

平成 14—16 年度

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィーの治療と  
医学的管理に関する臨床研究

研究報告書

主任研究者 川井 充

The Clinical Studies on Treatment and  
Medical Management of Muscular Dystrophy

Mitsuru Kawai M.D.

(Higashisaitama National Hospital)

2002—2004

平成 17 年 3 月

## 目 次

班長の総括 .....	1
3年間の研究のまとめ .....	7
プロジェクト研究のまとめ .....	9
各分担研究報告 .....	23
年度別実績報告書（総括研究報告・各分担研究報告） .....	73
平成14年度 .....	75
平成15年度 .....	131
平成16年度 .....	183
ワークショップ プログラム・抄録 .....	237
平成14年度 .....	239
平成15年度 .....	255
平成16年度 .....	275
資料1：Duchenne型筋ジストロフィーの心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療に関する多施設臨床研究臨床試験実施計画書 .....	301
資料2：QOL評価尺度 .....	431
班員名簿 .....	453

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費  
「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究」  
主任研究者の総括

国立病院機構東埼玉病院  
川井 充

### 発足にあたり本研究班がめざしたもの

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（前身は神経疾患研究）による筋ジストロフィー研究が4つの研究班によって実施される体制になって久しい。長期間、基礎医学研究者たちによる骨格筋の基礎研究を行う第1班、大学を中心とした臨床教室の研究者が中心となって病因病態の研究を行う第2班、筋ジストロフィー医療を担当する国立療養所の臨床医が病態解析や疫学、遺伝相談に関する研究を行う第3班、国立療養所のパラメディカルスタッフを中心に療養の向上をめざす第4班の4班体制であったが、1999年度に第1班と第2班が統合され、あらたに遺伝子治療、分子治療をめざす研究班が創設されるなどの再編成がなされている。本研究班は第3班の流れを汲むもので1978年度以来祖父江班、西谷班、高橋班、石原班と6年ずつ4代の班長によって引き継がれてきた患者に立脚する臨床研究の研究班を2002年度より川井が担当することになったものである。

2002年に研究班がスタートするにあたり、我々に何が求められているかを知るために、現状の分析を行った。その結果、以下の点が重要であると思われた。

1. 過去十数年の分子生物学の飛躍的な進歩により次々にさまざまな型の筋ジストロフィーの遺伝子が解明され、90%以上の筋ジストロフィー患者にとって長年の夢であった自らの疾患の原因の解明はすでに過去のものとなった。
2. 筋ジストロフィー医療とくに呼吸管理法の進歩により寿命が延長し、それとともにデュシェンヌ型では長年死因の3分の2を占めていた呼吸不全、呼吸器感染症が減少し、かわりに心不全が死因の半分を占めるようになった。
3. 療養環境の改善により患者のQOLは向上しつつある。
4. デュシェンヌ型の発生率は保因者に対する社会的圧力により戦後より減少していたが、出生前診断が普及すると将来的には増加する可能性も出てきた。
5. 社会的には治療にエビデンスが求められるようになるとともに、人間を対象とする臨床研究には倫理面の配慮が強く求められるようになっていく。

このような現状を認識した上で、本研究班は第一に以下の3点を基本方針として掲げることにした。

1. 役に立つ研究：現在利用可能な技術を使って目の前の患者に役に立つ研究をめざす。
2. 倫理的な研究：倫理的に問題のない研究を行う。
3. 科学的な研究：筋ジストロフィーの診療のエビデンスを提供する。

そして、具体的な方法として以下の3点が研究推進のために大切であると考えた。

1. より多くの患者が困難に直面している問題を取り上げる。これは努力に対して最大の効果を得たいことに加えて、質の高い研究には症例数が必要であるという理由による。
2. 科学的で倫理的な研究のために、共同研究プロジェクトを重視し、研究計画を充実させ、倫理委員会の承認を得ることを求めた。
3. 情報の発信と研究者同士の意見交換と連絡のためにインターネットを活用する。

### 5つのプロジェクト

時代の要請から、以下の5つの具体的なプロジェクトを掲げ研究を遂行することにした。

**1 心不全/心筋障害治療の改善**：過去20年の間にデュシェンヌ型筋ジストロフィーの平均寿命はおおよそ10年延長した。これは人工呼吸療法をはじめとする呼吸管理法の進歩によるものである。その結果従来おおよそ3分の2の患者の死亡の原因であった呼吸不全が3分の1以下に減少し、かわりに心不全による死亡がおおよそ半分を占めるようになった。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの寿命をさらに延長するためには心不全治療の改善が不可欠である。心筋障害は必発であり、その進行が予防できればさらに望ましい。当研究班ではβ遮断薬を用いた新しい治療法の確立を中心にすすめる一方、その他の先進的治

療の導入の検討も行う。デュシェンヌ型筋ジストロフィーで治療法が確立すれば他の型の筋ジストロフィーの心不全にも応用可能である。

**2側彎治療の改善**：脊柱の変形は多くの筋ジストロフィーの患者に大きな困難をもたらしている。美容上の問題にとどまらず、座位姿勢の維持を困難にしたり、日常生活の活動に支障をきたしたりする。身体の変形は気道の変形をもたらし、適切な呼吸管理の妨げとなる。従来は筋ジストロフィーの脊柱の変形は筋力低下のためにおこるので手術は無意味であると言われてきた。しかし、呼吸管理法が進歩した現在、側彎症の進行を予防し、適切な呼吸管理をうけられるようにすることが求められている。当研究班では標準的な側彎症の外科的治療の確立をめざす。

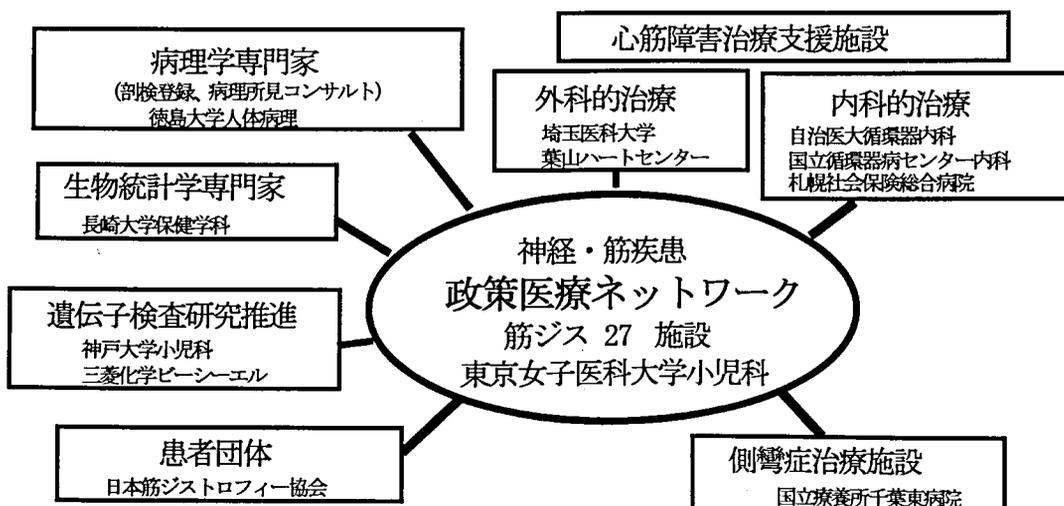
**3筋強直性ジストロフィーの標準的医療の確立**：筋強直性ジストロフィーは有病率人口 10 万人あたり 5.5 人程度の最も患者数の多い遺伝性の筋疾患である。この病気は症状が筋萎縮筋力低下に加えてミオトニア（収縮した筋が弛緩しにくい現象）と白内障、心伝導障害、糖尿病など全身臓器の多彩な症状を示す。悪性良性を問わず腫瘍が発生しやすいことも知られている。進行の早さやそれぞれの症状の有無に個人差が大きいのが特徴である。平均死亡年齢が 55 歳前後で、10 年来殆ど改善がみられていない。当研究班では、どのような頻度でどのような病状評価を行って、重大な症状の出現を検知し早めに対処するのがよいのかについて検討し、筋強直性ジストロフィーの標準的医療の確立をめざす。

**4遺伝子検査の技術の開発と継承**：デュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因遺伝子であるジストロフィンが発見されてから、すでに 15 年の歳月が経過している。現在デュシェンヌ型やベッカー型の遺伝子は主としてマルチプレックス PCR 法で最初の検査が行われることが一般的であるが、この方法で異常が発見されるのは多くみついても 6 割位である上に、健康保険が適用されず、一般の検査会社に依頼すると出生前診断の検体は受け付けられないなどの問題点がある。当研究班では、マルチプレックス PCR 法で異常が出ないジストロフィン異常症の方の遺伝子検査法の開発や遺伝相談を行って来た。その技術を発展させ、またいつでも行えるようにして、今後遺伝子治療が開発された時にそなえる。

**5QOL評価尺度の開発**：薬物治療や遺伝子治療などが開発され、筋ジストロフィー患者の筋肉の力が改善したとしても、それが患者の生活の質を改善できなければ、何の意味もない。新しい治療法の有効性の評価は「QOL の改善」という立場からも検証されなければならない。しかし、これまで筋ジストロフィーの QOL を評価する尺度の開発は試みられたが、成功していない。その一つの原因は QOL 評価尺度を作る目的がはっきりしなかったことがあげられる。当研究班は、筋ジストロフィー福永班と協力して治療やケアのとりくみの結果を評価する手段としての QOL 評価尺度の開発を行う。

## 班の構成

上記 5 つのプロジェクトを円滑に遂行するために下図に示すような研究組織を構築した。中心になっているのは、多数の筋ジストロフィー患者の診療を行っている、筋ジストロフィー医療担当の国立療養所（現在は独立行政法人国立病院機構に所属する施設）と国立精神・神経センター武蔵病院で構成される神経・筋政策医療ネットワーク筋ジストロフィー担当 27 施設と筋ジストロフィー医療に実績を持つ東京女子医科大学小児科学教室である。上記のプロジェクト研究を推進する上で大学等に所属する専門家を班員を加えた。また、臨床研究として筋ジストロフィー患者の協力を得るため、また QOL 評価尺度開発に際して患者側の意見を求めるため、患者団体の代表も班員としての参加をお願いした。



班全体の研究の円滑な運営のために長崎神経医療センター田村拓久部長を運営幹事に、班の運営に関する指導と広い視野からの研究に関する助言を頂くために東京女子医科大学小児科大澤真木子教授に監事をお願いした。また下記の幹事の先生方にはプロジェクトリーダーとしてひとつずつプロジェクトを担当していただいた。

国立病院機構道北病院 木村 隆 医長 筋強直性ジストロフィープロジェクト

国立病院機構八雲病院 石川幸辰 副院長 遺伝子検査プロジェクト

国立病院機構下志津病院 本吉慶史 医長 筋強直性ジストロフィープロジェクト

国立病院機構奈良医療センター 安東範明 医長 側彎症プロジェクト

国立病院機構刀根山病院 松村 剛 医長 心不全/心筋障害プロジェクト

このほか田村運営幹事にも心不全/心筋障害プロジェクトを担当していただいた。

さらに本吉幹事には、広報担当として当研究班のホームページの開設と管理をお願いした。

## 研究成果

プロジェクトの研究成果は、これに引き続きそれぞれのプロジェクトリーダーに詳しく述べていただく予定であるので、ここでは概要のみを記すことにする。

### 1 デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心筋障害の治療：

1) デュシェンヌ型筋ジストロフィー心筋障害を対象とするβ遮断薬カルベジロールの有効性を検証する多施設共同臨床試験のプロトコールを作成し、参加施設の倫理委員会の承認を得て、登録を開始した。現在27名の患者が登録されている。無作為割り付けをめざしたが、実際には27名中26名の患者が服用、非服用を自分で決定した。その結果投与群17名、非投与群10名となっている。現在最長観察日数が350日で、両群に左室駆出率などの評価項目に有意な差がみられていない。

2) 一方デュシェンヌ型筋ジストロフィーは遺伝的に心筋症が必発であり、10歳以前から心電図に異常が現れることから、6-10歳でACE阻害薬であるエナラプリルの投与を開始し、年齢とともに増量するプロトコールが開発された。

### 2 筋強直性ジストロフィーの自然歴と治療研究：

1) 個人情報管理に万全を期しながら、多施設共同研究により班会議ホームページ上に筋強直性ジストロフィーを構築した。各症状の出現、機能の喪失に関して年齢層ごとの累積出現率がも定められ、これがリアルタイムでホームページで診られるようになった。またDMPK遺伝子のCTG反復回数の階層別に累積出現曲線が得られ、外来診療などでどの検査をいつごろから実施すればよいか容易にわかるようになった。

2) パイロットの治療研究としてエナラプリルによる嚥下障害の改善、2) 塩酸アマンタジンによる夜間低酸素血症の改善の可能性が示された。

### 3 脊柱側彎の予防と治療：

1) 研究班発足にあたって日本の筋ジストロフィーの側彎予防と治療の現状を調査したところ、予防的理学療法実施は20施設中14施設。筋ジストロフィーの脊柱変形矯正術の可能施設6施設、手術症例の経験のない施設が20施設中17施設で、その最大の理由は紹介先がないためであった。

2) 一方これまで手術を行った患者の両親にBridwellらと同じ内容のアンケート調査を実施。本邦でも欧米と同様の満足度が得られていることを確認した。

3) 「筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル」を作成した。本マニュアルは当研究班のホームページ [www.pmdrinsho.jp](http://www.pmdrinsho.jp) で公開している。

### 4 遺伝子検査のシステム：

1) MAPH法：ジストロフィン遺伝子の79エクソンすべての欠失と重複を検出するシステム Multiplex-Amplifiable-Probe-Hybridization を確立し、断端を確定し、まれなエクソンの欠失も発見できるようになった。またフレームシフトの有無を判定するソフトを作成し、上記の結果を入力すると表現型を簡単に判断できるようになった。

2) DNA マイクロアレイ法：各エクソンの60塩基の配列をスポットとしてスライドガラスに固定化し、その上で正常と症例のDNAを競合ハイブリダイズさせて、各スポットにおける両者の比率を測定することにより迅速

に全エクソンの欠失が診断できるようになった。

**3) FISH 法による保因者診断**：標的遺伝子領域を包括する DNA 断片を標識し、スライドガラス上に展開した分裂像とハイブリダイズさせることにより、欠失頻度の高い領域については保因者診断が容易に行えるようになった。

#### **5 介入の効果判定のための QOL 改善尺度 MDQoL-60 の開発**：

筋ジストロフィーの医療と福祉にかかわる専門家より QOL を網羅する 409 の質問項目を収集。この中から重複項目の排除、倫理性、内容の明確性等の観点から 150 項目を厳選し、222 名の筋ジストロフィー患者に回答を求めた。得られた結果に対して因子分析を実施、11 領域 60 項目からなる筋ジストロフィー特異的 QOL 評価尺度 MDQoL-60 を確定した。さらに信頼性を検証した。あらゆる病型、性、療養形態、年齢の患者に対して利用可能な評価尺度が完成した。MDQoL-60 は当研究班のホームページでダウンロード可能である。研究者名と所属、使用目的などを記入して登録すると、無料で制限なく使用することが可能である。

#### **今後の研究の進め方について**

本研究班の3年間の活動をふまえ、今後は以下の点について研究を推進していく必要があると考える。

**1 外科治療も視野にいれた心不全の治療の改善**：多くの筋ジストロフィー施設でβ遮断薬が心不全の治療薬として使われるようになっているが、最近2-3年のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの死亡年齢は26-7歳でありあまり延長していないようである。本研究班の臨床試験は観察期間が不十分であるため最終的な結論は出せなかったが、β遮断薬のみでこの上の寿命の大幅な延長を期待するのは無理かもしれない。今後は左室形成術、補助心臓、両室ペーシングなどの外科的治療法を併用するプロジェクトを立ち上げる必要がある。

**2 筋強直性ジストロフィーの診療ガイドラインの作成**：本研究班で筋強直性ジストロフィーの自然歴と DMPK 遺伝子の CTG 延長回数との臨床的意義が明らかになった。今後これをふまえて、本症の診療ガイドラインを策定する必要がある。

**3 デュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子バンクの立ち上げ**：デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける標準的な遺伝子検査の進め方はエクソン欠失・重複のレベルまではほぼ確立したが、それ以外の異常の検出法の標準化に関する研究は今後も継続する必要がある。また今後の人の患者を対象とした遺伝子治療研究の開始を視野に入れた遺伝子バンクを創設し、家系を登録できるようにする必要がある。

**4 数施設からなる共同研究グループによる治療研究プロジェクトの推進**：本研究班では24年の先行する筋ジス臨床研究班の歴史も含めて初めて多施設共同治療研究の研究計画を作り、倫理委員会の承認を得て、研究を開始するという手続きを経た研究を実施した。しかしその反省点として、参加施設が多すぎて研究計画立案に関する意見がまとまりにくいこと、その結果として各施設の倫理委員会の承認を得るまでに一年半が経過し、十分な治療期間をとることができなかった。今後はこの経験をふまえ、数施設の共同研究グループを主体とした研究プロジェクトを班内で公募し、新しい研究班がスタートする時点では研究計画がまとまっていて、ただちに倫理委員会の承認を得られるように運営を変更する必要がある。

# **CLINICAL STUDIES ON TREATMENT AND MEDICAL MANAGEMENT OF MUCULAR DYSTROPHY**

**Principle Investigator  
Higashisaitama National Hospital  
Mitsuru Kawai, MD**

This study project attempted to improve treatment and medical management of muscular dystrophy using currently available drugs and technology.

## **Treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy**

Recent advances in respiratory management of neuromuscular disorders have remarkably prolonged the survival of patients with Duchenne muscular dystrophy. However, cardiac failure now surpasses alveolar hypoventilation as the primary cause of death. The treatment and prevention of cardiomyopathy have become challenging problems in the clinical management of these patients.

A multi-center open-label clinical trial of carvedilol for the treatment of early and advanced cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy is in progress. Twenty-seven patients are enrolled; 17 are placed on carvedilol and 10 are observed without beta-blocker treatment. The longest observation period is 350 days.

As all the Duchenne muscular dystrophy patients are destined to develop cardiomyopathy later in life, a new protocol of enalapril administration to young children (6-10 years of age) was developed to prevent progression of cardiac muscle pathology.

## **Treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy**

Scoliosis has become a critical problem in respiratory management of Duchenne muscular dystrophy patients. It also greatly reduce the QOL of the patients. Fourteen patients underwent surgical correction of spinal deformity at the National Chiba-East Hospital. The outcomes evaluated by the parents were similar to those reported in the American study by Bridwell et al. *The manual for treatment and care of scoliosis in muscular dystrophy* was now available at the website [www.pmdrinsho.jp](http://www.pmdrinsho.jp).

## **Medical check-up of myotonic dystrophy patients**

The causative gene of myotonic dystrophy was reported in 1992. However, patients have not benefited from medical progress in the last 10 years. The life expectancy of the patients is still around 55 years, and respiratory complications, malignant neoplasm, and cardiac events are life-threatening problems. To establish a standard medical check-up guideline, we initiated a multicenter study to obtain the cumulative incidence of major problems for each CTG repeat size class of the DMPK gene using survival analysis in 127 patients. The ages when the major symptoms occurred in 20% of the entire population were 44 years for cataract, 45 years for hypercapnea, 46 years for any neoplasm, 48 years for hypoxia, 51 years for AV block and 52 years for hyperlipidemia. The database is now available at our website [www.pmdrinsho.jp](http://www.pmdrinsho.jp).

## **Gene diagnosis of muscular dystrophy**

Gene diagnosis is very important in clinical management and genetic counseling. It is also the basis of clinical investigation. Unfortunately, only 4 of 27 National Muscular Dystrophy Hospitals perform gene study of Duchenne muscular dystrophy in their own laboratory. Nineteen hospitals submit DNA to commercial laboratories. The multiplex PCR method using Chamberlain and Beggs' primers is currently the most widely employed.

We established multiplex-amplifiable- hybridization technique, which detects deletion and duplication of all the 79 exons of dystrophin gene and enables prediction of phenotype according to the frame-shift theory.

A DNA microarray technique for rapid detection of dystrophin gene deletion was developed. A new technique of deletion detection for Duchenne muscular dystrophy carriers using the FISH method was also developed.

## **Self-rating QOL scale for muscular dystrophy**

Development of a disease-specific QOL scale is necessary to assess outcome after intervention such as current drug trials, or gene therapy in the near future. To design such a self-rating scale for muscular dystrophy, we made a list of 150 questions covering various aspects of daily life. Based on the answers obtained from 222 muscular dystrophy patients, a scale (MDQoL-60) consisting of 11 domains from 60 questions was established by factor analysis. The scale was tested for validity and reliability. MDQoL-60 is available at our website [www.pmdrinsho.jp](http://www.pmdrinsho.jp).



# 3年間の研究のまとめ

(平成14年度～平成16年度)





# プロジェクト研究



## 心筋障害治療プロジェクト 3年間のまとめ

田村拓久 \*1、松村 剛 \*2

\*1 独立行政法人国立病院機構 長崎神経医療センター

\*2 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では、呼吸管理の進歩により心不全が死因の一位となった。DMD の更なる延命には心不全治療の開発が急務であり、当プロジェクトの最大の目標として3年間の研究を行った。目前の患者に直ちに役立つ心不全治療から今後展開されることが期待できる治療法まで18施設45演題の発表があった。

### A. 心不全診断

#### 1. 心筋障害の診断

心臓由来細胞結合蛋白 (H-FABP) は骨格筋の影響を受けるものの心不全急性期の病態把握に有用であり、心筋トロポニン I (cTnI) は心筋特異性が高く心筋障害の指標となりうる (松村)。cTnI や procollagen type-III amino-terminal peptide (PIIINP) 高値例では、BMIPP 心筋シンチで評価した心筋障害も高度であり、cTnI は早期診断に有用であった (田村)。また、TL-201 と I-123 BMIPP の2核種同時撮影法を用いた DMD 心筋の解析で、BMIPP により早期の心筋障害を診断できる可能性を示した (樋口)。

$\beta$ 1 受容体第2ループ自己抗体の心毒性を解析する目的で、池田は自己抗体を認識する ELISA キットを新たに開発し心不全患者への応用を開始した。尾形は、心エコーの組織ドップラー法を用いた心筋局所の力学的歪み (心筋ストレイン) を検出することで、これまで確認できなかった心筋障害を描出可能とした。

#### 2. 心機能関連

簡便な心機能診断として脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) が用いられている。臨床的には心不全を疑ったが BNP 上昇を認めなかった症例報告があり、DMD 心筋の BNP 分泌機序の解明が課題となった (安東)。心不全では不整脈が増加し、不整脈は心機能を悪化させる。渡辺は、心機能が低下した群で心室性期外収縮の重症度は高いが、経年的にみると軽症化する場合も存在することを報告した。angiotensin converting enzyme (ACE) 遺伝子多型の解析では、II 型と心機能障害の関連が疑われたが、治療効果による影響など今後詳細な検討が必要である (田村)。

剖検心を用いた解析で、心筋収縮と関連のある desmin の発現は低下し、間質 vimentin は増加していることが明

らかとなった (佐野)。また、connexin43 や integrin  $\beta$ 1 の発現低下もあり、不整脈との関連性を示した (佐野)。

### 3. 末梢血管機能評価

心不全状態では心機能とならび、末梢血管機能が重要な因子である。今村は、近赤外分光画像計測法により DMD の運動負荷後細静脈拡張率と静脈酸素化指数の低下を示し、血管平滑筋機能低下の存在を疑った。さらに、脈波伝搬速度は筋強直性ジストロフィーの心機能や DMD の平滑筋変性など進行度の指標になりうる可能性を示した (今村)。また、DMD では血流依存性血管拡張性反応が低下しており、血管内皮機能障害が示唆された (小林)。

### B. 心不全治療

#### 1. プロジェクト研究

$\beta$  遮断薬の心機能改善効果・増悪予防効果・心事故減少効果の確認、心不全発症前の呼吸や運動機能への影響・安全性の確認、更に  $\beta$  遮断薬の安全な導入法の開発を目的として、「Duchenne 型筋ジストロフィーの心機能障害に対する  $\beta$  遮断薬治療に関する多施設臨床研究」を開始した。心エコーの左室駆出率により、進行期 (プロジェクト1)・初期 (プロジェクト2)・予防 (プロジェクト3) に分類した。無作為割付を基本とするが治療法の自己選択も可能として、 $\beta$  遮断薬投与群と ACE 阻害薬単独投与群に分け登録を行っている。世界的にも類を見ない画期的な研究であり、DMD 心不全治療のエビデンス確立に貢献することが期待できる。

種々の  $\beta$  遮断薬治療法を多施設が共有し、各施設の医療現場に還元することを目的として、インターネットを用いた症例登録・閲覧システムを構築した。 $\beta$  遮断薬を過去に使用もしくは現在使用中の DMD 例を対象とした。患者情報・ $\beta$  遮断薬や併用薬の内容・イベント・各種観察項目について登録し、個人情報をも特定できない形として閲覧可能としている。現在進行中の多施設臨床研究や将来行われる新たな心不全治療の基礎資料としても極めて重要であり、より有用なデータベースの構築を今後も推進する。

#### 2. $\beta$ 遮断薬

筋ジストロフィーでは、左室駆出率が40%以下となった時点からいわゆる心不全治療を開始している。ところが、短期間で急激に心機能障害が進行する症例も認めることより、治療開始時期には注意が必要である。今野と尾形は、心不全例および心機能障害例を提示し、 $\beta$  遮断薬の早期使用の重要性を報告した。Carvedilol 使用の有無で心機能を比較した報告が2施設よりあった。2年間の観察で carvedilol 未使用群の左室壁運動スコアは悪化した。使

用群でスコアの改善はなかったものの悪化を認めず、β遮断薬による心機能障害の進行抑制が示唆された(樋口)。平均48ヶ月の観察を行った報告では、carvedilol 使用群は平均25ヶ月後には左室短縮率の改善を認めたが、その後低下する症例も存在し、β遮断薬が長期的に左室収縮能を改善する証拠は得られなかった(大澤)。Carvedilol 開始時の心機能や他の病態等により解釈も異なるが、予後を考える上で非常に興味深い報告である。

安村は、拡張型心筋症の慢性心不全を対象として carvedilol 導入後の予後、導入後の心事故予測、さらに導入後の投与量減少による心機能への影響を解明した。連続する131例の平均41ヶ月の観察で、導入困難3例(2.3%)、心事故は21例(16.0%) (突然死6例、心不全増悪再入院15例) に出現し、うち心事故の12例がβ遮断薬療法の限界であることを示した。117例の解析では、導入前のBNP >300pg/ml、MIBG 心筋シンチ後期像の心臓/縦隔比 <1.6、洗い出し率 >60%の症例に心事故が多く発生した。さらに39例を対象とした解析で、長期間投与後の安定期で投与量半減により心機能が悪化する症例では、投与量を減すべきでないことを明らかにした。

### 3. ACE 阻害薬

DMD も慢性心不全の治療薬に ACE 阻害薬が第一選択薬として用いられている。本家は、心機能の指標として主に心胸郭比やBNP を用いて6歳以降のDMD に enalapril を使用し、ACE 阻害薬による早期治療計画を考察した。今後 ACE 阻害薬開始基準の開発を期待する。

### 4. 外科的治療

あらゆる内科的治療にも奏効しない重症心不全に対して、外科的治療が行われる場合がある。拡張型心筋症様の病態を来す筋ジストロフィーにおいても、将来同様の状況が生じる可能性がある。当疾患の重症心不全に対して外科的治療に至るまでの適応病態の解明は、今後も継続すべき重要な研究課題である。許は、一般の末期重症心不全に左室補助人工心臓(LVAS) 治療を施行し、心不全による多臓器不全を克服するためのLVAS pump flow index による基準作成を行った。さらに、装着後の合併症として感染症が最大の問題であることを報告した。また、当疾患に装着可能と考えられる新しい小型のLVAS を紹介した。

近年、新しい内科的治療法として、両心室ペーシング biventricular pacing (心臓再同期療法 cardiac resynchronization therapy) が注目されている。許は、LVAS 装着例に両心室ペーシングを行いLVAS 離脱可能例が存在することを明らかにし、今後の重症心不全治療に新たな道を開拓した。

### 5. 治療関連

心不全の重症化に伴い治療法も複雑化する。患者は生活制限を余儀なくされ、精神的・肉体的負担も増大する。筋ジストロフィーを診療している医師に、重症心不全治療時の心身ケアに関するアンケート調査を行った結果、治療効果が期待できる場合の食事制限の頻度は高いが、治療効果が期待できない場合の娯楽や面会は、患者・家族と相談し、できる限り希望に沿った制限を行っていることが明らかとなった(松村)。

臨床試験を行うにあたり統計学的手法は不可欠である。菊池は、生存関数の新しい推定方法を Gamma-Weibull 分布の仮定と EM-algorithm を用いて開発している。

### C. 保因者その他

足立は、10年間のDMD 女性保因者検診を行った結果、28例中18症例に心筋障害を認め、うち5例が心不全治療を必要とし、1例が突然死したことを報告した。また、ACE 阻害薬による心不全治療を行った症例を提示し、今後の治療法の問題点を示した。さらに、保因者とその患児の心筋障害を比較し、障害部位は同様であるものの心機能に関連は認めなかったと報告した。

足立は、Becker 型筋ジストロフィー6例の臨床像と剖検所見について解析した。呼吸不全死を比較的多く認めたことは、歩行不能と入院安静による心負荷軽減も原因として考えられた。高度な心筋変性は存在するものの、病変の好発部位は特定できなかった。

石原班の研究成果により、筋ジストロフィーでは凝固線溶能系に異常が存在し、血栓準備状態であることが明らかとなっている。深部静脈血栓症を来した症例提示があり、その診断には anti-thrombin III に加え下肢静脈エコーが有用であることが報告された(田村・川上)。

以上、心筋障害治療プロジェクトで報告された研究についてまとめを行った。筋ジストロフィー心不全の早期診断と治療法決定に極めて有用な内容が数多く発表された。今後の更なる発展に期待したい。

## 脊柱側弯プロジェクトまとめ

安東 範明

国立病院機構奈良医療センター神経内科

### 1. 脊柱変形マネジメントの現状

平成 14 年度には、全国の筋ジストロフィー担当 27 国立療養所等を対象に、脊柱側弯のマネジメントの現状調査をおこなった。回答施設数 20 施設。回答率 74% だった。側弯未発生例に対し予防のための理学療法を施行しているのは 14 施設 (70%)。施行していない 6 施設の主たる理由は、理学療法士の人員不足だった。手術については、自施設で施行可能な施設は、筋ジストロフィー専門病棟を持たない千葉東病院を加えると 6 施設で、整形外科が無く不可能 9 施設。整形外科は有るが不可能 6 施設だった。整形外科があっても不可能な理由の主なもの、整形外科医の数の不足、整形外科医が脊柱専門でない、手術室などの未整備、リスクが高すぎるから、だった。過去に手術症例を経験した施設は 3 施設 (15%) で、その内、自施設で行った 1 施設、他施設に依頼は 2 施設だった。施行経験のない施設は 17 施設 (85%) に及んだ。側弯の保存的治療について、何らかの対策を行っているのは、17 施設 (85%) で、その内訳は理学療法が 17 (85%)、体幹装具が 14 (70%)、その他が 5 (25%) だった。今後、既手術症例の追跡調査や、手術の普及、術前術後マニュアルの整備と紹介状フォーマットの作成、予防法と保存的治療法のエビデンスの見直しや標準化が必要である。

### 2. 脊柱変形矯正手術の満足度

平成 15 年度には、欧米で盛んに施行され効果を上げている脊柱変形矯正手術は、本邦においては、まだ限られた施設でしか行われていない。今後、この手術の普及活動を進めるに当たっては、この矯正が、実際に患者の生活の質の改善に結びつき満足を与えているかどうか、確認することが大切である。この手術を実際に体験した患者の親御さんに、この手術についての正直な感想を聞くべく、アンケート調査を行った。結果、座位保持能力の改善、美容上の改善で特に満足度が高く、症例によっては排痰が顕著に容易になり呼吸器の改善にも結びついた。全般的に、わが国に於いても、米国の同調査とほぼ同等の満足度が得られた。この手術の普及が望まれるとともに、術後の対策を再検討す

る必要性が示唆された。

### 3. 簡便な上肢機能解析装置の開発

また、平成 15 年度には、簡便な上肢機能解析装置の開発を行った。脊柱側弯対策として例えば手術を行い、座位保持が容易になったことで、実際にどれだけ上肢が使いやすくなったかを客観的かつ定量的に解析することが大切だからである。開発した上肢機能解析装置はノートブック型パーソナルコンピューターとタブレット、電子ペンからなり、任意の提示された図形をなぞることで、瞬時にずれ面積、描画速度、加速度、偏角、モデル図形との相関係数などのパラメーターが解析されるもので、今後多くの疾患の評価に応用できることが示唆された。

### 4. 脊柱変形矯正手術の実際

手術の実際については、平成 14 年度から 3 カ年にわたり千葉東病院整形外科の高相らによって報告された。1997 年 7 月から 2004 年 10 月までに、17 例の手術を行った。疾患の内訳は Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 16 例、肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) 1 例。全症例自己血を 1000ml~1500ml 貯血し、術中は回収血輸血も併用した。手術方法は脊椎後方矯正固定術であり、固定する範囲はカーブを含み、上位は胸椎とした。下位は DMD は第 5 腰椎までの固定とし LGMD はカーブの最下部の第 2 腰椎までとした。側弯度は平均で術前 75° が術後 32° に、後彎は術前 75° が術後 35° に矯正された。また、近年の症例では、初診紹介時すでに、100 度を越える側弯を有する症例が 2 例存在し、なるべく早期の手術への決心が必要であると考えられた。呼吸能の変化は、経過を長くみると、低下は続き、その経過様式は以前より報告されてきた自然経過と同様であった。手術時間は、平均 6 時間 50 分 (5 時間 36 分~9 時間 7 分) であり、出血量は、平均 1540ml (630~2755ml) で、輸血は全て自己血と術中自己血回収装置 (セルセーバー) による回収血と術後セルセーバー回収血で対処した。DMD の 16 例とも術前座位バランスが悪く自力保持が困難であったが、手術後、全例改善した。LGMD の 1 例は歩行可能であったが、手術により、美容上の問題が大きく改善した。問題点は、自己血貯血採血中に迷走神経反射を来した症例が 2 例、術後の問題点として、創部離開 5 例、尿路感染 3 例、心不全 (頻脈) 3 例、呼吸抑制 1 例、座位での強い腰痛 4 例、頸部の筋力低下 6 例、感染徴候を認めない

原因不明の発熱 5 例が認められたが、全例軽快した。しかし、原因不明の発熱の 1 例は尿中ミオグロビン陽性であり、臨床的問題はなかったが、悪性高熱症も疑われた。手術後数年経ってから、判明してきた事実としては、設置した体内のインプラントが外より触れる症例が現れたり、固定範囲が通常側弯症手術と比べ大きいいため、インプラントの上部先端が、頸部より皮下を突き抜け出ようとしてきている症例も存在した。このため、最近では手術において、より小さなインプラントを用いることにより、対処している。近年の筋ジストロフィー患者の生命的予後は改善されつつある。手術は座位保持などの ADL や QOL の改善にはきわめて有効だった。

## 5. 筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル

平成 16 年度には、脊柱側弯プロジェクトのまとめとして、脊柱変形マネジメントマニュアル（筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル）の作成を行った。脊柱変形のマネージメントの現状は、地域によって、また、施設によって大きな差が存在し、標準的な脊柱変形マネジメントマニュアルが必要とされたからである。

脊柱変形のケアは筋ジストロフィー治療担当者と患者本人、そして患者家族の共同作業となる。患者や家族に脊柱変形マネジメントの重要性を説明し、十分理解してもらい必要がある。第 1 章に「脊柱変形マネジメントの重要性」についての章を設けた。そして、担当者は、本邦の脊柱変形マネジメントの現状を知り、何が行われているのか、何が可能なかを把握する必要がある。第 2 章はこれらの現状について述べた。第 3 章から第 5 章は脊柱変形矯正手術について述べられた部分である。まず、脊柱の構造と筋ジストロフィーにおける脊柱変形の評価法が詳説された。提示された「筋ジストロフィーの脊柱変形調査票」は整形外科医へ手術を依頼するときに紹介状に添える情報として大いに役立つものと考えられる。第 4 章では、実際に手術を行っている整形外科医の立場から、手術適応と手術紹介の注意点、手術方法の実際と術後の注意点について記載された。今後、手術を行う予定の整形外科医はもちろん、手術目的で患者を紹介する前に一読すると良いと考えられる。第 5 章では、実際に手術を受けた患者と家族の満足度について記載された。高い満

足度は今後の手術普及の必要性を示すものだと思う。第 6 章では脊柱側弯手術と呼吸機能の関係について述べられた。手術は呼吸機能悪化の進行を止めるものではないが、気道狭窄を改善し気管無名動脈瘤などの合併症を防ぐことなどで呼吸機能改善に寄与する事などが述べられた。また、呼吸機能からみた手術選択の基準について重要な記載がされた。

最終第 7 章では、手術を行い得ない場合の保存的治療について述べられた。現状では今後も手術を行うのが困難な地域が多いと考えられる。手術が難しい場合でもあきらめて放置するのではなく可能な手段は尽くすべきであり保存的治療の必要性は高いと思う。またこの章では、早期からの脊柱変形予防の重要性についても記載された。

結果として、完成したマニュアルは以下の構成となった。

- (1) 章立て
  - 第 1 章. 脊柱側弯マネージメントの重要性 (川井)
  - 第 2 章. 本邦における脊柱変形マネージメントの現状について (安東)
  - 第 3 章. 脊柱の構造と筋ジストロフィーの脊柱変形の診断と評価 (小林)
  - 第 4 章. 筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対する外科的療法—紹介から手術、そして術後のケアまで— (高相)
  - 第 5 章. 脊柱変形矯正手術の満足度について (安東)
  - 第 6 章. 脊柱側弯手術と呼吸機能について (川井)
  - 第 7 章. 脊柱変形の保存的治療について (安東)

(2) 想定した読者  
全国国立病院機構等の筋ジストロフィー担当施設において勤務している医師、看護師、理学療法士、作業療法士など

(3) 体裁  
B5 判 2 段組 75 頁。使用文字は 13 級および 12 級を使用した。

筋ジストロフィー研究班が作成した脊柱変形のマネージメントマニュアルはこれがはじめてである。本マニュアルは最初の骨組みを提供したと考えられる。今後、順次追加や改訂がなされ充実していくことが望まれる。

## 「筋強直性ジストロフィー」のまとめ

分担研究者：木村 隆  
国立病院機構道北病院

筋強直性ジストロフィー(MD)プロジェクトでは、患者予後の向上を目標に、現在の医療技術で実現可能なアプローチを展開している。予後因子の検討として、データベースを用いた多施設共同研究を行い、さらに予後因子として重要と考えられる嚥下困難、呼吸異常、循環障害などへの治療的アプローチが多数報告された。

### 1. 嚥下困難

東埼玉病院より、経口摂取を行っている患者に嚥下造影を行い、1/4に嚥下障害がみられると報告があった。このうち、約1/3に多量の梨状陥凹貯留がみられ、経口摂取を行っている例にも重度の誤嚥をきたす可能性の存在が示された。原病院より、ACE阻害剤であるエナラプリルを用いた嚥下障害に対する改善効果が報告された。エナラプリルは、嚥下造影により軟口蓋の動き始めと舌骨の動き始めを改善させることが示された。今後、多施設共同研究が予定されている。

### 2. 呼吸異常

兵庫中央病院より、アマンタジンを用いた夜間低酸素血症治療の報告があった。アマンタジン100mgの内服により夜間低酸素の改善がみられた。また、クロミプラミンにも夜間低酸素の改善がみられた。前者は呼吸中枢の刺激、後者はREM睡眠遮断がその機序として推定された。青森病院より、呼吸パターンの報告があった。MDでは、他の筋ジストロフィーと比べ呼吸機能や夜間ソムノグラフィーの結果が同程度であっても、有意なPaO<sub>2</sub>の低下・PaCO<sub>2</sub>の増大・NHIの上昇が認められた。その機序としては、化学受容器を介して血中の高炭酸ガス血症や低酸素血症を認知して反応する経路の何れかにおける障害が考えられた。MDの呼吸異常は、筋力だけではなく中枢性の因子が深く関与していると考えられ、今後の治療的アプローチが展開されうるものと思われる。

### 3. 心・循環障害

鈴鹿病院より、心機能の経年的変化の報告があった。房室伝導障害が高率に認められ、経年的にみると進行性であった。また、房室伝導障害とは無関係にLVEF

が進行性に低下し、BNPも上昇した。道北病院より、核医学検査による心機能評価の報告があった。脂肪酸代謝や交感神経機能をみる核医学検査で集積異常を認めない例にも、血流シンチグラフィーとされる<sup>99m</sup>Tc-MIBIの集積異常がみられた。<sup>123I</sup>-Tlでは異常がみられず、MDでは<sup>99m</sup>Tc-MIBIの集積異常が早期から検出され、何らかの心筋障害を反映する可能性が示唆された。刀根山病院より、MDの頸動脈病変の報告があった。頸動脈エコーを施行し、頸動脈の最大内中膜厚が肥厚しており、動脈硬化性疾患のリスクの存在が指摘された。岩木病院より、間欠的拍動性空気式圧迫装置装着を用いた血栓予防効果について報告があった。装着により、BNPはむしろ低下し、心負荷はみられず、血栓予防の有用性が示唆された。今後は、心伝導障害に対するペースメーカーの適応に加え、心不全や血栓症の治療に向けたマニュアル作りが必要と考えられる。

### 4. 中枢神経障害

新潟病院より、事象関連電位の報告があった。MDでは感覚情報の能動的処理過程を反映するP300の異常のみでなく、早期の自動的処理過程を反映するミスマッチ陰性電位の異常も伴うことが示され、高次脳機能障害の特徴を示すことが指摘された。P300潜時は、CTGリピート数と正の相関を示し、Wechsler記憶検査の一般記憶と負の相関がみられた。また、WMS-Rの一般的記憶とMRIで計測した海馬面積指数は正の相関があり、言語性記憶と左海馬面積指数には正の相関がみられた。道北病院より、知的機能と画像所見に関する報告があった。CTGリピートの増加に伴い、MMSEは低下する傾向にあることが示された。また、MRIでみられる島回皮質下白質病変は、病変のある群でCTGリピート数は増加する傾向にあり、HDS-Rは低下する傾向にあることが示された。3D-SSPを用いた局所脳血流の検討では、全般的な脳血流低下がみられた。筑後病院より、脳波・高次脳機能とCTGリピートサイズとの相関について報告された。脳波では、基礎波のalpha波後頭優位性が消失し、theta波が広汎性に分布していた。このtheta波電位増大はWAIS-R低下およびCTGリピート増加と相関していることが示され、脳波はMDにおける中枢神経機能評価に有用であることが示された。東京女子医科大学より、MD小児例の認知障害について報告があった。WISC-IIIまたはWISC-RによるPIQ(動作性IQ)はVIQ(言語性IQ)より低得点であったことが示され、ことに「積木」課題

でより低得点でありであった。その結果、視覚認知には大きな問題がみられ、集中力の問題について指摘された。

## 5. データーベース

多施設共同研究としてMDのデーターベースが構築され、主要症状累積出現率が報告された。

先天性は成人型に比べて、死亡のオッズ比が5.5と高く、合併症でも少数の例外を除いて1以上で、酸素投与、気管切開人工呼吸、嚥下障害、白内障、気管切開、LBBB、低O<sub>2</sub>血症ではp値が5%未満であることが報告された。また、成人型では、CTGリピート数1100回以上の群が1100未満の群に対するオッズ比の殆どが1以上で、p値は低O<sub>2</sub>血症、高CO<sub>2</sub>血症、骨折、居眠りが5%未満であった。今後は、さらに症例の集積を行い、より詳細な主要症状の累積出現率の検討が必要である。

## 6. その他

鈴鹿病院より、MDの遺伝における分離の歪みに関して報告があった。多施設共同研究が行われ、総数254名中148名が罹患(58.2%)しており、統計学には有意な偏りが示された。父親由来では137名中80名(58.3%)で有意な偏りがみられた。この結果からは父方由来の遺伝において分離ひずみが見られることが示唆されたが、ascertainmentのbiasを補正した場合には偏りは認められなかった。今後は親のCTGリピートの長さによって変異アレル優先伝達に違いがあるかどうかなどのより詳細な検討が必要となる。

徳島大学より、MD剖検例における腫瘍の合併について報告があった。MDでは悪性腫瘍(13.1%)、良性腫瘍(13.1%)とも頻度が高かった。悪性腫瘍は甲状腺癌が最多で、胃癌、大腸癌などが多かった。良性腫瘍では子宮筋腫が最多で、大腸腺腫、唾液腺腫瘍などが多かった。これも、多施設共同研究が進行しており、データーが蓄積されている。

宮崎東病院より、MDにおけるインスリン過剰分泌について報告があった。MD9例中7例においてインスリンの過剰分泌が認められ、Insulinogenic indexは $3.90 \pm 0.79$ であった。また、塩酸メトホルミンを2週間投与することにより、インスリン過剰分泌の改善が示された。

国立精神神経センター武蔵病院より、日中の過眠に対する治療に関する報告があった。ナルコレプシーの治療薬として用いられているmodafinil(200mg/日)により、日中の過眠は改善した。しかし、ジスキネジアの出現が見られ、注意が必要であることが示された。松江病院より、MDの胃排出能について報告があった。13C-酢酸呼吸気試験法を用いた胃排出能の検討にて、MDでは一般成人男性に比して有意に延長が認められた。消化管運動亢進剤(クエン酸モサプリド)の投与では胃排出時間に変化は認められず、今後更なる検討が必要である。

西多賀病院より、唾液分泌に関する病理学的報告があった。MDの耳下腺組織は、高度な脂肪組織の浸潤で腺構造の密度は著しく低下していた。顎下腺組織は、耳下腺と同様脂肪織の浸潤が明らかで、腺細胞の密度も明らかに低下していたが、その程度は耳下腺に比較して軽度であることが示された。

箱根病院より、頸椎および腰椎の画像所見について報告があった。頸椎OPLLは13.3%と高率にみられることが示された。一方、腰痛は52.9%と高率にみられるが、腰椎MRIで著明な変化を認めることは少なく、腰背筋脱力などMRIで描出される変化以外の機序の存在が示された。

筋強直性ジストロフィーの3年間の研究で、病態に関する種々の知見が得られ、とくに治療に関するアプローチが多数取り組まれた。その多くが、直接予後に関連するものであり、今後筋強直性ジストロフィーの予後向上に寄与するものと期待される。これらの知見を基盤にして、多施設共同研究ならびに治療ガイドラインの作成に展開していくことが期待される。

筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究班  
「遺伝子検査」プロジェクト研究  
—3年間の研究のまとめ—

分担研究者：石川幸辰  
国立病院機構八雲病院 小児科

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)の原因であるジストロフィン遺伝子異常には、欠失、重複、点変異、欠失/挿入の微小変異など知られているが、日常的には、multiplex PCR、サザンプロットが行われている。最近、アミノ配糖体が、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異を読みとばすことで、ジストロフィン蛋白発現を還元できる可能性を示唆する実験結果が報告され、点変異など遺伝子変異の正確な同定が遺伝子レベルでの治療を考える上で重要であることが再認識されてきた。当班加盟の筋ジストロフィー病棟を有する国立病院で”いつでも、どこでも”遺伝子検査、診断施行可能な体制を作るため、現時点での検査・診断の問題点を明らかにし、筋ジストロフィー病棟を有する国立病院機構傘下の国立病院におけるジストロフィン遺伝子診断・解析システムを再構築し、かつ標準化することを目的とした。

【遺伝子検査関連プロジェクトの概要】

当班加盟国立病院27施設での遺伝子診断、検査の現況を把握し、今後の再構築の基礎資料とするためのアンケート調査を行った。1) FISH法にジストロフィン各種断片を適用し、エクソン欠失がすでに判明しているDMD患者家系での母、姉妹らの保因者診断(三菱化学ビーシーエル)、DNA-mediatedな方法でかつ重複、欠失を79エクソンすべてでスクリーニング可能な方法として、2)DNAマイクロアレイによる方法(神戸大学小児科)、3)MAPH法(国立病院機構八雲病院)の3つのシステムを開発し、実用化にむけ取り組んだ。

【国立病院施設のアンケート】

アンケートの結果では、自施設でmultiplex PCRなど遺伝子診断を行っているのは、当班加盟国立病院27施設で4施設のみであった。残り23施設では、遺伝子診断を院外へ外注している施設が19ヶ所、遺伝子検査・診断とも全く行っていない施設が4ヶ所であった。外注している施設の内、8施設では、PCR関連の装置を保有していた。

【FISHによる保因者診断】

FISH法によるジストロフィン遺伝子欠失の測定系の構

築を試み、欠失頻度の高いエクソンを認識するプローブを作製し、これら領域において欠失を有する家系保因者の解析が可能であることを平成14、15年度本班会議において報告した。FISH法では、Chamberlain-Beggsのプライマーセットでカバーされていない領域(exon46, 53等)また、サザンプロット法でバンドサイズが小さい場合(exon45, 35等)や複数エクソンのバンドが重なり区別しにくい領域(exon37/46等)の解析に特に有用である。欠失領域が大きく、複数エクソンが同時に欠失するような場合には、BACクローンのDNAをプローブとしたFISH法で欠失解析も可能である。平成16年度本班会議では、更にFISH用プローブの種類を増加させ、欠失頻度の高い領域(exon3~exon17, exon45~exon55)については、全て欠失解析できるようにした。またFISH法とサザンプロット法で結果の違いが生じる例もあり、プローブ領域の見直しや2個以上のエクソンを含むプローブで分割可能なものについて検討を行った。exon5, 6, 7, 10, 11, 14-15, 56, 57, 60のプローブを新たに作製し、42種類(promoter領域~exon1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14-15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24-25, 28-29, 31-34, 35-37, 39-41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 60)を保有し、これらはexon57までの90%のエクソンをカバーしている。更に、以下の9種類のBACクローンDNAを用いたプローブを作製し、欠失領域が大きく複数エクソンが同時に欠失するような場合の欠失確認も可能となった。

[1145L23(ex3-9), 37A12(ex10-16), 1147O16(ex17-29), 556H16(ex39-44), 639D23(ex42-44), 607K23(ex45-47), 662G16(ex48-51), 343A3(ex52-54), 122N14(ex54-56)]。三菱化学ビーシーエルにおけるサザンプロット法の解析歴からも、ほとんどの場合において保因者解析可能であると考えられる。合わせて、欠失領域が大きく複数エクソンが同時に欠失するような場合においては、BACクローンを用いたFISHを実施できる体制もでき、発端者の欠失領域に対応した保因者解析が可能となった。エクソンごとのプローブについては、今後更に、プローブサイズの縮小やプローブの分割等の検討が必要である。本FISH法については、平成16年5月より、三菱化学ビーシーエルにて一般取り扱いを開始している。

【DNAマイクロアレイを用いた遺伝子解析】

DMD/BMDの診療において、ジストロフィン遺伝子異常の同定は診断という意味のみではなく、治療法を検討する上においても必要不可欠なものである。神戸大学医学部では平成11年に遺伝子診療部が開設され、また進行性筋ジストロフィーのDNA診断が高度先進医療として承認されて

おり、積極的に遺伝子診断に取り組んでおり、今回、現在開発に取り組んでいるマイクロアレイを用いた迅速遺伝子診断法に関して報告した。

ジストロフィン遺伝子が巨大であり、また欠失・点変異など多彩な遺伝子異常がみられるため、従来の診断法は長時間を要する、欠失の断端を同定できない、あるいは点変異の同定が困難であるなど十分なものではなかった。これらの問題点を解決するために、マイクロアレイを用いた迅速遺伝子診断法に関する検討を行った。マイクロアレイは各エクソン内の60塩基の配列のオリゴDNAをスライドガラスに固定化したオリゴマイクロアレイを作成し、その有用性を検討した。症例から得られたDNAは、3反応に分けたマルチプレックスPCR法を用いて、全エクソンを同時に増幅した。その後、正常ゲノムより増幅した各エクソンをCy3によって、DMD症例のゲノムより増幅したエクソンをCy5によって標識した。正常および症例のDNAをオリゴマイクロアレイへ競合ハイブリダイゼーションさせ、各スポットにおける両者の比より欠失エクソンの同定を行った。DMD症例(エクソン5-11欠失)に関して検討したところ、目視においてもエクソン5-11の蛍光強度は明らかに減弱していた。さらに、エクソン5-11においてCy3/Cy5比はいずれも25以上であった。他のエクソンのCy3/Cy5比は2以下であり、エクソン5-11の欠失を明確に診断することが可能であった。エクソン48-54の欠失など、他の欠失を有するDMD症例においても同様の検討を行ったところ、同様に欠失を同定することが可能であった。

神戸大学小児科では、DMDの治療としてアンチセンスオリゴヌクレオチドによってエクソンスキッピングを誘導し、フレームシフト欠失をインフレームに修正する分子治療の臨床応用を検討している。また、ゲンタマイシンによってナンセンス変異の読み飛ばし、機能を有するジストロフィン蛋白の発現を誘導する分子治療の有用性が*in vitro*において明らかにされており、臨床における検討が開始されている。このような状況において、欠失の断端を正確に診断する、あるいはナンセンス変異を迅速に診断することは必要不可欠なことである。しかしマルチプレックスPCR法では19エクソンの有無の診断しか行なえず、また、サザンブロット法は迅速な診断法とは言い難い。一方、微小変異の同定は膨大な時間と労力を要する。今回、オリゴマイクロアレイを用いた欠失診断システムを開発し、その有用性を明らかにした。今後、点変異解析用マイクロアレイを開発していく予定をしている。

#### 【Multiplex Amplifiable Probe Hybridization (MAPH)】

MAPH法は、両端に共通配列を持つ特殊なプローブセッ

トにより定量的サザンブロットを行い、回収されたプローブをPCR増幅し蛍光DNAシーケンサーで欠失、重複を解析する方法である。Amplifiable probeは、平成14年10月に、DR. JT den Dunnen (Leiden University Human and Clinical Genetics, The Netherlands)とDNA probeのmaterial transferの同意契約を終え、同年12月末に入手し、平成15年度班会議において、基礎的な予備実験結果を報告した。予備実験の結果、原法ではProbe Set A (40 exons)、B (39 exons)を96-capillaryシーケンサーを用いて分離しているが、ALF II DNAシーケンサーでの分離能を考慮し、同定を容易にするため新たにA-1 (20 exons)、A-2 (20 exons)、B-1 (20 exons)、B-2 (19 exons)のprobe setを調製した。また、一部、プローブを再精製・増幅した。結果は、79のexonをすべて認識同定できた。Multiplex PCR、サザンブロットでエクソン欠失を認めないDMD患児4例に本法を施行したところ、新しい重複(exon 12, exon 50-52)が同定された。Whiteらによると、重複はDMD遺伝子変異のおよそ6%を占めると報告している。本法により、重複およびmultiplex PCRで見逃されている希な欠失の診断が可能となる。また、平成14年度班会議で配布した79領域の欠失エクソンの結果を入力して、欠失断端の確定、フレームシフトの有無を判定する自作PC版解析ソフト(Windows 98SE対応版)を併用するとより迅速な確定診断が可能である。今後の遺伝子診断のシステムとして、私共は、multiplex PCR/MAPH/RT-nested PCR+PTTによりDMD遺伝子診断を進めていきたいと考えている。

#### 【今後の課題】

将来のDMDに対する遺伝子治療の臨床応用のためには、分子レベルの正確な記載が不可欠である。このためにも、筋ジストロフィー病棟を有する国立病院機構傘下の病院におけるジストロフィン遺伝子診断・解析システムを再構築しかつ標準化することは急務といえる。今後、全国規模で点変異を含め、遺伝子解析を実施していくためには、共通の解析システム(方法、機器)を共有し標準化することが重要と考える。機器については、時代的に古いものが多く、現時点で短時間に効率よくシーケンスを行うには、全自動シーケンサー「ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer」規模のシステムが必要と思われる。以上より、この4施設に上記機器を整備し、インターネット上でリンクし解析情報を共有することで、全国規模でのネットワークを構築しては考える。仮称「NMD (Neuromuscular disorders) 遺伝情報ネットワーク」の4拠点施設が、遺伝子解析、これに基づく遺伝相談の中核になり、地域の各施設を指導、協力していく体制が実際的と思われる。

## プロジェクトのまとめ

### —QOL評価尺度の開発—

分担研究者：川井充

国立病院機構 東埼玉病院

薬物治療や遺伝子治療などが開発され、筋ジストロフィー患者の筋力が改善したとしても、自らのQOLが改善したと患者自身が思わない限り、その効果は優れたものとは言えない。新しい治療法有効性はQOLの改善という立場から判定されなければならない。これまで筋ジストロフィーのQOLを評価する尺度の開発は試みられたことがあるが、成功したとはいえない。その最も大きな理由は、QOL評価の目的がはっきりしなかったことである。当研究班では3年間のプロジェクトとして、現在最も信頼できるといわれる方法、すなわち専門家からのQOL関連領域と質問項目の蒐集、質問項目の削減、一次調査、因子分析、因子の解釈、質問項目の選択と手順によって、60項目からなるQOL調査用紙（MDQoL-30）を開発した。

今後、結果の再現性、一般的QOL調査尺度との相関、実用性の確認などを実施する予定である。MDQoL-60は当班会議のホームページからダウンロードし、無料で使用することが可能である。

## 筋ジストロフィー臨床研究班のウェブサイト構築

分担研究者：本吉慶史  
国立病院機構下志津病院  
共同研究者：川井 充  
国立病院機構東埼玉病院

### 緒言

わが国では近年、ADSLやCATV、光ファイバーによるアクセス網が整備され、インターネットが一般家庭に急速に普及した。インターネット上では無数のWebサイトが情報発信しており、その情報を検索する手段としてYahoo!、Googleなどの検索エンジンの利用が一般的となった。今やインターネットはテレビや新聞と並ぶメディアと言つてもよい状況であるが、そこで得られる情報は錯綜し、その確かさを保障するものは何一つない。このような状況のもとで、正確な筋ジストロフィーの診療情報を発信することは、公的研究費を受けた研究班の使命である。

### 目的

本研究班のウェブサイトを構築し、インターネット上のホームページ（HP）に、研究班の研究計画と研究成果、筋ジストロフィー診療のエビデンスやガイドラインを掲載することにより情報公開を図る。併せてデータベース（DB）を活用したWebアプリケーションを作成し、多施設共同研究のための基盤を提供することを目的とする。

### 方法

2002年7月にホスティング業者と契約してドメイン pmdrinsho.jp を取得し、同年8月よりHPを公開した。HPは、本研究班の「班紹介」「研究計画」「研究成果」「班構成」、関連研究班等の成果を集めた「資料室」、その他「掲示板」「リンク」などのサブセクションで構成した。

トップページには「おしらせ」と題して直近の班会議や関連学会の予定、治験など最新情報や更新情報を纏めることとし、この箇所はWeb上の管理者ページから更新ができる様にした。

「研究計画」には5つのプロジェクト、則ち心不全、脊柱側彎、筋強直性ジストロフィー、遺伝子診断、QOL評価尺度に関する研究計画を掲載した。「班構成」では班員と所属施設の一覧が表示される様にし、各所属施設HPへのリンクを設けた。

「研究成果」では本研究班の初年度以降のワークショップや班会議のプログラムと抄録、その他の成果を纏めた。ワークショップ・班会議は、演題申込をWeb登録とし、開催一ヶ月前にはトップページの「おしらせ」で抄録を含めて公開する様にした。

「資料室」では筋ジストロフィー診療のエビデンスを提供するため、本研究班の成果に限らず有用と思われる情報を収集し、主任研究者の論文や筋ジストロフィー福永班における研究成果、分担研究者による心臓外科手術や人工心臓、肺内パーカッション換気療法などの論文の他、福永班ワークショップの発表内容などを出版社や主任研究者、原著者の了解を得て公開した。

「掲示板」では、本研究班の研究計画や研究成果への意見、HPに対する感想や質問を訪問者が書込める様にし、投稿があれば幹事全員にメールされ、すみやかに回答を行うしくみを作った。質問の多いクレーチン治療などについては、本研究班としての見解を質疑応答の形で纏めて「Q&A」として掲載した。また患者団体サイトで問題となった筋生検手技については主任研究者による解説と資料をトップページに掲載した。

本研究班でホスティングしたサーバではBasic認証、Secure Socket Layer (SSL) 技術による通信路の暗号化が行え、スクリプト言語 PHP とリレーショナル型データベース PostgreSQL が利用可能であり、これらの機能を用いて各種ツールを作成した。

分担研究者むけには、Basic認証により班員のみがアクセスできるページを設け、研究プロジェクトの詳細の閲覧、研究計画や説明文書などのファイルがダウンロードできる様にした。また今年度は多施設共同研究の基盤整備のため、EBM形成に不可欠な診療情報集積を目的とした診療情報システムを構築した。本システムでは共通鍵方式で通信内容を暗号化するSSL技術を用いてインターネット上で安全に情報交換を行える様にし、さらに個人情報保護と利便性を両立させるため、DBのアクセス制限と利用者の認証、セッション管理を実装した。

### 結果

本研究班サイト開設当初の2002年9月は、HPの月間リクエスト数は5255、同じくページ数は751であったが、その後、国立精神・神経センターの神経・筋政策医療ネットワークや日本神経学会のHP、日本筋ジストロフィー協会、東京進行性筋萎縮症協会など患者団体のHPからリンクされ、2005年1月には月間リクエスト数42224、ページ数17853となった。訪問者がどのサイトから本サイトを訪れたかを示すReferrerには、前述の日本筋ジストロフィー協会、神経・筋政策医療ネットワーク、東京進行性筋萎縮症協会の他に、Yahoo!、Google、MSNなど主要な検索サイトが並んでおり、他のHPのリンクからばかりでなく、検索サイトを経由して訪れる者が多いことが判る。実際、筋ジストロフィーをキーワードとしてGoogleで検索すると、日本筋ジストロフィー協会に次いでトップページに表示される様になっている。

HP 訪問者のリクエストの内訳は、福永班ワークショップ「人工呼吸器の構造と正しい取り扱い」が2892、本研究班脊柱側彎プロジェクトの2003年度成果である「筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル」が2249、以下掲示板。資料室、班会議抄録、クレアチン治療、ワークショップ抄録の順であった。

掲示板には現在まで70件弱の投稿があるが、研究計画や研究成果、HPに対する意見は少なく、個々の病状に関する質問が主である。

2004年度からは、診療情報DBシステムを用いて、心不全プロジェクトのデュシェンヌ型筋ジストロフィーβ遮断薬治療症例、筋強直性ジストロフィーβ遮断薬治療症例を蓄積しているが、詳細は別稿で述べられるため割愛する。

## 考察

公費を受けて行われる研究は、その成果を広く情報公開し、国民に一定の医療水準を提供することが求められるが、従来の抄録集や報告書、マニュアルなど印刷物の形では部数の制限のために配布範囲が関連施設に限られ、医学文献として引用されにくく、蓄積されたノウハウも広まりづらかった。しかし、近年のネットワーク技術の進歩とインターネットの普及により、情報公開やデータ管理の方法は大きな転機を迎えている。

総務省の速報によると、わが国のブロードバンドの契約数は2001年9月は180万であったが、本研究班サイト公開直後の2002年9月は614万、2004年9月には1763万と増加の一途を辿っている。これらアクセス網の広帯域化と、ストレージ容量の指数関数的な増加によって、データ保存に関する物理的、空間的制約がなくなりつつある。文書のみならず画像など種々のフォーマットのデータがインターネット上のサイトに保存される様になり、サーバ上のデータを管理者が更新して最新の状態に保ちさえすれば、利用者はいつでもそれを得ることができる。管理者にとってはデータの一元管理が可能となり、利用者はデータ保存から解放され、どこにデータがあるか、或はどこを探せば情報を得られるかを知るだけでよくなったのである。

今やインターネットは一大メディアと化し、情報検索と言えばYahoo!やGoogleの利用が常識となりつつあるが、そこで得られる情報には保障がなく、それを如何に判断し活用するかは自己責任に委ねられている。殊に医療情報に関してはPubMedの様な医学文献検索サイトはあつても一般の非医療者を対象としたものではなく、一般向けサイトの錯綜とした情報の中から非医療者が正しい情報を選択することも困難と言わざるを得ない。

そこで我々は「いつでも」「どこでも」「だれでも」

が正しい情報を得られる筋ジス医療のポータルサイトを目指してWebサイトを構築し、本研究班の研究成果のみならず、筋ジス診療のエビデンス、ガイドラインを集積してサーバ上で一元管理して、HPで公開した。HPによる情報公開で注意すべき点は、正しい情報を掲載しても検索サイトでヒットしなければ訪問者は関係者に限られ、またHPが更新されなければ再度の訪問は期待できないことである。そこで本サイトでは最新情報を集めるトップページの内容を管理者ページから変更できる様にして更新につとめ、掲示板などからユーザのニーズを汲み取り、Q&Aなどの形で迅速な対応を心掛けた。その結果、アクセス件数は年を経る毎に増加し、検索サイトでも上位にリストアップされる様になり、情報公開の責任の一端は果たせたものと考えている。

個々のページのアクセス件数をみると、福永班ワークショップ講演内容、脊柱変形マニュアル、掲示板の順で、班会議やワークショップの抄録よりも多かつた。これは抄録の内容が医家むけであり、また多くの演題の中から関心のある項目を見つけるのが困難だったためと思われる。今後、研究計画だけでなく研究成果についても一般向けに書き下ろす、或は索引機能を付加するなどの工夫が必要である。

本サイトが、患者が専門医療機関を受診する契機となりえたか否かは現在のところ不明であるが、診療現場では大きな診療支援となりつつある。則ち、外来でWebにアクセスできる環境では、本サイトの資料や班会議の抄録を供覧したり印刷して手渡し、治療の根拠を示しながら説明することが可能となった。脊柱後方固定術に関する抄録、心不全に対するβ遮断薬治療の研究計画の公開以降、筆者の施設ではこれらの治療の適応と判断して説明し、断られた症例は少ない。また他の医療機関からの問合せに対しても、本サイトのURLを示すことで専門機関としての責任を果たすことが可能となっている。

本研究班では各プロジェクトにおける多施設共同研究を重視しているが、ファイル形式の調査では集計や解析に時間を要し、特にデータの更新を伴う前方視的調査では、集計者が更新前後のデータを照合するなど多大な労力を要する。今回作成した診療情報DBシステムでは、データがサーバ上で一元管理され、更新作業が登録者の作業のみで完結するため、前方視的調査にも適している。診療現場で患者を前にしながら登録や修正が行え、その結果が直ちに閲覧画面に反映される点は入力者のインセンティブともなるものと思われる。

インターネットの普及した現在、サーバ上でのデータの一元管理とHPでの情報発信は時代の流れであり、今後この様な情報発信サイトを如何に継続して維持していくかが課題である。



# 各 分 担 者 研 究 報 告



介入の効果判定のための

筋ジストロフィーQOL評価尺度MDQoL-60の開発

(3年間のまとめ)

分担研究者：川井充1,2)

共同研究者：小野美千代1), 谷田部可奈1),  
大矢寧2), 齊藤利雄3), 杉山浩志4)※,  
吉田誠5), 本吉慶史5), 野崎雅之6)※※,  
大澤真木子7), 高澤みゆき7), 猪子香代7)

1) 国立病院機構東埼玉病院

2) 国立精神・神経センター武蔵病院

3) 国立病院機構刀根山病院

4) 国立病院機構箱根病院

5) 国立病院機構下志津病院

6) 国立病院機構新潟病院

7) 東京女子医科大学小児科

※現 国立病院機構甲府病院

※※現 国立病院機構神奈川病院

## 【目的】

近年薬剤による治療効果を検証するときに患者自身のQOLの改善に関するデータが欠かせなくなってきた。QOLを評価する尺度にはEuroQolやSF-36などの一般的尺度とパーキンソン病におけるPDQ-39、筋萎縮性側索硬化症におけるALSAQ-40などの疾患特異的尺度がある。筋ジストロフィーに特異的尺度として、1993年に国立療養所鈴鹿病院から発表された30質問項目からなるQOL調査表が存在する<sup>1)</sup>が、主に社会心理学的側面の評価であり、治療評価に最も必要とされるADLの質問項目が含まれていない。我々は3年間の研究期間で、筋ジストロフィーに特異的なQOL評価尺度を開発し、MDQoL-60と名付けた。開発にあたっては12歳以上のあらゆる病型、あらゆる障害度、あらゆる療養形態の筋ジストロフィー患者のQOLを質問紙により多面的に評価できるもので、治療のみならず、介護、心理、福祉などあらゆる介入の評価に利用可能なものをめざした。

## 【方法】

筋ジストロフィーのQOLを規定する要因をこの疾患の医療に詳しい専門家集団にあげてもらい、それぞれに関連する質問項目を収集した。収集された質問項目を 1) 中学生以上であれば理解できること 2) 意味が明確でいろいろな意味に解釈できないこと 3) すべての病型、障害程度、性、療養形態(在宅、入院)の患者に理解でき、意味がある調査項目であること 4) 主観的QOLに関する調査項目であるこ

と 5) 倫理的に問題がないこと の6つの観点からチェックし150の項目に削減して、一次調査表を作成した。各項目に対してあてはまるかあてはまらないかについて1から5の5段階で回答してもらう形式をとった。また不適当と考える項目を指摘してもらうことにした。調査は匿名で実施した。5%以上の患者が不適当と回答した項目、回答の中央値が5および1の項目はリストから除外した。残った項目に対して因子分析を実施した。解釈可能という基準で因子数を設定した。因子寄与が0.3以上で同等の第2因子が存在しないという条件で項目を選択し最終的に60の質問を残した。この60項目に対して再度因子分析を行い、同じ結果が出ることを確認した。また各因子のクロンバック $\alpha$ を計算した。

## 【結果】

222名の患者に対して一次調査を実施した。患者集団のプロフィールは現実に我々が診療する患者の病型、年齢、障害度、療養形態に関するプロフィールを反映していた。患者が不適当と認めた質問、回答結果に著しいかたよりのみられた質問を除くと125の質問が残った。これに対して因子分析を実施した結果11の因子が抽出され、それぞれ「1 心理的安定」、「2 ADL」、「3 環境」、「4 希望」、「5 活動」、「6 健康感」、「7 人間関係」、「8 家族」、「9 性」、「10 呼吸と咽頭機能」、「11 排便」と解釈した。60の項目を選択した。この60項目に対して再度因子分析を行ったところ、同じ因子が抽出された。各因子のクロンバック $\alpha$ はおおむね良好な値であった。最終的な質問表を作成し、MDQoL-60と名付けた。

## 【考察】

筋ジストロフィーのQOLを多面的に評価できる尺度を開発することができたが、この尺度信頼性と妥当性についてはさらに検証が必要である。今後、1) 既存の一般的QOL尺度やVisual Analog Scaleとの相関、2) 近接した2時点で実施したときの再現性を検討する予定である。また実際に治療研究や介護、福祉、教育などのとりくみなどの介入の効果判定に用いて、有用性を検証しなければならないと考える。MDQoL-60は当班会議のホームページでダウンロード可能とし、登録すれば無料で使用できるようにする方針である。

## 【文献】

1) 高井輝雄、野尻久雄、小笠原昭彦、岡森正吾、小長谷正明：筋ジストロフィー患者のQOL 調査表。厚生省精神・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総合的研究 平成4年度研究成果報告書 主任研究者岩下宏 pp321 - 326 1993

## 半定量 PCR 法によるジストロフィン遺伝子変異解析

分担研究者：布施滋(H14), 岸林潤(H15), 川井充(H16)

共同研究者：加藤のみ子, 津久井伸枝,

川村潤, 谷田部可奈, 大友学, 重山俊喜

国立病院機構東埼玉病院

### 【はじめに】

当院では従来ジストロフィン遺伝子変異解析として定量的サザンプロット法による欠失・重複や保因者診断、multiplex PCR 法による欠失症例の検出および mRNA 塩基配列決定法を用いた微小変異やスプライシング異常の検出を行ってきた。1998 年からは半定量 PCR 法を取り入れ欠失症例の保因者診断も開始した。本研究ではこの半定量 PCR 法を重複症例にも応用し、これまで遺伝子変異が未同定であった症例においてその有用性を確認した。またラジオアイソトープを使用しないサザンプロット法に切り替え、自施設での解析を可能にした。さらに半定量 PCR 法での結果が従来のサザンプロット法での結果と一致しなかった 2 症例を通して解析上の問題点を検討した。

### 【方法】

従来の遺伝子解析で変異が同定できなかった 87 家系を対象とした。

#### 1. 半定量 PCR 法

複数のエクソンに対応するプライマーを組み合わせて作成した反応液に蛍光標識を加え PCR 増幅した。反応がプラトーに達する前の指数関数的に増幅しているサイクル数で停止させ、PCR 産物をオートシーケンサーによりフラグメント解析した。プライマーは Chamberlain-Beggs による 19 エクソンのほか、これらでカバーしていない領域、欠失のホットスポット領域などを組み合わせた 3 種の反応系を作成し計 39 個のエクソンを解析した。

#### 2. 非 RI-サザンプロット法

適切な制限酵素で DNA を切断しプローブにゲノム DNA の PCR 産物を用い、化学発光で検出する非 RI-サザンプロット法を行った。

### 【結果】

#### 1. 半定量 PCR 法によるジストロフィン遺伝子変異解析の再検討

87 家系のうち、16 家系の重複変異と 7 家系の欠失変異が同定され、中でもエクソン 2 単独重複は 8 家系と最多を占めていた。欠失症例はいずれも Chamberlain-Beggs のプライマーセットに含まれていないエクソンの変異であり、エクソン 53 以降の欠失症例が 5 家系確認された。非 RI-サザンプロット法においても重複の同定がなされ、その結果は半定量 PCR 法の結果と一致した。

#### 2. 半定量 PCR 法・サザンプロット法不一致症例の解析

症例 1 : DMD。半定量 PCR 法ではエクソン 48 の重複変異と判定した。HindIII を用いたサザンプロット法では、エクソン 48 の 5' 側部分のバンドは 2 コピー分認められるのに対し、3' 側部分は 1 コピー分しかない。PstI で酵素切断を行うとエクソン 48 は 2 コピー分認められた。RNA 解析では 2 種類の mRNA が確認された。エクソン 48 が重複している mRNA-1 とエクソン 48 とエクソン 49 の間にイントロン 48 の一部とエクソン 47 の 3' 側部分およびエクソン 48 が連なったセグメントが挿入された mRNA-2 であり、両者はほぼ同程度に増幅していたが、正常な長さをもつ mRNA はほとんど認められなかった。ゲノム DNA の塩基配列解析により、イントロン 48 の途中にエクソン 47 の 3' 側部分以降が連結した構造の重複変異と判定した。

症例 2 : BMD。半定量 PCR 法ではエクソン 16 の欠失変異と判定した。HindIII および PstI でそれぞれ酵素切断してサザンプロット法を行うと、ともにエクソン 16 のバンドは消失していたが、Bgl II で切断するとエクソン 16 の 3' 側部分は正常の位置に認められた。RNA が得られず mRNA 解析はできていない。

### 【考察】

半定量 PCR 法は重複変異とくにエクソン 2 単独重複の診断に対して有力であった。従来のサザンプロット法は DNA を HindIII で酵素切断し cDNA をプローブとして検出していたが、エクソン 2 はエクソン 1 の近傍に泳動されサイズも小さいため同定が困難であった。非 RI-サザンプロット法ではこの点が改良されエクソン 2 の検出も可能になったが、手技としてはやはり煩雑で時間を要する。塩基配列決定法においては、重複変異の場合サイズが大きくなるため、cDNA の当該領域が増幅されにくくなる。さまざまなスプライシングがおこり複数の mRNA が生じることも変異同定を困難にする一因になっている。半定量 PCR 法ではプライマーを適切に組み合わせることにより、個々のエクソンにおける変異の同定が可能であり、multiplex PCR 法でカバーできなかった領域の欠失変異も検出できるようになった。簡便・迅速に実施できるためスクリーニングの第一手段として確立された。現在解析可能なエクソンは 54 個に増えており、残るエクソンについても解析準備を進めている。

一方、半定量 PCR 法で使用しているプライマーは通常エクソン内やエクソンとの境界に近いイントロン部分に設計しているため、提示した 2 症例にみられるように変異部位がプライマー部分に重なると PCR 増幅ができずサザンプロット法の結果と一致しない場合がある。とくに単一エクソンの変異においては判定を誤るおそれがある。患者の遺伝子診断に際しては複数の解析手段を組み合わせ慎重に行う必要がある。

## 3年間のまとめ

分担研究者： 田村拓久  
独立行政法人国立病院機構長崎神経医療センター

### 1. 筋ジストロフィーの心筋障害の指標 (平成14年度、15年度)

Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)では、心筋障害が原因で約半数の症例が心不全により死亡する。この心筋障害を早期かつ簡便に確認できれば、その後の治療に極めて重要な情報となる。そこで、平成14年度は心筋細胞障害と間質線維化に注目し研究した。

心筋細胞障害の指標としてBMIPP心筋シンチの心臓/縦隔比早期像(H/M比)と心筋トロポニンI(TnI)、線維化の指標としてはprocollagen type-III amino-terminal peptide(PⅢNP)を用いた。そして、心エコー法による心機能と心筋指標の関連を検討した。対象は、DMD16例(年齢:24.0±4.4歳、骨格筋機能障害度8度:電動車椅子7例、ベッド臥床9例)。人工呼吸器使用は9例(TIPPV5例、NIPPV4例)、人工呼吸器を使用していない気管切開患者2例。心筋シンチは、電動車椅子の6例とベッド臥床のNIPPV1例およびTIPPV2例に行い、採血と心エコーは全例に行った。

①心筋細胞障害の指標:H/M比は1.61-2.48(2.16±0.27, n=9)。H/M比と年齢や心機能の関連はなかった。TnIは1例のみ0.7ng/mlと高値を示したが、他の15例は正常であった。

②線維化の指標:PⅢNPは1.10U/mlと1.00U/mlが各2例存在し、他の12例は正常であった。PⅢNPは年齢、CK値や心機能と関係なく、PⅢNPの異常の有無と年齢、H/M比や心機能の間にも関係はなかった。

③心筋障害例:最年少(17.2歳)のH/M比は1.61と最も低く、TnI0.7ng/ml、PⅢNPは1.10U/mlと高値を呈したが、左室駆出率(EF)は47%、E波からの減速時間DcTは133msecであった。一方、人工呼吸器使用例のH/M比は2.16, 2.02, 1.98で、EF40%未満の5症例のTnIとPⅢNPは全例正常であった。

呼吸筋のジストロフィー変化が進行していると考えられる人工呼吸器使用例のH/M比が未使用例と比べ低値であったことは、呼吸器使用例の心筋障害も呼吸筋障害と同時に進行している可能性を示唆する。一方、年少のDMDでH/M比が低値、TnIが高値の症例を認めた。このような症例では、骨格筋と無関係に心筋が早期に障害されていることが疑われる。また、当症例のPⅢNPは高値であることより、心筋細胞障害に加え細胞外マトリックス変化の合併も疑われ、早期に心不全を来す可能性が考えられた。以上の結果より、心機能に関わらず、BMIPP心筋シンチ早期像のH/M比やTnI、PⅢNPを用いることで、DMD心筋障害の早期診断が可能であることが明らかとなった。

平成15年度は、angiotensin-converting enzyme(ACE)

遺伝子多型に注目し、心不全病態と遺伝的因子の関連を検討した。

Dystrophinopathy14例(年齢24.4±4.1歳、骨格筋機能障害度7度、NIPPV3例、TIPPV4例)を対象とし、心エコー法で心室中隔厚(IVS)、左室後壁厚(PW)、EFを計測。さらに、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)を測定した。

①ACE遺伝子多型の頻度:II型4例(25.7±3.0歳、罹病期間22.5±4.1年)、ID型7例(24.7±4.7歳、22.3±6.3年)、DD型3例(21.7±5.0歳、17.7±7.1年)。各型間で年齢や罹病期間に差はなかった。

②ACE遺伝子多型と心不全指標の関連:BNPはII型1例、ID型3例で高値であったが、ANPは全例正常であった。IVSとPWは各型間で差はなかった。EFは、II型33.8±2.5%、ID型35.2±12.0%、DD型46.0±10.1%で、II群がDD群と比較して有意に低値であった(p<0.05;Mann-Whitney U検定)。

今回の検討では、II型のEFはDD型と比べ低値であった。しかし、冠動脈疾患や高血圧症例を対象とした検討では、DD型が左室肥大や心不全と相関を示す報告が多い。そこで今後は治療による影響等も含め、多数例での再検討が必要と考える。

### 2. 筋ジストロフィーの慢性心不全の治療 (平成16年度)

DMDの慢性心不全病態は十分に解明されていないこと、心エコー検査に関わる種々の問題、β遮断薬の使用法に関する問題などにより、心不全治療としてのβ遮断薬使用は普及していない。そこで、DMDの心機能障害および慢性心不全に対するβ遮断薬治療法を多施設が共有し、医療現場に還元することを目的としたシステムを構築した。

β遮断薬治療を過去に行ったDMD症例および現在治療中のDMD症例を対象とした。

方法は、川井班班員および川井班事務局の承認した医師が、「筋ジストロフィー患者のケアシステムとQOL向上に関する総合的研究」福永班所属の医師と協力し、診療録に基づき現在までの臨床経過を下記項目について登録。登録情報は、施設名や氏名など個人を特定できない形としてインターネットで閲覧可能とした。

【登録内容】①患者情報:性別、生年月日、死亡年月日、死因、最終更新の年月日とその時点での転帰、登録施設で症例を特定する目的で付加する情報。②β遮断薬:種類と投与量、開始と変更年月日、投与方法。③イベント:治療中に生じたイベントの内容と発生年月日。④併用薬:強心薬、ACEI、利尿薬、ステロイドなどの治療薬の開始年月日と投与量。⑤観察項目:日常生活動作(移動能力)、人工呼吸器療法の有無と種類、心エコー所見、生化学所見、心機能重症度(NYHA)、その他の観察項目と観察年月日。

2004年10月22日現在の登録症例は24例。内3例は記載内容がなかった。β遮断薬開始時期が不明な症例が7例、β遮断薬開始時の心機能が不明または記載されていない

症例が13例、開始時の併用薬が不明な症例は10例存在した。一方、治療経過が明らかな症例は7例であった。

登録内容は、 $\beta$ 遮断薬治療を現在行っている症例のみならず、治療開始予定例にも重要な情報となる。さらに、新たな治療法の基礎的な情報としても貢献できる可能性がある。今後も多施設がより多くの情報を共有できるデータベースの構築を推進する。

### 3. 筋ジストロフィーの深部静脈血栓症の診断 (平成15年度)

両側下肢深部静脈血栓症(DVT)を認めた筋強直性ジストロフィー(MyD)例の提示と静脈血栓を早期に発見する簡便な方法を開発する目的の多数例を対象とした研究を行った。

手動車椅子使用中の66歳女性MyDに両側足背と有痛性下腿浮腫を認めた。D-dimer(DD)19.3 ng/ml、plasmin-alfa2-plasmin inhibitor complex(PIC)10.5 mcg/ml、thrombin-antithrombin 3 complex(TAT)7.8 mcg/l、antithrombin 3(AT3)69.4%と異常を示し、下肢静脈造影により両側下肢DVTと診断。肺血流および換気シンチに異常なし。ワーファリン治療によりTATおよびDDは正常化し下肢痛は軽減した。この症例に基づき、MyD8例、遠位型1例、肢帯型10例(年齢:51.3 $\pm$ 9.2歳)を対象とし、AT3、TAT、PIC、DDを測定、指標間の関係および臨床所見との関連を検討した。

AT3は2例(69.4, 57.7%)、TAT6例(3.2-24.3 mcg/l)、PIC9例(0.9-10.5 mcg/ml)、DD3例(3.07, 3.69, 19.3 ng/ml)に異常を認めた。TATとAT3の間に負相関を認めた( $r=-0.587$ ,  $p=0.0083$ )。ADLおよび足背浮腫と凝固線溶系指標に関連はなかった。DD高値の3例全例でTAT、PICも高値を示した。DD高値AT3正常例の下肢静脈エコーは正常範囲であったが、AT3低値の2症例のTAT、PIC、DDは高値を示し、下肢静脈エコーに血流異常を認めた。

筋ジストロフィーで凝固系指標が高値を示し血栓準備状態である原因として、不動化と血液うっ滞、脱水による血液濃縮、疾患特有の筋破壊に伴う凝固系因子の活性化、血小板機能異常等の関与が考えられている。しかし、生前に静脈血栓を証明した報告はない。今回、骨格筋機能障害も比較的軽度で血液濃縮の可能性も少ない症例に、両側の下肢深部静脈血栓を画像で確認できた。複数例の解析で、下肢静脈エコー所見と凝固系因子の一つであるAT3を用いることで簡便かつ早期に血栓の予測が可能であることを明らかにした。

### 4. 歩行不能の筋ジストロフィーに対するクレアチンの効果 (平成14年度)

本研究では重症度の高い入院中の筋ジストロフィー患者に長期間クレアチンを投与し、筋力増強の有無および副作用発現について検討した。

DMD3例(年齢・骨格筋機能障害度:16歳・7度、19歳・

8度、23歳・7度、全例呼吸リハビリ施行)と福山型筋ジストロフィー(FCMD)2例(19歳・8度、18歳・8度)を対象とした。

クレアチンは20g/日1週間、以後5g/日11週間投与し、その後2.5g/日を維持量とし合計12ヶ月投与した。

DMDの1例が肝機能障害のため3ヶ月で投与を中止したが、その後肝機能は改善した。FIMスコアや利き手のピンチ力はクレアチン中止例で減少が大であった。%VCは低下しない症例があった。クレアチンの効果発現にはトレーニングが必要であることから、利き手の運動や呼吸器リハビリテーションの併用が有用であったと考える。CPK値は全例で低下し、自然経過の可能性はあるが、クレアチンが骨格筋の変性・壊死を予防した可能性も示唆する。一般にクレアチンの維持量は5gとされているが、2.5gでも尿中クレアチン排泄量は高値であり血中濃度は保たれていると考えられる。DMDの1例で $\gamma$ GTPが上昇したが減量後に正常化した。血中濃度が高濃度で維持されるとCr transporter proteinの発現が抑制されるとする報告があることから、維持量を少なくすることが重要と考える。FCMDでは痙攣発作の報告があるが、対象例には認めなかった。

クレアチン投与により重症例でも筋力を維持できる可能性がある。また、クレアチンは少量でも十分効果があり、肝機能障害出現時は中止や減量により予防できることが明らかとなった。

### 5. 長期気管切開筋ジストロフィー患者における喀痰細菌の経時的变化 (平成16年度)

長期間の気管切開や人工呼吸器管理を行っている筋ジストロフィーの喀痰細菌の特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。DMD5例、先天性筋強直性ジストロフィー1例を対象として、2000年5月から2004年8月まで毎月喀痰培養を行った。期間中緑膿菌は全患者で検出され、4例に持続感染を認めた。1回の検査で緑膿菌が検出される頻度は47.7%、ついで $\alpha$ -Streptococcusが32.4%であった。また、胸部CTで4例に炎症性変化を認めた。

慢性気管支炎等の呼吸器疾患では、少量のマクロライド系抗菌薬を使用することで血液ガスや喀痰排出量が改善する。筋ジストロフィーにおいても同様の効果を示すのか今後の課題である。

### 3.年間のまとめ

分担研究者： 大澤 真木子

東京女子医科大学小児科

初年度（02年）は、「福山型先天性筋ジストロフィーにおける脳幹形成異常の病理学的観察」を行い、FCMDの脳幹病理で特徴的とされる leptomeningeal glioneuronal heterotopia (LGH)と錐体路走行異常と fukutin 蛋白のグリア細胞・神経細胞における病態との関係を明らかにするために観察を加え、大脳・小脳皮質における多小脳回とは対照的に、多彩な形成過程を有する脳幹の病理学的所見を検討することにより、FCMDにおいて放射方向・接線方向の神経細胞移動系がともに障害されていることを明らかにした。また「筋ジストロフィーの診断基準作成の試み」を行い、研究の進歩に伴い、筋ジストロフィー新病型が次々と提唱されている中で、臨床家がどこまで診断を確実にしうるか、臨床的に有用な診断基準作成に挑戦した。

2年度（03年）は「小児の筋強直性ジストロフィーに関する臨床的研究」でワークショップに協力、さらに、2年度3年度（04年度）と「筋ジストロフィーの心不全に対する ACE 阻害剤とβブロッカー(carvedilol)の併用療法」として筋ジストロフィーにおけるアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤とβブロッカー(carvedilol)の抗心不全療法の効果を後方視的に検討した。筋ジストロフィーのうち左室短縮率が0.26以下に低下しているため抗心不全薬を開始した27例で(Duchenne型23例、Fukuyama型3例、Emery-Dreifuss1例)。CarvedilolとACE阻害剤併用群14例(観察期間は3-51ヶ月)、後者単独投与群13例(同期間5-55ヶ月)。心エコーにより左室拡張末期径(LVIDd)、短縮率(LVSF)、後壁厚(LVPWTd)、LV Tei indexを測定した。併用群のみLVSFが改善

し、維持することができた( $p=0.01$ )。左室収縮不全に対し、CarvedilolとACE阻害剤の併用療法は有効だと結論した。

3年度はまた「筋強直性ジストロフィー小児の認知に関する検討」を行いその教育的配慮の有り方を検討した。知的には普通校の教育に適応可能と思われる小児型Myd児に於いて、言語性と動作性IQの差をみると、前者がより高得点で、視覚認知には大きな問題がみられ、新しい視覚的な課題遂行は困難と思われた。また、集中力制御や思考の柔軟性との関連が推測された。本症では「小児では比較的得意と思われる視覚認知から、直感的に得られる理解」が不足しがちなので、「理解しやすい経験として積み重ねやすい課題」を提示するように教育的配慮が求められるという結論を得た。

ワークショップに協力し遺伝相談の有り方、問題点を考察した。又3年間を通してプロジェクト研究としての「QOL評価尺度」の研究に協力した。

## Duchenne型筋ジストロフィーの迅速な遺伝子変異解析 および遺伝子診断・解析システムの標準化

### —3年間の研究のまとめ—

分担研究者：石川幸辰

共同研究者：\*玉垣 誠、\*齋藤和正、\*細貝 昇  
\*山森俊治、\*\*青柳智幸、石川悠加

国立病院機構八雲病院 小児科  
\*三菱化学ビーシーエル遺伝子検査部染色体グループ  
\*\*国立病院機構八雲病院 研究検査科

【はじめに】Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)の原因であるジストロフィン遺伝子異常には、欠失、重複、点変異、欠失/挿入の微小変異など知られているが、日常的には、multiplex PCR、サザンプロットが行われている。最近、アミノ配糖体が、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異を読みとばすことで、ジストロフィン蛋白発現を回復できる可能性を示唆する実験結果が報告され、点変異など遺伝子変異の正確な同定が遺伝子レベルでの治療を考える上で重要であることが再認識されてきた。当班加盟の筋ジストロフィー病棟を有する国立病院で”いつでも、どこでも”遺伝子検査、診断施行可能な体制を作るため、現時点での検査・診断の問題点を明らかにし、筋ジストロフィー病棟を有する国立病院機構傘下の国立病院におけるジストロフィン遺伝子診断・解析システムを再構築しかつ標準化することを目的とする。

#### 【遺伝子関連プロジェクト】

当班加盟国立病院27施設での遺伝子診断、検査の現況を把握し、今後の再構築の基礎資料とするためのアンケート調査を行った。1) FISH法にジストロフィン各種断片を適用し、エクソン欠失がすでに判明しているDMD患者家系での母、姉妹らの保因者診断(三菱化学ビーシーエル)、DNA-mediatedな方法でかつ重複、欠失を79エクソンすべてでスクリーニング可能な方法として、2) DNAマイクロアレイによる方法(神戸大学小児科)、3) MAPH法(国立病院機構八雲病院)の3つのシステムを開発し、実用化にむけ取り組んだ。

#### 【アンケート】

アンケートの結果では、自施設でmultiplex PCRなど遺伝子診断を行っているのは、当班加盟国立病院27施設で4施設のみであった。残り23施設では、遺伝子診断を院外へ外注している施設が19ヶ所、遺伝子検査・診断とも全く行っていない施設が4ヶ所であった。外注している施設の内、8施設では、PCR関連の装置を保有していた。

#### 【Multiplex Amplifiable Probe Hybridization (MAPH)】

MAPH法は、両端に共通配列を持つ特殊なプローブセットにより定量的サザンプロットを行い、回収されたプローブをPCR増幅し蛍光DNAシーケンサーで欠失、重複を解析する方法である。Amplifiable probeは、平成14年10月に、DR. JT den Dunnen (Leiden University Human and Clinical Genetics, The Netherlands)とDNA probeのmaterial transferの同意契約を終え、同年12月末に入手し、平成15年度班会議において、基礎的な予備実験結果を報告した。予備実験の結果、原法ではProbe Set A (40 exons)、B (39 exons)を96-capillaryシーケンサーを用いて分離しているが、ALF II DNAシーケンサーでの分離能を考慮し、同定を容易にするため新たにA-1 (20 exons)、A-2 (20 exons)、B-1 (20 exons)、B-2 (19 exons)のprobe setを調製した。また、一部、プローブを再精製・増幅した。結果は、79のexonをすべて認識同定できた。Multiplex PCR、サザンプロットでエクソン欠失を認めないDMD患児4例に本法を施行したところ、新しい重複(exon 12, exon 50-52)が同定された。Whiteらによると、重複はDMD遺伝子変異のおよそ6%を占めると報告している。本法により、重複およびmultiplex PCRで見逃されている希な欠失の診断が可能となる。また、平成14年度班会議で配布した79領域の欠失エクソンの結果を入力して、欠失断端の確定、フレームシフトの有無を判定する自作PC版解析ソフト(Windows 98SE対応版)を併用するとより迅速な確定診断が可能である。今後の遺伝子診断のシステムとして、私共は、multiplex PCR/MAPH/RT-nested PCR+PTTによりDMD遺伝子診断を進めていきたいと考えている。

#### 【FISHによる保因者診断】

FISH法によるジストロフィン遺伝子欠失の測定系の構築を試み、欠失頻度の高いエクソンを認識するプローブを作製し、これら領域において欠失を有する家系保因者の解析が可能であることを平成14、15年度本班会議において報告した。FISH法では、Chamberlain-Beggsのプライマーセットでカバーされていない領域(exon46, 53等)また、サザンプロット法でバンドサイズが小さい場合(exon45, 35等)や複数エクソンのバンドが重なり区別しにくい領域(exon37/46等)の解析に特に有用である。欠失領域が大きく、複数エクソンが同時に欠失するような場合には、BACクローンのDNAをプローブとしたFISH法で欠失解析も可能である。平成16年度本班会議では、更にFISH用プローブの種類を増加させ、欠失頻度の高い領域(exon3~exon17, exon45~exon55)については、全て欠失解析できるようにした。またFISH法とサザンプロット法で結果の違いが生じる例もあり、プローブ領域の見直しや2個以

上のエクソンを含むプローブで分割可能なものについて検討を行った。exon5, 6, 7, 10, 11, 14-15, 56, 57, 60 のプローブを新たに作製し、42種類(promoter領域～exon1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14-15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24-25, 28-29, 31-34, 35-37, 39-41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 60)を保有し、これらは exon57 までの90%のエクソンをカバーしている。更に、以下の9種類のBACクローンDNAを用いたプローブを作製し、欠失領域が大きく複数エクソンが同時に欠失するような場合の欠失確認も可能となった。

[1145L23(ex3-9), 37A12(ex10-16), 1147016(ex17-29), 556H16(ex39-44), 639D23(ex42-44), 607K23(ex45-47), 662G16(ex48-51), 343A3(ex52-54), 122N14(ex54-56)]。三菱化学ピーシーエルにおけるサザンプロット法の解析歴からも、ほとんどの場合において保因者解析可能であると考えられる。合わせて、欠失領域が大きく複数エクソンが同時に欠失するような場合においては、BACクローンを用いたFISHを実施できる体制もでき、発端者の欠失領域に対応した保因者解析が可能となった。エクソンごとのプローブについては、今後更に、プローブサイズの縮小やプローブの分割等の検討が必要である。本FISH法については、平成16年5月より、三菱化学ピーシーエルにて一般取り扱いを開始している。

#### 【ICDH/シスタチンC】

DMDでは筋肉の崩壊により、血清トランスアミナーゼの特異性が損なわれるステージがある。CK値が最も高値になる年少期でのトランスアミナーゼは、中等度以上の高値を示す。逆に成人期のDMDでは筋肉量の著しい減少のため血清クレアチニン値は異常低値となる。したがって肝・腎機能の特異的に評価できる新たな指標が必要となる。DMDにおける血清イソクエン酸脱水素酵素(ICDH)の有用性は広く知られているが、国内のコマーシャルラボでは現在、すでに測定が廃止されている。当科ではこれを期に試薬を自家調整しICDH測定をルーチン検査として行っている。一方、腎機能障害の指標として、以前から血清β2-マイクログロブリン(β2-MG)を代用していたが、分類不能型免疫不全症の患者で持続的な高値を示したケースもあり、腎特異性をより高める目的でプロテアーゼインヒビターの一つであるシスタチンC(Cys-C)測定の有用性を検討した。

ICDH:試薬量の削減と被検血清量の微量化および結果報告の迅速性を考え、Bowers法を改変し、日立7150型生化学自動分析器で測定した。Cys-C:血清Cys-C(正常値0.9mg/L以下)とβ2-MG(正常値1.9mg/L以下)をラテックス凝集法により測定した。

ICDH: DMD124名をALT値にて、A群:正常(4-44 IU/L)、B群:軽度異常(45-99 IU/L)、C群:中等度異常(100 IU/L以上)の3群に分けて血清ICDH(正常値1-7 IU/L)を見ると、A群は65名中全例正常であったが、B群の41名中7名、C群の18名中6名に異常高値を認めた。また、ICDHの異常を示したB群7名中6名およびC群6名中4名はACE阻害剤やβ-ブロッカーを服用していた。残りの3名は9、11、15歳で、外来で経過観察中であり薬剤の服用はなかったが、肥満傾向があり、腹部CTにより脂肪肝を確認した。Cys-C: DMD63名中6名で血清Cys-Cの上昇を認めた。その6名中4名の血清β2-MG値は高値であったが残りの2名は正常値を示した。この2名は、利尿剤およびACE阻害剤とβブロッカー剤を使用しておりGFRの低下が示唆された。この結果は期間をあけて2度測定しても同様であり、Cys-Cはβ2-MGに比べGFRの変化をより鋭敏に反映していると思われた。これらの結果より、血清Cys-Cとβ2-MG値は相関するが、腎機能評価としてCys-Cの方がDMD患者においても感度および特異性がすぐれていると思われた。DMDの肝機能障害の指標として、血清ICDHが有用であることは以前から知られていたが、今回、その有用性を再確認した。一方、β2-MGはCys-Cと相関するが、軽度腎機能障害が疑われる症例では異常値を示さないこともあり、Cys-Cは、β2-MG値よりも腎機能評価として感度および特異性ともすぐれていると思われた。

#### 【今後の課題】

将来のDMDに対する遺伝子治療の臨床応用のためには、分子レベルの正確な記載が不可欠である。このためにも、筋ジストロフィー病棟を有する国立病院機構傘下の病院におけるジストロフィン遺伝子診断・解析システムを再構築しかつ標準化することは急務といえる。今後、全国規模で点変異を含め、遺伝子解析を実施していくためには、共通の解析システム(方法、機器)を共有し標準化することが重要と考える。機器については、時代的に古いものが多く、現時点で短時間に効率よくシーケンスを行うには、全自動シーケンサー「ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer」規模のシステムが必要と思われる。以上より、この4施設に上記機器を整備し、インターネット上でリンクし解析情報を共有することで、全国規模でのネットワークを構築しては考える。仮称「NMD(Neuromuscular disorders)遺伝情報ネットワーク」の4拠点施設が、遺伝子解析、これに基づく遺伝相談の中核になり、地域の各施設を指導、協力していく体制が実際的と思われる。

## 筋強直性ジストロフィーの診療情報データベースの構築と主要症状累積出現率調査

－ 三年間の研究のまとめ－

分担研究者 本吉慶史  
国立病院機構下志津病院

共同研究者 増田直樹 1), 宮崎 泰 1), 川井 充 2),  
木村 隆 3), 小林 顕 4), 土屋一郎 5),  
久留 聡 6), 大矢 寧 7)  
1) 国立病院機構下志津病院, 2) 同 東埼玉病院,  
3) 同 道北病院, 4) 同 あきた病院, 5) 同 箱根病院,  
6) 同 鈴鹿病院, 7) 国立精神・神経センター武蔵病院

筋強直性ジストロフィーでは、糖尿病など教科書的な合併症の他に、呼吸機能異常や嚥下障害、心伝導障害、腫瘍を伴いやすく、主たる死因ともなっているが、本症では個体差が大きいため、標準的な経過観察や合併症管理のガイドラインがない。

そこで、合併症の発症時期や治療に関する診療情報を集積し、自然経過を把握して、標準的な外来経過観察プロトコルを確立することを目的として、診療情報データベースシステムを構築し、本症の主要症状の累積出現率調査を行った。

2002年度は、診療情報データベース（以下DB）のスキーマ設計を行い、Linux サーバに実装した。テストケースとして過去8年間に当科を受診した患者102名の受診歴を入力して動作確認を行った。

DBエンジンには、個人情報を持続しつつ適切なアクセス管理が可能なりレーショナル型DB管理システムPostgreSQLを採用することにした。収集する診療情報の相互関係を実体関連図で表して正規化を行った後、httpデーモンApacheの稼動するLinuxサーバ上に実装。プログラム言語PHPで作成したWebアプリケーションにより動作確認と解析を行った。

テストケースの解析では、死亡21名の平均死亡年齢は51.6歳で、40歳代の死亡が6名あり、40歳頃には何らかの機能障害や合併症が生じていると推測された。一方、40歳代では通院を中断している患者が約1/4、30歳代では半数に及び、その大半は観察期間が1年未満で、十分なスクリーニングがなされていなかった。このような受診動向と診療情報の得にくさのため、診療録による後方視的調査のみでは軽症例の情報が欠落しやすく、前方視的調査を併せて行う必要があると考えられた。

2003, 2004年度は共同研究5施設の協力を得て、主要症状出現と治療開始の年齢、本症の原因となるミオトニプロテインキナーゼ遺伝子の三塩基反復配列の反復回数（以下CTG反復回数）について診療録による

後方視的調査を行った。

調査項目は、家族歴、婚姻歴、CTG反復回数、運動機能、頻度の高い合併症、嚥下障害・呼吸障害、心伝導障害や心不全、腫瘍など生命予後に関わる合併症の出現年齢と治療開始年齢で、出現年齢が確定できない場合には症状を確認した時点の年齢とした。CTG反復回数を調べていない成人患者については、文書で説明し同意が得られれば遺伝子検査を行った。

2003年度はファイルメーカーProで作成した調査表を共同研究者に配布し、各施設で匿名化した後に回収したが、2004年度は本研究班のホームページを運用するサーバ上で前述の診療情報DBシステムを本稼動した。既登録症例をデータコンバートし、登録者自身が修正や更新、新規登録をWeb上で行なえるようにして、前方視的調査の便を図った。

データ解析についても、複数の年齢項目を一括して統計処理するWebアプリケーションを作成し、名称変数や数値変数により対象を階層化して、基礎統計量、Kaplan-Meier法による生存分析、Log Rank法によるオッズ比算出が行えるようにした。また指定した累積出現率に達する年齢の順に、主要症状項目をリストアップする機能を持たせ、診療現場でガイドラインとして活用できる様にした。

2005年1月末時点で先天性20例、成人型125例、不明12例の計157例が登録され、CTG反復回数の記載のあるものは先天性16例、成人型9例であった。先天性と成人型の二群、成人型をCTG反復回数の中央値1100で分けた二群間で比較すると、先天性は成人型に比べて死亡のオッズ比が5.8と高くp値は<0.001。合併症のp値は酸素吸入、嚥下困難、高CO<sub>2</sub>血症、低O<sub>2</sub>血症、白内障、気管切開人工呼吸、窒息が<0.001、AVブロックが<0.005、RBBBが<0.01、構語困難、気管切開が<0.02、イレウス、LBBB、居眠りが<0.05であった。成人型のCTG反復回数1100回以上の群は未満の群に対し、死亡のオッズ比2.4でp値0.028、低O<sub>2</sub>血症がp<0.005、高CO<sub>2</sub>血症がp<0.05であった。先天性はCTG反復回数の著明延長により胎生期に発症したものであり、CTG反復回数の多寡が、合併症の発症や進行の速さ、重症度を規定することを裏付ける結果と考えられる。

先天性20例、成人型125例について主要症状の累積出現率が0.2となる平均年齢を求めると、先天性、成人型ともに呼吸障害や嚥下困難、AVブロックが享年より早く、呼吸管理や胃管、不整脈や心不全治療など医学的介入の開始はいずれも享年以降であり、これら合併症を早期に把握し医学的介入を行えば本症の生命予後を改善しうる可能性が示唆される。今回の結果からは、先天性では20歳代で嚥下困難、30歳代で呼吸障害や心伝導障害が出現し、成人型ではこれらが40代で発症することに留意して、経過観察を行うべきと考えられる。

### 3年間の研究のまとめ

分担研究者： 安東 範明  
国立病院機構奈良医療センター神経内科

共同研究者：川井 充\*<sup>1</sup>, 高相 晶士\*<sup>2</sup>,  
小林 顕\*<sup>3</sup>, 井ノ上 博也\*<sup>4</sup>  
\*<sup>1</sup> 国立病院機構東埼玉病院神経内科,  
\*<sup>2</sup> 国立病院機構千葉東病院整形外科,  
\*<sup>3</sup> 国立病院機構あきた病院療育指導科,  
\*<sup>4</sup> 国立病院機構奈良医療センター神経内科

#### 筋ジストロフィーにおける脊柱側弯プロジェクト研究

平成14年度には、全国の筋ジストロフィー担当27国立療養所等を対象に、脊柱側弯のマネジメントの現状調査をおこなった。回答施設数20施設。回答率74%だった。側弯未発生例に対し予防のための理学療法を施行しているのは14施設(70%)。施行していない6施設の主たる理由は、理学療法士の人員不足だった。手術については、自施設で施行可能な施設は、筋ジス専門病棟を持たない千葉東病院を加えると6施設で、整形外科が無く不可能9施設。整形外科は有るが不可能6施設だった。整形外科があっても不可能な理由の主なもの、整形外科医の数の不足、整形外科医が脊柱専門でない、手術室などの未整備、リスクが高すぎるから、だった。過去に手術症例を経験した施設は3施設(15%)で、その内、自施設で行った1施設、他施設に依頼は2施設だった。施行経験のない施設は17施設(85%)に及んだ。側弯の保存的治療について、何らかの対策を行っているのは、17施設(85%)で、その内訳は理学療法が17(85%)、体幹装具が14(70%)、その他が5(25%)だった。今後、既手術症例の追跡調査や、手術の普及、術前術後マニュアルの整備と紹介状フォーマットの作成、予防法と保存的治療法のエビデンスの見直しや標準化が必要である。

平成15年度には、欧米で盛んに施行され効果を上げている脊柱変形矯正手術は、本邦においては、まだ限られた施設でしか行われていない。今後、この手術の普及活動を進めるに当たっては、この矯正が、実際

に患者の生活の質の改善に結びつき満足を与えているかどうか、確認することが大切である。この手術を実際に体験した患者の親御さんに、この手術についての正直な感想を聞くべく、アンケート調査を行った。結果、座位保持能力の改善、美容上の改善で特に満足度が高く、症例によっては排痰が顕著に容易になり呼吸器の改善にも結びついた。全般的に、若干の問題点は残しながらも手術結果を肯定的にとらえ満足度の高さが認められた。この手術の普及が望まれるとともに、術後の対策を再検討する必要性が示唆された。

また、平成15年度には、簡便な上肢機能解析装置の開発を行った。脊柱側弯対策として例えば手術を行い、座位保持が容易になったことで、実際にどれだけ上肢が使いやすくなったかを客観的かつ定量的に解析することが大切だからである。開発した上肢機能解析装置はノートブック型パーソナルコンピューターとタブレット、電子ペンからなり、任意の提示された図形をなぞることで、瞬時にずれ面積、描画速度、加速度、偏角、モデル図形との相関係数などのパラメーターが解析されるもので、今後多くの疾患の評価に応用できることが示唆された。

そして平成16年度には、脊柱側弯プロジェクトのまとめとして、脊柱変形マネジメントマニュアル(筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル)の作成を行った。脊柱変形のマネジメントの現状は、地域によって、また、施設によって大きな差が存在し、標準的な脊柱変形マネジメントマニュアルが必要とされたからである。

脊柱変形のケアは筋ジストロフィー治療担当者と患者本人、そして患者家族の共同作業となる。患者や家族に脊柱変形マネジメントの重要性を説明し、十分理解してもらう必要がある。第1章に「脊柱変形マネジメントの重要性」についての章を設けた。そして、担当者は、本邦の脊柱変形マネジメントの現状を知り、何が行われているのか、何が可能なのかを把握する必要がある。第2章はこれらの現状について述べた。第3章から第5章は脊柱変形矯正手術について述べられた部分である。まず、脊柱の構造と筋ジストロフィーにおける脊柱変形の評価法が詳説された。提示された「筋ジストロフィーの脊柱変形調査票」は

整形外科医へ手術を依頼するとき紹介状に添える情報として大いに役立つものと考えられる。第4章では、実際に手術を行っている整形外科医の立場から、手術適応と手術紹介の注意点、手術方法の実際と術後の注意点について記載された。今後、手術を行う予定の整形外科医はもちろん、手術目的で患者を紹介する前に一読すると良いと考えられる。第5章では、実際に手術を受けた患者と家族の満足度について記載された。高い満足度は今後の手術普及の必要性を示すものだと思う。第6章では脊柱側弯手術と呼吸機能の関係について述べられた。手術は呼吸機能悪化の進行を止めるものではないが、気道狭窄を改善し気管無名動脈瘻などの合併症を防ぐことなどで呼吸機能改善に寄与する事などが述べられた。また、呼吸機能からみた手術選択の基準について重要な記載がされた。

最終第7章では、手術を行えない場合の保存的治療について述べられた。現状では今後も手術を行うのが困難な地域が多いと考えられる。手術が難しい場合でもあきらめて放置するのではなく可能な手段は尽くすべきであり保存的治療の必要性は高いと思う。またこの章では、早期からの脊柱変形予防の重要性についても記載された。

結果として、完成したマニュアルは以下の構成となった。

#### (1) 題名

筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル

#### (2) 章立て

第1章. 脊柱側弯マネジメントの重要性 (川井)

第2章. 本邦における脊柱変形マネジメントの現状について (安東)

第3章. 脊柱の構造と筋ジストロフィーの脊柱変形の診断と評価 (小林)

第4章. 筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対する外科的療法

—紹介から手術、そして術後のケアまで— (高相)

第5章. 脊柱変形矯正手術の満足度について (安東)

第6章. 脊柱側弯手術と呼吸機能について (川井)

第7章. 脊柱変形の保存的治療について (安東)

#### (3) 想定した読者

全国国立病院機構等の筋ジストロフィー担当施設において勤務している医師、看護師、理学療法士、作業療法士など

#### (4) 体裁

B5判2段組 75頁。使用文字は13級および12級を使用した。

筋ジストロフィー研究班が作成した脊柱変形のマネージメントマニュアルはこれがはじめてである。本マニュアルは最初の骨組みを提供したと考えられる。今後、順次追加や改訂がなされ充実していくことが望まれる。

その他、消化管機能の問題として、イレウス時の対策について検討した。奈良医療センターに入院中の17名のDuchenne型筋ジストロフィー(DMD)において、4名で強度の鼓腸やイレウスなどの消化管障害の既往が認められた。4名の特徴としては、

1) 排便は毎日あるにもかかわらず、強度の腹痛などのイレウス様症状をきたした。

2) イレウス症状のときには腸管蠕動運動の亢進を認めた。

3) 経管栄養をしている患者ほどイレウスや鼓腸をきたしやすい印象がある。

4) 4例ともNIPPVをしている。

であった。原因としては、

1) 長期臥床による腸管蠕動運動の低下

2) 胸郭や脊柱の変形による体幹の体積の減少

3) NIPPVによる消化管への空気の送り込み

4) 腸管(平滑筋)自体の変性

5) 腸間膜動脈の変形、狭窄による腸管の虚血

6) 腹圧の弱さ

など複数の要因がからみあって生じると思われた。

現在のプロジェクトテーマである心不全、脊柱側弯に加えて腹部症状も患者のQOLを大きく低下させる。今後、さまざまなQOLの向上を目指した標準的な治療法の確立、あるいは新しい治療法の開発が必要であると考えられる。

分担研究者： 松村 剛  
国立病院機構刀根山病院神経内科

### 【心不全プロジェクト】

#### (ア) $\beta$ 遮断薬多施設研究プロジェクトプロトコル作成

一般の慢性心不全では、複数の大規模多施設研究により ACE 阻害剤と  $\beta$  遮断薬の有効性が確立している。一方、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) においても、ACE 阻害剤は既に第一選択薬として確立しているが、 $\beta$  遮断薬は有効性を示した報告はあるものの、投与時に心機能悪化が懸念されること、一般の心不全と比べ有効性が低いとされることなどから、普及していないのが現実である。 $\beta$  遮断薬の有効性と安全な投与方法を確立する目的で、多施設研究がプロジェクト研究として実施されることとなり、長崎神経医療センターの田村拓久先生、長崎大学医学部保健学科菊池泰樹先生、班長川井 充先生らと共同で初年度にプロトコル作成を行った。心機能に応じて LVEF が 40%未満、40-50%、50%以上の3段階に分け、前2者では ACE 阻害剤に加え  $\beta$  遮断薬を投与・非投与群に分けて治療成績を比較、50%以上の群については、 $\beta$  遮断薬投与・非投与群に分け、心機能障害発症についての比較を行うこととした。プロトコルは冊子として刊行し、ホームページにも掲載した。

#### (イ) 登録開始・ベースライン解析

プロトコルの完成により、2年目から患者登録を開始した。これまでに 27 名の登録を得て、現在も登録を受け付けている。まだ、治療成績を評価できる段階ではないが、登録時のベースライン解析では、LVEF 40%未満群で年齢に差が認められるものの、心機能や運動・呼吸機能には差はなく、今後症例の登録推進と同時に、治療成績の評価を行っていく予定である。

### 【その他】

#### (ア) 心筋障害マーカーによる心筋変性評価

筋ジストロフィーにおける心機能障害治療を困難にしている一因は、心筋障害の評価が困難なことによる。運動機能が低下した筋ジストロフィー患者では、BNP や LVEF などの標準的心機能指標が異常を呈しにくく、心筋障害の発見が遅れる、治療効果が把握しにくい問題がある。従って、心筋障害を鋭敏に反映する指標があれば、有用性は極めて高い。われわれは虚血性心疾患の迅速診断に用いられる、心筋特異性脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) や心筋トロポニン (cTn) の有用性を検討した。その結果、cTnI は心筋特異性・感度ともに高く筋ジストロフィーの心筋障害指標として優れていることが判明した。また、cTnI は DMD では若

年心不全の好発時期である 10 歳代、運動機能では車椅子自操レベルで高いことが明らかとなった。また、研究中に  $\beta$  遮断薬を開始した 3 例全員で投与後に cTnI が低下しており心筋保護治療の評価にも有効である可能性が示された。これらの結果は 2004 年神経学会総会、2004 年 World Muscle Society にて発表、現在投稿中である。

#### (イ) クレアチン療法

筋強直性ジストロフィー (MyD) や顔面健康上腕型筋ジストロフィー (FSHD) など 24 名の患者と 6 名の正常対照者で クレアチン投与を行い、臨床的効果と安全性の評価を行った。自覚的改善を訴えた患者は 12 名で、15 分 15watt のエルゴメーターが完遂できない患者が 6 名から 2 名に減少、KINCOM による定量的膝伸展筋力がわずかだが有意に増加するなどの効果を認めた。深刻な副作用や副作用による脱落者はなかったが、消化器障害・眠気・発汗などの副作用も 10 名が訴え、疲労感の減少で運動量の増えた症例の中に BNP 上昇が認められるなど、服用量・服用方法に工夫を要するとともに医学的管理の下で実施することが望ましいと考えられた。この結果は、2003 年神経学会総会にて発表、臨床神経学に原著として掲載 (Vol 44, p661-666, 2004)、ホームページ上にも Q&A を掲載した。

#### (ウ) 赤血球膜脆弱性

DMD 患者で間接型ビリルビンの高値を示す症例が多いことから、赤血球膜の脆弱性が存在するのではないかとこの疑いを抱き、浸透圧抵抗試験を実施した。これにより、DMD で赤血球膜の脆弱性が存在し、末梢血に異径赤血球が多いことを示した。この成果は臨床神経学に短報として掲載 (Vol 44, p 695-698, 2004) した。

#### (エ) MyD における生殖器腫瘍合併

MyD 女性患者で、子宮筋腫合併が多いとの疑問を抱き、アンケート調査を実施。約 6 割の症例で子宮筋腫・卵巣腫瘍が合併することが判明した。筋症状発症前に腫瘍を発症する症例も少なくなかった。本症では麻酔による合併症や、術後呼吸不全を来す危険性も少なくなく、臨床管理上留意すべきと考えられる。この成果については 2002 年神経学会総会にて発表、医療に原著として掲載 (Vol 56, p472-475, 2002) した。

#### (オ) MyD における脂質糖代謝異常と動脈硬化病変

MyD ではインスリン抵抗性が存在し、糖脂質代謝がみられるが、動脈硬化病変の有無については検討が十分なされていない。われわれは、明らかな脳血管障害や虚血性心疾患の既往のない MyD 患者 10 名と健常対象者 18 名で頸部エコーによる最大中膜厚 (maxIMT) の測定を実施し、MyD で maxIMT が大きいことを示した。今後症例を増加させ、より詳細な検討を予定している。

## 筋強直性ジストロフィーの筋外症状に関する画像的検討 (3年間のまとめ)

分担研究者： 木村 隆(H15年度・H16年度)  
榎本博之(H14/4～10), 片山隆行(H14/11～)

国立病院機構道北病院神経内科

筋強直性ジストロフィー(MyD)は、筋症状以外に多彩な全身臓器障害をきたすことが知られている。我々は、筋外症状の病態を明らかにする目的で、種々の画像を用いた検討を行った。

### (1) 筋強直性ジストロフィーの核医学検査による心機能評価

これまでの検討では、臨床徴候及び心筋シンチグラフィ以外の諸検査で心不全徴候を認めない症例においても、CTG リピート数が2000を越える群では何れの核種においても部分的な集積低下を認めること。また、血流シンチグラフィとされている<sup>99m</sup>Tc-MIBIにて明かな集積低下を認めるにもかかわらず、異常所見が先行すると考えられる代謝シンチグラフィである<sup>123I</sup>-BMIPP(脂肪酸代謝シンチグラフィ)、<sup>123I</sup>-MIBG(交感神経機能シンチグラフィ)にて集積異常を認めない症例を20例中2例認めることが明らかとなっており、今回は同症例の核医学検査による再検討として、ともに血流シンチグラフィとされている<sup>123I</sup>-Tlと<sup>99m</sup>Tc-MIBIのdual scintigraphyにて評価を行った。その結果、<sup>123I</sup>-Tlでの異常は認められず、<sup>99m</sup>Tc-MIBIの異常が血流とは別の何らかの代謝異常を含めた心筋障害を反映する可能性が示唆された。

### (2) 筋強直性ジストロフィーにおける知的機能検査と脳画像所見との関連性

MyD24例について、改定長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)およびMinimal state examinationを行い、脳MRIにおける各種パラメーターと比較検討した。対象は、当院入院中の30～66歳までの筋強直性ジストロフィー患者24人で、平均年齢は50.8歳、男女比は13:11だった。高齢であるほどMMSEが高い傾向があった。年齢と大脳断面積の関係では年齢の上昇に伴い、断面積の低

下する傾向にあった。さらに、左前大脳横径、後大脳横径も年齢の上昇に対し、有意に低下していた。CTGリピート数とMMSEの関係では、CTGリピートの増加に伴い、MMSEは低下する傾向にあった。MRIで検出された側頭極白質病変は年齢と負の相関傾向があり、若年者に多く病変を認める傾向にあった。さらに島回皮質下白質病変では、病変のある群でCTGリピート数は増加する傾向にあり、HDS-Rは低下する傾向にあった。以上のことから、MyDでは加齢とともに脳の大きさは減じる傾向にあるが、これらのパラメーターは知的機能には相関せず、知的機能は側頭葉病変との関連が示唆された。

### (3) 筋強直性ジストロフィーにおける3D-SSPとSSEの検討

MyDにおける局所脳血流を評価する目的で、脳血流シンチグラフィデータを三次元統計処理プログラムで定量的に解析した。対象は当院入院中のMyD患者27名(男性14名、女性13名)で平均年齢は52.2±8.6歳。脳血流SPECT検査は<sup>123I</sup>-IMPを用い、画像データを3D-SSP処理し、さらにSSEで定量的に解析し、Level3の解析結果に対しては左視床(全例で血流低下なし)と各脳回についてWilcoxon符号順位検定を行い評価した。その結果、MyDでは全般的な血流低下傾向があり、有意に血流低下している脳回が多く認められた。視床、梁下野では保たれる傾向があった。MDに特異的な特異的な血流低下部位は認めなかった。また、先天型と成人型との比較でも、特異な差異は見られなかった。以上の検討から、MyDでは全般的な血流低下が特徴であると考えられた。今回の3年間の検討では、MyD例には病態が明らかとされていない、筋外症状が多く存在し、病態の解明には核医学検査が有用と考えられた。

### 3年間の研究のまとめ

分担研究者： 山田史郎<sup>1)</sup>(H14), 和田誠之<sup>1)</sup>(H15)  
                  小山慶信<sup>2)</sup>(H16)

<sup>1)</sup>国立病院機構青森病院 整形外科, <sup>2)</sup>同 神経内科

共同研究者： 岩谷道生<sup>1)</sup>, 高田博仁<sup>2)</sup>,  
                  今清覚<sup>2)</sup>, 藤 哲<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>国立病院機構青森病院 整形外科, <sup>2)</sup>同 神経内科,  
<sup>3)</sup>弘前大学医学部整形外科

#### 【緒言】

筋ジストロフィーはさまざまな合併症を有する。筋力低下による廃用性の骨萎縮・骨量減少、不動化にともないとくに周術期の血栓症の併発が問題となっている。また強直性ジストロフィー (MyD) における主要死因として呼吸不全が指摘されているが、呼吸不全を生じる機序については、呼吸機能検査で拘束性換気障害のパターンを呈する一方で、中枢性の呼吸障害を示唆する報告もあり、種々の要因が関与するものとされ、未だ明らかにされていない。さらに呼吸不全が進行し人工呼吸器装着となり経管栄養となった場合の適切な必要エネルギー量はこれまで示されていない。以上のことから我々は 1)筋ジストロフィー患者の骨代謝の検討、2)MyD 患者の血栓予防効果に関する検討、3)MyD 患者のソムノグラフィーをもちいた呼吸不全の検討、4)経管栄養状態にある MyD 患者の栄養状態に関する研究を行った。

#### 【方法】

1)骨代謝の検討：当院入院中の筋ジストロフィー患者 68 例 (BMD1 例、CMD4 例、DMD4 例、FSH2 例、LG15 例、MyD27 例、sarcoglycanopathy1 例)。男性 51 例、女性 17 例。年齢は 19-77 歳。DIP 法による骨密度、骨形成マーカー (骨型 ALP、オステオカルシン)、骨吸収マーカー (血清 NTx、尿中 NTx) を測定し相関を検討した。

2)MyD 患者の血栓予防効果の検討：当院入院中の MyD 患者 28 例を対象とし間歇的拍動性空気式圧迫装置 (IPC) を用い IPC 装着群 11 例と非装着群 16 例で fibrinogen、PT、APTT、BNP、TAT、PTF1+2、DD、PIC を比較検討した。

3)MyD の呼吸不全の検討：当院入院中の MyD 患者 18 例、対照群として肢帯型筋ジストロフィー・顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者 17 例の%VC、TV、夜間ソムノグラフィー記録 (%CSA、DA、mSatO<sub>2</sub>、AI、NHI)、血液ガス (PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>) を比較検討した。

4)経管栄養 MyD 患者の栄養状態の検討：当院入院中の 24

時間人工呼吸器装着経管栄養の ALS 患者 13 例、24 時間人工呼吸器装着経管栄養の ALS 患者 13 例、24 時間人工呼吸器装着経管栄養の MyD 患者 5 例、人工呼吸器未装着で経口摂取している MyD 患者 23 例の投与カロリー、内臓脂肪面積、TP、Alb、血糖、トランスアミナーゼ、血中脂質、微量元素、ビタミンを比較検討した。

#### 【結果】

1)骨代謝の検討：各病型間での骨塩量はほぼ同様で高回転型を呈する患者の骨密度は低い傾向にあった。骨型 ALP と血清 NTx、オステオカルシンと血清 NTx に相関関係をみとめた。血清 NTx と尿 NTx に相関をみとめなかった。

2) MyD 患者の血栓予防効果の検討：IPC 装着群で fibrinogen、APTT、BNP の有意な減少をみとめた。

3)MyD の呼吸不全の検討：MyD 群と対照群で%VC、TV、%CSA、DA、mSatO<sub>2</sub>、AI に有意差をみとめなかった。PaO<sub>2</sub> は MyD 群で有意に低値、PaCO<sub>2</sub> と NHI は MyD 群で有意に高値であった。

4)経管栄養 MyD 患者の栄養状態の検討：経管栄養の投与カロリー、微量元素、ビタミンに有意差をみとめなかった。トランスアミナーゼと内臓脂肪蓄積の頻度は ALS 群に比し MyD 群で高い傾向がみられた。

#### 【考察】

1)骨代謝の検討：筋ジストロフィー患者の骨吸収マーカーとして尿 NTx よりも血清 TNx が有用であると考えられた。

2)MyD 患者の血栓予防効果の検討：IPC 装着により fibrinogen の減少をみとめ MyD 患者の血栓形成の危険因子が軽減する可能性が示唆された。

3)MyD の呼吸不全の検討：呼吸機能検査およびソムノグラフィーの無呼吸因子に有意差がなく血液ガスに有意差をみとめたことから MyD の呼吸不全の要因は化学受容器を介して血中の高炭酸ガス血症や低酸素血症を認知して反応する経路の何れかにおける障害であると考えられた。

4)経管栄養 MyD 患者の栄養状態の検討：MyD では内臓脂肪蓄積の頻度が高く同程度の経管栄養カロリーでも ALS に比し内臓脂肪蓄積を起こしやすいと考えられた。

「デュシャンヌ型筋ジストロフィーにおける心筋障害についての臨床病理学的研究」3年間の研究のまとめ

分担研究者： 今野秀彦  
国立病院機構西多賀病院 神経内科

初年度に作製した3年間の研究計画では、デュシャンヌ型筋ジストロフィーの心筋病変について形態学的に検討することであり、計画的に、継続的に進める予定であったが、剖検例が獲得できず結果としてテーマの異なる単年度の研究となってしまった。それぞれの年度における研究成果について報告する。

初年度は、デュシャンヌ型筋ジストロフィー長期症例の病理所見を報告し、特に肺気腫の所見と血栓形成、多発した腎皮質の梗塞所見などから、人工呼吸器の内圧の調整と血栓形成の予防に対する注意を指摘した。また、デュシャンヌ型筋ジストロフィーの心機能不全に対するβ遮断薬の当院での使用経験について報告しその有効性を示した。β遮断薬の開始時期を決定するための適切な指標は得られなかったものの、心不全の基本的な治療薬でも効果が不十分な場合にβ遮断薬を早期に開始することが望ましいと考えた。

2年目には、デュシャンヌ型筋ジストロフィーの嚥下機能に関与する咽頭周囲筋群について組織学的に検討した。罹病期間の異なる3症例で、舌、咽頭口蓋筋、咽頭括約筋、さらには食道上部の横紋筋にも、他の部位の骨格筋と同様の変性像が生じていることを確認した。病期によっては筋線維の変性とともにもその線維の周囲に線維化の形成が観察されることから、食道上部の拡張不全もまた嚥下障害に関与するものと考えた。食道中部から下部にかけての平滑筋組織には明らかな形態学的変化は確認されなかった。

3年目には、筋強直性ジストロフィー (MyD) における唾液分泌能の低下を明らかにし、その病理学的変化についても示すことができた。当院の歯科医の指摘で、MyD患者の唾液分泌量を測定した。方法は、測定用のスポンジガーゼを2分間噛んで貰いその後のガーゼの重量と口腔内に残った唾液の重量を測定して短時間当たりの唾液分泌量とするサクソンテスト法を用いた。MyD患者17症例と性別および平均年齢をあわせた正常対照19症例について比較検討を行った。その結果、MyD症例では明らかな有意差 ( $p < 0.001$ ) をもって分泌能の低下が認められた。また、MyD患者の耳下腺CT像では、densityの低下を示したものの耳下腺領域が腫大する傾向にあることが確認された。このような臨床的結果を基に、MyD患者の剖検例から採取さ

れた耳下腺および顎下腺の組織像について検討した。これらの大唾液腺は、いずれも脂肪織の浸潤が著しく、腺構造の密度は激しく低下していた。細胞浸潤や線維化はなく腺管には明らかな変化はなかった。このような変化は、単純腺である耳下腺に目立ち、混合腺の顎下腺より高度であった。分泌能の低下は、口腔内に衛生環境の悪化を招き、多発する齲歯の原因になるものと考えた。

当院の高橋らは、三好型遠位型筋ジストロフィーの異常遺伝子であるジスフェルリンについて検討してきた。日本人の三好型遠位型筋ジストロフィーで特に多く見られる4種類の遺伝子変異を明らかにし、そのうちG3370T変異を示した例は発症年齢が遅く、またG3510A 或いはC4968Tをもつものは相対的に発症時期が早いことを報告した。今回、三好型遠位型筋ジストロフィー症例と、同じジスフェルリン異常症の一つである肢帯型筋ジストロフィー2B型症例とを対象に、ジスフェルリンの遺伝子変異と臨床像との関連について検討を行った。その結果、肢帯型でもG3370T変異と4870delT変異の2種類が多く見られ三好型遠位型と同様であったが、3746delG変異は見られなかった。また肢帯型でもG3370Tを持つものは、三好型遠位型と同じように発症年齢は遅かった。自立歩行が困難になる時期について2群で比較してみると、いずれも発症後14~15年で独歩が不可能になり差はなかった。今回の研究で三好型遠位型と肢帯型2Bとの間に、一部の遺伝子変異に違いのあることが示唆されたが、臨床経過には差がないことも示された。今後は、遺伝子変異の違いをふまえ、特に肢帯型の臨床像についての詳細な検討が望まれる。

国立病院機構あきた病院における筋ジストロフィー臨床研究川井班  
3年間〔平成14年度～16年度〕の研究のまとめ

当院では以下の2件の研究を行った。

1. 筋ジストロフィーにおける母指の動作解析および表面筋電図に関する研究

分担研究者：小林 顕<sup>1)</sup>

共同研究者：沼とう子<sup>2)</sup>，松本知大<sup>2)</sup>，森島 大静<sup>2)</sup>，  
猪又 八郎<sup>1)</sup>，井上 浩<sup>2)</sup>

所属施設名：

国立病院機構あきた病院<sup>1)</sup>  
秋田大学大学院工学資源学研究所<sup>2)</sup>

緒言

筋ジストロフィー患者への近年のパソコンの普及にはめざましいものがあり、QOLの向上に貢献している。しかし筋ジストロフィーにおいては筋萎縮が進行し、握力や押す力が次第に弱まり、手指を動かす範囲も狭まってゆくため、一般的な入力装置の操作が困難になってくる。本研究では筋ジストロフィー患者が指先の弱い力でも操作できるような入力装置を考えるため、母指の動作解析と表面筋電図の測定を試みた。

方法

主にDuchenne型筋ジストロフィー(DMD)患者に対する予備調査で、被検者に一番動かしやすい指を指定していただいたときに母指が最も多くあげられていたこと、また実際にビデオカメラで各指の動作を観察したときに母指は他の指よりも動きが良かったことから、母指を測定の対象とした。また、神経・筋疾患の検査には針筋電図が用いられることが多いが、痛みなど患者への負担が大きい。非侵襲的な表面筋電図により検査が可能であれば事細かな検査・診療が容易に行える。本報告では母指の動作と表面筋電図の同時計測を試み、患者に特徴的な所見の抽出を試みた。

1) 母指の動作解析法の確立

a) 動作解析方法

母指の動作は固定したビデオカメラによって利き手(主に右手)の母指の撮影を行った。検者は被検者に母指を決められた方向に動かすように指示し、一連の動作軌跡が記録された。この際、腕や手はほぼ無拘束状態にしておき被験者にとって最も動作しやすい状態で行った。母指動作を詳細に解析するため正面方向及び真上方向の2方向より撮影を行い3次元解析により評価を行った。

b) 動画の処理方法

デジタルビデオカメラによって撮影された動画をパソコンに取り込んだ。測定開始点は発光ダイオードにより読み取った。取り込んだ動画を1秒間3画像のbmp形式の静止画に出力した。母指の先端を720×480PixelのPixel値で読み取った。これを全ての静止画に繰り返し、動きの時間経過としてグラフ上にプロットした。

2) 手内筋の表面筋電図測定およびデータ処理法の確立

a) 表面筋電図測定方法

測定には、短母指外転筋及び第1背側骨格筋を用いた。表面筋電図の導出法は双極誘導法を用い、2つの電極を間隔をあけ各筋の筋腹上に貼付し、また少し離れた位置に基準電極を貼り付け、電位差による測定を行った。電極は脳波測定用の円盤電極を用い、皮膚との間に電解ペーストを介在させた。

b) データ処理方法

表面筋電図の測定データの処理に際しては差動アンプを用い、カイザー窓による窓関数法を用いて帯域通過フィルタ(band pass filter:BPF)を設計することにより動作に伴う位置の変化によるアーチファクトを除去し、さらにフーリエ変換を用いて商用周波数を除去した。

3) 動作解析結果と表面筋電位の同期

動作解析と表面筋電図を同期させて記録し、両者を同じ時間軸上にプロットすることにより、両データを同一時間スケールで表示し、これより疾患の特異性の抽出を試みた。また種々の動作に伴う筋電位の実効値を求めることが可能になった。

4) 対象および測定動作

本研究においては健常者12名と筋ジストロフィー患者(DMD患者6名、筋強直性ジストロフィー(MyD)患者9名)計15名の測定を行った。母指の伸展、外転、屈曲、内転動作を順にゆっくり行うことを指示し、固定したビデオカメラの撮影と同時に、短母指外転筋、及び第1背側骨間筋の表面筋電図の測定を行った。

結果

動作解析と筋電図の解析の結果、健常者と比べての各疾患の特徴を抽出することができた。MyD患者では特徴的なsaccadicな動作やミオトニー放電が検出された。また、MyDにおいては動作と筋電位を照らし合わせたところ、動作をしていない時に、時折スパイク様の電位が発生することが検出された。これはMyD患者に特有な所見と思われた。一方、DMD患者では大体において滑らかな動作をすることは可能であったが、動作範囲がMyD患者に比べ極端に狭いことが確認できた。

考察

MyD患者において、母指がサッカディック(saccadic)な動作をすることが確認することができたが、この知見は病

状の進行と共に動作の調節が難しくなり、滑らかな動作が困難になっていくことを示唆した。また、MyD 患者の場合、疾患に特徴的な理解力の低下や難聴のために「ゆっくりの動かす」という指示を十分に理解して検査をうけることができなかった可能性も考えられた。MyD 症例に対し我々はさらに、上・下・左・右の各動作の筋電図の実効値を求め、握力との関連を検討したが、実効値の各動作における有意の差、あるいは実効値と握力との相関はみられなかった。

今後の課題であるが、動作解析に関しては今回のビデオカメラの画像から解析する方法はかなりの手間と時間を要するため、より容易にできる方法を模索したい。また今回、筋電位信号の定量化の端緒として実効値を求めたが、今後筋電図波形のデータ処理の過程でリアルタイムに筋電位を定量化する様な方法を検討したい。

## 結論

母指の動きと表面筋電図において筋ジストロフィー患者の特徴的な経時的所見が抽出された。また、これにより表面筋電図を利用して筋ジストロフィーの新たな病状の評価指針の開発の可能性が示された。今回の研究結果は筋ジストロフィー患者に特異的な動作傾向の定量化あるいは補助機器開発にむけての基礎的な知見になると考えられる。

## 2. Duchenne 型筋ジストロフィーに伴う心筋症例における血流依存性血管拡張反応の検討

分担研究者：小林 顕

共同研究者：納谷 太平

所属施設名：国立療養所道川病院  
〔現国立病院機構あきた病院〕

## 緒言

筋ジストロフィー患者らに対する呼吸管理法が進歩するにつれて、心不全が Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者らの予後を左右する因子としてますます重要になりつつある。DMD に伴う心筋症による慢性心不全において、1) 慢性心不全の管理のための指標や、2) 非代償性心不全の発症を予測する指標も、現段階では有効なものは報告されていない。最近の研究では、虚血性心筋症や拡張性心筋症による心不全治療に、内皮機能の指標として血流依存性血管拡張性反応 (FMD: flow-mediated dilatation) を評価することが有効であることが報告されてきている。しかしながら DMD に伴う心筋症による慢性心不全において、内皮機能が障害されているのかどうか、または障害されているのであればどの程度に障害されているのか、など

はほとんど分かっていない。今回 DMD 患者において、FMD が心機能障害を反映するか否かなどを検討するため FMD を調査した。

## 方法

対象は DMD 心筋症例 10 名 (26.4±1.64 歳)、健康成人 10 名 (29.9±1.30 歳)。FMD は、左右上腕動脈の阻血 (2 分) 解除直後の充血反応を Bモードエコー法で血管径を測定し、ドップラー法で血流速度を測定することにより評価した (FUKUDA UF8900)。

## 結果

1) 阻血前の血管径は両群で有意差は認めなかった。2) 阻血解除直後の血管径の拡張反応は、DMD 患者群において有意に低下していた。3) 阻血解除直後の血流速度の増大反応は、DMD 患者群において有意に低下していた。4) DMD 患者群において血管径および血流速度の増大反応の低下の程度は、心エコーで測定した左室駆出率 (EF) の低下の程度とは完全には相関を示さなかった。しかしながら、24 時間 NIPPV を必要とする患者らでは、血管径および血流速度の増大反応の低下の程度は大きい傾向が見られた。

## 考察

DMD 患者においては FMD は EF とは相関しないようであるが、今後、その他の種々の事象との関連を検討していくことや、DMD 患者における心不全の治療効果と FMD の推移を調査することなどで、DMD 患者における FMD の低下の臨床的意味を検討していきたいと考える。

## 結論

DMD 心筋症例では血流依存性血管拡張性反応 (FMD) は低下しており、内皮機能障害が病態に影響していることが示唆された。そして DMD 患者において FMD は、心肺機能障害の指標になりうる可能性が示唆された。また FMD の低下の程度は心機能障害だけを反映するというよりもむしろ、全身管理の指標としての総合的な心肺機能障害の程度を反映しうるものと推測された。

### 3年間の研究のまとめ

分担研究者： 大矢 寧

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

#### 1. 筋強直性ジストロフィーの病態解明と治療

##### (1) 息こらえによる息苦しきの検討<sup>1)</sup>

筋強直性ジストロフィーでは呼吸不全になっても、非侵襲的陽圧換気療法が行えない患者が多いが、苦しさを自覚せずにいるので、非侵襲的陽圧換気療法の意義を実感できないからではないかと考えた。息苦しきに関して、その感受性が低下しているのではないかと考え、特殊な機器を必要としない息こらえによる低酸素状態で、息苦しきの検討を行った。しかし息こらえでは、筋強直性ジストロフィーの患者も息苦しさを自覚し、健常者との比較でも差を明らかに出来なかった。逆に、患者に現実に生じている低酸素状態の程度を、実感させる方法としては、息こらえも有用な可能性があると考えた。

##### (2) インスリン抵抗性改善薬による糖尿病の治療<sup>2)</sup>

筋強直性ジストロフィーの糖尿病は空腹時の血糖は高くないことが多い。インスリン使用患者ではインスリン抵抗性のため多量のインスリンが必要なこともあるが、患者によっては食事量が一定せずに低血糖が生じる頻度も高い。そのためインスリン抵抗性改善薬の pioglitazone の長期投与の効果を検討した。使用した患者では低血糖発作や副作用は生じずに、DMI 患者の糖尿病のコントロールができた。血糖もインスリン分泌も低下傾向にあり、とくに反応性インスリンが過分泌の傾向にある患者では、pioglitazone は有効である。膵内分泌機能の疲弊を予防し、糖尿病の進行を抑制する効果があるのではないかと推測した。

##### (3) modafinil による日中の過眠の治療

筋強直性ジストロフィーでの日中の過眠は著しいことがある。欧米で有用性が報告されつつあった modafinil を使用してみたが、62 歳女性例では、日中の覚醒レベルの上昇には役に立ったものの、口舌ジスキネジアが出現し、時期を同じくして、インスリン抵抗性改善薬で良くコントロールされていた糖尿病の悪化もみられた。比較的高齢の筋強直性ジストロフィーの患者での使用では、副作用に注意し、慎重に使用すべきであると考えた。

##### (4) 筋強直性ジストロフィーの中樞神経症状

一般的な記載も含めて、概観した。<sup>3)</sup>

#### 2. 筋ジストロフィー患者の呼吸管理のための呼吸機能評価

##### (1) 最大発声時間によるスクリーニング<sup>4)</sup>

呼吸機能のスクリーニングとしての最大発声時間の意義を報告した。最大発声時間が 15 秒以下の患者では、肺活量が 1.5L 以下、%VC が 50%以下であった。少なくとも同一の患者では、再現性があるために、舌咽呼吸の練習効果の判定にも、蘇生バッグによる息溜めでの最大強制吸気量の判定にも、最大発声時間は役に立つ。また横隔膜の筋力低下では仰臥位の肺活量は座位に比較して低下するが、座位と仰臥位での肺活量の差も、最大発声時間の姿勢による差として検出する。

##### (2) 呼吸器系の elastance と resistance の測定<sup>5)</sup>

呼吸管理を必要とする筋疾患患者で、呼吸器系の elastance、resistance の測定を proportional assist ventilation を利用して行った。Elastance も resistance も正常範囲内に低く維持できるのが、非侵襲的陽圧換気療法を効率よく長期間行うためにも重要である。呼吸筋力が著しく低下し、肺活量も 1 秒率も測定が難しくなった患者では、そのような通常の呼吸機能ではなく、拘束性換気障害の指標として elastance が、閉塞性換気障害の指標として resistance が役に立つと考えた。

1. 村上泰生、大矢 寧、小川雅文、川井 充：筋強直性ジストロフィーでの息こらえによる息苦しきの検討. 臨床神経 2005; 45:117-120
2. 山本敏之、大矢 寧、磯部健夫、白藤俊彦、尾方克久、小川雅文、川井 充：Pioglitazone 長期投与による筋強直性ジストロフィーの糖尿病治療. 臨床神経 2005; 45: 印刷中
3. 大矢 寧：筋強直性ジストロフィーの中樞神経症状. 神経内科 2004; 60:411-420
4. 豊田千純子、小川雅文、大矢 寧、川井 充：筋疾患における呼吸機能スクリーニングとしての最大発声時間. 脳神経 2004; 56:873-876
5. 大矢 寧、小川雅文、川井 充：Proportional assist ventilation をもちいた、呼吸筋力低下患者の呼吸器系の elastance と resistance の測定. 臨床神経 2004; 44: 268-273

### 3年間のまとめ

分担研究者：近藤浩(H14～H15)  
共同研究者：横関明男,遠藤 稔,  
寺島健史,米持洋介,\*1 工藤由理

国立療養所新潟病院神経内科  
\*1 同リハビリテーション科

MyDにおける高次脳機能障害を明らかにするため、MyD患者で知能検査、記憶検査と頭部MRIでの脳萎縮、特に海馬領域の萎縮との関連を検討し、事象関連電位であるP300、さらに各検査結果とCTGリピート数との関連について検討したところ、TIQとCTGリピート数は有意でないが負の相関を認め、記憶検査についても一般的記憶とCTGリピート数に負の相関があった。この内、P300は、感覚情報の脳における能動的処理過程、心理過程を反映し、刺激に対する注意度、課題の難易度、年齢等により変化するが、MyDでは振幅低下のみでなく、潜時の遅延も高度であった。また、MMNは、感覚刺激の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を反映するが、MyDでは、P300のような随意的・能動的情報処理の異常のみでなく、刺激に対する注意や、早期の自動的処理過程の異常も高度であることが判明した。MyDのMRIによる検討では、大脳面積(B)は有意に低下し、VAIは増大、海馬面積(H)は低下していた。大脳、海馬とも萎縮が同程度にあるため、HAIとしては差がなかった。海馬領域は陳述記憶の中核として重要であるが、一般記憶とHAIは正の相関があり、言語性記憶と左海馬HAIは正の相関を示した。P300の検討では、潜時延長はCTGリピート数と正の相関を示し、一般的記憶と負の相関を示した。

分担研究者：川上英孝(H16)  
共同研究者：中島孝,亀井啓史,  
他田真理,米持洋介,\*榛沢和彦

国立病院機構新潟病院神経内科  
\*新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学  
専攻器官制御医学

DMDやMyDなどの進行性筋萎縮症では、臥床、下肢麻痺が危険因子となり、下肢の深部静脈血栓症(DVT)が発症することが考えられる。下肢の静脈血栓症の内、肺塞栓を起こすのは症状のない深部静脈血栓症であり、積極的な検査が望ましい。進行性筋萎縮症患者における下肢深部静脈血栓症の実態について下肢静脈超音波検査を用いて検討したところ、高頻度でDVTを検出した。DVT発症群と非発症群との間に、不動となつてからの年数や、体格、脂質および凝固線溶系パラメーターの統計学的有意差はなかった。DVTは、血液検査などでは検出することは困難である。下肢静脈超音波検査は、簡便で非侵襲的であり、進行性筋萎縮症では早期から肺塞栓予防のため施行するべきと考えられた。

筋強直性ジストロフィーの病態と管理に関する研究  
- 3年間に於ける研究成果

分担研究者：土屋一郎<sup>1)</sup>

共同研究者：石原傳幸<sup>1)</sup>、伊藤博明<sup>1)</sup>、横山照夫<sup>1)</sup>、  
山口亜希<sup>1)</sup>、坂巻豊教<sup>2)</sup>、小池雅美<sup>3)</sup>、高橋倫子<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構箱根病院神経内科

<sup>2)</sup> 同整形外科

<sup>3)</sup> 同放射線科、東海大学医学部放射線科

<sup>4)</sup> 現、池上総合病院神経内科

はじめに

当院は、平成(H)14年度は、徐脈性不整脈で心ペースメーカー植込み術後に脳梗塞が生じた筋強直性ジストロフィー(MyD)の1例報告とMyDの頸部画像所見の再検討結果を、H15年度は筋ジストロフィー各病型における肩関節下方亜脱臼の頻度を、H16年度はMyDにおける腰痛と腰椎MRI所見および多発性筋炎の筋結合織におけるアルカリフォスファターゼ(Alp)アイソザイムの検討結果を報告した。

対象、方法、結果、考察

徐脈性不整脈で心ペースメーカー植込み術後に脳梗塞が生じたMyD例は、56歳、男性。脱水で入院した日に突然、意識喪失を来し、その時除脈(20/分)で心電図で完全房室ブロックをみたため緊急心ペースメーカー植込み術を行い意識は回復した。しかし術後2日目から昏睡状態となり左片麻痺が生じた。頭部CTで右中大脳動脈領域の広範な低吸収域を認め、心原性脳塞栓症と診断した。一般に心ペースメーカー植込み術を行う際は術前より十分な抗凝固療法を行い施行すれば脳梗塞の合併は少ないが、今回のように緊急で行う際は術前に十分な抗凝固療法を行えず脳梗塞が生じる危険性がある。また完全房室ブロックに至る前に完全右脚ブロック+左脚前枝ブロックの時期を捉え同時期に同術を施行することが望ましいと思われた。

MyDの頸部画像所見の再検討は、対象はMyD30例で、頸椎単純X-P、同CT、MRIを施行した。結果はOPLLが4例(13.3%)、椎体癒合が2例、椎間板ヘルニアが4例、椎体cystが1例そして骨棘形成が6例でみられた。OPLL例と非OPLL例とで、罹病期間、頸部筋脱力の程度、末梢血リンパ球のDMPK遺伝子CTG反復長は優位差はなかった。OPLL例のHbA1cは全例正常域であった。本邦一般住民のOPLLの頻度は2-3%<sup>1)</sup>で、当院の村上らの報告<sup>2)</sup>と同様、今回MyDでOPLLの合併が多いことが示された。

筋ジスにおける肩関節下方亜脱臼の頻度は、対象はMyD21、BMD3、FSH4、LG2例で、方法は対象症例で臥位と坐位で両肩関節正面X-P像を撮影し、肩峰上腕骨頭間距離(acromiohumeral interval; AHI)を測定した。そしてAHIを同筋力、病型、罹病期間、肩甲部痛の有無などと対比、検討した。肩関節の下方亜脱臼の診断基準は、AHIが坐位時11mm以上、坐位時は臥位時より3mm以上増大、の2つを満

たす時に存在するとした。結果は、肩関節下方亜脱臼は、対象症例全体で左で13例(43.3%)、右で11例(36.7%)でみられた。同亜脱臼の頻度は肩甲部筋力が弱い例で高い傾向を、また坐位時AHIは同筋力が弱い群程長い傾向を示した( $\gamma$ =左-0.528, 右-0.464,  $p<0.01$ )。病型別の同亜脱臼の頻度および坐位時AHIはFSHで他病型より頻度、AHIともに高値であった。また肩甲部痛は、対象30例中、左右とも9例(30%)でみられ、肩甲部痛のある例で亜脱臼の頻度がより高かった(左 $p<0.005$ )。

H16年度の、MyDにおける腰痛と腰椎MRI所見は、全対象はMyD34例、男21、女13例で、年齢31-72歳、罹病期間9-34年、末梢血リンパ球の同CTG反復長は0.227-11.7kbであった。対象症例に腰痛の有無を尋ね、腰痛を訴える症例のうちMRI検査に際し問題のない12例(男6、女6例)で腰椎MRIを施行した。結果は、全対象34例中腰痛は18例(52.9%)でみられた。腰痛例18例と非腰痛例16例との間で、年齢、罹病期間、性差、CTG反復長の差はなかった。腰椎MRIを行った12例の結果は、所見の重複を認めるが、椎間板変性が7例(58%)、腰椎前彎消失が3例(25%)、椎間板後方突出が3例(25%;軽度2、中等度1例)、黄靭帯肥厚が2例(17%;1例は同靭帯骨化+)、でみられた。MyDの腰痛の頻度は健康者<sup>3)</sup>と大差なかった。次に腰痛のあるMyDの腰椎MRI所見は、中等度椎間板突出、黄靭帯肥厚のほかは、異常の程度は軽度であった。従って対象MyDの腰痛の原因としては骨、椎間板などの変化よりもむしろ腰背筋脱力などほかの機序に起因する頻度が高いと考えた。

同年度の、多発性筋炎の筋結合織におけるAlpアイソザイムの検討は、対象は多発性筋炎と皮膚筋炎のうち筋結合織がAlpで陽性に染色された3例の生検筋と剖検患者2名(ALS1、MyD1名)の肝臓、小腸である。Alp染色は通常の方法で凍結連続切片を37°Cで1時間施行した。温度による障害は孵卵器内60°Cの条件とした。薬品による障害には1-フェニルアラニン、レバミゾール、1-ロイシンを用い、各々の濃度は、1-フェニルアラニンは5mM、レバミゾールは0.29mM、1-ロイシンは9.2mMとした。結果は筋結合織のAlp染色は温度、1-フェニルアラニン、1-ロイシンで障害されず、レバミゾールで障害された。このパターンは肝臓と同じであった。従って筋炎の筋結合織のAlpは肝臓由来アイソザイムの可能性が高いと結論した。

文献

- 1) 劉焜泉。頸椎後縦靭帯骨化症の疫学調査-本邦人と台湾住民の比較-。日整会誌 64, 401-408, 1990.
- 2) 村上慶郎ら。筋萎縮症患者における脊柱靭帯骨化について。筋ジストロフィーの遺伝、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 p95-96.
- 3) Ueno S, Hisanaga N, et al: Association between musculoskeletal pain in Japanese construction workers and job, age, alcohol consumption, and smoking. Ind Health 37:449-456, 1999

### 3年間の研究のまとめ

分担研究者：本家一也

共同研究者：大野一郎,\*森尻悠一郎

国立病院機構医王病院,  
\*富山県立高志学園

#### 緒言

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者では心筋症のコントロールのために高年齢者のほとんどでアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) が投与されているが、いつ頃から投与を開始するのがよいかは明らかになっておらず、心機能が低下してきてから投与されている場合が多いと思われる。以前の調査では、DMD の 15%前後が若年心不全で死亡しており、これを防止するためにはもっと病初期から ACEI の投与を開始する必要があると考えている。DMD では、6 才頃から VIR/S が 1 以上や deep Q などの心電図異常を認めるようになり、10 才ではほとんどの症例で異常を認める。このことから本研究では、10 才前の患児に ACEI の投与を開始し、早期投与の有効性について検討している。

#### 方法

ACEI 早期治療プロトコルを作り、それに基づき 10 才前の DMD 患者に ACEI の投与を開始し、その有用性については過去の自然経過群と比較することにより検討している。また、ACEI の実際の投与経過を調査し、早期治療プロトコルと比較することにより本プロトコルの検証を行った。

・DMD 患児に対する ACEI 早期治療プロトコル (2000 年 4 月)

1) ACEI 開始年齢：6 才頃から投与開始、遅くとも 10 才以前に開始する。

2) 使用 ACEI：マレイン酸エナラプリルを使用し、錠剤はレニベース 2.5mg、散剤はエナラート細粒を使用する。

3) 投与方法：1 日 1 回朝食後に 2.5mg の量で内服を開始し、心胸郭比 (CTR)、血漿 BNP 値、血圧、体格、副作用症状の有無を参考にしながら下記の年齢を目安に増量していく。

6 才～9 才：2.5 mg、9 才～12 才：5 mg、12 才～15 才：7.5 mg、15 才～：10 mg

4) 定期検査：体重、血圧、運動機能障害度は毎月、血液、胸部 X-P、ECG、UCG は 6 ヶ月毎に検査する。

・ACEI 非投与における 20 才以前での CTR の自然経過についての調査

DMD 患者に ACEI の早期投与を行っていなかった時期において、20 才以前に心不全、BNP 上昇のためラシックスを投与した群と 20 才以前にラシックスの投与を必要としなかった群に分けて 20 才までにおける CTR の経時的変化を調査した。

#### 結果

2004 年 10 月現在、15 名の若年 DMD 患者に ACEI の投与を行っており、投与期間は 4 ヶ月から 4 年 6 ヶ月となっている。全例で CTR は 0.52 以下、BNP 値も正常範囲内となっている。また、副作用も認められていない。

自然経過例の調査では、心不全で死亡した患者 4 名と 20 才以前に心不全、血漿 BNP 異常高値を認めラシックスを投与した 4 名の群では 10 名のラシックス非投与群に比べ 14 才以後 CTR は有意に上昇した。一方、非投与群では全例で CTR は 0.51 以下を維持していた。

プロトコルの検証では、10 才以前に ACEI の投与を開始した 15 名中 5 名においてプロトコルより 1 年早く 2.5mg から 5mg、あるいは 5mg から 7.5mg/day に増量しており、その主な理由は CTR が 0.50 以上に上昇したことや血漿 BNP 値が二桁に上昇したことであった。一方、11 才から 15 才で投与を開始した 7 名では、投与期間が 4 年以上となっており、16 才以上の 6 名中 3 名で 7.5mg/day の投与が続いていた。その 3 名では CTR、LVEF、BNP ともコントロールされており、体格は小さい。

#### 考察

拡張型心筋症に有効とされている ACEI について、全員に心筋症を認める DMD 患者への早期投与の有効性を投与群と非投与群に分けて、前方視的に検討することには問題があると思われる。本研究では、若年 DMD 患者に ACEI が使用されていない時代における自然経過例を調査し、これらと比較することにより ACEI 早期投与の有効性を検討している。DMD では心機能と CTR に強い相関があることが分かっているが、今回の調査でも 20 才以前に心不全を認めた群では CTR が 14 才頃から上昇し、20 才以前に心不全を認めない群では CTR は 0.51 以下を維持していた。本研究における 2004 年 10 月現在の最長投与期間は 4 年で最高年齢も 14 才であり、まだ、有用性を確定できる段階にないが、全例で CTR はコントロールされており期待できると思われる。

なお、ACEI 早期治療プロトコルの投与量について実際の症例と比較した結果、若年者では現在のプロトコルより早く増量しないとコントロールが困難と思われる場合があること、一方で 16 才以上でも体格のためかプロトコルより少ない 7.5 mg/day でコントロール可能と思われる場合があることが分かった。このため、プロトコルの投与方法を見直し、年齢による ACEI の投与量の目安を 6～7 才：2.5mg、8～10 才：2.5～5mg、11～14 才：5～7.5mg、15 才～：7.5～10mg に変更する必要があった。また、心筋症悪化例の検討から心筋症をコントロールするために CTR：0.52 以下、血漿 BNP 値 10 pg/ml 以下の基準を追加したほうが ACEI 増量の目安になると思われ、プロトコルの改定を行った。今後、投与を継続し検討していくが、過去の自然経過症例の数を増やすとともに、本プロトコルによる治療症例の数も増やして検討することができれば、より確実な結果を得ることができるとと思われる。

## Duchenne 筋ジストロフィー (DMD) 症例の心室性不整脈の検討

分担研究者：渡邊宏雄<sup>1)</sup>  
共同研究者：加藤義弘<sup>1) 2)</sup>

国立病院機構長良病院小児科<sup>1)</sup>  
岐阜大学医学部スポーツ医科学<sup>2)</sup>

【緒言】 Duchenne 筋ジストロフィー (DMD) 患者においては、心機能の低下とともに心室性不整脈を合併する。臨床場において、心室性不整脈をどのように治療するかの判断に苦渋することも多い。心不全と不整脈に対する治療を再考するために、心室性不整脈について検討した。

### 1. 心室性不整脈の重症度と各心不全の指標や自律神経活動との関係

【方法】 入院中の DMD 患者 31 名に 24 時間ホルター心電図記録を行った。その結果、2 連発以上の心室性期外収縮 (PVC) のみられた症例を重症群 (21 例)、PVC がみられないかみられても単発性のものであった症例を軽症群 (10 例) とした。心臓超音波検査 M モード法にて、左室拡張末期径 (LVDD) と左室駆出率 (EF) の計測を行った。また採血により血中 ANP、BNP 濃度の測定を行った。心拍変動解析は、ホルター心電図に記録された心電図の RR 間隔を高速フーリエ変換 (FFT) 解析し、高周波成分 (HF) と低周波成分 (LF) に分解し、HF を副交感神経活動の指標に、LF/HF を交感神経活動の指標とした。

【結果】 BNP と LVDD において軽症群と重症群の間で有意差がみられた。年齢、平均心拍数、ANP 濃度、LVEF、そして心拍変動解析での HF、LF/HF には有意差はみられなかった。

### 2. 頻脈性不整脈に対して治療を行った症例の検討

【方法】 頻脈性不整脈に対して積極的な治療を行った症例について検討した。心室性期外収縮 (PVC) の連発が 4 例、上室性頻拍 (PSVT) が 4 例であった。PVC ではすべて胸部不快感を訴えており、PSVT では動悸、胸部痛の訴えであった。PVC 群では PSVT 群に比して、LVDD が大きく EF が低い傾向がみられた。また、ANP、BNP 濃度についても PVC 群の方が高い傾向がみられた。

### 3. 心室性不整脈の経時的変化

【方法】 3 年間経過観察可能であった DMD 患児 30 名 (平均年齢  $31 \pm 7$  歳) を対象とした。2002 年と 2004 年のホルター心電図所見の重症度分類 (Lown 分類)

を検討し、3 年間の変化について検討した。

【結果】 3 年間の経過中に死亡例は 4 例であった。4 例のうち 2002 年のホルター心電図での Lown 分類は IVa が 2 例、IV b が 2 例であった。これらの症例では平均で、ANP 値は  $74.0 \pm 22.4$  pg/ml、BNP 値は  $85.9 \pm 54.9$  pg/ml、左室拡張末期径  $64.5 \pm 1.8$  mm、左室駆出率  $25.0 \pm 4.4$  % であった。2002 年に Lown 分類が 0 であった 2 例は分類 I となった。分類 I であった 4 例のうち 2 例は不変であったが、2 例は IV b へと増悪していた。分類 II の 4 例は、分類 I となったものが 2 例で、分類 IVa となったものが 2 例であった。分類 IVa であった 11 例 (死亡例を除く) では、分類 I となったものが 7 例、不変のものが 3 例、分類 IVb となったものが 1 例であった。分類 IVb とされた 5 例 (死亡例を除く) のうち 4 例が不変であったが、1 例は分類 I となった。

【考察】 今回の対象者でも比較的、重症な心不全患者では、HF 成分の日内変動は消失し、HF 成分の低下する傾向がみられた。しかし、心室性期外収縮の重症群と軽症群を比較では、BNP 値や LVDD などの心不全の重症度と関連する指標では有意差が認められたが、HF と LF/HF とも両群間に有意差はみられなかった。心機能の悪化した心臓では、洞結節の機能も傷害されている可能性があり、洞結節機能が正常であることを前提とした心拍変動解析が不可能となる症例も含まれている可能性がある。心室性不整脈について、2 年間の観察の結果、重症度分類は大きく変化する場合もありうる。しかし、連発を認める症例では、心機能も悪い症例が多く、予後不良な症例が含まれる。

### 3年間のまとめ

分担研究者：久留聡

共同研究者：小長谷正明、安間文彦、酒井素子

国立病院機構鈴鹿病院神経内科

#### 1. 筋強直性ジストロフィー患者の心筋障害と心伝導障害の経年的変化（平成14年度）

筋強直性ジストロフィー（MyD）は高率に心伝導障害をきたし、末期には10%以下の患者が心不全症状を呈する。MyD患者の心筋障害と心伝導障害の経年的変化を診療録から後方視的に調べた。対象は1993年時点で当院に入院中であったMyD患者13例（男10例、女3例、平均年齢 $51.9 \pm 5.2$ 歳）。心電図、心エコー所見、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値を診療録から調べた。

調査期間中に6例が死亡し、平均観察期間は $7.9 \pm 2.6$ 年であった。5例で人工ペースメーカーの植え込みを施行されていた。心電図所見は初回調査では12例に異常が認められ、最終調査時点までに刺激伝導障害進行5例、左軸偏位1例、T波異常1例が加わった。PR間隔の年平均延長率は1.7%であった。個々の症例のPR間隔の変化をみると、比較的一定の比率で増加していく例から、ある時点まではほとんど伸長がなく、その後急激な伸びを示す例までさまざまであった。心エコーでは初回時点はLVEF50%未満の例が4例であったのが、最終調査時には10例に増加していた。一例で肥大型心筋症様の所見がみられた。BNP値は初回調査時平均 $26.7 \pm 17.5$ pg/mlであったものが最終調査時には $61.4 \pm 47.4$ pg/mlと有意に上昇していた。

心電図所見は高率に伝導障害がみられ、PR間隔の年平均延長率は1.7%とほぼ従来の報告と一致していた。BNPは高値を示し、経過とともに上昇したが、LVEFの低下とBNPの上昇が一致してみられたのは約半数で、どちらか一方の検査では不十分と考えられた。MyDでは高率に心伝導障害、収縮機能低下をきたし、進行性の経過をとることを示した。今後症例を増やすとともに心筋シンチや剖検病理所見の裏づけをとっていくことが正確な病態把握のために重要であると考えられる。

#### 2. 筋強直性ジストロフィーの遺伝における分離ひずみについて（平成15,16年度）

MyDの家系調査を行い、CTGの延長した変異アレルが子に優先的に伝達されるかどうかを表現型から調べた。平成15年度は自験32家系を対象に、平成16年度は筋ジストロフィー専門7施設から収集した84家系を対

象とした。その成員の罹患、非罹患の別が明らかで、かつどちらの親からの遺伝であるのかが判明している同胞例を選びだし、MyD罹患者と健常者の比率が1:1から偏っているかどうかを検討した。

結果は平成16年度のものを記す。総数318名中175名が罹患（55.0%）、父親由来では158名中94名（59.4%）、母親由来では160名中81名（50.6%）であり父親由来の場合のみ有意な偏りが見られた（ $p < 0.05$ ）。確認のバイアスを考慮し発端者例を除いて検討すると母親由来で134名中55名（41%）と有意な偏りが見られた。親のCTGリピート数が判明している28家系での検討では、リピート数の長い（1000以上）母親由来で変異アレルが伝達されにくい（31.8%）傾向がみられた。

先行研究のうち、変異アレルの優先伝達が母系遺伝においてみられるとする報告と、父系遺伝においてみられるとするものがあり、結果は一致していない。今回の結果からは父系遺伝において優先伝達が見られることが示唆されるが、確認のバイアスを補正した場合にはむしろ正常アレルの方が優先的に伝達されるという結果であった。

マチャド・ジョセフ病やDRPLAなど他のトリプレット・リピート病において分離ひずみがみられるとの報告もある。しかし本症の場合変異アレルのCTGリピート数が50から数千と非常に幅広い。健常者すなわちDM locusのCTGリピートが50未満の場合にはリピート数がより大きい方のアレルが優先的に伝達されるデータのデータがある。親のCTGリピートの長さによって変異アレル優先伝達に違いがあるかどうかについても検討が必要である。さらにリピート数が短い場合には発症が遅いため、未発症者をどのように扱うかも今後の課題である。

集団遺伝学的にみると、本症はanticipationがみられ代を重ねる毎に重症化するため、長い年月を経るとこの病気は消滅するはずであるが、実際には一定の罹患率が維持されている。これを説明する仮説の一つとして分離ひずみも考慮されている。また臨床においては、遺伝相談に際してMyDの親から同疾患の子が生まれる確率についてより詳しい情報を知っておくことは重要である。今後より多くの家系を集積し検討する必要がある。

分担研究者：樋口嘉久  
共同研究者：本郷政子

国立病院機構 宇多野病院 小児科

#### [緒言]

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) にはしばしば知的障害を合併し、また知的障害のない患者において言語性 IQ が低い傾向が報告されている。Dystrophin はニューロンにも存在し、脳機能にも関与している。しかし細胞レベルと臨床症状をつなぐ検討はまだ不十分である。Rae らは Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) を用いて DMD 小脳において Choline compound (Cho) 量が control 群に比べ増加しており、また増加の程度は心理テストの結果と相関していた。

今回我々は DMD 小脳における MRS と新版 K 式による DQ 値との関連を検討した。また併せて形態的变化を伴っているかについても検討した。

#### [方法]

1. MRS 対象は 17 才から 20 才までの DMD 患者 5 名に対し、MRS 撮像も行った。1.5T, TR1500/TE135 にて撮像し、右小脳半球の Creatine (Cr), N-acetylaspartate (NAA), Cho の Spectra 値を測定した。
2. 上記 5 名の正中矢状断面像をスキャナーにて取り込み、NIH Image を用いて小脳虫部正中断面面積 (CBvArea) を測定した。過去に撮像した 17 才から 25 才までの 8 人の DMD 患者についても同様に計測した。
3. 1.2. の結果と新版 K 式による DQ(全領域(Total), 認知適応 (CA), 言語社会 (LS)) 値との相関を検討した。

#### [結果]

1. 小脳における Cho/Cr, および Cho/NAA 値は DQ 値と相関する傾向を認めた。特に DQ(LS) 値と Cho/Cr 値は有意の相関を認めた。

2. CBvArea と DQ 値との関連は認められなかった。

#### [考察]

今回の検討で小脳における Cho が DQ 値、特に言語社会的 DQ 値と相関することが示された。Cho は細胞膜の marker と考えられており、Rae らの検討では DMD は control 群に比べ増加しており、なおかつ心理テスト結果が高いほど Cho も増加していた。われわれの検討では Cho/Cr が有意に増加し、また Cho/NAA も相関する傾向を示しており小脳 Cho 量と脳機能の相関が確認された。Rae らは Cho 増加の原因として Acetylcholine 系の機能亢進を挙げているが、まだ推定である。しかし今後の研究方向や治療戦略を考える上で重要である。

小脳機能は運動制御と考えられているが、認知機能にも深く関与しており、小脳病変の手術後に認知障害や mutism が生じたり、Functional imaging において言語記憶や動作性記憶時に活性化が認められたりしている。DMD 小脳においては FDG-PET で glucose 取り込み低下も報告されている。DMD における中枢機能障害と小脳機能は密接に関連していると考えられる。小脳 Cho 増加の検討は DMD における中枢機能障害の解明につながると期待される。

## 筋強直性ジストロフィーの夜間低酸素に対する アマンタジンの効果

分担研究者：多田和雄(14, 15 年度)  
二村直伸(16 年度)

独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院 神経内科

共同研究者：戸根幸太郎, 河本邦彦  
小坂加代子, 三谷真紀  
同神経内科

### 「緒言」

筋強直性ジストロフィー (MyD) の呼吸不全は臨床で大きな問題となっている。MyD の呼吸機能障害は末梢性よりも中枢性の要素が強い場合が多いことが知られているので、この呼吸不全にたいする薬物治療の可能性を検討した。

### 「方法」

夜間(午後9時から午前6時)の SpO<sub>2</sub> の低下があり、PaCO<sub>2</sub> の上昇のみられる MyD の患者5人(当初4人、後に1人追加)の同意を得たうえで、アマンタジンを100mg 分2投与し、パルスオキシメーターで夜間低酸素(SpO<sub>2</sub> が90%以下)の検討を行った。さらに別な患者2人の同意を得たうえで、アマンタジンを100mg 分2投与し、10-14 日後にクロミプラミン 10mg を眠前に追加投与し、パルスオキシメーターで夜間低酸素および高度夜間低酸素(SpO<sub>2</sub> が80%以下)の検討を行った。

### 「結果」

12 ヶ月以上継続して測定できたのは2名であった。長期投与した2名のうち1名は投与前の夜間低酸素率(NAR)が35.8 ± 4.8%、1 ヶ月未満が16.5 ± 6.8%、1 ヶ月以上13 ヶ月までが11.6 ± 10.5% でアマンタジンの効果が持続した。もう1名は、投与前が10.6 ± 3.0%、1 ヶ月未満が4.7 ± 1.7%、1 ヶ月以上12 ヶ月までが7.7 ± 2.3% で、1 ヶ月未満では有意に改善したが、1 ヶ月以上12 ヶ月まででは投与前と有意差がなくなった。投与前のNARが10%前後の2名では1名が無効、もう1名は3 ヶ月までは有効であったが、投与中止後54.5 ± 23.9% と悪化した。投与前のNARが96.9 ± 3.2%の症例では投与後4 ヶ月までが35.4 ± 28.8%で、NARが著明に改善した。クロミプラミン追加投与した2名のうち1名はアマンタジン投与前のNARが31.8 ± 9.1%、夜間高度低酸素率(NSAR)が1.46 ± 0.04%であった。クロミプラミン追加投与3-14 日後、NARは26.5 ± 12.7% とかえって上昇したが有意差はなかった。NSARは0.35 ± 0.43% と有意に低下した。もう1名はアマンタジン投与前のNARが50.7 ± 6.0%、NSAR

が22.2 ± 3.0%であった。クロミプラミン追加投与3-14 日後NARは67.6 ± 10.2% とかえって上昇したが有意差はなかった。NSARは8.9 ± 4.5% と有意に低下した。

### 「考察」

軽度の夜間低酸素の症例ではアマンタジンが無効のことがあり、また有効な場合でも効果が長期に持続しなかったり、またその効果も大きなものではなく、アマンタジンの有用性は少ない。ただし投与中止後にNARが悪化したことから、アマンタジンが自然経過によるNARの悪化を防いでいる可能性も否定できない。高度の夜間低酸素の症例では1例だけではあるが1年以上著明な効果が持続し、極度の夜間低酸素の症例では4 ヶ月しか測定できていないが著明な効果があり、アマンタジンが有用であった。また2症例で、クロミプラミンの少量投与で夜間高度低酸素が有意に改善した。夜間低酸素に対するアマンタジンの作用機序は明らかではないが、アマンタジンが呼吸中枢を刺激していること、睡眠の状態を変えていることなどが考えられる。クロミプラミンがREM睡眠を遮断することが知られており、夜間高度低酸素の改善がREM睡眠遮断による可能性があると考えられる。臨床上有効性を考えるにはさらに症例数を増やし、長期のデータが必要である。

## 三年間の研究のまとめ

分担研究者：下山良二

共同研究者：内田 靖

国立病院機構松江病院

今回の三年間は筋強直性ジストロフィー(MyD)の呼吸機能、睡眠時無呼吸、消化管機能について検討を行った。

平成 14 年度：筋強直性ジストロフィーにおける Sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) の検討

【緒言】SNIP(sniff nasal inspiratory pressure)は最強の Sniff (ひとかき、鼻からすう) における鼻孔の陰圧を測定して行う吸気筋力の評価法である。SNIP は最大吸気時の口腔内圧(PImax)に比べマウスピースが不要なく瞬間的な横膈膜を収縮を測定するため、小児や神経筋疾患での非侵襲的かつ簡便な吸気筋力の有効な評価法として報告されている。

【方法】MyD 患者の 12 例を対象に SNIP、最大吸気圧(PImax)、肺活量(VC)を測定した。SNIP の測定は圧センサーに接続されたプラグを鼻孔に挿入し、もう一方の鼻孔からシャープな最強の Sniff を行わせ、その陰圧を記録した。

【結果及び考察】1 例がマウスピースをくわえられず PImax・VC ともに測定不能であり、11 例での検討を行った。SNIP の平均は  $29.2 \pm 23.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、PImax の平均値は  $37.5 \pm 27.8 \text{ cmH}_2\text{O}$  であった。SNIP と PImax、SNIP と VC はともに有意な正の相関を示した。SNIP が MyD の呼吸筋力評価に有用であることが示唆された。正常人や神経筋疾患を対象とした検討では、SNIP は PImax より高値を示す傾向が報告されている一方、今回の検討では SNIP は PImax より有意に低値を示した。この理由については、吸気筋力が非常に低下し Sniff に見られる鼻孔の狭窄が不十分となり、圧のロスを生じ SNIP が低くなる可能性や、MyD の中枢障害により Sniff における横膈膜の賦活に何らかの障害がある可能性も考えられる。

平成 15 年度：Flextube reflectometry 法を用いた筋強直性ジストロフィーにおける閉塞性無呼吸時の上気道の狭窄部位の検出の試み

【緒言】Flextube reflectometry は閉塞性睡眠時無呼吸患者における上気道の狭窄・閉塞部位をフレキシブルチ

ューブを用いた音響反射法により測定する方法であり、その方法により MyD 患者の閉塞性睡眠時無呼吸で状気道狭窄部位を測定しようと試みた

【方法】3 例の MyD 患者を対象とした。鼻孔よりチューブを食道内まで挿入し、チューブを測定プローブに接続する。測定用プローブは閉塞のレベルと持続時間を測定する。

【結果及び考察】3 例とも舌の後方での狭窄を示す測定結果であったが、その結果を認めた時点で有意な酸素飽和度の低下がなかったため有意な閉塞性無呼吸とは判定できず、今回の検討では MyD の閉塞性無呼吸時の上気道狭窄部位を検出することは困難であった。この原因としては MyD の食道蠕動障害によるチューブの逆流による屈曲で偽の狭窄をきたした可能性。閉塞性無呼吸があっても吸気筋力低下によりチューブの狭窄をきたすための有効な圧を生み出せなかった可能性が考えられる。

平成 16 年度： $^{13}\text{C}$ -酢酸呼気試験法を用いた筋強直性ジストロフィー患者の胃排出能の評価および消化管運動亢進剤(クエン酸モサプリド)の有用性に関する検討

【緒言】MyD において食道拡張、胃拡張などの上腹部症状がみとめられ、その原因は消化管平滑筋障害による胃排出能の低下と推察されている。 $^{13}\text{C}$ -化合物を用いた胃排出能検査により MyD における胃排出能を明らかにし、薬物投与による効果を客観的に評価する。

【方法】消化管運動亢進剤を内服していない MyD 患者を対象とした。朝絶食後、呼気を採取後  $^{13}\text{C}$ -酢酸 100mg 含有の流動食を摂取し、摂取後 120 分後まで 11 ポイントで呼気を採取した。胃排出能は、得られた呼気中の  $^{13}\text{CO}_2$  濃度を測定し、排出曲線上の Tmax をもって評価した。さらに消化管運動亢進剤としてクエン酸モサプリドを一週間内服後、再度  $^{13}\text{C}$ -酢酸呼気試験を行い効果を判定した。

【結果及び考察】男性 4 名、女性 6 名、平均年齢  $52.5 \pm 9.1$  歳の MyD 患者にて検討を行った。平均 Tmax は  $79.24 \pm 22.72$  分で、一般成人男性(コントロール)の  $56.02 \pm 8.82$  分に比して有意 ( $p < 0.05$ ) に延長が認められた。いずれの症例においても、むねやけ、腹部膨満感といった上腹部症状は認められず、胃排出能の遅延は上腹部症状出現前から生じていると推察された。肺活量、血中ガス分析値、血中 BNP 値、臨床的障害度とは有意な相関は得られなかったことから胃排出能は肺機能や心機能とは相関せずに変化すると推察された。

クエン酸モサプリド投与後の平均 Tmax は  $83.12 \pm 24.97$  分で有意な変化は認められなかった。

Myotonic Dystrophy (MyD) の嚥下障害の特徴および  
嚥下障害に対するエナラプリルの効果

分担研究者：福田清貴  
国立病院機構原病院 神経内科

共同研究者：鳥居 剛、満岡恭子、渡辺千種

【緒言】筋緊張性ジストロフィー（以下 MyD）患者の嚥下障害をビデオ嚥下造影（Videofluorography；以下 VF）を用いて検討し、さらにエナラプリルを用いて嚥下障害が改善するかどうかを検討した。

【対象と方法】1. MyD 患者の嚥下障害の特徴（健常群との比較）：当院に通院中または入院中の MyD 患者 12 名を対象とした。健康成人 5 名を対照とし VF を施行した。2. エナラプリルの嚥下運動改善効果：書面にて同意が得られた MyD 患者 12 例に対しエナラプリル 5mg/日を 4 週間投与した。投与前後に、VF を施行した。3. プラセボ対照クロスオーバー二重盲検比較試験：対象は書面にて同意を得た MyD 患者 15 名を対象とした。患者をランダムに A、B の 2 群に分け、A 群にはエナラプリル 10mg/日を 4 週間投与後、2 週間の休薬期間を置いてプラセボを 4 週間投与した。B 群はプラセボ 4 週間、2 週休薬、エナラプリル 4 週間投与した。VF にて嚥下 2 相を評価した。

【結果】1. MyD の嚥下障害の特徴：検査食の通過時間は咽頭期と下咽頭期が健常群に比べて有意に延長していた。嚥下運動時間は、軟口蓋挙上開始、軟口蓋が最高位に達する時間、PES 開放開始の時間、PES が最大開放に至る時間、PES 閉鎖に至る時間が対照群に比して有意に延長していた。2. エナラプリルの嚥下運動改善効果：検査食の通過時間では口腔咽頭期が有意に短縮した。嚥下運動時間では、軟口蓋挙上開始、舌骨移動開始が非投与时に比して有意に短縮した。3. プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験：A 群・B 群ともに軟口蓋挙上開始が有意に改善した。エナラプリルの有効率は舌骨移動開始が 46.7%、軟口蓋挙上開始は 73.3%であった。エナラプリルはプラセボに比して有意に軟口蓋挙上開始を改善させた。

【考察】脳梗塞や高血圧を合併した高齢者に ACE 阻害薬を投与すると誤嚥性肺炎の発症率が低下するという報告が近年なされている。本研究の結果、MyD 患者の嚥下障害は嚥下第 2 相に特徴があり、エナラプリルは軟口蓋の挙上開始を有意に改善させることが明らかになった。軟口蓋挙上の改善は嚥下反射の改善を反映していると考えられ、ACE 阻害薬は MyD の誤嚥予防に期待が持てる。今後は多施設共同研究を行い、症例数を増やしたい。

### 3年間の研究のまとめ

分担研究者：足立 克仁  
国立病院機構徳島病院内科

#### 1. Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の心障害の病態と心不全治療の必要性

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の母親には、しばしば骨格筋症状や心症状がみられ、時には心不全死した母親の報告もみられることから、我々は平成6年度より毎年一回 Duchenne 型患者の母親の検診を行ってきた。

従来の研究成果として、心障害は拡張型心筋症様であり、その原因は心筋におけるジストロフィンの発現異常に起因すること、などを当班会議で報告した。以下この3年間の研究のまとめを記載する。

Duchenne 型患者の母親 43 名（最終検診年齢 41～61 歳）について、家系図、血清 CK 活性値、ジストロフィンの筋免疫組織化学、ジストロフィン遺伝子検索などを行い、28 名（41～61 歳）（65.1%）を確実な保因者と診断した。

上記 28 名について心エコー、血漿ナトリウム利尿ペプチドなどの心機能を検討し、その子（病者）の心エコーの検索も行った。Duchenne 型患者の剖検 13 例についても心重量、心筋組織などを検討した。

保因者 28 名の心障害の発現頻度は 18 名（64.3%）であった。このうち、5 名には心悸亢進などの自覚症状があり、心不全の治療として利尿剤、ACE 阻害剤、アンギオテンシン受容体ブロッカー、抗不整脈剤、などを投与した。

保因者にみられる心障害の好発部位は、心エコーの B モード法を用いた Schiller らの方法により wall motion index の検索によった。左室の全領域で平均値が 1 点以上であり、心基部レベルの後壁が最もスコアが高く（平均 1.7 点）、次いで中央部レベルの後壁（平均 1.5 点）、下壁（平均 1.4 点）であった。さらに、2 名の保因者で調べたタリウム 201 心筋 SPECT で、左室後下壁に血流低下像が両例にみられた。

保因者（母）とその子（病者）との心障害の関係は、心エコーによる左室拡張末期径、左室短縮率の検索で、母子間に数値的には関連はみられなかった。さらに、その子（病者）の死亡直前の心胸郭比と剖

検時の心重量と母の心胸郭比との関係についても調べたが、明らかな関係はみられなかった。

Duchenne 型女性保因者の心筋病変の好発部位は、Duchenne 型患者と同様に、左室基部の後下壁に認められた。女性保因者（母）と子（病者）の心障害の部位について、両者はほぼ同じ所見がみられたが、機能面は数値的には明らかな関係はなかった。すなわち、母と子の心障害は必ずしも同じ傾向を示さなかった。このことは、保因者の心筋細胞のジストロフィン遺伝子の発現に Lyon theory が関与していることが示唆された。

本来、本症保因者は一般に病者でないとされているが、我々は本症女性保因者は、軽症だが心機能に異常を有する場合が多く、自覚症状はなくとも定期的に検診を行い、必要があれば心不全の治療を行うことが重要であると考えた。

#### 2. 常染色体劣性遠位型筋ジストロフィー（三好型）症例と保因者の dysferlin 遺伝子変異—原著論文の症例についての検索—

我々は先に、常染色体劣性遠位型筋ジストロフィーの三好らの原著等（1965～1986）に記載された 1 症例において骨格筋の dysferlin が欠損していることを当班会議で発表したが、今回その症例を含む原著症例 3 家系 4 症例と 1 保因者において dysferlin 遺伝子変異を確認したのでその成績を報告した。

Ok-III-1 (Brain, 1986) 例: Dysferlin 遺伝子の exon 18 に 1939 番の C の G への置換がホモ接合体で検出された。この変異は 522 番アミノ酸の Tyr が終止コドンに置換する。

Ay-III-1 (Brain, 1986) 例: exon 51 に 6048 番の T の欠失がホモ接合体で検出された。この変異はフレームシフトをおこすので、その下流に終止コドンが生じる。

An-IV-2、An-IV-3 例 (Brain, 1986) : exon 42 に 4968 番の C の T への置換がホモ接合体で検出された。さらに、An-IV-1 (Brain, 1986) の保因者では同じ置換がヘテロ接合体で同定された。

三好らの原著の症例は遺伝・臨床的に診断されたもので dysferlin の遺伝子変異については検索されていなかった。本研究によって、三好らの原著の 3 家系 4 症例で dysferlin の遺伝子変異が認められ、これらは dysferlinopathy であることが証明された。

## 筋ジストロフィーに認められる全身合併症についての検討 -特に筋強直性ジストロフィーの中樞神経症状を中心に-

分担研究者： 古谷博和<sup>1)</sup> (H16年度)  
荒川健次<sup>1)</sup> (H15/9~)  
片山盛夫 (H15/4~8)  
菅 理恵 (H14年度)

共同研究者： 荒川健次<sup>1)</sup>、亀井博之<sup>1)</sup>、岡山 晶<sup>1)</sup>、  
藤井直樹<sup>1)</sup>、秋山真志<sup>2)</sup>、清水 宏<sup>2)</sup>

1) 独立行政法人国立病院機構大牟田病院  
神経・筋センター 神経内科  
2) 北海道大学医学部皮膚科

### 緒言

筋ジストロフィーには、筋症状が主体であるものと、他の全身症状が合併して認められるものがあり、後者では合併症状が患者さんのADLを左右したり、平均余命に関与してくる事が良くある。見過ごされがちな全身症状に注目して、症例を検討した結果、先天性表皮水疱症を合併する肢体型筋ジストロフィーで、plectin欠損に原因する1症例を経験した。また、筋強直性ジストロフィー(DMI)は、DMPK遺伝子の3'非翻訳領域にあるCTGリピートの延長によって発症し、リピートのサイズが長いほど筋症状が重篤であるだけでなく、合併症もひどくなる事が知られている。しかし、DMI痴呆、性格変化などの中枢神経系の合併症に関しては、これまで客観的に評価出来る検査法が少なく、検討される機会も少なかった。そこでこれらDMIの中樞神経症状について、定量的にその機能が評価出来る手技に関して検討を行った。

### 対象・方法

筋ジストロフィーに合併する見過ごされがちな症状として、先天性表皮水疱症を伴う肢体型筋ジストロフィーの一例を報告し、この症例に関して、細胞骨格係留蛋白であるplectin遺伝子の解析と、その発現について検討した。DMIに認められる中枢神経症状では、当院入院および外来通院中のDMI患者で、脳波検査、高次脳機能検査、CTGリピート延長に関する遺伝子検索を施行し得た17症例(男8:女9、平均年齢51.4歳)を対象とした。年齢・性をマッチさせた健常人17例(男8:女9、平均年齢53.1歳)をコントロールとして用い、中枢神経機能評価として事象関連電位であるP300と脳波トポグラフィーの解析を行い、高次脳機能検査やCTGリピートのサイズとの関連についての検討を行った。事象関連電位であるP300は、誘発電位検査装置(MEB-5508、日本光電)で測定し、脳波はNeurofax EEG-1524(日本光電)で頭皮上記録を19電極で行い、解析プログラム(QP220A)にてトポグラフィーを記録して、DMI患者および正常コントロールとの比較を行った。高次脳機能は、成人知能検査法WAIS-Rを施行して、TIQ、VIQ、PIQを評価した。DMIの遺伝子解析は、末梢白血球から抽出したゲノムDNAを制限酵素EcoRI切断後、サザンブロッティング法にてリピートサイズの延長を検出した。

### 結果

(1) 先天性表皮水疱症を伴う肢体型筋ジストロフィー

46歳男性。両親はいとこ婚。生後7日目に両下肢に水疱を生じ、2ヶ月後には水疱とびらんが全身に拡大し、特に手指や肩など、すれる部分に繰り返し生じるようになった。その後、

思春期頃より爪や歯の変形と脱落、上眼瞼と眼球の癒着による視力低下などが起こり、27歳頃から上下肢の脱力と筋萎縮が徐々に進行。45歳時には独歩困難となり、日常生活に介助が必要となってきた。全身所見では、全身に水疱瘻性と、痂皮および色素沈着を認めた。神経学的には、知能は正常。嗄声あり。上肢に中等度~高度、下肢に中等度の筋萎縮と筋力低下を認めた。

皮膚免疫組織学的検査では、plectinに対するモノクローナル抗体(HD-1)による染色性の消失があり、ダイレクトシーケンズ法によるplectin遺伝子の解析では、エクソン32の1ヌクレオチド欠失(5866delC)のホモ接合体変異が見いだされた。

### (2) DMIに認められる中枢神経症状の評価

#### 1. 脳波トポグラフィーの解析

患者群においては、健常成人に比し、theta波の増加と、fast beta波の減少が認められた。また、theta波電位とリピートサイズとの間に正の相関、fast alpha波の電位とリピートサイズとの間に負の相関が認められた。高次脳機能との関連では、fast beta波電位とVIQとの間に正の相関が認められ、theta波電位とPIQとの間に負の相関が認められた。

#### 2. リピートサイズと事象関連電位との相関

事象関連電位であるP300と、リピートサイズとの相関の検討では、P300の出現率の低下、潜伏時間の延長と、CTGリピートの延長との間に相関が認められた。

### 考察

先天性表皮水疱症を合併する肢体型筋ジストロフィー例の検討では、plectin遺伝子の異常と、欠損が確認された。plectinは、筋線維や上皮細胞などにおいて、中間系フィラメントと細胞膜との間に存在する細胞骨格係留蛋白であり、本例では遺伝子変異によりframe shiftとpremature termination codonが生じ、plectin産生に障害が生じて皮膚と筋肉に障害が生じたものと考えられる。この疾患では水疱症がほぼ全例で生後すぐから発症するのに対して、筋症状の発症は症例間でばらつきが大きく、本症例では発症が比較的遅くなっている。このような例では、筋症状の出現が見逃される事も多く、注意を要すると考えられた。

DMIにおける中枢神経系の機能評価では、DMI患者では、脳波トポグラフィーによって示唆される中枢神経機能の低下とWAIS-R低下、CTGリピート増加との間で相関があり、事象関連電位とリピートサイズとの間にも相関が認められたことから、脳波トポグラフィーや事象関連電位は、DMIの中枢神経機能評価に有用であると考えられた。

### 結論

1. 先天性表皮水疱症を伴う肢体型筋ジストロフィー症例を報告した。
2. 筋ジストロフィーでは、筋症状のみならず全身症状に注意をばらう必要があると考えられた。
3. 脳波トポグラフィーや事象関連電位は、DMIの中枢神経機能評価に有用であった。

### 参考文献

1. Pulkkinen L *et al.* Hum Mol Genet 5: 1539-46, 1996
2. 古谷博和. 神経治療 21: 511-519, 2004

## 脈波伝播速度による Duchenne 型筋ジストロフィー患者の循環動態の検討

(2002~2004) 3 年間のまとめ

分担研究者： 今村 重洋  
国立病院機構熊本再春荘病院

共同研究者： 山口喜久雄, \*山下太郎, \*\*安東由喜雄,  
菅 智宏, 山下真史, 山下真史, \*内野 誠  
国立病院機構熊本再春荘病院,  
\*熊本大学大学院医学薬学研究部脳神経科学講座  
神経内科学分野,  
\*\*同病態情報解析学

### 【目的】

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では四肢末梢循環不全がしばしばみられ、日常生活に支障を来すことも多い。DMD 患者の循環動態に関して、心機能については様々な検討がなされているが、大動脈や中小動脈の機能に関しては十分に検討されていない。四肢血圧同時測定による脈波伝播速度測定法 (PWV) は簡便でしかも非侵襲的であり、心血管系について非常に有用なデータを提供する検査であることが知られている。我々は、PWV 測定により、DMD 患者において動脈壁の変化、心機能を検討する目的で、DMD 患者同様、進行性の筋萎縮をきたし、長期臥床を余儀なくされる疾患である筋緊張性ジストロフィー (MyD) 患者、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の 3 疾患群で PWV を中心とした評価を行い、統計学的な検討も加え、DMD 患者の特徴を考察した。

### 【方法】

DMD 患者 14 名 (男性 14 名, 11~37 歳; 平均年齢 23.0 歳), MyD 患者 11 名 (男性 8 名, 女性 3 名, 39~63 歳; 平均年齢 52.0 歳), ALS 患者 5 名 (男性 4 名, 女性 1 名, 52~73 歳; 平均年齢 59.2 歳) に対し from PWV/ABI (日本コーリン社製) を用いて、四肢血圧、足関節/上腕血圧比 (ankle brachial index: ABI), 空気容積脈波法により上腕-足関節間の脈波伝播速度 (brachial-ankle Pulse Wave Velocity: baPWV) を測定した。さらに PWV と BNP, %EF との相関関係を統計学的に検証した。

以下、右上下肢での PWV を、baPWVRt, 左上下肢での PWV を baPWVLt と記す。

### 【結果】

上腕における血圧は MyD 患者において男性  $94.6 \pm 10.4 / 59.6 \pm 10.8$  mmHg、女性  $115.0 \pm 16.0 / 66.0 \pm 10.6$  mmHg、

ALS 患者において男性  $110.2 \pm 22.8 / 74.2 \pm 12.0$  mmHg、女性  $103 / 71$  mmHg であり、DMD 患者結果  $102 \pm 14.2 / 59.3 \pm 7.2$  mmHg と比較して、MyD 女性、ALS 男性患者で高い傾向がみられた。

ABI は MyD 患者において男性  $1.1 \pm 0.08$ 、女性  $1.06 \pm 0.12$ 、ALS 患者において男性  $1.08 \pm 0.08$ 、女性  $0.85$  であった。DMD 患者では  $0.89 \pm 0.09$  であり、基準値  $0.9 \sim 1.3$  と比較して低下傾向が認められた。女性の ALS 患者以外、ABI の低下傾向は認められなかった。

PWV は MyD 患者において男性  $1255 \pm 244.1$  cm/s、女性  $1633 \pm 573.4$  cm/s、ALS 患者において男性  $1754 \pm 503.6$  cm/s、女性  $1591$  cm/s であった。DMD 患者の PWV は  $1244.5 \pm 577.6$  cm/s であり 20 歳代における標準値  $1150 \pm 130$  cm/s と比較して上昇傾向が認められていたが、MyD 女性患者、ALS 患者においても 50 代における標準値、男性  $1287 \pm 155$  cm/s、女性  $1230 \pm 160$  cm/s と比較して、上昇傾向が認められた。

年齢と PWV との関係は、3 疾患すべてを合わせると、相関直線は  $baPWVRt = 862 + 12.989$  (寄与率;  $R^2 = 0.364$ ) であり、DMD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 1145 + 3.673$  (寄与率;  $R^2 = 0.04$ )、MyD のみでは相関直線は  $baPWVRt = -416 + 34.137$  (寄与率;  $R^2 = 0.454$ )、ALS のみでは相関直線は  $baPWVRt = -1725 + 59.99$  (寄与率;  $R^2 = 0.987$ ) となった。

心駆出率 (EF) と PWV との関係は、3 疾患すべてを合わせると、相関直線は  $baPWVLt = 1134 + 4.601$  (寄与率;  $R^2 = 0.031$ ) であり、DMD のみでは相関直線は  $baPWVLt = 1158 + 1.683$  (寄与率;  $R^2 = 0.023$ )、MyD のみでは相関直線は  $baPWVLt = 2404 - 16.473$  (寄与率;  $R^2 = 0.202$ )、ALS のみでは相関直線は  $baPWVRt = 975 + 13.758$  (寄与率;  $R^2 = 0.102$ ) となった。

BNP と PWV との関係は、3 疾患すべてを合わせると、相関直線は  $baPWVRt = 1288 + 2.757$  (寄与率;  $R^2 = 0.147$ ) であり、DMD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 1333 - 4.578$  (寄与率;  $R^2 = 0.312$ )、MyD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 1087 + 5.102$  (寄与率;  $R^2 = 0.632$ )、ALS のみでは相関直線は  $baPWVRt = 1981 - 0.845$  (寄与率;  $R^2 = 0.025$ ) となった。

BNP と心駆出率 (EF) との関係は、3 疾患すべてを合わせると、相関直線は  $baPWVRt = 56.65 - 0.077$  (寄与率;  $R^2 = 0.053$ ) であり、DMD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 49.75 - 0.158$  (寄与率;  $R^2 = 0.047$ )、MyD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 67.84 - 0.126$  (寄与率;  $R^2 = 0.511$ )、ALS のみでは相関直線は  $baPWVRt = 42.3 + 2.281$  (寄与率;  $R^2 = 0.026$ ) となった。

## 【考察】

PWVは動脈硬化の評価法として有用とされ、動脈壁硬化、弾性低下に伴って上昇することが知られている。本検討において、PWVはDMD患者のみならず女性のMyD患者、ALS患者においても同様に上昇傾向がみられたことから、これら患者において、交感神経の過緊張による動脈壁の過収縮状態、四肢の筋萎縮における血管床の減少、血管径の減少などが関与し、動脈の弾性が低下している可能性が考えられた。

DMD患者のABIは平均 $0.89 \pm 0.09$ で、基準値(0.9~1.3)と比較して低下傾向があり、下肢において動脈の狭窄を疑う所見が得られたが、MyD患者、ALS患者ではこのような傾向はみられなかった。MyD患者、ALS患者は股関節に屈曲拘縮はないことから、DMD患者においては、長期の車椅子生活により下肢の関節に屈曲拘縮が生じ、これにより動脈が圧迫され狭窄が生じている可能性が考えられた。

DMDでは年齢とPWVとの相関がないことから、患者の年齢層が若く、年齢による差が動脈変化として現れにくいことが考えられる。MyDは年齢、BNP、EFともPWVと良く相関することから、MyDは心機能の変化、動脈変化も年齢に応じて比較的ゆっくりと進行していることが想定された。DMDはBNPとPWVが負の相関となることは、血管の脆弱性が血管の柔らかさとして表現されていると考えられた。

これらのことから、MyDにおいて、PWVは心機能の程度を直接的に示す指標になりうると考えられ、DMDにおいては、PWVは血管平滑筋の変性の程度も含めた症状の進行度の指標になりうる可能性があると思われた。

臨床的に簡便で、侵襲のない検査で計測可能なPWVが心機能の評価となりうるかどうかを、症例数を増やし、統計的検証をさらに進めることで検討していきたいと思う。

### 3年間のまとめ

分担研究者：後藤勝政  
国立病院機構西別府病院・神経内科

共同研究者：伊藤知子, 佐藤紀美子, 島崎里恵  
国立病院機構西別府病院神経内科

筋ジストロフィーの合併症について研究した。3年間にわたって統一した研究ができなかったため年度別に報告する。

初年度は筋ジストロフィー患者の尿路結石に対する健康茶（流石茶）の効果について報告した。

以前、本会議で長期臥床状態の筋ジストロフィー患者において大きな尿路結石が生じている症例を紹介し、筋ジストロフィー患者では尿路結石がおきやすいことを報告した。患者は28歳のDuchenne型筋ジストロフィーの男性である。以前よりときどき、腹痛、血尿を認め、腹部レントゲンにて腎結石の存在を認めていたが、だんだん大きくなり、両側の腎盂、腎杯をしめるようになっていた。

適当な治療もなく、経過観察していたが、家族の希望により平成14年の6月頃から健康茶（流石茶）を飲用し始めた。8月22日撮影の腹部レントゲン写真にて腎結石の陰影が薄くなっているのが認められた。9月21日強い左背部痛を訴えたため、レントゲン撮影を行ったところ結石がひとつ左の尿管内に下りているのが認められた。9月24日には別の小さな結石が1個排出された。筋ジストロフィー患者は長期臥床を余儀なく強いられることがあり、尿路結石が生じやすい病態であると考えられる。今回、家族の希望で健康茶（流石茶）の飲用を開始したが、結石の陰影が薄くなっているのが認められた。

長期間寝たきりで、移動の困難な筋ジストロフィー患者の尿路結石の治療に関して、健康茶（流石茶）は有効であると思われた。

2年目は筋ジストロフィー患者における微量元素と栄養状態について報告した。

筋ジストロフィー患者では呼吸不全や心不全の進行などにより食事量が低下して体重減少をきたす事が多く、嚥下障害のため経管栄養となることもある。今回、筋ジストロフィー患者における栄養状態を把握するために当院に入院中の患者について血清中の鉄、

銅、亜鉛などの微量元素と総蛋白、アルブミンなどについて検討した。

対象は当院に入院中の筋ジストロフィーおよび類縁疾患患者45名（NIPPV11名、TIPPV8名、呼吸補助なし26名）である。

総蛋白、アルブミンといった指標では正常範囲内の患者がほとんどであり、筋ジストロフィー患者の栄養状態はあまり悪くないという結果になったが、BMIは低下している患者が多く、血清亜鉛、血清鉄も低下した患者を多く認めた。血清銅は正常範囲内の患者が多かったが、経管栄養の患者で低下を認めた。プレアルブミン、レチノール結合蛋白も低下した患者が多く認められた。ヘモグロビンの低下は少数であった。

筋ジストロフィーでは、総蛋白、アルブミンは正常であるが、血清亜鉛や血清鉄の低下が認められる患者が多い。

3年目は脳塞栓症を合併したベッカー型筋ジストロフィーの2例を報告した。

心不全を合併したベッカー型筋ジストロフィーの患者において、脳塞栓症をきたした症例を2例経験したので報告する。

症例1：患者は53歳、男性、ベッカー型筋ジストロフィー。心拡大を認め、平成6年6月から内服治療を行っていた。平成9年7月と平成11月7月に脳梗塞の既往歴あり。平成15年10月3日、脳梗塞を起こした。MRAで左内頸動脈の途絶を認め保存的治療が行われた。平成15年12月1日に当院に入院したが、その後、心不全の増悪と肺炎を併発し、平成16年8月7日に死亡した。

症例2：患者は54歳、男性、ベッカー型筋ジストロフィー。平成10年9月頃から明らかな心拡大（CTR55%）、心室性不整脈を認めた。平成15年6月29日、脳梗塞（左片麻痺）をおこし、保存的治療を受けた。MRIで右側頭葉に梗塞巣を認めた。心エコーでは左心室はdiffuse hypokinesis（特に後壁側がhypo）であった。Thrombusは明らかではなかった。EF49%。脳梗塞の後遺症はほとんどなく、7月14日当院に転院し、リハビリを続けたが、7月19日、脳梗塞再発（脳塞栓症）を起こした。頭部CTにて左大脳半球に広い低吸収域を認めた。

これら2例は脳塞栓症を起こした時には、心電図で心房細動は認められなかったが、心不全の合併があることから、心原性の塞栓による脳梗塞が疑われた。

3年間のまとめ  
筋ジストロフィー患者の臨床病態に関する研究

分担研究者:隈本 健司  
独立行政法人国立病院機構宮崎東病院

共同研究者:齊田和子<sup>1)</sup>, 塩屋敬一<sup>1)</sup>, 安部なつみ<sup>2)</sup>,  
大庭健一<sup>3)</sup>, 米川忠人<sup>4)</sup>  
<sup>1)</sup>宮崎東病院神経内科, <sup>2)</sup>同小児科,  
<sup>3)</sup>現宮崎市総合発達支援センター,  
<sup>4)</sup>現宮崎大学第3内科

平成14年度

筋強直性ジストロフィー患者の適切な周産期管理に向けて

筋強直性ジストロフィーの周産期管理の向上のために、先天性例・幼児例が存在する3家系を対象として、羊水過多などの妊娠合併症、周生期の障害、その後の児の発達の問題を調査し、母親の握力と grip myotonia を確認した。

今回出生時仮死を認め、呼吸管理を含む厳密な周産期管理を必要とした先天性筋強直性ジストロフィーは2家系2例あり、もう1家系は幼児例であった。羊水過多を認めた筋強直性ジストロフィーの児にすべて重度の障害を認め、厳密な周産期管理を必要とした。

筋強直性ジストロフィーの妊娠・分娩には重篤な母児合併症が起こることが報告されている。先天性の出生により家系の診断が初めてなされることも多い。こうした児の出生が予測される場合には、母児ともに高度な新生児治療を行うことができる施設での妊娠管理が望まれる。

筋強直性ジストロフィーの遺伝カウンセリングは問題が多く、出生前診断も一般には行われていない。家系の情報を地域の神経内科医と産婦人科医とで共有することはプライバシーの問題に加え様々な制約が考えられる。

従って妊娠時における羊水過多の存在、母親の握力低下と grip myotonia の確認は本症を考慮する見出し症状となる可能性が考えられ、できうる範囲内での分娩に向けた準備や神経内科医との協力体制が必要と考えられた。

平成15年、16年度

筋強直性ジストロフィー患者の糖負荷によるインスリン過剰分泌の検討

筋強直性ジストロフィー(MyD)の多くの患者はインスリン抵抗性を示す。MyDのインスリン抵抗性はインスリン受容体からの刺激伝達能力の低下をともなうことから、その加療においては、インスリン作用以外の系で糖の取り込みを促進する方法が合目的である。

我々は、平成15年には塩酸メホルミン投与の前段階として正常耐糖能 MyD の早期インスリン分泌能を検討した。また平成16年度には塩酸メホルミンをMyDに投与しインスリン抵抗性について検討した。

【方法1】

対象は国立療養所宮崎東病院に入院中、あるいは外来に通院中の MyD 男性 5 名、女性 4 名(年齢 26 歳から

51 歳)の計 9 名とした。通常の 75g 糖負荷試験に加え、15 分後の血糖、インスリンも合わせて検討した。

【結果1】

インスリン抵抗性を示す指標である HOMA-R は  $1.82 \pm 0.42$  (mean  $\pm$  SEM) であり、正常耐糖能にもかかわらずインスリン抵抗性が認められた。7 例においてインスリンの過剰分泌が認められ、Insulinogenic index は  $3.90 \pm 0.79$  であった。

【方法2】

当院における倫理委員会での申請通過後、研究概要を説明し文書で同意を得た正常耐糖能入院 MyD 患者 3 名(男性 2 名、女性 1 名、平均年齢  $52.0 \pm 3.0$  歳、BMI  $24.9 \pm 0.5$  kg/m<sup>2</sup> (mean  $\pm$  SEM)) に対して塩酸メホルミンを1日 500mg 投与した。投与前と2週間後に通常の 75g 糖負荷試験に加え、15 分後の血糖、インスリンも合わせて検討した。

【結果2】

1. メホルミン2週間投与前後におけるグルコースの値は大きな変化はなかった。
2.  $\Sigma$  IRI の値は投与前後で全例減少した。
3. HOMA-R は、投与前後で全例減少した。

【結論と考察】

正常耐糖能 MyD 患者の4割で糖負荷後 15 分にはすでに血中インスリンは 100 uU/ml を超えており、MyD におけるインスリン過剰分泌は糖負荷後の早期にもたらされていた。このことは、インスリンの過剰分泌は膵臓  $\beta$  細胞自身の機能異常も考えられ、その一方でインスリンの貯蔵異常も示唆され得ると考えられた。

一方、正常耐糖能 MyD 患者において、塩酸メホルミン投与は、糖負荷におけるインスリン分泌総和量を大きく改善したことより、高インスリン血症の状態を改善する可能性がある。

しかしながら、正常耐糖能 MyD における長期のメホルミン投与下でのインスリン分泌については、更なる検討が必要と思われた。

【参考文献】

- 1) Savkur RS, et al: Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. Nat Genet 29: 40,2001
- 2) Musi N, et al: Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. Diabetes 51: 2074, 2002
- 3) Perseghin G, et al: Contribution of abnormal insulin secretion and insulin resistance to the pathogenesis of type 2 diabetes in myotonic dystrophy. Diabetes Care 26: 2112, 2003

Mechanomyography (筋音図) を用いた筋ジストロフィーの評価法の検討 (平成 14, 15, 16 年度) 3 年間のまとめ

分担研究者: 園田至人<sup>1</sup>

共同研究者: 内田裕一<sup>1</sup>, 丸田恭子<sup>1</sup>, 下川充芳<sup>1</sup>, 福永秀敏<sup>1</sup>  
三田勝己<sup>2</sup>, 赤滝久美<sup>3</sup>, 有村公良<sup>4</sup>, Arlene Ng<sup>4</sup>

<sup>1</sup>国立病院機構南九州病院

<sup>2</sup>川崎医療福祉大学医療技術学部医療情報学科

<sup>3</sup>愛知県身障者コロニー・発達障害研究所

<sup>4</sup>鹿児島大学大学院神経病学講座神経内科・老年病学

## 緒言

筋ジストロフィーを中心とする筋疾患での臨床神経生理学的検討はこれまで筋電図が中心に行われてきた。一方、体表面筋微細振動 (筋音図:MMG) は注目されていたにもかかわらず、解析方法、機器の問題で十分な検討はされてこなかった。しかし、近年、トランスデューサーとして小型加速時計を応用することにより、MMG の周波数分析などが容易になっている<sup>1)2)</sup>。運動生理学では MMG を用いた研究が進んでいるが、臨床ではこれまでは国内外でこの筋音を用いた筋疾患での検討はほとんどなされていない。

本研究は筋音図を用いた検査方法、臨床症状との関連を検討することが目的である。今回は筋ジストロフィー患者の横隔膜収縮機能を MMG を用いることにより評価を行った。また Post activation potentiation:PAP<sup>3)</sup> (最大随意収縮:Maximam voluntary contraction の後に筋収縮力が増大する現象であり type2 fiber で顕著であるとされる) を MMG で捉える事で傷害される筋線維のタイプが同定可能か否かを検討した。

平成 14 年、15 年

横隔膜収縮機能に関する検討を行った。

対象・方法

正常コントロールとして健常男性 8 例 (22-30 歳、 $24.4 \pm 3.0$  歳) を、また Duchenne 型筋ジストロフィー患者 6 例 (12-28 歳、 $20.1 \pm 7.0$  歳) を対象とした。横隔神経を頸部で経皮的な最大上電気刺激を行い、第 8 肋間上で表面電極を用い、横隔膜の複合筋活動電位 (CMAP) を記録すると同時に、小型加速時計 (トランスデューサー) を用い筋音を測定した<sup>1)</sup>。記録は加速度計で得られた信号をプリアンプ、フィルターを通してメインアンプで増幅するという方法で観察した。呼吸の影響を最小限にするために、0.5Hz の刺激頻度に設定し、その刺激に合わせて呼吸と吸息を繰り返し記録を行った。刺激-記録電極間距離、CMAP

及び MMG の潜時、振幅を測定し、%VC、側弯 (Cobb 角)、E-C coupling time との関連を検討した。

結果

1) 正常コントロール、DMD 共に呼気終末と吸気終末の比較では DMAP amplitude は呼気終末に、一方 MMG は吸気終末に潜時の短縮が見られた。これは横隔膜の動きに伴い、記録部での活動電位、筋収縮のベクトルの向きの変化にもなるものと考えられた。

2) 正常コントロールと比較し、DMD 患者では CMAP amplitude, MMG amplitude が有意に低下を認めた。特に MMG での低下が著明であった。

3) E-C coupling に要する時間、Cobb 角、%VC との関連は明らかではなかった。

筋線維タイプの同定に関する検討 (図 2)

Myopathy の群では疾患コントロール、正常コントロールと比較し PAP の有意な低下が認められた。また myopathy の群では病理学的に type2 fiber atrophy の強い例で、PAP が低下する傾向が見られた。

平成 16 年

筋線維タイプの同定に関し検討を主に行った。

対象・方法

筋疾患 16 例、非筋疾患 16 例、正常コントロール 16 例で、肘関節を 90 度に屈曲、ベルトで固定し上腕二頭筋筋腹上に加速度計を置き、皮膚上より電気刺激を行い MMG を記録した。まず MMG を 5 回の最大上刺激で誘発された MMG の peak to peak amplitude を平均し、前値とし、2 分間の安静後、10 秒の最大随意収縮を行い、その後の 5 回の刺激で誘発される MMG の最初の amplitude を測定、PAP を算出した。

結果

Myopathy の群では疾患コントロール、正常コントロールと比較し PAP の有意な低下が認められた。また myopathy の群では病理学的に type2 fiber atrophy の強い例で、PAP が低下する傾向が見られた。

考察 (3 年間を通じて)

筋ジストロフィーを中心とする筋疾患での臨床神経生理学的検討は筋電図が中心に行われてきたが、神経原性疾患と比較し、得られる情報は限られていた。一方、体表面筋微細振動 (MMG) は注目されていたにもかかわらずこれまで臨床応用は殆どなされていなかった。MMG 発生のメカニズムは筋線維が収縮する際の側方への拡大変形の結果発生する一種の圧波 (pressure wave) に起源を持つと言われている<sup>1)2)</sup>。MMG の利点としては

1) 非侵襲的である。

2)筋収縮特性を測定できる。

3)recruitment pattern と収縮速度の差を利用して type1 fiber と type2 fiber を区別できる。(type1 fiber は recruitment が速く収縮速度が遅いと言われる)。等が挙げられる<sup>5)6)7)</sup>。

横隔膜でのMMG記録はCMAPと比較し、正常コントロールとDMD患者で著明な低下が認められた。これはDMD患者では筋の変性、脱落のため、機械的収縮の同期が不十分であるためだろうと推定された。

筋線維タイプの同定に関する検討に関してはPAPは myopathy の群では疾患コントロール、正常コントロールと比較し、有意に低下が見られた。これは type2 fiber atrophy を反映したものと考えられ<sup>8)</sup>、実際、病理学的にもその傾向が認められた。

今後、症例の累積、解析方法の工夫により筋疾患に於いて、MMGは多くの情報を得る方法に成り得ると考えられた。

#### 結論

1. 横隔神経刺激による横隔膜でのMMG記録ではDMD患者で有意な amplitude の低下が見られ、これはCMAPより顕著であった。これは収縮の同期が不十分であるためだろうと推定された

2. 筋線維タイプの同定に関する検討では疾患コントロール、正常コントロールと比較し、myopathy 患者ではMMG-PAP が有意に低下していた。これは type2 fiber atrophy を反映したものと考えられ、生検筋の筋線維タイプの分布とMMG-PAP の低下はほぼ相関していた。

#### 文献

1)Orizo, C.: Muscle sound: basis of the introduction of a mechanomyographic signal in muscle studies.

Crit. Rev. Biomed. Eng. 21: 201-243, 1993

2)赤滝久美、三田勝己: 筋音による筋収縮過程の推定. 日本ME学会雑誌 BME. 8:30-38, 1994

3)Hamada T, Sale DG, MacDougall JD, Tarnopolsky MA. Postactivation potentiation, fiber type, and twitch contraction time in human knee extensor muscles. J Appl Physiol 2000; 88: 2131-2137.

4)Petitjean, M., Bellemare, F.: Phonomyogram of the diaphragm during unilateral and bilateral phrenic nerve stimulation and changes with fatigue. Muscle Nerve. 17:1201-1209, 1994

5)Marchetti M, Felici F, Bernardi M, Minasi P, Di Filippo L. Can evoked phonomyography be used to recognize fast and slow muscle in man? Int J Sports Med

1992; 13:65-68.

6)Yoshitake Y, Moritani T. The muscle sound properties of different muscle fiber types during voluntary and electrically induced contractions. J. Electromyogr Kinesiol 1999; 9:209-217.

7)Akataki, K., Mita, K., Wakatabe, M., et al.: Mechanomyogram and force relationship during voluntary isometric ramp contractions of the biceps brachii muscle. Eur. J. Ap. Physiol. 84:19-25, 2001

8)Krarup C. Evoked responses in normal and diseased muscle with particular reference to twitch potentiation. Acta Neurol Scand 1983; 68:269-315.

若年時より呼吸不全、Rigid spine を呈する先天性筋ジストロフィーの臨床、筋病理学的、及び遺伝学的研究。

(3年間のまとめ)

分担研究者：岡本裕嗣<sup>1)</sup> <sup>2)</sup> (平成14年度)

西平 靖<sup>1)</sup> (平成15,16年度)

共同研究者：末原雅人<sup>1)</sup>、松山 航<sup>2)</sup>、高嶋 博<sup>2)</sup>

樋口逸郎<sup>2)</sup>、有村公良<sup>2)</sup>、納 光弘<sup>2)</sup>、中川正法<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 国立病院機構 沖縄病院 神経内科

<sup>2)</sup> 鹿児島大学歯学総合研究科 神経病学講座

<sup>3)</sup> 京都府立医大付属 脳・血管系老化研究センター

## 緒言

Rigid spine syndrome (RSS) は、Dubowitz により提唱された疾患群で、中核は早期からの脊椎関節拘縮を主徴とする稀な先天性ミオパチーであり、予後は比較的良好とされてきた。しかし、非福山型の先天性筋ジストロフィーのひとつとして、高度のrigid spine と若年からの呼吸不全(換気障害)をきたす群(RSMD)の存在が注目され、近年それらの症例から染色体 1p35-36 にリンクする家系の報告(RSMD1)、さらに原因遺伝子として SEPNI (MIM 150330)の変異が報告されるに至った。本邦ではこのような症例が疫学的にも、遺伝学的にも殆ど検討されていない。我々の経験した筋疾患のなかから RSMD の臨床的抽出を行い、筋病理学的検討、さらに本邦の RSMD における遺伝学的病因解明を目指す。

## 対象

生下時あるいは乳児期から運動発達の異常に気づかれ、高度の rigid spine と、10代で人工呼吸を必要とする呼吸不全を呈し、かつ筋生検で dystrophic change が主体であり、先天性ミオパチーに関連する所見を認めなかった症例を、RSMD として抽出した。その結果、当院の過去20年で3家系、3症例がこれらの条件に該当し、RSMD と診断した。

【症例1】31歳女性。血族結婚なく、孤発例。生下時は異常に気づかれなかったが、徐々に運動発達の遅れが明らかとなった。処女歩行は1歳6ヶ月。3歳時に筋生検をうけ筋ジストロフィーの診断。幼少時より脊柱前屈制限があり。6歳で当院入院。小学生時は歩行可能であったが、床からの立ち上がりは困難。17歳時より臥位では体外陰圧式人工呼吸器を使用。24歳時までは長距離でなければ歩行可能。26歳時よりNIPPV開始。28歳時に洞不全症候群によりペースメーカー埋め込み施行。29歳時に気管切開下人工呼吸器管理。

【症例2】31歳女性。血族結婚なく、孤発例。生下時異常なし。処女歩行11ヶ月。幼児期より徒競走が飛び抜けて遅く、自覚的にも筋力低下あり。学童時より脊柱前屈制限。12歳から夜間に呼吸苦、起座呼吸。入院した総合病院小児科で拘束性呼吸障害と横隔膜運動制限を指摘。呼吸苦により人工呼吸器管理、離脱を繰り返した後、14歳以降、気管切開下人工呼吸器管理。30代初期までつかまり歩行可能。

【症例3】40歳男性。両親いとこ婚。妹が同様の症状を呈していたようだが幼少時に死亡し詳細不明。生下時異常なし。頸定遅く、処女歩行は2歳。幼少時より頸部前屈制限と筋力低下。学童期、徒競走は極めて遅く、中学時からは体育は休みがち。高校生で階段昇降は困難になり、16歳時に筋生検施行し筋ジストロフィーの診断。24歳時より夜間に呼吸苦が出現。意識障害のため救急で挿管、人工呼吸器管理、1回目の気管切開。2ヶ月後には呼吸困難改善し、気切開孔閉鎖。しかし翌年呼吸不全が再燃し、2回目の気管切開、臥位では常時人工呼吸器使用。短距離なら34歳までつかまり歩行可能。

(平成14年度)

初年度は、この3症例について臨床経過の詳細、筋画像、筋病理所見について検討した。筋画像は脊柱部および下肢MRIとCTを用いて検討し、生検筋組織では一般組織生化学染色と共に特異抗体が得られた各種細胞骨格蛋白、細胞外マトリックスの存在に関して免疫組織学的に検討した。

結果  
3例共に幼少時より高度の脊柱前屈障害を認め、一度獲得した運動能力が進行性に低下するも、長期にわたり歩行可能であった。また若年時より拘束性呼吸障害が出現し、歩行可能な10代の時期に人工呼吸器を必要とするという臨床経過は本症(RSMD)を先天性筋ジストロフィーの中からも、広義の rigid spine syndrome の中からでも十分に抽出可能な特徴と考えられた。

画像上は傍脊柱筋の変性と萎縮、下肢筋MRIでは屈筋群の選択的な変性と萎縮を認めた。また横隔膜のMRIでは正常対象に比べ高度の萎縮を呈しており、補助診断として有用であると考えられた。

一般組織化学的観察では、筋線維の大小不同、変性、壊死線維の存在、結合組織増加、脂肪変性など非特異的ジストロフィー所見のみ。免疫組織学的検討でジストロフィン、サルコグリカン、メロシン、エメリン、フィブロネクチン、コラーゲンVIなど、検討した限りの細胞骨格、細胞外マトリックスの染色性には明らかな異常は、いずれの症例にも認めなかった。

#### 〈平成15年度〉

RSMD1の原因遺伝子であるSEPNI遺伝子がコードする蛋白 selenoprotein N のC末端領域を抗原として抗体を作成し、免疫組織染色を行った。またRSMDの中に常染色体優性遺伝(AD)の Emery-Dreifuss muscular dystrophy(AD-EDMD)が含まれている可能性を考え、その原因遺伝子である lamin A/C 蛋白をコードする LMNA 遺伝子について各々のエクソンの塩基配列を調べた。

#### 結果

男性例において抗 selenoprotein N 抗体による免疫染色により他の2例および、その他の正常者および筋疾患の患者検体では見られなかった染色性の低下を認めた。また Western blot による解析を行ったところ発現量の低下を認めた。抗 selenoprotein N 抗体の染色性の異常は、検体においての報告は過去になく RSMD1 の病因解明につながる所見であると共に本邦において RSMD1 が存在する可能性が示唆された。LMNA 遺伝子についても3症例について検討したところ1女性例(ペースメーカー埋め込み例)において IVS7-2A>G の変異を認めた。この症例では70~90 $\mu$ の大径筋線維と40 $\mu$ 前後の小径線維が群化して存在していたが、その大径線維において免疫組織染色で laminin  $\beta$  1 の染色性が低下していた。またこの遺伝子変異は過去に報告のない変異であった。本例において認めた laminin  $\beta$  1 の染色性の異常は AD-EDMD 患者において年齢依存的に減少を認めることが報告されているが今回特徴的な染色性を認めた。核膜蛋白である lamin A/C と筋細胞膜蛋白 laminin  $\beta$  1 との関係を見るためにも、本症の病態を知るうえでも重要な所見と思われた。

#### 〈平成16年度〉

平成15年度の研究で LMNA 遺伝子に変異を認めなかった2例(男女それぞれ1例)について RSMD1 の原因遺伝子である SEPNI 遺伝子について各々のエクソンの塩基配列を調べた。

#### 結果

男性例において SEPNI 遺伝子の exon1 に 1-2 ins T の変異を homozygous に認め、1女性例において SEPNI 遺伝子の exon1 に 80 dup 20, frameshift at R27 の変異を homozygous に認めた。この2つの変異は過去に報告のなかった変異であるとともに本邦において SEPNI 遺伝子変異を確認し得た初報告例であった。また平成15年度の研究では抗 selenoprotein N 抗体による染色性に差異を認めていた。遺伝子変異の結果と合わせて考えると同遺伝子が終止コドンである UGA をセレノシステインに読み替える selenoprotein の一種であることが関係している可能性があり興味深い。

#### まとめ

3年間の研究をまとめると、平成14年度に臨床的に抽出したRSMD3例のうち2例がRSMD1、1例がAD-EDMDであることが判明した。初年度の臨床的抽出が適切であったと考えられる。また最終年度にSEPNI遺伝子変異を有するRSMD1を本邦においても確認し得たことは意義深い。SEPNI遺伝子がコードする selenoprotein N に対する免疫組織染色の結果は同疾患の病態解明に寄与する結果と考ええる。Rigid spine syndrome は本邦においても過去多数の貴重な臨床報告がなされており決して少なくないミオパチーの一群と考えられるが、分子生物学的な検討は十分になされていない。呼吸器症状が予後に影響を与えるRSMD1、重篤な心伝導障害を有する可能性があるAD-EDMDを病初期に診断することは生命予後を改善するためにも重要である。今後さらに検索の範囲を拡げ分子生物学的アプローチによる本邦におけるRSMDの疫学的検討を進めたい。

#### 【参考文献】

- (1) Mutations in SEPNI cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nature Genet.* 29: 17-18, 2001. Moghadaszadeh, B et al.
- (2) Selenoprotein N: an endoplasmic reticulum glycoprotein with early developmental expression pattern. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1045-1053. Petit N, et al.
- (3) Novel Selenoproteins Identified in Silico and in Vivo by Using a Conserved RNA Structural Motif. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 38147-38154. Lescure A, et al.
- (4) Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimimicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet.* 2002 Oct;71(4):739-49. Ferreira A, et al.
- (5) Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genet.* 21: 285-288, 1999. Bonne, G et al.
- (6) Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am.J.Hum.Genet.* 66: 1407-1412, 2000. Marina Raffaele di Barletta, et al.

筋ジストロフィー剖検例登録の現況ならびに

筋ジストロフィー剖検心における心筋細胞の細胞接着分子の発現と心刺激伝導系の検討

分担研究者： 佐野 壽昭

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学

共同研究者： 和田美智子,\*香川典子,\*小野晃代,

\*西口晴美,\*市原賢真,\*\*足立克仁

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学

\*徳島大学医学部保健学科,\*\*国立病院機構徳島病院内科

## 1. 筋ジストロフィー剖検例登録の現況

H. 14 年度は 12 例 (Duchenne 5, Becker 2, Myotonic 5),

H. 15 年度は 3 例 (Duchenne 2, Myotonic 1), H. 16 年度は Duchenne 5 例が登録され、総数 470 例となった。

## 2. 筋ジストロフィー剖検心における心筋細胞の細胞接着分子の発現と心刺激伝導系の検討

(1) Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 剖検心におけるデスミン、ビメンチンの免疫組織化学的検討

【はじめに】筋ジストロフィーでは骨格筋のみならず心筋にも変性がみられ、しばしば心不全を合併する。我々の検討では DMD の剖検心の重量は減少、正常、増加例が約 1/3 ずつあり、拡張型心筋症 (DCM) 様の病態を呈する症例も多い。DCM では、デスミンやビメンチン等の中間径フィラメントの発現が変化することが心筋の収縮能との関連で報告されている。今回、DMD 症例の剖検心における中間径フィラメントの発現を検討したので報告する。

【対象および方法】 国立病院機構徳島病院で剖検された DMD 20 例の心を対象に、デスミン及びビメンチンのマウスモノクローナル抗体を用いて labelled streptavidin biotin (LSAB) 法で免疫染色した。対照として心病変のない非筋ジストロフィー剖検心を用いた。

【結果】 1. 対照では、デスミンは心筋細胞の介在板および細胞質にびまん性に発現した。一方、ビメンチンは間質の線維芽細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、脂肪細胞、神経細胞に認められた。2. DMD では、デスミンの介在板での発現は、3 例では対照と同様にみられたが、5 例で低下し、12 例では介在板での発現は認められなかった。デスミンの細胞質での発現は対照と同様にびまん性に認められ、症例間で差はなかった。3. DMD 心筋細胞におけるビメンチンの発現は認めなかったが、20 例全例で心筋の変性や線維化に伴い、線維芽細胞、脂肪細胞、血管内皮細

胞などビメンチン陽性細胞が対照と比較し増加し、とくに心筋細胞間や線維化巣内の血管内皮細胞に顕著に認められた。また、個々の細胞の陽性強度の増加も見られた。

【考察】 DMD では心筋細胞のデスミンの介在板での発現が低下しており、刺激伝導障害や収縮能の低下の一因となることが推測された。DCM では収縮能の低下に比例し、心筋細胞のデスミンの発現が増強すると報告されているが、今回の検討では、DMD におけるデスミンの細胞質での発現程度は対照と比較して症例間で差はなく、心重量増加や心不全合併との関連は明らかでなかった。

DCM では収縮能の低下に比例し、ビメンチンの間質発現も増強すると報告されている。今回の検討では、DMD においてもビメンチンの発現は対照に比較し増加し、特に心筋細胞間や線維化巣内のビメンチン陽性血管内皮細胞数の増加と個々でのビメンチンの発現の増強が見られ、心筋細胞の変性や虚血を代償するための変化であることが推測された。

以上、DMD に特異的な変化ではないが、心の収縮能低下に関連して心筋細胞と間質細胞の双方で中間径フィラメントの発現が変化していることが示された。

(2) 筋ジストロフィー剖検心における心筋細胞の細胞接着に関する免疫組織化学的検討

【はじめに】ラットでは心筋梗塞後に心筋細胞の種々の細胞接着分子が変化することが報告されている。我々は以前筋ジストロフィーにおいて心筋細胞の変性萎縮に伴い、細胞接着分子 N-cadherin や  $\beta$ -catenin の発現が低下していることを報告した。今回、筋ジストロフィー剖検心について connexin43 (Cx43) と integrin  $\beta$ 1 (CD29) の発現を検討したので報告する。

【対象および方法】 対象は国立病院機構徳島病院で剖検された DMD 21 例、Becker muscular dystrophy (BMD) 4 例、Myotonic dystrophy (MyD) 4 例である。各剖検心において Cx43、CD29 の発現をそれぞれに対する抗体を用い、LSAB 法で免疫染色し、検討した。対照として筋ジストロフィー以外の剖検心を用いた。

【結果】 1. Cx43 は対照では心筋細胞の介在板に存在した。CD29 は対照では心筋細胞の細胞膜に存在した。

2. Cx43 の介在板での発現は対照と比較し、DMD および BMD では低下し、MyD ではさらに低下していた。DMD の 2 例では発現が保たれていた。Cx43 の発現変化と心重量、不整脈、心不全との関連は明らかでなかった。

3. CD29 の発現は DMD および BMD では 25 例中 17 例では低下し、8 例が対照と同様であった。MyD では全例対照と比較し低下していた。

4. Cx43はプルキンエ線維の介在板にも発現し、心筋細胞での発現が低下していても認められた。なお、プルキンエ線維にCD29の発現は認めなかった。

【考察】 ヒトでは心筋梗塞や心筋症患者の心筋細胞においてCx43やN-cadherinの発現が低下していることが報告されている。筋ジストロフィーにおいても変性萎縮した心筋細胞でCx43、CD29の発現が低下していた。心筋細胞の介在板でのCxの発現低下は不整脈を引き起こすと考えられているが、今回、Cx43の発現の低下とDMD、BMDでの不整脈や心不全など臨床病態との関連は明らかにできなかった。MyDではN-cadherin同様、Cx43の発現低下が著しく、MyDでの心の刺激伝導障害の原因の一つになることが示唆された。またCx43が末梢の刺激伝導系プルキンエ線維に最後まで存続することが明らかとなった。

#### (3) 筋ジストロフィー剖検心における心刺激伝導系の検討

【はじめに】 我々はこれまで筋ジストロフィー心の心筋細胞は変性萎縮に伴い、細胞接着分子N-cadherinやCx43の発現が低下していることを報告した。また筋ジストロフィー心においてプルキンエ線維のCx43の発現は作業心筋に比べ、保持されていることを示した。心筋細胞間の興奮伝播はgap junctionを介して行われ、Cxはgap junctionを構成する重要な蛋白質で、その異常は不整脈の発生を引き起こすと報告されている。今回、筋ジストロフィー心の洞房(SA)結節、房室(AV)結節を含む心刺激伝導系を観察し、Cx43およびCx45の発現を検討したので報告する。

【対象および方法】 対象は国立病院機構徳島病院で剖検されたDMD 6例、BMD 2例、MyD 2例である。各剖検心においてHematoxylin-eosin染色とAzan-Mallory染色でSA結節、AV結節およびプルキンエ線維の変化を観察した。またCx43、Cx45の発現をそれぞれに対する特異的抗体を用い、LSAB法で免疫染色した。対照として筋ジストロフィー以外の剖検心を用い、同様に染色し観察した。

【結果】 1. SA結節: 1) 対照群では若年者に比較し、60歳以上の高齢者に線維化が高度に認められた。2) DMDでは細胞成分および線維の増生のない症例が2例、軽度脂肪浸潤が1例に見られた。BMDでは2例とも軽度脂肪浸潤が見られた。61歳のMyDの1例に線維化が高度に見られた。3) Cx43、Cx45とも対照および症例において陽性細胞は見られなかった。

2. AV結節: 1) 対照では高齢者に軽度な筋線維の萎縮、軽度線維の増生と脂肪浸潤を認めた。2) DMDおよびBMDでは全例軽度な筋線維の萎縮と線維の増生を認めた。MyDでは筋線維の萎縮、線維の増生、脂肪浸潤を認めた。3)

Cx43、Cx45とも対照および症例において陽性細胞は見られなかった。

3. プルキンエ線維: 1) 対照では若年者と高齢者間で著変は見られなかった。2) DMD、BMDおよびMyDでは線維の軽度萎縮および間質の線維の増生が見られた。3) Cx43は対照高齢者では若年者に比較し、発現の低下が見られた。筋ジストロフィーでは対照と比較するとその発現は低下していた。DMDおよびBMDでは1例を除き5例が軽度低下し、3例は高度に低下していた。MyDでは1例が中等度、1例が高度に低下していた。4) Cx45は対照および症例に陽性反応は見られなかった。

【考察】 筋ジストロフィー症例では若年者でもSA結節およびAV結節の筋線維の萎縮や線維の増生が見られた。心筋細胞の刺激興奮伝達を担うgap junctionを構成するCxはSA結節およびAV結節にはCx45が優位に存在するとの報告があるが、今回筋ジストロフィー症例ではCx43がプルキンエ線維に認められた以外はSA結節およびAV結節にはCx43やCx45の発現は認めなかった。しかしながらSA結節およびAV結節に見られた筋線維の萎縮や線維の増生およびプルキンエ線維でのCx43の低下は心の刺激興奮伝播を減弱し、不整脈発生の一因になると考えられた。

#### (4) 3年間のまとめ

筋ジストロフィー剖検心を用いて心筋細胞の細胞接着分子を検討した。検討した細胞接着分子の発現はすべてにおいて低下していたが、その程度と心重量や臨床的心所見との関連は明らかにできなかった。また筋ジストロフィーに特異的な変化は見出せなかった。さらに心の刺激伝導系の検討では、若年者でありながら刺激伝導系の筋線維の萎縮や間質の線維の増生が見られ、臨床病態との関連は認めなかったが、対照高齢者に見られるような変化がすでに若年者でありながら現れ始めていることが半明し、心の興奮伝播の遅延や異常を引き起こし、不整脈発生の一因になりえることが示唆された。

心不全に対するβブロッカー療法：

β1受容体自己抗体測定の有用性に関する研究

分担研究者： 池田 宇一  
信州大学循環器内科

共同研究者： \*1 去川睦子,\*1 山本啓二,  
\*2 吉尾 卓,\*3 矢崎善一,\*4 高橋将文  
\*1 自治医科大学循環器内科,  
\*2 自治医科大学アレルギー膠原病学,  
\*3 信州大学循環器内科,  
\*4 信州大学大学院臓器発生制御医学

## 緒言

心臓におけるアドレナリン受容体の70~80%はβ1受容体であり、最近、β1受容体の第2ループに対する自己抗体が心筋刺激作用を有し、心毒性作用を発揮することが報告され、拡張型心筋症による心不全の病態に関与している可能性が推測されている。そこで我々は、拡張型心筋症などの心不全発症におけるβ1受容体自己抗体の関与、さらにその測定がβブロッカー療法の有効性の判別に役立つかについて検討を行った。

## 方法

### (1) γグロブリン分画の調整

心不全患者の血清よりカラム法によりγグロブリン分画を調整した。

### (2) ラット心筋細胞の培養

生後1日目の新生児ラットの心臓から酵素法にて培養心筋細胞を調整して、自動拍動を呈する心筋細胞に心不全患者のγグロブリン分画を添加し、心拍数の変化をビデオ下に観察した。

### (3) ELISAキットの作成

β1受容体の第2ループのアミノ酸(197-222)を合成し、β1受容体自己抗体を認識するELISAキットを作成した。

### (4) 対象患者

心不全患者(弁膜症、拡張型心筋症、虚血性心筋症)、肥大型心筋症患者、心サルコイドーシス疑い患者、膠原病患者および健常者を対象に、上記ELISAキットを用い血中β1受容体抗体価を測定した。

## 結果

(1) 心筋細胞の拍動数におよぼすγグロブリン分画の作用  
心不全患者10名のγグロブリンをラット培養心筋細胞に

添加したところ、自動拍動数が減少したのは10名中5名、変化しなかったのが2名、増加したのが3名であり、有意な傾向は認められなかった。

### (2) β1受容体抗体の測定

β1受容体自己抗体を認識するELISAキットを作成し、自己抗体の測定を開始した。

まず始めに、自己抗体が産生されやすい膠原病患者15名でβ1受容体自己抗体を測定したところ、15名中8名で自己抗体が陽性であった。

さらに、心不全患者、心肥大患者を対象にβ1受容体自己抗体の測定を進めた。まだ解析途中であるが、これら患者においても自己抗体が陽性の頻度が健常対照者より高い傾向にあった。

## 考察

心不全患者において免疫グロブリン吸着療法の臨床試験が開始されており、その有効性が報告されている。免疫グロブリン吸着療法が有効な機序の一つとしては、一部の心不全患者ではβ1受容体自己抗体が存在し、その自己抗体の作用により常時心筋細胞のβ1受容体が刺激され、心筋障害をきたしている可能性が推測されている。

また一方、β1受容体自己抗体価が陽性の心不全者においては、特にβブロッカー療法が有効である可能性も推測されている。

そこで我々は、まずβ1受容体抗体のbioassayとして、培養ラット心筋細胞の拍動数に対する心不全患者のγグロブリン分画の作用について検討した。γグロブリン分画には、β1受容体に対する生理活性は認められなかった。

同時にβ1受容体自己抗体測定の臨床研究に着手した。まず、市販のELISAキットがないため、β1受容体第2ループのアミノ酸を合成し、ELISAキットを作成した。

このキットを用い、膠原病患者の血清でβ1受容体自己抗体を測定したところ、高率に自己抗体が陽性であった。引き続き、心不全患者、心肥大患者、二次性心筋症患者などを対象にβ1受容体自己抗体価の解析を進めている。

## 結語

一部の患者においてβ1受容体自己抗体の存在が明らかになった。今後、種々の原因による心不全患者においてβ1受容体自己抗体の存在を明らかにすると共に、本自己抗体の測定がβブロッカー療法の有効性の判別に有用か検討していく。

### 3年間のまとめ

#### 重症心不全に対する補助人工心臓治療

#### -筋ジス症例に対する VAS 治療の可能性の検討-

分担研究者： 許 俊鋭

埼玉医科大学心臓血管外科

共同研究者： 西村元延, 朝野晴彦, 今中和人,  
荻原正規, 加藤雅明, 荻原正規, 石川雅透, 五條理志  
埼玉医科大学心臓血管外科

#### 目的：

筋ジストロフィー患者の心不全は呼吸不全以外に予後に大きく関与する問題である。一般的には内科的治療が奏功しないような重症の心不全に対しては心臓移植が現在のところ最も有効な治療法であるが、Becker 型以外の筋ジス症例に対する心臓適応は否定的である。近年、重症心不全に対する治療方法として補助人工心臓(特に LVAS))を用いた治療が注目を集め、最近では体外設置式の東洋紡 LVAS は体重 20kg 前後の小児症例に対しても装着可能なことが分かってきた。筋ジス患者の末期的心不全にも LVAS を使用することで予後を改善しうる可能性があるが、筋ジス患者特有の多くの問題点を検討し、解決していかなければならない。3年間の研究で、(1) LVAS 治療の第一の問題は MOF の克服であり初年度は MOF 克服のための諸因子を検討し、LVAS 流量 (Pump Flow Index=PFI) の重要性を明らかにした。(2) 第二年度は、LVAS 症例の自己心回復の可能性を検討し、βブロッカーや ACE 阻害薬治療に加えて両心室ペーシング治療(CRT)の有効性を明らかにした。(3) 三年度は、体格が小さく胸郭変形の強い筋ジス症例に対して現存する LVAS の装着可能性を検討する目的で、10 歳 (23kg, BSA= 0.91 m<sup>2</sup>) と 6 歳 (16kg, BSA=0.72 m<sup>2</sup>) の小児症例に装着手術を実施した更に、サンメディカル社製植込み型小型 LVAS (EVAHEART= サイズ 58mmx76mm (420g)) の小柄な献体 (BSA=1.4m<sup>2</sup>) を用いたフィティングテストを実施した。

#### 結果：

##### (1) MOF 克服に必要な pump flow

LVAS 補助開始前に MOF を合併した 20 症例の臓器不全は、1)呼吸不全：PFI 2.0 L/min/m<sup>2</sup>以上 2)肝障害：PFI 2.5 L/min/m<sup>2</sup>以上 3)腎障害：PFI 2.8 L/min/m<sup>2</sup>以上 4)感染：PFI 3.0 L/min/m<sup>2</sup>以上を維持することに脱却しうる事が明らかとなった。

##### (2) 自己心回復への VAS 治療

1992 年～2004 年待つまでに 35 例の心臓移植適応症例に LVAS 治療が実施された。集中的心不全治療の結

果、その中で 8 例 (23%) が自己心機能が回復し VAS から離脱しえた。最近の離脱 4 例に対して両心室ペーシング治療を実施し、3 例で離脱に成功した。1 例は離脱後 MRSA 縦隔炎で失ったが、2 例は 6 ヶ月～18 ヶ月の離脱後経過で良好な心機能を維持した。

##### (3) 小柄な体格に対する VAS 装着可能性の検討

①東洋紡 VAS を 23kg と 16kg の小児症例に装着手術に成功した。装着手術では脱血管トンネルを最適位置に設けるためには肋骨弓の角度が鈍角であることが重要と考えられた。但し、成人用のポンプサイズ (70ml) に対して一心拍の駆出量 (20ml) が少なくポンプない血栓形成の防止に苦慮した。

②次世代小型植え込み型 VAS (EVAHEART) の死体を用いた植え込み試験では BSA=1.4m<sup>2</sup> の小柄な体格でも良好なフィティングテストが得られ、BAS=1.3m<sup>2</sup> 程度の体格でも十分埋め込めることが明らかにした。

#### 考察：

重症心不全症例に対する LVAS 装着手術施行時の、目標とすべきポンプ流量 (PFI>3.0 L/min/m<sup>2</sup>) が明らかとなった。また、術後遠隔期に最も留意すべき合併症はポンプに起因する血栓塞栓症と共に、感染症が重要であることが判明した。末期的心不全症例に対する β-blocker および ACE 阻害薬治療に加えて、両心室ペーシングは QRS 幅の広い症例に有効であり、筋ジス症例に対しても今後積極的な適応を検討すべきである。東洋紡 VAS は肋骨弓の角度が良好であれば、手術手技的には体重 20kg 程度の小柄な体格でも十分装着が可能である。しかし、ポンプサイズと一回駆出量のミスマッチは血栓防止の観点から大きな問題となる。一方、延命を目的とした VAS 治療には体内設置式 VAS が望ましく、今回の EVAHEART を用いた検討では BAS=1.3m<sup>2</sup> 以上の症例で装着可能と判定された。筋ジス症例に対しては今後胸郭変形についても検討を必要とする。

#### 結論：

- (1) MOF の完全な克服のためには
- (2) 両心室ペーシングは QRS 幅の広い VAS 治療症の自己心機能回復・VAS 離脱に有効であった。
- (3) 東洋紡 VAS は体重 20kg 以上で装着可能である。

#### 文献：

許 俊鋭：うっ血性心不全・治療. 補助循環と心不全の外科治療. Medical Practice. 2004;21:985-991  
許 俊鋭, 西村元延, 五條理志：心不全 up to date 重症心不全の治療. 心不全に対する外科療法の最前線. Pharma Medica 2004;22:55-58

## 筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対する外科的治療

分担研究者：高相晶士  
国立病院機構千葉東病院 整形外科

共同研究者：\*南 昌平,\*\*中田好則  
\*千葉大学大学院医学研究院整形外科学  
\*\*船橋整形外科西船クリニック

### [緒言]

筋ジストロフィー (MD) に伴う脊柱変形に対する手術治療は筆者らの経験や、以前の報告等を含めても我が国においては、未だその数は十分とは言えず、治療体系は確立されていないのが現状である。筆者らは 1997 年から 2004 年までに筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対し後方矯正固定術を 17 症例行ってきたので、それらにつき、検討、考察を行い、わが国における本治療法の方向性の確認を行うとともに、今後の展望を考えたい。

### [対象と方法]

1997 年から 2004 年までに MD に伴う脊柱変形に対し後方矯正固定術を行った 17 症例を対象とし、検討した。疾患の内訳は Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 16 例、肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) 1 例であり、LGMD の 1 例が女性であり、他の DMD の 16 例は男性であった。全症例自己血を 1000ml~1200ml 貯血し、術中は回収血輸血も併用した。手術方法は脊椎後方矯正固定術であり、固定する範囲はカーブを含み、上位は胸椎とした。下位は DMD は第 5 腰椎までの固定とし LGMD はカーブの最下部の第 2 腰椎までとした。初期の 2 例は上位胸椎までの固定を行っているが、症例 3 以後は頸椎を含めた上位胸椎の可撓性の温存のため、中位胸椎までの固定として固定範囲を短縮したが、最近の症例はまた上位胸椎まで固定している。また、症例 6 までは時間短縮の考慮からワイヤーとフックのみの脊椎への設置としたが、以後は矯正と固定性に優れる椎弓根スクリューを腰椎に用いてきた。それらの症例について、術前術中術後の問題点や合併症、変形の矯正、手術時間、出血量、呼吸能の変化、生活上での変化を検討、考察した。

### [結果]

側弯度は平均で術前 73° が術後 28° に、後彎は術前 72° が術後 33° に矯正され、ほぼ満足すべき結果が得られた。呼吸能の変化を %VC で経過観察したところ、全例において侵襲の大きな手術を行うことによる術直後の呼吸能の低下を認めず、一時的にせよ %VC が良くなった症例も存在した。しかし経過を長くみると、呼吸能の低下は続き、その経過様式は以前より報告されてきた自然経過と同様と考えられる経過をたどっていた。手術時間は、通常の側弯症手術と比べ、固定範囲も大きく、変性し、硬化した軟部を展開したり、ワイヤーを多数設置するために、平均 7 時間 11 分 (5 時間 36 分~9 時間 7 分) であり、長い傾向であった。出血量は、平均 1520ml (630~2755ml) であったが、輸血は全て自己血と術中自己血回収装置 (セルセーバー) による回収血と術後セルセーバー回収血で対処し、同種血輸血は全例において行わずにすんでいる。DMD の 16 例とも術前座位バランスが悪く自力保持が困難であった。LGMD の 1 例は歩行可能であったが、立位のバランスがきわめて不良であり、美容上の問

題も大きく、強く手術を望んだため手術を執行した。また DMD 5 例に座位での強い腰痛を認めたが、座位バランス不良は術後全例改善し、強い腰痛も術後早期に消失した。手術により改善したことをアンケートをとったところ、坐位がとりやすくなった、家族による介助が容易になった、下肢鈍痛がとれた、飲食が容易になった、呼吸が楽になった、風邪をひきにくくなった、喘息の発作の回数が減った、遊びが楽になった、将来の不安が解消された、などであり、Quality of Life や Activity of Daily Life の向上が認められた。問題点は、術前では、ほぼ全例において、心不全、呼吸能力の低下を合併していたこと、自己血貯血採血中に迷走神経反射を来し意識消失をおこした症例が 2 例存在したこと、術後の問題点としては、創部離開 4 例、尿路感染 3 例、心不全 (頻脈) の悪化 3 例、呼吸抑制 1 例、座位での強い腰痛 4 例、頸部の筋力低下 6 例、感染徴候を認めない原因不明の発熱 5 例が認められたが、全例手術後の慎重な経過観察のみで軽快した。しかし、原因不明の発熱の 1 例は尿中ミオグロビン陽性であり、特に、臨床的問題はなかったが、悪性高熱症も疑われた。インプラントの問題としては、体の小さな症例には既存のインプラントが大きすぎ、閉創するのに、皮膚と皮下組織がとどかず、形成処置が必要である症例が存在した。また、手術後数年経ってから、判明してきた事実としては、病状が進行し、特に、るい瘦が進んだ場合には、設置した体内のインプラントが外より触れる症例が現れたり、固定範囲が通常側弯症手術と比べ大きいため、インプラントの上部先端が、頸部より皮下を突き抜け出ようとしてきている症例も存在した。今後インプラントの形状やサイズの選択は益々慎重であるべきと考えられた。また、術直後は体幹バランスが良くとも経時的に悪化する症例も存在した。総じて手術後の感想としての満足度は高かったが、全てに満足しているわけではなく、今後の検討が、まだまだ必要であると思われる。

### [考察と結論]

近年の筋ジストロフィー患者の生命的予後は急速に改善されつつある。筆者らの 17 例の手術経験を通じて判明してきた事は、呼吸能と延命効果については、当初、呼吸能の改善をも期待したが、実際には、%VC の改善は認めず、不変もしくは斬減の傾向を認め、手術を行なわない症例の自然経過と変わりのない経過をたどる事が判明しつつある。そこで、現在、筆者らは進行性の脊柱変形に伴う胸郭の狭小化による、肺活量の低下の阻止や、人工呼吸器への移行を容易にする効果があると推察している。結論的には、脊柱変形に対する手術の最大の効用は、自然経過に任せてしまえば、ADL が悪化の一途をたどることが必至の筋ジストロフィー患者の Quality of Life の向上を図ることであると考えられ、実際、手術を行ったことにより得られた改善点は、患者それぞれごとに多岐にわたり、計り知れないものであった。しかしながら、筋ジストロフィー患者は手術においては、非常にリスクも高く、周術期の問題は極めて多い。このため、手術にあたっては医師と患者、その家族との十分なインフォームドコンセントが不可欠であり、相互の信頼関係の樹立と、慎重な手術適応の決定が極めて重要となるが、その上での手術的治療は筋ジストロフィー患者の明るい未来を切り開く大きな第一歩であると考えている。

慢性心不全患者におけるβ遮断薬導入後の

心事故発生例の検討

分担研究者： 安村 良男

国立病院機構大阪医療センター

【緒言】β遮断薬は慢性心不全患者の生存率やQOLを改善することが明らかとなり、慢性心不全治療の基本的な治療薬となった。しかし、β遮断薬は導入時に心不全が悪化したり、導入後遠隔期に心事故を再発する患者も存在する。本研究は 1) β遮断薬の導入前の情報から導入後の心事故が予測できないか、また 2) β遮断薬導入後遠隔期に心事故を起こす症例の特徴は何かを検討することである。最後に、3) 心機能が大きく改善した症例ではβ遮断薬を減量できるのか否かを検討した。

【方法】研究 1；拡張型心筋症 (DCM) による慢性心不全患者 117 例を対象とした。carvedilol を 2.5mg/日より開始し、20mg/日を最終到達量とした。投与前と投与 4 ヶ月後に <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラムを施行し、後期像(dH/M)と洗い出し率(WR)を測定し、同時に血中 BNP 濃度(BNP)を測定した。心事故発生を終点とし、前例 1.5 年以上追跡した。研究 2；131 例の DCM 患者で研究 1 と同様に carvedilol を導入し、以後の心事故を追跡した。導入前の左室拡張末期径(Dd)を測定した。研究 3；一年以上 carvedilol 20mg/日(または bisoprolol 5mg/日)を服用し、心不全症状が安定している拡張型心筋症患者 39 例を対象とした。使用しているβ遮断薬を半減し、半減前と 4 ヶ月後に血圧(BP)、心拍数(HR)、WR、左室駆出率(LVEF)、BNP を測定した。

【結果】研究 1；carvedilol 投与前の BNP 値が 300pg/dl より大きい症例は約 50%が導入後に心事故を発生した。カプラン・マイヤー解析によれば、BNP 値が 300pg/dl より大きい症例はそれ以下の症例に比し、dH/M が 1.6 より小さい症例はそれ以上の症例に比し、有意に心事故が多かった。心不全悪化のため carvedilol を最終到達量まで投与できなかった 2 症例はいずれも死亡しており、BNP>300pg/dl かつ dH/M<1.6 であった。研究 2；3例(2.3%)は心不全悪化のため carvedilol の導入に失敗した。これらの症例は死亡に至ったか、外科的処置を必要とした。導入成功例のうち、21 例に心事故が発生した。6 例(4.5%)は突然死した。この症例は carvedilol 導入前 WR が高値(60%-78%)でかつ左室拡大が高度であった(Dd>70mm)。15 例(11.3%)で心

不全増悪による再入院を要した。この 15 例中 6 例は以後に LVAS を装着したか死亡した。15 例中 9 例は内科的治療で対処できたが、全例心不全軽快後 NYHA は悪化した(2.1±0.2 から 2.8±0.3)。また 9 例中 6 例はその後心不全で再入院を繰り返した。すなわち、心不全増悪による再入院を要した 15 例のうち 12 例は心不全軽快後に再度心事故を発生した。研究 3；4 例がドロップアウトし、35 例で解析した。β遮断薬半減後に血圧は変化しなかった(119±14 vs 121±17mmHg)が、HR は 71±9 から 73±10/分に有意に増加した(p<0.05)。NYHA はいずれの症例でも変化しなかった(NYHA I/IIs=31/4)。WR(40.2±8.6 vs 41.0±10.5%)、BNP (37±62 vs 37±63pg/ml)、LVEF (42±12 vs 41±11%)は全体として変化しなかった。しかし、WR が 6%以上(36±11 から 47±13%)増加した 9 例では BNP は変化しなかったが(36±26 vs 38±29pg/ml)、EF が 44±14 から 41±13%へと有意に減少した(p<0.05)。

【考察】拡張型心筋症による慢性心不全患者に carvedilol を導入する際に、導入前 BNP 値>300pg/dl や dH/M<1.6 の症例は導入後の心事故発生を考慮しておく必要がある。また、carvedilol 導入前 WR が高値かつ左室拡大が高度の症例は carvedilol 導入成功後に突然死の可能性があり、WR は突然死の予知に有効の可能性はある。carvedilol 導入中でも、導入成功後でも心不全を再発する患者は心不全軽快後もさらなる心事故の発生率が高い。これらの患者はβ遮断薬治療の限界と考えられ、他の追加治療法を考慮する必要がある。最後に、carvedilol により LVEF が改善し、長期間安定している慢性心不全患者において投与量を半減しても心不全症状や BNP は変化しない。しかし、WR の増加とともに LVEF が低下する症例が存在し、carvedilol 投与量は減量しないほうがよいと考えられた。

### 3年間のまとめ

分担研究者：尾形仁子

札幌社会保険総合病院 内科・循環器科

#### DMDの心不全に対する早期治療について

我々は心不全の出現以前から左室収縮能の低下しているDMD患者10例に対しACE阻害薬とβ遮断薬を使用し経過を観察している。年齢は23.7±7.1歳、β遮断薬開始年齢19.3±5.5歳(12.5—31.3歳)。開始時のLVDD 55.7±4.1mm、%FS 17.8±5.0%、LVEF 40.7±9.2%、BNP 27.1±33.4pg/ml。観察期間 5.5±2.9年(2—10年)。使用しているβ遮断薬はビソプロロール 7名、メトプロロール 2名、カルベジロール 1名。ACE阻害薬はエナラプリル 8名、リジノプリル 2名。10名とも今までに心不全の発症をみていない。現在慢性心不全(CHF)の予後改善効果が強く実証されているのはβ遮断薬とACE阻害薬である。両者は軽症(NYHA Iを含む)から重症までの幅広い重症度のCHFに対し有効であることが明らかとなっている。DMDに合併する心筋障害は重篤であり、NYHA Iの時期に急速に心筋障害が進行する。このため早期から心筋保護的な治療を開始し、心筋障害の進展を防ぐ必要があると考える。現在まではLVEFが40%前後となった時期を目安に治療を開始してきたが、至適な治療開始時期の指標の確立が望まれる。

#### 2) 心筋ストレインイメージング

近年心エコー図(UCG)法において組織ドプラー法を用いた心筋ストレインイメージング法が注目されている。ストレインとは物体に力が加わった時の歪みを意味する。心筋ストレイン( $\epsilon$ )は心筋の収縮・弛緩に伴い心筋に生じる歪みと考えられ、 $\epsilon = dX/X$ ( $dX$ : 変化した心筋の長さ、 $X$ : 元の心筋の長さ)で求められる。本法で心臓の壁運動の定量化及び局所心機能の評価が可能となり、その有用性が注目されている。健常例での左室のradial方向への収縮期の心筋ストレインはUCGの傍胸骨左室短軸像で正の値で経過しその後拡張末期に向けてゼロに近づいていくパターンとなる。我々は心機能が正常で心不全症状のない未治

療のDMDにおいて心筋ストレイン法を施行し、評価を試みた。その結果傍胸骨左室短軸像での左室後側壁から後下壁の心筋ストレインが健常者とは逆の負の値となっている症例を経験した。使用機種はGE社製Vivid7である。本症における心筋障害の好発部位は左室後壁及び側壁であることが報告されている。心機能が正常で心不全症状がなくとも心エコー図上同部位の心筋ストレインに変化が生じている症例を認めることは興味深い。DMDの心筋障害の早期発見に心筋ストレイン法が役立つ可能性があると思われる。

ジストロフィン遺伝子変異迅速診断法の開発および  
ジストロフィン遺伝子異常と精神遅滞の関連に関する  
検討 (3年間のまとめ)

分担研究者：竹島泰弘  
神戸大学大学院医学系研究科小児科学

共同研究者名：松尾雅文<sup>\*1</sup>、八木麻理子<sup>\*2</sup>、橋本博支<sup>\*3</sup>、  
安田剛<sup>\*3</sup>、渡辺一史<sup>\*3</sup>、小椋たみ子<sup>\*1</sup>、松嶋隆二<sup>\*4</sup>

<sup>\*1</sup> 神戸大学大学院医学系研究科小児科学

<sup>\*2</sup> 神戸大学大学院医学系研究科薬効評価学

<sup>\*3</sup> 北海道システム・サイエンス株式会社

<sup>\*4</sup> 神戸大学文学部心理学

### 【はじめに】

近年、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) に対して個々の症例の遺伝子異常に対応したオーダーメイド分子治療が注目されている。このような治療法を臨床に応用する上において、ジストロフィン遺伝子診断が不可欠である。従来、ジストロフィン遺伝子異常の同定はサザンブロット法、マルチプレックス PCR 法などによって行われてきた。しかしこの遺伝子は 3000kb に及ぶ巨大な遺伝子であり、さらに欠失・点変異など多彩な変異がみられるため、従来の診断法は十分なものではなかった。

今回の研究では DNA マイクロアレイを用いた迅速かつ診断確定率の高いジストロフィン遺伝子診断法を開発し、臨床の場において実用化することを目標としている。まず cDNA マイクロアレイ (各エクソンの全配列を増幅しガラス板に固定する) を作成し基礎的な検討を行った。その上で、均一な製品を大量に作成することが可能であり商品化により適しているオリゴマイクロアレイ (各エクソンの配列に相当する短鎖合成 DNA をガラス板に固定する) を作成し、反応条件の検討を行った。ジストロフィン遺伝子全エクソンの迅速増幅法の開発に関しては、ユニバーサルプライマーを用いた PCR 法によって全エクソンを同時に増幅する方法とマルチプレックス PCR 法を用いた方法の両者の検討を行った。これらの検討によって、2 日間という短期間で正確にジストロフィン遺伝子欠失を診断するシステムを開発することに成功した。

さらに、DMD におけるジストロフィン遺伝子異常と精神遅滞の関連に関する検討を行い、精神遅滞における Dp140 の関与を明らかにした。

### 【cDNA マイクロアレイによる解析】

cDNA マイクロアレイを用いて、ジストロフィン遺伝子のエクソン欠失変異診断システムを開発した。

迅速かつ高診断率であることを実現するためには、①マイクロアレイのデザイン、②症例より抽出した DNA の処理方法の開発、③反応条件の最適化を行う必要がある。まず、①として、ジストロフィン遺伝子の各エクソンに相当する cDNA をスライドガラス上に固定した cDNA マイクロアレイを作成し検討を行った。また、②として、まず、症例のゲノムをフィルターメンブランに固定し、そのメンブランに各エクソン配列の両端にユニバーサルプライマーの配列を付加したプローブをハイブリダイゼーションした。その後、ハイブリダイズしたエクソンプローブのみを、ユニバーサルプライマーによって増幅することにより、ただ 1 回の PCR 反応のみで症例のエクソンを増幅する方法を用いた。

症例の検討はエクソン 46 から 51 の欠損症例とエクソン 52 の欠損症例で行なった。

正常者と DMD 症例の各エクソンにおける蛍光強度の比について検討したところ、欠損しているエクソンのみを検出することが可能であった。

### 【オリゴマイクロアレイによる解析】

次に、cDNA マイクロアレイで得られた結果を踏まえ、短鎖合成 DNA を用いたオリゴマイクロアレイの作成を行った。オリゴマイクロアレイは cDNA マイクロアレイに比べて高い特異性で遺伝子を検出することが可能である。また、マイクロアレイを大量に作製する際に、合成 DNA を用いたオリゴマイクロアレイは製造コストを減らすことができ、また安定した商品を生産できる利点がある。①マイクロアレイのデザイン：オリゴマイクロアレイは各エクソン内の配列に相当する 60 塩基のオリゴ DNA をスライドガラス上にスポットングして作成した。②症例より抽出した DNA の処理方法：簡便かつ迅速に処理できる方法としてマルチプレックス PCR 法による検討を行った。マルチプレックス PCR 法によって症例のジストロフィン遺伝子各エクソンを増幅する方法では、色々なプライマーの組み合わせによってマルチプレックス PCR 法の検討を行ったが、最終的に 3 種類のプライマーセットを用いた PCR 反応産物をミックスすることにより全エクソンを増幅することに成功した。

マルチプレックス PCR 法によって増幅した正常ジストロフィン遺伝子各エクソンを Cy3 によって、DMD 症例ジストロフィン遺伝子各エクソンを Cy5 によって標識し、両者をオリゴマイクロアレイに競合ハイブリダイゼーションし、Cy3 (正常ゲノム) と Cy5 (DMD 症例ゲノム) の蛍光強度の比を計測し、欠失エクソンの判定を行った。

エクソン 5-11 の欠失を認める症例において検討したところ、欠失エクソンは、Cy3/Cy5 比がいずれも 25 以上であり、欠失を明確に同定することが可能であった。

同様の解析を他のエクソンの欠失症例の DNA を用いて行った。いずれの症例においても欠失エクソンを正確に同定することが可能であった。

#### 【Duchenne 型筋ジストロフィーにおける遺伝子異常と精神遅滞に関する検討】

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)症例では、およそ 1/3 の症例において精神遅滞がみられる。しかし、その機構は明かではない。私達は以前に DMD における精神遅滞と遺伝子欠失領域に関して検討を行ない、ジストロフィン遺伝子に欠失を有する症例において、欠失がイントロン 44 より下流に及ぶ症例において有意に精神遅滞の合併が多いことを報告した。今回、症例数を増やして DMD111 例を対象とした検討を行ない、さらに遺伝子欠失症例のみではなく重複、微小変異の症例も加えて、遺伝子異常と精神遅滞の関係について検討した。

WISC-R を施行した症例では、IQ は  $84.9 \pm 17.2$  (平均  $\pm$  標準偏差) で、VIQ は  $86.9 \pm 19.0$ 、PIQ は  $85.6 \pm 17.0$  であった。WPPSI を施行した症例では、IQ は  $72.5 \pm 15.6$  で、VIQ は  $71.0 \pm 14.6$ 、PIQ は  $84.0 \pm 15.3$  であり、新版 K 式発達検査を施行した症例では、DQ は  $73.9 \pm 25.1$  で、言語・社会は  $73.5 \pm 23.9$ 、認知・適応は  $75.2 \pm 25.2$  であった。IQ/DQ が 70 未満の精神遅滞の症例は 34 例 (31%) であり、70 以上 85 未満の境界領域の症例が 31 例 (28%)、85 以上の正常域の症例は 46 例 (41%) であった。IQ70 未満の症例に関して VIQ および PIQ を検討したところ、WISC-R を施行した症例では平均 VIQ は 62.1 であり、平均 PIQ は 66.9 であった。また、WIPPSI を施行した症例では同様に平均 VIQ 57.7、平均 PIQ 71.7 であった。

次に遺伝子異常と IQ の関連に関して検討を行なった。111 例中欠失が 61 例 (55%) にみられ、重複が 7 例 (6%)、微小変異が 16 例に認められた。27 例は解析中である。欠失あるいは重複がイントロン 44 より下流に及ばない症例およびナンセンス変異などの微小変異がエクソン 44 より上流に認められる症例を「5 群」、欠失あるいは重複がイントロン 44 より下流に及ぶ症例および微小変異がエクソン 45 より下流に認められる症例を「3 群」として比較した。その結果、「5 群」では 41 例中 IQ が 75 以下の症例が 9 例 (22%) であったのに対し、「3 群」では 43 例中 IQ が 75 以下の症例が 25 例 (58%) であり、「3 群」において IQ の低い症例が有意に多く

認められる ( $P < 0.01$ ) ことが明らかとなった。

イントロン 44 には Dp140 のプロモーターがあるため、「5 群」では Dp140 の発現は認められるが、「3 群」では Dp140 の発現は認められない。脳におけるジストロフィンの機能は未だ明かではないが、今回の結果より、Dp140 などのジストロフィンアイソフォームが知能と何らかの関連を有している可能性が考えられる。

#### 【まとめ・今後の展望】

私たちは、DMD の治療として、ジストロフィン遺伝子において欠失しているエクソンに隣接するエクソンをスキップさせ機能的なジストロフィン蛋白の発現を誘導する治療法を開発し、臨床応用を開始している。また、ナンセンス変異を有する症例に対し、ゲンタマイシンによる治療法もすでに臨床応用の段階に入っている。このように症例でみられる遺伝子異常に応じたオーダーメイドの分子治療の臨床応用が開始されている。今回確立した診断システムはこのような分子治療の発展を大きく推進するものである。また、今回開発したシステムはジストロフィン遺伝子異常のみではなく、他の遺伝子異常にも応用することが可能である。臨床の場において、遺伝子診断は非常に身近なものになってきているが、迅速かつ高い診断率のマイクロアレイを用いた診断システムが、普遍的な遺伝子診断法として広く普及する可能性がある。

今回、マイクロアレイを用いたジストロフィン遺伝子欠失解析システムの開発に成功した。ジストロフィン遺伝子異常では欠失変異がおよそ 6 割であり、3 割の症例では点変異がみられる。今回の成果をもとに、オリゴマイクロアレイを用いた点変異解析システムの開発を行っていく必要がある。

また、DMD でみられる精神遅滞に関しては、Dp140 が何らかの役割を果たしている可能性があると考えられる。今後さらに検討を加え、筋のみでなく中枢神経系も視野においた治療法を見出していくことが重要である。

## EM-algorithmによる生存関数の推定

— 2年間の研究のまとめ—

分担研究者： 菊池 泰樹

分担研究者所属： 長崎大学医学部保健学科

共同研究者： \*1 野間口謙太郎, \*2 安楽和夫

\*1 高知大学理学部, \*2 西南学院大学文学部

### 【緒言】

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床試験」(筋ジストロフィー臨床研究川井班)の分担研究者として平成15年度より参加した。臨床研究に関連したテーマとして生存関数の新しい推定方法について検討した。

### 【方法】

生存時間分析においては通常、生存時間  $T$  の分布として指数分布、あるいはWeibull分布が仮定される。本研究ではWeibull分布を拡張したGamma-Weibull分布、さらに拡張した一般ガンマ分布を仮定した場合の推定法について研究を行った。生存時間  $T$  にGamma-Weibull分布、あるいは一般ガンマ分布を仮定した場合、生存関数が積分を含んだ形で与えられるので、通常のNewton-Raphson法によるパラメータの推定は容易ではない。そこで、何らかの理由で追跡不能となり観察が打ち切られた症例について、打ち切りとならなかったと仮定した場合の生存時間を欠損データとみなして、モデルを構築し、欠損値をもつデータの解析に広く利用されているEM-algorithmによる生存関数の推定法を開発する。

### 【結果】

平成15年度はまず、Weibull分布の場合について研究した。この分布の密度関数は

$$f(t; \theta) = \frac{c}{\eta} \left(\frac{t}{\eta}\right)^{c-1} \exp\left(-\left(\frac{t}{\eta}\right)^c\right), \quad t \geq 0$$

であり、パラメータは  $\theta = (\eta, c)$  である。この場合は通常のNewton-Raphson法によるパラメータの推定が可能であるため、EM-algorithmを用いる必要はない。EM-algorithmによる推定法の妥当性について考察するため、あえてEM-algorithmによる解析をおこなったところ、これによる推定値がNewton-Raphson法による推定値に収束することが確認された。

次に、Gamma-Weibull分布の場合について研究を行った。この分布の密度関数は

$$f(t; \theta) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{c}{\eta} \left(\frac{t}{\eta}\right)^{c\alpha-1} \exp\left(-\left(\frac{t}{\eta}\right)^c\right), \quad t \geq 0$$

であり、パラメータは  $\theta = (\eta, c, \alpha)$  である。このモデルについてはEM-algorithmを用いるアルゴリズムの枠組みは導出したが、数値例の解析までは完了していない。

平成16年度はGamma-Weibull分布にシフトパラメータを付け加えた一般ガンマ分布の場合について研究を行った。この分布はサポートが、シフトパラメータに依存するもので、次の密度関数

$$f(t; \theta) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{c}{\eta} \left(\frac{t-\gamma}{\eta}\right)^{c\alpha-1} \cdot \exp\left(-\left(\frac{t-\gamma}{\eta}\right)^c\right), \quad t \geq \gamma > 0$$

をもつ。ここでパラメータは  $\theta = (\eta, c, \alpha, \gamma)$  である。この場合もEM-algorithmを用いるアルゴリズムの枠組みは導出したが、数値例の解析までは完了していない。

### 【考察】

Gamma-Weibull分布、一般ガンマ分布ともに、数値例の解析においては、収束する結果が未だに得られていない。両分布とも密度関数に含まれるガンマ関数の取り扱いに注意を要するため、アルゴリズムの構成にさらなる考察が必要であることがわかってきた。今後はまず、よりシンプルなGamma分布を仮定したモデルでの解析について研究を行い、ガンマ関数の取り扱いについて検討する必要がある。

次に、シフトパラメータを含むモデルについては、分布に要求される正則条件が満たされないため、推定値の精度の推定が容易ではない。この問題についても、一般ガンマ分布よりシンプルなモデル、例えば指数分布やWeibull分布を正の方向へシフトしたモデルについての研究から始める必要があると思われる。

在宅の神経・筋疾患をもつ者のニーズ  
—当事者からの聞き取り調査を通して—

分担研究者： 貝谷 久宣  
社団法人筋ジストロフィー協会

共同研究者： \*貝谷嘉洋, 河端静子  
\*上智大学

### 【目的】

ノーマライゼーションの環境の中で重度の神経・筋疾患をもつ者が将来の目標・人生設計に向けて自己実現を図っていくことが、あるべき地域社会での姿であることを前提とし、現状およびその方向へ向かうためのニーズの一環として医療・福祉に対するニーズを明らかにする。またそれを満たすためのサポートはどうあるべきかを、明らかにするため。

### 【方法】

(1) アンケート調査 筋ジストロフィー（神経原性筋疾患含む）をもつ在宅者を対象に、平成13年7月15日から8月31日の間、(社)日本筋ジストロフィー協会の各県支部を通して会員、非会員に、調査表を1,797通配布して、回答の協力を求めた。調査表は、基本事項に加え、所得、医療、生活実態、要望などを多岐にわたり選択および記述形式で質問した（入所者についても同様の調査を行った）。

分析はSPSSを利用し、クロス集計や多変量解析等を行った。

#### (2) 聞き取り調査 アンケート調査

地域で暮らす在宅の神経・筋疾患をもつ者12名（昨年度の3名を含む）の自宅を本人が筋ジストロフィーをもつ研究者が訪問し、質的調査の1つである聞き取り調査を行う。聞き取り調査は1対1の対面で行い、1名当たりの時間は1時間30分程度とする。

年齢、性別、病型、同居家族などについては、予め用紙を作成し、調査のはじめに訊ねて記入する。

また、自己実現、ニーズ（医療、介助、支援機器、移動など）、コミュニティーのサポートに関するものについては、半構造化インタビュー（問題中心インタビュー）とし質問内容のインタビューガイドを作成するが、順序や内容の深度については状況に応じて変更する。なお、インタビューは録音する。

さらに、調査協力者が在住する市区町村の医療・福祉サービス実態については調査票により調査する。

これらから筋ジストロフィー者の医療・福祉のニーズを分析し、あるべきサポートを分析する。

### 【結果】

(1) アンケート調査 調査表1,007通を回収し、回収率は56.0%であった。いずれも有効回答で、男性66.2%、女性32.9%。平均年齢は35.9歳、未婚者の割合は69.2%である。型別ではD型は31.3%と最も多い。身障者手帳は92.2%が所有し、そのうち68.1%が等級1級、23.4%が心肺機能に何らかの障害があるとしている。

18歳以上で有給の仕事についていると答えた者が17.9%である。外出は41.3%が毎日していると答えている。また、障害基礎年金は20歳以上の72.2%が受給し、生活保護を受けている者は1.6%にとどまる。

何らかの形で国立療養所を利用しているのは58.2%である。医療に関わる自己負担額の平均は年間10万円程度である。また、複数回答で84.7%が主な介助者として2親等以内の家族をあげた。1日に必要とする介助の時間は平均11.2時間だが、行政からの介助サービスはそのうち平均1時間程度である。

行政から受けている給付等では「車いすなど福祉機器」が最も多く、行政への要望は「住宅改造費用の助成」が最も強い。

(2) 聞き取り調査 アンケート調査 現在のところ12ケースの調査を終えた。

地域は北海道2、関東7、沖縄3ケースである。男性が8、女性が4ケースである。

機能レベルは軽度であったのは2ケースで、残り10ケースは重度で日常生活のほとんどに介助が必要であり、その内1ケースが寝たきりで人工呼吸器を使っている。また、筋ジストロフィーではない脊髄性の筋萎縮症者が4ケース含まれる。

6ケースは既婚で、6ケースの未婚者のうち4ケースは親と同居で、残り2ケースは自立生活をしている。

教育については、普通高等学校を卒業したのは5ケースでそのうち1ケースは4年制大学在学中である。養護学校高等部を卒業したのが6名で、うち1名は4年制大学を卒業している。残り1ケースは養護学校中等部である。

### 【考察】

(1) アンケート調査 回答者のほとんどは重度の障害者で、未婚の失業者が多く、近親の家族とともに生活している。介助、社会参加については家族がほとんど担い、医療は国立療養所を中心に受けている。

(2) 聞き取り調査 まずほぼ全員が、「自立」を自己実現の重要なものとして位置づけている。ここでいう自立とは、自薦ヘルパーを自身で管理し一人暮らし（または配偶者と同居）をすること、親と同居しても有給の仕事をもつことなどのどちらかの意味である。また病気をほぼ完全に受容し、

治るということに大きな望みをもっていないケースがほとんどだった。

医療については自己管理ができているケースが多く、不満はあまり聞かれなかった。専門医療機関への通院の頻度、薬の服用、リハビリの利用については、かなり限定されていた。

介助について。支援費制度によって介助サービスの支給量は、導入前に比べて確実に増加している。介助内容によって枠組みが細かく定められ、使いにくい制度であるという指摘が多くされた。

支援機器の利用は、先進諸国と比べると質・量ともに抑えられているという印象である。特に電動車いすの電動リクライニング機能の利用は1ケースのみであった。

#### 【結 論】

(1) アンケート調査 全体を通して筋ジストロフィーをもつ者の生活は、介助、社会参加については家族の全面的な負担により成り立っている一方、行政の給付および行政サービスが著しく限られていることが判明した。

さらに、1人あたりの在宅者にかかる政府の支出は入所者と比べて圧倒的に少なく、今後関係者と協力しつつ是正していく必要がある。

(2) 聞き取り調査 今回の調査では比較的活発な人々が多く、自立度の高いケースが多かった。

行政の制度やバリアフリー・インフラは全体としてかなり充実してきているが、柔軟性がなく必要な人に十分なサービスが行き渡っているとはいえない。周りとの妥協・協調のなかでバランスを取りながら生活しているケースが目立った。とはいえ、「値段が高いからそのサービスは受けない」「前はそう思っていたけど今は・・・」「何とかなっている」という言葉に代表されるように、自己実現に向けてニーズが満たされているとはいえない現状が浮き彫りになった。

また、自己実現をしていく上で健常者と比べて不利になるようなサービスの欠如や不整備も多く存在することが明らかになりつつある。

#### 【文 献】

1. Natterlund B, Ahlstrom G.  
Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy.  
J Rehabil Med. 2001 Sep;33(5):206-11.
2. 大谷信介ら：社会調査へのアプローチ、ミネルヴァ書房、1999
3. 国際障害分類日本協力センター：WHO 国際障害分類第2版ベータ2案完全版、WHO、2000
4. 日本障害雇用促進委員会障害者職業総合センター：

難病等慢性疾患者の就労実態と就労支援の課題 調査研究報告 No. 30、1998年8月

5. 埜中征哉：臨床のための筋病理、第2版、日本醫事新報社、1993
6. 古谷野亘：数学が苦手な人のための多変量解析ガイド、川島書店、1988
7. ベンクト・ニリエ：ノーマライゼーションの原理、増補改訂版、現代書館、2000



# 年度別実績報告書

総括研究報告・各分担研究報告





平成 1 4 年 度



# 14 指 - 5 筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究 主任研究者 国立精神・神経センター武蔵病院 川井 充

## 1 研究目的

目の前の患者に現在利用可能な薬剤や技術を用いて、症状の改善や寿命の延長など直接役に立つ「臨床研究」を行う。研究は倫理的かつ科学的な方法で行われ、提供される結論は今後の筋ジストロフィー（以下筋ジス）の治療を選択するときにエビデンスとして採用されるものをめざす。費用・労力対効果の観点から頻度の高い病気、頻度の高い症状、重大な症状を重視する。

筋ジス医療が抱えている重大な問題5つをテーマにとりあげ、下記共同研究を行う。

1) 心不全治療：デュシェンヌ型筋ジスの心不全に対するβ遮断薬治療の有用性と安全性を確立。同薬剤の心機能低下の進行を予防する効果の有無を検証。

2) 筋強直性ジストロフィー：筋強直性ジストロフィーの医学的管理の標準化：筋強直性ジストロフィーの主たる全身臓器病変の累積出現率をDMPK遺伝子のCTG反復回数の階層別に調べ、診療ガイドラインを策定。

3) 側彎症：筋ジスの側彎症の手術の有用性と安全性を保存的治療と比較しながら検討。全国各ブロックに手術の拠点病院を指定。

4) 遺伝子検査：頻度の高い筋ジスの遺伝子検査の技術を改良し、保因者診断も含めて必用時にどこでも行えるような体制を構築。

5) QOL評価尺度：治療等の介入の効果を患

者自身の判断を通して判定するため、筋ジスの主観的QOL評価尺度を開発。

## 2 研究組織

本研究班は、神経・筋疾患政策医療ネットワークの重要な部分を構成する筋ジス担当国療等と、共同研究プロジェクト遂行にあたって不可欠な専門家より構成された。

主任研究者：川井充（国立精神・神経センター武蔵病院第2病棟部）

分担研究者：田村拓久（国療川棚病院）大澤真木子（東京女子医科大学小児科）石川幸辰（国療八雲病院）本吉慶史（国療下志津病院）安東範明（国療西奈良病院）松村剛（国療刀根山病院）榎本博之（10月まで）・片山隆行（11月以降）

（国療道北病院）山田史朗（国療岩本病院）今野秀彦（国療西多賀病院）小林顕（国療道川病院）布施滋（国療東埼玉病院）近藤浩（国療新潟病院）土屋一郎（国療箱根病院）本家一也（国療医王病院）渡辺宏雄（国療長良病院）久留聡

（国療鈴鹿病院）樋口嘉久（国療宇多野病院）多田和雄（国療兵庫中央病院）下山良二（国療松江病院）福田清貴（国療原病院）足立克仁（国療徳島病院）菅理恵（国療筑後病院）今村重洋

（国療再春荘病院）後藤勝政（国療西別府病院）隈本健司（国療宮崎東病院）園田至人（国療南九州病院）岡本裕嗣（国療沖縄病院）佐野壽昭（徳島大学医学部人体病理学）池田宇一（自治

医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門)  
許俊鋭 (埼玉医科大学心臓血管・呼吸器外科)  
高相晶士 (国療千葉東病院) 安村良男 (国立循環器病センター内科心臓部門) 尾形仁子 (札幌社会保険総合病院内科循環器科) 貝谷久宣 (社団法人筋ジストロフィー協会)

研究協力者: 磯村正 (葉山ハートセンター) 竹島泰弘 (神戸大学医学系研究科小児科・遺伝子診療部) 山森俊治 (三菱化学ピーシーエル遺伝子検査部)

### 3 研究成果

#### 1) 心不全治療

デュシェンヌ型筋ジスの心機能障害に対するカルベジロールの有効性と安全性の確立のため、左室駆出率が 40%未満および 40%以上 50%未満の患者を対象とする臨床試験のプロトコールを作成した。左室駆出率 50%以上の症例に対する同薬剤の心筋症進行予防効果検証のプロトコールも作成した。心不全の外科的治療法の可能性も検討した。

#### 2) 筋強直性ジストロフィー

DMPK 遺伝子の CTG 反復回数階層別の主要症状累積発現率に関する多施設共同の観察的研究のための研究プロトコールが作られた。この他、本症心機能の経年変化、核医学による心機能検査所見、エナラプリル嚔下障害治療の可能性、アマンタジンによる、夜間低酸素血症の治療の可能性などが示された。

#### 3) 側彎症:

全国の筋ジス専門施設において側彎の予防および治療に関して行なわれているマネーজে

ントについて調査を行なった。側彎未発生例に対して予防のための理学療法を行なっているのは 13 施設 (68%)、自施設で側彎に対する手術が可能な筋ジス施設は 5 施設で手術執行症例は 20 例であった。また千葉東病院から多数例の手術経験の報告が行なわれた。

#### 4) 遺伝子検査:

筋ジス担当 27 施設の実務担当者を選定した。自施設で遺伝子診断を行なっているのは 4 施設、外注している施設が 19 ヶ所 (うち 8 施設は PCR 関連の装置を保有)、遺伝子検査・診断とも全く行っていない施設が 4 ヶ所であった。FISH 法による DMD 遺伝子欠失保因者診断、DNA マイクロアレイを用いた迅速診断を開発中である。

#### 5) QOL 評価尺度:

アンケート調査で筋ジスの QOL を規定する要因として 14 領域があげられた。各領域を念頭において質問項目を募集し、409 の質問項目がよせられた。この中から一次調査のために用いる調査項目 150 を選定した。今後因子分析法で 10 以下の領域、50 以下の質問にしぼり、質問紙法による疾患特異的主観的 QOL 評価尺度作成する。

#### 6) その他:

研究成果や標準的治療の普及、医療関係者や患者への臨床研究情報の提供、分担研究者および研究協力者間の情報交換を目的として、ホームページを開設した。

<http://www.pmdrinsho.gr.jp>

The Clinical Studies on Treatment and Medical Management of Muscular Dystrophy

Mitsuru Kawai, M.D.

National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders

This study project attempted to improve treatment and medical management of muscular dystrophy using currently available drugs and technology.

1) Treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy

The recent improvement of respiratory management in neuromuscular disorders has brought a remarkable elongation of life span in Duchenne muscular dystrophy on the one hand and the replacement of the alveolar hypoventilation by cardiac failure as the primary cause of death on the other hand. The treatment and prevention of cardiomyopathy has become a challenging problems in the clinical management of the patients. We planned a multi-centric randomized open-label clinical trial of carvedilol for the treatment of early and advanced cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy.

2) Medical check-up of myotonic dystrophy patients

The causative gene of myotonic dystrophy was reported in 1992, however, patients have not benefited from medical progress over recent 10 years. The life span of the patients is still around 55 years and respiratory complications, malignant neoplasm, cardiac problems and sudden death are life-threatening problems. To establish a standard medical check-up guideline, we initiated a multicentric observational study to obtain the cumulative incidence of major problems for each CTG repeat size class of DMPK gene using survival analysis.

3) Treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy

As the life span of Duchenne muscular dystrophy patients has improved, scoliosis has become a critical problem in respiratory management. It also greatly undermines the QOL of the patients. A questionnaire survey demonstrated that preventive physical therapy is provided in 68% of National Muscular Dystrophy Hospitals, while surgical

intervention can be performed in only 5 Muscular Dystrophy Hospitals. Medical service for the treatment of scoliosis in muscular dystrophy is not sufficiently available in Japan.

#### 4) Gene diagnosis of muscular dystrophy

Gene diagnosis is very important in clinical management and genetic counseling. It is also the basis of clinical investigation. Unfortunately, only 4 of 27 National Muscular Dystrophy Hospitals perform gene study of Duchenne muscular dystrophy in their own laboratory. Nineteen hospitals submit DNA to commercial laboratories. The multiplex PCR method using Chamberlain and Beggs' primers is currently the most widely employed. A new technique of deletion detection for Duchenne muscular dystrophy carriers using the FISH method is under development. Development of a DNA microarray technique for rapid detection of dystrophin gene deletion is also under way.

#### 5) Self-rating QOL scale for muscular dystrophy

Development of a disease specific subjective QOL scale is necessary as an outcome measure of intervention such as current drug trial or gene therapy in the near future. To construct such a self-rating scale in the field of muscular dystrophy, we made a list of 150 questions covering various aspect of daily life, candidates for a presumable determinant of QOL. The questions will be answered by a large number of muscular dystrophy patients. The final self-rating scale will be a questionnaire consisting of 50 questions or less that can be classified into less than 10 factors by factor analysis.

## 介入の効果判定のための筋ジストロフィーQOL 評価尺度の開発 (1) QOL関連調査項目の収集

分担研究者：川井 充  
国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

共同研究者：大澤真木子1), 猪子香代1), 高澤みゆき1), 石井かやの1), 斉藤利雄2), 杉山浩志3), 野崎雅之4), 小池亨5), 吉田誠6)  
1) 東京女子医科大学小児科, 2) 国立療養所刀根山病院神経内科, 3) 国立療養所箱根病院指導室, 4) 国立療養所新潟病院指導室, 5) 国立療養所東埼玉病院指導室, 6) 国立療養所下志津病院指導室

### 背景

近年筋ジストロフィーに対してステロイド、クレアチンβ刺激薬などにより筋障害の改善や進行抑制が試みられるようになってきた。呼吸管理によりデュシェンヌ型筋ジストロフィーの寿命は10年延長し、現在心不全の薬物治療の臨床試験が計画されている。遺伝子治療の研究も活発に行われ、近い将来臨床応用も可能になることが期待される。一方、科学的手法を用いて臨床研究が行われるようになり、その効果判定も寿命や筋力などの他覚的評価に加えて、患者本人の主観的QOL評価をあわせ用いることが一般的になりつつある。QOL評価尺度には、SF-36やEUROQOLなどのように疾患の種類を越えて比較可能な疾患非特異的尺度とパーキンソン病のPDP39のように特定の疾患で特異的に障害される内容をいくつかの因子に分けて評価する疾患特異的尺度の2種類があり、両者を組み合わせて評価することが多い。これまで筋ジストロフィーには治療等の介入の効果判定するための疾患特異的なQOL評価尺度がなく、今後の治療研究のための基盤整備としてこれを開発することが求められている。QOL評価尺度が開発されれば、治療のみならず、パラメディカルスタッフや福祉関係者によるQOL改善の取り組みの成果の評価も同様に定量的に行うことが可能となる。

### 目的

筋ジストロフィーおよび関連疾患の治療等の介入の効果判定するための疾患特異的な質問紙法による主観的QOL評価尺度を3年間で開発する。対象疾患はさまざまな病型の筋ジストロフィーと遺伝性進行性神経原性筋萎縮症で、性別、療養形態(在宅、入院)を問わず、歩行可能な段階から車椅子使用、臥床に至るまでの様々な障害段階患者に対して適用可能なものをめざす。質問紙にある50程度の調査項目に対して患者が自己記入により回答できる形式にし、文章は12歳以上の患者が理解し回答できる程度のものとする。本年度の研究の目的は因子分析を行うために一次調査に用いる150項目の調査項目リストを作成することである。

### 方法

筋ジストロフィーの医療と医療、生活指導、療養相談、心理療法に従事している医師、児童指導員、心理療法士に対して、筋ジストロフィー患者のQOLを規定すると考えられる要因は何かに関して質問を行った。実際には原型となる項目を11ほどあげ、これに不足するものを追加してもらうという方法でアンケート調査を行った。この追加された要因

をふまえた上で、患者に質問紙による調査を行うときに用いる具体的な調査項目の候補となる質問を募集した。募集によって得られた多数の項目から一定の基準で取捨選択を行い150項目の調査項目リストを作成した。

### 結果

アンケート調査の結果、筋ジストロフィーのQOLを規定する要因として、以下の14項目があげられた。1) 運動機能低下によるADLの障害、2) 疼痛、呼吸困難などの身体的苦痛、3) 不安感 気分、情緒、情動の異常、4) 自己イメージの劣化、5) 人間関係の問題(友人を含む)、6) 社会生活の問題(学校、職業、社会参加 経済生活を含む)、7) 家庭生活の問題、8) 生き甲斐 趣味 余暇活動の問題、9) 将来に対する展望、10) 医療 福祉に対する満足(病気に対する理解も含む)、11) 生活環境(病室や自宅の構造 設備を含む)、12) 食事 排泄 睡眠の支障、13) 異性 恋人 性、14) 整容 みだしなみ。それぞれの項目を念頭におきながら質問項目を募集したところ、409項目の質問項目がよせられた。これら質問の中には、入院療養を前提としたもの、男性患者を前提としたもの、特定の障害段階を前提としたもの、質問の内容のわかりにくいものなどが含まれていた。また重複する内容のものも存在した。1) 中学生以上の人であれば理解できること、2) 意味が明確でいろいろな意味に解釈できないこと、3) すべての病型、障害程度、性、療養形態(在宅、入院)の患者に理解でき、意味がある調査項目であること、4) 主観的QOLに関する調査項目であること、5) 倫理的に問題がないこと、の5つの観点からすべての調査項目をチェックし、問題のあるものを除いた上、さらに内容が重複するものを除外して、一次調査のために用いる調査項目150を選定した。自己イメージの劣化に関する質問、生き甲斐に関する質問、将来の展望に関する質問の中には、「生まれてきてよかったと思うか」など患者を精神的に傷つける恐れのある質問も含まれていた。一次調査の調査票作成にあたっては、1) 生まれてきてよかったと「思わない・・・思う」という項目に関してアンダーラインの部分を5段階に分け、自分ほどのあたりに位置するかを尋ねるという形式で行う、2) このような質問が連続しないように、いろいろな領域の質問が不規則な順序で現れるような配慮を加えた。さらにこれらを若干名の筋ジストロフィー患者に見せ、わかりにくい質問、心を傷つけるような質問が含まれているかどうか尋ね、若干の修正を加えた。さらに患者に対する説明に用いる文書を作成した。

### 考察

本年度得られた150調査項目からなるバッテリーは、一次調査としておよそ750名の筋ジストロフィー患者に対する匿名アンケート調査に用いられる。その結果に対して因子分析を行い、10前後の因子を抽出するとともに、変動の少ない項目、平均値に著しい偏りの見られる項目を除外することによって、最終的に50前後の質問項目を選択する。匿名アンケートであるので、説明文書は作成するが、署名による同意は不要と考える。一次調査に関して、国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会に承認を申請する予定である。

## 筋ジストロフィーにおける脊柱側弯マネジメントの重要性

分担研究者： 川井 充  
国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科

筋ジストロフィーの側弯に対する対策と研究の現状について概説し、本研究班でとりくも研究プロジェクトのひとつを提案したい。

### (1) 背景

デュシェンヌ型をはじめとする小児期発症の筋萎縮症患者はしばしば歩行不能となったあと急速に側弯が進行することがある。また顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーでは歩行可能な時から著しい脊柱前彎曲が出現し、歩行不能となったあとも進行し日常生活活動に障害をきたすことがある。かつては筋ジストロフィーの脊柱変形に対して、リハビリテーションの立場から装具を用いた起立歩行訓練を強力に行い、進行を防ぐ努力がなされていた。しかし、いずれも患者にとっては「楽しくない」訓練であって、時間を「有意義に使いたい」という「QOL重視」の時代の流れによって、その努力は以前ほど真剣には行われていないように見える。一方欧米ではあたりまえのように行われている、側弯矯正手術は日本では限られた施設で少数例が行われているのみで、長期経過観察の報告も患者満足度の調査の報告もみられない。

### (2) なぜ脊柱変形に関心をはらうべきか

1 美容上の問題： 筋ジストロフィー患者にとって、体の変形が少なくより美しく見えるということは、今後ますます重要になろう。主観的QOLの改善のためには、自己イメージの低下はなんとしても避けなければならない問題である。

2 座位バランスの問題： 側弯症があると自力で座位をとることが困難になり、痛み、座位バランス不良などで長時間車椅子上で過ごすにも制約が生ずるようになる。さらに座位のみならず、臥位でも圧分布の偏りから痛みを生じやすい。

3 呼吸管理上の問題： 側弯は脊柱の変形のみにとどまらず、心臓、肺、腸管など内臓のねじれと変形を伴う。とくに、デュシェンヌ型では胸郭の可動性を制限し呼吸筋障害の程度を超えて呼吸機能を低下させる。また高度の側弯には気管、気管支の狭

窄や変形は必発で、無気肺や肺炎、気管切開後の気管無名動脈瘻の原因となる。いずれも将来かならず必要となる人工呼吸管理を困難にする要因となる。

### (3) この班研究で解決すべき疑問(課題)とプロジェクトの提案

1 側弯の進展の予測：どのような患者に将来側弯が急速に進行するかを、早い段階で予測することはできないか。

2 保存的治療で側弯の進行を予防できるのか

3 すでに側弯矯正手術を行った患者の長期経過観察 患者は満足しているのか。

1の側弯症予測因子に関して、現時点で最も確実にいえることは、経時的肺活量検査のピーク値が1900ml以下であること、14歳以下にピーク値となり以後低下に転じる症例では側弯の進行がが速いことである。

しかし、我々の施設に紹介されるかなりの症例ではスパイロメトリーの経過観察を開始した時点ではすでに、肺活量の低下相に入っており、この基準が使えない。その場合、肺活量あるいは%肺活量と年齢との関係を示すグラフにデータをプロットすると、どの領域にあるかで、呼吸機能低下の進行の速さと側弯の進行を予想できる。

このように判断される側弯危険群の症例に対して、側弯矯正手術について説明し、手術を希望した症例には外科治療を行い、希望しなかった症例には保存的治療を施す。両群の経過を観察し、差があるかどうかを検証する。事実上保存的治療も行えなかった症例を第3の群として対照群におくことも可能であろう。

## 筋ジストロフィー患者へのクレアチン投与の試み

分担研究者 田村拓久  
共同研究者 福留隆泰、渋谷統壽  
国立療養所川棚病院

### 緒言

クレアチンは筋細胞内でエネルギーバッファーとして働いており、①ATPの分解を妨げる②蛋白質合成を促す③蛋白質崩壊を防げる④細胞膜を安定化させる、といった作用が報告されている。このことからスポーツ医学では筋力増強作用、疲労予防作用、筋肉増大作用があることが知られており、筋ジストロフィー患者でも同様の作用が期待され、歩行可能な患者群での短期間投与における効果が報告されている。本研究では重症度の高い入院中の筋ジストロフィー患者に長期間クレアチンを投与して、筋力増強の有無および副作用発現について検討した。

### 方法

入院中のデュシャンヌ型筋ジストロフィー3名(DMD1:16歳,機能障害度VII, DMD2:19歳,機能障害度VIII, DMD3:23歳,機能障害度VII)と福山型筋ジストロフィー2名(FCMD1:19歳,機能障害度VIII, FCMD2:18歳,機能障害度VIII)を対象にクレアチンを投与した。DMDの3症例では呼吸器リハビリを併用した。

クレアチンは一日20gを1週間その後は一日5gを11週間投与し、最終的に一日2.5gを維持量として合計12ヶ月間投与した。

投与前後で①体重②FIMスコア③利き手のピンチ力④呼吸機能⑤血液・尿生化学検査の測定を行った。

### 結果

DMD1例は肝機能障害が出現したため3ヶ月で投与を中止したが同様の測定を行った。

① 体重(投与前⇒3ヶ月後⇒6ヶ月後⇒12ヶ月後)

DMD1:41.1kg⇒42.3kg⇒43.1kg⇒44.9kg, DMD2:29.6kg⇒27.7kg⇒26.4kg⇒28.4kg, DMD3:41.7kg⇒41.2kg⇒40.7kg⇒40.1kg, FCMD1:34.9kg⇒33.3kg⇒33.2kg⇒30.9kg, FCMD2:36.6kg⇒36.2kg⇒33.5kg⇒35.4kg

② FIMスコア(投与前⇒3ヶ月後⇒6ヶ月後⇒12ヶ月後)

DMD1:72点⇒72点⇒72点⇒67点, DMD2:67点⇒67点⇒67点⇒66点, DMD3:68点⇒68点⇒68点⇒67点, FCMD1:55点⇒55点⇒55点⇒55点, FCMD2:61点⇒61点⇒61点⇒61点

③ ピンチ力(投与前⇒3ヶ月後⇒6ヶ月後⇒12ヶ月後)

DMD1:2.7kg⇒2.3kg⇒1.1kg⇒1.3kg, DMD2:1.2kg⇒未記録⇒1.8kg⇒1.3kg, DMD3:1.2kg⇒0.9kg⇒1.2kg⇒1.2kg, FCMD1:0.7kg⇒0.7kg⇒0.2kg⇒0.7kg, FCMD2:1.1kg⇒1.1kg⇒未記録⇒1.0kg

④ 呼吸機能(投与前⇒6ヶ月後⇒12ヶ月後)

DMD1:35.3%⇒39.4%⇒32.9%, DMD2:21.6%⇒25.2%⇒21.8%, DMD3:22.9%⇒21.7%⇒21.3%, FCMD1:20.2%⇒19.7%⇒16.8%, FCMD2:43.9%⇒44.9%⇒40%

⑤ 血液・尿生化学検査(投与前⇒3ヶ月後⇒6ヶ月後⇒

12ヶ月後)

CPK値(IU/L):DMD1:3091⇒2689⇒2580⇒1332, DMD2:637⇒653⇒563⇒413, DMD3:917⇒1067⇒894⇒696, FCMD1:280⇒372⇒518⇒217, FCMD2:1443⇒969⇒991⇒695

GOT/GPT/γGTP(IU/L):DMD1:51/122/42⇒77/262/45⇒55/155/147⇒40/107/38, DMD2:29/27/37⇒29/29/78⇒33/33/130⇒26/22/19, DMD3:36/67/30⇒44/65/25⇒39/63/31⇒35/47/29, FCMD1:22/22/16⇒19/14/12⇒28/18/13⇒19/12/19, FCMD2:39/37/24⇒42/45/20⇒28/25/15⇒34/32/17  
尿中の24時間クレアチン排泄量(mg/day):DMD1:1018.5⇒3625.0⇒849.1⇒1310.4, DMD2:290.5⇒1428.8⇒1424.0⇒858, DMD3:894.3⇒1450.0⇒4047.3⇒2072.4, FCMD1:494.1⇒4786.6⇒5316.9⇒2137.1, FCMD2:385.8⇒3872.4⇒4100⇒2121.3

### 考察

FIMスコアや利き手のピンチ力はクレアチン中止例で減少が大きかった。また%VCは低下を認めない例があった。クレアチンの効果発現にはトレーニングが必要であることから、利き手の運動や呼吸器リハビリテーションの併用が有用であったと考えられる。CPK値は全例で低下している。これは自然経過の可能性はあるが、クレアチンが骨格筋の変性・壊死を予防した可能性を示唆する。一般にクレアチンの維持量は5gとされているが、2.5gでも尿中のクレアチン排泄量は高値であり血中濃度は保たれていると考えられる。γGTPが上昇した例(DMD2)では減量後に正常化しており、副作用の予防の上でも少量投与が重要と考えられる。また、血中濃度が高濃度で維持されるとCr transporter proteinの発現が抑制されるとする報告があることから、維持料を少なくすることが重要と考えられる。

副作用の肝機能障害が出現した例(DMD1)は、中止後に改善し腹部CTでも異常所見を認めなかった。γGTP上昇例(DMD2)は減量後改善した。福山型筋ジストロフィーでは痙攣発作の報告があるが、われわれの例では認めなかった。

### 結論

クレアチン投与により重症例でも筋力が維持できる可能性がある。クレアチン投与量は少量でも十分の可能性はある。副作用として肝機能障害は中止や減量により予防できると考えられる。

### 参考文献

1. Walter MC et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology* 54:1848-1850, 2000
2. Guerrero-Ontiveros ML. et al. Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine ingestion in vivo: down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle. *Molecular & Cellular Biochemistry* 184:427-437, 1998

## Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害

分担研究者 田村拓久(国立療養所川棚病院)

共同研究者 福留隆泰、後藤公文、松尾秀徳、  
澁谷統壽

(国立療養所川棚病院)

【目的】Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)の心筋細胞障害と心筋線維化の臨床指標の検討。

【対象】DMD16 例で、年齢は 17.2-32.4 歳(24.0±4.4 歳)。骨格筋機能障害度は全例Ⅷ度(電動車椅子7例、ベッド臥床9例)。人工呼吸器使用は9例(TIPPV5例、NIPPV4例)。人工呼吸器を使用していない気管切開患者2例。全例活動性肝炎や腎不全は認めていない。

【方法】心筋細胞障害の指標として BMIPP 心筋シンチでの心臓/縦隔比早期像(H/M 比)と心筋トロポニンI(TnI)、心筋線維化の指標として procollagen type-III amino-terminal peptide(PⅢNP)を用いた。さらに、心エコーにより心機能(Pombo 法による左室駆出率EF、E波からの減速時間DcT、E/A比)および体表面積あたりの左室心筋重量(LVM/BSA)を解析し各指標の関連を検討した。DcT と E/A 比は、連続する3心拍より求めた値を平均した。BMIPP 心筋シンチは、電動車椅子の6例とベッド臥床の NIPPV1例および TIPPV2例に行った。採血および心エコーは安静臥位で全例に施行した。

### 【結果】

1. 心筋細胞障害の指標:H/M 比は 1.61-2.48(2.16±0.27, n=9)。H/M 比と年齢や心機能の関連はなかった(年齢:r=0.065, n=9;EF:r=-0.019, n=9;DcT:r=0.131, n=8;E/A:r=0.325, n=8;LVM/BSA:r=0.025, n=9)。TnI は1例のみ 0.7 ng/ml と高値を示したが、他 15 例は正常範囲であった。

2. 心筋線維化の指標:PⅢNP は 1.10 U/ml が2例、1.00 U/ml が2例存在し、他の 12 例は正常範囲であった。CRP は4例で高値(0.43, 1.03, 1.72, 4.57)を示し、臨床所見より一過性の呼吸器感染症が疑われた。PⅢNP が高値の4例中 1.00 U/ml の2例の CRP は 0.43 と 1.72、1.10 U/ml の2例の CRP は正常であった。他2例の CRP 陽性患者の PⅢNP は正常であった。PⅢNP は年齢(r=-0.302, n=16)、CK 値(r=-0.007, n=16)や心機能と関係なかった(EF:r=0.187, n=16;DcT:r=-0.009, n=13;E/A:r=-0.061, n=13;LVM/BSA:r=0.108, n=16)。また、PⅢNP の異常の有無と年齢(p=0.224)、H/M 比(p=0.327)や心機能(EF:p=0.196, DcT:p=0.983, E/A:p=0.187, LVM/BSA:p=0.829)の関係もなかった。

PⅢNP に異常を認めた4例の DcT(msec)は、173, 133, 121, 107、対応する E/A 比は、1.02, 1.69, 1.02, 1.68 であった。

3. 症例:EF40%未満の症例は5例(EF(%):4, 21, 21, 37, 39)存在したが、TnI と PⅢNP は全例正常であった。TnI が高値を示した症例の H/M 比は 1.61 と最も低く、PⅢNP は 1.10 U/ml と高値であったが、対象例中 17.2 歳と最も若年であり EF は 47%、DcT は 133msec であった。心筋シンチを行った人工呼吸器使用例の H/M 比は 2.16, 2.02, 1.98 で、前記症例に続き低値であった。

【考察】DMD は拡張型心筋症と同様に心筋細胞と細胞外マトリックスの変化を来す。前者の障害の指標として BMIPP 心筋シンチ早期像による H/M 比と TnI を用いた。呼吸筋のジストロフィー変化が進行していると考えられる人工呼吸器使用例の H/M 比が未使用例と比べ低値であったことは、呼吸器使用例の心筋障害も呼吸筋障害と同時に進行している可能性を示唆する。一方、年少の DMD でも H/M 比低値かつ TnI 高値の症例も存在した。このような症例においては、骨格筋と無関係に心筋がより早期に障害されていることが疑われる。PⅢNP は組織線維化、拡張型心筋症や心不全の予後の指標としても用いられている<sup>1)2)</sup>。今回の検討では4例に異常を認めた。最年少の1例は心筋細胞障害の所見も存在し細胞外マトリックス変化の合併も考えられるが、他の3例に関しては1例を除き左室拡張機能に若干の異常を認めたものの心筋線維化を意味する所見か不明で、予後を含めた臨床経過の観察が必要である。

### 【結論】

1. BMIPP 心筋シンチ早期像の H/M 比と TnI により、DMD 心筋細胞障害の早期診断が可能である。
2. PⅢNP による心筋線維化の診断や予後評価は今後の検討課題である。

### 【文献】

- 1) Klappacher G, et al : Measuring Extracellular Matrix Turnover in the Serum of Patients With Idiopathic or Ischemic Dilated Cardiomyopathy and Impact on Diagnosis and Prognosis. Am J Cardiol, 1995 ; 75 : 913-918.
- 2) Zannad F, et al : Limitation of Excessive Extracellular Matrix Turnover May Contribute to Survival Benefit of Spironolactone Therapy in Patients With Congestive Heart Failure. Insights From the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). Circulation. 2000 ; 102 : 2700-2706.

## 筋ジストロフィーの診断基準作成の試み

分担研究者： 大澤 真木子  
東京女子医大小児科

共同研究者：池谷紀代子1)、炭田澤子1)、宍倉啓子1)、鈴木暘子1)、平山義人1) 2)

- 1) 東京女子医大小児科、
- 2) 都立東大和療育センター

目的：研究の進歩に伴い、筋ジストロフィー（PMD）新病型が次々と提唱されている。しかしながら、PMD病棟には、過去の精査実施例も多く、病型分類は必ずしも容易ではない。そこで、臨床家がどこまで診断を確実にしうるか、臨床的に有用な診断基準作成に挑戦する。

診断の確実性レベルについて：A 臨床症状が明確な場合と B 若年のため臨床症状が不明確な場合と C。臨床的に非典型な場合がある。その中で、更に精度の点から、L1：遺伝子診断+筋組織の免疫組織化学染色で明確な異常が判明。L2：遺伝子診断で明確な異常が判明。L3：筋組織の免疫組織化学染色で明確な異常が判明。L4：免疫組織化学染色は不明だが、筋組織でジストロフィー所見有。L5：家族歴（孤発例では、全遺伝形式がありうる）。

**X連鎖性劣性遺伝の場合** **確実な家族歴**：最低限、患者の兄弟、母方伯・叔父、伯・叔母の息子が同じ疾患に罹患。 **可能性の高い家族歴**：患者の兄弟が同じ疾患に罹患。 **考えにくい家族歴**：同じ疾患に罹患し、同程度の重症度の女性患者がいる。

**除外すべき家族歴**：父が同疾患に罹患している。

**常染色体性劣性遺伝の場合** 原則的に両親は同一疾患に非罹患。 **確実な家族歴**：1) 近親婚があり、患者の姉妹も罹患。 2) 近親婚はないが、患者の姉妹も同じ重症度で罹患。 **かなり確実な家族歴**：1) 近親婚があり、患者の兄弟も罹患している。母の兄弟、母方伯・叔父、伯・叔母の息子には同疾患の罹患者は無。 **可能性の高い家族歴**：1) 両親に近親婚があり、患者の兄弟も罹患している。母の兄弟、母方伯・叔父、伯・叔母の息子には同疾患の罹患者の有無は不明。 2) 両親に近親婚はないが、患者の兄弟も罹患。母の兄弟、母方伯・叔父、伯・叔母の息子には同疾患の罹患者の有無は不明。 3) 両親に近親婚はないが、患者の姉妹も罹患。母の兄弟、母方伯・叔父、伯・叔母の息子に同疾患の罹

患者の有無は不明。 **除外すべき家族歴**：片親が、同疾患に罹患。

**常染色体性優性遺伝の場合** **確実な家族歴**：患児は男であり、父と息子が同じ疾患に罹患している。

**確実な家族歴**：片親が罹患。患児は女性または、男でも姉妹が同じ疾患に罹患している。 **可能性の低い家族歴**：女性が病気の場合には子が全員罹患しているが、男性が病気の場合には子が全員非罹患。X連鎖性劣性遺伝を示唆する家族歴。

**個別疾患の診断基準**：紙面の都合で、Duchenne型PMD(DMD)についてのみ述べる。 判定項目 1. 5歳未満の発症 2. 進行性左右対称性の筋力低下、近位筋優位、初期には下肢筋のみ。しばしば腓腹筋の肥大を伴う。 3. 除外基準：線維束性収縮、知覚障害 4. 13歳未満に、支持なしでの歩行が不可能となる 5. 血清クレアチニン キナーゼが正常上限の10倍以上に上昇。（年齢と運動能力により変化） 6. 筋生検：筋繊維の大小不同、壊死、再生を認め、硝子化繊維とendomysialの結合織、脂肪織の増加を認める。 7. 筋生検免疫組織化学：5%以下の陽性繊維を除きジストロフィン認めない。 8. DNA：ジストロフィン遺伝子内にDMD型の変異や家系内に認めた患者と同一のハプロタイプ（近隣のマーカーを含む）を認める。 9. X連鎖性劣性遺伝に適合する家族歴を認める。

評価：**確定診断** L1、2、3相当、下記全てを満足

- A. 孤発例：a 5歳未満：(2)、3、5、6、7、(8)、b 5-12歳：1、2、3、4、5、6、7、(8) c 12歳以上：(1)、2、3、4、5、8（または6と7）

- B. 該当家系にAの診断基準に適合する罹患者がいる場合 a 5歳未満：5と9 b 5-12歳：1、2、3、5（最低1回）全て存在 c 12歳以上：(1)、2、3、4、5、

**診断の可能性** L4相当、下記全てを満足

- a 5歳未満：(2)、3、5、6 b 5-12歳：1、2、3、(4)、5、6

結論：本邦にはPMDの基礎dataの貴重な蓄積があるが、実際にはL4の診断レベルの例が多いと推測される。少しでもdataの信頼度をあげてするために更に家族歴を追加分析できるものを検討する。

## 福山型先天性筋ジストロフィーにおける脳幹形成異常の病理学的観察

分担研究者： 大澤 真木子  
東京女子医科大学小児科

共同研究者： 斎藤義朗 1), 斎藤加代子 1), 林北見 1), 小林楨雄 2), 山本智子 2), 佐々木宏 3), 伊藤雅之 4), 佐々木征行 5), 有馬邦正 6), 水口雅 7), 高嶋幸男 8)

1) ) 同 小児科, 2) 同 病理学教室, 3) 同 解剖学教室, 4) 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第2部, 5) 同 武蔵病院小児神経科, 6) 同 武蔵病院臨床検査部, 7) 自治医科大学小児科, 8) 柳川療育センター

目的：福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)の脳形成異常の原因としてグリア境界膜の脆弱性が提唱されてきた。一方、FCMDの原因として fukutin 遺伝子異常が同定されて以来、胎生期脳において fukutin 蛋白が脳・小脳皮質の神経細胞に主に発現していることが明らかにされ、移動する神経細胞の側の要因が関与する可能性が指摘されている。FCMDの脳幹病理では、leptomeningeal glioneuronal heterotopia (LGH)と錐体路走行異常が特徴的とされるが、これらと上記のグリア細胞・神経細胞における病態との関係を明らかにするために今回観察を加えた。

方法：対象は臨床所見・筋生検および遺伝子検査(6例で施行)によりFCMDと診断された剖検例10例(2-27歳、M:F=5:5)。全例で脳および小脳皮質の多小脳回を認めた。中脳・橋・延髄の病理標本を、Hematoxylin-eosin, Luxol-fast-blue/periodic acid Schiff または Kluver-Barrera, Holzer 染色、また glial fibrillary acidic protein (GFAP) および tyrosine hydroxylase (TH) に対する免疫染色により観察し、対照例12例(1y-17y)と比較した。

結果：中脳：背側部において LGH(n=9)、多小脳回様の構造(n=1)を認めた。また、大脳脚の腹側に異所性の TH 陽性細胞/線維を認めた(n=3)。

橋：橋底部に腹内側にむかう橋核の突出を3例で認めた。残りの症例でも、縦走線維の形態異常に加え、橋小脳線維からなる表層の線維束の形成が不良で、各例で橋底部の表層には厚い GFAP 陽性組織の層が存在し、その中に橋核が含まれていた。

延髄：上記の神経-グリア組織は一部の症例で延髄外側部にも広がり、背側は第四脳室外側縁まで連なっていた。錐体路とともに弓状核の形態異常(n=5)も見られた。

考察：橋核および弓状核神経細胞は、菱脳背外側の第四脳室腹外側に位置する precerebellar neuroepithelium に由来し、発生過程で軟膜下に帯状の細胞塊をなして脳幹腹側部へと接線方向に移

動する。橋腹外側の表面に見られた橋核の突出所見は、この移動系の異常を示唆する。橋底部の縦走線維は錐体路の他に多くの皮質橋路線維を含み、これは橋核への求心路にあたる。また FCMD では橋横線維の形態異常も伴うが、これは橋核から小脳への遠心路に他ならない。「錐体路の走行異常」との従来の表現は、橋核神経細胞の移動異常に伴う二次的な所見を指していたと考えられる。

中脳背側部、四丘体の神経細胞は、大脳皮質の神経細胞と同様、発生過程で放射状グリア線維に沿った細胞移動を示す。LGH および多小脳回様の所見は大脳皮質と共通する病態が FCMD 脳幹病理の一部の原因を成すことを示唆した。一方黒質神経細胞は初めは放射状グリア線維に沿って移動するが、腹側に到り神経細胞の突起に沿って接線方向の移動へと移行する。大脳脚腹側の異所性神経細胞はこの際軟膜下に形成される細胞群の遺残にあたる可能性がある。

上記のいずれも脳幹の表層付近での形態形成の異常と考えることができる。橋核神経細胞は接線方向へグリア構造の間の空隙を移動することから、軟膜下グリア組織の構築異常が FCMD における腹側脳幹での形成異常に関与している可能性がある。一方、接線方向の移動系の異常が上記のように橋核・弓状核にみられたのと対照的に、これらと類似した発生部位・移動経路を有する外側楔状束核・外側網様核・下オリブ核では形態異常が見られなかった。こうした選択的/特異的な病変分布は、グリア細胞側の異常と別に、神経細胞側の、特にグリアとの相互作用に関連した異常が、FCMD の病態の一因を成していることを示唆する。

結論：比較的均一な細胞移動系からなる脳・小脳皮質における多小脳回とは対照的に、多彩な形成過程を有する脳幹の病理学的所見を検討することにより、FCMD において放射方向・接線方向の神経細胞移動系がともに障害されていることが明らかになった。これらの系のさらなる検討から、FCMD の病態の本質に到る手がかりが得られる可能性がある。

文献：Altman J, Bayer SA. Development of the precerebellar nuclei in the rat: I. The precerebellar neuroepithelium of the rhombencephalon. J Comp Neurol 1987; 257:477-489

Ono K, Kawamura K. Mode of neuronal migration of the pontine stream in fetal mice. Anat Embryol 1990; 182:11-19

当院におけるジストロフィン遺伝子診断の現状と  
マイクロアレイを用いた迅速診断法の開発

分担研究者： 石川 幸辰  
国立療養所八雲病院小児科

共同研究者：\*竹島泰弘，石川悠加，南 良二，\*\*\*  
橋本博支，\*\*\*安田剛，\*\*\*渡辺一史，\*\*松尾雅文  
\*神戸大学大学院医学系研究科小児科学・遺伝子診  
療部，\*\*神戸大学大学院医学系研究科遺伝病御学・  
遺伝子診療部，\*\*\*北海道システム・サイエンス株  
式会社

#### 【はじめに】

Duchenne 型/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD)  
) の診療において、ジストロフィン遺伝子異常の同  
定は診断という意味のみではなく、治療法を検討す  
る上においても必要不可欠なものである。我々は欠  
失・重複変異のみならず点変異の同定も含め遺伝子  
診断を行ってきている。しかし従来の方法では診断  
に要する時間、労力 ならびに診断率という点にお  
いて十分なものとは言い難い。今回、神戸大学医学  
部附属病院遺伝子診療部開設より 3 年間における  
遺伝子異常のまとめを呈示し、現在開発に取り組ん  
でいるマイクロアレイを用いた迅速遺伝子診断法  
に関して報告する。

#### 【対象・方法】

平成 11 年 4 月より平成 14 年 3 月において当院遺伝  
子診療部を受診した 103 家系 122 人に関して遺伝子  
診断を施行した。変異はサザンブロット法およびジ  
ストロフィン mRNA の全塩基配列解析法によって検  
討した。

欠失診断用マイクロアレイは、ジストロフィン遺伝  
子の 79 エクソンおよびプロモーター領域をそれぞ  
れ増幅し、それらをスライドガラスに固定化するこ  
とによって各エクソンの有無を検出可能なものと  
した。迅速に診断が行えるよう、各エクソンの配列  
の両端にユニバーサル配列を有する DNA をプローブ  
とし、フィルターに固定化した患者ゲノム DNA とハ  
イブリダイズさせた。さらにハイブリダイズしたプ  
ローブのみをユニバーサルプライマーによって 1

回の PCR 反応のみで増幅し、マイクロアレイによっ  
て欠失エクソンの検出を行った。

#### 【結果】

3 年間の症例において、欠失 59 家系 (57.3%)、  
重複 8 家系 (7.8%) であった。微小変異は 21 例 (20.4  
) でナンセンス変異 19 例、1 塩基欠失 1 例、ス  
プライシング変異 1 例であった。15 例 (14.6%) は  
現在解析中である。

マイクロアレイによる解析では、エクソン 46-51 の  
欠失症例およびエクソン 52 の欠失症例の診断を 1  
チューブによる PCR 反応のみで迅速に診断するこ  
とが可能であった。

#### 【考察】

DMD の治療として、アンチセンスオリゴによるエク  
ソンスキッピング誘導によるフレームシフトの修  
正、アミノ配糖体抗生物質によるナンセンス変異の  
読み飛ばしなどが、臨床に応用されようとしている。  
このような状況において、欠失の断端を正確に診断  
する、あるいはナンセンス変異を迅速に診断するこ  
とは必要不可欠なことである。しかしマルチプレッ  
クス PCR 法では 19 エクソンの有無の診断しか行な  
えず、また、サザンブロット法は迅速な診断法とは  
言い難い。一方、微小変異の同定は膨大な時間と労  
力を要する。我々はマイクロアレイを用いた迅速欠  
失診断システムを開発している。この方法ではユニ  
バーサルプライマーを用いることにより 1 回の PCR  
反応のみ全エクソンの欠失の診断を行うことが可  
能である。今回の検討において、診断の迅速性およ  
び正確性が明らかとなった。今後、欠失のみならず  
微小変異の診断システムをマイクロアレイを用い  
て検討する予定である。

筋ジストロフィー病棟を有する国立療養所における Duchenne 型筋ジストロフィーの迅速な遺伝子診断・解析システムの標準化（予報）

分担研究者： 石川 幸辰  
国立療養所八雲病院小児科

共同研究者： 石川悠加、南 良二  
国立療養所八雲病院小児科

#### 【はじめに】

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)の原因であるジストロフィン遺伝子異常には、欠失、重複、点変異、欠失/挿入の微小変異、フレームシフトなど知られているが、日常的には、multiplex PCR、サザンブロットが行われている。最近、アミノ配糖体が、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異を読みとばすことで、ジストロフィン蛋白発現を復元できる可能性を示唆する実験結果が報告され、点変異など遺伝子変異の正確な同定が遺伝子レベルでの治療を考える上で重要であることが再認識されてきた。当班加盟の筋ジストロフィー病棟を有する国立療養所で”いつでも、どこでも”遺伝子検査、診断施行可能な体勢を作るため、現時点での検査・診断の問題点を明らかにし、筋ジストロフィー病棟を有する国立療養所におけるジストロフィン遺伝子診断・解析システムを再構築しかつ標準化することを目的とする。

#### 【対象と方法】

1) 当班加盟国立療養所27施設での遺伝子診断、検査の現況を把握し、今後の再構築の基礎資料とするためのアンケート調査を行う。2) Multiplex PCRは、サザンブロット解析の90-95%をカバーしているといわれるが、かなりの率で欠失範囲の断端が同定されていない場合がある。Chamberlain、Beggsのセットでは19エクソンのみですが、79領域の欠失エクソンの結果を入力して、欠失断端の確定、フレームシフトの有無を判定するPC版解析ソフトを作製、配布する。当院で経験したmultiplex PCRとサザンブロットの不一致例の結果より、補完的なPCRをセットする。3) FISH法にジストロフィン各種断片を適用し、エクソン欠失の判明しているDMD患者さんの母、姉妹のDMD保因者診断を確立する。4) DNA-mediatedな方法でかつ重複、欠失を79エクソンすべてでスクリーニング可能な方法として、A)

DNA マイクロアレイによる方法、B) Multiplex Amplifiable Probe Hybridisation (MAPH)を開発、導入する。

#### 【結果】

1) 国立療養所全27施設よりアンケートを回収し、実務担当者を選定した。アンケートの結果では、自施設でmultiplex PCRなど遺伝子診断を行っているのは、4施設のみであった。残り23施設では、遺伝子診断を院外へ外注している施設が19ヶ所、遺伝子検査・診断とも全く行っていない施設が4ヶ所であった。外注している施設の内、8施設では、PCR関連の装置を保有していた。今回、全施設にPC版解析ソフトを配布した。2) multiplex PCRとサザンブロットの不一致13例の結果より、5'末端：エクソン2、7、9、10、11の5エクソン、hot spot周辺のエクソン41、42、46、53、54、55、56、61の8エクソンの補助的PCRを検討している。3)、4) FISH法によるDMD遺伝子欠失保因者診断、DNA マイクロアレイを用いた迅速診断については、各々、共同研究者より報告します。最後に、MAPH法ですが、現在、Leiden University Human and Clinical Genetics (LUMC)とprobe setのmaterial transferの同意契約を終え、年内にプローブを入手し予備実験を行います。

#### 【考察】

将来のDMD遺伝子治療の臨床応用のためには、分子レベルの正確な記載が不可欠と思われる。このためにも、筋ジストロフィー病棟を有する国立療養所におけるジストロフィン遺伝子診断・解析システムを再構築しかつ標準化することは急務といえます。今年度は、まず、基礎的調査と、現時点での一般的診断法であるmultiplex PCR、サザンブロットを補完するシステムを整備した。今後、各施設の状況に即した検査・診断システムを施設ごとに御提案していきます。

## FISH 法による DMD 遺伝子欠失保因者解析

分担研究者：石川 幸辰  
国立療養所八雲病院小児科

共同研究者：石川悠加，南 良二，\*齋藤和正，\*山  
森俊治  
国立療養所八雲病院小児科，\*三菱化学ビーシーエ  
ル遺伝子検査部染色体グループ

### 【はじめに】

DMD 遺伝子欠失の保因者解析において、女性(XX)検体では正常アレル由来バンドの混在があるために、従来のサザン法による欠失解析 (HindIII 切断) では標的 exon 由来バンドサイズが小さい場合、あるいは他 exon 由来バンドとサイズが近い場合、コピー数の判断が困難な場合があった。また、multiplex PCR では反応条件によっては個々のバンドの検出に差がでるために欠失 (コピー数) の判断がしづらい場合があった。

そこでより具体的な判断根拠を得るために、アレル単位での形態的、視覚的な解析が可能である染色体分裂像を検査対象として、FISH 法による測定系の構築を試みた。欠失頻度の高い領域(exon)を認識するプローブを作製し、それら領域において保因者の解析ができるよう検討した。

### 【対象と方法】

主治医による被験者への十分なインフォームドコンセントのもとに、国立療養所八雲病院において、15 女性被験者の染色体分裂像を対象とした FISH 法による DMD 保因者解析を実施した。被験者家族内の 16 患者 (子息あるいは兄弟) には、サザン法、RT-PCR 法により DMD 遺伝子欠失の存在とその領域が判明していた。

相補的な塩基配列は互いに分子雑種を作り得る (ハイブリダイズする) という性質を利用して、標的遺伝子と相補的な塩基配列を持つプローブをハイブリダイズさせ、プローブ上の蛍光シグナルを蛍光顕微鏡下で観察した。

1. Long-accurate PCR により標的遺伝子領域を包括する DNA 断片 (約 10 kbp) を、あるいは BAC, PAC clone より plasmid DNA を調製し、さらに nick translation 反応によりそれらを digoxigenin-dUTP 体で標識してプローブとした。

2. 標的プローブ (緑色 DXZ1 コントロールプローブを含む) と、スライドガラス上に展開した分裂像をそれぞれ熱変成し、至適条件下でハイブリダイズさせた。

3. 標的遺伝子領域にハイブリダイズしたプローブを、プローブ上の標識物と赤色蛍光抗体 (anti-digoxigenin rhodamine) を反応させることにより検出し、dual color (赤/緑色) FISH を行った。

4. プローブ由来蛍光シグナルを蛍光顕微鏡視野下で観察し、標的遺伝子領域の有無を解析した。

FISH 法による DMD 遺伝子欠失保因者解析では、まず既存の BAC, PAC プローブにより欠失範囲の比較的大きい検体の解析を行った。次に、それら既存プローブでは検出できない比較的小さい欠失を有する検体には、当社自検例によるデータもふまえて、欠失頻度の高い exon を中心に exon 特異的プローブ (exon 3, 8, 14, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53) を作製して解析を試みた。

### 【結果】

15 例の解析の結果、14 例に標的遺伝子領域の欠失が認められ、DMD 遺伝子欠失の保因者であると考えられた。残りの 1 例には標的領域の欠失が認められず、保因者ではないと考えられた。

また、1 例において DMD 遺伝子 (Xp21. 2) の動原体側に位置する BCMP1 遺伝子 (Xp21. 1-21. 2) 領域の欠失と、PRRG1 遺伝子領域 (Xp21. 1) の残存が確認された。

### 【考察】

15 女性被験者に FISH 法による DMD 遺伝子欠失保因者解析が実施され、標的 exon について欠失の有無を確認することができた。

特に exon45 について、当社サザン法ではバンドサイズが 0.5 kbp であるためハイブリダイズシグナルが弱く判断がしづらいとされているが、FISH 法において明瞭に欠失 (プローブシグナル) の有無を確認することができた。また今回の検討例において、exon45 の欠失に伴う intron44 の欠失状況も、プローブシグナルの検出によりとらえることができた。

### 【結論】

染色体分裂像を対象とする FISH 法はアレル単位での解析が可能であることから、特に女性検体での保因者解析には有用と考えられる。また、Chamberline-Begg のプライマーでカバーされていない、あるいは複数 exon のバンドが重なり区別しづらい領域 (exon37/46) への応用が期待される。

現段階では、分裂像を対象とする FISH 法では複数の領域 (exon) の同時検出には物理的な制限があるため、multiplex PCR で実施されているようなスクリーニング的解析には不向きと思われる。

### 【文献】

〈DNA 断片を用いた FISH 法〉

Pinkel D, Straume T, Gray JW: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 2934-2938(1986)

Morishima Y, Ariyama T, Yamanishi K, et al.: Genomics 28, 273-279(1995)

筋強直性ジストロフィー プロジェクト  
RDBMSによる診療情報データベース

分担研究者： 本吉慶史  
国立療養所下志津病院

共同研究者： 増田直樹, 宮崎 泰, \*川井 充  
\*国立精神・神経センター武蔵病院

【緒言】

筋強直性ジストロフィー (MD) では合併症の対処方法が確立しておらず, その発症時期や治療に関する診療情報を集積し, 自然経過を把握して, 標準的な外来経過観察プロトコルを確立することが急務である. 本研究の目的は, 多施設共同研究により診療情報を収集するためのデータベース (DB) システムを構築することにある. 今回は DB 設計と当院データに基づく解析結果を報告する.

【方法】

診療情報 DB: 個人情報を持しつつ適切なアクセス権管理が可能なリレーショナル型 DB 管理システム (RDBMS) PostgreSQL を採用. 収集する患者情報, ADL や生命予後に重大な影響を与える因子, 治療内容, 検査結果について, データの相互関係を実体関連図で表して正規化を行い, DB のスキーマを設計. Web アプリケーションを作成して動作確認を行った. テストケース: 1994 年 1 月以降に当科外来を受診, 或は筋ジストロフィー病棟に入院した MD 患者 102 名の性別, 生年月日, 死亡年月日, 外来受診歴, 入院歴を入力し, 2002 年 10 月 1 日における現在年齢別に解析した.

【結果】

診療情報 DB: 本研究において工夫した点についてのみ述べる. 患者は複数の医療機関を受診する可能性があるため, 個人を特定するための ID は新規登録の際に本システム独自の患者 ID を発生させ, 医療機関コードとその施設における患者コードの組と併せて一つのテーブルにした. このアクセス権はシステム管理者と当該医療機関にのみ許可した. また診療情報データは項目毎にテーブルにすると効率が悪くなるため, 各項目を事象と捉えてイベント番号を付与し, 患者 ID とイベント番号, イベント発生日を一つのテーブルで管理するようにした.

Web アプリケーション: クラスによる継承とセッション管理の可能なプログラム言語 PHP4 により作成した. 登録者, 患者, イベントのクラスを作成して, 各インスタンスをセッション変数とすることにより登録者, 患者, イベントのデータ入力画面を分割し, 見通しのよい入力インターフェースとなつた.

入力データについてはクロスサイトスクリプティングなどクラック防止対策を行い, 安全性に配慮した. テストケース解析: 患者の現況では, 死亡 21 名 (男 12 名, 女 9 名), 入院 17 名, 通院 26 名で, 一年以上受診のない「不明」のものが 38 名あり, その 2/3 にあたる 25 名は初診日から最終受診日までの観察期間が 1 年未満であつた. 死亡 21 名のうち死亡時期の判明したものは 17 名で死亡年齢は平均 51.6 ± 9.4 歳 (N=17) であつた. 現在年齢を 10 歳毎に区切り, 世代別にみると, 30 歳代 18 名では死亡 1, 入院 1, 通院 5 に対して不明が 11 人と多く, 40 歳代 23 名では死亡 5, 入院 3, 通院 9, 不明 6, 50 歳代 31 名では死亡 6, 入院 9, 通院 9, 不明 7 で全体の半数が入院か死亡, 60 歳代以上の 19 名では死亡 9, 入院 3, 通院 1, 不明 6 と死亡が半数を占めた.

【考察】

今回行つた当科 MD 患者 102 名の現況調査では, 死亡 21 名の平均死亡年齢は 51.6 歳で, 40 歳代の死亡が 6 名あつた. 世代別の内訳をみても 40 歳代では入院と死亡患者が計 8 名おり, 40 歳頃には何らかの機能障害や合併症が生じていると推測される. しかし通院を中断している不明患者が 40 歳代では約 1/4, 30 歳代では半数に及び, その大半は観察期間が 1 年未満で十分なスクリーニングがなされていない.

このような MD 特有の受診動向と診療情報の得にくさのため, 一施設の診療録による調査では軽症例の情報が欠落するなど限界がある. 従つて多施設共同研究による診療情報収集が必要であるが, 個人情報を隠蔽したアンケート調査形式では, データ間の関連付けの要となる患者情報が失われるため施設毎にオリジナルのデータを保持せねばならず, データ解析に時間がかかり, リアルタイムに診療現場に反映されないため, 情報発生源である診療担当者のインセンティブにも乏しくなりがちである.

PostgreSQL はネットワークでの利用を前提とする RDBMS で, インターネット上の商取引にも応用可能な信頼性と可用性を備えており, 近年は応用アプリケーション開発環境も整備されつつある. 今回作成したプログラムはブラウザ上でデータの登録と閲覧を行う Web アプリケーションであるが, 登録者の認証, 患者やイベントの登録などを見通しのよいユーザインターフェースを介して行え, リアルタイムで登録データを閲覧することができ, 多施設で利用する上で充分実用になると考えられた.

今後各施設の IRB の承認を得て, DM-PK 遺伝子の CTG リピート数, 心合併症, 呼吸不全や悪性腫瘍等について診療情報を集積, 解析する予定である.

## 筋ジストロフィーにおけるCa依存性プロテアーゼと細胞骨格蛋白の解析

分担研究者 安東範明  
国立療養所西奈良病院

共同研究者：高群美和, 村田顕也, 上野 聡  
奈良県立医科大学 神経内科

### (はじめに)

Duchenne型およびBecker型筋ジストロフィー(DMD, BMD)では, ジストロフィン遺伝子異常により筋細胞膜の透過性が亢進し, 過剰のカルシウムが筋線維内に流入することが知られている。calpainは, カルシウム依存性プロテアーゼの一種でありカルシウムと結合後, タンパク質ドメイン間を切断する。DMDでは骨格筋内のcalpain濃度の上昇が報告されている(1)。そこでcalpainとその基質である $\alpha$ -fodrinの局在を検討した。

### (対象および方法)

DMD 3例, BMD 3例, 未治療多発筋炎(PM) 3例の凍結保存生検筋を用い5 $\mu$ mの切片を作製した。これらをcalpain I ( $\mu$ -calpain) (Chemicon社製, MAB3082),  $\alpha$ -fodrin (Affiniti社製, clone AA6)を認識する抗ヒトマウスモノクローナル抗体を用い免疫染色を行った。さらに,  $\alpha$ -fodrinの分断化を確認するために, 上記生検筋をa) monoclonal  $\alpha$ -fodrin抗体(Affiniti社製, clone AA6), b) caspase3が $\alpha$ -fodrinのAsp1185に作用し形成された断片(150kDa)を認識するpolyclonal cleaved  $\alpha$ -fodrin (D1185)抗体(Cell signaling technology社製, #2121)を用い, western blotを施行した。また, 診断目的で生検し, 明らかな神経筋疾患を有さない6症例を対照(control)とし, 対象と同様に免疫染色, western blotを施行した。

### (結果)

#### A) 免疫染色

##### $\mu$ -calpain 免疫染色

controlでは全例とも筋線維膜がわずかに陽性を示すのみであった。PMでは, 一部の筋線維(主に萎縮筋線維)のsarcoplasmがびまん性に陽性であ

ったのに対し, DMDでは萎縮・肥大の区別なく全ての筋線維のsarcoplasmがびまん性に陽性を示した。BMDの染色性は基本的にDMDに類似していたが, なかには正常controlと同程度の染色性を示す線維も混在していた。

##### $\alpha$ -fodrin 免疫染色

controlでは筋線維膜がごく軽度に陽性を示すのみであった。PMでは, 主として $\mu$ -calpain陽性の萎縮筋線維の細胞膜が陽性であったのに対し, DMDでは全ての筋線維の筋細胞膜が陽性を示した。BMDの染色性は基本的にDMDと類似していたが,  $\mu$ -calpain陰性線維の筋線維膜は,  $\alpha$ -fodrinの染色性も低下していた。

#### B) Western blot 法

DMD, BMD, PM, controlとも $\alpha$ -fodrinは280kDaに加え150kDaの断片が確認され, 断片化はcontrolに比して, DMD, BMDでは高度であった。一方, 抗cleaved  $\alpha$ -fodrin抗体(D1185)の検討ではいずれの症例においても150kDaの断片は確認されなかった。

### (考察)

今回の検討では, DMD, BMD, PMともcalpain陽性筋線維の筋細胞膜が $\alpha$ -fodrin陽性を示し, 両者の関連性が示唆された。PMでは陽性線維は一部の萎縮線維に限られていたのに対し, DMD, BMDでは筋線維の大きさに関係なくほぼすべての線維が陽性を示した。150kDaの $\alpha$ -fodrinは, calpainまたはcaspase 3により形成されるが(2), 今回の検討からDMD, BMDでは,  $\mu$ -calpainにより分断化された150kDaの $\alpha$ -fodrinがcalpain陽性線維の筋細胞膜に発現したと推測された。

### (参考文献)

- 1) Reddy PA, Anandavalli TE, Anandaraj MPJS (1986) Calcium activated neutral proteases (milli- and micro-CANP) and endogenous CANP inhibitor of muscle in Duchenne muscular dystrophy (DMD). Clin Chim Acta. 160, 281-288
- 2) Wang KKW (2000) Calpain and caspase: can you tell the difference? Trends Neurosci. 23, 20-26

## 筋ジストロフィーにおける脊柱側弯マネジメントの現状

国立療養所西奈良病院神経内科 安東範明  
国立精神神経センター神経内科 川井 充  
奈良県立医科大学神経内科 上野 聡

### はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィーに高頻度に見られる脊柱側弯は、歩行不能になる時期から急速に進行する。側弯は座位バランスの悪化を招き、ADL に対して影響を与えることに加え、心肺機能への影響も重大である。今回我々は、全国の筋ジストロフィー担当 27 国立療養所等を対象に、脊柱側弯のマネジメントの現状調査をおこなった。

### 対象と方法

対象は、全国の筋ジストロフィー担当 27 国立療養所等に所属する筋ジストロフィー研究川井班の班員。19 項目の質問からなる調査を実施した。調査票の配布と回収は、主として研究班のメーリングリストを通して電子メールで行った。

質問 19 項目の内訳は、1. 脊柱側弯発生以前の予防対策に関するもの 6 項目。2. 脊柱側弯の手術に関するもの 4 項目。3. 脊柱側弯発生後の保存療法に関するもの 9 項目だった。

### 結果と考察

回答施設数 20 施設。回答率 74% だった。側弯未発生例に対し予防のための理学療法を施行しているのは 14 施設 (70%)。その内容は、関節可動域訓練 14 (70%)。歩行訓練 12 (60%)。起立訓練 13 (65%)。その他 4 (20%)。理学療法施行率は 14 施設中で、拒否されない限り全例 8 施設 (57%) 75% 以上 1 (7%)。50~75% 0 (0%)。25~50% 2 (14%)。25% 以下 3 (21%) だった。施行していない 6 施設の主たる理由は、理学療法士の人員不足、既に側弯発生後の患者が入院してくるから、などだった。理学療法以外の予防対策を行っているのは 12 施設 (60%) で、その主なものは軟性コ

ルセット、車椅子の適合、車椅子へのスペーサーの工夫、良座位姿勢の徹底した指導だった。

手術については、自施設で施行可能な施設は、筋ジス専門病棟を持たない千葉東病院を加えると 6 施設で、整形外科が無く不可能 9 施設。整形外科は有るが不可能 6 施設だった。整形外科があっても不可能な理由の主なもの、整形外科医の数の不足、整形外科医が脊柱専門でない、手術室などの未整備、リスクが高すぎるから、だった。今は不可能だが、将来可能になると答えた施設は無かった。過去に手術症例を経験した施設は 3 施設 (15%) で、その内、自施設で行った 1 施設、他施設に依頼は 2 施設だった。施行経験のない施設は 17 施設 (85%) に及んだ。施行症例は総計で 20 例あり、平成 9 年以前 10 例、平成 10 年 1 例、平成 11 年 2 例、平成 12 年 2 例、平成 13 年 2 例、平成 14 年 3 例だった。

側弯の保存的治療について、何らかの対策を行っているのは、17 施設 (85%) で、その内訳は理学療法が 17 (85%)、体幹装具が 14 (70%)、その他が 5 (25%)。保存的治療の有効性について、保存的治療を施行している施設の班員の回答は、有効だと思う 8 人 (47%)、有効ではない 3 人 (18%)、どちらとも言えない 6 人 (35%) だった。保存的治療を行っていない 3 施設の班員からの回答で、理由としては、効果がないから 1 人、特に理由はなく 0 人、その他 2 人だった。側弯に伴う座位バランスの悪化に対して、対策を講じている施設は 18 施設 (90%)。内容は、体幹装具 10 (50%)、車椅子への挿入具の工夫 13 (65%)、座位保持装置 9 (45%)、その他の工夫として、車椅子の適合に留意、電動車椅子のコントローラーの位置に配慮などがあつた。

今後、既手術症例の追跡調査や、手術の普及、術前術後マニュアルの整備と紹介状フォーマットの作成、予防法と保存的治療法のエビデンスの見直しや標準化が必要である。また、今後の手術例に対しては、効果判定を視野に置き、手術を選択しない群 (保存的治療をする群としない群) との比較調査を厳密にする必要がある。

心不全進行の経過中脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)の上昇を認めなかった Duchenne 型筋ジストロフィーの1例

分担研究者 安東範明 (国立療養所西奈良病院)  
共同研究者 平田幸蔵 (国立療養所西奈良病院)

はじめに

循環器病の分野で心不全の状態評価に脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide, 以下 BNP)の有用性が認められ、筋ジストロフィーの心機能評価に対する有効性も本学会にて報告されている。今回臨床症状及び心エコー所見にて著明な心機能低下を認めたが、胸部レントゲン上心胸郭比の拡大を認めず、BNP 値の上昇も認めなかった Duchenne 型筋ジストロフィー (以下 DMD)症例を経験したので報告する。

症例

15歳 DMD。家族歴に母親方の叔父が同疾患。

在宅及び定期的な外来通院にて近医にてフォローされていたが、頻脈及び軽度の呼吸不全を認め平成14年1月23日近医受診。血液ガスにて高炭酸ガス血症を認めたためNIPPV導入目的にて1月24日当科紹介入院。NIPPV導入前の睡眠時経皮酸素モニターで周期的な血中酸素飽和度の低下を認めた。血液ガスの所見はPaO<sub>2</sub>72.1mmHg, PaCO<sub>2</sub>53.4, PH7.393。BNPは2.0以下pg/mlであった。夜間NIPPVを施行後、睡眠時経皮酸素モニターにて、夜間周期的酸素濃度低下は消失。入院中に施行した胸部X-Pでの心胸郭比は57%、心エコーはLVDD43mm, LVDS32mm, FS25%, EF50%であった。平成14年4月26日退院。以後外来通院にて在宅夜間NIPPVでフォローしていた。7月上旬頻脈傾向(130-140/分)を認めたが特に外来受診をせずに様子を見ていた。7月24日より頻脈増強、軽減しないため26日当科入院。入院時心拍数150/分、血液ガス上PaO<sub>2</sub>83.8mmHg, PaCO<sub>2</sub>44.5mmHg, pH7.401, ABE2.3, SBE2.7, SaO<sub>2</sub>97.1%と特に問題はなかった。入院時のBNPは2.0以下pg/mlであり、胸部X-pにおける心胸郭比は56.4%であり前回退院時と比較しても拡大は認めなかった。経口摂取困難であり頻脈の原因が脱水も考えられたので、経静脈的に水分補給を行ったところ脈拍は120/分程度まで減少。しかしながらそれ以後は脈拍の低下は認められなかったため、心負荷等a8月6日には心拍数は110程度まで軽減した。その時点での心エコー所見でLVDD52mm, LVD46mm, FS11%, EF24%と著明な心機能低下を認めた。入院後に施行した胸部Xp上心胸郭比は56%前後であり特に前回入院時と比較して拡大は認めなかった。8月14日、19日のBNP値は共に2.0以下pg/mlであり上昇はみられなかった。食事摂取困難であったため、8月20日より中心静脈栄養管理とした。カテーテル挿入時気胸を併発したが、トロッカー

カテーテルにて管理。ジギタリス製剤及び利尿剤にて状態は比較的安定。心拍数も100程度と安定、食事摂取も何とか可能となり9月11日胸腔カテーテル、a9月24日中心静脈カテーテル抜去。BNP値は9月2日3.4pg/dl、20日2.0以下pg/mlであった。しかしながら再度経口摂取困難及び140/分を超える頻拍が出現したため、再度中心静脈カテーテル挿入。ジギタリス製剤、利尿剤の経静脈投与を行ったが、頻拍は継続し血圧低下、尿量減少が増悪したためカテコールアミンの投与を開始、利尿剤の増量を行ったが乏尿状態が持続。経口的にPDE阻害剤の投与を施行したが、9月30日よりほぼ無尿状態、利尿剤の増量にも全く反応せず、10月4日死亡した。剖検は家族の承諾が得られず施行できなかった。BNP値は9月27日6.1pg/ml、10月3日の時点では141pg/mlであった。

考察・結論

心不全の程度を評価するには胸部レントゲン上の心胸郭比、心エコー所見及び究極的には心臓カテーテル検査等があるが、心胸郭比に関しては脊椎の側弯などがあり正確な評価が困難な場合もあり、また筋ジストロフィー患者が入所中の療養所には循環器専門科が設置されていない場合もあり、心エコー等の正確な心機能評価が困難な場合も多い。その点BNPは採血手技だけであり技術的な誤差もなく、DMDをはじめとする筋ジストロフィー患者の心機能評価にも非常に有効と考えられている。Troughton<sup>1)</sup>らは治療経過の検討で従来の臨床症状・所見を指標として治療した群とBNPを200pmol/ml未満に低下するように薬剤を投与した群で予後を比較したところ、後者で心血管系イベント回避率及び心不全・死亡回避率が有意に高いことを報告している。しかしながら今回の症例では臨床症状及び心エコー上は心不全増悪を示したが、胸部レントゲンでの心胸郭比増大及びBNP値の上昇が死亡直前まで認めなかった。本症例では実際の心不全進行の早さに左心室の拡大が対応できず十分な左室拡張がなかったためBNPの上昇が認められなかったのかも知れない。BNP自体は循環血液量の増加等に伴う心室に伴う圧負荷により分泌が促進され、強力な利尿作用を介し循環血液量を減少させ心負荷を軽減させる神経内分泌ペプチドである。今回の症例では分泌の亢進がなく、利尿剤投与による利尿効果も非常に悪かった。このことが今回の急速な心機能低下を引き起こしたのかも知れない。BNPは心機能評価において非常に有効であるが筋ジストロフィー患者においては注意が必要である。

参考文献

1)Troughton RW et al:Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentration. Lancet 355:1126-1130, 2000

## 成人型筋ジストロフィーにおけるクレアチンの効果の検討(速報)

分担研究者 松村 剛  
国立療養所刀根山病院

共同研究者：横江 勝、中森雅之、神野 進  
国立療養所刀根山病院神経内科  
服部憲明  
ビーエフ研究所

### 緒言

スポーツ医学では、クレアチンの経口投与が細胞内のエネルギーを増加させ、激しい運動の持続能力が向上し、トレーニング効果が上がるとされている。近年、様々な神経筋疾患でもクレアチンの応用が試みられるようになってきた。われわれは、歩行可能な筋ジストロフィー患者で、クレアチンを経口投与し、筋力・運動耐容能への効果や心肺機能・高次脳機能に対する影響を評価することを試みた。

### 対象

本研究に対する informed consent が得られた Myotonic dystrophy (DM) 14 名、Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) 7 名、Limb-Girdle muscular dystrophy (LGMD) 2 名、Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 1 名、正常対照 6 名。

### 方法

クレアチンの投与は初期 1 週間が 20g/day、その後は 5g/day を 8 週間投与した。食欲増加・体重増加が起きやすいと報告されていたため、クレアチン投与前に栄養指導を行い、脂肪・炭水化物の過剰摂取、体重変化に気を付けるよう指導した。クレアチン投与以外は通常と同様の生活を送るよう指示した。投与前後で臨床的筋力・ADL 評価、KINCOM による定量的筋力測定、ergometer、MRS による筋肉内クレアチンの測定、血液生化学検査、心肺機能検査、MMSE、P300 などを施行した。

### 結果

対象者のうち 2 名が個人的理由で脱落した。KINCOM では、最大筋力の増加を認め(投与前平均 91.4Nm, 投与後平均 95.9Nm,  $p=0.02$ )、15W 15'の cycle ergometer が完遂できなかった

症例は、投与前 7 名から投与後 3 名へ減少した。自覚的にも、動きやすさや疲れにくさなどの改善を認めた症例が 9 名あった。しかし、下腿三頭筋で測定した MRS では、筋肉内のクレアチン濃度は投与前後で差を認めなかった。また、心機能は変化無かったが、FVC, %FVC は低下する傾向を認めた(ALS 症例を除くと有意差無し)。有害事象では、眠気が 5 名で、胃部不快や下痢などの消化器症状を 5 名で、発汗を 3 名で、導入期の体重増加を 1 名で認めたが、何れも軽度でクレアチンの継続に支障はなかった。しかし、自己購入で服用した患者で、著明な体重増加(10kg)、著明な発汗を認めた症例があった。

### 考察

臨床評価ではクレアチンの有効性が示唆されたが、MRS では筋肉内でのクレアチンの増加が証明できず、矛盾する結果となった。更に KINCOM のデータを追跡し、臨床評価の信頼性を向上させたい。まだ、結論を出す段階ではないものの、クレアチンは、少なくとも一部の患者で筋力・ADL 改善効果が期待できるように思われる。しかし、有害事象の頻度も低いとは言えず、長期投与における心肺機能に対する影響なども留意する必要がある。クレアチンなどのサプリメントは市中で購入可能で、今後自己服用する症例も増加すると予想される。栄養療法は、新たな治療補助手段となる可能性があり、科学的なデータを蓄積すると共に、希望する患者については、適切な医療管理下で用いることを指導することが必要と考える。

# 初期心不全デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者におけるβ遮断薬治療に関する研究

松村 剛

国立療養所刀根山病院

## 緒言

呼吸管理技術の進歩により、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の生命予後は著しく改善した。更に、非侵襲的呼吸管理技術や携帯型人工呼吸器の普及により、呼吸不全患者の生活範囲の拡大と QOL 向上が図られた。一方、有効な代償手段の無い心機能障害では、薬物治療が中心とならざるを得ない。現在では DMD の死亡原因の約半数が心不全であり、適切な心機能障害治療の確立は喫緊の課題である。

現在、一般の心不全に有効性の確立した薬剤として、ACE 阻害剤とβ遮断薬の 2 種類がある。これらは、レニン・アルドステロン系や交感神経系を抑制し心筋保護を目的とする薬剤である。DMD においても ACE 阻害剤は本邦での多施設研究で、有効性が報告されたことから、現在第一選択薬として用いられている。一方、β遮断薬は ACE 阻害剤の効果が低下した時期から用いられてきたが、導入期に一時的な心機能低下を生じる危険があり、普及が遅れている。また、DMD におけるβ遮断薬の従来治療に比した優位性は結論が出ていない。

β遮断薬が心筋保護を目的としていること、導入期に心機能低下の危険性があることを考慮すると、早期投与が好ましいと考えられる。標準的治療とβ遮断薬を比較検討し有効性を評価することも不可欠である。このような観点から心機能障害初期からのβ遮断薬を無作為割付で実施し、その効果を検証することとした。

## 方法

心エコーによる LVEF が 30-50%、または BNP が 20-150pg/ml の基準を満たす DMD 患者に、本研究に対する説明を行った。無作為割付に同意した患者は、割付により非併用群(ACE 阻害剤)と併用群(ACE 阻害剤・β遮断薬併用)を決定。ACE 阻害剤として enalapril

5-10mg/day を全員に、β遮断薬として carvedilol 5-10mg/day を併用群に投与し、心イベント、心機能、呼吸機能、運動機能などを、問診・理学的所見、心エコー、心電図、胸部レ線、血液検査などにより定期的に評価する。

## 結果

これまでに 8 名が基準を満たし、4 名が無作為割付に同意して研究に参加した。これらの患者は 2 名が非併用群、2 名が併用群に割り付けられ現在治療を受けている。また、治療法を自己選択した 4 名についても、同一のプロトコルで治療・評価することに同意を得て治療を行っている(非併用 2 名、併用 2 名)。これらの患者では、β遮断薬導入時に深刻な副作用は認めていない。現在まで両群で心イベントは報告されておらず、諸検査にも有意な差は認めない。

## 考察

無作為割付に対する同意は得にくく、症例数確保の点からは、自己選択者についても同様の治療・観察を行いデータを補完する作業が必要と思われる。早期にβ遮断薬を導入することで、導入期のリスク低減は図れる可能性が高く、外来投与も検討の余地がある。有効性については、十分な症例数・観察期間を確保する必要がある。これまでの成果も踏まえ、DMD におけるβ遮断薬の標準的治療法を確立するために、班全体として進行期から明らかな心機能障害発症前までの患者を対象とした 3 つのプロジェクトを計画した。これにより、エビデンスとなるデータが蓄積されることを期待する。

## 参考文献

- 田村拓久ら：Duchenne 型筋ジストロフィー患者の慢性心機能障害に対するカプトプリル治療の臨床評価。臨床医薬 12: 3635-3646, 1996
- Ishikawa Y, et al.: Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J 137:895-902, 1999
- 斉藤利雄ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの左心機能障害に対する carvedilol の臨床効果。臨床神経学 41:691-694, 2001

筋強直性ジストロフィーの核医学検査による心機能評価

分担研究者： 片山 隆行  
国立療養所道北病院神経内科

共同研究者： \*榎本博之，榎本(中谷)雪，  
片山隆行，木村隆，箭原修  
\*旭川医科大学第一内科

筋強直性ジストロフィーにおける心合併症としては房室伝導ブロックをはじめとする刺激伝導系の異常が以前より注目されている。一方、剖検心筋の病理学的検討では種々の心筋変性所見が刺激伝導系以外にも認められることが指摘されており、刺激伝導系異常以外の心筋症としての心合併症の評価も生命予後を検討する上で必要と思われる。そこで、以前の報告で比較的低侵襲の検査法である、心筋シンチグラフィを用いた筋強直性ジストロフィーの心筋障害について検討を行い、臨床徴候及び心筋シンチグラフィ以外の諸検査で心不全徴候を認めない症例においても、CTG リポート数が 2000 を越える群では何れの核種においても部分的な集積低下を認めること。また、血流シンチグラフィとされている  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI にて明かな集積低下を認めるにもかかわらず、異常所見が先行すると考えられる代謝シンチグラフィである  $^{123}\text{I}$ -BMIPP (脂肪酸代謝シンチグラフィ)， $^{123}\text{I}$ -MIBG (交感神経機能シンチグラフィ) にて集積異常を認めない症例を 20 例中 2 例認めることを報告した。今回、同症例の核医学検査による再検討として、ともに血流シンチグラフィとされている  $^{123}\text{I}$ -Tl と  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI の dual scintigraphy にて評価を行ったが、 $^{123}\text{I}$ -Tl での異常は認められなかった。 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI が何らかの代謝異常を含めた心筋障害を反映する可能性が示唆された。

筋緊張性筋ジストロフィー患者に対する間欠的拍動性空気式圧迫装置装着を用いた血栓予防効果に関する検討

分担研究者： 山田 史朗  
国立療養所岩木病院整形外科

共同研究者：岩谷 道生\*， 藤 哲\*\*， 高田 博仁\*\*\*， 今 清覚\*\*\*

\*国立療養所岩木病院整形外科， \*\*弘前大学医学部整形外科， \*\*\*国立療養所岩木病院神経内科

はじめに

筋ジストロフィー患者は不動化に伴い血栓形成の準備状態にあると考えられている。整形外科領域において下肢人工関節手術後などの血栓症が問題となっており、薬物療法による予防法が検討されている。その一方早期理学療法の一環として血栓形成予防のため、間欠的拍動性空気式圧迫装置

(intermittent pneumatic-pump compression 以下IPC)を用いた薬物療法と同等の効果がえられるとされている。今回我々は筋緊張性ジストロフィー(以下MyD)患者にIPCを装着し血栓形成の予防効果を検討したので報告する。

対象及び方法

院内の倫理委員会の了承を受けた後、当院に入院中のMyD患者にIPCの説明を行い、了解の得られたMyD患者に装着を行なった。

SIGMAX社製 PLEXIPULSEを用い、装着は患者のスケジュールのあいている時間帯で、連日1時間とした。装着施行前後で患者から採血を行なった。採血時間は朝8時30分から9時で、22G以上の注射針を用い動脈より行なった。Fibrinogen、PT、APTTおよび心機能の評価としてBNPの各項目について経時的変化の比較検討を行なった。さらに装着、非装着患者間でのTAT、PTF1+2、DDおよびPICの比較検討を行なった。装着施行前後の比較はt検定、装着者と非装着者の比較はMann-WhitneyのU検定を用い、 $p>0.05$ をもって有意差ありとした。

結果

4ヶ月以上の継続装着を行った患者は11名であった(男性6名、女性5名、平均年齢52.3歳、平均装着期間9.2ヶ月)。装着に伴うトラブルは特に認められなかった。使用期間中に明らかな血栓症症状を呈する患者はいなかった。装着しなかった患者は16名であった(男性12名、女性4名、平均年齢52.1歳)。

Fibrinogen

IPC装着患者中、施行開始前にfibrinogen値の異常値(400mg/dl以上)を示した患者は5名であった。施行後は2名に減少した。装着患者で異常値を示したグループでは装着施行後有意にfibrinogenの減少が認められた( $p<0.05$ )

PT・APTT

IPC装着患者には施行開始前にPT異常値を示した患者はいなかった。施行後に異常値を示した患者もいなかった。APTT値は施行開始前に2名が異常値を示したが施行後は全員正常値を示した。装着しなかった患者は当初PT値で16名中1名が異常値を示した。同一期間経過後には1名が異常値を示した。APTT値は異常値を示した患者は16名中1名が2名となった。

BNP

IPC装着患者の施行開始前の平均は25.45pg/mlであった。異常値を示した患者は8名であった。施行後平均18.70pg/mlで有意に減少した( $p<0.05$ )

凝固系

TATでは装着者で4名、非装着者は7名で異常値を示した。装着者(平均3.56ng/ml)と非装着者(平均6.19ng/ml)では有意な差は認められなかった。PTF1+2では装着者は全員が正常範囲以内であった。非装着者は16名中3名で異常値を示した。装着者(平均0.678nMOL/l)と非装着者(平均0.850nMOL/l)では有意な差は認められなかった。

線溶系

DDは装着患者で5名、非装着者は8名で異常値を示した。装着者(平均1.077ug/ml)と非装着者(平均1.665ug/ml)では有意な差は認められなかった。PICでは装着者で7名、非装着者は13名が異常値を示した。装着者(平均1.09ug/ml)と非装着者(平均1.48ug/ml)では有意な差は認められなかった。

考察

血栓形成には古くからVirchowの3徴として(1)血流の停滞(2)血管壁の障害(3)血液凝固系の関与が知られている。筋ジストロフィーでは筋力低下に伴う不動化により血液の停滞が存在する。MyDでは凝固線溶系の異常が示唆されている。このようにMyDは血栓準備状態の可能性がある。整形外科領域においても下肢人工関節手術後等の深部血栓症や肺梗塞が問題となっている。時に致死的でありその予防法が検討されている。Wafarin、aspirin等を用いた薬物療法とIPCの使用や早期理学療法が行われている。IPCは空気圧で足部または下腿部を外側から圧迫し静脈還流を促進する装置である。血液の遅速やうっ滞が主因となる血小板由来の凝固活性化物質による血栓の形成防止が期待され、局所の線溶系を活性高めるとされている。術後の使用に限れば深部血栓症や肺梗塞症の予防効果は同等とされている。しかも出血傾向を含めた副作用の心配もない。そこで今回我々は血栓準備状態にあると思われるMyD患者に渉猟された範囲内では初めてICPを使用した。

ICP装着によりfibrinogen高値の患者で減少が認められた。これはうっ滞による凝固活性化物質の減少がfibrinogenの減少として示された可能性がある。Fibrinogenは患者の状態により変動するが、血栓形成の危険因子とされており、またfibrinogen高値は血流を低下させるとされている。このようなfibrinogenの高値の状態がICPの装着で改善傾向を示したことは、危険因子が軽減する可能性を示唆している。装着者群と非装着者群での凝固・線溶系のマーカーについては、今回の検討では両群に有意な差は認められなかったが、各項目とも装着者群では平均値が低かった。PT、APTTとも正常値を示す人数が装着により増えたこととあわせて、少なくとも悪影響はないと思われる。

静脈還流の増加に伴い、心不全の出現や増悪が懸念されたが、BNPの変化として悪化は認められず、むしろ改善が認められた。これだけで心機能の評価はできないが後負荷の減少が良い影響を与えているのかもしれない。実際に血栓の存在する患者には使用は禁忌とされているが、凝固・線溶系の異常やfibrinogen高値といった血栓準備状態にあると思われる患者で装着を拒まなければ薬剤治療のような副作用はなく試みて良い方法だと考える。

DMD の脊柱変形を主訴に整形外科を受診する際のお願いー弘前大学医学部整形外科外来受診の場合ー

分担研究者 山田 史朗  
国立療養所岩木病院整形外科

共同研究者：

岩谷 道生 (国立療養所岩木病院整形外科)  
岡田 晶博, 横山 徹, 油川 修一, 富田 卓,  
竹内 和成, 藤 哲 (弘前大学医学部整形外科)  
大竹 進 (大竹整形外科)

小児科の先生や神経内科の先生が DMD の側弯症について整形外科を受診させる場合に少しためらったりすることはありませんか。この程度の曲がりで紹介していいのかなとか、何を持参させればいいのかなとか。そこで弘前大学医学部整形外科外来を受診するといった仮定のもとで受診時のお願いを述べたいと思います (弘前大学では平成 15 年 2 月までに 2 例の DMD に側弯症の手術を行っています)。

### 1. 受診の前に

DMD 患者関係者に病気の告知を行うときおそらくはゆっくりと時間をかけて、必要なら何回かに分けて行うと思われまます。そのときに、側弯症が高頻度で出現することを関係者にお話しておいていただきたいと思います。特発性の側弯症と異なり、多くの場合は筋力が低下し、歩行不能となってから出現します。側弯は急速に進行し、左右だけでなく前後でも変形し、骨盤も傾いてきます。おそらくその際に一般的な治療法についても触れるかと思われまます。以前は装具療法を中心とした保存的治療しか選択できなかったのですが、最近では欧米では既に幾つものまとまった報告例があり、その数は年々増えてきています。日本でも千葉大学で症例が増えてきました。つまり DMD 患児でも手術的な治療が選択できるようになりつつあります。そのようなことも付け加えていただければとおもいます。患者関係者が手術に興味を持たれた場合、手術そのものに対するメリットや、リスク、術式の説明は当然術者が行いますが、紹介していただく先生方からも事前に簡単に手術情報を患者サイドに提供していただければと思います。現在手術後のメリットとして報告されているものは座位が安定する、上肢が使いやすくなる (テレビゲームがやりやすくなる)、整容面で改善、介護が容易になるなどがあげられています。手術のリスクについては施設や、術者により異なります。リスクがない訳ではないということも加えていただければ、整形外科受診時に患者サイドからより具体的な質問や意見がより早く引き出され、相互の理解が深まるのではないかと思います。

### 2. 受診のタイミング

紹介のタイミングですが、どうしようかと迷っていること自体が小児科や神経内科の先生にはストレスになると思います。手術を絶対に受けないのでなければ歩けるうちに一度整形外科を受診してみてもどうでしょうか。歩行可能な時期で有れば多くの場合側弯症は認めないと思います。しかし歩けなくなるとどんどん進行する子があります。手術適応時期以前にある程度の情報提供を外科医の立場からおこなえるチャンスをいただければと思います。

### 3. 情報提供書

情報提供書ですが、一般の項目に加えて関係者の理解度も知らせてもらえればと思います。たまたま一度会っただけの医者が余計な事を言うてしまうこともあるでしょうし、関係者を傷つけることがあるかもしれません。またまれではありますが病気の理解がほとんどなされていないまま紹介されたこともありまます。告知は重要な問題ですが、たまに会う医者や初めて会う医者が告知するということは問題があるかと思ひます。あらかじめ病気の説明はいつも診ている先生方をお願いしたいと思ひます。

### 4. 持参していただくデータについて

脊柱の Xp や循環器、呼吸器の情報と経過もお教えください。

脊柱の Xp ですが立位または座位の正面、側面と臥位の正面と以前の物があれば見せてください。その施設で撮影困難であれば撮影しますが、そのような場合、それ以前の Xp も撮影は困難であったと思ひます。そのようにお考えの場合、適応時期になる前に一度受診させてもらえれば撮影できますので、やはり歩ける時期での受診が良いと思ひます。

### 呼吸器・循環器について

ほとんどの整形外科医よりは紹介していただく先生方のほうが呼吸器や循環器について詳しいと思ひます。経時的な変化に加え注意すべき点のアドバイスをいただければと思ひます。また術後に痰を出せるかも大きな問題となります。咳ができるか、深呼吸ができるか、NIP はどうかなども教えてください。

### 5. 受診時に

最後に紹介とは多少異なるかもしれませんが、可能であれば複数の保護者での受診をお願いします。重要な決定をお母さんひとりで背負い込まないためにも大切かと思ひます。

釈迦に説法で失礼な内容もあるかと思ひますがこれが受診時の参考に少しでもなれば幸いです。

## デュシャンヌ型筋ジストロフィー長期例の病理形態学的研究

分担研究者： 今野 秀彦  
国立療養所西多賀病院臨床検査科

共同研究者：\*高橋俊明, \*篠江 隆, \*吉岡 勝,  
\*斉藤 博, \*\*本良いよ子  
\*国立療養所西多賀病院神経内科  
\*\*鳴子町立鳴子温泉病院内科

はじめに：

筋ジストロフィーは進行性の筋肉疾患であり、その多くは呼吸不全や心不全で死亡する。最近、人工呼吸器の発達により約10年の延命効果をもたらしたといわれており、リハビリ治療や薬物治療もこの様な好結果に結びついているものと考えられる。一方、罹病期間が延長したことによって或いは長期にわたる治療によっても生じる各種臓器の変化も想定される。このような変化を確認することは、今後の病状管理について考えるとき有効な資料となるものと思われる。このような観点から、約8年間人工呼吸器装着し35才で死亡したデュシャンヌ型筋ジストロフィーについて検討を行ったので報告する。

症例：死亡時35才、男性

既往歴：特になし。家族歴：なし。

現病歴：処女歩行は1才8ヶ月。一人歩きはできたが、3才頃には転びやすくなり4才時に某大学病院小児科でデュシャンヌ型筋ジストロフィーと診断された。6才の当科初診時には、動揺性ではあるが一人歩きは可能で立ち上がりもできたが、7才時には階段の昇降が困難な状態で立ち上がりもできなくなり、徐々に、歩行に介助が必要な状態に進行した。9才時車椅子を利用するようになり、当院小児科に入院し養護学校に通学した。19才時に電動車椅子を新調。26才時に、人工呼吸器(NIPPV)が導入され夜間のみ使用であったが、28才時には肺炎を機に終日使用するようになった。人工呼吸器搭載可能なリクライニング式の電動車椅子を利用し、この頃は自力で操作可能であったが、31才時にはこれも不可能になっていた。35才時の日常生活は全面介助を要し、しかし食事は常食摂取が可能な状態であった。

死亡の16日前に両親と行った外出先で、突然意識障害を来し回復しないまま心不全状態で死亡した。死亡約3ヶ月前のHbA<sub>1c</sub>は50.3、BNPは96.3であり、18日前の人工呼吸器使用時の血液ガス分析結果はPCO<sub>2</sub>44.6、PO<sub>2</sub>101.7と比較的安定している状態であった。治療経過：心不全に対し、ジゴキシンは24才時に開始し0.7~2.0ng/mlの血中濃度に維持され、ACE阻害剤(カプトプリル50mg/日)と利尿剤(フロセミド20mg/日、スピロラクトン25mg/

日)は26才時に追加併用となり、死亡直前まで継続された。

病理所見：(死後時間：1時間30分)

骨格筋は、頸部以下で脂肪変性が顕著で横隔膜も黄色調で皮薄化し、舌も形態は保たれているものの脂肪化は明らかであった。胸部大動脈の内径は1.8cm。両側の肺、腎臓、副腎それに脾臓、膵臓などに肉眼的な変化はなかったが、脂肪肝と十二指腸潰瘍が見られた。大脳は重量1400gと肉眼的な異常はないが、脊髄は相対的に太かった。心臓は重量400gと重さを増し左室の拡張が目立ち、全周性の線維化が明瞭であった。冠動脈には細い印象あり。いずれの弁膜にも異常はなくまた壁在血栓も確認されなかった。

組織学的所見：

胸鎖乳突筋、腸腰筋として採取された組織には脂肪組織のみで骨格筋組織は確認されず、横隔膜は脂肪組織とわずかな膠原線維とからなり、舌では豊富な脂肪組織の中に中心核を持つ疎な筋線維が残存した。心筋に見られた線維化は、膠原線維からなるもので左右心室の全周に及ぶものの特に左室の後壁と前壁に高度であった。残存する筋細胞には、大小不同と空胞化がみられ、変形した大型の核が目立った。肺組織では肺泡および肺動脈の拡張を示す肺気腫がみられ、肺泡内にマクロファージを観察した。肺動脈内には血栓形成や塞栓形成が散在した。腎臓の皮質に小梗塞巣が散見された。肝臓では大小種々の空胞化を示す肝細胞が瀰漫性に見られ、脂肪肝の様相を呈したが線維化は見られなかった。食道上部の固有筋層を構成する骨格筋線維には中心核が目立ち大小不同や虫食い像が観察され線維化を伴い、また粘膜筋板の全周性に及ぶ著しい肥厚が認められた。また、直腸の粘膜筋板にも同様の肥厚が見られ、粘膜固有層には線維化を伴っていた。肛門括約筋の筋線維にも変性像が観察された。

考察：

心不全に対して強心剤や利尿剤或いは呼吸不全に対する人工呼吸器などの治療による延命効果が示された症例と思われる。肺気腫の組織像や肺動脈内の塞栓形成、腎皮質の梗塞巣などが観察されたことから、陽圧式呼吸器の内圧調整や抗凝固剤による治療についての更なる検討が必要であると思われる。また、食道や直腸に見られた粘膜筋板の肥厚は、消化管を構成する骨格筋線維の変性に伴った二次的な変化であり、食道では通過障害と、直腸から肛門にかけては排便障害と関連した変化と思われる。特に、肛門括約筋では線維化が見られ、肛門開大を障害すると考えられることから、これに対しての治療として線維化巣の切断も一つの方法として考えられる。

心不全に対するβ遮断薬治療とその開始時期についての検討 - 筋ジストロフィー患者において -

分担研究者： 今野 秀彦  
国立療養所西多賀病院臨床検査科

共同研究者： \*斉藤 博, \*\*本良いよ子  
\*国立療養所西多賀病院神経内科  
\*\*鳴子町立鳴子温泉病院内科

#### 目的：

1975年、Waagsteinらによって、拡張型心筋症の心不全に対するβ遮断薬の治療効果が報告された。その後、いくつかの大規模臨床試験が行われ、現在では心不全の治療薬として認められてきている。今回、筋ジストロフィーの心不全に対しβ遮断薬治療を行いその後長期にわたって追跡できた5症例について、β遮断薬の治療効果とその投与開始時期についての検討を行ったので報告する。

#### 方法：

心不全症状が見られ、ジギタリス、利尿剤、ACE阻害薬にβ遮断薬を併用した4例と、心臓超音波検査で駆出率が低値であることからβ遮断薬が投与された1例の計5症例において、心臓超音波検査から得られた、左室拡張終期径(LVDd)、一回拍出量(SV)、駆出率(EF)と、心拍数(HR)の変化について継時的に検討を行った。また、同年代で心不全症状が出現、あるいはEFの低下が見られたがβ遮断薬が投与されなかった2例についても、同様の検討を行った。使用された遮断薬は、アテノロールであり、投与量は12.5~25mg/日である。

#### 結果：

β遮断薬投与の症例1,2は、心不全出現時のEFがそれぞれ40%と20%であり、ジギタリス、利尿剤、ACE阻害薬が投与とされた。約1年後、心不全で再入院。LVDdの増大、SVの減少、EFの低下が見られた。β遮断薬が開始されたが、心不全の改善なく死亡した。次に、β遮断薬が投与された他の3例であるが、症例3は心不全症状は明らかではなかったが、EF21%と心機能低下が確認されβ遮断薬が開始された。EFは40%に改善、ACE阻害薬を併用し、その後EFは維持され、HRは70/分台に安定している。症例4,5は、心不全症状が見られジギタリス、利尿剤、ACE阻害薬を投与されたが、HRが100~120/分と頻脈だったことからβ遮断薬が開始された。その後、いずれもEFは20%に改善し維持されている。頻脈の再現はなく、心不全症状もない。症例5は、経過中NIPPVを開始した。症例6,7は、β遮断薬を投与されなかった例である。症例6は心不全症状出現時に、ジギタリスと利尿剤を投与されたが、EFの低下は進行し、頻脈の傾向にある。症例7は心不全症状

は明らかではないが、ACE阻害薬が投与されているにもかかわらず、EFは低下し頻脈傾向にある。2症例ともLVDdは拡大しSVは減少してきている。

#### 考察：

死亡した2症例は、いずれも自宅から養護学校へ通っていた。若年の重症心不全であり、β遮断薬の効果が得られなかった。他のβ遮断薬が投与された3例は、心機能が改善され維持されている。このような結果より、筋ジストロフィー患者の心不全に対しては、ジギタリス、利尿剤、ACE阻害薬等の基本的な治療薬でも十分な効果が得られない場合、すなわちEFは改善せず、頻脈傾向がある時には、β遮断薬の投与が考慮されるべきと考える。

β遮断薬の効果発現まで数ヶ月を要するという報告もあり、早期に開始することが望ましい。適切な投与開始時期を決定するためには、心不全治療の指標となる他の検査方法も必要と思われる。しかし一方で、筋ジストロフィーの心不全症例の中にはβ遮断薬を必要としない例や或いは効果が期待できない例もあるように思われ、今後検討されるべき問題である。

#### 結論：

β遮断薬は、心不全症状が重症化する前の早期で、病態が安定している時期に開始されることが望まれる。また、基本的な治療薬で頻脈傾向にある場合にも有効である。

#### 文献：

- 1) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br. Heart J 1975; 37:1022-1036
- 2) 和泉 徹、町田陽二、長田和之: β遮断薬—いつ、何を、どう使うか—。日医雑誌 1999;121;1770-1773
- 3) 安村良男、北風政史: 心不全治療におけるβ遮断薬療法の今後の位置づけ。呼と循。2002;50;989-997

筋ジストロフィー患者の母指の動作とその筋電図の測定

分担研究者： 小林 顕  
国立療養所道川病院

共同研究者：\*沼 とう子, \*井上 浩, \*\*猪又 八郎  
\* 秋田大学工学資源学部電気電子工学科, \*\* 国立療養所秋田病院

### 1. 目的

マウスなどの入力装置を使用することの出来ない障害者や高齢者が操作できるような入力システムが要求されている[1]. 筋ジストロフィー症は筋萎縮が進行し、握る力や押す力が弱くなっていき、手を動かす範囲が徐々に狭くなるため、一般的な入力装置の操作が困難になってくる。しかし特に Duchenne 型筋ジストロフィー症(DMD)では、手や手指は他の部位、たとえば肢帯部などに比べて動きがよく、普段から電動車椅子を操作するジョイスティックや車輪をうごかすのに活用されている。そこで本研究では、筋ジストロフィー患者が母指の弱い力で操作できる入力装置を考えるため、母指の動作と表面筋電図の測定を行った。

### 2. 方法

被験者は DMD、筋強直性ジストロフィー症(MyD)、健常者各 4 名である。

被験者にポインタなどを動かすのに必要と考えられる前後左右の動作を、方眼紙につけた印をなぞるように動かさせる。指先につけた印の位置を、固定したビデオカメラで撮影し、1 秒間 6 枚の静止画として出力し読み取る。筋電位は表面電極による双極誘導法により検出した。筋電位測定部位は、短母指外転筋及び第 1 背側骨間筋とした[2]。

### 3. 結果

測定の最初の位置を原点として、母指の動いた位置とその最大と最小との差を出す。y 軸方向では筋ジストロフィー患者では 2 人 (MyD 1 名, DMD 1 名) が極端に動作範囲が狭かった。筋電図では、母指の

動作によるアーチファクトとともに、筋電位も検出された。

### 4. 考察

y 軸方向の動作範囲が狭くなるのは、筋ジストロフィー患者では病気が進行するにつれて、筋力の低下により母指の指節間関節が曲げにくくなることから、縦方向の動きが悪くなるためと思われた。このことから母指の動きによるポインタの信号検出は、x 軸方向のみで操作すれば、病気がある程度進行していても入力装置として利用できる可能性が示された。

### 5. 結論

今後は母指の動作や、筋電図として測定した電圧波形をポインタの入力として利用していくことを検討する必要がある。

謝辞：測定にご協力頂いた道川病院の方々、及び秋田大学医学部生理学第 1 講座技術専門職員佐藤伸一氏に感謝します。

参考文献：[1]伊藤英一，計算機インタフェースのユニバーサルデザインー多様な入力装置が接続できる環境の検討ー，情報処理学会研究報 2000HI-90, p. 25-31, 2000

[2]中井準之助/[他]編集,解剖学辞典,朝倉書店, 1984

## ジストロフィン遺伝子エクソン2の単独重複の検討

分担研究者： 布施 滋  
国立療養所東埼玉病院

共同研究者： 津久井伸枝、川村 潤、岸林 潤、  
谷田部可奈、大友 学、加藤るみ子、重山俊喜  
国立療養所東埼玉病院

### 要旨

国立療養所東埼玉病院において Duchenne 型/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) を対象としたジストロフィン遺伝子解析で、重複の家系が 33 家系あり、そのうち 5 家系 (15%) にエクソン 2 単独の重複が認められた。従来の multiplex PCR 法やサザンブロット法では異常の同定が困難だった症例について、末梢血リンパ球のジストロフィン mRNA の解析を行った際、mRNA 上にエクソン X の挿入を含むエクソン 2 の重複を認めた。この症例について、プローブに genomic DNA の PCR 産物を使用したサザンブロット法といくつかのエクソンのプライマーを組み合わせた GeneScan PCR 法を試み、エクソン 2 の重複の同定法を検討した。

### 方法

#### I. ジストロフィン mRNA の解析

末梢血リンパ球のジストロフィン mRNA を鋳型とし RT-PCR 法によって cDNA を合成し、その cDNA のサイズを電気泳動で確認した後、塩基配列決定を行った。また、電気泳動で複数のサイズの cDNA が存在する場合は切り出して各々のバンドについて解析をした。

#### II. サザンブロット法

HindIII で患者 DNA を切断し、プローブに正常の genomic DNA を直接 PCR 法で増幅させて作ったエクソンを複数混合して使用し、化学発光によるサザンブロット法を実施した。

#### III. GeneScan PCR 法

いくつかのエクソンのプライマーを組み合わせで作った PCR 反応液に蛍光標識 dCTP (R6G) を加え PCR を行い、その PCR 産物をシーケンサーで解析した。シーケンサーでは泳動される位置と蛍光の強さからエクソンの長さや相対的な PCR 産物の量が測定できる。

### 結果

mRNA の解析では、エクソン 2 の重複家系 5 例のジストロフィン遺伝子において、エクソン 1~6 の間を増幅した際に、複数のサイズの cDNA が確認された。正常な cDNA のほか、正常より長い cDNA には、エクソン 2 が重複したものやその重複にエクソン X が挿入されたものなどがみられ、短い cDNA には、エク

ソン 2~5 をエクソン毎 1~2 個スキップしたものがみられた。サザンブロット法については 3 例実施し、3 例とも重複が確認された。GeneScan PCR 法では正常なエクソンとの比率が重複のある場合には正常のほぼ 2 倍の高さとなるので同定が容易であった。この方法により 5 例ともエクソン 2 だけが正常のほぼ 2 倍となり、エクソン 2 の重複が同定できた。

### 考察

従来の HindIII で DNA を切断し、プローブに cDNA を使用したサザンブロット法では、エクソン 2 がエクソン 1 に近い位置に泳動され、エクソン 2 の長さも 62bp と短いため検出が困難だったが、プローブに DNA の PCR 産物を使用したため、エクソン前後のイントロンも付加されて感度が上がり、いろいろなエクソンを組み合わせることで検出が容易になった。

また、GeneScan PCR 法は反応をプラトーに達する前の指数関数的に増幅されるサイクル数で停止させるため増幅率が一定となり、定量的に判定ができるようになった。エクソンの重複についてはサザンブロット法の結果とほぼ一致している。この方法を利用してエクソンの重複の同定や、エクソンの欠失・重複が確定している家系の保因者診断も可能となった。

今回検討したエクソン 2 の重複の異常は frame shift するため、DMD の表現型を呈すると考えられる。しかし今回のエクソン 2 の単独重複の症例ではリンパ球のジストロフィン遺伝子に正常な mRNA がまったく見られない症例が 2 例のみで、他の 3 例については正常な mRNA を含むいろいろなサイズの mRNA が確認され、スプライシングの過程で修復が行われているのではないかと推測された。今後は筋組織のジストロフィンの解析が望まれる。

## 筋強直性ジストロフィーにおける事象関連電位の検討

分担研究者： 近藤 浩  
国立療養所新潟病院神経内科

共同研究者：石津暢隆、遠藤 稔、米持洋介、石川 厚、  
\*工藤由理  
国立療養所新潟病院神経内科、\*リハビリテーション科

### 目 的

筋強直性ジストロフィー (Myotonic dystrophy: MyD) は、筋症状以外に多彩な全身性病変を有し、知能障害、性格変化、自発性低下、脳室拡大、大脳白質病変など様々な中枢神経障害も伴うことが特徴である。MyD の中枢神経障害の事象関連電位による検討としては P300 の報告が少数あるのみで、それ以上の検討はない。我々は、P300 の他、ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN) を合わせて検討し、特徴ある所見を得たので報告する。

### 方 法

対象は、検査の目的、方法を理解し、課題を正確に遂行しえた MyD 患者 6 例 (年齢 48~60 歳、平均 53.5 歳)、および対照群として他の筋ジストロフィー患者 6 例 (年齢 48~61 歳、平均 53.8 歳)。記録は、国際 10-20 法の Fz、Cz、Pz より両耳朶連結基準で行い、刺激は標準刺激 1000Hz、標的刺激 2000Hz の tone pip を両耳にヘッドホンで呈示し、刺激音圧 80dBHL、標的刺激の呈示確率 15% とした。P300 は、刺激間隔 2 秒、分析時間は刺激前 200ms、刺激後 800ms とし、標的刺激の数を数える計数課題とした。MMN は、刺激間隔 1 秒、分析時間は刺激前 100ms、刺激後 400ms とし、音を聞き流すよう指示した無視条件とした。加算回数は 40 回、眼球運動等で  $\pm 100 \mu V$  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。P300、MMN とも、各記録部位での頂点潜時、および刺激呈示前の平均電位を基準とした振幅を測定した。また 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 100~300ms の陰性成分とした。今回は、P300 は Pz、MMN は Fz での結果を代表として検討した。また、P300 に先行する N100、N200 についても検討した。

### 結 果

MyD では、P300 潜時は 404~563ms (平均  $476.2 \pm 59.5$ ms) と著しく遅延し、振幅は  $2.7 \sim 12.7 \mu V$  (平均  $7.5 \pm 3.4 \mu V$ ) と低下し誘発不良であった。対照群では、潜時は 323~385ms (平均  $361.0 \pm 19.9$ ms) と遅延なく、振幅も  $10.6 \sim 20.3 \mu V$  (平均  $14.5 \pm 3.0 \mu V$ ) と良好であった。MMN は MyD ではいずれも誘発不良であり、潜時は 158~279ms ( $222.2 \pm 41.8$ ms)、振幅は  $-3.5 \sim -4.3 \mu V$  (平均

$1.1 \pm 2.7 \mu V$ ) と不明瞭だったが、対照群では、潜時 144~281ms ( $229 \pm 57.6$ ms)、振幅  $4.7 \sim 8.2 \mu V$  (平均  $5.9 \pm 1.3 \mu V$ ) と明瞭に認められた。また N100 潜時は、MyD 123~179ms ( $147.7 \pm 23.4$ ms)、対照群 92~128ms ( $112.5 \pm 12.7$ ms)、N200 潜時は、MyD 284~385ms ( $330.7 \pm 36.2$ ms)、対照群 227~276ms ( $250.8 \pm 22.3$ ms) と、いずれも MyD での遅延が明らかだった。これらの異常は、年齢、罹病期間、機能障害度、知能障害の程度、呼吸不全の程度等と関連はなかった。

### 考 察

MyD の中枢神経障害については、CT、MRI などの画像診断や知能検査の検討はあるが、事象関連電位の検討は少ない。MyD の P300 について、姜ら<sup>1)</sup>は潜時の遅延はないが振幅は有意に低下し、WAIS や脳波、CT での脳室拡大とは相関しないと報告した。今回の我々の検討では、振幅低下のみでなく、潜時の遅延も高度であることが特徴的であった。P300 は、感覚情報の脳における能動的処理過程、心理過程を反映し、刺激に対する注意度、課題の難易度、年齢等により変化する。MyD では、振幅、潜時も明らかな異常を示し、感覚刺激に対する集中力、注意力、処理力の異常が示された。一方 MMN は、感覚刺激の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を反映する。MyD では MMN の誘発が全例不良であり、刺激に対する注意や、早期の情報処理に関連する N100、N200 の遅延も明らかだったことより、MyD では、P300 のような随意的・能動的情報処理の異常のみでなく、刺激に対する注意や、早期の自動的処理過程の異常も高度であることが半明した。これらの結果は、MyD の日常臨床で問題になる知能障害、注意力低下などを客観的に裏付ける結果と思われる。また、全例で高度な異常がみられたことは、認知機能障害が臨床症状に関わらず普遍的に存在することを示唆する。今後は、画像や病理学的変化との対比や、病気の経過と共にどのように変化するのかなどについて検討を重ねる必要がある。

### 結 論

MyD では感覚情報の能動的処理過程を反映する P300 の異常のみでなく、早期の自動的処理過程を反映する MMN の異常も伴い、普遍的に存在する MyD の高次脳機能障害の特徴を示す所見と考えられる。

### 参考文献

- 1) 姜ら：筋緊張性ジストロフィー症における事象関連電位。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, p261-263, 1989

徐脈性不整脈で心ペースメーカー植え込み術後に脳梗塞が生じた筋強直性ジストロフィーの一例

分担研究者： 土屋 一郎  
国立療養所箱根病院神経内科

共同研究者： 山口亜希、横山照夫、  
伊藤博明、石原傳幸  
国立療養所箱根病院神経内科

#### [緒言]

筋強直性ジストロフィー(myotonic dystrophy)の合併症として心伝導障害は頻度も高く、特に洞不全症候群(sick sinus syndrome)、高度の房室ブロック(atrioventricular block)、徐脈型心房細動(atrial fibrillation)は、突然死の原因として重要で、心ペースメーカー植え込み術の適応であり迅速な対応が必要である。一方、洞不全症候群や心房細動は脳塞栓症の危険因子としても広く知られており、このことを念頭において対応すべきである。今回我々は、筋強直性ジストロフィー患者に徐脈型心房細動が生じ、ペースメーカー植え込み術後に心原性脳塞栓症が発症した一例を経験したので報告する。

#### [症例提示]

症例：56歳 男性

現病歴：平成12年より筋強直性ジストロフィー、1度房室ブロック、完全右脚ブロック、糖尿病にて当院外来通院していた。2001年1月頃より、歩行困難が増強しはじめ、つたい歩きの状態であった。平成14年6月1日より食欲低下が出現したため、6月10日に当院受診し脱水の診断にて同日入院となった。第1回目入院後経過：意識清明、血圧98/54mmHg、脈拍50/min・整。腱反射は低下ないし消失、歩行はできず車椅子で移動していた。入院同日、突然の意識消失が出現。血圧143/72mmHg、脈拍20/min、自発呼吸低下を認めたため、気管内挿管施行。脈拍は硫酸アトロピン投与後、100/minまで上昇するも不安定であり、意識レベルはJCS10、明らかな麻痺は認めなかった。心電図にて徐脈型心房細動を呈していたため、緊急心ペースメーカー植え込み術が必要と判断した。他院へ転院、同日心ペースメーカー植え込み術を施行された。術後のペーシングは良好で意識レベルも著変なかったが、術後2日目の意識レベルはJCS100で左上下肢の自発運動は認めなかった。第2回目入院後経過：術後10日目に当院転院。意識レベルはJCS100、血圧153/76mmHg、脈拍70/min・整、Cheyne-Stokes呼吸であった。瞳孔正円同大、両側対光反射迅速、眼球運動障害を認めず、角膜反射・睫毛反射・毛様体脊髄反射は正常、左同名半盲を認めた。左上下肢自発運動を認めず、腱反射は低下ないし消失、Babinski徴候陰性であった。頭部CTを施行したところ、右中大脳動脈領域の広範な低

吸収域を認めた。心原性脳塞栓症と診断し、脳梗塞に対する治療を開始したが、意識レベル、麻痺の改善は認められなかった。

#### [考察]

筋強直性ジストロフィー患者の心伝導障害は、房室ブロックの頻度が高いが、洞不全症候群や心房細動も生じやすい。これらの不整脈で徐脈が高度になると心ペースメーカー植え込み術が必要となる。当院でも現在入院中の筋強直性ジストロフィー患者32例中6例に心ペースメーカー植え込み術を施行したが、そのうち房室ブロックによるものが5例、徐脈型心房細動が1例であった。特に心房細動は、心房内血栓が生じやすく脳塞栓症の原因となりうるため注意を要する。また、本症例のようにそれまでは房室ブロックで経過していても、徐脈が生じたときには徐脈型心房細動を呈することもある。よって心伝導障害の種類も変化することも念頭において心電図検査を行なうべきである。一般に徐脈型心房細動で心ペースメーカー植え込み術を施行する際には、植え込み術前より十分な抗凝固療法を行ってから施行されているため、脳梗塞を合併することは少ない。しかし、筋強直性ジストロフィー患者の徐脈型心房細動に心ペースメーカー植え込み術を施行するときには、緊急で行うこともあり、術前に十分な抗凝固療法を行わず施行せざるを得ない場合もある。その際には、今回の症例のように通常起こりにくい脳梗塞が生じる可能性がある。よって、徐脈型心房細動で心ペースメーカー植え込み術後には、脳梗塞の発症も考慮して神経学的所見の変化にも注意すべきである。また、緊急を要さないようなときには術前からの抗凝固療法も考慮すべきである。

#### [結語]

徐脈型心房細動で心ペースメーカー植え込み術後には、脳梗塞を生じることもあり神経学的所見の変化にも注意すべきである。

筋強直性ジストロフィーの頸部画像所見の再検討  
(第2報)

分担研究者： 土屋 一郎  
国立療養所箱根病院神経内科

共同研究者： 石原傳幸、伊藤博明、  
横山照夫、山口亜希  
国立療養所箱根病院神経内科

【緒言】

筋強直性ジストロフィー(MyD)で後縦靭帯骨化症(OPLL)の合併が多いことは当院の村上らが報告<sup>1)</sup>している。この報告は単純X線検査のみによる検討であったので、我々は昨年度から頸椎CTと脊髄への影響をみるため同MRI検査を加え、本症の頸部画像所見の再検討を開始した。その結果MyDではOPLLや頸椎症の合併が多いことを確認した。今回はさらに症例を加えて検討したので、MyDとOPLLの病因的関連性について考察を加え報告する。

【対象および方法】

対象はMyD 30例、男15例、女15例、年齢33-70歳、平均55.2歳、歩行困難の自覚を発症時期として罹病期間8-43年、平均20.4±12.0(標準偏差、以下同)年である。これらの対象症例に頸椎単純X-P、同CT・MRI検査を施行し、さらにHbA1c値、末梢血リンパ球CTG反復長の測定を行い、OPLL例と非OPLL例とでこれらの値の差異を比較した。優位差検定にはStudent t testを用いた。

【結果】

対象30例中頸椎OPLLは4例(男2、女2、13.3%)、椎体癒合が2例(男2、6.6%)、椎間板ヘルニアが4例(男3、女1、13.3%)、椎体cystが1例(男1、6.6%)、そして骨棘形成が6例(男4、女2、20.0%)に認められた。

OPLL例4例のうち連続型は1例(男)、分節型は3例(男1、女2)であった。連続型の1例は、罹病期間は23年で、OPLLによる臨床症状はないが、頸椎X-PとCTでC2-5で連続性OPLLを認め、MRIで脊髄の圧迫と偏位が明瞭に描出された。その末梢血リンパ球CTG反復長は3.0-3.3Kbで、HbA1c値は5.0であった。OPLL例の罹病期間は9-23年、平均14.3±5.56年で、非OPLL例の22.1±12.2年と優位差はなかった。また罹病期間に関係し、頸部筋脱力は診察上両群で差はみられなかった。OPLL例のHbA1c値は4.7-5.0%で全例正常域であった。OPLL例のCTG反復長は3.15-5.1kb、平均3.90±1.06kbで、非OPLL例の4.73±2.60kbと優位差はなかった。

【考察およびまとめ】

本邦の一般住民におけるOPLLの発生頻度は約2-3%とされ<sup>2)</sup>、今回の13.3%という結果は、村上ら<sup>1)</sup>の22.7%程ではないが高値であり、MyDではOPLLの合併が多いことが示された。

OPLLの病因としては遺伝的要因、局所ストレスそして代謝的要因などが考えられている。まず遺伝的要因については、近年その責任遺伝子の追求が行われ、第6番染色体上のCOL11A2<sup>3)</sup>や第21番染色体上のTGF遺伝子などが候補に挙げられている。しかしDMPK遺伝子が存在する19q.13.3近傍の異常は報告されておらず、MyDとOPLLが遺伝子レベルで病因共通性をもつ可能性は現時点では低い。次に局所ストレスについては、MyDでは頸部筋脱力を認め同ストレスの存在が予想される。しかし今回OPLL例と非OPLL例で罹病期間や頸部筋脱力の差はないので、OPLL例で同機序がその発症要因に占める役割は小さいと考えた。代謝的要因では、OPLLと糖尿病との関連を指摘する報告とそれを否定する報告がある<sup>4)</sup>。MyDでは糖代謝異常が高率に合併するが、今回のOPLL例はHbA1c値は全例正常域で糖尿病の関与は少ないと思われる。OPLLは副甲状腺機能低下症に高率に合併する<sup>5)</sup>が、MyDでは50%以上の症例で偽性副甲状腺機能低下症を来すとする報告がある<sup>6)</sup>。従ってMyDでOPLLの合併が多い理由のひとつとしてこのような内分泌系異常を介した機序が考慮された。

【文献】

- 1) 村上慶郎ら。筋萎縮症患者における脊柱靭帯骨化について。筋ジストロフィーの遺伝、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 p95-96。
- 2) 劉焜泉。頸椎後縦靭帯骨化症の疫学調査-本邦人と台湾住民の比較-。日整会誌 64, 401-408, 1990。
- 3) Maeda S et al. Functional impact of human collagen alpha2(XI) gene polymorphism in pathogenesis of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. J Bone Miner Res. 16: 948-957, 2001
- 4) 川村力ら。後縦靭帯骨化症により横断性脊髄症を呈した筋緊張性ジストロフィー。2症例報告。臨床神経 26: 387-394, 1986。
- 5) Kinoshita M et al. Abnormal calcium metabolism in myotonic dystrophy as shown by the Ellsworth-Howard test and its relation to CTG triplet repeat length. J. neurol. 244: 613-622, 1997

アセトアミノフェン法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィー患者の胃排出能の評価と消化管運動促進剤（クエン酸モサプリド）の影響

分担研究者： 本家 一也  
国立療養所医王病院  
共同研究者： 大野一郎  
国立療養所医王病院

（はじめに）Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の合併症として、循環器・呼吸器障害のほか、急性胃拡張をはじめとする消化器障害も多く、対応に苦慮している。また時として死因にすらなる。このため消化管機能の評価と対応は DMD 患者の診療の上で極めて重要である。DMD 患者の上部消化管機能の評価している研究は過去にもなされており、食事にラジオアイソトープを混入し胃からの排出の遅延を観察しており若年者では腹部症状が現われるようになる以前から胃排出時間の遅延を認めているという。

（目的）DMD 患者の消化管機能の評価するために、簡便な方法としてアセトアミノフェン法を用いる。先行のラジオアイソトープを用いた研究<sup>1)~3)</sup>は若年対象（それぞれ平均 16.5 歳、8.4 歳、8.2 歳）であるため、さらに進行した DMD 患者の胃排出能を評価し、日常の臨床の一助とする。また消化管運動促進剤の効果を計る。

（対象と方法）対象は、本研究の意図・必要性を理解して頂き、本人もしくは保護者からインフォームド・コンセントが得られた当院入院中の DMD 患者 3 名（平均 36 歳）で対照群として DMD 以外の筋疾患患者 2 名および健康成人 3 名についてアセトアミノフェン法を用いた。アセトアミノフェンを 20mg/kg を栄養剤とともに投与し 15 分ごとに採血をして血中濃度を測定した。消化管運動促進剤についての見当は日を改めて行った。クエン酸モサプリドを検査 2 日前から 15mg/日投与し、検査当日はアセトアミノフェンを内服する 30 分前に投与した。

（結果）DMD 患者 3 名の平均年齢は 36 歳で、臨床的障害度は全例ステージⅧ、で人工呼吸器管理下にあった。血清 CK 値も平均 117.5IU/L と DMD としては既に低下している段階であった。栄養方法は、非 DMD の 1 例を除き、経鼻胃管によってなされていた。腹部症状としては、いずれも食後に腹部膨満を認めていた。DMD 患者のアセトアミノフェン血中濃度は健常者に比べて速やかに上昇し、30 分後には最高血中濃度に達する傾向がみられた。またアセトアミノフェン内服 45 分後の値（ $18.6 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ ）は健常者群のそれ（ $10.9 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ ）に比較し高値であった。非 DMD の血中濃度は他群に比べ立ち上がりが遅い傾向があり、45 分値（ $4.6 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ ）は他群に比べ低値であった。

DMD 患者 3 名に対して、クエン酸モサプリドを予め投与しておき同様の検査を行ったところ、投与前に比べて血中濃度の上昇が緩徐になる傾向が見られた。非 DMD 患者群では、血中濃度の増加すなわち胃からの排出が促進しており、DMD 患者群では、3 例のうち 2 例で明らかな血中濃度の低下、すなわち胃からの排出の遅延がみられた。

さらに頻回に胃拡張を発症する DMD の 1 例においてモサプリド投与中の胃排出を検討したがやはり対照群に比較して亢進していた。

（考案）DMD の重篤な合併症である胃拡張の原因として、胃壁平滑筋の障害による消化管運動の異常とする説がある。過去に 99m テクネシウムを用いて胃の排出能を評価した研究がなされているが、いずれの研究の対象も若年であり呼吸器障害が顕性化していない進行度である。

今回の結果は、過去になされた研究とはまったく逆の結果で、DMD 患者の胃排出はむしろ亢進していた。一名においては胃内に停滞することなく十二指腸に墜落しているといった印象さえあった。先行の報告では、患者の胃の排出能は低下し食物は胃内に停滞するとされている。今回の対象患者は先行研究の対象より年齢、臨床症状もさらに進行しており、胃壁平滑筋の萎縮もさらに進行しているものと予想される。このことにより、一部の患者では食事が胃を素通りするほどの現象が起こっているのかも知れない。胃切除後などに起こる早期ダンピング症候群は、高張のまま残胃から急速に排出（墜落排出）されることによる全身の血管運動症状や腹部の症状である。これらの症状とわれわれが DMD の患者の食事に関連した症状の一部は極めて似ている。またクエン酸モサプリドは、セロトニン受容体を刺激し消化管運動を促進する薬剤である。胃からの排出が遅延している非 DMD の筋疾患患者 2 例に投与した結果も、胃排泄を促進する傾向がみられた。この点に関しても今回対象とした DMD 患者の結果は逆であり、クエン酸モサプリドを予め投与しておくことにより、胃排出能は低下し、15 分後のアセトアミノフェン血中濃度は健常人に近づいている。クエン酸モサプリドは、消化管の平滑筋を刺激するとされているが、患者の残存する幽門周囲の筋を刺激して、収縮を促し胃からの排出を正常化している可能性があるのではないかとも思われた。もしそうであるなら、DMD 患者の消化管平滑筋の疲労を招く可能性もあり、消化管運動促進剤を投与するにはさらに検討を要することを示唆するものと思われる。

（参考文献）

- 1) Barohn R J. *N Engl J Med* 1988; 319: 15-8.
- 2) Staiano A. *J Pediatr* 1992; 121: 720-4.
- 3) Okan M. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 69-74
- 4) Bensen E S. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 512-4.

Duchenne 型筋ジストロフィー患者に対するアンギオテンシン変換酵素阻害剤早期投与の有用性について

分担研究者： 本家 一也  
国立療養所医王病院

共同研究者： 大野一郎， \*森尻悠一郎  
国立療養所医王病院小児科， \*富山県立高志学園

## 目的

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者では心筋症のコントロールのために高年令者のほとんどでアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) が投与されているが、いつ頃から投与を開始するのがよいかは明らかになっておらず、心機能が低下してきてから投与されている場合が多いと思われる。以前の調査では、DMD の 15%前後が若年心不全で死亡しており 1)、これを防止するためにはもっと病初期から ACEI の投与を開始する必要があると考えている。本研究では、10 才前の DMD 患児に ACEI の投与を開始し、早期投与の有用性について検討している。

## 方法

2000 年 4 月より 6 才から 10 才の DMD 患児に対して、ACEI の投与を順次開始し、定期的に診察および胸部 X-P、ECG、UCG、血液の検査を行い、有用性を検討している。ACEI にはマレイン酸エナラプリルを使用し、投与量については 2.5 mg / 日で開始し、副作用症状、血圧、CTR、血漿 BNP 値を参考に 6 才～9 才で 2.5 mg / 日、9 才～12 才で 5 mg / 日、12 才～15 才で 7.5 mg / 日、15 才以上で 10 mg / 日としている。投与方法は朝食後 1 回で、なるべく錠剤で投与している。

なお、本薬剤については患者、家族に十分に説明し、了解と内服希望のもとに投与を行っている。

## 結果

投与を開始した患者は 13 名で、投与期間は現在、3 ヶ月から 30 ヶ月となっている。17 ヶ月以上投与している 12 名で心胸郭比は投与前 0.43 から 0.56、4 名で 0.50 以上だったが、現在 0.42 から 0.49 と全例で 0.50 以下となっている。また、UCG でも LVEF 0.40 以下の症例は認められず、血漿 BNP 値も正常範囲内となっている。運動機能障害度については 12 名中 7 名で障害度が 1 から 3 悪化した。

副作用については全例において咳、低血圧などの

副作用症状は認められず、また、血液検査においても特に異常は認められていない。

## 考察

ACEI の投与は、拡張型心筋症 (DCM) では NYHA2 の時点から開始することが標準となっているが、DMD においては標準化されておらず、心機能の低下を認めるようになってから開始されているケースが国内では多いと思われる。DMD では 7 才頃頃から V1R/S 比が 1 以上や deep Q などの心電図異常を認めるようになり、10 才時ではほとんどの症例で異常を認める。これらの心電図異常を認める時期は NYHA2 に相当すると考えられ、遅くとも 10 才頃から ACEI の投与を開始する必要があると思われる。ただ、DMD の場合、ほとんど全ての患者で心筋症が発症することから、心電図異常を認める前でも心筋保護を目的に、より早期に ACEI の投与を開始しても問題はなく、より有効性が高いのではと考えている。そこで本研究では 6 歳時より投与を開始するプロトコルを作成し、早期投与の有用性を検討している。

投与を開始した患者の中には開始時すでに CTR 0.50 以上の心拡大を認める症例もあったが、17 ヶ月以上投与している 12 名全員で CTR は 0.50 以下となっている。若年心不全死のリスクファクターが検討されており、10 才時での CTR 0.50 以上もその一つに挙げられている 2)。このことから CTR の拡大を防止することは重要と思われるが、6 才頃より ACEI の投与を開始することにより、今のところコントロールできており、早期投与は心筋症の悪化を防止できるように思われる。

今後、この ACEI 早期治療プロトコルによる治験が多施設で行われ、その有用性が明確になることを望んでいる。

一方、骨格筋症状に対する ACEI の効果については症状は悪化しており、有効性はないと思われる。

## 結論

DMD の病初期、6 才頃から ACEI の投与を開始することにより、心筋症の悪化を予防することができるように思われる。

## 参考文献

- 1) 祖父江逸郎、西谷裕編：筋ジストロフィー症の臨床、医試薬出版、東京、昭和 60 年、p247.
- 2) 筋ジストロフィーの療養と看護に関する臨床的心理学的研究・心不全マニュアル、平成 3 年、p10.

DMD 患者の心室性不整脈の検討—各心不全の指標や心拍変動解析による自律神経活動との関係—

渡辺宏雄<sup>1)</sup>

加藤義弘<sup>1) 2)</sup>、

国立療養所長良病院小児科<sup>1)</sup>、

岐阜大学医学部スポーツ医科学<sup>2)</sup>

【緒言】 Duchenne 筋ジストロフィー (DMD) 患者においては、心機能の低下とともに心室性不整脈を合併する。近年 DMD 患者における心不全治療に  $\beta$  遮断薬が有効であるとされ、本研究班でもそのエビデンスを確かめるべくスタディがされようとしている。心不全と心室性不整脈に対する治療を再考するために、心室性不整脈と心不全の指標と心拍変動解析による心臓自律神経活動の指標との関係について検討した。

【方法】入院中の DMD 患者 31 名 (16 歳から 44 歳、平均  $30.0 \pm 7.5$  歳) を対象に 24 時間ホルター心電図記録を行った。その結果、2 連発以上の心室性期外収縮 (PVC) のみられた症例を重症群 (21 例)、PVC がみられないかみられても単発性のものであった症例を軽症群 (10 例) とした。

心臓超音波検査 M モード法にて、左室拡張末期径 (LVd) と左室駆出率 (EF) の計測を行った。また採血により血中 ANP, BNP 濃度の測定を行った。心拍変動解析は、ホルター心電図に記録された心電図の RR 間隔を高速フーリエ変換 (FFT) 解析し、高周波成分 (HF) と低周波成分 (LF) に分解し、HF を副交感神経活動の指標に、LF/HF を交感神経活動の指標とした。1 時間ごとの評価を行ない、24 時間の平均と夜間睡眠時の平均を求めた。

【結果】軽症群と重症群の各検査結果の平均  $\pm$  標準偏差を表に示す。BNP と LVd において軽症群と重症群の間で有意差がみられた。年齢、平均心拍数、ANP 濃度、LVEF、そして心拍変動解析での HF、LF/HF には有意差はみられなかった。(表中の数字は 24 時間の平均値)

	軽症群 (n=10)	重症群 (n=21)
年齢	30.3 $\pm$ 9.2	33.4 $\pm$ 6.5
平均 HR	87.5 $\pm$ 15.1	88.1 $\pm$ 11.6
ANP (pg/ml)	28.7 $\pm$ 22.3	45.2 $\pm$ 30.9
BNP* (pg/ml)	15.2 $\pm$ 14.1	39.7 $\pm$ 40.6
LVD d* (mm)	42.1 $\pm$ 9.8	53.1 $\pm$ 9.8
EF (%)	47.9 $\pm$ 12.1	40.2 $\pm$ 13.2
HF	349 $\pm$ 304	265 $\pm$ 211
LF/HF	2.32 $\pm$ 0.85	3.40 $\pm$ 1.64

\* : p < 0.05

【考察】

DMD 患者における  $\beta$  遮断薬を導入する前に、DMD 患者の不整脈の重症度と心不全の各指標や心拍変動解析による心臓自律神経活動との関係を明らかにすることを目的とした。

心拍変動解析は自律神経機能の非侵襲的評価法の一つであり、DMD 患者では副交感神経活動の指標となる HF 成分が低下することが報告されている<sup>1) 2)</sup>。今回の対象者でも比較的重症な心不全患者では、HF 成分の日内変動は消失し、HF 成分の低下する傾向がみられた。しかし、心室性期外収縮の重症群と軽症群を比較では、BNP 値や LVd などの心不全の重症度と関連する指標では有意差が認められたが、HF と LF/HF とも両群間に有意差はみられなかった。今回の結果からは、心不全の重症度と心臓自律神経活動の関係は認められなかった。

$\beta$  遮断薬は心臓自律神経活動にも影響を与えると考えられ、導入の際には心臓自律神経活動について同様な評価を行なって行きたい。

- 1) Yotsukura M, et. Al. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. Am Heart J 1998;136(2):289-96.
- 2) 土田晃ほか、小児期 Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心拍変動の解析 日児誌 2000 ; 104 (3) : 337-340.

## 筋強直性ジストロフィー患者の心機能の経年的変化

分担研究者： 久留 聡

国立療養所鈴鹿病院リハビリテーション科

共同研究者： 小長谷正明<sup>1)</sup> 酒井素子<sup>1)</sup>

木村正剛<sup>1)</sup> 若山忠士<sup>1)</sup> 安間文彦<sup>2)</sup>

1) 国立療養所鈴鹿病院神経内科

2) 国立療養所鈴鹿病院内科

### 緒言：

筋強直性ジストロフィー (MyD) は高率に心伝導障害を来し、末期には10%以下の患者が心不全症状を呈する<sup>1)</sup>とされる。心機能の評価には電気生理、超音波、核医学、液性因子などを用いて行われ、データが蓄積されつつあるが、長期にわたる経年的評価を行った報告は少ない。

### 目的：

筋強直性ジストロフィー (MyD) 患者の心機能の経年的変化を調べる。

### 方法：

1. 対象は1993年時点で当院に入院中であった非先天性MyD患者13例(男性10例、女性3例)。初回調査時の年齢 $51.9 \pm 5.2$ 歳。CTGリピート数は1000~4000。
2. 心電図は標準心電計(フクダ電子製FCP-4301)を用いて記録、心エコーは超音波断層心エコー装置(日立メディコ、EUB-415)を用い、左室長軸断層より左室駆出率(LVEF)を算出した。
3. 1997年以降は年4回測定した脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値も検討に加えた。

### 結果

1. 臨床経過：調査期間中に6例が死亡し(死亡時年齢 $61.5 \pm 3.3$ 歳)、死因は3例が誤嚥・窒息、1例が多臓器不全、1例が突然死であった。平均観察期間は $7.9 \pm 2.6$ 年であった。また5例が心臓ペースメーカー埋め込みを施行された。
2. 心電図の変化：1993年の初回調査では12例(92%)に異常所見(I度房室ブロック10例、脚ブロック6例、T波異常6例、異常Q波2例など)が認められた。最終調査時点までに加わった心電図所見は、刺激伝導障害の進行5例、左軸偏位1例、T波異常4例であった。PR間隔は初回調査では $220.5 \pm 34.3$ msecであったが、最終調査時には $253.6 \pm$

49.5msecと有意に延長していた。年平均延長率は1.7%(-1.9~4.9)であった。

3. 心エコー所見の変化：1993年の初回調査では、13例のLVEFは $59.5 \pm 18.9\%$ であり、4例が50%未満であった。最終調査時のLVEFは $46.2 \pm 15.3\%$ と有意に低下しており、うち10例が50%未満であった。1例で肥大型心筋症様の所見が認められた。

4. BNP：1997年の初回調査では $26.7 \pm 17.5$ pg/mlであったが、最終調査時には $61.4 \pm 47.4$ pg/mlと有意に上昇していた。

5. PR間隔とLVEF、PR間隔とBNPの間、LVEFとBNPの間にはいずれも有意な相関は見られなかった。BNP測定を開始した1997年と調査終了時点の2002年とを比較してBNPの上昇とLVEFの低下とがそろって見られたのは9例中5例であった。

### 考案

心電図所見では従来の報告通り、房室ブロックが高率に認められた。PR間隔は経年的にみると進行性で、5例が心臓ペースメーカー埋め込みを行った。PR間隔の年平均延長率は1.7%であり、従来の報告<sup>2)</sup>とほぼ一致した。

LVEFは調査開始時点では平均59%と正常下限であったが、最終調査時には46%と有意に低下していた。既報告ではLVEFは正常ないし軽度低下の報告が多い。また1例のみに肥大型心筋症様の所見が認められた。

BNPは高値を示し、経過とともに上昇した。ただし、LVEFの低下とBNPの上昇とが一致してみられたのは約半数であり、どちらか一方での評価では不十分であると考えられた。

MyDでは高率に伝導障害・心筋障害を呈し、進行性の経過をとることを示した。今後症例を増やすとともに、核医学的評価や病理面からの裏づけをとって行くことが正確な病態把握のために重要であると考えられる。

### 文献

- 1) Nguyen HH, et al: Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: A study of 12 cases. J Am Coll Cardiol, 11:662, 1988
- 2) Hawley RJ, et al: Myotonic heart disease: A clinical follow-up. Neurology, 41:259, 1991

## Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心不全 に対する $\beta$ -blocker 療法の効果に関する研究

樋口嘉久 正木元子 白石 一浩  
三好 広典 上山 敬直  
国立療養所宇多野病院

### 緒言

慢性心不全を有する特発性拡張型心筋症に対する  $\beta$ -blocker 療法の有効性はすでに明らかにされ、Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)における効果も示唆されている。当院では 2 年前より心機能障害を有する DMD に対する  $\beta$ -blocker 投与を行ってきた。その効果を検討したので報告する。

### 方法

軽～中等度の心機能障害を有する DMD38 例のうち  $\beta$ -blocker を投与できた DMD20 例(G-1)と合併症や受診の都合等により  $\beta$ -blocker 投与できなかった 18 例(G-2)の 2 群について後方視的に比較検討した。

G-1 では carvedilol を 0.05mg/kg より開始し最高 0.3mg/kg までゆっくり増量していた。心不全の悪化にて中止した例はなかった。

全例に対し 6 ヶ月毎に心エコーにて左室拡張末期径係数(LVDdI)、左室駆出率(EF)、LV wall motion score(LVWS)を計測し 2 年間追跡 follow を行った。LVDdI = LVDd/体表面積(BSA)。LVWS とは左室短軸像を 18 分画し各々の壁運動を

normal=0,

hypokinesis =1

severe hypokinesis=2

akinesis=3

aneurysm=4 とし合計点数を表示し、それ

ぞれの項目の変化を検討した。

### 結果

両群間で投与前の年齢、体表面積、Dd、EF、LVWS に差はなかった。

両群ともに急性心不全は認めなかった。両群ともに対照と、2 年後との比較では、DdI、EF には有意な差は認めなかった。(G-1: EF=40.7 $\pm$ 12.9 $\rightarrow$ 41.8 $\pm$ 8.6, LVDdI=36.9 $\pm$ 8.6 $\rightarrow$ 37.7 $\pm$ 9.0, G-2: EF=45.9 $\pm$ 14.4 $\rightarrow$ 42.8 $\pm$ 9.8, LVDdI=36.2 $\pm$ 6.4 $\rightarrow$ 37.1 $\pm$ 7.5)。LVWS は G-1 においては 2 年間で有意な変化は認めなかった(LVWS=9.9 $\pm$ 9.0 $\rightarrow$ 10.4 $\pm$ 8.3)。G-2 においては有意に増加を認めた(LVWS = 6.7 $\pm$ 9.3 $\rightarrow$ 12.4 $\pm$ 10.5 p<0.05)。

### 考察

両群ともに、EF、DdI、においては経時的変化は見られなかった。LVWS においてのみ両群間に差を認めた。DMD は後下壁の心基部から心筋障害が見られるケースが多く徐々に瀰漫性に進行していた。 $\beta$ -blocker 非投与群においては、増悪するケースが多かった。 $\beta$ -blocker 投与群においては、改善はみられなかったが、殆ど変化は認めなかった。

### 結論

$\beta$ -blocker 療法は DMD において、心筋障害の進行を抑制すると考えられた。

### 参考文献

Packer M. N Engl J Med 2001;344:1651-8.  
Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.

Ishikawa Y. Am Heart J 1999;137:895-902  
Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy.

## 筋強直性ジストロフィーの夜間低酸素に対するアマンタジンの効果

分担研究者： 多田 和雄  
国立療養所兵庫中央病院 神経内科

共同研究者： 戸根幸太郎， 二村直伸，  
河本邦彦， 小坂佳代子  
同 神経内科

### 「目的」

筋強直性ジストロフィー (MyD) の呼吸不全に対して呼吸器療法が行われているが、呼吸器の使用を嫌がったり、うまく使用できなかつたり、あるいは呼吸器を使用しなくてもそれほど大きな影響がない場合もある。MyD の呼吸機能障害は末梢性よりも中枢性の要素が強い場合が多いことが知られているので、この呼吸不全にたいする薬物治療の可能性を検討する。

### 「方法」

夜間 (午後9時から午前6時) の SpO<sub>2</sub> の低下があり、PaCO<sub>2</sub> の上昇のみられる MyD の患者4人に同意を得たうえで、アマンタジンを100mg 分2投与し、パルスオキシメーターで夜間低酸素 (SpO<sub>2</sub> が90%以下) の検討を行った。また脳血流シンチで脳血流の変化を観察した。

### 「結果」

アマンタジン投与1日後に、4名中3人の夜間低酸素が改善した。1名は変化がなかった。投与7日、10日、14日後には、4名中3名の夜間低酸素が有意に改善した (夜間の SpO<sub>2</sub> が90%以下の時間がアマンタジン投与前の 44.8±15.5%になった)。1名には有意差がでなかった。脳血流シンチでは特に大きな変化はみられなかった。1名が便通の異常を訴え、投与を中止した。

### 「考察」

MyD の呼吸機能障害に対してセロトニンレセプターアゴニストが有効 (1) との報告がある。またアミノフィリンが有効との報告があり、自験例でも少量のキササンチン誘導体が有効であった。しかし直接呼吸中枢を刺激する方法では、当初は有効であっても

次第に効果が弱くなることが考えられ、長期投与がためられる。

今回、症例1で著明な意欲低下があり、その治療のためにアマンタジンを投与したが、呼吸機能の障害に対しても有効であった。中枢神経を興奮させるメチルフェニデートが著明な高CO<sub>2</sub>血症を改善した (2) との報告があるが、副作用が強く、とても使用できない。

MyD の患者の夜間 SpO<sub>2</sub> が低下しているときに体位交換すれば直ちに SpO<sub>2</sub> の上昇がみられることは日常的に経験することであり、また呼吸機能障害の程度が日によって大きく異なることから、ごく微妙なことで呼吸状態が左右されていると考えられ、不眠を伴わない程度の軽い興奮で呼吸状態が改善されたのではないかと考えられる。

今回は短期間だけのデータしか得られていないが、長期間のデータが必要である。また無効であった1例の解析もできていない。今後症例数を増やして検討したい。

### 「文献」

- (1) 本家ら. 筋強直性ジストロフィー患者の呼吸障害に対するセロトニンタイプ5-HIA レセプターアゴニストの有効性について. 平成12年度厚生省精神神経疾患研究委託費による研究報告集; 38
- (2) van der Meche FG et al: Treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy with a CNS stimulant. Muscle Nerve 1986 May; 9(4):34-4

## 筋強直性ジストロフィーにおける Sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) の検討

分担研究者： 下山良二

国立療養所松江病院リハビリテーション科

### 目的

吸気筋力の評価法として最大吸気時の口腔内圧 (P<sub>I</sub>max) が用いられてきたが、マウスピースの周りの空気漏れや不完全な吸気努力により評価は困難となる。近年、吸気筋力の評価法として、最強の Sniff (ひとかぎ、鼻からすう) における鼻孔の陰圧を測定する SNIP (sniff nasal inspiratory pressure) の手法が報告されている。SNIP は P<sub>I</sub>max に比べマウスピースを必要とせず、瞬間的に横隔膜が収縮した状態を測定するため高度の協調運動を要さず、小児や多様な神経筋疾患での非侵襲的かつ簡便な吸気筋力の評価法としての有効性が報告されている。顔面筋の筋力低下や意欲低下がみられることの多い筋強直性ジストロフィー (MyD) 患者に注目した報告はなく、今回 MyD における SNIP の検討を行った。

### 方法

対象は MyD 患者の 12 例 (男性 5 例、女性 7 例) であり、年齢は 29-62 歳にわたり、平均は 46.9±11.2 歳 (mean±S. D.) であった。厚生省筋ジストロフィー障害度分類では 2 から 8 にわたる。SNIP、最大吸気圧 (P<sub>I</sub>max) ならび肺活量 (VC) を測定した。健康人での SNIP と P<sub>I</sub>max との関連をみるため 9 例の対照群 (年齢 33.6±9.8 歳、男性 7 名、女性 2 名) で SNIP と P<sub>I</sub>max を測定した。

SNIP の測定は CHEST 社製呼吸筋力計・VITALOPOWER KH-101 を用いた。センサーのマウスピース接続部に栄養注入用シリンジの先端を接合した。シリンジ先端の回りを密ろう粘土で覆い、空気漏れのないように鼻孔にあわせたプラグを作り、これを鼻孔に挿入した。座位で軽く息を吐いた状態 (FRC) で、もう一方の鼻孔からシャープな最強の Sniff を行わせ、その陰圧を記録した。最低 30 秒の休憩をとり、10 回の試行を行い最大の値を結果として用いた。P<sub>I</sub>max も同じ機器を用い、フランジつきマウスピースを用い座位にて鼻クリップで鼻をふさぎ FRC から測定した。最低 1 分ずつの休憩をとり 5 回の試行を行い、最大の値を結果として採用した。

### 結果

1 例がマウスピースをくわえられず P<sub>I</sub>max・VC とともに測定不能であった。以下、SNIP と P<sub>I</sub>max がともに測定可能であった 11 例での検討を行う。

SNIP の平均は 29.2±23.8cmH<sub>2</sub>O、P<sub>I</sub>max の平均値は 37.5±27.8 cmH<sub>2</sub>O であった。SNIP と P<sub>I</sub>max は有意な正の相関を示した (r=0.96, p<0.0001)。9 例で SNIP は P<sub>I</sub>max より小さい

値を示し、SNIP は P<sub>I</sub>max より有意に低値を示した (p<0.01)。

MyD 患者の SNIP と P<sub>I</sub>max の比 (SNIP/P<sub>I</sub>max) は 0.77±0.20 で、対照群での SNIP/P<sub>I</sub>max (0.90±0.21) より低い値であったが、有意差は認められなかった (P=0.18)。

SNIP と P<sub>I</sub>max は VC に対し、ともに有意な正の相関を示したが、SNIP と VC の方が相関係数が高かった。(SNIP と VC r=0.87, p<0.0005) (P<sub>I</sub>max と VC r=0.78, p<0.005)

### 考察

正常人や神経筋疾患を対象とした検討で、SNIP は P<sub>I</sub>max より高値を示す傾向が報告されている。MyD 患者では顔面筋力の低下により、マウスピースをしっかりとくわえられず空気漏れを生じ P<sub>I</sub>max は低い値を示すと予想されたが、今回の検討では MyD 患者の SNIP は P<sub>I</sub>max より有意に低値を示した。

この理由については、吸気筋力が非常に低下し Sniff で起こる鼻孔の狭窄が不十分となり、圧のロスを生じ SNIP/P<sub>I</sub>max が低くなる可能性や、MyD の中枢障害により Sniff における横隔膜の賦活に何らかの障害がある可能性も考えられる。

また他の報告での測定機器が P<sub>I</sub>max を 1 秒間の平均値で表すのに対し、今回の報告で使用した機器は P<sub>I</sub>max をピーク圧のみで表現するために、P<sub>I</sub>max を過大に評価した可能性も考えられる。

### 結語

CHEST 社製呼吸筋力計・VITALOPOWER KH-101 を用い MyD 患者の SNIP を測定した。

SNIP と P<sub>I</sub>max は有意な相関を示し、SNIP は P<sub>I</sub>max より有意に低値を示した。

SNIP と VC は有意な相関を示し、SNIP が MyD の呼吸筋力評価に有用であることが示唆された。

### 文献

Uldry C : Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. Thorax 50: 371, 1995

Stefanutti D : Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. Am J Respir Crit Care Med 162 : 1507, 2000

Videofluorography (VF) を用いた Myotonic dystrophy (MyD) の嚥下機能評価

分担研究者： 福田 清貴  
国立療養所原病院 小児科

共同研究者： 鳥居 剛, 渡辺千種  
中村 毅, 満岡恭子  
国立療養所原病院 神経内科

#### 目的

筋強直性ジストロフィー (MyD) における嚥下障害は病初期から高頻度に認められ、QOL に強く影響する因子である。嚥下造影 (Videofluorography:VF) は嚥下機能検査として簡便に施行でき、優れた検査法である。神経筋疾患の嚥下状態を VF で評価した報告は散見されるが、MyD を対象にしたものは少ない。我々は、MyD の嚥下状態を VF で観察した。

#### 対象

当院に入院あるいは外来通院中の MyD 患者 12 名 (男性 9 名、女性 3 名。平均年齢 46.6 歳。罹病期間 17.8 年)。対照は健常人 5 名 (男性 4 名、女性 1 名、年齢 44.4 歳)。

#### 方法

20w/v%硫酸バリウム溶液に増粘剤 (商品名トロミアップ) を加え、ポタージュスープ状の粘度にした検査食を作成した。X 線透視下で検査食を 20ml 嚥下させ、デジタルビデオに記録した。

記録した画像はコンピュータに取り込み、ムービー用ソフトを用いて、Leonard らの報告に基づいて、嚥下第 2 相の以下のパラメータを測定した。(B1: 咽頭輸送のはじまり。検査食が脊椎を通過する時点。BV: 検査食の先端が喉頭蓋谷に入った時点。BV2: 検査食の先端が喉頭蓋谷を出た時点。SPst: 軟口蓋挙上開始時点。SPm: 軟口蓋が最高点に達した時点。SPcl: 軟口蓋挙上が終了した時点。H1: 舌骨が上前方に動き始める時点。H2: 舌骨が最高点に達した時点。H3: 舌骨が下方に動き始める時点。H4: 舌骨が安静位に戻った時点。Pop: 咽頭食道括約筋 (PES) が開いた時点。Pcl: PES が閉じた時点。EM: 嚥下運動が終わり、喉頭蓋が元の位置に戻った時点。)

検査食の通過時間は、咽頭期 (Pcl-B1)、口腔咽頭期 (BV1-B1)、下咽頭期 (Pcl-BV2) で評価した。嚥下動作時間は軟口蓋挙上時間 (軟口蓋開始: SPst-B1、最高位に達するまでの時間: SPm-SPst)、舌骨の移動 (舌骨移動開始: H1-B1、最高位に達するまでの時間: H2-H1、最高位の持続時間: H3-H2) PES 開放時間 (咽頭期開始からの時間: Pop-B1、持続時間: Pcl-Pop、最大開放に至る時間: Pm-B1)、PES 閉鎖に至る時間 (Pcl-B1)、喉頭蓋が安静位に戻る時間 (EM-B1) を計測した。

さらに MyD4 例 (すべて男性) について、ACE 阻害薬のエナラプリル 5mg を 4 週間投与し、VF を施行した。

#### 結果

検査食の通過時間は Pcl-B1 と Pcl-BV2 が対照群に比べて有意に延長していた。嚥下運動時間は、SPst-B1、Pop-B1、Pm-B1、Pcl-B1 が対照群に比して有意に延長していた。

エナラプリル投与後、検査食の通過時間には変化がなかったが、嚥下運動時間のうち、SPst-B1、H1-B1 が非投与時に比して短縮傾向にあった。

#### 考察

MyD の嚥下第 2 相の障害の特徴として、咽頭期、咽頭喉頭期が延長し、嚥下運動では軟口蓋の動き出し・PES の開き出しが遅く、PES は開き始めてから最大開放するにも時間がかかっていることが明らかとなった。これは嚥下反射の低下を示すと考えた。

脳梗塞やパーキンソン病患者の嚥下障害の改善にカプサイシンが用いられることがある。カプサイシンは、咳反射・嚥下反射をおこさせるサブスタンス P (SP) を上昇させることにより誤嚥を改善すると言われている。SP はアンジオテンシンで分解されることから、ACE 阻害薬は SP 分解を抑制し、結果として嚥下反射を改善することが知られている。今回の我々の検討は少数例であるが、軟口蓋の動きだし、舌骨の動き出しが早くなっており、嚥下反射を改善する傾向にあるといえ、使用価値はあるものと考えられた。

遠位型筋ジストロフィー(三好型)症例の dysferlin 遺伝子変異 -原著論文の症例についての検索-

分担研究者： 足立 克仁  
国立療養所徳島病院内科

共同研究者： \*川井尚臣 1), 乾 俊夫 2), \*青木正志 3), \*高橋俊明 3)

共同研究者所属：1)高松市民病院, 2)国立療養所徳島病院神経内科, 3)東北大学神経内科

## 緒言

我々は先に、常染色体劣性遠位型筋ジストロフィーの三好らの原著 1)等 (1965~1986) に記載された 1 症例において骨格筋の dysferlin が欠損していることを当班会議で発表した 2)が、本研究では、さらに別の原著症例 2 家系 2 症例において dysferlin 遺伝子変異を確認したのでその成績を報告する。

## 方法

対象は三好型の 2 家系 2 症例 (発端者) である。Ok 家系の発端者 (Brain 誌, Ok-III -1) は 58 歳、女性である。両親は近親婚で、45 歳時、乳癌の手術を受けた。16 歳時、下腿の筋萎縮で発症した。原著発表当時 24 歳で、座位からの立ち上がりは困難であったが、歩行は可能で血清 CK 値は正常の 20 倍上昇していた。47 歳で歩行不能となり、50 歳より伝い歩きをしているが、畳の上ではいざりで移動している。56 歳より仰臥位からの起きあがり困難になっている。現在、下腿には強い筋萎縮がみられるが、腓腹筋の方が前脛骨筋に比べ筋萎縮がやや強い。

Ay 家系の発端者 (Brain 誌, Ay-III -1) は 70 歳、女性である。両親は近親婚である。17 歳時、下腿の筋萎縮で発症した。論文発表当時 35 歳で、座位からの立ち上がりは困難であったが、歩行は可能で血清 CK 値は正常の 9 倍上昇していた。65 歳より電動車椅子で移動していた。現在、寝たきり状態であり、全身の強い筋萎縮がみられる。

上記の 2 症例について、末梢血の白血球 DNA を用い dysferlin 遺伝子の解析を行った。

## 結果

1. Ok-III-1 例: Dysferlin 遺伝子の exon18 に 1939 番の C の G への置換がホモ接合型で検出された。この変異は 522 番アミノ酸の Tyr が終止コドンに置換する。

2. Ay-III -1 例: Dysferlin 遺伝子の exon51 に 6048 番の T の欠失がホモ接合型で検出された。この変異はフレームシフトをきたすことにより下流域に終止コドンが生じる。

## 考察

三好型 (三好ミオパチー) と LGMD2B はいずれも dysferlin の遺伝子異常によることが米国の Brown ら 3) によって明らかにされた。三好らの原著にみられる症例は遺伝・臨床的に診断されたもので dysferlin の遺伝子変異については検索されていなかった。

本研究によって、三好らの原著の 2 例で dysferlin の遺伝子変異が認められ、これらは dysferlinopathy であることが証明された。

先の原著の 1 例で骨格筋の dysferlin が欠損していた成績 3) も合わせ、三好らの原著論文症例はやはり dysferlinopathy といえる。

## 結論

遺伝・臨床的に診断された三好らの原著論文症例はやはり dysferlinopathy である。

## 参考文献

- 1) Miyoshi, K., Kawai, H., et al.: Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case. Brain, 109:31-54, 1986.
- 2) 足立克仁, 川井尚臣, ほか: 遠位型筋ジストロフィー(三好型)症例の骨格筋中ジスフェリンの欠損-原著論文の症例についての検索-. 平成 12 年度厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究報告書, 2002, p10.
- 3) Liu, J. et al: Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. Nat Genet, 20:31-36, 1998.

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における心不全治療の必要性について

分担研究者： 足立 克仁  
国立療養所徳島病院内科

共同研究者： 橋口修二 1), 廣野 明 1), 齋藤美穂 2), 木村千代美 2), 高森雅子 2), 茶本真由美 2), \*川井尚臣 3)

1) 国立療養所徳島病院神経内科, 2) 同 内科,  
3) 高松市民病院

## 緒言

Duchenne 型筋ジストロフィーの女性保因者では、しばしば骨格筋症状や心症状を呈する 1)。われわれは平成 6 年度より毎年一回、当院入院 Duchenne 型患者の母親の検診を行い、Duchenne 型の症候性女性保因者には心機能障害が多くみられることを順次当班会議で発表してきたが、今回は心不全の治療を行っている症例を検討した。

## 方法

対象は Duchenne 型の症候性女性保因者 13 例のうち、動悸、息切れ等の心症状を呈した 3 例であり、心不全の治療を行った。その治療効果を、自覚症状、血圧等に加え、胸部 X 線上の心胸郭比 (CTR)、心エコーの左室拡張末期径 (LVDD) と左室短縮率 (FS)、そして血漿ナトリウム利尿ペプチドである心房性利尿ペプチド (ANP) 値と脳性利尿ペプチド (BNP) 値を用いて検討した。

## 結果

症例 1 (53 歳), 2 (54 歳), 3 (48 歳) はそれぞれ遺伝的に definite, possible, probable carrier であり、症例 1, 2 は子にそれぞれジストロフィン DNA の exon 48-50 と exon 50 の欠失が認められた。いずれも小学校の徒競争では遅く、下肢筋 CT では腓腹筋に明らかな脂肪置換像が認められた。そして軽度の動悸、息切れがあったが下肢浮腫等はなかった。血圧はそれぞれ 107/64, 148/90, 144/87mmHg であった。CTR はそれぞれ 56, 58, 59% と拡大し、心エコーでは LVDD は 53.6, 50.7, 58.0mm (<50) で、FS は 22, 27, 12% (>28) と低下し、拡張型心筋症様所見を呈した。血漿 ANP 値はそれぞれ 59.7, 43.2, 82.0pg/ml (<43)、血漿 BNP 値はそれぞれ 105.0, 59.3, 210.0pg/ml

(<18.4) と高値を示した。

心不全治療として、安静ならびに利尿剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤を、症例 3 では ACE 阻害剤等の投与により、心不全の自覚症状の消失と ANP 値がそれぞれ 46.3, 23.9, 18.0pg/ml に、BNP 値が 75.6, 48.4, 25.0pg/ml にまで低下した。CTR と心エコー所見についてはわずかな改善しか得られなかった

## 考察

われわれは昨年の当班会議で、本症の女性保因者では、骨格筋障害の強い例で心障害が強く、筋力低下のある保因者は心機能の定期的な評価と症例により心不全の治療が必要であるとの旨を発表した 2)。

本研究では実際の心不全の治療成績を検討した。すなわち、下腿浮腫などの明らかな心不全症状を呈さない、心不全としては早期の症例に治療を開始した。その結果、心の自覚症状の消失と ANP、BNP の血漿値の低下が得られた。

しかし、CTR の明らかな縮小や心エコー所見の明らかな改善が得られなかったことは、今後の心不全の治療薬の検討、例えば  $\beta$  遮断剤の追加使用など、を要する。

また、本症保因者の心障害は心筋のジストロフィンの異常によるものであり 3)、心不全は進行することが予想されるため、今後も長期的な経過観察が必要であると考えられた。

## 結論

Duchenne 型筋ジストロフィーの症候性女性保因者で、心の自覚症状があり、心障害の存在が考えられる例では、心不全の早期治療が必要である。

## 参考文献

- 1) Adachi K, et al: Plasma levels of brain natriuretic peptide as index for evaluation of cardiac function in female gene carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Int Med*, 36: 497, 1997.
- 2) 足立克仁、ほか: Duchenne 型筋ジストロフィー患者の母親の検診結果—8 年間のまとめ—。平成 13 年度厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究報告書, in press.
- 3) 上田由利子、川井尚臣、足立克仁、ほか: 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.

## Becker 型筋ジストロフィーの心所見 - 臨床並びに病理学的検討 -

分担研究者： 足立 克仁  
国立療養所徳島病院内科

共同研究者： 柏木節子 1), 斉藤美穂 1), 廣野明 2)  
\*佐野壽昭 3), \*香川典子 3), \*川井尚臣 4)  
共同研究者所属： 1) 国療徳島病院内科, 2) 同 神経内科, 3) 徳島大学第一病理, 4) 高松市民病院

### 緒言

Becker 型筋ジストロフィーにみられる心障害はジストロフィンの異常により生じた心筋の変性、線維化に起因すると考えられる 1)。本研究では当院の剖検例について生前の臨床所見と剖検所見を検討し、本症の心循環器系の病態を明らかにする。

### 方法

対象は、1986 年から 2002 年までの 16 年間に国立療養所徳島病院で死亡し、剖検した Becker 型の男性 6 例 (39~58 歳) である。入院期間は 4~26 年 ( $13.7 \pm 7.6$ , mean  $\pm$  SD) と長期入院例であった。

Becker 型の診断は、臨床症状・所見、経過に加え、遺伝型、ジストロフィンの免疫染色像、または同遺伝子のエクソンの欠失により行った。遺伝子診断がなされた 3 例のジストロフィン遺伝子の欠失部位はそれぞれ exon3, 4, 3-6, 12-19 であった。

入院中に高度の心不全症状・所見はみられなかったが、剖検死因は 4 例の呼吸不全死群と 2 例の心肺不全死群に分けられた。

これら 2 群について生前の臨床症状・所見ならびに心筋の病理所見を検討した。

### 結果

1. 下肢機能障害度の経過では発症年齢は 5~16 歳 ( $11.0 \pm 3.8$ ) で、歩行不能年齢は 15~35 歳 ( $26.7 \pm 8.5$ ) と幅がみられたが、心肺不全死群の 1 例は進行が最も速かった。
2. 心胸郭比の経過では、心肺不全死群は徐々に拡大して、52%, 54% にまで増加した。一方、呼吸不全死群は 40 歳代で拡大していたのが、50 歳付近で一度縮小し、死亡直前で再度拡大した。
3. 剖検心重量は 260~370 g ( $291.7 \pm 43.7$ ) とほぼ正常重量であり、心嚢液の貯留 (15~230ml, 70.0

$\pm 79.1$ ) がみられた。これらは 2 群で差はみられなかった。

4. 心筋細胞の変性・脱落そして線維化は 2 群とも認められた。その著明な部位は特定できなかったが、左室側壁に強い傾向がみられた。検索し得た例の心筋のジストロフィン免疫染色像は筋細胞膜が patchy に染まった。

### 考察

われわれは先に、Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心肥大に関し、心不全死群と呼吸不全死群に分けて生前の臨床所見と剖検所見による検討 2) を行ったが、本研究も同様に Becker 型で検討した。

本剖検例は生前いずれも歩行不能で、長期入院例であり、安静による心負荷の軽減のためか、呼吸不全死例が多かった。心肺不全死例は比較的若年死例であった。

呼吸不全死例では、はじめ心拡大があったが 50 歳頃に心萎縮となり、死亡直前に再度拡大した。心肺不全死例は徐々に心拡大所見を呈した。

この 2 群はいずれも心重量は正常値に近く、心筋細胞は高度な変性・脱落がみられ、間質には線維化が認められた。心筋病変の好発部位は特定できなかった。

Becker 型症例では、心不全による死亡例が多い 1) とされているが、長年入院し安静が保たれる場合は心不全症状が顕性化し難くなるので、心機能の定期的な観察と早期治療が必要である。

最後に、心筋病変の重症度と遺伝子異常との関連について矢崎らは exon1-13 に異常を有する例で早期から心筋障害を呈する 3) と述べているが、本症例での exon3, 4, 3-6 欠失症例は呼吸不全死群であり、当てはまらなかった。今後の症例の集積を要する。

### 結論

Becker 型患者では、心不全症状が乏しくとも、定期的な経過観察と早期治療の重要性が示唆された。

### 参考文献

- 1) M. Saito, H. Kawai, K. Adachi, et al: Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am. Heart J.* 132:642-647, 1996.
- 2) 足立克仁、川井尚臣、ほか: Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心肥大に関する研究—臨床所見ならびに剖検所見による検討—。 *神経内科*, 39:616-622.
- 3) 矢崎正英、中村昭則、ほか: Becker 型筋ジストロフィー (BMD) における心筋病変の重症度と遺伝子異常との関連。 *日本臨床*, 55:3142-3147, 1997.

## 筋強直性ジストロフィーの中樞運動伝導時間

分担研究者： 菅 理恵  
国立療養所筑後病院 神経内科

共同研究者：波多江智子, 荒川健次,  
藤井直樹, 岩下 宏  
国立療養所筑後病院 神経内科

### 目的

筋強直性ジストロフィーの中樞神経障害について、これまで多く報告されている<sup>1)2)3)4)</sup>。しかし中樞運動伝導時間(CMCT)についての検討は少ない<sup>5)</sup>。そこで今回、われわれは筋強直性ジストロフィー患者のCMCTについて研究した。

### 対象

当院入院中の筋強直性ジストロフィー5例(女性5例)、年齢(47-57歳, 平均52.6歳)、身長(141-163cm, 平均152.4cm)。全例頸部レントゲン異常は認めなかった。対照群は年齢と身長を一致させた健康成人女性7例、年齢(46-58歳, 平均53.1歳)身長(150-164cm, 平均154cm)。

### 方法

磁気刺激装置はMagstim200、刺激コイルは中間直径90mm円形コイルをもちいた。記録は右短母指外転筋で行った。大脳皮質は円形コイルの中央をCzの位置にコイルに反時計まわりの電流が流れる向きに置いて刺激した。頸部神経根ではC7に円形コイルのエッジを置いて刺激した。刺激閾値は安静時刺激にて有意な誘発電位が得られた強度とし刺激強度は閾値+10%とした。

### 結果

全例で大脳皮質刺激、頸部神経根刺激ともにCMAPが誘発された。

中樞運動伝導時間(ms)は患者群8.92±0.97、対照群8.96±0.98だった。

大脳皮質刺激潜時(ms)は患者群21.88±1.85、対照群21.07±0.56、頸部神経根刺激潜時(ms)は患者群12.96±1.35、対照群12.34±0.76でいずれも両群で有意差を認めなかった。

### 結論

今回、以前の報告と異なり、筋強直性ジストロフィーのCMCTは健常者と有意差を認めなかった。その原因として、1)今回の症例は全て車椅子移動が可能で上肢運動機能は比較的保たれているなどの重症度や病期の問題、2)5例と症例数が少なかった点などが考えられる。今後は症例数を増やし、さらに重症度や病期、CTG反復数などを含めての検討が必要だと考えられる。

### 参考文献

- 1) Thompson DS et al: Evoked potential abnormalities in myotonic dystrophy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1983, 56: 453-456
- 2) Bartel PR et al: Short-latency somatosensory evoked potentials in dystrophia myotonica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 1984, 47: 524-529
- 3) V Cosi et al: Multimodal evoked potentials in myotonic dystrophy. *Neurophysiol Clin.*, 1992, 22: 41-50
- 4) Ganes T et al: Multimodal evoked potentials, EEG and electroretinography in patients with dystrophia myotonica. *Acta Neurol Scand.*, 1988, 78: 436-442
- 5) Oliveri M et al: Magnetic stimulation study in patients with myotonic dystrophy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1997, 105: 297-301

近赤外分光画像計測法を用いた Duchenne 型筋ジストロフィー患者の細静脈の評価

分担研究者： 今村 重洋  
国立療養所再春荘病院神経内科

共同研究者： \*大林光念、\*\*内野誠、\*安東由喜雄、田北智裕、小出達也、箕田修治  
\*熊本大学臨床検査医学  
\*\*熊本大学神経内科

### 【緒言】

Duchenne 型筋ジストロフィー患者においては、病期の進行とともに心不全症状も進行していく。心不全の病態を把握するうえで末梢細静脈の機能を評価することは極めて重要であるが、これまで本疾患患者における心不全発症前後の末梢細静脈の形態、機能の変化を生体でリアルタイムに評価した報告はない。

近年、細静脈の形態変化及び機能を生体で非侵襲的に評価しうる有意義な検査法として近赤外分光画像計測法が注目されてきている(1)~(6)。近赤外光は比較的生体内を透過しやすく生体を介して光源と反対側に受光素子を配置することで、生体内の細静脈の透過像が得られ形態学的な異常の有無がわかる。また、得られた血管像の吸光度と血管幅を測定することで、これらから血管内の酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビンの量が測定でき、細静脈の酸素消費量を算出することもできる。

### 【目的】

Duchenne 型筋ジストロフィー患者における末梢細静脈の形態及び機能を近赤外分光画像計測法を用い非侵襲的かつリアルタイムに評価し、本疾患患者における心不全症状と末梢細静脈機能との関連について検討する。

### 【対象】

Duchenne 型筋ジストロフィー患者 7 例(平均年齢 18.4 ± 5.1 歳)、および心不全や自律神経障害を認めない健常者 8 例(平均年齢 21.3 ± 5.3 歳)。

### 【方法】

近赤外分光法を利用した末梢血管モニタリング装置(ASTRIM: シスメックス社製)を用い、Duchenne 型筋ジストロフィー患者の右第 2 指第 2 関節部の細静脈を撮像し、その形態について検討するとともに運動負荷(1 分間の阻血下 hand gripping exercise)前後の細静脈の拡張率や静脈酸素化指標(VOI)の変化率を算出し、健常者のデータと比較した。

### 【結果】

(1) Duchenne 型筋ジストロフィー患者 7 例いずれにおいても、健常者群に比し明らかな細静脈の形態学的異常は認められなかった。(2) 運動負荷前後の細静脈の拡張率、VOI の変化率については、いずれ

も Duchenne 型筋ジストロフィー患者群で健常者群に比し有意に低値を示し(細静脈拡張率: 健常者群 28.8 ± 3.6%、Duchenne 型筋ジストロフィー患者群 12.6 ± 2.7%、VOI の変化率: 健常者群 13.0 ± 1.7%、Duchenne 型筋ジストロフィー患者群 7.6 ± 1.9%)、罹病期間と細静脈の拡張率、VOI の変化率との間には有意な逆相関を認めた。

### 【考察】

我々は 1999 年の本会議において Duchenne 型筋ジストロフィー患者ではレーザードプラ皮膚血流検査やサーモグラフィーによる皮膚温の検査で四肢末梢の血管反応性低下を認めることから、細動脈の血管運動障害の存在が示唆されるとの報告をした(7)が、今回の研究で得られた運動負荷前後の細静脈の拡張率や VOI の変化率に関するデータから、新たに本疾患患者の末梢血管においては、血管運動神経の障害に加え平滑筋機能の低下もまた存在する可能性が示唆され、これらの異常が右心負荷の増大に關与し本疾患患者の心不全を増悪させる一因となりうる可能性が考えられた。

### 【結論】

近赤外分光画像計測法は、Duchenne 型筋ジストロフィー患者の細静脈を簡便かつ非侵襲的に評価しうる有効な検査法であることが確認された。本疾患患者の末梢細静脈の異常が心不全増悪の一因となりうることから、本検査法による末梢細静脈の評価が心不全予防の一助となる可能性が考えられるとともに、本疾患患者の心不全に対する ACE 阻害薬の有効性が再確認される可能性がある。

### 【参考文献】

1. 浅野薫. 無侵襲計測技術について. *Sysmex Journal* 22: 150-154, 1999.
2. 浅野薫, 他. 無侵襲計測法における指静脈の可視化とその負荷応答. 第 9 回日本体力栄養免疫学会抄録: 18-22, 1999.
3. 石原謙, 他. 近赤外画像分光法による運動指標の定量化. *体力科学* 47: 958, 1998.
4. 浅野薫, 他. 近赤外画像分光法による末梢血管の可視化と生体情報の抽出. *体力科学* 47: 958, 1998.
5. 岡本孝信, 他. 血流制限下における前腕掌握運動時の筋酸素動態の変化. 第 9 回日本運動生理学大会抄録: 209, 2001.
6. 齊藤太計雄, 他. 近赤外画像分光法による指静脈の可視化と末梢循環動態の計測. 第 56 回日本体力医学会抄録: 64, 2001.
7. 大林光念, 他. Duchenne 型筋ジストロフィー患者における自律神経障害に関する検討. 厚生省特定疾患(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) 班会議.

## 筋ジストロフィー患者の尿路結石に対する健康茶（流石茶）の効果について

分担研究者： 後藤 勝政  
国立療養所西別府病院神経内科

共同研究者： 島崎里恵、佐藤紀美子  
国立療養所西別府病院神経内科

### 緒言

われわれは以前、本会議で長期臥床状態の筋ジストロフィー患者において大きな尿路結石が生じている症例を紹介し、筋ジストロフィー患者では尿路結石がおきやすいことを報告した。筋ジストロフィー患者の尿路結石の原因としては、長期臥床による尿流停滞や尿濃縮の影響、およびビタミンD剤などの薬物による影響が大きいものと思われた。尿路結石の内服治療には有効なものがないが、この患者は家族の希望で平成14年の6月頃から健康茶（流石茶）を飲用している。若干の効果が認められたので報告する。

### 症例

患者は28歳のDuchenne型筋ジストロフィーの男性である。9歳で歩行不能となり、平成1年10月から座位保持不能、心不全による全身状態の悪化をきっかけに平成3年8月から体外式陰圧式人工呼吸器の使用を開始した。平成4年1月からはほぼ終日使用するようになった。平成6年1月より体外式陰圧式人工呼吸器から鼻マスクによるNIPPVに変更したが、24時間人工呼吸器を装着し、一日中ベッドに臥床した状態である。以前よりときどき、腹痛、血尿を認め、腹部レントゲンにて腎結石の存在を認めていたが、だんだん大きくなり、両側の腎盂、腎杯をしめるようになっていた。

適当な治療法もなく、経過観察していたが、家族の希望により平成14年の6月頃から健康茶（流石茶）を飲用し始めた。8月22日撮影の腹部レントゲン写真にて腎結石の陰影が薄くなっているのが認められた。9月21日強い左背部痛を訴えたため、レントゲン撮影を行ったところ結石がひとつ左の尿管内に下りているのが認められた。9月24日には別の小さな結石が1個排出された。9月26日、尿量が減少し、血圧の低下などが認められたため、持続点滴、昇圧剤の点滴などを開始した。幸い30日から尿はよく出るようになった。腹痛、血尿はなく、点滴を減量し、11月5日に中止した。

前に行った検査との比較では、血清Ca、P、Mg、尿酸、オステオカルシン、尿中デオキシピリジノリン、尿中クエン酸の低下、血清ICTPの上昇などがみられた。

### 考察

尿路結石は一般人口の約20人に一人が生涯の間一度は罹患する危険のあるポピュラーな病気であるが、発症のピークは40歳台である。尿路結石の成分ではシュウ酸カルシウムやヒドロキシアパタイトなどのカルシウム結石が80%と最も多く、ついでリン酸マグネシウムアンモニウム、カーボネートアパタイトなどの感染結石が10%、尿酸および尿酸塩結石は5%、シスチン結石が1%といわれている。一般的な結石形成の要因としては尿流停滞、尿濃縮などがあげられ、臥床、運動不足なども関係する。もっとも頻度の高いカルシウム結石の主な成因として高カルシウム尿症、高シュウ酸尿症などがあげられるが、その成因のひとつとして長期臥床や骨粗鬆症などによる骨からのカルシウム遊出によるものがいられている。筋ジストロフィー患者は長期臥床を余儀なく強いられることがあり、尿路結石が生じやすい病態であると考えられる。

一般に尿路結石の治療として、ESWL（体外衝撃波碎石術）、TUL（経尿道的尿管碎石術）などがあるが、24時間人工呼吸を行っている寝たきりの筋ジストロフィー患者では施行が困難である。また、結石を溶かす薬はないとされている。今回、家族の希望で健康茶（流石茶）の飲用を開始したが、結石の陰影が薄くなっているのが認められた。

### 結論

長期間寝たきりで、移動の困難な筋ジストロフィー患者の尿路結石の治療に関して、健康茶（流石茶）は有効であると思われた。

### 参考文献

- 1) 吉田 修、竹内秀雄：尿路結石症。最新内科学大系57，尿細管・間質・尿路疾患。中山書店。p247-261，1995。
- 2) 松山家昌：新・流石茶で体内結石が消える。ぶんぶん書房。p50-63，1999。

筋強直性ジストロフィー患者の適切な周産期管理に向けて

分担研究者： 隈本 健司  
国立療養所宮崎東病院

共同研究者： \*大庭健一，\*安部なつみ，  
\*\*塩屋敬一，\*\*齊田和子  
\*国立療養所宮崎東病院小児科， \*\* 同 神経内科

### 【目的】

筋強直性ジストロフィーの周産期管理の向上のために、羊水過多の所見と羊水過多を認めた母親の握力と grip myotonia に注目し、家系例の調査から、その意義を検討する。

### 【方法】

先天性例・幼児例が存在する3家系を対象とした。羊水過多などの妊娠合併症、周産期の障害、その後の児の発達の問題を調査し、母親の握力と grip myotonia を確認した。

### 【結論】

出生時仮死を認め、呼吸管理を含む厳密な周産期管理を必要とした先天性筋強直性ジストロフィーを2家系2例に認めた。他の1家系は幼児例であった。

家系1は少なくとも12例以上の患者が推測される家系で、5例の小児患者を確認した。この他、新生児死亡2例、分娩直後の母体死亡1例を認めた。診断の発端となった先天性患者は羊水過多で出生し、筋緊張低下が著しく、自発呼吸を認めず、呼吸器を使用した。生後6か月で呼吸器から離脱できたが、重度の精神発達遅滞を残している。母親の握力は10.3 kg、grip myotonia 陽性。

家系2の先天性例は出生直後に呼吸停止があり、その後、寝たきりの重度の脳性まひとして療育されていた。両親が産科管理の不備を問い、訴訟となった。児の障害の原因精査目的で入院。羊水過多の既往から本症が疑われ、遺伝子検査で確認された。母親の握力は15.2 kg、grip myotonia 陽性。

家系3は2歳女児で精神発達遅滞で受診。特異顔貌を認め、兄にも特異顔貌と精神発達遅滞があった。母親と叔父に grip myotonia が認められたことから本症と診断した。妊娠中の羊水過多なし。母親の握力は16.3 kg。遺伝子検査は家族が望まなかった。

文部科学省の平成12年度資料によると女子の平均握力は29.9 kg と報告されている(20-49歳 SD 4.6)。

### 【考察】

筋強直性ジストロフィーの妊娠・分娩には重篤な母児合併症が起こることが報告されている。先天性の出生により家系の診断が初めてなされることも多い。こうした児の出生が予測される場合には、母児ともに高度な新生児治療を行うことができる施設での妊娠管理が望まれる。

今回報告した先天性の2例はともに羊水過多が認められた。Rudnik-Schonebornら<sup>1)</sup>は本症の遺伝子を持つ胎児の21%に羊水過多を認めたと報告した。Esplinら<sup>2)</sup>は、41例の特発性羊水過多のうち4例に本症を認め、周産期の合併症が重篤であったとし、本症を疑う所見として、家族歴、羊水過多、胎児四肢の位置や形態の異常が有用と報告した。家系1にも羊水過多で出生後、新生児死亡した1例を認めた。

羊水過多をみた産婦人科医が筋強直性ジストロフィーを考慮する簡単な指標となるように握力とその際の grip myotonia に注目した。今回、握力低下と grip myotonia は3例の母親ともに認められたが、妊娠中の計測ではなく、家系1は児出生後12年、家系2は6年、家系3は2年を経た後の評価であった。

筋強直性ジストロフィーの遺伝カウンセリングは問題が多く、出生前診断も一般には行われていない。

家系の情報を地域の神経内科医と産婦人科医とで共有することはプライバシーの問題に加え様々な制約が考えられる。

羊水過多に注目し、羊水過多を示す妊娠女性の握力の計測(20kg以下で筋力低下を疑う)と grip myotonia を観察することは本症を見いだすための簡単な指標になると考えたが、父親由来の先天性患者で羊水過多を認めた症例の報告もあり、今後の症例の集積が必要である。

### 【結論】

羊水過多を認めた筋強直性ジストロフィーの児に重度の障害を認め、厳密な周産期管理を必要とした。

羊水過多の存在、握力低下と grip myotonia の確認は本症を考慮する見出し症状となる可能性を考えた。

### 【文献】

1. Rudnik-Schoneborn S, et al. : Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus. *Am J Med Genet* 80 : 314-21 1998.
2. Esplin MS, et al. : Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 179 : 974-7 1998.

家系1の詳細な遺伝子診断を実施いただきました愛媛大学の山縣英久、三木哲郎先生に深謝いたします。

## Mechanomyography (筋音図法) を用いた筋ジス患者の横隔膜収縮機能特性の検討

園田至人、児玉知子、福永知、西郷隆二、丸田恭子、福永秀敏  
国立療養所南九州病院神経内科  
三田勝巳、赤滝久美  
愛知県身障者コロニー・発達障害研究所

### 緒言

従来、筋疾患の電気生理学的検討は筋電図(EMG)を中心になされてきた。しかし神経疾患と比較して得られる情報は限られていた。一方、筋の機械的活動と関連した体表面微細振動(筋音)が注目されている<sup>1)2)</sup>。この周波数分析、振幅の変化を観察することで運動単位(Motor unit)の情報を得ることができる<sup>1)2)</sup>が、臨床応用はほとんどなされていない。本研究はこの筋音図(MMG)を筋ジストロフィー患者(DMD)を中心とする筋疾患に臨床応用しその筋収縮機能特性を検討する。

### 対象

正常コントロールとして健常男性8例(22-30歳、24.4±3.0歳)を、またDuchenne型筋ジストロフィー患者6例(12-28歳、20.1±7.0歳)を対象とした。

### 方法

横隔膜神経を頸部で経皮的最大上電気刺激を行い、第8肋間上で表面電極を用い、横隔膜の複合筋活動電位(CMAP)を記録すると同時に、小型加速時計(トランスデューサー)を用い筋音を測定した<sup>1)</sup>。呼吸の影響を最小限にするために、0.5Hzの刺激頻度に設定し、その刺激に合わせて呼息と吸息を繰り返し記録を行った。刺激-記録電極間距離、CMAP及びMMGの潜時、振幅を測定し、%VC、側弯(Cobb角)、E-C coupling timeを検討した。

### 結果及び考察

上記条件にて安定したCMAP、MMGが記録可能であった。

- 1) 正常コントロール、DMD共に呼気終末と吸気終末の比較ではCMAP amplitudeは呼気終末に、一方MMGは吸気終末に潜時の短縮が見られた。これは横隔膜の動きに伴い、記録部での活動電位、筋収縮のベクトルの向きの変化にともなうものと考えられた。
- 2) 正常コントロールと比較し、DMD患者ではCMAP amplitude、MMG amplitudeが有意に低下を認めた。特にMMGでの低下が著明であった。これはDMD患者では筋の変性、脱落のため、電氣的活

動と機械的収縮の同期が不十分であるためだと推定された。

- 3) E-C couplingに要する時間、Cobb角、%VCとの関連は明らかではなかった。

### 結論

今回、横隔膜神経刺激による横隔膜でのCMAP、MMGの同時記録を健常者、筋ジストロフィー(DMD)患者に応用した。今後、時間波形を振幅を含めた定量化や、スペクトル解析による周波数領域の解析を進め、筋ジス患者の横隔膜収縮機能特性の更なる解析を行い、呼吸機能との関連等を検討する必要がある。

### 参考文献

- 1) Orizo, C.: Muscle sound: basis of the introduction of a mechanomyographic signal in muscle studies. Crit. Rev. Biomed. Eng. 21: 201-243, 1993
- 2) 赤滝久美、三田勝巳: 筋音による筋収縮過程の推定. 日本ME学会雑誌BME. 8:30-38, 1994
- 3) Akataki, K., Mita, K., Wakatabe, M., et al.: Mechanomyogram and force relationship during voluntary isometric ramp contractions of the biceps brachii muscle. Eur. J. Appl. Physiol. 84:19-25, 2001
- 4) Petitjean, M., Bellemare, F.: Phonomyogram of the diaphragm during unilateral and bilateral phrenic nerve stimulation and changes with fatigue. Muscle Nerve. 17:1201-1209, 1994

若年時より呼吸不全、Rigid spine を呈する先天性筋ジストロフィー(RSMD)の臨床、筋病理学的、及び遺伝学的研究。第一報

分担研究者： 岡本 裕嗣

国立療養所沖繩病院

共同研究者：末原雅人,\*樋口逸郎,橋口昭大,西平靖  
国立療養所沖繩病院,\*鹿児島大学第3内科

【研究背景・研究目的】Rigid spine syndrome (RSS)は、Dubowitzにより提唱された範疇で、中核は早期からの脊椎関節拘縮を主徴とする稀な先天性ミオパチーであり、予後は比較的良好とされてきた。しかし、非福山型の先天性筋ジストロフィーのひとつとして、高度のrigid spineと若年からの呼吸不全(換気障害)をきたす群(RSMD)の存在が注目され、近年それらの症例から染色体1p35-36にリンクする家系の報告(RSMD1)、さらに原因遺伝子としてSEPN1の変異が報告されるに至った。本邦ではこのような症例が、disease entityとして認識される事が少なく、先天性ミオパチー、先天性筋ジストロフィー及び広義のrigid spine syndromeのなかから臨床的に十分に抽出されておらず、疫学的にも、遺伝学的にも殆ど検討されていない。われわれの経験した筋疾患のなかからRSMDの臨床的抽出を行い、筋病理学的検討、さらに本邦のRSMDにおける遺伝学的病因解明を目指す。

【対象・方法】 生下時あるいは乳児期から運動発達の異常に気づかれ、高度のrigid spineと、10代で人工呼吸を必要とする呼吸不全を呈し、かつ筋生検でdystrophic changeが主体であり、先天性ミオパチーに関連する所見を認めなかった症例を、RSMDとして抽出した。その結果、当院の過去20年で3家系、3症例がこれらの条件に該当し、RSMDと診断した。初年度は、この3症例について臨床経過の詳細、筋画像、筋病理所見について検討した。筋画像は脊柱部および下肢MRIとCTを用いて検討し、生検筋組織では一般組織生化学染色と共に特異抗体が得られた各種細胞骨格蛋白、細胞外マトリックスの存在に関して免疫組織学的に検討した。

【結果】症例1:31歳女性。血族結婚なく、孤発例。生下時は異常に気づかれなかったが、徐々に運動発達の遅れが明らかとなった。処女歩行は1歳6ヶ月。3歳時に筋生検をうけ筋ジストロフィーの診断。幼少時より脊柱前屈制限があり。6歳で当院入院。小学生時は歩行可能であったが、床からの立ち上がりは困難。17歳時より臥位では体外陰圧式人工呼吸器を使用。24歳時までは長距離でなければ歩行可能。26歳時よりNIPPV開始。28歳時に洞不全症候群によりペースメーカー埋め込み施行。29歳時に気管切開下人工呼吸器管理。

症例2:31歳女性。血族結婚なく、孤発例。生下時異常なし。処女歩行11ヶ月。幼児期より徒競走が飛び抜けて遅く、自覚的にも筋力低下あり。学童時

より脊柱前屈制限。12歳から夜間に呼吸苦、起座呼吸。入院した総合病院小児科で拘束性呼吸障害と横隔膜運動制限を指摘。呼吸苦により人工呼吸器管理、離脱を繰り返した後、14歳以降、気管切開下人工呼吸器管理。

症例3:40歳男性。血族結婚なく、孤発例。生下時異常なし。予定遅く、処女歩行は2歳。幼少時より頸部前屈制限と筋力低下。学童期、徒競走は極めて遅く、中学時からは体育は休む。高校生で階段昇降は困難になり、16歳時に筋生検施行し筋ジストロフィーの診断。24歳時より夜間に呼吸苦が出現。意識障害のため救急で挿管、人工呼吸器管理、1回目の気管切開。2ヶ月後には呼吸困難改善し、気切開孔閉鎖。しかし翌年呼吸不全が再燃し、2回目の気管切開、臥位では常時人工呼吸器使用。短距離なら34歳までつかまり歩行可能。

以上、3例共に幼少時より高度の脊柱前屈障害を認め、一度獲得した運動能力が進行性に低下するも、3例共に長期にわたり歩行可能であった。30-40歳の現在、近位筋力は2/5程度に著減するが遠位筋が4/5近くに保たれ、上肢では屈筋群、下肢は伸筋群が比較的に保たれていた。若年時より拘束性呼吸障害が出現し、歩行可能な時期に人工呼吸器を必要とするが、それ以後も座位、立位では概ね自発換気で生活可能。血清CKは病初期に軽度の上昇を認めるのみ。画像上は傍脊柱筋の変性と萎縮、下肢筋MRIでは屈筋群の選択的な変性と萎縮を認めた。一般組織化学的観察では、筋線維の大小不同、変性、壊死繊維の存在、結合織増加、脂肪変性など非特異的ジストロフィー所見のみ。免疫組織学的検討でジストロフィン、サルコグリカン、メロシン、エメリン、フィブロネクチン、コラーゲンVIなど、検討した限りの細胞骨格、細胞外マトリックスの染色性には明らかな異常は、いずれの症例にも認めなかった。

【考察・結論】 乳幼児期に既に運動発達遅延、幼少時から脊柱の前屈制限、緩徐ながらも思春期以降の進行性の筋力低下、さらに歩行可能な10代からの高度の拘束性呼吸障害を呈し、知能障害は認めない、という臨床経過は本症(RSMD)を先天性筋ジストロフィーの中からも、広義のrigid spine syndromeの中からも十分に抽出可能な特徴となる。筋生検では非特異的なジストロフィー変化は認めるのみであるが、MRI、CTによる筋画像は補助診断として有用と思われた。現在欧米症例で明らかにされたSEPN1遺伝子に関する解析中であるが、異常が認められれば同遺伝子産物であるselenoprotein Nの機能、及び本症での傍脊柱筋、呼吸筋障害が高度であるという臨床病態との関連を検討する予定。

## 筋ジストロフィー剖検登録の現況と Duchenne 型筋ジストロフィー剖検心におけるデスミン、ビメンチンの免疫組織化学的検討

分担研究者： 佐野 壽昭  
徳島大学医学部人体病理学

共同研究者： \*香川典子、\*\*水上 悠、  
\*\*北島頌子、和田美智子  
徳島大学医学部人体病理学  
\*徳島大学医学部保健学科  
\*\*徳島大学医療技術短期大学部

### 1) 筋ジストロフィー剖検登録の現況

平成 14 年度は 12 例 (Duchenne 5、Becker 2、Myotonic 5) が登録され、総数 462 例となった。

### 2) Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 剖検心におけるデスミン、ビメンチンの免疫組織化学的検討

筋ジストロフィーでは骨格筋のみならず心筋にも変性がみられ、しばしば心不全を合併する。我々の検討では DMD の剖検心の重量は減少、正常、増加例が約 1/3 ずつあり、なかには拡張型心筋症 (DCM) 様の病態を呈する症例もある<sup>1)</sup>。DCM では、デスミンやビメンチン等の中間径フィラメントの発現が変化することが心筋の収縮能との関連で報告されている<sup>2)</sup>。DMD 症例の剖検心における中間径フィラメントの発現を検討した。

#### <対象および方法>

国立療養所徳島病院で剖検された DMD20 例の剖検心を対象に、デスミンおよびビメンチンの発現をそれぞれに対するマウスモノクローナル抗体を用いて SAB 法で免疫染色し、検討した。対照として心病変のない非筋ジストロフィー剖検心を用いた。

#### <結果>

1. 対照では、デスミンは心筋細胞の介在板および細胞質に発現した。細胞質での発現は心筋細胞により染色程度が不均一であった。一方、ビメンチンは間質の線維芽細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、脂肪細胞、神経細胞に認められた。
2. DMD では、デスミンの介在板での発現は、3 例では対照と同様にみられたが、5 例で低下し、12 例では介在板での発現は認められなかった。デスミンの細胞質での発現は対照と同

様な症例のほかすべての心筋細胞がびまん性に強く陽性に認められる症例があった。DMD における介在板や細胞質でのデスミンの発現は心重量や心不全の有無、死因と明らかな関連はなかった。

3. DMD 心筋細胞にビメンチンの発現は認めなかったが、20 例全例で心筋の変性や線維化に伴い、間質の線維芽細胞、脂肪細胞、血管内皮細胞などビメンチン陽性細胞が対照と比較し増加していた。とくに心筋細胞間や線維化巣内の血管内皮細胞に顕著に認められた。また、個々の細胞の陽性強度の増加も見られた。

#### <考察>

DMD では心筋細胞のデスミンの介在板での発現が低下しており、刺激伝導障害や収縮能の低下の一因となることが推測された。DCM では収縮能の低下に比例し、心筋細胞のデスミンの発現が増強すると報告されている。今回の我々の検討では、DMD におけるデスミンの細胞質での発現が増強している症例はみられたが、心重量増加や心不全合併との関連は明らかでなかった。

DCM では収縮能の低下に比例し、ビメンチンの間質発現も増強すると報告されている。今回の検討では、DMD においてもビメンチンの発現は対照に比較し増加し、特に心筋細胞間や線維化巣内のビメンチン陽性血管内皮細胞数の増加と個々でのビメンチンの発現の増強が見られ、心筋細胞の変性や虚血を代償するための変化であることが推測された。しかし、詳細は今後の検討を要する。

以上、DMD に特異的な変化ではないが、心の収縮能低下に関連して心筋細胞と間質細胞の双方で中間径フィラメントの発現が変化していることが示された。

#### <文献>

- 1) 和田美智子、香川典子、佐野壽昭 Duchenne 型筋ジストロフィー剖検登録例の統計学的解析 神経内科 54: 453-458, 2001
- 2) Di Somma S, Marotta M, Salvatore G, et al. Changes in myocardial cytoskeletal intermediate filaments and myocyte contractile dysfunction in dilated cardiomyopathy: an in vivo study in humans. Heart. 84: 659-667, 2000

筋ジストロフィーの心不全に対するβブロッカー療法：β1受容体自己抗体測定の有効性に関する研究

分担研究者：池田宇一  
自治医科大学循環器内科

共同研究者：去川睦子、山本啓二  
自治医科大学循環器内科

## 緒言

心臓におけるアドレナリン受容体の70～80%はβ1受容体であり、最近、β1受容体の第2ループに対する自己抗体が心筋刺激作用を有し心毒性作用を発揮することが報告され、拡張型心筋症による心不全の病態に関与している可能性が推測されている。そこで我々は、筋ジストロフィーの心不全発症におけるβ1受容体自己抗体の関与、さらにその測定がβブロッカー療法の有効性の判別に役立つかについて検討を開始している。

## 方法

### (1) γグロブリン分画の調整

心不全患者の血清よりカラム法によりγグロブリン分画を調整した。

### (2) ラット心筋細胞の培養

生後1日目の新生児ラットの心臓から酵素法にて培養心筋細胞を調整した。自動拍動を呈する心筋細胞に心不全患者のγグロブリン分画を添加し、拍動数の変化をビデオ下に観察した。

### (3) ELISAキットの作成

β1受容体の第2ループのアミノ酸(197-222)を合成し、β1受容体自己抗体を認識するELISAキットを作成した。作成したキットを用いて、患者血清中のβ1受容体自己抗体を測定した。

## 結果

### (1) 心筋細胞の拍動数におよぼすγグロブリン分画の作用

心不全患者4名のγグロブリンをラット培養心筋細胞に添加したところ、自動拍動数が減少したのは4名中2名、変化しなかつたのが1名、増加したのが1名であり、有意な傾向は認められなかった。

### (2) β1受容体自己抗体の測定

β1受容体自己抗体を認識するELISAキットを作成し、自己抗体を測定した。まず始めに、自己抗体が産生されやすい膠原病患者9名でβ1受容体自己抗体を測定した。9名中4名で自己抗体が陽性であった。現在、さらに、心不全患者を対象にβ1受容体自己抗体の測定を開始している。

## 考察

心不全患者において免疫グロブリン吸着療法の臨床試験が開始されており、その有効性が報告されている。免疫グロブリン吸着療法が有効な機序の一つとしては、一部の心不全患者ではβ1受容体自己抗体が存在し、その自己抗体の作用により常に心筋細胞のβ1受容体が刺激され、心筋障害をきたしている可能性が推測されている。また一方、β1受容体自己抗体価が陽性の心不全者において、特にβブロッカー療法が有効である可能性も推測されている。

そこで、まずβ1受容体自己抗体のbioassayとして、培養ラット心筋細胞の拍動数に対する心不全患者のγグロブリン分画の作用について検討した。検討症例数は4名と少ないため、現時点では有意な傾向は認められなかった。

次に、ELISAによるβ1受容体自己抗体の測定を試みた。市販のELISAキットはないため、β1受容体の第2ループのアミノ酸を合成し、ELISAキットを作成した。膠原病患者の血清で測定したところ、高率に自己抗体が陽性であった。現在、心不全および筋ジストロフィー患者を対象にβ1受容体自己抗体の測定を開始している。

## 結論

一部の患者においてβ1受容体自己抗体の存在が明らかになった。今後、筋ジストロフィーを含む心不全患者においてβ1受容体自己抗体の存在について明らかにすると共に、本自己抗体の測定がβブロッカー療法の有効性の判別に有用か検討していく。

## 重症心不全に対する補助人工心臓治療

- 多臓器不全の克服と筋ジストロフィー症例に対する適応の検討 -

分担研究者： 許 俊鋭  
埼玉医科大学心臓血管外科

共同研究者： 西村元延、朝野晴彦、今中和人、荻原正規、加藤雅明、荻原正規、石川雅透、五條理志  
埼玉医科大学心臓血管・呼吸器外科

### 目的：

筋ジストロフィー患者の予後に関与する大きな問題の一つに心不全がある。内科的治療が奏功しないような重症の心不全に対しては心臓移植が現在のところ最も有効な治療法であるが、わが国では脳死臓器提供の数が少なく現実的ではない。近年、重症心不全に対する治療方法として補助人工心臓を用いた治療が注目を集めている。補助人工心臓は、主に左室補助人工心臓（LVAS）として用いられ、現時点では、心臓移植を待機している間の数ヶ月から1～2年間のつなぎ（ブリッジ）として主に用いられているが、装置の改良と共にさらに長期の補助が可能となることが期待されており、さらにLVASによる循環補助中に心機能が改善する症例も報告されている。したがって、LVASを用いることにより筋ジストロフィー患者の予後を改善しうる可能性がある。しかしながら、重症心不全に対するLVAS装着手術を成功させるためには、心不全のために引き起こされている多臓器不全（MOF）をLVAS装着術後にいかに克服するかということにある。本年度の研究においては、LVAS装着術後にMOFを克服しうる要因を検討することにより、LVAS装着手術に踏み切るタイミングおよび機器の選択の基準を明らかにすることを試みた。

### 方法：

1992年以降LVAS治療を施行した末期重症心不全症例21例を対象とし、pump flow index (PFI, LVAS装着後2週間の平均pump流量/BSA)を指標として臓器不全からの回復の有無を、またMOFを克服しながら遠隔期に死亡した10症例についてその死因を検討した。各臓器不全は以下のように定義した。1)呼吸不全：酸素投与下に動脈血酸素分圧70 Torr以下の場合。2)肝不全：血清総ビリルビン値2 mg/dl以上あるいはALT値80 IU/L以上。3)腎不全：0.5 mL/kg/hour以下の乏尿が6時間以上続く、あるいは血清クレアチニン値1.8 mg/dl以上。4)感染：白血

球数10000/mm<sup>3</sup>以上あるいはCRP 3 mg/dl以上あるいは臨床的に明らかに感染症状を有する場合。

### 結果：

[1]臓器不全克服に必要なpump flow: LVAS補助開始前にMOFを合併した20症例の臓器不全は、1)呼吸不全: PFI 2.0 L/min/m<sup>2</sup>以上 2)肝障害: PFI 2.5 L/min/m<sup>2</sup>以上 3)腎障害: PFI 2.8 L/min/m<sup>2</sup>以上 4)感染: PFI 3.0 L/min/m<sup>2</sup>以上を維持することによりほぼ脱却しうるものがそれぞれ明らかとなった。[2]死因: 全身状態が心臓移植可能な状態まで回復しながら生存退院不可能であった10例の死因は、感染(敗血症)4例、脳梗塞・出血4例、VAS離脱後LOS 1例、VAS破損1例であり、脳梗塞の原因としてカニューラ近傍の感染(1例)や感染性脳動脈瘤破裂が疑われた症例(1例)も含めると感染が原因と思われる症例は6例であった。

### 考察：

重症心不全症例に対する左室補助人工心臓装着手術を施行するにあたって、個々の患者の状態により目標とすべきポンプ流量が今回の検討より明らかとなった。また、術後遠隔期に最も留意すべき合併症はポンプに起因する血栓塞栓症と共に、感染症が重要であることが判明した。

結論: 感染・臓器不全合併するような症例に対する左室補助人工心臓装着術を成功させるためには、ポンプの流量が3.0 L/min/m<sup>2</sup>以上を確保できるような装置を選択すべきであり、またそのような術後管理を心がけるべきであると考えられた。また、LVAS装着患者の長期管理には厳格な抗凝血薬療法とともに、感染の予防に対する配慮が重要であることが示唆された。



## Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に伴う脊柱変形に対する手術治療

分担研究者： 高相 晶士  
国立療養所千葉東病院 整形外科

共同研究者： \*井上雅俊, \*松戸隆司,  
\*大塚嘉則, \*\*守屋秀繁,  
\*\*南 昌平, \*\*\*中田好則  
\*国立療養所千葉東病院整形外科  
\*\*千葉大学大学院医学研究院整形外科学  
\*\*\*船橋整形外科西船クリニック

### 緒言

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に伴う脊柱変形にする手術治療は我が国においては、未だその症例数も知見も少ない。合併症も高率であるとの報告も散見され、筆者らも通常の脊柱変形手術では経験せぬ困難も経てきた。筆者らは1997年7月から2002年11月までにDMDを伴う脊柱変形に対し後方矯正固定術を12症例行ってきたので、それらにつき、検討、考察を行いたい。

### 対象と方法

1997年7月から2002年11月までにDMDを伴う脊柱変形に対し後方矯正固定術を行った12症例を対象とした。全症例自己血を1000ml～1200ml貯血し、術中は回収血輸血も併用した。手術方法は脊椎後方矯正固定術であり、固定する範囲はカーブを含み、上位は胸椎とした。下位は第5腰椎までの固定としている。初期の2例は上位胸椎までの固定を行っているが、症例3以後は頸椎を含めた上位胸椎の可撓性の温存のため、中位胸椎までの固定として固定範囲を短縮している。また、症例6までは時間短縮の考慮からワイヤーとフックのみの脊椎への設置としたが、以後は矯正と固定性に優れる椎弓根スクリューを腰椎に用いている。それらの症例について、術前術中術後の問題点や合併症、変形の矯正、手術時間、出血量、呼吸能の変化、生活上での変化を検討、考察した。

### 結果

側弯は平均で術前75°が術後31°に、後彎は術前73°が術後34°に矯正された。呼吸能の変化を%VCで経過観察した。短中期経過であるが、全例侵襲の大きな手術を行うことによる術直後の呼吸能の低下を認めなかったが、経過の長い2例をみると、呼吸能の低下は続き、それぞれ21.3%、20.0%と低下をみている。その他の症例でも呼吸能は不変もしくは斬減の傾向であった。手術時間は、通常の側弯症手術と比べ、変性し、硬化した軟部を展開したり、ワイヤーを多数設置するために、平均7時間20分(5時間36分～9時間7分)であり、長い傾向であった。出血量は、平均1517ml(630～2755ml)で、輸血は全て自己血と術中自己血回収装置(セルセーバー)による回収血と術後セルセーバー回収血で対処し、同種血輸血は全例回避可能であった。12例と

も術前座位バランスが悪く自力保持が困難であった。また5例に座位での強い腰痛を認めたが、座位バランス不良は術後全例改善し、強い腰痛も術後早期に消失した。その他、坐位で背もたれが不要になった、家族による車椅子への移動が容易になった、下肢鈍痛がとれた、食べ物が飲み込みやすくなった、喀痰がだしやすくなった、呼吸がしやすくなった、風邪を引きにくくなった、喘息の発作が減った、娯楽がしやすくなった、後側彎がどんどん進行してしまうのではないかという不安が解消された、などであり、ADLの改善によるQuality of Lifeの向上、また心理的にも良い影響を与えていた。問題点は、自己血貯血採血中に意識を消失した症例が1例、術後創部離開4例、尿路感染3例、術後頻脈、呼吸抑制1例、座位での強い腰痛4例、頸部の筋力低下6例、感染徴候を認めない原因不明の発熱5例が認められたが、全例軽快し、とくに頸部の筋力低下は、術後早期に坐位をとることにより予防できることが判明し、積極的な早期リハビリテーションが重要であることが再認識された。また原因不明の発熱の1例は尿中ミオグロビン陽性であり、特に、臨床的問題はなかったが、悪性高熱症も疑われた。また、後彎の改善と脊柱の可撓性の低下により摂食、書字が困難となったが、固定範囲の短縮や机の高さの調節で対処した。また、術直後は体幹バランスが良くとも経時的に悪化する症例もあり、座位保持装置などで対処した。

### 考察と結論

近年のMD患者に対する多角的治療の恩恵により、その予後も改善されつつある。脊柱変形に対する手術は座位保持能の向上により、上肢を使った体幹支持が不要となる結果として、functional quadriplegiaの改善、2) 易介護性、3) 呼吸能の改善、4) 延命効果、などが挙げられる。手術法については、骨盤または仙骨までの固定を薦める報告も多いが、手術手技、時間、出血量の観点、L5-S偽関節の問題、インプラントのトラブルなどの懸念から、L5までの固定としてきた。呼吸能と延命効果については、当初、呼吸能の改善をも期待したが、実際には、%VCの改善は認めず、不変もしくは斬減の傾向を認めた。しかし、呼吸能は予測肺活量のみで評価されており、呼吸能の低下のすべてではないと考えた。筆者らは進行性の脊柱変形に伴う胸郭の狭小化による、肺活量の低下の阻止や、人工呼吸器への移行を容易にする効果があると推察した。また、多くの症例は平背もしくは後彎変形であったが、後彎変形の術後の改善は著しく、気管の変形等による閉塞性の障害の改善には良好に働くものと推察された。しかし、非固定脊椎は、今後も変形の進行の可能性を否定できず、検討が必要である。一方、DMDを伴う脊柱変形は心不全や呼吸不全をすでに合併していることが多く、手術にあたっては十分なインフォームドコンセントが不可欠であり、慎重な手術適応の決定が重要である。

## 慢性心不全患者に対するβ遮断薬導入時の予後予測指標の検討

分担研究者： 安村 良男  
国立循環器病センター内科心臓部門

### 目的

carvedilol は従来のβ遮断薬に比し心不全増悪による導入時の不穏容例を少なくしたが、逆に心不全増悪による不穏容例は特に予後不良であり、さらに目標量導入後慢性期の心不全再発例も予後不良である。

慢性心不全患者の安定期における心事故予測指標として、血中BNP(1)、IL-6(2)、sTNFα1濃度(3)、MIBG像におけるdH/M値(4)などがあるが、carvedilol 導入時の予後予測指標はない。本研究の目的はβ遮断薬導入時に、導入後の心事故発生を予測する指標を確立することである。

### 方法

拡張型心筋症による慢性心不全患者 117 例(平均49±12才、NYHA I/II/III=24/82/11、EF=26±9%)を対象とした。アルコール性心筋症、サルコイドーシス、徐脈患者、ペースメーカー植え込み患者は除外した。心不全安定期にcarvedilolを2.5mg/日より開始し、約1週間毎に倍増し、20mg/日を最終到達量とした。投与前と投与後約4ヶ月後に、MIBGシンチグラムを施行し、初期像(eH/M)と後期像(dH/M)におけるMIBG取り込みの心縦隔比および洗い出し率(WR)を計測した。また各時期に血中BNP濃度を測定した。心事故発生を終点とし、carvedilol 導入後1.5年以上、最長3年間追跡した。

### 結果

carvedilol 投与前のBNPが300pg/mlより大きい症例は約2例に1例が心事故を発生し、BNP値が300pg/ml以下の症例に比し、有意に心事故発生が多かった。同様に、dH/Mが1.6より小さい症例はそれ以上の症例に比し、WRが60%より大きい症例はそれ以下の症例に比し、有意に心事故発生が多かった。carvedilol 導入から2002年3月までの心事故発生をカプラン・マイヤー解析にて検討すると、BNPが300pg/mlより大きい症例はそれ以下の症例に比し、有意に心事故発生が多かった。同様に、dH/Mが1.6より小さい症例はそれ以上の症例に比し有意に心事故発生が多かった。BNPが300pg/mlより大きくか

つdH/Mが1.6より小さい症例の心事故発生率をみると、この群では顕著に他の群に比し、経過中の心事故が発生率が多かった。

### 考察

carvedilol 投与時の血中BNP濃度が高かったり、WRが高い症例では、心不全増悪のためcarvedilolを目的量まで増量することができなかつたり、導入できても慢性期に心事故を発生する可能性が高い。心不全増悪のためcarvedilolを増量できなかった2例はいずれも死亡しており、2例ともBNP>300pg/mlかつdH/M<1.6の条件を満たしていた。

### 結論

β遮断薬導入時に以後の心事故を予測する指標として、BNP>300pg/mlやdH/M<1.6が有用な指標であった。

### 文献

- (1) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Circulation 1997;96:509-506
- (2) Roig E, Orus J, Pare C et al. Am J Cardiol 1998;82:688-690
- (3) Rauchhaus M, Poehner W, Francis DP et al. Circulation 2000;102:3060-3067
- (4) Merlet P, Valette H, Dubois-Rande J et al. J Nuc Med 1992;33:471-477

Duchenne 型進行性筋ジストロフィーの心不全に対する早期治療について

分担研究者： 尾形 仁子  
札幌社会保険総合病院 循環器内科

共同研究者：\*石川悠加，\*石川幸辰，\*南 良二  
\*国立療養所八雲病院 小児科

### 【目的】

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー (DMD) は若年時より重篤な心筋障害を合併する場合がある。DMD では骨格筋障害のため身体活動が制限されており、心筋障害の進展に比して心不全症状の出現が遅れることが多い。このためハイリスク群に対し早期から心筋保護的な治療を開始し心筋障害の進行を予防する必要があると思われる。我々は心不全症状の出現以前から左室収縮能の低下している DMD 患者に対し ACE 阻害薬と  $\beta$  遮断薬を使用し経過を観察している。今回症例を呈示しその臨床経過について検討する。

### 【症例 1】

23 歳。心機能低下のため 15 歳時よりジゴキシン、エナラプリル開始。17 歳時よりメトプロロール開始。開始時の心エコー図 (UCG) 所見では LVDd 54mm、%FS 13%、LVEF 28%。20 歳時より夜間のみ NIPPV 開始。現在まで心不全の発症なし。現在の UCG 所見は LVDd 56mm、%FS 19%、LVEF 37%。

### 【症例 2】

20 歳。3 歳年長の兄が DMD で 10 代半ばで心不全発症。本人は心不全症状はない。初診時 15 歳で LVDd 55mm、%FS 30%、LVEF 57%。その後年一回 UCG にて経過観察していたが、LVDd 59mm、%FS 23%、LVEF 40%と左室収縮能の低下をみたため 18 歳時よりエナラプリル、メトプロロール開始。19 歳時より夜間のみ NIPPV 開始。現在まで心不全症状なし。現在の UCG 所見では LVDd 52mm、%FS 25%、LVEF 40%。

### 【症例 3】

20 歳。初診時 16 歳で LVDd 54mm、%FS 28%、LVEF 53%。無症状ながら 1 年間後に LVDd 62mm、%FS 25%、LVEF 44%と左室収縮能の急速な低下をみたため、17 歳時よりエナラプリル、カルベジロールの使用開始。現

在まで心不全症状なし。現在の UCG 所見では LVDd 65mm、%FS 17%、LVEF 38%。

### 【考案】

慢性心不全 (CHF) において予後改善効果が強く実証されている治療薬は現在のところ ACE 阻害薬と  $\beta$  遮断薬である。両者は軽症から重症までの幅広い重症度の慢性心不全に対し有効であることが明らかとなっている。Ishikawa らは ACE 阻害薬と  $\beta$  遮断薬の併用が DMD に合併する CHF の予後改善に有効であると報告している。DMD では NYHA I の時期に急速に心筋障害が進行するため、早期から心筋保護的な治療を開始する必要がある。現在までは LVEF が 40%前後となった時期を目安に治療を開始してきたが、至適開始時期の指標の確立が望まれる。NYHA I の慢性心不全に対する有効性は  $\beta$  遮断薬に関しては今だ必ずしも明らかではない (臨床試験進行中)。 $\beta$  遮断薬の心臓交感神経活性の抑制、左室リモデリングの抑制及び逆行という作用が DMD の CHF に対する早期治療に何らかの意義を有する可能性はあるが今後の検討を要する。現在治療中の患者の経過を注意深く観察する必要があると思われる。

### 【文献】

Ishikawa Y, Bach JR, Minami R: Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J 137: 895-902, 1999  
安村良男、北風政史：心不全治療における  $\beta$  遮断薬療法の今後の位置づけ。呼と循 50: 989-997、2002

## 国立療養所における筋ジストロフィー者の生活実態とニーズ

分担研究者： 貝谷 久宣  
社団法人日本筋ジストロフィー協会

共同研究者： 貝谷嘉洋，\*河端静子，\*林廣雄  
上智大学大学院文学研究科社会福祉コース，  
\*社団法人日本筋ジストロフィー協会

【目的】 筋ジストロフィーをもつ者の生活が入所施設から在宅へ以降する中、入所施設の根幹をなす国立療養所の入所者の生活実態について明らかにするとともに、今度の国立療養所の医療、生活への支援に対する政策決定へ反映させるため、ニーズおよび展望を分析する。

【方法】 平成13年7月15日から筋ジストロフィー（神経原性筋疾患含む）をもつ在宅者を対象に、各国立療養所の親の会、および（社）日本筋ジストロフィー協会の各県支部を通して会員および非会員に調査表を合計1,645通配布して、回答の協力を求めた。同年8月末までに回収した。調査表は、基本事項に加え、医療、看護、生活実態、要望などを多岐にわたり選択および記述形式で質問した（在宅者についても同じ時期に同様の調査を行った）。

分析はSPSSを利用し、主に度数分布、クロス集計を行った。なお、遺伝子医療への意識調査も同時に行ったが、本演題には含めない。

【結果】 調査表1,116通を回収し、回収率は67.8%であった。いずれも有効回答で、男性76.2%、女性23.8%。平均年齢は36.22（±0.51）歳、未婚者の割合は89.9%である。型別ではD型は47.9%と最も多く、肢帯型（8.8%）、筋強直（緊張）性（8.1%）とつづく。身障者手帳は全回答者の90.9%が所有し、そのうち88.6%が等級1級である。また、全回答者の50.2%が心肺機能に何らかの障害があるとしている。

入所開始平均年齢は23.48（±0.55）歳で、平均入所期間は12.05（±0.27）年である。

入所している理由について複数回答で質問すると、「在宅では病状の進行に伴う生活・介助に的確な処置ができないから」が圧倒的に多い（全回答者の55.9%）。親との在宅生活を望んでいる者と望んでいない者はほぼ同数である。自立生活を望んでいる者は、望んでいない者を大きく下回っている。

所内での医療、リハビリ、看護、心のケア、危機管理、人間関係について満足しているかどうかの質問で、前者2つは満足している者がしていない者を上回ったが、後者4つについては逆に下回っている。

余暇の過ごし方については、「室内での趣味」（73.5%）が最も多く、ついで「家族と対話する」（45.5%）である。社会参加については「していない」が「十分にしている」をわずかではあるが上回っている。自治会活動については参加していない者がしている者より多い。

施設職員以外で主な介助人については、複数回答で2親等の家族のみを回答したのは67.5%である。

所内での介助、看護の状況についての質問で目立つものとして、日中はある程度の満足が認められるが、夜や休祭日の介助人数・時間について不満が強い。また、「看護者がストレスのはけ口を患者に向けることがある」という項目は、「はい」が「いいえ」をわずかであるが上回っている。

病院の医療、看護体制に関する質問で目立つところでは、「この病気の根本治療法の早期実現をのぞいている」「診断名が正確につたえられている」について「はい」が「いいえ」を大幅に上回っている。一方、「精神的なケアを担当する職員」、「悩みを相談できる職員」「トラブルや危険を訴える窓口」の存在については、「いいえ」が「はい」を上回った。所内の生活全般については、病棟の規則が厳しいと感じつつも生活が楽しいと回答しているものが多い。

家族と本人の関係について目立つところでは、

「親子の対話は楽しくできますか」「親との面会に満足していますか」「親に感謝していますか」の質問すべてに対して「はい」が「いいえ」を大幅に上回っている。

受けている行政サービスについては、車椅子など福祉機器に関わる給付について全回答者の過半数以上である一方、移送サービスについては10%に満たない。

行政サービスへの必要度が最も高いのが、「車いす以外の福祉機器への助成金の増額」で、介助人の質的・量的充実についての2項目が次いで高い。さらに「移送サービスの拡充」が続く。

【考察・結論】 障害等級、D型の分布、心肺機能障害の分布は入所者が在宅者よりも重度であることを示す。入所していることに対して肯定的に捕らえている者は多い。よって在宅へ移行している中でも国立療養所の必要性がうかがわれる。

診断の確定は充実し、リハビリを含めた医療面については満足している入所者が多い一方、介護・看護、心のケアなどの生活面の支援で満足していない者が多いことが明らかになった。福祉機器は、車いすの給付についてはかなり充実しているものの、他の福祉機器や移送サービスへのニーズは強い。今後、QOL（生活の質）などを考慮して生活面の支援について議論すべきである。

生活スタイルでは、療養所の患者自治会活動、その他社会参加するものは限られ、室内での趣味を主な活動としている。職員以外の人間関係では、家族との関係が中心で、それに満足している者が多い。介助については職員以外では2親等以内の家族が行うことがほとんどである。これらから、家族が担っている部分は精神的にも物理的にも非常に大きな部分を占めている。わが国政府が推進するノーマライゼーションの観点から、これらについては是正に向けて関係者の努力が必要である。

その他顕著だったのが、看護職員への不満で、今後入所者の人権擁護を行う観点からさらなる調査が必要である。



平成 15 年度



# 14 指 - 5 筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究

主任研究者 国立精神・神経センター武蔵病院 川井 充

## 総括研究報告

### 1 研究目的

目の前の患者に現在利用可能な薬剤や技術を用いて、症状の改善や寿命の延長など直接役に立つ「臨床研究」を行う。研究は倫理的かつ科学的な方法で行われ、提供される結論は今後の筋ジストロフィー（以下筋ジス）の治療を選択するときのエビデンスとして採用されるものをめざす。費用・労力対効果の観点から頻度の高い病気、頻度の高い症状、重大な症状を重視する。

筋ジス医療が抱えている重大な問題5つをテーマにとりあげ、下記共同研究を行う。

1) 心不全治療：デュシェンヌ型筋ジスの心不全に対するβ遮断薬治療の有用性と安全性を確立。同薬剤の心機能低下の進行を予防する効果の有無を検証。心不全治療のガイドラインを作成する。

2) 筋強直性ジストロフィー：筋強直性ジストロフィーの医学的管理の標準化：筋強直性ジストロフィーの主たる全身臓器病変の累積出現率を DMPK 遺伝子の CTG 反復回数の階層別に調べ、診療ガイドラインを策定。

3) 側彎症：筋ジスの側彎症の手術の有用性と安全性を保存的治療と比較しながら検討。全国各ブロックに手術の拠点病院を指定。側彎症予防と治療のマニュアルを作成する。

4) 遺伝子検査：頻度の高い筋ジスの遺伝子検査の技術を改良し、保因者診断も含めて必用時にどこでも行えるような体制を構築。

5) QOL 評価尺度：治療等の介入の効果を患者自身の判断を通して判定するため、筋ジスの主観的 QOL 評価尺度を開発。

### 2 研究組織

本研究班は、神経・筋疾患政策医療ネットワークの重要な部分を構成する筋ジス担当国療等と、共同研究プロジェクト遂行にあたって不可欠な専門家より構成された。

主任研究者：川井充（国立精神・神経センター武蔵病院第2病棟部）

分担研究者：田村拓久（国療川棚病院）大澤真木子（東京女子医科大学小児科）石川幸辰（国療八雲病院）本

吉慶史（国療下志津病院）安東範明（国療西奈良病院）松村剛（国療刀根山病院）木村隆（国療道北病院）山田史朗（9月まで）・和田誠之（10月以降）（国療青森病院）今野秀彦（国療西多賀病院）小林頭（国療道川病院）岸林潤（国療東埼玉病院）近藤浩（国療新潟病院）土屋一郎（国療箱根病院）本家一也（国療医王病院）渡辺宏雄（国療長良病院）久留聡（国療鈴鹿病院）樋口嘉久（国療宇多野病院）多田和雄（国療兵庫中央病院）下山良二（国療松江病院）福田清貴（国療原病院）足立克仁（国療徳島病院）片山盛夫（9月まで）・荒川健次（10月以降）（国療筑後病院）今村重洋（国療再春荘病院）後藤勝政（国療西別府病院）隈本健司（国療宮崎東病院）園田至人（国療南九州病院）西平靖（国療沖縄病院）佐野壽昭（徳島大学医学部人体病理学）池田宇一（信州大学大学院医学研究科）許俊鋭（埼玉医科大学心臓血管・呼吸器外科）高相晶士（国療千葉東病院）安村良男（H15年12月まで国立循環器病センター内科心臓部門・H16年より国立病院大阪医療センター循環器科）尾形仁子（札幌社会保険総合病院 内科循環器科）竹島泰弘（神戸大学大学院医学系研究科）菊池泰樹（長崎大学医学部保健学科）貝谷久宣（社団法人筋ジストロフィー協会）研究協力者：磯村正（葉山ハートセンター）山森俊治（三菱化学ビーシーエル遺伝子検査部）

### 3 研究成果

#### 1) 心不全治療

内科的治療プロジェクト：デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心機能低下の治療および進行予防を目的として以下3つのβ遮断薬カルベジロールの臨床試験プロトコルを確定。左室駆出率が40%未満の進行期心機能低下患者の治療（プロジェクト1）、40-50%の初期心機能低下患者の治療（プロジェクト2）、50%を超える患者の心機能低下予防（プロジェクト3）。参加施設では倫理委員会の承認を得て患者を登録し実施開始している。

外科的治療プロジェクト：本体重量350gの人工補助心臓EVAHEARTを胸郭変形や脊柱変形のある筋ジストロフィー患者に埋め込み可能であるか、CTを用いて解析を実施中である。自己心温存手術としてパチスタ

手術などの左室形成手術の可能性をさぐるため、対象となりうる患者の登録を行っている。

個別研究：筋ジス以外の慢性心不全患者に対するカルベジロール導入後の心事故の検討により、MIBG 洗出し率高値かつ左室拡大高度の症例は突然死の可能性が高いことが明らかになった。

## 2) 筋強直性ジストロフィー

CTG 延長回数階層別の主要症状累積出現率：127 名（男 80 名女 47 名）の患者に対して上下肢の運動機能、禿頭や白内障、糖尿病など頻度の高い合併症、嚥下障害・呼吸障害、心伝導障害や心不全、腫瘍など生命予後に関わる合併症について、その出現年齢を調査した。全患者の 20%に症状が出現する年齢は白内障 44 歳、高炭酸ガス血症 45 歳、何らかの腫瘍 46 歳、低酸素血症 48 歳、房室ブロック 51 歳、高脂血症 52 歳であった。実施された 84 名の CTG 反復回数の中央値は 1350 であった。主要症状の出現年齢を CTG 反復回数高位群と低位群の間で出現年齢について LogRank 検定を実施した。p<0.05 で有意差のあったものは p 値の小さい順にイレウス、死亡年齢、運動機能最高、低酸素血症、高炭酸ガス血症、歩行不能か車椅子使用開始、利尿薬開始、心臓ペースメーカー開始であった。DMPK 遺伝子の CTG 反復回数別の主要症状の累積出現率を念頭においた診療ガイドライン確立が重要である。

嚥下障害の治療：筋強直性ジストロフィーの嚥下障害に対してエナラプリルを投与したところ、嚥下食通過時間は口腔咽頭期が、嚥下運動時間は軟口蓋挙上開始と舌骨移動開始が有意に短縮した。

夜間低酸素血症に対する薬物治療：夜間低酸素血症のある筋強直性ジストロフィーに対してアマンタジンを投与したところ、高度の夜間低酸素の症例では有用と考えられた。

分離ひずみの検討：成員の罹患／非罹患の別が明らかでどちらの親からの遺伝であるかが判明している同胞例において、総数 81 名中 52 名が罹患（64.1%）しており、統計学的には有意な偏りがみられた（p<0.05）。父親由来では 48 名中 29 名（60.4%）で有意な偏りはなかったが、母親由来では 33 名中 23 名（69.6%）で有意な偏りがみられた。遺伝カウンセリングに重要な情報である。

## 3) 側彎症：

千葉東病院からの 14 例の手術報告があった。呼吸機能は一時的に改善することはあるが、その後低下する。座位バランスが改善、介助がしやすくなる、腰痛や下肢痛が改善するなどの効果がみられた。術後の問題点として、創部離開、尿路感染、心不全、呼吸抑制、座

位での強い腰痛 4、頸部の筋力低下、感染徴候を認めない原因不明の発熱が認められたが、全例軽快した。脊柱側弯矯正手術を受けた 12 例の患者（Duchenne 型筋ジストロフィー 11 例、肢帯型筋ジストロフィー 1 例）の保護者に対して米国で Bridwell らが行ったのと同じ 21 項目からなる満足度調査を施行した。10 例から回答があり、「もう一度機会があれば、（たとえば、もう一人、筋ジスの子がいて、脊柱側弯の治療をする場合）脊柱側弯の手術を受けさせたいかどうか」という質問に対して、はい、もちろんが 2、多分受けさせるが 4、わからないが 4。「全体的に見て、手術は成功だったか」に対して手術は大成功 3、まずまず成功 5、少し成功 1、変化はなかった 0、失敗だった 0、無回答 1。などおおむね良好な満足が得られていることがわかった。次年度は側彎症治療のマニュアルを発行する予定である。

## 4) 遺伝子検査：

1) FISH 法にジストロフィン各種断片を適用し、エクソン欠失がすでに判明している DMD 患者家系での母、姉妹らの保因者診断（三菱化学）、DNA-mediated な方法でかつ重複、欠失を 79 エクソンすべてでスクリーニング可能な方法として、2) DNA マイクロアレイによる方法（神戸大学小児科）、3) MAPH 法（国療八雲病院）の 3 つのシステムを開発し、実用化にむけ取り組んでいる。

## 5) QOL 評価尺度：

昨年度は 14 領域 409 項目の質問リストから 150 の質問からなる一次調査票を作成した。本年度は 151 名の患者に対して一次調査を実施し、5%以上の患者が解答しなかったあるいは不適当と認めた質問項目をのぞき、さらに 5 段階の解答に著しいかたよりのあった項目をはずして、最終的に 73 の質問項目に対して因子分析を実施した。13 因子が抽出され、1) 家族、2) ADL 1、3) 医療・療養環境、4) ADL 2（痒みに対する対処）、5) うつ・不安、6) 基本的充足感、7) 活動環境、8) 将来展望、9) 生きがいと解釈された。次年度は一次調査票を確定し、有効性と信頼性を検証するための二次調査を実施する予定である。

## 6) その他：

研究成果や標準的治療の普及、医療関係者や患者への臨床研究情報の提供、分担研究者および研究協力者間の情報交換を目的として、ホームページを開設している。日本筋ジストロフィー協会や日本神経学会のホームページとリンクされ有効に活用されている。

<http://www.pmdrinsho.gr.jp>

## The Clinical Studies on Treatment and Medical Management of Muscular Dystrophy

Mitsuru Kawai, M.D.

National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders

This study project attempted to improve treatment and medical management of muscular dystrophy using currently available drugs and technology.

**Treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy:** Recent advances in respiratory management of neuromuscular disorders have remarkably prolonged the survival of patients with Duchenne muscular dystrophy; however, cardiac failure now surpasses alveolar hypoventilation as the primary cause of death. The treatment and prevention of cardiomyopathy have become challenging problems in the clinical management of these patients. A multi-center randomized open-label clinical trial of carvedilol for the treatment of early and advanced cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy is in progress.

**Medical check-up of myotonic dystrophy patients:** The causative gene of myotonic dystrophy was reported in 1992; however, patients have not benefited from medical progress in the last 10 years. The life expectancy of the patients is still around 55 years, and respiratory complications, malignant neoplasm, and cardiac events are life-threatening problems. To establish a standard medical check-up guideline, we initiated a multicenter study to obtain the cumulative incidence of major problems for each CTG repeat size class of the DMPK gene using survival analysis in 127 patients. The ages when the major symptoms occurred in 20% of the entire population were 44 years for cataract, 45 years for hypercapnea, 46 years for any neoplasm, 48 years for hypoxia, 51 years for AV block and 52 years for hyperlipidemia.

**Treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy:** Scoliosis has become a critical problem in respiratory management of Duchenne muscular dystrophy patients. It also greatly reduce the QOL of the patients. Twelve patients underwent surgical correction of spinal deformity at the National Chiba-East Hospital. The outcomes evaluated by the parents were similar to those reported in the American study by Bridwell et al.

**Gene diagnosis of muscular dystrophy:** Gene diagnosis is very important in clinical management and genetic counseling. It is also the basis of clinical investigation. Unfortunately, only 4 of 27 National Muscular Dystrophy Hospitals perform gene study of Duchenne muscular dystrophy in their own laboratory. Nineteen hospitals submit DNA to commercial laboratories. The multiplex PCR method using Chamberlain and Beggs' primers is currently the most widely employed. A new technique of deletion detection for Duchenne muscular dystrophy carriers using the FISH method is under development. Development of a DNA microarray technique for rapid detection of dystrophin gene deletion is also under way.

**Self-rating QOL scale for muscular dystrophy:** Development of a disease-specific QOL scale is necessary to assess outcome after intervention such as current drug trials, or gene therapy in the near future. To design such a self-rating scale for muscular dystrophy, we made a list of 150 questions covering various aspects of daily life. Based on the answers obtained from 151 muscular dystrophy patients, a preliminary scale consisting of 13 domains from 49 questions was established by factor analysis. The scale will be tested for validity and reliability.

介入の効果判定のための筋ジストロフィーQOL評価尺度の開発

分担研究者：川井 充  
国立精神・神経センター武蔵病院

共同研究者：\*1大澤真木子,\*1高澤みゆき,\*2斉藤利雄  
\*3杉山浩志,\*4小野美千代,\*5吉田 誠,大矢 寧  
\*1 東京女子医科大学小児科,\*2国立療養所刀根山病院神経内  
科,\*3国立療養所箱根病院指導室,\*4国立療養所東埼玉病院指  
導室,\*5国立療養所下志津病院指導室,国立精神・神経センタ  
ー武蔵病院

### 【背景】

近い将来、筋ジストロフィーの薬物治療、遺伝子治療などの臨床研究が盛んに行われるようになって予想される。今後、介入研究を行ったときには診察や検査所見のみならず、患者が自覚的に判断したQOLの改善も介入の効果を判断する重要視されるようになる。QOL評価は包括的尺度と疾患特異的尺度を組み合わせて行うことが一般的であるが、これまで筋ジストロフィーには疾患特異的なQOL評価尺度が存在せず、その開発が待たれていた。昨年度、本研究班は多施設共同で筋ジストロフィーのためのQOL評価尺度開発に着手した。昨年度は、筋ジストロフィーの医療と福祉に携わっている専門家から14領域409項目の質問項目を募集し、重なりあいなどを除いて150項目の一次調査項目リストを作成した。

### 【目的】

昨年度作成した150項目からなる一次調査を多数の患者に対して実施し、そのデータに対して因子分析を行って、14以下の因子を抽出し、50以下の二次質問項目リストを作成することを、今年度の目標とした。

### 【方法】

全国6施設の200名の患者を対象として150の調査項目からなるアンケート調査を実施する。質問項目は14の領域のうち同じ領域の質問が続かないようにシャッフルして配列した。これは研究対象者となる患者を心理的に傷つける質問があってもそれが続かないようにするためと、質問数が多いため後の方の質問の回答には疲労の影響が現れることが予想されるためである。質問は特定の回答を誘導しにくくするため、また研究対象者の心理的外傷に配慮して、一次調査の調査票作成にあたっては、例えば、生まれてきてよかったと【思わない・・・思う】という項目に関してアンダーラインの部分を5段階に分け、自分はどのあたりに位置するかを尋ねるといった形式で行った。また答えにくい質問に対しては答えなくてもよいと指示し、さらに不適当な質問であると考えた場合はそれがチェックできるようにした。回答は無記名で行い、在宅患者の場合はいずれの施設からの回答であっても研究班事務局に郵送されるように返信用封筒を渡し、差出人の住所氏名を書かずに投函するように依頼した。

本研究は国立精神・神経センター武蔵地区倫理委員会の承認のもとに実施した。

集められた回答に対して、回答率95%以下の項目、不適当とされた率が5%以上の項目、平均が4以上または2以下の項目を除外した。SYSTAT for Windows v10.2を用いて因子数14、バ

リマックス回転の条件で因子分析を行った。因子負荷0.5以上、2番目に大きな因子負荷が0.4以下である項目を選択した。

### 【結果】

全国6施設151名の患者から回答が得られた。対象患者プロフィール性別：男108人、女42人、不明1人。療養形態：在宅48人、入院101人、不明2人。年齢：～19歳6人、20～29歳39人、30～39歳32人、40～49歳26人、50～59歳25人、60～69歳17人、70～歳0人、不明6人。病型：デュシェンヌ型62人、筋直性26人、顔面健康上腕型9人、肢帯型15人、ベッカー型10人、ネマリン2人、福山型先天性2人、非福山型先天性1人、ポンペ病1人、遠位型(三好)4人、眼咽頭型1人、その他6人、脊髄性筋萎縮症5人、不明7人。歩行：可能29人、不能110人、不明12人。障害度：1～8人、2～13人、3～6人、4～4人、5～9人、6～16人、7～23人、8～50人、不明22人。車椅子使用状況：なし29人、手動車椅子62人、電動車椅子75人、うち手動電動両方使用18人、不明3人。心臓の薬の服用：あり61人、なし75人、不明15人。人工呼吸器：使っていない83人、夜だけ使っている15人(T2人、N12人、C0人、方法不明1人)、昼も時々使っている9人(T1人、N7人、C0人、方法不明1人)、いつも使っている33人(気管切開T15人、鼻マスクN17人、体外式C0人、方法不明1人)、使用状況不明11人。

5%以上の患者が回答しなかった項目と回答の平均が4以上、2以下の質問を質問項目リストから削除した。その結果102の項目が因子分析の対象となった。回答数が不足したため、102項目すべての項目に対して因子分析を実施することが不可能であり、残徹的な処置として最初の73項目を対象として解析を行った。

因子分析の結果13の因子が抽出され、それぞれ1) 家族、2) ADL1、3) 医療・療養環境、4) ADL2(痛みに対する対処)、5) うつ・不安、6) 基本的充足感、7) 活動環境、8) 将来展望、9) 生きがい、10) 対人関係、11) 寝具に対する満足、12) 痛みしびれ、13) 呼吸と嚥下と解釈された。1) 4) 11) 12) は1項目しか該当する項目がなかった。

### 【考察】

不適当な質問かどうかは研究対象者である患者に判断してもらおうという方法は結果的によかったと考える。たとえば、生まれてきてよかったと思うかどうかという質問は結果的に不採用になったが、その理由は不適当という回答が多かったためではなく、多くの患者がよかったと思うという4ないし5に○をつけており、回答の平均が4であったために、調査項目としての役割を果たさないことがわかったからである。これに対して作業所ということばの入った質問には3分の1の患者が回答せず、作業所が自分の生活とあまり関係がないためであったからであると思われた。今回の調査票案は暫定版であって、今後200名程度の患者からの回答がそろった段階で回答結果の再分析を行い、二次調査のための調査票を作成する方針である。二次調査では信頼性と妥当性の検証を行う予定である。

筋ジストロフィー症例の心不全病態と  
angiotensin-converting enzyme (ACE) 遺伝子多型  
との関連

分担研究者： 田村 拓久  
国立療養所川棚病院 内科

共同研究者： 後藤公文, 澁谷統壽  
国立療養所川棚病院

【緒言】

人工呼吸器管理法の進歩により、呼吸不全を呈する筋ジストロフィー症例の QOL と生命予後は改善している。一方で心不全に対する薬物療法には限界があり、筋ジストロフィー症例の心不全対策は容易ではない。近年 angiotensin-converting enzyme (ACE) 遺伝子多型と心不全病態との相関が指摘されている。本研究では、筋ジストロフィー症例に対し早期から効果的な心不全対策を立案する指標として、遺伝的因子としての ACE 遺伝子多型に注目し、心不全病態との関連を検討した。

【方法】

1) 対象：当院入院中、あるいは外来通院中のデュシャンヌ型筋ジストロフィー症例またはベッカー型筋ジストロフィー症例 14 名（全例男性、年齢  $24.4 \pm 4.1$  歳 <平均  $\pm$  SD>、機能障害度は全例 VII 度、夜間 BiPAP 装着者 3 名、気管切開下の人工呼吸器管理症例 4 名）。心不全評価の指標として血漿 HANP 濃度と BNP 濃度を、心機能評価として心臓超音波検査で測定した IVS, PW, LVEF を用いた。

2) 遺伝子解析：へパリン加採血の末梢血より DNA を抽出し、以下の設定で PCR を実施した。sense primer ; CTGCAGACCACTCCCATCCTTT , antisense primer ; GATGTGGCCATCACATTCGTCAG . Initial denaturation  $93^{\circ}$  C 3 分, annealing  $58^{\circ}$  C 2 分, polymerization  $72^{\circ}$  C 2 分, denaturation  $93^{\circ}$  C 1.5 min x 30 cycles. PCR 産物を 2%アガロースゲルで泳動し、泳動パターンより ACE 遺伝子多型、II 型 (490 bp のホモ接合)、ID 型 (490 bp と 190 bp のヘテロ接合) と DD 型 (190 bp のホモ接合) を判定した。なお本研究は当院倫理委員会で承認され、遺伝子解析は本人あるいは保護者より文書による同意を得て実施した。

【結果】

1) ACE 遺伝子多型の頻度: II 型 4 例 ( $25.7 \pm 3.0$  歳, 罹病期間  $22.5 \pm 4.1$  年), ID 型 7 例 ( $24.7 \pm 4.7$  歳,  $22.3 \pm 6.3$  年), DD 型 3 例 ( $21.7 \pm 5.0$  歳,  $17.7 \pm 7.1$  年)。年齢・罹病期間とも各型間で有意差を認めなかった。夜間 BiPAP 装着者は各型に 1 例ずつ、気管切開下の人工呼吸器管理者は II 型に 1 例, ID 型に 3 例含まれた。

2) ACE 遺伝子多型と心不全指標の関連: 血漿 ANP

濃度は全例で正常範囲または感度以下であった。血漿 BNP 濃度は II 型 1 例, ID 型 3 例で異常高値を示した。IVS; II 型  $7.75 \pm 0.50$ , ID 型  $7.50 \pm 1.64$ , DD 型  $8.33 \pm 1.16$  (mm)。PW; II 型  $9.50 \pm 1.29$ , ID 型  $8.50 \pm 1.76$ , DD 型  $9.67 \pm 2.53$  (mm)。IVS と PW は各型間で有意差を認めなかった。LVEF; II 型  $33.8 \pm 2.5$ , ID 型  $35.2 \pm 12.0$ , DD 型  $46.0 \pm 10.1$  (%)。LVEF は II 群が DD 群と比較して有意に低値であった ( $P < 0.05$ ; Mann-Whitney U 検定)。

【考察】

ACE 遺伝子多型と心機能の相関に関しては肯定的な報告と否定的な報告があり、現在も論議が続いている。今回は僅か 14 例の検討ではあるが、II 型の ACE 遺伝子多型を有する筋ジストロフィー症例は DD 型を有する症例と比較して LVEF が有意に低値であり、II 型が筋ジストロフィー症例において心機能増悪因子の一つである可能性が示唆された。また有意差は認めないが、IVS と PW は DD 型と比較して II 型で低値であった。

冠動脈疾患や高血圧症例を対象としたこれまでの検討では、今回の結果と異なり、DD 型が左室肥大や心不全と相関を有するとの報告が多い。この違いが筋ジストロフィーに特徴的な傾向なのか等を明らかにするために、症例の蓄積が必要と思われる。また、心不全治療における ACE 阻害剤の有効性と ACE 多型との関連も注目されており、今後筋ジストロフィー症例でも同様の検討が望まれる。

【結論】

筋ジストロフィー症例の QOL を維持するには、心不全に対する良質な医療サービスの提供が必要である。心不全病態を修飾する遺伝的因子を明らかにすることは、各症例に対しきめ細かな対応を考察する際に重要と考える。今後の症例の蓄積と更なる検討が望まれる。

【参考文献】

1. Reynolds MV, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1073-1075.
2. Schunkert H, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-1638.
3. O' Toole L, et al. Effect of the insertion-deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:988-994.

## 筋ジストロフィーの深部静脈血栓症

分担研究者： 田村 拓久  
国立療養所川棚病院 内科

共同研究者： \*後藤公文, \*福留隆泰, \*澁谷統壽  
\*国立療養所川棚病院神経内科

### 【はじめに】

筋ジストロフィーにおいて凝固線溶系の異常による肺梗塞や心機能低下に伴う動脈系塞栓症の報告はあるが、原因となる血栓の証明は少ない。今回、肺塞栓症を伴わない両側下肢深部静脈血栓症を認めた筋強直性ジストロフィーの臨床経過を提示し、更に、静脈血栓を早期に発見する簡便な方法を開発する目的で各種筋ジストロフィーの凝固線溶系指標の解析を行ったので報告する。

### 【症例】

66歳女性の筋強直性ジストロフィー (MyD)。手動車椅子使用。本年7月中旬より両側足背および下腿浮腫を認めた。7月下旬より両側下肢痛出現、臥床時間を延長したが浮腫および疼痛は軽減しなかった。8月中旬より疼痛の増強を認めた。採血にて尿素窒素 12.8 mg/dl、ヘマトクリット 36.6%、CK 101 IU/l と正常であったが、D-dimer (DD) 19.3 ng/ml (正常値; 1.0 以下)、plasmin-alfa2-plasmin inhibitor complex (PIC) 10.5 mcg/ml (0.8 以下)、thrombin-antithrombin 3 complex (TAT) 7.8 mcg/l (3.0 以下)、antithrombin 3 (AT3) は 69.4% (70 以上) と異常値を示した。深部静脈血栓症 (DVT) を疑い下肢静脈造影を施行、両側下肢 DVT と診断。肺血流および換気シンチに異常なく、AaDO<sub>2</sub> も変化はなかった。ワーファリン内服を開始し、TAT および DD は正常化し下肢痛も軽減した。10月現在、臥位では足背および下腿浮腫は認めず疼痛もほぼ消失した。

### 【対象・方法】

MyD 8例、遠位型 1例、肢帯型 (LG) 10例の計 19例 (年齢: 51.3+/-9.2歳) を対象とした。ADL は歩行可能 3例、手動車椅子使用 9例、電動車椅子使用 6例、ベッド臥床 1例。糖尿病を 3例 (MyD 1例、LG 2例)、高脂血症を MyD 1例に認めた。AT3、TAT、PIC、DD を測定し、各指標の関係および臨床所見との関連を解析した。同時に、総コレステロール (TC)、総蛋白 (TP)、血漿アルブミン (Alb) を測定した。更に、DD 高値例には下肢静脈エコーおよび心エコーを行った。

### 【結果】

足背浮腫を 11例に認め、内 3例は下腿浮腫も存在した。TC は全例正常範囲。TP は 2例 (5.9, 5.9 g/dl) を除き正常範囲であったが、Alb は 2例 (4.2, 4.7 g/dl) 以外全例低値であった。AT3 は 2例 (69.4,

57.7%)、TAT 6例 (3.2 - 24.3 mcg/l)、PIC 9例 (0.9 - 10.5 mcg/ml)、DD 3例 (3.07, 3.69, 19.3 ng/ml) に異常を認めた。TAT の常用対数値と AT3 の間に負相関を認めた ( $r=-0.587$ ,  $p=0.0083$ )。ADL および足背浮腫と凝固線溶系指標に関連はなかった。DD 高値の 3例全例で TAT、PIC も高値を示した。DD 高値 AT3 正常例の下肢静脈エコーは正常範囲であったが、AT3 低値の 2症例の TAT、PIC、DD は高値を示し、下肢静脈エコーに血流異常を認めた。異常エコーを認めた 1例は前記症例、他の 1例はベッド臥床で下肢に浮腫は認めなかった。19例全例洞調律で、DD 高値の 3例の心エコーで壁在血栓を確認できなかった。

### 【考察】

Duchenne 型筋ジストロフィー等において TAT や fibrinopeptide A 等の凝固系指標が高値を示し血栓準備状態であることは過去の検討で明らかとなっている。その原因として、不動化と血液うっ滞、脱水による血液濃縮、疾患特有の筋破壊に伴う凝固系因子の活性化、血小板機能異常等の関与が考えられている。しかし、生前に静脈血栓を証明した報告はない。今回、骨格筋機能障害も比較的軽度で血液濃縮の可能性も少ない症例に、両側の下肢深部静脈血栓を画像で確認できた。当症例も凝固線溶系に異常を認め血液検査も血栓診断の補助に有用であったと考える。血栓存在には線溶機序が進行していることの証明が重要であり、間接的には FDP や DD 等の指標を用いる。今回の複数例の解析でも DD は有用であったが、下肢静脈エコー所見も総合すると、凝固系因子の一つである AT3 を用いることにより簡便かつ早期に血栓の予測が可能となる。一方、ADL や下肢の浮腫と凝固線溶系指標の関連はなく、定期的な血液検査の重要性も明らかとなった。

慢性下肢静脈血栓症の外科的治療は病変部位など病態により異なり、当症例では外科的適応はないと考えた。また、ワーファリン治療に関しては、一般的に著効を示す症例は少ないと言われているが、当症例では凝固線溶系指標の正常化に加え、自覚的にも明らかに改善した。従って、筋ジストロフィーの多くが血栓準備状態にあることを考慮すると、当疾患の下肢 DVT に対するワーファリン治療は推奨すべき治療法と考える。

### 【結論】

1. 両側下肢 DVT を証明できた筋ジストロフィーを報告した。
2. AT3 と下肢静脈エコーにより簡便かつ早期に血栓を予測できる。
3. 筋ジストロフィーの下肢 DVT の治療にはワーファリンを推奨する。

筋ジストロフィーにおけるβブロッカー  
(carvedilol)による抗心不全療法

分担研究者：大澤 真木子  
東京女子医科大学小児科

共同研究者：\*中西敏雄,\*梶本英美,\*富松宏文,  
\*中澤誠, 齊藤加代子  
\*東京女子医科大学循環器小児科

【目的】アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、βブロッカー(carvedilol)による、筋ジストロフィー症における抗心不全療法の効果を後方視的に検討した。

【方法】2002年1月1日から2002年12月31日までに受診したDuchenne型、Becker型筋ジストロフィー症65例のうち、2回以上心エコーを施行した45例(Duchenne型38名、Becker型7名)。ACE阻害剤投与20例(A群)、carvedilol投与5例(4例は既にACE阻害剤を投与してある)(B群)、両薬剤非投与20例(C群)。A群で、投与開始年齢は7-36歳(18±6歳)、投与後観察期間は2-37ヶ月(13±9ヶ月)。B群では、投与開始年齢は14-31歳(20±7歳)、投与後観察期間は5-37ヶ月(25±12ヶ月)。左室収縮能の指標として、心エコーにより左室拡張末期径(LVIDd)、短縮率(LVSF)を測定した。

【結果】A、C群では、観察期間中、LVIDd、LVSFともに有意な変化はなかった。B群では、LVIDd、LVSFともに改善が見られた。

【結論】筋ジストロフィー症において、carvedilolは左室収縮能を改善させる可能性がある。

## Multiplex Amplifiable Probe Hybridisation (MAPH) 法を用いたジストロフィン遺伝子エクソンの迅速な欠失・重複診断法

分担研究者： 石川幸辰  
国立療養所八雲病院小児科

共同研究者： 石川悠加, 南 良二  
国立療養所八雲病院小児科

### 【はじめに】

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の原因であるジストロフィン遺伝子異常には、欠失、重複、点変異、欠失/挿入の微小変異、フレームシフトなど知られているが、日常的には、multiplex PCR、サザンブロットが行われている。現在、当班「遺伝子関連」プロジェクトとして、1) FISH 法にジストロフィン各種断片を適用し、エクソン欠失がすでに判明している DMD 患者家系での母、姉妹らの保因者診断 (三菱化学)、DNA-mediated な方法でかつ重複、欠失を 79 エクソンすべてでスクリーニング可能な方法として、2) DNA マイクロアレイによる方法 (神戸大学小児科)、3) MAPH 法 (国療八雲病院) の 3 つのシステムを開発し、実用化にむけ取り組んでいる。私共は、MAPH 法による迅速遺伝子診断法について報告する。

### 【対象と方法】

Amplifiable probe は、2002 年 10 月に、DR. JT den Dunnen (Leiden University Human and Clinical Genetics, The Netherlands) と DNA probe の material transfer の同意契約を終え、同年 11 月末に入手した。DNA probe set は、96 well plate に分注されており、各々、10ng の template を PCR 再増幅したものである。A1-12、G1-7 に exon 1-79、G8-12、H1-6 に BRCA1, 2、Y-chromosome、NF2 gene の内部標準用 probe が分注されていた。DNA 濃度は、2~144ng/ $\mu$ l で、分取用 3% アガロース S で電気泳動し純度をチェックしたところ、exon 2, 5, 7, 26, 34, 44, 58, 69, 73, 76 が純度不良のため、GENEPURE (ニッポンジーン) で抽出、精製、再 PCR 増幅後、MicroSpin Column S-400 で精製した。Exon 24, 65, 75 は、再増幅不可のため、再オーダー中である。1) micro-Southern Blot: 正常人白血球由来の高濃度 DNA (>0.5  $\mu$ g/ $\mu$ l) をアルカリ処理しナイロンフィルターに UV-クロスリンク (50 mJ, each

side) した。ヒト Cot-1 DNA、herring sperm DNA 含有溶液で pre-hybridisation 後、probe 濃度 100pg/ $\mu$ l (each exon) で hybridisation を行った。60°C で 1xSSC/1% SDS、0.1xSSC/0.1% SDS で強力に wash した。2) first & second PCR: PCR 増幅は、AmpliTaq Gold (PE Applied Biosystems) の kit を用いた。1st PCR は、wash したナイロンメンブレン (2x3 mm) をサンプルとして用い、5 サイクル行い (94°C 5min, 94°C 45sec/57°C 1min/68°C 1min、68°C 10min、final 50  $\mu$ l)、2nd PCR として、1st PCR 産物 5  $\mu$ l を分取し、25 サイクル増幅した。3) ALF II DNA シークエンサー: RiproGel Long Read (アマシャムファルマシア) にて電気泳動した (850V, 38mA, 30W, 600min, 55°C)。解析にはファルマシア Fragment Manager ver1.1 を用いた。

### 【結果】

予備実験として行った probe set: exon 52 (152bp), 64 (240bp), 58 (394bp), 19 (497bp), 2 (602bp) では、効率良く各 exon が分離同定された。原法では、Probe Set A (40 exons)、B (39 exons) を 96-capillary シークエンサーを用いて分離しているが、ALF II DNA シークエンサーでの分離能を考慮し、同定を容易にするため新たに A-1 (20 exons)、A-2 (19 exons)、B-1 (18 exons)、B-2 (19 exons) の probe set を調製した。結果は、76 個の exon を一度に認識同定できた。至適 DNA 量は、500~750ng/spot、プローブ濃度 100~500 pg/ $\mu$ l であった。

### 【考察】

将来の DMD 遺伝子治療の臨床応用のためには、分子レベルの正確な記載が不可欠である。このためにも、筋ジストロフィー病棟を有する国立療養所におけるジストロフィン遺伝子診断・解析システムを再構築しかつ標準化することは急務といえる。本年度は、迅速にジストロフィン遺伝子エクソンの欠失、重複を診断可能な MAPH 法を報告した。昨年配布した 79 領域の欠失エクソンの結果を入力して、欠失断端の確定、フレームシフトの有無を判定する自作 PC 版解析ソフトを併用するとより迅速な診断が可能である。今後、各施設の状況に即した検査・診断システムを施設ごとに御提案していきたいと考えている。

### 【文献】

White S, Kalf M, Liu Q et al. Am. J. Hum. Genet. 71:365-374 (2002)

## FISH 法によるジストロフィン遺伝子欠失保因者解析 (第二報)

分担研究者： 石川幸辰  
国立療養所八雲病院小児科

共同研究者： \*玉垣 誠, \*齋藤和正,  
\*山森俊治, 石川悠加, 南 良二  
\*三菱化学ビーシーエル遺伝子検査部染色体グループ  
国立療養所八雲病院小児科

### 【目的】

我々は、平成14年度本班会議において FISH 法によるジストロフィン遺伝子欠失の測定系の構築を試み、欠失頻度の高い領域(exon 3, 8, 14, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53)を認識するプローブを作製し、これらの領域において保因者の解析が可能であることを報告した。今回、その他の exon の解析を充実させる為に FISH 用プローブの種類を増加させ、シグナルが得られるかどうか検討を行った。特に欠失頻度の高い exon45-55 までの全てのエクソンの欠失を単独に解析できるよう検討した。

### 【材料】

プローブの検討において健常者の染色体分裂像および国立療養所八雲病院等の被験者染色体分裂像を対象とし、シグナルの確認を行った。被験者検体は、あらかじめサザン法, RT PCR 法によりジストロフィン遺伝子欠失およびその欠失領域が判明しているものを使用した。

### 【方法】

1. Long-accurate PCR により標的遺伝子領域を包括する DNA 断片(約 10 kbp)を用い、Nicktranslation 反応により digoxigenin-dUTP 体で標識してプローブとした。
2. 標的プローブ(緑色 DXZ1 コントロールプローブを含む)と、スライドガラス上に展した分裂像をそれぞれ熱変成し、至適条件下でハイブリダイズさせた。
3. 標的遺伝子領域にハイブリダイズしたプローブに赤色蛍光抗体(anti-digoxigenin rhodamine)を反応させ、dual color(赤/緑色) FISH を行ない、標的遺伝子領域の有無を解析した。

### 【結果】

新たに、promoter 領域-exon 1, 2, 4, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20-21, 28-29, 31-34, 35-37, 41, 42, 43, 44, 46, 49, 54, 55 を認識するプローブが作製された。exon21-22, 28-29, 31-34, 及び 35-37 については exon 間の距離が狭い(約 400bp-6kbp)ため連続した2個以上の exon を含むプローブを作製した。特に、Chamberlain-Beggs のプライマーセットでカバーされていない exon20-21, 28-29, 31-34, 35-37, 43, 44, 46, 54, 55 のプローブを充実させ、欠失頻度の高い exon45-55 領域については単独で解析ができるようにプローブが整備された。作製したプローブは約 10kbp の Long-accurate PCR 産物であるが、全て解析に十分な強度のシグナルを保有していた。臨床検体を用いた検討では、Chamberlain-Beggs のプライマーセットに含まれていない exon46 の欠失を検出できた。

### 【考察】

1. 今回までに、ジストロフィン遺伝子 exon55 までのエクソンのうち約 70%をカバーするプローブが整備された。今後、臨床検体を用い、保因者解析に有用かどうか十分な評価が必要と考える。
2. 多数のエクソンにわたる欠失を持つ患者さんを発端者とする保因者解析を実施する場合、どのようにプローブを組み合わせる検査を実施するか、今後、検討が必要である。

### 【文献】

<DNA 断片を用いた FISH 法>

Pinkel D, Straume T, Gray JW. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 2934-2938(1986)

Morishima Y, Ariyama T, Yamanishi K, et al. Genomics 28, 273-279(1995)

## 筋強直性ジストロフィーの主要症状累積出現率調査

本吉慶史 1), 川井 充 2), 木村 隆 3), 小林 顕 4), 土屋一郎 5), 久留 聡 6)

1) 国立療養所下志津病院, 2) 国立精神・神経センター武蔵病院, 3) 国立療養所道北病院, 4) 国立療養所道川病院, 5) 国立療養所箱根病院, 6) 国立療養所鈴鹿病院

### 緒言

筋強直性ジストロフィーでは、糖尿病など教科書的な合併症の他に、呼吸機能異常や嚥下障害、心伝導障害、腫瘍を伴いやすく、主たる死因ともなっているが、本症では患者毎に個体差が大きいため、標準的な経過観察や合併症管理のガイドラインがない。

本症は第 19 染色体長腕に遺伝子座をもつミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子の非翻訳領域に存在する三塩基 (CTG) 反復配列の延長によつてひきおこされる。発症年齢や進行の速さ、重症度はこの反復回数 (以下 CTG 反復回数) によつて大きく規定され、通常は「成人型」として思春期以降にミオトニアで発症するが、1500 回以上に延長すると生下時から発症して精神発達遅滞を伴う「先天性」がみられる様になる。これと同様に、他の合併症も CTG 反復回数の階層別に異なつた特徴を有する可能性がある。

### 目的

筋強直性ジストロフィーの主要症状の累積出現率を生存分析の手法で求め、CTG 反復回数階層別の差異を明らかにし、本症の標準的医療の一助とする。

### 対象と方法

共同研究施設で診療中の筋強直性ジストロフィー患者を対象として、主要症状の出現年齢と治療開始年齢、CTG 反復回数を診療録に基づき後方視的に調査した。出現年齢が確定できない場合は症状を確認した時点での年齢とした。CTG 反復回数を調べていない成人患者については、文書で説明し同意が得られれば遺伝子検査を行つた。調査結果は各施設で匿名化した後に集計し、Kaplan-Meier 法による生存分析を行い、Log Rank 法により成人型に対する先天性のオッズ比を検定した。成人型の CTG 反復回数の多い群と少ない群についても同様の方法で検討した。

### 結果

2004 年 1 月末日迄の登録 144 例のうち、CTG 反復回数の記載のあるものは先天性 14 例 (男 9, 女 5 例, CTG 反復回数の平均  $2152 \pm 1226$  回, 中央値 1950), 成人型 85 例 (男 55, 女 30 例, CTG 反復回数の平均  $1423 \pm 1239$  回, 中央値 1100) であり、成人型の階層分けは CTG 反復回数の中央値 1100 を境に行つた。

**死亡:** 先天性の死亡は 13 例で死亡年齢は  $45.9 \pm 13.3$  歳, 死因は呼吸器感染症 3 例, 呼吸不全 2 例, 突然死, 悪性腫瘍, 心不全が各 1 例, 不明 2 例であ

つた。成人型の死亡は 29 例で死亡年齢  $57.0 \pm 6.4$  歳, 死因は呼吸器感染症 9 例, 呼吸不全 7 例, 突然死 4 例, 悪性腫瘍, 心不全, 窒息が各 1 例, その他 3 例, 不明 3 例であつた。成人型に対する先天性のオッズ比は 5.5 で  $p < 0.001$  であつた。また成人型のうち CTG 反復回数 1100 回以上の群は未満の群に対し、オッズ比 2.7,  $p = 0.019$  であつた。

**合併症:** 先天性と成人型のアウトカムの総数では、高 CO<sub>2</sub> 血症, 低 O<sub>2</sub> 血症, 嚥下障害, 白内障, 構音障害が半数以上, AV ブロック, 高脂血症, 居眠り, 糖尿病が 1/3, 酸素投与, 難聴, 骨折, 窒息が 1/5 にみられ, 逆に徐脈, PVC, LBBB, 悪性腫瘍, いびき, イレウスなどは 1 割以下であつた。成人型に対する先天性のオッズ比は免疫グロブリン低下など少数の例外を除いて 1 以上であり, p 値は酸素投与  $< 0.001$ , 気管切開人工呼吸 0.002, 嚥下障害 0.012, 白内障 0.019, 気管切開 0.024, LBBB 0.028, 低 O<sub>2</sub> 血症 0.030 であつた。成人型の二群間でも同様に, CTG 反復回数 1100 回以上の群の未満の群に対するオッズ比の殆どが 1 以上で, p 値は低 O<sub>2</sub> 血症 0.004, 高 CO<sub>2</sub> 血症 0.015, 骨折 0.026, 居眠り 0.036 であつた。

### 考察

筋ジストロフィー患者データベースによると、本症の死亡年齢は 55 歳, 死因は呼吸不全, 呼吸器感染症, 心障害, 悪性腫瘍で、過去十年間改善がみられておらず、合併症、とりわけ呼吸器感染症の原因となる嚥下障害、呼吸機能異常、突然死の原因となる心伝導障害、悪性腫瘍の管理方法の確立が急務である。

今回の調査では、筋症状の他に呼吸障害、嚥下障害が半数以上にみられ、先天性は成人型に対して死亡、嚥下障害、低 O<sub>2</sub> 血症などのオッズ比が有意に高く、同様に成人型では CTG 反復回数の多い群は少ない群に対し、死亡や呼吸異常のオッズ比が高かつた。

先天性は CTG 反復回数が多いために胎児期に発症したものと理解される。一般に症状が重いほど早期に医療機関を受診するため、先天性では出生直後から把握されやすい。一方、成人型では軽症者は医療機関を受診せず、受診時期も遅くなりがちであるが、このバイアスのみでは先天性の高いオッズ比を説明しえず、CTG 反復回数の多寡により呼吸異常や嚥下障害の差を生じた可能性が高い。成人型では症例数の制限のため比例ハザード解析を行えず、CTG 反復回数階層別の有意差を論ずることはできないが、その結果は先天性と成人型における傾向と矛盾しない。

心伝導異常には階層別の特徴を見出せず、症例数の少なさとともに施設毎の評価基準の差が原因と考えられる。臨床現場で有用な合併症管理方法の確立のため、今後、心伝導異常や呼吸異常の評価方法を標準化し、症例を蓄積して CTG 反復回数の合併症に対するハザード比を検討していかなばならない。

## 筋ジストロフィーの簡便な定量的上肢機能解析 (脊柱側弯プロジェクト)

分担研究者： 安東 範明  
国立療養所西奈良病院神経内科

共同研究者： \*田里 博  
\*(株)ユニメック開発部

### 【はじめに】

筋ジストロフィーの動作を定量的に解析した報告は、過去には重心解析、立ち上がり動作、歩行などがみられ、体幹、下肢、歩行機能が中心であった。しかし、筋ジストロフィーの場合、車椅子移乗を余儀なくされた後は、座位で上肢を用いた生活が長期に及ぶ。筋ジストロフィーの機能評価においては上肢機能を評価することが重要である。しかし、筋力ではなく上肢機能を、簡便かつ定量的に解析する装置は存しない。

筋ジストロフィーの脊柱側弯治療プロジェクトにおいても、側弯矯正術による上肢機能の改善を正確に評価することが求められている。今回我々は、上肢機能の中で、特に描画機能について、きわめて簡便に定量的に解析する装置を開発した。

### 【対象と方法】

対象は Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 5 例 (13.2±1.3 歳)。脊柱側弯は 17.0±7.1 度 (cobb 法) と軽度だった。対象の健常者は 12 例 (28.2±8.9 歳)。開発した解析装置はパーソナルコンピューターとカラーモニター、パーソナルコンピューターに接続されたタブレットおよび電子ペンからなる。タブレット面上に任意の大きさの 1. 円、2. 矩形、3. 正弦波を提示し、それを被験者になぞらせる。評価項目として、1. 軌跡長、2. 描画速度最大値、3. 描画速度最小値、4. 描画速度平均値、5. 描画加速度最大値、6. 描画加速度最小値、7. 描画加速度平均値、8. 描画図形の外周からのみ出し面積、9. 描画時間、10. 描画中断回数、11. 描画中断時間 (%)、12. ずれ平均値、13. ずれ標準偏差、14. (+) 偏角平均値 (度)、15. (+) 偏角標準偏差、16. (-) 偏角平均値 (度)、17. (-) 偏角標準偏差、18. モデル図形との相関係数、のパラメーターが瞬時に自動的に計算表示される。今回は、半径 5 cm の円、一辺 10cm の正方形、波長、振幅 10cm の正弦波について解析した。被験者には、提示された図形を電子ペンでできるだけ正確かつ速くなぞるように要求した。その際、手をタブレット上につけるかつかないかは特に制限しなかった。それぞれの試行回数は 10 回として平均値などを比較検討した。

### 【結果と考察】

半径 5 cm の円における健常者の平均値は、1. 軌跡長 32.17cm、2. 描画速度最大値 5.09cm/s、3. 描画速度最小値 0.02cm/s、4. 描画速度平均値 2.44 cm/s、5. 描画加速度最大値 91.80cm/s<sup>2</sup>、6. 描画

加速度最小値 0.17cm/s<sup>2</sup>、7. 描画加速度平均値 14.37cm/s<sup>2</sup>、8. 描画図形の外周からのみ出し面積 2.27cm<sup>2</sup>、9. 描画時間 15.92s、10. 描画中断回数 0.40 回、11. 描画中断時間 (%) 0.55、12. ずれ平均値 0.07cm、13. ずれ標準偏差 0.05、14. (+) 偏角平均値 (度) 5.48、15. (+) 偏角標準偏差 6.77、16. (-) 偏角平均値 (度) -5.83、17. (-) 偏角標準偏差 8.46、18. モデル図形との相関係数 0.97 だった。

一方、DMD では、1. 軌跡長 31.75cm、2. 描画速度最大値 9.41cm/s、3. 描画速度最小値 0.09cm/s、4. 描画速度平均値 3.71cm/s、5. 描画加速度最大値 136.49cm/s<sup>2</sup>、6. 描画加速度最小値 0.15cm/s<sup>2</sup>、7. 描画加速度平均値 22.78cm/s<sup>2</sup>、8. 描画図形の外周からのみ出し面積 3.99cm<sup>2</sup>、9. 描画時間 10.97s、10. 描画中断回数 0 回、11. 描画中断時間 (%) 0、12. ずれ平均値 0.12cm、13. ずれ標準偏差 0.1、14. (+) 偏角平均値 (度) 6.76、15. (+) 偏角標準偏差 8.87、16. (-) 偏角平均値 (度) -6.64、17. (-) 偏角標準偏差 10.34、18. モデル図形との相関係数 0.94 だった。

DMD においては、描画された円とモデル円の相関係数はわずかに劣る程度で、比較的正確に描画できていた。健常者に比べ、偏角が大であり、モデル図形からずれていく傾向があるが、これを初期速度を上げて、描画速度を早く最大速度に高め、その速度を健常者より速く保つことで一気に短時間で書き上げる傾向があることがわかった。これは上肢近位筋の筋力低下を代償した動作と考えられた。

正方形においては、健常者の (+) 偏角平均値が 3.29、(-) 偏角平均値が -5.18 に対して、DMD は 6.76、-6.64 とあきらかに大きく、そのためモデル正方形との相関係数は健常者 0.97 に対し DMD 0.85 と明らかに描画の正確性を欠いていた。正弦波については健常者の相関係数 0.98 に対して DMD 0.98 と健常者並みの正確さを示していた。速さについては円と同じく正方形、正弦波ともに DMD は健常者よりも早く書き上げる傾向があった。

円は、常に同じ方向に軌跡が変化するモデルとして、正方形については各辺の方向は変わらず一定であるモデルとして、そして正弦波については軌跡の変化方向が常に変化するモデルとして提示した。DMD においては軌跡変化がある円や正弦波は比較的正確に描画できるが、軌跡方向の変化がない直線については描画の正確性が低下していることが示唆された。

今回は群間で比較したが、同一症例で経時的に計測することで、上肢機能のフォローアップが可能となる。また、例えば脊柱側弯矯正術前後で計測し値を比較するなど、治療の効果判定にも有用であると考えられた。

## Duchenne 型筋ジストロフィーにおける脊柱側弯矯正手術の満足度調査

分担研究者： 安東 範明  
国立療養所西奈良病院神経内科

共同研究者： \*高相晶士, \*2川井 充  
\*1 国立療養所千葉東病院整形外科,  
\*2 国立精神神経センター武蔵病院神経内科

### 【はじめに】

海外では、Duchenne 型筋ジストロフィーにおける脊柱側弯の治療として、手術による矯正が当然のように行われている。一方、日本では少数の患者しかこの手術を受けていないのが現状であり、今後の普及が期待されている。

手術により脊柱側弯は確実に改善される。しかし、普及活動を進めるに当たっては、この矯正が、実際に患者の生活の質の改善に結びついているかどうか確認することが大切である。そこで、この手術を実際に体験した患者の親御さんに、この手術についての正直な感想を聞くべく、アンケート調査を行った。

### 【対象と方法】

国立療養所千葉東病院で、脊柱側弯矯正手術を受けた 12 例の患者 (Duchenne 型筋ジストロフィー 11 例、肢帯型筋ジストロフィー 1 例) の父親もしくは母親に質問紙法で 21 項目からなる満足度調査を施行した (文献 1)。アンケート内容は以下の通りである。尚、術後の質問については、術後 1 年位の様子を思い出して回答してもらった。

質問 1、もし、もう一度機会があれば、(たとえば、もう一人、筋ジスの子がいて、脊柱側弯の治療をすると仮定した場合) 脊柱側弯の手術を受けさせたいかどうか。質問 2、歩行を含む移動能力の改善度。質問 3、座位保持の改善に関して。質問 4、座位保持の際の上肢の関与。質問 5、食事動作。質問 6、消化器機能。質問 7、日中の活動 (通学したり、読書をしたり、遊んだりなど)。質問 8、体幹装具の必要性。質問 9、褥瘡。質問 10、呼吸器。質問 11、痛み。質問 12、その他の健康上の問題。質問 13、睡眠。質問 14、陰部のケア (清潔など)。質問 15、排泄。質問 16、美容。質問 17、自己イメージ (自分で自分をどう考えるか、など)。質問 18、生活の質。質問 19、全体的に見て、手術は成功だったか。質問 20、神経や筋肉の病気で脊柱側弯を持った他の患者に、手術を受けることを薦めたいか。質問 21、脊柱側弯の手術についての自由な感想。

### 【結果と考察】

10 例の回答があった (回収率 83%)。調査時の患者の年齢は 13 歳 2 ヶ月から 20 歳 8 ヶ月。手術時の年齢は 11 歳 6 ヶ月から 14 歳 3 ヶ月。

質問 1 については、はい、もちろんが 2、多分受けさせるが 4、わからないが 4。質問 2、歩行や移

動が中等度改善 2、少し改善したが 1、不変 7。質問 3、座位姿勢が大きく改善 4、中等度改善 3、少し改善 3。質問 4、座位保持の際、術前上肢を使っていた 8 例で、大きく改善 3、中等度に改善 1、少し改善 1、不変 3。質問 5 と質問 6 に関しては全例で術前から困難はなかった。質問 7、日中の活動が中等度に改善 3、不変 5、悪化 2。質問 8 に関しては全例で術前の体幹装具の使用は無かった。質問 9 で全例術前から褥瘡などの皮膚障害は無かった。質問 10 で、7 例は術前から呼吸器の問題は無かった。呼吸器の問題があったとした 3 例は、術後に大きく改善 1、中等度改善 1、不変 1。質問 11 は全例術前から鎮痛剤の服用は無かった。質問 12 のその他の健康については自由回答形式にしたが、術後喀痰の排出が極めて容易になったとする意見がある一方、術後疲れやすくなったとした意見が 1 例みられた。質問 13、質問 14 についてはほとんどは術前から問題は無かった。質問 15 で術前の更衣困難は 5 例にあり、これは術後もほぼ不変だった。質問 16 の美容上、大きく改善 5、中等度改善 2、少し改善 2。質問 17 セルフイメージは大きく改善 3、少し改善 4、不変 3。質問 18 の生活の質の改善は患者本人で大きく改善 1、中等度改善 5、不変 2、悪化 2。親で大きく改善 1、中等度改善 3、少し改善 2、不変 2、悪化 2。悪化を選んだ理由は、「背筋が伸びて座高が高くなったため手が口まで届かなくなり自力で食事が困難になった。手元を見るのが難しく読書やゲームボーイが困難になった。」「抱きかかえて介護する際、術前より痛みを訴えることが多くなり介護が困難になった。」だった。質問 19、手術は大成功 3、まずまず成功 5、少し成功 1、変化はなかった 0、失敗だった 0、無回答 1。質問 20、他患者に絶対薦める 1、たぶん薦める 6、わからない 3、薦めない 0。質問 21、「美容上の改善で友人と積極的に楽しく付き合うようになった。」「以前は風邪をひくたびのどがゼロゼロして苦しそうだったが、術後は排痰がすごく楽になった。」「術後特にメリットを感じなかったが、今後呼吸不全など重症化していくことを考えるとやってよかったと思う。」問題点の指摘としては、「病院が家から遠く大変だった、手術が各県で可能になってほしい。」「首が不安定なまま残ったので首がしっかりするようにしてほしい。」がみられた。以上、問題点を残しながらも、手術結果を肯定的にとらえ満足度の高さが認められた。

### 【文献】

1) Bridwell K H et al. Process measures and patient/parent evaluation of surgical management of spinal deformities in patients with progressive flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy). Spine 1998;24: 1300-1309

## Duchenne 型筋ジストロフィー重症心不全治療時の心身ケアに関するアンケート調査

分担研究者： 松村 剛  
国立療養所刀根山病院

共同研究者： 斉藤利雄，宮下典子，猪山昭徳  
田中 尚，野崎園子，藤村晴俊，神野 進  
国立療養所刀根山病院

### 【緒言】

現在，Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)心機能障害に対しては，ACEI や $\beta$ -blocker など心筋保護を目的とした薬剤が試みられているが，重症化し内服治療や生活指導での改善が期待できなくなった重症心不全治療では，患者・家族の精神的・身体的負担も大きくなり，治療方針の決定などにも苦慮することが多い。今回，重症心不全の治療状況に関するアンケート調査を行い，現状の把握を行った。

### 【対象・方法】

全国 27 国立療養所筋ジストロフィー専門施設に勤務する医師を対象とし調査書を送付した。調査内容は，重症心不全治療に定まったプロトコールがあるか，重症心不全の治療経験があるか，治療時に実施しているモニタの種類，治療可能性に応じた食事，娯楽，面会などの制限，痛みや鎮静などに対して用いる薬剤，CPR の是非などである。

### 【結果】

68 名の医師から回答が得られた。「定まった治療プロトコールはない」との回答が 44 名，「あり」が 24 名であった。「治療経験がある」医師は 47 名であった。心電図，SpO<sub>2</sub> モニタ，自動血圧測定は，治療経験のあるほとんどの医師が用いていた。ADL の制限について，治療効果が期待できる場合，食事制限は行われる場合が多いが，治療効果が期待できる状態か否かにかかわらず，娯楽，面会制限は，「患者・家族と相談の上決定」，「出来るだけ患者・家族の希望に添う」との回答が多かった。治療経験のある医師のうち，痛みに

対して「積極的」あるいは「必要に応じて」NSAID を使用すると回答が 35 名，オピオイド 15 名，麻薬 17 名，鎮静に対して「積極的」あるいは「必要に応じて」抗不安薬を使用すると回答が 41 名，向精神薬 29 名であった。治療経験のある医師のうち，最終段階で CPR を「積極的に行う」と回答は 1 名のみで，「家族に希望に応じる」，「積極的には行わない」との回答がほぼ同数であった。

### 【考察】

一般に高齢者などでは，心不全治療における緩和医療の重要性は指摘されているが，必ずしも患者・介護者の希望が反映された治療が行われているわけではなく<sup>1,2)</sup>，麻薬使用も一般的ではない<sup>1)</sup>。

今回のアンケートから，DMD 重症心不全治療については定形化した治療はなく，個々のケースに応じて出来るだけ QOL を低下させないよう配慮しながら治療が行われている様子がうかがえた。向精神薬や麻薬も比較的用いられていた。

治療による患者・家族への精神的・身体的負担は避けたいが，軽減に努めることは重要な課題である。DMD 重症心不全状態では，食事など最低限度の日常生活動作すら症状の増悪因子として働く。しかし，日常生活の厳格な制限は，QOL の低下だけでなく患児・患者の心理的ストレスを増悪させ，むしろ症状を増悪させている面も否定できない。治療や生活制限が必ず寛解をもたらすといえない心不全治療では，その正当性を如何に判断して実行していくのか常に問われなければならない。治療による日常生活の制限のなかで，如何に患児・患者，家族の思いを受け止めてゆくかは今後も課題である。

1. Ward C. The need for palliative care in the management of heart failure. *Heart* 2002; 87: 294-8.
2. Tanvetyanon T, Leighton JC. Life-sustaining treatments in patients who died of chronic congestive heart failure compared with metastatic cancer. *Crit Care Med* 2003; 31: 60-4.

## 筋ジストロフィー患者における心筋障害マーカー有用性の検討

分担研究者： 松村 剛  
国立療養所刀根山病院 神経内科

共同研究者： 斉藤利雄，猪山昭徳，野崎園子，  
藤村晴俊，神野 進  
国立療養所刀根山病院神経内科

### 【背景】

今日では、呼吸管理技術の進歩にともない筋ジストロフィー医療における心不全治療の重要性が増している。一般的に、心機能は心エコーにおける左室駆出率(LVEF)やBNP、ANPなどの神経体液性因子、胸部X線における心胸郭比(CTR)を主な指標として評価されている。しかし、筋ジストロフィー患者では、運動機能低下により心機能が低下してもこれらの指標が異常値を示さないことが多い、脊椎・胸郭変形のために計測困難な場合が多いといった問題がある。心筋シンチの有効性も示されているが、費用や利便性の問題からルーチン検査としては用いにくい。適切な病態把握、治療開始時期決定、治療効果判定のためには適切な評価指標が不可欠で、有用な生化学的指標が見出されればメリットが大きい。そこで、心筋障害マーカーである心臓由来脂肪酸結合蛋白(H-FABP)や心筋トロポニンが、筋ジストロフィー患者における心機能障害の指標として用いることが出来ないかどうかを検討する目的で研究を計画した。

### 【対象】

本年2月-6月に当院入院もしくは外来を受診し、本研究に同意した神経筋疾患患者194名。内訳はdystrophinopathy 106名、Myotonic dystrophy 22名、LGMD 12名、FSHD 10名、CMD 10名、SMA 3名、その他18名である。

### 【方法】

ルーチン検査で余剰血清が生じた180名で測定を実施した。検体量およびコストの問題から、H-FABPは全例で心筋トロポニンI(cTnI)を135名、心筋トロポニンT(cTnT)を120名で計測した。得られた計測値と運動機能・呼吸機能・心機能、血清CK値(CK)、ミオグロビン(Mb)、BNPなどの臨床・検査データとの相

関を統計学的に検討した。

### 【結果および考察】

基準値(H-FABP<6.2ng/ml, cTnI<0.1ng/ml, cTnT<0.1ng/ml)を超える値を示したものの割合は、H-FABP 46%(82/180)、cTnI 81%(110/135)、cTnT 4%(5/120)と特にcTnIが高かった。H-FABPはCKやMbと高い相関を示したが、cTnIの相関は低く骨格筋病変の影響をあまり受けなかった。ANP、BNP、LVEFなどとH-FABP、cTnIの間には明らかな相関を認めなかった。運動機能とcTnIの関係では、DMDで歩行可能期から車椅子操作可能期にかけて上昇した後、徐々に低下する傾向を示した。Dystrophinopathy以外では運動機能との有意な相関は認められず、むしろ臥床例で高い傾向であった。呼吸機能との関連では、DMDでは呼吸管理不要、非侵襲的呼吸管理、気切患者の順に低下したが、dystrophinopathy以外では、呼吸管理を受けている患者の方が高値を示した。BNPとcTnIで評価した場合、歩行可能例のほとんどはBNP正常・cTnI軽度上昇、車椅子自操例の多くはBNP正常・cTnI高値、心不全急性増悪例はBNP高値・cTnI高値を示した。また、β遮断薬を導入した1例で、cTnIが導入前(0.467ng/ml)に比べ、導入後1ヶ月(0.433ng/ml)、導入後3ヶ月(0.383ng/ml)と低下傾向を示した。観察中に、心不全の急性増悪を認めた症例では、H-FABPがcTnIに比べ迅速で大きな変化を示した。

### 【考察】

cTnIは心筋特異性が高く、骨格筋変性の影響を受けにくいいため、筋ジストロフィー患者の心筋障害指標として有用である。DMDで10歳代にcTnIのピークを認めたことは、病態や治療開始時期を考える上で重要な意味を持つと思われる。cTnIとBNPを併用することで、病態をより詳細に把握できると考えられる。β遮断薬を導入した1例で経時的に低下を認めており、治療の有効性評価にも利用できる可能性が示された。H-FABPは、骨格筋にも微量含まれるため、骨格筋障害の影響を補正する必要があるが、分子量が小さく迅速な変動を示すことから、CKの低下した進行例において急性期の病態把握に有効と思われる。

## 筋強直性ジストロフィーの知的機能と脳画像所見との比較検討

分担研究者： 木村 隆  
国立療養所道北病院 神経内科

共同研究者： 油川陽子, 片山隆行, 藤原和彦,  
榎本(中谷)雪, 古屋雅代, 箭原修  
国立療養所道北病院 神経内科

### 【緒言】

筋強直性ジストロフィー(MyD)における知的機能と脳画像所見を比較検討し, 更に myotonic dystrophy protein kinase 遺伝子の CTG リピート伸長についても併せて検討した。

### 【対象と方法】

対象は当院入院中の 30 歳から 66 歳までの筋強直性ジストロフィー患者 24 人で, 平均年齢は 50.8 歳, 男女比は 13 : 11 だった。

方法は, 知的機能の評価として, 改訂長谷川式簡易知能評価スケール, 以後 HDS-R, Minimental state examination(MMSE)の二つを用いた。遺伝子解析は myotonic dystrophy protein kinase の CTG リピート数をサザンブロット法で検討した。

脳画像は MRI 及び CT を用い, 大脳断面積 B, 同一面における側脳室断面積 V, VB 比, 大脳横径, 大脳白質 T2 高信号域の有無を解析した。

夜間酸素飽和度を計測し, 呼吸不全ステージ, 夜間低酸素指数を算出し, それぞれ画像所見との関連も検討した。

### 【結果】

年齢と知的機能, CTG リピートは, 高齢であるほど MMSE が高い傾向があり, 高齢者ほど CTG リピート数が少ない傾向にあった。

年齢と大脳断面積の関係では年齢の上昇に伴い, 断面積の低下する傾向にあった。さらに, 左前大脳横径, 後大脳横径も年齢の上昇に対し, 有意に低下していた。CTG リピート数と MMSE の関係では, CTG リピートの増加に伴い, MMSE は低下する傾向にあった。CTG リピートと脳画像各解析項目の間には, 有意な相関を認めなかった。CTG リピート数と白質病変, 白質病変と MMSE との間に, 有意な相関をはなかった。また, 呼吸不全ステージや夜間低酸素指数と白質病

変との間にも有意な相関はなかった。

一方, 側頭極白質病変と年齢, CTG リピート数, 知能との関係では, 若年者に多く病変を認める傾向にあった。さらに島回皮質下白質病変では, 病変のある群で CTG リピート数は増加する傾向にあり, HDS-R は低下する傾向にあった。

### 【考察】

これまでの報告では, 筋強直性ジストロフィー患者の知能, CTG リピート, 画像所見との間に相関を認めたとするものとそれに否定的な報告が認められ, 見解の一致をみていない。白質病変については全脳で評価している報告もあるが, Huber らは, 側頭葉の白質病変と知的レベルを比較し, 関連を認めたとしている。筋強直性ジストロフィーに伴う大脳白質病変については髄鞘の淡明化が剖検例で報告されているが, 脳 MRI における白質の T2 高信号域には加齢による髄鞘の粗しょう化や高血圧, 糖尿病による虚血性変化も含まれていると考えられる。今後は, 筋強直性ジストロフィーの画像評価において, より疾患特異性の高い変化に注目し, 症候と比較することが必要と思われる。

## 筋ジストロフィー患者の骨代謝マーカ－の検討

分担研究者： 和田誠之

国立療養所青森病院

共同研究者： 山田史朗

青森労災病院

骨粗鬆症は骨吸収マーカ－である尿中や血清中の代謝産物 I 型コラーゲン N 末端テロペプチド (以下 NTX) の保険適応が認可され、その結果を反映した治療が行われている。筋ジストロフィー患者は廃用性の骨萎縮や骨塩量の減少が予想されるが、NTX の検討報告は少ない。今回われわれは骨代謝マーカ－の有効性について検討したので報告する。

### 対象および方法

国立療養所青森病院入院中の筋ジストロフィー患者 68 名を対象とした (男性 51 名、女性 17 名)。年齢は 19 歳から 77 歳であった。骨塩量の測定は DIP 法を用いた。骨型 ALP (以下 BLP)、オステオカルシン、血清と尿中 NTX の測定を行った。病型および独自に移動能力を分類し、比較検討を行った。

### 結果

#### 病型別

骨塩量 手指の変形により測定不能な症例が 13 例存在し、計 55 例の測定となった。また測定可能であった人数が 4 名以下の病型は除いた。DMD、LG および MyD の各病型とも骨塩量の減少傾向が認められ、各病型間に有意な差は認められなかったが MyD では比較的保たれている傾向にあった。

#### 骨形成マーカ－

BAP では各病型間に有意な差は認められず、正常からやや亢進の傾向にあった。オステオカルシンほどの病型でも低下の傾向にあったが有意な差は認められなかった。

#### 骨吸収マーカ－

尿中 NTX では 100 nM BCE/mM Cr. を超えるような患者が多数認められた。一方血清 NTX では正常から亢進を示したが各病型間に優位な差は認められなかった。

## 移動能力別

患者の移動能力を歩行、車椅子移動、ジョイスティックタイプの電動車椅子、介助移動に分けて検討した。骨塩量は介助移動群が低い傾向にあった。骨形成マーカ－は介助移動群で高値の傾向にあった。血清 NTX は介助群で亢進している傾向を示した。

### 各項目の相関

各項目間の相関を検討したところ BAP と血清 NTX では相関係数 0.514 ( $p < 0.0001$ )、オステオカルシンと血清 NTX では相関係数 0.889 ( $p < 0.0001$ ) の正の相関を示し、骨塩量と血清 NTX は相関係数 -0.569 ( $p < 0.0001$ ) で負の相関を示した。血清 NTX と尿中 NTX は相関係数 0.259 ( $p = 0.0631$ ) で強い相関は認められなかった。

### 考察

病型別の検討では大きな違いが認められなかった。一方移動能力別では介助移動群で特に骨代謝マーカ－が亢進し、高回転型の骨塩量の減少が示唆された。病型よりも移動能力を含めた廃用性などの関与が強いかもしれない。尿中 NTX は極端な異常値を示した患者が多かった。尿中 NTX はクレアチニンの補正が必要であるが、筋肉の絶対量が減少している筋ジストロフィーはクレアチニンが非常に低下しており正確な評価は困難なためとおもわれる。一方血清 NTX と骨量は負の相関を示した。骨吸収マーカ－として NTX を利用する場合筋ジストロフィー患者では血清 NTX を利用すべきである

### まとめ

筋ジストロフィー患者に対する骨代謝マーカ－と骨塩量について検討した。骨代謝マーカ－では骨塩量と血清 NTx が最も強い相関を示した、クレアチニン補正を含めて利用価値が高いと思われた。

## デュシャンヌ型筋ジストロフィーにおける嚥下筋の病理

分担研究者： 今野秀彦  
国立療養所西多賀病院

共同研究者：大村 清、高橋俊明、吉岡 勝  
国立療養所西多賀病院

### 【目的】

デュシャンヌ型筋ジストロフィー (DMD) では、病気の進行とともに嚥下障害が出現し、誤嚥性肺炎あるいは窒息の原因として重要な問題となってくる。これまでビデオ嚥下造影検査による検討で、種々の機能障害が明らかにされているが、一方嚥下機能に関与する組織の形態学的な観察は乏しいように思われる。今回、DMD の剖検例で、舌、食道及び咽喉頭について、他の嚥下障害を伴う神経疾患を対照に組織学的に比較検討を行った。

### 【方法】

DMD 3 症例で、剖検時に採取した舌、食道及び咽喉頭後壁の組織からパラフィン切片を作成し、H.E. 染色及び elastica Masson's trichrome 染色を施し光学顕微鏡で観察を行った。舌は中央部の冠状断、食道については、上部、中部、下部の 3 か所、咽喉頭後壁は横断及び縦断面で観察した。対象症例は、18 才例 (症例 1)、22 才例 (症例 2)、32 才例 (症例 3) の DMD 3 症例で、いずれも死亡直前まで工夫をしながらも経口摂取が可能な状態であった。症例 1 及び 2 は、それぞれ発熱、窒息を来して緊急搬送され死亡した症例である。対照症例として、運動ニューロン病 (MND) 2 例 (症例 1 : 76 才女性、全経過 2 年 2 ヶ月、嚥下不能。症例 2 : 69 才男性、全経過 3 年 2 ヶ月、経管栄養、人工呼吸器使用)、脊髄小脳変性症 2 例 (孤発型 OPCA: 59 才男性、全経過 9 年、DRPLA: 72 才女性、全経過 12 年) を用いた。

### 【結果】

DMD 症例の横紋筋線維には様々な変性像が観察された。大小不同を示す筋線維の間に Opaque's fiber の形成が目立ち、筋線維の壊死を示唆する単核細胞の集簇巣、或いは虫食い像、更に筋線維の縦断像で表層に単核細胞が数珠状に並ぶものなど、また中心核の形成も多数観察された。このような変化は程度の差はあれ 3 症例いずれでも認められた。食道上部では、DMD 症例 1 の筋線維密度に変化はなかったが、症例 2 では明らかに低下し大小不同を示す細い筋線維間に膠原線維からなる fibrosis が目立った。症例 3 では筋線維の密度は更に低下し膠原線維も乏しく脂肪織により置換されていた。食道中部の横紋筋線維にも同様の傾向が観察されたが、胃の噴門部に伸びる平滑筋組織には形態学的な変化は確認されなかった。対照症例では、OPCA

例で fibrosis を見たものの、DRPLA 例や MND 例では明らかな変化は見られなかった。咽喉頭後壁についての観察では、症例 1 のみであるが、この 2 層の横紋筋組織、即ち palatopharyngeus m. (咽喉口蓋筋) と pharyngeal constrictor m. (咽喉括約筋) にも同様の変性像と明らかな筋線維密度の低下が見られ膠原線維の増加、脂肪織の増加も明らかであった。一方、対照症例の OPCA 例、DRPLA 例に変化は見られなかった。舌筋の観察では、筋線維密度の低下、fibrosis そして脂肪組織の浸潤が見られ、症例 3 でより高度であった。この DMD の舌病変は、細小化した筋線維変化が舌全体に及んでいる MND の変化に比して、舌の深部より表層部の筋線維が比較的残存しているのが目立った。OPCA 例、DRPLA 例に明らかな変化は見られなかった。

### 【考察】

DMD における嚥下機能の障害は病気の進行に伴って、咽喉頭蓋谷や梨状管への食物の残留が見られるようになり、食道入口部の開大不全が出現するという。これには、咽喉筋力低下、奥舌挙上不全や軟口蓋挙上不全などにより鼻咽閉鎖不全が生じ、また咽喉頭蓋反転不全も伴うことから、結果として咽喉内圧が上昇できないためと考えられている。このような機能不全の解釈は、ビデオ嚥下造影 (Videofluorography: VF) の観察結果によるもので、これを裏付ける組織学的変化についての報告は見られない。今回の観察結果では、DMD 症例の舌、咽喉口蓋筋、咽喉括約筋さらには食道上部の横紋筋にも他の骨格筋で見られるような変性像が生じていることが示され、また DMD 症例 2 で見られたように筋線維周囲の線維化も生じることが確認された。このような結果は、VF で観察された食道入口部の開大不全には、咽喉筋の減弱で咽喉内圧が上昇できない可能性もあるが、同時に食道上部の線維化の存在も関与することが想定される。即ち、この線維化のために食道入口部の開大が制限されるというものである。一方、経過の長い DMD 症例 3 では、線維化よりも脂肪織の浸潤が目立っていることからすると、ひとたび形成された線維化が病期によっては消退し得ることも考えられる。この場合、食道入口部の開大不全は解消されることも予想されるが、同時に舌や咽喉部の筋線維脱落が進行していることもあり結果として嚥下障害が継続すると考えられる。従って、DMD における嚥下障害は、経過によってその病態が異なってくるものと予想されるのである。

### 【結論】

3 例の DMD において、舌、咽喉及び食道について組織学的に検討し、他の部位の横紋筋組織と同様の変化のあることを確認した。更に線維化を伴う時期のあることを指摘し、DMD の嚥下障害のメカニズムについて考察を行った。

Duchenne 型筋ジストロフィーに伴う心筋症症例における血流依存性血管拡張反応の検討

分担研究者： 小林 顕  
国立療養所道川病院

共同研究者： 納谷 太平  
国立療養所道川病院

#### 【目的】

筋ジストロフィー患者らに対する呼吸管理法が進歩するにつれて、心不全が Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者らの予後を左右する因子としてますます重要になりつつある。DMD に伴う心筋症による慢性心不全において、1) 慢性心不全の管理のための指標や、2) 非代償性心不全の発症を予測する指標も、現段階では有効なものは報告されていない。最近の研究では、虚血性心筋症や拡張性心筋症による心不全治療に、内皮機能の指標として血流依存性血管拡張性反応 (FMD: flow-mediated dilatation) を評価することが有効であることが報告されてきている i), ii)。しかしながら DMD に伴う心筋症による慢性心不全において、内皮機能が障害されているのかどうか、または障害されているのであればどの程度に障害されているのか、などはほとんど分かっていない。今回 DMD 患者において、FMD が心機能障害を反映するか否かなどを検討するために、FMD を調査した。

#### 【方法】

対象は DMD 心筋症例 10 名 (26.4±1.64 歳)、健康成人 10 名 (29.9±1.30 歳)。FMD は、左右上腕動脈の阻血 (2 分) 解除直後の充血反応を B モードエコー法で血管径を測定し、ドップラー法で血流速度を測定することにより評価した (FUKUDA UF8900)。

#### 【結果】

1) 阻血前の血管径は両群で有意差は認めなかった。2) 阻血解除直後の血管径の拡張反応は、DMD 患者群において優位に低下していた。3) 阻血解除直後の血流速度の増大反応は、DMD 患者群において優位に低下していた。4) DMD 患者群において血管径および血流速度の増大反応の低下の程度は、心エコーで測

定した EF の低下の程度とは完全には相関を示さなかった。しかしながら、24 時間 NIPPV を必要とする患者らでは、低下の程度は大きい傾向が見られた。

#### 【考察】

DMD 心筋症例では FMD は低下しており、内皮機能障害が病態に影響していることが示唆された。また FMD の低下の程度は心機能障害だけを反映するということよりもむしろ、全身管理の指標としての総合的な心肺機能障害の程度を反映するものと推測された。

#### 【結論】

DMD 患者において血流依存性血管拡張性反応は、心肺機能障害の指標になりうる可能性が示唆された。

#### 【文献】

- i) Varin, R. et al. (1999) *Circulation* 99, 2951-2957
- ii) Faulx, M. D. et al. (2003) *Am Heart J* 145, 943-951

遺伝子異常未同定の DMD/BMD 症例における半定量 PCR 法による再検討

分担研究者： 岸林 潤  
国立療養所東埼玉病院

共同研究者： 津久井伸枝、川村 潤、加藤るみ子  
国立療養所東埼玉病院神経内科

### 【はじめに】

従来行っていたサザンブロット法や、現在スクリーニングとして行っている Multiplex PCR 法、ジストロフィン遺伝子 cDNA の全塩基配列解析法では変異の同定ができなかった DMD/BMD 患者について半定量 PCR 法を使ってジストロフィン遺伝子のエクソン単位の欠失または重複について再検討を試みたのでその結果を報告する。

### 【対象・方法】

以前の検索でジストロフィン遺伝子の変異が同定できなかった症例 87 家系を対象とした。

同定法として、エクソン 2 を含む 5' 末端のエクソンを中心としたプライマーセットと欠失変異のホットスポット部位のエクソンや 3' 末端、Chamberlain-Beggs のプライマーセットでカバーされていない領域 (エクソン 22~41、エクソン 53 以降) のエクソンを十数個ずつ組み合わせた 3 種類のプライマーミックスに蛍光標識を加えて半定量 PCR 法を行った。使用したプライマーミックスは、mix 1 (12 個のエクソン) - Pm. 2. 3. 6. 8. 11. 12. 13. 19. 34. 46. 50、mix 2 (15 個のエクソン) - 4. 5. 17. 22. 43. 44. 45. 48. 49. 51. 52. 55. 60. 62. 70、mix 3 (13 個のエクソン) - Pm. 16. 32. 33. 36. 41. 42. 47. 53. 54. 56. 58. 61 の 3 種類で、39 個のエクソンが含まれ、ジストロフィン遺伝子 79 個のエクソンのうち約半分をカバーしている。

### 【結果】

87 症例の解析の結果、16 家系の重複変異と 7 家系の欠失変異を同定することができた。今回半定量 PCR 法で判明した重複症例は当院で遺伝子診断が確定している重複症例 (49 家系) の 32.7% に当たり、その中でもエクソン 2 単独の重複症例は 8 家系と最も多く、今回判明した重複症例の半数であった。さらにエクソン 45-52 の重複症例も 2 家系あった。また、欠失症例はいずれも Chamberlain-Beggs のプライマーセットに含まれていないエクソンの欠失変異でエクソン 53 以降の欠失症例が 5 家系含まれていた。

### 【考察】

エクソン 2 単独の重複変異は従来用いられているサザンブロット法で同定するのが困難である。従来のサザンブロット法にかわる同定法として半定量 PCR 法と genomic DNA の PCR 産物をプローブに使用したサザンブロット法については前回の班会議で発表を行ったとおりであり、昨年度 5 家系のエクソン 2 単独の重複症例を報告したが、今年度はさらに半定量 PCR 法でエクソン 2 単独の重複症例を 3 家系同定している。この結果はエクソン 2 単独の重複症例が日本人にまだ多く存在している可能性があり、エクソン 2 の重複変異の検索の必要性を示唆している。また半定量 PCR 法で重複変異の判定が可能になってからは、手技が煩雑で結果が出るまでに日数のかかるサザンブロット法をほとんど実施しなかったため、エクソン 2 以外の重複症例が検出できなかった。

19 個のエクソンが含まれる Chamberlain-Beggs のプライマーセットで Multiplex PCR 法を行った場合カバーできる欠失変異は、当院で遺伝子診断が確定している欠失症例の 95.5% に当たるが、今回我々が使用した 3 種類のプライマーミックス (39 個のエクソン) で半定量 PCR 法を行った場合はほぼ 100% の欠失・重複変異の同定が可能である。

当院で遺伝子診断を始めてから、465 家系の DMD/BMD 患者が遺伝子解析を行っており、そのうちの 14.8% は未だに遺伝子診断がついていないのが現状である。診断のついていない症例についてはさらにジストロフィン遺伝子 mRNA からの微小変異の解析や、他の遺伝子異常の解析も念頭に置いて検索を進めていく必要がある。

### 【結論】

以前の検索でジストロフィン遺伝子異常が未同定の DMD/BMD 症例 87 家系において、半定量 PCR 法で解析した結果、16 家系の重複変異と 7 家系の欠失変異を同定し、同定率は 27.6% であった。今回行った半定量 PCR 法解析は Chamberlain-Beggs のプライマーセットでカバーされていないエクソン 2 やエクソン 11、エクソン 22-41 間の 6 つのエクソン、エクソン 53-56 などに加えることでほぼ 100% の欠失や重複変異の同定が可能であり、major hotspot についてもエクソン 41-56 が含まれているので変異部位の両断端の同定が可能である。

## 筋強直性ジストロフィー患者の誤嚥パターンの検討

分担研究者： 岸林 潤  
国立療養所東埼玉病院

共同研究者： \*花山耕三, 池澤真紀, 藤原俊之,  
田沼 明, 小林直子, 田邊亜矢  
\*東海大学医学部リハビリテーション科,  
国立療養所東埼玉病院

筋強直性ジストロフィー（以下、MyD）患者において嚥下障害はしばしば致命的となる主要症状のひとつである。その嚥下障害の程度について石原ら（1999）は、嚥下造影検査（以下、VF）所見より、①：咽頭貯留なし、②：咽頭貯留があるが嚥下の繰り返により消失する、③：咽頭貯留があり嚥下の繰り返によっても残留する、④：食塊の喉頭進入（penetration）がみられる、⑤：食塊の誤嚥（aspiration）がみられる、の5段階に分類した。しかしながら、経時的に同一症例のVFを施行すると、誤嚥の有無が必ずしも再現されない例が認められる。そこで、分類(位)にあたる症例について、その分類に属する症例が均一であるかどうかを検討した。さらにVFでみられる誤嚥のパターンと重症度、付随する所見等を検討することにより、嚥下障害の重症度に関連する要因を考察した。

### 〔対象〕

2001年2月から2003年4月まで国立療養所東埼玉病院に入院または外来通院し、日常経口摂取を行っているMyD患者38例を対象とした。男性24例、女性14例、年齢50.5±10.2歳であった。

### 〔方法〕

非イオン性造影剤入りのゼリー5g、液体10ccを側面透視下に嚥下させ、そのVF所見をRosenbekら（1996）のPenetration-aspiration scale（以下、P-A scale；誤嚥の重症度を示す）にしたがって8段階（1. 喉頭進入なし、2. 声門に達せずに排出される、3. 声門に達しないが排出されない、4. 声門に達するが排出される、5. 声門に達し排出されない、6. 誤嚥するが排出される、7. 誤嚥し咳嗽するが排出されない、8. 誤嚥し咳嗽なく排出もされない）に分類した。

P-A scale 2～8の症例について、喉頭進入、誤嚥のタイミング、嚥下反射惹起のタイミング、食塊貯留部位、量につき検討した。さらに、P-A scale 1の症例について、嚥下反射惹起のタイミング、食塊貯留部位、量につき検討し比較した。

### 〔結果〕

1. 38例中、ゼリー、液体のいずれかでP-A scale 2～8であった症例は9例（24%；ゼリー6例、液体7例）であった。食形態による差はなく、必ずしも液

体の方が誤嚥しやすいわけではなかった。

2. 喉頭進入、誤嚥のタイミングはゼリーでは、喉頭挙上前3例（P-A scale すべて4）、喉頭挙上中～後3例（同5：1例、7：1例、8：1例）、液体では喉頭挙上前1例（P-A scale 7）、嚥下中～後6例（同2：1例、5：2例、8：3例）であった。

3. 誤嚥の重症度と梨状陥凹への食塊貯留量との関係を見ると、ゼリー、液体いずれも梨状陥凹への貯留量が多いほど誤嚥が重症となる傾向が認められた。

4. 嚥下反射惹起のタイミングは、ほとんどの例で遅れているが、P-A scale 2～8では、ゼリーでは全例で食塊が梨状陥凹に到達してから喉頭挙上を開始されていた。また、液体では2例が喉頭蓋谷に到達した時に喉頭挙上を開始され、残り5例は梨状陥凹に到達してからであった。

5. 梨状陥凹への食塊の貯留が多量であった例は全体の1/4を占めていた。喉頭挙上開始時の食塊到達部位には誤嚥の有無で差はなかった。

### 〔考察〕

村橋ら（2001）の報告では、MyD患者9例中7例が嚥下後誤嚥を示しており、さらにそのうち2例に対しフェニトインを投与することにより嚥下障害の改善を認め、その機序としてミオトニアの軽減を推測している。今回の症例では、液体では喉頭挙上中～後誤嚥が多かったが、ゼリーではそうではなかった。しかしながら、嚥下中～後誤嚥は重症である傾向にあり、いずれの例にも喉頭挙上開始が遅く、梨状陥凹貯留が多量であるという所見が認められた。

嚥下前誤嚥では、ゼリーの場合いずれもP-A scale 4であり、aspirationでなくpenetrationであった。この場合は梨状陥凹への貯留量は多くなかった。

少数例での検討ではあるが、以上より梨状陥凹への食塊の貯留量の増加と喉頭挙上開始遅延が重度の嚥下後誤嚥につながる事が推定される。それに対し嚥下前誤嚥は同様の条件がそろわなくても起こっており、そのメカニズムについては他の視点から検討する必要がある。今回は横断的研究であり、今後縦断的に嚥下障害の推移を検討したい。

### 〔結論〕

日常的に経口摂取をしているMyD患者にVFを行ったところ、約1/4にpenetration、またはaspirationがみられた。嚥下後誤嚥につながる要因は梨状陥凹への貯留と嚥下反射の遅延と考えられるが、嚥下前誤嚥は別の要因で起こってくる可能性がある。また、梨状陥凹への貯留量は危険度の指標となる可能性があると考えられた。

## 筋強直性ジストロフィーの高次脳機能障害の検討

分担研究者： 近藤 浩  
国立療養所新潟病院神経内科

共同研究者： 横関明男, 遠藤 稔, 寺島健史  
米持洋介, \*1 工藤由理  
国立療養所新潟病院神経内科  
\*1 同リハビリテーション科

### 【目的】

筋強直性ジストロフィー(MyD)は、筋症状以外に多彩な全身性病変を有し、知能障害、性格変化、自発性低下や画像での脳室拡大、大脳白質病変など様々な中枢神経障害を伴うことが知られている。今回我々はMyDにおける高次脳機能障害を明らかにするため、MyD患者で知能検査、記憶検査と頭部MRIでの脳萎縮、特に海馬領域の萎縮との関連を検討し、事象関連電位であるP300、さらに各検査結果とCTGリピート数との関連について検討した。

### 【方法】

対象は、検査の目的、方法を理解し、課題を遂行しえたMyD患者7例。年齢49～59歳、平均54歳。全例に頭部単純MRI、Wechsler記憶検査(WMS-R: 一般的記憶、言語性記憶、視覚性記憶)、Wechsler成人知能検査(WAIS-R: 全検査IQ; TIQ、言語性IQ; VIQ、動作性IQ; PIQ)およびP300を施行した。MRIはKodamaらの方法により、T1水平断面像5mmスライスにて側脳室が最大となるレベルの大脳外側の面積から側脳室最大面積(V)を引いた大脳面積(B)を求め、T1前額断3次元撮影3mmスライスにて海馬および海馬采、海馬傍回を含めた領域の最大面積(H)を求めた。大脳萎縮・脳室拡大の指標として脳室面積指数:  $VAI=V/(V+B) \times 100$ 、海馬領域の萎縮の指標として海馬面積指数:  $HAI=H/B \times 100$ を求めた。P300は音刺激計数課題(標的刺激呈示確率15%)とし、PzにおけるP300潜時及び振幅を測定した。遺伝子解析はサザンハイブリダイゼーション法により末梢血から抽出したDNAのCTGリピート数を検出した。

### 【結果】

#### 1. WAIS-R, WMS-R

WAIS-RはTIQ  $74.7 \pm 8.3$ 、VIQ  $80.3 \pm 12.6$ 、PIQ  $70.6 \pm 7.3$ であり、7例中6例がTIQ 80以下であった。WMS-Rは一般的記憶  $74.7 \pm 8.3$ 、言語性記憶  $83.3 \pm 13.3$ 、視覚性記憶  $79.4 \pm 17.7$ であり、7例中5例に記憶の低下を認め、言語性・視覚性の差はなかった。CTGリピートと一般的記憶は負の相関があり、TIQとも有意ではないが負の相関があった。また、TIQと一般的記憶は正の相関を示した。

#### 2. MRIの計測結果との関係

MyDでは正常対照に比して有意にVAIは増大し、大

脳面積(B)、海馬領域面積(H)は低下していたが、HAIとしては差がなかった。WMS-Rの一般的記憶とHAIは正の相関があり、言語性記憶と左海馬HAIは正の相関があったが、視覚性記憶と右海馬HAIは相関がなかった。TIQとHAIは相関がないがBとは正の相関を認めた。

#### 3. P300

P300潜時は377～450ms、平均  $417.1 \pm 29.6$ ms、振幅は  $7.5 \sim 15.4 \mu V$ 、平均  $9.9 \pm 2.6 \mu V$ で対照群に比して潜時は遅延し低振幅であった。潜時とCTGリピート数は正の相関を示し、潜時とWMS-Rの一般的記憶は負の相関があったが、IQやHAIやVAIとの相関は明らかでなかった。

### 【考察】

MyDでは知能障害が高頻度に存在し、知能障害の程度とCTGリピート数と相関することが知られている。今回の結果でもTIQとCTGリピート数は有意でないが負の相関を認めた。また記憶検査についての検討はこれまでわずかしかないが、今回の結果から一般的記憶とCTGリピート数に負の相関があることが確認された。

MyDのMRIによる検討では、大脳萎縮、脳室拡大、白質病変、海馬萎縮等が知られているが、今回の検討でもMyDでは正常対照に比して大脳面積(B)は有意に低下し、VAIは増大、海馬面積(H)は低下していた。HAIとしては差がなかったのは大脳、海馬とも萎縮が同程度にあるためと推測された。海馬領域は陳述記憶の中核として重要であり、今回海馬萎縮と記憶検査について注目した。その結果例数が少なく有意ではないが、一般記憶とHAIは正の相関があり、言語性記憶と左海馬HAIは正の相関を示した。

P300の検討では、潜時延長はCTGリピート数と正の相関を示し、一般的記憶と負の相関を示すことが示された。MRI所見との関連は例数も少なく明らかではなかった。

以上、MyDでは知能検査、記憶検査、P300等の高次脳機能検査の異常が高率にあり、その異常はMRIで示される大脳萎縮や海馬萎縮など広汎な脳障害と関連し、CTGリピート数の増大と関連することが示された。今回は少数例の検討であり、今後多数例で確認する必要がある。

### 【結論】

MyDの高次脳機能障害は、MRIで示される広汎な脳障害と関連し、CTGリピート増大と関連する。

### 【参考文献】

1) Kodama ら : Image-based Diagnosis of Alzheimer-type Dementia: Measurements of Hippocampal and Ventricular Areas in MRI Images. Magnetic Resonance in Medical Sciences. 1:14-20, 2002

筋ジストロフィーにおける肩関節下方亜脱臼の頻度

分担研究者： 土屋 一郎  
国立療養所箱根病院神経内科

共同研究者： 石原傳幸, 伊藤博明, 横山照夫,  
三枝倫子, 山口亜希, \*坂巻豊教  
国立療養所箱根病院神経内科, \*同 整形外科

### 【緒言】

筋ジストロフィー（筋ジス）では肩甲部の疼痛を訴えることが多く、その原因のひとつとして肩関節の亜脱臼をみることはよく経験される。しかし筋ジスにおける本病態の頻度を述べた報告は見当たらなかったため、今回、筋ジスにおける肩関節亜脱臼の頻度を検討した。

### 【対象および方法】

対象は筋ジス 30 例、男性 18 例、女性 12 例で、年齢は 38-71 歳、罹病期間は 8-55 年、病型の内訳は筋強直性ジス (MyD) 21 例、ベッカー型筋ジス (BMD) 3 例、顔面肩甲上腕型筋ジス (FSH) 4 例、肢帯型筋ジス (LG) 2 例である。方法は、検査について説明し同意を得た対象症例について臥位および坐位で両肩関節の正面 X-P 像を撮影し、肩峰上腕骨頭間距離 (acromiohumeral interval; AHI) を測定した。また三角筋と棘上筋の筋力を徒手筋力検査で測定し、5 段階で評価した。そして AHI を同筋力、病型、罹病期間、肩甲部痛の有無などと対比、検討した。肩関節の下方亜脱臼の診断基準は、AHI が坐位時 11mm 以上、坐位時は臥位時より 3mm 以上増大、の 2 つを満たす時、存在するとした。統計的検討法は Student T test、相関係数、 $\chi^2$  乗検定を使用した。

### 【結果】

対象筋ジス症例では FSH を含め三角筋と棘上筋の筋力の差はなかった。肩甲部痛は、対象 30 例中、左側は 9 例、右側も 9 例 (30%) の頻度で認められた。そして肩関節下方亜脱臼は、対象症例全体において左肩では 13 例 (43.3%)、右では 11 例 (36.7%) で認められた。肩甲部筋力別の同亜脱臼の頻度 {亜脱臼例数/該当筋力例数, 左(右)} は、筋力 4 は 1/9 (1/9)、同 3 は 2/4 (1/4)、同 2 は 5/10 (6/12)、同 1 は 5/7 (3/5) で、肩甲部筋力が弱い例で同亜脱臼例が多い傾向をみた。また肩甲部筋力別の坐位時 AHI {mm, M $\pm$ SD (左/右)} は、筋力 4 が 8.7 $\pm$ 1.9 (8.3 $\pm$ 1.7)、同 3 が 10.5 $\pm$ 1.3 (10.3 $\pm$ 3.2)、同 2 が 14.1 $\pm$ 7.6 (14.0 $\pm$ 7.0)、同 1

が 18.4 $\pm$ 8.9 (18.2 $\pm$ 13.2) と、同筋力が弱い群程 AHI が長い傾向を示した ( $\gamma$  = 左 -0.528, 右 -0.464,  $p < 0.01$ )。病型別の同亜脱臼の頻度 [亜脱臼例数 {左(右)} / 該当病型例数] および坐位時 AHI (左/右) は MyD は 6 (5) / 21, 10.6 $\pm$ 4.6 (10.1 $\pm$ 4.1)、BMD は 1 (1) / 3, 9.0 $\pm$ 3.5 (8.7 $\pm$ 2.9)、FSH は 4 (4) / 4, 23.8 $\pm$ 7.1 (25.5 $\pm$ 11.3)、LG は 2 (1) / 2, 22.5 $\pm$ 5.0 (17.0 $\pm$ 7.1) であった (頻度・AHI とも ns)。肩関節亜脱臼と肩甲部痛の関係は、疼痛例数/亜脱臼例数 {左(右)} は 8/13 (6/11) で、疼痛例数/非亜脱臼例数は 1/17 (3/19) と少なく、肩甲部痛を訴える症例では亜脱臼の頻度が高いことが示された (左  $p < 0.005$ )。同亜脱臼の頻度および AHI は男女差はなく、また AHI と罹病期間および MyD で末血リンパ球 DMPK 遺伝子の CTG 反復長とは一定の相関関係はなかった。

### 【考察およびまとめ】

肩甲部筋力について FSH では初期には肩甲帯筋のうち三角筋は保たれるとされる 1) が、今回の対象症例は長期療養例であり、当該筋間の筋力差はなかった。これは三角筋の廃用性筋萎縮や拘縮などが生じたためと考えられる。他の病型でもその筋力差はなかった。次に今回、肩関節亜脱臼の頻度は左 43.3%、右 36.7% という値が得られた。筋ジスにおける同頻度を述べた報告は今回見出せなかったが、筋ジスでは肩関節亜脱臼の頻度はかなり高いと考えられる。また肩甲部脱力が強い例で亜脱臼の頻度、AHI が増加する傾向がみられたが、この結果は同亜脱臼の発症機序、則ち肩甲部筋の脱力のため上肢の重量により肩関節の不安定性が増すという機序を考えると、理解しやすい結果であった。病型間の比較では、FSH では肩関節下方亜脱臼は高頻度で、AHI 値も大きかった。今回有意差を認めるには至らなかったが、FSH は、肩甲部の筋萎縮が高度で上肢遠位で比較的筋容量が保たれる傾向がとくに顕著であるので、同病型は筋ジスの中でもとくに同亜脱臼を起こしやすい傾向があるかもしれない。次いで、肩関節下方亜脱臼が肩甲部痛を引き起こすかという疑問があり得るが、今回の結果からは同亜脱臼は疼痛の原因のひとつになっている可能性が高いと考えられた。

### 【文献】

1) Copeland SA, Levy O, et.al: The shoulder in patients with muscular dystrophy. Clin Orthop. 368: 80-91, 1999

## 人工換気療法を受けている筋ジストロフィー患者の耳管鼓膜機能について

分担研究者： 本家 一也  
国立療養所医王病院

共同研究者： 大野一郎  
国立療養所医王病院小児科

### 【目的】

筋ジストロフィーの呼吸管理には、非浸襲的換気療法 NIV が主流となっている。なかでも、マスクを使用した陽圧型 (NIPPV) が使用されているが、中耳炎をはじめとして耳鼻科的な併発症状も日常経験することが多いという印象がある。これは生命予後には係わる事が少ないが QOL に係わる。我々は、NIV により陽圧が耳管にかかる点、筋の減少や痩せによる耳管機能不全により NIV 患者は otitis prone ではないかとの予想をもっていた。そこで筋ジストロフィー患者の鼓膜耳管機能を検査することにした。

### 【方法】

対象は当院に入院中の筋ジストロフィー患者である。患者へは耳鼻科的検査をすることの内容と必要性を説明した。耳管機能を測定する方法としてチンパノメトリ (オートティンプ GSI-37 永島医科器械) を使用した。耳痛等の訴えが無い時に行い、また測定時には医師が耳鏡で観察し、必要なものには耳垢を除去した。

### 【結果】

全 36 名、72 耳を検査した。内訳は Duchenne 型が 34 名、先天性ミオパシー 1 名、その他の筋疾患が 1 名である。呼吸状態での内訳は NIPPV 施行者 (NIPPV 者) が 27 名 (28.0±5.1 歳)、気管切開下に人工換気を受けている患者 (気切者) 5 名 (33.0±6.3 歳)、ベンチレーター未使用者 (以下未使用者) が 4 名 (17.8±6.4 歳) である。急性期中耳炎の発赤・充血が見られたものはなかった。1) 未使用者では 8 耳中 3 耳 (As が 2、B が 1) のみ有所見で、鼓膜の可動性が消失するまでになった耳はなかった。気切者 10 耳では、7 耳 (As 1、B 1、可動性が全くないもの 5) で所見があった。NIPPV 者では 54 耳中 22 耳が有所見であり、21 耳 (As 8、C 3、B1、可動性なし 9) で可動性が悪化していた。鼓膜穿孔や耳管開放のパターンを呈した耳は皆無であった。2) ①23 歳以下、②24~28 歳、③29~33 歳、④34 歳以上に区分してみると、①層では有所見は 22 耳中 4 耳のみで、鼓膜の可動性が無くなった者はいなかった。②層では 18 耳中の 5 耳に所見がみられ 3 耳で鼓膜可動性が消失していた。③層 22 耳では有所見率が 73% にもなっており、36.4% の耳で鼓膜の可動性が見られなくなっていた。④層の 10 耳では、7 耳に所見が見られ、鼓膜の動きが悪い耳は 3 耳であった。3) 外耳道容積は、NIPPV 者 1.04±0.35cm<sup>3</sup>、気切者 0.88

±0.18cm<sup>3</sup>、未使用者 1.07±0.09cm<sup>3</sup> で気切者は未使用者に比べ小さかった (p=0.0135)。①層では 1.20±0.24cm<sup>3</sup>、②層では 0.99±0.25cm<sup>3</sup>、③層では 0.99±0.37cm<sup>3</sup>、④層では 0.77±0.17cm<sup>3</sup> で高年齢層が若年齢者に比べ小さかった。

鼓膜の可動性が消失した耳を除き、そのほかの測定しえた耳では、圧軸値は NIPPV 者-18.0±40.9daPa、気切者-4.0±66.8daPa、未使用者-49.4±60.2 daPa で NIPPV 者、気切者で中耳腔圧がやや高い傾向が見られた。また同様に高年齢層が若年齢者に比べ中耳圧が高い傾向があった。

### 【考察】

気管切開で人工換気を受けている患者は中耳炎を合併しやすいといわれている。3 年間の観察で小児気切患者の 75% の症例で鼓膜の切開・チューブ挿入が必要であったという報告すらある。今回の結果では NIPPV 者の耳の 40.7%、気切者の耳の 70% に異常所見が見られた。人工換気を受けている者に鼓膜の可動性が悪い者が多いという結果は、恐らくは中耳炎を繰り返すことにより鼓膜の動きが悪くなってきたことを反映しているものと思われる。NIPPV 者で 8 耳の As パターンを見るが、このパターンはかなり傷跡のある鼓膜のパターン、粘稠な滲出液が溜まってきているパターンであり、気切者のように半数に鼓膜可動性がなくなってしまうまでの移行時期なのであろう。

外耳道容積では、気切者、また年齢層④の高年齢層が若年齢層に比較して小さかった。これは耳を観察している時にも気が付いたが、臥床時間の長い高年齢層では特に下になっていることが多い側の外耳道が狭小化している印象に一致していた。中耳腔圧に関しては、鼓膜可動性がなくなった耳では測定が不能であるが、通常は滲出液が少量貯留すれば中耳腔圧はより陰圧になる。有意差がないとはいえ、中耳腔圧を計れた人工換気を受けているものは受けていないものに比べ若干陽圧であった。ナザル CPAP では中耳に陽圧をもたらすと報告がありこれによる差異かもしれない。この報告では短時間の CPAP はバルサルバ手技が出来ない患者の中耳炎により虚脱した中耳を膨らませるのに有用であるとしている。NIPPV でも陽圧はかかっているようであるが今回調査ではそのような利点はなかった。一方、エアーリークのある CPAP では乾燥によりむしろ中耳炎を起こすとされており、この報告では加湿により予防できるとされており、筋ジストロフィー患者の人工鼻使用の問題とも関係がある。

### 【結論】

筋ジストロフィーで気管切開や NIPPV で人工換気を受けている者は、鼓膜の可動性が低下している。また高年齢層や気管切開者は外耳道の狭小化をきたすことが多い。NIPPV で中耳にかかる陽圧の利点ははっきりしなかった。

Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋症悪化に対する  
アンギオテンシン変換酵素阻害剤早期投与の防止効  
果について

分担研究者： 本家 一也  
国立療養所医王病院

共同研究者： \*1 大野一郎, \*2 森尻悠一郎  
\*1 国立療養所医王病院小児科, \*2 富山県立高志学園

## 【目的】

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者では心筋症のコントロールを目的としてアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) が使用され、高年齢者のほとんどで投与されている。しかし、いつから投与を開始するのがよいかについては分かっていない。心機能が低下してきてから開始するとの意見もあるが、10才以前から心電図異常を認める例が多く、また、15才以前に心筋症の悪化する症例もあることから、10才以前に ACEI の投与を開始することにより、心筋症の悪化を防止することができないかを検討する。

## 【方法】

DMD 患者の心筋症悪化に対する ACEI 早期投与の防止効果について、ACEI 早期投与患者群の経過を過去の自然経過群と比較することにより検討する。

### 1) DMD における心不全発生頻度についての検討

本格的に人工呼吸管理を行うようになった 1988 年以後における当院の入院および外来 DMD 患者の内、1983 年以前に生まれた患者 (現在 20 才以上) について、その数と心不全発生の有無について調べた。

### 2) ACEI 非投与における 20 才以前での CTR の自然経過についての検討

DMD 患者に ACEI の早期投与を行っていなかった時期において、20 才以前に心不全、BNP 上昇のためラシックスを投与した群と 20 才以前にラシックスの投与を必要としなかった群に分けて 20 才までにおける心胸郭比 (CTR) の経時的変化を検討した。

### 3) DMD 患者に対する ACEI 早期投与

6 才から 10 才の DMD 患者にマレイン酸エナラプリル (レニベース) を 2.5 あるいは 5 mg、朝 1 回、連日で投与を開始し、CTR、心電図、UCG、血漿 BNP 値、血清 CK 値、血圧、運動機能障害度検査を経時的に行うとともに、副作用についても調査している。なお、患者、家族に研究内容を十分に説明し、家族の希望により本薬剤の投与を行っている。

### 4) DMD 患者の心筋症に対する ACEI 早期投与の影響についての検討

20 才以前における CTR の推移について ACEI 早期投与群と自然経過群を比較検討する。さらに、ACEI 早期投与群における心不全の発生率、発生時期を過去の患者群と比較検討する。

## 【結果】

1) 該当期間の患者総数は 52 名で、死亡患者総数は 14 名、心不全により死亡した患者は 6 名、その内 20 才以前に死亡した患者は 2 名であった。また、一時心不全を認めるなどでラシックスを投与した患者は 11 名、その内 20 才以前に投与を開始した患者は 2 名であった。すなわち、当院では該当期間中、DMD 患者の約 33% に心不全が認められ、その内、20 才以前に発症した患者は約 8% であった。

2) 心不全で死亡した患者 4 名と 20 才以前に心不全、血漿 BNP 異常高値を認めラシックスを投与した 4 名の群では 10 名のラシックス非投与群に比べ 14 才以後 CTR は有意に上昇した。一方、非投与群では全例で CTR は 0.51 以下を維持していた。

3) 2000 年 4 月より順次 ACEI の投与を開始し、本年 10 月時点での投与患者は 15 名となっている。投与開始後 1 年から 3 年が経過し、3 名は 13 才となっている。副作用についてはとくに認められていない。

4) ACEI 早期投与による影響については、投与期間が最長で 3 年となっているが、まだ、最高年齢は 13 才であり、20 才以前における CTR の推移について自然経過群との差は認めていない。しかし、CTR は低下傾向で、15 名全例で 0.52 以下となっている。

## 【考察】

拡張型心筋症に有効とされている ACEI について、全員に心筋症を認める DMD 患者への早期投与の有効性を投与群と非投与群に分けて、前方視的に検討することには問題があると思われる。本研究では、DMD 患者に ACEI が使用される前の時代における心不全の発生頻度や CTR の自然経過を調べ、これらと比較することにより ACEI 早期投与の有効性を検討することとした。

DMD では心機能と CTR に強い相関があることが分かっているが、今回の調査で 20 才以前に心不全を認めた群では CTR が 14 才頃から上昇し、20 才以前に心不全を認めない群では CTR は 0.51 以下となっていた。ACEI 早期投与による心筋症への影響を検討するためにはこの自然経過と比較する必要があるが、本研究での最長投与期間は 3 年で最高年齢も 13 才であり、まだ、比較できる段階にない。しかし、投与開始前に比べ CTR は低下しており全例で CTR はコントロールされているように思われる。今後、投与を継続し検討していくが、過去の自然経過症例の数を増やすとともに、本プロトコルによる治療症例の数も増やして検討することができれば、より確実な結果を得ることができると思われる。

Duchenne 型筋ジストロフィー症例の不整脈に関する臨床的検討

渡邊宏雄<sup>1)</sup>  
加藤義弘<sup>1) 2)</sup>  
国立療養所長良病院小児科<sup>1)</sup>、  
岐阜大学医学部スポーツ医科学<sup>2)</sup>

【緒言】 昨年までの研究の結果、DMD 患者には心不全に合併して心室性の不整脈が多くみられる事が明らかとなった。我々の施設では不整脈に対して、患者の訴えが強いもの、心血行動態に悪影響があると考えられるものを治療の対象としてきた。治療方針として、第一に心不全の軽減をはかり、次に抗不整脈薬などの投与を行なっている。最近2年間に不整脈に対して積極的な治療を行った症例について検討した。

【症例】

症例	年齢	症状 (訴え)	不整脈
1	43	胸部不快感	PVC (short run)
2	21	胸部不快感	PVC (short run)
3	26	胸部不快感	PVC (short run)
4	21	胸部不快感	PVC
5	25	動悸	PSVT(WPW synd)
6	29	胸部不快感	PSVT
7	42	動悸	PSVT
8	22	胸部痛	PSVT

PVC : 心室性期外収縮 PSVT : 上室性頻拍  
今回検討した症例を表にしめす。心室性期外収縮 (PVC) の連発が4例、上室性頻拍が4例であった。PVC ではすべて胸部不快感を訴えており、PSVT では動悸、胸部痛の訴えであった。

症例	LVD d (mm)	EF (%)	ANP (pg/ml)	BNP (pg/ml)
1	59.3	22	60	122
2	87.7	18.3	140	194
3	62.5	30	178	258
4	51.9	27.1	493	538
5	65.6	25.2	89	60
6	53.4	28.1	79	148
7	48	45.9	10以下	2以下
8	40.1	56.8	22	5.5

それぞれの症例の心臓超音波による左室拡張末期径 (LVd) と左室駆出率、血中 ANP, BNP 濃度を表に示す。PVC 群では PSVT 群に比して、LVd が大きく EF が低い傾向がみられた。また、ANP、BNP 濃度についても PVC 群の方が高い傾向がみられた。

【症例3】

2003年5月28日「胸が苦しい」と訴えあり。心電図モニター上PVCの単発がみられた。その時の検査ではLVd 62.5mm、EF 30%、ANP 178pg/ml、BNP 258.1pg/mlであった。利尿剤とACE阻害剤を増量した。6月13日心電図モニターにてショートランがみられ、胸部症状も続く為、塩酸リドカイン持続静注を開始したところPVCは減少した。リドカインの減量とともに、塩酸メキシレチンの内服開始、さらに、カルベジロールを1.25mg/日より開始増量した。以後PVCも減少し、胸部症状の訴えもなくなった。

【症例5】

以前より動悸を訴え、頻拍発作がみられ、眼球圧迫により停止可能であった。心電図上デルタ波を認め、WPW症候群として治療していた。最近発作時に、プロカインアミドの静注を必要としていた。PSVTの予防として、ジソピラミドの内服を行なっていた。2003年7月下旬より、頻拍発作が頻回となり、しだいに頻拍発作のコントロール不可能となり、永眠された。

【考察】

心室性の不整脈の場合、利尿剤の内服などにより軽快しない場合でも、塩酸リドカイン持続静注にて不整脈は減少したがメキシレチンへ内服への移行が困難であった。他の症例でもカルベジロールにより、リドカインの減量が可能であり、βブロッカーは心室性の不整脈に有効である可能性が考えられた。

上室性頻拍の場合、心機能が低下してからの治療には難渋する。症例5のように、安静時心電図にてWPW症候群と診断され、発作が予測される場合には、心機能が保たれている時期にカテーテルアブレーションによる積極的な治療選択もあると考えられた。

筋強直性ジストロフィーの遺伝における分離ひずみについて

分担研究者： 久留 聡  
国立療養所鈴鹿病院神経内科

共同研究者： 小長谷正明, 酒井素子,  
若山忠士, 木村正剛  
国立療養所鈴鹿病院神経内科

【目的】対立遺伝子をヘテロに有する場合に、一方の遺伝子がもう一方の遺伝子より優先的に子孫に伝達されることがあり、分離のひずみ (segregation distortion) と呼ばれる。筋強直性ジストロフィー (MyD) の遺伝においてこの分離のひずみが見られるかどうかについて調べる。

【方法】過去 15 年間に当院に受診した MyD 患者の家系から、その成員の罹患、非罹患の別が明らかで、かつどちらの親からの遺伝であるのかが判明している同胞例を選びだし、MyD 罹患者と健常者の比率が 1:1 から偏っているかどうかを検討した。

【結果】父親由来 16 組、母親由来 16 組の計 32 組の同胞を選びだした。総数 81 名中 52 名が罹患 (64.1%) しており、統計学的には有意な偏りがみられた ( $p < 0.05$ )。父親由来では 48 名中 29 名 (60.4%) で有意な偏りはなかったが、母親由来では 33 名中 23 名 (69.6%) で有意な偏りがみられた ( $p < 0.05$ )。

【考察】本研究の結果から、MyD では母方由来の遺伝において分離ひずみが見られることが示唆されるが、ascertainment の bias や、family size の問題もあり、結果の解釈には慎重でなければならない。

これまでに MyD の分離ひずみについて調べた報告は多くない。Magee ら<sup>1)</sup> は北アイルランドの 59 家系を調べ、母方由来の遺伝において分離ひずみが見られると報告している。一方 Gennarelli ら<sup>2)</sup> はイタリアおよびスペインの 251 家系を調べ、父方由来の遺伝において分離ひずみが見られると報告している。本邦では三木ら<sup>3)</sup> が 64 家系で検討し、父系遺伝で分離ひずみが見られると報告している。また健常人においては、DMPK 遺伝子の CTG リピートの多い方のアレルの優先的な伝達が母親由来の遺伝の場合に起こるとされる<sup>4)</sup>。さらに同じトリプレットリピート病の範疇に属する Machado-Joseph 病<sup>5)</sup> や DMPK のすぐ上流の遺伝子座 (19q13.1-13.2) にリンクする cone-rod retinal dystrophy<sup>6)</sup> においても分離ひずみが認められることが報告されている。

上述の如く、本症の分離ひずみの問題に関してはまだ結論が出ていない。本疾患は anticipation を呈し突然変異がほとんど見られないにもかかわらず、集団

において一定の罹患率が維持されている。これを説明する機序の一つとして分離のひずみを考える説が提唱されている。また臨床においては、遺伝相談の場面に利用可能な基礎的な資料となり得ると思われ、遺伝学および臨床的双方の観点から分離ひずみの問題を取り上げる意義があると考えられる。

より多くの例を集め検討する必要があると思われるので、多施設による共同研究を提案したい。現在本班会議ではプロジェクト研究として「筋強直性ジストロフィーにおける CTG リピートの階層別主要症状の出現」が進行中であり、この研究と関連させて分離ひずみの検討を行うことができるのではないかと考える。

#### 【文献】

- 1) Magee AC, Hughes AE : Segregation distortion in myotonic dystrophy. *J Med Genet* 35: 1045, 1998
- 2) Gennarelli M, et al: Meiotic drive at the myotonic dystrophy locus. *J Med Genet* 31: 980, 1994
- 3) 三木哲郎ら : DM 座位における meiotic drive の検討 厚生省精神・神経疾患研究 8-10 年度研究報告書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 p485, 1999
- 4) Chakraborty R, et al : Segregation distortion of the CTG repeats at the myotonic dystrophy locus. *Am J Hum Genet* 59 : 109, 1996
- 5) Takiyama Y, et al : Single sperm analysis of the CAG repeats in the gene for Machado-Joseph disease (MJD1): evidence for non-Mendelian transmission of the MJD1 gene and for the effect of the intragenic CGG/GGG polymorphism on the intergenerational instability. *Hum Mol Genet* 6:1063, 1997
- 6) Evans K, et al : Genetic linkage of cone-rod retinal dystrophy to chromosome 19q and evidence for segregation distortion. *Nat Genet* 6:210, 1994

## Duchenne 型進行性筋ジストロフィー(DMD)患者の心筋障害に関する核医学的検討

分担研究者： 樋口 嘉久  
国立療養所宇多野病院小児科

共同研究者： \*1 竹花一哉, 本郷政子, \*2 上山敬直,  
\*2 木村允弘, \*2 浅田潤子, \*2 正木元子  
国立療養所宇多野病院小児科,  
\*1 関西医科大学第2内科,  
\*2 国立療養所宇多野病院循環器科

### 【目的】

DMD 患者において、呼吸筋障害に対しては人工呼吸器の発達により、長期生存が可能となってきている今日、心筋障害が生命予後を規定する要因となりつつある。そこで、DMD 患者の心筋障害に関し核医学的手法を用いて心機能障害の特徴を評価した。

### 【方法】

当院にて加療中の DMD18 患者に対し、 $^{201}\text{Tl}$  と  $^{123}\text{I}$ -BMIPP それぞれ 111MBq を絶食下に静脈内投与し、投与後 15 分と 4 時間に 2 核種同時収集法を用いてシンチグラムを施行した。即ち、正面 Planar 像、心筋 SPECT 像をそれぞれの核種で撮像し心筋障害を検討した。 $^{201}\text{Tl}$  像より心電図同期 SPECT 法 (QGS) を用いて左室駆出率 (EF)、左室拡張末期容量 (LVEDV)、左室収縮末期容量 (LVESV) を算出した。また、核種投与 4 時間後に  $^{201}\text{Tl}$  の whole body image を撮像し、下肢筋量の定量を行い DMD の病期を推定した。

### 【結果】

#### (1) 心機能障害を認める症例の核医学的特徴

$^{201}\text{Tl}$  の QGS より算出した EF により、収縮能低下を認める群 (G1,  $n=11$ ,  $\text{EF}=37\pm 9\%$ ) と認めない群 (G2,  $n=7$ ,  $\text{EF}=60\pm 14\%$ ) に分類したところ、下肢の  $^{201}\text{Tl}$  の集積は G1 が有意に低値であり、心収縮能低下群においてより筋萎縮の進行が認められた。左室拡張末期容量は、G1 が有意に高値であった ( $93\pm 36$  vs.  $49\pm 17\text{ml}$ ,  $P<0.01$ )。 $^{123}\text{I}$ -BMIPP の心縦隔比 (H/M) は差を認めなかったにも関わらず ( $2.03\pm 0.31$  vs  $2.07\pm 0.26$ )、 $^{201}\text{Tl}$  の H/M は G1 で有意に低値を認めた ( $2.26\pm 0.19$  vs.  $2.42\pm 0.20$ ,  $P<0.05$ )。即ち、この時点では心収縮能障害を認めていない G2 においても G1 と同等の心筋

障害が潜在的に存在することが示唆された。このことより、BMIPP を用いた心筋シンチグラムにより、より早期に心筋障害を診断する可能性が示されたものと考えられた。

#### (2) SPECT による局所心筋障害の検討 (図)

SPECT を用いた心筋障害の評価では、 $^{201}\text{Tl}$  と  $^{123}\text{I}$ -BMIPP とともに後壁、心尖部でより高頻度に (18 例中 17 例において) 集積低下を認めた。両核種の比較では  $^{201}\text{Tl}$  に比し  $^{123}\text{I}$ -BMIPP でより広範囲で集積低下が認められ、その傾向は特に前壁および中隔領域においてより顕著であり、この領域では例え左室壁収縮が正常に認められても、潜在的な心筋障害を認めることが示唆された。

### 【結語】

DMD 患者の心筋障害の推定に、 $^{201}\text{Tl}$  と  $^{123}\text{I}$ -BMIPP を用いた dual isotope SPECT、および Tl 全身シンチグラムによる下肢筋量の推定は有用と考えられた。

筋強直性ジストロフィーの夜間低酸素に対するアマンタジンの効果 (2)

The effect of amantadine to the nocturnal anoxia of myotonic dystrophy (2).

分担研究者： 多田 和雄  
国立療養所兵庫中央病院 神経内科

共同研究者： 二村直伸, 河本邦彦  
国立療養所兵庫中央病院神経内科

### 【目的】

昨年度我々は筋強直性ジストロフィー (MyD) の呼吸不全に対してアマンタジン投与が有効であることを報告した。今回は短期間のデータのみであったので、長期にわたって効果が持続するか検討する。

### 【方法】

夜間 (午後9時から午前6時) の SpO<sub>2</sub> の低下があり、PaCO<sub>2</sub> の上昇のみられる MyD の患者5人に同意を得たうえで、アマンタジンを100mg 分2投与し、パルスオキシメーターで夜間低酸素 (SpO<sub>2</sub> が90%以下) の検討を行った。

### 【結果】

12ヵ月以上継続して測定できたのは2名であった。アマンタジン投与後1ヵ月で1名が便通の異常を訴え、投与を中止した。3ヵ月で1名が四肢の浮腫を訴え、投与を中止した。中止後約2週間で浮腫は消失した。4ヵ月で1名が SpO<sub>2</sub> の測定に非協力的になり、測定できなくなった。

長期投与した2名のうち1名は投与前の夜間低酸素率 (NAR) が 35.8 ± 4.8%, 1ヵ月未満が 16.5 ± 6.8%、1ヵ月以上13ヵ月までが 11.6 ± 10.5% でアマンタジンの効果が持続した。もう1名は、投与前が 10.6 ± 3.0%, 1ヵ月未満が 4.7 ± 1.7%、1ヵ月以上12ヵ月までが 7.7 ± 2.3% で、1ヵ月未満では有意に改善したが、1ヵ月以上12ヵ月まででは投与前と有意差がなくなった。

投与前の NAR が 10% 前後の3名では1名が投与前 12.4 ± 2.4%, 1ヵ月未満が 11.0 ± 3.1% で効果なく、1名は1ヵ月未満では有効であったが長期には無効であり、もう1名は投与前が 9.3 ± 1.9%, 3ヵ月未満が 5.3 ± 1.8% で、3ヵ月までは有効であったが、投与中止後 54.5 ± 23.9% と悪化した。

投与前の NAR が 35.8 ± 4.8% の症例では13ヵ月まで有効であり、NAR が著明に改善した。投与前の NAR が 96.9 ± 3.2% の症例では投与後4ヵ月までが 35.4 ± 28.8% で、NAR が著明に改善した。

### 【考察】

軽度の夜間低酸素の症例ではアマンタジンが無効のことがあり、また有効な場合でも効果が長期に持続しなかったり、またその効果も大きなものではなく、アマンタジンの有用性は少ない。ただし投与中止後に NAR が悪化したことから、アマンタジンが自然経過による NAR の悪化を防いでいる可能性も否定できない。

高度の夜間低酸素の症例では1例だけではあるが1年以上著明な効果が持続し、極度の夜間低酸素の症例では4ヵ月しか測定できていないが著明な効果があり、アマンタジンが有用であった。

夜間低酸素に対するアマンタジンの作用機序は明らかではないが、全測定のうち数回 SpO<sub>2</sub> が100%の状態が持続することがあったことから、アマンタジンが呼吸中枢を刺激していることが考えられる。またアマンタジン投与後に極端に SpO<sub>2</sub> が低下する回数が減ったりその時間が短縮したりすることから、アマンタジンが睡眠の状態を変えていることが考えられる。

Flextube reflectometry 法を用いた筋強直性ジストロフィー (MyD) における閉塞性無呼吸時の上気道の狭窄部位の検出の試み

分担研究者： 下山 良二  
国立療養所松江病院リハビリテーション科

### 【目的】

MyD における夜間低酸素血症は主に中枢型および混合型睡眠時無呼吸によると報告されている。しかし閉塞性無呼吸も関与している例もあり、CPAP が有効であった症例も報告されている。また気管切開により夜間低酸素血症が軽減した症例を経験している。しかし MyD 患者の閉塞型無呼吸での気道狭窄部位の検討はなされていない。

Flextube reflectometry は閉塞性睡眠時無呼吸患者における上気道の狭窄・閉塞部位をフレキシブルチューブを用いた音響反射法により測定する方法である。

Flextube reflectometry により MyD 患者の睡眠時の上気道狭窄・閉塞の有無やその部位を測定することで、MyD の夜間呼吸不全に対する治療方法の開発のための基礎資料となることを期待してこの検討を行った。

### 【方法】

フレキシブルチューブと測定用のプローブと解析のためのコンピューターで構成されているシステムを用いた。鼻孔よりチューブを食道内まで挿入し、チューブを測定プローブに接続した。測定用プローブは持続的にホワイトバンドノイズの信号を出し、患者の上気道に狭窄が生じチューブが圧迫されると、マイクロホンが反射音を持続的に解析し閉塞のレベルと持続時間を測定した。

対象は MyD 患者 3 例で、睡眠中に検査用のフレキシブルチューブを鼻腔咽頭に留置し、睡眠中の気道狭窄・閉塞の有無や気道狭窄・閉塞部位を記録した。Faber らの報告により、フレックスチューブの横断面が 16%以上狭窄し、10 秒以上持続した時を閉塞性無呼吸と判定した。また狭窄部位の判定は Faber らの報告により鼻中隔後端から 4.7cm を口蓋後部狭窄 (retropalatal narrowings)、4.7cm から 9cm までを舌後部狭窄 (retrolingual narrowings) とした。

症例 1. 2. のみであったが、ヘルスライン社アリス 3 によるポリソムノグラフィー (PSG) を施行した。

### 【結果】

症例 1. 41 歳男性患者 筋ジスステージ分類 2 肺活量 3.8L、%肺活量 99.2%、夜間低酸素指数 27。夜間仰臥位になっていると喉が詰まるような感じがする。日中の傾眠を自覚する。Flextube reflectometry による検討では鼻中隔後端から 7.2cm

の部位での閉塞性無呼吸を 33 回認めたがその多くが短時間に集中し、酸素飽和度の低下を伴わなかった。別の日に施行した PSG では総睡眠時間 457 分のうち全無呼吸回数が 134 回、中枢性が 60 回、混合性が 36 回、閉塞性が 38 回であった。

症例 2. 57 歳男性患者 筋ジス Stage 分類 7 肺活量 2.1L %肺活量 61.1% 夜間低酸素指数 75。Flextube reflectometry による検討では鼻中隔後端から 8.3cm の部位での閉塞性無呼吸を 15 回認めたが、はっきりとした酸素飽和度の低下を伴わなかった。別の日に施行した PSG では総睡眠時間 409.5 分、全無呼吸回数が 292 回、中枢性が 13 回、混合性が 59 回、閉塞性 220 回で閉塞性無呼吸が優位であった。

症例 3. 51 歳女性患者 筋ジス Stage 分類 8 肺活量 1.2L %肺活量 45.9% 夜間低酸素指数 43。Flextube reflectometry による検討では鼻中隔後端から 8.7cm の部位で 4 回、1.8cm で 1 回の閉塞性無呼吸を認めた。いずれもはっきりとした酸素飽和度の低下を伴わなかった。

### 【考察】

今回の検討では症例 1. 2. 3. で舌の後方の狭窄による閉塞性無呼吸が疑われるものの有意な酸素飽和度の低下が見られなかった。また症例 2. では Flextube reflectometry と PSG による閉塞性無呼吸の回数の大きな解離がみられた。

これらの理由としては MyD での食道蠕動の低下によりチューブが食道で逆流し、チューブが上気道で屈曲したことによる偽の気道狭窄をきたした可能性を否定できない。逆に上気道の閉塞による閉塞性無呼吸が出現しても、MyD では中枢性の換気低下や呼吸筋力低下により 16%のチューブの狭窄をきたすための有効な圧を生み出せず閉塞性無呼吸と判定されない可能性が考えられる。

以上より Flextube reflectometry と PSG の同時記録を行い、MyD の閉塞性無呼吸時の上気道狭窄部位の判定のための Flextube reflectometry のパラメーターを検討する必要があると思われる。

### 【結論】

Flextube reflectometry 法を用いた MyD の閉塞性無呼吸時の上気道狭窄部位の検出には更なる検討が必要であると思われる。

### 【文献】

Faber C.E. : Flextube reflectometry for determination of sites of upper airway narrowing in sleeping obstructive sleep apnoea patients. *Respir Med* 95 : 639-648, 2001

安間文彦他：筋強直性ジストロフィー症患者の夜間低酸素血症とその治療としての経鼻持続的気道内陽圧呼吸 (CPAP) の効果. *神経内科* 36 : 395, 1992

## Myotonic dystrophy (MyD) の嚥下障害に対する エナラプリルの効果に関する検討

分担研究者： 福田 清貴  
国立療養所原病院小児科

共同研究者： \*鳥居 剛, \*渡辺千種, \*満岡恭子  
\*国立療養所原病院神経内科

### 【目的】

筋強直性ジストロフィー (MyD) における嚥下障害は、咽頭期、咽頭喉頭期が延長し、軟口蓋の動き出し・咽頭食道括約筋 (PES) の開き始めが遅く、PES は開き始めてから最大開放するまでの時間が延長していることを昨年度報告した。これらの結果から、嚥下反射の低下が MyD 患者の嚥下障害に影響していることが示唆された。今回の研究の目的は、嚥下反射の改善を期待して、エナラプリル投与前後での嚥下状態を観察し、その効果を明らかにすることである。

### 【対象】

当院に入院あるいは外来通院中の MyD 患者 12 名 (男性 8 名、女性 3 名。平均年齢 51.3 歳。罹病期間 20.8 年)。

### 【方法】

MyD 患者に対してエナラプリル (10mg/日、1 日 1 回朝投与) 投与前と投与 4 週間後に以下の手順で嚥下造影を施行した。20w/v%硫酸バリウム溶液に増粘剤 (商品名トロミアップ) を加え、ポタージュスープ状の粘度にした検査食を作成した。X 線透視下で検査食を 10ml 嚥下させ、デジタルビデオに記録した。

記録した画像はコンピュータに取り込み、ムービー用ソフトを用いて、Leonard らの報告に基づいて、嚥下第 2 相の以下のパラメータを測定した。(B1: 咽頭輸送のはじまり。検査食が脊椎を通過する時点。BV: 検査食の先端が喉頭蓋谷に入った時点。BV2: 検査食の先端が喉頭蓋谷を出た時点。SPst: 軟口蓋挙上開始時点。SPm: 軟口蓋が最高点に達した時点。SPcl: 軟口蓋挙上が終了した時点。H1: 舌骨が上前方に動き始める時点。H2: 舌骨が最高点に達した時点。H3: 舌骨が下方に動き始める時点。H4: 舌骨が安静位に戻った時点。Pop: 咽頭食道括約筋 (PES) が開いた時点。Pcl: PES が閉じた時点。EM: 嚥下運動が終わり、喉頭蓋が元の位置に戻った時点。)

検査食の通過時間は、咽頭期 (Pcl-B1)、口腔咽頭期 (BV1-B1)、下咽頭期 (Pcl-BV2) で評価した。

嚥下動作時間は軟口蓋運動時間 (軟口蓋挙上開

始: SPst-B1、最高位に達するまでの時間: SPm-SPst)、舌骨の移動 (舌骨移動開始: H1-B1、最高位に達するまでの時間: H2-H1、最高位の持続時間: H3-H2) PES 開放時間 (咽頭期開始からの時間: Pop-B1、持続時間: Pcl-Pop、最大開放に至る時間: Pm-B1)、PES 閉鎖に至る時間 (Pcl-B1)、喉頭蓋が安静位に戻る時間 (EM-B1) を計測した。

### 【結果】

エナラプリル投与後、口腔咽頭期が優位に短縮し (t 検定、 $p=0.015$ )、嚥下運動時間のうち、SPst-B1、H1-B1 が投与前に比して優位に短縮していた (t 検定、それぞれ  $p=0.04$ 、 $0.05$ )。

### 【考察】

エナラプリルにより軟口蓋挙上開始、舌骨移動開始を改善したことは、嚥下反射が早まったことを示しており、その結果嚥下食の口腔咽頭期が短縮したと考えられる。MyD 患者は、舌の動きが悪く、軟口蓋閉鎖も十分でない例が多いので、準備期、口腔期の問題も解決すべきである。

今後は、ランダム化二重盲検試験でエナラプリルの効果をプラセボと比較する試験を行う予定である。

Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の心機能における検診の必要性 -10年間の母親検診から-

分担研究者： 足立 克仁  
国立療養所徳島病院内科

共同研究者： 齋藤美穂，木村千代美，柏木節子，  
高森雅子，\*橋口修二，\*馬木良文，  
\*河野宏枝，\*\*川井尚臣  
国立療養所徳島病院内科，\*同 神経内科，  
\*\*高松市民病院（名誉院長）

### 【目的】

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の母親には、しばしば骨格筋症状や心症状を呈する方がみられ<sup>1)</sup>、ときには心不全死した母親の報告もみられる。

我々は平成6年度より、当院の筋ジストロフィー親の会の協力のもと、毎年一回、とくに Duchenne 型患者の母親の検診を行い、その結果を個々に通知し、さらに、親の会総会にても検診のまとめを報告してきた。

従来の研究成果として、Duchenne 型の女性保因者の中には骨格筋障害に加え心機能障害が多くみられ、その病態は拡張型心筋症様であり、この治療を要する保因者も存在することを当班会議でその都度発表してきたが、この検診が10年を経過したのでその成績と必要性について報告する。

### 【方法】

Duchenne 型患者の母親43名（最終検診年齢40～61歳）について、家系図と血清CK活性値を調べ、さらに一部では生検筋のジストロフィン免疫組織化学、サザン法によるジストロフィン遺伝子検索などを行い、保因者か非保因者かを検討した。そして、これらの43名について、骨格筋機能としては血清CK活性値と下肢筋のCT値を、心機能としては心エコーと血漿ナトリウム利尿ペプチドである心房性ペプチド（ANP）値と脳性ペプチド（BNP）値を経過を追って調べた。

### 【結果】

1. 保因者診断：確実な保因者は28名（40～61歳）（65.1%）で、保因者と確定できない母親は15名（41

～61歳）（34.9%）であった。

2. 確実な保因者における骨格筋障害と心筋障害の発現頻度：28名の確実な保因者のうち、骨格筋障害併発例は23名（82.1%）、心筋障害併発例は18名（64.3%）であった。骨格筋障害・心筋障害ともにある例は15名（53.6%）であり、骨格筋障害はあるが、心筋障害はない例は8名（28.6%）、骨格筋障害はないが、心筋障害はある例は3名（10.7%）、そして骨格筋障害・心筋障害ともにない例は2名（7.1%）みられた。

3. 心筋障害がみられた確実な保因者の10年間の観察：心筋障害併発18名のうち、5名は心悸亢進等の自覚症状があり、心不全の治療として利尿剤、ACE阻害剤、アンギオテンシン受容体ブロッカー、抗不整脈剤、等を投与した。50歳、probable carrierの拡張型心筋症様所見を示した1名は自宅で突然死した。

### 【考察】

43名の Duchenne 型患者の母親のうち、2/3の28名が確実な保因者であり、この28名について10年間の観察結果を述べた。

確実な保因者のうち2/3の18名は、心機能障害がみられ、このうちの5名は心不全の治療を必要とし、さらに1名は突然死された。

本来、本症保因者は一般に病者でないとされているが、我々は本症女性保因者を、軽症だが、心機能に異常を有する場合もあると考え、自覚症状はなくても、定期的に検診を行い、経過を追い、必要があれば心不全の治療を行うことが重要であると考えた。

### 【結論】

Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者は、自覚症状はなくても、定期的に検診を行い、経過を追い、必要があれば心不全の治療を行うことが重要である。

### 【文献】

1) Adachi K, et al.: Plasma levels of brain natriuretic peptide as index for evaluation of cardiac function in female gene carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Int Med.* 36:497, 1997

常染色体劣性遠位型筋ジストロフィー（三好型）保因者の dysferlin 遺伝子変異と筋組織 dysferlin 免疫染色所見

分担研究者： 足立 克仁  
国立療養所徳島病院内科

共同研究者： \*1 乾 俊夫, \*2 高橋俊明,  
\*2 青木正志, \*3 川井尚臣  
\*1 国立療養所徳島病院神経内科,  
\*2 東北大学神経内科, \*3 高松市民病院（名誉院長）

### 【目的】

我々は常染色体劣性遠位型筋ジストロフィー（三好型）の原著<sup>1)</sup>症例の dysferlin 遺伝子異常ならびに筋組織の dysferlin 免疫染色の成績について報告してきた。本研究では、Miyoshi らの原著家系 An 家系の家系員である dysferlin 遺伝子異常の保因者（ヘテロ接合体例）について、同遺伝子異常と骨格筋の dysferlin 免疫染色の成績について報告する。

### 【症例】

症例は、Brain, 1986 に Miyoshi らが報告した An 家系の長男 59 歳（現在）である。主訴は腰痛、四肢の筋力低下および頸の前屈制限である。家族歴は両親は近親婚で、父と二人の妹は三好型筋ジストロフィーの病者である。

既往歴に胃潰瘍がある。現病歴は、頸座はやや遅く、処女歩行は 1 年 6 カ月であった。幼小児期の運動機能発達に異常はなかったが、走るのは遅かった。17 歳、よくつまずくようになった。25 歳、長距離を歩くと腰、頸に痛みが出た。30 歳、握力の低下と長時間の歩行、起立保持が困難になった。何とか遠洋漁船で漁師の仕事はしていたが、転倒することが多くなった。50 歳になり大腿、頸部の筋力低下と腰痛が強くなり、背をまっすぐ保持できなくなった。平成 6 年に徳島病院に入院した。

現症は、意識は清明で、神経系に異常はない。姿勢は背が後ろに反っている。歩行は可能だが、走れない。大腿、前胸部のやせがあるが、ふくらはぎに萎縮はない。つま先立ち、しゃがみ立ちは可能である。上肢の挙上は可能。頸の前屈が不十分である。

主な検査成績は、血清 CK 活性値は 150 IU/L と正常。神経伝導速度は正常。針筋電図では上下肢の筋

に筋原性変化がみられた。筋 CT では、傍脊柱筋が著明な低吸収を示し、縫工筋、大腿四頭筋の一部にも低吸収域がみられた。筋生検（左外側広筋）では、HE 染色で僅かに筋線維の大小不同がみられたが、NADH-TR, Gomori 各染色では内部構造に乱れなく特殊な構造物はみられなかった。免疫組織化学では、dystrophin, sarcoglycan は正常に染色された。Dysferlin 染色では、正常対象と比べ染色性が低下していた。Dysferlin 遺伝子は、exon42 に 4968 番の C→T 置換がヘテロ接合体でみられた。一方二人の妹は同変異のホモ接合体であった。

### 【考察】

三好型遠位型筋ジストロフィーのヘテロ接合体に関する詳細な知見、特に筋の免疫組織化学的な検査成績は少ない。原著例の兄である本症例では、dysferlin 遺伝子異常は、病者である二人の妹と同じ変異がヘテロ接合体としてみられ、免疫組織化学では dysferlin の染色性は保持されていたが、正常対象に比べ低下していた。また、本症例は、本疾患のヘテロ接合体であるが、脊柱起立筋の筋力低下、明らかな傍脊柱筋の筋萎縮がみられた。これが dysferlin 遺伝子のヘテロ接合体異常と関連するか否かは興味のある点である。本家系は長く徳島県南の離島に居住しており、両親には近親婚がある。したがって、dysferlin 遺伝子異常以外にも筋組織に影響を及ぼす別の異常遺伝子がホモ接合体として潜在することは否定できない。

### 【結論】

三好型遠位型筋ジストロフィー家系の保因者で軽度の筋萎縮、筋力低下をきたした症例を報告した。Dysferlin 遺伝子異常は C4968T 変異がヘテロ接合体として認められた。病者である二人の妹は同変異のホモ接合体であった。本症例と同じ遺伝子異常の保因者であると考えられる母には、筋萎縮はなかった。Dysferlin のヘテロ接合体の C4968T 変異のみによって本症例の筋症状を説明しがたく、dysferlin 異常以外に何らかの要因の関与が推測された。

### 【文献】

1) Miyoshi, K., Kawai, H., et al.: Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case. Brain 109 : 31-54, 1986

## 筋ジストロフィーを伴う先天性表皮水疱症の一例

分担研究者： 荒川 健次  
国立療養所筑後病院神経内科

共同研究者： 藤井直樹, 片山盛夫, \*1 池添浩二,  
\*2 秋山真志, \*2 清水宏  
国立療養所筑後病院神経内科,  
\*1 九州大学医学部神経内科,  
\*2 北海道大学医学部皮膚科

### 【症例】

46 歳、男性

### 【現病歴】

生後7日目に両足に水疱を生じ、2ヶ月後には水疱とピランが全身性に拡大した。その後、水疱とピランは手指や肩など擦れる部分に繰り返して生じるようになった。

小児期より爪が変形し始め、徐々に増悪し欠損するようになる。

小学生の頃より尿道狭窄症状が度々出現するようになる。

17歳の時、右眼に外傷を受け、以来右眼の上眼瞼と眼球が癒着し視力が低下した。

20歳代後半より歯が誘因なくボロボロ崩れるようになる。

27歳頃より上肢が挙げにくくなり、3年後には下肢にも脱力が出現し、その後全身の筋肉の萎縮と脱力が緩徐に増悪していった。

45歳時、長期療養目的で当院に入院。

### 【家族歴】

同様な症状を呈すものはいない。両親はいとこ婚。

### 【現症 (45歳、入院時)】

<一般理学所見>全身(ことに四肢)皮膚に水疱形成および水疱消退後の痂皮形成と色素沈着。爪はほとんどの指で欠損。右眼で上眼瞼と眼球が癒着。尿道狭窄。

<神経学的所見>知能：正常。構音：嗄声。筋萎縮と筋力低下：顔面筋軽度、頸筋中等度、上肢中等度から高度、下肢中等度。深部反射：消失。感覚：正常。歩行：かろうじて独歩可。

### 【検査成績】

血清CK 1181 IU/L。肺機能：%VC 85.6%。心電図・心エコー：異常なし。筋電図：筋原性変化。

筋生検：筋線維の著明な大小不同。間質結合織の増加。中心核の増加。炎症細胞浸潤なし。rimmed vacuole, ragged-red fiber, cytoplasmic body等認めず。

筋免疫染色：plectin 陰性。デスミンで染色性低下。ジストロフィン、サルコグリカン、ジスフェルリン、メロシンは正常パターンに染まる。

生検皮膚電顕所見：表皮基底細胞内での水疱形成(ヘミデスモゾームとトノフィラメントの離開)。

皮膚免疫組織学的所見：plectin に対するモノクローナル抗体による染色性の消失。

遺伝子検査：plectin 遺伝子 exon32 の1ヌクレオチド欠失(5866delC)のホモ接合体変異。

### 【考察】

plectin は筋線維や上皮細胞などにおいて中間径フィラメントと細胞膜との間に存在する細胞骨格係留蛋白である。本例はplectin 遺伝子変異により frame shift と premature termination codon が生じ、plectin 産生が欠損して皮膚と筋肉に障害をきたした「筋ジストロフィーを伴う先天性表皮水疱症」と考えられる。これまで遺伝子異常が同定された本症の患者は16家系の報告がある。水疱症がほぼ全例で生後すぐより発症するのに対し、筋症状は発症年齢や障害の程度に症例間で差がある。その原因については現在のところ不明である。

(本例は、下記文献1. のFamily B および文献2. のpatient 6 として遺伝学的に報告されている症例である。)

### 【文献】

1. Pulkkinen L. et al. Homozygous deletion mutations in the plectin gene (PLEC1) in patients with epidermolysis bullosa simplex associated with late-onset muscular dystrophy. Human Mol Genet 1996;5:1539-46

2. Rounan F. et al. Epidermolysis bullosa : Novel and de novo premature termination codon and deletion mutations in the plectin gene predict late-onset muscular dystrophy. J Invest Dermatol 2000;114:381-7

脈波伝播速度による Duchenne 型筋ジストロフィー患者の循環動態の評価

分担研究者： 今村 重洋  
国立療養所再春荘病院神経内科

共同研究者： \*1 山下太郎, \*2 安東由喜雄,  
\*1 大林光念, \*1 内野 誠,  
田北智裕, 小出達也, 箕田修治  
\*1 熊本大学神経内科, \*2 熊本大学病態情報解析分野,  
国立療養所再春荘病院神経内科

### 【緒言】

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では四肢末梢循環不全がしばしばみられ、日常生活に支障を来すことが多い。DMD 患者の循環動態に関して、心機能については様々な検討がなされているが、大動脈や小中動脈の機能に関しては十分に検討されていない。四肢血圧同時測定による脈波伝播速度測定は、末梢循環の評価方法として注目されつつあり、本法を用いて DMD 患者の末梢循環動態、末梢血管機能の評価を行った。

### 【方法】

DMD 患者 15 例 (男性、年齢  $23 \pm 7.4$  歳、何らかの心不全治療中 4 名、TIPPV 4 名、NIPPV 7 名) に form PWV/ABI (日本コーリン社製) を用いて、四肢血圧、足関節/上腕血圧比 (ankle brachial index: ABI)、空気容積脈波法により脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV=脈波伝播距離/脈波伝播時間)、頸動脈の駆動圧波/反射波比 (augmentation index: AI=(反射波振幅-駆動波振幅)/脈圧) の測定を行い、20-29 歳男性の標準値 (N=74) と比較した。データは平均  $\pm$ SD で表示した。

### 【結果】

DMD 患者の上腕における血圧は収縮期  $102 \pm 14.2$  mmHg、拡張期  $59.3 \pm 7.2$  mmHg であった。

DMD 患者の PWV は平均  $1244.5 \pm 577.6$  cm/s であり 20 歳台における標準値  $1150 \pm 130$  cm/s と比較して上昇傾向が認められ、動脈壁の弾力性低下が示唆された。

ABI は平均  $0.89 \pm 0.09$  であり、基準値 (0.9-1.3) と比較して低下傾向があり、下肢において動脈の狭窄を疑う所見が得られた。

頸動脈 AI の判定が可能であった 11 例においては、平均  $-15.1 \pm 9.7$  であり、ばらつきは大きい正常範囲と考えられた。

### 【考察】

DMD 患者の PWV は動脈硬化の評価法として有用

とされ、動脈壁硬化、弾性低下に伴って上昇することが知られている。また、高血圧では上昇し、下肢の動脈狭窄に伴い低下するとされる。DMD 患者において PWV の上昇がみられた原因としては、大動脈、小中動脈において中膜平滑筋のジストロフィンが欠損し、動脈の弾性が低下していることによる可能性や、交感神経の過緊張による動脈壁の過収縮状態が影響を及ぼしている可能性などが考えられた。

DMD 患者の ABI は平均  $0.89 \pm 0.09$  で、基準値 (0.9-1.3) と比較して低下傾向があり、下肢において動脈狭窄・狭細を示唆する所見が得られた。このことは、DMD 患者の下肢の筋萎縮や、長期の車椅子生活により下肢関節に屈曲拘縮が生じ、これにより動脈が圧迫され狭窄が生じている可能性も考えられた。

AI は動脈硬化の初期段階で起こる内皮細胞機能障害による動脈血管壁の硬化の指標とされるが、今回は頸動脈 AI の上昇は認められず、脳動脈の動脈硬化との関係について検討が必要である。

### 【結論】

PWV は簡便で非侵襲的な検査法であり、DMD 患者において、動脈壁の弾性低下を示唆する所見が得られた。今後は動脈壁の弾性低下の原因について検索するとともに、本現象が心機能、末梢の臓器機能に与える影響についても検討が必要と考えられる。

### 【文献】

1. 山科章. 動脈硬化スクリーニングおよび心血管疾患予後指標としての脈波伝播速度. 日本動脈硬化予防研究基金平成 12 年度研究報告会.
2. 石郷景子 et al. 大動脈脈波伝播速度 (PWV). Medical Technology 2002;30:1615-1623.
3. Yamashina A et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. Hypertension Res. 25:359-64, 2002.
4. Miyatake M. et al. Possible systemic smooth muscle layer dysfunction due to a deficiency of dystrophin in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Sci. 93:11-17, 1989.
5. Uchino M. et al. Localization and characterization of dystrophin in muscle biopsy specimens from Duchenne muscular dystrophy and various neuromuscular disorders. Muscle Nerve. 12:1009-1016, 1989.

## 筋ジストロフィー患者における微量元素と 栄養状態について

分担研究者： 後藤 勝政  
国立療養所西別府病院

共同研究者： 島崎里恵, 佐藤紀美子, 伊藤知子  
国立療養所西別府病院

### 【目的】

筋ジストロフィー患者では呼吸不全や心不全の進行などにより食事が低下して体重減少をきたす事が多く、嚥下障害のため経管栄養となることもある。また、栄養状態の不良のため、褥瘡や貧血を来すことがある。今回、筋ジストロフィー患者における栄養状態を把握するために当院に入院中の患者について血清中の鉄、銅、亜鉛などの微量元素と総蛋白、アルブミンなどについて検討した。

### 【対象】

対象は当院に入院中の筋ジストロフィーおよび類縁疾患患者 45 名 (NIPPV11 名、TIPPV8 名、呼吸補助なし 26 名) である。その疾患の内訳はデュシャンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 24 名、福山型筋ジストロフィー (FCMD) 3 名、肢帯型筋ジストロフィー (LG) 6 名、筋強直性ジストロフィー (MyD) 9 名、遠位型ミオパチー (DM) 3 名である。そのうち、経管栄養の患者は 6 名 (DMD2 名、FCMD2 名、MyD2 名) である。

### 【方法】

血清中の鉄、銅、亜鉛、総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白およびヘモグロビンなどを測定し検討した。

### 【結果】

血清鉄 (正常値: 男 90~150  $\mu$ g/dl、女 80~130  $\mu$ g/dl) の値は正常値以下の患者が半数近くを占め、患者全体で  $87 \pm 36 \mu$ g/dl であった。

血清銅 (正常値: 68~128  $\mu$ g/dl) は患者全体で  $101 \pm 26 \mu$ g/dl であり、多くは正常範囲内であった。経管栄養の患者 3 名で低下を認めた。

血清亜鉛 (正常値: 65~110  $\mu$ g/dl) は患者全体で  $69 \pm 15 \mu$ g/dl であり、正常以下の患者も多く認められた。

総蛋白、アルブミンは LG の 1 例で低下している以外はほとんど正常範囲内であった。総蛋白は患者全体で  $7.0 \pm 0.5$ g/dl で、アルブミンは  $4.2 \pm 0.5$ g/dl であった。

プレアルブミン (正常値: 22~40mg/dl) は半数近くの患者で低下していた。患者全体で  $23 \pm 7$ mg/dl であった。

レチノール結合蛋白 (正常値: 2.4~7.0mg/dl) は約 1/3 の患者で低下していた。患者全体で  $2.8 \pm 1.0$ mg/dl であった。

ヘモグロビンは患者全体で  $13.3 \pm 1.6$ g/dl であり、少数の患者で低下を認めた。

Body Mass Index (BMI) は患者全体で  $16.0 \pm 5.1$  であり、DMD  $13.7 \pm 4.3$ 、FCMD  $13.7 \pm 3.5$ 、LG  $16.4 \pm 3.2$ 、MyD  $20.8 \pm 5.1$ 、DM  $21.6 \pm 2.0$  であった。

### 【考察および結論】

総蛋白、アルブミンといった指標では正常範囲内の患者がほとんどであり、筋ジストロフィー患者の栄養状態はあまり悪くないという結果になるが、BMI は低下している患者が多く、血清亜鉛、血清鉄も低下した患者を多く認めた。血清銅は正常範囲内の患者が多かったが、経管栄養の患者で低下を認めた。プレアルブミン、レチノール結合蛋白も低下した患者が多く認められた。ヘモグロビンの低下は少数であった。

筋ジストロフィーでは、総蛋白、アルブミンは正常であるが、血清亜鉛や血清鉄の低下が認められる患者が多い。

## 筋強直性ジストロフィー患者の糖負荷によるインスリン過剰分泌の検討(第1報)

分担研究者： 隈本 健司  
国立療養所宮崎東病院

共同研究者： \*米川忠人、\*斉田和子、\*塩屋敬一、  
国立療養所宮崎東病院神経内科

### 【目的】

筋強直性ジストロフィー(MyD)の多くの患者はインスリン抵抗性を示す。MyDのインスリン抵抗性はインスリン受容体からの刺激伝達能力の低下をとともなうことから、その加療においては、インスリン作用以外の系で糖の取り込みを促進する方法が合目的である。我々はAMPキナーゼを活性化することが証明された糖尿病治療薬である塩酸メトホルミンを最終的にはMyD患者に用い、インスリン抵抗性の改善薬としての効果を期待している。

しかしながら発症早期のMyDにおいて、インスリン抵抗性は認められず、糖負荷試験におけるインスリン過剰分泌の原因として、膵臓β細胞の機能異常を示唆する報告を最近認めた。従って今回我々は、塩酸メトホルミン投与の前段階として正常耐糖能MyDの早期インスリン分泌能を検討した。

### 【方法】

対象は国立療養所宮崎東病院に入院中、あるいは外来に通院中のMyD男性5名、女性4名(年齢26歳から51歳)の計9名とした。通常の75g糖負荷試験に加え、15分後の血糖、インスリンも合わせて検討した。

### 【結果】

インスリン抵抗性を示す指標であるHOMA-Rは $1.82 \pm 0.42$  (mean  $\pm$  SEM)であり、正常耐糖能にもかかわらずインスリン抵抗性が認められた。7例においてインスリンの過剰分泌が認められ、Insulinogenic indexは $3.90 \pm 0.79$ であった。

### 【結論】

今回の我々の結果ではHOMA-RとInsulinogenic

Indexの間に相関を認めなかった。以上より正常耐糖能MyDにおけるインスリン抵抗性とインスリン分泌は無関係である可能性が示唆された。

特に4例においては、糖負荷後15分ですでに血中インスリンは100 uU/mlを超えており、MyDにおけるインスリン過剰分泌は糖負荷後の早期にもたらされていた。これらのことより、インスリンの過剰分泌は膵臓β細胞自身の機能異常も考えられ、その一方でインスリンの貯蔵異常も示唆され得ると考えられた。

### 【参考文献】

- 1) Savkur RS, et al: Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 29: 40,2001
- 2) Musi N, et al: Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 2074, 2002
- 3) Perseghin G, et al: Contribution of abnormal insulin secretion and insulin resistance to the pathogenesis of type 2 diabetes in myotonic dystrophy. *Diabetes Care* 26: 2112, 2003

Mechanomyography (筋音図法) を用いた筋ジス患者の横隔膜収縮特性の検討

分担研究者： 園田 至人  
国立療養所南九州病院神経内科

共同研究者： 内田裕一, 丸田恭子, 西郷隆二,  
宇都宮隆法, 福永秀敏,

\*1 三田勝己, \*1 赤滝久美, \*2 有村公良, \*2 Arlene Ng  
国立療養所南九州病院神経内科

\*1 愛知県身障者コロニー・発達障害研究所

\*2 鹿児島大学大学院神経病学講座神経内科老年病学

### 【緒言】

筋の機械的活動と関連した体表面微細振動(筋音)は筋音図(MMG)として非侵襲的に記録可能である。今回は Duchenne 型筋ジストロフィー患者の横隔膜での記録を健常者と比較し、呼吸機能との関連を考察した。また筋音図は健常者において筋線維のタイプの同定が可能とされるが、筋疾患でも応用可能か否かを検討した。

### 【対象・方法】

1. 健常者 56 名、及び Duchenne 型患者 6 例で横隔神経を頸部で経皮的電気刺激を行い、第 8 肋間上で表面電極を用い、横隔膜の複合筋活動電位(CMAP)を記録すると同時に、小型加速時計(トランスデューサー)を用い筋音を測定し、%VC, 1 秒率等との関連を検討した。

2. 健常者 15 名、及び筋疾患を有する患者 12 例で上腕二頭筋を 10 秒間の最大随意収縮前後で最大上電気刺激を行い、導出される MMG の peak-to-peak amplitude の変化 (post-activation potentiation:PAP) を測定した。

### 【結果及び考察】

1. Duchenne 型の患者では横隔膜での MMG は健常者と比較し有意に peak-to-peak amplitude の低下が見られたが、呼吸機能との関連は明らかではなかった。

2. 最大随意収縮前後で健常者では PAP は 2.4 倍に増加し、onset latency は低下した。一方、筋疾患を有する患者では PAP は 1.5 倍の上昇に止まり onset latency の低下も少なかった。

### 【結論】

今後、筋音図を用いた横隔膜収縮機能特性の解析には

更に呼吸機能との関連等を検討する必要がある。また筋疾患、特に障害され得る筋線維タイプの同定には非常に有用と考えられた。

### 【参考文献】

1)Orizo, C.:Muscle sound: basis of the introduction of a mechanomyographic signal in muscle studies. Crit.Rev.Biomed.Eng. 21: 201-243, 1993

2)赤滝久美、三田勝己:筋音による筋収縮過程の推定. 日本 ME 学会雑誌 BME. 8:30-38, 1994

3)Akataki, K., Mita,K., Wakatabe, M.,et al.:Mechanomyogram and force relationship during voluntary isometric ramp contractions of the biceps brachii muscle. Eur.J.Ap.Physiol. 84:19-25, 2001

4)Petitjean, M., Bellemare, F.: Phonomyogram of the diaphragm during unilateral and bilateral phrenic nerve stimulation and changes with fatigue. Muscle Nerve. 17:1201-1209, 1994

若年時より呼吸不全、Rigid spine を呈する先天性筋ジストロフィーの臨床、筋病理学的、及び遺伝学的研究。第二報

分担研究者：西平 靖  
国立療養所沖縄病院 神経内科

共同研究者：末原雅人，  
\*岡本裕嗣，\*平野隆城，\*高嶋博，\*樋口逸  
\*鹿児島大学医歯学総合研究科神経学講座(3内科)

#### 【研究背景・研究目的】

Rigid spine syndrome(RSS)は、Dubowitzにより提唱された範疇で、中核は早期からの脊椎関節拘縮を主徴とする稀な先天性ミオパチーであり、予後は比較的良好とされてきた。しかし、非福山型の先天性筋ジストロフィーのひとつとして、高度のrigid spineと若年からの呼吸不全(換気障害)をきたす群(RSMD)の存在が注目され、近年それらの症例から染色体1p35-36にリンクする家系の報告(RSMD1)、さらに原因遺伝子としてSEPNI(MIM 150330)の変異が報告されるに至った。本邦ではこのような症例が、disease entityとして認識される事が少なく、先天性ミオパチー、先天性筋ジストロフィー及び広義のrigid spine syndromeのなかから臨床的に十分に抽出されておらず、疫学的にも、遺伝学的にも殆ど検討されていない。われわれの経験した筋疾患のなかからRSMDの臨床的抽出を行い、筋病理学的検討、さらに本邦のRSMDにおける遺伝学的病因解明を目指す。

#### 【対象・方法】

乳幼児期に既に運動発達遅延、幼時期から脊柱の前屈制限、緩徐ながらも思春期以降の進行性の筋力低下、さらに歩行可能な10代からの高度の拘束性呼吸障害を呈し、知能障害は認めない、という臨床経過は本症(RSMD)を先天性筋ジストロフィーの中からでも、広義のrigid spine syndromeの中からでも十分に抽出可能な特徴であることを我々は昨年報告した。本年度はそのRSMD 3家系 3症例。すべて孤発例で両親に血族結婚はない1例の41歳男性、2例の32歳女性を対象にして検討した。RSMD1については、SEPNIの遺伝子産物であるselenoprotein Nに対する抗体により免疫組織染色を行った。またSEPNI遺伝子について各々のエクソンの両側イントロン部分にオリジナルのプライマーを設定しPCR後、自動シークエンサー(ABI PRISM377)にて塩基配列を決定した。またRSMDの中にADもしくはARのEmery-Dreifuss muscular dystrophy(EDMD)が含まれている可能性を考え、その原因遺伝子であるlamin A/C蛋白をコードするLMNA遺伝子についてSEPNI遺伝子と同様の方法によって

各々のエクソンの塩基配列を調べた。また異常を認められた部位についてはDHPLC(Denaturing High Performance liquid Chromatography)装置を用いて正常検体を対照にして比較した。

#### 【結果】

男性例において抗selenoprotein N抗体による免疫染色により他の2例および、その他の正常者および筋疾患の患者検体では見られなかった不均一な染色性を認めた。現在Western blottingによる解析を進める一方で塩基配列の分析中である。またLMNA遺伝子についても3症例について検討したところ1女性例においてexon8に塩基変異を認めた。

この変異はDHPLCでしらべたところ正常者群にはまったく認めない2峰性のピークを認めた。現在RT-PCRを行い遺伝子変異についてさらに検査を進めている。この症例において免疫組織染色でlaminin  $\beta$  1の染色性に新しい知見を得た。

#### 【考察・結論】

抗selenoprotein N抗体の染色性の異常は本邦においてRSMD1が存在する可能性を示唆する。さらなる分子生物学的検討が必要である。またLMNA遺伝子異常を認めた症例はADもしくはARのEDMDの可能性もある。本例において認めたlaminin  $\beta$  1の染色性の異常はAD-EDMD患者において年齢依存的に減少を認めることが報告されているが今回特徴的な染色性を認めた。核膜蛋白であるlamin A/Cと筋細胞膜蛋白laminin  $\beta$  1との関係を見るためにも重要な所見であり、本症の病態を知るうえでも重要な所見と思われた。

#### 【参考文献】

- (1) Mutations in SEPNI cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nature Genet.* 29: 17-18, 2001. Moghadaszadeh, B et al.
- (2) Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genet.* 21: 285-288, 1999. Bonne, G et al.
- (3) Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 66: 1407-1412, 2000. Marina Raffaele di Barletta, et al.
- (4) Skeletal muscle pathology in autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy with lamin A/C mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 27(4):281-90, 2001. C.A. Sewry et al.

筋強直性ジストロフィー剖検例における腫瘍の合併について

分担研究者： 佐野 壽昭  
徳島大学医学部人体病理

共同研究者：\*1 香川典子，\*2 西口晴美，  
\*2 小野晃代，和田美智子  
徳島大学医学部人体病理，  
\*1 徳島大学医学部保健学科，  
\*2 徳島大学医療技術短期大学部

<はじめに>

筋強直性ジストロフィー (MyD) は骨格筋のみならず内分泌異常や免疫異常を伴う多系統疾患で、腫瘍の合併も報告されている。我々はこれまで全国的主要筋ジストロフィー施設における筋ジストロフィー剖検例を剖検登録票に記入してもらい、集計を行ってきた。また、剖検輯報に掲載された筋ジストロフィー剖検例について剖検登録票と比較したところ、重複掲載例数は少なく、輯報と登録票とで病型別症例数に違いがみられ、輯報での最多病型は MyD であった。今回、剖検登録票および剖検輯報における MyD と腫瘍との合併について検討したので報告する。

<対象および方法>

日本病理学会編剖検輯報 23 輯 (1980 年) から 41 輯 (1998 年)、および同時期の剖検登録票に記載されている MyD を選び出し、合併している腫瘍の種類とその頻度を検討した。対照として、剖検輯報第 41 輯に記載されている全症例における主病理診断の性別・年齢階級別集計表を用いた。

<結果>

1. MyD 全剖検症例数 305 例 (輯報 279、剖検登録 40、重複 14) で、男性 191 例、女性 111 例、不明 3 例。年齢は 21 歳から 80 歳、平均年齢  $54.3 \pm 8.76$  歳。
2. MyD 剖検例における悪性腫瘍の合併は 39 例 43 腫瘍 (4 例は二重癌) で甲状腺癌 12 例 (うち不顕性癌 5 例)、胃癌 8 例、大腸癌 7 例、食道癌 4 例、子宮体癌 3 例、乳癌 2 例などであった。発生率は甲状腺癌 3.93% (対照 1.90%)、子宮体癌 2.70% (対照 1.11%) と対照より高く、胃癌 2.62% (対照 8.25%)、大腸癌 2.30% (対照 5.55%)、乳癌 1.80% (対照 4.06%)、食道癌 1.31% (対照 2.35%) は対照より低かった。なお、甲状腺癌は統計学的に有意に高く、胃癌、大腸癌は有意に低かった。
3. MyD 症例における良性腫瘍の合併は 70 腫瘍で、子宮筋腫 18 例、甲状腺腫 17 例、

大腸腺腫 9 例、唾液腺腫瘍 7 例 (うち耳下腺多形腺腫 2、耳下腺腺腫 2、顎下腺多形腺腫 1、顎下腺腺腫 1、唾液腺腫瘍摘出後 1)、胃腺腫 3 例、副腎腺腫 3 例などであった。発生率は子宮 16.22% (対照 4.99%)、甲状腺 5.57% (対照 1.16%)、消化管 4.26% (対照 3.47%)、唾液腺 2.30% (対照 0.015%) と対照より高く、いずれも有意差があったが、特に唾液腺腫瘍は対照の 153.3 倍と高い発生率であった。なお、石灰化上皮腫の発生はなかった。

<考察>

MyD 剖検例では悪性腫瘍は甲状腺癌が最多だったが、剖検での詳細な検索による不顕性癌が多いことも一因と考えられる。良性腫瘍では耳下腺腫瘍 1) や石灰化上皮腫 2) の合併が報告されている。本研究で耳下腺腫瘍は 4 例にあったが、石灰化上皮腫は記載症例がなかった。石灰化上皮腫は皮膚の小病変であることが多く、剖検診断に挙げられていない可能性がある。本症と腫瘍の合併については慎重な検討が望まれる。

<参考文献>

- 1) Draper M.R. and Pickers J.M. Pleomorphic adenoma and myotonic dystrophy; an association? J Lary & Otol 2000, 114 : 985-987
- 2) Geh J.L.C. and Moss A.L.H. Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy; a familial association. Bri J Pla Surg 1999, 52 : 143-145

筋ジストロフィー剖検登録の現況ならびに筋ジストロフィー剖検心における心筋細胞の細胞接着に関する免疫組織化学的検討

分担研究者： 佐野 壽昭  
徳島大学医学部人体病理

共同研究者： 和田美智子, \*1 香川典子,  
\*2 小野晃代, \*2 西口晴美  
\*1 徳島大学医学部保健学科,  
\*2 徳島大学医療技術短期大学部

### 1. 筋ジストロフィー剖検例登録の現況

本年度は3例が登録され (Duchenne 2, Myotonic1)、総数465例となった。病型別登録数は以下の通りである。

Duchenne	310	Female DMD	2
Becker	11	Emery-Dreifuss	2
L-G	15	Malignant L-G	3
FSH	6	FCMD	41
Ullrich	2	CMD, nos	10
Distal	2	Myotonic	53
Unclassified	8		

### 2. 筋ジストロフィー剖検心における心筋細胞の細胞接着に関する免疫組織化学的検討

我々は以前筋ジストロフィーにおいて心筋細胞の変性萎縮に伴い、細胞接着分子 N-cadherin や  $\beta$ -catenin の発現が低下していることを報告した。今回、connexin43 (Cx43) と integrin  $\beta$ 1 の発現を検討したので報告する。

#### <対象および方法>

対象は国立療養所徳島病院で剖検された Duchenne muscular dystrophy (DMD) 21例、Becker muscular dystrophy (BMD) 4例、Myotonic dystrophy (MyD) 4例である。各剖検心において Cx43、integrin  $\beta$ 1 の発現をそれぞれに対する特異的モノクローナル抗体を用い、labelled streptavidin biotin (LSAB)法で免疫染色した。対照として筋ジストロフィー以外の剖検心を用いた。

#### <結果>

1. Cx43 は対照では心筋細胞の介在板に存在し、

integrin  $\beta$ 1 は心筋細胞の細胞膜に存在した。

2. Cx43 の介在板での発現は、DMD および BMD では対照と比較し低下し、MyD ではさらに低下していた。ただし DMD の2例では発現が保たれていた。Cx43 の発現程度と心重量、不整脈、心不全との関連は明らかでなかった。

3. Integrin  $\beta$ 1 の発現は DMD および BMD では25例中17例で低下し、8例は対照と同様であった。MyD では全例対照と比較し低下していた。

4. Cx43 はプルキンエ線維の介在板にも発現し、心筋細胞での発現が低下している場合でも明瞭に認められた。なお、integrin  $\beta$ 1 の発現はプルキンエ線維には認めなかった。

#### <考察>

心筋梗塞や心筋症患者の心筋細胞において Cx43 や N-cadherin の発現が低下していることが報告されている<sup>1)</sup>。筋ジストロフィーにおいても変性萎縮した心筋細胞で Cx43、integrin  $\beta$ 1 の発現が低下していた。心筋細胞の介在板での Cx43 の発現低下は不整脈を引き起こすと考えられており、今回の結果は筋ジストロフィーにおいて心筋細胞間での刺激伝導が障害され、不整脈の原因になるのではないかと考えられた。一方、筋ジストロフィー心においてプルキンエ線維の Cx43 の発現は作業心筋に比べ、保持されていることが明らかとなり、今後より中枢の心刺激伝導系の Cx43 の発現についての検討が必要である。

#### <文献>

1) Kostin S et al. Gap junction remodeling and altered connexin43 expression in the failing human heart. Mol cell Biochem 242:135-144, 2003

心不全に対するβブロッカー療法：β1受容体自己抗体測定の有効性に関する研究

分担研究者： 池田 宇一  
信州大学大学院医学研究科

共同研究者： \*去川睦子, \*山本啓二  
\*自治医科大学循環器内科

### 【緒言】

心臓におけるアドレナリン受容体の70-80%はβ1受容体であり、最近、β1受容体の第2ループに対する自己抗体が心筋刺激作用を有し、心毒性作用を発揮することが報告され、拡張型心筋症による心不全の病態に関与している可能性が推測されている。そこで我々は、拡張型心筋症などの心不全発症におけるβ1受容体自己抗体の関与、さらにその測定がβブロッカー療法の有効性の判別に役立つかについて検討を続けている。

### 【方法】

#### (1) γグロブリン分画の調整

心不全患者の血清よりカラム法によりγグロブリン分画を調整した。

#### (2) ラット心筋細胞の培養

生後1日目の新生児ラットの心臓から酵素法にて培養心筋細胞を調整した。自動拍動を呈する心筋細胞に心不全患者のγグロブリン分画を添加し、拍動数の変化をビデオ下に観察した。

#### (3) ELISAキットの作成

β1受容体の第2ループのアミノ酸(197-222)を合成し、β1受容体自己抗体を認識するELISAキットを作成した。作成したキットを用いて、患者血清中のβ1受容体自己抗体を測定した。

### 【結果】

#### (1) 心筋細胞の拍動数におよぼすγグロブリン分画の作用

心不全患者10名のγグロブリンをラット培養心筋細胞に添加したところ、自動拍動数が減少したのは10名中5名、変化しなかったのが2名、増加したのが3名であり、有意な傾向は認められなかった。

#### (2) β1受容体自己抗体の測定

β1受容体自己抗体を認識するELISAキットを作成し、自己抗体を測定した。まず始めに、自己抗体が産生されやすい膠原病患者15名でβ1受容体自己抗体

を測定した。15名中8名で自己抗体が陽性であった。現在、さらに、心不全患者を対象にβ1受容体自己抗体の測定を開始している。

### 【考察】

心不全患者において免疫グロブリン吸着療法の臨床試験が開始されており、その有効性が報告されている。免疫グロブリン吸着療法が有効な機序の一つとしては、一部の心不全患者ではβ1受容体自己抗体が存在し、その自己抗体の作用により常に心筋細胞のβ1受容体が刺激され、心筋障害をきたしている可能性が推測されている。また一方、β1受容体自己抗体価が陽性の心不全患者において、特にβブロッカー療法が有効である可能性も推測されている。

そこで、まずβ1受容体自己抗体のbioassayとして、培養ラット心筋細胞の拍動数に対する心不全患者のγグロブリン分画の作用について検討した。γグロブリン分画には、β1受容体に対する生理活性は認められなかった。同時に、平成14年度からβ1受容体自己抗体測定を開始している。市販のELISAがないため、β1受容体第2ループのアミノ酸を合成し、ELISAキットを作成した。膠原病患者の血清で測定したところ、高率に自己抗体が陽性であった。現在、心不全患者を対象にβ1受容体自己抗体の測定を進めている。

### 【結論】

一部の患者においてβ1受容体自己抗体の存在が明らかになった。今後、心不全患者においてβ1受容体自己抗体の存在について明らかにすると共に、本自己抗体の測定がβブロッカー療法の有効性の判別に有用かさらに検討していく。

新しく開発された補助人工心臓 EVAHEART の臨床応用と筋ジストロフィー患者に対する補助人工心臓を用いた治療の将来展望

分担研究者： 許 俊鋭  
埼玉医科大学心臓血管外科

共同研究者： 西村元延  
埼玉医科大学心臓血管外科

#### 【目的】

筋ジストロフィー患者の予後に関与する大きな問題の一つに心不全がある。内科的治療が奏功しないような重症の心不全に対しては心臓移植が現在のところ最も有効な治療法であるが、わが国では脳死臓器提供の数が少なく現実的ではない。近年、重症心不全に対する治療方法として補助人工心臓を用いた治療が注目を集めている。補助人工心臓は、主に左室補助人工心臓 (LVAS) として用いられ、現時点では、心臓移植を待機している間の数ヶ月から 1-2 年間のつなぎ (ブリッジ) として主に用いられている。また装置の改良と共にさらに長期の補助が可能となることも期待されており、さらに LVAS による循環補助中に心機能が改善し、循環補助より離脱しうる症例も報告されている。したがって、LVAS を用いることにより筋ジストロフィー患者の予後を改善しうる可能性がある。しかしながら、現在長期循環補助に主として用いられている体内埋め込み型補助人工心臓は腹腔内あるいは腹壁に留置されるポンプ本体が大きく、筋ジストロフィー患者に対する応用は困難が予想される。新しく開発された補助人工心臓 EVAHEART は、従来の埋め込み型補助人工心臓が拍動型ポンプであったのに対し、定常流の遠心ポンプである。このため、ポンプの小型化が可能となった。EVAHEART は近々、臨床治験がおこなわれる予定であり、その臨床応用が期待されている。EVAHEART の臨床応用により筋ジストロフィー患者への補助人工心臓の適用が可能になることが期待される。

#### 【方法】

①EVAHEART の臨床応用に向けて、fresh cadaver を用いたポンプの fitting 実験を行い、最適なポンプの埋め込み手技を確立する。②筋ジストロフィー患者に対する応用のため、筋ジストロフィー症例の CT データを解析し、EVAHEART の体内埋め込みが可能か否かについて検討する。

#### 【結果】

①EVAHEART は本体重量 350 g と従来の埋め込み型補助人工心臓の重量約 1 kg に比して小型軽量であり、左室心尖部の腹腔側に容易に埋め込むことが可能であった。多少の胸郭変形や脊椎変形を有していても十分に体内への埋め込みが可能なものと考えられた。

②筋ジストロフィー症例の CT データを用いた解析は、国立療養所川棚病院の協力を得て、現在 CT データを蓄積中である。

#### 【考察】

新しい埋め込み型補助人工心臓 EVAHEART は体内埋め込み部分の重量と体積は、従来の埋め込み型補助人工心臓の 1/3 以下であり、体格の小さな患者や胸郭変形や脊椎変形を有した症例に対する使用には非常に有利で、画期的であると考えられる。今後、さらに fresh cadaver 実験を繰り返すことにより埋め込み手術手技を確立すると共に、重症心不全患者を対象とした臨床治験を通して、臨床データを蓄積する予定である。これらのデータと CT 解析により得られたデータにより、EVAHEART の筋ジストロフィー症例への臨床応用を目指す予定である。

#### 【結論】

新しく開発された埋め込み型補助人工心臓 EVAHEART は従来の埋め込み型補助人工心臓に比して画期的に小さく、このポンプの臨床応用を進めることによって、筋ジストロフィー患者の心不全治療に用いることが可能となり、さらには予後の向上が期待される。

筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対する外科的治療とその成果 ——手術により何がよくなったのか?——

分担研究者： 高相 晶士  
国立療養所千葉東病院 整形外科

共同研究者： 井上雅俊, 丸田哲郎, 大塚嘉則,  
\*1 南 昌平, \*2 中田好則  
国立療養所千葉東病院整形外科,  
\*1 千葉大学大学院医学研究院整形外科学,  
\*2 船橋整形外科西船クリニック

### 【緒言】

筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対する手術治療は筆者らの経験や、以前の報告等を含めても我が国においては、未だその数は十分と言えず、治療体系は確立されていない。筆者らは1997年7月から2003年7月までに筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対し後方矯正固定術を14症例行ってきたので、それらにつき、検討、考察を行いその効用と反省について再考したい。

### 【対象と方法】

1997年7月から2003年7月までに脊柱変形に対し後方矯正固定術を行った14症例を対象とした。疾患の内訳はDuchenne型筋ジストロフィー(DMD)13例、肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)1例であり、LGMDの1例が女性であり、他のDMDの13例は男性であった。全症例自己血を1000ml~1200ml貯血し、術中は回収血輸血も併用した。手術方法は脊椎後方矯正固定術であり、固定する範囲はカーブを含み、上位は胸椎とした。下位はDMDは第5腰椎までの固定としLGMDはカーブの最下部の第2腰椎までとした。初期の2例は上位胸椎までの固定を行っているが、症例3以後は頸椎を含めた上位胸椎の可撓性の温存のため、中位胸椎までの固定として固定範囲を短縮したが、最近の症例はまた上位胸椎まで固定している。また、症例6までは時間短縮の考慮からワイヤーとフックのみの脊椎への設置としたが、以後は矯正と固定性に優れる椎弓根スクリュウを腰椎に用いている。それらの症例について、術前術中術後の問題点や合併症、変形の矯正、手術時間、出血量、呼吸能の変化、生活上での変化を検討、考察した。

### 【結果】

側弯度は平均で術前69°が術後27°に、後彎は術前73°が術後34°に矯正された。呼吸能の変化を%VCで経過観察した。全例侵襲の大きな手術を行うことによる術直後の呼吸能の低下を認めず、一時的にせよ%VCが良くなった症例も存在した。しかし経過を長くみると、呼吸能の低下は続き、その経過様式は以前より報告されてきた自然経過と同様であった。手術時間は、通常の側彎症手術と比べ、固定範囲も大きく、変性し、硬化した軟部を展開したり、ワイヤーを多数設置するために、平均7時間5分(5時間36分~9時間7分)であり、長い傾向であった。出血量は、平均1531ml(630~2755ml)で、輸血は全て自己血と術中自己血回収装置(セルセーバー)による回収血と術後セルセーバー回収血で対処し、同種血輸血は全例行なっていない。

DMDの13例とも術前座位バランスが悪く自力保持が困難であった。LGMDの1例は歩行可能であったが、バランスが悪く、美容上の問題も大きく、強く手術を望んだ。またDMD5例に座位での強い腰痛を認めたが、座位バランス不良は術後全例改善し、強い腰痛も術後早期に消失した。その他、坐位がとりやすくなった、家族による介助が容易になった、下肢鈍痛がとれた、飲食が容易になった、呼吸が楽になった、遊びが楽になった、将来の不安が解消された。などであり、Quality of Lifeの向上が認められた。問題点は、自己血貯血採血中に迷走神経反射を来した症例が2例、術後の問題点として、創部離開4例、尿路感染3例、心不全(頻脈)3例、呼吸抑制1例、座位での強い腰痛4例、頸部の筋力低下6例、感染徴候を認めない原因不明の発熱5例が認められたが、全例軽快した。しかし、原因不明の発熱の1例は尿中ミオグロビン陽性であり、特に、臨床的問題はなかったが、悪性高熱症も疑われた。インプラントの問題としては、体の小さな症例には現存のインプラントが大きすぎ、閉創するのに、皮膚と皮下組織がとどかず、形成処置が必要である症例が存在したり、手術後数年経ってから、判明してきた事実としては、病状が進行し、るい瘦が進むにつれ、設置した体内のインプラントが外より触れる症例が現れたり、固定範囲が通常側弯症手術と比べ大きいと、インプラントの上部先端が、頸部より皮下を突き抜け出ようとしてきている症例も存在した。今後インプラントの形状やサイズの選択は益々慎重であるべきと考えられた。また、術直後は体幹バランスが良くとも経時的に悪化する症例も存在した。総じて手術後の感想としての満足度は高かったが、全てに満足しているわけではなく、介助がかえって困難になった、食事が大変になった、病院が遠く通院が困難であった、などの本音も聞かれ、今後の検討が必要であると思われた。

### 【考察と結論】

近年の筋ジストロフィー患者の生命的予後は急速に改善されつつある。筆者らの14例の手術経験を通じて判明してきた事は、呼吸能と延命効果については、当初、呼吸能の改善をも期待したが、実際には、%VCの改善は認めず、不変もしくは漸減の傾向を認め、手術を行わない症例の自然経過と変わりのない経過をたどる事が判明しつつある。そこで、現在、筆者らは進行性の脊柱変形に伴う胸郭の狭小化による、肺活量の低下の阻止や、人工呼吸器への移行を容易にする効果があると推察している。結論的には、脊柱変形に対する手術の最大の効用は、自然経過に任せてしまえば、ADLが悪化の一途をたどることが必至の筋ジストロフィー患者のQuality of Lifeの向上を図ることであると考えられた。しかし筋ジストロフィー患者は心不全や呼吸不全をすでに合併していることが多く、その他のリスクも高く周術期の問題は極めて多い。このため、手術にあたっては十分なインフォームドコンセントが不可欠であり、相互の信頼関係の樹立と、慎重な手術適応の決定が極めて重要である。

## 筋ジストロフィー症の脊柱側弯症手術における自己血輸血と周術期管理

分担研究者： 高相 晶士  
国立療養所千葉東病院

共同研究者： 井上雅俊，丸田哲郎，  
大塚嘉則，\*中田好則  
国立療養所千葉東病院，  
\*船橋整形外科西船クリニック

### 【目的】

筋ジストロフィー症の脊柱側弯症手術は合併症頻度が高く、周術期管理には問題点が多い。脊柱側弯症手術は未成年者の手術であり、術中、術後の出血量が多いことから一般にエリスロポエチンを併用した自己血輸血が行われているが、エリスロポエチンは血液粘度の上昇をもたらし、線溶凝固能を亢進させ血栓性静脈炎や肺塞栓症発症を発症させる可能性も示唆されている。筋ジストロフィー症患者は特発性脊柱側弯症患者より易出血性であり、加えて線溶凝固系異常も報告されている。われわれは筋ジストロフィー症の側弯症手術における周術期管理とエリスロポエチンを併用した自己血輸血の経験を報告する。

### 【方法】

1998 年以降、当院で側弯症手術を受けた筋ジストロフィー症患者は 14 例 (Duchenne 型 13 例、肢帯型 1 例) で、手術時年齢は平均 13.2 歳、体重は平均 42.3kg、術前 Cobb 角は平均 68.7 度、%FVC は平均 52.7% であった。入院時血液検査では、Hb 値は平均 13.5 g/dl、血小板数は平均 25.0 万/ $\mu$ l であり、出血時間は平均 2.6 分、PT 時間は 11.8 秒、APTT 時間は 31.8 秒、fibrinogen は 269 mg/dl であった。術前自己血貯血は週 200-400ml の採血を 3 回行い、エリスロポエチン皮下注と、鉄剤投与を行った。手術は全例後方 instrumentation 手術を選択し、術中、術後に洗浄式自己血回収装置 (セルセーバー) による回収血自己血輸血を併用した。

これら 14 例全例で術後 Cobb 角、固定椎体数、術中、術後出血量、術前貯血式自己血量、回収血自己血量、周術期の Hb 値、血小板数、同種血輸血回避率、および合併症の有無を調べた。さらに最近の 5 例にはエリスロポエチン投与前後で線溶凝固系マーカーである TAT (Thrombin-antithrombin III complex)、PIC ( $\alpha$  2-plasmin inhibitor complex)、D-dimer の推移を調べた。

### 【結果】

術後 Cobb 角は平均 27.1 度、固定椎体数は平均 13.5 椎体であった。術中出血量は平均 1531.4ml に対し、

貯血式自己血量は平均 1022.9ml、回収式自己血量は平均 867.4ml であった。術前日、術後 2 日目、術後 7 日目の平均 Hb 値は 12.0、10.8、11.5 g/dl、平均血小板数は 28.5 万、14.8 万、31.6 万/ $\mu$ l で、同種血輸血回避率は 100% であった。合併症は術後創離開 4 例、尿路感染症 4 例、洞性頻脈 3 例、電解質異常、鎮痛剤による呼吸抑制、ミオグロビン尿が各 1 例で、術前自己血採血については血管迷走反応 1 例、採血困難で大腿静脈から採血した症例が 1 例あったが、全例対症療法が有効であった。一方、血栓性静脈炎や肺塞栓症の合併はなく、線溶凝固系マーカーの推移を調べた症例でもエリスロポエチン使用による凝固系の亢進はみられなかった。

### 【考察】

同時期に同じ術者が行った特発性脊柱側弯症の後方 instrumentation 手術の術前 Cobb 角は平均 54.2 度、術中出血量は平均 880ml、固定椎体数は平均 9.8 椎体であることから、筋ジストロフィー症の手術は特発性脊柱側弯症の手術より侵襲が大きい。一方、特発性脊柱側弯症の術前の Hb 値は 11.8 g/dl で筋ジストロフィー症患者と有意差がなかったが、術後 2 日目、7 日目の Hb 値は 12.2g/dl、12.7g/dl で、筋ジストロフィー症患者の Hb 値が有意に低かった ( $P < 0.05$ )。術前 Cobb 角と術中出血量の関係については、Cobb 角 60 度未満では平均出血量 1042ml であるのに対し、60 度以上では 1899ml と有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。

### 【結論】

筋ジストロフィー症患者の手術においても、他の脊柱側弯症手術同様にエリスロポエチンを用いた自己血輸血は有用であると考えられる。ただし筋ジストロフィー症の側弯症手術は出血量が多いため、同種血輸血を回避するには Cobb 角 60 度未満で手術を行うことが望ましい。

## 慢性心不全患者に対するβ遮断薬導入後の心事故発生例の検討

分担研究者： 安村 良男  
国立病院大阪医療センター

共同研究者： 佐々木典子, 金智隆, 橋村一彦,  
花谷彰久, 中谷敏, 山岸正和, 北風政史, 宮武邦夫  
国立循環器病センター内科心臓部門

### 【目的】

β遮断薬は慢性心不全患者の予後を改善するが(1, 2)、β遮断薬導入成功例でも突然死や遠隔期に心不全を再発する症例は存在する。本研究の目的はどのような症例が突然死をおこしたり、導入後遠隔期に心不全を再発するのか、また再発後はどのような経過をたどるのかを検討することである。

### 【方法】

拡張型心筋症と診断され、NYHA I～III で安定した慢性心不全患者連続131例に20mg/日を最終到達量としてcarvedilol (CAR)を導入した。心エコー法による左室拡張末期径(Dd)、RI 左室造影による駆出率(EF)、MIBGの洗い出し率(WR)を計測した後にCARを導入し、以後の心事故発生を追跡した。1)急性心不全による入院、2)死亡(突然死、心不全死)、3)外科的処置、ICD作働、LVAS装着を心事故とした。

### 【結果】

3例(2.3%)は心不全悪化のためCARの導入に失敗した。この症例は死亡に至ったか、外科的処置を必要とした。導入成功例のうち、21例に心事故が発生した。6例(4.5%)は突然死した。この症例はCAR導入前WRが高値(60-78%)でかつ左室拡大が高度であった(Dd>70mm)。15例(11.3%)は心不全増悪による再入院を要した。この15例中6例は以後にLVAS装着を施行したか死亡した。15例中9例は内科的治療で対処できたが、全例心不全軽快後NYHAは悪化した(2.1±0.2から2.8±0.3)。また9例中6例はその後心不全にて再入院を繰り返した。すなわち、心不全増悪による再入院を要した15例のうち12例は心不全軽快後に再度心事故が発生した。

### 【考察】

慢性心不全患者においてBNP値は突然死の予知に有用との報告がある(3)。しかし、本研究では心不全入院例と突然死例はいずれも心事故非発症例に比し、BNP値は高いがBNP値で両者は区別できなかった。CAR導入前WRが高値かつ左室拡大が高度の症例はCAR導入成功後の突然死の可能性があり、WRは突然死の予知に有効の可能性はある。CAR導入中でも、導入成功後でも心不全を再発する患者は心不全軽快後もさらなる心事故の発生率が高い。これらの患者はβ遮断薬治療の限界と考えられ、他の追加治療法を考慮する必要がある。

### 【結論】

WRはcarvedilol導入後の突然死の予知に有用であることが示唆された。また、carvedilol導入成功後遠隔期に一度心不全を再発した症例は心不全軽快後も心事故を再発する可能性が高い。

### 【文献】

- (1) Colucci WS, Packer M, Bristow WS et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 94:2800-2806, 1996
- (2) Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1651-1658,
- (3) Berger RB, Huelsman M, Strecker K et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-2397

## Duchenne 型進行性筋ジストロフィーに合併する心筋症に対する早期治療及び早期診断について

分担研究者： 尾形 仁子  
札幌社会保険総合病院 内科循環器科

共同研究者：\*石川 悠加, \*石川 幸辰, \*南 良二  
\*国立療養所八雲病院小児科

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー (DMD) は若年時より重篤な心筋障害を合併し、拡張型心筋症及び心不全発症のハイリスク群と考えられる。本症は骨格筋障害のため心負荷が軽減されており、心機能が低下しても無症状で経過する場合が多い。このため症状が出現した時は心不全がかなり進行していると考えられる。DMDにおいては早期から心筋障害のスクリーニングを行ない、早期診断、早期治療により心筋保護に努める必要がある。

【目的-1】従来本症においては心不全発症後に治療が開始された例がほとんどである。我々は本症の心筋障害が重篤であるため早期から治療を開始する必要性を痛感し、ACE阻害薬、β遮断薬を中心とした早期治療を数年にわたり行ってきた。今回DMDにおける早期治療について症例に基づき検討する。

【症例-1】30歳。治療開始時(22歳)の左室拡張末期径(LVDd)57mm、左室内径短縮率(%FS)23%。8年後の現在LVDd50mm、%FS24%と心機能は維持され、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は10pg/ml以下と極めて低値。

【症例-2】24歳。治療開始時(15歳)のLVDd54mm、%FS17%。9年後の現在LVDd56mm、%FS19%と心機能は維持され、BNPは20-30pg/ml以下と低値。

【症例-3】29歳。治療開始時(24歳)のLVDd63mm、%FS16%。5年後の現在LVDd53mm、%FS14%と心機能は維持され、BNPは20pg/ml以下と低値。

【目的-2】本症における心筋障害の診断には心エコー図(UCG)が有用である。本症はハイリスク群であるため確定診断時から心臓精査を行なう必要があり、また早期からの経過観察も可能である。心

筋障害が重篤になるのを回避するためには、今後preclinicalの時期からの経過観察が必要になると思われる。最近UCGによる心筋組織性状の評価によりDMDのpreclinicalな心筋障害を評価する試みが報告された(1)。我々も早期からの左室壁運動異常に注目し、preclinicalな心筋障害の兆候の可能性について検討している。症例とともに報告する。

【症例-1】10歳。心不全症状なく、UCGでもLVDd44mm、%FS32%と正常。UCGの傍胸骨左室短軸像で乳頭筋レベル以下の下壁に壁運動異常を認める。

【考案】心不全患者の早期診断、早期治療は内科領域においても重要な課題である。DMDの心合併症に対する至適な治療開始時期の指標や治療のプロトコールについての検討が今後必要となると考えられる。

【文献】(1) Giglio V, Pasceri V, Messano L et al. Ultrasound tissue characterization detects preclinical myocardial structural changes in children affected by Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol 2003;42:309-16

当院におけるジストロフィン遺伝子診断の現状とマイクロアレイを用いた迅速診断法の開発 (第2報)

分担研究者： 竹島 泰弘  
神戸大学大学院医学系研究科小児科学

共同研究者： 八木麻理子, \*橋本博支, \*安田剛,  
\*渡辺一史, 松尾雅文  
神戸大学大学院医学系研究科小児科学,  
\*北海道システム・サイエンス株式会社

### 【目的】

Duchenne 型/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) の診療において、ジストロフィン遺伝子異常の同定は診断という意味のみではなく、治療法を検討する上においても必要不可欠なものである。当院では平成 11 年に遺伝子診療部が開設され、また進行性筋ジストロフィーの DNA 診断が高度先進医療として承認されており、積極的に遺伝子診断に取り組んでいる。しかし、ジストロフィン遺伝子が巨大であり、また欠失・点変異など多彩な遺伝子異常がみられるため、従来の診断法は長時間を要する、欠失の断端を同定できない、あるいは点変異の同定が困難であるなど十分なものではなかった。今回、当院におけるジストロフィン遺伝子異常のまとめを呈示し、現在開発に取り組んでいるマイクロアレイを用いた迅速遺伝子診断法に関して報告する。

### 【対象・方法】

平成 3 年より 15 年 7 月の間に当院小児科あるいは遺伝子診療部を受診した 194 家系 221 人 (DMD157 家系、BMD37 家系) を対象とした。遺伝子変異はサザンプロット法、PCR 法およびジストロフィン mRNA の解析によって検討した。

ジストロフィン遺伝子欠失診断用マイクロアレイとして、昨年度は cDNA マイクロアレイを用いて検討しその結果を報告したが、今回は、各エクソン内の 60 塩基の配列のオリゴ DNA をスライドガラスに固定化したオリゴマイクロアレイを作成し、その有用性を検討した。

症例から得られた DNA は、3 反応に分けたマルチプレックス PCR 法を用いて、全エクソンを同時に増幅した。その後、正常ゲノムより増幅した各エクソンを Cy3 によって、DMD 症例のゲノムより増幅したエクソンを Cy5 によって標識した。正常および症例の DNA をオリゴマイクロアレイへ競合ハイブリダイゼーションさせ、各スポットにおける両者の比より欠失エクソンの同定を行った。

### 【結果】

平成 10 年までの 78 家系 (DMD52 家系、BMD26 家系) では欠失 42 家系 (53.8%)、重複 1 家系 (1.3%)、その他の変異が 12 家系で、23 家系が変異未同定であった。一方、遺伝子診療部が開設された平成 11 年以降は全症例において変異を同定するように検討を行っており、その間の 116 家系 (DMD105 家系、BMD11 家系) では欠失 66 家系 (56.9%)、重複 10 家系 (8.6%)、微小変異は 22 家系 (19.0%) で、18 例 (15.5%) は、現在微小変異を解析

中である。全期間を通じて、欠失は 55.7%、重複は 5.7% であった。微小変異は 34 家系において同定されており、ナンセンス変異 24 家系、スプライシング異常を生じる変異が 13 家系であった。

次に、オリゴマイクロアレイの有用性を、エクソン欠失を有する DMD 症例の DNA を用いて検討を行った。まず、正常および DMD 症例 (エクソン 5-11 欠失) のゲノム DNA より、マルチプレックス PCR 法によって全エクソンを増幅した。正常 DNA の各エクソンの増幅産物を Cy3 によって、DMD 症例の DNA の各エクソンの増幅産物を Cy5 によって標識し、マイクロアレイに競合ハイブリダイゼーションさせたところ、目視においてもエクソン 5-11 の蛍光強度は明らかに減弱していた。さらに、エクソン 5-11 において Cy3/Cy5 比はいずれも 25 以上であった。他のエクソンの Cy3/Cy5 比は 2 以下であり、エクソン 5-11 の欠失を明確に診断することが可能であった。

エクソン 48-54 の欠失など、他の欠失を有する DMD 症例においても同様の検討を行ったところ、同様に欠失を同定することが可能であった。

### 【考察】

今回、マイクロアレイを用いた欠失エクソン診断システムの検討を行い、迅速かつ正確に欠失エクソンを診断することが可能であった。

私達は DMD の治療として、アンチセンスオリゴヌクレオチドによってエクソンスキッピングを誘導し、フレームシフト欠失をインフレームに修正する分子治療の臨床応用を検討している。また、ゲンタマイシンによってナンセンス変異の読み飛ばし、機能を有するジストロフィン蛋白の発現を誘導する分子治療の有用性が *in vitro* において明らかにされており、臨床における検討が開始されている。このような状況において、欠失の断端を正確に診断する、あるいはナンセンス変異を迅速に診断することは必要不可欠なことである。しかしマルチプレックス PCR 法では 19 エクソンの有無の診断しか行なえず、また、サザンプロット法は迅速な診断法とは言い難い。一方、微小変異の同定は膨大な時間と労力を要する。

今回、オリゴマイクロアレイを用いた欠失診断システムを開発し、その有用性を明らかにすることができた。cDNA マイクロアレイに比べてオリゴマイクロアレイは均一な製品を大量生産することに適しており、将来、広く診断システムとして普及し得る可能性を示している。

また、今回迅速に全てのエクソンを増幅する方法として、マルチプレックス PCR 法を検討した。エクソン数が 79 と非常に多いため、3 チューブに分けて増幅しそれらを混ぜ合わせることによって検討したところ、全エクソンを増幅することが可能であった。

今後、点変異解析用マイクロアレイを開発していく予定である。

EM-algorithm による生存関数の推定

分担研究者： 菊池 泰樹  
 分担研究者所属： 長崎大学医学部保健学科

共同研究者： \*1 野間口謙太郎, \*2 安楽和夫  
 \*1 高知大学理学部, \*2 西南学院大学文学部

【目的】臨床試験における生存関数の新しい推定方法について検討する。

【方法】生存時間分析においては通常、生存時間  $T$  の分布として指数分布,あるいはこれを一般化した Weibull 分布が仮定される。ここでは、この分布を一般化して次の密度関数

$$f(t; \theta) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{c}{\eta} \left(\frac{t}{\eta}\right)^{c\alpha-1} \exp\left(-\left(\frac{t}{\eta}\right)^c\right)$$

をもつ Gamma-Weibull 分布を仮定する。このときの生存関数は

$$S(t; \theta) = P(T > t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{(t/\eta)^c}^{\infty} v^{\alpha-1} e^{-v} dv$$

のように積分の形で与えられる。ここで、パラメータは  $\theta = (\eta, c, \alpha)$  である。いま、データとして

- イベントが確認された相異なる生存時間  
 $t_0 (= 0) < t_1 < t_2 < \dots < t_j < \dots < t_m$
- $d_j$  : 同じ生存時間  $t_j$  を記録した症例数,  $d_0 = 0$
- 左閉右半開区間  $[t_j, t_{j+1})$  に  $w_j$  例が何らかの理由で追跡不能となり, 打ち切られた時間  
 $\{t_{j1}, t_{j2}, \dots, t_{jw_j}\}$
- 全症例数 :  $n_0 = \sum_{j=1}^m d_j + \sum_{j=0}^m w_j$

が得られたとする。このとき、対数尤度関数は

$$l(\theta) = \sum_{j=1}^m d_j \log f(t_j; \theta) + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} \log S(t_{jk}; \theta)$$

となり、 $\theta = (\eta, c, \alpha)$  の最尤推定量を求める事は容易でない。そこで、 $t_{jk}$  で追跡不能となった症例の生存時間  $z_{jk}$  を欠損データとみなしてモデルを構築し、欠損値をもつデータの解析に広く利用されている EM-algorithm による生存関数の推定法を開発する。そのためには、観測データ (不完全データ) を

$$y = (t_j, d_j, t_{jk}; j = 0, 1, \dots, m, k = 1, 2, \dots, w_j),$$

非観測データを

$$z = (z_{jk}; j = 0, 1, \dots, m, k = 1, 2, \dots, w_j),$$

完全データを  $x = (y, z)$  とみなせばよい。

【結果】対数尤度関数は次で与えられる。

$$\begin{aligned} \log f(x | \theta) &= \sum_{j=1}^m d_j \log f(t_j) + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} \log f(z_{jk}) \\ &= n_0(-\log \Gamma(\alpha) + \log c - c\alpha \log \eta) \\ &\quad - \frac{1}{\eta^c} \left( \sum_{i=1}^m d_i t_i^c + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} z_{jk}^c \right) \\ &\quad + (c\alpha - 1) \left( \sum_{j=1}^m d_j \log t_j + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} \log z_{jk} \right) \end{aligned}$$

E(xpectation)-step

$\ell$  回の反復後の推定値  $\hat{\theta}^{(\ell)} = (\hat{\eta}^{(\ell)}, \hat{c}^{(\ell)}, \hat{\alpha}^{(\ell)})$  が得られたとき、 $Q$ -function は

$$e_{1,jk}^{(\ell)} = E \left[ Z_{jk}^c | Y; \hat{\theta}^{(\ell)} \right],$$

$$e_{2,jk}^{(\ell)} = E \left[ \log Z_{jk} | Y; \hat{\theta}^{(\ell)} \right]$$

とおいたとき、次で与えられる (Appendix 参照)。

$$\begin{aligned} Q(\theta | \hat{\theta}^{(\ell)}) &= E[\log f(x | \theta) | \hat{\theta}^{(\ell)}] \\ &= n_0(-\log \Gamma(\alpha) + \log c - c\alpha \log \eta) \\ &\quad - \frac{1}{\eta^c} \left( \sum_{j=1}^m d_j t_j^c + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} e_{1,jk}^{(\ell)} \right) \\ &\quad + (c\alpha - 1) \left( \sum_{j=1}^m d_j \log t_j + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} e_{2,jk}^{(\ell)} \right) \end{aligned}$$

M(aximization)-step

$Q(\theta | \hat{\theta}^{(\ell)})$  を最大にする  $\theta = (\eta, c, \alpha)$  は Newton-Raphson 法によって求められる。

EM-algorithm による生存時間解析の手法を紹介した。データ解析のためのプログラム開発, Weibull 分布を仮定する従来の最尤法による推定法とのシミュレーションによる比較等が今後の課題である。

(Appendix)

$$e_{1,jk}^{(\ell)} = \frac{1}{A_{jk}^{(\ell)}} \left( \hat{\eta}^{(\ell)} \right)^c \int_{u_{jk}^{(\ell)}}^{\infty} u^{c/\hat{c}^{(\ell)} + \hat{\alpha}^{(\ell)} - 1} e^{-u} du,$$

$$e_{2,jk}^{(\ell)} = \frac{1}{A_{jk}^{(\ell)}} \int_{u_{jk}^{(\ell)}}^{\infty} \left( \log \hat{\eta}^{(\ell)} + \frac{\log u}{\hat{c}^{(\ell)}} \right) u^{\hat{\alpha}^{(\ell)} - 1} e^{-u} du,$$

$$A_{jk}^{(\ell)} = \int_{u_{jk}^{(\ell)}}^{\infty} u^{\hat{\alpha}^{(\ell)} - 1} e^{-u} du, \quad u_{jk}^{(\ell)} = \left( \frac{t_{jk}}{\hat{\eta}^{(\ell)}} \right)^{\hat{c}^{(\ell)}}.$$

在宅筋萎縮症者の医療の実態とニーズ——当事者への聞き取り調査を通して

分担研究者： 貝谷 久宣  
社団法人日本筋ジストロフィー協会

共同研究者： 河端静子，\*貝谷嘉洋  
\*上智大学大学院

## 【目的】

ノーマライゼーションの環境の中で重度の筋ジストロフィー者が将来の目標・人生設計に向けて自己実現を図っていくことが、あるべき地域社会での姿であることを前提とし、現状およびその方向へ向かうためのニーズの一環として医療に対するニーズを明らかにする。またそれを満たすためのサポートはどうあるべきかということ、明らかにするための研究の第一歩とする。

## 【方法】

地域で暮らす筋ジストロフィー者3名の自宅を本人が筋ジストロフィーである研究者（以下、本研究者）が訪問し、質的調査の1つである聞き取り調査を行う。聞き取り調査は1対1の対面で行い、1名当たりの時間は2時間程度とする。

年齢、性別、病型、同居家族などについては、予め用紙を作成し、調査のはじめに訊ねて記入する。

また、自己実現、ニーズ、コミュニティのサポートに関するものについては、半構造化インタビュー（問題中心インタビュー）とし質問内容のインタビューガイドを作成するが、順序や内容の深度については状況に応じて変更する。なお、インタビューは録音する。

さらに、調査協力者が在住する市区町村の医療サービス実態については調査票により調査する。

これらから筋ジストロフィー者の医療のニーズを分析し、あるべき医療のサポートを分析し、その後の研究の礎とする。

なお、(社)日本筋ジストロフィー協会が2001年に行った大規模アンケート調査により、当質的調査を補完する。

## 【結果】

調査はいずれも2003年11月に調査対象者の自宅を訪問して行った。

調査対象者3名の属性は、それぞれ性別、年齢、居住地、病型、最終学歴、配偶関係、同居者の順に次のようであった。ケース1：男性、40歳代、東京都、BMD、養護学校中等部、未婚、母親。ケース2：男性、40歳代、東京都、FSHD、普通高等学校、既婚、妻・子供2

人。ケース3：女性、30歳代、埼玉県、SPMA、四年生大学、未婚、両親・兄弟1名。

このうち、ケース1についてケーススタディーを行った。ADLについては座位の保持可、食事は自力でとれるが、その他については全面にわたって介助が必要。

現在受けている行政による主な給付・サービスは、次のようである。手当等：障害基礎年金（1種1級）、特別障害者手当、心身障害者福祉手当。介助：支援費制度居宅介護・日常生活支援については毎日平均7.5時間、その他に巡回入浴（年36回）。支援機器：天井走行型リフトの給付、パソコンの給付。

医療：訪問医（隔週）の往診、訪問看護（週2回）、訪問マッサージ（週1回）。なお、医療費の個人負担はない。

医療の状況は次のようである。以前は国立療養所の専門医が主治医であったが、現在はその専門医とメールで連絡を取るほか、隔週で近隣の神経内科医の往診をうけている。

訪問看護師は下半身の洗浄を行う。また、訪問マッサージ（週1回）を受けている。薬物は毎日強心剤を服用。その他、夜中は鼻マスク式人工呼吸器（NIPPV）を使用。理学療法、その他リハビリは特にしていない。診断は、筋生検、遺伝子検査による。

## 【考察】

ケース1に関しては、健康状態は安定し、医療的なことで不安はもっていないようだった。その他、風邪には気をつけていることを強調された。なお、根本治療は夢であるということ。

ケース2、ケース3については、病型の影響もあり健康状態が大変安定している。医者にかかることはほとんどなく、薬物の服用もなく、理学療法、その他リハビリは特にしていない。

## 【結論】

今回の3ケースは、本研究者の直接の知り合いである。当事者としての知識の豊富さ、また心理的障壁が少なかったためか、調査は大変スムーズに進み、アンケート調査では表現されにくい部分が、各ケースについて明らかになった。

今後、継続的に同じように調査を重ね、理論的サンプリングによりケースを増やし、客観性を担保する必要がある。

## 【文献】

Natterlund B, Ahlstrom G. : Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy. J Rehabil Med. 33(5):206-11, 2001 Sep.

Uwe Flick : QUANTITATIVE FORSCHUNG, Rowohlt Taschenbuch Verlag GmbH Reinbek, Hamburg, 1995



平成 16 年度



介入の効果判定のための

筋ジストロフィーQOL評価尺度の開発

分担研究者：川井 充  
国立病院機構東埼玉病院

共同研究者：\*1 大澤真木子, \*1 高澤みゆき,  
\*2 斉藤利雄, \*3 杉山浩志, \*4 小野美千代,  
\*5 吉田 誠, \*6 大矢 寧  
\*1 東京女子医科大学小児科,  
\*2 国立病院機構刀根山病院神経内科,  
\*3 国立病院機構箱根病院指導室,  
\*4 国立病院機構東埼玉病院指導室,  
\*5 国立病院機構下志津病院指導室,  
\*6 国立精神・神経センター武蔵病院

【背景】 近い将来、筋ジストロフィーの薬物治療、遺伝子治療などの臨床研究が盛んに行われるようになると予想される。今後、介入研究を行ったときには診察や検査所見のみならず、患者が自覚的に判断したQOLの改善も介入の効果を判断する重要視されるようになる。QOL評価は包括的尺度と疾患特異的尺度を組み合わせて行うことが一般的であるが、これまで筋ジストロフィーには疾患特異的なQOL評価尺度が存在せず、その開発が待たれていた。平成14年度、本研究班は多施設共同で筋ジストロフィーのためのQOL評価尺度開発に着手した。まず筋ジストロフィーの医療と福祉に携わっている専門家から14領域409項目の質問項目を募集し、重なりあいなどを除いて150項目の一次調査項目リストを作成した。

【目的】 平成15年度は150名の患者に対して150項目からなる一次調査を実施した。そのデータに対して因子分析を行い13の領域からなる暫定的な評価尺度を作成した。しかし、回答数が十分でなく、全項目を対象とする因子分析ができず、回答率の少なかった項目を除外することとなった。また、10歳代の患者、歩行可能な患者が少なく、我々の診療している患者集団を反映していなかった。今年度は回答数を増やした上で再度因子分析を実施し、最終的な調査表を作成した。

【方法】 全国6施設の222名の患者を対象として150の調査項目からなるアンケート調査を実施する。質問項目は14の領域のうち同じ領域の質問が続かないようにシャッフルして配列した。これは研究対象となる患者を心理的に傷つける質問があってもそれが続かないようにするためと、質問数が多いため後の方の質問の回答には疲労の影響が現れることが予想されるためである。質問は特定の回答を誘導しにくくするため、また研究対象者の心理的外傷に配慮して、一次調査の調査票作成にあたっては、例えば、生まれてきてよかったと【思わない・・・思う】という項目に関

してアンダーラインの部分5段階に分け、自分ほどのあたりに位置するかをねるという形式で行った。また答えにくい質問に対しては答えなくてもよいと指示し、さらに不適当な質問であると考えた場合はそれがチェックできるようにした。回答は無記名で行い、在宅患者の場合はいずれの施設からの回答であっても研究班事務局に郵送されるように返信用封筒を渡し、差出人の住所氏名を書かずに投函するように依頼した。集められた回答に対して、回答率95%以下の項目、不適当とされた率が5%以上の項目、中央値が5および1の項目を除外した。SYSTAT for Windows v10.2を用いてバリマックス回転の条件で因子分析を行った。因子負荷0.3以上、同等の負荷の第2因子が存在しない変数(質問項目)を選択し、さらに類似の質問を除外し、各因子に適当な数の質問が分配され全体の質問数が60になるように調整した。本研究は分担研究者の前任地である国立精神・神経センター武蔵地区倫理委員会の承認のもとに実施した。

【結果】 222名の患者の内訳は以下のとおりであった。性別：男152、女69、不明1。療養形態：在宅105、入院114、不明3。車椅子使用状態：未使用53、手動76、電動86、不明7。人工呼吸器使用状態：未使用134、夜だけ21、昼もときどき15、いつも35。気管切開陽圧人工呼吸27、非侵襲的人工呼吸51。心臓の薬：使用79、未使用125。歩行可能71名、歩行不能122名。DMD81名、BMD14名、LG22名、FSH17名、MyD40名、他27名、不明21名。19再未満24名。患者の内訳は国立筋ジス施設で診療している患者の内訳をよく反映していると考えられた。因子分析の結果11の因子が抽出され、それぞれ「1心理的安定」、「2ADDL」、「3環境」、「4希望」、「5活動」、「6健康感」、「7人間関係」、「8家族」、「9性」、「10呼吸と咽頭機能」、「11排便」と解釈した。「3環境」の中には居住環境、医療環境、生活環境が入り交じっており、便宜上3つに亜分類した。これらの質問のなかから、上記条件を満たす60項目を選択し、再度因子分析を行ったところ同じ結果を得た。各因子は良好なクロンバック $\alpha$ 値を示した。各項目をシャッフルして、最終的な調査表を作成。MDQoL-60と名付けた。

【考察】筋ジストロフィーのQOLを多面的に評価できる尺度を開発することができたが、この尺度信頼性と妥当性についてはさらに検証が必要である。今後、1)既存の一般的QOL尺度やVisual Analog Scaleとの相関、2)近接した2時点で実施したときの再現性を検討する予定である。また実際に治療研究や介護、福祉、教育などのとりくみなどの介入の効果判定に用いて、有用性を検証しなければならないと考える。MDQoL-60は当班会議のホームページでダウンロード可能とし、登録すれば無料で使用できるようにする方針である。

半定量 PCR 法・サザンプロット法不一致症例の  
ジストロフィン遺伝子解析

分担研究者：川井充  
共同研究者：津久井伸枝、加藤るみ子  
国立病院機構東埼玉病院

【目的】

当院ではジストロフィン遺伝子解析のスクリーニングとしてゲノム DNA の半定量 PCR 法を行い、単一エクソンの欠失・重複については非 RI-サザンプロット法で変異領域を確認している。半定量 PCR 法で変異が同定できなかった症例については mRNA の塩基配列解析で微小変異の検出を行っている。

今回は、われわれが遭遇した半定量 PCR 法とサザンプロット法との結果が一致しなかった 2 症例についての解析過程を報告する。

【症例】

症例 1: DMD 男性。半定量 PCR 法ではエクソン 48 に相当するピークが正常対照の約 2 倍あり重複変異と判定した。Hind III で酵素切断しゲノム DNA をプローブとして行ったサザンプロット法では、エクソン 48 の 5' 側部分のバンドは 2 コピー分認められるのに対し、3' 側部分のバンドは 1 コピー分しかなく、9.6kb 付近にはジャンクションフラグメント (JF) が出現していた。Pst I で酵素切断を行ったサザンプロット法ではエクソン 48 は 2 コピー分あり、さらに 3.6kb 付近にわずかに JF が認められた。RNA 解析で 2 種類の mRNA が確認された。一方はエクソン 48 が重複している mRNA①、もう一方はエクソン 48 とエクソン 49 の間にイントロン 48 の一部 (7098+1910\_7098+1963) とエクソン 47 の 3' 側部分 (6829\_6912) およびエクソン 48 (6913\_7098) が連なったセグメントが挿入された mRNA②であり、両者はほぼ同程度に増幅していたが、正常な長さをもつ mRNA はほとんど認められなかった。ゲノム DNA の塩基配列解析により、イントロン 48 の途中にエクソン 47 の 3' 側部分以降が連結した構造の、6829\_7098+1963 重複変異と同定した。

症例 2: BMD 男性。半定量 PCR 法ではエクソン 16 のピークがなく、また母親にも正常対照の 1/2 のピーク高しか認められず、エクソン 16 の欠失変異と判定した。患者 DNA について Hind III および Pst I でそれぞれ酵素切断してサザンプロット法を行うと、ともにエクソン 16 のバンドは消失していたが、前者では 9.0kb

付近に、後者では 4.7kb 付近に JF が出現していた。さらに Bgl II で切断したサザンプロット法では、エクソン 16 の 3' 側部分のバンドは正常の位置に認められたが、5' 側部分のバンドは 6.3kb 付近に移動していた。なお半定量 PCR 法に用いたエクソン 16 のプライマーによりサイクル数を増やして PCR 反応を行ったところ、正常の長さをもつフラグメントの増幅が認められた。

【考察】

症例 1 は重複変異によりイントロン 48 のスプライス部位の認識にずれが生じ、7098+(1908\_1909)の AG を 3' スプライス部位とするスプライシングがおこり、7098+1910 以降が mRNA②上に出現したと推測される。mRNA①および mRNA②はともに in frame 変異であるが、mRNA②におけるイントロン 48 挿入部分の 7098+(1949\_1951)は stop codon になっており、蛋白合成が中断したと考えられる。

症例 2 は Hind III および Bgl II で処理したサザンプロット法の結果からはイントロン 15 の 3' 側に約 3kb の挿入が疑われたが、Pst I によるサザンプロット法の結果とは一致しない。RNA が得られていないため mRNA からのアプローチはできないが、患者および母親で PCR がかかりにくいことから、なんらかのゲノム上の構造異常が存在することが推測され、現在もエクソン 16 を中心とした領域の解析を継続中である。

半定量 PCR 法で使用しているプライマーは通常エクソン内やエクソンとの境界に近いイントロン部分に設計しているため、この 2 症例にみられるように変異の生じた部位がエクソン内やエクソン近傍にあると、半定量 PCR 法では増幅せずサザンプロット法の結果と一致しない場合がある。単一エクソンの変異の判定にあたっては、複数の解析手段を組み合わせ慎重に行う必要がある。

当院が実施している半定量 PCR 法は 3 種類の反応系からなり、全体の 71%にあたる 56 エクソンについて、エクソン単位および数塩基の欠失・重複変異の検出が可能である。今後解析できるエクソン数をさらに増やし、他の解析手段と合わせてより精度の高い解析をめざしていきたい。

ベータ遮断薬使用 Duchenne 型筋ジストロフィー症例のインターネット登録

分担研究者 田村拓久\*1

共同研究者 松村 剛\*2、本吉慶史\*3

\*1 独立行政法人国立病院機構

長崎神経医療センター

\*2 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院

\*3 独立行政法人国立病院機構 下志津病院

【はじめに】米国の慢性心不全管理に関するガイドラインでは、一般の心疾患において左室収縮機能障害を有する場合、無症状の患者にもベータ遮断薬の使用を推奨している(1)。近年、carvedilol は enalapril と早期に同時に用いることで、軽症から中等症の心不全や収縮機能障害を認める心筋の reverse remodelling に有効であることが明らかとなった(2)。一方、Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)では、慢性心不全病態の特殊性や心機能検査の困難性等の問題により、ベータ遮断薬による心不全治療は普及していない。

そこで、DMD の心機能障害および慢性心不全に対するベータ遮断薬治療法を多施設が共有し、医療現場に還元することを目的としたシステムを作成した。

【対象】Duchenne 型筋ジストロフィーで、ベータ遮断薬治療を過去に行った症例および現在治療中の症例。

【方法】川井班班員および川井班事務局の承認した医師が、「筋ジストロフィー患者のケアシステムと QOL 向上に関する総合的研究」福永班所属の医師と協力し、診療録に基づき現在までの臨床経過を下記の項目について登録する。登録された情報は、施設名や氏名など個人を特定できない形としてインターネットで閲覧可能とした。

#### 【登録内容】

- ・ 患者情報：性別、生年月日、死亡年月日、死因、最終更新の年月日とその時点での転帰、登録施設で症例を特定する目的で付加する情報
- ・ ベータ遮断薬：種類と投与量、開始と変更年月日、投与方法
- ・ イベント：治療中に生じたイベントの内容と発生年月日
- ・ 併用薬：強心薬、ACEI、利尿薬、ステロイドなどの治療薬の開始年月日と投与量

- ・ 観察項目：日常生活動作（移動能力）、人工呼吸器療法の有無と種類、心エコー所見、生化学所見、心機能重症度(NYHA)、その他の観察項目と観察年月日

【結果】2004年10月22日現在の登録症例は24例。内3例は記載内容がなかった。ベータ遮断薬開始時期が不明な症例が7例、ベータ遮断薬開始時の心機能が不明または記載されていない症例が13例、開始時の併用薬が不明な症例は10例存在した。一方、治療経過が明らかな症例は7例であった。

【考察】登録内容は、ベータ遮断薬治療を現在行っている症例のみならず、開始予定例にも重要な情報となる。さらに、新たな治療法の基礎的な情報としても貢献できる可能性がある。現時点での登録情報には不備な点も認められる。今後、登録までの方法や登録時の問題点を明らかにし、多施設がより多くの情報を共有できるデータベースの構築を推進する。

#### 【参考文献】

(1) Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. : ACC / AHA Guidelines for Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 2001;104:2996-3007

(2) Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. : The Benefits of Early Combination Treatment of Carvedilol and an ACE-Inhibitor in Mild Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN). Cardiovasc Drugs Ther 2004;18:57-66

## 長期気管切開筋ジストロフィー患者における喀痰細菌の経時的変化

分担研究者 田村拓久  
共同研究者 福留隆泰、濱崎真二、  
後藤公文、原田義高、川上健司、  
渋谷統壽  
NHO 長崎神経医療センター

### 緒言

筋ジストロフィー患者では長期にわたり気管切開や人工呼吸器管理を行う例が多い。膿性痰が持続しているが、急性増悪期を除き抗生剤の投与は行っていない。本研究では、このような患者で検出される喀痰細菌の特徴を明らかにすることを目的とする。

### 対象・方法

対象は気管切開し人工呼吸器管理している入院中の筋ジストロフィー患者6名。デュシャンヌ型筋ジストロフィーが5名(DMD1~5)で先天性筋緊張性ジストロフィーが1名(CMyD1)。DMD1は34歳男性で気管切開期間は12年。慢性副鼻腔炎の既往なし。DMD2は25歳男性で気管切開期間は9年。慢性副鼻腔炎の既往なし。DMD3は29歳男性で気管切開期間は9年。慢性副鼻腔炎の既往あり。DMD4は27歳男性で気管切開期間は10年。慢性副鼻腔炎の既往なし。DMD5は30歳男性で気管切開期間は9年。慢性副鼻腔炎の既往あり。CMyD1は9歳女性で気管切開期間は9年。慢性副鼻腔炎の既往なし。

方法1: 2000年5月から2004年8月まで毎月、気管切開口に滅菌綿棒を4-5cm挿入して拭い液を採取し細菌培養同定をおこなった。菌量は半定量的に1+~3+の三段階で評価した。

方法2: 胸部CT検査を行い、器質的な肺病変の有無を検索した。

### 結果

全ての患者で毎月2-4種類の細菌が検出された。最も多く検出されたのは緑膿菌で1回の検査で47.7%、次いで $\alpha$  streptococcusが32.4%検出された。検討期間中緑膿菌は全ての患者で検出されており、持続感染を4例で認めた。

DMD1: 月平均2.8種の細菌が検出され、グラム陽性菌が0.8種でグラム陰性菌が2.0種であった。セラチアと緑膿菌が持続して検出されていた。胸部CTでは炎症性変化を認めた。

DMD2: 月平均2.4種の細菌が検出され、グラム陽性菌が0.3種でグラム陰性菌が2.1種であった。セラチアとP.mirabilisが持続して検出されていた。緑膿菌は2002年2月から2003年6月まで消失していたが、その後は断続的に検出されている。胸部CTでは炎症性変化を認めた。

DMD3: 月平均2.2種の細菌が検出され、グラム陽性菌が0.6種でグラム陰性菌が1.6種であった。MSSAとS.maltophiliaが主に検出されていた。胸部CTでは炎症性変化なし。

DMD4: 月平均2.3種の細菌が検出され、グラム陽性菌が1.4種でグラム陰性菌が0.9種であった。 $\alpha$ -streptococcusとMSSAが主に検出されていた。胸部CTでは炎症性変化なし。

DMD5: 月平均2.0種の最近が検出され、グラム陽性菌が0.8種でグラム陰性菌が1.2種であった。Corinebacteriumと緑膿菌が主に検出されていた。胸部CTでは炎症性変化を認めた。

CMyD1: 月平均2.9種の最近が検出され、グラム陽性菌が1.4種でグラム陰性菌が1.6種であった。 $\alpha$ -streptococcusと緑膿菌が持続して検出されていた。胸部CTでは炎症性変化を認めた。

### 考察

対象となった6例の患者は全て膿性痰があり、胸部CTで炎症性変化を4例に認めた。また、緑膿菌の持続感染を4例に認めた。慢性副鼻腔炎の合併は2例で、胸部CTでの炎症性変化と緑膿菌の持続感染を伴っている例は1例であった。

慢性気管支炎などの呼吸器疾患では、少量のマクロライド系抗菌薬を投与することで血液ガスの所見や喀痰排出量が改善することが知られている。

同様の効果を対象となった患者群に期待できるものは今後の検討課題である。

## 筋強直性ジストロフィー小児の認知に関する検討

-より良い教育的配慮を求めて-

分担研究者： 大澤 真木子  
東京女子医科大学 小児科

共同研究者： 猪子香代, 寺沢由布, 高澤みゆき,  
武藤順子, 石井かやの  
東京女子医科大学小児科

筋強直性ジストロフィーは、さまざまな重症度や経過をもつ疾患である。小児科の対象となるのは、新生児期から哺乳困難や呼吸困難などの症状で明かとなる先天型と新生児期には症状が明らかでないが12歳以下で症状が明らかとなる小児型である。小児型は、筋症状が比較的軽症であるが、しばしば学習障害があるといわれている。またさらに日常の社会生活を困難にしている要因を検討すると、学習障害や認知障害だけでなく、集中力、思考の柔軟性、感情的な豊かさ、友人関係の問題などがいわれる。小児型においても中等度以上の知的障害をもつものも少なくないが、今回は、比較的知的障害の軽症の小児型の症例について、認知的特徴を明らかにし、かれらのもつ生活上の困難さとの関連を考察し、その解決方法を得るための手がかりとしたい。

対象：東京女子医科大学病院小児科を受診した小児型の症例で、WISC-III または WISC-R にて、VIQ または PIQ が 50 以上であった 6 名（8-13 歳、男児 3 名、女児 3 名）である。

方法：WISC-III または WISC-R のプロフィールについて検討した。また、その他の認知的検査、およびカルテの記述より、注意欠陥多動障害の診断基準に基づいての検討、学校や家庭での学習や対人関係の問題を検討した。

結果：WISC-III または WISC-R による VIQ（言語性 IQ）は 50 から 90、PIQ（動作性 IQ）は 47 から 72 であり、各個人における言語性検査と動作性検査得点の差をみると、後者が低得点であった。

また、これは、筋症状による検査の困難というよりは、視覚認知の問題によると考えられた。動作性検査の中で共通して低得点であったのは、とくに「積木」であった。

動作性検査の中の「絵画完成」については、言語性 IQ の高い児においては、比較的高得点であった。

一方、言語性検査においては、「理解」や「類似」で高得

点の症例もみられるが、「理解」について低得点の症例もみられた。「理解」の低得点の症例は、日常生活に於いて友人関係をもたず孤独な特徴をもっていた。

また、注意欠陥多動障害の診断基準に基づいて検討しえた症例に於いては、衝動性や多動性は持たないものの、集中困難を示していた。

考察：小児型筋強直性ジストロフィー児において、知的には普通校に於ける教育に適応可能と思われる症例に於いても、学校生活、特に対人関係に於いて困難さを伴う事がある。言語性 IQ と動作性 IQ の差をみると、前者がより高得点であり、言語的な能力やそれまでの経験を生かすことのできるような課題については、こなしていく能力をもっている。しかし、視覚認知には大きな問題がみられ、新しい視覚的な課題をこなすのは難しいと思われた。

また、集中力の問題は、注意欠陥多動障害の診断基準を満たさない症例においても配慮すべきである。これらの結果と、実生活において「高度な文章を比較的流暢に発言する事ができる」が、「その場になじまない発言となったり、言語表現から期待される本人の理解度と現実の行動が不一致」という日常的な印象を合わせて考えてみると、その集中力のコントロールや思考の柔軟性との関連が推測された。「小児では比較的得意と思われる視覚認知から、直感的に得られる理解」が不足しがちであるので、機敏に周囲に順応していくことを要求するのではなく、かれらの理解しやすい経験として積み重ねやすい課題を提示するように教育的配慮が求められる。

## 筋ジストロフィーの心不全に対するACE阻害剤と

### $\beta$ ブロッカー(carvedilol)の併用療法

分担研究者：大澤 真木子

共同研究者：\*梶本 英美,\*中西 敏雄,

\*富松 宏文,\*中澤 誠,斎藤 加代子

東京女子医科大学 小児科

\*東京女子医科大学 循環器小児科

**【目的】** アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤と $\beta$ ブロッカー(carvedilol)の併用による、筋ジストロフィー症における抗心不全療法の効果を後方視的に検討した。

**【方法】** 2002年1月1日から2002年12月31日までに受診した筋ジストロフィー症65例のうち、2回以上心エコーを施行したのは50例で、そのうち左室短縮率が0.26以下に低下していることにより抗心不全薬を開始したのは27例だった (Duchenne型23例、Fukuyama型3例、Emery-Dreifuss1例)。CarvedilolとACE阻害剤併用群14例、ACE阻害剤単独投与群13例。併用群の観察期間は3-51ヶ月(平均20ヶ月)、単独群の観察期間は5-55ヶ月(平均23ヶ月)。心エコーにより左室拡張末期径(LVIDd)、短縮率(LVSF)、後壁厚(LVPWTd)、LV Tei indexを測定した。

**【結果】** 併用群のみLVSFが改善し、維持することができた。(p=0.01)。その他の指標は変化を示さなかった。

**【結論】** 筋ジストロフィーの左室収縮不全に対し、CarvedilolとACE阻害剤の併用療法は有効である。

Multiplex Amplifiable Probe Hybridization (MAPH)法を用いたジストロフィン遺伝子エクソンの迅速な欠失・重複診断 (第2報)

分担研究者： 石川 幸辰  
国立病院機構八雲病院 小児科  
共同研究者： 石川 悠加  
国立病院機構八雲病院 小児科

【はじめに】Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)の原因であるジストロフィン遺伝子異常には、欠失、重複、点変異、欠失/挿入の微小変異、フレームシフトなど知られているが、日常的には、multiplex PCR、サザンプロットが行われている。現在、当班「遺伝子関連」プロジェクトとして、1) FISH法にジストロフィン各種断片を適用し、エクソン欠失がすでに判明しているDMD患者家系での母、姉妹らの保因者診断(三菱化学ビーシーエル)、DNA-mediatedな方法でかつ重複、欠失を79エクソンすべてでスクリーニング可能な方法として、2)DNAマイクロアレイによる方法(神戸大学小児科)、3)MAPH法(国立病院機構八雲病院)の3つのシステムを開発し、実用化にむけ取り組んでいる。FISH法については、本年5月より、三菱化学ビーシーエルにて取り扱いを開始している。今回、私共は、MAPH法による解析結果について報告する。

【対象と方法】MAPH法は、両端に共通配列を持つ特殊なプローブセットにより定量的サザンプロットを行い、回収されたプローブをPCR増幅し蛍光DNAシークエンサーで欠失、重複を解析する方法である。Amplifiable probe (DNA probe setは、96 well plateに分注されており、各々、10ngのtemplateをPCR再増幅したものは、平成14年10月に、DR. JT den Dunnen (Leiden University Human and Clinical Genetics, The Netherlands)とDNA probeのmaterial transferの同意契約を終え、同年12月末に入手し、平成15年度班会議において、基礎的な予備実験結果を報告した。方法は、1) micro-southern blot: 白血球由来の高濃度DNA (0.5-1.0  $\mu\text{g}/\text{spot}$ )をアルカリ処理しナイロンフィルターにUV-クロスリンク。ヒトCot-1 DNA、herring sperm DNA含有溶液でpre-hybridization後、probe濃度500pg/ $\mu\text{l}$  (each exon)でhybridizationを行った。60°Cで1xSSC/1% SDS、0.1xSSC/0.1% SDSで強力でwashした。2) first & second PCR: PCR増幅は、AmpliTaq Gold (PE Applied Biosystems)のkitを用いた。1st PCRは、washしたナイロンメンブレン (2x3 mm)をサンプルと

して用い、5サイクル増幅 (94°C 5min, 94°C 45sec/57°C 1min/68°C 1min、68°C 10min、final 50  $\mu\text{l}$ )、2nd PCRとして、1st PCR産物5  $\mu\text{l}$ を分取し、25サイクル増幅した。3)ALF II DNAシークエンサー: RiproGel Long Read (アマシヤムファルマシヤ)にて電気泳動した (850V, 38mA, 30W, 600min, 55°C)。解析にはファルマシヤ Fragment Manager ver1.1を用いた。

【結果】平成15年度の予備実験の結果、原法ではProbe Set A (40 exons)、B (39 exons)を96-capillaryシークエンサーを用いて分離しているが、ALF II DNAシークエンサーでの分離能を考慮し、同定を容易にするため新たにA-1 (20 exons)、A-2 (20 exons)、B-1 (20 exons)、B-2 (19 exons)のprobe setを調製した。また、一部、プローブを再精製した。結果は、79のexonをすべて認識同定できた。Multiplex PCR、サザンプロットでエクソン欠失を認めないDMD患児4例に本法を施行したところ、新しい重複(exon 12、50-52)が同定された。

【考察】Whiteらによると、重複はDMD遺伝子変異のおよそ6%を占めると報告している。本法により、重複およびmultiplex PCRで見逃されている希な欠失の診断が可能となる。最近、Yanらは、multiplex PCR/MAPH/DOVAM-S (detection of virtually all mutation-SSCP)の3段階からなる解析システムを行うと、遺伝子変異の検出率は96%にもなると報告している。内訳は、欠失: 59%、点変異: 29%、重複: 5%、見逃された欠失: 3%、変異なし: 4%であった。また、平成14年度班会議で配布した79領域の欠失エクソンの結果を入力して、欠失断端の確定、フレームシフトの有無を判定する自作PC版解析ソフト (Windows 98SE対応版)を併用するとより迅速な確定診断が可能である。将来のDMD遺伝子治療の臨床応用のためには、分子レベルの正確な記載が不可欠である。このためにも、筋ジストロフィー病棟を有する国立病院機構傘下の病院におけるジストロフィン遺伝子診断・解析システムを再構築しかつ標準化することは急務といえる。今後の遺伝子診断のシステムとして、私共は、multiplex PCR/MAPH/RT-nested PCR+PTTによりDMD遺伝子診断を進めていきたいと考えている。

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける肝および腎機能障害の評価：血清 ICDH、シスタチン-C 測定の有用性

分担研究者： 石川 幸辰  
国立病院機構八雲病院 小児科

共同研究者： \*青柳智幸、南 良二、石川悠加  
\*国立病院機構八雲病院 研究検査科  
国立病院機構八雲病院 小児科

【はじめに】 Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)では筋肉の崩壊により、血清トランスアミナーゼの特異性が損なわれるステージがある。CK 値が最も高値になる年少期でのトランスアミナーゼは、中等度以上の高値を示す。逆に成人期の DMD では筋肉量の著しい減少のため血清クレアチニン値は異常低値となる。したがって肝・腎機能の特異的に評価できる新たな指標が必要となる。DMD における血清イソクエン酸脱水素酵素 (ICDH) の有用性は広く知られているが、国内のコマーシャルラボでは現在、すでに測定が廃止されている。当科ではこれを機に試薬を自家調整し ICDH 測定をルーチン検査として行っている。一方、腎機能障害の指標として、以前から血清  $\beta$  2-マイクログロブリン ( $\beta$  2-MG) を代用していたが、分類不能型免疫不全症の患者で持続的な高値を示したケースもあり、腎特異性をより高める目的でプロテアーゼインヒビターの一つであるシスタチン C (Cys-C) 測定の有用性を検討した。

【方法】 ICDH：試薬量の削減と被検血清量の微量化および結果報告の迅速性を考え、Bowers 法を改変し、日立 7150 型生化学自動分析器で測定した。

第一試薬：DL-Isocitric 580mg, 1M MgCl<sub>2</sub> 1ml, Tris buffer 0.1M (pH9.0) Total 50ml

第二試薬：セロテック社マグネシウム測定用補酵素試薬溶液 ( $\beta$ -NADP 10mM)

分析器測定条件：測定ポイントレート法 30-50、副/主波長 405/340nm、検体量血清 20  $\mu$  l

試薬分注量 第一試薬/第二試薬 160  $\mu$  l / 40  $\mu$  l、K factor 124396. 参考正常値は職員検診から 1.0-7.0 IU/L に設定した。

Cys-C：血清 Cys-C (正常値 0.9mg/L 以下) と  $\beta$  2-MG (正常値 1.9mg/L 以下) をラテックス凝集法により測定した。尿量の指標として血中尿素窒素 (BUN、正常値 20mg/dl 以下) を測定し、神経内分泌検査として脳性ナトリウムペプチド (BNP、正常値 20pg/ml 以下) を測定した。これらの測定は同一検体にて測定した。心機能検査として心エコー

より左室駆出率 (EF、正常値 60%以上) を算出した。

### 【結果】

ICDH：DMD124 名を ALT 値にて、A 群：正常 (4-44 IU/L)、B 群：軽度異常 (45-99 IU/L)、C 群：中等度異常 (100 IU/L 以上) の 3 群に分けて血清 ICDH (正常値 1-7 IU/L) を見ると、A 群は 65 名中全例正常であったが、B 群の 41 名中 7 名、C 群の 18 名中 6 名に異常高値を認めた。また、ICDH の異常を示した B 群 7 名中 6 名および C 群 6 名中 4 名は ACE 阻害剤や  $\beta$ -ブロッカーを服用していた。残りの 3 名は 9、11、15、歳で、外来で経過観察中であり薬剤の服用はなかったが、肥満傾向があり、腹部 CT により脂肪肝を確認した。

Cys-C：DMD 63 名中 6 名で血清 Cys-C の上昇を認めた。その 6 名中 4 名の血清  $\beta$  2-MG 値は高値であったが残りの 2 名は正常値を示した。この 2 名は、利尿剤および ACE 阻害剤と  $\beta$  ブロッカー剤を使用しており GFR の低下が示唆された。この結果は期間をあけて 2 度測定しても同様であり、Cys-C は  $\beta$  2-MG に比べ GFR の変化をより鋭敏に反映していると示唆された。血清  $\beta$  2-MG 値の高値にかかわらず、血清 Cys-C 値が正常であった症例は、分類不能型免疫不全症を合併しており、2 週に一度免疫グロブリン (12.5g) を投与されており、DCM を認めないことより、 $\beta$  2-MG 上昇にはこの合併症が起因しているのではないかと推定された。これらの結果より、血清 Cys-C と  $\beta$  2-MG 値は相関するが、腎機能評価として Cys-C の方が DMD 患者においても感度および特異性がすぐれていると思われた。

【考察】 DMD の肝機能障害の指標として、血清 ICDH が有用であることは以前から知られていたが、今回、その有用性を再確認した。特にトランスアミナーゼの肝特異性が損なわれるステージでの測定意義は大きいと思われる。また、今回の試行から、脂肪肝による ICDH 高値例も見受けられ、年少者に対する栄養食事指導への活用も示唆された。一方、 $\beta$  2-MG は Cys-C と相関するが、軽度腎機能障害が疑われる症例では異常値を示さないこともあり、さらに腎機能が正常にもかかわらず急性感染症の時に異常高値を示す症例をしばしば経験している。特に免疫不全が原因と推定される持続的な  $\beta$  2-MG の高値を示した症例もあり、Cys-C は、 $\beta$  2-MG 値よりも腎機能評価として感度および特異性ともすぐれていると思われた。

## FISH 法によるジストロフィン遺伝子欠失保因者解析 (第三報)

The detection of DMD carrier with exon-specific FISH probes.

[Development and validation : report III]

分担研究者： 石川 幸辰  
国立病院機構八雲病院 小児科

共同研究者： \*玉垣 誠、石川悠加、南 良二  
\*細貝 昇、\*山森俊治  
国立病院機構八雲病院 小児科  
\*三菱化学ビーシーエル遺伝子検査部染色体グループ

### 【緒言】

我々は、FISH 法によるジストロフィン遺伝子(DYS)欠失の測定系の構築を試み、欠失頻度の高いエクソンを認識するプローブを作製し、これら領域において保因者の解析が可能であることを平成 15 年度本班会議において報告した。FISH 法では、Chamberlain-Beggs のプライマーセットでカバーされていない領域(exon46, 53 等) また、サザンプロット法でバンドサイズが小さい場合(exon45, 35 等)や複数エクソンのバンドが重なり区別しにくい領域(exon37/46 等)の解析に特に有用である。欠失領域が大きく、複数エクソンが同時に欠失するような場合には、BAC クローンの DNA をプローブとした FISH 法で欠失解析も可能である。今回、更に FISH 用プローブの種類を増加させ、欠失頻度の高い領域(exon3-exon17, exon45-exon55)については、全て欠失解析できるようにした。また FISH 法とサザンプロット法で結果の違いが生じる例もあり、プローブ領域の見直しや 2 個以上のエクソンを含むプローブで分割可能なものについて検討を行った。

### 【方法】

1. Long-accurate PCR(LA-PCR)により標的遺伝子領域を包括する DNA 断片(約 5-10kb)を用い、Nick translation 反応により digoxigenin-dUTP 体で標識してプローブとした。
2. 標的プローブ(緑色 DXZ1 コントロールプローブを含む)と、スライドガラス上に展開した分裂像をそれぞれ熱変成し、至適条件下でハイブリダイズさせた。
3. 標的遺伝子領域にハイブリダイズしたプローブに赤色蛍光抗体(anti-digoxigenin rhodamine)を反応させ、dual color(赤/緑色)FISH を行ない、標的遺伝子領域の有無を解析した。

### 【結果】

サザンプロット法で、解析の結果 exon55-62 の欠失が疑われた症例で、exon55 の位置にバンドは検出されなかったものの、サイズが異なる位置にジャンクションバンドが確認された。そこで、FISH 法で exon55 の欠失解析を行ったところ、シグナルは正常であった。その結果、ジャンクションバンドは、exon55 を含む HindIII断片内に欠失領域

の切断点が含まれていたためにバンドサイズが小さくなったものと考えられ、欠失領域は exon56-62 であることが判明した。

また、サザンプロット法で exon47-52 の欠失が確認されている症例において FISH 法で exon46, 47, 52, 53 の欠失解析を行ったところ、exon52 が欠失、exon46, 47, 53 が正常であった。サザンプロット法における HindIII断片領域や FISH プローブの領域解析の結果、FISH プローブ内に欠失領域の切断点が含まれていることが考えられた。exon47 についてはその切断点にかからないようにプローブを作製し直したところ、当検体では欠失という結果になった。他のプローブについても同様な可能性が考えられたため、特に 2 個以上のエクソンを含むプローブの分割を試みたところ、exon3-4, 8-9, 20-21 については分割しても解析に十分な強度のシグナルが得られ、単独解析が可能となった。また、新規に exon5, 6, 7, 10, 11, 14-15, 56, 57, 60 のプローブを作製し、保有プローブは 42 種類(promoter 領域-exon1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14-15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24-25, 28-29, 31-34, 35-37, 39-41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 60)となった。更に、以下の 9 種類の BAC クローン DNA を用いたプローブを作製し、欠失領域が大きく複数エクソンが同時に欠失するような場合の欠失確認も可能となった。使用クローン及び含有エクソン：[1145L23(ex3-9), 37A12(ex10-16), 1147016(ex17-29), 556H16(ex39-44), 639D23(ex42-44), 607K23(ex45-47), 662G16(ex48-51), 343A3(ex52-54), 122N14(ex54-56)]

### 【考察】

現在保有している FISH プローブは 42 種類で、exon57 までの約 90%のエクソンをカバーしているが、当施設におけるサザンプロット法の検歴からも、ほとんどの場合において保因者解析可能であると考えられる。合わせて、欠失領域が大きく複数エクソンが同時に欠失するような場合においては、BAC クローンをういた FISH を実施できる体制もでき、発端者の欠失領域に対応した保因者解析が可能となった。エクソンごとのプローブについては、今後更に、プローブサイズの縮小やプローブの分割等の検討が必要である。

### 【文献】

[DNA 断片を用いた FISH 法]

- Pinkel D, Straume T, Gray JW: Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity fluorescence hybridization Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 2934-2938(1986)
- Morishima Y, Ariyama T, Yamanishi K, et al: Chromosomal loci of 50 human keratinocyte cDNAs assigned by fluorescence in situ hybridization. Genomics 28, 273-279(1995)

## 筋強直性ジストロフィーの主要症状累積出現率調査

本吉慶史 1), 川井 充 2), 木村 隆 3), 小林 顕 4), 土屋一郎 5), 久留 聡 6), 大矢 寧 7)

1) 国立病院機構 下志津病院, 2) 同 東埼玉病院, 3) 同 道北病院, 4) 同 あきた病院, 5) 同 箱根病院, 6) 同 鈴鹿病院, 7) 国立精神・神経センター武蔵病院

### 緒言

筋強直性ジストロフィーでは、糖尿病など教科書的な合併症の他に、呼吸機能異常や嚥下障害、心伝導障害、腫瘍を伴いやすく、主たる死因ともなっているが、本症では個体差が大きいため、標準的な経過観察や合併症管理のガイドラインがない。

本症は第 19 染色体長腕に遺伝子座をもつミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子の非翻訳領域に存在する三塩基 (CTG) 反復配列の延長によつてひきおこされる。発症年齢や進行の速さ、重症度はこの反復回数 (以下 CTG 反復回数) によつて大きく規定され、通常は「成人型」として思春期以降にミオトニアで発症するが、1500 回以上に延長すると生下時から発症して精神発達遅滞を伴う「先天性」がみられるようになる。これと同様に、他の合併症も CTG 反復回数の階層別の特徴を有する可能性がある。

### 目的

筋強直性ジストロフィーの主要症状の累積出現率を生存分析の手法で求め、先天性と成人型、CTG 反復回数など階層別の差異を明らかにし、本症の標準的医療の一助とする。

### 対象と方法

当院ならびに共同研究施設で診療中の筋強直性ジストロフィー患者を対象として、ADL や生命予後に関与する主要症状の出現年齢と治療開始年齢、CTG 反復回数を診療録に基づき後方視的に調査した。症例数は、2003 年度調査では男性 80 名、女性 47 名、2004 年度は男性 17 名、女性 13 名である。

出現年齢の調査項目は、家族歴、婚姻歴、CTG 反復回数、上肢・下肢の運動機能、禿頭や白内障、糖尿病など頻度の高い合併症、嚥下障害・呼吸障害、心伝導障害や心不全、腫瘍など生命予後に関わる合併症であるが、初診時に既に発症するなど出現年齢が確定できない場合には、症状を確認した時点での年齢を記載することにした。治療開始年齢については、嚥下障害や呼吸不全、糖尿病、心不全に対する、経鼻胃管や胃瘻造設などの処置、人工呼吸器やペースメーカー、糖尿病薬や抗不整脈薬など治療が開始された年齢を入力することにした。CTG 反復回数を調べていない成人患者については、文書で説明し同

意が得られれば遺伝子検査を行った。

調査方法としては、2003 年度はファイルメーカー Pro で作成した調査表を共同研究者に配布し、各施設で匿名化した後に回収したが、ファイル形式でのデータの受け渡しでは既登録データの修正の際に誤りを生じやすい。そこで 2004 年度は、本研究班のホームページを運用するサーバ上で、2002 年度に設計した診療情報データベースシステムを稼働させ、登録症例の修正や更新、新規の症例登録を登録者自身が Web 上で行なえるようにした。調査項目については、呼吸・心機能項目を詳細化し、腫瘍など複数発生しうる項目については時系列で記録できる様に改めた。

解析対象となる年齢項目は 60 項目以上に及び、今後もデータが随時更新されることを考慮すると、既存の統計ソフトを用いて個々の項目の解析を行うのでは実用とならない。そこで、登録データを一括して統計処理する Web アプリケーションを作成し、先天性・成人型、性別などの名称変数、CTG 反復回数などの数値変数により対象を階層化して、基礎統計量の他、Kaplan-Meier 法による生存分析、Log Rank 法によるオッズ比算出を行える様にした。また指定した累積出現率に達する年齢の順に、症状項目をリストアップする機能を持たせた。この Web アプリケーションにより、成人型に対する先天性のオッズ比を検定し、成人型の CTG 反復回数の多い群と少ない群についても同様の方法で検討した。

URL: <http://www.pmdrinsho.jp/mydstat/>

### 結果

2005 年 1 月迄の登録は、先天性 20 例、成人型 125 例、不明 12 例の計 157 例である。このうち CTG 反復回数の記載のあるものは先天性 16 例 (男 9, 女 7 例、CTG 反復回数平均  $2053 \pm 1172$  回、中央値 1800)、成人型 96 例 (男 61, 女 35 例、CTG 反復回数平均  $1370 \pm 1183$  回、中央値 1100) であり、成人型の階層分けは CTG 反復回数の中央値 1100 を境に行つた。

死亡：先天性の死亡は 13 例で死亡年齢は  $45.9 \pm 13.3$  歳、死因は呼吸器感染症 4 例、突然死、呼吸不全 2 例、悪性腫瘍、心不全、窒息が各 1 例、不明 2 例であつた。成人型の死亡は 46 例で死亡年齢  $56.3 \pm 6.6$  歳、死因は呼吸器感染症 10 例、呼吸不全 9 例、突然死 8 例、悪性腫瘍 4 例、心不全、窒息が各 2 例、その他 4 例、不明 4 例であつた。

成人型に対する先天性のオッズ比は 5.8 で  $p < 0.001$  であつた。また成人型のうち CTG 反復回数 1100 回以上の群は未満の群に対し、オッズ比 2.4,  $p = 0.028$  であつた。

合併症：筋症状を除く主要症状は頻度順に、先天性

では高 CO<sub>2</sub>, 嚥下困難, 構語困難, 低 O<sub>2</sub>, 白内障, 成人型では高 CO<sub>2</sub>, 低 O<sub>2</sub>, 白内障, 構語困難, 嚥下困難が 4 割以上にみられた. 成人型に対する先天性のオッズ比は少数の例外を除いて 1 以上であり, p 値は, 酸素吸入, 嚥下困難, 高 CO<sub>2</sub> 血症, 低 O<sub>2</sub> 血症, 歩行困難, 白内障, 気管切開人工呼吸, 窒息が <0.001, 下肢機能低下, AV ブロック, ミオトニアが <0.005, RBBB, 齧歯が <0.01, 構語困難, 気管切開が <0.02, 下肢機能最高, 上肢機能最高, 発症, イレウス, LBBB, 居眠りが <0.05 であつた. 逆に成人型 125 例中 42 例, 先天性 20 例中 5 例とアウトカムの多い高脂血症は p 値が 0.22, 同様に 36 例・5 例の糖尿病は 0.22, 25 例・4 例の難聴は 0.37, 23 例・3 例の低 Ig は 0.48 であつた.

成人型の二群間でも同様に, CTG 反復回数 1100 回以上の群の未満の群に対するオッズ比の殆どが 1 以上で, p 値は下肢機能最高が <0.001, 齧歯, 上肢機能最高, 低 O<sub>2</sub> 血症が <0.005, 高 CO<sub>2</sub> 血症と利尿剤が <0.05 であつた. 逆にアウトカムの多いものでは, ミオトニア, 上肢機能低下, 白内障, 嚥下困難, 高脂血症, 低 Ig, 難聴, 胃管などで p 値が 0.5 以上であつた.

**主要症状累積出現率:** 筋症状以外の主要症状の累積出現率が 0.2 となる平均年齢を, 先天性の全 20 例, 成人型の全 125 例について求め, 成人型はさらに CTG 反復回数 1100 回以上の 51 例と, 1100 回未満の 45 例に分けて検討した結果を表 1 に示す.

### 考察

筋ジス福永班の患者データベースによると, 本症の死亡年齢は 55 歳, 死因は呼吸不全, 呼吸器感染症, 心障害, 悪性腫瘍である. 今回の調査でも死亡年齢は先天性で平均 46 歳, 成人型で 56 歳であり, 両者とも呼吸障害, 呼吸器感染症の原因となる嚥下障害が 4 割以上にみられ, ほぼ同様の結果となつた.

先天性が成人型に対して, 死亡, 嚥下障害, 低 O<sub>2</sub> 血症などのオッズ比が有意に高く, 同様に成人型では CTG 反復回数の多い群が少ない群に対し, 死亡や呼吸異常のオッズ比が高かつたことは, 本症の発症年齢や進行の速さ, 重症度が CTG 反復回数の多寡により規定されていることを裏付けるものである. 先天性でオッズ比の高い嚥下障害が, 成人型の 2 群間で p 値が高いのは, 先天性における嚥下障害の発症機転が筋緊張低下など先天性の筋症状の特徴に由来するためと思われ, 呼吸障害についても同様の機序が考えられる.

主要症状の累積出現率が 0.2 を超える年齢では, 成人型が先天性より, 或は成人型の CTG 反復回数の少ない群が多い群より早い項目がみられるが, これ

は調査方法が後方視的で, 症状を最初に確認した時点の年齢を記載したためである. その意味で, 享年と治療開始年齢はほぼ確実な年齢項目であるが, 合併症の出現年齢はそれ以前と考えねばならない.

先天性, 成人型とも呼吸障害や嚥下困難, AV ブロックが享年より早く, 呼吸管理や胃管, 不整脈や心不全治療など医学的介入の開始がいずれも享年以降であることは, これら合併症を早期に把握し医学的介入を行えば本症の生命予後を改善しうる可能性を示唆している. 今回の結果からは, 先天性では 20 歳代で嚥下困難, 30 歳代で呼吸障害や心伝導障害が出現し, 成人型ではこれらが 40 代で発症することに留意して, 経過観察を行うべきと考えられる.

表 1 累積出現率が 20% を超える年齢

CTG	先天性	成人型		
	全体	<1100	≥1100	
N	20	125	45	51
構語障害	26	42	40	42
高 CO <sub>2</sub> 血症	36	47	47	46
嚥下困難	27	49	48	46
高脂血症	43	49	47	48
低 O <sub>2</sub> 血症	36	50	50	47
糖尿病	45	50	56	
AV ブロック	39	52	54	48
居眠り	51	52	59	49
享年	42	54	59	52
低 Ig		58	47	58
胃管	58	59	59	61
NIV		59		64
TIV	54	61	60	62
気管切開	46	62	60	62
高脂血症治療		63	60	63
糖尿病治療		63	66	51
酸素吸入	46	64		52
ペースメーカー	51	64		64
利尿剤	58	64		62
徐脈		64		60
窒息	46	66	66	54
PVC	54	67		67
抗不整脈剤	58	67		
RBBB	41	69		64
AfAF		72		60
LBBB	52			
強心剤	58			62

筋症状を除いて, 成人型全体での年齢の昇順に表示空欄は累積出現率が 20% に到らない項目である

「筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル」作成

分担研究者： 安東 範明  
国立病院機構西奈良病院神経内科

共同研究者： \*川井 充,\*\*高相晶士,\*\*\*小林 顕  
\*国立病院機構東埼玉病院神経内科,  
\*\*国立病院機構千葉東病院整形外科,  
\*\*\*国立病院機構あきた病院療育指導科

はじめに

平成14年度には、全国の筋ジストロフィー担当27国立療養所等を対象に、脊柱側弯のマネージメントの現状調査をおこなった。側弯未発生例に対し予防のための理学療法を施行しているのは70%。施行していない施設の主たる理由は、理学療法士の人員不足だった。手術については、自施設で施行可能な施設は、筋ジス専門病棟を持たない千葉東病院を加えると6施設で、整形外科が無く不可能9施設。整形外科は有るが不可能6施設だった。そして、実際に定期的に手術を行っているのは千葉東病院1施設のみだった。整形外科があっても不可能な理由の主なもの、整形外科医の数の不足、整形外科医が脊柱専門でない、手術室などの未整備、リスクが高すぎるから、だった。今は不可能だが、将来可能になると答えた施設は無かった。過去に実際に手術症例を経験した施設は15%で、その内、自施設で行い得たのはわずか1施設だった。施行経験のない施設85%に及んだ。側弯の保存的治療について、何らかの対策を行っているのは、85%だった。意見としては、「手術も考慮したいが、自施設では不可能だし紹介先も無い」「紹介に必要とされる情報が具体的にわからない」「手術以外の標準的な予防法や治療法が解らないし、施行しても無駄だと認識している。」などだった。さらに、脊柱変形マネージメントに対する施設ごとの取り組み具合が、主治医などの担当者の交代によって変化してしまうとする指摘もあった。

このように脊柱変形のマネージメントの現状は、地域によって、また、施設によって大きな差が存在した。標準的な脊柱変形マネージメントマニュアルの必要性が示唆された。今回、我々は筋ジストロフィーの脊柱変形マネージメントマニュアルの作成を行った。

対象と方法

読者として想定された対象は、全国国立病院機構等の筋ジストロフィー担当施設に勤務している医師、看護師、理学療法士、作業療法士などである。これら担当者が、脊柱変形の諸問題に対応するとき参考にできるハンディーなマニュアルの作成を考えた。

マニュアルの企画・編集をプロジェクトリーダーの安東が行い、各章の執筆を脊柱側弯プロジェクトの川井、高相、小林、安東が分担して担当した。

結果と考察

脊柱変形のケアは筋ジストロフィー治療担当者と患者本人、そして患者家族の共同作業となる。患者や家族に脊柱変形マネージメントの重要性を説明し、十分理解しても

ら必要がある。第1章に「脊柱変形マネージメントの重要性」についての章を設けた。そして、担当者は、本邦の脊柱変形マネージメントの現状を知り、何が行われているのか、何が可能なかを把握する必要がある。第2章はこれらの現状について述べた。第3章から第5章は脊柱変形矯正手術について述べられた部分である。まず第3章では脊柱の構造と筋ジストロフィーにおける脊柱変形の評価法が詳説された。提示された「筋ジストロフィーの脊柱変形調査票」は整形外科医へ手術を依頼するときに紹介状に添える情報として大いに役立つものと考えられる。第4章では、実際に手術を行っている整形外科医の立場から、手術適応と手術紹介の注意点、手術方法の実際と術後の注意点について記載された。今後、手術を行う予定の整形外科医はもちろん、手術目的で患者を紹介する前に一読すると良いと考えられる。第5章では、実際に手術を受けた患者と家族の満足度について記載された。高い満足度は今後の手術普及の必要性を示すものだと思う。第6章では脊柱側弯手術と呼吸機能の関係について述べられた。手術は呼吸機能悪化の進行を止めるものではないが、気道狭窄を改善し気管無名動脈瘤などの合併症を防ぐことなどで呼吸機能改善に寄与する事などが述べられた。また、呼吸機能からみた手術選択の基準について重要な記載がされた。最終第7章では、手術を行い得ない場合の保存的治療について述べられた。現状では今後も手術を行うのが困難な地域が多いと考えられる。手術が難しい場合でもあきらめて放置するのではなく可能な手段は尽くすべきであり保存的治療の必要性は高いと思う。またこの章では、早期からの脊柱変形予防の重要性についても記載された。

結果として、完成したマニュアルは以下の構成となった。

(1) 題名

筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル

(2) 章立て

第1章. 脊柱側弯マネージメントの重要性 (川井)

第2章. 本邦における脊柱変形マネージメントの現状について (安東)

第3章. 脊柱の構造と筋ジストロフィーの脊柱変形の診断と評価 (小林)

第4章. 筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対する外科的療法 -紹介から手術、そして術後のケアまで- (高相)

第5章. 脊柱変形矯正手術の満足度について (安東)

第6章. 脊柱側弯手術と呼吸機能について (川井)

第7章. 脊柱変形の保存的治療について (安東)

(3) 想定した読者

全国国立病院機構等の筋ジストロフィー担当施設において勤務している医師、看護師、理学療法士、作業療法士など

(4) 体裁

B5判2段組 75頁 使用文字は13級および12級を使用した。

筋ジストロフィー研究班が作成した脊柱変形のマネージメントマニュアルはこれが初めてである。本マニュアルは最初の骨組みを提供したと考えられる。今後、順次追加や改訂がなされ充実していくことが望まれる。

分担研究者： 安東 範明  
国立病院機構西奈良病院神経内科

共同研究者： 井ノ上 博也  
国立病院機構西奈良病院神経内科

現在、当院で入院中の17名のDMDにおいて、4名で強度の鼓腸やイレウスなどの消化管障害の既往が認められた。4名の特徴としては、

- 1) 排便は毎日あるにもかかわらず、強度の腹痛などのイレウス様症状をきたした。
- 2) イレウス症状のときには腸管蠕動運動の亢進を認めた。
- 3) 経管栄養をしている患者ほどイレウスや鼓腸をきたしやすい印象がある。
- 4) 4例ともNIPPVをしている。

などである。当院では入院患者ほぼ全例で酸化マグネシウム製剤を処方している。それに加えて、特に腹部の症状を訴える患者にはパントテン酸やアリナミンF (R)、ガスコン (R)、ガスモチン (R) などを処方している。また、適宜グリセリン浣腸や、用手圧迫、直腸からの脱気、温罨法などを組み合わせて、便秘のないようにしている。症例の中には過敏性腸症候群を思わせる例もあり、抗不安薬の投与で腹痛が軽快した。

重症化した消化管イレウスの代表的症例を示す。

症例；27歳 男性

主訴；腹痛

現病歴；3ヶ月検診で肝機能障害を疑われた。2歳時に体の動きが悪いことに気づき、10歳時に歩行困難となり、当院に紹介された。その後、13歳時に当院へ入院し、療養生活となった。21歳時にPco<sub>2</sub>が60を超えたためNIPPVの導入となっていた。食事も徐々に嚥下困難が進み、全粥・軟きざみと、濃厚流動の併用を行っていた。27歳時に強度の腹痛を訴えた。

現症；座位保持は不可。ベッドでの生活が主体である。腹部所見はsoftであるが、全体的に圧痛を認める。筋性防御なし。体温36.3℃。体重25kg

経過；胃部疼痛と、腹部膨満に対し、経鼻的にチューブを挿入し、絶食とし、持続点滴とした。徐々に腹痛も強く認めるようになり、ペンタジン (R) 筋注施行した。このときは一旦疼痛は治まった。その後、腸管の蠕動運動とともに

に腹痛を認めた。適宜ブスコパン (R) の投与を行い、疼痛をしのいでいたが、主訴から3日後、腹部CTにて腸管のイレウス像と腹水を認めたため、近医消化器外科紹介となった。

処置；緊急大腸ファイバーでは明らかな狭窄と、器質的な病変を認めず。ネラトンカテーテルにて脱気を施行した。翌日夕より泥状便と排ガスを認め、腹痛も軽減した。転院後約1週間で3分粥の経口摂取開始となる。また転院4日後に施行した注腸造影では明らかな狭窄や、結腸の走行異常は認められず、以上より機能的イレウスと診断された。

現在、当院では4名で強度の鼓腸やイレウスの既往が認められたが、DMDでは呼吸不全や心不全の合併はよく知られているが、消化管機能障害の実態把握は不十分と思われる。実際呈示した例も含めて消化管のトラブルをかかえる症例は存在する。DMDにおいて、腹部膨満や、鼓腸、イレウスが起こりうる原因として、

- 1) 長期臥床による腸管蠕動運動の低下
- 2) 胸郭や脊柱の変形による体幹の体積の減少
- 3) NIPPVによる消化管への空気の送り込み
- 4) 腸管 (平滑筋) 自体の変性
- 5) 腸間膜動脈の変形、狭窄による腸管の虚血
- 6) 腹圧の弱さ

などが可能性として考えられる。原因は一つでなく複数の要因がからみあっておこると思われる。また、排便は毎日あるにもかかわらず、イレウス症状をきたした例も認められるといったような普通のイレウスと違った印象をうける感がある。さらに、投薬内容もまちまちで統一された見解が存在しない。しかし臨床の場において難渋する症例も見受けられる。

そこで、消化管運動機能障害の頻度、その臨床的特徴、原因や病態、対策や治療について全国的に多くの症例で検討していく必要があると思われる。

Carvedilol を用いた多施設臨床研究  
-baseline 解析-

分担研究者： 松村 剛  
国立病院機構刀根山病院神経内科

共同研究者： \*田村拓久,\*\*菊池泰樹  
\*国立病院機構長崎神経医療センター内科  
\*\*長崎大学医学部保健学科

### 【目的】

川井班においては、DMD 心不全における  $\beta$  遮断薬の治療効果に対する evidence を得る目的で carvedilol を用いた多施設研究を計画し、2003 年より症例登録を開始している。現在までに 26 名の登録を得ており、これらの登録症例について baseline 解析を行った。

### 【対象】

現在までに本プロジェクトに登録された DMD 症例 26 名 (プロジェクト 1: 13 名、プロジェクト 2: 11 名、プロジェクト 3: 2 名)。ただしプロジェクト 3 の登録数は 2 名で、いずれも投与群であるため統計学的検討は行わなかった。

### 【方法】

プロジェクト 1、2 について投与群・非投与群における、baseline での年齢、運動機能、呼吸機能、心機能 (CTR, LVEF, FS, BNP) を統計学的に比較検討した。登録症例数が少ないため、運動機能は移動能力有り (歩行可能、車椅子操作可能、アシスト付き車椅子操作可能、四つ這い可能、いざり可能) と移動能力無し (座位保持可能、リクライニング座位可能、臥床生活) の 2 群、呼吸機能は呼吸補助無し (呼吸管理無し、酸素のみ使用) と呼吸補助有り (NIV、TIV) の 2 群に分けて検討した。運動機能の項目に複数チェックがある場合は最も高いレベルを用いた。有意差の検定は Mann-Whitney's test を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

### 【結果】

プロジェクト 1 は投与群 10 名、非投与群 3 名。平均年齢は投与群 22.2 $\pm$ 2.9 歳、非投与群 30.7 $\pm$ 8.1 歳で非投与群が有意に高かった。運動機能は投与群で移動可能 3 名、不能 7 名、非投与群は全員が移動不能であったが、有意差はなかった。呼吸管理は投与群は呼吸補助無しが 4 名、有りが 6 名、非投与群は全員が呼吸補助を受けていたが有意差はなかった。心機能は CTR が投与群 53.0 $\pm$ 6.8%、非投与群 35.0% (n:1)、LVEF が投与群 25.3 $\pm$ 12.0%、非投

与群 21.5 $\pm$ 16.3%、FS が投与群 11.0 $\pm$ 4.3%、非投与群 11.2 $\pm$ 9.7%、BNP が投与群 150.7 $\pm$ 227.6pg/ml、非投与群 22.8 $\pm$ 6.7pg/ml でいずれも有意差を認めなかった。

プロジェクト 2 は投与群 4 名、非投与群 7 名。平均年齢は投与群 22.2 $\pm$ 2.9 歳、非投与群 24.7 $\pm$ 7.2 歳で有意差無し。運動機能は投与群全員が移動能力無し、非投与群は 1 名のみ移動可能であった。呼吸管理は、投与群は呼吸補助無しが 1 名、有りが 3 名、非投与群は呼吸補助無し 3 名、有り 4 名で運動機能・呼吸機能とも両群に有意差はなかった。心機能は CTR が投与群 42.5 $\pm$ 8.7%、非投与群 44.4 $\pm$ 6.2%、LVEF が投与群 56.2 $\pm$ 8.8%、非投与群 39.2 $\pm$ 6.7%、FS が投与群 28.8 $\pm$ 5.0%、非投与群 20.0 $\pm$ 5.5%、BNP が投与群 7.3 $\pm$ 6.9pg/ml、非投与群 10.0 $\pm$ 10.9pg/ml でいずれも有意差を認めなかった。

治療成績については、まだデータが少なく統計学的解析は行えていない。心事故は 4 例で報告されており、プロジェクト 1 で 2 名が死亡 (いずれも投与群)、 $\beta$  遮断薬導入不能により脱落 1 名、プロジェクト 2 の 1 名 (非投与群) で心房粗動のためカテーテルアブレーションを実施した。

### 【考察】

登録症例のほとんどが、 $\beta$  遮断薬服用の是非を自己選択しており、プロジェクト 1、2 ともに投与群、非投与群の症例数は不均等となっている。プロジェクト 1 では非投与群が高齢で、運動機能や呼吸機能についても重症度が高い傾向が見られたが、心機能には有意差はなかった。プロジェクト 2 ではいずれも有意差を認めなかった。しかし、現在の登録数では、有意な治療効果の比較検討を行うことは困難で、今後さらに班員の皆様の御協力を仰いで症例数の蓄積を図るとともに、個々の症例についての臨床経過を詳細に検討していくことが必要である。

筋強直性ジストロフィー患者における動脈硬化性病変  
-頸部血管超音波法による検討-

分担研究者： 松村 剛  
国立病院機構刀根山病院神経内科

共同研究者： 田中尚, 斎藤利雄, 猪山昭徳, 宮下典子,  
藤川亮, 藤村晴俊, 神野進  
国立病院機構刀根山病院神経内科

【目的】

筋強直性ジストロフィー(MyD)は、糖尿病や高脂血症などを合併し、動脈硬化性疾患のリスクがあると考えられるが十分検討されていない。今回、頸部血管超音波法および頭部MRIにて動脈硬化性病変を検討した。

【対象】

脳血管障害、虚血性心疾患の既往のないMyD10例(男4名,女6名,50.0±5.5歳)と健常者18名(男9名,女9名,33.2±7.6歳)。

【方法】

MyD群の糖尿病(FBS126mg/dl以上)、高脂血症(総コレステロール220mg/dl以上もしくは中性脂肪150以上)、肥満(BMI25以上)、不整脈の有無を検討した。超音波機器はsonositeを使用し、7.5MHzのリニアプローブにより、総頸動脈(CCA)、内頸動脈(ICA)を描出し、CCA far wallの最大内中膜厚(maxIMT)およびCCA、椎骨動脈(VA)の血流速度を測定した。IMTは、1.1mm以上を肥厚とした。Plaqueは、IMT1.1mm以上の隆起性病変とした。また、CCAの拡張末期血流速度の左右比(EDratio)を算出し、1.4以上を遠位部の高度狭窄病変の疑いとした。

0.5TeslaのMRI装置を用いたT1、T2強調画像から脳器質性病変を評価し、flow voidの有無で主幹動脈の閉塞性病変を判定した。T2強調画像で高信号を示す、長径1.5cm以下のspottyな病変とdiffuseな白質病変を評価した。

【結果】

MyDでは、糖尿病を6例、高脂血症を8例、肥満を7例で認めた。心房細動を有した症例はなかった。MyDのmaxIMTは、1.06±0.16(mm)で、健常者の0.68±0.11より有意に肥厚していた(p<0.01)。maxIMTが1.1mm以上の病的肥厚を示したのは7例、10血管であった。分岐部、ICAにプラークを認めたのは7血管で、このうち1血管は低輝度プラークを有する約50%狭窄であった。CCAの拡張末期血流速度の左右差(1.4以上)は認めず、VAの血流は順行性であった。MRIでは、diffuseな病変を8例、spotty

な病変を5例に認めた。脳主幹動脈の閉塞性病変は認めなかった。

【考察】

MyD群のmaxIMTの肥厚は、動脈硬化性の合併症や年齢の影響が考えられた。IMTが1.1mm以上の病的肥厚を呈した症例やプラークを認めた症例は、脳血管障害などの動脈硬化性疾患のリスクがあると考えられた。

従来MyDのMRI所見として、脳室周囲や皮質下のびまん性の白質病変などが指摘されているが、変性によるものか虚血によるものかどうかなどその病態は明らかではない。今回の検討では、T2imageでのspottyな病変に着目したが、これらは小梗塞や虚血性病変の可能性も考えられた。

MyDにおける動脈硬化性合併症の予防や評価のためには、リスクファクターの管理を行い、頸部血管超音波検査や頭部MRI検査などによるフォローアップも重要であると考えられた。

【結語】

MyDでは、頸動脈のIMT肥厚やプラーク、狭窄を認め、動脈硬化性疾患のリスクがある。今後補助呼吸療法などによる平均寿命の延長とともに、動脈硬化性疾患のリスク管理とその評価が重要である。

## 筋強直性ジストロフィー(MD)における3D-SSPとSEEの検討

分担研究者： 木村 隆  
国立病院機構道北病院

共同研究者： 藤原和彦  
国立病院機構道北病院

### 【目的】

MDは筋病変のみならず全身的な異常を伴うことが知られている。中枢神経病変も知られているが局所脳血流の評価は十分行われていない。今回脳血流シンチグラフデータを三次元統計処理プログラムで定量的に解析した。

### 【対象】

当院入院中のMD患者27名(男性14名、女性13名)で平均年齢は52.2±8.6歳。

### 【方法】

脳血流SPECT検査は<sup>123</sup>I-IMPを用い、画像データを3D-SSP処理し、さらにSEEで定量的に解析し、Level3の解析結果に対しては左視床(全例で血流低下なし)と各脳回についてWilcoxon符号順位検定を行い評価した。

3D-SSP(Threedimensional stereotactic surface projection)は対象データを正常データベースと比較し血流低下部位を評価する統計処理法である。指標のZ-scoreは(正常平均-症例データ)÷正常標準偏差を意味し、Z-score<sup>2</sup>の低下とは集積が標準偏差×2の低下に相当する。この分布が色分けして脳表面に図示される。ソフトウェアは日本メジフィジックス社のiSSP for CBF SPECT(ver.3)を用いた。(正常コントロールは成田記念病院のデータベースを使用)

SEE(stereotactic extraction estimation)は、3D-SSPで行った各脳座標データ1つ1つについて、解剖学的位置を確認し、異常座標のみを抽出・解析する統計処理法である。脳表の関心領域内で血流低下した座標の割合(extent ratio)を%表示し脳領域ごとの血流低下の程度を評価する。ソフトウェアは日本メジフィジックス社medi+SEEを用い、解析はlevel2(脳葉レベル)及びlevel3(脳回レベル)で、Z-score>2となる低下部位を対象として行った。Level3の結果に対して、左視床(全例で血流低下なし)と各脳回についてWilcoxon符号順位検定を行い、P値<0.05、<0.01、<0.001で評価した。

また先天性MDと考えられた8名と他の19名について群間比較を行った。

### 【結果】

全般的な血流低下傾向があり、有意に血流低下している脳回が多く認められた。視床、梁下野では保たれる傾向があった。左視床(全例で血流低下なし)と各脳回のWilcoxon符号順位検定について、前頭葉では左右上前頭回・左右中前頭回・左下前頭回・左右内側前頭回・左右中心前回でP<0.001、右下前頭回・左右傍中心小葉でP<0.01、左眼窩回・右直回でP<0.05の差を認めた。頭頂葉では全ての脳回でP<0.001またはP<0.01の差を認めた。側頭葉では左右上側頭回・左右中側頭回・左右下側頭回でP<0.001の差を認めた。後頭葉では右上後頭回・左右中後頭回・左下後頭回・左右楔部・右紡錘状回でP<0.001、左紡錘状回でP<0.01、左上後頭回・左下後頭回・左舌状回でP値<0.05の差を認めた。

MDに特異的な特異的な血流低下部位は認めなかった。先天性MDとMDの比較では大きな差は認めなかった。

### 【考察】

MDの脳血流については、<sup>133</sup>Xeと<sup>99m</sup>Tc-HMPAOを用いたSPECT study(Chang et al. Arch Neurol-Vol150, 1993)やPET study(Mielke et al. Psychiatry Research: Neuroimaging, 1993)の報告がある。前者では、正常群と比較しMDの脳血流が著明に低下し、側頭葉・前頭葉での低下が強いと報告され、後者でも皮質及び皮質下のグルコース代謝が全般的に低下していることが示された。今回の我々の方法でも、同様な結果が得られ、3D-SSPとSSEは汎用性があり、脳血流評価の上で簡便で有用な方法と考えられた。

### 【結論】

MDの脳血流を3D-SSPとSSEで検討した。MDでは全般的な血流低下が特徴と考えられた。3D-SSPとSSEは汎用性があり、簡便で有用な方法と考えられた。

分担研究者： 小山 慶信  
国立病院機構青森病院 神経内科

共同研究者： 高田博仁, 今清覚  
国立病院機構青森病院 神経内科

【目的】筋強直性ジストロフィー (MyD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経・筋疾患患者の人工呼吸器装着・経管栄養状態下での適切な必要エネルギー量に関する報告は少ない。とくに MyD では内分泌・代謝異常や内臓脂肪蓄積が指摘されており身体状況に見合った栄養カロリーを投与することが重要と考えられる。今回我々は人工呼吸器装着・経管栄養状態下の MyD 患者の適切な必要エネルギー量および経管栄養上の問題点を明らかにする目的で MyD および ALS 患者の栄養状態を比較検討した。

【方法】当科入院中の ALS 患者 13 名、MyD 患者 28 名を対象とし以下の 3 群に分類した。ALS 群: 気管切開下 24 時間人工呼吸器を装着し経管栄養の ALS 患者 13 例 (男 7 例, 女 6 例)、年齢  $67.9 \pm 2.7$  歳、罹病期間  $5.7 \pm 0.7$  年。T-MyD 群: 気管切開下 24 時間人工呼吸器を装着し経管栄養の MyD 患者 5 例 (男 3 例, 女 2 例)、年齢  $62.6 \pm 1.7$  歳、罹病期間  $14.8 \pm 4.9$  年。N-MyD 群: 人工呼吸器未装着または鼻マスクによる人工呼吸を施行し経口摂取している MyD 患者 23 例 (男 15 例, 女 8 例)、年齢  $50.5 \pm 1.7$  歳、罹病期間  $19.8 \pm 1.8$  年。評価項目として腹部 CT で内臓脂肪面積、採血でヘモグロビン (Hb)、血清総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、総コレステロール (T. Cho)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDL-C)、血糖 (BS)、インスリン (IRI)、血清トランスアミナーゼ (GOT, GPT)、 $\gamma$ -GTP、血清鉄 (Fe)、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn)、血清ビタミン B12 (VitB12)、ビタミン B1 (VitB1) を測定、body mass index (BMI)、投与カロリー、投与カロリーを身長<sup>2</sup>で除した補正投与カロリー (cal/m<sup>2</sup>) を算出した。I. 各群間で上記測定・算出結果を比較検討した。II. 各群において内臓脂肪面積が 100cm<sup>2</sup> 以上であった群を内臓脂肪蓄積あり群 (100+群)、内臓脂肪面積が 100cm<sup>2</sup> 未満をなし群 (100-群) とし内臓脂肪蓄積の有無により評価項目に差異があるかを比較検討した。比較検討は post hoc test (Scheffe 法) により施行、 $p < 0.05$  をもって有意と検定した。

【結果】I. ALS 群、T-MyD 群、N-MyD 群の結果はそれぞれ以下のとおりであった。mean  $\pm$  SE で示す。内臓脂肪面積 (cm<sup>2</sup>):  $82.2 \pm 14.8$ 、 $111.0 \pm 14.7$ 、 $129.1 \pm 14.6$ 、

Hb (g/dl):  $11.8 \pm 0.4$ 、 $12.6 \pm 0.4$ 、 $12.2 \pm 0.4$ 、TP (g/dl):  $6.8 \pm 0.1^*$ 、 $6.6 \pm 0.3^*$ 、 $5.8 \pm 0.1^*$ 、Alb (g/dl):  $3.6 \pm 0.1^{**}$ 、 $3.3 \pm 0.1^{**}$ 、 $3.6 \pm 0.1^{**}$ 、BS (mg/dl):  $98.8 \pm 7.6$ 、 $133.2 \pm 38.0$ 、 $111.0 \pm 9.0$ 、IRI ( $\mu$ U/ml):  $16.19 \pm 6.13$ 、 $20.41 \pm 10.40$ 、 $29.89 \pm 9.0$ 、T. Cho (mg/dl):  $172.8 \pm 11.1$ 、 $183.8 \pm 24.0$ 、 $197.7 \pm 9.3$ 、TG (mg/dl):  $153.2 \pm 23.2$ 、 $245.8 \pm 125.0$ 、 $145.4 \pm 15.9$ 、HDL-C (mg/dl):  $40.5 \pm 2.6$ 、 $38.2 \pm 7.2$ 、 $50.7 \pm 2.6$ 、GOT (IU/l):  $21.8 \pm 2.9^{***}$ 、 $39.0 \pm 6.9^{***}$ 、 $31.0 \pm 2.6$ 、GPT (IU/l):  $21.0 \pm 4.3$ 、 $43.2 \pm 9.0$ 、 $34.8 \pm 5.3$ 、 $\gamma$ -GTP (IU/l):  $53.9 \pm 8.2$ 、 $332.2 \pm 181.9$ 、 $283.7 \pm 79.5$ 、Fe ( $\mu$ g/dl):  $58.5 \pm 6.0$ 、 $63.0 \pm 10.0$ 、 $75.0 \pm 5.0$ 、Cu ( $\mu$ g/dl):  $134.0 \pm 5.4$ 、 $113.6 \pm 8.9$ 、 $119.0 \pm 5.0$ 、Zn ( $\mu$ g/dl):  $74.8 \pm 2.0$ 、 $69.0 \pm 3.2$ 、 $81.0 \pm 3.6$ 、VitB12 (pg/ml):  $1013.8 \pm 88.6^{****}$ 、 $842.0 \pm 190.8$ 、 $500.4 \pm 67.3^{****}$ 、VitB1 (ng/ml):  $159.2 \pm 106.9$ 、 $50.8 \pm 4.5$ 、 $42.2 \pm 10.3$ 、BMI:  $18.4 \pm 0.8^{****}$ 、 $18.3 \pm 0.5$ 、 $22.6 \pm 0.8^{****}$ 、投与カロリー (cal):  $1104 \pm 48.9^*$ 、 $930 \pm 141.1^*$ 、 $1660 \pm 30.6^*$ 、cal/m<sup>2</sup>:  $444.6 \pm 17.2$ 、 $355.0 \pm 55.4$ 、 $670.7 \pm 19.9$

\* $p < 0.01$ , ALS and T-MyD vs N-MyD、\*\* $p < 0.05$ , ALS and N-MyD vs T-MyD、\*\*\* $p < 0.05$ , ALS vs T-MyD、\*\*\*\* $p < 0.01$ , ALS vs N-MyD

II. ALS 群、T-MyD 群、N-MyD 群において内臓脂肪蓄積あり群はそれぞれ 5 名 (38%)、4 名 (80%)、14 名 (60%) で有意差をみとめなかったが MyD で高い割合であった。各評価項目に関しては有意ではなかったがトランスアミナーゼと  $\gamma$ -GTP が ALS100+群に比し T-MyD100+群と N-MyD100+群で高い傾向がみられた。

【考察】MyD 群でのトランスアミナーゼの上昇はミオトニアに対して投与されている薬剤や他の合併症に対して投与されている薬剤による薬剤性肝障害によるもの、内臓脂肪蓄積の頻度が高いことから脂肪肝によるもの、あるいは両者の合併が考えられた。同程度の投与カロリーでも MyD では ALS に比し内臓脂肪蓄積をおこしやすいと考えられた。経管栄養の期間が長くなるにつれて内臓脂肪蓄積の頻度が増加してゆくのか否か今後注意深く経過を追ってゆく必要があると考えられた。

【結論】同程度の投与カロリーでも MyD では ALS に比し内臓脂肪蓄積をおこしやすい傾向にあることが示された。

筋強直性ジストロフィーにおける呼吸不全：

ソムノグラフィーによる検討

分担研究者： 小山 慶信  
国立病院機構青森病院 神経内科

共同研究者： 高田博仁, 今清覚  
国立病院機構青森病院 神経内科

## 【目的】

筋強直性ジストロフィー (MyD) における主要死因として呼吸不全が指摘されているが、呼吸不全を生じる機序については、呼吸機能検査で呼吸筋の筋力低下に関連した拘束性換気障害のパターンを呈する一方で、中枢性の呼吸障害を示唆する報告もあり、種々の要因が関与するものとされ、未だ明らかにされていない。今回、我々は、睡眠時無呼吸の有無や程度が MyD の呼吸不全にどのように関わっているのかを明らかにする目的で、ソムノグラフィーを用いて MyD における呼吸障害の検討を行った。

## 【方法】

対象は、当院筋ジストロフィー病棟および神経難病病棟に入院中の MyD 患者 18 例 (女性 7 例、男性 11 例) であり、全例が夜間の非侵襲的経鼻間歇的陽圧式人工呼吸療法 (NIPPV) を施行しておらず、独歩乃至支持歩行可能か車イス自走可能な状態にあった。対照群として、MyD 群と同程度の肺機能検査結果 (パーセント肺活量; %VC、一回換気量; TV) を有する当院入院中で夜間 NIPPV を施行していない MyD 以外の進行性筋ジストロフィー患者 17 例 (女性 3 例、男性 14 例、肢帯型筋ジストロフィー・顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー) を設定した。両群の比較検討は、Mann-Whitney U test により施行、 $p < 0.05$  以下を持って有意と検定した。

両群に対して、ルーチン肺機能検査 (%VC、TV 等)、夜間ソムノグラフィー記録 (Sleep Tester LT-200, Fukuda Denshi Co., Japan.) を施行し、夜間睡眠中の無呼吸の数 (NA)・無呼吸のタイプの分別 (中枢型・閉塞型・混合型)・全無呼吸に対する中枢型無呼吸の割合 (%CSA)・平均無呼吸持続時間 (DA)・平均経皮的測定血中酸素飽和度 (mSatO<sub>2</sub>)・無呼吸指数 (Apnoea Index; AI、1 時間あたりの無呼吸数)・川井らの夜間低酸素指数 (NHI) を測定、早朝血液ガス検査 (PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>) を施行し、身長と体重から Body Mass Index (BMI) を算出した。

## 【結果】

MyD 群と対照群、両群の間で、%VC・TV に関する有意差は

認められなかった (%VC :  $63.0 \pm 15.4$  vs.  $65.7 \pm 23.4$ ; MD 群 vs. 対照群, mean $\pm$ SD、以下同様) (TV :  $482.7 \pm 440.1$  cc vs.  $446.7 \pm 190.4$  cc)。

MyD 群における平均年齢 ( $42.9 \pm 11.7$  歳) は、対照群のそれ ( $51.6 \pm 12.8$  歳) に比して、有意に低かった。

両群において、BMI の有意差は認められなかった ( $22.9 \pm 5.2$  vs.  $20.4 \pm 3.4$ )。

MyD 群における PaO<sub>2</sub> 値 ( $78.8 \pm 13.2$  mmHg) は、対照群のそれ ( $94.1 \pm 10.9$  mmHg) に比して、有意に低値であった。また、MyD 群における PaCO<sub>2</sub> 値 ( $49.1 \pm 3.9$  mmHg) は、対照群のそれ ( $40.3 \pm 4.9$  mmHg) に比して、有意に高値であった。

夜間 mSato<sub>2</sub> 値は、MyD 群 ( $94.7 \pm 1.6$  %) において、対照群 ( $96.9 \pm 0.7$  %) に比し、有意に低かった。

NHI も、MyD 群 ( $96.1 \pm 45.3$ ) において、対照群 ( $36.0 \pm 16.7$ ) に比し、有意に高い値を示した。

夜間ソムノグラフィーの結果では、両群における AI ( $26.6 \pm 18.0$  vs.  $33.9 \pm 23.5$ )、NA ( $207.4 \pm 140.9$  vs.  $252.1 \pm 180.1$ )、DA ( $25.3 \pm 13.4$  vs.  $27.9 \pm 11.4$ ) に有意な差は認められなかった。また、%CSA ( $24.2 \pm 21.5$  vs.  $17.0 \pm 16.9$ ) も、MyD でやや多い傾向を示したが、両群の間で有意差は認められなかった。また、これらソムノグラフィーから得られた無呼吸に関するパラメーターと血液ガス (PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>) および呼吸機能検査の結果との間には、有意な相関関係は認められなかった。

## 【考察】

MyD を他型の筋ジストロフィーと比較した際に、呼吸機能検査に有意差がないにも関わらず、血液ガスに有意差が生じているということは、MyD における呼吸障害の決め手となっているのが、呼吸筋の筋力低下に基づくものではなく、化学受容器の感受性を含めた中枢性の因子であることを示唆している。さらに、ソムノグラフィーの結果で両群における無呼吸の因子には有意差がないことから、MyD における呼吸障害の主因は、無呼吸や呼吸パターンの統御、リズムの乱れである可能性が低いことも示唆された。今回の検討結果から、MyD における呼吸不全の大きな原因になっているのは、呼吸筋の筋力低下でも中枢性の呼吸パターンやリズムの異常でもなく、化学受容器を介して血中の高炭酸ガス血症や低酸素血症を認知して反応する経路の何れかにおける障害であると考えられた。

## 【結論】

MyD は、肢帯型・顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーに比して、呼吸機能検査結果やソムノグラフィーの結果が同程度であっても、有意な PaO<sub>2</sub> の低下・PaCO<sub>2</sub> の増大・NHI の上昇を認めることが示された。

日本人三好型遠位型筋ジストロフィーと肢帯型筋ジストロフィー2B型の dysferlin 遺伝子変異と臨床経過の比較

分担研究者： 今野 秀彦  
国立病院機構西多賀病院神経内科

共同研究者： 高橋俊明,\*1 青木正志,\*1 小野寺好明,  
\*1 鈴木直輝,\*1 堅山真規,\*2 相場隆,\*2 伊藤真理子,  
\*3 近藤恵美,\*4 齋藤博,木村格,\*1 糸山泰人  
\*1 東北大学医学部神経内科,\*2 西多賀病院臨床検査科,  
\*3 仙台医療センター臨床検査科,\*4 宮城病院神経内科,  
国立病院機構西多賀病院神経内科

はじめに：

共同演者青木らは1998年三好型遠位型筋ジストロフィーの原因遺伝子をクローニングし dysferlin と名づけた1). 同遺伝子はエクソン55個から構成され2,080アミノ酸からなり2), 肢帯型筋ジストロフィー2B型の原因遺伝子であることも判明した. 我々は日本人三好型遠位型筋ジストロフィーでの遺伝子変異の特徴として, C1939G, G3370T, 3746delG および 4870delT の4種の変異が多くみられ, G3370T 変異は発症年齢が遅く G3510A 変異は発症年齢が早いことを明らかにしてきた3).

目的：

日本人三好型遠位型筋ジストロフィーと肢帯型筋ジストロフィー2B型の患者において dysferlin 遺伝子変異と臨床経過の比較を行った.

方法：

Dysferlin 遺伝子変異の確定した41家系44人の三好型遠位型筋ジストロフィーと23家系26人の肢帯型筋ジストロフィー2B型の日本人患者を対象とした. 遺伝子型はインフォームドコンセントを得た患者ゲノムDNAから55個のエクソンごとにPCR-SSCP法にて遺伝子変異をスクリーニングし, 直接塩基配列決定法にて確認した. 両表現型において遺伝子変異の特徴の比較を行った. 両表現型において発症年齢, 独歩が不可能になった年齢, 杖歩行が不可能になった年齢による臨床経過の比較を行った. 8例の肢帯型筋ジストロフィー患者では血清CK値の長期追跡が可能であった.

結果：

1家系では家系内に三好型遠位型と肢帯型の両表現型が見られた. 2世代6人にわたる大きな家系例で発端者が三

好型遠位型, その父は肢帯型と診断されていた. 両親が血族婚の母方のいここにも発症者がいるため, 母も保因者で準優性遺伝をしめしたと考えた. 母方いここには前脛骨筋が優位に障害される表現型の患者もいた. これら3人で dysferlin 遺伝子の検索が行なえたがすべて 4870delT 変異のホモ接合であった.

遺伝子変異は三好型遠位型で28種類, 肢帯型で12種類(5種類は共通)が見いだされた. 三好型遠位型では C1939G 変異, G3370T 変異, 3746delG 変異, 4870delT 変異が多くみられ48%をしめた. 肢帯型でも G3370T 変異と 4870delT 変異が多くみられ52%をしめたが 3746delG 変異はみられなかった.

平均発症年齢は三好型遠位型は22±9歳(12-48歳), 肢帯型では26±10歳(11-43歳)であった. 三好型遠位型では G3510A 変異では13±0歳, C4968T 変異では12±0歳と早く, G3370T 変異を持つ症例は33±6歳と遅かった. 肢帯型でも G3370T 変異を持つ症例は発症年齢が35±10歳と遅かった. 三好型遠位型では平均33歳(発症後平均14年), 肢帯型では平均39歳(発症後平均15年)で独歩が不可能になる. 三好型遠位型では平均41歳(発症後平均21年), 肢帯型では平均45歳(発症後平均21年)で杖歩行が不可能となった.

長期追跡が可能な患者での血清CK値は発症直後は非常に高いものの徐々に低下してきていた.

考察：

Dysferlinopathy では同一家系内でも種々の表現型をとらう. 肢帯型では三好型遠位型で多くみられる 3746delG 変異はみられなかった. 臨床経過で両者に有意な差はみられなかった. 血清CK値は経過とともに徐々に低下していく.

文献：

1) Liu J, Aoki M, Illa I, et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nature Genetics* 1998; 20: 31-36.

2) Aoki M, Liu J, Richard I, et al. Genomic organization of the dysferlin gene and novel mutations in Miyoshi myopathy. *Neurology* 2001; 57: 271-278.

3) Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, et al. Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy. *Neurology* 2003; 60: 1799-1804.

## 筋強直性ジストロフィーにおける唾液分泌の臨床病理学的検討

分担研究者： 今野 秀彦  
国立病院機構西多賀病院

共同研究者： \*佐々木俊明, 高橋俊明, 大隅悦子,  
吉岡 勝, 木村 格  
\* 国立病院機構西多賀病院歯科,  
国立病院機構西多賀病院神経内科

### 目的：

筋強直性ジストロフィー (Myotonic dystrophy: MyD) 患者における齲歯の多さについては、正確な研究結果は見あたらないものの、日常診療の中で実感されることである。その誘因として、口腔内の衛生管理の低下によると考えられている。しかし、日々の歯科診療の中で唾液分泌量の低下について考えさせられる症例のあることも事実である。今回、MyD 患者の唾液分泌量を測定し、同時に本疾患患者の大唾液腺についての組織学的検討を行った。

### <唾液分泌量の測定>

#### 対象：

MyD として当院に入院中或いは通院中の患者で、歯科受診中の症例 17 名 (男性 13 名、女性 4 名、平均年齢  $49.1 \pm 8.0$  歳) を疾患対照群 (MyD 群) とし、これに対し全身疾患がなく、口腔乾燥感のないボランティア 19 名 (男性 11 名、女性 8 名、平均年齢  $49.1 \pm 8.5$  歳) を正常対照群 (ボランティア群) として比較検討した。尚、MyD 群では、X 線-CT で耳下腺に腫瘍性病変のないことを確認している。測定方法：サクソテスト法 (Saxon test) にて行った。予め重量を測定しておいたサクソテスト用滅菌済みスポンジガーゼ (Kendall 社製) を、唾液を飲み込んだ後に 2 分間噛んでもらい、湿潤したガーゼと口腔内に残った唾液をすべてシャーレに採取し重量を測定し、唾液分泌量 (g/2 分) とした。なお、測定は食後 2 時間以降に実施した。

#### 結果：

唾液分泌量は、MyD 群で  $2.2 \pm 1.9$  (g/2 分)、ボランティア群で  $6.7 \pm 1.5$  (g/2 分) であり、MyD 群で有意な低下が見られた ( $P < 0.001$ )。また、MyD 群の唾液分泌量の最小値と最大値は、それぞれ 0.5、8.9 であり、ボランティア群ではそれぞれの値が 4.2、9.4 であった。

### <大唾液腺の組織像>

#### 対象と方法：

MyD 例 (56 歳、男性、突然死) と DMD 例 (31 歳、男性、呼吸不全) とを対象とした。剖検時に採取された耳下腺および顎下腺のホルマリン固定材料からパラフィン切片を作成し、H.E.、PAS、Alcian blue、Elastica Masso  $\pm$  s trichrom の各染色を行い光学顕微鏡で観察した。

#### 結果：

MyD の耳下腺組織は、高度な脂肪組織の浸潤で腺構造の密

度は著しく低下していた。すなわち、serous cell が集合し小さな島状構造を示しながら脂肪織内に疎に散在する構造を示した。個々の腺細胞は対照例に比して、やや明るく大きく、核の大きさも増大しクロマチンの量は乏しく淡明であった。全体的に見ると細胞密度は著しく低下していた。更に、胞体内に存在する PAS 陽性顆粒は乏しく、このことが細胞質淡明化の要因であった。

MyD の顎下腺組織は、耳下腺と同様脂肪織の浸潤が明らかであり、腺細胞の密度にも明らかな低下が見られた。しかし、その程度は耳下腺の像に比較して軽度であった。PAS 陽性顆粒も乏しく細胞質は淡明化を示し、核も同様に乏しいクロマチンを呈していた。顎下腺は耳下腺とは異なり混合腺であるが、対照の DMD 例に比して、mucous cell の密度が増していた。

MyD のいずれの腺組織においても、膠原線維の増加は明らかではなく、導管系や血管系の異常も見られなかった。間質への細胞浸潤は対照に比較してやや乏しい印象であった。

#### 考察：

筋強直性ジストロフィーでは、齲歯や歯槽膿漏が早期より多発し若年にして歯牙を失い義歯を利用する症例の多いことは臨床的にもしばしば目にするところである。その要因として、口腔衛生管理の低下 (1) と考えられてきているが、日々の歯科診療の観察から、自覚症状の有無とは別に、唾液分泌量の低下の存在が強く想定された。そこで、今回の検討を行ったものであるが、測定結果は、本疾患における唾液分泌量が明らかに減少していることを示し、我々の予想を裏付けるものであった。シェーグレン症候群などに生じる歯牙の喪失も唾液分泌量の低下との関連で考えられており、両疾患に見られる歯牙の消失には共通する病態のあることが示唆される。

しかし、MyD における大唾液腺の組織像は、細胞浸潤の著しいシェーグレン症候群のものとは異なり、既存の腺組織は疎になり減少しているのみであり、また chronic sialadenitis に見られるような線維化もなかった。いずれにしても腺組織の密度の減少が唾液分泌量の低下をきたす要因になっているように思われた。また、残存する腺細胞の分泌機能については不明であるが、細胞質の淡明化が機能低下の存在を示唆する所見とも考えられる。このような細胞反応或いは組織反応の乏しい非特異的な腺組織の減少が MyD における大唾液腺の組織学的変化と考えたいが、しかし今回は 1 例のみの検討であり対照症例とした DMD 例との年齢差も大きいことから今後の検討課題としたい。

#### 文献：

1) 花山耕三、川越丈夫。咀嚼および嚥下障害 (筋強直性ジストロフィーの治療とケア。医学書院 2000) pp115-121

## 母指動作と表面筋電図における筋ジストロフィー患者の特異性

分担研究者： 小林 顕  
国立病院機構あきた病院

共同研究者： \*森島 大静,\*井上 浩,猪又 八郎  
\*秋田大学大学院工学資源学研究所,  
国立病院機構あきた病院

### 目的

筋ジストロフィー患者の検査には通常、針筋電図が用いられているが、針刺入時に痛みがあるなど侵襲性が高く患者への負担が大きい。非侵襲的な表面筋電図により検査が可能であれば事細かな検査・診療が容易に行える。これまで筆者らは、筋ジストロフィー患者の動作しやすい部位として手指（特に母指）の動作の定量的評価を試みてきた。本報告では母指の動作と表面筋電図の同時計測を試み、患者に特異的な所見の抽出を試みた。

### 方法

筋強直性ジストロフィー(MyD)患者、Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)患者及び健常者に対し、母指の伸展・外転・屈曲・内転動作を順にゆっくり行うことを指示し、固定したビデオカメラで正面および真上から撮影して母指動作の3次元解析を行った。同時に短母指外転筋および第1背側骨間筋の表面筋電図の測定を行った。撮影した動画像から1秒間3画像の静止画を抽出し、母指先端の移動を720点×470点の画像上で読み取り、動きの時間経過をデータとして取り込んだ。また表面筋電図は、アーチファクトの除去を行い、作用筋の筋電図の抽出を行った。両データを同一時間スケールで表示し、疾患の特異性の抽出を試みた。

### 結果及び考察

表面筋電図において健常者やDMD患者と異なりMyD患者は、その特徴であるミオトニアを表面筋電図により確認することができた。また、MyD患者で母指の動作と筋電位を照らし合わせると、動作をしていない時に時折スパイク様の電位が発生しているのが観察された。これはMyD患者に特有な所見と思われた。さらにMyD患者において、母指がサッカディック(saccadic)な動作をすることが確認することができた。この知見は、病状の進行と共に動作の調節が難しくなり、滑らかな動作が困難になっていることを示唆した。また、MyD患者の場合、「ゆっくりの動かす」

という指示を十分に理解して検査を行うことができなかった可能性も考えられた。一方、DMD患者では大体において、滑らかな動作をすることは可能であったが、動作範囲がMyD患者に比べ極端に狭いことが確認できた。

### 結論

母指の動きと表面筋電図において筋ジストロフィー患者の特異的な経時的所見が抽出された。また、これにより表面筋電図を利用して筋ジストロフィーの新たな病状の評価指針の開発の可能性が示された。今回の研究結果は筋ジストロフィー患者に特異的な動作傾向の定量化あるいは補助機器開発にむけての基礎的な知見になると考えられる。

## 筋強直性ジストロフィー(DM1)患者の過眠に対する modafinil 投与

分担研究者： 大矢 寧  
国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科

共同研究者： 鈴木幹也,\*川井 充  
国立精神・神経センター武蔵病院,  
\*国立病院機構東埼玉病院神経内科

目的：筋強直性ジストロフィー(DM1)は日中の過眠がしばしば生活の妨げになることがある。過眠は必ずしも呼吸筋筋力低下による低酸素血症や、睡眠時無呼吸によらないことが示されている(1)。これまでいくつかの薬剤が試されたが、いずれも効果が十分でなく、また副作用のため投与継続ができない。近年、欧米でナルコレプシーの治療薬として用いられている modafinil(200mg/日)が DM1 の日中の過眠に有効で、重い副作用もなく安全に用いることができるとされている(2-4)。DM1 患者の過眠に対する modafinil 投与の有効性と問題点を検討した。

方法：症例検討。

症例：62歳女性。末梢血 DMPK 遺伝子の CTG リピート数 1500 回。59歳、突然両耳が聞こえなくなり、言葉での意思伝達が難しくなった。60歳で車椅子を使うようになった。糖尿病に対して pioglitazone hydrochloride 15mg/day を開始。少なくとも 58歳から日中の過眠が著明だったが、次第に強まり日常生活が著しく制限されるようになった。リハビリテーションも行えなくなったり、外出の機会が減った。本人と身元保障人に同意を得て modafinil 100mg を朝一回投与した。有効性は臨床症状観察、脳波で検討した。

結果：脳波は基礎波は 6-8Hz で、閉眼による抑制を認めた。脳波を行うためにベッドに横たわると、最初から眠っていることもあり、正確な入眠潜時の測定は困難だった。投与後の脳波も変化を認めなかった。しかし投与後、過眠は明らかに改善され、日中覚醒している時間が多くなった。リハビリも行うことが出来る時間が増えた。しかし、投与翌日から口・舌を中心にジスキネジアが出現し、次第に増強し四肢にもみられるようになった。そのため食事に時間がかかり、歯科診療にも支障を来たすようになった。modafinil 100mg を隔日投与に減量し、ジスキネジアはやや改善したものの持続した。投与 32 日目に modafinil を中止した。ジスキネジアは翌日より著減したが、中止 30 日目でも残存した。中止 20 日後から過眠は増強し、食事が

とれなくなったり、車椅子で 1-2m こいでは眠ってしまうことがあった。50mg の再投与でも口・舌ジスキネジアが強まり、投与中止した。また投与後、昼食前の血糖が 139mg/dl から 213mg/dl に悪化し、modafinil 投与を中止しても改善なく、HbA1c も増悪、インスリンの投与が必要になった。

考察：今回使用した症例では、比較的少量の投与でも過眠には効果があったが、口・舌を中心にジスキネジアが出現し日常生活の妨げになった。ジスキネジアは投与中止によりすみやかに軽減したが、完全には消失せず、軽度ではあるが持続した。modafinil はオレキシン含有ニューロンを活性化し、睡眠-覚醒回路に作用するが、中枢神経系全般には作用しないとされ、ジスキネジアの発生機序は不明である。ジスキネジアの報告は、modafinil と同じ系統の adrafinil による、口および舌の異常運動の報告が一例あるのみだが、ジスキネジアの頻度はまれではないような記載もある(5)。これまで DM1 で使用された報告での 30-40 歳代の患者と比較し、今回の症例では 62 歳と高齢だったことがジスキネジアの出現に関与した可能性がある。副作用には高血糖もごくまれだが記載され、糖尿病の増悪は疾患の進行に伴う可能性があるものの、modafinil 投薬で促進した可能性は否定できず、注意したい。投与中止後の過眠の増強は、中止によるリバウンドの可能性は否定できなかったが、基本的には症状の進行によるものと考えられる。

結論：modafinil は DM1 患者の過眠には有効であったが、日常生活を妨げるジスキネジアが出現する可能性もある。また糖尿病について注意する必要もある。

文献

- 1)Van Hilten JJ, Kerkhof GA, Van Dijk JG, et al. Disruption of sleep-wake rhythmicity and daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 1993;114:68-75
- 2)Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, et al. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:794-796
- 3)MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-1880
- 4)Talbot K, Stradling J, Crosby, et al. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2003;13: 357-364
- 5)Thobois S, Xie J, Mollion H, et al. Adrafinil-induced orofacial dyskinesia. *Movement Disord* 2003;19:965-966

## 進行性筋萎縮症における下肢深部静脈血栓症

分担研究者： 川上 英孝

国立病院機構新潟病院神経内科

共同研究者： 中島孝, 亀井啓史, 高橋哲哉,  
米持洋介, \*榛沢和彦

国立病院機構新潟病院神経内科

\*新潟大学大学院医歯学総合研究科  
生体機能調節医学専攻器官制御医学

体格、脂質および凝固線溶系パラメーターの統計学的有意差はなかった。

### 【結 論】

DVTは一般に無症状であり、下肢静脈超音波検査なしでは血液検査などでは検出することは困難である。下肢静脈超音波検査は、簡便で非侵襲的であり、進行性筋萎縮症では早期から肺塞栓予防のため施行したい。

### 【目 的】

進行性筋萎縮症では、臥床が中等度、下肢麻痺が強度の危険因子となり、下肢の深部静脈血栓症が発症することが考えられる。これまで我が国では肺塞栓症は稀と考えられてきたが、近年急速に増加傾向を示しており、死亡者数はこの10年間で約3倍に増加している。下肢の静脈血栓症の内、肺塞栓を起こすのは症状のない深部静脈血栓症であり、臥床、下肢麻痺の危険因子がある場合には積極的に検査をしていかなければ、わからないままになることが多いと考えられる。今年になって肺血栓塞栓症予防ガイドラインが作られ、また、医療保険を用いて予防に取り組めるようになった。今回、当科入院中の進行性筋萎縮症患者における下肢深部静脈血栓症の実態について下肢静脈超音波検査を用いて検討した。

### 【方 法】

対象31症例はADLが車椅子レベルである、DMD12名、年齢16～29才、平均22才。MyD患者6例、年齢47～56才、平均51才。LG患者4例、年齢62～70才、平均66才。他の進行性筋萎縮症9例(Nemalin 2, Werdnig-Hoffman 2, 眼咽頭型筋ジス1, RVを伴った遠位型2, 非福山型1, 糖原病III型1)、年齢16～63才、平均37才。全例に下肢静脈超音波検査を施行した。超音波検査は7.5メガヘルツのリニアプローブを用い、下腿を下垂させて行った。

### 【結 果】

筋肉静脈の拡大と血栓をDMD12例中3例、MD6例中1例、LG4例中1例を認め、他の進行性筋萎縮症9例では、Nemalin症例1例に筋肉静脈の拡大と血栓を認めた。DVT発症群と非発症群との間に、不動となつてからの年数や、

## 筋強直性ジストロフィーの腰痛と腰椎 MRI 所見

分担研究者： 土屋 一郎  
国立病院機構箱根病院 神経内科

共同研究者： 石原傳幸, 伊藤博明, 横山照夫,  
山口亜希,\*小池雅美  
国立病院機構箱根病院神経内科,  
\*同放射線科

### 【緒言】

腰痛は一般に頻度の高い病態であるが、筋強直性ジストロフィー (MyD) においても同症状を訴える症例は少なくない。しかし MyD の腰椎 MRI 所見を検討した報告は見当たらないので、今年度、我々は MyD の腰椎 MRI 所見を検討した。

### 【対象および方法】

全対象は MyD 34 例、男性 21 例、女性 13 例、年齢 31 歳-72 歳、末梢血リンパ球の DMPK 遺伝子の CTG 反復長 0.227-11.7kb、歩行障害の自覚時期を発症年齢として罹病期間 9 年-34 年、ADL は独歩可能 4 例、車椅子生活 25 例、ベッド上生活 5 例である。

これらの症例に腰痛の有無を尋ね、腰痛を有する症例のうち MRI 検査の禁忌がなく検査を希望ないし同意した 12 例、男性 6 例、女性 6 例、について腰椎 MRI 検査を施行した。統計学的検討法は Student t test、 $\chi^2$  二乗検定を使用した。

### 【結果】

全対象 MyD 34 例のうち腰痛は 18 例 (52.9%) でみられた。腰痛のある 18 例と、それのない 16 例との間で、年齢、罹病期間、性差、CTG 反復長の差はなかった。また ADL の差もみられず、とくに独歩可能 4 例のうち腰痛例は 2 例で、非腰痛例も 2 例であった。

腰椎 MRI を施行した 12 例の検査結果は、所見の重複を認めるが、椎間板変性が 7 (58%)、腰椎の前彎消失が 3 例 (25%)、軽度の後方への椎間板突出が 2 例 (17%)、黄靱帯の肥厚が 2 例 (17%)、中等度の椎間板後方突出とそれによる脊椎管狭窄が 1 例 (8%) で認められた。椎体の圧迫骨折と魚椎変形をみた例はなかった。12 例中 1 例はまったく正常所見であった。

黄靱帯の肥厚をみた 2 例の臨床像は、はじめの 1 例は 49 歳、男性で、罹病期間は 12 年、ADL は車椅子生活である。合併症として両側白内障のほか糖尿病 (HbA1c 6.8)、胆石

を認め、末梢血リンパ球の DMPK 遺伝子 CTG 反復長は 2.15kb であった。黄靱帯肥厚部の腰椎 CT で両側黄靱帯の骨化をみた。頸椎後縦靱帯骨化症 (OPLL) はなかった。もう 1 例は 69 歳、女性で、罹病期間は 9 年、ADL は現在も独歩可能で在宅療養をしている。合併症として両側白内障のほか尿路結石の既往があり、末梢血リンパ球の同遺伝子 CTG 反復長は 0.35kb であった。黄靱帯肥厚部の腰椎 CT で黄靱帯の骨化はみられなかった。OPLL はなかった。

### 【考察およびまとめ】

腰痛の原因には種々の病態が考えられるが、一般に筋骨格系病因による頻度が高いと思われる。日本人の健常者におけるこのような腰痛の有病率は、建築業従事者で 53.2%<sup>1)</sup>、また職業を問わず 50-85 歳の者で 48%<sup>2)</sup> という報告がある。今回検討した MyD 症例の腰痛の頻度は 52.9% であり、その原因を筋骨格系病因による病態と仮定した場合、腰痛は MyD に於いても健常者と大差ない頻度で生じると考えられた。

さて、今回、腰痛を訴える MyD 12 例の腰椎 MRI 所見は、1 例で中等度の椎間板後方突出、2 例で黄靱帯の肥厚 (うち 1 例で同靱帯骨化) をみたほかは、概ね異常所見の程度は軽度であり、全く異常所見を欠く症例もみられた。従って、対象 MyD の腰痛の原因としては上記の 2 例では MRI 異常との関連を疑って良いと考えるが、他の 10 例については MRI で描出される骨、椎間板などの変化よりも腰背筋脱力などほかの機序に起因する部分が大きいと考えた。また上記 2 例についても、その MRI で描出される変化以外の機序が重複している可能性は否定できない。

以上、現時点の総括として、MyD で腰痛の頻度は少なくないが、腰椎 MRI で腰椎、椎間板などの著明な変化をみることは少ないと考えられた。

### 【文献】

- 1) Ueno S, Hisanaga N, et al: Association between musculoskeletal pain in Japanese construction workers and job, age, alcohol consumption, and smoking. *Ind Health* 1999 37:449-456
- 2) Tsuji T, Matsuyama Y, et al: Epidemiology of low back pain in the elderly: correlation with lumbar lordosis. *J Orthop Sci.* 2001; 6: 307-311.

多発性筋炎の結合織アルカリフォスファターゼ染色陽性における由来と臨床的意義

分担研究者： 土屋一郎  
独立行政法人箱根病院神経内科

共同研究者： 高橋倫子<sup>1)</sup>, 山口亜紀<sup>2)</sup>,  
横山隆夫<sup>2)</sup>, 伊藤博明<sup>2)</sup>, 石原傳幸<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>池上総合病院神経内科,  
<sup>2)</sup>独立行政法人箱根病院神経内科

【目的】

多発性筋炎や皮膚筋炎患者において時に結合織がアルカリフォスファターゼ（以下 Alp）陽性に染色される。（写真1）Alp のアイソザイムは、大別すると 5 種類存在すると報告されてきたが筋炎結合織において陽性となる Alp アイソザイムについての検討はこれまでされてこなかった。今回、各アイソザイムを阻害しながら染色することにより、筋炎結合織で陽性となるアイソザイムを知ることを目的として検討した。また、筋炎グループにおいて Alp が結合織で陽性となる頻度を知ることも第 2 の目的とした。

【方法】

2002 年 11 月から、2004 年 3 月までに NHO 箱根病院で検索した 78 生検筋のうち壊死、再生などの筋原性所見がある計 29 例を対象とした。うち、臨床的に筋炎と診断されたのは 14 例であった。また剖検患者 2 例（ALS 1 例 筋強直性ジストロフィー 1 例）の肝臓、小腸を対象として選んだ。標本は凍結固定して連続切片を作成し組織化学染色をおこなった。Alp 染色は基質に  $\alpha$ -naphthyl phosphate、発色剤は Fastblue RR を用いて 37 度で 1 時間染色をおこなった。

表 1 に示す分類は 1990 年代の分類<sup>1)</sup>で現在の DNA を基盤とした分類とは、異なるが今回はこの表の分類を基盤として検討した。

文献で検索した Alp アイソザイムの阻害の濃度は l-phenylalanine 5 mM<sup>2)</sup>, levamisole 0.29mM<sup>3)</sup>, l-leucine 9.2mM<sup>4)</sup> であった。それぞれ、腸型、肝臓型、胚型阻害薬と考えた。Alp には血中遊離型と組織結合型があるが文献上では、多くの場合、血液中の Alp アイソザイムの阻害濃度を示していた。組織におけるアイソザイムの阻害濃度について記載がみつけれなかったため、上記の濃度およびその 10 倍、100 倍の濃度すなわち l-phenylalanine 5,50,500 m M , levamisole 0.29,2.9,29 m M , l-leucine 9.2,92,920mM および高温環境（60 度 1 時間）で実験して組織 Alp アイソザイムを阻害する方法をまず検討した。

	骨	肝臓	小腸	胎盤	胚
高温	++	+	+	-	-
l-phenylalanine	-	-	+	+	+
levamisole	++	++	-	+	+
l-leucine	-	-	-	-	++

表 1 組織別 Alp と阻害方法  
-：阻害なし ++：強く阻害されている

【結果】

ALS 患者小腸、肝臓の連続切片をそれぞれ温度、各阻害剤を加え染色した結果と予想される阻害結果は表 2, 3 のようになった。

腸型 Alp アイソザイムは l-phenylalanine に阻害されるはずであり、表 2 から阻害濃度を 5 mM と決定した。肝臓型アイソザイムは、levamisole で阻害されるはずなので、表 3 から阻害濃度を 0.29mM と決定した。l-leucine の濃度は肝臓、小腸が阻害されないはずなので実際の阻害パターンをみて最低の 9.2mM と決定した。

これまでの実験結果により、組織における Alp アイソザイムの阻害濃度を定めることができたため結合織が Alp 陽性に染色された多発性筋炎患者の筋肉を検索した。（写真 2）に示すように高温環境、l-leucine, l-phenylalanine では阻害されず、levamisole で阻害された。

結合織が Alp 陽性に黒く染色されたもう一例の多発性筋炎患者の筋肉でも同様に高温環境、l-leucine, l-phenylalanine では阻害されず、levamisole で阻害された。以上の結果から、今回の主目的であった筋肉の結合織の Alp アイソザイムの阻害パターンは肝臓型アイソザイムと同じであると結論した。対象の 29 例中、臨床的に筋炎と診断された患者は 14 例であった。14 例中、筋肉の結合組織が Alp 染色で陽性だったのは多発性筋炎 2 例で全体の 6.9% であった。ただし対象中には皮膚筋炎の患者は含まれていなかった。

	実施結果	小腸(予想)
60 度 60 分	-	+
l-phenylalanine 5mM	+	-
50mM	++	+
500mM	++	-
levamisole 0.029mM	-	-
0.29mM	-	-
2.9mM	+	-
l-leucine 9.2mM	-	-
92mM	++	-
920mM	++	-

表 2 小腸の各染色における Alp の阻害状況  
-：阻害なし ++：強く阻害されている

	実施結果	肝臓(予想)
60 度 60 分	-	+
l-phenylalanine 5 mM	-	-
50mM	++	-
500mM	++	-
levamisole 0.029mM	-	++
0.29mM	++	++
2.9mM	++	++
l-leucine 9.2mM	-	-
92mM	++	-
920mM	++	-

表 3 肝臓の各染色における Alp の阻害状況  
-：阻害なし ++：強く阻害されている

	結合織	肝 臓	小 腸
60度 60分	-	-	-
l-phenylalanine 5mM	-	-	+
levamisole 0.29mM	+	+	-
leucine 9.2mM	-	-	-

表4 結合織、肝臓、小腸において高温、各阻害剤でのAlpの阻害状況

- : 阻害なし ++ : 強く阻害されている

#### 【考察】

これまでAlpの5つのアイソザイムのうち、筋炎の結合織でどれが陽性になるかは検討されてこなかった。薬剤阻害パターンのみからは、骨由来のアイソザイムの存在を否定できない。しかし骨由来のアイソザイムは血清型のみでなく組織結合型でも強く高温で阻害されるため<sup>5)</sup>骨由来でないと考えた。胚型では、leucineが強く阻害されるはずだが実験ではleucineで阻害されないこと、胎盤型は、l-phenylalanineにより阻害されるはずであるが実験ではl-phenylalanineで阻害されなかったことから、胚型、胎盤型は否定され、今回の研究からは肝臓のアイソザイムである可能性が高いと結論した。

筋炎の結合織に肝臓由来のアイソザイムが出現する意義は明らかでない。今回の検討では、一つ場所には一つのアイソザイムのみが存在することを仮定した検討結果であり、同一の場所に数種類のアイソザイムが存在する可能性も文献的には記載されており<sup>6)</sup>否定はできない。すでに各種のアイソザイムのモノクローナル抗体が入手可能といわれているので今後は免疫組織化学的な検討により、確認する必要がある。

#### 【結論】

対象29症例のうち、臨床的に筋炎と診断されたのは14例であった。

14例中、筋肉の結合織組織がAlp染色で陽性だったのは多発性筋炎2例で全体の6.8%であった。ただし対象中には皮膚筋炎の患者は含まれていなかった。

Alp染色が結合織で陽性に染色されるのは多発性筋炎特に皮膚筋炎とされてきた。

今回の結果からは、皮膚筋炎でなくてもAlp陽性になることが確かめられた。

また、筋炎の結合織で陽性になるAlpアイソザイムは、どの臓器型に由来するかは検討されてこなかったが、肝臓型であることが強く示唆された。

#### 【文献】

1) Van Hoof VO, De Broe ME : Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns. Crit Rev Clin lab sci. 1994;31:197-293

2) Fishman WH, Green S, Inglis NI: L-phenylalanine: an organ specific, stereospecific inhibitor of human intestinal alkaline phosphatase. Nature(London)1963 :198:685-686

3) Metaye, T, Baudry M, Lalegerie P: Enhancement of mitogen-induced lymphocyte proliferation by some inhibitors of alkaline phosphatase and diamine oxidase. int. J. Immunopharmacol 1989;11:629-636

4) M.F. Hoylaerts, T. Manes, J.L. Millan: molecular mechanism of uncompetitive inhibition of human placental and germ-cell alkaline phosphatase. Biochem J 1992;286: 23-30

5) Leroux ML, Perry WF: Observations on the heat stability and electrophoretic pattern of alkaline phosphatases extracted from various tissue. Clin. Biochem; 1975;8:11-17

6) Sakiyama T, Robinson, JC, Chou JY: Characterization of alkaline phosphatases from human first trimester placentas. j Biol Chem; 1979;254 :935-938

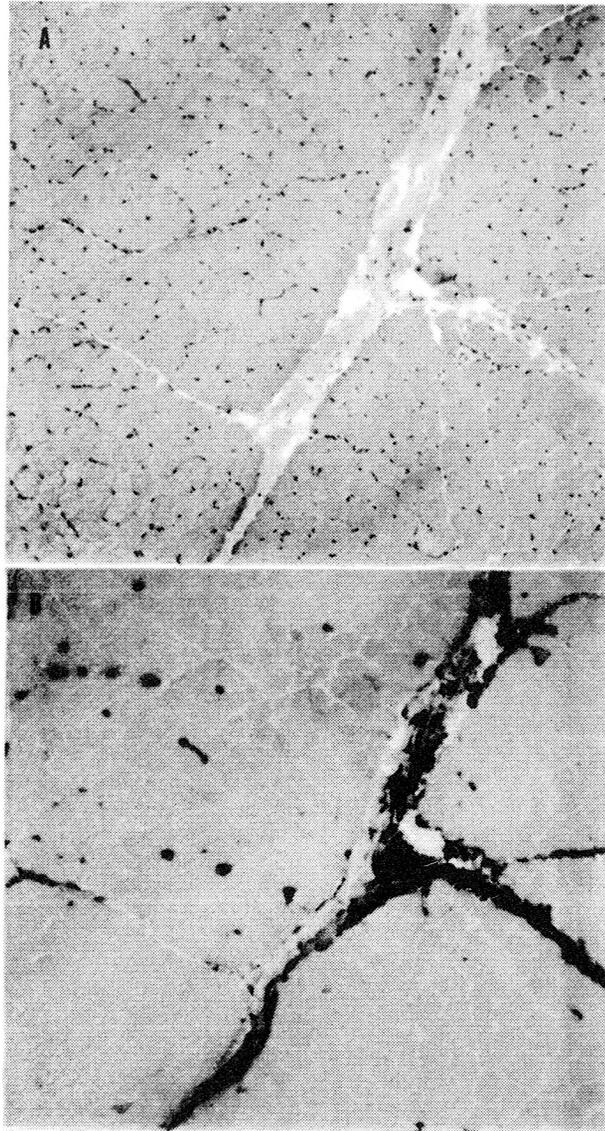


写真 1

A 多発性筋炎 HE 染色 ×10 倍  
B 多発性筋炎 Alp 染色 ×10 倍

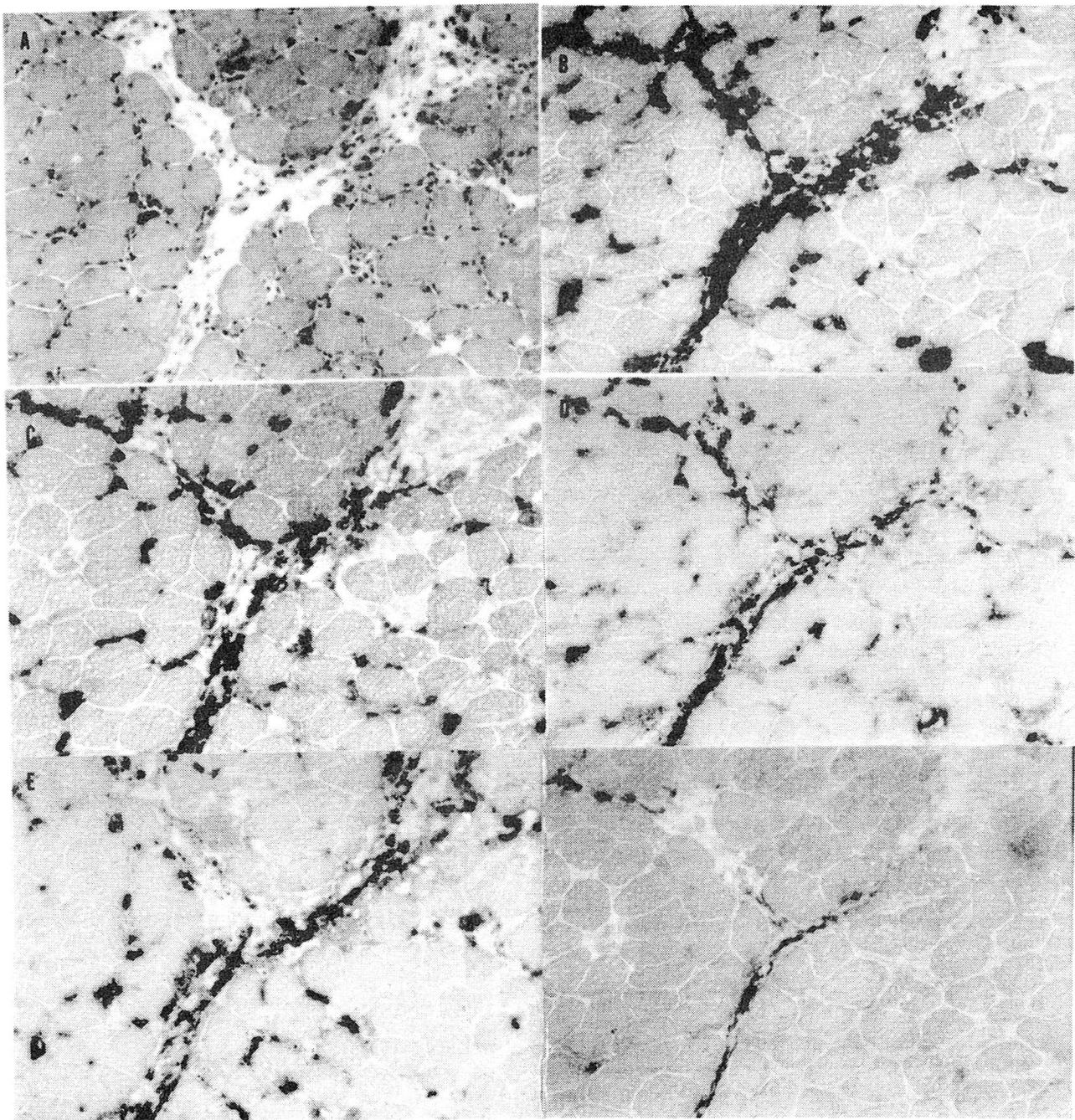


写真 2

- A HE 染色 ×20 倍
- B Alp 染色 ×20 倍
- C 温度阻害 (60 度 1 時間) Alp 染色 ×20 倍
- D l-phenylalanine 5mM 添加 Alp 染色 ×20 倍
- E l-leucine 9.2mM 添加 Alp 染色 ×20 倍
- F levamisole 0.29mM 添加 Alp 染色 ×20 倍

## Duchenne 型筋ジストロフィーに対する

### ACEI 早期治療プロトコルの検証

分担研究者： 本家 一也

国立病院機構医王病院

共同研究者： 大野一郎,\*森尻悠一郎

国立病院機構医王病院,\*富山県立高志学園

#### 【目的】

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では、6才頃からVIR/Sが1以上やdeep Qなどの心電図異常を認めるようになり、10才ではほとんどの症例で異常を認める。また、10才台前半で心筋症のコントロールが不能となり死亡する例もあり、当院ではアンギオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)の心筋保護作用に期待してACEI早期治療プロトコルを作り、2000年4月から10才前のDMD患者に対してACEIの投与を順次、開始している。2004年10月現在15名のDMD患者に投与を行っており、投与期間は4ヶ月から4年6ヶ月となっている。心胸郭比(CTR)や血漿BNP値はコントロールされており、また、副作用も認められず、ACEI早期治療は有用と思われるが、今回は主にACEIの投与量について早期治療プロトコルの検証を行い、妥当性を検討した。

#### 【方法】

ACEIの投与を10才以前に開始したDMD患者15名と11才から15才で投与を開始した7名においてACEIの実際の投与経過を調査し、早期治療プロトコルと比較することにより本プロトコルの検証を行った。

DMD患児に対するACEI早期治療プロトコル(2000年4月)

1) ACEI 開始年齢: 6才頃から投与開始、遅くとも10才以前に開始する。

2) 使用ACEI: マレイン酸エナラプリルを使用し、錠剤はレニベース2.5mg、散剤はエナラート細粒を使用する。

3) 投与方法: 1日1回朝食後に2.5mgの量で内服を開始し、CTR、血漿BNP値、血圧、体格、副作用症状の有無を参考にしながら下記の年齢を目安に増量していく。

6才-9才: 2.5mg、9才-12才: 5mg、12才-15才: 7.5mg、15才-: 10mg

4) 定期検査: 体重、血圧、運動機能障害度は毎月、血液、胸部X-P、ECG、UCGは6ヶ月毎に検査する。

#### 【結果】

10才以前にACEIの投与を開始した15名中5名においてプロトコルより1年早く2.5mgから5mg、あるいは5mgから7.5mg/dayに増量しており、その主な理由はCTRが0.50以上に上昇したことや血漿BNP値が二桁に上昇したことであった。

一方、11才から15才で投与を開始した7名では、投与期間が4年以上となっており、16才以上の6名中3名で7.5mg/dayの投与が続いていた。その3名ではCTR、LVEF、BNPともコントロールされており、体格は小さい。

#### 【考察】

ACEI早期治療プロトコルの投与量について実際の症例と比較した結果、若年者では現在のプロトコルより早く増量しないとコントロールが困難と思われる場合があること、一方で16才以上でも体格のためかプロトコルより少ない7.5mg/dayでコントロール可能と思われる場合があることが分かった。

このため、現在のプロトコルの投与方法を見直し、年齢によるACEIの投与量の目安を次のように変更する必要がある。

・ACEI(マレイン酸エナラプリル)の投与量

6-7才: 2.5mg、8-10才: 2.5-5mg、11-14才: 5-7.5mg、15才-: 7.5-10mg

また、昨年の班会議で示した心筋症悪化例の検討から心筋症をコントロールするために次の基準を追加したほうがACEI増量の目安になるとと思われる。

・コントロールの目標

CTR: 0.52以下、血漿BNP値 10 pg/ml以下。

#### 【結論】

DMDに対するACEI早期治療プロトコルについて投与方法を主に検証した結果、実際の投与経過と一部違いが認められ、下記のプロトコルに改定する。

ACEI早期治療新プロトコル(2004年10月)

1) ACEI 開始年齢: 6才頃から投与開始、遅くとも10才以前に開始する。

2) 使用ACEI: マレイン酸エナラプリルを使用し、錠剤はレニベース2.5mg、散剤はエナラート細粒を使用する。

3) 投与方法: 1日1回朝食後に2.5mgの量で内服を開始し、CTR、血漿BNP値、血圧、体格、副作用症状の有無を参考にしながら下記の年齢を目安に増量していく。

6-7才: 2.5mg、8-10才: 2.5-5mg、11-14才: 5-7.5mg、15才-: 7.5-10mg

4) 定期検査: 体重、血圧、運動機能障害度は毎月、血液、胸部X-P、ECG、UCGは6ヶ月毎に検査する。

・心筋症コントロールの目標: CTR 0.52以下、血漿BNP値 10 pg/ml以下。

・ACEIの投与については、患者、家族に十分な説明を行い、患者、家族の希望のもとで投与を行う。なお、小児適応外の薬剤であることについても説明する。

・身体障害者手帳の交付について家族に説明する。

## DMD 患者の心室性不整脈の経時的変化

分担研究者： 渡邊 宏雄：  
国立病院機構長良病院小児科

共同研究者： 加藤 義弘  
国立病院機構長良病院小児科

### 【はじめに】

DMD 患者では心不全の進行とともに心室性不整脈の出現がみられ、その対応に苦慮することがある。これまで我々はホルター心電図、心エコー、血中 ANP、BNP について定期的に検査を行っている。今回は心室性不整脈の3年間の変化について検討した。

### 【方法】

入院中の DMD 患者 30 名 (平均年齢  $31 \pm 7$  歳) を対象とした。2002 年と 2004 年のホルター心電図所見の重症度分類 (Lown 分類) を検討し、3 年間の変化について検討した。またホルター心電図所見、心エコー検査結果、血中 ANP、BNP 値との関係についても検討した。

### 【結果】

3 年間の経過中の死亡例は 4 例であった。死亡例 4 例のうち 2002 年のホルター心電図での Lown 分類は IVa が 2 例、IVb が 2 例であった。これらの症例では平均で、ANP 値は  $74.0 \pm 22.4$  pg/ml、BNP 値は  $85.9 \pm 54.9$  pg/ml、左室拡張末期径  $64.5 \pm 1.8$  mm、左室駆出率  $25.0 \pm 4.4$  % であった。

Lown 分類が 2002 年に 0 であった 2 例は分類 I となった。分類 I であった 4 例のうち 2 例は不変であったが、2 例は IVb へと増悪していた。また分類 II の 4 例は、分類 I となったものが 2 例で、分類 IVa となったものが 2 例であった。分類 IVa であった 11 例 (死亡例を除く) では、分類 I となったものが 7 例、不変のものが 3 例、分類 IVb となったものが 1 例であった。分類 IVb とされた 5 例 (死亡例を除く) のうち 4 例が不変であったが、1 例は分類 I となった。

Lown 分類の変化と、ANP、BNP 値の変化にはとくに関係はみられなかった。

### 【まとめ】

心室性不整脈は心機能悪化のひとつの徴候である。3 年間の観察の結果、心室性不整脈の重症度分類は重症化するものもあれば、軽症化することもありうる。

## 筋強直性ジストロフィーの遺伝における分離の歪み(第二報)

分担研究者： 久留 聡

分担研究者所属： 国立病院機構鈴鹿病院神経内科

共同研究者： 小長谷正明, \*松村剛,  
\*\*小山慶信, \*\*高田博仁  
国立病院機構鈴鹿病院,  
\*国立病院機構刀根山病院,  
\*\*国立病院機構青森病院

目的:昨年度の本学会議において筋強直性ジストロフィー(MyD)の遺伝における分離のひずみについて発表を行った。本年度は症例を増やして検討した。

方法:筋ジストロフィー専門7施設から収集したMyD 84家系を対象とした。その成員の罹患、非罹患の別が明らかで、かつどちらの親からの遺伝であるのかが判明している同胞例を選びだし、MyD罹患者と健常者の比率が1:1から偏っているかどうかを検討した。

結果:総数318名中175名が罹患(55.0%)、父親由来では158名中94名(59.4%)、母親由来では160名中81名(50.6%)であり父親由来の場合のみ有意な偏りが見られた( $p < 0.05$ )。確認のバイアスを考慮し発端者例を除いて検討すると母親由来で134名中55名(41%)と有意な偏りが見られた。親のCTGリピート数が判明している28家系での検討では、リピート数の長い(1000以上)母親由来で変異アレルが伝達されにくい(31.8%)傾向がみられた。

考察:これまでにMyDの分離ひずみについて調べた報告のうち、Mageeら<sup>1)</sup>の報告で母方由来の遺伝において、またGennarelliら<sup>2)</sup>の251家系の検討および三木ら<sup>3)</sup>の報告では父方由来の遺伝において分離ひずみが見られると報告し、結果は一致していない。またZunz<sup>4)</sup>らのprenatal analysisでは変異アレルの優先伝達に対し否定的な結果が出ている。今回呈示した結果からは父方由来の遺伝において分離ひずみが見られることが示唆されるが、確認のバイアスを補正した場合にはむしろ正常アレルの方が優先的に伝達される結果であった。

マチャド・ジョセフ病<sup>5)</sup>やDRPLAのような他のトリプレット・リピート病においても変異アレルの優先伝達が報告されているが、本疾患はリピート数が50~数千と非常に幅が広い。健常者すなわちCTGリピートが50未満の場合にはよりリピート数の大きいアレルが優先的に伝達されることは示されている<sup>6)</sup>。今回は親のCTGリピートの長さによって変異アレル優先伝達に違いについて検討を試み

たが、家系数が少なく結論を出すまでには至っていない。さらに家系数を増やしての検討が必要であると考え。またリピート数の小さい例では軽症で発症が遅いため未発症者をどのように扱うかも今後の課題である。

## 文献

- 1) Magee AC, Hughes AE : Segregation distortion in myotonic dystrophy. J Med Genet 35: 1045, 1998
- 2) Gennarelli M, et al: Meiotic drive at the myotonic dystrophy locus. J Med Genet 31: 980, 1994
- 3) 三木哲郎ら:DM座位におけるmeiotic driveの検討 厚生省精神・神経疾患研究8~10年度研究報告書 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 p485, 1999
- 4) Zunz E, et al: Myotonic dystrophy - no evidence for preferential transmission of the mutated allele: A prenatal analysis. Am J Med Genet 127A:50-53, 2004
- 5) Takiyama Y, et al : Single sperm analysis of the CAG repeats in the gene for Machado-Joseph disease (MJD1): evidence for non-Mendelian transmission of the MJD1 gene and for the effect of the intragenic CCG/GGG polymorphism on the intergenerational instability. Hum Mol Genet 6:1063, 1997
- 6) Chakraborty R, et al: Segregation distortion of the CTG repeats at the myotonic dystrophy locus. Am J Hum Genet 59:109-118, 1996

分担研究者： 樋口 嘉久  
国立病院機構宇多野病院 小児科

共同研究者： 本郷政子  
国立病院機構宇多野病院 小児科

#### [はじめに]

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) にはしばしば知的障害を合併する。また知的障害のない患者において言語性IQが低い傾向が報告されている。Dystrophin は脳機能にも関与している。細胞レベルでは Dystrophin-Glycoprotein Complex を形成して Signal 伝達への関与, Acetylcholine (Ach) などの受容体の固定/位置調節, 海馬 CA1 での LTP 形成への関与などが示されている。しかし細胞レベルと臨床症状をつなぐ検討はまだ不十分である (4)。この中で Radda らは Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) を用いた検討を行い DMD 患者において Choline compound (Cho) 量が小脳において増加しており, DMD 患者においては心理テストの結果と Cho 増加が相関すると報告した。そこで我々は今回小脳における MRS と新版 K 式による DQ 値との関連を検討した。

#### [方法]

1. MRS 対象は17才から20才までのDMD患者5名に対し, 臨床検査のMRIを撮像する際に本人の了承を得てMRS撮像も行った。ROIを小脳半球に設定し, Siemens Symphony (1.5T) を用い TR1500/TE135 にて撮像し, 付属のソフトウェアにて Creatine (Cr), N-acetylaspartate (NAA), Cho の Spectra 値を測定した。
2. 上記5名の正中矢状断面像より小脳虫部正中矢状断面面積 (CBvArea) を計測した。方法は正中矢状断面像をスキャナーにて取り込み, NIH Image を用いて小脳虫部, 脳梁の正中断面面積を測定した。過去に撮像した17才から25才までの8人のDMD患者についても同様に計測した。
3. 1.2.の結果と新版K式によるDQ(全領域(Total), 認知適応(CA), 言語社会(LS))値との関連を検討した。

#### [結果]

1. 小脳における Cho/Cr, および Cho/NAA 値は DQ 値と相関する傾向を認めた。特に DQ(LS) 値と Cho/Cr 値は有意の相関を認めた。
2. 小脳虫部正中矢状断面面積は DQ 値との関連は認めら

れなかった。

#### [考察]

今回の検討で小脳における Cho が DQ 値, 特に言語社会的 DQ 値と相関することが示された。MRS は非侵襲的に in vivo で脳内代謝産物の測定が可能である。NAA は neuron に特異的に存在する marker として, Cr は細胞の活動性の marker として考えられる。一方 Cho は細胞膜の marker と考えられている。Radda らの検討で小脳 Cho 量が DMD では control 群に比べ増加しており, なおかつ心理テスト結果が高いほど Cho も増加していた。Cho 増加の意義については Ach 受容体の機能低下の代償などの仮説があり, 今後の検討が待たれる。

また彼らが関連を認めた Matrix Analogy Test は空間認知等の非言語性機能の評価するが, 今回の検討では言語性機能との相関が認められた。注目される結果と考えられる。今後は 症例を増やすとともに 正常 control 群との比較を行いたい。

#### [結論]

DMD における脳機能障害において小脳 Cho 量の変化が関連している。

#### [参考文献]

- (1) 熊谷俊幸ら. Duchenne 型および Becker 型筋ジストロフィーの中核症状. 脳と発達. 2001; 33: 480-486.
- (2) Billard C et al. Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1992;2:371-8.
- (3) Leibowitz D et al. Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol. 1981; 23:577-590.
- (4) Mehler MF. Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. Brain Research Reviews. 2000; 32: 277&#8211;307.
- (5) Rae C et al. Brain biochemistry in Duchenne muscular dystrophy: A 1H magnetic resonance and neuropsychological study. J Neurol Sci 160 (1998) 148&#8211;157.

## 筋強直性ジストロフィーの夜間低酸素に対する

### アマンタジンの効果 (3)

分担研究者： 二村 直伸

国立病院機構兵庫中央病院 神経内科

共同研究者： 多田和雄, 三谷真紀

国立病院機構兵庫中央病院 神経内科

#### 「目的」

昨年度我々は筋強直性ジストロフィー (MyD) の呼吸不全に対して5症例のうち2症例でアマンタジン投与が夜間低酸素 (SpO<sub>2</sub> が90%以下) に対して有効であることを報告した。しかし有効な場合でも一夜に数回、著明に SpO<sub>2</sub> が低下する現象には変化がなかった。この現象はREM睡眠に起因すると考えられたので、REM睡眠を遮断する作用のある薬物を用いて高度夜間低酸素 (SpO<sub>2</sub> が80%以下) の改善の可能性を検討する。

#### 「方法」

夜間 (午後9時から午前6時) の SpO<sub>2</sub> の低下がある筋強直性ジストロフィーの患者2人の同意を得たうえで、アマンタジンを100mg分2投与し、10-14日後にクロミプラミン10mgを眠前に追加投与し、パルスオキシメーターで夜間低酸素および高度夜間低酸素の検討を行った。

#### 「結果」

1名は投与前の夜間低酸素率 (NAR) が  $31.8 \pm 9.1\%$ 、夜間高度低酸素率 (NSAR) が  $1.46 \pm 0.04\%$  であった。アマンタジン投与7-10日後、NARが  $20.8 \pm 4.4\%$  と低下したが有意差はなかった。NSARは  $1.42 \pm 0.75\%$  と、変化なかった。クロミプラミン追加投与3-14日後、NARは  $26.5 \pm 12.7\%$  とかえって上昇したが有意差はなかった。NSARは  $0.35 \pm 0.43\%$  と有意に低下した。クロミプラミン追加投与15日後、視力低下を訴え、緑内障が疑われたためクロミプラミンの投与を中止した。中止後視力は元に戻った。もう1名は投与前の夜間低酸素率 (NAR) が  $50.7 \pm 6.0\%$ 、夜間高度低酸素率 (NSAR) が  $22.2 \pm 3.0\%$  であった。アマンタジン投与7-10日後、NARが  $52.2 \pm 17.9\%$ 、NSARは  $22.0 \pm 8.8\%$  と、変化なかった。クロミプラミン追加投与3-14日後NARは  $67.6 \pm 10.2\%$  とかえって上昇したが有意差はなかった。NSARは  $8.9 \pm 4.5\%$  と有意に低下した。アマンタジン投与後便通異常を訴えたが、下剤の調整で訴えは消失した。

#### 「考察」

今回の2症例で、クロミプラミンの少量投与で夜間高度低酸素が有意に改善した。今回症例数が少なく睡眠脳波の測定もしていないが、クロミプラミンがREM睡眠を遮断することが知られており(1)(2)、夜間高度低酸素の改善がREM睡眠遮断による可能性があると考えられる。ただし有意差はなかったが夜間低酸素率はかえって上昇しており、また投与期間が短く、どの程度の期間効果が持続するかわかっておらず、臨床上の有効性を考えるにはさらに症例数を増やし、長期のデータが必要である。

#### 「文献」

- 1) Kupfer DJ et al: Clomipramine and EEG sleep in depression. Psychiatry Res. Nov; 30(2):165-80, 1989
- 2) Ogata K et al: The effect of clomipramine to nocturnal periodic hypoxemia in Duchenne muscular dystrophy. Rinsyou Shinkeigaku, Apr; 36(4): 602-4, 1996

<sup>13</sup>C-酢酸呼気試験法を用いた筋強直性ジストロフィー患者の胃排出能の評価および消化管運動亢進剤(クエン酸モサプリド)の有用性に関する検討

分担研究者： 下山 良二  
国立病院機構松江病院

共同研究者： 内田 靖, 勝部知子  
国立病院機構松江病院

### 【目的】

筋強直ジストロフィーにおいて食道拡張, 胃拡張などの上腹部症状がみとめられ, その原因は消化管平滑筋障害による機能低下と推察されているが, 未だ明らかではない. その一方で消化管平滑筋に作用する消化管運動亢進剤にて腹部症状が改善する報告例があり, 客観的検討も無いままに漫然と薬物が投与されている. 上腹部症状と胃排出能との関連は重要であるが, 現在までに行われた胃排出能検査は侵襲性, 危険性, 経済性などの問題によりいずれも使用しづらい. <sup>13</sup>C-化合物を用いた胃排出能検査は非侵襲性であり再現性も高く, 現在, 日本平滑筋学会を中心に検査の標準化が行われている.

今回, 同方法を用いることにより筋強直ジストロフィーにおける胃排出能を明らかにすると共に, 薬物投与による効果を客観的に評価することが可能となる.

### 【方法】

文章にて研究の同意が得られた, 消化管運動亢進剤を内服していない筋強直性ジストロフィー患者 10 名を対象とした. 朝絶食後, 1300ml の呼気を採取後, <sup>13</sup>C-酢酸 100mg 含有の流動食ラコール<sup>®</sup> 200ml を摂取し, 座位にて摂取後 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120 分後の 11 ポイントで 120ml の呼気を採取した. 胃排出能は, 得られた呼気中の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 濃度を UBit-IR300<sup>®</sup> (大塚電子株式会社) にて測定し, 簡易胃排出能検査プログラムにて作成した排出曲線上の T<sub>max</sub> をもって評価した. また, 肺機能 (肺活量, 血液ガス分析値など), 心機能 (BNP 値) および臨床的障害度と胃排出能との相関を検討した. さらに, 消化管運動亢進剤としてクエン酸モサプリド (15mg/day) を一週間内服後, 再度 <sup>13</sup>C 酢酸呼気試験を行い胃排出能の変化を観察し, 消化管運動亢進剤の効果を判定した.

### 【結果】

男性 4 名, 女性 6 名, 平均年齢 52.5 ± 9.1 歳の筋強直性ジストロフィー患者にて検討を行った. 臨床的障害度は 3 から 8 で全例自発呼吸症例であった. いずれの症例においても, むねやけ, 腹部膨満感といった上腹部症状は認めら

れなかった. 平均 T<sub>max</sub> は 79.24 ± 22.72 分で, 一般成人男性 (コントロール) の 56.02 ± 8.82 分に比して有意 (p < 0.05) に延長が認められた. また, 肺活量, 血中ガス分析値, 血中 BNP 値, 臨床的障害度との相関を検討したが, 有意な相関は得られなかった. さらに, クエン酸モサプリド投与後の平均 T<sub>max</sub> は 83.12 ± 24.97 分で有意な変化は認められなかった.

### 【考案】

現在までに筋強直性ジストロフィー患者の胃排出能について <sup>99m</sup>Tc を核種として用いた試験食による検討が行われ, 健常者に比して有意な延長を認めたと報告されている. 今回の我々の検討でも同様な結果が得られた. また, 特記すべき点として, 腹部症状のない段階ですでに胃排出能低下が生じていることが観察された. 胃排出能低下が胃平滑筋の障害によるものかどうかは不明であるが, 胃排出能の遅延は上腹部症状出現前から生じており, 肺機能や心機能とは相関せずに変化すると推察された. 一方, Horowitz らは消化管運動亢進剤としてメトクロプラミドを, Ronnblom らはエリスロマイシンを用いて, 胃排出能の変化を観察しているが, 今回の我々の検討と同様に有意な変化は認められなかったと報告している. これは, ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体, セロトニン 5-HT<sub>4</sub> 受容体やモチリン受容体といった受容体に障害があるのか, それとも平滑筋細胞自体の障害なのかにより検討が異なるが, Lewis らはマノメトリーを用いた検討において, 胃平滑筋を支配する神経系には問題がなく, 平滑筋自体の障害が問題であると指摘している. 消化管運動亢進剤にて腹部症状が改善する経験もあるが, プラセボとの対比といった検討も必要であり, 漫然とした投与には問題があると考えられた.

### 【結論】

<sup>13</sup>C-酢酸呼気試験法を用いた胃排出能の検討にて, 筋強直性ジストロフィー患者では一般成人男性に比して有意に延長が認められた. 消化管運動亢進剤 (クエン酸モサプリド) の投与にて胃排出能に変化は認められなかった.

### 【文献】

- 1) M. Horowitz, A. Maddox, GY. Maddern, et al. Gastric and Esophageal Emptying in Dystrophia Myotonica . Gastroenterology 92 : 570-577, 1987
- 2) A. Ronnblom, S. Andersson, PM. Hellstrom, et al. Gastric emptying in myotonic dystrophy. European Journal of Clinical Investigation 32 : 570-574, 2002
- 3) Lewis TD & Daniel, EE. Gastrointestinal motility in a case of dystrophia myotonica. Gastroenterology 81 : 145, 1981

Myotonic Dystrophy (MyD) の嚥下障害に対する

エナラプリルの効果 (第3報)

分担研究者: 福田 清貴

国立病院機構原病院小児科

共同研究者: \*鳥居 剛, \*渡邊千種, \*満岡恭子

\*国立病院機構原病院神経内科

### 【目的】

昨年まで我々は、筋強直性ジストロフィー (MyD) の嚥下障害について嚥下造影を用いて評価し、咽頭期および咽頭喉頭期の延長と軟口蓋の動き始めが正常人に比べて有意に遅いことを報告した。また、嚥下反射を改善させるためにエナラプリル投与したところ、軟口蓋の動き始めと舌骨の動き始めが有意に改善した。今回は二重盲検クロスオーバー比較試験にて、MyD の嚥下障害に対するエナラプリルの効果を確認した。

### 【方法】

対象はMyD患者15名(男性9名、女性6名)で、平均年齢は51.2歳、平均罹病期間は24.1年だった。患者をランダムに2群に分けた。A群はエナラプリル10mg/日を4週間、1日1回朝投与したあと2週間の休薬期間においてプラセボを4週間投与した。B群はプラセボ4週間-休薬2週間-エナラプリル4週間のスケジュールで投与した。

嚥下造影は50%w/v硫酸バリウム水溶液を用いて側面増を撮像し、嚥下第2相の以下のパラメータを測定した。B1:咽頭期の始まり。検査食が脊椎(下顎角)を通過する時点。BV1:検査食の先端が喉頭蓋谷に入った時点。BV2:検査食の先端が喉頭蓋谷を出た時点。SPst:軟口蓋挙上開始時点。SPmax:軟口蓋が最高点に達した時点。SPcl:軟口蓋挙上が終了した時点。Pop:咽頭食道括約筋(PES)が開いた時点。Pmax:PESが最大に開いた時点。Pcl:PESが閉鎖した時点。H1:舌骨が上前方に動き始めた時点。H2:舌骨が最高点に達した時点。H3:舌骨が下方に動き始めた時点。H4:舌骨が安静位に戻った時点。EM:嚥下運動が終わり、喉頭蓋が元の位置に戻った時点。

これらのパラメータから、検査食の通過時間(咽頭期:Pcl-B1、口腔咽頭期:BV1-B1、下咽頭期:Pcl-B1)および嚥下動作時間(軟口蓋挙上開始:SPst-B1、軟口蓋が最高位に達するまでの時間:SPmax-SPst、舌骨運動開始:H1-B1、舌骨が最高位に達するまでの時間:H4-H1、最高位の持続時間:H3-H2、PES開放開始:Pop-B1、PES開放時間:Pcl-Pop、最大開放に至る時間:Pmax-B1、PESが閉鎖する時間:Pcl-B1、喉頭蓋が安静位にもどる時間EM-B1)を算出した。

すべての測定が終了した後、患者がどちらの群かオープンし、統計学的検討を行った。投薬後の値が投薬前に比して改善している場合、有効と判定した。

### 【結果】

エナラプリルの有効率はH1-B1では46.7%、SPst-B1は73.3%であった。プラセボの有効率はそれぞれ40%、33.3%であった。エナラプリルはSPst-B1を有意に改善させた( $p=0.029$ )。

### 【考察】

エナラプリルは嚥下第2相の軟口蓋挙上開始を改善させることが明らかになった。軟口蓋挙上の改善は嚥下反射の改善を示していると考えられるので、エナラプリルは嚥下反射を改善することが示された。脳梗塞患者での誤嚥性肺炎予防にACE inhibitorが有効である報告が多数なされている。本研究により、ACE inhibitorは嚥下障害を来す疾患に広く応用できるものと考えられる。

Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の心障害の特徴  
—その子(病者)の心障害との関係

分担研究者： 足立 克仁  
国立病院機構徳島病院内科

共同研究者： 齋藤美穂, 木村千代美, 柏木節子,  
\*乾 俊夫, \*橋口修二, \*馬木良文,  
\*\*野崎園子, \*\*\*香川典子, \*\*\*\*川井尚臣  
国立病院機構徳島病院内科, \*同神経内科,  
\*\*同臨床研究部, \*\*\*徳島大学人体病理  
\*\*\*\*高松市民病院

【目的】

従来の研究成果として、Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の女性保因者の 2/3 に心機能障害がみられ、そのうちの 1/4 には心不全症状がみられ心不全の治療を要する。心障害は拡張型心筋症様であり、その原因は心筋におけるジストロフィンの発現異常に起因すること<sup>1)</sup> <sup>2)</sup>などを当班会議で発表してきた。

今年度は女性保因者とその子(病者)の心障害を比較検討した。

【方法】

家系図と血清 CK 活性値、一部では生検筋のジストロフィン免疫組織化学、サザンブロット法によるジストロフィン遺伝子の検索などにより確実な DMD 女性保因者と診断した 28 名 (41~61 歳) とその子(病者)について、心筋病変の好発部位や心機能の障害程度に着目し検討した。

具体的には、X 線写真上の心胸郭比、心電図所見、心エコーによる左室拡張末期径、左室短縮率を調べ、さらに B モード法を用いた Schiller らの方法により wall motion index を算出した。また、DMD 病者(子)の剖検 13 例については、死因、心重量、心筋病理組織像などを検討した。

【結果】

1. 28 名の女性保因者の心電図にて、左室後下壁の障害が推測されるものが 5 名みられた。すなわち、V1 誘導にて高電位 R 波が 2 名、I, aVL, V5-6 の深い Q 波が 3 名、II, III, aVF の ST 低下が 3 名で認められた。

2. 20 名の女性保因者で調べた wall motion index は左室の全領域で平均値が 1 点以上であり、心基部レベルの後壁が最もスコアが高く(平均 1.7 点)、次いで中央部レベルの後壁(平均 1.5 点)、下壁(平均 1.4 点)であった。

3. 2 名の保因者で調べたタリウム 201 心筋 SPECT で、左室後下壁に血流低下像がみられた。

4. DMD 病者の剖検全例において、左室心筋全周に線維化がみられたが、主として後下壁に線維化が著明であった。

5. 女性保因者(母)とその子の左室拡張末期径、左室短縮率は母子間に数値的には関連はみられなかった。

6. 子(病者)の死亡直前の心胸郭比と剖検時の心重量と母の心胸郭比との関係でも明らかな関係はみられなかった。

【考察】

DMD 女性保因者の心筋病変の好発部位は、DMD 病者と同様に、左室基部の後下壁であった。女性保因者(母)と子(病者)の心障害の部位について、両者はほぼ同様な所見がみられたが、機能面は数値的には明らかな関係はなかった。すなわち、母と子の心障害は必ずしも同じ傾向を示さなかった。このことは、保因者の心筋細胞のジストロフィン遺伝子の発現に Lyon theory が関与していることが示唆された。

【結論】

女性保因者(母)と子(病者)の心障害の部位について、両者はほぼ同様な所見がみられたが、機能面は明らかな関係はなかった。

【文献】

- 1) Adachi K, Kawai H, et al.: Plasma levels of brain natriuretic peptide as index for evaluation of cardiac function in female gene carriers of Duchenne muscular dystrophy. Int Med. 36:497, 1997
- 2) 上田由利子、川井尚臣、足立克仁、他: 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

## 筋強直性ジストロフィーにおける脳波、高次脳機能とリピートサイズとの相関

分担研究者： 古谷 博和  
国立病院機構大牟田病院 神経内科

共同研究者： 亀井博之, 荒川健次, 岡山晶, 藤井直樹  
国立病院機構大牟田病院神経内科,  
同臨床研究部

### 【目的】

筋強直性ジストロフィー(DM1)の中中枢神経症状として認められる tauopathy について解析するために、CTG リピートサイズと、脳波トポグラフィーおよび高次脳機能の相関についての検討を行った。

### 【対象】

当院入院および外来通院中のDM1患者で、脳波検査、高次脳機能検査、CTG リピート延長に関しての遺伝子検査を施行し得た17症例(男8:女9、平均年齢51.4歳)を対象とした。一方、年齢・性をマッチさせた健常人17例(男8:女9、平均年齢53.1歳)をコントロールとして用いた。

### 【方法】

- 1)脳波：日本光電製 Neurofax EEG - 1524 にて頭皮上脳波(19電極)を記録し、解析プログラム(QP220A)にてトポグラフィーを記録して、DM1患者および健常人との比較を行った。
- 2)高次脳機能：成人知能検査法 WAIS-R を施行して、TIQ, VIQ, PIQ を評価した。
- 3)遺伝子解析：末梢血白血球から抽出したゲノムDNAを制限酵素 EcoRI 切断後、サザンブロッティング法にてリピートサイズの延長を検出した。

### 【結果】

1. 患者群においては健常成人に比し、theta 波の増加( $p<.001$ )と、fast beta 波の減少( $p<.001$ )が認められた。
2. theta 波電位とリピートサイズとの間に正の相関( $p=.018$ )、fast alpha 波の電位とリピートサイズとの間に負の相関( $p=.019$ )が認められた。
3. fast beta 波電位と VIQ との間に正の相関( $p=.010$ )が認められた。
4. theta 波電位と PIQ との間に負の相関( $p=.049$ )が認められ

た。

5. fast beta 波電位 PIQ との間に正の相関( $p=.020$ )が認められた。

### 【考察】

DM1 患者では、健常者に認める基礎波の alpha 波後頭優位性が消失し、theta 波が広汎性に分布し、中枢神経機能の低下が示唆された。WAIS-R 検査では、theta 波電位増大が WAIS-R 低下と CTG リピート増加とで相関していることが判明した。以上より、theta 波電位増大と beta 波電位低下が DM1 における大脳機能障害を反映しており、脳波は中枢神経機能評価に有用であると考えられた。

## 脈波伝播速度による Duchenne 型筋ジストロフィー患者の循環動態の検討 (第2報)

分担研究者： 今村 重洋  
国立病院機構熊本再春荘病院

共同研究者： 山口喜久雄, \*山下太郎, \*\*安東由喜雄,  
菅 智宏, 山下眞史, 山下眞史, \*内野 誠  
国立病院機構熊本再春荘病院,  
\*熊本大学大学院医学薬学研究部脳神経科学講座  
神経内科学分野,  
\*\*同病態情報解析学

### 【目的】

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では四肢末梢循環不全がしばしばみられ、日常生活に支障を来すことも多い。DMD 患者の循環動態に関して、心機能については様々な検討がなされているが、大動脈や中小動脈の機能に関しては十分に検討されていない。前回我々は、四肢血圧同時測定による脈波伝播速度測定法 (PWV) により、DMD 患者において動脈壁の弾性低下を示唆する所見を報告した。今回、DMD 患者に加え、進行性筋萎縮をきたす疾患である筋緊張性ジストロフィー (MyD) 患者、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の3疾患群で PWV, BNP, 心駆出率 (%EF) の評価を行い、相関関係を統計学的に検討し、DMD 患者の特徴を考察した。

### 【方法】

DMD 患者 14 名 (男性 14 名, 11~37 歳; 平均年齢 23.0 歳), MyD 患者 11 名 (男性 8 名, 女性 3 名, 39~63 歳; 平均年齢 52.0 歳), ALS 患者 5 名 (男性 4 名, 女性 1 名, 52~73 歳; 平均年齢 59.2 歳) に対し from PWV/ABI (日本コーリン社製) を用いて、四肢血圧、空気容積脈波法により上腕一足関節間の脈波伝播速度 (brachial-ankle Pulse Wave Velocity : baPWV) を測定し、BNP, %EF との相関関係を統計学的に検証した。以下、右上下肢での PWV を、baPWVRt, 左上下肢での PWV を baPWVlt と記す。

### 【結果】

PWV は MyD 患者において男性  $1255 \pm 244.1$  cm/s、女性  $1633 \pm 573.4$  cm/s、ALS 患者において男性  $1754 \pm 503.6$  cm/s、女性  $1591$  cm/s であった。DMD 患者の PWV は  $1244.5 \pm 577.6$  cm/s であり 20 歳代における標準値  $1150 \pm 130$  cm/s と比較して上昇傾向が認められていたが、MyD 女性患者、ALS 患者においても 50 代における標準値、男性  $1287 \pm 155$  cm/s、女性  $1230 \pm 160$  cm/s と比較して、上昇傾向

が認められ、動脈壁の弾性低下が示唆された。

年齢と PWV との関係は、3 疾患すべてを合わせると、相関直線は  $baPWVRt = 862 + 12.989$  (寄与率;  $R^2 = 0.364$ ) であり、DMD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 1145 + 3.673$  (寄与率;  $R^2 = 0.04$ )、MyD のみでは相関直線は  $baPWVRt = -416 + 34.137$  (寄与率;  $R^2 = 0.454$ )、ALS のみでは相関直線は  $baPWVRt = -1725 + 59.99$  (寄与率;  $R^2 = 0.987$ ) となった。

心駆出率 (EF) と PWV との関係は、3 疾患すべてを合わせると、相関直線は  $baPWVlt = 1134 + 4.601$  (寄与率;  $R^2 = 0.031$ ) であり、DMD のみでは相関直線は  $baPWVlt = 1158 + 1.683$  (寄与率;  $R^2 = 0.023$ )、MyD のみでは相関直線は  $baPWVlt = 2404 - 16.473$  (寄与率;  $R^2 = 0.202$ )、ALS のみでは相関直線は  $baPWVRt = 975 + 13.758$  (寄与率;  $R^2 = 0.102$ ) となった。

BNP と PWV との関係は、3 疾患すべてを合わせると、相関直線は  $baPWVRt = 1288 + 2.757$  (寄与率;  $R^2 = 0.147$ ) であり、DMD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 1333 - 4.578$  (寄与率;  $R^2 = 0.312$ )、MyD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 1087 + 5.102$  (寄与率;  $R^2 = 0.632$ )、ALS のみでは相関直線は  $baPWVRt = 1981 - 0.845$  (寄与率;  $R^2 = 0.025$ ) となった。

BNP と心駆出率 (EF) との関係は、3 疾患すべてを合わせると、相関直線は  $baPWVRt = 56.65 - 0.077$  (寄与率;  $R^2 = 0.053$ ) であり、DMD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 49.75 - 0.158$  (寄与率;  $R^2 = 0.047$ )、MyD のみでは相関直線は  $baPWVRt = 67.84 - 0.126$  (寄与率;  $R^2 = 0.511$ )、ALS のみでは相関直線は  $baPWVRt = 42.3 + 2.281$  (寄与率;  $R^2 = 0.026$ ) となった。

### 【考察】

DMD では年齢と PWV との相関がないことから、患者の年齢層が若く、年齢による差が動脈変化として現れにくいことが考えられる。MyD は年齢、BNP, EF とともに PWV と良く相関することから、MyD は心機能の変化、動脈変化も年齢に応じて比較的ゆっくりと進行していることが想定された。DMD は BNP と PWV が負の相関となることは、血管の脆弱性が血管の柔らかさとして表現されていると考えられた。

これらのことから、MyD において、PWV は心機能の程度を直接的に示す指標になりうると考えられ、DMD においては、PWV は血管平滑筋の変性の程度も含めた症状の進行度の指標になりうる可能性があると思われた。

臨床的に簡便で、侵襲のない検査で計測可能な PWV が心機能の評価となりうるかどうかを、症例数を増やし、統計的検証をさらに進めることで検討していきたいと思う。

## 脳塞栓症を合併したベッカー型筋ジストロフィーの2例

分担研究者： 後藤 勝政  
国立病院機構西別府病院 神経内科

共同研究者： 伊藤知子, 佐藤紀美子, 島崎里恵  
国立病院機構西別府病院神経内科

### 緒言

過去に筋ジストロフィー患者において脳梗塞を生じることが報告されている。われわれは最近、心不全を合併したベッカー型筋ジストロフィーの患者において、脳塞栓症をきたした症例を2例経験した。

筋ジストロフィーと脳梗塞の関係について報告する。

#### 症例1

患者は53歳、男性、ベッカー型筋ジストロフィー。3歳ころから歩行障害あり。しかし、40歳ころまでは歩行可能であった。その後は手動車椅子を使い、就労していた。心拡大を認めたため、平成6年6月から利尿剤を使用した。その後、ジギタリス製剤、ACE阻害剤を使用していた。

平成9年7月と平成11年7月に左片麻痺が出現し、CT上、脳梗塞を認めた。保存的治療にて軽快、軽度の左片麻痺を認めるものの外来通院し、仕事を続けていた。

平成15年10月3日、午後3時ころ、座位で工作中、急に倒れ救急車で来院。意識レベルは100。左片麻痺、左共同偏視を認めた。CTでは新しい梗塞巣は認められず、塞栓症が疑われ(血栓溶解療法の適応ではないかと考えられたため)、近くの病院に転送した。頭部MRI上、左側頭葉にDWIにて軽度high density areaを認め、FLAIRは右側頭葉の陳旧性脳梗塞のみであった。しかし、MRAで左内頸動脈の途絶があり、残念ながら血栓溶解療法の適応にはならず、ヘパリンによる抗凝固、エダラボン、高張グリセロール、シチコリンによる保存的治療が行われた。その後、意識レベルの低下を認め、followのCTで右へのmid line shiftを認めたが、減圧開頭術の適応にはならなかった。

平成15年12月1日、当院に入院。開眼しているが、発語はなく、指示にはまったく応じない状態であった。ベッドに寝たきりで、四肢麻痺を認め、頭部を左につよく向けた状態で左への共同偏視を認めた。経鼻経管栄養を行っていた。

その後、心不全の増悪を認め、肺炎も併発し、平成16年8月7日に死亡した。

#### 症例2

患者は54歳、男性、ベッカー型筋ジストロフィー。45歳頃までは、起立可能であった。平成10年9月頃から明らかな心拡大(CTR55%)、心室性不整脈を認めたため、ジギタリス製剤、利尿剤、抗不整脈剤を投与していた。平成15年になって血糖値が高いことがわかり、3月5日から利尿剤を中止した。

6月29日、脳梗塞(左片麻痺)をおこし、6月30日近医に入院し、保存的治療を受けた。MRIで右側頭葉に梗塞巣を認めた。心エコーでは左心室はdiffuse hypokinesis(特に後壁側がhypo)であった。Thrombusは明らかではなかった。EF49%。脳梗塞の後遺症はほとんどなく、7月14日当院に転院し、リハビリを続けた。

7月19日の夕方、急激に意識障害、右片麻痺、運動性失語が出現し、脳梗塞再発(脳塞栓症)と考えられ、エダラボン、高張グリセロールにて治療した。頭部CTにて左大脳半球に広い低吸収域を認めた。その後、頭頂部に軽度の出血性梗塞がみられたが、症状は徐々に回復した。

現在は軽度の運動失語と右片麻痺を認めるものの外来通院している。

#### 考察

心不全を合併したベッカー型筋ジストロフィーにおいて、脳塞栓症をきたした2例を経験した。脳塞栓症を起こした時には、心電図で心房細動は認められなかったが、心不全の合併があることから、心原性の塞栓による脳梗塞が疑われた。

筋ジストロフィーでは、凝固能の亢進があり、肺梗塞が多いと報告されている。また脳梗塞の合併も報告されている。

今回のように広範な脳塞栓症をきたすことがあることを考えると、心不全の合併した症例に抗凝固剤を投与したほうがよいのではないかと考えさせられた。

## 筋強直性ジストロフィー患者の糖負荷によるインスリン過剰分泌の検討

分担研究者： 隈本健司  
国立病院機構宮崎東病院

共同研究者： 斉田和子, 塩屋敬一, 岸 雅彦  
国立病院機構宮崎東病院

### 【結論】

今回の我々の結果では糖負荷後早期の早期血中インスリンの過剰分泌はわずかながら改善していた。しかしながらインスリン作用以外の系で、糖の取り込みを促進する方法であるインスリンの過剰分泌での改善には限界があると考えられ、最近の報告では膵臓β細胞自身の機能異常やインスリンの貯蔵異常も示唆されており、さらなる検討が必要であると考えられた。

### 【目的】

筋強直性ジストロフィー(MyD)の多くの患者はインスリン抵抗性を示す。MyDのインスリン抵抗性はインスリン受容体からの刺激伝達能力の低下をとともなうことから、その加療においては、インスリン作用以外の系で、糖の取り込みを促進する方法が合目的である。我々はAMPキナーゼを活性化することが証明された糖尿病治療薬である塩酸メトホルミンを正常耐糖能MyDに投与して早期インスリン分泌能を検討した。

### 【方法】

対象は国立療養所宮崎東病院に入院中のMyD男性2名、女性2名(年齢42歳から51歳)の計4名。塩酸メトホルミンを2週間投与し、その前後において通常の75g糖負荷試験に加え、15分後の血糖、インスリンも合わせて検討した。

### 【結果】

インスリン抵抗性を示す指標であるHOMA-Rは前値が $1.44 \pm 0.40$  (mean  $\pm$  SEM)で、正常耐糖能にもかかわらずインスリン抵抗性が認められた。塩酸メトホルミンを2週間投与後には $1.21 \pm 0.23$  (mean  $\pm$  SEM)と、インスリンの過剰分泌はわずかながら改善した。

筋音図法 (Mechanomyography) を用いた筋疾患の病態に関する検討

分担研究者： 園田 至人  
国立病院機構南九州病院

共同研究者： 内田裕一, 丸田恭子, 下川充芳, 福永秀敏,  
\*有村公良, \*\*赤滝久美, \*\*三田勝巳  
国立病院機構南九州病院  
\*鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座  
\*\*愛知県身障者コロニー・発達障害研究所  
\*\*\*川崎医療福祉大学医療技術学部医療情報学科

### 緒言

筋の機械的活動と関連した体表面微細振動 (筋音) は筋音図 (MMG) として非侵襲的に記録可能である。昨年までに Duchenne 型筋ジストロフィー症例での横隔神経刺激による筋音図記録で健常人との差は筋電図よりも筋音図が鋭敏であることを報告してきた。筋音図は健常人において筋線維のタイプの同定が可能であるとされているが<sup>1)2)3)</sup>、今回はさらに様々な筋疾患でも応用可能か否か (障害される筋線維タイプの同定) を Post activation potentiation:PAP<sup>1)</sup> (最大随意収縮:Maximam voluntary contraction の後に筋収縮力が増大する現象であり type2 fiber で顕著であるとされる) を MMG を用いる事で検討した。

### 対象・方法

筋疾患16例、非筋疾患16例、正常コントロール16例 (表2) で、肘関節を90度に屈曲、ベルトで固定し上腕二頭筋筋腹上に加速度計を置き、皮膚上より電気刺激を行い MMG を記録した。まず MMG を5回の最大上刺激で誘発された MMG の peak to peak amplitude を平均し、前値とし、2分間の安静後、10秒の最大随意収縮を行い、その後の5回の刺激で誘発される MMG の最初の amplitude を測定、PAP を算出した。MMG は小型加速時計 (トランスデューサー) を用い加速度計で得られた信号をプレアンプ、フィルターを通してメインアンプで増幅するという方法で観察した。

### 結果及び考察

最大随意収縮前後で健常人では PAP は 2.4 倍に増加し、onset latency は低下した。Myopathy の群では疾患コントロール、正常コントロールに比較し PAP の有意な低下が認められた。これは type2 fiber atrophy を反映したものと

考えられ<sup>5)</sup>、実際、病理学的にもその傾向が認められた。

### 結論

筋疾患、特に障害され得る筋線維タイプの同定には非常に有用と考えられ、今後、症例の累積、解析方法の工夫により筋疾患に於いて、MMG は多くの情報を得る方法に成り得ると考えられた。

### 参考文献

- 1) Orizo, C.: Muscle sound: basis of the introduction of a mechanomyographic signal in muscle studies. Crit. Rev. Biomed. Eng. 21: 201-243, 1993
- 2) 赤滝久美、三田勝巳: 筋音による筋収縮過程の推定. 日本 ME 学会雑誌 BME. 8:30-38, 1994
- 3) Akataki, K., Mita, K., Wakatabe, M., et al.: Mechanomyogram and force relationship during voluntary isometric ramp contractions of the biceps brachii muscle. Eur. J. Ap. Physiol. 84:19-25, 2001
- 4) Hamada T, Sale DG, MacDougall JD, Tarnopolsky MA. Postactivation potentiation, fiber type, and twitch contraction time in human knee extensor muscles. J Appl Physiol 2000; 88: 2131-2137.
- 5) Krarup C. Evoked responses in normal and diseased muscle with particular reference to twitch potentiation. Acta Neurol Scand 1983; 68:269-315.

若年時より呼吸不全、Rigid spine を呈する先天性筋ジストロフィーの臨床、筋病理学的、及び遺伝学的研究。第3報

分担研究者： 西平 靖  
国立病院機構沖縄病院

共同研究者： \*岡本裕嗣, 末原雅人,  
\*松山 航,\*高嶋 博,\*樋口逸郎  
\*鹿児島大学医歯学総合研究科 神経病学講座

【研究背景・研究目的】 Rigid spine syndrome (RSS) は、Dubowitz により提唱された疾患群で、中核は早期からの脊椎関節拘縮を主徴とする稀な先天性ミオパチーであり、予後は比較的良好とされてきた。しかし、非福山型の先天性筋ジストロフィーのひとつとして、高度の rigid spine と若年からの呼吸不全 (換気障害) をきたす群 (RSMD) の存在が注目され、近年それらの症例から染色体 1p35-36 にリンクする家系の報告 (RSMD1)、さらに原因遺伝子として SEPNI (MIM 150330) の変異が報告されるに至った。本邦ではこのような症例が、disease entity として認識される事が少なく、先天性ミオパチー、先天性筋ジストロフィー及び広義の rigid spine syndrome のなかから臨床的に十分に抽出されておらず、疫学的にも、遺伝学的にも殆ど検討されていない。我々の経験した筋疾患のなかから RSMD の臨床的抽出を行い、筋病理学的検討、さらに本邦の RSMD における遺伝学的病因解明を目指す。

【対象・方法】 乳幼児期に既に運動発達遅延、幼時期から脊柱の前屈制限、緩徐ながらも思春期以降の進行性の筋力低下、さらに歩行可能な 10 代からの高度の拘束性呼吸障害を呈し、知能障害は認めない、という臨床経過は本症 (RSMD) を先天性筋ジストロフィーの中から十分に抽出可能な特徴であることを我々は一昨年報告した。昨年度 RSMD 3 家系 3 症例。すべて孤発例で両親に血族結婚はない 1 例の 42 歳男性、2 例の 33 歳女性を対象にして免疫組織学的・分子生物学的検討を行った。RSMD1 の原因遺伝子である SEPNI の遺伝子産物である selenoproteinN による染色を行い男性例において不均一な染色性を認め本邦における RSMD1 の存在を示唆し、1 女性例においては LMNA 遺伝子の変異 (IVS7-2A>G) を確認し AD の Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) と診断した。本年度は残りの 2 例について RSMD1 の原因遺伝子である SEPNI 遺伝子の変異について検討した。

【結果】 男性例において SEPNI 遺伝子の exon1 に 1-2 ins T の変異を homozygous に認め、1 女性例において SEPNI 遺伝子の exon1 に 80 dup 20, frameshift at R27 の変異を homozygous に認めた。

【考察・結論】 本年度の報告は本邦における SEPNI 異常を確認した初報告例である。昨年度の報告と合わせて考えると臨床的に抽出した RSMD 3 例のうち 2 例が RSMD1、1 例が AD-EDMD であることが判明した。1 昨年の臨床的抽出が適切であったと考えられる。今後さらに検索の範囲を上げ分子生物学的な本邦における RSMD の疫学的検討を進めたい。

#### 【参考文献】

- (1) Mutations in SEPNI cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nature Genet.* 29: 17-18, 2001. Moghadaszadeh, B et al.
- (2) Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genet.* 21: 285-288, 1999. Bonne, G et al.
- (3) Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 66: 1407-1412, 2000. Marina Raffaele di Barletta, et al.
- (4) Skeletal muscle pathology in autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy with lamin A/C mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 27(4):281-90, 2001. C. A. Sewry et al.

## 筋ジストロフィー剖検例登録の現況ならびに

### 筋ジストロフィー剖検心における心刺激伝導系の検討

分担研究者： 佐野 壽昭

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学

共同研究者： 和田美智子,\*香川典子,\*小野晃代,

\*西口晴美,\*市原賢真,\*\*足立克仁

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学

\*徳島大学医学部保健学科,\*\*国立病院機構徳島病院内科

#### 1. 筋ジストロフィー剖検例登録の現況

平成16年度はDuchenne型5例が登録され、総数470例となった。

#### 2. 筋ジストロフィー剖検心における心刺激伝導系の検討 【はじめに】

我々はこれまで筋ジストロフィー心の心筋細胞は変性萎縮に伴い、細胞接着分子N-cadherinやconnexin(Cx)43の発現が低下していることを報告した。また筋ジストロフィー心においてプルキンエ線維のCx43の発現は作業心筋に比べ、保持されていることを示した。心筋細胞間の興奮伝播はgap junctionを介して行われ、Cxはgap junctionを構成する重要な蛋白質で、その異常は不整脈を引き起こすと考えられている。今回、筋ジストロフィー心の洞房(SA)結節、房室(AV)結節を含む心刺激伝導系を観察し、Cx43およびCx45の発現を検討したので報告する。

#### 【対象および方法】

対象は国立病院機構徳島病院で剖検されたDuchenne muscular dystrophy(DMD)6例、Becker muscular dystrophy(BMD)2例、Myotonic dystrophy(MyD)2例である。各剖検心においてHematoxylin-eosin染色とAzan-Mallory染色でSA結節、AV結節およびプルキンエ線維の変化を観察した。またCx43、Cx45の発現をそれぞれに対する特異的抗体を用い、labelled streptavidin biotin(LSAB)法で免疫染色した。対照として筋ジストロフィー以外の剖検心を用い、同様に染色し観察した。

#### 【結果】

1. SA結節：1)対照群では若年者に比較し、60歳以上の高齢者に線維化が高度に認められた。2)DMDでは細胞成分および線維の増生のない症例が2例、軽度脂肪浸潤が1例に見られた。BMDでは2例とも軽度脂肪浸潤が見られた。61歳のMyDの1例に線維化が高度に見られた。3)Cx43、Cx45とも対照および症例において陽性細胞は見られな

かった。

2. AV結節：1)対照では高齢者に軽度な筋線維の萎縮、軽度線維の増生と脂肪浸潤を認めた。2)DMDおよびBMDでは全例軽度な筋線維の萎縮と線維の増生を認めた。MyDでは筋線維の萎縮、線維の増生、脂肪浸潤を認めた。3)Cx43、Cx45とも対照および症例において陽性細胞は見られなかった。

3. プルキンエ線維：1)対照では若年者と高齢者間で著変は見られなかった。2)DMD、BMDおよびMyDでは線維の軽度萎縮および間質の線維の増生が見られた。3)Cx43は対照高齢者では若年者に比較し、発現の低下が見られた。筋ジストロフィーでは対照と比較するとその発現は低下していた。DMDおよびBMDでは1例を除き5例が軽度低下し、3例は高度に低下していた。MyDでは1例が中等度、1例が高度に低下していた。4)Cx45は対照および症例に陽性反応は見られなかった。

#### 【考察】

筋ジストロフィー症例では若年者でもSA結節およびAV結節の筋線維の萎縮や線維の増生が見られた。心筋細胞の刺激興奮伝達を担うgap junctionを構成するCxはSA結節およびAV結節にはCx45が優位に存在するとの報告があるが、今回筋ジストロフィー症例ではCx43がプルキンエ線維に認められた以外はSA結節およびAV結節にはCx43やCx45の発現は認められなかった。しかしながらSA結節およびAV結節に見られた筋線維の萎縮や線維の増生およびプルキンエ線維でのCx43の発現の低下は心の刺激興奮伝播を減弱し、不整脈発生の一因になると考えられた。

心不全に対するβブロッカー療法：

β1受容体自己抗体測定の有用性に関する研究

分担研究者： 池田 宇一  
信州大学循環器内科

共同研究者： \*1 去川睦子,\*1 山本啓二,  
\*2 吉尾 卓,\*3 矢崎善一,\*4 高橋将文  
\*1 自治医科大学循環器内科,  
\*2 自治医科大学アレルギー膠原病学,  
\*3 信州大学循環器内科,  
\*4 信州大学大学院臓器発生制御医学

## 緒言

心臓におけるアドレナリン受容体の70～80%はβ1受容体であり、最近、β1受容体の第2ループに対する自己抗体が心筋刺激作用を有し、心毒性作用を発揮することが報告され、拡張型心筋症による心不全の病態に関与している可能性が推測されている。そこで我々は、拡張型心筋症などの心不全発症におけるβ1受容体自己抗体の関与、さらにその測定がβブロッカー療法の有効性の判別に役立つかについて検討を継続している。

## 方法

### (1) ELISAキットの作成

β1受容体の第2ループのアミノ酸(197-222)を合成し、β1受容体自己抗体を認識するELISAキットを作成した。

### (2) 対象患者

心不全患者45名(弁膜症、拡張型心筋症、虚血性心筋症)、肥大型心筋症患者9名、心サルコイドーシス疑い患者13名、膠原病患者15名を対象に、上記ELISAキットを用い血中β1受容体抗体価を測定した。

## 結果

β1受容体自己抗体を認識するELISAキットを作成し、自己抗体の測定を開始した。

まず始めに、自己抗体が産生されやすい膠原病患者15名でβ1受容体自己抗体を測定したところ、15名中8名で自己抗体が陽性であった。

現在、心不全患者、心肥大患者を対象にβ1受容体自己抗体の測定を進めている。まだ解析途中であるが、これら患者においても自己抗体が陽性者が頻度が高い傾向にある。

## 考察

心不全患者において免疫グロブリン吸着療法の臨床試験が開始されており、その有効性が報告されている。免疫グロブリン吸着療法が有効な機序の一つとしては、一部の心不全患者ではβ1受容体自己抗体が存在し、その自己抗体の作用により常時心筋細胞のβ1受容体が刺激され、心筋障害をきたしている可能性が推測されている。

また一方、β1受容体自己抗体価が陽性の心不全者においては、特にβブロッカー療法が有効である可能性も推測されている。

そこで我々は、本研究班がスタートした平成14年からβ1受容体自己抗体測定の臨床研究に着手した。まず、市販のELISAキットがないため、β1受容体第2ループのアミノ酸を合成し、ELISAキットを作成した。

このキットを用い、膠原病患者の血清でβ1受容体自己抗体を測定したところ、高率に自己抗体が陽性であった。現在、心不全患者、心肥大患者、二次性心筋症患者などを対象にβ1受容体自己抗体の測定を進めており、班会議においてその結果を報告する予定である。

## 結語

一部の患者においてβ1受容体自己抗体の存在が明らかになった。今後、心不全患者においてβ1受容体自己抗体の存在について明らかにすると共に、本自己抗体の測定がβブロッカー療法の有効性の判別に有用か、さらに検討していく。

## 重症心不全に対する補助人工心臓治療-

-自己心回復による VAS 離脱と小児症例に対する装着手術手技の検討-

分担研究者： 許 俊鋭  
埼玉医科大学心臓血管外科

共同研究者： 西村元延, 朝野晴彦, 今中和人, 荻原正規  
加藤雅明, 荻原正規, 石川雅透, 五條理志  
埼玉医科大学心臓血管外科

### 目的：

筋ジストロフィー症例に続発する高度心不全に対する機械的補助循環治療の可能性について検討することを主な研究目的とする。心臓移植へのブリッジ使用ではなく長期延命をめざした場合、体内設置型(埋め込み型)VAS が遠隔期の感染防止の観点から有利である。筋ジストロフィー症例の特異な体格に埋め込み可能な補助人工心臓の条件を模索し、現在世界で開発されている VAS の中でもっとも適切なデバイスを検討する。かかる症例が薬物治療抵抗性の末期的心不全に陥った時点で VAS を装着することにより更に数年の延命効果が期待される。また、VAS 装着後薬物治療などにより心不全回復の兆しが見られた症例には、積極的に両心室ペーシング・再生医療の導入をはかり、更に VAS 治療成績の向上を目指す。

### 方法：

#### (1) 自己心回復への VAS 治療

VAS 装着症例で MOF を克服し安定期に入った症例に対して  $\beta$ -blocker および ACE 阻害薬を含む内科治療を再開すると同時に、心電図上 QRS 幅が 130msec 以上の症例に対して積極的に両心室ペーシングを実施した。

#### (2) 小柄な体格に対する VAS 装着可能性の検討

① 東洋紡 VAS の小児症例に対する装手術の検討  
現在、保険で使用できる VAS は東洋紡 VAS 成人用のみであり、どの程度小柄な症例まで装手術が可能かについての見当はない。今回、10 歳 (23kg, BSA=0.91 m<sup>2</sup>) と 6 歳 (16kg, BSA=0.72 m<sup>2</sup>) の小児症例に装手術を実施した。

② 次世代小型植え込み型 VAS (EVAHEART) の死体を用いた植え込み試験

サンメディカル社製植え込み型 VAS (EVAHEART) はサイズ 58mmx76mm (420g) で、小柄な日本人にも容易に装着が可能と考えられる。今回、献体 (BSA=1.4m<sup>2</sup>) を用いてフィティングテストを実施、筋ジス症例のような更に体格の小さな症例に対する装着可能性について検討した。

### 結果：

#### (1) 自己心回復への VAS 治療

1992 年～2004 年待つまでに 35 例の心臓移植適応症例に LVAS 治療が実施された。その中で 8 例 (23%) が自己心機能が回復し VAS から離脱しえた。最近の離脱 4 例に対して両心室ペーシング治療を実施し、3 例で離脱に成功した。1 例は離脱後 MRSA 縦隔炎で失ったが、2 例は 6 ヶ月～18 ヶ月の離脱後経過で良好な心機能を維持している。

#### (2) 小柄な体格に対する VAS 装着可能性の検討

① 東洋紡 VAS を 10 歳 (23kg) と 6 歳 (16kg) の小児症例に装手術に成功した。装手術では脱血管トンネルを最適位置に設けるためには肋骨弓の角度が鈍角であることが重要と考えられた。但し、成人用のポンプサイズ (70ml) に対して一心拍の駆出量 (20ml 程度) が少なくポンプない血栓形成の防止に苦慮した。  
② 次世代小型植え込み型 VAS (EVAHEART) の死体を用いた植え込み試験では BSA=1.4m<sup>2</sup> の小柄な体格でも良好なフィティングテストが得られ、BAS=1.3m<sup>2</sup> 程度の小柄な体格でも十分埋め込めることが明らかになった。

### 考察：

東洋紡 VAS は肋骨弓の角度が良好であれば、手術手技的には体重 20kg 程度の小柄な体格でも十分装着が可能である。しかし、ポンプサイズと一回駆出量のミスマッチは血栓防止の観点から大きな問題となる。一方、延命を目的とした VAS 治療には体内設置式 VAS が望ましく、今回の EVAHEART を用いた検討では BAS=1.3m<sup>2</sup> 以上の症例で装着可能と判定された。筋ジス症例に対しては今後胸郭変形についても検討を必要とする。

末期的心不全症例に対する  $\beta$ -blocker および ACE 阻害薬治療に加えて、両心室ペーシングは QRS 幅の広い症例に有効であり、筋ジス症例に対しても今後積極的な適応を検討すべきである。

### 結論：

- ① 東洋紡 VAS は体重 20kg 以上で装着可能である。
- ② 両心室ペーシングは QRS 幅の広い VAS 治療症の自己心機能回復・VAS 離脱に有効であった。

### 文献：

許 俊鋭：うっ血性心不全・治療。補助循環と心不全の外科治療。Medical Practice. 2004;21:985-991  
許 俊鋭、西村元延、五條理志：心不全 up to date 重症心不全の治療。心不全に対する外科療法の最前線。Pharma Medica 2004;22:55-58

## 筋ジストロフィーに伴う脊柱変形の外科的治療

分担研究者： 高相 晶士  
国立病院機構千葉東病院 整形外科

共同研究者： 井上雅俊, 渡辺淳也, 大塚嘉則,  
\*中田好則  
国立病院機構千葉東病院整形外科,  
\*船橋整形外科西船クリニック

### [緒言]

筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対する外科的治療は困難が多い。とりわけ、その手術手技も特殊な上に、通常の脊柱変形手術における合併症と比べ、多くの危険を伴うとされている。術前より、呼吸能の低下や、心不全が認められることも多く、手術を断念せざるを得ないこともありうる。しかしながら、手術および術後が順調に経過すれば、患者とその家族にとってはその後の生活にはメリットが多いと考えてきた。筆者らは1997年7月から2004年10月までに筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対し後方矯正固定術を17症例行ってきたので、それらにつき、検討、考察を行った。

### [対象と方法]

1997年7月から2004年10月までに、筋ジストロフィー専門医より、脊柱変形につき、当院に手術を目的に紹介を受けた患者は19例であった。著しい呼吸能の低下や、心不全が認められない限り、手術を行ってきたが、このうち2例は著しい心不全が認められ、専門医より手術の中止を勧告されたため、結局17例の手術を行った。疾患の内訳はDuchenne型筋ジストロフィー(DMD)16例、肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)1例であり、LGMDの1例が女性であり、他のDMDの16例は男性であった。全症例自己血を1000ml~1500ml貯血し、術中は回収血輸血も併用した。手術方法は脊柱後方矯正固定術であり、固定する範囲はカーブを含み、上位は胸椎とした。下位はDMDは第5腰椎までの固定としLGMDはカーブの最下部の第2腰椎までとした。初期の2例は上位胸椎までの固定を行っているが、症例3以後は頸椎を含めた上位胸椎の可撓性の温存のため、中位胸椎までの固定として固定範囲を短縮したが、最近の症例はまた上位胸椎まで固定している。また、症例6までは時間短縮の考慮からワイヤーとフックのみの脊椎への設置としたが、以後は矯正と固定性に優れる椎弓根スクリュウを腰椎に用いている。それらの症例について、術前術中術後の問題点や合併症、変形の矯正、手術時間、出血量、呼吸能の変化、生活上での変化を検討、考察した。

### [結果]

側弯度は平均で術前75°が術後32°に、後彎は術前75°が術後35°に矯正された。また、近年の症例では、初診紹介時すでに、100度を越える側弯を有する症例が2例存在し、なるべく早期の手術への決心が必要であると

考えられた。呼吸能の変化は、一時的にせよ、術後、%VCが良くなった症例も存在した。しかし経過を長くみると、呼吸能の低下は続き、その経過様式は以前より報告されてきた自然経過と同様であった。また、最近では、手術前と手術後に積極的に呼吸リハビリテーションを勧めることにより、手術前の呼吸能の向上が認められたり、また、手術後の呼吸能の維持に効果的であることが判明してきた。さらに、以前では、%VCが40%以下の場合には、手術の適応が無いといわれてきたが、筆者らはすでに3例のこのような呼吸能の低下した症例に対しても手術を試み、良好な結果を得ることができ、今後このような症例に対しても手術適応があるのではないかと考えている。手術時間は、通常の側彎症手術と比べ、固定範囲もはるかに大きく、平均6時間50分(5時間36分~9時間7分)であり、長い傾向であった。出血量は、平均1540ml(630~2755ml)で、輸血は全て自己血と術中自己血回収装置(セルセーバー)による回収血と術後セルセーバー回収血で対処した。DMDの16例とも術前座位バランスが悪く自力保持が困難であったが、手術後、全例改善した。LGMDの1例は歩行可能であったが、手術により、美容上の問題が大きく改善した。問題点は、自己血貯血採血中に迷走神経反射を来した症例が2例、術後の問題点として、創部離開5例、尿路感染3例、心不全(頻脈)3例、呼吸抑制1例、座位での強い腰痛4例、頸部の筋力低下6例、感染徴候を認めない原因不明の発熱5例が認められたが、全例軽快した。しかし、原因不明の発熱の1例は尿中ミオグロビン陽性であり、臨床的問題はなかったが、悪性高熱症も疑われた。手術後数年経ってから、判明してきた事実としては、設置した体内のインプラントが外より触れる症例が現れたり、固定範囲が通常側彎症手術と比べ大きいため、インプラントの上部先端が、頸部より皮下を突き抜けようとしてきている症例も存在した。このため、最近では手術において、より小さなインプラントを用いることにより、対処している。

### [考察と結論]

近年の筋ジストロフィー患者の生命的予後は改善されつつある。筆者らの手術経験を通じて判明してきた事は、呼吸能と延命効果については、当初、呼吸能の改善をも期待したが、実際には、%VCの改善は認めず、不変もしくは斬減の傾向を認め、手術を行なわない症例の自然経過と変わりのない経過をたどる事が判明しつつあるが、座位保持などのADLやQOLの改善にはきわめて有効であり、患者やその家族の満足度は高かった。手術は困難が付きまとい、十分なインフォームドコンセントが不可欠であるが、その上に立った手術の実施は患者とその家族にとってよりよい未来が訪れるものと期待している。

## 慢性心不全患者におけるβ遮断薬の有効用量

分担研究者： 安村 良男  
国立病院機構大阪医療センター

慢性心不全患者においてβ遮断薬を慢性投与すると、心機能が改善するがその程度は一様ではない。心機能の改善が高度でかつ心不全症状が安定している症例ではβ遮断薬の投与量を減量できないのであろうか。

【方法】一年以上 carvedilol 20mg/日(または bisoprolol 5mg/日)を服用し、心不全症状が安定している拡張型心筋症患者 39 例を対象とした。使用しているβ遮断薬を半減し、半減前と4ヶ月後に血圧(BP)、心拍数(HR)、123I-MIBGの洗い出し率(WR)、左室駆出率(LVEF)、血中BNP濃度(BNP)を測定した。

【結果】4例がドロップアウトした。血圧は変化しなかった(119±14 vs 121±17mmHg)が、HRは71±9から73±10/分に有意に増加した(p<0.05)。NYHAはいずれの症例でも変化しなかった(NYHA I/IIs=31/4)。WR(40.2±8.6 vs 41.0±10.5%)、BNP(37±62 vs 37±63pg/ml)、LVEF(42±12 vs 41±11%)は全体として変化しなかった。しかし、WRが6%以上(36±11から47±13%)増加した9例ではBNPは変化しなかったが(36±26 vs 38±29pg/ml)、EFが44±14から41±13%へと有意に減少した(p<0.05)。

【結語】β遮断薬投与後に長期間安定している慢性心不全患者において投与量を半減しても心不全症状やBNPは変化しない。しかし、WRの増加とともにLVEFが低下する症例が存在し、β遮断薬投与量は減量しないほうがよいと考えられた。

心筋ストレインに変化を認めた正常心機能の  
Duchenne 型進行性筋ジストロフィーの3例

分担研究者： 尾形 仁子  
札幌社会保険総合病院 内科・循環器科

共同研究者： \*石川悠加,\*石川幸辰,  
\*\*根岸聡文,\*千葉靖男  
\*国立病院機構八雲病院 小児科  
\*\*GE 横河メディカルシステムズ

【目的】 Duchenne 型進行性筋ジストロフィー(DMD)では高率に心筋障害を合併し重篤な心不全に至ることが知られている。心不全発症のハイリスク群を早期発見し経過を観察する必要があると考える。近年心エコー図において組織ドプラー法を用いた心筋ストレインイメージング法が注目されている。ストレインとは物体に力が加わった時の歪みを意味する。心筋ストレイン ( $\epsilon$ ) は心筋の収縮・弛緩に伴い心筋に生じる歪みと考えられ、 $\epsilon = dX/X$  ( $dX$ : 変化した心筋の長さ、 $X$ : 元の心筋の長さ) で求められる。本法で心臓の壁運動の定量化及び局所心機能の評価が可能となり、その有用性が注目されている。今回心機能が正常で心不全症状のない未治療の DMD において心筋ストレインに変化が見られた症例を経験したので報告する。使用機種は GE 社製 Vivid 7。

【健常例】 健常例での左室の radial 方向への収縮期の心筋ストレインは正の値で経過しその後拡張末期に向けてゼロに近づいていくパターンとなる。これは心筋の内臓側及び外臓側で同じパターンである。

【症例-1】 17歳。左室拡張末期径(LVDd) 48mm、左室内径短縮率(%FS) 36%。左室短軸像乳頭筋レベル (PM レベル) の4時から8時までの心筋ストレインが内臓側、外臓側ともに負の値を呈する。

【症例-2】 11歳。LVDd 35mm、%FS 30%。PM レベルの4時付近の内臓側、外臓側のみ心筋ストレインが負の値を呈する。

【症例-3】 16歳。LVDd 47mm、%FS 32%。PM レベルの4時方向の外臓側のみ心筋ストレインが負の値を呈する。

【考案】 本症における心筋障害の好発部位は左室後側壁であることが報告されている。心機能が正常で心不全症状がなくとも心エコー図上同部位の心筋ストレインに変化が生じている症例を認めることは興味深い。DMD の心筋障害

の早期発見に心筋ストレイン法が役立つ可能性があると思われた。

【文献】 1)Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. Circulation. 2000;102:1158-1164.  
2)Nakatani S, Stugaad M, Hanatani A, et al. Quantitative assessment of short axis wall motion using myocardial strain rate imaging. Echocardiography 2003;20:145-149.  
3)丸尾 健、中谷 敏。組織ストレイン画像を撮るコツ。心エコー 2003;4:1058-1067。

マイクロアレイを用いたジストロフィン遺伝子変異迅速診断法の開発 (第3報)

分担研究者： 竹島 泰弘  
神戸大学大学院医学系研究科小児科学

共同研究者： \*八木麻理子, \*\*橋本博支,  
\*\*安田剛, \*\*渡辺一史, 松尾雅文  
\*神戸大学大学院医学系研究科薬効評価学,  
\*\*北海道システム・サイエンス株式会社,  
神戸大学大学院医学系研究科小児科学

**【目的】**私たちは Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対して症例の遺伝子異常に応じたオーダーメイドの分子治療を検討しており、すでに臨床への応用を開始している。このような現状において、DMD/Becker 型筋ジストロフィー (BMD) 症例のジストロフィン遺伝子異常の同定は、診断という意味のみではなく治療法を検討する上においても必要不可欠なものである。当院では平成 11 年に遺伝子診療部が開設され、また進行性筋ジストロフィーの DNA 診断が高度先進医療として承認されており、積極的に遺伝子診断に取り組んでいる。しかし、ジストロフィン遺伝子が巨大であり、また欠失・点変異など多彩な遺伝子異常がみられるため、従来の診断法は長時間を要する、欠失の断端を同定できない、あるいは点変異の同定が困難であるなど十分なものではなかった。私達はマイクロアレイが多数の検体を同時に短時間に処理できる方法であることに注目し、ジストロフィン遺伝子診断に応用することを検討している。今回、現在開発に取り組んでいるマイクロアレイを用いたジストロフィン遺伝子迅速変異診断法に関して報告する。

**【対象・方法】**ジストロフィン遺伝子欠失診断用マイクロアレイとして、昨年度に引き続きオリゴマイクロアレイを用いて検討した。オリゴマイクロアレイは各エクソン内の 60 塩基の配列のオリゴ DNA をスライドガラスに固定化したものを作成し、その有用性を検討した。

症例から得られた DNA は、3 反応に分けたマルチプレックス PCR 法を用いて、全エクソンを同時に増幅した。その後、正常ゲノムより増幅した各エクソンを Cy3 によって、DMD 症例のゲノムより増幅したエクソンを Cy5 によって標識した。正常および症例の DNA をオリゴマイクロアレイへ競合ハイブリダイゼーションさせ、各スポットにおける両者の比より欠失エクソンの同定を行った。

**【結果】**昨年度に引き続きオリゴマイクロアレイを用いて症例の欠失変異の解析を行った。その結果、Cy3/Cy5 比 10 以上を有意と設定することによって、エクソン 3-44 欠失、エクソン 8-9 欠失、エクソン 10-43 欠失、エクソン 12-19 欠失、エクソン 22-41 欠失、エクソン 40 欠失、エクソン 45-47 欠失、エクソン 45-50 欠失、エクソン 45-51 欠失、エクソン 46-47 欠失、エクソン 46-50 欠失、エクソン 46-51 欠失、エクソン 49-50 欠失、エクソン 51 欠失、エクソン 53-54 欠失、エクソン 55 欠失、などの症例において、欠失変異を同定することが可能であった。

**【考察】**今回、昨年度に引き続き症例を増やしてマイクロアレイを用いた欠失エクソン診断システムの検討を行った。その結果、迅速かつ正確に欠失エクソンを診断することが可能であった。

私達は DMD の治療として、アンチセンスオリゴヌクレオチドによってエクソンスキッピングを誘導し、フレームシフト欠失をインフレームに修正する分子治療を検討し臨床応用を開始している。また、ゲンタマイシンによってナンセンス変異を読み飛ばし、機能を有するジストロフィン蛋白の発現を誘導する分子治療の有用性が *in vitro* において明らかにされており、私たちは臨床における検討を開始している。このような状況において、欠失の断端を正確に診断する、あるいはナンセンス変異を迅速に診断することは必要不可欠なことである。しかしマルチプレックス PCR 法では 19 エクソンの有無の診断しか行なえず、また、サザンブロット法は迅速な診断法とは言い難い。一方、微小変異の同定は膨大な時間と労力を要する。

私たちはオリゴマイクロアレイを用いた欠失診断システムを開発し、検討を続けてきた。今回、症例数を増やして検討したところ、その有用性を明らかにすることができた。cDNA マイクロアレイに比べてオリゴマイクロアレイは均一な製品を大量生産することに適しており、将来、広く診断システムとして普及し得る可能性を示している。

また、今回迅速に全てのエクソンを増幅する方法として、マルチプレックス PCR 法を検討した。エクソン数が 79 と非常に多いため、3 チューブに分けて増幅しそれらを混ぜ合わせることによって検討したところ、全エクソンを増幅することが可能であった。

今後、点変異解析用マイクロアレイを開発していく予定である。

Duchenne 型筋ジストロフィーにおける遺伝子異常と精神遅滞に関する検討

分担研究者： 竹島 泰弘  
神戸大学大学院医学系研究科小児科学

共同研究者： \*八木麻理子, \*\*小椋たみ子, \*\*松嶋隆二,  
松尾雅文  
\*神戸大学大学院医学系研究科薬効評価学,  
\*\*神戸大学文学部心理学,  
神戸大学大学院医学系研究科小児科学

【目的】 Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)症例では、およそ 1/3 の症例において精神遅滞がみられる。しかし、その機構は明かではない。私達は 3 年前の班会議において、DMD における精神遅滞と遺伝子欠失領域に関して検討を行ない、ジストロフィン遺伝子に欠失を有する症例において、欠失がイントロン 44 より下流に及ぶ症例において有意に精神遅滞の合併が多いことを報告した。今回、症例数を増やして検討を行ない、さらに遺伝子欠失症例のみではなく重複、微小変異の症例も加えて、遺伝子異常と精神遅滞の関係について検討した。

【方法】 当院小児科および遺伝子診療部を受診し、知能評価を施行した DMD109 例を対象とした。知能評価は WISC-R (58 名、年齢 6 歳 8 ヶ月～16 歳 6 ヶ月)、WPPSI (33 名、年齢 3 歳 5 ヶ月～6 歳 9 ヶ月)、あるいは新版 K 式発達検査 (18 名、年齢 1 歳 1 ヶ月～4 歳 11 ヶ月) によって行なった。ジストロフィン遺伝子異常の検索は、サザンブロット法、PCR 法、mRNA を用いた RT-PCR 法、および直接塩基配列解析法を用いて行なった。遺伝子異常を同定した症例に関しては、遺伝子異常部位と精神遅滞との関連に関してさらに検討を行なった。

【結果】 WISC-R を施行した症例では、IQ は  $84.9 \pm 17.2$  (平均  $\pm$  標準偏差) で、VIQ は  $86.9 \pm 19.0$ 、PIQ は  $85.6 \pm 17.0$  であった。WPPSI を施行した症例では、IQ は  $72.5 \pm 15.6$  で、VIQ は  $71.0 \pm 14.6$ 、PIQ は  $84.0 \pm 15.3$  であり、新版 K 式発達検査を施行した症例では、DQ は  $70.1 \pm 23.4$  で、言語・社会は  $69.3 \pm 21.2$ 、認知・適応は  $71.7 \pm 24.0$  であった。IQ/DQ が 70 未満の精神遅滞の症例は 34 例 (31%) であり、70 以上 85 未満の境界領域の症例が 31 例 (28%)、85 以上の正常域の症例は 44 例 (41%) であった。IQ70 未満の症例に関して VIQ および PIQ を検討したところ、

WISC-R を施行した症例では平均 VIQ は 62.1 であり、平均 PIQ は 66.9 であった。また、WPPSI を施行した症例では同様に平均 VIQ 57.7、平均 PIQ 71.7 であった。

次に遺伝子異常と IQ の関連に関して検討を行なった。109 例中欠失が 60 例 (55%) にみられ、重複が 7 例 (6%)、微小変異が 16 例に認められた。26 例は解析中である。欠失あるいは重複がイントロン 44 より下流に及ばない症例およびナンセンス変異などの微小変異がエクソン 44 より上流に認められる症例を「5'群」、欠失あるいは重複がイントロン 44 より下流に及ぶ症例および微小変異がエクソン 45 より下流に認められる症例を「3'群」として比較した。その結果、「5'群」では 40 例中 IQ が 75 以下の症例が 9 例 (23%) であったのに対し、「3'群」では 43 例中 IQ が 75 以下の症例が 25 例 (58%) であり、「3'群」において IQ の低い症例が有意に多く認められる ( $P < 0.01$ ) ことが明かとなった。

【考察】 今回、DMD111 例において、知能評価を施行し、遺伝子異常との関連に関して検討した。31%の症例において精神遅滞の合併がみられ、これらの症例においては PIQ に比して VIQ がより低く、従来の報告と一致するものであった。一方、遺伝子異常と IQ との関連では、変異が 3'側に及ぶほど IQ の低い症例が多い傾向にあったためその境界を検討していったところ、変異がイントロン 44 より下流に及ばない群と及ぶ群において有意な差がみられた。イントロン 44 には Dp140 のプロモーターがあるため、「5'群」では Dp140 の発現は認められるが、「3'群」では Dp140 の発現は認められない。前回の検討においてもこの 2 群間において差がみられたが、今回症例数を増やし、また欠失以外の症例も検討に加えたところ、より明確に両者の有意差を見いだすことができた。

脳におけるジストロフィンの機能は未だ明かではないが、今回の結果より、Dp140 などのジストロフィンアイソフォームが知能と何らかの関連を有している可能性が考えられる。

EM-algorithmによる生存関数の推定 (第2報)

分担研究者： 菊池 泰樹

分担研究者所属： 長崎大学医学部保健学科

共同研究者： \*1 野間口謙太郎, \*2 安楽和夫

\*1 高知大学理学部, \*2 西南学院大学文学部

【目的】 臨床試験における生存関数の新しい推定方法について検討する。

【方法】 生存時間分析においては通常, 生存時間  $T$  の分布として指数分布, あるいは Weibull 分布が仮定される。昨年度の実績報告書において Weibull 分布を拡張した Gamma-Weibull 分布を仮定した場合の推定法について報告した。ここでは, この分布を一般化して次の密度関数

$$f(t; \theta) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{c}{\eta} \left( \frac{t-\gamma}{\eta} \right)^{\alpha-1} \exp \left( - \left( \frac{t-\gamma}{\eta} \right)^c \right)$$

をもつ一般 Gamma 分布を仮定する。このときの生存関数は

$$S(t; \theta) = P(T > t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{((t-\gamma)/\eta)^c}^{\infty} u^{\alpha-1} e^{-u} du$$

のように積分の形で与えられる。ここで, パラメータは  $\theta = (\eta, c, \alpha, \gamma)$  である。いま, データとして

- イベントが確認された相異なる生存時間  
 $t_0 (= 0) < t_1 < t_2 < \dots < t_j < \dots < t_m$
- $d_j$ : 同じ生存時間  $t_j$  を記録した症例数,  $d_0 = 0$
- 左閉右半開区間  $[t_j, t_{j+1})$  に  $w_j$  例が何らかの理由で追跡不能となり, 打ち切られた時間  
 $\{t_{j1}, t_{j2}, \dots, t_{jw_j}\}$
- 全症例数:  $n_0 = \sum_{j=1}^m d_j + \sum_{j=0}^m w_j$

が得られたとする。このとき, 対数尤度関数は

$$l(\theta) = \sum_{j=1}^m d_j \log f(t_j; \theta) + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} \log S(t_{jk}; \theta)$$

となり,  $\theta = (\eta, c, \alpha, \gamma)$  の最尤推定量を求める事は容易でない。そこで,  $t_{jk}$  で追跡不能となった症例の生存時間  $z_{jk}$  を欠損データとみなしてモデルを構築し, 欠損値をもつデータの解析に広く利用されている EM-algorithm による生存関数の推定法を開発する。そのためには, 観測データ (不完全データ) を

$$y = (t_j, d_j, t_{jk}; j = 0, 1, \dots, m, k = 1, 2, \dots, w_j),$$

非観測データを

$$z = (z_{jk}; j = 0, 1, \dots, m, k = 1, 2, \dots, w_j),$$

完全データを  $x = (y, z)$  とみなせばよい。

【結果】 対数尤度関数は次で与えられる。

$$\begin{aligned} \log f(x | \theta) &= \sum_{j=1}^m d_j \log f(t_j) + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} \log f(z_{jk}) \\ &= n_0 (-\log \Gamma(\alpha) + \log c - \alpha \log \eta) \\ &\quad - \frac{1}{\eta^c} \left( \sum_{j=1}^m d_j (t_j - \gamma)^c + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} (z_{jk} - \gamma)^c \right) \\ &\quad + (\alpha - 1) \left( \sum_{j=1}^m d_j \log(t_j - \gamma) + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} \log(z_{jk} - \gamma) \right) \end{aligned}$$

E(xpectation)-step

$$l \text{ 回の反復後の推定値 } \hat{\theta}^{(l)} = (\hat{\eta}^{(l)}, \hat{c}^{(l)}, \hat{\alpha}^{(l)}, \hat{\gamma}^{(l)})$$

が得られたとき,  $Q$ -function は

$$e_{1,jk}^{(l)} = E \left[ (Z_{jk} - \gamma)^c \mid Y; \hat{\theta}^{(l)} \right],$$

$$e_{2,jk}^{(l)} = E \left[ \log(Z_{jk} - \gamma) \mid Y; \hat{\theta}^{(l)} \right]$$

とおいたとき, 次で与えられる (Appendix 参照)。

$$Q(\theta | \hat{\theta}^{(l)}) = E[\log f(x | \theta) | \hat{\theta}^{(l)}]$$

$$\begin{aligned} &= n_0 (-\log \Gamma(\alpha) + \log c - \alpha \log \eta) \\ &\quad - \frac{1}{\eta^c} \left( \sum_{j=1}^m d_j (t_j - \gamma)^c + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} e_{1,jk}^{(l)} \right) \\ &\quad + (\alpha - 1) \left( \sum_{j=1}^m d_j \log(t_j - \gamma) + \sum_{j=0}^m \sum_{k=1}^{w_j} e_{2,jk}^{(l)} \right) \end{aligned}$$

M(aximization)-step

$Q(\theta | \hat{\theta}^{(l)})$  を最大にする  $\theta = (\eta, c, \alpha, \gamma)$  は Newton-Raphson 法によって求められる。

EM-algorithm による生存時間解析の手法を紹介した。データ解析のためのプログラム開発, Weibull 分布, Gamma-Weibull 分布を仮定した場合との情報量規準によるモデル比較等が今後の課題である。

(Appendix)

$$e_{1,jk}^{(l)} = \frac{1}{A_{jk}^{(l)}} \int_{u_{jk}^{(l)}}^{\infty} \left( \hat{\eta}^{(l)} u^{1/\hat{c}^{(l)}} + \hat{\gamma}^{(l)} - \gamma \right)^c u^{\hat{\alpha}^{(l)}-1} e^{-u} du,$$

$$e_{2,jk}^{(l)} = \frac{1}{A_{jk}^{(l)}} \int_{u_{jk}^{(l)}}^{\infty} \log \left( \hat{\eta}^{(l)} u^{1/\hat{c}^{(l)}} + \hat{\gamma}^{(l)} - \gamma \right) u^{\hat{\alpha}^{(l)}-1} e^{-u} du,$$

$$A_{jk}^{(l)} = \int_{u_{jk}^{(l)}}^{\infty} u^{\hat{\alpha}^{(l)}-1} e^{-u} du, \quad u_{jk}^{(l)} = \left( \frac{t_{jk} - \hat{\gamma}^{(l)}}{\hat{\eta}^{(l)}} \right)^{\hat{c}^{(l)}}.$$

在宅の神経・筋疾患をもつ者のニーズ  
—当事者からの聞き取り調査を通して—

分担研究者： 貝谷 久宣  
社団法人筋ジストロフィー協会

共同研究者： 貝谷嘉洋, 河端静子  
\*上智大学, 社団法人筋ジストロフィー協会

## 【目的】

ノーマライゼーションの環境の中で重度の神経・筋疾患をもつ者が将来の目標・人生設計に向けて自己実現を図っていくことが、あるべき地域社会での姿であることを前提とし、現状およびその方向へ向かうためのニーズの一環として医療・福祉に対するニーズを明らかにする。またそれを満たすためのサポートはどうあるべきかということ、明らかにするため。

## 【方法】

地域で暮らす在宅の神経・筋疾患をもつ者12名(昨年度の3名を含む)の自宅を本人が筋ジストロフィーをもつ研究者が訪問し、質的調査の1つである聞き取り調査を行う。聞き取り調査は1対1の対面で行い、1名当たりの時間は1時間30分程度とする。

年齢、性別、病型、同居家族などについては、予め用紙を作成し、調査のはじめに訊ねて記入する。

また、自己実現、ニーズ、コミュニティのサポートに関するものについては、半構造化インタビュー(問題中心インタビュー)とし質問内容のインタビューガイドを作成するが、順序や内容の深度については状況に応じて変更する。なお、インタビューは録音する。

さらに、調査協力者が在住する市区町村の医療・福祉サービス実態については調査票により調査する。

これらから筋ジストロフィー者の医療・福祉のニーズを分析し、あるべきサポートを分析する。

なお、(社)日本筋ジストロフィー協会が2001年に行った大規模アンケート調査により、当質的調査を補完する。

## 【結果】

現在のところ12ケースの調査を終えた。

地域は北海道2、関東7、沖縄3ケースである。男性が8、女性が4ケースである。

機能レベルは軽度であったのは2ケースで、残り10ケースは重度で日常生活のほとんどに介助が必要であり、その内1ケースが寝たきりで人工呼吸器を使っている。また、筋ジストロフィーではない脊髄性の筋萎縮症者が4ケー

ス含まれる。

6ケースは既婚で、6ケースの未婚者のうち4ケースは親と同居で、残り2ケースは自立生活をしている。

教育については、普通高等学校を卒業したのは5ケースでそのうち1ケースは4年制大学在学中である。養護学校高等部を卒業したのが6名で、うち1名は4年制大学を卒業している。残り1ケースは養護学校中等部である。

## 【考察】

まずほぼ全員が、「自立」を自己実現の重要なものとして位置づけている。ここでいう自立とは、自薦ヘルパーを自身で管理し一人暮らし(または配偶者と同居)をすること、親と同居しても有給の仕事をもつことのどちらかの意味である。また病気をほぼ完全に受容し、治るということに大きな望みをもっていないケースがほとんどだった。

医療については自己管理ができているケースが多く、不満はあまり聞かれなかった。専門医療機関への通院の頻度、薬の服用、リハビリの利用については、かなり限定されていた。

介助について。支援費制度によって介助サービスの支給量は、導入前に較べて確実に増加している。介助内容によって枠組みが細かく定められ、使いにくい制度であるという指摘が多くされた。

支援機器の利用は、先進諸国と較べると質・量ともに抑えられているという印象である。特に電動車いすの電動リクライニング機能の利用は1ケースのみであった。

## 【結論】

今回の調査では比較的活発な人々が多く、自立度の高いケースが多かった。

行政の制度やバリアフリー・インフラは全体としてかなり充実してきているが、柔軟性がなく必要な人に十分なサービスが行き渡っているとはいえない。周りとの妥協・協調のなかでバランスを取りながら生活しているケースが目立った。とはいえ、「値段が高いからそのサービスは受けない」「前はそう思っていたけど今は・・・」「何とかなっている」という言葉に代表されるように、自己実現に向けてニーズが満たされているとは言い難い現状が浮き彫りになった。

また、自己実現をしていく上で健常者と較べて不利になるようなサービスの欠如や不整備も多く存在することが明らかになりつつある。

## 【文献】

Natterlund B, Ahlstrom G.  
Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy.  
J Rehabil Med. 2001 Sep;33(5):206-11. 等



ワ ー ク シ ョ ッ プ

(平成 14 年度～平成 16 年度)

プ ロ グ ラ ム ・ 抄 録





平成 14 年度



## 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

### 筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究（川井班）

#### 第1回 ワークショップ

# 筋ジストロフィーの心筋障害

日時：8月30日（金） 午前9時30分～午後4時30分

場所：大田区産業プラザ 「PiO」 3階特別会議室

〒144-0035 東京都大田区南蒲田1-20-20

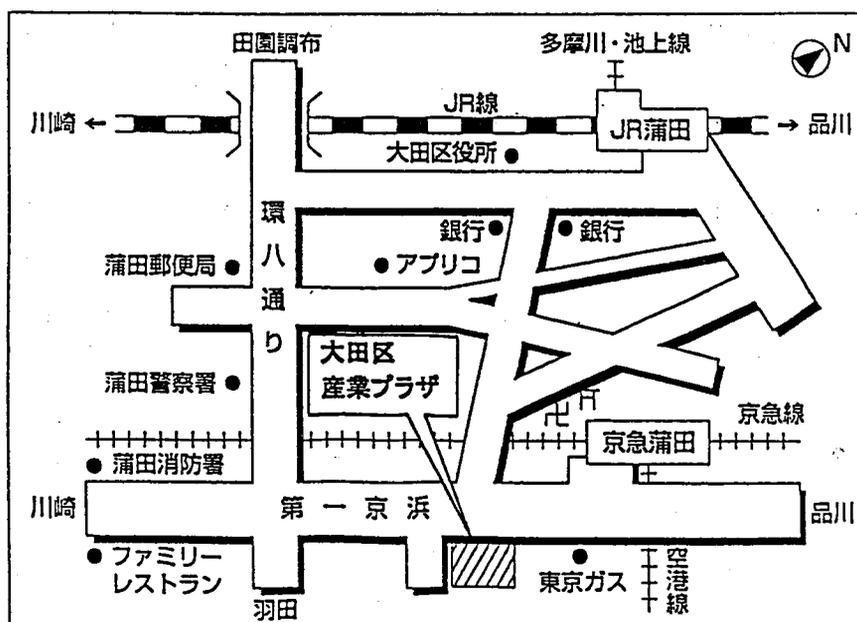
TEL: 03-3733-6600 内線2303 <http://www.pio.or.jp/>

●京浜急行線 京急蒲田駅東口から徒歩2分

（羽田空港駅から9-11分：京浜急行空港線で京急蒲田駅まで直結）

（東京駅から35分：東京駅〔JR山手線〕→品川駅〔京浜急行〕→京急蒲田駅）

●JR線 京浜東北線蒲田駅から徒歩12分



抄録は、「筋ジス臨床研究班ホームページ <http://www.pmdrinsho.jp>」に掲載予定です。

9 : 30 ~ 10 : 00

主任研究者の挨拶と班の運営方針説明

国立精神・神経センター武蔵病院  
川 井 充

10 : 00 ~ 12 : 00

座長 田村 拓久

筋ジストロフィーの心筋障害の診断と治療（総論）

国立療養所川棚病院  
田 村 拓 久

筋ジストロフィーモデル動物における心筋障害  
-Overview-

国立精神・神経センター神経研究所  
遺伝子疾患治療研究部  
浦 澤 延 幸  
武 田 伸 一

筋ジストロフィーの心臓病理

徳島大学医学部人体病理学  
佐 野 壽 昭

筋ジストロフィーの心筋障害と遺伝子の関連

国立療養所八雲病院  
石 川 幸 辰

12 : 00 ~ 13 : 00

班 員 会 議

13:00~15:00

座長 松村 剛

筋ジストロフィーの心不全診断の問題点

札幌社会保険総合病院内科循環器科  
尾形 仁子

特発性拡張型心筋症の薬物療法（抗凝固療法を中心に）

自治医科大学循環器内科  
池田 宇一

特発性拡張型心筋症の薬物療法（ $\beta$ 遮断薬を中心に）

国立循環器病センター内科心臓部門  
安村 良男

筋ジストロフィーの心不全の $\beta$ 遮断薬療法

国立療養所刀根山病院  
松村 剛

（休憩）15分間

15:15~16:15

座長 川井 充

特発性拡張型心筋症の外科治療  
ー補助人工心臓の現状と筋ジストロフィーへの適用ー

埼玉医科大学心臓血管・呼吸器外科  
許 俊 鋭

特発性拡張型心筋症の外科治療  
ーパチスタ手術の現状と筋ジストロフィーへの適用ー

葉山ハートセンター  
磯村 正

16:15~16:30

総 合 討 論

# 筋ジストロフィーの心筋障害の診断と治療（総論）

国立療養所川棚病院

田村拓久

筋ジストロフィーの多くは心筋障害を来すと言われており、患者数の多い Duchenne 型で研究が最も進んでいる。「心筋の障害」は、普通心筋の障害と特殊心筋の障害に大きく分類でき、臨床的機能的には心不全と不整脈が重要である。

今回のワークショップでは、Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の心不全の診断と治療に焦点を絞り、その現状について解説し、加えて診断と治療指針に関する提案と今後解決すべき課題を提示する。

## ●心不全は若年心不全・年長心不全・心肺不全に分類

心不全を経験した DMD22 例について解析を行った結果、心不全発症の平均年齢は 18.1 歳であった。人工呼吸器装着が多い 20 歳で分類すると、20 歳未満に死亡した症例は 8 例で発症は 15.5 歳。20 歳未満発症 20 歳以上で死亡した症例は 6 例で発症は 19.0 歳。一方、20 歳以上で心不全が発症した症例は 4 例で発症は 24.8 歳であった。この様に、早期に発症する症例でも 20 歳未満の死亡例は 20 歳以上で死亡した症例と比べ心不全の発症が早いことが分かる。歴代の死因に関する全国調査でも DMD の場合 20 歳未満の死亡例が比較的多いことが判明しており、若年の心不全対策が重要である。一方、呼吸不全を合併せず年長で心不全を発症した症例や、呼吸不全による人工呼吸器使用中に心不全を発症した症例も認められ、年齢や骨格筋機能障害度と無関係な心不全の早期診断が重要となっている。

## ●心機能診断には画像と採血が重要

筋ジストロフィー研究が開始された当初は心電図により心機能診断を行っていた。70 年代に心機図や心エコー、80 年代には心プールシンチによる心機能評価が始まった。80 年代後半には神経体液性因子の一つである心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、90 年代半ばには脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が診断に加わった。

心機能診断には心臓カテーテル検査による心腔内圧の直接測定が最も優れていることは明白である。しかし、心不全を来していない状態で頻回に検査を行うことは現実的に不可能であり、日常診療の場には適さない。そこで、簡便性・信頼性から心臓の壁運動を直接観察し心機能診断を行える心エコー検査が最も用いられている。さらに、ANP や BNP を用い心エコー所見と対比することでより簡便に病態診断が可能になった。今回、これら神経体液性因子と心機能の関連を示し BNP を用いた心機能分類を提案する。

## ●心機能障害の初期治療は ACE 阻害剤

87 年エナラプリルを用いた大規模臨床試験である CONSENSUS 以来、世界的にも ACE 阻害剤（ACEI）の慢性心不全に対する臨床効果は立証されている。92 年より DMD の心機能障害に対するカプトプリルの臨床試験を行い、心不全を来していない心機能障害からの ACEI の有効性が明らかとなった。以降 ACEI は DMD でも心機能障害の基礎治療薬として用いられている。

近年、心不全に禁忌であった  $\beta$  遮断剤が慢性心不全に適用されつつある。今後、DMD に関しても心不全治療の選択肢の一つになることを期待する。

## 筋ジストロフィーモデル動物における心筋障害 —over view—

国立精神・神経センター神経研究所 遺伝子疾患治療研究部

浦澤延幸 武田伸一

筋ジストロフィーの代表的な病型については既に病因遺伝子が解明され、病態の追究と治療法の開発が重要な課題となっている。そのためにはモデル動物の利用が欠かせないが、近年は、自然発症モデル動物に加えて、遺伝子・胚操作によってヒトの疾患と共通の遺伝子に異常をもつトランスジェニックマウス・ノックアウトマウスが作出され、疾患モデル動物として頻用されている。

今回我々は筋ジストロフィーに関する自然発症モデル動物の内でも心筋障害の注目される *mdx* マウス、BI014.6 心筋症ハムスター、X連鎖性筋ジストロフィー犬(*cxmd*)に加え、サルコグリカンノックアウトマウスを取り上げ over viewを試みる。

### 1) ジストロフィン欠損症

*mdx* マウスはジストロフィン遺伝子のエクソン 23 の点変異によりジストロフィンが欠損し、Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)のモデルとされる。しかし筋力低下は進行性ではなく、心筋にも 16~20 週で変性を生ずるものの軽症に留まる。そこで、運動負荷やジストロフィンの homologue であるユートロフィンを欠損させた *utrn*<sup>-/-</sup>マウス、骨格筋特異的転写因子である MyoD を欠損させた MyoD<sup>-/-</sup>マウスなどのノックアウトマウスを組み合わせることで心筋障害を促進させ、そのメカニズムを解明する試みがなされている。

*cxmd*はジストロフィン遺伝子のイントロン 6 の点変異によりジストロフィンが欠損し、進行性の筋力低下を伴うことから DMD に最も近いモデル動物とされ、心筋でも DMD と同様の組織学的変化が報告されている。中型モデル動物であることから電気生理学的検査も比較的容易であり心電図での異常 Q 波や伝導障害、心エコー検査での左室後壁の高輝度病変など DMD との類似点も多数指摘されている。我々は、*cxmd* 変異を小型犬であるビーグルに導入し、その心機能の解析と病理学的検討を試みた。

### 2) サルコグリカン欠損症

肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)のうち LGMD2E のモデルである  $\beta$ サルコグリカン欠損マウス(*Sgcb*<sup>-/-</sup>)及び LGMD2F のモデルである  $\delta$ サルコグリカン欠損マウス(*Sgcd*<sup>-/-</sup>)では冠動脈狭窄と局所的な心筋壊死、線維化がみられ、血管平滑筋におけるサルコグリカン複合体の欠損による冠血管拡張障害と心筋障害の関連が示唆されている。常染色体劣性遺伝 BI014.6 心筋症ハムスターでも  $\delta$ サルコグリカンの遺伝子異常が指摘されている。

### 3) モデル動物を用いた病態研究、治療研究の有用性と問題点

小型モデル動物であるマウスは繁殖や飼育が容易で、遺伝子・胚操作が可能であることから、今後も筋ジストロフィーの病態研究の中心になるものと考えられる。その一方で中型のモデル動物である *cxmd* は DMD との類似性から、遺伝子治療、細胞移植治療あるいは新しい薬剤の開発などに大きな役割を果たすものと考えられ、今後その重要性は高まるものと期待される。

## 筋ジストロフィーの心臓病理

徳島大学医学部人体病理学

佐野壽昭、香川典子、和田美智子、檜澤一夫

筋ジストロフィーの死因として心不全が増加し、心機能障害の発生機序の解明に諸家の関心が向けられている。筋ジストロフィーの心臓の病理形態的变化についてレビューし、その機序について考察する。なお、比較的よく解析されている Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)に焦点を絞ることとする。

心筋と骨格筋とは解剖組織学的に以下の点で異なっている。1) 心筋線維は複数の心筋細胞が介在板を境にして連なった形状を呈し、骨格筋線維が長い1本の細胞であるのとは対照的である。2) 心筋には衛星細胞がない。このことから心筋は再生しないというのが定説であったが、最近、少量の心筋細胞は再生していることが明らかにされている。3) 心筋には運動神経支配がなく(自律神経はある)、心臓に神経原性筋萎縮は生じない。

DMD における心臓の肉眼変化は多様である。1) 心重量は、解剖時同年齢対照と比較し、増大、正常、減少が各々約1/3を占め、増大例は若年者に多い。2) 心臓壁の厚さには肥厚、菲薄化いずれも見られる。3) 心腔の大きさも多様で、拡張、縮小いずれもある。特徴的に、拡張型心筋症と同じく、心肥大と心腔拡大を呈する症例があり、心不全の頻度が高い。一方、組織学的変化には次のようなものがあげられる。1) 最も顕著なのは、線維化である。線維化の強い部位は左室後壁、側壁で、心臓壁の外側を中心とし、虚血性心疾患の線維化が内側中心であるのとは対照的である。この線維化には肥大心などに見られる間質性線維化と脱落心筋への置換性線維化とがある。2) オペーク細胞や分節性壊死などの骨格筋に見られる変性過程の筋が見られず、横紋が明瞭な心筋細胞から一挙に線維化した状態に変わったような印象を与える。また、好塩基性多核筋などの再生途上と推定される心筋が見られない。3) 残存心筋には肥大筋、細径化した筋が混在する。以上の所見は、DMD と同じくジストロフィン異常が関与する拡張型心筋症における所見とほぼ同じである。

心筋変化の機序は、主として、ジストロフィン異常に起因する細胞膜の脆弱化、破綻による変性・壊死とその置換としての線維化と捉えられる。残存心筋の肥大には心筋減少を機能的に代償する機序が、一方、細径化には心筋の変性、虚血(線維化が冠細動脈周囲に及ぶと虚血を起こしうる)、廃用などの機序が考えられる。なお、筋ジストロフィーの心臓には循環動態の不全に起因する心筋傷害も加わっていると見られるが、線維化の分布が異なる以外は、ジストロフィン異常に起因する傷害と組織学的に識別することができない。

筋ジストロフィーにおける心不全は、心筋細胞自体の脆弱性と虚血が関与する心筋細胞量(活動心筋量)の減少→左室収縮性の低下(収縮不全)と、心筋再生能の微弱さとも関連する心室壁の線維化→コンプライアンスの低下(拡張不全)とが主たる要因と推測される。

## 「筋ジストロフィーの心筋障害と遺伝子の関連」

国立療養所八雲病院小児科

石川幸辰

今回、与えられたテーマは、「筋ジストロフィーの心筋障害と遺伝子の関連」ですが、筋ジストロフィーを Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー(DMD/BMD)、心筋障害を二次性心筋障害としての拡張型心筋症、その結果としての慢性心不全、遺伝子としてジストロフィン遺伝子および心不全成立に関与する遺伝子群(ACE 遺伝子、 $\beta$  アドレノセプター遺伝子)と理解し、これらの関連について概説します。1988年に kunkel ら、Walton らにより DMD の責任遺伝子としてジストロフィン cDNA がクローニングされて以来、その臨床的重症度と精神遅滞、心不全などの症状と遺伝子異常との関連が盛んに議論されてきました。特に、X 染色体連鎖遺伝の拡張型心筋症(XLDC)のジストロフィン遺伝子解析から、筋型プロモーターを含む 5'領域の遺伝子異常や、intron 7,44,45 との連鎖の可能性が示唆されました。

平成5年度での私共の筋ジス班研究結果では、DCM を合併した DMD で欠失を認めた症例はエクソン 44-47 欠失例のみでした。ジストロフィンには、組織特異的なプロモーターとして、Dp427l, Dp427c, Dp427m, Dp427p, Dp260, Dp140, Dp116, Dp71 の8種類が現在、確認・同定されておりますが、心筋特異的なプロモーターは未だに見出されていません。Matsuo らは、神戸大学第一内科の特発性拡張型心筋症 90 家系 92 症例でゲノム DNA の筋型プロモーターから第1エクソンまでを全シーケンスしたところ、1例も異常が確認されず、5'領域以外の遺伝子異常を示唆しています。若年より DCM を合併し、14歳6ヵ月で死亡した DMD の剖検例において、フレーム・シフトを生ずるジストロフィン遺伝子 del6,132A (エクソン 42) が確認されましたが、骨格筋の mRNA 解析では、エクソン 37>エクソン 37-41 (共に、in-frame deletion)、心筋では、エクソン 38-43 (out of framedeletion)>エクソン 37-41 の部分的なエクソン・スキッピングを認めました。本症例の解析結果からスプライシングには、スプライス部位でのコンセンサス配列以外に他の因子の関与が明らかに示唆されました。患児は、若年早期より DCM を合併していましたが、その症状の発現には tissue specific alternativesplicing が影響している可能性が示唆されました。今後、若年で DCM を合併した DMD 症例では、遺伝子解析と共に、可能であればその心筋での transcript の解析結果の集積が心筋障害の原因解明の糸口になると考えられます。一方、慢性心不全の成立過程で、レニン-アンギオテンシン系の亢進、 $\beta$  受容体の減少が生じていることが認められており、これを支配する遺伝子群 (ACE 遺伝子、 $\beta$  アドレノセプター遺伝子、G 蛋白遺伝子) の変異や polymorphism が心筋障害に影響する可能性についても言及します。

## 筋ジストロフィーの心不全診断の問題点

札幌社会保険総合病院 循環器内科

尾形 仁子

Duchenne 型筋ジストロフィーでは若年時より高頻度に拡張型心筋症 (DCM) 様の心病変を合併し、時に重篤な心不全に至る。2-3年で急速に心筋障害が進行する症例もある。本症は心不全発症のハイリスク群であり早期からの経過観察と適切な治療が必要であると考えられる。しかし本症では骨格筋障害のため車椅子を使用しており、そのため心負荷が軽減され、心機能の低下に比して症状の発現が遅れる可能性がある。このため明らかな症状がみられなくとも心病変がかなり進行している場合があり、注意すべき点であると思われる。本症の心合併症の診断及び治療を進めるに当たっての今後の課題と思われる事項につき検討した。

### 【診断について】

- 1) 本症では若年時より DCM 様の心合併症を高率に認めるため確定診断時に心疾患の評価も併せて施行し、無症状の時から心筋障害の経過観察を行なうことが望ましいと思われる。
- 2) 心疾患の評価には問診、理学所見も含めて様々な方法があるが、その非侵襲性、簡便性、反復性、経済性、情報量を考慮すると心電図、心エコー図 (UCG) が有用である。とりわけ UCG の診断的意義は大きく、定期的に施行することが望ましい。本症における UCG 施行時の問題点として a) 胸郭の変形や体位の制限により、至適なエコーウインドウを得ることが困難な場合がある、b) 患者が疲労しやすいため短時間で検査を終了しなければならない、等があり技術的に熟練する必要がある。
- 3) 血漿ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度は心筋障害の進行及び心不全の重症度を鋭敏に反映することが知られている。また心機能が低下している無症候の患者のスクリーニングに有用であるとの報告がなされており、早期心筋障害の評価に適している可能性がある。しかし我々の検討では本症では BNP は心筋障害が進行し、心機能が著しく低下しても正常範囲に止まっており心病変がかなり進行してから上昇する傾向があるという結果が得られた。本症では車椅子使用のため心負荷が軽減されていることも BNP 上昇の遅延に関与する可能性がある。BNP のみでは本症の早期心筋障害の発見が遅れると考えられる。
- 4) 本症の心筋障害の進行は時に急速であるので、どの程度の間隔で経過観察していくかが重要である。

### 【治療について】

- 1) 至適な治療開始時期とその根拠となる指標の検討。
- 2) 使用する薬物とその適切な量についての検討。DCM では  $\beta$  遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬による治療の有効性が確立されている。その実績を本症の治療にどのように活かしていくのが重要であると思われる。

### 【考案】

本症に合併する心不全は患者の予後を左右する最も重要な問題のひとつである。本症の心病変の特徴を踏まえた的確な診断によって適切な治療方針を決定することが重要である。

## 特発性拡張型心筋症の薬物療法（抗凝固療法を中心に）

自治医科大学循環器内科

池田宇一

循環器疾患の診療においては時に心原性塞栓症を合併する患者さんに遭遇し、抗血栓療法が適切であったか反省することがある。塞栓症をきたす主要な心疾患としては、弁膜症に加え心不全があげられる。心不全患者においては、不整脈とともに塞栓症の発生が患者の QOL および生命予後を規定する重要な因子となる。心不全患者では年 2%前後の頻度で塞栓症が発生する。陳旧性心筋梗塞患者を対象とした SAVE 試験では、左室機能が低下した患者で塞栓症の発生頻度が有意に高値であった。

塞栓形成の引き金となる凝固活性は、トロニンが形成される際に同時に生成される thrombin-antithrombin III complex (TAT) や prothrombin fragment 1+2 (F1+2) などを測定することにより推定できる。陳旧性心筋梗塞患者では、これら分子マーカーの血中レベルと左室駆出率は反比例にある。また、拡張型心筋症においても、左室駆出率が低下、また左室容積が拡大している患者で凝固活性のマーカーの上昇が認められる。抗凝固療法の適応に迷った際には凝固活性のマーカーを測定することも参考となり、また抗凝固療法の効果の判定にも使える。一方、血小板活性のマーカーとしては、活性化血小板から放出される platelet factor 4 (PF4) や  $\beta$ -thromboglobulin ( $\beta$ -TG) などが用いられる。

抗血栓療法としては、ワーファリンによる抗凝固療法とアスピリンやチクロピジンによる抗血小板療法とがあるが、具体的にどのような心不全患者にどのような抗血栓療法を行えばよいかについては必ずしも確立された指針はない。

心不全患者にワーファリンを投与することにより塞栓症の発生を予防できることは後ろ向き研究により明らかにされており、左室駆出率 35~40%以下の患者は抗血栓療法の対象となりうる。特に、心房細動の合併、塞栓症の既往、心エコーで心腔内血栓を認めるなど塞栓症のリスクが高い心不全患者に対しては、積極的にワーファリンの投与をおこなうべきである。適切なワーファリンの量は INR (International Normalized Ratio) で 2~3 とされるが、出血の危険性を考えると INR で 1.5~2.5 程度にコントロールすることが現実的である。

抗血小板薬による抗血栓療法はワーファリンと異なり大出血の危険や毎回 INR をモニターする煩雑さはないが、心原性塞栓症の予防に有効であるかは議論のあるところである。

一方、筋ジストロフィー患者においても心原性塞栓症を合併する頻度が高く、TAT, F1+2 をはじめとする凝固活性のマーカーの上昇が報告されている。しかし、凝固活性亢進の機序については、心機能との関連を含め十分解明されていない。本シンポジウムでは、これらの点についても言及したい。

## 特発性拡張型心筋症の薬物療法 — $\beta$ 遮断薬を中心に—

国立循環器病センター 内科心臓部門

安村良男

近年、 $\beta$ 遮断薬が重症度によらず有症状の慢性心不全患者の予後を改善することが次々と示され、今後の日常臨床に広く応用されていくことは間違いないところとなっている。 $\beta$ 遮断薬による予後の改善には心機能の改善を伴う。なるほど、ACE阻害薬も心機能の改善効果はあるが、 $\beta$ 遮断薬の心機能改善効果はACE阻害薬をはじめ従来の心不全治療薬に比し明らかに大きい。短期的には心抑制に働く $\beta$ 遮断薬がなぜ長期的には心機能や予後を改善するかを解明することは慢性心不全の病態の解明や治療に極めて重要である。

慢性心不全が進行する病態として左室リモデリングがある。左室リモデリングには神経体液性因子の関与が大きい。慢性心不全では全身の交感神経活性が亢進しているが、中でも、心臓交感神経活性の亢進が特徴的である。心臓交感神経活性の持続的亢進は心機能を低下させることが認められており、この低下に心筋細胞の分子生物学的変化が大きく関与している。 $\beta$ 遮断薬は交感神経活性を抑制し、この質的に変化した心筋細胞を改善することが示されている。この改善効果がACE阻害薬やアンギオテンシン拮抗薬(ARB)がリモデリングの進行を抑制するのに対し、 $\beta$ 遮断薬がリモデリングを逆行させる理由と考えられる。

従来の $\beta$ 遮断薬の大規模試験は収縮不全を基礎とする慢性心不全患者(広義のDCM)であった。DCMには種々の基礎疾患より構成され、個々の疾患によって $\beta$ 遮断薬の反応性は異なる。我々の経験では虚血性心筋症、サルコイドーシス、拡張相肥大型心筋症、Becker型心筋症などでは心機能の改善度が少ない。逆に、高血圧性心筋症では心機能の改善度が大きい。このように $\beta$ 遮断薬の効果に差がでる要因が必ずしも明らかではないが、 $\beta$ 1受容体抗体を持つ患者では心機能の改善効果が少ないことや、ACEの遺伝子多型により $\beta$ 遮断薬の効果異なることなどが報告されている。

$\beta$ 遮断薬は他の心不全治療薬との併用によりその効果が増強される。ACE阻害薬、spironolactone、アミオダロンなどである。また重症心不全例への導入にはピモベンダンの併用が有用なことがある。さらに、心不全悪化による $\beta$ 遮断薬不耐容例にはアミオダロンが有用なことがある。

近年、慢性心不全治療にACE阻害薬とARBの併用が有用であるとの報告がなされた。しかし、この併用療法はリモデリングの進行の阻止にすぎず、収縮不全を基礎とする慢性心不全患者の内科的治療は $\beta$ 遮断薬の効果をいかに最大限にひきだすかにつきると思われる。

# 筋ジストロフィーの心不全のβ遮断薬療法

国立療養所刀根山病院神経内科

松村 剛

呼吸管理技術の進歩により、Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)の生命予後は著しく改善しました。現在、DMD の生命予後における最大の課題は、心機能障害の治療でしょう。心臓移植の適応とならないDMDでは、呼吸不全治療における呼吸器のような有効な代償手段が存在せず、保存的治療が中心となります。これまで、DMD の心機能障害治療では、ACE 阻害剤に対する多施設共同研究が実施され、第一選択薬として普及するなどの成果を挙げてきました。

ACE 阻害剤の他に、一般の心不全に対し大規模試験で有効性が認められた薬剤として、β遮断薬があります。しかし、DMD での心不全治療薬として、β遮断薬は未だ十分普及しているとはいえないのが実情です。導入期に心機能増悪が見られる症例があり、使いにくい薬剤として受け止められていることがその大きな要因と考えます。実際、進行例(mean LVEF 24%, BNP 169pg/ml)を対象とした当院での経験では、β遮断薬を単独で追加導入した場合、増量が困難で(carvedilol 0.3125-1.25mg/day)十分な効果は得られませんでした。しかし、導入期に pimobendan を併用した事例では LVEF20%未満で BNP 300pg/ml 超の症例でも、維持量(carvedilol 10mg/day)到達まで深刻な問題は認めませんでした。また、LVEF が 30%以上と心機能障害が軽度の段階で開始した症例では、今のところ導入期の問題を認めていません。心機能障害初期であれば外来でも導入可能と考えられます。ただし、このような成果は、各々の施設が独立で行っている限り、症例数が限られコンセンサスを築くには至らないと思われれます。EBM が唱えられる今日、本研究班には、多施設共同研究により、β遮断薬の適切な導入時期の検討、心機能に応じた導入方法の開発、有効性と安全性のエビデンスの蓄積を行い、DMD の標準的心機能障害治療法を構築することが求められていると考えます。

私たちは、β遮断薬の導入を、心不全症状が見られない心機能障害の段階から考慮すべきと考えます。そして、心機能に応じた 2 つの課題について共同研究を行いたいと考えています。

1. 心機能障害軽度～中等度の症例での ACE 阻害剤治療と ACE 阻害剤・β遮断薬併用療法の比較検討
  - ① 早期にβ遮断薬を導入することで、導入時のリスクを低減し、心筋保護効果が十分に期待できるのではないか。
  - ② 従来 ACE 阻害剤治療との有効性比較(心機能・イベント：中長期)
  - ③ 外来での導入可能性の検討
2. 心機能障害進行例での ACE 阻害剤治療と ACE 阻害剤・β遮断薬併用療法の比較検討
  - ① 心機能障害が深刻な症例で、β遮断薬を導入することで、心機能の改善・増悪予防、予後の改善が得られるのではないか
  - ② 従来 ACE 阻害剤治療との有効性比較(心機能・イベント：短中期)
  - ③ 経口 PDEⅢ阻害剤・利尿剤などの積極的利用で、進行例でもβ遮断薬の導入が容易になるのではないか

現在、これらのテーマについてプロトコルを検討中です。ワークショップで御意見をいただいで、皆様と共に実りある study が行えればと考えています。

## 補助人工心臓の臨床

### -現教と将来展望、筋ジストロフィーへの適応-

埼玉医科大学 心臓血管外科・呼吸器外科  
許 俊鋭

補助人工心臓治療は、初期には開心術後心不全治療を目的に開発されたが、心臓移植治療の発展・普及と共に今日では主として心臓移植へのブリッジ使用(Bridge to transplantation)が臨床使用の主流となっている。更に、補助人工心臓治療成績の向上と共に自己心の回復が得られて補助人工心臓治療を離脱可能(Bridge to Recovery)となる症例や、あるいは心臓移植適応のない末期的心不全症例に対する半永久使用を目指した延命治療(Semi-permanent use)も試みられるようになった。その中でBridge to Recoveryは非常に魅力的な治療オプションであり、特にドナー心の獲得が極度に困難なわが国における移植治療の現状を鑑みると、Bridge to Recoveryのメカニズムを解明し、Bridge to Recoveryへ向けての積極的な取り組みが行われるべきであろう。

過去8年間に難治性心不全治療目的でVAS補助を施行した27症例中、VAS離脱が可能であった症例は6例あった。全例男性で平均年齢 $38 \pm 20$ 才、虚血性心筋症2例、拡張型心筋症3例、心筋炎後心筋症1例であった。東洋紡LVAS4例(左房脱血2例、左室脱血2例)、TCI-LVAS2例で、補助期間は平均 $118 \pm 67$ 日であった。VAS離脱に先立ち心臓カテーテル検査室で全身へパリン化して血行動態をモニターし30分間VAS補助停止試験を施行し、自己心機能が十分維持されることを確認した。2例は補助2ヶ月以内(29日、37日)でVAS離脱手術を施行し、癒着は軽度で体外循環を用いず無輸血で離脱手術を終了した。他の4例は補助期間3ヶ月以上(114日、142日、189日、199日)におよび、安全な開胸操作と癒着剥離のためにPCPS用カニューレを大腿動静脈に挿入し、体外循環下にLVAS離脱手術を施行した。5例は平均手術時間2時間54分で特に問題なくVAS補助を離脱した。虚血性心筋症の2例は一時的には補助人工心臓を離脱したものの、心不全再発しいずれも2ヶ月以内に死亡した。拡張型心筋症4例中1例(19才、男)は離脱前に合併した脳梗塞のために死亡し、他の1例(19才、男)は離脱3か月後に心不全再燃しドイツで渡航心臓移植を受けた。2例は離脱後順調な経過で生存退院した。内1例(26才、男)は、順調な経過で回復し離脱2年後に職場復帰し、3年後に結婚し順調な社会生活を営んでいる。生存退院した他の一例(41才、男)は6ヶ月後に突然死した。今回の検討では、補助人工心臓治療前の病態期間の長い症例、虚血性心筋症、高齢者、遺伝的素因の強い症例、右心不全が高度な症例においては“Bridge to Recovery”は困難と考えられた。現時点での補助人工心臓治療は、①虚血性心筋症で“Recovery”は期待できない。②拡張型心筋症で“Recovery”は期待できるが、その可能性は低い。但し、遺伝的素因や右心不全合併例は“Recovery”困難と考えられる。③Recovery後には、心臓移植も視野に入れた遠隔期管理が必要である。④今日のVASで1~2年程度の延命は期待できる。

教室ではBecker型筋ジストロフィー症例(35才、男性)に東洋紡社製LVASを装着し、渡米移植の準備中にくも膜下出血を併発し9ヶ月のLVAS補助の後死亡した一例を経験した。LVAS補助により良好な心機能が保てたのみではなく、積極的なリハビリテーションにより1000m程度の歩行が可能なるまでに下肢の筋力も回復した。しかし、より重症度の高い筋ジストロフィー症例への補助人工心臓の臨床応用はほとんど検討されておらず、今後の研究課題と考えられる。今後、小型埋め込み型VASの開発により筋ジストロフィー症例に合併した末期的心不全に対する適応拡大も期待される。

# 拡張型心筋症に対する左室形成術

葉山ハートセンター

磯村 正

## 【目的】

内科的治療で種々の重症心不全に対する予後の改善は目覚ましいものがあるが、外科的には心臓移植が唯一の手段とされてきたが、待機中に死亡する例も少なくない。左室形成術が種々の拡張型心筋症に対し有用であるとする Batista らや Dor らのする報告以来、世界的に注目され、今回、左室形成術の成績について自験例を中心に報告する。

## 【対象と方法】

2002年2月までに非虚血性拡張型心筋症に対し左室形成を施行した96例を対象とした。原因は特発性70例、弁膜症末期9例、肥大型心筋症の拡張相7例、サルコイドーシス6例、心筋炎その他4例であった。3度以上の僧帽弁閉鎖不全症を89例に合併し、僧帽弁置換の既往を5例に認め、三尖弁閉鎖不全を57例に認めた。23例では心停止、呼吸不全の増悪により、緊急手術を行い、73例では術前の左室の壁運動を術前十分に検査し、最終的には手術中に体外循環を、壁運動障害が左室前壁中隔側か、後壁側か、あるいは全くの彌慢性に無収縮となっているかどうかを判断し、左室形成術を選択した。手術術式は左室後側壁部分切除術 (Batista 手術、PLV)、左室前壁中隔形成術 (Isomura-Suma 手術、SAVE) を使い分けた。術後は術前同様の左室機能検査を施行し、退院後全例定期検査、追跡調査を施行した。

## 【結果】

手術は PLV による左室自由壁切除を 84 例、SAVE 法による心室前壁中隔 exclusion を 12 例におこなった。合併手術として僧帽弁手術を 89 例に (弁置換 57、弁形成 32) 施行し、三尖弁手術を 57 例に (弁形成術 55 例、弁置換術 2 例) 大動脈弁置換術 3 例に併用した。明らかな心室性重症不整脈例では 21 例で心内膜冷凍凝固法を併用した。術後左室補助として IABP を 18 例 (術前から使用 3 例)、術後 1 週間目に不整脈により、血行動態が急変した 1 例、術前から多臓器不全の合併した 2 例で、LVAD を装着した。

手術成績は 77 例が退院し、最長 60 カ月の遠隔成績では 47 例が NYHAI-II 度へ改善し、遠隔死亡 21 例 (心不全 13 例：うち 2 例は再手術後死亡、不整脈 3 例、血栓弁各 1 例、非心臓死 4 例) であった。

切除心筋と残存心筋を組織学的に 38 例で比較し、切除心筋に比べ残存心筋に線維化率が多いものでは臨床的予後不良であった。また、21 例で、術前術後の血中 BNP 値を経時的に測定し、NYHAI-II 度に術後改善したものは経時的に BNP 値の改善を認めた。待機手術例での術後 5 年での累積生存は 62.9% であった。

## 【結論】

PLV では、切除できる心筋は心室の後側壁に限定され、その成功には後側壁の病変の有無が大きく関与し、手術法の選択は重要である。手術を行うにあたり、心不全を可及的に薬物療法でコントロールする必要があり、緊急例の多くは多臓器不全を伴っており、薬物療法困難な例では出来る限り、IABP、LVAD 等の補助により、全身状態の改善を図ることが重要である。術前の BNP 値は心不全の重症度と相関し、BNP 値 2000 を超える例では手術死亡率が高く、適応外と考えられる。重症心不全にたいする左室形成術は自己心温存手術として有用で、適応例では心臓移植を回避でき術後の薬物療法を可能にし、生命予後の改善が期待できる。



平成 1 5 年 度



厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究

〈筋ジス臨床研究川井班〉

<http://www.pmdrinsho.jp>

## 平成 15 年度 ワークショップ

筋強直性ジストロフィー  
---診療の標準化を目指して---

日時：平成 15 年 7 月 12 日（土） 9：30～17：30

場所：全共連ビル別館 1 階 コンベンションホール

東京都千代田区平河町 2-7-9

TEL 03-5215-9501

抄録は 6 月下旬に <http://www.pmdrinsho.jp> に掲載します。

会場では配布致しません。

09:30~	班長挨拶	国立精神・神経センター武蔵病院 川 井 充
		司 会 本 家 一 也
09:40~10:10	遺伝子検査と遺伝カウンセリング	東京女子医科大学 小児科 斎 藤 加 代 子
10:10~10:40	先天性筋強直性ジストロフィー	東京女子医科大学 小児科 武 藤 順 子
		司 会 足 立 克 仁
10:40~11:10	嚥下障害	東海大学 リハビリテーション科 花 山 耕 三
11:10~11:40	呼吸障害	国立療養所鈴鹿病院 久 留 聡
11:40~12:00	心伝導障害	誠徳園診療所 橋 本 和 季
12:00~12:20	心不全	国立療養所川棚病院 田 村 拓 久
12:20~13:20	昼 食	班 員 会 議

13:20~13:50

骨格筋障害とリハビリテーション

国立療養所道北病院

木 村 隆

13:50~14:20

咀嚼障害と口腔ケア

国立精神・神経センター武蔵病院  
歯科

中 村 広 一

14:20~14:50

眼症状

国立千葉病院  
眼科

水 野 谷 智

14:50~15:20

周術期管理

帝京大学溝口病院  
麻酔科

日 浅 友 希

休

憩

司 会 木 村 隆

15:30~16:00

糖尿病

国立精神・神経センター武蔵病院  
神経内科

山 本 敏 之

16:00~16:30

便秘とイレウス

国立療養所道北病院

箭 原 修

16:30~17:00

腫瘍

国立療養所下志津病院

本 吉 慶 史

17:00~17:30

総 合 討 論

## はじめに (主任研究者のあいさつ)

国立精神・神経センター武蔵病院  
川井 充

### (1) 筋強直性ジストロフィーに関する研究の動向

筋強直性ジストロフィーは進行性筋萎縮、ミオトニア、多臓器障害の3つをそなえる遺伝性疾患と定義され、有病率は人口10万人あたり5人前後で、最も頻度の高い成人の遺伝性ミオパチーである。1992年に第19染色体長腕のミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子の3'側非翻訳領域にあるCTG反復配列の反復回数延長がこの疾患の原因であることが明らかとなったが、現在なおこの疾患の多彩な病態がその異常で一元的に説明可能となるには至っていない。これと遺伝子座を異にする筋強直性ジストロフィーが存在することが知られDM2と記載されていたが、2001年第3染色体長腕にあるZNF9(zinc finger protein-9)のイントロン1に存在するCCTG反復配列の反復回数延長が原因であることが明らかとなった。さらに最近これらの原因遺伝子のmRNAのCUGやCUUG反復回数延長が、塩素チャンネルやインスリン受容体などのpre-mRNAのスプライシングの異常をひきおこすことが示され、急速に病態発現機序に関する研究が進展している。これらの進歩により、今後遺伝子治療や分子治療の開発が期待されるが、現在の診療では遺伝子診断、遺伝カウンセリングに役立てられているにすぎない。

### (2) 筋強直性ジストロフィーの診療の現状

現実の筋ジストロフィーの診療においては、呼吸管理など現実に応用可能な技術を用いて、患者の寿命やQOLが著しく改善している。デュシェンヌ型においては、過去20年で寿命が10年以上延長して27歳前後となり、心不全が死因の半数を占めるようになった。かつて死因の3分の2をしめていた肺泡低換気(呼吸不全)が5分の1程度に減少している。筋強直性ジストロフィーでは呼吸不全、呼吸器感染症、不整脈、悪性腫瘍が死因となり、その他患者の病態を悪化させる要因として白内障、糖尿病、高脂血症などがあるが、これらはいずれも現在の医療技術をもって予後改善可能なものばかりであり、本症でも適切な診療により、寿命やQOLを改善することが十分可能であると考えられる。

しかし、デュシェンヌ型筋ジストロフィーと対比させる意味で最近の死亡年齢と死因について分析してみると、その結果は芳しいものとはいえない<sup>1)</sup>。筋ジストロフィー福永班による筋ジストロフィー27施設の患者データベースに基づく過去3年間(1999年10月1日から2002年9月30日まで)の死亡統計によると、94名の患者が死亡しているが、その平均死亡年齢は55.6歳で(表1)、1994年の松岡らの報告<sup>2)</sup>における成人型筋強直性ジストロフィーの平均死亡年齢55.1歳とほとんど変わらない。また死亡年齢の分布を図1に示すがこれも殆ど変化がみられない。死因は呼吸不全が27.7%、呼吸器感染症が24.5%でこの2つを合わせると過半数となる。これに心不全13.8%、突然死10.6%、悪性腫瘍5.3%が続く。この割合は1994年の松岡らの報告<sup>2)</sup>と驚くほど変わらない。また大半の患者は人工呼吸管理を行わずに死亡していることがわかる(表2)。これは多くの施設で本症に人工呼吸管理を行うことに積極的でないこともあるが、実際に人工呼吸療法を導入することが困難な事例が多いことも背景にあることも見過ごしてはならない。

### (3) 本年度ワークショップの企画と本研究班の目標

本研究班の使命は現実に利用可能な医療技術を用いて、筋ジストロフィー患者の寿命を延長し、QOLを改善することである。筋ジストロフィーの治療と医学的管理の進歩はデュシェンヌ型筋ジストロフィーの呼吸管理の進歩を軸に発展をとげ、そのノウハウはデュシェンヌ型にとどまらず他のタイプの筋ジストロフィーにも応用されて成果をあげてきた。しかし筋強直性ジストロフィー患者はその恩恵を受けてきていないことは明らかである。その根底には筋強直性ジストロフィーはデュシェンヌ型で培われた呼吸管理などのノウハウがそのまま適用できないこと、そして多臓器の病変に対処しなければならないという問題が存在する。ミオトニンプロテインキナーゼのCTG反復回数が多いものほど重症であるその回数がどのくらいであるかどのような経過をとるかについてすらデータの蓄積がない。本研究班では多施設共同研究として反復回数の階層別に本疾患の多臓器の自然経過をあきらかにするべくデータの蓄積にとりくんでいる。

2003年度夏期ワークショップでは、筋強直性ジストロフィーの診療を少しでも向上するため、この疾患の「診療」の様々な側面をとりあげ、その領域の経験の豊富な先生方に、

- 1 文献のレビュー(これまで診療面でどのようなことが推奨されているか)
- 2 実際の診療内容(御自身はどのような診療を行っているか)
- 3 とりあげるべき研究課題(この研究班で今後何を明らかにすべきか)

の3点についてお話いただくこととした。標準的診療の確立への一助となれば幸いである。

文献

1) 川井充, 多田羅勝義, 福永秀敏: 筋ジストロフィー死亡年齢と死因 —

国立筋ジストロフィー担当27施設における分析 神経治療学20: 322, 2003

2) 松岡幸彦, 小長谷正明, 斎藤由扶子: 筋強直性ジストロフィーの予後と死因

医療50: 547-550, 1996

## 筋強直性ジストロフィーの遺伝子診断と遺伝カウンセリング

\*1東京女子医科大学小児科, \*2同大学院先端生命医学系遺伝子医学部門

\*3上智大学カウンセリング研究所

齋藤加代子\*1, \*2, 浦野真理\*1, 鷺見復子\*1, \*3, 大澤真木子\*1

筋強直性ジストロフィー (DM1) は染色体19q13.3に存在するDMPK遺伝子の非翻訳領域におけるCTGトリヌクレオチド・リピートの伸長が原因で発症する常染色体優性遺伝形式をとるトリプレット・リピート病である。この遺伝子変異の同定によって本症の確定診断が下せるようになるとともに、CTGリピート数と臨床像が相関することから、その臨床的重症度が予測可能になり、発症前診断、出生前診断などの倫理的問題が臨床の場に挙がってきている。これらの診断技術を臨床に応用する、または症例によっては応用しない選択を患者・家族が行なうに当たっては、医学情報の提供とともに、心理的社会的支援を含んだ十分な遺伝カウンセリングが必要である。我々の遺伝カウンセリング外来は神経筋疾患の患者・家族の相談が8割以上を占めている。この中でDM1に関する遺伝カウンセリングは疾患の特徴から、成人発症に関する問題と先天型DM児の妊娠に関する問題に分けられる。また、1家系の中でこの2つの問題を合せ持つ場合もある。これらの症例について、そのプロセスを解説し考察する。

家系1：51歳女性，主婦。離婚した夫が筋強直性ジストロフィー。長女（24歳，作業療法士）がDM1であるか，また遺伝子診断をすることが可能か，長女が子を生んだときその子が発症する可能性はどうか知りたいと来院。来院のことは長女には話していない。長女は無症状。親子でDM1について話しあったことがある。現在，長女本人は発症前診断を受ける意志はないと言っていたことを確認した。遅発性神経疾患の発症前診断について，知らないでいる権利，長女が遺伝子診断を受けることの意味と影響，成人である長女自身の自己決定の尊重，遺伝情報の守秘義務について話しあった。

家系2：32歳女性，看護師。第1子妊娠中に羊水過多，出生直後に呼吸障害にて死亡。伯母がDM1と診断され，自分も同疾患かと考え来院。筋強直(+)。遺伝カウンセリング外来通院中に第2子妊娠。学内倫理委員会の承認下に出生前診断を愛媛大学に依頼して施行。CTGリピート数は，児：5/1270，母：13/1070，父：5/13。結果の開示後，両親は妊娠継続を決意した。羊水過多(-)。38週に予定帝王切開。児は横隔膜挙上，軽度の呼吸障害を示したが，生後4日目より経口哺乳が可能となり，精神運動発達遅滞はあるが，9カ月現在，座位保持可能となっている。

家系3：40歳女性，主婦。20歳頃から手の筋強直(+)。2-3年前から筋力低下。妊娠33週0日に羊水過多，胎動(-)。児の先天型DM1疑いにより，産婦人科から紹介受診。臨床症状より明らかにDM1。遺伝子診断は施行せず。妊娠中の心理支援，医療社会福祉的支援および産婦人科・NICUの協力体制作りを開始。ミーティングを行ない，夫婦が先天型DM1をもつ児を迎える準備を行なう。34週から切迫早産にて入院。CK上昇(+)。医師，心理職が病室訪問を繰り返し，信頼関係を構築。37週，帝王切開にて2026g女児出生。Apgar2-6にて気管内挿管，人工呼吸管理。横隔膜挙上(+)。fetal akinesiaにより，下肢の関節拘縮と全身の筋力低下，チューブ栄養，開眼不能。生後10日に開眼した。両親の児の受容は良好。

DM1の遺伝カウンセリングに当たっては，(1) 医師と心理職の連携，さらに必要により関係医療スタッフも加えたチームでの対応を行なう，(2) 患者・家族との面接を繰り返し，患者・家族のニーズへの理解と対応を行ない，良好な関係を構築する，(3) 遺伝子診断は，実施前の遺伝カウンセリングにおいて，実施したことによる患者・家族構成員への影響を十分に解説し，患者・家族の自己決定を支援する，(4) 患者サポート組織など患者・家族が疾患に関する情報を得るための支援を行なう，(5) 意志決定後や結果開示後に十分なフォローアップを行なう，などのことが重要であると考えられる。

# 先天性筋強直性ジストロフィー

東京女子医科大学 小児科  
武藤順子, 齊藤加代子, 大澤真木子

## 【はじめに】

筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy 以下DM) はその発症時期からcongenital type, childhood onset, adult onset の3つに分類されている。DMは常染色体優性遺伝の疾患で, myotonin protein kinase (MtPK) 遺伝子が原因遺伝子で, 19q13.3の3' 非翻訳部にCTG3塩基の繰り返し配列が存在し, 正常人では繰り返し単位が5~35回だが, DM患者では50回以上数千回にも拡大していることが判明した。そして, 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 (anticipation) が認められている。成人期に発症する古典型は筋症状の他に全身の臓器に症状を呈する。一方先天性筋強直性ジストロフィー (congenital DM 以下CDM) は古典型と異なり, 胎児期の羊水過多, 胎動微弱, 出生直後の呼吸不全, 哺乳障害, 全身の筋緊張低下, 顔面筋の筋力低下を認め, 筋症状はやがて軽快するが, 徐々に古典型の症状を呈する二相性の経過をたどる。殆どのCDMはDMあるいは保因者の母親より出生するが, 数例だけが父親からの遺伝も報告されている。一般に父からよりも母親からの遺伝の方が臨床的に重症になることが多い。

CDMに関しては, 出生時の呼吸障害が強く長期の人工呼吸管理を必要とする症例もあれば, 幼小児期に筋緊張低下や知的発達が問題となる症例など幅があり, これはcongenital type とchildhood onsetを両方含んでCDMとしすることが多いためと考えられる。またその症状の重症度とCTGのリピート数の延長の程度に関しては相関があまりないともいわれている。そこで我々はCDMに関して, 当院でのCDM症例の遺伝子解析, 臨床経過, 家族歴の関係を検討したので報告する。

## 【対象と方法】

対象は東京女子医大病院小児科を1977年から2003年の間に受診したDMあるいはCDM患者39症例17家系である。後方視的に家族歴, 症状の出現時期, 新生児期の症状, CTGのリピート数を確認し, それらの関連を検討した。

## 【結果】

17家系中明らかに古典型と思われる親の症例は15例であった。1家系は孤発例であり, 1家系は兄弟例だが親の病歴が明確ではなかった。15組中2家系は父子例で, 1家系の子供は臨床的にCDMだが (遺伝子解析は未施行), もう1家系は兄弟例であり, 両者とも乳児期に異常なく10代でmyotoniaの症状で発見された症例でchildhood onsetといえた。発症時期, 症状より明らかにCDMと診断できるのは17例, childhood onsetは7例であった。全体で7家系は兄弟例であった。CDM例中新生児期に死亡したのは2/17例, 胎児期に羊水過多は7/17例, 新生児期の呼吸障害は7/17例, 哺乳力障害は14/17例であった。CTGリピート数は1133から2733回であったが, リピート数と呼吸障害, 哺乳力障害とに相関は認めなかった。

childhood onset群7例におけるCTGリピート数は633回から1733回であり一部CDMと重なる回数であった。そして1000回を越えている2症例は知的障害が強く, myotoniaが早期より出現している傾向を認めた。

兄弟例7組のうち, 両症例ともCDMは2組, 1例がCDMで他例がchildhood onset群は3組, 両症例も若childhood onset群は2組であった。

## 【考察】

前述したCDMの症状の中でも顔面筋の筋力低下は最も特徴的で, 下顎が弱いため哺乳力低下として現れる他, 逆V字またはテント状の上口唇は, 他のタイプのDMにはみられない所見である。歩行開始は平均約27.1ヶ月と遅延しており, 成長とともに精神遅滞がより明らかになる。そのため運動障害が比較的軽い例でも就学が困難であるケースが少なくない。その他の合併症としては, 頭部MRI上脳室拡大や脳室周囲高信号域, 僧帽弁逸脱症, 心奇形, 股関節脱臼などがあり, 複数の小奇形が互いに関連づけられる場合 (横隔膜挙上と肋骨形成不全) もある。当院の症例でも精神遅滞が, とくにchildhood onset群でもみられる症例もあり, 就学や今後の教育面でのfollowが重要と思われる。congenital typeに関しては運動発達遅滞も認めることが多く, リハビリ等も必要と考えられる。

childhood onset群に関しては, 単に古典型の若年発症といえるmyotoniaで気付かれたタイプと, 顔面筋症状と知的障害によって気付かれた, 古典型とは明らかに異なり軽症CDMと考えられるタイプとがあるように思われる。childhood onset群は単に発症時期で分けられているが, 実際には発症の仕方やその経過により古典型DMとCDMのみ分類できるのかもしれない。

父親由来のDMに関しては, 世代を経る度にCTGの長さが短くなって正常範囲になった例や, 次世代でCTGは延長するが典型的なCDMではない報告がある。当院の症例でも父がDMで子供2人はchildhood onsetのDMであったが父の遺伝子解析が未施行であったので, CTGリピートの延長の程度は不明である。今後このような症例の蓄積により父親からの遺伝形式の解明が望まれる。

# 嚥下障害

東海大学 リハビリテーション科  
花山耕三

筋強直性ジストロフィー患者において、嚥下障害は頻度の高い症状であり、生命予後とも深く関係する問題である。

[今までに得られている知見]

咽頭期障害に関しては、少なくとも1960年代より誤嚥の存在が画像上示されており、近年ビデオ嚥下造影検査所見の細かな解析より、嚥下時の食塊の移動速度が低下していることや喉頭の動きの低下、咽頭収縮の低下が示されている。また、食道期に関しては、食道造影や食道内圧測定により、上部食道括約筋の圧の低下、食道蠕動の低下、造影剤の噴門部への貯留、逆流などが認められている。一方、自覚症状では、食物が喉に詰まる、咳払いが必要である、嘔吐するといった訴えが多い。これらの異常所見は、咽頭筋の収縮力の低下、食道蠕動の低下が主要因であると考えられる。ミオトニーの関与を指摘する報告もあるが、画像上で判断するのは難しい。

薬物療法については、フェニトインとエナラプリルが試されており、いずれの報告も有効としている。機序として、前者はミオトニーへの効果、後者は嚥下運動の改善をあげている。ただ、いずれも少数例であり、作用機序についても今後の検討が必要と考えられる。

脳卒中などを中心に嚥下障害の治療は、標準的なものが提示されている。それは、おもに栄養管理の手段と間接訓練、直接訓練からなる。筋強直性ジストロフィー患者においては、訓練の効果についての若干の報告はあるが系統的な治療については確立していない。少なくとも他疾患と同様のプロトコールが有効であるかどうかの検証が必要である。

また、誤嚥性肺炎の発症には咳嗽などの防御因子が関与するとされており、筋強直性ジストロフィー患者においては咳嗽反射が減弱すると報告されている。

[国立療養所東埼玉病院における医療内容]

国立療養所東埼玉病院においては、20名前後の筋強直性ジストロフィー入院患者がいるが、経管栄養の患者は数名であり、残りの患者は経口摂取である。経口摂取を行っている患者では、年1回定期的にビデオ嚥下造影検査を施行している。なかには、検査上誤嚥が認められる患者がいるが、この結果からただちに何らかのアプローチをすることはしない。臨床上嚥下に問題があると疑われた症例は、リハビリテーション科にてビデオ嚥下造影検査を施行し、その結果と臨床所見をあわせて食形態の変更などを検討する。経口摂取中止となる例も少数であるが存在する。ただし、食形態変更や経口摂取中止の明確な基準はない。

当院には、full-timeの言語聴覚士が1名いるが、筋強直性ジストロフィー患者についての訓練はほとんど行っていないのが現状である。

[現在未解決である問題と今後の研究への提言]

## 1. 嚥下障害の評価について

1) 咽頭期の病態の解明：嚥下障害の機序が筋力低下のみであるのか、ミオトニーや反射機構の障害があるのかにより、アプローチが異なり、また薬物治療の可能性が出てくる。

2) 個々の患者の危険性の評価：個々の患者にとって経口摂取がどの程度危険であるか、あるいは食形態やその他の摂食行動を変えることにより安全性が増すかということについては明らかにされておらず、リスク管理の上から非常に重要な問題である。

## 2. 嚥下障害の治療について

1) 一般に嚥下障害改善のために用いられている訓練手法や摂食の行動変容が、筋強直性ジストロフィー患者に対しても有効であるか否か検証が必要である。

[おわりに]

筋強直性ジストロフィーの嚥下障害は、古くからよく知られているにもかかわらず、治療や管理に結びつくという観点では、病態などにさらに解明すべき点が多い。また、治療のためには薬物療法のみならず、リハビリテーション・アプローチの有効性の検証が必要となろう。

# 呼吸障害

国立療養所鈴鹿病院  
久留 聡

川井の報告(平成15年日本神経治療学会総会)によれば、全国27の筋ジストロフィー施設を対象とした1999年から2001年までの調査において、筋強直性ジストロフィー(MyD)の平均死亡年齢は $56.4 \pm 7.3$ 歳であり、死因の第一位は呼吸不全・呼吸器感染症であった。この結果は1996年の松岡らが報告した結果とほぼ変わらない。これに対しデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の平均寿命は延長し、死因の一位は以前は呼吸不全であったものが心不全へ変わっている。この結果から分かるようにMyDの呼吸不全対策は遅れているといわざるを得ない。

## 1. MyDの呼吸障害の経過

呼吸障害は運動機能障害が比較的軽度の時点から出現する。Beginらの134例の検討では、muscular disability rating scaleでI(軽微な障害)やII(遠位筋障害)の段階で、それぞれ27%、29%の症例が既に高炭酸ガス血症(動脈血炭酸ガス分圧が43mmHg以上)を来している。

## 2. 呼吸障害の病態

呼吸筋の筋力低下に加え、ミオトニア、呼吸調節中枢の障害が関与するとされる。高率に睡眠時無呼吸を来すのも特徴である。更に球麻痺症状が強いため誤嚥による喀痰の増加や、上気道の易閉塞性が病態を修飾している。

## 3. 検査

スパイログラムや血液ガスにより呼吸障害を評価する。胸部レントゲン写真では横隔膜の挙上が観察されることが多い。睡眠時の呼吸異常のスクリーニングには夜間のパルスオキシメーターが有用であり、さらに詳しい検討が必要であれば、睡眠ポリグラフを施行する。特殊な検査として低酸素や高炭酸ガスに対する換気応答検査がある。われわれは高炭酸ガス換気応答の低い患者ほど睡眠時無呼吸が高度であることを報告している。

## 4. 人工呼吸療法の現状

2001年に施行された全国27の筋ジストロフィー施設を対象とした調査では、MyD患者に対する人工呼吸療法は320例中79例(40%)に施行されていた。このうち鼻マスクによる間欠陽圧換気(NIPPV)46例(従量式22例、従圧式24例)、気管切開による間欠陽圧換気(TIPPV)33例であった。

## 5. NIPPVの効果と限界

当院では最近10年間に11例(男性9例、女性2例)のMyD患者にNIPPVを導入した。導入により有症状例はすべて症状の軽減・改善がみられ、夜間低酸素指数も有意に改善した。最長で10年の装着継続例や在宅で治療可能な例もあった。合併症としては鼻根部の潰瘍が多く、被覆剤で対処した。装着のコンプライアンスも必ずしも良くなかった。

一般的にNIPPVの禁忌として重篤な不整脈、誤嚥の危険、協力の得られない患者、排痰困難な患者などが挙げられているが、本症の進行例では該当することが多い。そのため本症へのNIPPVの適応はかなり限定される。

## 6. 薬物療法の可能性

本症の呼吸機能障害に対する薬物療法の報告が散見される。本家らはセロトニンレセプターアゴニストが有効であると報告しており、昨年の本班会議で多田らは睡眠時無呼吸に対してアマンタジンが4例中3例に有効であったと報告している。どのような症例に有効であるのか、どのような機序で作用するのか、長期的な効果はどうかなど不明な点は多く、今後多数例での検討が必要と考えられる。

## 7. 睡眠時無呼吸の長期合併症

一般的に睡眠時無呼吸症候群は罹病期間が長期になると、多臓器にわたる合併症を来すとされている。自験例でも、ポリグラフ上低換気により著しい低酸素血症を来した時期に一致して心室性不整脈が見られた例が存在した。また米山らは、中枢神経障害の指標の神経組織特異蛋白の検討を行い、neuron-specific enolase(NSE)値と動脈血炭酸ガス分圧の間に有意な正の相関が見られることを報告し、本症における呼吸障害が中枢神経障害の病態の一因であると考察している。本症は疾患固有の(おそらく遺伝子変異に基づくと考えられる)多臓器にわたる症状を有するが、これに睡眠時呼吸異常が加わることによってさらに病態が修飾される可能性も否定できない。そのため早期からの積極的な治療が必要であると考えられる。

## 8. 呼吸療法のガイドライン

本症の呼吸療法のガイドラインはまだ作成されていない。今回のMyDのプロジェクトのデータがガイドライン作成の基礎資料となる。

## 心伝導障害

誠徳園診療所  
橋本和季

筋強直性ジストロフィーでの突然死は10%強の頻度があると報告されており、その原因の一つとして伝導障害や致死性不整脈の関与が考えられている。したがって、事前にそれらの異常を検出することが、突然死を予防するという見地から重要になってくる。行う検査としては、非侵襲的であること、繰り返し検査ができること、操作・解析が簡単なことなどが望まれる。

通常の12誘導で行う心電図検査は一般的に行われており、有用である。Churchは自験例14例と文献例をあわせ、236例中202例(86%)の高率に心電図異常を認めたと報告している。その中でも1度房室ブロックが最も頻度が高く、種々の脚ブロックや心房細動も多い異常である。

Hawleyらは23家系37例の患者で約6年経過を追った報告をしている。それによると臨床的に問題になったのは4例で2例はAfおよびAFで残りの2例は進行性の房室ブロックであり、その1例は突然死をきたし、1例はペースメーカーの植え込みを行った。われわれも14例の患者で6か月ごとに定期的に心電図検査を行い平均約6年経過を観察した。1例に進行性の房室ブロックを認め、ホルター心電図で完全房室ブロックが確認されペースメーカーの装着を行った。

このように、進行性にPR間隔が延長するものは完全房室ブロックに移行する危険が高く、注意が必要である。6か月ごとの心電図検査でPR間隔が延長してくるものに対してホルター心電図を行うことで、少なくとも伝導障害による突然死を予防できるのではないかと考えている。

しかし、Prystowskyらは9例の患者で約3年の間隔でヒス束心電図を行って、7例の患者でHV間隔が5msec以上延長しており、これはPR間隔、QRS間隔とは相関していないと報告していることから、通常的心電図の経時的検査で異常がつかまらない場合があると思われる。彼らの症例のうち2例がペースメーカーを装着しているが、1例は無症状でたまたま検査でHV間隔が75msecと著明に延長していたため装着されている。もう1例はpresyncopeの既往があり、ヒス束心電図でHV間隔が65msecと延長していたのでペースメーカー装着となっており、装着後症状は消失している。この事実と侵襲的な検査であるということを考え合わせると、臨床症状があり通常的心電図、ホルター心電図でそれを説明する異常が認められない場合にヒス束心電図を行うというのが良いと思われる。

また、Hawleyらは伝導障害や不整脈をきたしやすい家系があることを報告しており、異常が見つかったときには他の家族についても検査を行って評価することを勧めている。このことにより、異常の早期発見が期待できる。

発作性の不整脈や間欠的なブロックは通常的心電図検査でとらえることは難しく、24時間ホルター心電図の方が有用である。一度房室ブロック+右脚ブロックや右脚ブロックと左脚ブロックを交互に示すような症例では三枝ブロックに移行する可能性があるため半年に1回のホルター心電図を行うのが望ましい。

心室性頻脈はしばしば致死的であり、これを予測することは困難であった。Milnerらは加算平均心電図signal-averaged electrography という手法を用いて心室遅延電位Ventricular late potential についてMyD患者24例の検討を行っている。これは最初心筋梗塞後の心室性頻脈の発生を予想するのに使われた非侵襲的な方法で、その存在はリエントリー発生の基盤になる心筋層での緩徐伝導領域があることを表すとされている。その報告によると、MyD患者で高率に遅延電位を検出することができ、さらにPR間隔の長さと同様に、左室収縮能の指標である左室短縮率(fractional shortening)と逆相関することから、MyDのある者では突然死に心室性不整脈が関与していると推測している。ただし、心筋梗塞後の検討では遅延電位単独では突然死は生じにくく、壁運動障害や駆出率の低下がないと生じないという報告もあり、超音波検査による心機能評価とあわせて判断する必要があると思われる。

まとめ：伝導障害、不整脈の検出には経時的な観察が重要であり、無症状でも進行性にPR時間が延長してくるものはホルター心電図をとり、完全房室ブロックの有無を確認し、ペースメーカーの適応を検討する必要がある。半年に1回の通常心電図と、二枝ブロックのある例では半年に1回のホルター心電図を行うこととする。

臨床的に失神などの徴候がある場合、通常心電図やホルター心電図を行い、それで異常がない場合にはヒス束心電図を検討するのが良いと思われる。また、心臓超音波検査などの心機能の指標と総合的に判断することで治療に結びつくと考えられる。

# 心不全

国立療養所川棚病院  
田村拓久

筋強直性ジストロフィー (MyD) は、多系統にわたる臓器障害を来す遺伝性ミオパチーとして知られており、その臓器障害の一つに循環器障害が存在する。臨床的には刺激伝導障害による不整脈や心臓弁膜症の一つである僧帽弁逸脱症候群についての報告が多いが、普通心筋障害による拡張型心筋症様病態を呈する左心不全状態、左室肥大による循環障害、さらに、自律神経障害が原因の一つとして考えられている低血圧の報告も散見できる。今回のワークショップでは、左心不全の診断と内科的治療について考察する。

## ●左心不全の頻度

97年「筋ジストロフィー患者のQOLの向上に関する総合研究」(岩下 宏班長)による全国アンケート調査結果では、調査月現在の入院MyD総数195例中19例(9.7%)が心不全と診断されていた。また、過去5年間の総死亡59例中22例(37.3%)が心不全死、内16例(27.1%)の原因は心筋障害であった。一方、齋藤らの死因の解析(臨床神経, 35:1489, 1995)では、72例中慢性心不全による死亡は3例(4.2%)と極めて少ない結果であった。心不全死の頻度に大きな相違が認められる原因の一つとして心不全診断法の相違も考えられる。

## ●左心不全の診断

70年代より心機能による駆出時間の測定や心エコー法を用いた左室収縮および拡張機能の評価が始まり、80年代から心臓核医学的検査で心機能診断が行われている。一般の心疾患に対する心機能診断には、これらの画像に加えナトリウム利尿ペプチド等の神経体液性因子も近年頻用されている。Duchenne型筋ジストロフィーでは収縮機能障害を来す症例も多く存在し、心機能指標と脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)や心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)の間に相関関係を認めることも多い。22例のMyDを対象とした我々の検討では、心機能障害が認められない症例においてもBNP高値を呈する場合も存在し、また、左室駆出率(22例)やE波からの減速時間等の拡張機能(8例)とBNPの関連も証明できなかった。心エコー上左室収縮機能障害を有し心拡大を認める症例やVVI typeのペースメーカー植え込み後の症例では、BNP・ANPはともに上昇していたが、この2症例以外では心拡大を有する症例においてもANPは全例正常範囲であった。つまり、MyDの心筋においても各種負荷に対するBNPやANPの合成・分泌等の機能が正常であると仮定すると、少なくともBNPのみによる心機能診断は危険である。症例数は少なく更なる検討は必要であるが、むしろANPの信頼性が高いと考える。現時点では心機能の最終判定には上記画像診断が不可欠である。

MyDでは臨床上心不全を認めないが胸部レントゲンで心拡大を認める症例が存在する。心胸郭比増大の原因の多くは腹部肥満に伴う心臓長軸の偏位、心外膜および縦隔の脂肪沈着や部分的無気肺によると考えるが、心拡大に加え胸水貯留を来した場合は心不全との鑑別が必要である。心拡大と胸水貯留を認め呼吸困難を訴えるが、左心機能、ANP、BNPや中心静脈圧に異常を認めない症例が存在する。我々はこの病態を「偽性心不全」と命名しその解析を行った。偽性心不全は肥満を合併し骨格筋機能障害と呼吸不全が進行した症例に出現したが、偽性心不全症例の心拍数/血漿ノルエピネフリン比は低く、I-123 MIBG 心筋シンチグラフィによる心臓交感神経機能の解析では、心臓/縦隔比の低下に加え洗い出し率の増加も存在し左心不全と同様の病態を呈した。胸水貯留の機序は明確でないが、当症例の血漿ブラジキニンは高値を呈しており原因の一つと考えている。

## ●左心不全の内科的治療

慢性心不全治療ガイドライン(Jpn Circ J. vol 64, suppl. IV, 2000)によると、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)が基礎治療薬となり、近年β遮断薬も心不全の早期より使用する傾向にある。さらに、病態が進行するとジギタリス剤や利尿薬が追加される。

MyDでは、薬物負荷や電気刺激のみならず生理的心拍変動においても房室伝導や心室内伝導に異常を来す。従って、心不全の治療においても伝導障害を助長する薬剤の使用には十分注意が必要である。前述の岩下班の全国アンケート調査によるとジギタリス剤が多施設で使用されていたが、その有効性に関しては今後検討する必要がある。薬剤に強心作用を期待する場合、PDE阻害剤を考慮するが当病態に対する有効性は証明されていない。使用経験はないが、MyDの上記病態より推察しβ遮断薬はむしろ禁忌と考える。ACEIに関しては、その作用の一つにブラジキニンの分解抑制がある。従って、MyDの慢性心不全の初期治療には、むしろアンジオテンシンII受容体拮抗薬(AIIA)の使用が合理的と考える。MyDでは拡張機能障害を来すことも知られている。拡張不全に対する治療法は確立していないが、疾患の特殊性よりAIIAと利尿薬が治療の主体となるであろう。

## 骨格筋障害とリハビリテーション

国立療養所道北病院

木村 隆

筋強直性ジストロフィー(以下MD)では、骨格筋病変として四肢の筋力低下と筋萎縮とならび、顔面筋や頸部筋障害も出現する。MDにおける骨格筋病変の特徴を概説し、それに対するリハビリについて我々が行っている点について報告する。

MDの骨格筋病変は、病理学的に筋線維の大小不同、中心核、結合織の増加、sarcoplasmic massなど非特異的変化が目立つ。臨床的には、筋力低下に加え、筋萎縮、ミオトニア、時に筋痛などが存在する。

筋力低下の分布は、顔面筋、上眼瞼挙筋、側頭筋、胸鎖乳突筋、前腕遠位筋、足背屈筋群がもっともよく冒される。ついで、大腿四頭筋や横隔膜、肋間筋、手足固有筋、口蓋筋、咽頭筋、舌筋、外眼筋が冒されやすく、腰帯筋、膝屈筋群、ヒラメ筋、腓腹筋などは保たれることが多い。経時的变化として、もっとも初期の変化として胸鎖乳突筋の萎縮が知られている。四肢の筋でもっとも初期に冒されるのは前頸骨筋で、その後体幹では胸腰部から傍脊柱筋の脂肪化がはじまり、次第に上向き後頸部に至る。腹壁では、腹直筋が比較的早くから萎縮、脂肪化する。頸部では肩甲挙筋が比較的保たれる。

下肢では下腿の変化が大腿の変化より強く、早期に前頸骨筋が冒され次第に下腿三頭筋の変化も出現する。これら、下腿筋の病変は極めて高度である。大腿では、大腿四頭筋と大腿屈筋群に強い変化が現われ、内転筋群は比較保たれる傾向がある。

1994年に報告された、proximal myotonic myopathyは特に近位筋群に脱力を生じる点が特徴的であり、顔面筋と咬筋が保たれる。初期には、階段昇降困難や立ち上がりの困難といった症状を呈することが多い。

リハビリテーションは、現存する運動能力の維持、関節拘縮や変形などの運動障害因子の予防、呼吸機能などの生命にかかわる機能の維持につなげていくことなどを目標に行われる。筋力維持訓練は、徒手による筋力維持訓練や自動運動による筋力維持訓練が主体となる。関節拘縮や変形の予防に対して、徒手による関節可動域訓練が行われる。

MDでは、下肢遠位筋とくに前頸骨筋の筋力低下のため歩行の不安定、つまずきが問題となる。そのためリハビリでは、種々の筋力増強訓練、関節可動域訓練が主体となるが、装具の適応が重要となる。しかし、患者の中には装具の使用が日常生活動作の改善に結びつく例とそれほど変化の見られない例の存在に気づきその要因を分析した。歩行可能群では、歩行時の姿勢が前屈位をとる例と垂直位をとる例、伸展位をとる例の3群にわけられることに着目して解析した。前屈位では立脚期に内反足が見られ、支持性と矯正力に優れた支柱付き短下肢装具により歩行パターンが改善した。垂直位では、遊脚期に下垂足がみられるので、支持性や強い矯正力を持つ装具は必要ではなく、シューホンで歩行パターンの改善が得られた。歩行パターンの頻度について、検討した。MD患者36例(男性26例、女性10例)について体幹肢位を検討すると、前屈位19例、垂直位13例、伸展位4例と前屈位が多かった。歩行能力は、前屈位が独歩8例、平行棒内歩行7例、歩行不能4例であった。垂直位では独歩7名、平行棒内独歩2名、歩行不可4名であり、伸展位では独歩2名、平行棒内独歩2名であった。症例数が少ないが、垂直位に歩行可能例が多かった。立位時の重心分布は、前屈位・伸展位ともその重心は後方に位置していたが、垂直位では半数が前方にそして半数が後方に位置していた。それぞれの体幹肢位における筋力バランスを検討すると、前屈位では体幹・股関節とも屈筋が強く、とくに股関節では伸筋に比べ屈筋の筋力値が強かった。また、体幹伸筋の筋力値は他の肢位に比べ弱かった。垂直位では、体幹・股関節とも屈筋・伸筋の筋力値の比には極端な差はみられなかった。このことから、立位・歩行の安定性をはかるには、抗重力筋がバランス良く機能していなければならない。垂直位では抗重力筋のバランスが保たれているため、比較的筋力が低下していても垂直な姿勢がとれると考えられる。症例によっては、筋力低下の進行にしたがい、伸展位から前屈位への体幹肢位の変化を認める場合も存在しており、歩行には筋力値だけでなく筋力バランスが重要と考えられる。下肢装具使用による歩行能力の推移を検討すると、垂直位、伸展位では歩行能力の保持されている例が多かったが、前屈位では歩行能力の低下している例が多かった。これらのことから、垂直位や伸展位では、比較的バランスが保たれ歩行能力が長期に保持される場合が多いが、前屈位ではバランスが悪く歩行能力は早期に低下する場合が多いといえる。このように、リハビリテーションにおいても、体幹肢位ごとにそのアプローチ法を工夫していく必要がある。

# 筋強直性ジストロフィー患者における歯科臨床上的の問題点

## —咀嚼障害と口腔ケア—

国立精神・神経センター武蔵病院 歯科  
中村広一

筋強直性ジストロフィー(以下、MyDと略)患者には数多くの歯科的な問題点がある。それらを列挙すれば、顎顔面の形態異常、不正咬合、歯列不正、咀嚼筋の筋力低下、咀嚼障害、嚥下障害、口腔衛生不良、う蝕や歯周疾患の多発、習慣性顎関節脱臼、さらに構音不良によるコミュニケーションの障害と多彩である<sup>1)</sup>。本報告ではこれらの中から、咀嚼障害および口腔ケアの問題を取り上げて検討する。

### 1 咀嚼障害

MyD患者に多くみられる咀嚼障害の大きな原因として、不正咬合と筋力の低下があげられる。不正咬合は本症患者の約35%<sup>1)</sup>に見られる比較的ありふれた症状であり、その多くが前歯・小臼歯部が噛み合わない開咬(open bite)とよばれる状態を呈する。このため上下の歯の接触面積が極端に減少して、咀嚼能力の低下がもたらされる。

加えて本症患者では咀嚼筋を中心とした筋力の低下が咀嚼能力をさらに低いものとする。佐々木<sup>2)</sup>は、本症患者では咬筋、内側翼突筋、舌筋ともに高度に障害され、他の型の筋ジストロフィー患者に比べても筋力の低下が著しく、咬合力にもっとも障害があると述べている。

梅本<sup>3)</sup>はMyD患者の咀嚼能力について顎運動と筋電図を同時に測定できるK6Iダイアグノスティックシステムを用いて解析を行った。その結果、患者の咬合力は健常者の20%程度に低下しており、筋力の極端な低下を補償する形で高い%MVC(maximum voluntary contraction)で咀嚼運動を行っているとしている。当科が本院看護部と行った共同研究では<sup>4)</sup>、ボーロ、ソーセージ、リンゴを試験食品として、MyD患者に実際に咀嚼してもらう方法で咀嚼能力を検討した。その結果、本症患者では咬合状態が良好でも、食物を粉碎する能力が極端に低下していることが確認された。不良な噛みあわせと乏しい力で精一杯咀嚼している患者の姿が浮かぶが、患者自身は自らの噛めない状況の認識に乏しいことを梅本<sup>3)</sup>は指摘している。

またMyD患者では咬合力の低下に加え、頬筋、口輪筋および舌筋の萎縮のために食塊の形成が妨げられ、嚥下への悪影響が生じている可能性がある。本症患者に対しては、このような障害を考慮した食形態の工夫が不可欠と考えられる。

本症患者の咬合障害に対しては、歯科矯正、歯科補綴、口腔外科、さらにスプリントによる治療など、さまざまな歯科的な治療的アプローチが考えられている。筆者も、抜歯、咬合調整、顎堤の整形および義歯作成などの処置により咬合の回復を図った経験がある。Mercierら(1995)<sup>5)</sup>は、6例のMyD患者の不正咬合(開咬)に対して、上下顎骨の骨切術、舌切除などをおこなって咬合の回復を図り、少なくとも術後18ヵ月では大きな後戻りは経験していないと報告した。MyD患者への外科的矯正の適応については、さらに慎重な評価が必要と思われる。

認知期に始まり食道期で終わる一連の摂食・嚥下運動の中で、人間が食の幸福をもっとも感じるのは咀嚼期である。QOLという観点からも、また嚥下障害の改善という観点からも、MyD患者の咀嚼能力の保全、回復をなお一層考える必要がある。

### 2 口腔ケアの問題

本症患者は一般に口腔衛生状態が不良で、う蝕、あるいは歯周疾患が多く、歯の喪失も多い<sup>1)</sup>。その結果、咀嚼能力の低下、食事内容の制限、QOLの低下、嚥下障害などがもたらされる。う蝕多発の原因についてEngvallら(1997)<sup>6)</sup>は、口腔内のショ糖クリアランスの延長、唾液分泌の低下、多量のショ糖摂取傾向、多量の歯垢の存在、口腔諸筋の協調不良、歯磨き能力の悪さを上げている。

このような因子のうち、当科では本症患者の歯磨き能力に着目して口腔ケアの問題点の検討を試みた<sup>7)</sup>。1本の歯を4面に区分して、染め出し液を用いて刷掃後の歯垢の残存率(オレリーによるプラークコントロールスコア)を求めると、MyD患者では口腔全体で80%以上の磨き残しをみた。この率は他の筋ジストロフィー患者と比べて高かった。

本症患者における刷掃能力低下の原因としては、上肢の筋力低下に起因する運動障害や巧緻運動の障害が考えられる。加えて本症患者では不潔な口腔衛生を気にしないという独特な認識が窺われ、そこには認知の問題の関与が予測される。他にも口腔衛生に対する関心や意欲の低下などの心理的問題もありそうである。

現在当科では、すべてのMyD患者に対して歯科医師が十分な時間をかけて口腔清掃を定期的に行っているが、労力の割には満足いく効果を得ていない。本症患者の口腔ケアは、一人一人の患者の身体的・心理的な問題点に応じたきめ細かな対応策が必要と思われる。歯の保全を通して咀嚼能力の維持を図り、摂食・嚥下能力を良好に保持していく必要性を考えると、口腔ケアは咀嚼の問題とも通じるMyD患者の歯科臨床における重要課題といえる。

#### 関連文献

- 1) 中村広一, 川井 充: 筋強直性ジストロフィー患者の歯科的問題点について. 厚生省精神・神経疾患研究委託費, 筋ジストロフィー患者のQOLの向上に関する総合的研究, 平成10年度研究成果報告書 1999;403-406.
- 2) 佐々木俊明: 筋ジストロフィーの歯科的問題点. 筋ジストロフィーと摂食・嚥下障害 厚生省労働省精神・神経疾患研究委託費, 筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合研究班 河原仁志, 2001, pp33-40.
- 3) 梅本文二, 中村広一, 他: 筋強直性ジストロフィー患者の咀嚼機能. 老年歯科 14:99-105, 1999.
- 4) 吉津知子, 他: 筋強直性ジストロフィー患者の咀嚼実験. 平成13年度班会議 (研究成果発表会), 東京, 2001.11.27.
- 5) Mercier J, et al: Manifestations maxillo-faciales de la dystrophie myotonique de Steinert. Aspect cliniques et therapeutiques. Rev Stomatol Maxillofac 1995;96(2):74-82.
- 6) Engvall M, Birkhead D: Oral sugar clearance and other caries-related factors in patients with myotonic dystrophy. Acta Odontol Scand 55:111-115, 1997.
- 7) 中村広一, 川井充: 歯科医の立場からみた筋強直性ジストロフィー患者の口腔ケアの問題点 平成12年度班会議 (研究成果発表会), 東京, 2000.12.4.

## 筋強直性ジストロフィーの眼症状

国立千葉病院 眼科  
水野谷 智

筋強直性ジストロフィーの眼合併症としてこれまで白内障、網膜色素変性、黄斑変性、脈絡膜ひだ、視神経萎縮、硝子体閃輝症、毛様体萎縮、低眼圧、眼球陥凹、眼球運動障害、斜視、眼瞼下垂、閉瞼不全、瞳孔異常、涙液分泌低下などが知られている。この中で頻度も高くしばしば手術治療を要するものに白内障が上げられる。筋強直性ジストロフィーは中間透光体の病変による視力低下の代表的な神経疾患である。この白内障は若年発症で進行性かつ両眼性である。Vogt型、Fleischer型とその混合型があり筋強直性ジストロフィーに特徴的とされcataracta myotonicaと呼ばれている。水晶体皮質特に赤道部付近に多色性閃輝性の混濁をみるVogt型と、水晶体後囊下皮質に白色の星芒状混濁を呈するFleischer型が知られている。初期にはVogt型で進行するとFleischer型を合併し視力障害を生じることが多い。白内障のみで全身症状を欠くこともあり、眼科受診が筋強直性ジストロフィー診断のきっかけとなることもある。30~40歳代に手術が必要になる症例が多い。また家系調査による白内障の発病年齢漸減（白内障出現の若返り現象）が認められることもある。

今回2001年1月以降に当院で白内障手術を施行した症例について検討した。対象は34歳から56歳までの男性2例3眼、女性3例6眼である。術前に糖尿病のコントロールのため内科に入院を要した例が1例あった。他に術前全身合併症として、骨粗しょう症、肝障害、高脂血症、心伝導障害、中枢性低換気、低IgG血症などが認められた。全身状態が悪くならないうちにと早期の白内障手術を希望した例が1例あった。術中合併症は認められなかった。術中、術後において不顕性の誤嚥が問題となった例は無かった。全例で視力の改善が得られた。それまで筋力低下のためにできないと思われていた行為が白内障術後視力の改善に伴いできるようになった例も経験した。また術後に水晶体前囊の著明な収縮を認め、白内障手術4ヵ月後に前囊切開術を施行した例や術後矯正視力は良好であるものの、読書時などに近用眼鏡を必要としたため不満を訴える例もあった。眼内レンズはヒトの水晶体とは異なるものであり、調節力は無くなるため、物を見るのに明視域が低下することや羞明など術前とは変わることについてよく説明する必要があると考えられた。また手術後3ヶ月で再来しなくなる例があったが、術後合併症のことも考慮すると定期的な経過観察の必要性を理解させる必要がある。

白内障の進行過程を類推すると、毛様体萎縮およびそれに関係すると考えられる低眼圧などから水晶体に栄養障害がおこりこれらにより水晶体上皮細胞の代謝に異常が生じることにより水晶体の混濁が生じてくるものと考えられている。毛様体の萎縮による毛様小帯、水晶体囊への影響は不明であるが、最近、白内障術後に著明な前囊収縮を生じた例の報告や後発白内障が生じやすいとの報告もある。当院でも白内障術後に著明な前囊収縮を生じた例を経験した。白内障術後の管理という点でも今後注目すべきではないかと考えられる。

眼球運動障害は比較的まれとされているが、ある場合には内転障害から始まって進行性の全眼筋麻痺の形をとるとされている。眼球運動計による検討にて軽症例でも有意に眼球運動の障害が認められるとの報告もある。滑動性眼球運動が選択的におかされるとの報告と衝動性運動に障害を認めたとの報告がある。原因として外眼筋の変性、萎縮などの病的な変化を指摘するものと中枢性障害を原因とする説がある。眼球運動障害が全身症状よりも早期に出現する可能性が指摘されており、CTG repeatの異常延長と併せて無症状患者の早期診断に役立つ可能性がある。

網膜病変もかなり高率に見られるとの報告がある。網膜電位図検査を使用すると筋症状がほとんど認められない例でも網膜異常が検出される場合がある。この場合杆体系優位の障害が示唆されている。色素上皮網状ジストロフィまたは区画型網膜色素変性や黄斑変性症、視神経萎縮がみられる。眼電位図で正常以下の反応を示し、網膜色素上皮層にも軽度の異常が存在すると言われている。黄斑部や網膜周辺部に色素の異常がみられるとの報告がある。これは自検例でも1例で認められた。

瞳孔異常も報告されている。対光反応、輻輳反応は不完全で遅鈍であり時に縮瞳傾向がみられることや近見反応と対光反応の解離などが知られている。交感神経系の異常はなく、精神知覚刺激に対しては正常に反応する。また正常よりも反復刺激での疲労はみられない。

その他、涙液の基礎分泌の低下も報告されている。閉瞼不全による兔眼性角結膜炎が生じた場合は、症状により人口涙液点眼や眼軟膏点入などの対症療法が必要となる。

眼症状は筋強直性ジストロフィー患者のQOLに密接に関連しているため、眼科との連携は非常に重要である。

# 筋強直性ジストロフィー患者における周術期管理

帝京大学医学部附属溝口病院 麻酔科  
日浅友希, 河野昌史, 謝宗安, 大村昭人

筋強直性ジストロフィーは、筋の萎縮や筋力低下のほか、全身の臓器にわたる多彩な合併症を有する疾患であり、これらの合併症に対し手術を要する場合も少なくない。本疾患患者では、麻酔薬を含む様々な薬剤に対し感受性が高く、呼吸筋群・咽頭筋群の筋力低下による誤嚥や無気肺など、周術期には十分に注意を払った管理が望まれる。

今回、この周術期管理について以下のように検討を進めていきたいと考える。

## 1) 本邦における筋強直性ジストロフィー患者に対する麻酔管理及び周術期管理の現状

本邦では、この筋強直性ジストロフィー患者の周術期管理について、未だ確立した周術期管理方法はなく、過去の報告でも1例から数例の麻酔及び手術の経験といった内容の報告があるのみである。1983年から2003年の間に報告された約50の論文では、麻酔管理の方法、術中・術後合併症についての報告がほとんどであり、周術期を通してどのように管理していくべきかを述べた論文は数少ない。そこで今回は、この間報告された論文をまとめ、本邦ではどのような麻酔方法で、術前・術後とどういった管理がなされているのかを検討してみた。また、周術期管理中の合併症についても検討する。

これに対し、海外の報告では、筋強直性ジストロフィー患者219症例における手術および麻酔合併症をまとめた研究がある。これは、周術期合併症の頻度、種類、重症度を調査した後ろ向き研究である。筋強直性ジストロフィーの筋障害をmuscular disability rating scale(MDRS)による5段階評価によって決定し、この筋障害が遠位側から近位側に向かって進んでいくことに基づき、筋障害を四肢の筋力障害を認めない軽度と、遠位側四肢筋力低下を認める中等度、近位側四肢筋力低下を認める重度に分類し、早期合併症、晚期合併症、急性呼吸不全のそれぞれの合併症を調査している。この調査の結果、合併症で最も多かったのは肺合併症で、この発生には3つの因子が関与している可能性があるとしている。1つには筋障害の重症度で、筋障害が重度であるほど術後の呼吸器合併症が発生する率が高くなっている。2つめは上腹部手術である。上腹部手術では横隔膜機能の低下が生じやすく、急性呼吸不全に陥る率も最も高かった。3つめには年齢が挙げられていた。上気道や呼吸筋が侵されるのは筋強直性ジストロフィー進行の早期に起こるが、吸気筋の筋力低下が顕著になるのは近位側の筋力低下が明らかになってからである。上気道開大筋の機能低下は閉塞性睡眠時無呼吸や誤嚥性肺炎を引き起こす。呼気筋の筋力低下は効果的な咳嗽を不可能にし、痰の喀出困難から無気肺を引き起こす。吸気筋の筋力低下は吸気容量を減少させ、肺泡低換気のリスクを増加させる。これらはMDRSと密接な関係がある。また、本患者には横隔膜の弱화가認められ、とりわけ上腹部手術では、肺合併症を惹起しやすい傾向にある。肺合併症のリスクは健常者と比較して、上腹部手術と年長者で有意に高い。従って、術前より肺合併症の可能性をいかに予測し、予防していくかが重要になる。

## 2) 当院での症例の提示

当院で経験した症例の周術期管理について、興味深い一例を経験したのでこれを提示する。

症例は44歳、男性。39歳時に筋緊張性ジストロフィー症と診断され、今回胆石症に対し、腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行された。

患者には、ミオトニア現象、筋萎縮、筋力低下、高脂血症、糖尿病、白内障、知能精神障害、前頭部禿頭、拘束性呼吸障害があり、胸部X線写真で右横隔膜の挙上、心電図で伝導障害を認めた。

この症例では、中等度の筋力低下、拘束性呼吸障害があり、上腹部手術であるため術後肺合併症のリスクがあると考え、術前後を通じて肺理学療法を導入した。術前は横隔膜の筋力低下に対し腹式呼吸練習、呼吸筋の筋力低下に対しトリフローを行った。また、術前後にわたって排痰を促すためネブライザーを施行した。術後には呼吸筋の用手的補助と体位変換により喀痰の排出を促すよう努めた。

また早期離床を図るため、低侵襲である腹腔鏡下手術とし、術後鎮痛薬の静脈投与による呼吸抑制の報告が多いことから術中より硬膜外麻酔を併用し、術後鎮痛を得た。

しかし本症例では、術前日主治医により睡眠薬(リスミー1mg)が投与され、術当日には誤嚥によるものと思われる酸素飽和度の低下(95%)が認められたことが反省点の1つである。術直後は問題なく経過したが、第9病日にインフルエンザ肺炎を併発し、呼吸苦などの症状が出現した。しかし治療によく反応し、術後15日目に軽快退院となった。

## 3) 現段階での問題点と検討

以上、筋緊張性ジストロフィー患者に対する周術期管理の現状を報告したが、今後どのようにして周術期管理を考え、いかにばならないかを検討する。

## 糖尿病と肥満

国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科  
山本敏之

筋強直性ジストロフィー(MyD)の糖尿病を含めた耐糖能異常全般について述べる。MyDはしばしば高インスリン血症を合併するが、空腹時の血中インスリン値は正常である事が多く、経口、もしくは経静脈ブドウ糖負荷により血中インスリン値が著しく上昇するという特徴をもつ。本邦の報告では、128人のMyDに経口ブドウ糖負荷し血中インスリン濃度の和( $\Sigma$ IRI)を測定した結果、 $\Sigma$ IRIが正常( $150\mu\text{U/ml}$ 以下)であったのは33%、軽度-中等度の上昇( $151\text{--}300\mu\text{U/ml}$ )が33%、著明に上昇( $300\mu\text{U/ml}$ 以上)したのが33%であった。現在、MyDの高インスリン血症については、多くの報告が組織のインスリン抵抗性を示唆している。グルコースクランプ法を用いた検討では、MyDの糖代謝が健常人の約50%に低下していたことが報告され、また、MyDにインスリン負荷をした場合、骨格筋での糖の取り込み作用は低下しているが、肝臓で糖放出作用は正常であったと報告されており、主に骨格筋でのインスリン作用が低下していると考えられている。MyDでの骨格筋におけるインスリン抵抗性の成因は、インスリン受容体でのインスリンに対する親和性の低下を示唆する報告、正常人や他の先天性筋疾患よりもインスリン刺激伝達能が弱い、exon11を欠損したインスリン受容体(IR-A)の割合が多く、それがインスリン抵抗性の原因であるとする報告、筋肉組織でのインスリン受容体の数が少ないことがインスリン抵抗性の成因であるとする報告などがあり、いまだに一定の見解はない。

一方、MyDでは9-12.5%に糖尿病を合併すると報告されているが、MyDの高インスリン血症と糖尿病発症の関連については明らかではない。正常人においては、インスリン抵抗性期には高インスリン血症になり、相対的インスリン分泌不全期にはインスリン分泌されるが、骨格筋での非酸化的糖利用が低下するために血糖が上がる。血糖が上がることで、インスリン受容体チロシンキナーゼ活性が二次的に低下し、インスリン抵抗性がさらに増強される。そして、絶対的インスリン分泌不全期にはインスリン分泌が減りつつインスリン作用が低下すると考えられている。糖尿病を合併したMyDは、罹病期間が長く、インスリン分泌が不良である例が多いという報告もあることから、MyDでは正常人と同じように、糖尿病を伴わない高インスリン血症から相対的インスリン分泌不全期の糖尿病、絶対的インスリン不全期の糖尿病へと移行していく可能性はあると考える。

MyDに合併した糖尿病の治療に、インスリン分泌をさらに促進するような血糖降下薬が適切であるかは疑問がある。糖尿病を合併したMyDの治療としてトログリタゾンを投与し、インスリン抵抗性を治療した報告はあるが、現在はトログリタゾンの副作用である重篤な肝機能障害のため使用中止になった。われわれの施設では糖尿病を合併したMyD 5例にピオグリタゾン(商品名アクトス)内服治療を試みた。治療効果の判定は、経口ブドウ糖負荷120分後の血糖値と $\Sigma$ IRIから検討した。その結果、ピオグリタゾン15mg/日の内服により、糖尿病を合併したMyD 5例全例においてブドウ糖負荷120分後の血糖値が改善し、さらに3例は $\Sigma$ IRIも低下した。血糖値を下げつつ $\Sigma$ IRIを下げたことから、この3例ではインスリン抵抗性が改善したと考えた。有害事象は2例にHAMP、BNPの上昇が観察され、心エコーでは異常を認めなかった。ピオグリタゾンがどのような機序で糖尿病を合併したMyDのインスリン抵抗性を改善したかは明らかではないが、有効な治療であると考えた。

そもそも糖尿病発症の前段階として高インスリン血症の存在があるにしても、どのようなMyDが、どのくらいの頻度で、どの程度の期間で糖尿病を発症するかについてはまったく不明である。また、代理評価項目の改善を目的に高インスリン血症は治療するべきであるかの検討についてもこれからの課題であろう。われわれの施設では、MyDのインスリン抵抗性を改善し、糖尿病の発症を予防することを目的として、糖尿病ではないが、経口ブドウ糖負荷で高インスリン血症を認めたMyD 4例に、ピオグリタゾン15mg/日を投与した。評価はブドウ糖負荷120分後の血糖値と $\Sigma$ IRIから行なった。なお、糖尿病を合併していないMyDにピオグリタゾンを投与することは、国立精神・神経センター武蔵病院倫理委員会の承諾を得て、患者の同意のもとに行った。ピオグリタゾンの内服により、MyD 4例全例において $\Sigma$ IRIは低下し、低血糖をきたす患者はなく、インスリン抵抗性は改善したと考えられた。有害事象は4例中2例において浮腫の出現、HAMP、BNPの上昇を認め、いずれも心エコーでは心不全はなかった。MyDのインスリン抵抗性に有効な治療である可能性があるが、進行中の研究であり、インスリン抵抗性を改善することで糖尿病への進行を予防できるかは不明である。より多くの症例において、長期にわたって治療を行なうことでMyDの耐糖能異常の治療が確立されることが望まれる。

# 便秘とイレウス

国立療養所道北病院  
箭原 修

筋強直性ジストロフィー症（以下MD）は筋肉だけでなく、性腺機能障害、知能低下など多系統障害を呈する疾患である。筋肉は横紋筋だけでなく、消化管、胆嚢、子宮などの平滑筋の障害が認められている。消化管については咽頭筋、食道の異常は報告されている。下部消化管については異常との記載はあるが、その頻度や、病態については不明な点が多い。MDに多い便秘とイレウスについて述べる。

## 1. 便秘とイレウスについて

### 1) 便秘について

便秘は一般に4日以上便通がないものをいう。しかし、人によっては排便量が少なかったり、硬便や排便に苦痛や困難を伴う場合に便秘とする場合もある。MDにおける便秘は腸管自体の器質的（腸管の平滑筋や内臓神経叢の異常等）なのか、機能的なのか（排便に対する腹圧が弱い、または肛門括約筋の異常等）まだ統一された見解は得られていない。

### 2) イレウスについて

イレウスとは腸管内容が何らかの原因によって肛門側への輸送が障害されることで生じる病態をいう。通常は局所的閉塞により起こる。これには機械的イレウスと機能的イレウスに分けられるが、MDの場合には機能的な可能性が高いように思われ、偽性腸閉塞、巨大結腸、S状結腸軸念、S状結腸の過長などの報告がある。頑固な便秘はイレウスを発症させる場合が多いようである。症例の多くに便秘があり、結腸の運動機能低下を伴うが、その原因は明らかでなく下剤の服用歴を有していることが多い。保存的治療で腹痛や腹部膨満が改善し、開腹しても切除にいたらない場合は多い。スムーズに排便ができる工夫が大事と思われる。

一般的にはMeissnerやAuerbach神経叢などの神経の異常についてはまだ一定の結論が得られていない。CTGリピートとの関連で、リピートの延長が長いほどイレウスの可能性が高いとの報告もある。これにはMDの病状の程度とCTGリピート数とに相関があるので便秘の程度がより強いと思われる。

## 2. 排便に関わる腹圧の問題

MDも含め他の筋ジストロフィーやALSでも病状が進むと、四肢の骨格筋の筋萎縮や筋力低下が目立ち、それに伴って排便困難や便秘が目立ってくる。とくに横隔膜、腹直筋等の腹部を構成する筋群の障害の程度は排便に大きく関わり、腹圧の程度が便秘に関連があるように推測される。

以前に検討を行った便秘の頻度についてMDといわゆる肢帯型ジストロフィー（LG）とでの（呼吸機能のスパイロで肺活量がほぼ同程度のMD群とLG群）検討では、便秘の頻度はMD群で多かった。また便失禁（下着の便汚染が頻回にある者も含めると）について検討してみると、MD群に有意に多く認められた。その原因の一つとして、analのトーンがMDでは挿入時や随意収縮時で低下していた。

横隔膜や腹直筋の筋力についてその筋力を直接評価する方法ではないが、MDで横隔膜の運動をX線テレビの画像の検討から、横隔膜の筋力低下が示唆されており、また榎本らはCTでの検索からMDで腹直筋の萎縮がかなりの頻度で認めており、これらの結果はMDでは排便時の腹圧は弱いものと推測される。

## 3. 今後の検討

MDにおける便秘の要因の一つとして、排便に関わる腹圧が弱いために便の排出が不十分になる可能性がある。便秘の程度によってイレウスになりやすいものと思われる。このために、排便方法に対する工夫が必要である。便秘には下剤や繊維食の多いもの、また腹部マッサージも良い。

上記のように便秘やイレウスの原因が腸管自体の器質的異常に起因するののかについては一定の見解が得られていない。腹直筋や横隔膜の筋力低下や筋萎縮に伴う腹圧の低下が排便機能とどの程度に関与するのか、今後明らかにしていくことは必要と考える。とくに大腸の緊張低下、蠕動の低下、結腸の過長、巨大結腸などが報告されているが、斎藤らは腸内に便の停滞があり、それにより腹部膨満からイレウスになる可能性が高いと指摘している。高野らは排便異常のメカニズムの一つとして、腹圧がかげにくいことをあげている。そのために、介護リフトを使用し排便がスムーズに行くように工夫することで、症状の改善をみている。

## 腫瘍

国立療養所下志津病院, \*国立精神・神経センター武蔵病院  
本吉慶史, 菊池 猛\*, 川井 充\*

筋強直性ジストロフィー (MyD) では良性・悪性を問わず腫瘍を合併しやすく, 石灰化上皮腫や基底細胞癌, 耳下腺腫瘍, 胸腺腫, 副甲状腺腫, 甲状腺癌, 神経線維腫, インスリノーマ, 小腸カルチノイド, 下垂体腺腫, 卵巣嚢腫, 卵巣癌などの報告例がある。

石灰化上皮腫は頭部, 頸部の皮膚に好発し, 女性に多く, 年齢別では若年と高齢に二つのピークがあるが, 多発することは稀である。硬い皮膚の腫瘍で悪性腫瘍や表皮様嚢胞に類似するが, 良性であり手術は要さない。MyDとの合併については多数の報告があり, 石灰化上皮腫の多発例が非合併例に比べて多く, 皮膚科領域では本疾患の皮膚合併症状ともみなされている。また合併例では石灰化上皮腫が筋症状に先駆することが多いという。

耳下腺腫瘍については, 島らの本邦MyD患者1873例の調査で12例に合併を認めているが, その他の腫瘍は少数例の症例報告が殆どで, 健常人との差を論ずることは難しい。

本ワークショップの冒頭で述べられる如く, 筋ジストロフィー福永班による筋ジストロフィー27施設の患者データベースにより過去3年間の死亡94名のうち5名が悪性腫瘍によることが明らかとなっているが, 生存例や良性腫瘍についてはさらに詳細な調査が必要である。

共同演者の菊池は, 武蔵病院の男性36, 女性34, 計70例のMyD患者について診療録による後方視的調査を行い, 石灰化上皮腫を7例, 甲状腺腫を11例, 卵巣嚢腫を7例と高率に認め, 悪性腫瘍では食道癌を2例, 乳癌を2例, 子宮癌を1例, さらに乳癌・子宮癌の重複を1例に認めた。また子宮筋腫が女性34例中15例にあり, 卵巣嚢腫7例中6例, 乳癌2例, 子宮癌1例は子宮筋腫を伴っていた。子宮筋腫は30歳以上の女性では30%前後に認められるため, MyDに多いとは言えないが, 他の女性固有の腫瘍との合併例が多い点で留意する必要がある。また本調査では重複癌を1例に認めたが, このような重複例としては, 組織型の異なる2つの胸腺腫を認めたHiraiらの症例, 多発性内分泌腺腫症2Aに小腸カルチノイドを合併した Reimundの症例, 1例に甲状腺癌, 1例に神経線維腫症, さらに他の1例には多発性内分泌腺腫症2Aと甲状腺腫様癌を認めたRowbergの副甲状腺腫合併例が報告されており, MyDにおける腫瘍合併率の高さを裏付けるものと考えられる。

MyD における腫瘍発生機序は不明であるが, 19染色体長腕(19q13.3)のミオトニンプロテインキナーゼ(MT-PK)遺伝子3'側非翻訳領域にあるCTGリピートの延長が明らかとなつて以来, その不安定性やsomatic mosaicism, 加齢による延長との関連が注目されてきた。

近年の分子生物学の進歩により, 腫瘍は, 複数の遺伝子異常の結果, 細胞が異常な分裂, 増殖能を有するに到ったものと理解され, 種々の腫瘍関連遺伝子が見出され診断に用いられている。MT-PK遺伝子は腫瘍抑制遺伝子 wartsと相同性が高く, また19染色体長腕は神経膠腫における遺伝子異常が高頻度に認められる部位であり, 星状膠細胞腫, 乏突起細胞腫に関連する腫瘍抑制遺伝子がMT-PK遺伝子近傍の19q13.2~13.3にあることも明らかとなっている。

腫瘍を合併するMyDでは, 腫瘍組織のCTGリピートが, 腫瘍と同一臓器の正常組織, 筋, 白血球と比べて延長していることがKinoshita, 尾方, Sugio, Jinnaiらにより報告されており, このリピート延長は腫瘍の細胞増殖に伴う slippageにより生ずると考えられているが, 正常の細胞分裂が繰返されるうちに不安定なCTGリピートがさらに延長し, 腫瘍遺伝子の増幅や腫瘍抑制遺伝子の異常をきたした可能性は否定できない。

経過観察については, 定期的な腫瘍マーカー検査や画像診断, 婦人科的検査など通常のスクリーニングの他に, 石灰化上皮腫や甲状腺・副甲状腺腫の頻度を考慮して頭頸部の診察を怠らず, 他科に依頼する場合には本疾患の腫瘍合併頻度について申し添えることが必要であろう。

今後, 本研究班MyDプロジェクトにおける多数例の後方視的, 前方視的調査により, 標準的な観察方法が確立することが期待される。



平成 16 年度



厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究

〈筋ジス臨床研究川井班〉

<http://www.pmdrinsho.jp/>

## 平成 16 年度 ワークショップ

Duchenne 型筋ジストロフィー

第一部：遺伝子診断の現況とその問題点

第二部：心不全の病態把握と治療法の選択

日時：平成 16 年 9 月 11 日（土） 9：30～20：00

場所：全共連ビル別館 1 階 コンベンションホール

東京都千代田区平河町 2-7-9

TEL 03-5215-9501

抄録は 8 月下旬に <http://www.pmdrinsho.jp/> に掲載します。

会場では配布致しません

## 第一部 Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子診断の現況とその問題点

座長 石 川 幸 辰

09:30～09:40

1 . Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子診断

国立病院機構八雲病院小児科  
石 川 幸 辰

09:40～10:55

2 . Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子解析とその現状

1 ) Multiplex PCR,MAPH 法

国立病院機構八雲病院小児科  
石 川 幸 辰

2 ) 定量サザンプロット、半定量PCR

国立病院機構東埼玉病院小児科  
加 藤 る み 子

3 ) RT-nested PCR/direct sequencing,DNA Micro-Arrey 神戸大学小児科

竹 島 泰 弘

4 ) FISH 法

三菱化学ビーシーエル  
遺伝子検査部染色体グループ  
玉 垣 誠

5 ) 総 合 討 議

10:55～11:15 休 憩

座長 川 井 充

11:15～12:15

3 . Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝相談の実際とその倫理的問題点

東京女子医科大学小児科  
大 澤 真 木 子

12:15～13:30 昼 食 ( 班 員 会 議 )

## 第二部 Duchenne 型筋ジストロフィー：心不全の病態把握と治療法の選択

座長 田 村 拓 久

13:30～14:30

1 . 循環障害の診断法

1 ) 心機能を診る

国立病院機構長崎神経医療センター内科  
田 村 拓 久

2 ) 心筋を診る

国立病院機構刀根山病院神経内科  
松 村 剛

3) 末梢循環を診る

熊本大学神経内科

山下 太郎

座長 樋口 嘉久

14:30~16:00

2. 心不全治療のトピックス

1) 補助人工心臓

埼玉医科大学心臓血管外科

許 俊 鋭

2) 左室形成術

葉山ハートセンター

磯 村 正

3) 両室ペーシング

杏林大学第二内科

池 田 隆 徳

16:00~16:20

休 憩

座長 松 村 剛

16:20~17:00

3. 心機能障害の治療法

1) ACE阻害薬の使い方

国立病院機構医王病院小児科

本 家 一 也

2) ベータ遮断薬の使い方

国立病院機構大阪医療センター循環器科

安 村 良 男

17:00~17:30

休 憩

座長 尾 形 仁 子

17:30~18:00

4. 心不全治療症例のレビュー

1) carvedilol を用いた多施設臨床研究

国立病院機構刀根山病院神経内科

松 村 剛

2) ベータ遮断薬使用症例のインターネット登録

国立病院機構長崎神経医療センター内科

田 村 拓 久

18:00~

3) 教訓的症例・問題のある症例

<フリーディスカッション>

症例提示

札幌社会保険総合病院内科・循環器科

尾 形 仁 子

症例提示

国立病院機構宇多野病院小児神経科

樋 口 嘉 久

症例提示

国立病院機構鈴鹿病院神経内科

久 留 聡

症例提示

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

大 矢 寧

## Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子診断

国立病院機構八雲病院小児科

石川幸辰

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)の原因遺伝子であるジストロフィン遺伝子が、1987年に発見されてからすでに17年が経過した [Koenig et al., 1987, 1988]。現在までに得られたジストロフィン遺伝子異常の知見を概観し、今後のDMD 遺伝子診断の指針とすることを本ワークショップの目的とする。

DMD 臨床診断のファーストチョイスは、針筋生検、開放筋生検を行ない、生検筋の免疫組織染色やウエスタン・ブロットによりジストロフィン蛋白異常を証明することであった。この侵襲的診断法と異なり、末梢血白血球由来 DNA を出発材料とするジストロフィン遺伝子のエクソン欠失診断は、multiplex PCR [Chamberlain et al., 1988; Beggs et al., 1990]の開発により、現時点では、60%の症例のエクソン欠失を証明することを可能とした。さらに、サザン・ブロット解析により、10%の希な欠失や重複が検出可能である。残り 35%は、塩基置換によるナンセンス変異、フレームシフトを引き起こす微少欠失・挿入、スプライス部位の変異と考えられている。これらの解析を困難にしているのは、ジストロフィン遺伝子がヒト遺伝病原因遺伝子では最大のそのサイズにある。ジストロフィンは、X 染色体の 0.1%を占め、2.4Mb にわたり 79 個のエクソンがゲノム DNA 上に散在している。また、組織特異的な 8 種類のプロモーターを有している。初期の文献的考察 [Roberts et al., 1994]では、DMD での変異の内訳は、欠失・重複: 65%、ナンセンス変異: 18%、微少欠失・挿入(フレームシフト): 8%、スプライス部位変異: 7%、ミスセンス変異: 2%であった。これらのジストロフィン遺伝子異常を解析する方法としては、その解析出発材料により、末梢血白血球由来 DNA (DNA-mediated)と末梢リンパ球または、生検筋由来 mRNA を逆転写して得られた cDNA (RNA-mediated)を解析する方法に分けられる。

DNA-mediated な方法: SSCP (single strand conformation polymorphism) [Nigro et al., 1992; Kneppers et al., 1995]、heteroduplex 法 [Prior et al., 1993]が報告されている。これらは、ジストロフィン遺伝子すべてのエクソンを検索しているわけではなく、当然、遺伝子変異の検出率は、10%程度である。一方、最近、全エクソン領域をスキャンし、半および全自動的に解析するシステム (mutation scanning)が報告されている。全自動 DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography) [Bennet et al., 2001]、DOVAM-S (detection of virtually all mutation-SSCP) [Mendell et al., 2001]、SCAIP (single condition amplification/internal primer sequencing) [Flanigan et al., 2003]、DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis) [Hofstra et al., 2004]などの大規模な解析システムであるが、本邦ではいずれも導入されていない。最近、Yan らは、multiplex PCR/MAPH (multiplex amplifiable probe hybridisation)/DOVAM-S の3段階からなる解析システムを行うと、遺伝子変異の検出率は96%にもなると報告している [Yan et al., 2004]。内訳は、欠失: 59%、点変異: 29%、重複: 5%、見逃された欠失: 3%、変異なし: 4%であった。点変異の内訳は、ナンセンス変異: 49%、フレームシフト: 42%、スプライス部位の変異: 9%であった。

RNA-mediated な方法: 基本的には、RT-nested PCR をジストロフィン cDNA 全領域で行う方法 [Roberts et al., 1990]ですでに確立されているが、歩行消失後の年長症例では、末梢血リンパ球からは十分な transcript が得られず [Whitlock et al., 1997]、10歳までのDMD 症例が確実に解析可能な対象となる。また、mRNA を末梢血リンパ球より採取する場合には、数時間以内に処理する必要があるなどの制約もある。cDNA が得られれば、direct-sequencing of entire cDNA、Protein-Truncation-Test (PTT) [Roest et al., 1993]が可能である。

今後の課題: いずれの方法にしても、比較的長い DNA 断片の直接シーケンスが必要となるので、外注可能な multiplex PCR、サザン・ブロット解析を除き、解析は一部の研究施設、機関に限られる。平成14年度の川井班アンケートでは、自施設で multiplex PCR など遺伝子診断を行っているのは4施設のみであった。本邦では、未だ全エクソン領域をスキャンし、半および全自動的に解析するシステムは導入されておらず、mRNA 由来 cDNA の直接シーケンスが主流であることから、今後、これら施設でのシーケンス処理能力を増強、維持する必要がある。

## Multiplex PCR, MAPH 法

国立病院機構八雲病院小児科  
石川幸辰

Multiplex PCR は、DMD エクソン欠失診断に最も有用な検査法で、サザン・プロット解析の96%をカバーしており、Yan らの文献的集積 [Yan et al., 2004] では、Chamberlain/Beggs の標準的な 19 エクソンによる multiplex PCR での欠失検出率は、58.7% (437/745) であった。CAP (College of American Pathologist) 推奨の 26 エクソンの PCR でも 58.9% (439/745) と同様であった。欠失の“hot spot”として、5' 側のエクソン 3-19、エクソン 44-52 に欠失は集中している。また、これらの欠失は、フレームシフト仮説に合致し、DMD 症例の93%が out of frame であった [Monaco et al., 1988]。例外としては、エクソン 3-7、3-11、44、45 などあり、場合によっては、末梢血リンパ球さらに生検筋由来 mRNA のスプライシングパターンを検索する必要がある。当科でのこれまでの解析総数 135 家系 150 例中 68 家系 75 例 (50.4%) に欠失を認めた。

一方、MAPH 法は、両端に共通配列を持つ特殊なプローブにより定量的サザン・プロットを行い、回収されたプローブを PCR 増幅し蛍光 DNA シークエンサーで欠失、重複を解析する方法である [Armour et al., 2000, White et al., 2002]。Amplifiable probe (DNA probe set は、96 well plate に分注されており、各々、10ng の template を PCR 再増幅したものは、平成 14 年 10 月に、DR. JT den Dunnen (Leiden University Human and Clinical Genetics, The Netherlands) と DNA probe の material transfer の同意契約を終え、同年 12 月末に入手し、平成 15 年度班会議において、基礎的な予備実験結果を報告した。現在まで、3 例の新しい重複が同定されている。White らによると、重複は DMD 遺伝子変異のおよそ 6%を占めると報告している。本法により、重複および multiplex PCR で見逃されている希な欠失の診断が可能となる。また、平成 14 年度班会議で配布した 79 領域の欠失エクソンの結果を入力して、欠失断端の確定、フレームシフトの有無を判定する自作 PC 版解析ソフト (Windows 98SE 対応版) を併用するとより迅速な確定診断が可能である。今後の遺伝子診断のシステムとして、私共は、multiplex PCR/MAPH/RT-nested PCR+PTT により DMD 遺伝子診断を進めていきたいと考えている。RNA-mediated な解析に必要な mRNA 採取についても、室温で採取、保存可能な PAXgene Blood RNA システム (QIAGEN) を採用し、三菱化学ビーシーエルの御協力により、全国規模で検体移送可能な系を提案している。

将来の DMD 遺伝子治療の臨床応用のためには、分子レベルの正確な記載が不可欠である。このためにも、筋ジストロフィー病棟を有する国立病院機構傘下の病院におけるジストロフィン遺伝子診断・解析システムを再構築しかつ標準化することは急務といえる。今後、各施設の状況に即した検査・診断システムを施設ごとに御提案していきたいと考えている。(文献リストを、御希望な方は配布致します。)

## 定量サザンプロット、半定量 PCR

国立病院機構東埼玉病院 小児科  
加藤るみ子

### [当院における DMD/BMD 遺伝子診断法の歴史]

当院では 1992 年からジストロフィン遺伝子変異解析を開始した。当初はラジオアイソトープによる定量的サザンプロット法が用いられ、エクソン単位での欠失および重複を検出し、保因者診断も行っていった。2、3 年後には現在スクリーニングとして広く行われている Chamberlain-Beggs のプライマーセットによる multiplex PCR 法が導入された。より簡便、迅速な欠失症例の検出が可能になり、解析の第一手段になった。この両者によっても遺伝子異常が検出されない場合は RNA 解析を行い、cDNA の全塩基配列を決定し、点変異などの微小変異やスプライシング異常を同定している。1998 年からは半定量 PCR 法の技術を取り入れ、増幅した PCR 産物を定量的に検出することで欠失のみならず重複の同定が可能になり、保因者診断にも応用できるようになった。現在当院ではまず半定量 PCR 法をスクリーニングも兼ねて行い、変異が同定できない場合に RNA 解析を進め、サザンプロット法は変異部位の確認などの第三的手段になっている。

### [定量的サザンプロット法と問題点]

DNA を制限酵素で切断し、生じた DNA 断片をゲル電気泳動で分離する。これをナイロン膜に転写・固定してアイソトープで標識した DNA プローブと反応させる (hybridization)。このナイロン膜を X 線フィルムに感光させることにより、プローブと相補的な配列を持つ DNA 断片がバンドとして検出される。ジストロフィン遺伝子の mRNA に相補的な cDNA をプローブにすると、ジストロフィン遺伝子のエクソン部分に結合するため、遺伝子欠失の場合はそのエクソンに相当するバンドが消失し、遺伝子重複の場合はバンドの濃度が濃くなる。正常女性はジストロフィン遺伝子を 2 コピー有するが、欠失の女性保因者はその領域を 1 コピーしか持たないため、バンドの濃度は正常女性の 1/2 に、また重複の場合は 3 倍の濃度で検出される。また遺伝子欠失や重複により制限酵素切断部位がずれて DNA 断片の長さが変わることにより正常とは異なる長さのバンド (ジャンクションフラグメント) が出現することがあり、このバンドの有無だけでも保因者であるという判定は可能である。3 年前からはラジオアイソトープによらない化学発光でのサザンプロット法に切り替え、プローブにゲノム DNA の PCR 産物も用いるなど改良をはかっている。しかし、サザンプロット法は操作過程が多いこと、ジストロフィン遺伝子の cDNA は 14kbp と大きいこと、数個のセグメントに分けてサザンプロットを行う必要があること、また定量判定のためにはレーン毎に正確な DNA 量を均質に電気泳動しなければならないことなどから非常に労力を要する。また結果を出すまでに少なくとも数日かかるため迅速診断にはほど遠い。

### [半定量 PCR 法と問題点]

エクソンに対応するプライマーセットを用い DNA を PCR 増幅する際に、蛍光標識した dUTP を加えて反応させる。通常の PCR と異なり、反応がプラトーに達する前の指数関数的に増幅しているサイクル数で停止させ、PCR 産物をオートシーケンサーによりフラグメント解析する。この際、PCR 産物量は蛍光強度に反映されるため定量的な測定が可能になり、エクソンの欠失や重複が同定される。欠失患者では蛍光は検出されず、重複の場合は正常対照の約 2 倍の強度を示す。欠失・重複の保因者においては、それぞれ正常の 0.5 倍、1.5 倍となり保因者診断も可能である。実際には複数個のプライマーセットを組み合わせ、同時に複数のエクソンにつき解析する。従来の multiplex PCR 法やサザンプロット法のプローブではカバーできなかったエクソンのプライマーも取り入れることで、解析の精度が上がっている。現在は 3 種の反応系の計 52 個のエクソンにつき、簡便・迅速な欠失・重複の同定が可能である。さらに以前 cDNA の全塩基配列決定法で変異の同定ができなかった症例に半定量 PCR 法を行い、新たに欠失や重複が検出できたものもある。しかし PCR 法の弱点であるが、プライマー部分の塩基配列に異常がある場合は DNA が増幅しないため、エクソン自体に問題がなくても欠失と判定される恐れがある。他の解析手段も組み合わせて、慎重に判断する必要がある。

### [問題点]

1992 年から現在までに DMD418 家系、BMD62 家系の計 480 家系を解析しており、欠失 265 家系 (55.2%)、重複 52 家系 (10.8%)、微小変異 74 家系 (15.4%) を確認した。16 家系が RNA 解析中である。

DMD/BMD の遺伝子診断においては、遺伝子治療の実施や着床前診断の承認などにより、正確な変異の同定が要求されるようになってきた。もはや研究の域を超えており、診療の一部として認められるべきものだと考える。現在国内にはスクリーニング以上の解析が可能な施設は数えるほどしかなく、そこに全国の症例が集められる。経済的にも人的にも困窮している小さな研究室がその重責を担っている現実を問題提起したい。DMD/BMD の遺伝子医療の向上のためには、センターに診断機能を集約し、十分な予算と解析態勢を整えた上で、協力周辺施設とのネットワークを構築していくことが急務と考える。

# Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子解析とその現状：

RT-nested PCR, direct sequencing, DNA micro Array

神戸大学大学院医学系研究科小児科学

竹島泰弘

神戸大学大学院医学系研究科小児科学,\*北海道システム・サイエンス株式会社

八木麻理子, 松尾雅文,\*橋本博支,\*安田剛,\*渡辺一史

Duchenne 型/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) の診療において、ジストロフィン遺伝子異常の同定は診断という意味のみではなく、治療法を検討する上においても必要不可欠なものである。当院では平成 11 年に遺伝子診療部が開設され、また進行性筋ジストロフィーの DNA 診断が高度先進医療として承認されており、積極的に遺伝子診断に取り組んでいる。今回、当院におけるジストロフィン遺伝子異常のまとめを呈示し、現在開発に取り組んでいるマイクロアレイを用いた迅速遺伝子診断法に関して報告する。

## 【当院におけるジストロフィン遺伝子診断】

遺伝子診断に関するインフォームドコンセント後、サザンブロット法によってジストロフィン遺伝子の欠失・重複等の大きな変異の解析を行った。これらの方法によって変異が同定し得なかった症例においては、筋あるいは白血球より抽出した RNA を鋳型とし Reverse transcription (RT)-PCR 法によってジストロフィン cDNA 全領域を 10 の領域に分けて増幅した。その増幅サイズからスプライシング異常などの解析をおこない、そのサイズに異常がみられない症例では、ジストロフィン cDNA をさらに 20 の領域に分けて PCR 法によって増幅し、cDNA 全領域の塩基配列を direct sequence 法によって決定することにより点変異などの微小変異の同定を行った。

白血球におけるジストロフィン mRNA の発現はわずかであるため、白血球より抽出した RNA を鋳型として RT-PCR を施行する際は、いったん PCR で増幅した後さらに内側のプライマーによって PCR を施行した (nested PCR)。

## 【当院におけるジストロフィン遺伝子異常の現状】

平成 3 年より 15 年の間に当院小児科あるいは遺伝子診療部を受診した 194 家系 221 人 (DMD157 家系、BMD37 家系) を対象とした。平成 10 年までの 78 家系 (DMD52 家系、BMD26 家系) では欠失 42 家系 (53.8%)、重複 1 家系 (1.3%)、その他の変異が 12 家系で、23 家系が変異未同定であった。一方、遺伝子診療部が開設された平成 11 年以降は全症例において変異を同定するように検討を行っており、その間の 116 家系 (DMD105 家系、BMD11 家系) では欠失 66 家系 (56.9%)、重複 10 家系 (8.6%)、微小変異は 22 家系 (19.0%) で、18 例 (15.5%) は、現在微小変異を解析中である。全期間を通じて、欠失は 55.7%、重複は 5.7%であった。微小変異は 34 家系において同定されており、ナンセンス変異 24 家系、スプライシング異常を生じる変異が 13 家系であった。

## 【マイクロアレイを用いた遺伝子解析】

ジストロフィン遺伝子が巨大であり、また欠失・点変異など多彩な遺伝子異常がみられるため、従来の診断法は長時間を要する、欠失の断端を同定できない、あるいは点変異の同定が困難であるなど十分なものではなかった。これらの問題点を解決するために、マイクロアレイを用いた迅速遺伝子診断法に関する検討を行った。

マイクロアレイは各エクソン内の 60 塩基の配列のオリゴ DNA をスライドガラスに固定化したオリゴマイクロアレイを作成し、その有用性を検討した。症例から得られた DNA は、3 反応に分けたマルチプレックス PCR 法を用いて、全エクソンを同時に増幅した。その後、正常ゲノムより増幅した各エクソンを Cy3 によって、DMD 症例のゲノムより増幅したエクソンを Cy5 によって標識した。正常および症例の DNA をオリゴマイクロアレイへ競合ハイブリダイゼーションさせ、各スポットにおける両者の比より欠失エクソンの同定を行った。

DMD 症例 (エクソン 5-11 欠失) に関して検討したところ、目視においてもエクソン 5-11 の蛍光強度は明らかに減弱していた。さらに、エクソン 5-11 において Cy3/Cy5 比はいずれも 25 以上であった。他のエクソンの Cy3/Cy5 比は 2 以下であり、エクソン 5-11 の欠失を明確に診断することが可能であった。エクソン 48-54 の欠失など、他の欠失を有する DMD 症例においても同様の検討を行ったところ、同様に欠失を同定することが可能であった。

## 【考察】

私達は DMD の治療として、アンチセンスオリゴヌクレオチドによってエクソンスキッピングを誘導し、フレームシフト欠失をインフレームに修正する分子治療の臨床応用を検討している。また、ゲンタマイシンによってナンセンス変異の読み飛ばし、機能を有するジストロフィン蛋白の発現を誘導する分子治療の有用性が in vitro において明らかにされており、臨床における検討が開始されている。このような状況において、欠失の断端を正確に診断する、あるいはナンセンス変異を迅速に診断することは必要不可欠なことである。しかしマルチプレックス PCR 法では 19 エクソンの有無の診断しか行なえず、また、サザンブロット法は迅速な診断法とは言い難い。一方、微小変異の同定は膨大な時間と労力を要する。

今回、オリゴマイクロアレイを用いた欠失診断システムを開発し、その有用性を明らかにすることができた。今後、点変異解析用マイクロアレイを開発していく予定である。

# FISH 法によるジストロフィン遺伝子欠失保因者解析 (第三報)

三菱化学ビーシーエル 遺伝子検査部 染色体グループ

玉垣 誠

\*国立病院機構八雲病院小児科, 三菱化学ビーシーエル遺伝子検査部染色体グループ

\*石川幸辰, \*石川悠加, \*南良二, 齋藤和正, 山森俊治

## 【緒言】

我々は、FISH 法によるジストロフィン遺伝子欠失の測定系の構築を試み、欠失頻度の高いエクソンを認識するプローブを作製し、これら領域において保因者の解析が可能であることを平成 15 年度斑会議において報告した。FISH 法では、Chamberlain-Beggs のプライマーセットでカバーされていない領域(exon46, 53 等) また、サザンプロット法でバンドサイズが小さい場合(exon45, 35 等)や複数エクソンのバンドが重なり区別しづらい領域(exon37/46 等) の解析に特に有用である。今回当施設における検査受託に伴い、更に FISH 用プローブの種類を増加させた。また FISH 法とサザンプロット法で結果の違いが生じる例もあり、プローブ領域の見直しや 2 個以上のエクソンを含むプローブで分割可能なものについて検討を行った。

## 【方法】

1. Long-accurate PCR により標的遺伝子領域を包括する DNA 断片 (約 5~10kb) を用い、Nicktranslation 反応により digoxigenin-dUTP 体で標識してプローブとした。
2. 標的プローブ (緑色 DXZ1 コントロールプローブを含む) と、スライドガラス上に展開した分裂像をそれぞれ熱変成し、至適条件下でハイブリダイズさせた。
3. 標的遺伝子領域にハイブリダイズしたプローブに赤色蛍光抗体(anti-digoxigenin rhodamine)を反応させ、dual color (赤/緑色) FISH を行ない、標的遺伝子領域の有無を解析した。

## 【結果】

サザンプロット法で、解析の結果 exon55~62 の欠失が疑われた症例で、exon55 の位置にバンドは検出されなかったものの、サイズが異なる位置に由来不明のバンドが確認された。そこで、FISH 法で exon55 の欠失解析を行ったところ、シグナルは正常であった。その結果由来不明のバンドは、exon55 を含む HindIII断片内に欠失領域の切断点が含まれていたため、バンドサイズが小さくなったものと考えられ、欠失領域は exon56~62 であることが判明した。

また、サザンプロット法で exon47~52 の欠失が確認されている症例において FISH 法で exon46, 47, 52, 53 の欠失解析を行ったところ、exon52 が欠失、exon46, 47, 53 が正常であった。サザンプロット法における HindIII断片領域や FISH プローブの領域解析の結果、FISH プローブ内に欠失領域の切断点が含まれていることが考えられた。exon47 についてはその切断点にかからないようにプローブを作製し直したところ、当検体では欠失という結果になった。

他のプローブについても同様な可能性が考えられたため、特に 2 個以上のエクソンを含むプローブの分割を試みたところ、exon3-4, 8-9, 20-21 については分割しても解析に十分な強度のシグナルが得られ、単独解析が可能となった。また、新規に exon5, 6, 7, 56, 57 のプローブを作製し、保有プローブは 38 種類 (promoter 領域 ~ exon1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24-25, 28-29, 31-34, 35-37, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57) となった。

## 【考察】

現在保有している FISH プローブは 38 種類で、exon57 までの約 80%のエクソンをカバーしているが、当施設におけるサザンプロット法の検歴からも、ほとんどの場合において解析可能であると考えられる。今後更に症例数を増やし、プローブ内に欠失領域の切断点が含まれる例がないかどうかの再確認と、プローブサイズの縮小やプローブの分割の検討が必要である。

## 【文献】

〈DNA 断片を用いた FISH 法〉

Pinkel D, Straume T, Gray JW: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 2934-2938(1986)

Morishima Y, Ariyama T, Yamanishi K, et al.: Genomics 28, 273-279(1995)

## Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝相談の実際と倫理的問題点

東京女子医大医学部小児科  
大澤真木子

近年の分子生物学の進歩は、次々に新しい知見をもたらし、研究レベルであっても遺伝子検査可能な病型も増え、疾患概念・病型分類は非常に複雑化した。筋ジストロフィーの患者さんの姉妹が遺伝相談を訪れる場合、妊娠後に来院することは減ったが、患者さん自身の病型の確定診断がついていない事もあり、X連鎖性劣性遺伝の可能性、突然変異の可能性の他に、常染色体遺伝子異常による筋ジストロフィーの可能性をも考慮しなければならないこともある。現在なお現場であり得る科学的限界を考慮し、その手順を、図1、2に示した。

遺伝相談において、その家系における遺伝的可能性を探るためには以下の方法が主流になっている。DMD/BMDの遺伝子診断では multiplex PCR (Polymerase Chain Reaction) 法で、遺伝子欠失の好発部位であるエクソン 3~19 とエクソン 43~52 領域を中心とした9箇所ずつを一度に実施する。欠失があれば罹患者と判定される。しかし好発部位領域以外のエクソン欠失は見逃されやすく、また PCR 定量性はないため重複による異常は検出できない。

Southern blot 法では、cDNA は、遺伝子欠失と、遺伝子重複が検出できる。但し Southern blot 法は手技が煩雑なので、まずは好発部位領域の欠失スクリーニングには multiplex PCR 法を行い、それ以外の領域の欠失と重複検索のために Southern blot 法が用いられる。

Southern blot 法で異常が検出できない微小変異（ナンセンス、ミスセンス点変異）やスプライシング異常が原因となっている。患者リンパ球あるいは生検筋組織から得た mRNA より逆転写反応でジストロフィン cDNA を作成し、これをダイレクトシーケンスして微小変異の検索を行い、異常が検出された場合はその場所の genomic DNA をシーケンスして確認する。また、ジストロフィン遺伝子の single nucleotide polymorphism (SNPs) であるか否かの評価も必要である。

発端者の遺伝子異常（主に欠失）が同定できた家系における保因者診断に PCR 法により増幅した遺伝子産物を定量する方法が用いられる。gene scan によって内部コントロールとピーク値の比で検討を行う。保因者である場合は発端者における欠失エクソンは、非保因者の 1/2 量となる。

倫理的観点から考えると、遺伝相談を訪れるのは遺伝子異常の有る患児／者自身の場合よりも両親、姉妹、従姉妹であることが多い。本人のためではなく家族のために本人の遺伝子情報を使うことが何処まで許されるか。その承諾をどのように得るか。既に患児／者自身が他界している場合情報が得られないという科学的問題のみならず、その承諾を得る事は不可能であるという問題をどのようにクリアーするかの問題も有る。われわれはどのように倫理的問題を考慮すべきなのかについても考察する。

## 循環障害の診断法 ―心機能を診る―

国立病院機構長崎神経医療センター内科  
田村拓久

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は、入院中の筋ジストロフィーのうち最も多い疾患であり、心機能研究に関しても 30 年以上にわたる数多くの成果が蓄積されている。研究当初より心エコー・心機図・心臓シンチグラムを用いた検査も行われているが、検査機器の有無や循環器科医師の施設による偏りなどにより、これらの検査は必ずしも普及しているとは言えない。近年心エコー法に加え、ナトリウム利尿ペプチド値を用いた心機能診断が一般の心疾患では日常的に行われている。特に、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は心不全診断、治療効果や予後の判定に用いられている。そこで、今回の発表では DMD の心機能と BNP の関連について再度検討を行う。

### 1. 心不全の発症時期

2001 年川井らの報告(\*)では、心不全を来して死亡した症例の多くは 20 歳以上であり、27 歳以上では全例に人工呼吸器が使用されていた。DMD の骨格筋障害の進行より考えると、その多くは電動車椅子あるいは臥床生活を余儀なくされている状態と推測できる。つまり、比較的安静が保たれ心負荷が少ない時期に心不全で死亡していると言える。

心不全を発症した 22 例について心機能の解析を行った。発症年齢は 18.1 $\pm$ 4.1 歳で、心不全症状としては、咳 3 例、胸部不快 7 例、呼吸困難 5 例、血痰 1 例、倦怠感 1 例、浮腫 2 例、食欲不振 1 例、腹痛 2 例であった。心不全発症の心機能の指標は、17.8 $\pm$ 4.2 歳の心胸郭比が 52.3-66.1% (61.0 $\pm$ 3.6%, n=19)、17.3 $\pm$ 3.3 歳の左室駆出率は 6.5-32.0% (17.2 $\pm$ 7.8%, n=15)、18.0 $\pm$ 3.4 歳の BNP は 73.5-1360 pg/ml (752.4 $\pm$ 438.4 pg/ml, n=10) であった。このように、DMD では心機能障害が極めて進行した後心不全が発症する。

### 2. 心機能障害の特殊性

一般の心疾患では、約半数に拡張機能障害のみで心不全が生じていると言われている。そこで、DMD の左室拡張機能と収縮機能およびナトリウム利尿ペプチドの関係について検討した。

心エコーで左室拡張機能を計測しえた 17 例を対象とした。うち 2 例に心不全の既往あり。左室拡張機能の指標として、僧帽弁 E 波からの減速時間 (DT)、E 波および A 波速度、E/A 比を用いた。全症例の拡張機能指標に何らかの異常を認めた。一方、左室駆出率 50% 未満の症例は 13 例、うち 7 例が 40% 未満であった。DT と左室駆出率には正相関 (r=0.640, p=0.0057) を認めたが、拡張機能の各指標と BNP に相関はなかった。また、拡張機能指標の何れかに異常を認め左室駆出率は正常であった症例のうち、BNP が高値を示した例は 1 例認めたが、22.5 pg/ml と軽度の上昇で心不全の既往はなかった。

上記の心不全死亡例と心不全既往例の心機能を総合して考えると、DMD では、拡張機能障害は合併するものの収縮機能障害の進行により心不全に至ると考えられる。従って、収縮機能障害の早期診断がポイントとなる。

### 3. ナトリウム利尿ペプチドと左室駆出率・心胸郭比

29 例を対象として、心エコー法の Pombo 法による左室駆出率 (EF) と BNP の関係を解析した。その結果、BNP と EF は負相関 (r=-0.777, p<0.0001) を認め、その関係は  $\log_{10} \text{BNP} = 2.95 - 0.04 \text{EF}$  であった。従って、BNP を測定することで、左室駆出率を予測することができる。ただし、EF 54% の 1 例で BNP は 30.1 pg/ml と異常値を示し、また、EF 40% 未満の 4 例で BNP は正常であった。

同様に心胸郭比を測定しえた 22 例 52 回の結果に基づき、心胸郭比 (CTR) と BNP の関係を検討した。BNP は CTR と相関し (r=0.872, p<0.0001)、 $\text{CTR} = 8.95 \cdot \log_{10} \text{BNP} + 38.8$  の関係を認めた。CTR が 48.5-50.3% の 4 例の BNP は 42.2-64.5 pg/ml と高値を示し、一方、CTR が 51.2-53.9% の 4 例において BNP は正常であった。

以上の結果より、DMD の心機能障害は BNP を用いて概ね推測できる。従って、BNP により心機能の重症度診断が可能であり、さらに、現在使用中の ACE 阻害剤やベータ遮断薬等の治療効果判定にも BNP の測定は極めて有用と考える。左室駆出率や心胸郭比に異常を認めても BNP が正常である症例、またその逆も少なからず存在することも事実である。また、各種心機能検査を行っても異常を認めない症例も存在する。DMD は進行性疾患であることを前提として考えると、心機能障害を来す前の心筋異常を鋭敏に判定できる、新たな指標が今後必要となるであろう。

### 参考文献

(\*)川井 充、福永秀敏：神経・筋政策医療ネットワークにおける筋ジストロフィー患者データベースの構築。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究 平成 11-13 年度研究報告書 p.263-273, 2002

## 循環障害の診断法 — 心筋を診る —

独立行政法人国立病院機構刀根山病院  
松村 剛

筋ジストロフィーの心機能障害治療を困難にしている要素の一つに、簡便で正確な心機能指標が乏しいことがある。現在、標準的心機能指標として、ANP や BNP などの神経体液性因子、心エコーによる LVEF や FS が用いられているが、これらは運動機能障害や呼吸管理により心負荷が低減した場合、異常を呈しにくい問題がある。実際、無治療 DMD において、BNP や LVEF が自然経過で改善・維持される事例は少なくない。このため、これらを指標とした治療開始時期決定や長期効果判定には一定の限界がある。心筋シンチや心エコーは極めて重要な評価手段だが、コスト・設備・技術面などの問題、非協調性壁運動の存在などから、全ての施設に共通の指標として用いることが難しい。変形のため、検索自体が困難な事例も少なくない。血清学的に心筋障害をより正確に評価できれば臨床的価値は極めて高い。血清学的心指標は、細胞質指標、心筋線維指標、ストレスマーカーの3つに大別されるが、これらの指標を総合的に判断することで、筋ジストロフィーの心機能障害をより正確に評価することが可能になるのではないかと考え研究を実施した。

### 方法および対象

当院受診中の筋疾患患者 218 名から同意を得て血液を採取、H-FABP, cTnT, cTnI, BNP, CK, Mbなどを測定した。同時に採血時の運動機能を評価。採血の前後 3 ヶ月以内に UCG を施行した症例では LVEF のデータも利用した。各心指標と他の血液データ、臨床指標との相関、心指標間の相関などを統計学的に検討した。3 例について、 $\beta$  遮断薬導入前後で経時的に各心指標の推移を観察した。

### 結果および考察

各指標において異常値を示した割合は、H-FABP 46%, cTnT 4%, cTnI 65%, BNP 27%, LVEF 45%であった。cTnT は異常値の割合が低かったため統計処理は行わなかった。

H-FABP は CK に  $r=0.722$  と高い相関を認めた。これは、H-FABP が微量ながら骨格筋にも含まれているためと推測され、筋ジストロフィーへの応用は限界がある。一方、cTnI は CK との相関が  $r=0.202$  と低かった。cTnI は全発達段階の骨格筋および再生筋で発現しないことが確認されており、筋ジストロフィーにおいても有効な心指標と思われる。

心指標間の検討では、BNP は H-FABP, cTnI のどちらとも相関を認めなかった。LVEF も H-FABP とは相関せず、cTnI と  $r=-0.226$  と弱い負の相関を認めたのみであった。このことは、筋ジストロフィーにおいては心筋変性と心負荷が同時に生じるとは限らず、これらの指標を組み合わせることで多角的に心筋障害を評価できることを示すものと考えられた。

複合体を形成する cTnT と cTnI の測定結果に不一致を認めたことから、46 例で別のキットを用いて cTnI を再測定した。最初に用いた OPUS キットはカルパインによる消化を受けにくい cTnI の N 末を認識し、再検査で用いた ACCESS キットはカルパインで消化されやすい C 末を認識する。ACCESS キットによる測定結果は OPUS に比べ低値で、1 例が異常値を示したのみであった。この結果は、筋ジストロフィーではカルパインによる心筋変性が広汎に生じていて、OPUS キットによる cTnI はこの心筋変性過程を反映している可能性を暗示する。

年齢や運動機能との関連では、DMD で cTnI が  $0.5\text{ng/ml}$  以上と高値の症例はほとんどが 10 歳代であった。Dystrophinopathy では、車椅子自乗例が歩行可能例や車椅子操作不能例よりも cTnI 高値を示した。このことは、DMD の一部が 10 歳代に心不全を呈することと合わせて興味深い。この理由は不明だが、心筋障害の病態、予防・治療法を考える上で示唆に富む。

研究期間中に  $\beta$  遮断薬を投与した 3 例では、投与前後で BNP・LVEF に一定の変化は見られなかったが、全例で cTnI が低下した。症例の蓄積を待たねばならないが、cTnI により ACEI や  $\beta$  遮断薬の心筋保護効果を評価できる可能性があり注目される。

### 結語

今回の研究から、cTnI は筋ジストロフィーの心指標として有用であることが示された。cTnI は心筋変性過程を反映している可能性があり、ACEI や  $\beta$  遮断薬など心筋保護治療の指標として用いることができるのではないかと考える。現在細胞質指標には心筋特異的なものがなく、筋ジストロフィーへの応用には限界があるが、これらを組み合わせることで、多面的でより正確な心筋障害の評価が可能になると考える。

# 脈波伝播速度による Duchenne 型筋ジストロフィー患者の循環動態の検討

熊本大学大学院医学薬学研究部脳神経科学講座神経内科学分野

山下太郎

2 国立病院機構熊本再春荘病院, 1 熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学, 3 同脳神経科学講座神経内科学分野  
安東由喜雄 1, 菅 智宏 2, 山下真史 2, 山口喜久雄 2, 箕田修治 2, 今村重洋 2, 内野 誠 3

## 【目的】

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では四肢末梢循環不全がしばしばみられ、日常生活に支障を来すことが多い。DMD 患者の循環動態に関して、心機能については様々な検討がなされているが、大動脈や小中動脈の機能に関しては十分に検討されていない。四肢血圧同時測定による脈波伝播速度測定は、末梢循環の評価方法として注目されつつあり、本法を用いて DMD 患者の末梢循環動態、末梢血管機能の評価を行った。

## 【方法】

DMD 患者 15 例 (男性、年齢  $23 \pm 7.4$  歳、何らかの心不全治療中 4 名、TIPPV 4 名、NIPPV 7 名) に from PWV/ABI (日本コーリン社製) を用いて、四肢血圧、足関節/上腕血圧比 (ankle brachial index : ABI)、空気容積脈波法により脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV=脈波伝播距離/脈波伝播時間)、頸動脈の駆動圧波/反射波比 (augmentation index : AI=(反射波振幅-駆動波振幅)/脈圧) の測定を行い、20~29 歳男性の標準値 (N=74) と比較した。データは平均  $\pm$  SD で表示した。

## 【結果】

DMD 患者の上腕における血圧は収縮期  $102 \pm 14.2$  mmHg、拡張期  $59.3 \pm 7.2$  mmHg であった。

DMD 患者の PWV は平均  $1244.5 \pm 577.6$  cm/s であり 20 歳台における標準値  $1150 \pm 130$  cm/s と比較して上昇傾向が認められ、動脈壁の弾力性低下が示唆された。

ABI は平均  $0.89 \pm 0.09$  であり、基準値 (0.9~1.3) と比較して低下傾向があり、下肢において動脈の狭窄を疑う所見が得られた。

頸動脈 AI の判定が可能であった 11 例においては、平均  $-15.1 \pm 9.7$  であり、ばらつきは大きい正常範囲と考えられた。

## 【考察】

DMD 患者の PWV は動脈硬化の評価法として有用とされ、動脈壁硬化、弾性低下に伴って上昇することが知られている。また、高血圧では上昇し、下肢の動脈狭窄に伴い低下するとされる。DMD 患者において PWV の上昇がみられた原因としては、大動脈、小中動脈において中膜平滑筋のジストロフィンが欠損し、動脈の弾性が低下していることによる可能性や、交感神経の過緊張による動脈壁の過収縮状態が影響を及ぼしている可能性などが考えられた。

DMD 患者の ABI は平均  $0.89 \pm 0.09$  で、基準値 (0.9~1.3) と比較して低下傾向があり、下肢において動脈の狭窄を疑う所見が得られた。このことは、DMD 患者の下肢の筋萎縮や、長期の車椅子生活により下肢の関節に屈曲拘縮が生じ、これにより動脈が圧迫され狭窄が生じている可能性が考えられた。

頸動脈の AI は動脈硬化の初期段階で起こる内皮細胞機能障害による動脈血管壁の硬化の指標とされるが、この上昇は認められず、特に脳動脈においては動脈硬化が生じていないことが示唆された。

## 【結論】

PWV の計測により、DMD 患者において、動脈壁の弾性低下を示唆する所見が得られた。今後は動脈壁の弾性低下の原因について検索するとともに、本現象が心機能、末梢の臓器機能に与える影響についても検討が必要と考えられる。ABI の測定では DMD 患者において、下肢の動脈狭窄を示唆する所見が得られた。本法は、DMD 患者下肢の動脈狭窄の検索、評価、患者下肢の至適肢位の決定にも有用である可能性が考えられた。

## 「治療へのブリッジ」を目指した補助人工心臓治療

埼玉医科大学心臓血管外科

許 俊鋭

埼玉医科大学心臓血管外科

西村元延, 荻原正規, 五條理志, 朝野晴彦, 今中和人,

加藤雅明, 石川雅透, 岡村長門, 栢岡 歩, 朝倉利久, 加藤木利行

末期的心不全に対する補助人工心臓(VAS)治療はこれまで心臓移植へのブリッジ(BTX)を目的として実施されてきた。欧米では、BTX症例の約60%が心臓移植に到達し、最近では移植後の1年生存率は90%に昇っている。一方、BTXを目指したVAS治療症例の3~5%の症例で自己心機能の回復が得られVASより離脱生存に成功している。1992年以後過去12年間に教室では心臓移植適応と考えられた29例にVAS治療を施行した。用いた補助人工心臓は東洋紡VASが23例、HeartMate IP-LVASが5例、HeartMate VE-LVASが1例であった。最近では、左室脱血型のHeartMate LVASや東洋紡LVASでは移植後生存や離脱後生存を含めて、VAS装着後の1年生存率は50%程度まで向上している。

VAS治療成績は、非離脱死亡17例(59%)、VAS離脱例7例(24%)、渡航移植例4例(14%)、渡航後移植待機例1例(3%)、国内心臓移植実施1例(3%)であった。国内における心臓移植症例(26歳・女、DCM)は2年10ヶ月の東洋紡LVASによるブリッジ症例で、現在移植後1ヶ月目であるが順調な臨床経過を辿っている。本例は、致命的不整脈のためにLVAS装着前に心蘇生並びに補助循環を必要とし2001年9月LVAS装着を行ったが、LVAS装着4ヵ月後からは心室細動の状態でのLVAS補助のみで2年6ヶ月間血行動態が維持できた。本症例は心室細動に対するLVAS補助救命移植例としては我々が調査した範囲では世界最長の心室細動症例である。VAS離脱例7例(24%)中2例は在院死亡、1例(39歳・男)は退院6ヵ月後に突然死した。VAS離脱4症例は2ヶ月~6年後の現在生存しているが、1例(19歳・男)はVAS離脱3ヵ月後に心不全再発しドイツで渡航移植を受けた。VAS離脱2例(26歳・男、34歳・男)はβブロッカーおよびACE阻害薬を含めた内科的薬物治療に加えて両心室ペーシング(BVP)を併用することによりVAS離脱が可能となり、離脱後2ヶ月および9ヶ月で経過観察中である。他の1例(26歳・男)は離脱後問題なく6年が経過した。渡航移植例は2ヶ月~6年の経過で全例順調であり、1例(10歳・男)は現在ドイツで移植待機中である。最終的には心臓移植適応と考えられ心臓移植へのブリッジとしてVAS治療を施行した29例中、抄録作成の時点で国内移植・渡航移植を含め5例(17%)で心臓移植に成功し、4例(14%)でVAS離脱生存に成功した。現在ドイツで移植待機中の1例を含めて埼玉医科大学における12年間のVAS治療生存率は34%(10/29)と決して高くない。しかし、生存10例中1例のみが国内における心臓移植実施症例であることを考えた場合、かかるブリッジ症例で国内における心臓移植のみを治療目標とした場合、VAS治療生存率は極めて低いものとならざるを得ない。平成9年に成立した臓器移植法は本邦における脳死体からの心臓移植を可能ならしめた臨牀的意義は大きいものの、実際に心臓移植を待っている本邦の末期的心不全症例の最終的受け皿とするには余りにも生存の可能性が低く、現時点では心臓移植は実際的な末期的心不全治療とはなりえていない。一方、若年症例や病期期間の比較的短い症例を中心に当初心臓移植へのブリッジを想定してVAS治療を開始した症例の中で、内科的薬物治療の進歩やBVPの開発など末期的心不全治療の進歩により自己心機能の回復が得られる症例も少なくなく、更に現在精力的に開発が進められている心臓への遺伝子導入・細胞導入を中心として心筋再生医療の進歩も自己心機能の回復を高めるものと期待されている。但し、薬物治療にしても再生医療にしても、自己心の機能回復には少なくとも半年~1年のVAS治療による全身の良好な血行動態の維持が前提となる。こうした意味においてVAS治療はもはや「心臓移植へのブリッジ」治療としてのみではなく自己心回復を目的とした様々な「心不全治療へのブリッジ」手段として再認識されるべきであろう。また、教室の経験では、体外設置式の東洋紡補助人工心臓は体重23kgの10歳の拡張型心筋症例にも装着しており、体外設置式VAS装着手技に患児の体格は特に問題とならず、末期的心不全に陥った大部分の筋ジストロフィー症例に体外設置式VAS装着は可能と考えられる。心臓移植が困難な本邦のVAS治療においては、渡航移植ならびにBVP+薬物治療による積極的なVAS離脱生存を図ることも重要な治療オプションと考えられる。

# 左室形成術：非虚血性拡張型心筋症に対する自己心温存手術法の選択と遠隔成績

葉山ハートセンター

堀井泰浩

磯村 正

はじめに

非虚血性拡張型心筋症 (DCM) では種々の薬物治療が発達し生命予後の改善を認めるが、外科治療としては心臓移植が唯一の治療法であった。しかしながら、最近、内科治療の限界あるいは経過中に僧帽弁閉鎖不全の増悪例で自己心温存手術により心機能の改善、予後の改善を認めるものも少なくないことがわかってきた。我々も DCM に対し自己心温存手術を施行し、7年以上を経過した。この間に病態に合った手術法を選択することにより手術成績の飛躍的改善をみとめ、遠隔成績の改善も認めるようになってきた。自験例についての手術適応、手術法の選択、遠隔成績を報告し、4例の筋ジストロフィー紹介例について自己心温存手術の可能性を検討する。

対象と方法

術式の選択を開始した 1998 年以降、慢性無収縮により左室駆出率 30%以下の拡張型心筋症に対し、自己心温存手術を施行した 170 例を対象とした。年齢は平均 54±13 歳、男：女は 139：13、術前 NYHA は 3 度 92 例、4 度 78 例であった。DCM の原因は特発性 DCM127 例、弁疾患 19 例、肥大型心筋症拡張相 9 例、サルコイドーシス 8 例、心筋炎 4 例、他 3 例であった。術前検査では左室機能及び形態を見る MRI、QGS、心エコーなどを施行し、最終的には術中エコーにより左室形成術式の選択を行なった。自己心温存手術の適応と方法は LVd75 - 80mm 以上では左室形成を考慮し、MR2 度以上で MVP を行ない、Dd70mm 以下で MR のある例では弁修復のみの適応とし、2001 年からは wideQRS 例で両室ペーシングの外科的適応とした。術前 BNP 値が 2000ng/ml 以上の例では手術適応外とし、内科的治療を可及的に施行した。術後は利尿剤、アンカロンは全例投与し、必要に応じ種々の薬物コントロールを行ない、BNP 値 400ng/ml 以下の例でアーチストを少量投与から開始した。術後は全例 6 ヶ月毎の心機能フォローアップを行ない、遠隔成績を検討した。筋ジストロフィー 4 例はいずれも川井班より外来紹介を受け、心エコーにより左室の状態を検討し、外来での定期観察とした。

手術は全例胸骨正中切開、上行大動脈送血、上下大静脈 2 本脱血による体外循環、微温血液心筋保護液による心停止下に僧帽弁手術を施行したのち、左室形成例では大動脈遮断解除後、心拍動下に左室形成を施行した。

左室形成術のうち後側壁形成(左室部分切除 PLV)では両乳頭筋間の心筋(あるいは乳頭筋を含めた心筋)切除を行なった後縫合閉鎖、前壁中隔形成術では左室前壁側切開後パッチを用いた左室縫縮術 (SAVE 手術) を施行した。僧帽弁形成術は多くの場合、測定した弁輪径より小さいサイズの全周性リングを用いた弁輪形成術を行なった。

左室形成術 96 例 (PLV60, SAVE34, 他 2) で併用手術として MVR49 例、MVP42 例、TAP44 例、両室ペーシング 12 例に施行した。左室形成術を施行しないもの 74 例では僧帽弁手術 66 例 (MVR26, MVP40)、AVR10 例、TAP47 例、両室ペーシング 11 例であった。

結果：周術期に IABP を用いたもの 25 例、LVAD4 例で緊急例では 45% (LVAD はすべて緊急例) であった。病院死亡は 23 例で、待機手術 127 例中 8 例 (6.3%)、緊急手術 33 例中 15 例 (45.5%) であった。遠隔死亡は 42 例で原因は CHF30 例、VT6 例で非心原性 7 例で、96 例が NYHA 1~2 度であった。待機手術での 5 年生存率は 61.7% であった。4 例の筋ジストロフィー例ではいずれも薬物治療が開始されており、左室拡大の程度、MR の程度から手術適応外であったが、2 例で明らかに両乳頭筋間の部で akinesis が強くみられた。

考案

拡張型心筋症に対する左室形成術は 1995 年 Batista らが種々の DCM に対して左室の後側壁を切除縫合して左室径を縮小することで心機能が改善することを報告して以来、追試がなされたが、初期成績は極めて不良であった。この原因としては、PLV では左室収縮能が改善する反面拡張能が障害され、左室機能は必ずしも改善しない。また、DCM では均一に心筋が障害されるのではなく左室後側壁の障害が軽度で中隔側の障害が強いものも存在する。このため、左室機能を術前良く見極め、左室形成術式を選択することが重要であると考えられる。また、拡張が強くなく、僧帽弁逆流が主体の例もあり、これらの例では Bolling らの報告している小さいサイズのリングを用いた MVP の適応となる。したがって DCM に対しては種々の自己心温存手術があり、適応を見極め、手術術式を選択し、重症化し、緊急手術とならなる前に自己新機能を改善できる術式を選択することが手術成績及び遠隔成績の向上の要因と考えられた。

結語

重症心不全を伴う種々の拡張型心筋症に対する自己心温存手術はその適応を的確にし、手術法を選択することにより手術成績は向上し、適応例では心移植が回避でき、遠隔予後の改善が期待できる。筋ジストロフィーの 2 例では今後左室拡大による心不全の増悪があれば左室部分切除術及び僧帽弁形成術の適応になるものと思われた。

## 心臓再同期療法（両心室ペーシング）

杏林大学医学部第二内科  
池田隆徳  
杏林大学医学部第二内科  
四倉正之、吉野秀朗

### 1. 心臓再同期療法とは

心不全に対する新たな治療法として、心臓再同期療法(Cardiac Resynchronization Therapy: CRT)が注目されている。両心室をペーシングするため、両心室ペーシング(Biventricular Pacing)とも呼ばれる。心室内伝導障害、特に左脚ブロックを呈した心不全患者では、心室中隔に比して左室自由壁の心収縮のタイミングが遅れるため、有効な心収縮パターンが得られず、僧帽弁逆流なども生じるため、心不全に対する薬物治療の大きな妨げとなる。このような患者において、両心室を同時にペーシングし、さらにペースメーカー機能を用いて心房と同期させることで、心収縮の再同期化を行い、心不全症状、運動耐容能、QOLなどの改善を図ること、これがCRT治療である。

### 2. 心臓同期不全

心電図上のQRS幅の拡大(心室内の伝導障害)やPR時間の延長(房室間の伝導障害)は、心不全患者の予後を決定する重要な因子として知られている。左脚ブロックのような左室内の伝導障害があると、左室自由壁の収縮のタイミングが心室中隔よりも常に遅れるため、左室の有効な収縮のパターンが得られず(奇異性運動)、非同期的な収縮が繰り返されることになる。このような心室の同期不全(dyssynchrony)が存在すると、左室の $dp/dt$ は低下し、収縮時間は延長する。そして、左室拡張の開始が遅れることにより、拡張期流入時間は短縮し、有効な左室流入が得られ難くなり、拡張機能障害を引き起こすことになる。さらに左室両乳頭筋の同期不全も生ずることから僧帽弁逆流を招くことになり、心不全の悪化に拍車をかけることになる。

### 3. 心臓再同期療法の適応

心不全は、収縮不全と拡張不全のいずれでも生じるが、CRTの適応となるのは収縮不全によって生ずる拡張型の心不全である。虚血性、非虚血性の別は問わない。米国で行われた大規模臨床試験の結果から、ACC/AHA/NASPEではCRT適応のガイドラインを出している。現在、CRTの適応として考慮されるのは、①薬物療法に抵抗性、②ニューヨーク心臓病協会(NYHA)心機能分類Ⅲ以上の中等度から重症の心不全症状、③QRS幅が130ms以上の左脚ブロック型の心室内伝導障害、④左室駆出率が35%以下、⑤左室拡張径55mm以上、⑥PR時間が150ms以上などの条件の幾つかを満たす患者である。しかし、適応を決定する上で最も大事なことは、左室の同期不全の評価といえる。同期不全が存在していなければ、CRTは何ら効果を発揮することができない。同期不全の評価としては、心エコー検査、特に組織ドップラーを用いた評価の有用性が示されている。

### 4. 治療の実際

現在、本邦ではCRT専用のペースメーカーの使用が可能となっている。ジェネレーターには心房用と2つの心室用のコネクタがあり、左室ペーシングのためには冠静脈留置用の専用リードがある。右室ペーシングは、心尖部に留置したリードを用いて心内膜側から行い、左室ペーシングは心表面を走行する冠静脈からの心外膜側から行うことになる。右室用リードと心房用リードの留置は、従来のペースメーカーと手技的に変わりがないが、左室用リードを適切な冠静脈分枝(後側壁心臓静脈あるいは側壁心臓静脈など)に留置するには、術者の熟練したテクニックが必要となる。そのため、冠静脈へのリード留置不成功は、最新のリードデリバリーシステムを用いても7%でみられる。合併症としては、冠静脈穿孔、冠静脈解離、一過性房室ブロック、ペーシングによる横隔膜神経刺激、リードの位置移動などがあり、その頻度は5%前後であり、前二者によって生ずる心タンポナーデは3%以下で合併する。

### 5. 治療による効果

CRTは、両心室をペーシングすることで同期不全を解除する治療法であるため、常に両心室がペーシングされていなければ、その効果は発揮されないことは言うまでもない。両心室ペーシングを行うと、QRS幅の短縮が得られる。左脚ブロックでは、理論的には左室ペーシングのみでもよいが、右室の収縮が常に同一の時相で行われるとは限らないため、両心室をペーシングした方がよいと考えられている。効果としては、左室 $dp/dt$ の上昇、左室駆出率の増加、拡張期容量の増加、心拍出量の増加、僧帽弁逆流の減少などが期待でき、継続することで、左室拡張末期容量の減少による、いわゆる“逆リモデリング”をもたらす可能性がある。臨床的には、心不全症状(NYHAクラス)の改善、歩行距離の延長、QOLの改善、心不全による入院回数の減少などの効果が示されている。CRTの特徴としては、心拍出量や駆出率を増加させる治療法でありながら、心筋酸素消費量を低下させることが挙げられる。なお、CRTでは生命予後を改善するデータは得られていない。

### 6. 今後の課題

CRT治療では、心不全症状、運動能、QOLなどの改善が期待できる。これまで薬物治療しか選択肢がなかった心不全治療において、CRTは大きな風穴を通したといえる。しかし、その効果を期待できるのは、CRT治療の適応とされた患者の約70%程度であり、残りの約30%は十分な効果が得られていないのが現状である。両心室ペーシングの至適リード位置、右室側と左室側のペーシング時間の調節など、CRTの有効性を上げるための課題は幾つかある。今後の発展に期待したい。

# ACE 阻害薬の使い方

国立病院機構医王病院  
本家一也

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では人工呼吸管理が 1985 年頃から日本に導入された。始めは Chest Respirator (CR) による呼吸管理が行われ、換気効率は良くないものの劇的な延命効果が認められた。一方、呼吸機能が低下し呼吸不全の状態になってくると血圧が上昇する患者が多く認められ、これにはレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の亢進が関与していることがわかった。そこで心負荷を軽減し、さらに延命をはかるために呼吸不全期になればアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) を使用することが 1990 年ごろから一般的となった。

その後、人工呼吸管理の方法は CR より効率の高い NIPPV に移行し、呼吸不全のコントロールは改善されたが、一方で心不全のコントロールが課題となってきた。

一般の心機能障害に対する ACEI の成績が 1991 年頃から出されるようになり、DMD においても心機能改善効果が認められ、心機能低下例では ACEI が使用されるようになった。しかし、いつ頃から投与を開始するのがよいかは不明のままとなっている。DMD では 10 才前半で心筋症のコントロールが不能となり死亡する例もあり、当院では ACEI の心筋保護作用に期待して ACEI 早期治療プロトコルを作り、2000 年 4 月から 10 才前の DMD 患者に投与を開始している。今回は、このプロトコルの説明を中心に、現在までの成績についても紹介する。

## 1. 若年 DMD 患者の病態

- 1) 運動機能については、6 才頃が運動機能のピークで、10 才前後で歩行不能となる。
- 2) 呼吸機能については、10 才頃が呼吸機能のピークで、その時点で体格が大きく、FVC の多い患者ほど呼吸不全となる時期は高年齢である。
- 3) DMD 患者の身長については、6 才で 40.7%、10 才で 22.2% の患者が  $-2SD$  以下であり、体重についても低体重の例が多い。
- 4) ECG については、6 才頃から V1/R/S 比が 1 以上や deep Q などの心電図異常を認めるようになり、10 才ではほとんどの症例で異常を認める。
- 5) UCG については、10 才以下のほとんどのケースで心機能の低下は認められない。
- 6) 心胸郭比 (CTR) については、DMD では一般小児に比べ 6 才～8 才で高い例が多い。
- 7) 血漿 BNP 値についても成人の正常値内ではあるが、DMD では一般小児に比べ高い例が多い。

## 2. DMD 患児に対する ACEI 早期治療プロトコル

上記の若年者の病態をもとに下記のプロトコルを作成した。なお、本プロトコルによる ACEI 投与については患者家族に十分な説明を行い、同意と希望のもとに実施している。

- 1) ACEI 開始年齢：6 才頃から投与開始、遅くとも 10 才以前に開始する。
- 2) 使用 ACEI：マレイン酸エナラプリルを使用し、錠剤はレニベース 2.5mg、散剤はエナラート細粒を使用する。
- 3) 投与方法：1 日 1 回朝食後に 2.5mg の量で内服を開始し、CTR、血漿 BNP 値、血圧、体格、副作用症状の有無を参考にしながら下記の年齢を目安に増量していく。

6 才～9 才：2.5 mg、9 才～12 才：5 mg、12 才～15 才：7.5 mg、15 才～：10 mg

- 4) 定期検査：体重、血圧、運動機能障害度は毎月、血液、胸部 X-P、ECG、UCG は 6 ヶ月毎に検査する。

## 3. ACEI 早期治療の現状

2000 年 4 月より 10 才以下の DMD 患者に順次 ACEI の投与を開始し、現在 17 名に投与を行っている。投与量は増量により立ちくらみ症状を訴えた 1 例以外、プロトコルに従っている。中止した例はない。投与期間は 3 ヶ月から 4 年 5 ヶ月で、最高年齢は 14 才となっている。

## 4. ACEI 非投与時代における 20 才以前での CTR の自然経過について

DMD 患者に ACEI の早期投与を行っていなかった時期において、20 才以前に心不全、BNP 上昇のためラシックスを投与した群と 20 才以前にラシックスの投与を必要としなかった群に分けて 20 才までにおける CTR の経時的変化を調査した。その結果、心不全で死亡した患者 4 名と 20 才以前に心不全、血漿 BNP 異常高値を認めラシックスを投与した 4 名の群では、10 名のラシックス非投与群に比べ 14 才以後 CTR は有意に上昇した。一方、非投与群では全例で CTR 0.51 以下を維持していた。

## 5. ACEI 早期治療の成績

上記の自然経過例の調査から、ACEI 早期治療の有用性については主に CTR の推移を過去の自然経過群と比較することにより検討している。

ACEI 早期治療プロトコル群における CTR の推移については、投与期間が 1 年以上の 15 名で CTR が 0.53 の 9 才児以外、0.51 以下であり、14 才に達している 3 例の CTR は 0.42、0.46、0.48 となっている。

## 6. 今後の課題

- 1) ACEI 早期治療の有用性についての確認
- 2) ACEI の小児適応外について
- 3)  $\beta$  ブロッカーの併用について
- 4) Becker 型に対する ACEI 早期治療について

## β 遮断薬の使い方

国立病院機構大阪医療センター循環器科  
安村良男

β 遮断薬は収縮不全に基づく低心機能で、有症状の慢性心不全患者の 1) 死亡率を減少させる、2) 突然死を予防する、3) 症状を改善し、心不全による入院を減少させることが大規模試験で立証されており、このような患者の基本的な治療薬としての地位を確立した。慢性心不全の病態は神経体液性因子の亢進と左室のリモデリングで特徴づけられる。β 遮断薬はリモデリングの進展を抑制するだけでなくリモデリングを逆行させる。後者の作用は ACE 阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン II 拮抗薬 (ARB) では弱く β 遮断薬に特筆される特徴である。しかし、心機能がどのような症例で改善するかは必ずしも明確にされていない。少なくとも、線維化した心筋では改善せず、本来心筋障害が進行性の心筋では心機能の改善は少ないものと考えられる。一方で、心機能の改善と予後の改善は必ずしも一致しないともいわれており、β 遮断薬の予後改善効果の機序の多様性をものがたっている。

β 遮断薬は収縮不全に基づく低心機能で、有症状の慢性心不全患者には禁忌でない限り使用すべきである。糖尿病の合併、腎不全患者、高齢者などでもその有効性が示されている。収縮期血圧が 90mmHg 以下の低血圧や 50/分以下の徐脈、気管支喘息症例などには使用すべきではない。β 遮断薬の導入には十分な下準備が必要である。不安定な心不全状態では導入すべきではない。ACEI (または ARB) と利尿薬などでうっ血を解除しておくことは必須である。導入後、増量によりめまいを伴う低血圧が出現した場合は ACEI や利尿薬が適切な量か否かをチェックする。徐脈が出現した場合も徐脈をきたしうる他の薬剤を減少する。心不全症状が出現した場合は利尿薬の増量やピモベンダンの追加が有効なことがある。COPERNICUS 試験では血圧の重症例ほど β 遮断薬の予後改善効果が大きいとしている。重症例では十分な病態の把握が必要であることはいうまでもないが時間をかけて慎重に導入する。

β 遮断薬が目標量まで導入できたあとは臨床症状や血中 BNP 濃度の経過を追跡する。心機能や血中濃度が改善したからといって β 遮断薬を中断してはいけない。突然死や心機能の再増悪をきたす可能性が高い。β 遮断薬の慢性投与中であっても心不全を再発する症例は存在する。拡張型心筋症患者で β 遮断薬の慢性投与中に心不全を再発した症例は再発した心不全が軽快したとしてもその後、心不全再発のリピータになる可能性が高い。すなわち、このような症例は本来の心筋障害が徐々に進行していることを示唆している。β 遮断薬慢性投与下で心不全を再発した場合、導入時と異なり β 遮断薬の陰性変力作用が心不全を誘発したわけではない。したがって、急性心不全再発時には β 遮断薬を投与したままで急性心不全の治療を行う。この場合、低心機能例では PDE III 阻害薬を中心とした治療を検討すべきである。

β 遮断薬が慢性心不全に有効であることは間違いないが、慢性心不全の病因・病態ごとにその反応は異なる。今後は、病因・病態ごとの β 遮断薬の有用性と限界性を解明し、そのに治療にあたるべきであろう。

# 心不全治療症例のレビュー

## —Carvedilol を用いた多施設臨床研究—

独立行政法人国立病院機構刀根山病院

松村 剛

### プロジェクトの推進状況

初年度にプロジェクトのプロトコルを作成、2003年から症例登録を開始した。症例登録数は現在までに総数24名で、徐々にではあるが増加しつつある。全例の臨床データが集まっていないため、心機能の統計学的検討はできていないが、登録症例のほとんどが自己選択者で無作為割付に同意したのは1名のみとなっている。各プロジェクトの登録者数は、プロジェクト1が12名(投与群9名、非投与群3名)、プロジェクト2が11名(投与群4名、非投与群7名)、プロジェクト3が1名(投与群)となっている。登録時のプロジェクト毎の平均年齢は、プロジェクト1が $22.8 \pm 6.4$ 歳(投与群 $21.2 \pm 3.4$ 歳、非投与群 $27.3 \pm 11.7$ 歳)、プロジェクト2が $24.0 \pm 6.8$ 歳(投与群 $22.3 \pm 6.7$ 歳、非投与群 $24.7 \pm 7.2$ 歳)、プロジェクト3は12歳であった。心事故はこれまでに4例で報告されており、プロジェクト1で2名が死亡(いずれも投与群)、 $\beta$ 遮断薬導入不能により脱落1名、プロジェクト2の1名(非投与群)で心房粗動のためカテーテルアブレーションを実施した

### 現在の課題

登録者のほとんどが自己選択者で、実質上ケースコントロールにはなっていない。登録者数もまだ不十分で、現況では治療グループ間での統計学的治療成績評価が行えるかどうか厳しい状況である。一層の登録推進を図ることは当然だが、同時に登録症例の臨床経過を詳細に検討することで、 $\beta$ 遮断薬の安全な導入や副作用についての知見を集積する必要がある。レトロスペクティブデータの収集も開始されており、班員の皆様の御協力をいただき安全な $\beta$ 遮断薬治療確立へむけての情報収集を図りたい。

# 心不全治療症例のレビュー

## —ベータ遮断薬使用症例のインターネット登録—

国立病院機構長崎神経医療センター内科  
田村拓久

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) は慢性心不全の第一選択薬であり、無症候性心不全 (NYHA I 度) から難治性心不全 (NYHA IV 度) まで全ての段階で使用されている。Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の心機能障害に対しても、1992 年の captopril を用いた多施設オープン臨床試験以来 (1)、心不全発症前より ACEI が使用されている。

ベータ遮断薬の慢性心不全への適用に関しては、一般の心疾患において左室収縮機能障害を有する場合は、無症状の患者への使用も推奨している (2)。特に、ベータ遮断薬の一つである carvedilol を enalapril と早期に同時に用いることにより、軽症から中等症の心不全および左室収縮機能障害患者の左室心筋の reverse remodelling に有効であることが明らかとなった (3)。ベータ遮断薬も ACEI との併用により、今後慢性心不全の第一選択薬となるであろう。DMD へのベータ遮断薬の導入は 1993 年頃より開始されている (4)。しかし、DMD の心機能障害や慢性心不全状態における病態の特殊性、心機能検査が比較的困難であること、薬剤導入時の安全性その他種々の問題により、一般の慢性心不全と比べると普及していない。

DMD の心機能障害または慢性心不全に対するベータ遮断薬治療を、症例数の少ない施設においてもより安全に行うためには、他施設での治療経験が極めて貴重な情報となる。そこで、ベータ遮断薬使用症例の臨床情報を各施設が共有し、医療現場に還元できるシステムを考案した。

【目的】多施設で経験したベータ遮断薬による治療効果を共有することで、個々の症例へより安全で有効な治療を提供する。

【対象】Duchenne 型筋ジストロフィーで、ベータ遮断薬治療を過去に行った症例および現在治療中の症例。

【方法】川井班班員および川井班事務局の承認した医師が、「筋ジストロフィー患者のケアシステムと QOL 向上に関する総合的研究」福永班所属の医師と協力し、診療録に基づき現在までの臨床経過を下記の項目について登録する。登録された情報は、施設名や氏名など個人を特定できない形としてインターネットで閲覧可能とする。

### 【登録内容】

- ・ 患者情報：性別、生年月日、死亡年月日、死因、最終更新の年月日とその時点での転帰、登録施設で症例を特定する目的で付加する情報
- ・ ベータ遮断薬：種類と投与量、開始と変更年月日、投与方法
- ・ イベント：治療中に生じたイベントの内容と発生日
- ・ 併用薬：強心薬、ACEI、利尿薬、ステロイドなどの治療薬の開始年月日と投与量
- ・ 観察項目：日常生活動作 (移動能力)、人工呼吸器療法の有無と種類、心エコー所見、生化学所見、心機能重症度 (NYHA)、その他の観察項目と観察年月日

### 【閲覧可能な内容】

- ・ 患者情報：年齢、享年、転帰、死因
- ・ ベータ遮断薬：種類と投与量、開始と変更年齢、投与方法
- ・ イベント：治療中に生じたイベントの内容と発生日
- ・ 併用薬：強心薬、ACEI、利尿薬、ステロイドなどの治療薬の開始年齢と投与量
- ・ 観察項目：日常生活動作 (移動能力)、人工呼吸器療法の有無と種類、心エコー所見、生化学所見、心機能重症度 (NYHA)、その他の観察項目と観察時年齢

登録された内容は、現在行われているベータ遮断薬療法に加え、将来展開されるであろう新たな治療法の基礎的な情報としても貢献できるであろう。さらに今回のデータベースを基盤として、他病型の筋ジストロフィーの心疾患にも応用することで、筋ジストロフィー心不全治療のさらなる発展が期待できる。

### 参考文献

- (1) 田村拓久、澁谷統壽、飯田光男、石原傳幸、福永秀敏、姜 進：Duchenne 型筋ジストロフィー患者の慢性心機能障害に対するカプトプリル治療の臨床評価。臨床医薬 1996;12(16):3635(223)-3646(234)
- (2) Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. : ACC / AHA Guidelines for Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 2001;104:2996-3007
- (3) Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. : The Benefits of Early Combination Treatment of Carvedilol and an ACE-Inhibitor in Mild Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN). Cardiovasc Drugs Ther 2004;18:57-66
- (4) Ishikawa Y, Bach JR, Minami R : Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J 1999;137:895-902

## 症例呈示

札幌社会保険総合病院 内科・循環器科

尾形仁子

国立病院機構八雲病院 小児科

石川悠加、石川幸辰、千葉靖男

### 【症例—1】

若年時より急速に心筋障害が進行した症例。1 1歳の初診時すでに車椅子を使用していたが、その時から約1年半の間は症状もなく、LVDdは50mm前後、%FSは18%、BNPは5.0pg/ml以下であった。しかし一年後BNPが167pg/mlと上昇。この頃落ち着きがなく食欲が低下していた。心エコー図でLVDd 65mm、%FS 6%と心機能は著しく低下。BNPはわずかに10日間ほどで1180pg/mlまで急激に上昇した。治療により心不全はコントロールされたが、12歳という若年で一年間で急速に心筋障害が進行した重症例である。

### 【症例—2】

$\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬を使用せずほぼ自然歴に近い経過をとった症例。10歳から車椅子使用。初診時の19歳時すでに心機能は著しく低下。20歳頃から疲労感等の症状出現。強心剤、利尿剤使用するも心不全は増悪し症状は著しく強く人工呼吸器を装着。急激な経過をたどり治療開始後約1年6ヶ月の22歳時に死亡している。

### 【症例—3】

NYHA 4度になってからACE阻害薬、 $\beta$ 遮断薬を開始した症例。

19歳時肺うっ血となり初めて心筋障害の合併が明らかとなった。この時LVDd 82mm、%FS10%。ACE阻害薬、利尿剤、ジギタリス製剤、引き続き $\beta$ 遮断薬開始。その後約5年間は症状もなく、BNP値も20pg/ml以下であったが、6年目ころよりBNPが100pg/ml以上になった。8年目頃からは軽労作でも動悸が出現し、時に呼吸器を要するようになる。その後自力の食事摂取不可、24時間のNIVを要し、ほとんどベッド上で過ごすようになる。BNPの急速な上昇がみられたのち心室性不整脈で本年亡くなられた。肺うっ血発症後より治療開始して10年間生存できたが、後半の2年間は心不全のためQOLは著しく不良であった。

### 【症例—4】

心不全発症前の早期からACE阻害薬、 $\beta$ 遮断薬を開始した症例。

29歳。心機能の低下が見られたため24歳時よりACE阻害薬、引き続いて $\beta$ 遮断薬を開始。現在電動車椅子を使用しており経過中に心不全の発症なし。現在の処方薬はビソプロロール2.5mg、エナラプリル2.5mg、ジゴキシン0.125mg。

24歳時、LVDd 63mm、%FS10%と心機能の低下を認めた。BNPは20pg/mlと正常範囲。この時車椅子の生活で自覚症状なし。エナラプリル、ジゴキシンから治療開始。約一年後メトプロロールを開始し徐々に増量。最終的にビソプロロールとする。治療開始から5年間症状は安定している。経過中左室内腔の拡大は抑制されLVDdは50mm台に保たれ治療開始時に比べると低下の傾向にある。%FSの低下も抑制されている。BNPは20pg/ml以下の低い値で経過している。

### 【症例—5】

早期治療開始例。

25歳。母は保因者でDCM。15歳時他院でACE阻害薬開始。17歳より $\beta$ 遮断薬を開始。安定していたが20歳時麻痺性イレウス発症。呼吸不全を併発した。以後NIVに移行。現在電動車椅子使用、夜間のみのNIVで心不全症状なし。現在の処方薬はビソプロロール2.5mg、リシノプリル2.5mg、ジゴキシン0.125mg、フロセミド40mg。治療開始時LVDd 54mm、%FS13%。20歳時麻痺性イレウス発症しこの時呼吸不全及び軽度の心不全を併発。BNPも上昇。人工呼吸器を使用した。以後NIV開始。その後約5年間心不全の発症なし。LVDdも50mm台、%FSも20%台、BNPも20pg/mlから40pg/mlの間で経過している。

### 【考案】

DMDは若年時より重篤な心不全を合併し、時に10歳台前半から心筋障害が出現し急速に進行する。NYHA 4度になってからでも $\beta$ 遮断薬を開始することで以前に比し7-8年延命している。しかし後半の2-3年は重篤な心不全に悩まされ、左室の拡大や収縮能の低下が進行する。DMDは心不全発症のハイリスク群として早期から経過観察及び心筋保護的な治療を行う必要がある。心不全患者を対象とした大規模臨床試験では、ACE阻害薬に加え $\beta$ 遮断薬を導入することにより予後及び心機能の改善がみられることが報告されている。早期から治療を開始した例ではBNPが極めて低い値で経過している。早期からの治療開始により心負荷が長期にわたり抑制されている可能性が示唆される。DMDのようなハイリスク群では早期からACE阻害薬に加え $\beta$ 遮断薬を積極的に導入していくことで良好な経過が得られる可能性がある。今後早期治療の開始時期の指標に関する今後の検討が必要と思われる。

## 若年性心不全を来たしたDMD患者とステロイド治療

国立病院機構宇多野病院小児科  
樋口嘉久  
国立病院機構宇多野病院小児科  
本郷政子(1)

### はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)においては拡張型心筋症(DCM)が治療管理上の大きな問題となっている。DCMは年齢が進むにしたがって進行するが、臨床症状がなくても小児期より心筋機能低下は認められる。また少数の患者においては10才前より心不全症状を呈する。今回 $\beta$ -blockerを含む治療を行った若年性心不全のDMD患者の経過を提示する。この時期において日常活動性とのバランスをどう確保するか、筋力低下を防ぐためのSteroid投与をどう考えるかといった点について治療管理上の検討を行ってみた。

### 症例

12才男子。母方おじが筋ジストロフィーにて20才ころ死亡している。4才時に血液検査にて高CPK血症を指摘されて当科紹介となった。Dystrophin解析でExon 46, 47の欠失を認めている。

6才時、階段は手すりですり足で昇降可能、30分くらいの歩行可能であったがXP上軽度の心拡大がみられた。7才頃からは時に顔がはれることがありDigosinついで利尿剤内服を開始した。8才時、US上左室壁にdiffuse hypokinesis(%FS=22)および1度のMRを認めている。9才よりACEIついで $\beta$ blockerを開始した。この頃小走りの後苦しい、起床時ときに顔がむくむ等の症状があったが投薬開始後改善した。

10才8ヶ月時、動揺性歩行著明となりSteroid開始した。歩きやすくなったがSteroid投与後BNPは上昇した。US上の変化は見られなかった。利尿剤の増量したところBNPは減少した。

12才時 中学入学した時点で教室内は自力歩行できていた。しかし、全身倦怠感が徐々に強くなり、帰宅後は起座性呼吸もみられた。US所見も悪化しており、安静および投薬変更を行った。 $\beta$ blockerを中止し、docarpamine(タナドーナ)およびspironolactone(アルダクトン)を開始した。またenaraprilを増量した。倦怠感や起座呼吸は消失した。しかし安静のため自力歩行を制限したことにより、歩行不能となった。

### 考察

この症例は早期から心不全が発症し、一方で筋力低下は比較的軽度である。以下の点で若年性心不全の管理を検討してみる。

1. 薬物療法について 若年性心不全の症例はDMDでも一部少数であり、その病態には不明の点が多い。今回の症例については思春期以降の発症例に準じて治療した。ただし小児においては効果発現、副作用発現が成人とは異なる場合があるので注意が必要である。

本例において $\beta$ blocker投与開始後約3年間DCMの進行が見られておらず有効であったと考えている。その後心不全症状が再燃した。この時点では $\beta$ blockerよりstimulant(docarpamine)とした。これについてはPDE阻害剤という選択もあるので今後検討が必要と考えている。

2. Steroidと活動性 心不全の管理上運動制限は重要である。本例は筋力低下が比較的軽度であるため活動性が保たれており、心不全の進行に関与した可能性がある。またSteroidは活動性を保つという点と体内の水分量を増加させる点で心不全の悪化因子と考えられる。Steroid投与開始時は慎重に経過観察を行いパラメーターの悪化が見られたため利尿剤の増量を行った。SteroidはDMDにおける筋力低下に使用されるが、若年性心不全の症例での使用には注意が必要と考えている。

本例では心不全悪化のため安静を行った結果歩行不能となった。本例ではDCMは進行しており、厳重な治療管理は必須である。しかしADLの点からは歩行不能の意味は大きいと言える。最終的には活動性を取るか心不全を管理するかという判断になるが患者、家族および医療側それぞれにとって難しい問題である。

# 重篤な心機能障害を有しベータ遮断薬導入ができなかった

## デュシェンヌ型筋ジストロフィーの一例

国立病院機構鈴鹿病院  
久留聡

症例は24歳、男性。4歳で発症し、10歳で歩行不能となる。遺伝子解析の結果 (exon 45、47、48、49、50、51、52欠失) より、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の確定診断がなされている。心機能障害の発症 (LVEF $\leq$ 50%) は14歳。18歳まで当院に入院していたが、大学進学を契機に在宅療養へ移行した。22歳時肺炎のため大学病院へ入院したが、この時心不全も併発しカテコラミンなどによる治療を受けた。さらにNIPPVが開始となった。

2003年の10月に本研究への参加につきインフォームド・コンセントを得た後、11月20日当科に入院した。開始前の診察では自覚症状なし。血圧110/76、HR76。胸部X-Pでは心胸郭比55%、肺うっ血なし。心エコー上左室拡張期径77.2mm、収縮期径73.2mm、LVEF11.2%。ANP130pg/ml、BNP302 pg/ml。ホルター心電図では、多源性のVPCが頻発 (3976拍) し非持続性VT (4連発) も1回みられていた。11/27よりアーチスト1.25mg/分2、アカルディー2.5mg/分2の予定で投与を開始した。朝の投薬分を服用した後、昼頃に頭がぼーとし、動悸がするとの訴えがあった。血圧60/— (触診)、HR120/分、VPC散発であったためベッド上安静とし、経過観察とした。しばらくして血圧は70台まで回復したため昇圧剤は使用せず。夕からのアーチストを中止しアカルディーは続行とした。徐々に自覚症状も改善し、血圧も上昇した。アカルディー増量後に再びアーチストを試みようと考え、11/28夕よりアカルディーを倍量としたが、29日の昼ごろよりHR140~150の洞性頻脈、食思不振がみられやむなくアカルディーも中止とした。

以上の経過をプロジェクトリーダーに報告し、患者と相談の上 drop out とした。以後の経過は良好であり、在宅療養へ復帰し仕事も続けている。本例は残念ながらベータ遮断薬導入に失敗したが、このような重篤な心機能障害を有するDMDへのベータ遮断薬療法について御意見がいただければ幸いである。

## 足浮腫と両側胸水貯留を来した DMD の 21 歳男性

国立精神・神経センター武蔵病神経内科

大矢 寧

国立精神・神経センター武蔵病院

川井 充、柴田 勝

1 歳 1 ヶ月で歩行。2 歳 4 ヶ月から肝酵素高値で、A 大学小児科で肝炎として開腹肝生検がなされ、小学生まで入院を繰り返した。4-5 歳から階段を昇るのに手すりを使うようになった。体育は苦手で、10 歳、万歳ができなくなった。当院受診、Duchenne 型筋ジストロフィーと診断。11 歳、立位はとれたが、歩けなくなり、車椅子を使うようになった。14 歳、1996 年、肺炎で、B 病院小児科に入院、この頃から手動車椅子の自走は困難、電動車椅子になった。体重は 42kg あったのが、肺炎で入院中に 36-37kg になった。

15 歳、座位保持は自力では出来なくなった。B 病院には非定期の通院のみ。

16 歳、1998 年 11 月に心エコーで左室駆出率 EF 66%。

19 歳、2001 年に 3 年ぶりに受診、胸部 XP で CTR は不変 (140/300)、心エコーは予定したが検査受けなかった。21 歳、2003 年 5 月に 2 年ぶりに受診し、CTR は 125/300 で、BNP も 4.4、呼吸状態も良かった。脊柱はごく軽い右凸の側弯のみ。床上での座位保持は、座椅子が必要。食事は普通食を半介助で摂取していた。

2003 年 10 月中旬から朝に同じことを繰り返し言うようになったり、両足がむくんだ。23 日頃からやや息苦しそうになり、29 日、顔面、口唇色不良、食事摂取可、30 日呼吸困難増強し、食事摂取もできなくなって、B 病院に来院。CRP 0.03、白血球増加なし。SpO<sub>2</sub> 66~70%、ETCO<sub>2</sub> 43~58、鼻カニューレ酸素毎分 2L 流して SpO<sub>2</sub> 93~94%、ETCO<sub>2</sub> 40 台、胸水貯留を認め、心不全と考えたが、空床がなく C 病院内科に入院した。

胸水は 31 日に右から淡黄色液 700ml を穿刺でひいても、翌日も胸水は両側性に多量あり、胸部 CT で両側に無気肺も認め、PaCO<sub>2</sub> 102、O<sub>2</sub> 吸入下で PaO<sub>2</sub> 60 mmHg。心機能は EF 40-50% で、furosemide と digoxin を開始した。BiPAP 導入を試みたもののうまくゆかず、週末はとりあえず気管内挿管・管理呼吸。心不全には furosemide 20mg と digoxin 半筒のみで、11 月 2 日は 3.0L 排尿あり。利尿とともに左胸水も減少。FiO<sub>2</sub> 40%、SIMV で呼吸数 12 回でほとんど呼吸器に乗っていた。5 日 FiO<sub>2</sub> 21%、SIMV8 回で、PaO<sub>2</sub> 107、PaCO<sub>2</sub> 37。

6 日、当院に転院。肺活量は 350ml、peak flow 測定不可。心電図は心拍 100、右房負荷所見、右軸偏位、V1-2 で R 増高。胸部 CT で、右優位に胸水貯留あるが、減少、一部に無気肺。ANP 120、BNP 64.1 (pg/ml) だった。日中に抜管し、鼻マスク人工呼吸を夜間のみ導入。口からのリークが多く、従量式では不十分で、従圧式に変更した。体重は 25.5kg。

9 日 経口摂取可能になり、furosemide、enalapril の内服、isosorbide dinitrate テープ使用。14 日の心エコーでも、右室は拡大、左室を圧排していた。左室後壁運動は高度に低下。LVDd 40mm、Ds 29mm、EF 54.3%、FS 27.7%。弁での逆流なし。IVC 10mm。19 日、エコーでは胸水消失。左室拡張期の右室の圧排所見は軽減。その後、自宅退院、通院中。

DMD で胸水貯留や両足浮腫が生じるのは希なことである。



# 資 料 1

Duchenne 型筋ジストロフィーの心機能障害に対する

$\beta$  遮断薬治療に関する多施設臨床研究

臨床試験実施計画書



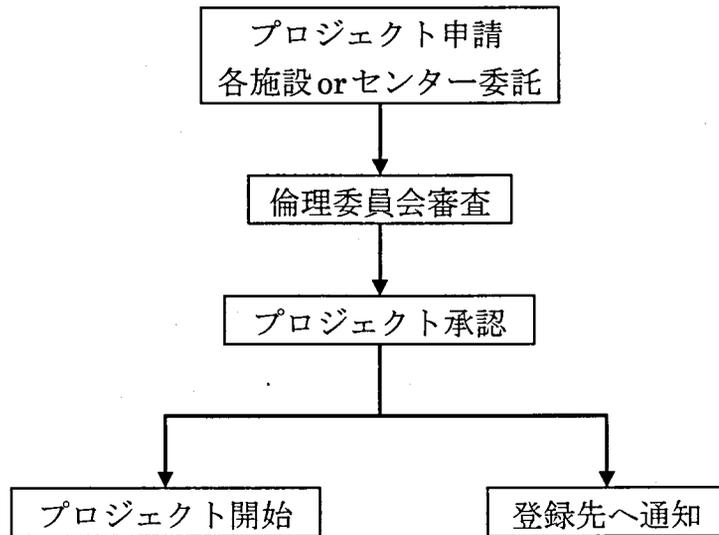
筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究班(川井班)  
心不全プロジェクト目次

<b>I. プロジェクト実施の流れ</b> .....	<b>2</b>
1. 倫理委員会申請.....	3
2. 患者選択と登録.....	4
1. DMD 心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療(プロジェクト1,2).....	4
2. DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療(プロジェクト3).....	5
3. 検査・治療の実際.....	6
1. プロジェクト1(DMD 進行期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	6
2. プロジェクト2(DMD 初期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	7
3. プロジェクト3(DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	8
<b>II. 研究計画書</b> .....	<b>9</b>
1. プロジェクト1(DMD 進行期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	10
2. プロジェクト2(DMD 初期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	25
3. プロジェクト3(DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	40
<b>III. 患者説明書</b> .....	<b>53</b>
1. DMD 心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療(プロジェクト1,2)	
1. 成人向け説明書.....	54
2. 小児向け説明書.....	56
3. 同意書.....	58
2. DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療(プロジェクト3)	
1. 成人向け説明書.....	59
2. 小児向け説明書.....	61
3. 同意書.....	63
<b>IV. 症例登録票</b> .....	<b>64</b>
<b>V. データシート</b> .....	<b>66</b>
1. 登録時(観察開始前)データシート.....	67
2. 観察期データシート.....	83
3. 心事故データシート.....	98
4. 心臓カテーテル検査データシート.....	115
<b>VI. 倫理委員会申請書(参考資料)</b> .....	<b>122</b>
1. プロジェクト1(DMD 進行期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	123
2. プロジェクト2(DMD 初期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	125
3. プロジェクト3(DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	127

## I. プロジェクト実施の流れ (フローチャート)

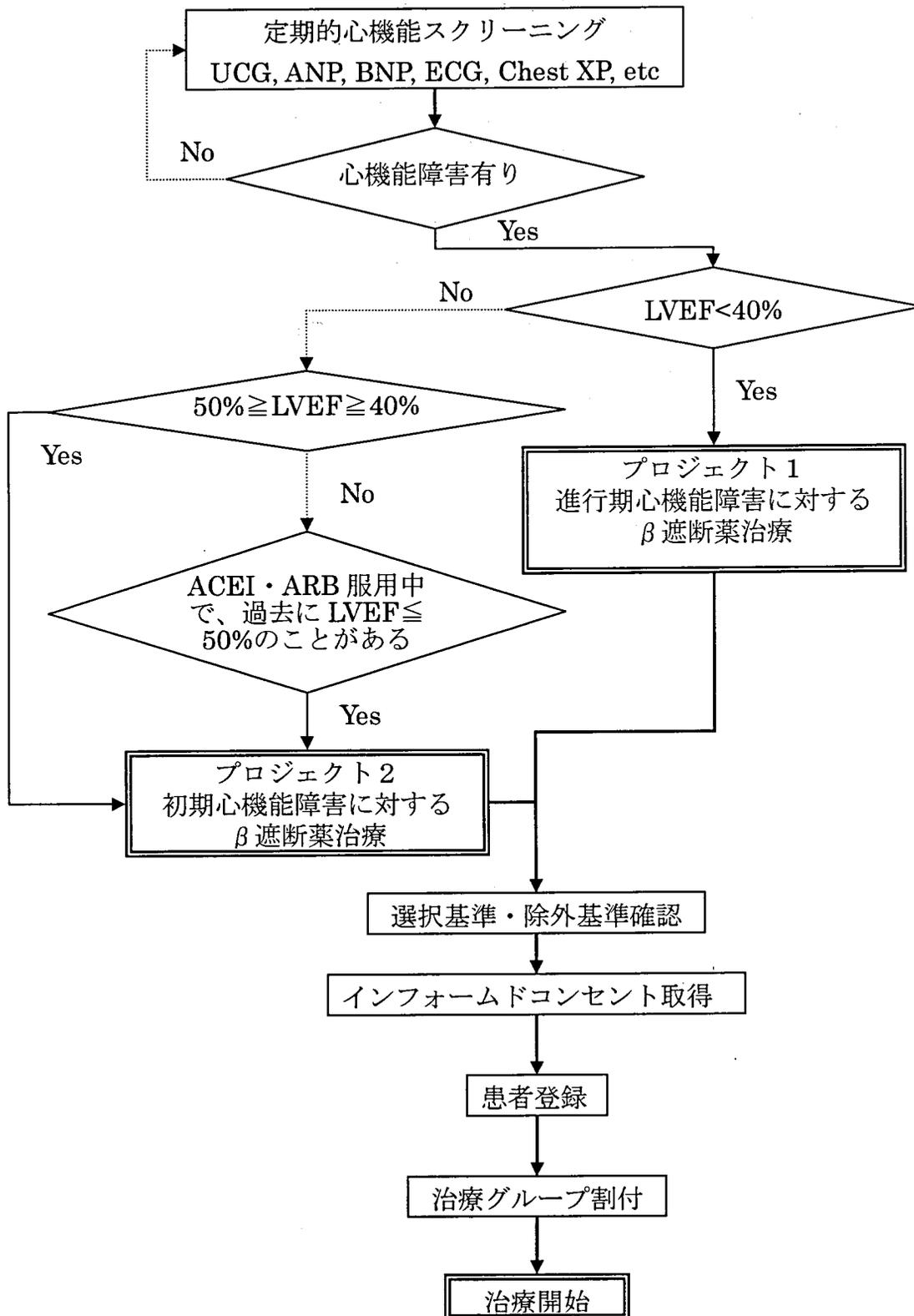
1. 倫理委員会申請.....	3
2. 患者選択と登録.....	4
1. DMD 心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療(プロジェクト1,2).....	4
2. DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療(プロジェクト3).....	5
3. 検査・治療の実際.....	6
1. プロジェクト1(DMD 進行期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	6
2. プロジェクト2(DMD 初期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	7
3. プロジェクト3(DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療).....	8

## 1. 倫理委員会申請

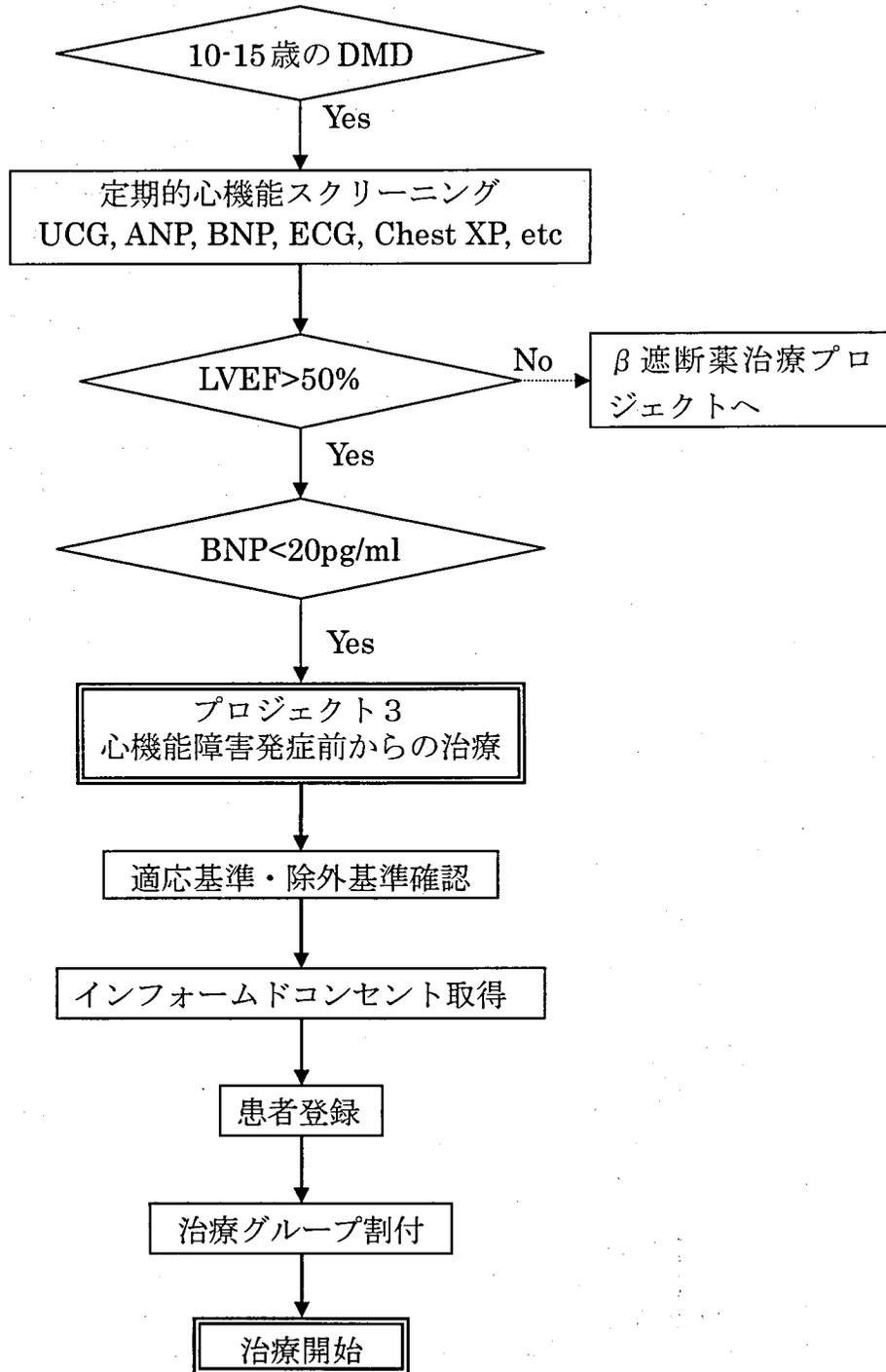


## 2. 患者選択と登録

### 1. DMD 心機能障害に対するβ遮断薬治療(プロジェクト1,2)

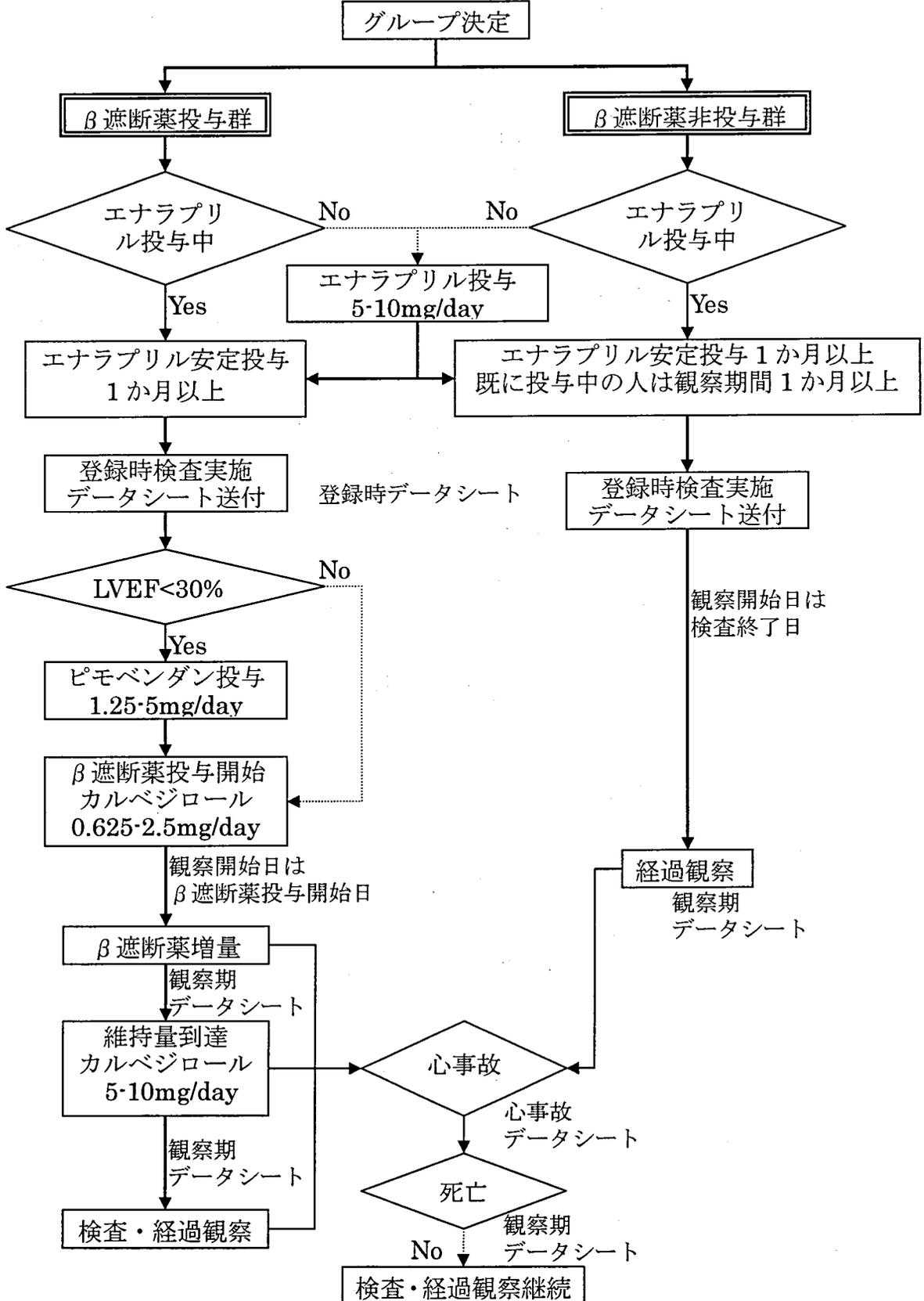


2. DMD 心機能障害予防に対するβ遮断薬治療(プロジェクト3)

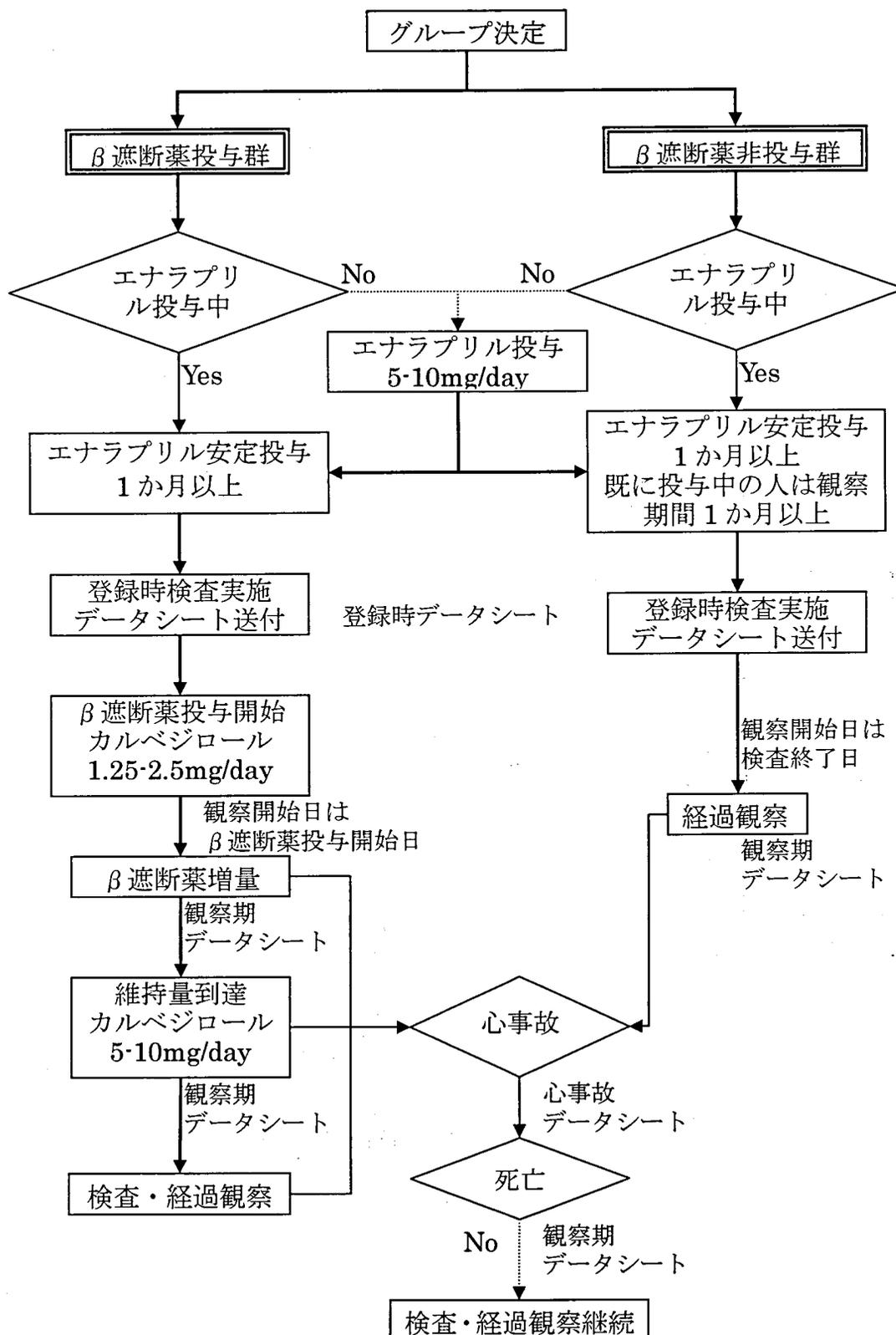


### 3. 検査・治療の実際

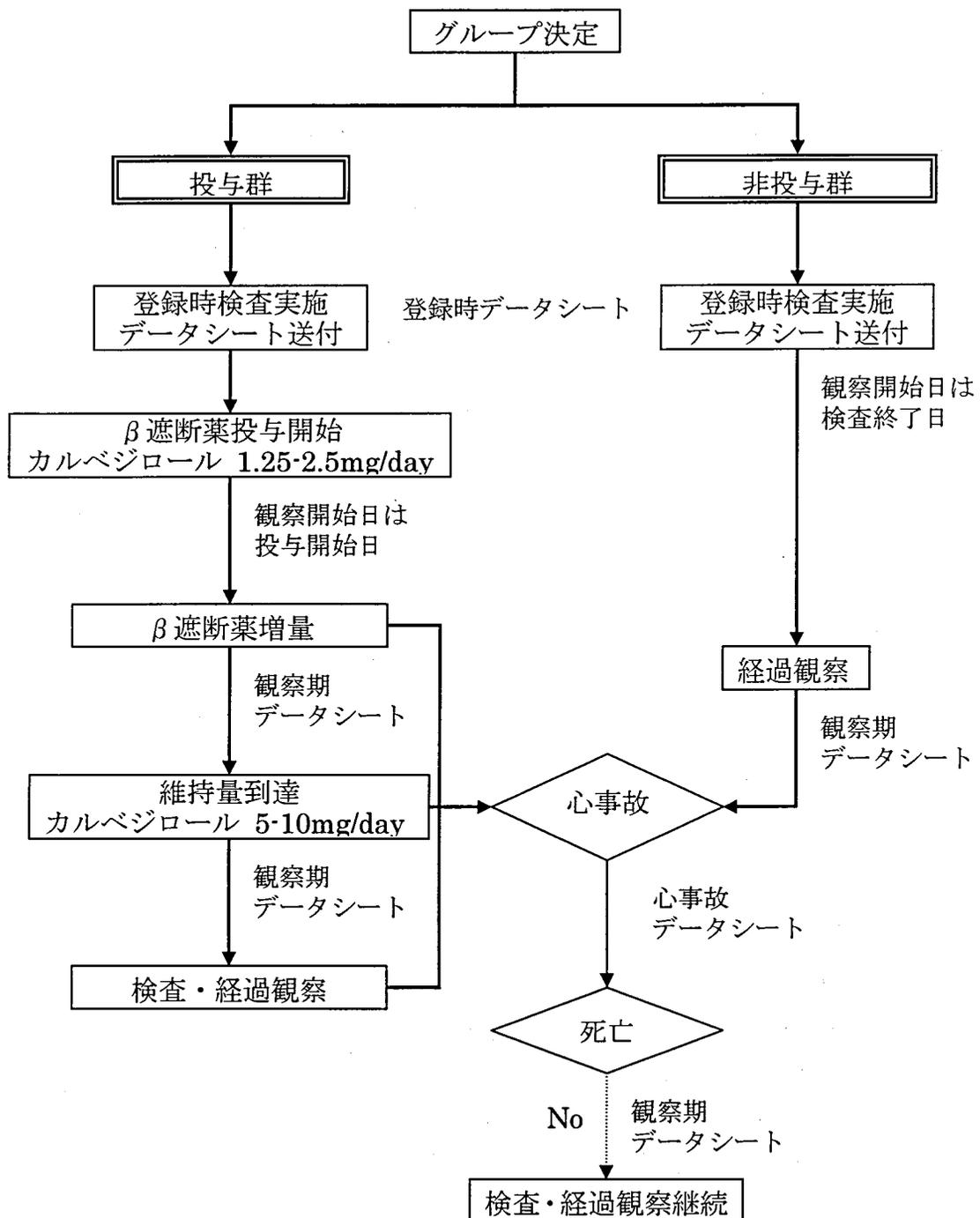
#### 1. プロジェクト1 (DMD 進行期心機能障害に対するβ遮断薬治療)



2. プロジェクト2 (DMD 初期心機能障害に対するβ遮断薬治療)



3. プロジェクト 3 (DMD 心機能障害予防に対する  $\beta$  遮断薬治療)



## II. 研究計画書

1. プロジェクト1 (DMD 進行期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療)..... 10
2. プロジェクト2 (DMD 初期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療) ..... 25
3. プロジェクト3 (DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療) ..... 40

## 1. プロジェクト 1 (DMD 進行期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療)

### 1. 課題名

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の進行期心機能障害に対する  $\beta$  遮断薬治療に関する多施設臨床研究

### 2. 背景

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)は、dystrophin の欠損により細胞膜の脆弱性が生じる。骨格筋・心筋の dystrophic change は、運動機能障害だけでなく、呼吸不全や心機能障害を引き起こし、生命予後を規定する重大な要因となる。呼吸不全に対しては、呼吸管理技術の進歩により生命予後の著明な延長をもたらした。さらに、携帯型呼吸器の普及により、在宅療養も可能になるなど生活範囲も拡大し、患者の QOL 向上に貢献している。

一方、心機能障害については、DMD は心移植の適応外で、長期間有効な補助循環装置も無い現状では、有効な代償手段が存在しないのが現実である。近年の国立療養所間のデータベース調査によれば、DMD の死因の第一は呼吸不全から、心不全へと変化している。DMD においては、心機能障害に対する内科的治療の確立が強く求められている。

現在、心不全に対して有効性が確立した薬剤として、angiotensin converting enzyme (ACE)阻害剤と  $\beta$  遮断薬が知られている。ACE 阻害剤については、本邦でも国立療養所による多施設研究で、DMD の心機能障害に対する有効性が示され、広く用いられている。一方、 $\beta$  遮断薬については、別表に掲げる如く様々な大規模試験において軽度から重度の心機能障害に対する有効性が広く認められている<sup>1-9)</sup>が、本邦ではいまだ DMD の心機能障害に対する一般的な治療法としては普及していない。その理由としては、小児<sup>10,11)</sup>や DMD<sup>12)</sup>におけるデータが少ないこと、導入期に一時的に心機能が低下する可能性があること、そのため導入の際に入院が原則となることなどが挙げられる。

このような現実を踏まえ、DMD 心機能障害における  $\beta$  遮断薬の有効性を確認し、できるだけリスクの少ない導入法を開発することは、エビデンスに基づいた本症の心不全治療を確立する上で欠かせない作業である。

### 3. 目的

- a. DMD 進行期心機能障害に対する  $\beta$  遮断薬の心機能改善効果の確認
- b. DMD 進行期心機能障害に対する  $\beta$  遮断薬の心事故減少効果の確認
- c. DMD 進行期心機能障害における  $\beta$  遮断薬の安全な導入法開発

### 4. 対象

#### a. 選択基準

- イ. 基礎疾患：DMD
- ロ. 年齢：年齢制限無し
- ハ. 心機能障害

Left ventricular ejection fraction (LVEF)<40%

## ニ. 併用薬剤

- ① ACE 阻害剤・angiotensin II receptor blocker (ARB)・spironolactone をすでに投与している場合は、固定した投与量で 1 か月以上継続して投与している
- ② 強心配糖体をすでに投与している場合は、固定した投与量で 1 か月以上継続して投与している

### b. 除外基準

- イ. 急性心不全の状態
- ロ. 活動性の気管支喘息合併
- ハ. 静注・経口カテコラミンまたは静注 phosphodiesterase III (PDEIII) 阻害剤を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ニ. 静注利尿剤を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ホ.  $\beta$  刺激剤・遮断薬を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ヘ. 経口剤でコントロール不能な重症不整脈の合併
- ト. II 度以上の atrioventricular (AV) block
- チ. 平均心拍数 60/min 未満または心拍数 50/min 未満の徐脈
- リ. 収縮期血圧 80mmHg 未満の低血圧
- ヌ. 補助循環使用中または過去 1 か月以内の使用
- ル. 外科手術の適応がある重症弁疾患の合併
- ヲ. コントロール不能な重症糖尿病合併
- ヾ. 重篤な脳・肝・腎・造血機能障害を有し、ACE 阻害剤・ $\beta$  遮断薬の投与が不適切と判断される症例
- カ. その他の理由で主治医が不相当と判断する場合

## 5. 方法

### a. インフォームドコンセント取得

適応となる患者・家族に対し本研究の主旨を説明し書面による同意を得る(別添説明文書・同意書参照)。無作為割付について同意が得られず、患者側で $\beta$  遮断剤の服用・非服用を自己選択した場合も、本研究で行う調査についての協力を求め、同意が得られれば患者登録を行う。無作為割付、調査への協力の何れにも同意が得られない患者は検討対象から除く。

※インフォームドコンセントは、対象者が 20 歳以上の成人の場合は本人から、15 歳以上 20 歳未満の患者では本人および保護者から、15 歳未満の患者では保護者から得る。15 歳未満の患者についても、本人の理解度に応じて可能な限り本人の同意を得る努力をする。精神発達遅滞などにより、本人に同意能力が無い場合は、保護者の同意を得る。

### b. 患者登録

適応となる患者について患者登録を実施する(別添症例登録票参照)

患者登録先:

長崎大学医学部保健学科 菊池泰樹

FAX: 095-849-7932

登録について疑問点がある場合、登録票送付後 1 週間以内に回答が来な

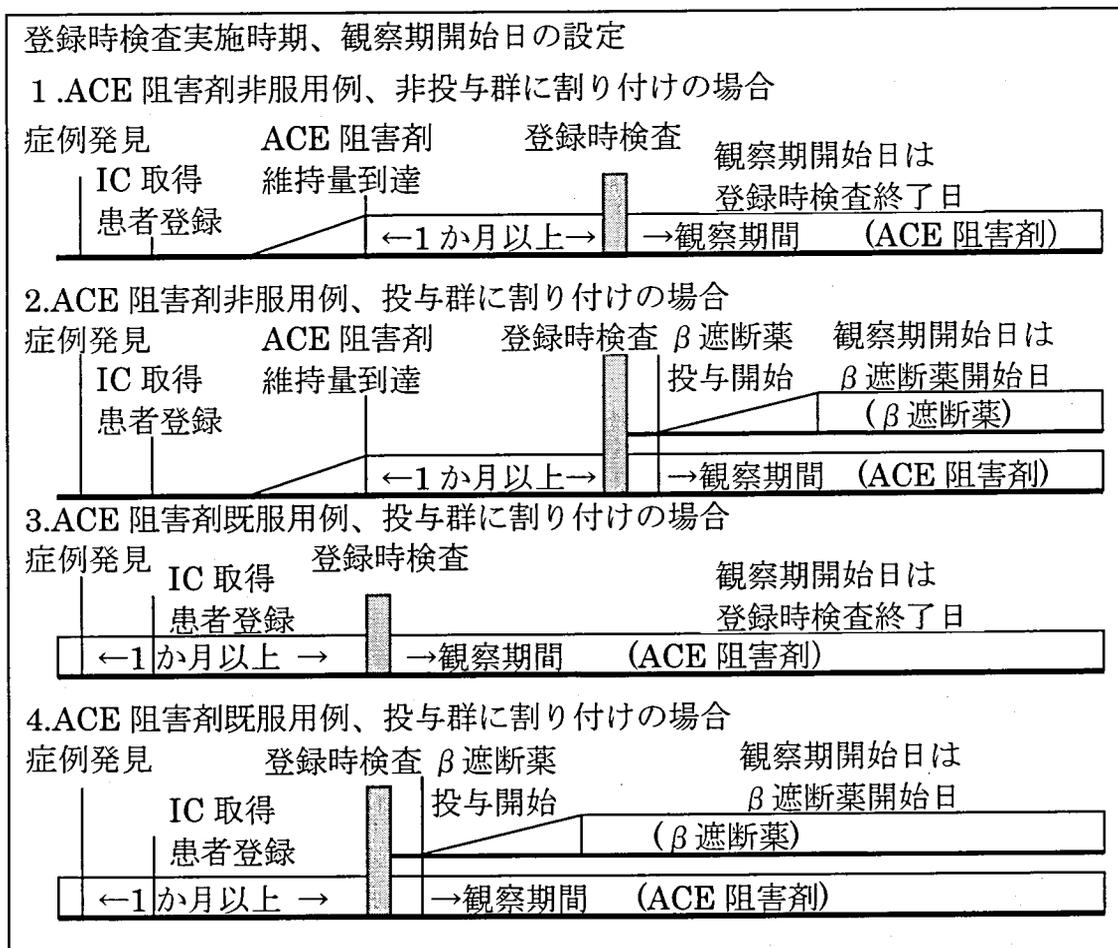
い場合は、菊池泰樹 ([tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)) または田村拓久 ([ttamura@kwthp.hosp.go.jp](mailto:ttamura@kwthp.hosp.go.jp)) にメールで問い合わせする。

c. 無作為割付

患者登録先では、患者登録と同時に別に定める割付方法に従って無作為割付を実施し、ACE 阻害剤単独群(非投与群)と ACE 阻害剤・β 遮断薬併用群(投与群)に振り分ける。治療法を自己選択した患者については、登録番号は発行するが、振り分けは行わない。バイアスの介入を避けるため、割付方法の詳細は割付責任者が研究終了まで保管し原則公開しない。

d. 基礎データ送付

プロトコールに従って、登録時(観察開始前)の検査を実施し、登録時(観察開始前)データシートを事務局(菊池泰樹: [tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)) に送付する。心エコーによる心機能評価は、患者登録前(症例発見時)と登録時検査実施時の最低 2 回実施する。この場合、登録時検査の心機能が選択基準外でも登録のやり直しなどは行わない。



e. 治療・観察開始

プロトコールに従って治療を開始、定期的に観察を行い各々データシート(観察期間中：観察期、心事故発生時：心事故、心臓カテーテル検査時：

心臓カテーテル検査)を記入、事務局(菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に送付する。

f. 併用禁止薬

$\beta$  刺激剤、carvedilol 以外の  $\beta$  遮断薬、 $\alpha$  遮断薬、 $\alpha\beta$  遮断薬は禁止。  
併用薬以外の ARB や ACE 阻害剤は禁止。

g. 併用制限薬

強心配糖体：観察期間中は投与量を変化させない。

経口抗不整脈剤：原則として観察期間中は投与量を変化させない(4 週以上の経口抗不整脈剤増量、2 週以上の静注抗不整脈剤使用が必要な不整脈の増悪は心事故として扱う)。減量・中止は構わない。

他の強心作用を有する経口薬剤(ノイキノン etc)：観察期間中は投与量を変化させない。

h. 併用可能薬

Prednisolone：投与量を明記する。

利尿剤：薬剤・投与量を明記する。

抗血小板剤・抗凝固剤：薬剤・投与量を明記する。

心機能への影響が少ないと考えられる薬剤(下剤、抗不安剤、睡眠剤、抗痙攣剤 etc)：薬剤・投与量を明記する。

6. 投与プロトコール

a. ACE 阻害剤の投与方法

ACE 阻害剤：新規に ACE 阻害剤を用いる場合、enalapril (維持量：5-10mg/day)を投与する。

※既に維持量(下記参照)の ACE 阻害剤・ARB が投与されている場合は、薬剤および投与量を変更しない。

ACE 阻害剤・ARB 維持量の目安

Captopril: 37.5-75mg/day

Lisinopril: 10-20mg/day

Losartan: 25-50mg/day

Valsartan: 40-80mg/day

$\beta$  遮断薬投与群は、ACE 阻害剤を新規導入する場合は ACE 阻害剤が維持量に到達して 1 か月以上経った時点で登録時(観察開始前)検査を実施する。また、既に ACE 阻害剤が投与されている場合は、観察期間を登録前検査(症例発見時)より 1 か月以上おいて登録時(観察開始前)検査を実施する。

$\beta$  遮断剤非投与群は、ACE 阻害剤を新規導入する場合は ACE 阻害剤が維持量に到達して 1 か月以上経った時点で登録時(観察開始前)検査を実施する。また、既に ACE 阻害剤が投与されている場合は、観察期間を登録前検査(症例発見時)より 1 か月以上おいて登録時(観察開始前)検査を実施する。登録時検査終了日を観察開始日(起点 0 日)とする。

登録時(観察開始前)検査実施後は観察期間中 ACE 阻害剤投与量は変化させない。

b.  $\beta$  遮断薬の投与法

$\beta$  遮断薬：Carvedilol(維持量：5-10mg/day)を投与する。

イ. 経口 PDEⅢ阻害剤投与

LVEF<30%の症例では、 $\beta$  遮断薬投与に先立ち経口利尿剤の増量、経口 PDEⅢ阻害剤 pimobendan (1.25-5.0mg/day) 投与を推奨する。

ロ.  $\beta$  遮断薬投与開始量

心機能に応じて下記の投与量で $\beta$  遮断薬を分2投与で開始する。

Carvedilol (0.625-1.25mg/day)

※併用群は、 $\beta$  遮断薬投与開始日を観察開始日(起点0日)とする。

$\beta$  遮断薬の投与は、少なくとも維持量到達までの期間は原則入院で実施する。

ハ. 増量

血圧低下や徐脈などのバイタルサイン、全身倦怠感や浮腫などに注意しながら、原則的に定率増量法(倍増)により1週毎に増量を図るが、状態によっては定量増量法を用いたり、増量間隔を延ばしても良い。

定率増量法(原則)：1.25mg→2.5mg→5mg→10mg

定量増量法(例)：1.25mg→2.5mg→(3.75mg→)5mg→(6.25mg→)7.5mg→(8.75mg→)10mg

※3 か月以内に維持量に到達しない場合は脱落とするが、経過観察・検査は同様に実施する。

ニ. 維持量

$\beta$  遮断薬の目標投与量は下記の通り

Carvedilol：10mg/day(分2：最大20mg/day)

※安静時平均心拍数 80/min 以下であることが望ましいが、20mg/day を超えての投与は行わない。Holter 心電図等による就寝中平均心拍数が 100/min を超える症例では、呼吸状態・甲状腺機能などを検索し適切な対応を取る。血圧低下や徐脈のため 10mg/day 投与が困難な場合は、5mg/day で維持する。

※ $\beta$  遮断薬が維持量で安定した場合は、経口 PDEⅢ阻害剤は慎重に減量・中止を試みるが、これができなくても観察を引き続き行う。

ホ. 増量期間中の心機能低下への対応

$\beta$  遮断薬増量中に心機能低下が疑われた場合は、以下のように対応する。

① 軽度の場合：その段階(もしくは1段階前)の投与量を維持して、経口利尿剤や経口 PDEⅢ阻害剤の調節(立ちくらみ・めまいなどには利尿剤減量、浮腫・体重増加には利尿剤増量など)で1週間程度観察し更に増量を試みる。増量が困難で $\beta$  遮断薬が3 か月以内に維持量に到達しない場合は脱落として扱うが、観察期間中の調査は同様に行う。

- ② 中等度以上の場合：一時的なβ遮断薬減量・中止、カテコラミン・静注PDEⅢ阻害剤、静注利尿剤、静注抗不整脈剤の投与を必要に応じて実施する。β遮断薬の15日以上中止、カテコラミン・静注PDEⅢ阻害剤・抗不整脈剤の15日以上投与、静注利尿剤の31日以上投与を行った場合は心事故として扱う。
- ③ 重度の場合：著明な血圧低下や徐脈のため、β遮断薬の継続を中止しなければならない状態になれば、心事故として扱う。
- ハ. 維持量到達後のイベントへの対応
- ① 心機能低下  
「ホ 増量期間中の心機能低下への対応」に準じて対応する。
- ② 血圧低下・徐脈  
漸減投与・一時的投与量減少で対応する。Carvedilol 5mg/dayでも防げない場合は心事故として扱う。
- ③ 不整脈  
抗不整脈剤を開始・変更した場合はその都度データシートにその旨記載する  
経口抗不整脈剤を31日以上投与・増量した場合、静注抗不整脈剤を15日以上投与した場合は心事故として扱う。
- ④ 心機能低下を伴う頻脈  
呼吸器の調整や甲状腺機能補正などによっても、就寝時平均心拍数が100/min以上で、LVEFがβ遮断薬開始時より10%以上低下した場合は心事故として扱う。
- ⑤ 喘息発作  
β遮断薬により喘息発作が誘発・増悪したと考えられる場合は、β遮断薬を中止し脱落として扱う。この場合も、観察期間中は引き続き検査などの評価を継続する。
- ⑥ 腎機能障害、電解質異常  
正常範囲を逸脱した、投与開始前時点から50%以上の血清creatinine・β2-microglobulin上昇、5.0mEq/L以上の血清K値の上昇を示した場合は、ACE阻害剤・ARBの減量・中止、利尿剤投与などで対処する。ACE阻害剤・ARBの15日以上中止、静注・経口利尿剤の31日以上投与・増量を行った場合は脱落として扱う。
- ⑦ 経口摂取困難  
感染症、消化器疾患などで一時的に経口・経腸摂取困難な場合は、減量・中止もやむを得ないが、中止期間が15日以上になった場合は脱落として扱う。その場合も、経過観察・検査は継続する。摂食機能低下に対しては、経管投与などで可能な限り投与する

⑧ 運動機能低下

運動機能低下による、装具の処方・変更(電動車椅子、リクライニング車 etc)は制限しないが、心負担の変化について把握するためデータシートにその旨記載する。

⑨ 呼吸機能低下

呼吸機能の悪化による、呼吸器装着、気管切開、酸素投与などは制限しないが、変更した場合はその都度データシートにその旨記載する。

⑩ 患者の転居・移動

患者が転居で同じ病院で経過観察できなくなった場合は、可能な限り班員施設に紹介して、継続して治療・観察を行う。それも困難な場合は、事務局(菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に連絡の上調査を中止する。

⑪ 患者・家族の申し出による治療変更・中止

患者側から、治療の変更・中止の意思表示があった場合は、意思を尊重する。この場合も、可能な限り観察は継続してデータシートを事務局(菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に送付する。患者側が観察も拒否した場合は事務局(菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に連絡の上調査を中止する。

ト. 心事故および重篤な(生命に危険のある)有害事象発生時の対応

① 心事故発生時

速やかに心事故データシートにこれを記載して事務局(菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に送付する。心事故後は最適と思われる治療法を優先して実施するが、経過観察期間中はプロトコールにしたがって引き続き検査などの評価を継続し、観察期データシートに記載する。

② 心事故以外の重篤な(生命に危険のある)有害事象発生時

速やかに観察期データシートに記載して事務局(菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に送付する。有害事象に対しては最適と思われる治療法を優先して実施するが、経過観察期間中はプロトコールにしたがって引き続き検査などの評価を継続する。

7. 観察期間

観察開始後 24 ヶ月

8. 評価

Primary end point : 心事故

Secondary end point : LVEF、BNP

a. 心事故(Cardiac event)

イ. 心不全の悪化

- ① β遮断薬投与の15日以上中止
- ② 静注カテコラミン、静注PDEⅢ阻害剤の15日以上投与
- ③ 静注利尿剤の31日以上投与

ロ. 心血管系合併症(不整脈、著明な血圧低下など)

静注抗不整脈剤の15日以上投与、経口抗不整脈剤の31日以上増量など

ハ. 心不全による入院、心不全死または不整脈死

b. 心収縮性の評価(登録時、3か月、6か月、以後6か月毎、心事故時に実施)心エコー法(Pombo法)で左室駆出率を算出する。

※心室径はAmerican Heart Association (AHA)が推奨する方法<sup>13)</sup>に準拠して、原則長軸像からM mode法で計測するが、変形などのため困難な場合は同一患者で統一した方法で計測する)

LVEFが10%以上増加	→ 改善
LVEFが5%以上10%未満増加	→ やや改善
LVEFが5%未満の増減	→ 不変
LVEFが5%以上10%未満減少	→ やや悪化
LVEFが10%以上減少	→ 悪化

c. その他の評価項目

イ. 必須項目(①-⑥は登録時、1か月、2か月、3か月、以後3か月毎、心事故時に実施)

- ① 副作用、有害事象(生命に危険のある重篤な事象を含む)
- ② 診察所見(自覚症状、運動・呼吸機能等)
- ③ 身体所見(血圧、心雑音、浮腫 etc)
- ④ 胸部レントゲン(心胸郭比, etc)
- ⑤ 心電図(心拍数、調律)
- ⑥ 血液検査(検血、Na, K, Cl, UA, BUN, Crnn, T.Bil, AST, ALT, γ-GTP, CK, FBS, T.Chol, TG, NE, BNP, β2-microglobulin)
- ⑦ 心エコー(登録時、3か月、6か月、以後6か月ごと、心事故時に実施: 拡張期・収縮期径, 左室壁厚, E, A, E/A, 減速時間, 弁閉鎖不全)

※心エコーは、患者登録前(症例発見時)と登録時検査実施時の少なくとも2回実施する。投与群では1か月も実施することが望ましい。病状に合わせて適宜追加

- ⑧ ホルター心電図(登録時、3か月、6か月、以後6か月ごと、心事故時に実施: 心拍数、不整脈性状)

※投与群では1か月、9か月も実施することが望ましい。病状に合わせて適宜追加

- ⑨ spirogram(登録時、6か月、以後6か月ごと、心事故時に実施：  
FVC, %FVC)

ロ. 努力項目

- ① 心エコー (Tei index)  
② 血液検査 (ANP、レニン、アルドステロン、アンギオテンシン II、  
エンドセリン 1、インターロイキン-6、可溶性 TNF 受容体-1、ト  
ロポニン I、ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白)  
※血清・血漿(EDTA-2Na)を保存しておくことが望ましい。  
③ 動脈血ガス  
④ MIBG 心筋シンチ(登録時、6か月、12か月、24か月、心事故時：  
心縦隔比(early/delay), washout rate)  
⑤ RI による心室駆出率 (登録時、6か月、12か月、24か月、心事故  
時：LVEF)  
※Gate 法または Pool 法、同一患者は同一方法で計測  
⑥ 心臓カテーテル検査

ハ. その他

- ① 呼吸管理・栄養管理・装具などに変更が生じた場合は時期、変更  
内容を記録する  
② 感染症など心不全以外の要因による入院も記録する

9. 調査からの脱落基準

- a. 著明な腎機能障害、電解質異常の出現  
b. 喘息発作の出現・増悪  
c. 患者・家族から脱落の意思表示があった場合  
d. 3ヶ月内にβ遮断薬が維持量に到達しない場合  
e. 15日以上のACE阻害剤、β遮断薬投与中止

※脱落后にいかなる治療を行うにしても、観察期間中はプロトコールにしたが  
って引き続き検査などの評価を継続する。ただし、患者・家族が follow up を  
拒否した場合はその限りでない。脱落例が生じた場合は、遅滞なく事務局（菊  
池泰樹：tigers@net.nagasaki-u.ac.jp）に連絡する。

10. データ収集

投与前、投与後のデータは定期的にデータシート(Visit type)に記入し、その  
都度事務局（菊池泰樹：tigers@net.nagasaki-u.ac.jp）に送付する。データシ  
ートは、時期に応じて下記の種類を使用する。

- # 1 登録時：登録時(観察開始前)データシート  
# 2 観察期間：観察期データシート  
# 3 心事故発生時：心事故データシート  
# 4 心臓カテーテル検査施行時：心臓カテーテル検査データシート

これらのデータシートは、研究班ホームページにファイルメーカーPro Ver

5.0形式の最新の書式ファイルを置く。Visit 毎にデータシートに入力し、E-mail または郵送でファイルを事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に送付する。

#### 11. イベント監視委員会・中間解析

イベント監視委員会を設置する。イベント監視委員会は最終解析を実施するまでの間に重篤な有害事象などのイベント発生例について評価・解析を行い、その結果に基づいて試験の継続中止について主任研究者に勧告を行う。規約違反例、中止例、脱落例などの問題症例の取り扱いについても解析前に協議決定する。

解析担当者は、定期的に収集されたデータについて解析を行う。バイアスの介入を避けるため、研究期間中は基本的に解析結果を公表しないが、中間解析で群間の治療成績に差が見られた場合は、イベント監視委員会で協議の上、試験の継続中止、解析結果の公表について主任研究者に勧告を行う。

#### 12. 期待される成果

DMD 進行期心機能障害において、より安全な $\beta$ 遮断薬導入法を開発し、エビデンスに基づいた標準的治療法を確立する。これにより、心機能障害悪化の予防・改善が得られれば、生命予後の改善・生活範囲拡大などの利益が生じ、患者にとって福音となる。

#### 13. 倫理委員会

各施設の倫理委員会で承認を得る（別添倫理委員会申請書案参照）。施設で倫理委員会を開催することが困難な場合、院長が国立精神・神経センター武蔵病院の倫理委員会に審査を委託する。倫理委員会で承認が得られた施設は、その旨事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に連絡する。

#### 14. 研究組織

本研究は、「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究」班(川井班)での多施設共同研究として施行する。本研究は以下の研究組織により計画し実施する。

##### 主任研究者

国立療養所川棚病院内科

田村拓久

国立療養所刀根山病院神経内科

松村 剛

##### コントローラー・解析担当者

長崎大学医学部保健学科

菊池泰樹

高知大学理学部

野間口謙太郎

西南学院大学文学部

安楽和夫

##### イベント監視委員

国立循環器病センター心臓内科

安村良男

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

池田宇一

長崎大学医学部保健学科

菊池泰樹

高知大学理学部  
西南学院大学文学部  
事務局  
長崎大学医学部保健学科

野間口謙太郎  
安楽和夫  
菊池泰樹

## 15. その他

研究期間中に、予測されていない事態が発生し対処方法が分からない場合は、次の順に連絡(原則的に E-mail を使用)を取り、対処法を相談する。頻度の高い質問と回答については、班会議のホームページに FAQ の形で掲載する。

イ. 国立療養所川棚病院内科 田村拓久

TEL: 0956-82-3121, FAX: 0956-83-3710

E-mail: [tttamura@kwthp.hosp.go.jp](mailto:tttamura@kwthp.hosp.go.jp)

ロ. 国立療養所刀根山病院神経内科 松村 剛

TEL: 06-6853-2001, FAX: 06-6853-3127

E-mail: [matumura@toneyama.hosp.go.jp](mailto:matumura@toneyama.hosp.go.jp)

研究期間中に両群で明らかな治療効果の差を認めた場合は、無作為割付を中止。全員を有効性の高い治療法へ切り替える。その他の理由により、研究期間中に計画書の変更を余儀なくされる場合、研究全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合、主任研究者は速やかにその旨を理由と共に班員全員に伝える。

表.  $\beta$  遮断薬の心不全に対するこれまでの主な多施設研究の成績

試験名	疾患	心機能	試験薬	一次 endpoint	結果
MDC <sup>1)</sup> (1993)	DCM n:383	II~III EF<0.4	Metprolol	死亡・心移植	有効
CIBIS <sup>2)</sup> (1994)	CHF n:641	III~IV EF<0.4	Bisoprolol	死亡	有効
MOCHA <sup>4)</sup> (1996)	CHF n:345	II~IV EF $\leq$ 0.35	Carvedilol	運動耐容能・死亡率 EF・QOL・NYHA	有効
PRECISE <sup>5)</sup> (1996)	CHF n:276	II EF $\leq$ 0.35	Carvedilol	運動耐容能・心入院 EF・QOL・NYHA	有効
CIBIS-II <sup>6)</sup> (1999)	CHF n:2647	III~IV EF<0.35	Bisoprolol	死亡	有効
MERIT-HF <sup>7)</sup> (1999)	CHF n:3991	II~IV EF<0.4	Metprolol	死亡	有効
MUCHA <sup>8)</sup> (2000)	CHF n:173	II~III EF $\leq$ 0.4	Carvedilol	症状・LVEF・心事故 死亡・NYHA	有効
COPERNICUS <sup>9)</sup> (2001)	CHF n:2289	III~IV EF $\leq$ 0.25	Carvedilol	死亡	有効

## 参考文献

- 1). Waagstein F, Bristow MR, et al.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 342 :1441-1446, 1993
- 2). CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 90:1765-1773, 1994
- 3). Packer M, Bristow MR, et al.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patient with chronic heart failure. U.S. carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334 : 1349-1355, 1996
- 4). Bristow MR, Gilbert EM, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 94:2807-16, 1996
- 5). Packer M, Colucci WS, et al.: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 94:2793-2799, 1996
- 6). CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353:9-13, 1999
- 7). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001-2007, 1999
- 8) Handa S, Hosoda S, et al: Multicenter carvedilol heart failure assessment trial (MUCHA) *J Card Fail* 6 (suppl.3) 81, 2000
- 9). Eichhorn EJ and Bristow MR: The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2: 20-23, 2001
- 10). Luke A, Bruns MD, et al.: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 138: 505-511, 2001
- 11). Shaddy RE, Tani LY, et al.: Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 18: 269-274, 1999
- 12). Ishikawa Y, Bach JR, et al.: Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 137:895-902, 1999

13). Schiller NB, Shah PM, et al.: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 2:358-67, 1989

## DMD 進行期心機能障害 β 遮断薬治療検査予定表

Name: \_\_\_\_\_

ID: \_\_\_\_\_

検査不要

観察開始日：200 年 月 日

必須項目

	登録時	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月
自覚症状							
身体所見							
運動機能							
呼吸機能							
Vital sign							
Chest Xp							
ECG							
血液検査 BNP 他							
UCG							
Holter ECG							
Spirogram							

努力項目

UCG(Tei index)							
MIBG							
ABG							
血液検査 ANP 他							

必須項目

	15ヶ月	18ヶ月	21ヶ月	24ヶ月	心事故
自覚症状					
身体所見					
運動機能					
呼吸機能					
Vital sign					
Chest Xp					
ECG					
血液検査 BNP 他					
UCG					
Holter ECG					
Spirogram					

努力項目

UCG(Tei index)					
MIBG					
ABG					
血液検査 ANP 他					

## 2. プロジェクト 2 (DMD 初期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療)

### 1. 課題名

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の初期心機能障害に対する  $\beta$  遮断薬治療に関する多施設臨床研究

### 2. 背景

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)は、dystrophin の欠損により細胞膜の脆弱性が生じる。骨格筋・心筋の dystrophic change は、運動機能障害だけでなく、呼吸不全や心機能障害を引き起こし、生命予後を規定する重大な要因となる。呼吸不全に対しては、呼吸管理技術の進歩により生命予後の著明な延長をもたらした。さらに、携帯型呼吸器の普及により、在宅療養も可能になるなど生活範囲も拡大し、患者の QOL 向上に貢献している。

一方、心機能障害については、DMD は心移植の適応外で、長期間有効な補助循環装置も無い現状では、有効な代償手段が存在しないのが現実である。近年の国立療養所間のデータベース調査によれば、DMD の死因の第一は呼吸不全から、心不全へと変化している。DMD においては、心機能障害に対する内科的治療の確立が強く求められている。

現在、心不全に対して有効性が確立した薬剤として、angiotensin converting enzyme (ACE)阻害剤と  $\beta$  遮断薬が知られている。ACE 阻害剤については、本邦でも国立療養所による多施設研究で、DMD の心機能障害に対する有効性が示され、広く用いられている。一方、 $\beta$  遮断薬については、別表に掲げる如く様々な大規模試験<sup>1-9)</sup>において軽度から重度の心機能障害に対する有効性が広く認められているが、本邦ではいまだ DMD の心機能障害に対する一般的な治療法としては普及していない。その理由としては、小児<sup>10,11)</sup>や DMD<sup>12)</sup>におけるデータが少ないこと、導入期に一時的に心機能が低下する可能性があること、そのため導入の際に入院が原則となることなどが挙げられる。

このような現実を踏まえ、DMD 心機能障害における  $\beta$  遮断薬の有効性を確認し、できるだけリスクの少ない導入法を開発することは、エビデンスに基づいた本症の心不全治療を確立する上で欠かせない作業である。

### 3. 目的

- a. DMD 初期心機能障害に対する  $\beta$  遮断薬の心機能改善効果・増悪予防効果の確認
- b. DMD 初期心機能障害に対する  $\beta$  遮断薬の心事故減少効果の確認
- c. DMD 初期心機能障害における  $\beta$  遮断薬の安全な導入法開発

### 4. 対象

#### a. 選択基準

- イ. 基礎疾患：DMD
- ロ. 年齢：年齢制限無し
- ハ. 心機能障害

Left ventricular ejection fraction (LVEF) 40%以上 50%以下

登録時の LVEF が 40%以上 50%以下、または既に ACE 阻害剤などの投与を受けている人では LVEF が一度でも 50%以下になったことがあり、登録時 40%以上保たれている。

ニ. 併用薬剤

- ① ACE 阻害剤・angiotensin II receptor blocker (ARB)・spironolactone をすでに投与している場合は、固定した投与量で 1 か月以上継続して投与している
- ② 強心配糖体をすでに投与している場合は、固定した投与量で 1 か月以上継続して投与している

b. 除外基準

- イ. 急性心不全の状態
- ロ. 活動性の気管支喘息合併
- ハ. 静注・経口カテコラミンまたは静注 phosphodiesterase III (PDEIII) 阻害剤を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ニ. 静注利尿剤を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ホ.  $\beta$  刺激剤・遮断薬を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ヘ. 経口剤でコントロール不能な重症不整脈の合併
- ト. II 度以上の atrioventricular (AV) block
- チ. 平均心拍数 60/min 未満または心拍数 50/min 未満の徐脈
- リ. 収縮期血圧 80mmHg 未満の低血圧
- ヌ. 補助循環使用中または過去 1 か月以内の使用
- ル. 外科手術の適応がある重症弁疾患の合併
- ヲ. コントロール不能な重症糖尿病合併
- リ. 重篤な脳・肝・腎・造血機能障害を有し、ACE 阻害剤・ $\beta$  遮断薬の投与が不適切と判断される症例
- カ. その他の理由で主治医が不相当と判断する場合

5. 方法

a. インフォームドコンセント取得

適応となる患者・家族に対し本研究の主旨を説明し書面による同意を得る(別添説明文書・同意書参照)。無作為割付について同意が得られず、患者側で $\beta$  遮断剤の服用・非服用を自己選択した場合も、本研究で行う調査についての協力を求め、同意が得られれば患者登録を行う。無作為割付、調査への協力の何れにも同意が得られない患者は検討対象から除く。

※インフォームドコンセントは、対象者が 20 歳以上の成人の場合は本人から、15 歳以上 20 歳未満の患者では本人および保護者から、15 歳未満の患者では保護者から得る。15 歳未満の患者についても、本人の理解度に応じて可能な限り本人の同意を得る努力をする。精神発達遅滞などにより、本人に同意能力が無い場合は、保護者の同意を得る。

b. 患者登録

適応となる患者について患者登録を実施する(別添症例登録票参照)  
患者登録先：

長崎大学医学部保健学科 菊池泰樹

FAX: 095-849-7932

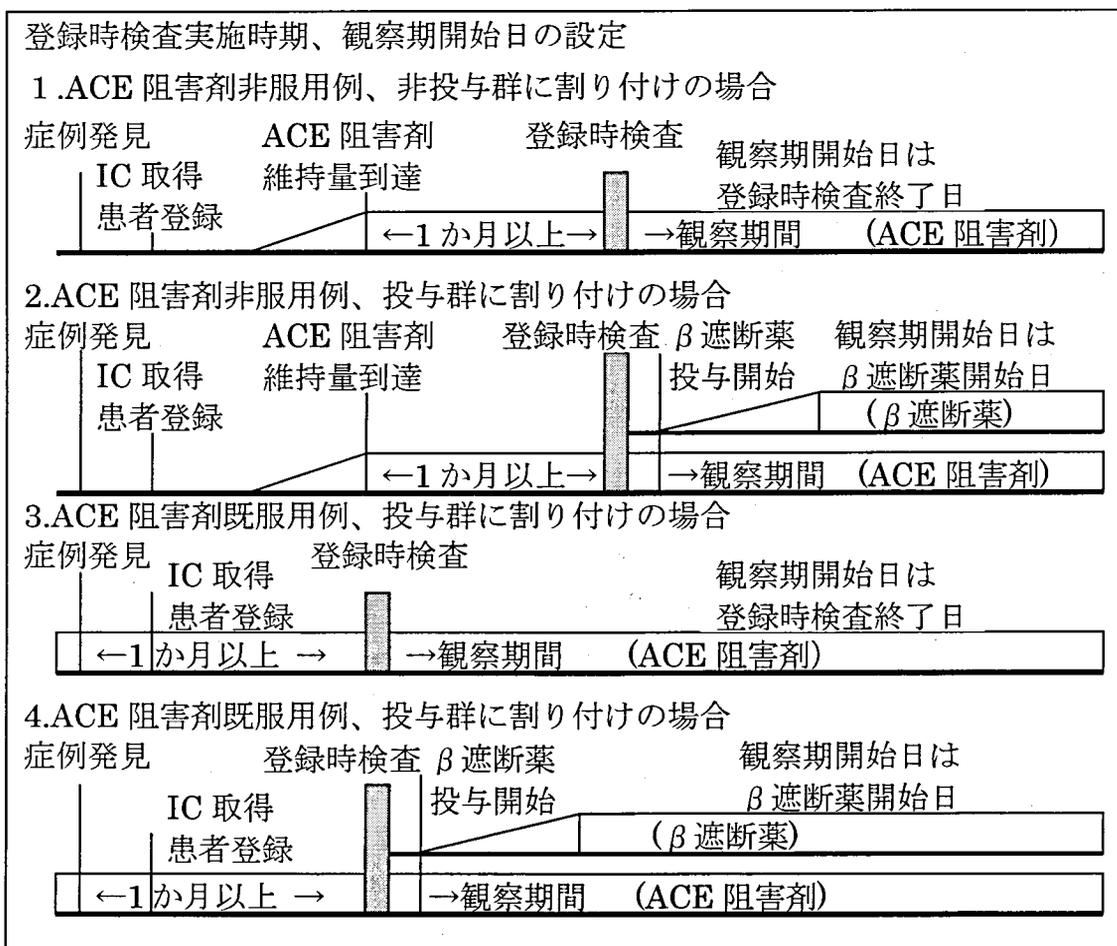
登録について疑問点がある場合、登録票送付後1週間以内に回答が来ない場合は、菊池泰樹 ([tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)) または田村拓久 ([ttamura@kwthp.hosp.go.jp](mailto:ttamura@kwthp.hosp.go.jp)) にメールで問い合わせる。

c. 無作為割付

患者登録先では、患者登録と同時に別に定める割付方法に従って無作為割付を実施し、ACE 阻害剤単独群(非投与群)と ACE 阻害剤・β 遮断薬併用群(投与群)に振り分ける。治療法を自己選択した患者については、登録番号は発行するが、振り分けは行わない。バイアスの介入を避けるため、割付方法の詳細は割付責任者が研究終了まで保管し原則公開しない。

d. 基礎データ送付

プロトコルに従って、登録時(観察開始前)の検査を実施し、登録時(観察開始前)データシートを事務局(菊池泰樹: [tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)) に送付する。心エコーによる心機能評価は、患者登録前(症例発見時)と登録時検査実施時の最低2回実施する。この場合、登録時検査の心機能が選択基準外でも登録のやり直しなどは行わない。



e. 治療・観察開始

プロトコールに従って治療を開始、定期的に観察を行い各々データシート(観察期間中：観察期、心事故発生時：心事故、心臓カテーテル検査時：心臓カテーテル検査)を記入、事務局(菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に送付する。

f. 併用禁止薬

$\beta$  刺激剤、carvedilol 以外の  $\beta$  遮断薬、 $\alpha$  遮断薬、 $\alpha\beta$  遮断薬は禁止。  
併用薬以外の ARB や ACE 阻害剤は禁止。

g. 併用制限薬

強心配糖体：観察期間中は投与量を変化させない。

経口抗不整脈剤：原則として観察期間中は投与量を変化させない(4 週以上の経口抗不整脈剤増量、2 週以上の静注抗不整脈剤使用が必要な不整脈の増悪は心事故として扱う)。減量・中止は構わない。

他の強心作用を有する経口薬剤(ノイキノン etc)：観察期間中は投与量を変化させない。

h. 併用可能薬

Prednisolone：投与量を明記する。

利尿剤：薬剤・投与量を明記する。

抗血小板剤・抗凝固剤：薬剤・投与量を明記する。

心機能への影響が少ないと考えられる薬剤(下剤、抗不安剤、睡眠剤、抗痙攣剤 etc)：薬剤・投与量を明記する。

6. 投与プロトコール

a. ACE 阻害剤の投与方法

ACE 阻害剤：新規に ACE 阻害薬を用いる場合、enalapril (維持量：5-10mg/day)を投与する。

※既に維持量(下記参照)の ACE 阻害剤・ARB が投与されている場合は、薬剤および投与量を変更しない。

ACE 阻害剤・ARB 維持量の目安

Captopril: 37.5-75mg/day

Lisinopril: 10-20mg/day

Losartan: 25-50mg/day

Valsartan: 40-80mg/day

$\beta$  遮断薬投与群は、ACE 阻害剤を新規導入する場合は ACE 阻害剤が維持量に到達して 1 か月以上経った時点で登録時(観察開始前)検査を実施する。また、既に ACE 阻害剤が投与されている場合は、観察期間を登録前検査(症例発見時)より 1 か月以上において登録時(観察開始前)検査を実施する。

$\beta$  遮断剤非投与群は、ACE 阻害剤を新規導入する場合は ACE 阻害剤が維持量に到達して 1 か月以上経った時点で登録時(観察開始前)検査を実施する。また、既に ACE 阻害剤が投与されている場合は、観察期間を登録前検査(症例発見時)より 1 か月以上において登録時(観察開始前)検査を実施

する。登録時検査終了日を観察開始日(起点0日)とする。

登録時(観察開始前)検査実施後は観察期間中 ACE 阻害剤投与量は変化させない。

b.  $\beta$  遮断薬の投与方法

$\beta$  遮断薬：Carvedilol(維持量：5-10mg/day)を投与する。

i.  $\beta$  遮断薬投与開始量

心機能に応じて下記の投与量で $\beta$ 遮断薬を分2投与で開始する。

Carvedilol (1.25mg/day)

※併用群は、 $\beta$ 遮断薬投与開始日を観察開始日(起点0日)とする。

ii. 増量

血圧低下や徐脈などのバイタルサイン、全身倦怠感や浮腫などに注意しながら、原則的に定率増量法(倍增)により増量を図る。増量の間隔は、問題がなければ入院の場合1週程度、外来の場合は1週・1か月程度をめどに実施する。

例：入院の場合  $1.25\text{mg} \xrightarrow[2\text{w}]{1\text{w}} 2.5\text{mg} \xrightarrow[2\text{w}]{1\text{w}} 5\text{mg} \xrightarrow[1\text{m}]{1\text{w}} 10\text{mg}$   
外来の場合  $1.25\text{mg} \rightarrow 2.5\text{mg} \rightarrow 5\text{mg} \rightarrow 10\text{mg}$

※3か月以内に維持量に到達しない場合は脱落とするが、経過観察・検査は同様に実施する。

iii. 維持量

$\beta$  遮断薬の目標投与量は下記の通り

Carvedilol：10mg/day(分2：最大20mg/day)

※安静時平均心拍数 80/min 以下であることが望ましいが、20mg/day を超えての投与は行わない。Holter 心電図等による就寝中平均心拍数が 100/min を超える症例では、呼吸状態・甲状腺機能などを検索し適切な対応を取る。血圧低下や徐脈のため 10mg/day 投与が困難な場合は、5mg/day で維持する。

iv. 増量期間中の心機能低下への対応

$\beta$  遮断薬増量中に心機能低下が疑われた場合は、以下のように対応する。

- ① 軽度の場合：その段階(もしくは1段階前)の投与量を維持して、経口利尿剤や経口 PDEⅢ阻害剤の調節(立ちくらみ・めまいなどには利尿剤減量、浮腫・体重増加には利尿剤増量など)で1週間程度観察し更に増量を試みる。増量が困難で $\beta$ 遮断薬が3か月以内に維持量に到達しない場合は脱落として扱うが、観察期間中の調査は同様に行う。
- ② 中等度以上の場合：一時的な $\beta$ 遮断薬減量・中止、カテコラミン・静注 PDEⅢ阻害剤、静注利尿剤、静注抗不整脈剤の投与を必要に応じて実施する。 $\beta$ 遮断薬の15日以上中止、カテコラミン・静注 PDEⅢ阻害剤・抗不整脈剤の15日以上投与、静注利尿剤の31

日以上の投与を行った場合は心事故として扱う。

- ③ 重度の場合：著明な血圧低下や徐脈のため、 $\beta$ 遮断薬の継続を中止しなければならない状態になれば、心事故として扱う。

ホ. 維持量到達後のイベントへの対応

- ① 心機能低下

「ニ 増量期間中の心機能低下への対応」に準じて対応する。

- ② 血圧低下・徐脈

漸増投与・一時的投与量減少で対応する。Carvedilol 5mg/dayでも防げない場合は心事故として扱う。

- ③ 不整脈

抗不整脈剤の投与を開始・変更した場合はその都度データシートにその旨記載する

経口抗不整脈剤を31日以上投与・増量した場合、静注抗不整脈剤を15日以上投与した場合は心事故として扱う。

- ④ 心機能低下を伴う頻脈

呼吸器の調整や甲状腺機能補正などによっても、就寝時平均心拍数が100/min以上で、LVEFが $\beta$ 遮断薬開始時より10%以上低下した場合は心事故として扱う。

- ⑤ 喘息発作

$\beta$ 遮断薬により喘息発作が誘発・増悪したと考えられる場合は、 $\beta$ 遮断薬を中止し脱落として扱う。この場合も、観察期間中は引き続き検査などの評価を継続する。

- ⑥ 腎機能障害、電解質異常

正常範囲を逸脱した、投与開始前時点から50%以上の血清creatinine・ $\beta$ 2-microglobulin上昇、5.0mEq/L以上の血清K値の上昇を示した場合は、ACE阻害剤・ARBの減量・中止、利尿剤投与などで対処する。ACE阻害剤・ARBの15日以上中止、静注・経口利尿剤の31日以上投与・増量を行った場合は脱落として扱う。

- ⑦ 経口摂取困難

感染症、消化器疾患などで一時的に経口・経腸摂取困難な場合は、減量・中止もやむを得ないが、中止期間が15日以上になった場合は脱落として扱う。その場合も、経過観察・検査は継続する。摂食機能低下に対しては、経管投与などで可能な限り投与する

- ⑧ 運動機能低下

運動機能低下による、装具の処方・変更(電動車椅子、リクライニング車 etc)は制限しないが、心負担の変化について把握するためデータシートにその旨記載する。

⑨ 呼吸機能低下

呼吸機能の悪化による、呼吸器装着、気管切開、酸素投与などは制限しないが、変更した場合はその都度データシートにその旨記載する。

⑩ 患者の転居・移動

患者が転居で同じ病院で経過観察できなくなった場合は、可能な限り班員施設に紹介して、継続して治療・観察を行う。それも困難な場合は、事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に連絡の上調査を中止する。

⑪ 患者・家族の申し出による治療変更・中止

患者側から、治療の変更・中止の意思表示があった場合は、意思を尊重する。この場合も、可能な限り観察は継続してデータシートを事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に送付する。患者側が観察も拒否した場合は事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に連絡の上調査を中止する。

ハ. 心事故および重篤な（生命に危険のある）有害事象発生時の対応

① 心事故発生時

速やかに心事故データシートにこれを記載して事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に送付する。心事故後は最適と思われる治療法を優先して実施するが、経過観察期間中はプロトコールにしたがって引き続き検査などの評価を継続し、観察期データシートに記載する。

② 心事故以外の重篤な（生命に危険のある）有害事象発生時

速やかに観察期データシートに記載して事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に送付する。有害事象に対しては最適と思われる治療法を優先して実施するが、経過観察期間中はプロトコールにしたがって引き続き検査などの評価を継続する。

7. 観察期間

観察開始後 60 ヶ月

8. 評価

Primary end point : 心事故

Secondary end point : LVEF、BNP

a. 心事故(Cardiac event)

イ. 心不全の悪化

① β遮断薬投与の 15 日以上中止

② 静注カテコラミン、静注 PDEⅢ阻害剤の 15 日以上投与

- ③ 維持期における経口 PDEⅢ阻害剤の 31 日以上の投与
- ④ 静注利尿剤の 31 日以上の投与
- ロ. 心血管系合併症（不整脈、著明な血圧低下など）  
 静注抗不整脈剤の 15 日以上の投与、経口抗不整脈剤の 31 日以上の増量など
- ハ. 心不全による入院、心不全死または不整脈死
- b. 心収縮性の評価(登録時、3 か月、6 か月、以後 6 か月毎、心事故時に実施)  
 心エコー法(Pombo 法)で左室駆出率を算出する。  
※心室径は American Heart Association (AHA)が推奨する方法<sup>13)</sup>に準拠して、原則長軸像から M mode 法で計測するが、変形などのため困難な場合は同一患者で統一した方法で計測する)
- |                     |        |
|---------------------|--------|
| LVEF が 10%以上増加      | → 改善   |
| LVEF が 5%以上 10%未満増加 | → やや改善 |
| LVEF が 5%未満の増減      | → 不変   |
| LVEF が 5%以上 10%未満減少 | → やや悪化 |
| LVEF が 10%以上減少      | → 悪化   |
- c. その他の評価項目
- イ. 必須項目(①-⑥)は登録時、導入後 3 か月毎、心事故時に実施)
- ① 副作用、有害事象（生命に危険のある重篤な事象を含む）
  - ② 診察所見（自覚症状、運動・呼吸機能等）
  - ③ 身体所見(血圧、心雑音、浮腫, etc)
  - ④ 胸部レントゲン(胸郭比, etc)
  - ⑤ 心電図(心拍数、調律)
  - ⑥ 血液検査(検血、Na, K, Cl, UA, BUN, Crnn, T. Bil, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, CK, FBS, T. Chol, TG, NE, BNP,  $\beta$ 2-microglobulin)
  - ⑦ 心エコー(登録時、3 か月、6 か月、以後 6 か月毎、心事故時に実施：拡張期・収縮期径, 左室壁厚, E, A, E/A, 減速時間, 弁閉鎖不全)  
※心エコーは、患者登録前(症例発見時)と登録時検査実施時の少なくとも 2 回実施する。
  - ⑧ ホルター心電図(登録時、3 か月、6 か月、以後 6 か月毎、心事故時に実施：心拍数、不整脈性状)
  - ⑨ spirogram(登録時、6 か月、以後 6 か月毎、心事故時に実施：FVC, %FVC)
- ロ. 努力項目
- ① 心エコー (Tei index)
  - ② 血液検査 (ANP、レニン、アルドステロン、アンギオテンシン II、エンドセリン 1、インターロイキン-6、可溶性 TNF 受容体-1、トロポニン I、ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白)  
※血清・血漿(EDTA-2Na)を保存しておくことが望ましい。

- ③ 動脈血ガス
- ④ MIBG 心筋シンチ(登録時、12 か月、以後 12 か月毎、心事故時：心縦隔比(early/delay), washout rate)
- ⑤ RI による心室駆出率(登録時、12 か月、以後 12 か月毎、心事故時：LVEF)

※Gate 法または Pool 法、同一患者は同一方法で計測

- ⑥ 心臓カテーテル検査

#### ハ. その他

- ① 呼吸管理・栄養管理・装具などに変更が生じた場合は時期、変更内容を記録する
- ② 感染症など心不全以外の要因による入院も記録する

### 9. 調査からの脱落基準

- a. 著明な腎機能障害、電解質異常の出現
- b. 喘息発作の出現・増悪
- c. 患者・家族から脱落の意思表示があった場合
- d. 3ヶ月内にβ遮断薬が維持量に到達しない場合
- e. 15日以上ACE阻害剤、β遮断薬投与中止

※脱落后にいかなる治療を行うにしても、観察期間中はプロトコールにしたがって引き続き検査などの評価を継続する。ただし、患者・家族が follow up を拒否した場合はその限りでない。脱落例が生じた場合は、遅滞なく事務局(菊池泰樹：tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)に連絡する。

### 10. データ収集

投与前、投与後のデータは定期的にデータシート(Visit type)に記入し、その都度事務局(菊池泰樹：tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)に送付する。データシートは、時期に応じて下記の種類を使用する。

- # 1 登録時：登録時(観察開始前)データシート
- # 2 観察期間：観察期データシート
- # 3 心事故発生時：心事故データシート
- # 4 心臓カテーテル検査施行時：心臓カテーテル検査データシート

これらのデータシートは、研究班ホームページにファイルメーカーPro Ver 5.0形式の最新の書式ファイルを置く。Visit毎にデータシートに入力し、E-mailまたは郵送でファイルを事務局(菊池泰樹：tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)に送付する。

### 11. イベント監視委員会・中間解析

イベント監視委員会を設置する。イベント監視委員会は最終解析を実施するまでの間に重篤な有害事象などのイベント発生例について評価・解析を行い、その結果に基づいて試験の継続中止について主任研究者に勧告を行う。規約違反例、中止例、脱落例などの問題症例の取り扱いについても解析前に協議決定

する。

解析担当者は、定期的に収集されたデータについて解析を行う。バイアスの介入を避けるため、研究期間中は基本的に解析結果を公表しないが、中間解析で群間の治療成績に差が見られた場合は、イベント監視委員会で協議の上、試験の継続中止、解析結果の公表について主任研究者に勧告を行う。

## 12. 期待される成果

DMD 初期心機能障害において、安全性を確認しつつ外来投与法など負担の少ないβ遮断薬導入法を開発し、エビデンスに基づいた標準的治療法を確立する。これにより、心機能障害悪化の予防・改善が得られれば、生命予後の改善・生活範囲拡大などの利益が生じ、患者にとって福音となる。

## 13. 倫理委員会

各施設の倫理委員会で承認を得る(別添倫理委員会申請書案参照)。施設で倫理委員会を開催することが困難な場合、院長が国立精神・神経センター武蔵病院の倫理委員会に審査を委託する。倫理委員会で承認が得られた施設は、その旨事務局(菊池泰樹: [tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に連絡する。

## 14. 研究組織

本研究は、「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究」班(川井班)での多施設共同研究として施行する。本研究は以下の研究組織により計画し実施する。

### 主任研究者

国立療養所川棚病院内科

田村拓久

国立療養所刀根山病院神経内科

松村 剛

### コントローラー・解析担当者

長崎大学医学部保健学科

菊池泰樹

高知大学理学部

野間口謙太郎

西南学院大学文学部

安楽和夫

### イベント監視委員

国立循環器病センター心臓内科

安村良男

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

池田宇一

長崎大学医学部保健学科

菊池泰樹

高知大学理学部

野間口謙太郎

西南学院大学文学部

安楽和夫

### 事務局

長崎大学医学部保健学科

菊池泰樹

## 15. その他

研究期間中に、予測されていない事態が発生し対処方法が分からない場合は、次の順に連絡を取り(原則的に E-mail を使用)、対処法を相談する。頻度の高い質問と回答については、班会議のホームページに FAQ の形で掲載する。

イ. 国立療養所川棚病院内科 田村拓久

TEL: 0956-82-3121, FAX: 0956-83-3710

E-mail: [tttamura@kwthp.hosp.go.jp](mailto:tttamura@kwthp.hosp.go.jp)

ロ. 国立療養所刀根山病院神経内科 松村 剛

TEL: 06-6853-2001, FAX: 06-6853-3127

E-mail: [matumura@toneyama.hosp.go.jp](mailto:matumura@toneyama.hosp.go.jp)

研究期間中に両群で明らかな治療効果の差を認めた場合は、無作為割付を中止。全員を有効性の高い治療法へ切り替える。その他の理由により、研究期間中に計画書の変更を余儀なくされる場合、研究全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合、主任研究者は速やかにその旨を理由と共に班員全員に伝える。

表.  $\beta$  遮断薬の心不全に対するこれまでの主な多施設研究の成績

試験名	疾患	心機能	試験薬	一次 endpoint	結果
MDC <sup>1)</sup> (1993)	DCM n:383	II~III EF<0.4	Metprolol	死亡・心移植	有効
CIBIS <sup>2)</sup> (1994)	CHF n:641	III~IV EF<0.4	Bisoprolol	死亡	有効
MOCHA <sup>4)</sup> (1996)	CHF n:345	II~IV EF $\leq$ 0.35	Carvedilol	運動耐容能・死亡率 EF・QOL・NYHA	有効
PRECISE <sup>5)</sup> (1996)	CHF n:276	II EF $\leq$ 0.35	Carvedilol	運動耐容能・心入院 EF・QOL・NYHA	有効
CIBIS-II <sup>6)</sup> (1999)	CHF n:2647	III~IV EF<0.35	Bisoprolol	死亡	有効
MERIT-HF <sup>7)</sup> (1999)	CHF n:3991	II~IV EF<0.4	Metprolol	死亡	有効
MUCHA <sup>8)</sup> (2000)	CHF n:173	II~III EF $\leq$ 0.4	Carvedilol	症状・LVEF・心事故 死亡・NYHA	有効
COPERNICUS <sup>9)</sup> (2001)	CHF n:2289	III~IV EF $\leq$ 0.25	Carvedilol	死亡	有効

## 参考文献

- 1). Waagstein F, Bristow MR, et al.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 342 :1441-1446, 1993
- 2). CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 90:1765-1773, 1994
- 3). Packer M, Bristow MR, et al.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patient with chronic heart failure. U.S. carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334 : 1349-1355, 1996
- 4). Bristow MR, Gilbert EM, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 94:2807-16, 1996
- 5). Packer M, Colucci WS, et al.: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 94:2793-2799, 1996
- 6). CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353:9-13, 1999
- 7). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001-2007, 1999
- 8) Handa S, Hosoda S, et al: Multicenter carvedilol heart failure assessment trial (MUCHA) *J Card Fail* 6 (suppl.3) 81, 2000
- 9). Eichhorn EJ and Bristow MR: The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2: 20-23, 2001
- 10). Luke A, Bruns MD, et al.: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 138: 505-511, 2001
- 11). Shaddy RE, Tani LY, et al.: Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 18: 269-274, 1999
- 12). Ishikawa Y, Bach JR, et al.: Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 137:895-902, 1999

13). Schiller NB, Shah PM, et al.: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 2:358-67, 1989

## DMD 初期心機能障害 β 遮断薬治療検査予定表

Name:

ID:

検査不要

観察開始日：200 年 月 日

必須項目

	登録時	3 か月	6 か月	9 か月	12 か月	18 か月	24 か月
自覚症状							
身体所見							
運動機能							
呼吸機能							
Vital sign							
Chest Xp							
ECG							
血液検査 BNP 他							
UCG							
Holter ECG							
Spirogram							

努力項目

UCG(Tei index)							
MIBG							
ABG							
血液検査 ANP 他							

必須項目

	30 か月	36 か月	42 か月	48 か月	54 か月	60 か月	心事故
自覚症状							
身体所見							
運動機能							
呼吸機能							
Vital sign							
Chest Xp							
ECG							
血液検査 BNP 他							
UCG							
Holter ECG							
Spirogram							

努力項目

UCG(Tei index)							
MIBG							
ABG							
血液検査 ANP 他							

9 か月目の検査は、15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57 か月目も実施するのが望ましい

### 3. プロジェクト 3 (DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療)

#### 1. 課題名

Duchenne 型筋ジストロフィー患者における  $\beta$  遮断薬の心機能障害予防効果に関する多施設臨床研究

#### 2. 背景

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)は、dystrophin の欠損により細胞膜の脆弱性が生じる。骨格筋・心筋の dystrophic change は、運動機能障害だけでなく、呼吸不全や心機能障害を引き起こし、生命予後を規定する重大な要因となる。なかでも、心不全は有効な代償手段がないため対応が困難で、DMD の死因の比率は呼吸不全から心不全へ変化しつつある。

これまで、心機能障害に対する治療は、機能障害が顕在化した時点から導入されてきた。しかし、現在の心機能障害に対する治療が心筋を保護することに主眼をおいていることを考慮すると、心機能障害が確実に生じる DMD で、治療開始をわざわざ心機能障害が顕在化するまで待つことに合理性は乏しいと考えられる。また、DMD では、運動機能低下で心負担が減少し、心機能障害が顕在化しにくいいため、治療開始までに心筋障害が進行している可能性が高い。

現在、心不全に対して有効性が確立した薬剤として angiotensin converting enzyme (ACE)阻害剤と  $\beta$  遮断薬が知られている。中でも、 $\beta$  遮断薬は心筋の変性(remodeling)予防にとどまらず、変性した心筋を回復させる効果(reverse remodeling)が期待されている。歴史的経緯より、これまでの心不全治療では、ACE 阻害剤を第一選択薬として用い、 $\beta$  遮断薬はそれに上乗せする形で投与されてきた。しかし、 $\beta$  遮断薬の優れた薬効や導入時の安全性を考慮すると、むしろ早期から  $\beta$  遮断薬を第一選択薬として用いる考え方もできる。われわれは、 $\beta$  遮断薬の早期導入が心機能障害を予防する効果があるかどうかを前方視的に確認することを目的に、多施設研究を計画した。このような予防的治療効果の研究は、心機能障害発現が確実な DMD 以外では考えられず、重要な意味を持つと期待される。

#### 3. 目的

- a.  $\beta$  遮断薬の心機能障害予防効果の確認
- b.  $\beta$  遮断薬の DMD 心機能障害発症前投与の呼吸・運動機能への影響・安全性の確認
- c.  $\beta$  遮断薬の安全で負担の少ない導入法開発

#### 4. 対象

##### a. 選択基準

- イ. 基礎疾患：DMD
- ロ. 年齢：登録時の年齢が 10 歳以上 15 歳以下
- ハ. 明らかな心機能障害を認めない  
Left ventricular ejection fraction (LVEF) >50%

BNP<20pg/ml

b. 除外基準

- イ. ACE 阻害剤・angiotensin II receptor blocker (ARB)、β 刺激剤・遮断薬を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ロ. 明らかな心機能障害所見・心不全症状を有する
- ハ. 活動性の気管支喘息合併
- ニ. 静注・経口カテコラミンまたは phosphodiesterase III (PDEIII)阻害剤を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ホ. 静注利尿剤を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ヘ. Spironolactone を投与中または過去 1 か月以内の投与
- ト. 経口剤でコントロール不能な重症不整脈の合併
- チ. II 度以上の atrioventricular (AV) block
- リ. 平均心拍数 60/min 未満または心拍数 50/min 未満の徐脈
- ヌ. 収縮期血圧 80mmHg 未満の低血圧
- ル. 補助循環使用中または過去 1 か月以内の使用
- ヲ. 外科手術の適応がある重症弁疾患の合併
- ヾ. コントロール不能な重症糖尿病合併
- カ. 重篤な脳・肝・造血機能障害を有し、β 遮断薬の投与が不適切と判断される症例
- コ. その他の理由で主治医が不適当と判断する場合

5. 方法

a. インフォームドコンセント取得

適応となる患者・家族に対し本研究の主旨を説明し書面による同意を得る(別添説明文書・同意書参照)。無作為割付について同意が得られず、患者側でβ 遮断薬の服用・非服用を自己選択した場合も、本研究で行う調査についての協力を求め、同意が得られれば患者登録を行う。無作為割付、調査への協力の何れにも同意が得られない患者は検討対象から除く。

※インフォームドコンセントは、保護者から得るが、本人の理解度に応じて可能な限り本人の同意を得る努力をする。

b. 患者登録

適応となる患者について患者登録を実施する(別添症例登録票参照)

患者登録先:

長崎大学医学部保健学科 菊池泰樹

FAX: 095-849-7932

登録について疑問点がある場合、登録票送付後 1 週間以内に回答が来ない場合は、菊池泰樹 ([tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)) または田村拓久 ([ttamura@kwthp.hosp.go.jp](mailto:ttamura@kwthp.hosp.go.jp)) にメールで問い合わせする。

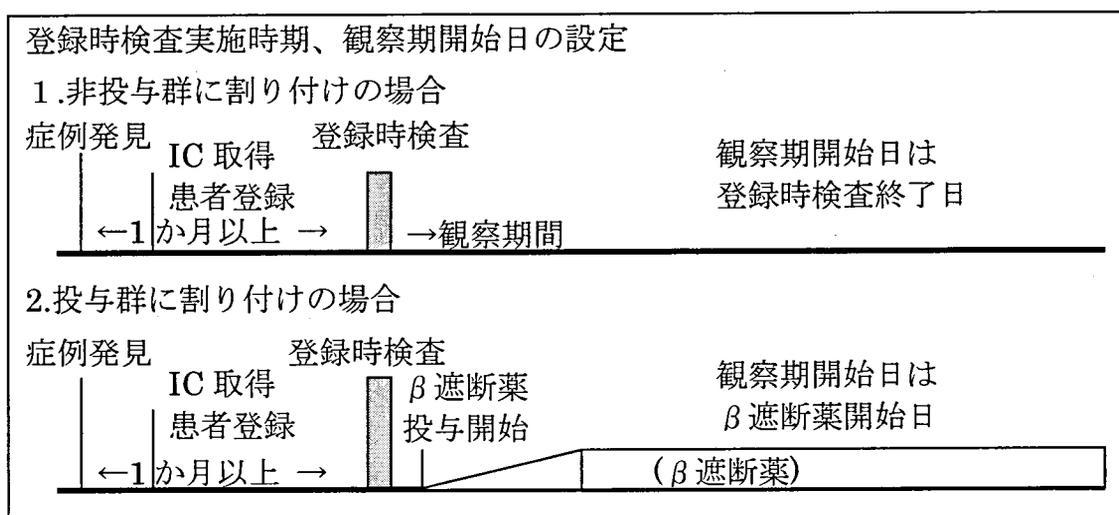
c. 無作為割付

患者登録先では、患者登録と同時に別に定める割付方法に従って無作為割付を実施し、β 遮断薬投与群(投与群)と非投与群に振り分ける。治療法を自己選択した患者については、登録番号は発行するが、振り分けは行わ

ない。バイアスの介入を避けるため、割付方法の詳細は割付責任者が研究終了まで保管し原則公開しない。

d. 基礎データ送付

プロトコールに従って、登録時の検査を実施し、登録時(Trial 開始前)データシートを事務局(菊池泰樹: [tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に送付する。心エコーによる心機能評価は、患者登録前(症例発見時)と登録時検査実施時の最低2回実施する。この場合、登録時検査の心機能が選択基準外でも登録のやり直しなどは行わない。



e. 治療・観察開始

プロトコールに従って治療を開始、定期的に観察を行い各々データシート(観察期間中:観察期、心事故発生時:心事故、心臓カテーテル検査時:心臓カテーテル検査)を記入、登録先に送付する。

f. 併用禁止薬

ACE 阻害剤、ARB、spironolactone

β 刺激剤、Carvedilol 以外の β 遮断薬、α 遮断薬、α β 遮断薬

g. 併用制限薬

強心配糖体、利尿剤、他の強心作用を有する薬剤(ノイキノン etc): 原則として投与しない。投与する場合は薬剤・投与量・投与理由を明記し、観察期間中は投与量を変化させない(心機能障害によりこれらの薬剤の投与量を変化させた場合は心事故として扱う)。

抗不整脈剤: 原則として観察期間中は投与量を変化させない(4 週以上の経口抗不整脈剤増量、2 週以上の静注抗不整脈剤使用が必要な不整脈の増悪は心事故として扱う)。減量・中止は構わない。

h. 併用可能薬

Prednisolone: 投与量を明記する。

抗血小板剤・抗凝固剤: 薬剤・投与量を明記する。

心機能への影響が少ないと考えられる薬剤(下剤、抗不安剤、睡眠剤、抗痙攣剤 etc): 薬剤・投与量を明記する。

## 6. 投与プロトコール

### a. $\beta$ 遮断薬の投与法

$\beta$  遮断薬：Carvedilol(維持量：5-10mg/day)を投与する。

#### イ. $\beta$ 遮断薬投与開始量

下記の投与量で $\beta$  遮断薬を分2投与で開始する。

Carvedilol (1.25-2.5mg/day)

※投与群は、 $\beta$  遮断薬投与開始日を観察開始日(起点0日)とする。

※非投与群は、登録時検査終了日を観察開始日(起点0日)とする。

#### ロ. 増量

血圧低下や徐脈などのバイタルサイン、全身倦怠感や浮腫などに注意しながら、原則的に定率増量法(倍増)により増量を図る。増量の間隔は、問題がなければ入院の場合1週程度、外来の場合は1週-1か月程度をめどに実施する。

例：入院の場合  $2.5\text{mg} \xrightarrow{1\text{w}} 5\text{mg} \xrightarrow{1\text{w}} 10\text{mg}$

外来の場合  $1.25\text{mg} \xrightarrow{2\text{w}} 2.5\text{mg} \xrightarrow{2\text{w}} 5\text{mg} \xrightarrow{1\text{m}} 10\text{mg}$

※3 か月以内に維持量に到達しない場合は脱落とするが、経過観察・検査は同様に実施する。

#### ハ. 維持量

$\beta$  遮断薬の目標投与量は下記の通り

Carvedilol：10mg/day(分2：最大20mg/day)

※安静時平均心拍数 80/min 以下であることが望ましいが、20mg/day を超えての投与は行わない。Holter 心電図等による就寝中平均心拍数が 100/min を超える症例では、呼吸状態・甲状腺機能などを検索し適切な対応を取る。血圧低下や徐脈のため 10mg/day 投与が困難な場合は、5mg/day で維持する。

#### ニ. 増量期間中の心機能低下への対応

$\beta$  遮断薬増量中に心機能低下が疑われた場合は、以下のように対応する。

- ① 軽度の場合：その段階(もしくは1段階前)の投与量を維持して、経口利尿剤や経口PDEⅢ阻害剤の調節(立ちくらみ・めまいなどには利尿剤減量、浮腫・体重増加には利尿剤増量など)で1週間程度観察し更に増量を試みる。増量が困難で $\beta$  遮断薬が3か月以内に維持量に到達しない場合は脱落として扱うが、観察期間中の調査は同様に行う。
- ② 中等度以上の場合：一時的な $\beta$  遮断薬減量・中止、カテコラミン・静注PDEⅢ阻害剤、静注利尿剤、静注抗不整脈剤の投与を必要に応じて実施する。 $\beta$  遮断薬の15日以上中止、カテコラミン・静注PDEⅢ阻害剤・抗不整脈剤の15日以上投与、静注利尿剤の31

日以上の投与を行った場合は心事故として扱う。

- ③ 重度の場合：著明な血圧低下や徐脈のため、β遮断薬の継続を中止しなければならない状態になれば、心事故として扱う。

ホ. 維持量到達後のイベントへの対応

- ① 心機能障害

観察期間移行後に LVEF が 50%以下、BNP が 20pg/ml 以上となった場合は再検を行い、異常が確認されれば心事故として扱う。

- ② 血圧低下・徐脈

漸減投与・一時的投与量減少で対応する。Carvedilol 5mg/day でも防げない場合は心事故として扱う。

- ③ 不整脈

抗不整脈剤を開始・変更した場合はその都度データシートにその旨記載する

経口抗不整脈剤を 31 日以上投与・増量した場合、静注抗不整脈剤を 15 日以上投与した場合は心事故として扱う。

- ④ 喘息発作

β遮断薬により喘息発作が誘発・増悪したと考えられる場合は、β遮断薬を中止し脱落として扱う。この場合も、観察期間中は引き続き検査などの評価を継続する。

- ⑤ 腎機能障害、電解質異常

投与群で、正常範囲を逸脱した登録時検査時点から 50%以上の血清 creatinine・β2-microglobulin 上昇、5.0mEq/L 以上の血清 K 値の上昇を示した場合は、利尿剤投与などで対処する。静注・経口利尿剤の 31 日以上の投与を行った場合はイベントとして扱う。

- ⑥ 経口摂取困難

感染症、消化器疾患などで一時的に経口・経腸摂取困難な場合は、減量・中止もやむを得ないが、中止期間が 15 日を超えた場合は脱落として扱う。その場合も、経過観察・検査は継続する。摂食機能低下に対しては、経管投与などで可能な限り投与する

- ⑦ 運動機能低下

運動機能低下による、装具の処方・変更(電動車椅子、リクライニング車 etc)は制限しないが、心負担の変化について把握するためデータシートにその旨記載する。

- ⑧ 呼吸機能低下

呼吸機能の悪化による、呼吸器装着、気管切開、酸素投与などは制限しないが、変更した場合はその都度データシートにその旨記載する。

- ⑨ 患者の転居・移動

患者が転居で同じ病院で経過観察できなくなった場合は、可能な

限り班員施設に紹介して、継続して治療・観察を行う。それも困難な場合は、事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に連絡の上調査を中止する。

⑩ 患者・家族の申し出による治療変更・中止

患者側から、治療の変更・中止の意思表示があった場合は、意思を尊重する。この場合も、可能な限り観察は継続してデータシートを患者登録先に送付する。患者側が観察も拒否した場合は事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に連絡の上調査を中止する。

ハ. 心事故および重篤な（生命に危険のある）有害事象発生時の対応

① 心事故発生時

速やかに心事故データシートにこれを記載して事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に送付する。心事故後は最適と思われる治療法を優先して実施するが、経過観察期間中はプロトコルにしたがって引き続き検査などの評価を継続し、観察期データシートに記載する。

② 心事故以外の重篤な（生命に危険のある）有害事象発生時

速やかに観察期データシートに記載して事務局（菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp)）に送付する。有害事象に対しては最適と思われる治療法を優先して実施するが、経過観察期間中はプロトコルにしたがって引き続き検査などの評価を継続する。

7. 観察期間

観察開始後 60 ヶ月

8. 評価

Primary end point : LVEF、BNP

Secondary end point : 心機能障害

a. 心事故(Cardiac event)

イ. 心機能障害発症

- ① 心エコーで  $LVEF \leq 50\%$
- ②  $BNP \geq 20\text{pg/ml}$
- ③ 心機能障害によることが確実な臨床症状発現
- ④  $\beta$  遮断薬投与の 15 日以上中止
- ⑤ 静注カテコラミン、静注 PDEⅢ阻害剤の 15 日以上投与
- ⑥ 維持期における経口 PDEⅢ阻害剤の 31 日以上投与
- ⑦ 静注利尿剤の 31 日以上投与

ロ. 心血管系合併症（不整脈、著明な血圧低下など）

静注抗不整脈剤の 15 日以上投与、経口抗不整脈剤の 31 日以上の増量など

- ハ. 心不全による入院、心不全死または不整脈死
- b. 心収縮性の評価(登録時、導入後 6 か月毎、心事故時に実施)  
心エコー法(Pombo 法)で左室駆出率を算出する。  
※心室径はAHA が推奨する方法<sup>11)</sup>に準拠して、原則長軸像から M mode 法で計測するが、変形などのため困難な場合は同一患者で統一した方法で計測する)
- c. その他の評価項目
- イ. 必須項目(①-⑥は登録時、導入後 6 か月毎、心事故時に実施)
- ① 副作用、有害事象(生命に危険のある重篤な事象を含む)
  - ② 診察所見(自覚症状、運動・呼吸機能等)
  - ③ 身体所見(血圧、心雑音、肝腫、etc)
  - ④ 胸部レントゲン(CTR)
  - ⑤ ECG(心拍数、調律)
  - ⑥ 血液検査(検血、Na, K, Cl, UA, BUN, Crnn, T.Bil, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, CK, FBS, T.Chol, TG, NE, BNP,  $\beta$ 2-microglobulin)
  - ⑦ 心エコー(登録時、導入後 6 か月毎、心事故時に実施:拡張期・収縮期径, 左室壁厚, E, A, E/A, 減速時間, 弁閉鎖不全)  
※心エコーは、患者登録前(症例発見時)と登録時検査実施時の少なくとも 2 回実施する。
  - ⑧ ホルター ECG(登録時、導入後 6 か月毎、心事故時に実施:心拍数、不整脈性状)
  - ⑨ spiogram(登録時、導入後 6 か月毎、心事故時に実施:FVC, %FVC)  
※投与群では投与後 3 か月も検査することが望ましい。
- ロ. 努力項目
- ① 心エコー (Tei index)
  - ② 血液検査 (ANP、レニン、アルドステロン、アンギオテンシン II、エンドセリン 1、インターロイキン-6、可溶性 TNF 受容体-1、トロポニン I、ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白)  
※血清・血漿(EDTA-2Na)を保存しておくことが望ましい。
  - ③ 動脈血ガス
  - ④ MIBG 心筋シンチ(登録時、導入後 12 か月毎、心事故時:early H/M, delayed H/M, washout rate)
  - ⑤ RI による心室駆出率(登録時、導入後 12 か月毎、心事故時:LVEF)  
※Gate 法または Pool 法、同一患者は同一方法で計測
  - ⑥ 心臓カテーテル検査
- ハ. その他
- ① 呼吸管理・栄養管理・装具などに変更が生じた場合は時期、変更内容を記録する
  - ② 感染症など心不全以外の要因による入院も記録する

## 9. 調査からの脱落基準

- a. 著明な腎機能障害・電解質異常の出現
- b. 喘息発作の出現・増悪
- c. 患者・家族から脱落の意思表示があった場合
- d. 3ヶ月内に $\beta$ 遮断薬が維持量に到達しない場合
- e. 15日以上 $\beta$ 遮断薬投与中止

※脱落后にいかなる治療を行うにしても、観察期間中はプロトコールにしたがって引き続き検査などの評価を継続する。ただし、患者・家族が follow up を拒否した場合はその限りでない脱落例が生じた場合は、遅滞なく事務局（菊池泰樹：tigers@net.nagasaki-u.ac.jp）に連絡する。

## 10. データ収集

投与前、投与後のデータは定期的にデータシート(Visit type)に記入し、その都度事務局（菊池泰樹：tigers@net.nagasaki-u.ac.jp）に送付する。データシートは、時期に応じて下記の種類を使用する。

- # 1 登録時：登録時(観察開始前)データシート
- # 2 観察期間：観察期データシート
- # 3 心事故発生時：心事故データシート
- # 4 心臓カテーテル検査施行時：心臓カテーテル検査データシート

これらのデータシートは、研究班ホームページにファイルメーカーPro Ver 5.0形式の最新の書式ファイルを置く。Visit 毎にデータシートに入力し、E-mail または郵送でファイルを事務局（菊池泰樹：tigers@net.nagasaki-u.ac.jp）に送付する。

## 11. イベント監視委員会・中間解析

イベント監視委員会を設置する。イベント監視委員会は最終解析を実施するまでの間に重篤な有害事象などのイベント発生例について評価・解析を行い、その結果に基づいて試験の継続中止について主任研究者に勧告を行う。規約違反例、中止例、脱落例などの問題症例の取り扱いについても解析前に協議決定する。

解析担当者は、定期的に収集されたデータについて解析を行う。バイアスの介入を避けるため、研究期間中は基本的に解析結果を公表しないが、中間解析で群間の治療成績に差が見られた場合は、イベント監視委員会で協議の上、試験の継続中止、解析結果の公表について主任研究者に勧告を行う。

## 12. 期待される成果

DMD において、 $\beta$ 遮断薬の早期投与が、心機能障害の発現を予防できるかどうか、原疾患への影響が無いかどうか、その他安全性に問題がないかどうかを評価し、適切な心機能障害治療開始時点・治療法の確立を目指す。心機能障害の発現が確実な DMD で、早期治療の有効性が確認できれば、生命予後の改善・生活範囲拡大などの利益が生じ、患者にとって福音となる。

### 13. 倫理委員会

各施設の倫理委員会で承認を得る(別添倫理委員会申請書案参照)。施設で倫理委員会を開催することが困難な場合、院長が国立精神・神経センター武蔵病院の倫理委員会に審査を委託する。倫理委員会で承認が得られた施設は、その旨事務局(菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp))に連絡する。

### 14. 研究組織

本研究は、「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究」班(川井班)での多施設共同研究として施行する。本研究は以下の研究組織により計画し実施する。

#### 主任研究者

国立療養所川棚病院内科

田村拓久

国立療養所刀根山病院神経内科

松村 剛

#### コントローラー・解析担当者

長崎大学医学部保健学科

菊池泰樹

高知大学理学部

野間口謙太郎

西南学院大学文学部

安楽和夫

#### イベント監視委員

国立循環器病センター心臓内科

安村良男

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

池田宇一

長崎大学医学部保健学科

菊池泰樹

高知大学理学部

野間口謙太郎

西南学院大学文学部

安楽和夫

#### 事務局

長崎大学医学部保健学科

菊池泰樹

### 15. その他

研究期間中に、予測されていない事態が発生し対処方法が分からない場合は、次の順に連絡を取り、対処法を相談する。頻度の高い質問と回答については、班会議のホームページにFAQの形で掲載する。

イ. 国立療養所川棚病院内科 田村拓久

TEL: 0956-82-3121, FAX: 0956-83-3710

E-mail: [ttamura@kwthp.hosp.go.jp](mailto:tamamura@kwthp.hosp.go.jp)

ロ. 国立療養所刀根山病院神経内科 松村 剛

TEL: 06-6853-2001, FAX: 06-6853-3127

E-mail: [matamura@toneyama.hosp.go.jp](mailto:matamura@toneyama.hosp.go.jp)

研究期間中に両群で明らかな治療効果の差を認めた場合は、無作為割付を中止。全員を有効性の高い治療法へ切り替える。その他の理由により、研究期間中に計画書の変更を余儀なくされる場合、研究全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合、主任研究者は速やかにその旨を理由と共に班員全員に伝える。

表.  $\beta$  遮断薬の心不全に対するこれまでの主な多施設研究の成績

試験名	疾患	心機能	試験薬	一次 endpoint	結果
MDC <sup>1)</sup> (1993)	DCM n:383	II~III EF<0.4	Metprolol	死亡・心移植	有効
CIBIS <sup>2)</sup> (1994)	CHF n:641	III~IV EF<0.4	Bisoprolol	死亡	有効
MOCHA <sup>4)</sup> (1996)	CHF n:345	II~IV EF $\leq$ 0.35	Carvedilol	運動耐容能・死亡率 EF・QOL・NYHA	有効
PRECISE <sup>5)</sup> (1996)	CHF n:276	II EF $\leq$ 0.35	Carvedilol	運動耐容能・心入院 EF・QOL・NYHA	有効
CIBIS-II <sup>6)</sup> (1999)	CHF n:2647	III~IV EF<0.35	Bisoprolol	死亡	有効
MERIT-HF <sup>7)</sup> (1999)	CHF n:3991	II~IV EF<0.4	Metprolol	死亡	有効
MUCHA <sup>8)</sup> (2000)	CHF n:173	II~III EF $\leq$ 0.4	Carvedilol	症状・LVEF・心事故 死亡・NYHA	有効
COPERNICUS <sup>9)</sup> (2001)	CHF n:2289	III~IV EF $\leq$ 0.25	Carvedilol	死亡	有効

## 参考文献

- 1). Waagstein F, Bristow MR, et al.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 342 :1441-1446, 1993
- 2). CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 90:1765-1773, 1994
- 3). Packer M, Bristow MR, et al.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patient with chronic heart failure. U.S. carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334 : 1349-1355, 1996
- 4). Bristow MR, Gilbert EM, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 94:2807-16, 1996
- 5). Packer M, Colucci WS, et al.: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 94:2793-2799, 1996
- 6). CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353:9-13, 1999
- 7). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001-2007, 1999
- 8) Handa S, Hosoda S, et al: Multicenter carvedilol heart failure assessment trial (MUCHA) *J Card Fail* 6 (suppl.3) 81, 2000
- 9). Eichhorn EJ and Bristow MR: The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2: 20-23, 2001
- 10). Luke A, Bruns MD, et al.: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 138: 505-511, 2001
- 11). Shaddy RE, Tani LY, et al.: Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 18: 269-274, 1999
- 12). Ishikawa Y, Bach JR, et al.: Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 137:895-902, 1999

13). Schiller NB, Shah PM, et al.: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 2:358-67, 1989

## DMD 心機能障害発症前 $\beta$ 遮断薬治療検査予定表

Name:

ID:

検査不要

観察開始日：200 年      月      日

必須項目

	登録時	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月	30ヶ月
自覚症状						
身体所見						
運動機能						
呼吸機能						
Vital sign						
Chest Xp						
ECG						
血液検査 BNP 他						
UCG						
Holter ECG						
Spirogram						

努力項目

UCG(Tei index)						
MIBG						
ABG						
血液検査 ANP 他						

必須項目

	36ヶ月	42ヶ月	48ヶ月	54ヶ月	60ヶ月	心事故
自覚症状						
身体所見						
運動機能						
呼吸機能						
Vital sign						
Chest Xp						
ECG						
血液検査 BNP 他						
UCG						
Holter ECG						
Spirogram						

努力項目

UCG(Tei index)						
MIBG						
ABG						
血液検査 ANP 他						

### III. 患者説明書

1. DMD 心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療(プロジェクト 1,2)	
1. 成人向け説明書.....	54
2. 小児向け説明書.....	56
3. 同意書.....	58
2. DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療(プロジェクト 3)	
1. 成人向け説明書.....	59
2. 小児向け説明書.....	61
3. 同意書.....	63

## デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心機能障害におけるβ遮断薬の治療効果に関する調査について

様

### 1. デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、なぜ心機能障害が生じるのか

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は、筋肉の表面(細胞膜)に存在するジストロフィンという蛋白が欠失することで生じる病気です。ジストロフィンが欠失すると、細胞膜が壊れやすくなり筋肉の崩壊が生じます。心臓の筋肉(心筋)にもジストロフィンが存在するため、DMDでは心筋も壊れやすくなります。心筋の崩壊が進行すると、心臓の血液を送る能力が低下したり、不整脈が見られるようになります。

### 2. 調査の目的

心機能が低下すると、生体は心臓の働きを高めようとします。このようなメカニズムの代表的なものに、交感神経系、レニン・アルドステロン系の活動亢進があります。これらは、心臓にムチを当てるような作用をするため、短期的には心臓の働きを強めますが、長期間作用すると心筋を障害することが分かってきました。そして、これらの作用を抑制する薬剤が心筋保護効果を持つことが明らかにされ、治療薬として用いられるようになってきました。レニン・アルドステロン系を抑制する薬剤としてはACE阻害剤、交感神経系を抑制する薬剤としてはβ遮断薬が知られています。このうちACE阻害剤は、DMDでも広く用いられ実績を上げています。しかし、β遮断薬は使用に注意が必要なため、DMD心機能障害に対する実績や厳密な検討は少なく、明確な結論はでていません。そのため、DMD心機能障害に対するβ遮断薬の安全性と有効性を評価し、標準的な治療法を確立したいと考えています。

### 3. β遮断薬の有効性および危険性

β遮断薬は、主に高血圧の治療薬として広く使われています。心機能障害に対するβ遮断薬の投与は、心臓の負担を軽くすることを目的として行いますが、血圧や脈拍が低下しめまいやふらつきがでることがあります。これは心臓の負担が軽くなったことでもありますので、注意深く観察する必要があります。ただし、薬を飲み始めて早々に心機能が悪化した場合、調査途中で病状が悪化した場合にはこの薬の投与を中止しなければならないことがあります。このほか、少数の方に肝機能障害や喘息の誘発などが報告されていますが、担当医は診察や検査結果をみながら慎重に投与します。喘息の既往・合併のある方は必ず担当医に知らせてください。

#### 4. 調査の方法

現在の標準的な治療薬である、ACE 阻害剤を全員に飲んでいただきます。更に、担当者がある一定の決まりに従って、 $\beta$  遮断薬を飲むグループと飲まないグループに無作為に患者様を振り分けます(無作為割付)。両者を一定期間同じように観察して、心機能の変化や副作用の有無を比較して、安全性や有効性を検討します。このため、定期的に胸部レントゲン、心電図、超音波、血液検査、運動機能や体重、呼吸機能などの検査を実施します。必要に応じて RI 検査なども実施します。厳密な調査のためには、無作為割付が原則ですが、どうしても治療法を御自身で決定されたい方もおられると思います。その場合でも、同じ基準で治療・検査をさせていただいて評価していきたいと考えています。

#### 5. 病状が悪化した時の対応

どのグループに属するかに関係なく、調査期間中に病状が悪化する可能性があります。本調査の参加者に対しては、定期的な診察のほか上記の検査を通して病状の把握に努めます。病状が悪化した場合は、その時点で最適と考えられる治療を行いますので、症状が悪化した場合はいつでも病院まで御連絡下さい。

#### 6. 調査の費用

この調査に要する特別な費用については治療研究費で負担します。通常の保険診療の自己負担以外に新たに費用負担を求められることはありません。

#### 7. この調査への参加は自由意思によるものであること

この調査に参加するかどうかはあなたの自由です。参加を断っても担当医師は今後の治療に最善を尽くします。参加を同意した場合でも、いつでも撤回することができますが、担当医に相談の上中止して下さい。その場合も、担当医師はその後の治療に最善を尽くします。

#### 8. 調査に参加される方の人権に関すること

この調査への参加は自発的なものですから、参加される方の意思を十分尊重して調査を行います。調査について何かお尋ねになりたい時は、いつでも遠慮なく担当医に御質問下さい。また、調査データは学会や学術雑誌などで発表されることはありますが、あなたのプライバシーは最大限守られ、個人の氏名等が外部に漏れることはありません。

年 月 日

説明者 医師 \_\_\_\_\_ 印 (自署または記名・押印)

あなたの心臓に対するお薬について

様

## 2. 筋肉の病気でなぜ心臓の働きが悪くなるの？

手や足は、筋肉が伸び縮みすることによって動きます。筋肉の病気では、筋肉が壊れやすいため、筋肉の力が減って運動が困難になります。心臓も筋肉でできていて、伸び縮みすることで、血液を体中に送るポンプの働きをしています。筋肉の病気の方では、心臓の筋肉も壊れやすいため、ポンプの働きが不十分になることや、脈が乱れることがあります。

## 2. 心臓が悪い時にはどんな薬があるの？

体に十分な血液が来ない場合、あなたの体は心臓にもっとがんばって動くように働きかけます。でも、心臓の力が弱いと、がんばっても十分な血液を送れないため、常にせきたてられている状態になります。こうした状態が続くと、心臓が息切れしてしまい、かえってうまく働けなくなることがわかってきました。そこで、がんばれという信号を抑えてあげることで、心臓が良い状態で長時間働くことができるようになることがわかってきました。このような働きを持つお薬が、現在 2 種類知られています。それは、ACE 阻害剤と  $\beta$  遮断薬というお薬です。どちらも飲み薬で、ACE 阻害剤は、現在広く使われています。一方、 $\beta$  遮断薬は大人の心不全では広く使われていますが、ACE 阻害剤に比べて使い方に注意が必要なため、筋肉の病気の患者さんではあまり用いられていません。私達は、できるだけ多くの患者さんでこの薬の効果と安全性をきちんと確認して、正しい使い方ができるようにしたいと考えています。

## 3. どんな調査をするの？

一般的に使われている ACE 阻害剤を全員の患者さんに飲んでいただきます。さらに、担当の人が決められた方法でみなさんを、 $\beta$  遮断薬を飲むグループと飲まないグループに分けます(無作為割付といいます)。両方のグループの患者さんを一定期間同じように観察して、心臓の働きを比べることで、どちらの方法が安全で効果があるか調べます。心臓の働きは、心電図やレントゲン、エコー、血液検査などの検査で調べ、運動機能や呼吸の状態も検査します。きちんとした調査のためには、無作為割付が原則ですが、どうしても自分で  $\beta$  遮断薬

を飲むかどうか決めたい方もおられると思います。その場合も、同じ基準で治療・検査をして評価していきたいと思います。

#### 4. 薬を飲むとどんなことがあるの？

お薬により、心臓が楽に動けるようにして、心臓の働きが良くなることを期待しています。<sup>ベータシヤタンヤク</sup>β遮断薬はもともと血圧の高い人のために作られたお薬ですから、血圧が低くなることや脈が遅くなることがあります。これによりめまいやふらつきがでることがあります。これは心臓の負担が軽くなったことでもあるため、気をつけて観察します。しかし、心臓の働きが悪くなった場合や、調査途中で状態が悪くなった場合には、中止しないといけないことがあります。担当医は、あなたの体の状態を注意深く観察して、最も良いと思われる治療を行います。気になることが起きた場合は、いつでも担当医に教えて下さい。

また、肝臓の悪い人や喘息がある人では、薬の影響が強く出ることがありますので、担当医に教えてください。

#### 5. この調査に参加しないといけないの？

この調査に参加するかどうかはあなたの自由です。参加しなくても担当医は今後の治療に最善を尽くします。参加した場合でも、いつでもやめることができますが、担当医に相談の上中止して下さい。その場合も、担当医はその後の治療に最善を尽くします。

#### 6. 調査の結果はどうなるの？

調査して分かったことは、他の患者さんにも役立つように公表したいと考えています。ただし、あなたの個人の情報がことわりなくあなたとあなたの家族以外に知らされることはありません。調査について何か知りたい時は、いつでも担当医に尋ねて下さい。

年 月 日

説明者 医師 \_\_\_\_\_ 印

(自署または記名・押印)

## デュシェンヌ型筋ジストロフィー心機能障害へのβ遮断薬治療効果の検討

### 同意書

病院長 殿

私は”デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心機能障害におけるβ遮断薬の治療効果に関する調査”について、説明文書により下記の項目について説明を受け、その内容および方法、有効性、危険性等について十分理解しました。

1. 本調査の目的および方法
2. 有効性および危険性
3. 本調査への自由意志による参加
4. 本調査への参加をいつでも撤回できること
5. プライバシーの保護

私は、この研究について

1. 無作為割付と、調査の両方に同意します
2. β遮断薬を(飲むグループ・飲まないグループ)を自己選択しますが、調査には同意します。

年 月 日

患者氏名 \_\_\_\_\_ 印 (自署または記名・押印)

年 月 日

保護者氏名 \_\_\_\_\_ 印 (自署または記名・押印)

年 月 日

保護者氏名 \_\_\_\_\_ 印 (自署または記名・押印)

## デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心機能障害予防におけるβ遮断薬の治療効果に関する調査について

様

### 3. デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、なぜ心機能障害が生じるのか

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は、筋肉の表面(細胞膜)に存在するジストロフィンという蛋白が欠失することで生じる病気です。ジストロフィンが欠失すると、細胞膜が壊れやすくなり筋肉の崩壊が生じます。心臓の筋肉(心筋)にもジストロフィンが存在するため、DMDでは心筋も壊れやすくなります。心筋の崩壊が進行すると、心臓の血液を送る能力が低下したり、不整脈が見られるようになります。

### 2. 調査の目的

心機能が低下すると、生体は心臓の働きを高めようとします。このようなメカニズムの代表的なものに、交感神経系、レニン・アルドステロン系の活動亢進があります。これらは、心臓にムチを当てるような作用をするため、短期的には心臓の働きを強めますが、長期間作用すると心筋を障害することが分かってきました。そして、これらの作用を抑制する薬剤が心筋保護効果を持つことが明らかにされ、治療薬として用いられるようになってきました。レニン・アルドステロン系を抑制する薬剤としてはACE阻害剤、交感神経系を抑制する薬剤としてはβ遮断薬が知られています。このうちACE阻害剤は、DMDでも広く用いられ実績を上げています。β遮断薬では心筋保護効果に加え、障害された心筋を回復させる効果も期待されています。そこで、心機能障害に至る前にβ遮断薬を使用し、心機能障害の予防効果の有無を確認することを目的としています。さらに、β遮断薬の安全性も評価し、標準的な治療法を確立したいと考えています。

### 3. β遮断薬の有効性および危険性

β遮断薬は、主に高血圧の治療薬として広く使われています。心機能障害に対するβ遮断薬の投与は、心臓の負担を軽くすることを目的として行いますが、血圧や脈拍が低下しめまいやふらつきがでることがあります。これは心臓の負担が軽くなったことでもありますので、注意深く観察する必要があります。ただし、薬を飲み始めて早々に心機能が悪化した場合、調査途中で病状が悪化した場合にはこの薬の投与を中止しなければならないことがあります。このほか、少数の方に肝機能障害や喘息の誘発などが報告されていますが、担当医は診察や検査結果をみながら慎重に投与します。喘息の既往・合併のある方は必ず担

当医に知らせてください。

#### 4. 調査の方法

担当者がある一定の決まりに従って、 $\beta$ 遮断薬を飲むグループと飲まないグループに無作為に患者様を振り分けます(無作為割付)。両者を一定期間同じように観察して、心機能の変化や副作用の有無を比較して、安全性や有効性を検討します。このため、定期的に胸部レントゲン、心電図、超音波、血液検査、運動機能や体重、呼吸機能などの検査を実施します。必要に応じてRI検査なども実施します。厳密な調査のためには、無作為割付が原則ですが、どうしても治療法を御自身で決定されたい方もおられると思います。その場合でも、同じ基準で治療・検査をさせていただいて評価していきたいと考えています。

#### 5. 病状が悪化した時の対応

どのグループに属するかに関係なく、調査期間中に病状が悪化する可能性があります。本調査の参加者に対しては、定期的な診察のほか上記の検査を通して病状の把握に努めます。病状が悪化した場合は、その時点で最適と考えられる治療を行いますので、症状が悪化した場合はいつでも病院まで御連絡下さい。

#### 6. 調査の費用

この調査に要する特別な費用については治療研究費で負担します。通常の保険診療の自己負担以外に新たに費用負担を求められることはありません。

#### 7. この調査への参加は自由意思によるものであること

この調査に参加するかどうかはあなたの自由です。参加を断っても担当医師は今後の治療に最善を尽くします。参加を同意した場合でも、いつでも撤回することができますが、担当医に相談の上中止して下さい。その場合も、担当医師はその後の治療に最善を尽くします。

#### 8. 調査に参加される方の人権に関すること

この調査への参加は自発的なものですから、参加される方の意思を十分尊重して調査を行います。調査について何かお尋ねになりたい時は、いつでも遠慮なく担当医に御質問下さい。また、調査データは学会や学術雑誌などで発表されることはありますが、あなたのプライバシーは最大限守られ、個人の氏名等が外部に漏れることはありません。

年 月 日

説明者 医師 \_\_\_\_\_ 印

(自署または記名・押印)

あなたの心臓に対するお薬について

様

#### 4. 筋肉の病気でなぜ心臓の働きが悪くなるの？

手や足は、筋肉が伸び縮みすることによって動きます。筋肉の病気では、筋肉が壊れやすいため、筋肉の力が減って運動が困難になります。心臓も筋肉でできていて、伸び縮みすることで、血液を体中に送るポンプの働きをしています。筋肉の病気の方では、心臓の筋肉も壊れやすいため、ポンプの働きが不十分になることや、脈が乱れることがあります。

#### 2. 心臓が悪い時にはどんな薬があるの？

体に十分な血液が来ない場合、あなたの体は心臓にもっとがんばって動くように働きかけます。でも、心臓の力が弱いと、がんばっても十分な血液を送れないため、常にせきたてられている状態になります。こうした状態が続くと、心臓が息切れしてしまい、かえってうまく働けなくなることがわかってきました。そこで、がんばれという信号を抑えてあげることで、心臓が良い状態で長時間働くことができるようになることがわかってきました。このような働きを持つお薬が、現在 2 種類知られています。それは、ACE 阻害剤<sup>エーシーイーそがいざい</sup>とβ 遮断薬<sup>ベータしゃだんやく</sup>というお薬です。どちらも飲み薬で、ACE 阻害剤<sup>エーシーイーそがいざい</sup>は、現在広く使われています。β 遮断薬は力の弱い心臓の働きを守るだけではなくて、こわれた心臓の筋肉をある程度もとにもどす力があるのではといわれています。そこで、心臓の力が弱くなる前にβ 遮断薬で心臓の力が弱くならないようにできるかどうかを調べたいと思います。さらに、私達は、できるだけ多くの患者さんでこの薬の安全性もきちんと確認して、正しい使い方ができるようにしたいと考えています。

#### 4. どんな調査をするの？

担当の人が決められた方法でみなさんを、β 遮断薬<sup>ベータしゃだんやく</sup>を飲むグループと飲まないグループに分けます<sup>むさくいわりつけ</sup>(無作為割付<sup>むさくいわりつけ</sup>といいます)。両方のグループの患者さんを一定期間同じように観察して、心臓の働きを比べることで、どちらの方法が安全で効果があるか調べます。心臓の働きは、心電図やレントゲン、エコー、血液検査などの検査で調べ、運動機能や呼吸の状態も検査します。きちんとした調査のためには、無作為割付<sup>むさくいわりつけ</sup>が原則ですが、どうしても自分でβ 遮断薬<sup>ベータしゃだんやく</sup>を飲む

かどうか決めたい方もおられると思います。その場合も、同じ基準で治療・検査をして評価していきたいと思います。

#### 4. 薬を飲むとどんなことがあるの？

お薬により、心臓が楽に動けるようにして、心臓の働きが良くなることを期待しています。<sup>ベータシヤだんやく</sup>β遮断薬はもともと血圧の高い人のために作られたお薬ですから、血圧が低くなることや脈が遅くなることもあり、これによりめまいやふらつきがでることがあります。これは心臓の負担が軽くなったことでもあるため、気をつけて観察します。しかし、心臓の働きが悪くなった場合や、調査途中で状態が悪くなった場合には、中止しないといけないことがあります。担当医は、あなたの体の状態を注意深く観察して、最も良いと思われる治療を行います。気になることが起きた場合は、いつでも担当医に教えて下さい。

また、肝臓の悪い人や喘息がある人では、薬の影響が強く出ることがありますので、担当医に教えてください。

#### 5. この調査に参加しないといけないの？

この調査に参加するかどうかはあなたの自由です。参加しなくても担当医は今後の治療に最善を尽くします。参加した場合でも、いつでもやめることができますが、担当医に相談の上中止して下さい。その場合も、担当医はその後の治療に最善を尽くします。

#### 6. 調査の結果はどうなるの？

調査して分かったことは、他の患者さんにも役立つように公表したいと考えています。ただし、あなたの個人の情報がことわりなくあなたとあなたの家族以外に知らされることはありません。調査について何か知りたい時は、いつでも担当医に尋ねて下さい。

年 月 日

説明者 医師 \_\_\_\_\_ 印 (自署または記名・押印)

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心機能障害予防におけるβ遮断薬治療効果の検討

同意書

病院長 殿

私は”デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心機能障害予防におけるβ遮断薬の治療効果に関する調査”について、説明文書により下記の項目について説明を受け、その内容および方法、有効性、危険性等について十分理解しました。

1. 本調査の目的および方法
2. 有効性および危険性
3. 本調査への自由意志による参加
4. 本調査への参加をいつでも撤回できること
5. プライバシーの保護

私は、この研究について

1. 無作為割付と、調査の両方に同意します
2. β遮断薬を(飲むグループ・飲まないグループ)を自己選択しますが、調査には同意します。

年 月 日

患者氏名 \_\_\_\_\_ 印 (自署または記名・押印)

年 月 日

保護者氏名 \_\_\_\_\_ 印 (自署または記名・押印)

年 月 日

保護者氏名 \_\_\_\_\_ 印 (自署または記名・押印)

#### IV. 症例登録票

## DMD心機能障害治療 症例登録票

医療機関： \_\_\_\_\_ 病院 \_\_\_\_\_ 科 FAX： \_\_\_\_\_

主治医氏名： \_\_\_\_\_

カルテ番号： \_\_\_\_\_ 生年月日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

研究課題(いずれかを○で囲む)

1. 進行期心機能障害  $\beta$  遮断薬治療研究
2. 初期心機能障害  $\beta$  遮断薬治療研究
3. 心機能障害発症前  $\beta$  遮断薬治療研究

選択基準は 1. 満たしている 2. 満たしていない

除外基準に 1. 該当しない 2. 該当する

無作為割付に 1. 同意している 2. 同意していない

無作為割付に同意していない場合、患者は  $\beta$  遮断薬(投与・非投与)を選択

患者(親権者)の同意は 1. 取れている 2. 取れていない

未成年(20歳未満は保護者の同意を得る。15歳以上は本人の同意も得る。

ただし、本人に同意能力がない場合は省略できる。15歳未満でも可能な限り本人の同意を得る。

注：選択基準、除外基準、患者(親権者)同意の全て1の場合のみ、症例登録を行ってください。

以下の項目は無作為割付に必要な情報となりますので必ず記載してください。

登録時の運動機能： 歩行可能、車椅子操作可能、アシスト付車椅子操作可能  
四つ這い可能、いざり可能、座位保持可能、  
リクライニング座位可能、臥床生活

登録時の呼吸機能： 呼吸管理無し、酸素のみ使用、NIV、TIV

送信年月日・日時 200\_\_年\_\_月\_\_日 午前・午後\_\_時

送付先：長崎大学医学部保健学科 菊池康樹 ファクシミリ：095-849-7932

ファクシミリ送信後1週間以内に回答が届かない場合にはメールをしてください(菊池泰樹：[tigers@net.nagasaki-u.ac.jp](mailto:tigers@net.nagasaki-u.ac.jp) または田村拓久：[ttamura@kwthp.hosp.go.jp](mailto:ttamura@kwthp.hosp.go.jp))。連絡がない場合には回答が届いたと見なします。

\*\*\*\*\*

(ここから下は何も記入しないでください)

上記の症例は下記の通り登録しました。プロトコールに従った治療をお願いいたします。

登録番号： \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

登録年月日：200\_\_年\_\_月\_\_日 午前・午後\_\_時

区分：  $\beta$  遮断薬投与群  $\beta$  遮断薬非投与群

登録割付担当施設： 事務局 (長崎大学医学部保健学科 菊池康樹)

## V. データシート

1. 登録時(観察開始前)データシート.....	67
2. 観察期データシート.....	83
3. 心事故データシート.....	98
4. 心臓カテーテル検査データシート.....	115

## Duchenne型筋ジストロフィー β Blocker Trial

### # 1 : 登録時(観察開始前)データシート

下線 : 必ず記載する項目

\*印 : 記載できない場合もある項目

#### I. 基本情報

- 1) 登録番号 : □□-□-□□
- 2) 施設名 :
- 3) カルテ番号 (施設内ID#) :
- 4) 生年月日 : □□□□年□□月□□日
- 5) 症例登録日 : □□□□年□□月□□日
- 6) β遮断薬 : 投与群  非投与群  (無作為割付 、自己選択 )
- 7) 記載年月日 : □□□□年□□月□□日
- 8) 記載者名 :

#### II. 患者登録データ

##### 1. 選択基準

- 1) 診断名 Duchenne型筋ジストロフィー (DMD) yes  no

診断根拠  
(複数選択可)

遺伝子診断  :

免疫組織 、一般病理 、臨床症状 、血清CK値

DMD発症年齢\* □□歳、 歩行不能年齢\* □□歳

高CK血症\* yes  no 、(最高CK値 □□, □□□ IU/L)



注意：選択基準のうち"no"が1項目でもあれば患者登録しない

## 2. 除外基準

- |  |     |                          |    |                          |
|--|-----|--------------------------|----|--------------------------|
| 1) 急性心不全の状態  | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 2) 活動性の気管支喘息合併                                     | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 3) 静注・経口抗コリンを投与中あるいは過去1ヶ月内の投与                      | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 4) 静注PDEⅢ阻害剤を投与中あるいは過去1ヶ月内の投与                      | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 5) 静注利尿剤投与中あるいは過去1ヶ月内の投与                           | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 6) β遮断薬・刺激剤を投与中あるいは過去1ヶ月以内の投与                      | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 7) 経口剤でコントロール不能な重症不整脈の合併                           | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 8) II度以上のAV block                                  | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 9) 平均心拍数60/min未満あるいは心拍数50/min未満の徐脈                 | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 10) 収縮期血圧80mmHg未満の低血圧                              | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 11) 補助循環使用中あるいは過去1ヶ月以内の使用                          | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 12) 外科手術の適応がある重症弁疾患の合併                             | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 13) コントロール不能な重症糖尿病の合併                              | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 14) 重篤な脳・肝・腎・造血機能障害を有し、<br>ACEI・β遮断薬の投与が不適切と思われる症例 | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |
| 15) その他の理由で主治医が不相当と判断する症例                          | yes | <input type="checkbox"/> | no | <input type="checkbox"/> |

理由：

注意：除外基準のうち"yes"が1項目でもあれば患者登録をしない

### 3. インフォームドコンセント

1) 文書によるインフォームドコンセントを得た yes  no

2) 同意の内容

a. 無作為割付に同意した

b. 観察・検査に同意、治療法は自己選択を希望した

3) 同意を得た年月日 : □□□□年□□月□□日

3) 担当医名 :

注意 : インフォームドコンセントが"no"であれば患者登録をしない

選択基準、除外基準、インフォームドコンセントの条件を満たしていれば、  
症例登録票に記載してFAXにて患者登録をして下さい

### Ⅲ. 経過観察開始前データ

1. 合併症 \* a.

b.

c.

### 2. 病歴・治療歴

1) 急性心不全既往 yes  no

a. 回数 \* : 1回 、 2回 、 3回 、 4回以上

b. 最終急性心不全治療年月日 \* : 開始 □□□□年□□月□□日

終了 □□□□年□□月□□日

2) カテコールアミン投与歴 yes  no

a. 回数\* : 1回 、 2回 、 3回 、 4回以上

b. 使用薬\* : ドブタミン 、 ドパミン 、 エピネフリン 、  
(複数選択可)

イソプロテレノール 、 ドカルパミン 、

その他  :

c. 最終使用年月日\* : 開始 年月日

終了 年月日

d. 最終静注使用薬\* : ①  最大量   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

②  最大量   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

e. 最終経口使用薬\* :  最大量   $\text{mg}/\text{day}$

3) 静注利尿薬投与歴 yes  no

a. 回数\* : 1回 、 2回 、 3回 、 4回以上

b. 使用薬\* : フロセミド 、 ソルダクトン 、  
(複数選択可)

その他  :

c. 最終使用年月日\* : 開始 年月日

終了 年月日

d. 最終静注使用薬\* : ①  最大量   $\text{mg}/\text{day}$   
(シリーズ)

②  最大量   $\text{mg}/\text{day}$

4) 静注PDEⅢ阻害薬投与歴 yes  no

a. 回数\* : 1回 、 2回 、 3回 、 4回以上

b. 使用薬\* : アムリノン 、 ミルリノン 、 オルプリノン   
(複数選択可)

その他  :

c. 最終使用年月日\* : 開始 □□□□年□□月□□日

終了 □□□□年□□月□□日

d. 最終静注使用薬\* :  最大量  μg/kg/min

5) 静注抗不整脈剤投与歴 yes  no

a. 回数\* : 1回 、 2回 、 3回 、 4回以上

b. 使用薬\* : リドカイン 、 プロカインアミド 、 ジソピラミド   
(複数選択可)

ベラパミル 、 その他  :

c. 最終使用年月日\* : 開始 □□□□年□□月□□日

終了 □□□□年□□月□□日

d. 最終静注使用薬\* :  最大量  μg/kg/min

6) 特記すべき病歴 :

### 3. 検査時の他の投与薬

※ACE阻害剤を除き2か月以上無投薬である yes  no   
yesの場合は2)-9)記載不要

1) ACEIなど yes  no

a. 薬剤 : エナラプリル 、 その他  :

b. 上記薬剤の投与を開始した年月日 : □□□□年□□月□□日

c. 検査施行時の投与量 : □□□ . □ mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日 : □□□□年□□月□□日

e. 上記以外のACEIまたはARBの投与歴 yes  no

①薬剤\* : エナラプリル 、 カプトプリル 、

ロサルタン 、 バルサルタン 、

その他  :

②投与開始年月日\* : □□□□年□□月□□日

③変更理由\* :

## 2) 経口利尿薬

a. 投与利尿薬 1 yes  no

①薬剤\* : フロセミド 、トラセミド 、スピロラクトン 、

その他  :

②上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

③検査施行時の投与量\* : □□□ mg/day

④上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

b. 投与利尿薬 2 yes  no

①薬剤\* : フロセミド 、トラセミド 、スピロラクトン 、

その他  :

②上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

③検査施行時の投与量\* : □□□ mg/day

④上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

3) 強心配糖体 yes  no

a. 薬剤\* : ジゴキシン 、 その他  :

b. 上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

c. 検査施行時の投与量\* : 0. □□ □ mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

4) 経口PDEⅢ阻害薬 yes  no

a. 薬剤\* : ピモベンダン 、 その他  :

b. 上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

c. 検査施行時の投与量\* : □□. □ mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

5) 経口抗不整脈剤 yes  no

a. 薬剤\* :   
(複数記入可)

b. 上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

c. 検査施行時の投与量\* : □□. □ mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

6) 抗凝固薬 yes  no

a. 薬剤\* : ワーファリン 、 その他  :

- b. 上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日
- c. 検査施行時の投与量\* : □. □ mg/day
- d. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日
- 7) 抗血小板薬 yes  no
- a. 薬剤\* : アスピリン 、 ジピリダモール 、  
その他  :
- b. 上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日
- c. 検査施行時の投与量\* : □□□ mg/day
- d. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日
- 8) 抗痙攣薬(主なもの) yes  no
- a. 薬剤\* :
- b. 上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日
- c. 検査施行時の投与量\* :  mg/day
- d. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日
- 9) その他の投与薬剤 1(主なもの) yes  no
- a. 薬剤\* :
- b. 上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日
- c. 投与量\* :  mg/day
- d. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日
- 10) その他の投与薬剤 2(主なもの) yes  no

- a. 薬剤\* :
- b. 上記薬剤の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日
- c. 検査施行時の投与量\* :  mg/day
- d. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

#### 4. 必須検査、調査項目

##### 1) 診察所見

a. 診察年月日 : □□□□年□□月□□日

b. 診察医師名 :

##### c. 自覚症状

全身倦怠感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

食欲低下 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

安静時の動悸 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

胸部苦悶感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

呼吸困難感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

咳嗽・喀痰 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

腹部膨満感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

##### d. 身体所見(血圧、聴診など)

①身長・体重 : 身長 □□□cm、 体重 □□. □kg

②血圧 : 最高 □□□mmHg、 最低 □□□mmHg

- ③脈拍： □□□/min、 整 、 不整
- ④呼吸： 呼吸数 □□/min、 ラ音 yes  no
- ⑤心雑音： yes  no
- ⑥肝腫大： yes  no  季肋下 □□cm
- ⑦浮腫： yes  no

e. 運動機能・呼吸機能

①運動機能：

- 歩行可能 、車椅子操作可能 、アシスト付き車椅子\*操作可能 、  
四つ這い可能 、いざり可能 、座位保持可能 、  
リクライニング坐位可能 、臥床生活

\*アシスト付き車椅子とは車輪に附属したモーターにより、  
通常的車椅子より軽い力で操作が可能な車椅子のこと

②呼吸機能障害： yes  no

- 呼吸管理無し 、酸素のみ使用 、  
非侵襲的補助換気(NIV) 、気管切開(TIV)
- 呼吸器使用時間：夜間のみ 、日中も間欠的に使用 、終日使用

2) 検査所見

a. 呼吸機能：

- ①検査年月日： □□□□年□□月□□日
- ②呼吸機能： 肺活量 □□□□ml、%肺活量 □□□. □%、

1 秒率 □□□. □%、 %DLCO \* □□. □%

b. 動脈血ガス \* :

①検査年月日 \* : □□□□年□□月□□日

②呼吸条件 \* : Room air 、

酸素使用 、. □L/min、 投与方法 :

呼吸器使用 、 呼吸器条件 \* :

③採血時体位 \* : 坐位 、 臥位 、 その他 :

④所見 \* : pH □. □□□、 PaCO<sub>2</sub> □□□. □mmHg、

PaO<sub>2</sub> □□□. □mmHg

c. 胸部レントゲン

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②心胸郭比(CTR) : □□%

③肺うっ血像 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

④その他の所見 \* :

d. 心電図(安静時)

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②心拍数 : □□□bpm

③調律 : 洞調律 、 心房細動 、 心房粗動 、 ペースメーカー

④不整脈 yes  no

⑤その他の所見\* :

e. ホルター心電図

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②心拍数 : 平均□□□bpm、最低□□□bpm、最高□□□bpm

③調律 : 洞調律 、心房細動 、心房粗動 、ペースメーカー

④不整脈 yes  no

心室性期外収縮 : 単発のみ 、2-3連発 、心室性頻脈

上室性期外収縮 : 単発のみ 、上室性頻脈

その他  :

⑤その他の所見\* :

f. 心エコー

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②左室 : 拡張期径 □□. □mm、収縮期径 □□. □mm、駆出率 □□. □%

短縮率 □□. □%、心室中隔 □□. □mm、左室後壁 □□. □mm

左室容積測定法 : Pombo法 、Teichholz法 、

area-length法 、Simpson法 、

その他 :

③右室 : 拡張期径 □□. □mm

④左房：左房径 □□. □mm

⑤弁閉鎖不全

僧帽弁： no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

三尖弁： no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

大動脈弁： no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

肺動脈弁： no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

⑥僧帽弁血流速： E □□□cm/sec、 A □□□cm/sec

E/A □. □□、 減速時間 □□□msec

⑦Tei index\*： 0. □□

⑧その他の所見\*：

g. 血液検査

①検査年月日： □□□□年□□月□□日

②一般検血： RBC □□□×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>、Hb □□. □g/dl、Ht □□%

WBC □□□□□/mm<sup>3</sup>、Plt □□. □×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>

③血液化学：Na □□□mEq/L、K □. □mEq/L、Cl □□□mEq/L

BUN □□. □mg/dl、Creatinine □. □□mg/dl、UA □. □mg/dl

β2-microglobulin □□. □mg/dl、T.Bil □. □□

AST □□□U/L、ALT □□□U/L、γ-GTP □□□U/L

FBS □□□mg/dl、T.Chol □□□mg/dl、TG □□□mg/dl

CK □□□□IU/L、

④神経体液性因子 : ANP \* □□□□. □ pg/ml、 BNP □□□□. □ pg/ml

検査法 : RIA固定法(シオノリア)

その他  :

ノルエピネフリン □□□ pg/ml、採血前の安静時間□□ min

ルート確保後の採血 yes  no

レニン \* □□□. □ ng/ml/hr、アルドステロン \* □□□. □ pg/ml

アンギオテンシンII \* □□□ pg/ml

エンドセリン1 \* □□. □ pg/ml、

検査法 : RIA法 、その他  :

心筋トロンビンI \* □. □□ ng/ml、IL-6 \* □□. □ pg/ml

sTNFR-1 \* □□□□ pg/ml、HFAB-P \* □□. □□ ng/ml

## 5. 努力検査項目

### 1) 心筋シンチ (MIBG) \*

a, 検査年月日 □□□□年□□月□□日

b. 検査値 : Early H/M □. □□、Delayed H/M □. □□

Washout Rate □□%

### 2) RI左室容積・駆出率 \*

a, 検査年月日 □□□□年□□月□□日

b. LVEDV :    ml

c. LVEF :   %

d. 計測法 : Gate法 、 Pool法

e. 灌流欠損 : yes  no

欠損部位 \* :

---

## 6. 任意項目

その他 :

## Duchenne型筋ジストロフィー β Blocker Trial

### # 2 : 観察期データシート

経過観察 □□ か月

心事故以外の死亡および  
重篤な(生命に危険のある)有害事象 yes 、no

有害事象の内容 :

注意 1 下線 : 特に重要な項目 \*印 : 記載できない場合もある項目

注意 2 今期とは、前回検査終了日(または経過観察起算日)から  
今回の検査終了日までを指す。

注意 3 心事故が発生すれば、その都度心事故データシートに記載する。

### 1. 基本情報

1) 登録番号 : □□-□-□□

2) 施設名 :

3) カルテ番号 (施設内ID#) :

4) 生年月日 : □□□□年□□月□□日

5) β遮断薬 : 投与群  非投与群  (無作為割付 、自己選択 )

6) 経過観察起算日(0日) : □□□□年□□月□□日

投与群では少量でもβ遮断薬の投与が開始された日  
非投与群では”導入前”検査終了の翌日

7) Trial中止希望 yes  no

8) 記載年月日 : □□□□年□□月□□日

9) 記載者名 : □□□□□□□□

## 2. 症状・経過

1) 心事故以外の死亡 yes  no

a. 発生年月日 : □□□□年□□月□□日

b. 原因\* : 感染症 、呼吸不全 、原因不明 、  
(複数選択可)

その他  : □□□□□□□□

c. 死亡前後の状況\*

2) 入院 yes  no

a. 理由\* : 病状悪化(心不全) 、呼吸不全 、感染症 、  
(複数選択可)

検査 、β遮断薬導入 、長期療養 、その他

b. 入院回数\* : 1回 、2回 、3回 、4回以上

c. 延べ入院日数\* : □□□□日

d. 入院時状態と経過\* :

3) 不整脈 yes  no

a. 経過\* : 新規発生 、不変 、増悪 、改善

b. 種類\* : 心室性期外収縮 : 単発のみ 、2-3連発 、心室性頻脈

上室性期外収縮：単発のみ 、 上室性頻脈

その他  :

4) 特記すべき経過\*  
(今期中)

### 3. β遮断薬\*

1) 導入： 導入中 、 導入完了 、 継続中 、 事故後

中止  理由\* :

中止年月日\* : □□□□年□□月□□日

2) 投与薬： カルベジロール 、 その他  :

3) 投与量 :

※今期中投与量変更無し

yes  no

yes の場合 a-f, 4) は記載不要

a. 今期当初投与量 : □□ . □□ mg/day

(開始)

上記開始年月日 : □□□□年□□月□□日

b. 変更投与量\* : □□ . □□ mg/day

上記開始年月日 : □□□□年□□月□□日

c. 変更投与量\* : □□ . □□ mg/day

上記開始年月日 : □□□□年□□月□□日

d. 変更投与量\* : □□ . □□ mg/day

上記開始年月日 : □□□□年□□月□□日

e. 変更投与量\* : □□ . □□ mg/day

上記開始年月日 : □□□□年□□月□□日

f. 今期最終投与量\* : □□ . □□ mg/day

上記開始年月日 : □□□□年□□月□□日

4) 増量法\* : 定率増量 、 定量増量 、 その他

5) 服用状況 きちんと服用している(90%以上) 、時々忘れる(75%以上) 、  
しばしば忘れる(50%以上) 、半分以上余っている(50%未満)

6) 副作用 yes  no

a. 症状\* :

b. 発生年月日\* : □□□□年□□月□□日

c. 経過・結果\* :

#### 4. 検査時の他の投与薬

※ACE阻害剤・β遮断薬以外投薬無し  
※今期間中投与薬の変更無し

yes  no   
yes  no

yes の場合 2)-9) 記載不要

1) ACEIなど

yes  no

a. 薬剤 : エナラプリル 、 その他  :

b. 服用状況 きちんと服用している(90%以上) 、時々忘れる(75%以上) 、

しばしば忘れる(50%以上) 、半分以上余っている(50%未満)

c. 変更 : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

d. 検査施行時の投与量 :    .  mg/day

e. 上記量の投与を開始した年月日 : 年月日

f. 変更理由\* :

2) 経口利尿薬

a. 投与利尿薬 1

yes  no

①薬剤\* : フロセミド 、トラセミド 、スピロノラクトン 、

その他  :

②変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

③検査施行時の投与量\* :    mg/day

④上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

⑤変更理由\* :

b. 投与利尿薬 2

yes  no

①薬剤\* : フロセミド 、トラセミド 、スピロノラクトン 、

その他  :

②変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

③検査施行時の投与量\* :  mg/day

④上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

⑤変更理由\* :

3) 強心配糖体 yes  no

a. 薬剤\* : ジゴキシン 、 その他  :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* : 0.  mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

e. 変更理由\* :

4) 経口PDEⅢ阻害薬 yes  no

a. 薬剤\* : ピモベンダン 、 その他  :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* : .  mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

e. 変更理由\* :

5) 抗凝固薬 yes  no

a. 薬剤\* :       ワーファリン 、 その他  :

b. 変更\* :   無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* :                   .  mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* :       年月日

e. 変更理由\* :

6) 抗血小板薬 yes  no

a. 薬剤\* :       アスピリン 、 ジピリダモール 、

                  その他  :

b. 変更\* :   無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* :                    mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* :       年月日

e. 変更理由\* :

7) 抗癌薬(主なもの) yes  no

a. 薬剤\* :       

b. 変更\* :   無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* :                    mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* :       年月日

e. 変更理由\* :

8) その他の投与薬剤1(主なもの)

yes  no

a. 薬剤\* :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* :

mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* :

□□□□年□□月□□日

e. 変更理由\* :

9) その他の投与薬剤2(主なもの)

yes  no

a. 薬剤\* :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* :

mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* :

□□□□年□□月□□日

e. 変更理由\* :

10) 投与薬の副作用(β遮断薬を除く)

yes  no

a. 薬剤\* :

b. 症状\* :

c. 発生年月日 \* : □□□□年□□月□□日

d. 経過・結果 \*

## 5. 必須検査、調査項目

### 1) 診察所見

a. 診察年月日 : □□□□年□□月□□日

b. 診察医師名 :

#### c. 自覚症状

全身倦怠感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

食欲低下 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

安静時の動悸 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

胸部苦悶感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

呼吸困難感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

咳嗽・喀痰 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

腹部膨満感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

#### d. 身体所見(血圧、聴診など)

①身長・体重 : 身長 □□□cm、 体重 □□. □kg

②血圧 : 最高 □□□mmHg、 最低 □□□mmHg

③脈拍 : □□□/min、 整 、 不整

④呼吸 : 呼吸数 □□/min、 ラ音 yes  no

⑤心雑音 : yes  no

⑥肝腫大 : yes  no  季肋下 □□cm

⑦浮腫 : yes  no

e. 運動機能・呼吸不全

①運動機能 :

歩行可能 、車椅子操作可能 、アシスト付き車椅子\*操作可能 、

四つ這い可能 、いざり可能 、座位保持可能 、

リクライニング坐位可能 、臥床生活

\*アシスト付き車椅子とは車輪に附属したモーターにより、  
通常的車椅子より軽い力で操作が可能な車椅子のこと

②呼吸機能障害 : yes  no

呼吸管理無し 、酸素のみ使用 、

非侵襲的補助換気(NIV) 、気管切開(TIV)

呼吸器使用時間 : 夜間のみ 、日中も間欠的に使用 、終日使用

2) 検査所見

a. 呼吸機能\* :

①検査年月日 : □□□□年□□月□□日

②呼吸機能 : 肺活量 □□□□ml、%肺活量 □□□. □%、

1秒率 □□□. □%、%DLCO\* □□. □%

b. 動脈血ガス\* :

①検査年月日\* : □□□□年□□月□□日

②呼吸条件\* : Room air 、

酸素使用 、. L/min、 投与方法 :

呼吸器使用 、 呼吸器条件\* :

③採血時体位\* : 坐位 、 臥位 、その他 :

④所見\* : pH . 、 PaCO<sub>2</sub> . mmHg、

PaO<sub>2</sub> . mmHg

c. 胸部レントゲン

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②心胸郭比(CTR) : %

③肺うっ血像 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

④その他の所見\* :

d. 心電図(安静時)

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②心拍数 : bpm

③調律 : 洞調律 、 心房細動 、 心房粗動 、 ペースメーカー

④不整脈 yes  no

⑤その他の所見\* :

e. ホルター心電図

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②心拍数： 平均□□□bpm、 最低□□□bpm、 最高□□□bpm

③調律： 洞調律 、 心房細動 、 心房粗動 、 ペースメーカー

④不整脈 yes  no

心室性期外収縮：単発のみ 、 2-3連発 、 心室性頻脈

上室性期外収縮：単発のみ 、 上室性頻脈

その他  :

⑤その他の所見\* :

f. 心エコー

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②左室： 拡張期径 □□. □mm、 収縮期径 □□. □mm、 駆出率 □□. □%

短縮率 □□. □%、 心室中隔 □□. □mm、 左室後壁 □□. □mm

左室容積測定法： Pombo法 、 Teichholz法 、

area-length法 、 Simpson法 、

その他 :

③右室： 拡張期径 □□. □mm

④左房： 左房径 □□. □mm

⑤弁閉鎖不全

僧帽弁 : no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

三尖弁 : no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

大動脈弁 : no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

肺動脈弁 : no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

⑥僧帽弁血流速 : E cm/sec、 A cm/sec  
E/A . 、 減速時間 msec

⑦Tei index\* : 0.

⑧その他の所見\* :

g. 血液検査

①検査年月日 : 年月日

②一般検血 : RBC  $\times 10^4/\text{mm}^3$ 、 Hb . g/dl、 Ht %  
WBC  $\text{mm}^3$ 、 Plt .  $\times 10^4/\text{mm}^3$

③血液化学 : Na mEq/L、 K . mEq/L、 Cl mEq/L  
BUN . mg/dl、 Creatinine . mg/dl、 UA . mg/dl  
 $\beta 2$ -microglobulin . mg/dl、 T.Bil .   
AST U/L、 ALT U/L、  $\gamma$ -GTP U/L  
FBS mg/dl、 T.Chol mg/dl、 TG mg/dl  
CK IU/L、

④神経体液性因子 : ANP\* . pg/ml、 BNP . pg/ml

検査法 : RIA固定法(シオノリア)

その他  :

ノルエピネフリン\*  pg/ml、採血前の安静時間  min

ルート確保後の採血 yes  no

レニン\* .  ng/ml/hr、アルドステロン\* .  pg/ml

アンジオテンシンII\*  pg/ml

エンドセリン\* .  pg/ml

検査法 : RIA法 、その他  :

心筋トポニンI\* .  ng/ml、IL-6\* .  pg/ml

sTNFR-1\*  pg/ml、HFAB-P\* .  ng/ml

## 6. 努力検査項目

### 1) 心筋シンチ (MIBG)\*

a. 検査年月日 年月日

b. 検査値 : Early H/M . 、Delayed H/M .

Washout Rate %

### 2) RI左室容積・駆出率\*

a. 検査年月日 年月日

b. LVEDV :  ml

c. LVEF : %

d. 計測法 : Gate法 、 Pool法

e. 灌流欠損 : yes  no

欠損部位 \* :

---

## 7. 任意項目

その他 :

## Duchenne型筋ジストロフィー β Blocker Trial

### # 3 : 心事故データシート

注意1 下線 : 特に重要な項目 \*印 : 記載できない場合もある項目

注意2 今期とは、前回検査終了日(または経過観察起算日)から  
今回の検査終了日までを指す。

#### 1. 基本情報

1) 登録番号 : □□-□-□□

2) 施設名 :

3) カルテ番号 (施設内ID#) :

4) 生年月日 : □□□□年□□月□□日

5) β遮断薬 : 投与群  非投与群  (無作為割付 、自己選択 )

6) 経過観察起算日(0日) : □□□□年□□月□□日

投与群では少量でもβ遮断薬の投与が開始された日  
非投与群では”導入前”検査終了の翌日

7) Trial中止希望 yes  no

8) 記載年月日 : □□□□年□□月□□日

9) 記載者名 :

#### 2. 心事故

1) 死亡 yes  no

a. 発生年月日 : □□□□年□□月□□日

b. 原因\* : 心不全増悪 、 不整脈 、  
(複数選択可)

その他  :

c. 死亡前後の状況\*

2) 心不全の悪化

yes  no

a. 発生年月日 : □□□□年□□月□□日

b. 15日以上のβ遮断薬投与中止・中断

yes  no

①中止年月日\* : □□□□年□□月□□日

②最終投与薬\* : カルベジロール 、 その他  :

③最終投与量\* : □□ . □ mg/day

c. 15日以上の静注カテコラミン投与

yes  no

①投与開始年月日\* : □□□□年□□月□□日

②使用薬\* : ドブタミン 、 ドパミン 、 エピネフリン

イソプロテレノール

その他  :

③使用量\* :  μg/kg/min

d. 15日以上の経口カテコラミン投与

yes  no

①投与開始年月日\* : □□□□年□□月□□日

②使用薬\* : タナドーパ 、 その他  :

③使用量\* : □□□□ mg/day

e. 15日以上の静注PDEⅢ阻害薬投与 yes  no

①投与開始年月日\* : □□□□年□□月□□日

②使用薬\* : アムリノン 、 ミルリノン 、 オルプリノン

③使用量\* : □□□□ μg/kg/min

f. 維持期における31日以上の経口PDEⅢ阻害薬投与 yes  no

※発症前・初期の場合のみ適応

①投与開始年月日\* : □□□□年□□月□□日

②使用薬\* : ピモベンダン 、 その他  : □□□□□□□□□□

③使用量\* : □□□□ mg/day

g. 31日以上の静注利尿薬投与 yes  no

①投与開始年月日\* : □□□□年□□月□□日

②使用薬\* : フロセミド 、 ソルダクトン 、

その他  : □□□□□□□□□□

③使用量\* : □□□□ mg/day

h. 15日以上の静注抗不整脈剤投与 yes  no

①投与開始年月日\* : □□□□年□□月□□日

②使用薬\* : □□□□□□□□□□

③使用量\* : □□□□ mg/day

i. 31日以上の経口抗不整脈剤投与・増量 yes  no

①投与開始年月日\* : □□□□年□□月□□日

②使用薬\* :

③使用量\* :  mg/day

j. LVEF10%以上の低下を伴う頻脈 yes  no

k. 補助循環・ペースメーカー使用 yes  no

①使用開始年月日\* : □□□□年□□月□□日

②機種\* :

l. 症状・経過 :

3) 入院 yes  no

a. 理由\* : 心不全増悪 、 不整脈 、 その他   
(複数選択可)

b. 入院日数\*(データシート記載まで) : □□□□日

c. 入院時の状態と経過\* :

4) 不整脈 yes  no

a. 経過\* : 新規 、 既往(前期より以前) 、  
不変 、 増悪 、 改善

b. 種類\* : 心室性期外収縮 : 単発のみ 、 2-3連発 、 心室性頻脈   
上室性期外収縮 : 単発のみ 、 上室性頻脈

その他  :

5) その他

yes  no

a. 発生年月日 : 年月日

b. 内容

### 3. β遮断薬\*

1) 導入 : 導入中 、 導入完了 、 継続中 、 事故後

中止  理由\* :

中止年月日\* : 年月日

2) 投与薬 : カルベジロール 、 その他  :

3) 投与量 :

a. 今期当初投与量 :  .  mg/day  
(開始)

上記開始年月日 : 年月日

b. 変更投与量\* :  .  mg/day

上記開始年月日 : 年月日

c. 変更投与量\* :  .  mg/day

上記開始年月日 : 年月日

d. 変更投与量\* :  .  mg/day

上記開始年月日 : □□□□年□□月□□日

e. 変更投与量\* : □□ . □□ mg/day

上記開始年月日 : □□□□年□□月□□日

f. 今期最終投与量\* : □□ . □□ mg/day

上記開始年月日 : □□□□年□□月□□日

4) 投与量変更理由\*

5) 服用状況 きちんと服用している(90%以上) 、時々忘れる(75%以上) 、

しばしば忘れる(50%以上) 、半分以上余っている(50%未満)

6) 副作用 yes  no

a. 症状\* :

b. 発生年月日\* : □□□□年□□月□□日

c. 経過・結果\* :

---

#### 4. 検査時の他の投与薬

1) ACEIなど yes  no

- a. 薬剤： エナラプリル 、 その他  :
- b. 服用状況 きちんと服用している (90%以上) 、時々忘れる (75%以上) 、  
しばしば忘れる (50%以上) 、半分以上余っている (50%未満)
- c. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規
- d. 検査施行時の投与量 :  .  mg/day
- e. 上記量の投与を開始した年月日 : 年月日
- f. 変更理由\* :

## 2) 経口利尿薬

- a. 投与利尿薬 1 yes  no
- ①薬剤\* : フロセミド 、トラセミド 、スピロノラクトン 、  
その他  :
- ②変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規
- ③検査施行時の投与量\* :  mg/day
- ④上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日
- ⑤変更理由\* :
- b. 投与利尿薬 2 yes  no
- ①薬剤\* : フロセミド 、トラセミド 、スピロノラクトン 、  
その他  :

②変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

③検査施行時の投与量\* :  mg/day

④上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

⑤変更理由\* :

3) 強心配糖体 yes  no

a. 薬剤\* : ジゴキシシン 、 その他  :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* : 0.  mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

e. 変更理由\* :

4) 経口PDEⅢ阻害薬 yes  no

a. 薬剤\* : ピモベンダン 、 その他  :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* : .  mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

e. 変更理由\* :

5) 抗凝固薬 yes  no

a. 薬剤\* : ワーファリン 、 その他  :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* : .  mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

e. 変更理由\* :

6) 抗血小板薬

yes  no

a. 薬剤\* : アスピリン 、 ジピリダモール 、

その他  :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* :  mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

e. 変更理由\* :

7) 抗凝固薬(主なもの)

yes  no

a. 薬剤\* :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* :  mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

e. 変更理由\* :

8) その他の投与薬剤1(主なもの)

yes  no

a. 薬剤\* :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* :

mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* :

□□□□年□□月□□日

e. 変更理由\* :

9) その他の投与薬剤2(主なもの)

yes  no

a. 薬剤\* :

b. 変更\* : 無し 、 増量 、 減量 、 中止 、 新規

c. 検査施行時の投与量\* :

mg/day

d. 上記量の投与を開始した年月日\* :

□□□□年□□月□□日

e. 変更理由\* :

10) 投与薬の副作用(β遮断薬を除く)

yes  no

a. 薬剤\* :

b. 症状\* :

c. 発生年月日\* : □□□□年□□月□□日

d. 経過・結果\*

## 5. 必須検査、調査項目

### 1) 診察所見

a. 診察年月日 : □□□□年□□月□□日

b. 診察医師名 :

#### c. 自覚症状

全身倦怠感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

食欲低下 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

安静時の動悸 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

胸部苦悶感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

呼吸困難感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

咳嗽・喀痰 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

腹部膨満感 : 無し 、 軽度 、 中等度 、 高度

#### d. 身体所見(血圧、聴診など)

①身長・体重 : 身長 □□□cm、 体重 □□. □kg

②血圧 : 最高 □□□mmHg、 最低 □□□mmHg

③脈拍 : □□□/min、 整 、 不整

④呼吸： 呼吸数 □□/min、 ラ音 yes □ no □

⑤心雑音： yes □ no □

⑥肝腫大： yes □ no □ 季肋下 □□cm

⑦浮腫： yes □ no □

e. 運動機能・呼吸不全

①運動機能：

歩行可能 □、車椅子操作可能 □、アシスト付き車椅子\*操作可能 □、

四つ這い可能 □、いざり可能 □、座位保持可能 □、

リクライニング坐位可能 □、 臥床生活 □

\*アシスト付き車椅子とは車輪に附属したモーターにより、  
通常の車椅子より軽い力で操作が可能な車椅子のこと

②呼吸機能障害： yes □ no □

呼吸管理無し □、 酸素のみ使用 □、

非侵襲的補助換気(NIV) □、 気管切開(TIV) □

呼吸器使用時間：夜間のみ □、日中も間欠的に使用 □、終日使用 □

2) 検査所見

a. 呼吸機能\*：

①検査年月日： □□□□年□□月□□日

②呼吸機能： 肺活量 □□□□ml、 %肺活量 □□□. □%、

1秒率 □□□. □%、 %DLCO\* □□. □%

b. 動脈血ガス\* :

①検査年月日\* : □□□□年□□月□□日

②呼吸条件\* : Room air 、

酸素使用 、. L/min、投与方法 :

呼吸器使用 、呼吸器条件\* :

③採血時体位\* : 坐位 、臥位 、その他 :

④所見\* : pH . 、PaCO<sub>2</sub> . mmHg、

PaO<sub>2</sub> . mmHg

c. 胸部レントゲン

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②心胸郭比(CTR) : %

③肺うっ血像 : 無し 、軽度 、中等度 、高度

④その他の所見\* :

d. 心電図(安静時)

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②心拍数 : bpm

③調律 : 洞調律 、心房細動 、心房粗動 、ペースメーカー

④不整脈 yes  no

⑤その他の所見\* :

e. ホルター心電図

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②心拍数： 平均□□□bpm、 最低□□□bpm、 最高□□□bpm

③調律： 洞調律 、 心房細動 、 心房粗動 、 ペースメーカー

④不整脈 yes  no

心室性期外収縮：単発のみ 、 2-3連発 、 心室性頻脈   
(複数選択可)

上室性期外収縮：単発のみ 、 上室性頻脈

その他  :

⑤その他の所見\* :

f. 心エコー

①検査年月日 □□□□年□□月□□日

②左室： 拡張期径 □□. □mm、 収縮期径 □□. □mm、 駆出率 □□. □%

短縮率 □□. □%、 心室中隔 □□. □mm、 左室後壁 □□. □mm

左室容積測定法：Pombo法 、 Teichholz法 、

area-length法 、 Simpson法 、

その他 :

③右室： 拡張期径 □□. □mm

④左房： 左房径 □□. □mm

⑤弁閉鎖不全

僧帽弁 : no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

三尖弁 : no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

大動脈弁 : no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

肺動脈弁 : no 、trivial 、slight 、moderate 、severe

⑥僧帽弁血流速 : E cm/sec、 A cm/sec  
E/A . 、 減速時間 msec

⑦Tei index\* : 0.

⑧その他の所見\* :

g. 血液検査

①検査年月日 : 年月日

②一般検血 : RBC  $\times 10^4/\text{mm}^3$ 、 Hb g/dl、 Ht %  
WBC  $\text{mm}^3$ 、 Plt  $\times 10^4/\text{mm}^3$

③血液化学 : Na mEq/L、 K . mEq/L、 Cl mEq/L  
BUN . mg/dl、 Creatinine . mg/dl、 UA . mg/dl  
 $\beta 2$ -microglobulin . mg/dl、 T.Bil .   
AST U/L、 ALT U/L、  $\gamma$ -GTP U/L  
FBS mg/dl、 T.Chol mg/dl、 TG mg/dl  
CK IU/L、

④神経体液性因子 : ANP . pg/ml、 BNP . pg/ml

検査法 : RIA固定法(シオノリア)

その他  :

ノルエピネフリン\*  pg/ml、採血前の安静時間  min

ルート確保後の採血 yes  no

レニン\* .  ng/ml/hr、アルドステロン\* .  pg/ml

アンギオテンシンⅡ\*  pg/ml

エンドセリン\* .  pg/ml

検査法 : RIA法 、その他  :

心筋トポニンI\* .  ng/ml、IL-6\* .  pg/ml

sTNFR-1\*  pg/ml、HFAB-P\* .  ng/ml

## 6. 努力検査項目

### 1) 心筋シンチ (MIBG)\*

a. 検査年月日 年月日

b. 検査値 : Early H/M . 、Delayed H/M .

Washout Rate %

### 2) RI左室容積・駆出率\*

a. 検査年月日 年月日

b. LVEDV :  ml

c. LVEF : %

d. 計測法 : Gate法 、 Pool法

e. 灌流欠損 : yes  no

欠損部位 \* :

---

## 7. 任意項目

その他 :



c. 上記投与量開始年月日 : □□□□年□□月□□日

2) ACEIなど yes  no

a. 薬剤 : エナラプリル 、 その他  :

b. 検査施行時の投与量 : □□□ . □ mg/day

c. 上記量の投与を開始した年月日 : □□□□年□□月□□日

3) 経口利尿薬

a. 投与利尿薬 1 yes  no

①薬剤 : フロセミド 、 トラセミド 、 スピロラクトン 、  
その他  :

②検査施行時の投与量 : □□□ mg/day

③上記量の投与を開始した年月日 \* : □□□□年□□月□□日

b. 投与利尿薬 2 yes  no

①薬剤 \* : フロセミド 、 エタクリン 、 スピロラクトン 、  
その他  :

②検査施行時の投与量 \* : □□□ mg/day

③上記量の投与を開始した年月日 \* : □□□□年□□月□□日

3) 強心配糖体 yes  no

a. 薬剤 \* : ジゴキシシン 、 その他  :

b. 検査施行時の投与量 \* : 0. □□ mg/day

c. 上記量の投与を開始した年月日 \* : □□□□年□□月□□日

4) 経口PDEⅢ阻害薬 yes  no

a. 薬剤\* : ピモベンダン 、 その他  :

b. 検査施行時の投与量\* : .  mg/day

c. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

5) 経口抗不整脈剤 yes  no

a. 薬剤\* :   
(複数記入可)

b. 検査施行時の投与量\* : .  mg/day

c. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

6) 抗凝固薬 yes  no

a. 薬剤\* : ワーファリン 、 その他  :

b. 検査施行時の投与量\* : .  mg/day

c. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

7) 抗血小板薬 yes  no

a. 薬剤\* : アスピリン 、 ジピリダモール 、

その他  :

b. 検査施行時の投与量\* :  mg/day

c. 上記量の投与を開始した年月日\* : 年月日

8) 抗痙攣薬(主なもの) yes  no

a. 薬剤\* :

b. 検査施行時の投与量\* :  mg/day

c. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

9) その他の投与薬剤(主なもの) yes  no

a. 薬剤\* :

b. 検査施行時の投与量\* :  mg/day

c. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

10) その他の投与薬剤2(主なもの) yes  no

a. 薬剤\* :

b. 検査施行時の投与量\* :  mg/day

c. 上記量の投与を開始した年月日\* : □□□□年□□月□□日

### 3. 必須検査、調査項目

1) 検査実施年月日 : □□□□年□□月□□日

2) 検査時間 : □□□ min (血管穿刺から止血終了まで)

3) 鎮痛・麻酔 : 麻薬 、 静脈 、 GAS 、

その他  :

4) 人工呼吸 : 無し 、 気管内挿管 、 気管切開 、 マスク

5) 検査項目

a. 心内圧測定 yes  no

部位 : 右心 、 左心

b. 心血管造影 yes  no

部位： 右心 、 左心 、 冠動脈

c. オキシメトリ yes  no

d. サーモダイリユーション yes  no

e. 心筋バイオプシー yes  no

部位： 右室 、 左室

## 6) 検査結果

### a. 心内圧

①SVC\* : A 、 V 、 M mmHg

②RA\* : A 、 V 、 M mmHg

③RV\* : S 、 ED mmHg

④mPA\* : S 、 D 、 M mmHg

⑤PCWP\* : A 、 V 、 M mmHg

⑥LV\* : S 、 ED mmHg

⑦Ao\* : S 、 D 、 M mmHg

⑧LA\* : A 、 V 、 M mmHg

### b. 心室容積

①右室容積\* : Simpson法 、 area-length法

その他  :

拡張末期容積 : ml

収縮末期容積 : ml

駆出率 : □□%

②左室容積\* : Simpson法 、 area-length法

その他  :

拡張末期容積 : □□□ml

収縮末期容積 : □□□ml

駆出率 : □□%

c. 造影所見\*

d. 心拍出量 :

①サーモ\* : □□. □ L/min                      □. □□ L/min/m<sup>2</sup>

②Fick法\* : □□. □ L/min                      □. □□ L/min/m<sup>2</sup>

e. 血管抵抗

①肺血管抵抗\* : □□. □□ dl/min/mmHg

□□. □□ dl/min/mmHg\*m<sup>2</sup>

②肺血管抵抗\* : □□. □□ dl/min/mmHg

□□. □□ dl/min/mmHg\*m<sup>2</sup>

f. 心筋バイオプシー\* :

①間質の繊維化 : -□、 +□、 2+□、 3+□、 4+□

②細胞浸潤 : -□、 +□、 2+□、 3+□、 4+□

③心筋細胞肥大 : -□、 +□、 2+□、 3+□、 4+□

④その他の所見 :

7) 合併症

無し 、出血 、 血圧低下 、 不整脈 、 栓塞 、 血栓 、

心不全増悪 、 その他  :

詳細 :

8) その他

## VI. 倫理委員会申請書 (参考資料)

1. プロジェクト1 (DMD 進行期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療)..... 123
2. プロジェクト2 (DMD 初期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療)..... 125
3. プロジェクト3 (DMD 心機能障害予防に対する $\beta$ 遮断薬治療)..... 127

# 倫理委員会申請書(案)

病院倫理委員会委員長様

申請者 職名  
氏名

1. 審査対象  
人間を直接対象とする研究
2. 課題名  
Duchenne 型筋ジストロフィー患者の進行期心機能障害に対するβ遮断薬治療に関する多施設臨床研究
3. 主任研究者  
(各施設で倫理委員会に申請する医師)
4. 分担研究者  
(各施設で研究に関与する医師)
5. 研究等の概要  
進行期心機能障害の DMD 患者を、インフォームドコンセントを得て ACE 阻害剤単独群と ACE 阻害剤・β遮断薬併用群に無作為割付を実施し、24 か月間治療を行い、心機能・心事故などについて比較検討を行い有効性について検討する。また、よりリスクの少ないβ遮断薬の投与法を検討する。
6. 研究等の期間  
平成 15 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日
7. 研究等の対象及び実施場所  
(各施設の入院病棟および外来)
8. 研究等における医学倫理的配慮について  
(ア)研究等の対象とする人権擁護  
研究への参加は、患者および保護者のインフォームドコンセントに基づく自由意思によって決定され、自由意思によって撤退できることを保証する。インフォームドコンセントは、対象者が 20 歳以上の成人の場合は本人から、15 歳以上 20 歳未満の患者では本人および保護者から、15 歳未満の患者では保護者から得る。15 歳未満の患者についても、本人の理解度に応じて可能な限り本人の同意を得る努力をする。精神発達遅滞などにより、本人に同意能力が無い場合は、保護者の同意を得る。患者の無作為割付・データシート記入時などにおける、患者個人情報はいニシャル、カルテ番号のみを用い、プライバシー保護に配慮する。患者が特定される形での、個人データの発表は行わない。  
(イ)研究等の対象となるものに理解を求め同意を得る方法  
患者または保護者に対して説明文書により、1)本研究の目的および方法、2)本研究の有効性および危険性、3)本研究への自由意思による参加、

4)本研究への参加をいつでも撤回できること、5)プライバシーの保護について十分説明した上、文書によって同意を得る。参加しなくても一切不利益が生じないことを説明する。

(ウ)研究によって生じる個人の利益と不利益

前方視的研究によって、成人と同様に $\beta$ 遮断薬の効果が実証されれば、その科学的根拠に基づいて治療が可能となり、エビデンスが無い治療に比べてより有用な治療手段となる。また、研究中に病状が悪化すれば、その時点で調査を中止して最適と考えられる治療を行うので不利益は生じない。

(エ)医学的貢献度

DMDでは、現在直接死因の約半数が心不全であるが、心機能障害に対する標準的治療法はいまだ確立していない。本症が心臓移植の対象とならないことを考慮すると、有効な内科的治療法の確立が極めて重要である。本症の心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬の前方視的研究は、諸外国にも無い。 $\beta$ 遮断薬治療の有効性が実証され、標準的投与法が確立されれば、多数の患者の延命とQOL向上に貢献すると期待される。

(オ)その他

研究期間中に、治療グループ間で明らかな効果の差を認めた場合は、研究を中止し全例を有効性の高い治療法へ切り替える

# 倫理委員会申請書(案)

病院倫理委員会委員長様

申請者 職名  
氏名

## 9. 審査対象

人間を直接対象とする研究

## 10. 課題名

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の初期心機能障害に対する $\beta$ 遮断薬治療に関する多施設臨床研究

## 11. 主任研究者

(各施設で倫理委員会に申請する医師)

## 12. 分担研究者

(各施設で研究に関与する医師)

## 13. 研究等の概要

初期心機能障害の DMD 患者を、インフォームドコンセントを得て ACE 阻害剤単独群と ACE 阻害剤・ $\beta$  遮断薬併用群に無作為割付を実施し、60 か月間治療を行い、心機能・心事故などについて比較検討を行い有効性について検討する。また、外来での $\beta$  遮断薬導入などより負担の少ない投与法を検討する。

## 14. 研究等の期間

平成 15 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日

## 15. 研究等の対象及び実施場所

(各施設の入院病棟および外来)

## 16. 研究等における医学倫理的配慮について

### (ア) 研究等の対象とする人権擁護

研究への参加は、患者および保護者のインフォームドコンセントに基づく自由意思によって決定され、自由意思によって撤退できることを保証する。インフォームドコンセントは、対象者が 20 歳以上の成人の場合は本人から、15 歳以上 20 歳未満の患者では本人および保護者から、15 歳未満の患者では保護者から得る。15 歳未満の患者についても、本人の理解度に応じて可能な限り本人の同意を得る努力をする。精神発達遅滞などにより、本人に同意能力が無い場合は、保護者の同意を得る。患者の無作為割付・データシート記入時などにおける、患者個人情報はいニシャル、カルテ番号のみを用い、プライバシー保護に配慮する。患者が特定される形での、個人データの発表は行わない。

### (イ) 研究等の対象となるものに理解を求め同意を得る方法

患者または保護者に対して説明文書により、1) 本研究の目的および方

法、2)本研究の有効性および危険性、3)本研究への自由意思による参加、4)本研究への参加をいつでも撤回できること、5)プライバシーの保護について十分説明した上、文書によって同意を得る。参加しなくても一切不利益が生じないことを説明する。

(ウ)研究によって生じる個人の利益と不利益

前方視的研究によって、成人と同様にβ遮断薬の効果が実証されれば、その科学的根拠に基づいて治療が可能となり、エビデンスが無い治療に比べてより有用な治療手段となる。また、研究中に病状が悪化すれば、その時点で調査を中止して最適と考えられる治療を行うので不利益は生じない。

(エ)医学的貢献度

DMDでは、現在直接死因の約半数が心不全であるが、心機能障害に対する標準的治療法はいまだ確立していない。本症が心臓移植の対象とならないことを考慮すると、有効な内科的治療法の確立が極めて重要である。本症の心機能障害に対するβ遮断薬の前方視的研究は、諸外国にも無い。β遮断薬治療の有効性が実証され、標準的投与法が確立されれば、多数の患者の延命とQOL向上に貢献すると期待される。

(オ)その他

研究期間中に、治療グループ間で明らかな効果の差を認めた場合は、研究を中止し全例を有効性の高い治療法へ切り替える

# 倫理委員会申請書(案)

病院倫理委員会委員長様

申請者 職名  
氏名

17. 審査対象

人間を直接対象とする研究

18. 課題名

Duchenne 型筋ジストロフィー患者における  $\beta$  遮断薬の心機能障害予防効果に関する多施設臨床研究

19. 主任研究者

(各施設で倫理委員会に申請する医師)

20. 分担研究者

(各施設で研究に関与する医師)

21. 研究等の概要

明らかな心機能障害を認めない 10-15 歳の DMD 患者を、インフォームドコンセントを得て無治療群と  $\beta$  遮断薬投与群に無作為割付を実施し、60 か月間治療を行い、心機能障害の発現・心事故などについて比較検討を行い有効性について検討する。また、副作用や運動機能・心肺機能に対する影響を検討する。

22. 研究等の期間

平成 15 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日

23. 研究等の対象及び実施場所

(各施設の入院病棟および外来)

24. 研究等における医学倫理的配慮について

(ア) 研究等の対象とする人権擁護

研究への参加は、患者および保護者のインフォームドコンセントに基づく自由意思によって決定され、自由意思によって撤退できることを保証する。インフォームドコンセントは、保護者から得るが、本人の理解度に応じて可能な限り本人の同意を得る努力をする。精神発達遅滞などにより、本人に同意能力が無い場合は、保護者の同意を得る。

患者の無作為割付・データシート記入時などにおける、患者個人情報（イニシャル、カルテ番号のみ）を用い、プライバシー保護に配慮する。患者が特定される形での、個人データの発表は行わない。

(イ) 研究等の対象となるものに理解を求め同意を得る方法

患者または保護者に対して説明文書により、1) 本研究の目的および方法、2) 本研究の有効性および危険性、3) 本研究への自由意思による参加、4) 本研究への参加をいつでも撤回できること、5) プライバシーの保護に

ついて十分説明した上、文書によって同意を得る。参加しなくても一切不利益が生じないことを説明する。

(ウ)研究によって生じる個人の利益と不利益

前方視的研究によって、 $\beta$ 遮断薬が心機能障害発現を予防する効果が実証されれば、生命予後や生活範囲の拡大に有効となる可能性があり大きな福音である。無治療群を設けることの倫理性は、現在心機能障害に対する治療は心機能障害発現後に開始されており、予防的効果が有効とのエビデンスはなく問題ないと考える。また、研究中に心機能障害が発現した場合や副作用が生じた場合は、その時点で最適と考えられる治療を行うので不利益は生じない。

(エ)医学的貢献度

DMD では、現在直接死因の約半数が心不全であるが、心機能障害に対する標準的治療法はいまだ確立していない。本症が心臓移植の対象とならないことを考慮すると、有効な内科的治療法の確立が極めて重要である。心機能障害発現前から $\beta$ 遮断薬を投与して、予防効果を前方視的に検討した研究はDMD 以外でも見られない。 $\beta$ 遮断薬の予防効果が実証され、適切な治療開始時期・標準的治療法が確立されれば、多数の患者の延命とQOL 向上に貢献すると期待される。

(オ)その他

研究期間中に、治療グループ間で明らかな効果の差を認めた場合は、研究を中止し全例を有効性の高い治療法へ切り替える



## 資料 2

### QOL評価尺度



## 筋ジストロフィーQOL評価尺度開発のためのアンケートのお願い

筋ジストロフィーに対して新しい治療法を開発する努力が続けられています。研究的な治療法は一部の専門医療機関で実際に行われており、すこしずつ成果をあげています。将来は遺伝子治療も現実のものとなるでしょう。これらの治療の効果は、医師の診察によって判断するだけでなく、患者さま御自身が生活の中で感じている不便な点が実際に少なくなることで確かめられなければ意味がありません。

現在、全国の筋ジストロフィーを専門に診療する医療機関のグループが、患者さま御自身が実体験を通して感じた「生活の質」をアンケートで評価する方法を開発する研究を行っています。最終的には患者さまが毎日の生活で体験したり感じたりした不都合なことを50以下の質問でお答えいただくアンケートを作ろうとしておりますが、その前段階として150の質問項目を準備しました。

この度あなたにお願いするアンケートは、あなたの日常生活のご不便や、生活環境の不満な点、心の悩みなどいろいろな方面にわたってあなたが実際に感じている不都合についてお尋ねしています。そのほか、年齢、性別、病気の型、移動能力、車椅子の使用状況、人工呼吸器の使用状況などについて質問があります。しかしこれであなただ御自身の「生活の質」をお尋ねするのが目的ではありません。150の質問項目の中でどの項目がどのくらい重要かを判断するために患者の皆様の御協力をいただきたいのです。思ったとおりにお答えいただければ幸いです。

この研究にご協力いただくのはあなたの自由意思によるもので、参加を断わられても、なんら不利益を受けることはありません。このアンケートは匿名（名前を書かなくてよいこと）ですので、あなたのプライバシーが危険にさらされることは全くありません。わからない点があったら、担当者にご質問ください。できるだけすべての項目にお答えいただきたいのですが、どうしても答えられない項目は無理に答えなくても結構です。

以上ご理解いただき、アンケートに協力することに同意して下さった方には、アンケート用紙をお渡し致します。ご記入後名前を書かずに、担当者にご返却下さい。なおこのアンケートの結果は、QOL評価尺度開発の次の作業の準備に用いられるだけで、結果がそのまま成果として学会や論文などで直接発表されることはありません。

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費  
筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究  
主任研究者  
国立精神・神経センター武蔵病院  
川井 充

# 筋ジストロフィーQOL評価尺度 開発のための一次調査

2003年7月

厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究

主任研究者 川井 充

## 調査表記入にあたってのお願い

筋ジストロフィーの患者様のQOL（生活の質）を調査する確かな方法を開発するために、皆さまのご協力がぜひ必要です。質問項目が全部で150ほどあります。あなたにもっとも当てはまるものを1から5の中からひとつだけ選んで○をつけてください。

例 洗顔や歯磨きが一人でできないので困って（いる・・・・・・いない） 1  
1 2 3 4 5

この場合、とても困っている場合が1、全く困っていない場合が5です。どちらともいえない場合が3です。2は1と3の間、つまり少し困っている場合で、4は3と5の間、つまりほとんど困らない場合です。あまり考えずに直感的に○をつけてくださって結構です。その項目が自分にあてはまらない場合は3に○をつけてください。

少し困っている場合は

洗顔や歯磨きが一人でできないので困って（いる・・・・・・いない） 1  
1 ② 3 4 5

のようになります。

もし、この質問が著しく不適當であるとお考えでしたら、下の例のように右端の小さな数字に○をつけてください。

洗顔や歯磨きが一人でできないので困って（いる・・・・・・いない） ①  
1 2 3 4 5

できるだけすべての項目に○をつけていただきたいのですが、どうしても答えられないものは、そのままにしてください。

1	洗顔や歯磨きが一人でできないので困って	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	1
2	体のどこかに痛みやしびれが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	2
3	イライラしたり、腹を立てたりすることが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	3
4	生まれてきて良かったと	(思わない・・・思う) 1 2 3 4 5	4
5	食事を食べるのに不自由	(である・・・ではない) 1 2 3 4 5	5
6	人から相談をうけることが	(少ない・・・多い) 1 2 3 4 5	6
7	家族とは気持ちが通じ合わないと思うことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	7
8	日々の生活に「はりあい」が	(ない・・・ある) 1 2 3 4 5	8
9	体調が悪くなったときに診てもらえる医療体制がととのって	(いない・・・いる) 1 2 3 4 5	9
10	自分の生活環境はプライバシーが保てないので不満に思っ	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	10
11	衣服や日用品の整理が一人でできないので困って	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	11
12	息が苦しいことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	12
13	不安を感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	13
14	人から好かれていると	(思わない・・・思う) 1 2 3 4 5	14
15	食器を洗うのに不自由	(である・・・ではない) 1 2 3 4 5	15

16	自分のことを分かってくれる人が	(少ない・・・多い)	16
		1 2 3 4 5	
17	家族は協力的でないと感じて	(いる・・・いない)	17
		1 2 3 4 5	
18	人生の目標が	(ない・・・ある)	18
		1 2 3 4 5	
19	自分の状態は医師や看護師によくわかってもらって	(いない・・・いる)	19
		1 2 3 4 5	
20	現在の居住環境は快適	(ではない・・・である)	20
		1 2 3 4 5	
21	外出に不自由を感じて	(いる・・・いない)	21
		1 2 3 4 5	
22	痰(たん)がからんで苦しいことが	(ある・・・ない)	22
		1 2 3 4 5	
23	気分が落ち込むことが	(ある・・・ない)	23
		1 2 3 4 5	
24	人から見られることが気になることが	(ある・・・ない)	24
		1 2 3 4 5	
25	排尿や排便が不自由	(である・・・ではない)	25
		1 2 3 4 5	
26	何でも話せる友達はいないと感じて	(いる・・・いない)	26
		1 2 3 4 5	
27	家族の問題で寂しいと思うことが	(ある・・・ない)	27
		1 2 3 4 5	
28	好きなことに時間が使えないと感じて	(いる・・・いない)	28
		1 2 3 4 5	
29	自分の病気についてよくわかって	(いない・・・いる)	29
		1 2 3 4 5	
30	洗面台やトイレ、浴室の構造に不満で	(ある・・・ない)	30
		1 2 3 4 5	

31	声が出にくい、発音しにくいなどで困って	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	31
32	よく眠れないことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	32
33	ささいなことが気になることが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	33
34	自分は何もできないと思うことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	34
35	気持ちよく入浴	(できない・・・できる) 1 2 3 4 5	35
36	相談できる人がいないと感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	36
37	家族の中で困ったことがおこっても家族で解決	(できる・・・できない) 1 2 3 4 5	37
38	趣味や楽しみにしていることが	(ない・・・ある) 1 2 3 4 5	38
39	自分が受けている医療について不満が	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	39
40	自分で自由に使えるスペースが	(ない・・・ある) 1 2 3 4 5	40
41	食べ物がのみこみにくいで困って	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	41
42	食欲がないことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	42
43	気分転換がうまくできないことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	43
44	自分は人の役に立っていると	(思わない・・・思う) 1 2 3 4 5	44
45	気持ちよく	(眠れない・・・眠れる) 1 2 3 4 5	45

46	手助けしてくれる人がいないと感じて	(いる・・・いない)	46
		1 2 3 4 5	
47	家族があなたの介護を負担と思って	(いる・・・いない)	47
		1 2 3 4 5	
48	有意義な生活をしていると	(思わない・・・思う)	48
		1 2 3 4 5	
49	自分のつらさを周囲にわかってもらえてないと思うことが	(ある・・・ない)	49
		1 2 3 4 5	
50	自分の居住環境は使いやすく整備されて	(いない・・・いる)	50
		1 2 3 4 5	
51	衣服を着替えるのが大変だと感じて	(いる・・・いない)	51
		1 2 3 4 5	
52	つかれやすいことが	(ある・・・ない)	52
		1 2 3 4 5	
53	以前は楽しいと思っていたことが楽しめなくなったと感じて	(いる・・・いない)	53
		1 2 3 4 5	
54	今の自分に	(満足でない・・・満足だ)	54
		1 2 3 4 5	
55	自分にあった寝具がなくて困って	(いる・・・いない)	55
		1 2 3 4 5	
56	思ったことをうまく言葉にできないと感じて	(いる・・・いない)	56
		1 2 3 4 5	
57	家族以外には介護や協力を頼める人が	(いない・・・いる)	57
		1 2 3 4 5	
58	趣味、余暇活動に満足して	(いない・・・いる)	58
		1 2 3 4 5	
59	病気のせいで自分は不幸であると	(思う・・・思わない)	59
		1 2 3 4 5	
60	自分の使いやすいように環境を変えることが	(できない・・・できる)	60
		1 2 3 4 5	

61	字を書くのに不自由を感じて	(いる・・・・・いない) 1 2 3 4 5	61
62	便秘でつらいことが	(ある・・・・・ない) 1 2 3 4 5	62
63	ものごとに集中できないことが	(ある・・・・・ない) 1 2 3 4 5	63
64	人から頼りにされていると	(思わない・・・・・思う) 1 2 3 4 5	64
65	お金の管理に不自由	(である・・・・・ではない) 1 2 3 4 5	65
66	必要なことが周囲の人によく	(伝わらない・・・・・伝わる) 1 2 3 4 5	66
67	家族は自分の意志を尊重して	(くれない・・・・・くれる) 1 2 3 4 5	67
68	趣味、余暇活動が病気のために支障をきたしていると感じて	(いる・・・・・いない) 1 2 3 4 5	68
69	身体機能の訓練（リハビリテーション）に積極的に	(なれる・・・・・なれない) 1 2 3 4 5	69
70	やりたいことはあるができる環境がないと感じて	(いる・・・・・いない) 1 2 3 4 5	70
71	自分で食べられるようにテーブルや食器の工夫が必要だと感じて	(いる・・・・・いない) 1 2 3 4 5	71
72	むせてつらいことが	(ある・・・・・ない) 1 2 3 4 5	72
73	意欲がないことが	(ある・・・・・ない) 1 2 3 4 5	73
74	自分が人に必要とされていると感じて	(いる・・・・・いない) 1 2 3 4 5	74
75	寝返りができずつらいと感じて	(いる・・・・・いない) 1 2 3 4 5	75

76	今の人間関係に満足して	(いない・・・いる) 1 2 3 4 5	76
77	家族の中で自分の役割がないと感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	77
78	無駄な時間をすごしてしまったと感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	78
79	病気であることを人に知られると気に	(なる・・・ならない) 1 2 3 4 5	79
80	熟睡	(できない・・・できる) 1 2 3 4 5	80
81	洗面をすることが大変で	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	81
82	痒いところがかけないので困ることが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	82
83	孤独な気持ちになることが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	83
84	自分自身が好きで	(ない・・・ある) 1 2 3 4 5	84
85	装具や車椅子の使用にあたって苦痛に思うことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	85
86	自分の体の痛みを周りの人に理解してもらえず困って	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	86
87	家族といると心が	(安まらない・・・安まる) 1 2 3 4 5	87
88	これまでの人生で今が一番いやなときだと	(思う・・・思わない) 1 2 3 4 5	88
89	医師を信頼	(できない・・・できる) 1 2 3 4 5	89
90	食事が	(楽しくない・・・楽しい) 1 2 3 4 5	90

91	歯磨きをすることが大変で	(ある・・・・・ない)	91
		1 2 3 4 5	
92	自分のお金を満足して	(使えない・・・・・使える)	92
		1 2 3 4 5	
93	毎日の生活の中で安心感が	(ない・・・・・ある)	93
		1 2 3 4 5	
94	自分が人より劣っていると感じて	(いる・・・・・いない)	94
		1 2 3 4 5	
95	室内の移動に不自由を感じて	(いる・・・・・いない)	95
		1 2 3 4 5	
96	もっと友人が欲しいと	(思う・・・・・思わない)	96
		1 2 3 4 5	
97	自分の病気が家族に影響を与えていると感じて	(いる・・・・・いない)	97
		1 2 3 4 5	
98	これから先、何か良いことがあると	(思わない・・・・・思う)	98
		1 2 3 4 5	
99	診療を受けることに困難が	(ある・・・・・ない)	99
		1 2 3 4 5	
100	食事が	(おいしくない・おいしい)	100
		1 2 3 4 5	
101	髪をとかすことが大変で	(ある・・・・・ない)	101
		1 2 3 4 5	
102	学校や会社、作業所などで自分の能力を発揮	(できない・・・・・できる)	102
		1 2 3 4 5	
103	毎日の生活の中でうれしいことがたくさん	(ない・・・・・ある)	103
		1 2 3 4 5	
104	病気でなければ今とは違う自分だと	(思う・・・・・思わない)	104
		1 2 3 4 5	
105	屋外の移動に不自由を感じて	(いる・・・・・いない)	105
		1 2 3 4 5	

106	病気が人間関係に影響していると感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	106
107	家族に悩みを相談することが	(できない・・・できる) 1 2 3 4 5	107
108	将来の困難を乗り越えることができると	(思わない・・・思う) 1 2 3 4 5	108
109	医療について不満が	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	109
110	いやな夢をよく	(みる・・・みない) 1 2 3 4 5	110
111	排便のコントロールがうまくいっていないと感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	111
112	病気のことで仕事や勉強ができないと感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	112
113	毎日の生活の中で満足感が	(ない・・・ある) 1 2 3 4 5	113
114	心の通じる異性がほしいと思うが実際には	(いない・・・いる) 1 2 3 4 5	114
115	買い物に不自由を感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	115
116	今の暮らしに満足して	(いない・・・いる) 1 2 3 4 5	116
117	今もっている衣服に満足して	(いない・・・いる) 1 2 3 4 5	117
118	将来やってみたいことが	(ない・・・ある) 1 2 3 4 5	118
119	十分な福祉サービスを受けていると	(思わない・・・思う) 1 2 3 4 5	119
120	体重の増減が気に	(なる・・・ならない) 1 2 3 4 5	120

121	階段昇降が思うようにできないために苦痛	(である・・・ではない)	121
		1 2 3 4 5	
122	会社や学校、作業所などで自分の役割があると	(思わない・・・思う)	122
		1 2 3 4 5	
123	生活が楽しいと感じて	(いない・・・いる)	123
		1 2 3 4 5	
124	性のことでイライラすることが	(ある・・・ない)	124
		1 2 3 4 5	
125	災害など緊急時の体制は万全であると	(思わない・・・思う)	125
		1 2 3 4 5	
126	身だしなみに満足して	(いない・・・いる)	126
		1 2 3 4 5	
127	将来の希望のために努力して	(いない・・・いる)	127
		1 2 3 4 5	
128	筋ジストロフィーの治療や遺伝について医師と相談ができず不満で	(ある・・・ない)	128
		1 2 3 4 5	
129	いつでも好きな時にトイレに	(いけない・・・いける)	129
		1 2 3 4 5	
130	会社や学校、作業所などに行くことが	(楽しくない・・・楽しい)	130
		1 2 3 4 5	
131	さびしいと感じて	(いる・・・いない)	131
		1 2 3 4 5	
132	異性のことで悩むことが	(ある・・・ない)	132
		1 2 3 4 5	
133	病気の遺伝については心配して	(いる・・・いない)	133
		1 2 3 4 5	
134	着たい服を着られずに残念に思ったことが	(ある・・・ない)	134
		1 2 3 4 5	
135	将来の不安が	(ある・・・ない)	135
		1 2 3 4 5	

136	現在の食事の時間は自分の体や生活にあって	(いない・・・いる) 1 2 3 4 5	136
137	病気に対する偏見を感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	137
138	自分の感情や気持ちを素直に表現できないことで悩むことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	138
139	性的な問題では悩んで	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	139
140	ニュース、医療、福祉などいろいろ情報の収集に不便を感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	140
141	もっとよい治療法が見つかる	(思わない・・・思う) 1 2 3 4 5	141
142	食べたいものが食べられず淋しい思いをしたことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	142
143	経済的不安が	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	143
144	怖さや恐ろしさを感じたときに、どうしたらよいかわからないことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	144
145	病気が異性との交際に影響を及ぼしていると	(思う・・・思わない) 1 2 3 4 5	145
146	生活の中で自分で決められることが	(少ない・・・多い) 1 2 3 4 5	146
147	将来の希望について	(考えない・・・考える) 1 2 3 4 5	147
148	体の痛みで仕事や勉強、趣味活動が妨げられることが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	148
149	死んでしまいたいと思うことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	149
150	何もしたくないと思うことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	150

ありがとうございました。

最後にあてはまるものを□にチェックしてください。

性別 男 女

年齢 \_\_\_\_\_歳 御名前は記入しないでください

病型 デュシェンヌ型 ベッカー型 福山型 顔面肩甲上腕型

肢帯型 遠位型（三好型） 眼咽頭型 筋強直性

その他（ ）

障害度 （歩ける）

手すりなしで階段を上れる

階段を上るのに手すりが必要

手すりがあっても階段を上れない

椅子から立ち上がれる

（歩けない）

四つ這いができる

ずり這いができる ずり這いとはおしりを床につけながら移動することです

ずり這いできないが支えなしで座ってられる

支えなしでは座ってられない

車椅子 使っていない

使っている 手動車椅子

電動車椅子

#### 人工呼吸器

使っていない

(使っている場合)

夜だけ使っている

鼻マスク式

昼も時々使っている

気管切開

いつも使っている

体外式

心臓が悪いと言われ心臓の薬をのんで いる いない

これで終わりです 御協力に感謝します

# 筋ジストロフィーQOL評価尺度

## MDQoL-60

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究

主任研究者 川井 充

2005年3月

研究のための使用は無料ですが <http://www.pmdrinsho.jp/> で登録が必要です

筋ジストロフィーの患者様のQOLを多面的に評価するための調査票です。  
全部で60項目ありますが、すべての項目にお答えください。

それぞれの項目は下の例のようになっています。

あなたにもっとも当てはまるものを1から5の中からひとつだけ選んで○をつけてください。

例 41 食べ物が飲み込みにくいので困って (いる・・・・・・・・いない)

1 2 3 4 5

この場合、とても困っている場合が1、全く困っていない場合が5です。どちらともいえない場合が3です。2は1と3の間、つまり少し困っている場合で、4は3と5の間、つまりほとんど困らない場合です。あまり考えずに直感的に○をつけてくださって結構です。

少し困っている場合は

41 食べ物が飲み込みにくいので困って (いる・・・・・・・・いない)

1 (2) 3 4 5

のようになります。

もしその項目が自分にあてはまらないと思ったら、5に○をつけてください。

1	体のどこかに痛みやしびれが	(ある・・・・・・・・・・ない)	1 2 3 4 5	6
2	イライラしたり、腹を立てたりすることが	(ある・・・・・・・・・・ない)	1 2 3 4 5	1
3	食事を食べるのに不自由	(である・・・・・・・・・・ではない)	1 2 3 4 5	2
4	家族とは気持ちが通じ合わないと思うことが	(ある・・・・・・・・・・ない)	1 2 3 4 5	8
5	日々の生活に「はりあい」が	(ない・・・・・・・・・・ある)	1 2 3 4 5	4
6	自分の生活環境はプライバシーが保てないので不満に思っ	(いる・・・・・・・・・・いない)	1 2 3 4 5	3-1
7	衣服や日用品の整理が一人でできないので困って	(いる・・・・・・・・・・いない)	1 2 3 4 5	2
8	息が苦しいことが	(ある・・・・・・・・・・ない)	1 2 3 4 5	10
9	不安を感じて	(いる・・・・・・・・・・いない)	1 2 3 4 5	1
10	人から好かれていないと	(思う・・・・・・・・・・思わない)	1 2 3 4 5	7
11	家族は協力的でないと感じて	(いる・・・・・・・・・・いない)	1 2 3 4 5	8
12	人生の目標が	(ない・・・・・・・・・・ある)	1 2 3 4 5	4
13	自分の状態は医師や看護師によくわかってもらって	(いない・・・・・・・・・・いる)	1 2 3 4 5	3-2
14	現在の居住環境は快適	(ではない・・・・・・・・・・である)	1 2 3 4 5	3-1
15	外出に不自由を感じて	(いる・・・・・・・・・・いない)	1 2 3 4 5	5
16	たんがからんで苦しいことが	(ある・・・・・・・・・・ない)	1 2 3 4 5	10
17	気分が落ち込むことが	(ある・・・・・・・・・・ない)	1 2 3 4 5	1
18	異性のことで悩むことが	(ある・・・・・・・・・・ない)	1 2 3 4 5	9
19	排尿や排便に不自由	(である・・・・・・・・・・ではない)	1 2 3 4 5	2
20	好きなことに時間が使えないと感じて	(いる・・・・・・・・・・いない)	1 2 3 4 5	3-3

21	声が出にくい、発音しにくいなどで困って	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	10
22	ささいなことが気になることが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	1
23	入浴は気持ちよく	(できない・・・できる) 1 2 3 4 5	3-3
24	相談できる人がいないと感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	7
25	自分が受けている医療について不満が	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	3-2
26	自分で自由に使えるスペースが	(ない・・・ある) 1 2 3 4 5	3-1
27	食べ物がのみこみにくいで困って	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	10
28	自分は人の役に立ってないと思うことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	7
29	気持ちよく	(眠れない・・・眠れる) 1 2 3 4 5	6
30	手助けしてくれる人がいないと感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	7
31	自分のつらさを周囲にわかってもらえてないと思うことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	1
32	字を書くのに不自由を感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	2
33	便秘でつらいことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	11
34	人から頼りにされていると	(思わない・・・思う) 1 2 3 4 5	7
35	家族は自分の意志を尊重して	(くれない・・・くれる) 1 2 3 4 5	8
36	趣味、余暇活動が病気のために支障をきたしていると感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	5
37	もっとよい治療法が見つかると	(思わない・・・思う) 1 2 3 4 5	4
38	むせてつらいことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	10
39	意欲がないことが	(ある・・・ない) 1 2 3 4 5	1
40	寝返りができずつらいと感じて	(いる・・・いない) 1 2 3 4 5	2

41	熟睡 (できない・・・できる)	1 2 3 4 5	6
42	洗面をすることが大変で (ある・・・ない)	1 2 3 4 5	2
43	死んでしまいたいと思うことが (ある・・・ない)	1 2 3 4 5	4
44	孤独な気持ちになることが (ある・・・ない)	1 2 3 4 5	1
45	家族といると心が (安まらない・・・安まる)	1 2 3 4 5	8
46	医師を信頼 (できる・・・できない)	1 2 3 4 5	3-2
47	歯磨きをすることが大変で (ある・・・ない)	1 2 3 4 5	2
48	これから先、何か良いことがあると (思わない・・・思う)	1 2 3 4 5	4
49	食事が (おいしくない・おいしい)	1 2 3 4 5	3-3
50	屋外の移動に不自由を感じて (いる・・・いない)	1 2 3 4 5	5
51	家族に悩みを相談することが (できない・・・できる)	1 2 3 4 5	8
52	将来の困難を乗り越えることができると (思わない・・・思う)	1 2 3 4 5	4
53	排便のコントロールがうまくいっていないと感じて (いる・・・いない)	1 2 3 4 5	11
54	病気のことで仕事や勉強ができないと感じて (いる・・・いない)	1 2 3 4 5	5
55	性のことでイライラすることが (ある・・・ない)	1 2 3 4 5	9
56	人から見られることが気になることが (ある・・・ない)	1 2 3 4 5	1
57	やりたいことはあるができる環境がないと感じて (いる・・・いない)	1 2 3 4 5	5
58	病気が異性との交際に影響を及ぼしていると (思う・・・思わない)	1 2 3 4 5	9
59	将来の希望について (考えない・・・考える)	1 2 3 4 5	4
60	痒いところがかけないので困ることが (ある・・・ない)	1 2 3 4 5	2



平成 14 年度～平成 16 年度

# 班 員 名 簿



## 班員名簿（年度による変更）

施設名（平成16年4月現在）	平成14年度	平成15年度	平成16年度
国立精神・神経センター武蔵病院	川井 充	—————→ 16年9月国立病院機構東埼玉病院へ	
国立病院機構長崎神経医療センター	田村拓久	—————→	
東京女子医科大学	大澤真木子	—————→	
国立病院機構八雲病院	石川幸辰	—————→	
国立病院機構下志津病院	本吉慶史	—————→	
国立病院機構西奈良病院	安東範明	—————→ H16年12月国立病院機構奈良医療センターに改称	
国立病院機構刀根山病院	松村 剛	—————→	
国立病院機構道北病院	榎本博之(～10月)	木村 隆	—————→
	片山隆行(11月～)		
国立病院機構青森病院	山田史朗	山田史朗(～9月)	小山慶信 和田誠之(10月～)
国立病院機構西多賀病院	今野秀彦	—————→	
国立病院機構あきた病院	小林 顕	—————→	
国立病院機構東埼玉病院	布施 滋	岸林 潤	加藤るみ子(～8月) 大矢 寧国立精神・神経センター武蔵病院(9月～)
国立病院機構新潟病院	近藤 浩	—————→	川上英孝
国立病院機構箱根病院	土屋一郎	—————→	
国立病院機構医王病院	本家一也	—————→	
国立病院機構長良病院	渡邊宏雄	—————→	
国立病院機構鈴鹿病院	久留 聡	—————→	
国立病院機構宇多野病院	樋口嘉久	—————→	
国立病院機構兵庫中央病院	多田和雄	—————→	多田和雄(～8月) 二村直伸(9月～)
国立病院機構松江病院	下山良二	—————→	
国立病院機構原病院	福田清貴	—————→	
国立病院機構徳島病院	足立克仁	—————→	
国立病院機構筑後病院	菅 理恵	片山盛夫(～8月)	古谷博和 荒川健次(9月～) H16年12月国立病院機構大牟田病院へ
国立病院機構熊本再春荘病院	今村重洋	—————→	

国立病院機構西別府病院	後藤勝政	→
国立病院機構宮崎東病院	隈本健司	→
国立病院機構南九州病院	園田至人	→
国立病院機構沖縄病院	岡本裕嗣	西平 靖 →
徳島大学大学院	佐野壽昭	→
信州大学大学院 (H15年4月自治医科大学から)	池田宇一	→
埼玉医科大学	許 俊鋭	→
国立病院機構千葉東病院	高相晶士	→
国立病院機構大阪医療センター (H16年1月国立循環器病センターから)	安村良男	→
札幌社会保険総合病院	尾形仁子	→
神戸大学大学院		竹島泰弘 →
長崎大学医学部		菊池泰樹 →
社団法人筋ジストロフィー協会	貝谷久宣	→

### 研究協力者

葉山ハートセンター	磯村正	→
三菱化学ビーシーエル遺伝子検査部	山森俊治	→

### 研究班構成

班 長	川井 充
運営幹事	田村 拓久
監 事	大澤真木子
幹 事	石川 辰幸
	本吉 慶史
	安東 範明
	松村 剛
	木村 隆

### プロジェクトとプロジェクト責任者

心不全/心筋障害	田村	松村
側彎症	安東	
筋強直性ジストロフィー	木村	本吉
遺伝子検査	石川	
QOL評価尺度・診断基準	大澤	川井
ホームページ	本吉	

平成 14-16 年度  
厚生労働省精神・神経疾患研究委託費  
筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究 研究報告書

2005 年 3 月発行

編集発行者 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費  
筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究班  
主任研究者 川井 充  
印刷所 有限会社新星社