

平成11-13年度

厚生労働省精神・神経疾患研究依託費

**筋ジストロフィーの遺伝相談法及び  
病態に基づく治療法の開発に関する研究**

研究報告（班長 石原 傳幸）

**Reports of National Research Group for Establishment of Genetic  
Counseling and Development of Treatments based on the  
Pathophysiology in Muscular Dystrophy Patients**

**Tadayuki Ishihara M.D.**

**1999-2001**

平成14年3月

---

## 序

筋ジストロフィーの遺伝相談法及び病態に基づく治療法の開発に関する研究班報告書をまとめ上げることができたことは班員の皆様方の協力はもちろんたくさんの方々の辛抱強い協力のたまものともまず感謝申し上げたい。

Kunkelがジストロフィン遺伝子を発見したのが1986年頃であるから、すでに16年を経過したことになる、それ以前の時代には筋ジストロフィーの本態が自分が生きている間に判明するなどはとても思えなかった。当時は研究といっても群盲が象をなでる状態であり、何を研究してもそこそこの異常がでたし、本質とは関係なくとも、それはそれで許されたし、治療などという演題はあまり聞かれないというのんびりした時代であった。私は現在の福永班の前身の研究班運営幹事を10年、この班の班長を6年つとめさせていただいた。途中からは研究班といえば治療と名乗らないとおかしい時代に進化しえたことは本当によかったと思う。

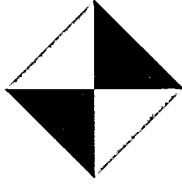
この間の日本の貢献はジストロフィンの局在を明らかにしたこと（荒畑ら）、小澤によるdystroglycanやsarcoglycanの研究、埜中等によるMELASの遺伝子異常の発見、戸田等による福山型筋ジストロフィーの遺伝子異常発見、近くは当班における樋口らのUllrich型先天性筋ジストロフィーの遺伝子異常発見と華々しい業績を上げてきた。また我々の班においてもmanagementについては世界的な貢献をしてきたと思う。しかし、最近では若い研究者の参入がなく、元気が無さそうに見えることが気がかりである。元気を出してもらいたいのである、全部の病気がわかってしまったわけではないし、まだ診断の付かない患者さんも数が多い、またmanagementにおいても左心不全の治療にはまだまだ解決すべき問題点を含んでいる。また嚥下困難対策や消化管対策もまだまだである。次期班長川井充先生の手腕に期待する次第である。

最後にこれまで私の至らなさをよくカバーしてくれた歴代の事務局職員永山聖子、中山奈津子、増田恵子の諸姉に深く感謝の意を表してこの研究班報告書の序の言葉とさせていただく。

班長 石原 傳幸

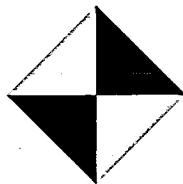
平成14年4月

---



## 目次

班長の総括 .....	
班長の英文総括 .....	
各班の3年間のまとめ .....	
各班員の平成11年度の報告 .....	
各班員の平成12年度の報告 .....	
各班員の平成13年度の報告 .....	
各班員のfull paper .....	
遺伝子相談パンフレット .....	
筋ジストロフィー研究第1班・分担研究者一覧表 .....	
筋ジストロフィー研究第1班・班構成 .....	
平成11年度ワークショップ・プログラム .....	
平成12年度ワークショップ・プログラム .....	
平成13年度ワークショップ・プログラム .....	



# 筋ジストロフィーの遺伝相談法及び病態に基づく治療法の開発に関する研究

主任研究者 石原 博幸

## 目的：

本研究は平成8年より平成10年度にかけて行われた「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」に続いて3年間にわたり行われた。研究の重点主眼は遺伝相談法の確立、血栓塞栓症の治療法確立、及び脊柱側弯症外科治療の普及であった。第1と2の点については前身の研究班からの継続であったが、第3の点については前身の研究班での研究中に側弯症による重篤な合併症が気づかれるようになり、その対策として手術療法の普及促進を重点項目として加えた。

## 結果：

各年度のプロジェク別研究発表題数は下記の表に示す。

	平成11年度	平成12年度	平成13年度
遺伝子診断・出生前診断	7	8	4
遺伝相談	4	3	10
先天性筋ジストロフィー	3	4	4
筋強直性ジストロフィー	9	6	9
画像診断	5	7	3
臨床病態	6	7	9
心肺不全	9	9	5
凝固異常	5	5	4
薬物療法	8	8	5
外科療法	4	3	4
疫学・データベース	6	2	1
総計	66	62	58

以下には各プロジェクト別にまとめて記す。

### 1. 遺伝子診断・出生前診断プロジェクト

遺伝子診断法の研究として東埼玉の川村がジストロフィン遺伝子の微小変異を詳細に研究し欠失、重複、点変異家系での保因者診断が技術的に可能であることを立証した。他病型の筋ジストロフィーの遺伝子診断については、平成13年度に西多賀の高橋らが日本人dysferlin遺伝子変異の特徴はこの遺伝子の全体に変異が見られ、C末に変異が集中する外国人とは差があることを報告した。また東埼玉の加藤らは福山型先天性筋ジストロフィー患者及び保因者における遺伝子変異をLA PCR法で解析し従来よりも早く、簡便に解析する方法を開発し注目された。

未岡(慶大産婦人科)が受精卵診断に関するパンフレットを作成し、今年度からは日本筋ジストロフィー協会のホームページに受精卵診断フォーラムと名付け公開し患者・家族からの反響を調査した。まだ受精卵診断が議論されるようになって日が浅く、ますますの啓蒙が必要であることが痛感される調査内容であった。出生前診断についても確たるコンセンサスが無い現状にある我が国では受精卵診断については今後の各界の議論の収束を待たねばならないが、受精卵診断の具体的な情報を社会に向けて発信したという点では当班の業績の一つと考えたい。

### 2. 遺伝相談プロジェクト

毎年の夏に行われたワークショップでは遺伝相談について基礎、具体的なロールプレイ、現時点で適当と思われる方法の具体的提示を行い全国的に同じレベルの遺伝相談が行われることを期待してきた。前身の班では当事者能力のない子供の遺伝子診断について議論し、そのICフォームを作成し、国立病院・療養所のみではなく各大学の小児科や神経内科に配付した。今回の班では未成年者の女子における保因者診断について3年間の討議が行われた。その結果12歳以下の小学生までは保因者診断を原則的に行われたいというコンセンサスを得た。まだ未成年者で生殖については全く意見が固まっていない女子にたとえ親の理解があったとしてもDNA検索による保因者診断を施行することは適

当ではないというのが、当班の医師・倫理研究者・法律家の一致した意見となった。最終年度にはこの際に使用するICフォームが完成したので、前回と同じように各方面に配付する予定である。

このプロジェクトの構成員は小児科医師・産婦人科医師・倫理研究者・法学者、患者代表などであり意見の完全な一致を見ることは困難であったが、この研究班は他の研究班と異なり、社会とのインターフェイスの役割を担うという自覚があり困難な研究を継続した。患者代表の筋ジストロフィー協会の貝谷らは患者のアンケート調査を行い国立療養所での遺伝相談がまだ十分でないことを報告した。このプロジェクトからは遺伝相談を行うには臨床医は多忙すぎて遺伝相談には時間が割けない、外国には遺伝相談カウンセラーがこの役割をはたしているという指摘があり、今後日本でも遺伝相談カウンセラーが、各療養所で遺伝相談を実施するようになれば、もっと患者・家族の悩みに対処できるであろうと思われる。遺伝相談カウンセラーの筋ジストロフィー床を持つ施設への定員化を提言する。

### 3. 先天性筋ジストロフィープロジェクト

当初の目的は既知の病型とは異なる患者の集積を目的にしたが、主に福山型先天性筋ジストロフィーの表現型についての研究が目立った。平成12年度からは樋口(沖縄、鹿大)よりUllrich型先天性筋ジストロフィーがcollagen 6の完全欠損であるという発表がなされて衝撃を与え、今年は遺伝子異常まで検索が進み確実な研究成果であることが証明された。Bethlem myopathyと同じ遺伝子異常ではあるが、どうして表現型が全く異なるのかは未だ不明であるが、世界的な研究成果と評価できる。最初の目的であった非福山型先天性筋ジストロフィーの症例も神戸の吉岡を中心として少しずつ集積されている。

### 4. 筋強直性ジストロフィープロジェクト

現在国立療養所筋ジストロフィー病棟ではDuchenne型筋ジストロフィー入院患者が減少し筋強直性ジストロフィー入院患者数が増加している。このために療養所医師の関心は筋強直性ジストロフィーに向かっており発表演題数も多く全演題の13%を占めた。遺伝子診断から病理、電気生理、核医学、生理学的研究と幅広く研究が行われた。Duchenne型筋ジストロフィーと異なり中枢神経系を含めた全身的な病気であり、その病態の解析は困難である。しかし、川棚の田村らの偽性心不全の概念提唱など少しずつ病態解析につながる研究が行われてきている。本症の大部分に見られる呼吸不全対策について鈴鹿の松岡らは少数例ながらも鼻マスクによるNIPPV成功例を報告している。本病においては気管切開による人工呼吸治療を行ってもDuchenne型筋ジストロフィーのようにQOLが上昇しないことから人工呼吸治療に踏み切れないと言うのが大多数の意見であり、今後の治療のガイドライン作成が望まれる。

### 5. 画像診断プロジェクト

CTやMRIを用いて骨格筋障害進展過程の解析や病型間の骨格筋障害の差などの研究が行われた。LGMD2Aでは下腿ではGastrocnemiusよりもSoleusが侵されるという点でdytrophinopathyと異なり、LGMD2C、2Dではdytrophinopathyに比べ障害が軽度であった。またLGMD2Bでは遠位筋が特徴的に侵されていた。またLGMD2Bとして1986年にBrainに記載された症例のdyferlin染色でdysferlinは欠損し、ヘテロ接合体では減少していることが明らかにされ、臨床的表現型と符合していたことが報告された。以上は徳島の足立らの研究成果である。平成13年度には下志津の清水が大きな筋バンクを検索し、dysferlin染色を行った結果を報告している。高CK血症と診断された筋でdysferlinが欠損していた症例が呈示されて今後dytrophinopathyの臨床的概念が変遷してゆくであろうと予感させた。下志津の中山らはMRIを使い運動制限がどのような効果を生み出すかをLGMD兄弟例で3年間に渡り検討した。その結果筋痛を生じない程度の運動制限は筋萎縮の進行を抑えたと結論し運動制限を推奨した。

### 6. 臨床病態

筋音図や胃電図などの新しい解析法が導入された、未だこれらの方法が無いと治療できないという時点まで至っていないが今後の臨床面での活用が期待される。Duchenne型Becker型における知能や精神症状の検討も行われた。従来より判明していた通りDuchenne型で半数がFIQ70以下であった(兵庫中央 高橋ら)。これまでと違いさらに遺伝子異常との関係が神戸大の竹島らにより検索された。DystrophinのisoformのひとつであるDP140の有無と知能低下の関連性が検討されてきたが、彼らの研究では関連性は無いと断定された。鈴鹿の松岡らはdytrophinopathyの精神症状と遺伝子異常の関係を調べたがここでも一定の関係は見いだせなかった。

## 7. 心肺不全プロジェクト

呼吸不全については以前よりも演題数が減少してきているのは、治療法が確立されてきたことを示している。東埼玉の谷田部らによりminitracheostomy tubeによる人工呼吸法の治療経過が示された。この方法では術式が簡単で短時間で終了する。また早期より食事摂取が可能で、発声も全例で可能であるという利点がある一方で、カフ付きカニューレではないことから人工呼吸としての効率はよくないという欠点を持つ、気管の一部が狭小化して通常の太さカニューレが挿入できなかつたがminitracheostomy tubeで救命し得た症例を報告し、複数の治療メニューを持つことが重要であるとした。平成12年度夏のワークショップではDuchenne型における呼吸不全治療の第一選択であるNIPPVの治療期間は平均5年程度であろうという結論であった。

心不全治療については、未だに有効な治療法が確立されていないため報告は多い。左心不全のマーカーとしてのBNP測定の有用性については確立され、左心不全治療の第一選択薬としてのACE阻害剤の有用性も確立された。今後は $\beta$ ブロッカーの投与時期・投与方法などについて研究する必要がある。脳血管障害や心筋梗塞を起こした症例などの報告もされた。

## 8. 凝固亢進プロジェクト

当研究班の主眼として出発した。研究中に主な原因の一つとして脱水状態が関与するとの指摘があり、病棟では水分摂取を注意するようになった。その結果最近では典型的な出血性肺梗塞はほとんど見られなくなった。プロジェクトとしては西奈良の安藤を中心として全国的に血液を研究し、warfarin投与試験を行うべく努力してみたが、「凝固線溶系検査で血栓準備状態が示唆された患者で、過去に血栓塞栓症の既往があるか、心機能障害が確認された患者」という条件に適合する症例が全国で10例しか集まらず断念した。しかし、TATやd-dimerといった凝固線溶系の検査所見の異常が認められており、この面での研究の必要性が減じたわけではない。今後はeconomy class症候群と同一なのかどうかの面からもう一度見直す必要がある。VEGF(vascular endothelial growth factor)の高値が存在することを刀根山の斎藤らが報告した。

## 9. 薬物療法プロジェクト

副腎皮質ステロイドの効果は刀根山の神野、東京女子医大の大澤らを中心に研究され、確立された治療法となった。他に筋強直性ジストロフィーの呼吸障害に対するセロトニンセプターアゴニスト投与(医王)、clenbuterol(神経センター)、グリチルリチン(筑波)などが投与された。再春荘の大林らにより胃蠕動を促すクエン酸モサプリドの効果は胃電図を用いて証明された。現在アメリカで試験されているクレアチン投与の試みも発表された(川棚)。

## 10. 外科療法

重点目標の一つ脊柱手術については3年で千葉東の中田らは10例の手術を行った。手術時間も長く出血量も多い、また1ヶ月以上の入院を必要とするなど大手術であるが、徐々に例数を増しつつある。また患者家族からも手術はどうかといった問いも聞かれるようになり、今後例数は増加するものと思われる。手術結果は現在のところは重篤な合併症もなくQOLも改善し、患者家族からは肯定的な反応が見られる。岩木の山田らはRideauの腸腰靭帯切除術を行い良好な結果を得ている。今後も手術療法も平行して治療法の中に取り入れられるべきであると考え。以上が3年間の総括であるが、これまでに成し遂げられず今後の研究により克服されなければならない点も多く存在するので列挙しておく。

### 1. 遺伝子診断

dysstrophin遺伝子診断については詳細な研究が一部の施設で可能とはなったが、研究者の動向によっては確立された方法が瞬時に無くなる可能性がある。新しい成果があまり期待できない分野となってしまったからである。また将来に姉妹が保因者診断を希望する場面を想定して、生存している間に患者のDNAを保存しておく必要がある。全国に数カ所センターを作りこのような機能を果たすべきであると提言する。

### 2. 遺伝相談

これまではDuchenne型の遺伝相談に絞って研究を進めてきたが、他の病型について具体的な相談法を確立すべく研究する必要がある。また遺伝相談カウンセラーを養成し配置する必要がある。

### 3. 先天性筋ジストロフィー

非福山型で、かつ非merosin欠損型、かつ非ullrich型症例を全国的に集積して検討する必要がある。この点については国立療養所のスケールメリットが発揮しうる。

#### 4. 心肺不全

左心不全薬物療法の具体的ガイドラインを作成しなければならない、また筋強直性ジストロフィーの呼吸不全の治療ガイドラインの作成も必要。

特に筋強直性ジストロフィーについては今後も大きな努力を傾けて研究する必要がある。

#### 5. 凝固亢進

今後も凝固線溶系異常メカニズムの検討が必要である、筋ジストロフィー患者のみではなく健常人の治療にも通じるようなメカニズムが発見される可能性があるからである。

-----

**Summary of national research group for establishment of genetic counseling and development of treatments on the pathophysiology in muscular dystrophy patients.**

Tadayuki Ishihara  
National Higashisaitama Hospital

**Objectives :**

This research group were carried out from 1999 until 2001. About 40 researchers (not only clinical researchers of national hospitals, but also a few basic researchers of universities) joined to this research group. Aims of this research group were divided into 3 categories;

**1. Establishment of genetic counseling**

In our country, there are few genetic counselors in hospitals, so clinical doctors must take their rolls for genetic counseling, which is very important part of daily work. To average the genetic counsellings in outpatient clinic all over Japan, we decided to have a workshop on this item every year. We have made informed consent for genetic diagnosis in adult patient, in this research we will make a informed consent for children .

**2. Introduction of spinal surgery in patients with muscular dystrophy :**

In Japan, there have been a few spinal surgeries for correction of scoliosis among muscular dystrophy patients so far, and problems of not only spinal deformities but also deformities of trachea became more and more important factor for elongation of their lives. We concluded to introduce the spinal surgery in our country. To improve these problems, we have planned a workshop for spinal surgery in these disorders.

**3. To develop therapies which is based upon pathophysiology :**

Former research group has studied the thrombosis in muscular dystrophy patients. And the conclusion was thrombotic(embolic) phenomena are not rare in patients at terminal stage. We will prepare for the challenge of the warfarin and aspirin therapy in near future. Other therapies for cardiovascular systems will be studied in this group. Researchers were divided into 11 subgroups, and 186 papers were presented at annual meetings.

	1999	2000	2001
DNA diagnosis	7	8	4
Genetic Counseling	4	3	10
Congenital Dystrophy	3	4	4
Myotonic Dystrophy	9	6	9
X-ray Diagnosis	5	7	3
Pathophysiology	6	7	9
Cardiopulmonary System	9	9	5
Blood Coagulation	5	5	4
Drug Therapy	8	8	5
Surgical Therapy	4	3	4
Database	6	2	1
Total	66	62	58

**Summary of these 3 years :**

**1. Subgroup for DNA diagnosis\***

Over 20 cases of point mutation in dystrophin gene were found in National Higashisaitama Hospital by direct



sequence method of this gene. These data will be useful in near future, because gentamicin (drug for point mutation) became a promising drug for DMD recently (Kawamura et al). Kato of the same Hospital arranged a new and rapid diagnostic PCR method for Fukuyama congenital muscular dystrophy. She could diagnose by this method not only patients with Fukuyama dystrophy, but also carrier state. Takahashi (Nishitaga Hospital) reported that abnormality in the dysferlin genes of the LGMD2B patients located every site compared with preferentially located at C-end in other countries.

Sueoka (Keio University) reported protocol for preimplantation diagnosis for Duchenne dystrophy, and they informed this protocol to the family and patients in the homepage of the Japanese Muscular Dystrophy Association (JAMDA). As there is no consensus in Japan about preimplantation diagnosis at present, we should attempt to make many discussions with societies vigorously in future.

## **2. Genetic Counseling**

In summer, we had a workshop for genetic counseling annually to educate clinicians. And Osawa (Tokyo Womens Medical College) and their colleagues made several documents for informed consent for counseling in Duchenne dystrophy.

## **3. Congenital Dystrophy**

Many reports of clinical phenotype of the Fukuyama dystrophy were presented. And Higuchi (Kagoshima University) found the deficiency of collagen 6 in Ullrich congenital muscular dystrophy in 2000. In 2001 he reported the gene abnormality of this disease. At present every person wonders the reason why the different phenotypes between this disease and Bethlem myopathy, because the 2 diseases have the abnormality in the same gene.

## **4. Myotonic dystrophy**

Numbers of the patients with myotonic dystrophy grow more and more recently in Hospitals, so this disease has become important for us, attending doctors. Many studies were done including DNA analysis, cardiopulmonary study, electrodiagnosis, X-ray diagnosis and pathological study etc. Respiratory failure is the most common complication in this disease, but respirator therapy (with tracheostomy) is usually avoided in Japan. Compared with the nearly 100% of the respiratory failure in Duchenne dystrophy is treated by respirators now in Japan, the environment for myotonic dystrophy patients is hard. Matsuoka (Suzuka Hospital) reported successfully treated cases by NIPPV treatment, NIPPV will be challenged more in near future.

## **5. X-ray diagnosis**

Adachi (Tokushima Hospital) reported the difference in MRI and CT among the patients with LGMD2A, 2A, 2C, 2D). Shimizu (Shimosizu Hospital) studied many cases by immunohistochemical method using antidysferlin antibody. He pointed out that the clinical phenotype is wider than we thought.

## **6. Pathophysiology**

Electrodiagnosis of gastric movement was introduced in Duchenne dystrophy, and it was useful for the analysis of the effectiveness of a drug. Correlation between Intellectual impairment and dystrophin gene abnormalities were studied, but results were negative (Takeshima et al).

## **7. Cardiopulmonary Problem**

Respirator treatment prevailed in our country, so little problem is present now for Duchenne dystrophy. Mean duration of the NIPPV treatment is around 5 years at present, this time will become more in near future. Compared with successful results in pulmonary failure treatment, cardiac failure is difficult to treat still. BNP became a useful marker for cardiac failure. ACE inhibitors became drugs of first-choice.

### **8. Coagulation**

We scheduled double blind study of warfarin to prevent the thromboembolic phenomena in terminal stage. But we gathered too small numbers of patients for double blind, and moreover few thromboembolic accidents occur at present after we gave much water to the patients. It became rare to see the typical hemorrhagic pulmonary infarction. So we bring to a close of the double blind study.

### **9. Drug therapy**

Shinnno (Toneyama Hospital) reported successful treatment by steroid in Duchenne dystrophy. Agonist of serotonin receptor was given for treatment of nocturnal apnea in myotonic dystrophy, clenbuterol and creatin were given for Duchenne dystrophy, though their effect is not contributory at present.

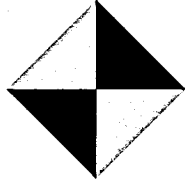
### **10. Sugical Therapy**

Promotion of the spinal surgery is now challenged vigorously. Numbers of treated patients are not so large, but re increasing now. Yamada (Iwaki Hospital) reported the results of the resection of iliotibial bands. They reported good consequences of this operation.

### **Conclusion :**

There are no genetic counselors in hospitals in Japan, counselors are important in genetic counseling. Govenment should make counselors and offer them to National Hospitals which have Muscular dystrophy wards.

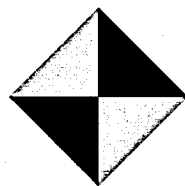
Gene banks for muscular dystrophy should be established in near fufure. Usually genetic counseling for family members is necessary after the patients die. Although DNA or RNA is necessary for sisters and cousins, patient's DNA or RNA are lost at that time usually. I hope government will make 2 or 3 gene banks in National Hospitals.



# 3年間のまとめ

(平成11年度～平成13年度)

# 実績報告書



## 国立療養所東埼玉病院3年間の研究のまとめ

班 員：石原博幸

協力者：川村潤、花山耕三、重山俊喜、中山可奈、  
加藤るみ子

最近の当院の特徴として川村がジストロフィン遺伝子研究を精力的に行ってきたことである。川村はジストロフィン遺伝子の微小変異の研究では日本のトップに位置するようになった。点変異などの微小変異家系での保因者診断を確立したのは彼の業績である。平成13年度は彼の共同研究者である加藤が福山型先天性筋ジストロフィーの遺伝子診断をPCRで行なえるように新しい方法を開発した。この方法は本症の保因者診断も可能であり、迅速簡便な方法であるため、広く注目を集めつつある。

中山は臨床研究を進めており、呼吸不全の研究を行ってきた、minitracheostomyによる呼吸器療法の開発はよいQOLの生活を患者にもたらした意味で功績が大であると自負している。中山はさらにこれまでの呼吸器治療データをまとめワークショップで発表し、NIPPVでの平均治療期間は5年程度であることを発表した。

花山は強直性筋ジストロフィーにおける嚥下困難のメカニズム解明に取り組んでおり注目を集めている。

石原は筋組織化学に取り組んできており強直性筋ジストロフィーの呼吸筋病理について発表した。DMDでは下部肋間筋が強く障害されるが強直性筋ジストロフィーでは下部より上部肋間筋が強く障害されることを明らかにした。最近では剖検数が少なくなってきており、国立療養所東埼玉病院において蓄積された剖検筋肉は大変貴重になっている現状である。

## 筋ジストロフィーにおける 可溶性接着分子・VEGF

分担研究者 神野 進

(国立療養所刀根山病院・神経内科)

### 緒言

筋ジストロフィーには潜在的な血液凝固線溶異常があり、筋崩壊と密接に関連している<sup>1)</sup>。われわれは、血液凝固線溶系活性化・筋崩壊に関連する因子として、可溶性接着分子およびVascular endothelial growth factor (VEGF)を測定し、筋ジストロフィーの病態との関連を探った。

平成11年度

### 目的

筋ジストロフィー患者の血清中可溶性接着分子を測定し、その意義を検討する。

### 対象・方法

Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)29例, Becker型筋ジストロフィー(BMD)8例, 福山型筋ジストロフィー(FCMD)7例, 非福山型筋ジストロフィー5例, 筋強直性ジストロフィー7例, 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1例, 肢帯型筋ジストロフィー2例, 脊髄性筋萎縮症2型(SMA type 2)5例, 計64例(2歳~31歳, 平均14.3歳)の血清creatin kinase (CK), fibrin and fibrinogen degradation products (FDP), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sVCAM-1), soluble (s)E-selectinを測定した。接着分子の測定はR&D systems (ELISA)のキットを用いた。

### 結果

CKは21~37,442 U/l (Mean±SD; 4,541±6,568), FDPは0.7~49.6 μg/ml (11.0±13.0), sICAM-1は0.2~907.0 ng/ml (264.9±169.5), sVCAM-1は33.5~85.2 ng/ml (50.6±11.0), sE-selectinは16.9~193.0 ng/ml (50.4±33.1)であった。いずれも若年齢ほど高値を示す傾向にあったが, SMA type 2で異常値例は認められなかった。SMA type 2以外の疾患群間での差異は明らかでなかった。筋ジストロフィー群のCK, FDP, 可溶性接着分子の間には有意な関係はなかった。

### 考察

一般に接着分子は、炎症細胞の血管内皮細胞への接着、炎症局所への浸潤に関与し、病巣の組織破壊に関連する<sup>2)</sup>。CK, FDPとの関連は有意ではなかったが、筋ジ

ストロフィー群の若年例ほど可溶性接着分子は高値であり、筋ジストロフィーにおいても接着分子は病巣破壊に影響していると考えられる。

なお、後の再検討でDMDのsVCAM-1, sE-selectinと年齢の間には有意な相関を認め<sup>3)</sup>た。

平成12年度

### 目的

筋ジストロフィー患者の血清中可溶性接着分子の6カ月間での変動を検討する。

### 対象・方法

検体採取時に明らかな炎症所見がないDMD 11例, BMD 2例, FCMD 2例, SMA type 2 1例, 計16例(5歳~15歳, 平均10.9歳)の血清CK, FDP, sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectinをbaselineとその6カ月後(6month)で測定した。

### 結果

DMDのsICAM-1はbaseline 227.6±67.9 ng/ml (Mean±SEM), 6 month 292.0±68.6ng/ml, sVCAM-1はbaseline 513.0±32.0 ng/ml, 6 month 558.0±47.0 ng/ml, E-selectinはbaseline 59.7±14.0 ng/ml, 6 month 64.4±14.0 ng/mlであった。いずれも若年例ほど高値の傾向であったが、各接着分子の6ヶ月間での変動は有意でなかった。Baseline, 6 monthともCK, FDPとの相関は有意でなかった。他疾患でも同様の傾向であった。

### 考察

感染などの炎症所見がなければ、筋ジストロフィーの可溶性接着分子の値は、筋病巣で発現している接着分子を反映すると考えられるが<sup>3)</sup>、6カ月程度の短期間での症状の変動では、可溶性接着分子に有意な変動をもたらさなかった。個別症例では年単位の検討が必要と考えられる。

平成13年度

### 目的

筋ジストロフィーにおける血清VEGFの意義を検討する。

### 対象・方法

DMD 17例, BMD 5例, FCMD 12例, SMA type 2 4例, 計38例(男性30例, 女性8例, 4歳~23歳, 平均14.6歳)の血清CK, FDP, VEGFを測定した。また、対照として健常成人5例(女性)の血清VEGFを測定した。VEGFの測定はR&D systems (ELISA)のキットを用いた。

## 結 果

血清VEGFは、DMD 209.7pg/ml (SE, 34.6), BMD 188.0 pg/ml(39.1), FCMD 189.4pg/ml(48.8), SMA type 2 117.7 pg/ml (19.4), 対照 161.3 pg/ml (38.0)と、筋ジストロフィー群で高値の傾向であったが、群間の有意差はなかった(ANOVA). CK, FDPとの間に有意な関係は認めなかった.

## 考 察

筋ジストロフィー群ではVEGFが上昇しており、血管内皮細胞活性化などの変化があることが推測される。これは筋崩壊に伴う二次的変化である可能性が高いが、筋崩壊増悪因子である可能性は否定できない。VEGFとCK, FDPとの関連は有意ではなかったが、VEGFは筋ジストロフィーの筋崩壊・凝固線溶異常の病態に関連すると考えられる。

## 結 論

血液凝固線溶系活性化, 接着分子発現, 血管内皮細胞およびその活性化を促すVEGFは, 筋崩壊に密接に関連している。

## 参考文献

- 1) Saito T, Takenaka M, Miyai I, et al. : Coagulation and Fibrinolysis Disorder in Muscular Dystrophy. Muscle Nerve 2001; 24: 399-402.
- 2) Gearing A J H, Newman W. : Circulating adhesion molecules in disease. Immunology Today1993; 14: 506-12.
- 3) 斉藤利雄, 山本裕子, 神野 進. : 筋ジストロフィーにおける可溶性接着分子. 脳と発達 2002; 34: in press.

共同研究者 斉藤利雄 山本裕子\*  
衛藤昌樹 疋田太刀夫  
横江 勝 国富厚宏  
松村 剛 宮井一郎  
野崎園子

(国立療養所刀根山病院・神経内科・研究検査科\*)

## 筋強直性ジストロフィーの呼吸障害と人工呼吸療法

松岡幸彦

国立療養所鈴鹿病院

デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおいては、鼻マスク式陽圧式人工呼吸器(NIPPV)を主体とした呼吸療法がほぼ確立され、それにより患者の寿命が大幅に延長している。導入の基準なども、マニュアル化されてきている。それに対し、筋強直性ジストロフィー(MyD)については、呼吸障害の実態も十分に明らかでなく、それに対する治療法に関しても、十分な研究はなされていない。そこでわれわれは、このような点に関し、検討を行った。

### 1. MyDに対する人工呼吸療法の全国調査

全国の筋ジストロフィー病棟を有する国立療養所および国立精神・神経センターの計27施設を対象に、MyD入院患者数、人工呼吸療法の種類・機種、本症の人工呼吸療法についての意見などをアンケート調査した。

回答は、26施設から得られた(回収率96.3%)。

入院中の筋ジストロフィー患者数は、1,874例であった。そのうちMyD患者数は、320例であり、筋ジストロフィー全体の17.1%を占めていた。内訳は、男184例、女136例、先天性25例、非先天性295例であった。施設ごとにみると、MyD患者は1~32例にわたり、5例以下の施設が5施設、6~10例が8施設、11~15例が5施設、16~20例が3施設、20~25例が3施設、26~30例が1施設、31例以上が1施設であった。

人工呼吸療法は、22施設で79例に施行されていた。施設ごとにみると、1例に実施されているのが7施設、2例が3施設、3例が5施設、4例が3施設で、そのほか6例、7例、10例、16例に対し1施設ずつが実施していた。人工呼吸療法をされているMyD患者の率は平均24.7%が0%が、4施設、10%未満が4施設、10%台が6施設、20%台が3施設、30%台が3施設、40%台が1施設、50%台が5施設、60%台が2施設であった。

人工呼吸療法の種類としては、非侵襲的陽圧式(NIPPV)が16施設で実施されており、うち従量式が22例、従圧式が24例であった。多数例にNIPPVを行っている施設でも、従量式を主体にしているところと、従圧式を主体にしているところがあった。気管切開による陽圧式(TIPPV)は18施設で33例に実施されていた。自由記載による意見としては、1)本症では自覚症状が乏しいことや、知能障害があるため、導入が困難なこ

とが多い。2)実施しても、閉口困難などのためか、自覚症状や検査データの改善が得られにくいことが多い。3)適応や導入の基準がないので、戸惑っている。4)インフォームドコンセントを得ようとしても、説明する根拠が乏しいので困る。5)本症には人工呼吸療法の適応はないと考えている、などが寄せられた。

### 2. 当院における人工呼吸療法実施状況

当院において最近10年間に人工呼吸療法を導入したMyD16例で、男性14例、女性2例、すべて成人型であった。人工呼吸療法の種類としては、NIPPV10例、TIPPVが4例、NIPPVからTIPPVへの移行が2例であった。

NIPPVの開始年齢は、平均 $48.7 \pm 5.3$ 歳(43~60歳)であった。導入時に呼吸不全ないし夜間睡眠時の呼吸異常に伴う何らかの自覚症状を有するものが、4例、ほとんど無症状であるが、血液ガス、夜間パルスオキシメーターなどの検査上、低酸素血症、高炭酸ガス血症、睡眠時無呼吸などがみられるものが7例であった。SpO<sub>2</sub>が90%未満となる時間が全睡眠時間に占める割合が、20%を超える例が9例と、大部分であった。夜間低酸素指数(NHI)が130以上の例も8例と、多くを占めた。

NIPPV導入により、自覚症状は全例で、改善ないし消失した。NHIを導入前後で比較すると、推計学的に有意の改善が認められた。

経過としては、当院で導入のみを行ったものが3例、現在も継続中が6例、死亡が2例であった。平均観察期間は $3.3 \pm 3.6$ 年で、最長10年である。死亡例のうち、開始時51歳の女性は、当初CPAPで開始し、症状と検査値の改善がみられていたが、経過とともに夜間の呼吸異常が徐々に悪化したために、4年目にBiPAP、7年目には従量式レスピレーターへの変更が必要になった。9年目に肺炎を併発して気管切開を施行、その半年後に死亡した。もう1例は48歳の女性で、SpO<sub>2</sub>が90%未満となる時間が全睡眠時間に占める割合が、98.7%にも達し、NHIも352.9と、全例の中で最高値を示した最重症例である。当院では導入のみを行ったが、転院後はほとんど装着されておらず、6年後に突然死した。

合併症としては、鼻根部の潰瘍が多く、マスクの適合が悪い例や、上気道閉塞が強くて導入が困難な例もみられた。患者の理解度の問題もあり、コンプライアンスは必ずしも良くなかった。TIPPVの開始年齢は、平均 $60.0 \pm 4.4$ 歳(53~65歳)であった。うち1例では、食物による窒息のため緊急挿管がされ、ついで気管切開が施行され、そのまま人工呼吸管理へ移行した。観察期間は平均 $1.5 \pm 1.5$ 年(2ヶ月~4年)である。2例が死亡、残り3例が現在も継続中である。

### 3. 当院におけるMyDの呼吸障害の経年的変化

当院に入院中、あるいは外来通院中のMyD患者のうち、3年以上にわたって各種呼吸機能検査を施行できた23例を対象とした。スパイログラム、血液ガス所見、NHI、CTGリピート数などを検討した。

その結果、まずスパイログラムでは、拘束性換気障害のパターンを呈した。%VCと年齢は、有意な負の相関を示した。血液ガス所見では、ほとんどの例で初期から、PCO<sub>2</sub>が50mmHg以上の高値を示した。NHIと年齢との間には、有意な相関は見られなかったし、%VC、PCO<sub>2</sub>との間にも、一定の傾向は見られなかった。CTGリピートが2000以上と、延長が著しい症例では、初期から呼吸不全が悪化する例がみられた。

#### 4. 考察

当院受診中のMyD患者における呼吸障害の経年的推移を検討した結果をみると、加齢とともに呼吸障害は悪化していた。早い例では40歳代から、多くの例では50歳代後半までには、呼吸不全により生命の危機に瀕すると考えられた。

これに対し当院では、NIPPVを主体とした人工呼吸療法を積極的に行っており、導入前後でNHIが推計的に有意に改善することを認めた。今後は生命予後に對し、この治療法がどのような改善効果があるか、検証を進める必要があると考えられる。

全国アンケート調査の結果によると、MyDに対する人工呼吸療法については、実施状況においても、適応に関する考え方においても、施設ごとの違いがかなり大きかった。呼吸不全が進行していても自覚症状が乏しい、知能障害があるなどの理由から、インフォームドコンセントを得られにくい、コンプライアンスが悪いなどの問題点があることは事実である。しかし、死に瀕していることが分かっているながら、手をこまねいていて良い理由にはならない。

医師ばかりでなく、看護婦、指導員、保母、理学療法士など、多職種の職員が、MyD患者の延命およびQOLの向上を目標に、人工呼吸器の導入にかかわることが重要であると考えられる。



## 筋ジストロフィーにおける心・骨格筋障害に関する研究—とくにsarcoglycanopathy, calpainopathy, dysferlinopathyそしてDuchenne型女性保因者について—

足立克仁

国立療養所徳島病院内科

### はじめに

筋ジストロフィーは骨格筋のみならず、心筋にも病変がみられる。本研究は、筋ジストロフィーの各病型(保因者も含む)について骨格筋障害と心障害の関係について調べたものである。

### 1. SarcoglycanopathyとDuchenne型筋ジストロフィーの心筋・骨格筋の障害における比較検討

幼小児期発症の筋ジストロフィーにおいて、患者が男児の場合にサルコグリカノパチーとDuchenne型との鑑別は難しいことが多い。本研究では両者の心筋・骨格筋の障害についてそれぞれの特徴を比較検討する。

対象は $\gamma$ -サルコグリカノパチー1例(13歳女児),  $\alpha$ -サルコグリカノパチー 4例(11, 31, 56歳女性, 15歳男性)である。一方、Duchenne型は10例(10~16歳男性)である。

結果は1. 臨床症状:サルコグリカノパチーでは、発症は3~6歳で、13~16歳で歩行不能となり、20歳以降に座位保持可能となり、その後は緩徐進行性であった。一方、Duchenne型では、発症は2,3歳であり、歩行不能年齢は10~12歳であり、20歳前後で座位保持不能となった。2. 筋萎縮の分布:両病型ともに四肢近位部に優位な筋萎縮を示し、下肢筋CT像では、ほぼ同じ障害パターンを示した。3. 血清CK活性値:幼少時サルコグリカノパチーはDuchenne型の高度上昇に比べるとやや低く、正常の18~25倍であった。4. 骨格筋免疫組織化学:サルコグリカノパチーでは、ジストロフィンに正常に染色されたが、サルコグリカン複合体は陰性であった。Duchenne型ではその逆であった。5. 心機能:サルコグリカノパチー(11~56歳)では心胸郭比の拡大はみられず、心エコー検査も正常範囲であった。血漿ANP値と血漿BNP値もほぼ正常であった。しかし、Duchenne型では高度障害例が多くみられた。6. 剖検心所見: $\alpha$ -サルコグリカノパチーでは、主として左室後下壁に筋線維の変性が認められ、Duchenne型の所見と類似していた。免疫組織化学では $\alpha$ -サルコグリカノパチーではジストロフィンに正常に染色されたが、 $\alpha$ -サルコグリカンは欠損していた。

サルコグリカノパチーがDuchenne型に比べ予後がよいのは心筋障害がDuchenne型に比べ軽いことが一因と思われた<sup>1)</sup>。

### 2. CalpainopathyとBecker型筋ジストロフィーの心筋・骨格筋の障害における比較検討

肢帯型筋萎縮を示す青年期筋ジストロフィーでは、患者が男性の場合、カルパインパチーとBecker型とを臨床的に鑑別することは難しいことが多い。本研究では両者の心筋・骨格筋の障害について検討する。

対象はカルパイン3の遺伝子異常が確認された4家系6症例、年齢は55~64歳で、男4例、女2例ある。一方、Becker型は男性5症例で、41~64歳である。

結果は1. 臨床症状:カルパインパチーでは、発症は約10歳で、約40歳で歩行不能となり、経過は互いに類似していた。一方、Becker型では、発症は7~23歳であり、歩行不能年齢は15~50歳まで、と幅がみられた。2. 下肢筋CT像:カルパインパチーは下腿最大径部では腓腹筋に比べヒラメ筋の障害が強くみられ、この障害はBecker型とは逆の関係であった。また、腓腹筋の仮性肥大は全例明らかでなかった。3. 血清CK活性値:本対象患者の年齢では、両病型とも正常あるいは正常の3,4倍程度であったが、青年期では、カルパインパチーはBecker型の高度上昇に比べるとやや低く、最高値で正常の10倍であった。4. 筋生検所見:カルパインパチーの免疫組織化学では、ジストロフィンに正常に染色された。一方、Becker型ではジストロフィンに軽微あるいはpatchyに染まった。5. 心機能:カルパインパチーは心胸郭比の拡大はみられなく、心エコーも正常範囲であった。血漿ANP値と血漿BNP値もほぼ正常であった。しかし、Becker型の心機能は正常例から高度障害例までみられた。

カルパインパチーの心障害はBecker型に比べ軽く、このことが本症の予後を良くしている一因と思われた。これはカルパイン3が骨格筋に特異的に発現するためと考えられた<sup>2)</sup>。

### 3. Dysferlinopathyにおける骨格筋障害と心筋障害との関係

三好型遠位型筋ジストロフィー、LGMD2Bの遺伝子産物はdysferlinであり、これは種々の組織で発現するが、特に骨格筋、心筋、胎盤で多く認められる。我々はdysferlinの免疫組織化学で確認した症例とその家系員について、骨格筋障害と心筋障害との関係を臨床・病理学的に検討した。

対象は2家系4症例である。年齢は49~68歳で、男性2例、女性2例である。うち1例(68歳、男性)は剖検所見を調べた。

結果は1. 臨床症状・経過:発症は12歳~25歳で、34歳~67歳で歩行不能となり、臨床経過は緩徐進行性で、症例により幅がみられた。2. 筋萎縮の分布と血清CK活性値:本対象患者の年齢では、ほぼ全身の筋萎縮がみられ、遠位筋に優位な萎縮は明らかでな

