⑥⑦

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 6・7 年度研究報告書

班長　高橋桂一

平成8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

平成6年度分担研究報告

プロジェクトI　疫学・データベース

★国立療養所の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー …… 5
国立療養所八雲病院　南　良二

ニューヨーク市郊外における筋ジストロフィーの在宅人工呼吸の現状 …… 8
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

★「筋ジストロフィーにおける遺伝子診断・遺伝相談ガイドブック」について …… 11
東京女子医科大学小児科　大澤真木子

多型解析による出生前診断を行った福山型筋ジストロフィーの2家系 …… 13
東京女子医科大学小児科　大澤真木子

受精卵の着床前診断に対する専門家の態度 …… 16
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平成6年度遺伝相談の事例研究 …… 18
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

★進行性筋ジストロフィーの遺伝子バンクについて …… 21
国立療養所東埼玉病院　石原傳幸

PCR法を用いたDuchenne型及びBecker型筋ジストロフィーの保因者診断と出生前診断－ファーストシステムの応用 …… 23
大阪大学小児科　乾　幸治

筋型プロモーター領域が異なるDuchenne Muscular Dystrophy（DMD）兄弟例の検討 …… 25
国立療養所川棚病院神経内科　藤下　敏

Duchenne：型筋ジストロフィーの着床前診断のための前臨床的検討 …… 27
東邦大学第一産婦人科学教室　片山　進

プロジェクトIII　臨　床

III－A　臨床症例・病態生理（1）

★RIMMED VACUOLEを伴ったミオパチー全国アンケート調査248例の検討 …… 29
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科　春原経彦

★筋ジストロフィー症の適切な座位保持対策
－各種のクッションと座位保持装置の特性について－ …… 34
奈良県立医科大学神経内科　高柳哲也

Rimmed vacuoleを伴うmyopathyの臨床像，筋病理像の再検討 …… 37
国立療養所札幌南病院神経内科　島　功二

Rimmed vacuoleを伴うDistal Myopathyの7症例
－臨床のまとめと生検筋の検討 …… 41

国立療養所宇多野病院神経内科　齋田恭子
Distal myopathywith rimmed vacules における自律神経機能 …… 43
国立療養所西別府病院神経内科　後藤勝政
Adhalin（50 K–DAG）の欠損を認めた筋ジストロフィーの臨床像 …… 46
国立療養所南九州病院神経内科　福永秀敏
進行性筋ジストロフィーにおける種々の臨床症状 …… 48
国立療養所西別府病院神経内科　後藤勝政
ジストロフィン遺伝子と知能などの関連性について …… 51
国立療養所再春荘病院内科　寺本仁郎
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける事象関連電位（P 300）の検討 …… 53
国立療養所新潟病院神経内科　近藤浩

III—A　臨床症例・病態生理（2）

筋ジストロフィーにおける ACE polymorphism と心電図学的
及び血清学的循環動態の検討 …… 57
国立療養所沖縄病院　源河圭一郎
Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者における心障害と
骨格筋障害に関する研究 …… 60
国立療養所徳島病院内科　足立克仁
筋ジストロフィー患者赤血球 Cytosol Free Radical Scavenger Enzymes の検討 …… 63
国立療養所鈴鹿病院神経内科　小長谷正明
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける顆粒球内アミノ酸濃度 …… 65
国立療養所原病院　福田清貴
ヒト生検筋における neurotrophin とそのレセプターの分布
—免疫組織化学的検討 …… 67
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科　春原経彦
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける開口力測定に関する研究 …… 69
国立療養所西多賀病院神経内科　鴻巣武
筋ジストロフィー症の新しい靴型装具
—Duchenne 型筋ジストロフィー症での試み …… 71
国立療養所西奈良病院神経内科　安東範明

III—B　画像診断

★遺伝子ミオパチーにおける筋障害分布の個体差について …… 73
国立療養所下志津病院神経内科　川井充
筋ジストロフィー患者の Neck position に関する X 線学的研究 …… 78
国立療養所下志津病院神経内科　川井充
長期臥床となった Duchenne 型筋ジストロフィー患者における
腹部大動脈径の減少と臓器血流量 …… 81
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の脊柱変形 …… 84
国立療養所宮崎東病院内科　井上謙次郎
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症（FSHD）進行例の前腕および
下腿の MRI による筋病変の評価 …… 87
国立療養所箱根病院神経内科　岡崎隆
断層心エコー図を中心とした心不全の評価と薬物負荷の検討 …… 90
国立療養所長良病院　山田重昭

Ⅲ－C　先天性筋ジストロフィー

★先天性筋ジストロフィーにおける新知見と疫学調査 …… 93
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胎児剖検例：胎齢20週
における大脳皮質病変 …… 96
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脳幹病変の検討 …… 99
国立療養所松江病院小児科　河　原　仁　志

FDG-PETを用いた福山型先天性筋ジストロフィーの脳グルコース代謝の検討 …… 101
国立療養所宇多野病院神経内科　斎　田　恭　子

福山型先天性筋ジストロフィーとWalker-Warburg症候群の遺伝的同一性 …… 103
神戸市立中央市民病院小児科　吉　岡　三恵子

Ⅲ－D　筋緊張性ジストロフィー（1）

★わが国の筋緊張性ジストロフィーの予後，死因 …… 105
国立名古屋病院神経内科　松　岡　幸　彦

筋緊張性ジストロフィー家系におけるPremutation患者 …… 107
大阪大学第四内科　三　木　哲　郎

Myotonic dystrophyにおける多組織のCTG repeat長のsomatic instability …… 109
埼玉医科大学総合医療センター第四内科　木　下　正　信

Myotonic dystrophyにおける心刺激伝導系障害程度と
遺伝子学的重症度との比較検討 …… 112
埼玉医科大学総合医療センター第四内科　木　下　正　信

筋緊張性ジストロフィーにおける心機能の検討 …… 115
国立療養所道北病院神経内科　橋　本　和　季

Ⅲ－D　筋緊張性ジストロフィー（2）

筋緊張性ジストロフィー患者における嚥下
－Elecroglottographyによる検討－ …… 117
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　　進

筋強直性ジストロフィーにおける脊柱靭帯骨化について …… 120
国立療養所岩木病院整形外科　大　竹　　進

筋緊張性ジストロフィーの接着分子の検討 …… 123
奈良県立医科大学神経内科　高　柳　哲　也

筋緊張性ジストロフィーの生検筋におけるレクチン組織化学的検討 …… 125
国立名古屋病院神経内科　松　岡　幸　彦

筋緊張性ジストロフィーにおける縫線核の神経病理学的研究 …… 128
国立療養所兵庫中央病院　高　橋　桂　一

プロジェクトⅣ　病　　理

Ⅳ－A　剖　　検

★筋ジストロフィー症剖検例の登録とデュシャンヌ型筋ジストロフィー症剖検例
の肺病変について …… 131
徳島大学第一病理　檜　澤　一　夫

福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）の免疫組織学的研究 …… 134
愛知県半田保健所　向　山　昌　邦

Ⅳ—B　ジストロフィン関連

★トランスジェニックマウスを用いた右心特異的ジストロフィン遺伝子
発現調節領域の解析 …… 137
熊本大学医学部小児発達学　三池輝久
ジストロフィン遺伝子の最上流に新たに発見されたプロモーター …… 139
神戸大学医学部国際交流センター　松尾雅文
Two-antibody sandwich ELISA によるジストロフィン蛋白定量化の試み …… 141
国立療養所八雲病院小児科　南　良二
ジストロフィンの定量化イムノブロット法及び特異な組織所見を呈した一例 …… 144
国立療養所兵庫中央病院　高橋桂一
Mdx マウス外眼筋における T-system の異常について …… 147
東邦大学第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 臨床効果 …… 151
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　進
DMD 患者のケトン体代謝異常に対する Biotin の効果について …… 153
国立療養所医王病院小児科　本家一也
Duchenne 型筋ジストロフィー患者における体外式人工呼吸器使用時の
横隔膜呼吸運動 …… 157
国立療養所徳島病院　足立克仁
Duchenne 型筋ジストロフィーの心機能障害に captopril は有効である …… 160
国立療養所川棚病院神経内科　藤下　敏

ワークショップ

神経筋疾患の呼吸不全の治療　最近の進歩 …… 163
New Jersey 大学リハビリテイション科助教授　J. R. Bach
体外式人工呼吸器による治療 …… 163
東埼玉病院　石原傳幸
DMD における気管切開・陽圧式人工呼吸器治療の長期予後 …… 163
刀根山病院　姜　進
鼻マスクによる人工呼吸管理 …… 163
岩木病院　大竹　進

研究成果の刊行に関する一覧表 …… 165

運営の経過 …… 175

研究班組織図 …… 176

班員名簿 …… 177

平成7年度分担研究報告

プロジェクトI　疫学・データベース

★近年の Duchenne 型筋ジストロフィーに対する心肺管理と入院患者死亡の推移 …… 181
国立療養所八雲病院小児科　南　良二
Duchenne 型筋ジストロフィーの発生率は何故低下しているのか …… 184
国立療養所下志津病院神経内科　川井　充
★筋ジストロフィー患者とデータベース …… 186
国立療養所南九州病院神経内科　福永秀敏

プロジェクトII　遺　伝

II－A　遺伝相談・倫理

★筋ジストロフィーにおける遺伝相談・倫理 …… 197
東京女子医科大学小児科　大澤真木子
遺伝相談に対するニーズの増大と人材養成 …… 201
国立精神・神経センター精神保健研究所　白井泰子
遺伝子診断被検者の心理的側面　－1事例についての考察－ …… 204
(社) 日本筋ジストロフィー協会　貝谷久宣

II－B　遺伝子診断

PCR によるジストロフィン遺伝子部分欠失検出率 …… 207
国立療養所兵庫中央病院　高橋桂一
DMD 患者における Multiplex PCR 法の検出感度について
－定量的サザンブロット法での検討－ …… 209
国立療養所東埼玉病院　石原傳幸
Duchenne 型筋ジストロフィーでの遺伝子診断 …… 211
国立療養所川棚病院神経内科　藤下　敏
Duchenne 型筋ジストロフィー点変異検索のための
“non radioactive Protein Truncation Test (PTT)” の試み …… 214
国立療養所八雲病院小児科　南　良二
Duchenne 型筋ジストロフィーの発生予防のための着床前診断法の確立 …… 217
東邦大学第1産婦人科学教室　片山　進
PCR 法を用いた Duchenne/Becker 型筋ジストロフィーの保因者診断と出生前診断
－Fuluor Imager を用いた non RI PCR–SSCP の応用－ …… 219
大阪大学小児科　乾　幸治
Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 保因者における症状発現と
X 染色体不活化の偏りについて …… 221
神戸市立中央市民病院小児科　吉岡三恵子
アンチセンスオリゴヌクレオチドを応用した Duchenne 型筋ジストロフィー
の遺伝子治療法の開発 …… 224
神戸大学医学部国際交流センター　松尾雅文

プロジェクトIII　臨　床

III－A　臨床症例・病態生理 (1)

★RIMMED VACUOLE を伴ったミオパチー外国例との比較検討 …… 227
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科　春原経彦
★Duchenne 型筋ジストロフィーの歩行開始時の足圧分析 …… 234
奈良県立医科大学神経内科　高柳哲也

Duchenne 型筋ジストロフィーの新しい靴型装具
－靴底可変型装具の開発－ …… 238
国立療養所西奈良病院神経内科　安東範明
筋萎縮症患者における坐位負荷での血圧，脈拍数，
血漿ノルアドレナリンの変動 …… 242
国立療養所西別府病院神経内科　後藤勝政
Duchenne 型筋ジストロフィーの患者および女性保因者における心機能の
血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度による評価 …… 245
国立療養所徳島病院内科　足立克仁
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血漿脳性ナトリウム利尿ホルモン
(brain natriuretic peptide : BNP) による心機能評価 …… 249
国立療養所鈴鹿病院　松岡幸彦
Duchenne 型筋ジストロフィーの血栓準備状態 …… 252
国立療養所東埼玉病院　石原傳幸
筋ジストロフィーにおける気管変形と気管出血の予防的治療に関する検討 …… 255
国立療養所沖縄病院神経内科　松崎敏男
デュシャンヌ型筋ジストロフィーの呼気ガス分析 …… 259
国立療養所岩木病院整形外科　大竹進

III－A　臨床症例・病態生理 (2)

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症 (FSHD) 進行例の
呼吸機能および心機能の評価 …… 262
国立療養所箱根病院神経内科　鈴木光一
筋ジストロフィー患者の頭部 MRI と知能 …… 264
国立療養所再春荘病院内科　寺本仁郎
精神症状を随伴したドゥシャンヌ型筋ジストロフィーの2例 …… 266
国立療養所宇多野病院神経内科　斎田恭子
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける事象関連電位の検討
－P 300 とミスマッチ陰性電位 (MMN)－ …… 268
国立療養所新潟病院神経内科　近藤浩
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける網膜電位 (ERG) の検討 …… 271
国立療養所八雲病院小児科　南良二
Duchenne 型筋ジストロフィー患児に発生した視神経膠腫の一例 …… 274
東京女子医科大学小児科　大澤真木子
タウリン投与を受けた DMD における細胞内タウリン濃度 …… 278
国立療養所原病院小児科　福田清貴
mdx マウスの心筋の電気生理学的検討 …… 281
東邦大学第四内科　木下真男
mdx マウスの培養筋細胞のイオンチャンネルの発現調節 …… 283
国立療養所宇多野病院神経内科　斎田恭子
ラット骨格筋の bupivacaine 誘発性筋壊死モデルを用いた
neurotrophin receptor 発現の検討　－免疫組織化学的検討 …… 286
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科　春原経彦

III－B　画　像　診　断

★肺炎を繰り返す Duchenne 型筋ジストロフィー患者の気管支の変形 …… 289
国立療養所下志津病院神経内科　川井充
筋強直性ジストロフィーにおける食道機能障害に関する画像診断学的

および病理学的研究 …… 294
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咀嚼筋障害の検討
－X 線 CT を用いた病型別分析－ …… 298
国立療養所西多賀病院神経内科　鴻巣　武
Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形 …… 301
国立療養所宮崎東病院内科　隈本健司
DMD 患者の心機能変化の自然歴と治療に対する反応性の
断層心エコー図による検討 …… 304
国立療養所長良病院　山田重昭

III－C　先天性筋ジストロフィー

★先天性進行性筋ジストロフィー：非福山型について …… 307
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突然死に関する病理学的検討 …… 314
国立療養所松江病院小児科　河原仁志

III－D　筋緊張性ジストロフィー（1）

★死亡例調査からみた筋強直性ジストロフィーの対症療法，ケアの諸問題 …… 317
国立療養所鈴鹿病院　松岡幸彦
筋強直性ジストロフィーにおける心臓刺激伝導系の経時的変化の検討 …… 319
国立療養所道北病院神経内科　橋本和季
Myotonic dystrophy（MD）患者における中枢神経障害の臨床的検討
－5 年間の期間における変化について－ …… 322
国立療養所鈴鹿病院　松岡幸彦
筋緊張性ジストロフィー症の性格傾向（第 1 報） …… 326
国立療養所札幌南病院神経内科　島　功二
先天型筋強直性ジストロフィーの頭部 MRI 所見 …… 329
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（2）

筋強直性ジストロフィー症における脂質代謝 …… 335
国立療養所南九州病院神経内科　福永秀敏
筋緊張性ジストロフィーと縦隔の異常脂肪増生の合併について …… 338
国立療養所札幌南病院神経内科　島　功二
卵巣癌の CTG repeat 数が対側の卵巣嚢腫に比し増大していた
myotonic dystrophy の 1 例 …… 341
埼玉医科大学総合医療センター第四内科　木下正信
筋緊張性ジストロフィーとアルツハイマー病の関連 …… 343
大阪大学第四内科　三木哲郎
筋緊張性ジストロフィーの頭蓋骨肥厚と異常
myotonin-protein kinase 遺伝子の関連 …… 345
国立療養所徳島病院内科　足立克仁
筋強直性ジストロフィーの骨格筋病理所見と DM キナーゼ遺伝子異常
との関連について …… 348
奈良県立医科大学神経内科　高柳哲也

Ⅳ 病　理
Ⅳ—A 剖　検

★筋ジストロフィー剖検例登録の現況ならびに筋緊張性ジストロフィーに
合併した耳下腺腫瘍の病理組織学的検索 …… 351
公立学校共済組合四国中央病院　檜 澤 一 夫
筋緊張性ジストロフィーにおける延髄網様体の神経病理学的研究 …… 353
国立療養所兵庫中央病院　高 橋 桂 一
福山型先天性筋ジストロフィー症の中枢神経病変の免疫組織学的検討 …… 357
愛知県碧南保健所　向 山 昌 邦
Adhalin 欠損悪性肢帯型筋ジストロフィーの一剖検例 …… 359
公立学校共済組合四国中央病院　檜 澤 一 夫

Ⅳ—B ジストロフィン関連

★Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエキソンスキッピングによる
遺伝子治療に向けての試み …… 363
熊本大学医学部小児発達学　三 池 輝 久
Dystrophin 染色性に差異を認めた Becker 型筋ジストロフィーの一卵性双胎例 …… 366
神戸大学医学部国際交流センター　松 尾 雅 文

Ⅴ 治療法と評価法の開発（1）

★Duchenne muscular dystrophy に対する Prednisolone の臨床効果 …… 369
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　進
筋ジストロフィーのステロイド療法 …… 372
東邦大学第4内科　木 下 真 男
Duchenne 型筋ジストロフィー患者に対するビオチン長期投与
の影響について …… 374
国立療養所医王病院小児科　本 家 一 也
進行性筋ジストロフィーに対するグリチルリチンの効果 …… 377
国立療養所筑後病院神経内科　安 徳 恭 演
筋ジストロフィーにおける脊柱変形矯正手術患者の長期予後 …… 379
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　進

Ⅴ 治療法と評価法の開発（2）

NIPPV 施行中の Duchenne 型筋ジストロフィー患者に認めた
夜間周期性低酸素血症に対するモノアミン酸化酵素阻害薬の効果 …… 383
国立療養所下志津病院神経内科　川 井　充
Mechanical In-Exsufflator（MI-E）の使用経験 …… 386
国立療養所八雲病院小児科　南　良 二
Mechanical In-Exsufflator（M.I.E.）の使用経験 …… 388
国立療養所岩木病院整形外科　大 竹　進
In-Exsufflator を筋ジストロフィー患者に使用して …… 390
国立療養所東埼玉病院　石 原 傳 幸
当院における MIE の使用経験 …… 392
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　進

ワークショップ

遺伝子解析最前線 …… 395
神戸大学医学部国際交流センター　松 尾 雅 文

遺伝子治療の現況 …… 395
大阪大学医学部小児科　乾　幸治
乳幼児期発症の筋ジストロフィー最近の進歩と分類・その問題点 …… 395
東京女子医科大学小児科　大澤真木子
病理学からみた筋ジストロフィー …… 395
公立学校共済組合　四国中央病院　檜澤一夫
これからの筋ジストロフィーの治療 …… 395
国立療養所刀根山病院神経内科　姜　進
研究成果の刊行に関する一覧表 …… 397
運営の経過 …… 405
研究班組織図 …… 406
班員名簿 …… 407

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

本研究班は第2期を平成5年度に発足し，今年で3年目，通算6年目にあたる。平成5年度の報告書は既に発行され，その後報告の要領の変更があり，6年度になされた研究は精神・神経センターから出された研究報告集にその抄録が掲載されている。今年は3年間の総括を報告することになっているが，このような経緯と当研究班の特質もあって，症例の記載を含め平成6年度と7年度の報告をここにまとめ総括とする。

1．研究目的

本研究の目的は筋ジストロフィーの疫学調査とデータベースの構築，遺伝子診断の普及とその基盤に立った遺伝相談を行い発生予防をはかること，および臨床病態を解明し，治療を充実をさせることである。

2．研究組織

巻末に班員構成と組織図を掲載した。6年度と7年度で若干の班員の交代があった。1名の研究協力者の参加をえた。組織図に示した如く，研究体制を5分野11系列で構成し，プロジェクトリーダーを定め研究を推進した。

3．研究成果

6年度には60題，7年度は67題の報告があった。各分野の系列と年度に分けて成果の主なものを述べる。

1）疫学・データベース

6年度：南らは顔面肩甲上腕型の国立療養所における現状調査を行い（入院総数52名），そのうち男30名，女16名について第2次調査の結果，遺伝歴を有するものは27名であった。データベースに1994年12月現在でデュシャンヌ型筋ジストロフィー（DMD）616例が登録され，経過調査の2211票が蓄積された。八雲病院の石川悠加はニューヨーク市郊外における筋ジストロフィーの在宅人口呼吸の現状を現地での訪問体験に基づいて紹介した。これは平成6年7月19日に国立療養所刀根山病院で行った当班の呼吸器療法に関するワークショップで口演したニュージャージー大学リハビリテーション科の John R. Bach 助教授の招待で実現したもので，本邦では使用されていない“Cough Machine”（in-exsufflator）や脊柱側彎防止の手術の有用性などが話題となり，今後の本邦における在宅医療のあり方に大きなインパクトを与えた。

7年度：南らは DMD の31年間の入院患者死亡の推移から，心肺管理が死亡年齢の上昇と死亡率の低下をもたらしたことを示した。川井らは DMD の発生率の減少は保因者が男児を生まなくなったことによると推定している。データベースに1995年11月現在で626例，経過表の2268票が蓄積された。種々の利用が可能である。

2）遺　伝

A　遺伝相談・倫理

6年度：5年度の研究で知識の普及と医師の説明の重要さが明らかになったことを受けて，「遺伝子診断・遺伝相談ガイドブック」の作成を計画し，全班員に原稿を配布し，意見を求め，また修正を行った。

大澤・近藤らは福山型の出生前診断を2家系で実施し，20週で一方は保因者，一方は患児と結論を出し，家族に説明を行った。両家系とも遺伝子の組み換えの存在する例で，相同染色体間でのランダムな組み換えとマーカーとの距離の誤差を含めてコンピューターで計算し，その結果は分娩と中絶後の病理検索で実証された。その他の遺伝相談事例が報告された。

7年度：その後の修正および追加を行い「筋ジストロフィーにおける遺伝子診断・遺伝相談ガイドブック」を刊行した。インフォームドコンセント，倫理，法律，患者家族の考え方，遺伝子解析の手法などが盛り込まれ，全国の種々の領域からの反響があった。医師をはじめカウンセリングにたずさわる人々や，患者や家族にも現状と正しい知識を与える役割をはたすと期待される。白井らは遺伝相談の人材養成の状況を検討した。貝谷らは遺伝子診断を受ける側の心理について事例報告を行った。

B　遺伝子診断（Quality Control を含む）

6年度：遺伝相談には遺伝子診断が不可欠である。実際は患者が既に死亡し遺伝子診断が出来ない場合も少なくない。石原らは遺伝子バンクの必要性と具体案を示した。乾および藤下は Polymerase chain reaction（PCR）による多型性および RT-PCR による保因者診断の現状や技術上の問題点を報告した。藤下・近藤らは臨床像は類

似で筋型プロモーター領域が異なる興味ある DMD 兄弟例を報告した。片山は単一細胞レベルでの着床前診断の可能性を報告し，今後の発展が期待される。

7年度：ジストロフィン遺伝子の PCR による解析は1989年より当班で検討を始めて以来大きく進展した。全国どこでも同じレベルでの遺伝子診断と遺伝相談が行える体制が重要と考え，遺伝子解析法の普及と Quality Control に努めた。multiplex PCR による解析例は全国で2,000例を越えた。高橋らは臨床的に確認した DMD およびベッカー型（BMD）の101症例で欠失が53名（52.5%）にみられ，88家系中48家系（54.5%）に欠失があることを報告し，石原も同様の結果を得た。PCR はサザン法の約90%の欠失検出率で，Beggs らの報告より低い。藤下らは RT-PCR により重複を見出す検討を行った。南らは non-RI protein truncation test による点変異検索を開始した。乾らは FluoroImager を用いた non-RI PCR-SSCP を行った。今後の発展を期待したい。片山らは着床前診断につき基礎的検討を開始した。中絶に対する制約のある現状で，安全性を含めて慎重な検討が進められている。発端者が既に死亡し，保因者診断が遺伝子レベルで不可能な場合が少なくない。当班ではプロジェクトの一環として検討をすすめ，遺伝子バンクの具体案が作成されたが，これは別の「神経・筋疾患の遺伝子診断システムの確立と遺伝子バンクの樹立に関する研究」の研究班の一部に発展した。倫理に裏付けたシステムが構築され運用されることが期待される。治療に関連して松尾はアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて DMD を BMD にする試みを報告した。

3）臨　床

A　臨床症例・病態生理

6年度：Rimmed vacuole を伴ったミオパチーは成因や分類あるいは治療抵抗性など多くの問題点があり，当班でも症例報告があると議論がなされてきた。今回，春原らは全国アンケート調査を行い53施設の248例について集計を行った。個々の症例の検討と分類を行い，遺伝歴をもつ家系についての連鎖解析など発展が期待された。同疾患の臨床像，Adalin 欠損例の臨床像その他計17題が報告がなされた。高柳らは筋ジストロフィーの座位保持対策として各種のクッションと保持装置の特性を検討し，有用な座椅子の開発に発展した。安東らは足圧のコンピューター解析から新しい靴型装具を製作し，病態解析から治療への発展の具体例を示した。

7年度：Rimmed vacuole を伴ったミオパチーの問題点について春原らは先の248例についてさらに検討を行い，外国例との比較検討の結果を報告した。血漿脳性 Na 利尿ホルモンは患者や保因者の心機能の評価に役立つことが足立，松岡らにより示された。石原らは筋ジストロフィーの血栓準備状態に注目し，今後の研究テーマとして重視している。顔面肩甲上腕型の呼吸機能障害と心機能についてはこれまでまとまった報告がなかったが，今年鈴木らが報告した。DMD の中枢機能は正常から異常までかなりの幅があるが，画像，電気生理，精神症状などの観点から検索が行われた。

B　画像診断

6年度：遺伝性ミオパチーの筋障害の個体差，長期臥床例における動脈径の画像解析について川井らが報告した。脊柱変形については井上らの長年の研究がある。今後手術療法の再検討と相俟って新しい観点からのプロジェクトの必要性が班会議でも討議された。岡崎らは顔面肩甲上腕型の MRI による筋病変の評価を報告した。

7年度：X 線 CT および MRI の普及により筋の画像診断は著しく進歩した。最近は気管変形の診断と呼吸管理における合併症の予測や予防的手術の適応などにも用いられる。ヘリカルスキャンによる3次元像により立体的に無気肺や肺炎と気管の狭窄の関係を川井らが示した。咀嚼筋の CT では筋強直性ジストロフィーで最も障害が強く，次いで DMD, BMD, LG の順であることを鴻巣らが報告した。

C　先天性筋ジストロフィー

6年度：全国規模のアンケート調査により福山型（FCMD）の590名，非福山型の150名が把握され，個人調査が進められた。福山型の胎齢20週の大脳病変，同型の脳幹病変の検索，脳グルコース代謝，Walker-Warburg 症候群と福山型の遺伝的同一性など新しいアプローチがなされた。今後の遺伝子解析による分類などへの課題が示された。

7年度：大澤らにより全国規模のアンケート調査を進めた結果，福山型が492名，非福山型が161名存在することが明らかとなり，更に個々の症例の調査が進められた。本年度は非福山型の検討が行われた。福山型の突然死の原因を明らかにするために河原らにより病理学的検索がなされ，1例に洞房・房室結節部の中心動脈周囲の線維化が観察され，中枢では脳幹網様体，迷走神経背側核，弧束核，疑核に gliosis などの変化が見られた。

D　筋強直性ジストロフィー

6年度：松岡らは筋強直性ジストロフィー（MyD）予後と死因について，三木らは多数の症例の遺伝子解析の結果から premutation の存在を報告した。臓器における CTG 反復長の不安定性，脊柱靱帯骨化，縫線核の細胞脱落と過睡眠との関連など臨床に根ざした研究の成果が報告され，多系統疾患のアプローチの良い例となった。

7年度：松岡らは死亡80例の調査から対症療法，ケアの問題を検討している。島らは本症は物事を大ざっぱに捉える性格があると結論した。新しい知見として，CTG 反復長と頭蓋骨肥厚との相関があることを足立らが報告した。卵巣癌の CTG 反復が対側の卵巣嚢腫より増大していた木下正信協力班員の報告は興味がもたれる。

4）病　理

A　剖検

6年度：桧澤らはDMDの35例の剖検例の肺病変について病理学的検索を行い，循環障害による変化が最も多いことを明らかにした。全国の剖検例の登録が行われた。

7年度：全国の剖検登録例は本年度で，総数373, DMD 275, FCMD 31, MyD 22, LG 14他となった。MyDの耳下腺腫瘍の病理は多くが多形性腺腫であることが判った。高橋は尾野らとMyDの肺胞低換気例と延髄網様体の細胞密度低下の関連を明らかにした。檜澤らによりAdalin欠損症の剖検例が報告された。

B　ジストロフィン関連（脳を含む）

6年度：三池・木村らはトランスジェニックマウスを用いた右心特異的ジストロフィン遺伝子発現調節領域の解析を行い，exon 1より1 kbp上流に制御領域があることが明らかにした。松尾・西尾らは臨床例の検討から脳型プロモーターより500 kbp以上上流に存在する新たなプロモーターの存在を報告した。ジストロフィンの定量法について2題の報告がなされ，BMDの予後予側に役立つ。

7年度：三池らもエクソンスキッピングによる遺伝子治療を試みた。松尾らはジストロフィン染色に差異を認めたBMD一卵性双胎例でmRNAレベルでのスプライシングの差異を報告した。

5）治　療

6年度：治療法と評価法に開発は当班の長期課題である。姜らはDMDにおいてプレドニソロンの投与が症状の進行を有意に遅らすことを実証した。本家はDMDによくみられる血中アセトンやアセト酢酸の上昇がビオチン投与により低下することを示した。藤下・田村らはカプトプリルの心不全に対する有効性を多施設における治験で確かめた。

7年度：姜らはDMDにおいて引続きプレドニソロンの投与がDMDの症状の進行を有意に遅らすことを報告した。Mechanical In-Exsufflator (Cough Machine) の4施設における本邦初めての使用経験が報告され，有効性が確かめられた。当班員の協力で，本邦でもこの機器の購入と使用が可能な状況になった。6年度のワークショップの成果の一つといえる。今後，全国の施設への普及が望まれる。

以上，各分野の総括を行ったが，詳細は各分担研究者による報告書を参照されたい。

班の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。患者および家族の幸せを切に祈り結語とします。

平成６年度

Ⅰ．疫学・データベース

プロジェクト研究1　疫学・データベース

国立療養所の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー

班　　員 南　　良　二
国立療養所八雲病院

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

要　旨

昨年筋ジス病棟併設国立療養所に於ける顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）の実態調査し，入院52名と外来68名の計120名のFSHDの報告があった。今回これらのFSHD患者に関しての第2次のアンケートを依頼し，入院46名，外来55名の計101名のFSHD患者に関してのデーターが得られた。遺伝歴は入院患者で59%，外来患者で58%と差がなく，発症年齢は遺伝歴の有無に関係なく，筋強直性筋ジストロフィーの如くanticipationは認められなかった。難聴と網膜症の合併症は20名（20%）に認められた。CPKの上昇は入院患者46%，外来患者53%に認められらが，これは年齢に関与することが示唆された。

目　的

国立療養所中央研究・管理研究の「政策医療としての筋ジストロフィー医療の在り方」によれば[1]，1994年2月の時点で，国立療養所27施設（筋ジス60病棟）の筋ジスの訓令定数は2353床で，入院患者総数は2056名（87.4%）である。その内筋ジス患者は1587名で入院患者全体の76.8%であり，DMDは938名（59.5%）であり，FSHDは52名（3.3%）を占めていた（表1）。

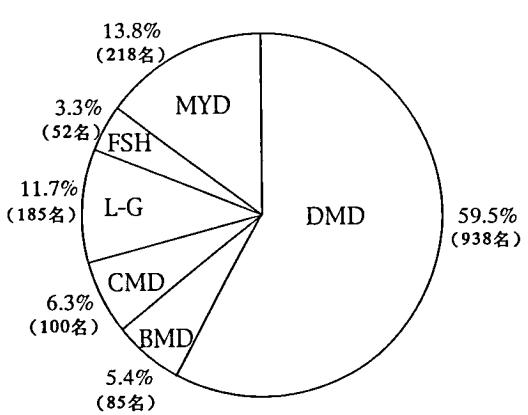


表1　国立療養所27施設に入院中の筋ジストロフィー患者の病型分類（患者総数1578名）

FSHDは臨床像の程度の差が大きいので[2]，今回は昨年の実態調査に続いて臨床症状およびCPK値につき第2次のアンケート調査をした。

方　法

昨年の実態調査により判明しているFSHD患者120名につき，斑員にお願いして臨床症状とCPK値につき第2次アンケート調査を依頼した。

結　果

回答が得られたFSHD患者は101名（入院46名，外来55名）であり，この101名につき分析したので報告する。表2の如く，性別，発症年齢，遺伝歴および合併症に関して入院患者と外来患者には差が認められなかった。年齢は当然外来患者が平均年齢が若く，顔面筋罹患は外来患者で4名認められなかった。歩行に関しては前回の実態調査[3]と異なり，入院患者で歩行可能者は9名おり，外来患者では当然歩行可能者が多かった。遺伝歴の有無による発症年齢を分析すると，入院および外来患者とも遺伝歴の無い方が発症年齢が若く，いわゆる筋強張性筋ジストロフィーのようなanticipationは認められなかった。難聴と網膜症は20名（20%）に合併症として認められた。Luntら[3][4]のFSHDの臨床定義のhard signsは入院患者の方が認められる割合が高く，CPK値の上昇は入院患者46%，外来患者53%に認められた(表3)。遺伝歴とCPK値は全く関係なく，単に若い患者の方がCPK値が高かったにすぎなかった。

考　察

全国の国立療養所に筋ジス患者が1994年2月の時点で1578名入院しており，DMDは938名(59.5%)，FSHDは52名（3.3%）であり，DMDに対してのFSHDの割合は5.5%である[1]。

FSHDの発症年齢，遺伝歴，臨床症状およびCPK値に関しては，今回遺伝歴は約60%に認められ，CPK値の上昇は約50%に認められ，従来の報告[2]と差がなかっ

表2　第二次アンケートの FSHD の結果

	入　院（46名）	外　来（55名）
性　別	男 30 名（65.2%） 女 16 名（34.8%）	男 33 名（60.0%） 女 22 名（40.0%）
年　齢	13～77 歳（平均 47 歳） 30 歳以下 6 名 31～40 歳 5 名 41～50 歳 19 名 51～60 歳 6 名 61 歳以上 10 名	11～77 歳（平均 39 歳） 30 歳以下 18 名 31～40 歳 6 名 41～50 歳 20 名 51～60 歳 3 名 61 歳以上 8 名
発症年齢	4～14 歳（平均 15 歳，41 名）	4～58 歳（平均 17 歳，53 名）
顔面筋罹患	有 46 名 罹患年齢 8～25 歳，平均 15 歳，19 名 無 0 名	有 51 名 罹患年齢 6～56 歳，平均 25 歳，30 名 無 4 名 15～61 歳，平均 45 歳
歩　行	可能 9 名 13～59 歳，平均 33 歳 不可能 37 名 不可能年齢 17～72 歳，平均 37 歳，35 名	可能 38 名 11～63 歳，平均 36 歳 不可能 15 名 不可能年齢 12～77 歳，平均 37 歳，14 名 不明 2 名
遺伝歴	有 27 名（59%） 発症年齢 8～44 歳，平均 17 歳，22 名 無 17 名（37%） 発症年齢 4～30 歳，平均 13 歳，16 名 不明 2 名	有 32 名（58%） 発症年齢 4～58 歳，平均 18 歳，31 名 無 19 名（35%） 発症年齢 6～37 歳，平均 15 歳，18 名 不明 4 名
合併症	難聴＋網膜症 2 名 難聴 7 名 網膜症 1 名	難聴＋網膜症 1 名 難聴 8 名 網膜症 1 名

表3　Clinical signs in FSHD

Hard signs	入院（46名）	外来（55名）
Definitive eye closure weakness	40/46（87%）	35/55（64%）
Definiteve mouth asymmetry/weakness	40/46（87%）	31/55（56%）
Definiteve shoulder girdle weakness wasting	45/46（98%）	44/55（80%）
Marked scapular winging	44/46（96%）	43/55（78%）
Peroneal or knee weakness	41/46（89%）	37/55（67%）
Elevated CPK	21/46（46%）	29/55（53%）
＞1.5×upper limit of normal	11/46（24%）	18/55（33%）
1–1.5×upper limti of normal	10/46（22%）	11/55（20%）
Criteria を満たさない	1名	4名

た。発症年齢と遺伝歴との関係より anticipation は認められず，筋強直性筋ジストロフィーのような三塩基対反覆配列の増幅でなく，遺伝子の欠失または点変異が示唆された。従来の報告[2]と同様に，発症年齢，臨床症状および合併症に heterogeneity が認められた。現在 FSHD は症候群であり，遺伝性の FSHD は遺伝子座が 4 q 35–qter に存在することによりサザンブロットで解析されているが[5]，今後原因遺伝子が判明すれば病因の解明や FSHD の再分類が期待される。

文　献

1）渋谷統寿，南　良二ら：政策医療としての筋ジストロフィー医療の在り方．国立療養所中央研究管理研究．1994.

2）Munsat, T, L: Facioscapulohumeral Dystrophy and the Scapuloperoneal Syndrme. Ergel, A. G. and Frangini–Armstrcng, C.: Myology. vol. 2, 2 nd ed., McGraw–Hill Book Company. p. 1220–1232, 1994

3）南　良二，松谷　学ら：国立療養所の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー―第 1 報　パイロットスタティー―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. 20, 1994.

4) 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.

5) 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.

ニューヨーク市郊外における
筋ジストロフィーの在宅人工呼吸の現状

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)]
斎　藤　正　樹[2)]，John R. Bach[3)]
国立療養所八雲病院小児科[1)]　国立療養所八雲病院神経内科[2)]　New Jersey 大学リハビリテーション科[3)]

要　旨

Bach は，1994 年国際神経筋学会（京都）にシンポジストとして参加し，その際，筋ジス第 3 斑のワークショップで呼吸管理について講演した。その Bach が平均 13 年間にわたって行ってきた Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）などの神経筋疾患 257 名に関する Mouth intermittent positive pres−sure ventilation（MIPPV）及び Nasal IPPV（NIPPV）を知るため，患者宅を，Bach と Respiratory therapist（RT）と訪問し，外来フォローを見学した。各家庭で M/NIPPV, MI−E，パルスオキシメーターを揃え，介護者が 24 時間派遣され，在宅人工呼吸が行われていた。外来フォローや短期入院は，Muscular dytrophy association（MDA）クリニック，大学病院で行う。主治医のもとで，多職種が連携して患者に関わる。これらを参考に，最新医療技術を用いた在宅人工呼吸システムを作りたい。

目　的

Bach は，1994 年 7 月国際神経筋学会（京都）にシンポジストとして参加し，その際，厚生省精神・神経疾患研究委託費による筋ジストロフィー研究第 3 斑のワークショップで，呼吸管理について講演した。

その Bach が行ってきた Duchnne 型筋ジストロフィー（DMD）などの神経筋疾患 257 名に対する Mouth intermittent positive pressure ventilation（MIPPV）及　び Nasal IPPV（NIPPV）の平均 13 年間にわたる在宅人工呼吸[1)2)]の実際を知る。

方　法

ニューヨーク市郊外の M/NIPPV 使用の在宅人工呼吸療法患者 140 名のうち 4 名の自宅を，Bach と Respitatory therapist（RT）と共に訪問し，外来フォローを見学した。

結　果

患者は，ポータブル呼吸器 2 台を常備していた。1 台はベッドサイド用で，もう 1 台は電動車椅子用である（図 1）。また，どちらか 1 台が故障したら，もう 1 台がバックアップにもなる。外部バッテリーも旅行用に 2 台用意していた。。M/NIPPV のための患者と呼吸器のコネクターとしては，基本的に 9 種類ある。鼻孔にはめるだけの鼻プラグ，パイプをくわえる様にできるマウスピース（図 2），リップシール，口鼻マスク，様々な形の個人用型どりマスク（図 3 の McDermott の鼻マスクなど）やピースもある。患者にはこれら数種類を揃え，その日の状態や活動に合わせて使い分ける。

さらに，Mechanical In−Exsufflator（MI−E）[3)4)]を 1〜2 台

図 1

図 2

図 3

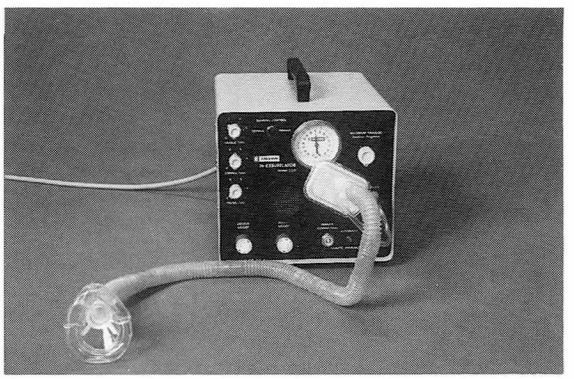


図 4

図 5

持っていた（図 4）。これは，気道に陽圧を加えた後急速に陰圧にシフトすることにより，肺から高い呼気流速を生じ，咳をしたのと同じように患者の気管支・肺に貯留した分泌物を除去するのを助ける器械で，アメリカ FDA では昨年 2 月に医療機器として使用認可された。日本でも 1995 年 7 月に医療器具として承認され，筋ジス第 3 斑で研究が行われている。

パルスオキシメーターは，Care giver（介護者）が 24 時間体制で監視する。異常時（通常 $SaO_2 \leqq 93\%$）には適切な対応（患者や呼吸器のチェック，MI–E での排痰など）を行う[5]。改善しない場合は，RT に連絡し，アドバイスを受けたり，実際に来てもらうこともできる。さらに，RT を通じて主治医に連絡をとり，対応を決めることもある。もちろん，緊急事態では，救命救急士への要請が最優先である。

RT は，日本には無い資格だが，PT や OT と並ぶ資格といえる。気管内挿管，呼吸器設定変更及びメインテナンスなどを行うことができる。RT はニューヨーク市郊外に約 3000 人いて，病院や，在宅人工呼吸のための専門ケア会社などに属して活躍している。在宅訪問では，RT が，カプノメーターとパルスオキシメーターを使って，呼気の CO_2 と酸素飽和度が正常範囲であることを確認していた。

他に，Home care therapist・Care giver・Nurse のそれぞれの派遣会社，若い男女のボランティア，家族（配偶者，子供も稀ではない）等が，在宅人工呼吸患者をサポートしている。ニューヨーク市では，Care giver が 24 時間体制で付き添い，その時給 10 ドルは市が負担するが，それでも病院入院の半額以下のコストだという。

呼吸器以外に，室内移動用補助具，左右にゆっくり回転して体位変換が自動にできる motion bed，車椅子上ロボットアーム（図 5）などがある。医療機器の購入とメインテナンス料は，医師が必要な検査を行った上で適応と認めれば，患者が加入している健康保険会社で支払わ

れる。

このような医療・生活環境の中，45歳の post-polio の患者は，肺活量がゼロで24時間呼吸器使用しながら会社の副社長として活躍していた。結婚もしていた。

外来フォローや短期入院は，muscular dystrophy association（MDA）クリニック，New Jersey 大学リハビリステーション科・神経内科・小児神経科・整形外科・呼吸器科・循環器内科，Kessler リハビリテーションセンター等で Dr. Bach と専門医，レジデント，心理学の Ph. D, RT, PT, OT，ナース，介護者らが連携して行う。これら多職種の皆が，それぞれの専門性を活かして一人の患者に関われるよう，主治医はオーガナイザーの役割にも果たす。

考　察

在宅人工呼吸に対する患者や家族の考え方，専門医療，健康保険制度，社会心理基盤などにおいて，欧米との相違が明らかになった。昨年度厚生省筋ジス班会議でも日本筋ジストロフィー協会から，欧米で行われているような自立生活援助のための医学やハイテクの活用が望まれている。これらを参考にしながら，最新の医療技術を取り入れた在宅人工呼吸マネージメントシステムを作りたい。

結　論

ニューヨーク市郊外では，各家庭で M/NIPPV, MI-E, パルスオキシメーターを揃え，GPB と用手排痰療法（介護専門者が習得）を用いた在宅人工呼吸システムが行われていた。このシステムは，患者の呼吸困難を軽減するだけでなく，患者の不安，急性呼吸不全による緊急入院や生命の危険，家族の負担を減らすのにも役立つと考えられる。

文　献

1）Bach JR : Pulmanary rehabilitation in neuromuscular disorders. Seminars in Respiratory Medicine **14** : 515, 1993.

2）Bach JR : Update and perspectives on nonivasive respiratory muscle aids : Part 1 : The inspiratory aids. Chest **105** : 1230, 1994.

3）Bach JR : Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak exiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. Chest **104** : 1553, 1993.

4）Bach JR : Update and perspectives on nonivasive respiratory muscle aids : Part 2 : The expiratory aids. Chest **105** : 1538, 1994.

5）Bach JR : Pulmonary rehabilitation considerations for Duchenne muscular dystrophy : The prolongation of life by respiratory muscle aids. Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine **3** : 239, 1992.

Ⅱ. 遺伝

A. 遺伝相談・倫理

『筋ジストロフィーにおける遺伝子診断遺伝相談ガイドブック』について

（II－A 遺伝相談・倫理プロジェクト，II－B 遺伝子診断プロジェクト合同研究）

班　員　大　澤　真木子，石　原　傳　幸
東京女子医科大学小児科，国立療養所東埼玉病院

共同研究者　貝　谷　久　宣[1]，白　井　泰　子[2]，片　山　　進[3]
藤　下　　敏[4]，丸　山　英　二[5]，三　木　哲　郎[6]
斎　藤　加代子[7]，荒　畑　喜　一[8]，高　橋　桂　一[9]

[1]日本筋ジストロフィー協会　[2]国立精神・神経センター精神保健研究所
[3]東邦大学医学部第一産婦人科　[4]国立療養所川棚病院　[5]神戸大学法学部
[6]大阪大学医学部老年病学　[7]東京女子医科大学小児科　[8]国立精神・神経センター神経研究所
[9]国立療養所兵庫中央病院

要　旨

新知見を加えた以下の項目の122頁よりなる医師向けの啓蒙書を作成した。
Ⅰ．遺伝子診断・遺伝相談：1．遺伝相談とは；2．インフォームドコンセントの在り方；3．インフォームドコンセント－法的側面；4．遺伝相談における遺伝子診断実施の適応と倫理的背景；5．遺伝相談・遺伝学的検査の法律問題，Ⅱ．筋ジストロフィーにおける遺伝相談・遺伝子診断の可能性と限界：1．総論；2.Duchenne 型および Becker 型ジストロフィー：3．福山型先天性筋ジストロフィー；4．顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー；5．筋緊張性ジストロフィー；6．出生前診断の実際；1–6は各々臨床および遺伝子診断結果報告書見本付；7．患者および家族の受止め方および医師への要望，Ⅲ．筋ジストロフィーにおける遺伝相談・遺伝子診断の実績と問題点，Ⅳ．筋ジストロフィーにおける遺伝相談・遺伝子診断実施施設リスト，Ⅴ．付録：用語解説．

緒　言

近年の遺伝医学の進歩はめざましく，遺伝相談について新たに医師向けの啓蒙書作成の必要性が強調されてきた。分子遺伝学の応用の可能性と限界とその意味を充分考慮し，遺伝子診断を含む遺伝学における進歩を，筋ジストロフィー患者および家族に役立てるためにはどうすべきか現状を把握し，将来解決すべき点を明らかにする必要がある。過去に積み上げてきた調査研究のまとめの一端として，医師の啓蒙を目的とし，遺伝子診断・遺伝相談ガイドブックを作成する。

編集方針

単なる学術的啓蒙のみならず，患者・家族に有益な遺伝相談がなされるために有用なものを作成することを目的とした。具体的には，遺伝相談の目的，在り方，特にインフォームドコンセント，倫理，法的側面なども内容にとりいれてこれらの側面も充分に認識される事を一つの目的とした。また患者・家族の意見を取り入れ，また実用性を高めるために遺伝相談・遺伝子診断実施施設の一覧を加えた。また馴染みのない医師のために簡単な用語解説を加え，全体の理解を高めることを目的とした。作成した原稿を班員諸氏に閲覧し，意見を頂き訂正を重ねた。

結　果

以下の内容が122頁からなる本にまとめられた。
内容目次
はじめに　　高橋桂一　班長
刊行に当たって
　　福山幸夫　顧問，元プロジェクトリーダー
ガイドブック発行に当たって
　　杉田秀夫　国立精神・神経センター総長
Ⅰ．遺伝子診所・遺伝相談
1．遺伝相談とは　　大澤真木子　白井泰子
2．インフォームドコンセントの在り方

大澤真木子　白井泰子

3．インフォームドコンセント－法的側面
丸山英二

4．遺伝相談における遺伝子診断実施の適応と倫理的背景
大澤真木子

5．遺伝相談・遺伝学的検査の法律問題
丸山英二

Ⅱ．筋ジストロフィーにおける遺伝相談・遺伝子診断の可能性と限界

1．総論
大澤真木子

2．Duchenne 型および Becker 型筋ジストロフィー
石原傳幸

3．福山型先天性筋ジストロフィー
斎藤加代子　近藤恵里　他

付録　臨床および遺伝子診断結果報告書見本

4．顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー
荒畑喜一　後藤加奈子　他

付録　臨床および遺伝子診断結果報告書見本

5．筋緊張性ジストロフィー
三木哲郎　山形英久　他

付録　臨床および遺伝子診断結果報告書見本

6．出生前診断の実際
片山　進

付録　臨床および遺伝子診断結果報告書見本

7．患者および家族の受止め方および医師への要望
貝谷久宣

Ⅲ．筋ジストロフィーにおける遺伝相談・遺伝子診断の実績と問題点
藤下　敏

Ⅳ．筋ジストロフィーにおける遺伝相談・遺伝子診断実施施設リスト

1．筋ジストロフィーにおける遺伝相談・遺伝子診断実施施設一覧
貝谷久宣

2．遺伝子診断を受託する施設一覧
貝谷久宣

3．出生前診断に際し絨毛採取可能な施設・担当者一覧
片山　進

Ⅴ．付録：用語解説
藤下　敏

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　および遺伝相談に関する研究班
遺伝相談・倫理，遺伝子診断プロジェクト
監修　高橋桂一
編集　大澤真木子

今後の予定　患者および家族に対する啓蒙書を作成する。

文　献

1）大澤真木子，白井泰子，福山幸夫，池谷紀代子，斎藤加代子他：筋ジストロフィーの遺伝相談－その問題点とジレンマ問題解決の第一歩－．東京女子医大誌　**62**：1118–1136, 1992.

2）大澤真木子，斎藤加代子，池谷紀代子ほか：Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝相談．Brain and Nerve **43**：429–441, 1991.

3）福山幸夫，白井泰子，大澤真木子ほか：Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝相談倫理についての検討．プロジェクト研究Ⅰ遺伝・疫学 IB　遺伝相談・遺伝子診断　筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談および疫学に関する研究（斑長：高橋桂一）．平成 3 年度研究報告書 pp 35–38（1992）

4）白井泰子，大澤真木子，福山幸夫ほか：Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝相談倫理の検討．遺伝相談の定義にかかわる問題を中心にして．筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談および疫学に関する研究（斑長：高橋桂一）．平成 3 年度研究報告費 pp 87–91（1992）

5）大澤真木子他．遺伝相談に関する意識調査．藤木典夫，メイサーダリル（編）．神経難病，ヒト・ゲノム研究と社会．第 3 回国際生命倫理・福井セミナー（1993 年 11 月 19–21 日）．茨城：ユウバイオス倫理研究会，1994.pp 234–245.

6）白井泰子他．遺伝子診断の進歩と遺伝相談の意義：筋ジストロフィー患者の視点から．藤木典夫，メイサーダリル（編）．神経難病・ヒト・ゲノム研究と社会．第 3 回国際生命倫理・福井セミナー（1993 年 11 月 19–21 日）．茨城：ユウバイオス倫理研究会，1994.pp 230–233.

7）United States Department of Health and Human Service,Public Health Services, National Institute of Health. Washington, DC. Protecting Human Research Subjects ; Institutional review board guidebook. 1993.

8）Draft Convention for the protection of Human Rights and dignity of the Human being with regard to the application of biology and medicine : Bioethics Convention, and explanatory report（Directorate of Legal Affairs, Council of Europe Strasbourg, July 1994

多型解析による出生前診断を行った福山型筋ジストロフィーの2家系

班　　員　大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者　近　藤　恵　里[1)]，斎　藤　加代子[1)]，戸　田　達　史[2)]
福　山　幸　夫[3)]
[1)]東京女子医大小児科　[2)]東京大学医学部人類遺伝　[3)]東京女子医大

要　旨

1993年，福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）原因遺伝子は第9染色体長腕31–33に局在すると判明した。我々は，次子を妊娠中であるFCMD患児の両親の希望に対し，DNA多型解析による出生前診断を2家系で試みた。両親，同胞のリンパ球DNAと胎児の羊水細胞DNAを用い，9q31–33　に存在するマイクロサテライトDNAマーカー9種類による多型解析を施行後，コンピュータープログラムを用いた胎児表現型の確率計算を補足した。その結果，家系1の胎児は99%の確率で保因者，家系2は86%の確率で罹患者と判定。家系1には健康女児が出生，家系2は両親の希望により人工妊娠中絶を施行した。娩出された胎児脳から，FCMDであることが示唆された。

はじめに

1960年福山ら[1)]により初めて報告された福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は，骨格筋のジストロフィー変化と大脳及び小脳皮質構築異常が共存する特異な常染色体性劣性遺伝性発生障害であるが，その遺伝子座は長く不明であった。しかし，1993年Todaら[2)]は，FCMDの原因遺伝子が第9染色体長腕31–33に局在することを初めて証明した。

我々は，9q31–33に存在するマイクロサテライトDNA多型マーカーを用いた連鎖解析により，FCMDの出生前診断を2家系で施行し，満足すべき結果を得たので報告する。

対象と方法

2家系ともに近親婚はない。家系1は4歳の第2子，

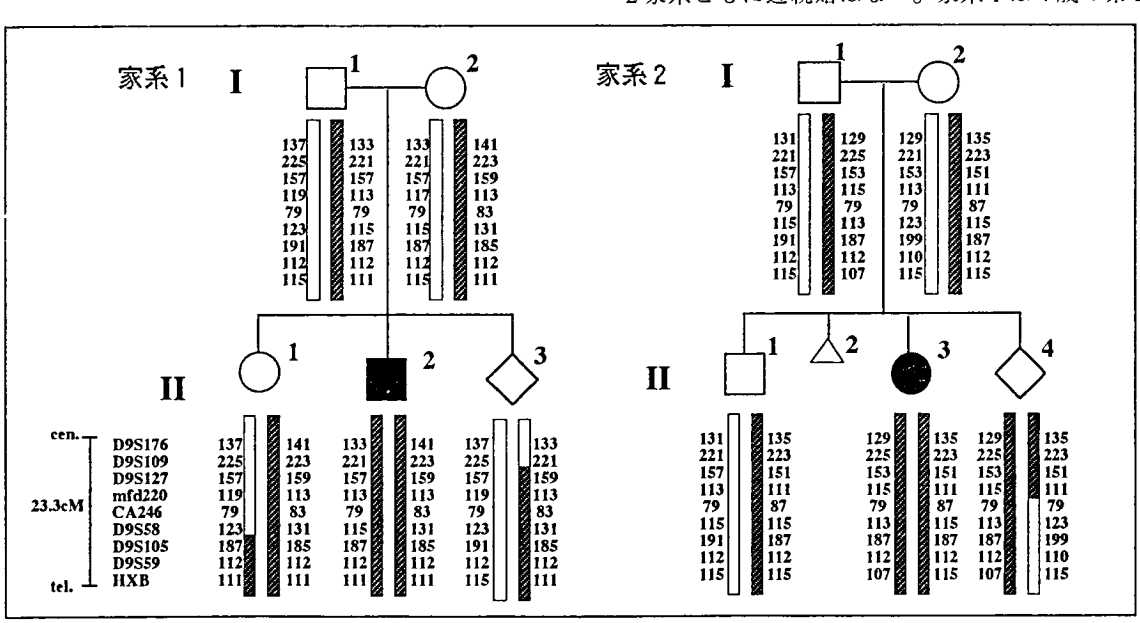


図1　症例の家系図と多型解析に基づいたハプロタイプ

家系2は2歳の第3子がFCMD患児である（図1）。家系1の第3子，家系2の第4子の妊娠中，それぞれの両親が出生前診断を希望した。検査の実施方法とその安全性（危険性），および得られる情報の正確性（信頼性）と限界に関し，詳細に説明し，両親の同意のもとに施行した。

患者とその同胞，両親より末梢血を採取し，リンパ球からDNAを調製した。

家系1は妊娠第17週，家系2は第16週に，それぞれ超音波下で羊水穿刺を施行，採取羊水を二分し，一方の羊水は直接，他の羊水は細胞培養後，羊水細胞よりDNAを調製し，結果の再現性の確認を行った。家族全員のDNAを用いて，9q31–33領域に存在するマイクロサテライトDNA多型マーカー9種類（D9S176, D9S109, D9S127, mfd220, CA246, D9S58, D9S105, D9S59, HXB）[2,3]における多型解析を行い，最も可能性の高いハプロタイプを推定した（図1）。さらに，コンピュータープログラム（LINKAGE）[4]を用いて，胎児の表現型を判定した。

結　果

多型解析結果から考えられたハプロタイプを図1に図示する。各マーカーのPCR産物のサイズ（bp）を各対立遺伝子として示した。FCMD原因遺伝子はmfd220近傍に位置している[3]。

家系1の胎児は，母由来染色体のD9S109よりセントロメア側において組み換えが生じていた。mfd220を含め，D9S127よりテロメア側のマーカーでは，母由来染色体が発端者のハプロタイプと同一であった。家系2の胎児は，発端者と同一の対立遺伝子を父から，mfd220とCA246の間での組み換えの起きた対立遺伝子を母からそれぞれ受け継いでいた。母由来対立遺伝子のmfd220よりセントロメア側は，発端者のそれと同一であった。

両親における相同染色体間でのランダムな組み換えを考慮し，原因遺伝子に最も近いと考えられているマーカー，D9S127, mfd220, D9S58の結果に基づき，胎児診断の確率をコンピューターで計算した[4]。CA246の位置は，FCMD家系における組み換え率等により暫定的に定められたもの[3]なので，今回は計算データーとしては用いなかった。また，この場合，原因遺伝子の推定位置および距離に関して，原因遺伝子がmfd220より1cMセントロメア側にある場合と，1cMテロメア側にある場合の2通りの設定で行った（図2）。その結果，家系1の胎児は約99%の確率で保因者，家系2の胎児は少なくとも約86%の確率で罹患者と判定された。

以上の結論は，妊娠第20週に導出，両親に説明された。家系1は妊娠を継続し，在胎39週，健康女児が出生。家系2は在胎20週，人工妊娠中絶術を施行。FCMDを示唆するwart-like nodules[5]が胎児脳表に認められた。現在，神経病理学的に検索中である。

考　察

戸田らは，1993年FCMD原因遺伝子が染色体9q31–33に局在することを世界で初めて報告[2]，更に1994年，その局在範囲をより限局化し，mfd220近傍である事を報告した[3]。この新知見によって，多型解析による本症の出生前診断が理論的に可能となったが，その実施成功例の報告はまだない。

ハプロタイプにより，家系1の胎児は，母由来のFCMD遺伝子変異を有する保因者と推定された。一方，家系2の胎児は，原因遺伝子に最も近いと推定[3]される

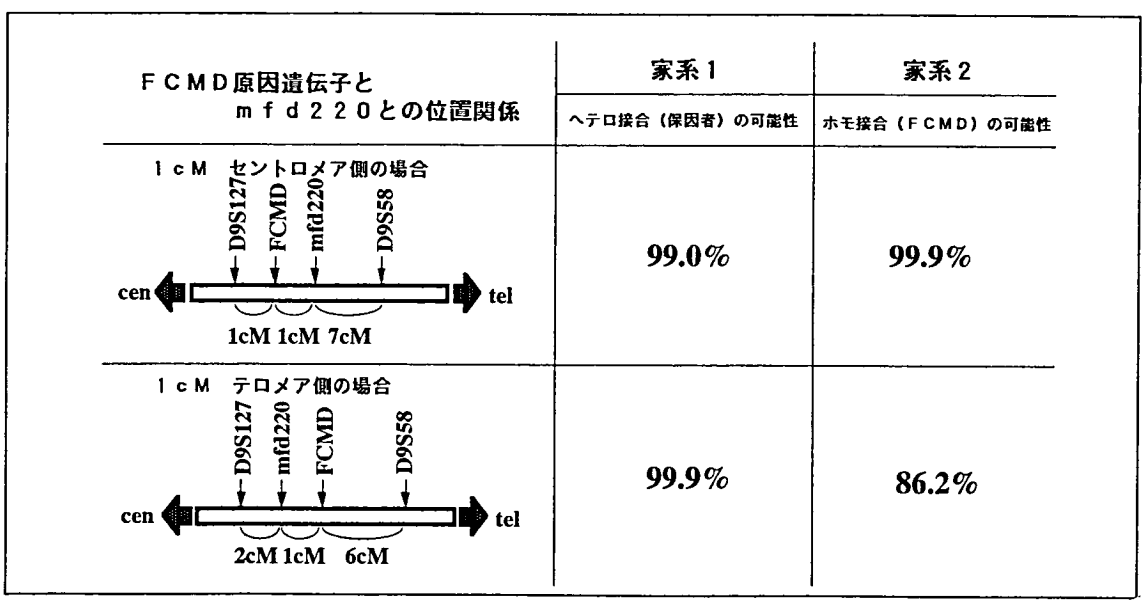


図2　コンピューターによる胎児診断の確率計算

mfd 220 が発端者と同一のハプロタイプを示し，FCMD 遺伝子もホモ接合で，罹患者である確率が極めて高いと判断した。しかし，母由来の染色体が，mfd 220 と CA 246 との間の組み換えの際，FCMD 原因遺伝子を含まず組み換えを生じた場合には，胎児が罹患者ではなく保因者である可能性も否定できない。FCMD 原因遺伝子の位置が確定できない現在，mfd 220 のセントロメア側かテロメア側かに分けた胎児の表現型の確率をコンピュータープログラムで算出することができた。その結果を両親に説明し，家系 1 は妊娠の継続を，家系 2 は人工妊娠中絶を希望した。

多型解析による出生前診断に当たって充足さるべき必須条件は下記の如くである。

1）発端者の臨床診断が確実である事。
2）胎児，発端者およびその同胞，両親全員の DNA サンプルの確保。
3）両親のハプロタイプのヘテロ接合性（複数のマーカーがホモ接合を示した場合は，胎児の判定が不可能となり得る）。
4）両親の相同染色体間でのランダムな組み換えによる誤診の可能性に対する考慮。

診断的検査の実施に当たっては，両親に対する充分なインフォームドコンセントが不可欠である。

ま と め

DNA 多型解析による FCMD 出生前診断を 2 家系において施行した。判定結果は実際の胎児表現型と一致した。本報告は，FCMD の出生前診断に成功した世界最初の報告である。

文　献

1）Fukuyama Y, Kawazura M et al.: A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen-cases. Pediatr Universit Tokyo **4**: 5–8, 1960.
2）Toda T, Segawa M et al.: Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q 31–33. Nature Genet **5**: 283–286, 1993.
3）Toda T, Ikegawa S et al.: Refined mapping of a gene responsible for Fukuyama type congenital muscular dystrophy; evidence for strong linkage disequilibrium. Am J Hum Genet **55**: 946–950, 1994.
4）Lathrop G. M.: Strategies for multi-point linkage analysis in humans. Proc Natl Acad Sci USA **81**: 3443–3446, 1984.
5）Takada K.: Cortical dysplasia in a 23-week fetus with Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD). Acta Neuropathol (Berl) **74**: 300–306, 1987.

受精卵の着床前診断に対する専門家の態度

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]，丸　山　英　二[2]
[1]東京女子医科大学小児科　[2]神戸大学法学部

要　旨

現在，DMDの着床前診断の技法確立の試みが進められている。この問題に対する倫理的，心理・社会的，法的検討を行うための第一段階として，当該問題に対する関連分野の研究者の考え方を知るために意識調査を行った。調査は，日本人類遺伝学会および日本先天代謝異常学会の協力を得て1994年7月に実施し，358名から回答を得た（回答率51.1%）。調査の結果，選択的人工妊娠中絶を前提として出生前診断を行うことに対しては全体の85%が賛成していることが明らかにされた。一方，着床前診断に対する賛成は全体の6割強に留まった。また，専門分野の類似する者の間では，斉一的な態度が共有される傾向にあることも明らかにされた。

目　的

受精卵の着床前診断の臨床応用を考えるにあたっては，従来の技法による出生前診断に関して指摘されている問題だけでなく，体外受精や遺伝子治療をめぐる倫理的，心理・社会的そして法的問題を視野に入れて検討を行う必要がある[1]。当該問題に関する総合的な検討を行うための第一段階として関連分野の専門家の考え方を把握するための意識調査を行ったので，その結果について報告する。

方　法

日本人類遺伝学会および日本先天代謝異常学会の協力を得て，両学会の最新名簿に基づき無作為抽出法により前者から600名，後者から100名の会員を選び，郵送法による調査を実施した。調査項目は，受精卵の着床前診断や選択的妊娠中絶を前提とした出生前診断のほか遺伝子治療や体外受精などを含む4項目15問である。なお，調査は1994年7月に行われ，358名から回答を得た（回答率51.1%）。

結　果

(1)回答者の属性　358名の回答者の属性を表1に示した。回答者の性別は男性292名，女性65名で無答が7名あった。年齢は23歳から87歳に分布しており，平均年齢は43.2歳（SD=11.7）である。なお，これ以降の分析では年齢を基準にして回答者を次の3群に分けて態度の比較を行った：①35歳までの回答者116名=若年群，②36～49歳の回答者144名=壮年群，③50歳以上の回答者96名=中高年群。

(2)受精卵の着床前診断に対する態度　当該問題に対する態度を図1に示した。この診断法に対して積極的に賛意を示した者は17%で，消極的賛成を併せても着床前診断に対する賛成は6割強であった。また，全体の2割弱はこの検査法の使用に反対している。なお，年齢・専門による態度の相違に有意な差はみられなかった。

(3)出生前診断と選択的妊娠中絶に対する態度　先天異常をもつ胎児を選択的に中絶する目的で夫婦が出生前診断を受けることをどう考えるかについて尋ねたところ，図2に示す結果を得た。当該問題に対して消極的に賛成した者は半数を越えており，積極的賛成を含めると85%が出生前診断に対して賛成の立場を表明している。この項目に関しても，3群の考え方に有意な差は示

表1　回答者の属性

性　別	男	292（81.6%）
	女	65（18.2%）
	無答	1（0.3%）
年　齢	～35	116（32.4%）
	36～49	144（40.2%）
	50～59	55（15.4%）
	60～	41（11.4%）
	無答	2（0.6%）
宗　教	なし	212（59.2%）
	仏教	118（33.0%）
	キリスト教・その他	26（7.2%）
	無答	2（0.6%）

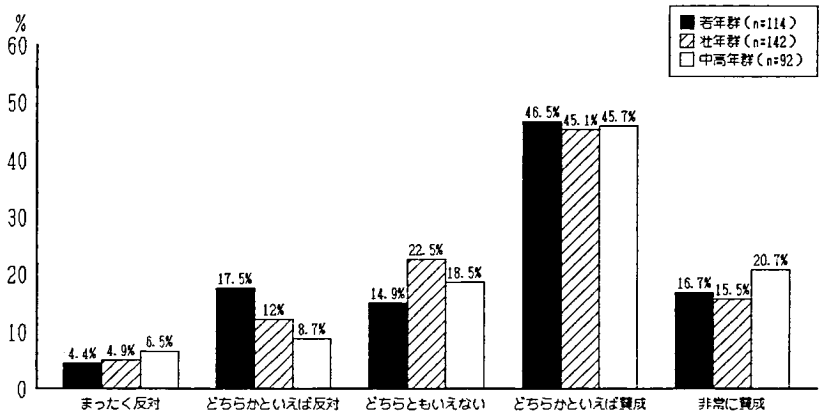


図1 着床前受精卵（胚）の遺伝検査に対する態度

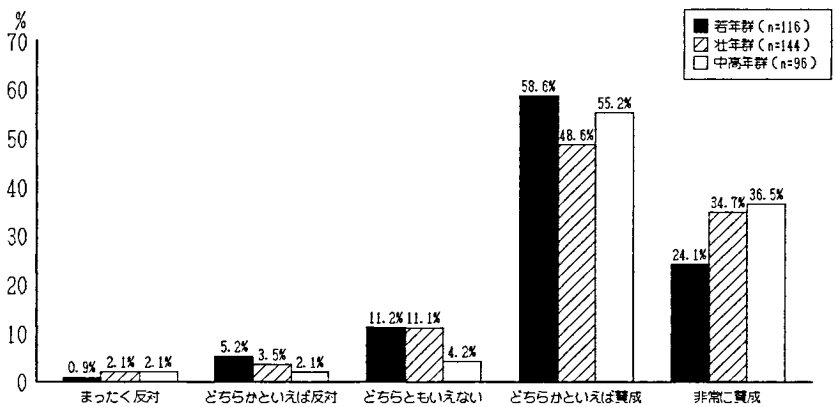


図2 選択的人工妊娠中絶のための出生前診断

されなかった。

(4)出生前診断における着床前診断の位置づけ　選択的人工妊娠中絶を前提とした出生前診断に対する態度を基準として回答者を賛成群と反対・保留群の2つに分け（前者304名，後者53名），各々のグループ内で着床前診断に対する態度と障害胎児の生命権に対する態度との対応関係の有無について調べたところ次の結果を得た：賛成群では2つの態度項目の間に有意な対応関係は示されておらず，障害胎児の生命権に対する態度（賛成，反対，保留）の如何に拘らず，着床前診断に対しては7割近い者が賛意を示した。これに対して反対・保留群では，2つの態度項目の間に有意な対応関係のあることが示唆された（$\chi^2=5.117$ df=2 p=0.0774）

考　察

以上に述べた結果は，着床前診断を含めた遺伝検査一般の使用に関して，医学的側面からの検討のみならず，倫理的，心理・社会的，法的側面からの検討が不可欠であることを示唆している。

文　献

1）白井泰子　出生前診断と人工生殖－人間生命の始期における人為的介入とその限界．唄　孝一・石川　稔(編)：家族と医療－その法学的考察．弘文堂，1995. pp. 237–257.

(社)日本筋ジストロフィー協会における遺伝相談の現状と遺伝子診断の問題点

班　　員　貝　谷　久　宣
(社)日本筋ジストロフィー協会

共同研究者　川　端　静　子，香　西　幸　行，佐　藤　隆　雄
山　田　栄　吉，鈴　木　敏　明，城　山　由　比
米　村　友　孝，大　平　　隆，山　下　ヤス子
(社)日本筋ジストロフィー協会

要　旨

(社)日本筋ジストロフィー協会が平成6年度に受け付けた遺伝相談は合計47事例（男：女＝19：28，患者：家族＝7：40）であった。病名はデシャンヌ型が圧倒的に多かった。相談内容は将来の挙子における発症の可能性を問う者が最も多く，とくに，デシャンヌ型の診断されている同胞を持つ姉妹の保因者診断を希望する者が多かった。

次に，厚生省精神神経疾患研究委託費　筋ジストロフィー研究班の班員を主な対象として遺伝子診断に関するアンケートは依頼者数79名，施設数77，回答数64名，回答率81％であった。42施設（77.8％）が遺伝子診断を行っており，35施設（62.5％）が遺伝相談を行っていた。何らかのDNA検査を34施設が自研究室で行っており，32施設は民間検査機関に外注していた。結論として，遺伝子診断に関して学問的レベル，倫理的レベル，行政的レベルにおいて早い時期に統一見解が作られ，実地臨床において円滑に運用されることが望まれる。

日本筋ジストロフィー協会発行の隔月刊機関誌「1日も早く」に遺伝相談を受け付ける旨の記事を掲載している。原則として，クライエントには直接協会診療所に来所させた。または，各地方で開催される筋ジストロフィー協会の部会において，班員が筋ジストロフィーの遺伝について講演を行い，その直後に希望者だけ個別に遺伝相談を受け付けた。平成6年度は札幌，宮崎，別府，福岡の4カ所で遺伝講演を行い，その後の遺伝相談会で40名のクライエントを得た。その他に，直接来所した者5名，手紙による者1例，および電話によるクライエント1名で，合計47事例を受け付けた。男女比は19対28で，患者自身が7名，家族が40名であった（表1）。遺伝相談を受ける事例の患者の病名は表2に示したとおりです。デュシャンヌ型筋ジストロフィーが圧倒的に多かった。遺伝相談の主な内容は当然ながら患者自身の問題よりは血族の問題が多かった（表3）。血族の問題においては，遺伝相談の中心課題である将来の挙子における発症の可能性を問う者が最も多かった。すなわち，デシャンヌ型筋ジストロフィーの診断されている同胞を持つ姉妹の保因者診断を希望する者が24事例，全事例の半数を越していた。

次に，厚生省精神神経疾患研究委託費筋ジストロフィー研究班の班員を主な対象とした遺伝診断に関するアンケート調査の結果を報告する。アンケート依頼者数79

表1　遺伝相談

総数		47件
メイン・クライエントの内訳		
性別	男性	19
	女性	28
続柄	患者自身	7
	配偶者	2
	親	25
	同胞	11
	（男性1）	
	おば	2

表2　病型

DMD	32
BMD	2
福山型	2
FSHD	1
肢帯型	2
脊髄性	5
不明	3

表3　遺伝相談の内容

患者自身の問題	11
診断の問題	3
病気の経過・予後	6
患者が死産	2
血族の問題	36
現存する血族の問題	3
未来の血族の問題	33
遺伝形式の説明のみ	7
保因者診断希望	24
保因者診断実施済	4

名，施設数77，回答数64名，回答率81%であった。

遺伝子診断を行っている施設は42施設，77.8%であった。そのうち，遺伝相談を行っているのは35施設，全体の62.5%であった。遺伝子診断はするが遺伝相談は行わないという，両者をはっきり区別しているところが7施設あった。しかし，逆に，遺伝子診断と遺伝相談をほぼ同じ意味ととらえている回答者が多いと推定された。それは，遺伝相談の研修を受けたカウンセラーがいるのは10施設で，遺伝相談を実施している施設の23.3%と大変少ないからである。遺伝相談を有料としているのは5施設，11.6%だった。自研究室でDNA検査を行っている施設は表4のごとくである。このうち1種目でも自研究室で検査を行っているのは34施設であった。一方，32施設は民間業者に外注をしていた。DNA検査を健康保険でまかなえる検査とすべきだと答えたのは回答者55名中44名，80%であった。すべきではないと答えたのは7名，12.7%だった。表5に賛成の理由を示す。出生前診断や保因者診断の為に健康保険が必要との答えは健康保険の対象は病気の治療であって予防ではないことが十分に理解されていないためである。反対の理由として，技術が高度のため，高価なためといったこと以外に倫理的な面を主張する意見が4名あった。その他，一般的な意見は33人からえられた（表6)。以上の結果をまとめると，遺伝子診断に関しては学問的レベル，倫理的レベル，行政的レベルにおいて早い時期に統一見解が作られ，実地臨床でスムーズに運用されることが望まれる。

表4　遺伝子検査を自研究室でする施設数

DMD/BMD	
PCR法	14
サザンブロット法	9
RFLP	6
ジストロフィン検査	25
福山型	2
顔面肩甲上腕型	3
筋緊張性筋ジストロフィー	6

表5　健康保険の対象に賛成理由

早期・確定診断に必要		20
予防医学的見地		10
経済的負担大		12
個人の	9	
病院の	3	
既に普及している		4
遺伝子治療を控えて		2
その他		4

表6　遺伝子診断・相談に関する意見

情報・解析・記録センターが必要	13
倫理に関するガイドラインが必要	3
遺伝相談は患者のニードにより行う	3
遺伝相談のシステム化	2
経済的問題	2
その他	10

遺伝相談とカウンセリングは保険適応に
治療を目指したい
件数が増加すると考えられる
説明と承諾および秘密性の保持をすべき
妊娠2カ月母体末梢血からの胎児診断可能
学問の話と行政的な話を区別すべき
臨床的に診断がほぼ確実であれば必要ない
筋ジストロフィーだけの遺伝相談は危険
遺伝相談は必要ない？
保因者診断が手軽に出来ればよい

Ⅱ. 遺伝

B. 遺伝子診断

Quality Control

進行性筋ジストロフィーの遺伝子バンクについて

班 員 石 原 傳 幸
国立療養所東埼玉病院

共同研究者 川 村 潤，田 村 拓 久，田 谷 真
川 城 丈 夫
国立療養所東埼玉病院

要 旨

Duchenne 型または Becker 型筋ジストロフィーの遺伝子診断は遺伝相談に重要な情報をもたらす。現在スクリーニングで行われている PCR 法では患者の 60% に異常が検出されるにとどまっており，残りの異常は点変異であり，現在の技術ではスクリーニングできない。また発端者が死亡した場合，その家系の保因者診断や胎児診断を行うことは発端者が生存している場合に比べて困難である。そこで将来の分子生物学的手法の進歩に備えて患者試料の保存のために遺伝子バンクを，また検査結果の効率的な活用のために遺伝子データベースを設立する必要がある。しかしバンク設立に際して，経済的，技術的，倫理的問題が解決されねばならない。

遺伝子工学は年々飛躍的進歩を遂げている。進行性筋ジストロフィーの遺伝子診断をとってもサザンブロット法による RFLP 解析から cDNA を用いた直接遺伝子異常を調べる方法へ，更に PCR 法の導入へと進歩してきた。今後新しい分子生物学的知見や技術の応用によって遺伝子診断技術は更に進歩すると予想できる。従って患者から得られる生体試料または遺伝子を保存管理しておけば，現在は異常が検出できない症例も将来の技術によって遺伝子異常が解明される可能性が高いと考えられる。しかしながら現在の筋ジストロフィーにおける遺伝子診断の状況は必ずしも将来の知見や技術を見越しているものではない。

そこで現在の筋ジストロフィーの遺伝子診断の現況をまとめてみる。まず，はじめに遺伝子相談の基本である遺伝子診断や保因者診断の技術が個々の施設でまちまちである。Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者の遺伝子診断のスクリーニングは既存の PCR 法で行われているが，PCR 法によって異常が検出できない患者の遺伝子診断や保因者診断の方法は個々の施設で異なっており，当然信頼度にも差が生じうる。次に遺伝子診断のための試料やその結果に基づく情報も個々の施設で管理されているのが現状である。しかし試料，情報ともに管理体制は十分とはいえず，現在分析できない家系について将来の遺伝子技術を応用して必要な情報を患者および家族に提供できるかどうかは疑問である。また遺伝子診断で得られた情報の応用や交換が必ずしも円滑でないのも現状である。また筋ジストロフィー研究斑がめざしているような遺伝子に関連した組織的な疫学的検討も現在のシステムでは不可能である。

このような状況で遺伝子診断に基づいて遺伝相談を行う際の問題点を考える。まず家系内の発端者が死亡した場合，その患者の試料または情報が適切に保存されていないと保因者診断や胎児診断が困難になる。最近へその緒からの試料を PCR に使う研究もなされているが，これも患者試料の保存が家系内の遺伝子診断や保因者診断などに重要である証拠である。最近では筋ジストロフィーの遺伝子異常が解明される以前に死亡した発端者の姉妹の遺伝相談に苦慮する場合もまれではない。2 番目に発端者の試料が失われた場合，将来新たな遺伝子診断法が開発されたときに再検査が不可能である。3 番目に転居や結婚などで家系の正確な追跡が困難な場合があり，また患者の存在を隠すことがさらに新たな患者の発生につながることもしばしば経験されることである。4 番目に遺伝子診断に必要な試料が保存されていても保存法が不確実，または適切でない場合がある。5 番目に遺伝子診断に基づく情報の交換や利用が能率的ではない。比較的若年の時期に保因者診断を行った場合は，その結果は両親または担当医が管理することになるが，このままの現状では 10 年から 20 年先の情報の利用には不安が残る。6 番目に遺伝子診断の方法，ことに保因者診断の方法がまちまちである。しかも信頼性の検討が全くなされていない。サザンブロット法による保因者診断検査会社での実施が実用になるか否かを検討中であるが，その他の診断法の結果と総合して互いの検査の信頼度の検討が行われるべきである。

そこで我々は遺伝子バンクと遺伝子情報データベースの創設を提唱したい。筋ジストロフィーの遺伝子バンクは我々が調べた範囲では世界中で未だ設立されていない。遺伝子バンクは DMD または BMD 患者および家族から得られた試料の精製，すなわち DNA または RNA の抽出と保存を行う。またもし可能であるならば保因者診断も含めた遺伝子診断，すなわち PCR によるスクリーニング，RT-PCR による点変異や重複の検索，非放射性プローブを用いたサザンブロットによる保因者診断を行う。ただし開設当初からこれらの役割をすべて担うことは経済的または人的資源のうえで不可能であろう。また当然これらの検査から得られた情報やその他の家系情報を一元的に管理する遺伝情報データベースが必要となってくる。

DNA バンクと DNA 検査センターについての問題点を American Society of Human Genetics の勧告に従ってまとめた。1 番目に患者や家族からではなく医療関係者を通じてセンターに試料を提出するべきであること。2 番目にバンクのなかの DNA は誰に所属するべきものなのか。当然試料はこれを提出した患者や家族のものであり，提供者は depositor と呼ぶべきであろう。3 番目に depositor との誤解をさけるために貯蔵期間，DNA 貯蔵を廃止する条件，DNA を研究などに使用する場合の条件，また試料が散逸する可能性，長期にわたる depositor との連絡方法の確認などを事前に depositor と確認するべきであろう。4 番目は検査センターが患者に関係がない機関に検査結果を教えてもいいかどうかという点で，検査センターは試料を提供した医療機関のみに検査結果を報告し，第 3 者には患者の同意が得られた場合のみ結果を知らせることが出来る。5 番目に預けられた DNA を第 3 者に提供できるか否かで，預けられた DNA の量には限りがあるのでセルライン化されていない場合には depositor の要求が優先されるべきである。6 番目に検査センターの責任の問題である。センターは依頼した医療機関に検査結果を渡し医療関係者が患者に説明する。その説明に誤りがあってトラブルになってもそれは検査センターの責任ではなく医療関係者の責任とされるべきである。7 番目に depositor の許可があれば預けられた DNA を他の目的で試用できる。8 番目はバンクの信頼性である。バンク自体は研究機関からは独立しているべきで，厳重な保安設備を兼ね備えているべきである。9 番目は検査センターの職員の信頼性を維持することであり，定期的な試験が必要である。10 番目は検査センターやバンクの資格付けがや監査が実施されるべきである。

最後に我々が考えた遺伝子バンク，データベースの問題点である。患者および家族のプライバシーの保護，長期運用に必要な経済的負担，運用に当たっての人的資源の確保，情報への有効な活用，将来の遺伝子診断技術の発達への対応など困難な問題を内在している。しかし DMD の遺伝子診断システムと遺伝子バンク，およびデータベースを確立することは患者および家族に恩恵をもたらすものと確信できる。

PCR 法を用いた Duchenne 型及び Becker 型筋ジストロフィーの保因者診断と出生前診断

——ファーストシステムの応用——

班　　員　乾　　幸　治
大阪大学小児科
共同研究者　塚　本　浩　子，岡　田　伸太郎
大阪大学小児科

要　旨

私達は過去4年間に渡り，DMD/BMD 家系で PCR 法を中心として出生前診断を行ってきた。今回，これまでに経験した11家系12例のまとめと，本疾患で既に多型・変異の報告があるエクソンについて，ファーストシステムによる SSCP の分析結果を報告した．11家系以外の DMD 1家系では，多型分析で母親が非保因者と判定でき出生前診断は行わなかった。実際に出生前診断を行った12例のうちでは，DMD が1例，判定不能な新突然変異が1例であった。SSCP の結果では，エクソン45でのみ移動度の違いを検出することができ，昨年報告したエクソン65の1塩基欠失例でもその差を認めることができなかった。

目　的

過去4年間にわたり当科で行ってきた PCR 法を中心とする出生前診断のまとめを行う。さらに発端者の点突然変異の検出と，従来用いてきた PCR–RFLP 法に加えて既に多型の報告されているエクソンの SSCP が有効な多型分析のマーカーとなりうるか否かを分析するため，ファーストシステムによる SSCP を行う。

方法と対象

1）PCR 法を用いた多型分析による出生前診断：妊娠10週前後，または16週前後に絨毛膜絨毛，羊水細胞より DNA を採取した。PCR 法によって，欠失の有無と男女判定，pERT 87座の多型分析，5’，3’端の CA リピートの多型分析を組み合わせて行った。対象は DMD 9家系，BMD 2家系である。

2）ファーストシステムを用いた SSCP による多型検出の試み：ファルマシア製のファーストシステム，ゲルを用い銀染色にて検出した。遺伝子欠失の認められない20例の DMD/BMD を対象とし，多型の報告がなされているエクソン 17, 45, 48，点突然変異が複数報告されているエクソン 19，また昨年報告した1塩基欠矢の認められたエクソン 65 について行った。一般的には 12.5% のポリアクリルアミドゲルを用い，15℃ で泳動した。

結果と考察

1）PCR 法を用いた多型分析による出生前診断：対象とした DMD 10家系，BMD 2家系の12家系中1家系は多型分析にて母親を非保因者と判定でき出生前診齢は行わなかった。出生前診断を行った11家系12例中，発端者で遺伝子に欠失の認められたものは7例であった。性

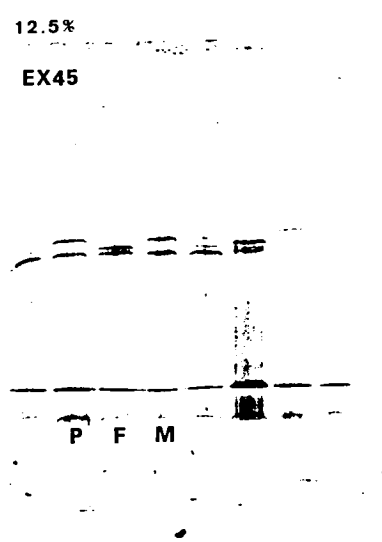


図　ファーストシステムを用いた多型検出（エクソン45）。15℃，350 vh で 泳 動。P；DMD F；父親　M；母親

別は男児7例と女児5例，DMDと判定した例は1例，判定不能例（新突然変異家系）は1例であった。発端者に欠失の認められた家系でも，男児例ではすべて多型分析を行い確認した。多型分析にてpERT 87座（3箇所）とCAリピート（4箇所）両方の7箇所の分析が必要であった例は3家系であった。いずれの症例も生後確認しており，診断不一致例はなかった。PCR法による診断はほぼ確立したといえる。

2）ファーストシステムを用いたSSCP法：エクソン17（416 bp），19（459 bp），48（506 bp），51（388 bp）では，男児で2本のバンドとして認められたが，20例の欠矢の認められなかったDMD/BMDの症例で移動度の違いを見いだすことはできなかった。また昨年報告したエクソン65（202 bp）の一塩基欠失の症例でも泳動時間をいろいろ変化させたが移動度の違いを検出することはできなかった。しかし，エクソン45（547 bp）では移動度に違いのあるパターンが認められた（図）。どのような多型があるのかについては，今後シークエンスを行い決定する予定である。点突然変異の検出法としてはファーストシステムは簡便で約3時間にて結果がでるが，8検体で約2000円かかるコスト面と泳動距離が約3 cmであるため，検出効率が必ずしもよくない点が問題である。

まとめ

出生前診断，保因者診断は多型分析にて可能であり，点突然変異の検出は必ずしも診断に有用であると限らない。このため簡便に検出できる方法が望ましく，よい方法の開発が望まれる。

筋型プロモーター領域が異なる Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) の兄弟例

班　　員　藤　下　　敏
国立療養所川棚病院神経内科

共同研究者　近　藤　達　郎[2]，渋　谷　統　寿[1]
[1]国立療養所川棚病院神経内科　[2]国立療養所川棚病院小児科

要　旨

Dystrophin 遺伝子の cDNA をプローブとしたサザンブロット解析により大きな変異を認めず，母親より同じ X 染色体から伝達され，臨床的にも差異がない DMD 兄弟例で，筋型プロモーター領域の検索を行ったところ，弟に Pm 領域より上流に約 10 Kb 以内の欠失を認めた。この欠失範囲は臨床表現型に影響を与えず，de novo mutation か germline のモザイクにより起こったことが示唆された。本兄弟例の DMD 引き金の直接原因は他の領域に存在すると考えられる。

目　的

近年の分子遺伝学の発達に伴い，Duchenne (DMD) 及び Becker muscular dystrophy (BMD) における dystrophin 遺伝子の解析が進められてきた。その中で筋型プロモーター領域の解析は他の領域ほど進んでいないものの，DMD, BMD のある種はこの領域の変異に起因すると推定される。筋型プロモーター領域は，ATA box, GC box, CArG box, MCAT, mef 1, mef 2 consensus sequence など を含むが，その中でも exon 1 より上流 149 bp までが発現に極めて重要であると CAT assay により報告されている[1]。今回，dystrophin 遺伝子 cDNA をプローブとしたサザンブロット解析により大きな変異を認めず，臨床的にも差異がない DMD 兄弟例でその筋型プロモーター領域に差異がみられた症例を経験したので報告する。

対象及び方法

本家族には 3 人兄弟（兄，姉，弟）がおり兄弟はそれぞれ DMD に罹患している。母方の叔父 2 名が DMD である。兄弟とも車椅子移動が 11 歳，知能は軽度遅延(IQ はそれぞれ 47, 58)，重度の心不全はないなど，重症度には差異は認められなかった。本兄弟で dystrophin 遺伝子 cDNA 1～10 を使用したサザンブロット解析を行ったが異常を認めなかった。そのため筋型プロモーター領域を更に検討した。

本家族の母，兄弟の末梢血リンパ球から抽出したゲノム DNA を使用した。方法としては種々のプライマーを用いた，PCR, SSCP, hetero-duplex 法，更にサザンブロット，銀染色によるシークエンスにより解析を行った。使用したプライマーを図に示す。また X 染色体の親起源解析を多型が認められる pERT/Mae III, p 87–8/Taq I, p 87–15/Xmn I, 3'CA で検索した。

結　果

1．PCR 解析：種々のプライマーの組み合わせによる PCR の結果では，弟では P 4 F–E 1 R, P 4 F–E 0 R, BF –BR は産物を認めたが，P 7 F–E 0 R, P 7 F–E 1 R, P 8 F–P 2 R では断片が出来ず，弟はすべてのプライマーで断片を認めた（図 1)。弟は P 4 F より上流の領域の欠失が想定され，欠失範囲は P 4 F–P 7 F 間を 3′ 側，P 8 F–ERT 84 間を 5′ とする約 10 Kb 以内と考えられる。

2．SSCP, Hetero-duplex 解析：P 4 F–E 1 R 間の点突然変異の有無を解析したが，兄弟ともに正常コントロールと差異がなかった。

3．シークエンス解析：P 4 F–E 1 R 間をシークエンスしたが兄弟とも異常を認めなかった。

4．サザンブロット解析：P 4 F–E 1 R PCR 断片をプローブとし Hind III 消化によるサザンブロットの結果では，弟において約 200 bp 小さいバンドを認めた。

5．X 染色体の親起源解析：兄弟で筋型プロモーター領域の状態が異なっていたため，X 染色体親起源を行った。使用した pERT/Mae III, p 87–8/Taq I, p 87–15/Xmn I, 3′ CA いずれも兄弟において同じ X 染色体が母親から伝達されていた。

考　案

1990 年 Klamut らは dystrophin 遺伝子のプロモーター

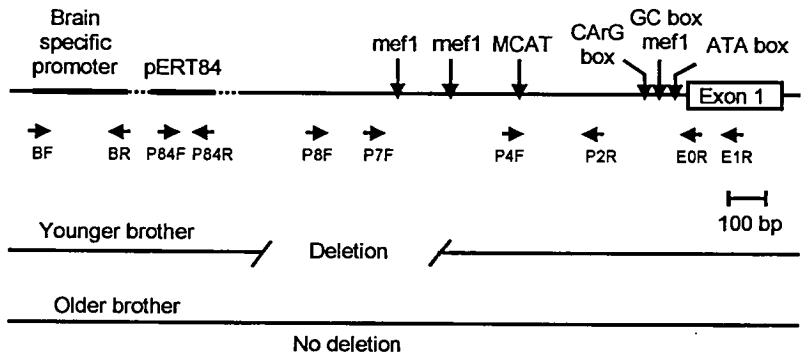


図1 筋型プロモーター領域の解析結果
弟でこの領域の遺伝子欠損が認められた。

領域をクローニングし，CAT Assay から上流 149 bp までが発現に特に重要であると報告している[1]。実際 Beggs ら[2]が作成したプライマー・セットの中の筋型プロモーター（Pm；図での P4F–E1R）はこの領域をカバーするが，本当にこの領域のみで充分であるかは不明であった。我々の DMD 兄弟例はその重症度には差異が認められなかったものの，弟でこのプロモーター領域に欠失を認めた。欠失範囲は Pm 領域より更に上流で約 10 Kb 以内と推定される。しかしこの欠失範囲は臨床表現型にさほそ影響を与えず，この兄弟例は in vivo の立場から Klamut らの説を支持することになるのかもしれない。またこの変異は de novo mutation から germline のモザイクにより起こったことが示唆される。本兄弟例の DMD 引き金の直接原因は他の領域に存在すると考えられる。

文　献

1）Klamut HJ, Gangopadhyay SB et al.: Molecular and functional analysis of the muscle-specific promoter region of the Duchenne musclar dystrophy gene. Mol. Cell. Biol. **10**: 193–205, 1990.

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

Duchenne 型筋ジストロフィーの着床前診断のための前臨床的検討

班　　員　片　山　　進
東邦大学医学部産婦人科

共同研究者　片　桐　由起子
東邦大学医学部産婦人科

要　旨

重篤で治療法のない X 連鎖劣性遺伝病である DMD では発生予防を前提とした出生前診断が特に重要である。そこで非侵襲的着床前診断法の確立を目的として，PCR 法による単一細胞レベルでのより確実で信頼性の高い DMD の診断法の可能性を検討した。Inner primer を用いて SRY および ZFX 遺伝子を増幅したところ，single PCR 法で template DNA 10^{-1}pg まで増幅可能であった。Nested PCR 法では DNA 10^{-6}pg まで増幅可能で，増幅感度が高いことが確認できた。そこでこの nested PCR 法で 1 個の羊水細胞および割球を template DNA として増幅したところ，18 個中 17 個の羊水細胞（2 症例）と 10 個の割球（5 細胞期胚 2 個）のすべてで SRY, ZFX 遺伝子が増幅され，いずれも男児と判定可能であった。

緒　言

重篤で治療法のない X 連鎖劣性遺伝病である Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の出生前診断では性別診断が特に重要である。なぜならばもし女児であれば原則として DMD の発症はないのでこの時点で 50 %の症例は診断終了となるからである。近年不妊治療技術のひとつとしての体外受精技術が進歩し，ヒトの受精卵を容易につくり出すことが可能となった。さらに micromanipulator 下に 4 または 8 細胞に分割した着床前期胚に障害を加えずに単一割球を biopsy することも可能となった。1 個または 2 個の単一割球を biopsy しても，残りの胚を子宮内に移植することにより胎児の正常の発育，出産が可能である。この出生前診断法は従来の着床後に妊娠が成立してから絨毛採取や羊水穿刺により診断する方法を侵襲的着床後診断と呼ぶならば着床前診断といえる。そこでこの非侵襲的着床前性別診断法の確立を目的として，PCR 法による単一細胞レベルでのより確実で信頼性の高い性別診断の可能性を検討した。

方　法

Y 染色体特異的配列である SRY 遺伝子と X 染色体特異的配列である ZFX 遺伝子を同時に増幅することを目標とした。Outer target は SRY 421 bp, ZFX 217 bp とし inner target は SRY 266 bp, ZFX 150 bp とした。まずヒト末梢血より抽出した genomic DNA を希釈して 2 領域の同時増幅を行い single および nested PCR 法のそれぞれの感度を検討した。次にヒトの羊水細胞 1 個を micromanipulartor 下に採取し，さらに体外受精余剰胚から分離した単一割球を検体として単一細胞で性別判定が可能かどうか検討した。検体は凍結後 94℃ で加熱し，reaction buffer, dNTP, primer, Tth polymerase を加え，至適条件下（denaturation 94℃ 30 sec. annealing 57℃ 30 sec. extention 72℃ 60 sec.）で 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。

結　果

Inter primer を用いて SRY および ZFX 遺伝子を増幅したところ，single PCR 法で template DNA 10^{-1}pg まで増幅可能であった。Nested PCR 法では DNA 10^{-6}pg まで増幅可能で，増幅感度が高いことが確認できた。そこでこの nested PCR 法で 1 個の羊水細胞および割球を template DNA として増幅したところ，18 個中 17 個の羊水細胞（2 症例）と 10 個の割球（5 細胞期胚 2 個）のすべてで SRY, ZFX 遺伝子が増幅され，いずれも男児と判定可能であった。

考　察

現在行われている妊娠初期の出生前診断の欠点はもし胎児が男児で DMD 罹患と診断されれば人工妊娠中絶を行うことが前提となっていることである。この人工中絶は医学的にみて，妊娠母体にとって好ましくない負担（肉

体的，精神的）を与えている。これに対し着床前診断では最初から女児と判明している胚を子宮内に移植するのであらかじめ女児の出産が可能である。その結果不必要な人工中絶を回避できる。妊婦は最初から安心して妊娠を継続して出産することができる。

着床前診断では1個の単一割球（細胞）を検体として確実に性別を決定する技術が必要である。そのためにY染色体特異的配列であるSRY遺伝子とX染色体特異的配列であるZFX遺伝子の2領域を同時に増幅した。さらにsigleおよびnested PCR法のそれぞれの増幅感度を検討したが，nested PCR法がsingle PCR法の10^5倍感度が高く単一割球（微量のDNA約7 pg）の増幅に優れた方法であることが判明した。しかし感度が鋭敏であるだけに標的細胞以外の細胞混入による偽陽性（女児を男児と誤診断する）に注意が必要である。

今回は性別診断の方法としてPCR法を使用した。もう一つの方法として蛍光標識したDNAプローブを単一割球の染色体標本に結合させるFluorescent In situ Hybridization（FISH）法も可能であり，今後いずれの方法が診断の信頼性，確実性さらに技術の容易性などからみて着床前診断に適するか検討が必要である。

またPCR法を利用し1個の単一割球を検体として，性別のみならず一歩進んでDMDの最終診断も可能という報告もあるので，着床前診断技術の一層の進展とその臨床応用が期待される。

結　論

Nested PCR法により単一細胞レベルでのヒト性別診断が可能であり，体外受精着床前期胚の単一割球を用いた性別診断に応用出来る可能性が示唆された。

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.: Pregnacies from biosied human preim-plantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature **344**: 768, 1990.

Ⅲ. 臨床

A. 臨床症例・病態生理

Rimmed vacuole を伴ったミオパチー
全国アンケート調査248例の検討

班　員 春　原　経　彦
国立精神・神経センター武蔵病院

共同研究者 高　柳　哲　也[1], 高　橋　桂　一[2], 西　尾　健　資[3]
[1]奈良県立医科大学神経内科　[2]国立療養所兵庫中央病院神経内科　[3]国立精神・神経センター武蔵病院

要　旨

Rimmed vacuole を伴うミオパチーにつき全国調査を施行し，合計248例が集積された。Distal myopathy が最も多かった。Oculopharyngeal & Oculopharyngodistal myopathy, Autosomal recessive distal myopathy, Autosomal dominant limb–girdle myopathy はほぼ一定した特徴を示し，Autosomal dominant distal myopathy の存在が明らかとなった。予後では Autosomal recessive distal myopathy は不良で，Autosomal dominant の Distal myopathy と Limb–girdle myopathy が比較的良好であった。後二者は筋病理にて壊死線維の発現頻度が高かった。現時点では，各々のカテゴリーの鑑別には遺伝形式，発症年齢，障害筋分布が重要な因子であり，境界領域の孤発例や Inclusion body myositis の若年発症例の鑑別は困難と思われた。

目　的

Rimmed vacuole を伴うミオパチーは世界各国で種々報告されているが，その実態は殆ど把握されていない。そこで，わが国における Rimmed vacuole を伴うミオパチーの実態を把握し，その疾患概念を整理することを目的として全国調査を施行した。

方　法

調査表形式により，神経学会評議員および筋ジス班員を主体とした全国183施設に，年令，性別，発症年令，障害筋分布，腰部下肢の機能障害の程度，合併症，針筋電図，血清 CK，筋病理所見，などを調査表形式で調査した。

結　果

1. 100施設より回答があり（回答率54.6%），その内症例のあった施設が53施設で，合計248例となった。

2. 回答者の診断に基づく結果は図1の如くであった。Distal myopathy が最も多く46% を占め，次いで Inclusion body myositis 16.5% であった。

3. Oculopharyngeal myopathy

a) 優性遺伝例は，発症年齢：25才男性例を除き51–55才。障害筋分布：全例眼咽頭筋。ADL：罹病期間5–22年で，全例 grade 2 以下（機能障害度は図4参照）。筋電図：筋原性100%（2例のみ）。血清 CK 値：正常－6.1倍。筋病理：壊死線維1例，炎症細胞浸潤1例，inclusion (cytoplasm) 2例，inclusion (nucleus) 1例。b) 孤発例は，発症年齢：35–64才。障害筋分布：oculopharyngeal 以外に1例が proximal dominant。ADL：grade 1 が2例（罹病期間5–6年），grade 3 が1例（9年），grade 6 が1例（10年）。筋電図：筋原性1例，筋原性＋神経原性1例。血清 CK 値：正常－6.1倍。筋病理：壊死線維，炎症細胞浸潤。inclusion なし。

4. Oculopharyngodistal myopathy

a) 優性遺伝例は，発症年齢：19–66才。障害筋分布：全例 oculopharyngodistal。ADL：grade 1 が2例(6–14年)，grade 2 が1例（6年），grade 3 が1例（6年），grade 4 が7例（5–23年），grade 7 が1例（24年）。筋電図：筋原性67%，筋原性＋神経原性23%。血清 CK 値：1.9±1.2倍。筋病理：壊死線維3例（25%），炎症細胞浸潤，inclusion なし。b) 孤発例では，発症年齢：10–62才。障害筋分布：1例 oculopharyngeal＋proximal。ADL：全例 grade 3 以下(罹病期間4–35年)。筋電図：筋原性33%，筋原性＋神経原性67%。血清 CK 値：2.6±1.9倍。筋病理：壊死線維3例（33%），炎症細胞浸潤1例，inclusion なし。

5. Distal myopathy

a) 優性遺伝例では，発症年齢：20–30才代に限局している（図2）。障害筋分布：diffuse 1例を除いて distal dominant（87.5%）（図3）。ADL：心筋症合併例を除き grade 3 以下で比較的良好（図4）。筋電図：筋原性＋神経原性50%，神経原性主体33%（図5）。血清 CK 値：3.2±2.2倍（図6）筋病理：壊死線維の出現頻度が高い

(50%)（図7)。b）劣性遺伝例では，発症年齢：10–30才代に限局している(図2)。障害筋分布：distal dominant 83%，diffuse 6%，proximal dominnt 11%(図3)。ADL：不良。経過6–10年で車椅子レベル出現しはじめ，21年以上では全例車椅子レベル以上となる(図4)。筋電図：筋原性＋神経原性26%，神経原性主体15%（図5)。血清CK値：2.8±2倍（図6)。筋病理：壊死線維17%，炎症細胞浸潤6%，inclusion（cytoplasm）28%（図7)。c）孤発例では，発症年齢にばらつきが大で，(図2）障害筋分布に非定型例あり(図3)。筋病理では壊死線維37%，炎症細胞浸潤3%，inclusion（cytoplasm）22%（図7)。

6. Limb–girdle myopathy

a）優性遺伝例では，発症年齢：20–40才代に限局している（図8)。障害筋分布：全例 proximal dominant。ADL：比較的良好（図9)。筋電図：筋原性＋神経原性40%，神経原性主体20%(図10)。血清CK値：4.1±2.8倍(図11)。筋病理：壊死線維の出現頻度が高い(50%)，炎症細胞浸潤17%，inclusion (cytoplasm) 17%（図12)。b）劣性遺伝例では15才発症21才，47才発症53才女性例。両者とも姉が同病。前者は血清CK値が160倍と著高を示し，心弁膜症を合併。c）孤発例では，発症年齢：ばらつき大，特に20–40才代は24%のみ(図8)。障害筋分布：proximal dominant 82%だが，顔面筋障害

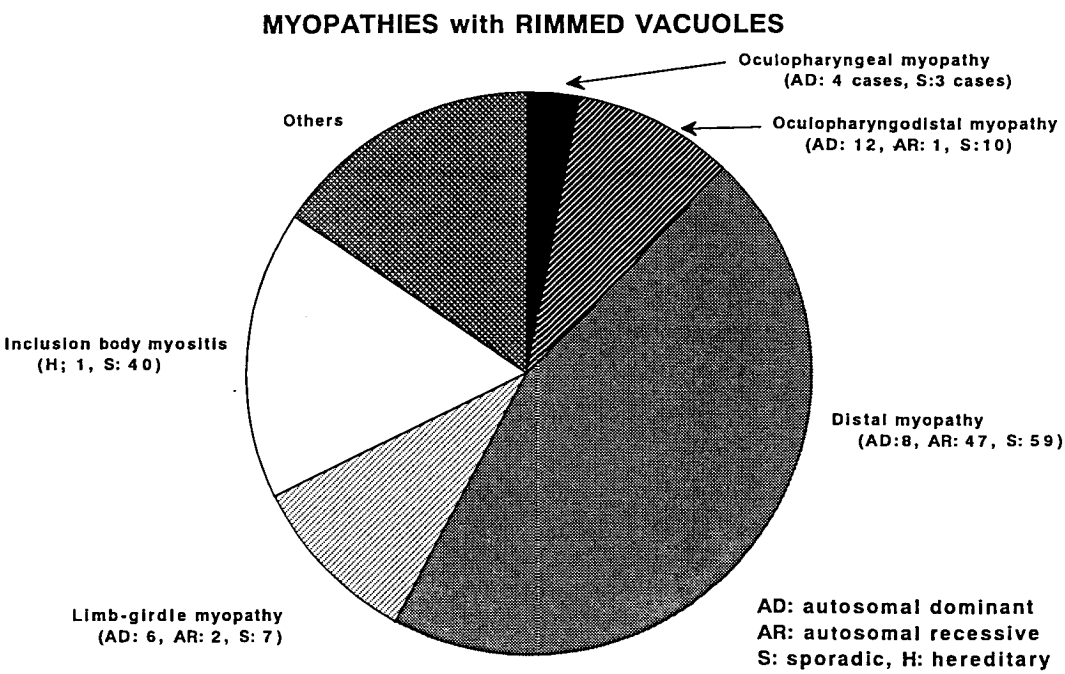


図1

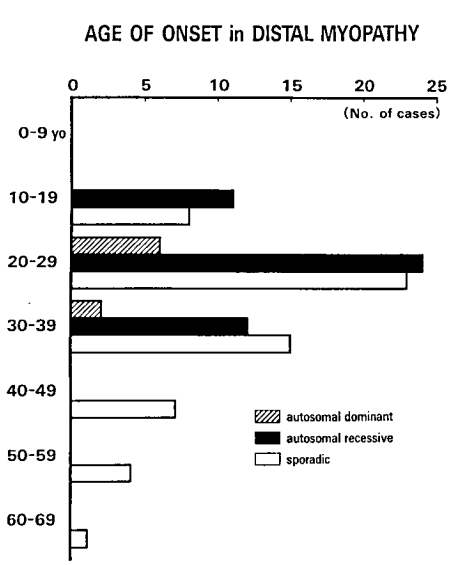
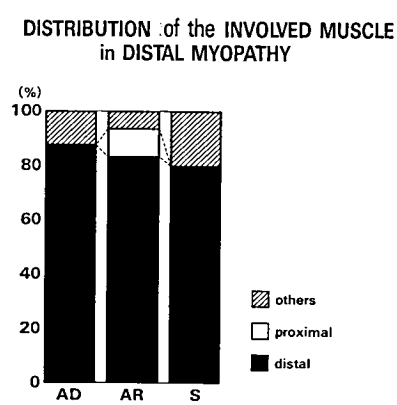


図2



OTHERS (No. of cases)	AD	AR	S
diffuse	1	3	9
U/E=proximal, L/E=distal			1
U/E=norm., Quad.Gastro.=norm.			1

AD=autosomal dominant, AR=autosomal recessive, S=sporadic

図3

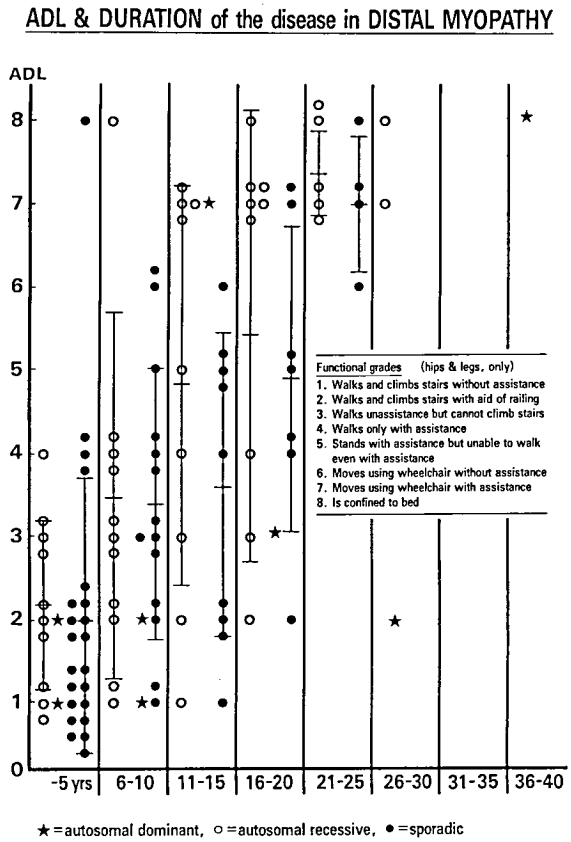


図4

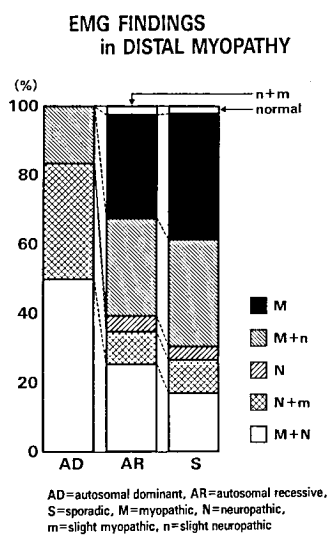


図5

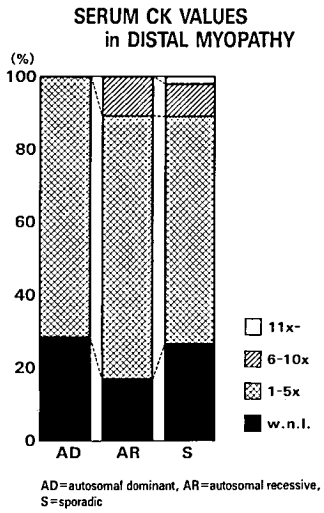


図6

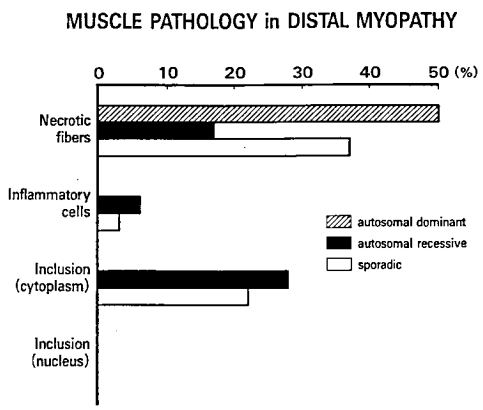


図7

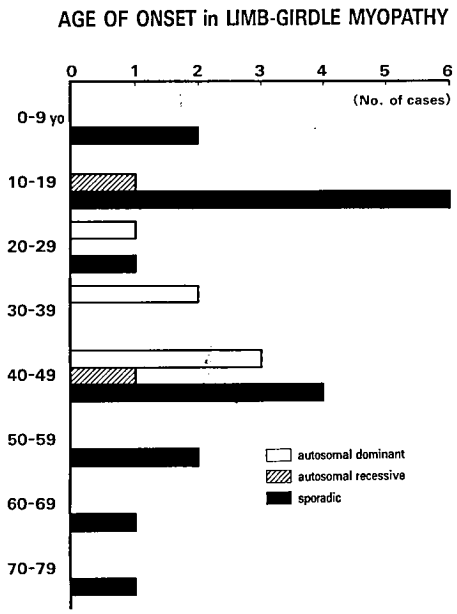


図8

例1例，Quadriceps が spare される例1例。他は diffuse。ADL：1年以内に grade 7 になる例など非定型例がある（図9）。筋電図：筋原性＋神経原性33%，神経原性主体0%（図10）。血清 CK 値：2.3＋4.5倍。（図11）筋病理：壊死線維18%，炎症細胞浸潤6%，inclusion (cytoplasm) 6%。（図12）

7. Inclusion body myositis

a）家族性（劣性遺伝？）例は36才発症49才女性例。proximal dominant で，筋病理に炎症細胞浸潤がある。b）孤発例では，発症年齢：60才代がピークだが，20才代に小さなピークがあり，これらは Distal myopathy や

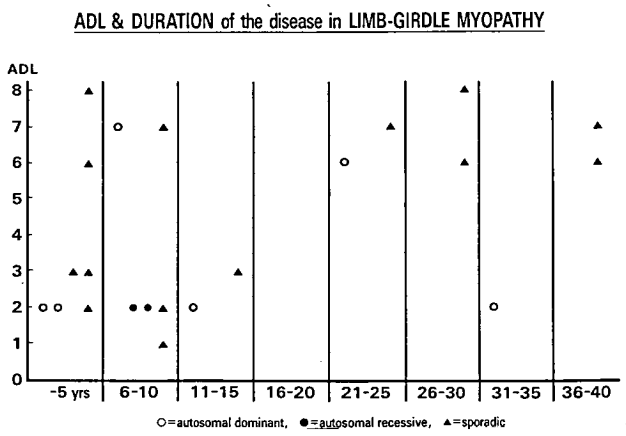


図 9

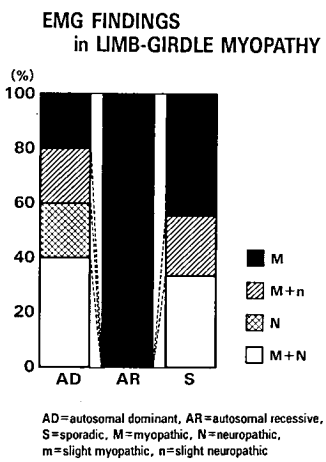


図 10

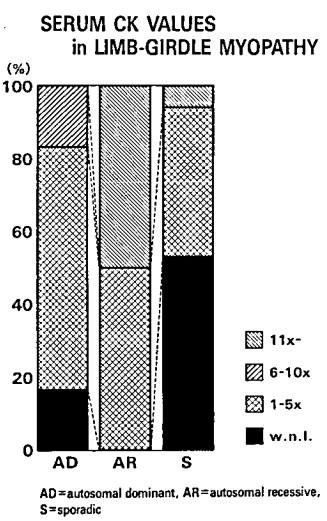


図 11

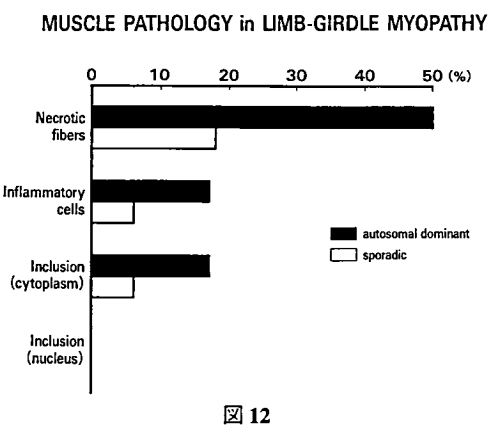


図 12

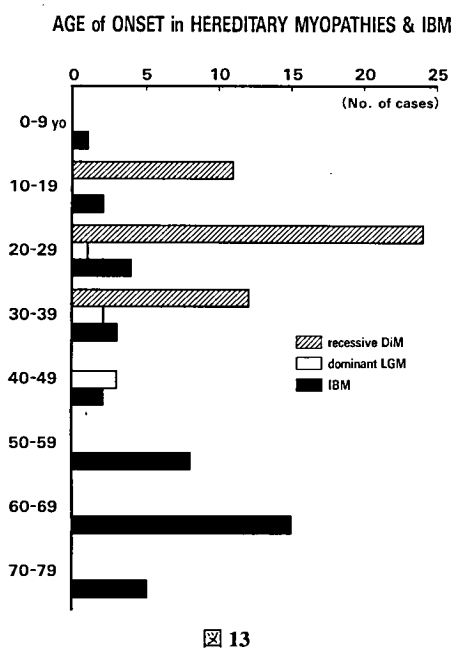


図 13

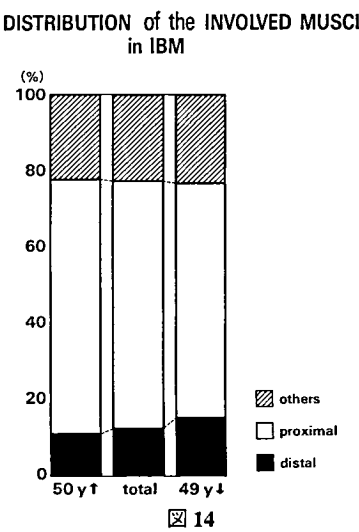


図 14

Limb-girdle myopathy の発症年齢と重なっている（図 13）。障害筋分布：Proximal dominant が多い（図 14）。ADL：比較的良好（図 15）。筋電図：筋原性 45%，筋原性＋神経原性 48%，神経原性主体 8%（図 16）。血清 CK 値：3.0±3.1 倍。筋病理：炎症細胞浸潤，Inclusion body の出現頻度が高い。炎症細胞浸潤のない例が 10 例

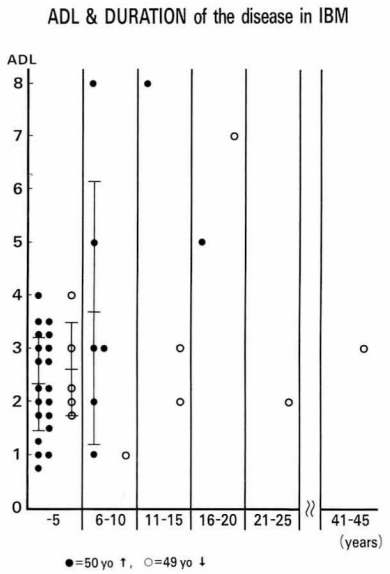


図 15

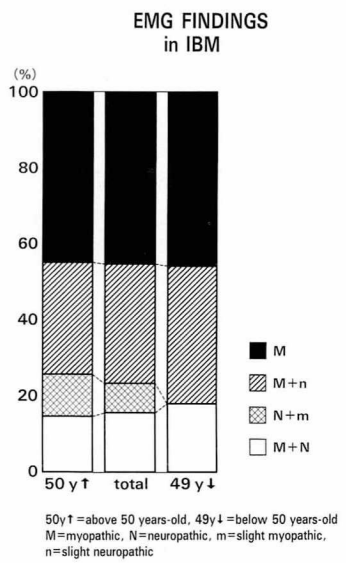


図 16

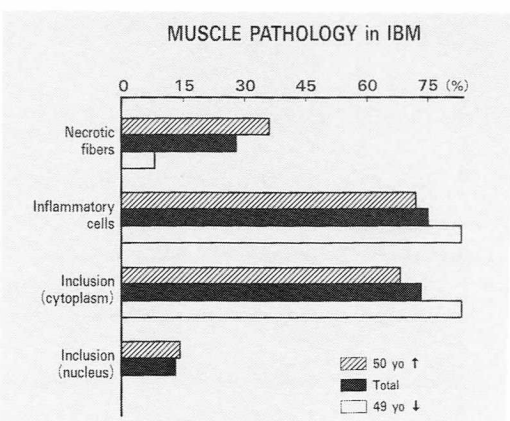


図 17

表 1　Group "Others"

glycogen storage disease	3 cases
lipid storage disease	1
progressive muscular dystrophy	3
congenital myopathy	1
polymyositis	2
distal dominant myopathy sparing the quadriceps	9
quadriceps myopathy	2
Kennedy–Alter–Sung syndrome	2
spinal progressive muscular atrophy	1
cerebral palsy＋epilepsy	1
pituitary dwarfism＋syringomyelia	1
Danon's disease	3
Marinesco Sjogren syndrome	1
unknown	7

表 2　Hereditary Myopathy with Rimmed Vacuoles

1. Oculopharyngeal Myopathy, Autosomal Dominant
2. Oculopharyngodistal Myopathy, Autosomal Dominant
3. Distal Myoapthy, Autosomal Dominant
4. Distal Myopathy, Autosomal Recessive
5. Limb–girdle Myopathy, Autosomal Domionant

(25%) あった (図 17)。

8. その他の症例については表 1 に示した。

考　察

1. 我が国における Rimmed vacuole を伴う遺伝性ミオパチーは表 2 の如くに分類される。Autosomal dominant distal myopathy の存在が明らかとなった。

2. Autosomal dominant の Distal myopathy と Limb–girdle myopathy は比較的予後が良好で，筋病理で壊死線維の出現頻度が高い。

3. Inclusion body myositis は Autosomal recessive distal myopathy と Autosomal dominant limb–girdle myopathy との中間の特徴を示した。

4. 遺伝形式，発症年齢，障害筋分布は鑑別の重要な因子となるが，孤発例や IBM の若年発症例では慎重に診断すべきであると考えた。

筋ジストロフィーの適切な座位保持対策

——各種のクッションと座位保持装置の特性について——

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)]，川　原　　誠[1)]
真　野　行　生[2)]
[1)]国立療養所西奈良病院神経内科　[2)]北海道大学医学部リハビリテーション医学講座

はじめに

筋ジストロフィーでは，下肢や体幹の筋群の変性に基づく筋力低下により，いずれ車椅子生活を余儀なくされる。車椅子は単なる移動のための手段ではなく，日常生活のほとんどの作業，例えば学習，趣味，食事，洗面などを行う場所となる。従って車椅子上で過ごす時間は長時間に及ぶ。Duchenne 型筋ジストロフィーを例にとると，一般に12歳前後に歩行不能となった後，しばらくは手動型の車椅子を使用し，上肢機能の低下に伴い電動車椅子に移行し，その後死亡するまで車椅子生活が続く。

近年，筋ジストロフィーに対して，各種の人工呼吸法を用いて延命がはかられるようになり，快適な座位保持対策がますます強く求められるようになった。長時間の座位保持は，座圧が集中する座面の部分に褥瘡などの皮膚障害を生じさせる。脊柱変形や骨盤傾斜の異常などの体幹変形が強い場合は皮膚障害発生の危険はより強く，また腰痛の原因ともなる。

一方，最近，各種の新しいクッションや座位保持装置が開発され，患者の状態に応じて選択できるようになってきた。今回我々は，各種の手段を圧計測センサシステムを用いて比較検討し，特性を求め，それぞれがどのような状況で使用されるべきかを明らかにした。

対象と方法

34歳の健常男子（研究者の一人）が被検者となり，Tekscan 社製圧計測センサシステム Bigmat[1)]を用いて各種の条件の座圧計測を行った。計測に用いた Bigmat センサシートは加える力の大きさに応じて電気抵抗値が変化する物質を薄膜形成し，その上下に行電極と列電極を一定の間隔でマトリックス状に配置したもので，それぞれの交点が力検出点となるように構成されている。このシートの大きさは50×45 cm で，厚さは約0.1mm と紙のように薄くかつフレキシブルなため，平面に限らず様々な形状の表面にかかる圧の計測が可能である。

座位保持装置の作成には，pin dot 社製座位保持装置作成システム KISS simulator[2)]を用いた。このシステムの座面となるゴム製バッグの中には直径約3 mm の多数のビーズ玉と空気が入っており，対象者を座らせた後，エアーポンプを用いてバッグ内の空気を抜くことでゴム製バッグには対象者の殿部と大腿部の形どうりの型が残るように設計されている。このゴム製バッグの上に整形外科用ギブス包帯を巻くことで採型を行い，この型どうりに座位保持装置を作成した。

座位保持装置は次の4種類を作成した。

1. コントール U タイプ1。これはギブス包帯の型どうりに作成したウレタンフオーム製座位保持装置で，ウレタンフォームの表面近くは半硬質のスキン層になっており，さらに表面には耐水製や耐圧製を考慮して塩化ビニール製のコーティングがほどこされている。

2. コントール U タイプ2。タイプ1で，左右の坐骨結節があたる部分を直径70 mm，深さ10 mm の球面状に切り抜いたもの。

3. コントール U タイプ3。タイプ2の切り抜いた部分にムートンを入れたもの。

4. コントール U タイプ4。タイプ1の表面の塩化ビニールのコーティングを取り除きウレタンフォームのスキン層を露出させソフトタイプとしたもの。

圧計測センサシステム Bigmat を用いて，上記の4種類の座位保持装置を含む以下の9つの条件の座圧計測，及び各方向に上体を傾けたときの体幹の支持性や座り心地の計測を行った。

①硬い台座の上に，何も置かず直接座ったときの座圧。

②台座の上に，厚さ約50 mm の通常用いられるウレタンフォーム製の車椅子用クッションを置き，その上に座ったときの座圧。

③台座の上に，厚さ約50 mmのゲル状クッションを置き，その上に座ったときの座圧。

④台座の上に，厚さ約50 mmのテンパーフォーム製クッション「テンパー1」を置き，その上に座ったときの座圧。テンパーフォームはアメリカ合衆国NASAで開発された，加えた力の大きさに応じて形状を変化し圧を分散する特殊素材で，テンパー1の場合2層構造であり，上層がテンパーフォーム，下層がウレタンフォームとなっている。

⑤台座の上に，厚さ約75 mmのテンパーフォーム性クッション「テンパー2」を置き，その上に座ったときの座圧。テンパー2は3層構造で，上層はソフトタイプのテンパーフォーム，中間層はやや硬めのテンパーフォーム，下層はウレタンフォームでできており，テンパー1の圧分散性をさらに向上させたものである。

⑥台座の上に，コントロールUタイプ1を置き，その上に座ったときの座圧。

⑦台座の上に，コントロールUタイプ2を置き，その上に座ったときの座圧。

⑧台座の上に，コントロールUタイプ3を置き，その上に座ったときの座圧。

⑨台座の上に，コントロールUタイプ4を置き，その上に座ったときの座圧。

なお，台座は充分高く，足は床につかず下垂した状態であり，背すじを伸ばし，上肢は体幹に沿って自然に下ろした状態で計測した。

結　果

①台座に何も置かずに座ったとき。

両坐骨結節部に大きな圧のピークがあり，圧はこの狭い範囲に集中し，その他の殿部や大腿部からの圧は極めて少なく，座圧の面積も少なかった(図－1)。感覚上も，両坐骨結節部に強い圧迫感と鈍痛を感じた。

②通常のウレタンフォーム製クッション

両坐骨結節部の座圧のピークは①の半分以下に減少したものの依然として強く，感覚上も圧迫感を感じた。殿部および大腿部の座圧の面積は①より広がった。クッションの前縁が大腿部と接触する部分に座圧のピークが出現し，これは感覚上も圧迫感として感じられた(図－2)。各方向に上体を傾けた時の体幹の支持性は良好とは言えないものの，無理に体幹を傾けない限り，自然に体幹が倒れていくような不安感は感じなかった。

③ゲル状クッション

両坐骨結節部の座圧のピークは①の4分の1程度まで減少し，同部の圧迫感も軽度となり，気にならないようになった。①や②に比べて若干強めの圧迫感を大腿の広い部分に感じ，計測上も大腿部にやや強めの圧が広く分布していた。クッション前縁からの大腿遠位部への圧迫感は多少残り，計測上も軽い圧のピークが認められた(図－3)。体幹の支持性は極めて不良で，ゲル状のため少しの上体の傾きに敏感に反応し，容易に形状を変化し，体幹が倒れていってしまった。いかにも流動物の上に体が浮いているといった不安感を感じた。

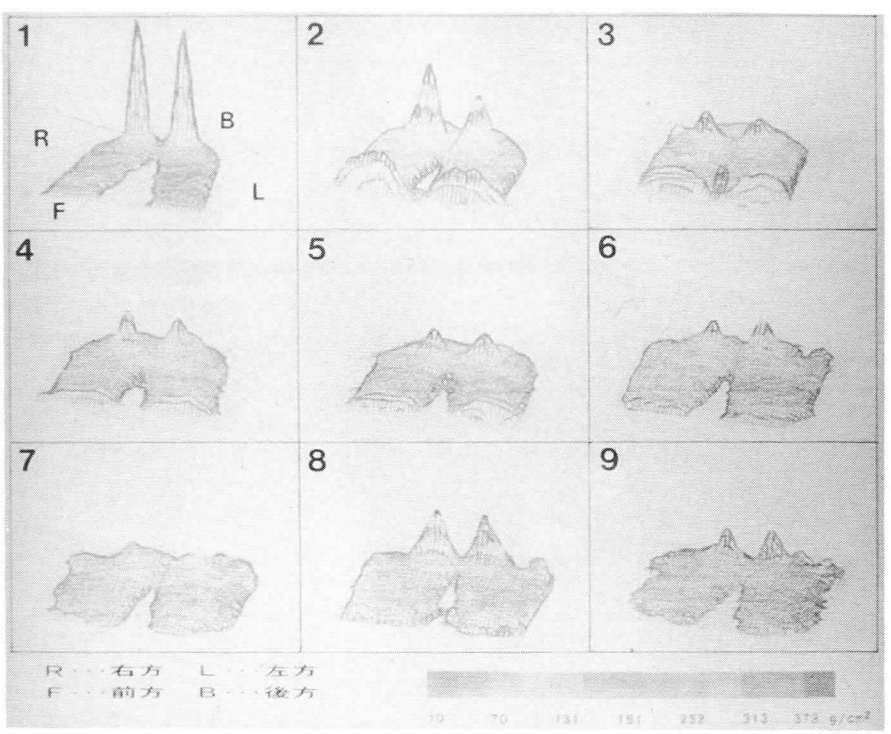


図　座圧の計測結果

④テンパー1

両坐骨結節部の座圧のピークは①の4分の1程度まで減少したが，同部の圧迫感はあまり気にならない程度に残った。座圧は殿部と大腿部の広い範囲に弱い圧が均等に分散し，クッション前縁の圧のピークもほとんど消失した（図－4)。体幹の支持性は，上体を傾け始めた当初は悪く，傾けた側に殿部が沈み込む感じはあるが，ある程度沈んだ後は支持性が回復し，それ以上の不安定感は無くなる印象があった。これはこのクッションが2層構造であり，テンパーフォーム層が変形した後，下層のウレタンフォーム層が支持性を発揮するものと考えられた。

⑤テンパー2

両坐骨結節部の座圧のピークはさらに減少し，圧迫感はほとんど感じられなくなった。座圧の全体的パターンは④とほぼ同じで面積は若干広がった。しかし④で消失したクッション前縁からの座圧および圧迫感が再び出現した（図－5)。体幹の支持性は④より悪化した。すなわち上体を傾けたときの殿部の沈み込みは大きく，沈み込んだ後の支持性も悪化し，不安感も大きかった。

⑥コントールUタイプ1

両坐骨結節部の座圧のピークは多少残り，同部の圧迫感も軽度に感じられた。座圧の分散性は良好で，クッション前縁からの圧のピークもほとんど見られず，殿部から大腿部の広い範囲に均等に座圧が分散していた（図－6)。上体を傾けたときの体幹の支持性は全方向に極めて良好で，殿部が固定されているため体幹が傾きにくく，一種の安心感を感じた。ただし，もし長時間の座位に際して坐骨結節部などに痛みを生じた場合，下肢近位部や体幹の運動機能異常がある患者の場合には座位姿勢を自分で変えられず，自分で座圧の分布を調節できず痛みは持続することが考えられ，残っている両坐骨結節部の座圧のピークが問題である。

⑦コントールUタイプ2

両坐骨結節部の座圧のピークは完全に消失し，圧迫感もなくなった。切り抜いた部分のエッジにあたる部分からの強めの圧は認められず，違和感も感じられなかった。座圧の分散性や体幹の支持性も⑥と同じく極めて良好だった（図－7)。圧の分散性，体幹の支持性，座り心地を総合して，最も優れている印象を受けた。

⑧コントールUタイプ3

体幹の支持性は⑥と変わらず良好であったが，ムートンを入れることで⑦で消失した坐骨結節部の座圧のピークと圧迫感が再び出現してしまった（図－8)。従って⑦のままの方が良く，余計なことをした印象があった。

⑨コントールUタイプ4

両坐骨結節部の座圧のピークや座圧の分散性，体幹の支持性は⑥と大差無かった（図－9)。座位保持装置が殿部や大腿部の形状に適合している場合，その柔軟性は座圧の分散上，あまり重要でないものと考えられた。耐水性や耐圧性などの耐久性が低下する分，このタイプは⑥より劣ることになる。

考　察

筋ジストロフィーの座位保持対策の選択としては，一般的な場合，まだ車椅子期に入ったばかりで，手動型車椅子を自力で操作し，活動性の高い時期には通常のウレタンフォーム性クッションを使用し，電動車椅子に移行したが，まだ自力で座面の調整が可能なうちはテンパーフォーム製クッション「テンパー1」を使用し，もはや自力で座面の調整ができず，一定の座位姿勢を続けることを余儀なくされた高度機能障害の時期には，コントールU座位保持装置の圧のピークの部分を切り抜いたタイプが適切だと考えられる。

これに対して，早期からコントールU座位保持装置が望ましい場合としては，脊柱側弯などの体幹変形が強く，通常のクッションでは座位保持が困難で体幹の支持が強く要求される場合や今後の体幹変形の進行の恐れが強く，良い座位姿勢を保持させる必要がある場合が考えられる。

文　献

1）安東範明，藤本泰代，安東美波留他：筋ジストロフィー症の車椅子用クッションの検討．神経治療 **11**：273–277, 1994

2）高柳哲也，安東範明，藤本泰代他：Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱側弯予防車椅子の開発．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：87–90, 1994

Rimmed vacuole myopathy における臨床的，筋病理学的再検討

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]，山　田　恵　子[1]，田　代　邦　雄[1]
浜　田　　毅[2]，南　　尚　哉[3]，土　井　静　樹[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]国立療養所札幌南病院神経内科

要　旨

北海道地方における筋生検試料，738症例を用い神経筋疾患と rimmed vacuole（RV）の量的関係について再検討し，RV myopathy の分類に関する考察を加えた。多数の RV を認めた28症例中，従来の疾患群には分類困難な16例は，大腿四頭筋が病早期に保持されているか，否かで2群に分けられた。このうち大腿四頭筋が保持され，特異な筋脱力分布を示し臨床的に均一な群，11例に注目した。すべて孤発例で，発症年齢は平均35歳であった。経過中大腿四頭筋は遅くまで保たれたが，大腿屈筋群や前脛骨筋が早くから障害され，鶏状かつ動揺性の歩行を示した。筋病理では RV を伴う筋原性変化に加えて小角化線維の小集合が局所的に混在し，一部の症例では炎症細胞浸潤が見られた。これらは，従来の診断基準に従えば，封入体筋炎と DMRV に分類されるが，臨床的均一性が失われる危険性が生じる。RV myopathy の診断には，発症年齢，炎症細胞浸潤の有無にのみでなく，臨床的罹患筋の分布の特徴を加味した再検討が必要である。

目　的

Rimmed vacuole（RV）は種々の筋疾患で観察され疾患特異性はないとされるが，多数認める際には診断的価値が高い。しかし，多数の RV を認める筋疾患の分類に関しては，欧米で多く見られる封入体筋炎，遺伝性封入体筋症とわが国でのみ報告されている空胞変性を伴う遠位型筋症（DMRV）との異同，鑑別について未だ多くの論議がある。今回，われわれは北海道地方における筋生検試料を用い神経筋疾患と RV の量的関係について再検討し，RV myopathy の分類に関する考察を加えた。

方　法

1980年–1994年10月の15年間に経験した筋生検738症例（男391，女347名　生後1週より78歳平均年齢39.4歳）において光学顕微鏡（40倍の低倍率），および電子顕微鏡で観察を行った。ゴモリトリクローム染色で一視野に一個以上または5個以上 RV を認める症例を RV 陽性とし，臨床症状と対比した。

結　果

一視野に1個以上の条件では76症例に RV を認めたが，種々の筋疾患で観察され診断的価値は乏しかった。しかし，5個以上の条件では陽性は28症例と RV 出現を病理学的特徴とする疾患に限定され，診断的価値はたかまった（表1–a）。このうち従来の疾患群には分類困難であった16例は，大腿四頭筋が病早期に保持されているか，否かで2群に分けられた。このなかで大腿四頭筋が保持され，特異な筋脱力分布を示す臨床的に均一な

表1–(a)　RV を認める筋疾患の内訳

Numbers of RV per low-power fields	1>/40×	5>/40×
*Mitochondrial myopathy	8	6
*Oculopharyngeal muscular dysbtrophy	4	2
*Polymyositis	14	2
*HAM associated myositis	1	1
*Limb girdle syndrome	1	1
Dermatomyositis	2	0
Progressive muscular dystrophy	5	0
Non specific myopathy	11	0
Motor neuron disease	12	0
Collagen myopathy	1	0
*Unclassified groups	17	16
Total	76	28
Numbers/Total cases	76/738	28/738
	10.30%	3.79%

表−1(b)　Quadriceps sparing RV myopathy の臨床，病理

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
性	女	男	男	女	男	男	女	女	男	男	男
臨床所見：											
初診時年齢	37	77	41	30	26	40	52	32	22	30	61
初発年齢	32	61	28	24	24	32	49	29	21	28	58
初発部位	下肢近位	手指	手指	手指	下肢近位	下肢遠位	下肢近位	手指	下肢近位	下肢遠位	下肢近位
筋脱力，萎縮分布											
neck flexor	＋	＋	＋	＋	±	±	＋	＋	±	±	±
finger	＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋	＋	＋	±
iliopsoas	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋
hip adductor	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋	＋
quadriceps	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
hamstring	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋
tibialis	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	±
病理所見											
光顕所見：											
筋原性変化	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋
神経原性変化	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋
炎症細胞浸潤	−	−	−	＋	＋	−	−	−	＋＋	−	−
RV	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋
電顕所見：											
myeoid body	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
inclusion body	−	−	−	−	−	−	−	−	＋	−	−
既存の診断	DMRV	?	DMRV	IBM	IBM	DMRV	DMRV	DMRV	IBM	DMRV	?

＋＋＋：severely，＋＋：moderately，＋：mildly，±：minimaly，S：spared，−：nagative
IBM：inclusion body myositis，DMRV：distal myopathy with rimmed vacuole.

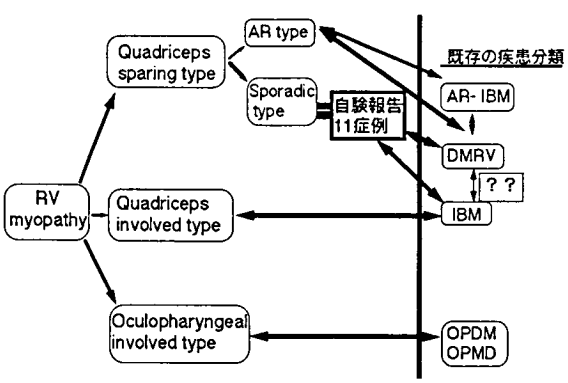


表 1−(c)　RV myopathy の分類について（試案）
AR：autosomal recessive
IBM：inclusion body myositis
DMRV：distal myapathy with rimmed vacuole
OPDM：oculo−pharyngo−distal type myopathy
OPMD：oculopharyngeal muscular dystrophy

群，11 例（男性 7，女性 4 例）に注目した。すべて孤発例で，発症年齢は 21～61 歳（平均 35 歳），初発部位は手指 4 例，下肢近位部 5 例，下肢遠位部 2 例であった。経過中大腿四頭筋は遅くまで保たれたが，大腿屈筋群や大腿内転筋，前座骨筋が早くから強く障害されるため鶏状かつ動揺性の歩行を示した。加えて四肢強位筋，近位筋の両者が相前後して侵されるが，外眼筋，舌咽頭筋は侵されなかった（表−b)。経過は緩徐進行性で，ステロイド治療に抵抗を示し，比較的早期に車椅子の生活となった。筋病理の特徴は RV を伴う筋原性変化に加えて小角化線維の小集合が局所的に混在することで，一部の症例（4, 5, 9）では炎症細胞浸潤が見られた（図 1−a, b, e, f)。炎症細胞の免疫組織学的検討では CD 4 優位に陽性であった（図 1−c, d)。電子顕微鏡観察で核内に 20 nm 径の封入体も確認された（表 1−b)。

考　察

大腿四頭筋が保持され四肢遠位部，大腿屈筋群が強く傷害される RV myopathy を，田代らは特異な屈筋優位の脱力分布を示す Vacuolar myopathy として報告したが[1]，その後本邦では DMRV としてまとめられた。DMRV の診断基準によれば[2]，1）常染色体劣性遺伝あるいは孤発例，2）主として若年発症である，3）遠位筋優位の筋力低下および筋萎縮が認められ，特に前脛骨筋が病初期から選択的に侵される，4）臨床的に炎症機転を疑わせる所見がない，5）筋病理学的には RV 形成を伴う筋原性変化を主病変とし，炎症細胞浸潤を伴わないとされる。また，欧米では，Quadriceps sparing myopathy として報告されている遺伝性封入体筋症が，ほぼ DMRV と同様の臨床的，筋病理学的特徴を有す[3,4]。一方，封入体筋炎は大腿四頭筋が侵されることが特徴とされてきたが，大腿四頭筋が保持される型の報告も散見され，家族歴がなく，炎症細胞浸潤が認められる[5]。今回検討した 11 例は，従来の診断基準に従えば，症例 4, 5, 9 は封入

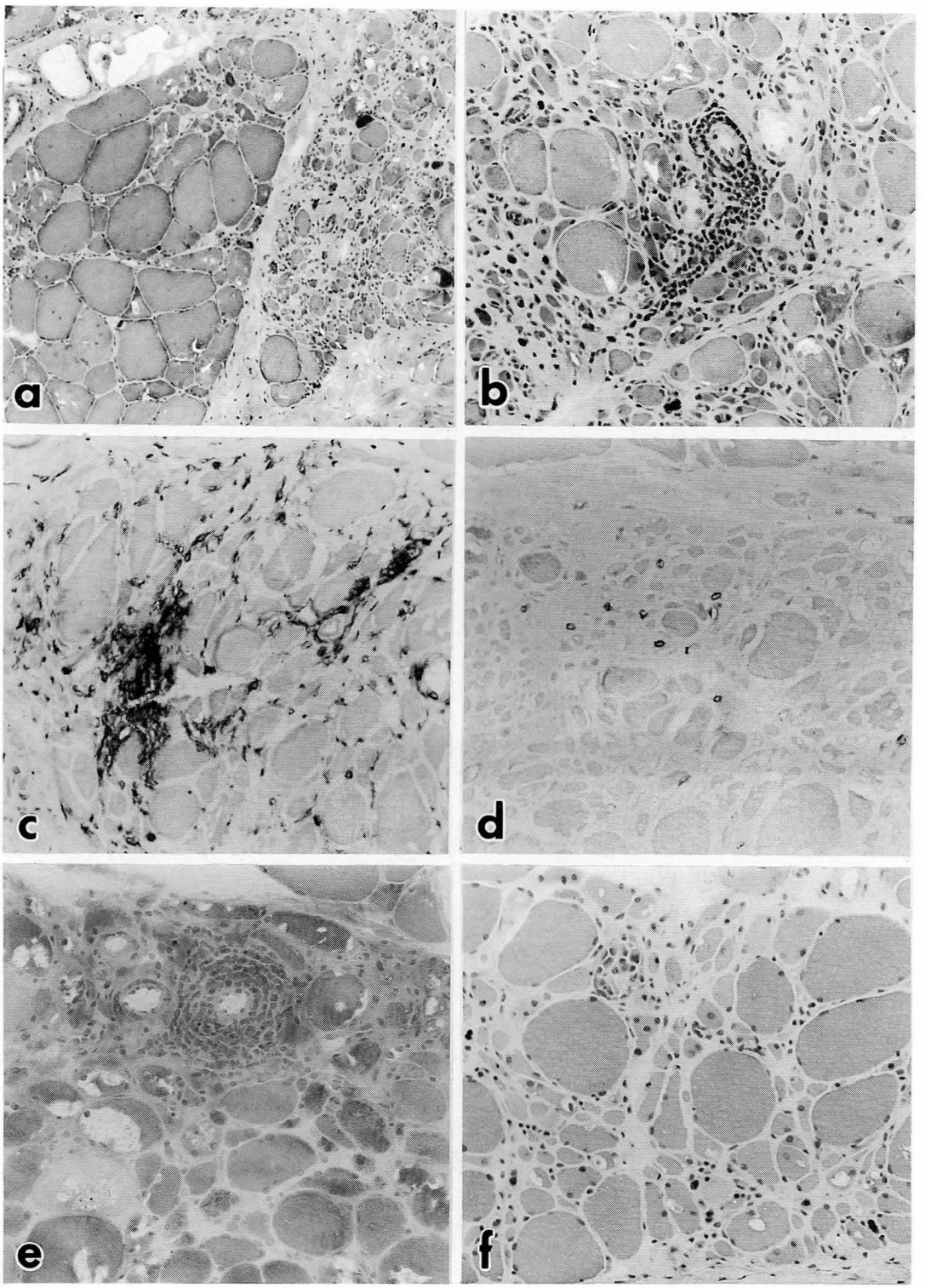


図1

a：症例9　ゴモリトリクローム染色　37.5 X
b：症例9　ゴモリトリクローム染色　75 X
　　血管周囲に炎症細胞浸潤を認める.
c：症例9　C4染色　75 X
d：症例9　C8染色　75 X
e：症例5　ゴモリトリクローム染色　75 X
　　血管周囲に炎症細胞浸潤を認める.
f：症例4　ゴモリトリクローム染色　75 X
　　細胞浸潤を認める.

体筋炎，症例 1, 3, 6～8 および 10 は DMRV となる。また症例 2, 11 は高齢発症である点を除くと，DMRV となる。すなわち，臨床的に大腿四頭筋保持を示し均一な特徴を持つ一群が，発症年齢，炎症細胞浸潤の有無にのみ，重きをおいて分類すると臨床上の均一性が失われる危険性が生じる。従って RV myopathy の診断の際には，従来の分類にとらわれず，臨床的罹患筋の分布の特徴を加味し，大腿四頭筋侵襲の有無，眼咽頭筋侵襲の有無に着目した再検討が必要であると思われた（表 1-C)。

文　献

1）田代邦雄，島　功二ら：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．筋ジス第二班（三好班）昭和 56 年度研究報告書　61,1982

2）村上信行，竹光正和ら：神経筋疾患における rimmed vacuole の意義　封入体筋炎と rimmed vacuole を伴う遠位型ミオパチーの免疫組織学的比較検討を中心として．臨床神経　**34**：782, 1994

3）Argov Z, Yarom R: "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps: A unique disorder in Iranian Jews. J. Neurol. Sci **64**: 33, 1984

4）Askanas V, Engel WK: New advances in inclusion-body myositis. Curr. Opin. Rheumatol **5**: 732, 1993

5）Lotz BP, EngelAG et al: Inclusion body myositis. Observation in 40 patients. Brain **112**: 727, 1989

Rimmed Vacuoles を伴う Distal Myopathy の7症例
——臨床のまとめと生検筋の検討——

班　員 斎　田　恭　子
国立療養所宇多野病院

共同研究者 小　西　哲　郎[1]，岩　村　京　子[1]，木　建　直　哉[2]
[1]国立療養所宇多野病院　[2]滋賀医科大学第三内科

要　旨

Rimmed Vacuoles を伴う Distal Myopathy 7症例を臨床的病理学的に検討した。初発年齢は10–23歳で，血族結婚が5名にみられる。数年－10数年で足・手の指の筋力低下が著減・消失。比較的早く頚部と大腿屈筋群，内外転筋群が侵される。顔面筋群は侵されず，躯幹筋群もかなり保たれ，肺活量も良い。筋生検では，2例に筋内鞘，周鞘に明らかな細胞浸潤がみられた。RV が小径繊維（type 1 および 2）にみられ，エステラーゼ染色に部分的に濃染する。小径繊維の多いところには，ICAM–1＋，HLA–DR＋の樹状突起をもつ CD 68＋細胞が多く，macrophage と思われる。CD 4＋，CD 20＋細胞は認められず，CD 8＋細胞は僅かに血管周囲に見られるのみである。筋内鞘や，周鞘は抗 IgG, IgM, C_3 抗体によく染まるが，RV のある筋繊維は陰性である。macrophage を中心とした細胞浸潤が見られるが，筋繊維は target とされていないと考えられた。

緒　言

Rimmed Vacuoles を伴う Distal Myopathy（RVDM）は本邦で多く報告され，lysosome に関係した筋代謝における貪食過程の異常が問題とされてきた（1, 2）。最近では inclusion body myositis との関連も問題とされている。我々の経験した7症例を臨床的病理学的に検討し，問題点をさぐった。

方　法

本院で15年間に経験した7症例をまとめ，内2症例の生検筋をモノクローナル抗体を用いて染め，ICAM 1, HLA–DR の陽性度，浸潤細胞の種類を検討した。

結　果

症例は女4，男3名計7名で，年齢は26–36歳（平均31），初発年齢は10–23歳（平均18）である。家系内に血族結婚が5名にみられ，内2名は両親がいとこ結婚，2名がまたいとこ結婚である。また，1名は兄弟発症している。発病時の筋障害は下腿遠位筋群が6名で，1名は下肢は近位筋からであった。この兄は下腿遠位筋群より発症している。数年で全例上肢，近位筋にも拡がった。数年－10数年のうちに足・手の指の筋力低下が著減・消失している。比較的早く頚部屈筋群，大腿屈筋群，内外転筋群が侵されている。顔面筋群は侵されず，躯幹筋群もかなり保たれている。肺活量も良い。合併症としては，pancytopenia，頻脈，高血圧，心肥大と側頭葉癲癇が各1名ある。EMG では，神経伝導速度に異常はなく，短潜時低電位多相性筋活動電位が目立つ。3名には神経原性変化もある。CK は2–3倍に上昇している。筋生検では，2例に筋内鞘，周鞘に細胞浸潤がみられた。RV が小径繊維（type 1 および 2）にみられ，小径繊維はエステラーゼ染色に部分的に濃染する。小径繊維の多いところには，ICAM–1＋，HLA–DR＋の樹状突起をもつ CD 68＋細胞が多く見られる。大部分は macrophage と思われる。この部位の血管も ICAM–1＋である。

CD 4＋，CD 20＋細胞は認められず，CD 8＋細胞は僅かに血管周囲に見られるのみである。筋内鞘や，周鞘は抗 IgG, IgM, C_3 抗体によく染まるが，RV のある筋繊維は陰性である。電顕では，RV は成熟筋のみならず，幼若な小径繊維や myotubes にもみられる。3例でステロイド中等量，半年－2年が試みられたが，無反応であった。2例でステロイドとブレザニンまたはアザチオプリンが試みられているが，今のところ反応はない。

結　論

RVDM は患者家系内に血族結婚が多いなど遺伝子異常を示唆する疾患である。生検筋に maclophage を中心とした細胞浸潤が見られるが，これは二次的な反応である可能性が高い。また RV のある小径化筋繊維には補体の沈着もみられず，これらの筋繊維が polymyositis にみられるような直接の target とはされていないと考えら

れた。筋病巣内に約70%のCD8+細胞と20%のmacrophages系細胞が存在するinclusion body myosits (3)とは，病因的に異なると考えられる。小径線維はエラスターゼに濃染し，アセチール・コリン受容体の増加を示唆する。今回の研究は，RVDMはむしろその病因に何らかの神経系の関与を疑わせるという結果を示している。

文　献

1) Fukuhara N, et al: Rimmed vacuoles. Acta Neuropathol **51**: 229–235, 1980.

2) Nonaka I, et al: Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. J Neurol Sci **51**: 141–155, 1981.

3) Arahata K, et al: Monoclonal antibdy analysis of mononuclear cells in myopathies. I. Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. Ann Neurol **16**: 193–208, 1984.

Distal myopathy with rimmed vacuoles における自律神経機能

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　熊　本　俊　秀[1]，長　尾　紳一郎[1]，杉　原　里　恵[2]
上　山　秀　嗣[3]，友　田　明　美[4]，黒　川　　徹[5]

[1]大分医科大学第三内科　[2]国立療養所西別府病院神経内科　[3]熊本大学医学部第一内科，現，大分医科大学第三内科
[4]熊本大学医学部発達小児科　[5]国立療養所西別府病院小児科

要　旨

Distal myopathy with rimmed vacuoles（DMRV）5例について非侵襲的自律神経機能検査を行った。全例が種々の程度の手足の冷たさと発汗過多を自覚し皮膚温図検査では四肢遠位部で皮膚温の低下を認めた。Laser Doppler flowmetry，交感神経皮膚反応，心電図RR間隔変動係数の検討では，全例で異常を認め，交感神経あるいは副交換神経の異常が示唆された。

緒　言

Distal myopathy with rimmed vacuoles（DMRV）の患者において，我々は多くの症例で臨床的に四肢末梢の冷感，ときに発汗過多を伴うことを経験している。今回，本症における自律神経機能障害の有無を明らかにする目的で，種々の非侵襲的自律神経機能検査を行い，多角的に検討した。

対象および方法

対象は既報[1)2)]に従い臨床的，筋病理学的にDMRVと診断し得た患者5例（男性2例，女性3例；年齢36～61歳）およびage-matchした正常対照者10例（男性4例，女性6例；平均年齢46.9±12.4歳）である。方法は，自律神経症状およびルーチンの電気生理学的検討と共に，下記の非侵襲的自律神経機能検査を行った。

1）Laser Doppler Flowmetry（LDF）：被験者に15分間以上安静仰臥位をとらせた後に（室温を25℃），ALF 21 FD（アドバンス社）を用い，第2指の指尖部にて測定した。深呼吸負荷による末梢血流の変化をもって血管運動反応とした[3)4)]。

2）交感神経性皮膚反応（SSR）：被験者に15分間以上安静仰臥させ（室温を25℃），Neuropak 8（日本光電）により測定した。100 dBの音刺激を用い，上・下肢末梢より導出した[4)5)]。

3）心電図R-R間隔：被験者を15分間以上安静仰臥位に保ち，呼吸数を一定（15回／1分）にさせ，5分間の連続深呼吸の直後に，心電図（II誘導）を12分間測定した。FD-31 PD（福田電子）で記録し，周波数分析にはNEC PC 9801-VXを用いた[3)5)6)]。

4）皮膚温図検査：Jeol thermoviewer JTG-3300（日本電子）を用い，四肢の第3指尖部より測定し，上肢については17℃，1分間の冷水負荷を行った[7)]。

Table 1 Clinical manifestations of 5 patients with Distal myopathy with rimmed vacuoles*

Case	Age	Sex	Duration (year)	Muscle Weakness	Autonomic disturbance						CK (U/l)	Rimmed Vacuoles
					Coldness		Hyperhydrosis		Postural	Urinary		
					U/E	L/E	U/E	L/E	hypotention	disturbance		
1#	34	M	6	1+	1+	2+	2+	2+	−	−	286	8.8%
2	36	M	9	2+	2+	3+	2+	2+	−	−	637	20.0%
3#	45	F	18	3+	3+	3+	1+	1+	−	−	50	14.6%
4	58	F	24	2+	2+	2+	1+	1+	−	−	144	5.5%
5	61	F	13	1+	1+	1+	1+	1+	−	−	204	3.5%

*M indicates male; F, female; #, positive family history; U/E, upper extremities; L/E, lower extremities; weakness and autonomic disturbance −, absence; 1+, mild, 2+, moderate, 3+, severe; CK, serum creatine kinase (normal value, male 32-166; female 17-123 U/l); rimmed vacuole frequency (%) of rimmed vacuoles in 200 muscle fibers.

結　果

DMRV では，全例に四肢末梢の冷感，発汗過多を認め，これらの症状は臨床的重症度とある程度相関した(表1)。

末梢神経伝導検査では，全例において何らかの運動および感覚神経の軽度の異常を認めた。すなわち，正中神経の MAP の減少を2例に，後脛骨神経の MAP の減少を4例に，正中神経の SCV の軽度の低下を3例に認めた。針筋電図では，筋原性変化を2例に，混合性変化を3例に，また，4例に fibrillation potential を認めた。

DMRV における各種自律神経機能検査のまとめを表2に示す。

LDF は，患者の上肢で5例中3例に，下肢では全例

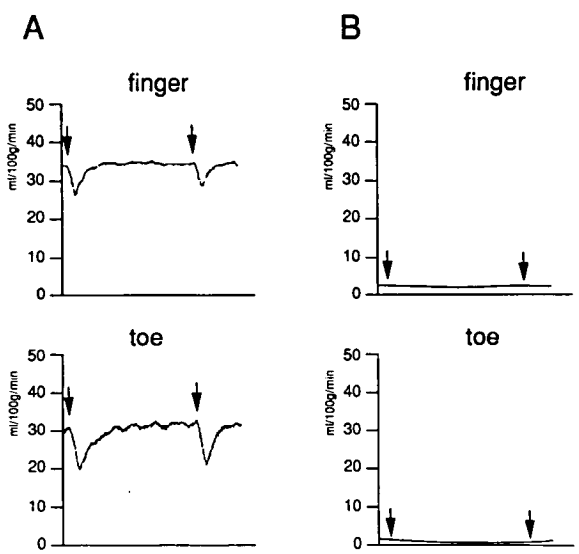


Figure 1 Laser Doppler flowmetry demonstrates markedly decreased flow in both the fingers and toes of distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV). Muscle weakness and wasting are most severe in case 3. No vasomotor constrictive response following the deep inspiration is seen in case 3 (B) because of the markedly low baseline of blood flow, while the control shows normal response in both the fingers and toes (A). Arrows indicate deep inspiration.

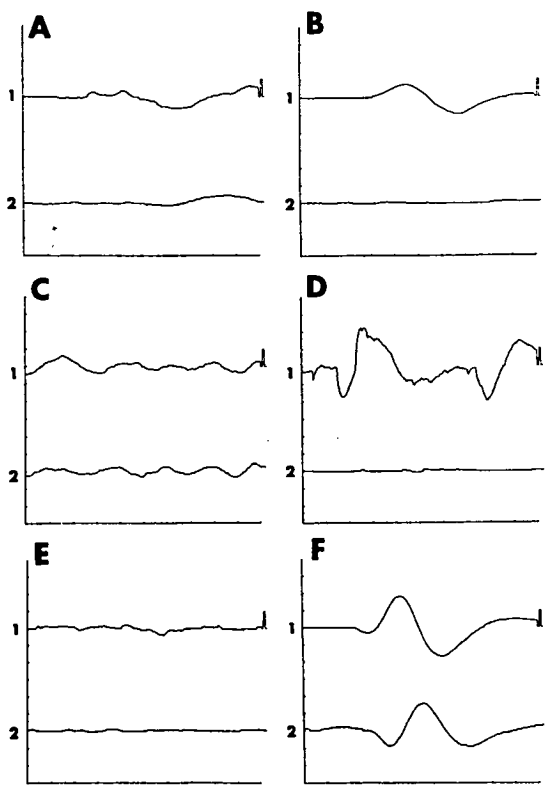


Figure 2 Results of the sympathetic skin response (SSR) test in DMRV patients (A–E) and healthy control (F). The SSR following deep inspiration and a loud sound is absent in the feet of all 5 patients and in the hands of 3 (A, C and E). A indicates case 1; B, case 2; C, case 3; D, case 4; E, case 5; F, healthy control; 1, hand; 2, foot. Calibration shows 500 mV.

Table 2 Summary of autonomic function tests in distal in distal myopathy with rimmed vacuoles**

Case	LDF				SSR		cardiographic R–R interval		
	Blood folw		Vasomotor response				CV	LFC	HFC
	finger	toe	finger	toe	hand	foot		(%)	
1	↓↓	↓↓	absent	absent	N. E.	N. E.	4.7	10.1	4.6*
2	nomal	↓↓	absent	absent	Low amp.	N. E.	2.7*	9.7	7.4*
3	↓↓	↓↓	absent	absent	N. E.	N. E.	2.6*	9.7	4.3*
4	↓	↓↓	absent	absent	Low amp.	N. E.	3.8	11.6	6.6*
5	nomal	↓↓	absent	absent	N. E.	N. E.	4.1	12.6	6.5*
Control (n=10)	All normal	Normal; 7 cases, Decrease; 3 cases	All normal	Normal; 8 cases, low amp.; 2 cases	Normal; 8 cases, low amp.; 2 cases	Normal; 8 cases, N.E.; 2 cases	4.7±1.4	11.7±1.9	15.2±4.4

**LDF indicates Laser Doppler Flowmetry; SSR, Sympathetic Skin Response; CV, Coefficient of variation; LFC, Low Frequency Component; HFC, High Frequency Component; *, abnormal data (above±SD); N. E., not evoked; Low amp., Low amplitude, NS, not significant.

で高度の血流低下を認め，深呼吸負荷による血管運動反応は全例で上・下肢共に消失していた（図1）。

SSRは，DMRV患者の下肢は全例で導出不能，上肢では5例中3例で導出不能，2例で低振幅であった（図2）。

心電図R-R間隔変動係数は，患者5例中2例で低値で，周波数分析ではlow frequency component（FC）は全例正常だが，high（H）FCは全例で低下を認めた。

皮膚温図検査では，全例で四肢末梢の皮膚温は優位に低下したが，温度分布パターンは症例3を除いて正常であった。症例3では全体的に健常者に比べ著しく低温であり，温度分布も指先程低温となる異常パターン（指先で10度以上の差）を示した。17℃，1分間の冷水負荷試験では全例正常な皮膚温上昇反応を認めた。

考　察

DMRVは筋生検あるいは電気生理学的検査において，ミオパチーの所見に加えしばしばニューロパチー様所見を混在することが知られている[8]。自律神経機能異常についてはほとんど報告はないが，Welander型DMで末梢血管収縮を起こす血管運動反応に変化があることが示唆される[9]。本研究では全例で，各種自律神経機能検査において中等度～高度異常を認めた。LDFでは末梢血流量の低下と血管運動反応の消失がみられ，発汗運動神経の障害が示唆された。SSRでは交感神経無髄線維の異常，心電図R-R間隔の解析ではHFCの減少を認め，副交感神経系の異常が示唆された[3~6]。以上より，DMRVでは，筋障害に加え，交感および副交感神経系の自律神経障害が存在し，病因を考える上でも重要な所見であると思われた。

結　論

DMRVでは，四肢末梢の冷感，発汗過多などの自律神経症状と共に，種々の非侵襲的自律神経検査にて交感および副交感神経系の異常所見を認めた。本症には，筋障害に加え，自律神経機能異常が存在する。

文　献

1）Nonaka I, Sunohara N et al: Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. J Neurol Sci 1981; **51**: 141–155.

2）Kumamoto T, Fukuhara N et al: Distal myopathy: histochemical and ultrastructural studies. Arch Neurol 1982; **39**: 367–371.

3）Ando Y, Araki S et al: Role of autonomic nerve functions in patients with familial amyloidotic polyneuropathy as analyzed by laser Doppler flowmetry, capsule hydrograph, and cardiographic R–R interval. Muscle Nerve 1992; **15**: 507–512.

4）Shahani BT, Day TJ et al: RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. Arch Neurol 1990; **47**: 659–664.

5）Sugenoya J, Ogawa T: Characteristics of central sudomotor mechanism estimated by frequency of sweat expulsions. Jpn J Physiol (Tokyo) 1985; **35**: 783–794.

6）Pomeranz B, Macaulay RJB et al: Assesment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol 1985; **248**: H 151–H 153.

7）American Academy of Neurology. Therapeutics and technology assessment subcommittee. Assessment: thermography in neurologic practice. Neurology 1990; **40**: 523–525.

8）Mizusawa H, Kurisaki H et al: Rimmed vacuolar distal myopathy: a clinical, electrophysiological, histopathological and computed tomographic study of seven cases. J Neurol 1987; **234**: 129–136.

9）Brog K, Solders G et al: Neurogenic involvement in distal myophathy (Welander): histochemical and morphological observations on muscle and nerve biopsies. J Neurol Sci 1989; **91**: 53–70.

Adhalin (50–K–DAG) の欠損を認めた筋ジストロフィーの臨床像

班　　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院

共同研究者　岩　城　宏　之[1]，加世田　　俊[1]，樋　口　逸　郎[2]
納　　光　弘[2]，松　村　喜一郎[3]
[1]国立療養所南九州病院神経内科　[2]鹿大第3内科　[3]帝京大神経内科

緒　言

筋ジストロフィーの分子遺伝学的研究の進歩は，近年めざましいものがある。松村／Campbell 等は北アフリカ（チュニジア）に見られる DMD と表現型が類似の常染色体劣性遺伝形式の筋ジストロフィー（SCARMD）の筋細胞膜において Adhalin 50–DAG（50 kDa dystrophin–associated glycoprotein）が特異的に欠損している事を報告した。AdhalinG の欠損による dystrophin glycoprotein complex の機能異常・崩壊が本疾患の発症機構において重要な役割を果たしている可能性を報告し注目を集めている。SCARMD は北アフリカのアラブ人に多発することが知られている。今回我々は，本邦にて初めて発見された2症例について臨床経過を中心に報告する。

症　例

症例1は，34歳男性。出身地は，鹿児島県。主訴は，筋力低下，筋萎縮，歩行障害。家族歴としては，血族結婚あり，また大叔父に，歩行障害があり17歳で死亡されているが，詳細不明。現病歴は，1歳6ケ月処女歩行とやや遅く，5歳頃，走り方がおかしく遅かった。又同じ頃より階段の昇降時，腓腹筋痛を訴えていた。9歳頃よりよく転倒し，階段昇降に介助を要するようになる。11歳には上皮が肩より上に挙がらなくなり，12歳には自立歩行不能となり車椅子使用するようになる。昭和48年8月第1回目の入院。車椅子生活後は，進行が遅く，昭和55年退院し，自宅療養をしていた。昭和62年10月20日，肺炎のため2回目の入院。呼吸障害が強くなったため，体外式陰圧人工呼吸器装着。27歳時に，ベッド上生活となり，28歳時に，呼吸困難が強くなり気管切開，人工呼吸装着となる。一般内科学的所見では，胸部理学所見にて心音の II 音亢進，脊柱変形があり，両側に内反尖足・凹足を認める。血液検査では，CK 値は，若年時高値であったが，最近では正常。その他特に異常を認めない。呼吸機能検査では，明かな低下を認め，心電図は，V_1 で R 波増高，異常 Q 波を認めている。神経学的所見では，精神機能正常，脳神経では，特に異常を認めない。運動系では，筋萎縮は，全身性に著明。筋力は，近位筋優位の筋力低下があります。握力は，右 6.2 Kg 左 4.8 Kg。肘関節を支点としてある程度可動は可能であった。感覚系は，特記なく，反射は，四肢腱反射は低下傾向，病的反射は認めない。

症例2は，42歳男性。出身地は，鹿児島県。主訴は，筋力低下，筋萎縮，歩行障害。家族歴は，血族結婚があり，姉に，筋萎縮があり27歳死亡。詳細不明です。既往歴としては，脳梗塞（左不全麻痺）があり，頭部 CT で，内包付近に LDA を認める。現在では明かな麻痺を認めていない。現病歴では，歩行開始1歳。小学生の運動会にて極端に遅かった。10～11歳頃から歩行時転倒しやすくなり，起立がやや困難を自覚。また下肢腓腹筋が人より大きかったとのことです。13～14歳頃より階段を上れなくなり，21歳頃より起立不能となり車椅子生活となる。その後約20年，筋力低下・筋萎縮等悪化するも進行は緩やかであったため，自宅療養をしていました。ADL 低下，生活に困難をきたした為，病因精査目的にて平成5年1月24日当院入院となる。一般内科学的所見では，脊柱変形を，軽度認め，両側に内反尖足・凹足を認める。血液検査では，CK 値は，やや高値から正常域であった。その他特記すべき事はなく，呼吸機能検査，心電図，染色体検査等は，特に異常を認めない。神経学的所見では，精神機能，脳神経，感覚系は，特に異常を認めない。運動系では，筋萎縮が全身性に著明，筋力は近位筋優位の筋力低下を認める。握力は，右 2.8 Kg 左 3.2 Kg。四肢腱反射は低下傾向，病的反射は認めない。

結果および考察

DMD と 2 症例の臨床像の比較では，遺伝形式は，2 症例とも常染色体劣性遺伝であり，その他精神遅滞，巨舌は，頬圧，口唇圧低下は，DMD で認められる報告があるが 2 症例とも認めなかった。歩行不能時期は，DMD と比べ遅く，とくに症例 2 では，21 歳頃でした。関節拘縮，心筋，呼吸障害は，症例 1 では，DMD と同様に認めるが，症例 2 ではほとんど認めなかった。その他の特徴としては，DMD と同様全身性筋萎縮は著明に認めている。しかし，筋力に関しては，四肢末梢筋，特に非腹筋，長指屈筋の下肢屈筋群は，徒手筋力検査でほぼ正常に近い筋力を認めた。このように筋力の減弱の imbalance が存在することがあげられた。図 1 は，DMD と 2 症例における機能喪失過程の比較である。縦軸は，機能喪失過程，横軸は年齢をあらわす。黒丸は，DMD 正方形は，症例 1，三角は，症例 2 の過程を示す。各点は，最頻値，あるいはカルテ上明らかに認められた時期を示す。また，スライド下方は，全体を歩行期，車椅子期，ベッド生活期に大きく分けている。各症例とも DMD と比べ機能喪失過程は非常に遅い事がわかる。BMD と経過は類似した印象を受けた。蛍光染色法による，normal control と 2 症例について筋染色を検討した。Dystrophin は，3 例とも認められていた。Adhalin の染色は，normal control では，認めるが，症例 1, 2 ではほとんど染色されていない。また，症例 1 と症例 2 とを比べてみるとわずかではあるが，症例 2 の方が染色されていた。Adhalin 欠損の度合と臨床の重症度に何らかの相関関係があると思われた。

結　論

1．Adhalin（50–DAG）欠損の本邦第 1, 2 症例を報告した。
2．臨床経過としては，Becker 型類似の経過をとっている印象をうけた。
3．蛍光染色にて，Adhalin（50–DAG）欠損の度合と臨床の重症度に相関関係の可能性があると思われた。

文　献

1）Matsumura, K., F. M. S. Tome, H. Collin, K. A zibi, M. Chaouch, J. C. Kaplan, M. Fardeau, and K. P. Campbell. 1992. Deficiency of the 50 K dystrophin–associated glycoprotein in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophin. Nature (Lond.). **359**: 320–322.
2）Duchenne muscular dystrophy: Deficiency of dystrophin–associated proteins in the sarcolemma Neurology **43**: 795, 1993.
3）Hoffman. E. P, Brown. R. H. & Kunkel. L. M. Cell **51**, 919–928, 1987.
4）Campbell. K. P & Kahl. S. D. Nature **338**, 259–262, 1989.

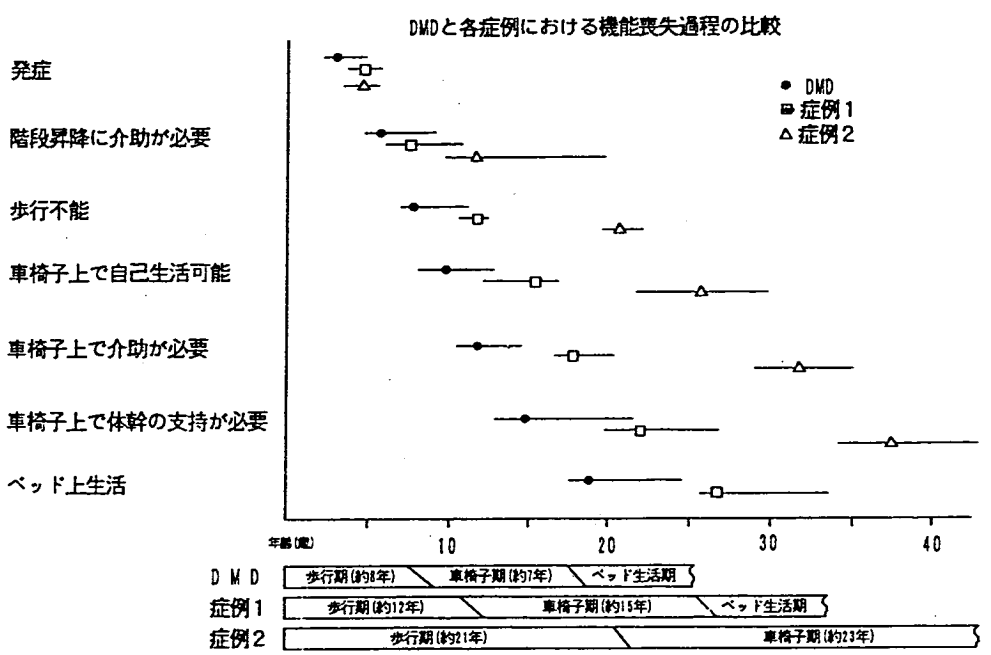


図 1　DMD と各症例における機能喪失過程の比較

進行性筋ジストロフィーにおける種々の臨床症状

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

進行性筋ジストロフィー患者の様々な臨床症状あるいは合併症を把握するために当院入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD），および福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）に対して，平成元年1月から平成6年6月までの最高5年6か月間の医師，看護記録を調査した。DMD 27名，全員男性，平均年齢17.7歳。調査期間は52.1±19.5か月。FCMD は6名（男2女4）で平均年齢21.7歳，全員5年6か月の調査をおこなった。DMD, FCMD ともに発熱，湿疹，眼充血，耳痛・耳出血，口内炎，嘔吐，関節痛などが高率にみられた。誤嚥，けいれんは FCMD に特徴的であった。発熱は同一患者に頻回にみられる傾向があった。筋ジストロフィーの心不全，呼吸不全以外の症状には軽症のものも多いが，気胸，腎梗塞，上腸間膜動脈症候群など重篤な合併症もあり，注意が必要である。

目　的

進行性筋ジストロフィー患者では呼吸不全や心不全といった症状がよく知られているが，そのほかにも様々な臨床症状を呈することがある。そこで今回筋ジストロフィー患者の多彩な臨床症状を把握するために平成6年6月の時点で当院に入院中の Duchenne 型（DMD）および福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の患者に対して平成元年1月から平成6年6月まで最高過去5年6か月間の医師および看護記録を retrospective に調査した。1か月をひとつの単位として回数を調べ，37.5℃以上の発熱や湿疹，鼻出血，口内炎などの様々な症状を check した。

対　象

対象は DMD および FCMD 患者である。DMD は27名，全員男性。年齢は7～27歳で平均17.7±5.5歳。観察期間は3か月～66か月で平均52か月である。5年6か月間の観察を行えたものは15名で，残りの12名は，平成元年1月以降の入院で観察期間は5年6か月より短い。FCMD は6名（男2，女4名）で年齢は15歳～27歳，平均21.7±4.8歳。6名全員，5年6か月間の観察を行った。

結　果

DMD の臨床症状を示す（図1）。発熱，湿疹が21名と最も多く，以下，様々な箇所の関節痛，眼の充血，腹痛，耳痛・耳出血，鼻出血，口内炎，陥入爪，痔核，嘔吐，骨折と続き，誤嚥，血尿は2名で，腎梗塞，気胸を

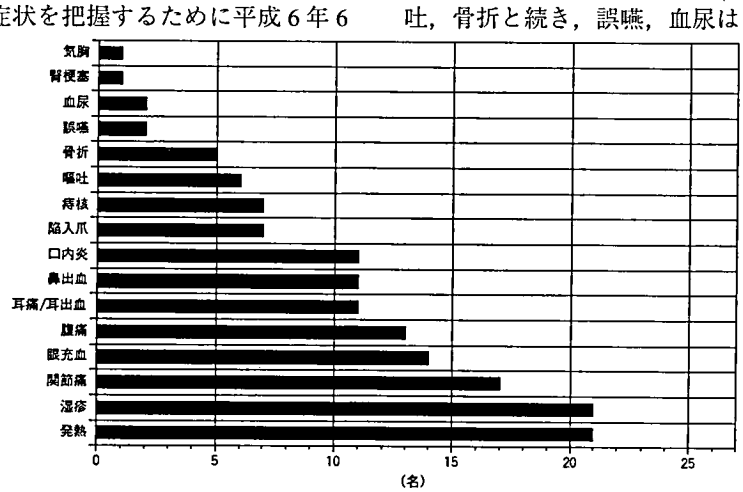


図1　DMD の臨床症状

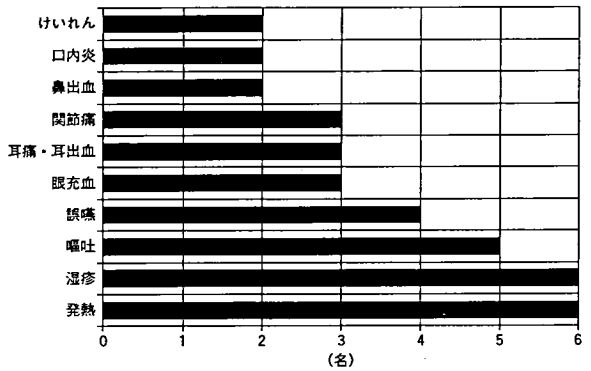


図2　FCMD の臨床症状

1名に認めた。嘔吐6名のうち，2名は上腸間膜動脈症候群が疑われるイレウスであった。血尿の2名のうち1名に腎結石が認められた。

次に FCMD の臨床症状であるが，発熱，湿疹は全例にみられ，以下，嘔吐，誤嚥，眼充血，耳痛・耳出血，関節痛，鼻出血，口内炎，けいれんを認めた（図2）。誤嚥，けいれんは複数の月にわたってみられた。

DMD 患者の発熱の回数を年齢別にみたものであるが，2〜3か月程度のものが多かったが，中には7か月，9か月と頻回に発熱を呈した症例もあった(図3)。FCMD では1例を除いて，9か月以上の発熱回数を認め，最高

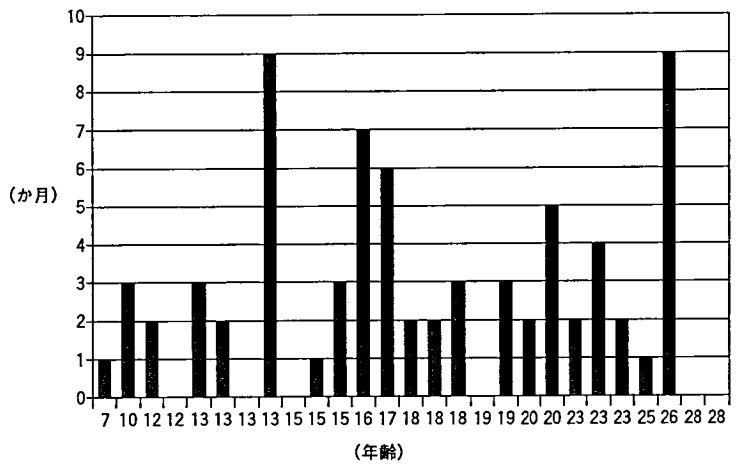


図3　DMD の発熱回数

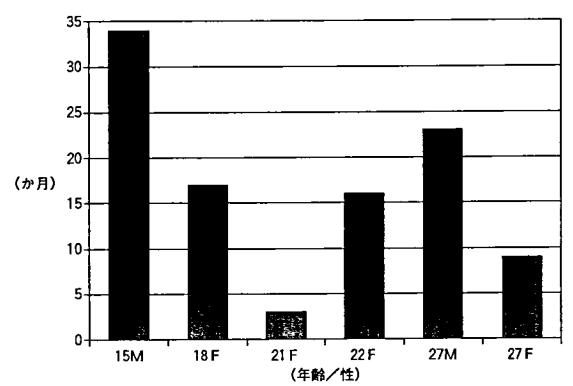


図4　FCMD の発熱回数

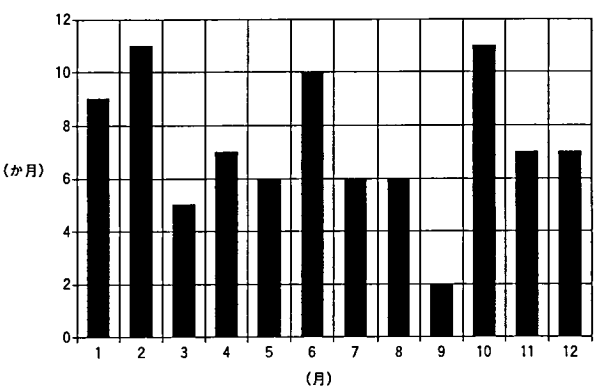


図6　FCMD の月別発熱回数

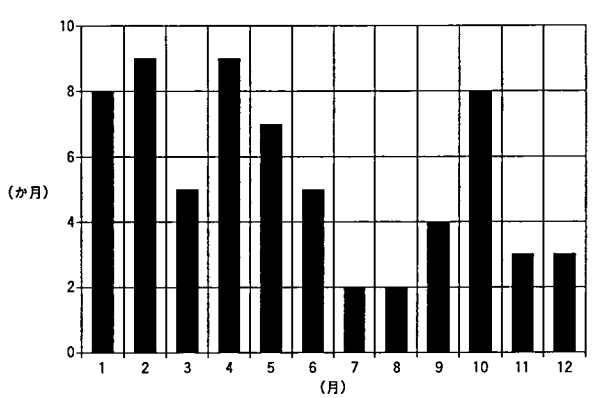


図5　DMD の月別発熱回数

は34か月，平均17か月であった（図4）。

平成元年1月から平成5年12月までの期間における DMD 患者の発熱を1年間の月別でみると，7, 8, 11, 12月は少なく，10月と1〜5月に多かった（図5）。FCMD 患者では，1, 2, 6, 10月に多く，9月は少なかった(図6)。

考　察

筋ジストロフィーにおける合併症として上腸間膜動脈症候群[1]，口内炎[2]，骨折[3]などが報告されている。また，過去に呼吸器感染症の罹患状況を調べた研究[4]では11月，1〜3月に多いという報告があるが，今回のわれわ

れの発熱の検討では10月，1～2月，および4～6月に多いという結果であった。FCMDはDMDよりも上気道感染症にかかりやすいことがいわれているが，今回も同様な結果であった。ただ，FCMD, DMDとも患者により発熱の回数にかなりの差が認められ，特定の患者に頻発する傾向が認められた。

DMDにおけるまれな合併症としては脳梗塞[5]や自然気胸[6]の報告がある。脳梗塞の原因としては脳血栓よりも心原性の脳塞栓が疑われている。今回のわれわれの検討では脳梗塞は認められなかったが，腎梗塞と考えられる症例があった。その例は19歳で，左の腹痛を訴えるため，原因を探していく目的で腹部の造影CTをおこなったところ，左腎に一部造影されない箇所が認められた。心拡大があり，心エコーでは心内血栓はみつからなかったが，脳塞栓と同様の機序で心内血栓により塞栓症としての腎梗塞を生じたものと推定している。さらに脊柱の変形に伴う動脈の偏位，狭窄も関係しているかもしれない。

筋ジストロフィーの心不全，呼吸不全以外の症状には軽症のものも多いが，気胸，腎梗塞，上腸間膜動脈症候群など重篤な合併症もあり，注意が必要である。

文　献

1）吉野　英，桑原武夫ら：Duchenne型筋ジストロフィーの合併症－上腸間膜動脈症候群を合併した3例について－．神経内科 **32**：373, 1990

2）飯田光男，豊田幸子ら：口内炎の発症状況について．筋ジストロフィー症の療養と看護に関する臨床的，心理学的研究．平成元年度研究成果報告書　9, 1990

3）升田慶三，畑野栄治ら：筋ジストロフィー症患者の骨折について．筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究．昭和60年度研究成果報告書　4, 1986

4）三吉野産治，恒成徳子ら：呼吸器感染症予防に関する研究．筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究．昭和57年度研究成果報告書　237, 1983

5）川井　充，花島律子ら：Duchenne型筋ジストロフィーにおける脳梗塞。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年度研究成果報告書　95, 1994

6）山本知孝，川井　充ら：Duchenne型筋ジストロフィーにおける自然気胸。臨床神経　**34**：552, 1994

ジストロフィン遺伝子と知能などの関連性について

班　　員 寺　本　仁　郎
国立療養所再春荘病院内科

共同研究者 渡　邊　　進[1], 西　村　龍　一[2], 池　田　晃　章[3]
直　江　弘　昭[4], 内　野　　誠[5]

[1]国立療養所再春荘病院神経内科　[2]国立療養所再春荘病院放射線科　[3]池田・山田クリニック
[4]国立療養所再春荘病院院長　[5]熊本大学医学部第一内科

要　旨

DMD/BMD 患者遺伝子検査を施行し，遺伝子欠失の有無により2群に分け，知能指数との関連性，P-300結果との関連性がないかどうか検討した。また一部の患者には頭部 MRI を施行し異常の有無を正常対照群と比較した。

DMD では遺伝子欠失の有無による二群間で知能指数に有意な差はなかった。BMD では欠失がある群が有意に知能指数が低かった。P-300 との関連性は認められなかった。頭部 MRI では海馬皮質の intensity が正常対照群よりも有意に高かった。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）ではその約30% に非進行性の知能低下があることは良く知られている。また最近 Becker 型筋ジストロフィー（以下 BMD）でも知能低下を認めることが報告されている。その原因がどこにあるのかまだ明らかにされていない。脳に存在するジストロフィンの欠損と関連している可能性も考えられている。そこで今回私達は，DMD/BMD 患者の遺伝子欠失検査を行いその結果と知能検査結果とが関連性ないかどうか，また昨年施行した P-300 の結果との関連性についても検討したので報告する。また一部の患者のについては頭部 MRI を施行し若干の知見を得たので併せて報告する。

方　法

遺伝子診断は Beggs と Chamberlain のプライマーを用いた多重 PCR 法を SRL に依頼した。対象は本院入院中の DMD 17例，年齢は平均19.4歳，BMD は13例，年齢は平均36.7歳。知能テストは主に WISC-R, WAIS-R 法で行った。対象は遺伝子診断を行った患者のうち DMD 15例，BMD 7例である。P-300 はトーン法，クリック法，ビジュアル法で行った。対象は DMD 11例，BMD 7例。遺伝子診断結果でジストロフィン遺伝子の欠失がある群とない群に分け，知能テスト結果と P-300 の結果に差があるかどうか t 検定を行った。

頭部 MRI は DMD 9例，平均年齢16.6歳について施行した。機種は 0.2 tesla の日立－MRP-20 EX を使用した。O Mline に平行に slice し，4 cm 上方で側脳室前角間距離と同一 slice 面での最大脳幅の比を求め脳萎縮指数として検討した。T 1 強調画像で行った。また海馬皮質と前頭葉白質に関心領域を設定し，intensity を数値化して測定した。intensity の測定はいずれも T 2 強調画像で行った。計測値は12名の正常対照者，平均年齢18.8歳と比較検討した。

結　果

遺伝子診断の結果，DMD では17例中10例（58.8%）に遺伝子の欠失が認められた。BMD では3例（23.1%）に認められた。全体で30例中13例（43.3%）に遺伝子欠失を認めたことになる。欠失部位は全例がエクソン45～52の範囲に含まれていた。欠失エクソン数は最も多い例では6個あった。知能検査結果では総 IQ は DMD が 70.7±15.3, BMD が 95.3±25.7 で，有意差をもって DMD が低い結果であった。

遺伝子欠失の有無で2群に分けて知能を比較したところ，DMD では差は認めなかった。また欠失 exon 数との関連も認められなかった。一方，BMD で同様に比較したところ欠失ある患者が有意に知能が低いという結果であった。次に昨年の本会議で発表した DMD における P-300 の結果との関連について検討した。トーン法で振幅の有意な低下が正常対照者との間にみられたが，今回の検討では遺伝子欠失の有無で二群に分け比較した場合はいずれの方法でも，潜時，振幅ともに有意な差は認められなかった。

表は頭部 MRI の結果を示している。脳萎縮指数はコ

表1

	前角間距離／最大脳幅	海馬 intensity 右	左
正常対照者	0.24±0.012	569.2±16.3	570.0±23.9
DMD	0.25±0.018	602.8±22.9	598.2±20.1
有意差	(−)	$p<0.01$	$p<0.02$

ントロール群の値に比べて大きい傾向があったが統計上有意なものではなかった。一方海馬の intensity は DMD で有意に高く，前頭葉白質も高い傾向にあったが統計上左のみが有意だった。

考　察

DMD/BMD の遺伝子欠失と臨床症状の関連性については今まで多くの報告があり，欠失の有無による比較では有意な差は認められていない。また知能障害とも一定の関係はないとする報告がほとんどある。ただ具体的な知能指数との比較検討は今までにはなされていなかった。今回の検討でも今までの報告とほぼ同様の結果であった。ただ BMD で遺伝子欠失例が有意に知能が低いと言う結果が出たが，これに関しては症例数が非常に少なく，またその知能指数が DMD の平均値より低いため，判断に慎重を要すると考えられる。今回の検討で興味深かったのは頭部 MRI の結果であった。DMD の頭部 MRI について，犬飼らは半数以上に脳萎縮が有り，18 例中 15 例に皮質下に異常信号の出現を見たと報告してる。今回の私達の検討ではこの様な所見は認められなかった。ただ海馬皮質の intensity が正常対照と比較して高かったことが興味を引いた。知能と海馬の関連は痴呆をきたす疾患でよく問題になるし，ジストロフィンの脳での局在では海馬に多いとの報告もある。海馬の intensity が高いのが，知能低下と関係有ることがどうか，また再現性があり，普遍的なのか症例を更に増やして検討する必要があると考える。

文　献

1）犬飼　晃ら：35 回日本神経学会総会抄録 98, 1994
2）Jung et al: Neurosci. Lett. **124**; 87–91, 1991

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける事象関連電位（P 300）の検討

班　　員　近　藤　　浩
国立療養所新潟病院神経内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）における知的機能障害の客観的指標として，事象関連電位（P 300）を測定し検討した。対象は当院入院 DMD 患者 31 例（年齢 14～31 歳）。音刺激計数課題による P 300 を記録し，潜時・振幅を測定した。正常対照と比較し，異常は 10 例（32%）あり，誘発不能 3 例，振幅低下 7 例であったが，潜時の延長例はなかった。IQ と潜時は相関しないが振幅は相関し，IQ が低いほど振幅は低下した。知能障害のある群（13 例）とない群（18 例）の比較では，潜時は有意差がないが，振幅は有意に知能障害群で低下した。人工呼吸器を使用する呼吸不全群（12 例）と非呼吸不全群（19 例）の比較では，潜時・振幅とも有意差がなかった。DMD でみられる P 300 の異常は，呼吸不全等による二次的異常でなく，本症に伴う一次的異常と考えられ，その異常は知的機能障害の程度を示す有効な指標となると考えられた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者における知的機能障害の客観的指標として，事象関連電位のひとつである P 300 を測定し，その臨床的特性と有用性につき検討した。

対　象

当院入院中の DMD 患者 31 例（機能障害度Ⅳ～Ⅷ）。年齢は 14～31 歳（平均 21.0±5.1 歳）。このうち 12 例は人工呼吸器使用中である。いずれも検査の目的，方法を良く理解し，遂行可能であった症例である。

方　法

刺激は Oddball 課題を用い，標準刺激として 1000 Hz，標的刺激として 2000 Hz の click 音を使用した。標的刺激の呈示確率が 15% となるように，ヘッドホンにより両耳にランダムに刺激を呈示し，刺激呈示間隔を 2 秒として標的刺激の数を頭の中で数えさせた。記録は国際 10–20 法の Cz, Pz より両耳朶連結基準で行い，分析時間は刺激前 200 ms，刺激後 800 ms とした。標的刺激の加算回数が 40 回になるよう，標準・標的の各刺激での脳電位変化をそれぞれ記録・加算し，標的刺激での P 300 の潜時及び刺激前の平均電位を基準とした振幅を測定した。また，眼球運動等で±100 μV を越える電位は，アーチファクトとして加算から除外した。

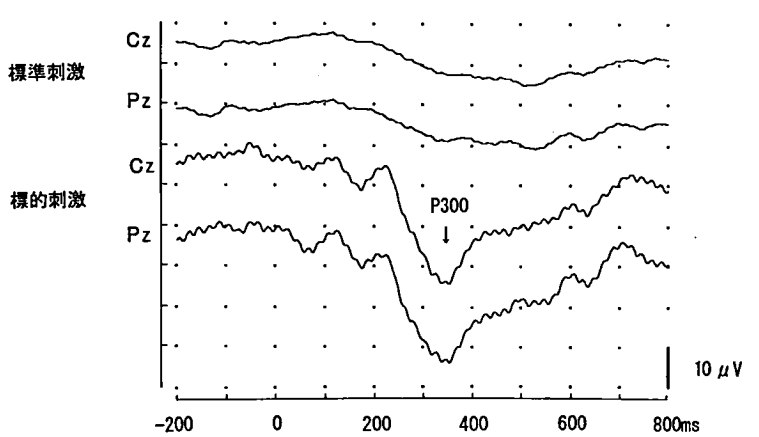


図1

結　果

図1は，症例14（19歳）での実際の記録波形である。この症例は気管切開し，人工呼吸器使用中であるが，P 300の誘発は良好であり，潜時・振幅とも正常である。図2は，症例13（19歳）での記録である。P 300の誘発は不良であり，低振幅である。

結果のまとめを表1に示す。年齢を一致させた正常対照と比較し，異常を判定された例は31例中10例(32%)であり，その内訳は，誘発不能が3例，振幅低下が7例であった。しかし，潜時の有意な延長を示した例はなかった。

年齢とP 300の関係を図3に示す。年齢と潜時は正の相関があり（r=0.442, P<0.05），年齢ともに潜時は延長した。年齢と振幅の相関は有意ではないが（r=−0.333），年齢とともに振幅は低下する傾向にあった。

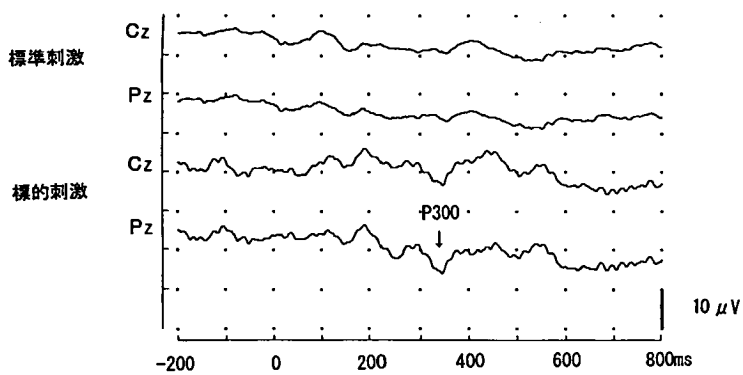
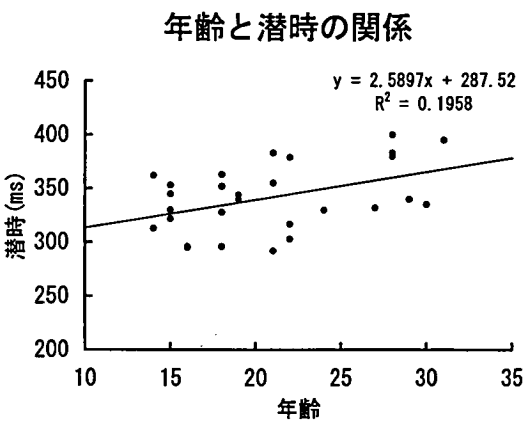


図2

表1　症例のまとめ

症例	年齢	STAGE	人工呼吸器使用	DNA 欠失部位	IQ	潜時(ms)	振幅(μv)
1	14	6		not detected	72	313	11.8
2	14	8		not detected	95	362	8.5
3	15	8		48, 49, 50, 51, 52	94	345	29.8
4	15	5		not detected	71	353	8.2
5	15	8		6, 8, 12, 13, 17	86	330	35.0
6	15	7			116	322	23.7
7	16	7		44	74	296	18.2
8	16	7		not detected	101	295	20.4
9	18	8			81	363	23.4
10	18	8		45, 47, 48, 49, 50, 51, 52	82	352	12.1
11	18	7		45, 47, 48, 49, 50	75	328	25.5
12	18	4		19		296	20.9
13	19	8		49, 50	95	340	8.5
14	19	8	○	not detected	96	344	32.0
15	20	8	○		47	−	0.0
16	20	8		3	43	−	0.0
17	21	7		17, 48, 49	81	383	20.4
18	21	7		45	63	355	29.8
19	21	6		3, 4, 6, 8	53	292	16.7
20	22	8	○	not detected		303	8.9
21	22	8		48, 49, 50, 51, 52	92	317	17.6
22	22	8	○	8		379	22.0
23	24	8	○	not detected	91	330	19.7
24	25	8	○	not detected		−	0.0
25	27	8	○	50, 51, 52		332	17.0
26	28	8	○	47, 48, 49, 50, 51, 52	93	400	9.6
27	28	8	○	not detected		383	7.3
28	28	8		51	80	380	15.2
29	29	8	○	48, 49, 50, 51, 52	62	340	14.9
30	30	8	○	47, 48	88	335	7.8
31	31	8	○	8, 12, 13, 17, 19, 43, 44	63	395	11.1

control　(mean±3 SD)：　334.6±66.0　16.5±6.2



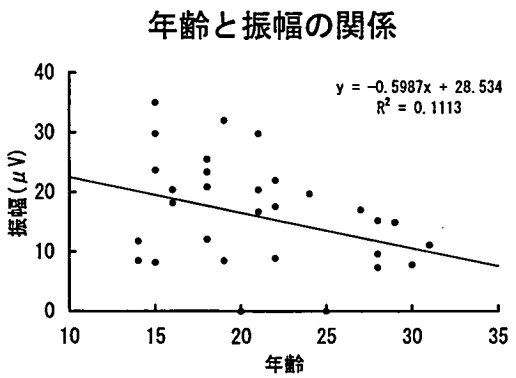
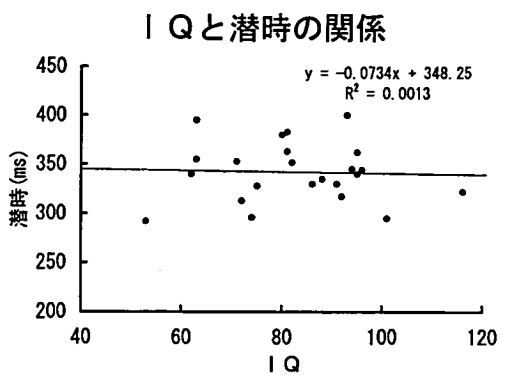


図3



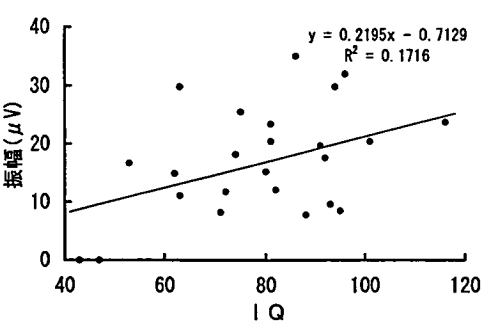
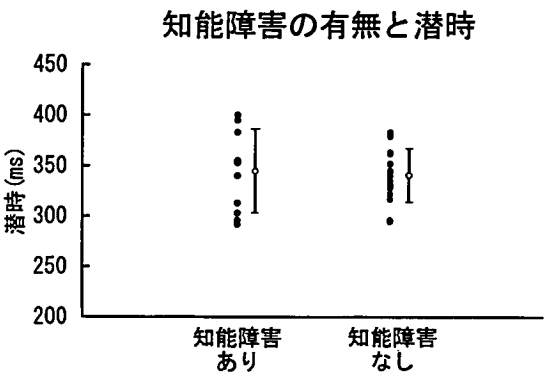


図4



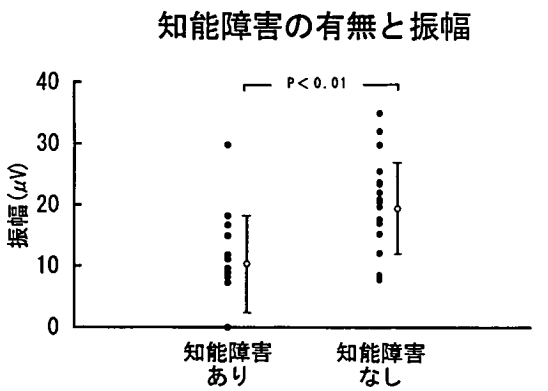


図5

IQ（WAIS-R, WISC-R）のデータのある例（n=25）で，IQ と P 300 の関係を検討すると（図4），IQ と潜時は相関がないが（r=−0.036），IQ と振幅は正の相関（r=0.414, P<0.05）を示し，IQ が高いほど高振幅，低ほど低振幅となる傾向があった。IQ のデータのない例も含め，日常生活の中で知能障害があると判断される群（n=13）と，なしと判断される群（n=18）を比較すると，潜時は有意差がないが，振幅は有意に（P<0.01）知能障害群で低下していた（図5）。

人工呼吸器を使用する呼吸不全群（n=12）と非呼吸不全群（n=19）の比較では，呼吸不全群で若干潜時が延長し，低振幅の傾向はあったが，潜時・振幅とも有意差はみられなかった。

機能障害度との関係では，振幅は相関がないが，潜時は機能障害度が増すほど有意に（rs=0.495, P<0.01）延長した。

PCR によるジストロフィン DNA 欠失解析（Beggs & Chamberlain）では，17例（68%）で欠失が確認されているが，欠失の有無，部位，数の多寡と知的機能障害や P 300 異常との関連は明らかでなかった。

考　察

DMD では知的機能障害が高頻度（約3割）にみられ，全体的な IQ は低値をとることが知られている。しかし，DMD の知的機能障害の客観的な指標としての電気生理学的検討はこれまでに十分なされておらず，DMD における P 300 に関する報告は，わずかしかない。

井上[1]は，DMD において，P 300 潜時には異常はなか

ったと報告しているが，振幅については触れていない。寺本ら[2]は，潜時では正常群と有意差がないが，振幅の低下がみられたとしている。今回の結果では，正常人にみられるように，年齢とともに潜時は延長するが，異常な延長はなく，振幅の異常が知的障害度とともに大きくなる傾向が特徴的であった。

また，このP300の異常は，人工呼吸器の使用の有無とは関係がなく，呼吸不全による二次的中枢神経障害によるものではなく，DMDに伴う一次的異常を反映するものと推察された。

今回の検討では，知能低下群で有意なP300の振幅低下を示したことが特徴的であった。この振幅の低下は，刺激に対する注意力や課題に対する動機付けの問題によるものと考えられるが，DMDにおける知的機能障害のひとつの特徴を示す可能性が示唆された。

文　献

1）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．1986, p. 6

2）寺本仁郎，池田晃章ら：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．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，1994, p. 119

筋ジストロフィーにおけるACE polymorphismと心電図学的及び血清学的循環動態の検討

班　員 源　河　圭一郎
国立療養所沖縄病院

共同研究者 松崎敏男[1)]，木脇隆史郎[1)]，堀切　尚[1)]
名城一臣[2)]，大窪隆一[3)]，中川正法[3)]
[1)]国立療養所沖縄病院神経内科　[2)]国立療養所沖縄病院内科　[3)]鹿児島大学第三内科

要　旨

進行性筋ジストロフィーでは拡張型心筋症の合併で早期から心不全により死亡する例がある。低リスク群における心筋梗塞や拡張型心筋症のリスク因子としてACE polymorphysmとの関連が報告されている。そこで筋ジストロフィーに関しACE遺伝子多型性と心機能を比較検討した。Duchenne型21例，Becker型6例，福山型3例を対象に24時間ホルター心電図，心エコーを施行し，血清ACE，血漿ANP，ACE polymorphysmを検査した。ACE polymorphysm DDはDuchenne型が33.6%，BMDが16.7%を示した。心不全を有するDMDはDDがID/IIと比較し血漿ANP及び平均上室性期外収縮数が多い傾向を示し，左室駆出率が低い傾向を示した。ACE/DDはDucenne型で心不全のリスク因子になるとは考えられなかったが，心機能障害について経時的な変化を検討する必要があるのではないかと考えられた。

はじめに

進行性筋ジストロフィーでは呼吸不全により死亡することが多いが，早期から心不全により死亡する例がある。低リスク群における心筋梗塞や拡張型心筋症のリスク因子としてACE polymorphysmとの関連が報告されている[1)2)]。そこで筋ジストロフィーに関しACE遺伝子多型性と心機能を比較検討し，心不全あるいは心機能異常との関連を検討した。

対象と方法

対象はACE阻害剤を使用していないDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）21例，Becker型筋ジストロフィー（BMD）6例，福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）3例で，年齢は，それぞれ平均19.6, 33.0, 20.0歳である。DMD21例中，心不全の治療を受けていたのは9例であった。方法は，全例に24時間ホルター心電図，心エコーを施行し，血清ACE，血漿ANPを測定した。また，ヘパリン加採血した末梢血よりgenomic DNAを抽出し，RigatらPCR法[3)]とI型を特異的に検出するShanmugamらの PCR法[4)]を併用しACE polymorphysmを検査した。

結　果

ACE genotype DDはDMDで7/19例（33%），BMD 1/6例（17%），FCMD 3/3例であった（表1）。各病型とも血清ACEは正常範囲内で，血漿ANPは，BMDでDD，IDで高い傾向を示した。Duchenne型のDDは，ID, IIと比較し，上室性不整脈が高頻度であった。BMDについてID/IIが5/6例で心不全の徴候はなく，2例はVPCが1350個と頻発し，ANP，左室駆出率は正常であった。FCMDではEF, ANPが正常であるが，2/3例でVPCが見られた（表2）。

拡張型心筋症を呈したのは，DMDのみで3/21例（14%）で，DDが1例，2例がID/IIであった。DMDでACE/DDと拡張型心筋症との関連はOdds比0.9で不明であった。DMDで心不全を有した例はDDが5/9例（55.6%）と多く，ID/IIは心不全のない例に多く見られ，Odds

表1　病型別ACE polymorphysmのgenotype

	DD	DI	II	Total
DMD	7 (33.3%)	4 (19%)	10 (47.6%)	21
BMD	1 (16.7%)	5 (83.3%)	0 (0%)	6
FCMD	3 (100%)	0	0	3

DMD：Duchenne型筋ジストロフィー
BMD：Becker型筋ジストロフィー
FCMD：福山型先天性筋ジストロフィー

表2　各筋ジストロフィー病における ACE genotype と循環動態

	DMD			BMD		FCMD
	DD	ID	II	DD	ID	DD
AGE（Y/O）	21 ±6.9	21.8 ±7.5	18.1 ±5.3	12	37.2 ±13.3	20 ±6.1
ACE (612.4 MU/ml)	7.8 ±0.8	8.1 ±4.7	7.2 ±2.6	12.6	8.4 ±1.5	8.7 ±1.1
ANP (≦62 pg/ml)	57.6 ±27.9	44.2 ±33.2	53.1 ±41.2	80.2	67.5 ±50.4	39.8 ±2.5
EF（%）	51.8 ±14.7	57.8 ±22.8	61.9 ±20.8	75.0	67.0 ±13.3	64.7 ±14.7
VPC（個）	328	4451	1123	0	590	154
PAC（個）	797	1	11	0	2	2

VPC：心室性期外収縮　RAC：上室性期外収縮　EF：左室駆出率

表3　DMD における ACE polymorphysm と心不全，心筋症の関係

ACE genotype	DD	ID/II	Odds 比	χ^2 検定
拡張型心筋症あり	1	2	0.9	P=0.454
拡張型心筋症なし	6	12		
心不全あり	5	4	6.3	P=0.061
心不全なし	2	10		

比 6.3 と高い傾向を示したが，有意差を認めなかった(表3)。

心不全を有する DMD 9 例について ANP は，DD が ID/II よりやや高値であり，左室駆出率は，DD が ID/II より低い傾向であった。ホルター ECG 上，DD タイプは心室性期外収縮よりも上室性期外収縮が，ID/II タイプに較べ高頻度であった（表4)。

考　察

Cambien らは ACE/DD が低リスク群の心筋梗塞の危険因子になりうると報告している[1]。また，中居らが虚血性心疾患例の ACE I 遺伝子多型性を検討し，正常者で DD が 20% に対し，虚血性心疾患例は DD が 46% と高頻度を示した[5]。DMD は，BMD に較べ ACE/DD type が 33% と多くみられ，中居らの正常群より高値であった。また，DMD について DD は心不全の 55% にみられ，ANP 高値，上室性不整脈を呈する者に多くみられ，ID/II は心室性不整脈を呈する者にみられた。DMD 患者で ACE/DD を示した例は，著明な心機能低下を呈さなくても，心筋虚血になりやすく，不整脈や心不全を生じ

表4　心不全を有する DMD の血清の血清循環動態と心機能

	ACE DD		ACE ID/II	
	心不全あり	心不全なし	心不全あり	心不全なし
N	5	2	4	10
AGE（Y）	23.8	14.0	24.0	20.3
ACE	7.7 ±0.9	8.1 ±0.1	8.0 ±3.5	6.7 ±0.7
ANP	60.9 ±31.9	46.0 ±15.7	53.7 ±33.1	48.4 ±48.9
EF（%）	52.8 ±16.2	65.0 ±9.9	60.2 ±19.4	70.3 ±9.1
左室後壁 D/S 比	1.39 ±0.13	1.53 ±0.34	1.42 ±0.19	1.61 ±0.25
平均 VPC（個）	657	0	5610	101
平均 PAC（個）	466	1290	1	29
CTR（%）	48.7 ±4.5	50.4 ±1.2	51.7 ±9.4	47.5 ±3.5

る傾向がある可能性が考えられる。ACE/DD を示した福山型は心機能が正常にも関わらず，心室性不整脈を呈し，今後死因と照らし合わせて検討する必要があると考えられた。ACE polymorphysm は筋ジストロフィーの心不全のリスク因子にはなり得なかったが，心機能障害について DD genotype 例では，定期的にホルター心電図，心エコー検査を行い，経時的に検討する必要があるのでないかと考えられた。

文　献

1）Cambien F, Poirier O et al: Deletion polymorphysm in the gene for angio-tensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature **359**; 641, 1992

2）Raynolds MV, Bristow MR et al: Angio-tensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet **342**: 1073, 1993

3）Rigat B, Hubert C et al: PCR detection of the insetion/deletion polymorphysm of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP 1) (dipeptidyl carboxy-peptidase 1). Nucleic Acids Res 20, 1433, 1992

4）Shanmugam E, Sell T et al: Mistyping ACE heterozygotes. PCR Methods and Applications 3, 120, 1993

5）中居賢治，伊藤忠一ら．虚血性心疾患例のアンギオテンシンⅠ変換酵素遺伝子多型性の意義．分子生物学的臨床検査へのアプローチ 42, 689,1994

Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者における心障害と骨格筋障害に関する研究

班　員　足　立　克　仁
国立療養所徳島病院内科

共同研究者　齋　藤　美　穂[1]，鳴　尾　隆　子[1]，木　村　千代美[1]
川　人　貴美子[1]，川　尻　真　和[1]，乾　　俊　夫[2]
齋　藤　博　史[3]，川　井　尚　臣[4]
[1]国立療養所徳島病院内科　[2]国立療養所徳島病院神経内科
[3]徳島大学医学部放射線科　[4]徳島大学医学部第一内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の女性保因者16例（平均45.6歳）において，心機能と骨格筋機能について検討した。

4例に胸部圧迫感等の心症状があり，9例に心電図異常が認められ，12例に心エコーで拡張型心筋症様の所見，さらに2例のタリウム201－心筋 SPECT で左室の後下壁の潅流低下像が認められた。1例の生検心筋組織像ではジストロフィン陰性細胞が多く認められた。これらは程度は軽いが，DMD 症例に類似の心所見であった。

12例で検索した下肢筋の CT 値は，大腿二頭筋で最も低く，この筋の脂肪置換所見が著明にみられた。この CT 値と左室拡張末期径との相関係数は－0.468（$p<0.1$）であり負の相関が認められた。

本症保因者では心筋障害が強い例では骨格筋障害も強く，筋力低下のある保因者では心に対するケアも必要になると考えられた。

はじめに

DMD の女性保因者にはしばしば心症状や骨格筋症状を呈する症例がある。今回われわれは DMD 患者の母25名について，心機能と骨格筋機能を中心に検診を行い，本症女性保因者の心障害の病態を明らかにするとともに骨格筋障害との関係についても検討した。

対象と方法

当院入院中の DMD 患者の母親25名のうち，本症の女性保因者と確診できた16例（平均45.6歳）の成績を検討した。

保因者診断の内訳は，骨格筋のジストロフィン染色でモザイク様染色像が確認された2例，遺伝子診断（サザンブロット法）で確認された1例，遺伝的に definite carrier 7例，血清 CK 活性値の上昇が認められ，子にジストロフィンの遺伝子欠失が確認された3例，そして血清 CK 値の著明な上昇（正常値の10倍以上）が認められた3例である。

心機能は，自覚症状，他覚症状，心電図，胸部 X 線写真による心胸郭比（CTR），心エコーによる左室拡張末期径（LVDd）および駆出率（EF）等により評価した。さらに2例ではタリウム201―心筋 SPECT を行い，また，このうち自覚症状が強く，心エコーで拡張型心筋症が疑われた1例では，特発性心筋症も考慮し，冠動脈造影と心筋生検を施行した。

骨格筋機能については，握力，筋力テスト，血清 CK 値そして大腿中央部および下腿最大径部の CT スキャンにより評価した。

結　果

1．心機能

1）自覚症状

胸部圧迫感，心悸亢進等の症状がみられたのは16例中4例であった（図1）。血圧は全例正常範囲であった。

2）心電図所見

ST 低下（V_6）が3例に，陰性 T（V_6）が2例に，心室性期外収縮が3例に，不完全右脚ブロックが1例に認められ，少なくとも一項目以上みられたのは16例中9例であった（図1）。

3）CTR

16例中8例に拡大がみられたが，年齢との関係はなかった。また，自覚症状のみられた4例のうち3例に

CTR の拡大がみられた（図 1）。

4）心エコー所見

LVDd は 16 例中 7 例に拡張がみられ，EF は 16 例中 12 例に低下が認められた。自覚症状がみられた 4 例はすべて心エコーで異常値を示し，さらに 3 例では僧帽弁逆流が認められた（図 2）。

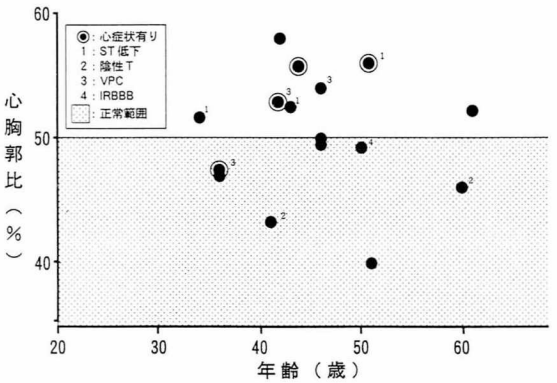


図 1　心胸郭比と年齢との関係
保因者の半数に心拡大がみられた。

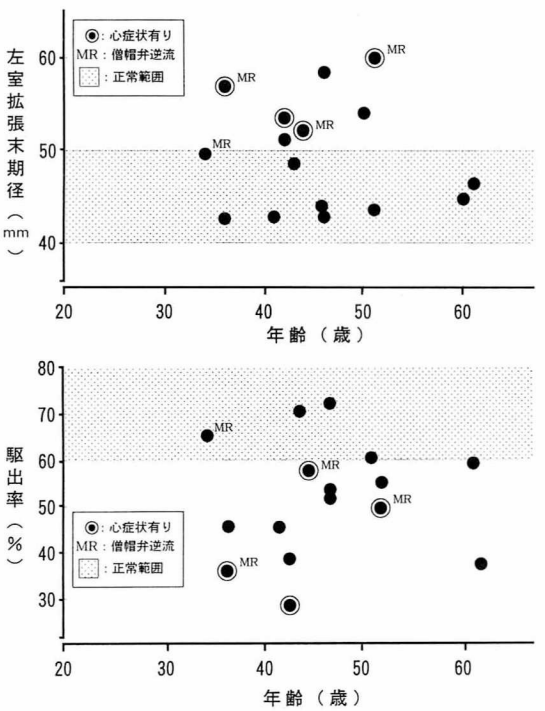


図 2　左室拡張末期径（上段）ならびに駆出率（下段）と年齢との関係

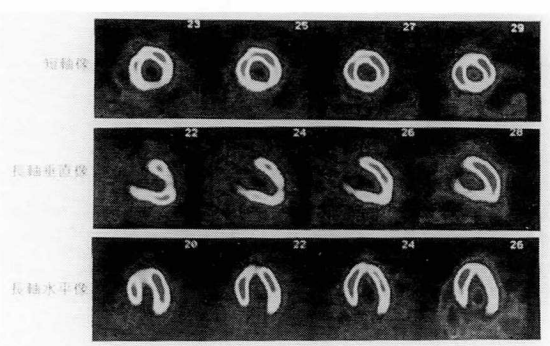


図 3　女性保因者（51 歳）のタリウム 201－心筋 SPECT
左室の後下壁に潅流低下像がみられた。

5）タリウム 201－心筋 SPECT

本検査を受けた 2 例に，左室の後下壁に潅流低下像が認められた（図 3）。

6）生検心筋組織像

HE 染色で筋線維の軽度の大小不同がみられ，ジストロフィン染色でジストロフィン陰性細胞が多く認められた（図 4）。

2．骨格筋機能

1）筋力検査

四肢，大幹筋の明らかな筋力低下を示す例はなかった。

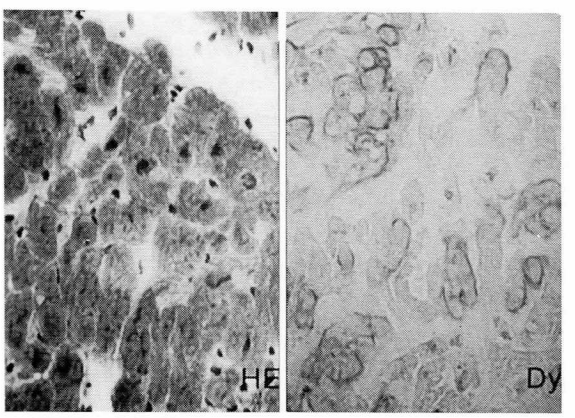


図 4　女性保因者（51 歳）の生検心筋の HE 染色（370 倍）（左）とジストロフィン染色（370 倍）（右）
筋線維の軽度の大小不同がみられ，また，ジストロフィン陰性細胞が多くみられた。

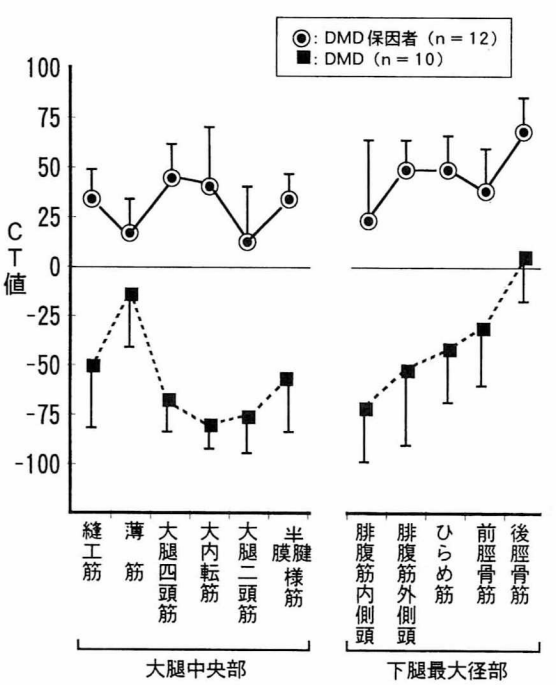


図 5　下肢筋における CT 値の比較
大腿二頭筋に最も低い値がみられた。

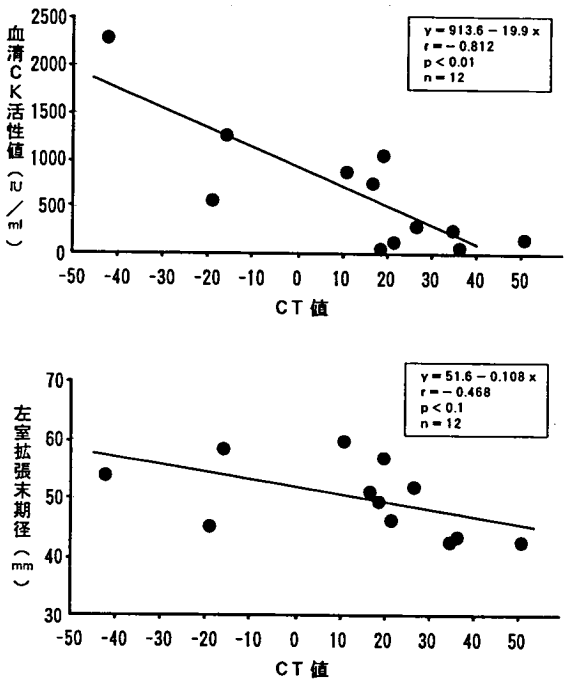


図6　大腿二頭筋 CT 値と血清 CK 活性値（上段）ならびに左室拡張末期径（下段）との関係
両方とも負の相関がみられた。

2）血清 CK 活性値

平均値は 801.7 IU/ml（正常 109>）と上昇しており，16 例中 14 例に上昇がみられた。

3）下肢筋の CT スキャン

12 例で検索した下肢筋の CT 値は，大腿二頭筋で最も低く平均 13.0 と低下しており（図 5），この筋の脂肪置換所見が著明にみられた。この CT 値と血清 CK 値の相関係数は−0.812（$p<0.01$）であり負の相関が認められた（図 6）。

3．心筋障害と骨格筋障害との関係

下肢筋の中で CT 値が最も低かった大腿二頭筋の CT 値と左室拡張末期径との相関係数は−0.468（$p<0.1$）であり負の相関が認められた（図 6）。

考　察

DMD 女性保因者では DMD 患者に比べると程度は軽いが，血清 CK 値の上昇，筋力低下を呈するいわゆる manifesting carrier の報告はみられる[1]が，心機能障害に関しては，少数の症例報告[2]があるのみである。

本研究では，16 例の確実な本症女性保因者の心機能を報告し，心機能と骨格筋機能との関係について述べた。

心機能については，成人の本症女性保因者の 25% に心症状がみられ，また，56.3% に心電図異常，50.0% に CTR の拡大がみられ，75.0% に心エコーの異常所見がみられた。これら心エコーの所見は拡張型心筋症様であった。

さらに，心症状を有するもののうち 2 例ではタリウム 201－心筋 SPECT により，左室の後下壁に潅流低下像がみられたが，同部位は DMD 患者における心筋障害の強い部位でもある。

生検心筋でジストロフィン陰性細胞が多く認められたことはこの心筋症様所見を病理組織学的に裏付けるものである[3]。

以上のことより，DMD 保因者には，DMD 患者に比べ軽症ではあるが，DMD に類似の心機能異常が高頻度に存在することが明らかにされた。

骨格筋では大腿二頭筋に最も強い障害がみられたが，この所見は著者ら[4]がさきに DMD について報告した成績とほぼ同じ傾向のものであった。また，大腿二頭筋の CT 値が血清 CK 値とよく相関しており，保因者診断には，血清 CK 値と同様に大腿中央部の骨格筋 CT の検索が有用であると考えられる。

本症の女性保因者では骨格筋の他に心筋の障害もあり，心筋障害が強い例では骨格筋障害も強く，このことは筋力低下のある保因者では心に対するケアも必要になると考えられる。

文　献

1）川井　充，国本雅也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の manifesting carrier–2 症例の骨格筋 CT と筋生検所見－．臨床神経 **29**：23, 1989.

2）Mirabella M, Servidei S et al: Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. Neurology **43**: 2342, 1993.

3）川井尚臣，鳴尾隆子ら：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．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．平成 5 年度研究成果報告書，1994, p. 87

4）松家　豊，木村千美代ら：肢帯型筋ジストロフィー症における臨床像の多様性に関する研究．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，1990, p. 106

筋ジストロフィー患者赤血球 Cytosol Free Radical Scavenger Enzymes の検討

班　　員　小長谷　正　明
国立療養所鈴鹿病院神経内科

共同研究者　酒　井　素　子，犬　飼　　晃，青　木　真一郎
飯　田　光　男
国立療養所鈴鹿病院神経内科

緒　言

Free Radical oxygen（FRO）は近年，内分泌系や神経系，免疫系などでの情報伝達機能が解明されつつあるが一方において，従来より細胞障害性が言われており，蛋白変性に伴う種々の酵素活性の変化や，老化現象，プロテアーゼの活性化[1]，核酸に対する影響などが指摘されている。今回，我々は筋疾患への関与を検索する目的で各種筋疾患患者の赤血球中の Superoxide dismutase（SOD）と Glutathione Peroxydase（GSHPx）活性を測定した。

対象と方法

表1に対象疾患とその abbreviation を示す。各種筋疾患85例と対照は健康人35例で，全例男子である。

酵素活性は，ヘパリン採血後，赤血球細胞質中の Cu, Zn-SOD 活性は NBT 還元法[2]で，GSHPx は Wendel 法[3]で測定した。

結　果

表2に測定結果を示す。GSHPx 活性値の有意な低下は LG のみでみられたが，SOD 活性値は DMD と MyD で著明に低下していた。

DMD では，SOD 活性値は年齢($r=0.4637, p<0.001$)，

表1

		N	Age (y)
Duchenne dystrohpy	(DMD)	49	18.5±4.7
Becker dystrophy	(BMD)	8	28.5±6.7
Limb-girdle type	(LG)	10	46.5±10. 2
FSH		3	50.7±9.0
Myotonic dystrophy	(MyD)	11	50.7±5.7
Rimmed vacuole	(RV)	4	42.5±15.2
対照男子	(CTL)	35	41.4±8.0

表2

	SOD (u/gHb)	GSHPx (u/gHb)
DMD	53.9±11.2***	15.8±3.5
BMD	57.7±7.9	15.2±2.9
LG	55.6±11.1*	13.3±1.6**
FSH	53.1±6.7*	14.1±2.0
MyD	51.9±7.1***	15.3±1.8
RV	58.5±6.6	14.6±1.9
CTL	63.3±8.0	15.6±2.2

*$p<0.05$ **$p<0.01$ ***$p<0.001$

障害度ステージ（$r=0.4680, p<0.001$）と有意な正の相関を認め，GSHPx 活性値は年齢（$r=0.3017, p<0.05$），障害度ステージ（$r=0.3606, p<0.02$）と弱い正の相関を認めた。31例の血液ガス検査値との関係では両酵素活性値とも，pH, PCO_3, PO_2, HCO_3 のいずれとも相関性は認められなかった。

考　察

DMD の赤血球 SOD 活性の低下は，Burri ら[4]は少数例の検討で20%程度の低下を指摘している。正常者でのこの酵素活性の加齢変化は認められていない。低年齢や障害度の低い時期に低活性であることは，病勢進行の強い時期に，FRO の処理能力が低いと考えられる。Dystrophyn 欠損にともなう sarcolemma の脆弱化は筋 FRO 増加をきたすという指摘もあり[5]，FRO がプロテアーゼ活性抑制機構を抑制することから，DMD での筋変性との関連性が推定される。

MyD でも SOD の有意な低下が認められたが，実際に，全血中の FRO の上昇の報告もあり[6]，この疾患が，様々な臓器に障害を有し，また，progeria の傾向もある点，ミトコンドリア gene に mutation 発現の率が高いなど，FRO の病態への関与が推定される。MyD に多発する白内障では FRO の関与が指摘されている[7]。

結　論

FRO の筋病態への関与を検索する目的で，赤血球 GSHPx と SOD 活性を測定した。DMD では SOD が低く，加齢やステージの進行とともに増加した。MyD でも SOD が有意に低かった。LG と FSH でも低下していた。筋疾患での変性における FRO 関与の可能性を指摘した。

文　献

1）Cochrane CG : J Clin Inv 71 : 754, 1983
2）McCord JM et al : J Biol Chem **244** : 6049–55, 1969
3）Wendel A : Methods in Enzymol **77** : 323–327, 1981
4）Burri BJ et al : Clin Chimi Acta **105** : 249, 1980
5）Austin L et al : Neuromuscul Disord **2** : 27–33, 1992
6）井原雄悦ら：医療 48（増）：3, 1994
7）Bhuyan DK et al : Superoxide & SOD in Chem Biol Elsevier p.657, 1986

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける 顆粒球内アミノ酸濃度

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，顆粒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（DMD）の顆粒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，グルタミンが有意に減少していた。他の3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，顆粒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“顆粒球の集合”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，用いることにした。DMD の顆粒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150 G，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 液を用いて単核球を分離除去した。単核球分離除去後の沈渣に3% Dextran 含有生理的食塩水を添加混和後，30分間静置し顆粒球を分離した。混入した赤血球は 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。顆粒球の純度は98%以上であった。

顆粒球を 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，3分以後は不変であった。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，3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”の形で存在するので細胞破壊の指標となると考えられる。したがって顆粒球は3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3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)]。

アミノ酸の分析には 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 患者の顆粒球内遊離アミノ酸濃度を比較したものである。顆粒球内に最も多く存在する遊離アミノ酸はタウリンで，次に多いのがロイシンであるが，タウリン含有量は膨大で2位のロイシンと1オ

表1 Concentrations (n mol/10^7cells) of free amino acids in granurocytes [Mean (and SD)]

Amino acid	Control	p	DMD
Taurine	121.63 (10.65)	<0.1	113.46 (13.36)
Aspartic acid	1.97 (0.65)	<0.1	1.55 (0.62)
Threonine	3.53 (1.77)		2.83 (1.70)
Serine	5.69 (3.39)		4.66 (3.26)
Asparagine	0.97 (0.11)		0.84 (0.57)
Glutamic acid	13.21 (2.91)		11.42 (3.14)
Glutamine	5.96 (1.22)	<0.01	4.66 (0.84)
Proline	1.71 (0.38)	<0.1	1.30 (0.44)
Glycine	7.44 (2.69)		6.57 (2.42)
Alanine	11.17 (5.18)		9.16 (5.26)
Valine	5.52 (3.14)		4.74 (2.87)
Cystine	0.50 (0.36)		0.71 (0.34)
Methionine	4.41 (2.31)		3.94 (2.63)
Isoleucine	11.79 (4.43)		11.03 (6.42)
Leucine	24.12 (8.86)		24.14 (10.81)
Tyrosine	3.39 (1.88)		2.98 (2.08)
Phenylalanine	3.74 (1.88)		3.79 (2.44)
Histidine	1.09 (0.33)		1.01 (0.49)
Ornithine	0.98 (0.27)		1.03 (0.39)
Lysine	10.07 (6.03)		8.54 (5.77)
Arginine	11.27 (7.50)		8.99 (7.34)

ーダー違っている。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は 1% の危険率で正常コントロールに比べ低い濃度を示した。他の 3 種のアミノ酸つまり，タウリン，アスパラギン酸，プロリンも DMD で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，顆粒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。顆粒球ならば，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。

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

ヒト生検筋における neurotrophin とそのレセプターの分布（免疫組織化学的検討）に関する研究

班　　員　春　原　経　彦
国立精神・神経センター武蔵病院

共同研究者　西　尾　健　資[1]，古　川　昭　栄[2]，埜　中　征　哉[3]
[1]国立精神・神経センター武蔵病院神経内科　[2]岐阜薬科大学分子生物学
[3]国立精神・神経センター神経研究所

要　旨

ヒトの骨格筋における neurotrophin の役割を知る目的で，正常対照2例，運動ニューロン疾患4例，筋ジストロフィーとして Duchenne 型1例，Becker 型2例，顔面肩甲上腕型2例，筋緊張性3例，肢帯型1例を，また rimmed vacuole を伴った遠位型ミオパチー5例を対象として，neurotrophin とそのレセプター分子の細胞性局在を免疫組織化学的に検討した。結果としては，筋線維内に neurotrophin 様免疫反応性を，そして筋内運動神経軸索に neurotrophin 及びその receptor一様免疫反応性を認め，neurotrophin の脊髄運動神経に対する栄養因子仮説に矛盾しなかった。しかし，変性線維や再生線維内に neurotrophin 及び trk一様免疫反応性の亢進を認めたことは，筋再生における neurotrophin の関与が示唆されたが，その機序や意義については不明であり，今後さらに検討を要する。

目　的

ヒトの骨格筋において，neurotrophin およびそのレセプターがどのような発現調節を受けているのかは興味深い。そこで，臨床病理学的に診断の明らかであるヒト生検筋における neurotrophin とそのレセプター分子の細胞性局在を免疫組織化学的に検討した。

方　法

対象は，国立精神神経センター神経研究所の筋バンクの中から，正常対照として2例(年齢，性；29 M, 34 M)，神経原性筋疾患として，運動ニューロン疾患4例（46 M, 64 F, 70 M, 72 F），筋原性筋疾患として，Duchenne 型筋ジストロフィー1例（5 M），Becker 型筋ジストロフィー2例（1 M, 3 M），顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー2例（21 F, 42 M），筋緊張性ジストロフィー3例（24 F, 26 F, 63 F），肢帯型筋ジストロフィー1例（32 M），rimmed vacuole を伴った遠位型ミオパチー5例（20 M, 24 M, 33 M, 37 M, 42 F）を抽出して対象とした。これらの生検筋の10 μm一凍結切片を作成し，以下の抗体を用いて免疫組織化学的に染色した。一方，組織学的同定のため，連続切片の H&E, Gomori–Trichrome, NADH–TR, NSE 等の組織染色を併用した。

抗体

抗 NGF 抗体，抗 BDNF 抗体，抗 NT–3 抗体(以上 rabbit polyclonal；独自作成)，抗 trk–A 抗体，抗 trk–B 抗体，抗 trk–C 抗体（以上 rabbit polyclonal, Santa Cruz)，抗 LNGFR 抗体（mouse monoclonal, Behringer)

結　果

正常対照群の筋線維は，BDNF, NT–3,trk–A, trk–B の免疫反応性はいずれも陽性に，NGF 及び trk–C の免疫反応性は微弱陽性に，LNGFR 免疫反応性は陰性であった。fiber type による染色性の違いは，trk–A と trk–B で明瞭であり，H&E, Gomori–Trichrome, NADH–TR との対比から，trk–A は type 2 fiber 優位に染色され，逆に trk–B は type 1 fiber 優位に染色された。endomysium の筋核または筋衛生細胞は，NGF, trk–A, trk–B, trk–C で陽性，BDNF, NT–3 でやや強陽性に，LNGFR で陰性に，間質は，NGF と trk–C でやや強陽性に，BDNF, NT–3, trk–A, trk–B, LNGFR いずれも微弱陽性に染色された。血管は trk–C で強陽性のほかは，いずれも陽性反応を示した。筋内運動神経は，neurotrophin, receptor 共に免疫反応陽性であった。

神経原性筋萎縮像を呈する大群衆萎縮線維や小角化線維では，neurotrophin の筋線維の免疫染色性は正常筋線維と比して筋線維の萎縮性変化のみで，免疫染色パターンの大きな変化を認めなかったが，染色される筋核数やその染色性の増加傾向を認めた。一方，trk–A, trk–B では小角化線維の一部に免疫反応強陽性の線維を認めた。

筋ジストロフィーに認められた壊死線維や再生線維，

表1　ヒト生検筋における neurotrophin およびその receptor の免疫反応性

	NGF	BDNF	NT-3	trkA	trkB	trkC	LNGFR
正常線維	±	+	+	+	+	±	−
筋核，衛生細胞	+	++	++	+	+	±	−
間　　質	++	±	±	±	±	++～+++	±
毛細血管	++	++	++	±	±	++～+++	±
線維芽細胞	++	++	++	±	±	++～+++	±
血　　管	+	++	++	++	+	+++	++
筋内運動神経	+	++	++	++	++	++	++
小角化線維	±	+	+	+～+++	+～++	±	−
変性線維	+	++	++	++	++	+	±
(同上 MF を含む)	+	++	++	++	++	+++	±
再生線維	+	++	++	+++	++	+	±

さらに DMRV の空胞変性線維では，neurotrophin 及び trkA, trkB, trkC の免疫反応性の亢進を認めたが，特に顕著な差異を認めたのは，貪食細胞を含む変性線維における trk-C の強染と再生線維の trk-A の強染であった。

以上の免疫反応性の結果を表1に示す。

考　察

筋線維細胞体内に neurotrophin（NGF, BDNF, NT-3）様免疫反応性を，そして筋内運動神経軸索に neurotrophin 及びその recepor（trkA, trkB, trkC, LNGFR）様免疫反応性を認めたことは，neurotrophin が脊髄前角運動神経細胞に対する栄養因子であるとの仮説に矛盾しない。

今回の検討で予想外であったことは，neurotrophin recepor である trkA, trkB, trkC が運動神経軸索だけでなく，筋細胞体に認められたことである。この解釈として，1）抗体の交叉反応で類似抗原を持つ他の蛋白が筋線維内に存在する。2）運動神経に neurotrophin を取り込ませるときに neurotrophin と同時に neurotrophin recepor も必要である。3）neurotrophin は筋線維細胞に対しても何らかの作用を持っている等の可能性が考えられる。特に，trk-A がタイプ2線維に，trk-B がタイプ1線維により強く発現していたことから，NGF あるいは NT-3 がタイプ2線維の，BDNF がタイプ1線維に対する栄養因子であると考えることもできるが，詳細はさらに今後の検討を要する。

結　論

1）筋線維内に neurotrophin 様免疫反応性を，そして筋内運動神経軸索に neurotrophin 及びその receptor一様免疫反応性を認めた事は，neurotrophin の脊髄運動神経に対する栄養因子仮説に矛盾しない。

2）変性線維や再生線維内に neurotrophin 及び trk一様免疫反応性の亢進を認めたことは，筋再生における neurotrophin の関与が示唆されたが，その機序や意義については不明であり，今後さらに検討を要する。

筋ジストロフィーにおける開口力測定に関する研究

班　　員　鴻　巣　　武
国立療養所西多賀病院

共同研究者　佐々木　俊　明[1]，斎　藤　　博[2]
[1]国立療養所西多賀病院歯科　[2]国立療養所西多賀病院神経内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー患者では口腔周囲筋の障害により，顎，歯列の形態異常や咀嚼，構音などの機能的障害が起こることが報告されている[1]。特に咀嚼筋では形態異常が画像診断[2]や病理組織学的手法[3]により明らかにされている。しかし機能的障害の面では，閉口筋群における咬合力の測定は行われているが，咀嚼の第1相を形成する開口運動に関与する開口筋群の機能的障害は検討されていないようである。そこで我々は開口力を測定することにより開口筋群の障害の有無やその発現時期などを明らかにすることを目的として研究を行った。

方　法

1）対象

対象は Duchenne 型筋ジストロフィー患者男性22名（以下 DMD 群とする）であり，年齢分布は9～19歳，平均年齢は14.7±3.2歳であった。また対照者は顎口腔系に異常を認めない本院整形外科入院患者男性19名（以下 non-DMD 群とする）であり，年齢分布は7～15歳，平均年齢は10.9±2.1歳であった。

2）開口力と咬合力の測定方法

開口力測定装置は三村[4]の方法に準じた。すなわち頭部に硬式野球用ヘルメット，頤部に歯科矯正用チンキャップを装着し，両者間を直径0.5 mm の歯科用ステンレス鋼線を用いて固定した。開口力はチンキャップの部分に加わる等尺性の力を右側に装着した容量20 kg の小型荷重変換器（共和電業社製：LM-A 型）により，引っ張り荷重として記録した。また咬合力計（日本光電社製：MDM-3000）を用いて，右側または左側の第一，または第二大臼歯にて測定した。

結　果

1）開口力と咬合力（表1）

開口力は，DMD 群では最小値が2.6 kg，最大値が7.4 kg であり，平均値は4.4±1.4 kg であった。non-DMD 群では最小値は6.5 kg，最大値は12.5 kg であり，平均値は9.2±1.9 kg であった。従って DMD 群の開口力は，non-DMD 群の約1/2の小さい値を示した。また咬合力は，DMD 群は最小値が3 kg，最大値が29 kg であり，平均値は13.1±6.6 kg であった。non-DMD 群では最小値は13 kg，最大値は66 kg であり，平均値は38.5±13.9 kg であった。従って DMD 群の咬合力は，non-DMD 群の約1/3であった。

表1　開口力と咬合力の測定結果

	DMD 群	non-DMD 群
開口力	最小値　2.6 kg	最小値　6.5 kg
	最大値　7.4 kg	最大値　12.5 kg
	平均値　4.4±1.4 kg	平均値　9.2±1.9 kg
咬合力	最小値　3 kg	最小値　13 kg
	最大値　29 kg	最大値　66 kg
	平均値　13.1±6.6 kg	平均値　38.5±13.9 kg

2）年齢と開口力との関係（図1）

DMD 群では，年齢と開口力間の相関係数は0.58であり，危険率1% で正の有意な相関が認められた。また non-DMD 群では，両者間の相関係数は0.84で，危険率0.1%で正の有意な相関が認められた。すなわち DMD 群，non-DMD 群ともに年齢の増加にともない，開口力はより大きな値を示した。また DMD 群では10歳前より開口筋群が障害を受けていることが示された。

3）年齢と咬合力との関係（図2）

DMD 群では，年齢と咬合力間の相関係数は0.47であり，危険率5% で正の有意な相関が認められた。また non-DMD 群では，両者間の相関係数は0.42であった。すなわち DMD 群，non-DMD 群ともに年齢の増加にともない咬合力は大きな値を示した。また DMD 群では10歳前より閉口筋群が障害を受けていることが示された。

考　察

non-DMD 群では，年齢ともに開口力，咬合力が大き

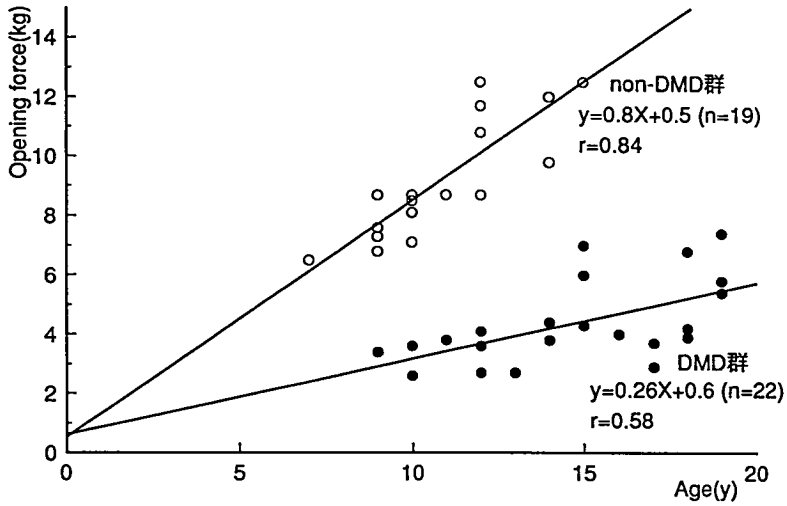


図1　年齢と開口力との関係

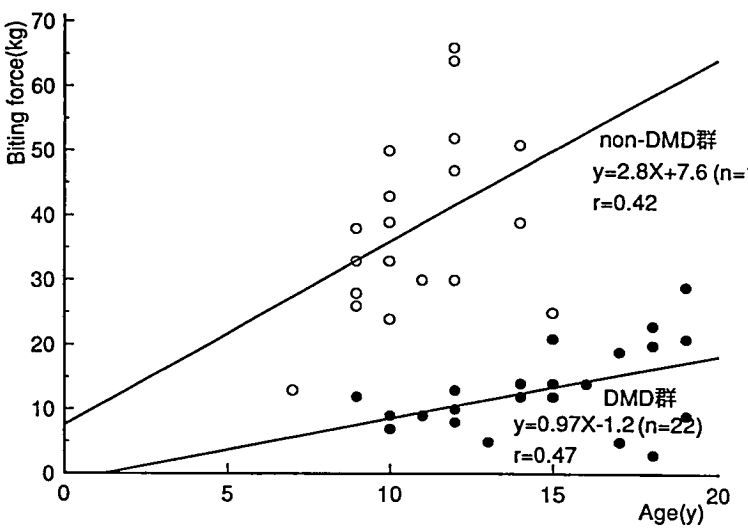


図2　年齢と咬合力との関係

くなる傾向を示した。これは顎顔面の growth spurt が男子では 13～16 歳にあり，それに伴って筋力が増大しているためと考えられる。DMD 群は，non-DMD 群に較べ，開口力，咬合力ともに 10 歳から小さい値を示し，すでに筋の障害を受けていることが示された。このことは，我々が昭和 62 年に筋ジス 3 班で報告[2]した CT による咬筋の画像診断による結果と一致するものであった。DMD 群で年齢とともに開口力，咬合力が大きくなる傾向にあるのは，この年齢が成長の時期にあり，障害の進行の程度よりも，成長による筋力の増加は上回っているためと考えられる。すなわち顎顔面の成長期の咀嚼筋群は，障害程度は緩やかであり，成長量が障害量を上回るため，筋力の増加が認められると考えられた。

文　献

1）石川富士朗：筋ジストロフィー症の臨床 126–135, 1985

2）佐藤　元，佐々木俊明ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における咀嚼筋の CT スキャンによる検討，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究，昭和 62 年度研究報告書，143–147, 1987

3）三吉野産治，菅　博明ら：Duchenne Musclar Dystropy における咬合障害（開口）とその病理学的病態像，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，204–207, 1980

4）三村　博：ヒト顎二腹筋前腹運動単位の生理学的特性，口腔病理学会誌，56（1）75–92, 1988

筋ジストロフィーの新しい靴型装具

——Duchenne 型筋ジストロフィーでの検討——

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]，川　原　　誠[1]，高　柳　哲　也[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

はじめに

我々は，圧計測センサシステム F-SCAN[1]を内蔵した trial shoes を開発し[2]，筋ジストロフィーの歩行時の足底圧パターンを健常者のパターンに近づけることのできる靴型装具の制作を研究してきた[2)3)]。平成4年度と5年度には FSH に対して靴型袋具を制作し，その効果判定を行なった[2)3)]。今年度は Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）3例に対する試みを報告する。

対象と方法

症例は11歳，7歳，8歳の DMD 3例で，それぞれの下肢の機能障害度はステージ4，ステージ4，ステージ2である。

症例1の足関節可動域は，左は背屈－25度，底屈80度，右は背屈－20度，底屈85度で，内反尖足拘縮が認められた。症例2の足関節可動域は左は背屈－10度，底屈85度，右は背屈－15度，底屈90度で，内反尖足拘縮が認められた。症例3の足関節可動域は保たれていた。3症例とも股関節，膝関節の拘縮は認められなかった。

計測に用いた F-SCAN センサシートは，加える力の大きさに応じて電気抵抗値が変化する物質を薄膜形成し，その上下に行電極と列電極を一定の間隔でマトリックス状に配置したもので，それぞれの交点が力検出点となるように構成されている。厚さ 0.1 mm と紙のように薄く，足や靴の大きさに合わせて，はさみなどでデザインが可能である。

trial shoes の insole 上に，F-SCAN センサシートを装着した。sole には 60 mm までの heel elevation を 5 mm もしくは 10 mm 単位で 12 段階で行える heel elevation 調節板と，40 mm までの outer wedge と inner wedge を 5 mm もしくは 10 mm 単位で 8 段階で行える wedge 調節板をベルクロで outsole 上に自由に着脱し適切な sole の形状を求めるよう設計した。

患者に trial shoes をはかせて，まず sole に補正を加えない状態で歩行分析を行った。次に，outsole 上に調節板を着脱しながら，最も適切と考えられる靴底の形状を求めた。この結果に基づいて靴型装具を制作し，この靴型装具について歩行分析を行い，微調整を加えて完成となった。

なお，対照として，10歳の健常男子に trial shoes をはかせて計測を行った。

結　　果

健常者の場合は，踵と前足部，そして第1趾に圧のピークが認められ，それぞれの大きさはほぼ同等で，これは，3次元表示で，確認された。足圧の中心は踵の中央部から始まりスムーズに前方に移動していた。グラフ表示では，2峰性のパターンを示した。症例1における靴底補正の過程で，補正なしの状態では，圧は主として前足部に認められ，特に右足では前足部外側の圧のピークが高くなっていた。両足ともに 20 mm の heel elevation をかけたところ，やはり前足部に圧は強く認められたが，歩容は著明に改善し，体幹の動揺の改善をみた。グラフ表示をみると4秒間の歩数が増加し，スムーズに歩行していることがわかった。患者の自覚的にも，heel elevation はこの状態が最も歩きやすいと訴え，これ以上の補正は足圧パターン及び歩容ともに乱れた。20 mm の heel elevation に加え，両足とも 10 mm の outer wedge を加えたところ中足部の圧も出現し，4秒間の歩数もさらに増加した。様々な補正を試した結果，この状態が最も足圧パターンが良好で，患者自身も最も快適であると訴えたため，この状態を選択し靴型装具を制作した（図1）。症例2と症例3についても，同様な過程で靴型装具の sole の形状の決定を行った（図2）。

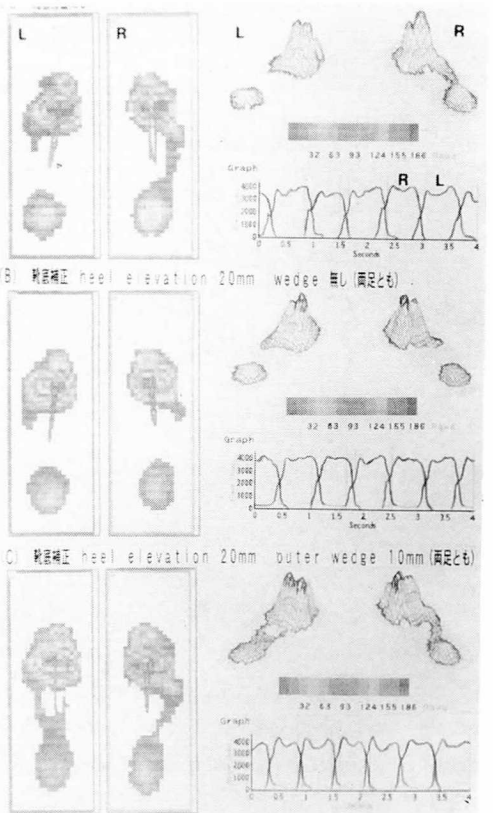


図1　症例1の靴底形状の決定の過程

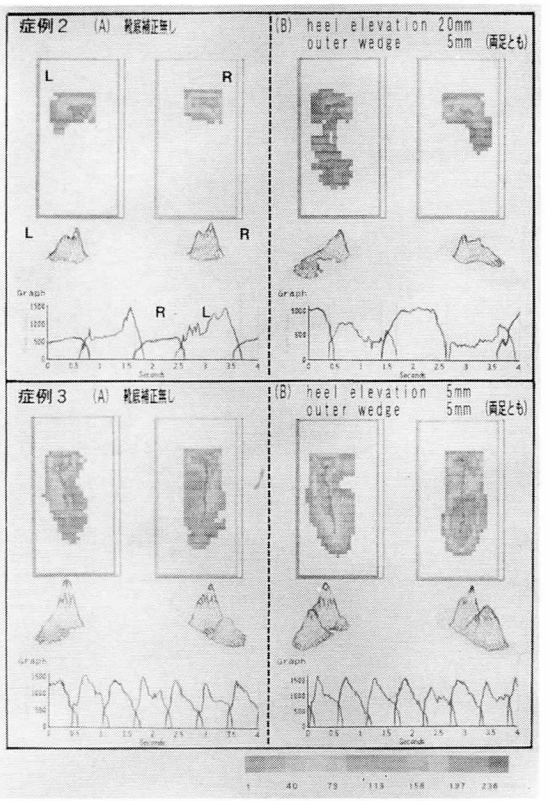


図2　症例2と症例3の靴底形状の決定

考　察

症例1から症例3を通していえることは，いずれもheel elevationに加えてouter wedgeを加えた状態で最も良好な歩行が得られたということである。足関節の内反尖足拘縮が明らかではなかった症例3においてもheel elevationとouter wedgeが良好に作用したことから，単に足関節の変形を代償したという末梢部での作用のみではないと考えられた。

DMDにおいては膝関節伸筋の筋力低下が優位であるため，heel elevationにより体重心が膝関節の前方を通り，膝関節のロッキングが容易になること。また，DMDにおいては，股関節内転筋群の筋力低下が早期より著明であり，outer wedgeは，股関節内転筋群の補助的役割を果たしたものと考えられた。

文　献

1）安東範明，藤本泰代他：Duchenne型筋ジストロフィー症の新しい歩行分析．臨床神経　**30**：962–968, 1992
2）安東範明，高柳哲也他：筋ジストロフィー症の新しい靴型装具開発の試み．神経治療学　**11**：355–358, 1994
3）安東範明，藤本泰代他：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－．神経治療学　**11**：599–602, 1994

Ⅲ. 臨床
B. 画像診断

遺伝性ミオパチーにおける筋障害分布の個体差について

班　　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院

はじめに

骨格筋のCTが日常的な検査として行われるようになって10年が経過した。我々も含めて様々な施段から筋の画像診断に関する報告が行われており，特に種々の遺伝性ミオパチーにおける特徴的な筋障害の分布やDuchenne型の筋ジストロフィーの筋障害の経時的変化については詳細な研究がある[1~6]。しかし同じ疾患すなわち同じ遺伝子の異常をもつ患者間に所見の個体差があるかどうかという問題はあまり考えられてこなかったようである。ここでいう個体差は，すべての患者は同じ順序で全身の筋の障害が進行するかどうかという点だけに着目した，病期の違いによる所見の差を除外した概念である。またこれと関連して，同一患者では筋障害の程度は左右同程度であるかについても問題にされることは殆どなかった。本研究では種々の遺伝性ミオパチーにおける筋障害分布の個体差および左右差の程度を明らかにし，これと遺伝形式との関連について若干の考察を加えてみたい。

対象および方法

対象：Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）20例，同発症保因者（DMD-MC）5例，福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）16例，顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSH）18例，筋強直性ジストロフィー20例（MD），rimmed vacuole型遠位性ミオパチー（RVDM 16例（他施設の症例を含む）を対象とした。

方法：標準的な方法で撮影された頚部,肩甲帯,腹部,臀部，大腿，下腿の6つのスライスレベルの骨格筋CT 1）から，表1に示す38のマーカー筋に着目し，これらについて以下のような観点から所見を解析した。筋障害の分布の個体差については，障害の軽度のものから高度なものまで順に並べたときに，一定の順序で筋障害が現われるかどうかに着目して判断した。左右差については，一方は保たれているのに他側は殆ど見えなくなるほど萎縮あるいは完全に脂肪化しているというほど明らかな左右差を認めたものを「左右差あり」とした。38のマーカー筋について，殆ど見えなくなるほど萎縮あるいは完全に脂肪化した症例の比率を求め，各疾患の筋障害分布のプロフィールを作成した。

結　　果

1）各疾患における筋障害の分布の個体差

DMDではすでに報告のあるように，筋障害は大殿筋からはじまり一定の順に全身の筋に及ぶ[1]（図1）。したがって，特定の患者のCTについて，次にどの筋が障害

表1　マーカー筋

NECK	ABDOMEN	THIGHS	LOWER LEGS
sternocleidomastoid	paravertebral mm	rectus femoris	tibialis anterior
trapezius	quadratum lumborum	vastus lateralis	extensor hallucis longus et digitorum longus
longissimus spinalis	psoas major	vastus intermedius	peroneus longus
splenius	rectus abdominis	vastus medialis	tibialis posterior
semispinalis	obliquus et transversus abdominis	sartorius	soleus
multifidus	PELVIC GIRDLE	adductor longus	gastrocnemius medial head
scalenus anterior	gluteus maximus	adductor magnus	gastrocnemius lateral head
SHOULDER	gluteus medius	gracilis	
deltoid	gluteus minimus	semitendinosus/semimembranosus	
infraspinatus		biceps femoris long head	
subscapularis		biceps femoris short head	
trapezius/rhomboid			
pectoralis major			

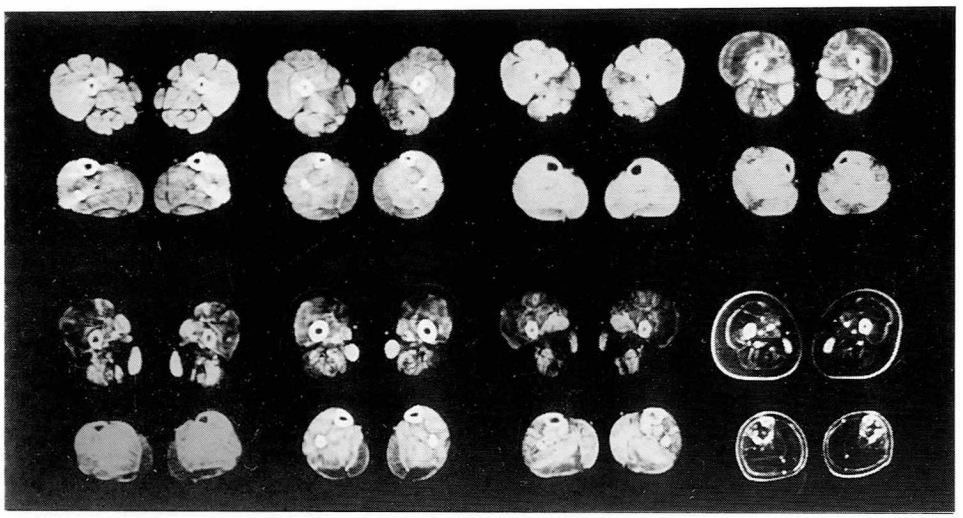


図 1　Duchenne 型筋ジストロフィーの CT

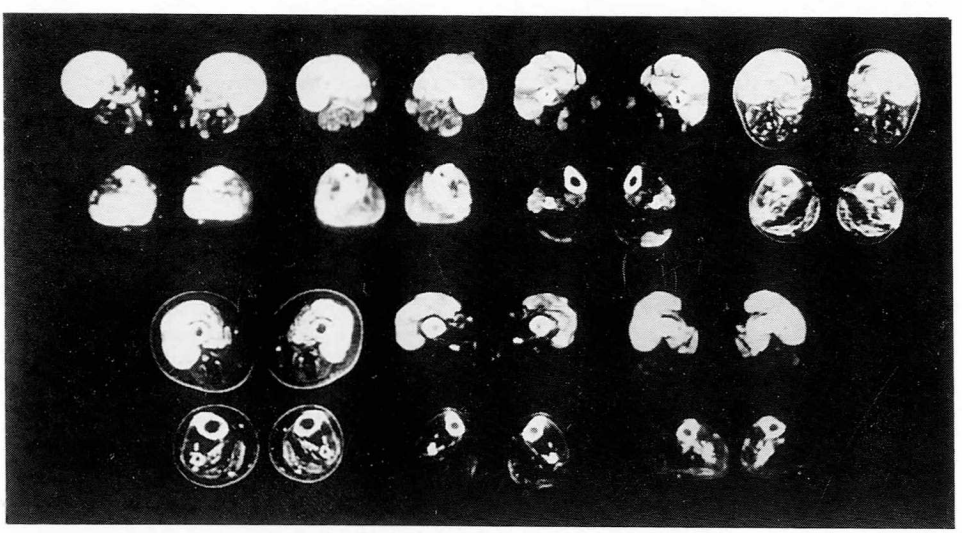


図 2　Rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーの CT

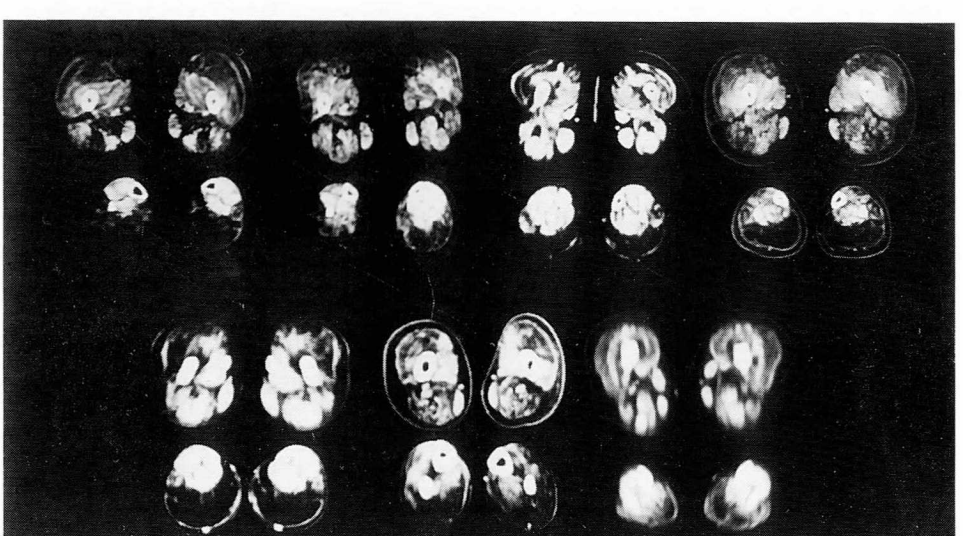


図 3　福山型先天性筋ジストロフィーの CT

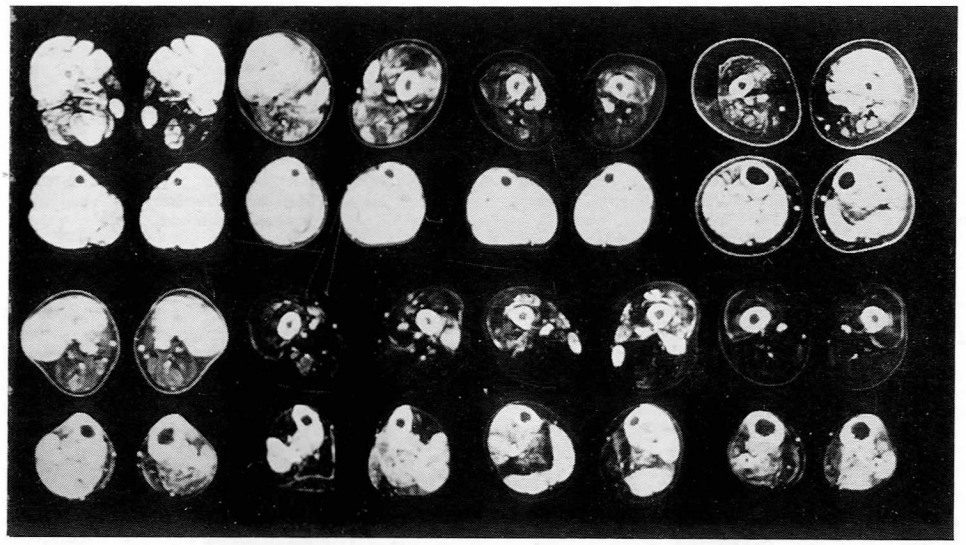


図 4　Duchenne 型筋ジストロフィー発症保因者の CT

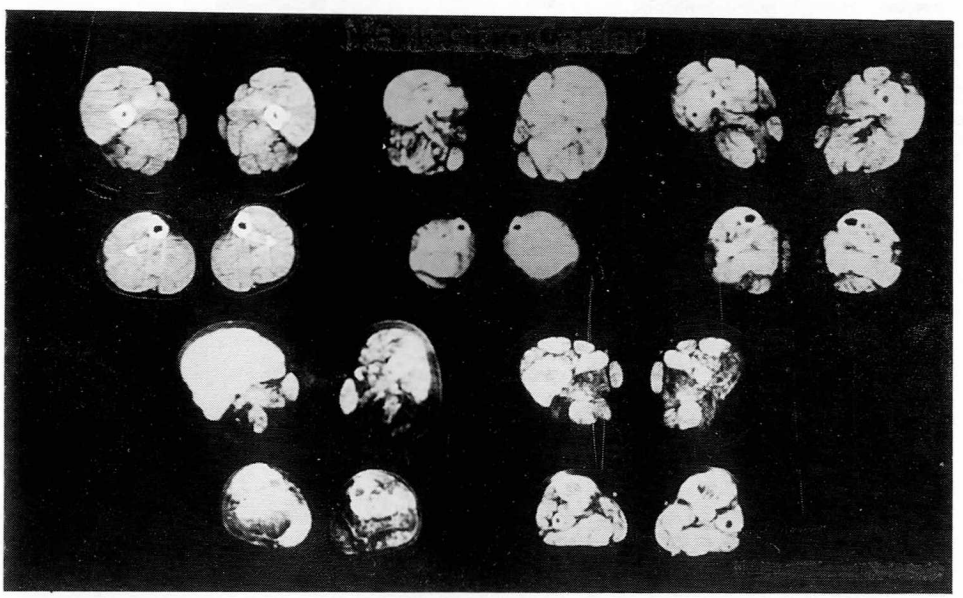


図 5　顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの CT

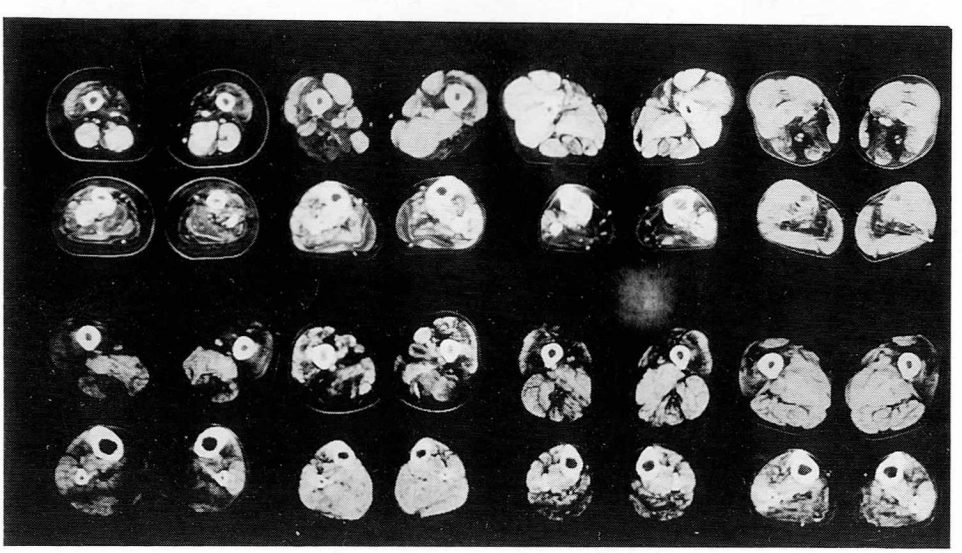


図 6　筋強直性ジストロフィーの CT

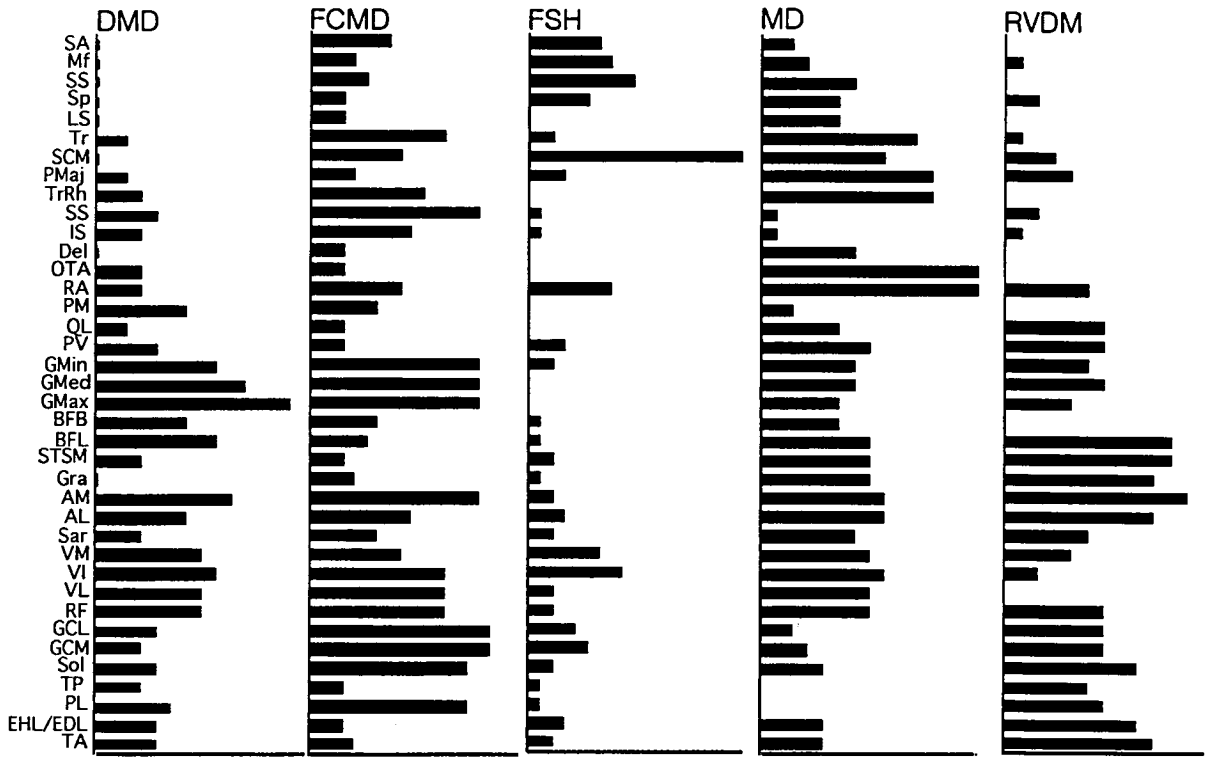


図7　遺伝性ミオパチーの筋障害分布プロフィール

されるかを容易に予測できる。また臨床的には有る程度の四肢機能の非対称性はみられるが，CT で筋障害はかなり左右対称である。また筋障害が臨床的な障害度とよく対応しているので，CT 所見から，臨床所見をある程度予想することも可能である。RVDM とFCMDは DMD と同様に個体差の少ない疾患である（図2, 3)。

DMD-MC の筋障害の分布はすでに報告されたように，DMD と異なり個体差と左右差がめだつ[3]（図4)。FSH もこの点に関して DMD-MC と同様の特徴をもっている（図5)。これに対して MD では個体差は著明であるが左右差はめだたない（図6)。

38 のマーカー筋の中で著しい筋障害の左右差がみられるものの数を調べたところ，1 症例あたり DMD で 0.3, DMD-MC で 6.4, FCMD で 0.1, RVDM で 0.7,FSH で 5.2, MD で 0.6 であった。

2）各疾患における筋障害のプロフィール

多数例の CT の観察から得られた各疾患の平均的な筋障害分布を図7に示す。個体差の大きい疾患に関しても，一般に理解されている筋障害の分布によく一致していた。

考　察

本研究で明らかになった点は，DMD や FCMD は臨床的に症状の進行の速い遅いはあっても，筋障害の出現する順序はほぼ一定で個人差が少ない疾患であるが，FSH や MD では筋障害の出現する順序は患者によってかなり異なるということである。にもかかわらず FSH や MD に特徴的な臨床像があるというのは，前者ではその名の示すように，顔面，肩甲帯，上腕の筋群，後者では咬筋，胸鎖乳突筋，下腿の筋群のように，それぞれに極めて高頻度に障害される筋が存在し，これらがそれぞれの疾患の臨床像を特徴づけているからにほかならない。前者では同じ家系の発症者の間にさまざまな臨床的な差異がみられることは知られている。後者で個体差があまり問題にならないのは，おそらく白内障や禿頭など筋障害分布以外のめだつ特徴があるからであろう。

遺伝性ミオパチーにおいては，すべての筋線維に同じ遺伝子の異常が存在するのに，なぜ筋によって障害の程度に差があるのかは興味ある問題であるが，さらに同じ遺伝子の異常で疾患によって何故個体差，左右差がみられるのかはそれ以上に示唆に富む現象である。一般に常染色体劣性遺伝では遺伝子の異常により，その遺伝子に規定される蛋白が作られないことによって発症すると考えられる。したがってこのような遺伝形式をとる疾患では筋障害の分布に個人差が少ないことは容易に理解できる。また DMD のように性染色体劣性遺伝でも同様の理解が可能である。DMD-MC で個体差と左右差が強いのは，筋単位で Lyon の仮説が成立しているためであろう。これに対して常染色体優性遺伝の疾患では正常の遺伝子を1つ持つにもかかわらず何故発症するかに対してはいくつかの可能性が考えられる。第1に家族性アミロイドーシスのように異常な遺伝子の産物が分解されずに

蓄積する場合である。第2に異常な遺伝子産物が正常な代謝を阻害することが考えられる。しかしFSHのように何故同名の筋に著明な左右差が出現するのかは理解が困難である。場合によってはDMD-MCのように筋単位で常染色体にも2つの染色体の一方に不活性化がおこっているのかもしれない。MDではmyotonin protein kinaseの非翻訳領域のCTGリピートの増加の程度が臓器によって異なるということが知られているが，骨格筋の間でも不均一である可能性がないか今後検討すべきであろう。

まとめ

骨格筋障害の分布の個体差，左右差から遺伝性ミオパチーを分類すると以下の3群に分けられる。1）個体差の少ないもの：Duchenne型筋ジストロフィー，福山型先天性筋ジストロフィー，rimmed vacuole型遠位性ミオパチー。2）個体差，左右差が著明なもの：顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー，Duchenne型筋ジストロフィー発症保因者。3)左右差は少ないが個体差が著明なもの：筋強直性ジストロフィー。これらと遺伝形式は何らかの関連性があるものと考察した。

文　献

1）川井　充，国本雅也，本吉慶史ほか：Duchenne型筋ジストロフィー症の骨格筋CT所見とこれにもとづく病期分類　臨床神経　**25**：578-590, 1985

2）清水　潤，松村喜一郎，國本雅也ほか：デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける骨格筋CT所見の経時的変化　臨床神経　**31**：953-959, 1991

3）川井　充，国本雅也，鎌倉恵子ほか：Duchennne型筋ジストロフィー症のmanifesting carrier-2症例の骨格筋CTと筋生検所見－臨床神経　**29**：23-29, 1989

4）国本雅也，川井　充，後藤　順ほか：Rimmed vacuole型distal myopathyの骨格筋CT所見　神経内科　**26**：287-294, 1987

5）堀川博誠，高橋桂一，西尾久英ほか：顔面肩甲型筋ジストロフィーの下肢および体幹の筋X線CT像　臨床神経　**32**：1061-1066, 1992

6）小田嶋奈津，松永高志，古川哲雄ほか：筋緊張性ジストロフィーにおける筋萎縮分布－CTによる検討－臨床神経　**30**：707-712, 1990

筋ジストロフィーにおける頚椎の可動性に関する研究

班　　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院

共同研究者　市　川　弥生子
国立療養所下志津病院

要　旨

筋ジストロフィーは進行すると関節可動域の制限や脊柱の変形など，姿勢や体型に著しい変化が出現し，そのために患者の運動機能やADLがさらに低下することはしばしば経験するところである。頚部の姿勢や位置にも病型によって特徴的な異常が現われ，診断学的にも重要な意義を有するものと思われる。その原因として頭頚部の筋萎縮や筋の短縮とこれに付随しておこる頚椎の可動域の異常があげられる。本研究では進行期の筋ジストロフィー3病型（DMD, MD, FSHD）について，患者のとりうる首の位置を頚椎可動域の面から検討を加えたものである。

対象と方法

当院に入院もしくは定期的に外来通院中の3つの病型の筋ジストロフィー患者16名を対象とした。基本的には車椅子レベルを対象とした。DMDでは20歳以上とし，FSHDでは，杖歩行レベルも含めた。そのうち分けは表1に示すとおりである。また頚椎X線写真を撮影した一般神経内科患者で異常が認められなかった12名（19–54歳，男5名，女7名）を正常対照とした。

これらの患者に対して座位ないし立位で前屈位，中間位，後屈位の頚椎側面X線写真を撮影した。前後屈位は本人の努力できるかぎりでの最大の屈位とし，中間位は自然に正面視させた時の首の位置とした。フィルムX線管球間距離を1.5 mとし，X線軸はフィルム面に垂直におき，中心は大体第5頚椎の椎体に向けて撮影した。計測法は石原による方法を参考に以下のように定めた[1]。すなわち各々の頚椎について椎体下面の前縁と後縁を結んだ線の垂線と鉛直線がなす角度を測定し，それぞれの頚椎の傾斜角度とした（図1）。傾斜角度は前傾

表1　対象症例

病型	症例	年齢性	運動機能
DMD	1	29 M	電動車椅子
	2	26 M	電動車椅子
	3	25 M	電動車椅子
	4	24 M	電動車椅子
MD	5	54 M	手動車椅子
	6	53 M	手動車椅子
	7	52 F	手動車椅子
	8	51 F	手動車椅子
	9	49 M	手動車椅子
	10	46 F	手動車椅子
FSHD	11	65 F	杖歩行
	12	63 M	電動車椅子
	13	53 M	電動車椅子
	14	46 M	電動車椅子
	15	42 F	杖歩行
	16	30 F	手動車椅子

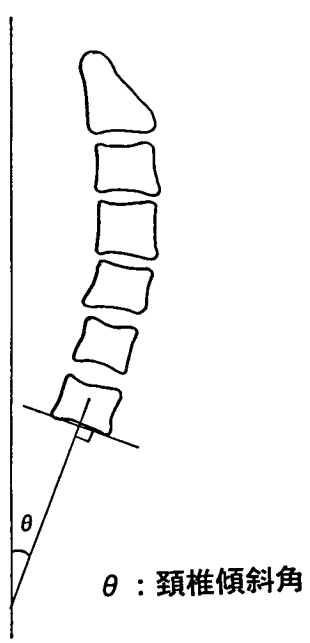


図1　頚椎柱傾斜角度計測法

方向を正，後傾方向を負の値とした。

結　果

正常者の頚椎別の傾斜角度をグラフに示すと図2のようになる。中間位はほぼ15度前後の直線を示し，前屈位と後屈位のグラフはそれぞれ右上がり，右下がりの直線となり，各椎体間で一様にまんべんなく傾くことが示された。

DMDに関して，症例1, 2, 3では前屈制限が著明であった。後屈させると進行期のDMDでは，首は後ろにだらんと垂れ下がるが，症例3, 4のようにX線写真上も上位頚椎にいくに従って，後傾度が増加している。症例1, 2では一旦首が後ろに倒れると自分で起こすことができず，息苦しさを訴えたため，最大後屈位は撮影出来なかった（図2）。

MDでは中間位，後屈位でも下部頚椎は前傾しており，症例8以外はすべて，30度以上前傾していた。前屈位では上位頚椎までその傾斜角度は変化がなかったが，後屈位では上位にいくに従い後傾が強くなった（図3）。

FSHDでは患者間で異なるパターンをとり，一定の傾向は得られなかった(図4)。首を垂れ下げている症例11, 12では，MDと同様に下部頚椎から全体に前傾しており，一方，筋萎縮が著明でも首の位置が保たれている症例13では著しい前後屈制限がみられた。症例14では，前屈制限は認めるが，後屈制限はない。症例15は通院可能な状態であり，頚椎の可動性も比較的保たれていた。症例16は脊柱の変形が高度の症例であるが，DMDのように前屈方向への可動性は少なく，後屈位では上位頚椎にいくに従い，後傾度が増加していた。

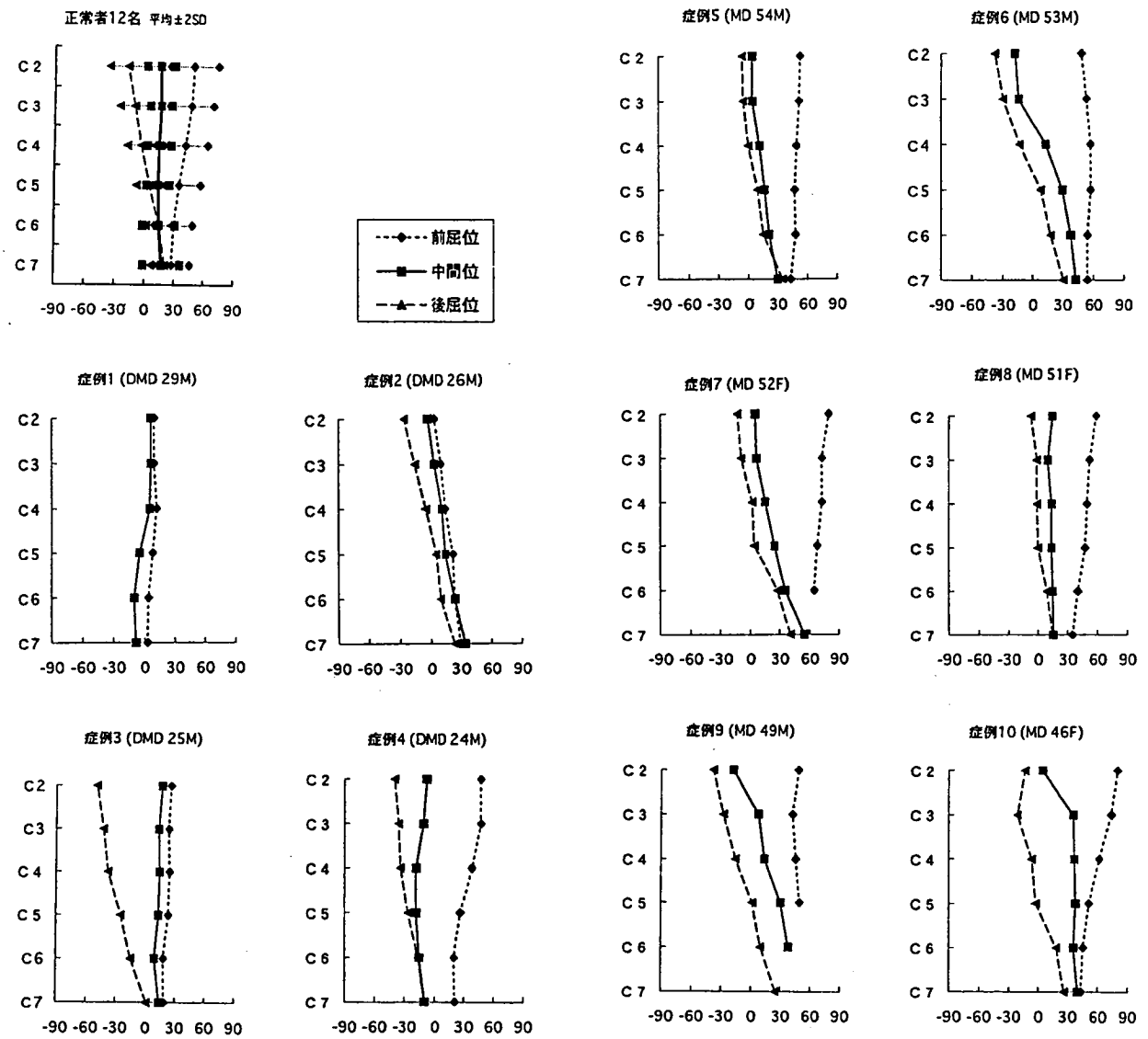


図2　正常者およびDMD患者の頚椎可動域。縦軸は第2～第7頚椎を示し，横軸は傾斜角度（単位：度）を示す。

図3　MD患者の頚椎可動域。縦軸は頚椎，横軸は傾斜角度（単位：度）を示す。凡例は図2と同じ。

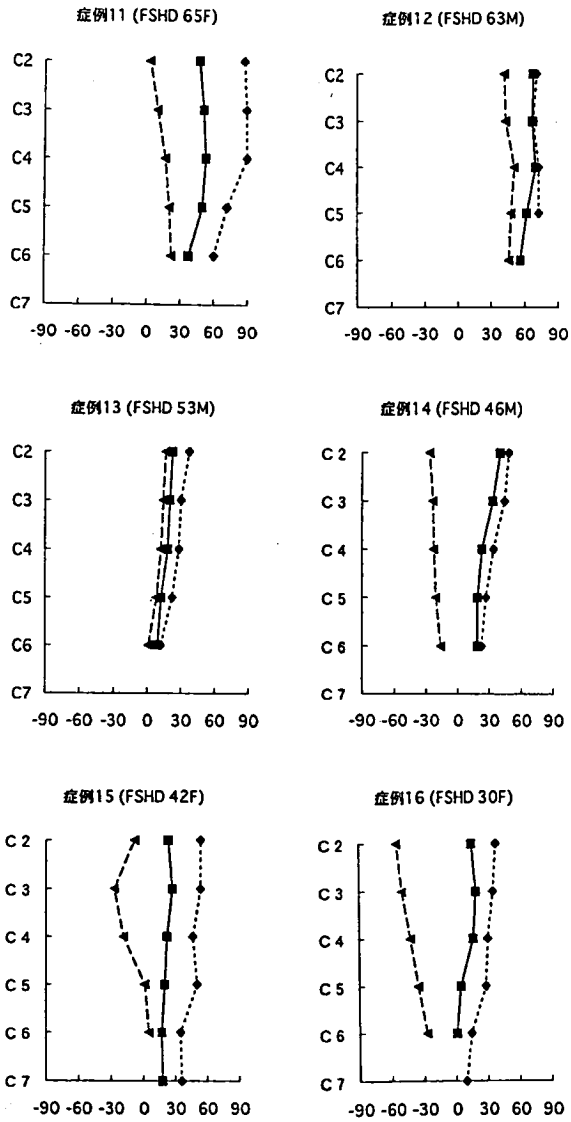


図4　FSHD 患者の頚椎可動域。縦軸は頚椎，横軸は傾斜角度（単位：度）を示す。凡例は図2と同じ。

考　察

進行した筋ジストロフィー患者は，それぞれの病型によって特徴的な頚部の位置をとり，頚部の位置は ADL と密接な関係を持っている。すなわち進行期の DMD では著明な前屈制限を示し，頚部の筋力が著しく低下しているにもかかわらず，首を前傾位でロックすることにより倒れることなく正面をみることか可能である。一方後屈に関しては制限がないため，一旦首が後ろに倒れると自分でおこすことが困難である。MD の進行例では脊柱全体の前彎が目立ち，さらに首も前に垂れ下がり，うずくまるような特有な外観を示すことが多い。患者は自然な坐位をとることができず，このため ADL 上の障害となることが多い。FSHD の進行例でも時に首の垂れ下がりを示すことがあるが，総じて MD のような全脊柱の前彎を示すことがなく，むしろ腰椎の後彎が著明でこれにより代償されている面が大きいと考えられる。本研究はこのような臨床的観察を裏付けるものである。DMD では計測データ上も著しい頚椎前屈制限を認め，また中間位（自然位）が前屈位と殆どかわらないことが特徴的であった。また MD および FSHD の首垂れ下がり例では頚椎の著しい前傾がみられるが，傾きに大きく関与しているのは下部頚椎であり，頚椎柱は直線的で上部の頚椎は曲がりには殆ど関与していないことが明らかとなった。

首の位置を規定する重要な要因として首の諸筋の障害の程度と短縮の度合いが挙げられる。骨格筋の筋障害の分布は CT を用いて研究されている[2]。DMD において後頚部の筋群が残りやすく[2][3]，MD では障害されやすいことが知られている[2][4][5]。FSHD では症例によって筋障害の分布が大きく異なることが知られ[2]，首の姿勢の異常の有無についても著しい個人差があることも，これによく合致すると考えられる。また DMD では筋の障害が進むと筋の全長が短縮し四肢の関節拘縮をおこしやすいことも周知の事実である。DMD では後頚部の筋障害が進行しても頚椎の前屈制限のために首の垂れ下がりは生じないか，その背景に後頚部の筋群の短縮が関与している可能性があろう。

今後，早期の症例も含めて，経時的に頚椎の可動性について測定していき，首の諸筋の障害や短縮の程度と首の位置との関係についてみていく必要があると考える。

ま と め

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD），筋強直性ジストロフィー（MD）および顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）の姿勢の異常と頚椎の可動性について検討するため，頚椎の前屈位，中間位，後屈位の X 線写真（側面像）を撮影し，それぞれの頚椎の傾きを計測した。首の位置を規定する要因として，首の諸筋の障害と短縮の程度に起因する頚椎の可動性が考えられた。

文　献

1）石原　明：正常人の頚椎柱彎曲に関する X 線学的研究．日整会誌　**42**：1033–1044, 1968
2）川井　充：遺伝性ミオパチーにおける筋障害分布の個体差について．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6年度研究報告書，1994
3）川井　充，国本雅也，本吉慶史ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見とこれにもとづく病期分類．臨床神経　**25**：578–590, 1985
4）宮下　泉，山本紘子，古閑　寛ら：筋緊張性ジストロフィーの骨格筋 CT．臨床神経　**30**：24–28, 1990
5）小田嶋奈津，松永高志，古川哲雄ら：筋緊張性ジストロフィーにおける筋萎縮分布－CT による検討－．臨床神経　**30**：707–712, 1990

長期臥床となったDuchenne型筋ジストロフィー患者における腹部大動脈径の減少と臓器血流量

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
国立療養所下志津病院神経内科

要　旨

運動機能の低下したDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者の循環動態を把握するため，長期臥床のDMD患者に対してCTスキャンを用いて，腹部大動脈の径を多レベルにわたり測定した。DMD長期臥床患者では腹部大動脈径あるいは断面積が対照患者に比して小さいことが確認された。また腎動脈分岐前後で断面積の減少が著明であった。大動脈径の減少は腹腔内臓器や下肢への血流低下を示唆するが，形態的には腸管や腎動脈への血流が相対的に保たれる構造にあると考えられた。

目　的

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者ではしばしば高度の心筋障害をきたし，約20%の患者が心不全で死亡する[1)2)]。一般にDMD患者では心拍出量は多かれ少なかれ低下しており，また高度の心機能低下にもかかわらず心不全症状を示さない患者も多い。DMDでは若年にして高度の運動機能低下をきたし，特に歩行不能となった後は下肢の血流需要が減少するので，全身的な血流配分は健常者と異なっているはずである。心不全症状か出現するかどうかは心機能の低下と血流の需要の減少という2つの要因によって決まるものと思われる。このような背景から，長期臥床となったDMDにおける循環動態，特に体循環の血流の配分について理解を深めることは重要であろう。

循環動態の評価は，心拍出量についてはドプラー心エコー法で非観血的に測定できるが，臓器血流量に関しては，例えばクレアチニンが著しい低値となる本疾患においてはクレアチニンクリアランスという形で腎血流量を測定することはできず，臨床面で実用となりうる評価方法がないのが現状である。

最近われわれはDMD患者の剖検に際して，腹部大動脈径が特に腎動脈分岐部以下で正常例と比較して小さいという印象を持った。この印象を確認し，上記の理解を深めるために，CTスキャンを用いて腹部大動脈を多レベルにわたって外径の測定を行った。これにより臓器血流再分布に関する重要な示唆か得られたので報告したい。

対象および方法

対象：歩行不能となって9–19年の長期臥床のDMD患者6名と歩行可能な対照患者10名を対象とした（表1）。

方法：腹部のCTスキャン（単純撮影）を行い，その写真から以下の4つのレベルの腹部大動脈径を計測した。1）腹腔上端すなわち腹部大動脈起始部（以下Upperと略）2）腎動脈分岐直前（以下PreRAと略）3）腎動脈分岐直後（以下PostRAと略）4）総腸骨動脈分岐直前すなわち腹部大動脈終末部（以下Terminalと略）。Studentのt一検定を行い測定結果を統計的に検討した。

表1　対象患者

	症例	疾患	年齢(歳)	歩行廃絶年齢(歳)
DMD	1	DMD	29	10
	2	DMD	24	10
	3	DMD	17	8
	4	DMD	29	13
	5	DMD	26	10
	6	DMD	25	12
対照	1	交通事故	19	歩行可能
	2	てんかん	28	歩行可能
	3	多発性硬化症	46	歩行可能
	4	多発性硬化症	49	歩行可能
	5	腓骨神経麻痺	50	歩行可能
	6	ACTH欠損症	61	歩行可能
	7	膵頭部癌	64	歩行可能
	8	多発性脳梗塞	66	歩行可能
	9	腰椎椎間板ヘルニア	71	歩行可能
	10	悪性リンパ腫	79	歩行可能

結　果

対照症例10例およびDMD 6例の大動脈径の計測値を図1に示す。対照群における腹部大動脈の径は，Upperにおいて平均23.2 mmで，その後末梢側に向かって徐々に減少，Terminalにおいては平均13.7 mmとなっていた。

DMDにおいては，腹部大動脈外径はUpperにおいてすでに平均19.3 mmと対照の83%であり，PreRAでは対照の平均値19.3 mmに対して14.9 mm(77%)，PostRAでは対照の平均値16.7 mmに対して11.5 mm（69%）となり，Terminalでは平均10.5 mmで対照の76%であった。また大動脈径が最も細かった症例では，PreRAで13.7 mm,PostRAで8.6 mm, Terminalで7.5 mmまで外径が減少していた。いずれのレベルにおいてもDMD群は対照群との間には$p<0.005$の有意差が存在した（図1）。

考　察

本研究で求められた大動脈径を断面積差に換算すると，DMDにおける大動脈狭小化の傾向はさらに顕著となる。すなわちDMDでは対照群の平均断面積に対して，Upperで68.9%，PreRAで58.9%，PostでRA 47.8%，Terminalで58.9%まで減少を示していた。また，Upperに対する各レベルの断面積比を検討すると，DMDの腹部大動脈は，対照群の生理的狭窄とは明かに異なる形態をとることが確認された。すなわち，Upperとの断面積比は対照群においてはPreRAで69.0%，PostRAで51.6%，Terminalで34.7%であったが，DMD群においてはPreRAで59.2%, PostRAで35.9%, Terminalで29.4%で，PostRAのレベルで15.7%もの著明な格差が確認された。

以上より長期臥床のDMD患者の大動脈の断面積は対照患者と比べて小さいこと，腎動脈の前後で断面積の変化が著しいことが明かである。この断面積の変化は各臓器の血流需要を反映しているものと考えられる。

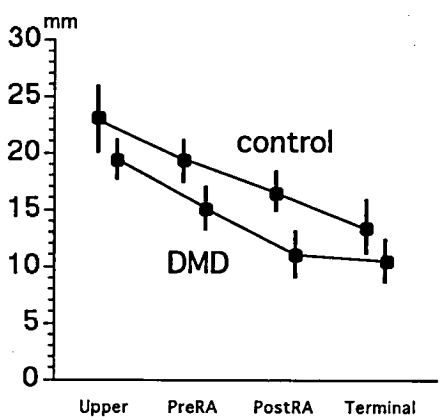


図1　DMD群と対照群の腹部大動脈径

大動脈などのなだらかな内径の減少を示す流路では，流体の潅流圧の変化は起こらないとされており，この場合，生理学的にその血流量はPoiseulleの法則によって近似されるとされている[3]。

$$Q=\frac{\pi PR^4}{8L\eta}$$

Q : blood flow
P : pressure head
R : radius
L : length of the vessel
η : blood viscosity

すなわち，単位時間の血流量Qは脈管内径Rの4乗で規定される。また急激な内径の減少を示す脈管では，狭窄部での流速の増大と，エネルギー保存則（Bernoulliの法則）による潅流圧の減少が起こる。この場合の潅流圧の変化は断面積の2乗，すなわち内径の4乗によって規定される[3]。

$$P_1-P_2=\frac{Y}{2g}\left(Q^2\left(\frac{1}{A_1^2}-\frac{1}{A_2^2}\right)\right.$$

この観点から，大動脈径の4乗値を検討すると，DMD群では対照群に対してUpperで45.5%，preRAにて34%，postRAにて24.1%，Terminalにおいては32.5%まで減少していた。対照群と比較して最も減少が著しい部分は，外径の変化と同様に腎動脈分岐直後（PostRA）であり，腎動脈分岐後の急激な内径の減少は，下肢への血流を犠牲にしながら腎・腸管への血流を維持するという，本症における各臓器の相対的血流需要の変化を実現する上で極めて好都合であると考えられる。実際の血流量の低下は脈管断面積の変化と比較し，さらに顕著である可能性があると思われた。

本研究の目的をかんがえてみると，腹部臓器の血流を直接測定できればさらに有意義な示唆が得られるものと考えられる。理論的には超音波ドプラー法を用いると体表から大血管の血流を測定できるはずだが[3][4]，残念なことにDMD患者では多くの場合は腸管内のガスのため計測が極めて困難である。今後MRIを用いた血流の測定が一般化すれば，この問題は解決できるかも知れない[6]。また今後は歩行可能な時期から経時的に追跡しながら心機能との関連についても検討すれば，残存運動機能と心不全発現との関係について重要な知見が得られるものと思われる。

なおDMD患者の年齢が25.0±4.4歳，対照患者が53.3±18.9歳と大きな開きがあるが，当院においては年齢を一致させた対照群を得ることができなかった。対照患者には明らかな心循環器系の疾患はなく，本研究でえられた対照群とDMD群の所見の差異は両群の年齢の差によるものではなく，筋ジストロフィーにともなう長期臥床と心筋障害による循環動態の変化を反映しているものと解釈した。

対照症例のCTの計測をお許し頂いた東京都立神経病院院長　田邊　等先生に深謝致します。

文　献

1）Farah MG, Evans EB, Vignos PJ: Electrocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. Am J Med **66**: 248–254, 1980

2）酒井素子，本田　仁，飯田光男：Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心不全死の検討．筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び疫学に関する研究平成 2 年度研究報告書，1992, pp 173–177

3）大橋俊夫：血液循環．標準生理学　第 3 版，本郷利憲，廣重　力，豊田順一ら編，医学書院，東京，1993, pp 480–516

4）Tamura T, Ku DN: Quantative study of steady flow using color Doppler ultrasound. Ultrasound Med Biol **17**: 595–605, 1991

5）Markou CP, Cobbold RSC, Johnston KW: Accuracy of velocity and sear rate measurement using pulsed Doppler ultrasound: a comparison of signal analysis techniques. Ultrasound Med Biol **17**: 803–814, 1991

6）紀ノ定保臣：流速計測．新編　誰にもわかる MRI．多田信平，荒木　力編，秀潤社　東京，1995, pp 182–192

Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形

Spinal deforimties in Duchenne muscular dystrophy

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）に合併する高度の脊柱変形の病態を解明する目的で，骨塩量及び骨代謝マーカーの測定を行い両者の関係について検討を加えた。当院筋ジス病棟入院中の DMD 患者 14 名を対象とし，脊柱変形のパラメーターとして側弯角度を，骨塩量及び骨密度の測定には QCT 法と DEXA 法を用いた。骨形成に関してはオステオカルシンを，骨吸収に関してはピリジノリンとデオキシピリジノリンを骨代謝マーカーとして測定した。側弯角度は例年通り年齢とともに有意の増加を示した。DEXA 法による骨密度の測定では，全身骨に比して第2–4腰椎骨密度の低下を認めた。12–14 歳時における骨吸収マーカーは DMD 児において正常コントロール児よりも有意の増加を示し，側弯進行との関連が推察された。また，DEXA 法による骨密度低下症例では有意のオステオカルシンの増加が認められた。

緒　言

DMD 患者でしばしば認められる高度の脊柱変形は，その QOL 及び予後に深刻な影響を与えている。当院では，これらの脊柱変形について経年的にその変化を追跡調査してきたが，今回は，腰椎骨塩量及び骨代謝との関係をあわせて検討することによって，その病態を明らかにするために調査を行った。

方　法

対象は，当院筋ジス病棟に入院中の DMD 患者 14 名。全例男性。年齢は 1990 年の時点で 8 歳から 1994 年の時点で 25 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，1994 年現在は，stage V 1 名，VI 2 名，VII 3 名，VIII 8 名となっている。脊柱変形の測定は毎年，9 月から 10 月にかけて行った。また骨塩量及び骨代謝マーカーの測定は本年，5 月から 8 月にかけて行った。全例カルシウム，骨代謝に影響するような薬物は投与されていない。

脊柱変形の評価には側弯角度を用いた。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及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 Cobb 角とした。第 3 腰椎骨塩量の推定には Quanti tative 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。また，平行して Dual Energy X-ray Absorptiometry 法（以下 DEXA）による全身，及び第 2 から第 4 腰椎骨密度の測定も行った。使用機器は米国 LUNAR 社製デュアル X 線骨密度測定装置 DPX で，X 線ピークエネルギー値は 38/70 KeV であった。さらに，骨形成マーカーとして血清オステオカルシンを，また骨吸収マーカーとして尿中ピリジノリン及びデオキシピリジノリンを測定した。それぞれの日内変動を考慮して，血清オステオカルシンは昼食前採血，尿中ピリジノリン及びデオキシピリジノリンは早朝第 2 尿採取をした。

結果及び考察

側弯は 1990 年には無しが 3 名，C 型 7 名，S 型 1 名であったものが，本年度は無しが 1 名，C 型 0 名，S 型 9 名へと変化した。また，側弯無し 1 名，S 型 2 名のデータも加えた。

年齢と側弯角度については，去年同様に有意の正の相関が得られた（$p<0.001$）（図 1）。

骨塩量については，まず，DEXA 法にて 12 歳から 23 歳の DMD 児 13 名について全身，及び第 2 から第 4 腰椎骨密度の測定を行い，このうち 20 歳以上で標準値と

比較し得た3名について検討した。全身の骨密度は正常値の下限域にあるようであったが，第2から第4腰椎の骨密度は明らかに低下していた（図2)。当院では，これまでQCT法による第3腰椎骨塩量の測定で，DMD児の歩行不能年齢後の骨塩量の減少と経年的な骨塩量の減少を報告してきた。今回のQCT法による第3腰椎骨塩量とDEXA法による第2から第4腰椎骨密度の関係の検討では，2つの方法での低いデータ部分でのバラツキが大きいために明らかな成績は得られなかったものの，両者の間に正の相関が推察された。

次に，DMD児で認められた経年的な骨塩量の減少

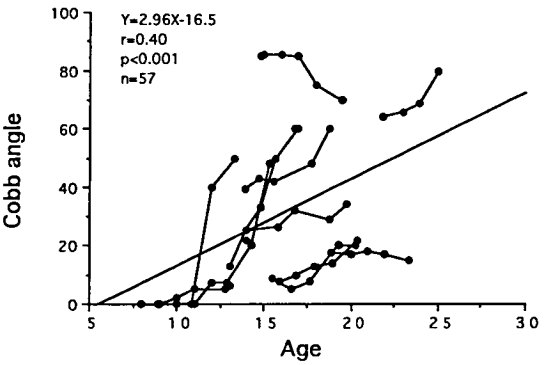


図1　年齢と側弯角度

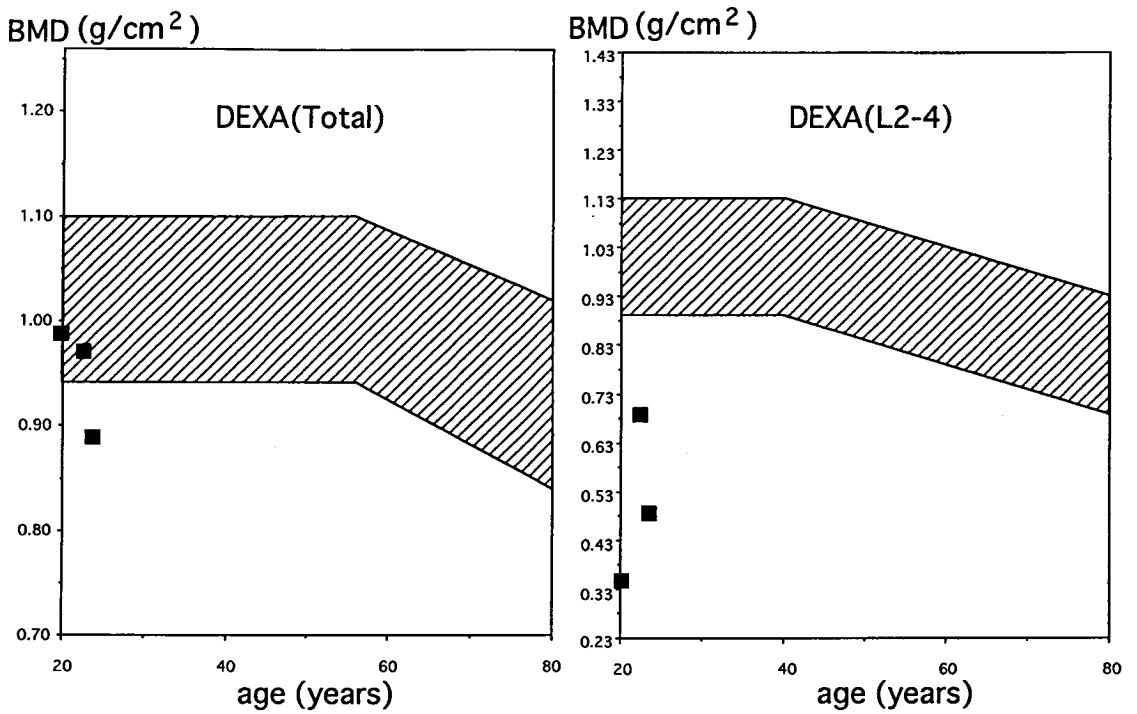


図2　DMD児の骨密度（DEXA法）

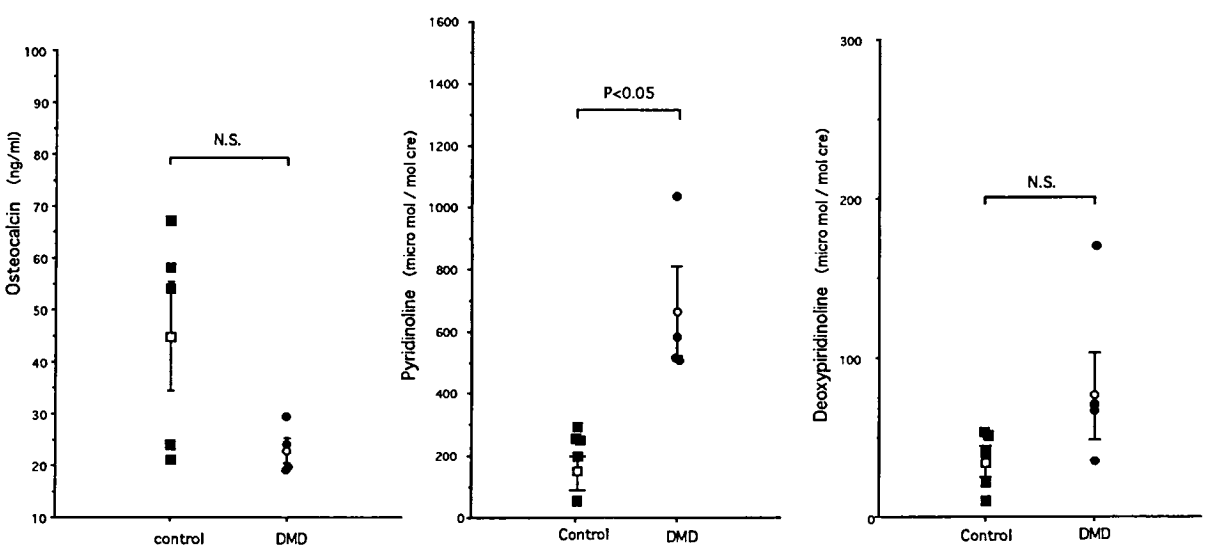


図3　DMD児及び正常児の骨代謝マーカー

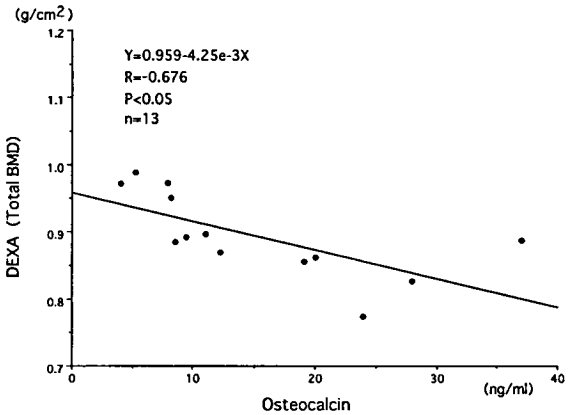


図4　血清オステオカルシンと骨密度（DEXA 法）

と，側弯との関連を調べるために急速な側弯の進行を来しやすい時期，すなわち 12 歳から 14 歳時の骨代謝マーカーの測定を行い，正常児と比較検討した（図 3：正常コントロールとして，当院小児慢性疾患病棟へ入院中の 5 例の喘息及び不登校児の骨代謝マーカー値を用いた）。骨形成マーカーである血清オステオカルシン値では両群間に有意の差を認めなかったが，骨吸収マーカーである尿中ピリジノリン値は DMD 児において増加が認められた（$p<0.05$）。12 歳から 14 歳の時期は思春期における男児の身長のスパートを見て，年間成長率がピークを迎える時にあたり，リモデリングが盛んなこの時期に，DMD 児では骨吸収が骨形成を上回っている可能性が示唆された。また，骨吸収マーカーの中でも尿中デオキシピリジノリンは骨組織に特有のマーカーであるのに対して，尿中ピリジノリンは骨組織及び軟骨組織の両者に存在することが知られている。尿中デオキシピリジノリンでは両群間に有意の差を認めなかった今回の結果は，側弯進行の原因を考える上で興味あるものと思われた。

最後に，DMD 児の骨代謝マーカーと DEXA 法にて測定した全身，全脊椎，及び第 2 から第 4 腰椎骨密度，さらに QCT 法にて測定した第 3 腰椎骨塩量との関係について検討した。血清オステオカルシン値と DEXA 法による全身の骨密度の両者間で相関係数−0.676 で有意の負の相関が認められ（$p<0.05$），12 歳から 23 歳の年齢では骨密度の低下例に対して骨形成マーカーである血清オステオカルシンの分泌促進が示唆された（図 4）。

結　論

DMD 児の脊柱変形に関する病態について画像診断及び血清，尿中の骨代謝マーカーの両面で検討を行った。

（1）Cobb 法では例年通り経年的な側弯角度の増加を認めた。また，QCT 法と DEXA 法では全身骨に比較して腰椎骨塩量の低下を見た。

（2）骨代謝マーカーでは，思春期における骨吸収マーカーの増加，及び全身骨密度の低下例に対する骨形成マーカーの増加を認めた。

今後，これらの結果についてさらに確認症例数を増加して検討を行い，骨代謝マーカーの経時的変化等より詳しい検討を加えて行く必要があると考えられた。

参考文献

1）井上謙次郎，吉原明子ら：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，疫学及び遺伝相談に関する研究，平成 5 年度報告書，175, 1994

2）白木正孝：各種病態における骨代謝マーカーの臨床，The Bone 7（1）：23–, 1993

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー進行例の前腕および下腿のMRIによる筋病変の評価

班　　員　岡　崎　　隆
国立療養所箱根病院神経内科

共同研究者　鈴　木　光　一[1)]，西　岡　昌　紀[1)]，村　上　慶　郎[2)]
[1)]国立療養所箱根病院神経内科　[2)]国立療養所箱根病院

要　旨

歩行不能な顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）進行例6例の前腕および下腿の筋障害の程度および分布を評価することを目的にMRIを施行しT1強調画像により筋障害を評価した。前腕では腕橈骨筋，長・短橈側手根伸筋，指伸筋などの伸筋群に脂肪置換が強く認められたが一部屈筋群にも認められた。利き手と筋病変の左右差に一定の傾向は認められなかった。下腿では前脛骨筋，長母趾伸筋，長趾伸筋，腓腹筋，ヒラメ筋に脂肪置換を強く認めたが，前脛骨筋より腓腹筋内側頭に脂肪置換の強い例もあった。進行したFSHDの前腕および下腿の筋障害の程度・分布は一様ではなく障害される筋に選択性が認められた。同時に施行したCTと比較して前腕筋群の評価にはMRIが有用と思われる。

目　的

進行した顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）においては上腕や大腿の筋力は著しく低下しておりADLの殆どが前腕および下腿以下の残存筋に依存している。我々はFSHD進行例の前腕および下腿の筋障害の程度および分布を評価することを目的に筋MRIを施行した。

方　法

対象は発症後27年から61年（平均43年）経過し自力歩行が不能（車椅子使用後平均16年経過）のFSHD進行例6例で男性4名女性2名，全例右利きであった(表1)。MRI撮影条件はT1強調画像で前腕は肘関節より遠位5 cmから1.5 cmごとに7スライスを，下腿は最大周囲径から1.5 cmごとに7スライスを左右別々に撮影した（図1)。MRIにおける信号強度の増加を脂肪置換と考え，それぞれの筋をほぼ正常（－）から軽度の脂肪置換（＋）中等度（＋＋）重度（＋＋＋）までの4段階で評価した。MRIとの比較のため4例に臍レベルおよび下腿最大径レベルでCTを施行した。

表1　患者のプロフィール

	年齢	性別	発症年齢	罹病期間	歩行不能年齢
症例1	40歳	M	13歳	27年	38歳
症例2	70歳	M	11歳	59年	57歳
症例3	48歳	M	14歳	34年	45歳
症例4	79歳	M	18歳	61年	59歳
症例5	59歳	F	18歳	42年	40歳
症例6	42歳	F	7歳	35年	15歳

結　果

前腕では腕橈骨筋，短・長橈側手根伸筋，指伸筋，尺側手根屈筋，回外筋に脂肪置換が強い傾向があるが，深指屈筋や尺側手根屈筋などの屈筋群にも脂肪置換を認める例もあった。利き手と筋病変の左右差に一定の傾向は認められなかった（表2)。下腿では前脛骨筋，長母趾伸筋，長趾伸筋，腓腹筋，ヒラメ筋に脂肪置換を強く認めるが前脛骨筋より腓腹筋に脂肪置換が強い傾向がありさらに腓腹筋では外側頭よりも内側頭に強い傾向が認められた（表3)。下腿においてはMRIおよびCTから得られる情報に極端な差は無かったが前腕においてはCTでは骨のartifactのため評価不能であった（図2)。

考　察

進行したFSHDの前腕および下腿の筋障害の程度・分布は一様ではなく，同一患者の同一肢において重度に脂肪置換された筋とほぼ正常と思われる筋が混在し，また障害される筋に選択性が認められた。手関節・指および足関節・趾の背屈・伸展に関与する筋を中心にMRIで脂肪置換が認められ，これらは進行したFSHD患者の臨床症状と合致している。下腿においては前脛骨筋の障害よりも腓腹筋（特に内側頭）に強い脂肪置換を認めることが多く，症例6のように前脛骨筋が正常で腓腹筋

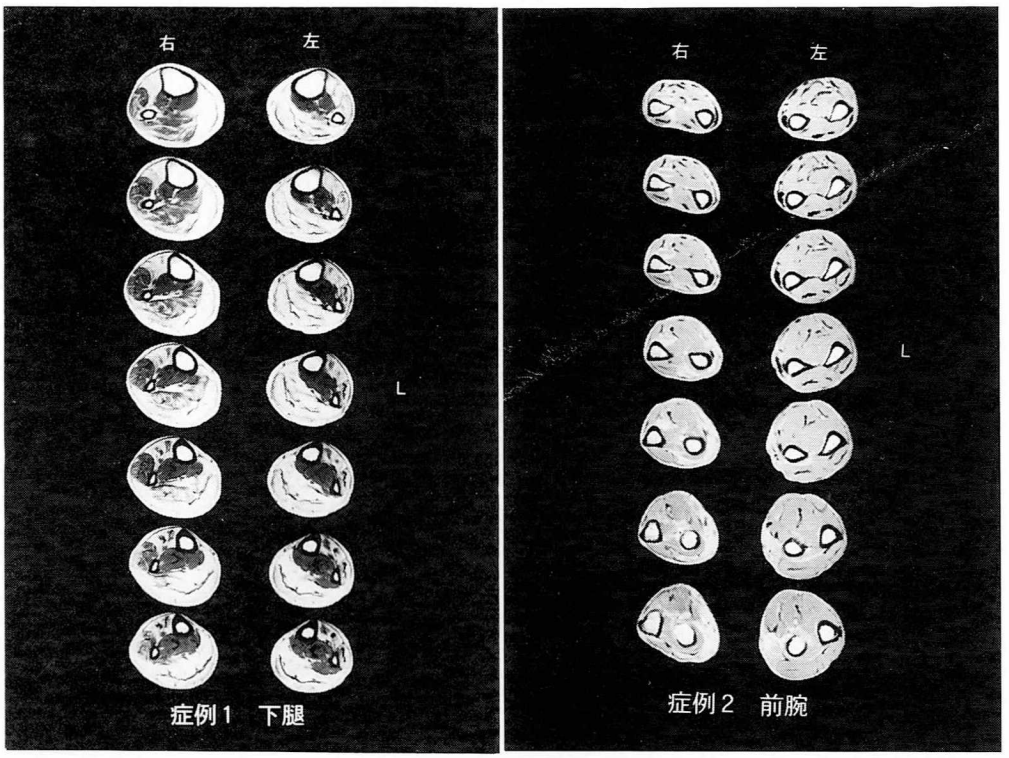
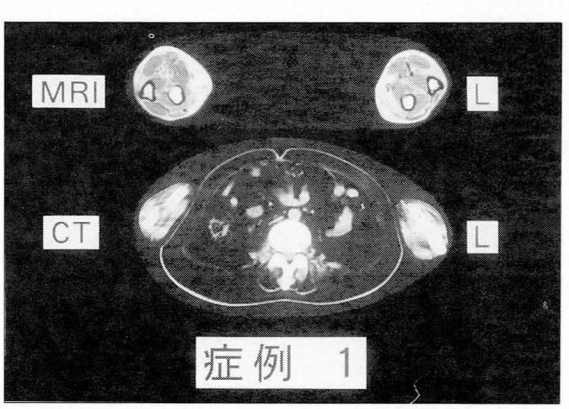


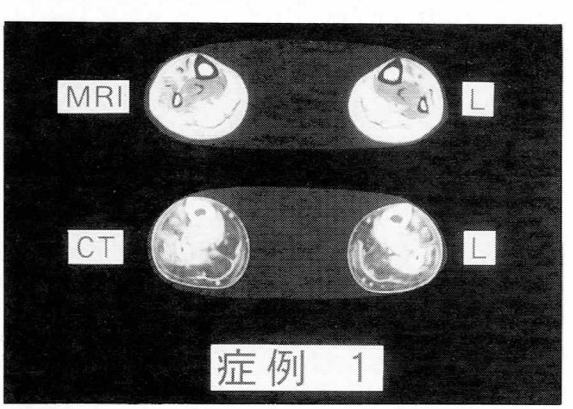
図1　前腕および下腿の MRI

表2　前腕筋群の評価

		腕橈骨筋	橈側手根伸筋	指伸筋	尺側手根伸筋	橈側手根屈筋	浅指屈筋	深指屈筋	尺側手根屈筋	回外筋	円回内筋
症例 1	Rt	＋＋＋	＋＋	＋＋	−	−	−	−	＋	＋＋	＋＋
	Lt	＋＋	＋	＋	＋＋	−	−	−	＋	＋	−
症例 2	Rt	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	−	＋	−	−	−	−	−
	Lt	＋＋	＋＋	＋＋	−	−	−	−	−	−	−
症例 3	Rt	＋＋＋	＋	−	?	＋	＋	＋＋	−	−	?
	Lt	?	?	−	−	−	−	＋＋	−	−	?
症例 4	Rt	＋＋＋	＋＋	＋	−	−	−	−	＋＋	−	−
	Lt	＋＋＋	＋＋	−	−	−	−	＋	−	−	−
症例 5	Rt	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	−	−	＋＋	＋＋＋	?
	Lt	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	?
症例 6	Rt	＋＋	＋	＋＋	−	−	−	−	−	−	−
	Lt	＋＋	＋	＋＋	＋	−	−	−	−	−	−



前腕では CT は artifact のため充分な評価が出来ない。



下腿ではMRIとCTではほぼ同様な情報が得られている。

図2　MRI と CT の比較

表3　下腿筋群の評価

		前脛骨筋	長母趾伸筋	長趾伸筋	短腓骨筋	長腓骨筋	後脛骨筋	長趾屈筋	ヒラメ筋	腓腹筋内側頭	腓腹筋外側頭
症例1	Rt	++	++	−	−	+	−	−	++	+++	+++
	Lt	++	++	++	+	++	−	−	+++	+++	+++
症例2	Rt	++	++	++	−	−	−	−	+	+++	−
	Lt	++	++	++	−	−	−	−	−	+++	+
症例3	Rt	++	++	++	++	++	−	−	++	+++	++
	Lt	++	++	++	++	++	−	+	++	+++	+++
症例4	Rt	+++	++	++	−	+	−	−	+	++	+
	Lt	++	+	+	−	+	−	−	+++	++	++
症例5	Rt	+++	+++	+++	−	−	−	−	+++	+	+
	Lt	+++	+++	+++	−	−	++	−	+++	?	?
症例6	Rt	−	−	++	−	−	−	−	−	+	−
	Lt	−	−	+	−	−	−	−	−	++	−

内側頭に重度の脂肪置換が認められる例もあった。これら障害される筋の選択性はDuchenne型や肢体型とは明らかに異なっており疾患特異性があると思われる。過去のFSHDの筋画像をまとめると1）左右差がある。2）前脛骨筋と同様に腓腹筋も障害される[1]。3）下腿では屈筋群に比べ前脛骨筋の障害が強い[2]。4）下肢において大腿直筋，膝屈筋群，前脛骨筋，腓腹筋内側頭が選択的に障害される[3]。本研究では前腕においても障害される筋に選択性が認められることが明らかになった。障害される筋に選択性が認められる原因は不明だが前腕に関しては利き手との相関はなく過度の使用や廃用性萎縮による可能性は否定的である。CTではartifactのため評価が困難な前腕においてMRIは有用である。

参考文献

1）Hawley RJ, Schellinger D et al : Computed tomographic patterns of muscles in neuromuscular disease. Arch Neurol **41** : 383, 1984

2）堀川博誠，高橋桂一ら：顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの下肢および体幹の筋X線CT像，臨床神経，**32**：1061, 1992

3）de Visser M : Muscle imaging in Myology, ed. by Engel AG voll, McGraw-Hill, 1994, p. 795

断層心エコー図を中心とした心不全の評価と薬物負荷の検討

班　　員　山　田　重　昭
国立療養所長良病院小児科

共同研究者　桑　原　尚　志
国立療養所長良病院小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）において，断層心エコー図は簡便な心機能検査法として有用である。昨年までの報告したように，DMD では左室壁応力（ESWS）が高く左室平均円周短縮速度（mVcfc）が低い。この程度が年々進行するかどうかについては明らかではなかったが今回の検討で4年間追跡できた13例の DMD の ESWS は有意に増加しており，mVcfc は有意に低下していた。即ち，DMD では左室の負荷は年々増加し，左室の収縮力は年々低下していることが示された。血管拡張剤としてエラナプリルの効果について検討した。5例の検討で有意差はないが，ESWS の低下と mVcfc の増加を認め，DMD 全体の経年変化と逆向きに変化したおり，治療薬としての有用性が示唆された。ドーパミンの作用についても重症例を含む2例に投与して同様に検討したところ，mVcfc は増加するが，ESWS も増加を認めた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD）において，一部の症例で呼吸不全に先行して心不全が進行することが知られている。このような症例に断層心エコー図は簡便な心機能検査法として有用である。昨年度筆者等は，左室壁応力と心拍補正左室平均円周短縮速度の関係を見ることで，より詳細な心機能の評価ができることを示した。今年度は，過去5年間の各指標の経年変化，およびエラナプリル使用例とドーパミン使用例の各指標の変化について報告する。

目的は，次に示した3点である。

①断層心エコー図を用いた心機能の経年変化の評価
②血管拡張剤による心不全の治療効果の検討
③カテコーラミン投与を行い，左室壁応力等の変化を調べ治療への反応性を探る

の3点である。

方　法

対象は当院入院中の男性 DMD のうち過去4年間経過観察した13例で，年齢は平均25才である。断層心エコー図による心機能の計測方法は，収縮末期左室径，左室短縮率，Pombo 法左室駆出率，左室壁厚，RR 時間を計測し，引き続き心音図，頚動脈波を施行し左室駆出時間及び左室収縮末期圧を求めて Grossman らの式に基づいて左室壁応力を計算した。左室平均円周短縮速度は左室短縮率を左室駆出率で除し，RR の 0.5 乗を乗ずることにより心拍補正をした。

結　果

①断層心エコー図を用いた心機能の経年変化の評価

左室駆出率および左室短縮率は一部の症例で89年からの経過を示した。左室駆出率は全体に低下傾向にあり，91年と94年の間に有意差（p=0.01）を認めた（図1）。Case 12 は現在重症心不全であり Case 13 は最近死亡した。この2例は以後のすべての指標で最も悪い値を示している。

経年的に計測した左室短縮率は，左室駆出率と同様に

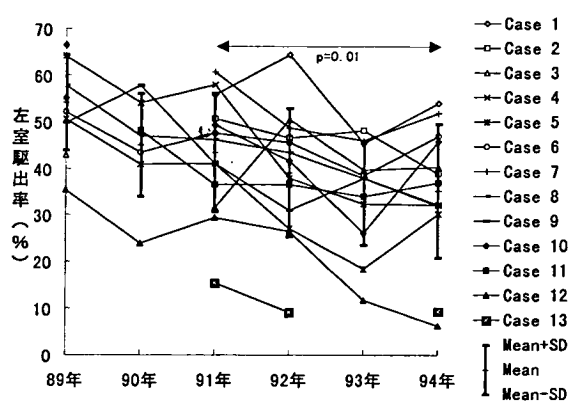


図1　左室駆出率の経年変化

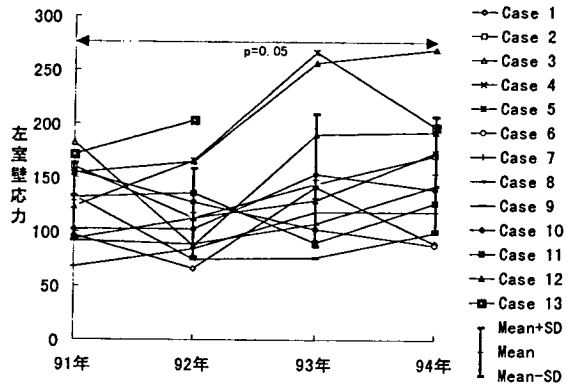


図2　左室壁応力の経年変化

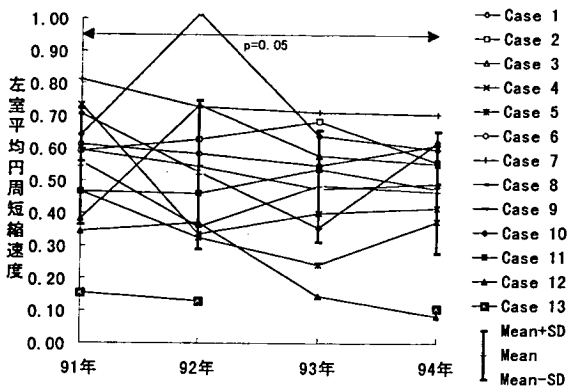


図3　左室平均円周短縮速度の経年変化

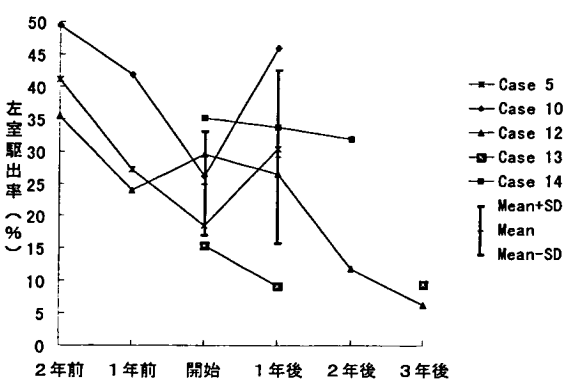


図4　エラナプリル投与による左室駆出率の変化

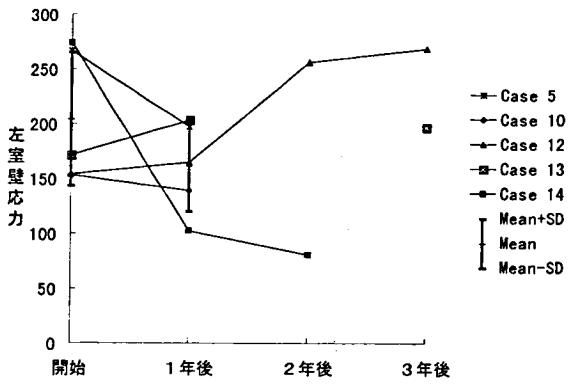


図5　エラナプリル投与による左室壁応力の変化

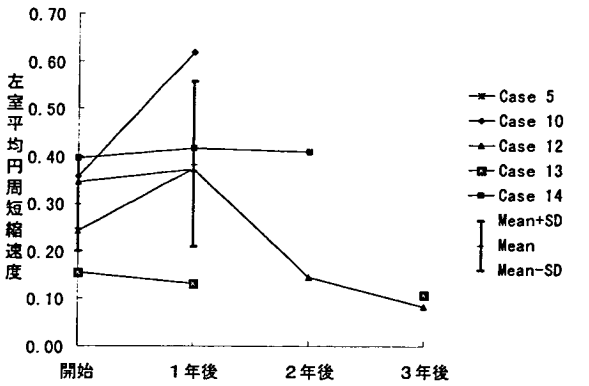


図6　エラナプリル投与による左室平均円周短縮速度の変化

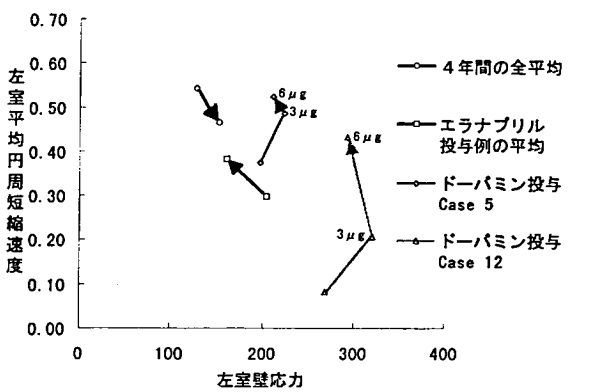


図7　左室壁応力と左室平均円周短縮速度

低下傾向（91–94年はそれぞれ平均0.18, 0.16, 0.13, 0.14）を示した。左室駆出率と同様に91年と94年の間に有意差（p=0.01）を認めた。

左室壁応力は，増加傾向を示した。91年と94年の間には有意差（p=0.05）があり，DMDでは心筋のストレスを示すとされる左室壁応力は経過とともに増加することが示された（図2）。

心筋の能力を示すとされる心拍補正左室平均円周短縮速度は，経過とともに全体に低下しており，91年と94年の間に有意差（p=0.05）を認めた（図3）。以上のようにDMDの経過としては壁応力は増加し平均短縮速度は低下することが示された。昨年度は同様の傾向を認めたものの有意差は認められなかったが，今回の検討では有意差を認めており左室壁応力の増加と平均円周短縮速度の低下の傾向が確認された。

②血管拡張剤による心不全の治療効果の検討

次に血管拡張剤エラナプリルの投与例について検討する。Case 5, 10は昨年より，Case 12, 13, 14は3年前より投与が開始された。投与の効果を検討するために，開始された時点を基準として，1年後の変化に注目した。エラナプリル投与前は低下傾向であったが投与1年後は有意差はないが上昇する傾向があった（図4）。また左室短縮率も同様に変化していた。

左室壁応力は，有意差はないがエラナプリル投与1年

後には低下する傾向にあった。DMD では先に示したように左室壁応力が増加する傾向があり，これをエラナプリルは押さえると考えられた（図 5)。

左室平均円周短縮率は，有意差はないがエラナプリル投与 1 年後に上昇する傾向にあった。エラナプリルは，先に示した DMD の左室平均円周短縮速度の低下する傾向に対しても有用と考えられた（図 6))。

壁応力と平均円周短縮速度の関係を図 7 に示した。DMD 全症例の平均は前にも示したように 4 年間の経過観察で右下，即ち壁応力が増加し平均円周短縮速度が低下する方向に有意に移動した。これに対して，エラナプリル投与例の平均は有意差はないが左上に移動しており，理論的にも有用な効果が得られていると考えられた。

③カテコーラミン投与を行い，左室壁応力等の変化を調べ治療への反応性を探る

カテコーラミンの一種であるドーパミンの効果についても Case 5 と重症の Case 12 に投与して検討した。今回は，投与なしと 3 および 6 μg/kg/min 持続静注時について比較検討した。ドーパミンの持続投与により左室駆出率はそれぞれ 30%→35%→36%，6%→14%→29% と 2 症例とも改善した。

壁応力と平均円周短縮速度の関係はドーパミン投与により 2 症例とも右上に移動しており（図 7)，ドーパミンはエラナプリルと違って左室壁応力の増加が気になる薬剤と言える。

考　案

昨年までの報告したように，DMD は壁応力が高く平均円周短縮速度が低い。この程度が年々進行するかどうかについては明らかではなかった。今回の検討で 4 年間追跡できた 13 例の DMD の左室壁応力は有意に増加しており，平均円周短縮速度は有意に低下していた。即ち，DMD は左室の負荷は年々増加し，左室の収縮力は年々低下していることが示された。血管拡張剤として昨年度はカプトプリルの効果について報告したが，今回はエラナプリルの効果について検討した。5 例の検討で有意差はないが，壁応力の低下と平均円周短縮速度の増加を認め，DMD 全体の経年変化と逆向きに変化しており，治療薬としての有用性が示唆された。今後症例を重ねたい。

ドーパミンの作用についても重症例を含む 2 例に投与して同様に検討したところ，平均短縮速度は増加するが，エラナプリルとは違って壁応力も増加を認めた。心筋の収縮力を高め，末梢血管を収縮するドーパミンの作用から考えてリーズナブルな結果と言える。

参考文献

1）Grossman W : J Clin Invest **56** : 56, 1975

Ⅲ. 臨床

C. 先天性筋ジストロフィー

先天性筋ジストロフィーにおける新知見と疫学調査

班　　員　大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者　白　岩　由　美[1]，武　藤　順　子[1]，鈴　木　典　子[1]
吉　岡　三恵子[2]
[1]東京女子医科大学小児科　[2]神戸市民病院小児科

要　旨

国際神経筋学会および同サテライト国際シンポジウムからの新知見を報告し，疫学第二次調査として，新たな患者数の把握と，CMD の診断下に報告をうけた患者間の重複報告の有無の確認を含め，より詳細な実態調査・検討を行った。対象 239 施設中，2 次調査の回答率は 114 施設 43% であった。1993 年度の新患数は，FCMD が 31 名，NFCMD 20 名，計 51 名であった。個人調査票により，患者の重複を排除した結果 575 名の CMD 患者（FCMD：432 名，NFCMD：114 名，型不詳：27 名）であった。出生年別患者数と本邦の出生数に基づき，CMD の推定年間発生率は，FCMD では人口 10 万対 0.36（1979 年）～1.22（1988 年）であった。1970 年から 5 年ごとの発生率の平均値は FCMD では，0.66–1.20 で，1980 年以降はほぼ横ばい，NFCMD では 0.04–0.25 と軽度増加傾向にあった。現住所別に FCMD 患者の有病率を求めると，最高は新潟県の 1.28 で，平均は 0.24 であった。

緒　言

本プロジェクト・チームは，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（CID）の遺伝子検索を最終目標にあげてきた。昨年は文献的新知見の他に，本症に関する疫学第一次調査をおこない，1989 年から 1992 年までの全国的疫学分布状況を報告した。本年は，国際神経筋学会および同サテライト国際シンポジウムからの新知見を報告し，疫学第二次調査として，新たな患者数の把握と，CMD の診断下に報告をうけた患者間の重複報告の有無の確認を含め，より詳細に調査したので報告する。

I. 新知見：次の 3 件があげられる。

1. メロシン欠損症の発見：大脳白質に瀰漫性の低吸収域を示すが，知能は正常で欧米でよくある CMD で，免疫組織化学的検索で筋組織のメロシンが欠損していることが判明した[1)2)]。さらにその遺伝子座が 6 番染色体長腕に存在することがわかった[3)]。臨床症状は，Fukuyama らが 1981 年 CMD II 型として報告したものと合致しているが，確認が得られていない。林らも 2 例でメロシンが完全欠損していたと述べた。具体的には，Tome, Fardeau ら[1)2)]によると，CMD 30 例中半数の筋がメロシンでは染色されず（メロシン欠損症），半数では染色されたという。メロシン欠損症の臨床像は均一であり 1 疾患と考えられ，染色される群は，臨床像も多様で，異質なものを含むという。メロシン欠損症は，臨床的に重症で，新生児期よりの著明な筋緊張低下，多発性関節拘縮，運動発達の遅れを呈し，知能は正常だが，生後 1 か月での検査例を除き，6/7 例で頭部 MRI 上白質の異常を呈した。4/15 例は 6 歳前に死亡していた。メロシンは筋線維の基底膜に欠損しているのみでなく，末梢神経および神経筋接合部にも欠損しており，laminin A 鎖に対する過剰反応を認めた。メロシン陽性群は，重症ではなく，頭部 MRI 実施例では異常なかった[2)]。

2. FCMD, WWS ならびに MEB との関連：同シンポジウムで，WWS の遺伝子座および MEB の遺伝子座は 9 番染色体にはなく，FCMD のそれとは異なることが報告された。WWS ではメロシンが欠損していないという。前述結果から，現在の CMD の分類は以下のように考えられる。

脳形成障害を伴う CMD
- FCMD
- Santavuori 病
- Walker–Yarburg 症候群

脳形成障害を伴わない CMD
- メロシン欠損症
- メロシン欠損でない CMDs

3. 遺伝子座の限局と出生前診断への応用

戸田らがFCMDの遺伝子座の領域をより限局化しmfd 220の数100 kbに存在すると報告した[17]。これにより多型解析による遺伝子診断が可能となった。筆者らの教室でも希望により2家系で実施した（本報告書別項参照）。

II. CMDの疫学調査

対象及び方法

第二次調査は，本班員，日本小児神経学会評議員及び全国大学病院小児科計239施設を対象とした。次の二点を調査した。第1は，疫学第一次調査後のFCMD及びNFCMDの新患者の数を検索した。第2に，これら新患者と，すでに第一次調査で判明したFCMD 590名とNFCMD 150名の合計740名の患者と合わせ，全てのCMD患者について個人調査用紙の記入を依頼し，これらを集計し，重複登録を排除し，より確実な統計を求めた。重複例を排除した後，集められた患者の出生年別数と本邦における各年の出生数に基づき，FCMDの年間発生率を求めた。また，現住所の明らかなものにつき1993年の都道府県別人口を基にして都道府県別有病率を求めた。

結　果

1. 2次調査に対する回答は，対象239施設中，表1に示すごとく，回答が得られたのは114施設であり，回答率は43%であった。個人調査票の生年月日，住所などの照合により，施設間の患者の重複を検討した。

2. 1993年度の新患患者は，全国でFCMDが31名，非福山型患者が20名，計51名であった。

3. 重複例を排除した結果575名のCMD患者が判明した。この内FCMD患者が432名，NFCMD患者が114名，型不詳が27名であった。

4. 出生年別患者数（図1）と本邦における各年の出生数に基づき，CMDの年間発生率を求めたところ，FCMDでは最高は1988年の1.22（人口10万対）であり，最低は1979年の0.36であった。図2に1970年以降のCMDの患者発生率の推移を示した。1970年から5年ごとの発生率の平均値はFCMDでは，0.66–1.20で，1980年以降はほぼ横ばい，NFCMDでは0.04–0.25と軽度増加傾向にあった。

表1 1994年CMD患者実態第二次調査結果

対象：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　　合計239施設

		第1次	第2次
回答率		149/238（63%）	114/239（48%）
対象症例	あり	94施設	67施設（575例）
	なし	55施設	47施設

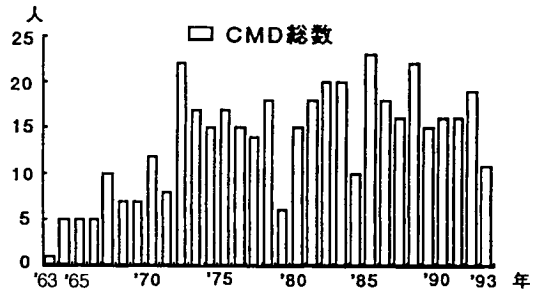


図1 出生年別CMD患者数

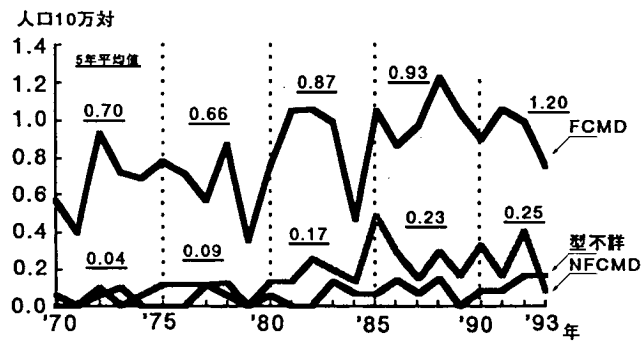


図2 出生年別CMD患者発生率

5. 現住所の明らかなものについて，1993年の都道府県別人口を基にして都道府県別FCMD患者の有病率を求めた結果，最高は新潟県の1.28（人口10万対）で，平均は0.24であった。

考　察

平成5年度の報告ではFCMDの増加傾向を述べたが，第2次調査では，重複例を排除することにより前述の結果になった。今回は個人の情報を尋ねたため，回答率が低くなっており，一概に減少したとはいえない。回答の得られていないし施設に対し，今後もさらに返信を依頼し，検討を重ねる必要がある。

文　献

1) Tome FMS, Evangelista T, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. C R Acad Sci Paris, Sciences de la vie. Life Science 1994; **317**: 351–357.

2) Fardeau M, and Tome FMS. Clinical and immunocytochemical evidence of heterogeneity in classical congenital muscular dystrophies. Proceedings of Int'l Sympos a of Child Neurologists; International Symposium on Congenital Muscular Dystrop hies (Satellite Symposium of the VIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto, July 10–15, 1994, Tokyo, Japan, July 7–9, 1994.

3) Hillaire D, Leclerc A, et al. Localization of merosin-negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6 q 2 by homozygosity mapping. Hum Molecul Genet 1994; **3** (9): 1657–1661.

4) Dobyns WB. Gene mapping studies in Walker–Warburg syndrome. Proceedings of Int'l Symposuim on Congenital Muscular Dystrophies (Satellite Symposium of the VIII Int'l Congress on Neuromuscular Diseases, Kyoto. July 10–15, 1994), Tokyo, Japan, July 7–8, 1994.
5) Pihko H. Gene mapping studies in muscle–eye–brain disease. ibid.
6) Toda T, Ikegawa S, et al. Refined mapping of a gene responsible for Fukuyama–type congenital muscular dystrophy: Evidence for strong linkage disequilibrium. Am J Hum Cenet 1994; **55**: 946–950.

福山型先天性筋ジストロフィーの胎児剖検例：胎齢20週における大脳皮質病変

班　　員 大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者 山　本　智　子[1]，小　森　隆　司[1]，小　林　槇　雄[1]
近　藤　恵　理[2]，斉　藤　加代子[2]，戸　田　達　史[3]
[1]東京女子医科大学第一病理　[2]東京女子医科大学小児科　[3]東京大学医学部人類遺伝学

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は，筋肉の異常のみでなく中枢神経系にも小多脳回を主体とする病変を形成する疾患である[1)2)]。胎齢23週胎児の報告例では，type 1）－3）に類別される cortical dysplasia が認められているが[3)]，我々の胎齢20週の剖検脳においても同様の大脳皮質病変が認められた。Type 3）ほどより進行した病変と考えられるが，23週例では type 2），3）の占める割合が広範囲であるのに対して[3)]，本症例では type 1）の範囲が広く，type 2），3）はごく一部に認められるのみであった。FCMD 脳病変の形成には神経細胞の遊走異常が考えられており，神経細胞の遊走は胎齢20–24週頃みられることから，本症例は20週以前から病変の形成が始まり，形成途上にある可能性が考えられた。大脳外表面の病変の形成は，遊走異常のなかでも pial–glial barrier の破綻の関与が示唆される所見である。

緒　言

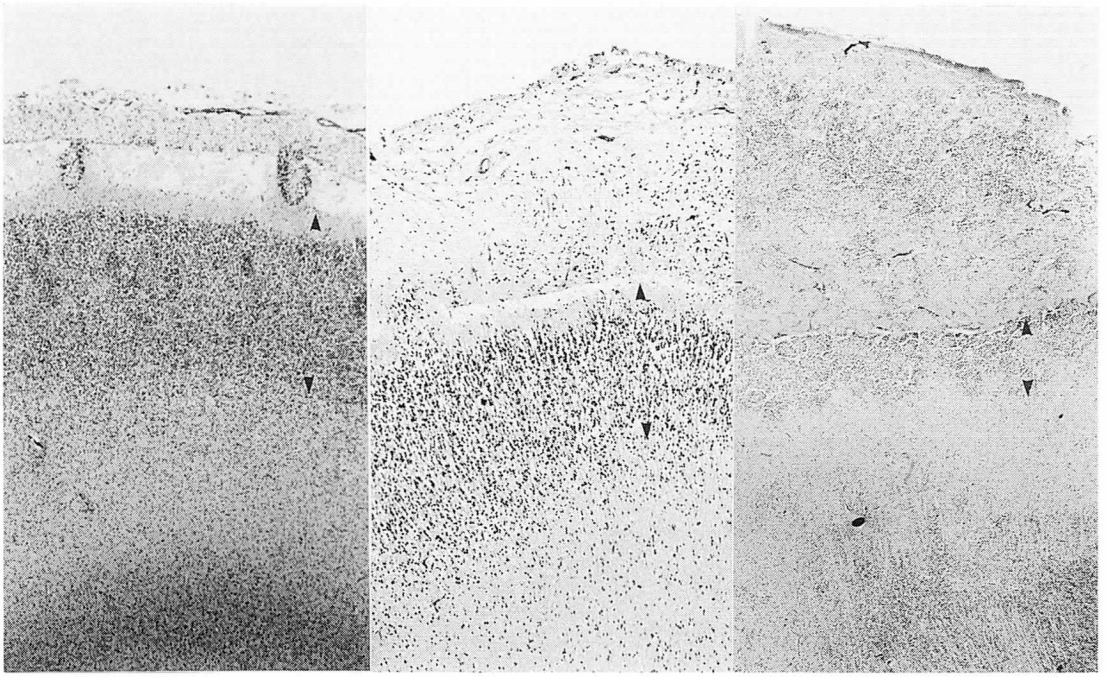
福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は，中枢神経系と筋肉に異常をきたす疾患で，中枢神経系においては，大，小脳の小多脳回を主体とする病変が知られている[1)2)]。胎児における FCMD の検討は，検索範囲内では，高田らの報告による胎齢23週胎児の一例がみられるのみである[3)]。今回，我々は，胎齢20週の剖検脳において，FCMD に関連すると考えられる大脳皮質病変を認めたので報告する。

症　例

胎齢16週時の羊水穿刺による出生前遺伝子診断において，86% の確率で FCMD と診断され，両親の希望により人工妊娠中絶された胎齢20週胎児。同胞に関しては，第1子は健康であるが，第2子は自然流産，第3子は FCMD である。本例は第4子である。

病理学的事項

剖検は児娩出の40分後，脳及び四肢の筋肉のみに行われた。剖検時脳重量は41.6 g で，島，中心溝の形成が認められた。肉眼的には，主に前頭葉から側頭，後頭葉にかけて，表面は顆粒状を呈し，後頭葉ではやや不規則な軽度の隆起も認められた。組織学的には，germinal matrix や皮質，脳梁，基底核，内包の形成状態等にはコントロール例と比較して大きな差異はないと考えられたが，大脳皮質には cortical dysplasia と考えられる病変が認められた。この病変は，1）未熟な神経細胞と考えられる細胞の小集塊が皮質を越え，クモ膜下腔へ突出している部分（図1 a），2）脳外表を覆う extracortical glial layer での未熟な神経細胞の形態をとる細胞の不規則な増生を示す部分（図1 b），3）extracortical glial layer での，未熟な神経細胞の形態をとる細胞の，より不規則，多数の増生がみられる部分（図1 c），に大きく類別された。脳外表の病変部では，毛細血管を伴い，未熟なグリア，神経細胞の形態をとる細胞が不規則に混在，増生していた。1）は主として前頭葉から，側頭葉，後頭葉にかけて地図状に，2）は前頭葉，側頭葉，後頭葉の一部に，3）は後頭葉の一部に認められた（図2）。これらの分布は，肉眼的に顆粒状の変化を示す部分や，後頭葉の隆起部分の分布とほぼ一致していた。1）の病変部では，軟膜下の皮質の構築には組織学的に大きな異常は認められなかったが（図1 a），2）の病変部の皮質の構築には軽度の乱れがみられ（図1 b），3）の病変部では，皮質の構築の乱れはさらに顕著であった（図1 c）。四肢の筋肉には形態的に明らかなジストロフィーの所見は認められなかった。



a　　b　　c

図 1 a）Type 1 の病変。クモ膜下腔に突出する小病変が認められる。軟膜下の皮質の構築には大きな異常は認められない。（HE×30）
b）Type 2 の病変。脳表面に未熟な神経細胞の形態をとる細胞の増生がみられる。脳外表の病変と皮質は所々で連続している。皮質の構築はやや乱れている。（HE×60）
c）Type 3 の病変。脳外表の病変は b）に比べ厚く，未熟な神経細胞の形態をとる細胞の増生も不規則かつ多数である。皮質の構築の乱れもさらに顕著である。（HE×25）
矢印：皮質

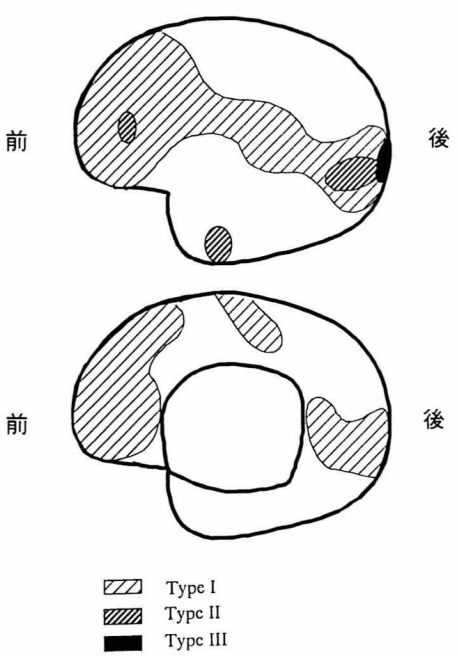


図 2　大脳皮質病変の分布。上図は大脳半球左外側面，下図は内側面。

考　察

FCMD における脳病変としては，大，小脳の小多脳回等が知られている[1,2]。高田らは胎齢 23 週の剖検脳において，年長児にみられる FCMD 脳病変の原型と考えられる大脳皮質病変を認め，この病変を 3 つの type に類別し検討している[3]。我々の症例にみられた 1）−3）の病変は，高田らの報告の type 1）−3）と同様であり，本症例の病変も FCMD に関連するものと考えられた。Type 1）に比べ，type 2），3）になるほど脳表面を覆う病変は厚く，細胞の増生も不規則になってきている点などから，type 3）ほどより進行した病変と考えられる。胎齢 23 週の報告例では，type 2），3）の占める割合が広範囲であるが[3]，本症例では type 1）の範囲が広く，type 2），3）はごく一部に認められるのみであった。FCMD 脳病変の形成には，神経細胞の遊走異常が考えられているが，神経細胞の遊走は，胎齢 20–24 週頃終了するといわれており，本症例は，少なくとも胎齢 20 週以前から病変の形成が始まり，未だ病変の形成途上にある可能性が考えられた。

FCMD 脳病変は，遊走異常のなかでも特殊な範疇に入る pial–glial barrier の破綻の関与が示唆されている[3]。大脳外表の病変と皮質が不規則に連続し，未熟な神経細胞と考えられる細胞が皮質外へ不規則に進展している所見は，この推論と一致している。病変下の皮質構築が type 3）になるほど乱れている点等も，barrier の破綻が高度になった結果として説明可能とも考えられる。

筋肉には，形態的に捉えうるジストロフィー病変は認

められず，また，胎齢23週の胎児においても筋病変は明らかでないことから[3]，脳病変は筋病変に先行して形成されるものと考えられた。

文　献

1）福山幸夫：Medicina **22**：244–245, 1985

2）大澤真木子，宍倉啓子他：先天性進行性筋ジストロフィー。新小児科学大系 15 A，小児運動器病学 1，中山書店，東京，1986, p. 266–273

3）Takada K, Nakamura H et al：Cortical dysplasia in a 23-week fetus with Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD)．Acta Neuropathol **74**：300–306, 1987

福山型先天性筋ジストロフィーの脳幹部病変の検討

班　　員　河　原　仁　志
国立療養所松江病院小児科
共同研究者　伊　藤　雅　之，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）は，臨床的にしばしば突然死をきたすが，その病理，病態は不明である。そこで今回，FCMDの5例の脳幹部病変を免疫組織化学的手法を用いて検索した。

抗GFAP抗体陽性細胞は，FCMDでは背側縫線核，舌下神経核，弧束核，迷走神経背側核，疑核，網様体に強くみられた。一方，抗TH抗体陽性細胞は迷走神経背側核，弧束核，疑核，延髄外側網様体にほとんどみられなかった。これらの変化は，呼吸や循環の中枢障害およびカテコールアミン合成能の低下が示唆され，FCMDの突然死との関連が示唆される。

緒　言

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の中枢神経病変は，多小脳回症などの大脳皮質異常や錐体路の異常など報告されている。一方，臨床的にFCMDの突然死を経験するが，その病理，病態は不明である。前年度の研究では，FCMDの心臓病変を検索し，心刺激伝導系異常の存在を報告した[1]。そこで今回呼吸，循環の中枢である脳幹部を検索し，突然死との関連について検討した。

対象と方法

FCMDは女4例，男1例の5例で6歳から27歳，4例が突然死，1例が心不全であった。対照群は7例で，Duchenne型筋ジストロフィーが5例，うち4例は心不全の死亡例である。他の2例は外傷による死亡例である。

これら対象の中脳，橋，延髄をホルマリン固定後パラフィン包埋切片を用い，ヘマトキシリン＆エオシン（HE）染色，クリュバー＆バレラ（KB）染色を行い，さらに抗glial fibrillary acidic protein（GFAP）抗体と抗tyrosin hydroxylase（TH）抗体による免疫組織化学的検索を行った。

各神経核の星状膠細胞および神経細胞の陽性細胞がない場合を－，ある場合には陽性細胞数の割合がおおよそ30%以下を＋，30%以上を＋＋として評価した。

結　果

FCMD 5例とも多少脳回症と錐体路の異常を認めた。脳幹部にはglioneuronal heterotopiaなどもあった。さらに迷走神経背側核や青斑核，舌下神経核，弧束核，網様体では神経細胞の脱落と星状膠細胞の増加を認めた（図1）。抗GFAP抗体による免疫染色では，FCMDで抗GFAP抗体陽性細胞は特に中脳と延髄に強く，網様体，背側縫線核，舌下神経核，弧束核，迷走神経背側核，疑核などに広く分布していた。これに対して対照群では，抗GFAP抗体陽性細胞がほとんどみられなかった。

抗TH抗体による免疫染色では，FCMD，対照群ともに黒質，青斑核に抗TH抗体陽性細胞がみられ，対照群ではさらに中脳中心灰白質や網様体，延髄の迷走神経背側核，弧束核，疑核，延髄外側網様体にみられた。一方，FCMDではこれら諸核に抗TH抗体陽性細胞はみられ

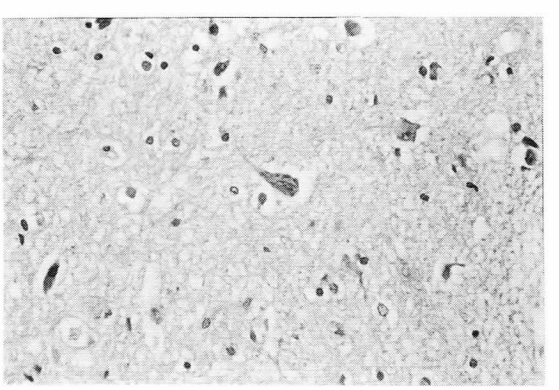


図1　FCMDの迷走神経背側核
神経細胞の脱落とgliosisが著明である（HE染色，×100）。

図2 FCMDの迷走神経背側核
抗TH抗体陽性細胞はほとんどみられない（抗TH抗体，×50）

なかった（図2）。

考　察

FCMDの脳幹部，特に延髄では抗TH抗体陽性細胞が少なく，抗GFAP抗体陽性細胞は増加していた。THはカテコールアミン合成に関する酵素である。カテコールアミンは中枢および末梢神経の伝達物質として働き，tyrosinからいくつかの酵素反応を経て合成される。一連の合成反応のうちTHは律速段階の酵素であり，この活性が変動することによってカテコールアミン合成が調節されている。したがって，抗TH抗体陽性細胞がないということは，カテコールアミン合成能の低下が示唆される。

また延髄の諸核は呼吸，循環の中枢で，特に迷走神経背側核，疑核は呼吸，循環に関与し，舌下神経核と弧束核はおもに呼吸に関与している[2]。それまで元気であった乳児が突然死する病態に乳児突然死症候群（SIDS）が知られている。SIDSの脳幹部の病理像として迷走神経背側核などのgliosisや神経細胞の未熟性が報告されている[3]。今回，FCMDでみられた変化は，このSIDSの病理像と類似し，突然死をきたした症例で強い傾向があった。SIDSにおけると同様，FCMDの突然死の原因の一つとして脳幹部病変も考慮する必要がある。

まとめ

FCMDの5例の脳幹部病変を検索した。抗GFAP抗体陽性細胞はFCMDでは，背側縫線核，舌下神経核，弧束核，迷走神経背側核，疑核，網様体で強くみられた。

抗TH抗体陽性細胞は迷走神経背側核，弧束核，疑核，延髄外側網様体にほとんどみられなかった。これらの変化は，FCMDの突然死との関連が示唆された。

参考文献

1）河原仁志，宝道定孝，大浜栄作：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。筋ジストロフィーの臨床及び遺伝相談に関する研究　平成5年度研究報告書，188–190, 1994.

2）Kinney HC, Filiano JJ, Harper RM: The Neuropathology of the Sudden Infant Death Syndrome. A Review. J Neuropathol Exp Neurol **51**: 115–126, 1992.

3）Takashima S, Becker LE: Delayed dendritic development of catecholaminergic neurons in the ventrolateral medulla of children who died of sudden infant death syndrome. Neuropediatrics **22**: 97–99, 1991.

FDG-PETを用いた福山型先天性筋ジストロフィーの脳グルコース代謝の検討

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]，服　部　春　生[2]，樋　口　嘉　久[2]
米　倉　義　晴[3]，小　西　淳　二[4]
[1]国立療養所宇多野病院小児科　[2]京都大学医学部小児科
[3]京都大学医学部脳病態生理学　[4]京都大学医学部核医学

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）では，精神発達遅延やけいれんなどの中枢神経系異常がある。我々はFDG-PETを用いてFCMD患者の脳内グルコース代謝を分析し，FCMDの中枢神経異常の病態解明を試みた。対象は1才から17才までの患者5名で，全例に精神遅滞を認めた。大脳皮質の各領域のグルコース代謝は5例中4例で全般的に低下していた。脳幹のグルコース代謝は全例で低下していた。MRIで主に側脳室周囲に認めたT2高信号の白室病変部位は代謝が低下あるいは欠如していた。小脳皮質のグルコース代謝は，検討可能だった4例すべてで高値だった。MRI上，脳回肥厚と思われた部位のグルコース代謝は他の皮質よりも高い傾向にあった。FCMDの精神遅滞の一因として，大脳皮質エネルギー代謝の全般的低下があると思われた。また，FCMDの突然死には脳幹の低グルコース代謝が関与する可能性があると思われた。

はじめに

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は筋肉病変以外に精神発達遅延やけいれんなどの中枢神経系異常が存在し，病理学的異常として脳回肥厚や小多脳回などが知られる。18 F-2-deoxyglucose PET（FDG-PET）による脳局所グルコース代謝の測定は各種神経疾患の病態把握に用いられ，アルツハイマー病やてんかんでは脳局所のグルコース代謝の低下と認知機能の障害が結びついていると報告されている[1]。そこで我々はFDG-PETを用いてFCMD患者の脳内グルコース代謝を分析し，FCMDの中枢神経異常の病態解明を試みた。

方　法

対象は1才から17才までのFCMD患者5名で（表1），全例に精神遅滞を認め，うち2名は抗けいれん剤を服用中だった。FDG静注後，経時的に動脈血採血を行いmultislice whole-body PET scanner（PCT-3600 W, Hitachi Medical）を用いて撮像した。得られた画像を視覚的に評価すると同時に，関心領域のグルコース代謝を算出した。Chuganiらがすでに報告した正常例における脳各部位のグルコース代謝率値[2]と，我々のデータがほぼ一致することを確認した上で，彼らの年令別正常値を今回の評価の参考にした。PETとほぼ同時期に頭部MRIも施行した。

表1

No.	Age	Sex	Mental Development	anticonvulsant
1	15 y 7 m	F	DQ 34	
2	17 y 3 m	F	DQ 27	Phenytoin
3	15 y 7 m	F	DQ 24	Valproate
4	1 y 0 m	M	moderate MR	
5	6 y 9 m	M	mild MR	

結　果

大脳皮質の各領域のグルコース代謝は5例中4例で全般的に低下していた。脳幹のグルコース代謝は全例で低下していた（図1～3）。MRIで主に側脳室周囲に認めたT2高信号の白室病変部位は代謝が低下あるいは欠如していた。小脳皮質のグルコース代謝は，検討可能だった4例すべてで高値だった。MRI上，脳回肥厚と思われた部位のグルコース代謝は他の皮質よりも高い傾向にあった。

考　察

FCMDにみられる脳奇形はニューロンの遊走障害に基づくとされており，FCMD患者に必発の精神遅滞は，その脳奇形にともなう脳の機能障害の現れと考えると，

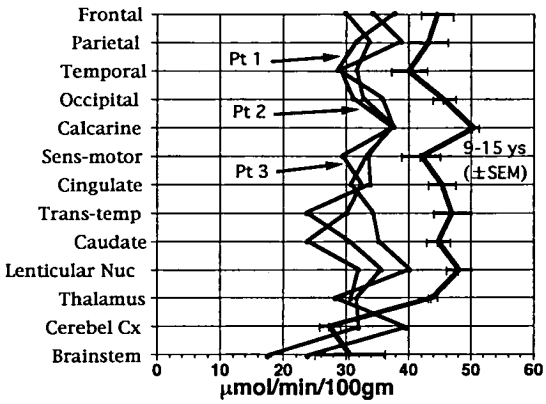


図1　症例1–3の脳局所グルコース代謝率。9–15 ys はChugani らによる同年令正常値を示す。Frontal. frontal cortex ; Parietal, parietal cortex ; Temporal, temporal cortex ; Occipital, occipital cortax ; Calcarine, carcarine cortex ; Sens–motor, sensorimotor cortex ; Cingulate, cingulate cortex ; Traas–temp, transverse temporal cortex ; Caudate, Head of caudate : Lenticular Nuc, lenticular nuclei : Cerevel Cx, cerebellar cortex.

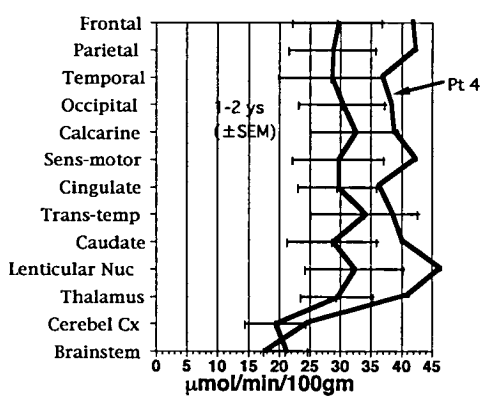


図2　症例4の脳局所グルコース代謝率。1–2 ys はChugani らによる同年令正常値を示す。

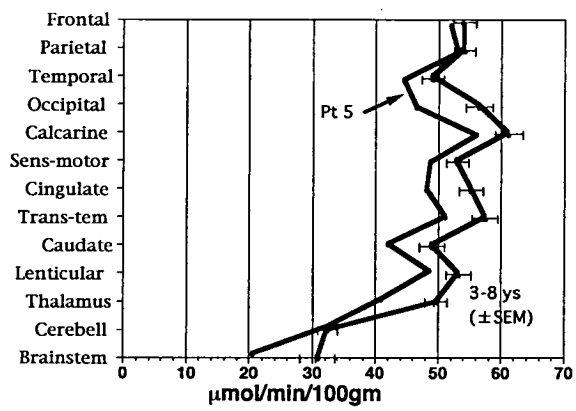


図3　症例5の脳局所グルコース代謝率。3–8 ys はChugani らによる同年令正常値を示す。

今回の結果より，その基礎に脳のエネルギー代謝の低下があることが解った。また脳皮質における低代謝はすべての領域で，平均して起こっており，ある特定の脳皮質で特に低下していることはなかった。このことは，FCMD患者の生活指導あるいは教育などに際して，人間の五感すべてに働きかけることの重要性を示しているのかもしれない。一方，FCMD には突然死が時に起こることが知られているが，その原因の一つに脳幹の低グルコース代謝があると推定された。

参考文献

1）Foster N. L., Berent S., et al. : Cerebral cortical metabolism reflects performance on the Wechsler adult intelligence scale. Neurology **169** : 37（suppl 1），1987

2）Chugani H. T., Phelps M. E., Mazziotta J. C. Positron emission tomography study of human brain functional development. Ann Neurol **22** : 487, 1787

福山型先天性筋ジストロフィーと Walker-Warburg 症候群の遺伝的同一性

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 戸　田　達　史[1)], 黒　木　茂　一[2)]
[1)]東京大学医学部人類遺伝　[2)]神戸市立中央市民病院小児科

要　旨

3兄弟が福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）又は Walker–Warburg 症候群（WWS）に罹患している1家系について，遺伝的に分析した。この家系の両親及び第1, 3子の末梢血リンパ球より DNA を抽出し，FCMD 座位両側の多形性のあるマイクロサテライト・マーカーを用いて，各人の遺伝子型を決定した。FCMD の第1子と WWS の第3子は，FCMD の座位周辺の7個のマーカーのすべてで同じ遺伝子型を示した。このことは第1子と第3子が，それぞれに変異のあるアリールを同じ組み合わせでもっていることになる。以上より，FCMD と WWS は同じ遺伝子の変異によって引き起こされることがわかった。両者の臨床症状における差異は，多相遺伝または FCMD 遺伝子の表現率の多様性によると考えられるが，最終結論は遺伝子の同定に待たねばならない。

目　的

福山型先天性筋ジストロフィー（以下，FCMD）と Walker–Warburg 症候群（WWS）は共に稀な遺伝的疾患で，先天性筋ジストロフィーと脳及び目の複雑な奇形を特徴とする。臨床的にみると WWS は FCMD よりはるかに重症であるが，以前からこれらが別の疾患単位であるのか，あるいは共に同一の範疇に属し，その神経病理学的な差異はただ単に同じ疾患内での変動であるのかが議論されてきた。我々は最近，3兄弟が FCMD または WWS に罹患している一家系を報告した[1)]。後に，戸田らは連鎖解析によって，FCMD の遺伝子座位が第9染色体長腕にあることを見いだした[2)]。今回，我々はこの家系を遺伝的に分析したので報告する。

対象・方法

この家系では，両親は健康で，血縁関係はない。第一子は生下時より筋緊張低下が見られ，生後4カ月時に高度近視，視神経萎縮，斜視，眼球振盪と血清 CK 値の上昇（9,310 IU/l，正常範囲 15–130）を指摘された。患児は3才時に左眼の網膜剥離，さらに10カ月後には右眼の網膜剥離もきたした。この時施行した筋生検ではジストロフィーの所見があり，頭部 CT では厚脳回を認めて，FCMD と診断された。第2子は無脳児であった。

第3子は，生下時から水頭症，脳瘤及び両眼の網膜剥離があり，血清 CK 値の上昇（5,280 IU/l）や多発性関節拘縮も伴い，WWS と診断された。

この家系の両親及び第1, 3子の末梢血リンパ球より DNA を抽出した。FCMD 座位両側の多形性のあるマイクロサテライト・マーカーを用いて，各人の遺伝子型を決定した。マーカーとしては，D9S176, D9S109, D9S127, mfd 220, CA 246, D9S58, D9S105 の7種類を用いた。4名の DNA について PCR 反応を行い，PCR 産物を6% ポリアクリラマイド・ゲルで泳動した。

結　果

多形性マイクロサテライト・マーカーによる両親と第1, 3子のアリールタイプを図1及び2に示す。我々は FCMD の座位は D9S127 と CA 246 の間の約5 cM の領域にあると考えている。Mfd 220 は最も近いマーカーで，組み替えは見られず，17.49 という高いロッドスコアを示している。我々は FCMD 遺伝子は mfd 220 の数 Kb 以内に存在していると考えている[3)]。遺伝子型をみると，FCMD の第1子と WWS の第3子は，FCMD の座位周辺の7個のマーカーのすべてで同じ遺伝子型を示した（図2）。このことは，第1子と第3子が，それぞれに変異のあるアリールを同じ組み合わせでもっている

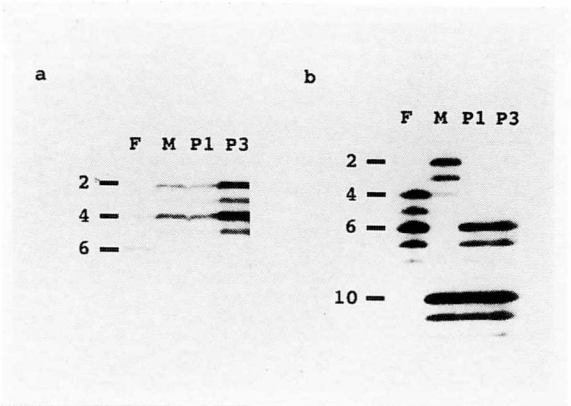


図1 この家系の2塩基繰り返しを含むPCR反応物の分析を示す。各人のDNAはプライマーとして(a) D9S176及び(b) mfd 220を用いてPCR増幅された。F, M, P1, P3はそれぞれ父親，母親，第1子，第3子を示す。(a)ではアリール4及び2が，(b)ではアリール6及び10がFCMDと一致している。

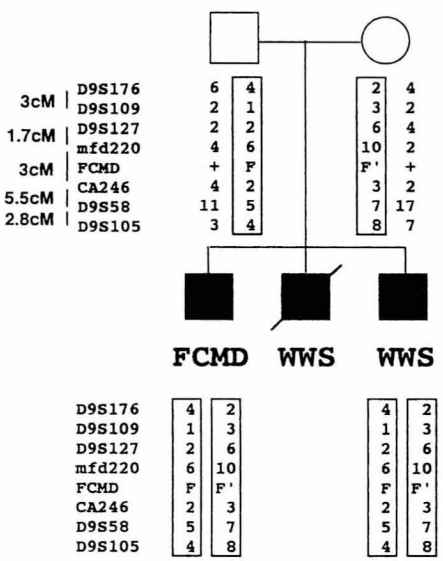


図2 この家系の遺伝子型を示す。各々のアリールは数字で示されている。F, F′及び+はそれぞれ変異を持ったFCMDアリール及び正常のアリールを示す。FCMDアリールを持つハプロタイプは線で囲まれている。FCMDの第1子とWWSの第3子はFCMD座位周辺のマーカーにおいてすべて同じ遺伝子型を示した。

ことになる。

考　察

以上より，FCMDとWWSは同じ遺伝子の変異によって引き起こされることがわかった。両者の臨床症状における差異は，多相遺伝またはFCMD遺伝子の表現率の多様性によると考えられる。もうひとつの可能性としては，三塩基の繰り返しを含む変異の場合に見られるように，一つの家系において同じ遺伝子に起こる変異に差がある場合である。更に，配偶子における変異や修飾遺伝子の存在も可能性としては考えられるが，最終結論は遺伝子の同定に待たねばならない。

結　論

FCMDまたはWWSに罹患している3兄弟を持つ一家系について，FCMDの座位周辺の多形性のあるマイクロサテライト・マーカーを用いて，両親及び第1, 3子の遺伝子型を決定した。FCMDの第1子とWWSの第3子は，FCMDの座位周辺の7個のマーカーのすべてで同じ遺伝子型を示した。このことは，第1子と第3子が，それぞれに変異のあるアリールを同じ組み合わせでもっていることになり，FCMDとWWSは同じ遺伝子の変異によって引き起こされることがわかった。両者の臨床症状における差異について種々の可能性が考えられることを述べた。

参考文献

1) Yoshioka M, Kuroki S et al: Clinical variation within sibships in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Brain Dev **14**: 334, 1992.

2) Toda T, Segawa M et al: Localizaiton of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9 q 31-33. Nature Genet **5**: 283, 1993.

3) Toda T, Ikegawa S et al: Refined mapping of a gene responsible for Fukuyama type congenital muscular dystrophy: evidence for strong linkage disequilibrium. Am J Hum Genet **55**: 946, 1994.

Ⅲ. 臨床

D. 筋緊張性ジストロフィー

わが国の筋緊張性ジストロフィーの予後，死因

班　　員　松　岡　幸　彦
国立名古屋病院神経内科

共同研究者　三　木　哲　郎[1]，斎　藤　由扶子[2]，本　田　　仁[3]
[1]大阪大学老年病医学　[2]名古屋市立東市民病院神経内科　[3]名古屋大学神経内科

要　旨

全国から筋緊張性ジストロフィーの死亡例80例を集計し，解析した。男48例，女32例で，先天型10例，非先天型70例であった。発病年齢は先天型ではすべて0歳，非先天型では平均33.0歳であった。死亡年齢は先天型では平均12.6歳，非先天型では平均55.1歳，全体では平均49.6歳であった。この死亡年齢は，欧米よりの報告，およびわが国で先年行われた全国調査時の死亡例27例での結果とほとんど一致した。

死因では，呼吸器感染症から呼吸不全で死亡するものが半数以上を占めた。この呼吸器感染症の多くは誤嚥性肺炎であった。また，誤嚥，窒息によるものが約10%にあった。このことより誤嚥に対する対策が重要であると考えられた。また，不整脈や心不全による死亡，突然死もかなりの割合にあり，本症では早期から心機能の経時的チェックを行うことが必要であると考えられた。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー（MyD）の予後，死因を明らかにすることは，本症の対症療法，ケアを確立し，患者の延命を図るうえで，きわめて重要である。しかし，MyDの予後，死因に関してのまとまった成績は，これまでにほとんどみられない。そこで今回われわれは，MyD死亡例についての全国調査を行うことにより，この問題を明らかにしようと試みた。

方　法

1994年8月に「筋緊張性ジストロフィー死亡例調査票」を日本神経学会および日本小児神経学会の評議員に送付し，記入を依頼した。調査項目は患者の氏名，性別，生年月日，病型，家族歴などの背景因子のほか，発病年齢，死亡年齢，死因，死亡までの経過，死亡の場所，病理解剖所見，死亡前の障害度などである。調査の対象とする期間についてはとくに限定しなかった。

結　果

1994年10月末日までに80症例が集計された。男48例，女32例で，病型別では先天型が10例，非先天型が70例であった。

発病年齢は，先天型では当然ながら全例0歳であった。非先天型では10～61歳にわたり，平均33.0±12.4歳であった。その分布をみると，30歳代が21例ともっとも多く，20歳代が15例でそれに次ぎ，あとは40歳代10例，10歳代9例，50歳代8例とおおむね同数であった。60歳代は1例のみであった。

死亡年齢は図1に示したような分布を呈した。先天型では10歳未満に死亡した例が多く，さらにそのほとんどは1歳未満で死亡していた。しかし，延命する症例も少数あり，40歳代，50歳代まで延命したものも1例ずつみられた。これらを合わせると，分布は0～51歳にわたり，平均12.6±19.0歳であった。これに対し非先天型では，15～79歳に分布し，平均55.1±10.2歳であった。分布の様相をみると，50歳代がもっとも多く，60歳代，40歳代の順で続いた。40歳未満，70歳以上の死亡例は数例ずつのみであった。先天型と非先天型を合わせて平均死亡年齢を求めると，49.6±18.3歳であった。

死因を①呼吸器感染症・呼吸不全，②誤嚥・窒息，③不整脈・心不全，④突然死，⑤合併症・偶発症の5つに大別した。それぞれに含まれる症例数は表1のようにな

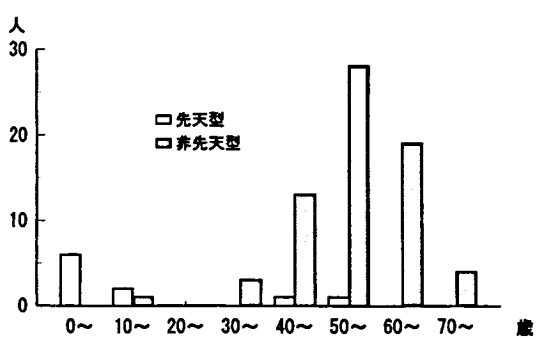


図1　死亡年齢

表1　死因

呼吸器感染症，呼吸不全	45例（57.0%）
誤嚥，窒息	8例（10.1%）
不整脈，心不全	8例（10.1%）
突然死	8例（10.1%）
合併症，偶発症	10例（12.7%）

った。呼吸器感染症・呼吸不全に含まれる例は，ほとんどが筋症候が進行して疾患の末期にあるものであった。主として誤嚥性肺炎をきたし，種々の治療にもかかわらず次第に多臓器に障害が発展し，ついに呼吸不全で死亡するといる経過をたどった。これに含まれる例がもっとも多く，約57%と全体の半数以上を含めた。

誤嚥・窒息は突然死とも関連するが，誤嚥や窒息によることが明らかなもので，約10%にみられた。不整脈・心不全はこのような心原性の死因によることが明らかなもので，やはり8例（約10%）がこれに含まれた。このうち不整脈が次第にコントロール不能となり，心室頻拍から心室細動に至って死亡したものは3例，心不全が悪化して死亡したものは3例であった。

突然死とした8例（約10%）には色々なものが含まれていた。呼吸不全によると推定されるものが1例，心筋梗塞によると推定されるものが1例，心伝導障害と考えられるものが1例あったほか，それまで筋症候は比較的軽度であったにもかかわらず，学外実習で海に行っていて急に顔色不良となり死亡した，旅行先で入浴中に急死した，自宅で突然チアノーゼとなり死亡したなど，本当の意味で突然死といえるような症例も3例みられた。合併症・偶発症とした10例（約13%）には，悪性腫瘍によるものが4例，肝疾患によるものが2例のほか，脳出血，肺梗塞，蛋白漏出性腸症，気管切開部よりの出血によるものが各1例含まれていた。

死亡の場所は病院が68例と85%を占め，自宅など病院以外の場所で死亡したものは15%にすぎなかった。

病理解剖は35例（約44%）で行われていた。

考　察

MyDの経過，予後に関する報告はこれまでにきわめて乏しい。欧米ではKlein[1]が平均死亡年齢を50.6歳としており，今回のわれわれの成績はそれに類似する。

1985年に筋ジス第3班（班表：西谷裕，プロジェクトリーダー：斎田恭子）で本症の全国調査が行われたときには，死亡例が27例集計された[2]。このときには先天型と非先天型に分けての検討は行われておらず，死亡年齢は全体で平均48.0歳であった。今回の80例では，全体で49.6歳であり，きわめて近い。

死因を調べると，呼吸器感染症を契機として全身状態が悪化し，呼吸不全で死亡するものが全体の半数以上を占めたが，その呼吸器感染症の多くは嚥下性肺炎であった。また明らかな誤嚥，窒息による急死も約10%にあり，本症のとくに末期における嚥下障害，誤嚥に対する治療，ケアが重要な課題であると考えられた。

1985年の調査のときの27例では，いわゆる突然死が41%とかなりの割合を占めていた。今回の80例のなかではそれほど多くはなかったが，やはり一定の割合にみられた。突然死の原因とは色々なものがあるかもしれないが，不整脈や心伝導障害がかなりの部分を占めていることが推察される。また不整脈，心不全など心原性の死亡が明らかであった例も約10%にあり，MyDでは骨格筋症候が軽度な時期から，心機能を経時的にチェックすることが必要であると考えられた。

本調査にご協力いただいた諸先生に感謝する。

文　献

1）Klein D: La dystrophie myotonique (Steinert) et la myotonie congénitale (Thomsen) en Suisse. J Genet Hum (Suppl) **7**: 1, 1958.
2）松岡幸彦：筋緊張性ジストロフィーの最近の経過と予後。神内治療，**8**: 531, 1991.

筋緊張性ジストロフィー家系における premutation 患者

班　　員　三　木　哲　郎
大阪大学第四内科

共同研究者　山　縣　英　久[1]，荻　原　俊　男[1]，木　下　正　信[2]
迫　田　俊　一[3]

[1]大阪大学第四内科　[2]埼玉医大第四内科　[3]鹿児島大学第三内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（以下 DM）は常染色体性優性の形式で遺伝する浸透率の高い難病である。有病率は，1万人に約1人であり，成人型筋ジストロフィー症の中では最も頻度が高い。1992年春，プロテインキナーゼの一種（MDPK）が，原因遺伝子として同定された。MDPK 遺伝子の3'非翻訳部に存在する（CTG）反復配列は，正常人では，5回から37回であるのに対し，DM 患者では50回以上2000回までと拡大する。未だ MDPK 遺伝子の機能は不明であるが，（CTG）反復配列の拡大した配列が長ければ長いほど，症状が重く，発症年齢も早い傾向があることが判明した。今回，日本人 DM 家系（93家，構成員約300名，うち患者約190名）の DNA を解析した結果，（CTG）反復配列が37–50回の正常と異常の中間にある構成員（臨床学的には正常）の次世代で，発症した患者をもつ3家系を見いだしたので報告する。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（以下 DM）は，成人型筋ジストロフィー症の中では最も頻度が高い。プロテインキナーゼの一種（MDPK）が，原因遺伝子として同定された。MDPK 遺伝子の3'非翻訳部に存在する（CTG）反復配列は，正常人では，5回から37回であるのに対し，DM 患者では50回以上2000回までと拡大する。未だ MDPK 遺伝子の機能は不明であるが，（CTG）反復配列の拡大した配列が長ければ長いほど，症状が重く，発症年齢も早い傾向があることが判明した。今回，日本人 DM 家系（93家，構成員約300名，うち患者約190名）の DNA を解析し，（CTG）反復配列の長さの変化を検討した。

方　法

1. サザンハイブリダイゼーション：DM 家系の構成員の末梢血白血球由来の高分子量 DNA を EcoR I, Bgl I, PstI などの制限酵素で消化後，MDPK の cDNA である cDNA 25 とサザンハイブリダイゼーションした。オートラジオグラフィー後，得られたバンドの長さから，（CTG）反復配列の拡大した長さを算出した。

2. PCR 法：（CTG）反復配列の長さと数を PCR を利用して決定するために，反復配列の前後の領域で適当な長さの PCR プライマーを合成した。解析は，非標識のプライマーを利用し，PCR 産物の長さをアガロースゲル電気泳動で直接的に決定する方法と，^{32}P で標識したプライマーで PCR を行った産物を塩基配列決定用ゲルにて泳動し，反復配列の数を決定する方法で行った。また，（CTG）反復配列の数と，MDPK 遺伝子のイントロンの多型性遺伝子マーカーを用いて作成したハプロタイプとの間で連鎖不平衡が存在するか否かを検討した。

結　果

80例の親子間（父子間43例，母子間37例）で（CTG）反復配列の長さを比較すると，世代を経るにつれて拡大する傾向にあった。例外的に2例の父子間で，長さの短

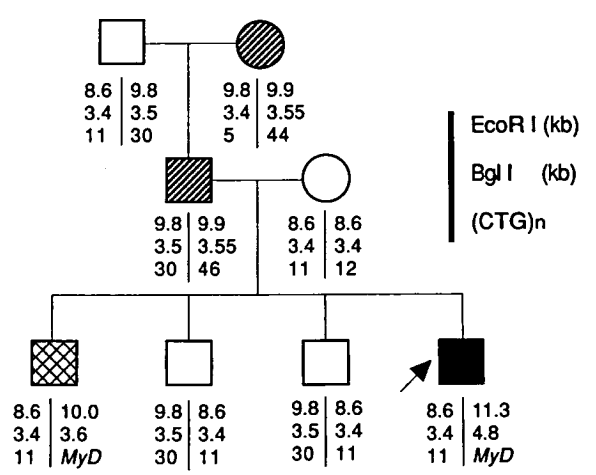


図1　premutation 患者が発見された家系。矢印は発端者の患者

縮が認められた。したがって同一家系において，罹患した親よりも罹患した子の方が（CTG）反復配列が拡大している傾向が認められた。また，家族歴がなく，46の（CTG）反復配列をもった健常な父から，反復配列が拡大し病気が発症した子供が生まれた。この父の反復配列は46であるが，次の世代で患者の範囲まで反復配列が拡大していることより，父の46の（CTG）反復配列をもつ不安定領域は，premutaion の状態にあると考えられた（図1）。この家系は沖縄県出身であったが，同様な，premutation を認める家系が埼玉県と大阪府に1家系づつ存在した。また，これらの3家系において，premutation と連鎖するハプロタイプは，これまで報告してきたDMの創始者染色体（fouder chromosome）と同一であった。

考　察

DMの発症機構と同じように，三塩基反復配列（triplet repeat）の拡大がその発症に関連する疾患は，脆弱X症候群，球脊髄性筋萎縮症，ハンチントン病など脳神経，筋肉疾患で次々に見つかり8種の疾患がこれまでに報告されている。個々の疾患によって，反復配列の原因遺伝子上の位置，メチル化の有無，正常者と患者での反復配列数の範囲，創始者効果の有無，原因遺伝子の発現の有無などが異なるが，この相違については不明な点が多い。例えばDMの場合，MDPKの3'非翻訳部に反復配列が存在し，ハンチントン病で報告されたようなメチル化はDMPK遺伝子周辺にはなく，日本人と白人は共通の創始者を持つ可能性があり，MDPK遺伝子の発現については共通した見解は得られていない。今回のpremutation家系の存在の証明と，これまで示してきたDMでの創始者効果の証明と，三塩基対の反復配列の拡大機構の解明は，三塩基対の反復配列が関与している疾患の病態解明の糸口になるものと考えられる。

ま と め

MDPK（CTG）反復配列の解析から，日本人のDM家系には新しい突然変異はほとんど無く，これまで孤発例と考えられていた患者は，今回のような35–50回のpremutaion の反復配列をもった健常者の次世代の構成員から，50反復配列以上のヒトが患者として発症したと考えられた。

文　献

1）Yamagata H, Miki T, et al: Detection of a premutation in Japanese myotonic dystrophy. Hum. Mol. Genet. **3**: 819–820, 1994

2）Yamagata H, Miki T, et al: Characteristics of dynamic mutation in Japanese myotonic dystrophy. Jpn. J. Hum. Genet. **39**: 327–335, 1994

Myotonic dystrophy における多組織の CTG repeat 長の somatic instability

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　高　橋　良　輔[2]，松　田　昭　彦[1]，長　澤　龍　司[1]
長谷川　　節[3]，大　竹　敏　之[4]，小　森　哲　夫[4]
田　邊　　等[4]，廣　瀬　和　彦[5]

[1]埼玉医科大学総合医療センター第四内科　[2]東京都神経科学総合研究所神経学　[3]東京慈恵会医科大学第二内科
[4]東京都立神経病院神経内科　[5]東京都立府中病院

要　旨

Myotonic dystrophy (DM) では原因遺伝子が同定され，CTG triplet repeat 数 ((CTG)$_n$) の異常増大，その増大程度と疾病重症度の関連及び各組織の (CTG)$_n$ が異なる somatic instability が報告された。我々は DM 剖検例の 22 種類の組織の (CTG)$_n$ を Southern blot を用いて各組織の (CTG)$_n$ の増大程度と各臓器障害の重症度を検討した。Southern blot 解析では各組織で異常 allelic band が観察された。骨格筋，心筋，平滑筋，大脳皮質，下垂体，膵臓，皮膚及び睾丸等の各組織の異常 allelic band は白血球より増大し同一長を示した。これらの各組織は DM の主要な臨床症状を示す組織である。白血球，リンパ節，脾臓，胸腺の異常 band は同一長で小脳では白血球より縮小していた。これらの組織は通常臨床症状は認めない組織である。これらの結果から各組織の somatic instability が確認され各組織の (CTG)$_n$ の増大程度は臨床症状と関連することが考えられた。

はじめに

Myotonic dystrophy (DM) は多臓器障害を示す疾患である[1]。分子遺伝学の進歩に伴い本症の原因遺伝子が同定され CTG triplet repeat 数 ((CTG)$_n$) が異常に増大していることが報告され[2][3]，その増大程度と疾病重症度の関連が報告された[2][3]。さらに DM の各組織の (CTG)$_n$ が異なる somatic instability も報告された[4][5]。この報告は各組織の (CTG)$_n$ の増大程度と多臓器障害の重症度が関連を有するか否かという興味深い問題を呈示した。そこで DM の剖検例の 22 種類の各組織の (CTG)$_n$ を Southern blot を用いて解析した。

対象・方法

症例は 46 歳，男性。家族歴は 2 名の兄妹が DM。起始・経過は 28 歳頃，把握ミオトニアに気付き歩行の不安定さが徐々に進行したため当科を受診した。DM の臨床特徴を有し，針筋電図でミオトニア放電も認められ DM と診断した。45 歳時，DNA 解析を施行し (CTG)$_n$ の増大を確認した。46 歳時，Adams-Stokes 発作のため突然死した。

検体と DNA 解析方法：死後 1.5 時間で解剖し，22 種類の組織を−80℃ に瞬間凍結した。検体は白血球，リンパ節，脾臓，胸腺，小脳，大脳皮質（前頭葉），下垂体前葉，顎下腺，甲状腺，副甲状腺，肺，心筋，肝臓，膵臓，副腎，平滑筋（大腸，小腸，食道），骨格筋（横隔膜，大胸筋，広頸筋，上腕ニ頭筋，腸腰筋，大腿四頭筋，大腿ニ頭筋，腓腹筋），皮膚，睾丸の各組織である。DNA 解析は各検体から genomic DNA 10 μg を抽出し，制限酵素 EcoR I で消化し cDNA 25 プローブ[3]を用いて Southern blot による RELP 解析を施行した。同様の解析を制限酵素 Bgl I を用いても施行した。

結　果

EcoR I や Bgl I による Southern blot 解析では各組織で異常な allelic band が観察された。EcoR I による解析では，白血球，リンパ節，脾臓，胸腺の異常 allelic band は約 16 kb の同一長を示し，小脳の異常 allelic band は白血球より縮小し，その他の各組織の異常 allelic band は同様に白血球より増大し 20 kb 以上のほぼ同一長として観察された (Fig. 1, 2)。Bgl I による解析でも，EcoR I によるものと同様の成績であった (Fig. 1, 2)。

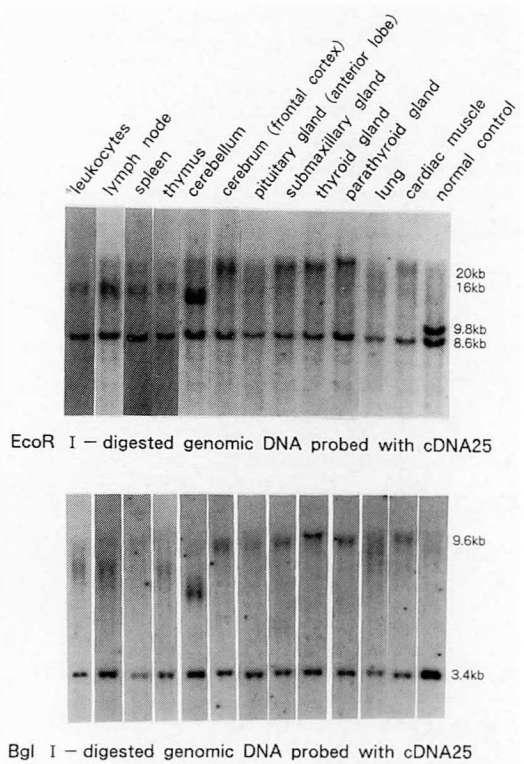


Fig. 1 Southern blot analysis of 12 different types of tissue from a DM patient. EcoR I (upper panel)– and Bgl I (lower panel)– digested genomic DNAs were probed with cDNA 25. Normal alleles have fragment sizes of 8.6 and 9.8 kb in the EcoR I and 3.4 kb in Bgl I analyse (normal control). All the tissues from this patient show clear differences in the sizes of EcoR I –or Bgl I –digested fragments which have $(CTG)_n$ expansions, the fragments being longer than 9.8 kb or 3.4 kb, respectively. Lymphoid tissues (the lymph node, spleen, and thymus) showed approximately the same size $(CTG)_n$ expansions as the leukocytes. Only cerebellar tissue had $(CTG)_n$ expansion shorter than that of the leukocytes. In contrast, the cerebrum, pituitary gland, submaxillary gland, thyroid gland, parathyroid gland, lung, and cardiac muscle showed longer $(CTG)_n$ expansions than the leukocytes, these expansions being of uniform size.

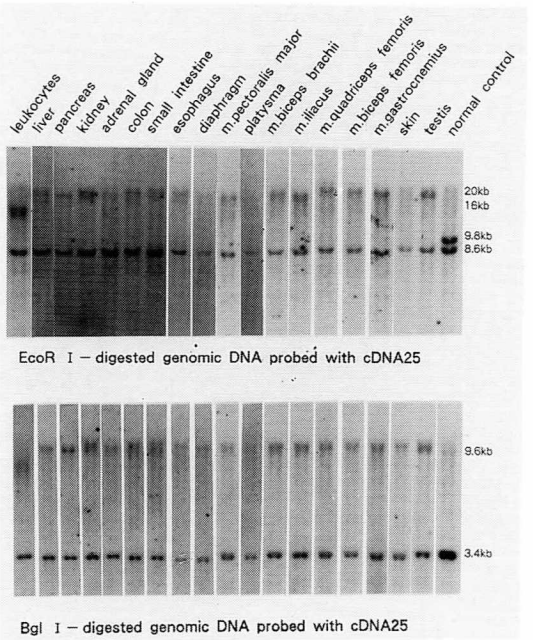


Fig. 2 Southern blot analysis of 11 different types of tissue from a DM patient. EcoR I (upper panel)– and Bgl I (lower panel)– digested genomic DNAs were probed with cDNA 25. All the tissues from this patient show clear differences in the sizes of EcoR I –or Bgl I –digested fragments which have $(CTG)_n$ expansions the fragments being longer than 9.8 kb or 3.4 kb, respectively. The liver, pancreas, kidney, adreanl gland, colon, small intestine, esophagus, skeletal muscles, skin, and testis showed longer $(CTG)_n$ expansions than the leukocytes, these expansions being of approximately uniform size.

考　察

DM では世代を越えると発症年齢の若年化や臨床症状が重篤化する anticipation がみられ，この現症は $(CTG)_n$ の増大と関連している[2)3)]。DM では各組織の $(CTG)_n$ が異なる somatic instability の報告もみられ[4)5)]，Anvret ら[5)]は白血球の $(CTG)_n$ より心筋や骨格筋が増大していることを報告した。また，Jansen ら[4)]は成人 DM の 15 組織の somatic instability を PCR を用いて確認し，さらに白血球と精子の $(CTG)_n$ の対比及び胎生 28 週の双子の各組織の解析から somatic instability は胎生初期の mitotic cell division の時期に起こるものと考えた。

今回の検討から $(CTG)_n$ の各組織の somatic instability が 3 つのグループに大別された。白血球の $(CTG)_n$ より増大した骨格筋，心筋，平滑筋，大脳皮質，皮膚及び睾丸は，それぞれ DM の主要な臨床症状，筋萎縮，心伝導障害，消化器症状（下痢，便秘等），知能低下，前頭部禿頭及び睾丸の萎縮を示す[1)]。さらに白血球の $(CTG)_n$ より増大した下垂体，膵臓では，本例の thyrotropin releasing hormone（TRH）負荷試験，糖負荷試験でそれぞれ thyroid stimulating hormone（TSH）とインスリンの分泌低下が認められた[6)7)]。一方，リンパ系組織や小脳の $(CTG)_n$ の増大は中等度でこれらの組織は，通常臨床症状は示さない組織である[1)]。これらの結果から各組織の $(CTG)_n$ の増大程度と臨床症状は関連することが考えられた。しかし白血球の $(CTG)_n$ より増大した顎下腺，甲状腺，副甲状腺，副腎，肺肝臓及び腎臓ではいずれも臨床症状を示さないことから，これらの組織の $(CTG)_n$ は増大しているが何らかの機序で組織障害の発現には至っていない可能性が考えられた。

小脳の $(CTG)_n$ が調べた組織のなかで最も短かった。DM と同様に triplet repeat を示すハンチントン舞踏病（HD）[8)]，歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）[9)]，Machado–Joseph 病（MJD）[10)]でも各組織の somatic instability が認められた。Telenius ら[11)]は HD の 23 組織の解析から DM と同様に小脳で $(CAG)_n$ が最も短いことを報告し，DRPLA, MJD でも同様に小脳で最も $(CAG)_n$

が短いことが報告された（私信）。これらの疾患で，いずれも小脳の repeat 長が最も短いことは triplet repeat の増大のあり方に共通の機序が考えられ，今後の検索が待たれる。

結　論

DM の各組織の $(CTG)_n$ の somatic instability を Southern blot を用いて解析し，組織の $(CTG)_n$ の増大程度と臨床症状の重症度が関連することが示唆された。

文　献

1）Harper PS: Myotonic dystrophy, the elinical picture, in Myotonic dystrophy, ed, by Harper PS, London, W. B. Saunders, 1989, p. 13–36, 1989.

2）Brook JD, McCurrach ME et al: Molecular basis of myotonic dytrophy. Cell **68**: 799, 1992.

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

4）Jansen G., Willems P et al: Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy Am J Hum Genet **54**: 575, 1994.

5）Anvret M, Ahlberg G et al: Larger expansions of the CTG repeat in muscle compared to lymphocytes from patients with myotonic dystrophy. Hum Mol Genet **2**: 1397, 1993.

6）木下正信，長谷川節ら：Myotonic dystrophy のシグナル伝達機構の異常とその遺伝子学的検討。臨床神経，**35**: 600, 1995.

7）木下正信，相楽達男ら：Myotonic dystrophy の Ellsworth–Howard 試験，75 gOGTT の比較検討。臨床神経(会)**12**: 1393, 1992.

8）The Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell **72**: 971, 1993.

9）Koide R, Ikeuchi K et al: Unstable expansion of the CAG repeat in hereditary dentatorubral–pallidoluysian atrophy (DRPLA). Nature Genet **6**: 9, 1994.

10) Kawaguchi Y, Okamoto T et al: CAG expansions in a novel gene for Machado–Josep.

Myotonic dystrophy における心刺激伝導系障害程度と遺伝子学的重症度との比較検討に関する研究

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[2]，新　井　善　雄[2]，大　竹　敏　之[3]
小　森　哲　夫[3]，廣　瀬　和　彦[4]，田　邊　　等[5]
[1]埼玉医科大学総合医療センター第四内科　[2]上尾甦生病院
[3]東京都立神経病院神経内科　[4]東京都立府中病院

要　旨

Myotonic dystrophy（DM）の心病変に関して種々の不整脈が報告されているが電気生理学的検索は不十分である。そこでDM 14例の不整脈を解析し電気生理学的検査を施行することによって心刺激伝導系の障害程度と障害部位を検討し，障害程度と遺伝子学的重症度についても比較検討した。DMの心電図所見は1度房室ブロック，QRS幅の増大，左軸偏位の異常が高頻度に認められ，24時間ホルター心電図の検討では洞性徐脈，心房期外収縮，発作性心房細動が比較的高頻度に出現した。ヒス束心電図ではAH時間は1例を除き正常でHV時間は全症例で延長していた。HV時間の延長を示したなかで4症例は心電図上PR時間が正常であったことから，本症の心刺激伝導系障害の特徴はHis–Purkinje系の障害であると考えられた。さらにHV時間は異常allelic band長と有意な正相関を示したことから遺伝子学的重症度と合致することが示唆された。

はじめに

Myotonic dystrophy（DM）では多臓器に多彩な臨床症状が認められる[1]。心病変では房室ブロックを主体の種々の不整脈が報告されているが[2)~4)]，これらの不整脈に関する電気生理学的検索は不十分であることから，本症の不整脈を解析し電気生理学的検査を施行することによって心刺激伝導系障害の程度を検討した。

DMの原因遺伝子は同定されCTG triplet repeat数（$(CTG)_n$）の異常な増大に起因した病態と考えられ[5]，さらにこの$(CTG)_n$はDMの疾病重症度とも関連することが報告された[5]。そこで，本症の心刺激伝導系障害の程度と$(CTG)_n$の関連についても検討した。

対象・方法

対象はDM 14例（男性6例，女性8例，年齢42.6±10.7歳）。

循環器系検査は，全症例に標準12誘導心電図，24時間ホルター心電図及び心刺激伝導系障害を電気生理学的検査を用いて解析した。電気生理学的検査は検査前48時間の薬剤投与を中止し前投薬なしに検査を施行した。大腿静脈から経皮的に2極カテーテルと4極カテーテルを心腔内に挿入し，前者は右室三尖弁を越えた部位に置いてヒス束電位を記録しヒス束心電図とした。後者は高位右房へ挿入し末梢側の2極で高位右房電位を記録し中枢側の2極で心房刺激を行った。房室伝導時間はヒス束心電図からatrio–His（AH）時間（正常値55–130 msec），His–ventricular（HV）時間（正常値35–55 msec）を計測し，洞機能はatrial overdrive法[6]により最大補正洞結節回復時間（CSRT）（正常値5–50 msec以下），atrial slow pacing法[7]によって洞房伝導時間（SACT）（正常値50–150 msec）を測定した。

遺伝子学的解析は白血球より抽出したgenomic DNA 10 μgを制限酵素EcoR Iで消化し，cDNA 25をプローブ[8]を用いてSouthern blot analysisを施行した。

結　果

1）心電図所見：標準12誘導心電図では1度房室ブロックを10例，QRS幅の増大を8例，左軸偏位を5例に認め，24時間ホルター心電図では心拍数50/min以下の洞性徐脈を9例，心房期外収縮を12例，発作性心房細動を3例に認めた。

2）電気生理学的検査所見：ヒス束心電図でAH時間は116±44 msecと1例を除き正常だったが，HV時間は74±12 msecと全例延長を示した。洞機能では

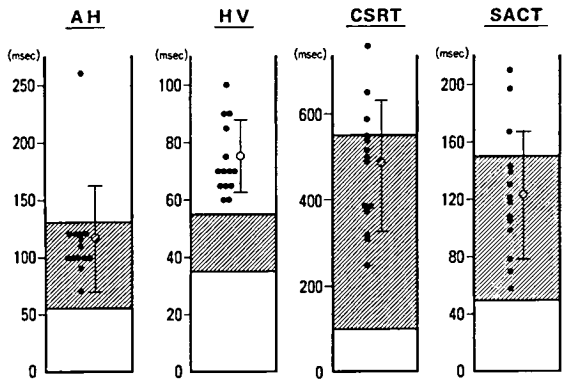


Fig. 1 Electrophisiologic findings in 14 patients with myotonic dystrophy. His bundle electrogarams showed HV-interval prolongation. AH interval, CSRT and SACT were all normal levels. Values are expressed as mean±SD Hatched areas represent areas represent normal range.

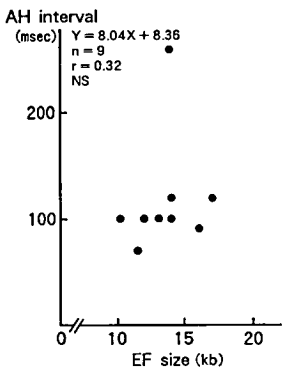


Fig. 2 Correlations between AH interval and expanded DNA fragment (EF) size. There was not significant correlation between AH interval and EF size (ns).

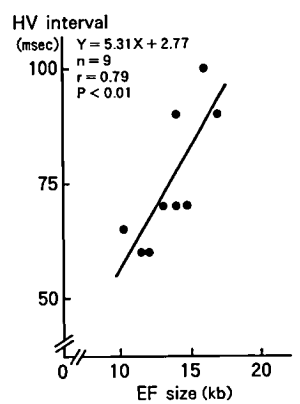


Fig. 3 Correlation between HV interval and expanded DNA fragment (EF) size. There was significant positive correlation between HV interval and EF size ($p<0.01$).

CSRT は 472±143 msec, SACT は 126±46 msec を 示し各平均値は正常を示したが，CSRT で 4 例，SACT で 3 例が延長していた (Fig. 1)。

3) 遺伝子学的解析：対象症例の 9 例に遺伝子学的解析を施行し，異常アリル，expanded DNA fragment (EF) 長は 10.2 kb～17.0 kb (平均 EF 長 13.6±2.2 kb) と全症例で異常を認めた。

4) EF 長と電気生理学的検査成績の関連性：EF 長と AH 時間は有意な相関はなかったが (Fig. 2)，EF 長と HV 時間は有意な正相関を示した ($r=0.79$, $p<0.01$) (Fig. 3)。

考　察

DM の心電図所見は高頻度に I 度房室ブロック，QRS 幅の増大，左軸偏位等の異常が報告されているが[2)3)]我々の成績も同様であった。24 時間ホルター心電図の検討でも洞性徐脈，心房期外収縮，発作性心房細動等の上室性不整脈が比較的高頻度に出現することが報告され[4)]我々の成績も同様であった。このように DM の心電図の異常は房室伝導障害，洞機能障害が考えられることから，その障害部位を同定する目的で電気生理学検査を施行した。ヒス束心電図は AH 時間は 1 例を除き正常であった。HV 時間は全症例で延長し，うち 4 症例は心電図上 PR 時間が正常であったが HV 時間の延長を示したことから DM の心刺激伝導系障害の特徴は His-Purkinje (HP) 系の障害が主体をなし心病変の始まりと考えられた。Perloff ら[9)]もヒス束心電図による心刺激伝導系障害を解析し，同様に AH 時間は正常，HV 時間の延長を報告している。一方，24 時間ホルター心電図の検討で洞性徐脈が高頻度に認められ，電気生理学的検査で洞機能の指標の CSRT, SACT の延長例もあることから洞機能不全も考えられた。しかし本検討では自律神経遮断を施行していないので，内因性に洞機能が障害されているか，自律神経の関与した機能的な洞機能不全かは不明である。

DM の原因遺伝子は同定され $(CTG)_n$ の異常な増大と関連した病態と考えられ[5)]，$(CTG)_n$ は DM の疾病重症度とも関連することが報告された[5)8)]。しかし心刺激伝導系の障害程度と $(CTG)_n$ を比較した報告はなく，今回の検討により EF 長と AH 時間は有意な相関は得られなかったが HV 時間と有意な正相関を示した。DM の心刺激伝導系障害の特徴は HP 系の障害が主体と考えられることから HV 時間と $(CTG)_n$ が関連したことは，これまでの DM の臨床症状の障害程度と $(CTG)_n$ が相関を示すことと良く一致している。しかし EF 長と AH 時間が有意な相関を示さなかったのは，AH 時間自体が DM では正常であることや自律神経の関与の可能性も考えられるため，今後さらに臨床的検討を重ねる必要があると考えられた。

結　論

DM の心刺激伝導系障害は，全症例で HV 時間の延長を認めたことから，His-Purkinje 系の障害が特徴と考

えられた。さらに，この障害程度は異常 allelic band 長と有意な正相関を示したことから遺伝子学的重症度と合致することが示唆された。

文　献

1）Harper PS：Myotonic dystrophy, the clinical picture, in Myotonic dystrophy, ed, by Harper PS, London, W. B. Saunders, 1989, p. 13–36, 1989.

2）Church SC：The heart in myotonia atrophica. Arch Intern Med **119**：176, 1967.

3）Olofsson B. Forsberg H et al：Electorocardiographic findings in myotonic dystrophy. Br Heart J **59**：47, 1973.

4）Fragola PV, Ruscitti GC et al：Ambulatory electrocardiographic monitoring in myotonic dystrophy（Steinert's disease）. Cardiology **74**：362, 1987.

5）Brook JD, McCurrach ME et al：Molecular basis of myotonic dystrophy. Cell **68**：799, 1992.

6）Mandel W, Hayakawa H et al：Evaluation of sino–atrial node function in man by overdrive suppression Circulation **44**：59, 1971.

7）Nalura OS, Shantha N, et al A new method for measurement of sinoatrial conduction time. Circulation **58**：706, 1978.

8）Buxton J, Shelbourne P et al：Detection fragment of DNA speciic to individuals with myotonic dystrophy. **355**：547, 1992.

9）Perloff JK, Stevenson WG et al：Cardiac involvement in myotonic dystrophy（Steinert's disease）. Am J Cardiol **54**：1074, 1984.

筋緊張性ジストロフィーにおける心機能の検討

班　　員　橋　本　和　季
国立療養所道北病院神経内科

共同研究者　川　嶋　栄　司[1]，木　村　　隆[1]，前　原　　修[1]
菊　池　健次郎[1]，牧　田　圭　弘[2]，黒　田　健　司[2]
[1]旭川医科大学第一内科　[2]国立療養所道北病院神経内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MYD）は多系統疾患であり，伝導障害などの心病変の合併が多いとされている。しかし，本疾患の心機能を詳細に検討した報告は少ない。そこで本研究では心エコー法によりMYDにおける心機能障害の有無を検討した。対象はMYD患者および年齢に差のない健常対照群である。Mモード心エコー図およびパルスドプラ法を用いて収縮機能ならびに拡張機能の指標を求めた。収縮能に関しては健常群とMYD群の間には差を認めなかった。一方，拡張能の指標の検討では，有意差を認めなかったもののMYD群で低下している傾向が得られた。MYDにおける心筋病変の検討は少なく，本研究の結果，MYDにおいても心機能異常が認められることが明らかとなった。そして収縮能障害に先行して拡張能の低下が生ずることが強く示唆された。今後心筋生検病理所見との詳細な対比検討が必要と考えられた。

目　的

筋緊張性ジストロフィー（MYD）は多系統疾患であり，心臓病変の合併も認められるが，主に刺激伝導系の障害とされている[1)-4)]。近年，本疾患に心肥大や僧房弁逸脱などの合併も報告されるようになってきたが[5)6)]，これまでに本疾患の心機能を詳細に検討した報告は少ない。そこで，本研究では心エコー検査を用いてMYDにおける心機能障害の有無を検討した。

方　法

筋緊張性ジストロフィー（MYD）患者15名を対象にした。内訳はMYD患者12名，肢帯型筋ジストロフィー（LGD）患者3名である。年齢は平均49歳，男性7名，女性8名。また心疾患の既往がなく，胸部レ線，心電図および心エコー検査で明らかな異常を認めなかった健常群15名を対照とした。年齢は平均47歳，男性7名，女性8名。

Mモード心エコー図を用いて左室拡張末期径（Dd），左室収縮末期径（Ds），心室中隔壁厚（IVS），左室後壁厚（PW），左室駆出時間（ET）を計測し，これらの値から収縮機能の指標として左室駆出率（EF），左室内径短縮率（%FS），平均左室円周方向心筋線維短縮速度（mVCF）を求めた。次にパルスドプラ法を用いて僧房弁開口部にサンプルボリュームを置き，左室流入血流速度波形を記録し，拡張早期拡大血流速度（E），心房収縮期最大血流速度（A）およびA/Eを求めた。

結　果

左心室のサイズの検討では健常群でDdが48.7 mm，Dsが30.8 mm，一方MYD群ではDdが41.9 mm，Dsが

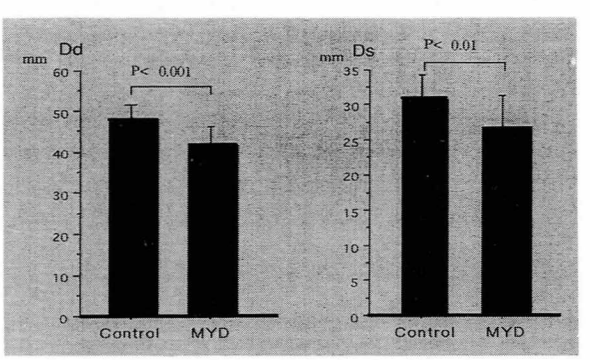


図1

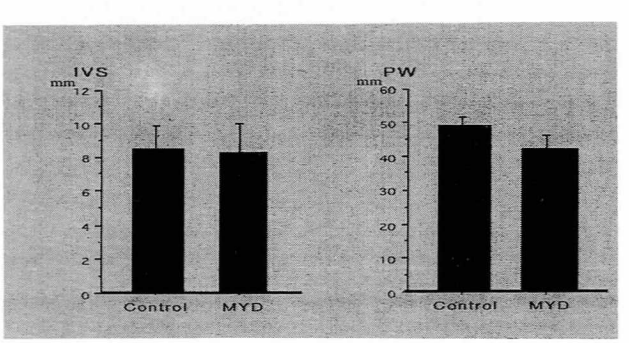


図2

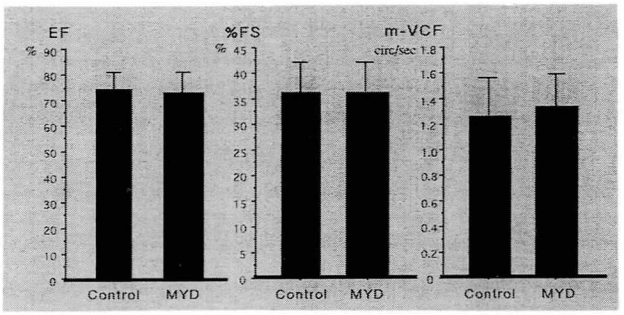


図3

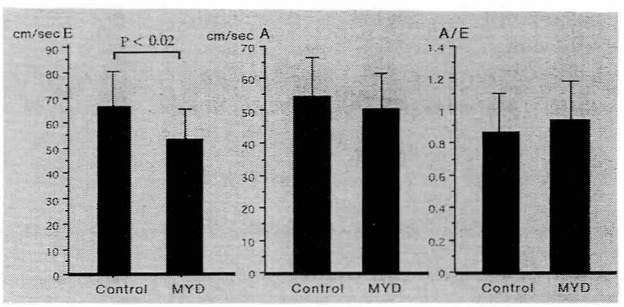


図4

26.6 mm といずれも健常群に比べて MYD 群の方が低値を示した（図 1）。

左心室の壁厚は，健常群で IVS が 8.5 mm, PW が 8.2 mm, MYD 群では IVS が 8.4 mm, PW が 7.5 mm と健常群，MYD 群の間に有意差は認められなかった（図 2）。

収縮機能の指標の検討では健常群で EF が 74.0%，%FS が 36.8%, mVCF が 1.26, MYD 群では EF が 74.0%，%FS 36.8%，mVCF が 1.33 といずれも健常群と MYD 群の間に有意差は認められなかった（図 3）。

拡張機能の指標の検討は，健常群で E が 66.4 cm/sec, A が 54.3 cm/sec, A/E が 0.85, MYD 群では E が 54.8 cm/sec, A が 50.4 cm/sec, A/E が 0.95 であった（図 4）。健常群に比べて MYD 群では急速流入期の最大流入速度 E が低下しており，一方心房収縮期の最大流入速度 A には差がなかった。また一般的に左室拡張能の指標と理解されている A/E は MYD 群で高い傾向を認めた。

考　察

一般に Duchenne 型筋ジストロフィーでは心エコー検査から拡張型心筋症類似の心機能障害を認めるとの報告が多いが，MYD に関しては不明な点が多い。左室肥大を認めたとする報告も散見されるが，今回の我々の検討では左室内腔の狭小化は認められるものの，左室壁厚は正常範囲内であった。また収縮機能にも問題は認められなかった。しかし MYD においては急速流入期最大血流速度 E が明らかに低値を示し，A/E が高い傾向を示したことから拡張能の低下を疑わせる所見と考えでられた。Deceleration time の検討が未施行あること，また心筋生検の検討もなされていない等の問題はあるが，MYD においても何らかの心筋障害の存在が示唆される結果と考えられた。

結　果

筋緊張性ジストロフィーにおける心筋病変の検討は少なく，本研究の結果から，筋緊張性ジストロフィーにおいても心機能異常が認められることが明らかとなった。そして収縮能障害に先行して拡張能の低下が生ずることが強く示唆された。今後は経過を追って拡張能の低下が進行するのかどうか，また収縮能に変化がないのかどうか経時的にみていく必要があると思われた。

参考文献

1）Hiromasa S, Ikeda T et al : Myotonic dystrophy : Ambulatory electrocardiogram, electrophysiologic study,and echocardiographic evaluation. Am Heart J **113** : 1482, 1987

2）Perloff JK, Stevenson WG et al : Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy(Steinert's disease) : A Prospective study of 25 patients. Cardiol **54** : 1074, 1984

3）Forsberg H, Olofsson BO et al : Cardiac involvement in congenital myotonic dystrophy. Br Heart J **63** : 119, 1990

4）Fragola PV, Autore C et al : The natural course of cardiac conduction disturbances in myotonic dystrophy. Cardiology **79** : 93, 1991

5）Streib EW, Meyers DG et al : Mitral valve prolapse in myotonic dystrophy. MUSCLE & NERVE **8** : 650, 1985

6）Pandullo C, Nicolosi GL et al : Hypertrophic cardiomyopathy associated with myotonic muscular dystrophy(Steinert's disease). Int J Cardiology **16** : 205, 1987

筋強直性ジストロフィー患者における嚥下

——Electroglottography における検討——

班　　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院
共同研究者　野　崎　園　子，松　村　　剛，高　橋　正　紀
国立療養所刀根山病院

要　旨

筋強直性ジストロフィー（以下 MD）患者では，嚥下障害は日常的な問題となる事が多く，また，死因の中で誤嚥性肺炎や窒息の占める割合は大きい。われわれは嚥下障害の評価方法として Electroglottography（以下 EGG）の有用性を報告してきたが，今回，MD 患者における EGG の特徴を検討したので報告する。

健常者 13 名（44.8±12.1 歳）（C 群）と MD 患者 15 名（43.3±14.8 歳）（MD 群）に対し，EGG による嚥下機能評価をおこなった。潜時は C 群 225±171 ms, MD 群 234±159 ms で両者に差を認めなかった。持続時間は C 群 3.5±0.7 s, MD 群 4.6±2.6 s で，MD 群は C 群に比し有意に延長していた。位相数は C 群 4.8±1.8, MD 群 6.9±3.5 で，MD 群では C 群に比し有意に多相であった。振幅は C 群 3.5±1.3 Ω, MD 群 4.9±2.2 Ω で MD 群の方が有意に高振幅であった。

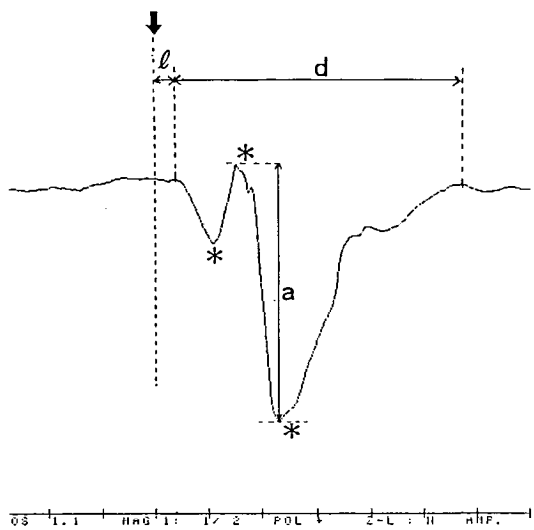
MD 患者における EGG の波形の特徴は多相，長持続時間，高振幅であると考えられた。

目　的

筋強直性ジストロフィー（以下 MD）患者では，嚥下障害は病状の進行につれて日常的な問題となる事が多く，また，死因の中で誤嚥性肺炎や窒息の占める割合は大きい。しかし，検索し得た限りでは MD 患者の嚥下障害についての報告はない。われわれは嚥下障害の評価方法として Electroglottography（以下 EGG）の有用性を報告してきたが[1]，今回，MD 患者における EGG の特徴を検討したので報告する。

方　法

対象は MD 患者 15 名（43.3±14.8 歳）である。健常者 13 名（44.8±12.1 歳）を対照（C 群）とした。認知障害を呈する例は対象から除外した。



↓：signal　＊：phase　a：amplitude
ℓ：latency　d：duration

図1

甲状軟骨上角部においた 2 対の表面電極の内側から弱電流（250 μA, 52 kHz）を流し，外側から抵抗変化を導出した。

被検者に 10 ml の水を口に含ませ，検者の合図で嚥下するよう命じた。

EGG の波形については以下のごとく定義した。すなわち合図後最初に基線から振れるまでの時間を潜時，波形全体の相数を位相数，波形が基線にもどるまでの時間を持続時間，最大陰性波と最大陽性波の抵抗差を振幅とした（図 1）。

結　果

C 群の波形は再現性が良好であり，位相数が少なく，持続時間の短い波がみられた（図 2）。

MD 群の波形は再現性に乏しく，多相性，高振幅で持

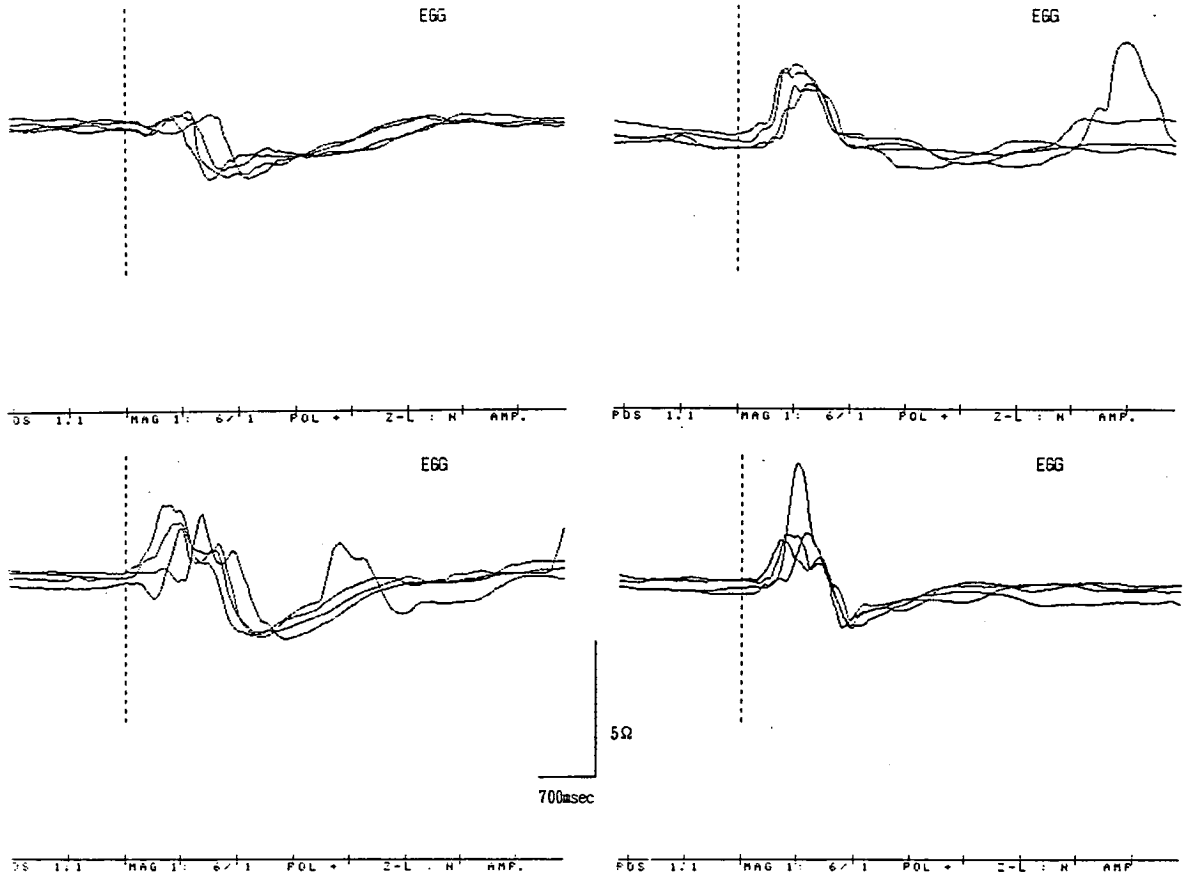


図 2

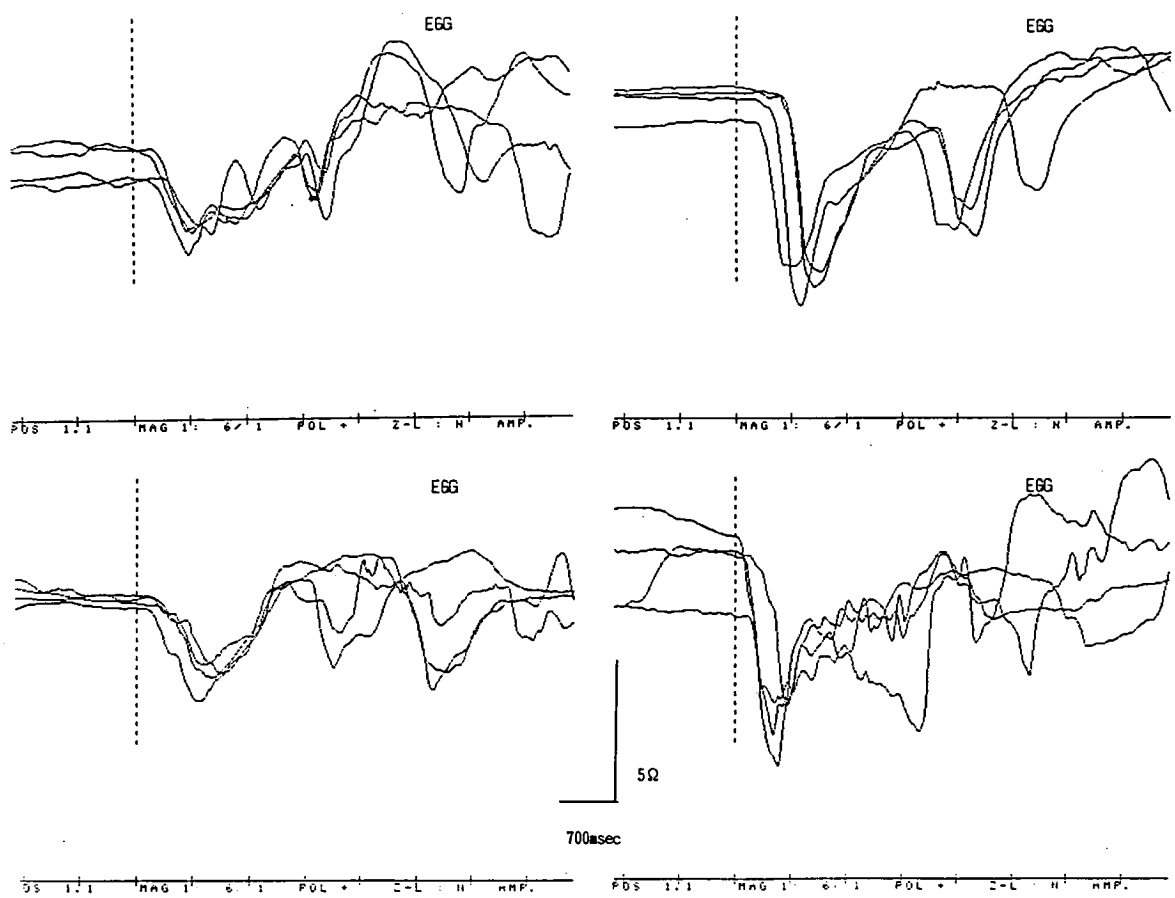


図 3

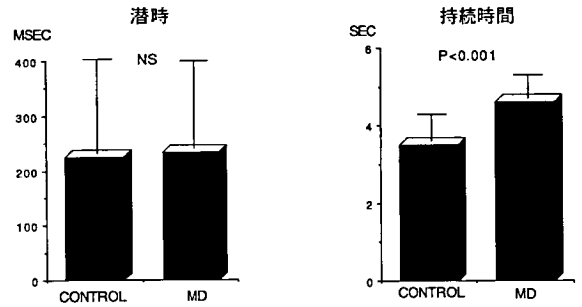


図4

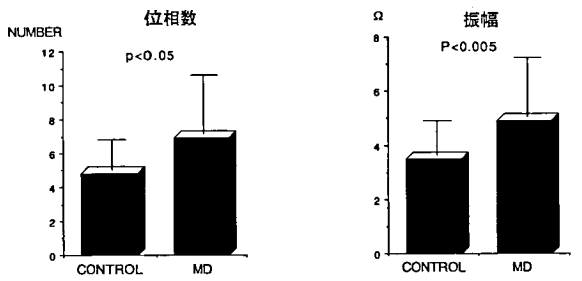


図5

続時間の長い波がみられた（図3）。

次に波形の潜時，位相数，持続時間，振幅につき，2群間の比較をおこなった。

潜時はC群225±171 ms, MD群234±159 msで両者に差を認めなかった。持続時間はC群3.5±0.7 s, MD群4.6±2.6 sで，MD群はC群に比し有意に延長していた（図4）。位相数はC群4.8±1.8, MD群6.9±3.5で，MD群ではC群に比し有意に多相であった。振幅はC群3.5±1.3 Ω, MD群4.9±2.2 ΩでMD群の方が有意に高振幅であった（図5）。また，潜時，位相数，持続時間，振幅は年齢や有病期間と一定の関係を示さなかった。

考　察

神経筋疾患における嚥下障害は日常診療においてしばしば経験されるところである。嚥下の評価方法としてはビデオ造影嚥下検査などが試みられているが，患者被爆などの問題点がある。EGGは咽頭，喉頭の抵抗変化を測定し，発声障害の評価方法として用いられてきたが，Sorinら[2]が嚥下評価に応用して以来，その非侵襲性が注目されつつある。

嚥下運動は以下のように進行する。すなわち口腔－咽頭期では，舌が食塊を後方に押しやり，軟口蓋が挙上，咽頭期では，舌骨，喉頭が前上方に引き上げられる。咽頭－食道期では喉頭が挙上，喉頭蓋が下方へ回転，咽頭腔と喉頭腔を隔絶し食道入口が開く。詳細なビデオ造影嚥下検査との比較検討により，EGGの波形が喉頭挙上から下降運動に一致していると考えられている[2][3]。

MD群の波形を検討した結果，多相，長持続時間，高振幅を示した。EGGは主に咽頭期の嚥下の状態を反映しており，嚥下筋力の低下と舌及び嚥下筋のミオトニア現象が波形に関与していると考えられる。波形の意味付けの詳細は不明だが，舌の異常な動きと輪状咽頭筋の機能異常や喉頭蓋窩の食物貯溜は多相性に反映し，舌や咽頭，喉頭の動きの緩除化は持続時間の延長に反映していると考えられる。今後さらに検討が必要である。

ま と め

MD患者に置けるEGGの波形の特徴は多相，長持続時間，高振幅であると考えられた。

参考文献

1）野崎園子，姜　進ほか：パーキンソン病患者における嚥下の客観的評価—Electroglottographyによる検討—臨床神経学　**34**：922–924, 1994

2）Sorin R, Michael D: Electroglottographie Evaluation of the Swallow Arch Phys Med Rehabil **68**: 232–235, 1987

3）古川浩三：嚥下における喉頭運動のX線学的解析－特に年齢変化について－　日耳鼻　**87**: 169–181, 1984

筋強直性ジストロフィーにおける脊柱靭帯骨化について

班　　員　大　竹　　進
国立療養所岩木病院整形外科

共同研究者　中　島　菊　雄[1)]，毛　糠　英　治[2)]，岡　田　弘　之[2)]
原　田　征　行[3)]

[1)]国立弘前病院整形外科　[2)]国立療養所岩木病院整形外科　[3)]弘前大学医学部整形外科

要　旨

われわれは青森，秋田，三重，長崎における30歳以上の筋強直性ジストロフィー患者67例（男性42例，女性25例，平均49歳）を対象とし，全脊柱単純X線における後縦靭帯骨化（OPLL），黄色靭帯骨化（OYL），前縦靭帯骨化（OALL），棘上靭帯骨化（OSSL）の有無について調査した。発生頻度は，OPLL 18例（27%），OYL 12例（18%），OALL 26例（39%），OSSL 30例（45%）であった。30歳以上の一般人におけるOPLLの発生率はおよそ2%とされており，これに比較し非常に高率であった。OPLLの18例は男性11例，女性7例で，頸椎部に存在したのは15例であった。骨化が全脊柱に広範囲に存在する症例は4例に見られ，後環軸膜，環椎横靭帯，蓋膜の骨化が疑われる症例も各1例みられた。OPLLが認められた症例の年齢は平均44歳と若年であった。糖尿病合併例は18例であったが，非合併例と比較しても骨化の発生率に有意差は見られなかった。

目　的

近年，筋ジストロフィー患者に脊柱靭帯骨化が高率に合併することが報告されてきた。しかし，病型の区別が曖昧な報告が多い。そこで，今回は対象を筋強直性ジストロフィー（MyD）に限定し，発現頻度，傾向について調査・検討した。

対象および方法

対象は30歳以上のMyDとした。男性42例，女性25例，年齢は30～64歳（平均49歳）で，青森37例，秋田13例，三重14例，長崎3例の合計67例である。生存67例，死亡3例であった。

全脊柱単純X線写真で骨化の有無を検討し，必要に応じて断層撮影，CTを併用し，骨化が明らかなもののみを陽性とした。また，糖尿病の有無，家族内発生の有無についても調査した。

脊柱周辺の主な靭帯骨化には前縦靭帯骨化（OALL），後縦靭帯骨化（OPLL），黄色靭帯骨化（OYL），棘上靭帯骨化（OSSL），項靭帯骨化（Barsony）がある。しかし，このうちBarsonyは高齢者では頻度も高く，病的な意義が少ないとする意見もあり，今回の調査からは除外した。OALLはForestier分類のStage I以上を陽性とした。

結　果

67例中49例においてなんらかの骨化が認められた。種類別の発生頻度は，OPLL 18例（27%），OYL 12例（18%），OALL 26例（39%），OSSL 30例（45%）であった。

このほかに，特異的な骨化例として後環軸膜，環椎横靭帯，蓋膜の骨化が各1例に見られた（図1～3）。

OPLLの見られた症例は18例についてさらに検討を加えた。内訳は男性11例，女性7例で性差は認められなかった。

OPLLが認められた症例の年齢は30歳代5例35.7%，40歳代9例37.5%，50歳代4例17.4%，60歳代0例で，平均44歳であった。

高位別では頸椎15例，胸椎5例，腰椎7例であった。このうち4例は脊椎の広範囲にわたって骨化が見られた。

厚生省骨化症研究班分類に従って頸椎OPLLを分類すると，連続型1例，分節型8例，混合型4例，その他型2例で分節型が多かった。

糖尿病合併例は18例で，このうちOPLLがあったものは6例33.0%，糖尿病非合併例では12例24.5%で，発生率に有意差は見られなかった。

家族内MyD発症例は12組，25例であった。この内

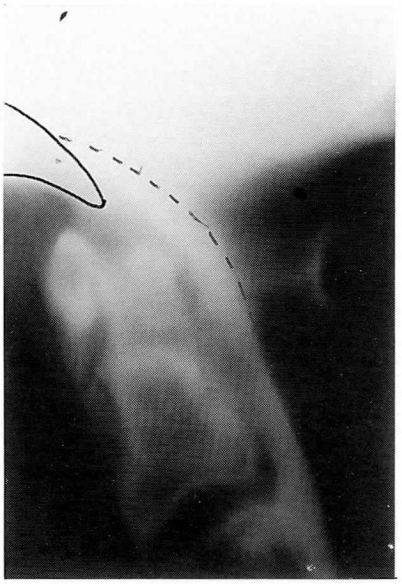


図1 51歳，男性，頚椎断層撮影。蓋膜の骨化がみられる。

図2 44歳，男性，頚椎断層撮影。後環軸膜の骨化が見られる。

図3 44歳，男性，C_1 レベル CT。環椎横靭帯の骨化が見られる。

の1組の兄弟例において，共にOPLLの存在が認められた。

考　察

今回の調査ではMyDにおけるOALL, OPLL, OYL, OSSLについて調査した。しかし，これまでの報告例では，検者毎に調査項目が異なること，OYL, OALLは診断方法，診断能力による影響が出やすいこと，OSSLは病的意義がすくないことなどから，OPLLを中心として検討を加えた。

一般にはOPLLは40代での発症が多く，高齢者では有病率が高くなるとされている。MyD患者においても40代におけるOPLLの頻度は高いが，高齢者においてはむしろ有病率は低下がみられる。OPLL合併患者では非合併患者よりも寿命が短い可能性が考えられる。また，MyDは累代発症にしたがって，重症化，発症年齢の低下を伴うといわれており，世代の違いによる可能性もある。

タイプ別頻度に関しては酒匂らは197例を分類し，連続型40例20%，分節型92例47%，混合型56例28%，その他型9例5%であったと報告している[2]。われわれの調査例では各7%，53%，27%，13%で連続型の頻度が低かった。長期間経過するうちに分節型から混合型，連続型へ移行する症例もあることが報告されており，年齢との相関についての検討が必要と思われる。

30歳以上の一般人におけるOPLLの発生率はおよそ2%とされているのに対し，今回の調査によればOPLLは18例（27%）に存在しており，発生率は非常に高率であった。今回の調査では男女比はほぼ1:1であったが，一般のOPLLでは2:1とされており，その原因については不明である。

OPLLの家族内調査では23%で陽性であったとされている[3]。今回の調査は対象が異なり，MyD発症例同士での比較であったが，1組でのみOPLLの発生が認められた。今後MyDを発症していない家族例についての検討も必要であろう。

まとめ

青森，秋田，三重，長崎においてMyDの脊柱靭帯骨化について調査を行った。骨化は高率に見られ，その発現年齢も若年であった。男女比はほぼ1:1で，一般のOPLLに比較し女性の比率が高かった。糖尿病の合併による発生率の違いは見出せなかった。中には特異的な骨化像を示す症例もあった。

文　献

1）高橋真一郎，大竹　進ら：筋ジストロフィー症の脊柱靭帯骨化について。平成元年度厚生省神経疾患研究委託費　筋ジストロフィー症の療養と看護に関する臨床的，心

理学的研究　研究成果報告書：5–8, 1990.
2）酒匂崇，森園良幸ら：頸椎後縦靭帯骨化症。In 頸椎外科，ed. by 酒匂崇。第1版，金原出版，東京，141–157, 1989.
3）K. Terayama: Genetic Studies on Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. Spine. Vol **14**: 1184–1191, 1989.

（調査に御協力下さいました道川病院の佐々木義憲先生，鈴鹿病院の青木真一郎先生，川棚病院の金澤一先生に深謝いたします。）

筋緊張性ジストロフィーの接着分子に関する研究

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)], 安　東　範　明[2)]
藤　本　泰　代[2)]
[1)]奈良県立医科大学神経内科　[2)]国立療養所西奈良病院神経内科

緒　言

近年，神経筋疾患における，接着分子の役割が注目されている。なかでも免疫グロブリンスーパーファミリに属する Neural cell adhesive molecule−1（NCAM−1）は，再生過程にある筋線維や，筋緊張性ジストロフィーの中心核を有する筋線維の表面に発現している[1)]。そこで今回我々は，免疫グロブリンスーパーファミリに属する intercellular adhesion molecule−1（ICAM−1）と vasucular cell adhesion molecule−1（VCAM−1）に注目しその可溶性成分である soluble ICAM 1（sICAM−1），soluble VCAM −1（sVCAM−1）の血清中での検討をおこなった。また，一部の症例では，これらの接着分子の産生に関与すると考えられている Tumor necrosls factor− α（TNF− α）も同時に測定した。

対象・方法

対象は，感染症状を有していない筋ジストロフィー患者25名である。その内訳は筋緊張性ジストロフィー(以下 MyD と略す）13例，Duchenne 型筋ジストロフィー(以下 DMD と略す）4例，Becker 型筋ジストロフィー(以下 BMD と略す）2例，顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（以下 FSH と略す）2例，肢帯型筋ジストロフィー（以下 LG と略す）4例である。尚，神経筋疾患を有さない健康成人22例を対照とした。

インフォームドコンセントを得て，各対象より採血を行った。採血後直ちに遠心分離し，20度にて凍結保存した。その際，明らかに溶血したものや，乳糜混濁を来している検体は，測定から除外した。接着分子の測定は，British Bio−techonology Ltd 社製の sICAM−1, sVCAM−1 ELISA キットを使用した。TNF− α の測定は，Medgenix 社製ヒト TNF− α ELISA キットを使用した。

尚，sICAM−1, sVCAM−1 は全ての筋ジストロフィーにて測定したが，TNF− α は，MyD 9症例でのみ測定した。

結　果

1）各種筋ジストロフィーの sICAM−1 の検討

MyD の sICAM−1 の平均値±標準偏差は，309.7±118.5 ng/ml と対照の 196.4±62.9 ng/ml に比べて有意に高値を示したが（$p<0.01$），DMD, BMD, FSH, LG では有意差は認めなかった（図1）。

2）MyD の TNF− α の検討

MyD 9症例の TNF− α の平均値±標準偏差は，7.1±3.5 pg/ml と対照の 4.5±1.1 pg/ml に比べて有意に高値を

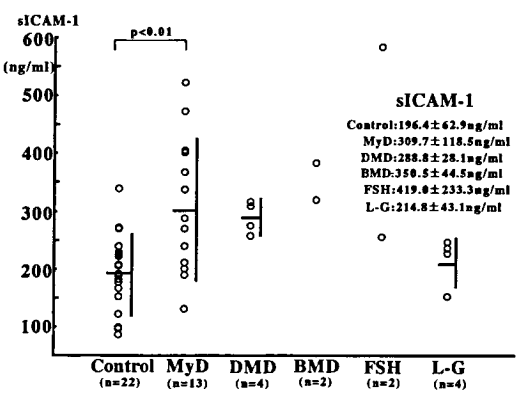


図1　各種筋ジストロフィーの sICAM−1 MyD は対照に比べ有意に高値を示した。

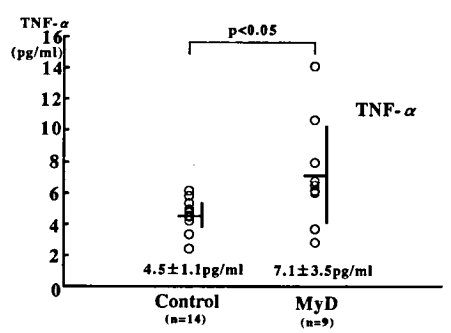


図2　MYD の TNF− α MyD は対照に比べ有意に高値を示した。

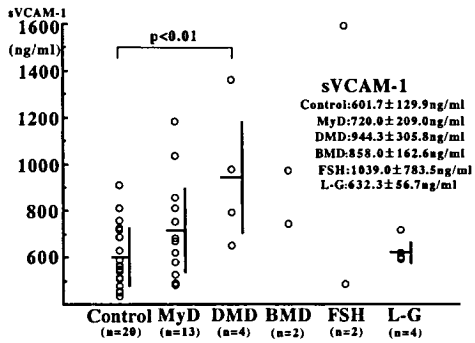


図3 各種筋ジストロフィーの sVCAM-1 DMD は対照に比べ有意に高値を示した。

示した。($p<0.05$)（図2）しかし，sVCAM-1 と TNF-α との間には有意な相関関係は見られなかった。

3）各種筋ジストロフィーの sVCAM-1 の検討

DMD の sVCAM-1 の平均値±標準偏差は，944.3±305.8 ng/ml と対照の 601.7±122.9 ng/ml に比べて有意に高値を示したが（$p<0.01$），MyD, BMD, FSH, LG では有意差は認めなかった（図3）。

考　察

今回の検討では，血清中の sICAM-1 は MyD で統計学的に有意に高値を示した。また，TNF-α との間に相関性は見出せなかった。正常人の場合，ICAM-1 は血管内皮細胞に分布している。また，炎症性ミオパチーの場合，ICAM-1 は血管内皮以外に，壊死過程に至っていない筋線維の表面にも発現している[2]また，多発性硬化症や，HTLV-1 関連ミエロパチーでは，その活動期に血清中の sICAM-1 が高値を示し，しかも TNFα と正の相関性が存在するとされている[3]。MyD は炎症性ミオパチーとは異なるため，sICAM-1 が高値を示した理由として炎症反応・免疫反応のみでは説明できない。Rosen らは，VCAM-1 の機能として，ICAM-1 と同じ炎症作用以外に，筋形成への作用を指摘している。彼らは，VCAM-1 が，筋発生の際に secondary myoblast の表面に出現し，新たな secondary myotube 形成に関与すると報告している。また，VCAM-1 は Adult muscle fiber では，筋衛星細胞内に存在するとしている[4]。同じ免疫グロブリンスーファミリーに属する NCAM-1 は，脱神経，筋再生時には up regulatlon 的に作用することが知られている。今回の検討では，sVCAM-1 は MyD では正常範囲内にあったが，DMD では高値を示した。その理由として MyD に比べ DMD は，筋崩壊・筋再生が盛んな病態にあることから，特に VCAM-1 が高値を示したのではないかと推測される。また，ICAM-1 は非炎症性筋疾患でも，一部の再生線維で発現しているとの報告もあり[5]。MyD では ICAM-1 が筋再生に関与している可能性もある。今回の検討では，sICAM-1 は MyD で，sVCAM-1 は DMD でそれぞれ高値を示した。このことは，筋ジストロフィーにおける接着分子の作用がそれぞれ異なっている可能性を示唆しており，今後多数例での検討が必要と考える。

参考文献

1）Figarella-Branger D, Nedelec J et al : Expression of various isoforms of neural cell adhesive molecules and theie highly polysialylated counterparts in diseased human muscles. J Neurol Sci **98** : 21-36 1990

2）Bartoccioni E, Gallucci S et al : MHC class 1, MHC class 2 and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in inflammatory myopathies. Clin Exp Immunol **95** : 166-172 1994

3）Tsukada N, Miyagi K et al : Increased levels of circulating interceilular adhesion molecule-1 in multiple sclerosis and human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. Ann Neurol **33** : 646-649 1993

4）清水　潤, 村山繁雄ら：炎症性筋疾患における Intercellular adheslon molecule (ICAM-1) の筋線維への発現の特異性（会)。臨床神経　**32** : 1506 1993

筋緊張性ジストロフィーの生検筋における 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
(現国立療養所鈴鹿病院)

共同研究者 高　野　明　美, 伊　藤　慶　太, 小　林　　靖
犬　飼　　晃, 本　田　　仁
名古屋大学神経内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MyD）患者のIgGの糖鎖に認められるhypogalactosylationが細胞膜（筋組織や赤血球）にも存在するか否かをsuccinylated wheat germ agglutinin（S-WGA）を用いて検討した。MyDでは筋細胞膜／基底膜がS-WGAで対照より強く染色された。筋ホモジェネートのS-WGAブロッティングでは35 kDaのバンドがMyDで強く染色された。FACSでは赤血球膜のS-WGAに対する結合性はMyDで増加していた。MyDではIgGの糖鎖のみならず筋組織や赤血球膜においてもN-アセチルグルコサミン構造が露出した糖蛋白質糖鎖が相対的に増加していると考えられる。

目　的

私達はこれまでに，筋緊張性ジストロフィー（MyD）患者の免疫グロブリンG（IgG）の糖蛋白において糖鎖異常が見られることを指摘した[1]。IgGにはFc portionに2本のアスパラギン結合型糖鎖があり，この糖鎖部分をHPLCで解析すると，MyD患者では正常群に比べ，糖鎖の先端がガラクトースで終っているdigalactosyl oligosaccharidesが少なく，逆にガラクトースが付いていない，即ち，非還元末端にN-アセチルグルコサミンが露出する糖鎖が増加していた。今回は筋組織や赤血球膜においても同様の糖鎖の変化が存在するか否かを検討した。

対象と方法

レクチン組織化学：ヒト生検骨格筋組織を対象とした。正常対照は4例。疾患筋は筋緊張性ジストロフィー（MyD）10例，多発性筋炎（PM）2例，ジストロフィノパチー3例，肢帯型筋ジストロフィー2例，筋萎縮性側索硬化症（ALS）2例，脊髄性筋萎縮症2例からopen biopsyにて採取した。生検部位はbiceps brachiiまたはquadriceps femorisで，採取後ただちにドライアイス・インペンタンにて瞬間凍結した。凍結保存筋の横断切片を5%中性ホルマリンで固定し，ビオチン化したsuccinylated wheat germ agglutinin（S-WGA）（Vector Lab INC., Burlingame, Ca, U. S. A.）を反応させ，ABC法を用い（ABCkit, Vector Lab.），diaminobenzidineにて発色させ，光顕で観察した。また，同時に連続切片を作製し，レクチン染色とhematoxyline-eosin染色，ATPase染色，NADH-TR染色を対比した。

レクチンブロッティング：生検筋の凍結切片をLaemmliのサンプルバッファーに溶解し，ローリー法により蛋白定量を行った。各レーンの蛋白量が100 μg/mlとなるよう調整した後，crude muscle homogenateを10% SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動により分離し，ニトロセルロースペーパーに転写した。転写後1セットはビオチン化S-WGAと反応させ，ABC法を用い，diaminobenzidineで発色させた。他の1セットはアミドブラックにて蛋白染色を行った。

フローサイトメトリーによる赤血球膜へのレクチン結合性の測定：ヘパリン採血した正常3例およびMyD 3例の赤血球をfluorescein isothiocyanate（FITC）でラベルしたレクチン（PNA, RCA-1, WGA, S-WGA）と反応させ，fluorescent activated cell sorter（FACS）で解析した。レクチンは赤血球凝集反応を起こさない低濃度とし，4倍の希釈系列で3点で測定した。

結　果

レクチン組織化学：正常筋組織において筋細胞膜／基底膜はS-WGAでごく軽度染色されたが，筋線維間での染色性の差は認められなかった。核膜や筋線維内の構

造物は染色されず，血管，末梢神経の髄鞘，結合織は比較的強く染色された（図1. 1）。MyDでは筋細胞膜／基底膜が，特に小径線維で強く染色され，モザイク状の染色パターンを示した（図1. 2 AB）。筋病理変化の強い症例でより多くの筋線維が染色され，さらに，S-WGA陽性線維はタイプ1線維や一部の変性線維がより強く染色される傾向を示した。また，内在核を含む筋核膜が陽性に染色された。PMでは筋細胞膜／基底膜は病変が強い部位で強い染色性を示す線維が見られた。ALSではどの筋線維も一様に筋細胞膜／基底膜が軽度に染色された。

レクチンブロッティング：Crude muscle homogenateのS-WGAウエスタンブロットでごく淡い数本のバンドが認められた。この中で35 kDaのバンドが他のバンドに比べ強く染色された。35 kDaのバンドはMyDにおいて認められたのに対し，正常ではほとんど染色されず，ALSやPMでは非常に薄く染色された（図2）。

フローサイトメトリーによる赤血球膜へのレクチン結合性の測定：Negative controlでは赤血球はレクチンは加えておらず，無標識で，バックグラウンドカウントを

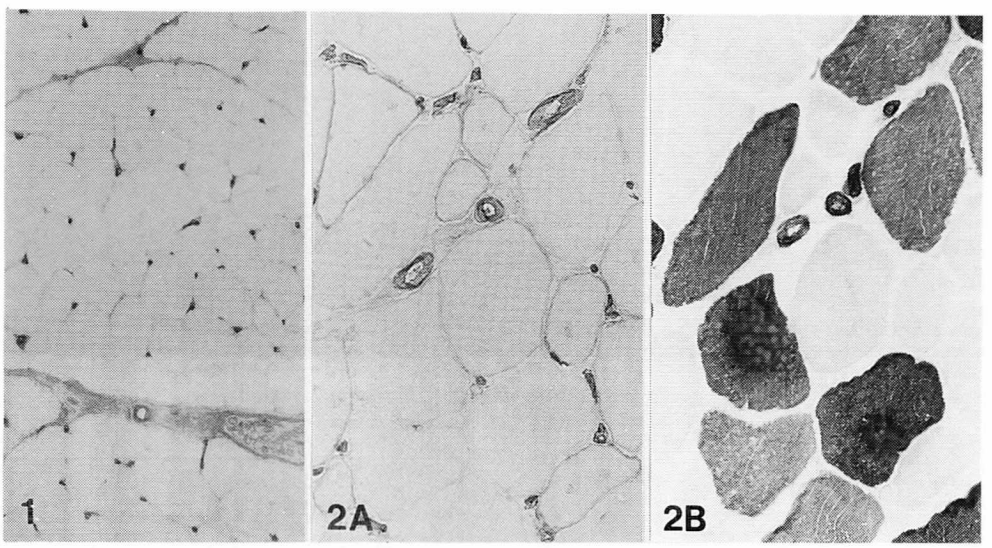


図1 1：ヒト正常生検筋に対するS-WGA染色。2 A：筋緊張性ジストロフィー患者の生検筋に対するS-WGA染色。2 B：ルチーンATPase染色（pH 10.0）。
正常対照では筋細胞膜はS-WGAではほとんど染色されないのに対し，MyDにおいてはS-WGA陽性線維はモザイク状に主に小径線維に見られる。これらの陽性線維はルチーンATPase染色と対比するとtype I線維である。

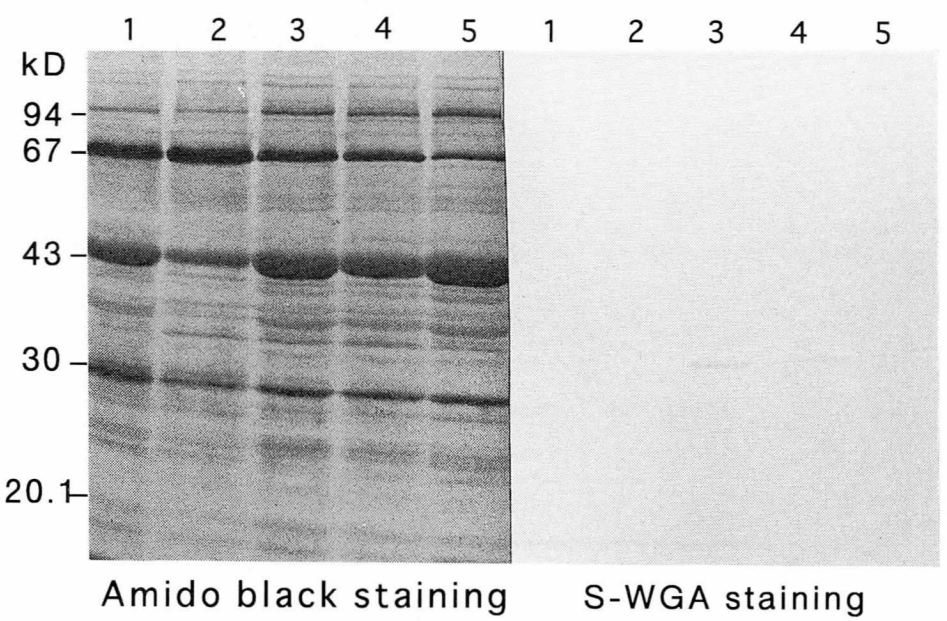


図2 Crude muscle homogenateのS-WGAウエスタンブロット。
Lane 1：正常対照。Lane 2：多発性筋炎。Lane 3, 4 and 5：筋緊張性ジストロフィー。
MyDでは約35 kDaのバンドが見られるが，多発性筋炎ではこのバンドは非常に薄く，正常対照ではほとんど認めない。

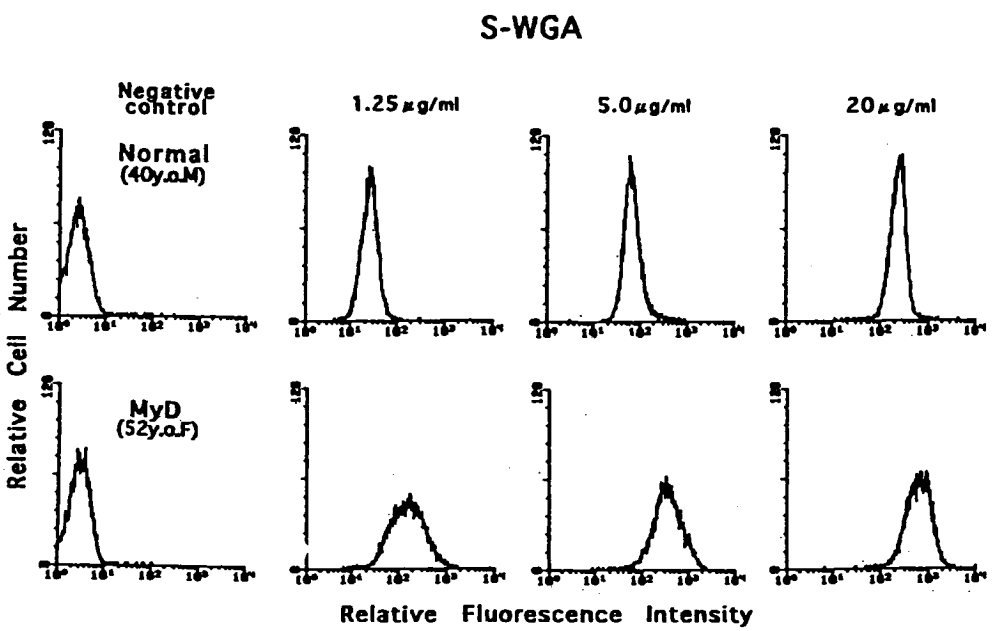


図3　FITC S-WGA 標識した赤血球の FACS 解析。
縦軸：relative cell number　横軸：relative fluorescence intensity
いずれのレクチン濃度においても筋緊張性ジストロフィー患者の赤血球では正常対照に比べ，より多く FITC S-WGA で標識される。

示している。PNA, RCA-1, WGA では各々のレクチン濃度が上昇するにしたがい，正常対照，MyD 患者とも relative fluorescence intensity は増加したが，同一レクチン濃度では正常と MyD は同じピーク値をとり，二群の間に差は見られなかった。S-WGA でも同様にレクチン濃度が上昇するにしたがい，正常対照，MyD 患者とも relative fluorescence intensity は増加したが，同一濃度では MyD 患者赤血球において常に高い relative fluorescence intensity が認められ，赤血球膜上の S-WGA 結合性は患者において増加していた（図3）。

結　論

MyD では筋細胞膜／基底膜が，N－アセチルグルコサミンを認識するレクチンである S-WGA により正常対象に比べ強く染色された。このことは MyD の筋細胞膜／基底膜では N－アセチルグルコサミン構造を有する複合糖質が相対的に増加していることを示唆する。筋ホモジェネートのレクチンブロッティングによりこの S-WGA 結合性複合糖質は分子量約 35 kDa の糖蛋白であることが示された。FACS の結果，ガラクトースや N－アセチルガラクトサミンと結合する PNA や RCA-1 では MyD 患者と正常群で差を認めなかったが，S-WGA では筋組織と同様に患者赤血球では結合性が増加していた。MyD では IgG の糖鎖のみならず筋組織や赤血球膜においても N－アセチルグルコサミン構造を有する糖蛋白質が相対的に増加しており，糖蛋白質における糖鎖部分の hypogalactosylation が多臓器で存在すると推定される。

文　献

1）Ito K, Takahashi N, Hirayama M, Honda H and Takahashi A: J Clin Biochem Nutri **14**: 60–69, 1993.

筋緊張性ジストロフィーにおける縫線核の神経病理学的研究

班　　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

共同研究者　尾　野　精　一[1)]，苅　田　典　生[2)*]，福　岡　佳　宏[2)]
陣　内　研　二[2)]

[1)]帝京大学市原病院神経内科　[2)]国立療養所兵庫中央病院神経内科　[*)]現神戸大学医学部第三内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MyD）においてしばしば睡眠過剰すなわちhypersomniaのみられることが知られている。そこで我々は睡眠中枢である縫線核を病理学的に検討した。対象患者はhypersomniaのみられたMyD 5例，hypersomniaのみられないMyD 2例（対照群A），非神経疾患8例（対照群B）である。観察の対象は縫線核の主要構成要素である中脳の背側縫線核，橋の上中心核に統一した。Hypersomniaのみられた MyDの背側縫線核，上中心核の細胞密度は対象群A（$p<0.02$, $p<0.01$），対象群B（$p<0.001$, $p<0.01$）に比較して有意に減少していた。さらに，hypersomniaの有無に関係なくMyDにおいて背側縫線核と上中心核の細胞密度に関して有意の正の相関がみられた（$r=0.82$, $p<0.02$）。以上の結果よりMyDのhypersomniaの責任病巣として中脳の背側縫線核，橋の上中心核が考えられた。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー（以下MyD）において睡眠過剰すなわちhypersomniaがしばしばみられることが知られている[1)]。この原因はこれまでの生理学的研究により中枢神経系にあると考えられているが[2)]，その責任病巣は不明のままである。我々は睡眠中枢とされている縫線核を神経病理学的に検討したので報告する。

患者および方法

対象患者はMyD 7例（平均年齢62歳），非神経疾患8例（平均年齢67歳）で両者の間で平均年齢に有意の差はみられなかった。MyD 7例のうち5例にhypersomniaがみられたが，非神経疾患では全例にみられなかった。観察の対象は縫線核の主要構成要素である中脳の背側縫線核，橋の上中心核に統一した。方法は，MyD，非神経疾患群いずれにおいても背側縫線核観察のため滑車神経核中央を通る中脳の水平断を，上中心核観察のため上中心核の最大面の表れる下丘より2 mm下方の橋の水平断を切り出し，厚さ6μmのHEパラフィン切片標本を作成した。計測にあたり背側縫線核，上中心核いずれも400倍で観察し，核小体が明瞭にみられる細胞をその対象とした。そして一平方ミリメートルあたりの細胞密度を計測し，hypersomniaのみられたMyD，hypersomniaのみられないMyD（対照群A）非神経疾患（対象群B）の3者の間で比較検討をおこなった。

結　果

背側縫線核の細胞密度はhypersomniaのみられたMyDが$7.00\pm2.12/mm^2$，対照群Aが$12.52\pm0.71/mm^2$，対照群Bが$14.91\pm2.42/mm^2$とhypersomniaのみられたMyDでは対照群AおよびBと比較して細胞密度の有意の減少がみられた（$p<0.02$および$p<0.001$）（図1）。

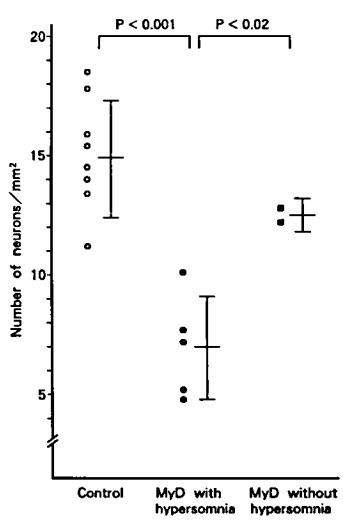


図1　背側縫線核の細胞密度。

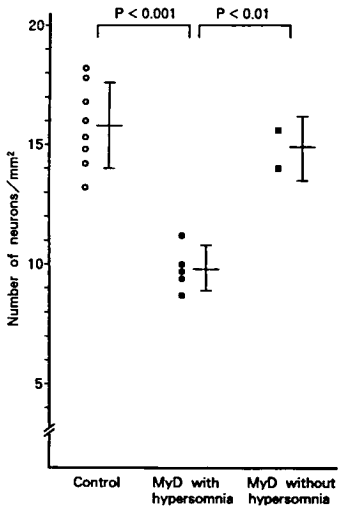


図2　上中心核の細胞密度。

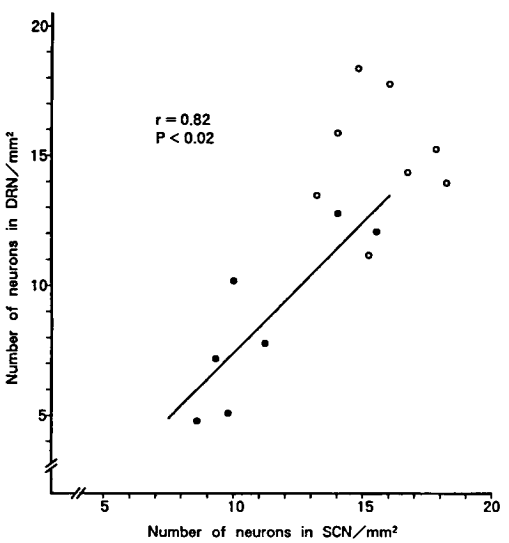


図3　MyD における背側縫線核の細胞密度と上中心核の細胞密度との関係。

また，上中心核の細胞密度は hypersomnia のみられた MyD が 9.78±0.87/mm², 対照群 A が 14.85±1.41/mm², 対照群 B が 15.75±1.81/mm² と hypersomnia のみられた MyD では対照群 A および B と比較して細胞密度の有意の減少がみられた（$p<0.01$ および $p<0.001$）（図2）。さらに hypersomnia の有無に関係なく MyD において背側縫線核と上中心核の細胞密度に関して有意の正の相関がみられた（$r=0.82$, $p<0.02$）（図3）。一方，非神経疾患群ではこの両者の間に何ら相関はみられなかった。

考　察

縫線核は脳幹の正中部およびその近傍に分布する構造物で，その主な構成成分は中脳の背側縫線核と橋の上中心核である。また縫線核は脳幹の主なセロトニン含有ニューロンで，大脳皮質に投射しており，睡眠覚醒リズムの調節に重要な役割をはたしており，nonREM 睡眠と関係があると考えられている[3]。Kitamura ら[4]は中枢性の睡眠障害を呈した Joseph 病の脳を詳細に検討し，縫線核の細胞段落と glosis を認め，睡眠異常と縫線核のセロトニンの代謝異常の関係を指摘している。さらに睡眠の異常はセロトニン含有ニューロンの変性を呈する疾患においてしばしば観察されている[5]。本研究における縫線核の変化は加齢の影響も考えられるが，縫線核は加齢の影響を受けにくいとされている。以上のことより，hypersomnia のみられた MyD において hypersomnia のみられない MyD および非神経疾患と比較して，縫線核の主要構成要素である中脳の背側縫線核，橋の上中心核の細胞密度が有意に減少していたことより，MyD にみられる hypersomnia の責任病巣として中脳の背側縫線核，橋の上中心核が考えられる。

文　献

1）Harper PS: Myotonic dystrophy. Saunders, Philadelphia, 1970.
2）Coccagna G, Mantovani M et al: Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy.J Neurosurg Phychiatry **38**: 977, 1975.
3）Jouvet M: The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of sleep-waking cycle. Ergeb Physiol **64**: 166, 1972.
4）Kitamura J, Kuboki Y et al: A new family with Joseph disease in Japan. Homovanillic acid, magnetic resonance, and sleep apnea studies. Arch Neurol **46**: 425, 1989.
5）Mayeux R, Stern Y et al: Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. Neurology **34**: 642, 1984.

Ⅳ. 病理

A. 剖検

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症剖検例の肺病変について

班　　員　檜　澤　一　夫
徳島大学第一病理

共同研究者　香　川　典　子[1)]，奥　田　美　香[1)]，吉　良　亜衣子[1)]
篠　原　　勲[1)]，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)]愛知県半田保健所

要　旨

デュシャンヌ型筋ジストロフィー（以下 DMD）剖検例35例について，死因，肺の肉眼所見・組織学的所見について調べた。死因は，呼吸不全20例，呼吸不全と心不全8例，心不全6例，汎発性腹膜炎1例であった。肺の病理組織学的所見では，鬱血・浮腫・出血など循環障害に基づく変化が最も多く31例に認められ，うち10例では強い浮腫・出血があり死因に深く関与していたと思われた。なお，肺の血管内に血栓が4例に，出血性梗塞が3例に認められ，肺循環血流が緩除化していたことが想像された。循環障害による肺病変成立に関与する重要な因子としてはDMDでは呼吸筋の壊死・消失に伴い呼吸運動が減弱して胸腔内圧が変動し，肺循環血流の緩除化・停止をきたすこと，心筋の変化により心不全をきたすことなどが考えられた。

緒　言

筋ジストロフィー症剖検例の集計・解析についての研究は少ない。著者らはデュシャンヌ型筋ジストロフィー症（以下 DMD）剖検例の寿命，死因，臓器重量などを検討してきた[1)2)]。平均寿命は著しく延長し，死因も肺炎などの感染症が減少して呼吸不全の占める割合増加してきていることが明かになった。

そこで，DMD 剖検例について呼吸不全に関与する肺病変について病理組織学的検討を行ったので報告する。

材料と方法

検索症例は国立療養所徳島病院の DMD 剖検例のうち，剖検記録と剖検材料の保存されている13例と，剖検記録の保存されている22例の合計35例について，死因，肺の肉眼所見・組織学的所見について調べた。

結　果

症例は1968年から1993年に剖検された症例で，死亡年齢は13歳から31歳で，いずれも男性であった。死亡年齢18歳の症例が7例と最多であるが，それより年齢

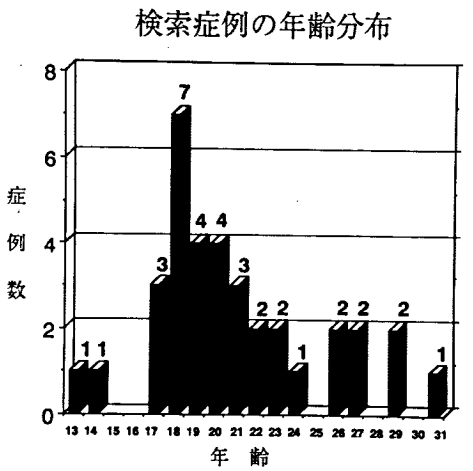


図1　検索症例の年齢分布を示す。死亡年齢18歳が7例と最多であるが，それより高年齢の症例が多い。

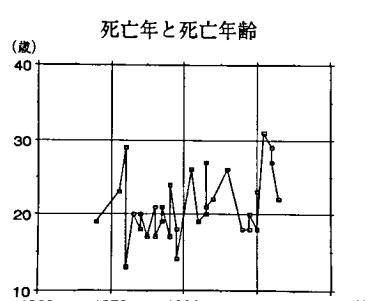


図2　死亡年と死亡年齢の関係を示す。多少のばらつきはあるものの，全体として右上がりのグラフで，寿命の延長傾向がある。

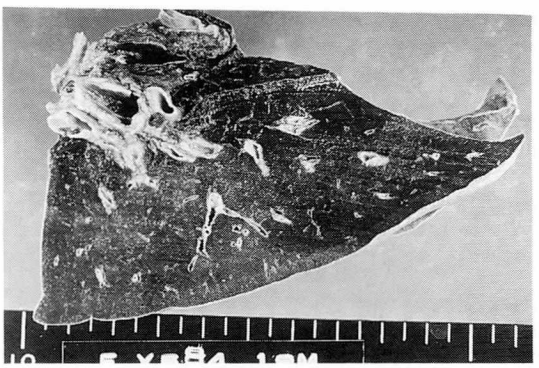


図3a 18歳例，肉眼像。強い出血，浮腫のため肺は暗赤色で硬度を増している。

図3b 図3aの組織像。出血，浮腫のため肺胞腔がふさがれている。中央にある血管内に血栓を認める。(HE染色，30倍)

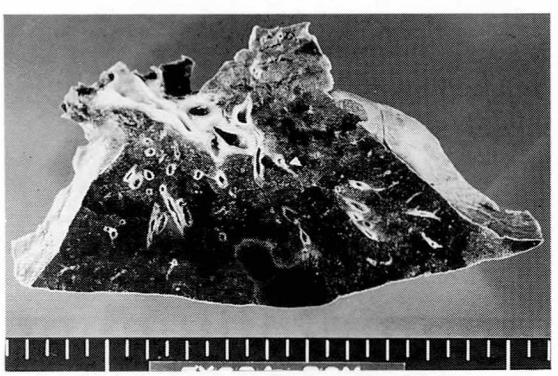


図4a 20歳例，肉眼像。出血，浮腫が著しいが，胸膜を底辺とする楔上にさらに黒色のところがあり，出血性梗塞と診断した。

図4b 図4aの組織像。楔状の頂点付近に見られた器質化血栓と壊死に陥った肺組織，その周りには出血を見る。(HE染色，30倍)

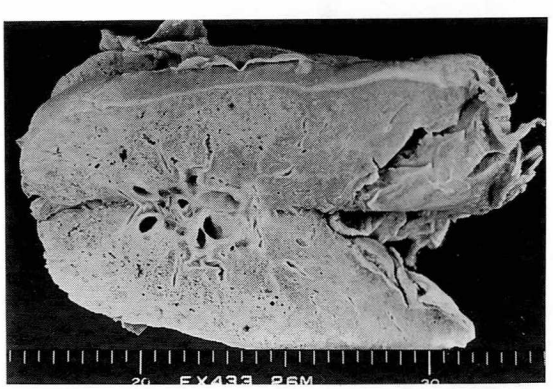


図5a 26歳例。白色で硬度を増した肺で，肺胞腔のつぶれたところや，逆に拡張したところが見られる。

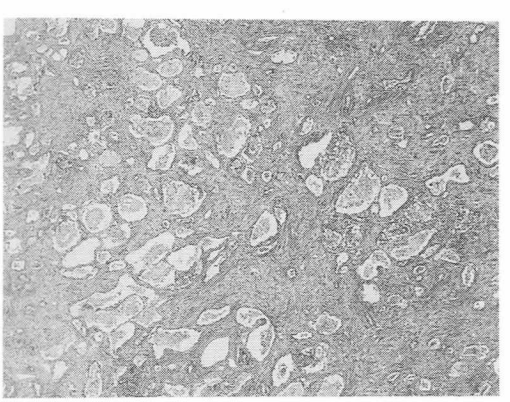


図5b 図5aの組織像。肺胞壁に線維が増加して肥厚している。(HE染色，30倍)

の高い例が多い（図1）。剖検年と死亡年齢の関係は図2に示す。多少のばらつきはあるが，死亡年齢は延長傾向にあった。

病理解剖所見に基づく死因は，呼吸不全20例，呼吸不全と心不全8例，心不全6例，胆嚢炎から波及した汎発性腹膜炎1例であった。呼吸不全には気管支肺炎1例と平成5年度の本研究報告書で報告した気管挿管による気管潰瘍からの出血によるもの3例を含む。

肺の病理組織学的所見では，鬱血・浮腫・出血など循環障害に基づく変化が最も多く31例に認められ，うち10例では強い浮腫・出血があり（図3, 4），これが死因とおもわれた。なお，肺の血管内に血栓が4例（図3b, 4b）に，出血性梗塞が3例（図4）に認められた。

次いで肺炎・気管支肺炎が多かったが，広範囲のものは4例で，しかも1976年までの剖検例であった。このうち1例で気管支肺炎が死因と考えられた。

また間質性肺炎・肺腺維症は1986年以降の3例にあり（図5），これらは両側性で程度も強く，いずれも死因と考えられた。

その他無気肺が9個，肺気腫が7例に認められたが，程度は軽く，それ自体では死因と考えられなかった。

考　察

DMD剖検例の肺病変を病理組織学的に検討し，鬱血・浮腫・出血など循環障害に基づく変化が最も多く認められたことより，本症では肺循環血流が緩除化していたことが想像された。循環障害による肺病変成立に関与する重要な因子としてはDMDでは呼吸筋の壊死・消失に伴い呼吸運動が減弱して胸腔内圧が変動し，肺循環血流の緩除化・停止をきたすこと，心筋の変化により心不全をきたすことなどが考えられた。

骨格筋のジストロフィックな変化による呼吸筋の消失，それに伴い呼吸運動が減弱して胸腔内圧が変動することによる肺循環血流の緩除化，心筋の変性・線維化に伴う心不全からくる循環障害などDMDに特異な変化があることが想像される。

本研究はDMD例における肺病変の詳しい解析に寄与し，治療効果をさらに高め，寿命の延長を可能にするものと期待される。

参考文献

1）Moriuchi T, Fujii Y et al: Autopsy study on the weight of the heart, liver, kidney and brain in Duchenne muscular dystrophy. Tokushima J Exp Med **38**: 5–13, 1991.

2）Moriuchi T, Kagawa N et al: Autopsy analyses of the muscular dystrophies. Tokusima J Exp Med **40**: 83–93, 1993.

3）檜澤一夫，伊井邦雄，森住　啓：進行性筋ジストロフィー症における肺病変，および消化管平滑筋の変化。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。313–320, 1981。

福山型先天性筋ジストロフィー脳の免疫組織学的研究

班　　員　向　山　昌　邦
愛知県半田保健所
共同研究者　前　原　光　夫，木　下　節　子
国立療養所中部病院小児神経科

要　旨

17歳で死亡した福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）症例の剖検脳について免疫組織学的に研究した。FCMD脳の基本的な病変は，個々の神経細胞の分化（成熟）障害というよりは配置異常（遊走障害）に関連すると考えられた。グリア細胞にも配置異常（遊走障害）が認められた。

はじめに

FCMDは先天性筋ジストロフィーに明らかな中枢神経系障害を合併する，常染色体性劣性遺伝の疾患である。FCMDの責任遺伝子は最近になって9番染色体の長腕部分の9q31–33に局在すると報告された。一方，中枢病変の異常は神経細胞の遊走障害とされているが，これの病態発生についてはいまだ明らかでない。本研究ではFCMDの大脳に見られる神経細胞の遊走障害について細胞骨格蛋白の面から，免疫組織学的手法を用いて検討した。

方　法

FCMD症例の剖検脳組織のフォルマリン固定，パラフィン包埋組織標本を用いた。各種の細胞骨格蛋白や神経細胞特異酵素に対する抗体を用いて免疫組織染色（LSAB法：Labelled Streptoavidin Biotine Assay）を行った。今回検討に用いた抗体は，Neurofilament（70 KD, 200 KD NF；DAKO M 762），Glial Fibrillary Acidic Protein（GFAP；DAKO M 761），Neuron-Specific Enolase（NSE；DAKO, M 873），Vimentin（VM；DAKO M 725），Anti-01（Boehllinger-Mannheim, 1451014），Synaptophysin（SP；DAKO AO 10）に対する抗体である。脳組織は通常にパラフィン切片をつくり，免疫組織染色を施した。大脳の部位は，側頭葉，後頭葉皮質髄質及び海馬である。対照の組織には，家族性線状体壊死症の3歳女児剖検例とAlexander病の2歳男児例を用いた。

結果と考察

NF染色では，対照の皮質では分子層にはほとんど陽性細胞がなく，第4–6層の神経細胞が陽性に認められたのに対して，FCMDでは，神経細胞の層状の配列が乱れ，陽性細胞が少なく，染色性が低下していた。しかし，FCMDではNF陽性細胞が少ないにも関わらず，分子層など脳表層にまでNF陽性細胞が存在して，かつ髄質から皮質表面へ索状に陽性細胞が連なる様に分布していた。これは本来なら皮質深部にあるべき神経細胞が皮質表層まで遊走してしまったものと推定される。索状にあるのは神経細胞が間葉組織の間を縫って移動するためか，反対に間葉組織が神経細胞に侵入してくるためかも知れないが，FCMDでさらに神経細胞とグリア・間葉組織の相互作用を検討する必要がある。

NSE染色では，NSE陽性細胞は対照では，皮質深層の神経細胞が強く染色されたが，FCMDでは対照と異なり，脳表層のある神経細胞が深部の細胞よりも強く染色され，皮質と髄質の境界が不鮮明となり，NF染色の結果と類似して，FCMDの神経細胞の配置異常が示唆された。FCMDでは，NF染色及びNSE染色で，神経細胞の染色性は保たれていることから，FCMDの基本的な障害は，個々の神経細胞の分化障害ということより神経細胞の配置の異常であり，遊走障害であることが支持される。

海馬では個々の神経細胞の配列は対照と比べ不規則であったが，組織全体としては層構造を保っており，染色性の低下も皮質よりは軽度であり，FCMDの病態は，基底核の構造は正常であることからも，新皮質の発生に関係する機構の障害が根底にあると示唆された。

脳表と脳室上衣下のグリア組織の増生はFCMDで良くみられる所見であり，本症例でも確認された。軟膜下および上衣下にはGFAP陽性の細胞と線維束が明らか

に増加していた。しかし，脳表層と脳室壁のグリア組織が強く染色されたのに関わらず，本症例の髄質，皮質内にはGFAP陽性細胞が明らかに減少しており，この所見は今まで報告が見あたらない。対照では血管周囲にGFAP陽性の星状膠細胞が，多数みられたが，FCMDでは著減していた。FCMDのグリア細胞異常についてさらに検討する必要がある。

Anti-01はオリゴデントロサイトの指標となる抗体であるが，FCMDでは対照と比べ軽度染色性が低下していたが，明らかな異常とは言えなかった。

Synaptophysin（SP）はシナプス小胞を検出する抗体であるが，FCMDでは対照と同様に染色性は保たれていた。神経細胞の配列異常はあっても，シナプス形成はなされるものと推測された。

Vimentin（VM）は間葉系の細胞に発現してくるが，中枢神経系では幼若なグリア細胞，腫瘍性変化に伴って見られる蛋白で，種々の神経疾患で陽性になることが報告されている。VMは発生学的にはGFAPが発現してくる前に一過性に星状膠細胞に発現することが知られている。今回のFCMD例ではグリアが増生している部位を含めてVM染色では殆どの細胞が染色されなかった。FCMDでは，反応性の細胞増殖や，壊死・再生の病変は生じていないものと考えられた。

以上の免疫組織学的検討からは，FCMDでは神経細胞及びグリア細胞にも配置異常が認められ，ニューロン遊走障害が神経細胞の異常だけでなく，グリア細胞の異常をも合併していることが示唆された。

参考文献

1）向山昌邦，田村友一他：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。厚生省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。236–238, 1994

2）Takada K, Nakamura H et al: Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). J Neuropathol Exp Neurol **43**: 395–407, 1984.

Ⅳ. 病理

B. ジストロフィン関連（脳を含む）

トランスジェニックマウスを用いた右心特異的ジストロフィン遺伝子発現領域の解析

班　　員　三　池　輝　久
熊本大学医学部小児発達学

共同研究者　木　村　重　美[1]，小　川　雅　克[1]，阿　部　訓　也[2]
山　村　研　一[2]，鈴　木　　操[3]
[1]熊本大学医学部小児発達学　[2]熊本大学医学部発生遺伝　[3]熊本大学医学部トランスジェニック

要　旨

ジストロフィン（dy）の生理機能を明らかにする，ひいては遺伝子治療への手がかりを得たいと考えトランスジェニックマウスを用いたdy発現機構の解析を開始した。

dy遺伝子のプロモーターおよび筋型エクソン領域をマウスジェノミックライブラリーから単離し，得たプロモーター部位900 bpにlacZをつないだコンストラクトをマウス受精卵にマイクロインジェクションしトランスジェニックマウスを作製した。X-gal染色によりその発現部位，時期を解析したところ筋型dyエクソン1より上流900 bpでは右心のみにおけるdy発現を特異的に制御していることが確認され，その発現時期は受精後8.5日以降であった。この結果は同様に左心や骨格筋発現に特異的な部位が存在することを示唆する。またこの結果により筋力低下を示さず拡張型心筋症を持つ症例の説明が可能である。

はじめに

ジストロフィン関連のプロジェクトチームは当初，質の高いジストロフィン（dy）蛋白抗体を供給し，筋ジストロフィー診断を確実なものにすること，およびdyの生理的な機能を明らかにすることを目的として設置された。これまでに前半の目的はほぼ達成されいくつかのdy抗体は市販されるに至っている。そこで興味は当然後半へと移行し更に遺伝子治療にむけてのdy解析へと向けられている。私たちはこれまで一貫してジストロフィン（dy）蛋白の生理機能を推定する研究を続けてきた。初年度においてはこれまでの継続としてdyの局在を詳細に分析し，網膜のシナプスなど全体としては刺激伝導に関わる部位での存在が重要であることを報告しdyが刺激伝導系に関わる機能を持った蛋白であることを強調して報告した。2年目から3年目にかけては視点を変えてdyの発現調節機構を解明することによりdy蛋白の生理機能を明らかにする手がかりを得ることにした。

方　法

トランスジェニックマウス作製：

(1)ES細胞（D3）よりマウスゲノムライブラリーを作り筋型dyのエクソン1プロモーターを含む領域を単離した。(2)エクソン1より上流900 bpをレポーター遺伝子であるlacZ遺伝子につないだコンストラクトを作製した（図1）。(3)マウスの受精卵にコンストラクトをマイクインジェクションし，仮親マウスの卵管に戻しトランスジェニックマウスを作製した。(4)X-gal染色を行いlacZの発現部位，発現時期について検討した[1]（図2）。

結果及び経過

トランスジェニックマウス：マウス受精卵400個にマイクロインジェクションし99匹が生まれ19匹がトランスジェニックマウスであった。そのうちF1が得られた17系統についてlacZの発現部位を確認するためX-gal染色を行った。6系統において共通して右心にのみ発現しており，骨格筋，平滑筋には発現はなかった（図3）。

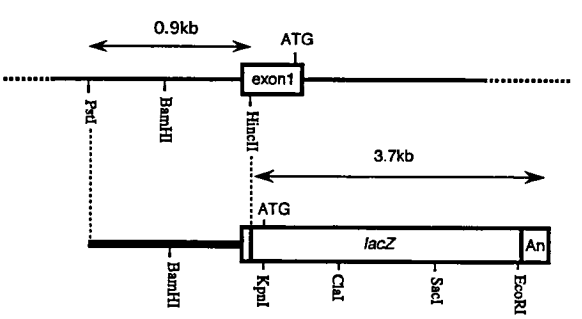


図1　Mouse Dystrophin Promoter–*lacZ* Constract

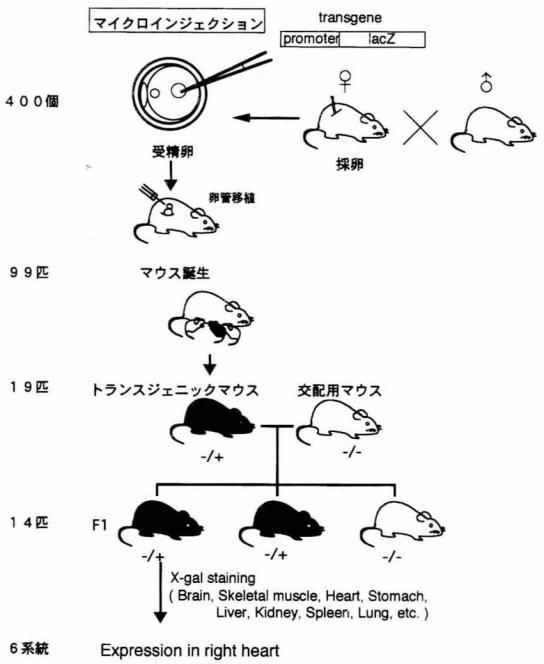


図2　トランスジェニックマウスの作製

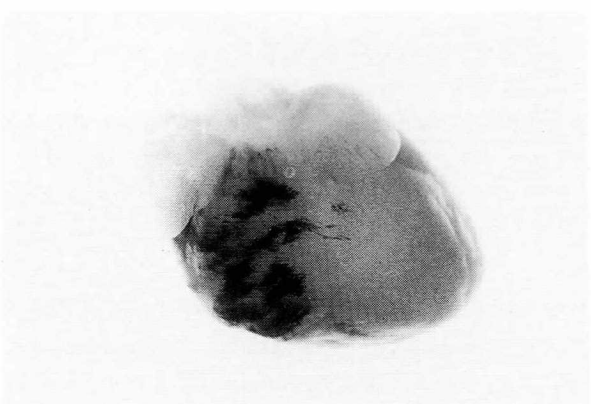


図3

右心での発現時期は受精後8.5日でそれより前には発現は認められない。

考　案

1987年にdyが発見されて以来筋ジストロフィーに関する研究は飛躍的に伸びておりジストログリカン，サルコグリカンなど多くの関連蛋白の発見にもつながることになった。私たちはdyが網膜にも存在することを報告した[2~4]がその後の網膜電図の検討では網膜dyの欠損はb－波の消失につながることが分かり[5]dyは単なる構造蛋白ではなく刺激伝導系においてなんらかの機能を持っていることが示唆されるに至った。しかし依然としてdyの生理機能は明らかではなくしたがってDMDがどのような機構で発症するのか疑問は残っている。そこでこの研究ではトランスジェニックマウスを作製しdy発現制御機構を解析することにより生理機能解明の情報，ひいては遺伝子治療への手がかりを得ようとしたものである。dyは周知のように骨格筋，心筋，平滑筋に最も多く存在する。今回の私たちの結果は特異的筋型プロモーター900 bpがすべての筋組織でのdy発現に関与しているのではなく，ただ右心での発現のみ関与していることを明らかにしたものである。つまり左心，骨格筋，平滑筋での発現を制御している部位は他に存在することが明らかになったことになる。

Muntoniらは筋型プロモーターの欠失が推定されるが臨床的に筋力低下がなく心筋障害のみを示した家族例を報告している[6]。この研究での結果はdyの発現を制御する部位は右心のみ，左心のみ，骨格筋のみ，平滑筋のみの発現を制御している部位があることを示唆している。もしこれらのプロモーター部位に欠失などの異常が起これば部分的なジストロフィノパチーが起こることになる。つまり心筋におけるdy発現を制御しているプロモーター部位にのみ異状がある場合，骨格筋症状を欠いた心筋障害のみが現れることは容易に想像できる。今後Muntoniの報告例類似の症例における筋型プロモーターの解析が必要になるであろう。またもし平滑筋におけるプロモーター部位が明らかになればこの部位のノックアウトマウスを作製するなどの技術を用いれば平滑筋におけるdy機能が推定できる手がかりとなると思われ興味深い[7]。

参考文献

1）Kimura S, Niwa H et : al : Improvement of germ line transmission by targeting of –galactosidase to nuclei in transgenic mice. Develop Growth & Differ **36** : 521, 1994.

2）Miike T, Miyatake M et al : Immunohistochemical dystrophin reaction in synaptic regions. Brain Dev **11** : 34, 1989.

3）Zhao J, Uchino M, et al : Dystrophin in control and mdx retina. Brain Dev **13** : 135, 1991.

4）Tamura T, Yoshioka K et al : Dystrophin isoforms exressed in the mouse retina. J Neurol Sci **115** : 214, 1993.

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

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

7）Miyatake M, Miike T et al : Possible systemic smooth muscle layer dysfuncion due to a deficiency of dystrophin in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Sci **93** : 11, 1989.

ジストロフィン遺伝子の最上流に新たに発見されたプロモーター

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]，梁　川　裕　司[1]，和　田　博　子[1]
中　村　　肇[1]，新　本　美智枝[2]，鈴　木　義　之[2]
石　川　悠　加[3]，石　川　幸　辰[3]，南　　良　二[3]
[1]神戸大学医学部小児科　[2]東京都臨床研　[3]八雲病院

要　旨

ジストロフィン遺伝子5'端の754領域からイントロン2の途中まで欠失している患者のリンパ芽球中のジストロフィン遺伝子転写産物を検討したところ，エクソン3の塩基配列を含む転写産物が存在した。そこで，5'-RACEを行なった結果，新しい第1エクソンを得た。また，この新しい第1エクソンを含む転写産物は健常者のリンパ球mRNAにも存在した。次いで，ゲノムDNAを用いて逆PCRを行ない，この転写産物のプロモーター領域の塩基配列を明らかにした。さらに，新しいプロモーターのジストロフィン遺伝子上の位置を決定する目的で，種々の欠失を有する患者DNAについてPCRによる検討を行なった。754領域からイントロン55まで欠失している患者でもこのプロモーターが存在したことより，その位置は754領域よりさらに上流であることが明らかになった。

緒　言

ジストロフィン遺伝子は巨大で，未知の部分も多く，新しい事実が今なお次つぎに明らかにされている。現在までに，組織特異的な発現を調節しているプロモーターは5個同定され，それぞれのプロモーターによって発現したジストロフィンーアイソフォームは，C（脳）型，M（筋）型，P（プルキンエ細胞）型，S（シュワン細胞）型，G（一般臓器）型ジストロフィンと命名されている。今回，我々は，ジストロフィン遺伝子の5'側最上流に位置するプロモーターを新たに同定・解析したので報告する。

方　法

ジストロフィン遺伝子5'端の754領域からイントロン2の途中まで欠失している患者のりンパ芽球を用いた。リンパ芽球よりmRNAを抽出し，ジストロフィン遺伝子転写産物をRT-PCRで検討した。新しい転写産物の5'端を明らかにする目的で5'-RACEを行ない，その増幅産物の塩基配列を決定した。次いで，ゲノムDNAを用いて，プロモーター領域の塩基配列を明らかにする目的で，逆PCRを行なった。逆PCRの増幅産物も塩基配列を決定した。

結　果

ジストロフィン遺伝子5'端の754領域からイントロン2の途中まで欠失している患者（A）のリンパ芽球中のジストロフィン遺伝子転写産物を検討したところ，エクソン3の塩基配列を含む転写産物が存在した。これはエクソン3上流に新たなプロモーターが存在することを示唆している。そこで，この転写産物のエクソン3上流の塩基配列を明らかにする目的で5'-RACEを行なった。その結果，46 bpの5'側の塩基配列を得た。また，この転写産物は健常者のリンパ球mRNAにも存在した。

次いで，この転写産物のプロモーター領域の塩基配列を明らかにする目的で，ゲノムDNAを用いて，逆PCRを行なった。逆PCR産物の塩基配列を決定して，新しいエクソン（L1と名付けた）の周辺領域の構造を明らかにした。上流領域にはMEF2モチーフ，OCTAMERモチーフ，TATAボックス等のプロモーター領域に特異的な配列が認められたことより，この上流領域をプロモーター領域と考えた。下流領域には，スプライシングに関する5'側のコンセンサス配列が認められ，まさにこの領域がイントロンを形成していると考えた。図1に塩基配列を示したが，大文字はプロモーター／エクソン領域を示し，小文字はイントロンを示している。翻訳開始点と思われるATGコドンは枠で囲んだ。

さらに，新しいプロモーターのジストロフィン遺伝子

```
                                        -160
TATTACAAAA GAGTCAAGAA ATTAAAAAAG CAAAAGTTTA TAAATAAAAA GTTACAGTAA GCTAAATTTA TTTCATTATT
                                                MEF-2
                                        -80
GAAAAAACAA AATGTTTTGC ATATTTAGTA TAGCCTAAGT GTACAGTGTT CATAAAATCT ATAGGAGTGT ACAAAAATGT
                OCTAMER       F1                          TATA
                                        +1
TCTAGGCCTT CCTATCCATT CACCACTCAC TCACTGACAC ATAGAGTAAC TTCTAGTTCT CCAAGCTCTA CTCATGgtaa

                                        +81
gtgccttata caggtgtacc atttttaatc ttttatactt tatttttatt gtctattttc tatggttaac tatggttaga

                                        +161
taccattgtg ttagaatctc tgacagtatt cagtacaata aaaacgataa ggtttgtagc ctagcagcca taggctatac
                      R1
```

図 1　Genomic DNA sequence of exon L 1 and its flanking regions

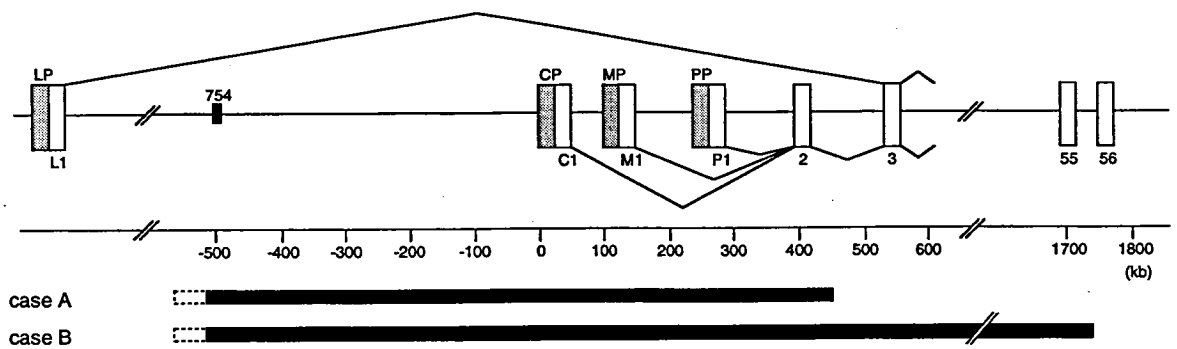


図 2　Location of proximal promoters of the dystrophin gene

上の位置を決定する目的で，種々の欠失を有する患者 DNA について PCR による検討を行なった。754 領域からイントロン 55 まで欠失している患者（B）でもこのプロモーターが存在したことより，その位置は 754 領域よりさらに上流であることが明らかになった（図 2）。

考　察

新しいプロモーターが 754 領域より上流に存在していた。従って，このプロモーターは，従来ジストロフィン遺伝子の 5'端に存在すると考えられてきた C 型プロモーターより 500 kb 以上も上流に存在していることになる。これは，ジストロフィン遺伝子は，従来考えられていたよりも大きく，3 Mb にも達することを示している。今後，この新しいプロモーターに由来する転写産物がリンパ球系以外の組織にも発現しているのか，この転写産物によって合成される蛋白がどのような機能を有しているのか，等について明らかにしていく予定である。

結　論

ジストロフィン遺伝子の新しいプロモーターが，従来ジストロフィン遺伝子の 5' 端に存在すると考えられてきた脳型ジストロフィン・プロモーターよりさらに 500 kb 以上も上流に存在することを明らかにした。

参考文献

1）Nishio H, Takeshima Y, Narita N et al.: J. Clin. Invest. **94**: 1037–1042, 1994.

"Two-antibody sandwich" ELISA による ジストロフィン蛋白定量化の試み

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]
斎　藤　正　樹[2]
[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

要　旨

アプライ蛋白量5–50 μg/well（50 μl）までジストロフィン蛋白を定量的に測定可能な"Two-antibody sandwich" ELISA を試作した。これは筋組織蛋白におけるジストロフィン蛋白量を0.002～0.01% とすると，1～5 ng/well まで定量可能な ELISA 系といえる。また，DMD 筋ではジストロフィンが2種類の"detection" 抗体で検出されなかったことより，特異性にも優れている。本システムはC末端を"capture" し，mid-rod または N 末端を"detection" するため，truncated dystrophin も検出可能であり診断的意義がある。本システムで使用した抗体系はすべて入手可能であるため，一般の検査室でも行える利点がある。自験 BMD 20 症例の測定では，正常対象群（n=5），DMD 群（n=3）と明確に区別可能であった。本 ELISA システムは，培養筋細胞，筋組織への遺伝子導入による発現実験などでジストロフィンレベルを検索する際に応用可能と思われる。

はじめに

現在，種々の抗ジストロフィン抗体による免疫組織化学染色，ウエスタンブロットなどのジストロフィンテストが DMD/BMD の確定診断，鑑別診断に必須となっている。また，臨床的重症度とジストロフィンレベルとの相関が Hoffman ら[1)2)]により報告されており，より定量的な測定系が望まれている。今回，演者らは"two-antibody sandwich" ELISA によるヒト筋組織でのジストロフィン蛋白の定量化を試み，さらに，BMD 自験例 20 例での生験筋におけるジストロフィンレベルを検索したので報告する。

従来，ジストロフィン蛋白の定量はウエスタンブロティング法により，アプライ総蛋白量やウエスタンブロット後の post-transfer gel の残存ミオシンバンドを基準にして半定量されているのが現状であった[2)]。しかし，蛋白量が BMD 症例のように20% 以下になると，実際にバンドを客観的に評価することは困難と思われる。

方　法

"Two-antibody sandwich" ELISA の手順は，①今回，"capture" 抗体の力価を高めるため，前もって抗マウス IgG_1 ヤギポリクローナル抗体（Southern Biotechnology associates, 20 μg/ml, PBS で溶解）を4℃，一昼夜，イムノプレート（Immulon 600, Dynatech）にプレコートした。②プレートへの"capture" 抗体のコーティング。抗体としてC末端ドメインを認識するモノクローナル抗体（NOVOCASTRA, DYS-2, IgG_1 class, 20 μg/ml）（ジストロフィン蛋白の3,669～3,687 のアミノ酸残基，exon 76 に相当）を用いた。③Byers ら[3)]に従って SDS 含有バッファーによる筋蛋白の可溶化，サンプルアプライ。蛋白量を1 well（50 μl）あたり5～150 μg/50 μl に希釈した。④"detection" 抗体として mid-rod ドメインを認識するモノクローナル抗体（DYS-1, IgG_{2a} class, 0.02 μg/ml）（1,181～1,388 のアミノ酸残基，exon 25–30）または，N 末端ドメインを認識するモノクローナル抗体（DYS-3, IgG_{2a} class, 5 μg/ml）（321～349 のアミノ酸残基，exon 8–11）を用い，ジストロフィン蛋白を捕捉した。⑤ビオチンラベル抗マウス IgG_{2a}（Southern Biotechnology associates, 0.1 μg/ml）を作用。⑥ABC-alkaline phosphatase complex として Vectastain *Elite* AP キット（フナコシ）を用いた。⑦Alkaline phosphatase substrate kit（Bio-Rad）で発色。⑧吸光度 405 nm をモニター。ブロッキングには3% FCS/10% 脱脂粉乳／PBS，洗浄には 0.05% Tween 20 /PBS を用いた。抗体はすべて3% FCS/PBS で溶解した。

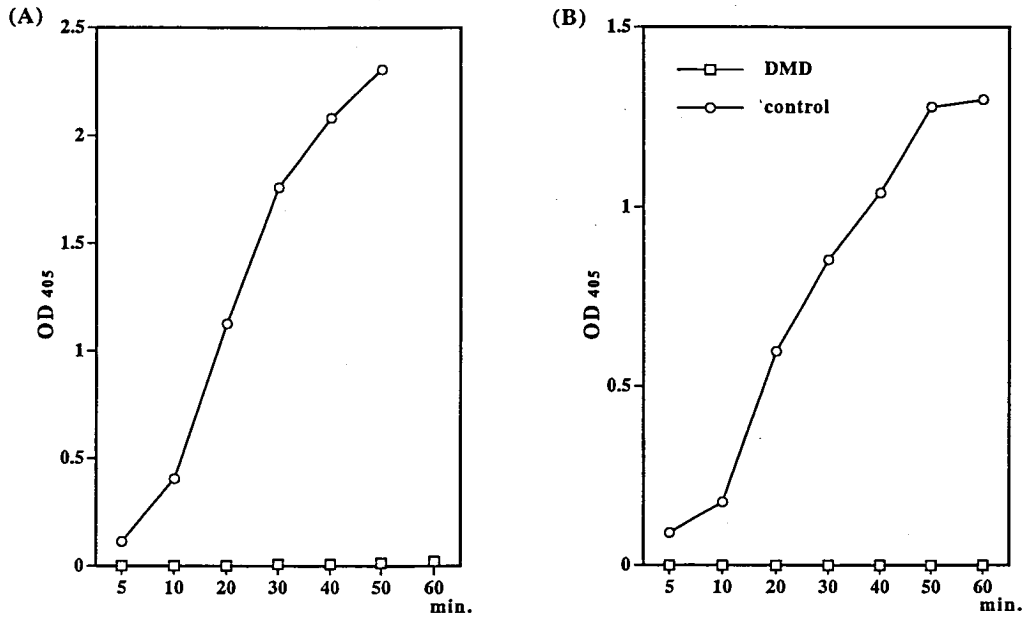


Fig. 1 Two-antibody sandwich ELISA of dystrophin protein in human muscle extracts. Dystrophin protein is not detected in DMD muscle exteract, when using DYS-1 (A) and DYS-3 (B) as detection antibodies. Each point is a single determination.

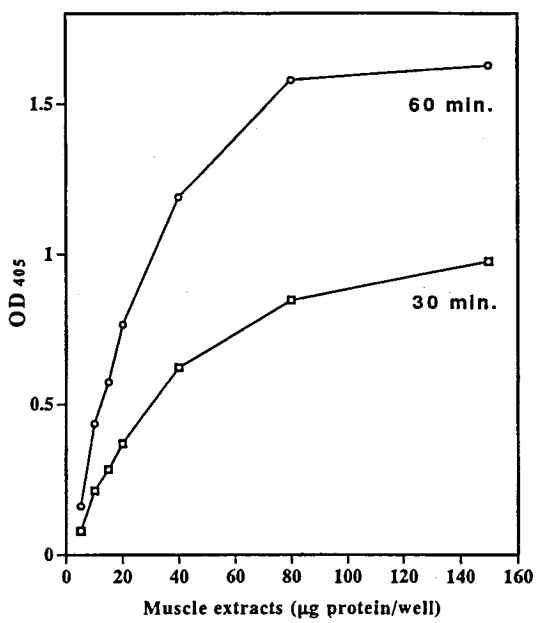


Fig. 2 Assay of dystrophin protein in various conditions.

結　果

C 末端ドメインを認識する DYS 2 を "capture" 抗体とし，(A) mid-rod ドメインまたは (B) N 末端ドメインを認識する抗体を "detection" 抗体とした場合，アプライ蛋白量 50 μg/well で 30～60 分まで time-course は直線性を示した (Fig. 1)。DMD 筋ではジストロフィンは検出されなかった (N=3，正常対照の 0.38～0.45%)。また，3% BSA を用いたフランクは 0.1 前後であった。

Dose-respons は，DYS-1 を "detection" 抗体とした場合，5 μg/well まで検出可能であり，～50 μg/well (蛋白濃度で 1 mg/ml) まで直線性を認めた (Fig. 2)。自験 BMD 20 症例の生検筋の測定では，rod の検出系で平均 36.6 %，N 末端検出系では平均 22.6% と正常対象群，DMD 群と明確に区別された。今後，臨床的重症度とジストロフィンレベルの相関についてさらに検索する必要がある。

考　案

ジストロフィンの ELISA について従来 2 つの報告がある。Morris らの[4]系では，"capture"，"detection" 抗体とも mid-rod を認識する抗体であるのに対し，C 末端ドメインでジストロフィン蛋白を "capture" し，mid-rod ドメイン，N 末端ドメインの "detection" 抗体で測定する本 ELISA 系は truncated dystrophin も検出可能であり，診断的意義がある。今回，用いた抗体系は Byers ら[3]，Morris ら[4]の ELISA 系で用いた高度精製の抗体系と異なり，すべて市販で入手可能であり，一般の検査室でもセットアップできる利点がある。

現時点では，ジストロフィンのヒト精製標品は得られておらず，今後，定量化に際しては，膜蛋白である β－スペクトリンなどを基準にしてジストロフィン量を補正する必要があり，現在，ELISA による筋スペクトリンの測定系を確立中である。本 ELISA システムは，培養筋細胞，筋組織への遺伝子導入による発現実験などでジストロフィンレベルを検索する際に応用可能と思われる。

文　献

1) Hoffman EP et al.: Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patiens with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. N Eng J Med. **318**: 1363, 1988.

2) Hoffman EP et al.: Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. Neurology **39**: 1011, 1989.

3) Byers TJ et al: ELISA quantitation of dyatrophin for diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neurology **42**: 570, 1992.

4) Morris GE, Nguyen thi Man: A quantitative ELISA for dystrophin. J Immunol **161**: 23, 1993.

ジストロフィンの定量的イムノブロット法及び特異な組織所見を呈した一例

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, 福　岡　佳　宏, 多　田　和　雄
栗　林　繁　樹, 河　原　智恵子, 麓　　万里子
辻　　久仁子
国立療養所兵庫中央病院神経内科

要　旨

定量筋組織のジストロフィンの量および質の異常の解析はDMD/BMDの診断と予後予測あるいは病態解析に重要である。ここでは特異性,感度および再現性で優れ,市販の抗体を用いた方法を確立し報告した。抽出条件,ゲルからの転写条件,感度および定量化,ミオシン重鎖の定量などについての検討を行った。

エクソン3–4欠失例および特異な組織所見を呈した症例の測定例を提示した。

はじめに

筋組織のジストロフィンの量および質の異常の解析はDMD/BMDの診断と予後予測あるいは病態解析に重要であり,DNA解析の上でも変異点の推定に役立つ,既に内外より測定法の報告があるが[1~3],実際に行うと種々の問題点に遭遇する。ここでは特異性,感度および再現性で優れ,市販の抗体を用いた方法を報告し,普及を意図した。ジストロフィン遺伝子欠失例および生検筋で特異な組織所見を呈し,ジストロフィン染色でBMDの疑われた症例についての測定例を示す。

方　法

測定の基本構成はLaemmliのSDS–PAGEとTowbinの転写法および酵素免疫法による染色で,抽出,電気泳動,転写(転写膜,緩衝液),ジストロフィン検出と定量化,myosin heavy chain(MHC)の定量の各条件について検討した。

症例は後述するる。

結果および考察

ジストロフィン抽出条件はアルカリの条件とし0.1 M Tris, pH 8.0, 10 mM EDTA, 10%　SDS, 50 mM dithiothreitol, 20%グリセリンの10～20容中で超音波破砕を行い,100℃3分間加熱し,遠沈した。7×8または16×16 cm×1 mmの6%ポリアクリルアミドゲル(1%架橋剤),濃縮ゲルは4%を用いた。転写膜はBIO–RADのPVDFを用い,転写槽は同社のプレート型で2ヶの冷却コイルを装着して,25 mM Tris, 192 mMグリシン,10%メタノール,0.02% SDS, pH 8.3の緩衝液を用い,10℃で0.6 A, 18時間で全可溶性蛋白を転写した。メタノール濃度を下げることとSDSの添加で転写効率が高まった。ブロッキングは5%スキムミルクで1時間さらに5%ウマ正常血清および2% BSAで1時間室温で行った。溶解および洗浄液は10 mM Tris pH 7.5, 0.5 M NaCl, 0.05% Tween 20を用いた。ジストロフィン抗体はNCL–Dys 2 (250 x), Dysl (150 x), Dys 3 (50 x)を用い37℃

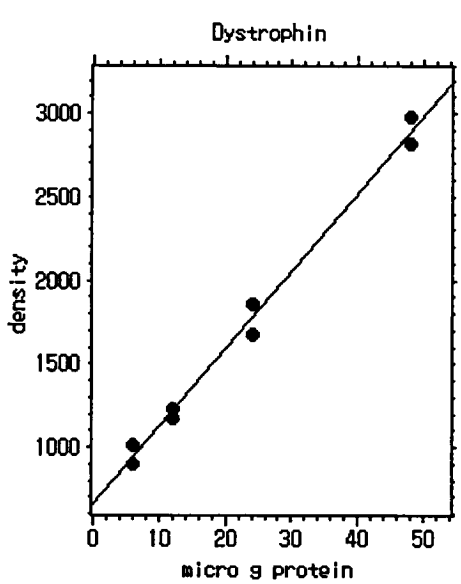


図1　ジストロフィン検量線

2時間振盪し，洗浄後ビオチン化抗マウス IgG を 37℃1時間で結合させ，洗浄後ストレプトアビジンビオチン化アルカリフォスファターゼを室温で結合させ，BCIP/NBT で発色させた。ストレプトアビジンを用いることにより非特異的結合が少なくなり感度も上昇した。MHC の定量は PVDF 膜あるいは別に行った SDS–PAGE のクマシーブルー染色を行い，ジストロフィンのバンドと共に画像解析によりデンシトメトリーを行い正常対照と比較した。

図 1 に検量線を示す。6 μg から 48 μg 筋蛋白まで直線関係が得られた。図 2 にエクソン 3–4 欠失の BMD 症例の C 端染色によるデンシトメトリーの結果を示す。正常ジストロフィンを 427 KD とするとこの症例の分子量は 421 KD であり，C 端染色では対照の 23%，rod 染色では対照の 29% で分子量と量の減少がみられ，臨床像および経過の説明あるいは理解に役だった。

症　例

男性，50 歳より両下肢の弱力，握力の低下。40 歳頃尿糖を指摘されたが治療せず。家族歴(−)。54 歳で CK 1137 IU のため当科へ紹介された。PCR によるジストロフィン遺伝子欠失なし。右四頭筋：脂肪変性と結合織増生，細胞浸潤（−)。多発性筋炎の診断でステロイド治療し，CK 正常化。糖尿病顕性化しインスリン治療。ステロイド減量で CK 958 IU。免疫学的異常所見なし。左上腕二頭筋で筋生検：筋線維の大小不同著しく，壊死線維と貧食細胞の浸潤，脂肪変性，間質結合織の増生，小角化線維の散在があり，血管周囲の細胞浸潤が認められた（図 3)。ジストロフィン染色（C 端）では不連続な

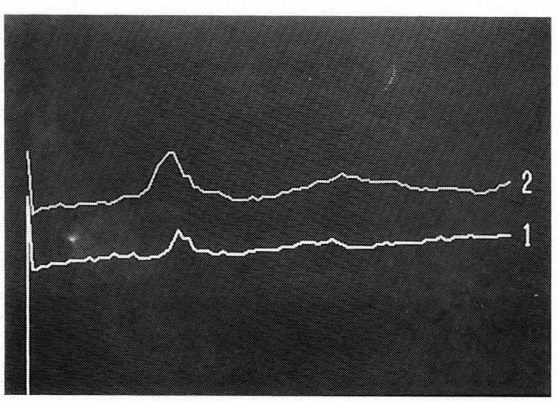


図 2　ウエスタンブロットのデンシトメトリー
1 : Exon 3–4 欠失 BMD 症例
2：正常対照

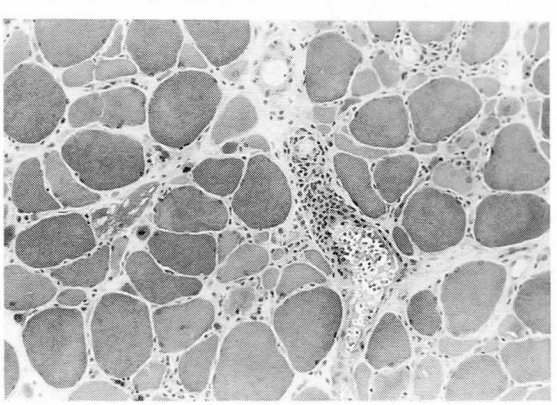


図 3　症例の左上腕二頭筋の HE 染色　本文参照

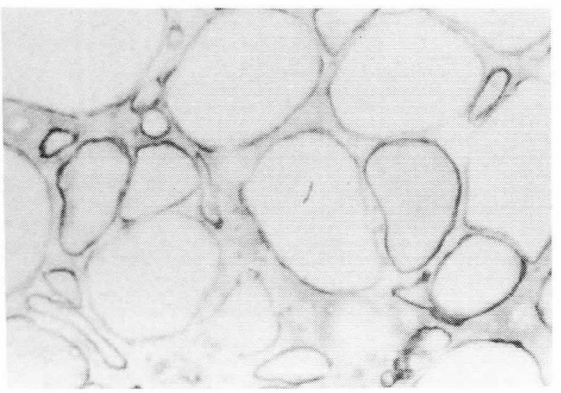


図 4　左上腕二頭筋のジストロフィン染色（C 端）

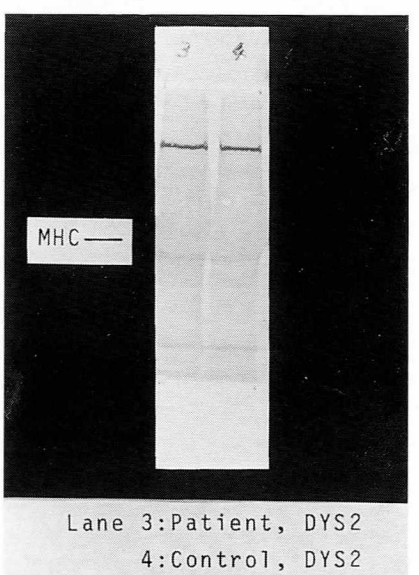


図 5　症例のイムノブロット（C 端）

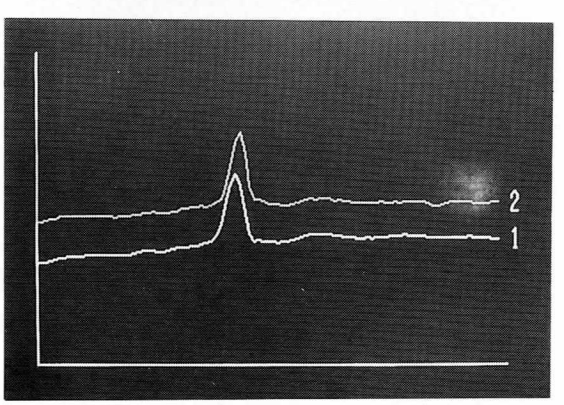


図 6　イムノブロットのデンシトメトリー
1：提示症例
2：正常対照

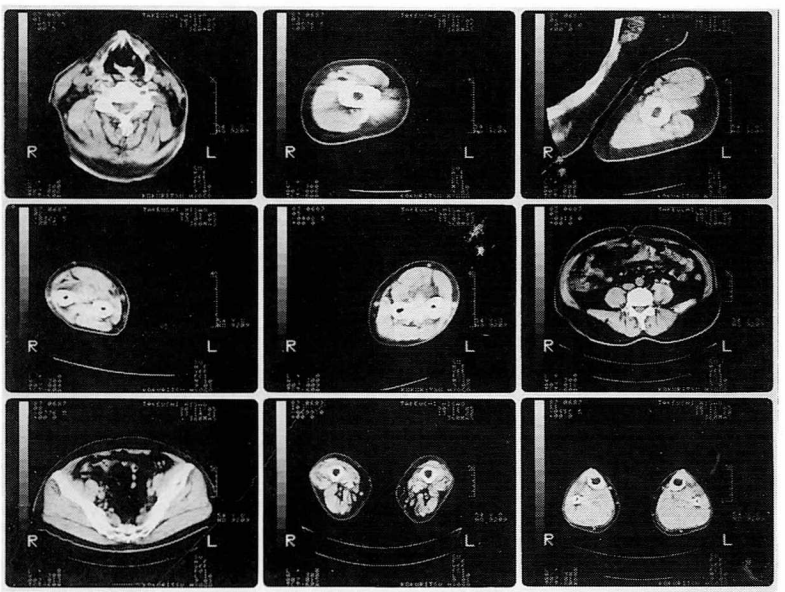


図7　症例の筋 CT

頚　部	右上腕	左上腕
右前腕	左前腕	臍レベル
殿　筋	四頭筋	下　腿

染色がみられ BMD との鑑別が問題となった（図4）。イムノブロットでは分子量は正常で量は対照の92％であった（図5および図6）。筋の X 線 CT では殿筋，腸腰筋は保たれ，上腕，前腕の中等度萎縮と軽度低吸収化，背筋群の軽度部分的低呼吸化，四頭筋と大腿屈筋群の高度の萎縮と低吸収化，ただし BMD に見られる選択的な縫工筋，薄筋の残存はなく，前脛骨筋の萎縮と腓腹筋の低吸収化が見られた。多発性筋炎に見られるような局所的低吸収化が左半膜様筋にみられた（図7）。再度ステロイド治療が行われ，CK は低下したが，等尺性筋力測定によっても筋力増加は認められなかった。多発性筋炎が最も疑われたが確定に至っていない。糖尿病性ニューロパチーの合併した症例である。斎田らは多発性筋炎の貧食線維や壊死線維でジストロフィン染色の低下することを報告している[4]。

結　論

ここに示した方法は，再現性よく行えるジストロフィン定性および定量法であり，臨床病態解明に役立つ。特異な筋組織像を示した症例もあわせ報告した。

参考文献

1）Koga R, Ishiura S et al : Quantitative analysisi of dystrophin in human and rodent muscles. Biomed Res **13**（3）：215–219, 1992.

2）Ho–Kim M, Benard A et al : Dystrophin : A sensitive and reliable immunochemical assay in tissue and cell culture homogenates. BBRC 181, 1164–1172, 1991.

3）Bulman DE, Murphy EG et al : Differentiation of Duchenne and Becker muscular dystrophy phenotypes with amino– and carboxy–terminal antisera specific for dystrophin. Amer. J. Hum. Genet. **48** : 295–304, 1991.

4）斎田恭子ら：福山型先天性筋ジストロフィー症および多発筋炎におけるジストロフィン染色，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および疫学に関する研究平成2年度研究報告書，1990, pp. 292–295.

Mdx マウス外眼筋における T-system の異常について

班　　員 木　下　真　男
東邦大学第4内科
共同研究者 藤　岡　俊　樹, 仁　科　牧　子, 杉　本　英　樹
親　松　忠　行, 井　口　裕　章
東邦大学第4内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) の外眼筋が，比較的障害が軽い原因を明らかにするため，mdx マウスの特に t 管系の経時的変化に着目してその形態的特性を検討した。種々の週齢の mdx の EOM と下腿三頭筋を用いルテニウム・レッド (RR) を t 管の標識として電顕で観察した。コントロールマウスでは，t 管は筋線維に垂直に分布する傾向があった。Mdx の下腿三頭筋では，t 管系は生後徐々に規則的に配列するようになったが 8 週齢になり一過性に走行は乱れ，分岐や縦走するものが多くみられた。しかしその後再び比較的規則的となった。Mdx の EOM では下腿三頭筋とは異なり成長に従い t 管系が徐々に筋線維と直交する配列になっていった。T 管系は，その筋線維の成熟度または筋再生の指標として捉えられる。従って mdx 下腿三頭筋では 8 週前後に筋再生のピークがあり EOM ではこのようなピークはないと考えられる。この相違点が mdx に特異的なのか EOM に特異的なのか不明であり，今後更に十分な検討を加える必要があろう。

はじめに

種々の筋疾患において外眼筋 (EOM) とその他の骨格筋との間では障害の程度が異なることが知られている。Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) の EOM は比較的障害が軽いことが明らかにされたが[1]，他の部位の筋と同様にジストロフィン (dy) が欠損しているにもかかわらず筋障害の程度が軽い原因が明らかになれば，DMD などのジストロフィノパチーの治療に有益であると期待される。そこで DMD の動物モデルである mdx マウス (mdx) を用い，特に t 管系の形態変化に着目してその経時的変化を検討した。

対　象

生後 2, 4, 8, 14 週の 4 群の mdx の下腿三頭筋と EOM を被検筋とした。また正常コントロールとしては B-10 マウス (B-10) を用いた。

方　法

ネンブタール腹腔内麻酔下で被検筋をとりだし，一部は Ruthenium red (RR) を用いた Luft 法により処理し電顕用の試料とした[2]。また EOM の残りは凍結切片とし，ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色と，60 KD の抗 dy 抗体 (熊本大発達小児科三池教授から供与) を用いた ABC 法により dy 染色を行った。Luft 法による処理により RR が筋細胞表面から t 管系内に侵入し走行状態や形態が明らかとなる。電顕用の試料は，150 から 200 nm の比較的厚めの縦断切片とし，無染色で透過電顕を用いて観察した。また最終倍率 15000 倍から 30000 倍の電顕写真上で，個々のサルコメアの両端の Z 帯の中点同士を結んだ線の方向を筋線維の走行方向とみなした。RR が侵入して走行が明らかになった t 管を長さ 0.2 ミクロンの小区画に区切り，個々の区画と筋線維がなす角度を画像分析装置を用いて測定した。

結　果

コントロールマウスでは dy 染色により，全ての筋線維の筋鞘膜に沿って一様な染色性がみられたが mdx では染色性は全くみられなかった。mdx 2 週齢の EOM の HE 染色では筋線維束内に壊死線維と再生線維がみられるが，中心核線維はみられなかった。mdx 8 週齢の EOM では再生線維は姿を消し中心核線維が多くみられるようになった。Luft 法処理により RR が入り込んで走行があきらかになった t 管系は，B-10 成熟個体の下腿三頭筋では筋線維に対し 90 度前後に分布する傾向が強かった。2 週齢の mdx 下腿三頭筋では，コントロールにくらべて t 管は内径が不整で連続した小窩から形成されつつあるように見えたが t 管系の走行自体は比較的規則的であった。その後 mdx 8 週齢になり，一時的に t 管系の走行は乱れ，分岐や縦走するものが多くなった。しか

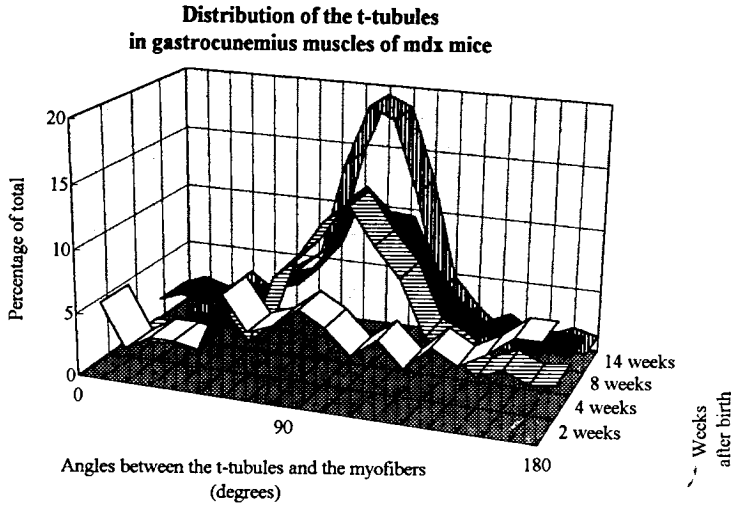


図 1

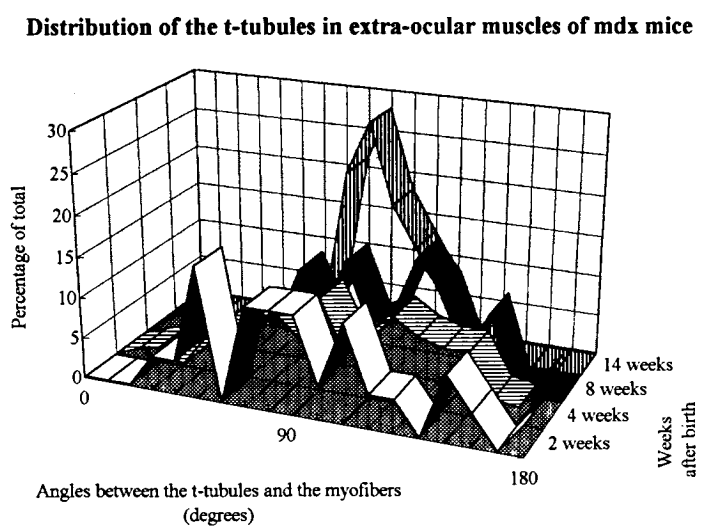


図 2

し mdx 14 週齢になると，t 管系の走行は再び比較的規則的となり，筋線維に直交するものが多くなった（図 1）。同様の検討を mdx の EOM につき検討すると，下腿三頭筋でみられた一過性の t 管系配列の乱れはみられず，徐々に筋線維と直交する方向を中心とした配列になっていった（図 2）。

考　察

筋 t 管系は，胎生期に筋管表面の嵌入により生ずる小窩が融合して管系へ発達すると考えられており，幼若な筋線維内のものほどその走行が不規則であるとされている[3]。従って今回行った検討は，筋線維の成熟度の指標，または筋再生の指標として捉えられる。Mdx 骨格筋は生後 2 週頃から筋壊死が生じ，3 週頃から活発な再生がおき，14 週頃にはそれもおさまってほとんどが中心核線維となり新たな壊死再生は起きないことが知られている[4]。培養ニワトリ筋芽細胞に対する検討では，小窩の融合から始まって t 管系が管状の形態を示すようになるのは，培養開始約 10～15 日とされており[3]，mdx でも筋壊死から再生が生じてからほぼ同じ期間がすぎて管系としての形態が認められるようになったと考えられる。したがって mdx 8 週齢の下腿三頭筋において一過性に t 管系の乱れが生じたのは，その 2～3 週前から，一斉に筋の再生が生じたことを意味する。これに対し，EOM で縦走 t 管系が徐々に減少したのは，筋再生にピークがなく初期の 3～4 週以後断続的に再生が行われていることをしめすのではないかと考えられる。

筋壊死から再生にいたる時間的経過とジストロフィン欠損の 2 点については mdx マウス EOM と下腿三頭筋との間で本質的な相違は見られなかった。しかし t 管系の走行様式の違いからは，双方の筋再生の速度または同期性が異なっている可能性が示唆される。これが mdx だけに見られる現象なのか種族をこえて EOM に特異的に見られることなのかは現時点では不明であり今後更に

十分な検討を加える必要があろう。

文　献

1）Kaminski HJ, Al-Hakim M et al: Extraocular muscles are spared in advanced Duchenne dystrophy. Ann Neurol **32**: 586, 1992.

2）Luft JH: Ruthenium red and violet; II. Fine structural localization in animal tissues. Anat Rec **171**: 347, 1971.

3）Ishikawa H: Formation of elaborate networks of T-system tubules in cultured skeletal muscle with special reference to the T-system formation. J Cell Biol **38**: 51, 1988.

4）Tanabe Y, Esaki K, Nomura T: Skeletal muscle pathology in X-linked muscular dystrophy (mdx) mouse. Acta Neuropathol **69**: 91, 1986.

V. 治療
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　野崎園子[1]，宮井一郎[1]，松村　剛[1]
高橋正紀[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) 患者10名に Prednisolone (PSL) を48週間，隔日に投与し，その効果を検討した。PSL 投与48週時と投与前の Motor ability score を比較すると，改善・不変の患者は7名 (70%) であり，EST 偽薬投与の12名の25% よりも有意に高率であった ($p<0.05$)。また約半数の患者では，48週時点における仰臥位からの立ち上がり，仰臥位からの起き上がり，椅子からの立ち上がり，階段4段上り，10 m 走行，3 m 這行の動作遂行所要時間は，PSL 投与前のそれよりも短縮していた。以上の成績は PSL に短期効果が存在することを示している。異常な体重増加，血糖上昇，尿糖陽性など PSL との関連が疑われる異常や有害事象を示した患者はなかった。

目　的

1991年月より Duchenne muscular dystrophy (以下，DMD と略) 患者に対して副腎皮質ホルモンである Prednisolone (以下，PSL と略) を経口投与し，その有効性を検討してきた。平成5年度は，48週にわたり PSL を服用した5名中4名が良好な経過をたどっていることを報告した。本年度は症例数を10名増し，より多数例について PSL の効果を検討した。

対象および方法

対象は臨床所見，検査所見から DMD と診断された患者10名で，すべて男性である。DMD 患者においては6歳頃まで生理的成長が運動機能の獲得に関与するといわれている。そこで運動機能障害の自然経過を観察しうる7歳代に PSL 投与を開始した。PSL 服用の開始時年齢は7歳0カ月から7歳11カ月であり，平均7歳3カ月であった。この時点では全例が歩行可能であった。4名の患者では家系内に DMD 患者の存在が確認されている。Dystrophin DNA の欠失は6名に認めた。

PSL 治療のプロトコールは既報のとおりである[1]。患者は体重1 kg あたり1 mg の PSL を隔日朝に投与された。対照として，EST 治験において7歳代に偽薬を投与された群の成績を用いた。

結　果

Motor ability score (表1：表では ADL 点数と表示) の変化：開始時および48週時の総点数の差により評価，判定すると (評価基準は表下段)，対照の EST 偽薬群12名では改善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10名では改善2名，不変5名で，不変以上が7名 (70%) であり，対照群に比較し score が維持されている患者が明らかに多かった ($p<0.05$)。Timed functional tests：仰臥位からの立ち上がりについては，2名が服用開始時既に不能であった。2名が PSL 投与中に不能となったが，残る6名中4名において48週時の所要時間は開始前のそれより短縮した。仰臥位からの起き上がりについては，10名中7名において48週時の所要時間は開始前より短縮した。椅子からの立ち上がりについては，1名が服用開始時既に不能で，さらに1名が投与中に不能となったが，残る8名中4名で48週時の所要時間は開始前より短縮した。段階4段上りでは，2名が投与中に不能となったが，残る8名中6名で48週時の所要時間は開始前より短縮した。10 m 走行では，2名が投与中に不能となったが，残る8名中5名で48週時の所要時間は開始前より短縮した。3 m 這行では，10名中8名で48週時の所要時間は開始前より短縮した。

仰臥位からの立ち上がり，仰臥位からの起き上がり，

表1　ADL 点数の推移

	48 週時の ADL 点数(a)	開始時の ADL 点数(b)	(a)－(b)	評価*
PSL 治療群				
症例 1	31	32	－1	不変
2	28	27	＋1	不変
3	4	22	－18	著明悪化
4	38	37	＋1	不変
5	28	28	0	不変
6	37	34	＋3	改善
7	18	16	＋2	改善
8	37	36	＋1	不変
9	3	18	－15	中等度悪化
10	15	18	－3	軽度悪化
EST 偽薬投与群				
症例 1	18	27	－9	中等度悪化
2	25	32	－7	中等度悪化
3	38	36	＋2	改善
4	32	34	－2	不変
5	27	30	－3	軽度悪化
6	25	29	－4	軽度悪化
7	21	26	－5	軽度悪化
8	30	31	－1	不変
9	13	21	－8	中等度悪化
10	24	31	－7	中等度悪化
11	22	33	－11	中等度悪化
12	14	24	－10	中等度悪化

*評価基準（a)－(b）が＋2 以上の場合「改善」
＋1 から－2 の場合「不変」
－3 から－5 の場合「軽度悪化」
－6 から－15 の場合「中等度悪化」
－16 以下の場合「著明悪化」(EST 治験と同じ評価基準)

表2　運動機能テスト（1）

	PSL 治療群	EST 偽薬投与群
仰臥位からの立ち上がり(秒)		
0 週	11.0±11.7（ 8）	8.9±3.6（12）
12 週	6.9± 4.2（ 7）	11.1±9.8（11）
24 週	5.8± 2.5（ 7）	8.7±3.7（10）
36 週	6.2± 3.2（ 7）	12.8±7.5（10）
48 週	7.3± 5.2（ 6）	13.9±8.7（ 9）
仰臥位からの起き上がり(秒)		
0 週	4.0± 1.9（10）	4.1±1.7（12）
12 週	3.2± 1.4（10）	4.3±1.8（12）
24 週	3.6± 1.9（10）	5.7±4.2（12）*
36 週	4.1± 2.6（10）	5.1±3.1（12）
48 週	3.6± 1.9（10）	6.1±5.9（12）
椅子からの立ち上がり(秒)		
0 週	3.5± 1.9（ 9）	2.5±1.6（12）
12 週	3.2± 1.6（ 9）	2.7±1.9（12）
24 週	4.2± 4.8（ 9）	3.5±3.6（12）
36 週	4.7± 5.8（ 9）	6.8±8.9（11）
48 週	2.9± 1.6（ 8）	5.0±4.8（10）

*$p<0.05$

表3　運動機能テスト（2）

	PSL 治療群	EST 偽薬投与群
階段 4 段昇り（秒）		
0 週	6.9± 3.7（10）	5.6± 4.0（12）
12 週	6.1± 3.7（10）	8.4± 6.0（12）
24 週	8.1± 7.4（10）	8.3± 5.6（12）
36 週	7.4± 7.1（ 9）	10.9± 8.2（12）
48 週	8.9±11.5（ 8）	15.4±13.5（12）
10 m 走行（秒）		
0 週	6.7± 3.1（10）	7.6±2.9（12）
12 週	7.2± 2.5（10）	8.7±4.4（12）
24 週	7.8± 4.4（10）	8.9±3.3（12）
36 週	6.6± 2.7（ 8）	9.7±4.5（12）
48 週	7.6± 4.3（ 8）	10.2±5.2（12）
3 m 這行（秒）		
0 週	7.7± 5.2（10）	6.4± 2.8（12）
12 週	6.3± 3.0（10）	6.9± 3.4（12）
24 週	6.1± 2.6（10）	7.6± 5.0（12）
36 週	7.1± 5.0（10）	8.0± 4.9（12）
48 週	7.3± 5.8（10）	8.7± 7.4（12）

椅子からの立ち上がり，階段 4 段昇り，10 m 走行，3 m 這行の 6 動作の遂行時間の経時的変化を表 2，表 3 に示す。全患者が遂行し得た動作項目について，所要時間の平均値を対照群と比較すると，仰臥位からの起き上がり時間（24 週）が PSL 群で有意に短かった（$p<0.05$）。

血清 CK の変動：投与後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 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。

考察・まとめ

海外では DMD における副腎皮質ホルモンの有効性を説く報告が多い。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 48 週間服用の DMD 患者は，対照群より運動機能を維持していることが判明した。PSL の有効性を示唆する成績である。さらに長期の観察を続ける予定である。

文　献

1）姜　進，松村　剛ら：Duchenne muscular dystrophy に対する Prednisolone の臨床効果。「筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談および疫学に関する研究」平成 4 年度研究報告書，1993, p. 307.

DMD患者における脂質，ケトン体代謝異常とそれに対するBiotinの効果について

班　員 本　家　一　也
国立療養所医王病院
共同研究者 梶　原　荘　平，蓮　井　正　樹，高　井　　弘
国立療養所医王病院

要　旨

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者に認められる高遊離脂肪酸（FFA），高ケトン血症の原因は不明であるが，これを明らかにし，治療することはDMD患者のエネルギー代謝の改善につながると思われる。DMD，先天性筋ジストロフィー，脳性マヒの患者で早朝空腹時の血清ケトン体，FFA，血糖及び皮下脂肪厚を調べた結果，DMDにおいてのみ，多数で高ケトン血症を認めたが，その他には有意差はなかった。また，DMDの高ケトン血症は高FFA血症を伴っていた。一方，クエン酸サイクル系の補酵素であるBiotinをDMD患者に2mg／日投与した結果，血清ケトンは低下した。これらのことから，DMD患者では特異的に高ケトン血症が発生しやすく，これはFFAの利用障害にもとずいている可能性が高いと思われた。また，Biotinは高ケトン血症の改善に有用と思われた。

目　的

Duchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）では，以前より早朝空腹時に血清遊離脂肪酸（以下FFA），ケトン体が増加している患者が多いこと[1]やグルコース代謝が低下し，脂質代謝が亢進していること[2]が指摘されている。これらの代謝異常が栄養障害などによる二次的な異常か，あるいはDMDの本質的な異常かは不明のままであるが，最近，ジストロフィンが筋細胞の糖，脂質代謝系の酵素の安定化に関係しているのではとの意見[3]も出され，DMDの糖，脂質代謝について再検討する必要がでてきた。本研究では，DMDの脂質代謝異常が特異的なものかを検討すると共に，その機序についてもクエン酸サイクル系の補酵素であるBiotinを患者に投与して検討した。

方　法

脂質代謝異常についての検討

DMD患者15名，先天性筋ジストロフィー（以下CMD）5名，脳性マヒ（以下CP）5名で早朝空腹時の血清総ケトン体，FFA，血糖および皮下脂肪厚を測定し，比較検討した。有意差検定にはMann-Whitney U testを用いた。次に，DMD患者15名で早朝空腹時における血清総ケトン体値とFFA，血糖値との関連を調べ，また，血清総ケトン体値と皮下脂肪厚，および血清CK，運動機能障害度との関連についても調べた。検定にはSpearman's Rark testを用いた。

脂質代謝異常に対するBiotin投与の影響

運動機能障害度4から7のDMD患者11名にBiotin 2mg／日を分3で2週間経口投与し，早朝空腹時における血清ケトン体分画，FFA，血糖値の変化を検討した。検定にはWilcoxonの符号付順位検定を用いた。

結　果

脂質代謝異常についての検討

早朝空腹時の血清総ケトン体値（正常値22～168μMol/L）についてはDMD患者15名中10名で異常高値を認めたが，CMD, CPの患者では正常範囲内であった。FFA，血糖値および皮下脂肪厚については三疾患で有意な差を認めなかった（図1）。

DMD患者における血清総ケトン体とFFA，血糖，皮下脂肪厚との関連については，血清総ケトン体値とFFA値に有意（$P=0.006$）な正の相関を認め，血糖値，皮下脂肪厚には，それぞれ有意（$P=0.0016$, $P=0.0238$）な負の相関を認めた（図2）。血清総ケトン体値と血清CK値，運動機能障害度との関連については，特に関連は認められず，血清CK値の高い患者や機能障害の比較的軽い患者におけても高ケトン血症を認めた（図3）。

脂質代謝異常に対するBiotin投与の影響

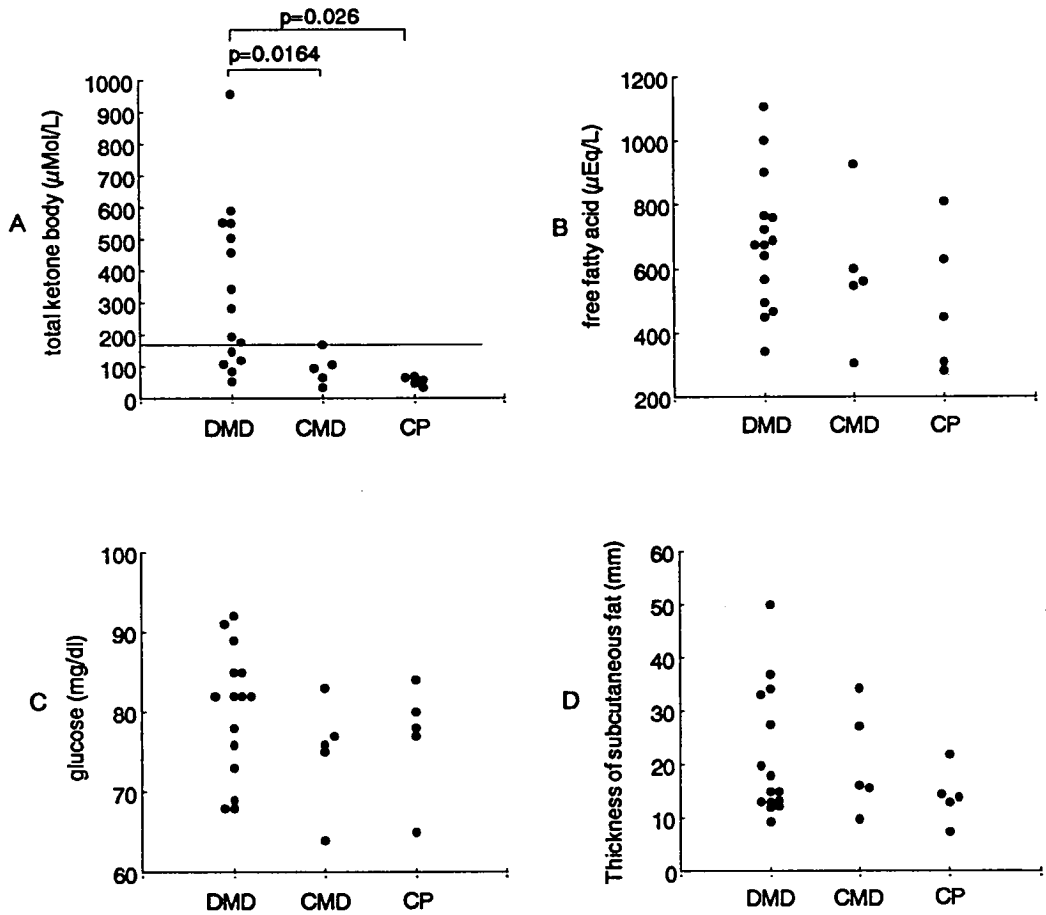


図1　DMD, CMD, CP 患者における血清総ケトン体値（A），遊離脂肪酸（B），血糖値（C）および皮下脂肪厚（D）の比較

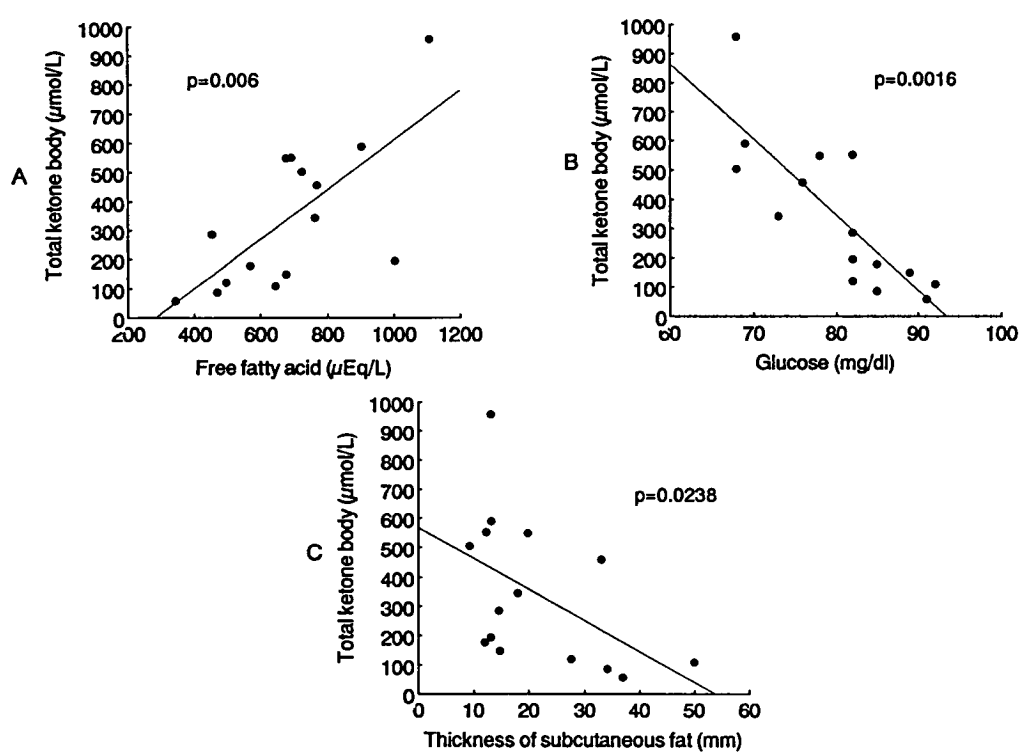


図2　DMD 患者の早朝空腹時における血清総ケトン体値と遊離脂肪酸（A），血糖値（B），および皮下脂肪厚（C）との関係

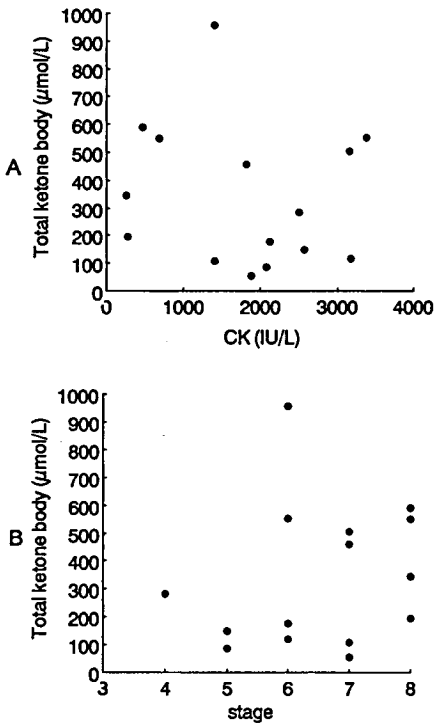


図3 DMD 患者の血清総ケトン体値と血清 CK 値（A），および運動機能障害度（B）との関係

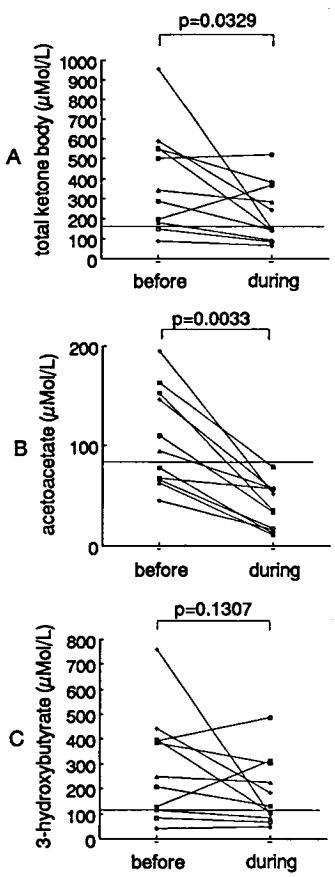


図4 Biotin 投与による血清総ケトン体値（A），acetoacetate（B），3–hydroxybutyrate（C）の変化

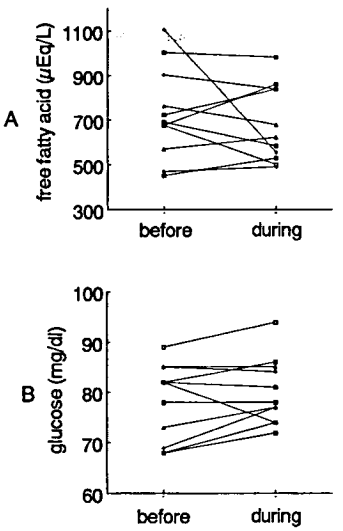


図5 Biotin 投与による血清遊離脂肪酸（A），血糖値（B）の変化

Biotin 投与前における 11 名の血清総ケトン体の平均値（範囲）は 398.9 mMol/L（86.0～957）であったが，投与により 224.7（63.8～523）へと有意（P=0.033）に低下した。ケトン体分画では acetoacetate 値は 107.6（45.4～195）から 39.1（11.0～78.9）へと有意（p=0.003）に低下した。一方，3–hydroxybutyrate 値は 291.3（40.6～762）から 185.6（48.1～488）へと低下したが有意差はなかった（図 4）。FFA 値は投与前 729 mEq/L（450～1108）から，投与後 679（490～981）へとやや低下，血糖値は 78.0 mg/dl（68～89）から，80.2（72～94）へとやや上昇したが，ともに有意差はなかった（図 5）。Biotin 投与による副作用は特に認められなかった。

考　察

DMD 患者に認められる高 FFA，高ケトン血症の原因については不明であるが，栄養障害などの二次的なものの可能性も考えられる。しかし，今回の DMD, CMD, CP の三疾患患者の検討では皮下脂肪厚，血清 FFA 値，血糖値に有意な差が認められないのにもかかわらず，DMD 患者においてのみ，高ケトン血症を多数に認めた。また，DMD 患者の血清ケトン体値と血清 CK 値に負の相関が認められるとの報告[4]があるが，今回の検討では血清 CK 値の高い患者や機能障害の比較的軽い患者においても高ケトン血症を認め，必ずしも病状の進行とは関係はなかった。これらのことから DMD 患者では高ケトン血症が特異的に発生しやすいと考えられる。ただ，皮下脂肪の少ない患者でケトン体値が高い傾向を認め，栄養状態も関連があると思われる。

ケトン体値は FFA 値が高値で血糖値の低い患者で高いことから，DMD 患者の高ケトン血症は解糖系の異常にもとずいているようにも思われるが，ケトン性低血糖症やいわゆる自家中毒症の時のような激しいものではな

く，末梢組織でのFFAやケトン体の利用障害にもとずいている可能性も考えられる。今回，クエン酸サイクル系の補酵素であるBiotinをDMD患者に短期間投与した結果，血清ケトン体は低下した。これは末梢組織でクエン酸サイクルの回転が促進され，FFA，ケトン体の利用が改善したことによると考えられ，DMDでは末梢組織でのβ酸化やクエン酸サイクル系に異常があり，FFAの利用が低下している可能性が高い。

筋組織，特に赤筋はFFAをエネルギー源としていることもあり，たとえ二次的なものであってもDMDの脂質，ケトン代謝異常に対しては積極的な取り組みが必要と思われる。なお，Biotinについては，今後さらに，その投与量や長期投与の影響を検討していく予定である。

結　論

1）DMD患者では高ケトン血症が特異的に発生しやすく，それは末梢組織でのFFAの利用障害にもとずいている可能性が高い。

2）DMD患者にBiotin 2 mg／日を経口投与した結果，早朝空腹時の血清ケトン体は低下し，BiotinはDMD患者の脂質，ケトン体代謝の改善に有用と考えられる。

文　献

1）Takagi A, Shimada Y et al: Stadies on plasma free fatty acids and ketone bodies in young patients with muscular atrophy. Neurology **20**: 904, 1970.

2）島薗安雄，桜川宣男ら^{13}C－呼気テストによるPMD患者の脂肪酸代謝の研究。昭和59年度筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究報告書，1985, p. 267.

3）Chinet AE, Even PL et al: Dystrophin-dependent efficiency of metabolic pathways in mouse skeletal muscles. Experientia **50**: 602, 1994.

4）Nishino H, Wada H et al: Glucose, free fatty acid and ketone body metabolism in Duchenne muscular dystrophy. Brain Dev **12**: 390, 1990.

Duchenne 型筋ジストロフィー患者における体外式人工呼吸器使用時の横隔膜呼吸運動

班　　員　足　立　克　仁
国立療養所徳島病院内科

共同研究者　芽田羅　勝　義[1]，富　永　ユ　リ[1]，合　田　友　子[1]
水　谷　　滋[2]，松　家　　豊[2]，乾　　俊　夫[3]
鳴　尾　隆　子[4]，柏　木　節　子[4]
[1]国立療養所徳島病院小児科　[2]国立療養所徳島病院整形外科
[3]国立療養所徳島病院神経内科　[4]国立療養所徳島病院内科

要　旨

5例の Duchenne 型筋ジストロフィーにおいて，体外式人工呼吸器使用時の横隔膜呼吸運動を検討した。呼気相，吸気相の横隔膜の動きを胸部 X 線写真により全例で，うち2例では透視により確認した。また睡眠時パルスオキシメータにて低酸素血症が認められた2例では睡眠時の横隔膜呼吸運動を胸部 X 線写真で確認した。いずれの症例においても横隔膜呼吸運動は非常に小さかった。さらに睡眠時には酵素飽和度の低下した時点で，ほとんど横隔膜の動きが認められなかった。

Duchenne 型筋ジストロフィーのように筋力低下が進行性に悪化していく疾患では体外式人工呼吸器の有効性に限界があり，その実施中は定期的に，特に睡眠時の人工呼吸法評価を行わなくてはならない。その際パルスオキシメータによる睡眠時モニタリングは有用である。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD と略す）の呼吸不全に対する対策として体外式人工呼吸器（以下 CR と略す）あるいは鼻マスク人工換気が広く実施されている。CR の DMD に対する臨床応用は，1981 年 Curran らによりその有効性が報告[1]された。当院でも 1980 年から CR を開発，臨床応用を計りその有用性を確かめた[2]。しかし，経過観察例の中には CR 実施中にもかかわらず呼吸不全が憎悪してく症例もある。そもそも CR の換気効率については様々な因子が関与すると考えられるが，今回 CR 装着下の横隔膜呼吸運動を検討した。

方　法

対象は当院入院中の DMD で CR 装着中の5例とした。5例中2例は24時間 CR 装着例であった。残り3例は覚醒時3～6時間は CR 離脱が可能な症例であった。

CR 装着中，胸郭の動き，CR の圧モニターを確認しながら胸部 X 線写真を吸気相，呼気相で撮影した。うち2例は透視下で横隔膜呼吸運動を観察した。また全例に夜間睡眠中のパルスオキシメータによる酸素飽和度のモニタリングを行った。その結果，CR 装着中にもかかわらず低酸素血症をきたした2症例については胸部 X 線写真撮影により横隔膜の位置を確認した。撮影はパルスオキシメータによるモニタリングで低酸素血症を確認した時点で行った。

横隔膜の位置は吸気相，呼気相の X 線写真を比較して行った。横隔膜最上部を決定できない時は，2枚のレントゲン写真で同一部位と推定される部位で判定した。

結　果

覚醒時胸部 X 線写真：全体的に横隔膜の呼吸性移動は非常に小さかった。また，特に側弯症の高度な2例では凹側の横隔膜はほとんど動いていなかった（表1）。

透視：2例についてレントゲン透視で横隔膜の動きを観察した。1例では吸気相に入ると，横隔膜はわずかに頭部方向へ動き，引き続き吸気終了まで腹部方向へ移動した。他の1例では，吸気時逆方向への移動はみられなかったが，横隔膜は吸気開始とともに腹部方向へ動き，一度わずかに休止し，再び腹部方向へ動くといった2段階移動を示した。

睡眠時胸部 X 線写真，パルスオキシメータモニタリング：2例で睡眠時周期性低酸素血症が認められた（図1）。低酸素血症確認時に撮影した胸部 X 線写真では2症例ともまったく横隔膜移動が認められなかった。

表1　吸気相における横隔膜の位置

症例	右横隔膜		左横隔膜	
	吸気相	呼気相	吸気相	呼気相
1	—	—	第8肋骨下端	第8肋骨下端
2	第10肋骨中央	第9肋間	—	—
3	第9肋骨下端	第9肋骨上端	第10肋骨下端	第10肋骨下端
4	第6肋間	第6肋間	第10肋骨中央	第9肋間
5	第10肋骨上端	第10肋骨上端	第11肋骨下端	第11肋骨上端

症例1の右横隔膜，症例2の左横隔膜はコルセットの止め金のため確認できず。

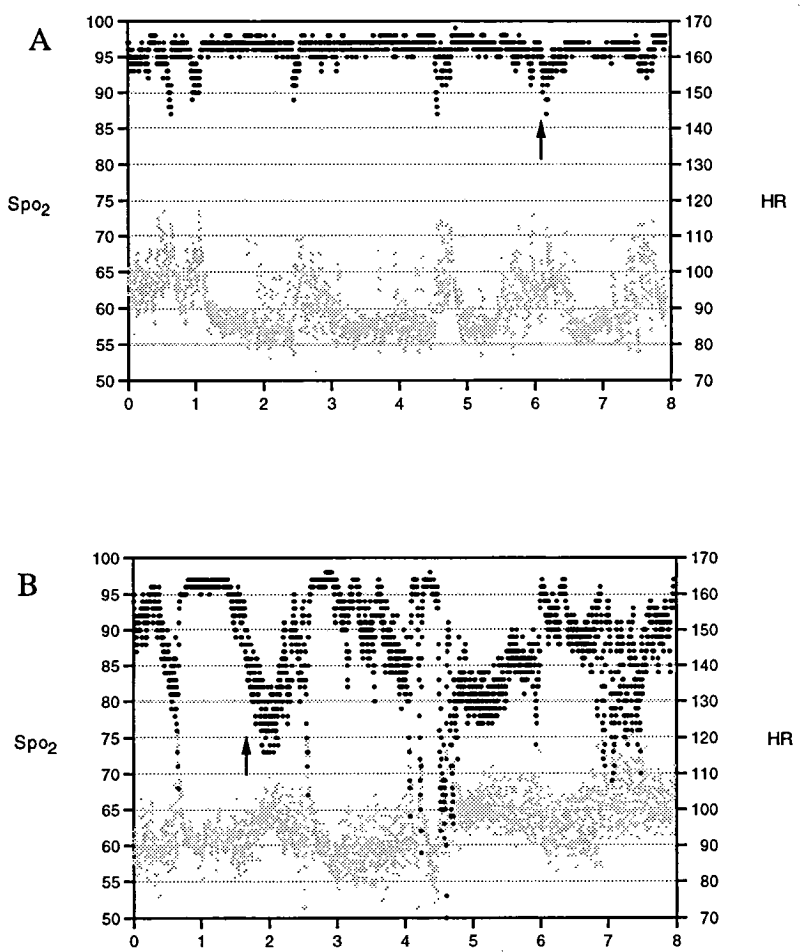


図1　症例3（A），症例5（B）の睡眠中の酸素飽和度（濃い点），心拍数（薄い点）のモニター記録。
左縦軸は酸素飽和度，右縦軸は心拍数，横軸は時間を現す。
酸素飽和度，心拍数はいずれも12秒毎8時間の記録，症例3では酸素飽和度はだいたい95%前後であるが，5回90%を切る低酸素血症を起こしている。症例5では入眠すると直ちに酸素飽和度が95%を切る状態となったが，さらに周期的に極端な低酸素血症をくりかえした。矢印はX線撮影を行った時点を示す。

考　察

Splaingardらは神経筋疾患患者に置ける CR 実施例の長期予後に関して40例中9例が失敗例であったと報告[3]している。彼らはその原因として患者の年齢，高度の側弯症を挙げている。また，Mohrら[4]は DMD に対する CR の有効性を報告すると共に，経過中気管切開，陽圧式人工呼吸が必要となる症例もしばしばみられたとしている。このように CR の有効性に限界のあることは明らかである。そして現在では，鼻マスクによる陽圧式人工呼吸の方がより効率的[5]などの理由で，DMD の人工呼吸法としての主役の座を奪われた感がある。しかし CR も睡眠時の人工呼吸法としてはまだ有用とされている[6]。

今回のわれわれの検討では睡眠中 CR 実施中にもかかわらず，低酸素血症が確認された症例があった。夛田羅ら[7]はこの原因の1つとして，CR 実施下の横隔膜呼吸運動異常を考えた。今回の結果もこれを裏付けたもので

ある。

われわれはDMDの人工呼吸療法としてのCRについて次のように結論した。CRによる人工呼吸では横隔膜の動きが正常とは大きく異なり，特に睡眠中にはこの異常が強調される場合がある。CRが効果的に働くためには患者自身の横隔膜筋力がある程度保たれていなければならない。したがってDMDように筋力低下が進行性に悪化していく疾患では定期的に，特に睡眠時の人工呼吸法評価を行わなくてはならない。その際パルスオキシメータによる睡眠時モニタリングは有用である。

文　献

1）Curran FJ: Night ventilation by body/respirators for patients in chronic respiratory failure due to late stage Duchenne muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil **62**: 270, 1981.

2）松家　豊：進行性筋ジストロフィー症に対する体外式人工呼吸。医療，**43**: 1250, 1989.

3）Splaingard ML et al: Home negative pressure ventilation: report of 20 years of experience in patients with neuromuscular disease. Arch Phys Med Rehabil **66**: 239, 1985.

4）Mohr CH, Hill NS: Longterm follow-up of no ventilatory assistance in patients with respiratory failure due to Duchenne-type muscular dystrophy. Chest **97**: 91, 1990.

5）Belman MJ, Soo Hoo GW et al: Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory muscles. Chest **98**: 850, 1990.

6）Bach JR, Beltrame F: Alternative approaches to home mechanical ventilation. In Rothkopf MM, Askanazi J ed. by Intensive homecare, Williams & Wilkins. Baltimore, 1992, p. 173.

7）夛田羅勝義，富永ユリら：Duchenne型筋ジストロフィー患者における体外式人工呼吸器使用時の横隔膜呼吸運動，日小呼誌，**6**: 7, 1995.

Duchenne 型筋ジストロフィーの心機能障害に captopril は有効である

班　　員　藤　下　　敏
国立療養所川棚病院

共同研究者　田　村　拓　久[1]，渋　谷　統　寿[1]，飯　田　光　男[2]
石　原　傳　幸[3]，福　永　秀　敏[4]，姜　　進[5]
[1]国立療養所川棚病院　[2]国立療養所鈴鹿病院　[3]国立療養所東埼玉病院
[4]国立療養所南九州病院　[5]国立療養所刀根山病院

要　旨

DMD の慢性心不全の治療で長期予後を改善した薬剤の報告はない。そこで，心エコー上左室駆出率が 40% 以下の DMD 68 例（21.3±5.3 才）を対象として captopril を 36 週間使用し多施設でその治療効果を検討した。

全身倦怠感は 18.9%，呼吸困難は 14.3% の症例で消失した。左室駆出率は投与前 28.3% より投与後全ての週で 30% 以上に改善し，投与前と比べ 28 週を除き有意に増加した（$p<0.01$）。心不全と脳梗塞による死亡例が各々 1 例，肝機能障害と低血圧による中止例が各 1 例存在した。

DMD 慢性心不全の改善とその維持に captopril は有効であることが示唆され，今後 DMD の延命が期待できる。

緒　言

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の心筋障害の多くは拡張型心筋症の病態をとることは知られている。特発性拡張型心筋症の心不全治療には captopril を使用しているが，DMD 心不全への適用について多施設での検討はない。そこで今回，16 の国立療養所を対象に「DMD 心機能障害に対する captopril の効果」について調査を行ったので報告する。

対象・方法

国立療養所 16 施設に入院中の DMD で，心エコー上左室駆出率が 40% 以下の症例を対象として open trial を行った。75 例が登録したが，7 例は規定外，残る 68 例を解析した。

年齢は 12.1～35.9 才（21.3±5.3 才），骨格筋機能障害度はⅢ～Ⅷ度（7.0±0.9）度。

Captopril の投与量は 0.25 mg/kg／日より開始し，2 週毎に倍量し，1 mg/kg／日を維持量として総計 36 週間使用した。また，captopril 投与前に使用していた薬剤は観察期間中は一定とした。自他覚症状は投与後 2 週間毎に，心胸郭比は投与後 12 週と 36 週に，心エコーによる左室駆出率は投与後 4 週毎に，神経内分泌因子は投与後 4 週，12 週，24 週，36 週に検査し，各指標を投与前後で比較した。

解析は，対応のある Wilcoxon 検定と Scheffe 多群間比較を用いた。

結　果

①自他覚症状の変化：全身倦怠感は 54.4% に存在，内 18.9% が消失し，13.5% が新たに出現。同様に呼吸困難は 30.9% に存在，14.3% が消失，同率で出現。チアノーゼは 16.2% に認められ，18.2% が消失，同率で出現。浮腫は 8.8% に存在，33.3% が消失，16.7% に出現した。

②脱落症例：死亡例は，心不全 1 例，脳梗塞 1 例。中

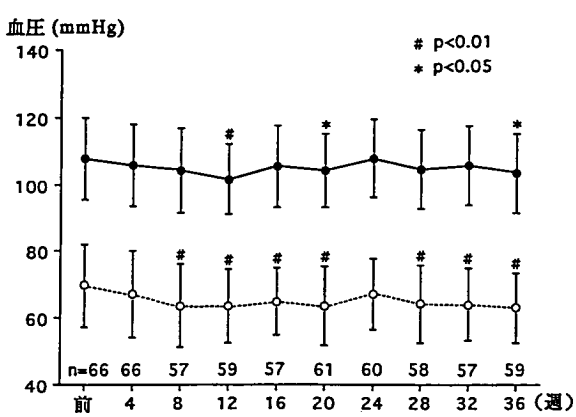


図1　血圧

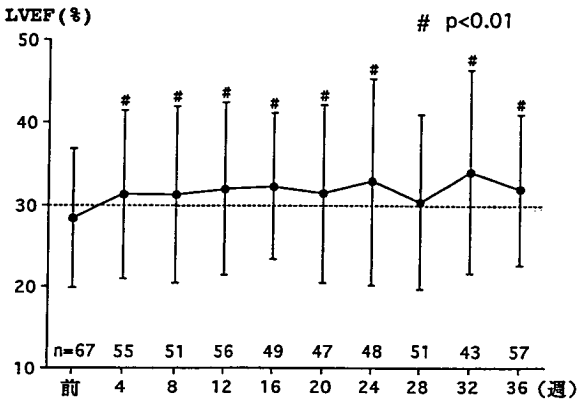


図2　平均左室駆出率

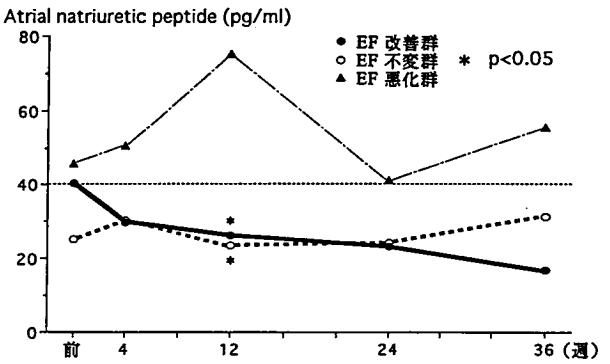


図4　心房性ナトリウム利尿ペプチド

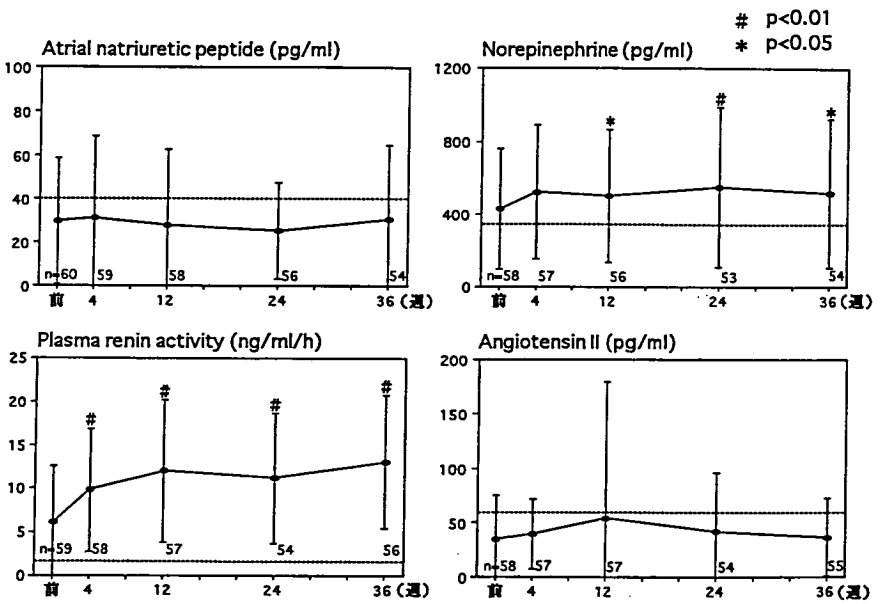


図3　神経内分泌因子

止例は，captopril によると考えられる肝機能障害と低血圧が各1例存在した。

③血圧：収縮期血圧は投与前と比べ，12週，20週および36週で低下（$p<0.05$），拡張期血圧は4週と24週を除く各週で有意に低下した（$p<0.01$）（図1）。

④心胸郭比：投与前後で変化なし。

⑤左室駆出率：投与前28.3%であったが，投与後全ての週で30%以上に改善し，投与前と比べ28週を除き有意に増加した（$p<0.01$）（図2）。

⑥神経内分泌因子：レニン活性は投与前6.1（ng/ml/h）であったが，投与後4週目より更に増加した（$p<0.01$）（図3）。ノルエピメフリンも投与前428.2（pg/ml）であったが，投与後12週目より更に増加した（$p<0.05$）。心房性ナトリウム利尿ペプチドとアンギオテンシンⅡの平均は投与前後で差はなかった。

⑦治療後の左室駆出率の改善度と心房性ナトリウム利尿ペプチド値の関係：投与前の左室駆出率と比べ，最終の左室駆出率が10%以上増加した症例を改善群，10%以上低下した症例を悪化群，その中間を不変群に分類すると，投与前の左室駆出率と心房性ナトリウム利尿ペプチドはそれぞれ各群間に有意差はなかったが，captopril投与後の心房性ナトリウム利尿ペプチド値は改善群で低下傾向を示した（図4）。また，改善群と不変群の12週目の心房性ナトリウム利尿ペプチド値は，悪化群の12週目の値と比べ，有意に低値を示した（$p<0.05$）。一方，ノルエピネフリン，レニン活性，アンギオテンシンⅡに関しては治療前後で3群間に差はなかった。

考　察

DMDの慢性心不全の治療にはdigitalis剤や利尿剤が使用され一定の効果は認められているが，長期予後を改善したとの報告はない。一方，特発性拡張型心筋症を含む一般の慢性心不全にACE阻害剤であるenalaprilやcaptoprilが使用され，CONSENSUS Ⅰ[1]，V-HeFT Ⅱ[2]，SOLVD[3]およびMHFT[4]の各試験により二次予防効果が証明された。

平成3年度にDMDの心機能障害の症例に対してcaptoprilが有効であることを報告し[5]，今回我々は，拡張型心筋症の病態をとるDMDについて16施設の国立療養所を対象に「DMD心機能障害に対するcaptoprilの効果」について検討を行った。

その結果，重篤な副作用もなく左心機能の一つである左室駆出率は，投与後全ての週で改善した。このことは，captoprilを用いることによりDMDの心機能を改善しかつ維持できることを意味し，DMDの延命が期待できると考えた。

ノルエピネフリンが投与後12週目から前値よりさらに高値を示したことに関しては，心機能との関連とβ遮断剤の適用等を含めて今後慎重に検討すべき課題の一つである。また，今回の検討で明らかとなった事実の一つにcaptoprilを使用しても心機能が悪化した症例も存在した。このことに関して，如何なる原因で悪化したのか個々の症例について心機能の推移をさらに詳細に解析し，captopril投与開始時期を決定する必要がある。

研究に御協力いただいた国立療養所八雲病院，国立療養所岩木病院，国立療養所西多賀病院，国立療養所東埼玉病院，国立療養所新潟病院，国立療養所長良病院，国立療養所鈴鹿病院，国立療養所刀根山病院，国立療養所兵庫中央病院，国立療養所原病院，国立療養所徳島病院，国立療養所再春荘病院，国立療養所西別府病院，国立療養所宮崎東病院，国立療養所南九州病院の諸先生方に陳謝したします。

文　献

1）CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure; Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med, **316**: 1429, 1987

2）Cohn JN, Jonson G et al: A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic heart failure. N Engl J Med, **325**: 303, 1991

3）SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med, **325**: 293, 1991

4）Kleber FX, Niemoller L et al: Impact of converting enzyme inhibitor on progression of chronic heart failure: Results of the Munich Mild Heart Failure Trial. Br Heart J, **67**: 289, 1992

5）金沢　一，田村拓久ら：Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）の心不全に対するcaptoprilの治療効果。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. 322

ワークショップ

ワークショップ

月日；平成6年7月19日
場所；国立療養所刀根山病院

ワークショップ

神経筋疾患の呼吸不全の治療　最近の進歩

Recent Progress of the treatment of respiratory failure of neuromuscular diseases.

J. R. Bach
New Jersey 大学リハビリテイション科助教授

体外式人工呼吸器による治療

Treatment of the respiratory failure by negative pressure respirator : Ten years follow-up

石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院

DMD における気管切開・陽圧式人工呼吸器治療の長期予後

Long-term follow-up of treatment by tracheostomy and positive pressure ventilation in advanced DMD

姜　　進
国立療養所刀根山病院

鼻マスクによる人工呼吸管理

Management of respiratory failure by nasal intermittent positive pressure ventilation

大　竹　　進
国立療養所岩木病院

研究成果の刊行に関する一覧表

平成６年度

平成6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. F. Kanda Y. Fujii K. Takahashi T. Fujita	DUAL-ENERGY X-REY ABSORPTIOMETRY IN NEUROMUSCULAR DISEASES	Muscle & Nerve	17 : 431–435, 1994
2. 高橋桂一	遺伝相談・遺伝子診断の課題	からだの科学	181 : 108, 1995
3. S. Ono F. Kanda K. Takahashi Y. Fukuoka K. Jinnai H. Kurisaki S. Mitake T. Inagaki K. Nagao	Neuronal cell loss in the dorsal raphe nucleus and the superior central nucleus in myotonic dystrophy : a clinicopathological correlation	Acta Neuropathol	744 : 1–4, 1994
4. H. Yamagata T. Miki N. Yamanaka Y. Takemoto F. Kanda K. Takahashi T. Inui M. Kinoshita M. Nakagawa I. Higuchi M. Osame T. Ogihara	CHARACTERISTICS OF DYNAMIC MUTATION IN JAPANESE MYOTONIC DYSTROPHY	Jpn J Human Genet	39 : 327–335, 1994
5. 村田顕也 高柳哲也 大前利市	多発性筋炎	医学と薬学	32(4) : 683–687, 1994
6. 村田顕也 高柳哲也 荒木克仁 村田加代子 真野行生	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	34(3) : 270–273, 1994
7. 桧澤一夫 香川典子 篠原勲 尾崎祥子 松家豊 足立克仁 向山昌邦	筋ジストロフィー症気管挿管例の気管潰瘍について	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	227–230 : 1994
8. 桧澤一夫 小野一雄 長谷川匡 香川典子 伊井邦雄	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	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	231–235 : 1994

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
9. P. Yang T. Hirose T. Hasegawa Zhongyu Gao K. Hizawa	Ossifying fibromyxoid tumor of soft parts: A morphological and immunohistochemical study	Pathology International	44 : 448–453, 1994
10. T. Hasegawa K. Seki P. Yang T. Hirose K. Hizawa	Mechanism of Pain and cytoskeletal properties in angioleiomyomas: An immunohistochemical study	Pathology International	44 : 66–72, 1994
11. 新井ゆみ 大澤真木子 福山幸夫	小児期筋疾患の筋画像	小児科臨床	47 : 2194–2204, 1994
12. 炭田澤子 大澤真木子	外来での小児急性難治性疾患－その診断と応急処置－筋疾患	小児科臨床	47 : 2682–2688, 1994
13. 宍倉啓子 大澤真木子 鈴木暘子 新井ゆみ 勝盛宏 炭田沢子 鈴木典子 斎藤加代子 平山義人 福山幸夫 杉江秀夫	中枢神経症状，tubular aggregates を伴なった緩徐進行性ミオパチーの1例	小児科臨床	47 : 2463–2470, 1994
14. K. Shishikura M. Osawa H. Suzuki Y. Hirayama Y. Arai S. Sumida R. Takahashi Y. Fukuyama	Clinical variability of congenital myopathy with type 1 fiber atrophy: A long-term observation of three cases	Acta Paediatrica Japonica	36 : 186–193, 1994
15. 鈴木典子 大澤真木子	新生児期の中枢神経系異常——フロッピー児	周産期医学	24(11) : 1537–1544, 1994
16. M. Osawa N. Suzuki Y. Arai H. Ikenaka S. Sumida K. Shishikura H. Suzuki Y. Fukuyama	Fukuyama Type Congenital Progressive Muscular Dystrophy (FCMD)——Special Comment on the Relationship Between the Case Reported by Nakayama et al and FCMD——	Neuropathol	13(4) : 259–268, 1994
17. 白井泰子 大澤真木子 福山幸夫	遺伝子診断の進歩と遺伝相談の意義：筋ジストロフィー患者の家族の視点から	神経難病，ヒトゲノム研究と社会	230–233 : 1994
18. 大澤真木子 武藤順子	遺伝相談に関する意識調査	神経難病，ヒトゲノム研究と社会	234–245 : 1994

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
白岩由美 平澤恭子 吉田玲子 村杉寛子 王治平 中田恵久子 坂内優子 福山幸夫 大澤真里 大澤仁 白井泰子			
19. Y. Shirai M. Osawa Y. Hukuyama	Advances in genetic testing and the meaning of genetic counseling: The perspectives of family members of patients with muscular dystrophy	Intractable Neurological Disorders, Human Genome Research and Society	222–225: 1994
20. M. Osawa A. Muto Y. Shiraiwa K. Hirasawa R. Yoshida H. Murasugi Z. P. Wang E. Nakada M. Sakauchi Y. Fukuyama M. Osawa H. Osawa Y. Shirai	Public perceptions of genetic counseling	Intractable Neurological Disorders, Human Genome Research and Society	226–234: 1994
21. 石川幸辰 石川悠加 南良二	Duchenne 型筋ジストロフィーに対する鼻プラグによる間歇性陽圧人工呼吸の試み	医療	48(9)：678–681, 1994
22. 石原傳幸	Duchenne 型および Becker 型筋ジストロフィーにおける遺伝子診断－特に遺伝子バンクの必要性について－	医療	49(2)：107–114, 1995
23. 橋本和季	診断のための検査計画－周期性四肢痲痺－	臨床医	20(増刊号)：128–131, 1994
24. 島功二	筋疾患マーカーの最近の進歩	モダンコンセプト神経内科 4	4: 48–55, 1994
25. 島功二 田代邦雄	神経筋疾患[Ⅲ]－筋疾患マーカー－	プレインサイエンス	5(4)：63–70, 1994
26. 大竹進 中島菊雄 原田征行 植山和正 市川司朗 伊藤淳二 三戸明夫	弘前市における側彎検診の現状と問題点	脊柱変形	9(1)：104–107, 1994
27. 大竹進	キムラベンチレータ KV－1＋1 を用いた鼻マスクによる人工呼吸(NIPPV)について	人工呼吸	11(2)：238, 1994

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
28. S. Ohtake E. Kenuka S. Harata	NASAL INTERMITTENT POSITIVE PRESSURE VENTILATION (NIPPV) FOR THE PATIENTS WITH PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY	MUSCLE & NERVE	Supplement 1 : S 83, 1994
29. M. Yamazaki S. Minota H. Sakurai K. Miyazono A. Yamada I. Kanazawa M. Kawai	Expression of Transforming Growth Factor-β1 and Its Relation to Endomysial Fibrosis in Progressive Muscular Dystrophy	American Journal of Patbology	144(2) : 221–226, 1994
30. 山本知孝 川井充	Duchenne 型筋ジストロフィーにおける自然気胸	臨床神経学	34(6) : 552–556, 1994
31. 白井泰子 大澤真木子 福山幸夫	遺伝子診断の進歩と遺伝相談の意義：筋ジストロフィー患者の家族の視点から	神経難病，ヒトゲノム研究と社会	230–233 : 1994
32. Y. Shirai M. Osawa Y. Fukuyama	Advances in genetic testing and the meaning of genetic counseling : The perspectives of family members of patients with muscular dystrophy	Intractable Neurological Disorders, Human Genome Research and Society	222–225, 1994
33. Y. Shirai M. Osawa Y. Fukuyama	Advances in genetic testing and the meaning of genetic counseling	10 th World Congress on Medical Law	136–147 : 1994
34. 木下真男 親松忠行 井口裕章	高カリウム血性周期性四肢麻痺	Clinical Neuroscience	12(4) : 84–86, 1994
35. 木下真男	多発筋炎	治療の最前線	1(5) : 52–54, 1994
36. S. Katayama N. Takeshita T. Yano Y. Katagiri Y. Shirosita H. Kubo S. Hirakawa T. Ubagai	Prenatal Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy by Polymerase Chain Reaction Analysis	Fetal Diagnosis and Therapy	9 : 379–384, 1994
37. 瀬川文徳 岸林潤 鎌田和彦 春原経彦 木下真男	拡散異方性による大脳白質病変の検討	脳と神経	46(8) : 765–770, 1994
38. 本家一也 崎田朝保	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	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	286–289 : 1994

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
39. M. Mukoyama K. Hizawa K. Takahashi	The life spans, cause of death and pathological findings of Fukuyama type congenital muscular dystrophy : Analysis of 24 cases	Abstract of International Symposia of Child Neurologists	32 : 1994
40. M. Mukoyama T. Moriuchi K. Hizawa K. Takahashi	The life spans and causes of death of Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients in Japan : Statistical Analysis of 249 autopsy cases	Muscle Nerve	Suppl 1 : 169, 1994
41. 小長谷 正明 飯田 光男 小長谷 陽子	悪性症候群における血清ミオシン軽鎖1測定の意義	脳と神経	46(4) : 373–378, 1994
42. M. Konagaya H. Honda M. Sakai M. Iida	Transmission of Dystrophinopathy by X–chromosome Inversion	Neurology	in press : 1994
43. H. Yamagata T. Miki S. Sakoda N. Yamanaka J. Davies P. Shelbourne R. Kubota S. Takenaga M. Nakagawa T. Ogihara K. Johnson	Detection of a premutation in Japanese myotonic dystrophy	Human Molecular Genetics	3(5) : 819–820, 1994
44. H. Yamagata T. Miki N. Yamanaka Y. Takemoto F. Kanda K. Takahashi T. Inui M. Kinoshita M. Nakagawa I. Higuchi M. Osame T. Ogihara	CHARACTERISTICS OF DYNAMIC MUTATION IN JAPANESE MYOTONIC DYSTROPHY	Japanese Journal of Human Genetics	39 : 327–335, 1994
45. T. Ashizawa M. Anvret M. Baiget M. Barcelo H. Brunner A.M. Cobo B. Dallapiccola R.G. Fenwick U. Grandell H. Harley C. Junien M. C. Koch R. G. Korneluk C. Lavedan T. Miki	Characteristics of Intergenerational Contractions of the CTG Repeat in Myotonic Dystrophy	American Jounal of Human Geneties	54 : 414–423, 1994

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
J. C. Mulley A. Lopez de Munain G. Novelli A. D. Roses W. K. Seltzer D. J. Shaw H. Smeets G. R. Sutherland H. Yamagata P. S. Harper			
46. M. Nakagawa H. Yamada I. Higuchi Y. Kaminishi T. Miki K. Johnson M. Osame	A case of paternally inherited congenital myotonic dystrophy	Journal of Medical Geneties	31 : 397–400, 1994
47. 山縣英久 三木哲郎 荻原俊男	筋緊張性ジストロフィー	CLINICAL NEUROSCIENCE	12(4)：445–447, 1994
48. 山縣英久 三木哲郎 荻原俊男	筋緊張性ジストロフィー症／Dystrophia myotonica	実験医学	12(6)：154–158, 1994
49. H. Tsukamoto K. Inui T. Matsuoka I. Yanagihara H. Fukushima S. Okada	One base deletion in the cysteine–rich domain of the dystrophin gene in Duchenne muscular dystrophy patients	Human Molecular Genetics	3(6)：995–996, 1994
50. 乾幸治	Duchenne 型筋ジストロフィーのマス・スクリーニング		4(3)：37–41, 1994
51. Y. Hagiwara H. Nishio Y. Kitoh Y. Takeshima N. Narita H. Wada M. Yokoyama H. Nakamura M. Matsuo	A Novel Point Mutation (G^{-1} to T) in a 5' Splice Donor Site of Intron 13 of the Dystrophin Gene Results in Exon Skipping and Is Responsible for Becker Muscular Dystrophy	Am. J. Hum. Genet.	54 : 53–61, 1994
52. Y. Kitoh M. Matsuo H. Nishio H. Nakamura	Amplification of selected exons by polymerase chain Reaction enables determination of the translational reading frame of dystrophin mRNA Resulting from deletion mutations	Kobe J. Med. Sci.	40 : 39–48, 1994
53. H. Nishio Y. Takeshima N. Narita H. Yanagawa Y. Suzuki Y. Ishikawa	Identification of a Novel First Exon in the Human Dystrophin Gene and of a New Promoter Located More Than 500 kb Upstream of the Nearest Known Promoter	J. Clin. Invest.	94 : 1037–1042, 1994

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
Y. Ishikawa R. Minami H. Nakamura M. Matsuo			
54. Y. Takeshima H. Nishio N. Narita H. Wada Y. Ishikawa Y. Ishikawa R. Minami H. Nakamura M. Matsuo	Amino-terminal deletion of 53% of dystrophin results in an intermediate Duchenne-Becker muscular dystrophy phenotype	Neurology	44 : 1648-1651, 1994
55. M. Yoshioka S. Kuroki	Clinical Spectrum and Genetic Studies of Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy	American Journal of Medical Genetics	53 : 245-250, 1994
56. T. Toda S. Ikegawa K. Okui E. Kondo K. Saito Y. Fukuyama M. Yoshioka T. Kumagai K. Suzumori I. Kanazawa Y. Nakamura	Refined Mapping of a Gene Responsible for Fukuyama-Type Congenital Muscular Dystrophy: Evidence for Strong Linkage Disequilibrium	Am. J. Hum. Genet.	55 : 946-950, 1994
57. 吉岡三恵子 黒木茂一	Campylobacter jejuni とギラン・バレー症候群	Lab. Clin. Pract	12(1)15～17, 1994
58. 吉矢邦彦 中澤聡子 吉岡三恵子 吉川徳茂	バルプロ酸ナトリウムにより尿細管間質性腎炎を起こしたと思われる1例	小児科診療	57(2)：285-288, 1994
59. 安東範明 高柳哲也 藤本泰代 安東美波留 眞野行生	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(4)：355-358, 1994
60. 安東範明 藤本泰代 高柳哲也 安東美波留 眞野行生	筋ジストロフィー症の新しい靴型装具の効果	神経治療	11(6)：599-602, 1994
61. 安東範明 藤本泰代 安東美波留 眞野行生 高柳哲也	筋ジストロフィー症の車椅子用クッションの検討	神経治療学	11(3)：273-277, 1994
62. 安東範明 眞野行生	障害者の動作分析－新しい歩行分析法による検討－	リハビリテーション医学	31(7)：483-489, 1994

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
63. 福田清貴 亀尾等 石瓶紘一	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	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	134–135 : 1994
64. 福田清貴 石瓶紘一	塩酸メキシレチンの効果が如実に表れた Duchenne 型筋ジストロフィーの心不全例	筋ジストロフィーの療養と看護に関する臨床的，社会学的研究 平成5年度研究報告書	103–104 : 1994
65. 斎藤美穂 川井尚臣 足立克仁 赤池雅史	Becker 型筋ジストロフィーにおける心不全の病態とその発生機序	臨床神経学	34(2) : 134–140, 1994
66. A. Tomoda Ji–en Zhao Y. Ohtani T. Miike M. Uchino I. Higuchi	Two Patients with distal muscular dystrophy and autonomic nerve dysfunction	Brain & Development	16 : 65–70, 1994
67. Y. Ohtani A. Tomoda T. Miike M. Matsukura M. Miyatake O. Narazaki	Central nervous system disorders and possible brain type carnitine palmitoyltransferase II deficiency	Brain & Development	16 : 139–145, 1994
68. M. Uchino H. Teramoto H. Naoe T. Miike K. Yoshioka M. Ando	Dystrophin and dystrophin–related protein in the central nervous system of normal controls and Duchenne muscular dystrophy	Acta Neuropathol	87 : 129–134, 1994
69. M. Uchino H. Teramoto H. Naoe K. Yoshioka T. Miike M. Ando	Localisation and characterisation of dystrophin in the central nervous system of controls and patients with Duchenne muscular dystrophy	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry	57 : 426–429, 1994
70. M. Uchino K. Yoshioka T. Miike M. Tokunaga E. Uyama H. Teramoto H. Naoe M. Ando	Dystrophin and dystrophin–related protein in the brains of normal and mdx mice	Muscle & nerve	17 : 533–538, 1994
71. 後藤勝政 杉原里恵	舌萎縮，感音性難聴を伴い，特異な蹲距歩行を呈する顔面肩甲上腕型筋萎縮症の1例	臨床神経学	34(11) : 1157–1161, 1994

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
72. I. Higuchi H. Yamada H. Fukunaga H. Iwaki R. Okubo M. Nakagawa M. Osame Steven L. Roberds T. Shimizu Kevin P. Campbell K. Matsumura	Abnormal Expression of Laminin Suggests Disturbance of Sarcolemma–Extracellular Matrix Interaction in Japanese Patients with Autosomal Recessive Muscular Dystrophy Deficient in Adhalin	J. Clin. Invest	94 : 601–606, 199
73. I. Higuchi T. Niiyama H. Fukunaga K. Nakamura M. Nakagawa M. Osame	Dystrophin–Related Protein in Becker Muscular Dystrophy	Intemal Medicine	33(6) : 334–336, 1994
74. 貝谷久宣	遺伝相談この1年	一日も早く	164 : 7–8, 1994

平成６年度　運営の経過

○平成６年４月８日（金）　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６年７月19日（火）　平成６年度ワークショップ　於：国立療養所刀根山病院

第１回班員会議開催

○平成６年８月３日（木）　精神・神経疾患研究委託事業計画書を国立精神・神経センターへ提出

○平成６年10月３日（火）　平成６年度精神・神経疾患研究委託事業の契約締結

○平成６年10月７日（金）　研究班会議発表演題および抄録提出締切

○平成６年11月16日（木）　分担研究費配分（85％）

○平成６年12月１日（木）　平成６年度研究班会議（第１日）　於：日本都市センター

第１回幹事会開催

12月２日（金）　研究班会議（第２日）

第２回班員会議開催

○平成７年１月13日（金）　研究成果報告書原稿提出締切

○平成７年１月17日（火）　筋ジストロフィー研究班総合班会議　於：日本都市センター

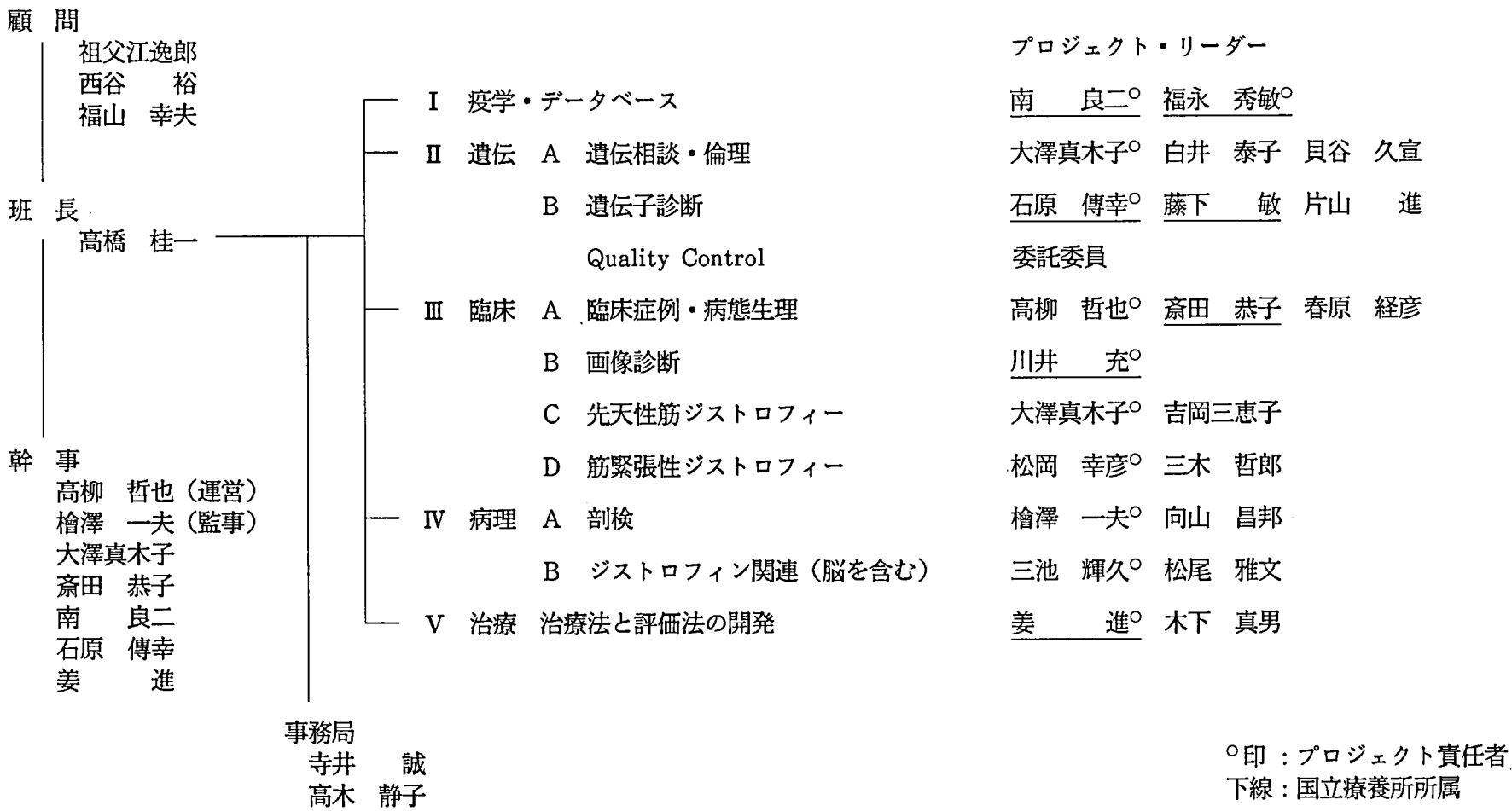
○平成７年１月30日（火）　分担研究費配分（15％）

○平成７年２月３日（金）　精神・神経疾患研究委託費運営委員評価部会　於：麹町会館

○平成７年２月28日（火）　収支決算報告書提出締切

○平成７年３月31日（金）　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６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



○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6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 FAX	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 0795-64-4626	200	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 07442-4-6065	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教室	770	徳島市蔵本町3－18－15	0886-33-7063 0886-31-1641	200	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	東京都新宿区河田町8－1	03-3353-8111 03-5379-1440	37308	教授
5指－3－05	分担(幹事)	斎田恭子	国立療養所宇多野病院神経内科	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121 075-464-0027	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 01376-4-2715	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 048-769-5347	212	副院長
5指－3－08	分担(幹事)	姜進	国立療養所刀根山病院神経内科	560	大阪府豊中市刀根山5－1－1	06-853-2001 06-853-3127	188	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 0166-53-9184	362	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 011-596-3122	410	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 浪岡町大字女鹿沢字平野155	0172-62-4055 0172-62-7289	210	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 022-243-2530	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	043-422-2511 043-421-3007	294	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 0257-24-9812	259	医長

課題番号	区分	氏名	所属	郵便番号	住所	電話番号 FAX	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 0473-71-2900	1282	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 03-3468-3756	2321	教授
5指－3－17	分担	片山進	東邦大学医学部産婦人科	143	東京都大田区大森西5－21－16	03-3762-4151 03-3765-7671	3792	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 0423-44-6745	3413	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 0465-23-1167	213	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	石川県金沢市岩出町2－73	0762-58-1180 0762-57-3548		医長
5指－3－21	分担	山田重昭	国立療養所長良病院	502	岐阜市長良1291	058-232-7574 058-294-3718	212	副院長
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 052-951-0664	2408	医長
5指－3－23	分担	向山昌邦	愛知県半田保健所	447	愛知県半田市出口町1－45－4	0569-21-3341 0569-24-7192		管理監・ 支所長
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3－2－1	0593-78-1321 0593-70-6152	220	医長
5指－3－25	分担	三木哲郎	大阪大学医学部老年病医学講座	565	大阪府吹田市山田丘2－2	06-879-3853 06-879-3859		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 06-879-3939	3934	講師
5指－3－27	分担	松尾雅文	神戸大学医学部小児科	650	神戸市中央区楠町7－5－1	078-341-7451 078-362-6064	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	神戸市中央区港島中町4－6	078-302-4321 078-302-7537	268	参事
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2－789	0742-45-4591 0742-48-3512	239	医師

課題番号	区分	氏名	所属	郵便番号	住所	電話番号 FAX	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5－8－31	0852-21-6131 0852-27-1019		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 0829-39-6372	203	科長
5指－3－32	分担	足立克仁	国立療養所徳島病院内科	776	徳島県麻植郡鴨島町敷地1354	0883-24-2161 0883-24-8661	210	医長
5指－3－33	分担	藤下敏	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 0956-82-4630	2018	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須屋2659	096-242-1000 096-242-2619		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	096-373-5195 096-373-5200		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 0977-26-1163	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 0985-56-2257	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 0995-63-1807	201	副院長
5指－3－39	分担	源河圭一郎	国立療養所沖縄病院	901 -22	沖縄県宣野湾市我如古3－20－14	098-898-2121 098-897-9838		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 03-3208-7030		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	052-264-4811 056-162-4866		学長
	（顧問）	西谷裕	京都専売病院	605	京都市東山区東大路渋谷下ル 妙法院前側町447	075-561-6121 075-551-3486		院長
	（顧問）	福山幸夫	東京女子医科大学小児科	162	東京都新宿区河田町8－1	03-3353-8111 03-5269-7338	31230	名誉教授

平成７年度

Ⅰ．疫学・データベース

近年のDuchenne型筋ジストロフィーに対する心肺管理と入院患者死亡の推移

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)]，一木崇宏[1)]
住谷　晋[1)]，斉藤正樹[2)]
[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

要　旨

筋ジス病棟が開設されて32年経過した。近年では，Duchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）の呼吸不全に対するNIPPVを含めた人工呼吸療法，二次性心筋症としての拡張型心筋症に対するACE阻害剤を含めた治療法にも進歩がみられる。当院に入院したDMD患者182例のうち，死亡例は100例であった。4年毎の死亡率は，1972～83年に6～7%であったが，84～91年（気管切開による人工呼吸療法導入後）に4%台に低下し，92～95年（NIPPV及び拡張型心筋症に対するACE阻害剤等による治療導入後）には1.2%にまで減少した。入院患者のうち人工呼吸療法患者数は38人(全体の46.3%)を占め，拡張型心筋症治療患者は15例（18.3%）を占める。入院患者平均年齢は1966年に10.5才であったが，徐々に増加し，95年には20.2才に達した。入院患者の最高年齢は，人工呼吸を導前は26才を超えなかったが，95年にはNIPPV患者が31才に達した。

緒　言

昭和39年に当院に筋ジス病棟が開設され，32年が経過した。近年では，Duchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）の呼吸不全に対する人工呼吸療法，二次性心筋症としての拡張型心筋症（DCM）に対する治療法にも進歩がみられる。当院でも，他の筋ジス病棟で効果が確認されたこれらの心肺管理法を可能な限り導入してきたが，それによる生命予後の変化について検討した。

方　法

1964年9月から1995年9月までに当院に入院したDMD 182例を対象とし，最近10年間の主な心肺管理の変化と入院患者の動向を調べた。

結　果

1995年現在，医療機関を受診しているDMD及びIntermediate B/DMD患者は，平成4年度の131人[1)]より増え，北海道に135人いる。そのうち，当院入院82人(60.7%）と外来32人（23.7%）の合わせて84.4%が当院でフォローを受けている。残りの21人（15.6%）は他院で外来または入院による医療サポートを受けている。

近年の当院における主な心肺管理法の導入としては，呼吸不全に関して84年気管切開による間欠性陽圧人工呼吸（TIPPV），その後体外式陰圧人工呼吸，91年鼻マスクによる間欠性陽圧人工呼吸（NIPPV)[2)]，睡眠時の酸素飽和度（SaO_2）と呼気終末CO_2（$EtCO_2$の非侵襲的連続モニター[3)]，MI-E[4)]であった（図1)。

心不全に関しては，従来のCTRに加え，86年心エコーによる左室駆出率，神経内分泌学的検査として89年ヒト血漿心房性Na利尿ペプチド（HANP)，ノルアドレナリン等の血中カテコールアミン類，94年脳性Na利尿ペプチド（BNP）測定が行なわれるようになった。DCM治療では，従来のジギタリス製剤，利尿剤に加えて，91年アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI)，92年β_1選択性，β-blocker療法が導入された[5)]（図1)。93年には，心肺管理表を，外来を含めた全患者の心肺機能の経時的観察のために作り，治療適応や効果判定に用いている。

新規入院患者数は，最近5年間は平均3.5人で，それ以前の6.3人より減っている（図2)。それにもかかわらず，入院患者数は1970年に60例を越え，89年に70例を越え，94年から80例を越えるようになった。入院死亡数は，年毎にばらつきがあるが，8例死亡した年もあった以前に比べると，最近4年間は年0～2例の死亡にとどまるようになった。

人工呼吸療法を要する患者は38人，全体の46.3%に

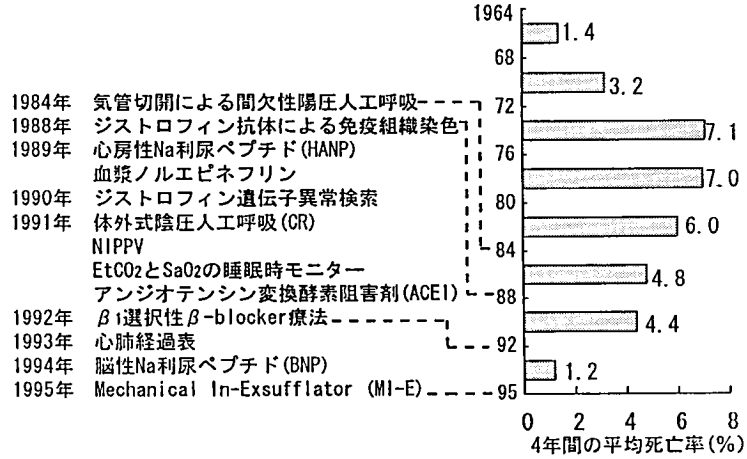


図1 最近10年間の心肺管理法等の導入と4年毎の平均死亡率の変化

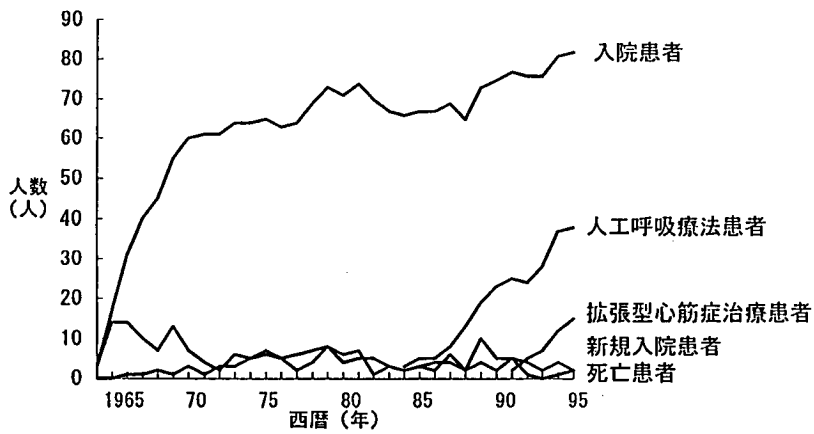


図2 32年間のDMDの入院患者，人工呼吸療法患者，拡張型心筋症治療者，死亡数の推移

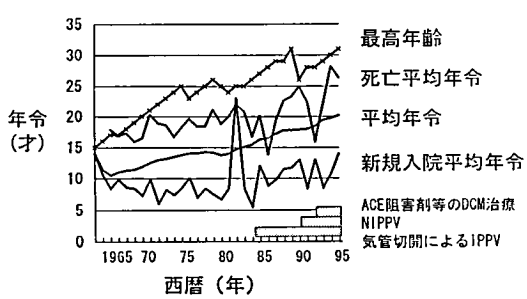


図3 32年間のDMDの入院平均年令，最高年齢，死亡平均年令，新規入院平均年令の変化

のぼる（図2)。TIPPV患者は死亡したり，NIPPVに変更した例がいたため減少している。代わりにNIPPV患者が増加し，NIPPV導入後4年間，まだTIPPVに移行した例は無い。

また，ACE阻害剤導入後4年間，DCM治療は18例に行われたが，長期TIPPVの2例を含む3例が死亡し，現在15例（全体の18.3%）が治療中である。

入院患者の平均年令は，1966年10.5才であったが，その後徐々に増加し，85年に16.3才，90年17.9才，95年には20.2才に達した（図3)。新規入院患者の平均年令は，開設当初以降は8才前後であったが，最近上昇傾向で，最近5年間では10.7才になっている。入院患者の最高年齢は，TIPPV導入前には26才を越えることはなかったが，今年NIPPV患者が31才になる。

死亡平均年令は，TIPPV導入前15.9~21.9才で，導入後も92年まで13.9~24.9才とやや上昇傾向である一方で，若年心不全死が多い年は低下し，変動が激しかった。93年から3年間は，10代でのいわゆる若年心不全死が無く，長期TIPPV患者が心不全や塞栓症を合併した28.1才と31.7才の2例の死亡で死亡平均年令は上昇した。

32年間で死亡は100例であった(図4)。死亡年令は，若年心不全といえる13才4か月から，長期TIPPV患者でDCMを合併した30才11か月まであった。TIPPV導入後の死因は，TIPPV 31例中6例が気道出血，8例が心不全合併であった。TIPPVに替わって導入されたNIPPVは現在22例になり，4年間で死亡は未だ無い。人工呼吸療法導入後も，呼吸不全を認めない10代の心不全死は毎年1例はいた。92年から10代の心不全死は無くなったが，今年，15才でDCMによる重症うっ血性心不全を呈してから，ACE阻害剤等により軽快して

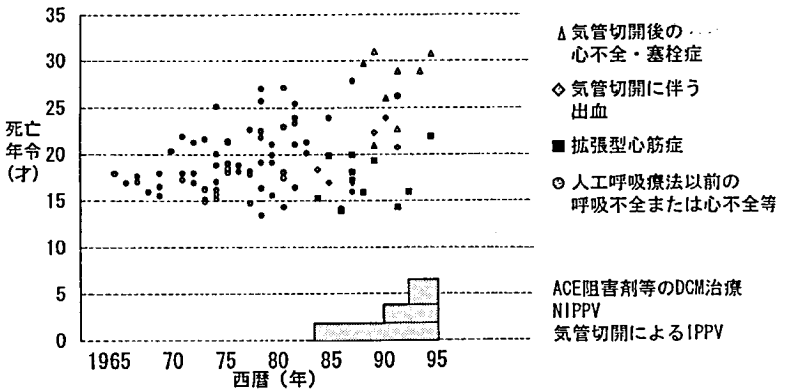


図4　DMD 患者死亡 100 例の死亡年令と死因の 32 年間の変化

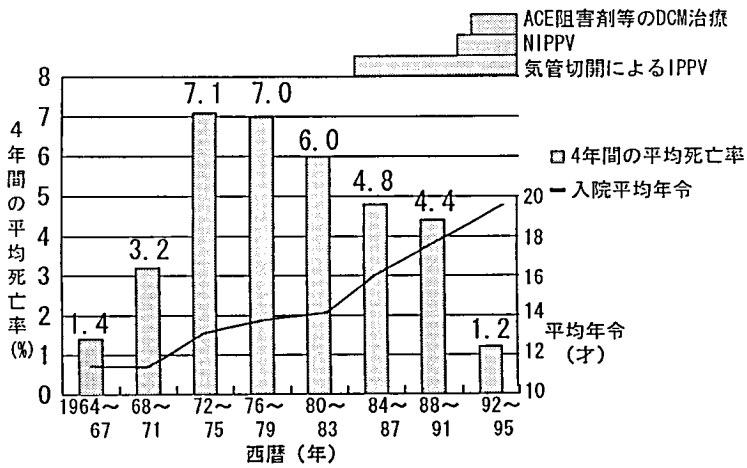


図5　DMD の 4 年毎の平均死亡率と平均年令の経時的変化

いた患者が急性増悪し，21 才 9 カ月で死亡した。

年死亡率は以前はばらつきが激しく，1.6～11.0% にもなることがあったが，最近 4 年間では，年死亡率は 0～1.3% にとどまるようになった。ばらつきの影響を少なくするため，年死亡率の 4 年間の平均を示した（図 5)。開設当初は，入院平均年齢が 11 才代で，平均死亡率は 1.4～3.2% であった。その後入院平均年齢が 13 才代に上がると，人工呼吸療法導入以前の平均死亡率は 6～7% まで増加した。人工呼吸療法導入後，入院平均年齢は 16～18 才に上がり，平均死亡率は 4% 台に減少した。NIPPV と DCM に対する ACEI 導入後の最近 4 年間では，入院平均年齢が 19 才を超えるにもかかわらず，平均死亡率は 1.2% に減少した。

考　察

入院患者の心肺管理により死因が変化し，死亡年令が上がり，死亡率は減少した。このため，新規入院患者数の低下にもかかわらず入院患者数と平均年令が増加した。また，人工呼吸療法患者は入院患者の 50% 近くを占め，拡張型心筋症治療患者が 20% 近くになっている。

遺伝子治療などの根本治療の開発を待ちながら，このように行われてきた対症療法の進歩によって，患者の延命が少しずつもたらされてきた側面もあったと言える。今後，まだまだ残された問題と共に，このような微妙な予後，医療ニーズの変化によって生じつつある院内外におけるマネージメントシステムの充実にも努めたい。

文　献

1）南　良二，永岡正人ら：北海道における Duchenne 型筋ジストロフィーの疫学．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．7, 1992.

2）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　**33**：856, 1993.

3）石川悠加，石川幸辰，南　良二：Duchenne 型筋ジストロフィーの睡眠時無呼吸症候群に対するカプノグラフオキシメーターによる夜間モニタリングの有用性．医療 **46**：398, 1992.

4）Bach JR：Update and perspectives on noninvasive repiratory muscle aids Part 2：The expiratory aids. Chest **105**：1538, 1994.

5）Ishikawa Y, Bach JR et al：Cardiovascular considerations in the management of neuromuscular disease. Seminars in Neurology **15**：93, 1995.

Duchenne 型筋ジストロフィーの発生率は何故減少しているのか

班　　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　小　宮　洋　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（DMD）の発生率は出生前遺伝子診断をまたずに，すでにかつての3分の1近くに減少している。この発生率の減少の原因を知るため，205名の DMD 患者について，年代別に本人および母親の同胞の DMD 有病率を求めた。母親の同胞の DMD 有病率は年代とともに急速に減少していることがわかった。この結果は同胞に DMD 患者をもつ保因者女性が DMD 患者を生まなくなっていることを強く示唆するものである。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の発生率は従来男子出生3,300ないし3,500あたり一人といわれていたが[1]，Gardner–Medwin らや Takeshita らによれば年代を経ることに減少している[2][3]。われわれの1993年の千葉県での調査では，首都圏における発生率はかつての3分の1近くに減少しているものと推定された[4]。重要な点はこの発生率の減少はジストロフィンの発見前に始まっており，出生前遺伝子診断によるものではないことである。本研究はこの DMD の発生率の減少の原因がジストロフィン遺伝子の突然変異の減少によるものか，保因者が DMD 患者を生まなくなったためであるのかを明らかにすることを目的とする。

方　法

当院の DMD 患者205名を出生年代により次の4群に分けた。

1950年代生まれ：20名
1960年代生まれ：73名
1970年代生まれ：72名
1980年代生まれ：40名

それぞれの群について，病歴の記載をもとに，患者およびその母親の男女別平均同胞数（患者あるいは母親本人を含まない）と男子同胞の DMD 有病率を求めた。

結　果

1）本人および母親の同胞数は男女ともに出生率の低下を反映して年代とともに減少している（表1）。

表1　患者およびその母親の男女別同胞数

	患者本人		母親	
	男	女	男	女
1950年代生まれ	1.2	1.2	2.1	2.7
1960年代生まれ	0.7	0.7	1.8	2.4
1970年代生まれ	0.7	0.7	1.4	1.4
1980年代生まれ	0.7	0.8	1.1	1.1

表2　男子同胞の有病率

	患者本人	母親
1950年代生まれ	0.38	0.11 (0.29)
1960年代生まれ	0.31	0.12 (0.36)
1970年代生まれ	0.34	0.12
1980年代生まれ	0.44	0.07

（註）括弧内の数値は表1の下線部分が「DMD 患者が家系図にあらわれていないために女性同胞数より不自然に少ない」という仮定にもとづいて，補正を加えて計算したもの。

2）1950および1960年代生まれの患者の母親には病歴に記載されている同胞の男女比がそれぞれ1：1.29，1：1.33と男が不自然に少ない。このアンバランスは1970年代以後の群や患者本人の同胞にはみられない（表1）。

3）患者本人の男子同胞における DMD の有病率は全体として0.3–0.4で大きな変化はみられないが，1960年代以後わずかな増加傾向が存在するかもしれない。一方母親の同胞における DMD の有病率は世代とともに著明に減少している（表2）。

考　察

1950–1960年代生まれの患者の母親に病歴上の男子同胞の数が不自然に少ないことは本研究を始める前に全く予想できなかった。これらの群の母親の同胞の多くは1940年代以前に生まれているものと思われる。この世代においては，何らかの形で人為的にDMD患者が家系図から抹消されてしまったと考えざるを得ない。本研究では，これらの群においても母親の男性同胞数は女性同胞数と等しく，また男性の不自然な減少分はDMD患者の末梢によると仮定し，以下の推論を行った。

患者本人の同胞に男女の数の差がないことから，DMD患者が生まれたあと男児の出産を避けるという傾向はあったとしても大勢に影響を与えるほどのものではない。実際に，第一子がDMDであったとしても第二子が生まれるまでには発症に気付いていないことが多い。

患者の男子同胞のDMD有病率はわずかに増加しつつある可能性があるが，突然変異の減少を意味するのか，あるいは保因者の増加を意味するのかは現時点では定かではなく，今後の推移をみる必要があろう。一方母親の男子同胞におけるDMD有病率は母親における突然変異が減少すれば増加するはずである。反対に大きな減少傾向が存在するという本研究の結果は男子同胞にDMD患者をもつ保因者がDMD患者を生まなくなりつつあると考えると最もよく説明できる。しかしこれが保因者が結婚しなくなったためであるか，子供を持たなくなったためであるか，あるいは男子を生まなくなったためであるかはわからない。

以上から，同胞にDMD患者を持つ保因者が男児を(女児については不明) をもうけなくなったのがDMDの発症率の低下であると推察される。病歴の記載が十分でないため，さらに離れた血縁者におけるDMDの発症については信頼できる調査が行えなかったので，本研究は孤発例が増加していることを結論するものではない。

DMDの発生率を規定するもうひとつの重要な要因に集団における保因者の頻度があげられる。一般集団のDMD保因者の頻度を直接求めることは不可能であるが，DMD保因者が男子のみならず女子ももうけなくなったとすれば，長期的には保因者の頻度も減少するので，さらにDMDの発生率を減少させることとなろう。

DMD発生の3分の1は突然変異によるものであるとされている[5]。上記理由により，すでに出生前診断が行われる前に，DMDの発生率がかつての2分の1以下となり，3分の1にせまっているという事実は非常に重要である。第一に出生前遺伝子診断は保因者がDMD患児をもたないようにするためではなく，健康男児を得たいという希望をかなえるためのものであるということがいっそう明確になった。また第二に出生前遺伝相談により保因者が積極的に挙児を希望し，女児の出生も増加すると，一般集団におけるDMD保因者の頻度も増加するので，長期的にはDMDの発生率は増加に転じる可能性もあると考えられる。さらに長期的な追跡が必要であろう。

文　献

1) Thompson MW: The genetic transmission of muscle diseases. In Myology basic and clinical, 2 nd ed, ed by Engel AG, Franzini-Armstrong C, McGraw-Hill, New York, 1994, 1072–1089

2) Gardner-Medwin D, Sharpies P: Some studies of the Duchenne and autosomal recessive types of muscular dystrophy. Brain Dev **11**: 91–97, 1989

3) Takeshita K, Yoshino K, Hasegawa T: Decreased incidence of Duchenne muscular dystrohy in Western Japan. Neuroepidemiology **6**: 130–138, 1987

4) 川井　充：デュシェンヌ型筋ジストロフィーの疫学　筋ジストロフィー1995　研究の進歩　小沢鏆二郎，石原傳幸，埜中征哉編　全国心身障害児福祉財団，日本筋ジストロフィー協会　東京　1995 pp.32–34

5) Haldane JBS: The rate of spontaneous mutation of a human gene. J Genet **35**: 317–326, 1935

筋ジストロフィー患者とデータベース

班　　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院

共同研究者　吉　留　宏　明[1)]，佐　藤　　恵[2)]
[1)]国立療養所南九州病院　[2)]医療情報システム開発センター

要　旨

昭和59年，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，昭和62年1月よりデータベースの入力が行われている。この間，全国多施設の協力によりDuchenne型の自然歴を明らかにするなど一定の役割を果たしてきた。

ただ入院中の患者の多くが進行例や呼吸器装着者のため，ADLや関節可動域，筋力などが評価困難になったこと，診断基準がDystrophin Testが施行できる前であるためBecker型などが混在する可能性があること，情報機器の発達などにより問題点も指摘されてきた。そこでデータベースの見直しや調査票の改定が必要な時期でもある。今後，既存のデータベースも活用できることを前提に，調査票の全面的な見直しを検討したい。

年報出力

Ⅰ　基礎調査票からの統計
(1)施設別誕生月別基礎，経過調査票登録件数（表1，2）
(2)生活様式別年齢階層別患者数（表3）
(3)機能獲得時年齢階層別患者数（表4）
(4)機能喪失時年齢階層別患者数（表5）

Ⅱ　経過調査票からの統計
(1)脊柱側弯・仮性肥大・症状別年齢階層別患者数（表6）
(2)外傷別患者数（表7）
(3)上肢機能別患者数（表8）
(4)起立動作・這行動作区分別患者数（表9）
(5)機能障害度別患者数（表10）
(6)ADL別年齢階級別患者数（表11）
(7)機能障害度別筋力テスト平均スコア（表12）
(8)機能障害度別関節拘縮変形平均スコア（表13）
歩行機能喪失年齢記入年別推移（表14）

最近，筋ジス患者の歩行機能喪失年齢が早まったような印象がある。全体的に体力が落ちてきたように感じること，QOL重視の観点から車イスへの移行を早める傾向にあること，在宅指向のため入院年齢が遅くなってきたことなどがその要因である。表14は過去9年間の推移をプロットしたものであるが，最近の5年ほどは新規の登録数が少ないこともあって特に大きな変化は認められなかった。

表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	626	61	67	64	42	51	50	64	48	50	43	47	38
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	20	4	6	2	2	0	2	0	0	0	0	2	2
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	8	0	0	0	0	0	2	2	0	2	0	2	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	49	5	4	1	1	7	6	4	4	2	8	3	4
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	47	3	4	6	3	3	2	9	9	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	43	3	3	3	7	3	2	4	3	8	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	44	4	4	3	4	3	2	6	5	7	3	2	1

表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	2268	183	222	185	198	193	210	242	162	171	176	175	143
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	513	24	32	54	76	53	42	69	16	10	30	46	61
国立療養所宇多野病院	258	16	24	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	70	3	9	8	4	6	4	12	12	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	296	20	13	6	36	16	20	32	22	58	33	20	20
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	298	24	23	20	22	28	31	45	40	14	10	30	7
国立療養所沖縄病院	132	14	14	8	10	5	9	20	21	16	7	5	3

表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	66	0	0	1	4	4	9	21	19	8	0	0	0
2．ベッド	468	0	0	0	1	1	26	149	155	89	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	46	0	0	0	0	0	4	34	4	4	0	0	0
5．手動車いす	228	0	0	0	0	0	3	133	74	15	2	0	1
6．電動車いす	215	0	0	0	0	0	0	15	100	67	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	10	0	0	0	0	0	3	7	0	0	0	0	0
9．歩　　行	72	0	0	1	5	3	33	27	3	0	0	0	0

表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)　定頸	490	245	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
(2)　座位確保	309	141	12	3	2	0	1	0	0	0	0	0	0
(3)　四つ這い	215	79	25	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
(4)　歩行開始	594	3	486	58	5	2	1	0	0	0	0	0	0

表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	436	1	22	65	92	79	147	6	0	0	0	0	0
(2)　登はん性起立	381	0	22	25	62	58	184	11	0	0	0	1	1
(3)　階段昇降	364	0	1	4	7	6	195	112	7	0	0	0	1
(4)　歩行	499	0	1	0	0	0	157	287	17	2	0	0	0
(5)　這行	514	0	0	0	0	0	22	172	46	10	1	0	0
(6)　座位保持	482	0	0	0	0	0	0	47	71	25	2	1	0

表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	2265	1	1	0	4	6	80	609	733	350	149	26	11
脊柱側彎	2198	1	1	0	4	6	80	594	711	341	141	26	11
背部より見て右	1053	0	1	0	0	1	6	212	402	181	89	15	6
背部より見て左降	684	1	0	0	0	0	4	167	250	114	30	7	3
高度	492	0	1	0	0	0	0	50	237	78	39	3	0
中程度	558	1	0	0	0	0	0	106	222	114	33	5	1
軽度	609	0	0	0	0	1	11	200	162	100	44	13	7
なし	529	0	0	0	4	5	69	236	86	46	25	5	3
仮性肥大	1089	0	0	0	4	6	70	447	283	120	23	7	5
呼吸不全	419	0	0	0	0	0	0	7	129	128	75	10	0
心不全	194	0	0	0	0	0	0	4	65	52	28	4	0
食欲不振	137	0	0	0	0	0	0	20	50	26	21	3	0
肝腫大	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
嘔吐	41	0	0	0	0	0	0	4	13	9	0	0	0
便秘	616	0	0	0	0	0	8	56	256	117	62	11	2
下痢	19	0	0	0	0	0	0	5	7	3	1	0	0
腹部膨満	139	0	0	0	0	0	0	8	60	34	18	1	0
発汗異常	37	0	0	0	0	0	0	4	13	12	1	1	0
しもやけ	63	0	0	0	0	0	0	31	23	6	0	2	0
嚥下障害	45	0	0	0	0	0	0	1	16	16	4	2	0
高口蓋	58	0	0	0	0	0	3	11	22	9	2	0	2
痙攣	16	0	0	0	0	1	0	4	6	4	0	1	0
皮膚症状	183	0	0	0	0	0	5	38	65	22	13	1	3
感染	121	0	0	0	0	0	4	51	26	19	4	0	0
奇形	8	0	0	0	0	1	0	1	3	1	0	0	0
その他	121	0	0	0	0	1	1	19	58	23	11	1	1

表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	2265	40	6	24	3	0	14	6	2	0	2
頭部	14	7	0	1	0	0	4	1	0	0	1
頚部	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	19	13	0	2	1	0	0	1	0	0	0
下肢	61	18	6	20	2	0	8	4	1	0	1
多部位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表8　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	2265	1	1	0	4	6	80	609	733	350	149	26	11
1　500g以上直上挙上	76	0	0	0	4	5	21	36	5	0	0	0	0
2　500g↑70～90°	50	0	0	0	0	0	17	28	4	1	0	0	0
3　重量0で直上挙上	84	0	0	0	0	0	26	41	7	0	0	0	1
4　重量0で↑70～90°	106	0	0	0	0	0	6	71	19	0	0	0	2
5　重量0で肘関節屈曲	285	0	1	0	0	0	7	133	98	15	1	0	0
6　肘伸展・手の水平移動	360	0	0	0	0	0	0	109	135	51	16	1	2
7　体幹反動肘伸展手の移動	152	0	0	0	0	0	0	54	44	16	8	0	1
8　体幹反動手の運動・移動	256	0	0	0	0	0	0	37	91	71	15	5	0
9　手の運動・手の前方移動	520	0	0	0	0	0	0	31	167	136	87	16	4

表9　起立動作・這行動区分別患者数

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	1107	0	0	0	4	5	68	353	310	168	57	9	7
1　手を使わずはずみ＋−	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＋−	25	0	0	0	0	0	11	13	0	0	0	0	0
4　捉って立ち上れる	54	0	0	0	0	0	16	35	0	0	0	0	1
5　捉っても立ち上れない	569	0	0	0	0	0	9	138	187	120	38	8	1
6　その他	415	0	0	0	0	0	14	157	118	47	18	1	5
這行動作	323	0	0	0	4	5	57	146	44	24	17	1	2
1　指前方	106	0	0	0	4	5	33	50	5	1	1	0	1
2　指外方	95	0	0	0	0	0	18	54	10	2	0	0	0
3　指外方　90°以上後方	105	0	0	0	0	0	5	37	25	17	14	1	0

表 10　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	2265	1	1	0	4	6	80	609	733	350	149	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	91	0	0	0	4	2	36	41	2	2	0	0	1
2－a　片手手すり	12	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	51	0	0	0	1	0	19	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	63	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	8	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	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
4－b－3　手びき	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
5　歩行不能、四つ這い可能	98	0	0	0	0	0	7	61	11	3	0	0	0
6　四つ這い不能ずり這い可	518	0	1	0	0	1	6	232	180	38	5	0	3
7　座位保持可能	462	0	0	0	0	0	0	98	151	80	31	9	2
8　座位保持不能	610	0	0	0	0	0	0	51	218	160	88	11	2

表 11-1　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		2266	1	1	0	4	6	80	610	733	350	149	26	11
1　片足で立つ	可	83	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	1944	1	1	0	0	1	32	521	638	321	137	24	9
2　床からの立ち上り	可	70	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	1950	1	1	0	0	1	30	528	638	321	137	24	9
3　床からの起座	可	235	0	0	0	4	5	53	115	34	3	0	0	1
	難	98	0	0	0	0	0	9	49	24	7	2	0	0
	不可	1747	1	1	0	0	1	15	416	594	314	136	24	9
4　ズボンの着脱	可	348	0	0	0	4	4	58	180	74	5	3	0	1
	難	225	1	1	0	0	1	13	109	68	13	3	0	2
	不可	1530	0	0	0	0	1	8	297	517	310	133	24	7
5　シャツの着脱	可	396	1	0	0	4	4	58	208	81	5	3	0	1
	難	224	0	0	0	0	1	11	98	76	17	3	0	3
	不可	1474	0	1	0	0	1	9	277	497	305	133	24	6
6　寝返り	可	461	0	0	0	4	5	69	224	101	12	6	0	2
	難	190	0	1	0	0	0	7	84	69	14	0	0	3
	不可	1452	1	0	0	0	1	2	279	488	302	133	24	5
7　コップで水を飲む	可	1076	0	0	0	4	6	74	461	299	69	18	3	6
	難	496	0	0	0	0	0	3	88	210	91	35	4	0
	不可	522	1	1	0	0	0	1	35	145	166	87	17	4
8　歯をみがく	可	1150	0	0	0	4	6	73	469	317	89	24	5	6
	難	507	1	0	0	0	0	4	77	227	106	35	6	0
	不可	439	0	1	0	0	0	1	38	110	131	81	13	4
9　箸を使って食事する	可	1245	0	0	0	4	6	75	478	361	107	31	5	6
	難	493	1	0	0	0	0	2	83	204	119	37	7	0
	不可	369	0	1	0	0	0	1	26	92	104	73	12	4

表 11-2　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
10 字を書く	可	1383	0	0	0	0	1	72	505	421	141	47	9	6
	難	447	1	0	0	0	0	3	57	180	105	44	10	2
	不可	267	0	1	0	0	0	2	25	58	83	49	5	2
11 下肢装具歩行	使用	108	0	0	0	0	0	6	61	29	4	0	0	1
	否	1934	0	1	0	4	4	67	493	609	324	140	24	9
12 手動車いす移動	使用	882	1	1	0	0	1	17	410	272	50	12	0	2
	否	1077	0	0	0	4	3	55	121	339	261	126	24	7
13 電動車いす	使用	859	0	0	0	0	0	1	50	341	231	86	19	10
	否	1063	0	1	0	4	4	72	480	231	83	49	6	0

表 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	2265	1.5	2.4	1.4	1.4	1.1	1.1	1.8	1.8	1.7	1.7	2.3	2.4	2.4	2.4	1.3	1.3	1.1	1.1	1.6	1.6	1.3	1.3	1.6	1.6	2.0	2.0
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	79	1.5	2.9	2.2	2.2	1.6	1.6	2.9	2.8	2.5	2.4	2.6	2.5	2.6	2.7	2.0	1.9	1.6	1.6	2.3	2.4	2.1	2.1	2.2	2.3	2.5	2.5
2−a　片手手すり	12	1.6	3.6	2.7	2.7	2.3	2.4	3.7	3.7	3.8	3.8	2.7	2.7	2.9	2.9	2.9	2.9	2.8	2.8	2.6	2.6	2.5	2.5	2.6	2.6	4.1	4.0
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	52	1.5	2.9	2.2	2.1	1.4	1.4	2.7	2.7	2.2	2.2	2.6	2.6	2.6	2.7	1.9	1.9	1.5	1.5	2.2	2.3	2.0	2.0	2.2	2.3	2.5	2.4
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	51	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	8	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	2	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	2	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、四つ遣い可能	97	1.7	3.0	2.1	2.1	1.3	1.4	2.4	2.4	2.0	2.0	3.0	3.1	2.9	2.9	1.7	1.7	1.4	1.3	2.4	2.4	1.6	1.5	2.0	2.1	2.3	2.4
6　四つ遣い不能ずり遣い可	518	1.6	2.7	1.5	1.5	1.1	1.1	1.9	1.9	1.8	1.8	2.7	2.7	2.6	2.6	1.4	1.4	1.1	1.1	1.8	1.8	1.2	1.2	1.8	1.8	2.2	2.2
7　座位保持可能	464	1.4	2.3	1.1	1.1	0.9	0.9	1.6	1.6	1.6	1.6	2.3	2.3	2.4	2.3	1.1	1.1	0.9	0.9	1.4	1.4	1.0	1.0	1.4	1.4	1.8	1.8
8　座位保持不能	612	1.3	1.8	0.9	0.9	0.7	0.7	1.4	1.3	1.2	1.3	1.9	1.8	1.9	1.9	0.9	0.9	0.7	0.7	1.1	1.1	0.8	0.7	1.2	1.2	1.5	1.5

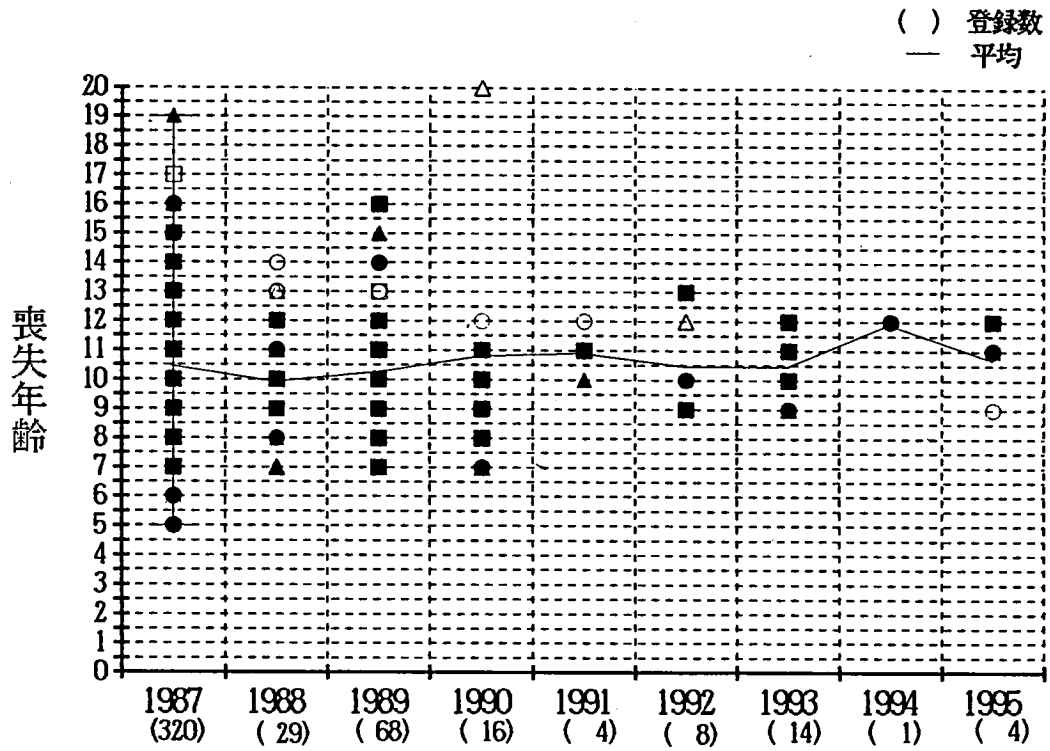
表 13-1　機能障害度別関節の拘縮変形平均スコア（1/2）

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	2221	2.4	3.8	3.3	3.3	3.7	3.7	3.6	3.6	2.8	2.8	3.1	3.2	2.8	2.8	3.1	3.1	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	79	3.6	4.0	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.8	3.9	3.8	3.8	3.9	3.9	3.9	3.9
2－a　片手手すり	12	3.8	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	52	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	96	3.2	3.9	3.8	3.7	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.7	3.6	3.7	3.6	3.5	3.9	3.9	3.6	3.6
6　四つ這い不能ずり這い可	508	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	444	2.0	3.8	3.3	3.3	3.7	3.7	3.6	3.6	2.5	2.5	3.0	3.2	2.5	2.4	3.0	3.1	2.9	2.8
8　座位保持不能	601	1.5	3.6	2.8	2.8	3.4	3.4	3.3	3.4	2.0	2.1	2.5	2.6	2.2	2.1	2.1	2.2	2.5	2.5

表 13-2　機能障害度別関節の拘縮変形平均スコア（2/2）

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	2221	3.6	3.6	1.9	2.0	2.4	2.4	3.5	3.6	2.3	2.3	1.6	1.6	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	79	3.9	3.9	3.1	3.1	2.6	2.6	3.9	3.9	3.5	3.6	2.6	2.7	2.5	2.5
2－a　片手手すり	12	4.0	4.0	3.5	3.3	3.1	3.1	3.9	3.9	3.9	3.9	3.2	3.3	2.9	3.0
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	52	3.9	3.8	3.1	3.1	2.5	2.4	3.9	3.9	3.4	3.5	2.4	2.5	2.3	2.4
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	96	3.8	3.8	2.0	2.0	2.8	2.8	3.9	3.9	2.3	2.4	1.9	2.0	1.7	1.7
6　四つ這い不能ずり這い可	508	3.7	3.7	1.9	1.9	2.0	1.9	3.6	3.6	2.4	2.5	1.7	1.7	1.4	1.4
7　座位保持可能	444	3.4	3.4	1.8	1.8	1.7	1.8	3.4	3.4	2.1	2.1	1.2	1.2	1.2	1.1
8　座位保持不能	601	3.3	3.3	1.5	1.5	1.8	1.8	3.4	3.5	1.8	1.8	1.1	1.1	1.1	1.1

表 14　歩行機能喪失年齢記入年別推移



Ⅱ. 遺伝

A. 遺伝相談・倫理

筋ジストロフィーにおける遺伝相談・倫理

班　　員 大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者 鈴　木　典　子[1]，炭　田　澤　子[1]，白　岩　由　美[1]
武　藤　順　子[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

遺伝相談・遺伝子診断ガイドブックを作成した。本年度は遺伝相談（GC）および遺伝子診断につき，患者／家族からインフォームドコンセントを得る際の一般的書式を作成した。内容は，GCについての説明書／承諾書では，GCの＃定義，＃目的，＃過程で過去に気付かなかった遺伝的危険性の告知と質問が生じうる事，過程と内容：生じうる医学的／遺伝的診断のための診察検査の必要性と拒否する権利，＃限界，＃質問の自由，＃行動決定の主体，決定に対する援助，＃再相談／資料保管期間，＃プライバシー保護，情報開示の決定権，をのべ，＃同意書も作成した。遺伝子診断説明書／承諾書では，＃病気と遺伝子の異常，＃遺伝子診断でわかる事，＃病気を明確にする重要性と手段，＃遺伝子診断の方法，利点，限界，検査をうけない自由，結果の伝達法，＃プライバシー保護，＃遺伝子診断後の材料の扱い，をのべ，＃遺伝子診断の同意書も作成した。疾患別，目的別に説明を要す。

緒　言

本プロジェクトは，筋ジストロフィーに対するより良いＧＣシステム確立を目的に活動して来た。1993年度

遺伝相談希望者に対する説明書　Ver 1. 1

遺伝相談について
遺伝相談をご希望との事ですが，遺伝相談があなたのお役に立てると幸いと思います。

＃遺伝相談とは
遺伝相談とはどのようなもので，遺伝相談によって相談に来られた貴方個人にどんな良い点があり得るかをご説明します。

遺伝相談では，主として遺伝に関する質問にお答えし，相談に来られたあなた自身やお子さん，その他ご親戚の方に遺伝的な病気や発達障害がある場合など，あなたが心配されている事がある場合に，そこから生じる問題の解決をお手伝いします。その場合，遺伝相談がどこまであなたの役に立つかは，心配されている内容によっても違いますし，相談に来られる方がどのように問題を解決されたいかによっても異なります。その両方によって遺伝相談で話し合うことが決まり，遺伝的危険性をどの程度正確にお伝えするかというこちらの対応の仕方も決まります。あなたが持っておられる心配の内容によっては，何もお役に立てない事があります。

＃遺伝相談の目的
遺伝相談の目的としては，できる範囲で
1. 患者さんやご家族の不安や苦悩を軽減すること
2. 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
3. 個人や夫婦が抱いている“自分達の子を授かりたいという願望”がかなえられるよう援助すること
4. 遺伝性の病気あるいは異常を予防すること　　です

相談に来られたあなたのお話をもとに，これまで意識されたことのない遺伝的危険性についてお話しすることがあり，それに関して質問することがあります。ただし，その場合には，それをお知りになりたいかどうか，またどの程度までお知りになりたいかご希望を言って頂くことができます。

図1　遺伝相談希望者に対する説明書—1

は，非医療従事者の遺伝相談に関する意識調査を報告し，同者がＧＣに求める水準を明らかにした。1994 年度は，過去の調査研究のまとめとして遺伝相談・遺伝子診断ガイドブックを作成した。この時，遺伝子診断実施の際，患者さんおよびご家族からインフォームドコンセントを得る際の具体的フォームの作成の必要性（患者さんおよび家族への啓蒙にも繋がる）が指摘された。本年度はこの具体的フォームの原案を作成した。

結　果

内容は，ＧＣに関するものを図 1–3 に，遺伝子診断に関するものを図 4–6 に示した。

＃　遺伝相談の内容

遺伝相談の内容は次のようなものです。一回の相談だけでは解決に至らず，何度か通っていただく必要がある場合もあります。

・相談に来られた方の質問内容と相談の目的を明らかにします。
・心配の対象となっている個人とご家族の今までの健康状態を（病気なら病気の状態）尋ねます。
・もし得られれば，これまでの医師の所見や報告を手に入れ，参考にし，できるだけ正確な医学的／遺伝的診断ができるようにします。正確な医学的／遺伝的診断をするためにそれだけでは不十分な場合には，さらに相談に来られたあなたやご親戚の診察，または血液，あるいは組織が必要な事があります。その場合には，相談に来られたあなたの同意を得て行います。
正確な医学的／遺伝的診断が判明したら，心配の対象となっている病気やその結果起きる障害についてできるだけご説明します。この際他の専門家の力が必要な場合には紹介します。
・心配の対象となっている病気やその結果起きる障害が再び起きる可能性を算出することも可能です。
・遺伝的な危険性についてお話しする場合，例外的な事ではなく，一般的な危険性について説明します。
・希望があれば，生活設計や家族計画のほか，時には相談に来られたあなたの健康維持に関して，遺伝的な危険性についての情報がもつ意義(心配されている病気の自然経過，重さの程度，予後，可能な医療内容，現状を変えうる手段）を明確にする相談を行います。

相談中は，納得いくまで質問してください。現在ある情報から分かる範囲で，どんなことでも喜んでお答えします。

医学的／遺伝的診断は，相談に来られる方の積極的なご希望がなければ行いません。これは極めて稀な遺伝的特殊性，極めて特殊な遺伝指標を確認または存在を否定することを目的とする特殊な診断です。

しかし，考えられる遺伝的障害を残らず列挙し，検査を行うことは不可能です。遺伝相談の目的は，あなたの質問に基づいて，あなたが心配しておられるある特定の遺伝的疾患または障害が現れる確率（その事の起こり易さ）をお知らせすることにあります。明白な診断が下せる場合には，この確率は比較的高いこともありますが，逆にあなたが心配しておられるにある特定の遺伝的疾患または障害が現れる確率（再発の危険）が低いことがわかるものもあります。但しその場合には，確率（その事の起こり易さ）は低いが依然として可能性は残っているということになります。つまり，どの病気のリスクについても，あなたや親戚の方，お子様について決してないと言い切れるものではないということです。しかし，忘れてはならない事は，一般に，遺伝的に明らかな問題のないご夫婦が結婚されてお子さんを授かる場合でも，先天性の病気や発達障害が起こる可能性があるという事です。新生児（生まれたばかりの赤ちゃん）でみると，このような先天性の病気や発達障害が起こる可能性が 2～4% あります。

遺伝相談は，相談に来られる方の決断のお手伝いをするという意味合いがあり，相談に来られる方が心配しておられる問題のリスクを理解できるようにします。相談内容から種々の問題，特に妊娠・出産にかかわる問題についてどのような結果を引き出すかは，相談に来たあなたご自身で決定すべきことです。あなたに代って意思決定をすることは出来ませんが，あなた自身が下した決定に対しては，できるだけの援助をする用意があります。必要があれば，可能な範囲で他の専門家を紹介します。

相談の内容はできるだけわかりやすく簡潔に報告します。その後まだわからないことがあったり，新しい問題が持ち上がった場合には

＿＿＿＿＿＿（施設名）＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿（医師名）＿＿＿＿＿＿まで

ご連絡下さい。遺伝相談に関する資料は原則として最終来院日から（　）年間保管してあります。

＃　相談者のプライバシー保護

医師としての守秘義務を保障します。相談に来られたあなたが，どのような場合に，第三者に遺伝相談の内容を知らせてもよいかを指定することになります。

説明者署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

図 2　遺伝相談希望者に対する説明書—2

まとめ

フォームはGCに関するものおよび遺伝子診断に関するものの2種類作成されたが，さらにこれらが各疾患ごとおよび状況別に作られるべきである。

遺伝相談に関する同意書

❑ 私／私達は上記の内容について充分に説明を受け，それを理解しました。
❑ 私／私達はここで説明を受けたとおりの遺伝相談を希望します。
❑ 私／私達は相談内容の写しを担当医が保持することに同意します。

これ以外の問題についても説明を受け理解しました。

書類番号　　作成場所　　作成年月日

署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

図3　遺伝子相談に関する同意書

遺伝子診断について説明書　Ver 1. 1

筋ジストロフィーの遺伝子診断

＃　筋ジストロフィーは遺伝子の異常と関係があるのでしょうか？

筋ジストロフィーといってもいろいろな種類の病気の型があります。その病気の型によって少しずつ違うのですが，筋肉を包んでいる膜が弱くなっており，そのために筋肉が壊れやすく，壊れていく事が分かっています。壊れた後には，再生といって，また筋肉が新たに作られてくるのですが，この新たに作られた筋肉も弱いので，また壊れてしまうのです。

ではなぜ，筋肉が弱いのでしょうか？

これは，筋肉の膜を形成している（支えている）蛋白質に異常（全く作られなかったり，足りなかったり，あってもでき損ないで十分に支えられなかったり）があるからなのです。

例えば，デュシェンヌ型ではこれがジストロフィンという蛋白質に異常がある事がわかっています。

ではなぜ筋肉の膜を形成している（支えている）蛋白質に異常がおこるのでしょうか？

私たちの細胞の中で蛋白質が造られるのは，遺伝子(これは細胞の核の中にある染色体の上にのっています)といわれるものの指令によるのです。遺伝子は，いわば設計図です。この遺伝子に何らかの狂いが生ずると，「細胞の中で必要な蛋白質が造られる」，あるいはそれが「本来それを必要とする所で働く」事が出来なくなってしまいます。この遺伝子の異常は，突然生ずる事もありますし，何も症状のない遺伝子異常だけを持っている親御さんから伝わる事もあります。

＃　遺伝子診断で何がどこまでわかりますか？

近年の分子遺伝学，免疫組織化学という方法の進歩に伴い，筋ジストロフィーの診断や分類も大きく変化しました。遺伝子診断もかなりの確からしさでできる様になってきました。でも，遺伝子をみればすべてがわかるというものではなく，デュシェンヌ型筋ジストロフィーと，筋緊張性（筋強直性）ジストロフィーでは，遺伝子そのものの異常をかなり確実に明らかにする事ができますが，顔面肩甲上腕型では，病気に関連する遺伝子が位置する場所に近いと推定されている部位を識別するためのマーカー（しるし）を使って見たり，福山型先天性筋ジストロフィーでも病気に関連する遺伝子が位置する場所に近いと推定されている部位を識別するためのマーカーの組み合わせから推定したりする必要があります。また先天性筋ジストロフィーのメロシン欠損症といわれる型では，最近点突然変異が明らかになった所です。肢帯型では，アダリン欠損症やカルパインの異常というのがわかってきています。

＃　心配している病気が本当に筋ジストロフィーかどうか，筋ジストロフィーだとすればどんな病型なのかを明らかにしておく事が大切です

遺伝子診断をうける前に，心配されている病気が，どの型の筋ジストロフィーらしいかという事を明らかにする必要があります。それによって何がどこまでわかり，遺伝子診断を受けるあなたおよびご家族にどんなメリットがあり得るか，が異なります。

＃　心配している病気が本当に筋ジストロフィーかどうか，筋ジストロフィーだとすればどんな病型なのかを明らかにするためにはどの様にすれば良いのでしょうか？

1. 専門医の診察を受けて下さい。
2. 血液を取って，血液中のクレアチンキナーゼやＡＳＴ（GOT），ＡＬＴ（GPT），LDH，アルドラーゼというものを調べてもらってください。これが普通の人よりも高い値を示します。但し，クレアチンキナーゼの値が正常で，他のものだけが高い場合には，他の病気を考えた方がよいかも知れません。クレアチ

図4　遺伝子診断についての説明書—1

ンキナーゼの値がかなり高ければ，筋ジストロフィーの可能性がありますが，それだけでは確実とはいえません。ご家族に筋ジストロフィーの方が居られる場合には，それだけではっきりする事があります。そうでない場合には，多発性筋炎，ミトコンドリア異常症，代謝性ミオパチーなどの可能性もあります。

3. 例えばデュシェンヌ型筋ジストロフィーが強く疑われる場合，遺伝子検査で分かる事があります。(患者さんの約 60% で判定できます。)
4. 筋生検をうけてください。(デュシェンヌ型筋ジストロフィーが疑われ，遺伝子検査で分かった場合には筋生検は受ける必要はありません。) 筋ジストロフィーか，多発性筋炎か，ミトコンドリア異常症か，代謝性ミオパチーか，先天性ミオパチーかはこれで分かります。

次に筋ジストロフィーならば型は何かが重要です。特にデュシェンヌ型とアダリン欠損症では臨床症状が似ていますが，遺伝形式が異なりますので遺伝相談においてはその区別がとても重要です。この区別をする場合には，免疫組織化学的染色が必要です。これらを区別する免疫組織化学的染色というのをできる施設が限られていますから，区別して貰えるのかどうか確認してから受ける必要があります。昔 (デュシェンヌ型では 1986 年以前，アダリン欠損症では 1993 年以前，メロシン欠損症では 1994 年以前) 筋生検を受けた場合には，その区別ができませんでした。もちろん，残念ながら，今でもはっきり分かっていない筋ジストロフィーはたくさんあります。ご家族の情報を集め，専門医の診察を受け，血液の検査を受け，筋生検を受けるとかなりのことが分かります。

遺伝子診断は必ず受けなければいけないのでしょうか？

そんなことはありません。

それは全くあなたの自由で，希望されなければ受ける必要はありません。

ただし，いま受けておかれれば，将来あなたが家族計画を立てられる時に，役に立つ情報が増える可能性があります。どなたかご家族の方が妊娠されてから，急に調べたいということになった場合，その情報があると判断しやすいという利点があります。まだ DNA 検査には時間と費用が掛かるので，簡単に調べられるものではなく，いくら急いでも結果を知るのには時間が掛かります。

但し，問題とする病型によっても異なりますが，時には医学の進歩が追い付かず，今の検査では十分に結果が出せない場合があります。

遺伝子診断はどの様にするのですか？

患者さんの血液で行うのが一般的です。血液が約 20 m l (小さじで 4 杯分，普通に行われている献血の 1/20 −1/10 の量です) 必要です。この採血量で貧血になったりする事はまずありませんから安心して下さい。

遺伝子診断の結果が，医療以外の目的に使用される事はありませんか？

ありません。遺伝子情報を得ることのできる材料 (血液，組織) は，医療の目的 (その遺伝子情報があるために，大きな解決が得られる直接の血縁者のため，病因解明治療法の解決に役立つこと) のためだけに使われます。それ以外の目的で，その情報があなたの同意なしで，第 3 者 (例：勤務先，学校，保険会社など) に伝えられる事はありません。

遺伝子診断の結果はどの様に，教えて頂けるのでしょうか

説明をしながら要点をまとめて文書でお渡しします。診断書などと同じですから，ご自身でしっかりと保存して，ご家族の役に立つ様に管理して下さい。

遺伝子診断の結果が出された後の我々の材料 (血液，組織) の残りは，将来子／孫のために保存する事が可能でしょうか？

まず先程述べた血液の量には限りがあるので，遺伝子診断の結果が出た後に残る可能性は少ないと思います。残りがある場合，患者さんご自身がこの病院に通われている間，あるいは来られなくなってからも，(　) 年位は，保存したいとおもいます。しかし，残念ながら，スペースに限りがあるので，保存が不可能な場合もあります。

図 5　遺伝子診断についての説明書—2

遺伝子診断に関する同意書

- ☐ 私／私達は遺伝子診断に関する可能性と限界について充分に説明を受け，それを理解しました。
- ☐ 私／私達はここで説明を受けたとおりの遺伝子診断を希望します。
- ☐ 私／私達は遺伝子診断結果の写しを担当医が保持することに同意します。
- ☐ 私／私達は，遺伝子情報を得ることのできる我々の材料 (血液，組織) が，＿＿＿＿＿の目的のためだけに使われる事の説明を受けました。
- ☐ 結果が出された後の我々の材料 (血液，組織) の残りは，スペースによっては保存されることが不可能である事を理解し同意します。

これ以外の問題についても説明を受け理解しました。

書類番号　　作成場所　　作成年月日

署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

図 7　遺伝子診断に関する同意書

筋ジストロフィーの遺伝相談に関わる諸問題の検討

遺伝相談に対するニーズの増大と人材養成

班　　員 白　井　泰　子
国立精神・神経センター精神保健研究所

共同研究者 丸　山　英　二[1]，土　屋　貴　志[2]，大　澤　真木子[3]
[1]神戸大学法学部　[2]大阪市立大学文学部　[3]東京女子医科大学小児科

要　旨

遺伝子診断に対する患者・家族の自己決定権を保障すると共に，診断結果の意味を充分に理解した上で彼等が直面している問題への対処の仕方を選ぶ手助けをするためには，これまで以上にきめこまかな遺伝カウンセリングを提供することが求められる。そのためには，臨床遺伝医の協働者としての遺伝カウンセラーの存在が不可欠となる。こうした意味でのカウンセラー養成を考えるための一助として，以下の3点について検討を加えた。

(1)遺伝子診断の倫理的検討
(2)遺伝病診断と未成年者のインフォームド・コンセント
(3)遺伝相談のための人材養成プログラム

目　的

疾患の原因遺伝子の解明と治療法の確立との間には依然として越え難い溝が横たわっている。こうした状況の下で行われる遺伝子診断は，ややもすれば遺伝相談における発症防止的側面をこれまで以上に突出させる危険性がある。筋ジストロフィーの遺伝相談を患者・家族の自己決定に基づく対処行動の援助のためのコミュニケーション過程とするために考慮すべき諸問題のうち次の3点について検討を行なう。

(1)遺伝子診断の倫理的検討
(2)遺伝病診断と未成年者のインフォームド・コンセント
(3)遺伝相談のための人材養成プログラム

遺伝子診断の倫理的検討

1.「病気」と「障害」

貝谷久宣によれば，家族は筋ジスを「病気」とみなす傾向があるが，患者は筋ジスを「障害」とみなす傾向がある。「発症後時間が経過した多くの筋ジス患者は進行が慢性で緩慢なため自分の状態を病気が固定したものと錯覚し，また，治療が不可能なために病気を自分に同質化していることが多い」[1]。実際，高橋徹は患者として「筋ジスを遺伝子の欠陥として生じた，劣等な存在ととらえるのではなく，ひとつの個性，身体的な特徴であるという「立場」[2]を明確にしたいと述べる。こうした「病気」と「障害」の区別は次のように敷衍して整理できる。「病気」は急性疾患がモデルであり，治すことのできる一時的状態であり，その人にその時たまたま付随する性質にすぎない。これに対し「障害」は先天的疾患をモデルとし，治すことのできない恒常的状態であり，その人に本質的に備わっている性質（「個性」）である。この区別に従うなら，現時点では根治できない筋ジスは「病気」というよりは「障害」になる。

2.「障害」を「病気」に変える医療

だが「障害」としての筋ジスは，身体的苦痛と生活上の不便をもたらし，将来に対する不安を引き起こしている。それゆえ，現時点では治せない「障害」なのは致し方ないにしても，やがて治せる「病気」になっていくほうがよいと考えることはできる。医療はまさしく，筋ジスを「障害」から「病気」へ，治せないものから治せるものへと変える努力を払っている。これが，筋ジスの医療の第一の任務であろう。「障害」ではなく「病気」になれば筋ジスは，罹患者の人となりに分かちがたく結びついた「個性」ではなく，患者その人の存在から分離し取り去ることのできるものになる。たとえば遺伝子治療が開発されれば筋ジスも根本的に治すことができるようになるといわれる。筋ジスの引き起こす事態が罹患者にとって心底なくなってほしいものであるなら，遺伝子治療の完成は倫理的に望ましいと評価できる。

3.「障害」としての筋ジスに対する医療はどうあるべきか

だが，現時点では，筋ジスは治すことができない「障害」であり，罹患者の存在に本質的に備わった「個性」

と捉えられている。この現時点において，医療は何をなすべきか。

第一に，筋ジスが引き起こす身体的苦痛，生活上の不便，将来に対する不安を取り除く対症療法を，可能な限り進めるべきである。筋ジスと共に生きることがつらいことでは必ずしもないようにすることは，社会全体の責務である。我々は安心して筋ジスをもって生きられる社会を築き上げるべきであって，医療はその一翼を担う。第二に，医療はいま現在生活している筋ジス者の存在を「あってはならないもの」として否定する傾向に加担すべきではない。筋ジス者の人生を「不幸な一生」と決めつけたり「筋ジス者は生まれてこないほうがよかった」とみなす眼差しに基づいて医療を推し進めてはならない。

「筋ジス者の一生は悲惨で不幸以外の何物でもない」という決めつけは，ほとんどの場合，筋ジス者の生活に対する無理解に基づいている。筋ジスという疾患をもって生まれただけで人は必ず不幸になるというわけではない。むしろ「筋ジス患者は不幸だ，かわいそうだ」としか思わない世間一般の見方こそ，筋ジス者を本当に不幸にする社会構造を端的に示している。また「筋ジス者は生まれてこない方がよかった」という眼差しは，筋ジス者を貶めている眼差しである。その根柢には「私はあんな風でなくてよかった」という思いと「あんな人はいなければいい」という思いがある。だが，このように思われていると知った人がどれだけ傷つくか。それは「お前なんかいなくなってしまえ」と言われるのにも等しく，自分の存在を丸ごと否定されることである。だが「筋ジスをなくす」医療は「筋ジスの人をなくす」医療にいつのまにかすり替わってしまう。生まれてきた罹患者を治せないがゆえに「筋ジスをなくす」医療は，筋ジスにかかった人から筋ジスという偶然的属性を取り除くのではなく，筋ジスをもつ人を根こそぎ存在させないという「予防」の形をしばしば取ってしまう。胎児に異常が見つかったら中絶するための出生前診断，受精卵に異常が見つかったら廃棄するための受精卵診断，発症する子を身ごもらないための女児生み分け，患者・保因者を生まないための「優性手術」などがそれに当たる。遺伝子診断は「筋ジスをもった人を存在させない」ために用いられる限り，筋ジス者を貶める眼差しに基づき，その眼差しの再生産に加担することになり，倫理的にみて望ましくない医療となる。

4. 倫理的に望ましくないが残すべき選択肢としての遺伝子診断

しかし，このような遺伝子診断は倫理的に望ましくない医療であるが，かといって禁止すべきでもない。遺伝子診断の反倫理性や，中絶や受精卵廃棄の内容まで充分にわかっていながら，なおかつどうしても受けたい希望があるならば，どこで受けられるか知ることができるようにすべきだし，できるだけ安全で侵襲の少ない診断や中絶などを提供すべきである。この考えのポイントは三つある。

第一に，倫理的にみて望ましくない行為であっても，その行為を社会的に禁じるべきではない場合があること。遺伝子診断を受けて異常が見つかった場合に中絶したり，受精卵を廃棄したり，あるいは発症する子を生まないために女児生み分けをすることが，筋ジス者を貶める眼差しに根ざしていることは，ごまかしてはならない。だが，すでに筋ジスの子を育てている親が，次の子の妊娠に際し，そうすることがわが子を貶めることになると十二分にわかっていながらも，なお遺伝子診断を受けてしまうような場合には，それを無理矢理押し止めるべきでもない。もっとも「十分にわかっていながら，なおかつ」というのはかなり厳しい条件である。この条件には，筋ジス者として生きることが本人にとって必ずしも悲惨でも不幸でもないことの認識や，子育ての際に活用できる社会的資源（医療，親の会のネットワークなども含む）に関する知識を得ていることも含まれる。遺伝相談の中でこうした情報を親に十分提供することは絶対に必要である。

第二に，医学界や行政は，親のぎりぎりの選択の余地を残すためにだけ，遺伝子診断とその関連医療を最小限に用意すべきであって，筋ジス者を存在させないために遺伝子診断を大々的に推し進めていくのは許されないこと。医学界が「筋ジスをもった人はいないほうがいい」という考えに基づいて，遺伝子診断の適応をどんどん広げていくのは間違っているし，行政が「筋ジスの子を生まないため」に遺伝子診断の普及を図っていくことは許されない。

第三に，こうして最小限用意される医療技術は，できるだけ侵襲が小さく安全でなければならないこと。悩み抜いた末に遺伝子診断を受ける親は相当な罪悪感に苦しむだろうし，侵襲が大きく危険な医療をも厭わないだろうから，なおさら安全で侵襲の小さい医療を提供する必要がある。具体的には，中期中絶を受けなければならない羊水検査，初期中絶ですむとはいえ侵襲も危険も大きい絨毛検査，中絶は必要ないが，侵襲が大きく排卵誘発剤などの危険もある体外受精を受けなければならない受精卵診断などよりも，パーコール法などによる女児生み分けを，安全性を確認した上で用いたほうがよいと思われる。

しかしながら，このように用意された遺伝子診断を，実際には誰も選択しないような世の中を作り上げていくことこそ，本当は一番重要なことである。そのような世の中こそ，「筋ジス者はいないほうがいい」との考えが筋ジス者を貶めているのだという自覚をすべての人が持ち，すべての筋ジス者がなんら不自由を感じずに生きることができ，すべての親が筋ジスをもった子を生むこと

に何の不安も抱かなくてすむような世の中である。

（文責・土屋）

遺伝病診断と未成年者のインフォームド・コンセント

筋ジストロフィーの遺伝子検査が患者に対してなされる多くの場合，一時的目的は患者の治療ではなく，保因者診断や出生前診断であり，新たな患児の出生の回避という親ないし家族の利益の達成が目指される。未成年者に対する医療について親が代諾権を与えられる場合，親は，子の最善の利益となるような決定を下すことが求められる。

その観点からは，このような遺伝子検査は本人に対する直接的利益が明確でない点で問題を孕むが，親ないし家族の利益になることは患者の利益にもなりえることや，健康な同胞を持つことによる利益，検査の危険性の小ささ等を考慮すると，親のインフォームド・コンセントに基づいて年少の未成年者に対する検査を実施することを認めることは不可能ではない。しかし，上述のような問題の存在を認識することは重要である。

（文責・丸山）

遺伝相談のための人材養成プログラム

遺伝子診断に対する患者・家族の自己決定権を保障すると共に，診断結果の意味を充分に理解した上で彼等が直面している問題への対処の仕方を選ぶ手助けをするためには，これまで以上にきめこまかな遺伝カウンセリングを提供することが求められる。そのためには，臨床遺伝医の協働者としての遺伝カウンセラーの存在が不可欠となる。こうした意味でのカウンセラー養成を考えるための一助として，全米遺伝カウンセリング協会の資料および全米アカデミー医学研究所の遺伝学的危険性評価委員会の報告書を参考にして修士レベルの遺伝カウンセラーの養成プログラムに関する資料を作成した。その一部を表1・表2に示した。

（文責・白井）

文　献

1）貝谷久宣：患者および家族の受けとめ方および医師への要望．筋ジス第3班　筋ジストロフィーにおける遺伝子診断・遺伝相談ガイドブック，92–97, 1995.

2）高橋　徹：筋ジスの人生も捨てたものではない．からだの科学，**181**：111, 1995.

表1　修士レベルの遺伝カウンセラー養成プログラム　（NSGC, 1994 より）

	4年制大学卒業者対象	学士号を有する看護婦対象
アメリカ	18	5
カナダ	1	0
イギリス	1	0
南ア連邦	1	0
Total	21	5

表2　マンチェスター大学養成講座カリキュラム

	講　義	実　習
第一学年	・人類遺伝学（講義23・個別指導2） ・臨床遺伝学（2時間セッション20回） ・統計学（講義・演習） ・カウンセリング技能（2時間セッション14回） ・医療の場でのカウンセリング（講義・討論30時間） ・遺伝学的診療の倫理（5セミナー）	・2日／週で20週 ・実施場所：障害あるいは遺伝性疾患をもつ人に対する医療，ソーシャル・サービス，あるいは教育の場 ・実習課題：障害や機能不全を持つ人達のためのケアや教育に携わる公的・私的団体の組織と機能についての体験と理解，および障害や機能不全が本人や家族に与えるインパクトの体験と理解
第二学年	・遺伝学における教育とコミュニケーション（10セッション） ・遺伝カウンセリング上級クラス（90分セミナー28回） …授業構成：指定図書に基づく討論，ロール・プレイ，実習時のVTRのフィード・バックなど	・遺伝相談クリニック及び，特定遺伝性疾患あるいは出生前診断クリニックで各々一学期ずつ実習 ・実習課題：遺伝相談医に紹介された患者に対する予備家庭訪問，覚え書きの準備，クリニックへの付き添い，リスク・アセスメント，サマリーレターの作成及びフォロー・アップの全過程について記録し，スーパーヴァイザーと討論
	修士論文：第2学年夏提出	

遺伝子診断被検者の心理的側面

――一事例についての考察――

班　　員　貝　谷　久　宣
(社) 日本筋ジストロフィー協会

共同研究者　河　端　静　子，香　西　幸　行，佐　藤　隆　雄
山　田　栄　吉，鈴　木　敏　明，城　山　由　比
米　村　友　孝，大　平　　隆，山　下　ヤス子
(社) 日本筋ジストロフィー協会

要　旨

福山型筋ジストロフィーの家系で第1子が遺伝子診断がまだ可能ではない時代に，デュシャンヌ型筋ジストロフィーの臨床診断を受けていた。第2子は，性別診断のために羊水検査を受けたが1週後に死産した。第3,4子は健康な女児であった。第5子を妊娠中，デュシャンヌ型筋ジストロフィーの遺伝子診断が可能であることを知り，胎児診断を受け筋ジストロフィーではないと診断され出産した。その後，第1子が死亡し剖検によりデュシャンヌ型筋ジストロフィーではなく，福山型筋ジストロフィーであることが判明した。そして第5子も発病していることが明らかになった。このような子どもを持った夫婦の心の軌跡を記した。そして，患者の家族は理屈では割り切れない複雑な心情を持つことを述べた。

緒　言

この報告は，患者の家族の遺伝子診断に際する心の動きを取り上げたものである。遺伝子診断に携わる関係者に多少とも参考になると考え，一家族の事例を通して遺伝子診断被検者の心情を報告する。

事例報告

事例は，現在45歳のA氏と43歳になるその妻Bさん夫婦の挙児についてである。A氏，Bさんの家系には神経筋疾患を呈するものは認められなかった。A氏，Bさんのあいだに昭和52年に，第1子男児が誕生した。満期出産であったが，出生時体重は2300Gで未熟児であり，黄疸が著しく，保育器で育った。血液検査にて当初からCPK上昇が認められ，筋疾患，筋炎が疑われた。そして，デカドロンの大量投与が行われ，生後1年の血液検査ではCPKは低下していた。しかし，その後CPKは再び上昇し，首の座り，はいはい，歩行の開始は著明に遅延していた。4歳時には動揺歩行，ガワーズ徴候が認められていた。その頃，某医大で筋生検を受けDMDの診断を受けた。IQは80で，小学校は養護学校に入学した。そして，中学1年時，風邪がもとで他界した。この患児は，死の間際まで装具をつけてなんとか立位は可能であったということである。

Bさんは，第1子の誕生後，第2子を妊娠した。当時，第1子はDMDであることを全く疑うことなく，羊水検査を受け，女児であることが判明し安心していた。しかし，羊水検査1週間後に死産してしまった。

第3子，第4子はともに女児で昭和59年，昭和64年にそれぞれ出生し，現在健康に生育している。AB夫妻は，この第3子，第4子の妊娠中に出生前診断は受けることはなかった。それは，第2子の時の苦い経験があったからである。もちろん，男児ならば病気の子が生まれる可能性があることは覚悟していた。

第5子の女児は平成3年5月に出生した。この子どもを妊娠中，AB夫妻はDMDの遺伝子診断が可能であると聞き，胎児診断を受ける決心をした。その時点で，夫のA氏は病気の子供ならば人工妊娠中絶をするという気はあったと述べている。しかし，妊婦のBさん自身は，その様な硬い決意はなく，男の子ならその時点で考えようと思っていたと述懐している。Bさんは，むしろ安心を得るために胎児診断を受けたと回想している。

そして，羊水検査の結果，女児であるから100%心配ないといわれ出産した。生まれたときの泣き声の弱さが気にはかかっていた。生後4ヶ月から半年頃には躯全体がグニャとして力がなく，「まさか?」という疑念を抱いた。生後8ヶ月でDMDの診断を受けていた長男が死亡し，剖検を受けた。半年後に知らされた剖検診断は，DMDではなく，福山型先天性筋ジストロフィーであっ

た。それから，第5子も2歳になってから同じ病型の筋ジストロフィーであることが確診された。この時点で，AB夫妻は既に内心うすうす第5子も筋ジストロフィーであることは気づいていたが，改めてこのような診断がなされ，大変なショックを受けた。しかし，AB夫妻は，医療者に対する拒絶・攻撃心は全くみられず，あきらめが当時からもたれている。

AB夫妻は現在も遺伝子診断に対しては前向きの姿勢を示しており，自分の娘には自分達のような体験はさせたくないと，遺伝子診断の発達を心から願っている。

考　察

第5子の遺伝子診断が，第1子の遺伝子診断と同時に行われていても，当時は福山型筋ジストロフィーの診断はつけることはできなかったわけである。両児のDMDを否定することだけが可能な時代であったから，100%安全ではないということしか，AB夫妻は情報を得ることはできなかったと考えられる。また，胎児は病気であると当時診断されていたとしても，AB夫妻が人工妊娠中絶をしていたかどうか疑問である。現在，この第5子は心身ともに成長が遅延しているが，両親との意志の疎通は出来，両親からみればかけがえのない子となっている。このように，その子を人工妊娠中絶をしていたとは決していうことの出来ない状況でこの事例が聴取されていることも考慮する必要がある。AB夫妻の事例からもわかるように遺伝子診断に絡む種々な状況は理屈だけでは割り切れるものではなく，患者・家族の複雑な心理状況を考慮する必要があるものと考えられる。

日本筋ジストロフィー協会は3年前と本年10月に，遺伝子診断に対する筋ジストロフィー患者の家族の意識調査をしている。筋ジストロフィーが遺伝子病であることを知っている家族は3年前は60.0%であったのが現在では72%に達していた。遺伝子診断が出来ることを知っている家族は38%から66.5%にこの3年間で増加した。さらに，遺伝子診断を受けたい，または受けてもよいという家族は66.2%から71.5%となっており，胎児診断を受けるかとの質問に対しては，3年前は80.3%の家族が受けると答えたが，今年の調査では70.5%になっていた。このように遺伝子診断に関する知識は広まってきている一方，遺伝子診断の意味がより深く考えられているせいか，遺伝子診断を受けるかどうかについては慎重になってきており，また，胎児診断で発病することがわかったならば人工妊娠中絶をするかという質問に対して，3年前は，65.3%の家族が中絶をすると答えていたが，今年の調査では，54.5%に低下した。この質問は，あくまでも，もしそうであるならばという仮定の問題であるから，実際にあたってはもっとその割合は低くなる可能性があると考えられるであろう。

Ⅱ. 遺伝

B. 遺伝子診断

Quality Control

PCRによるジストロフィン遺伝子部分欠失検出率

班　員 高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院
共同研究者 多　田　和　雄，福　岡　佳　宏，陣　内　研　二
三　谷　真　紀，杉　尾　斗志子，河　原　智恵子
河　本　邦　彦
国立療養所兵庫中央病院神経内科

要　旨

臨床的に確認したDMD 74例，中間型4例，BMD 23例のmultiplex PCRによるジストロフィン遺伝子の欠失の検索を行い，それぞれ51.4%，50.0%，56.5%で欠失を検出した。全症例101例では52.5%に，88の家系では54.5%に欠失を認めた。また各症例の欠失パターンと臨床像を比較した。

はじめに

Polymerase Chain Reaction（PCR）によるジストロフィン遺伝子の欠失をはじめとする異常の検出は，当班員の研究と努力により全国に普及し，関連業者の協力により，全国どこでも同じレベルの遺伝子解析が行える状況に達した。サザンブロットによる解析も重複例を検出出来るべく当班としてquality controlを行い，遺伝子量の測定あるいは判定の精度が向上した。これらは遺伝子解析に基づいた，遺伝相談を行なうためにも重要なことである。

最初の段階において通常行われるPCRによるジストロフィン遺伝子解析例も，本邦では2,000例を越えているが，臨床像との比較検討例の集積は未だ少ない。ここでは，臨床的に確認されたデュシェンヌ型（DMD），ベッカー型（BMD），中間型（DMD/BMD）のPCR解析結果と検出頻度を報告し，これまでの報告と比較検討した。

方　法

対象：当院受診の外来および入院患者男子101名である。末梢血より抽出したDNAを用い，Chamberlainの9プライマーおよびBeggsの10プライマーを用いたmultiplex PCRによった[1)2)]。反応系は前者の方法でDMSOを除いた方法である。DMDは12歳以下，DMD/BMDは13歳～15歳，BMDは16歳以上で歩行不能となった症例とした。

結　果

表1に欠失検出に関する結果を示す。101名は88家系よりなり，全病型では部分欠失が48家系53名に検出され，家系での検出率は54.5%，症例での検出率は52.5%であった。DMD 74例とDMD/BMD 4例を合わせた78名での欠失は40例で見いだされ51.3%であった。DMD/BMDでは4例中2例で欠失が見られ，Exon 6, 8および8, 12の欠失であった。BMDでは23例中13例で欠失が見出され56.5%であり，DMDより高率であった。

表1　当院のDMD・BMD症例のPCR解析結果

病型	例数	欠失なし	欠失	欠失率
DMD	74	36	38	51.4%
DMD/BMD	4	2	2	50.0%
BMD	23	10	13	56.5%
全症例	101	48	53	52.5%
家系	88	40	48	54.5%

図1に欠失パターンを示す。最初の10のExonの欠失症例のうちBMDであったのは，3, 4欠失，3, 4, 6欠失，3, 4, 6, 8欠失，6, 8欠失（DMD/BMD 6, 8欠失の弟）であり，あとはmajor hot spotの45, 47欠失の4例，45, 47, 48欠失の3例，45, 47, 48, 49欠失の2例であった。3, 4, 6欠失例はサザンブロットでは3–7の欠失，3, 4, 6, 8欠失例はサザンで3–11の欠失が明らかにされ詳細は平成4年度に報告した[3)]。

考　察

これまでに当班で報告された欠失症例の検出率は37.9～66.7%，家系での検出率は37.5～45.8%である（表2）。

本邦でのサザンブロットによる部分欠失の検出率の報告らは山田らのDMDおよびBMDの95症例での55症

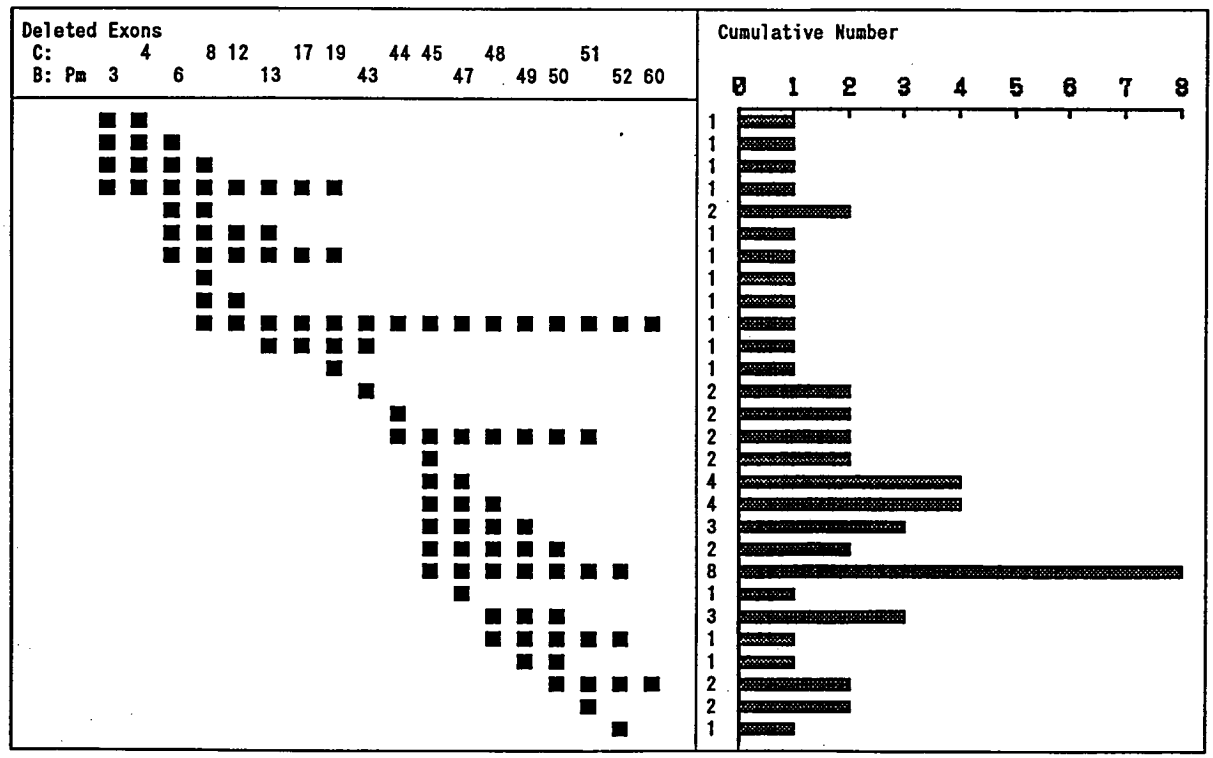


図1　欠失分布と例数

表2　PCR によるジストロフィン遺伝子欠失検出率

年	報告者	対象	家系数	症例数	欠失家系数（%）	欠失症例数（%）
1989	松　尾	DMD	48	54	18（37.5%）	32（59.3%）
1990	鈴　木	DMD	29			11（37.9%）
1990	乾	DMD BMD		28		12（42.8%）
1991	三　宮	DMD BMD	39	40	25（64.1%）	26（66.7%）
1991	鴻　巣	DMD BMD	24	24	11（45.8%）	11（45.8%）
1992	福　永	DMD BMD	44	58		22（37.9%）
1995	高　橋	DMD BMD	88	101	48（54.5%）	53（52.5%）

例（57.9%）Imoto らの 61.4%，加藤らの 55.8% などがあり，本邦症例の平均 58% で欠失があるとすると，PCR による我々の症例での検出率はサザンブロットの 90.5% となる。Beggs らの 98% が検出されるとする報告よりはかなり低い[2]。これが本邦における特徴であるのか更に検討を要する。欠失分布については本邦での 636 名の報告が参考になる[4]。稀な欠失分布の症例が本邦にあることも事実である。各施設での臨床診断と遺伝子解析結果が全国的に集積されることが期待される。ここに報告したような形であれば，プライバシーも保たれ本邦での実状を明らかにすることが可能であろう。

文　献

1）Chamberlain JS, Gibbs RA et al: Multiplex PCR for diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. in PCR protocols. A guide to methods and applications. ed. by Innis MA, Gelfand DH et al, Academic Press, San Diego, 1990, pp 272–281.

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

3）高橋桂一，苅田典生ら：ジストロフィン遺伝子エクソン 3〜4, 3〜7, 3〜11 欠失症例の検討．厚生省精神・神経疾患研究委託費　筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談および疫学に関する研究　平成 4 年度研究報告書　84–87 頁，1993.

4）高橋桂一，竹村一男ら：日本人 DMD/BMD（636 名）のジストロフィン遺伝子欠失分布．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　73–75 頁，1994.

DMD 患者における multiplex 法の検出感度について

——定量的サザンブロット法での検討——

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，田　村　拓　久，田　谷　　真
川　城　丈　夫
国立療養所東埼玉病院

要　旨

デュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー（DMD）遺伝子異常のスクリーニングとして広く行われている Multiplex PCR 法の検出感度はサザンブロット法で検出できる症例の 98% と報告されている。しかしサザンブロット法も cDNA プローブの使用や定量的検査で検出感度が改善している。そこで今回は multiplex PCR 法でジストロフィン遺伝子に異常が認められなかった DMD において，定量的サザンブロット法でジストロフィン遺伝子異常の検索を行い multiplex PCR 法の検出感度を検討した。137 例の DMD 患者を対象として両法で検討したところ，multiplex PCR 法では 72 例（52%）に欠失を検出できた。残り 65 例中，サザンブロット法では 6 例に欠失を，14 例に重複を認めた。以上より multiplex PCR 法の感度は 90% となり，従来の報告より低い可能性が示唆された。

緒　言

デュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー（DMD）の診断，遺伝相談には遺伝子異常の確定が重要である。現在 DMD の遺伝子異常のスクリーニングには multiplex PCR 法が広く行われており，そのジストロフィン遺伝子欠失の検出感度はサザンブロット法で検出できる症例の 98% と報告されている。しかしサザンブロット法も cDNA プローブの使用や定量的検査で検出感度が改善している。その証拠として近年のサザンブロット法による DMD におけるジストロフィン遺伝子重複の頻度が以前より高くなっていることがあげられる。

そこで今回は Multiplex PCR 法でジストロフィン遺伝子に異常が認められなかった DMD において，定量的サザンブロット法でジストロフィン遺伝子異常の検索を行い multiplex PCR 法の検出感度を検討した。

対　象

対象は国立療養所東埼玉病院の外来または入院患者 137 名 multiplex PCR 法でジストロフィン遺伝子異常をスクリーニングした患者である。女性患者や同一家系の患者は除外した。

方　法

定量的サザンブロット法

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。HindⅢで処理した後に agarose gel で電気泳動を行いナイロンメンブレンに移行させた。^{32}P による cDNA の標識はランダムプライム標識法を用いた。この cDNA をプローブとして hybridization を行った。

Multiplex PCR 法

プライマーは Chamberlain と Beggs により考案されたものを用いた。1 回の反応あたり template DNA 500 ng, primer 500 nmol/*l* each, Tris–HCl pH 8.3 10 mmol/*l*, $MgCl_2$ 4 mmol/*l*, KCl 50 mmol/*l*, dNTPs 0.1 mmol/*l*, Taq polymerase 2.5 u で行った。反応条件は 94℃ 7 min,（94℃ 30 sec, 62℃ 2 min, 72℃ 2 min）26 cycles, 72℃ 10 min であった。

結　果

対象 DMD 患者 139 名中 multiplex PCR 法でジストロフィン遺伝子に欠失が認められたのは 72 名で全体の 52%であった。Multiplex PCR 法で異常の認められなかった 67 名を定量的サザンブロット法で検査した結果，multiplex PCR 法で検出できない欠失が 8 名に，重複が 14 名に認められた。Multiplex PCR 法では定量的サザンブロット法で欠失を検出できた症例の 90% しか検出でき

なかった。また重複を含めると multiplex PCR の検出率は 77% であった。

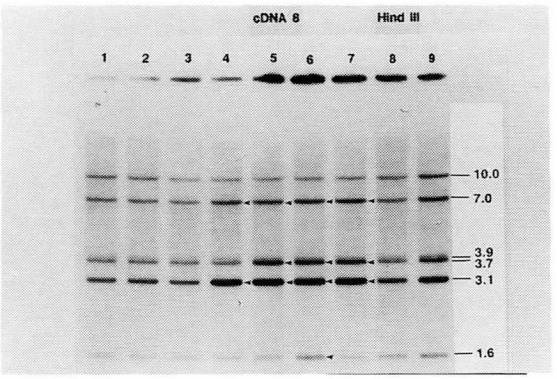


図 1

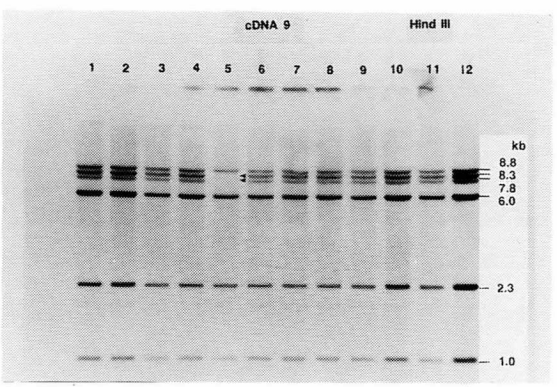


図 2

図 1, 2 は実際のサザンブロットである。

図 1 は cDNA 8 をプローブとしたサザンブロットでレーン 1–7 は multiplex PCR 法で欠失が検出できなかった症例である。レーン 8 が正常男性，レーン 9 が正常女性である。レーン 4–7 の矢印で示したバンド（エクソン）に重複が認められた。

図 2 は cDNA 9 をプローブとしたサザンブロットでレーン 5 の症例に multiplex PCR 法では検出できない欠失が認められた。

考　案

Multiplex PCR 法の感度は Beggs らによれば 98%，Abbs らによれば 97.7% と報告されている。しかし今回の検討では 90% であり従来の報告より低かった。これはサザンブロット法の技術の向上による S/N 比の改善が関与していると考えられる。重複に関してはプローブの cDNA–2 a, 5 b–7, 8 といったいわゆる hot spot に好発しており定量的サザンブロット法で保因者診断が可能であることから，multiplex PCR 法で異常が検出できない DMD では積極的に重複の検索が行われるべきであると考えられた。一方，multiplex PCR 法で検出できなかった欠失の分布はまちまちであり，その検出のスクリーニングは PCR 法以外の方法を考慮する必要がある。

DMDでの遺伝子診断

班　　員　藤　下　　敏
国立療養所川棚病院神経内科

共同研究者　渋　谷　統　寿
国立療養所川棚病院神経内科

要　旨

Duchenne型筋ジストロフィー家系で遺伝子診断を行う場合，まず患者の遺伝子異常の検索を行い，母親や家族の保因者診断，出生前診断を行っている。

Multiplex PCRでは，患者の遺伝子欠失はバンドの欠損として現れるが，保因者診断は遺伝子量の定量で行わなければならず，判定が困難な場合がある。そこで今回はRT-PCR法を用いることで肉眼的に判定可能と考え，遺伝子異常の検索と保因者診断を行った。

次に，遺伝子異常が判らない場合には，DNA多型マーカーを用い連鎖解析により遺伝子診断を行っている。従来はERT 8やERT 87の領域のPCR-RFLP primerを用いていたが，4つのマーカーでは母親がヘテロ接合体を示さず判定不可能の家系があり，今回microsatellite多型を加えて検索しその有用性を検討した。

方　法

患者及び母親の末梢血白血球より，AGPC法によりTotal RNAを抽出した。RNAよりcDNAを合成後，これを鋳型として用い，cDNA全領域を10カ所に分けて約1 Kbのsizeで1回目のPCRを行い，その内側のprimerを用い2回目のPCRを行った[1]（図1）。

またMicrosatellite多型解析は，DNAを抽出後，Repeat Polymorphismを示す3カ所の5'領域と，DMD遺伝子のintron 1, 44, 45, 49, 50領域のPrimerを用い，PCRで増幅した[2][3][4]（表1）。それぞれの産物は，4% Metapharア

表1　Alleleの Sizeと多型の頻度

Name	Allele Size & No.		Major Allele & Frq.		Heterozygous
5'DYS-1	185～177	5	181 179	.31 .54	.79
5'DTS-2	228～214	8	218 214	.19 .40	.82
5'DTS-3	225～219	4	223 219	.53 .36	.51
Intron 1	56～88	10	A 4 A 9/10	.63 .20	.57
Intron 44	204～174	12	196 190	.23 .19	.87
Intron 45	184～156	13	174 172	.16 .23	.89
Intron 49	257～227	19	249 245	.14 .12	.93
Intron 50	251～233	6	241 233	.47 .18	.72

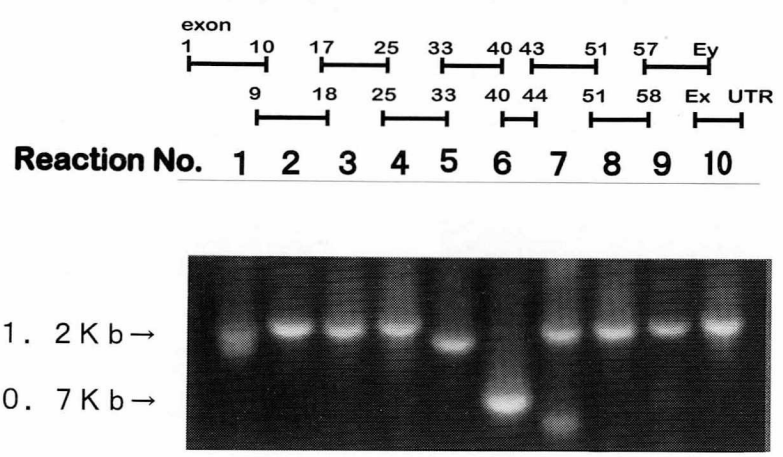


図1　コントロールでの増幅像

ガロースゲルや 10 cm から 30 cm の変性アクリルアミドゲルで泳動し，ethidium 染色や銀染色で判定した。

結　果

RT–PCR では，正常のバンドと比較して減少しているのは小さな欠失と考えられ，増加しているものは重複と考えられた。一方バンドを示さないものは Primer 領域の欠失と考えられた（図 2）。

欠失または重複の部位が不明な 15 名をスクリーニングとして，全領域で検索すると，重複が 1 名で，2 カ所以上の増幅カ所でバンドができず欠失と考えられる 3 名，増幅範囲内の欠失 2 名が検出された。他の 7 名は一カ所の領域のみまたは連続していない領域でバンドが作成されないなど矛盾する結果が生じ，判定困難であった。保因者診断はバンドの変化が小さい場合にはヘテロのバンドとして検出され，患者が短いバンドを示し，母親が正常とその短いバンドとのヘテロを示している場合には，保因者と診断された（図 3）。一方母親が正常のバンドのみ検出されている場合では，RNA の imprinting によるものもあるため，判定困難である。

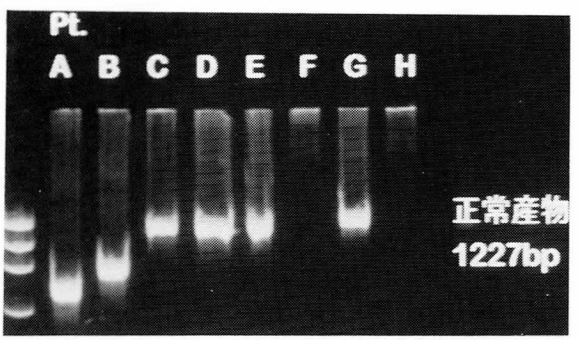


図 2　exon 43 から exon 51 での増幅像

Microsatellite の結果

今回は RI を使用せず，主に短いゲルでヘテロ接合体の検出を行い，バンドのサイズやヘテロ接合率は測定していない。

5'領域の primer は，最も多く見られる Allele のバンドの差が 2 bp から 4 bp で，シークエンスゲルでないと判定困難であった。次に intron 45 周囲の primer は，allele のバンドの差が 10 bp 以上あり，短いゲルでも分離可能であった（図 4）。連鎖解析による遺伝子診断の例を示す（図 5）。

考　案

RT–PCR の結果より，欠失や重複がバンドのサイズ

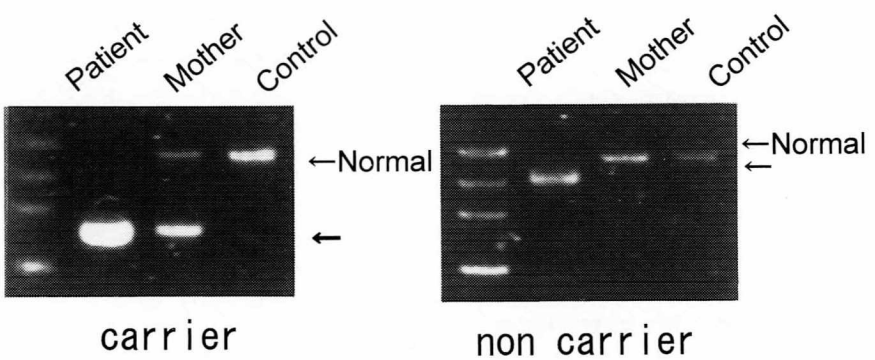


図 3　保因者診断の例

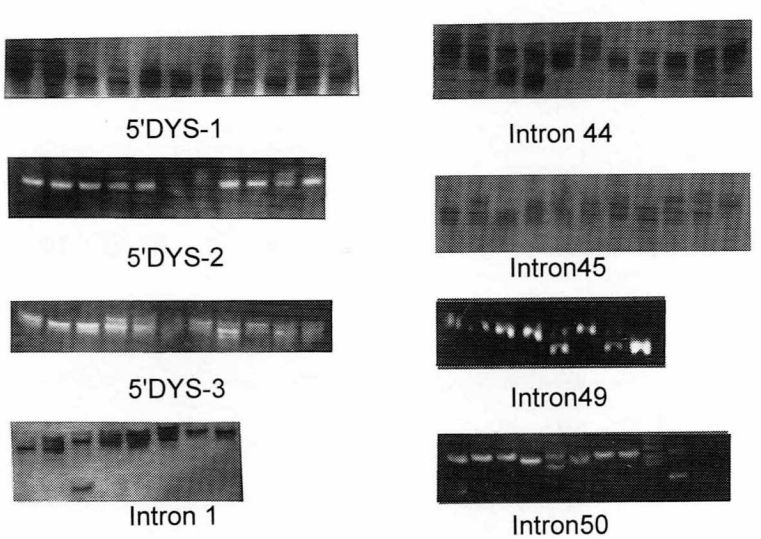


図 4　Microsatellite の結果

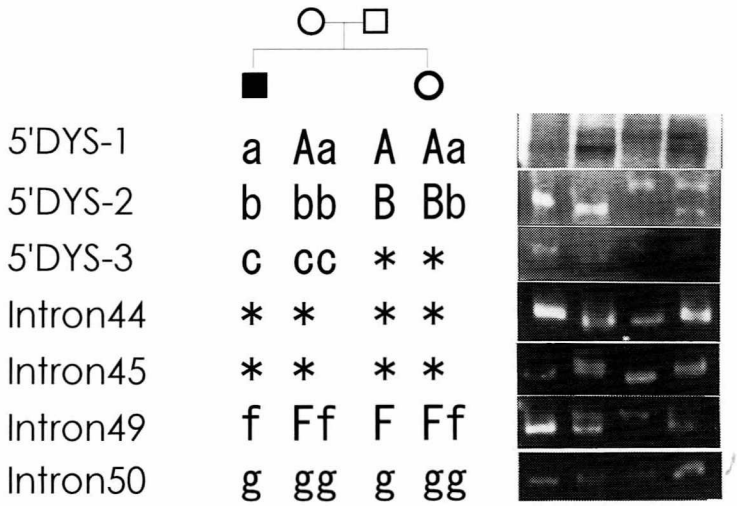


図5　遺伝子診断の例

の変化として現れ，保因者診断も肉眼的に容易に判定できる事もある。しかしスクリーニングとして検索するには，1カ所の増幅範囲が3～8 exon 以内であるので，遺伝子異常の範囲が小さくないとバンドの差では現れない。しかし予め欠失の範囲が判明していると欠失を挟み込む形で増幅する事で，欠失のバンドはできるが，その範囲が大きいと正常産物が出来ないことがある。また手技上の問題や血液が輸送される場合での RNA の取り扱いから考えると通常の遺伝子診断として扱うには煩雑と考えられた。

Microsatellite 遺伝子はヒトハプロタイプゲノムあたり5～10万コピー存在するといわれており，多型に富み対立遺伝子が多いことから，個人がヘテロ接合体になる確率が高く，DNA 多型マーカーとして家系分析を行うのに有用である。ただし増幅条件によっては shadow band ができることが多く，判定には十分注意しなければならない。

Microsatellite 多型の判定は2 bp 程度の差の判定は困難であるが，差が10 bp 程度では容易に判定できる。全てをシークエンスゲルでオートラジオグラムを行うことは煩雑であるため，遺伝子診断の際には，従来の PCR–RFLP でまず検索し，ヘテロ接合体を示さない場合に，hot spot 領域の intron primer を用いて，ヘテロの検索を行い，さらに5'領域の検索を行う方がより有用であろう。しかし多型解析では常に組み替えや，mosaic の可能性を考慮しておかねばならない。

まとめ

患者の遺伝子異常がすでに判明し，小さい場合には RT–PCR も有用で，保因者診断も肉眼的に判定できるが，それ以外では RT–PCR はスクリーニングとしては煩雑と考えられた。

一方 Microsatellite 多型もサイズの差が小さい場合には判定困難な場合があるが，高いヘテロ接合率を示し，従来の RFLP で不十分な場合には有用である。

文　献

1）Roland GR, Teresa FMB et al.: Direct detection of dystrophin gene rearrangements by analysis of dystrophin mRNA in peripheral blood lymphocytes. Am J Hum Genet **49**: 298, 1991.

2）CA Feener, FM Boyce 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.

3）Claudine O, Roland H et al.: Non radio active assay for new microsatellite polymorphisms at the 5' end of the dydtrophin gene, and estimation of intragenic recombination. Am J Hum Genet **49**: 311, 1991.

4）RP Clemens, RG Fenwick et al.: Carrier detection and prenatal diagnosis in Duchenne and Becker muscular dystrophy families, using dinucleotide repeat polymorphisms. Am J Hum Genet **49**: 951, 1991.

Duchenne 型筋ジストロフィー点変異同定のための non radioactive Protein Truncation Test (PTT) の試み

班　　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院

共同研究者　石　川　幸　辰[1)]，石　川　悠　加[1)]，住　谷　　晋
一　木　崇　宏[1)]，斎　藤　正　樹[2)]
[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

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）遺伝子点変異の多くが premature translational termination である点に着目し，*in vitro* transcription, *in vitro* translation により容易にこの変異を同定可能な non-radioactive "Protein Truncation Test（PTT）" を試みたので報告する。最終的に目的とする分子量4～6万のビオチンラベル蛋白を検出したが，増幅領域により translation の効率が異なっていた。本法は，1）ジスロトフィン遺伝子の全領域を検索可能。2）少なくとも一回の反応で 2.5 kb（90 kDa）解析できる。3）保因者の直接的診断が可能など，SSCP 法，heteroduplex 法，DSCA 法などにない利点が多く，今後，遺伝子欠失・重複のない DMD 症例の遺伝子変異解明に応用可能である。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）におけるジストロフィン遺伝子変異は，本邦では 40–50% に deletion, 5–10% に dupulication によることが確認されている。現在まで，Bluman らの Western-blot 法による点変異同定の報告以来，reverse transcription-nested PCR（RT-PCR），SSCP 法，hetero-duplex 法，DSCA 法などにより，nonsense および missense mutation, frame-shifting splice-site mutation や微少欠失が検出されている[1)]（表1）。しかし，ジストロフィン遺伝子の場合，genomic DNA で 2.5 Mb, Nishio ら[2)]の新しい promoter を考慮すると 3.0 Mb にも達し，cDNA で 14 kb, 79 個の exon より成る巨大遺伝子であるため困難なことが多く，ジストロフィン遺伝子点変異の報告は現在のところ文献的に 70 症例に過ぎない[1)]。本邦での報告例は，Matsuo らの2症例（exon 13, 19）[3)4)]，Inui らの1症例（exon 65）[5)]のみである。Roberts らのグループは，DMD 点変異の多くが premature translational termination である点に着目し，*in vitro* transcription *in vitro* translation により容易にこの変異を同定可能な "Protein Truncation Test（PTT）[6)7)8)] を報告した。今回，私共は，DMD 点変異解明を目的として，ジストロフィン遺伝子の non radioactive "PTT" を試みたので報告する。

表1　報告されたジストロフィン遺伝子点変異の解析法

- Western Blot Analysis（Bulman：1991）
- Reverse transcriptase-nested PCR（Roberts：1991）
- Hind III Southern Blot Analysis（Clemens：1992）
- Multiple SSCP（Nigro：1992, Knepper：1995）
- Chemical mismatch cleavage（Roberts：1992）
- Heteroduple analysis（Prior：1993）
- Protein Truncation Test（Roest：1993）
- Double Strand Conformation Analysis（Saad：1994）

方　法

末梢血リンパ球より RNAzol™（BIOTECX）を用い total RNA を抽出した。RNA は分析までエタノール沈澱にて－135℃で保存した。これを鋳型に cDNA を逆転写した。First & second PCR は下記のごとく行った。Second PCR foward primer は T7-RNA polymerase の promotor sequence（ggatcctaacgactcactataggacagaccatg を 含み，DMDcDNA の5端を開始コドンである atg を含む配列に設定した。

nt position：カバーする exon 領域（増幅サイズ）
3A：4300–4320/3B：6745–6724：exon 31–45（2446 bp）
3C：4517–4536/3D：5568–5546：exon 32–38（1091 bp）
3E：5258–5277/3F：6710–6691：exon 37–44（1472 bp）
4A：6524–6541/4B：8975–8956：exon 44–59（2452 bp）
4C：6575–6602/4D：7866–7844：exon 45–53（1331 bp）
4E：7643–7663/4F：8954–8933：exon 52–58（1351 bp）

Primer はすべて Gene Assembler-4 Primers（Pharmacia）にて合成した。これらの領域は exon 32 から exon 58 ま

でカバーしている。Nested PCR の products 0.5–2.0 μg の DMDcDNA に 40 U の T 7–RNA polymerase を加え，*in vitro* transcription を行った。得られた capped RNA に reticulocyte lysate, biotin lysine–tRNA^{Lys} を加え *in vitro* translation を行った。得られたビオチンラベル蛋白は，10%（または 14%）SDS–PAGE 後，PVDF 膜に transblot した。検出は streptavidin–POD, luminol/iodophenol の chemiluminescence により X 線フィルムにシグナルを感光した。

結果および考按

正常男性の末梢血リンパ球より抽出した total RNA より DMDcDNA 断片を得た。このサイズの比較により，frameshifting splice–site mutation や微少欠失の検出が可能であると思われた（図 1）。今回の PCR 増幅条件により *in vitro* transcription に充分量の cDNA 断片が得られ，capped mRNA もアガロースゲル電気泳動，エチジウムブロマイド染色で明瞭に確認できた（図 2）。最終的に目的とする分子量 4～6 万のビオチンラベル蛋白が検出されたが，増幅領域により translation の効率が異なっていた（図 3）。今後，添加 mRNA 量，lysate 中の Mg^{2+}, K^{+}濃度など translation 効率の検討が必要と思われた。

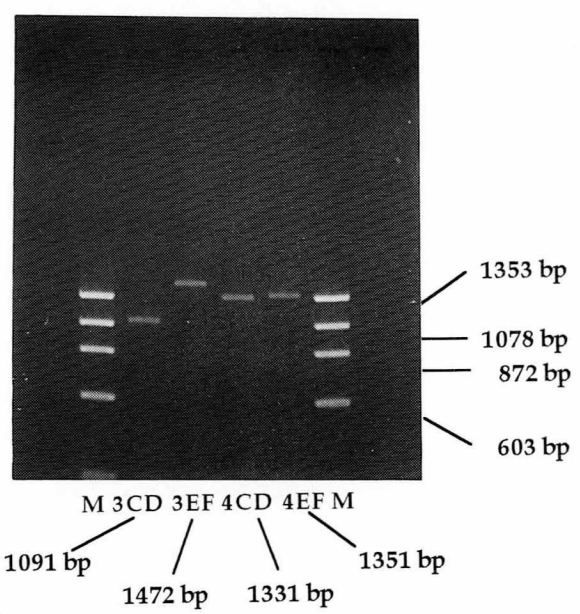


図 1 ジストロフィン mRNA の Reverse Transcriptase–nested PCR

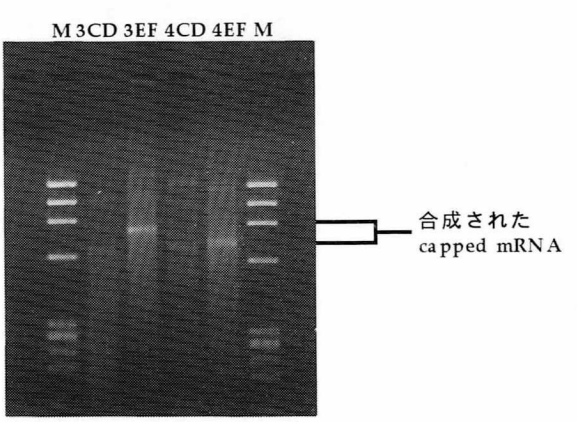


図 2 ジストロフィン capped mRNA の *in vitro* transcription

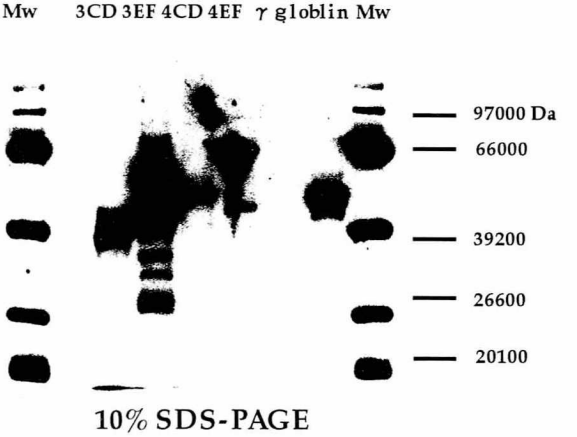


図 3 ジストロフィン蛋白の *in vitro* translation

PTT のメリット・デメリットとしては，1）ジストロフィン遺伝子の全領域を検索可能。2）少なくとも一回の反応で 2.5 kb（90 kDa）解析できる。3）保因者の直接的診断が可能。4）missense mutation を検出できない。しかし，生成蛋白を等電点電気泳動（IEF）などで fractionation すれば解析できるなどが上げられる。

最近，Roberts らのグループは RT–PCR と PTT を併用し，22 症例の遺伝子欠失のない DMD 症例を解析し，12 例の point mutation/small insertion/deletions, 4 例の gross rearrangements を検出した。しかし，5 例では open reading frame が保たれていたと報告した[8]。今後，本法により遺伝子欠失のない DMD 症例の遺伝子変異解明に応用可能であると思われる。

文　献

1）Roberts RG, Gardner RJ, Bobrow M: Searching for the 1 in 2,400,000: A review of dystrophin gene mutations. Hum Mutat **4**: 1, 1994.

2）Nishio H, Takeshima Y et al.: Identification of a novel first exon in the human dystrophin gene and of a new promoter located more than 500 kb upstream of the nearest known promoter. J Clin Invest **94**: 1037, 1995.

3）Hagiwara Y, Nishio H et al.: A novel point mutation (G^{-1} to T) in a 5' splice donor site of intron 13 of the dystrophin gene results in exon skipping and is responsible for Becker muscular dystrophy. Am J Hum Genet **54**: 53, 1994.

4）Mutsuo M, Masumura T et al: A very small frame–shifting deletion within exon 19 of the Duchenne muscular dystrophy gene. Biochem Biophy Res Commun **170**: 963, 1990.

5）Tsukamoto H, Inui K et al: One base deletion in the cysteine–rich domain of the dystrophin gene in Duchenne muscu-

lar dystrophy patients. Hum Mol Genet **3**: 995, 1994.

6) Roest PAM, Roberts RG et al: Protein truncation test (PTT) for rapid detection of translation-terminating mutations. Hum Mol Genet **2**: 1719, 1993.

7) Roest PAM, Roberts et al: Protein truncation test (PTT) to rapidly screen the DMD gene for translation terminating mutations Nueromusc Disord **3**: 391. 1993.

8) Gardner RJ, Bobrow M, Roberts: The identification of point mutations in Duchenne muscular dystrophy patients by using reverse-transcription PCR and the protein truncation test. Am J Hum Genet **57**: 311, 1995.

Duchenne 型筋ジストロフィーの発生予防のための着床前診断法の確立

班　　員　片　山　　進
東邦大学医学部産婦人科
共同研究者　片　桐　由起子，城　下　佳　子
東邦大学医学部産婦人科

要　旨

重篤で治療法のない X 連鎖劣性遺伝病である DMD では発生予防を前提とした出生前診断が特に重要である。そこで非侵襲的着床前診断法の確立を目的として，PCR 法による単一細胞レベルでのより確実で信頼性の高い DMD の診断法の可能性を検討した。ヒト体外受精の余剰胚から分離した単一割球を検体として性別判定および DMD の exon の増幅が可能かどうかを検討した。5 個のヒト着床前期胚から得られた 11 個の単一割球を PEP 法で増幅し，さらに nested PCR や heminested PCR 法による性別診断や DMD exon の増幅を行った。単一割球から複数の遺伝子増幅が可能で性別判定と DMD exon の増幅が可能であった。ヒト体外受精着床前期胚の単一割球を用いた DMD の着床前診断が可能となった。

目　的

重篤で治療法のない X 連鎖劣性遺伝病である DMD では発生予防を前提とした出生前診断が特に重要である。近年体外受精技術が進歩し micromanipulator 下で着床前期胚に障害を加えずに単一割球を biopsy することが可能となった。1 個または 2 個の単一割球を biopsy しても，残りの胚を子宮内に移植することにより胎児の正常の発育，出産が可能である。この出生前診断法は従来の着床後に妊娠が成立してから絨毛採取や羊水穿刺により診断する方法を侵襲的着床後診断と呼ぶならば非侵襲的着床前診断といえる。そこでこの非侵襲的着床前診断法の確立を目的として，PCR 法による単一細胞レベルでのより確実で信頼性の高い DMD の診断法の可能性を検討した。

方　法

まずヒト末梢血より抽出した genomic DNA を希釈して従来の single PCR 法の感度検定を行った。増幅領域は exon 44, 45, PCR-RFLP による増幅領域の 87-8/BstNI の 3 領域とした。さらに不妊症治療の目的で行ったヒト体外受精の余剰胚から分離した単一割球を検体として性別判定および DMD の exon の増幅が可能かどうかを検討した。着床前期胚（2 から 3 分割期）は 0.5% pronase で透明帯除去後，pipetting により分離した単一割球を凍結後 94℃ で加熱し，15 mer random primer で増幅した (primer extension preamplification, PEP)。増幅産物の一部を至適条件下で nested PCR や heminested PCR 法による性別診断（Y 染色体特異的配列，SRY 遺伝子と X 染色体特異的配列，ZFX 遺伝子）や複数の DMD exon の増幅に使用した。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。

結　果

Single PCR 法で exon 44, 45, 87-8/BstNI（PCR-RFLP）の 3 領域で増幅したところ，template DNA 500 ng, 100 ng, 10 ng まで増幅可能で，それ以下の template では増幅不可能であった。PEP 法で増幅後さらに heminested

表 1　体外受精卵の単一割球を利用した複数遺伝子の増幅結果 PEP 法および nested[a] & heminested PCR[b]

Pre-embryo	Blastomere	Target genes				
		SRY & ZFX[a]	Exon 4[b]	12[b]	45[b]	48[b]
1	1	○	×	×	○	×
	2	○	×	○	○	×
2	3	○	×	○	○	×
	4	○	×	×	○	×
3	5	○	×	×	○	×
	6	○	×	○	○	×
4	7	○	−	−	−	−
	8	○	−	−	−	−
5	9	○	−	−	−	−
	10	○	−	−	−	−
	11	○	−	−	−	−

PCR 法で exon 45 を増幅したところ，template DNA 1 ng, 100 pg, 10 pg, 1 pg まで増幅可能であり，増幅感度が優れていることが判明した。そこで 5 個の着床前期胚から得られた 11 個の単一割球を PEP 法で増幅し，さらに nested PCR や heminested PCR 法による性別診断や DMD exon の増幅した。11 個のすべての割球で性別診断が可能で女児胚と診断された。3 個の着床前期胚から得られた 6 個の単一割球で exon 4, 12, 45, 48 を増幅したところ，exon 45 ではすべての割球で，exon 12 では 3 個の割球で増幅可能であった。しかし exon 4 および 48 ではすべての割球で増幅不可能であった（表 1）。

考　察

現在行われている妊娠初期の出生前診断の欠点はもし胎児が男児で DMD 罹患と診断されれば人工妊娠中絶を行うことが前提となっていることである。この人工中絶は医学的にみて，妊娠母体にとって好ましくない負担（肉体的，精神的）を与えている。これに対し着床前診断では最初から女児と判明している胚，または正常男児を子宮内に移植するのであらかじめ健康児の出産が可能である。その結果不必要な人工中絶を回避できる。妊婦は最初から安心して妊娠を継続して出産することができる。

着床前診断では 1 個の単一割球（細胞）を検体として確実に性別を決定する技術が必要である。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 10 ng であったが，PEP 法で増幅しさらに nested PCR や heminested PCR 法で増幅することにより感度が 10^4 倍上昇した。11 個すべての割球での性別判定が十分に可能であった。また性別判定以外に一歩進んで複数の exon の増幅も可能であった。しかし 4 領域の exon のうちすべての割球で増幅可能であったのは exon 45 のみであり，他の領域は増幅効率に関し，各割球間でバラツキが認められた。今後この点につきさらに検討が必要である。着床前診断技術の一層の進展とその臨床応用が期待される。

結　論

ヒト体外受精着床前期胚の単一割球を用いた DMD の着床前診断が可能であり，ヒトへの応用の可能性が示唆された。

文　献

Kristleifur Kristjansson et al. Nature Genetics **6** : 19, 1994.

PCR 法を用いた Duchenne/Becker 型筋ジストロフィーの保因者診断と出生前診断

——Fluor Imager を用いた non RI PCR-SSCP の応用——

班　員　乾　幸治
大阪大学小児科
共同研究者　塚本浩子，岡田伸太郎
大阪大学小児科

要　旨

DMD/BMD 症例の点突然変異の検出と出生前診断・保因者診断の多型分析を目的として，蛍光色素と Fluor Imager を用いた PCR-SSCP を行った。昨年のファーストシステムを用いた解析では検出できなかったエクソンについても移動度の違いを認めることができた。また，従来用いてきた pERT 87-15/BamHI 領域についてはさらに細かく3つの多型パターンに分けられ，有効な多型マーカーとして利用できることがわかり，領域内にさらに3カ所多型の存在することがわかった。出生前診断は過去5年間に15症例行い，このうち DMD は1例，診断不能例（新突然変異）は1例であった。

目　的

過去5年間にわたって我々は DMD/BMD 家系での出生前診断，保因者診断を PCR 法を用いた多型分析や PCR-SSCP 法を用いて行ってきた。昨年，ファーストシステムを用いた PCR-SSCP 法による解析結果を報告したが，今回は，蛍光色素と Fluor Imager を用いた PCR-SSCP 法を多型・変異の報告されているエクソンと，多型分析に用いている pERT 87-15/BamHI 領域について行い，この結果と現在までに経験した11家系15例の出生前診断のまとめを報告する。

方法と対象

1）PCR 法を用いた多型分析による出生前診断：PCR 法により欠失の有無と男女判定，pERT 87 座の多型分析，5'-3'端の CA リピート分析を組み合わせ，絨毛膜絨毛または羊水細胞より抽出した DNA を用いて分析した。対象とした胎児は11家系（DMD 9家系，BMD 2家系）15症例である。

2）Fluor Imager を用いた SSCP 法による多型検出：A）遺伝子欠失の認められない20例の DMD/BMD とエクソン45またはエクソン48に欠失を認める発端者をもつ8家系の家族（父，母，姉妹）を対象とした。多型報告のあるエクソン 17, 45, 48 と点突然変異の報告が複数あるエクソン19，我々が1塩基欠失を DMD 患児に認めたエクソン65について，昨年と同様に PCR 法で全血より抽出した DNA を増幅し，6% ポリアクリルアミドゲル（10% グリセリン）を用いて 300 V, 20時間泳動後，SVBR™ Green I Nucleic Acid Gel Stain にて30分染色し，Fluor Imager にて解析した。B）保因者診断を希望した2家系3名の女性について，従来より用いている pERT 87 領域の3種の多型分析に加え pERT 87-15/BamHI 領域に関して上記と同様の方法により SSCP を行い分析した。

結果と考察

1）PCR 法を用いた多型分析による出生前診断

出生前診断を行った15例中，発端者に遺伝子欠失を認めていたものは10例であった。胎児の性別は男児7例，女児8例で DMD と判定したものは1例，判定不能例（新突然変異家系）は1例であった。診断不一致例はなかった。

2）昨年のファーストシステムを用いた分析で移動度に違いを唯一認めたエクソン45（547 bp）以外にエクソン48（506 bp）でもバンドの移動度の差を DMD/BMD 患者，患者家族ともに認めることができた。エクソン 45, 48 欠失の発端者を持つ1家系で発端者の姉が両エクソンでヘテロを示し，非保因者と判定できた。またエクソン65の1塩基欠失家系についても，昨年のファーストシステムでは検出が困難であった移動度の違いを見いだすことができた。しかしながら，20例の遺伝子欠失のない DMD/BMD 患者のエクソン19の解析では移動度の違いを見いだせず，変異は検出されなかった。

3) PCR-RFLP ではバンドが2本に分かれるかどうかの判定しかできないが, pERT 87-15/BamHI 領域の SSCP では，2本に分かれるパターンのものが，さらに2つのパターンに分かれることがわかり多型マーカーとして有効であり，また PCR-RFLP による保因者・非保因者診断の結果とも一致した（図 1)。この3つのパターンのバンドをゲルより直接切り出し抽出した DNA を用いて，ダイレクトシークエンスを行ったところ，BamHI site 以外に3つの多型 site が存在した。

ま と め

(1)従来のポリアクリルアミドゲル電気泳動と 30 分の染色で解析が可能であること，RI を用いず簡便に処理できる(2)ゲルより直接バンドを切り出し DNA を抽出し，ダイレクトシークエンス法にてシークエンスの解析を行うことも可能であり，移動度の異なるバンドの single strand の DNA シークエンスを決定できることなどから，蛍光色素を用いた nonRI PCR-SSCP 法は有効な多型・変異検出方法であると考えられた。

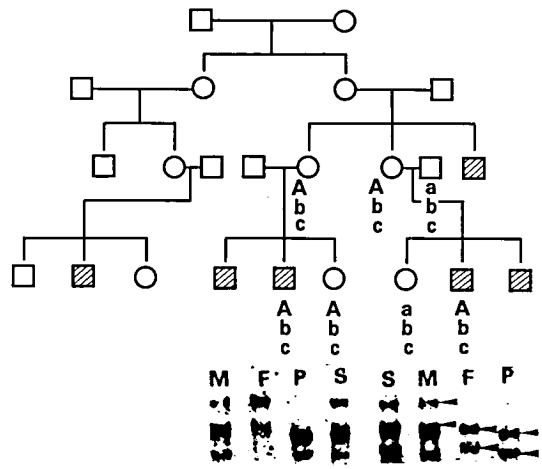


図 1 PCR-RFLP と pERT 87-15 BamHI 領域の PCR-SSCP による保因者診断
P：発端者，F：父親，M：母親，S：姉妹

Duchenne 型筋ジストロフィー保因者における症状発現と X 染色体不活化の偏りについて

班　　員 吉　岡　三惠子
神戸市立中央市民病院小児科

共同研究者 依　藤　　亨[1]，光　吉　　出[2]
[1]京都大学医学部小児科　[2]国立療養所宇多野病院小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）保因者における臨床症状の発現を，X 染色体の特異的不活化で証明しようと試みた。今回は臨床症状を呈する DMD 保因者3例とコントロールとして健康男女17名の末梢血 DNA を用いた。methylation–sensitive な制限酵素 HpaII による消化後，人アンドロゲン受容体遺伝子の第一エクソン内の triplet–repeat をはさむ2種のプライマーを用いて PCR を行い，ポリアクリラマイドゲルで泳動した。DMD 3例中1例では一方の X 染色体に明らかな特異的不活化が認められたが，他の1例では X 染色体の不活化の偏りは中等度であった。3例目では多形性が得られなかった。コントロールの女性12名中，8例ではランダムな不活化が認められたが，他の4名では不活化に偏りが見られた。今後，デンシトメトリーによってバンドの濃度をより詳しく調べると共に，更に症例を増やして検討を続けたい。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の保因者の発症は，一般に Lyon の仮説により説明されている[1]。即ち，女性の2本の X 染色体の内，1本は胎生早期に random にその活性を失い異常凝縮する。従って DMD 保因者の体細胞は正常な遺伝子からなる細胞と DMD 遺伝子を有する細胞とのモザイクで形成されていることになる。変異遺伝子を有する細胞の割合が多くなれば DMD としての症状が発現してくることになるが，これは逆に言えば，正常遺伝子を持つ他方の X 染色体が，特異的に不活化されたことによる。我々は今回，これまでに集めた臨床症状を呈する DMD 保因者について，X 染色体の不活化の偏りを検討した。

対　象

臨床症状を呈する DMD 保因者としては，次の3例を用いた。

症例1：孤発女性例で，cDNA 8 の 7 Kb 断片の欠失あり[2]。6歳から動揺性歩行が出現し，精査されたが，30歳の現在も歩行器にもたれて歩行可能。

症例2：母親にも発症の見られる2世代にわたる家系で，エクソン 19–21 の欠失あり[3]。20歳で歩行不能。

症例3：母方叔父に DMD があり，13歳頃より動揺性歩行，起立困難が出現。筋力の左右差，左尖足位を認めるが，20歳でも歩行可能。

方　法

DMD 保因者とその家族の末梢血より DNA を抽出。コントロールには健康女性12名及び健康男性5名の DNA を用いた。DNA を2分し，一方にのみ methylation –sensitive な制限酵素 HpaII を加えた。この酵素はメチル化された，即ち，不活化 X 染色体を切断せず，活性化 X のみを消化する。Allen らの方法[4]に従って，人アンドロゲン受容体遺伝子（HUMARA；GenBank）の第一エクソン内の triplet–repeat をはさむ2種のプライマーを用いて PCR を行い，得られた反応物を10% ポリアクリラマイドゲルで，200 V の電圧で4時間泳動した。

結　果

先ずコントロールとして用いた男性及び女性について述べる。男性では X 染色体は1本であり，その1本は常に活性化されている，即ちメチル化されていないため，HpaII で消化されるはずである。我々の5例の男性例でも，HpaII で消化前には1本認められたバンドが，消化後には全例で消失しており，これらの X 染色体が活性化していることが明かであった（図1）。一方，コ

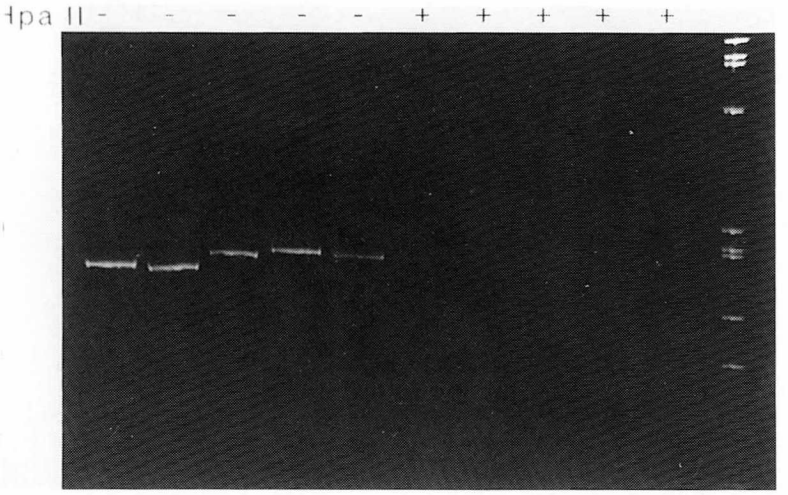


図1 コントロールの男性5名のX染色体の活性化状態。制限酵素HpaIIで消化前（−）には各々1本のバンドが認められるが，消化後（+）は全例でバンドが消失しており，男性では1本のX染色体がすべて活性化していることが明らかである。

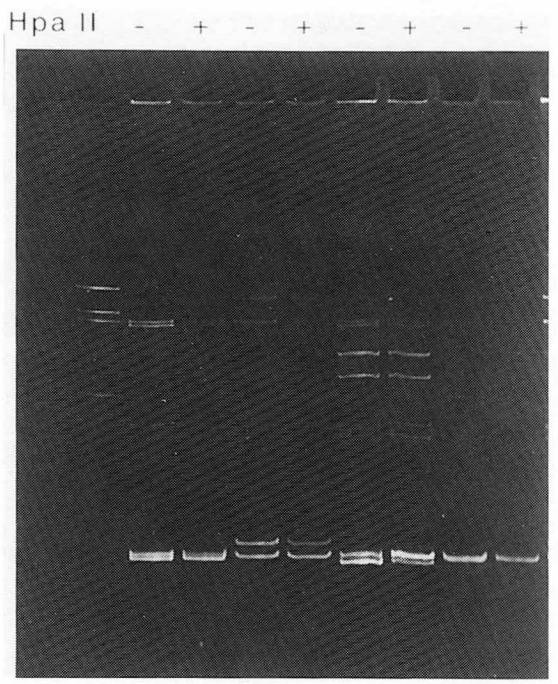


図2 コントロールの女性4名におけるX染色体不活化の偏り。制限酵素HpaIIで消化前（−）には同じ濃さのバンドが2本認められるが，消化後（+）には一方のバンドの濃度が低下し，X染色体の不活化に偏りが認められる。

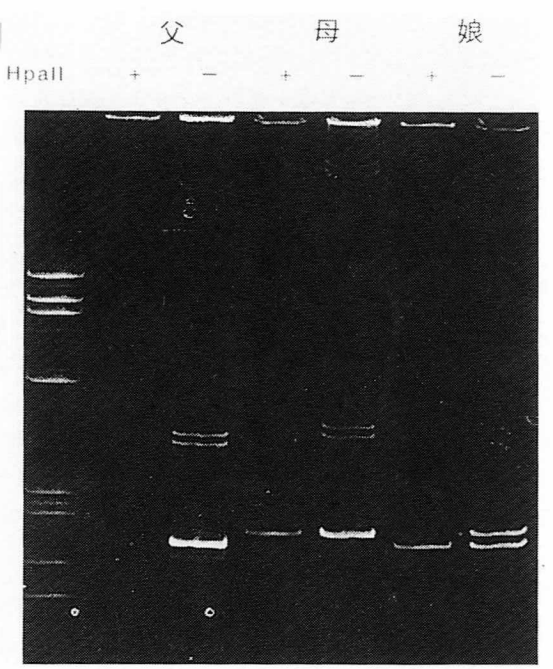


図3 症例2の家系におけるX染色体不活化の状態。母親では多形性が得られていないが，娘においては制限酵素HpaIIで消化前（−）には，父親及び母親に由来する2本のバンドが区別できる。HpaIIで消化後（+）には，母親に由来する上方のバンドが消失しており，母親由来のX染色体がほとんど細胞で活性化している事がわかる。

ントロールの女性12例では，各々父親及び母親に由来する2本のX染色体が区別された。更にHpaIIで消化すると，8例では消化前と同様，2本のバンドの濃度に差異が見られず，ランダムなX染色体の不活化が確認された。しかし，残りの4例では，HpaIIで消化後の2本のバンドの濃度に差異があり，これらの例ではX染色体の不活化に偏りがみられることがわかった（図2）。

次に，DMD保因者について述べる。症例2の母親は2本のバンドが区別できず，不活化については判定できなかった。しかし，その娘である症例2では父親及び母親由来のX染色体を区別することができ，さらにHpaIIで消化後には2本のバンドの内，母親由来のX染色体の濃度が極めて低下していた（図3）。これは母親由来のX染色体がほとんどの細胞で活性化していることを示している。即ち，2本のX染色体の不活化に強い偏りが認められた。症例1でも2本のX染色体を区別することができ，さらにHpaIIで消化後にはバンドの濃度

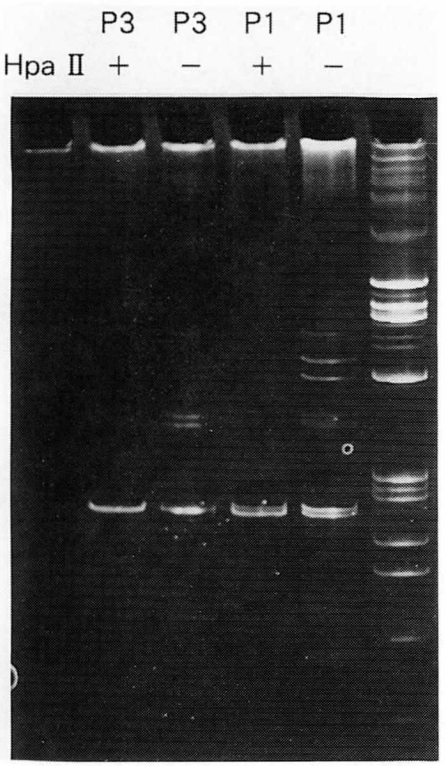


図4 症例1及び3のX染色体の不活化の状態。症例3（P3）では多形性が得られていないが，症例1（P1）では父親及び母親に由来する2本のバンドを区別できる。HpaIIで消化後（＋）には，上のバンドの濃度が明らかに低下しており，X染色体不活化の偏りが認められる。

に差異がみられたが，症例2ほどの強い偏りには見られなかった（図4）。この偏りが正常女性に見られる偏りの範囲を越えているかどうか，今後更に検討する必要がある。症例3では，2本のX染色体に多形性が見られず，2本を区別することが出来なかった（図4）。

考　案

女性のすべての体細胞において，2本のX染色体のうち1本がランダムに不活化されているという現象は，ほぼ30年前に報告された[1]。しかし，この不活化のランダムな性格には，時に例外の見られることが，その後明らかになってきた。特に興味が持たれたのは，X染色体性遺伝を示す，男性には致死的な疾患の場合で，その保因者である女性がX染色体の不活化の偏りを，ある特定の細胞系列で示すことである。今回，我々はDMD保因者について，症状発現に直接関係する筋組織でなく，末梢血リンパ球についてX染色体の不活化の偏りを検討した。今後は筋組織についても検討し，末梢血との関連を見ていく必要もあると考えている。

今回，我々はX不活化の偏りを制限酵素HpaIIによる消化後のバンドの濃度の差で検討した。症例3については多形性が得られなかったが，症例1及び2では父親及び母親由来の2本のバンドを区別することが出来た。特に症例2では，2本のX染色体の不活化に強い偏りが認められ，母親由来のX染色体がほとんどの細胞で活性化していることが明かであった。即ち，この患者は母親からDMD遺伝子を受け継ぎ，これが大部分の細胞で活性化しているため，男性のDMDにほぼ類似した臨床症状を呈したものと考えられる。症例1では，2本のX染色体の不活化に偏りは見られたが，コントロールに見られるものとの間に有意の差があるのか，今後バンドの濃度をデンシトメトリーで調べて検討する予定である。

まとめ

DMD保因者における臨床症状の発現を，X染色体の特異的不活化で証明しようと試みた。今後，デンシトメトリーによる分析を加えるとともに，更に症例を増やして検討を続けたい。

文　献

1）Lyon MF: Evolution of X-chromosome inactivation in mammals. Nature **250**: 651, 1974.
2）Yoshioka M, Yamamoto Y et al: An isolated case of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in a female with a deletion of DMD cDNA. Clin Genet **38**: 474, 1990.
3）板垣泰子，斉田恭子ら：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　**33**: 377, 1993.
4）Allen RC, Huda Y et al: Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. Am J Hum Genet **51**: 1229, 1992.

アンチセンスオリゴヌクレオチドを応用した Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子治療法の開発

班　員 松　尾　雅　文
神戸大学医学部

共同研究者　Dwi Pramono Sarengat[1]，武　田　伸　一[2]
[1]神戸大学医学部　[2]国立精神・神経センター

要　旨

研究者らは「アンチセンスオリゴヌクレオチドがスプライシング時にエクソンのスキッピングを誘導する」との核抽出液を用いた試験管内の実験結果を既に報告した。今回この現象を培養細胞の核で再現することに成功したので報告する。ジスロトフィンを発現する培養細胞にエクソン19の配列に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを加え，一定期間培養した後に新たに転写されたジストロフィンメッセンジャーRNAを逆転写酵素PCR法により解析した。その結果，培養細胞の核においてもアンチセンスオリゴヌクレオチド存在下にエクソン19のスキッピングが誘導される結果を得た。

本研究成果は，アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた新しいDuchenne型筋ジストロフィーの治療法の確立を大きく促進するものである。

目　的

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）の根本治療法は未だ確立されていない。研究者らはジストロフィンのエクソンをスプライシング時に人為的にスキップさせることにより，DMD患者のジストロフィンメッセンジャーRNA（mRNA）のアミノ酸読み取り枠をout frameからin frameに変換し，より軽症なBMDに治療出来るとの独自の着想をするに至った。

ここでは，研究者らが既にジストロフィン神戸をモデルとして試験管内の実験で明らかにしてきた「アンチセンスオリゴヌクレオチドがスプライシング時にエクソンのスキッピングを誘導する」ことを[1)2)]，培養細胞の核内で再現しようとするものである。そこで，ジスロトフィンを発現する培養細胞を用いエクソン19の配列に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド存在下に新たに転写されたジストロフィンmRNAを逆転写酵素重複PCR法により解析した。その結果，培養細胞の核においてもエクソン19のスキッピングが誘導されることを示す結果を得たので報告する。

方　法

正常者からEB virusでトランスフォームし樹立したリンパ芽球細胞株を用い，ジストロフィンmRNA前駆体のスプライシングパターンを解析した。まず，培養リンパ芽球よりTotal RNAを抽出し，逆転写酵素を用いcDNAを合成した。合成したcDNAを基質としてジストロフィンのエクソンの18から20に広がる領域が最終的に増幅される様にプライマーを設定し重複PCRを行なった[2)]。

スプライシングに及ぼすアンチセンスオリゴヌクレオチドの効果を解析するため，このリンパ芽球細胞株の培養液にアンチセンスオリゴヌクレオチドを添加し，一定日時培養後ジストロフィンmRNAをRT-PCR法にて解析した。アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては，先に核抽出液を用いた実験系で用いたのと同じジストロフィンのエクソン19内の31塩基に相補的なオリゴヌクレオチドを合成し用いた[3)]。また，培養細胞の核内へのアンチセンスオリゴヌクレオチドの導入にはその効率を上げるためLipofect Amineを用いた。

PCR増幅産物の塩基配列の決定は，増幅産物をサブクローニングしたのち，ABI社製自動塩基配列決定装置を用い行った。

結果および考察

EB virusによりトランスフォームされた正常リンパ芽球細胞株内のジストロフィンmRNAをエクソン18から20の範囲でRT-PCR法で解析したところ正常の筋肉のそれと同じサイズの増幅産物を得た。このRT-PCR産物のパターンには培養日数を経ても変化はみられなかった。

一方，培養液にアンチセンスオリゴヌクレオチドを添

加したリンパ芽球細胞株のジストロフィン mRNA の RT–PCR 解析では，培養時間を延長するに従い増幅される DNA に変化がみられた。すなわち，添加直後は，正常サイズのバンドのみが増幅されたが，時間が経過するとともに正常より小さいサイズのバンドも増幅されるようになった。48 時間の培養により，この小さな RT–PCR 産物は確実に得られるようになった（図 1）。そして，増幅産物のサイズは正常よりエクソン 19 のサイズ（88 bp）とほぼ同じだけ小さいことから，この異常な産物にはエクソン 19 のスキッピングが存在することが示唆された。

そして，この小さなサイズの RT–PCR 産物の塩基配列を決定したところ，この増幅産物ではエクソン 18 の配列がエクソン 20 に直接つながっており，エクソン 19 がスキップされていることが確認された（図 2）。これらの結果は，31 塩基からなるエクソン 19 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドが培養細胞においても試験

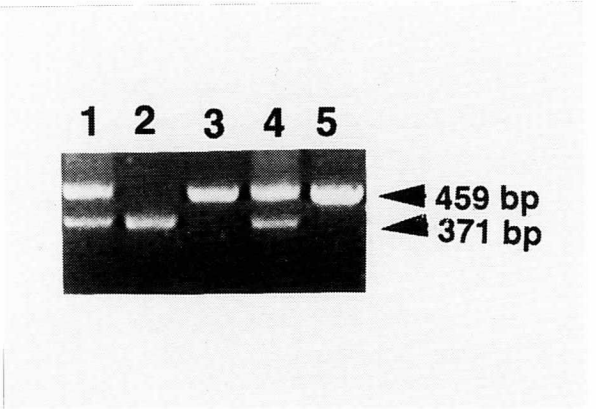


図 1　ジストロフィン mRNA の RT–PCR 解析
リンパ芽球中のジストロフィン mRNA を RT–PCR により解析したところ，正常では 459 bp の増幅産物を得た（レーン 5）。一方，アンチセンスオリゴヌクレオチド添加時には 459 bp の産物と同時に 371 bp の産物も得られるようになった（レーン 4）。アンチセンスオリゴヌクレオチド添加濃度を変えることにより，すべての産物が 371 bp となった（レーン 2）。

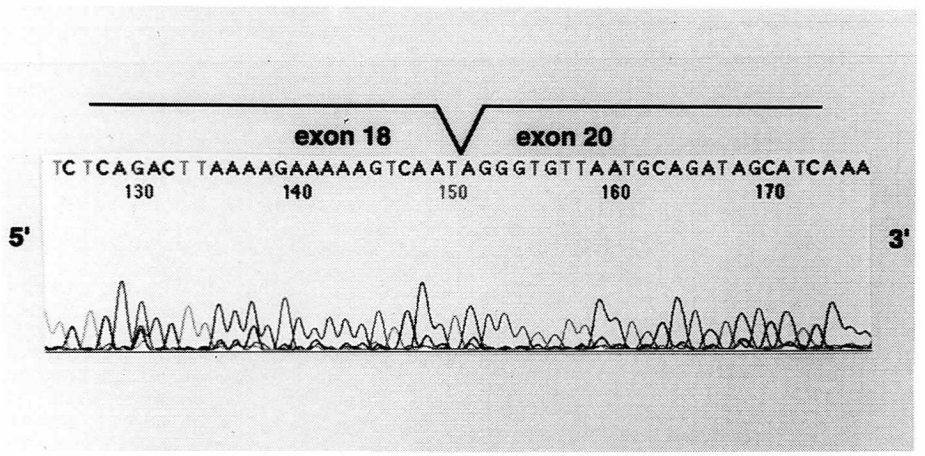


図 2　増幅産物の塩基配列の決定
リンパ芽球中のジストロフィン mRNA から RT–PCR により増幅された 371 bp の産物の塩基配列を決定した。塩基配列では，エクソン 18 の配列が直接エクソン 20 の配列につながり，エクソン 19 の配列が完全に消失していた。

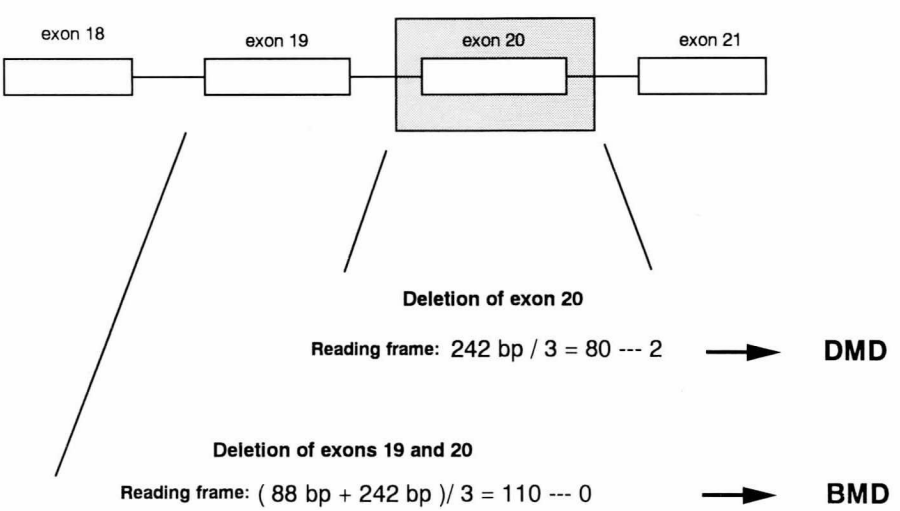


図 3　アンチセンスオリゴヌクレオチドの応用例
エクソン 20 の欠失した患者では，mRNA のアミノ酸読み取り枠にずれを生じ，表現型は DMD となる。この患者で，エクソン 19 のスキッピングを誘導するとアミノ酸読み取り枠は in frame となり，表現型が BMD となることが期待される。

管内での結果と同じくエクソン19のスキッピングを誘導する能力を有することを示した。

今後，このエクソンスキッピング効率を高めるためアンチセンスオリゴヌクレオチドの添加方法などに改良を加え，治療への応用を計る予定である。この31塩基のアンチセンスオリゴヌクレオチドは，エクソン20の単独欠失を有するDMD患者に応用し，そのエクソン19のスキッピングを誘導し，この患者の表現型をBMDに変換することが可能である（図3)。

文　献

1）Matsuo, M., T. Masumura, T. Nakajima, et al. 1990. A very small frame-shifting deletion within exon 19 of the Duchenne muscular dystrophy·gene, Biochem, Biophys. Res. Commun, **170**: 963–967.

2）Matsuo, M., T. Masumura, H. Nishio, et al. 1991. Exon skipping during splicing of dystrophin mRNA precursor due to an intraexon deletion in the dystrophin gene of Duchenne muscular dystrophy Kobe, J, Clin, Invest. **87**: 2127–2131.

3）Takeshima, Y., H. Nishio, H. Sakamoto, et al. 1995. Modulation of in vitro splicing of the upstream intron by modifying an intra–exon sequence which is deleted from the dystrophin gene in dystrophin Kobe. J. Clin. Invest. **95**: 515–520.

Ⅲ. 臨床

A. 臨床症例・病態生理

Rimmed Vacuole を伴ったミオパチー
外国報告例との比較検討

班　員　春　原　経　彦
国立精神・神経センター武蔵病院

共同研究者　高　柳　哲　也[1]，高　橋　桂　一[2]，西　尾　健　資[3]
[1]奈良県立医科大学神経内科　[2]国立療養所兵庫中央病院　[3]国立精神・神経センター武蔵病院

要　旨

Rimmed vacuole を伴ったミオパチーの全国調査を施行し，合計248例のデータが集積された。この内 autosomal dominant distal myopathy(AD-DiM)，autosomal dominant limb-girdle myopathy (AD-LGM)，inclusion body myositis (IBM) につき，外国報告例と比較検討した。なお，AD-DiM および AD-LGM については詳細な再調査を施行した。その結果 AD-DiM に関しては同様の外国報告例はなく，新しい疾患概念の可能性が高いとかんがえられた。また，AD-LGM に関しては Chutokow らが報告した症例と極めて類似しており，さらに症例の集積と詳細な検索が必要と考えた。IBM に関しては欧米の報告例と比較した結果，わが国の症例とほぼ類似していた。

目　的

平成6年度，rimmed vacuole を伴ったミオパチーの全国調査を施行し，その遺伝性，発症年齢，障害筋分布，重症度，筋病理を含む種々検査所見について，わが国の

表 1-A

Matters of the investigation
A. Classification
Familial
Autosomal dominant, suspected
1. oculopharyngeal myopathy
2. oculopharyngodistal myoapthy
3. distal myopathy
4. limb-girdle myopathy
5. inclusion body myositis
Autosomal recessive, suspected
6. distal myoapthy
7. inclusion body myositis
Sporadic
8. oculopharyngeal myopathy
9. oculopharyngodistal myopathy
10. distal myopathy
11. limb-girdle myopathy
12. inclusion body myositis
13. Others
B. Age and Sex
C. Age of Onset
D. Distribution of the involved muscles
1. diffuse
2. distal dominant
3. proximal dominant
4. oculopharyngeal involvements
5. facial involvement
6. others

表 1-B

E. Functional grades (hips and legs only)
1. walks and climbs stairs without assistance
2. walks and climbs stairs with aid of railing
3. walks unassistance but cannot climb stairs
4. walks only with assistance
5. stands with assistance but unable to walk even with assistance
6. moves using wheelchair without assistance
7. moves using wheelchair with assistance
8. is confined to bed
F. Complication
G. Findings of needle EMG
1. neuropathic and myopathic
2. neuropathic and slight myopathic
3. myopathic and slight neuropathic
4. neuropathic only
5. myopathic only
6. others
H. Serum CK levels (×normal upper level)
I. Muscle pathplogy except for rimmed vacuoles
1. necrotic fibers with phagocytosis
2. inflammatory cell infiltration
3. inclusion body in cytoplasm
4. inclusion body in nucleus
5. others
J. Others

表2 Myopathies with Rimmed Vacuoles

	Sex (M*F)	Age (y. o.)	Age of Onset	Duration (yrs)
1. Oculopharyngeal myopathy				
Autosomal dominant, suspected	1*3	47～62 (4) [57±7]	25～55 (4) [46±14]	5～22 (4) [11±8]
Sporadic	2*1	40～44 (3) [42±2]	35 (3) [35]	5～9 (3) [7±2]
2. Oculopharyngodistal myopathy				
Autosomal dominant, suspected	9*3	33～75 (11) [57±13]	19～66 (12) [44±11]	5～24 (11) [14±7]
Autosomal recessive, suspected	0*1	42 (1)	40 (1)	2 (2)
Sporadic	8*2	41～68 (10) [53±11]	10～62 (10) [38±20]	4～35 (10) [15±12]
3. Distal myopathy				
Autosomal dominant, suspected	7*1	25～71 (8) [42±14]	20～38 (8) [27±6]	2～38 (8) [15±13]
Autosomal recessive, suspected	21*26	20～57 (47) [36±9]	10～35 (47) [24±6]	1～29 (47) [12±7]
Sporadic	32*26{1}	16～68 (59) [40±13]	12～61 (58) [30±11]	1～25 (58) [9±7]
4. Limb-girdle myopathy				
Autosomal dominant, suspected	4*2	42～63 (6) [51±8]	24～45 (6) [37±7]	3～32 (6) [14±12]
Autosomal recessive, suspected	0*2	21, 53 (2)	15, 47 (2)	6, 6 (2)
Sporadic	7*9{1}	12～73 (17) [47±16]	4～70 (17) [28±20]	3～44 (17) [20±16]
5. Inclusion body myositis				
Hereditary	0*1	49 (1)	35 (1)	13 (1)
Sporadic	29*11	10～82 (40) [58±17]	4～76 (39) [53±21]	1～42 (39) [6±8]
6. Others	30*7{1}	2～77 (38)	0～67 (38)	1～34 (38)

表3 再調査項目

1，家族歴（家系図）
同病者の臨床，検査所見も解る範囲内で記述
2，初発症状
3，臨床経過（特に筋障害の経過，進行の程度）
4，障害筋分布
顔面筋，球筋，頸筋，呼吸筋，体幹筋，外眼筋，下肢遠位筋（下腿三頭筋と前脛骨筋の障害程度），
下肢近位筋(大腿四頭筋と大腿二頭筋の障害程度)，
上肢遠位筋，上肢近位筋，その他
5，検査所見
心電図所見
筋病理所見(解る範囲で詳しく)，電顕検索の有無
その他
6，合併症
心筋障害
その他

表4 Myopathies with Rimmed Vacuoles

1. Distal myopathy
a) autosomal domonant, late onset (Welander type)
b) autosomal dominant, late onset (Finnish type)
c) autosomal dominant, late onset (Markesbery type)
d) autosomal dominant, early to middle adult onset, desmin storage
2. Oculopharyngodistal & oculopharyngeal myopathy
3. Limb-girdle dystrophy
a) autosomal dominant
b) X-linked recessive
4. Rimmed vacuole myopathy sparing the quadriceps
5. Inclusion body myositis
6. Others

rimmed vacuole を伴ったミオパチーの実態を調査した。これらのデータをもとに種々比較検討した。今年度は，rimmed vacuole を伴ったミオパチーの内 autosomal dominant distal myopathy, autosomal dominant limb-girdle myopathy, そして inclusion body myositis について，諸外国で報告された症例と詳細に比較検討した。AD-DiM および AD-LGM に関しては我が国ではいまだ一般的な疾患概念ではなく，その実態を把握する必要性が高いこと，また，IBM については多数例の検索がないため今回の対象とした。

方　法

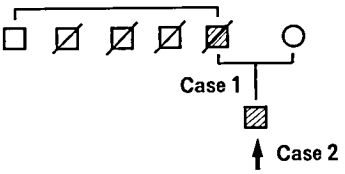
日本神経学会評議員および厚生省精神・神経委託筋ジストロフィー研究班班員の所属する施設を中心として，

全国183箇所の施設に調査表（表1-A, B）を送付した。100施設より回答があり，症例のあった施設が53施設で，合計248例のデータが得られた。分類別の症例数は表2の如くであった。この内 autosomal dominant distal myopathy および autosomal dominant limb-girdle myopathy に関しては，表3の如き項目につき詳細な再調査を施行した。前年度と今年度の再調査のデータをもとに，諸外国にて報告されている症例（表4）と，autosomal dominant distal myopathy および autosomal dominant limb-girdle myopathy, inclusion body myositis につき詳細な比較検討を行った。

結果および考察

1. Autosomal Dominant Distal Myopathy

我が国の家系例のうち3家系，国立精神神経センター（図1），愛知医科大学神経内科家系1（衣斐達，佐橋功，祖父江元，松岡幸彦）（図2，表5-A, B），愛知医科大学神経内科家系2（衣斐達，佐橋功，古関寛）（図3）を呈示した。



Case 1　34歳には走れなかった。37歳頃より階段昇降不可能。47歳頃より歩行不能。49歳頃には上肢脱力も著明となった。50歳時突然死した。

Case 2　26歳発症，34歳。
四肢遠位筋優位。顔面筋・球筋・外眼筋・呼吸筋障害（−）。頚筋障害（+）。

筋病理　rimmed vacuole（++），angulated fiber（+），inflammatory cell infilt.（−），myelin figure（+）

心電図異常　左室肥大，negative T（V3-V6），St-depression（I），flat T（aVI）

図1　Early adult onset, autosomal dominant distal myopathy
国立精神神経センター　家系

図5-A　Autosomal dominant distal myopathy with rimmed vacuoles
愛知医科大学　家系I

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age（y. o.）	71	47	41	38
Age of onset（y. o.）	33	28	23	36
Initial symptom	gait disturbance	gait disturbance	gait disturbance	gait disturbance
Distribution of the involved muscle				
distal part of U/E	+	+	+	+
distal part of L/E	+	+	+	+
proximal part of U/E	+	+	+	−
proximal part of L/E	+	+	+	+
facial muscle	−	−	−	−
extraocular muscle	−	−	−	−
bulbar muscle	−	−	−	−
neck muscle	+	+	+	+
respiratory muscle	−	−	−	−
trunk muscle	+	+	+	−
Disability	bed-ridden	cannot walk	cannot walk	cannot run

表5-B

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Cardiac disorder	myocard infarct	cardiac vulvar dis.		−
Needle EMG	myopathic	not examined	not examined	not examined
Muscle pathology		not examined	not examined	
rimmed vacuole	62／切片			48／切片
necrotic fiber	1／切片			−
basophilic fiber	−			1／切片
lobulated fiber	+++			−
ragged red fiber	1／切片			−
cytoplasmic body	2／切片			
fibrosis	+			
small angulated fiber	+			

Autosomal dominant distal myoapthy の外国報告例は表4の如くで，これらとわが国の症例を比較すると，表6の如くで，我が国の報告例と発症年齢が一致するものは Desmin storage type のみだが，Desmin storage type では進行が速く，球筋や呼吸筋も障害され，また，心筋障害も加わり，これらにより至命的となる症例群であり，我

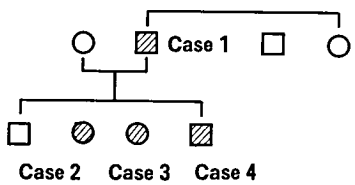
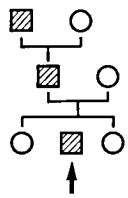


図2 Early adult onset, Autosomal dominant distal myopathy
愛知医科大学 家系1



・20才発症，49才。
・遠位筋優位，顔面筋・球筋・呼吸筋・外眼筋障害（—）。
・手すりを使用して階段昇降可能。
・筋病理
rimmed vacuole 24/切片
lobulated fib. 28/切片
pyk. nuc. clump ＋
target fib. 1/切片
fibrosis ＋＋
fiber splitting ＋

図3 Early adult onset, Autosomal dominant distal myopathy
愛知医科大学 家系1

表6 Autosomal dominant distalmyop athy with rimmed vacuoles

	Welander type	Markesbery type	Finnish type	Desmin storage type	Present cases
Age of onset	late adult	late adult	late adult	early to middle adult	early to middle adult
Distribution of the involved muscle					
distal part of U/E	＋	＋	−	＋	＋
distal part of L/E	＋	＋	＋	＋	＋
proximal part of U/E	−	＋	−	＋	＋
proximal part of L/E	−	＋	− or hamstring	＋	＋
facial muscle	−	−	−	＋	−
bulbar muscle	−	−	−	＋	−
respiratory muscle	−	＋ (autopsy)	−	＋	−
Course/disability	slow/mild	slow/moderate	slow/mild	rapid, /fatal	slow/moderate
Needle EMG		myopathic & neuropathic	myopathic &/or neuropathic	myopathic & neuropathic	myopathic & neuropathic
Muscle pathology					
rimmed vacuole	＋	＋ (vacuole)	＋	＋	＋
necrotic fiber		＋			＋

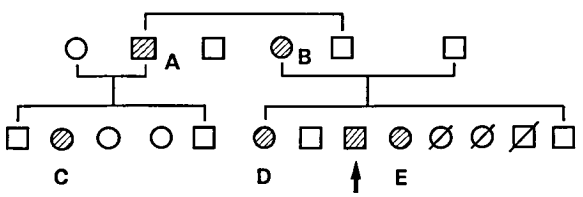
表7 Autosomal dominant limb–girdle myopathy

	Chutokow et al	Present cases
Age of onset	early to late adult	early to middle adult
Distribution of the involved muscle		
distal part of U/E	＋ or −	＋ or −
distal part of L/E	＋ or − (tibialis ant.)	＋ or − (tibialis ant.)
proximal part of U/E	＋＋	＋＋
proximal part of L/E	＋＋	＋＋
facial muscle	−	−
bulbar muscle	−	−
respiratory muscle	−	− or ＋
neck muscle	−	＋
Progression/disability	slow/comparatively good	slow/comparatively good
Serum CK	mild elevation	mild elevation
Needle EMG	myo– & neuropathic	myo– & neuropathic
Muscle pathology		
rimmed vacuole	＋	＋
necrotic fiber	＋ or −	＋ or −
regenerating fiber	＋	＋
inclusion (cytoplasm)	＋	＋
inclusion (nucleus)	−	−

が国の報告例とは異なっている。障害筋分布では，Welander type や Finnish type がほぼ遠位筋に限局しているのに対し，Markesbery type は我が国の報告例と同様障害が近位筋にまで及ぶ。しかし，Markesbery type の発症年齢は late onset で我が国の症例とは異なっている。我が国の症例は既知の報告例と一致するものはなく，新しい疾患概念を成立させる可能性が高いと考えた。

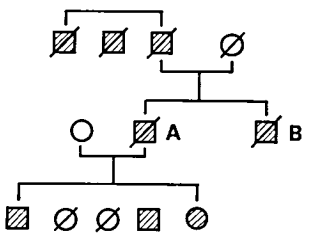
2. Autosomal Dominant Limb-girdle Myopathy

Autosomal dominant limb-girdle myopathy の外国報告例には Chutokow らの報告がある。これと我が国の症例と比較検討すると表7の如くとなる。発症年齢，障害筋分布，経過，血清 CK 値，筋電図所見，筋病理所見などすべて一致している。しかし，東北大学神経内科家系



A, B, C, D : weakness scoliosis E : weakness
・45才発症，49才。
・上下肢近位筋障害，顔面筋・球筋・外眼筋障害（—），呼吸筋障害（+），体幹筋障害（+），頚筋障害（+）
・scoliosis
・筋病理：rimmed vacuole（++），internal nuclei（+），fibrosis（+），small angulated fiber（+），filamentous inclusion body（+）

図4 Autosomal dominant Limb-girdle myopathy
東北大学神経内科 家系



A：25歳発症，62歳死亡
初発症状：歩行障害（階段昇り困難）
近位筋筋力低下
B：20歳発症，67歳死亡
初発症状：歩行障害（階段昇り困難）
近位筋筋力低下

図5 Autosomal dominant limb-girdle myopathy
国立精神神経センター 家系

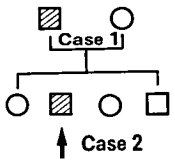
図8-A Autosomal dominant limb-girdle myopathy
国立精神神経センター 家系

	Case 1	Case 2	Case 3
Age（y. o.）	56	48	39
Age of onset（y. o.）	20	37	20
Initial symptom	gait disturbance	gait disturbance	gait disturbance
Distribution of the involved muscle			
distal part of U/E	−	−	−
distal part of L/E	+	−	−
proximal part of U/E	++	++	+
proximal part of L/E	+	+	+
facial muscle	−	−	−
extraocular muscle	−	−	−
bulbar muscle	−	−	−
neck muscle	+	+	−
respiratory muscle	−	−	−
trunk muscle	+	+	−
Disability	cannot run	cannot run	cannot run fast

表8-B

	Case 1	Case 2	Case 3
Needle EMG	myo+neuropathic	myo+neuropathic	myopathic
Muscle pathology			not examined
rimmed vacuole	10%	10%	
necrotic fiber	3%	1%	
fibrosis	+	+	
fiber splitting	+	−	
central nuclei	+	−	
lobulated fiber	−	−	

(千田圭二，樫山真規，糸山泰人)(図4)」では呼吸筋の障害も認められており，全く同一疾患であるかどうか今後の詳細な検索と症例の集積が必要であると考えた。



Case 1　歩行障害で bed ridden
(詳細不明)

Case 2
・42才発症，45才。
・初発症状　歩行障害

・四肢遠位筋優位。顔面筋・球筋・呼吸筋・外眼筋障害(−)，頚筋障害(+)
・記銘力障害(IQ 72, 長谷川式 DR 14.5)
・筋病理：rimmed vacuole (+), regeneration fibrer(+), small angulated fiber (+), pyknotic nuclear clump (+)

図6　Autosomal dominant Limb-girdle myopathy
慶応大学神経内科　家系

我が国の家系例として，国立精神神経センター家系(図5，表8-A，B)，慶応大学神経内科家系(野崎博之，福内靖男，石原伝幸)(図6)も呈示した。

3. Inclusion Body Myositis

Inclusion body myositis に関しては多数の報告例があるが，今回は，USA より Ringel ら，Lotz ら，ドイツより Beyenburg ら，イギリスより Hopkinson ら，スェーデンより Lindgerg らの報告例と比較検討した(表9-A, B)。それぞれに inclusion body myositis 例の選択の方法が異なるが，それらを加味し比較検討した結果，性差，発症年齢，障害筋分布，血清 CK 値，筋電図所見，筋病理など，我が国の症例とほぼ同様な結果であった。

ま と め

Rimmed vacuole を伴うミオパチーの内，Autosomal

表9-A　Inclusion body myositis

	Ringel et al	Lotz et al	Beyenburg et al	Hopkinson et al	Lindgerg et al	Present study
Nation	U. S. A.	U. S. A.	Germany	U. K.	Sweden	Japan
Nr. of cases	19	40	36	11	18	40
Sex (M/F)	15/4	29/11	21/15	8/3	10/8	29/11
Age (Mean)	32–81 yrs (62.9)			60–81 (69.2)		10–82 (58)
Age of onset (Mean)		28–73 (56.1)	20–73 (47)	49–70 (61.4){10}	36–70 (60.4)	4–76 (53)
Duration of the disese (Mean)	1–15 yrs (5.1)	0.5–19 (6.3)	1–15 (6.1)	2–18 (6.4){10}	5–20 (9.2)	1–42 (6)
Distribution of involved muscle						
facial	53%	a few	11%			2.5%
dysphagia	32%	40%	14%			
proximal			58%	73%		65%
distal			6%			12.5%
diffuse			36%			10%

表9-B

	Ringel et al	Lotz et al	Beyenburg et al	Hopkinson et al	Lindgerg et al	Present study
Nation	U. S.A.	U. S. A.	Germany	U. K.	Sweden	Japan
Nr. of cases	19	40	36	11	18	40
Serum CK						{38}
normal			11%	10%	17%	34%
mild to elevation	67%	80%	89%	90%	83%	66%
Needle EMG						
myopathic	53%		81%		28%	45%
neuropathic	13%		5%		11%	0%
mixed	27%	77.5%	14%		61%	55%
normal	7%					
Muscle pathology						
inflammatory cells		88%	89%	100%	100%	78%
necrotic fibers		79%	69%	36%		28%
			100%			
inclusions	82%{11}	93% (48)		55%	100%	78% (N+C)

dominant distal myopathy, Autosomal dominant limb-girdle myopathy, Inclusion body myositis について外国報告例と比較検討した。我が国の Autosomal dominant distal myopathy 例は外国報告例と一致するものはなく，新しい疾患概念を形成する可能性が高いと思われた。Autosomal dominant limb-girdle myopathy は Chutokow らの報告例と極めて類似していた。Inclusion body myositis は外国報告例とほぼ一致した所見を示した。

参考文献

春原経彦，西尾健資，北口哲雄：Rimmed vacuole を伴ったミオパチーをめぐる最近の話題。臨床概念と実態。神経内科 **43**: 95-103, 1995.

Duchenne 型筋ジストロフィーの歩行開始時足圧分析

——歩行開始直後の転倒とその対策——

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　康　代[1)]，川　原　　誠[1)]
真　野　行　生[2)]
[1)]国立療養所西奈良病院神経内科　[2)]北海道大学医学部リハビリテーション医学講座

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の歩行については，過去に，足跡記録によるもの[1)]，大型床反力計によるもの[2)]，映画撮影法によるもの[3)]，筋電図記録[4)]によるもの，小型トランスデューサーによるもの[5)]，足型の圧計測センサシートによるもの[6)~9)]などがあるが，それらは歩行途中の解析であり，歩行開始時に関する詳細な報告はみられない。

DMD は，普段，一時に長距離を歩くことは希で，多くは歩行開始→歩行停止の繰り返しである。

また，DMD のなかには，ステージ2からステージ3の，まだ充分に独歩が可能な頃から，歩行開始直後にしりもちをついて転倒する患者が多い。

今回我々は，圧計測センサシート Bigmat[10)]を用いて，歩行開始時の足圧の解析を行い，健常者と DMD の比較，及び DMD で歩行開始直後の転倒傾向のある患者と無い患者の比較検討を行った。

対象と方法

対象は，対照として，5歳から13歳の健常男子5例と，DMD は，7歳男子 stage II–c で，しばしば歩行開始直後にしりもちなどの転倒をする患者 DMD 1。やはり7歳男子 stage II–c で転倒傾向の無い患者 DMD 2。9歳男子 stage III で，転倒傾向のある患者 DMD 3。同じく9歳男子 stage III で，転倒傾向の無い患者 DMD 4 の4例である。4例ともに明らかな脊柱側弯や，下肢の関節の拘縮は認められなかった。

足圧の計測には Bigmat 圧計測センサシート（米国，Tekscan 社製）を用いた。このシートは加える力の大きさに応じて電気抵抗値が変化する物質を薄膜形成し，その上下に行電極と列電極を一定の間隔でマトリックス状に配置したもので，それぞれの交点が力検出点となるように構成された縦 50 cm，横 45 cm　厚さ 0.1 mm のセンサシートである。

この Bigmat 上に両第一趾間 20 cm　両踵中央部間 15 cm の開脚位で立位をとらせ，眼前 10 m の位置に設置したストロボフラッシュの合図で歩行を開始させ，このときの足圧を，サンプリング速度 50 Hz でコンピューターに連続的に取り込み解析した。尚，左足から踏み出したときと右足から踏み出した時を，それぞれ5回づつ計測した。

DMD については，プレイルームでボール遊びなどで母親と自由に遊ばせ，そのときの歩行開始を観察し，100回の歩行開始について左足から歩行を開始した回数と右足から開始した回数，およびそのうちの転倒した回数をカウントした。

結　果

健常者では，立位の足圧の中心点は，踵と母趾球の中央付近で，左右両足の中央から始まり（図1－①），その後踏み出し足の踵部方向へ移動し（図1－②），踏み出し足の踵離れとともに前方かつ立脚足方向へと移動し（図1－③），踏み出し足の爪先離れとともに立脚足踵部へ移動し（図1－④），立脚足の踵離れとともに立脚足の前足部へ至った（図1－⑤）。

DMD も健常者と同じ足圧パターンを示したが，立位での足圧の中心点は健常者より前方に位置し（図2－①），その後の踏み出し足踵方向への移動は小さく（図2－②），また，立脚足踵部への移動も小さい傾向があった（図2－④）。

ここで，足圧の動きに関する時間的検討を行った。

すなわち A②－①，B③－②，C④－③，D⑤－④，の各要素と，全経過時間 E⑤－④を求めた。

健常者では，各要素とも標準偏差は非常に小さく，各試行ごとのばらつきが少なく，左右どちらの足から踏み

出した場合でも，歩行開始は安定していることがわかった。健常者4例で特別な差はなく，これは5歳から13歳で年齢による差は無いことを示唆していた。(図3，表1)。

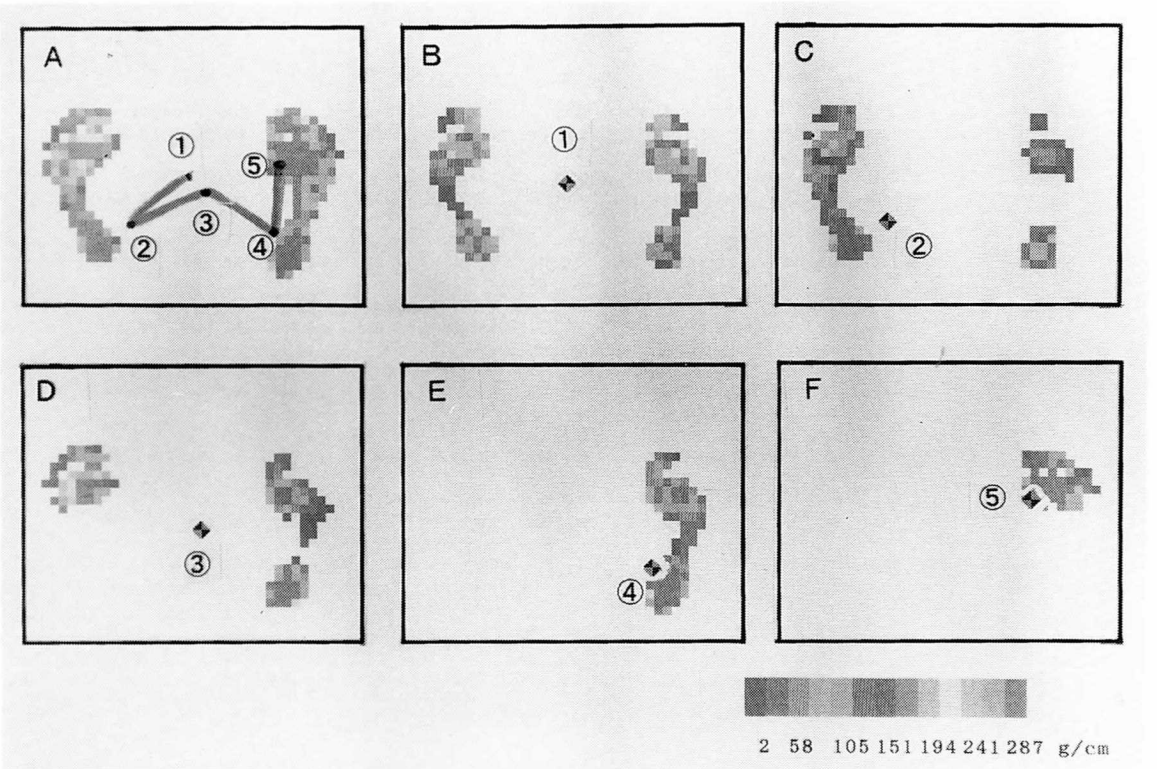


図1 8歳健常男子の足圧中心の動き
左足から踏み出したもの。Aの実線が足圧中心の経過である。BからFに，Aの①から⑤の各時点のフットプリントを示す。

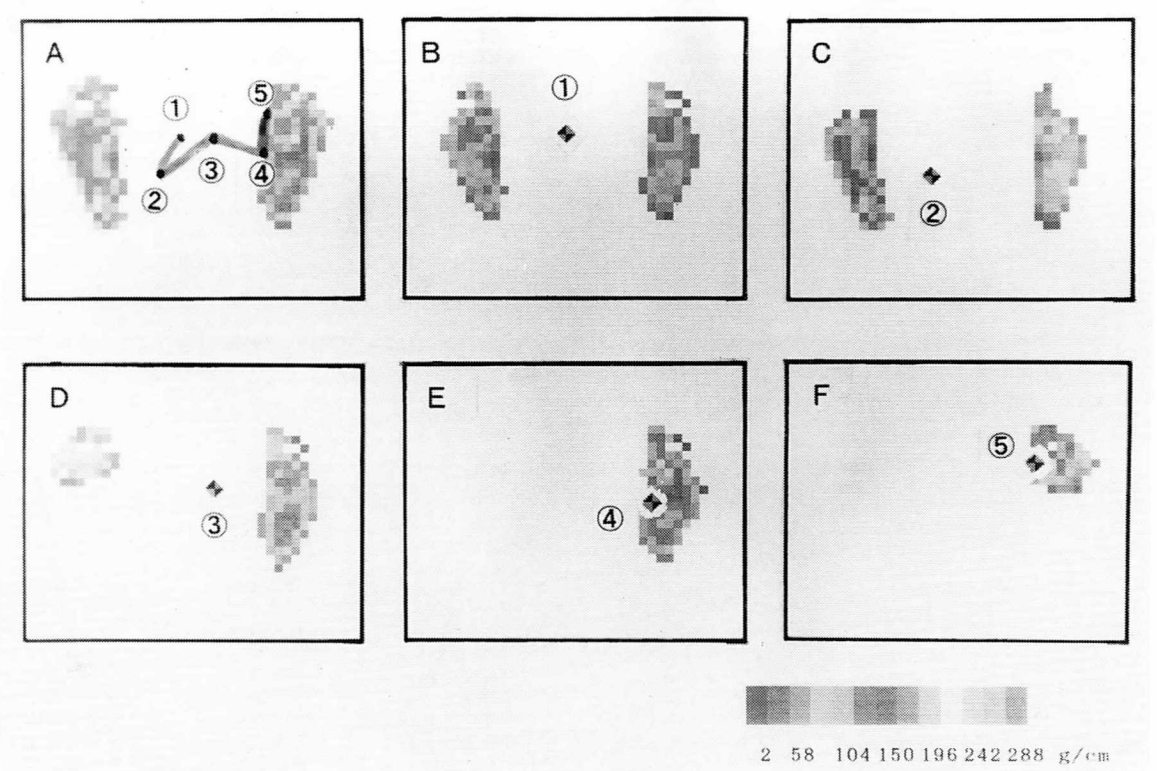


図2 DMD 1の足圧中心の動き
左足から踏み出したもの。表示方法は図1と同じである。

表1　足圧中心の経過時間の定量的検討

case	age	A		B		C		D		E	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
N1	5	0.34 ±0.017	0.34 ±0.017	0.13 ±0.011	0.11 ±0.011	0.12 ±0.017	0.12 ±0.017	0.40 ±0.026	0.40 ±0.017	1.00 ±0.061	0.96 ±0.036
N2	8	0.33 ±0.023	0.36 ±0.038	0.13 ±0.011	0.10 ±0.017	0.11 ±0.030	0.12 ±0.017	0.40 ±0.026	0.42 ±0.02	0.93 ±0.052	0.99 ±0.041
N3	10	0.40 ±0.038	0.42 ±0.026	0.14 ±0	0.14 ±0.014	0.14 ±0.026	0.14 ±0.009	0.47 ±0.046	0.46 ±0.026	1.14 ±0.041	1.15 ±0.036
N4	13	0.38 ±0.014	0.38 ±0.014	0.15 ±0.011	0.14 ±0.009	0.14 ±0.017	0.13 ±0.011	0.48 ±0.02	0.46 ±0.017	1.14 ±0.026	1.10 ±0.026
☆DMD1	7	0.51 ±0.054	0.56 ±0.055	0.24 ±0.038	0.36* ±0.133	0.09 ±0.011	0.19** ±0.059	0.34 ±0.032	0.40 ±0.088	1.18 ±0.104	1.52** ±0.158
DMD2	7	0.52 ±0.045	0.54 ±0.026	0.22 ±0.04	0.24 ±0.030	0.11 ±0.029	0.11 ±0.029	0.35 ±0.041	0.36 ±0.046	1.20 ±0.081	1.25 ±0.064
☆DMD3	9	0.52 ±0.057	0.56 ±0.052	0.13 ±0.023	0.30* ±0.119	0.13 ±0.011	0.19* ±0.060	0.52 ±0.02	0.40* ±0.083	1.30 ±0.051	1.45* ±0.136
DMD4	9	0.52 ±0.033	0.56 ±0.032	0.14 ±0.017	0.14 ±0.017	0.14 ±0.009	0.12 ±0.017	0.53 ±0.023	0.53 ±0.023	1.32 ±0.036	1.36 ±0.046

☆ falling (+)　　mean ± S.D. (s)　　* $p < 0.05$　** $p < 0.01$

Side of the first step in 100 trials (number of falling)

	L	R
DMD 1	75 (0)	25 (3)
DMD 2	79 (0)	21 (0)
DMD 3	83 (0)	17 (2)
DMD 4	28 (0)	72 (0)

表2　DMD の歩行開始における踏み出し足と歩行開始直後の転倒回数
L は左足から，R は右足から踏み出した回数。( ) 内は，そのうちの歩行直後に転倒した回数。

DMD では，健常者に比べ特に A の経過時間が大きく，歩行開始初期の踏み出し足踵部への圧の移動に時間がかかっていた。DMD 1 と DMD 2，DMD 3 と DMD 4 を比較すると，転倒傾向を有する DMD 1 と DMD 3 で，右足からの踏み出しで，B，C の経過時間が有意に大きく，それは全経過時間である E の有意差に反映していた。またこれら各要素で，左に比べ右足踏み出しの標準偏差が大きく，右足踏み出しでの歩行開始の不安定さを示していた（図4，図5，表1）。

DMD の 100 回歩行開始における踏み出し足は4例とも一方の足に偏っていた。DMD 1 と DMD 3 では，歩行開始時の時間的検討で不安定性が認められた右足踏み出し時に，それぞれ3回及び2回の，歩行開始直後のしりもちを認めた（表2）。

考　察

歩行開始は，静的平衡状態を崩し，その後の動的平衡を保ちながらの安定歩行に移るための重要な動作であると考えられる。

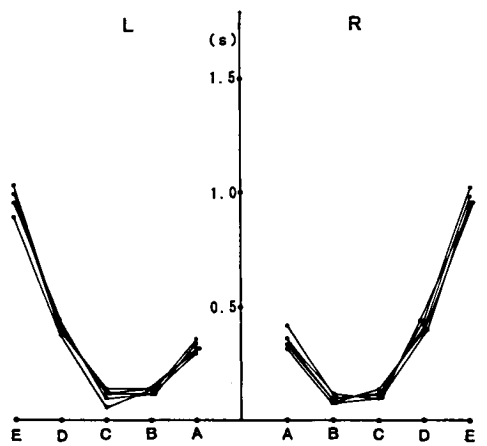


図3　8歳健常男子の足圧中心の経過時間
L は左足から，R は右足から踏み出したとき。それぞれ5回のトライアルの結果を表示した。

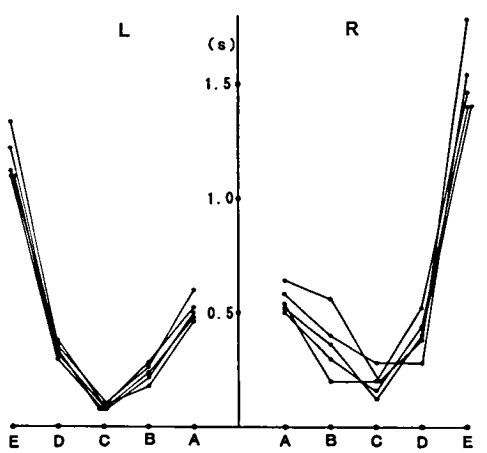


図4　DMD 1 の足圧中心の経過時間
表示方法は図3と同じである。

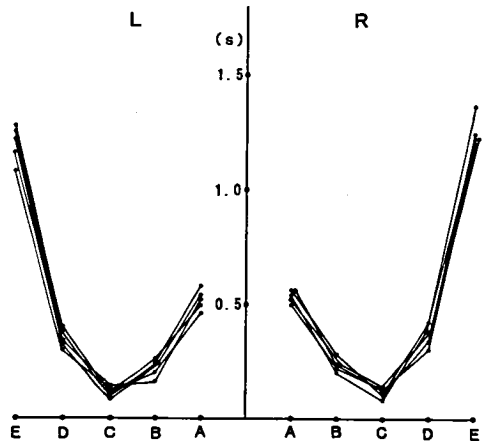


図 5　DMD 2 の足圧中心の経過時間
表示方法は図 3 と同じである。

DMD では，大殿筋と中殿筋の筋力低下を代償し，また，弱化した膝関節伸筋の筋力低下を補助するため，膝関節をロッキングしながら歩を進める必要がある。

DMD では，見かけ上左右対称の筋萎縮を呈していても，筋変性の左右差による筋力の微妙な imbalance が存在することが知られている。

このような場合，歩行開始というもとより体平衡の不安定なときに，筋力の imbalance により，一側の足からの歩行開始動作が不安定になり，その後の歩行時の代償動作が崩れ，転倒に至ったものと考えられた。

従って，不安定な側を知り，安定な側から歩行を開始するように患者を指導することは有意義であると考えられた。

実際に，今回検討した歩行直後の転倒傾向を有していた DMD 1 と DMD 3 の 2 症例は，安定していた左足踏み出しのみをおこなうように指導し訓練した結果，転倒回数は著明に減少した。

いまだ根本的治療法のない DMD においては，このような動作解析に基づく治療の試みは意義のあることと考える。

文　献

1）眞野行生，豊島英徳：Duchenne 型筋ジストロフィー症の立位・歩行障害。神経進歩　**35**：300–307, 1991

2）村川和義他：正常小児および進行性筋ジストロフィー症の歩行分析（抄）。リハ医学　**29**：984, 1992

3）Sutherland DH, Olsen R, Cooper L, et al.: The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. Develop Med Child Neurol **23**: 3–22, 1981

4）Melkonian GJ, Cristofare RL, Perry J, et al.: Dynamic gait electromyography study in Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients. Foot & Ankle **1**: 78–83, 1980

5）Toyoshima E, Mane Y: Recording and analysis of gait foot–forces using telemetric force–tranceducers in patients with Duchenne muscular dystrophy. Electromyogr Clin Neurophysiol **25**: 355–361, 1987

6）安東範明，藤本泰代，安東美波留他：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

7）安東範明，高柳哲也，藤本泰代他：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**：355–358, 1994

8）安東範明，眞野行生：障害者の動作分析－新しい歩行分析法による検討－。リハ医学　**31**：483–489, 1994

9）安東範明，藤本泰代，高柳哲也他：筋ジストロフィー症の新しい靴型装具の効果－三次元歩行解析による検討－。神経治療　**11**：599–602, 1994

10）安東範明，藤本泰代，安東美波留他：筋ジストロフィー症の車椅子用クッションの検討。神経治療　**11**：273–277, 1994

Duchenne 型筋ジストロフィーの新しい靴型装具

——靴底可変式装具の開発——

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]，川　原　　誠[1]，高　柳　哲　也[2]
真　野　行　生[3]
[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
[3]北海道大学医学部リハビリテーション医学講座

はじめに

われわれは，圧計測センサシステム F–SCAN[1]を利用して，筋ジストロフィーの足圧パターンを健常者のパターンに近づけることのできる靴型装具の製作を研究してきた[2)~4)]。

平成6年度には，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）に対して製作したが，その際，DMD では下肢の機能障害の進行が速く，設定した補正が早期に合わなくなることが問題として残った。

そこで今回我々は，新たに靴底可変式の装具を開発し，足圧パターンの変化に速やかに対応することを考えた。

対象と方法

症例は12歳と9歳の DMD 2例で，それぞれの下肢の機能障害度はステージ4とステージ3である。

症例1の足関節可動域は，左は背屈－20度，底屈80度。右は背屈－20度，底屈85度で，内反尖足拘縮が認められた。症例2の足関節可動域は保たれていた。両症例とも股関節と膝関節の可動域制限は認められなかった。

尚，対照として12歳の健常男子の計測も行った。

歩行時の足圧計測には F-SCAN センサシート（米国，Tekscan 社製）を用いた（図1）。このシートは加える力の大きさに応じて電気抵抗値が変化する物質を薄膜形成し，その上下に行電極と列電極を一定の間隔でマトリックス状に配置したもので，それぞれの交点が力検出点となるよう構成されている。厚さ0.1 mm と紙のように薄く，足や靴の大きさに合わせて，はさみなどでデザインが可能である。

今回製作した靴底可変式の靴型装具は，heel elevation と outer wedge もしくは inner wedge を5 mm 単位で設定することのできる調節板を，ベルクロで靴底にサンド

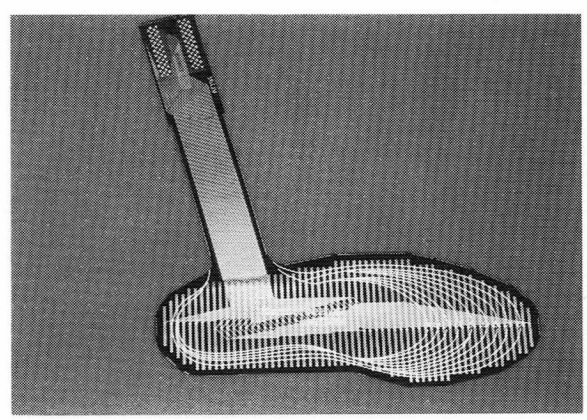


図1　F–SCAN センサシート
足型のセンサシートで，厚さ0.1 mm と紙のように薄く，被検者の足の大きさに合わせてはさみなどで整形可能である。

図2　新しい靴型装具（靴底可変式）
靴型装具の insole と outsole の間に調節板をベルクロで固定することにより，適切な靴底の形状を得ることができるように工夫した。

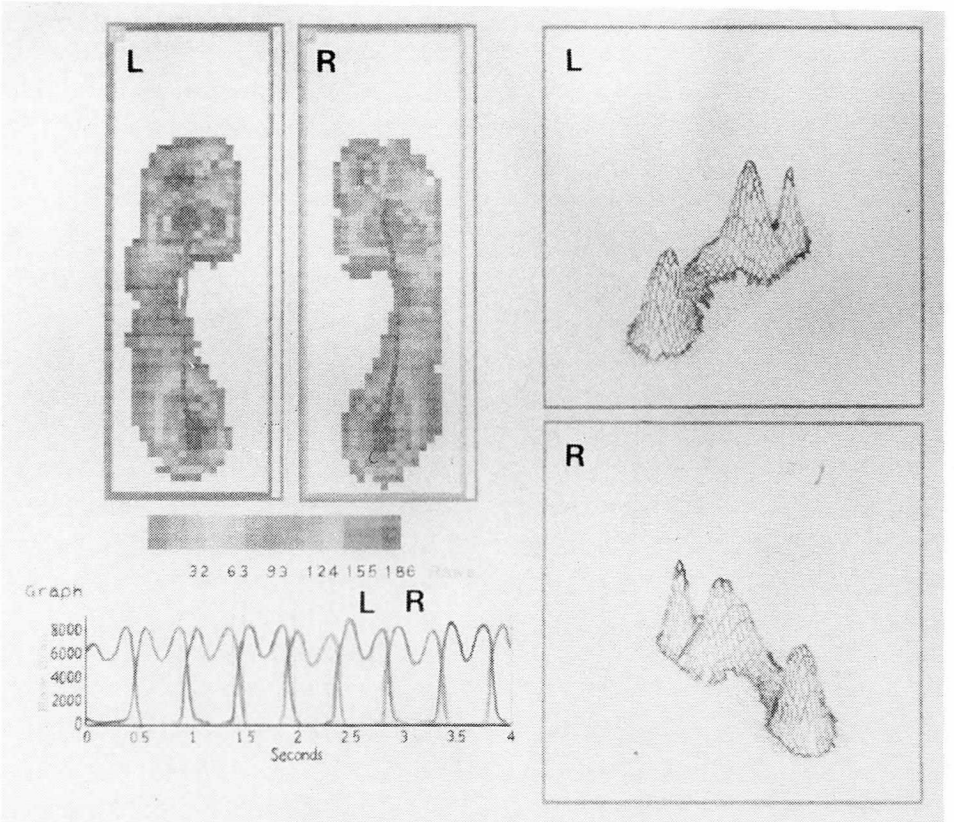


図3　12歳健常男子の足圧パターン（靴底無補正）

左上は圧の2次元表示で，フットプリントの上の実線は足圧の中心の軌跡を示す。左下は垂直方向の圧のグラフ表示で，横軸は時間で，4秒間のデータを示している。右は圧の3次元表示である。

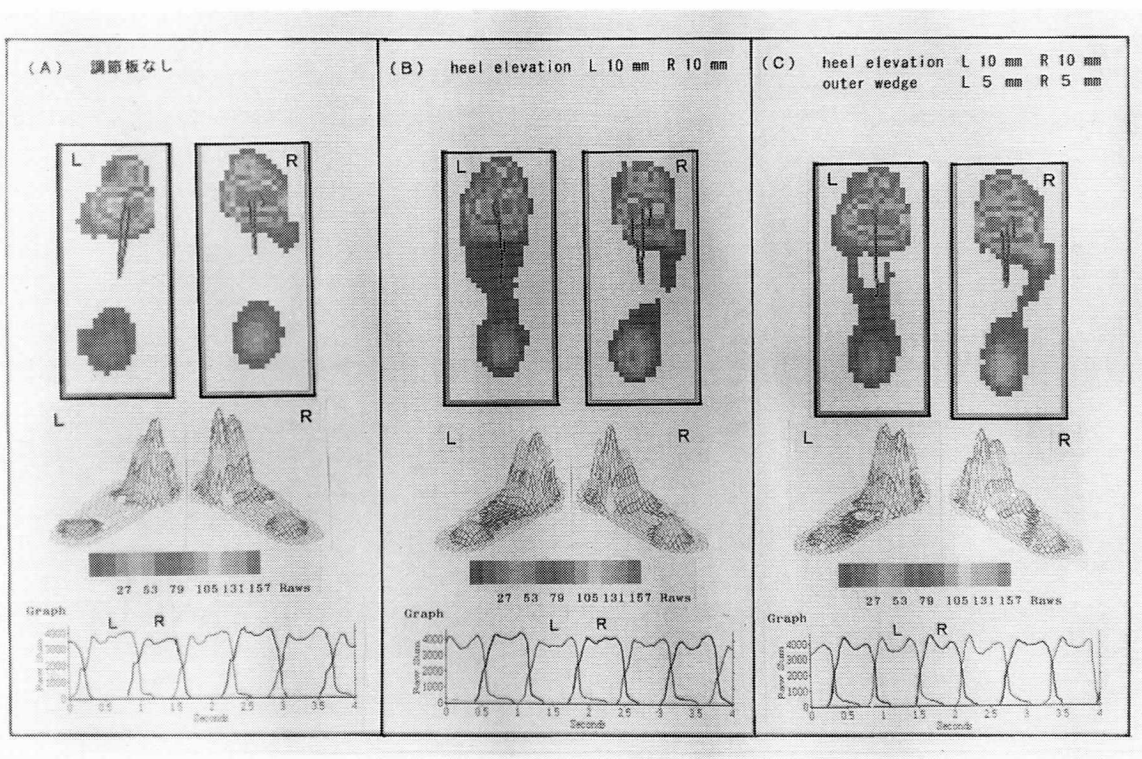


図4　症例1における調節板選択の過程

（A）調節板なし。（B）両足ともに10 mmのheel elevationをかけた状態。（C）10 mmのheel elevationに加え，両足ともに5 mmのouter wedseを加えた状態。

イッチの状態で挿入固定することにより，適切な靴底の形状をつくることができるよう工夫した（図2）。

F-SCAN センサシートを，この靴型装具の insole 上に装着し，歩行分析を行った。患者に靴型装具をはかせて，まず，調節板なしの無補正歩行を計測した。次に各種の調節板を挿入しながら歩行分析を繰り返し，最も適切と考えられる調節板を選択した。調節板が選択されたら，この状態で日常生活で靴型装具を使用してもらうことにした。以後は一ケ月に一度歩行分析を行い，足圧パターンが変化した場合は，その場で最も適切な調節板を歩行分析により新たに選択し挿入した。

健常者の場合は，踵と前足部，そして第一趾に圧のピークがみられ，それぞれの大きさはほぼ同等で，足圧の中心は踵の中央部から始まりスムーズに前方に移行していた。垂直方向の圧のグラフ表示では，heel strike 期と toe off 期に対応した2峰性のパターンがみられた。3次元表示では，踵，前足部，そして第一趾に大きな圧のピークがあることがわかった（図3）。

症例1における調節板選択の経過では，調節板なしでは，足圧は主として前足部に認められ，前足部外側にも大きな圧がみられた(図4-A)。両足ともに 10 mm の heel elevation をかけたところ，やはり前足部の圧は大きいものの踵の圧も大きくなり，中足部の圧も出現した。グラフ表示をみると歩数が増加し，スムーズな歩行となったことがわかった。heel elevation はこの状態が最も良好で，これ以上の補正は足圧パターン及び歩容ともに乱れた（図4-B)。10 mm の heel elevation に加え，両足ともに 5 mm の outer wedge を加えたところ，足圧パターンはさらに健常者に近づき，グラフ表示では歩数もさらに増加し，きれいな健常者類似の2峰性のピークが認められた。様々な補正を試した結果，この状態が，最も足圧パターンが良好で，患者の自覚的にも最も快適な歩行が得られたため，この状態の調節板を選択して使用してもらうことにした（図4-C)。

症例2も，同様な過程で調節板を選択した。症例1の経過は，11歳8カ月でステージ4となり，12歳0カ月で，靴型装具を製作した。その後，12歳5カ月で，この靴型装具以外では歩けないようになった。12歳6カ月で足圧パターンに変化が生じ，右足にさらに 5 mm の outer wedge を加えて足圧パターンは再び良好となった。12歳8カ月で左足にさらに 5 mm の outer wedge を加えた。12歳10カ月の時点で，依然として独歩が可能で，この靴型装具使用により，ステージ4の状態を保持していた。

症例2の経過は，9歳2カ月でステージ3となり，9歳4カ月で靴型装具を製作し，この時点での補正は，左右ともに heel elevation 5 mm, outer wedge 5 mm だった。その後9歳9カ月で左右にさらに 5 mm の heel elevation を追加し，10歳2カ月でステージ4となった。10歳3カ月で左足に 5 mm の heel elevation と 5 mm の outer wedge の追加，右足には 10 mm の heel elevation の追加と，大きな調節が必要だった。10歳6カ月で，右足にさらに 5 mm の outer wedge を加えた。10歳8カ月の時点で良好な独歩が続いていた。

考　察

DMD のステージ4の平均通過期間は，上田らによると 2.6±1.0 カ月，畑野らによると約7カ月と報告されている。症例1では，ステージ4に入った後約4カ月で靴型装具を使用し始め，ステージ4に入って9カ月後に，この靴型装具以外では歩けなくなっている。すなわち，この時点で，本来ならばステージ5に入ったものと考えられる。その後2回の靴底の調節を経て，ステージ4に入って 14 カ月後の時点でも独歩を続けており，この靴型装具により，ステージ4が延長したものと考えられた。

また，症例3では，ステージ3の通過期間は 12 カ月で，上田らの報告の 5.2±2.9 カ月，畑野らの約4カ月に比べ延長していた。ステージ4になった後に大きな調節が要求されたことは，この時期の靴底の調節の重要性を示唆していた。ステージ4に入って6カ月の時点で良好な独歩を続けており，今後さらに経過観察を続けていく予定である。

今回，新たに靴底可変式の靴型装具を開発し，DMD の足圧パターンの変化にリアルタイムに対応し，良好な歩行を得ることができた。

症例1，症例2ともに heel elevation に加えて outer wedge をつくった状態で最適な歩行が得られ，補正の度合いは経過につれて大きくなっていった。

症例1は内反尖足拘縮が明らかだったが，症例2には無く，単に足関節変形を代償したという末梢部での作用のみではないと考えられた。

DMD では膝関節伸筋の筋力低下が優位である。今回の2症例とも，heel elevation をかけることにより，体重心が膝関節の前方を通り，歩行時の膝関節のロッキングが容易になったものと考えられた。また，DMD においては股関節内転筋群の筋力低下が早期より著明であり，outer wedge は，股関節内転筋群の補助的役割を果たしたものと考えられた。

今回の2症例については，ステージ3，ステージ4ともに通過期間の延長が認められた。症例数がまだ少ないものの，この靴型装具の有用性を示唆するものと考えられ，今後症例数を増やして，さらに検討していく予定である。

文　献

1）安東範明，藤本泰代，安東美波留他：筋ジストロフィー症の新しい歩行分析。臨床神経　**30**: 962-968, 1993

2）安東範明，高柳哲也，藤本泰代他：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**：355–358, 1994
3）安東範明，藤本泰代，高柳哲也他：筋ジストロフィー症の新しい靴型装具の効果－三次元歩行解析による検討－。神経治療　**11**：599–602, 1994
4）安東範明，眞野行生：障害者の動作分析－新しい歩行分析法による検討－。リハ医学　**31**：483–489, 1994

筋萎縮症患者における坐位負荷での血圧，脈拍数，血漿ノルアドレナリンの変動

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　近　藤　真喜子[1]，黒　川　　徹[2]
[1]国立療養所西別府病院神経内科　[2]国立療養所西別府病院小児科

要　旨

筋萎縮症患者において坐位負荷が血圧，脈拍数，血漿ノルアドレナリン値にどの程度の影響を与えるか検討した。対象は筋萎縮症患者21名（男15，女6），平均年齢38±16歳，およびコントロール8名（男3，女5），平均年齢36±10歳である。30分間の安静臥床ののち坐位保持を10分間行なった。臥位時，坐位負荷5分，10分における血圧，脈拍数，血漿ノルアドレナリン値を測定し，比較検討した。血圧は患者群，コントロール群間で臥位，坐位5分，坐位10分で差はなかった。脈拍数，血漿ノルアドレナリン値は3時点とも患者群が有意に高値を示した。筋萎縮症患者では安静臥位時すでに脈拍数，血漿ノルアドレナリン値が高値で交感神経機能亢進状態にあり，坐位負荷により，さらにすすむものと考えられた。

はじめに

進行性筋萎縮症患者では呼吸不全，心不全などの進行により，坐位をとることがかなりの負担となることがある。そこで，坐位負荷が患者の血圧，脈拍数，血漿ノルアドレナリン値にどの程度の影響を与えるか検討した。

対　象

対象は進行性筋萎縮症患者21名（男15，女6），平均年齢38±16歳，およびコントロール8名(男3，女5)，平均年齢36±10歳である。進行性筋萎縮症患者のうちわけは筋原性筋萎縮症17名（DMD 8名，筋強直性ジストロフィー4名，肢帯型筋ジストロフィー2名，顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1名，遠位型ミオパチー2名），および神経原性筋萎縮症4名（SPMA 3名，ALS 1名）である。

方　法

30分間の安静臥床をさせ，その後坐位保持を10分間行なった。臥位時，坐位5分，坐位10分における血圧，脈拍数，血漿ノルアドレナリン値を測定し，比較検討した。

結　果

血圧（最高血圧）は患者群で臥位108±18（mmHg），坐位5分112±23，坐位10分111±24，コントロール群で各々114±11，115±13，116±13で2群間に差はなかった（図1）。脈拍数は患者群で臥位82±18（bpm），坐位5分85±17，坐位10分86±19，コントロール群で各々66±9，69±7，67±8で，3時点とも患者群が有意に高値を示した（図2）。血漿ノルアドレナリン値は患者群で

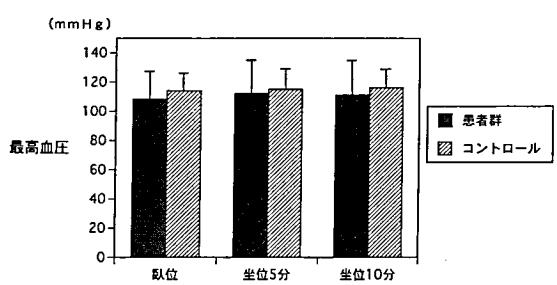


図1　血圧の変動

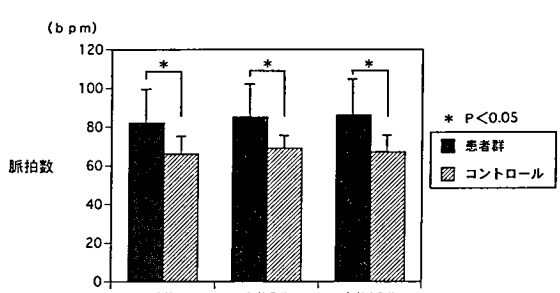


図2　脈拍数の変動

臥位 421±253（pg/ml），坐位 5 分 531±341，坐位 10 分 563±364，コントロール群で各々 143±52, 200±46, 201±43 で 3 時点とも患者群が有意に高値を示した(図 3)。患者群を神経原性筋萎縮症と筋原性筋萎縮症にわけて検討した場合でも両患者群はコントロールとくらべて有意に高値であった。

つぎに患者群において安静時の血漿ノルアドレナリン値と動脈血の炭酸ガス濃度（PCO 2）の関係を検討したが，PCO 2 の高い患者ほどノルアドレナリン値も高値を示した（図 4)。さらに PCO 2 と臥位から坐位 10 分負荷後のノルアドレナリンの変動幅との関係を検討したが，PCO 2 の高い患者ほど変動幅もおおきい傾向にあった（図 5)。

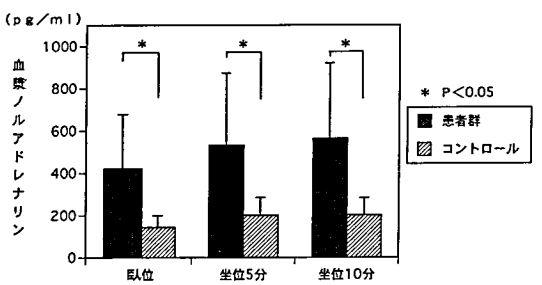


図 3　血漿ノルアドレナリン値の変動

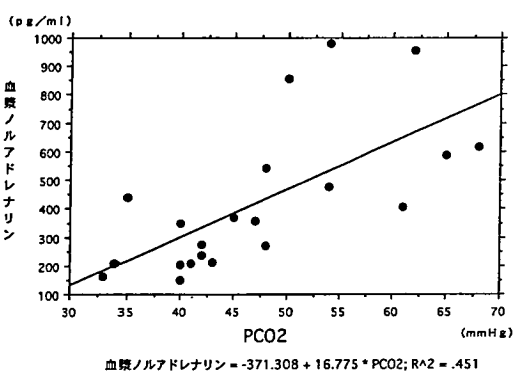


図 4　PCO 2 と安静時血漿ノルアドレナリンの関係

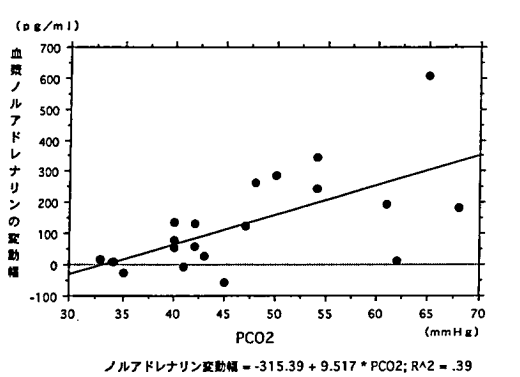


図 5　PCO 2 と坐位負荷による血漿ノルアドレナリンの変動幅の関係

考　察

筋ジストロフィーの自律神経機能については R-R 間隔変動係数（CVR-R)[1]，筋交感神経活動の検討[2]，自律神経作動薬を用いた検討[3]，交感神経皮膚反応（SSR)[4]や軸索反射による発汗機能の検討[5]などさまざまな報告があり，主として交感神経系の障害を推定するものが多くみられる。われわれも以前，皮膚交感神経，特にコリン作動性節後線維の機能検査とされているピロカルピンの iontophoresis による薬物発汗試験[6]を行なったが，交感神経系の障害を示唆する結果だった。今回，交感神経機能を血漿ノルアドレナリン値を指標にして検討したが，血漿ノルアドレナリン値は患者群で有意に高値を示し，交感神経の機能亢進を示唆する結果であった。この相違は，方法の違い，あるいは筋の volume 減少に伴う血流の低下が関係している可能性などが考えられる。

神経原性筋萎縮症の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。同様の結果は筋緊張性ジストロフィーにおいてもみられ，傾斜負荷により血漿ノルアドレナリン値を測定した刀根山病院の報告[7]がある。そこでは，対象の健常人に比べてノルアドレナリン分泌が亢進しているにもかかわらず，拡張期血圧や平均血圧の上昇が遅れるなどノルアドレナリンの標的器官である末梢血管の反応性低下が示されている。われわれも血圧に関しては患者群とコントロール群とで差はなく，血圧の反応性低下があるのではないかと考えている。呼吸機能を反映する動脈血炭酸ガス濃度と血漿ノルアドレナリン値との関係では，PCO 2 の高い患者ほどノルアドレナリンが高値で，坐位負荷による変動も大きく，呼吸不全の進行につれて，交感神経機能は亢進した状態であると思われた。

文　献

1）宮尾益英，植田秀信ら：筋ジストロフィーの心電図 R-R 時間の時系的分析。筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究。昭和 58 年度研究報告書　361, 1984

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）乗松克政，中島洋明ら：進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能－定量的自律神経機能検査法による。筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究。昭和 53 年度研究成果報告書　160, 1979

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）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
6）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
7）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

Duchenne 型筋ジストロフィーの患者および女性保因者における心機能の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度による評価

班　員 足　立　克　仁
国立療養所徳島病院

共同研究者 齋　藤　美　穂[1)], 鳴　尾　隆　子[1)], 木　村　千代美[1)]
中　村　由利子[1)], 峰　　秀　樹[1)], 乾　　俊　夫[2)]
夛田羅　勝　義[3)], 川　井　尚　臣[4)], 柏　木　節　子[4)]
[1)]国立療養所徳島病院内科　[2)]国立療養所徳島病院神経内科
[3)]国立療養所徳島病院小児科　[4)]徳島大学・第一内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者55例とその母である女性保因者15例において心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）と脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の血漿濃度を測定し，各種の心機能の指標との関係を検討した。ANP と BNP の血漿濃度の比較では，DMD 患者とその保因者ともに，ANP 濃度に比べ，BNP 濃度の方が上昇例が多く，より鋭敏に心障害をあらわすことが推定された。また，BNP 濃度は心胸比（CTR），左室拡張末期径（LVDd），左室短縮率（FS）と相関関係を示し，また，心症状のない，いわゆる潜在性の心障害でも上昇していた。経過をみた本症保因者における BNP 濃度は，心症状発現前に既に上昇がみられ，心症状出現とともに増加し，さらに治療とともに低下した。以上のことから，DMD 患者とその保因者の心障害の早期発見や治療効果の判定に BNP 濃度は有力な指標になると思われた。

はじめに

DMD 患者は病状の進行に伴い呼吸障害の他に心障害もおこすため，心不全をきたして死亡することが少なくない。このため本症患者の心機能低下の早期発見とその予防は重要な課題である。このことが，同女性保因者にも程度の違いはあるが当てはまることはすでに報告した[1)2)]如である。

本研究では，ANP と BNP の血漿濃度を測定し，これらが DMD 患者と同保因者の心機能低下の指標となりうるかを検討した。

対象と方法

対象は8～32歳（19.5±5.4歳，mean±SD）で，下肢機能障害度が II～VIII（6.7±1.0）の DMD 患者55例とその母である34～61歳（45.8±8.0歳）の女性保因者15例である。

DMD の診断は遺伝形式，臨床所見・経過に加え，PCR 法，筋のジストロフィン染色などにより行い，保因者の診断は遺伝的に definite carrier，血清 CK 活性値の上昇，サザンブロット法，筋のジストロフィン染色でのモザイク様染色像などで行った。

上記の症例において，CTR，心エコーにおける LVDd，FS を測定し心機能を評価するとともに ANP と BNP の血漿濃度を測定した。

結　果

1．DMD 患者とその保因者における ANP と BNP の血漿濃度の比較

図1に示すように，DMD 患者では，ANP 濃度は55例中5例のみ上昇がみられたが，BNP 濃度は55例中15例で上昇していた。

保因者では，ANP 濃度は全く上昇はみられなかったが，BNP 濃度は15例中8例で上昇していた。

下腿浮腫等の心不全症状がみられた2例の DMD 患者では ANP，BNP の両濃度とも高値であったが，心悸亢進等の自覚症状がみられた保因者では BNP 濃度のみ上昇がみられた。

2．DMD 患者における血漿 BNP 濃度

1）血漿 BNP 濃度と年齢との関係

血漿 BNP 濃度は2～730 pg/ml（35.6±108.0）と幅広い分布を示し，両者には相関関係はなかった。上昇例の

おおくは15歳～20歳にみられた（図2）。

2）血漿 BNP 濃度と下肢機能障害度との関係

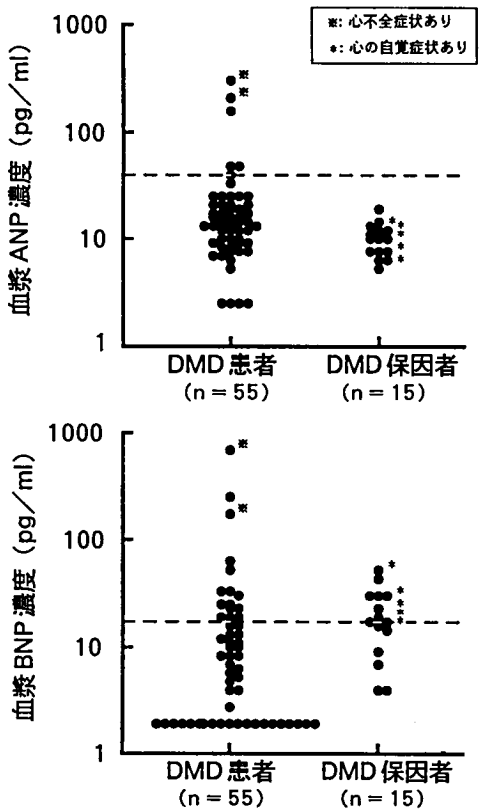


図1　DMD 患者とその保因者における ANP（上段）と BNP（下段）の血漿濃度の比較

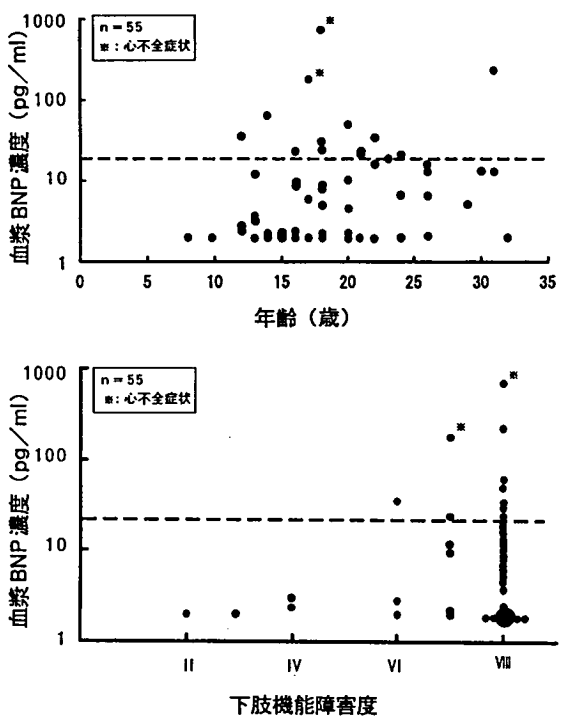


図2　DMD 患者における血漿 BNP 濃度と年齢（上段）ならびに下肢機能障害度（下段）との関係

障害度の強い症例で血漿 BNP 濃度の上昇例が多くみられた（図2）。

3）血漿 BNP 濃度と CTR との関係

DMD 患者（52例）の心胸比は，33.3%～70.0%（47.9±8.0）で，血漿 BNP 濃度との間には正の相関（$r=0.52$, $p<0.01$）がみられた。

4）血漿 BNP 濃度と LVDd との関係

LVDd（44例）は 27 mm～66 mm（42±11）で，血漿 BNP 濃度とは正の相関がみられた（図3）。

5）血漿 BNP 濃度と FS との関係

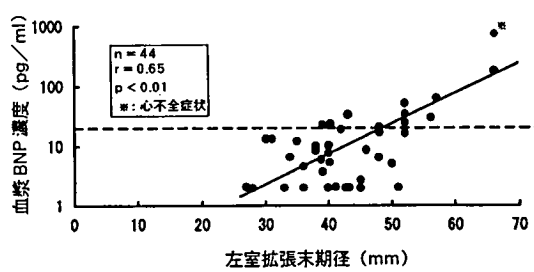
FS（44例）は 3.0%～37.0%（24.1±8.0）で，血漿 BNP 濃度とは負の相関がみられた（図3）。

3．DMD 女性保因者における血漿 BNP 濃度

1）血漿 BNP 濃度と年齢との関係

血漿 BNP 濃度は 4～57 pg/ml（22.1±15.1）であり，年齢との間には相関がみられた（図4）。

また，自覚症状のない例でも上昇している例がみられた。



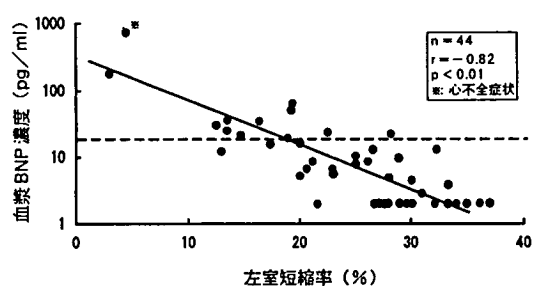


図3　DMD 患者における血漿 BNP 濃度と左室拡張末期径（上段）ならびに左室短縮率（下段）との関係

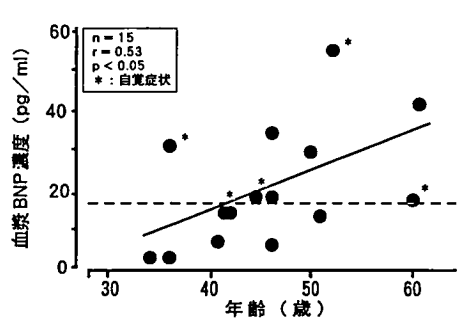


図4　DMD 保因者における血漿 BNP 濃度と年齢との関係

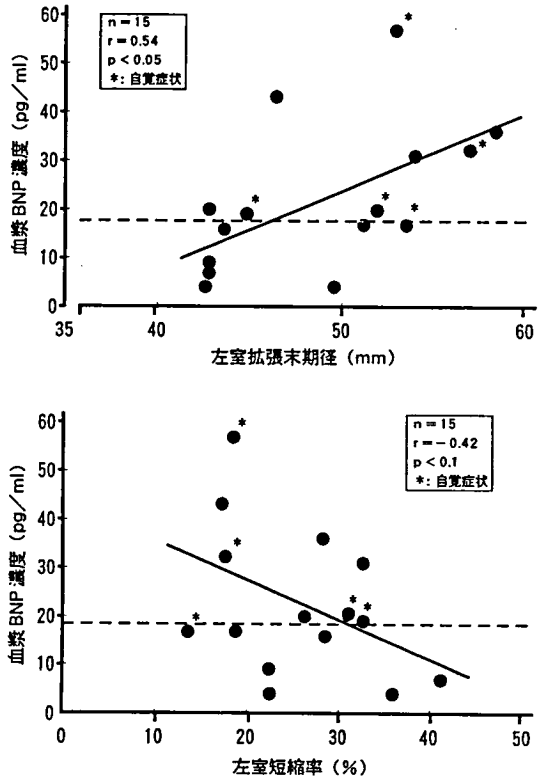


図5　DMD 保因者における血漿 BNP 濃度と左室拡張末期径（上段）ならびに左室短縮率（下段）との関係

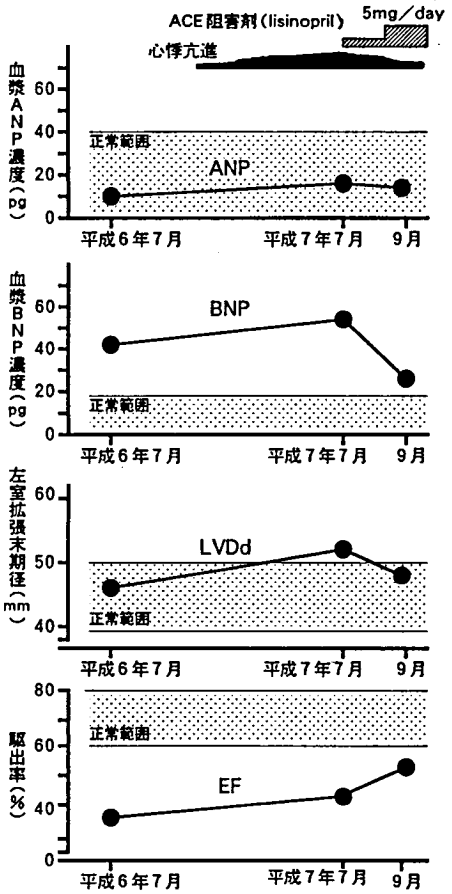


図6　DMD 女性保因者（61 歳）の経過図

2）血漿 BNP 濃度と CTR との関係

DMD 保因者の心胸比は，40%～60% (50.5±5.4) で，血漿 BNP 濃度との間には正の相関（r=0.48，p<0.05）がみられた。

3）血漿 BNP 濃度と LVDd, FS との関係

両者とも相関を示した（図 5）。

4）経過を観察しえた女性保因者（61 歳）の 1 例

昨年の 7 月には心症状はなかったが，すでに BNP 濃度の上昇がみられた。その後，心悸亢進がみられ始め，BNP 濃度の増加がみられ，また，左室の拡張も認められた。

そこでこの心不全に対し ACE 阻害剤を投与したところ，自覚症状の改善と BNP 濃度，LVDd の低下と駆出率の増加が認められた（図 6）。

考　察

DMD 患者では呼吸不全と心不全が二大死因であるが，これは骨格筋，心筋ともにジストロフィンの欠損に起因すると考えられる。本症保因者でも筋力低下や心症状を呈する症例がみられ，やはりジストロフィンの発現異常が考えられる[1)2)]。

これらの心障害は，DMD 患者とその保因者において，死因にもなり[3)]，これら心障害に対する早期発見や治療は重要な課題である。

これら心障害の指標の一つである ANP 濃度については，先に我々が報告した[4)]如く，心機能をよく反映するが，BNP 濃度[5)]については DMD 患者はもとよりその保因者においても成績はみられない。

ANP と BNP の血漿濃度の比較では，DMD 患者とその保因者ともに，BNP 濃度の方が ANP 濃度に比べ，上昇例が多く，より鋭敏に心障害をあらわすことが推測された。

また，BNP 濃度と CTR，LVDd ならびに FS とは DMD 患者とその保因者ともに，相関関係を示し，また，心症状のない，いわゆる潜在性の心障害でも上昇していた。

DMD 患者の年齢別の BNP 濃度の分布では，15～20 歳で上昇を示す例が多く，それ以後はむしろ低値を示す例が多かった。これは 20 歳前後に，多くは寝たきりとなって運動量が極端に少なくなり，心負荷が軽減されるためと考えられる。また，下肢機能障害度別では，障害度の強い例で上昇例が多く，骨格筋病変の進行に伴って心病変も進行することが考えられた。

保因者の年齢別の BNP 濃度の分布では，相関がみられ，年をとるにつれて心筋に負荷がかかるものと思われた。

経過をみた保因者では，BNP 濃度は心症状の発現前に既に上昇がみられ，心症状出現とともに増加し，さら

に治療とともに低下したことより，心障害の早期発見とともに治療の有効性の指標ともなり得た。

文　献

1）足立克仁，齋藤美穂ら：Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者における心障害と骨格筋障害に関する研究。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 6 年度研究報告書，1996，印刷中

2）上田由利子，川井尚臣ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの女性保因者における心機能障害。臨床神経　**35**：1191, 1995

3）倉橋昌也，宮本美也子ら：心筋病変を合併した Duchenne 型筋ジストロフィー症の女性保因者の 1 例。日内会誌　**78**：27, 1989

4）Kawai H, Adachi K et al: Secretion and clinical significance of atrial natriuretic peptide in patients with muscular dystrophy. Arch Neurol **47**: 900, 1990

5）秦江弘文，吉村道博ら：ANP と BNP の臨床的意義，最新医学　**47**：93, 1992

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide : BNP)による心機能評価

班　員 松　岡　幸　彦
国立療養所鈴鹿病院

共同研究者 酒　井　素　子[1], 小長谷　正　明[1], 白　鳥　政　之[1]
青　木　真一郎[1], 石　井　潤　一[2], 犬　飼　　晃[3]
[1]国立療養所鈴鹿病院神経内科 [2]藤田保健衛生大学内科 [3]名古屋大学神経内科

要　旨

DMD における心不全死例の増加に鑑み，心室機能を反映するとされる血漿 BNP 値による DMD の心機能評価の可否を検討する目的で，DMD およびその他の筋ジストロフィー（PMD）患者の BNP 値を，血漿心房性利尿ペプチド(ANP)とともに測定し，比較検討した。DMD 52 例における ANP の平均値は正常上限値をわずかに越えていたのに対し，BNP では正常上限値の約 2 倍を示した。BNP・ANP 値と心胸郭比（CTR）とは有意な正の相関を，BNP・ANP 値と左室駆出率（LVEF）とは有意な負の相関を認め，いずれも BNP 値の方が高い相関を示した。顕性心不全例では BNP・ANP 値ともに著増し，症状の軽快に伴い低下したが，その変動は BNP 値の方が大きかった。

以上より，BNP 値は ANP 値よりも DMD の心機能評価に有用であると思われた。また，DMD 以外の PMD 52 例では，BNP 値は CTR および LVEF とは DMD と同様の相関傾向を示したが有意ではなく，さらに検討が必要である。

はじめに

平成 2 年度本会議および平成 6 年 9 月における，全国の国立療養所の DMD 死亡例の死因調査の結果，近年，鼻マスクを用いた IPPV などの非観血的な呼吸器治療が導入され，普及するに従い，それまで最多を占めていた呼吸不全による死亡例が減少してきた反面，それに伴って心不全死例が増加して呼吸不全死を上回ってきていることがわかり[1]，心機能障害に対する適切な対応がさらに必要となってきている。しかし，DMD では，心不全による臨床症状が出現しにくいことに加え，高度の胸郭変形や側弯の存在のために心胸郭比（CTR）や心エコーによる心機能評価が必ずしも容易でない。そのため，DMD では心不全を評価できるような生化学的なマーカーが必要と考えられ，これまで ANP がそのマーカーの一つとして用いられている[2]。近年，ANP と同様なナトリウム利尿ペプチドのうち，主に心室から分泌され，心室機能を反映するとされる BNP が測定できるようになり，心機能の評価に有用であると報告されてきている。

そこで，今回私共は，DMD において血漿脳性利尿ペプチド（brain natriuretic peptide: BNP）値により適切な心機能評価ができるか否かを検討した。

対象および方法

対象（表 1）は 6 歳から 31 歳，平均年齢 17.4±5.7 歳の DMD 52 例のほか，比較として Becker 型 19 例，先天型 10 例，肢帯型 8 例，筋強直性 15 例で，できうる限り安静臥床時に静脈採血した。BNP の測定は血漿において immunoradiometric assay 法で行い，同時に ANP も測定した。また，心機能の指標として，CTR および心エコーによる LVEF を計測した。

表 1　対象

Duchenne 型筋ジストロフィー 6 歳～30 歳（17.4±5.7 歳）	52 例
Becker 型筋ジストロフィー 12 歳～67 歳（30.9±13.0 歳）	19 例
先天性筋ジストロフィー 3 歳～31 歳（18.2±7.5 歳）	10 例
肢帯型筋ジストロフィー 36 歳～62 歳（52.6±8.8 歳）	8 例
筋強直性ジストロフィー 38 歳～62 歳（52.5±6.3 歳）	15 例

結　果

DMD における BNP および ANP の平均値は，BNP では 42.4±98.3 pg/ml，ANP では 45.3±88.3 pg/ml であ

り，ANP は 40 pg/ml の正常上限値をわずかに越えていたのに対し，BNP では 20 pg/ml の正常上限値の約 2 倍を示した（図 1）。BNP, ANP の年齢別分布（図 2）では，両者ともに年齢に対して有意な相関を認めなかった。右肩に星印のある 3 症例は，臨床的に心不全と診断された症例であるが，いずれも BNP・ANP ともに著明に増加しており，正常上限値に対する上昇率は，いずれも ANP よりも BNP の方が高かった。BNP と ANP との関係をみると，1% 以下の危険率で相関係数 0.87 の強い相関を認めた（図 3）。次に，BNP および ANP と，CTR との関係をみると，いずれも有意な正の相関を認め，BNP の方が，より高い相関を示した（図 4）。BNP および ANP

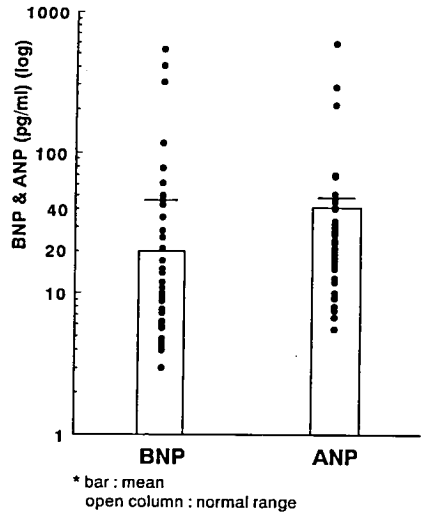


図 1　DMD 52 例における血漿 BNP・ANP 値の分布

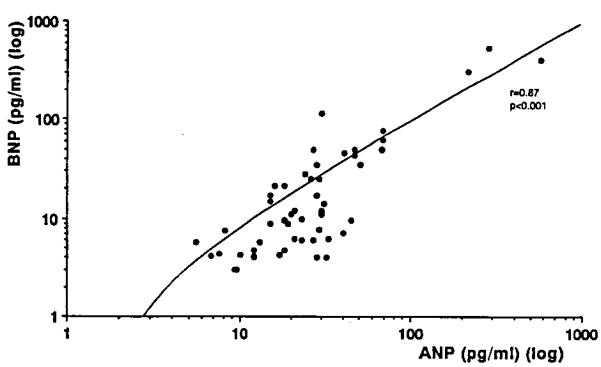


図 2　DMD 52 例における血漿 BNP および ANP 値の年齢との関係

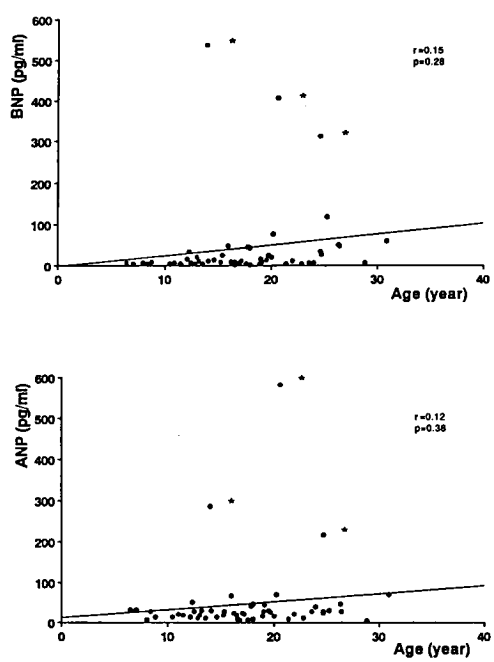


図 3　DMD 52 例における血漿 BNP 値と ANP 値との関係

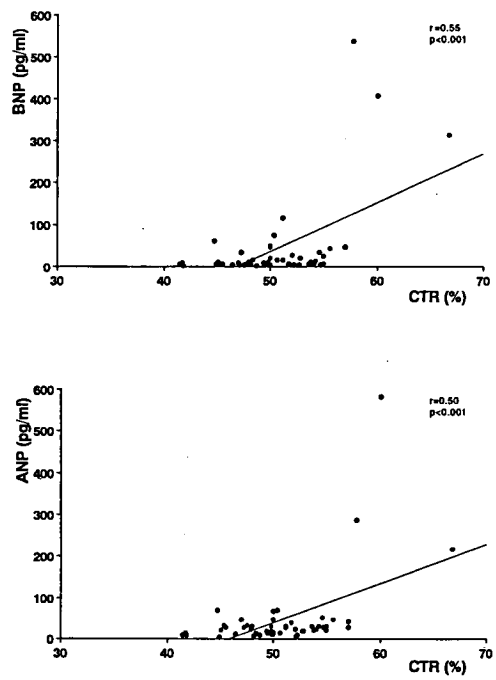


図 4　DMD 52 例における血漿 BNP 値と CTR との関係

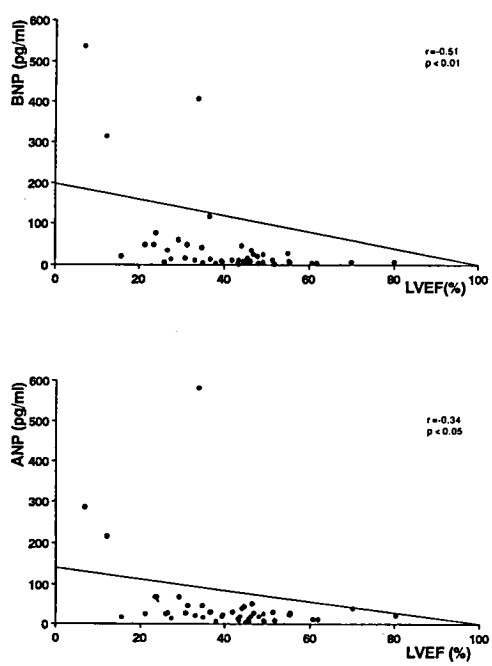


図 5　DMD 52 例における血漿 BNP 値と EF との関係

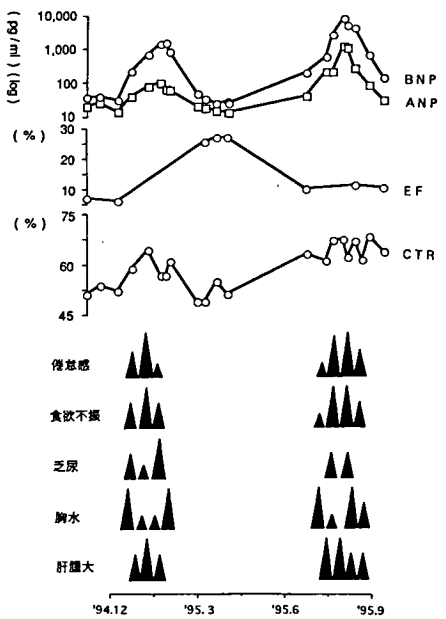


図6 DMD の顕性心不全例における BNP・ANP 値と臨床所見との関係

と EF との関係では，いずれも有意な負の相関を認め，BNP の方がより高い相関を示した（図5)。DMD 以外の PMD においても，BNP，ANP 値は，CTR と LVEF に対して DMD と同様の相関傾向を認めたが，有意ではなかった。顕性心不全症例では，いずれも BNP・ANP 値ともに著明な増加を認め，正常上限値に対する上昇率は，ANP よりも BNP の方が高かった。また，BNP・ANP 値は臨床症状の増悪とともに著増し，軽快とともに低下を示し，その変動は，BNP の方が大きかった（図6)。

考　察

BNP は ANP に引き続き第2のナトリウム利尿ペプチドとして豚の脳から単離同定された[3]が，その後脳よりも主に心臓から分泌されていることが明らかになっている[3][4]。ANP が主に心房から分泌されるのに対し，BNP は主に心室から分泌される[4][5]が，いずれも心不全において生合成が亢進し，種々の基礎疾患を有する心不全症例では，血漿 BNP 濃度の増加は ANP よりはるかに大きく[4][6]臨床上血漿 BNP 濃度が ANP 以上に有意義であることが示唆されている。DMD では，これまで，ANP がその心機能評価に用いられている。今回，DMD 患者において，ANP の平均値は正常上限値をわずかに越えたにとどまっていたが，BNP 濃度の平均値は正常上限値の約2倍を示していたこと，臨床的に心不全を示していた3症例において，いずれも BNP 値の方が ANP 値より上昇率が高かったこと，CTR，EF との相関が ANP より BNP の方が，より高かったことより，DMD においても BNP 値は ANP 値よりも鋭敏に心機能を反映していることが示唆された。

今後は，DMD においては各症例において BNP 値を経時的に測定し，心不全の早期診断や予後判断などさらに的確な心機能の把握ができるかどうか検討していく必要がある。また，DMD 以外の PMD では，BNP は CTR および LVEF と必ずしも相関しておらず，さらなる検討が必要であると思われる。

ま と め

1．DMD 52例およびそれ以外の PMD 52例における血漿 BNP 値を ANP 値とともに IRMA 法により測定した。

2．DMD では BNP 値は ANP 値と強い相関を示したが，平均値は BNP のみで正常上限値の約2倍の上昇を認めた。

3．DMD では BNP・ANP 値ともに CTR および EF と有意の相関を示したが，BNP がより高い相関を認めた。

4．DMD では BNP 値は心機能の低下にともない増加し，顕性心不全では著増し，心不全の軽快とともに低下した。

5．DMD 以外の PMD においても，BNP・ANP 値は CTR・EF に対して DMD と同様の相関傾向を認めたが，有意ではなかった。

6．BNP 値は DMD における心機能評価に有用であり，ANP 値よりも鋭敏に心機能を反映すると考えられた。

文　献

1）酒井素子，小長谷正明ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの死因分析。臨床神経 **36**：163，1996（抄）

2）Kawai H, Adachi K et al: Secretion and clinical significance of atrial natriuretic peptide in patients with muscular dystrophy. Arch Neurol **46**: 900–904, 1990

3）Sudoh T, Kangawa K et al: A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature **332**: 78–81, 1988

4）Mukoyama M, Nakao K et al: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J. Clin Invest **87**: 1402–1412, 1991

5）Ogawa Y, Nakao K et al: Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats; The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptides. Circ Res **69**: 491–500, 1991

6）Mukoyama M, Nakao K et al: Iucreased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. N Engl J Med **323**: 757–758, 1990

Duchenne 型筋ジストロフィーの血栓準備状態

班　　員 石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院

共同研究者 田・村　拓　久, 松　浦　友　一, 田　谷　　真
川　村　　潤, 川　城　丈　夫
国立療養所東埼玉病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の突然死の原因の一つとして肺梗塞が注目されているが，その原因は不明である。そこで当院入院中の DMD 63 例（10～36 歳，平均 20.7 歳）を対象とし臨床症状の無い時期の凝固線溶系と血小板機能について検討した。

Fibrinopeptide A（FPA）は 45/63 例，thrombin–antithrombin III complex（TAT）は 28/63 例，D–dimer（DD）は 6/63 例に異常が出現した。FPA と TAT は $AaDO_2$ と正相関を認めた（$p<0.05$, $r=0.313$；$p<0.01$, $r=0.357$）。DD は呼吸器使用群で有意に高値を示し（$p<0.05$），さらに，現在の呼吸器使用時間が長い症例ほど高値であった（$p<0.05$，$r=0.286$）。呼吸不全の進行した DMD ほど凝固線溶系の亢進が潜在的に存在し血栓準備状態にあると考えられた。凝固線溶系異常の早期発見には FPA，TAT および DD が指標となりうることが示唆された。

目　的

近年，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の突然死の原因の一つとして肺梗塞が注目されているが，その原因は明らかではない。そこで，DMD を対象に血栓形成に関与している凝固線溶系・血小板機能と呼吸機能の関係を明らかにする。

対象・方法

当院入院中の DMD 63 例（10～36 歳，平均 20.7 歳）。人工呼吸器は 26 例（体外式 22 例，NIPPV 3 例，気切で陽圧式 1 例）で使用。

臨床症状のない時期に空腹時安静仰臥位で採血を行い，thrombin–antithrombin III complex（TAT），prothrombin fragment F_{1+2}（PTF），protein C（PC），fibrinopeptide A（FPA），plasmin–α_2–plasmin inhibitor complex（PIC），D–dimer（DD），血小板第 IV 因子（PF 4）と β–thromboglobulin（βTG）の凝固線溶系と血小板機能の各指標と呼吸機能を比較した。

統計は，Student–t test を用い $p<0.05$ を有意とした。

結　果

I. 凝固線溶系・血小板機能の異常値出現率

FPA は 63 例中 45 例（71.4%）に認められ，TAT が 28 例（44.4%），PTF は 31 例中 9 例（29.0%）であった（図 1）。線溶系では DD の異常が 6 例に認められたが PIC は全例正常であった。血小板機能では PF 4，βTG がそれぞれ 9 例と 10 例に異常を認めた。

II. 呼吸機能との関係

①血液ガス所見：TAT，FPA，PF 4 および βTG は肺胞気動脈酸素分圧較差（$AaDO_2$）と正相関を認めた（図 2）。PTF に関しては，$AaDO_2$ と二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）に相関を示した。一方，他の凝固線溶系や血小板機能検査と血液ガス所見との間には明らかな関係は無かった。

②呼吸不全の指標：$PaCO_2$ が 50 torr 以上の期間，呼吸器使用期間および現在の呼吸器使用時間を呼吸不全の指標とすると，PTF がそれぞれの指標と正相関を認めた（図 3）。一方，現在の呼吸器使用時間と DD および βTG との関係では，使用時間が長い症例ほど DD や βTG が高値を示していたが，呼吸器を使用していない例で，異常値を示した症例が，DD で 1 例，βTG では 4 例存在した（図 4）。

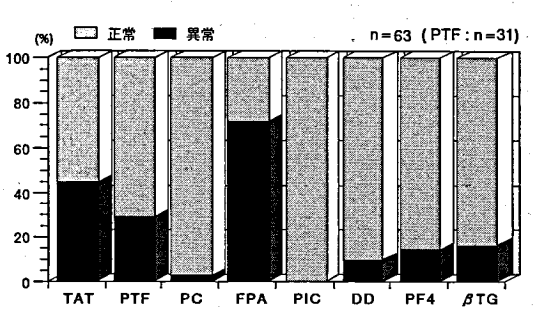


図 1　凝固線溶系・血小板機能の異常出現率

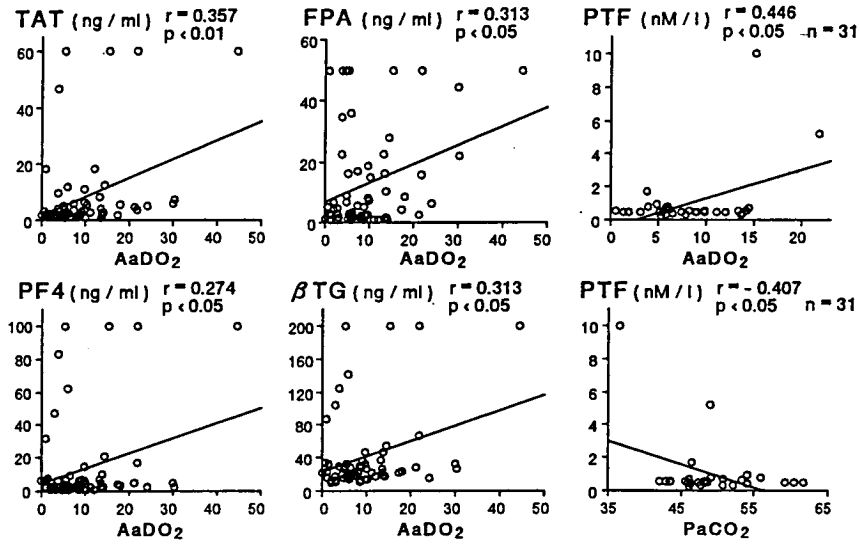


図2　血液ガス所見と凝固線溶系検査の関係

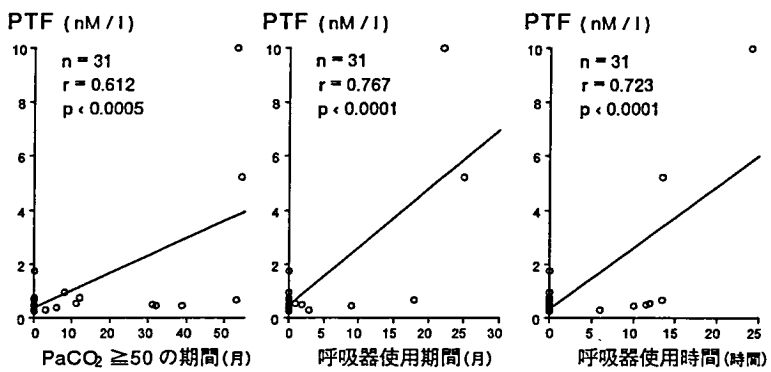


図3　呼吸不全の期間と PTF の関係

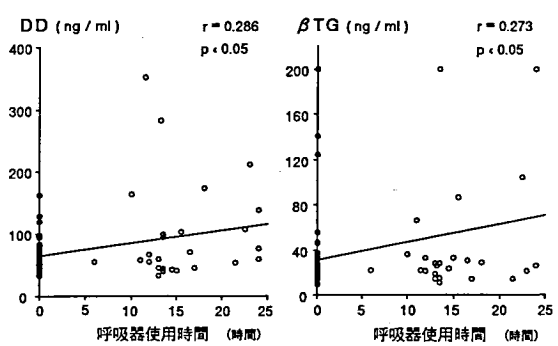


図4　呼吸器使用時間と DD, βTG の関係

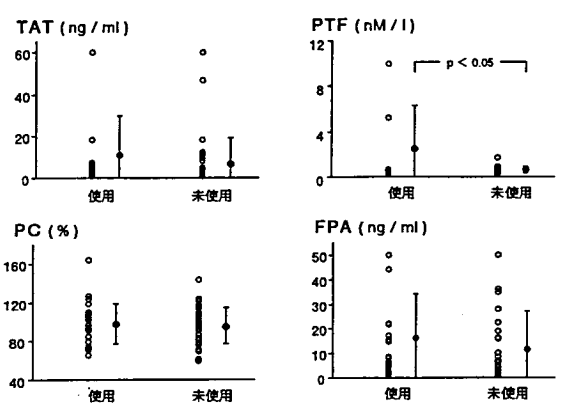


図5　呼吸器使用の有無と凝固系検査

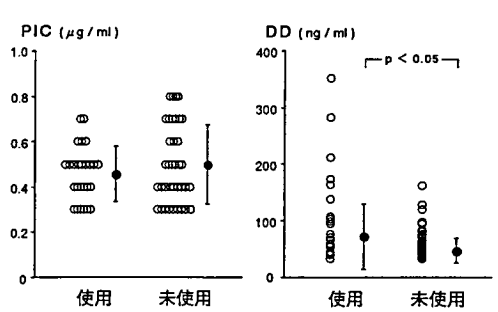


図6　呼吸器使用の有無と線溶系検査

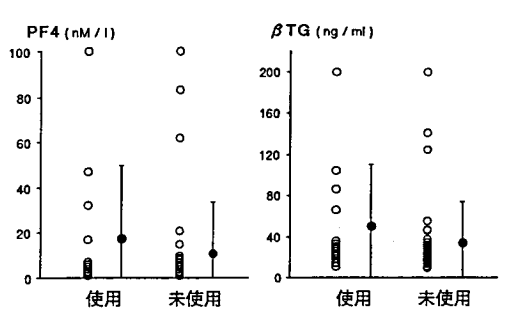


図7　呼吸器使用の有無と血小板機能

③呼吸器使用の有無：PTF と DD で呼吸器使用群が有意に高値を示した（図5，6）。血小板機能には，明らかな差は無かった（図7）。

考　察

DMD において突然死を経験するがその原因は明らかではない。我々は，昭和62年に DMD の呼吸不全末期における肺梗塞の重要性を指摘し[1]，平成元年には筋ジストロフィーの剖検により死因の解析を行った結果，突然死の一原因として肺梗塞が極めて重要であることが判明した[2]。そこで今回，梗塞の要因となる凝固線溶系と血小板機能の異常について多数の DMD 生存例について検討を行った。

血液ガス所見で測定した $AaDO_2$ が高値を示す症例では TAT や FPA が高値を示していた。$AaDO_2$ の高値は，肺内でのシャント，換気血流比の不均等分布や拡散障害の存在を意味している。DMD の場合，基本的には拡散障害は存在しないことより前二者による異常が考えられる。つまり，肺血流の異常分布や肺胞低換気が存在することを示唆する。また，TAT や FPA が高値を示していたことは凝固系が亢進していたことを意味している。以上より，肺内シャントや肺胞低換気と凝固系特に TAT や FPA の関連があることが判明した。一方，DD は呼吸器使用群で高値を示し，使用時間の長い症例ほど高値を示していたことは，呼吸不全の状態にある症例では線溶系の亢進が存在したことを示している。以上の所見と症状を認めない時期に採血を行ったことを考え併せると DMD では呼吸不全の進行した症例ほど凝固線溶系の亢進が潜在的に生じており血栓の準備状態にあると考えられる。また，凝固線溶系異常の早期発見には TAT，FPA と DD がその指標となりうることが示唆された。

DMD の梗塞に関する報告では，肺梗塞以外，まれに脳梗塞[3][4]や脾・腎梗塞[4][5]があるが，その多くは左室機能の低下もしくは心房性不整脈や左室内血栓に基づくと記されている。

今回の検討では心機能や不整脈との関連については検討してないが，対象例には二酸化炭素分圧は正常で酸素分圧が低下していた症例は無く，高度の心不全状態は認められなかったと考えられる。したがって，重症心不全状態でない症例においても呼吸不全が進行すれば凝固線溶系の異常が潜在的に存在し，梗塞を生じうる危険性があることが示唆される。

肺梗塞は一般的に長期臥床や深部静脈血栓症に伴うことが多い。呼吸不全を伴う DMD では肺高血圧が存在することは右心カテーテル法を用いて証明した[6]。つまり，右心系に負荷が生じ肺梗塞の準備状態を助長していると考えられる。今後は凝固線溶系の亢進が生じる原因として両心機能障害の程度や臥床時間との関係のみならず呼吸不全と血管系の障害との関連も詳細に検討する必要がある。

今回の研究では，PTF に関しては異常高値を示した症例が少なく，各指標との相関は統計上の問題と考えられた。さらに，血小板機能では，採血上の手技でも異常を来すことが非常に多く，再検討する必要がある。

文　献

1）石原傳幸，宮川雅仁ら：DMD 呼吸不全末期における肺梗塞の重要性。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62年度研究報告書　1988, p. 252

2）石原傳幸，寺山靖夫ら：筋ジストロフィー剖検例における肺梗塞について。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　1990, p. 340

3）J Biller, V Ionasescu et al: Frequency of Cerebral Infarction in Patients With Inherited Neuromuscular Diseases. Stroke **18**: 805, 1987

4）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。筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び疫学に関する研究　平成2年度研究報告書　1991, p. 254

5）JF Gaffney, WJ Kingston et al: Left Ventricular Thrombus and Systemic Emboli Complicating the Cardiomyopathy of Duchenne's Muscular Dystrophy. Arch Neurol **46**: 1249, 1989

6）M Yotsukura, M Miyagawa et al: PULMONARY HYPERTENSION IN PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY OF THE DUCHENNE TYPE. Jpn Cire J **52**: 321, 1988

筋ジストロフィーにおける気管変形と気管出血の予防的治療に関する検討

班　　員 松　崎　敏　男
国立療養所沖縄病院神経内科

共同研究者 松 崎 敏 男[1)], 堀 切　　尚[1)], 斉 藤 峰 輝[1)]
神 里 尚 美[1)], 国 吉 真 行[2)], 大 田 守 雄[2)]
[1)]国立療養所沖縄病院神経内科　[2)]国立療養所沖縄病院外科

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為，各種筋ジストロフィーの気管変形と気管出血例の外科的治療の効果について検討した。

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）15例，先天性筋ジストロフィー（CMD）5例，筋萎縮性側索硬化症（ALS）7例，Becker 型筋ジストロフィー（BMD）6例に対し，甲状軟骨部から気管分岐部まで5 mm スライスにて胸部 CT 撮影を行い，胸郭の短縦径／長縦径比，気管縦径／横径比を測定した。

前弯度，気管変形は DMD, CMD が強く BMD は軽度であった。DMD 2例は鎖骨，第一肋骨の一部を含めた胸骨 U 字状切除術を施行し，CMD は更に腕頭動脈離断術を行い，いずれも気管変形の改善を認めた。術中の所見では脊椎前弯に伴い腕頭動脈が気管を圧迫し，既に圧痕を形成しており気管出血の原因と考えられた。進行性筋ジストロフィーでは，鎖骨。第一肋骨の一部を含めた胸骨 U 字状切除術が気管出血の予防になりうる。

はじめに

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うと，平均生存が10年延長する。しかし，その際，動脈性気管出血が問題となる。当院では1992年から1995年まで56例の気切者のうち4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各種筋ジストロフィーで検討した。また，今回，気管出血例に対し外科的除圧術を施行したので，術中所見と照らし会わせ気管腕頭動脈瘻の発生機序と治療効果につき検討した。

対象と方法

対象は Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）15例（気切8例），Becker 型筋ジストロフィー（BMD）6例（気切3例），先天性筋ジストロフィー（CMD）5例（気切3例）で，年齢はそれぞれ平均21.2，37，20.4歳で，コントロールとして ALS 7例につき施行した。気切後の期間は6カ月－11年であった（表1）。手術を施した気管出血例は，DMD 2例，CMD 1例であった。

方法は，全例に甲状軟骨直下部から気管分岐部まで5 mm スライスで胸部 CT（単純，造影）を施行し，胸部 CT にて胸郭の短縦径／長縦径比（前弯度%），気管縦径／横径比を気管変形度，胸郭前部と椎体との最短距離を測定した[2)]（図1）。

表1　胸部 CT 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±6.8
BMD	6 (3)	37.0±11.8	4.8±5.6
CMD	5 (2)	20.4± 4.5	1.3±0.4
ALS	7 (7)	63.9± 9.2	5.0±4.4

DMD : Duchenne Muscular Dystrophy
BMD : Becker Muscular Dystrophy
CMD : Congenital Muscular Dystrophy
ALS : Amyotrophic Lateral Sclerosis

結　果

前弯度は DMD 71.3%，CMD 66.7%，BMD 60.7% で ALS 50.3% に比べ DMD, CMD の前弯は強く，気管縦径は DMD 9.0, DMD 7.9, BMD 13.7 mm, 気管変形は，DMD 0.45，CMD 0.38，BMD 0.75，ALS 1.2 であった。DMD, CMD は BMD，ALS に比べ気管縦径が小さく，気管変形即ち気管の扁平化が強い事を示した（図2）。

症例1は25歳DMDで気切期間2年6カ月である。肉芽による気管狭窄のためYAGレーザーによる肉芽除去術施行したが，再び，肉芽による狭窄出現し，吸引時の気管出血が出現し，腕頭動脈の拍動がみられた為，胸骨丙，鎖骨内側1/2切除，第一肋軟骨切除術施行した。術後，肉芽による気道狭窄の改善及び気管変形の改善が認められた（図3）。

症例2は24歳DMD，気切期間2年6カ月後である。1995年気管出血があり，気管支鏡で気管腕頭動脈瘻が疑われた。術中所見で，気管腕頭動脈瘻はなかったので，

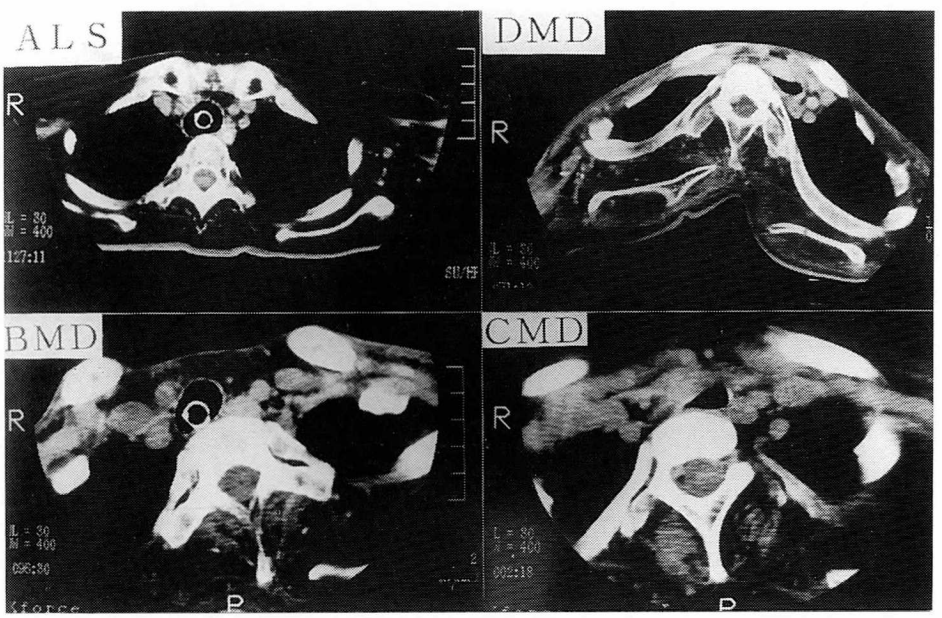


図1　各種筋ジストロフィーの胸部CT像
ALS：Amyotrophic lateral sclerosis　DMD：Duchenne muscular dystrophy
BMD：Becker muscular dystrophy
CMD：Congenital muscular dystrophy

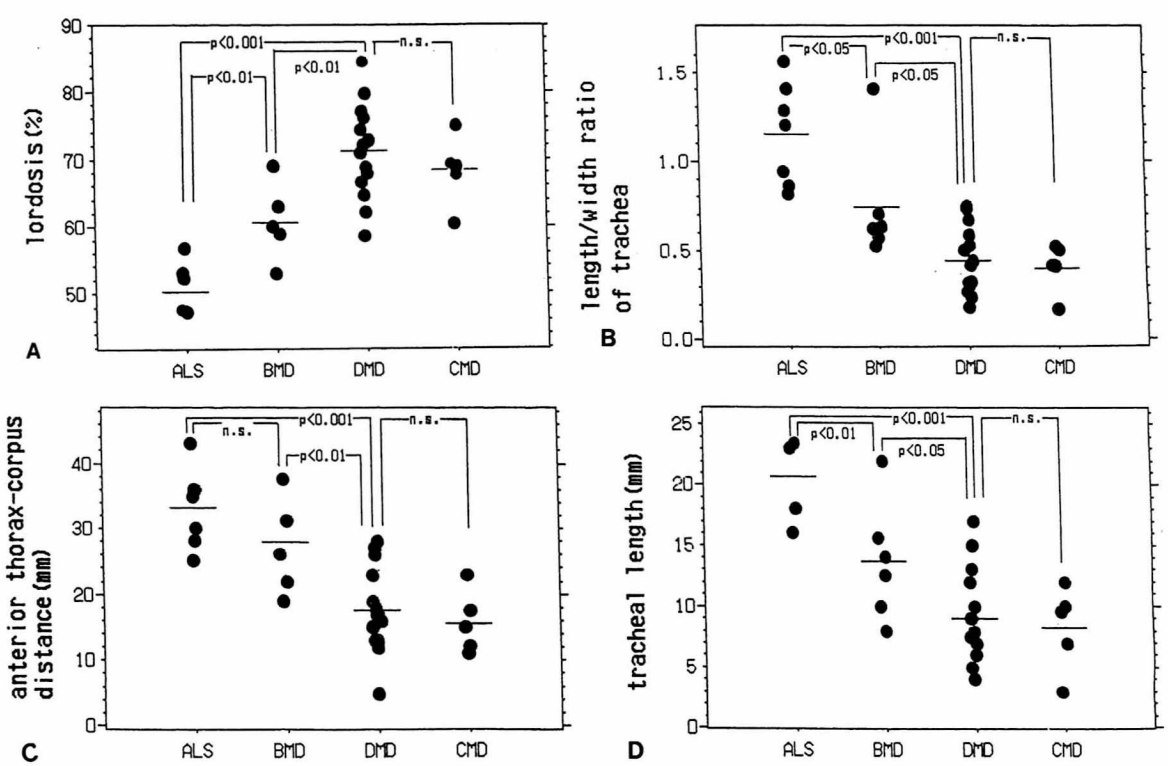


図2　各種筋ジストロフィーの前弯度，気管変形度，椎体との距離，気管縦径
A：前弯度（%）　B：気管変形度（気管縦径／横径比）
C：前胸郭－椎体間距離（mm）　D：気管縦径（mm）

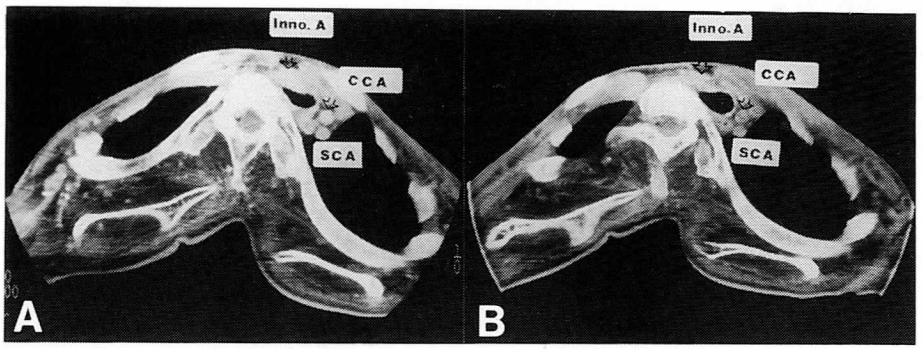


図 3　症例 1 の術前，術後の胸部 CT

A：術前胸部 CT（単純）
B：術後胸部 CT（単純）
Inno. A : Innominate artery
SCA : Subclavicular artery
CCA : Common carotide artery

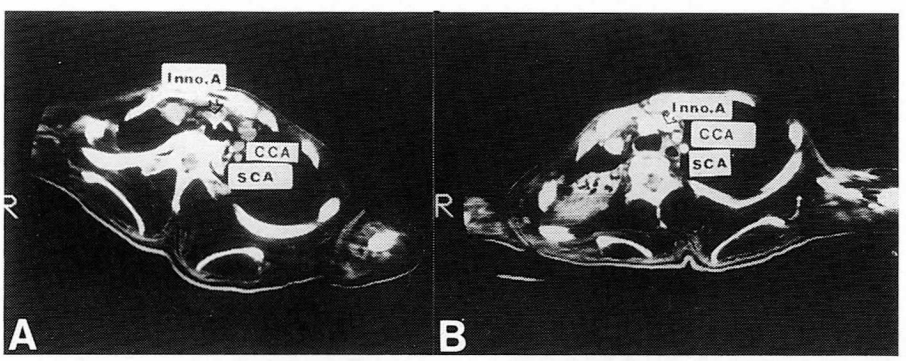


図 4　症例 2 の術前，術後の胸部 CT

A：術前胸部 CT（単純）
B：術後胸部 CT（造影）

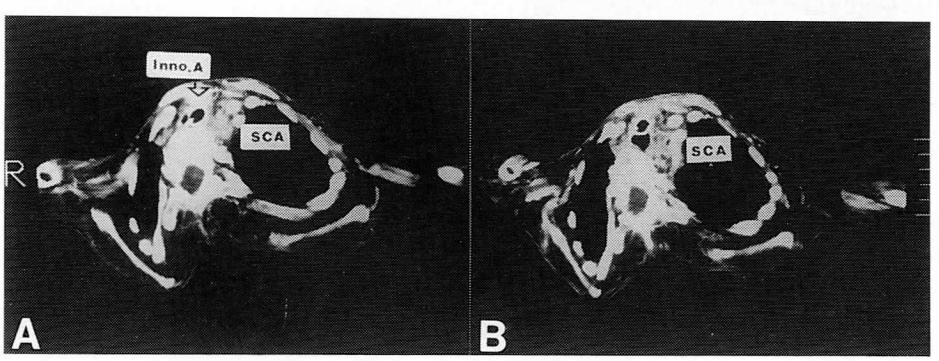


図 5　症例 3 の術前，術後の胸部 CT

A：術前胸部 CT（造影）
B：術後胸部 CT（造影）

表 2　胸骨 U 字状切除術前後の期間変形度

	診断	年令（歳）	気切期間（年）	気管変形度（縦径／横径 mm）		術式
				手術前	手術後	
Case 1	DMD	25	2.7	0.32	0.6	胸骨，鎖骨，第一肋
Case 2	DMD	24	2.8	(6/19)	(12/20)	骨切除
Case 3	CMD	17	2.9	0.5	0.6	胸骨，鎖骨切除術
				(9/18)	(12/20)	胸骨切除
				0.5	1.4	腕頭動脈離断術
				(10/20)	(20/14)	気管屡孔閉鎖術

鎖骨，胸骨の一部切除術施行し，気管の周囲に脂肪を植え込みをした（図4）。

症例3は17歳CMD，気切期間2年10カ月。気管出血し気管支鏡で気管腕頭動脈瘻を認めた。緊急に腕頭動脈離断術，気管腕頭動脈瘻孔閉鎖術，胸骨切除術を施行し，以後気管出血は認めていない（図5）。

症例1. 2. 3とも胸骨U字状切除施行し，気管変形の改善を認めた（表2）。いずれも手術所見で気管が腕頭動脈により圧痕を生じ，気管壁は薄くなっていた。

考　察

気管出血は，1976年Jonesらの報告で0.6%気管腕頭動脈瘻で生じ[3]，笠木らの報告でも15例中5例の動脈性出血の原因に腕頭動脈瘻をあげている[4]。その機序として，脊椎の前弯側弯，回旋[5]による胸郭変形が強い場合，胸骨と椎体の距離が狭まり，気管および気管支は椎体，胸骨，血管特に腕頭動脈の間で圧迫され，気管変形即ち，気管の扁平化が生じる。慢性の機械的刺激による肉芽形成，炎症の為気管壁は薄くなり，腕頭動脈との間に瘻孔を形成し，気管内出血を生じるものと考えられた（図6）。そこで，鎖骨，第一肋骨の一部を含めた胸骨U字状切除術（図7）は気管腕頭動脈瘻に対する侵襲の少ないアプローチとしてだけでなく早期施行すれば，気管切開後の気管出血の予防になりうるものと考えられた。

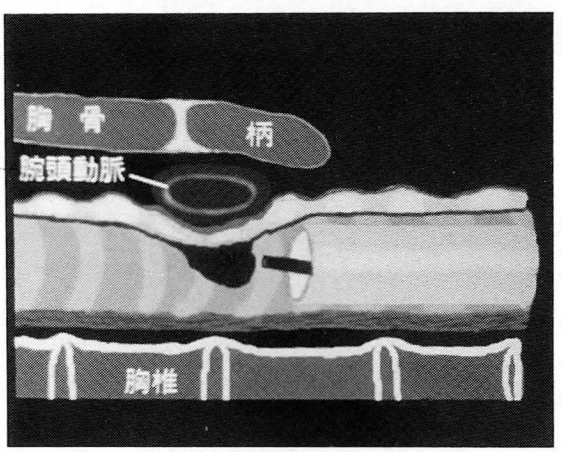


図6　気管腕頭動脈瘻発生機序の模式図

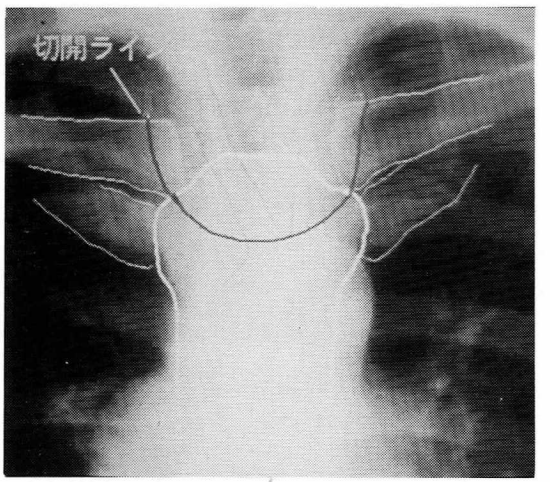


図7　胸郭U字状切除術の実際

参考文献

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）大城盛夫，松崎敏男ら：筋ジストロフィーにおける気管の変形についての検討。平成5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，1994, p. 98

3）Johes JW, Reynolds M et al : Tracheoinnominate artery erosion. Ann Surg **184** : 194, 1976

4）笠木重人ら：長期機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

5）川井　充ら：Duchenne型筋ジストロフィーにおける気道変形及び呼吸管理合併症の画像診断学的及び病理学的研究。平成5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，1994, p. 163

デュシャンヌ型筋ジストロフィーの呼気ガス分析

班　　員　大　竹　　進
国立療養所岩木病院整形外科

共同研究者　岡　田　弘　之[1)]，塚　本　利　昭[2)]，高　橋　　真[2)]
山　田　誠　治[2)]，宇　野　光　人[2)]，石　川　　玲[2)]
[1)]国立療養所岩木病院整形外科　[2)]理学療法スタッフ

要　旨

13才，25才，33才の3例のデュシャンヌ型筋ジストロフィーでの呼吸代謝測定の意義，有用性について検討した。

臥床安静時エネルギー消費量は36–46 Kcal/kg/dayであった。3例とも体位による変化は少なかった。

人工呼吸中のエネルギー消費量は2例で測定し，25と28 Kcal/kg/dとほぼ一致していた。人工呼吸中の呼吸代謝測定により，呼吸筋の仕事量は，安静時エネルギー消費量の約40%にあたる18 Kcal/kg/dayと推定された。

木村によれば，20才代DMDのエネルギー所要量は42 Kcal/kg/dとされているが，今回の症例では，仰臥位時のエネルギー消費量がすでに46 Kcal/kg/dとエネルギー所要量を越えていたことから，エネルギー所要量の見直しも必要と思われた。

目　的

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り，呼吸機能，循環機能の評価のほか代謝についても検討され，エネルギー消費量の測定[4)]にも使われてきた。今回は，デュシャンヌ型筋ジストロフィー（以下DMDと略）での呼吸代謝測定の意義，有用性について検討したので報告する。

対象および方法

13才，25才，33才の3例のDMDを対象に（表1）仰臥位，車椅子座位，立位で呼気ガス分析を行い，酸素摂取量（VO_2と略），炭酸ガス産生量（VCO_2と略）を求めこれらから計算される各種パラメーターを求めた。さらに運動時の呼気ガス分析のほか人工呼吸時の分析も行い呼吸筋仕事量の推定を行った。

呼吸代謝装置は，Sensor Medics社製呼吸代謝測定装置2900を用い，呼気ガスの採取法は，フローダイリューションマスクを用い，鼻マスクによる人工呼吸[5)]（NIPと略）および気管切開例では，人工呼吸器Servo 900 Cを用い，呼気弁から呼気を採取した。

表1　症例

	年齢	体重	機能障害度
症例1	13才	50.0 kg	VII
症例2	25才	25.8 kg	VIII
症例3	33才	63.4 kg	VIII

結　果

症例1　機能障害度VIIの13才DMDは仰臥位，車椅子座位での安静時消費エネルギーは33–36 Kcal/kg/dayとほとんど変化なかった。起立位でも37 Kcal/kg/dayと変化がなかったが，この間のrate pressure productは，座位から起立で約20%の増加が見られた（表2）。肩関

表2　体位による変化（症例1）

	仰臥位	車椅子座位	起立位
エネルギー消費量 Kcal/kg/d	36	33	37
心拍数（bpm）	92	96	97
収縮期血圧（mmHg）	111	100	118
RPP*	10212	9600	11446

*rate pressure product

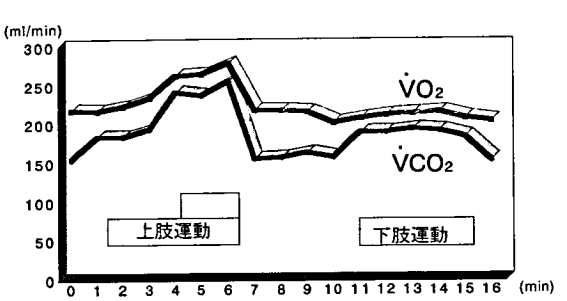


図1　$\dot{V}O_2$ $\dot{V}CO_2$の変化（運動時）

表3　DMD のエネルギー消費量

	仰臥位	車椅子座位	人工呼吸
症例 1（13 歳）	36	33	
症例 2（25 歳）	46	48	28（NIPPV*）
症例 3（33 歳）			25（TIPPV**）

単位：Kcal/kg/d

*nasal intermittent positive pressure ventilation
**tracheostomy intermittent positive pressure ventilation

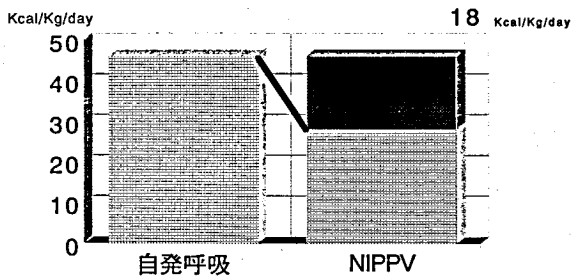


図2　呼吸筋仕事量の推定

節水平内外転運動での VO_2，VCO_2 の変化は，運動とともに増加し，運動を中止すると速やかに運動前のレベルにもどった。次に calf pumping による下肢運動でも同様の変化であった（図1）。

症例2　機能障害度 VII の 25 才 DMD での仰臥位，エネルギー消費量 46 Kcal/kg/day，車椅子座位では 48 Kcal/kg/day であった。次に仰臥位で NIP を行いエネルギー消費量を求めると 28 Kcal/kg/day と約 40% 減少した。

症例3　気管切開後9年，機能障害度 VII の 33 才 DMD では人工呼吸器を使用しながらベッドサイドで 8 時間連続測定を行い安静時エネルギー消費量を求めた。仰臥位，側臥位など体位による変化はなく 25 Kcal/kg/d と安定していた。

3 例についてエネルギー消費量を比較すると各例とも体位による変化は少なく 33–48 Kcal/kg/day であった。人工呼吸中のエネルギー消費量は 25 と 28 Kcal/kg/d とほぼ一致していた（表3）。

自発呼吸時のエネルギー消費量と NIP を行っている時のエネルギー消費量を比較し減少した分は呼吸筋の仕事量とすると，安静時エネルギー消費量の約 40% にあたる 18 Kcal/kg/day と推定された（図2）。

考　察

最近，呼気ガス分析装置の進歩にともないスポーツ医学，リハビリテーション医学など色々な分野で呼吸代謝の測定が行われるようになってきている。心不全例[6]，心臓移植後の訓練プログラム[7][8]にも応用されていることから，呼吸不全，心不全を合併した筋ジストロフィーでの呼気ガス分析の意義について検討してきた。一回換気量の低下した DMD 症例でもダイリューションマスク，人工呼吸器からの採取により呼気ガス分析は可能であった。

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，各種運動時のエネルギー消費量の測定が可能である。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 Anaerobic Threshold[9][10]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。さらに気管切開あるいは NIP が可能な例では，人工呼吸前後のエネルギー消費量を比較することで呼吸筋の仕事量が推定できると思われた（Fig. 2）。

しかし，移動範囲の大きな運動では呼気ガスの採取が不可能でテレメトリーシステムが必要である。Anaerobic Threshold を測定するためには，漸増負荷運動が必要で DMD が可能な運動について検討したが，トレッドミル，エルゴメーターなども使えないため現段階では，適当な運動が見つかっていない。さらに，人工呼吸中の呼気ガスの採取は一部の人工呼吸器だけが対応可能で今後の工夫が期待される。

一般にエネルギー所要量は基礎代謝に安静代謝の増加分と，身体活動のためのエネルギーすなわち労作代謝量を加えて求められる。木村によれば，20 才代 DMD のエネルギー所要量は 42 Kcal/kg/d とされているが，仰臥位時のエネルギー消費量がすでに 46 Kcal/kg/d とエネルギー所要量を越えていたことから，エネルギー所要量の見直しも必要と思われた。

ま と め

1．DMD の呼吸代謝について検討した。
2．臥床安静時エネルギー消費量は 36–46 Kcal/kg/day であった。
3．DMD の栄養所要量の見直しが必要と思われた。
4．人工呼吸中の呼吸代謝測定により呼吸筋の仕事量を推定した。
5．人工呼吸中のエネルギー消費量は 25–28 Kcal/kg/day であった。

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, 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, 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　9, 751, 1992.
4）大竹　進：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。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年度報告書，271, 1994.
5）大竹　進：筋ジストロフィーに対する鼻．マスクによる人工呼吸（NIPPV）の試み。リハビリテーション医学　29(10)，817, 1992.

6) Sullivan MJ, Cobb FR: The Anaerobic Threshold in Chronic Heart Failure. Circulation, **81** (suppl II) : II-47-II-58, 1990.
7) Kavanagh T: Exercise training after heart transplantation. Herz **4**, 243-250, 1991.
8) Squires RW: Exercise training after cardiac transplantation. Med. Sci. Sports Exerc., **23**: 6, 686-694, 1991.
9) Wasserman K, Hansen JE, et. al. , 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.
10) 伊東春樹：ATを基準とした運動療法。呼と循 **40**, 1173-1182, 1992.

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー進行例の呼吸機能および心機能の評価

班　　員　鈴　木　光　一
国立療養所箱根病院神経内科
共同研究者　村　上　慶　郎，岸　林　　潤，青　戸　和　子
西　岡　昌　紀
国立療養所箱根病院神経内科

要　旨

進行した顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの呼吸機能および心機能を評価するために当院入院中の7例の胸部X線撮影による心胸郭比（CTR），スパイロメーターによる%肺活量，動脈血酸素分圧（PaO 2），二酸化炭素分圧（PaCO 2），心電図，24時間心電図，心エコーMモードによる左室駆出率（EF）を計測した。CTRは平均46%，%肺活量は平均57.8%，PaO 2は平均80.6 mmHg，PaCO 2は平均53.1 mmHg，心電図では左房負荷4例，右房負荷2例，右室肥大2例を認めた。24時間心電図では心室性期外収縮が僅かに認められたにすぎなかった。EFは平均67.2%であった。PaCO 2と%肺活量には有意な負の相関が認められたが，%肺活量と罹病期間，EFと年齢や罹病期間には有意な相関は認められなかった。7例中2例に経過中呼吸器感染を契機に肺胞低換気を認め気管切開・人工呼吸器の装着が施行され一時的に心不全を呈したが呼吸器感染の改善と共に心不全も改善した。

目　的

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（以下FSHD）はDuchenne型筋ジストロフィーに比べ生命予後は良いとされている。しかし当院入院中のFSHD患者では7名中3名が経過中に重篤な呼吸障害を呈し人工呼吸器の装着や酸素療法が必要となっている。生命予後を左右する呼吸機能や心機能については充分検討されているとはいえない。そこで我々は当院入院中のFSHD 7例に呼吸機能検査および心機能検査を施行しその結果について検討した。

方　法

対象は当院入院中のFSHD 7名（男性5名，女性2名）で，平均年齢57.6歳，病期間は平均43年，全例歩行不能で車椅子使用。2名に気管切開を施行。うち1名には人工呼吸器を装着（表1）。これらの症例に胸部単純X線撮影による心胸郭比（CTR），スパイロメーターによる%肺活量，動脈血酸素分圧（PaO 2），二酸化炭素分圧（PaCO 2）の測定，心電図および24時間心電図，心エコーMモードによる左室駆出率の測定をした。

表1　患者のprofile

	年齢	性別	発症年齢	罹患期間	遺伝歴	呼吸形式
症例1	41歳	M	13歳	28年	あり	
症例2	71歳	M	11歳	60年	なし	酸素療法
症例3	49歳	M	14歳	35年	不詳	
症例4	80歳	M	18歳	62年	あり	
症例5	60歳	F	11歳	49年	なし	気管切開
症例6	43歳	F	6歳	37年	あり	気管切開
症例7	59歳	M	13歳	46年	あり	

結　果

CTRは平均46%，%肺活量は平均57.8%（図1），PaO 2は平均80.6 mmHg，PaCO 2は平均53.1 mmHgであった（図2）。心電図では左房負荷4例，右房負荷2例，右室肥大2例を認めた。24時間心電図では心室性期外

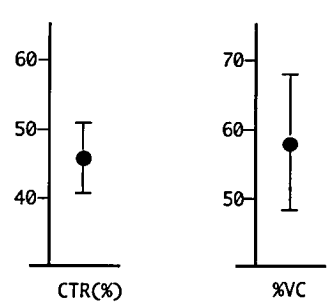


図1　CTR，%肺活量の平均値

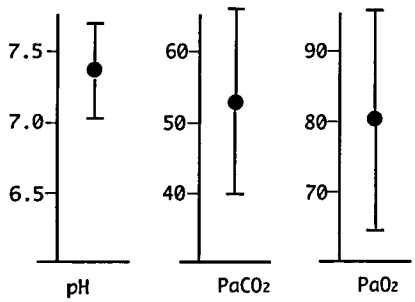


図2　動脈血 pH, PaCO 2, PaO 2 の平均値

表2

	心電図	UCG	24 時間心電図
症例 1	右室肥大	正常	PVC 7
症例 2	右室肥大，左房負荷	MR, TR	PVC 2
症例 3	左房負荷，右房負荷	軽度 TR	PVC 5
症例 4	左房負荷	正常	PVC 4
症例 5	QT 延長		PVC 0
症例 6	正常	正常	PVC 0
症例 7	左房負荷，右房負荷	軽度 PR	PVC 109

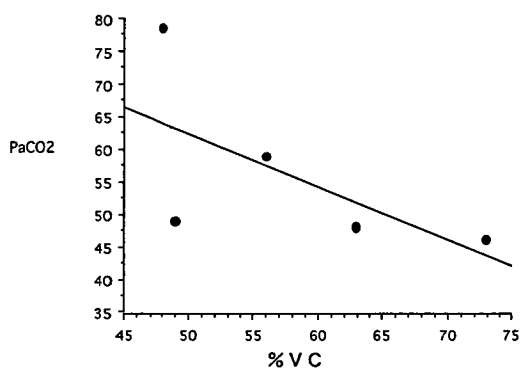


図3　PaCO 2 と%肺活量の関係

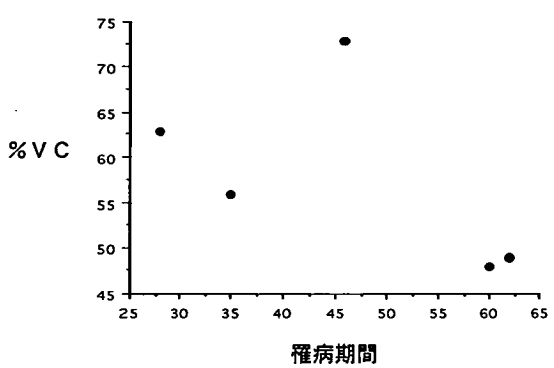


図4　%肺活量と罹病期間の関係

収縮が僅かに認められたにすぎず伝導障害は認められなかった。心エコーでは 6 例中 3 例に軽度の三尖弁閉鎖不全，肺動脈閉鎖不全が認められた(表 2)。EF は平均 67.2 %であった。また PaCO 2 と%肺活量の間には有意な負の相関が認められた（図 3)。%肺活量と罹病期間との間には有意な相関は認められなかった（図 4)。EF と年齢，罹病期間にも有意な相関は認められなかった（図 5)。

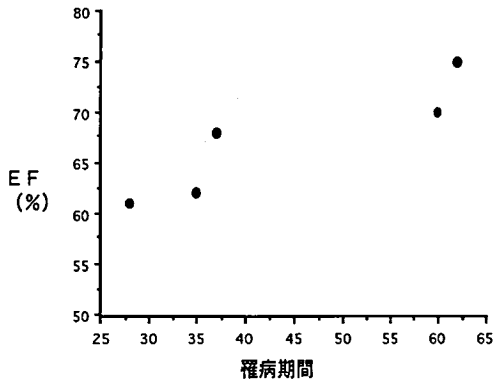


図5　EF と罹病期間の関係

考　察

FSHD における呼吸機能の検討は平成 3 年度本班会議においても報告がされ PaCO 2 と%肺活量の間に負の相関が認められている[1]。本研究においても同様の結果が得られた。年齢および罹病期間と，PaCO 2，%肺活量，EF の間には有意な相関は認められなかった。我々は平成 6 年度本班会議で筋 MRI により FSHD の筋病変の不均一性を報告したが呼吸・心機能においても症例間のばらつきが示唆された。今回の検索では進行した FSHD 7 例中 6 例に呼吸筋障害による肺胞低換気が認められたが心エコーによる評価では心機能は概ね保たれていた。しかし当院での人工呼吸器装着例 2 例を検討してみると呼吸器感染を契機に肺胞低換気の憎悪を来しさらに右心不全も合併している。そのうち 1 例においては気管切開後に人工呼吸器からの離脱に成功し心機能もほぼ正常となっている。進行した FSHD においては呼吸筋障害による肺胞低換気の状態にあり呼吸器感染症の合併により重篤な呼吸不全に移行しやすい。その際右心不全を合併しやすい傾向にあるので注意が必要である。

参考文献

1）高柳哲也ら：顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの筋障害以外の臨床的特徴。筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談及び疫学に関する研究。平成 3 年度研究報告書，p. 150

筋ジストロフィー患者の頭部 MRI と知能

班　　員 寺　本　仁　郎
国立療養所再春荘病院内科

共同研究者 渡　邊　　進[1], 坂　口　達　哉[2], 西　村　龍　一[3]
直　江　弘　昭[4]
[1]国立療養所再春荘病院神経内科　[2]出水市立病院・放射線科
[3]熊本大学医学部病院放射線科　[4]国立療養所再春荘病院院長

要　旨

DMD 患者 17 例と正常対照者 20 例について頭部 MRI を施行した。Evans 比や各部位の関心領域を設定し intensity を求めた。DMD 群と正常対照者間で比較検討した。また得られた値と DMD の知能指数，年齢との関連性についても検討した。Evans 比は DMD 群が有意に大きかった。脳各部位の intensity は海馬皮質で有意差があり DMD 群が高かった。これらの値と知能指数，年齢との関連性はみられなかった。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD と略）では非進行性の知能低下があることは良く知られている。しかしその原因は明らかでなく，脳のジストロフィンの欠損との関連性が考えられる。一方，今までに DMD 患者の脳については病理学的には明らかな異常は指摘されていない。私たちは昨年の本会議でジストロフィン遺伝子欠失の有無と知能の関連性などについて検討した。その際，頭部 MRI を施行し DMD 患者で T_2 強調画像において海馬皮質などの部位で intensity が正常対照群に比べて有意に高いことに気付き，報告した。今回はその結果を確認することを目的に，正常対照数および患者数を増やして検討したので，報告する。

対象・方法

頭部 MRI は PMD 患者 19 名（DMD 17 名，Becker 型 2 名），平均年齢 18.2 才，正常対照として 20 名（男 10 名，女 10 名）平均年齢 18.8 才について施行した。MRI 機種は 0.2 tesla の日立－MRP-20 EX を使用した。OM line に平行な slice 面を使用し昨年と同様に，側脳室前角間距離と同一スライス面での最大脳幅の比（Evans 比）を脳萎縮指数として数値化した。slice 幅 10 mm, slice 厚 9 mm で T 1 強調画像で行った。

海馬皮質，前頭葉白質，後頭葉白質は関心領域（ROI）を設定し，intensity を測定し数値化した。T 2 強調画像で測定した。ROI 面積は 38.5 mm^2 とした。測定した数値はコントロール群と比較検討した。今回は 17 例の DMD 群についてのみ検討した。統計学的には T 検定を行った。また Evans 比や海馬の intensity と知能や年齢の相関についても検討した。

結　果

Evans 比は DMD 群で平均 0.267±0.027，コントロール群は 0.250±0.020 で統計上 5% 以下の危険率で有意に DMD 群が大きかった（図 1）。各部位の intensity については右海馬皮質ではコントロール群 575.6±20.76，DMD 群 594.8±25.51 で 2% 以下の危険率で有意な差があった。左の海馬皮質 intensity はコントロール群が 567.7±19.62，DMD 群が 589.1±22.93 で統計上 1% 以下の危険率で有意差を認めた（図 2）。右前頭葉白質，左前頭葉

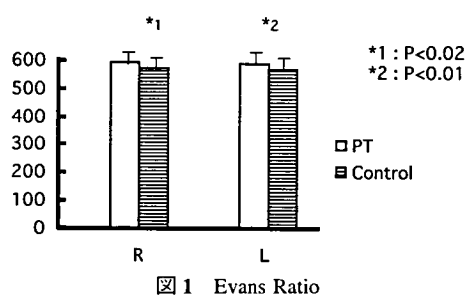


図 1　Evans Ratio

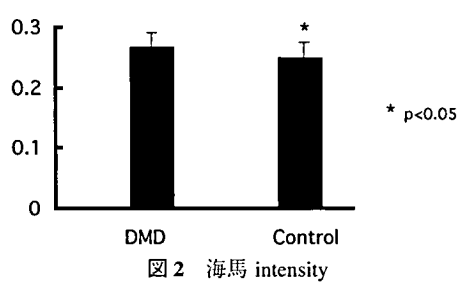


図 2　海馬 intensity

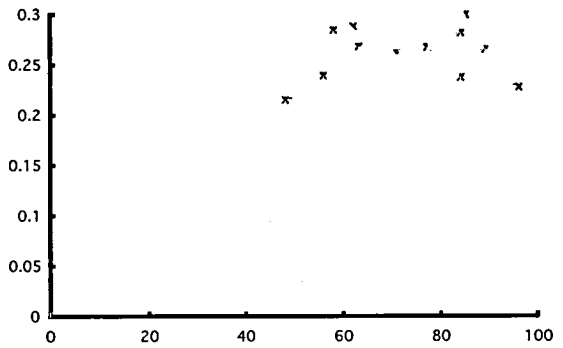


図3　T. I. Q. と Evans Ratio

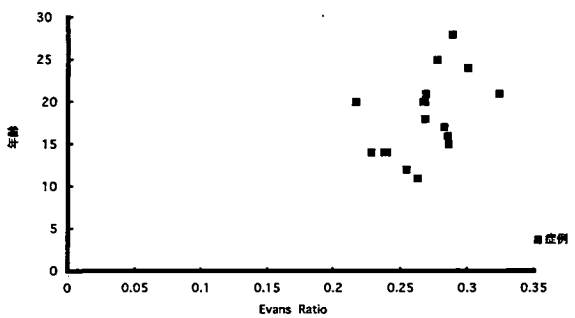


図4　年齢と Evans Ratio

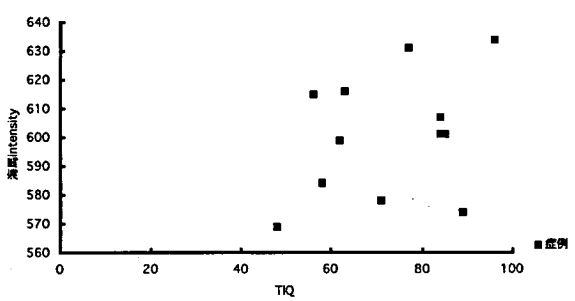


図5　T. I. Q と海馬 intensity（R）

白質，左右後頭葉白質についてはコントロール群と DMD 群間に有意な差は認めなかった。つぎにこれらの値と知能や年齢との関連について検討した。図3は Evans 比（脳萎縮指数）と総 IQ を症例ごとにプロットした図である。相関は認められなかった。

脳萎縮指数と年齢との関連について見てみると，年齢が増すに連れ増大する傾向があるようにも思われるが統計上有意なものではなかった（図4）。海馬皮質の intensity と総 IQ との関連性についても有意な相関は認められなかった（図5）。また海馬皮質の intensity と年齢との関連についても有意な相関は認められなかった。

考　察

昨年の本会議で私たちは9例の DMD と 12 名の正常対照者の頭部 MRI を施行し，DMD 患者で海馬皮質の intensity が有意に高かったことを報告した。今回 DMD を 17 例に，またコントロールを 20 例に増やし，年齢を match させて比較検討した結果，同様の結果を得た。さらに脳萎縮指数については昨年は統計上有意差は認められなかったが，数が増えた為か今回は統計上有意な差があった。

DMD の頭部 CT や MRI についての今までの報告では脳萎縮について，ありとするもの，なしとするものと見解は必ずしも一定していない。今回の私たちの検討では Evans 比を見る限りでは脳萎縮は存在するものと考えられるが，変形の影響などもあり判断は慎重でありたいと考える。一方海馬皮質 intensity の変化については今までに報告はない。最近，加藤らは筋強直性ジストロフィーで海馬頭部萎縮があり，知能低下と相関があることを報告している。今回の DMD における海馬皮質 intensity の変化は知能との相関は認められなかった。この変化が何を反映しているのか不明であるが，病理学的な何らかの異常を示唆している可能性があると考えられる。今後は病理学的な検討が必要と思われる。

参考文献

加藤悦子，高橋　智，米澤久司：筋強直性ジストロフィー症の知能障害と頭部 MRI の検討－海馬萎縮および白質病変を中心に－　臨床神経，**35**：859, 1995.

精神症状を随伴したドゥシャンヌ型筋ジストロフィーの2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]，白　坂　幸　義[1]，川　崎　　淳[2]
[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精神科

要　旨

若年発症の心不全を有するDuchenne型筋ジストロフィー患者で，心不全の悪化に伴い精神症状を来たし死亡した患者を2例経験した。いずれも10才代前半の重症心不全患者であり，その末期に幻覚と妄想を起こした。精神障害を起こす機序として，厳重な管理と濃厚な治療から結びつく死への恐れに基づく心因反応（ICU精神病）と，個室に収容され拘束される体験に基づく心因反応（拘禁反応）が考えられた。同時に身体因として知能障害，筋力低下によるADL低下，心不全に伴う代謝異常の影響が考えられた。我々の症例ではいずれも低ナトリウム血症が発症の引き金になったものと推定された。

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者は，10代前半の多感な時期に病状の進行を目の当たりにするため，一般に心因性の精神障害を起こしやすいことが予想されている[1]。今回我々は，若年発症の心不全を有するDMD患者で，心不全の悪化に伴い精神症状を来たし死亡した患者を2例経験した。そこで急性心不全時におけるDMD患者の精神症状の発現について若干の考察を加えて報告を行った。

症　例

症例1は15歳の患者で，母方いとこにDMDがいる。7歳より歩行不能となり，11歳より入院したが，入院時身長158 cm，体重79.3 kgと肥満を認めた。また，WISC-R法でIQ 79と軽度の知能低下を認めた。10歳頃より心拡大を認め，15歳時に心窩部痛，動悸，全身倦怠感を訴え，その後徐々に心不全症状は悪化した。死亡の4日前より，「他の部屋の患者さんの言葉が聞こえる，自分にはテレパシーがある。すごいでしょう，ぼくもびっくりしている，僕の知らない自分がそうさせているんです。」といった幻聴が出現した。また「かあさん死んだ，婦長さん死んだ，一巻の終わり。」といった，妄想もみられた。また訳もなく突然興奮することもあり，時には左右が分からなくなる事もあった。独り言を言うことが多くなり，付き添いの母親にしゃべり続ける事もあった。臨床検査では血清ナトリウムが130 mEq/l前後で，低ナトリウム血症を認めた。呼吸困難はなく，動脈ガス分析では正常だった。死亡2日前に，突然開眼したままで，呼びかけに答えなくなり，痛み刺激にも反応しなくなり，せん妄状態になった。このとき血圧138/86，対光反射はあった。声のする方向に視線をやることもあった。翌日は開眼したままになり，意識レベルはIII-3度までなったが，CT検査に向かうための搬送中に，振動と同時に開眼し急に意識が戻り，ふつうに会話できるようになった。その時の頭部CTでは左側頭部から後頭部に過去の脳梗塞を思わせる楔形の境界明瞭な低吸収域を認めた。患者はその後，再び意識障害を起こし，急速な心停止により死亡した。

症例2は13歳DMD，家族歴にDMDはなかったが，母親に偏頭痛があった。12歳時より入院した。入院時，肥満は認めなかったが，軽度～中等度の知能低下を認めた。8才頃より心拡大を認めていたが，12歳時より労作時呼吸困難が出現し，心拡大が急速に進行した。死亡4カ月前，上気道炎をきっかけに心不全の急性増悪を来たし，死亡3カ月前より右側の胸水が貯留し，翌月より週に1-2回のペースで胸腔穿刺により排液を行った。その頃の心エコーでEjection Fractionは16.7%と著名に減少し，また左室心尖部に血栓と思われる3×2 cm径のフットボール型の内部エコー不均一なTumorを認めた。死亡2カ月前頃より「自分の部屋にSLが来る，背中から，虫が出てきた，いっぱい出てきた」など幻視と思われる症状が現れた。また「僕は警察官だ，おまえらが悪い食われてたまるか，ぼくが悪いんや。」という妄想もみられた。臨床検査の異常として，血清ナトリウムが120～130 mEq/lと低ナトリウム血症を認めた。呼吸困難はなく，動脈ガスは正常だった。その後出血傾向が出現し，大量の吐下血による出血性ショックで死亡した。死亡直後に左大腿4頭筋より採取した筋肉のジストロフィン染

色は陰性だった。Chamberlain と Beggs の 19 種類のジストロフィン DMD の欠失は認めなかった。

考　察

以前に全国 21 施設の筋ジス病棟を対象に行われた調査では，入院患者の 2.4% に明らかな精神症状を認め，10 才代の DMD に症例が多く，症状としては妄想，幻覚が多く抑鬱症状が少なかったと報告されている[2]。一方，うっ血性心不全の入院患者では 28.5% に精神症状がみられたとの報告がある[3]。今回報告した 2 例の患者は，いずれも 10 才代前半の重症心不全の DMD 患者であった。一般に急性心不全あるいは慢性心不全の急性増悪を起こした場合，患者は厳重な管理のもとで濃厚な治療を強いられることになる。そして患者は生命の危険を感じ，死への恐れを体験する。この一般に ICU 精神病と呼ばれる心因反応が，著しい不安やせん妄を呈する一つの原因と考えられた。一方，個室に収容され半ば拘束された状態に長期間おかれるという特殊な体験による心因反応として，拘禁反応と呼ばれる種々の妄想が起こりうると考えられた。どちらも心因性精神病であり，相互に関連したものと思われた（図）。同時に，これらの心因反応に身体因が関与していることも推定された。すなわち若年であるため，あるいは合併する知能障害のため，状況の変化に対して理性的に対応することが困難である事，もともとあった筋力低下による ADL 低下が拘禁反応を助長するであろう事，さらに低ナトリウム血症

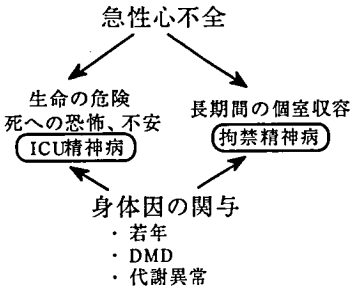


図　DMD 急性心不全時の精神症状発現機序

など心不全に伴って起こり得る種々の代謝異常の影響などが考えられた。我々の症例では低ナトリウム血症が発症の引き金になったものと考えられた。

文　献

1）升田慶三：「精神障害・知能及び生きがい」のまとめ。厚生省神経疾患研究委託費・筋ジストロフィー症の療養と看護に関する臨床的，心理学的研究・平成元年度研究成果報告書：20, 1989.

2）升田慶三，岩崎　學ら：進行性筋ジストロフィー症者における精神医学的諸問題について（その 2)。厚生省神経疾患研究委託費・筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究・昭和 60 年度研究成果報告書：1, 1985.

3）前田さとし：急性心筋梗そく患者およびうっ血性心不全患者の入院中にみられる心理反応。心身医学　22：143, 1982.

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける事象関連電位の検討

——P 300 とミスマッチ陰性電位（MMN）——

班　　員　近　藤　　浩
国立療養所新潟病院神経内科
共同研究者　小　林　達　郎，江　口　郁　代，米　持　洋　介
国立療養所新潟病院神経内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）における知的機能障害の客観的検討のため，P 300 とミスマッチ陰性電位（MMN）を検討した。対象は，当院入院 DMD 15 例（年齢 15～31 歳）。記録は，Fz, Cz, Pz より両耳朶連結基準で行い，刺激は，標準刺激 1000 Hz，標的刺激 2000 Hz の tone pip とし，標的刺激の呈示確率は 15% とした。P 300 は，計数課題とし，MMN は，無視条件下で，標的刺激波形から標準刺激波形を減算して得られる陰性成分とした。P 300 は，15 例中 5 例で誘発不良だったが，N 1, N 2 電位は異常なかった。一方 MMN は，全例良好に誘発され，潜時，振幅とも異常がなかった。P 300 異常群と正常群で，MMN の潜時，振幅には有意差はなかった。P 300 の異常に比して，N 1, N 2, MMN の異常がみられないことから，DMD の認知機能障害は，早期の自動的処理過程よりも，高次の制御的処理過程が障害されやすいものと考えられた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者の知的機能障害の客観的検討のため，昨年度は，事象関連電位のひとつである P 300 を検討し，31 例中 10 例（32%）に，誘発不良，振幅低下等の異常がみられたことを報告した[1]。今回は，さらに，感覚情報処理過程のどこに異常があるのかを推測するため，P 300 と感覚入力の自動的処理過程を反映するとされるミスマッチ陰性電位（mismatch negativity : MMN）を合わせて検討した。

方　法

対象は，検査の目的，方法を良く理解した当院入院 DMD 患者 15 例（年齢 15～31 歳，平均 20.1 歳），および年齢をほぼ一致させた正常対象 11 例，記録は国際 10–20 法の Fz, Cz, Pz より両耳朶連結基準で行った。刺激は標準刺激 1000 Hz，標的刺激 2000 Hz の tone pip を使用し，刺激音圧 80 dBHL，標的刺激の呈示確率を 15% とした。P 300 は，刺激呈示間隔 2 秒，分析時間は刺激前 200 ms，刺激後 800 ms とし，標的刺激の数を頭の中で数えさせる計数課題とした。MMN は，刺激呈示間隔 1 秒，分析時間は刺激前 100 ms，刺激後 400 ms とし，音を聞き流すよう指示した無視条件とした。それぞれ標的刺激の加算回数が 40 回になるよう，標準・標的の各刺激での脳電位変化をそれぞれ記録・加算した。眼球運動等で ±100 μV を越える電位はアーチファクトとして加算から除外した。MMN は，標的刺激波形から標準刺激波形を減算して得られる，潜時約 100～300 ms の陰性成分とし，その頂点潜時および振幅を測定し検討した。

結　果

図 1 は 18 歳の DMD での P 300 の記録波形を示す。上が標準刺激，下が標的刺激での記録である。P 300 の

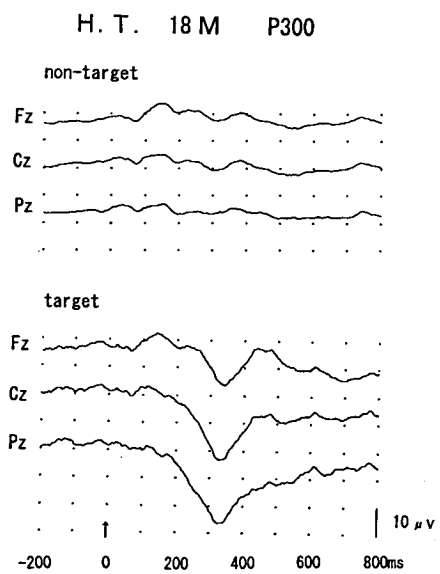


図 1

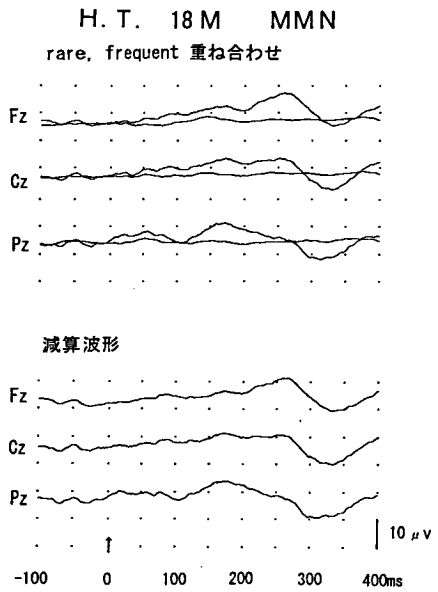


図2

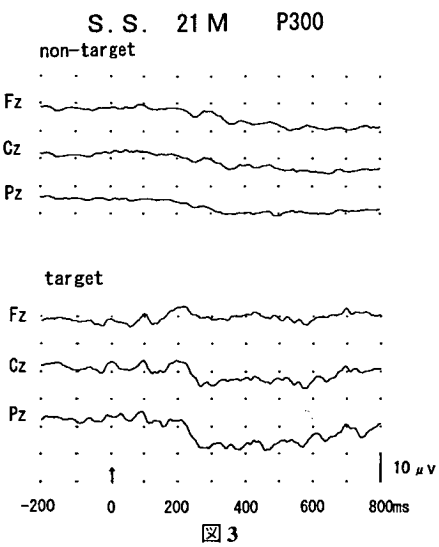


図3

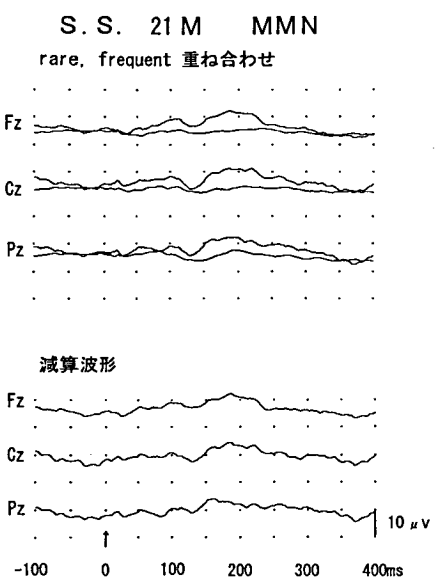
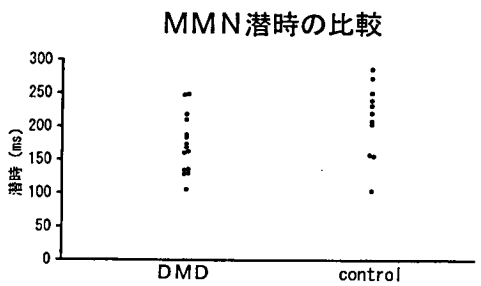


図4

誘発は良好であり，潜時は 329 ms，振幅は 28.4 μV と異常はない。図 2 は同じ症例での MMN の記録波形である。標準刺激波形と標的刺激波形の差に示される部分が MMN であるが，MMN は明瞭に認められ，潜時は 248 ms，振幅は 4.8 μV と異常はない。

図 3 は，21 歳の DMD での P 300 である。P 300 の誘発は不良で，ピークの同定が困難であるが，早期のいわゆる N 1，N 2 電位は明瞭に認められる。図 4 は，同じ症例での MMN であるが，MMN の誘発は良好であり，潜時は 184 ms，振幅は 7.2 μV と異常はない。

今回の検討では，正常対照群と比較して，P 300 は 15



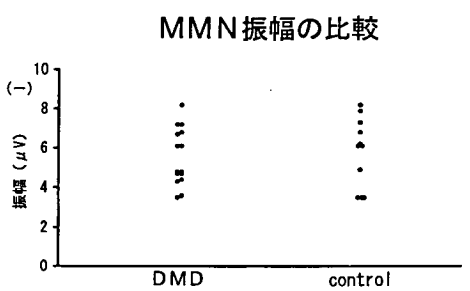
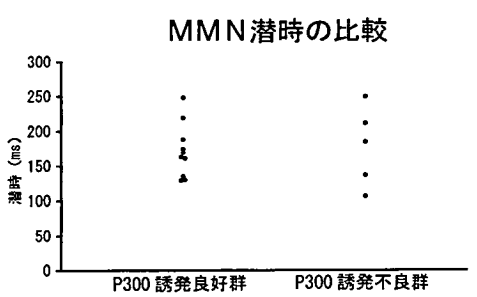


図5



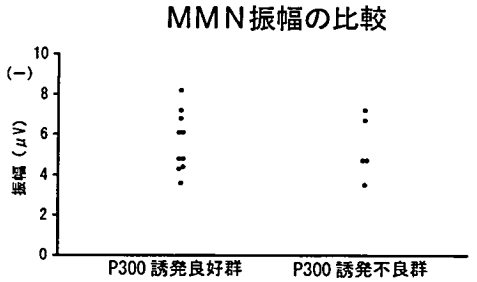


図6

例中5例で振幅低下あるいは誘発不良の異常がみられた。しかし，P300より早期に出現するいわゆるN1，N2電位は，P300誘発不良例を含めて全例良好に記録された。一方，MMNは，全例明瞭に誘発され，頂点潜時，振幅とも正常対照群と比較して有意差はなかった（図5)。また，振幅はFz>Cz>Pzの順であった。P300異常群と正常群でMMNを比較したが，頂点潜時，最大振幅とも有意差はなかった（図6)。

考　察

脳における感覚情報の認知処理過程には，連続的な注意と努力を必要とする制御的処理過程（controlled process）と注意の集中を必要とせずに，自動的に刺激系列における変化を検出する自動的処理過程（automatic process）とがある。これまでに，事象関連電位として広く検討されているP300は，このうちの制御的処理過程を反映するとされる。これに対して，MMNは，無視条件下で誘発され，規則的に連続する刺激系列の物理的特性の逸脱性変化（mismatch）を自動的に検出する過程，つまり，感覚情報の自動的処理過程を反映するものと考えられている。MMNは，低頻度刺激の波形から高頻度刺激の波形を減算して得られる陰性成分で，前頭部優位に分布し，上側頭回上面がその起源として推測されている。オドボール課題でのN2(N200)電位は，このMMN(N2a）と制御的処理に関係するN2bとの合成波形であると考えられている。

MMNに関する臨床的な報告は少ないが，古賀ら[2]は，精神分裂病でMMNが低振幅となると報告し，藤田[3]らは，加齢とともにMMN潜時は延長し，また，多発性脳梗塞やアルツハイマー型老年痴呆などの老年期痴呆患者では，P300の遅延はあるが，MMNの潜時・振幅とも健康老人と差はないとの報告している。

さて，DMDでは知的機能障害が高頻度（約3割）にみられ，全体的なIQは低値をとることが知られているが[4]，知的機能障害の客観的な指標としての電気生理学的検討は十分なされておらず，P300に関する報告がわずかにあるものの，MMNについての報告はこれまでにない。

今回の検討結果からは，DMDでは，およそ3割の患者でP300の異常がみられ，認知機能のうちP300に代表される高次的，意識的情報処理過程の異常が生じることが示された。しかし，それに比較して，早期のN1，N2電位，MMNの異常がないことから，DMDにおけるP300の異常は，早期の自動的処理過程の異常による二次的変化ではなく，独立した過程の異常によるものと考えられた。つまり，DMDでの認知機能障害は，藤田ら[3]が老年期痴呆患で報告したものと同様に，早期の自動的処理過程よりも，より高次な意識的・制御的処理過程の異常によるものと推測された。ただし，MMNは，低振幅のなだらかな不安定な電位であり，標準的な測定法，評価法も確立されておらず，今後の再検討も必要である。

文　献

1）近藤　浩：Duchenne型筋ジストロフィーにおける事象関連電位（P300）の検討．平成6年度厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究報告集，1995, p. 113

2）古賀良彦，藤田憲一ら：MMNによる精神分裂病における聴覚入力の自動的処理の検討．臨床脳波　**36**:277–282, 1994

3）藤田憲一：老年期痴呆患者における聴覚刺激の自動的処理過程の障害について　—Mismatch negativity (MMN)，P300を用いた検討—．脳波と筋電図　**22**:375–383, 1994

4）祖父江逸郎，西谷　裕（編）：筋ジストロフィー症の臨床．医歯薬出版，東京，1985, p. 181

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける網膜電位（ERG：Electroretinigram）の検討

班　　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院
共同研究者　齊藤正樹，石川幸辰，石川悠加
住谷　晋，一木崇宏
国立療養所八雲病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者19名，Becker 型（BMD）患者1名と正常対照群20名の ERG を検査し，遺伝子欠失との関係を検討した。得られた ERG は3型（negative ERG, normal ERG, sub-normal ERG）に分けられた。negative ERG は b 波の低下を意味し，網膜の双極細胞の伝達の異常を示唆する。これらの所見は網膜ジストロフィンの異常に起因し，塩基配列では Exon 30 付近，特に 3'端は少なくとも Exon 41 よりも上流の異常によると推測された。BMD は（1例）正常波形を呈したが，DMD で Exon 8-9 に欠失を認めた者で sub-normal ERG を呈したことからヒトでの ERG 異常を引き起こす原因は mds^{cv3} マウスでいう Dp 260 以外にも存在する事が疑われた。このように網膜ジストロフィンは全 Exon のほぼ中間に由来することから遺伝子異常の不明な DMD 患者にわずか40分程度の ERG を検査することで，その異常部位がおおまかに「前半 1/2，あるいは後半 1/2」にあるかスクリーニング可能となった。

緒　言

ジストロフィンは網膜にも存在する。DMD 患者の一部において ERG 異常が指摘されており[1]これらの患者において網膜でのジストロフィン異常が推察される。我々はこれら ERG 異常と遺伝子欠失との関係を検討すると共に，遺伝子変異・異常が不明の DMD 患者において ERG がスクリーニングとしても利用できないか考察した。

対象と方法

対象は DMD 患者19名と BMD 患者1名と正常対照群20名。ERG は30分の暗所での暗順応の後，白色光のフラッシュにて刺激を行い，コンタクトレンズ電極により導出。接地電極は耳朶，不関電極は額。感度は 100 μV。High cut 1 kHz, Low cut 1 Hz，解析時間 100 mSec で記録，解析した。遺伝子欠失は multiplex PCR 法およびサザンブロット法により検索した。

結　果

得られた ERG は3型に分けられた（図1）。今回の検索で，DMD 患者の中で最も多く認められたのは negative -ERG である。また，DMD で健常人と区別できない ERG を示した者を2例認めた。さらに，negative ERG とは明らかに異なるものの正常とも異なる波形も得られ，これらを特に sub-normal ERG と表現した。一方，ベッカ

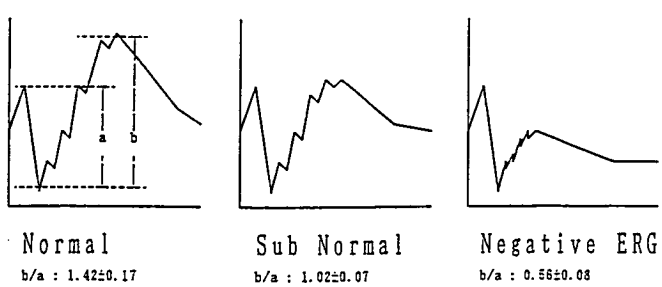


図1　ERG の分類（3型）

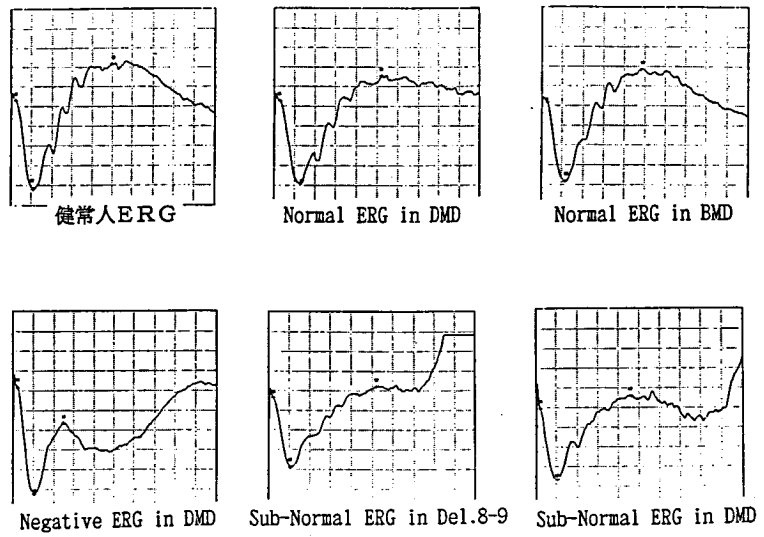


図2　得られた代表的な ERG 所見

一型（1例）は正常波形を呈した（図2）。

ERG を構成する要素のうち，a 波に引き続く大きな陽性波である b 波は網膜双極細胞の伝達を反映すると考えられる。正常者では b/a＞1，negative ERG では b/a ＜1，となる。b/a と遺伝子欠失との関係を図3に示す。

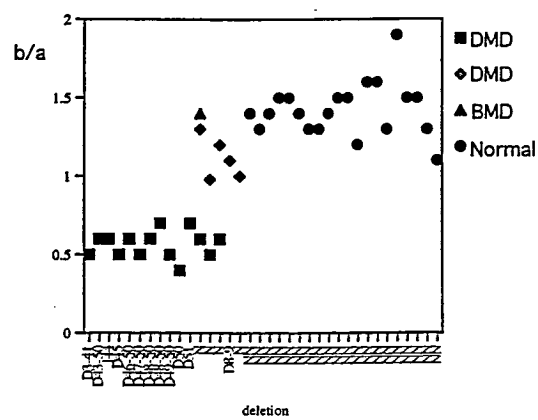


図3　遺伝子欠失部位と b/a の関係

考　察

Intron 65 に異常を持つ mdx^{CV3} マウスでは網膜でのジストロフィン異常が明らかとなり，Dp 260 欠損が報告された[2]。Dp 260 の第1エクソンは Exon 30 である。従って Exon 23 に異常を持つ mdx マウスでは Dp 260 は転写され，ERG 所見が正常[3]となると考えられる。ヒトにおいても同様・類似の機序で網膜ジストロフィンの異常を持つ者で ERG に異常を呈すると考えると説明が容易である。ヒトの網膜ジストロフィンの構造遺伝子の詳細はまだ明らかにはなっていないが「マウスの Exon 30 に相当する部位よりも 3'側に遺伝子の異常があると negative-ERG を呈し，5'側に異常がある場合，Dp 260 に相当する蛋白が転写されて normal ERG を呈する」と我々は推測した。

今回検討した患者の遺伝子欠失および挿入部位を図4に示した。このように，Exon 30 よりも 3'側に遺伝子欠失あるいは挿入を持つ患者では 14 例中全例で b/a の低下，すなわち negative ERG を呈した。一方，5'側である Exon 8–9 の欠失で sub-normal ERG を呈した。なぜ

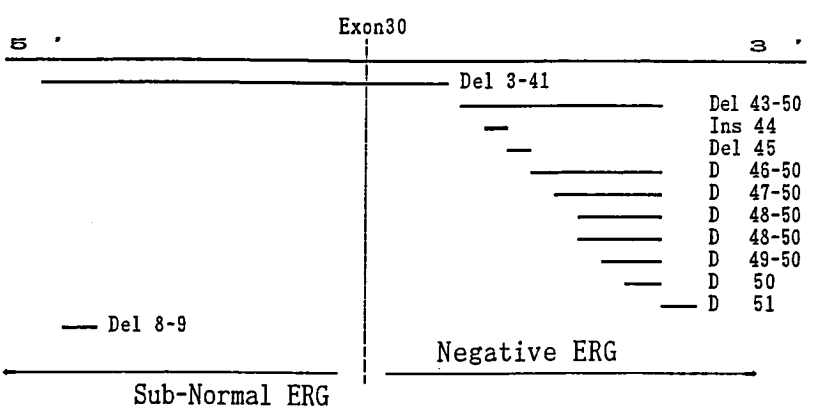


図4　遺伝子欠失・挿入部位と ERG の関係

normal でなかったのかは現時点では不明であるが，マウスの網膜には文献上，full length dystrophin および Dp 71 も存在する事が報告されており，ヒトの ERG の異常は Dp 260 以外のこれらの要素の欠落によっても引き起こされる可能性が示唆された。また，5'側に関しては少なくとも Exon 41 の欠失でも negative ERG を呈すことが今回初めて明らかとなり，ヒトの網膜ジストロフィンは従来の報告[4]である Exon 44 より，もっと上流に第一エクソンあるいは promotor を持つことが示唆された。

以上のように，現在まで明らかにされた geno type と pheno type は必ずしも 1 対 1 の対応とはいえないが，今回の検討から，逆に，「遺伝子欠失を認めない症例，あるいは遺伝子変異が不明の症例の ERG を検査すると，Dp 260 の第 1 エクソンである Exon 30 よりも，遺伝子異常が 3'側にあるのか，5'側にあるのか推定が可能である」と思われた。この位置はジストロフィンの全エクソンのほぼ中間であるため，わずか 40 分の ERG 検査にて遺伝子異常が「前半 1/2，あるいは後半 1/2」にあるか大まかにスクリーニングできることになる。今後，遺伝子検査を効率的に，より効果的に行う上で ERG は有効な補助検査となると思われる。

参考文献

1）DeBecker, I., Riddell, D. C., et al: Correlation between electroretinogram findings and molecular analysis in the Duchenne muscular dystrophy phenotype. Br. J. Ophthalmology, **101**, 856–865, 1994

2）D'Souza, V, N., Nguyen, T. M., et al: A novel dystrophin isoform is required for normal retinal electrophysiology. Hum Mol Genet, **4**, 837–842, 1995

3）Cibis, G. W., Fitzgeraid, K. M., et al: The effect of dystrophin gene mutations on the ERG in mice and humans. Invest Ophthalmol Vis sci, **34**, 3646–3652, 1993

4）Jensen, H., Warburg, M., et al: Duchenne muscular dystrophy: negative electroretinograms and normal dark adaptation. Reap praisal of assignment of X linked incomplete congenital stationary night blindness. J. Med Genet, **32**, 348–351, 1995

Duchenne 型筋ジストロフィー患児に発生した視神経膠腫の一例

班　員 大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者 小　峯　　聡[1]，舟　塚　　真[1]，平　野　幸　子[1]
池　谷　紀代子[1]，斎　藤　加代子[1]，宍　倉　啓　子[1]
鈴　木　暘　子[1]，高　橋　里恵子[1]，川　島　明　次[2]
谷　川　達　也[2]，井　沢　正　博[2]，久　保　長　生[2]
[1]東京女子医科大学小児科　[2]東京女子医科大学脳神経外科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）に悪性腫瘍が発症した例の報告は稀である。以前，当科で経験した横紋筋肉腫の1例を含め，いままでに4例しか報告されていない。症例は，6カ月頃から運動発達の遅れに気づかれ独歩は1歳9カ月であった。2歳7カ月時，筋生検によりジストロフィンの欠損を認め DMD と診断。頭部 CT・MRI でトルコ鞍上部に視神経を含む 2.0×1.8×2.2 cm 大の腫瘍を認め視神経膠種と診断。脳神経外科に転科し切除術を施行。組織学的には毛様細胞性星細胞腫であった。筋ジストロフィーに悪性腫瘍が発生した例は，過去25年間の文献検索上，10例と報告例は少ない。このうち DMD に発生したものは4例であった。骨格筋における再生の過程で癌化のプロセスが始まると考えられる横紋筋肉腫発生例を除けば，他の悪性腫瘍の成因と筋ジストロフィーとの関係については不明である。

緒　言

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）と悪性腫瘍との合併の報告は極めて稀である。以前，当科で経験した横紋筋肉腫の1例を含め，いままでに文献検索したかぎりでは過去25年で10例しか報告されていない。今回我々は視神経膠腫を発生した DMD 男児を経験したので，報告する。

症　例

患児は，初診時，2歳7カ月の男児で38週出生体重：3195 g，正常分娩にて出生した。6カ月頃から運動発達の遅れに気づかれ経過観察されていた。発達は，頸定3カ月，寝返り9カ月，坐位保持12カ月，独歩1歳9カ月であった。1歳時に近医で精査入院し，CK，Aldolase の高値を示し筋疾患が疑われた。その後，特に検査・治療等を受けずにいた。2歳7カ月時に筋ジストロフィーを疑われ当科に紹介入院となった。

身体所見では，心肺および腹部所見に異常は認められなかった。図1のように，近位筋，特に前胸部・肩甲骨上部・太腿の仮性肥大が顕著であった。身長・体重・頭囲・胸囲の成長は正常範囲であった。

検査成績（表1）は CK, Aldolase, GOT, GPT, LDH に高値を認めた。腫瘍マーカー・下垂体機能検査・眼科検査には異常は見られなかった。脳波では，左側に比べ右側の低振幅が認められ，F-VEP では右側刺激で，波形分離不良であった。

図2は，大腿四頭筋筋生検組織を用い，連続切片で組

表1　検査成績

血液学的検査	血液生化学的検査
WBC：7540／μl	GOT：124 KU
RBC：484×10⁴／μl	GPT：135 KU
Hb：11.8 g/dl	LDH：1555 mU/ml
Ht：37.9%	ALP：191 IU
Plt：30.3×10⁴／μl	Ck：7340 mU/ml
	Aldorase：112.4 U/l
腫瘍マーカー	乳酸：　10.7 mg/dl
AFP：4 ng/ml	ピルビン酸：0.8 mg/dl
CEA：1.0 ng/ml 以下	
NSE：13.7 ng/ml	血液ガス分析：異常なし
フェリチン：5.0 ng/ml	
HCG：1.0 mlUml 以下	
HCG－β：0.2 ng/ml 以下	
下垂体機能検査：異常なし	
DG＝69	EEG：左右差（＋）
	ABR：異常なし
眼科：異常なし	F-VEP：右刺激で分離不良

織免疫化学染色を行った。スペクトリンは陽性で，ジストロフィンの欠損を認めたため，DMD と診断された。また，遺伝子学的検査で Exon の欠失は認められなかった。

入院精査中に頭部 CT を撮影したところトルコ鞍上部付近に low density の占拠性病変を認めたため，頭部 MRI を施行した（図 3）。MRI は矢状断・T 1 強調像である。トルコ鞍上部に視交叉・右視神経を含む 2.0×1.8×2.2 cm 大の腫瘍で，腫瘍の一部に嚢腫の部分も認め，視神経膠腫が疑われた。腫瘍および原疾患の予後も説明

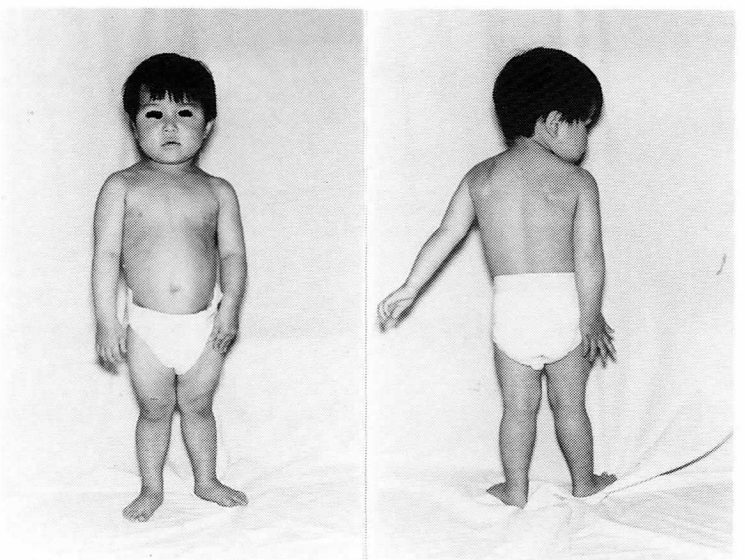
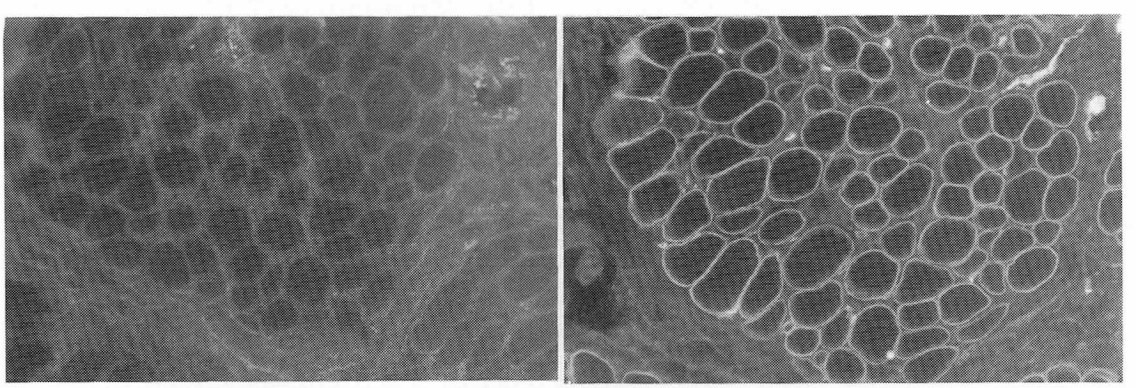
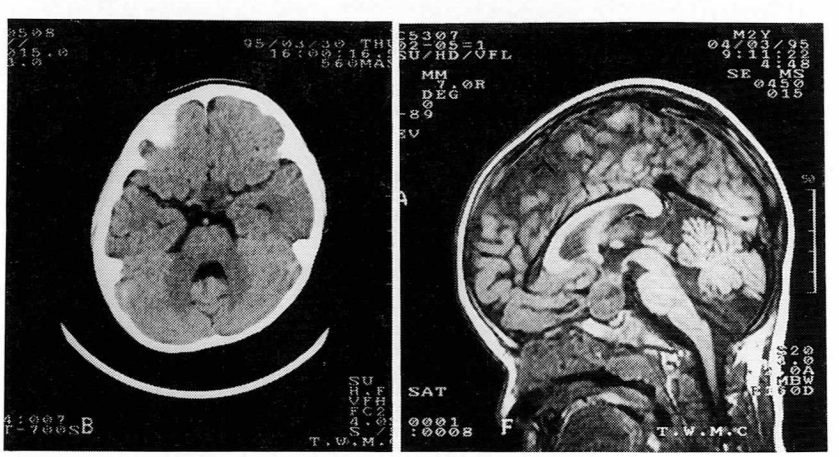


図 1　2 歳 7 カ月時の全身所見



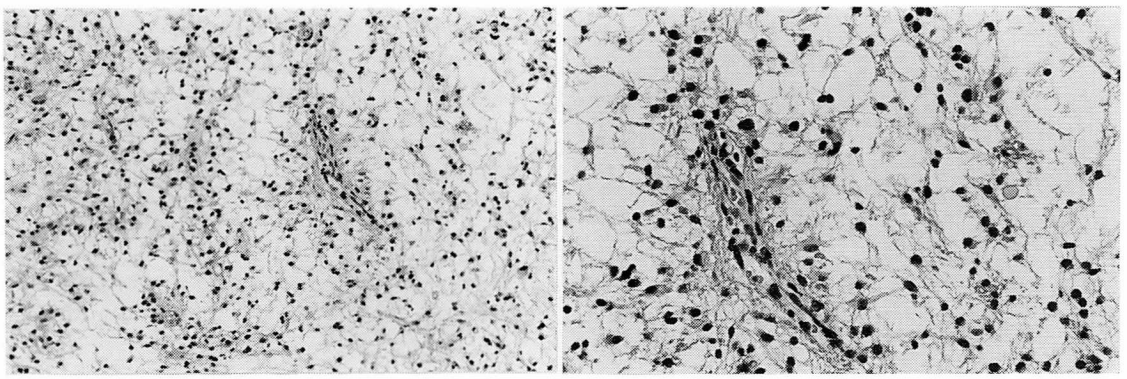
Dys−1 200×　　Spectrin 200×

図 2　大腿四頭筋筋生検



頭部 CT 所見　　頭部 MRI 所見

図 3　画像所見



HE：100×　　HE：200×

図4　病理所見：毛様細胞性星細胞腫（Pilocytic Astrocytoma）

し，脳神経外科に転科し切除術が施行された。

図4はHE（ヘマトキシリン・エオジン）染色で左が弱拡大（100 X）で右が強拡大（200 X）ものである。毛様の細長い突起を有し，細胞成分と microcystic area が交代性に配列し二相性のパターンを示していた。また，エオジン好性の円形顆粒小体も認められ，組織学的には毛様細胞性星細胞腫；pilocystic astrocytoma に合致するものであった。

術後，患児は右全盲・尿崩症となったが，治療を受けながら外来通院中である。

考　察

筋ジストロフィーと悪性腫瘍の合併例は，過去25年間の文献検索上，10例と報告例は少ない（表2）。このうちDMDに合併したものは4例であった。筋ジストロフィーと悪性腫瘍の合併例の報告では，1969年，Miller RWの報告[1]が最も古く，1960–1966年の間に横紋筋肉腫（胎児型），小脳腫瘍・急性白血病の3例に見られたが，筋ジストロフィーの病型は不明であった。本邦では，1983年深津ら[2]が左視床腫瘍を合併したDMDを最初に報告している。1986年，Johnston KM[4]らの報告例のみは，神経芽細胞腫の発症が筋ジストロフィーの発症より早く認められているが，この例は，生後9カ月に神経芽細胞腫との判断で外科的摘出術ならびに化学療法が施行され，その後3歳6カ月時にDMDを発症した。母親がDMDの保因者であるとの記載があり，この症例はDMDの前臨床状態において神経芽細胞腫が起こったと考えられる。このほかにDMDに合併したものでは，急性リンパ性白血病[5]・視神経膠腫（本例）・横紋筋肉腫（当科経験例）[6]である。悪性腫瘍の成因と筋ジストロフィーとの関係は，変性と再生を繰り返している骨格筋においては，再生の過程で癌化のプロセスが始まり，横紋筋肉腫

表2　筋ジストロフィーに合併した悪性腫瘍の文献的検討

報告年 報告例	筋ジストロフィー病型 （発症年齢）	悪性腫瘍（発症年齢）	治療法	予後（死亡年齢）
1969 Miller[1]	不　明	横紋筋肉腫 小脳腫瘍 急性白血病	不　明	不　明
1983 深津ら[2]	DMD（不明）	左視床腫瘍	V–P shunt	不　明
1984 Kissling et al[3]	limb–girdle（30 y） limb–girdle（50 y） pelvic girdle（50 y）	多発性骨髄腫（30 y） 多発性骨髄腫（63 y） 多発性骨髄腫（69 y）	化学療法 化学療法 記載なし	死亡（58 y） 死亡（64 y） 死亡（76 y）
1986 Johnston et al[4]	DMD（3 y 6 m）	神経芽細胞腫（9 m）	手術 化学療法	記載なし
1988 Svach et al[5]	DMD（3 y）	急性リンパ性白血病（8 y）	化学療法	死亡（10 y）
1992 小峯ら[6]	DMD（1 y 6 m）	横紋筋肉腫［胎児型］（12 y）	化学療法 放射線療法	死亡（15 y）
1995 本症例	DMD（1 y 6 m）	視神経膠腫（2 y 8 m）	手　術	生　存

が発生すると推測されるが，他の腫瘍の成因と筋ジストロフィーとの関係は不明である。今後，組織学的ならびに遺伝子学的検討などが必要と考えられる。

結　語

1．筋ジストロフィーに悪性腫瘍が発生した例の報告は稀であり，文献上現在まで10例の報告があるのみであった。

2．脳腫瘍発生例は本例で2例目であり，視神経膠腫であった。

3．視神経膠腫の組織所見は毛様細胞性星細胞腫；pilocytic astrocytomaであり，毛様の細長い突起を有し，細胞成分とmicrocytic areaが交代性に配列し二相性のパターンを示していた。また，エオジン好性の円形顆粒小体も認められた。

4．DMDと視神経膠腫発生の因果関係は不明であった。

文　献

1）Miller RW: Childhood cancer and congenital defects: A study of U. S. death certificates during the period 1960–1966. Pediatr Res **3**: 389–397, 1969.

2）深津　要，外山まり子ら：Duchenne型PMD患者に併発した脳腫瘍の看護。厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究，昭和57年度研究報告書。297–300, 1983.

3）Kissling D, Michot F: Multiple myeloma occurring in association with a preexisting neuromuscular disease (progressive muscular dystrophy). Acta Haematol **72**: 94–104, 1984.

4）Johnston KM, Zoger S, Golabi M et al: Neuroblastoma in Duchenne muscular dystrophy. Pediatrcs **78**: 1170–1171, 1986.

5）Svarch E, Menéndez A et al: Duchenne muscular dystrophy and acute lymphoblastic leukaemia. Haematologia **21**: 123–124, 1988.

6）小峯　聡，斉藤加代子ら：Duchenne型筋ジストロフィー患児に発生した横紋筋肉腫の免疫組織化学的検討。東女誌　**62**（11）：1208–1215, 1992.

タウリン投与を受けたDMDにおける細胞内タウリン濃度

班　　員　福　田　清　貴
国立療養所原病院小児科

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

タウリンは骨格筋や心筋に豊富に存在するアミノ酸で，筋肉において何らかの重要な生理的役割を演じていると考えられているが詳細は不明である。今回の研究で，DMD患者の白血球では健康人に比し，タウリン含量が低下していることがわかった。血漿中の濃度がDMD患者と健康人の間で差がみられないことより，DMD白血球内ではタウリンが減少する何らかの機序が働いているものと考えられる。

一方，DMD患者にタウリンを3g／日投与すると血漿中タウリン濃度は健康人の5倍以上に上昇し，白血球内濃度も健康人の白血球内濃度と同じかそれ以上に上昇していた。従って投与されたタウリンは血漿中にとどまらず細胞内にもはいっていっていることが判明した。

目　的

タウリンは骨格筋および心筋に高濃度に存在する含硫アミノ酸で，生化学的，電気生理学的に筋の機能に影響を与えると考えられているが，その作用は充分に解明されているとは言えない。進行性筋ジストロフィー（以下PMD）では骨格筋におけるタウリン含量が低下すると報告されており，その病態との関わりに興味がもたれている。

PMD患者の中には治療薬としてタウリンの投与を受けている者がいる。投与されたタウリンは実際に臓器内に入っていき細胞内濃度をどれくらい上昇させているのであろうか？　この疑問に答えるためにDuchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）患者の血漿，リンパ球及び顆粒球内の濃度をタウリンの投与を受けている患者と受けていない患者で測定し比較検討した。また各々を健康人のそれとも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。タウリン（3g／日）を投与されている患者は10名で，タウリンを投与されていない患者は17名であった。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した[1)2)]。これをさらに1,500G，10分間遠沈し，上清を血漿アミノ酸分析に使用した。リンパ球は，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分間遠沈し単核球として分離した。この沈渣血球に3% Dextran含有生理的食塩水を添加混和後，30分間静置し顆粒球を分離した。混入した赤血球をTris緩衝0.83% NH_4Cl処理により溶血除去後白血球をリン酸緩衝液で清浄した。単核球として分離したリンパ球の純度は80～85%で，顆粒球の純度は98%以上であった。

白血球を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，リンパ球では5分以後は不変であった。総遊離アミノ酸濃度も処理時間の延長に伴って増加したが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る。したがってリンパ球は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。

顆粒球の場合，超音波処理3分以後タウリン濃度はほとんど増加しなかった。顆粒球は3分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3分とした。

0.25×10^7 から 4×10^7 までの白血球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，リンパ球，顆粒球とも 1×10^7/ml の細胞浮遊液を使用した。

アミノ酸の分析には 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1は血漿のタウリン濃度である。タウリン非投与 DMD 患者のタウリン濃度は正常コントロールと差がないが，タウリン濃度を投与されている DMD 患者の血漿中濃度は5倍以上に上昇している。

表2はリンパ球中のタウリン濃度である。タウリン非投与の DMD 患者では正常コントロールに比し低い傾向にある。タウリンを投与されている DMD 患者では比投与 DMD に比し，有意にタウリン濃度が上昇しており，有意差はないものの正常コントロールより高い値となっている。

表3は顆粒球中のタウリン濃度である。タウリン非投与の DMD 患者では正常コントロールに比し有意に低下している。タウリンを投与されている DMD 患者では非投与 DMD に比し有意にタウリン濃度が上昇しており，正常コントロールと近似した値を示している。

表1 Concentrations (nmol/ml) of taurine in plasma

	Cotrol	Taurine 非投与 DMD	Taurine 投与 DMD
1	49.2	60.6	363.0
2	44.5	41.2	243.4
3	42.0	40.7	256.0
4	49.0	38.2	161.0
5	29.5	66.2	355.3
6	50.5	51.3	193.5
7	35.5	32.2	132.6
8	47.3	44.6	314.6
9	33.8	43.9	181.5
10	43.1	36.3	279.1
11	44.4	32.0	
12	33.9	36.4	
13		42.2	
14		40.2	
15		49.0	
16		34.2	
17		36.3	
Mean (SD)	41.9 (7.0)	42.7 (9.5)	248.0 (80.6)

n. s.　p<0.01　p<0.01

表2 Concentrations (nmol/10^7 cells) of taurine in lymphocytes

	Cotrol	Taurine 非投与 DMD	Taurine 投与 DMD
1	53.97	42.62	58.50
2	58.75	39.72	59.21
3	51.49	43.60	60.36
4	66.17	50.30	45.27
5	48.80	36.74	55.71
6	56.19	36.33	52.49
7	50.05	56.22	46.67
8	46.15	49.91	47.34
9	38.83	49.02	48.92
10	45.83	42.80	54.00
11	43.68	42.88	
12	50.55	48.00	
13		54.84	
14		40.24	
15		56.16	
16		42.93	
17		46.99	
Mean (SD)	50.87 (7.29)	45.84 (6.28)	52.85 (5.58)

p<0.1　p<0.01　n. s.

表3 Concentrations (nmol/10^7 cells) of taurine in granurocytes

	Cotrol	Taurine 非投与 DMD	Taurine 投与 DMD
1	128.18	118.03	110.50
2	124.53	109.67	136.50
3	106.00	107.74	142.54
4	114.58	115.61	111.73
5	121.70	105.60	113.81
6	125.29	111.79	126.02
7	138.19	101.13	131.23
8	128.47	99.89	122.57
9	127.11	107.33	115.71
10	101.97	133.68	120.94
11	130.48	109.69	
12	113.03	120.84	
13		121.36	
14		94.44	
15		107.42	
16		94.59	
17		113.12	
Mean (SD)	121.63 (0.65)	110.11 (10.05)	123.16 (10.88)

p<0.01　p<0.01　n. s.

考　察

タウリンは骨格筋や心筋に豊富に存在するアミノ酸で，筋肉において何らかの重要な生理的役割を演じていると考えられているが詳細は不明である。今回の研究では，顆粒球内にはリンパ球内の2倍以上のタウリンが存在するが，DMD 患者の白血球では健康人に比しタウリン含有が低下していることがわかった。吉野らは DMD

の骨格筋や心室筋ではタウリンが減少していると報告しており[3]，今回の白血球内タウリン濃度の低下と一致する。血漿中の濃度がDMD患者と健康人の間で差がみられないことにより，DMD白血球内ではタウリンが減少する何らかの機序が働いているものと考えられる。

一方，DMD患者にタウリンを3g／日投与すると血漿中タウリン濃度は健康人の5倍以上に上昇し，白血球内濃度も健康人の白血球内濃度と同じかそれ以上に上昇していた。従って投与されたタウリンは血漿中にとどまらず細胞内にも入っていっていることが判明した。

文　献

1）福田清貴，石瓶紘一ら：筋ジストロフィー症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.

3）吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症の筋遊離アミノ酸およびニンヒドリン陽性関連物質。臨床神経　**13**: 759, 1973.

mdx マウスの心筋の電気生理学的検討

班　　員　木　下　真　男
東邦大学第4内科
共同研究者　根　本　　博，岸　　雅　彦，栗　原　照　幸
東邦大学第4内科

要　旨

心筋のジストロフィンの欠損が電気生理学的に及ぼす影響について mdx マウス（mdx）を用いて検討した。9–10 週齢の mdx と対照として B 10 マウスを使用し心筋標本を作製した。十分に酸素化した Tyrode 溶液中でガラス管微小電極を用い心筋内壁から活動電位を記録した。amplitude において静止膜電位と活動電位また Vmax には有意差はなかった。duration については phase 0 では有意差はなかったが，APD 50 と APD 90 では mdx で有意な遅延を認めた。以上の結果より mdx の心筋では fast Na current には異常がないが，2 相での slow channel の活性化による Ca を主とする slow inward current や 3 相での脱分極の二次的効果としての K などの膜透過性の増加による outward current の異常が示唆された。この変化は心電図上の QT 時間の延長に相当するものと考えられた。

目　的

筋ジストロフィー症の心合併症として心筋症や不整脈が認められ，死亡原因のひとつとなっている。ジストロフィンは骨格筋以外にも，心臓や中枢神経に存在している。mdx マウス（mdx）はジストロフィンの欠損を認める Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）のモデルマウスである。我々は mdx の骨格筋において，電気生理学的に静止膜電位（resting membrane potential＝RNP）の低下した線維が認められることや電気的なミオトニアの存在することを報告してきた。今回はジストロフィンの欠損が心筋の電気生理学的変化に及ぼす影響を検討するため以下の実験を行った。

対　象

9–10 週齢の mdx（n＝7，C 57 BL/10 ScSn–mdx）とコントロールとして同系でジストロフィンの欠損のない B_{10} マウス（B_{10}）（n＝5, C 57 BL/10 ScSn）を対象とした。

方　法

ネンブタールで腹腔内麻酔を行い，開胸・開腹し心臓を大動脈と共に摘出した。心房を損傷しないように大動脈に沿って左心室の前壁を切開し心筋標本を作成した。灌流用のチャンバーを用い，95% O_2＋5% CO_2 混合ガスで十分に酸素化した Tyrode 溶液中で左心室内壁から 3 M KCl を満たしたガラス管微小電極を用いて記録をおこなった。活動電位はアンプにて増幅しオシロスコープで観察した。まず RMP を記録し，ついで心筋の自動能を示す部位で 2–10 本の活動電位（action potential＝AP）の測定を行った。RMP と AP の安定した状態でテープレコーダに 30–60 秒記録した。RMP が 10 mV 以上変化した場合や AP が RMP を越えない場合は不適当として削除した。記録波形の中から任意の活動波形を 5 個選択し，A/C converter を通し sampling clock 10 kHz でコンピュータに取り込み，表示画面上で解析プログラムを使用してデータ処理をした。

図 1 に示すように記録波形を検討し統計処理を行った。波形は amplitude については RMP と立ち上がりの peak までの peak voltage（AP）を計測した。また AP での Vmax を積分計を用いて測定した。Duration については phase 0 と AP から AP 50 までの APD 50 および AP から AP 90 までの APD 90 を測定した。この 5 波形を平

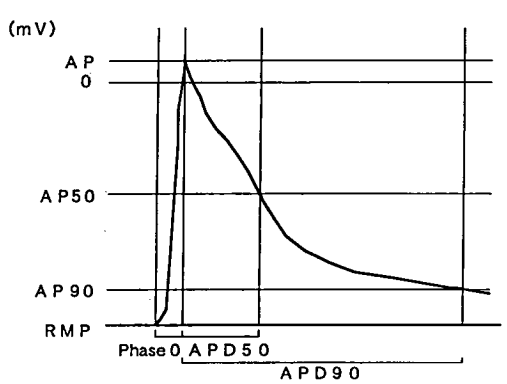


図 1　Action potential of the cardiac muscle

均して個々の測定値とした。また心筋の一部は確認のためジストロフィン染色を施行した。検討は student-t 検定を用いた。

結　果

B_{10} と mdx の AP の記録波形を図2に示す。Time scale は上下同じにとってあり mdx での波形の duration の遅延が明らかである。

amplitude の実測値では RMP は mdx で−77.28±7.83 mV, B_{10} で−76.06±5.94 mV, AP では mdx は 85.47±7.84 mV, B 10 は 84.50±5.32 mV, Vmax では mdx は 47.89±10.94 V/sec, B 10 は 51.12±12.90 V/sec でこれらについては有意差は認められなかった。一方 duration については phase 0 では mdx は 10.02±2.37 msec, B_{10} では 9.18±1.99 msec, APD 50 では mdx は 33.57±7.18 msec, B 10 では 22.17±4.27 msec, APD 90 では mdx は 102.15±9.79 msec, B_{10} では 81.52±6.38 msec であり，phase 0 では有意差は認められなかったが，APD 50 と APD 90 では 0.5% 以下の有意差が認められた。確認のために行った心筋のジストロフィン染色では B_{10} の心筋上ではジストロフィンは均一の染色性を示したが，mdx の心筋ではジストロフィンは筋細胞膜上には認められなかった。

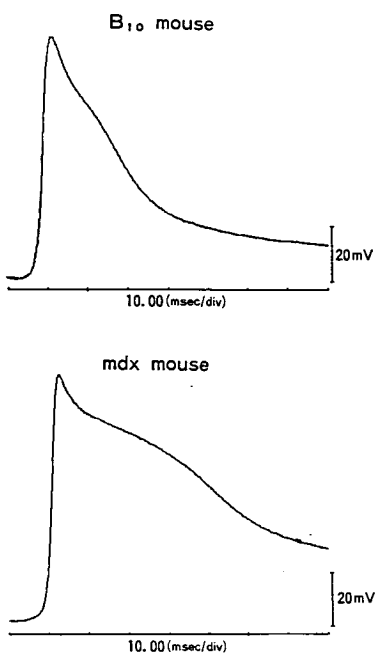


図2

考　案

mdx, B_{10} のあいだでは RMP, peak voltage に有意差は認められなかった。また Vmax, phase 0 の duration では有意差はなく fast Na current については異常がないと考えられた。

しかし 1, 2, 3 相については mdx の APD 50 と APD 90 で duration に有意に遅延を認めた。この結果より 2 相での slow channel の活性化による Ca^{++} を主とする slow inward current, 3 相での脱分極の二次的効果として K^+ などの (ix) の膜透過性が増加による outward current の異常の可能性が考えられ，この変化は心電図上での QT 時間の延長に担当すると考えられた。病理学的変化では加齢 (20 month 以上) に伴い心筋の fibrosis と炎症細胞浸潤が認められる。一方 DMD では心筋にも変化が認められることが知られている。肉眼的には心拡大と，側壁・下壁より始まる心外膜から心筋中層におよぶ脂肪浸潤を伴う線維化が目立ち拡張型心筋症の変化とほぼ同様である。心電図異常は肺性 P 波，異常 Q 波，ST-T 変化，右脚ブロック，T 波の平低化，R 波の増高，QT の延長などがある。QTc の検討では DMD 23 例中 420 msec 以上延長しているものが 14 例 (61%) に認められ，また Becker 型筋ジストロフィー症でも QTc の有意の延長があり，QTc が 440 msec 以上の症例が 19 例中 4 例認められたという報告がある。

臨床上 QT 延長を示すものとしては活動電位持続時間を延長させる因子 (低カルシウム，低マグネシウム，低カリウムなどの電解質異常，薬物ではキニジン，プロカインアミドなど) 関与があるが，mdx では電解質の異常は認めない。また Q-T 延長症候群として著明な QTc 間隔の延長を示す症例がある。本症の原因は心筋代謝の異常，すなわち細胞質を構成するタンパク質の先天性の異常でこれに伴う再分極の第 3 相で生じる細胞内カリウムの流出が障害されることや，心室に対する胸部交感神経支配の左右不均衡などが推定されている。

以上の結果から mdx の心筋では Ca^{++}, K^+ などの channel の異常が推定された。mdx における channel の異常についての検討はなされておらず，ジストロフィンの欠損の各種 channel に対する影響についての今後の検討が必要と考えられた。

参考文献

1) 渋谷信治，田中時緒ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の心電図，日児会誌 **86**: 811, 1982
2) Steare SE, Dubowitz V et al: Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. Br Heart J **68**: 304, 1992
3) Lefaucheur JP, Pastoret C et al: Phenotype of Dystrophinopathy in old mdx mice. Anat Record **242**: 70, 1995
4) Schwarz PJ, Moss AJ et al: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Circulation **88**: 782, 1993

mdxマウスの培養筋細胞のイオンチャンネルの発現調節

班　　員　斎　田　恭　子
国立療養所宇多野病院

共同研究者　小　西　哲　郎，瀧　川　智　子，趙　　志　剛
岩　村　京　子
国立療養所宇多野病院

要　旨

筋ジス動物モデルとされているmdxマウスの筋細胞のイオンチャンネルの発現調節機構を調べる目的で培養筋細胞のパッチクランプを用いた電気生理学的検索を施行した。検討の結果，mdxマウスの培養筋細胞にも正常筋と同様なカルシウム依存性にイオンチャンネルの発現を調節する機構が認められ，Dystrophin欠損による筋細胞膜異常はNa及びK channelの発現には大きな影響を及ぼしていないと考えられた。

はじめに

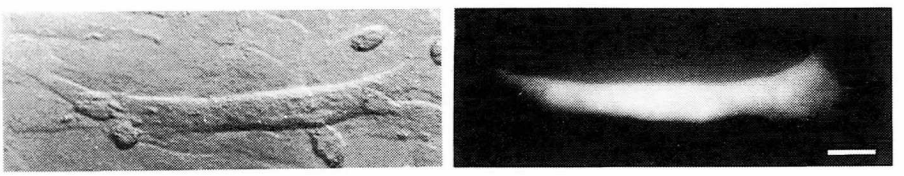
マウスの筋細胞の電気的興奮性に関与するイオンチャンネルの発現調節を明らかにする目的で培養筋細胞を用いてパッチクランプ法のwhole-cell recordingを施行してカリウムとナトリウムのイオン電流を観察した。カリウム電流のうちで膜電位の過分極で活性化され，バリウムにより阻害される内向きK電流（Kir電流）は，細胞内のカルシウム濃度に依存してその発現が調節されている[1]。筋ジストロフィー症の動物モデルとされている，mdxマウスの細胞内カルシウム濃度は上昇ないし正常マウスと変わらないと諸説が言われている。今年度は以下の2点について検討した。1）mdxマウスにおいても正常マウスと同様な細胞内カルシウム依存性のイオンチャンネル発現調節がみられるかどうか，2）各種薬物に対する反応性に正常マウスと比較して差がみられるかどうか，である。

方法及び対象

生直後の正常（Balb/c）又はmdxマウスの足底筋を0.15% collagenaseを含有するmedium中（37℃）で，2時間インキュベートした後，筋線維を単離してCO_2インキュベーター内で培養した。薬物は培養開始約24時間後に培養液中へ添加し約24時間後，又は経時的に培養筋細胞のイオン電流を観察した。イオン電流を観察した筋細胞を同定するために，先端に蛍光色素を充填したパッチガラス電極を使用し，蛍光色素を含有する筋細胞を蛍光顕微鏡下で観察，同定した。イオン電流のうちで，カリウム電流の観察はwhole-cell recording（EPC-7）状態下で膜電位を−80 mVに固定して，膜電位を−145 mVに過分極変位させた時の内向き電流で，潅流液中にカリウムチャンネル阻害剤であるバリウムを混入させて消失する成分のピーク値からカリウム（Kir）電流の大きさを求めた。一方，ナトリウム電流の大きさは膜電位を−100 mVに固定して脱分極パルスで出現するうち向き電流の最大値をナトリウム電流の大きさとした。これらの電流の大きさを，大きさの異なる筋細胞間で比較検討するために細胞の容量成分の大きさを機械から読みとって各電流密度（pA/pF）を算出した。機械で読みとれない大きい筋細胞（100 pF以上）の場合は，イオン電流を観察した細胞の蛍光顕微鏡写真の面積を，画像解析装置を用いて計測して，その表面積を計算した。計算された表面積の値から，1 μF/cm^{2}の関係式を用いて容量成分の大きさを求めた。

結　果

カリウム及びナトリウム電流の大きさを記録した細胞の大きさで補正するために，細胞の容量成分の大きさを機械と蛍光写真とから求めた一例を示す（図1）。容量成分の大きさが100 pF以下の細胞においては，培養筋細胞を円柱と仮定して蛍光顕微鏡写真から計算した筋細胞の表面積（面積×π）と，機械から読みとった容量成分の実測値は有意な正の相関を示した（図2）。この両者の相関は一般的に考えられている生体細胞膜の容量成分の大きさが1 μF/cm^{2}とされている関係とよく合致する結果であった。容量成分が100 pFを越える大きな筋



Cp : 91pF

Area : 2700 μ m^2

Surface area : 2700 x π = 8480 μ m^2
(84.8 pF)

図 1 培養正常筋細胞の Hoffman modulation optics 写真（左）及び蛍光写真（右）。アンプから読みとった容量成分の大きさは 9 lpF で，蛍光写真から計測した細胞の面積は 2700 μm 2 であった。筋細胞を円柱形と仮定した時の表面積は 8480 μm^2 で，これは 84.8 pF に対応して両者の容量成分の値は良く合致している。

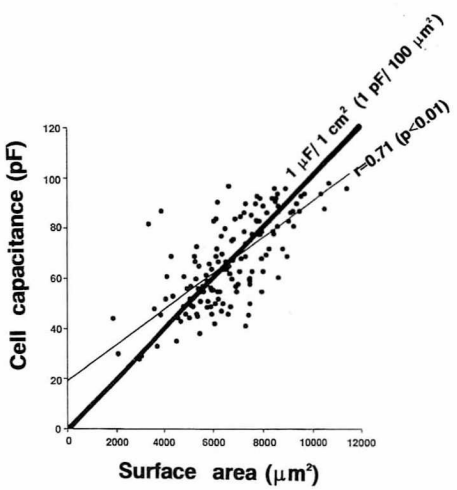


図 2 培養筋細胞の表面積（横軸）とアンプから読みとった容量成分の大きさ（縦軸）。両者は有意（$p<0.01$）な相関を示し，太線の 1 μF/cm^2 の関係とは良く合致している。

細胞に対しては，機械からはその容量成分の大きさを読みとる事ができないため，その細胞の表面積を計測し，1 μF/cm^2 の関係を用いて容量成分の大きさを求めた。

細胞内カルシウム濃度を上昇させる calcium ionophore（A 23187）が培養筋細胞の Kir 電流を濃度依存性に増大させる事はすでに報告されているが[1]，その Kir 電流増大に対する薬剤の濃度依存性は，正常及び mdx 筋において差は見られなかった（図 3）。細胞内のストアーから calcium を放出させる ryanodine を培養液中に投与しても，calcium ionophore の投与と同様に，濃度依存性に Kir 電流密度の増大が見られた。この ryanodine に対する mdx マウス筋の K 電流密度の増大の濃度依存性は正常筋と比較するとやや低濃度の薬物で Kir 電流の増大が観察されたが，この両者の間には有意な差が認められなかった（図 4）。

薬物無添加の通常の培養液下でのイオンチャンネルの

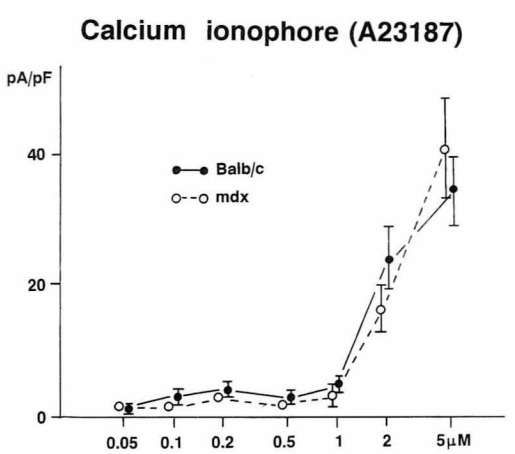


図 3 種々の濃度の calcium ionophore（A 23187）を培養液中に混入させて，24 時間後の Kir 電流密度の大きさ。濃度依存性には正常マウスと mdx マウスの筋細胞間には有意な差は見られなかった。

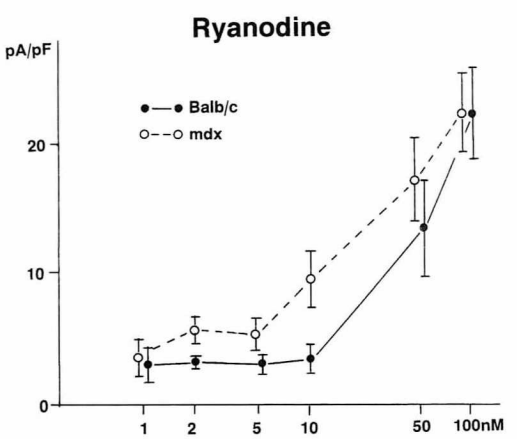


図 4 種々の濃度の ryanodine を培養液中に混入させて，24 時間後の Kir 電流密度の大きさ。濃度依存性には正常マウスと mdx マウスの筋細胞間には有意な差は見られなかったが，mdx マウスの筋細胞はより低濃度で Kir 電流の誘導がみられた。

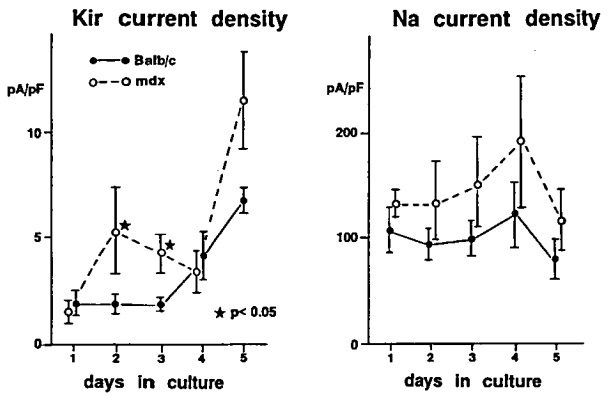


図5　薬物無添加での各培養経過日数（横軸）における，Kir（左図）及びNa（右）電流密度の変化。mdx 筋の Kir 電流密度の大きさは培養開始 48–72 時間の間で正常筋に比較して有意に大きかった（$p<0.05$）。

発現を経時的に観察すると，正常筋では培養開始 96 時間後から Kir 電流密度の有意な増大が見られるが，mdx 筋の K 電流密度の大きさは培養開始 48–72 時間の間で正常筋に比較して有意に大きかった。一方，培養期間中 mdx 筋の Na 電流密度の大きさは正常筋に比べて大きい傾向が見られたが有意差はなかった（図 5）。

考　察

今回の実験から，mdx マウスの培養筋細胞のイオンチャンネル（Na 及び K チャンネル）の発現には dystrophin 欠損に伴う膜異常は大きな影響を惹起していないと考えられた。更に，細胞内カルシウム濃度上昇に伴う K 電流密度の増大には正常筋と mdx 筋との間で差は見られず，mdx 筋でもカルシウム依存性にその発現が調節されている K チャンネルの調節機構には異常がないと推論された。mdx マウスの筋細胞質内の Ca 濃度は正常筋に比べて高いかどうかについて，急性の細胞内 Ca 濃度を上昇させる calcium　ionophore の投与実験では両者の K 電流の Ca 依存性には差がみられず大きな差はないと考えられた。しかし，薬物無添加状態下で認められた培養開始後一時期の mdx 筋での K 電流密度の増大は mdx マウスの筋細胞内カルシウム濃度の上昇を示唆しているのかもしれない。

ま と め

mdx マウスの培養筋細胞にも正常筋と同様なカルシウム依存性にイオンチャンネルの発現を調節する機構が認められた。Dystrophin 欠損による筋細胞膜異常は Na 及び K channel の発現には大きな影響を及ぼしていないと考えられた。

文　献

1）Gonoi T, Hasegawa S: Induction of inward rectifiers in mouse skeletal muscle fibres in culture. Pfluegers Arch **419**: 657, 1991.

ラット骨格筋の bupivacaine 誘発性筋壊死モデルを用いた neurotrophin receptor 発現の検討（免疫組織化学的検討）に関する研究

班　　員 春　原　経　彦
国立精神・神経センター武蔵病院

共同研究者 西　尾　健　資[1)]，古　川　昭　栄[2)]，埜　中　征　哉[3)]
村　上　信　行[3)]，斉　藤　陽　子[3)]
[1)]国立精神・神経センター武蔵病院神経内科　[2)]岐阜薬科大学分子生物学
[3)]国立精神・神経センター神経研究所

要　旨

neurotrophin（NGF, BDNF, NT-3）の筋再生における役割を検討するために，ラットのヒラメ筋への bupivacaine（BPVC）注入による筋壊死モデルを用いて，免疫組織化学的手法で，注入後1日，2日，3日，4日，7日，14日，28日後と経時的に neurotrophin（NGF, BDNF, NT-3）と trkA, trkB, trkC の発現を検討した。

neurotrophin も trkA, trkB, trkC も，注入24時間目と4日目以降とにピークを持つ2峰性の経過をたどり，neurotrophin は筋線維の壊死後24時間以内の初期と，筋再生線維の成熟期（4～20日）において，衛星細胞の増殖や再生筋線維の成熟と関連して，重要な役割を演じている可能性が示唆された。

目　的

昨年我々は本研究班において，ヒト生検筋における neurotrophin とそのレセプター分布を免疫組織化学的に検討した[1)]。その中で，neurotrophin receptor である trk は，筋ジストロフィー症等の筋再生線維において強く発現していた。これは，neurotrophin が筋再生においても何らかの役割を担っている可能性を示唆しており興味深い。そこで，今回我々は，ラットのヒラメ筋の bupivacaine（BPVC）による筋壊死モデルを用いて，免疫組織学的手法を用いて，経時的に trk 発現を検討した。

方　法

Wistar rats（n＝14, body Weight；200 g–250 g）のヒラメ筋に bupivacaine hydrochloride（BPVC）（0.5% 溶液 0.5 ml）を注入[2)]。その後1日，2日，3日，4日，7日，14日，28日後にラットのヒラメ筋を採取し，これを液体窒素冷却イソペンタンで急速凍結して，7μm の凍結切片を作成した。

免疫組織化学的には，アセトン固定（4℃・5分）の後，以下の抗体で ABC 法を用いて検討した。一方，組織学的同定のため，連続切片の H&E, Gomori–Trichrome, NADH–TR 等の組織染色を併用した。また，免疫組織化学的染色性の評価には，BPVC 非注入部の染色性を内部コントロールとして用いた。

抗体

抗 NGF 抗体，抗 BDNF 抗体，抗 NT–3 抗体（以上 rabbit polyclonal；独自作成），坑 trk–A 抗体，抗 trk–B 抗体，抗 trk–C 抗体（以上 rabbit polyclonal, Santa Cruz）

結　果

ニューロトロフィンも trkA, trkB, trkC も筋壊死モデルにおいては以下のような2峰性の経過をたどった。

1）BPVC 注入24時間後には，筋壊死部に貪食細胞の浸潤と筋衛星細胞の活性化，分裂増殖が起こるが，neurotrophin は貪食細胞もしくは活性化衛星細胞に強く認められ，一方 trkA, trkB, trkC は壊死筋線維に強く認められた。（第一のピーク）

2）BPVC 注入後48時間目では，壊死線維が貪食され，衛星細胞が増殖した後に，筋発生時と同様に筋芽細胞（myoblast）が筋管細胞（myotube）を形成するようになるが，この時期には neurotrophin も trkA, trkB, trkC も発現しなくなり，72時間目には，いずれも完全に消失した。

3）BPVC 注入後4日目の再生線維から，再び neurotrophin および trkA, trkB, trkC が発現しはじめた。

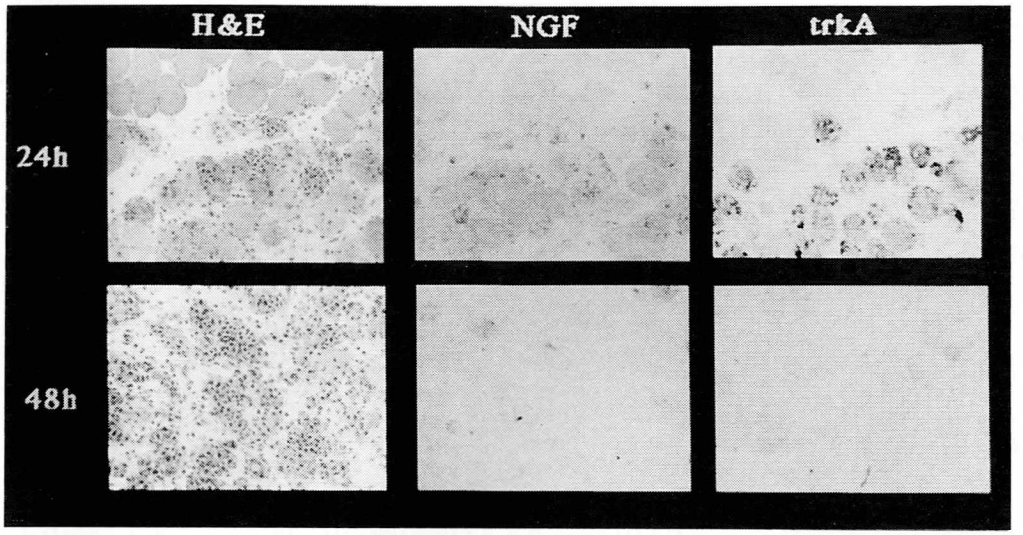


図 1–A　筋壊死・再生と neurotrophin（24–48 時間）

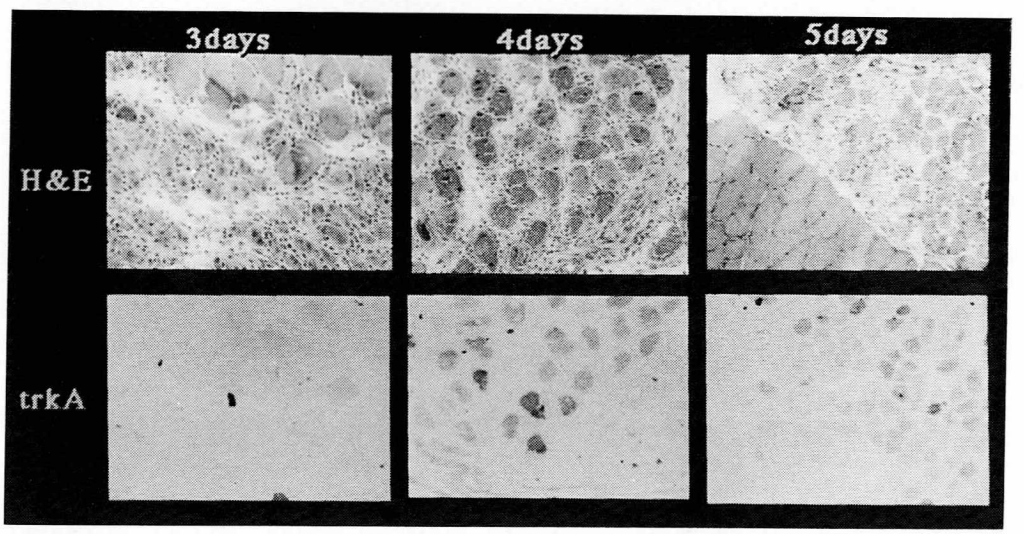


図 1–B　筋壊死・再生と neurotrophin（3–5 日）

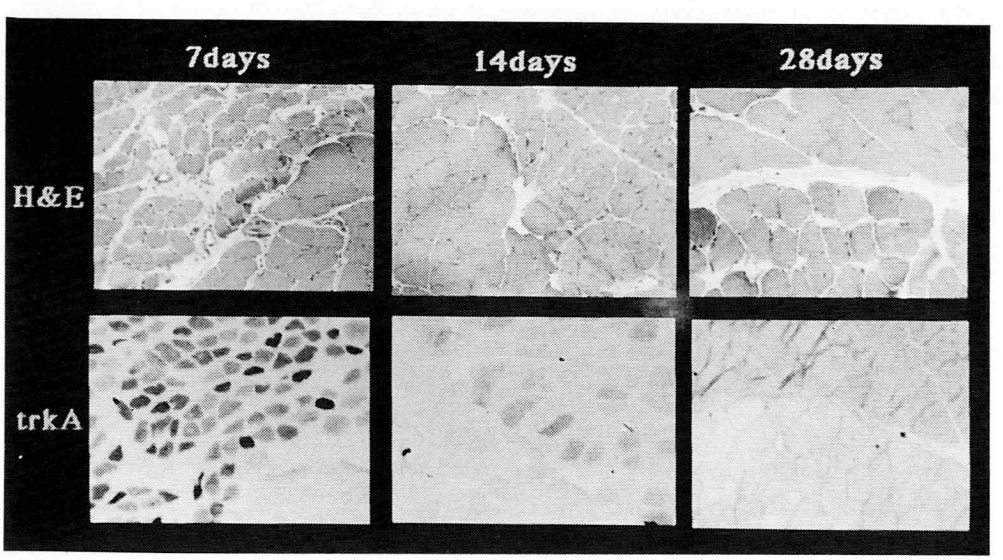


図 1–C　筋壊死・再生と neurotrophin（7–28 日）

4）trk–A は BPVC 注入後 7 日目に再発現のピークを迎えて 14 日には減少し，28 日には非注入部と同程度の染色性に戻った。

5）trk–B は 4 日目の再生線維に再び認められたが，その程度は非注入部と同程度の染色性であり，その後 28 日目の成熟再生筋まで同程度であった。

6）trk–C は 4 日目に一過性に再発現後 7 日目頃より再び消失して，成熟筋線維では非注入部と同様に殆ど染色されなかった。

考　察

1）この筋線維の壊死・再生モデルにおいて，最も顕著な動的変化を示したのは，NGF（もしくは NT–3）の高親和性受容体である trk–A であり，neurotrophin のうち NGF（もしくは NT–3）が最も筋再生に関与する因子である。

2）筋線維の壊死後 24 時間以内に，貪食細胞の浸潤と同時に筋衛星細胞の分裂増殖が起こるが，この時，貪食細胞が neurotrophin を分泌し，この neurotrophin のシグナルを受けて筋衛星細胞は分裂増殖を開始する。

3）初期の分裂増殖の後，衛星細胞は筋芽細胞（myoblast）として融合して筋管細胞（myotube）を形成するが，この時期には trkA，trkB，trkC の発現が一旦消失するので，この時期には neurotrophin を必要としない。

4）この後，筋管細胞（myotube）が，成熟筋線維に分化成熟していく時（BPVC 注入後 4 日目頃から），再び trkA，trkB，trkC を発現し始めるが，この筋線維の分化成熟に再び neurotrophin が必要である。

結　論

neurotrophin は筋線維の壊死後 24 時間以内の初期と，筋再生線維の成熟期（4～20 日）において，衛星細胞の増殖や再生筋線維の成熟と関連して，重要な役割を演じている可能性が示唆された。

文　献

1）春原経彦ほか；ヒト生検筋における neurotrophin とそのレセプターの分布（免疫組織化学的検討）平成 6 年度精神・神経疾患研究筋ジス第 3 班報告書

2）Saito Y., Nonaka I.; Initiation of satellite cell replication in bupivacaine–induced myonecrosis. Acta Neuropathol 1994, **88**, 252–257

Ⅲ. 臨床
B. 画像診断

肺炎を繰り返すDuchenne型筋ジストロフィー患者の気管支の変形

班　　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　小　宮　　正，河　野　　智，尾　方　克　久
谷田部　可　奈
国立療養所下志津病院神経内科

要　旨

我々は平成4年度の研究で筋ジストロフィー患者の咽頭断面積の狭小化を報告し，平成5年度の研究で気管の胸郭入口部での変形を報告した。これらに引き続き今回，特に短期間に同一部位に肺炎を繰り返すDuchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）の気管及び気管支の変形について検討した。

DMD患者では呼吸不全の出現は不可避である。また，しばしば経過中に肺炎を合併する。排痰が不十分であるため難治化しやすい状況にある。しかし，呼吸筋の筋力低下だけでは同一部位に肺炎を繰り返すことの説明はできない。そこで，そのような患者で気管支に構造的な原因はないかどうかを検討した。

対　象

当院受診中のDMD患者7名でその内5名は肺炎を契機に入院したもの，2名は心不全で入院したもので，肺炎患者5名のうち同一部位に肺炎を繰り返したものは3名，同一部位ではないが短期間で肺炎を繰り返したもの1名，一回のエピソードで軽快しその後は肺炎をおこしていないものが1名である。

方　法

これら7名の患者の気管，気管支の走行をなるべく非侵襲的に検討するために，3次元再構成胸部CTを用いた。

具体的には30秒の息止めの間に1秒10 mmの速度でヘリカルスキャンを行い生データを採取する。その後その生データを2 mm間隔で補間再構成しなるべく気管と気管支のみが残るように閾値の設定を上限を−300HU，下限を−700 HUとしボクセルデータを作成し3次元画像を得る。

図1は閾値決定の際の様子を示している。右側の下が普段の胸部CT縦隔条件である。上が閾値設定をしたもので，心臓や骨が消えている。この画像に一定の厚さをもたせボクセルデータとしこれを積み重ねて3次元画像を作る。

図2が実際にボクセルデータを積み重ね3次元画像を構成したものである。この画像は仰臥位の患者の足から

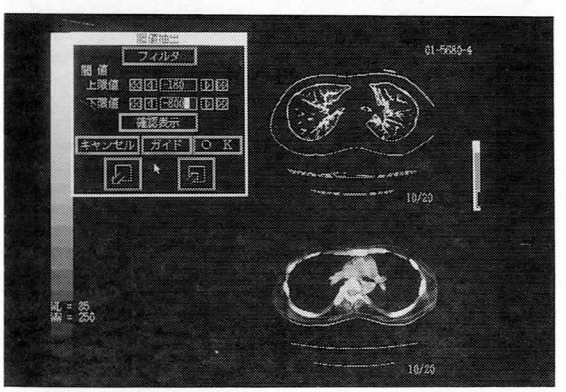


図1　閾値決定の際の様子を示している。右側の下が普段の胸部CT縦隔条件。上が閾値設定をしたもので，心臓や骨が消えている

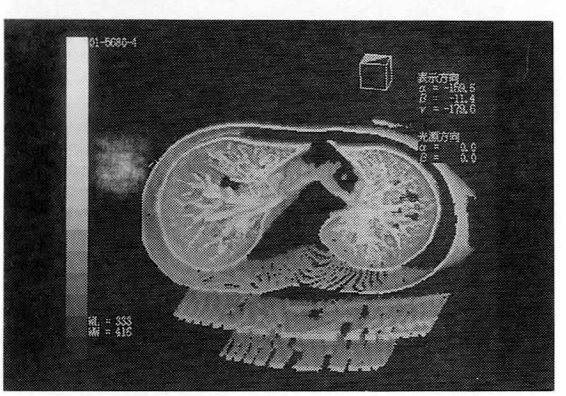


図2　仰臥位の患者の足から頭に向けて見ているもので向かって右が患者の左側となる。

頭に向けて見ているもので向かって右が患者の左側となる。こうして得られた画像は自由に角度を変えて観察することができる。

こうして気管，気管支，肺内の気管支の様子を非侵襲的に観察することが可能となる。

結　果

症例 1）患者は 14 才，左肺肺炎で入院した。入院時の胸部単純レントゲン写真を示す（図 3）。この肺炎か初回で治癒後約 1 年が経つが，その後は特に肺炎は繰り返していない。肺炎が治癒した後 3 次元 CT を施行した。（図 4～図 6）

図 4：気管及び左右の主気管支を観察する目的の画像である。仰臥位の患者の頭側を手前にし足側を奥にしている。向かって右が右側である。中央上部に気管の内腔が見えており左右に主気管支が認められる。主気管支は十分な太さをもっており，また走行に明らかな変化はない。

図 5：左肺内部を肺尖部から肺底部方向に見た画像である。上が腹側，右が肺門部側である。これによると肺内の末梢部にまで気管が分布している。

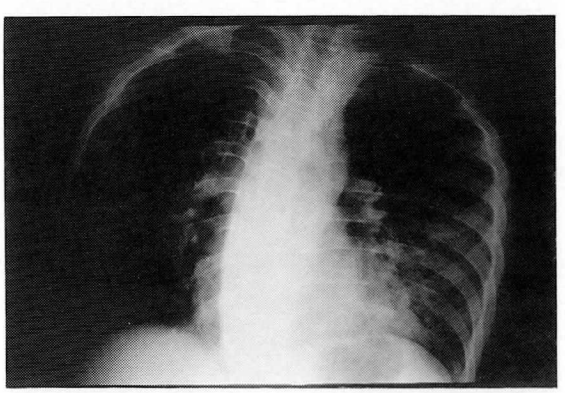


図 3　症例 1 の胸部単純レントゲン写真，左心陰影の左側に肺炎を認める

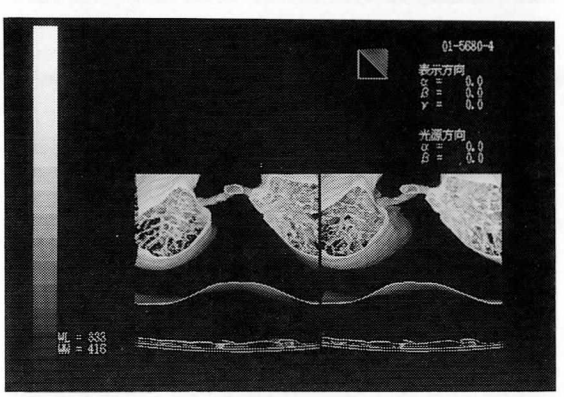


図 4　症例 1 の気管及び左右の主気管支を観察する仰臥位の患者の頭側を手前にし足側を奥にしている。向かって右が右側。中央上部に気管の内腔が見えており左右に主気管支が認められる。主気管支は十分な太さをもっており，また走行に明らかな変化は認めない。

図 6：左肺門部の観察。中央に左主気管支が認められている。内腔も明瞭に認められる。以上のように肺炎を繰り返さないような症例では明らかな異常は指摘できなかった。

症例 2）15 才，右側の肺炎で入院したが入院 1 週後の CT で心臓の背側に肺炎を認めた（図 7）。この部位の肺炎は単純 X 線写真では心陰影に隠れてしまうため CT にてはじめて発見されることがある。症例 1 と異なり短期間で違った場所に肺炎を認めた症例である。椎体と胸骨の位置が若干ねじれた関係にある。この患者に対し肺

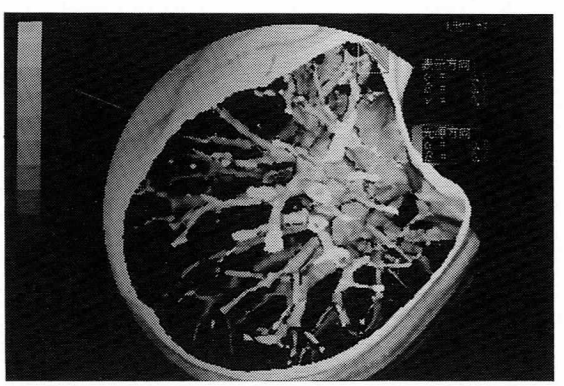


図 5　症例 1 の左肺内部を肺尖部から肺底部方向への画像である。上が腹側，右が肺門部側である。肺内の末梢部にまで気管支が分布している。

図 6　症例 1 の左肺門部の観察。中央に左主気管支が認められている。内腔もはっきりと認められている。

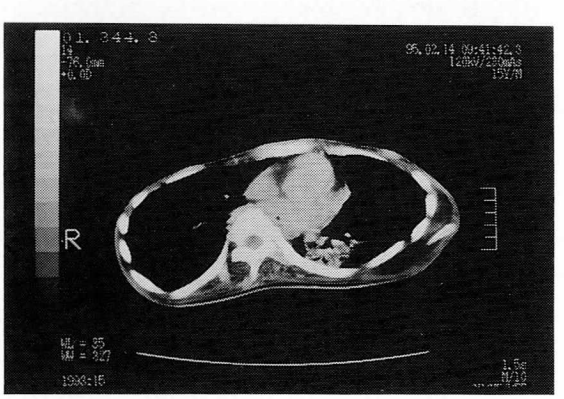


図 7　症例 2 の胸部 CT で心臓の背側に肺炎を認める。

炎治癒半年後に3次元CTを施行した。(図8～図10)

図8：患者の正面から気管，主気管支を観察したものである。上が患者の頭側で右が左側である。単純のCTで見るより明らかに胸郭変形が認められるのがわかる。

図9：右肺内を肺尖部より観察する。上が腹側，右が肺門側である。最初の症例に比べ明らかに気管支陰影が乏しいのがわかる。

図10：左肺門部を観察する。中央に左主気管支が認められている。内腔は確認できるが最初の症例に比べ非常に狭小化している。

症例3）20才で平成2年に繰り返す肺炎を契機に気管切開を行い，その後人工呼吸器管理中である。胸部CT肺野条件の右肺部分を拡大したものを示す（図11)。胸郭変形が著しくこのCTでもわかるとおり，右主気管支が

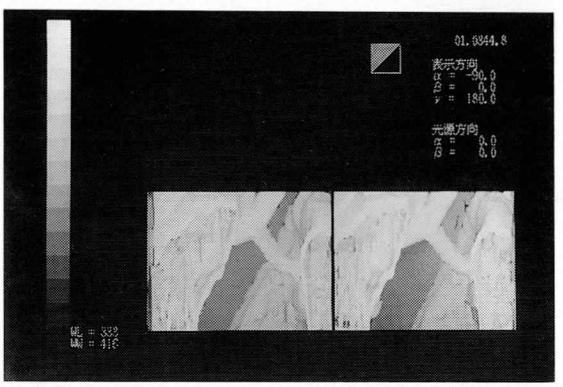


図8 症例2の患者の正面から気管，主気管支の観察。上が患者の頭側で右が左側である。気管が体軸とずれている。

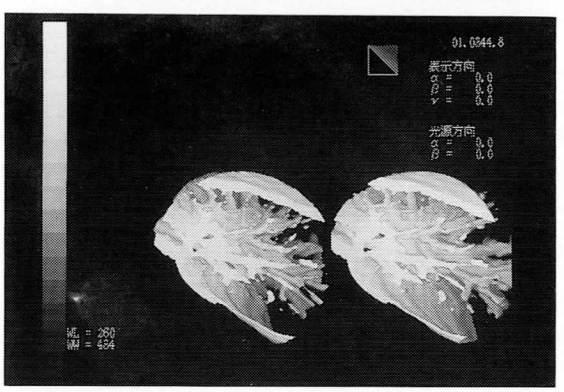


図9 症例2の肺尖部より右肺内の観察。上が腹側，右が肺門側。明らかに末梢の気管支陰影が乏しい。

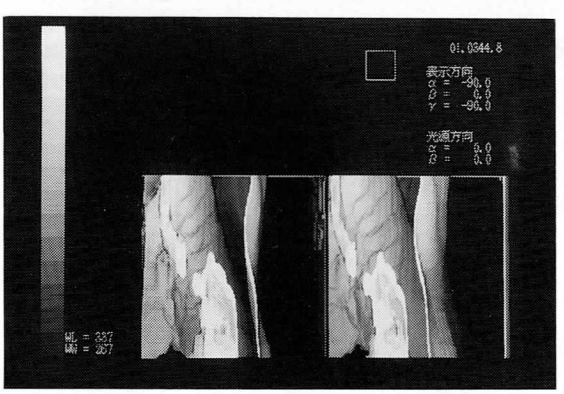


図10 症例2の左肺門部の観察。中央に左主気管支が認められる。内腔は確認できるが非常に狭小化している。

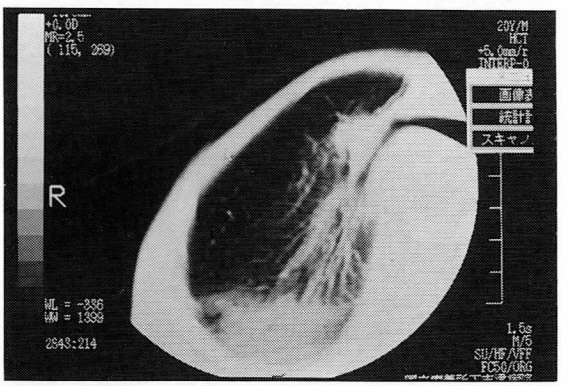


図11 症例3の胸部CT肺野条件の右肺部分を拡大したもの。胸郭変形が著しく右主気管支が肺門郡から肺内にはいるところで椎体により右前方に押されている。末梢部に肺炎像を認める。

図12 症例3の図11の3次元画像。

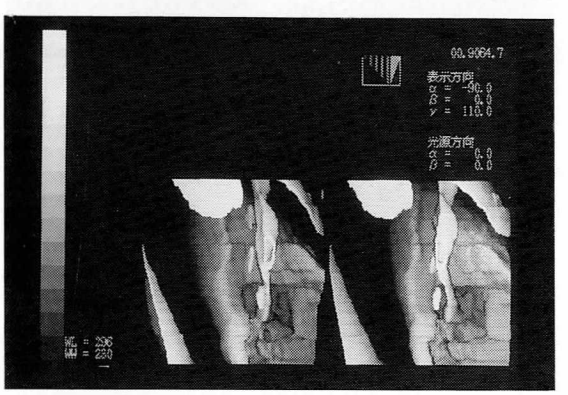


図13 症例3の左から右に向けて主気管支の観察。画面上が頭側，右が背側。中央に見えている断面は左主気管支。前後に偏平な形をしている。奥に右主気管支が見えるが左以上に狭窄化している。主気管支の径が不均一である。

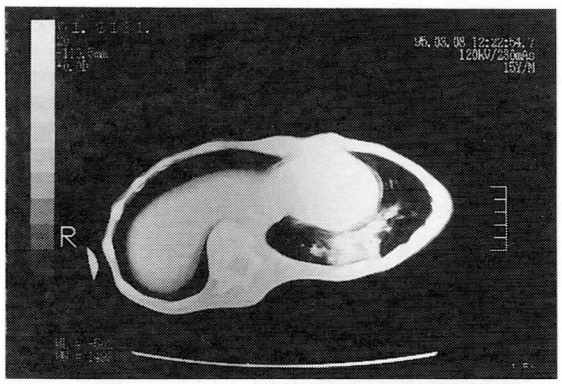


図 14　症例 4 の胸部 CT。椎体かかなり右側に偏位していることを示している。

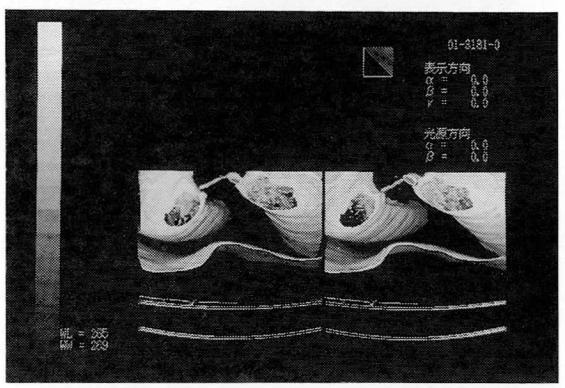


図 15　症例 4 の気管及び左右の主気管支の観察。仰臥位の患者の頭側を手前にし足側を奥にしている。向かって右が患者の右側である。中央上部に気管の内腔が見えており左主気管支が認められる。気管はやや傾いておりそこからでる左主気管支は非常に細い。

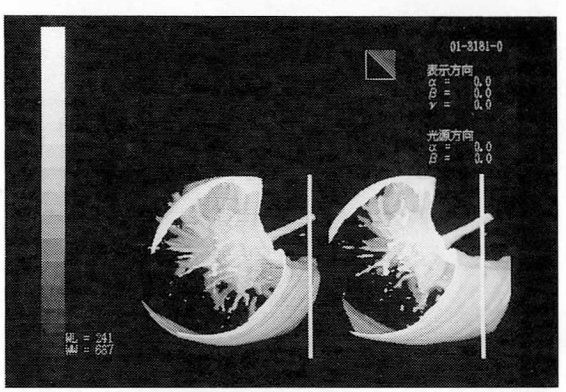


図 16　症例 4 の肺尖郡より左肺内の観察。上が腹側，右が肺門側。明らかに末梢気管支陰影が乏しい。

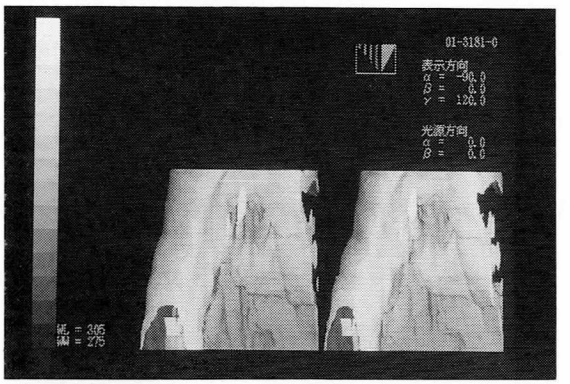


図 17　症例 4 の左肺門部の観察。中央に左主気管支が認められている。内腔は確認できない。

肺門部から肺内にはいるところで椎体により右前方に押されている。末梢部に肺炎像を認める。

図 12：同じ部分の 3 次元画像である。肺野については解像度の関係で余り鮮明ではない。

図 13：主気管支を左から右に向けて観察している。画面上が頭側，右が背側である。中央に見えている断面は左主気管支である。前後に偏平な形をしている。奥に右主気管支が見えるが左以上に狭窄化している。また主気管支の径が不均一であることもわかる。

症例 4）15 才，心臓の肺側に肺炎を繰り返す患者である。この CT（図 14）は椎体がかなり右側に偏位していることを示している。1 年で 3 回の肺炎に罹患致したので夜間 NIPPV を導入したところ約 10 か月間肺炎をおこしていない。肺炎治癒 9 か月後 3 次元 CT を施行した。（図 15～図 17）

図 15：気管及び左右の主気管支を観察する画像である。仰臥位の患者の頭側を手前にし足側を奥にしている。向かって右が右側である。中央上部に気管の内腔が見えており左主気管支が認められる。気管はやや傾いており左主気管支は非常に細い。

図 16：左肺内を肺尖部より観察している。上が腹側，右が肺門側である。最初の症例に比べ明らかに気管支陰影が乏しいのがわかる。

図 17：左肺門部を観察する。中央に左主気管支が認められる。内腔は確認できなかった。以上のように 7 例について検討したまとめを示す（表 1）。肺炎をおこし

表 1　結果のまとめ

患者	1	2	3	4	5	6	7
肺炎の有無	＋	＋	＋	＋	＋	－	－
短期間で肺炎を反復する病歴	＋	＋	＋	＋	－		
反復の部位の異同	同	同	同	異			
胸郭変形	2＋	3＋	3＋	2＋	＋	－	－
右主気管支外径（mm）	9	8		14	16		30
左主気管支外径（mm）	7	12		12	15		31
末梢気管支影	乏しい	乏しい	乏しい	乏しい	豊富	豊富	豊富

注）数字の下禄は肺炎側

やすいかどうかというのは胸郭変形や主気管支の径の関与が考えられる。表に示した主気管支の径は外径である。先程の例のように内径の確認できないような症例は非常に肺炎をおこしやすいと考えられる。また末梢気管支影の豊富さは肺内での気道の断面積を反映しており肺炎のおこりやすさを考えるうえで重要な意義をもっていると考えられる。すなわち，胸郭変形が気道を狭窄させるような変形を引き起こすと，呼吸筋筋力低下もあるために狭窄した方への通気が悪くなり，末梢での分泌物が貯留しやすくなる。そのため，より通気が悪くなり肺炎をおこしやすくなることが考えられる。そのためにこのような患者ではNIPPV等で通気を補助することが必要と考える。

結　論

肺炎反復群では1）主気管支の狭窄を認めた。胸郭変形のためと考えられる。2）肺内での末梢の気管支の狭窄を認めた。

筋強直性ジストロフィーにおける食道機能障害に関する画像診断学的および病理学的研究

班　　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　海　田　賢　一[1)]，河　野　　智[1)]，小　宮　　正[1)]
尾　方　克　久[1)]，谷田部　可　奈[1)]，鎌　倉　恵　子[2)]
[1)]国立療養所下志津病院神経内科　[2)]防衛医科大学校病院第三内科

要　旨

我々は筋強直性ジストロフィー（以下MD）患者8名において食道の機能障害と誤嚥および食後の窒息事故との関連を画像診断学的および病理学的に検討した。食道透視，CTでMD全例に上部食道の内腔拡張を認め，食後15～40分を経ても食道内に造影剤が貯留していた。これらの所見はMD例に特異的であった。病理学的検討でMD例の上部食道にて壁の著しい菲薄化，横紋筋線維の著明な減少を認めた。以上から気道内への食物流入は摂食直後でなくても生じ得ることが示され，食後はしばらく（少なくとも40分以上）は坐位を取るなど姿位に注意する必要がある。今回の検討で横紋筋病変が食道機能障害の主体と考えられたが，食道下部の機能障害も否定できず今後平滑筋の詳細な検討も必要である。

目　的

筋強直性ジストロフィー（以下MD）の患者において，嚥下性肺炎は最もありふれた死因の一つであり，嚥下性肺炎の発生には咽頭の機能障害だけでなく食道の機能障害の関与も指摘されている[1)]。しかしこれまで報告されているMDの様々な食道機能障害が実際に誤嚥および食事後の気道内への食物流入とどのように関連しているかを示す報告は少ない。また剖検例の検討による食道の横紋筋障害を主体とする組織学的所見は必ずしも下部を含む食道機能障害に対する病理学的裏付けとはならなかった。本研究はこれらの点を明らかにし，誤嚥および窒息事故を未然に防ぐにはどうすればよいかを検討するため，食道透視，CTを用いて行われた。また剖検例について食道の病理学的検討も加えた。

対象および方法

対象は国立療養所下志津病院に入院中のMD患者8例（男性4例，女性4例；平均年齢51.5歳），福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）1例，先天性ミオパチー1例，Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）1例，Machado–Joseph病（MJD）1例，正常コントロール2例（男性）である（表1）。普段の食事における嚥下困難の有無および誤嚥の既往の有無も表中に示した。市販のゲル状食料品約150 ccに容積比1～2%となるようガストログラフィンを混入したものを各対象に摂食させた。摂食後15～40分に頚部（下顎骨下部レベル）から胸部下部にかけCT（背臥位）を撮影し，誤嚥の有無，食物の流入の状態を観察した。MD 1例(症例7)，FCMD例では患者の都合で缶コーヒー，アイスクリームで代用した。協力の得られたMDの症例1については食道のX線透視も行った。また食物吸引による窒息で死亡したMD患者（45歳女性）の食道を病理学的に検討し，呼吸不全で死亡したDMD患者（22歳男性）と比較した。

結　果

1）X線透視：造影剤嚥下直後に梨状窩への造影剤貯留と上部食道の著明な拡張を認め（図1A），3時間経過後も下部食道に造影剤の貯留を認めた（図1B）。（食道全長の上部1/3を食道上部，下部1/3を食道下部，残りを食道中部をする。）

2）食道CT：造影剤入り食物を嚥下する際，症例4のみに「むせ」を認めた。MD全例に食道上部の内腔拡大を認め，一部の症例では下部も拡張していた（表1）。典型的な症例（症例7）の所見を図2に示す。食道上部（胸骨切痕レベル）の径は約2 cmで気管とほぼ同じで，嚥下後20分経ても食道のほぼ全長にわたり造影剤貯留を認めた。気管および気管支内に造影剤は認められなかった。他の神経疾患では，嚥下障害のあるMJD症例にて上部食道内腔の拡大を認めたが，他のコントロール例

で食道の拡張はなく，造影剤貯留も認めなかった（表1）。今回の透視，CT 検査では胃から食道への造影剤の逆流を指摘できなかった。

3）食道壁の病理学的検討：肉眼的観察では MD 症例において食道上部の壁が DMD 症例に比べて著しく菲薄化していた（図3）。顕微鏡的観察では，同部位において横紋筋線維の数が著しく減少し，まばらになっていた。さらに筋線維の大小不同，内在核など MD 例の骨格筋でみられる像と類似した所見を認め粘膜下組織には一部線維化がみられた（図3，4）。横紋筋層のない食道中～下部においては MD 例と DMD 例の間に明らかな所見の差を認めなかった。

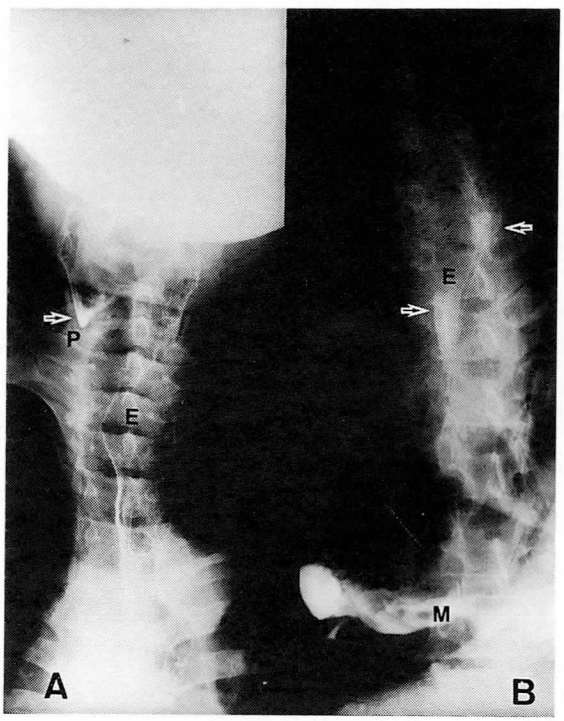


図1 筋強直性ジストロフィー患者（症例1）の X 線透視所見。（矢印は貯留した造影剤を示す。）A：摂食直後の所見。上部食道の著明な拡張（E），梨状窩での造影剤貯留（P）を認める。B：摂食後3時間後の所見。食道中～下部に造影剤の貯留を認める（E）。（M　胃（造影剤が貯留））

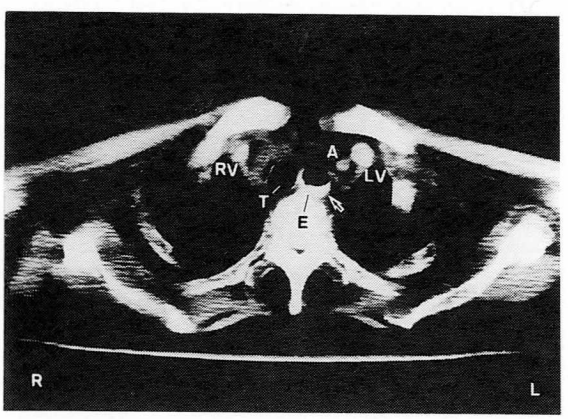


図2 筋強直性ジストロフィー患者（症例7）の CT 所見（胸骨切痕レベル）。ガストログラフィンを混ぜたものを摂食させ，摂食後15分後に撮影した。食道内腔の拡張および造影剤の食道内貯留を認める。
（T 気管　E 食道　LV 左腕頭静脈　RV 右腕頭静脈　A 左総頚動脈　矢印：貯留した造影剤）

表1 筋強直性ジストロフィー患者と他の神経疾患例における嚥下障害および食道 CT の所見

症　例	年齢／性	嚥下困難	誤嚥の既往	撮影開始時間（食後）*	CT の所見	
					食道拡張	食道内造影剤貯留
MD						
1 M. Y	48/M	＋	－	20分	上部～下部	食道全長（多量）（左梨状窩にも貯留）
2 K. Y	38/M	＋	＋	30分	上部～中部	上部～中部
3 H. I	54/M	＋	－	20分	上～中部	上部～中部
4 Y. K	55/M	＋	－	20分	上部	中部
5 C. H	50/F	＋	＋	20分	上部	上部
6 M. N	53/F	－	＋	40分	上部	中部
7 M. S	58/F	－	－	15分	上部～中部	食道全長（多量）
8 E. N	56/F	－	－	20分	上部～下部	上部
FCMD						
T. U	17/F	＋	＋	30分	なし	なし
CM						
M. M	45/F	－	－	30分	なし	なし
MJD						
Y. T	47/M	＋	－	40分	上部	なし
DMD						
T. H	11/M	＋	－	20分	なし	なし

MD＝myotonic dystrophy, FCMD＝Fukuyama-type congenital muscular dystrophy, CM＝congenital myopathy, MJD＝Machado-Joseph disease, DMD＝Duchenne's muscular dystrophy
*＝造影剤入り食品の摂食終了後から CT 撮影開始までの時間を示す。摂食に要した時間は各例とも3～5分以内であった。

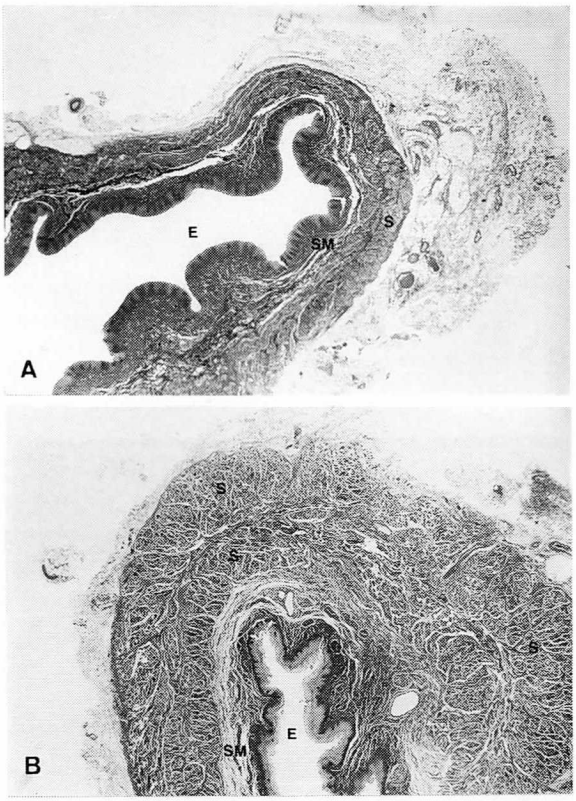


図3 上部食道壁の組織学的検討。(Masson trichrome 染色。Cross section. 1.4 倍)
A：筋強直性ジストロフィー例（45 歳女性。食物吸引による窒息により死亡)。横紋筋線維は著名に減少し散在している。食道壁は菲薄化が著しい。粘膜下組織には一部線維化がみられる。
B : Duchenne 型筋ジストロフィー例（22 歳男性。呼吸不全により死亡)。横紋筋線維数は MD 例より多く，食道壁の厚さは保たれている。
(E 食道内腔　S 横紋筋　SM 粘膜下組織)

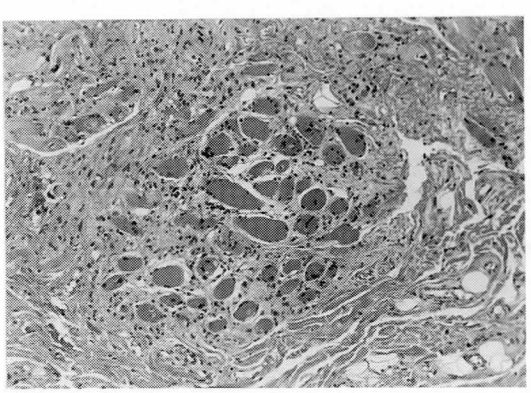


図4 図 3 A の症例の上部食道壁における組織学的検討。(HE 染色。Cross section. 58 倍) 左上が食道内腔，右下が外表側を示す。間質の著しい増加，筋線維の円形化および内在核の増加を認める。

考　察

これまで MD の食道機能障害に関して蠕動運動の低下および消失，食道内圧低下[2]，下部昇圧帯（LES）の機能障害[3]，食道内腔の著明な拡張[4]などが報告され，梨状窩での造影剤貯留[5]も認められている。本研究では MD 例で摂食後 20～40 分後においても造影剤の貯留を食道内に認め，上部食道を中心とする著明な内腔拡大を観察した。一部で梨状窩内の食物残留も認めた。以上の所見はこれまでの報告を反映するものであり食後一定の時間内において食物が胃に落下せず食道上部および咽頭部へ逆流する可能性を示し，気道内への食物吸引は食後 20～40 分経過した後でも起こりうることを示唆している。MD 患者が食後に食物を吸引して窒息する事故はしばしば経験されるが，本研究の結果はその理由を明快に説明しており，食後はすぐに臥位をとらずできるだけ長時間座位を保つなどの対策が必要であろう。MD では特に咳嗽反射の低下[6]や日中過眠の傾向があり，更に本研究で示したように嚥下困難を訴えなくても食道に機能異常を認めることがあるため食事後の姿位には十分留意する必要がある。他に MJD 症例で食道上部の拡張を認めたが造影剤の残存はなく嚥下障害との関連は不明であった。また氷のような冷たいものの摂食は咽頭，食道でミオトニアを生じ嚥下困難の原因の一つとなる可能性が指摘されているが[7]，今回の研究では検査食をほぼ室温に近い状態にしてあり温度の影響は殆どないと考えられる。

本研究で認めた食道上部の横紋筋障害を主体とする病理学的所見はこれまでも報告されており[2]，上部食道の著明な拡張および造影剤の貯留と深く関連していると思われる。

今回食道全長にわたり造影剤の貯留を呈した症例があり病理学的所見からは説明困難であるが，上部食道の蠕動低下が下部に影響することを指摘した報告[5]もあり，一見下部食道の可動性が低下しているようにみえるのかもしれない。いずれにせよ，この問題の解決には今後多くの剖検例による平滑筋層の詳細な研究が必要であろう。

稿を終えるにあたり，病理標本を作成して頂いた国療下志津病院検査部・鹿島廣幸氏ならびに研究の機会を与えて下さった防衛医大第三内科・鎌倉惠子先生に深謝致します。

文　献

1）Garrett JM, DuBose TD, et al : Esophageal and pulmonary disturbances in myotonia dystrophica. Arch Intern Med **123** : 26, 1969.
2）Eckardt VF, Nix W, et al : Esophageal motor function in patients with muscular dystrophy. Gastroenterology **90** : 628, 1986.
3）栗原和男，北　耕平ら：筋緊張性ジストロフィーにおける嚥下障害－造影剤透視および食道内圧による検討－。自律神経　**24** : 151, 1987.
4）Hughes DTD, Swann JC, et al : Abnormalities in swallow-

ing associated with dystrophia myotonica. Brain **88**: 1037, 1965.

5) Hillarp B, Ekberg O, et al: Myotonic dystrophy revealed at videoradiography of deglutition and speech in adult patients with velopharyngeal insufficiency: Presentation of four cases. Cleft Palate-Craniofacial Journal vol. 31 No. **2**: 125, 1994.

6) 斎藤浩太郎，今野美貴子ら：筋緊張性ジストロフィー患者の呼吸障害についての検討．筋ジストロフィー療養と看護に関する臨床的，社会学的研究（平成5年度研究成果報告書）：75, 1994.

7) Harvey JC, Sherbourne DH: Smooth muscle involvement in myotonic dystrophy. Am J Med **49**: 81, 1965.

筋ジストロフィーにおける咀嚼筋障害の検討

——X線CTを用いた病型別分析——

班　員　鴻　巣　　武
国立療養所西多賀病院

共同研究者　佐々木　俊　明[1]，斎　藤　　博[2]
[1]国立療養所西多賀病院歯科　[2]国立療養所西多賀病院神経内科

要　旨

筋ジストロフィー患者の咬筋および内側翼突筋において，病型による障害の有無およびその程度を明らかにする目的で，X線CTによる検討を行った。被験者は，DMD 19名，BMD 8名，LG 10名，FSH 6名，MyD 10名であった。また健常者11名を対照とした。その結果，咬筋および内側翼突筋ともに，すべての病型において筋障害が認められ，その程度は病型によって差があった。咬筋では特にMyD，DMD，BMDにおいて障害が著しく，内側翼突筋ではMyDの障害が著しかった。またMyDは咬筋で筋萎縮を示したのに対し，DMD，BMDは，咬筋および内側翼突筋で仮性肥大を示した。LG，FSHは両筋ともに障害が軽度であった。

はじめに

筋ジストロフィー患者では咀嚼筋をはじめとする口腔周囲筋群の障害が，顎・咬合の形態異常や咀嚼，嚥下，構音障害などの機能障害と密接に関連することが報告されている[1)2)]。我々はこれまでDuchenne型筋ジストロフィー患者において，咀嚼筋のうち咬筋について，X線CTを用い筋障害の程度および経時的変化を検討し，報告を行ってきた[3)4)]。今回は咬筋および内側翼突筋について，X線CTを用い，病型による障害の有無およびその程度を明らかにする目的で検討を行ったので報告する。

対象および方法

1）被験者

被験者は，国立療養所西多賀病院に入院または通院している筋ジストロフィー患者である。Duchenne型（以下DMDとする）は，男性19名であり，年齢分布は18～42歳，平均年齢は23.8±5.2歳であった。Becker型(以下BMDとする）は，男性8名であり，年齢分布は26～46歳，平均年齢は38±6.7歳であった。肢体型（以下LG型とする）は，男性7名，女性3名，合計10名であり，年齢分布は25～66歳，平均年齢は47.7±11.4歳であった。顔面肩甲上腕型（以下FSHとする）は，男性3名，女性3名，合計6名であり，年齢分布は20～64歳，平均年齢は45.7±17.6歳であった。さらに筋緊張性（以下MyDとする）は，男性6名，女性4名，合計10名であり，年齢分布は31～59歳，平均年齢は47.8±7.5歳であった。また対照（以下Non-PMDとする）は，健常な男性10名，女性1名の合計11名であり，年齢分布は17～64歳，平均年齢は41.4±14.6歳であった。

2）CT装置および条件

用いたX線CT装置は，横河メディカルシステム製Quantex　RX全身用コンピュータ断層撮影装置である。撮影条件は，X線電圧を120 KVp，電流130 mAとし，スライス幅は2 mm，スキャン時間は4秒とした。また画像表示条件はwindow　levelを0，　widthを300とした。

3）対象筋とスライスレベル

対象とした筋は咬筋と内側翼突筋であり，スライスレベルは，前歯部で舌を軽く咬んだ状態で，咬合平面に平行な面とした。また測定項目は，咬筋および内側翼突筋の断面積と断面内の平均CT値であり，トラックボールを用いて筋周囲を囲い，CT装置内臓のコンピュータで計測を行った。

結　果

1）咬筋のCT値

CT値はNon-PMDに比べ，すべての病型で低い値を示した。特にBMD，DMD，MyDでは著しく低い値を示し，このことは，BMD，DMD，MyDでは，咬筋が高度の筋障害を受けていることを示唆するものであった。また，LG，　FSHでもCT値の減少は認めるものの，咬筋の障害は軽度であると考えられた。

2）咬筋の断面積

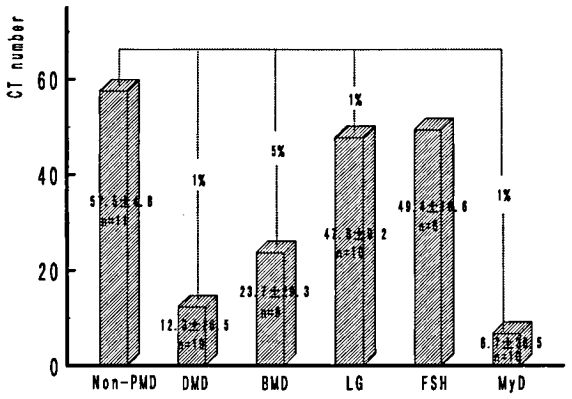


図1　咬筋の CT 値

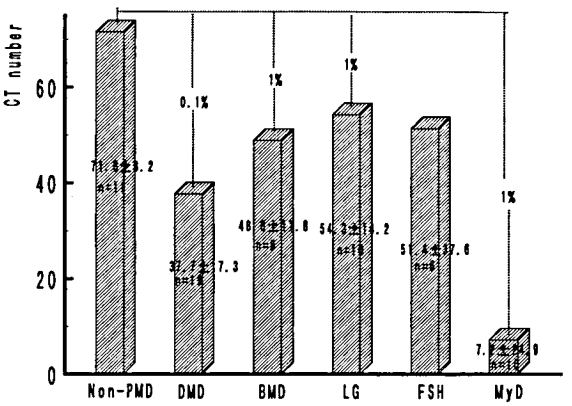


図3　内側翼突筋の CT 値

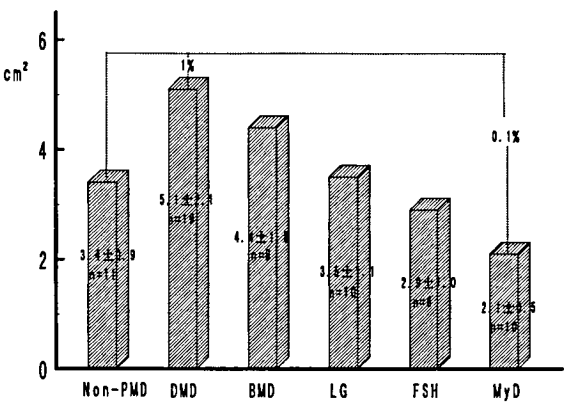


図2　咬筋の断面積

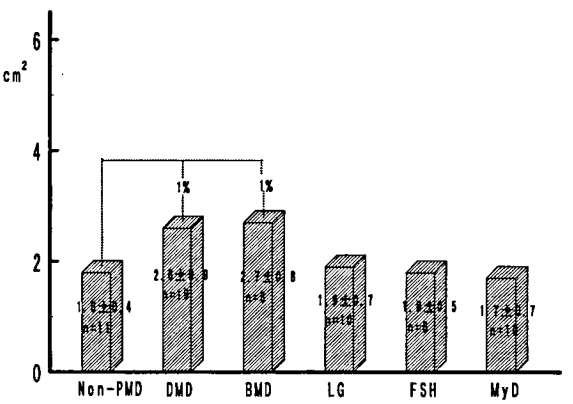


図4　内側翼突筋の断面積

Non-PMD に比べ，DMD，BMD では断面積の増大が認められ，これは仮性肥大のためと考えられた。また，MyD は Non-PMD に対し，危険率 0.1% で有意に小さな値を示し，筋が萎縮しているものと考えられた。

3）内側翼突筋の CT 値

すべての病型で CT 値は低い値を示した。なかでも特に，MyD は危険率 1% の有意差で，しかも著しく低い値を示し，高度の筋障害を受けていることが示唆された。

4）内側翼突筋の断面積

咬筋と同様に DMD, BMD において増大を認めた。

考　察

今回の結果より，咬筋および内側翼突筋ともに，検討したすべての病型において CT 値が低く，筋障害が存在することが示唆された。またその程度は，病型によって差があり，咬筋では，特に MyD＞DMD＞BMD の順に障害が著しく，内側翼突筋では MyD の障害が特に著しかった。Harper ら[5]は Jaw muscles について，MyD, FSH, LG および BMD の 4 病型において障害の有無の検討を行っている。それによると障害の程度は MyD＞FSH の順であり，LG, BMD では障害を認めていない。MyD において，著しい障害を認めた点では，我々の結果と一致するものであるが，BMD においても我々の結果では明らかに障害が顕著であり，Harper らの報告とは異なる点である。また，我々は LG，FSH において同程度の軽度障害を認めている点も異なる結果となっている。

また筋断面積の検討から，咬筋では DMD, BMD で仮性肥大を示し，MyD では筋萎縮を認めた。この DMD の結果は以前の報告[3]と一致するものであるが，BMD でも仮性肥大を示すという知見は新しいものである。今回 MyD において筋萎縮を認めたが，仮性肥大を示す症例は見当たらなかった。従って DMD のように萎縮の前の段階で，仮性肥大が起こるかどうかは今後検討すべき点であると思われた。

今後，咬合力と CT 値との関係，さらに食物処理過程へ及ぼす筋障害の影響についても検討が必要であると思われた。

文　献

1）亀尾　等，升田慶三ら：進行性筋ジストロフィー症患者の咀嚼機能に関する研究，厚生省神経患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究，昭和 58 年度研究報告書，341–346, 1983.

2）服部　彰，佐々木俊明：筋ジストロフィー患者の舌の可動域について，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィーの療養と看護に関する臨床的，社会的研究，平成

4年度研究報告書，534–536, 1992.
3）佐藤　元，佐々木俊明ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における咀嚼筋の CT スキャンによる検討，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床および治療開発に関する研究，昭和62年度研究報告書，143–147, 1987.
4）鴻巣　武，佐々木俊明ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における咬筋 X 線 CT 所見の経時的変化の検討，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の臨床病態と遺伝および疫学に関する研究，平成2年度研究報告書，76–79, 1990.
5）Harper PS, Rudel R: Myotonic Dystrophy, ed. by Engel AG, Armstrong CF. vol 2 Myology Basic and Clinical, McGraw–Hill, Inc. USA, 1994, p. 1192–1193.

Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形

班　　員　隈　本　健　司
国立療養所宮崎東病院内科

共同研究者　吉　原　明　子，森　山　　忍
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）に認められる脊柱変形を来す病態を解明する目的で，当院筋ジス病棟に入院中の DMD 児 17 名を対象として，脊柱変形の画像診断および骨代謝マーカーの測定を行い，両者の関係についてさらに検討を加えた。脊柱変形の評価には側彎角度を，腰椎骨塩量の測定には QCT 法を用いた。骨代謝マーカーとして骨形成マーカーである血清オステオカルシンおよび 1 型プロコラーゲン C 末端プロペプチド（以下 P1C P）を，また，骨吸収マーカーである尿中ピリジノリンおよびデオキシピリジノリンを測定した[2]。側彎角度は 1990 年から 1995 年の 5 年間で年齢とともに有意の増加を示したが，第 3 腰椎骨塩量での有意な減少は認められなかった。しかし，成長期の DMD 児における有意な骨吸収マーカーの増加が再確認され，骨のリモデリングの過程で種々の因子の影響を受けて脊柱変形が形成されてゆく病態が推察された。

緒　言

DMD 患者ではしばしば高度の脊柱変形が認められ，これら脊柱変形は単に姿勢上の不安定のみならず DMD 患者の心肺機能にも影響して，その QOL および予後に深刻な影響を与えている。当院ではこのような脊柱変形について経年的にその変化を追跡調査してきた。前回の調査では，腰椎骨塩量および骨代謝との関係をあわせて検討することによって DMD 児での骨吸収の亢進の可能性を見い出した。今回は，さらにこれを確認し，その病態を明らかにするために調査を行った。

方　法

対象は当院筋ジス病棟に入院中の DMD 患者 17 名。全例男性。1990 年の時点で 8 歳から 1995 年の時点で 24 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，1996 年現在は，stage VI 4 名，VII 3 名，VIII 6 名となっている。脊柱変形の測定は，毎年 9 月から 10 月にかけて行った。また，腰椎骨塩量および骨代謝マーカーの測定は，本年 5 月から 6 月にかけて行った。全例カルシウム，骨代謝に影響するような薬物は投与されていない。

脊柱変形の評価には側彎角度を用いた。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 Cobb 角とした。第 3 腰椎骨塩量の測定には Quantitative CT 法（以下 QCT 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。骨代謝マーカーの測定では，骨形成マーカーとして血清オステオカルシンおよび P1C P を，また，骨吸収マーカーとして尿中ピリジノリンおよびデオキシピリジノリンを測定した。それぞれ日内変動を考慮して，血清オステオカルシンおよび P1C P は昼食前採血，尿中ピリジノリンおよびデオキシピリジノリンは早朝第 2 尿採取とした。

結果および考察

1990 年には側彎無しが 3 名，C 型 7 名，S 型 1 名であったものが，1995 年は無しが 1 名，C 型 2 名，S 型 8 名へと変化した。また，本年新たに側彎無し 2 名のデータも加えた。年齢と側彎角度の間には従来の結果と同様に有意な正の相関を得た（$P<0.001$，図 1）[1]。

我々は今まで QCT 法による第 3 腰椎骨塩量の測定の結果，DMD 児が歩行不能になった後の骨塩量が歩行不能な時期に比して減少していること，歩行不能になった後もまた骨塩量は減少することを報告してきた。1990 年から 1995 年までの 5 年間，当院入院中であった DMD 児の骨塩量を経年的に測定し，1 年目の値と 5 年目の値を比較した今回の計測では，平均値では 5 年間で若干の減少を認めたものの両者の間に有意の差を認めなかった

(図2)。このように，以前と異なる成績が得られた原因として，ひとつには5年間でのサンプル数の減少の関与も否定できない。また，近年開発され，ハイドロキシアパタイトを直接測定できるようになった改良QCT法[3]による再検討も必要と考えられた。昨年のDual Energy X-ray Absorptiometry法（以下DEXA法）による第2から第4腰椎骨密度の測定では，DMD児の全身の骨密度は正常値の下限域にあるのに対し第2から第4腰椎骨密度は明らかに低下しており，また，DEXA法によるDMD児の骨密度の測定で骨密度低下例では骨形成マーカーである血清オステオカルシンの分泌が促進されていたことからも，有意差は証明できなかったものの骨塩量の減少はあり得ると推測された[1]。

さらに，前回と同様に，DMD児に認められる側彎と骨代謝との関連を明らかにするために，急速な側彎の進行を来しやすい時期，すなわち12歳から14歳時の骨代謝マーカーの測定を行い，正常児と比較検討をした。これらの検討において，正常対象として当院小児慢性疾患病棟へ入院中の，喘息および不登校児11例の骨代謝マーカー値を用いた。今回の測定では，骨形成マーカーである血清オステオカルシン値は正常対象群に比してDMD児において，有意の低値が認められたが（$P<0.001$，図3），P1C P値では有意差を認めなかった(図4)。一方，骨吸収マーカーである尿中ピリジノリン（図

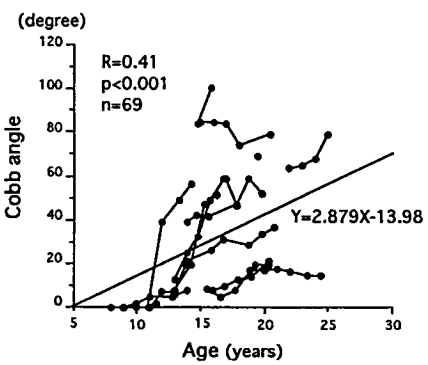


図1　年齢と側彎角度

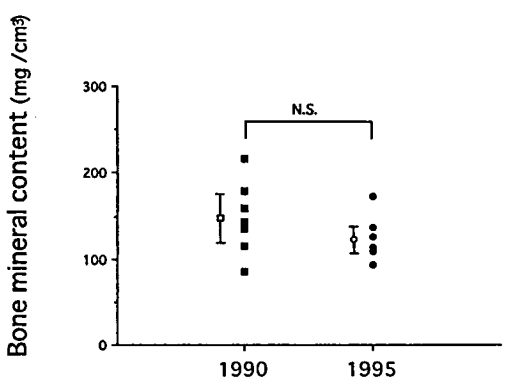


図2　骨塩量の経年変化（QCT法）

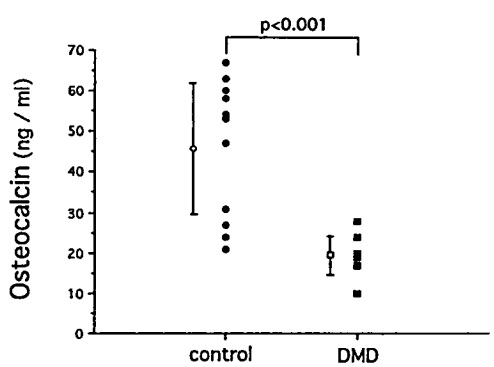


図3　DMD児及び正常児の骨代謝マーカー（血清オステオカルシン）

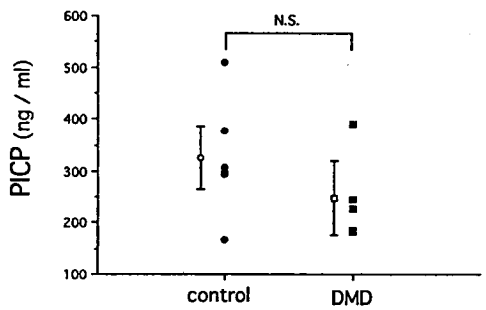


図4　DMD児及び正常児の骨代謝マーカー（血清P1C P）

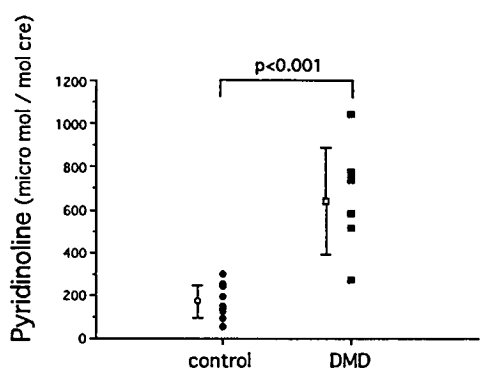


図5　DMD児及び正常児の骨代謝マーカー（尿中ピリジノリン）

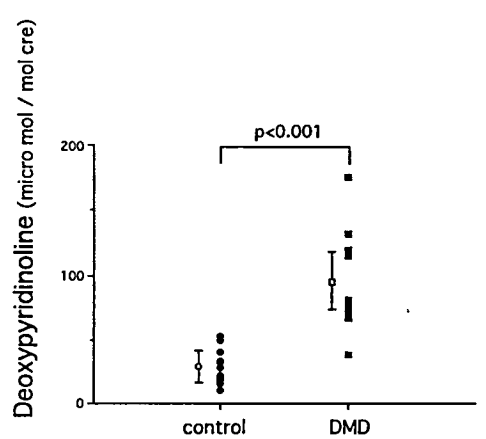


図6　DMD児及び正常児の骨代謝マーカー（尿中デオキシピリジノリン）

5) およびデオキシピリジノリン（図6）値は正常対象群に比してDMD児において有意の高値が認められた（それぞれ，$P<0.001$）。当院入院中の正常対象児たちには骨塩量を増加させる作用を示す運動療法が加えられており[2]，DMD児の血清オステオカルシン値が一般の正常児の値と比べて必ずしも低くないことに留意すると，DMD児では骨形成が低下しているとは断定できないと思われる。これらの結果より，DMD児の成長期における骨代謝は高骨代謝回転，すなわち骨吸収および骨形成が促進され活発に骨の改変が行われていることが推測され，しかも骨吸収が骨形成を上回る可能性が示唆された。

結　論

DMD児の脊柱変形を来す病態を解明する目的で，画像診断および骨代謝マーカーの測定の両面での検討を重ねた。

(1)Cobb法では経年的な側彎角度の増加が証明された。QCT法による第3腰椎骨塩量の測定では，明らかな経年的な骨塩量の減少は認められなかったものの若干の傍証から骨塩量の減少の可能性が示唆された。

(2)骨代謝マーカーの測定では，DMD児において骨吸収が亢進し，リモデリングの過程で脊柱変形が進行して著明な側彎が形成されてゆく病態が推測された。

以上の結果より骨吸収を抑制する薬物等の治療による脊柱変形の防止策も考慮すべきと思われた。

文　献

1）井上謙次郎，吉原明子ら：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・疫学及び遺伝相談に関する研究，平成6年度研究報告集，(2年度班・初年度班)：143, 1995.

2）折茂　肇ら：特集，骨代謝マーカー，The Bone **7** (1)：23, 1993.

3）小山和行，佐々木康人ら：ハイドロキシアパタイトを用いたQCT用ファントムについて，日骨形態誌 **2**：11–15, 1992.

DMD患者の心機能変化の自然歴と治療に対する反応性の断層心エコー図による検討

班　　員 山　田　重　昭
国立療養所長良病院小児科

共同研究者 桑　原　尚　志
国立療養所長良病院小児科

要　旨

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）において13例の5年間の断層心エコー図による経過観察で，左室駆出率（EF）低下，左室壁応力（ESWS）増加，左室平均円周短縮速度（mVcfc）低下の有意な傾向を認めた。この内エラナプリル投与5例の2年間の経過観察では，投与1年後はESWS低下，mVcfc増加の傾向にありエラナプリルの有用性を認めたが，投与2年後はESWS増加，mVcfc低下を認めた。エラナプリルの効果は，一時的に進行を押さえるに留まった。唯一投与1年後にESWSもmVcfcも改善しなかった1例はその後死亡した。エラナプリルは，より早期に投与することが望ましいと考えられた。心房性利尿ホルモン（α-ANP）とEF, ESWS, mVcfcとの関係を検討したところ，α-ANPはそれぞれと高い相関関係を認めた。DMDの心不全をみる上で断層心エコー図とともにα-ANPは有用と考えられた。

目　的

Duchenne型筋ジストロフィー症（以下DMD）において，断層心エコー図は簡便な心機能検査法として有用である。昨年度演者等は，左室壁応力と左室平均円周短縮速度により心機能を評価できることを示し，この指標でエラナプリルの効果を評価したところ有用であると報告した。今回はその後の経過を報告するとともに，心不全の自然歴をみる上での指標の一つとして心房性利尿ホルモン（α-ANP）と断層心エコー図所見との関連について検討する。

目的は，次に示した3点である。

①断層心エコー図を用いた心機能の5年間の経年変化の評価
②血管拡張剤による心不全の治療効果の検討
③心房性利尿ホルモンと断層心エコー図所見との関連を調べる

の3点である。

方　法

対象は当院入院中の男性DMDのうち1991年以後経過観察した13例で，年齢は平均26歳である。断層心エコー図による心機能の計測方法は，収縮末期左室径，左室短縮率，Pombo法左室駆出率，左室壁厚，RR時間を計測し，引き続き心音図，頚動脈波を施行し左室駆出時間及び左室収縮末期圧を求めてGrossman[1]の式に基づいて左室壁応力を計算した。左室平均円周短縮速度は左室短縮率を左室駆出率で除し，RRの0.5乗を乗ずることにより心拍補正をした。

結　果

①断層心エコー図を用いた心機能の5年間の経年変化の評価

DMDの左室駆出率は低下傾向を示し，（94年と同様に）95年と91年以前の間に有意差を認めた。これ迄の経験上，25%（点線で示した）以下は重症と判断した方が良いと思われた（図1）。Case 12は現在重症心不全でありCase 13は最近死亡した。この2例は以下に示した

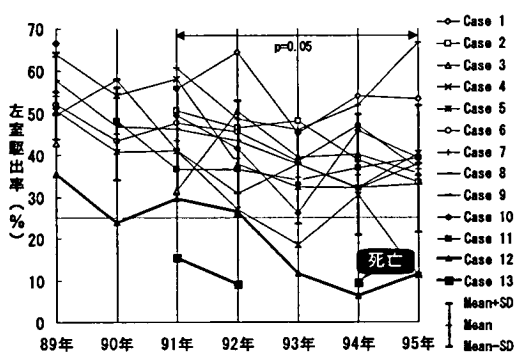


図1　左室駆出率の経年変化

他の指標でも最も悪い値を示していた。

左室短縮率も低下傾向を示し，91年以前と95年の間に有意差（p=0.01）を認め，0.1以下は重症と考えてよいと思われた。

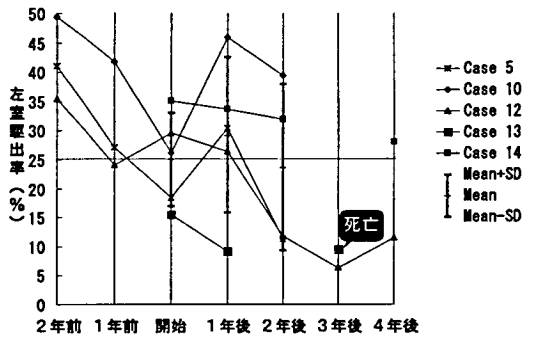


図2　エラナプリル投与例の左室駆出率

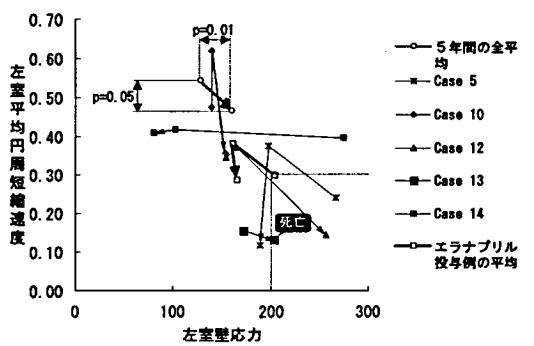


図3　エラナプリル投与例の左室壁応力と左室平均円周短縮速度

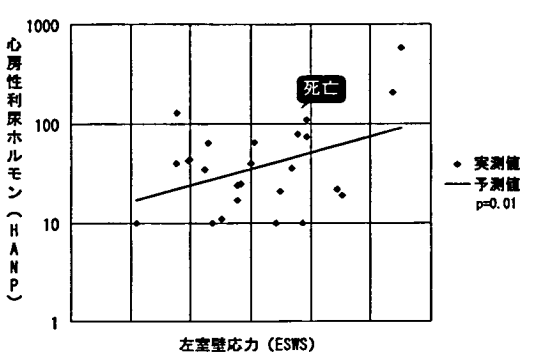


図4　心房性利尿ホルモンと左室壁応力

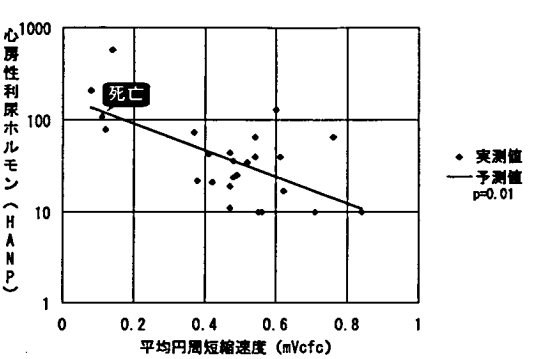


図5　心房性利尿ホルモンと左室平均円周短縮速度

ストレスを示すとされる左室壁応力は，増加傾向を示し，92年以前と95年の間には有意差があった。また，200以上は重症と考えてよいと思われた（図3）。

心筋の能力を示すとされる心拍補正左室平均円周短縮速度は低下しており，91年と95年の間に有意差を認めた。0.3以下は重症と考えて良いと思われた（図3）。

②血管拡張剤による心不全の治療効果の検討

次に血管拡張剤エラナプリルの投与例について検討する。Case 12, 13, 14は4年前より投与が開始され，Case 5, 10は2年前より開始された。投与の効果を検討するために，投与を開始された時点を基準として，1年後，2年後の変化に注目した。投与前は低下傾向であったが投与1年後は上昇し投与2年後は再び低下する傾向があった。左室短縮率も同様に変化していた。

左室壁応力は昨年度報告したようにエラナプリル投与1年後には低下する傾向にあり，エラナプリルは左室壁応力が増加する傾向を押さえると考えられた。しかし投与2年後は左室壁応力は変化なく，エラナプリルの効果は一時的に進行を遅らせる程度であることが示唆された（図3）。

左室平均円周短縮率についても同様で，エラナプリル投与1年後に上昇する傾向にありDMD症例の低下する傾向に対して有用と昨年度の検討では考えられたが，今回の検討では投与2年後にその傾向は認めなかった（図3）。

壁応力と平均円周短縮速度の関係を図3に示した。DMD全症例の平均は5年間の経過観察で右下に移動した。これに対して，エラナプリル投与例の平均は投与1年後に左上に移動したが2年後には再び右下に移動した。エラナプリルは心機能の改善に有用であるが，効果は一時的である可能性が示唆された。次に死亡したCase 13に注目すると，投与前の左室平均円周短縮速度が最も悪かった。またこの症例のみが投与一年後に右下に移動，すなわち全く効果が見られなかった。エラナプリル投与は心機能が極端に悪化していない時期に開始しておくべきと思われた（図3）。

③心房性利尿ホルモンと断層心エコー図所見との関連

心房性利尿ホルモン（対数）と左室壁応力の関係は，回帰関数を求めると有意な回帰直線が得られた。心房性利尿ホルモン（対数）と左室壁応力は正の相関を認めた（図4）。

心房性利尿ホルモン（対数）と左室平均円周短縮速度は同様に有意な回帰直線が得られ，負の相関関係にあることが示された（図5）。左室駆出率，左室短縮率についても同様に有意な回帰直線が得られ，心房性利尿ホルモンと負の相関を認めた。以上のことから，心房性利尿ホルモンは断層心エコーによる心機能の評価と相関しており，両者とも有用とおもわれた。心房性利尿ホルモン

の経過年変化については94年，95年でそれぞれ平均55，85で上昇傾向であったが有意ではなかった。

考　察

DMDでは全体に左室短縮率↓左室駆出率↓左室壁応力↑左室平均円周短縮速度↓心房性利尿ホルモン↑の傾向にあった。心エコーの各指標は心機能を示すという意味では直接的ではあるが，臨床的には全員に行えるものではなく，エコーが可能な症例に限られる。今回，心エコーは5年間の経過観察において患者の心機能を把握する上で，また薬剤の効果を検討する上で有用であると思われた。

エラナプリルは抹消血管の拡張により心臓のストレスを軽減することにより心機能の回復を図る薬剤であるが，有意ではないが左室壁応力↓左室平均円周短縮速度↑の効果を認め期待した効果が得られた。しかし，投与2年後の評価では自然経過と同様に左室壁応力↑左室平均円周短縮速度↓しており，その効果は一時的といえる。今回使用した5例は，臨床的には重症であり，より軽症の時期に投与すれば継続した効果が得られる可能性がある。また，死亡例は唯一エラナプリル投与にほとんど反応しておらず，従ってエラナプリルの投与は心機能が極端に悪化していない時期が望ましいと思われた。

心房性利尿ホルモンによる評価は，心エコーの各指標と相関関係を認めており，採血により行え，スクリーニング的に用いることも可能であり極めて有用と言える。

文　献

1）Grossman：JClin Invest **56**, 1975.

Ⅲ. 臨床

C. 先天性筋ジストロフィー

先天性進行性筋ジストロフィー：非福山型について

班　員 大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

共同研究者 炭　田　澤　子[1]，鈴　木　典　子[1]，白　岩　由　美[1]
武　藤　順　子[1]，吉　岡　三恵子[2]
[1]東京女子医科大学小児科　[2]神戸市立中央病院小児科

要　旨

高橋班班員，日本小児神経学会評議員及び全国大学病院小児科計210施設に対し，1994年度初診者および第1次，第2次調査の追加調査を行った。症例数0も含み180施設より回答を得た（回答率85.7%）。1994年度の新患数は，FCMDが18名，非福山型（NFCMD）が2名，計20名であった。個人調査用紙により，重複例を排除後，653名のCMD患者（FCMD 492名，NFCMD 161名，1:3）が判明した。推定年間発生率は，FCMDでは0.36–1.41（人口10万対），最高は1992年であった。1970年から5年毎の発生率平均は，1980年以降ほぼ横ばい，NFCMDでは軽度増加していた。都道府県別有病率は，最高は新潟県の1.28（人口10万対），平均は0.24であった。NFCMD 128例（80%）で臨床・検査像が集められた。中にはWalker–Warburg症候群1例，Ullrich型先天性筋ジストロフィー6，Marinesco–Shogren症侯群12例，メロシン欠損症2例が診断されていた。知能障害無は68例でその中白質病変有と判明例が8例であった。

緒　言

本プロジェクト・チームは，小児期早期発症の筋ジストロフィーの分類の確立，先天性筋ジストロフィー（CMD）の遺伝子検索を最終目標にあげてきた。平成5年度は先天性筋ジストロフィー（CMD）に関する疫学第1次調査として1989年から1992年までの全国的疫学分布状況を報告し，平成6年度は文献的新知見の他に，本症に関する疫学第2次調査を実施し，1989年から1993年までの全国的疫学分布状況を報告し，CMDの診断下に報告された患者の重複を確認し排除した結果575名のCMD患者｛FCMD（福山型CMD）：432名（75.1%），NFCMD（非福山型CMD）：114名（19.8%），型不詳29名（5%）｝が調査された旨報告した。NFCMDが全体の1/5を占め，多かったので，本年は，疫学第3次調査として，新たな患者数の把握に加え，NFCMDとされた例の臨床像を脳，眼所見などを含み検討したので報告する。

対象及び方法

第3次調査は，本班員，日本小児神経学会評議員及び全国大学病院小児科計210施設を対象とした。次の3点を調査した。第1は患者数把握のため，1994年度新規受診者の調査および第1次，第2次調査での報告もれを追加調査した。第2に，これら新患者と，すでに第1次，第2次調査で判明した全てのCMD患者につき個人調査用紙の記入を依頼し，これらを集計し，重複例を排除後，集められた患者の出生年別数と本邦における各年の出生数に基づき，FCMDの年間発生率を求めた。また，現住所の明らかな例につき1993年の都道府県別人口を基に都道府県別有病率を求めた。第3に，NFCMDと報告された例の臨床像の検討を目的に，顔面筋罹患，知能障害，仮性肥大，関節拘縮，歩行能力獲得の有無，血清CK最高値，眼科所見，脳画像所見，眼および脳以外の合併奇形，免疫組織染色，遺伝子診断，家族歴などの項目について質問表を送付し集計した。その結果を報告する。

結　果

1．第3次調査に対する回答は，対象210施設中，表1のごとく，回答が得られたのは症例数0という回答も含み180施設であり，回答率は85.7%であった。2. 1994年度の新患患者は，全国でFCMDが18名，NFCMDが2名，計20名であった。3. 個人調査票の生年月日，住所などを照合し，施設間の重複例を排除した結果653名のCMD患者が判明した（表2）。この内FCMDが492名，NFCMDが161名であった。4. 出生年別患者数と本邦における各年の出生数に基づき，CMDの年間発生

表1　先天性筋ジストロフィー全国実態調査

	1989 以前		1989 初診		1990 初診		1991 初診		1992 初診		1993 初診		1994 初診		現在受診総計	福山型						非福山型						型不詳						Total					
	福山型	非福山型不詳	福山型	非福山型不詳	福山型	非福山型不詳	福山型	非福山型不詳	福山型	非福山型不詳	福山型	非福山型不詳	福山型	非福山型不詳		入所	通院	転院	死亡	不明	他	入所	通院	転院	死亡	不明	他	入所	通院	転院	死亡	不明	他	入所	通院	転院	死亡	不明	他
北海道大学医学部神経内科	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					3							1									4	
旭川医科大学小児科	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				1	1	1														1	1	1
札幌医科大学小児科	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0																										
弘前大学医学部小児科	0		0		1	2	0	0	1	0																										
秋田大学医学部小児科	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0				1	2				1											2	2			
東北大学医学部小児科	3	2	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0		2	1		3		2				1						4	1	1	3	
東北大学医学部鳴子分院	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						1																1		
筑波大学臨床医学系小児科	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0		0																					
東京医科歯科大学小児科	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0			0	0	0				1																1	
東京医科大学小児科	1	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0			1																1			
日本大学医学部小児科											0	1	0										6			4	1						6			4	1
日大 医 附属駿河台病院	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0																										
順天堂大 医 附属長岡病院	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0																										
順天堂大 医 附属浦安病院小児科	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				1																1	
日本医大附属永山病院小児科	0		0		1	1	0	0	0	0																										
帝京大学医学部小児科	0		0		1	0	0	0	0	0																										
東京女子医科大学小児科	93	7	3	0	4	0	2	2	0	0	2	0	1	6	0	0	2	0	0			35	20	23	46			2	1	3				1						36	22	24	49	
昭和大学医学部小児科	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0				2																	2			
昭和大 医 豊州病院小児科	0		0		0	1	0	0	0	0																										
昭和大学藤が丘病院小児科	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0								2						3									5
東京大学医学部小児科	5	1	0	0	0	0	0	0	1	0																										
東京慈恵医科大学小児科											1	0	0	0	0	0			1															1		
東邦大医学部大橋病院小児科	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0																										
獨協医大越谷病院小児科	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0																										
自治医科大学小児科			4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0				4	1	2				2										6	1	2		
千葉大学医学部小児科	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			1					3										4			
埼玉医科大学小児科			1	0	0	0	0	1	0	0			0	0	0													1					1			
埼玉医大総合医療センター小児科	0		0		0	1	0	0	0	0	0	0	0		0																					
横浜市立大 医 補舟病院小児科	0		0		0	0	2	0	0	0	0	0	0		0																					
東海大学医学部小児科													1	0	0		1																1			
山梨医科大学小児科	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			2	1				1										3	1		
信州大学医学部小児科	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0																										
新潟大学医学部小児科											1	0	0					1										1					2			
富山医科薬科大 医 小児科	0		0		0	0	0	0	0	1																										
金沢大学医学部小児科	0		0		0	0	1	0	0	0			0	0	0	0																				
名古屋大 医小児科＋愛知コロニー	17	0	1	0	3	0	1	1	3	0																										
名古屋市立大学医学部小児科	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0		4					1										5			
愛知医科大学内科第4（入院）			1	0	0	0	0	0	0	0																										
三重大学医学部小児科											1	0	0	0	0	0		2															2			
奈良県立医科大学神経内科	0		0		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					1															1	
京都大学医学部小児科			1	1	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0		3	3														3	3		
関西医科大学男山病院小児科	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	2	0	0		2								1							2			1
大阪医科大学小児科	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0																										
大阪大学医学部小児科	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0			4				3						2			4		5	
神戸大学医学部小児科									1	1	0																									
計	142	18	18	6	20	7	2	13	5	0	13	5	1	12	3	2	6	0	0	0	0	61	32	30	57	3		12	6	1	9	5		2	1	1	1			75	39	32	67	8

	1989 以前		1989 初診			1990 初診			1991 初診			1992 初診			1993 初診			1994 初診			現在受診総計	福山型						非福山型						型不詳						Total					
	非福山型	福山型	非福山型	福山型	型不詳	非福山型	福山型	型不詳	非福山型	福山型	型不詳	非福山型	福山型	型不詳	非福山型	福山型	型不詳	非福山型	福山型	型不詳		入所	通院	転院	死亡	不明	他	入所	通院	転院	死亡	不明	他	入所	通院	転院	死亡	不明	他	入所	通院	転院	死亡	不明	他
鳥取大学医学部脳研神経小児科	0		0			0	0		0	0		0	2		0	0	0	1	0	0		1	3	1					1										1	4	1			
岡山大学医学部小児神経科	0	0	1	0		1	0		0	0		0	0		0	1	0						2						3											5				
川崎医科大学川崎病院小児科			1	1		0	0		0	0		0	0																														
広島大学医学部小児科												2			0	0	0						1	1																1	1			
山口大学医学部小児科	0	1	0	0		0	1		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0			1		1														1		1		
徳島大学医学部小児科	2	0	0	0		0	0		0	0		0	0																													
愛媛大学医学部小児科	1	1	1	0		0	0		0	1		1	1																													
高知医科大学小児科															0	0	0	0	0	0			1																1				
香川医科大学小児科	0	1	0	1		0	0		0	0		0	0																													
産業医科大学小児科	0		0			0	0		0	0		1	0		1	1	0	0	0	0				1																1		
福岡大学医学部小児科	1	1	0	0		2	0		1	0		2	0		0	0	0	0	0	0			3						3							1				7				
久留米大学医学部小児科	0	0	1	0		1	0		1	0		0	0		0	0	0						2																	2		1		
熊本大学医学部小児発達学			0	1		0	0	0	3	0	1	0	1	1	1	0	0						4	1					1	2	1								5	3	1		
大分医科大学小児科	0	1	0	0		0	1		0	0		1	0		0	1	0	1	0	0			2	1		1					1						2			2	1	1	3	
国立療養所八雲病院小児科	11	1	0	0		0	0		2	0		0	0		0	2	0	0	0	0		7	3						2						1				8	5				
国立療養所岩木病院												5	1	1				2	0	0		3	4		3				2							1			3	7		3		
国立療養所西多賀病院神経内科			15	3		0	0	0	0	0	0	1	0	0																													
国立療養所東埼玉病院						14	2	0																																				
国立療養所下志津病院神経内科												5	1	0	0	0	0					3			1		1													3			1		1
国立療養所箱根病院神経内科	0		0			0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																						
国立療養所新潟病院神経内科									6	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0		1	7								1								1	7		1		
国立療養所医王病院小児科	0		0			0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		6	1		1									1					7	1		1		
国立療養所中部病院			2	0		0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0				2																2		
国立療養所長良病院			4	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1	2				1													1	2				1
国立療養所宇多野病院神経内科			17	3		0	1	0	3	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0		5	11						4										5	15				
国立療養所刀根山病院神経内科	5	10	1	2		0	0	0	0	0	0	0	0	0																													
国立療養所兵庫中央病院			1	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1				1													1	0	0	1	1	
国立療養所鈴鹿病院神経内科			13	4	1	1	1	0	2	0	0	1	0	1				3	0	0		3	6	2	2	8		1	1		2	1		1					5	7	2	4	9	
国立療養所西奈良病院			2	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0	0		3			1														3			1		
国立療養所原病院			14	2		1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0		8	6	1															8	6	1	2	0	
国立療養所松江病院小児科			7	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		2																	2					
国立療養所速島病院	14	0	0	0		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		2			3														2			3		
国立療養所西別府病院			12	2		0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		6	2		6		1	1	2	1						1	1		7	4	2	6	1	1
国立療養所筑後病院			6	1		2	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0	0		5	1		1		1				1								5		1	2		1
国立療養所川棚病院			3	0		1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0		3	1		2														3	1		2		
国立療養所再春荘病院内科			0	1		1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0		3							2										5					
国立療養所宮崎東病院			4	4		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0					1	7						1		1								1	8		1		
国立療養所南九州病院	11	0	1	0		1	0	0	1	0	0	0	1	0																													
国立療養所沖縄病院			3	3		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0		4	2		3		1	1			1	1		1					6	2		4	1	1
国立精神神経センター武蔵病院臨床検査部															7	8	0	2	0	0						109							60										169
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					0	0	0																							
東京都立神経病院	11	2	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			8	2	2				1			1							9	2	2	1		
道立旭川肢体不自由児総合療育センター	1	0	0	0		0	0		0	1		0	0		0	0	0	0	0	0			2						3										5					
道立心身障害者総合相談所	0	1	0	0		0	0		0	1		0	1																														
札幌市立札幌病院小児科	2	0	0	0		0	0			0		0	0		0	0	0	0	0	0			2																	2					
	76	25	111	30		28	7	0	27	7	1	25	9	3	13	14	1	12	0	0		68	82	10	27	10	114	5	26	3	10	4	60	4	2	1	1	4	0	77	109	15	40	16	174

	1989 以前			1989 初診			1990 初診			1991 初診			1992 初診			1993 初診			1994 初診			現在受診総計	福山型						非福山型						型不詳						Total					
	福山型	非福山型	型不詳	福山型	非福山型	型不詳	福山型	非福山型	型不詳	福山型	非福山型	型不詳	福山型	非福山型	型不詳	福山型	非福山型	型不詳	福山型	非福山型	型不詳		入所	通院	転院	死亡	不明	他	入所	通院	転院	死亡	不明	他	入所	通院	転院	死亡	不明	他	入所	通院	転院	死亡	不明	他
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																														
松戸クリニック	2	1		0	0		0	0		0	0		0	0		1	0	0	0	0	0			2			1													2			1		
国立予防研究所	1	0		0	0		0	0		0	0		0	0																														
都立北療育医療センター	2	0		0	0		1	1		0	0		0	0																														
都立府中療育センター																0	0	1						1																	1	1		
国立小児病院神経科																2	0	0						3			2	5		1											4		2	5	
東京都済生会中央病院小児科																0	0	0						1																	1			
神奈川リハビリテーション病院	2	1		0	0		0	0		1	0		0	0		1	0	0	0	0	0			2						3											5				
神奈川県立こども医療センター神経内科	26	3		1	0		2	0		1	0		0	0																													
埼玉県立小児医療センター神経科																			0	0	0			2																	2				
聖隷三方原病院	2	0		0	0		0	0		0	0		0	0					0	0	0			2																	2				
浜松市発達医療総合センター	1	0		0	0		0	0		1	0		1	0		0	0	0						2																	2				
静岡県立こども病院小児神経科	7	0		1	0		1	0		0	0		0	0																														
名古屋第一赤十字病院小児神経科	0			0			1	0		0	0		0	0					0	0	0			1																	1				
名古屋第二赤十字病院	2	0		0	0		0	0		0	1		0	0																														
新潟県はまぐみ小児療育センター																0	0	0	0	0	0			12	1					2											14	1			
滋賀県立小児保健医療センター	2	0		0	0		0	0		1	0		0	0		0	0	0					2						1											2	1			
大阪市立小児保健センター	0			0			1	0		0	0		0	0																														
大阪厚生年金病院小児科				1	0		0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0			1			1													1				
大阪府母子保健総合医療センター小児神経科	1	0		2	0		0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0			3																	3				
愛仁会高槻病院小児科	1	0		0	0		0	0		0	0		0	1																														
大阪市立桃山病院感染症センター小児科				4	1		0	0		0	0		1	0																														
大阪市立総合医療センター小児神経内科																0	0	0	0	0	0	0		1																	1				
大阪市立総合医療センター小児内科																								1																	1				
天理よろづ相談所病院	0	1		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	0																										
聖ヨゼフ整肢園																1	0	0	0	1	0			2	1					2											4	1			
家森　百合子																0	0	0				0																						
姫路赤十字病院	0	0		0	0		0	0		2	0		0	0		2	0	0	0	1	1			3					1	1						1					5				1
加藤小児科	1	0		0	0		0	0		1	0		0	0																														
神戸市立中央市民病院小児科				8	1		0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0			6				2					1							6		1	2	
社会保険広島市民病院	1	1		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	0						2																	2				
鳥取県立皆生小児療育センター																0	0	0	0	0	0			1																	1				
牧山中央病院						1	0		0	0		0	0		0	0	2	0																										
福岡市立こども病院小児神経科	1	0		0	0		1	0		1	0		0	0																														
沖縄小児発達センター	5	0		0	0		0	0		0	0		0	0									1	3			2	2													1	3		2	2	
合計	278	50	0	146	38	0	55	15	3	50	13	1	41	15	4	32	17	6	18	2	1	0	71	192	46	63	76	118	5	48	9	12	13	65	4	5	2	3	5	0	80	244	58	80	92	183
																							263						53						9						324				

症例数０との回答施設

山形大学医小児科	群馬大学医小児科	東京医科歯科大学脳外科	東京医大霞ヶ浦病院小児科	日本大学光が丘病院小児科	慶応大学医学部脳外科	日本医大附属第一病院小児科	日本医科大学小児科
帝京大学附市原病院小児科	帝京大学附属溝口病院小児科	杏林大学医小児科	慈恵医大青戸病院小児科	慈恵医大第三病院小児科	東邦大医佐倉病院小児科	北里大学医小児科	東海大学医脳外科
金沢医科大学小児科	浜松医科大学小児科	岐阜大学医小児科	藤田学園保健衛生大学医小児科	奈良県立医科大学小児科	和歌山県立医科大学小児科	関西医科大学小児科	大阪市立大学医学部小児科
近畿大学医小児科	近畿大学医精神神経科	神戸大学医精神神経科	鳥取大学医小児科	島根医科大学小児科	高知医科大学脳外科	宮崎医科大学小児科	鹿児島大学医学部小児科
国療道北病院神経内科	国療札幌南病院神経内科	国療釜石病院	国療足利病院	国療静岡東病院	東京都臨床医学総合研究所	北海道立小児総合保健センター	ＮＴＴ東北病院
福島県いわき保健所	聖母病院小児科	発達協会王子クリニック	都立広尾病院小児科	横浜療育園小児科	国立名古屋病院神経内科	大阪労災病院小児科	国分台クリニック
瀬名こどもクリニック	大阪市立心身障害者リハビリテーションセンター		国立福山病院	香川県立中央病院小児科			

表2　先天性筋ジストロフィー全国疫学調査結果
生年別／病型別患者数　　1996, 1, 現在

病型 / 出生年	福山型	非福山型 計	精神遅滞 有	精神遅滞 無	精神遅滞 ?	白質病変 有	白質病変 無	白質病変 ?	歩行 可	歩行 不可	歩行 ?
1952	1										
1956	1	1	1					1		1	
1958	1										
1961	3	1	1			1			1		
1962	1										
1963	1										
1964	4	2	1	1		1		1	1	1	
1965	4	1			1			1			1
1966	5										
1967	10	1		1				1		1	
1968	8										
1969	7										
1970	12	1		1				1	1		
1971	9	1	1				1			1	
1972	21	3		2	1	1		2		2	1
1973	17	2	2				1	1	1	1	
1974	18	1			1			1			1
1975	18	3		3			1		2	2	1
1976	14	4	1	3		1	1	2	2	2	
1977	14	2	2				1	1	1	1	
1978	16	8	2	5	1	1	3	4	3	3	2
1979	9	3		1	2		1	2	1		2
1980	13	4		2	2		1	3	2		2
1981	17	2		1	1			2		1	1
1982	18	7	1	3	3		2	5	4		3
1983	19	3	1	1	1		2	1		2	1
1984	7	5	1	2	2	1	2	2	2	1	2
1985	18	7	1	4	2	1	3	3	1	3	3
1986	14	6	4	1	1		2	4	2	3	1
1987	13	4		1	3	1		3		1	3
1988	18	8	1	5	2	2	2	4	5	3	
1989	12	4		3	1		2	2	2	1	1
1990	14	7	2		5	3		4	1	2	4
1991	16	5		1	4	1		4		1	4
1992	17	5	2	1	2	1	2	2	1	2	2
1993	14	3	1	1	1		1	2	1	2	
1994	5	2		1	1			2		1	1
不明	83	55	7	25	23	3	1	51	23	7	25
合計	492	161	32	69	60	19	28	114	57	44	60

率を求めたところ，FCMD では最高は 1992 年の 1.41（人口 10 万対）であり，最低は 1966 年の 0.36 であった。図 1 に 1970 年以降の CMD の患者推定発生率の推移を示した。1970 年から 5 年ごとの発生率の平均値は FCMD では，0.76–1.11 で 1980 年以降はほぼ横ばい，NFCMD では 0.07–0.43 と軽度増加傾向にあった。5. 現住所の明らかなものの分布を見ると図 2 のようであり，1993 年の都道府県別人口を基にして都道府県別 FCMD 患者の有病率を求めた結果，最高は新潟県の 1.28（人口 10 万対），平均は 0.24 であった。6. NFCMD：臨床検査像は 128 例（80%）で集められた。中には Walker–Warburg

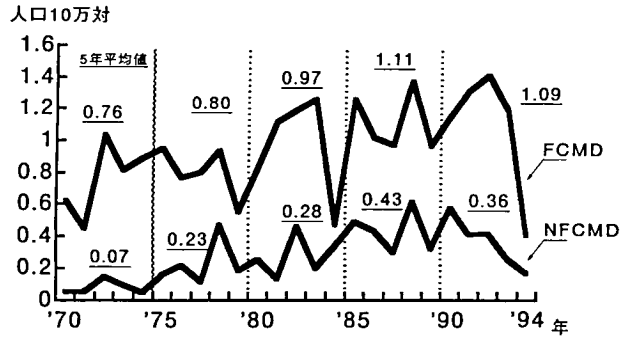


図 1　年別 CMD 患者発生率

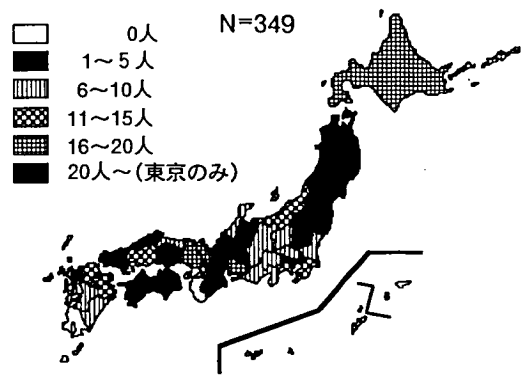


図 2　現住所別 FCMD 患者数

症候群（WWS）1 例，Ullrich 型先天性筋ジストロフィー 6, Marinesco–Shögren 症候群 12 例，メロシン欠損症 2 例が含まれていた。1）家族歴では，両親の近親婚有が 7 家系 6%，無し 57 家系，不明・記載なしが 59 家系であった。家族内発症は無しが 69 例，有が 20 例（15 家系）で，その内訳は表 3 に示したが，特記すべき事に，父が肢帯型，弟が FCMD 類似が各 1 例，1 人っ子が 9 例，不明・記載なしが 30 例であった。2）知能障害無は 69 例（白質病変有 8 例，無 14 例，不明 47 例），有が 32 例（白質病変有 10 例，無 11 例，不明 11 例），不明 27 例（白質病変有 1，無 3 例，不明 23 例），すなわち白質病変は有が 19 例，無が 28 例，不明 81 例であった。歩行獲得は有が 57 例，無が 44 例，不明 27 例であった。知能障害が有，歩行獲得した例の臨床を表 4 に示した。顔面筋罹患は，知能障害有の群の 60%，無しの 50% が陽性，関節拘縮は，各群の 65% が陽性，仮性肥大は各群の 5% が陽性であった。頭部画像所見は 72 例で実施され，白質病変以外の所見は以下のごとくであった。NFCMD という分類以上の細かい診断のついていない例では，脳室拡大 15 例，厚脳回 2 例，滑脳症，水頭症，透明中隔欠損，ベルガ腔，小脳小嚢胞各 1 例，透明中隔嚢胞，小脳虫部低形成各 3 例，脳萎縮 4 例であった。眼所見としては，近視 8 例，白内障 4 例，小眼球症，異常眼球運動，硝子体遺残，瞳孔膜遺残各 1 例であった。WWS との診断例では，頭部画像で滑脳症，水頭症，脳梁欠損，Dandy–Walker 奇形，異所性灰白質，脳幹低形成

表3　同胞内発症を認めた例の臨床像

症例	知能障害	歩行能力獲得	顔面筋罹患	仮性肥大	関節拘縮	血清CK値	眼科所見	画像診断	免疫組織染色 ジストロフィン	免疫組織染色 メロシン	免疫組織染色 アダリン	
627	+	−	+	−	+	数　倍		脳室拡大				父：LG Syndrome
169	+	−	−	−	+	軽度上昇						
626	+	+	+	+	+	数10倍		白質病変 脳室拡大				弟：FCMDに近い
630	+	+	+	+	+	数10倍		脳室拡大				
19	+	+	+	−	−	数10倍	N	透明中隔嚢胞				姉
20	+	+	+	−	−	数　倍	N	N				弟
633	+	+	−	−	−	数　倍		N				兄
634	+	+	−	−	−	数　倍		N				弟
500	+	+	+	−	−	N	N	白質病変 脳室拡大 小脳虫部低形成	+			兄　生殖器の奇形 粘膜下口蓋裂
499	+	+	+	−	−	N	N					弟
146	−	−	+	+	−	数10倍	N	白質病変 脳室拡大	+	↓	↓	姉
148	−	−	+	+	−	数10倍	N					弟
231	−	−		+					+	+	+	
279	−	−		−	+	N			+	+	+	
625	−	+	−	+		数10倍	N	脳萎縮				早期心不全 多発性関節拘縮
185	−	+	−	+	−	軽度上昇	N	白質病変				
638	−	+	−	−	−	数10倍						兄
639	−	+	+	−	+	数10倍	N					弟
371	−	+	−	−		数　倍		N	+	+	+	
139	−	+		+	+	N		N				

＋：有　－：無　／：不明　N：異常なし

を呈しており，眼所見では，角膜混濁，緑内障，小眼球症，網膜低形成を呈していた。眼，脳以外の合併奇形の有無では，表5のごとく，生殖器の奇形が4例，口唇・口蓋裂，高口蓋，漏斗胸が各3例，心奇形が2例，短指症，外反扁平足が各1例，特異な合併症として聾が1例であった。血清CK最高値は，正常，軽度上昇，正常値の数倍と回答された例が各々20%，数十倍が35%，数百倍が5% であった。数百倍の例は，知能障害なく歩行可能であった。歩行獲得歴の有無や，知能障害の有無別では，血清CK値の最高値に明確な分布の違いは認められなかった。3）筋生検は113例で実施され，未実施が14例，記載なし1例であった。免疫組織染色では，57例のみが実施されており，染色性はジストロフィン良好が57例，メロシン良好が52例，低下，陰性が各2例，アダリンは良好が52例，低下が2例であった。4）連鎖解析を用いた9q31–33の遺伝子座の否定は3例のみで実施され，106例で未実施，記載なしが19例であった。5）NFCMDと判断した根拠としては，知能障害がない／軽度；顔面筋罹患がない／軽度／出現が遅い；関節拘縮がない／軽度／著明，／出現時期が早い／遅い；側彎が新生児期より出現／顕著；仮性肥大がない；歩行獲得歴がある：CK正常／正常の数百倍，脳表奇形がない；白質病変がない／加齢による変化なし；水頭症合併；早期より呼吸不全／心不全；同胞に異なる病型がある；小眼球症の合併；筋生検所見，Walker–Warburg症候群，Ullrich型などであった。

考　察

平成6年度調査では重複排除後のCMD患者は575名，CMD推定年間発生率はFCMDでは人口10万対0.36～1.22であった。平成7年度調査では，78名増のCMD 653名（FCMDが492名，NFCMDが161名）が判明した。NFCMDの割合が増加した。CMD推定年間発生率は，FCMDでは最低は前回同様，最高は1992年

表4　知能障害を認め，歩行獲得した14例

仮性肥大	関節拘縮	顔面筋罹患	歩行（y:m）		＊血清CK値	合併奇形	眼科所見	頭部画像	免疫組織染色			同胞内発症
			開始	喪失					D	M	A	
＋	＋	＋	1:6	9:4	数10倍	—		白質病変 脳室拡大				弟：FCMD類似
＋	＋	＋	4:0	7:10	数10倍			脳室拡大				＋
	＋		4:0	6:0	数10倍							一人っ子
—	＋		0:11	3:0	数10倍	—						—
—	＋	＋	0:11		数　倍	—	白内障					—
—	＋	—			軽度↑	—		白質病変				—
—	—	＋	1:6		数10倍	—	N	Septal cyst				姉
—	—	＋	2:6		数　倍	—	N	N				弟
—	—	＋	2:1		N	停留睾丸 口蓋裂	N	白質病変 脳室拡大 小脳虫部低形成	＋			兄
—	—	＋	1:11		N		N					弟
—	—	—	1:3		数　倍	—		N				兄
—	—	—	0:11		数　倍	短指症		N				弟
	—	—	3:7			聾			＋	＋	＋	—
				18:0								—

＊：正常値との関係
D：ジストロフィン
M：メロシン
A：アダリン

表5　まれな奇形合併8例の臨床像

	顔面筋罹患	知能障害	仮性肥大	関節拘縮	歩行能力獲得	＊血清CK値	眼科所見	画像診断	その他
口唇・口蓋裂	−	−	−	＋	−	N			
心奇形	＋	−		＋	＋	N	N		
	−	＋	−	−	＋	N	N		
生殖器の奇形	＋	−	−	＋	−	N			Ullrich 型
	＋		−	−	−	数10倍	☆	☆☆	WWS
生殖器の奇形及び粘膜下口蓋裂	＋	＋	−	−	＋	N	N	脳室拡大 白質病変 小脳虫部低形成	兄弟
	＋	＋	−	−	＋	N	N		
聾	−	＋		−	＋	数　倍		脳萎縮	
短指症	−	＋	−	−	＋	数　倍		N	

＊：正常値との関係，N：異常なし
☆：小眼球症，緑内障　白内障，角膜混濁，網膜低形成
☆☆：滑脳症，水頭症，脳梁欠損，Dandy–Walker 奇形，脳幹低形成，異所性灰白質

の1.41であった。発生率の5年毎の平均値はFCMDでは1980年以降はほぼ横ばい，NFCMDでは0.07–0.43と軽度増加傾向にあった。現住所別FCMD推定有病率は，いずれでも最高は新潟県の1.28であった。NFCMD例の臨床像を見ると，確定されていない例以外にもWWS，メロシン欠損症，Santavuori病，良性FCMDを推測させる例を認めた。また現在明確な疾患とされている以外の病型の存在も伺われた。一例一例をさらに検討しNFCMDの臨床像を明らかにする必要がある。

福山型先天性筋ジストロフィーの突然死に関する病理学的検討

班　　員　河　原　仁　志
国立療養所松江病院小児科
共同研究者　伊　藤　雅　之，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）7例の脳幹および心臓病変を検索した。さらにその両病変の関連を検討し，FCMDの突然死の病理学的変化を考察した。

FCMDの脳幹部病変は迷走神経背側核，舌下神経核，弧束核，網様体などの呼吸・循環に関わる神経核に強い神経細胞の脱落と星状膠細胞の増加がみられた。FCMDの心臓病変は全例でジストロフィー変化があり，年齢が高じるにしたがって強くなる傾向があった。また，心刺激伝導系の異常がみられた突然死の症例があった。

FCMDの突然死をもたらす病態として，心臓の器質的病変に脳幹部の機能的変化が加わる病態が推測され，生理学的検討なども必要である。

緒　言

われわれは本研究班で福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の突然死の病理学的変化として，脳幹部と心臓に注目して報告してきた[1)2)]。今回，脳幹部病変と心臓病変の相関を病理学的に検索し，検討したので報告する。

対象と方法

対象は，脳幹部と心臓を病理学的に調べることができたFCMD 7例と比較対照としたDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）3例である。FCMDは10歳から34歳で平均（21.6歳），男3例，女4例である。死因は4例が突然死，他は心不全と肺炎であった。DMDはほぼ年齢を合わせた3例で，いずれも死因はうっ血性心不全である。

これら対象の脳幹部および心臓をホルマリン固定後パラフィン包埋切片を用いて，病理学的に検索した。脳幹部では，ヘマトキシリン＆エオシン（HE）染色，クリュバー＆バレラ染色と抗glial fibrillary acidic protein（GFAP）抗体および抗tyrosin hydroxylase（TH）抗体による免疫染色を行った。

免疫組織化学的検索は，Streptavidin–Biotin techniqueを用い，各神経核の星状膠細胞および神経細胞の陽性細胞がない場合を－，ある場合には陽性細胞数の割合がおおよそ30%以下を＋，30%以上を＋＋として評価した[2)]。

また，心病変の検索には，HE染色およびマッソントリクローム染色，エラスティカ・ワンギーソン染色を行った。

結　果

FCMDの脳幹部病変は，迷走神経背側核や青斑核，舌下神経核，弧束核，網様体で神経細胞の脱落と星状膠細胞の増加を認めた。残存している神経細胞も萎縮していた（図1）。抗GFAP抗体による免疫染色では，FCMDで抗GFAP抗体陽性細胞は延髄に強く認められ，網様体，舌下神経核，弧束核，迷走神経背側核，疑核などに分布していた（図2）。また，抗TH抗体による免疫染色では，抗TH抗体陽性細胞が対照群で黒質，青斑核をはじめ中脳中心灰白質や網様体，延髄の迷走神経背側

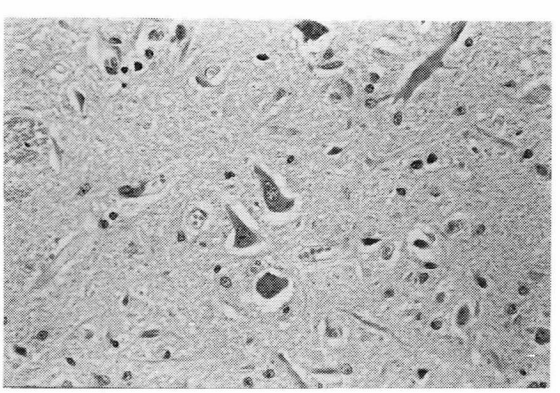


図1　FCMDの延髄迷走神経背側核（HE）。
神経細胞が脱落し，アストロサイトの増生が認められる。残存している神経細胞は萎縮している。

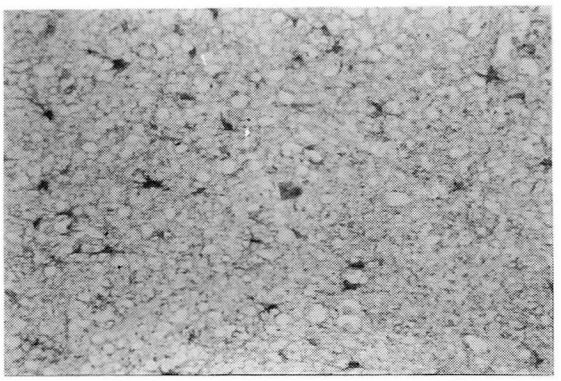


図2 FCMD の延髄迷走神経背側核（GFAP 染色）。
CFAP 陽性細胞が多数認められる。

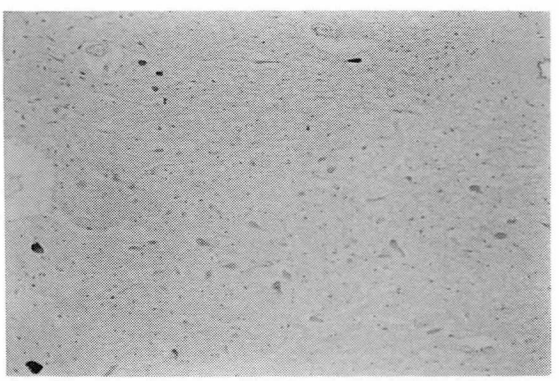


図3 FCMD の延髄迷走神経背側核（TH 染色）。
抗 TH 抗体で染まる細胞はほとんど認められない。

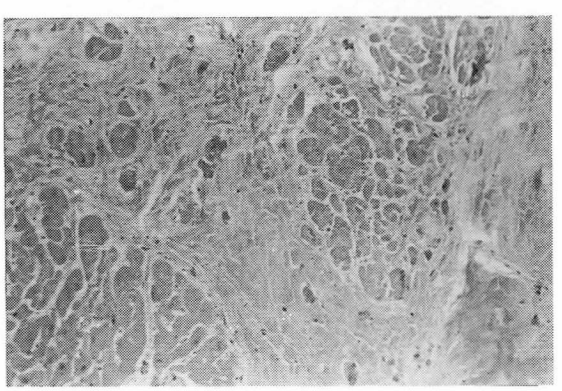


図4 FCMD の心筋（HE）。
強い fibrosis をともなう dystrophic change が認められる。年齢が高じるにしたがって強くなる傾向がみられた。

核，弧束核，疑核，延髄外側網様体にみられた。しかし，FCMD ではこれら諸核に抗 TH 抗体陽性細胞はほとんどみられなかった（図3）。

一方，FCMD の心重量は 110 g から 678 g で，心重量の大きい1例は，肥大型心筋症を呈していた。組織学的には，FCMD で全例強い fibrosis をともなう dystrophic change がみられた（図4）。fibrosis は，心外膜およびその直下の心筋に強かった（図5）。この変化は，年齢が高じるにしたがって強くなる傾向があった。また，心刺激伝導系の異常と心筋炎が1例ずつあった。

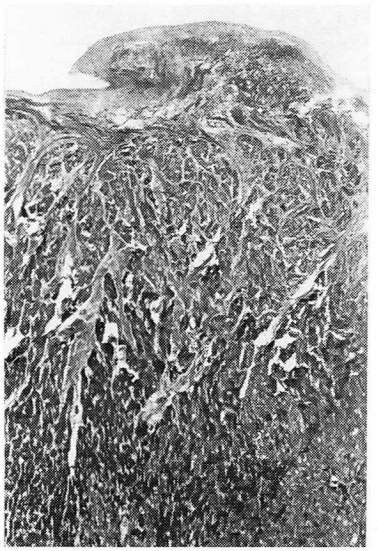


図5 FCMD の心筋（マッソントリクローム染色）。
心外膜およびその直下の心筋に強い fibrosis がみられる。

考　察

FCMD の心臓病変は既報告と同様，ジストロフィー変化が全例にみられ，心重量が小さく，DMD に比して強い傾向にあった。脳幹部では網様体，延髄の迷走神経背側核，弧束核，延髄外側網様体などで明らかな変化がみられた。また抗 TH 抗体による免疫染色の結果から，FCMD の延髄諸核にカテコールアミン合成能の低下が示唆された。このことは呼吸，循環の中枢である延髄の機能低下を意味し[3]，上述のような心臓病変があり，心機能低下がみられる状態で，さらに呼吸，循環の機能低下が加わる病態が考えられる。心病変と脳幹部病変の相関は明らかではないが，このような病態が突然死の要因になりうるのではないかと推察される。

臨床的に，FCMD の突然死は夜間睡眠時にしばしば経験される。睡眠には網様体が大きく関わっていることが知られ[3]，FCMD の脳幹部病変は睡眠時の呼吸，循環の異常を起しえるのではないかと推測される。また，睡眠時無呼吸による低酸素血症は致死的な不整脈の出現頻度を増大させることも知られている[4]。FCMD の突然死例の中に心刺激伝導系の異常を呈した例があったことは，脳幹部病変と心病変の関連による突然死の可能性を示唆するものと思われる。

FCMD の死因に関して臨床病理学的検索のみならず，今後生理学的検討も加える必要があると思われた。

ま と め

FCMD 7例の脳幹および心臓病変を検索し，突然死との関連を検討した。

FCMD の脳幹部病変は迷走神経背側核，舌下神経核，弧束核，網様体などの呼吸・循環に関わる神経核に強い

神経細胞の脱落と星状膠細胞の増加がみられた。

FCMD の心臓病変は全例でジストロフィー変化があり，年齢が高じるにしたがって強くなる傾向があった。また，心刺激伝導系の異常がみられた突然死の症例があった。

FCMD の突然死をもたらす病態として，心臓の器質的病変に脳幹部の機能的変化が加わる病態が推測され，生理学的検討なども今後必要である。

文　献

1）河原仁志，宝道定孝，大浜栄作：筋ジストロフィーの臨床および遺伝相談に関する研究　平成5年度研究報告書 188–190, 1994.

2）河原仁志，伊藤雅之，大浜栄作：筋ジストロフィーの臨床および遺伝相談に関する研究　平成6年度研究報告書 1995.

3）Kinney HC, Filiano JJ, Harper RM: The Neuropathology of the Sudden Infant Death Syndrome. A Review, J Neuropathol Exp Neurol **51**: 115–126, 1992.

4）木村敦子，佐藤昭夫：自律神経機能と脳幹．Clinical Neuroscicence **6**: 151–157, 1988.

Ⅲ. 臨床

D. 筋緊張性ジストロフィー

死亡例調査からみた筋強直性ジストロフィーの対症療法，ケアの諸問題

班　　員　松　岡　幸　彦
国立療養所鈴鹿病院

共同研究者　小長谷　正　明，酒　井　素　子，青　木　真一郎
白　鳥　政　之
国立療養所鈴鹿病院

要　旨

昨年度に全国調査を行って集計したMyD死亡例80症例について，死因，死亡に至る経過，剖検所見を解析し，本症の対症療法，ケアに関する問題点を考察した。死因で半数以上を占めたのは，呼吸器感染症・呼吸不全であり，その呼吸器感染症は大部分誤嚥性肺炎であった。したがって誤嚥に対するケアが最も重要である。経管栄養，胃瘻造設は誤嚥を防ぐのに有効であるが，食物を味わえないことで患者のQOLを低下させる。十分な説明を同意のもとに行う必要がある。末期の呼吸不全に対しては，人工呼吸器の使用以外に延命の方法はないが，これを用いるか否かについては議論がある。やはり十分なインフォームドコンセントが重要である。まだ比較的若年で，ADL障害も軽い患者の突然死がまれならずみられた。これがどのような原因によるものかを究明し，予防策を講ずることが今後の重要な課題である。

はじめに

筋強直性ジストロフィー（MyD）においては，近年原因遺伝子が第19染色体長腕上に同定され，その一部にCTG3塩基配列の繰り返しの増大があることが見出された。しかし，このような遺伝子異常がどのような機序により，骨格筋をはじめとする全身の臓器組織に障害をもたらすかは依然明らかでなく，したがって，まだ根本的治療が確立されるには至っていない。このような現状では，患者の死因，死亡に至る経過，剖検所見を明らかにし，対症治療を検討することは，延命に直接結びつく重要な研究である。

われわれは昨年度，MyDの死亡例についての全国調査を実施し，その結果を報告したが[1]，本年度はその解析に基づいて，本症の対症療法・ケアに関する問題点を検討したので，報告する。

対　象

昨年度全国調査によって集計したMyD死亡例は，80症例である。男48例，女32例。先天型10例，非先天型70例。死亡年齢は0～79歳にわたり，平均は先天型で12.6±19.0歳，非先天型で55.1±10.2歳である。うち35例で剖検がなされていた。

結果および考察

誤嚥，窒息により急死した症例は8例（10.1%）であった。このような死因のうち食物誤嚥による窒息を予防するには，摂食時の体位，姿勢の工夫や食物形態，調理方法の工夫がなされるべきことはもちろんであるが，それだけで完全な防止は不可能であり，やむをえず経管栄養や胃瘻造設が考慮される場合も多い。また，喀痰の詰まりによる窒息を予防するには，種々の方法による喀痰排出の工夫，吸引などが行われるが，末期状態においては気管切開を行わなければ，完全な防止はむつかしい。しかし経管栄養や胃瘻においては，食べ物を味わうという楽しみが奪われてしまうし，気管切開を行えば発声が制限される。すなわち，このような侵襲的な処置は，患者のQOLを低下させてしまうことに十分配慮しなければならない。患者に対して十分な説明を行い，同意を得て行うことが重要である。

呼吸器感染症・呼吸不全が死因となったものは45例（57.0%）と全体の半数以上を占めた。呼吸器感染症の大部分は誤嚥性肺炎であったので，前述したような誤嚥に対する予防策が十分講じられなければならない。本症で呼吸不全をきたした患者の延命をはかるには，人工呼吸器の使用以外にない。しかし従来の気管切開による体内式人工呼吸器においては，発声が奪われること，寝たきり生活を余儀なくされることから，患者のQOLを著しく低下させる難点があった。近年，国立療養所の

Duchenne 型筋ジストロフィーを中心に，経鼻間欠陽圧式人工呼吸器（NIPPV）が導入され，簡便で患者の日常生活に加わる制限が少ない利点が強調されている。しかし，この取り扱いには一定の習熟を必要とするところから，まだ一般の病院に広く普及するには至っていない。また，本症のように進行性で根本的治療のない疾患に対して，人工呼吸器を装着して延命を図ることの意義については，医療従事者の間でも十分なコンセンサスが得られているとはいえない。いずれにしても，患者や家族に十分に説明した上でその判断を尊重するインフォームドコンセントの考えが大切であろう。

不整脈，心不全など心原性の死亡は8例（10.1%）にみられた。MyD では心伝導系の障害をきたしやすいところから，ペースメーカーの適応を正しく認識し，装着の時期を逸しないように注意しなければならない。

合併症，偶発症による死亡は10例（12.7%）にみられた。内訳としては，悪性腫瘍，脳血管障害，肝不全，肺梗塞などがあったが，気管切開部よりの出血も1例みられた。これは近年問題となっている腕頭動脈との瘻形成によるものであり，気管切開患者ではこの危険性に十分配慮することが必要である。また，糖尿病性ケトアシドーシスによるものが1例みられた。MyD では糖尿病を合併しやすいので，それに対し適切な治療を行うとともに，ケトアシドーシスをきたす誘因となる感染，ストレスなどに，十分注意を払う必要がある。

いわゆる突然死とみなしてよいものが8例（10.1%）にみられた。なかにはまだ比較的若く，ADL 障害が軽いにもかかわらず，突然死した症例もあり，もし生前に予防策を講ずることができていれば，相当長期間の延命が可能であったと推察される。原因は心伝導障害，致死性不整脈ではないかと思われるが，剖検されている例がないため，あくまで推測の域を出ない。このような突然死を予防するために，今後 MyD 患者についてどのような検査をどの程度の間隔で施行し，どのような所見がみられたらどのような対処をすべきかといったマニュアルを作成することがぜひ必要である。

ま と め

1．全国調査によって集計された MyD 死亡例の死因，死亡に至る経過，剖検所見などの解析から，対症療法，ケアについての問題点を考察した。

2．呼吸器感染症の大部分は誤嚥性肺炎であり，また誤嚥による窒息死もあるので，誤嚥防止のためのケアが最も重要である。

3．誤嚥防止のために有効であるのは，経管栄養法あるのは胃瘻造設であるが，患者の QOL との兼ね合いがあるので，十分な説明と同意に基づいて行う必要がある。

4．喀痰詰まりによる窒息の予防には気管切開が，呼吸不全に対しては人工呼吸器が有効であるが，やはり十分なインフォームドコンセントのもとに行われるべきである。

5．患者の ADL をあまり障害しない NIPPV の普及が望まれる。

6．心症候に対しては，ペースメーカー装着の適応を知り，時期を逸しないようにすることが重要である。

7．いわゆる突然死については，原因が何によるかをつきとめ，予防のためのマニュアルを作成することが今後の重要課題である。

文　献

1）松岡幸彦，三木哲郎ら：わが国の筋緊張性ジストロフィーの予後，死因。平成6年度厚生省精神神経疾患研究委託費による研究報告集，国立精神神経センター，1995, p. 122.

筋強直性ジストロフィーにおける心臓刺激伝導系の経時的変化の検討

班　　員　橋　本　和　季
国立療養所道北病院神経内科
共同研究者　榎　本　博　之，黒　田　健　司，片　山　隆　行
国立療養所道北病院神経内科

要　旨

筋強直性ジストロフィー（以下 MyD）では心臓刺激伝導系障害の合併が高頻度に認められ，突然死の一因と考えられている。そこで，非侵襲的な検査で高度の伝導障害の発生を予測することを目的に，心電図を用いて当院入院中の MyD 患者 14 例（男女各 7 例，平均年齢 50.1 歳）に対して平均 69.6 ヶ月間観察した。心電図は原則的に 6 ヶ月に一度行い，PQ 間隔，QRS 間隔，QT 時間を測定した。また，観察期間中に一度以上の Holter 心電図を施行した。

経過観察時点で全例に 1 度房室ブロックを認めたが，1 例を除きパラメータの変動は非進行性であった。1 例は PQ 間隔が数週間の経過で進行性に延長を呈し，高度の徐脈となり，夜間には完全房室ブロックを認め，ペースメーカの適応と判断し装着した。以上のことから，進行性に PQ 間隔が進行してくるものは注意が必要であり，それ以外は 6 か月に一度の経過観察で良いと思われる。

はじめに

筋強直性ジストロフィー（以下 MyD と略す）では高頻度に心臓の刺激伝導系が障害を受ける事が知られており[1~3]，突然死の一因と考えられている。高度の伝導障害にはペースメーカーが必要であり，非侵襲的な検査でどのような症例が高度の伝導障害に移行しやすいか予測する事が重要と思われる。そこで長期にわたる伝導障害の進行の有無を心電図で検討した。

対象および方法

対象は当院に入院中の MyD 患者 14 例（男性 7 例，女性 7 例），平均年齢 50.1 歳（23～70 歳）で経過観察年数は平均 69.6 ヶ月（7～225 ヶ月）である。患者の機能レベルとしては，独歩 7 例で車椅子生活 7 例である。

心電図は原則的 6 ヶ月に 1 度行い PQ 間隔，QRS 間隔，QT 間隔を測定した。Holter 心電図を行っているものについては一過性の不整脈および伝導障害の有無も検討した。

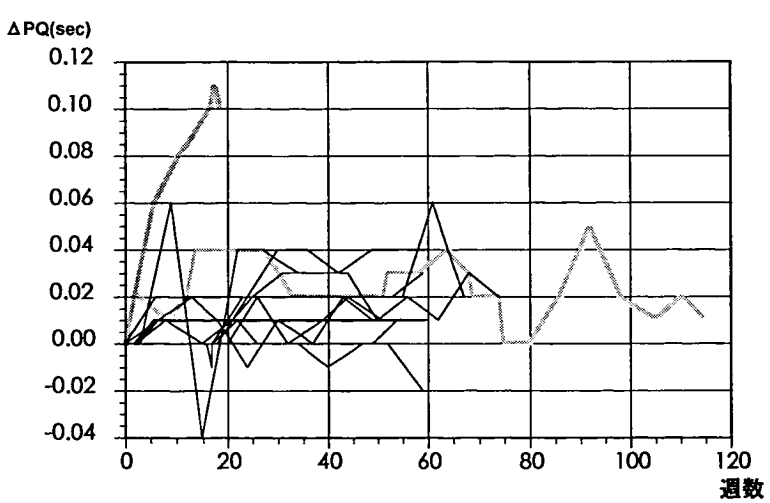


図 1　PQ 間隔の変動

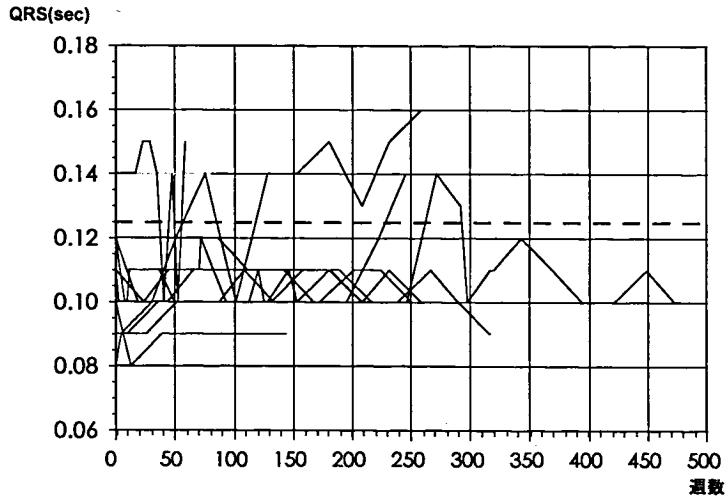


図2　QRS 間隔の変化

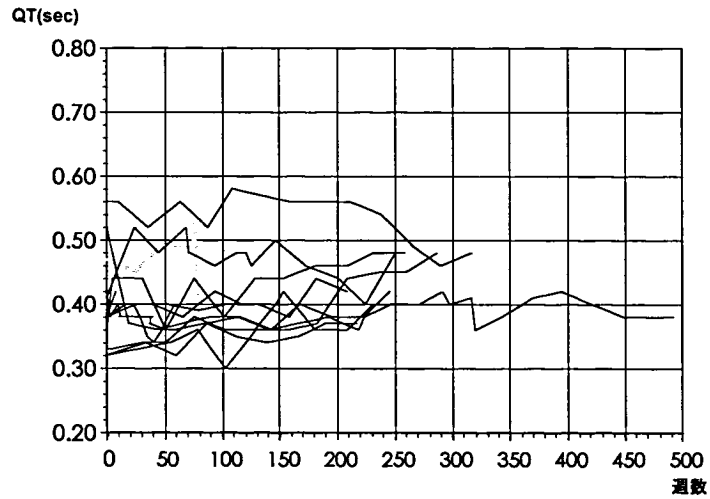


図3　QT 間隔の変化

結　果

経過観察時点でほとんどの症例に1度房室ブロックを認めた。PQ 間隔は図1に示すように症例によりかなり変動が認められるが1例を除き進行性に延長するものはなかった。QRS 間隔は左脚ブロックと右脚ブロックを交互に繰り返す症例以外大きな変化はなかった(図2)。QT 間隔については図3に示すようにほとんど変化はなかった。

進行性に伝導障害をきたした症例は60歳の女性で，車椅子生活で活動性に乏しく昼間の hypersomnia を認めた。甲状腺機能は正常である。この症例は PQ 間隔が140 msec，200 msec，260 msec と進行性に延長し高度の徐脈となった。自覚症状はなかったが，Holter 心電図で夜間の完全房室ブロックが認められペースメーカーの適応と判断し装着した。ペースメーカー装着後脈拍を60あるいは70に設定しても日中の活動性の低下や過眠傾向に改善は認められなかった。

考　察

MyD における心電図変化の多くは断面的な検討で，1度房室ブロックなどの刺激伝導系の異常が指摘されているが，経時的な変化の報告は少なくどのような症例が高度の伝導障害をきたすのか不明である。また，MyD 患者では活動性に乏しく過眠傾向があるため高度の伝導障害による心不全を見逃す可能性があり注意を要する。

今回われわれは6ヶ月に一度の定期的な心電図検査で14例中1例のみ（7.1%）に進行性の伝導障害を見つける事ができた。おそらくこの症例のように進行性に伝導障害をきたしペースメーカーが必要になる頻度は少ないと思われるが，突然死を予防する意味では定期的な心電図検査は非侵襲的な検査であり重要である。

Hawley ら[4]は23家系37例(男性15例，平均年齢36.1歳；女性22例，平均年齢38.1歳)について平均6年(1.5～9.2年）心電図で経過を観察している。その中で臨床的に問題になったのは4例で，2例は AF および Af で

残り2例は進行性の1度房室ブロックを呈し1例は突然死，1例はペースメーカーを必要としたと報告している。さらにPR間隔の延長は90%に，QRS間隔の延長は74%に認められたと述べている。ただしこの報告の経過観察は，不定期であり変動している1断面を見ている可能性がある。いずれにしても，進行性に伝導障害をきたすものは頻度が少ないものの（彼らの報告では37例中2例，5.4%）注意が必要であると思われる。

Hawley ら[5]は伝導障害をきたしやすい家系がある事を報告しており，症状がなくても他のメンバーも検索する必要があるとしている。また，最近CTGrepeatの検討でMelacini ら[6]はrepeatの数と房室ブロックや心室性不整脈の発現頻度が相関していると報告しており家族集積性との関連で興味深い。ただ，repeat数が非常に伸びている先天型で必ずしも伝導障害をきたすわけではないので更に検討を必要とする。

以上の事から，MyD患者の心臓刺激伝導系の経過観察は6ヶ月に1度の心電図検査が望ましい。進行性にPQ間隔が延長してくるものに対しては（特に徐脈となってくるもの）適宜Holter心電図をとり，高度のブロックの有無を検討する必要がある。伝導障害や不整脈を起こしてくる分子生物学的な背景については今後の検討課題と思われる。

文　献

1）Church SC: The Heat in Myotonia Atrophica Arch Intern Med **119**: 176, 1967.

2）Fragola PV, Ruscitti GC, et al: Ambulatory Electrocardiographic Monitoring in Myotonic Dystrophy (Steinert's Disease) A Study of 22 Patients. Cardiology **74**: 1987.

3）Hiromasa S, Ikeda T, et al: Myotonic Dystrophy: Ambulatory electrocardiogram, electrophysiologic study and echocardiographic evaluation. Am Heart J **113**: 1482, 1987.

4）Hawley RJ, Milner MR, et al: Myotonic heart disease: A clinical follow-up, Neurology **41**: 259, 1991.

5）Hawley RJ, Gottdiener JS, et al: Families With Myotonic Dystrophy With and Without Cardiac Involvement. Arch Intern Med **143**: 2134, 1983.

6）Melacini P, Villanova C, et al: correlation Between Cardiac Involvement and CTG Trinucleotide Repeat Length in Myotonic Dystrophy. J Am Coll Cardiol **25**: 239, 1995.

Myotonic dystrophy 患者における中枢神経障害の臨床的検討

——5年間の期間における変化について——

班　　員　松　岡　幸　彦
国立療養所鈴鹿病院神経内科

共同研究者　青　木　真一郎[1)]，小長谷　正　明[1)]，米　山　　榮[2)]
[1)]国立療養所鈴鹿病院神経内科　[2)]川村病院神経内科

要　旨

Myotonic dystrophy（MD）13例（男10例，女3例）の中枢神経症候の5年間の期間の変化を知能検査（WAIS法またはWAIS-R法）による全検査IQ，脳波検査，頭部単純CT検査での側脳室拡大を評価することにより検討した。これらの指標は高い割合で異常を認め，過去の報告と一致した。また5年間の期間において，全検査IQとEEGのbasic rhythmの徐波化はそれぞれ13例中4例で増悪を示し，その内3例は両者共に悪化した。一方脳室拡大の進行は13例中3例にみられたが有意ではなかった。今回の結果は，約1/3のMD例で知能低下の増悪を認めたが，脳室拡大はMDの知能低下に関連しない可能性を示唆している。

はじめに

Myotonic dystrophy（MD）では知能低下をはじめとする中枢神経症候を合併することが多いとされ[1)]，私達もそれを確認した[2)]。またMDの中枢神経における病理学的検討では，大脳皮質ニューロンの異常，視床の神経細胞内封入体や大脳辺縁系におけるアルツハイマー神経原線維変化の出現などが指摘されている[3)4)]。従来，中枢神経症候の諸検査と罹病期間や年齢との相関については検討されてきたが，同一症例での中枢神経症候の経過は報告は少ない。そのため私達は同一MD例の中枢神経症候の約5年間の期間での臨床的変化を検討した。

対象と方法

国立療養所鈴鹿病院入院中のMD 13例を対象とした。内訳は男10例，女3例，年齢46～61歳(mean±SD, 52.5±5.1歳）であった。運動機能は2例が独歩可能，1例が支持歩行が可能があるが，残りは常時車椅子が必要であった。全例で1990年に下記の方法で中枢神経症候の臨床的検討をおこない，1995年に再検討し両者を比較した。知能検査はWAIS法またはWAIS-R法により，言語性および動作性検査をおこない，全検査IQ(FIQ)を評価した。1990年はWAIS法を施行したが，IQが60以下の判定不能が多く，1991年および1995年はWAIS-R法を施行した。また参考として1986年のWAIS法による結果とも比較した。脳波検査は，basic rhythmとparoxysmal dischargeを検討した。頭部単純CT検査では，図1に示すごとく，側脳室拡大の指標として，頭蓋骨内径の最大径（E）と側脳室の各径（A, B, C）との比率，Cerbral ventricular index（CVI%）を求め評価した。

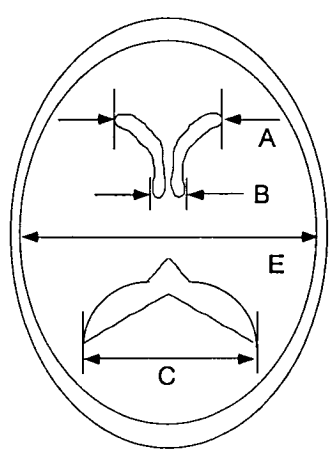


図1　頭部CT検査におけるCVI%（cerebral ventricular index）．A/E, B/E, C/E.

結　果

1）知能検査

表1に各症例の知能検査の結果を示す。1990年にWAIS法を施行しFIQを評価できたのは，白内障のため動作性検査ができなかった例などを除き11例であった。11例中5例がWAIS法で判定不能の60以下で，75以下が3例あり，75–85の境界領域は1例あり，85以

表1 Intelligence quotient in myotonic dystrophy

Case	Age in 1995/Sex	1990 (WAIS)			1991 (WAIS-R)			1995 (WAIS-R)		
		V. IQ	P. IQ	F. IQ	V. IQ	P. IQ	F. IQ	V. IQ	P. IQ	F. IQ
1	46/M	74	64	67	68	65	63	68	65	63
2	46/M	N. D.	N. D.	N. D.	58	68	58	55	63	54
3	47/M	/	/	/	52	N. D.	41	55	50	47
4	47/M	N. D.	N. D.	N. D.	53	50	46	N. D.	N. D.	N. D.
5	51/M	66	66	63	64	58	57	60	54	53
6	51/M	73	84	76	81	83	85	81	83	80
7	52/M	61	70	62	67	67	63	65	70	63
8	54/F	N. D.	N. D.	N. D.	60	64	58	62	50	51
9	54/F	94	86	90	89	88	88	94	82	87
10	56/M	N. D.	61	N. D.	67	68	64	55	61	56
11	57/F	72	/	/	74	/	/	74	58	66
12	60/M	93	82	89	97	92	95	/	/	/
13	61/M	N. D.	60	N. D.	59	50	53	60	46	52

N. D.: Not determined (because IQ score was extremely low).
/: Not done.

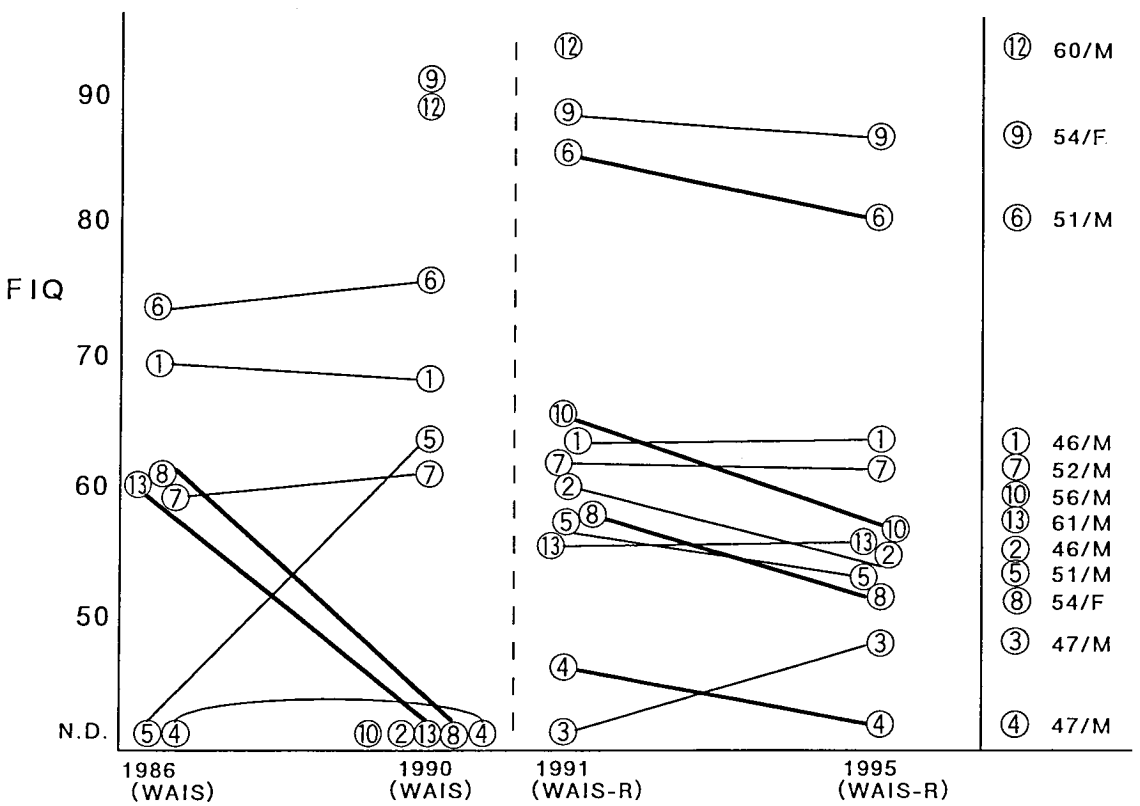


図2 Follow up of Full scale IQ in myotonic dystrophy. N. D.: Not determined (because IQ score was extremely low).

上の正常を示したのは2例のみであった。1991年のWAIS-R法でFIQを評価できた12例の内，9例で70以下の明らかな知能低下を示し，3例では85以上と正常であった。1995年のWAIS-R法では，気管切開のため評価不可能な1例を除き，12例中10例が70以下の知能低下，1例が80の境界領域で，正常は1例のみであった。

図2にFIQの経過を示した。WAIS-R法による1991年と1995年の検討で，測定標準誤差の約2倍の5点以上の低下を示す例は，12例中4例である。なおWAIS法による1986年と1990年の検討で増悪したのは，7例中2例であった。

2）脳波検査

表2に脳波検査の結果を示す。basic rhythmの徐波化(6–8 Hz)は1990年に13例中8例で認め，1995年では13例中11例に認めた。5年間で徐波化が1.5 Hz以上強

表2 EEG findings in myotonic dystrophy

Case	Age in 1995/Sex	1990		1995	
		Basic rhythm	Paroxysmal dischage	Basic rhythm	Paroxysmal dischage
1	46/M	7 Hz	(−)	7 Hz	(−)
2	46/M	9 Hz	(−)	9 Hz	(−)
3	47/M	9–10 Hz	(−)	7 Hz	(−)
4	47/M	9–10 Hz	(−)	6–7 Hz	(−)
5	51/M	7–8 Hz	(−)	7–8 Hz	(−)
6	51/M	8 Hz	(−)	8 Hz	(−)
7	52/M	6–7 Hz	(+)	7 Hz	(−)
8	54/F	8–9 Hz	(−)	6 Hz	(−)
9	54/F	8 Hz	(−)	7 Hz	(−)
10	56/M	8–9 Hz	(−)	7 Hz	(−)
11	57/F	9 Hz	(−)	7 Hz	(−)
12	60/M	9–10 Hz	(−)	9–10 Hz	(−)
13	61/M	6–7 Hz	(−)	6 Hz	(−)

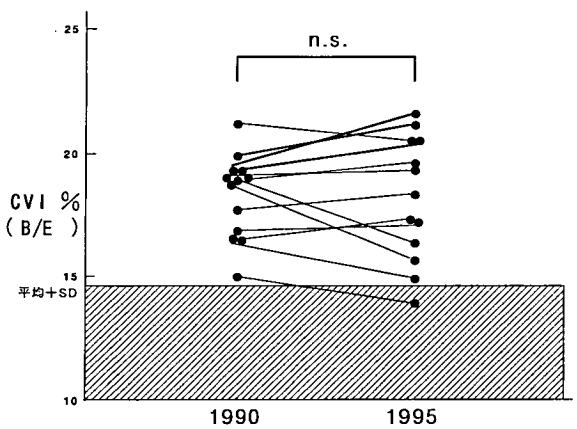


図3 Brain CT CVI% (B/E) in myotonic dystrophy.

表3 Summary of declines of Full scale IQ, EEG and CVI in five years

Case	Age/Sex	Motor ability	F. IQ	EEG	CVI
1	46/M	A	−	−	−
2	46/M	W	−	−	−
3	47/M	A	−	+	−
4	47/M	W	+	+	−
5	51/M	W	−	−	−
6	51/M	W	+	−	−
7	52/M	W	−	−	+
8	54/F	AS	+	+	+
9	54/F	W	−	−	−
10	56/M	W	+	+	−
11	57/F	W	−	−	−
12	60/M	W	−	−	−
13	61/M	W	−	−	+

A : Ambulant, AS : Ambulant with support, W : Wheelchair

まったのは4例あった。

3) 頭部 CT 検査

図3は頭部 CT 検査より検討した CVI%の中で代表的な B/E の測定結果を示す。健常者の mean+SD[5]より高値を示したのは，1990年で13例中全例，1995年で13例中12例であった。Wilcoxon 符号付順位検定および符号検定では両者間に有意差はみられなかったが，CVI% (B/E) が1% 以上増加したものを進行とすると3例あった。

表3は IQ, EEG, 代表的な CVI%である B/E の約5年間の増悪例をまとめたものである。FIQ と EEG はそれぞれ13例中4例で，その内3例は両者共に増悪した。CVI%の進行例は13例中3例で，その内1例が FIQ や EEG の増悪例と一致した。FIQ と EEG の増悪が一致する傾向が推察された。なお中枢神経症候の指標と，運動機能重症度との比較では関連は明らかでなかった。

考　察

MD 自験例の約5年間を隔てたそれぞれの時点において，高い割合で知能低下，脳波の徐波化および脳室拡大がみられ，既報告と一致した[2)6~8)]。

従来同一症例の中枢神経症候の経過の報告は少ない。Maas らは17例中6例で進行性であると報告し[9)]，Vanier は6歳より10歳までの経過を追った男児例で進行性の IQ の低下を報告している[16)]。今回の検討では，不変の例が多いものの，FIQ と EEG は高い割合で明らかな増悪を示し，過去の報告に沿うものであった。CVI% (B/E) で1% 以上の増加を増悪とするとそれは13例中3例にみられたが，統計的には有意ではなかった。MD の中枢神経の画像所見として，MRI において海馬頭の萎縮と知能障害の程度が相関し，大脳白質病変の程度と罹病期間および知能障害の程度が相関するとされる[11)12)]。一方大脳萎縮は高頻度に合併し，脳室拡大の程度は加齢とともに強くなるとする報告もあるが，知能低下との関係については一定していない[7)8)11~12)]。今回の結果も脳室拡大は MD の知能低下に強くは関連しないことを示唆していると思われる。

文　献

1）松岡幸彦，古閑　寛ら：わが国の筋ジストロフィー症の臨床症状と障害度－全国アンケート調査の解析－．厚生省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，1987, p. 75.

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

3）尾野精一：筋緊張性ジストロフィーの中枢神経の病理．神経内科　**29**：469, 1988.

4）Kiuchi A, Otsuka N：Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaque in the brain in myotonic dystrophy. Acta Neuropathol **82**：1, 1991.

5）高橋信次：図解コンピューター断層法．第10版，秀潤社，東京，1985, p .93.

6）Beijersbergen RS HM, Kemp A et al：EEG observations in dystrophia myotonia (Cruschmann-Steinert). Electroencephalogr Clin Neurophysiol **49**：143, 1980.

7）川沢修平，楠瀬幸雄ら：筋強直性ジストロフィー症のCT所見について．脳神経　**36**：737, 1984.

8）Avrahami E, Katz A et al：Computed tomographic findings of brain and skull in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry **50**：435, 1987.

9）Maas O, Petersen AS：Mental changes in families affected by dystrophia myotonica. Lancet **1**：21, 1937.

10）Venier TM：Dystrophia myotonica in childhood. Br Med J **2**：1284, 1960.

11）加藤悦子，高橋　智ら：筋強直性ジストロフィー症の知能障害と頭部MRIの検討－海馬萎縮および白質病変を中心に－．臨床神経　**35**：859, 1995.

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

筋緊張性ジストロフィーの性格傾向（第1報）

班　　員　島　　功　二
国立療養所札幌南病院神経内科

共同研究者　須藤和昌[1)]，田代邦雄[1)]，阿曽加寿子[2)]
傳田健三[2)]
[1)]北大医学部神経内科　[2)]北大医学部精神科神経科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー患者13例を対象とし，性格傾向を捉えるためRorschach testの反応領域（物事の全体を把握する傾向を表す）と形態水準（物事を細部まで検討する傾向を表す），Morsley personality inventory（MPI）の外向性尺度と神経症尺度および病識の程度（disabilityの程度についての客観的評価および客観的評価と自覚的評価との比より求めた）をとりあげ，それらと遺伝歴，学歴，臨床経過年数，合併症などの一般臨床所見，うつ状態，不安スケール，知能，言語機能，遂行能力，即時および短期の記憶能力などの神経心理学的所見，握力，把握ミオトニー現症の持続時間disabilityの程度，血清酵素（CPK, aldolase）などの検査所見などを対比検討した。その結果，本症患者の性格として物事を大ざっぱに捉える傾向があり，楽観的，受動的，消極的で神経症傾向の少ないという性格傾向が捉えられた。

目　的

慢性疾患である筋緊張性ジストロフィーでは単に身体医学的観点からのみでなく，人間としての患者全体像を捉え，患者のquality of life（QOL）の向上をめざすことは重要なことである。したがって医療の場においても患者の日常生活の場においても，患者の性格傾向を理解することは有益と思われる。本症では病理学的ないし放射線学的検討，知能や認知能力に関する研究は散見されるが，性格については十分な検討がなされているとはいえない。そこでわれわれは本症患者に特有な性格傾向があるかどうか，そしてあるとするならばどのようなものかを検討した。現在までに得られた知見をここに第1報として報告した。

方　法

対象は本症患者13例であり年齢，発症年齢，罹病期間およびdisabilityの指標であるrapid disability rating score（以下RDRS）を表1に示す[1)]。性格を表す指標としてMaudsley Personality Inventory（以下MPI）の外向性尺度と神経症尺度およびロールシャッハテスト（以下RS）の全体反応と形態水準を使用した。これら性格の指標を検討した後，発症年齢・経過，うつ状態スケール（SDS），不安スケール（MAS），知能としてミニメンタルテスト（MMSE）およびWAIS-R，言語機能としてWAIS-Rの類似問題サブセットの得点，前頭葉機能を反映する遂行能力としてMcFieスコア[2)]，側頭葉機能としてWechsler記憶テストの語義記憶，記憶能力および記憶保持度として同テストの視覚再生問題より判定する即時および短期力などの神経心理学的所見，ADLの尺度としてRDRS[1)]，病識を示す指標として医療者が段階評価する病識度および病識指数（医療者の判定するRDRSスコアに対する患者の主観的RDRSスコアを百分率で表したもの）を求めた。次いで性格特性と上述の各項目との間の相関を検討した。

表1　対象

本症患者13例（男：5，女：8）
年　　齢：23–66歳（平均44.5）
発症年齢：4–50歳（平均26.5）
罹病期間：5–54年（平均18.0）
RDRS　：18–36点（平均23.2）

結果および考察

図1に各項目の値の平均値および2SD幅を示す。図2に各項目のなかで性格傾向を表すと考えられるMPIとRSに関する合計4項目の値を各症例ごとに示す。MPI外向性尺度は低値，MPI神経症尺度は著明に低値を示す例が多く，控え目，物事にこだわらず状況に流されやすい，神経症的傾向の少ないことなどが示された。RSでは反応領域が低め，形態水準が明らかに低値であ

り，物事をおおざっぱに捉え，細部にこだわらない傾向が示された。

これら4項目間の関連はMPI，RS両検査とも自検査内の項目同士はそれぞれ独立であり，互いの検査の各項目とは強い関連があることが示されるため（表2），性格傾向をRSの反応領域および形態水準で代表させる。一方，病識はそれを表すために使用した病識度と病識指数との間に強い相関があることから病識指数で代表させて検討する（表3）。

このように選択された上記3項目と各項目間との相関係数を表4に，そのうち強い相関のあるものを抜粋して表5に示した。3項目ともMPI神経症傾向（MPI-N）と負の相関を示し，RS反応領域すなわち物事の全体を把握する傾向は発症年齢と正の，意味記憶の保持および抑うつ度と負のいずれも弱い相関を示したが知能との相関は低かった。RS形態水準すなわち物事を細部まで把握する傾向は発症年齢やIQと正の相関を示したが年齢との相関は低かった。病識の強さは前頭葉機能とは強い，抑鬱度および知能とは中等度の正の相関を示すが，dias-

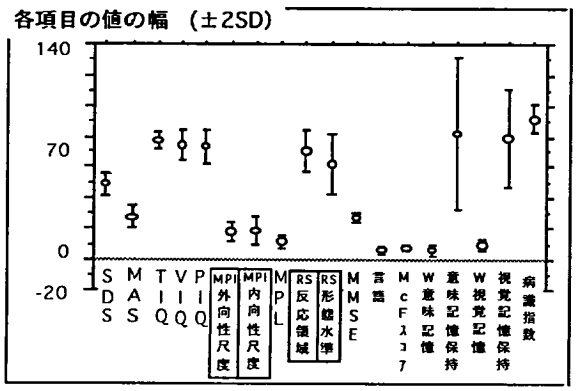


図1　各項目の値の幅

表2　性格を表す4指標間の関連（t検定）
各項目間の関連（t検定）

	平均差	自由度	t値	p値
MP外向，MPI神経症	1.308	12	.275	.7883
MP外向，RS全体反応	−43.600	12	−5.662	.0001
MP外向，RS形態水準	−31.985	12	−5.064	.0003
MPI神経症，RS全体反応	−44.908	12	−6.227	<.0001
MPI神経症，RS形態水準	−33.292	12	−4.425	.0008
RS全体反応，RS形態水準	11.615	12	1.270	.2281

表3　病識指数と病識度の間の関連（t検定）

	平均値	自由度	t値	p値
病識指数 vs 病識度	92.46	12	34.14	<.0001

表4　性格および病識を表す3項目と各項目との間の関連（t検定）

	RS反応領域	RS形態水準	病識指数
年齢	0.441	0.096	−0.273
発症年齢	0.523	0.642	−0.112
SDS	−0.466	0.244	0.646
MAS	0.017	−0.337	−0.908
TIQ	−0.27	0.562	0.753
VIQ	−0.106	0.423	0.405
PIQ	−0.254	0.835	0.619
MPI−E	−0.16	0.908	0.589
MPI−N	−0.708	−0.439	−0.515
RS反応領域	1	−0.151	0.142
RS形態水準	−0.151	1	0.251
MMSE	−0.15	0.315	0.869
言語	−0.187	0.516	0.408
McF Score	0.252	−0.336	−0.869
W意味記憶	−0.017	−0.268	−0.027
意味保持	−0.696	0.577	−0.181
W視覚記憶	−0.481	0.099	0.609
視覚保持	0.309	0.505	0.911
病職指数	0.142	0.251	1

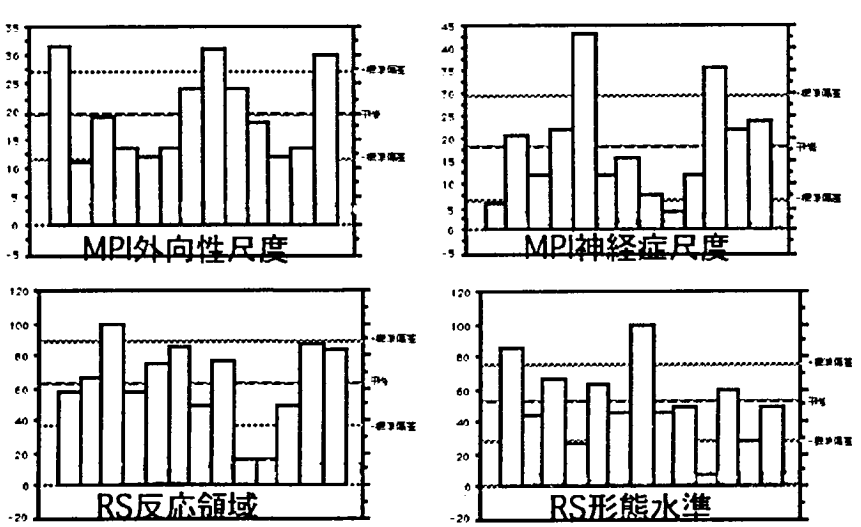


図2　各症例ごとの4指標値（症例1から13までが左から右へ順に並ぶ）

表5　3項目との相関の高い項目，低い項目

相　関	正	負	なし
RS 反応領域	年齢，発症年齢	SDS, MPI-N 意味保持 視覚記憶	IQ
RS 形態水準	発症年齢，IQ MPI-E，言語 意味記憶の保持 視覚記憶の保持	MPI-N	Mc F score
病識指数	SDS, IQ, MPI-E，言語 意味記憶の保持 視覚記憶の保持	MAS, MPI-N Mc F Score RDRS	RS 反応領域 RS 形態水準

bility の強さと強い負の相関を示した。

本症の脳機能，性格特性に関する過去の研究として，持続的抑鬱傾向を認めた研究[3]，社会的判断の障害，無為，無頓着な感情を捉えた研究[4)5)]などがあるが，いずれも認知能力や知能の低下あるいは全身疾患をもつことによる社会的ハンディーキャップから心理的背景によって生じるなどとされている。しかし知能低下についてもそれを肯定する多くの研究に対しその存在を否定する研究もあり一定していない[6]。感情的無頓着性を PET 所見から皮質および皮質下特にレンズ核の代謝低下とを結び付けた研究もあるがその後の発展はみられていない[7]。

今回のわれわれの研究では本症の性格傾向が必ずしも知的能力を直接反映させるものでないこともまた想定された。

ま と め

1）筋緊張性ジストロフィーの性格特性について MPI，ロールシャッハテスト，病識指数を中心とする各項目間の関連を検討した。

2）本症の性格特性を検討するのに MPI，RS の両検査を使用しての検討が有用であった。

3）本症の性格として物事を大ざっぱに捉える傾向があり，楽観的，消極的で神経症的傾向の少ない性格が捉えられた。

参考文献

1）Linn MW, Linn BS : The rapid disability rating scale-2. J Am Geriatr Soc **30** : 378, 1982.

2）McFie J, Thompson JA et al : Picture arrangement : a measure of frontal lobe function?. Br J Psychiatry **121**, 547, 1972.

3）Portwood MM, Wicks JJ, et al : Psychiatric evaluation in myotonic muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil **65**, 533, 1994.

4）Bird TD, Follett C, Griep E : Cognitive and personailiy function in myotonic muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg, Psychiatry **46** : 971, 1983.

5）Perini GI, Colombo G et al : Intellectual impairment and cognitive evoked potentials in myotonic dystrophy. J Nervous Ment Dis **177** : 750, 1989.

6）Franzese A, Antonini G et al : Intellectual functions and personality in subjects with noncongenital myotonic muscular dystrophy. Psychol Report **68** : 723, 1991.

7）MieIke R, Herholz K et al : Positron emission tomography in myotonic dystrophy. Psychiatry Res Neuroimaging **50** : 93, 1993.

先天型筋強直性ジストロフィーの頭部MRI所見

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，炭　田　澤　子，石　井　かやの
宍　倉　啓　子，鈴　木　暘　子
東京女子医科大学小児科

要　旨

筋強直性ジストロフィー（DM）の頭部MRI検査が近年頻繁に施行され，白質障害，脳室拡大などが報告されている。今回我々は先天型DM（CDM）の頭部MRI検査を施行し，その所見を遺伝子解析，知能検査と共に検討した。対象は当科通院中の1歳2ヶ月～23歳のCDM6例（男4，女2）で1例に関しては1年毎に頭部MRIを4回撮影し，その経時的変化もみた。頭部MRIは脳室拡大6/6例，皮質萎縮4/6例，T2強調像で深部白質の高信号域3/6例，側脳室周囲の高信号域3/6例，透明中隔腔・ベルガ腔1/6例，異常なしが1/6例であった。経過を追った1例に関しては，9ヶ月時は髄鞘化の遅延のみで，1歳10ヶ月時には正常化し，T2強調像で白質の高信号域が認められ，それが年を経て増加した。IQ，遺伝子解析との関係はIQが低いほど，バンド長が長いほど皮質萎縮を認める傾向がみられた。更なる症例の蓄積，経過の追跡が必要と思われる。

はじめに

筋強直性ジストロフィー（DM）の原因遺伝子は第19番染色体長腕19q13.3に局在し，その全構造が解明された[1]。そこにはCTGの繰り返し配列が存在し，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表現促進現象が認められている[2]。また，先天型筋強直性ジストロフィー（CDM）の神経放射線学的検討では，白質障害，皮質萎縮，脳室拡大などが報告されている。今回我々はCDMの頭部MRI検査を施行し，その所見を遺伝子解析，知能検査結果とあわせて検討したので報告する。

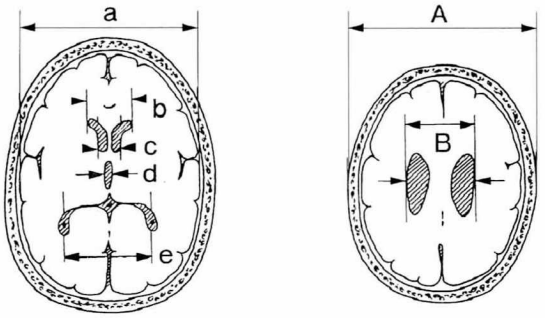
対象・方法

対象（表1）は当科通院中のCDM6例（男4，女2）延べ9回で，検査時年齢は9ヶ月から23歳である。1例に関しては1年毎に4回撮影し，その経年的変化も追跡した。全例に対し頭部MRI検査，発達知能検査，DMの不安定領域を含むcDNA25を用いたSouthern blot法

表1　対象：先天型筋強直性ジストロフィー患者

症例	性	検査時年齢	家族のDM	検査時筋強直	呼吸障害の既往	IQ DQ*	バンド長**（kb）
1	M	1y2m	母	−	+	30	14.7
2	M	1y8m	母，弟	−	−	86	13.2
3	F	9m	母	−	+	60	12.5
		1y10m		−		67	
		2y10m		−		58	
		3y7m		−			
4	M	9y2m	兄	+	−	59	13.8
5	F	17y8m	母	+	−	13	13.8
6	M	23y6m	母	+	−	33	14.3

*発達知能検査（津守式，'87 TKビネー式，WISC-R）
**：遺伝子分析（Southern blot法）



a：大脳最大横径
b：側脳室前角最外側間距離
c：側脳室尾状核間距離
d：第3脳室間距離
e：側脳室脈絡叢間距離
A：頭蓋（頭頂部）横径
B：cella media 部の側脳室間距離

第3脳室間距離（mm）	d
Evans 比	b/a
ventricle index	e/b
Huckman number（mm）	b＋c
cella media index	A/B

図1　脳室の計測法

により血液のリンパ球の遺伝子分析を施行した。遺伝子解析では，バンド長は 12.5 から 14.7 kb で，症例 1, 2 は MRI 検査時より 2 から 5 年後に，症例 3 は 9 ヶ月時にのみ施行された。残りの症例は MRI 検査と同時期に遺伝子解析を施行した。

脳室拡大については視覚的な拡大以外にも脳室の大きさを計測し，定量的に拡大の有無を検討した。図 1 に示した d の第 3 脳室間距離，b/a の Evans 比，A/B の cella media index を測定し，正常値と比較した。視覚的にも，定量的検討でも拡大が認められたものを＋，どちらか片方のみので認められた場合を±とした。また，CDM では脳梁が薄い傾向があるため，脳梁の厚さも計測し，当科の対照群と比較した。

結　果

1．脳表所見（図 2）

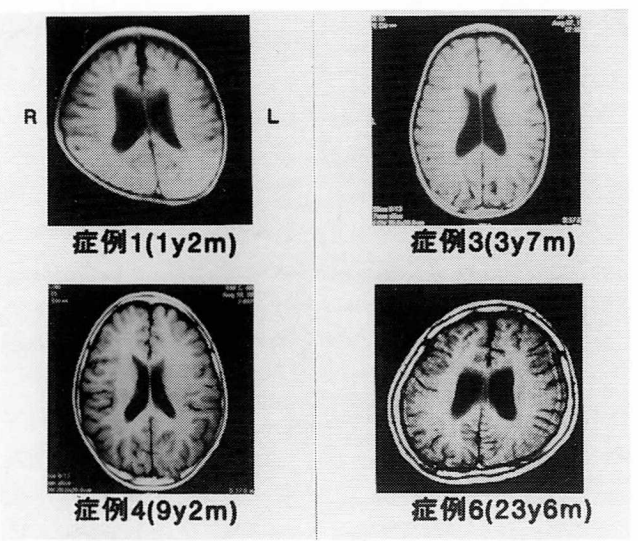


図2　筋強直性ジストロフィーの脳表病変（MRI T 1 強調像）

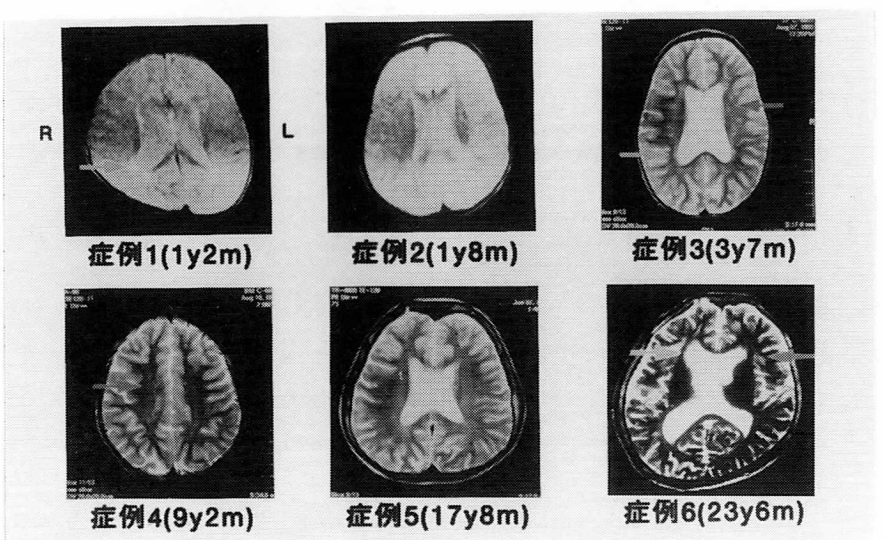


図3　筋強直性ジストロフィーの白質病変（MRI T 2 強調像）
濃い矢印：深部白質の散在性高信号域（症例 3, 4, 6）
薄い矢印：脳室周囲の高信号域（症例 1, 3, 6）

4/6 例で皮質萎縮が認められ，何れも軽度であった。特定の部位は限定されず症例により異なった。図 2 に示すごとく症例 1, 4, 6 に萎縮が認められる。

2．白質病変（図 3）

4/6 例に T 2 強調像における白質高信号域（脳室周囲の高信号域，深部白質の散在性高信号域）を認めた。

3．脳室拡大（図 4，表 2）

5/6 例に認め，どの症例も前角と後角が丸味を帯び，軽度から中等度の拡大を示した。図 4 に示す如く症例 1, 3, 6 に拡大を認めた。全例頭囲の異常はなく，各症例の脳室の計測値（表 2）では，症例 1，3（9 ヶ月時），6 が異常値を多く示した。また経時的に経過を追った症例 3 では側脳室後角を除き，加齢と共に脳室拡大の程度が軽減していった。

4．脳梁の形態（図 5，表 3）

脳梁は一般的には加齢に伴い長さ，厚さが増加するが，対象例の幼児以上の症例で特に体部の薄さが目立っており，正常の発育が充分でない可能性が示唆された。

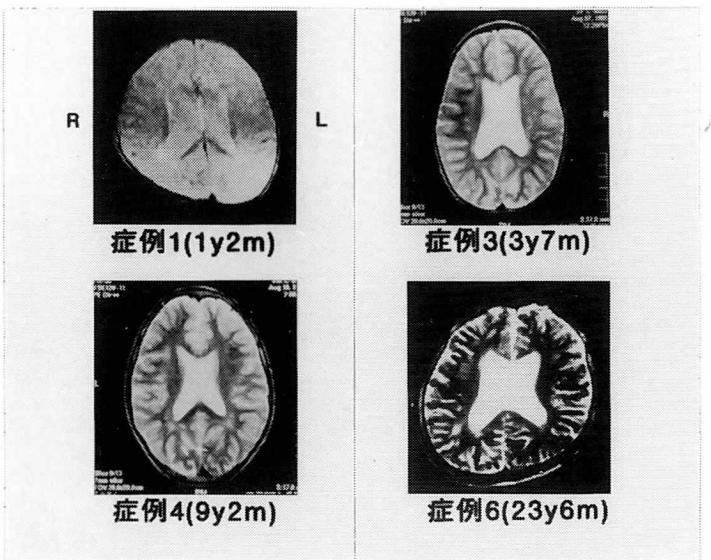


図 4　節強直性ジストロフィーの脳室拡大（MRI T 1, T 2 強調像）

表 2　脳室の計測

症例（年齢）	第 3 脳室間距離（mm）	Huckman number（mm）	ventricle index	Evans ratio	cella media index	頭囲（cm）
1（ 1y 2m）	14.1	4.2	1.05	0.34	3.06	48.5 1.1 SD
2（ 1y 8m）	8.5	8.3	1.53	0.22	4.37	47 −0.5 SD
3　　（9m）	6.0	4.8	1.26	0.31	3.79	42.1 1.3 SD
（1y 10m）	5.3	4.1	1.33	0.27	4.04	47.2 −0.1 SD
（2y 10m）	4.8	4.1	1.30	0.27	4.09	48.2 0.3 SD
（3 y 7m）	5.0	4.1	1.22	0.23	4.04	49.5 0.7 SD
4（ 9y 2m）	3.9	4.3	1.29	0.24	4.61	51.5 −0.9 SD
5（17y 8m）	4.8	6.0	1.52	0.26	4.21	49.5 −0.5 SD
6（23y 6m）	8.1	7.5	1.34	0.32	3.27	56.5 0.5 SD
正常域	8 mm↓（大人） 3〜5 mm（1 歳以上）	15↓（大人）	1.6↑（大人）	0.3↓（小児）	4.0↑（小児）	−2〜2 SD

5．同年代の比較（図6）

1歳代の3症例を比較したところ，同じ1歳でも皮質萎縮，脳室拡大の程度に差があり，DQが低い程著明であった。

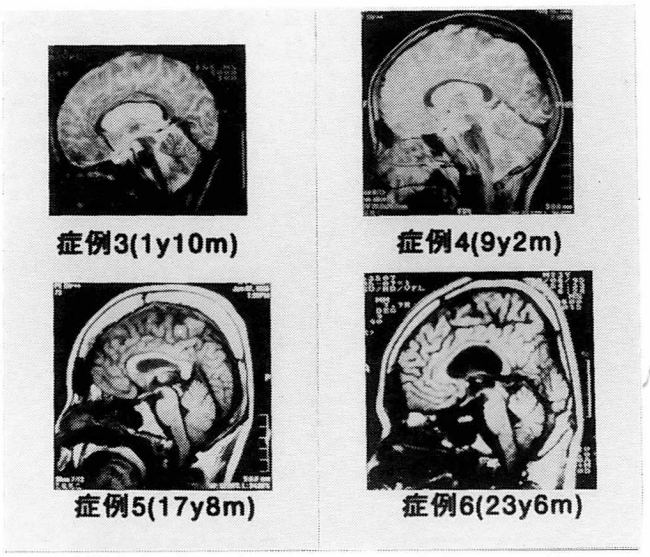


図5　筋強直性ジストロフィーの脳梁の形態（MRI T 1, T 2 強調像）

表3　脳梁の厚さの計測

症　例	年　齢	膝　部	体　部	膨大部
1	1 y 2 m	8.0	6.3	6.1
2	1 y 8 m	7.8	5.5	9.8
3	9 m	3.9	3.3	5.8
	1 y 10 m	6.0★	3.0★	5.9
	2 y 10 m	6.1★	3.75★	7.4
	3 y 7 m	7.2	3.5★	7.6
4	9 y 2 m	7.6★	3.7★	9.7
5	17 y 8 m	8.2★	5.2★	8.9★
6	23 y 6 m	7.8★	5.2★	7.0★

★：−2 SD 以下

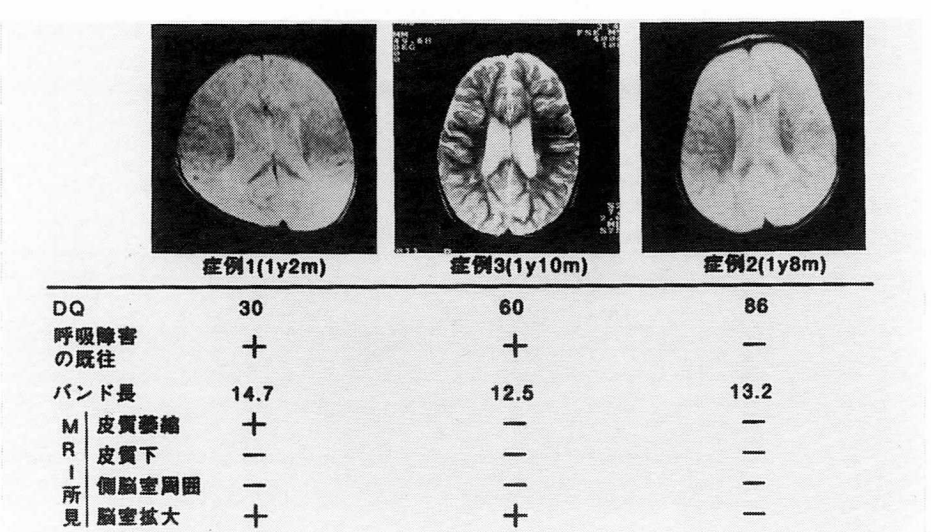


図6　1歳代の3症例の検討

6．同一症例の年齢毎の比較（図7）

症例3では1年毎にMRI検査を施行した。9ヶ月時は脳室拡大，髄鞘化の遅れのみであったが，1歳10ヶ月時には髄鞘化は正常となり，新たに白質病変の出現がみられた。

7．MRI所見のまとめ（表4）

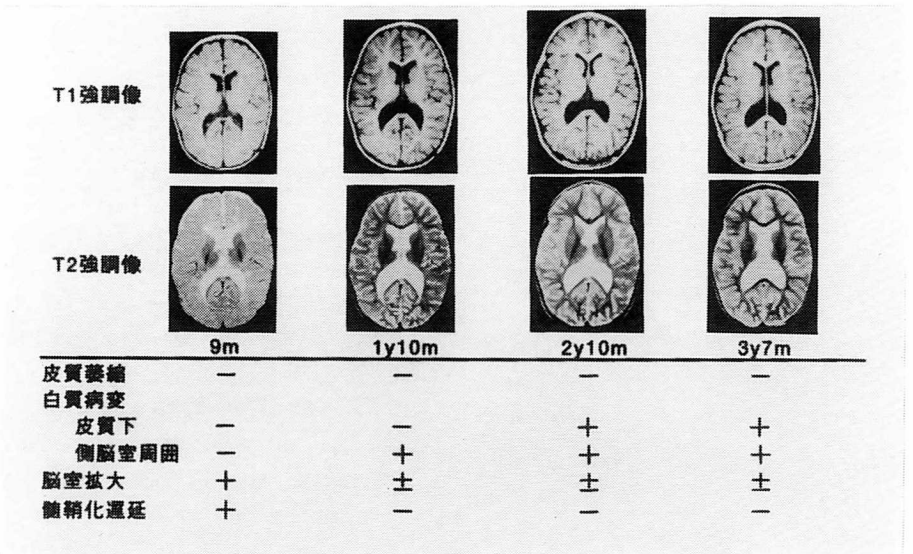


図7　同一症例の経年的変化

表4　MRI所見とバンド長，IQ・DO

症例	検査時年齢	IQ DQ	バンド長	脳　表	白　　質			正中異常腔	脳　室
				皮質萎縮	T2で高信号域		薄い脳梁	透明中隔腔 ベルガ腔	脳室拡大
					皮費下，放線冠	前角，後角周囲			
1	1 y 2 m	30	14.7	+	−	+	−	−	+
2	1 y 8 m	86	13.2	−	−	−	−	−	±
3	9 m	60	12.5	−	−	−	−	−	+
4	1 y 10 m	67		−	−	+	+	−	±
5	2 y 10 m	58		−	+	+	+	−	±
6	3 y 7 m			−	+	+	±	−	±
	9 y 2 m	59	13.8	±	+	−	+	−	−
	17 y 8 m	13	13.8	+	−	−	+	−	±
	23 y 6 m	33	14.3	+	+	+	+	+	+

表5　先天型筋強直性ジストロフィーのMRI所見（文献例）

著　者	発行年	症例数(例)	年齢(歳)	MRI所見	相互関係の有る2要因
Glantz[3]	'88	2		脳室拡大（2/2） 脳室周囲高信号（2/2）	
Tanabe[4]	'92	7	2.1～8.3	脳室周囲高信号（7/7） 脳室拡大（2/7） 皮質下高信号（1/7）	脳室周囲高信号 仮死
Damian[5]	'94	3		大脳萎縮，白質病変	白質病変・皮質萎縮 認識障害
Hashimoto[6]	'95	7	0.3～12	脳室拡大（7/7） 大脳白質病変（6/7） 小さい脳梁（4/7） 小さい脳幹（2/7） 小脳白質病変（1/7）	脳室拡大 低IQ（DQ）

主な所見は皮質萎縮，T2強調像における白質高信号域，薄い脳梁，脳室拡大，成人にもかかわらず認められた透明中隔腔とベルガ腔であった。

8．MRI所見と臨床との関係（表4）

1）IQ・DQ

IQの低い順にみると，皮質萎縮はIQが33以下の3例に認め，60以上の例では認めなかった。

2）バンド長

バンド長の伸長の度合でみると，皮質萎縮はバンド長が長い症例に見られるが，他の所見とバンド長との相関は見られなかった。

考　察

DMの頭部MRI検査が近年頻繁に施行され，白質障害，脳室拡大などが報告されている。CDMの頭部MRIに関しては，まだ報告は少ないが表5のような所見が報告されている。今回の研究でも同様に白質病変，脳室拡大，皮質萎縮が見られた。しかしMRI所見と臨床症状などとの相互関係については，我々の結果ではIQが低くまたはバンド長が長いほど皮質萎縮を認める傾向があり，文献例（表5）との明らかな統一性は認められなかった。これらMRI所見の意味することを明確にするため，更なる症例の蓄積，今回のような経過の追跡が必要である。

結　語

1．当科通院中の先天型筋強直性ジストロフィー患者に対し頭部MRI検査を実施し，遺伝子検査，IQ検査の結果と共に検討した。

2．主なMRI所見は脳室拡大，皮質萎縮，T2強調画像上の白質部の高信号領域の存在，透明中隔腔，ベルガ腔であった。

3．IQ（DQ）が低いほど，またはバンド長が長いほど皮質萎縮を認める傾向がみられた。

4．3年間経時的に経過を追跡した例において，髄鞘化遅延，その後の回復，白質異常信号城の出現を認めた。

文　献

1）Mahadevan MS, Amemiya C, Jansen G, et al. Structure and genomic sequence of the myotonic dystrophy (DM kinase) gene. Human Mole Genetics **2**: 299–304, 1993.

2）Harper PS, Harley HG, Reardon W, Shaw DJ. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. Am J Hum Genet **51**: 10–16, 1992.

3）Glantz RH, Wright RB et al: Central nervous system magnetic resonance imaging findings in myotonic dystrophy. Arch Neurol **45**: 36–37, 1988.

4）Tanabe Y, Imai M etal: Neuroradiological findings in chiIdren with congenital myotonic dystrophy. Acta Paediatr **81**: 613–617, 1992.

5）Damian MS, Bachmann G et al: Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy. Neuro Report **5**: 2549–2552, 1994.

6）Hashimoto T, Tayama M et al: Neuroimaging study of myotonic dystrophy. I. Magnetic resonance imaging of the brain. Brain & Development **17**: 24–27, 1995.

筋強直性ジストロフィーにおける脂質代謝

班　　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院

共同研究者　吉　留　宏　明[1]，岩　城　宏　之[1]，田　中　主　美[2]
[1]国立療養所南九州病院神経内科　[2]国立療養所南九州病院小児科

要　旨

筋強直性ジストロフィー症における脂質代謝異常を，リポ蛋白リパーゼについて検索し，この点からの考察を試みた。同時に動脈硬化症の鍵蛋白の一つであるリポ蛋白(a)を測定した。同症患者14歳から59歳までの入院5名および外来通院中の3名で，リポ蛋白リパーゼは基準量のヘパリン負荷にて採血した。患者は同レベルの症状とみなして良いと考えられたので，年齢を罹病期間とみなした。それぞれの測定値の平均値や分布は際だって異常を示すものはみられなかったが，リポ蛋白リパーゼと年齢及び血清HDLとの間に相関が，トリグリセリドと逆相関が認められた。またHDLは年齢と逆相関した。リポ蛋白(a)は大きい異常を示すものはなく，この因子は本症の病態とはあまり関連しないと考えられた。

目　的

筋強直性ジストロフィーでは従来より高脂質血症，糖尿病，胆石症などの脂質代謝の異常が知られており，当研究班でもすでに高TG血症とインシュリン過剰分泌（昭和56，西川ら），皮下脂肪厚に対する男性ホルモンの関与（平成3年，本家ら），ペロキシゾーム脂質代謝異常の関与（昭和62年，岩下ら），胆道系障害（昭和62年，中村ら），同症における内臓脂肪蓄積異常（平成2年野崎ら）などの報告がなされている。一般に脂質代謝ではリポ蛋白の代謝が主要な役を演ずるが，これまで同症において脂質そのものは測定されてもその代謝に関与する種々の酵素は測定されていない。そこで我々は同症に報告されている高トリグリセリド血症の主な立役者で，リポ蛋白代謝の鍵酵素であるリポ蛋白リパーゼを測定し，病態との関連づけを試みた。またその血液中の量が遺伝によって規制されているリポ蛋白で，動脈硬化症の重要な因子1の一つでリポ蛋白(a)を測定し同症との関連を検索した。

対　象

国立療養所南九州病院に入院中および外来通院中の筋強直性ジストロフィー患者8名を対象とした。年齢は14歳から59歳の平均年齢45.6±18.1歳で，男性3名，女性5名である。

方　法

特に食事中の脂質の制限はせず，いずれも朝の空腹時に採血を行い，リポ蛋白リパーゼはヘパリン30単位／kgを経静脈的に負荷し，10分後に採血して酵素免疫法にて測定した。コレステロール及びトリグリセリド，リポ蛋白分画等も同時に測定し，リポ蛋白リパーゼ及び年齢等との相関をみた。尚，肝及び腎機能は全例で正常範囲内であることを確認した。

結　果

血清コレステロール，トリグリセリド，リン脂質及び血清リポ蛋白分画の平均値は正常範囲内であり，その分布も健常者と変わりなかった。リポ蛋白リパーゼ及びリ

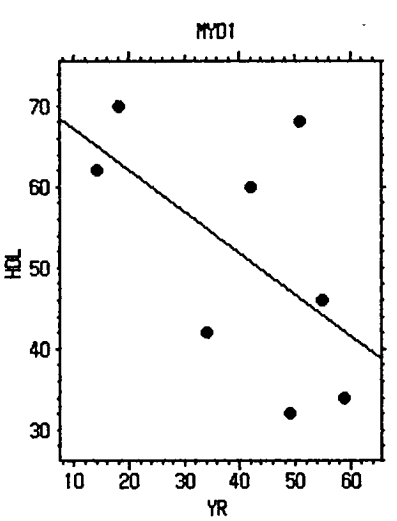


図1

ポ蛋白(a)も測定値そのものは同様であり，異常を示すものはなかった。

各測定値間の相関を見たところ，各リポ蛋白分画のうち，HDL コレステロールは年齢に逆相関して低くなり（図 1），LDL，VLDL は年齢とは明らかな相関は認められなかった。総コレステロール，遊離脂肪酸等も年齢とは有意な相関は認められなかったが，トリグリセリドは年齢との相関が認められた（図 2）。リポ蛋白リパーゼとリポ蛋白分画との相関をみたものであるが，HDL と相関し（図 3 a），VLDL と逆相関（図 3 b）しており，この酵素の正常な働きからみて妥当なことと考えられた。リポ蛋白リパーゼとトリグリセリドは逆相関を示しており，これも予想されたことであった（図 4）。リポ蛋白リパーゼは年齢と有意な逆相関を示しており（図 5），リポ蛋白(a)は有意な相関は示さなかった。

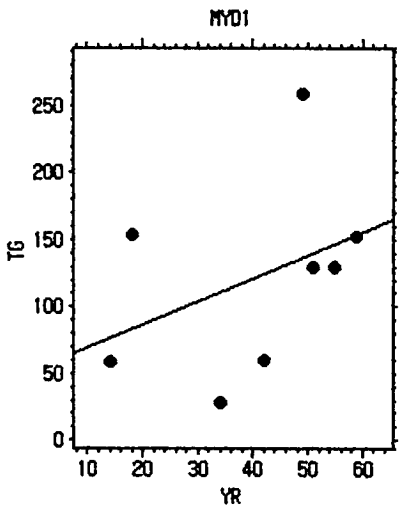


図 2

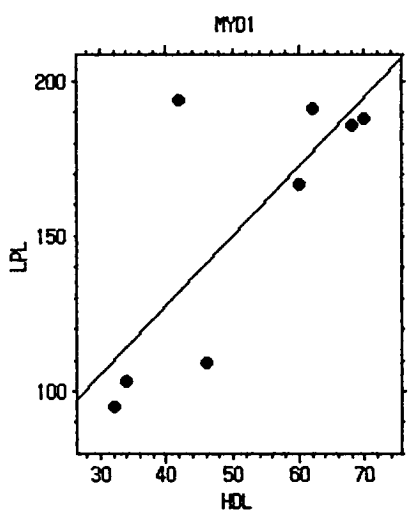


図 3 a

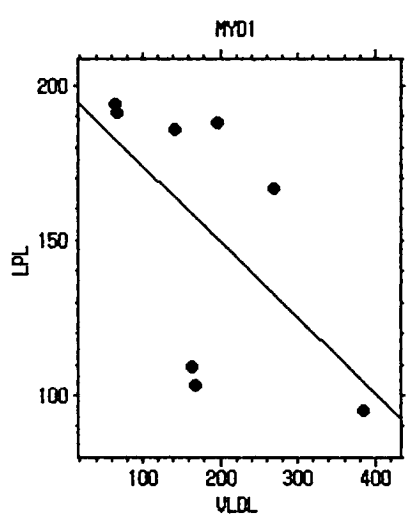


図 3 b

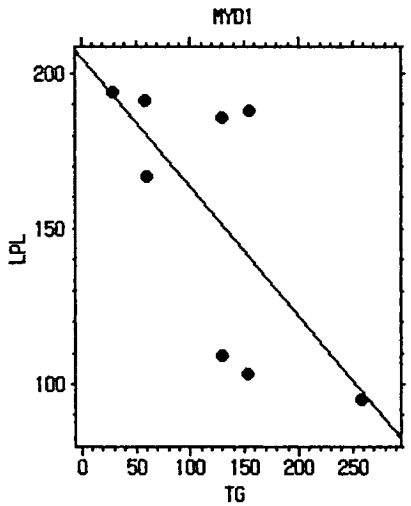


図 4

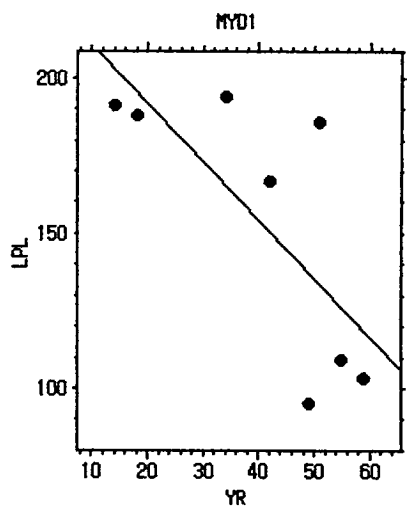


図 5

考　察

筋強直性ジストロフィー症においては，高トリグリセリド血症が存在し，インスリン抵抗性の増大が指摘されているが，今回トリグリセリド及び HDL が年齢と相関し，リポ蛋白リパーゼが逆相関する事が認められた理由

は，この高インスリン血症が初めに出現してそのためにリポ蛋白リパーゼ合成が亢進したためと考えられる。増大したインスリンは細胞内でのリポ蛋白リパーゼ de novo 合成の調節にはうまく働いており，加齢に伴うリポ蛋白リパーゼの低下はこの場合，膵β細胞が加齢と共に徐々に疲弊し，当初高値を示したインスリン値が徐々に低下することによると考えられる。このインスリンの減少がトリグリセリド，VLDL の上昇をもたらし，当初の高インスリン血症による内臓脂肪蓄積効果と相まって結果的には糖尿病の顕在化として現れると考えられた。

各脂質の測定値と年齢の相関を見たのは，この疾患は比較的発症時期が定めにくく，罹病期間が決定しづらいのであるが，症状が同程度であれば，年齢が発症からの期間を反映すると考えられた事からである。この疾患の原因蛋白と考えられているミオトニン遺伝子の CTG 反復の長さは重症度と比例するといわれており，今後これとの関連をみる必要があるものと考えられる。セリン－スレオニンキナーゼの一種であろうと推定されているこのミオトニン蛋白は，細胞内シグナル伝達の一端をになうと考えられ，このミオトニン－キンサーゼとインスリン分泌との関係が更に明らかにされる必要があると考えられた。

文　献

1）後藤田貴也，他：最新医学　47（6）25–31 I 型，V 型高脂症と LPL

筋緊張性ジストロフィーと縦隔の異常脂肪増生の合併について

班　　員　島　　功　二
国立療養所札幌西病院神経内科

共同研究者　安　藤　志穂里[1]，南　　尚　哉[1]，土　井　静　樹[1]
吉　田　一　人[2]，濱　田　　毅[2]，田　代　邦　雄[3]
[1]国立療養所札幌南病院神経内科　[2]北祐会神経内科病院　[3]北海道大学医学部神経内科

要　旨

過去10年間に当院にて経験した20例のMyD患者のうち，縦隔の異常脂肪増生の合併例2例の詳細を報告しその頻度につき関連施設のMyD患者108例中，胸部X線が撮られていた82例の縦隔異常陰影を調査した。その結果，82例の胸部X線上3例に認められ当院の2例と追加の1例と合わせ計6例となった。胸部X線上の総隔異常所見からではあるが，約7%強に縦隔の異常脂肪増生合併の存在が疑われた。

この内1例では拡大した縦隔より生検が施行され脂肪組織と確認された。当院の2例には脂肪肝，腹部内臓脂肪の異常蓄積も合併していることが判明した。

MyDと縦隔の異常脂肪増生の合併は，検索しえた範囲では報告はない。脂肪肝，腹部内臓脂肪の異常蓄積も有することから脂質代謝異常の観点よりMyD患者の胸部X線縦隔像に異常があれば，縦隔腫瘍の他，異常脂肪増生も念頭において検討する価値があると思われた。

目　的

筋緊張性ジストロフィー（MyD）はミオトニア現象をはじめ筋脱力，萎縮など骨格筋異常を中核とするが，種々の臓器障害を伴う遺伝性多系統疾患である。種々の合併する病変を熟知し早期発見に努めることは治療の面ばかりではなく予防にも益することが多い。しかし筋病変に合併する多系統異常のリストにないもので，疾患との因果関係が疑われるものについては報告して注意を喚起すべきと思われる。

前回は耳下腺腫瘍の合併について報告したが，今回は胸部異常陰影より縦隔腫瘍を疑われ精査の結果，縦隔の異常脂肪増生と判明した二例について報告しその頻度について関連施設と連携し検討した。

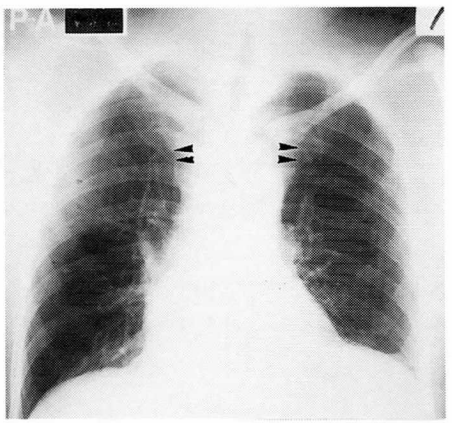
方　法

過去10年間に当院にて経験した20例のMyD患者のうち，縦隔の異常脂肪増生の合併例2例を経験したのでその詳細を報告しその頻度について関連施設である北海道大学医学部神経内科および北祐会神経内科病院のMyD患者の胸部X線を再検し検討した。

結　果

症例1：S. Y. 45歳男性。17才頃手の握りずらさで初発，昭和57年37才時某大学病院でMyDと診断。45才時，前胸部圧迫感と夜間無呼吸があり某医受診し胸部X線写真上の異常陰影（大血管陰影の外側に突出する陰影が2年前と比較し増大）を指摘された（図1）。縦隔腫瘍疑にて当院を紹介され精査のため入院（H 2. 11. 26）。CT，MRIにて縦隔内脂肪の異常増生があり縦隔脂肪腫や胸腺脂肪腫が疑われた。BIOPSYの結果は脂肪組織のみで悪性像は認めず経過観察となった。検査データでは血ガスの異常（pH 7.33, pO_2 63.5, pCO_2 46.4），耐糖能の異常，中性脂肪(263)，βリポ蛋白(599)，CK(516)，aldolase（13.3）の高値を認めた（図2）。また脂肪肝，腹部内臓脂肪の異常蓄積も合併していた。

症例2：N. M 55歳男性。40代より階段昇降が困難となり50才になり握力低下が増悪し某病院神経内科でMyDと診断（H 7. 2. 17）。当院に合併症精査の目的で入院。胸部X線写真上の異常陰影（心陰影の右外側に突出する陰影）を認め（図3）縦隔腫瘍疑にてCT，MRI施行。縦隔内脂肪の異常増生を認めたが関連が疑われる症状がないため経過観察となった。検査データでは血ガスの異常（pH 7.38, pO_2 63.2, pCO_2 51.0），中性脂肪(214)の高値を認めたが耐糖能の異常は無かった（図4）。他の合併症として，後縦靭帯骨化症，白内障，脂肪肝，腹部内臓脂肪の異常蓄積，過長s状結腸症を認めた。



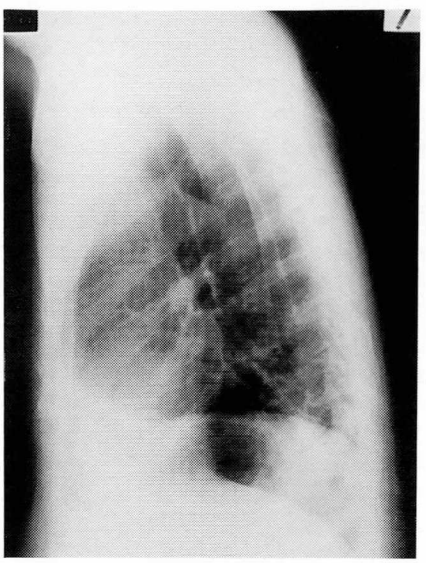
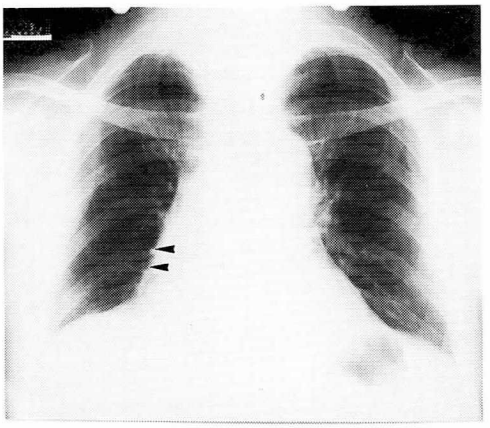


図1　胸部 X 線写真　症例 1

BMI 21.2%，身長 158 cm，体重 53 kg
糖 代 謝；GHb A1C 5.1%，FBS 92，尿糖（＋）
75 gGTT［109（前），216（30），266（60），274（120），251（180）］
脂質代謝；T–ChO 216, F–Cho 61, TG 263, HDL–Cho 47.1，βリポ蛋白 599（mg/dl）
呼吸機能；VC 2.18%，%VC 61.1%，FEV 1.0% 76%
肝 機 能；GPT 71，GOT 64，ALP 310，LDH 56，γ–GTP 155

図2　検査 Data（症例 1）

MyD と縦隔の異常脂肪増生合併の頻度については表 1 に示した。関連施設の MyD 患者計 108 例中，胸部 X 線が撮られていた 82 例の縦隔異常陰影を調査したが，82 例の胸部 X 線上 3 例に認められ当院の 2 例と追加の 1 例と合わせ計 6 例となった。胸部 x 線上の縦隔異常所見からではあるが，約 7% 強に縦隔の異常脂肪増生合併の存在が疑われることとなった。



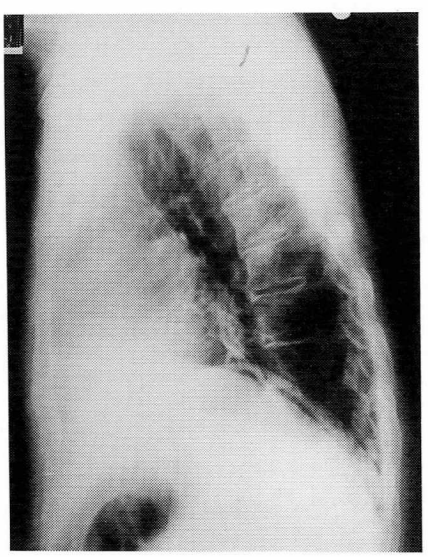


図3　胸部 X 線写真　症例 2

BMI 23.5%（身長 170 cm，体重 68 kg）
糖 代 謝；GHb A1C 4.9%，FBS 81，尿糖（－）
脂　　質；T–Cho 192 mg/dl，TG 214 mg/dl，HDL–Cho 28.9 mg/dl
血 ガ ス；PH 7.381，PO 263.2 mmHg，PCO 251.0 mmHg
HCO 3　29.9 mm/l，ABE 3.5 mm/l，SAH 91.3%
呼吸機能；VC 1.69 L，%VC 46.3%，FEV 1.0%89.8%
心臓超音波；左室収縮能の軽度低下
肝 機 能；GPT 21, GOT 24, ALP 289，γ–GTP 95（IU/L）

図4　検査 Data（症例 2）

表1　MyD の胸部 X 線縦隔異常の検討

関連病院	総 数	胸部X線（＋）	縦隔異常
国立療養所札幌南病院	20	18	2＋1
北祐会神経内科病院	27	26	3
北海道大学神経内科	81	28	0
	128（計）	82（計）	6（計）（7%）

考　察

MyD と縦隔の異常脂肪増生の合併は，検索しえた範囲では報告はない。縦隔の異常脂肪増生は種々の縦隔腫瘍との鑑別上重要であるがステロイド療法や肥満との関連で見られることが多い[1]。報告した当院の2例には，ステロイド療法の既往歴や肥満はなかった。

姜らは，筋緊張性ジストロフィーにおける糖代謝及び脂質代謝異常の検討の中で内臓脂肪及び皮下脂肪との関連を検討し MyD 群では，コントール群に比し，内臓脂肪が有意に多く蓄積しており糖代謝，脂肪代謝に影響を及ぼしている可能性に言及している[2]。この点で当院の2例には，脂肪肝，腹部内臓脂肪の異常蓄積を合併していることから脂質代謝異常の観点より興味が持たれた。もし MyD 患者の胸部 X 線縦隔像に異常があれば，縦隔腫瘍の他，異常脂肪増生も念頭において検討する価値があると思われた。また腹部内臓脂肪の異常蓄積を認める MyD 例では，胸部縦隔も検索してみる価値があると思われた。

結　語

MyD と縦隔の異常脂肪増生の合併2例を経験した．関連施設の計 128 例の MyD 中，胸部 X 線上の縦隔異常所見からではあるが，約 7% 強に縦隔の異常脂肪増生合併の存在が疑われた。脂肪肝，腹部内臓脂肪の異常蓄積も有することから脂質代謝異常の観点より MyD 患者の胸部 X 線縦隔像に異常があれば，縦隔腫瘍の他，異常脂肪増生も念頭において検討する価値があると思われた。

参考文献

1）Shukula LW, et al : Mediastinal lipomatosis, Pediatric Radiology **19**(1) : 57–58, 1988

2）姜　　進，野崎園子ら：筋緊張性ジストロフィーにおける糖代謝及び脂質代謝異常の検討－内臓脂肪及び皮下脂肪との関連－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. 195–198, 1990

卵巣癌のCTG repeat数が対側の卵巣嚢腫に比し増大していたmyotonic dystrophyの1例

班　　員 木　下　正　信
埼玉医大学総合医療センター第四内科

共同研究者　五十嵐　晃[2]，小　森　哲　夫[3]，大　竹　敏　之[3]
林　　正　敏[4]，木　下　勝　之[4]，木戸口　納　子[1]
出　口　武　夫[2]，廣　瀬　和　彦[5]

[1]埼玉医大学総合医療センター第四内科　[2]BML，研究開発本部　[3]東京都立神経病院神経内科
[4]埼玉医大学総合医療センター産婦人科　[5]東京都立府中病院

要　旨

Myotonic dystrophy（DM）ではその原因遺伝子が同定され，CTG triplet repeat数（$(CTG)_n$の増大に起因した病態と考えられ，$(CTG)_n$は胎生初期のmitosisの際に増大することや各組織で$(CTG)_n$が異なるsomatic instablityが注目されている。我々は54歳のDM女性例の婦人科系組織，とくに卵巣癌と卵巣嚢腫の$(CTG)_n$の解析を施行した。付属器MRI T_2強調像で多房性の卵巣嚢腫を認めたが，腫瘍マーカーであるCA 19-9が高値を示すことから開腹手術を施行した。病理学的所見から左卵巣腫瘍はmucinous cystadenoma，右卵巣はendometrioid carcinomaと診断され単純子宮全摘出術と両側付属器摘出術を施行した。白血球，子宮，卵巣嚢腫，卵巣癌の$(CTG)_n$は異なりsomatic instabilityが確認された。さらに，卵巣癌の$(CTG)_n$は卵巣嚢腫のものより増大していたことから，$(CTG)_n$の増大は胎生初期のmitosis以外の時期にも起こる可能性が示唆された。

はじめに

Myotonic dystrophy（DM）では，その原因遺伝子が同定され，CTG triplet repeat数（$(CTG)_n$）の増大に起因する病態と考えられている[1]。近年，この$(CTG)_n$は胎生初期のmitosisの際に増大することや各組織で$(CTG)_n$が異なるsomatic instablityが注目されている[2),3)]。しかし産婦人科系組織でのsomatic insabilityの報告はなく，また同一症例の同一組織，すなわち卵巣癌と卵巣嚢腫における$(CTG)_n$の検討も我々が調べたなかにはなかった。この卵巣癌と卵巣嚢腫における$(CTG)_n$が異なるか否かについては，$(CTG)_n$が胎生初期のmitosis以外の時期に増大する可能性を有しており，本症のsomatic instabilityの発現機序を考える上で重要なことと思われる。

対象・方法

症例は54歳，女性。既往歴では38歳時，両側白内障の手術を施行。家族歴では母親が糖尿病。起始及び経過：28歳頃把握ミオトニアを自覚し，今回卵巣腫瘍の精査目的に当科に入院した。神経学的所見では把握・叩打ミオトニアを有し針筋電図でミオトニア放電を有することからDMと診断した。検査成績では，腫瘍マーカーであるCA 19-9が260 U/ml（正常範囲：37以下U/ml）と高値を示す以外異常は認めなかった。画像解析では，付属器MRI T_2強調像で多房性の卵巣嚢腫を認めた。CA 19-9が高値を示すことから卵巣癌の混在が考えられ開腹手術を施行した。左卵巣腫瘍は病理学的所見からmucinous cystadenomaと診断され，右卵巣は手術時肉眼所見から卵巣癌が疑われ，病理所見からendometrioid carcinomaと診断され，単純子宮全摘出術と両側付属器を施行した。

DNA解析方法は，摘出した左卵巣嚢腫，右卵巣癌，子宮の各組織及び白血球を用いて各の$(CTG)_n$をSouthern blotを用いて解析した。卵巣癌の組織は病理標本と連続する組織片を使用し各組織からgenomic DNA 10μgを抽出し，制限酵素BamH Iで消化しcDNA 25 probe[4]を用いてRFLP解析を施行した。通常この解析で使用される制限酵素はEcoR Iが用いられるが，BamH Iのほうがその消化部位が狭いことから各組織間の$(CTG)_n$の小さな差異も検出できると考えBamH Iを選択した。

結　果

DMの異常アリルは，子宮，卵巣嚢腫，卵巣癌，白血球の順にそれぞれ17.5 kb, 17.0 kb, 18.5 kb, 6.0 kbを示

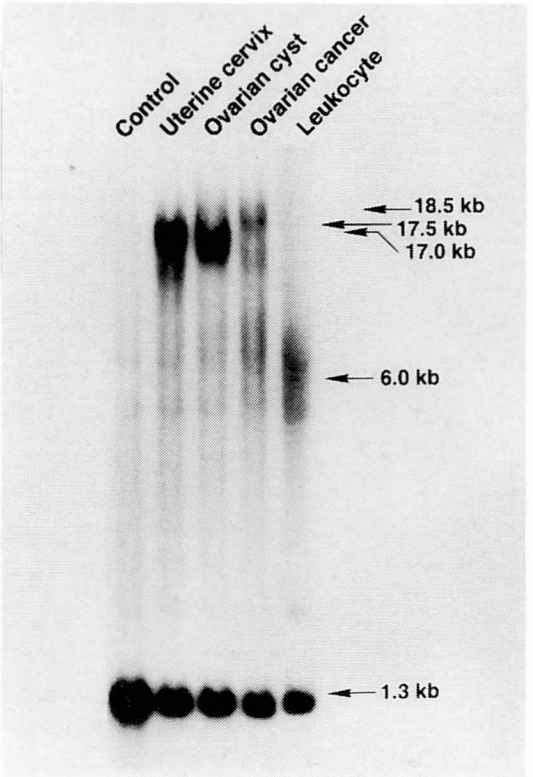


Fig. 1 Southern blot analysis of 4 different types of tissue, including leukocytes, uterus, ovarian cancer, and ovarian cyst, from a DM patient. BamH I–digested genomic DNAs were probed with cDNA 25. Normal alleles have fragment sizes of 1.3 kb in the BamH I analysis normal control. All the tissues from this patient show clear differences in the sizes of the BamH I–digested fragments which have $(CTG)_n$ expansions, the fragments being longer than 1.3 kb. The ovarian cancer showed longer $(CTG)_n$ expansions than the ovarian cyst.

し，各組織において somatic instability が確認され，卵巣癌では卵巣嚢腫のものより増大していた（Fig. 1）。

考　案

DM では各組織での somatic instability は胎生初期にすでに観察され，$(CTG)_n$ の増大時期も同じ時期の mitosis の際に起こることが報告されている[2),3)]。さらに，Anvret ら[5)]は筋生検標本の 15 年前と現在の $(CTG)_n$ は変わらないという結果から後天的に $(CTG)_n$ の増大はないと考えられている。しかし，Wöhrle ら[3)]は成人 DM 症例の皮膚の線維芽細胞から分離した cell line の継代培養の実験で，継代細胞の $(CTG)_n$ は元の細胞に比し同等もしくは増大していたことから cell proliferation の間にも $(CTG)_n$ が増大する可能性を報告している。今回の検討で本例の癌の $(CTG)_n$ が嚢腫のものより増大していたことは，Wöhrle らの実験結果[3)]と同様に後天的な cell proliferation の間に $(CTG)_n$ が増大する可能性が考えられた。

一方，Ionov ら[6)]により遺伝性に大腸・卵巣・子宮・胃などに癌が多発する hereditary nonpolyposis colorectal cancer（Lynch 症候群）では，CA，CT という 2 つのヌクレオタイドが繰り返す microsatellite DNA 領域の replication error により繰返し配列数が癌組織で正常組織より増大していることが報告され，triplet repeat 病でも同様に replication slippage により $(CTG)_n$ が増大することが考えられている[7)]。本例と同様に DM で卵巣癌や肺癌を合併した症例では癌組織の $(CTG)_n$ が白血球のものより増大した報告があり，replication slippage により $(CTG)_n$ が増大する可能性が考えられている[8)]。しかし本例のように同一組織で癌と嚢腫の $(CTG)_n$ を比較した報告はなく，この違いについては DNA における replication error もしくは replication slippage に起因している可能性も考えられた。

今回の症例のように癌の $(CTG)_n$ のほうが嚢腫に比し増大していた意義については，両者における cell proliferation の違いに起因しているか，DNA の replication error もしくは repolication slippage に起因している現象か今回の検討では不明であるが，DM の somatic instability のあり方を考える上で非常に興味深いことと考えられた。今後，DM 及び健常人の正常卵巣と卵巣癌，正常卵巣と卵巣嚢腫の $(CTG)_n$ の違い並びに健常人の卵巣癌と卵巣嚢腫の $(CTG)_n$ の違いについての検討が待たれる。

結　論

DM の婦人科系組織でも somatic instability が確認された。卵巣癌の $(CTG)_n$ は卵巣嚢腫のものより増大していたことから，CTG repeat の増大は胎生初期の mitosis 以外の時期にも起こる可能性は示唆された。

文　献

1) Brook JD, McCurrach ME et al : Molecular basis of myotonic dystrophy. Cell **68** : 799, 1992.
2) Jansen G, Willems P et al : Gonosomal mosaicism in myotonic dytrophy patients. Am J Hum Genet **54** : 575, 1994.
3) Wöhrle D, Kennerknecht I et al : Heterogeneity of DM kinase repeat expansion in different fetal tissues and further expansion during cell proliferation in vitro. Hum Mol Genet **4** : 1147, 1995.
4) Buxton J, Shelbourne P et al : Detection of an unstable fragment of DNA specific to inviduals with myotonic dystrophy. Nature **355** : 547, 1992.
5) Anvret M,Ahlberg G et al : Larger expansions of the CTG repeat in muscle compared to lymphocytes from patients with myotonic dystrophy. Hum Mol Genet **2** : 1397, 1993.
6) Ionov Y, Peinado MA et al : Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature **363** : 558, 1993.
7) Kunkel TA : Slippery DNA and diseases. Nature **365** : 207, 1993.
8) Wooster R, Cleton–Jansen AM et al : Instality of short tandem repeats microsatellites in human cancers. Nature Genet **6** : 152, 1994.

筋緊張性ジストロフィーと アルツハイマー病の関連について

班　員 三　木　哲　郎
大阪大学第4内科

共同研究者 山　縣　英　久[1)], 吉　岩　あおい[1)], 紙　野　晃　人[1)]
荻　原　俊　男[1)], 中　川　正　法[2)], 納　　光　弘[2)]
[1)]大阪大学第4内科　[2)]鹿児島大学第3内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（以下DM）の原因遺伝子であるMDPK遺伝子と，アルツハイマー病（以下AD）発症の促進因子であるアポリポ蛋白E（APOE）4遺伝子は第19染色体の長腕に座位し，その距離は数cMと近接して存在する。したがって，一方の原因遺伝子が他方の発症に関連する可能性がある。AD発症の促進因子として発見されたAPOE4は，DM患者における知能低下の促進因子となる可能性があるため，DM家系の構成員について，MDPK遺伝子の3非翻訳領域の（CTG）反復配列の長さと，APOE遺伝子のサブタイプを比較し，DMの知能低下に及ぼすAPOE遺伝子の影響を調べた。その結果，影響はないと考えられた。AD患者は，血液系腫傷に罹患しやすいなどのゲノム不安定を示す。そこで，AD患者の白血球由来のDNAを用いて，(CTG)反復配列の対立遺伝子頻度を調べたが，患者に特異的な変化は認められなかった。

目　的

筋緊張性ジストロフィー（以下DM）とアルツハイマー病（以下AD）は，次に示す理由から，一方の原因遺伝子が他方の発症に関連する可能性がある。

(1)AD発症の促進因子として発見されたアポリポ蛋白E（APOE）4遺伝子は，他の脳神経変性疾患発症の促進因子となる可能性がある。そこで，DM家系の構成員について，MDPK遺伝子の3'非翻訳領域の（CTG）反復配列の長さと，APOE遺伝子のサブタイプを比較し，DMの知能低下に及ぼすAPOE遺伝子の影響を調べた。

(2)AD患者は，血液系腫瘍に罹患しやすいなどのゲノム不安定を示す。既に，固形性腫瘍の組織で（CTG）反復配列の不安定性が報告されている。また，APOE遺伝子から数cMの距離にMDPK遺伝子が座位するため，（CTG）反復配列が危険因子となる可能性がある。そこで，AD患者の白血球由来のDNAを用いて，(CTG)反復配列の対立遺伝子頻度を調べた。

方　法

患者と対象健常人の末梢血白血球よりフェノール／CIAA（クロロホルム－イソアミルアルコール）法で高分子量DNAを抽出した。

(1)APOEのタイピング

APOEは，E2, E3, E4のアイソフォームがあることが判明しているが，このアイソフォームは，APOE遺伝子のエクソン4のHhal切断部位の有無による多型で決定される。具体的には，APOE遺伝子エクソン4を囲むようにforward primer 5'-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3と，reverse primer5'-ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACAC-3'を用いてPCRを行った。PCR反応は，95℃3分で二本鎖DNAを変性後，95℃1分，60℃1分，70℃2分の反応を30サイクル，72℃5分の伸展反応を1サイクル行い，ゲノム遺伝子の増幅反応を終了させた。PCR産物をHhal消化後，8%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し，エチジウムブロマイド染色により出現したバンドを解析した。

(2)MDPK遺伝子のCTG反復配列の長さの決定

1）サザンハイブリダイゼーション法

高分子量DNAをEcoRI, Pst I, Bgl I消化後，アガロースゲル電気泳動を行い，ナイロンフィルターに転写した。MDPKのcDNAであるp5B1.4をα-32 PdCTPでラベルし，ハイブリダイゼーションした。オートラジオグラフィー後，X線フィルムに出現したバンドを解析した。

2）PCR法

MDPK遺伝子のCTG反復配列を遺伝子増幅するために，両端のプライマー（forward primer DM 101： 5'-

CTTCCCAGGCCTGCAGTTTGCCCATC-3', reverse primer DM 102: 5', -GAACGGGGCTCGAAGGGTCCTTGTAGC-3') を作成した。PCR 反応液は，50 mM KCl，1.5 mM MqCl,10 mM Tris HCl (PH 7.5)，200 μM dNTPs，各プライマー 1 μM，サンプルである高分子量 DNA 20 ng を用いて最終容量 10 μl とした。PCR 反応は，94℃3 分で二本鎖 DNA を変性後，94℃10 秒 62℃30 秒 72℃30 秒の反応を 30 サイクル，72℃5 分の伸展反応を 1 サイクル行い，ゲノム遺伝子を増幅反応を終了させた。PCR の forward プライマーの 5'末端を γ-32 PdATP で標識後 PCR を行い，シークエンスゲルで電気泳動することにょつてに (CTG) 反復配列数を決定した。健常人 (健常群) と AD 患者 (AD 群) の染色体をそれぞれ，245 本，100 本を解析した。

結　果

(1)解析を行った中で，対立遺伝子 E 4 をもつ informative な家系は 3 家系存在した。図 1 に示す兄弟 4 名が発症した UZ 家系において，第一子と第二子は (CTG) 反復配列の長さには差はないが，APOE の表現型は第一子が E 3/E 3 のホモ接合体で，第二子は E 3/E 4 のヘテロ接合体であった。第二子に比べ，第一子の方が運動障害の程度が強いが，知能程度には顕著な差はなかった。したがって，(CTG) 反復配列の長さを考慮にいれても，APOE 4 遺伝子は知能低下には関与していないと考えられた。同様に，TK 家系においては，父は E 3/E 4 と 0.4 kb の拡大，子は E 3/E 3 と 2.2 kb の拡大であったが，子は小児発症型で知能低下は存在した。

(2)PCR 法により得られた (CTG) 反復配列は，健常群・AD 群とも 5–27 回の (CTG) 反復配列が，正常範囲であった (図 2)。反復配列の遺伝子頻度は，5 回，11–17 回と 20–27 回の 3 相からなっていた。対立遺伝子の遺伝子頻度は，健常群の場合は 12 回で，AD 群では 13 回で，最大値となったが，二群の間には有為差はなかった。以上より，AD 群と MDPK 遺伝子の間には相関はなく，AD 群の白血球ゲノムには不安定性は認められなかった。

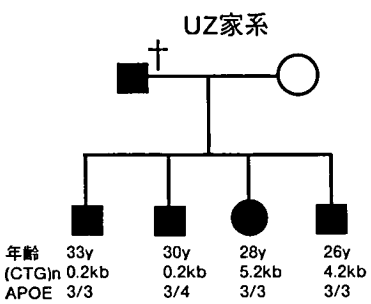


図 1　筋緊張性ジストロフィー家系の (CTG) 反復配列の長さと，APOE の表現型。
■●＝患者　○＝健常人

考　察

AD の発症促進因子である APOE 4 と DM 発症の原因遺伝子である MDPK 遺伝子は，お互いの疾病の病因には関与していないと考えられた。

文　献

1) Yamagata H, Miki T, et al: Expansion of unatable DNA region in Japanese myotonic dystrophy patients. Lancet 339. 692, 1992.

2) Yamagata H, Miki T, et al: Characteristics of dynamic mutation in Japanese myotonic dystrophy. Jpn J Hum Genet **39**: 327–335, 1994.

3) Yoshiiwa A, Kamino K, et al: Association study of apolipoprotein E and sporadic Alzheimer's disease in the Japanese population. Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders. eds. lqbal K, et al. John Wiley & Sons Ltd. p. 113–120, 1995.

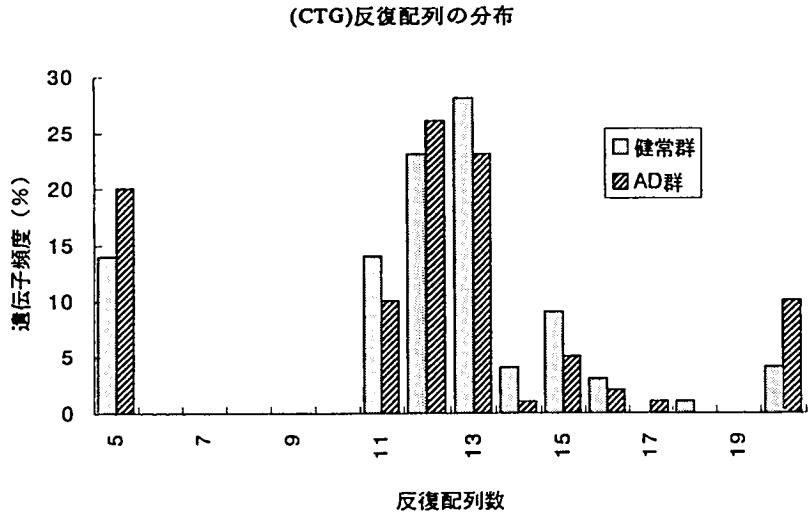


図 2　孤発性アルツハイマー病における MDPK 遺伝子の (CTG) 反復配列の対立遺伝子の頻度

筋緊張性ジストロフィーの頭蓋骨肥厚と異常 myotonin-protein kinase 遺伝子の関連

班　　員 足　立　克　仁
国立療養所徳島病院

共同研究者 乾　　俊　夫[1)], 木　村　千代美[2)], 鳴　尾　隆　子[2)]
山　縣　英　久[3)], 三　木　哲　郎[3)], 柏　木　節　子[4)]
川　井　尚　臣[4)]

[1)]国立療養所徳島病院神経内科　[2)]国立療養所徳島病院内科
[3)]大阪大学老年科　[4)]徳島大学第一内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（MYD）症例の頭蓋骨の肥厚と異常 myotonin-protein kinase（MT-PK）遺伝子サイズとの関連を調べた。

対象は本院入院中の MYD 12 症例（男 8 例，女 4 例，平均年齢 47 歳，平均罹病期間 33 年）である。頭部 CT 画像について前頭，側頭，後頭の各骨の厚さを測定し同時に前頭頭の骨皮質の CT 値を測定し，それらを比較検討した。MT-PK 異常遺伝子の検索はサザンブロット法で行い，同遺伝子サイズと頭蓋骨の肥厚との関連を検討した。

MYD では，頭蓋骨の厚さは明らかに厚かった。しかし，骨 CT 値は正常対照と差はなかった。頭蓋骨の厚さと罹病期間との間に有意な相関はなかった。前頭骨と側頭骨の厚さは，異常 MT-PK 遺伝子サイズとの有意な正の相関を示した。後頭骨もその傾向が認められた。

目　的

筋緊張性ジストロフィー（MYD）は筋緊張症，筋萎縮の筋肉症状の他に白内障，前頭部脱毛，知能低下，過睡眠，性腺萎縮，耐糖能障害，心筋障害など多臓器に障害がみられる。そして頭蓋骨の肥厚もその症状として知られている[1)]。

MYD の原因遺伝子に関する研究報告は 1992 年に飛躍的に出され，この遺伝子がコードする蛋白が protein kinase の一種であり（MT-PK），本症では同遺伝子の 3' 非翻訳部領域の CTG 繰り返しが異常に延長していることが報告された[2~4)]。これらの報告以後，本症の特徴である anticipation が遺伝子レベルで説明されるようになり，また，CTG 繰り返しが多いほど発症が早く重症になることが明らかにされた[5)]。われわれは MYD の症状の一つである頭蓋骨肥厚と MT-PK 遺伝子サイズがどのような関連を有するかを明らかにするために本研究を行った。

方　法

対象は本院に入院中の MYD 12 症例で，男 8 例，女 4 例で，平均年齢は 47 歳，平均罹病期間は 33 年ある。正常対照は神経筋疾患のない 20 例（男 10 例，女 10 例）で平均年齢は 49 歳である。疾患対照は Becker 型筋ジストロフィー（BMD）3 例（平均年齢 56 歳），Limb-girdle 型筋ジストロフィー（L-G）8 例（男 6 例，女 2 例，平均年齢 49 歳）である。

まず，MYD，対照，疾患対照の 3 群において前頭骨，

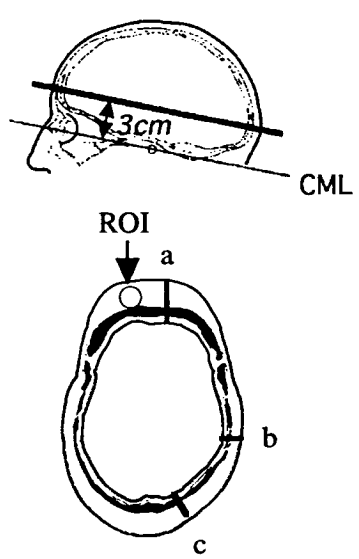


図1　頭蓋骨の厚さの測定方法
Chanto-Mentalline（CML）から 3 cm 上のスライス画像を window level 100, width 800 の条件で用いて，a, b, c の各部位の長さを測定した。

側頭骨，後頭骨の厚さを測定した。方法は Chanto–Mental Line から 3 cm 上の頭部 CT 画像を用いて，level 1000, width 800 の条件で各骨の厚さを計測した。MYD と正常対照では前頭骨皮質に関心領域を測定し CT 値も計測した（図 1）。

Myotonin–protein kinase 遺伝子の検索方法は，末梢血白血球の DNA を EcoRI で消化後 cDNA 25 とハイブリダイズするサザン法である[2]。各計測値の統計処理には，パーソナルコンピュータソフトウエア StanView（Abacus Corp.）を用い，有意差検定，相関分析を行った。

結　果

MT–PK 遺伝子のサイズは，すべての MYD 症例で 10 kb 以上に延長したものが認められた。正常対照は 8.6 kb と 9.8 kb のヘテロ接合体かそれぞれのホモ接合体である。

頭蓋骨の厚さは，MYD は前頭骨は平均 16.3±6.54 mm，側頭骨は 8.67±2.01 mm，そして後頭骨は 14.0±6.56 mm であった。正常対照の厚さは，それぞれ平均 5.40±1.53 mm，4.48±0.97 mm，5.75±1.73 mm であり，各骨の厚さは MYD が有意に厚かった（p 値<0.0001）。疾患対照の BMD はそれぞれ 5.80±2.04 mm，4.23±0.55 mm，5.10±1.91 mm であり，L–G はそれぞれ 6.51±2.60 mm，3.80±1.50 mm，8.01±2.38 mm であった。やはり MYD の各骨頭蓋骨はこれら疾患対照のそれらより有意に厚かった（表 1）。前頭骨皮質 CT 値は，MYD では，平均 1385.7±189.03 で，対照のそれは 1480.4±161.04 であり，両群に差はみられなかった（p 値＝0.147）。

MYD の頭蓋骨の厚さと罹病期間の関係は，前頭骨，側頭骨，そして後頭骨ともに罹病期間との相関係数は 0.3 以下であり，罹病期間と頭蓋骨の厚さには相関はなかった。

次に，MT–PK 遺伝子のサイズと頭蓋骨の厚さの相関をみると図 2 に示すごとく，前頭骨，側頭骨の厚さは，遺伝子サイズと有意な正の相関がみられた。また，後頭骨の厚さは，有意ではないが，やはり遺伝子サイズが長くなるほど厚くなる傾向がみられた。

考　察

MYD の頭蓋骨が肥厚していることはすでに Walton ら[6]，Chiro ら[7]によって記載されている。これらの論文に記されているように本研究の 12 症例の頭蓋骨の厚さ

表 1　MYD 症例，正常対照と疾患対照の頭蓋骨の厚さ

症　例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	正常対照	BMD	L–G
MT–PK 遺伝子サイズ（kb）	9.8/14	8.6/12	8.6/13	8.6/12	8.6/11	8.6/11	9.8/14.2	8.6/14	9.8/14	8.6/13	8.6/12.6	9.8/15.4	9.8 or 8.6 /9.8 or 8.6	n. d.	n. d.
前頭骨厚さ（mm）	31.2	14.0	20.4	23.6	19.0	15.3	20.4	23.3	24.9	13.8	17.6	21.8	5.4±1.5	5.8±2.0	6.5±2.6
側頭骨厚さ（mm）	11.7	9.4	8.4	10.1	7.8	6.7	11.9	9.7	9.7	8.7	10.5	9.4	4.5±1.0	4.2±0.6	3.8±1.5
後頭骨厚さ（mm）	19.5	16.8	15.4	17.2	16.0	15.9	19.2	8.3	14.6	16.0	17.4	23.4	5.8±1.7	5.1±1.9	8.0±2.4
CT 値	1513	1563	1376	1295	1450	1473	1474	1344	1559	1517	1130	1369	1480.4±161.04	n. d.	n. d.

n. d.　未検索

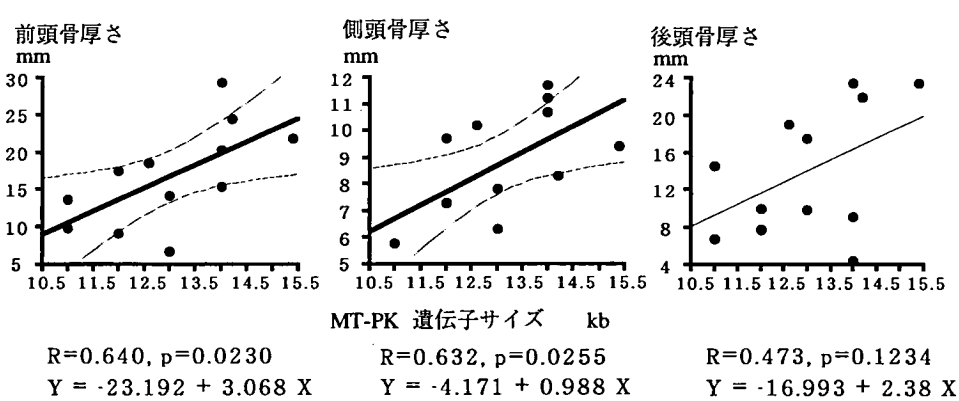


図 2　頭蓋骨の厚さと MT–PK 遺伝子サイズの関連
前頭骨と側頭骨は MT–PK 遺伝子サイズと有意な正の相関を示す。後頭骨との関連は有意ではないが，遺伝子サイズが長くなるほど骨の厚さは厚くなる傾向を示す。波線は 95% 信頼区間を表す。

は，明らかに正常対照そして疾患対照と比較して厚かった。一方，前頭骨皮質の CT 値は正常対照と差はみられず，その骨塩濃度には差がないことが推測される。このことは頭蓋骨にカルシウムが異常な高濃度に沈着する事が骨肥厚の原因ではないことを示している。また，MYD の罹病期間と頭蓋骨の厚さには有意の相関はみられなかった。罹病期間は MYD の頭蓋骨の厚さを規定する主たる要因とは考えられない。

一方，異常 MT-PK gene のサイズと頭蓋骨肥厚の関連をみると図2のごとく前頭骨，側頭骨では有意な正の相関がみられた。後頭骨は，統計的に有意ではないがやはり異常 MT-PK gene のサイズが長くなるほど頭蓋骨は厚くなる傾向は示した。

したがって，MYD の頭蓋骨肥厚の機序として，まず，異常な MT-PK gene により MT-PK 蛋白の異常が起こり，この蛋白が骨代謝系に影響し骨破壊と骨新生のバランスを崩し骨新生を優位にするために頭蓋骨が肥厚するものと推測される。

文　献

1）Harper PS：Myotonic dystrophy.（2 nd ed.）in Major problems in neurology, ed. by Walton J, vol 21, W. B. Saunders, Philadelphia, 1989.

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

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

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

5）Harper PS, Harley HG et al：Anticipation in myotonic dystrophy：new light on an old problem. Am J Hum Genet **51**：10, 1992.

6）Walton JN, Warrick CK et al：Osseous changes in myopathy. Brit J Radiol **17**：1, 1954.

7）Chiro GD, Caughey JE：Skull canhges in eighteen cases of dystrophia myptonica. Acta Radiol（Stockh）**54**：22, 1960.

筋緊張性ジストロフィーの骨格筋病理所見とDMキナーゼ遺伝子異常との関連について

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，松　村　隆　介，村　田　加代子
市　川　昌　平
奈良県立医科大学神経内科

目　的

筋強直性ジストロフィー（以下DMと略す）ではDMキナーゼ遺伝子の3'非翻訳部のCTGrepeatが正常に比べ延長していることが報告されている。今回，DM患者の生検筋を用い，その組織学的特徴と生検筋・末梢血リンパ球におけるDMキナーゼ遺伝子異常の程度との関連性につき検討した。

対　象

対象は5歳から54歳までのDM 10例で，平均年齢は34.3±14.3歳である。発症年齢の平均は，22.8歳，罹病期間の平均は12.2年である。なお，症例4は先天性筋緊張性ジストロフィーの症例である（表1）。

方　法

1．組織化学的検討

厚さ10μmの凍結連続切片を作成し，HE染色・ATPase染色などの組織化学染色を行った。画像解析装置を用い，連続切片の同一部位での各筋線維毎の平均直径（μm），各筋線維タイプ比率（%）を計測した。また，タイプ1線維における中心核を有する筋線維の割合を計測した。

2．DMキナーゼ遺伝子解析

末梢血リンパ球・凍結生検筋から型通りDNA(5μg)を抽出し，制限酵素（BglI, PstI）で消化後，p5B 1.4をプローブとしてサザンハイブリダイゼーションを行った。今回DMキナーゼ遺伝子のCTGrepeatの延長の程度（以下CTGrepeatと略す）は，サザンハイブリダイゼーション後の泳動結果から，正常アリルの値を差し引いた値で評価した。

表1　患者背景

患者番号	性別	生検時年齢（年）	発症年齢（年）	罹病期間（年）
1	男	54	44	10
2	男	25	22	3
3	男	46	16	30
4	女	5	0	5
5	男	21	21	0.25
6	男	32	31	1
7	男	45	20	25
8	男	39	26	13
9	男	46	26	20
10	女	30	15	15

結　果

1．組織学的検討

タイプ1線維の筋線維直径は，全症例で，タイプ2線維に比べて小さく，タイプ1線維萎縮を認めた。一方，タイプ1線維優位は高齢DM症例で観察された（表2）。

生検時年齢・罹病期間と組織学的所見との関連性を表3に示す。タイプ1線維比率は，生検時年齢より，罹病期間との間に，また，タイプ1線維の筋線維直径，タイプ2A線維の筋線維直径は生検時年齢との間に正の相関が見られた。タイプ1線維に占める中心核の比率は，生検時年齢と相関した。

2．DMキナーゼ遺伝子解析

今回検討した症例は全例，骨格筋由来のCTGrepeatは，リンパ球由来のものより大きかった。一方，先天性DM症例（症例4）では，骨格筋とリンパ球とのCTGrepeatの差は2.2 kbと成人例に比べ比較的小さかった（図1）。リンパ球・骨格筋のCTGrepeatと筋線維タイプ分布，筋線維タイプ直径との間には相関性は見られなかった（表4）。一方，骨格筋のCTGrepeatの程度と中心核

表2　対象の筋生検結果一覧

患者	年齢（歳）	筋線維直径（μm）				筋線維タイプ比率（%）			
		Type 1	Type 2 A	Type 2 B	Type 2 C	Type 1	Type 2 A	Type 2 B	Type 2 C
1	54	74.8	84.2	−	61.4	74.3	15.3	0	10.4
2	25	57.6	62.6	−	45.8	66.8	24.2	0	9
3	46	65.7	85.1	110	−	90.1	9.3	0.6	0
4	5	42.9	50.2	38.6	33.6	43.1	36.8	9.1	11
5	21	43	64.2	69.7	60	19.5	77.6	0.4	2.5
6	32	46.1	87.2	61.5	54.2	38.5	48.3	1.7	11.5
7	45	55.8	96	−	69.5	72.8	24.4	0	2.8
8	39	46.2	74.6	−	67.7	36	60	0	4
9	46	48.7	57.7	77.9	35.6	97.3	1.3	0.4	1
10	30	43.4	54.6	31.8	34.2	54.1	33.8	0.3	11.8

全ての症例でタイプ1線維萎縮を認めた。

表3　生検時年齢，罹病期間と筋病理結果

	生検時年齢		罹病期間	
	r	p	r	p
Type 1（%）	0.641	0.045	0.73	0.0141
Type 2 A（%）	−0.518	0.1291	−0.624	0.0528
Type 2 B（%）	−0.717	0.0171	−0.288	0.4335
Type 2 C（%）	−0.402	0.2599	−0.601	0.0662
Type 1（D）	0.672	0.031	0.371	0.3031
Type 2 A（D）	0.651	0.04	0.354	0.3236
Type 2 B（D）	0.659	0.1375	0.583	0.2483
Type 2 C（D）	0.47	0.2121	0.095	0.8155
中心核（%）	0.702	0.021	0.675	0.0302

r：相関係数，p：危険率
Type（%）：各筋線維タイプ分布（%）
Type（D）：各筋線維タイプ直径（μm）
中心核（%）：中心核を有するタイプ1線維の割合
相関性を示すものには下線を引いた。

表4　DM キナーゼ遺伝子解析結果と年齢，筋病理所見

	リンパ球 CTGrepeat 延長		骨格筋 CTGrepeat 延長	
	r	p	r	p
生検時年齢	−0.279	0.4833	0.827	0.0018
発症年齢	−0.671	0.0466	0.499	0.1468
罹病期間	0.374	0.3353	0.623	0.0534
Type 1（%）	0.255	0.5228	0.58	0.0796
Type 2 A（%）	−0.258	0.5181	−0.448	0.2025
Type 2 B（%）	0.462	0.221	−0.61	0.0609
Type 2 C（%）	−0.353	0.3668	−0.494	0.1524
Type 1（D）	−0.109	0.7895	0.373	0.3003
Type 2 A（D）	0.061	0.8807	0.713	0.018
Type 2 B（D）	0.514	0.3249	0.659	0.1702
Type 2 C（D）	0.095	0.8155	0,416	0.2785
中心核	0.155	0.7014	0.758	0.0087

r：相関係数，p：危険率
Type（%）：各筋線維タイプ分布（%）
Type（D）：各筋線維タイプ直径（μm）
中心核：タイプ1線維に占める中心核を有する筋線維の割合
相関性を示すものには下線を引いた。

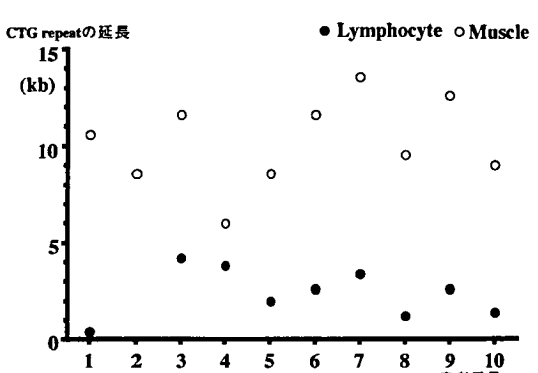


図1　対象の DM キナーゼ遺伝子解析
骨格筋由来の CTGrepeat はリンパ球由来のものより大きかった。

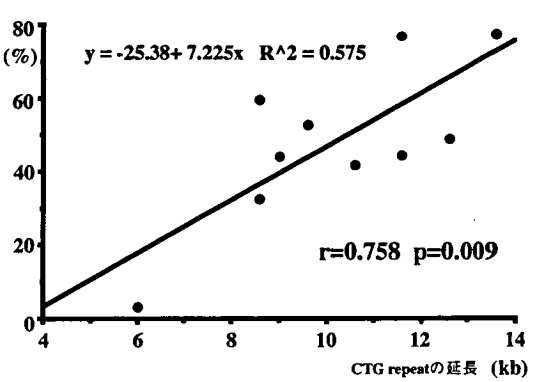


図2　骨格筋の CTGrepeat と中心核を有するタイプ1線維の割合（%）

を有するタイプ1線維の割合は正の相関性を示した（図2）。

考　察

TOHGIらは，DM患者64例の検討で，タイプ1，タイプ2線維の筋線維直径は若年症例では小さいが，病気の進行と共に，両筋線維の直径は肥大し，更にタイプ1線維優位も明らかになると報告している[1]。

今回の検討では，タイプ1・タイプ2A線維の筋線維直径は，生検時年齢と，タイプ1線維比率は，罹病期間との間に正の相関性が見られ，彼らの報告と基本的には矛盾しなかった。

また，末梢血DMキナーゼ遺伝子異常との関連について，山形らは，DM患者33例の検討で，各筋線維タイプ比率はCTGrepeat増大による影響を，各筋線維タイプ平均径，中心核線維比率については，加齢に伴う影響を強く受けると報告している[2]。今回の我々の検討では，末梢血のCTGrepeatは組織学的所見との関連性はなく，彼らの結果と異なるが，Jaspertらは，血液のCTGrepeatと筋生検所見は関連しないと報告しており[3]，更に多数例での検討が必要である。

生検所見と骨格筋CTGrepeatに関して筋肉のCTGrepeatは，同一症例では，採取する骨格筋の場所が異なっても同一とされている[4]。また，同一症例で，異なった2箇所で生検を行ったところ，それぞれの部位での骨格筋CTGrepeatが同じであっても，その筋生検所見が異なることがあると報告されている[5]。一方，筋生検にてDMの所見を有しても，その生検筋のCTGrepeatが正常であったのと報告もあり[6]，骨格筋のDM遺伝子異常と組織所見との関連性ははっきりしない。

今回の検討では，筋線維直径，筋線維比率は加齢との関連性は見られたものの，骨格筋のCTGrepeatとは関連せず，DMキナーゼ遺伝子異常がこれらに直接影響しているとは考えられなかった。一方，中心核を有するタイプ1線維の割合は，生検時年齢・罹病期間等の加齢との関連性も有したが，骨格筋のCTGrepeatと最もよく相関した。

中心核は再生筋に高度に見られ，DMの特徴的な病理所見でもある。DMに見られる中心核の連鎖は核増殖が特に盛んとされている[7]。TanejaらはCTGrepeatを含むDMキナーゼ遺伝子の転写産物の発現部位をinsitu hybridizationで検討し，その発現はDM由来の生検筋・線維芽細胞の核にのみ認められ，正常人の核では見られなかったと報告している[8]。

以上のことよりDMキナーゼ遺伝子異常が筋線維核，特に中心核増加に何等かの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

参考文献

1）Tohgi H, Kawamorita A, Utsugisawa K, et al: Muscle histopathology in myotonic dystrophy in relation to age and muscular weakness. Muscule Nerve **17**: 1037–1043, 1994

2）山形宗久，槍沢公明，川守田厚ら：筋緊張性ジストロフィー症（DM）におけるCTGリピートの増大と筋ヒストグラムとの関係。第36回日本神経学会総会抄録集：215, 1995

3）Jaspert A, Fahsold R et al: Myotonic dystrophy: correlation of clinical symptoms with the size of the CTC trinucleotide repeat. J Neurol **242**: 99–104, 1995

4）Thornton CA, Johnson K: Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes. Ann Neurol **35**: 104–107, 1994

5）Massari A, Gennarelli M et al: Postzygotic instability of the myotonic dystrophy p [AGC] n repeat supported by larger expansions in muscle and reduced amplifications in sperm. J Neurol **242**: 379–383, 1995

6）Thornton CA, Griggs RC, Moxley IIIRT: Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. Ann Neurol **35**: 269–272, 1994

7）桧澤一夫，北室直男ら：筋緊張性ジストロフィー症生検筋の組織学的，組織化学的および電子顕微鏡的研究。脳と神経　**20**: 33–44, 1968

8）Taneja KL, McCurrach M et al: Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues. J Cell Biol **128**: 995–1002, 1995

Ⅳ. 病理

A. 剖検

プロジェクト研究Ⅳ 病　理
Ⅳ−A 剖　検

筋ジストロフィー剖検例登録の現況ならびに筋緊張性ジストロフィーに合併した耳下腺腫瘍の病理組織学的検索

班　員 檜　澤　一　夫
公立学校共済組合四国中央病院

共同研究者 島　功二[1)], 高橋桂一[2)], 香川典子[3)]
佐野壽昭[4)]
[1)]国立療養所札幌南病院 [2)]国立療養所兵庫中央病院
[3)]徳島大学医療技術短期大学部 [4)]徳島大学医学部第一病理

要　旨

筋ジストロフィー剖検登録は総数373例に達した。本年登録例中にadhalin欠損悪性肢帯型の1例がある。

筋緊張性ジストロフィー（MyD）に合併頻度が高い唾液腺とくに耳下腺腫瘍4例の組織学的検索を行って，4例とも多形性腺腫であることを見出した。3例は細胞密度が高く，2例に2〜3回の再発がみられ，低悪性の可能性が窺われ，うち1例は周囲の骨格筋に明らかな浸潤性増殖を示す悪性混合腫瘍であった。転移は認められていない。耳下腺多形性腺腫には12 q 13–15の異常などの報告があり，これとMydの遺伝子異常との関係については今後の検討を要する。MyD合併多形性腺腫は組織学的にも臨床的にも低悪性に近い性格を示すものが多いように思われるので，臨床的に注意深く調べることが要求され，剖検に際してもこのことを念頭に置いてとくに潜在性の小腫瘤を見逃さないことが重要である。

1．筋ジストロフィー剖検登録の現況

平成7年11月の筋ジストロフィー剖検登録は総数373例に達している。病型別症例数は表1の通りである。なお1995年に剖検されたMalignant limb girdle型の1例は，Adhalin欠損とその遺伝子異常が確かめられており，演題Ⅳ–A–4に報告した。

表1　病型別筋ジストロフィー登録症例数

Duchenne	275	FCMD	31
Female DMD	2	Ullrich	2
Becker	6	CMD nos	4
Emery–Dreifuss	2	Distal	2
Limb–girdle	14	Myotonic D	22
Malignant LG	2	Unclassified	8
FSH	3	TOTAL	373

2．筋緊張性ジストロフィーに合併した耳下腺腫瘍の病理組織学的検索

筋緊張性ジストロフィーは筋肉のみならず，内分泌系，免疫系などの異常を伴う多系統疾患であり，時に皮膚の石灰化上皮腫が合併することが知られていた。1992年本研究班において，島が筋緊張性ジストロフィーに合併した耳下腺腫瘍を報告，1993年本邦の患者についてアンケート調査を行い，173例中12例に耳下腺腫瘍，他の1例に顎下腺腫瘍の合併を見出し，本腫瘍と筋緊張性ジストロフィーの多系統異常の関連を強く示唆した。なお本研究班に登録されている筋緊張性ジストロフィー22例中3例に唾液腺（耳下腺2，顎下腺1）腫瘍が見出されている。これらの腫瘍の組織診断は多形性腺腫，単形性腺腫，腺様嚢胞癌，腺房細胞癌など多岐に分かれており，経過中再発腫瘍について組織診断名が変更された例もあった。今回筋緊張性ジストロフィーにみられる耳下腺腫瘍の特殊性をしらべるために，病理組織標本の入手できた4例について組織学的，免疫組織学的検索を行った。

2–a）検索症例および腫瘍の組織的所見

症例1　TM 40歳女。母がMyD罹患。25歳頃から徐々に四肢脱力が進行，MyDと診断された。35歳時に右耳介部に鈍痛を伴う腫脹が現れ，右耳下腺深葉の腫瘍が摘出された。腫瘍は薄い被膜に覆われ，表面平滑，充実性，4×3 cm大。組織学的に索状上皮性胞巣からなり単形性腺腫と診断された。5年後同部に疼痛出現し，1.5 cm大の再発腫瘍の摘出を受けた。この時は組織学的に多発性

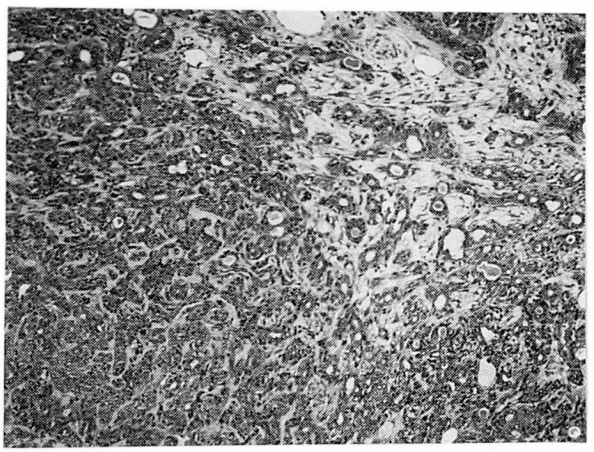


図 1

腺腫と診断された。

今回の検索は初回腫瘍について行った。腫瘍の大部分は基底細胞腫様の上皮性胞巣から成っていた（図 1）が，筋上皮被覆を持つ腺管，紡錘細胞の充実性増殖が部分的に認められ，筋上皮はアクチン，S-100 蛋白陽性であった。本例の腫瘍は単形性腺腫に似ているが，初回から多形性腺腫であり，再発はするが転移はみられていない性格を有していると考えられる。

症例 2　TY　45 歳男。母および母方の叔母が MyD。26 歳時左耳下腺腫瘍の摘出を受けている。32 歳頃 MyD 発症。33 歳腫瘍再発，4×4.5 cm 大，分葉状腫瘍を摘出，多形性腺腫と診断された。再発腫瘍は異型細胞を混じ，周囲の筋肉に浸潤していた。したがって悪性混合腫瘍（悪性多形性腺腫）と診断した。本例は MyD 発症 6 年前に耳下腺腫瘍がみつかっており，他の例にくらべて腫瘍の progression が進んでいるとも考えられる。

症例 3　KI　47 歳男。37 歳頃 MyD 発症。47 歳左耳下部の腫脹出現，次第に増大した。顔面神経麻痺はない。摘出腫瘍は充実性，一部嚢胞状であり，境界は不鮮明であった。組織学的には淡明および好酸性細胞質を持つ 2 種類の細胞が索状，管状あるいは充実性に増殖しており，腺房細胞癌が疑われたが，一部に扁平上皮への分化も窺われ，本例も他の例と同様に多形性腺腫であり良性ないし低悪性と判断した。その後の経過は不明である。

症例 4　MM　64 歳男。MyD 発症時期は不明。7 か月前から左耳下部に腫瘤を認めていた。摘出腫瘍は 2.5×2 cm，境界明瞭，一部嚢胞状であった。組織学的には上皮細胞索に粘液腫，軟骨腫様部を混じた定型的多形性腺腫であった。

2-b）考察

上記 4 例中 1 例は定型的な多形性腺腫で，悪性を思わせる像もなかったが，他の 3 例は細胞密度が高い，上皮成分の比率が高い，あるいは明らかな浸潤を示すなど悪性ないしそれに近い性状の腫瘍であった。しかしどの例も S-100 蛋白，アクチン陽性の筋上皮細胞を混じ，あるいは扁平上皮塊への分化を示すなど多形性腺腫の像を示していた。MyD に合併する耳下腺腫瘍の特徴は，症例が少ないので明言は出来ないが，多形性腺腫であっても，細胞密度が高く，単形性腺腫，腺房細胞癌を思わせる様な像をとり，浸潤再発の多いタイプが多いのかも知れない。

すでに島らが報告したごとく，筋緊張性ジストロフィーにおける耳下腺腫瘍の合併は単なる偶然とは考え難く，MyD 遺伝子異常に耳下腺腫瘍の素因が潜んでいる可能性を考えさせる。多形性腺腫には 60% の症例に t（3；8）（p 21；q 12）の転座がみられるとの報告[4]，あるいは 12 q 13-15 の異常の記載[5]もあり，これと MyD 遺伝子異常の関係については今後検討が必要である。また唾液腺腫瘍の他の組織型はいずれも多形性腺腫とよく似ており，組織診断，鑑別に注意することも必要と思われる。

以上のごとく筋緊張性ジストロフィーは唾液腺とくに耳下腺腫瘍の合併頻度が高く，悪性例もあるので，臨床的に注意し，とくに潜在性の小腫瘤の発見に十分な検査を行うよう努めなければならない。

文　献

1）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.

2）Shima K, Minami N et al : Myotonic dystrophy and parotid gland tumors. Canad J Neurol Sci 20（Suppl 14）: p 221, 1993.

3）島　功二，高橋桂一：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－．筋ジストロフィー臨床，疫学及び遺伝相談に関する研究，平成 5 年度研究報告書，1994, pp 201-203.

4）Mark J, Dahlenfors R : Cytogenetical observations in 100 human benign pleomorphic adlnomas : Specificity of the chromosomal aberrations and their relationship to sites of localized oncogenes. Anticancer Res **6** : 299-308, 1986.

5）Bullerdiek J, Bartnitzke S et al : Rearrangements of chromosome 12 q 13-15 in plemorphic adenomas of the human salivary gland. Cytogen Cell genet **45** : 187-190, 1987.

筋緊張性ジストロフィーにおける延髄網様体の神経病理学的研究

班　　員 高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

共同研究者 尾　野　精　一[1)], 福　岡　佳　宏[2)], 陣　内　研　二[2)]
苅　田　典　生[2)*]

[1)]帝京大学市原病院神経内科　[2)]国立療養所兵庫中央病院神経内科　*現神戸大学第三内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー（myotonic dystrophy, MyD）においてしばしば呼吸不全がみられるが，その責任病巣は不明である。そこで肺胞低換気のみられたMyD 3例，肺胞低換気のみられないMyD 4例，対照群8例の延髄網様体の主要構成要素である背側延髄核(DCMN)，腹側中心延髄核（VCMN），三叉下延髄核（SMN）の細胞密度を計測した。肺胞低換気のみられたMyDではDCMN, VCMN, SMNいずれにおいても肺胞低換気のみられないMyDおよび対照群に比較して細胞密度の有意の減少がみられた。延髄網様体は呼吸中枢として呼吸全体を調節していることが知られており，以上のことよりMyDにみられる肺胞低換気の責任病巣として延髄網様体が考えられた。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー（myotonic dystrophy, MyD）においてしばしば呼吸不全がみられることが知られている[1~5]。この原因として中枢性あるいは呼吸筋の筋力低下にもとずく末梢性と双方が考えられてきたが，現在では中枢性の関与が強く疑われている[6)7)]。しかし，その責

表1　対象患者と背側中心延髄核，腹側中心延髄核，三叉下延髄核における細胞密度

Pt No.	Age at Death (yr)	Sex	Diagnosis	Hypo-ventilation	Density of neurons (/mm²)		
					DCMN	VCMN	SMN
Myotonic dystrophy							
1	62	F	MyD	+	3.9	2.8	9.2
2	58	M	MyD	+	4.6	2.5	8.2
3	55	M	MyD	+	3.7	3.0	9.8
mean±SD					4.07±0.47	2.77±0.25	9.07±1.00
4	71	F	MyD	−	5.7	3.9	16.4
5	66	F	MyD	−	6.4	4.4	15.8
6	63	M	MyD	−	4.9	5.8	14.2
7	61	M	MyD	−	5.9	3.6	13.9
mean±SD					5.73±0.54	4.42±0.97	15.1±1.15
Control group							
1	71	F	Lung cancer	−	6.8	3.2	15.2
2	64	M	Malignant lymphoma	−	4.9	3.6	16.4
3	73	M	Liver cirrhosis	−	5.6	3.9	17.2
4	66	F	Ovarian cancer	−	5.2	5.6	17.5
5	69	M	Pneumonia	−	6.5	4.1	18.1
6	66	F	Aplastic anemia	−	6.2	5.9	18.0
7	58	M	Nephrotic syndrome	−	4.7	4.6	16.6
8	66	F	Myocardial infarction	−	6.1	4.9	19.1
mean±SD					5.78±0.77	4.48±0.95	17.3±1.31

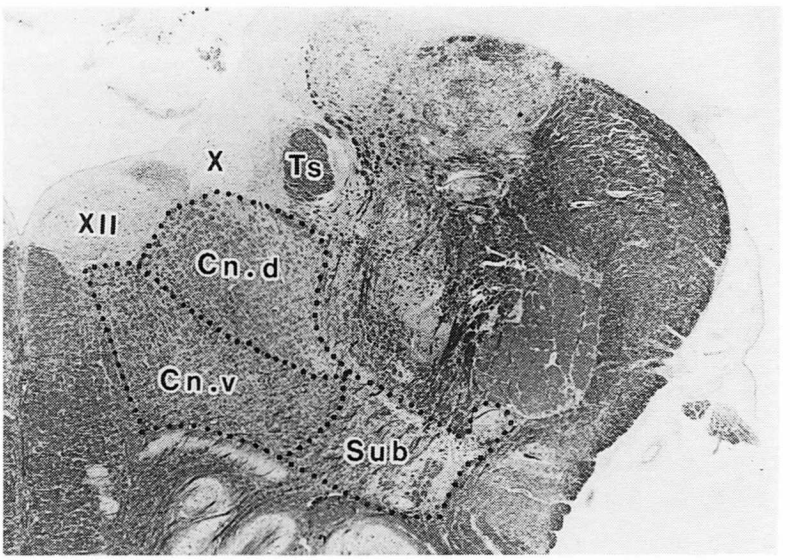


図 1　延髄の横断面。KB 染色。XII：舌下神経核；X：迷走神経背側核；Ts：弧束；Cn. d：背側中心延髄核；Cn. v：腹側中心延髄核；Sub：三叉下延髄核。

任病巣は依然として不明のままである。そこで我々は呼吸中枢と考えられている延髄網様体[8~11]を病理学的に検討した。

対象と方法

対象は MyD 7 例（平均 62 歳），対照群 8 例（平均 57 歳）で平均年齢で両者の間に有意の差はみられなかった。MyD のうち 3 例に肺胞低換気がみられたが，対照群ではいずれもみられなかった（表 1）。観察の対象は延髄網様体の主要構成要素である背側中心延髄核（dorsal central medullary nucleus, DCMN），腹側中心延髄核（ventral central medullary nucleus, VCMN），三叉下延髄核（subtrigeminal medullary nucleus, SMN）に統一した[12]。

方法は MyD，非神経疾患群いずれにおいても舌下神経核，迷走神経背側核，疑核，背側副オリーブ核を通る水平断を切り出し（図 1），厚さ 6 μm のパラフィン標本を作成し，Nissl 染色および KB 染色を施した。計測にあたり DCMN, VCMN, SMN いずれも 400 倍で観察し，核小体が明瞭にみられる細胞をその対象とした。そして一平方ミリメートルあたりの細胞密度を計算し，肺胞低換気のみられた MyD，肺胞低換気のみられない Myd，対照群の 3 者の間で比較検討をおこなった。

結　果

DCMN では肺胞低換気のみられた MyD において肺胞低換気のみられない MyD，対照群に比較して細胞数の著明な減少がみられた（図 2）。DCMN の細胞密度を計算してみると，肺胞低換気のみられた MyD は平均 4.0 /mm^2，肺胞低換気のみられない MyD は平均 5.7/mm^2，対照群は平均 5.8/mm^2 と肺胞の低換気のみられた MyD では後 2 者と比較して細胞密度の有意の減少がみられた（$p<0.01$ および $p<0.01$）（図 3）。

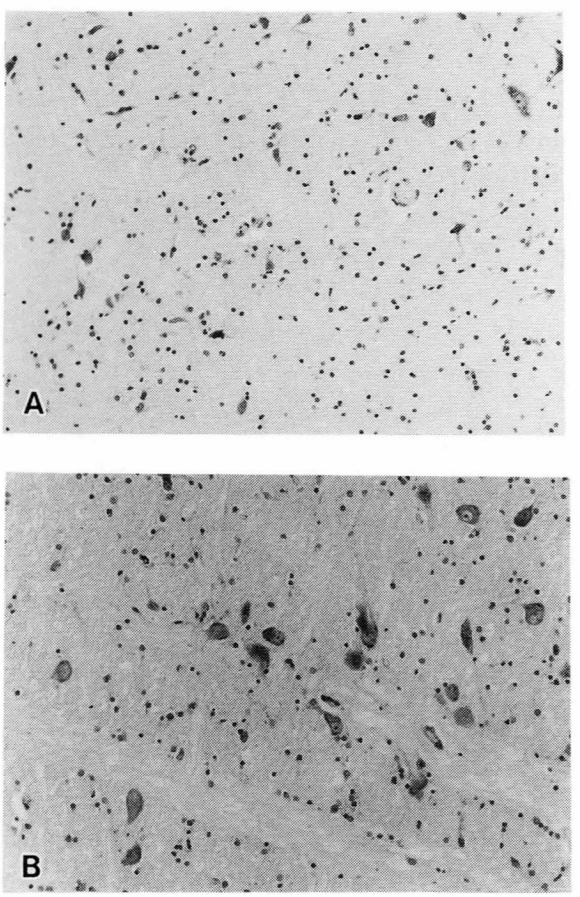


図 2　背側中心延髄核。（A）肺胞低換気のみられた MyD（case 2），（B）対象群（case 7）。（A）では（B）に比して細胞数の著明な減少がみられる。Nissl 染色，×160。

VCMN では肺胞低換気のみられた MyD において DCMN と同様，肺胞低換気のみられない MyD および

対照群に比較して細胞数の著明な減少がみられた（図4）。さらにVCMNの細胞密度を計算してみると肺胞低換気のみられたMyDは平均2.8/mm²と肺胞低換気のみられないMyDは平均4.4/mm²，対照群は平均4.5/mm²と肺胞低換気のみられたMyDでは後2者と比較して細胞密度の有意の減少がみられた（$p<0.05$および$p<0.02$）（図5）。

SMNにおいてもDCMN，VCMNと同様に肺胞低換気のみられたMyDでは肺胞低換気のみられないMyDおよび対照群と比較して細胞数の著明な減少が見られた（図6）。SMNの細胞密度は肺胞低換気のみられたMyDは平均9.1/mm²，肺胞低換気のみられないMyDは平均15.1/mm²，対照群は平均17.3/mm²と前者は後者に比較して細胞密度の有意の低下がみられた（$p<0.01$および

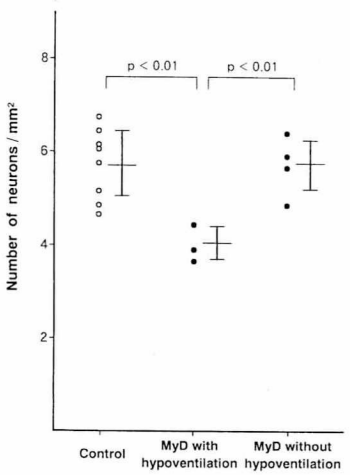


図3 背側中心延髄核の細胞密度。

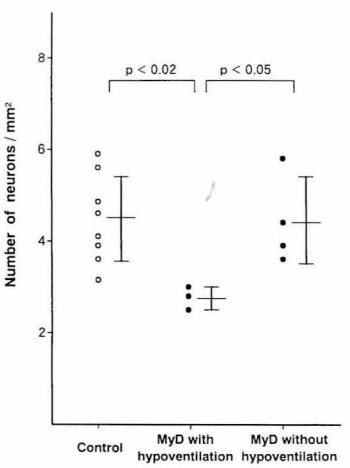


図5 腹側中心延髄核の細胞密度。

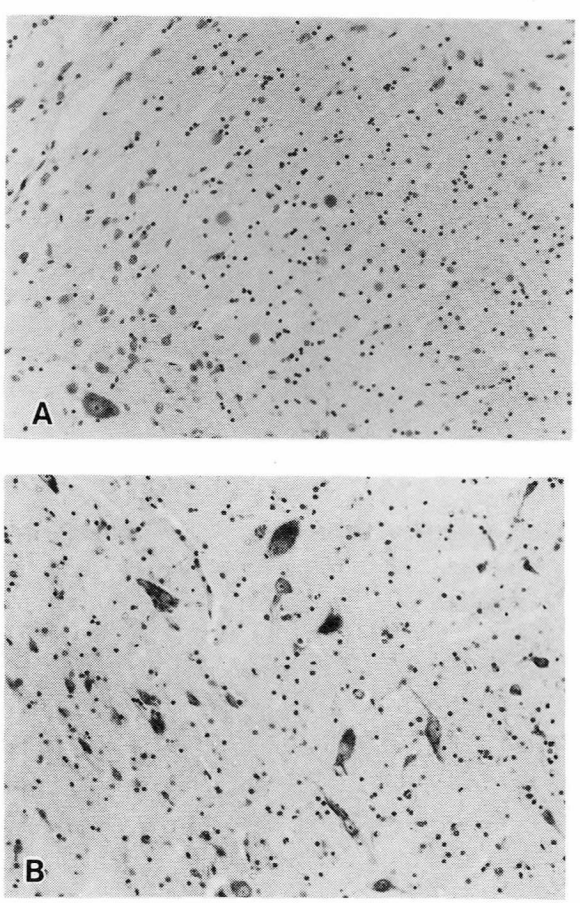


図4 腹側中心延髄核。（A）肺胞低換気のみられたMyD（case 2），（B）対象群（case 7）。（A）では（B）に比して細胞数の著明な減少がみられる。Nissl染色，×160。

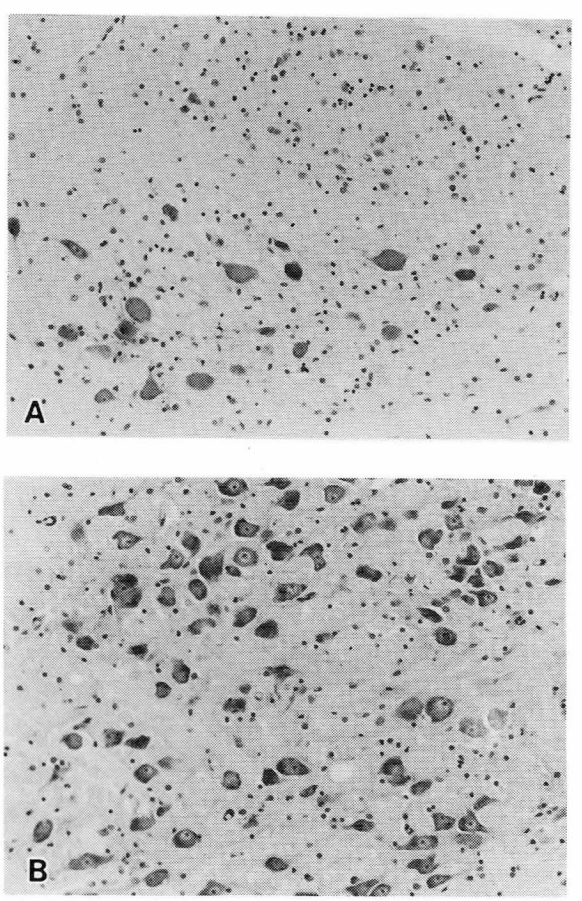


図6 三叉下延髄核。（A）肺胞低換気のみられたMyD（case 2），（B）対象群（case 7）。（A）では（B）に比して細胞数の著明な減少がみられる。Nissl染色，×160。

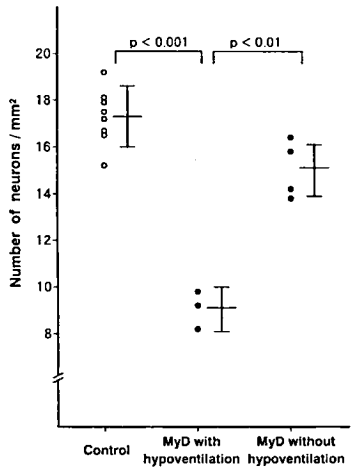


図7　三叉下延髄核の細胞密度。

$p<0.001$）（図7）。

考　察

MyDの呼吸障害の原因としてこれまで呼吸筋萎縮による低換気という末梢性の要素が指摘されてきた[2]。しかし現在では生理学的研究より中枢性の要素がより強く関与していると考えられている[3~5]。我々の肺胞低換気を伴ったMyD　3例いずれにおいても種々の呼吸機能検査の結果よりその原因として中枢性が示唆された。

延髄網様体はオリーブ核の背側にある構造物で，その主な機能は呼吸中枢として呼吸全体を調節しており，これの障害により低酸素，高炭酸ガスに対する換気応答が低下すると考えられている[13]。慢性中枢性呼吸不全を呈した患者は両側延髄網様体の障害を呈したことが報告されている[14][15]。さらにSummersら[16]はsleep　apneaで死亡した患者の脳を病理学的に検索し，延髄網様体のグリオーシスがみられたと報告している。以上のことより肺胞低換気のみられたMyDにおいて，肺胞低換気のみられないMyDおよび対照群と比較して，延髄網様体の主要構成要素であるDCMN, VCMN, SMNの細胞密度が有意に減少していたことは，MyDにみられる肺胞低換気の責任病巣として延髄網様体が考えられる。

文　献

1）Coccagna G, Martinelli P et al: Sleep and alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy. Acta Neurol Belg **82**: 185, 1982.

2）Coccagna G, Mantovani M et al: Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry **38**: 977, 1975.

3）Hansotia P, Frens D: Hypersomnia associated with alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy. Neurology **31**: 1336, 1981.

4）Cirignotta F, Mondini S et al: Sleep-related breathing impairment in myotonic dystrophy. J Neurol **235**: 80, 1987.

5）Carroll JE, Zwillich CW et al: Ventilatory response in myotonic dystrophy. Neurology **27**: 1125, 1977.

6）Begin R, Bureau MA et al: Pathogenesis of respiratory insufficiency in myotonic dystrophy. Am Rev Respir Dis **125**: 312, 1982.

7）Phemister JC, Samall JM: Hypersomnia and dystrophia myotonica. J Neurol Neurosurg Psychiatry **24**: 173, 1961.

8）Batsel HL: Localization of bulbar respiratory center by microelectrode sounding. Exp Neurol **9**: 410, 1964.

9）Merrill EG: The lateral respiratory neurous of the medulla: their associations with nucleus ambigus, nucleus retroambigualis, the spinal accessory nucleus and the spinal cord. Brain Res **24**: 11, 1970.

10）Kinney HC, Burger PC et al: "Reactive gliosis" in the medulla oblongata of victims of the sudden infant death syndrome. Pediatrics **72**: 181, 1983.

11）Devereau MW, Keane JR et al: Autonomic respiratory failure associated with infarction of the medulla. Report of two cases with pathologic study of one. Arch Neurol **29**: 46, 1973.

12）Olszewski J, Baxter D: Cytoarchitecture of the human brain stem. 2 nd ed. Basel: Kanger, 1982.

13）Naeye RL: Alveolar hypoventilation and cor pulmonale secondary to damage to the respiratory center. Am J Cardiol **8**: 416, 1961.

14）Lockwood AH: Shy-Drager syndrome with abnormal respirations and antidiuretic hormone release. Arch Neurol **33**: 292, 1976.

15）Plum F: Breathless in neurological disease: the effects of neurological disease on the act of breathing. In: Howell J, Campell E, eds. Breathless. Philadelphia: Davis, 1966, p. 203.

16）Summers CG, Parker JC: The brain stem in sudden infant death syndrome. Am J Forensic Med Pathol **2**: 121, 1981.

福山型先天性筋ジストロフィー症の中枢神経病変の免疫組織学的研究

班　　員 向　山　昌　邦
愛知県碧南保健所

共同研究者 前　原　光　夫，木　下　節　子
国立療養所中部病院小児神経科

要　旨

FCMD 患者7名の剖検脳組織で抗 NF，抗 GFAP 抗体を用いて側頭葉皮質及び海馬の神経細胞とグリア細胞の配列異常について免疫組織学的検討を行った。海馬では皮質と比べて細胞の位置や配列は良好であったが，個々の神経細胞の方向性には軽度の乱れが認められた。脳軟膜下・上衣下にはグリア細胞・線維束の増生がみられたが，海馬では皮質と比べて増生の程度は軽度であった。系統発生的に旧い構造である海馬では遊走障害は少なかった。一方，軟膜下のグリア細胞は対照では脳表に垂直・放射状に配列しているのに対し，FCMD では脳表に接線方向で不規則に配列していた。FCMD にみられる神経細胞の遊走障害は，グリア細胞の形成・配列異常が初めに起こることから神経細胞の移動誘導が障害される可能性がある。

目　的

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の中枢神経病変には種々の程度の厚脳回，多小脳回，グリア間葉組織の増生が報告されているが[1)2)]，その発生機序としては神経細胞の移動と配列の制御機構の遺伝的異常が推測されている。本研究では神経組織に特異的な細胞骨格蛋白を指標にして FCMD における神経細胞とグリア細胞の配列について免疫組織学的検討を行った。

対象および方法

臨床病理学的に FCMD と診断された患者7名（平均年齢 15 歳：2–21 歳，男6名女1名）の剖検脳（側頭葉皮質，髄質と海馬）のホルマリン固定，パラフィン包埋組織の切片について抗 Neurofilament 抗体(70 kD, 200 kD NF；DAKO M 0762)，抗 Glial Fibrillary Acidic Protein 抗体（GFAP；DAKO M 0761）を用いて免疫組織染色（LSAB 法）を行った。対照には家族性線条体壊死症の3歳女児例，Alexander 病の2歳男児例を用いた。

結　果

NF 染色：1）海馬の NF 染色では，錐体細胞は良好に染色され，錐体細胞は 3–4 層の列状に配列し，顆粒細胞層の配列も正常であり，全体としては皮質に比べ遊走障害は少なかった。しかし個々の錐体細胞の方向性には軽度の乱れが認められた。一部の症例では CAI–CA 2 領域の細胞脱落がみられた。海馬傍回の皮質では NF 陽性細胞が層状に配列していたが，側頭葉に移行するにつれ層状の配列が消失し NF 陽性細胞は減少していた。2）側頭葉皮質の NF 染色では NF 陽性細胞は少数であり，対照では皮質 5–6 層に NF 陽性細胞が位置しているのに FCMD で NF 陽性細胞の多くが皮質髄質境界の深部に位置し細胞の方向も不規則であった。皮質の層構造が極度に乱れている部位では，NF 陽性細胞の多くが皮質髄質境界の深部に位置し細胞の方向も不規則であった。皮質の層構造が極度に乱れている部位では，NF 陽性細胞はさらに少なく散在していたが，一方では対照組織ではみられない分子層部にも NF 陽性細胞が少数ながら出現していた。また，一部の症例では髄質に NF 陽性細胞が点在していた（異所性白質神経細胞）。

GFAP 染色：1）海馬の GFAP 染色では上衣下のグリア細胞の増生があり，歯状回軟膜下でもグリア線維組織の増生はみられたが，皮質部位と比べると程度は軽く，血管組織の増殖も少なかった。2）側頭葉皮質の GFAP 染色では脳軟膜下にグリア線維束と細胞が厚く増生し，血管組織を伴って皮質深部へ侵入していた。脳回の癒着が多くみられた部位でもグリア線維は増加していた。脳軟膜下のグリア細胞の配列についてみると，対照ではグリア細胞は脳表に垂直な位置（放射状）をとって樹状突起を脳表に伸ばしていることが多いのに対し，FCMD ではグリア細胞は脳表に接線方向の不規則な配列をとっており，グリア線維束も脳表に平行に積み重なってお

り，グリア細胞の増生と配列異常が推測された。またFCMD皮質内に分布するGFAP陽性細胞は少なく，増殖した小血管の周囲などにグリア細胞が散在してみられたが，軟膜下・上衣下にみられるほどの増生ではなかった。一例では，皮質内と髄質のGFAP陽性のアストロサイトは減少していた。また一部の症例では，髄質のGFAP陽性細胞はNF染色でも陽性を示した。

考　察

中枢神経の発生過程で幼若な神経細胞が一定の配列をとるためには，神経細胞自身の分化・配置の遺伝情報とともにグリアおよび細胞外基質などによる移動経路と層状配列の枠組み構造が必要である[3)4)]。

FCMDでは皮質に比べ海馬など系統発生的に旧い構造では神経細胞の配列異常は少なかった。皮質第4–6層に出現するNF陽性神経細胞はFCMDでは対照に比べ数が少なく皮質深部に不規則に配列し，一方ではNF陽性細胞はある部分では皮質深部から脳表の分子層に索状に不連続に出現し，正常でみられる機能的な柱状の層構造は認められず神経細胞の配列・位置異常がみられた。NF陽性細胞は髄質にも散在し異所性白質神経細胞の状態を認めた。

FCMDの脳病理のもう一つの特徴はグリア間葉組織の増生である。特にグリア線維の増生は脳軟膜下及び上衣下でみられた。皮質内では血管周囲を除いてはアストロサイトの増加はなく，一部の症例ではGFAP陽性細胞は減少していた。また対照では脳軟膜下のグリア細胞が皮質構造に対し放射状に配列していたがFCMDではグリア細胞は脳表に接線方向の不規則な配列を示した。FCMDの脳病理の発生機序としては，グリア境界膜の外側に何らかの原因でグリア間葉組織が増生しそれに向かって神経細胞が突出するため遊走障害が生じると考えられている[1)]。軟膜下グリア細胞の形態・配列異常は外表とのグリア境界膜の形成異常の一つと推測される。またGFAP陽性細胞の一部はNF陽性も示し，FCMDのグリア細胞ではNeuron–Astrocyte Bipotential Cellからの分化・成熟に異常が認められた。

FCMDの脳病変にみられる神経細胞の遊走障害の発生機序をグリア細胞の配列異常という観点からみると，発生初期の放射状グリア細胞の形成異常があって，その結果グリアガイドの欠如による神経細胞移動の誘導が障害されるものと推測された。またグリア細胞の機能障害は脳組織と外表及び脳室腔とのグリア境界膜の形成障害もきたし軟膜下及び上衣下グリア細胞・線維束の増生を来すものと考えられた。今後はFCMDのグリア細胞の配列異常についてさらに特異抗体を用いて検討する必要がある。

結　論

FCMD脳の基本的な病変は，グリア間葉組織の増生と神経細胞の遊走障害であるが，これにはグリア細胞の発生障害が関与していることが推測された。

文　献

1）Takada K, Nakamura H et al. Cortical dysplasia in a 23-week fetus with Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD). Acta Neuropathol **74**: 300–306, 1987.

2）宍倉啓子，大澤真木子他．福山型先天性筋ジストロフィー症の臨床病理学的研究．日本小児科学会雑誌　**92**: 215–224, 1988.

3）湯浅茂樹．海馬発生における神経細胞移動とグリアの分化．神経進歩　**39**: 801–813, 1995.

4）Mizuguchi M, Takashima S et al. The Lissencephaly gene product: localization in the central nervous system and loss of immunoreactivity in Miller–Dieker syndrome. Am J Pathol **147**: 1142–1152, 1995.

Adhalin 欠損悪性肢帯型筋ジストロフィーの一剖検例

班　　員　檜　澤　一　夫
公立学校共済組合四国中央病院

共同研究者　足　立　克　仁[1]，香　川　典　子[2]，伊　井　邦　雄[3]
赤　池　雅　史[4]，川　井　尚　臣[5]

[1]国立療養所徳島病院　[2]徳島大学医療技術短期大学部　[3]徳島大学医学部第一病理
[4]徳島大学医学部付属病院集中治療部　[5]徳島大学医学部第一内科

要　旨

生検にて adhalin 欠損と遺伝子異常が確かめられた57歳女性の悪性肢帯型筋ジストロフィー剖検例を経験したので報告する。主訴は全身の筋萎縮と呼吸困難で，両親はいとこ婚。5歳時駆走が遅くなった。10歳時には登はん性起立を行い，13歳で独歩不能になり，47歳時に呼吸不全のため人工呼吸器を装着した。57歳時発熱をきたし死亡した。剖検時，骨格筋は脂肪織化し黄色調で，組織学的にも筋線維が殆ど消失していた。壊死筋線維は少なく，再生筋線維はなかった。心重量は360 g で，組織学的には脂肪浸潤，心筋線維の萎縮，大小不同や横紋の消失，線維化がみられた。胃壁に顕微鏡的な平滑筋腫を，子宮にも平滑筋腫を認めた。本例はジストロフィンを細胞膜に結合する adhalin の欠損によりジストロフィン欠損のデュシャンヌ型筋ジストロフィーと同様の変性が生じたと考えられた。

緒　言

ジストロフィンの発見以降，種々のジストロフィン関連糖蛋白の存在が明かにされつつある。これまで臨床像により分類されていた筋ジストロフィー症は次第に欠損蛋白が証明され，その責任遺伝子が明かにされてきた。我々は生検にて adhalin の欠損と遺伝子異常が確かめられた悪性肢帯型筋ジストロフィー剖検例を経験したので報告する[1]。

症　例

57歳女性。主訴は全身の筋萎縮と呼吸困難である。両親はいとこ婚。5歳時駆走が遅くなった。10歳時には登はん性起立を行い，13歳で独歩不能になり，47歳時に呼吸不全のため人工呼吸器を装着した。57歳時発熱をきたし死亡した。知能障害はなく，全身の著しい筋萎縮がみられ，腓腹筋の仮性肥大も明かでなかった。筋力は著しく低下し，わずかに手指と足趾を動かすことができるのみであった。血清 CK 活性値は680 IU/L（正常：0–200　IU/L）と軽度の上昇がみられた。胸部 X 線像，心電図，心エコーなどには異常所見はなかった。生検筋組織像（前脛骨筋）では，筋細胞は減少し，残存筋線維には著明な大小不同が認められた。壊死筋線維や再生筋線維は少なく，Opaque 線維も殆どなかった。また免疫組織化学で筋細胞の adhalin の完全欠損が認められた。adhalin 遺伝子には A 410 G の変異と塩基番号408と409の間の15塩基の挿入がホモ接合体として認められた。

剖検所見

剖検時，躯幹は中等度脂肪沈着があり，筋萎縮のため躯幹に比べて四肢が細く，関節拘縮，手指，足趾の関節変形がみられた。骨格筋は黄色調を呈していた。組織学的にも四肢の筋や腸腰筋は筋線維がほとんど消失して，脂肪浸潤が著しかった（図1）。母指球筋，側頭筋，固有背筋では比較的筋線維が残存していたが，筋線維の辺

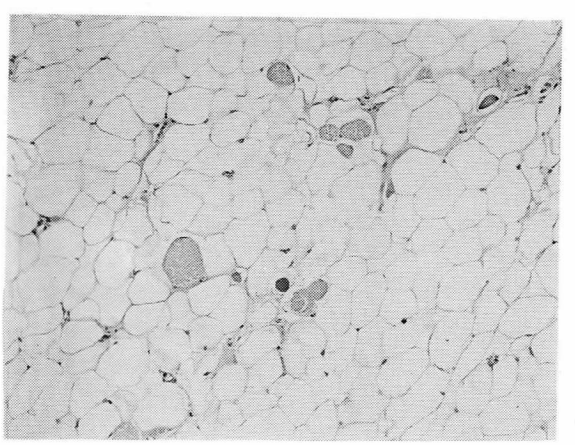


図1　腓腹筋組織像
筋線維はほとんど消失し，散在性に萎縮筋線維を認める。（HE 染色，120倍）

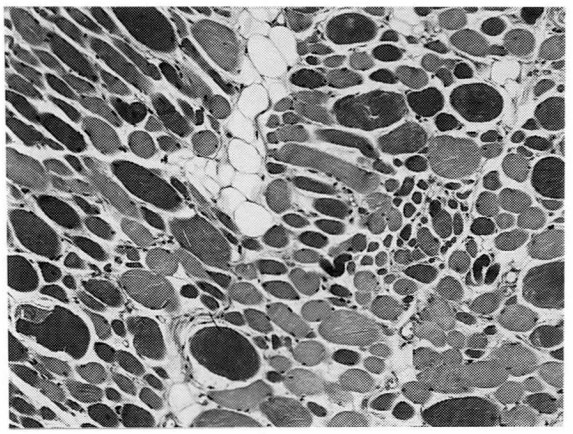


図2 側頭筋組織像
筋線維は残存しているが，その辺縁が丸みを帯び，大小不同が著しい。(HE 染色，120 倍)

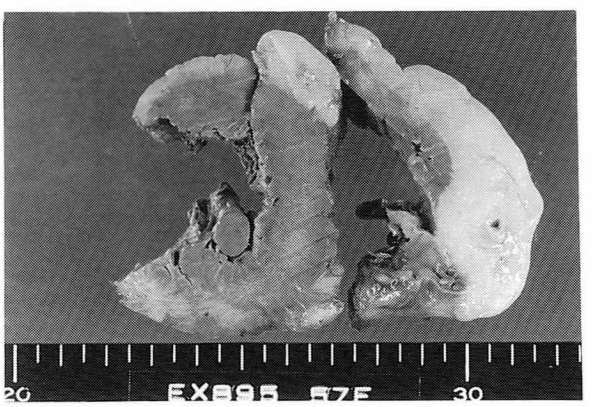


図3 心臓肉眼像
心外膜に脂肪が多いが，心筋層は赤褐色で瘢痕は見られない。

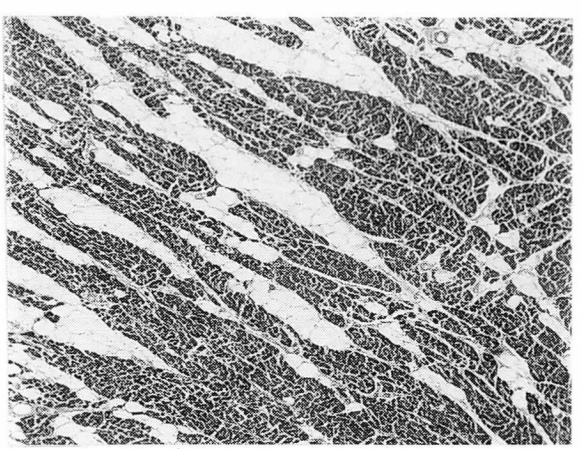


図4 右心室組織像
心筋線維間に脂肪の浸潤がびまん性に認められる。(Azan Mallory 染色，40 倍)

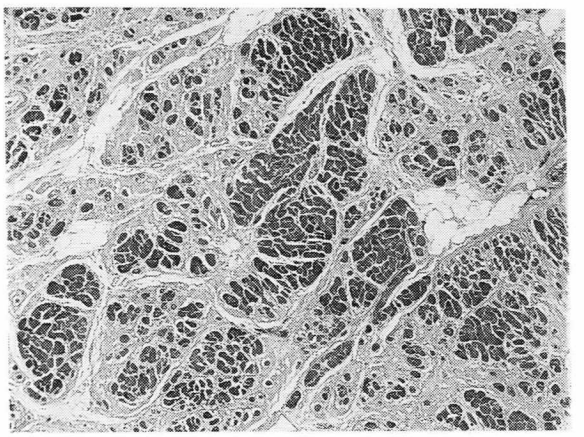


図5 左心室組織像
脂肪浸潤に加えて，心筋線維の萎縮，大小不同や横紋の消失，線維化が認められている。(Azan Mallory 染色，40 倍)

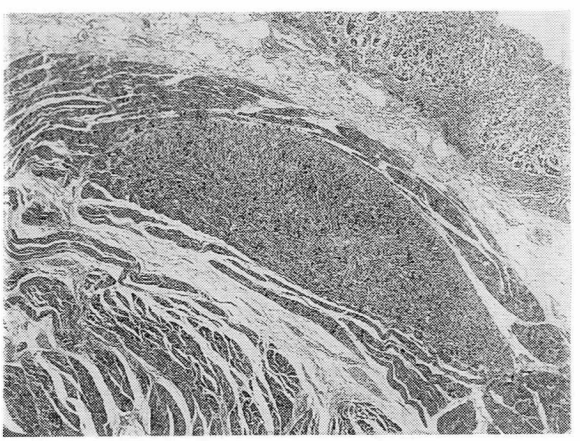


図6 胃組織像。固有筋層に平滑筋腫を認める。(HE 染色，30 倍)

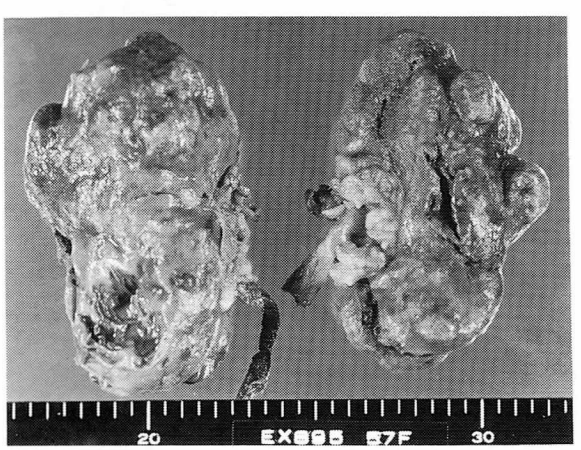


図7 腎臓肉眼像
表面凹凸不整で大小の嚢胞があり，混濁した黄緑色の液体を入れていた。左腎盂に結石を認めた。

縁は丸みを帯び，大小不同が著しかった（図2)。しかし壊死筋繊維は少なく，再生筋線維はなかった。

心重量は 360 g で心外膜から心筋層外側にかけて脂肪が多いが，心筋層は赤褐色で広汎な瘢痕はない(図3)。組織学的には，脂肪浸潤が心内膜直下まで心筋層にひろく認められ，さらに左心室では心筋線維の萎縮，大小不同や横紋の消失，線維化が見られた（図4，5)。

胃壁に顕微鏡的な平滑筋腫を（図6)，子宮に平滑筋腫2個を認めた。甲状腺には 1 cm 大の濾胞腺腫があった。

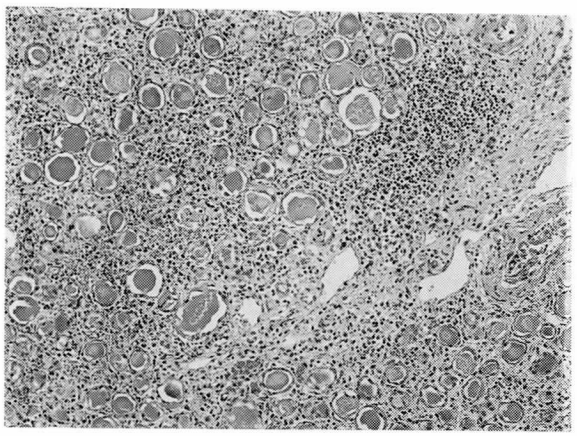


図 8 腎臓組織像
炎症細胞浸潤があり，硝子円柱が尿細管に充満し尿細管上皮は扁平となって甲状腺様に見える。(HE 染色，99 倍)

腎重量は左 190 g，右 130 g，表面凹凸不整で，左腎盂に結石を認めた。腎盂は拡張して顕微鏡的には浮腫と炎症細胞浸潤があり，急性および慢性腎盂腎炎の所見があった（図 7, 8)。

横隔膜挙上のため肺は無気肺状態で，うっ血が著しかった。

病理解剖診断は以下の通りである。

1．Adhalin 欠損進行性筋ジストロフィー（悪性肢帯型）
　1）全身の筋萎縮と脂肪浸潤
　2）心肥大（360 g）
　3）心筋の線維化と脂肪浸潤
2．両側肺の鬱血，出血
3．横隔膜挙上による無気肺
4．左腎盂結石と膀胱結石による急性および慢性腎盂腎炎
5．胃と子宮の平滑筋腫
6．甲状腺の濾胞腺腫
7．胆嚢結石と慢性胆管炎
8．気管切開術後状態

考　察

臨床的に悪性肢帯型筋ジストロフィーと診断され，筋生検にて adhalin の欠損と遺伝子異常の証明された剖検例を報告した。筋萎縮と脂肪浸潤は全身性に強く認められ，デュシャンヌ筋ジストロフィーとよく似た分布を呈していた。Adhalin は骨格筋の細胞膜に存在するジストロフィン関連蛋白の 1 つで，ジストロフィンを細胞膜に結合しているが，本例では adhalin の欠損によりジストロフィン欠損のデュシャンヌ筋ジストロフィーと同様の変性が生じ，筋の消失をきたしたと考えられる。正常で adhalin が存在する心筋にも骨格筋と同じ変化が認められたが，平滑筋には著変なかった。なお平滑筋腫を合併しており，興味深い。

文　献

1）Miyosi K, Tada Y et al : Genetico–clinical type of progressive muscular dystrophy, with special reference to "malignant limb–girdle type" **19** : 39–42, 1974.

2）Kawai H, Akaike M et al : Adhalin gene mutations in patients with autosomal recessive childhood onset muscular dystrophy with adhalin deficiency. J Clin Invest **96** : 1202–1207, 1995.

Ⅳ. 病理
B. ジストロフィン関連
(脳を含む)

Duchenne 形筋ジストロフィーに対する エクソンスキッピングによる遺伝子治療に向けての試み

班　　員　三　池　輝　久
熊本大学医学部小児発達学

共同研究者　松　尾　雅　文[1]，池　澤　　誠[2]，松　倉　　誠[2]
杉　野　茂　人[2]
[1]神戸大学医学部医学国際交流センター　[2]熊本大学医学部小児発達学

要　旨

ジストロフィン生理機能解明の研究と平行して遺伝子治療への手がかりを得るための取り組みを開始した。方法は out of frame の Duchenne（DMD）型において antisense oligonucleotide を用いて RNA スプライシングをコントロールすることにより任意エキソンのスキッピングを起こさせ mRNA レベルで in frame 状態とし Becker（BMD）型に変えるというものである。今回はエキソンスキップがうまく行われていることを評価する実験系を確立するために必要な二つの基礎的取り組みについて報告した。

はじめに

ジストロフィン関連のプロジェクトチームは当初，質の高いジストロフィン（dy）蛋白抗体を供給し，筋ジストロフィー診断を確実なものにすること，および dy の生理的な機能を明らかにすることを目的として設置された。これまでに前半の目的はほぼ達成されていくつかの dy 抗体は市販されるに至っている。そこで興味は当然 dy 生理機能解明に向けられ，平行して更に遺伝子治療にむけての取り組みに必要な情報を得ることが必要になってきている。私たちの遺伝子治療法は Duchenne 型（DMD）が示す out of frame 状態の欠失を RNA スプライシングをコントロールすることにより任意のエキソンをスキップさせ mRNA レベルで in frame 状態に変換し Becker 型にしようとするものである。

ここではこの遺伝子治療に必要な基礎的な情報を得るための取組の途中経過を報告する。

方　法

エキソンスキッピングによる遺伝子治療に向けての試み：

まず(1)ヒト皮膚線維芽細胞に MyoD 遺伝子を導入し，筋芽細胞とし，さらに分化誘導して筋管細胞に成熟させる。正常ではこの筋管細胞の時点で dy が発現しているはずであるが，DMD 患者の線維芽細胞由来では dy 発現は見られないはずである。この細胞にスプライシングに必要な antisense oligo-nucleotide を加えてブロックすることによりエキソンスキップが起こって out frame が in frame 状態に変わり安定した dy が発現してくるかどうかを観察する。

(2)どの部位にどれだけの長さの antisense oligo-nucleotide を必要とするのかを調べるためスプライシングに必要な部分を増幅してプロモーターの下流に並べたミニ dy 遺伝子を作り in-vitro でスプライシング反応を行うシステムを確立する（図 1）。

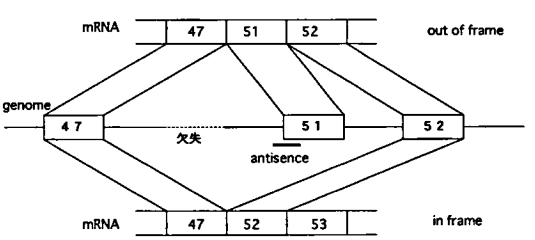


図 1　Dystrophin 遺伝子の exon 48–50 の欠失のみられる患児において，（中央にしめす genome DNA に対し，mRNA は上段に示すようになっている。）exon 51 を splicing に必要な配列に対する antisense oligonucleotide を加えることによってブロックし，特異的にスキップさせることが出来れば（下段に示すような splicing により，mRNA レベルでフレームを回復させることが出来る。

経　過

MyoD 遺伝子を含んだレトロウィルスベクターコンストラクションを作成した。これによりレトロウィルスベクター産生プロデューシング細胞を得た。また in-vitro

システムを確立させるためにまず欠失しているエキソンの前後のエキソンと選択的にスキップさせてつなぎたいエキソンをスプライシングに必要と思われる部分を残すよう PCR 法で増幅しこれらを T7 プロモーター下流につないだコントラクションを作製中である。

考　案

私たちは，エクソンスキッピングによる遺伝子治療にむけてその試みを評価するために，ヒト線維芽細胞に MyoD 遺伝子を導入することにより得られる筋芽細胞を用いるシステム，と in vitro splicing によるシステムの二つのシステムを確立しようとしている。

1993 年，S. Sancho[1] らはヒト線維芽細胞や羊水細胞，絨毛細胞に MyoD 遺伝子を導入することによって得た筋芽細胞を筋管細胞にまで誘導することに成功し，筋管細胞における dy の発現を観察することにより診断に用いたと報告している（図 2）。この際，MyoD 遺伝子が導入された細胞のうち筋管細胞まで分化したものは 5〜90% と巾がありすべての細胞が筋管細胞の段階まで誘導されるわけではないことが示されている。私たちの今回の試みでは MyoD 遺伝子をレトロウィルスベクターによってヒト線維芽細胞に導入することは可能になったが筋芽細胞から筋管細胞への誘導が現時点では成功していない。これらのことは筋芽細胞から筋管細胞に分化誘導される過程ではその他の多くの因子が関与している可能性を示している。今後，筋芽細胞から筋管細胞への分化誘導に必要な因子の検討を進めることによって高率に

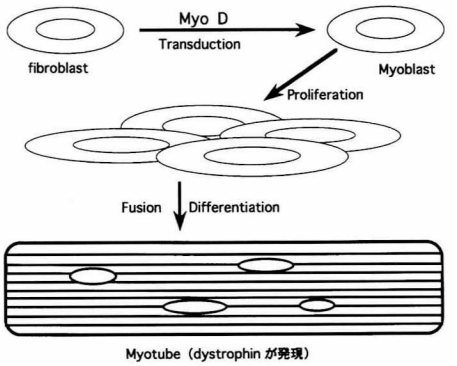


図 2　皮膚線維芽細胞に MyoD 遺伝子を導入することによって，筋芽細胞となる。この時点では形態的には変化はみられないが，これを増殖させて分化誘導すると，細胞は融合し，筋管細胞となる。正常の筋管細胞であれば dystrophin が発現し，DMD 患者由来の筋管細胞ならば発現しない。

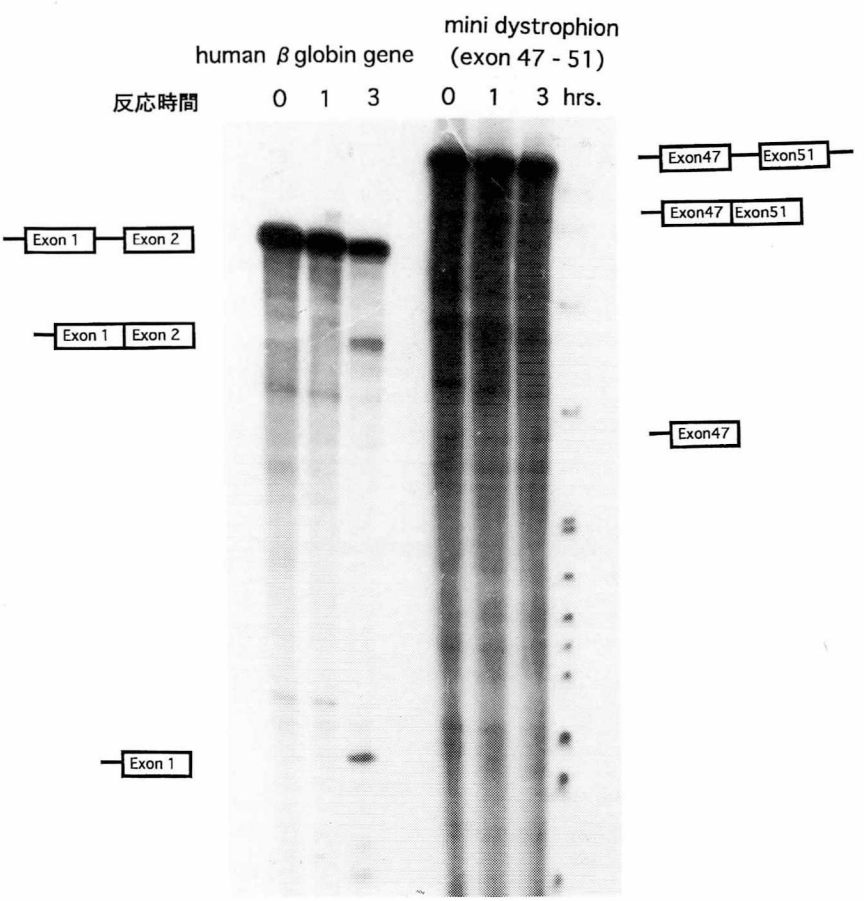


図 3

ヒト β グロビン遺伝子（左）と mini–dystrophin 遺伝子（右）の in vitro splicing 反応
ヒト β グロビン遺伝子では 3 時間反応させたものにおいて，substraite となる pre–mRNA のほかに，スプライシングされた短い RNA と，切り出された exon 1 が確認されるが，exon 47 と exon 51 をつないだ mini–dystrophin 遺伝子では確認されない。

筋管細胞を得るシステムを開発したいと考えている。このシステムが可能になればdy発現の解析，臨床的な診断に有用であると考えられている。in vitro splicingに必要なコンストラクションについては現在，二つのエクソンとその近傍のスプライシングに必要と思われる部分をつなぐところまで完成した。しかしながらこのコンストラクションを用いたin vitro splicing反応は成功していない（図3)。今後はこのコンストラクションにスプライシングエンハンサーを付けるなどの検討を行う予定である。また強力なプロモーターの下流にコンストラクションを作成して細胞へtransfectionしてスプライシングを検討する必要もあるかもしれないと考えている。

文　献

1）Sancho S, Mongini T et al: Analysis of dystrophin expression after activation of myogenin in amniocytes, chorionic-villus, and fibroblasts. N Engl J Med **329**: 915, 1993.

Dystrophin 染色性に差異を認めた Becker 型筋ジストロフィーの一卵性双胎例

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]，和　田　博　子[2]，中　村　　肇[2]
伊　東　　宏[3]

[1]神戸大学医学部公衆衛生　[2]神戸大学医学部小児科　[3]神戸大学医学部第1病理

要　旨

歩行障害ならびに高 CK 血症を示す3歳8か月の1卵性双生児の兄弟に筋生検を行った。歩行障害は，兄の方が顕著であった。兄弟とも，生検筋の Dystrophin 免疫染色で異常を認め，Becker 型筋ジストロフィーと診断された。しかし，dystrophin の N 末端，ロッド，C 末端のいずれのドメインに対する抗体でも，兄の方に淡染する筋線維が多かった。これは臨床症状と筋生検所見が相関している事を示している。また mRNA レベルで，一部の転写産物においてスプライシングが異なっていた（兄は out-of-frame 型，弟は in-frame 型のエクソン・スキッピング）が，このことは Dystrophin 染色性に差異が認められたことと関連があるのかも知れない。

緒　言

近年，Dystrophin 蛋白の筋組織における局在様式が明らかになり，Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD），Becker 型筋ジストロフィー（BMD）の診断精度が飛躍的に進歩した。今回，我々は高 CK 血症を指摘された一卵性双胎の兄弟に筋生検を行い，Dystrophin ならびに Dystrophin related protein（DRP）について免疫組織学的に検討し，兄弟間の Dystrophin 染色性に差異を認めたので報告する。

方　法

Novocastra 社製の3種の抗 Dystrophin 抗体（DYS 1：ロッド・ドメイン，DYS 2：C－末端ドメイン，DYS 3：N－末端ドメイン）ならびに抗 DRP 抗体を用いて免疫染色を行った。ゲノム DNA 解析はサザン・ブロットと PCR で検討した。mRNA 解析はリンパ球から RT-PCR を行った。

症　例

家族歴に神経筋疾患は認められなかった。兄弟は，在胎30週で帝王切開にて 1,384 g，1,432 g で出生した。両児は，末梢血を用いた DNA フィンガープリンティングで1卵性双生児であることが確認されている。兄弟とも3才4ヵ月時，停留睾丸手術のための検査で高 CK 血症を指摘された。両児とも歩行が不安定であったが，兄の歩行障害はより顕著であった。3才8ヵ月時，兄弟の筋生検を実施した。

結　果

兄弟とも筋線維の軽度大小不同，壊死・再生線維の散在，間質結合織の軽度増加が共通してみられたが，兄の筋原性変化はより顕著であった。Dystrophin 染色は，DYS 1，DYS 3 抗体では，兄は陽性線維が 99.8%，淡染陽性線維が 0.2% の頻度で認められ，弟は全ての線維が陽性を呈した。DYS 2 抗体では，兄は陽性線維が 52.5%，淡染陽性線維が 45.5%，陰性線維が 2% の頻度で認められ，弟は陽性線維が 98.5%，淡染腸性線維が 1.5% の頻度で認められた（図 1）。DRP 染色では，両児とも全ての線維が陰性を呈した。

ゲノム DNA 解析では，兄弟とも明らかな欠失・重複は認めなかった。RT-PCR による mRNA 解析では，兄にエクソン 2–9 がスキップされた転写産物が認められたが，弟には認められなかった。また弟にエクソン 38–41 がスキップされた転写産物が認められたが，兄には認められなかった。

考　察

筋組織における Dystrophin の Dys 2 抗体を用いた C 末端ドメインの染色異常により，両児とも BMD と診断された。しかし，一卵性双生児間であっても臨床症状に

軽重が認められ，Dystrophin 染色性に差異が認められたこと，そして臨床症状と筋生検所見が相関していたことは興味深いものがある。また mRNA レベルで，一部の転写産物においてスプライシングが異なっていた（兄は out–of–frame 型，弟は in–frame 型のエクソン・スキッピング）が，このことは Dystrophin 染色性に差異が認められたことと関連があるのかも知れない。

結　論

歩行障害ならびに高 CK 血症を示す 3 歳 8 か月の 1 卵性双生児の兄弟に筋生検を行った。歩行障害は，兄の方が顕著であった。兄弟ともに Becker 型筋ジストロフィーと診断された。しかし，dystrophin の N 末端，ロッド，C 末端のいずれのドメインに対する抗体でも，兄の方に淡染する筋線維が多かった。本症例は，臨床症状と筋生検所見が相関しているように思われた。

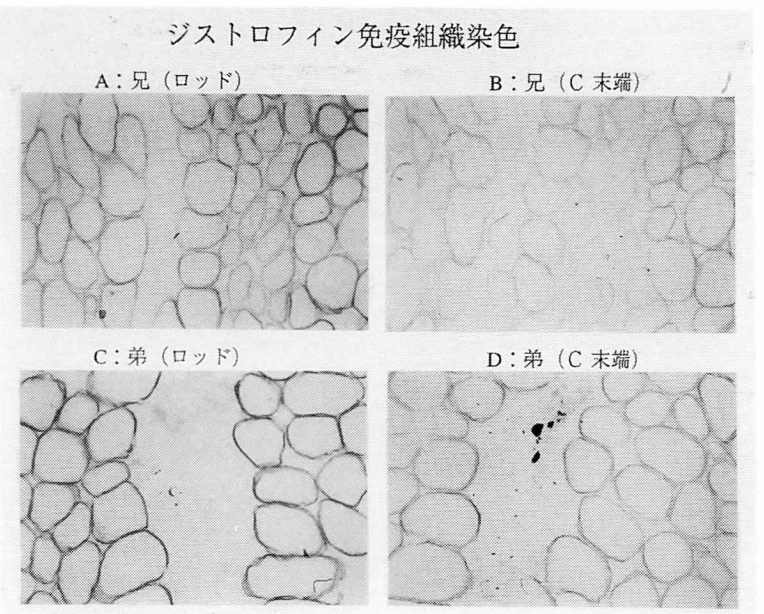


図 1

V. 治療
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　野崎園子[1)]，宮井一郎[1)]，松村　剛[1)]
高橋正紀[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）患者10名に120週以上にわたりPrednisolone（PSL）体重1 kgあたり1 mgを隔日に投与し，長期効果を検討した。PSL投与120週時と投与前のMotor ability scoreを比較すると，改善・不変の患者は3名（30%）で，48週における7名（70%）よりも減少した。しかし，EST偽薬群48週の25%よりも高率であった。また120週時においてPSL投与前とほぼ同等（0.5秒以内の変化）の動作遂行所要時間を維持できた患者は，仰臥位からの立ち上がりで2名，仰臥位からの起き上がりで6名，椅子からの立ち上がりで2名，階段4段上りで3名，10 m走行で3名，3 m這行で5名であった。

PSLには短期効果が認められるが，48週時に運動機能を維持できた患者でも120週時には悪化しており，PSLには長期効果がないことを示唆する成績を得た。異常な体重増加，血糖上昇，尿糖陽性などPSLとの関連が疑われる異常や有害事象を示した患者はなかった。

目　的

昨年度はPrednisolone（PSL）を48週間服用したDuchenne muscular dystrophy（以下，DMDと略）患者10名中7名が，服薬前の運動機能レベルを維持していることを報告した。今年度はさらに長期服用した際の臨床効果について報告する。

対象および方法

対象患者は昨年度と同じ患者10名で，PSL服用開始時の年齢は7歳0カ月から7歳11カ月，平均7歳3カ月であった（表1）。服用開始時，全例は歩行可能な状態にあった。4名は家系内に類症者を有し，6名はDystrophin DNAの欠失を示した。

PSL治療のプロトコールは既報[1)]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。

研究の開始に先立ち，患者に家族に本研究の目的や意義，起こりうる有害事象，海外の成績などについて説明をおこない，承諾を得た。

表1　Prednisolone治療の対象患者

Patient No.	Date of Birth	Age of Noted Onset (y, m)	Age at Start of PSL Treatment (y, m)	Family History	Dystrophin DNA Deletion
1.	'84.5.12	1, 11	7, 4	(−)	(+)
2.	'84.7.3	3, 0	7, 3	(+)	(+)
3.	'83.11.8	3, 0	7, 11	(−)	(+)
4.	'84.10.13	2, 7	7, 1	(+)	(−)
5.	'84.9.29	2, 0	7, 6	(−)	(+)
6.	'86.3.25	3, 0	7, 2	(+)	(−)
7.	'86.6.29	2, 0	7, 0	(−)	(−)
8.	'85.5.21	5, 0	7, 11	(+)	(+)
9.	'86.7.13	3, 0	7, 0	(−)	(−)
10.	'86.7.4	1, 10	7, 0	(−)	(+)

結　果

PSL投与後の観察期間は120週以上であり，うち4名では192週以上である。

Motor ability scoreの変化（表2）：開始時と120週時の総点数の差をみると，+2以上（改善）は2名，+1から−2（不変）は1名，−3から−5（軽度悪化）は1名，−6から−15（中等度悪化）は4名，−16以下（著明悪化）は2名であった。改善・不変の割合は48週評価では70%であったが，120週評価では30%に下降した。さらに192週時点の評価（4名）になると，軽度悪

化1名，中等度悪化2名，著明悪化1名となり，全例がPSL投与前のscoreを維持できなかった。

Timed functional tests：120週時点においてPSL投与前とほぼ同様（0.5秒以内の変化）の所要時間を維持できた患者は，仰臥位からの立ち上がりでは2名，仰臥位からの起き上がりでは6名，椅子からの立ち上がりでは2名，階段4段昇りでは3名，10 m走行では3名，3 m這行では5名であった（表3～表8），192週時点では1名が仰臥位からの起き上がり時間を維持できたのみであった。

ダニエル徒手筋力テスト：96週時点では3名にPSL投与前に比し筋力の増強が見られたが，このうち2名ではMotor ability scoreは著しく減少し，6動作所要時間の多くも延長していた。120週時点ではPSL投与前より筋力が増強したのはたった1名であるが，この患者における120週時と開始時のMotor ability scoreの差は+2で改善と判定された。

血清CKの変動：投与後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。

体重の変化：120週時の体重増加は平均61.5%であった。

表2　Motor ability scoreの変化

	0 W	24 W	48 W	96 W	120 W
1) M. S.	32	30	31	28	26
2) I. R.	27	27	28	27	29
3) K. A.	22	19	4	3	3
4) T. K.	37	38	38	38	37
5) I. Y.	28	27	28	17	15
6) M. S.	34	37	37	37	36
7) U. T.	16	21	18	0	3
8) N. T.	36	37	37	35	33
9) H. Y.	18	15	3	3	3
10) K. R.	18	16	15	3	2

表3　仰臥位からの立ち上がり

	0 W	24 W	48 W	96 W	120 W
1) M. S.	6.4 sec.	5.1	6.2	7.4	7.3
2) I. R.	8.3	8.3	12.1	12.5	16.0
3) K. A.					
4) T. K.	3.3	2.6	2.7	3.6	3.7
5) I. Y.	10.7	7.5	16.5	24.5	
6) M. S.	4.4	3.3	3.3	3.9	3.8
7) U. T.	8.6	9.6			
8) N. T.	4.6	4.1	3.2	8.8	8.9
9) H. Y.	41.4				
10) K. R.					

表4　仰臥位からの起き上がり

	0 W	24 W	48 W	96 W	120 W
1) M. S.	3.1 sec.	2.2	2.1	2.0	2.1
2) I. R.	3.8	2.8	3.7	4.3	4.7
3) K. A.	4.6	3.8	4.6	6.7	8.6
4) T. K.	2.2	1.8	1.8	1.6	1.7
5) I. Y.	6.4	4.0	3.8	4.7	4.3
6) M. S.	1.5	1.6	2.1	2.1	2.0
7) U. T.	4.0	2.7	2.7	3.5	4.2
8) N. T.	1.7	2.6	1.6	1.7	1.7
9) H. Y.	7.4	6.7	5.7	15.2	15.7
10) K. R.	5.5	7.3	7.9	14.4	

表5　椅子からの立ち上がり

	0 W	24 W	48 W	96 W	120 W
1) M. S.	2.7 sec.	2.0	2.6	4.2	8.3
2) I. R.	1.5	1.1	1.7	1.8	2.6
3) K. A.	5.6	16.9			
4) T. K.	1.5	1.5	1.6	3.1	1.4
5) I. Y.	3.4	3.3	5.4	19.3	10.0
6) M. S.	1.5	1.2	1.6	2.3	2.2
7) U. T.	3.6	3.2	3.4		
8) N. T.	4.6	1.4	1.7	1.3	1.4
9) H. Y.	17.4				
10) K. R.					

表6　階段4段昇り

	0 W	24 W	48 W	96 W	120 W
1) M. S.	4.4 sec.	3.8	4.1	5.1	6.2
2) I. R.	5.5	3.7	4.4	4.6	5.5
3) K. A.	12.1	16.4			
4) T. K.	2.1	2.3	1.9	2.3	2.7
5) I. Y.	5.1	2.3	9.7	12.6	
6) M. S.	2.4	2.2	1.7	2.3	2.0
7) U. T.	11.0	8.5	9.4		
8) N. T.	4.5	1.8	1.6	2.3	2.3
9) H. Y.	9.8	17.2			
10) K. R.	12.1	22.8	38.1		

表7　10 m 走行

	0 W	24 W	48 W	96 W	120 W
1) M. S.	6.8 sec.	4.9	6.1	7.8	8.3
2) I. R.	6.8	5.9	6.4	6.6	7.2
3) K. A.	11.7	18.4			
4) T. K.	4.2	3.7	3.9	4.5	4.9
5) I. Y.	7.2	7.1	8.3	10.7	18.5
6) M. S.	4.6	4.1	4.0	3.8	4.3
7) U. T.	9.6	8.2	11.5		
8) N. T.	4.5	3.9	3.8	4.8	4.5
9) H. Y.	10.7	11.4			
10) K. R.	10.1	10.7	17.1		

表8　3 m 這行

	0 W	24 W	48 W	96 W	120 W
1) M. S.	6.0 sec.	5.0	4.8	7.8	5.9
2) I. R.	7.2	5.7	6.5	5.5	5.8
3) K. A.	6.2	5.3	5.5	6.8	8.7
4) T. K.	4.3	3.7	3.9	3.9	4.1
5) I. Y.	6.4	7.0	7.1	7.2	7.5
6) M. S.	5.1	3.8	4.3	4.1	9.5
7) U. T.	6.5	5.9	5.2	5.3	5.2
8) N. T.	4.1	3.6	3.4	3.8	3.8
9) H. Y.	8.5	8.1	8.0	12.8	16.3
10) K. R.	22.8	12.5	24.3	25.1	59.4

血糖上昇，尿糖陽性など PSL との関連が疑われる異常や有害事象を示した患者はなかった。

ま と め

1974 年，米国の Drachman ら[2]は副腎皮質ホルモンが DMD の運動機能障害の進行を抑制すると報告した。その後，副腎皮質ホルモンの効果を疑問視する報告もなされたが[3]，今日，欧米では多数例の検討によりその有効性はほぼ確立された感がある[4]。本邦では，欧米での薬物治療の動向に関心を寄せる臨床医でもごく少数例の投与経験を有するに過ぎず，これまで副腎皮質ホルモンの臨床効果に関する本格的な検討はなされずにきた。

われわれは 1991 年 10 月から本研究班：治療プロジェクト研究として，副腎皮質ホルモンの臨床効果に関する研究を取り上げてきた。昨年度までにわれわれは EST 偽薬服用患者の自然経過と PSL 服用患者の経過を検討し，PSL には DMD 患者の運動機能を維持する短期効果があることを示した。今回は 120 週以上の長期にわたり PSL を投与し，その効果を検討した。しかし，48 週時には良好な運動機能を示した患者でも 120 週時には悪化しており，PSL は長期効果を有しないことを示唆する成績を得た。

今回の試みでは PSL 服用による有害事象を呈した患者はみられなかった。体重 1 kg につき 1 mg，隔日という方法が PSL の副作用軽減に関連していると思われるが，慎重な観察が必要であろう。最近，Mesa ら[5]は PSL の oxazoline 誘導体である deflazacort が副作用が少なく，長期の投与に適当であると述べている。PSL が短期的にしろ，DMD の運動機能障害の進展を抑制することはほぼ確実であり，その機序を含め，今後さらなる研究が望まれる。

文　献

1）姜　進，松村　剛ら：Duchenne muscular dystrophy に対する Prednisolone の臨床効果．「筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談および疫学に関する研究」平成 4 年度研究報告書，1993, p. 307.

2）Drachman DB, Toyka KV et al: Prendnisolone in Duchenne muscular dystrophy. Lancet **2**: 1409, 1974.

3）Siegel IM, Miller JE et al: Failure of corticosterone in the treatment of Duchnne muscular dystrophy. Report of a clinically matched three year double blind study. IMJ **145**: 32, 1974.

4）Criggs RC, Moxley RT et al: Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy. A randomized, controlled 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.

筋ジストロフィーのステロイド療法

班　　員　木　下　真　男
東邦大学第4内科
共同研究者　小　林　朋　子，井　口　裕　章
東邦大学第4内科

要　旨

筋ジストロフィーに対するステロイド療法の有効性を確認することを目的として，種々の投与方法を試み，それらの比較検討を行った。また一部の症例においては，ステロイド単独投与に加え，グリチルリチンの併用療法を施行した。

ステロイド療法に関しては，いずれの方法でも血清CPK値は比較的敏感な反応を示し，ステロイド投与後，速やかに血清CPK値が低下する例が多かった。その中でも，この傾向はBecker型筋ジストロフィーの症例においてもより明らかであり，さらにBecker型筋ジストロフィーの症例では，ステロイド・グリチルリチン併用療法により，著明な血清CPK値の低下が認められた。

目　的

筋ジストロフィーに対するステロイド療法の有効性を確認するために種々の投与法を試み，それらの結果を比較検討した。

方　法

1．長期投与の効果を見るために，先天性筋ジストロフィー患児の2例に対して1～2 mg/kgのプレドニゾロンを連日あるいは隔日に長期間投与し，臨床経過を観察した。また，成人Becker型，及び肢帯型の合計12例に対して，5～10 mg／日のプレドニゾロンを連日投与し，同じく追跡観察した。

2．短期投与効果の観察としては，成人例において30～60 mg／日の同剤を投与し，臨床経過を観察，血清CPK値を連日測定した。

また，一部の症例では，プレドニゾロンと併用して強力ネオミノファーゲンCの静脈注射を連日行った。

結　果

いずれの方法でも，血清CPK値は比較的鋭敏な反応を示し，ステロイド投与後速やかに低下する例が多かった。

これらのうち，ステロイド療法を施行した肢帯型筋ジストロフィー一例では，プレドニゾロン60 mg／日・経口投与を開始後，血清CPK値は投与前の約3分の1から4分の1の値まで低下しており，その後の血清CPK値は，プレドニゾロンの投与量の増減にほぼ連動して推移している。ステロイド長期投与に際しては，投与量の漸減を行っているため，臨床経過としては，発症後12年の現在まで緩徐に進行している状態である。

肢帯型筋ジストロフィー症例に対しては，ステロイド・グリチルリチンの併用療法も試みているが，やはり，当初のプレドニゾロン60 mg／日・経口単独投与開始後，1週間の短期間で比較的速やかな血清CPK値の低下を認めている。この後，プレドニゾロン単独投与のみでは血清CPK値の低下が横ばいとなった時点で，グリチルリチンの併用療法（グリチルリチンとして強力ネオミノファーゲンC・5Aの連日経静脈投与）を施行しているが，同症例では著効は得られず，併用療法は短期間で中止している。

ステロイド・グリチルリチン併用療法に関してはBecker型筋ジストロフィー症例においても試みているが，同症例では肢帯型筋ジストロフィーに比して，著明な血清CPK値の低下が認められた。

症例は20歳男性で，19歳時頃より易疲労感出現しており，治療開始前の血清CPK値は4193 Uであった。本症例に対しては，グリチルリチン240 mgとして強力ネオミノファーゲンC・6Aの経静脈投与を連日行っており，強力ネオミノファーゲンC投与開始後，血清CPK値は2500 Uまで比較的速やかに低下している。しかしながら，血清CPK値はその後ほぼ横ばいとなり，強力ネオミノファーゲンC経静脈投与にプレドニゾロン50 mg／日・経口投与を併用した。その後再びCPK値は速やかな低下を示し，強力ネオミノファーゲンC開始20日後，プレドニゾロン投与6日目には血清CPK値は572 Uまで著明に低下した。

以上，ステロイド内服療法によって，血清CPK値は

概ね鋭敏な反応を示し，比較的速やかに低下した。

そして，この傾向は Becker 型筋ジストロフィーの症例において，より明かであった。

さらに，Becker 型筋ジストロフィーの症例においては，ステロイド・グリチルリチンの併用療法により，著明な血清 CPK 値の低下が認められた。

考　察

Becker 型筋ジストロフィーの症例では，ステロイド経口単独投与に比し，グリチルリチン併用療法によって，より著明な CPK 値の改善が得られるものと考えられた。

この血清 CPK 値低下の機序の一つとしては，両薬剤投与後，短期間で比較的速やかに血清 CPK 値が低下することから，PSL・グリチルリチンによって，膜の透過性が改善されることも一因であろうと推測された。

なお，グリチルリチンの投与に際しては，血清 K の低下に充分留意する必要がある。

Duchenne 型筋ジストロフィー患者に対するビオチン長期投与の影響について

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

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者では高ケトン，高遊離脂肪酸（FFA）血症を認めることが多いが，これは末梢組織でのケトン体，FFA の利用障害にもとずくとの意見がある一方で，むしろケトン体は筋組織のエネルギー源として役だっているとの意見もある。Biotin は短期間の検討では DMD 患者の血清ケトン体を低下させたが，後者の考え方ではその投与は悪影響を及ぼすことになる。そこで，今回，DMD 患者5名に10ヶ月の長期投与を試みた。その結果，投与期間中，血清ケトン体，FFA は低下したが，運動機能は比較的維持され，悪影響は認められなかった。これらのことから，DMD 患者に認められる高ケトン血症は代償的なものではなく，病的な代謝異常と考えられた。今後，DMD では糖，脂質，ケトン体代謝の改善のために Biotin 投与等の積極的な取り組みが必要と思われる。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）患者では，早朝空腹時に高ケトン血症を認めることが多いが，これについては糖，脂質，ケトン体代謝の病的な状態との考え方[1]と筋細胞のエネルギー源として，むしろ，役だっているとの考え方[2]がある。

昨年，DMD 患者に糖，脂質代謝系の補酵素の一つである Biotin 短期間投与し，高ケトン血症に対する影響を検討した結果，血清ケトン体は低下した。Biotin は糖，脂質，ケトン体代謝を改善し，筋細胞のエネルギー代謝に好影響を与えるものと考えているが，高ケトン血症については後者の考え方もあることから，今回，Biotin の長期投与を行い，DMD 患者への影響を検討した。

対象および方法

当院に入院中の早朝空腹時に軽度から中等度の高ケトン血症を認める年齢12から18歳，機能障害度4から6の DMD 患者5名を対象とした。これら患者に Biotin 2.0 mg／日を分3で10カ月間経口投与し，早朝空腹時における血清ケトン体，遊離脂肪酸（以下 FFA），血糖，CK 値の変化を比較検討した。また，体重，機能障害度，ADL score についても経時的に測定し，その変化を検討した。有意差検定には Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。

結　果

血清総ケトン体については投与前の平均値（範囲）は 424.2（149–957）μMol/L であったが，投与2カ月，6カ月，10カ月時の値はそれぞれ，95.3（72–133），168.1（44.7–278），187.5（56.3–548）となり，投与前に比べ有意（P<0.05）に低値を示した。また，投与終了後の値は 275.4（219–304）となり，投与2ヶ月，4ヶ月，8ヶ月時の値に比べ有意（P<0.05）に高値を示した（図1）。

FFA については投与前値は 698.2（540–1108）μEq/L であったが，投与2カ月，10カ月時の値はそれぞれ，103（92–110），459.6（202–671）となり，投与前に比べ有意（P<0.05）に低値を示した（図2）。

血糖値については特に有意な変化を認めなかった（図3）。

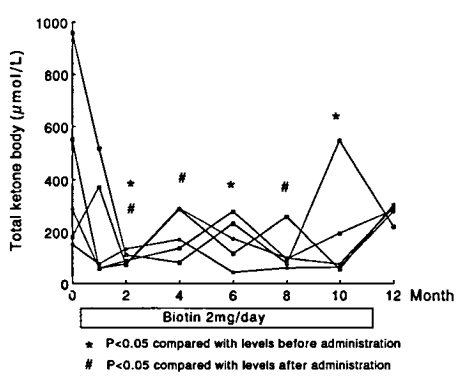


図1　早朝空腹時における血清総ケトン体値の変化

血清 CK 値については投与前値は 3448.4 (1613–5331) IU/L であったが，投与 2 カ月，8 カ月時の値はそれぞれ，2449.6 (1522–3438)，1815.8 (1397–3199) となり，投与前に比べ有意 ($P<0.05$) に低下した (図 4)。

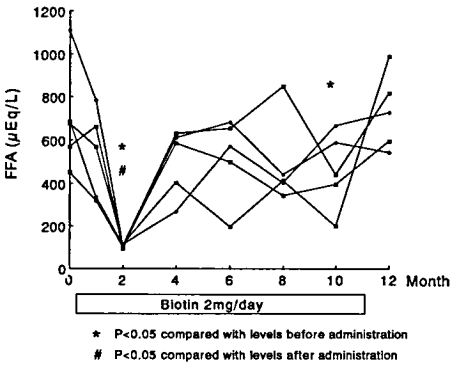


図 2　早朝空腹時における血清 FFA 値の変化

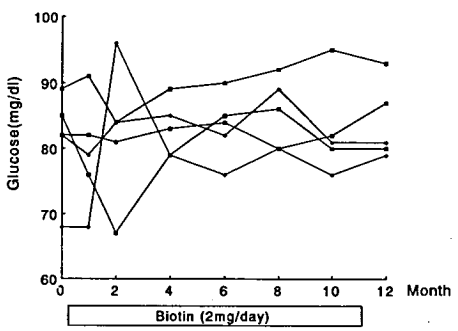


図 3　早朝空腹時における血糖値の変化

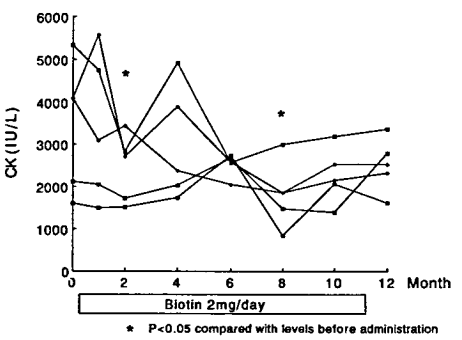


図 4　血清 CK 値の推移

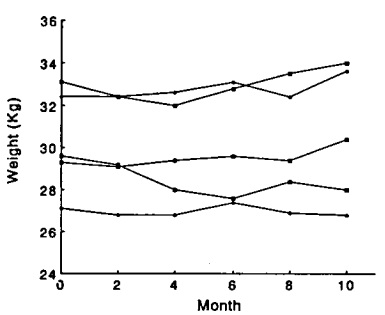


図 5　体重の推移

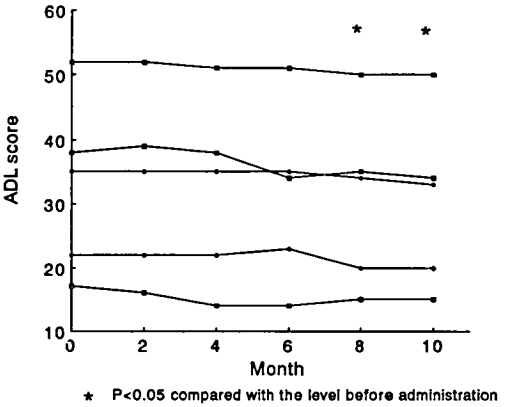


図 6　ADL score の推移

体重については投与前で 30.3 (27.1–33.1) kg，投与 10 カ月では 30.6 (26.8–34.0) と特に有意な変化を認めなかった (図 5)。

機能障害度は投与期間中 5 名全員で変化しなかった。ADL score については投与前で 32.8 (17–52) であったが，投与 10 カ月間に 4 名で 2 低下し，1 名で 4 低下した (図 6)。

考　察

以前より DMD では多くの患者で早朝空腹時に高 FFA 血症，高ケトン血症が認められること[3]や，糖，脂質代謝に異常が認められること[4]が報告されているが，その原因は不明である。

昨年，先天性筋ジストロフィーや脳性マヒ患者ではほとんど高ケトン血症が認められないことや病状のそれほど進行していない DMD 患者においても高ケトン血症を認めることから，これは DMD 患者に特異的に発症しやすいことを報告した。また，高ケトン血症には高 FFA 血症を伴うことやクエン酸サイクル系の補酵素である Biotin の投与により血清ケトン体が低下することから，DMD 患者では末梢組織において FFA やケトン体の利用障害が生じている可能性が高いことも報告した。

しかし，一方で DMD ではケトン体が筋細胞のエネルギー源になっているのではとの考え方[2]もある。このような考え方では血清ケトン体を低下させることは筋細胞のエネルギー代謝に悪影響を及ぼすことになるため，今回 Biotin の長期投与を行い，その影響を検討した。その結果，投与期間中，血清ケトン体，FFA はある程度低下したが，運動機能は比較的維持され，悪影響は認められなかった。これらのことから，DMD 患者の高ケトン血症は代償的なものではなく，やはり，病的な代謝異常によるものと思われた。

最近，Dystrophin が骨格筋の解糖系やクエン酸サイクル系の酵素の安定化にかかわっているのではとの意見[5]もあり，DMD に対する薬物療法の方向として，もう一度，筋細胞のエネルギー代謝に目を向ける必要がある。

Biotin は末梢組織でクエン酸サイクルの回転を促進することにより，FFA，ケトン体代謝を改善すると考えられ，DMD 患者のエネルギー代謝の改善に有用と思われる。今後，さらに長期投与を行い，その効果を検討するとともに，他の薬剤との併用による薬物療法の有効性についても検討していく予定である。

結　論

DMD 患者に Biotin を長期間投与し，その影響を検討した結果，投与により DMD 患者の血清ケトン体は低下したが，運動機能は比較的，維持され，病態への悪影響は認められなかった。これらのことから，DMD 患者で認められる高ケトン血症は筋細胞のエネルギー源として有用であるといった代償的なものではなく，やはり改善すべき病的な状態と思われた。

文　献

1）Paulson DJ, Hoganson GE et al: Ketogenic effects of carnitine in patients with muscular dystrophy and cytochrome oxidase deficiency. Biochem Med Metab Biol **39**: 40, 1988.

2）Nishino H, Wada H et al: Glucose, free fatty acid and ketone body metabolism in Duchenne muscular dystrophy. Brain Dev **12**: 390, 1990.

3）Takagi A, Shimada Y et al: Stadies on plasma free fatty acids and ketone bodies in young patients with muscular atrophy. Neurology **20**: 904, 1970.

4）島薗安雄，桜川宣男ら：^{13}C－呼気テストによる PMD 患者の脂肪酸代謝の研究．昭和 59 年度筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学研究報告書，1985, p 267.

5）Chinet AE, Even PL et al: Dystrophin-dependent efficiency of metabolic pathways in mouse skeletal muscles. Experientia **50**: 602, 1994.

進行性筋ジストロフィーに対するグリチルリチンの効果

班　員 安　徳　恭　演
国立療養所筑後病院神経内科

共同研究者 小池文彦，塚本浩介，酒井徹雄
田中　薫
国立療養所筑後病院神経内科

要　旨

常染色体優性遺伝の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者3名に対し，グリチルリチン（1日量225 mgまたは300 mg）を経口的に投与した。平均筋力スコア，時間機能試験を使い，投与前，投与4週後，8週後，12週後，24週後に評価した。

投与後24週では，平均筋力スコアが3名中2名改善した。時間機能試験では，仰臥位からの起立では2名中2名，4段階段より試験では1名中1名，30フィート歩行試験では3名中1名，椅子から起立試験では3名中3名，Tシャツ着衣試験では2名中1名，3×3インチ四角切り抜き試験では3名中2名改善した。悪化した例はなく，副作用は特に認めなかった。

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーに対してグリチルリチンは有効であるように思われる。

目　的

進行性筋ジストロフィーの中の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーに対するグリチルリチンの短期的効果を検討する。

方　法

対象：常染色体優性遺伝の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者3名（34歳女，28歳男，50歳男）。

投与方法：グリチルリチンを1日量として225 mg，または300 mgを3回に分け，経口的に投与した。

評価方法：Brookeらの評価基準[1]の18筋群の平均筋力スコア，時間機能試験（6種類：仰臥位からの起立，4段の階段上り，30フィート歩行，椅子からの起立，Tシャツ着衣，3×3インチ四角紙切り）を使った。グリチルリチン投与開始前，投与後4週，8週，12週，24週で評価した。

改善したかどうかの評価は，平均筋力スコアの増加率が5%以上の時改善，−5%以下の時悪化，その間を不変とした。時間機能試験では，それぞれの短縮率が20%以上の時改善，−20%以下の時悪化，その間を不変とした。

結　果

平均筋力スコア：3例中2例が，投与4週後より改善を示し，その効果は24週後も維持されていた。残り1例は，不変のまま経過した。改善を示した2例の24週後の増加率は，それぞれ5.2%，6.5%であった。

時間機能試験（仰臥位からの起立）：3例中2例で実施できた。2例中1例は8週後から，もう1例は4週後より改善を示した（いずれも，経時的に短縮傾向を示していた）。

時間機能試験（4段階段上り）：3例中1例のみ実施可能であった。実施した1例では8週目より改善を示した。

時間機能試験（30フィート歩行）：3例とも実施したが，改善したのは1例のみで，12週後より改善となった。残り2例は不変であった。

時間機能試験（椅子からの起立）：3例とも実施した。3例とも8週後より改善を示した。

時間機能試験（Tシャツ着衣）：2例で実施したが，1例のみ4週後より改善を示した。残り1例は不変であった。

時間機能試験（3×3インチ四角紙切り）：3例とも実施した。1例が8週後より，1例が4週後より改善したが，残り1例は不変であった。

いずれの評価項目でも悪化した例はなく，特に副作用は認めなかった。

考　察

進行性筋ジストロフィーの治療法は，未だ確立されたものはなく，ステロイドホルモンで若干の有効性が報告されているのみである[2)]。また遺伝子治療も研究は進められているが，確立されるには，まだまだ時間を要するように思われ，原因療法ではなくても薬物療法の可能性は，さらに探っていく必要があると思われる。

今回我々が有効性を検討したグリチルリチンは甘草からの抽出物である。この薬剤は，長年肝疾患あるいはアレルギー症疾患の治療薬として使われており，副作用として低K血症などが知られているが，比較的安全性の高い薬剤である。

グリチルリチンの作用としては，ライソゾーム膜を中心とした細胞膜の安定化，筋小胞体からのカルシウムの遊離の抑制，内因性および外因性のステロイドホルモンの代謝抑制による活性増強作用が報告されている。これらの作用は，グリチルリチンの進行性筋ジストロフィーに対する効果を期待させるものである。

今回の結果は，少なくとも短期的には，グリチルリチンの顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーに対する有効性を示唆するものであり，さらに症例を増やした検討が必要であると思われる。

文　献

1）Brooke MH, Fenichel GM et al: Clinical investigation in Duchenne dystrophy. 2. Determination of the "power of therapeutic trials based on the natural history. Muscle Nerve **6**: 91, 1983.

2）Mendell JR, Moxley RT et al: Radomized, double-blind six month trial of prednisone in Duchenne's muscular lystrophy. N Engl J Med **15**: 1592, 1989.

筋ジストロフィーにおける
脊柱変形矯正手術患者の長期予後

班　　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

共同研究者　松村　　剛[1]，野崎園子[1]，高橋正紀[1]
鍋島隆治[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整形外科

要　旨

当院では，1988年以後7名のDMD患者に脊椎変形矯正術を行ってきた。これらの患者の長期予後を検討した。変形の改善・増悪予防の効果は保存的治療に比べ明白で，坐位改善・変形による合併症の予防・坐位期間延長など多くの効果を認める。しかし，進行後に手術を受けた症例では再増悪が認められた。また，呼吸機能については対照群に比し明らかな改善は認めなかった。こうした点には手術時期や骨盤までの固定をしていないなど術式の問題も考えられ，今後の課題である。一方，本手術は侵襲が大きいこと，全身麻酔による合併症のリスク，Capacityの面など問題が少なくない。こうしたことが本邦での普及の阻害要因となっていると思われる。歩行不能時点から定期的に脊椎変形・呼吸機能を観察し適切な手術時期を逃さないこと，患児・親にinformed consentに基づいて手術選択をさせること，適切な術式を選択することが肝要である。

緒　言

当院では小田ら[1)2)]が46例のDMD患者で座位2方向の脊柱X線の経時的観察を行い，脊椎変形を全脊柱が後弯のまま側弯変形が進行するtype I，初期には後弯を呈するが次第に前弯に移行し最終的に過伸展となるtype II，経時的変化の少ないtype IIIに分類した(図1)。このうちtype Iでは側弯の進行が必須であることから，Cobb角30度以上で%VCが30%以上の症例を矯正手術の適応とし，1988年よりこれまでに7例に手術を施行してきた。これらの症例の長期予後を検討したので報告する。

方　法

対象は脊椎変形矯正手術を受けた患者7名。対照は1995年10月1日現在当院入院中のtype IのDMD患者17名。手術を受けた患者の脊椎変形を経時的に測定，また呼吸機能について対照群との比較を行った。

結　果

手術施行例の一覧を表1に示した。手術時の平均年齢は13歳11ヶ月，平均Cobb角は58度であった。最初の2例はLuque rodを用いたが，2例目でmigrationを生じたこと，手術手技が煩雑であることから3例目以後はより固定力の強いCD rodを用いた。手術により側弯は平均で57%矯正され坐位姿勢が改善した。1例目は肺炎による呼吸不全で術後17ヶ月で死亡。他の6例の術後経過期間は平均4年4ヶ月だが，現在も全例坐位保持可能である。1例では感染の反復による呼吸不全のため術後2年11ヶ月でNIPPVを開始している。死亡例，NIPPV例とも術前の%FVCが低いことが特徴的である。

手術前後のCobb角の変化を図2に示した。比較的早期に手術を行った例で術後経過が良好なのに比べ（図3），変形が進行してから手術を受けた患者では術後再増悪が見られた(図4)。特に下部腰椎での変形が著明で，骨盤傾斜角が拡大している。しかし，その程度は対照群に比べると明らかに軽度で，疼痛や褥創など変形による合併症は認めていない。

%FVCの経時的変化を図5に示した。対照群に比し良好に見える症例もあるが，低下の速度は変わらない。手術後に一時的に%FVCの増加した症例が2例認められた。

pCO_2の経時的変化を図6に示した。死亡例，NIPPV例の2例を除き，比較的低値を示しているようにも見えるが有意差はなく，まだ若年齢でもありもうしばらく観察しないと結論はできないと思われる。

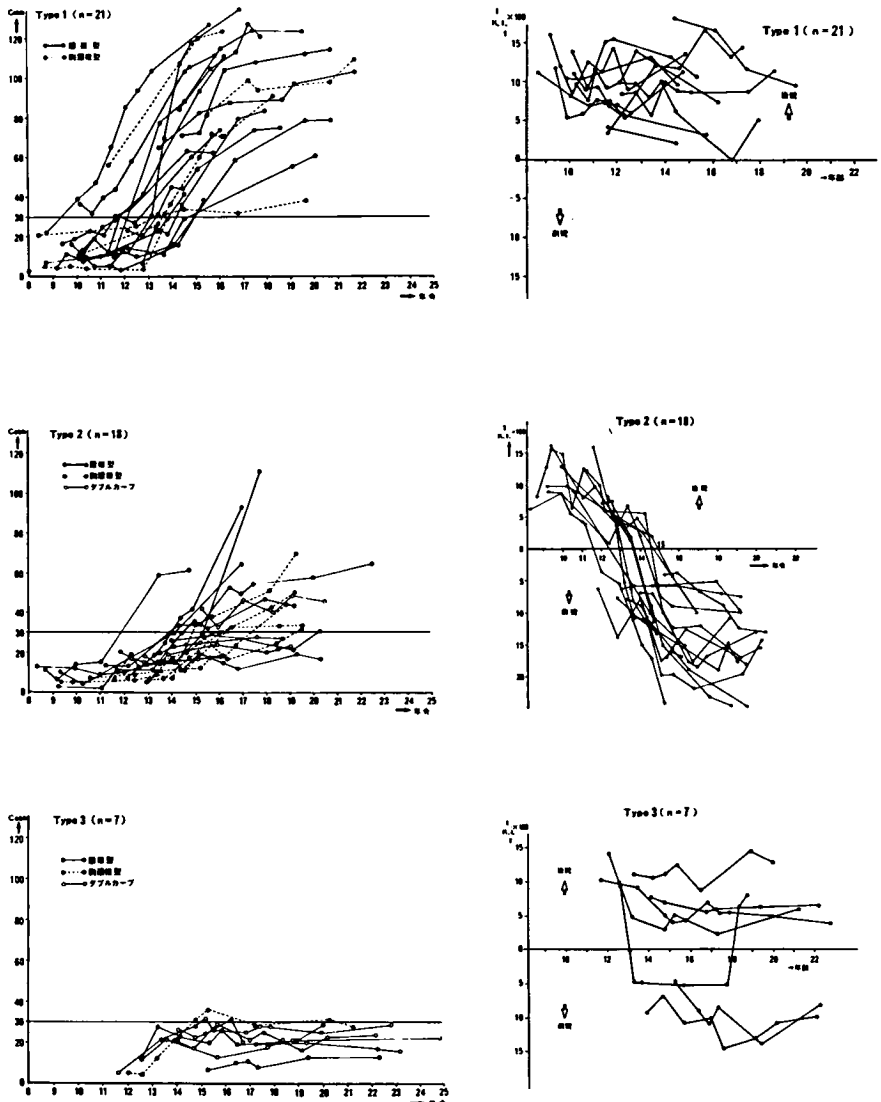


図1 脊椎変形の経年的推移

＊グラフは上から type 1, type 2, type 3

左列（側弯）：X 軸は年齢，Y 軸は Cobb 角（グラフ中の線は 30 度）

右列（前後弯）：X 軸は年齢，Y 軸は 1/Kyphotic Index×100（正は後弯，負は前弯を示す）

表1 脊椎矯正術施行例一覧

氏名	H. H.	K. Y.	S. T.	T. S.	T. K.	K. R.	N. M.
生年月日	73/12/16	74/08/23	75/12/28	78/05/21	77/07/23	78/12/21	80/09/21
側弯範囲(向き)	Th 7–L 5 (右)	Th4–L11 (右)	Th 5–L 1 (右)	Th 7–L 4 (右)	Th 7–L 4 (右)	Th 5–L 5 (右)	Th 9–L 4 (右)
術前Cobb角		Th12–L3 (左)	L 2–L 5 (左)				
術前%FVC	100°	16°, −17°	42°, −21°	57°	60°	76°	33°
手術施行日	16.9%	48.6%	62.3%	57.3%	65.4%	30.4%	73.0%
手術時年齢	88/07/12	89/02/02	89/12/16	90/08/23	92/07/23	92/08/20	93/07/21
術式	15 歳 5 月	14 歳 5 月	13 歳 11 月	12 歳 3 月	15 歳 0 月	13 歳 8 月	12 歳 10 月
固定範囲	Luque 法	Luque 法	CD 法	CD 法	CD 法	CD 法	CD 法
術後Cobb角	Th 1–L 1	Th 4–L 5	Th 5–L 3	Th 4–L 5	Th 4–L 5	Th 4–L 5	Th 4–L 5
術直後							
(改善率)	82°	6°, −6°	16°, −15°	20°	30°	28°	3°
長期予後	(28%)	(63, 65%)	(62, 29%)	(65%)	(50%)	(63%)	(91%)
(術後日数)	80°	6°, 0°	27°, −14°	52°	55°	48°	15°
予後・合併症	(406 日)	(2483 日)	(667 日)	(1877 日)	(1194 日)	(1047 日)	(799 日)
	死亡	stage 7	stage 7	stage 7	stage 7	stage 7	stage 6
	(呼吸不全)	migration				95 年 7 月	
	89/12/26	(術後 5 月)				NIPPV 開始	
	(16 歳 10 月)					(16 歳 7 月)	

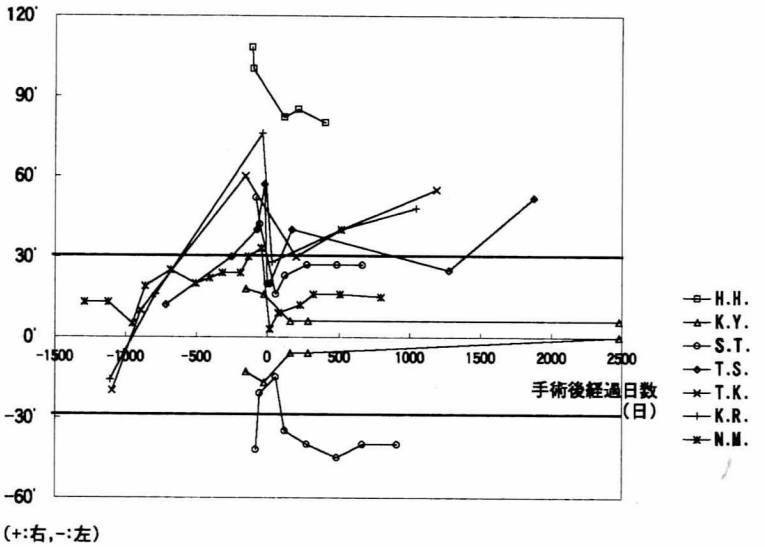


図 2　手術前後 Cobb 角推移

K. Y. 氏（18030）
手術施行日：'89/2/2（14 歳 6 ヶ月）
術　式：Luque 法（Th 3–L 5 固定）

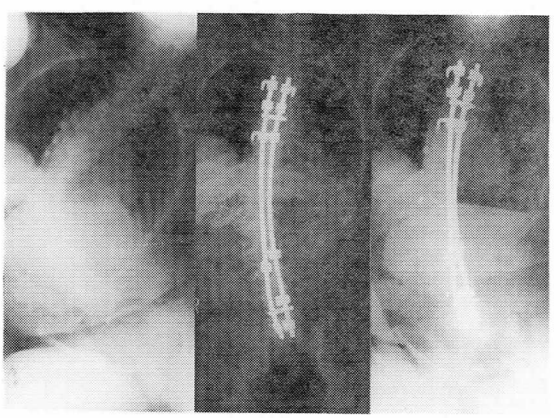
89/1/10
術前
Cobb 角 16°, −17°
Th 4–11, Th 12–L 3

89/7/11
術後 159 日
6°, −6°
Th 11–L 3, Th 12–L 3

89/11/21
術後 2483 日
6°, −0°
Th 11–L 3, Th 12–L 3

図 3

K. R. 氏（14548）
手術施行日：'92/8/20（13 歳 8 ヶ月）
術　　式：CD 法（Th 4–L 5 固定）



92/7/14
術前
Cobb 角 76°

92/9/22
術後 33 日
28°

94/1/18
術後 516 日
40°

図 4

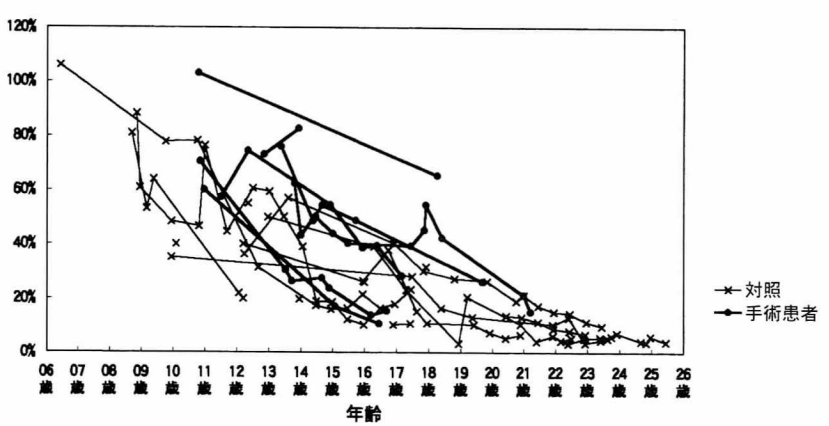


図 5　経年的%FVC 推移

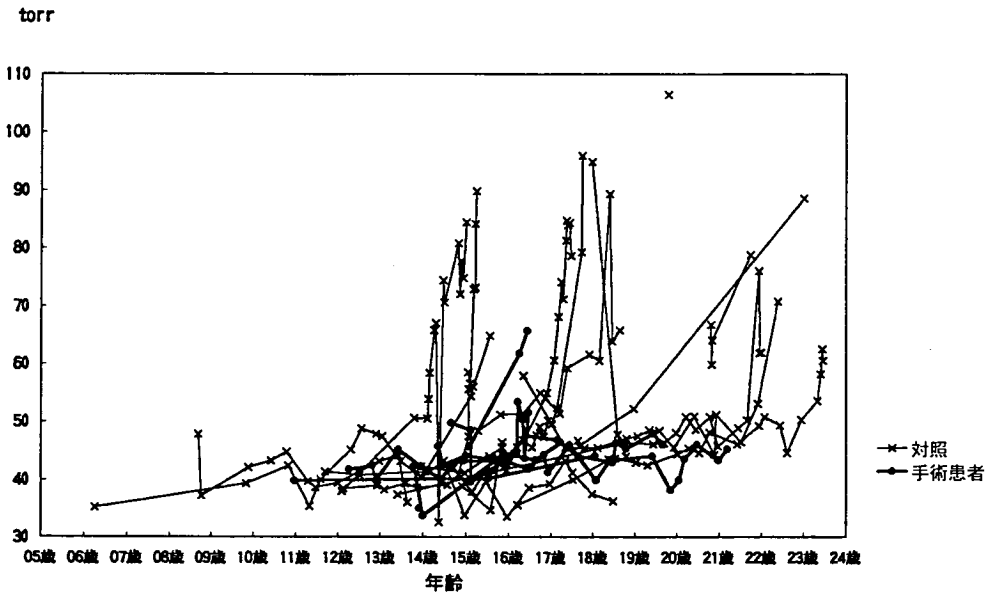


図6　経年的 $PaCO_2$ 推移

考　察

本手術は変形の改善・進行の予防に関しては保存的治療に比べその効果は明らかで，坐位姿勢の改善，変形による合併症の予防効果も期待でき，坐位期間延長にも寄与し QOL 向上が期待できる。呼吸機能についても温存する効果があるとするものもある[3]が，否定的な報告も多い[4,5]。我々の研究においても明らかな呼吸機能の改善効果は認められなかった。しかし，我々の手術例においては幾つかの問題点も考えられる。特に変形が進行してからの手術例が多いこと，骨盤までの固定を行っていないことは手術後の再増悪，呼吸機能に影響している可能性が高い。骨盤固定と L5 までの固定において予後に差が認められなかったとする報告もある[6]が，これはあくまで早期の手術例での話である。手術の適応，術式については再検討の必要があると思われる。一方，本手術には問題点も少なくない。第一に本手術は侵襲が大きく，出血の問題，全身麻酔による合併症の問題もある。また手術の効果を高めるには早期の実施が望まれるものの，患児が幼く手術の意義を理解しにくい・依存的になるなど心理面の問題も大きい。医療者側の問題として手術を行える施設が限られ Capacity にも限界がある。こうした事情から，現時点で本手術は選択枝の一つとして呈示できるものの，リスク・能力などの面から普及には限界があるものと思われる。

文　献

1）小田剛紀，鍋島隆治ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形－その進行の縦断的研究．臨整外 **25**：919–928, 1990.

2）永野　隆，米延策雄ら：Duchenne muscular dystrophy に対する脊柱変形矯正手術の治療経験．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　342–346, 1991.

3）Galasko CS, Delaney C, et al.: Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. J Bone joint Surg [Br] **74**: 210–214, 1992.

4）Shapiro F, Sethna N, et al: Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy: a multidisciplinary approach. Muscle Nerve **15**: 604–614, 1992.

5）Miller RG, Chalmers AC, et al: The effect spine fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. Neurology **41**: 38–40, 1991.

6）Mubarak SJ, Morin WD, et al: Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy–fixation and fusion to the sarcopelvis?. J Pediatr Orthop **13**: 752–757, 1993.

NIPPV 施行中の Duchenne 型筋ジストロフィー患者に認めた夜間周期性低酸素血症に対するモノアミン酸化酵素阻害薬の効果

班　　員　川　井　　充
国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者　尾　方　克　久，河　野　　智，谷田部　可　奈
小　宮　　正
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（DMD）患者の REM 睡眠期に生じる低酸素血症は，経鼻間欠的陽圧式人工呼吸法(NIPPV)施行中の患者においても認められた。REM 睡眠期の口腔・舌・咽頭のトーヌス低下による口からの気流の漏れが原因と考えられた。フルフェイスマスク・マウススクリーン・顎バンド等は患者の不快感が強く使用できなかった。三環系抗うつ薬と同様に REM 睡眠を抑制するモノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）を投与したところ，REM 睡眠抑制による夜間周期性低換気の改善は三環系抗うつ薬より長期間持続した。NIPPV 施行中の DMD 患者に出現する夜間周期性低酸素血症に対し MAOI が有効であると考えられた。

目　的

呼吸不全を伴う Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）患者で REM 睡眠期に一致した夜間周期性低換気が認められ，三環系抗うつ薬で REM 睡眠を抑制することにより周期性低酸素血症が改善することを，我々は報告した[1]。しかしその効果は持続せず，投与開始 40 日後に再び同様の周期性低酸素血症が出現した。一方，経鼻間欠的陽圧式人工呼吸法（NIPPV）は従来の人工呼吸療法と比べ多くの優れた点を有する新しい呼吸療法で，特に患者の quality of life の面から推奨されている[2]。我々は鼻マスクを用いた NIPPV を施行している DMD 患者に夜間周期性低酸素血症を認めた。さらにその治療の試みとして，従来報告されていないモノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）を投与し検討したので報告する。

症　例

DMD の 25 歳男性。3 歳時に易転倒性と動揺性歩行を指摘され，9 歳時に歩行不能，11 歳時に DMD と診断された。ジストロフィン遺伝子の exon 3–15 の欠失が認められている。24 歳より呼吸に合わせ体幹が前後に動揺する，漕艇様努力性呼吸が出現し，さらに 25 歳より朝の頭痛・気分不快・食欲不振と日中の傾眠傾向が生じるようになった。25 歳での動脈血ガスは pCO_2 59.6 Torr, pO_2 93.4 Torr, base excess 7.7，呼吸機能検査では％肺活量 9.6%，ピークフロー 0.99 l/s であった。動脈血酸素飽和度（SaO_2）終夜モニターと睡眠ポリグラフィにより REM 睡眠期に一致した周期的な低酸素血症を認め，三環系抗うつ薬である塩酸クロミプラミン 20 mg を眠前投与したところ REM 睡眠の抑制とともに周期性低酸素血症も改善した（図 1 a, b)。しかし強い便秘の合併を契機に呼吸不全が悪化したため，塩酸クロミプラミン投与中に NIPPV を導入した。さらに，投与開始 40 日後に周期性低酸素血症が出現した（図 1 c）ため，塩酸クロミプラミンは漸減中止した（図 2)。

方　法

SaO_2 の測定は経皮 SaO_2 モニター（ネルコア社製 N–200）を用いた。MAOI は本邦では塩酸サフラジン（サフラ®）のみが発売されており，同剤 5 mg を眠前投与した。

結　果

NIPPV 施行下で塩酸クロミプラミン中止 14 日後に記録した終夜 SaO_2 モニターで，周期的な低酸素血症を認めた（図 3 a)。塩酸サフラジンを投与したところ，14 日目以降周期性低酸素血症の改善を認め（図 3 b)，投与 77 日目まで周期性低酸素血症は出現しなかった(図 4)。当初認めた頭痛・傾眠傾向等の症状は経過を通じて出現せず，また明らかな副作用は認めていない。

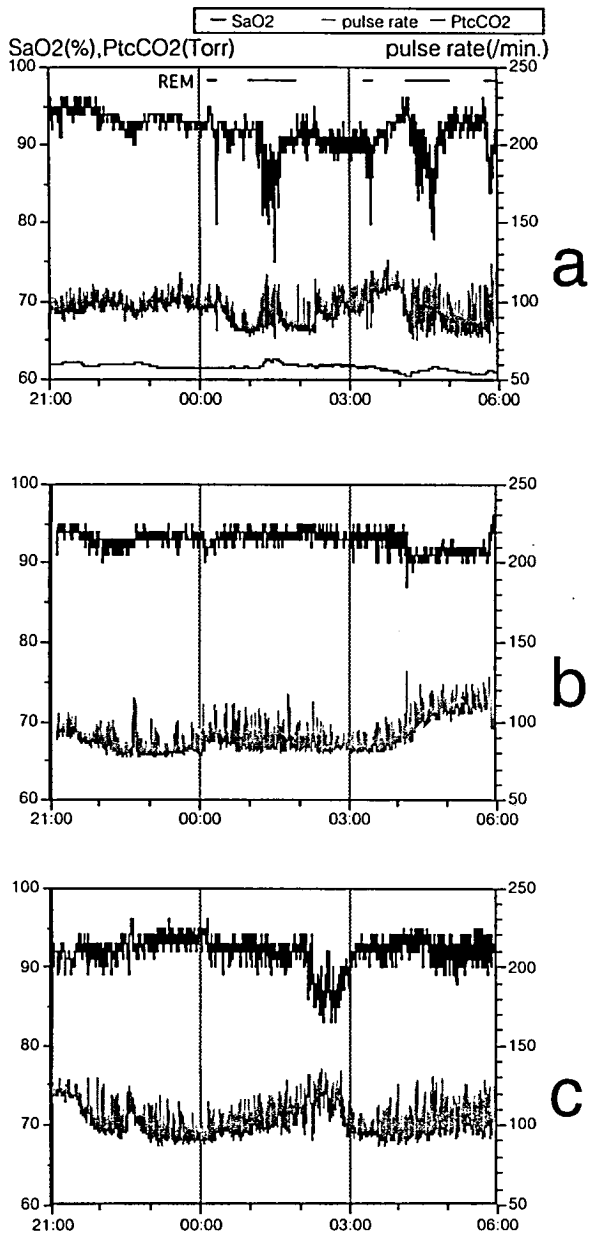


図1　塩酸クロミプラミン 20 mg 投与時の終夜 SaO_2 モニター。投与前（図 1 a）には REM 睡眠期に一致して出現した夜間周期性低酸素血症が，投与 3 日目（図 1 b）に消失した。その後投与 40 日目（図 1 c）に再び夜間周期性低酸素血症が出現している。

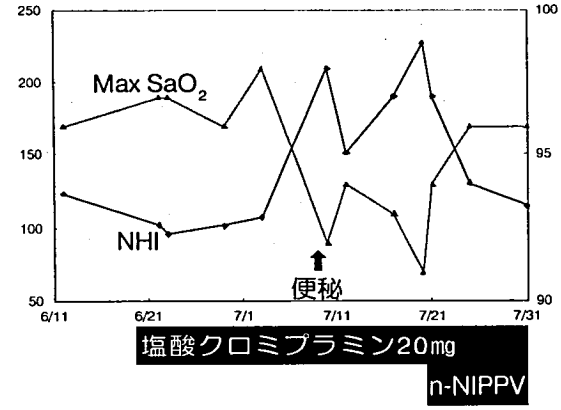


図2　塩酸クロミプラミン投与による夜間低酸素指数（NHI；川井らによる[4]）と夜間の最高 SaO_2（Max SaO_2）の推移。便秘の出現により低換気が悪化し NREM 期の SaO_2 も低下（Max SaO_2 に反映）したが，NIPPV 導入により改善した。投与 40 日目（7/31）に夜間周期性低酸素血症が再発した（図 1 c）後は塩酸クロミプラミンを漸減中止した。

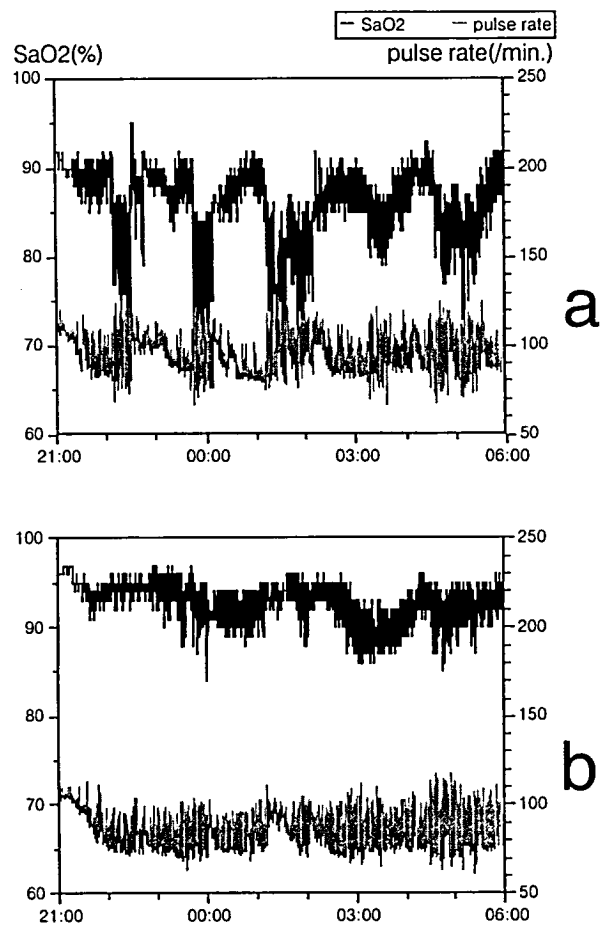


図3　塩酸サフラジン 5 mg 投与時の終夜 SaO_2 モニター。投与前（図 2 a）には REM 睡眠期に一致して出現した夜間周期性低酸素血症が，投与 14 日目（図 2 b）に消失した。

考　察

DMD の慢性呼吸不全は呼吸筋麻庫による低換気で，NIPPV による換気補助のみで低酸素血症は改善する。しかし，一般に用いられる鼻マスクでは口からの気流の漏れが必発である。一方 DMD における初期の慢性呼吸不全は，REM 期に生じる夜間の周期性低酸素血症として出現する。本症例の経過から，NIPPV により SaO_2 の平均値は改善するが，周期性低酸素血症は消失しない例があることがわかった。REM 睡眠期には筋トーヌスが低下することは知られており[3]，口腔，舌や咽頭の筋トーヌスの低下により口からの気流の漏れが増加して低換気が出現したものと考えた。口からの気流の漏れの改善

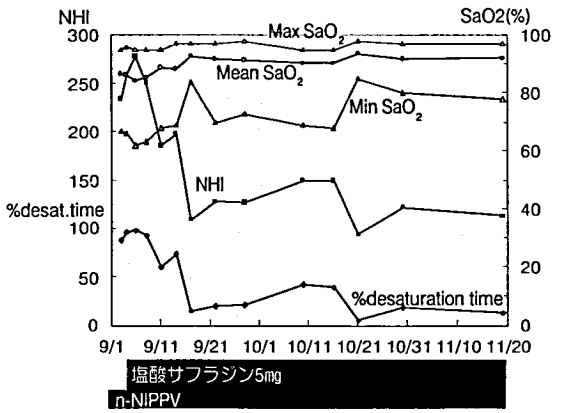


図4 塩酸サフラジン投与による低換気の推移。NHI[4]，夜間に $SaO_2$90% となった時間が占めた割合(%desaturation time)，夜間 SaO_2 の最高(Max SaO_2)，平均 (Mean SaO_2)，最低 (Min SaO_2) を示した。塩酸サフラジン投与14日目以降，換気の改善を保っている。

のために，フルフェイスマスク・マウススクリーン・顎バンド等が用いられるが，いずれも装着感が悪く使いにくい。三環系抗うつ薬は周期性低換気を改善するが[1)3)]，その効果は1～2か月で減弱する。MAOI の REM 睡眠及び低換気の抑制効果は，発現に時間がかかるものの3か月間持続した。

DMD の慢性呼吸不全に対する NIPPV の有効性に疑う余地はないが，NIPPV だけでは解決しにくい夜間周期性低換気に対し，MAOI は有効であると考えられた。夜間周期性低換気に対する MAOI の有効性はこれまで報告されておらず，初めての報告である。

結　論

①NIPPV を装着した DMD 患者に夜間周期性低酸素血症を認め，NIPPV では解決できない慢性呼吸不全の要素があることがわかった。

②MAOI である塩酸サフラジンにより周期性低酸素血症は改善し，効果は持続した。NIPPV を補完する意味で MAOI は有効であると考えられた。

参考文献

1）尾方克久，河野　智ら：夜間の周期性低酸素血症を認めた Duchenne 型筋ジストロフィー症の2例－塩酸クロミプラミンの効果－（会）．臨床神経　印刷中

2）厚生省精神・神経疾患研究「筋ジストロフィーの療養と看護に関する臨床的，社会学的研究班」編：経鼻間欠的陽圧式人工呼吸法（NIPPV）．1995

3）Smith PEM, Edwards RHT et al : Mechanisms of sleep-disordered breathing in chronic neuromuscular disease. Implications for management. Q J Med **296** : 961–973, 1991

4）川井　充，新谷盟子ら：夜間低酸素指数－神経筋疾患による夜間低換気に対する夜間動脈血酸素飽和度モニターを用いた新しい指標－．臨床神経　**34** : 1003–1007, 1995

Mechanical In-Exsufflator (MI-E) の使用経験

班　　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院小児科

共同研究者　一　木　崇　宏[1)]，石　川　幸　辰[1)]，石　川　悠　加[1)]
住　谷　　晋[1)]，斎　藤　正　樹[2)]
[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

要　旨

人工咳誘発器である Mechanical In-Exsufflator (MI-E) を使用する経験を得た。使用したのは，福山型先天性筋ジストロフィーの2症例であった。吸気呼気の指示に従うことができない症例は痰が吸引できず無効であったが，指示に従うことができた症例はかなりの量の排痰が可能であった。また MI-E 施行前後での酸素飽和度，終末呼気炭酸ガス濃度，心拍数を測定した。酸素飽和度は施行中に一過性に低下したがすぐ回復し，使用前の値よりも改善が見られた。他に炭酸ガスが低下し，心拍数が上昇したが，回復はすみやかであった。また MI-E を外泊中も使用したところ排痰は容易となり，患者及び両親の精神的，肉体的な負担が軽減された。

以上より，MI-E は排痰困難の患者に有効で，今後病院内だけにとどまらず在宅医療においても広く用いられてゆくものと思われた。

はじめに

Mechanical In-Exsufflator (以下 MI-E) は，気道に陽圧を加えた後，急速に陰圧にシフトすることにより，患者の気管支・肺に貯留した分泌物を除去するのを助ける人工の咳誘発器である。MI-E は筋ジストロフィー，ポリオ，脊髄損傷などの，呼吸筋麻痺のため咳をうまく出せない患者の排痰のため咳をうまく出せない患者の排痰に有効で[1)]，米国では1993年に食品医薬品局 (FDA) より医療器械として認可され広く用いられている。わが国でも1995年7月に薬事申請が通り，今後筋ジストロフィーをはじめとする排痰困難の患者に対して広く用いられてゆくものと思われる。今回我々も MI-E を使用する経験を得たので，その方法，有用性，問題などにつき述べる。

対象と方法

今回 MI-E を使用した症例は福山型先天性筋ジストロフィーの25歳男児（症例1）と，13歳の女児（症例2）であった。症例1はある程度理解力があり，吸気，呼気の指示に従うことができる症例で，症例2は理解力に乏しく，指示に従うことができない症例であった。症例1についてはカプノグラフオキシメーターを使用して MI-E 使用前後の酸素飽和度（以下 SpO_2），終末呼気炭酸ガス濃度（以下 $EtCO_2$），心拍数（以下 HR）を測定した。

機械のモードは，MI-E には Manual と Automatic の2種類の設定があるが，今回我々は Automatic で使用した。4～5回の陽圧から陰圧へのシフトを20～30秒の休止をはさんで5回繰り返すのを1クールとし，通常は1日に1-4クールを施行した。機械の設定条件は吸気時間，呼気時間が1.5秒で，休止時間を0秒に合わせた。吸気圧ははじめ20cmH_2Oから開始し，慣れるにしたがって30 cmH_2O まで上げた。呼気圧は40 cmH_2O とした。

結　果

症例2では機械の吸気，呼気に合わせることができず分泌物を吸引することができなかった。症例1では機械に合わせてかなりの量の痰を吸引することができ，有効と思われた。症例1の MI-E 使用前後での検査データの推移を表1に示す。用手排痰を併用した結果であるが，SpO_2 は使用前が90% 前後であったのに対し，MI-E 使用後では96～97% まで上昇した。使用中 SpO_2 は一時的に最低88% まで低下したが，その後速やかに回復した。$EtCO_2$ は使用前が36～38 mmHg であったのに対し，使用後には30 mmHg 前後まで低下した。HR は

表1　症例2の MI-E 施行中の検査結果の推移

	前	中	後
SpO_2 (%)	89～90	最低値 88	96～97
$EtCO_2$ (mmHg)	36～38	－	28～32
HR (／分)	100	最高値 130	90～100

MI-E 使用中に一時 130／分まで上昇したが，使用後はすぐに使用前の値まで戻った。また今回 MI-E を使用中気胸は発生しなかった。

他に気づいた点，利点をあげると以下の通りであった。

(1)陰圧時に患者に自発的に咳を出してもらうと排痰は特に良好であった。

(2)食物残渣もよく吸引された。

(3)外泊中に母親に使用してもらうことにより，患者，両親の精神的，肉体的負担が軽減できた。また外泊後は以前であれば痰の量が多く，帰院後排痰に苦労したが，MI-E を使用しての外泊後は特に痰の量の増加は見られなかった。

(4)今回経過中に一度気管支炎で発熱したが，頻回の MI-E の施行により肺炎に至らずに治癒した。

問題点として，患者が陰圧時に分泌物を口腔内から吹き出してしまいマスク内が汚染し，予定通りに MI-E を施行できなかったり，陽圧時に有効な圧がかからないことがあったが，これらは患者の協力がもっと得られれば解決する問題と思われた。また MI-E の使用により $EtCO_2$ が低下したり，一過性に頻脈になったりすることもあったが，回復は早く，決められたクールで使用し，過換気にしない限り問題にはならないと思われた。

考　察

近年神経・筋疾患に対する呼吸管理が進歩し，NIPPV などで気管切開を施行せずに呼吸管理を行うことが可能となってきた。また在宅医療が推進され，在宅人工呼吸管理を施行する例も増えてきている。これに伴い NIPPV を施行している患者の排痰についても今後益々問題になってくると思われる。また，MI-E は排痰困難の神経筋疾患の日常の排痰の他に，これらの患者の気道感染のときの排痰にも有効で，頻回の MI-E の施行（10 分～60 分毎）により，入院などの特別の治療を回避することも可能である[2]。以上より，MI-E は今後病院内だけではなく，神経・筋疾患の在宅医療においても広く用いられてゆくものと思われる。

文　献

1）Bach JR.: Respiratory muscle aids for the preventing of pulmonary and mortality. Seminars in neurology **15**: 72, 1995.

2）Bach JR.: Update and perspective on noninvasive respiratory muscle aids. part 2: the expiratory aids. Chest **105**: 1538, 1994.

Mechanical In–Exsufflator (M. I. E.) の使用経験

班　員 大竹　進
国立療養所岩木病院整形外科

共同研究者 岡田弘之[1)]，塚本利昭[2)]，高橋　真[2)]
山田誠治[2)]，宇野光人[2)]，石川　玲[2)]
[1)]国立療養所岩木病院整形外科　[2)]理学療法スタッフ

要　旨

呼吸管理を受けている筋ジストロフィー症例に有効といわれている痰吸引装置 Mechanical In–Exsufflator の有用性について検討した。

自動モードで使用し，吸気呼気の時間設定は吸気 2.5 秒，呼気 1.0 秒，ポーズ 3.0 秒で吸気圧は 30 cmH_2O，呼気圧は −40 cmH_2O とした。

鼻マスクによる人工呼吸を受けているものが3例，気管切開を受けているものが3例，マウスピースによる人工呼吸訓練を行っているもの3例であったが，9例全例，導入は容易であった。呼吸器感染症の2例で SpO_2 が低下したが，吸入酸素濃度を上げる必要のある例では，21% の吸入酸素濃度しか選択できない現在の MIE では対応が難しいと思われた。有効な咳を発生させる条件の検討が必要と思われた。

目　的

近年，呼吸管理の進歩により筋・神経疾患患者の延命がはかられ QOL も向上している。同時に呼吸管理を受けている例では呼吸筋の筋力低下により自力での排痰が困難なことが多く呼吸器感染症や無気肺の危険が大きい。今回は呼吸管理を受けている筋ジストロフィー症例に有効といわれている吸引装置 Mechanical In–Exsufflator[1)]（以下 MIE と略）を使用する機会があり，その有用性について検討したので報告する。

対象および方法

デュシャンヌ型筋ジストロフィー（以下 DMD と略）5例，先天性筋ジストロフィー（以下 CMD と略）2例，筋強直性ジストロフィー（以下 MyD と略）2例を対象に MIE を用いた（表1）。鼻マスクによる人工呼吸[2)]（以下 NIP と略）を受けているものが3例，気管切開（以下 TIP と略）を受けているものが3例，マウスピースによる人工呼吸訓練（以下 MIP と略）を行っているもの3例であった。前もって胸部単純 X 線写真で気胸のないことを確認しパルスオキシメーターで呼吸，循環をモニターしながら MIE を使用した。使用した MIE 装置は Emerson 社製で自動とマニュアルモードが選択できるが今回は自動モードで使用した。換気条件，吸気呼気の時間設定は吸気 2.5 秒，呼気 1.0 秒，ポーズ 3.0 秒で吸気圧は 30 cm H_2O，呼気圧は −40 cm H_2O とした。

表1　症例2

症例				
	1	DMD	22	TIP
	2	DMD	28	NIP
	3	DMD	24	NIP
	4	DMD	18	NIP
	5	DMD	16	NIP
	6	MyD	55	TIP
	7	MyD	45	NIP
	8	CMD	21	TIP
	9	CMD	22	MIP

結　果

今回の対象症例は以前から人工呼吸器で IPPV を受けている症例で全例，容易に MIE を導入することができた。しかし，有効な咳にはならなかった。呼吸器感染症を合併した NIP　2例で SpO_2 が低下した。それ以外の7例では SpO_2，脈拍数とも変化せず，気胸など重大な合併症，副作用もなかった。

気管切開例では SpO_2，脈拍数とも変化せず MIE 可能であったが短期的には排痰量，自覚症状の改善は明らかではなかった。

呼吸器感染症をともなった MyD は room　air で SpO_2 が低下するため，吸入酸素濃度を 35% として NIP を行っていたが，MIE に変更すると SpO_2 が時間とともに低下し 85% を下回り，MIE を中止した（図1）。MIE 後の胸部単純 X 線写真で気胸はなく，MIE から NIP に変更することで SpO_2 も改善した。

患者の自覚的な評価としては「呼気で全部はき出し，

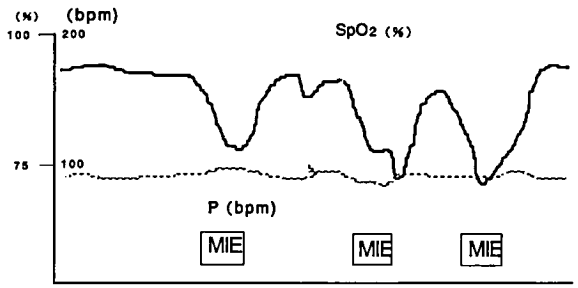


図1　MIE 中の動脈血酸素飽和度の変化

気持ちが良い。」から，中止した例では「器械があわないようだ」などがあった。

考　察

人工呼吸のモードには色々あるが，MIE は従圧式の人工呼吸に NEEP（negative end-expiratory pressure）をかける人工呼吸の一つのモードと思われた。

呼吸理学療法では排痰のための手技として色々な方法がとられる[3]。努力性呼息手技 FET：forced expiratory technique は声帯開存での咳嗽であるが，声帯を閉じて行う随意咳嗽，胸壁や腹壁を圧迫する他動的強制呼息などが用いられる。

その他岩木病院では痰の多い症例に対し腹臥位での NIP を日に何度か行い排痰を行ってきた。上肢，下肢の拘縮のある DMD では腹臥位がとりにくいが，枕，排痰のためのベッドを用いると腹臥位も可能で，安楽に排痰することができる。

今後現在使われている排痰のための手技と MIE の比較，MIE と FET との併用，他動的強制呼息との併用などについて検討する必要があると思われた。

ま と め

9例の筋ジストロフィーに MIE を使用した。全例，導入は容易であった。呼吸器感染症の2例で SpO_2 が低下したが，吸入酸素濃度を上げる必要のある例では，21％の吸入酸素濃度しか選択できない現在の MIE では対応が難しいと思われた。有効な咳を発生させる条件の検討が必要と思われた。

文　献

1）Bach JR：Mechanical Insufflation-Exsufflation. Chest **104**（5），1553, 1993.
2）大竹　進：筋ジストロフィーに対する鼻マスクによる人工呼吸（NIPPV）の試み．リハビリテーション医学 **29**（10），817, 1992.
3）萩原新八郎：呼吸理学療法学，医学書院，東京，1990, p. 55.

In–Exsufflaterを筋ジストロフィー患者に使用して

班　　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院内科

共同研究者　田　谷　　真，松　浦　友　一，田　村　拓　久
川　村　　潤，川　城　丈　夫
国立療養所東埼玉病院内科

要　旨

筋ジストロフィー研究班より供与されたEmerson社製In–Exsufflater（以下，カフマシン）を筋ジストロフィー患者に使用し，その有用性と問題点を検討した。本院入院中の筋ジストロフィー患者4名を対象とした。カフマシンはマニュアル設定で，陰圧・陽圧ともに40 cm H_2Oに設定し，文書により本人又は家族より同意を得た。当初SaO_2や心拍数が治療前後で変化するのではないかと考えられたが，治療を開始しても変化なく，よいパラメーターにならなかった。これに対し，痰量はよいパラメーターと考えられたが全例にあてはまらなかった。一症例では痰の喀出の他に，窒息時の異物喀出にも大きな役割を果たした。

カフマシンは筋ジストロフィーの喀痰排出困難に常時ではないが，著効を示す症例が多かった。今後，使用法を検討することによって，さらによい結果を得る可能性が示唆された。

目　的

今回，我々は筋ジストロフィー研究班より供与されたEmerson社製In–Exsufflater（以下，カフマシン）を筋ジストロフィー患者に使用し，その有用性と問題点を検討した。

対　象

対象は，当院入院中の筋ジストロフィー患者4名，男性3名，女性1名，平均年齢26歳で，基礎疾患は，Duchenne型筋ジストロフィー症（以下，DMD）3名，福山型先天性筋ジストロフィー症（以下，FCMD）1名である。

方　法

まず最初に，本人または家族より文書によりインフォームドコンセントを得られた患者でカフマシンを使って排痰を試みた。患者は早朝，起床後臥位のままでカフマシンによる排痰を行った。施行前にマニュアル設定であることを確かめ，カフマシンの陰圧と陽圧が40 cm H_2Oであることを確認する。その後，マスクを患者の口につけてボタンを陽圧に倒して，「吸って，吸って，吸って」と指導した後，十分空気が送り込まれたと判断したら，「（息を）吐いて」又は，「ゴホン」と言って空気を吐き出させる。喀出された痰を貯めておき，カフマシン施行前後で喀出された量を比較した。

結　果

第1例目は急性に痰量が増量したので，6月9日より毎朝1回カフマシンによる排痰を行った28歳のDMD患者である。本例は，平成6年12月23日よりLP–6によるNIPPVを実施していた。5日目で痰が出なくなりカフマシンを中止したが14，15日と1日総痰量が250 mlとでていた（fig. 1）。

第2例目は慢性的に痰量の多い23歳のDMD患者で昨年の12月29日よりLP–6によるNIPPVを行っている。本例も6月13日より6日間のみカフマシンを朝1回使用したが，痰の喀出が楽になったという感想を得たが，痰量の減少はなく，血液ガス所見上でも大きな変化が得られていない（fig. 2）。

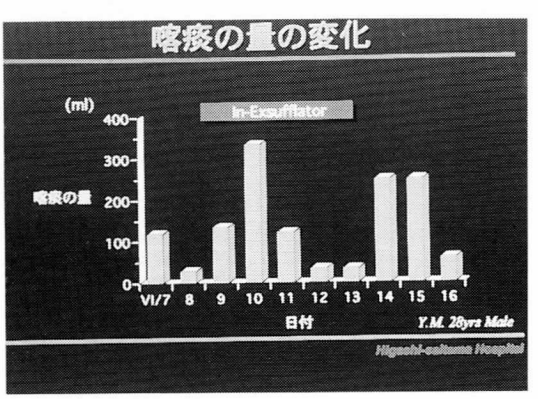


fig. 1

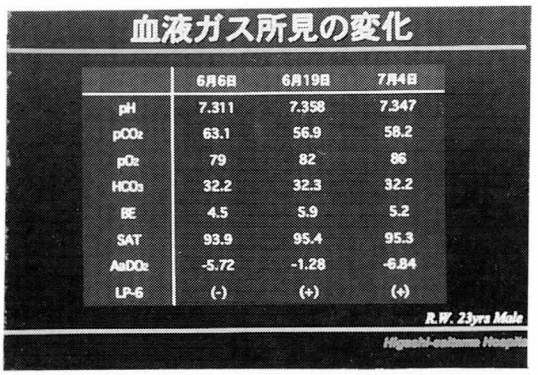


fig. 2

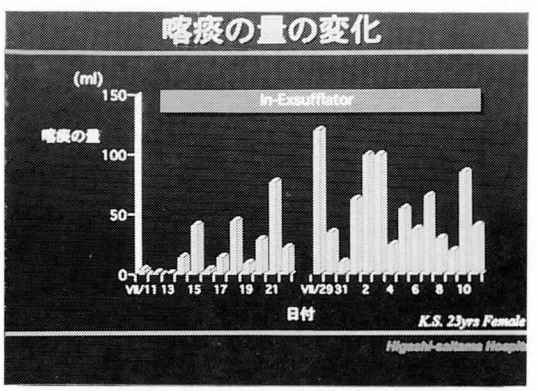


fig. 3

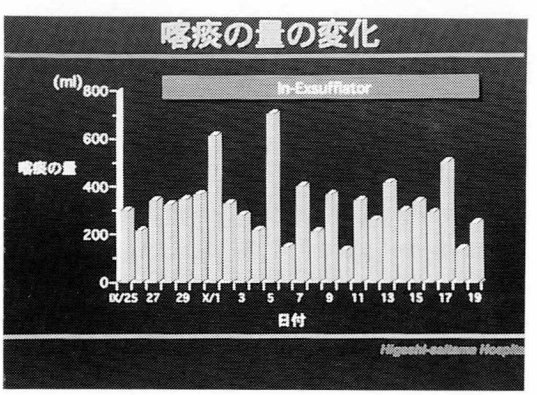


fig. 4

第3例目も慢性的に痰量の多い23歳のFCMD患者で，本例も今年の5月6日よりBiPAP–SによるNIPPVを行っている。痰量に関しては治療の開始前後で大きな変化は認めず，毎月施行している血液ガス所見上も大きな変化を認めていない。しかし，毎朝カフマシンを行うと2～3回で痰が多量に排出でき，毎朝の体位ドレナージが不要となっている。現在，2ヶ月以上持続して毎朝1回の治療を行っていたが，自覚的に痰が容易に喀出されていることから，朝・夕の2回カフマシンによる治療を行っている。

途中食事中に誤嚥があり，体位ドレナージでは詰まった食物がとれなかったが，カフマシンの使用により誤嚥した食物が排出できた。他にも誤嚥した事があり，カフマシンの使用が有用だった（fig. 3）。

第4例目は，28歳のDMD患者で以前よりChest Respiraterを施行中である。本例は，毎日200～400 mlの排痰を認めており，本年9月28日よりカフマシンの使用により痰量の減少を試みた。しかし，治療時には排痰が認められず，痰量も治療開始後でも700 mlに達する日もあった。本人も治療時には排痰が認められないことから，カフマシンの治療効果があるか解らないと述べている（fig. 4）。

考　察

当初カフマシンの使用前後でSaO_2や心拍数が変化するのではないかと考えられていたが，当院では治療の開始前後で変化はなく，良いパラメーターには成り得ないことが判明した。

カフマシンの長所としては，

1．少なくとも自覚的には喀痰排出が容易に出来るようになる。

2．緊急時の使用，食事の誤嚥や異物を詰まらせたときに使用すると，今までは体位ドレナージをしたり，吸引により詰まったものを喀出していたが，カフマシンの使用で労力を使わずに喀出することができた。

という点が挙げられた。

又，短所としては，

1．気胸の発生の可能性。

2．複数患者で使用した場合，感染の問題。

等が挙げられるが，今のところ当院では症例数も少なく，短所の1，2のような合併症には遭遇していない。今後もカフマシンの使用に際しては注意して対応する必要があるとおもわれた。

又，治療前後でのカフマシンを使用したというよりよい指標がないということも挙げられたが，長期にわたって痰量を観察すれば，良い結果が得られると考えられた。

文　献

1）John R, Bach, M. D., F. C. C. P. Mechanical Insufflation–Exsufflation. Chest 1993; **104**: 1553–62.

2）John R, Bach, M. D., F. C. C. P. Update and perspective on noninvasive respiratory muscle aids. Chest 1994; **105**: 1538–44.

当院における MIE の使用経験

班　　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

共同研究者　松　村　　剛，野　崎　園　子，高　橋　正　紀
国立療養所刀根山病院神経内科

要　旨

MIE は気道に陽圧を加えた後に急速に陰圧にシフトさせることで喀痰の排出を補助する器械で，呼吸筋力の低下のため排痰が困難な神経筋疾患患者に有効とされている。当院では長期間呼吸管理を受けている気管切開患者に試みたが，喀痰が粘稠でこれまでの排痰処置でうまくいかない患者で特に良好な結果を得た。本機は体位の制限がない，短時間で行えるなどこれまでの排痰法にない多くの利点を持つが，陽圧・陰圧に対する安全性，循環器系への負荷など問題点も予想される。本機の有効性には異論を持たないが，安全性については今後経験を積みながら慎重に結論を出していく必要があると考えられる。

緒　言

Mechanical In-Exsufflator（以下 MIE と略す）は米国 Emerson 社製の，気道に陽圧を加えた後に急速に陰圧にシフトさせることで喀痰の排出を補助する器械である。排痰のメカニズムが生理的な咳に似ており，呼吸筋力の低下によりうまく排痰のできない神経・筋疾患患者に有効と考えられている。今回当院では本機の試用機会を得て，長期間呼吸管理を受けている気切患者で試用してみたのでその結果を報告する。

対象・方法

対象は当院にて気管切開により長期間呼吸管理を受けているデュシェンヌ型の患者4名。年齢は26歳－36歳で平均29歳5ヶ月。呼吸管理期間は5年5ヶ月－10年8ヶ月で平均7年8ヶ月。気道内圧は平均 20.8 cm H_2O。ADL は1名が日中車椅子に乗車するが，他の3名は終日ベッド上生活で1例は側臥位不能（表1）。気胸や重篤な心不全・不整脈の合併のないことを確認の上，本人・家族に文書による同意を得た。

喀痰の性状は2例が粘稠で痰のとれにくさを訴えていた。通常の喀痰処置についても表1に示した。

MIE の設定は吸気・呼気・休止時間を各2秒，吸気圧 15 cm H_2O，呼気圧－20 cm H_2O とした。5–6 回の吸

表1　対象患者一覧

年　齢	26歳	36歳	28歳	28歳
氏　名	H. S.	K. T.	K. K.	F. H.
呼吸管理期間	5年5ケ月	8年11ケ月	10年8ケ月	8年0ケ月
ADL	日中車椅子	終日床上	終日床上	終日床上
呼吸器	ニューポート	ニューポート	ニューポート	ニューポート
換気量（ml）	450	400	400	400
呼吸回数(回／分)	18	18	24	20
I：E 比	1：2	1：2.1	1：1.5	1：2
FiO_2	21	21	25	25
気道内圧（cmH_2O）	19	20	18	26
ネブライザー	OFF	常に ON	常に ON	常に ON
喀痰性状	粘　稠	粘　稠	漿液性	漿液性
量	夜間に多い	日毎に異なる	日毎に異なる	少ない
喀痰処置（回／日）				
トイレッティング	1	1	(－)	1（時に数回）
タッピング	1	時々	時々	1
胸押し	0–10	0–10	時々	1–10
体位ドレナージ	1	1	(±)	1

表2　結果

氏　　名	H. S.	K. T.	K. K.	F. H.
胸部単純撮影				
施行前	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし
施行後	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし
胸部聴診所見				
施行前	清明	両側笛声音	右下水泡音	軽度水泡音
施行後	清明	清明	清明	清明
ハートモニター				
脈拍変動	初日のみ頻脈	初日のみ頻脈	初日のみ頻脈	初日のみ頻脈
不整脈	認めず	認めず	認めず	認めず
排　痰　量	中等量	中等量	少量	少量
感　　想	これはいい	奥の痰が取れた 肺が膨らみ易くなる	効きそう	特にない

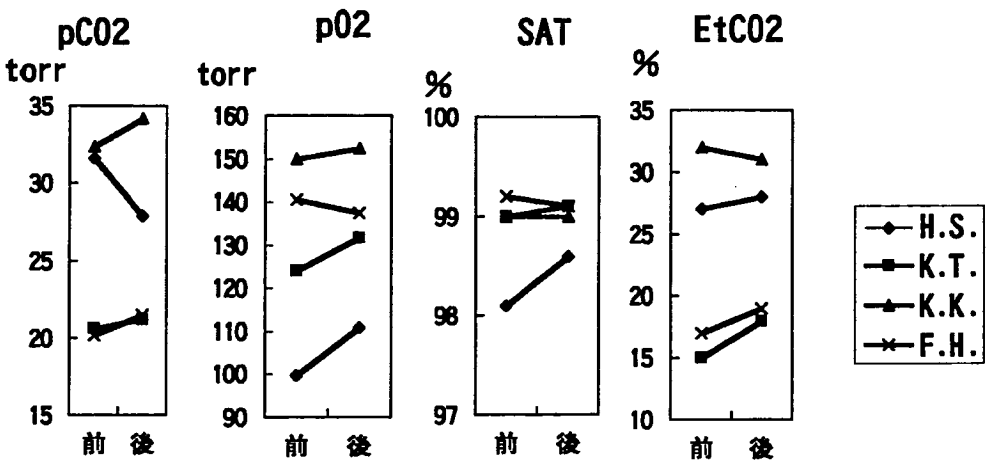


図1　MIE 前後データ比較

気・呼気サイクルを施行し，喀痰吸引もしくは休息の後に同様の処置を自覚的に痰がなくなるまで5–6回繰り返した。

MIE 施行中は SpO_2，$EtCO_2$，ハートモニターのモニタリングを行い，施行前後で聴診を行い動脈血ガス，胸部単純撮影を検査した。

結　果

MIE 施行前後の結果を表2にまとめた。単純撮影では施行前より肺野に異常所見無く，施行後も変化を認めなかった。聴診所見では，施行前に笛声音や水泡音を認めた症例があったが施行後は清明となっていた。ハートモニターでは，陰圧が初めての経験であるため初日に全例で120–140／分の頻脈が一時的に出現したが，すぐに慣れ翌日からは著変なかった。全例で不整脈の出現は認めなかった。排痰量は痰が粘稠な2例で中等量の排痰が得られ，患者からも肯定的な感想を得た。漿液性の2例では少量であったが，それ以外の喀痰処置で吸引されているためと思われた。

MIE 施行前後の血ガス，$EtCO_2$ データを図1に示した。いずれも有意差はなかったが，排痰量の多かった2例では PaO_2 が試行後上昇した。

考　察

MIE の利点・問題点を表3に整理した。患者の安楽な体位で比較的短時間で行える本法は，今回対象となったようなターミナルの患者にメリットが大きいと思われる。急激な陽圧から陰圧への変更が咳に似ていること，

表3　MIE の利点・問題点

◎利点
- 短時間で実施できる
- 体位による制約がない
- 排痰のメカニズムが生理的咳に近い
- 他の排痰処置との組み合せが可能
- 構造が簡単で比較的安価である

◎問題点
- 気胸を生じるリスクがある
  (換気量・圧解除は設定できない)
- 陰圧に対する安全域が不明
- 循環器系への負担の懸念
- 装置の共有による院内感染のリスク
  (マスク，回路を個人専用にする)
- 装置がかさばる

陽圧により肺胞の虚脱を防ぐことができると思われることはこれまでの喀痰処置にない特徴がある。これまでの処置で排痰が困難であった粘稠性の患者で中等量の痰量が引けたことはこうしたメカニズムが功を奏したのかもしれない。吸入など他の処置との組み合せでより効果的な方法も考えられる。一方問題点としては，本機は呼吸器と異なり換気量や圧解除の設定はできない。気胸のリスクについては常に考慮する必要がある。また，陰圧の安全域についてはこれまで経験がなく，今後の実績を待つ必要があると思われる。循環系への影響は今回は殆どみられず，排痰のメリットを考えると大きな問題ではないように思われるが，重篤な心不全の患者や危険な不整脈を有する患者へは慎重に行う必要があると思われる。本機は陽圧のみをかける呼吸器と異なり，陽圧・陰圧の療法をかけ喀痰を吸引することから，回路・マスクなどを個人専用にして院内感染を防ぐ必要もある。装置がある程度のスペースを要することも，呼吸器など多種の医療機器の必要なターミナルの患者では問題となることがあると思われる。

結　語

本法は，呼吸筋力の低下により排痰の困難な筋ジス患者に有効な排痰法と思われる。今後解決すべき問題点もいくつかみられ，安全性を確認しつつ慎重に適応を拡大していく必要があると思われる。

ワークショップ

ワークショップ

月日；平成7年8月10日
場所；日本都市センター

ワークショップ

遺伝子解析最前線

松　尾　雅　文
神戸大学医学部国際交流センター

遺伝子治療の現況

乾　　幸　治
大阪大学医学部小児科

乳幼児期発症の筋ジストロフィー最近の進歩と分類・その問題点

大　澤　真木子
東京女子医科大学小児科

病理学からみた筋ジストロフィー

檜　澤　一　夫
公立学校共済組合　四国中央病院

これからの筋ジストロフィーの治療

姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

研究成果の刊行に関する一覧表

平成７年度

平成７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．S. Ono F. Kanda K. Takahashi Y. Fukuoka K. Jinnai H. Kurisaki S. Mitake T. Inagaki K. Nagao	Neuronal loss in the dorsal raphe nucleus and the superior central nucleus in myotonic dystrophy : a clinicopathological correlation	Acta Neuropathol	89 : 122–125, 1995
2．高橋桂一 大澤真木子ら	筋ジストロフィーにおける遺伝子診断・遺伝相談ガイドブック	「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」遺伝相談・倫理・遺伝子診断プロジェクト	1995
3．S. Ono F. Kanda K. Takahashi Y. Fukuoka K. Jinnai H. Kurisaki S. Mitake T. Inagaki K. Nagao	Neuronal loss in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy	Neurology	46 : 228–231, 1996
4．S. Ono K. Takahashi Y. Fukuoka K. Jinnai F. Kanda K. Nagao	Immunohistochemical study of intracytoplasmic bodies of the thalamus in myotonic dystrophy	J Neurol Sci	in press 1996
5．K. Takahashi	Epidemiology and present state of muscular dystrophies in Japan	Proceedings of the WHO–Cosponsored Conference, Neurology and Public Health	in press 1996
6．桧澤一夫	変革期の病理学とその将来	現代病理学大系	1 : 175–181, 1995
7．Peng Yang T. Hirose T. Hasegawa K. Seki K. Hizawa	Aneurysmal Fibrous Histiocytoma of the Skin	American Journal of Dermatopathology	17(2) : 179–184, 1995
8．P. Yang T. Hirose T. Hasegawa K. Seki T. Sano K. Hizawa	Prognostic Implication of the p 53 Protein and Ki–67 Antigen Immunohistochemistry in Malignant Fibrous Histiocytoma	Cancer	76(4) : 618–625, 1995
9．大澤真木子	遺伝相談の意義と現状	からだの科学	(181) : 106, 1995

	著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
10.	大澤真木子 斎藤加代子 池谷紀代子 近藤恵理 小国美也子 河北有規子 杜娟 大澤真木子 中林正雄 細田瑳一	進行性筋ジストロフィーの DNA 診断	薬事新報	1833 : 9–16, 1995
11.	K. Saito K. Ikeya E. Kondo S. Komine M. Komine M. Osawa E. Aikawa Y. Fukuyama	Somatic Mosaicism for a DMD Gene Deletion	American Journal of Medical Genetics	56 : 80–86, 1995
12.	大澤真木子	先天性筋ジストロフィー	小児科学年鑑「小児科の進歩」	15 : 95–99, 1995
13.	大澤真木子	神経・筋疾患	小児科学の進歩	24 : 1995
13.	大澤真木子	神経・筋疾患	新生児学	442–458, 1995
14.	大澤真木子 福山幸夫	先天性筋ジストロフィー	新筋肉病学	517–536, 1995
15.	大澤真木子	福山型先天性筋ジストロフィーの臨床と病理	小児科	36(12) : 1447–1462, 1995
16.	新井ゆみ 宍倉啓子 炭田澤子 大澤真木子	福山型先天性筋ジストロフィー	小児内科	27(増刊号) : 703–708, 1995
17.	宍倉啓子 鈴木暘子 大澤真木子	ミトコンドリア病	東京女子医科大学雑誌	65(2) : 63–72, 1995
18.	近藤恵里 斎藤加代子 戸田達史 中村祐輔 大澤真木子 福山幸夫	多型解析による出生前診断を行なった福山型筋ジストロフィーの2家系	医学のあゆみ	173(9) : 789–790, 1995
19.	T. Izumi K. Hara T. Ogawa M. Osawa K. Saito M. L. P. Novo Y. Fukuyama S. Takashima	Abnormality of cerebral gangliosides in Fukuyama type congenital muscular dystrophy	Brain & Development	17 : 33–37, 1995

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
20. Y. Itagaki K. Saida K. Iwamura	Regenerative capacity of mdx mouse muscles after repeated applications of myo-necrotic bupivacaine	Acta Neuropathol	89 : 380-384, 1995
21. 住谷 晋 石川幸辰 石川悠加 南 良二	早期に診断されたEmery-Dreifuss型筋ジストロフィーの1例	脳と発達	27 : 35-40, 1995
22. 石川幸辰 石川悠加 住谷 晋 南 良二	早期に確定診断された重症Becker型筋ジストロフィーの1例－重症度とジストロフィンテストの相関－	脳と発達	27 : 53-57, 1995
23. 加賀谷芳夫 石川幸辰 南 良二	DMDの呼吸不全急性増悪期に対する体位ドレナージの経験－NIPPVを併用して－	理学療法学	22(2) : 69-75, 1995
24. 石川幸辰 安藤敏一 石川悠加 住谷 晋 南 良二	"Two-antibody sandwich" ELISAによるジストロフィン蛋白定量化の試み	医学のあゆみ	173(7) : 685-686, 1995
25. Y. Ishikawa J. R. Bach R. J. Sarma T. Tamura Je Song S. W. Marra Y. Ishikawa R. Minami	Cardiovascular Considerations in the Management of Neuromuscular Disease	Seminars in Neurology	15(1) : 93-108, 1995
27. 石川悠加 石川幸辰 住谷 晋 斎藤正樹 南 良二	在宅人工呼吸を行うDuchenne型筋ジストロフィー患者のためのアラームつき酸素飽和度モニタリングシステム（SpO_2）の開発	医療	49(8) : 638-643, 1995
28. 石川幸辰 石川悠加 住谷 晋 南 良二	DuchenneおよびBecker型筋ジストロフィーの保因者診断と出生前診断の自験例	医療	49(11) : 962-968, 1995
29. 住谷 晋 石川幸辰 石川悠加 斎藤正樹 一木崇宏 南 良二	早期に診断されたrigid spine症候群の1男児例	小児科診断	58(12) : 2183-2186, 1995
30. 高杉知明 石原傳幸 川村 潤 佐々木一哉 豊田丈夫 大角光彦 青柳昭男	Duchenne型筋ジストロフィー症における睡眠時呼吸異常に関する検討	日本胸部疾患学会雑誌	33(8) : 821-828, 1995

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
川城丈夫			
31. 姜　進	難治性神経筋疾患の終末期の診療，実践事例	ターミナルケア	9(2)：190–206, 1995
32. 姜　進 曽我文久	Mitochondrial myopathy	リュウマチ病セミナー	Ⅵ：32–40, 1995
33. 姜　進	筋ジストロフィー	綜合臨床	44(11)：2596–2600, 1995
34. 佐藤伸之 橋本和季 木村　隆 箭原　修 菊池健次郎	筋緊張性ジストロフィーにおける心拍変動の検討	神経内科	42(2)：149–153, 1995
35. 佐藤伸之 橋本和季 木村　隆 箭原　修 菊池健次郎	脳幹部位と心拍変動の連関	自律神経	32(2)：93–100, 1995
36. 井門　明 佐藤伸之 長谷部直幸 木村　隆 箭原　修 山下祐久 菊池健次郎 黒田健司 橋本和季	^{123}I–MIBG 心筋シンチグラフィーによる Shy–Drager 症候群における心臓交感神経機能の評価	自律神経	32(4)：384–390, 1995
37. 中根一好 南　尚哉 土井静樹 島　功二 浜田栄司	痙性対麻痺で発症し，AIDS と診断し得た HIV 脳症の MRI	神経内科	43：189–190, 1995
38. 大竹　進 原田征行 植山和正 市川司郎 伊藤淳二 新戸部泰輔 佐藤隆弘 森川泰仁 岡田弘之 毛糠英治	Duchenne 型筋ジストロフィーの脊柱変形について－高度進行群の検討－	脊柱変形	10(1)：118–122, 1995
39. 大竹　進	NIPPV の実際 経鼻間欠的陽圧式人工呼吸法	筋ジストロフィー症の療養と看護に関する臨床的，社会学的研究編	16–23：1995
40. 大竹　進	NIPPV 筋ジストロフィー 1995，研究の進歩	筋ジストロフィー協会編	42–45：1995

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
41. 白井泰子	出生前診断と人工生殖——人間生命の始期における人為的介入とその限界——	家族と医療 その法学的考察	237–257 : 1995
42. 白井泰子	遺伝子治療及び受精卵の着床前診断に対する専門家の態度	日本健康心理学会第8回大会論文集	50–51 : 1995
43. 木下真男 岩崎泰雄	筋萎縮性側索硬化症に対する recombinant human growth hormone の効果	神経治療学	12(3) : 195–201, 1995
44. K. Ikeda M. Kinoshita Y. Iwasaki N. Tagaya T. Shiojima	Lecithinized superoxide dismutase retards wobbler mouse motoneuron disease	Neuromuscular disorders	5(5) : 383–390, 1995
45. 片山進	Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の遺伝子診断	産婦人科の実際	44(5) : 605–609, 1995
46. 片山進	Duchenne 型筋ジストロフィーの分子遺伝学的出生前診断法	医学のあゆみ	172(3) : 187–190, 1995
47. 春原経彦 西尾健資 北口哲雄	臨床概念と実際	神経内科	43(2) : 95–103, 1995
48. 矢嶋茂裕 桑原尚志 山田重昭	筋ジストロフィーにおける心病変	Annual Review 循環器 小児科領域7	184–188 : 1995
49. 松岡幸彦	筋緊張性ジストロフィー	新筋肉病学	569–576, 1995
50. 長谷川康博 篠田千春 松岡幸彦	甲状腺異常性外眼筋ミオパチーの CT・MRI 所見	神経内科	43(4) : 381–382, 1995
51. K. Hojo H. Yamagata H. Moji T. Fujita T. Miki M. Fujimura K. Kidoguchi	Congenital myotonic dystrophy : Molecular diagnosis and clinical study	American journal of perinatology	12(3) : 195–200, 1995
51. R. Deka T. Miki Yin S–J S. T. MoGarvey M. D. Shriver C. H. Bunker S. Raskin J. Hundrieser R. E. Ferrell R. Chakraborty	Normal CAG Repeat Variation at the DRPLA Locus in World Populations	Am. J. Hum. Genet.	57 : 508–511, 1995
52. H. Yamagata T. Miki M. Nakagawa	Assoclation of CTG repeats and the 1–kb Alu insertion/deletion polymorphism at the myotonin protein kinase gene in the Japanese	Hum Genet	in press : 1995

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
K. Johnson R. Deka T. Ogihara	population suggests a common Eurasian origin of the myotonic dystrophy mutation		
53. 山縣英久 三木哲郎 荻原俊男	筋肉神経疾患と三塩基反復配列	筋疾患の分子機構	380–384, 1995
54. 山縣英久 三木哲郎 荻原俊男	筋緊張性ジストロフィー	臨床 DNA 診断法	633–636, 1995
55. 三木哲郎	筋緊張性症候群 1　病因，病態，病理	新筋肉病学	559–568, 1995
56. 山縣英久 三木哲郎 荻原俊男	筋緊張性ジストロフィー	BIO Clinica	10：18–23, 1995
57. 三木哲郎 山縣英久 荻原俊男	筋緊張性ジストロフィー症の遺伝子治療	臨床医	21(5)：655–658, 1995
58. E. M. Cutiongeo C. D. Padilla K. Takenaka Y. Yamasaki M. Matsuo H. Nishio	More Deletions in the 5' Region Than in the Central Region of the Dystrophin Gene Were Identified Among Filipino Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients	American Journal of Medical Genetics	59 : 266–267, 1995
59. Y. Takeshima H. Nishio H. Sakamoto H. Nakamura M. Matsuo	Modulation of in vitro splicing of the upstream intron by modifying an intra–exon sequence Which is deleted from the dystrophin gene in dyotrophin Kobe	J. Clin. Invest	95 : 515–520, 1995
60. Y. Yu H. Yamabe H. Fujita T. Inoue Y. Yokota H. Nishio H. Wada M. Matsuo M. Yokoyama	Cardiac Involvement in a Family with Becker Muscular Dystrophy	Internal Medicine	34(9)：919–923, 1995
61. T. Toda M. Yoshioka Y. Nakahori I. Kanazawa Y. Nakamura Y. Nakagome	Genetic Identity of Fukuyama–type Congenital Muscular Dystrophy and Walker–Warburg Syndrome	Annals of Neurology	37(1)：99–101, 1995
62. 吉岡三恵子	"筋疾患の中枢神経病変" 非福山型その他の筋ジストロフィー	小児内科	27 : 709–712, 1995
63. 吉岡三恵子	"小児の治療指針" 重症筋無力症	小児科診断	58 : 526–528, 1995

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
64. 福田清貴 亀尾等 石瓶紘一	Duchenne 型筋ジストロフィーにおける顆粒球内アミノ酸濃度に関する研究	厚生省精神・神経疾患研究報告集 平成6年度	1995
65. H. Kawai M. Akaike T. Endo K. Adachi T. Inui T. Mitsui S. Kashiwagi T. Fujiwara S. Okuno S. Shin K. Miyoshi K. P. Campbell H. Yamada T. Shimizu K. Matsumura S. Saito	Adhalin Gene Mutations in Patients with Autosomal Recessive Childhood Onset Muscular Dystrophy with Adhalin Deficiency	J. Clin. Invest.	96 : 1202–1207, 1995
66. 上田由利子 川井尚臣 足立克仁 鳴尾隆子 斎藤史郎	Duchenne 型筋ジストロフィーの女性保因者における心機能障害	臨床神経	35(11) : 13–20, 1995
67. 多田羅勝義 富永ユリ 合田友子 水谷滋 松家豊 松岡優 黒田泰弘	Duchenne 型筋ジストロフィー患者における体外式人工呼吸器使用時の横隔膜呼吸運動	日本小児呼吸器疾患学会雑誌	6(1) : 7–12, 1995
68. T. Kondoh S. Fujishita N. Shibuya T. Matsumoto	Different muscle specific promoter characteristics in two sibs with Duchenne muscular dystrophy	J Med Genet	32 : 325–328, 1995
69. Ji-en Zhao K. Yoshioka J. Ohta M. Uchino T. Miike	Immunolocalization of Dystrophin Related-protein in the Nervous System and Muscles of Rats, and Normal and Mdx Mice	KUMAMOTO MEDICAL JOUNAL	45(1) : 33–46, 1995
71. I. Higuchi H. Fukunaga K. Matsumura M. Inose K. Izumi R. Okubo M. Nakagawa T. Shimizu M. Osame	Abnormal expression of heparan sulfate proteoglycan on basal lamina of muscle fibers in two japanese patients with adhalin deficiency	Neuromusc. Disord.	5(6) : 467–474, 1995
72. H. Yamada F. M. S. Tome	Laminin Abnormality in Severe Childhood Autosomal Recessive Muscular Dystrophy	Laboratory Investigation	72(6) : 715–721, 1995

著者名	論文題目	雑誌名	巻(号):頁,西暦年号
I. Higuchi H. Kawai K. Azibi M. Chaouch S. L. Roberds T. Tanaka S. Fujita T. Mitsui H. Fukunaga K. Miyoshi M. Osame M. Fardeau J-C. Kaplan T. Shimizu K. P. Campbell K. Matsumura			
73. 福永秀敏	Lambert-Eaton 筋無力症候群	新筋肉病学	1995
74. 松崎敏男	筋ジストロフィーにおける ACE gene polymorphysm と心電図学的及び血清学的循環動態の検討	国立療養所沖縄病院医学雑誌	16(1)：54-56, 1995
75. 貝谷久宣	遺伝子医療を考える	からだの科学	181： 97, 1995
76. 貝谷久宣	DNA 診断に対する患者・家族の意識	からだの科学	181：118-122, 1995
77. 貝谷久宣(翻訳)	筋ジストロフィー ザ・ファクト	ライフリサーチ単行本	1995

平成７年度　運営の経過

○平成７年４月７日（金）　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７年７月20日（木）　平成７年度精神・神経疾患研究委託事業の契約締結

○平成７年８月10日（木）　平成７年度ワークショップ　於：日本都市センター
第１回班員会議開催

○平成７年８月25日（金）　精神・神経疾患研究委託事業計画書を国立精神・神経センターへ提出

○平成７年９月28日（木）　分担研究費配分

○平成７年10月６日（金）　研究班会議発表演題および抄録提出締切

○平成７年11月28日（火）　平成７年度研究班会議（第１日）　於：日本都市センター
第１回幹事会開催

11月29日（水）　研究班会議（第２日）
第２回班員会議開催

○平成８年１月12日（金）　研究成果報告書原稿提出締切

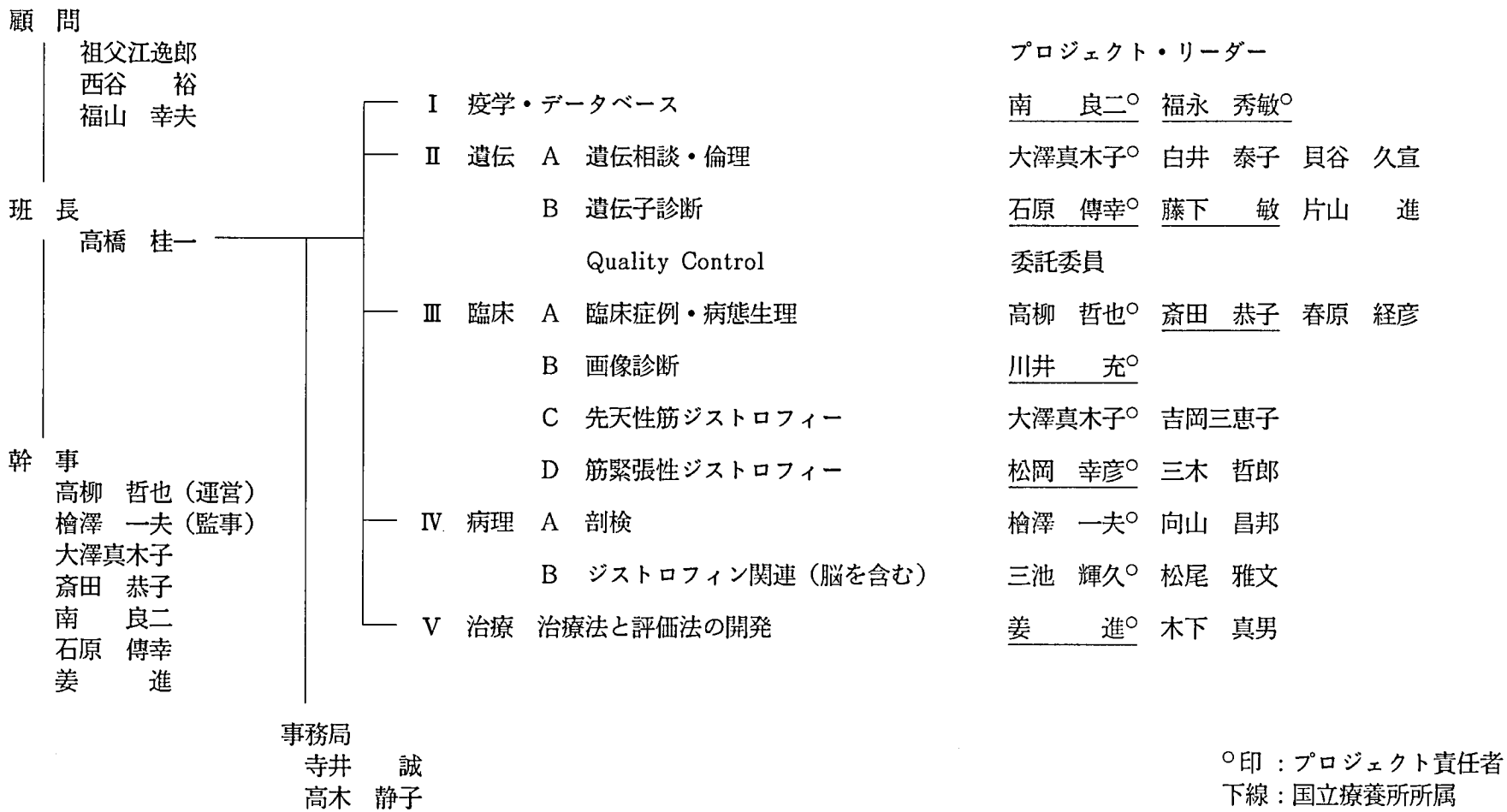
○平成８年１月19日（金）　筋ジストロフィー研究班総合班会議　於：学士会館

○平成８年１月24日（水）　精神・神経疾患研究委託費評価部会
於：はーといん乃木坂保健会館

○平成８年２月23日（金）　収支決算報告書提出締切

○平成８年３月29日（金）　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７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



○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7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 FAX	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 0795-64-4626	200	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 07442-4-6065	3416	教授
5指－3－03	分担 (監事)	檜澤一夫	公立学校共済組合四国中央病院	799 -01	愛媛県川之江市川之江町2233	0896-58-3515 0896-58-3464	200	院長
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	東京都新宿区河田町8－1	03-3353-8111 03-5379-1440	37308	教授
5指－3－05	分担 (幹事)	斎田恭子	国立療養所宇多野病院神経内科	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121 075-464-0027	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 01376-4-2715	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 048-769-5347	212	副院長
5指－3－08	分担 (幹事)	姜進	国立療養所刀根山病院神経内科	560	大阪府豊中市刀根山5－1－1	06-853-2001 06-853-3127	188	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 0166-53-9184	362	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 011-596-3122	410	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 浪岡町大字女鹿沢字平野155	0172-62-4055 0172-62-7289	210	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 022-243-2530	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	043-422-2511 043-421-3007	294	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 0257-24-9812	259	医長

課題番号	区分	氏名	所属	郵便番号	住所	電話番号 FAX	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 0473-71-2900	1282	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 03-3468-3756	2321	教授
5指－3－17	分担	片山進	東邦大学医学部産婦人科	143	東京都大田区大森西5－21－16	03-3762-4151 03-3765-7671	3792	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 0423-44-6745	3413	部長
5指－3－19	分担	鈴木光一	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 0465-23-1167	213	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	石川県金沢市岩出町2－73	0762-58-1180 0762-57-3548		医長
5指－3－21	分担	山田重昭	国立療養所長良病院	502	岐阜市長良1291	058-232-7574 058-294-3718	212	副院長
5指－3－22	分担	向山昌邦	愛知県碧南保健所	447	愛知県碧南市山神町8－35	0566-42-7621 0566-42-8066		所長
5指－3－23	分担	松岡幸彦	国立療養所鈴鹿病院	513	三重県鈴鹿市加佐登3－2－1	0593-78-1321 0593-78-7083	211	院長
5指－3－24	分担	三木哲郎	大阪大学医学部老年病医学講座	565	大阪府吹田市山田丘2－2	06-879-3853 06-879-3859		助教授
5指－3－25	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 06-879-3939	3934	講師
5指－3－26	分担	松尾雅文	神戸大学医学部国際交流センター	650	神戸市中央区楠町7－5－1	078-341-7451 078-362-6064	3508	教授
5指－3－27	分担	吉岡三恵子	神戸市立中央市民病院小児科	650	神戸市中央区港島中町4－6	078-302-4321 078-302-7537	268	参事
5指－3－28	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2－789	0742-45-4591 0742-48-3512	239	医師
5指－3－29	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5－8－31	0852-21-6131 0852-27-1019		医長

課題番号	区分	氏名	所属	郵便番号	住所	電話番号 FAX	内線	職名
5指－3－30	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 0829-39-6372	203	科長
5指－3－31	分担	足立克仁	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 0883-24-8661	210	副院長
5指－3－32	分担	安徳恭演	国立療養所筑後病院神経内科	833	福岡県筑後市大字蔵数515	0942-52-2195 0942-53-7053	281	医長
5指－3－33	分担	藤下敏	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 0956-82-4630	2018	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須屋2659	096-242-1000 096-242-2619		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	096-373-5195 096-373-5200		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 0977-26-1163	242	医長
5指－3－37	分担	隅本健司	国立療養所宮崎東病院	880	宮崎市大字田吉4374－1	0985-56-2311 0985-56-2257	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 0995-63-1807	201	副院長
5指－3－39	分担	松崎敏男	国立療養所沖縄病院神経内科	901 -22	沖縄県宜野湾市我如古3－20－14	098-898-2121 098-897-9838	267	医長
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 03-3208-7030		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	052-264-4811 056-162-4866		学長
	（顧問）	西谷裕	京都専売病院	605	京都市東山区東大路渋谷下ル 妙法院前側町447	075-561-6121 075-551-3486		院長
	（顧問）	福山幸夫	東京女子医科大学小児科	162	東京都新宿区河田町8－1	03-3353-8111 03-5269-7338	31230	名誉教授

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6・7年度研究報告書

発行日　平成8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