

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	国立療養所八雲病院 南 良 二	5
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	国立療養所八雲病院 南 良 二	8
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	東京女子医科大学小児科 大 澤 真木子	11
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	東京女子医科大学小児科 大 澤 真木子	13
受精卵の着床前診断に対する専門家の態度	国立精神・神経センター精神保健研究所 白 井 泰 子	16
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	社団法人日本筋ジストロフィー協会 貝 谷 久 宣	18
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	国立療養所東埼玉病院 石 原 傳 幸	21
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	大阪大学小児科 乾 幸 治	23
筋型プロモーター領域が異なる Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) 兄弟例の検討	国立療養所川棚病院神経内科 藤 下 敏	25
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	東邦大学第一産婦人科学教室 片 山 進	27
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	国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 春 原 経 彦	29
★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—	奈良県立医科大学神経内科 高 柳 哲 也	34
Rimmed vacuole を伴う myopathy の臨床像, 筋病理像の再検討	国立療養所札幌南病院神経内科 島 功 二	37
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 myopathy with rimmed vacuoles	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	
顔面肩甲骨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プ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 大学リハビリテーション科助教授 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 -定量的サザンプロット法での検討-	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子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 -Fulvor 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 ー靴底可変型装具の開発ー	国立療養所西奈良病院神経内科	安東 範明	238
筋萎縮症患者における座位負荷での血圧, 脈拍数, 血漿ノルアドレナリンの変動	国立療養所西別府病院神経内科	後藤 勝政	242
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	国立療養所徳島病院内科	足立 克仁	245
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	国立療養所鈴鹿病院	松岡 幸彦	249
Duchenne 型筋ジストロフィーの血栓準備状態	国立療養所東埼玉病院	石原 傳幸	252
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	国立療養所沖縄病院神経内科	松崎 敏男	255
デュシャンヌ型筋ジストロフィーの呼気ガス分析	国立療養所岩木病院整形外科	大竹 進	259
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	国立療養所箱根病院神経内科	鈴木 光一	262
筋ジストロフィー患者の頭部 MRI と知能	国立療養所再春荘病院内科	寺本 仁郎	264
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	国立療養所宇多野病院神経内科	斎田 恭子	266
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける事象関連電位の検討 ーP 300 とミスマッチ陰性電位 (MMN)ー	国立療養所新潟病院神経内科	近藤 浩	268
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける網膜電位 (ERG) の検討	国立療養所八雲病院小児科	南 良二	271
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	東京女子医科大学小児科	大澤 真木子	274
タウリン投与を受けた DMD における細胞内タウリン濃度	国立療養所原病院小児科	福田 清貴	278
mdx マウスの心筋の電気生理学的検討	東邦大学第四内科	木下 真男	281
mdx マウスの培養筋細胞のイオンチャンネルの発現調節	国立療養所宇多野病院神経内科	斎田 恭子	283
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 ー免疫組織化学的検討ー	国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	春原 経彦	286
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	国立療養所下志津病院神経内科	川井 充	289
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
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
Duchenne型筋ジストロフィーの脊柱変形	301
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
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
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
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
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
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
筋緊張性ジストロフィー症の性格傾向 (第1報)	326
先天型筋強直性ジストロフィーの頭部MRI所見	329
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
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
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
筋緊張性ジストロフィーとアルツハイマー病の関連	343
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
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

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樞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ピオチン長期投与 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性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

似て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。高橋らは臨牀的に確認した 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る、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。福山型の胎齡 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 の肺泡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療で確かめた。

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

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, 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)。

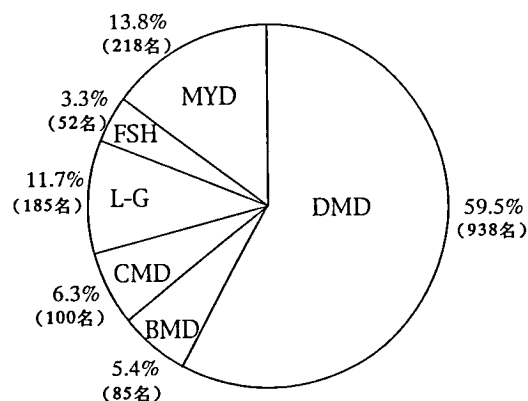


表 1 国立療養所 27 施設に入院中の筋ジストロフィー患者の病型分類 (患者総数 1578 名)

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, 班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, いわゆる筋強直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⁾と差がなかつ

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%)
Definite mouth asymmetry/weakness	40/46 (87%)	31/55 (56%)
Definite 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 limit 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復配列の増幅でなく、遺伝子の欠失または点変異が示唆された。従来²⁾の報告と同様に、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 4q35-pter 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³⁾、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 Syndrome. Ergel, A. G. and Frangini-Armstrong, C.: Myology. vol. 2, 2nd 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 パイロットスタディー筋ジ

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4 q 35-qter マーカー p 13 E-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.

