
平成8-10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遺伝相談及び
全身的病態の把握と対策に関する研究班

研究報告書

(班長：石原 傳幸)

Reports of the Clinical Research Team
for
The Genetic Counselling and the Clinical
Research of the Pathophysiology and
Treatment in Muscular Dystrophy Patients.
1996-1998

平成11年3月

序

班長 石原 傳幸

筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身病態の把握と対策に関する研究班の報告書が、予定通り完成し配布できることは班員、班員協力者の皆さんのご協力のたまものと深く感謝申し上げます。

この3年間には筋ジストロフィーをとりまく環境も大きく変わり、昨年には日本産婦人科学会から着床前診断についてのゴーサインも出されて、社会的に大きな反響を巻き起こして、議論が続けられている。この班では医学者だけではなく倫理、法学者を含み出生前診断、着床前診断についての議論が重ねられてきた。これらの診断法については、一律の結論が出せるような問題ではなく、各家族で決定する問題というのが、現在の大まかな現状であろう。3年間の結論としては遺伝子診断パンフレットの作成にこぎつけたところであり、今後このパンフレットが広く利用されることを希望している。班のもう一つのバックボーンである血栓症の問題については、血栓症の頻度が多いという認識を共通に持つ所からスタートした。この3年間で、ようやく脱水との関連について全国レベルで研究が行われる運びとなったことは喜ばしい。ほかのプロジェクトでも優れた研究もたくさんあり、力強く思う次第である。以上3年間に少しは進歩したかと自負してはいるが、相変わらず多数の患者が年若くして永眠される状態が続いており、臨床医師として無力を感じている。一日も早く治療法が見つかることを心より祈りながら、筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身病態の把握と対策に関する研究班の総括を書いた。この班で積み残した課題は社会的にも学問的にもたくさんあり、続く研究班で一つ一つの解決をお願いして、筆を置く。

平成11年3月



目次

班長の総括	1
班長の英文総括	3
班長の班全体のまとめ	4
各班員の3年間のまとめ	7
松岡幸彦先生のプロジェクト研究のまとめ	99
各班員のfull paper	101
各班員の平成8年度の報告書	275
各班員の平成9年度の報告書	351
各班員の平成10年度の報告書	433
遺伝子相談パンフレット	507
筋ジストロフィー研究第3班・分担研究者一覧表	555
筋ジストロフィー研究第3班・班構成	559
筋ジストロフィー研究第3班・顧問名簿	561
平成9年度夏の勉強会	563
筋ジストロフィー研究第3班・主催の会議一覧表	567



筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究

石原 傳幸

当班は「遺伝子相談等により家系分析を含めたニーズの増大する遺伝相談の的確な実施を図るとともに、呼吸不全、心不全など末期の病状や死因を十分に解明し延命を含む治療の向上に役立てる研究」を目的として行われた。

研究成果：

1.遺伝子診断：従来のDuchenne型筋ジストロフィーの遺伝子の直接の異常診断率は70%であった。今回の研究班では遺伝子点変異の症例の診断が可能となった。川村(東埼玉)のmRNAから得られたcDNAの直接シーケンス法や、石川(八雲)のPTT(Protein Truncation Test)などにより症例が積み重ねられるようになり直接の異常診断率は90%と向上した。

2.遺伝相談：遺伝子診断の診断率の向上に基づいて正確な遺伝相談が可能となった。前身の研究班の研究では保因者診断は欠失・重複家系のみで可能であったが、当班では点変異家系でも保因者診断が可能であることを明らかとした。産婦人科班員2名による着床前診断の基礎的検討も行われ、着床前診断の技術的検討も行われている。

3.倫理的検討：法学者の丸山(神戸大)、白井(国立精神・神経センター)などの倫理学者による法的・倫理的側面から出生前診断と着床前診断の検討を行った。着床前診断の是非については未だ班員相互でもコンセンサスは形成できない状態である。この問題はコンセンサスを形成する種類の問題ではなく、各家族で決定すべき問題であると暫定的に結論しているのが現状である。プロジェクトリーダーの大澤(東京女子医大)を中心に遺伝子診断説明書/同意書を発行したので全国的に配布する予定である。

4.凝固異常：徳島大の佐野により筋ジストロフィーの諸臓器で梗塞発生率が他疾患剖検例よりも高率であることが明らかとされた。梗塞は肺・腎臓・脳等で認められた。凝固・線溶系マーカー異常も高率に存在し、筋強直型では歩行可能例よりも歩行不能例で異常が著明であることが明らかにされ、不動化が大きな役割を果たす可能性が確認された。これまでは血小板機能については正常と考えられていたが、南(八雲)により血小板蛋白のglycoprotein 4の低下がDuchenne型で認められることが発表された。血栓形成には脱水も大きな役割を果たすと臨床的に考えられ、今後摂取水分量を増量することが梗塞形成予防に効果があるかどうかを全国的に検討することが計画された。ワーファリン治療の実際についても報告されたが、一部の研究者からは出血性梗塞が増悪する懸念が表明され、今後の検討課題として残された。

5.筋強直性ジストロフィー：本症では臨床的には左心不全と診断されるが、検査上左心機能は正常であるという解離が認められることから、偽性心不全という新しい概念が提唱され注目された(田村・東埼玉)。これは交感神経系異常による心不全という、全く新しい病態生理の提唱であり、今後治療への応用も期待される。

6.心肺不全：呼吸不全の新しい治療法としてminitracheostomy tubeによる呼吸法が報告された。この方法は気管切開法と鼻マスク法の間位置する治療法である。心不全については石川(八雲)のβブロッカー治療により5年生存率が語られるようになり、長期延命が可能となった。

7.薬物治療：プレドニン治療が有効であることが明らかとなった、2年間程度病気の進行を遅らせたとされるが、その作用機序は不明である。プレドニンは3割の患者では無効であることも報告された。

8.画像診断：下志津病院を中心として画像診断による至適運動量の決定が行われ、同院と徳島病院で筋ジストロフィー各疾患の画像的特徴が報告された。

未解決の問題点とその解決

- 1.遺伝子診断を全国的に広め、この体制を長期的に確保・維持すること。
- 2.遺伝相談を地域的な偏りなく全国的に広めること。
- 3.凝固能亢進への対策、血栓形成予防の確立。
- 4.呼吸不全対策として気管変形を予防するための脊柱固定手術の導入。
- 5.その他各種筋ジストロフィーの病態に即した治療法の確立。

6.日本における筋ジストロフィー実態の把握。

今後の研究の進め方について

遺伝相談の具体的方法を確立し広める。全国を数ブロックに分け遺伝子診断実施施設を作る必要がある。脊柱手術の専門家を班員に加える必要がある。疫学的観点からの検討を行い、諸外国との相違点について検討する。

当確該分野に関する国外の研究状況の概要

遺伝子診断についてはようやく外国に追いついた。遺伝相談については文化的な独自性があることから、我が国独自の方法を確立する必要がある、外国とは比べられない面もある。しかし、カウンセラーが日本ではいないことは、今後反省すべきであろう。凝固能異常については外国での研究報告はなく、我が国で検討することは十分な価値がある。脊柱固定に関しては我が国ではヨーロッパに比べ全く遅れているので早急に導入する必要がある。

Proceedings of the studies of the clinical research team(Research team for the genetic counselling and the clinical research of the pathophysiology and treatment in muscular dystrophy patients)
Research team leader:Tadayuki Ishihara MD(National Higashisaitama Hospital)

Purpose:

The purpose of this research team is the establishment of the genetic counselling of the muscular dystrophies in our country and clinical management of patients with muscular dystrophies.

Members:

Ishihara T, Kyo S, Matsuoka Y, Adachi K, Osawa M, Miike T, Hashimoto K, Ishikawa Y, Otake S, Kimura Y, Saitoh H, Kawai M, Shirai Y, Sunohara N, Kinoshita M, Katayama S, Sueoka K, Shinbo T, Kishibayashi J, Kondoh H, Honke K, Yamada S, Saida K, Mituyoshi I, Miki T, Inui K, Ando N, Takeshima Y, Yoshioka M, Sugio T, Kawahara H, Fukuda K, Sano T, Antoku Y, Gotoh K, Fujishita S, Teramoto H, Kumamoto K, Fukunaga H, Suehara M, Kaiya H.

Results:

1. Establishment of the genetic counselling

During this year for the correct diagnosis of the patients with Duchenne/Becker muscular dystrophies, efforts to diagnose minute/small change in the dystrophin gene. Kawamura(Higasisaitama Hosp)succeeded in carrier detection in families with point mutation of dytrophin gene. This success provides a concrete evidence for genetic counselling both for family members and also attending doctors. At present , about 90% of Duchenne /Becker dystrophy patients can be diagnosed at direct DNA level in our country. About 10% of the patients family still needs indirect diagnosis. The project leaders for genetic couselfling(Oosawa:Tokyo Womens Medical College and Shirai:National Center for Neurology and Psychiatry) made the forms of informed consent for DNA diagnosis and genetic counselling for muscular dystrophies.

2. Pathophysiological studies

Main theme of this study is to clarify the mechanisms of the abnormalities of the blood coagulation in muscular dystrophies. Sano(Tokushima University)studied both dystrophic patients and other disease control patients. He clarified that thrombo-embolic phenomena were found more frequently in muscular dystrophy than disease control patients. And thrombo-embolic phenomena were found not only lungs and brain but also kidney, spleen and testis. Clinical laboratory examinations for blood coagulation/fibrinolysis system in these patients exhibited frequent abnormal high values of TAT, FPA and d-imers. Myotonic muscular dystrophy patients have also same abnormal findings as Duchenne/Becker patients. This year one study indicated that frequency of abnormal findings in blood coagulation/fibrinolysis system is much more in wheel-hair bound patients than walking patients. So the immobilization due to muscle weakness may be the common cause of thrombo-embolic phenomena. Anyway, the prevention of the thrombo-embolic phenomenon will make their lives much longer in very near future, if we can succeed to correct abnormal mechanisms.

Other clinical studies aiming for myotonic muscular dystrophy, and also congenital muscular dystrophy, as well, were done.

筋ジストロフィーの遺伝相談と全身的病態の把握と対策に関する研究

主任研究者 石原 傳幸（国立療養所東埼玉病院内科）

本研究班もはや最終年度に入り、まとめの年度に入ったにもかかわらず、3年間の総括となるような研究発表が少なかったことは残念であった。本研究班の主目的は2つあり、その一つは遺伝子診断・遺伝相談法の確立であり、もう一つは筋ジストロフィーにおける血栓症の予防であった。以下には各プロジェクトにわけて説明する。

1. 遺伝子診断

遺伝子診断は本研究班の前身である高橋班より継続して行われているプロジェクトで、正確な遺伝相談のためには正確な遺伝子診断に基づかなければならないことは自明の理である。本研究班となってジストロフィン遺伝子点変異を含む複数の微小変異例の発見がなされるようになった。微小変異例の母親の多くが保因者であることが判明した。90%の症例で遺伝子変異が発見可能であり、保因者診断もこれらの家系では可能となった。今後の問題点は現在研究として行われている遺伝子検査を、このままのレベルで、将来にわたって維持してゆくシステムを構築することであろう。全国を数ブロックに分けて遺伝子検索センターの役割を国立療養所に持たせることが最も現実的な解決策に思える。

2. 遺伝相談

東京女子医科大学の大澤、精神神経センターの白井らにより遺伝相談に関するインフォームドコンセントの書式が作成され、印刷された。出生前診断・着床前診断についても討議された。これらの問題については立場によりさまざまな意見があり、コンセンサスは得られないことも当然であるが、議論を継続して行くことが大切であるという立場で班運営を行ってきた。本研究班の研究期間に特定の結論を出すことを目的としてはいない。

着床生前診断についての基礎的研究が行われているが受精後の同一胚の割球間の性別診断の不一致率が未だ高い現在の技術では着床前診断の実施については早急であると考えたい。

3. 先天性筋ジストロフィー

FCMDの遺伝子が本年解明されたが、未だ遺伝子診断が普及していません、臨床的視点からの発表がめだつた。今後DMDと同様の遺伝子診断が可能となれば、WWSやMEBとの異同も簡単に診断可能となり、診断の精度も向上し、現在未分類の先天性筋ジストロフィーが発見可能となるであろう。今後の問題点としては診断未決定のCMDについて全国調査を行う必要があるであろう。

4. 筋強直性ジストロフィー

筋強直性ジストロフィーの偽性心不全という新しい概念が発表された。臨床的には左心不全のように見えるが呼吸不全、脂肪沈着、交感神経異常の3つを伴った状態であり、今後の研究の進展が望まれる。

5. 画像診断

至適運動量をMRI画像で決定しようという試みがなされて注目された。

6. 心肺不全

minitracheostomy tube挿入による人工呼吸法と言う新しい治療法が発表された。NIPPVと気管切開法の中間に位置する方法であり、普及することが予想される。

7. 凝固異常

このプロジェクトは本研究班の重点研究項目である。本年はまとめの年であり、プロジェクトリーダーか

ら脱水についてのprospective studyが提案されて議論された。warfarin治療の実際についても報告された。肺では出血性梗塞が起こっておりwarfarinを投与すると出血が増大するのではないかと危惧されており、当班として積極的に使用するまでには踏み切れなかった。

8.疫学・データベース

この次の班にはこのプロジェクトの発展が是非必要である。

9.薬物療法

薬物治療の中心はステロイド投与である。施設により投薬量が微妙に異なっており、今後の施設間での治療成績比較が必要であろう。また、投与開始または中止時期の検討、他型でも効果あるのかどうかなどの研究が今後望まれる。



3年間のまとめ

(平成8年度～平成10年度)

実績報告書



3年間の研究のまとめ

石原 傳幸 (国立療養所東埼玉病院内科)

本研究班の主目的は2つあり、その一つは遺伝子診断・遺伝相談法の確立であり、もう一つは筋ジストロフィーにおける血栓症の予防であった。この目的に沿った研究を3年間を行ってきた。3年間の発表演題を次に記す。

平成8年度

- 1.直接シーケンス法によるDuchenne型筋ジストロフィーの点変異の検出(川村)
- 2.筋強直性ジストロフィーの刺激伝導障害に対するペースメーカー治療(田村)
- 3.嚥下透視検査による筋緊張性ジストロフィー患者の嚥下障害の検討(花山)
- 4.Duchenne型進行性筋ジストロフィーにて入院療養中に気胸を発症し、横隔膜直上付近に無血管野の出現した一例(西村)
- 5.複数回起こったことを証明できたDuchenne型筋ジストロフィーにおける出血性肺梗塞(石原)

平成9年度

- 1.直接シーケンス法によるDuchenne型筋ジストロフィーの微小変異の検出と保因者診断(川村)
- 2.Duchenne型筋ジストロフィーの慢性心機能障害の予後(田村)

平成10年度

- 1.Duchenne型筋ジストロフィーの遺伝子診断と保因者診断(川村)
- 2.筋強直性ジストロフィーの心臓交感神経機能(田村)
- 3.呼吸不全を有する筋ジストロフィー患者に対するminitracheostomy tubeを介した人工呼吸管理(野守)

1.遺伝子診断

当班のquality controlerの加藤と、当院の川村はRT-PCRにより得られたcDNAから直接sequence法により、ジストロフィン遺伝子点変異を含む複数の微小変異例の発見に成功した。大きな欠失家系とは異なり、微小変異例の母親の多くが保因者であることを明かとした。この方法では90%のDMD/BMD症例・家系で遺伝子変異が同定可能であり、保因者診断もこれらの家系でも可能とした。今後の問題点としては、これまでに蓄積されてきた診断技術をどう将来に生かしてゆくかと言うことである。研究者は新しい研究にむかうであろうから、今後の遺伝子診断はサービスということになり、永続性はない。わが国でのDMD家系は有限数しか存在せず、すべての家系を当療養所の検査室に集めて検討することも可能であると川村は述べているが、全国を数ブロックに分けて遺伝子検索センターの役割を国立療養所に持たせることが最も現実的な解決策に思える。今後厚生省に働きかけを続けて実現を図ることが必要である。

2.心肺不全

DMDの心不全の予後はACE阻害剤の出現により改善されたが、まだ不十分である。当院では β ブロッカーのtrialは行えなかった。

筋強直性ジストロフィーの偽性心不全という新しい概念を当院の田村が発表した。この疾患ではDMDとは異なり、臨床的には左心不全のように見えるが実際に心臓機能を評価してみると左心不全の状態ではなく、DMDを見慣れてきた我々にとっては了解不能の病態であった。田村は呼吸不全をベースとしながらも、胸水貯留(しかしCVPは正常範囲)、脂肪沈着、交感神経異常の3つを伴った状態を偽性心不全と命名した、今後の研究の進展で治療法の開発が期待される。

西村はDMDにおける気胸の差異に漏れた空気が腹腔側に拡大するのを観察し、これは横隔膜の変性と胸膜癒着に原因すると発表した。一般の気胸には認められない所見であり、横隔膜萎縮の強い筋ジストロフ

イーにしかみられない画像所見である。

共同研究者の済生会中央病院の野守はminitracheostomy tube挿入による人工呼吸法と言う新しい治療法をDMDの呼吸不全治療に導入した。NIPPVと気管切開法の間位置する方法であり、発声可能であるという利点があり今後神経筋疾患の呼吸不全治療の有力な一方法として普及することが予想される。この方法は救急時の救命にも有用であり、習熟すれば10分程度で手術が終了し気管切開に比べ格段に侵襲が少ないという利点がある。現在までに10例の治療を行い、うち2例が死亡した。挿入するチューブの内径が4.5mmで狭いために喀痰吸引が困難ではあるが、徐々に太い気管切開チューブを入れられるようになる。カフがつかないために低圧アラームが鳴りっぱなしとなり、一般の人工呼吸器では対応できず、一部の従圧式呼吸器のみが使用可能である。

3.凝固異常

このプロジェクトは本研究班の重点研究項目である。

呼吸不全で死亡したDuchenne型筋ジストロフィーの1例の剖検により2回以上肺梗塞が起こった事を動脈の連続切片作成により証明した。この事実は筋ジストロフィー末期では肺高血圧症から肺梗塞が発生し、さらに肺高血圧症が増悪するという悪循環が成立しているという仮説が正しいことを示唆している。また、DMDにおける血液凝固線溶系マーカー異常は高率に見られるが、この異常は筋強直性ジストロフィーや筋萎縮性側索硬化症にも共通して見られることをワークショップにおいて発表した。出血性肺梗塞の予防は延命につながる可能性が強く示唆されるので、研究の迅速な対応が急務である。また脱水と梗塞の関係が問題となっているが、典型的な症例の報告がなく、現在論文作成中である。これからしなければならぬ仕事しては臥床と血液マーカーの関係を非神経筋疾患患者で行うことであろう。

4.その他

約20年間にわたる論文をメドラインから抜き出しデータベース化した。

DMD	11305件 (1963-1997)
MyD	2601件 (1965-1997)
SMA	1330件 (1965-1997)
ALS	4338件 (1965-1997)

著者名、論文名、雑誌名から検索可能であり、しかもこのソフトはWindows,Macに共通のものを使っているので、今後の利用には便利となっている。(なお当班の班員には中央費によって光磁気ディスクに記録して全員に配布した。)

3年間の研究のまとめ

石原 博幸 (国立療養所東埼玉病院内科)

本研究班の主目的は2つあり、その一つは遺伝子診断・遺伝相談法の確立であり、もう一つは筋ジストロフィーにおける血栓症の予防であった。この目的に沿った研究を3年間行ってきた。3年間の発表演題を次に記す。

平成8年度

1. 直接シーケンス法によるDuchenne型筋ジストロフィーの点変異の検出 (川村)
2. 筋強直性ジストロフィーの刺激伝導障害に対するペースメーカー治療 (田村)
3. 嚥下透視検査による筋緊張性ジストロフィー患者の嚥下障害の検討 (花山)
4. Duchenne型進行性筋ジストロフィーにて入院療養中に気胸を発症し、横隔膜直上付近に無血管野の出現した一例 (西村)
5. 複数回起こったことを証明できたDuchenne型筋ジストロフィーにおける出血性肺梗塞 (石原)

平成9年度

1. 直接シーケンス法によるDuchenne型筋ジストロフィーの微小変異の検出と保因者診断 (川村)
2. Duchenne型筋ジストロフィーの慢性心機能障害の予後 (田村)

平成10年度

1. Duchenne型筋ジストロフィーの遺伝子診断と保因者診断 (川村)
2. 筋強直性ジストロフィーの心臓交感神経機能 (田村)
3. 呼吸不全を有する筋ジストロフィー患者に対するminitracheostomy tubeを介した人工呼吸管理 (野守)

1. 遺伝子診断

当班のquality controllerの加藤と、当院の川村はRT-PCRにより得られたcDNAから直接sequence法により、ジストロフィン遺伝子点変異を含む複数の微小変異例の発見に成功した。大きな欠失家系とは異なり、微小変異例の母親の多くが保因者であることを明かとした。この方法では90%のDMD/BMD症例・家系で遺伝子変異が同定可能であり、保因者診断もこれらの家系でも可能とした。今後の問題点としては、これまでに蓄積されてきた診断技術をどう将来に生かしてゆくかということである。研究者は新しい研究にむかうであろうから、今後の遺伝子診断はサービスということになり、永続性はない。わが国でのDMD家系は有限数しか存在せず、すべての家系を当療養所の検査室に集めて検討することも可能であると川村は述べているが、全国を数ブロックに分けて遺伝子検索センターの役割を国立療養所に持たせることが最も現実的な解決策に思える。今後厚生省に働きかけを続けて実現を図ることが必要である。

2. 心肺不全

DMDの心不全の予後はACE阻害剤の出現により改善されたが、まだ不十分である。当院ではβブロッカーのtrialは行えなかった。

筋強直性ジストロフィーの偽性心不全という新しい概念を当院の田村が発表した。この疾患ではDMDとは異なり、臨床的には左心不全のように見えるが実際に心臓機能を評価してみると左心不全の状態ではなく、DMDを見慣れてきた我々にとっては了解不能の病態であった。田村は呼吸不全をベースとしながらも、胸水貯留(しかしCVPは正常範囲)、脂肪沈着、交感神経異常の3つを伴った状態を偽性心不全と命名した。今後の研究の進展で治療法の開発が期待される。

西村はDMDにおける気胸の差異に漏れた空気が腹腔側に拡大するのを観察し、これは横隔膜の変性と胸膜癒着に原因すると発表した。一般の気胸には認められない所見であり、横隔膜萎縮の強い筋ジストロフィーにしかみられない画像所見である。

共同研究者の済生会中央病院の野守はminitracheostomy tube挿入による人工呼吸法と言う新しい治療法をDMDの呼吸不全治療に導入した。NIPPVと気管切開法の間位置する方法であり、発声可能であるという利点があり今後神経筋疾患の呼吸不全治療の有力な一方法として普及することが予想される。この方法は救急時の究明にも有用であり、習熟すれば10分程度で手術が終了し気管切開に比べ格段に侵襲が少ないという利点がある。現在までに10例の治療を行い、うち2例が死亡した。挿入するチューブの内径が4.5mmで狭いために喀痰吸引が困難ではなるが、徐々に太い気管切開チューブを入れられるようになる。カフがつかないために低圧アラームが鳴りっぱなしとなり、一般の人工呼吸器では対応できず、一部の従圧式呼吸器のみが使用可能である。

3. 凝固異常

このプロジェクトは本研究班の重点研究項目である。呼吸不全で死亡したDuchenne型筋ジストロフィーの1例の剖検により2回以上肺梗塞が起こった事を動脈の連続切片作成により証明した。この事実は筋ジストロフィー末期では肺高血圧症から肺梗塞が発生し、さらに肺高血圧症が増悪するという悪循環が成立しているという仮説が正しいことを示唆している。また、DMDにおける血液凝固線溶系マーカー異常は高率に見られるが、湖の異常は筋強直性ジストロフィーや筋萎縮性側索硬化症にも共通して見られることをワークショップにおいて発表した。出血性肺梗塞の予防は延命につながる可能性が強い。

く示唆されるので、研究の迅速な対応が急務である。また脱水と梗塞の関係が問題となっているが、典型的な症例の報告がなく、現在論文作成中である。これからしなければならぬ仕事としては臥床と血液マーカーの関係を非神経筋疾患患者で行うことであろう。

4.その他

約20年間にわたる論文をメドラインから抜き出しデータベース化した。

DMD 11305件 (1963-1997)

MyD 2601件 (1965-1997)

SMA 1330件 (1965-1997)

ALS 4338件 (1965-1997)

著者名、論文名、雑誌名から検索可能であり、しかもこのソフトはWindows, Macに共通のものを使っているので、今後の利用には便利となっている。(なお当班の班員には中央費によって光磁気ディスクに記録して全員に配布した。)

筋ジストロフィーにおける血液凝固線溶異常

分担研究者 姜 進
(国立療養所刀根山病院)

緒 言

筋ジストロフィーには脳梗塞、肺梗塞などの血栓症が合併する¹⁻⁵⁾。96年度は慢性呼吸不全、心不全合併例を含む筋ジストロフィーに常に血小板機能異常、凝固線溶異常が存在するか、97年度は安静時と感染症など合併症時に凝固線溶系マーカーがどう変動するか⁶⁾、98年度はpreclinical stageを含む呼吸不全、心不全非合併若年患者に潜在的に凝固線溶異常が存在するか検討した。

96年度

対象, 方法

対象はDMD56例(13~37歳, 平均24歳, 自発呼吸11例, NIPPV23例, TIPPV22例)。検討した血小板機能・凝固線溶系マーカーはPF4, β -TG, fibrinogen, F1+2, AT, TAT, VII factor, proteinC, FDP, D-dimer, VWF, PIC, tPA-PAI1 complex。採血は大腿動脈とtwo syringe methodにて静脈で行い, 1)異常値出現率, 2)動脈静脈間での相関, 3)呼吸状態, 4)BMI/標準BMI, 5)IL-6との関連を検討した。

結 果

1)各マーカーの動脈での異常値出現率は, PF4 78%, β -TG 80%, fibrinogen 5%, F1+2 11%, AT 10%, TAT 44%, VII factor 11%, proteinC 5%, FDP 0%, D-dimer 20%, VWF 5%, PIC 51%, tPA-PAI1 complex 11%であった。2)Fibrinogen, AT, VII factor, proteinC, FDP, VWF, PIC, tPA-PAI1 complexは動脈静脈間で有意に相関していた($r=0.677-0.868$, $n=40-45$, $p<0.001-0.004$)。3)ATは自発呼吸群(平均値28.6mg/dl)に比しNIPPV群(25.6mg/dl)で有意に低値であった($p<0.05$)。TIPPV群(26.4mg/dl)は他群と有意差はなかった。Fibrinogenは自発呼吸群(296.2mg/dl)に比しNIPPV群(361.3mg/dl), TIPPV群(358.1mg/dl)で有意に高値であった($p<0.05$)。FDPはNIPPV群(2.8 μ g/dl), TIPPV群(2.1 μ g/dl)に比し自発呼吸群(4.6 μ g/dl)で有意に高値であった($p<0.05$)。4)BMI/標準BMIはVII factor, proteinC, FDP, tPA-PAI1 complexと弱い正の相関を示した($p<0.05$)。5)IL-6は4例で9.5pg/ml以上の高値であった。4例のIL-6とマーカー間には関連を認めなかったが, BMI/標準BMIが1以下であった。

考 察

1)動脈での血小板機能マーカーの高い異常値出現率は,

採血時の痛み刺激が影響している可能性がある。他マーカーの異常値出現率は10~20%程度であるが採血手技の影響の点から再現性検討が必要である。2)凝固線溶系マーカーは動脈静脈間で有意に相関しており, 末梢での凝固線溶系活性化はないと考えられる。3)呼吸状態は凝固系活性化に影響している可能性がある。4)肥満は凝固線溶系に関連する可能性がある。5)IL-6の肝細胞刺激はfibrinogen産生を促し血栓形成傾向に寄与する可能性がある⁷⁾が, BMIとの関連は不明である。

97年度

対象, 方法

1)DMD/BMD38例(18~34歳, 平均24歳, 自発呼吸7例, NIPPV18例, TIPPV13例)の安静時凝固線溶系マーカーを測定し, UCGのejection fraction(EF)との関連を検討した。2)14例(自発呼吸5例, NIPPV6例, TIPPV3例)の合併症時(感染症11例, 急性胃拡張1例, 心不全急性増悪2例)のマーカー, CRPを測定し安静時と比較した。検討したマーカーはfibrinogen, F1+2, AT, TAT, FDP, D-dimer, PIC, 採血は大腿動脈で行った。

結 果

1)38例の安静時のマーカーの平均値 \pm SD, 異常値出現率は以下の通り。Fibrinogenは 331.5 ± 75.8 mg/dl, 7.9%, F1+2 0.5 ± 0.2 nmol/l, 0%, AT 25.8 ± 2.4 mg/dl, 5.3%, TAT 2.4 ± 0.8 ng/ml, 13.2%, FDP 2.7 ± 1.2 μ g/ml, 0%, D-dimer 79.8 ± 47.2 ng/ml, 5.3%, PIC 0.7 ± 0.2 μ g/ml, 13.2%であった。EFは $38.5 \pm 20.8\%$ であった。マーカーとEFの間に関連を認めなかった。2)14例の合併症発症時のマーカーの変動は以下の通り。Fibrinogenの平均値 \pm SDは安静時 336.3 ± 73.5 mg/dl, 発症後 486.7 ± 156.1 mg/dl, F1+2 0.7 ± 0.5 nmol/l, 0.9 ± 1.3 nmol/l, AT 25.2 ± 3.0 mg/dl, 22.3 ± 3.4 mg/dl, TAT 3.6 ± 3.6 ng/ml, 13.5 ± 22.28 ng/ml, FDP 3.3 ± 1.4 μ g/ml, 9.7 ± 1.9 μ g/ml, D-dimer 129.8 ± 78.8 ng/ml, 378.3 ± 297.8 ng/ml, PIC 0.8 ± 0.4 μ g/ml, 2.0 ± 3.1 μ g/mlであった。CRPは安静時 0.4 ± 0.2 mg/dl, 発症後 9.2 ± 1.0 mg/dlであった。

考 察

1)安静時のマーカーの異常値の出現率は低く, 心機能との関連は指摘できない。2)CRPの上昇するような合併症, では一般的な急性反応としてfibrinogenは増加し血栓形成のリスクは上がる⁸⁾。今回の検討ではFDP変動は正常でfibrinogen, D-dimerは上昇した2次線溶亢進を疑う所見を得た。長期臥床, 心不全, 呼吸不全は合併症時の血栓形成を助長する可能性があり, 筋ジストロフィー患者は安

静時の凝固線溶系検査で異常が認められなくても、誘因があれば血栓症を発症しやすい状態にあると考えられる。

98年度

対象, 方法

国立療養所刀根山病院(TNH)通院・入院中DMD42例(PSL投与例9例), BMD10例, FCMD8例, 計60例(2~19歳, 平均10.1歳)のCK(MM分画), 血小板数, fibrinogen, FDP, 36例のAT, D-dimerを測定した。人工換気療法症例, ジギタリス, ACE阻害剤, 利尿剤いずれかの投与症例は除外した。対照として淀川キリスト教病院(YCH)小児科に通院・入院中の非神経筋疾患患児12例(男児8例, 女児4例, 1歳~13歳, 平均5.8歳)のfibrinogen, FDPを測定した。

結果

CK(MM分画)は609~26,930U/l (平均値±SD 6,220±6,066), 血小板数は15.7万~39.0万/mm³(28.7万±5.1万), fibrinogenは159.6~426.1mg/dl (260.4±60.0), FDPは1.0~73.5 μg/ml (19.7±17.7), ATは22.7~39.2mg/dl (27.8±3.0), D-dimerは21.4~741.0ng/ml (175.0±157.3)であった。若年ほどCK(MM分画), FDP, D-dimerは高値であった。対照のfibrinogenは222.0~558.0mg/dl (327.4±87.7), FDPは全例10.0 μg/ml以下であった。FDP, D-dimerは血清CK(MM分画)と有意に関連していた(FDP: r=0.855, n=60, p<0.0001, D-dimer: r=0.731, n=36, p<0.0001)。

考察

筋ジストロフィーの原因に関係なく、筋の崩壊が凝固線溶異常と関連すると考えられる。臓器異常がなく臨床症状に乏しい若年者にも凝固線溶異常は認められる。これが血栓症の危険因子となりうるのか、また筋ジストロフィーの臨床症状進行に関連するのかは今後の検討を要する^{9,10}。

結論

心不全, 呼吸不全合併症例に、常に血栓形成傾向があるわけではない。しかし合併症時に血栓症が発症しやすい可能性はある。

血栓症との関連は不明だが、preclinical stageを含む若年症例には潜在的に血液凝固線溶異常が存在する。

参考文献

- 1) Matsuishi T, Yano E, Terasawa K, Nonaka I, Ishihara O, Yamaguchi Y, Okudera T: Basilar artery occlusion in a case of Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 1982; 4 :379-384.
- 2) Biller J, Ionasescu V, Zellweger H, Adams HP, Schultz DT: Frequency of cerebral infarction in patients with inherited neuromuscular diseases. *Stroke* 1987; 18: 805-807.
- 3) Gaffney J F, Kingston WJ, Metlay LA, Gramiak R: Left ventricular thrombus and systemic emboli complicating the cardiomyopathy of Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1989; 46 :1249-1252.
- 4) Riggs T: Cardiomyopathy and pulmonary emboli in terminal Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1990; 3: 690-693.
- 5) Hanajima R, Kawai M: Incidence of cerebral infarction in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1996; 19: 928.
- 6) Grau AJ, Buggle F, Heindl S, et al: Recent Infection as a Risk Factor for Cerebrovascular Ischemia. *Stroke* 1995; 26:373-379.
- 7) 小倉 剛他: 癌患者の病態と治療からみた凝固・線溶系の異常. *Biotherapy* 1996;10:1051.
- 8) Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G: Fibrinogen as a Risk Factor for Stroke and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1984; 311:501-505.
- 9) Miike T, Sugino S, Ohtani Y, Taku K, Yoshioka K: Vascular endothelial cell injury and platelet embolism in Duchenne muscular dystrophy at preclinical stage. *J Neurol Sci* 1987; 82: 67-80.
- 10) Sugino S, Miyatake M, Ohtani Y, Yoshioka K, Miike T, Uchino M: Vascular alteration in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* 1991; 13 :77-81.

共同研究者

斉藤利雄^{1,2}, 松村 剛^{1,3}, 宮井一郎¹, 野崎園子¹
竹中まりな², 国富厚宏¹, 小倉 剛⁴

(¹国立療養所刀根山病院・神経内科)

(²淀川キリスト教病院・小児科)

(³国立精神・神経センター神経研究所・疾病研究第1部)

(⁴国立療養所刀根山病院・内科)

分担研究者

姜 進

国立療養所刀根山病院神経内科

緒 言

Dystrophin遺伝子の発見に端を発する遺伝子学の飛躍的進歩は、病態解明のみならず根治療法の道を開くものと期待されている。今日、動物モデルでの実験治療は精力的になされているが、筋ジストロフィー患者への臨床応用への道程は長いようである。したがって、根治療法が確立されるまで薬物療法の研究も並行して実施されねばならない。

われわれは筋ジストロフィーの薬物療法を研究テーマに取り上げ、96年度は本邦における薬物治療の実態調査の成績を、97年-98年の2年については、われわれが1991年10月から実施しているPrednisolone(以下、PSLと略)治療の成績を報告した。

方 法

1) アンケート調査について

筋ジストロフィーの進行抑制のための薬物療法、心不全の薬物療法、呼吸不全の薬物療法、その他の病態に対する薬物療法、などについて尋ねた。アンケート調査票を筋ジストロフィーの診療経験を有する本班班員34名に郵送し全員から回答を得た。

2) PSL治療について

対象はDuchenne muscular dystrophy(以下、DMDと略)患者10名である。DMDの診断は臨床症状、臨床経過などにより行った。4名は家族歴を有し、6名はdystrophin遺伝子欠失を示した。

PSL投与開始年齢は7歳0ヶ月~7歳11ヶ月で、投与開始前は全例が歩行可能であった。PSLは当初、体重1kgあたり1mgを隔日朝に投与されたが、歩行能を失った時点からは投与量を漸減し、また患者や家族の希望で中止した。

PSLの治療効果は、ADLテスト(立っている、椅子に坐る、椅子から立ち上がる、しゃがむ、這う、床から立ち上がる、階段を昇る、階段を降りる、歩く、の9動作の遂行の様子を観察し4~7段階評価、総点数38点)と運動機能テスト(仰臥位から立ち上がり、仰臥位から起き上がり、椅子からの立ち上がり、階段4段昇り、10m歩行、3進行の6動作の完遂時間を測定)、徒手筋力テスト(肩関節外転、股関節屈曲・伸展、膝関節屈曲・伸展、足関節底屈・背屈)の7筋群の筋力を左右で合計)の成績から評価した。

本治療に先立ち、親権者に治療内容を十分に説明し承

諾を得た。

結 果

1) アンケート調査について

進行抑制を企図して投与された薬物では、Glycyronが8施設で最多で、Prednisoloneは6施設であった。Glycyronは種々の病型の患者に、Prednisoloneは主としてDMD患者に使用されていた。Dantroleneは4施設、TaurineやCoQは3施設、Bestatin、ATP、Vit.Eは2施設で使用されていた。

心不全に対しては、利尿剤(22施設)、Digitalis製剤(20)、ACE阻害剤(19)の3薬剤が主に使用されていた。CoQ(6)、冠拡張剤(6)、β-blocker(4)、Denopamine(3)、Dopamine(1)、α-blocker(1)が少数施設で投与されていた。呼吸不全に対しては、サフラジン(1施設)、レフメリン(1)が投与されていた。血栓や血栓準備状態にはワーファリン、アスピリン、ヘパリンなどが少数施設で投与されていた。

2) Prednisolone治療成績について

①短期効果

ADLテストの総点数の推移を図1に示した。PSL投与48週時にADLが維持されている患者は10名中7名(70%)であり、この割合は同様のプロトコルで実施されたEST治療の治験開始年齢7歳代の偽薬群の25%に比し有意に高かった(P<0.05)。PSLは明らかにDMD患者の運動機能障害の進展を、短期間ではあるが、抑制する効果を有しているといえる。

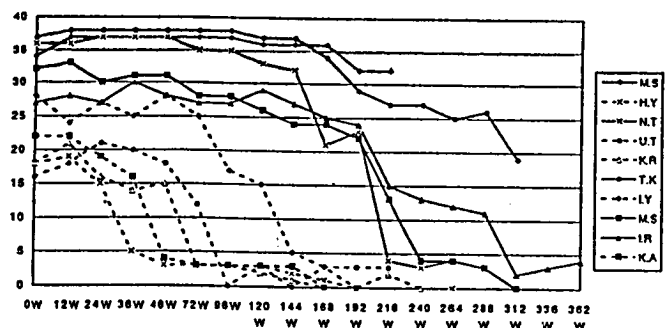


図1 ADL総点数の推移(満点は38点)

②長期効果

1998年9月30日現在、PSLの服薬を継続しているのは6名で、服薬期間は5.2~6.9年、平均5.8年である。PSL服用量は体重1kgあたり0.15~0.88mg(隔日)に減じている。残る4名は開始から4.1~5.8年、平均5年後に漸減しながらPSL服用を中止した。

半数の患者(実線の患者)ではADLは投与後3年頃まで良

好に維持されていた。2名は現在、12歳5ヶ月、13歳9ヶ月を数えるが、平坦での自力歩行や椅子からの起立が可能であり、PSL効果が長期にわたり維持されている。うち1名(12歳5ヶ月)は、階段4段昇りや背臥位からの立ち上がりも可能であり、216週時のADL点数も32点で投与前の34点と比べても遜色なく、また血清CKも高値で推移している(投与前40,300→48週17,380→144週29,370→216週15,340 IU/l)。

③PSL治療効果に影響する因子

(1)筋力

徒手筋力テストによる筋力の推移を図2に、握力の推移を図3に示す。上下肢の筋力は緩徐に低下したが、握力は若干増強した。48週時にADLが良好に維持されていた患者でも、長期になると下肢筋力の低下によりADLが悪化する傾向がみられた。

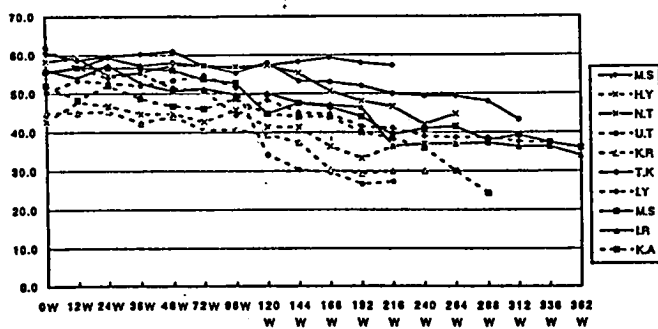


図2 筋力の推移(満点70点)

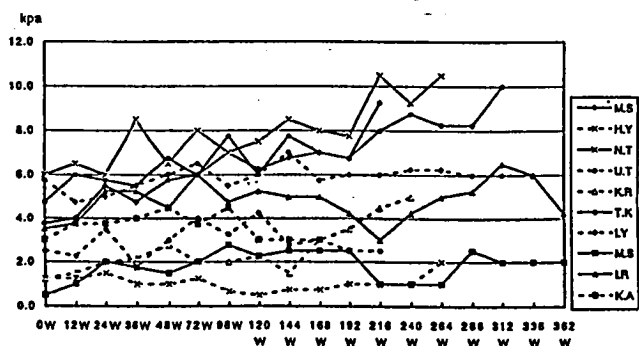


図3 右握力の推移

(2)関節可動域

関節可動域については、早期に関節可動域が著明に制

限される群と緩徐に制限される群に分かれる傾向がみられた(図4)。緩徐に制限される群(実線で示す患者)ではADL総点数の低下が軽度で、運動機能が良好に保持されているが、下肢関節可動域の制限が進行性に、著明に(20度以上)増強していく群(破線で示す患者)では、運動機能は急激に低下し、ADLは短期間のうちに悪化した。

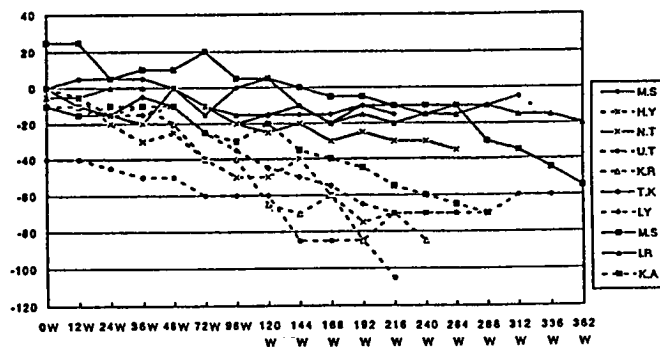


図4 右足関節可動域の推移

現時点において重篤な有害事象を呈した患者はみられない。

結論

筋ジストロフィーの運動機能障害の進行抑制にはGlycyronやPrednisoloneを投与する施設が多いようである。

PSLはDMDの運動機能障害進展を抑制する短期効果を明らかに有する。PSL効果に筋力や関節可動域が影響することも判明した。下肢の関節可動域の制限が進行性に増強する患者では、PSLの服用にかかわらず、ADLは早期に悪化した。薬物療法と理学療法の併用が望ましいと考える。他方、下肢の関節可動域が緩徐に進行する患者では、ADLは長期にわたり良好に維持されたが、筋力低下がADIを規定する因子であると考えられた。副作用をもたらすことなく筋力増強させる薬物の開発が待たれる。

共同研究者 野崎園子, 宮井一郎, 斉藤利雄,
国富厚宏(国療刀根山病院・神経内科)
松村 剛(国立精神・神経センター
神経研究所疾病研究第一部)

文献

1)デュシェンヌ型筋ジストロフィーの薬物療法特に副腎皮質ホルモンについて- 臨床神経学, 36: 1338-1340, 1996

