平成17ー19年度

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究

論文集

主任研究者　川井　充

Clinical Research Providing Evidence
in Treatment of Muscular Dystrophy

Mitsuru Kawai M.D.
(Higashisaitama National Hospital)

2005-2007

平成20年3月

まえがき

「筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究」班は筋ジストロフィー患者の診療にあたる臨床医が中心になって構成されている研究班です。現在可能な技術を用いて目の前にいる患者にすぐに役に立つような科学的倫理的な研究を行うことを理念として、3年間研究を進めてきました。「心筋障害の治療」、「筋強直性ジストロフィー」、「遺伝子検査」、「摂食、嚥下、消化管、栄養」、「評価法の開発」の5つを研究班の柱となるテーマとして設定いたしました。はじめの3つは前身の「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」班のテーマをそのまま引き継ぎました。「摂食、嚥下、消化管、栄養」は新しいテーマです。また「評価法の開発」は前の研究班でＱＯＬ評価尺度を開発したことの延長で、臨床試験などで効果判定のための評価尺度が求められることを念頭において設定したものです。3年間の研究成果を論文の形でみなさまにおとどけ致しますが、本当に目の前の患者に役に立つ内ようであるかは皆様の評価を待ちたいと思います。

3年前に前の研究班の論文集のまえがきで、「原因にもとづく筋ジストロフィーの治療はまだ大分先のことになると思われる」と書きました。最近の治療研究の進歩はめざましく、おそらく数年以内に筋ジストロフィーの分子機構にもとづく治療が患者に対して実施されることになるでしょう。しかしその治療法が標準的な治療として一般的になる前の段階で、有効性と安全性が科学的倫理的に試されなければなりません。そして、この役割は私たちが担わなければなりません。筋ジストロフィーの診療を担当する臨床医は発展途上の領域のパイオニアとして、いつでもこの役割を担うことができるように、最先端の臨床研究を行う専門家になるべく準備を進めております。この論文集をそのための一里塚としてご覧いただければ幸いです。

2008年3月

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費
筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究
主任研究者
川井　充

目　次

遺伝子検査

An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using a Mupid®-2 Mini-Gel electrophoresis unit ・・・ 1
Hirokazu Furuya,Takeshi Yamada,Koji Ikezoe,Yasumasa Ohyagi,Yasuyuki Fukumaki,Naoki Fujii

Multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)法により発端者が死亡していても
Duchenne型筋ジストロフィー保因者診断が可能だった女性例 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
高橋　俊明，田中　洋康，吉岡　勝，今野　秀彦，小野寺　宏

Multiplex半定量PCR/PCR－SSCP法によるジストロフィン遺伝子診断 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
加藤るみ子，津久井伸枝，川井　充

Windowsプログラム「RISCALW」によるDuchenne型筋ジストロフィーcarrier riskの推測・・・・・・・・・・・・・・ 9
石川　幸辰，青柳　智幸，石川　悠加

長良医療センターにおける筋ジストロフィー患者の遺伝子変異の同定・・・松山善次郎，安田　邦彦，水津　博 12

摂食嚥下消化管栄養

Duchenne型筋ジストロフィーにおけるPEG造設の適応とタイミング・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14
高橋　俊明，田中　洋康，今野　秀彦，吉岡　勝，小野寺　宏

筋ジストロフィーにおいて，NPPV導入後にPEGをおこなう方法について・・會田　泉，中島　孝，伊藤　博明 16

Duchenne型筋ジストロフィー患者の嚥下機能の客観的評価―嚥下造影による検討―・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
野崎　園子，馬木　良文，杉下　周平，多田羅勝義，足立　克人，神野　進

筋ジストロフィー症の消化管合併症の研究－胃電図を脳波計で記録する方法論の検討・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
諏訪園修吾，末原　雅人

福山型筋ジストロフィー(FCMD)に合併する胃食道逆流(GER)について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
大澤真木子，佐々木香織，世川　修，斎藤加代子，中山　尚子，塩田　陸記
土方　希，平野　嘉子，田上　孝治，伊藤　康，今井　薫，舟塚　真

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症(DMD)における外肛門括約筋の組織像・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
－DMDの排便障害に対する外科的治療－
高橋　俊明，今野　秀彦，田中　洋康，吉岡　勝，小野寺　宏

筋強直性ジストロフィー

Myotonic dystrophy type 2 in Japan:ancestral origin distinct from Caucasian families ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Tsukasa Saito, Yoshinobu Amakusa, Takashi Kimura, Osamu Yahara
Hitoshi Aizawa, Yoshio Ikeda, John W.Day
LauraP.W.Ranum, Kinji Ohno, TOhru Matsumura

筋強直性ジストロフィー患者における不整脈診療の経験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・下山　良二 33

筋緊張性ジストロフィーを合併した心房中隔欠損症・僧帽弁閉鎖不全症の手術例・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 36
岩崎　美佳，枡岡　歩，許　俊鋭，朝野　晴彦，加藤木利行

Peripheral Neuropathy in Myotonic Dystrophy
：Electrophysiological and Pathological Study ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39
T Makino, M Higaki, C Watanabe

塩酸メトホルミンによる筋強直性ジストロフィーのインスリン抵抗性に対する介入効果・・・・・・・・・・・・・・ 42
高田　博仁，小山　慶信，今　清覚，松村　剛，本吉　慶史，久留　聡，木村　隆，川井　充

正常耐糖能筋強直性ジストロフィー患者における塩酸メトホルミンの長期投与効果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 44
斉田　和子，塩屋　敬一，岸　雅彦，隈本　健司，比嘉　利信

筋強直性ジストロフィー患者の唾液中免疫グロブリン量の検討 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47
高橋　俊明，佐々木俊明
筋強直性ジストロフィーにおける神経原線維変化の新しい好発部位・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
高橋　俊明，今野　秀彦，吉岡　勝，田中　洋康，小野寺　宏
筋強直性ジストロフィーにおける摂食前後での胃電図および心拍揺らぎの同時計測 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53
小林　顕，鎌形　博文，猪又　八郎，小林　道雄，阿部　エリカ，間宮　繁夫，井上　浩
筋強直性ジストロフィーにおける唾液腺の病理組織学的検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 58
高橋　俊明，今野　秀彦，佐々木俊明，大隅　悦子，吉岡　勝，大村　清
筋強直性ジストロフィーの低酸素血症と高炭酸ガス血症における呼吸困難感 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 60
鈴木　幹也，川井　充，大矢　寧

心筋障害

筋ジストロフィー患者では高率に抗β1アドレナリン受容体抗体が存在する ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 65
松村　剛，吉尾　卓，山本　啓二，齊藤　利雄，藤村　晴俊，神野　進
心不全とβ受容体抗体ー難治性心不全に対する免疫吸着療法ー ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 71
池田　宇一，笠井　宏樹，伊澤　淳，小山　潤，高橋　将文，樋口　誠，高　昌星
Beta-Blocker Therapy for Cardiac Dysfunction in Patients with Muscular Dystrophy
Running title:Beta-Blocker in Muscular Dystrophy・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
Hidemi Kajimoto, Keiko Ishigaki, Kenichi Okumura, Hirofumi Tomimatsu
Makoto Nakazawa, Kayoko Saito, Makiko Oosawa, Toshio Nakanishi
Duchenne型筋ジストロフィー心筋障害に対するβ遮断薬多施設協同研究 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・松村　剛 79
慢性心不全患者に対するcarvedilolとbisoprololの併用療法の意義・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・安村　良男 84
Cardiac Involvement inFukuyama-type Congenital Muscular Dystrophy
Running title:Fukuyama-type Congenital Muscular Dystrophy ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 86
Toshio Nakanishi, Masako Sakaiuchi, Yoshio Kaneda, Hirofumi Tomimatsu
Kayoko Saito, Makoto Nakazawa, Makiko Oosawa
Cardiac troponin I for accurate evaluation of cardiac status in myopathic patients ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 91
Tsuyoshi MATSUMURA,Toshio SAITO,Harutoshi FUJIMURA,Susumu SHINNO
Duchenne型／Becker型筋ジストロフィーにおける脳性ナトリウム利尿ペプチドの
年齢による変化とジストロフィン遺伝子異常の関連 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 97
竹島泰弘，八木麻理子，西山敦史，親里嘉展，起塚庸，張竹君，Hoai　Thu　Thi　Tran，松尾雅文
Duchenne型筋ジストロフィーの心不全の予後・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

Japanese multicenter clinical evaluation of the HeartMate® VE left ventricular assist system・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 123
Ryozo Omoto, Shunei Kyo, Motonobu Nishimura, Hikaru Matsuda
Goro Matsumiya, Soichiro Kitamura, Takeshi Nakatani, Shinichi Takamoto
Koichi Tabayashi, Ryohei Yozu, Minoru Ono
LVAS装着術周術期におけるPDE Ⅲ阻害薬の有効性に関する検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 130
西村　隆，今中　和人，朝倉　利久，石川　雅透，阿部　馨子，枡岡　歩
三浦　純男，岩崎　美佳，加藤木利行，許　俊鋭
筋ジストロフィーに合併した心不全に対する外科手術のかかわり・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 132
磯村　正，星野　丈二，深田　靖久，古川　貢之，井上　有方
特発性拡張型心筋症の外科治療　補助人工心臓の現状と筋ジストロフィーへの適応・・・・・・・・・・・・許　俊鋭 135
心筋線維の走行に沿った病理標本による筋ジストロフィー症心筋の病理学的検索・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 140
佐野　壽昭，市原　賢真，香川　典子，王　　路，和田美智子，足立　克仁

評価法

Duchenne型筋ジストロフィーの骨格筋CT所見の経年的変化・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 143
久留　聡，酒井　素子，田中　信彦，小長谷正明
筋ジストロフィー患者の骨格筋肉量測定・・ 146
中山　貴博，大倉　正嗣，塩川　隆，佐藤　等，久留　聡，本吉　慶史，川井　充
筋ジストロフィー症例の安静時代謝量・・・ 151
後藤　公文，福留　隆泰，近藤　誉之，松尾　秀徳
筋ジストロフィー患者の筋力測定の方法について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・大矢　寧 153
筋音図法（Mechanomyograophy)を用いた筋疾患の病態および評価に関する検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 157
園田　至人，内田　裕一，丸田　恭子，有里　敬代，福永　秀敏，有村　公良，Arlene Ng
筋ジストロフィー症患者における運動誘発電位の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 160
杉本精一郎，斉田　和子，岸　雅彦，塩屋　敬一，比嘉　利信
持続高CK血症患者の血清ALT(GPT)高値，AST/ALT比低下・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 161
大矢　寧，青木　吉嗣，小牧　宏文，有馬　邦正
脈波伝播速度によるDuchenne型筋ジストロフィーの末梢循環動態・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 165
上山　秀嗣，今村　重洋，西田　泰斗，山口喜久雄，箕田　修治
生存関数のモデル比較・・菊池　泰樹，野間口謙太郎，安楽　和夫 167
Scoliosis Surgery for patients with Duchenne muscular dystrophy and Severe Pulmonary Dysfunction・・・・・・・・・・・ 172
Masashi Takaso,Toshiyuki Nakazawa,Takayuki Imura,Tetsuya Watanabe, Wataru Saitou,
Dai Iwase,Ryousuke Shintani, Noriko Hirakawa, Naonobu Takahira,Moritoshi Itoman,
Hideshige Moriya,Yoshinori Nakata, Masatoshi Inoue,Kazuhisa Takahashi,Masashi Yamazaki,
Tsutomu Akazawa,Sumio Hoka,Toshiyuki Okutomi,Ryou Osawa,Kousuke Mizuno
筋原性疾患に伴う脊柱変形に対しては下位腰椎までの後方インストゥルメンテーションと固定で十分である・・ 177
高相　晶士，糸満　盛憲，中澤　俊之，井村　貴之，渡辺　哲哉，新谷りょう介
齊藤　亘，高平　尚伸，外　寿美男，奥富　俊之，守屋　秀繁，高橋　和久
山崎　正志，中田　好則，井上　雅俊，赤沢　努，南　昌平，小谷　俊明

Surgical correction of coronal and sagittal alignment
for large spinal deformity secondary to Duchenne muscular dystrophy ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 182
Masashi Takaso, Moritoshi Itoman, Tetsuya Watanabe, Toshiyuki Nakazawa, Takayuki Imura
Dai Iwase, Wataru Saito, Mitsutoshi Moriya,Gennyo Miyajima, Ryosuke Shintani, Maonobu Takahira,
Hideshige Moriya, Kazuhisa Takahashi, Yoshinori Nakata, Masashi Yamazaki, Masatoshi Inoue,
Seiji Ohtori, Tsutomu Akazawa,Sumio Hoka,Toshiyuki Okutomi,Ryou Osawa,Kousuke Mizuno

中枢神経

Duchenne型筋ジストロフィーの中枢神経症状についての研究・・・・・・・・・・・・・・・・白石　一浩，名取千枝子 188
Becker型筋ジストロフィー患者（含剖検例）の症状発現－中枢神経系を中心として－・・・・・・・・・・・・・・・ 191
足立　克仁，斎藤　美穂，柏木　節子，川井　尚臣，乾　俊夫，橋口　修二
馬木　良文，野崎　園子，香川　典子，佐野　壽昭
Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)に合併した脳血管障害の2例 ・・・・・・・・・・・・・松村　隆介，木村　隆二 194
Duchenne型筋ジストロフィー高年齢者における脳萎縮について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 197
本家　一也，大野　一郎，石山　千春，高筒　秀一

症例と臨床病態

A case of dysferlinopathy presenting choreic movements ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 200
Toshiaki Takahashi, Masashi Aoki, Takashi Imai, Masaru Yoshioka, Hidehiko Konno
Syuichi Higano, Yoshiaki Onodera, Hiroshi Saito, Itaru Kimura, and Yasuto Itoyama
A Unique Case of Fibrodysplasia Ossificans Progressivea
With an ACR1 Mutation,G356D,Other Than the Common Mutation(R206H) ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 202
Hirokazu Furuya , Koji Ikezoe , Lixiang Wang , Yasumasa Ohyagi , Kyoko Motomura , Naoki Fujii
Jun-ichi Kira and Yasuyuki Fukumaki
Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者における症状発現－骨格筋，心筋と中枢神経系－ ・・・・・足立　克仁 205
カンデサルタンシレキセチル（ブロプレス®）により貧血を来した2症例 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 210
土屋　一郎，石原　傳幸，横山　照夫，小濱るり子
高度の精神発達遅滞を呈したBecker型筋ジストロフィーの4兄弟例 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 212
二村直伸，河本邦彦，高橋桂一，舟川　格，陣内研二
人工呼吸器使用中の筋ジストロフィー患者で生じた急性呼吸不全の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 216
後藤　勝政，石川　知子，佐藤紀美子，島崎　里恵
日本人のジスフェルリン遺伝子変異の確定した肢帯型筋ジストロフィーの
遺伝子変異の特徴と臨床経過および治療的介入の検証・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 219
高橋　俊明，青木　正志，小野寺好明，鈴木　直輝，竪山　真規．早坂　美保
佐藤　仁美，相場　瞳，阿部　恵美，伊藤真理子，松村　剛
久留　聡，吉岡　勝，今野　秀彦，小野寺　宏，糸山　泰人
福山型先天性筋ジストロフィーの小児・若年者における眼所見 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 223
篠崎　和美，大澤真木子，梶本美智子，白濱　久美，堀　貞夫，斎藤加代子，佐々木香織，柳澤　暁子

その他

筋ジストロフィー患者のためのインターフェース技術・・・・・・・・・・・・・・・井上　浩，猪又　八郎，小林　顕 228
在宅の神経・筋疾患をもつ者の自己実現と医療ニーズ－当事者からの聞き取り調査を通して－・・・・・・・・・・ 233
貝谷　久宣，貝谷　嘉洋，福沢　利夫，河端　静子，松繁　卓哉，斉藤　省

An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using a Mupid®-2 Mini-Gel electrophoresis unit

Hirokazu Furuya *[1], Takeshi Yamada [2], Koji Ikezoe [1], Yasumasa Ohyagi [3], Yasuyuki Fukumaki [4], Naoki Fujii [1]

Abstract

An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using the Mupid®-2 Mini-Gel System is described. We get sharp and clear bands in Southern and Northern blotting after only 30 minutes' short gel electrophoresis instead of the several hours large gel electrophoresis of conventional methods. The high electrical voltage with a pulse-like current of the Mupid®-2 Mini-Gel System also allows reduction of the amount of formaldehyde, a harmful reagent, from the gel running buffer in RNA blotting. This minor modification of DNA and RNA blotting technique enables us to perform the complete experimental procedure more quickly economically in less space, than conventional Southern and Northern blotting, as well as using an extremely small amount of formaldehyde in RNA blotting.

Key Words: Mupid®-2 system, Northern blotting, Southern blotting, formaldehyde, pulse-like electrical current

Polymerase chain reaction (PCR) is the most widely used laboratory technique in molecular biology, and the recent progress in direct PCR-based genome sequencing and quantitative RT-PCR technology, has largely eliminated traditional gene analysis methods, including Southern DNA and Northern RNA blotting.

On the other hand, a difference in amplification speed has become apparent between the genomic regions or genes that are easy to amplify with PCR and those that are hard to amplify. The latter include candidate areas for triplet repeat diseases with expansions that are longer than 0.25 to 6.0 kb, such as segments with simple 'CTG' triplet repeats (MIM 160900; myotonic dystrophy type 1 (DM1) [1]), decreased repeats with 10-kb *Eco*RI fragments (MIM 158900; FSH-type muscular dystrophy) [2], 'ATTCT' repeat expansions ranging from 920 to 4,140 repeats (MIM603516; spinocerebellar atrophy 10 (SCA10)) [3]), and expanded 'CCTG' repeats ranging from 75 to approximately 11,000 repeats (MIM 602668; myotonic dystrophy type 2 (DM2)) [4], all of which are beyond the capacity of Taq polymerase in PCR reaction. Furthermore, expansion of a tandem repeat of a dodecamer ('CCCCGCCCCGCG') in the 5-prime untranslated region of the cystatin B gene (MIM 601145; CSTB) may alter the complex secondary structure of a single strand of DNA in gene transcription, resulting in failure of PCR amplification in Unverricht-Lundborg disease (MIM 254800; ULD) [5]. Thus, for the molecular diagnosis of these neuromuscular disorders, common PCR technology is useless. On the other hand, Northern blotting is still a popular method for analysis of gene expressions in which the splicing pattern is unclear. In such cases, conventional DNA and RNA blotting methods, which are time-consuming and costly, are applied for the diagnosis or analysis of gene expression.

The Mupid®-2 Mini-Gel Electrophoresis Unit (Advance Co., Ltd.) (13.0cm ¥ 18.0cm ¥ 5.0cm in height) is a mini-gel gene analysis system commonly used for preliminary gene analysis or small-scale DNA analysis. Unlike other gel analysis system, it uses a semi-direct pulse-like current instead of the usual power unit, and has a very small gel system (6.0cm ¥ 5.5cm, 6 lanes) combined with the power supply in one unit [6, 7].

Here we describe a minor modification of DNA and RNA gel electrophoresis using the Mupid®-2 Mini-Gel System that enables us to improve quantification even in a small gel format and to reduce analysis time while decreasing the amount of harmful formaldehyde necessary in RNA gel electrophoresis.

Southern blotting

Genomic DNA is obtained from human blood samples. Genomic DNA (10 μg) is digested with the restriction enzyme and precipitated with ethanol, and the concentration is quantified by means of a NanoDrop spectrophotometer (NanoDrop Tech). Then 7.5 μg of the DNA is electrophoresed in an agarose gel, using the usual TAE buffer (40mM Tris-acetate, 1mM EDTA (pH 8.0)) [8, 9], in the larger lane of the Mupid®-2 Mini-Gel System and running the gel at 100V for 30-40 minutes until the bromphenol blue dye has migrated to the appropriate position. We change the TAE buffer in the middle of the electrophoresis if the gel is run more than 30 minutes to avoid raising the temperature of the buffer. The

1) Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, Fukuoka 837-0911, Japan
2) Department of Neurology, Aso Iizuka Hospital, Fukuoka 820-8505, Japan
3) Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan
4) Division of Disease Genes, Research Center for Genetic Information, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University and CREST, JST, Fukuoka 812-8582, Japan
*Address correspondence to: H. Furuya, MD & PhD, Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, Fukuoka 837-0911, Japan.
TEL: +81-944-58-1122. Fax: +81-942-53-7053. E-mail: furuya@oomuta.hosp.go.jp

DNA from this gel is transferred to a Hybond N+ membrane (Amersham Inc.) by the disposable gel transfer system (Fig. 1) using an alkaline denaturing solution (0.5M NaOH, 1.5M NaCl) as a transfer buffer. These membranes are hybridized with a DNA probe and labeled by the Random Primer labeling system using [^{32}P]dCTP as the radioactive nucleotide. Pre-hybridization and hybridization are performed using Church's hybridization buffer without bovine serum albumin (BSA) [9]. Blots are exposed on imaging plates, and the radioactivity of the bands is visualized with the BAS2000 System (Fujifilm Inc.) (Fig. 2).

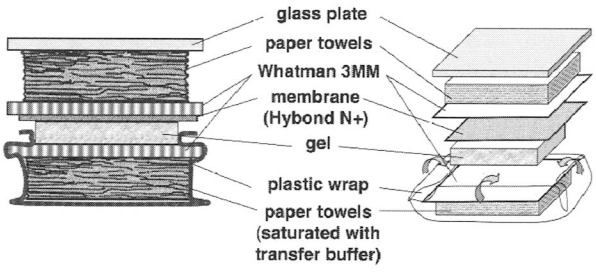


Figure 1

Disposable gel transfer setup for Southern and Northern blotting via capillary transfer. Paper towels saturated with transfer buffer and covered by plastic wrap is used instead of the reservoir bath, which saves space.

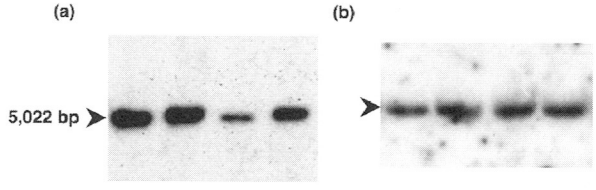


Figure 2

Southern blot analysis after autoradiography with (a) conventional DNA gel electrophoresis (gel size is 5.5cm ¥ 14cm with 6 lanes) and (b) the Mupid®-2 system (5.5cm ¥ 6.0cm with 6 lanes). Genomic DNA was digested with EcoRI and HindIII followed by gel electrophoresis. In conventional analysis, 5 hours electrophoresis is applied (a). In the Mupid®-2 system, 100V was applied to a mini-agarose gel for 30 minutes (b). After transferring DNA, these membranes were hybridized with a 32P-labeled DNA probe (subcloned exon 2 and 3 genomic DNA fragment of human CSTB gene). Note the sharpness and good isolation of bands in the short gel of the Mupid®-2 system (b).

Northern blotting

Total RNA is extracted from the cultured cells with an RNeasy Mini kit (Qiagen), and the concentration is measured by means of a NanoDrop spectrophotometer (NanoDrop Tech). Then 1 to 10μg of the total RNA is electrophoresed in a 1% agarose gel using the usual TAE buffer without formaldehyde in the large well of the Mupid®-2 Mini-Gel System. Total RNA samples are prepared for loading with 1 ¥ formaldehyde gel-running buffer (17.5% formaldehyde and 50% formamide in the final concentration) followed by vortexing, microcentrifuging briefly, and incubating 5 minutes at 65°C [8]. A 10% volume of the formaldehyde gel-loading buffer is added, and the gel is run at 100V for 30-45 minutes until the bromphenol blue dye has migrated to the appropriate position [8]. We change the TAE buffer in the middle of the electrophoresis if the gel is run more than 30 minutes. Then, the RNA in the gel is transferred to a Hybond N+ membrane by the disposable gel transfer system (Fig. 1) with 20 ¥ SSC as a transfer buffer. Pre- and hybridization and visualization of the target band are performed by the same method used for Southern blotting analysis [8,9] (Fig. 3). The radioactivity of the mRNA bands demonstrates the gene expression quantitatively [10].

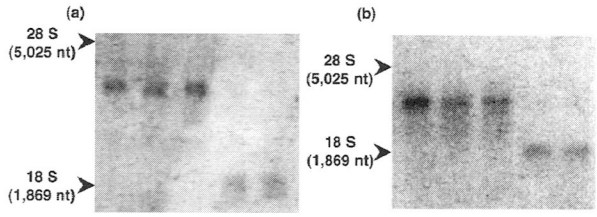


Figure 3

Northern blot analysis after autoradiography with (a) conventional RNA gel electrophoresis and (b) the Mupid®-2 system of total RNA extracted from PC12 cell stably expressing the luciferase gene [10]. In conventional analysis, 30V was applied to 1% agarose gel with formaldehyde for 5 hours electrophoresis (a). In the Mupid®-2 system, 100V was applied to a mini-agarose gel without formaldehyde for 30 minutes (b). After transferring RNA to the Hybond N+ membrane, these membranes were hybridized with a 32P-labeled luciferase cDNA probe. The gel size is the same as that of Figure 2.

In both Southern and Northern blotting, we get a band that is as clear and sharp in a short gel (6.0cm in length) as in a 14.0 cm gel (Figs, 2,3). This is probably due to the character of the semi-direct electrical current in the Mupid®-2 system. Nucleotide fragments form a strong secondary structure, especially in RNA, because RNAs are single-stranded and able to form secondary structures by intramolecular base pairing. RNAs must therefore be electrophoresed under denaturing conditions if good separations are to be obtained.

This is the reason that same-size nucleotides do not necessarily migrate exactly the same distance. This phenomenon is widely exploited in the analysis of single strand conformation polymorphisms to detect RFLP. To avoid this problem, especially in analysis of chromosome separation, pulse-field gel electrophoresis is usually applied. Because the Mupid®-2 system generates a pulse-like electrical current and runs the gel at a high voltage in a short running time, we get a sharp band.

Denaturation is achieved either by adding formaldehyde to the gel and loading buffers or by treating the RNA with glyoxal and DMSO prior to loading for conventional Northern blotting. However, our protocol using the Mupid®-2 system eliminates the need for formaldehyde in the running gel buffer. Since the Mupid®-

2 system generates a pulse-like electrical current and runs the gel at a high voltage in a short time, we get a sharp band even in the formaldehyde-free agarose gel and running buffer [6, 7].

In conclusion, a minor modification of Southern and Northern blotting using the Mupid®-2 system allows us to quantify gene expression quickly, save space, and reduce costs, while using an extremely small amount of formaldehyde in RNA blotting.

Acknowledgements

This study was supported in part by a Research Grant (16A-1) for Nervous and Mental Disorders from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

References

1. Fu, Y. H., Pizzuti, A., Fenwick, R.G. Jr., King, J., Rajnarayan, S., Dunne, P.W., Dubel, J., Nasser, G.A., Ashizawa, T., de Jong, P., Wieringa, B., Korneluk, R., Perryman, M.B., Epstein, H.F., Caskey, C.T., An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy, *Science,* **255** (1992) 1256-1258.
2. van Deutekom, J.C.T., Wijmenga, C., van Tienhoven, E.A.E., Gruter, A.M., Hewitt, J.E., Padberg, G.W., van Ommen, G.J., Hofker, M.H., Frants, R.R., FSHD associated DNA rearrangements are due to deletions of integral copies of a 3.2 kb tandemly repeated unit, *Hum. Molec. Genet.,* **2** (1993) 2037-2042.
3. Matsuura, T., Yamagata, T., Burgess, D.L., Rasmussen, A., Grewal, R.P., Watase, K., Khajavi, M., McCall, A.E., Davis, C.F., Zu, L., Achari, M., Pulst, S.M., Alonso, E., Noebels, J.L., Nelson, D.L., Zoghbi, H.Y., Ashizawa. T., Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10, *Nature Genet.,* **26** (2000) 191-194.
4. Liquori, C.L., Ricker, K., Moseley, M.L., Jacobsen, J.F., Kress, W., Naylor, S.L., Day, J.W., Ranum, L.P.W., Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9, *Science,* **293** (2001) 864-867.
5. Lalioti, M.D., Scott, H.S., Buresi, C., Rossier, C., Bottani, A., Morris, M.A., Malafosse, A., Antonarakis, S.E., Dodecamer repeat expansion in cystatin B gene in progressive myoclonus epilepsy, *Nature,* **386** (1997) 847-851.
6. Kadokami, Y., Saigo, K., Takao, K, A simple, inexpensive "power supply" for multiple electrophoreses, *Tanpakushitsu Kakusan Koso,* **27** (1982) 2108-2111. (Japanese)
7. Kadokami, Y., Takao, K., Saigo, K, An economic "power supply" using a diode for agarose and polyacrylamide gel electrophoresis, *Anal Biochem.,* **137** (1984) 156-160.
8. Sambrook, J., Fritsch, E.F, Maniatis, T., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, NY, 1989.
9. Ausubel, F.M., Brent, R., Kingston, R.E., Moore, D.D., Seidman, J.G., Smith, J.A., Struhl, K., Current Protocols in Molecular Biology, vol. 1, Wiley, New York, 2005.
10. Furuya, H., Shinnoh, N., Ohyagi, Y., Ikezoe, K., Kikuchi, H., Osoegawa, M., Fukumaki, Y., Nakabeppu, Y., Hayashi, T., Kira, J., Some flavonoids and DHEA-S prevent the cis-effect of expanded CTG repeats in a stable PC12 cell transformant, *Biochem. Pharmacol.,* **69** (2005) 503-516.

Multiplex ligation-dependent probe amplification（MLPA）法により発端者が死亡していてもDuchenne型筋ジストロフィー保因者診断が可能だった女性例

髙橋　俊明，田中　洋康，吉岡　勝，今野　秀彦，小野寺　宏

要旨：症例は，臨床的にDuchenne型筋ジストロフィーと診断されすでに死亡している発端者の妹．家系図からは母が保因者かどうか判断できない．症例と母でmultiplex ligation-dependent probe amplification（MLPA）法によるdystrophin遺伝子診断を行い，症例が非保因者であることを確認できた．発端者が死亡している場合のDuchenne型筋ジストロフィーの保因者診断で，母が保因者かどうか判断できない場合でも，母と娘でMLPA法を試みてみる価値がある．本法の女性保因者の検出感度が重要である．

キーワード： Duchenne型筋ジストロフィー，multiplex ligation-dependent probe amplification（MLPA）法，保因者診断，dystrophin

Key words: Duchenne muscular dystrophy (DMD), multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), carrier testing, dystrophin

はじめに

患者のdystrophin遺伝子変異の検索にmultiplex PCR法が行われてきた．しかし同遺伝子はX染色体上に存在するため女性の保因者診断は難しく，特に発端者が死亡している場合は困難であった．最近multiplex ligation-dependent probe amplification（MLPA）法によるdystrophin遺伝子変異の検索が行われるようになった[1)2)3)]．本法はPCRの部分が定量的PCRになっている[4)]ため女性保因者でも同遺伝子の欠失や重複を検出することができる．今回我々は発端者が死亡している女性クライアントで母親と本人のジストロフィン遺伝子検索をMLPA法で行うことにより，保因者診断が可能だった症例を経験したため報告する．

症　例

クライアントは28歳女性（図1）．Duchenne型筋ジストロフィーと臨床診断され死亡している発端者の兄と2人兄妹．発端者の遺伝子診断はされていなかった．他の血縁者に患者はいない．自分が保因者かどうか心配して受診した．遺伝カウンセリングを行い，MLPA法（三菱化学メディエンス株式会社）で母と本人のdystrophin遺伝子検索を行った．母ではエクソン50から55に重複を認めたが，本人には認めず保因者ではないと診断した．

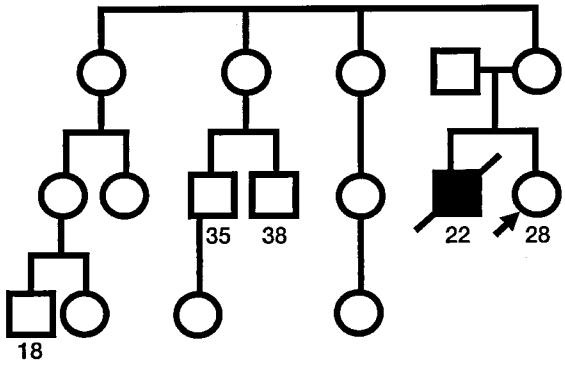


図1．症例の家系図．四角は男性．丸は女性．矢印がクライアント．斜線は死亡．黒塗りは発症者．数字は年齢．死亡者の数字は死亡時の年齢

考　察

MLPA法で母と娘の遺伝子検索を行うと結果は次の4通りが考えられる．母と娘ともに変異が見つかる．この場合は母娘ともに保因者と考えられる．母には変異が見つかり娘には見つからない．この場合は母は保因者であるが娘には遺伝しなかったと考えられる．母には変異が見つからず娘に見つかる．母が性腺モザイクで変異を持つとこのような場合もありうると思われる．母娘ともに変異が見つからない．母も保因者ではない場合と変異自体がMLPA法で検出できない場

国立病院機構西多賀病院神経内科
（連絡先）髙橋俊明　国立病院機構西多賀病院神経内科
〒982-8555　仙台市太白区鈎取本町2丁目11番11号
電話　022-245-2111
FAX　022-243-2530
E-mail ttoshi@nishitaga-hp.go.jp

合があり結論は出せない．いずれにせよMLPA法が女性保因者の変異も高感度で検出できる[1)2)3)]ことが前提となっている．

文　献

1）Schwartz M, Dunø M: Improved molecular diagnosis of dystrophin gene mutations using the multiplex ligation-dependent probe amplification method. Genet Test; 8: 361-367

2）Janssen B, Hartmann C, Schlz V, et al: MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex rearrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls. Neurogenetics 2005; 6: 29-35

3）石川幸辰，青柳智幸，石川悠加：Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法によるジストロフィン遺伝子エクソンの欠失，重複診断．厚生労働省精神・神経疾患研究委託費　筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究　平成18年度班会議プログラム・抄録集　2006：48-49

4）Schoulten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al: Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. Nucleic Acids Res 2002; 30: e57

Multiplex 半定量PCR/ PCR-SSCP法によるジストロフィン遺伝子診断

加藤るみ子、津久井伸枝、川井充

要旨：ジストロフィン遺伝子の変異検出にDNAを用いたmultiplex半定量PCR/ PCR-SSCP法を導入することで，エクソン単位での欠失・重複変異の検出のみならず，これまではmRNAの全塩基配列決定法に頼っていた微小変異の検出が可能になった。DNAによるDMD/BMDの遺伝子変異検出率は約95%にもなり，迅速・簡便な遺伝子診断能力はさらに向上した。また本システムは保因者診断にも応用でき，従来は診断困難であった発端者遺伝子変異不明の症例についても変異検出の可能性が認められた。

はじめに

当院ではmultiplex 半定量PCR法によりジストロフィン遺伝子のエクソン単位での欠失・重複変異の検出を行ってきた[1)2)3)]．しかし変異が見つからなかった場合はmRNAを用いてRT-nested PCR法・全塩基配列決定法を行うが，これには大変な時間と労力を要する[4)]．本研究では半定量PCR法の解析方法を発展させ，微小欠失/挿入の検出を行った．さらにmultiplex PCR-SSCP（single - strand conformation polymorphisms）法を導入することで点変異のスクリーニングも可能にした．また保因者診断を希望するDMD/BMD家系の女性が増えているが，multiplex 半定量PCR/ PCR-SSCP法を行うことにより，従来は診断困難であった発端者遺伝子変異不明の症例についても診断可能になった．

対象・方法

1. 半定量PCR法による微小変異検出

ジストロフィン遺伝子DNAの全79エクソンおよび2プロモーター領域を十数個のエクソンずつの6つの反応系に分け，それぞれ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dUTPを加えてPCR反応を行った．増幅がプラトーに達する前の段階で反応を停止させ，PCR産物を精製濃縮し加熱変性によって一本鎖DNAとした後，POP4ポリマーを用いてキャピラリーシークエンサー（ABI PRISM 310 Genetic Analyzer ）で電気泳動し解析した．X軸方向で表される泳動位置はPCR産物の大きさ（塩基数）を反映するため，泳動像を対照波形と重ね合わせた際に認められるずれから1塩基以上の微小欠失/挿入を検出した．対象は以前の解析で変異未同定のDMD43家系である．

2. PCR-SSCP法による微小変異検出

上述の半定量PCR法と同様にPCR反応，精製を行ったのちにCAPポリマーを用いて電気泳動し，対照波形との泳動パターンのずれにより点変異をスクリーニングした．対象は半定量PCR法で変異未同定のDMD23家系および本法の検出感度検討のため点変異部位既知のDMD41家系である．

3. 保因者診断

発端者死亡もしくは家族歴がなく遺伝子変異不明の7家系13例の女性に対してmultiplex 半定量PCR法および PCR-SSCP法を行った．また検出感度検討のため変異部位既知の保因者女性45例についても同様に解析した．

1-3のいずれの場合も，微小欠失/挿入や点変異が疑われた部位はDNAの直接塩基配列決定法で変異を同定した．

結　果

半定量PCR法によるX軸方向の解析ではDMD43家系中，1塩基欠失/挿入6例，2塩基欠失/挿入2例，4-9塩基欠失/挿入6例の計15例の微小欠失/挿入を認めた（表1）．PCR-SSCP法においては，変異未同定のDMD23家系において11家系の点変異を同定した．内訳はナンセンス変異が6例，スプライスサイト配列変異が5例である（表2）．点変異部位が既知のDMD41家系では，移動度に変化があった症例は35例で，6例では変化が見られなかった（図1）．なおエクソン内あるいはイントロン内の26か所に塩基置換による多型を確認した．変異部位既知の保因者女性においては，1から数塩基の欠失/挿入を有する16例では全例に，またナンセンス変異あるいはスプライスサイト配列変異を有する29例ではそのうち20例に泳動波形の変化が見られた．変異未同定例7家系13例の解析では，欠失3例，重複1例，1塩基欠失2例（母娘），点変異2例（母娘）を同定した．3例の欠失例はみな発端者の母親であり，その娘たちは母親に検出された欠失を認めず，非保因者と判断できた．残る1家系2例（母娘）は有意な泳動パターンのずれが認められず，変異を同定できなかった（表3，図2）．

考　察

ジストロフィン遺伝子はサイズが大きく，DMD/BMDにおける遺伝子変異は多岐に渡る．そのため変異の解析には時間と労力を要し，いかにして効率よく変異のスクリーニング

国立病院機構東埼玉病院

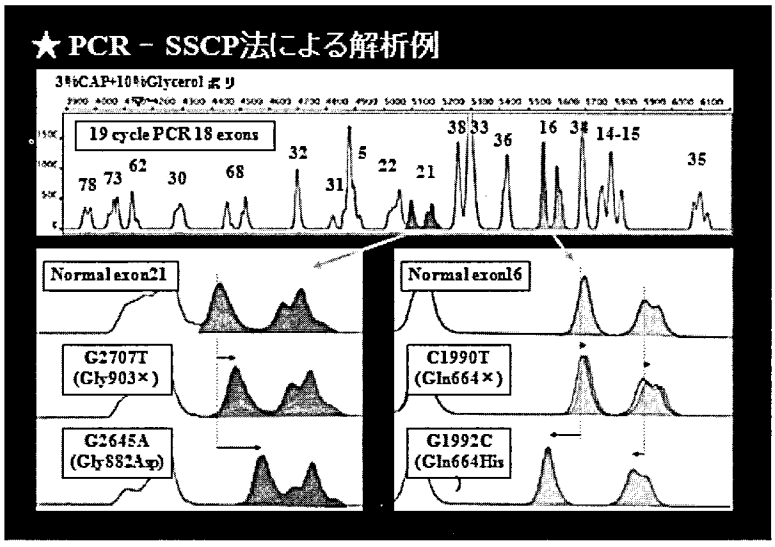


図1．Multiplex 半定量PCR-SSCP法による微小変異検出
左：エクソン21内の点変異および一塩基多型
右：エクソン16内の点変異および一塩基多型

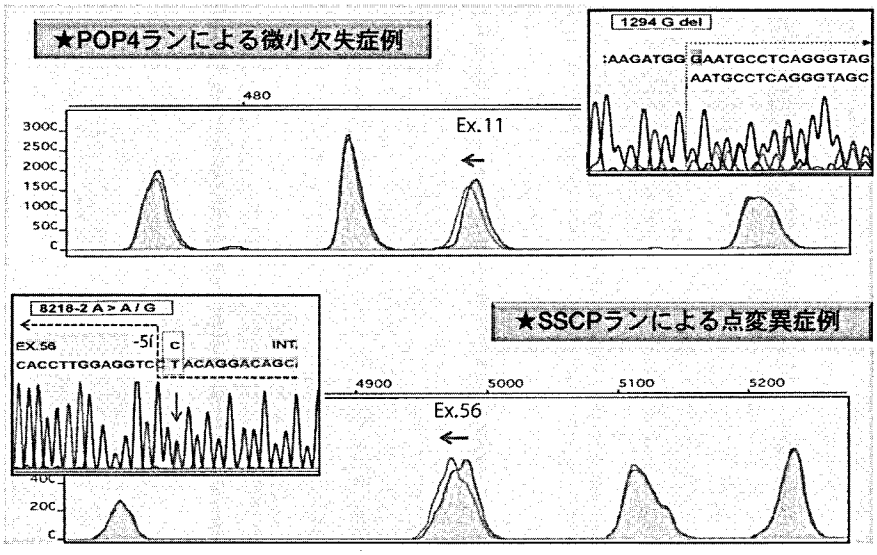


図2．Multiplex 半定量PCR-SSCP法による微小変異保因者検出
上：半定量PCR法で検出されたエクソン11内の一塩基欠失
（表3　VI-1）
下：PCR-SSCP法で検出されたイントロン55内の点変異
（表3　V-1）

ができるかは当院で解析を始めて以来の課題であった．今回のmultiplex 半定量PCR/ PCR-SSCP法による検査成績から，当院のDMD症例ではDNA解析のみで欠失59％，重複13％，微小欠失/挿入等10％，ナンセンス変異/スプライスサイト配列変異13％が検出可能になり，これは変異全体の約95％に及ぶ．この解析系で検出できなかった場合は従来通りmRNAによる直接塩基配列決定法に進むが，その症例数は大幅に減らすことができた．PCR-SSCP法は半定量PCR法と異なり，ひとつのエクソンに複数のピークが現れ，またその泳動位置はfragmentの大きさに依存しない．CAPポリマー濃度や泳動温度も検出感度に影響を与えるため，条件を変えた泳動をくり返す必要もある．さらに遺伝子多型によっても移動パターンに変化を生じるため，塩基配列を確認した結果，変異ではなく多型であったということも少なからずおこる．しかし微小変異の検出をmRNA解析に頼っていた従来の解析システムに比較して，時間・労力の点で格段の進歩と言える．

保因者女性の遺伝子変異検出感度は微小欠失/挿入でほぼ100％，点変異では70％程度あり，微小変異全体の約82％に当たる．さらに数エクソンの欠失/重複の診断を合わせると，保因者である女性の約90％の遺伝子変異を検出できると考えられる．女性保因者の場合，正常アリルとのヘテロになるこ

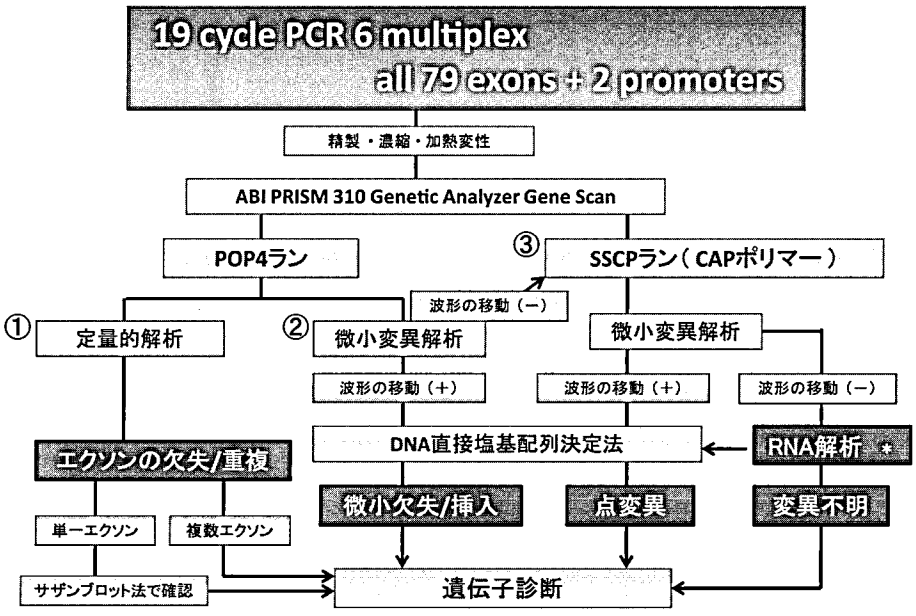


図3. ジストロフィン遺伝子変異検出システムの流れ
＊　保因者診断ではRNA解析はなし

とが影響してSSCP泳動パターンの変化の度合いは患者ほどには明らかでなく，判定は若干困難である．また発端者の母親以外の家系女性において変異が見つからない場合，保因者でないのか，あるいは変異を検出できていないのかの判断ができない．家系女性の保因者診断には発端者もしくはその母親の遺伝子変異の同定が必要である．

Multiplex 半定量PCR/ PCR-SSCP法は簡便・迅速な検査手段であるのみならず，発端者の遺伝子変異が不明の場合の保因者診断にも応用できる有力な診断法と考える．

文　献

1）加藤るみ子，津久井伸枝，川村潤，川井充: 半定量PCR法によるジストロフィン遺伝子変異解析能の向上．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論文集. 17-20, 2005

2）Roberts RG, Coffey AJ, Bobrow M, et al: Exon structure of the human dystrophin gene. Genomics. 16: 536-538, 1993

3）Yau SC, Bobrow M, Mathew CG, et al: Accurate diagnosis of carriers of deletions and duplications in Duchenne/Becker muscular dystrophy by fluorescent dosage analysis. J Med Genet. 33: 550-558, 1996

4）Roberts RG, Barby TFM, Manners E, et al: Direct detection of dystrophin gene rearrangements by analysis of dystrophin mRNA in peripheral blood lymphocytes. Am J Hum Genet. 49: 298-310, 1991

Windowsプログラム「RISCALW」による Duchenne型筋ジストロフィーcarrier riskの推測

石川　幸辰，青柳　智幸*，石川　悠加

要旨：Windowsプログラム「RISCALW」は，Fischerらによって開発されたDuchenne型筋ジストロフィー患児を有する家系におけるcarrier riskを推測するためのWindowsプログラムである．特徴として，単純な家系図によるcarrier risk計算だけでなく，CK値（creatine kinase），FISHによる遺伝子欠失の有無や，遺伝子多型マーカーによる連鎖情報を付加することができる．私共は，入手が容易な家系情報とCK値からcarrier riskを計算し，遺伝子解析による保因者診断結果との比較を行いRISCALWの有用性ついて検討したところ，過去に行った遺伝子診断による保因者診断結果とよく合致していた．

Key words： Duchenne型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy)，保因者(carrier)，リスク(risk)

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）の遺伝相談において，carrier riskを把握することは重要であり，このニーズに対応するため，ジストロフィン遺伝子内のCAリピート，STR多型を用いた連鎖解析[1]あるいはFISH法やMLPA法[2]などが活用されている．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/挿入の微少変異，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．Multiplex PCR[3)4)]は，～60%前後の症例のエクソン欠失を証明することが可能であり，さらに，サザンブロット解析[5]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[6)7)]．しかし，遺伝子解析には，発端者死亡による患児DNAの入手困難，解析費用，他の家族同胞の協力，医療機関の検査体制などの側面もあり相談者個々の環境は一様ではなく，解析困難な事例も存在する．Fischerらによって開発されたRISCALW[8]は，DMD患児を有する家系におけるcarrier riskを推測するためのWindowsプログラムである．特徴として，単純な家系図によるcarrier risk計算だけでなく，CK値（creatine kinase)、FISHによる遺伝子欠失の有無や，遺伝子多型マーカーによる連鎖情報を付加することができる．Emery[9]は，CK値は妊娠，身体活動，アルコール摂取量などの変動要因はあるものの，DMD保因者のCK値の平均は正常女性よりも高く診断情報として有用であると指摘している．今回，私共は，入手が容易な家系情報とCK値からcarrier riskを計算し，過去に施行した遺伝子解析による保因者診断結果との比較を行いRISCALWの有用性ついて検討した．

対象と方法

Windowsプログラム「RISCALW」は8個の基本情報の入力が必要となる．1：家系番号（1家系に対し任意の番号を割り当てる），2：個人の番号（家系内での個人識別)、3：父の個人番号，4：母の個人番号，5：性別（男=1：女=2)，6：DMD罹患の有無（無=1：有=2)，7：遺伝子欠失の有無（無=1：有=2：不明=0)，8：CKオッズ（Kellerら10）：1996）またはlog(CK)．CK値は，本邦と測定法の違いがあり，当科で測定した健常女性（n=138）の平均log(CK)を基にkellerのCKオッズ表を補正した（Normal log(CK): Keller 1.524 ± 0.209, yakumo 1.952 ± 0.151）（表1）．

表1． 修正されたCK値のオッズ比

A)

Healthy femaleís log(CK)	mean	SD
Yakumo	1.952(n=138)	0.151
Keller	1.524	0.209

B)

IU/L		age		
Keller	Yakumo	16-29	30-50	>50
22↓	61↓	0.1	0.2	0.3
23-29	62-74	0.2	0.2	0.3
30-35	75-85	0.3	0.3	0.3
36-45	86-104	0.6	0.4	0.4
46-56	105-124	1.2	0.6	0.5
57-71	125-152	3.0	1.2	1.0
72-89	153-186	8.9	2.8	2.0
90-112↑	186-228↑	(31.0)	7.3	4.8

国立病院機構八雲病院小児科，*研究検査科〔〒049-3198　北海道二海郡八雲町宮園町128〕

RISCALWには3通りの解析パラメーターの組み合わせがある．Simpleは，性別，mutationの型（deletionsとpoint mutations）を区別せず，germline mosaicismを考慮しない．Ohnmosは性別，mutationの型を区別して変異率を表示する．MOS3は全てのパラメーターを用いる．今回は，simpleでの計算値を用い，連鎖解析やFISH法およびMLPA法を含む保因者診断結果と比較した．過去に遺伝子解析にて保因者と確定された13家系，非保因者の5家系を解析対象とした．

結　果

DMD保因者と遺伝子診断された13名のcarrier riskは97.5 ± 3.08%，CK値は平均値（847 最小90，最大3984 IU/L）に対し，非保因者と遺伝子診断された5名のcarrier riskは31.8 ± 30.8%，CK値は平均値113（最小65，最大147 IU/L）であった（図1）。

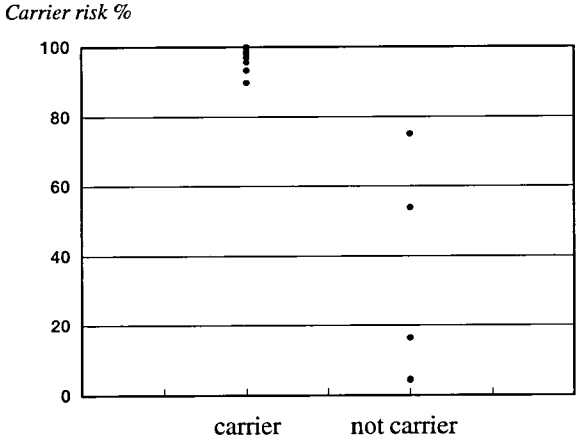


図1．Duchenne型筋ジストロフィー保因者，非保因者のcarrier risk

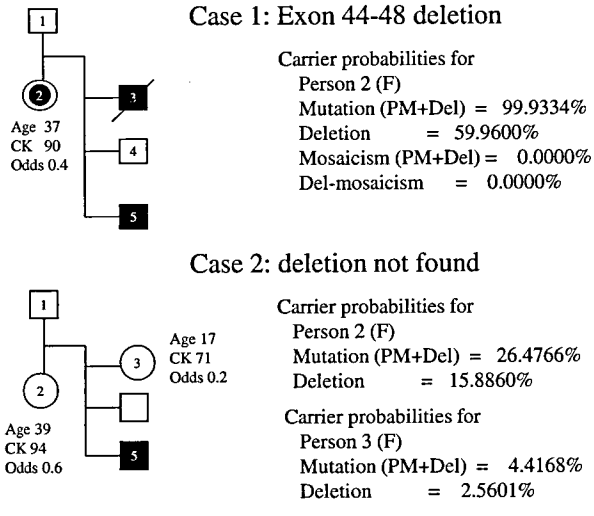


図2．母親のCK値が正常であった2家系のcarrier risk

母親のCK値が正常であった2家系（図2）：

家系1：家族構成（1：父，2：母，3：兄，4：患児，5，患児：Exon 44-48 deletion)、CK値（2：90 IU/L)、carrier risk（2：母，99.9%）．

家系2：家族構成（1：父，2：母，3：姉，4：兄（健常）．5，患児：遺伝子欠失なし）．CK値（2：94，3：71 IU/L）．carrier risk：（2：母，26.5%，3：姉，4.4%）．

考　察

当科で調査したlog（CK）値の平均は，健診から得られた健常女群において1.952 ± 0.151（n=138）であり，過去の病理学的および遺伝子診断により確定された症例を含むDMD carrierの値は，2.562 ± 0.514（n=41）と明らかな差が見られた．遺伝子解析に基づいた分類では，保因者群13名のcarrier riskは90%以上と高い値を示した．その中で，家系1は母親のCK値が正常であってもDMD患児が複数であり，carrier riskを99.9%に引き上げていた．家系2の母親は患児と同様のアレルを有するが弧発例でCK値の上昇を認めず，保因者判定は不能であり，carrier riskは26.5%であった．非保因者と判定され患児姉のcarrier riskは4.4%であり，弧発例においてCK値はcarrier riskを推測する上で重要な因子と思われた．また，非保因者群のcarrier riskは31.8 ± 30.8%と分散していたが，保因者群のような高値はなかった．今回のRISCALWの結果は，過去に行った遺伝子診断による保因者診断とよく合致していたと思われ，今后も臨床での活用に向け症例を重ねたいと考えている．最後に，Windowsプログラム「RISCALW」は，freely scientific programであり（http://w.w.w.riscalw.uni-hd.de)，誰でもダウンロードが可能である．

文　献

1）Shwartz LS, Tarleton J, Popovich B, Seltzer WK, Hoffman EP.
Fluorescent multiplex linkage analysis and carrier detection for Duchenne/Becker muscular dystrophy. Am J Hum Genet 51:721-9, 1992

2）Schwartz M, Dunø M. Improved molecular diagnosis of dystrophin gene mutations using the multiplex ligation-dependent probe amplification method. Genet Test 8:361-7, 2004

3）Chamberlain JS, Gibbs RA. Et al: Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. Nucleic Acids Res 16:11141-56, 1988

4）Beggs AH, Kunkel LM.:Improved diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy. J Clin Invest 85:613-619, 1990

5）Den Dunnen JT, Grootscholten PM. Bakker E. et al: Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene: FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications. Am J Hum

Genet 45 : 835-47, 1989
6) Roberts RG, Gardner RJ, Bobrow M.: Searching for the 1 in 2,400,000: a review of dystrophin gene point mutations. Hum Mutat 4:1-11, 1990
7) Yan J, Feng J, Buzin CH. Et al: Three-tiered noninvasive diagnosis in 96% of patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). Hum Mutat 23:203-4, 2004
8) Fischer C, Krüger J, Gross W. RISCALW: a Windows program for risk calculation in families with Duchenne muscular dystrophy. Ann Hum Genet 70:249-53, 2006
9) Emery AEH. Duchenne muscular dystrophy. Oxford Monographs on medical genetics No 24. Oxford university press, 2nd ed, Oford and New York, 1993
10) Keller A, Emery AEH, Spiegler AWJ, Apacik C, Muller CR, Grimm T. Age effects on serum creatinin kinase (SCK) levels in obligate carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD) and its implication on genetic counseling. Acta Cardiomyologica 8:27-34, 1996

長良医療センターにおける筋ジストロフィー患者の遺伝子変異の同定

松山　善次郎[1)]，安田　邦彦[2)]，水津　博[2)]

要旨：筋ジストロフィー（特にDuchenne型：以下DMD）における将来の分子・遺伝子治療の基盤整備のために，東海北陸地方で有数の筋ジス病棟を持つ長良医療センターにて経過観察中の遺伝子解析の同意の得られた23名（FCMD2名,DMD21名）の患者において，PCR法・MLPA法による遺伝子解析を実施した．MLPA法を実施した21例中10例（47.6%）に欠失が，6例（28.6%）に重複が認められ，4例（19.0%）に欠失および重複は認められなかった．1例（4.8%）は，判定不能であった．2例のFCMDの変異はretrotranspozon挿入のホモ接合体であった．

Key words; Duchenne muscular dystrophy,MLPA,dystrophin.

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）における将来の分子・遺伝子治療の基盤整備のために，筋ジストロフィー研究班では，遺伝子診断を加盟施設に推奨しているが，平成14年度のアンケート調査によると旧国立療養所全27施設中自施設で遺伝子診断を行っている施設は4施設のみである．平成18年度は，東海北陸地方で有数の筋ジス病棟を持つ長良医療センターにて，遺伝子診断・解析の体制を立ち上げる過程を経過観察中の患者を例に報告し，平成19年度は，その経過報告と遺伝子解析の同意の得られた23名（FCMD2名,DMD21名）の患者において，PCR法・MLPA法による遺伝子解析を実施した．

対象と方法

目的は，長良医療センター入院および外来にて経過観察中のDMDを中心とした筋ジストロフィー患者の遺伝子診断・解析体制を立ち上げ，将来行われる分子・遺伝子治療の基盤を整備することである．

対象は，長良医療センターにて経過観察中の筋ジストロフィー患者76名（外来35名，入院41名）．疾患内訳は，DMD60名（57家系），BMD2名（2家系），FCMD6名（6家系），MD5名（5家系），他3名（3家系）（Table.Ⅰ）．

方法は、（1）当施設にてどこまで行うか検討し，遺伝子解析器材の購入を病院に申請して設置場所の交渉を行う．（2）当施設における筋ジストロフィー患者の遺伝子診断・解析の研究計画の審議について倫理委員会開催を申請する．（3）これまでの遺伝子診断情報を整理し，患者の両親（あるいは保護義務者）へアンケート調査を実施し，遺伝子解析研究への参加同意の得られた対象者について，患者本人（あるいは保護義務者）より倫理委員会で承認された文章による同意を取得する．（4）同意を得た患者から末梢血を約20ml採取する．10mlにてゲノムDNAを抽出し4℃に保存する．DMDの場合，MLPA（Multiplex Ligation -dependent Probe Amplification）用にDNAを検査会社に提出する．

[対象]

	DMD	BMD	FCMD	MD	他	計
外来	24 (24家系)	2	4	3	2	35
入院	36 (33家系)	0	2	2	1	41
計	60 (57家系)	2	6	5	3	76
遺伝子解析	54 (90%)	2 (100%)	1 (16.7%)	4 (80%)	1 (33.3%)	62 (81.6%)

Table.Ⅰ：国立病院機構長良医療センターにて経過観察中の筋ジストロフィー患者の頻度．

結　果

（1）末梢血および筋組織などからのDNAの抽出・精製，PCR反応，PCR産物を用いたdirect sequence反応およびそのサンプル精製を当施設にて行い，sequencerを用いた泳動は，大学等の共同研究施設にて行うかあるいは検査会社に委託する目的のため，サンプル調整・PCR反応・電気泳動システム一式を申請し，一度は平成18年度中の購入が認められるも，再認定で研究資材の購入は否決され購入されなかった．

（2）平成18年9月28日開催された倫理委員会にて，本研究が承認される．

（3）(a)これまでに実施された遺伝子解析の大半は，従来のmultiplex PCR[1)2)]である．遺伝子解析が行われたDMD＆BMD56名中31名（55.4%）において欠失が認められた．

[1)]国立長寿医療センター　老年科
[2)]国立病院機構長良医療センター　小児外科

20歳以上の筋ジストロフィー患者46名の保護者へアンケート調査を実施し，31名から回答を得た．アンケートにて研究協力可能な症例につき，23名の患者および保護者から文書による同意を得た（Fig.I）．アンケート調査にて遺伝子解析への参加希望のあったDMD21名について，MLPA法を実施した（三菱化学メディエンス株式会社）．現時点で，21名の結果報告があり，MLPA法を実施した21例中10例（47.6%）に欠失が，6例（28.6%）に重複が認められ，4例（19.0%）に欠失および重複は認められなかった．1例（4.8%）は，判定不能であった．(b) 3例のFCMDの変異はretrotranspozon挿入のホモ接合体であった．1例は研究機関へ2例は本年度SRLへ解析依頼した．(c)遺伝子解析された4例のMD全てにCTG repeatの伸長を認めた．(d)他は，Rimmed Vacuole型遠位型ミオパチー，Thomsen病，先天性ミオパチー各1例である．

[20歳以上の対象患者46名に同意書取得前に実施したアンケート結果]
(回答率：31/46=67.4%)

（1）筋ジストロフィー症は，遺伝病であることを知っていましたか？
「はい」84.6%、「いいえ」15.4%
（2）以前に遺伝子診断を受けたことがありますか？
「はい」53.8%、「いいえ」46.2%
（3）遺伝子検査を受けた方は，その結果をご存知ですか？
「はい」58.3%、「いいえ」41.7%
（4）患者様ご本人以外に同じ病気（筋ジストロフィー）の方は血縁者にいらっしゃいますか？
「はい」19.2%、「いいえ」80.8%
（5）将来の分子治療・遺伝子治療の実施には，単純な遺伝子診断ではなく正確な遺伝子変異の同定が重要であることをご存知ですか？
「はい」34.6%、「いいえ」65.4%
（6）将来の分子治療・遺伝子治療の実施における基盤整備のため，本プロジェクトにご協力頂けますか？
「はい」73.1%、「いいえ」26.9%、「不明」0.04%

Fig. I 国立病院機構長良医療センター経過観察中の20歳以上の筋ジストロフィー患者46名の保護者へアンケート調査を実施した結果．

考　察

新規の患者やmultiplex PCRにて欠失が認められなかった例に加え，multiplex PCR[1)2)]にて欠失が認められた例においても見落とされた欠失等の存在の可能性があるため，可能な限り全例において，MLPA法を実施した．その結果，新たに欠失や重複を認めた例については，今後PCR-direct sequence法を実施し，欠失や重複部位の両端近傍の塩基配列を決定する必要がある．今回の検討では，multiplex PCRで検出された欠失exonは，MLPAですべて検出され，multiplex PCRでは，検出不能なexon42,46などがMLPAにより検出された．

MLPAにて欠失・重複の異常を認めない残りの検体については，今後末梢血から抽出したtotal RNAを用いてnested RT-PCR産物のdirect sequenceを行い微小欠失や点変異の検出を行う予定である[3)]．

Dystrophin以外の解析は，MDは検査会社に委託し，その他については，DNAあるいはRNAから全てのexonについてPCR産物のdirect sequence等を行う予定である．

長良医療センターは，平成17年3月に開設され，臨床研究（遺伝子研究）の実績はなく，純粋な研究目的にての器材購入は困難で，PCRなどの基本的な遺伝子解析機器の購入さえ，収益につながらないという理由で購入は否決され，自施設では保険診療内での検索のみしか出来ないことになった．臨床研究部のない施設での遺伝子解析は不可能で，検体収集や臨床データの集積を行い，解析は外部業者へ委託あるいは外部研究機関との共同研究を行うしか方法はないように思われた．

文　献

1）Chamberlain JS, Gibbs RA. Et.al: Deletion screening of the Duchene muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. Nucleotide Acids Res J6; 11141 - 11156,1988.
2）Beggs AII, Kunkel LM.: Improved diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy. J Clin Invest 85;613-619,1990.
3）Roberts RG, Barby TF, Et.al. Direct detection of dystrophin gene rearrangements by analysis of dystrophin mRNA in peripheral blood lymphocytes. Am J Hum Genet 49:298-310, 1991.

Duchenne型筋ジストロフィーにおけるPEG造設の適応とタイミング

髙橋　俊明，田中　洋康，今野　秀彦，吉岡　勝，小野寺　宏

要旨：嚥下障害が進行したDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者に対して，経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）を施行し，その効果や合併症について検討した．当院に入院中のDMD患者の13名にPEGを施行した．平均年齢は29.6歳，全例が人工呼吸を行い，NPPVが9例，TPPV4例であった．PEG施行時，内視鏡挿入が困難で，NPPV例の多くで鎮静に伴い呼吸状態が増悪したが，造設は可能であった．PEG前後での体重に有意な変化はなかった．経口摂取が不可能となった進行したDMDでもPEGが可能であり，栄養管理法として第一選択となる可能性が示唆された．

キーワード：Duchenne型筋ジストロフィー，嚥下障害，呼吸不全，経腸栄養，経皮内視鏡的胃瘻造設術

Key words：Duchenne muscular dystrophy, dysphagia, respiratory failure, enteral nutrition, percutaneous endoscopic gastrostomy

はじめに

経口摂取不能な患者の栄養管理には経腸栄養が第一選択と考えられ，長期間に渡る場合，経皮内視鏡的胃瘻造設術（percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG）による胃瘻が造設される例が多い．筋萎縮性側索硬化症（ALS）など神経難病でも検討が進み，積極的に行われている．

Duchenne型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy, DMD）患者でも，人工呼吸の発達により長期生存が可能になり，経口摂取困難になる時期を迎え，経腸栄養が必要になる例が多くなった．DMDに対するPEGの報告が散見されるが[1)2)]，その適応や施行時期の明確な基準はなく，各施設で試行錯誤している状況と思われる．当院でも，近隣施設の協力を得て，経口摂取が難しくなったDMD患者にPEGを行い，胃瘻からの経腸栄養管理を行っている．今回その経験を報告した．

対象と方法

当院に入院中のDMD患者のうち，PEGにより胃瘻を造設した例について，造設時の呼吸状態（人工呼吸器の導入時期，方法など）や，その効果（前後での体重の推移，栄養指標の変化），PEG施行時の偶発症などにつき検討した．PEGの施行に当たって，本人及び家族に文書による説明を行い同意をえた．実際のPEGは，近隣の協力施設にて，主治医の立会いのもと専門医によって施行された．PEGは通常のpull法により行われ，少量のmidazolamによる鎮静を行った．SpO2を監視した．気管切開によるTPPVあるいは鼻マスクによるNPPV下に施行したが，数十分程度NPPVを離脱できる例では，初め装着せずに操作を開始した．

結　果

2006年10月の時点で，当院に入院中のDMD患者80名のうち，13名（16.3%）がPEGにより胃瘻が造設されていた．PEG時の平均年齢は29.6 ± 6.53歳で，全例で寝たきり，全介助状態であった．施行理由は全例で嚥下困難による経口摂取困難であり，食事時間延長，体重減少や，誤嚥性肺炎がきっかけである．6例ではPEG施行の3～8ヶ月前に経鼻胃管（naso-gastric tube, NGT）による栄養を開始された．ほかの7例はミキサー食などを経口摂取していた．PEG後は全例で経腸栄養に移行した．

呼吸不全のため全例が人工呼吸を受けており，TPPV 4名，NPPV 9名であった．呼吸療法開始からPEGまでは平均で8.07 ± 3.60年であり，6例で10年以上であった．

開口制限は全例で認め，加えて巨舌などによって内視鏡の挿入が著しく困難であったが，バイトブロックの工夫などにより可能であった．

NPPV例ではいずれもmidazolamによる鎮静後にSpO2が低下し，酸素投与や，flumazenilの投与が必要となった．NPPVを装着せずに開始した3例のうち，2例では途中から装着が必要となった．TPPV例では呼吸状態が悪化することなく施行できた．

1例のみ腸管拡張のため通常の手技では穿刺が困難で，腹腔鏡の支援下に造設した．

PEG前後の体重変化を13例で検討した（図1）．施行12ヶ月前には平均26.5 ± 4.79 kgであった．6ヶ月前は25.7 ±

国立病院機構西多賀病院神経内科
（連絡先）髙橋俊明　国立病院機構西多賀病院神経内科
〒982-8555　仙台市太白区鈎取本町2丁目11番11号
電話　022-245-2111　FAX　022-243-2530
E-mail ttoshi@nishitaga-hp.go.jp

4.96，直前26.3 ± 4.51kgとなっており，6ヵ月後，12ヵ月後にはそれぞれ26.6 ± 4.08，26.3 ± 3.86kgであったが，有意な変動はなかった（Friedman's χ^2 r-test）．検討できた9例で，PEG直前と6ヵ月後で血清アルブミン（Alb），総コレステロール（TC），リンパ球数（lym）を比較した．Albは3.99 ± 0.37から3.81 ± 0.48 g/dl，TCでは135 ± 18.6から127 ± 14.7mg/dl，lymで1231 ± 356.0から1410 ± 365.7/μlとなったが，いずれも有意差はなかった（Wilcoxon t-test）．

施行後の本人家族からの感想では，PEGそのものは非常に苦痛であったが，実際に安定して経腸栄養が可能となると「やってよかった」という声が多く聞かれた．状態が安定した後は，水分や菓子など少量の経口摂取を並行して行っている．

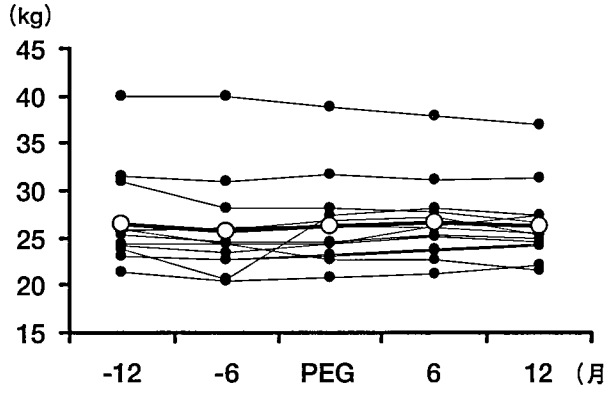


図1．PEG施行前後での体重の推移

PEGを行ったDMD13例について，実施前後の6ヶ月ごとの体重の推移を示した．白丸太線は平均をあらわす．-12, -6, PEG, 6, 12：それぞれ，施行12ヶ月前，6ヶ月前，直前，6ヵ月後，12ヵ月後．

考　察

DMDでも長期生存例で嚥下障害が問題となり，食事時間の延長，低栄養状態，体重減少，さらに誤嚥性肺炎などが出現した場合は，経口摂取を断念せざるを得ない．従来，NGTによる経腸栄養や完全静脈栄養（TPN）が選択されたと思われるが，それらの問題点は明らかである．NGTでは誤挿入や長期留置の困難さなど，TPNではカテーテル刺入時の偶発症や長期留置に伴う感染などで，しかもDMDでは，これらの手技が困難であることが少なくない．このため，DMDにおいてもPEGが第一選択となる可能性があるが，今回の検討でさまざまな問題が判明した．

DMDに対するPEGの報告はいまだ少なく，少数の症例報告にとどまる1)2)．PEGの施行には，高度の脊柱変形，開口制限や巨舌など疾患特有の問題があり，内視鏡の挿入自体が困難であった．またNPPV装着例では，内視鏡施行時は口からの漏れが必発で，呼吸状態が悪化する可能性が高い．特に鎮静を行った場合には危険性が高く，呼吸状態の管理に細心の注意を要した．施行に当たっては，通常のPEGの説明に加え，呼吸管理の困難さ，高い危険性についても本人，家族への十分な説明が必要である．PEG施行時にラリンジアルマスクを使用した報告もあり[3]，NPPVで施行が難しい例では検討に値する．

私たちの検討と同様の危険性を指摘し，DMDでも早期のPEGを勧める意見もある[3]．筋萎縮性側索硬化症（ALS）では%FVC50以上がPEGを安全に施行できる指標とされ，それを下回るALS例でNPPV下にPEGを行った報告もあるが[4]，DMDでは至適時期の検討はなされていない．一方DMDでは，経口摂取が比較的長く可能であり，嚥下障害の解析が進んだことや[5]，栄養サポートチームの活動が盛んになったことなどから，今後も長く経口摂取するための取り組みが進められるものと思われる．

また，今のところPEGによるDMD患者の長期予後への効果は不明である．今回の検討では，体重や，各種栄養指標への効果はみられなかった．これには，PEG前にNGTからの栄養を開始され，改善した6例が含まれた影響があると思われるが，さらに長期間の観察を行う予定である．加えて，強い腹部膨満や高度の便秘など消化器症状に対する影響，そのほかの合併症などの検討も必要である．これらの課題について，今後経験を重ねて解決したいと考えている．

謝　辞

PEGを施行していただいた仙台オープン病院消化器内科の石田一彦先生に深謝いたします．

文　献

1) Seguy D, Michaud L, Guimber D, et al: Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in pediatric forms of neuromuscular diseases. JPEN 2002; 26 : 298-304
2) Pope JF, Birnkrant DJ, Martin JE, et al: Noninvasive ventilation during percutaneous gastrostomy placement in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Pulmonol 1997; 23: 468-471
3) Birnkrant DJ, Ferguson RD, Martin JE, et al: Noninvasive ventilation during gastrostomy tube placement in patients with severe Duchenne muscular dystrophy: case reports and review of the literature. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 188-193
4) Boitano LJ, Jordan T, Benditt JO: Noninvasive ventilation allows gastrostomy tube placement in patients with advanced ALS. Neurology 2001; 56: 413-414
5) 野崎園子：筋ジストロフィーの摂食・嚥下障害 -Duchenne型筋ジストロフィーと筋強直性ジストロフィー-．医療 2007; 61: 381-388

筋ジストロフィーにおいて，NPPV導入後にPEGをおこなう方法について

會田　泉，中島　孝，伊藤　博明

要旨：筋ジストロフィーにおいて，NPPV導入後にPEGをおこなう方法を詳述する．また，このような方法が必要となる背景を考察した．

はじめに

筋ジストロフィーが進行すると、病型などで差はあるものの，嚥下障害と呼吸不全が進行することは共通している．経口摂取が困難になったときには経管栄養が選択されるが，生活の質（QOL）や誤嚥のリスクを減らし長期管理が容易な点からは胃瘻から経管栄養をおこなうのが良いと考えられている．胃瘻を造設する方法として経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）が一般に普及しているが，呼吸不全が進行した状態で施行することは危険であり，呼吸不全が進行前におこなうこと推奨されている．

しかしデュシェンヌ型筋ジストロフィーなどでは，呼吸不全が嚥下障害に先行するため，呼吸不全に対しての呼吸療法として非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）が導入されたときには経口摂取が可能であり，後に経管栄養をおこなうことになりがちである．このとき経鼻胃管を用いることもできるが，NPPVのマスクと頬の隙間から呼吸器の送気がリークしたり，経鼻胃管の皮膚圧迫により褥創を生じたりする危険がある．また，胃管の交換に困難が生じる．

このようにNPPVを導入した後の経鼻胃管には問題があり，できれば胃瘻造設をおこないたい場合も少なくない．われわれはPEGの方法を工夫し，NPPV導入後でも安全にPEGを施行することができた．

方　法

手術室にて，最低3名の医師（神経内科・内科）で行なう．術中はNPPVを継続して使用し，意識は覚醒したままとする．（覚醒状態のほうが患者自身で異常を訴えることができ，危険性が少ない．）術前処置としては硫酸アトロピン，臭化スコポラミンを筋注した．

鼻マスクを装着したままの状態で，塩酸リドカイン（表面麻酔用）にて咽頭麻酔を行い，通常は左側臥位にて上部消化管内視鏡を挿入する．その後，仰臥位とし，十分に送気を行って胃を拡張させる．次に手術台の頭側を起こし（胃と腸が重なってしまうのを避ける），手術灯で上腹部を照らす．腸管を誤って穿刺するのを避けるため手術灯の光が胃の中まで透過する部位を内視鏡で確認する．さらに指を腹壁側から軽くおし込むようにして，胃粘膜面が内腔に突出するのを確認した上で，穿刺する部位を慎重に選ぶ．穿刺部位が決まったら局所麻酔を行い，鮒田式腹壁固定具を用いて腹壁と胃壁を縫合糸（吸収糸）で2ヶ所固定する．その中間に，introducer法を用いてバルーン式カテーテルを挿入する．胃壁固定の際の針・糸の状態や，シースが装着されたトロカール針が挿入され，それをガイドとしてカテーテルが挿入される様子は内視鏡で直視して確認できる．バルーンに蒸留水を注入して留置する．

結　果

この方法では内視鏡の挿入は1回のみであり，患者負担が少なく肺炎のリスクが少ないと思われた．またカテーテルが口腔・咽頭を通過しないので，口腔内吸引を必要とする症例でも術後の胃瘻部感染のリスクが少ないと考えられる．
なお嚥下障害が高度であっても，小児用や経鼻用の細い内視鏡を使用すれば安全な挿入が可能で，関節拘縮などのため側臥位を取れない場合にも仰臥位での挿入が安全に行えた．また，小型のマウスピースを用いることにより，NPPVのリーク量を抑えることができた．

考　察

疾患は異なるが，米国神経学会のALSガイドラインでは，%FVCが50%以下では術中・術後の低酸素血症（術前投薬，手術ストレス・呼吸筋疲労による呼吸機能悪化，内視鏡操作に関連した誤嚥・気管支炎などによると思われる）などのPEGのリスクが生じるとされている．一方%FVCが50%というのが，NPPV導入の一つの目安とされているので，NPPVを導入する前にPEGをおこなうことになる．

デュシェンヌ型など筋ジストロフィーの多くの型では，呼吸不全の進行が嚥下障害に先行し，この期間も年単位のこともある．このため，嚥下障害が限界に近くなるまでPEGをためらい，NPPVをおこないながら経口摂取をおこなう例が多いことも理解に難くない．われわれは，デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける栄養摂取とPEGについて，ALSとは異なったガイドラインが必要であると考える．

国立病院機構新潟病院

結　語

筋ジストロフィーにおいて，NPPV導入後にPEGをおこなう方法について述べた．また，このような方法を検討する必要性について考察した．

文　献

1）島尾仁編：内視鏡的胃瘻造設術（改定第2版）永井書店 大阪　2005

2）樋口真也，中島孝：ALS患者さんの呼吸療法の誤解を解くために．難病と在宅ケア　7-11,2006

3）中島孝：ALSにおける呼吸療法―総論．神経内科　64 (4) 380-386,2006

4）会田泉：ALSと筋ジス患者さんのNPPV導入後のPEGの実際例．難病と在宅ケア　12(12):21-24, 2007

Duchenne型筋ジストロフィー患者の嚥下機能の客観的評価
—嚥下造影による検討—

[1]野崎　園子，[2]馬木　良文，[3]杉下　周平　[4]多田羅　勝義，[2]足立　克仁，[4]神野　進

要旨

目的：Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）の嚥下機能の特徴を明らかにする．

デザイン：観察研究のうち横断研究である．

方法：国立病院機構刀根山病院および国立病院機構徳島病院において嚥下造影（VF）を施行した．

VF手技は日本摂食・嚥下リハビリテーション学会の標準的検査法に準じておこない，画像はVHSまたはDVDレコーダーへ記録した．検査食品としては2倍希釈血管造影剤（OYPAROMIN 300）入り1.6%ゼリーおよび2倍希釈ジュースを使用した．

Patients：嚥下困難の訴えがあったか，または，臨床的に嚥下障害を疑ったDMD患者　102名（平均21.5歳（13-36歳））

測定：VFの所見を奥舌への移動障害，咽頭への送り込み障害，咽頭通過障害，気道侵入，喉頭蓋谷への残留，梨状陥凹への残留について定性的に評価した．

さらに，姿勢，脊柱変形などの理由で正確に定量的評価が困難な43名を除く59名の口腔期および咽頭期について基づき時相解析を行った．

結果：定性的評価として10歳代半ばより口腔期の異常が存在し，さらに加齢とともに20歳頃より咽頭残留などの咽頭期障害が出現していた．咽頭残留率はジュースの方がゼリーより高かった．

定量的評価において口腔・咽頭全移送時間は加齢とともに延長し，舌骨の前上方への運動時間は，年齢とともに短縮していた．

結論：口腔・咽頭全移送時間は年齢と弱い正の相関がみられた．これは，嚥下筋力低下による異常所見が10歳代から徐々に現れているためと考える．10歳代には，巨舌と咬合障害などの形態異常が出現するため，舌の運動制限がみられて，咽頭への送り込み障害が高率に出現する．この時期には嚥下筋群の筋力低下が，機能的な障害を引き起こすにはいたっておらず，定性的評価では口腔期障害が咽頭期障害よりも重症である．20歳代になると嚥下筋群の筋力低下が顕性化して，咽頭残留率や咽頭通過など咽頭期障害が高率に出現してくると考えられた．

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）に対する医療では，進行期における呼吸不全，心不全の治療法が進歩して，平均寿命が延長した．その結果，長期療養における問題点として，摂食・嚥下障害や栄養管理の問題が注目されてきている．自覚的には，20歳前後よりのみこみににくくなり，また，痰からみ・誤嚥性肺炎などの合併症状の出現がみられて，はじめて問題になることが多いが，10歳代よりすでに咬合障害や巨舌による嚥下障害がみられる．

これまで，DMDの嚥下障害を客観的評価した報告はきわめて少なく，これらを明らかにすることは，摂食・嚥下障害対策や栄養管理において，きわめて重要である．

本研究では，DMDの嚥下造影（VF）を横断的に解析することにより，DMDの年齢変化による嚥下障害の特徴を客観的に評価する．

方　法

研究デザイン

観察研究のうち横断研究

対象

対象は1996年から2005年に国立病院機構刀根山病院，国立病院機構徳島病院に入院し，嚥下困難の訴えがあったか，もしくは臨床的に嚥下障害を疑ったDMD患者102名であり，検査時の年齢は平均21.5（13-36歳）である．

評価

VF手技は日本摂食・嚥下リハビリテーション学会の標準的検査法に準じておこない，画像はVHSまたはDVDレコーダーへ記録した．

検査時は平素用いている車椅子に患者をすわらせ，検査食品としては2倍希釈血管造影剤（OYPAROMIN 300）入り1.6%ゼリーおよび2倍希釈ジュースを使用した．

また，呼吸管理中の患者については，呼吸器装着下に検査を

[1]国立病院機構徳島病院　臨床研究部　[2]同 神経内科　[3]同　リハビリテーション科　[4]同　小児科
[4]国立病院機構刀根山病院　神経内科

おこなった.

＜定性的解析＞

VFの所見を，奥舌への移動障害，咽頭への送り込み障害，咽頭通過障害，気道侵入，喉頭蓋谷への残留，梨状陥凹への残留について定性的に評価し，年齢との関係を検討した.

＜定量的解析＞

姿勢や脊柱変形などの理由で定量的評価を行なえない43名を除き，59名の口腔期および咽頭期について，Robbinsら[1]の方法に基づいて以下の項目について時相解析を行った．測定方法については表に示す.

測定項目は，

Oral transit duration (OTD), Stage transition duration (STD), Pharyngeal transit duration (PTD), pharyngeal response duration (PRD), Duration of velum excursion (DOVE), Duration of hyoid maximum elevation: (DOHME), Duration of hyoid maximum anterior (DOHMA), Duration of open UES (DOOUES), Duration to opening UES (DTOUES) である.

表1

Abbreviation	Duration measure	Events used for calculations
OTD	Oral transit duration	食塊の移動開始から食塊先端の咽頭到達まで
STD	Stage transition duration	食塊端の咽頭到達から舌骨挙手上開始まで
PTD	Pharyngeal transit duration	食塊先端の咽頭到達から食塊後端の食道入口通過まで
PRD	pharyngeal response duration	舌骨挙上時間
DOVE	Duration of velum excursion	
DOHME	Duration of hyoid maximum elevation	舌骨挙上維持時間
DOHMA	Duration of hyoid maximum anterior	舌骨前後移動時間
DOOUES	Duration of open UES	食道入口開大時間
DTOUES	Duration to opening UES	食塊の移動開始から食道入口開大開始まで

統計学的解析

年齢と時相解析の関係について，SAS System　Ver.8のCORRプロシジャを用いたSpearmanの順位相関係数を算出した.

以下Spearman　R値，p値の順に年齢例との関連の強い時相解析値を示す.

年齢と時相解析の関係について，Spearmanの順位相関係数を算出した.

本研究は院内の倫理委員会の承認を得た．またVFについて文書による同意を取得した.

結　果

＜定性的所見＞

年齢層別に主な異常所見の出現率を示す.

13-19歳（n=38），20-24歳（n=41），25-36歳（n=23）の順に，咽頭への送り込みの障害は，ゼリー：58%，70%，70%，ジュース：29%，32%，35%で，ジュースよりゼリーの送り込み障害が多く見られた．咽頭通過の障害は，ゼリー：8%，39%，39%，　ジュース：13%，22%，22%で，ゼリー，ジュースともに20歳頃より異常出現率が高くなったが，ゼリーのほうがより高率であった．気道侵入では，ゼリー：5%，17%，17%，　ジュース：10%，17%，17%であり，気道侵入はゼリー，ジュースとも出現率は比較的低かった．喉頭蓋谷への残留は，ゼリー：18%，39%，39%，ジュース：26%，57%，57%で，梨状陥凹への残留は，ゼリー：26%，65%，65%，　ジュース：45%，83%，83%であり，ともに20歳頃より高率となり，咽頭残留率はジュースの方がゼリーより高かった（図1）.

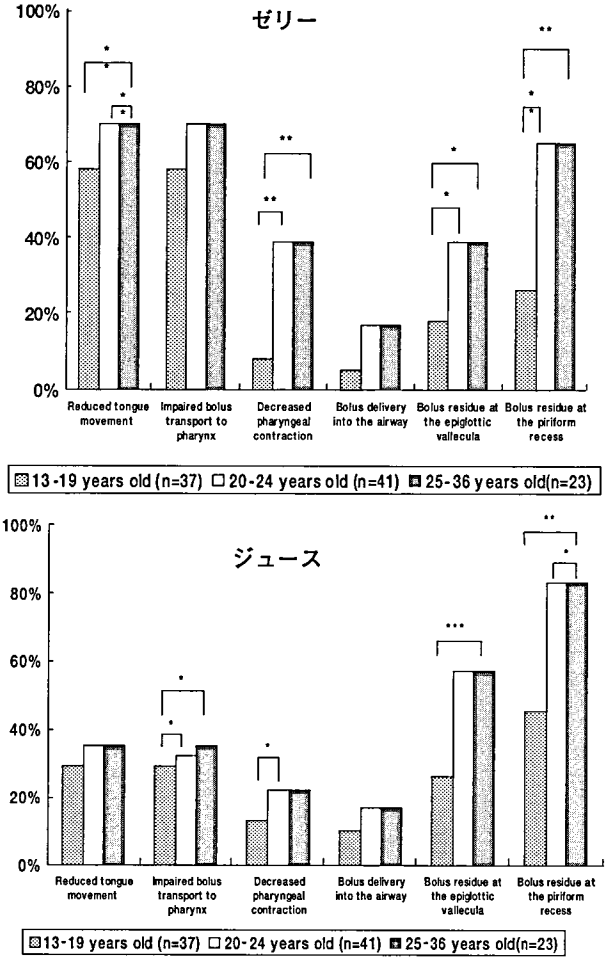


図1　V嚥下造影における異常所見の出現率　年齢層別
F detection rates of dysphagia characteristics in DMD patients (n=102)
13 ～19歳 (n = 38), 20 ～ 24 歳 (n = 41),　25 t～36歳 (n = 23).
* : p<0.05,　** : p<0.005,　*** :　p<0.01,

＜定量的所見＞

時相解析については，以下，ゼリー・ジュースの順に，OTD : 1.38 ± 1.09sec, 1.12 ± 1.28sec　STD : 0.06 ± 0.55sec , -0.01 ± 0.36sec , PTD: 1.17 ± 2.07sec, 3.62 ± 11.0sec ,　PRD: 1.81 ± 0.94sec, 2.10 ± 1.46sec,　DOVE: 0.94 ± 1.04sec, 1.10 ± 1.32sec,　DOHME: 0.44 ± 0.28sec, 0.54 ± 039sec, DOHMA: 0.25 ± 0.17sec, 0.33 ± 0.45sec, DOOUES 0.48 ± 0.40sec, 0.41 ± 0.13sec, DTOUES: 1.70 ± 1.49sec,　2.76 ± 8.32secであった．

年齢と時相解析の関係について，SAS System　Ver.8のCORRプロシジャを用いたSpearmanの順位相関係数を算出した．以下Spearman　ρ値，p値の順に年齢との関連の強い時相解析値を示す．年齢との関係において，ゼリーではOTD（ρ =0.28, p=0.07）DTOUES（ρ =0.27, p=0.08）が弱い正の相関，また，pが有意ではないがDOHMA（ρ =-0.51, p=0.16）では強い負の相関がみられた．ジュースではSTD（ρ =0.33, p=0.04）DTOUES（ρ =0.27, p=0.10）で弱い正の相関が，PRD（ρ =-0.51, p=0.0008）, DOHME（ρ =-0.47, p=0.002）, DOHMA（ρ =-0.65, p=0.06）で強い負の相関がみられた．DOOUESは著明に減少していた（図2）．

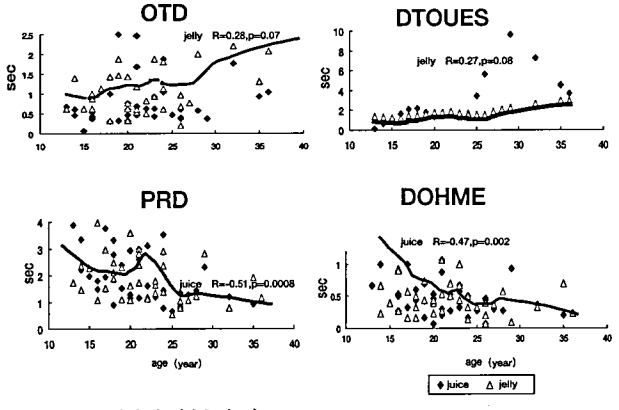


図2　VF時相解析と年令

表2　嚥下造影における異常所見の出現率　ジュース　vs　ゼリー

*p<0.005, **p<0.05

Dysphagia Characteristic	13–19 years old (n=37)		20–24 years old (n=41)		25–36 years old(n=23)	
	Jelly	*Juice*	*Jelly*	*Juice*	*Jelly*	*Juice*
舌運動障害	58%	29%*	70%	35%*	70%	35%**
咽頭への送り込みの障害	58%	29%*	70%	32%*	70%	35%**
咽頭通過の遅れ	8%	13%	39%	22%	39%	22%
咽頭進入・誤嚥	5%	10%	17%	17%	17%	17%
咽頭蓋谷残留	18%	26%	39%	57%	39%	57%
梨状陥凹残留	26%	45%	65%	83%	65%	83%

表3　嚥下造影における時相解析　健常人[2]　との比較

UES :食道上部括約筋

Measurement Parameter(sec)	Jelly (control*)	Juice (control*)	t test (jelly vs. juice)
Oral transit duration (OTD)	1.38 ± 1.09 (1.11 ± 0.48)	1.12 ± 1.28 0.50 ± 0.26	0.04
Stage transition duration (STD)	0.06 ± 0.55 -0.03 ± 0.53	-0.01 ± 0.36 -0.22 ± 0.25	0.65
Pharyngeal transit duration (PTD)	1.17 ± 2.07 0.66 ± 0.38	3.62 ± 11.0 0.51 ± 0.09	0.16
Pharyngeal response duration (PRD)	1.81 ± 0.94 1.13 ± 0.41	2.10 ± 1.46 1.14± 0.24	0.10
Duration of velum excursion (DOVE)	0.94 ± 1.04 0.58 ± 0.24	1.10 ± 1.32 0.53 ± 0.15	0.08
Duration of hyoid maximum elevation (DOHME)	0.44 ± 0.28 0.38 ± 0.24	0.54 ± 0.39 0.40± 0.19	0.06
Duration of hyoid maximum anterior (DOHMA)	0.25 ± 0.17 0.21 ± 0.08	0.33 ± 0.45 0.26 ± 0.11	0.60
Duration of open UES (DOOUES)	0.48 ± 0.40 0.42 ± 0.09	0.41 ± 0.13 0.45± 0.12	0.67
Duration to opening UES (DTOUES)	1.70 ± 1.49 1.47± 0.56	2.76 ± 8.32 0.66 ± 0.25	0.50

UES : upper esophageal sphincter　*Control (n=16) 43-67 yo: Dysphagia 1990 ; 4 : 236-242

考　察

DMDにおける口腔期と咽頭期の摂食・嚥下障害を引き起こしている病態は嚥下関連筋の変性による筋力低下，拮抗筋のアンバランス，口腔の諸器官の変形である．

10歳代にはまず，巨舌と歯列の変形が顕性化する．巨舌が引き起こされるメカニズムは十分に明らかではないが，内舌筋の弛緩と変性による仮性肥大が考えられる．これが歯列の成長過程に影響を及ぼし，前後径が小さく左右径がやや大きく，相対的に側方に広がった形となると考えられている．その結果，舌の左右運動量が多くなり移送効率が低下する．さらに，外舌筋の変性や筋力低下が加わり，舌の運動制限がみられ，食塊が口腔内を行きつもどりつする．

このため10歳代から口腔内移動時間が延長して，奥舌への移動や咽頭への送り込みの障害が高率に出現している．

さらに年齢が上がると，口筋群の筋力低下や咀嚼筋群機能の不均衡により，開口障害と開咬を認める．咬合力の成長に伴う咬合力の増加は見られないことが多い[2]．

この時期には，咽頭筋群の筋力低下は存在するものの，著明な機能的な障害を引き起こすにはいたっておらず，咽頭残留や咽頭通過障害などのVF上の咽頭期の定性的異常所見の出現は比較的少ない．

このため，口腔期障害が咽頭期障害よりも顕性化し，食形態としては，ジュースよりもゼリーのような半固形の口腔内移送時間の方が延長し，臨床的にも水分嚥下の方が容易であると考えられる．

20歳代になるとVF上，咽頭残留率や咽頭通過障害が高率に出現してくるが，これはこのころより咽頭筋群の筋力低下が顕性化してくることを示している．ジュースの方がゼリーより咽頭残留率や咽頭通過障害が高いのは，ゼリーの性状の方が一般的に咽頭を通過しやすいためである．

13才から36才の年齢との関係において，ゼリーでは口腔通過時間を示すOTDと口腔・咽頭全移送時間を示すDTOUESにおいて弱い正の相関，ジュースでは口腔・咽頭

全移送時間を示すDTOUESと弱い正の相関がみられた．咽頭通過時間を示すPTDについては10歳代からばらつきが大きく，異常値を示す症例がみられた．以上のことは，定性的評価では認められない嚥下筋力低下による移送異常が10歳代から潜在的に現れていることを示している．

一方，PRD, DOHME, DOHMAでは年齢との間に強い負の相関がみられた．舌骨の挙上には舌骨上筋群が十分に収縮することが必要であるが，挙上後は重力と挙上筋の弛緩により舌骨が下降する．このため，舌骨の移動については舌骨上筋の筋力低下の影響が大きく，舌骨の前上方移動時間であるPRD,DOHME, DOHMAが年齢とともに短縮していくと考えられる．

食道入口は，輪状咽頭筋の弛緩によりおこるが，喉頭挙上により受動的に開大する要素が大きい．DOOUESは著明に減少していたが，これは，この喉頭挙上不全と輪状咽頭筋弛緩不全により，食道入口開大不全がおこるためである．

その結果，食塊が通過し終わらないうちに食道入口は閉鎖し，より内圧の低い口腔・咽頭への食塊の逆流が少なからず認められる[3]．これによりPTDが著明に延長する症例がみられた．

食道期については，定性的評価しかおこなっていないが，今回のVFによる検討では明らかな異常はみられなかった．臨床的には時に胃食道逆流がみられることがある．

今回の検討では気道侵入が少なかった．これは検査上みられる嚥下運動中の誤嚥が少ないことを示している．しかし，不顕性誤嚥の原因となる咽頭残留物は多く，日常診療では嚥下運動後の誤嚥を十分に気をつける必要がある．

DMDではこれ以外にも，脊柱変形や上肢・体幹筋力低下による摂食時の疲労が必発である．

Compare with other relevant studies

DMDにおいて，摂食・嚥下機能を評価した報告はきわめて少ない．

Jaffeらは20歳代のDMDを問診し，dysphagiaやchokingが多いことを示した[4]．

われわれは咬合力が成長とともに増加しないことや，呼吸不全のある患者では摂食中にSpO_2が低下することを示した[5]．

一方，myotonic dystrophyについては，Ronnblomらが40人のMD について，45%にdysphagia，33%にむせがあると述べている[6]．咽頭・食道内圧については，重症度にかかわらず　咽頭・食道内圧が著明に低下しているとの報告がある[7,8]．

治療については，慢性筋疾患において根拠の得られた方法はないといわれているが[9]，DMDについては，バルン法[10]や口腔周囲筋のストレッチ効果について，われわれが少数例ではあるが有効であるとの報告をした[11]．

一方，nemaline myopathyにおいて，ボツリヌス毒素の有効性[12]や胃食道逆流に外科手術が有効[13]という報告がある．

メロシン欠乏性筋ジストロフィーでは，誤嚥や胃食道逆流が多いことや，胃瘻による栄養管理が予後を改善するとの報告もある[14]．

呼吸との関係も忘れてはならない．筋ジストロフィーでは呼吸不全と嚥下障害は互いに悪化要因となる．呼吸不全患者において，摂食時の負荷をパルスオキシメーターにより測定すると，まず脈拍が上昇し，SpO_2が低下する．SpO_2の低下は，嚥下時の呼吸筋の動員や嚥下による無呼吸などが，呼吸へ影響していることを反映している[5]．SpO_2の低下は必ずしも誤嚥を意味しない．

今回の検討では，VFの定量的評価についてはtest & retestを行っていないため，個人のデータのばらつきがある．このため統計学的に精度を高めることができなかった．

また，呼吸不全の重症度など，嚥下に影響をあたえる病状の差を解析において考慮に入れていない．今回は呼吸不全患者については，呼吸器装着のもとにおこなったため，呼吸不全の影響は最小限に抑えられたが，呼吸器からの換気リズムによる影響は考慮すべきであった．

また，DMDの診断については臨床診断であり，すべての症例で遺伝子検査を行っているわけではないなどの限界がある．

対象選択としては，臨床的に嚥下障害を疑った患者というバイアスが存在する．

今後，VF施行時には，test & retestをおこなって，より精度の高いデータを得る必要がある．また，同一患者の経時的変化を評価することで，本研究の裏付けを行うことも必要である．

Summarize briefly the main findings

DMD患者のVF所見では，定性的評価として10歳代半ばより口腔期の異常が存在し，さらに加齢とともに20歳頃より咽頭残留などの咽頭期障害が出現していた．

年齢との関係を検討した定量的評価では，口腔・咽頭全移送時間は加齢とともに延長し，舌骨の前上方への運動時間は，年齢とともに短縮していた．

謝　辞

統計学的検討について御指導頂きました東京大学医学系研究科 疫学・予防保健学/生物統計学 大橋靖雄先生に深謝申し上げます．

文　献

1）Lof GL, Robbins J : Test-retest valiability in normal swallowing. Dysphagia 1990 ; 4 : 236-242

2）原　淳，上原美智也，名方俊介ほか：Duchenne型筋ジストロフィー患者における顎開閉筋機能の平衡性と顎顔面骨格形態との関係について．Orthodontic Waves 2002 ; 61: 1-13,

3）Barnes N, Robertson N: Lakhoo K: Anti-reflux surgery for the neonatal intensive care-dependent infant. Early Hum Dev 2003 ; 75 : 71-78

4）Jaffe KM, McDonald CM, Ingman E, et al : Haas J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study. Arch Phys Med Rehabil 1990 ; 71 : 742-744

5）野﨑園子: 筋ジストロフィーの嚥下を測る．神経内科 2006 ; 65: 17-22,

6）Ronnblom A, Forsberg H, Danielsson A, et al : Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. Scand J Gastroenterol 1996 ; 31 : 654-657
7）Costantini M, Zaninotto G, Anselmino M, et al : Esophageal motor function in patients with myotonic dystrophy. Dig Dis Sci 1996 ; 41 : 2032-2038
8）Modolell I, Mearin F, Baudet JS, et al : Pharyngo-esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy. Scand J Gastroenterol 1999 ; 34 : 878-882
9）Hill M, Hughes T, Milford CC, et al : Treatment for swallowing difficulties (dysphagia) in chronic muscle disease. Database Syst Rev 2004 ; CD004303
10）野崎園子，馬木良文，多田羅勝義ほか：筋ジストロフィーの食道入口開大不全に対するバルーン拡張法の試み．医療 59：556-560，2005
11）野崎園子，杉下周平，多田羅勝義：Duchenne型筋ジストロフィーにおける嚥下訓練の試み．神経内科 2006：64：318，
12）Restivo DA, Giuffrida S, Marchese RR, et al : Successful botulinum toxin treatment of dysphagia in a young child with nemaline myopathy. Dysphagia 2001 ; 16 : 228-229
13）Berezin S, Newman LJ, Schwarz SM, et al : Gastroesophageal reflux associated with nemaline myopathy of infancy. Pediatrics 1988 ; 81 : 111-115
14）Philpot J, Bagnall A, King C, et al : Feeding problems in merosin deficient congenital muscular dystrophy. Arch Dis Child 1999 ; 80 : 542-547

筋ジストロフィー症の消化管合併症の研究—胃電図を脳波計で記録する方法論の検討

諏訪園　秀吾，末原　雅人

要旨：筋ジストロフィー症においても消化管運動障害が問題となることがあり，消化管の運動機能を非侵襲的に評価する方法としての胃電図の普及が望まれる．なるべく多くの施設において胃電図の記録を可能とするため，既存の設備で胃電図が記録できる方法論を確立することを目的とした．脳波計を用いて適切なアンプ設定で記録し適切なデータ処理を施すことにより，胃電図として特徴的な飲水負荷後に1分間に2－3回の周期の活動が増大することが全被験者において明瞭に示された．脳波計を用いて表面筋電図の記録と同様な簡便な記録方法により胃電図が記録できる．

キーワード：胃電図，消化管運動機能，筋ジストロフィー症，脳波計，離散フーリエ解析

Key words：electrogastrogram, gastric motility, muscular dystrophy, electroencephalograph, digital fast fourier transform

はじめに

筋ジストロフィー症においても消化管合併症がしばしばおこり，急性胃拡張のように時に致命的であることは知られている．消化管運動を非侵襲的に記録し評価する方法には種々のものがあるが，そのひとつとして胃電図があげられる．胃電図はCajalの間質核にペースメーカーがあるとされる胃の電気的活動を体表面上から表面電極で記録したものであり，Alvarezにより1922年に始めて報告されている[1]．胃透視との同時記録を行うことにより，胃の運動と同期していることが示され[2]，胃切除術の直後にほぼ消失することが報告されている[3]．筋疾患における検討としては，筋強直性ジストロフィー症10例においてコントロール群に比較して活動が低下しており，洞部でのphase IIIの活動と関連するとされるモチリンの分泌低下との関係を論じ，同病が筋肉のみならず多くのシステムに影響する病気であることを示唆した報告もある[4]．デュシャンヌ型筋ジストロフィー症においては，健常成人と差があるとする報告[5]と差がないとする報告[6]とがあって結果が一定していない．この不一致はおそらく対象とされた患者群の背景因子の違いや記録方法などに原因があるものと考えられ，正確な結論を得るためには研究のさらなる進展が必要であり，多くの施設で多数の患者において記録・分析がなされていくことが望ましい．しかし実際には胃電図記録が筋ジストロフィーの臨床にかかわる施設において広く普及しているとはいいがたい．その理由として考えられることは，1）専用の機器を新たに購入する必要があると一般に考えられていること，2）正常値がすぐ簡単には得られない，ことであろう．

本研究は，上記の問題点を解決して胃電図の臨床応用が広く行われることを目指し，既存の設備で胃電図の記録ができるようにすることと，この記録系における正常値を確立するために必要な記録の諸条件を探ることを目的として，脳波計を用いて胃電図を記録・解析する方法論の確立を試みたものである．

対象と方法

既往歴に消化器疾患と神経疾患の無い健常若年被験者8名（年齢21～25歳，男性5名）がインフォームドコンセントにサインした後paid volunteerとして実験に参加した．前日23時以降は絶飲食としたうえで検査当日の朝食前に，ミネラルウォーター500ml飲水前15分，飲水後30分程度，臥位で連続記録した．脳波記録で用いる銀電極をペーストを用いて腹部の5カ所にテープで固定した．脳波計を汎用アンプとして用いたが，2006年度においては日本光電製32チャンネルアナログ脳波計を用いコンテック社製のPCMCIAタイプの32チャンネルAD変換カードによりデジタル化した．2007年においては日本光電製14チャンネルデジタル脳波計を用いた．アンプの周波数設定は時定数5秒，ハイカット15Hzとし，サンプリング周波数200Hz，ゲイン10 μ Vで記録した．

解析は全てオフラインで行った．データにアーチファクト混入がないことを確認した後，データポイント数32768点

独立行政法人国立病院機構　沖縄病院　神経内科
連絡先：諏訪園　秀吾
zvb10512@nifty.ne.jp
独立行政法人国立病院機構　沖縄病院　神経内科
〒901-2214　沖縄県宜野湾市我如古3-20-14
TEL　098-898-2121
FAX　098-897-9838

(163.84秒) の分析区間を飲水負荷前4区間，飲水負荷後10区間用意し，octave2.9.10を用いた離散フーリエ変換によりそれぞれの区間におけるパワースペクトラムを得て，負荷前と負荷後でパワー平均値／標準偏差，特に2-3 cycle/min (cpm) の活動の変化を比較検討した．この記録を7日ないし20日おいて2回繰り返し，同一被験者内での変動性を検討した．統計学的解析は4要因の反復測定分散分析（実験日2 x 記録部位3 x 飲水負荷前後2 x 記録ブロック[4]で行った．

また，一般に筋ジス病棟で療養している患者では人工呼吸器や吸引器などの潜在的にノイズ源となりうる機器が多いので，これらが記録に影響するかどうかを調べるため，ベッドサイドで記録が可能であるかどうかについても検討した．

結　果

データが最も再現性よく記録できた第3チャンネルにおいて主として検討を加えた．被験者全員で，2回目の実験日では2-3cycle/min(cpm)のパワーが飲水負荷後に増加した(Fig. 1)．1回目の実験日においては7名の被験者において増加が見られた．この飲水負荷後の2－3 cpmのパワー値の増加は，だいたい飲水負荷後15分ないし20分程度で飲水負荷前の値に復していた．その増加率を実験日と記録部位別に検討したところ，第3チャンネルにおいては，1回目の実験日には0.73～3.76倍，2回目の実験日には1.19～2.69倍であり，2チャンネルにおいては1回目の実験日には0.71～2.56倍，2回目の実験日には1.02～2.54倍であった．反復測定分散分析を行ったところ，主効果としては飲水負荷の要因のみが有意（F=19.63, p=0.004）で実験日の要因は有意ではなく（F=2.86, p=0.14），記録部位（F=0.81, p=0.47）や記録ブロック（F=0.32, p=0.81）も有意ではなかった．またいずれの組み合わせの交互作用も有意とはならなかった．

また潜在的なノイズ源となる可能性が懸念される人工呼吸器や吸引器などの機器がすぐそばにある病室において，2名の患者で記録を試みたが，特に問題となるようなノイズは記録されず，胃電図の記録解析には影響を与えなかった．

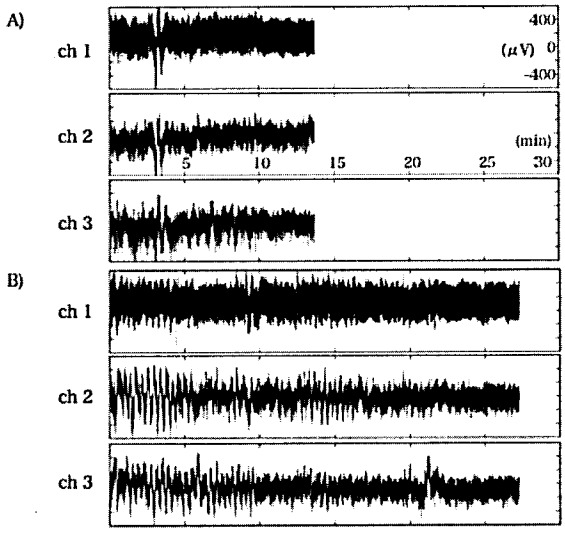


Fig. 1　electrogastrogram recorded from a young normal volunteer using an electroencephalograph (A: before water load test, B; after water load test)

考　察

本研究により，脳波計を汎用のアンプとして用いても胃電図が記録でき，その周波数ごとの強度が，飲水負荷前後で変化し，これを検討できることが明瞭に示された．実際に，筋ジストロフィー症の患者から，シールドされた脳波室においてではなく，患者が実際に療養生活を送っている病室において，胃電図を記録することができた．これは人工呼吸器，吸引器やテレビなどの機器のすぐ傍でも記録できることを意味する．これは，フィルターの設定が方法に記したような狭いものであれば，ノイズとなりうる交流成分の多くは記録されないためであろうと考えられる．

今回の研究では脳波計を用いても通常の胃電図が記録できることを示すことに主眼を置いたため，これまでの文献で最もよく記録・解析されてきた2－3ｃｐｍの活動のみに焦点を絞ったが，フィルターの上限を広げれば，もう少し高周波の活動が分析できるようになる可能性はあるものと考えられる．

研究目的に掲げた正常値を作っていく際に最も問題となるのは，正常被験者においても日を変えると大きく変動するために正常値が作りにくい可能性である．特に胃の運動は交感神経活動に大きく影響されることが容易に想像され，被験者の精神状態により大きく変動して，正常範囲を必要以上に広くしてしまう危険性がある．そこで，正常人で日を変えて記録した際にどれくらいの変動があるかを検討しておくことは意味があることである．このために複数の実験日に記録して比較検討してみたが，胃電図の飲水負荷による2－3 cpmの活動は，統計学的に有意な変化をみせなかった．これは胃電図が実験日を変えてもほぼ同様に記録できる可能性を示す．ただし，2回目の実験日で増加率が高い傾向にあったことは明記しておく必要があり，被験者が記録環境に慣れたために，1回目よりも2回目において飲水負荷前の交感神経緊張状態が低いレベルにあった可能性が考えられる．これは記録の際に被験者の緊張状態によく留意すべきであることを意味する．

飲水負荷前後での3 cpm付近の活動増加の標準偏差がもっとも小さく記録できたのは，従来記録にもっとも用いられてきた心窩部近傍ではなく，むしろやや回盲部に近いところであった．このことは，至適記録部位の検討が必要である可能性を示す．特に，筋ジストロフィー症患者への応用を目指す際には，脊椎変形による消化管の走行変化がある可能性を念頭に置く必要があり，多部位での記録を検討しておくことが必要となるであろう．この目的においては多チャンネルの同時記録が必須であり，本研究で用いている脳波計を用いたシステムが絶大なる意味を持つ．さらに，検査室ではなくベッドサイドで記録する際には体動・呼吸・筋電図・心電図などの様々なアーチファクトを検出していく必要性があるわけであるが，この点においても，多チャンネルで記録しておけば呼吸に関連したアーチファクトであるのか，それとも体動によるアーチファクトであるのかなどといった鑑別に役立てられることが期待される．

文　献

1）Alvarez WC. The electrogastrogram and what it shows. JAMA 78:1116-9, 1922

2）Koch KL, Stewart WR, Stern RM Effect of barium meals on gastric electromechanical activity in man. A fluoroscopic-electrogastrographic study. Dig Dis Sci 32:1217-1222, 1987

3）今井賢治　市川由美子　塩見真由美　ほか　消化器外科領域における胃電図の臨床応用に関する検討　外科 65：1219-1229, 2003

4）Rönnblom A, Hellström PM, Holst JJ, et. al. Gastric myoelectrical activity and gut hormone secretion in myotonic dystrophy. Eur J Gastroenterol Hepatol 13:825-31, 2001

5）Borrelli O, Salvia G, Mancini V, et. al. Evolution of gastric electrical features and gastric emptying in children with Duchenne and Becker muscular dystrophy. Am J Gastroenterol 100:695-702, 2005

6）三谷美智子　服部成子　宮崎とし子　他　DMD患者における胃電図について　厚生労働省　福永班班会議報告書　108ページ　2003

福山型筋ジストロフィー(FCMD)に合併する胃食道逆流(GER)について

大澤　真木子，佐々木　香織，世川　修*，斎藤　加代子**，中山　尚子，塩田　睦記，
土方　希，平野　嘉子，田上　幸治，伊藤　康，今井　薫，舟塚　真

要旨

＜目的＞福山型筋ジストロフィー(FCMD)での胃食道逆流(GER)の特徴と治療について報告する．

＜方法＞04年～05年に入院加療をしたFCMD32名を対象とし，上部消化管造影，pHモニター結果からGERの有無，治療と経過を後方視的に検討した．

＜結果＞32名中，10名に上部消化管造影が実施され，8名にGERを認めた．GER診断の理由は，誤嚥が8名で最多だった．全例内服治療が開始され，治療抵抗例では腹腔鏡下噴門形成術と胃瘻形成術が1名ずつに施行された．

＜考察＞対象の25%にGERを認めた．多くは最大運動獲得が定頸のない重症例であった．治療への反応は良好であり，早期診断治療が有効である．

Key word; 福山型筋ジストロフィー(Fukuyama type muscular dystrophy), 胃食道逆流症(Gastroesophageal reflux),

目　的

福山型筋ジストロフィー（FCMD）ではしばしば胃食道逆流(GER)の合併を経験する．GERは嘔吐，腹痛，体重減少だけでなく，貧血や誤嚥性肺炎の原因ともなり，患者のQOLを大きく損なう．FCMDにおけるGERは成長にともない合併する例も多いが，幼少期から発症する例もある．今回私たちはFCMDでのGERの特徴と治療について報告する．

方　法

2004年から2005年に当院で入院加療を行ったFCMD患者32名（年齢1-24歳，平均9.3歳）について，上部消化管造影，pHモニター結果からGER，食道裂孔ヘルニアの有無と程度，治療とその後の経過について後方視的に検討した．なお，上部消化管造影は小児外科医が施行し判定した．

結　果

1. GERの頻度：対象32名のうち，上部消化管造影を施行したのは10名であり，このうち8名にGERの合併を認めた．これは対象の25%に相当する
2. GER診断の年齢：6ヵ月から15歳であり，1歳以下での診断が3例，5歳以上が5例であった．
3. GER診断のきっかけ：誤嚥が最多で8名，嘔気と嚥下困難が1名であった．
4. GER合併例の特徴（表1）：表1に示すとおり，人工呼吸管理や経口摂取が可能かどうかはGERの有無で差はなかった．運動機能では，GER合併8例のうち定頸なしの最重症例が5例であった．
5. 治療：体位の工夫，食事頻度や内容の再検討，経管栄養の併用（特に十二指腸チューブなど）の基礎的治療に加え，全例クエン酸モサプリドとH2ブロッカー内服で加療した．内服治療では効果の不十分だった2名には手術治療を行った．腹腔鏡下噴門形成術と，腹腔鏡補助下内視鏡的胃瘻形成術が各1名に施行された．
6. 治療開始後の経過：手術治療を行った2例では，手術後には誤嚥による入院はなく，経過良好である．内服薬治療のみの6例のうち4例は今回の入院で診断治療を開始したため，効果判定はできない．1年以上の内服治療にて経過観察をした2例ではGERの程度の改善はないものの，誤嚥による入院はなく経過良好であった．
7. 食堂裂孔ヘルニアの合併：食道裂孔ヘルニアは5名に認められ，このうち1名はGERの合併のない例であった．GERと食道裂孔ヘルニアを合併した4例は，診断年齢は1歳が2例，6歳と9歳が各1例であった．

なおGER合併8例のプロフィールを表2に示す．

考　察

今回の検討では，対象の25%にGERを認めており，FCMDの消化器合併症の頻度として高率である．GER合併例の多くは最大運動獲得が定頸も認めない重症例であった．GERの診断のきっかけは，誤嚥とそれにともなう肺炎などの呼吸器症状が最多であり，多疾患に合併するGERに比べ胃出血や血便などの消化管症状の頻度は少ない．

診断年齢は幼児期から成長期まで幅広く分布する．このこと

東京女子医科大学小児科
〒162-8666　東京都新宿区河田町8-1

表1：GERの有無による対象の背景

GERの有無によって対象の背景には有意な特徴は認めていない．

GER	あり（8例）	なし（2例）	検査未施行（22例）
男/女	4/4	0/2	8/14
年齢（歳）	7.5±5.2	20.5±3.5	8.9±4.8
GER診断年齢（歳）	5.9±5.2	-	-
経口摂取可能例	6 (75%)	0 (0%)	21 (95%)
人工呼吸使用例	2(20%)	1(50%)	4(18.2%)

表2：GER例での個別特徴

GERの診断年齢は1歳程度の乳幼児期と，成長してからの学童期に2分された．

症例	年齢	GER診断年齢	診断症状	栄養	NIPPV	GER程度	手術	食道裂孔ヘルニア
1	16	15	嘔気	MT	あり	I°	なし	なし
2	11	6	誤嚥	胃瘻ED	あり	III°	胃瘻増設術	あり
3	11	10	誤嚥	経口+MT	なし	III°	なし	なし
4	10	9	誤嚥	経口+MT	なし	III°	なし	あり
5	5	5	誤嚥	経口+MT	なし	III°	なし	なし
6	3	6m	誤嚥	経口+MT	なし	III°	腹腔鏡下噴門形成術 扁桃摘徐術	なし
7	3	7m	誤嚥	経口+MT	なし	III°	なし	あり
8	1	1	誤嚥	経口	なし	III°	なし	あり

MT; 経管栄養（胃），ED; 十二指腸栄養

からFCMDでのGERは成長による進行だけでなく，生来の筋力低下によるものも存在する可能性がある事が判明した．しかし低年齢でのGERの原因は必ずしも食道裂孔ヘルニアではなかった．

GERの治療として，内服薬治療の効果が認められた．内服治療抵抗性の場合は手術治療を行うが，当科では他疾患に合併したGER例に比べ手術を施行した頻度は少なかった．これには内服薬だけでも十分に効果があること，麻酔リスクを懸念することの両面が考えられた．

内服治療で経過が良好で誤嚥などの頻度が減少していることから，FCMDではGERを疑わせる症状が出現した場合，早期の診断・治療が患児のQOL改善につながる可能性が示唆された．

結　語

FCMDに合併するGERは誤嚥で診断される事が多く，運動機能の重症例に多い．内服薬治療が効果的であり，QOL改善には早期診断治療が有効と考えられた．

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）における外肛門括約筋の組織像
—DMDの排便障害に対する外科的治療—

髙橋　俊明，今野　秀彦，田中　洋康，吉岡　勝，小野寺　宏

要旨：デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の進行例の多くは排便障害を伴い，しばしば腹部膨満をきたしその管理に難儀することがある．今回，DMDの剖検例6症例の外肛門括約筋について組織学的に検討した．その結果，横紋筋線維の脱落と間質の線維化像が観察され，肛門の開口障害の存在が示唆された．このような観察結果から，高度な排便障害を来したＤＭＤ例に対し人工肛門造設術を施行し好結果を得た．積極的に考えてもよい一つの治療法として報告した．

キーワード：デュシェンヌ型筋ジストロフィー，外肛門括約筋，排便障害，人工肛門造設術

Key words: Duchenne muscular dystrophy, external anal sphincter, ileus, colostomy

はじめに

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）における消化管の管理は，呼吸器系や循環器系の治療とともに日常的に求められるものであるが，腹部膨満症状あるいは排便障害などへの対応に苦慮することも多い．今回，外肛門括約筋の組織学的な観察結果から，高度な排便障害をきたしたDMD症例に対し，人工肛門造設術を施行し好結果を得たので報告する．

対象と方法

外肛門括約筋の組織像

DMDの6症例（いずれも男性，表1に臨床症状の概略を示した）について，剖検時に採取された肛門部のホルマリン固定，パラフィンブロックから，H.E.およびMasson's trichrome染色標本を作製し，そこに含まれる横紋筋組織について光学顕微鏡下に観察した．対照症例として，急性脳炎で死亡した50才男性例の同部位を用いた（図1）．

表1

症例	年齢	死因，死亡時体重	栄養	排便障害	その他
1	18	窒息，33kc	経口	緩下剤	精神発達遅滞，人工呼吸器使用
2	23	術後腹膜炎、25kg	経口	下剤，浣腸	胃瘻造設術後，人工呼吸器使用
3	31	CO_2ナルコーシス，40kg	中心静脈栄養	下剤，浣腸	
4	32	心筋症，44kg	経管栄養	下剤，浣腸	胃瘻，人工呼吸器使用
5	35	無酸素脳症，39kg	経口	下剤，浣腸	人工呼吸器使用
6	36	急性腹症，21kg	経口	下剤，浣腸	上腸管膜静脈閉塞，人工呼吸器使用

人工肛門造設術の実施例

35才の男性で臨床的にDMDと診断された症例である．兄に類症あり．16才頃よりしばしば麻痺性イレウス様症状が出現していた．24才時よりNIPPVを行うようになったが，腹部膨満が増強することにより呼吸機能の弊害が顕現化したことから，27才時に気管切開術が施行され人工呼吸器が装着された．一時改善したかに見えたが，イレウス様症状は続き種々の薬剤にも抵抗したことから，腹部のマッサージが併用されるようになった．これも徐々にエスカレートし，週2回，排便の日が決められ30－40分の腹部マッサージで便を押し出すまでになり，このために便は柔らかい泥状にコントロールされなければならなかった．経口摂取は可能で摂取量にも低下はなかったが体重減少が目立ってきたことから，本人及び家族の承諾を得た上で全身麻酔下でＳ状結腸に人工肛門造設術を施行した．術後のトラブルもなく12ヶ月を経た現在，腹部膨満感は消失し排便もスムースとなった．本人も排便の苦痛から解放され，手術を歓迎しており，徐々に体重も回復してきている（図2，3）．

結　果

6例のDMD例で程度の差はみられたものの，いずれにも共通した組織像は，筋線維は疎になり，筋線維周囲のendomysiumおよびperimysiumには弾性線維を含む膠原線維の増加が目立った．残存する筋線維には大小不同が顕著で，中心核を有する線維やオパーク線維がみられ筋原性の変化を示すものであった．炎症性の細胞浸潤像や血管病変は見られなかった，年齢が若いほど変化の程度は軽微である傾向が見られたが，筋線維が比較的残存していた18歳の症例でも間質線維の増加傾向は明らかであり，筋線維には筋原性の変化も観察された（図4）．

国立病院機構西多賀病院神経内科
（連絡先）髙橋俊明　国立病院機構西多賀病院神経内科
〒982-8555　仙台市太白区鈎取本町２丁目１１番１１号
電話　022-245-2111
FAX　022-243-2530
E-mail ttoshi@nishitaga-hp.go.jp

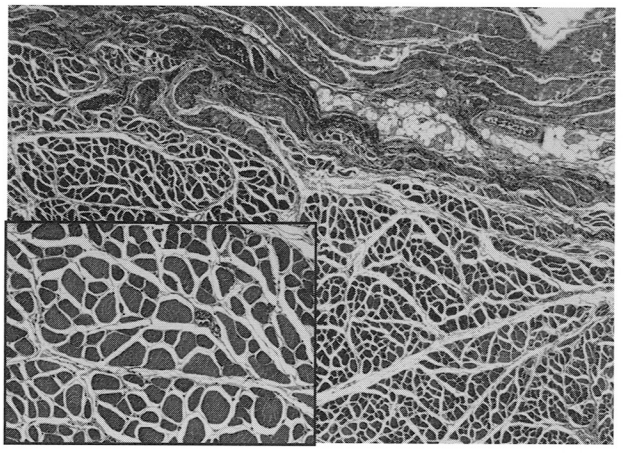
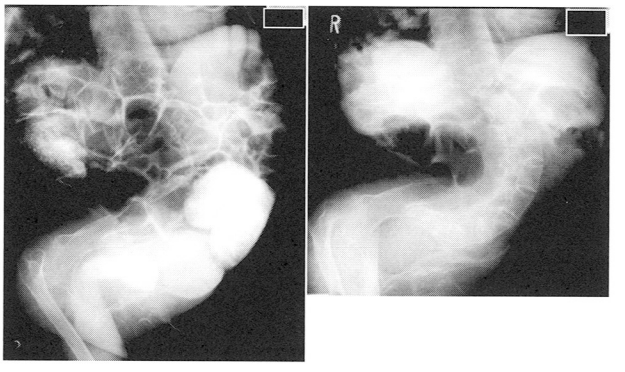


図1：正常対象例（50才，男性）平滑筋（内肛門括約筋）の直下にみられる横紋筋組織（外肛門括約筋）の筋線維は密に配列し，endmysiumの膠原線維は目立たない．枠内は強拡大像である．



術直前　　7ヶ月後

図2：人工肛門造設術前後の腹部X線写真を示す．ガス像の減少が明らかである．

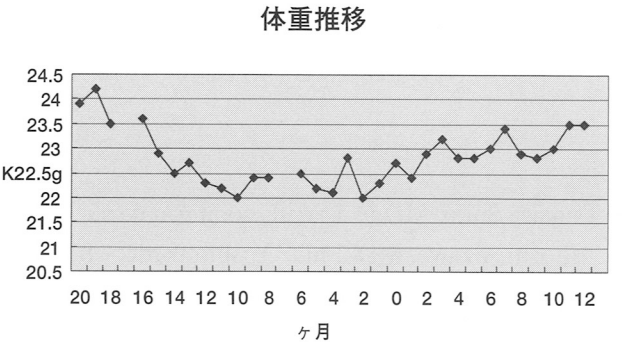


図3：体重増加傾向も認められた．

前述した外肛門括約筋に見られた組織学的な変化から，肛門の開口障害が排便困難症の原因の一つになっているものと考えた．このような観察結果に基づきDMDの排便障害に対して人工肛門を造設した．術前に腹壁の支持力の弱さが懸念されたものの，その後に弊害もなく1年を経過しており，好結果を得たと判断される．この方法がDMDの排便困難症に対して治療を考えるときの一つの選択肢になり得るものと考える．

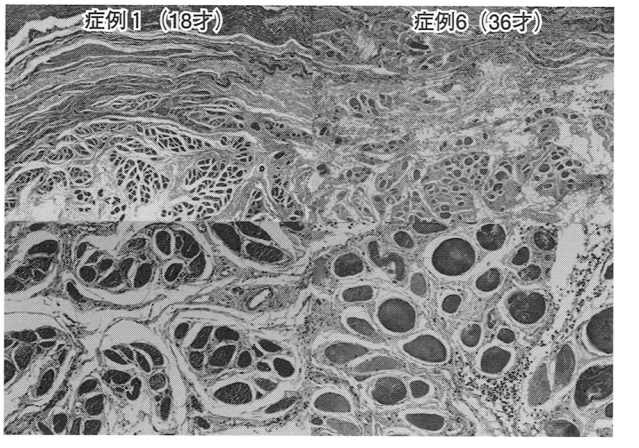


図4：DMDの2症例の外肛門括約筋を示す．大小不同の目立つ筋線維が豊富な膠原線維によって取り巻かれている．下段はそれぞれの強拡大像である．

考　察

今回検索した筋組織は，肛門管の粘膜下に位置した横紋筋組織であることから，外肛門括約筋に相当すると判断される[1]．DMDにおける外肛門括約筋は，胸鎖乳突筋を除く他の頭部の筋肉と同様，障害されにくい横紋筋とされてきた[2]．しかし，今回の観察結果では，程度の差はあれ早期より外肛門括約筋に筋原性の変化のあることが示された．日常の診療中で，排便障害に対して施行される摘便の際，DMD患者においてしばしば肛門周囲の硬い圧迫感を感じることがある．これが本研究のきっかけになったことでもあるが，横紋筋の障害に伴って生じた線維成分の増加が肛門開口部の柔軟性の低下をきたし，便の通過障害に影響し，DMDにみられる排便障害の一因になるものと考えた．

文　献

1) NR Borley. Anal canal. in Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice. ed. by S. Standring. 39th ed Elsevier 2005. pp1205-1211

2) AG Engel. Disease of muscle (myopathies) and neuromuscular junction. in Cecil Textbook of medicine. ed. by JB. Wyngaarden, LH. Smith. 18th ed. W.B. Saunders comp. 1988. pp2272-2275

Myotonic dystrophy type 2in Japan: ancestral origin distinctfrom Caucasian families

Tsukasa Saito, MD,[1,3] † Yoshinobu Amakusa, BS,[2] † ; Takashi Kimura, MD, PhD,[1] OsamuYahara, MD, PhD,[1] Hitoshi Aizawa, MD, PhD,[3] Yoshio Ikeda, MD, PhD,[4,5] John W. Day, MD, PhD,[4,6] Laura P.W. Ranum, PhD,[4,5] Kinji Ohno, MD, PhD,[2] and Tohru Matsuura, MD[2]

Abstract

Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is caused by expansion of a tetranucleotide CCTG repeat in intron 1 of the ZNF9 gene on chromosome 3q21. All studied DM2 mutations have been reported in Caucasians and sharean identical haplotype suggestinga common founder. We identified a Japanese patient with DM2 and showed that the affected haplotype is distinct from the previously identified DM2 haplotype shared among Caucasians.These data strongly suggest that DM2 expansion mutations originate from separate founders in Europe and Japan,and are more widely distributed than previously recognized.

Keywords: Myotonic dystrophy type 2,CCTG tetranucleotide repeat expansion, founder haplotype

Introduction

Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is an autosomal dominant, myotonic multisystemic disorder caused by the expansion of a tetranucleotide CCTG repeat in intron 1 of the zinc finger protein 9 (*ZNF9*) gene on chromosome 3q21 [1]. The size of expanded allelesis extremely variable, ranging from 75 to 11,000 repeats, with a very large mean of 5,000 CCTG repeats. Because of this unprecedented size and somatic heterogeneity, molecular diagnosis of DM2 is complicated. DM2 is also clinically variable, described as proximal myotonic myopathy (PROMM) [2],proximal myotonic dystrophy (PDM) [3], or "myotonic dystrophy with no CTG expansion" [4]. Further studies suggestedthatall genetically confirmed DM2 patients arosefrom a single ancestral origin [5, 6]. No DM2 mutation, to date, has been identified in sub-Saharan or East-Asian populations [7].Herein, we report the first Japanese family witha DM2 mutation.

From the [1]Department of Neurology,National Dohoku Hospital, Asahikawa, Japan; [2]Division of Neurogenetics and Bioinformatics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; [3]Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan; [4]Institute of Human Genetics, Departments of [5]Genetics, Cell Biology, and Development, and [6]Neurology, University of Minnesota, Minneapolis, MN. † Both authors have contributed equally to the work.

Address: correspondence to Dr. Matsuura, Division of Neurogenetics and Bioinformatics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan
Tel: +81-52-744-2447, Fax: +81-52-744-2449
E-mail: tohrum@med.nagoya-u.ac.jp

Case report

A 59-year-old Japanese woman was admitted to our hospital forweakness of all four limbs that had progressed slowly for more than 12-years. There was no complaint of muscle pain or stiffness. At age 47, she developed type 2 diabetes mellitus. At age 52, she had a rightposterior subcapsular cataractextracted.There was no known consanguinity or genetic admixture with other ethnicities in her family. Herfather and mother had no history of muscle weaknessbefore having died at ages 67 and72 years, respectively. There was a history of undiagnosed muscle disease in her brother and sister, but they wereunavailable for examination.Her two childrenwere asymptomatic.

Neurologically, this patient had normal language, speech and cognition on routine clinical evaluation. She showed mild facial weakness and temporal wastingas well asweakness and -4-atrophy of sternocleidomastoid muscles. Motor examination revealed predominantly proximalmuscle weakness and atrophy in all limbs. Grip myotonia was present,but percussion myotonia was not elicitable. Tendon reflexes were present buthypoactive and sensation wasintact. Serum creatine kinase was 99 IU/L (normal range: 45-163 IU/L), and serum IgG level was slightly decreased to 828 mg/dl (normal range: 870-1700 mg/dl). Electrocardiogram revealedcomplete right bundle branch block and Holter monitoringdetected premature ventricular contractions.Electromyography showed small motor unit potentials with early recruitment and myotonic discharges in all muscles examined. Nerve conduction studies were normal. Muscle CT revealed diffuse muscle atrophy in the trunk and proximally in all limbs, whereas forearm and distal leg muscles were well preserved. T2-weighted brain MRI demonstrated diffuse periventricular white matter hyperintensities without significant cerebral atrophy.NoCTG expansion in the *DMPK* geneassociated with myotonic dystrophy type 1 (DM1) [8]was detected.

Materials and methods

Mutation Analysis

Blood samples were obtained from the patient and her family members with informed consent approved by the institutional review boards of the National Dohoku Hospital and the Nagoya University Graduate School of Medicine for human research. Highmolecular weight genomic DNA was extracted by a standard procedure. PCR products across the DM2 repeat(marker CL3N58) in the first intron of the *ZNF9*[1] were analyzed by capillary electrophoresis using an automated DNA sequencer (ABI 310A Genetic Analyzer; Applied Biosystems). For detection of the DM2 CCTG expansion, Southern blot analysis and therepeat-primed PCRassay using an oligonucleotide primed within the DM2 CCTG repeat were performed as -5-described elsewhere [1, 9, 10].

Haplotype analysis

To investigate the ancestral origin of Japanese DM2, we performed a haplotype analysis of our patient ┘s family.We genotyped available family members(the patient, her spouse and two children)for the previously described microsatellite markers: CL3N83; CL3N95; CL3N96; CL3N59; C3N116; CL3N117; CL3N118; CL3N119 [6] and a single nucleotide polymorphism (SNP): rs1871922, which is identical to TSC873597 in the report by Bachinski and colleagues [5].We also analyzed three unrelated Caucasian DM2 DNA samples sharing the identical core haplotype as controls [6].PCR products for all microsatellite markers were analyzed and the SNP genotyping was performed by PCR amplification followed by restriction enzyme digestion (*Hae*III).The data was compared to the consensus Caucasianhaplotypes reported in the previous report [6].

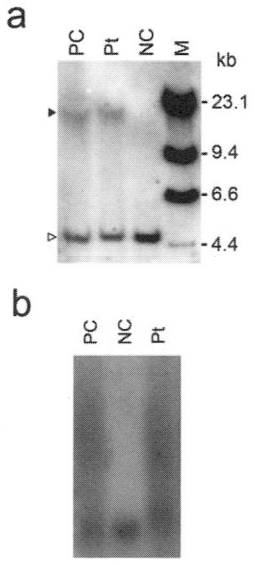
Results

Mutation analysis

PCR-amplification ofthe DM2repeat detected a single normal allele at 228bp.To determine if this patient also had adisease allele too large to be amplified by PCR, Southern analysis was performed and showed an expanded DM2-mutant allele of 18.1kb, corresponding to approximately3400 CCTG repeats, as well as a normal allele of 4.5kb (Fig.1a). The repeat-primed PCR assay also showed a smearPCR product, confirming the presence of DM2 CCTG expansion (Fig. 1b).

Haplotype analysis

As shown in Fig.1c, we found that this patient has an expansion-associated haplotype distinct from that commonly found in Caucasian DM2 patients [5, 6], indicating a differentancestralorigin. Although a short common haplotype, less than 130 kb, between CL3N59 and rs1871922, is still possible, a telomeric recombination between the mutation and the SNP (11kb telomeric of the mutation) is unlikely.



c

Location (kb)	Marker	Our pedigree	Caucasian haplotype B	Caucasian haplotype A	Caucasian haplotype C
273	CL3N83	191	189	195	185
241	CL3N95	224	222	222	212
240	CL3N96	159	159	159	157
119	CL3N59	129	149	149	141
0	DM2 repeat	exp.	exp.	exp.	exp.
11	rs1871922	A	C	C	C
74	CL3N116	222	222	222	222
103	CL3N117	239	235	235	235
127	CL3N118	227	221	221	221
216	CL3N119	220	234	230	230

Fig.1a Southern blot analysis of myotonic dystrophy type 2 (DM2). A closed arrowhead points to expanded alleles in DM2. M:λDNA/*Hind* III marker; NC: normal control; Pt; our patient showing an 18.1-kb expanded allele as well as a normal allele, PC: a Caucasian positive control with a DM2 expansion (17.5kb).

Fig. 1b Repeat-primed PCR analysis. Expanded CCTG repeats are detected as a continuous characteristic ladder in the patient (Pt) and positive control (PC) lanes,the size of which exceeds the range in the normal control (NC)..

Fig. 1c Comparison of DM2-affected haplotypes between Japaneseand Caucasian DM2 families. Genotypes shared amongCaucasianhaplotypes are shaded. The distance of each marker from the DM2 CCTG repeat expansion ("exp") is denoted onthe left.

Discussion

Consistent with the typical DM2 phenotype [7, 10, 11],our patient clinically showedacombination of adult-onset proximal muscle weakness and myotonia. To our knowledge, this is the first DM2 patient identified from an East-Asian population [7].Although DM2mutations were reported in non-European populations including Morocco, Algeria, Lebanon, Afghanistan and Sri Lanka [7, 11],all reported DM2 patients were considered to originatefrom a single common founder because they shared an identical haplotype [5, 6].Our data have implications for molecular genetic diagnostics and counseling of East-Asianpatients with the DM clinical phenotypeand their families, as well as providing insight into the evolution of this complex disease. Physicians and genetic counselors should be aware that DM2 exists in non-Caucasianpopulations. Further epidemiologic studies, especially collection of additional non-CaucasianDM2 patients, will be of interest. It will also be of value to determine whether DM2 patients of different ethnic backgrounds originated from separatefounders and whether they have unique clinical features and differences in genetic instability.

Acknowledgements

We are grateful to our patient and her family for participating.This study was supported by research Grants-in-Aidfrom the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (17A-1, 17A-8) (K.O., T.K), Takeda Science Foundation, Japan (K.O., T.M.), Sankyo Foundation of Life Science, Kato Memorial Trust for Nanbyo Research, Nagono Medical Foundation, Nitto Foundation, Japan Brain Foundation, Japan (T.M.).

The experiments performed comply with current legislation in Japan

References

1. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML,Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LP (2001) Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. Science 293:864-867
2. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT 3rd(1994) Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. Neurology44:1448-1452
3. Udd B, Krahe R, Wallgren-Petterson C, Falck B, Kalimo H (1997) Proximal myotonic dystrophy: a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes? Neuromuscul Disord 7:217-228
4. Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. (1994) Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. Ann Neurol 35:269-272
5. Bachinski LL, Udd B, Meola G, Sansone V, Bassez G, Eymard B, Thornton CA, Moxley RT, Harper PS, Rogers MT, Jurkart-Rott K, Lehmann-Horn F, Wieser T, Gamez J, Navarro C, Bottani A, Kohler A, Shriver MD, Sallinen R, Wessman M, Zhang S, Wright FA, Krahe R (2003) Confirmation of type 2 myotonicdystrophy$(CCTG)_n$ expansion mutation in patients with proximal myotonic myopathy/proximal myotonic dystrophy of different European origins: Asingle shared haplotype indicates an ancestral founder effect. Am J Hum Genet 73:835-848
6. Liquori CL, Ikeda Y, Weatherspoon M, Ricker K, Schoser BGH, Dalton JC, Day JW, Ranum LPW (2003) Myotonic dystrophy type 2: Human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract. Am J Hum Genet 73:849-862
7. Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum LPW, Bassez G, Kress W,Schoser B, -9-Moxley R (2006) 140th ENMC International Workshop: Myotonic dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. Neuromuscul Disord 16:403-413
8. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juvonen V, Johnson K; Harper PS, Shaw DJ, Housman DE (1992) Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell 168:799-808 (erratum 69:385)
9. Furuya H, Yamada T, Ikezoe K, Ohyagi Y, Fukumaki Y, Fujii N (2006) An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using a Mupid-2 Mini-Gel electrophoresis unit. J Biochem Biophys Methods 68:139-143
10. Day JD, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, Schneider C, Koch MC, Beilman GJ, Harrison AR, Dalton JC, Ranum LPW (2003) Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. Neurology60:657-664
11. Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum L, Day J, Bassez G, Ricker K (2003)Report of the 115th ENMC Workshop: DM2/PROMM and other myotonic dystrophies: 3rd workshop. Neuromuscul Disord 13:589-596-10-2.

筋強直性ジストロフィー患者における不整脈診療の経験

下山　良二

要旨：1995年から2005年の間に当院で経験した筋強直性ジストロフィー（MyD）症例における不整脈診療の経験について報告した．徐脈性不整脈に対してペースメーカーの植え込み同意が得られずに死亡した2症例を認めた．一方心房粗動，心室頻拍の症例についてはカテーテルアブレーションにより不整脈の根治が得られた．ＭｙＤの不整脈管理においてはカテーテルアブレーションが可能な循環器専門施設との連携が必要であると思われた．

はじめに

筋強直性ジストロフィーの多臓器障害の一つとして心病変がある．その中でも刺激伝導障害や致死性不整脈は突然死の原因と考えられているが，これらについての確立された治療基準は示されておらず，診療に難渋することも多い．
今回，当院でのＭｙＤにおける不整脈の経験を報告し考察を行う．

方　法

1995年から当院で経験した重篤な不整脈症例について以下の観点で報告し検討する．
1．当院入院中の死亡原因からみた不整脈
2．カテーテルアブレーションが有効であった頻拍性不整脈の症例

結　果

1．当院入院中の死亡原因からみた不整脈
1995年から2005年現在までのＭｙＤ患者の死亡例は12例であり男性8例，女性4例で年齢は38歳から62歳にわたる．死亡原因をみると呼吸不全4例，呼吸器感染症4例，突然死1例，悪性腫瘍（大腸癌・転移性肝癌）1例に加え，徐脈性不整脈にてペースメーカーの適応と判断されたが実際に施行されず，このことが死因に関与すると推定される例が2例見られた。 完全房室ブロックの54歳女性例では夜間酸素飽和度の低下を伴い酸素投与を行っていた．嚥下障害，誤嚥性肺炎にてＩＶＨ管理であった．生下時より精神発達遅滞を伴い，家族よりペースメーカー植え込みの同意が得られなかった．もう一例の高度徐脈をきたした57歳女性例では嚥下障害，誤嚥性肺炎によりＩＶＨ管理でありミニトラック使用，酸素投与を行っていた。知能低下も進行しており，家族より気切人工呼吸及びペースメーカーの植え込みの同意が得られなかった． その他の死亡例においてペースメーカー植え込みが施行された例はなかった．

2．カテーテルアブレーションが有効であった頻拍性不整脈の症例
症例1：男性　　1951年生　障害度分類4
家族歴　父親が67歳で突然死，弟と妹もＭｙＤ
発症，30歳で把握ミオトニアを自覚．
1998年（47歳）ホルター心電図にて心室頻拍4箇所，10連発3ヶ所，9連発1ヶ所を認めた．
治療を要すると判断しメキシチレンを投与した．
2000年（48歳）ホルターにて2分間の心室頻拍が記録される．トイレにて気分不快を自覚した．
2003年（51歳）9月，当院への社会的入院時に心室頻拍発作を発症．約1時間30分持続し胸痛・冷汗を伴った（図1）．11月他院の循環器科に転院し，電気生理学的検査及びカテーテルアブレーションが施行された.心室頻拍誘発検査にて心室頻拍が誘発され，脚枝間リエントリー性心室頻拍と診断された．右脚に対してカテーテルアブレーションにより右脚ブロックが作成され心，室頻拍誘発試験で心室頻拍は誘発不能となる．刺激伝導系の障害は進行性であることが予測されるためにペースメーカー植え込み術を施行された．その後患者は心室頻拍によると思われる症状を示さない図2にカテーテルアブレーション後の心電図所見を示す．
症例2：女性　1966年生　障害度分類4
26歳で筋力低下を自覚した．
1997年（30歳）より一過性心房粗動を認めた．僧帽弁閉鎖不全もありフロセミド，アスピリンを投与して経過観察．2000年から2002年にかけてホルター心電図では心房粗動を認めず投薬を中止した．
2003年（37歳）より持続性の心房粗動を認め，労作時の息切れが生じた．ジソピラミドを投与するも2：1伝導は持続し，最大心拍数163/分で無効と判断しジソピラミド中止，アスピリン投与にて経過観察とした．
2005年（38歳）7月，他院にて心房粗動に対するカテーテルアブレーションが施行された．
右房内に下大静脈-三尖弁輪間峡部を回路とする心房粗動と判定され，粗動回路を焼灼して粗動停止する．根治と診断され無投薬にて退院となった． カテーテルアブレーション

国立病院機構松江病院　リハビリテーション科
〔〒690-8556 島根県松江市上乃木 5-8-31〕

後，患者は動作時の息切れを訴えない．図3，図4にそれぞれ症例に2のカテーテルアブレーション前・後の心電図を示す．

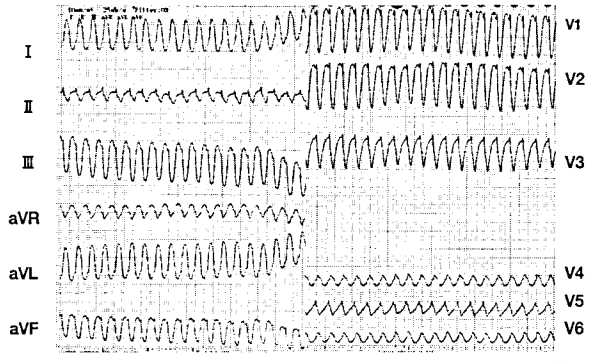


図1　症例1 心室性頻拍発作時
心拍数204/分，左脚ブロック型の心室頻拍

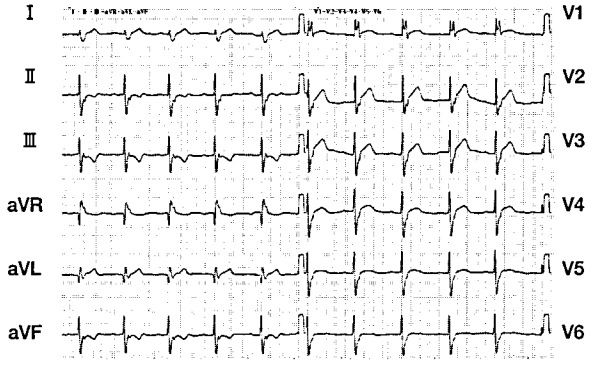


図2　症例1　カテーテルアブレーション後
洞性脈，一度房室ブロック，右脚ブロック
心拍数60/min，PR間隔240msec，QRS幅　172msec

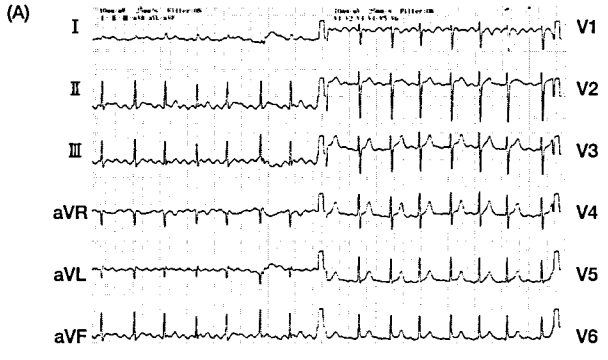


図3　症例2　心房粗動
(A) 心拍数　85/min
(B) 頻拍発作時　2:1伝導，心拍数174/min

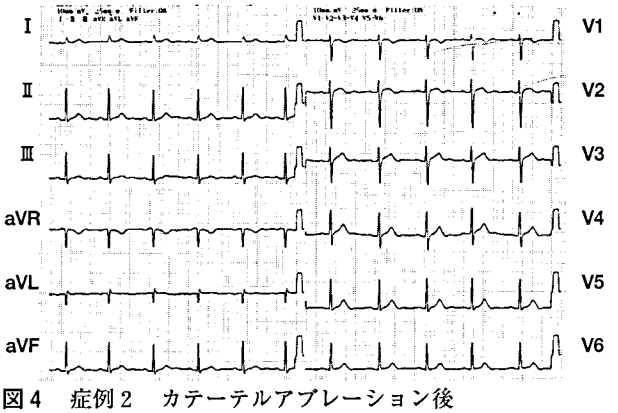


図4　症例2　カテーテルアブレーション後
洞性脈
心拍数64/min，PR間隔188msec，QRS間隔108msec

考　察

当院での死亡例（高度房室ブロック，徐脈）のような全身状態の悪化した例でのペースメーカーの適応判定には病態・予後を考慮し有用性の検討を行う必要があると思われた．

症例1では心室頻拍の治療でメキシチレン投与を行っていたが，クラス$_{\text{c}}$に属する抗不整脈剤は催不整脈作用を持つとされ，メキシチレンもクラス$_{\text{c}}$に属しており，心室頻拍の抑制に有効に作用していなかったとも思われる．

Merinoら[1]は，wide QRS complexの心室頻拍は束枝リエントリーが関与している疑いが強く，カテーテルアブレーションで容易かつ有効に治療できると述べている．本例でも抗不整脈剤を使用することなく心室頻拍の症状を来すことなく経過しており，患者QOLの向上に有益であったと思われる．

MyDにおける心房粗動のカテーテルアブレーションの報告は，佐藤ら[2]の発作性心房細動と非持続性心室頻拍を合併する例に両者に対するカテーテルアブレーションを行った報告があるが，その他の報告は少ない．心房粗動における一般のカテーテルアブレーションの適応は粗動発作時に血行動態の悪化，薬物治療抵抗性，長期の薬物療法によるＱＯＬの低下などがある．MyDは自覚症状の訴えが乏しいことが多いが，症例2では労作時の息切れがありかつ薬物治療が無効であることからカテーテルアブレーションの適切な症例であると思われた．

症例1の心室頻拍に対しカテーテルアブレーションを施行された例では，高度の刺激伝導障害およびＭｙＤの進行性の経過を考慮されペースメーカー植え込みとなった．症例2についても刺激伝導障害の発見のため，今後ともホルター心電図を定期的に施行する必要があると思われた．

今後のMyDの不整脈診療においてはカテーテルアブレーション等の高度な治療手技を持つ循環器専門家との連携が必要であると思われた．

文　献

1）Merino JL, et al. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy. Implication for

catheter ablation. Circulation 1998; 98: 54-46.
2）佐藤督忠,ほか. 頻脈性不整脈を主徴とした筋緊張性ジストロフィーの一兄妹例.心臓 1999; 31: 22-28.

筋緊張性ジストロフィーを合併した心房中隔欠損症・僧帽弁閉鎖不全症の手術例

A surgical case of atrial septal defect and Mitral Regurgitation with Myotonic Dystrophy

岩崎　美佳，枡岡　歩，許　俊鋭，朝野　晴彦，加藤　木利行
Mika IWAZAKI, MD　Ayumu MASUOKA, MD　Shunei KYO, MD
Haruhiko ASANO, MD　Toshiyuki KATOGI, MD

Key words: myotonic dystrophy, atrial septal defect, mitral regurgitation

はじめに

筋緊張性ジストロフィー症（myotonic dystrophy:MyD）は，まれな遺伝性筋変成疾患であり，手術適応のある心疾患を合併することがある．その心疾患に対する外科的治療は周術期における呼吸筋麻痺による呼吸障害や刺激伝導障害に伴う不整脈，開心手術中の低体温に伴う筋硬直などの様々な問題により，その外科的治療の適応外と判断されることが多い．今回我々はMyDを合併した心房中隔欠損症（atrial septal defect:ASD）・僧帽弁閉鎖不全症（mitral regurgitaion:MR）の手術例を経験したので報告する．

症　例

症例：40歳　男性

現病歴：2004年心雑音・繰り返す呼吸器感染を主訴に近医受診．ASD（二次孔欠損）・MRII°と診断されるが，全身倦怠感，筋力低下，繰り返す呼吸器感染症の原因疾患が不明のため，手術適応外とされた．その後筋萎縮症状が著明となり，筋緊張性ジストロフィーと診断された．自宅でのほぼ寝たきりの生活となり，咽喉頭筋群の筋力低下による誤嚥を繰り返し，胃瘻造設・経管栄養管理され，全身の浮腫などの心不全症状が進行するため，当院紹介受診となった．

家族歴：MyD患者なし

入院時現症：身長168.3cm，体重28.4kg（体表面積 1.22m²）．胸骨左縁第2肋間にLevine III/VIの収縮期雑音とII音の固定性分裂を聴取した．神経学的所見としてMyDの所見である胸鎖乳突筋の高度萎縮，上下肢遠位型筋萎縮，顔面筋萎縮，nasal voiceを認めた．

入院時検査所見：胸部X線上心胸郭比は50%で肺血管陰影の増加を認めた（図1）．心電図は洞調律で，右軸偏位，完全右脚ブロックが認められたが，PR間隔の延長は無かった．心エコー図検査では径16mmの二次孔欠損型のASDを認め，また前尖の逸脱を伴うMR III°を認めた（図2）．左室駆出率は56%であった．心臓カテーテル検査では心房レベルでの酸素飽和度のstep upを認め，体肺血流比は2.85，肺動脈圧は36/12mmHgであった．呼吸機能検査では%VC:19.3%，$FEV_{1.0\%\text{-}C}$:76.8%と重度の拘束性呼吸障害を認めた．術前より咽喉頭筋群の筋力低下による嚥下機能の低下あり，誤嚥性肺炎を繰り返していた．生化学検査にて炎症反応の上昇認めていたため，抗生剤を投与した．呼吸筋・咽頭筋群の筋力低下に関しては，術前より肺理学療法を導入し，誤嚥の発症予防に備えた．

以上から，MyDに合併したASD・MRと診断し，手術適応と判断した．しかし重度の拘束性呼吸障害を合併しており，開胸手術（胸骨正中切開）に伴う呼吸機能の低下を最小限にとどめるために胸骨部分逆L字型切開によるMICS法（minimally invasive cardiac surgery）にて手術を行う方針とした．

手術所見：麻酔導入はfentanyl 0.5mg，propofal 50mgにて導入し，筋弛緩薬はpancuronium 4mgを投与した．麻酔導入・気管内挿管はスムースであった．維持麻酔薬としてfentanyl，isoflurane を使用した．第二肋間での胸骨逆L字切開にて開胸し，当初末梢動静脈からのカニュレーションにて人工心肺を確立する予定であったが，上行大動脈を含め術野からのカニュレーションが可能であった．低体温や高カリウム血症が筋硬直や痙攣を惹起するとの報告があり，本症例では，中等度低体温・心室細動下にて手術を施行した．右房切開を加えASDは二次口欠損型で径約20mmであることを確認，左房へは心房中隔欠損孔を拡大するように経心房中隔にてアプローチし，僧帽弁前尖の広範囲な逸脱が僧帽弁逆流の主因と判断し，人工弁置換術の方針とした．後尖を温存し25mm SJM®弁にて人工弁置換をおこなった．拡大したASDをDucron patchにて閉鎖，人工心肺からの離脱はスムースであった．

所属：埼玉医科大学国際医療センター小児心臓外科
住所：埼玉県日高市山根1397-1

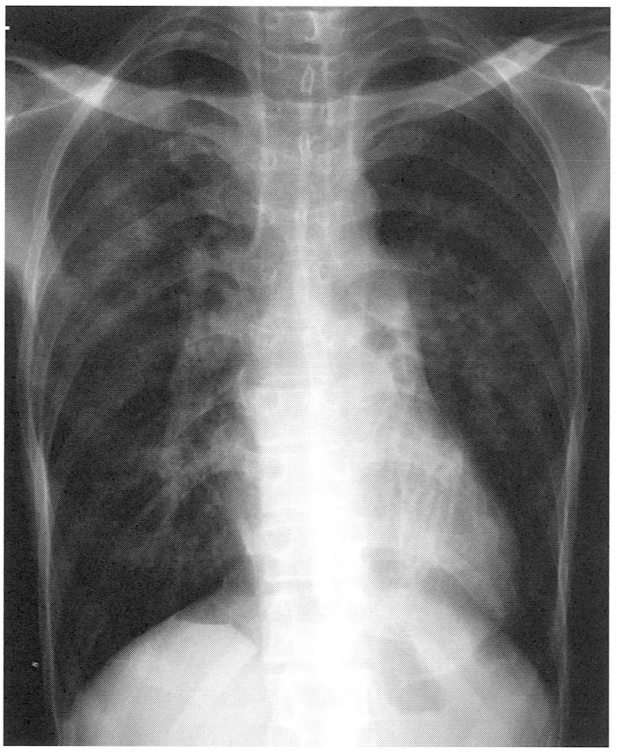


図1　術前胸部レントゲン：両側肺野に鬱血像を認めた．CTR60%

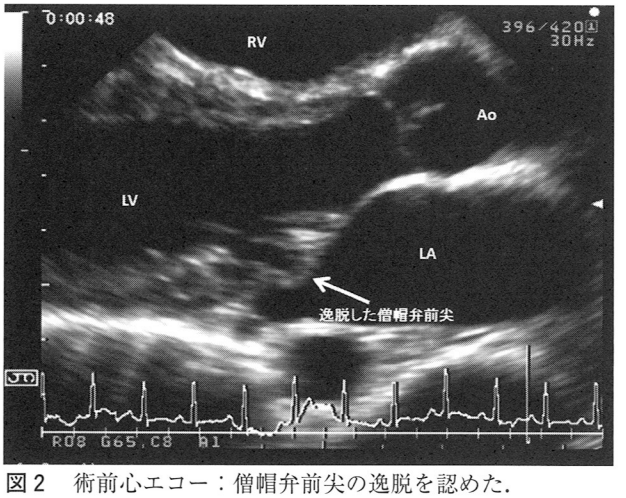


図2　術前心エコー：僧帽弁前尖の逸脱を認めた．

術後経過：気管内挿管のまま集中治療室へ帰室．覚醒は順調であったが，自発呼吸が浅く，術後2日間の人工呼吸器による補助呼吸後，気管チューブを抜管した．しかし，術前より認めていた唾液による誤嚥が多く，また無気肺を合併したため，術後3日目に再挿管を施行した．その後抜管は困難と判断しセルジンガー法による気管切開を行った．術前の心電図は洞調律であったが，術後，心房細動となった．血行動態安定していたため，ワーファリン・ジギタリス内服のみ行った．また，皮下脂肪がほとんどないため，胸骨ワイヤーが突出してしまい，衣服との摩擦により容易に表皮剥離をきたし，胸部正中創の感染を認め，同部よりMRSA検出された．大胸筋を使用する筋皮弁も検討されたが，筋萎縮強いために断念した．そのため創部治癒まで約9ヶ月要したが，全身状態は良好に経過した（図3）．

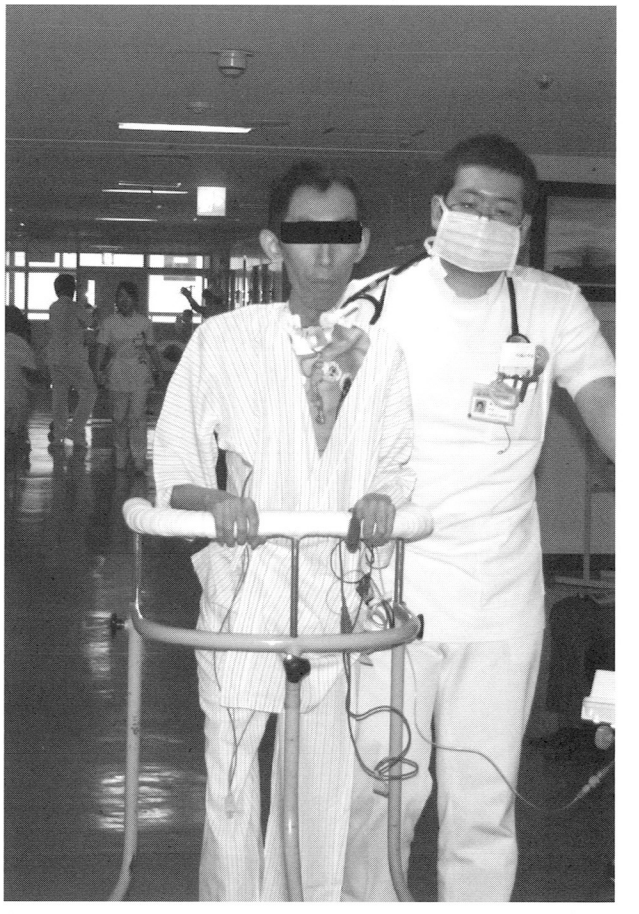


図3　術後のリハビリ：術後2ヶ月目．歩行リハビリも可能となった．

考　察

MyDは，罹患率が10万人に数人程度のまれな遺伝性系統性疾患である．遺伝形式は常染色体優性遺伝を示し，筋硬直および顔面や全身の筋萎縮，白内障，若禿，性腺萎縮，内分泌機能障害，精神異常などの多彩な症状を示す[1]．好発年齢は青・思春期前後といわれている．本症の診断には筋緊張現象，特異な筋萎縮分布，特に胸鎖乳突筋の選択的萎縮を含めた多系統病態を有する．このようなMyDを合併した症例に対し心臓手術を施行した報告は3例であった．症例は心房中隔欠損閉鎖術2例・心房中隔欠損閉鎖術と肺動脈弁交連切開術施行例1例であった．本症例のように複数の心疾患を有し，複数の術式を施行した報告例はなかった[2][3][4]．

MyD合併症例に開心術を施行する場合，周術期に，循環系・呼吸系の異常，筋弛緩剤に対する筋硬直などさまざまな問題が考えられ注意が必要である．循環系の異常としては刺激伝道系の異常が多いとされ，P波の増高・R-R間隔の延長・陰性T波・心房細動や心房粗動が認められることもある[1]．さらに，完全房室ブロックによるStokes-Adams発作を生じた例も報告されている[5]．本症例では，術前は洞調律であったが，周術期より心房細動を認めた．尿量・血圧とも

に維持されていたため，薬剤誘発性の不整脈の発生を懸念し，ワーファリン・ジギタリスのみ使用した．

手術に際しては，体外循環中の低体温や高カリウム血症が全身の筋硬直や痙攣を惹起するとの報告があり[3]，本症例では，中等度低体温管理を行い，高カリウム心筋保護液使用を回避するための心室細動下手術を施行することにより筋硬直などの合併症を防ぐことができた．

術前より呼吸障害を認めている症例では，心臓手術後，しばしば呼吸機能が問題となる[6][7]．術前の呼吸機能検査での異常は，肺活量の減少が多く，特に呼吸予備量の減少が著しいとされている[8][9]．

術後には，麻酔薬・鎮痛薬による肺胞低換気，喉頭筋不全による気道閉塞，咳反射の減弱，無気肺，誤嚥性肺炎などを生じやすい[13]．したがって，これら合併症予防のため慎重な呼吸管理が必要である．本症例では，術前より重度拘束性呼吸障害（呼吸機能検査では%VC:19.3%，$FEV_{1.0\%\text{-}G}$:76.8%)を認めており，開胸手術（胸骨正中切開)に伴う呼吸機能の低下を最小限にとどめるために胸骨部分逆L字型切開によるMICS法にて手術を行った[14][15]．術後，覚醒は順調であり，術後2日間の人工呼吸器による補助呼吸後，気管チューブを抜去した．血中CO_2濃度は維持できていたが，術前より咽喉頭筋萎縮に伴う嚥下障害あり，術後も唾液の誤嚥による無気肺を呈し，再挿管・気管切開を必要とした．その後，呼吸訓練を行い，人工呼吸器からの離脱は可能であった．MICS法により術前と同程度の肺機能は維持されていたが，術前より認めていた嚥下障害による誤嚥に対し，術後約7ヶ月間ミニトラック®を必要とした．

また，皮下脂肪が少ないため創感染部の治癒遅延を認めた．全身に筋萎縮があるために筋皮弁が施行できず，保存的治療しか行えなかった．創部治癒までにかなりの時間を要したが，全身状態は良好であり，現在は紹介病院にてリハビリ継続中である．

文　献

1）Pruzanski W : Myotonic dystrophy : a multisystem disease : report of 67 cases and review of the literature. Psyshiat Neural Basel 149 : 302, 1965

2）Tanaka M, Tanaka Y : Cardiac anesthesia in a patient with myotonic dystrophy. Anesthesia 46 : 462, 1991

3）Sakai T, Miki S, Ueda Y et al : Warm heart operation in a patient with myotonic dystrophy, Ann Thorac Surg 62 : 1203, 1996

4）軸屋智昭，島田知則，平松祐司ほか：筋緊張性ジストロフィー症を合併した心房中隔欠損症の手術例．胸部外科53 :496 − 499, 2000

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

6）Castano J, Pares N : Anesthesia for major abdominal surgery in a patient with myotonia dystrophica. Br J Anaesth 59 : 1629, 1987

7）Aldridge LM : Anaesthetic problems in myotonic dystrophy. Br J Anaesth 57 : 1119, 1985

8）Carroll JE, Zwillich CW, Weil JV : Ventilatory response in myotonic dystrophy. Neurology 27 : 1125, 1977

9）稲田　豊，藤田昌雄：筋緊張性症候群．最新麻酔科学，下巻，克誠堂出版，1984

10）奥村福一郎：心臓・血管麻酔ハンドブック，p29 − 54, 1992

11）池田一雄，森　秀麿，杉野式康：心筋症と換気障害を伴った筋緊張性ジストロフィー症の麻酔経験．臨床 12 : 679, 1982

12）西陰三郎，山口佳晴，井上荘三郎：筋緊張性ジストロフィー症の麻酔について．麻酔 26 : 1648, 1977

13）日浅友希，河野昌史，謝　宗安ほか：筋緊張性ジストロフィー患者における周術期管理．神経内科60, p405 − 410, 2004

14）枡岡　歩，許　俊鋭，朝野晴彦ほか：経皮的心肺補助装置を用いた埼玉医大式MICSシステムの臨床的有効性・安全性に関する研究－胸骨正中切開開心術およびHeart Port法との比較－　日本外科系連合学会誌　第26巻，1114 − 1120，2003

15）尾本良三，許　俊鋭ほか：低侵襲心臓外科手術，第2版，診断と治療社，東京，p170 − 178，2002

おわりに

筋緊張性ジストロフィー症（myotonic dystrophy:MyD）は，まれな遺伝性筋変成疾患であり，手術適応のある心疾患を合併することがある．その心疾患に対する外科的治療は周術期における呼吸筋麻痺による呼吸障害や刺激伝導障害に伴う不整脈，開心手術中の低体温に伴う筋硬直などの様々な問題により，その外科的治療の適応外と判断されることが多く，また，その手術報告も非常にまれである．

今回我々はMyDを合併した心房中隔欠損症（atrial septal defect:ASD）・僧帽弁閉鎖不全症（mitral regurgitaion:MR）に対し，胸骨部分逆L字型切開によるMICS法（minimally invasive cardiac surgery）を用いることにより，術後の呼吸機能の低下を最低限に維持できた症例を経験したので報告する．

PERIPHERAL NEUROPATHY IN MYOTONIC DYSTROPHY: ELECTROPHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL STUDY

T Makino, M Higaki, C Watanabe

Abstract

To investigate the characteristics of peripheral neuropathy in Myotonic Dystrophy (MyD), 21 patients with MyD were studied electrophysiologically and 6 patients were studied pathologically. We also correlated electrophysiological parameters with clinical findings. 15 patients exhibited abnormalities in nerve conduction study. The neuropathy was not correlated with clinical findings. Pathological study disclosed features of both axonal regeneration and focal demyelination-remyelination. We concluded that peripheral neuropathy might be another multisystemic manifestations of MyD.

Key Words: myotonic dystrophy, peripheral neuropathy

Introduction

Myotonic dystrophy (MyD) is a multisystem disease with muscular, endocrine, ocular, cardiac and cognitive impairment. The genetic defect is amplified CTG trinucleotide repeat in the 3'-untranslated region of a protein kinase gene on chromosome 19q13.

Polyneuropathy in MyD has been reported several times [1-12]. The primary involvement of peripheral nerves is still controversial and the relationship to the clinical features is unknown.

The aim of our study is to assess the electrophysiological and pathological characteristics of peripheral nerve involvement in MyD and to investigate the relation to clinical findings.

Subjects

Twenty-one patients with MyD (11 men and 10 women; mean age 47.9 years; mean duration of illness 18.4 years) were studied electrophysiologically and 6 patients with MyD were studied pathologically. Table1 showed their clinical features.

Methods

I. Electrophysiological study: Motor conduction study were performed in median, ulnar, deep peroneal and posterior tibial nerves and sensory conduction study were measured in median, ulnar and sural nerves. We evaluated distal latency (DL), motor conduction velocity (MCV), compound muscle action potential (CMAP), sensory conduction velocity (SCV), sensory nerve action potential (SNAP) as electrophysiological parameters. We used standardized technique in our laboratory [13]. All nerve conduction parameters were compared with age-matched standard value in controls in reported. Normal limits of DL, MCV, CMAP, SCV and SNAP were set at 2 SD from the mean value of the control group [13]. Pearson's correlation coefficient test was used to study correlations between the electrosiological parameters and age, duration of illness, muscle weakness and glucose intolerance in the MyD patients.

II. Histlogical procedures: Sural nerves from 6 autopsied MyD cases (cases A-1 to A-6 in Table1) were evaluated. The specimens were fixed in 2.5% phosphate-bufferd glutaraldehyde, postfixed in a solution of 2% phosphate-bufferd osnium tetroxide, dehydrated in graded alcohol solutions, and embedded in epoxy resin. Semi-thin sections were made and stained with toluidine blue. The myelinated fiber densities and the distribution of the fibre diameters were caliculated with NIH image version 1.62. The autopsied sural nerve from ALS patient (56 year-old-male, with no sensory distubance) was studied as control.

Table 1. Clinical features of MyD patients

Patient	Sex	Age (y.o.)	Age at death (y.o.)	Disease duration(yrs)	Muscle weakness (evaluate by MMT)	ADL	DM	DM control	cause of death
1	M	26		8	uE 4 lE 4	Walk	-		
2	F	34		20	uE 4 lE 4	Walk	-		
3	M	36		8	uE 4+ lE 5	Walk	-		
4	M	37		12	uE 4 lE 4	Walk	-		
5	M	37		13	uE 4- lE 3	Wheelchar	-		
6	F	39		9	uE 4 lE 4	Walk	-		
7	M	42		10	uE 4 lE 3	Wheelchar	-		
8	M	44		6	uE 4- lE 2+	Wheelchar	+	poor	
9	F	48		24	uE 4 lE 4-	Wheelchar	-		
10	M	49		11	uE 4 lE 3+	Wheelchar	-		
11	F	49		25	uE 4 lE 3+	Wheelchar	-		
12	F	51		26	uE 4 lE 3+	Wheelchar	-		
13	F	53		10	uE 4 lE 3	Wheelchar	-		
14	F	55		22	uE 4 lE 3	Wheelchar	+	fair	
15	M	55		23	uE 4 lE 4	walking aid	+	good	
16	M	56		unknown (>10yrs)	uE 2 lE 3-	Bed	-		
17	F	57		32	uE 4+ lE 4+	Walk	+	good	
18	M	57		33	uE 4 lE 3	Walk	-		
19	M	57		19	uE 4 lE 4	walking aid	-		
20	F	58		28	uE 4 lE 3	Wheelchar	-		
21	F	61		26	uE 4 lE 3	Wheelchar	+	good	
A-1	F		53	10	uE 4 lE 3	Wheelchar	-		arrhythmia
A-2 (NCS 12)	F		54	26	uE 4 lE 3+	Wheelchar	-		pneumonia
A-3	M		57	40	uE 3+ lE 3	Bed	-		respiratory insufficiency
A-4 (NCS 20)	F		58	28	uE 4 lE 3	Wheelchar	-		respiratory insufficiency
A-5 (NCS 15)	M		58	23	uE 4 lE 4	Wheelchar	+	good	sudden death
A-6(NCS 16)	M		60	unknown (>10yrs)	uE 2 lE 3-	Bed	-		biliary cirrhosis

Results

I. Electrophysiological study: Table2 shows the results of nerve conduction study. Fifteen patients exhibited electrophysiological

Department of Neurology, National Hospital Organization Hiroshima-Nishi Medical Center, 4-1-1, Kuba, Otake, Hiroshima 739-0696, Japan

abnormalities in motor nerve conduction study. Twelve patients showed reduced CMAP amplitude of more than one nerve. Among them an increase in DL was showed in 8 cases and a reduction in MCV in 11. Nine out of 21patients also had abnormal findings in

Table 2. Results of nerve conduction studies
DL=distal latency, CV=conduction velocity, CMAP=compound muscle action potential, SNAP=sensory nerve action potential

	MyD			Control	
	n	Mean	SD	Mean	SD
Motor					
Median N.					
DL	15	4.08	0.75	3.49	0.41
CV	15	50.1	4.77	58.5	3.48
CMAP amplitude	15	6.35	1.89	15.4	3.6
dulation	15	7.44	1.39	5.12	0.68
Ulnar N.					
DL	14	3.36	0.44	2.58	0.3
CV	14	48.3	4.29	60.1	5.4
CMAP amplitude	14	6.05	1.92	12.3	2.69
dulation	14	6.76	1.59	5.17	0.55
Peroneal N.					
CV	9	42.1	6.54	47.3	3.91
CMAP amplitude	9	1.46	0.89	5.9	3.41
dulation	9	6.48	2.4	5.62	0.95
Tibial N.					
CV	14	38	3.29	49.8	3.56
CMAP amplitude	14	4.65	3.07	22.6	5.45
dulation	14	5.38	1.36	5.12	0.94
Sensory					
Median N.					
CV	14	58.3	6.36	65.5	4.58
SNAP amplitude	14	56.6	18.86	41.6	18.5
dulation	14	1.41	0.22	1.24	0.21
Ulnar N.					
CV	12	56.8	8.52	65.9	5.43
SNAP amplitude	12	42.9	10.13	39.6	14
dulation	12	10.4	0.29	1.1	0.21
Sural N.					
CV	12	48.8	5.4	54	6.18
SNAP amplitude	12	17.9	8.09	19.5	10.3
dulation	12	1.68	0.34	1.44	0.35

sensory nerve conduction study. SCVs were slightly reduced in the median and ulnar nerves. SNAP amplitude of sural nerve was slightly reduced in 7 patients. The nerves of lower limbs were more frequently affected than upper limbs even in the walkable patients.

All patients with DM showed abnormalities in both motor and sensory nerve conduction studies. One patient with poor control of DM showed severe abnormalities. But there was no significant difference between DM patients and non-DM patients.

The each parameters of electrophysiological study were not correlated with the clinical features such as the patient's age, duration of illness and the severity of muscle weakness in MyD.

II. Histlogical procedures: Figure 1 to 6 showed myelinated fiber histgram in each patients. In all of them, a mild reduction in large myelinated fiber density was found. The semithin transverse sections of sural nerves in each patients showed a mild loss of myelinated fibers. Regenerating fibers with thin myelin sheaths and clusters of sprouting nerve fibers are indicated.

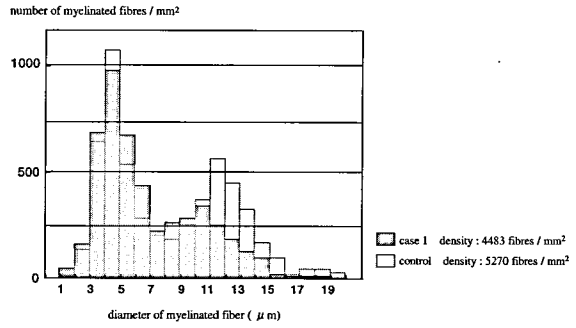


Figure 1. Myelinated fiber histgram of case A-1. Note a mild reduction in large myelinated fiber's density.

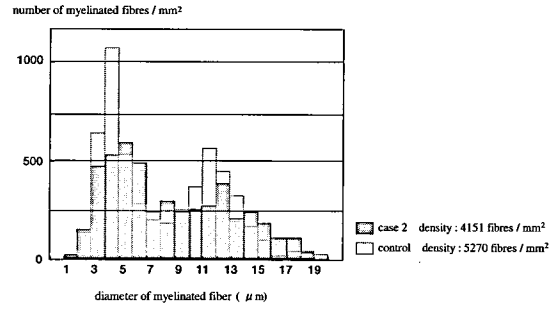


Figure 2. Myelinated fiber histgram of case A-2. Note a mild reduction in myelinated fiber's density and the moderate reduction in amplitudes of the small fiber peak.

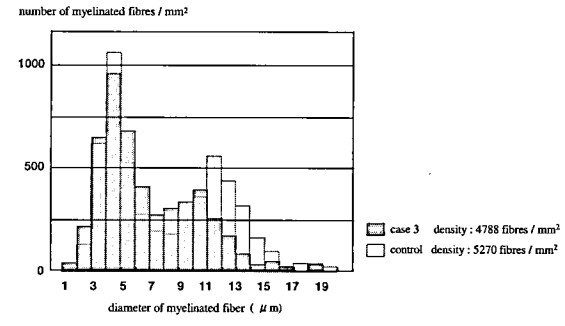


Figure 3. Myelinated fiber histgram of case A-3. Note a mild reduction in large myelinated fiber's density. The density of myelinated fiber is same as that of the control.

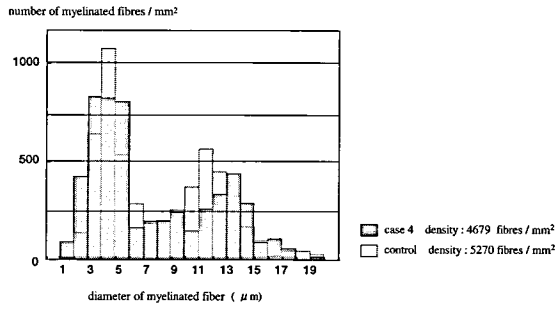


Figure 4. Myelinated fiber histgram of case A-4. Note a mild reduction in large myelinated fiber's density. The density of myelinated fiber is same as that of the control.

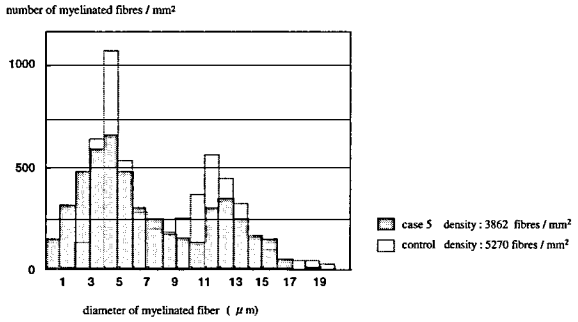


Figure 5. Myelinated fiber histgram of case 5. Note a moderate reduction in myelinated fiber's density and the moderate reduction in amplitudes of the both peaks.

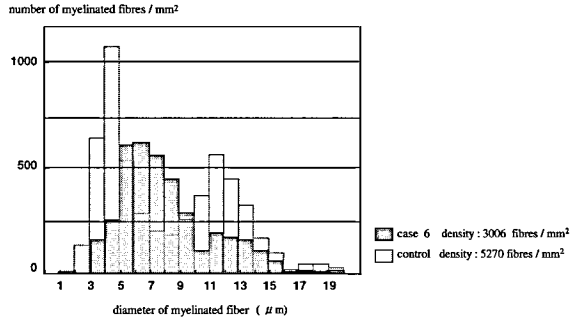


Figure 6. Myelinated fiber histgram of case A-6. Note a moderate reduction in myelinated fiber's density, affecting predominantly the large myelinated fibres population and the shift to the right of the small myelinated fiber peak.

Discussion

Our observations suggest that the association of peripheral neuropathy with MyD is not rare. The pathological study showed a mild reduction in large myelinated fiber density and appearance of regenerating fibers with thin myelin sheaths and clusters of sprouting nerve fibers. These findings disclosed features of both axonal degeneration and focal demyelination-remyelination. The results were similar patterns to previous histopathological studies [4,7,9,10] and indicated a slowly progressive chronic axonopathy of mild to moderate severity.

The electrophysiological study revealed reduction of CMAP amplitudes, MCV and SCV. The results were similar patterns to the previous electrophysiological studies [3,6,7,8,9,12]. About the reduction of the amplitudes, 12 patients showed reduced CMAP amplitudes of more than one nerve, and SNAP amplitude of sural nerve was slightly reduced in 7 patients. The reduction of CMAP amplitude may be caused by the atrophy of the muscle to some extent. But the degree of peripheral neuropathy was not correlated with the severity of muscle weakness, and we think it unlikely that the reduction of CMAP amplitude is caused by muscular atrophy only. About the reduction of CV, the reduction in MCV was shown in 8 patients and SCV was slightly reduced in 4 patients. The degree of MCV reduction was milder than the reduction of CMAP amplitude. Considering the pathological findings, we thought that this MCV reduction might be caused secondarily by axonal degeneration of peripheral nerves.

The degree of peripheral neuropathy was not correlated with the clinical findings of MyD. Certainly, all MyD patients with DM showed abnormalities in both motor and sensory nerve conduction studies and the poor-controlled patient (case 8) showed severe neuropathy. But 6 of 13 non-DM patients had abnormal findings in sensory nerve conduction study and there was no significant difference between DM and non-DM patients in each electrophysiological parameters.

It suggests that peripheral nerves are involved commonly in MyD and might be primary alteration. Peripheral neuropathy may be included among the various systemic abnormalities seen in MyD, though the mechanism remains unclear.

References

1) McComas AJ, Campbell MJ, Sica EP.: Electrophysiological study of dystrophia myotonica. J Neurol Neurosurg Psychiat 34: 132-139, 1971
2) Caccia MR, Negri S, Preto-Parvis V.: Myotonic dystrophy with neural involvement. J Neurol Sci 16: 253-269, 1772
3) Panayiotopoulos CP, Scarpalezos S.: Dystrophia myotonica. J Neurol Sci 27: 1-16, 1976
4) Pollock M, Dyck PJ.: Peripheral nerve morphometry in myotonic dystrophy. Arch Neurol 33: 33-39, 1976
5) Borenstein S, Noel P, Jacquy J. ET al: Myotonic dystrophy with nerve nerve hypertrophy. J Neurol Sci 34: 87-99, 1977
6) Olson ND, Jou MF, Quast JE. ET al: Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy. Arch Neurol 35: 741-745, 1978
7) Cros D, Harnden P, Pouget J. ET al: Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: a nerve biopsy study. Ann Neurol 23: 470-476, 1988
8) Logullo F, Censori B, Danni M. ET al: Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: electrophysiological and clinical features. Electromyogr Clin Neurophysiol 32: 515-520, 1992
9) Mondelli M, Rossi A, Malandrini A. ET al: Axonal motor and sensory neuropathy in myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand 88: 141-148, 1993
10) Wang JF, Schroder JM.: Comparative morphometric evaluation of peripheral nerves and muscle fibers in myotonic dystrophy. Acta aneuropathol 99: 39-47, 2000
11) Cruz-Martines A, Arpa J.: Reinnervation of dystrophic muscles. Acta Neurol Scand 104: 236-238, 2001
12) Pfeilsticker BH, Bertuzzo CS, Nucci A.: Electrophysiological evaluation in myotonic dystrophy: correlation with CTG length expansion. Arq Neuropsiquiatr 59: 186-191, 2001
13) Kurokawa K, Tanaka E, Yamashita H. ET al: Ratios of nerve conduction parameters in proximal to distal limbs remain constant through the second to the eighth decades. Elecromyogr Clin Neurophysiol 38: 169-176, 1998

塩酸メトホルミンによる筋強直性ジストロフィーのインスリン抵抗性に対する介入効果

高田　博仁[1)]，小山　慶信[1)]，今　清覚[1)]，松村　剛[2)]，
本吉　慶史[3)]，久留　聡[4)]，木村　隆[5)]，川井　充[6)]

要旨：筋強直性ジストロフィー（MyD）におけるインスリン抵抗性に対する塩酸メトホルミンによる薬剤介入効果を検討した．経口糖負荷試験で糖代謝異常を呈したMyD13例を対象として，ビグアナイド500-750mg/日の内服を12週間行った．服薬前後で，総・空腹時・負荷120分後インスリン値は有意に低下，HOMA-IR（the homeostasis model insulin resistance index）も低下の傾向を示したが，血糖値そのものには有意差は認められなかった．一般採血結果を含めて有害事象は認められなかった．塩酸メトホルミンのMyDインスリン抵抗性に対する有効性が示唆された．

キーワード：筋強直性ジストロフィー，塩酸メトホルミン，インスリン抵抗性，耐糖能障害，介入試験

Key Word: Myotonic dystrophy, Metformin hydrochloride, Insulin resistance, Glucose intolerance, Intervention study

はじめに

筋強直性ジストロフィー（MyD）における耐糖能障害は，糖負荷に対するインスリン分泌の過剰反応・高インスリン血症および食後高血糖の遷延を特徴とする[1)2)3)]．糖尿病自体の合併率はそれ程高くはないが，インスリン抵抗性は高率に認められる[1)2)3)]．一方，近年における代謝病学的な立場は，2型糖尿病の発病前の段階からインスリン抵抗性などの危険因子に対しては積極的介入を図るとするものである[4)5)]．ところが，MyD例では，一般の耐糖能障害例に比して，食事療法や運動療法の徹底が困難である場合が多い．こうした観点から，MyDにおけるインスリン抵抗性に対する薬物療法の試みが報告されている[6)]．今回，我々は，厚生労働省精神神経研究委託費「筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究」研究班共同研究プロジェクトの一つとして，MyDのインスリン抵抗性に対する塩酸メトホルミンの効果を明らかにする目的で，薬剤介入試験を試行した．

対象と方法

対象は，経口糖負荷試験（75gOGTT）にて糖代謝異常（75gOGTT糖尿病型，境界型型あるいは高インスリン血症例）を呈したMyD例とした（高インスリン血症；75gOGTTで一回以上高値を呈した例）．対象例に対して，塩酸メトホルミン（ビグアナイド，500-750mg/日）の服薬を12週間行った．介入試験試行中は，全ての併用薬剤および食事・運動はリハビリテーションを含めて一定の条件に保たれた．薬剤導入前と導入12週間後に75gOGTTを行い，15・30・60・90・120分後における血糖（BS）とインスリン（IRI）を採血，HOMA-IR・ΣBS（血糖値総和）・ΣIRI（インスリン値総和）および75gOGTTにおけるArea-BS（糖曲線下面積）・Area-IRI（インスリン曲線下面積）を算出した．また，HbA1cと乳酸を含むルーチン血液検査，身体計測（身長・体重），血圧・脈拍数，有害事象のチェックが行われた．統計学的検討はWilcoxonの符号付順位検定で行われた．尚，本研究は国立病院機構青森病院倫理委員会による審査を経，全例より書式による同意が得てから施行された．

結　果

対象となったMyD症例は13例（女8例・男5例，55.0±2.7歳；中央値±標準偏差，以下同様）であった．1例が糖尿病型75gOGTT，5例が境界型75gOGTT，7例が高インスリン血症を呈していた．塩酸メトホルミン投与前後における各パラメーターの変化を表1．に示す．投与前後で，ΣIRIは有意に低下，空腹時IRIおよびIRI120分値，さらにAre-IRIも有意に低下した．一方で，ΣBS，空腹時BS，BS120分値，Area-BSには，投与前後で有意な変化は認められなかった．また，HbA1cは有意な低下を示した．

HOMA-IRには有意な変化は認められなかったが，低下の傾向を示した．

ルーチン採血検査では，乳酸は若干上昇の傾向を認めたが異常値を呈した例はなく，脂質・肝機能等を含めて有意な変化は認められなかった．体重・BMIにも著変はみられなかった．

投与期間中，有害事象と考えられるエピソードは認められなかった．

[1)] 国立病院機構青森病院神経内科，[2)] 国立病院機構刀根山病院神経内科，[3)] 国立病院機構下志津病院神経内科，[4)] 国立病院機構鈴鹿病院神経内科，[5)] 国立病院機構道北病院神経内科，[6)] 国立病院機構東埼玉病院神経内科

表1．塩酸メトホルミン投与前後における変化

		投与前*	投与12週後*	有意差**
総インスリン値	(μU/ml)	291.0±48.5	195.7±44.8	P=0.0015
空腹時インスリン値	(μU/ml)	6.3±1.1	4.5±0.7	P=0.0464
負荷120分後インスリン値	(μU/ml)	53.6±9.6	17.5±6.2	P=0.0107
インスリン曲線下面積		274.2±45.0	179.7±43.4	P=0.0015
総血糖値	(mg/dl)	519.0±40.0	501.0±32.0	n.s.
空腹時血糖	(mg/dl)	83.0±3.0	83.0±2.0	n.s.
負荷120分後血糖値	(mg/dl)	116.0±14.0	99.0±14.0	n.s.
血糖曲線下面積		511.5±35.0	494.0±27.0	n.s.
HOMA-IR		1.142±0.23	0.965±0.15	n.s.(P=0.0546)
HbA1c	(%)	4.9±0.1	4.65±0.1	P=0.0033
乳酸	(mg/dl)	8.7±1.6	11.65±1.2	n.s.

* 各データは中央値±標準偏差
** n.s.: 有意差なし

考　察

MyDの耐糖能障害に関しては，一般的にはインスリン受容体のスプライシング異常[7]に基づくインスリン抵抗性が主因であるとされているが，インスリン分泌そのものの異常も関与するとの報告[8]もある．さらには，MyDのインスリン抵抗性についても，主として筋に存在する[9]とされているが，筋以外の要因の重要性を指摘する報告[10]もあり，未だ，詳細は明らかにされていないと云ってよい．このため，臨床的にも，自然経過やインスリン抵抗性自体による合併症の詳細等の不明な点が多く，積極的な介入を行う必要性があるのかどうか，行うとしたらどのような方法を取るのがいいのかという対処方針も確立されていない．こうした疑問を解決すべく，現在多くの研究が着手されており，そのうちの重要な課題の一つとして薬物療法の有効性に関する検討もあげられよう．MyDの耐糖能障害に対する薬物療法としては，上述の如く病因の詳細が未解明であるにしても，MyDにインスリン抵抗性が存在することは広く認知されており，先ずはインスリン抵抗性改善作用を有する薬剤を試みるのが理に適っている．インスリン抵抗性改善薬としては，チアゾリジンとビグアナイド（塩酸メトホルミン）がよく知られており，チアゾリジンについては，山本らにより[6]，重篤な副作用なくMyDにおける糖代謝異常・高インスリン血症を改善させたとの検討結果が報告されている．主として，チアゾリジンは脂肪組織や骨格筋におけるインスリン抵抗性に，塩酸メトホルミンは肝臓におけるインスリン抵抗性に作用するとされており，両者の作用機序は異なる．MyDにおけるインスリン抵抗性の主因が筋に存在するのならば，チアゾリジンを用いるのが合理的であろう．しかしながら，先にも述べたようにMyDのインスリン抵抗性は複合要因に基づくとする説もあり，MyDが多臓器障害を呈する疾患であることを考慮すれば，むしろ種々の要因が混在していると考える方が自然である．塩酸メトホルミンは，乳酸アシドーシスの危険性に注意を払えば安全性に大きな問題はないことがわかり，糖尿病初期におけるインスリン抵抗性改善作用と併用療法の有効性から，近年見直されて来ている，各国で使用経験の豊富な薬剤であり[11]，MyDのインスリン抵抗性に対して試みてみる価値があるものと考える．

今回の検討では，12週間という限定された期間ではあるものの，塩酸メトホルミンによって，MyDにおける高インスリン血症が改善することが示された．MyDにおけるインスリン抵抗性が，塩酸メトホルミンの介入により是正されることを示唆するものである．さらには，少ない例数ではあるものの有害事象が認められなかったことは，治療手段として重要な要素である．MyDにおけるインスリン抵抗性が，2型糖尿病の場合と同様に心血管系合併症の併発に深く関わっているかどうかは，今後の検討を待たねばならないが，一般代謝病学的立場がインスリン抵抗性には積極的に介入を図るというものである以上，現時点においてはMyDにおいてもインスリン抵抗性の改善を試みるべきと考えられ，塩酸メトホルミンは，MyDの糖代謝異常に対する有力な介入手段となり得るものとして期待される．今後，長期的使用における検討やさらに例数を増やした検討が必要である．

文　献

1）Harper PS: Myotonic dystrophy 3rd edition. WB Saunders, London, 2001, pp180-183.
2）川井　充: 筋強直性ジストロフィーの治療とケア. 医学書院, 東京, 2000, pp135-145.
3）河野茂夫: 筋強直性ジストロフィーにおけるインスリン抵抗性. 日本臨床 2002; 60 (S7): 734-738.
4）日本糖尿病学会編:糖尿病治療ガイド 2006-2007 文光堂, 東京, 2006.
5）須田俊宏: 臨床内分泌・代謝学. 弘前大学出版会, 弘前, 2007.
6）山本敏之, 大矢　寧, 磯部建夫ら: 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: 287-292.
7）Savkur RS, Philips AV, Cooper TA: Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. Nat Genet 2001; 29: 40-47.
8）Perseghin G, Caumo A, Arcelloni C, et al: Contribution of abnormal insulin secretion and insulin resistance to the pathogenesis of type 2 diabetes in myotonic dystrophy. Diabetes Care 2003; 26: 2112-8.
9）Moxley RT, Corbett AJ, Minaker KL, et al: Contribution of abnormal insulin resistance to the pathogenesis of type 2 diabetes in myotonic dystrophy. Diabetes Care 2003; 26: 2112-2118.
10）後藤　尚, 佐藤達郎, 日向豪史ら: 非糖尿病の筋緊張性ジストロフィ症患者におけるインスリン分泌へのインスリン抵抗性の影響について－A CASE CONTROL STUDY－. 脳と神経 1995; 47: 251-254.
11）河盛隆造: 見直されたビグアナイド—塩酸メトホルミン. フジメディカル出版, 東京, 2006.

正常耐糖能筋強直性ジストロフィー患者における塩酸メトホルミンの長期投与効果

斉田　和子[1)]，塩屋　敬一[1)]，岸　雅彦[1)]，隈本　健司[2)]，比嘉　利信[2)]

要旨：正常耐糖能筋強直性ジストロフィー患者３例に対して，52週にわたって塩酸メトホルミンを投与した．３例中２例においては，長期的にはHOMA-IRはほとんど変化なかったものの，インスリン総分泌量は低下し，インスリンの過剰分泌は是正しえた．

しかし，塩酸メトホルミンを用いた筋強直性ジストロフィー患者の糖代謝への介入については，さらに検討が必要ではないかと考えられた．

はじめに

以前より筋強直性ジストロフィー（MyD，DM1）において，高インスリン血症をきたすことが知られている．[1)] MyDはDMPK遺伝子の3'非翻訳領域にあるCTG3塩基配列の増大により発症し，疾患の病態メカニズムとして，増大したCUG反復配列を有した転写産物（CUG－repeat RNA）が核内に蓄積し，RNA結合蛋白（CUG－BP）の機能障害をきたす説が提示されている．そして，その結果として標的遺伝子の転写産物のスプライス異常を生じ，機能異常を生じるとされている[2)]．この機能異常をきたす標的遺伝子の一つとしては，骨格筋インスリン受容体遺伝子がある．MyDにおいては，CUG－repeat RNAの核内蓄積により，CUG-BPの発現レベルが上昇し，インスリン受容体遺伝子のエクソン１１のスプライス異常により，IR-Bに比してIR-Aアイソフォームが増加する．このIR-Aアイソフォームの増加が，MyDにおいてはインスリン抵抗性を示し，糖代謝異常を来すと言われている[3)]．

以上のことから，MyDにおける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伴うと考えられ，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と思われた．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[4)]をMyD患者に用い，糖代謝が正常であるうちにインスリン抵抗性の改善薬としての効果を期待した．

一方，発症早期のMyDにおいては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もある[5)]．

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まず検討し，その後，承諾の得られたMyD患者に塩酸メトホルミンを２週間投与しインスリン過剰分泌の変化を検討し，その是正が可能であることを示した[6)]．

今回，52週の長期にわたって，塩酸メトホルミンを正常耐糖能筋強直性ジストロフィー患者に投与した結果を示す．

方　法

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 ± 3.0 歳， BMI 23.6 ± 1.4 kg/m2 (Mean ± SD)）に対して塩酸メトホルミンを１日500ｍｇ投与した．投与前と２週間後，52週後に通常の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． 52週の間には，摂取カロリー量の大きな変化はなかった．

結　果

塩酸メトホルミン52週間投与において，１例は体重減少，１例はほぼ変化なし，１例においては体重は増加した（図１）．この結果，52週後には，体重の増加した１例については，BMIが25を超えた．

糖負荷検査では，52週後のグルコースの値は投与前と比較しても大きな変化はなく，52週後にも糖代謝の異常は認めなかった（図２）．

IRIの糖負荷時の過剰分泌においては，52週後に，１例において大きくインスリン分泌は増加した．この１例は，体重の増加した症例であった．この結果，２週目では３例ともインスリン分泌の改善は認めていたものの，52週では，糖負荷60分後以降のインスリン分泌の改善は認めなかった（図３）．

ΣIRI (30,60,120) の値は２例で減少しえた．しかし１例では増加した． 特に体重の増加した１例においては，52週後にIRIは増加した（図４）．

1）独立行政法人国立病院機構宮崎東病院神経内科，
2）同内科，

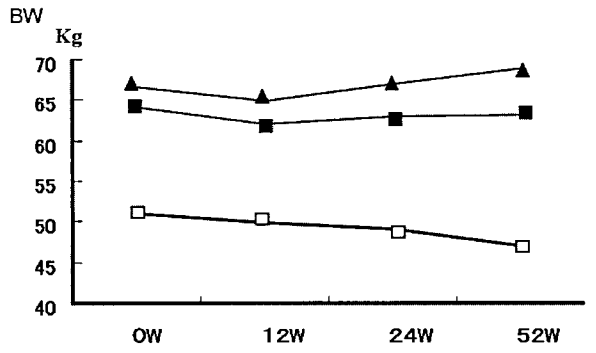


図1　塩酸メトルホルミン投与におけるMyD3例の体重の変化

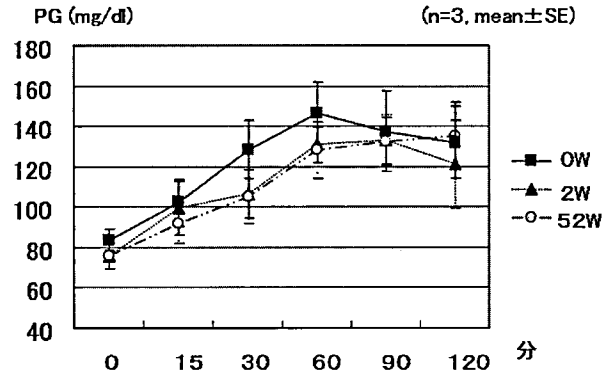


図2　塩酸メトルホルミン投与における75g糖負荷試験の結果（グルコース）

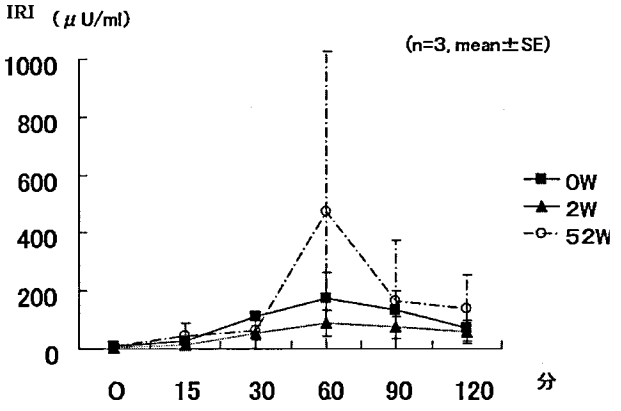


図3　塩酸メトルホルミン投与における75g糖負荷試験の結果（インスリン）

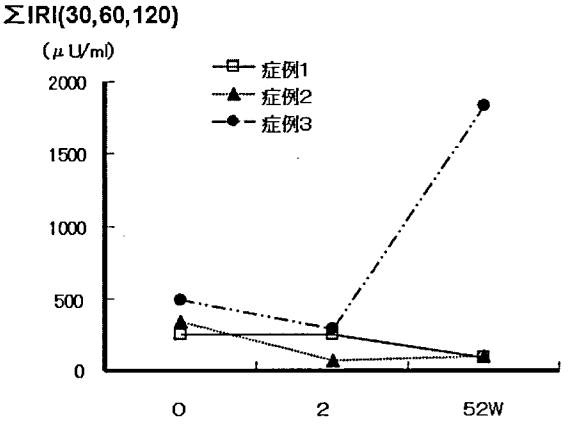


図4　塩酸メトルホルミン投与におけるΣIRI（30,50,120）の変化

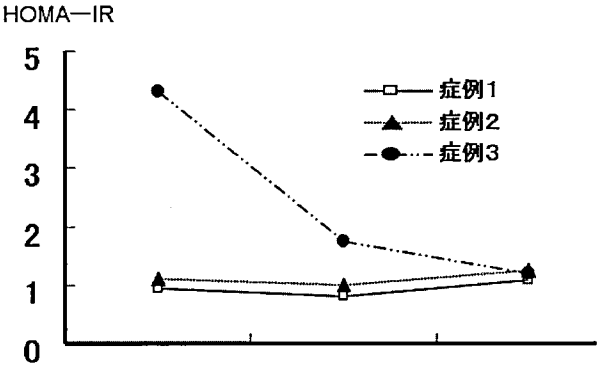


図5　塩酸メトルホルミン投与におけるHOMA-IRの結果

考　察

今回の3例の検討では，2例においては，長期的にはHOMA-IRはほとんど変化なかったものの，インスリン総分泌量は低下し，インスリンの過剰分泌は是正しえた．このことは，肝臓でのインスリン耐性の是正状況は大きくは変わらないものの，メトホルミンが筋肉でのglycaemic controlを改善した可能性が示唆される．

しかし1例では体重の増加を来し，また糖負荷では，52週後には2週目と比較してさらにインスリンの過剰分泌を認め，今回の結果では塩酸メトホルミンでの効果は期待できなかった．

このことから，長期のメトホルミン投与下でのインスリン分泌については，改善させうる可能性はあるものの，それ単独では限界があると思われ，体重の維持を含め，生活全般への介入が必要と思われた．今回52週の間の脂質代謝については検討をおこなってはおらず，高インスリン血症への介入が，その後の糖代謝以外の代謝，特に脂質代謝にどう影響を及ぼすかは更なる検討が必要であると思われた．

また，MyDにおける糖負荷試験時の負荷後早期の高インスリン血症は，血糖によって規定されるインスリン抵抗性だけでは説明できない可能性があり，今後は消化管ホルモン，インクレチンなどの解析も必要になると思われた．

結　論

正常耐糖能3例のMyD患者においてメトホルミンを52週間投与した．正常耐糖能MyDにおける，長期のメトホルミン投与下でのインスリン過剰分泌については，肝臓でのインスリン耐性以外の機序で改善させうる可能性はあるものの，それ単独では限界があると思われた．

文　献

1) Moxley R T, et al : Decreased insulin sensitivity of forearm muscle in myotonic dystrophy. J Clin Invest 62: 857,1978

2) Timchenko LT: Myotonic dystrophy : The role RNA CUG triplet repeats. Am J Hum Genet 64: 360,1999

3) Savkur RS, et al: Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. Nat Genet 29: 40,2001

4) Musi N, et al: Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. Diabetes 51: 2074, 2002

5) 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

6) 斉田和子，塩屋敬一，米川忠人，隈本健司: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，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論文集，33－35, 2005

筋強直性ジストロフィー患者の唾液中免疫グロブリン量の検討

髙橋　俊明[1)]，佐々木　俊明[2)]

要旨：歯科臨床において，筋強直性ジストロフィー（Myotonic Dystrophy;MyD）患者では，口腔ケアが不良にもかかわらず口内炎に罹患することが少ないことを経験する．そこで，著者らはMyD患者の唾液中の免疫グリブリン量を測定した．その結果，唾液中の分泌型IgA量は，対照群で107.1±49.3(μg/ml)，MyD群では246.3±148.1(μg/ml)であり，危険率0.1%でMyD群は有意に高い値を示した．しかし，測定したMyD患者の分泌型IgA量は，すべて正常範囲内にあり，正常範囲内での高値であると考えられた．MyD患者は，唾液量の減少により[1,2)]自浄作用が低下し，また口腔ケア不良のため齲蝕が多発し，歯周病に罹患するものが多いが，口腔粘膜疾患が少ない傾向にある．このことと唾液中の分泌型IgA量が高値であることは興味深い知見であると考えられた．

Key words: 筋強直性ジストロフィー；Myotonic Dystrophy，唾液；saliva,免疫グロブリン；Immunoglobulin

はじめに

著者らは，平成16年度「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」において，筋強直性ジストロフィー（Myotonic Dystrophy;MyD）患者の唾液分泌量が低下傾向にあることを報告した．今回は，臨床においてMyD患者がDMD患者に比べて口内炎に罹患することが少ないことを経験すること，またMyD患者では血清免疫グロブリン，特にIgG量が低下していると報告[3)]されていることから，唾液中の免疫グロブリン（分泌型IgA）量を測定した．また同時に血清中IgG量を測定し，口内炎経験の有無をDMD患者との比較により調査した．

対象と方法

対象は，独立行政法人国立病院機構西多賀病院歯科外来に通院しているMyD患者（MyD群）男性14名，女性10名，合計24名，年齢分布は34～64歳，平均50.4±8.4歳と健康なボランテイア（対照群）男性14名，女性10名，合計24名，年齢分布は34～64歳，平均50.4±8.4歳である．両群間での性別および年齢は一致している．検査にあたっては，事前に内容および方法について説明し，同意を得たものだけを対象者とした．

唾液採取法は，SARSTEDT社製 Salivette®を用いた．すなわち，付属のロールワッテを噛んで全唾液をしみ込ませ，専用の遠沈管にて3,000rpmで5分間遠心して試料とした．

唾液中の分泌型IgA測定はELISA法にて，また血清中のIgG量の測定はラテックス凝集免疫測定法にて行った．以上の測定はSRLに依頼し行った．

統計学的検討はStudent's t-test（統計ソフトStat View®）を用いた．

口内炎経験の有無を，MyD患者26名とDMD患者26名について，カルテと問診により調査した．

結　果

1）唾液中の分泌型IgA量は，対照群で107.1±49.3（μg/ml）であり，MyD群では246.3±148.1（μg/ml）であった．両群の平均値は危険率0.1%で有意差を認めた（図1）．

2）血清中IgG量は，対照群で1320.7±251.8（mg/dl），MyD群で 961.4±60.8（mg/dl）であり，危険率0.1%で有意差を認めた（図2）．

3）口内炎経験の有無では，DMD患者が26名中14名，53.8%に対し，MyD患者では26名中3名，11.5%に口内炎の経験を認めた．

考　察

MyD患者の血清免疫グロブリン量は，特にIgGが低下していることが知られている．本研究結果においても，MyD群の血清中IgG量は，対照群に対し有意な低下を示した．この値は，これまでの報告[3)]とほとんど同様の結果であった．今回用いた測定法での血清中IgG量の正常範囲は800～1800（mg/dl）であり，この値より明らかな低値を示したものは，

[1)] 国立病院機構西多賀病院神経内科
[2)] 国立病院機構西多賀病院歯科
（連絡先）髙橋俊明　国立病院機構西多賀病院神経内科
〒982-8555　仙台市太白区鈎取本町２丁目１１番１１号
電話　022-245-2111
FAX　022-243-2530
E-mail ttoshi@nishitaga-hp.go.jp

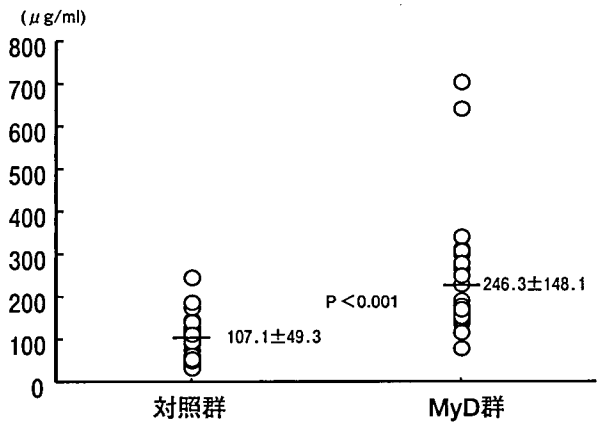


図1　筋強直性ジストロフィーの唾液中分泌型IgA量

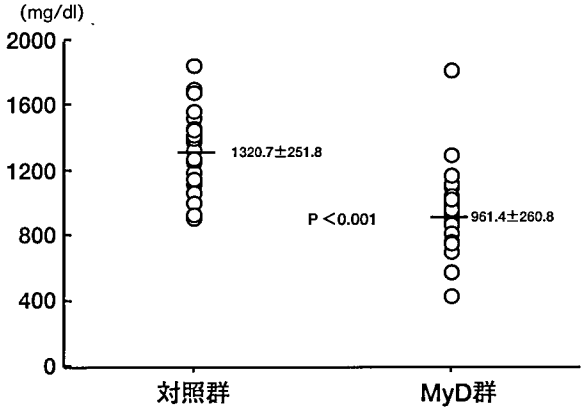


図2　筋強直性ジストロフィーの血清中IgG量

MyD群24名中2名であった．従って，MyD患者の血清中IgG量の低下は，異常な値ではなく正常範囲内での低値であると考えられた．また，MyD患者の唾液中免疫グロブリン量の報告は，我々が調査した範囲では見当たらなかった．本測定法での唾液中分泌型IgA量の正常範囲は51.6～931（μg/ml）であり，今回測定したMyD患者の分泌型IgA量は，すべてこの範囲内にあった．従って，MyD患者の唾液中分泌型IgA 量の高値は異常な値ではなく，正常範囲内での高値であると考えられた．MyD患者は，唾液量の減少[1,2]により自浄作用が低下すること，また口腔ケアが不十分であるため齲蝕が多発し，歯周病に罹患するものが多いが，本調査でも示されたように口内炎などの口腔粘膜疾患が少ない傾向にある．このことは，唾液中の分泌型IgA量が高いことと関係があるかもしれない．

文　献

1）佐々木俊明：筋強直性ジストロフィーにおける唾液分泌量の検討.障歯誌 2003;24(3);320

2）佐々木俊明：筋強直性ジストロフィー患者における唾液分泌量の研究　―第2報　安静時唾液量の検討―.障歯誌 2006;27(3);290

3）Suzumura A, Yamada H, Matsuoka Y et al. Immunoglobulin abnormalities in patients with myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand 1986;74:132-139.

筋強直性ジストロフィーにおける神経原線維変化の新しい好発部位

髙橋　俊明，今野　秀彦，吉岡　勝，田中　洋康，小野寺　宏

要旨：筋強直性ジストロフィー（MyD）の経過中に，性格変化，積極性の低下，嗜眠傾向などの精神機能障害を伴ってくるが，この責任病巣は未だ明らかではない．今回，4例のＭｙＤ剖検脳で前頭葉下面にtau蛋白抗原陽性の神経原線維変化（NFT）の集族する領域を見いだした．Anterior olfactory nucleusを中心に，内側方には終回深部に高密度に分布し，疎ながら外側方の皮質内にも散布しており，Ghost tangleが目立った．このような所見はこれまでの報告にはなく，MyDにおけるNFTの新しい好発部位として報告した．

キーワード：筋強直性ジストロフィー，神経原線維変化，前頭葉眼窩部，前嗅神経核，精神症状

Key words: Myotonic dystrophy, Neurofibrillary tangles, orbitofrontal cortex, anterior olfactory nucleus

はじめに

筋強直性ジストロフィー（MyD）は，全身の筋脱力を主症状とする慢性進行性の遺伝性疾患であるが，経過中に性格変化，積極性の低下，嗜眠傾向等の精神機能障害を伴ってくる[1),2)]．中枢神経組織にみられる特徴的な組織学的変化として，側頭葉の前内側領域に出現するtau蛋白陽性の神経原線維変化（NFT）があげられている[3)~6)]．今回，これまでに報告のない前頭葉下面に多数のNFTの出現する領域を見いだしたので，MyDにおけるNFTの新しい好発部位と考え報告する．

対象と方法

MyDの4症例（表1）で，ホルマリン固定脳から，外側膝状体レベルでの側頭葉内側部と嗅索の大脳への移行部を含む前頭葉の前額断組織を切り出し（図1），パラフィン切片からH.E.，K.B.，Bodian等の一般染色，Gallyas B raak（G-B）染色及び免疫染色標本を作製し光学顕微鏡下に観察した．一次抗体には，tau蛋白，ubiquitin，GFA P，β-amyloid抗体を用いた．対照例として，非神経疾患（50歳，男性），Alzheimer病（60歳，男性）例の同部位を観察した．

結　果

側頭葉の海馬及び海馬傍回に多数のNFTが観察された．ＮＦＴはBodian染色，G-B染色で嗜銀性を示し，tau蛋白，ubiquitin抗体に陽性であった．中でも，tau蛋白抗体で高頻度に染色されたことから，NFTの分布についてはこの抗体を用いた免疫染色標本で観察した（図2）．

表1

症例	年齢・性	死因	目立った精神症状
MyD1	48　男性	十二指腸癌	嗜眠傾向、自発性の低下、協調性の低下
MyD2	56　女性	窒息	嗜眠傾向、自発性の低下、協調性の低下
MyD3	56　男性	突然死	嗜眠傾向，自発性の低下、協調性の低下
MyD4	63　女性	脱水	嗜眠傾向，自発性の低下、記名力低下、同じことを繰り返し叫ぶ
正常例	50　男性	肺炎	
AD例	60　男性	肺炎	

AD: Alzheimer's Disease

Entorhinal cortexにおけるNFTは，第2,3,5層に多発し，同時に高密度のtau陽性neuropil threadsが観察された．Amygdalaや脳幹被蓋部にもNFTはみられたが，出現頻度は軽度であった．

前頭葉の眼窩面に接する大脳皮質では，嗅索が皮質内に移行する皮質表層部で，その線維束の周囲に限局して多数のNFTが観察された．線維束を中心に，内側群，外側群および背側群の三つの群に分けられた．内側群では最も高密度で出現しており，いわゆるGhost tangleの割合が高く，neuropil threadsも多数混在した．後方へ移行するにつれ，終回皮質の深層に広がりを示し皮質下白質にも観察された．外側群は比較的数が少なく狭い範囲であったが，後方へは外側嗅索の背側部に沿って皮質内に分布した．背側群は皮質深部から白質内に，疎に分布していた（図3，4）．β-amyloidについては，側頭葉の海馬や海馬傍回，前頭葉下面のこれらの領域，いずれにも陽性所見はなかった．

国立病院機構西多賀病院神経内科
（連絡先）髙橋俊明　国立病院機構西多賀病院神経内科
〒982-8555　仙台市太白区鈎取本町２丁目１１番１１号
電話　022-245-2111
FAX　022-243-2530
E-mail ttoshi@nishitaga-hp.go.jp

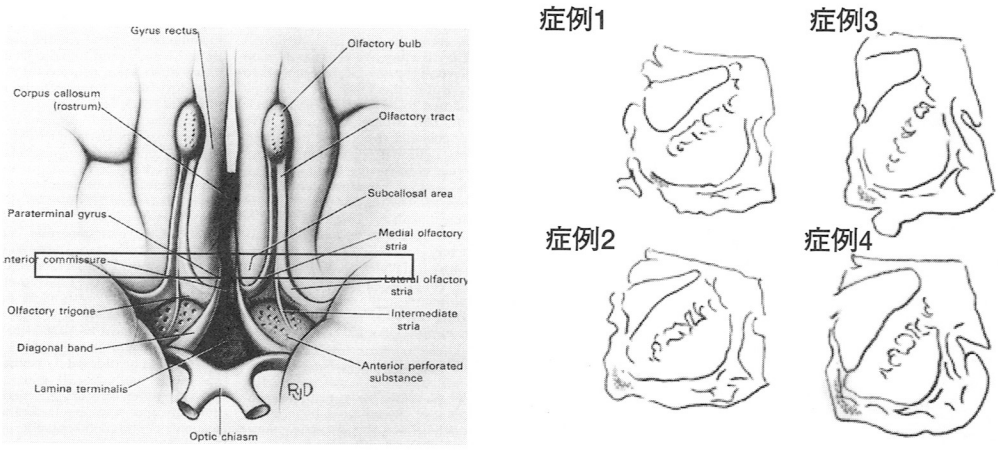


図1　（左）大脳の矢状断の部位を示す．（右）前頭葉底部におけるｔａｕ陽性構造物の分布を示す．

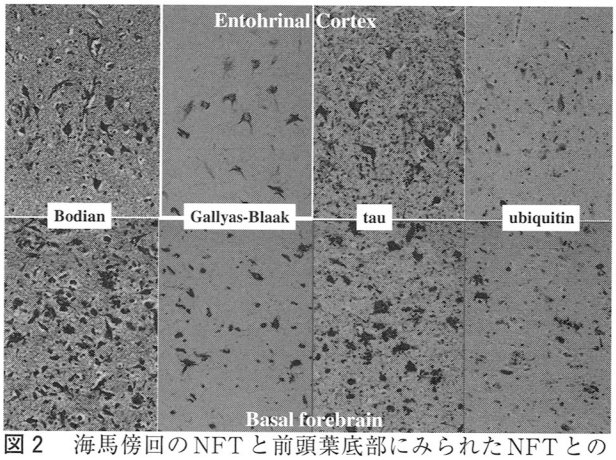


図2　海馬傍回のNFTと前頭葉底部にみられたNFTとの染色性には明らかな差はみられなかった．

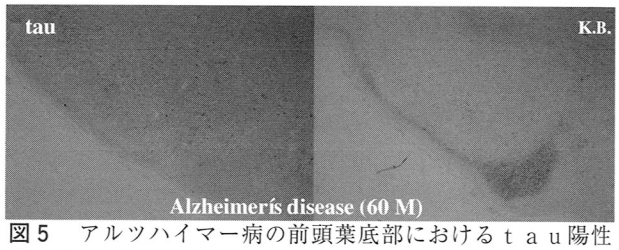


図5　アルツハイマー病の前頭葉底部におけるｔａｕ陽性構造物は，限局性の集合像を示さず，他の皮質と同様散在性に分布する．

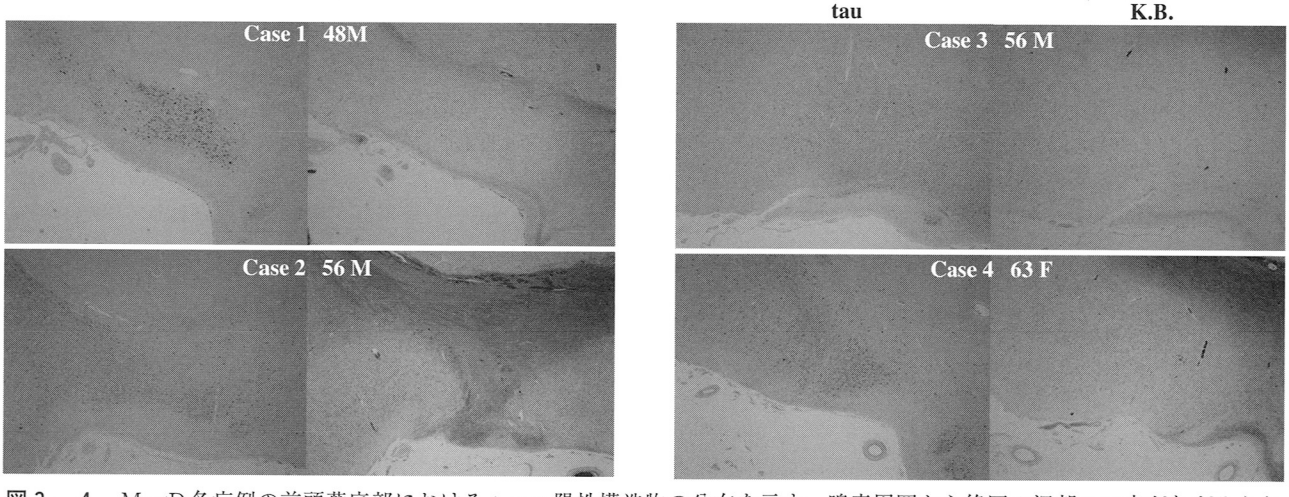


図3，4　ＭｙＤ各症例の前頭葉底部におけるｔａｕ陽性構造物の分布を示す．嗅索周囲から終回の深部への広がりがみられる．

対照例との比較で，前頭葉下面におけるこの領域の神経細胞数は減少していたが，GFAP染色で見られたアストログリアの反応は，他の領域に比較しても限局性に明るく，細胞反応はむしろ乏しいものと判断された．

大脳の広範囲にNFTや老人斑がみられたAlzheimer病の症例では，この領域にもNFTは観察されたものの限局性ではなく，他の皮質所見との違いはなかった（図5）．

若年の48歳男性例では，海馬や海馬傍回でのNFTは軽度

であったが，前頭葉下面での出現密度は他の症例と同様に高度であった．

考　察

MyDにおける中枢神経組織の病理学的変化については，大脳皮質の神経細胞脱落[4),6)]，神経細胞の異所形成[7)]，大脳髄質の線維間間隙の開大[8)]，視床の神経細胞体内封入体[9),10)]，脳幹部におけるセロトニンニューロンやカテコラミンニューロンの障害[11),12)]等の様々な報告がある．一方，従来老人斑の形成を伴わない神経原線維変化（NFT）の出現にも気づかれていた[3)-6)]．その分布は海馬，海馬傍回を好発部位とし，扁桃体，Meynert核，黒質[4),5),6)]，或いはanterior olfactory nucleus[13),14)]などにも出現するとされているが，これらの報告の中には，今回の前頭葉下面での記載は見当たらない．好発部位とされている海馬，海馬傍回でのNFTの出現密度には，症例間格差があり，年齢とともに増えてくると考えられている[6)]．即ち，若年者には少なく高齢者に高密度で出現してくるという．今回対象とした4症例のうち最も若年であった症例1（48歳，男性）では，海馬にはみられず海馬傍回にもtau陽性構造物は乏しかった．しかし，前頭葉下面領域での出現は著しく，領域はやや限定されていたものの他の症例との密度やこれらの構造物の種類に違いはみられなかった．NFTの出現を特徴とするAlzheimer病の脳で同部位を比較検討した結果，これらの領域にもNFTやneuropil threadsはみられたものの，散在性であり密度は低く，他の大脳皮質の所見と同程度のものであった．即ち，限局性に出現したMyDのものとは明らかに異なる結果であり，またこの領域が，Alzheimer脳における神経原線維変化の好発部位であるという記載は見当たらない[15)]．このようなことから，前頭葉下面で嗅索の大脳皮質への移入部周囲から終回の深部に広がる領域は，MyDにおけるtau陽性構造物のもう一つの好発部位であると思われた．

この好発部位のうち，嗅索の周囲に群をなして，あるいはこれより外側領域に散在する細胞群はanterior olfactory nucleusに該当する領域と同定されるが[16),17)]，内側に広がる終回の深層から皮質下白質に及ぶ領域についての解剖学的な名称は見当たらない．この近傍で鑑別されなければならない核として，nucleus of Diagonal band of Brocaやanterior septal nucleusなどがあるが，いずれもこの好発部位よりも後方に分布するものであり，特にdiagonal band内にみられる主な神経細胞は，この好発部位の中型の神経細胞に比較してやや大きいものであることから区別できると思われる．

これらの領域を含むヒト脳でのカテコラミン神経支配についての検討がなされているが，結果としてanterior olfactory nucleusや終回深部領域を際だたせるものではなく，明らかな選択性は示されていない[18)]．

MyDの経過中に種々の精神症状が出現してくる．しばしば，積極性の低下，嗜眠傾向，感情障害，性格変化，協調性の低下などの高次機能障害などがそれであるが，これらの責任病巣については議論のあるところである．G. Meola et alは[19)]，PET studyによりproximal myotonic myopathyとMyDについての脳血流量を検討している．その結果，側頭葉極と共に前頭葉の眼窩領域や内側領域でも局所血流量の減少の生じていることを指摘している．これらの領域の間には線維連絡が存在し感情的な行動をコントロールする重要なネットワークが構成されていると考えられることから，この領域の血流低下はこれらの患者に見られる行動障害の要因となる可能性を考察している．この場合の行動と感情の障害とは，抑鬱状態，無関心あるいは不安を含むものであり，MyD患者でしばしばみられる症状である．今回の対象症例4例ともに，詳細な検討はなされていないものの特に周囲に対する無関心状態や協調性の低下が観察されていたことから，このような臨床症状が，今回tau陽性構造物が多数みられた前頭葉内下面領域の機能障害と関連するものではないかと考えた．

文　献

1）JS.Rubinsztein, DC.Rubinsztein, S.Goodburn, AJ.Holand. Apathuand Hypersomnia are common features iof Myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiat 64:510-515; 1998

2）S.Windblad, C.Lindberg, S.Hansen. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type1 (DM1). Neuromusc dis 15:287-292; 2005

3）更井啓介，石野博志，吉岡千尋，小椋　力，五明田学．筋緊張異栄養症の剖検1例．臨床神経　9：1-7；1969

4）黒田重利，井原雄悦，難波玲子．筋緊張性ジストロフィー症兄，妹剖検例にみられた神経原線維変化．神経病理学　9：43-48；1988

5）三竹重久，稲垣俊明，新美達司ら．筋緊張性ジストロフィーの2剖検例におけるアルツハイマー神経原線維変化の出現．臨床神経　29：488-492；1989

6）A.Kiuchi, N.Otsuka, Y.Namba, I.Nakano, M.Tomonaga. Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in Myotonic dystrophy. Acta Neuropathol 82:1-5; 1991

7）NP.Rosman, BA.Kakulas. Mental deficiency associated with muscular dystrophy: A neuropathological study. Brain 89:769-788; 1996

8）K.Abe, H.Fujimura, K.Toyooka, S.Yorifuji, Y.Nishikawa, T.Hazama, T.Yanagihara. Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy. J Neurol Sci 127:179-185; 1994

9）A.Culebras, RG.Feldman, FB.Merk. Cytoplasmic Inclusion bodies within neurons of the thalamus in Myotonic dystrophy. A light and electron microscope study. J Neurol Sci 19:319-329; 1973

10）S.Ono, K.Inoue, T.Mannen, F.Kanda, K.Jinnai, K.Takahashi Neuropathological changes of the brain in myotonic dystrophy - some new observations. J Neurol Sci 81:301-320; 1987

11）S.Ono, T.Takahashi, K.Jinnai, F.Kanda, Y.Fukuoka, H.Kurisakai, S.Mitake, T.Inagaki,T.Yamano, K.Nagao. Losss of serotinin-containing neurons in the raphe of patients with Myotonic dystrophy: A quantitave

immunohistochemical study and relation to hypersomnia. Neurol 50:535-538; 1998

12) S.Ono, K.Takahashi, K.Jinnai, F.Kanda, Y.Fukuoka, H.Kurisaki, S.Mitake, T.Inagaki, T.Yamano, N.Shimizu,, K.Nagao. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic systrophy. Neurol 51:1121-1124; 1998

13) N.Yoshimura, M.Otabe, K.Igarashi, M.Matsunaga, K.Takebe, H.Kudo. Topography of Alzheimer's neurofibrillary change distribution in myotinic dystrophy. Clin Neuropathol 9:234-239; 1990

14) N.Yoshimura. Alzheimer's neurofibrillary changes in the olfactory bulb in myotonic dystrophy. Clin Neupathol 9:240-243; 1990

15) SS.Mirra, BT.Human. Ageing and dementia. in Greenfield's Neuropathology Vol.2 7th ed. Ed by DI Graham, PL Lantos Arnold, London 2002 pp203-208

16) A Parent. in Carpenter' Human Neuroanatomy 9th ed. Williams & Wilkins comp. 1996 pp753-754

17) EC.Crosby, T.Humphrey. Studies of the vertebrate telencephalon. II. The nuclear pattern of the anterior olfactory nucleus, tuberculum olfactorium and the amygdaloid complex in adult man. J Comp Neurol 74:309-352; 1941

18) P.Gaspar, B.Berger, C.Alvarez,A.Gigny, JP.Henry. Catec h olaminergic innervation of the septal area in man: imunocytochemical study using TH and DBH antibodies. J. Comp Neurol 241:12-33: 1985

19) G.Meola, V.Sansone, D.Perami, A.Colleluori, et al. Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal Myotonic dystrophy. Neurol 53:1042-1050; 1999

筋強直性ジストロフィーにおける摂食前後での胃電図および心拍揺らぎの同時計測

小林　顕，鎌形　博文＊，猪又　八郎，小林　道雄，阿部　エリカ，間宮　繁夫，井上　浩＊

要旨：嚥下障害や便秘，腸閉塞などの消化管機能異常が治療上重要である筋強直性ジストロフィー（MyD）患者において，胃の電気活動を計測する胃電図と全身の自律神経機能の状態を反映する心拍揺らぎを摂食前後で同時計測を行い，健常者との比較をした．胃電図ではMyD患者で胃電図の周波数のばらつきが健常者よりも大きくなっており，MyD患者で胃の電気活動の周期に乱れがある可能性が示唆された．また心拍揺らぎの解析ではMyD患者で全般的に自律神経系の活動性が減退していることを示唆する所見が得られた．また，健常者では食後に副交感神経の活動性の指標が増加するのに対し，MyD患者では食後に交感神経の活動性の指標が増加していた．これによりMyD患者では，健常者のように食事負荷により副交感神経が刺激されず，逆に交感神経が刺激される可能性が示唆された．

Keywords: 筋強直性ジストロフィー myotonic dystrophy，胃電図　electrogastrography, 心電図 electrocardiography, 心拍揺らぎ heart rate variability, 自律神経系 autonomic nervous system

はじめに

筋ジストロフィーは，症状の進行とともに，便秘や腸閉塞，急性胃拡張などの消化管障害を併発することが知られている[1]．著者らは，これまで筋ジストロフィー患者の消化管の平滑筋機能の障害に着目し，Duchenne型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy: DMD）患者を対象に胃電図の計測を行い，DMD患者は，胃電図のピークの大きさとピーク周波数の時間的変動が大きく，tachygastriaやbradygastriaのような異常周期の波形の発生が多いことを明らかにした[2,3,4]．筋ジストロフィーの一疾患に分類される筋強直性ジストロフィー（myotonic dystrophy: MyD）はDMDとは全く異なる遺伝子異常と遺伝様式を示す疾患であるが，DMDと同様に消化管障害を合併することは明らかであるが，それに加えて，進行期における高度の嚥下障害や心拍異常などには自律神経機能障害の存在を疑わせる病態も存在する．胃の運動は胃の平滑筋の収縮・弛緩により形作られる蠕動運動であるが，これをもたらすのは胃の電気活動であると考えられている．胃の電気活動は自律神経の制御を受けているため，胃の電気活動に異常が見られる場合，自律神経機能異常が関与していることも考えられる．本報告では，MyD患者において，摂食前後で，胃電図と全身の自律神経機能の状態を反映する心拍揺らぎの同時計測を行い，健常者との比較を行うことによりMyDで胃の電気活動や自律神経機能がどのようになっているのか，また摂食付加に伴って，何らかの特徴的な所見が生ずるか否か観測することを目的とした．

対象と方法

胃電図は，上腹部皮膚表面の5箇所に電極を貼り付け，胃電計（周波数帯域0.035～0.2[Hz]（2.1～12[cpm]）により計測を行った（Fig.1A）．なお周波数表示については胃電図についてはcpmで，心拍変動ではHzを用いた（1[Hz]が60[cpm]に対応）．サンプリング周波数は1[Hz]で摂食前から摂食後（各30～60分ずつ）の連続したデータを収集した．また，心電図は標準誘導の第II誘導により波形を記録し（Fig.1B），R-R間隔（R-R interval:RRI）を解析した．サンプリング周波数は2[kHz]で胃電図と同時に記録した（Fig. 2）．
摂食負荷はゼリータイプ食品180g（森永製菓ウィダーinゼリー　エネルギーイン: 180kcal）を用いた．また，取り込み後の波形は120秒を一区間としたSTFT（短時間フーリエ変換，120ポイント[データ]+904ポイント[0付加]）を20秒おきに行ってデータとした（Fig.3）．被験者は健常者12名（22±0.6才），MyD患者6名（48±8才）である．比較する項目は胃電図からはSTFTしたときの，①ピーク値（ドミナントパワー dominant power: DP），②ピーク値の周波数（ドミナント周波数dominant frequency: DF），③区間内のDPのばらつき（ドミナントパワーの標準偏差dominant power deviation: DPD），④区間内のDFのばらつき（ドミナント周波数の標準偏差dominant frequency deviation: DFD）の4つの項目について検討し，心電図からはRRIをSTFTした（Fig.4）ときの，①0.04～0.15[Hz]の周波数成分（low frequency: LF），②0.15～0.5[Hz]の周波数成分（high frequency: HF），③0.3～0.8[Hz]の周波数成分（very high frequency: VHF），④LF/HFの4つの指標についてそれぞれ比較・検討した．

結　果

Fig.5に健常者（Fig.5A）とMyD患者（Fig.5B）の心電図波形，胃電図波形（DP, DF），心拍揺らぎ解析結果（HF,

国立病院機構あきた病院，秋田大学工学資源学部＊

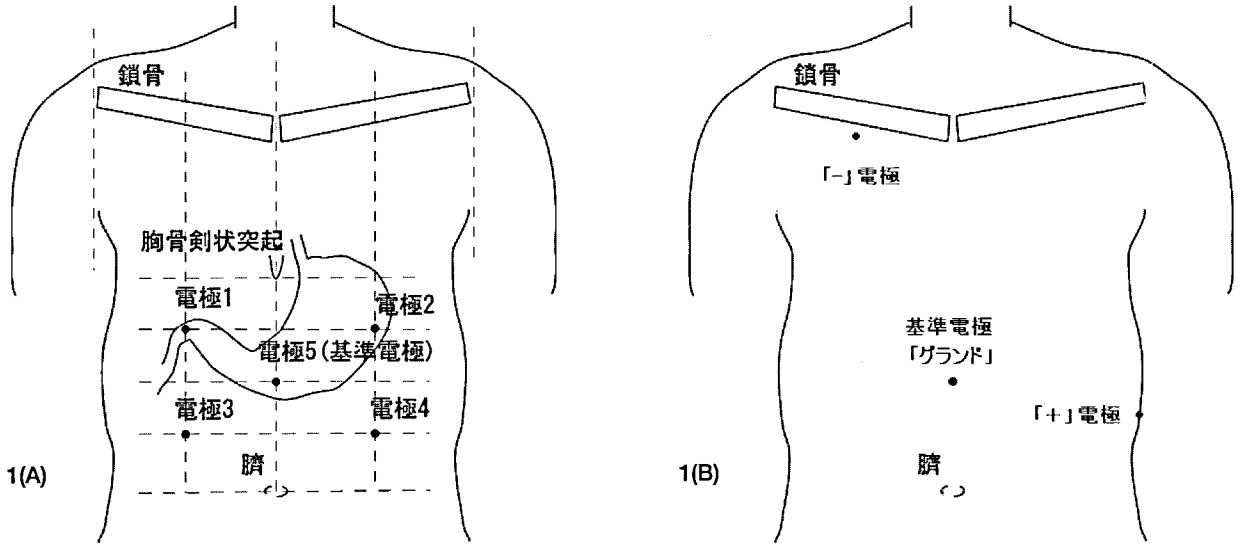
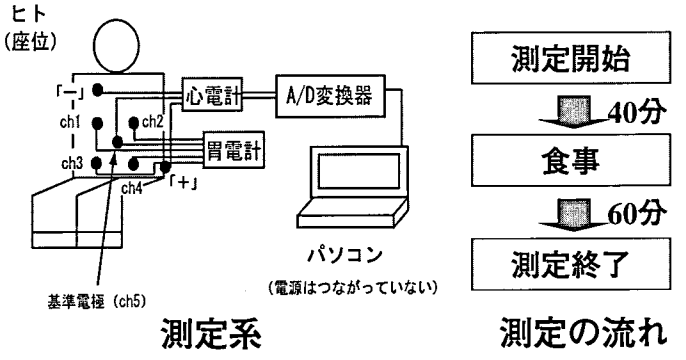


Fig.1　電極の貼付位置　(A)胃電計の電極貼付位置　(B) 心電計電極の貼付位置

Fig. 2 測定系

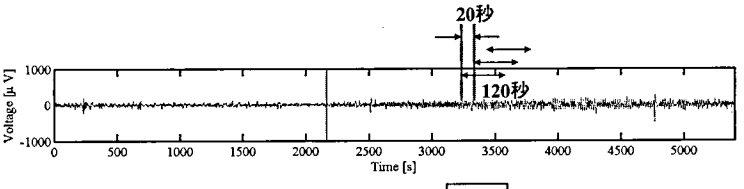
Inoue Lab.



- 摂食負荷：ウィダーinゼリー(180kcal,180g,森永製菓)
- 被験者：健常者12名(22±0.6才), MyD患者6名(48±8才)
- サンプリング周波数：胃電図(1[Hz]), 心電図(2[kHz])

Fig. 3 胃電図の解析

Inoue Lab.



- 解析区間：120秒
- ずらし時間：20秒

- 周波数分解能を上げるため，原波形の左右に長さが1024ポイントになるように0を付加

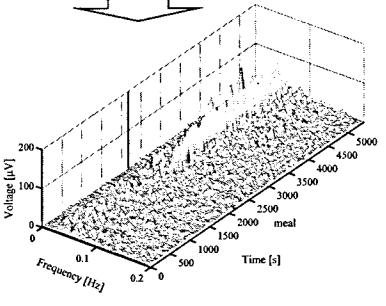
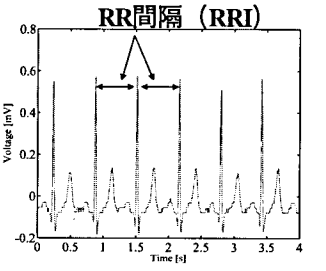
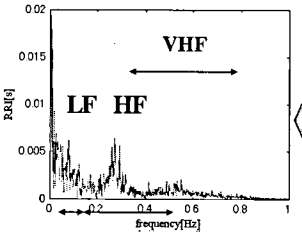


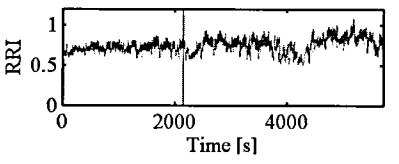
Fig. 4 心拍揺らぎの解析

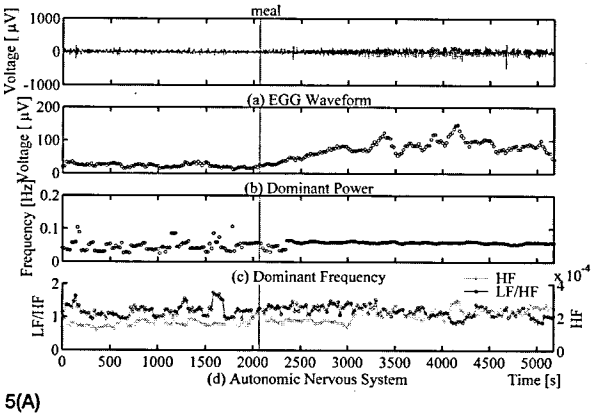
Inoue Lab.

- LF：
  - 0.04~0.15Hzの周波数成分
- HF：
  - 0.15~0.5Hzの周波数成分（副交感神経の指標）
- VHF：
  - 0.3~0.8Hzの周波数成分
- LF/HF：
  - LFとHFの比（交感神経の指標）

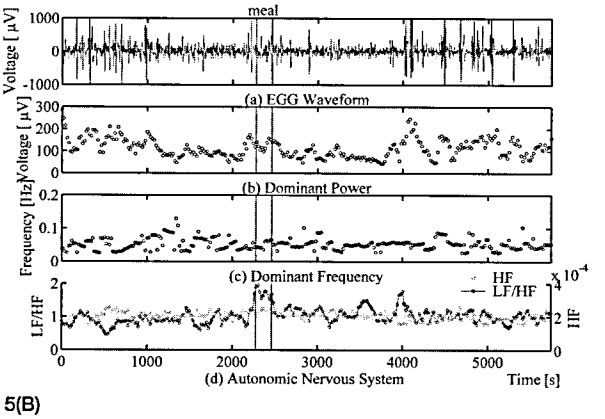








5(A)

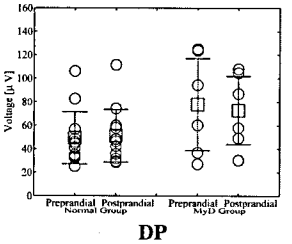


5(B)

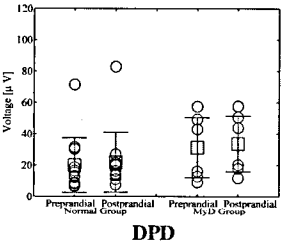
Fig.5 健常者(A)とMyD(B)の解析結果例　(a)心電図波形　(b)胃電図DPの経過　(c)胃電図DFの経過　(d)心拍揺らぎの解析結果

Fig. 6 胃電図の各指標の統計結果（ch2）

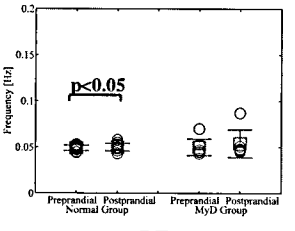
Inoue Lab.



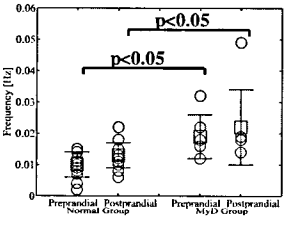
DP



DPD

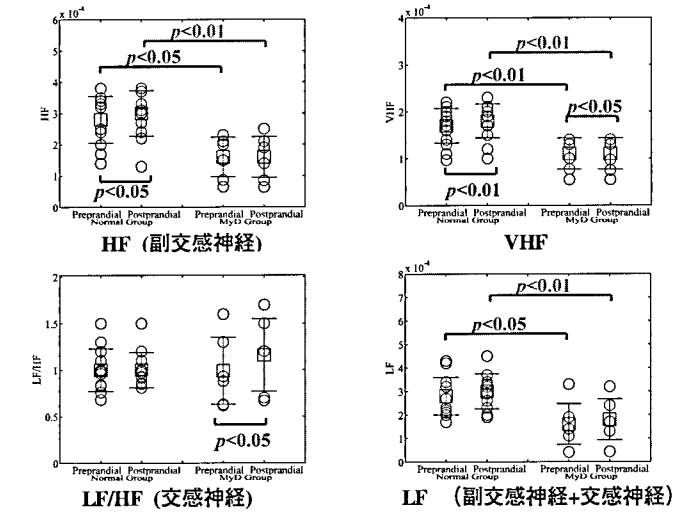


DF



DFD

Fig. 7 心拍揺らぎの各指標の統計結果



LF/HF）の例を示す．胃電図の解析結果（Fig.6）ではDFDの値がMyD患者で食前1.1 ± 0.4[cpm]，食後1.3 ± 0.7[cpm]，健常者は食前0.6 ± 0.2[cpm]，食後0.8 ± 0.2[cpm]となり，MyD群の方が健常者よりも有意（$p<0.05$）に大きくなった．また，心電図の解析結果（Fig.7）では，HFの値はMyD患者で食前1.6 ± 0.6[Hz]，食後1.6 ± 0.7[Hz]，健常者は食前2.8 ± 0.8[Hz]，食後3.0 ± 0.7[Hz]となりMyD患者よりも健常者の方が有意($p<0.05$)に大きく，また，LFとVHFも食前・食後ともに，MyD患者よりも健常者の方が有意（LF:$p<0.05$, VHF:$p<0.01$）に大きかった．しかし，LF/HFは健常者では食後の増加率は99.4 ± 10.6[%]で増加は見られなかったが，MyD患者では食後の増加率は117.3 ± 10.4[%]で有意（$p<0.02$）に増加した．

考　察

MyD患者では，DMD患者における結果と同様に胃電図のDFD（周波数のばらつき）が健常者よりも大きくなっていた．よって，MyD患者においても胃の電気活動の周期に乱れがある可能性が示唆された．また心拍揺らぎの解析でLF，HF，VHFのいずれもが食事の摂取にかかわりなく，MyD患者では健常者より低下していたことは，MyD患者では全般的に自律神経系の活動が減退していると考えられた．また，健常者では食後にHFやVHF（ともに副交感神経の活動性の指標）が増加するのに対し，MyD患者では食後にLF/HF（交感神経の活動性の指標）が増加していたことはMyD患者では摂食に関連した自律神経機能になんらかの異常が存在する可能性が示唆された．すなわちMyD患者では，健常者のように食事負荷により副交感神経が刺激されず，逆に交感神経が刺激される可能性が示唆された．MyDにおいて自律神経障害が存在するか否かに関する報告としては，対光反射，心電図RRI間隔，起立に伴う心拍変動などで明らかに自律神経機能異常が認められるとする報告[5,6]と，血漿のノルアドレナリンとアドレナリンを測定する心循環機能検査では明らかな自律神経機能異常が認められないとする報告[7]がある．今回の我々の調査ではMyD患者において，自律神経系の状態を反映する心拍揺らぎにおいて平常状態においても明らかな異常が認められ，また食事付加に際しても，健常者と逆の自律神経動態を示したことは注目に値すると考える．VHFに関しては今回新たに提案する指標であるので，今後その意味について被験者数を増やしながら確認していく必要があると考えられる．また今回の調査では被験者のMyD患者と健常者の年齢と性別をマッチさせることができなかったので今後，両者をマッチさせるように健常者の計測を追加していく必要がある．

文　献

1）祖父江逸郎，西谷裕：‘筋ジストロフィー症の臨床’，医歯薬出版会社，(1985)

2）大石洋平，成瀬拓，井上浩，猪又八郎，小林顕：“胃電周波数の統計処理による一検討”，第44回日本生体医工学会大会（旧日本エム・イー学会）抄録，PJ3-6-13，2005

3）猪又八郎，大石洋平，井上浩，小林顕：“DMD患者の胃電図周波数の摂食前後における統計処理による検討”，第47回日本平滑筋学会総会プログラム・抄録，O-25，p.J-23，2005

4）鎌形博文，井上浩，小林顕，猪又八郎：“Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者の胃電図波形解析”，第46回日本生体医工学会抄録，2007，p158

5）Bird TD, Reenan AM and Pfeifer M:Autonomic nervous system function in genetic neuromuscular disorders. Hereditary motor-sensory neuropathy and myotonic dystrophy. Arch Neurol. 1984,41,43-46

6）den Heijer JC, van Dijk JG, Bollen WL, et al.: Assessment of autonomic function in myotonic dystrophy. J Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 1991, 54, 531-534

7）Pierangeli G, Lugaresi A, Contin M, et al. Autonomic

nervous system function in myotonic dystrophy. The Italian Journal of Neurological Sciences 1992, 13, 589-592

筋強直性ジストロフィーにおける唾液腺の病理組織学的検討

髙橋　俊明[1)]，今野　秀彦[1)]，佐々木　俊明[2)]，大隅　悦子[3)]，吉岡　勝[1)]，大村　清[4)]

要旨：筋強直性ジストロフィー（Myotonic dystrophy: MyD）患者における唾液分泌量の低下と腫大した耳下腺ＣＴ画像の所見から，今回MyDの３剖検例から得られた耳下腺の組織像について検討した．耳下腺組織は，著しい脂肪組織の浸潤像を示し，その中に散在する腺組織は疎になり，萎縮性であった．時に，構造の乱れた介在管のみからなる細胞集合体がみられ，腺葉細胞の脱落過程のあることが示唆された．しかし，間質の線維化や細胞浸潤像はみられなかった．唾液分泌量の低下と関連する組織像と考えた．

キーワード：筋強直性ジストロフィー，耳下腺，齲歯，口渇

Key words：myotonic dystrophy, parotid gland, dry mouth

はじめに

2004年の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会議において筋強直性ジストロフィー（Myotonic dystrophy: MyD）患者における唾液分泌量の低下と耳下腺のCT像，及び大唾液腺の組織像について報告した．今回，MyDにおける大唾液腺の組織学的変化の特徴像を明らかにする目的から，症例を加え検討した．

対象と方法

今回対象としたMyD３例の臨床像の概略を示す．症例１：56才男性，経口摂取可能で，車椅子は自操可能な状態．心原性と思われる突然死．糖尿病（－）．症例２：48才男性，十二指腸癌で中心静脈栄養管理状態であった．血糖管理のためのインスリン治療（＋）．症例３：56才女性，経口摂取可能で，車椅子は自操可能な状態．食事中に窒息死．糖尿病を合併し28単位／日のインシュリン治療を受けていた．比較対照例は，31歳，男性（デュシェンヌ型筋ジストロフィー：DMD），59歳，男性（多系統萎縮症: MSA），及び57歳，男性（重症心身障害児（者））である．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 Masson-trichromの各染色および抗neurofilament protein (NFP)抗体による免疫染色を行い光学顕微鏡下に観察した．

結　果

MyDの耳下腺組織は，３症例に共通しており，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（図1）．脂肪組織内に島状に散在する腺組織は，比較的大きなクロマチンの乏しい核を持ち，明るく腫大したserous cellの集合したもので，周辺にはmyoepitheliar cell（筋上皮細胞）を伴い，中心部にintercalated duct（介在管）を含むものであった．多くは，このような腺葉単位で散在し，周囲を脂肪細胞によりとり囲まれ他の腺房との接触は稀であった．また，介在管を構成する細胞は小型化し核も濃縮しており，時に腺管構造を失い細胞集合体（duct like structure）として観察された（図2）．介在管の周辺に毛細血管の併走も観察されたが，膠原線維の増加や細胞浸潤は認められなかった．腺房細胞には，胞体が濃染し比較的小型の核を有する細胞から，胞体が明るく時には空胞化を示す，相対的に大きな細胞まで種々観察された．しかし腺房細胞の萎縮は明らかではなかった．腺房細胞の胞体内に観察されたPAS染色陽性顆粒には，大小２種類が見られたがいずれも乏しいものであり，胞体の淡明化とは無関係のように思われた．また部位によって，濃染細胞が多い部分と淡明化細胞の多い部位とがそれぞれ群をなして観察されることもあった．

これらの所見に加えて，症例２の耳下腺組織では，腺房細胞が付随しない介在管のみの集簇巣（duct like structure）が脂肪織内に散在性に目立ち，また軽度ながら単核細胞の浸潤像も観察された．症例３では，濃染細胞が比較的多い印象であった．

[1)]国立病院機構西多賀病院神経内科
[2)]国立病院機構西多賀病院歯科
[3)]国立病院機構宮城病院神経内科
[4)]国立病院機構西多賀病院小児科
（連絡先）髙橋俊明　国立病院機構西多賀病院神経内科
〒982-8555　仙台市太白区鈎取本町２丁目１１番１１号
電話　022-245-2111
FAX　022-243-2530
E-mail ttoshi@nishitaga-hp.go.jp

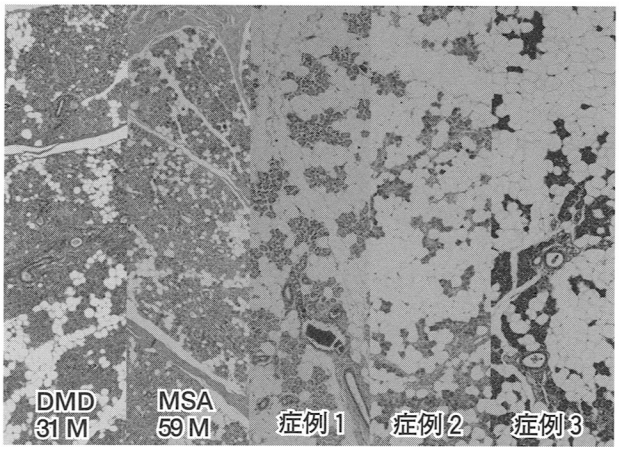


図1：耳下腺組織の弱拡大像である．左の対照2症例に比較して，ＭｙＤの3症例では脂肪組織の浸潤が著しく腺組織は疎に散在した．葉間結合織や間質の線維化像はなかった．（Ｈ．Ｅ．染色）

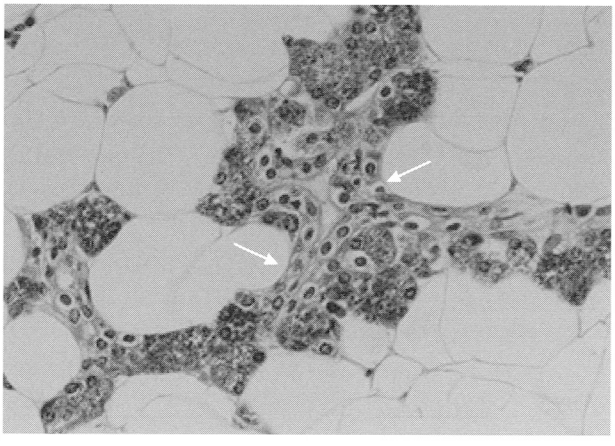


図2：症例2の耳下腺の強拡大像である．脂肪組織の中に散在する腺葉構造であるが，漿液細胞は減少し介在管（矢印）が目立った．（Ｈ．Ｅ．染色）

耳下腺組織を分葉化する隔壁の結合組織には，線維の増殖はなくむしろ脂肪細胞の浸潤により細く疎になり，そこに含まれる腺管や小動静脈などの血管系にも構造上の異常は認められなかった．また末梢神経線維については，抗NFP抗体を用いた免疫染色法により検討したが，陽性線維は全体的に乏しいものであった．

MyDの顎下腺組織は，耳下腺と同様に脂肪織の浸潤傾向が見られたが，その程度は軽く腺房組織が解離する所見はなかった．顎下腺は耳下腺とは異なり混合腺であるが，PAS陽性の胞体を持つmucous cellが，対照例に比してやや減少している傾向が見られた．導管や血管系に異常はなく，炎症性細胞浸潤像も見られなかった．

考　察

今回観察し得たMyD 3症例の耳下腺組織の変化で共通した所見は，著しい脂肪組織の浸潤により腺房構造を保ったまま脂肪組織内に遊離している像であった．耳下腺組織内への脂肪浸潤は，慢性アルコール中毒や肝疾患，糖尿病等からなる唾液腺症がその代表であり，脂肪腫の発生や加齢変化としても知られている[1]．脂肪腫では，massとしての性格がみられ，加齢変化では脂肪浸潤の他に腺構造の萎縮や線維化が指摘されている[2,3]．慢性アルコール中毒症での耳下腺腫大は脂肪織の浸潤と腺管の拡大や腺細胞の肥大からなるものとされており[4,5,6]，いずれもMyDの像とは異なるものである．ヒト糖尿病における耳下腺組織の病理像は，報告が少なく詳細は不明であるが，脂肪織の浸潤を主体とするものであり[7,8] MyDのそれに類似するもののようである．MyDでは糖尿病を合併しやすいことから，病変形成には類似した病態のあることが想定される．しかし症例1では耐糖能の異常が見られなかったことや，糖尿病ではMyDではみられなかった顎下腺にも変化の生じることが指摘されていることなどから，この二つの疾患では類似性はあるものの異なる機序のあることが予想される．また，症例2で目立った介在管の変化は腺細胞の変性脱落を示唆するものであり，唾液分泌量の低下との関連する所見と考えた．

文　献

1）鈴木文夫．唾液腺症の臨床的及び病理組織学的検討．日耳鼻．90:1048-1062: 1987
2）Mandel L., Hamele-Bena D. Alcoholic parotid sialadenosis. JADA 1997; 128: 1411-1415
3）Carda C. et al. Alcoholic parotid sialosis: a structural and ultrastructural study. Med. Oral. 2004;9:24-32
4）Scott J, Burns J, Flower EA. Histological analysis of parotid and submandibular glands in chronic alcoholic abuse; a necropsy study. J Clin Pathol 1988;44:837-40
5）Scott J, Flower EA, Burns J. Aquantitative study of histological changes in the human parotid gland occurring with adult age. J Oral Pathol. 1987; 16:505-510
6）Azevedo LR, Damante JH, Lara VS, Lauris JR. Age-related changes in human sublingual glands: a post mortem study. Arch Oral Biol. 2005; 50: 565-74
7）Davidson D., Leibel B.S. and Berris B. Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 70; 31-38: 1969,
8）Russotto S.B. Asymptomatic parotid galnd enlargement in diabetes mellitus. Oral Surg. 52;594-598: 198

筋強直性ジストロフィーの低酸素血症と高炭酸ガス血症における呼吸困難

Perception of dyspnea during hypoxemia or hypercapnia in myotonic dystrophy

鈴木　幹也[1)]，川井　充[1)]，大矢　寧[2)]

Mikiya Suzuki M.D.[1)]，Mitsuru Kawai M.D.[1)], Yasushi Oya M.D.[2)]

要旨：筋強直性ジストロフィー(MyD)13名と健常成人7名で，動脈血二重制御法で低酸素負荷試験と高炭酸ガス負荷試験を行い，低酸素血症と高炭酸ガス血症における換気応答と呼吸困難感を検討した．両群とも，低酸素血症では換気応答は低く呼吸困難感は生じにくかった．高炭酸ガス負荷試験では，MyDは健常成人と比較し，有意に呼吸困難感限界値が高かった．MyDにおいて，呼吸困難感限界値と換気応答，夜間低酸素指数あるいは動脈血炭酸ガス飽和度との間にそれぞれ有意な相関はみとめなかった．またMyDでは，換気応答や日中および睡眠時の換気が保たれていても，呼吸困難感限界値が高い例があった．MyDでは，呼吸困難感の低下は呼吸機能の低下とは別の現象である．多くの患者には呼吸中枢の異常が存在するが，これとは別のより高位の中枢での呼吸困難感の異常を示す患者が存在する．

キーワード：呼吸困難感，筋強直性ジストロフィー，低酸素血症，高炭酸ガス血症，換気応答

Key words： dyspnea, myotonic dystrophy, hypoxemia, hypercapnia, respiratory respon

はじめに

筋強直性ジストロフィー（MyD）において，肺炎になったり呼吸不全が進行しても，呼吸困難感を訴えないことをしばしば経験する．MyDは，呼吸困難感が乏しいために急性呼吸不全の治療が遅れたり，呼吸不全の進行に対してDMDでは第一選択になっている，非侵襲的人工呼吸療法の導入が困難であったりすることが多い．MyDで呼吸困難感が低下している機序は十分にわかっていない．われわれは，MyDの低酸素血症と高炭酸ガス血症に対する呼吸困難感について検討した．

対象・方法

対象は健常成人7名（平均44.5 ± 11.6歳，28 − 57歳）およびMyD13名（平均47.6 ± 8.7歳，24 − 60歳）．

動脈血二重制御法[1)]（Duograph KAY-100型，チェスト社製）により，低酸素負荷試験および高炭酸ガス負荷試験を行い，それぞれ換気応答を測定した．安静座位でマウスピースをくわえて呼吸をさせた．換気応答を測定し，経皮的に測定した動脈血酸素飽和度（SpO_2）または呼気終末二酸化炭素分圧（$PEtCO_2$）と呼吸困難感の有無との関係を検討した．呼吸困難感は，少し苦しいと感じ始めた時と，これ以上我慢が出来なくなった時に，それぞれ挙手で知らせることとした[2)]．

低酸素負荷試験：呼気終末酸素分圧（$PEtO_2$）を，6分かけて150 Torrから50 Torrまで低下させた．$PEtO_2$が50 Torr以下あるいはSpO_2が80%以下になるか，呼吸困難感のため我慢できなくなった時点で中止した．検査中の$PEtCO_2$は40 Torrで一定になるように設定した．換気応答はSpO_2に対する分時換気量（V_E）あるいは呼吸筋力の影響を受けにくいとされる，吸気開始0.1秒後の口腔内閉鎖圧（$P_{0.1}$）の一次回帰式の傾きを指標とした．

高炭酸ガス負荷：呼気終末酸素分圧は150 Torrで一定とし，$PEtCO_2$を9分かけて45 Torrから75 Torrまで上昇させて行った．呼吸困難感のため我慢できなくなった時点で検査を中止した．換気応答は$PEtCO_2$に対するVEおよび$P_{0.1}$の一次回帰式の傾きを指標とした．

MyD13名全員について検査前に，スパイロメトリーで肺活量（VC）を測定し%肺活量（%VC）を計算し，動脈ガス分析で$PaCO_2$の値を測定した．また11名にパルスオキシメーターを用いて夜間動脈血酸素飽和度を連続的に測定し，夜間最低SpO_2と夜間低換気の指標として川井ら[3)]による夜間低酸素指数（NHI）を記録した．

MyDにおいて，高炭酸ガス負荷試験で我慢が出来なくなった時の$PEtCO_2$の値を，呼吸困難感限界値として定義し，各検査値との関係を検討した．

健常成人とMyDとの比較はt検定を用いて行った．MyDの各検査値の相関は回帰分析にて検討した．

結　果

低酸素負荷試験では，健常成人とMyDでV_Eを指標とした換気応答は，それぞれ-0.03 ± 0.87 l/min/%SpO_2と0.06 ±

[1)]国立病院機構東埼玉病院神経内科　［〒349-0196　埼玉県蓮田市黒浜4147］

[2)]国立精神・神経センター武蔵病院神経内科　［〒187-8551　東京都小平市小川東町4-1-1］

[1)]Department of Neurology, National Hospital Organization, Higashisaitama Hospital, Hasuda 349-0196, Japan

[2)]Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Musashi Hospital, Kodaira 187-8551, Japan

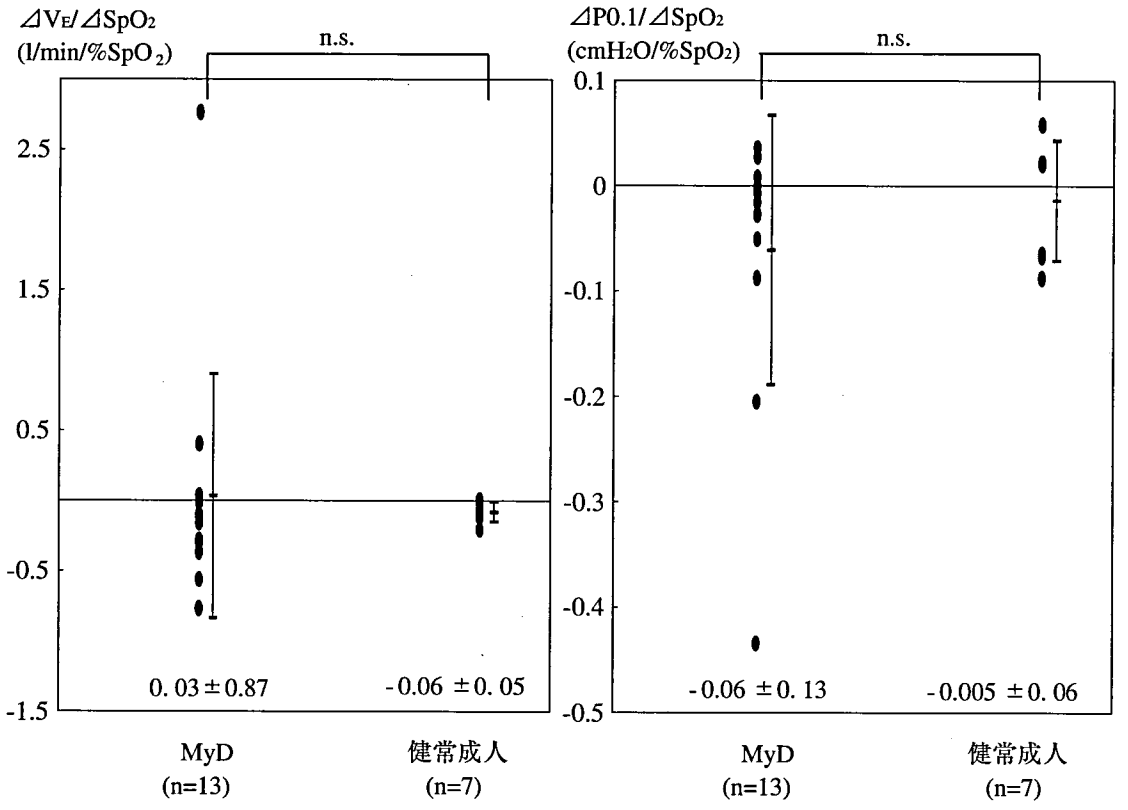


Fig. 1 低酸素換気応答
左図は・VEを指標に，右図は$P_{0.1}$を指標にした低酸素換気応答を示す．MyD群と健常成人群で有意差はみとめない．また，MyDは健常成人より症例ごとのばらつきが大きい．

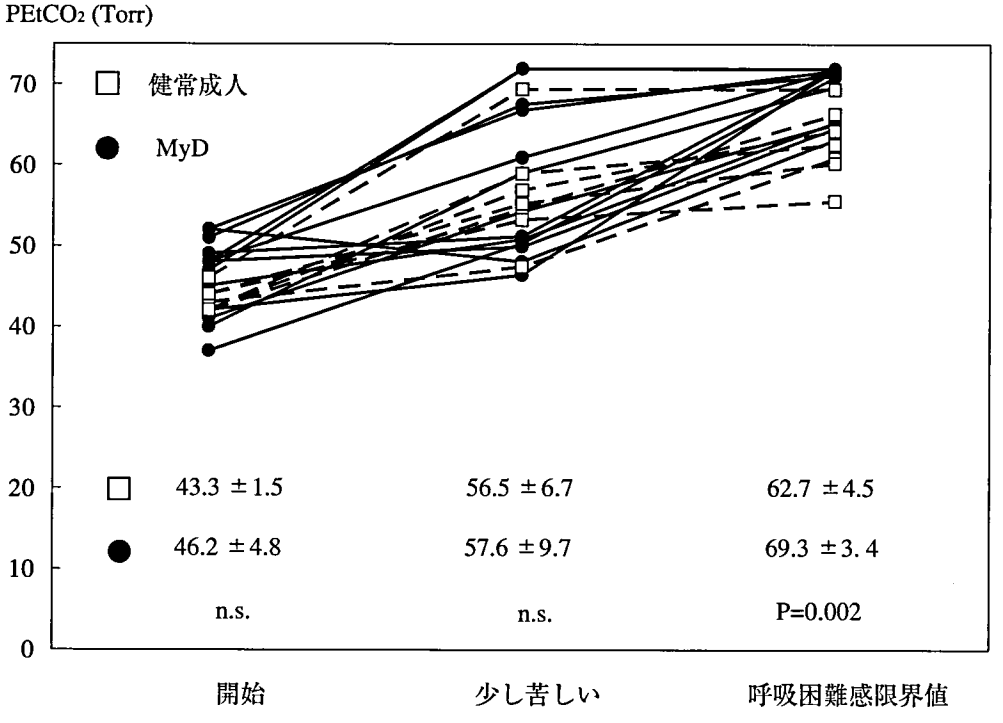


Fig. 2 高炭酸ガス負荷試験で，検査開始（開始），少し苦しいと感じた時（少し苦しい），苦しくてこれ以上我慢が出来ないと感じた時（呼吸困難感限界値）の$PEtCO_2$を示す．MyDは健常成人と比較し，「開始」，「少し苦しい」時ではそれぞれ有意差をみとめないが，呼吸困難感限界値はMyDが有意に高値である．

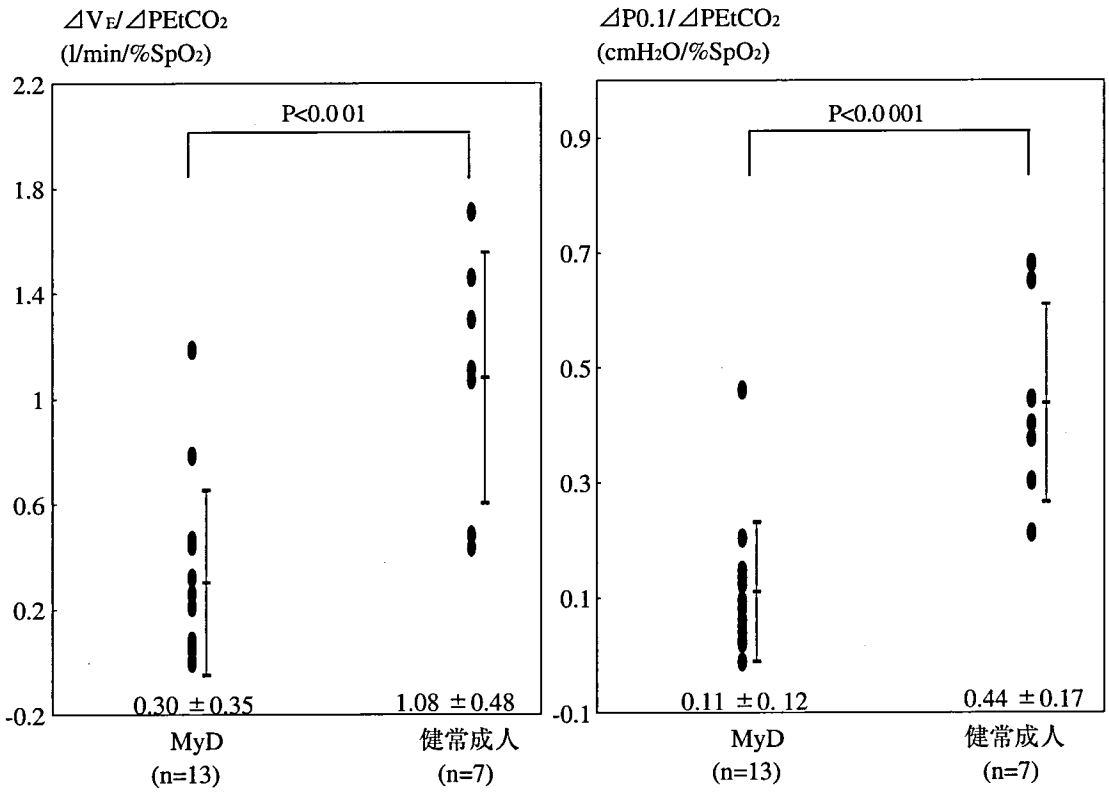


Fig. 3 高炭酸ガス換気応答
左図はVEを指標に，右図は$P_{0.1}$を指標にした高炭酸ガス換気応答を示す．いずれもMyD群は健常成人と比較し優位に低値である．

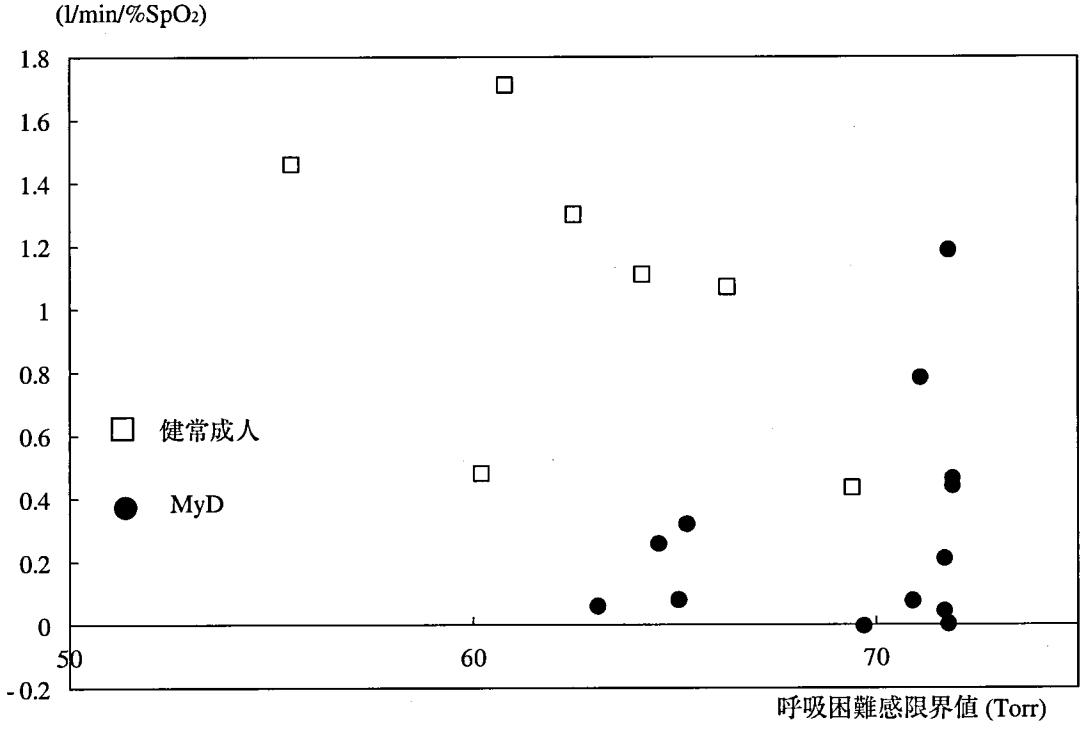


Fig. 4 呼吸困難感限界値と換気応答の関係
健常成人（R^2=0.28, p=0.22），MyD（R^2=0.09, p=0.31）ともに有意な相関はないが，健常成人は，換気応答が高値で呼吸困難感限界値が低く，MyDは換気応答が低値で呼吸困難感限界値が高い傾向にある．

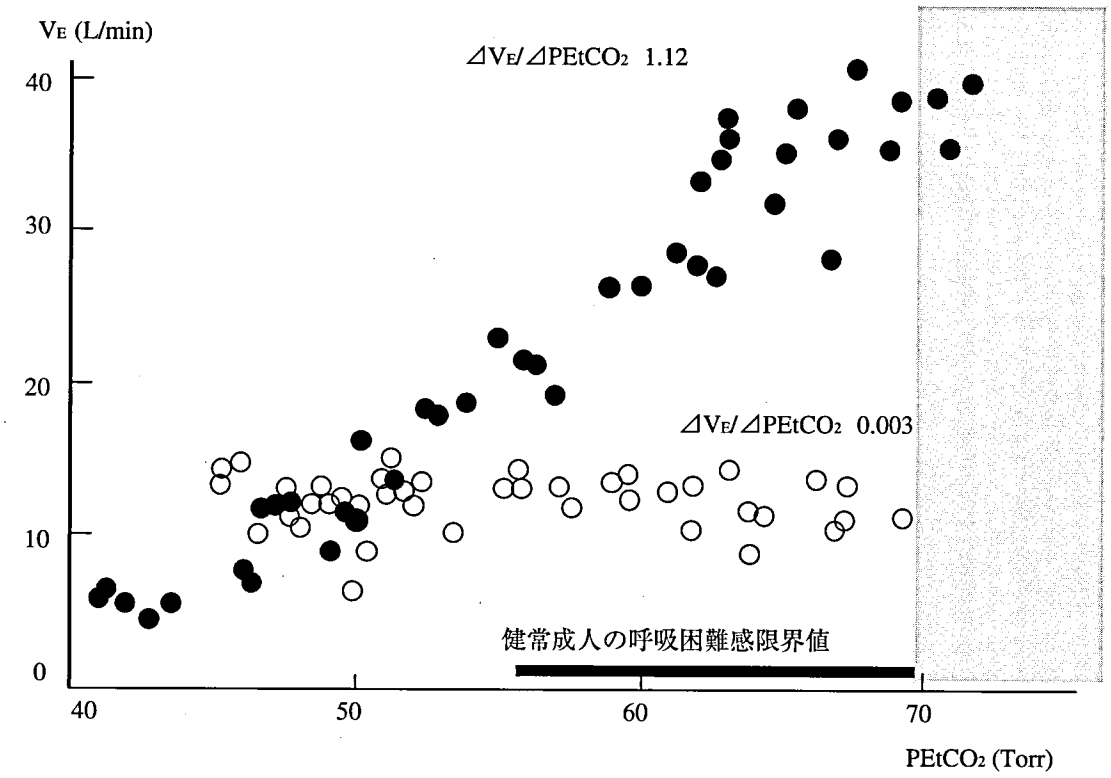


Fig. 5 高炭酸ガス負荷で換気応答に差がみられたMyD 2名
高炭酸ガス負荷試験で$PEtCO_2$を上昇させていった際のV_Eの変化を示す．それぞれ一番右端の印のPEtCO2が呼吸困難感限界値である．
いずれのMyDも炭酸ガス貯留は軽度で，●は$PaCO_2$ 46.8 Torr，○は$PaCO_2$ 48.3 Torr．しかし，V_Eを指標にした換気応答は●は1.12と保たれているが，○は0.003と低下している．呼吸困難感限界値は換気応答が保たれている●でも，健常成人の呼吸困難感限界値の範囲を超える，灰色で塗りつぶし領域にまで達している．

0.05 l/min/%SpO_2 (p=0.74)．$P_{0.1}$を指標とした換気応答は，それぞれ-0.06 ± 0.12 mmH2O/%SpO_2と-0.005 ± 0.06 cmH_2O/%SpO_2 (p=0.37) (Fig.1)．健常成人全員とMyD 6例はSpO_2が低下しても呼吸困難感はなかった．SpO_2はそれぞれMyD 4例は少し苦しいと感じたがその後は最後まで検査を継続し，MyD 3例は少し苦しいと感じたあとに呼吸困難感のため検査を中止した．

高炭酸ガス負荷試験では，健常成人と同様にMyDも全例で呼吸困難感のため検査を中止し，検査開始時の$PEtCO_2$は，健常成人とMyDでそれぞれ43.3 ± 1.5 Torrと46.2 ± 4.8 Torr (p=0.15)，少し苦しいと感じ始めた時の$PEtCO_2$はそれぞれ56.5 ± 6.7 Torrと57.6 ± 9.3 Torr (p=0.79)，呼吸困難感限界値は62.7 ± 4.5 Torrと69.3 ± 3.4 Torr (p=0.002)だった (Fig. 2)．検査開始時の$PEtCO_2$が健常成人と同程度あるいは低い例でも，呼吸困難感限界値は高い傾向にあった．健常成人とMyDで・VEを指標とした換気応答は，それぞれ 1.08 ± 0.48 l/min/Torrと 0.30 ± 0.35 l/min/Torr (p=0.0006)．P0.1を指標とした換気応答は，それぞれ0.44 ± 0.17 cmH_2O/Torrと0.11 ± 0.12 cmH_2O/Torr (p<0.0001) (Fig. 3)．

MyDで，VCは2.62 ± 1.01 (1.08-4.53) L，%VCは76.2 ± 19.1 (43.0 - 110.9) %，$PaCO_2$は49.5 ± 4.8 (38.9 - 56.3) Torr，夜間最低SpO_2は77.1 ± 8.8 (60.9 - 91.5) %，NHIは56.0 ± 38.8 (5.3 - 119.9) だった．

呼吸困難感限界値と高炭酸ガス換気応答は，健常成人(R^2=0.28, p=0.22)，MyD (R^2=0.09, p=0.31) ともに有意な相関を認めなかった (Fig. 4)．%VC (R^2=0.02, p=0.63)，$PaCO_2$ (R^2=0.009, p=0.76)，夜間最低SpO_2 (R^2=0.0003, p=0.99)，NHI (R^2=0.02, p=0.68) との間にもそれぞれ同様に有意な相関はみとめなかった．換気応答がそれぞれ保たれていても呼吸困難感限界値が高い例があった (Fig. 5)．

考　察

呼吸困難感は呼吸に伴う不快な感覚の総称である．呼吸困難感が強いと不快な感じは増強し患者のQOLは低下する．しかし，呼吸困難感が弱いと体内で生じている危機的な状況を自覚しないために，対応が遅れてしまう可能性がある．Kikuchiら[4]は，near-fatal attackを経験した気管支喘息患者は経験していない患者と比べて，低酸素換気応答が低下し，呼吸困難感が低下していることを報告している．つまり，呼吸困難感は強すぎても弱すぎても問題があるということになる．Laniniら[5]は神経筋疾患患者で，再呼吸法での高炭酸ガス負荷による呼吸困難感の検討を行っているが，対象が肢帯型筋ジストロフィー7例，デュシェンヌ型筋ジストロフィー2例，筋萎縮性側索硬化症2例で，疾患が様々であり筋強直

性ジストロフィーは含まれていない．村上ら[2]は息こらえ試験で，MyDは健常成人と同様に呼吸困難感があり，呼吸困難を感じる経路の一部と中枢は正常であるとしている．これは，血液ガスの変化よりも，呼吸を止めているという行為に対する精神的負荷や胸郭における圧受容体による情報が，呼吸困難感に影響を与えた可能性が強いと考えられる．MyDは呼吸筋の筋力低下だけでなく中枢性換気障害があり[6]，呼吸調節機能の異常が示唆[7]されているが，血液ガスの変化によるMyDの呼吸困難感についての詳細な検討はこれまでに十分ではない．

低酸素負荷試験で，健常成人ではSpO_2が80%台になっても呼吸困難感はなかったが，MyDでは呼吸困難感の有無は一定ではなかった．また，過去の報告[8]と異なり，低酸素負荷試験では健常成人とMyDでは有意差を認めなかった．「MyDは低酸素血症で呼吸困難感を感じやすい」ということは臨床で通常経験することと矛盾する．低酸素では呼吸困難感は生じにくいことは古くから記載[9]されており，今回の検討では，マウスピースを加えての口呼吸，検査の時に一定時間，同じ姿勢を保持しなければならないことや検査環境などが，MyDの呼吸困難感に影響を与えた可能性が高いと考えられた．安全性を考えて実施しなかったが，さらにSpO_2を低下させたり，より長時間低酸素状態にさらしたりすれば，呼吸困難感感じた可能性がある．

高炭酸ガス負荷試験で，MyDは健常成人と比較し有意に呼吸困難感限界値が高かった．また，過去の報告[8)10]と同様に，MyDは健常成人と比較し有意に高炭酸ガス負荷に対する換気応答が低値だった．MyDは，日中だけでなく睡眠時の低換気がなくても呼吸困難感が低下しており，このことは，呼吸機能の低下や換気不全の進行に関係なく呼吸困難感に異常があることを示唆している．また，換気応答が保たれていても呼吸困難感が低下している例もあった．これは，MyDでは，化学受容体や呼吸中枢の異常の有無とは必ずしも関係なく，大脳皮質などのより高位の中枢での呼吸困難感に異常があると考えられる．

呼吸困難感は，血液ガスの変化だけではなく，脳幹での呼吸出力の程度，気道，胸壁や呼吸筋などに存在する圧受容体などの情報が一つだけではなく，いくつかの情報の統合として大脳皮質で感知されるもの考える．また精神状態や不安感も呼吸困難感には大きな影響を与える[11]．このように呼吸困難を感じる機序は複雑であり，必ずしも血液ガスの変化だけで論じることはできない．今後，血液ガス以外の要因がMyDの呼吸困難感にどのようにかかわっているのかは検討する必要はある．しかし，血液ガスは日常臨床でわれわれが比較的簡便に知ることが出来る情報の一つであり，血液ガスの変化による呼吸困難感を検討することは，実際の診療の場面を考えても重要であると考える．

MyDでは，呼吸困難感の低下は呼吸機能の低下とは別の現象である．多くの患者には呼吸中枢の異常が存在するが，これとは別のより高位の中枢での呼吸困難感の異常を示す患者が存在する．

文　献

1）Kawakami Y, Yoshikawa T, Asanuma Y et al:A control system for arterial blood gases. J Appl Physiol 1981;50:1362-1366

2）村上泰生，大矢　寧，小川雅文ら：筋強直性ジストロフィーの息こらえによる息苦しさの検討．臨床神経 2005;46:117-12

3）川井　充，新谷盟子，小宮　正ら：夜間低酸素指数－神経筋疾患による夜間低換気に対する夜間動脈血酸素飽和度モニターを用いた新しい指標－．臨床神経 1995;35:1003-1007

4）Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G et al:Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. N Engl J Med 1994;330:1329-1334

5）Lanini B, Misuri G, Gigliotti F et al:Perception of dyspnea in patients with neuromuscular disease. Chest 2001;120:402-408

6）尾方克久，河野　智，小宮　正ら：呼吸機能と夜間酸素飽和度の対比からみたDuchenne型および筋強直性ジストロフィーにおける呼吸不全の相違．臨床神経 1996;36:850-853

7）中山貴博，山本敦子，内山　剛ら：筋強直性ジストロフィーの呼吸調節機能異常．臨床神経 1999;39:1006-1009

8）高杉知明，石原傳幸，川村　潤ら：呼吸不全－特に睡眠時無呼吸について．臨床神経 1995;35:1486-1489

9）Haldan JS, Priestley JG:The regulation of the lung-ventilation. J Physiol 1905;32:225-266

10）久留　聡，若山忠志，木村正剛ら：筋強直性ジストロフィー患者のCO_2換気応答（会）．臨床神経 2003;43:980

11）Smoller JW, Pollack MH, Otto MW et al:Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:6-1

筋ジストロフィー患者では高率に抗β1アドレナリン受容体抗体が存在する

松村　剛[1)]，吉尾　卓[2)]，山本　啓二[3)]，齊藤　利雄[1)]，藤村　晴俊[1)]，神野　進[1)]

要旨：当院受診中の筋ジストロフィー患者93名で，抗β1アドレナリン受容体抗体を測定した．抗体陽性率は31.5%で，心不全症状を有する患者では75.0%と高い陽性率を示した．抗体価は左室短縮率，BNP，ノルアドレナリン，不整脈重症度などと弱い相関を認め，観察期間に心不全が出現した4例では症状発現に伴い抗体価が上昇した．β遮断薬を服用中の患者はACE阻害剤のみ服用中の患者に比べ，心機能は不良なものの抗体価は低い傾向を示した．心筋障害を有する筋ジストロフィーでも，一般の心筋症と同様に抗心筋抗体が認められることが明らかとなり，免疫機序が心筋障害プロセスに関与している可能性が示唆され，病態解明や治療を考える上で重要と思われた．

キーワード：筋ジストロフィー、心筋症、心不全、自己抗体、抗β1アドレナリン受容体抗体

はじめに

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy: DMD）をはじめとする進行性筋ジストロフィー（progressive muscular dystrophy: PMD）では，呼吸管理の普及・進歩、感染症治療技術の向上により生命予後の改善が得られてきた．この結果，死因に占める心不全の比率が増加しており[1)]，心筋障害の治療・管理が重要となってきている。PMDにおける心筋障害は、一義的には原疾患により生じると推測されるが、同じ遺伝子変異を有し成育環境を共有する同胞例でも発現時期や重症度が異なることが多く，何らかの修飾因子が関与していると考えられる．一般の心筋症では，遺伝子変異，免疫異常，感染症の3つが主要な病因とされており，様々な抗心筋抗体が高率に存在することが示されている[2,3)]．中でもβ1アドレナリン受容体の細胞外第2ループを認識する抗β1アドレナリン受容体抗体（anti-beta 1 adrenoreceptor antibody: ARAb）は，ラットやヒトの心筋にアゴニスト作用を示し細胞障害性に作用すること[2,4,5)]，ラットやウサギに拡張型心筋症（dilated cardiomyopathy: DCM）を生じさせること[6,7)]が証明されている．また，心不全患者において抗体価が心機能[8)]や不整脈・突然死[9)]と関連すること，免疫吸着が有効であること[10,11)]などが報告されており，臨床的意義が高いと考えられる．これまでに筋ジストロフィーの心筋障害において，免疫機序の関与を調べた報告は無く，われわれはこの点を検証するために共同研究を行った．

対　象

本研究は当院倫理委員会の審査を受けて実施した．対象は，当院受診中で本研究に同意したPMD患者93名で，内訳はDMD 83名，筋強直性ジストロフィー（myotonic dystrophy: MyD）4名，ベッカー型，肢帯型，顔面肩甲上腕型各2名である．対象者のプロフィールをTable 1に示した．このうちDMD 16名では投薬開始前後，心不全症状出現前後などで経時的測定を行ない，総計110検体で測定を行った．

対照群として健常者23名，自治医科大学循環器科を受診したDCM患者11名でもARAb測定を行った．対象者のプロフィールをTable 1に示した．

方　法

対象者から採血を行い，ARAbを測定した．PMD患者では，同時にbrain natriuretic peptide（BNP），creatine kinase（CK），noradrenalin（NA）を測定した．抗体測定の3ヶ月以内に心エコー検査およびホルター心電図を施行した患者では，左室短縮率（fractional shortening: FS），平均心拍数および心室性期外収縮数（24時間総数），Lown grade[12)]を生理学的指標として用いた．

[1)]独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科
[2)]自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門
[3)]自治医科大学内科学講座循環器内科学部門
著者連絡先：松村　剛
〒560-8552
大阪府豊中市刀根山5-1-1
独立行政法人国立病院機構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

Table 1. Profiles of participants

	DMD	BMD	MyD	LGMD	FSHD	DCM	NC
Sex (M/F)	83/0	2/0	3/1	0/2	0/2	7/4	2/23
Age (y.o.)	26.8 ± 7.0	43.5 ± 20.5	46.0 ± 12.2	38.5 ± 7.8	61.0 ± 9.9	57.1 ± 16.7	30.1 ± 8.8
FS (%)	19.1 ± 10.6	21.6 ± 20.4	24.3 ± 14.5	34.0 ± 3.2	35.3 ± 1.7	12.9 ± 3.2	NE
BNP (pg/ml)	60.1 ± 124.4	231.3 ± 319.1	101.3 ± 127.0	10.5 ± 9.9	6.5 ± 0.6	496.9 ± 499.5	NE
Cardiac treatments (none/ACEI/BBT)							
	23/45/15	1/1/0	3/1/0	2/0/0	1/1/0	0/5/6	NE
Respiratory managements (none/NIV/TIV)							
	17/43/23	2/0/0	4/0/0	1/1/0	1/0/1	11/0/0	NE

Abbreviations: DMD: Duchenne muscular dystrophy, BMD: Becker muscular dystrophy, MyD: myotonic dystrophy, LGMD: limb-girdle muscular dystrophy, FSHD: facioscapulohumeral muscular dystrophy, DCM: dilated cardiomyopathy, NC: normal control, M: male, F: female, y.o.: years old, FS: fractional shortening, BNP: brain natriuretic peptide, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor (without beta blocker), BBT: beta blocker treatment (with or without AECI), NIV: non-invasive ventilation, TIV: tracheal intermittent positive pressure ventilation, NE: not examined

Table 2. Pearson correlation indexes among anti-beta 1 adrenoreceptor antibody and other indexes

	N	r	p
FS	108	-0.261	0.006
BNP*	110	0.286	0.002
NA*	106	0.208	0.032
CK*	110	-0.289	0.002
Mean HR	94	0.088	0.400
PVC number	94	0.155	0.188

Abbreviation: FS: fractional shortening, BNP: brain natriuretic peptide, NA: noradrenalin, CK: creatine kinase, HR: heart rate, PVC: premature ventricular contractions
*: analyzed with common logarithm value

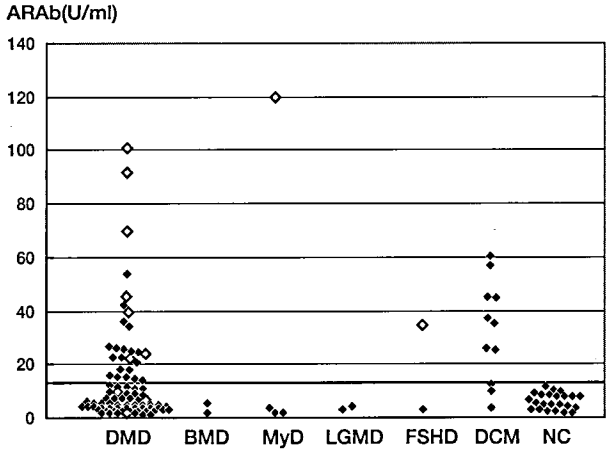


Figure 1. The titers of anti-beta 1 adrenoreceptor antibody in each disorder
Abbreviations: ARAb: anti-beta 1 adrenoreceptor antibody, DMD: Duchenne muscular dystrophy, BMD: Becker muscular dystrophy, MyD: myotonic dystrophy, LGMD: limb-girdle muscular dystrophy, FSHD: facioscapulohumeral muscular dystrophy, DCM: dilated cardiomyopathy, NC: normal control
ARAb was examined in 93 patients with muscular dystrophy, 11 patients of DCM and 23 healthy individuals, respectively. Upper normal limit (14.9U/ml) was determined from the average plus three times of standard deviation of NC data (6.01+/-2.97U/ml). ARAb was abnormally elevated in 26 DMD patients (31.3%), one MyD, one FSHD and 8 DCM (72.7%), respectively. Among twelve PMD patients with symptomatic cardiac failure (open diamond), nine patients (75.0%) showed increase of ARAb.

ARAbは固相法[13]を用いて作成したヒトβ1アドレナリン受容体細胞外第2ループのアミノ酸残基197-222 (HWWRAESDEARRCYNDPKCCDFVTNR)[14]に一致する合成ペプチドを抗原としたELISA法で測定した．ARAbの正常上限は，健常者23名で得られた抗体価6.01+/-2.97U/mlから，平均+3SDの14.9U/mlと設定した．

統計学的解析は，ARAbと各指標との相関はPearsonの相関検索で，DMDとDCMの心機能比較および不整脈重症例と軽症例のARAb比較はStudent's t testで，治療群別によるARAbの差異はKruskal-Wallis rank testで，経時的観察におけるARAb比較はpaired t testで検索し，$p<0.05$を有意と判断した．

結　果

PMD 93名中28名が高値を示し（陽性率30.1%），DMDがそのうちの26名（陽性率31.3%）を占めた．動悸や全身倦怠感などの心不全症状を認めた12名では9名（陽性率75.0%）が高値で，高い陽性率であった．DCM患者はDMDに比べBNPが高値で（$p<0.001$），FSが低い傾向（$p=0.059$）であるなど心機能指標が不良で（Table 1），ARAbは11名中8名（陽性率72.7%）が高値を示し，心不全PMD患者と同等の陽性率であった（Figure 1）．

PMD患者（総数110検体）について抗体価と血液学的・生理学的指標との相関を検索したところ，FS，CKが負の，BNP，NAが正の弱い相関を認め，平均心拍数や心室性期外収縮数は相関を認めなかった．不整脈重症度と抗体価の関連を検索したところ，1時間に30個以上の心室性期外収縮や多

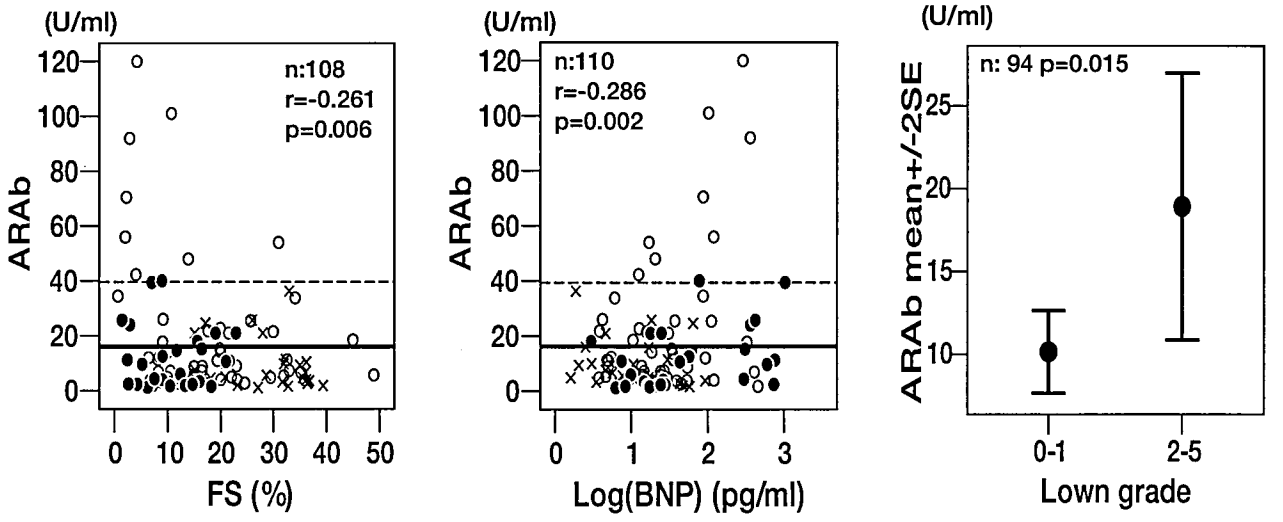


Figure 2. Correlation between anti-beta 1 adrenoreceptor antibody and cardiac indexes
Abbreviations: ARAb: anti-beta 1 adrenoreceptor antibody, FS: fractional shortening, BNP: brain natriuretic peptide
Each marker presents a patient receiving beta blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor (closed circle), angiotensin converting enzyme inhibitor alone (open circle) and neither of them (cross).
ARAb showed mild correlation to FS and BNP. The titer of ARAb was below 40.0U/ml in all patients having beta blocker even in advanced stage of cardiac dysfunction. When patients were divided by Lown grade, titers was significantly higher in severe group (Lown 2-5) compared to mild group (Lown 0 or 1).

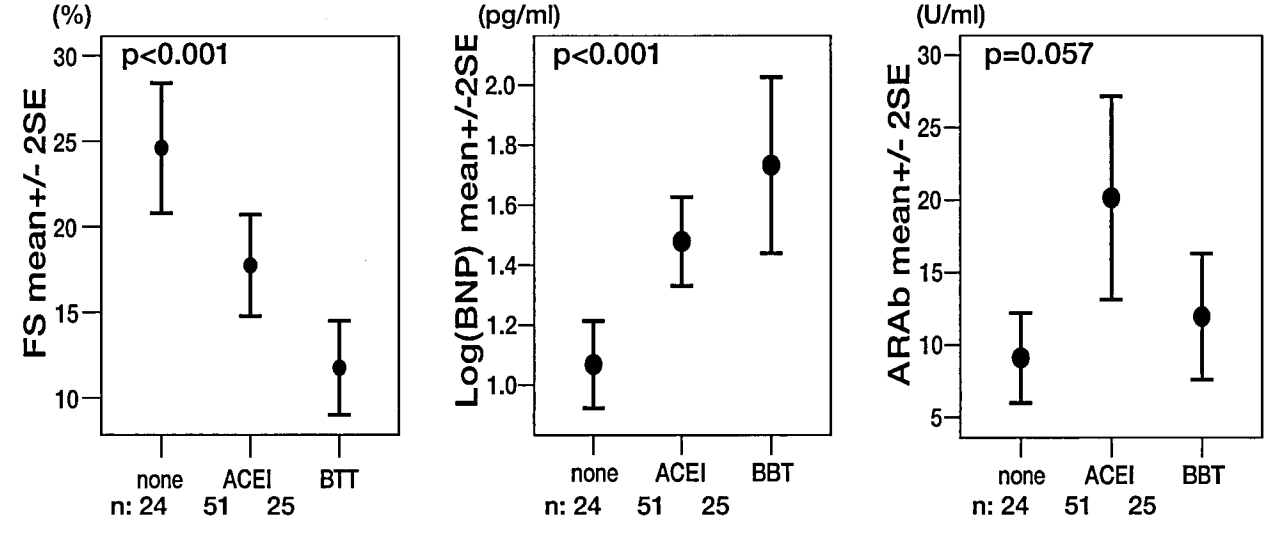


Figure 3. Association with cardioprotective therapy
Abbreviation: FS: fractional shortening, BNP brain natriuretic peptide, ARAb: anti-beta 1 adrenoreceptor antibody, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, BBT: beta blocker therapy
We examined association between ARAb and cardioprotective therapy. Patients were divided into three groups by regimen of cardioprotective agents; BBT: patients receiving beta blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI: patients receiving angiotensin converting enzyme alone, none: patients receiving neither of them.
BTT group showed worst cardiac function in FS and BNP however the titers were rather low compared to ACEI group.

形性心室性期外収縮，心室性期外収縮の連発，R on Tなどを認めるLown grade 2度以上の群は，1時間に30個未満の群（Lown grade 0-1度）に比べ抗体価が有意に高値であった（Table 2, Figure 2）.

DMD患者（総数100検体）での抗体価を，心筋障害に対する治療内容によりACE阻害剤・β遮断薬（carvedilol）とも非投与の群（非投与群：24件），2ヶ月以上ACE阻害剤投与・β遮断薬非投与の群（ACEI群：51件），2ヶ月以上ACE阻害剤投与・β遮断薬投与の群（BBT群：25件）に分けてKruskal-Wallis rank testにて解析したところ，BBT群はFSやBNPが最も不良であったが，ARAbはACEI群よりも低い傾向を示した（Figure 3）．また，BBT群の全例が

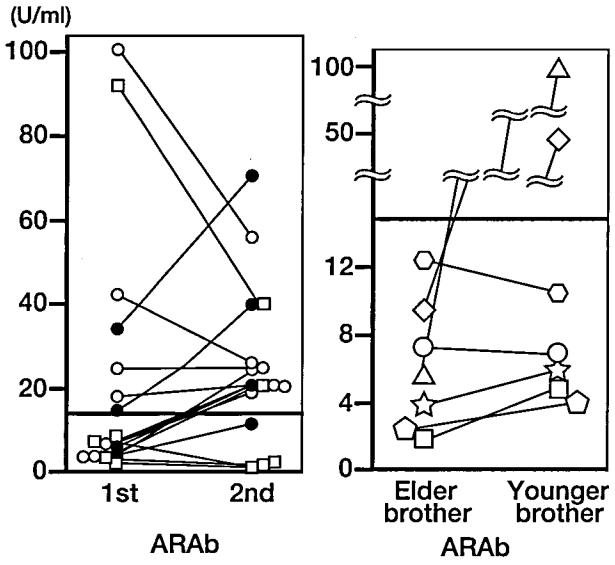


Figure 4. Comparative study of longitudinal changes and intrafamilial variability
Abbreviations: ARAb: anti-beta 1 adrenoreceptor antibody
A. Longitudinal changes in 16 patients with Duchenne muscular patients
Longitudinal changes of ARAb were observed in 16 patients. Among them, four patients (closed circles) developed symptomatic cardiac failure and five patients (open squares) were introduced beta blocker. All four patients presented cardiac failure showed increase of ARAb (p=0.033) and four of five patients initiated beta blocker showed decrease of ARAb (p=0.109).
B. Comparison between siblings of seven pedigrees
Seven pairs of siblings were participated in this study and intrafamilial variability was examined. Each marker presented a pedigree. Significant differences were observed in two families (triangle and diamond).

ARAb 40.0U/ml以下で，心機能低下が著明なFSが10%未満の12名中8名，BNPが100pg/ml以上（log値2以上）の8名中5名は正常範囲にとどまった（Figure 2）.

経時的観測では，経過中に心不全症状が出現した4名では全員抗体価が上昇し（p=0.033），β遮断薬導入前後では5名中4名が減少した（p=0.109）．また，DMD 7家系のDMD兄弟例において，ARAbの比較を行ったところ，2家系では兄弟間に抗体価の著しい差が見られた（Figure 4）.

考　察

DCMや心筋炎では，様々な抗心筋抗体が見られることが以前から知られていた[2,3]．なかでも，ARAbは免疫組織化学で心筋の細胞膜を認識し[15]，生理学的活性を有し[5]，DCMを引き起こしうることが証明され[6,7]，ヒトでも心機能[8]や不整脈や突然死[9]との関連が示されるなど重要性が認識されている．さらに，病態解明だけでなく，免疫吸着[10,11]など新たな治療戦略を考察する上でも重要と考えられる.

今回われわれは，PMDでも抗心筋抗体が存在することを初めて証明した．DCMでの抗体陽性率は報告例によって差があるものの，25-40%程度としたものが多く[8,9]，PMDの陽性率はこの範囲に一致した．今回，疾患対象としたDCM11例の陽性率は70%以上と高かったが，心不全PMD症例の陽性率と同等であった．サンプルバイアスを考慮する必要はあるが，PMDにおけるARAb陽性率はほぼDCMに匹敵すると思われた．また，PMD陽性例の抗体価がDCMと同程度であったこと，従来のDCMでの報告と同様[8,9]に，抗体価と心機能指標や不整脈重症度に関連が認められたこと，観察期間中に心不全症状を発現した4例では抗体価が増加したことなどから，PMDの心筋障害においても免疫機序が一定の関与をしている可能性が示唆された.

PMDでは，これまでDMD[16]や顔面肩甲上腕型[17]，dysferlinopathy[18]などで骨格筋への炎症細胞浸潤が高頻度に見られること，骨格筋・平滑筋に対する自己抗体が存在すること[19]などが報告されていたが，心筋に対する免疫応答は注目されてこなかった．PMDで心筋抗体が産生される原因として，PMDの責任蛋白はほとんどが心筋にも発現しているため，PMDでは心筋も脆弱で心筋抗原が流血中に流出しやすい状態にあると考えられ，これが抗体産生を誘発する可能性が挙げられる．言いかえると，PMDでは原疾患による一次的心筋障害が自己免疫応答を惹起し，産生された自己抗体によりさらに二次的心筋障害が加味される悪循環の形成が懸念される．PMDの心筋障害における免疫機序の役割について，今後症例を蓄積して明らかにしていく必要があろう．他の原因として，β1アドレナリン受容体は骨格筋にも微量ながら発現しているため，骨格筋障害が抗原流出の一因となる可能性も指摘できるが，β1受容体とβ2受容体の割合が心筋では80%と20%であるのに比べ，骨格筋では95%以上がβ2受容体であること[20]，今回の検索でCK値とARAbが負の相関を示したことなどから否定的と思われる.

治療との関係では，BBT群は心機能が不良であるにもかかわらず，ACEI群より抗体価が低い傾向を示した．また，有意差は認めなかったものの，観察期間にβ遮断薬を導入した5名中4名で抗体価が減少した．これが，β遮断薬特有な効果によるものか，非特異的な心筋保護効果によるものかは不明である．ただ，β遮断薬にはARAbのアゴニスト作用を阻害する効果[2,4]，ARAbによる心筋障害を予防する効果[7]などが報告されており，ARAb陽性例にβ遮断薬が有効である可能性が期待される．β遮断薬の免疫機序に対する治療効果についても，今後症例を重ねて検討する必要があろう.

免疫機序がPMDの心筋障害に一定の役割を果たしているとすれば，免疫療法の有効性が期待される．現在，DMDなどでは骨格筋障害に対してステロイド治療が用いられているが，これが心筋障害にも有効であるのか否か評価する必要があろう．また，DCMでは免疫吸着療法の有効性も示されており[10,11]，抗体陽性の難治心不全例では検討課題と思われる．PMD心機能障害における免疫機序の解明は，病態解明だけでなく新たな治療の糸口を開く上でも重要と考える.

謝　辞

本研究は厚生労働省精神・研究委託費（17指-8）を受けて行った.

参考文献

1）川井充, 多田羅勝義 and 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(会) 2003;20:322

2）Wallukat G, Morwinski M, Kowal K, et al: Autoantibodies against the ß-adrenergic receptor in human myocarditis and dilated cardiomyopathy: ß-adrenergic agonism without desensitization. Eur Heart J 1991;12 Suppl D:178-181

3）Baba A, Yoshikawa T, Chino M, et al: Characterization of anti-myocardial autoantibodies in Japanese patients with dilated cardiomyopathy. Jpn Circ J 2001;65:867-873

4）Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, et al: Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the ß1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. Circulation 1994;89:2760-2767

5）Christ T, Wettwer E, Dobrev D, et al: Autoantibodies against the ß1 adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol 2001;33:1515-1525

6）Jahns R, Boivin V, Hein L, et al: Direct evidence for a ß1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 2004;113:1419-1429

7）Matsui S, Fu ML: Prevention of experimental autoimmune cardiomyopathy in rabbits by receptor blockers. Autoimmunity 2001;34:217-220

8）Jahns R, Boivin V, Siegmund C, et al: Autoantibodies activating human ß1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. Circulation 1999;99:649-654

9）Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al: Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2001;37:418-424

10）Müller J, Wallukat G, Dandel M, et al: Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2000;101:385-391

11）Staudt A, Schäper F, Stangl V, et al: Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. Circulation 2001;103:2681-2686

12）Lown B, Wolf M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation 1971;44:130-142

13）Elkon K, Skelly S, Parnassa A, et al: Identification and chemical synthesis of a ribosomal protein antigenic determinant in systemic lupus erythematosus. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83:7419-7423

14）Tate K, Magnusson Y, Viguier M, et al: Epitope analysis of T- and B-cell response against the human ß1-adrenoceptor. Biochimie 1994;76:159-164

15）Magnusson Y, Marullo S, Hoyer S, et al: Mapping of a functional autoimmune epitope on the ß1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 1990;86:1658-1663

16）Arahata K and Engel AG: Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. Ann Neurol 1984;16:193-208

17）Arahata K, Ishihara T, Fukunaga H, et al: Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): immunocytochemical and genetic analyses. Muscle Nerve 1995;Supple 2:S56-66

18）Rowin J, Meriggioli MN, Cochran EJ, et al: Prominent inflammatory changes on muscle biopsy in patients with Miyoshi myopathy. Neuromuscul Disord 1999;9:417-420

19）László A, Hudák J, Szabó E, et al: Antinuclear factor, smooth and striated muscle antibodies in Duchenne-type muscular dystrophy. Acta Paediatr Hung 1983;24:331-336

20）Scholz J, Steinfath M, Roewer N, et al: Biochemical changes in malignant hyperthermia susceptible swine: cyclic AMP, inositol phosphates, α1, ß1- and ß2-adrenoceptors in skeletal and cardiac muscle. Acta Anaesthesiol Scand 1993;37:575-583

Anti-beta 1 adrenoreceptor antibody is frequently elevated in patients with muscular dystrophy

Tsuyoshi Matsumura[1)], Taku Yoshio[2)], Keiji Yamamoto[3)], Toshio Saito[1)],
Harutoshi Fujimura[1)], Susumu Shinno[1)]

Abstract

Various autoantibodies had been detected in patients with dilated cardiomyopathy (DCM). Among them, anti-beta 1 adrenoreceptor antibody (ARAb) had been proven that it acts as agonist on beta 1 adrenoreceptor and causes DCM. Cardiomyopathy is also serious problem in progressive muscular dystrophy (PMD). Because cardiac dysfunction is quite variable even in siblings sharing identical mutations, it is highly possible that there are some modifier factors. Thus, we measured ARAb in 93 patients with PMD and 11 patients with DCM to clarify immune function for cardiac impairment of PMD. The titer was abnormally elevated in 30.1% of PMD, 72.7% of DCM and 75.0% (9/12) of PMD patients with symptomatic cardiac failure. ARAb was weakly correlated to fractional shortening, brain natriuretic peptide, noradrenalin and severity of premature ventricular contractions (Lown grade). During the study period, four patients developed cardiac failure and ARAb was increased in all these patients. In DMD, although the patients receiving beta blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor showed worst cardiac function, the titers were rather low compared to patients with angiotensin converting enzyme inhibitor alone. Four of five patients initiating beta blocker showed decrease of ARAb. Autoantibodies for myocardium actually exist in PMD in certain ratio as is the case with DCM. It is highly possible that immune system plays some role on cardiac impairment even in PMD. We should pay enough attention to immune system to elucidate the mechanism of cardiac dysfunction and refine strategy of cardiac treatments.

Key words: Muscular dystrophy, Cardiomyopathy, Cardiac failure, Autoantibody, Anti-beta 1 adrenoreceptor antibody

心不全とβ受容体抗体
—難治性心不全に対する免疫吸着療法—

池田　宇一[1)]，笠井　宏樹[1)]，伊澤　淳[1)]，小山　潤[1)]，高橋　将文[1)]，樋口　誠[2)]，高　昌星[3)]

要旨：拡張型心筋症の心筋障害の発症・進展には，心筋β1アドレナリン受容体に対する自己免疫機序の関与が推測されている．そこで拡張型心筋症による難治性心不全患者に対して，免疫吸着療法によりβ1受容体抗体を除去するという新たな治療法を開始した．本治療法により，拡張型心筋症や筋ジストロフィー患者の心機能及び心不全症状の改善，さらには心臓移植適応患者の減少に寄与できることが期待される．

Key word: 心筋症cardiomyopathy，免疫吸着immunoabsorption，β受容体抗体beta- receptor antibody

はじめに

近年の心不全の病態解明の進歩により，拡張型心筋症患者の85％に何らかの抗心筋自己抗体が検出され，これら抗体の少なくとも一部は心不全の病態の増悪因子であることが明らかにされてきている[1-4)]．我々はβ1アドレナリン受容体に対する自己抗体を測定するELISAキットを開発し，拡張型心筋症患ではβ1アドレナリン受容体抗体が高頻度で陽性となり，拡張型心筋症の予後指標として用いられている^{123}I-MIBG心筋シンチグラムの諸指標と有意な相関を示し，さらに抗体陽性患者の生命予後は不良であることを明らかにしている[5)]．

欧米では10年程前より拡張型心筋症患者に対する抗心筋自己抗体の免疫吸着療法が開始され，難治性心不全に対する標準的治療法となりつつある．今回，日本人の難治性心不全患者を対象に，本治療法の有効性と安全性について明らかにし，併せて日本人の体格に見合ったカラムの選択や吸着回数などの吸着療法のプロトコールの最適化を図った．

方　法

【対象患者】

拡張型心筋症による重症心不全患者で，以下のすべてを満たし，添付説明文書にて十分に免疫吸着療法で発生する効能・合併症・利益・不利益を患者および家族に説明し，インフォームド・コンセントの得られたものを対象とする．

- 基礎疾患：心筋症，特に拡張型心筋症による慢性心不全患者
- 重症度：NYHA III～IV度かつ左室駆出率が35％以下
- 年齢：観察期開始時の年齢が16歳以上80歳未満の患者
- 入院・外来：原則として入院患者
- β1受容体に対する自己抗体陽性あるいは抗体が陰性であっても，末期心不全患者で心臓移植以外に治療方法がなく，心臓移植を受けることができない，あるいは可能性が低い患者

【吸着方法】

- 頚静脈あるいは大腿静脈に免疫吸着回路用のダブルルーメン・カテーテルを留置する．
- 血漿分離器（プラズマフローOP，旭化成メディカル株式会社）と選択的血漿成分吸着器（イムソーバTR，旭化成メディカル株式会社）を接続した回路を用いて，2－3時間かけてIgGを吸着する（図1）．
- 免疫吸着は，週1回，計3回（3週間）行う．

結　果

これまでに，免疫吸着療法を2名の難治性心不全患者に実施している．1例目は71歳の女性．約20年前に拡張型心筋症による心不全症状が出現．以後，ジギタリス，利尿薬，ACE阻害薬を始めとする薬物療法を行うも心不全増悪により入退院を繰り返している．免疫吸着療法前の心機能はNYHA III度で，LVDd=67.8mm，LVDs=59.5mm，LVEF=25%，MR=3/4，BNP=1,244pg/ml．2007年に10月16日に免疫吸着療法を開始．1回の血漿処理量は約2リットルで実施した．3回の免疫吸着によりIgGの分画は，IgG1（856→358md/dl），IgG2（406→217mg/dl），IgG3（115→25mg/dl），IgG4（56→29mg/dl）へと減少．抗β1受容体抗体価，BNP，ノルアドレナリン濃度は減少し，EFが増加した（表1）．免疫吸着療法中，血圧低下等の血行動態の悪化は認めなかった．

考　察

我々は，世界で最も多くの免疫吸着療法症例を経験しているドイツGriefswald大学Felix教授の指導を受け，信州大学病院において本治療を開始している．Griefswald大学のプロ

[1)]信州大学大学院循環器病態学・循環器内科
[2)]信州大学医学部附属病院腎臓内科
[3)]信州大学医学部保健学科

表1．重症心不全に対する免疫吸着療法-検査dataの推移-

	1回目		2回目		3回目		1週後
	前	後	前	後	前	後	
IgG1(mg/dl)	856	587	735	423	591	358	463
IgG2(mg/dl)	406	325	368	260	304	217	262
IgG3(mg/dl)	115	55	80	32	64	25	53
IgG4(mg/dl)	56	37	44	31	37	29	35
FNG(mg/dl)	438	156	367	98	311	104	304
BNP(pg/ml)	1909	1820		1582		1988	1560
NA	2.9	1.7		1.8		1.7	1.7
Beta1-AR抗体 (U/ml)	13.4	8.8	11.2	6.8	9.4	6.6	
LVDd(mm)	67.8	66.8		64.1		65.0	65.0
EF(%)	23.0	28.7		21.5		26.8	29.5
CI(l/min/m^2)	1.2	1.4	1.1	1.3	1.3	1.2	

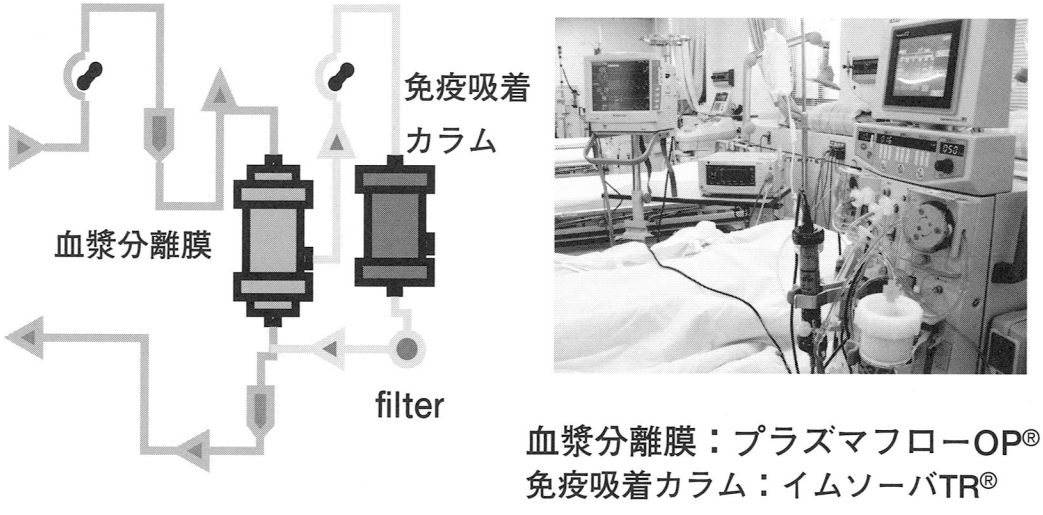


図1．重症心不全に対する免疫吸着療法で使用するカラム

トコールを参考に，血漿分離にはプラズマフローOP（旭化成メディカル），選択的血漿成分吸着にはイムソーバTR（旭化成メディカル）を使用し，2－3時間かけてIgGを吸着した．1回の吸着によりIgGは約30%，抗心筋抗体が多く含まれるIgG3分画は約50%減少する．

欧米では既に10年前から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，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．しかし，免疫吸着療法の有効性とβ1受容体抗体価には関連が無いとする報告もある[6]．さらに酸化ストレスの低下が本治療法の効果に関連するとの報告もあり[7]，今後のさらなる検討が必要である．

実験的には，β1受容体に対する自己免疫機序により心筋病変が発症することが明らかになっている[8]．しかし，臨床的には患者血清中のβ1受容体抗体が病態といかなるかかわりを持つかは明らかではない．松井らの報告によると，拡張型心筋症におけるβ1受容体抗体陽性患者と陰性患者との間に，年齢，性別，駆出率，NYHA重症度の差異は認められていない[9]．一方，Chialeらは，心室性不整脈や伝導障害を有する患者でβ1受容体抗体を有する頻度が高いことを報告している[10]．

β1受容体抗体の機能がβ遮断薬によって阻害されること，およびβ遮断薬が拡張型心筋症のQOLおよび予後改善に有効であることを考えあわせると[11]，臨床的に興味が持たれるのはβ1受容体自己抗体の有無によりβブロッカーの効果に差異があるか否かという点である．この点に関してのMagnussonらの検討では，β1受容体抗体の有無によりβ

ブロッカーの効果に差異は認められなかった[12]．一方，Felixらは，β1受容体抗体陽性の重症心筋症患者を対象に免疫グロブリン吸着療法を行い，β1受容体抗体価，IgG，IgMの低下と共に血行動態の著しい改善を報告している[13]．

今後さらに症例数を増やし，免疫吸着療法の治療効果およびその作用機序について検討を続けていきたい．

結　語

免疫吸着治療法の開発により，薬物治療抵抗性の拡張型心筋症や筋ジストロフィー患者の心機能及び心不全症状の改善，さらには心臓移植適応患者の減少にも寄与できることが期待される．

文　献

1）Matsui S, Fu MLX: Characteristic distribution of circulating autoantibodies against G-protein coupled cardiovascular receptors with idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol 1996;54:143.

2）Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C: Autoantibodies against beta-adrenoreceptors in human dilated cardiomyopathy. Circ Res 1989;64:97.

3）Magnusson Y, Marullo S, Hoyer S, et al: Mapping of functional autoimmune epitope on the beta1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 1990;86:1658.

4）Rosenbaum MB, Chiale P, Schejtman D, et al: Antibodies to beta-adrenergic receptor disclosing agonist-like properties in idiopathic cardiomyopathy and Chagas' heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol 1994;5:367.

5）Aso S, Yazaki Y, Kasai H, et al. Association between anti-beta1-adrenergic receptor autoantibodies and myocardial sympathetic nervous activity assessed with iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in cases of chronic heart failure. Int J Cardiol (in press).

6）Mobini R, Staudt A, Felix SB, et al: Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrengergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. J Autoimmunity 2003;20:345.

7）Schimke I, Müller J, Priem F, et al: Decreased oxidative stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy one year after immunoglobulin adsorption. J Am Coll Cardiol 2002;38:178.

8）Matsui S, Fu MLX, Katsuda S, et al: Peptides derived from cardiovascular G-protein coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. J Mol Cell Cardiol 1997;29:641.

9）Matsui S, Fu MLX, Shimizu M, et al: Dilated cardiomyopathy defined serum autoantibodies against G-protein-coupled cardiovascular receptors. Autoimmunity 1995;21:85.

10）Chiale PA, Rosenbaum MB, Elizari MV, et al: High prevalence of antibodies against beta1- and beta2-adrenoceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities. J Am Coll Cardiol 1995;26:864.

11）Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996;334:1349.

12）Magnusson Y, Hjalmarson A, Hoebeke J: beta1-adrenoreceptor autoimmunity in cardiomyopathy. Int J Cardiol 1996;54:137.

13）Felix SB, Dorffel WV, Wallukat G, et al: Immunoabsorption as a new therapeutic principle in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1997;29:224A

Beta-Blocker Therapy for Cardiac Dysfunction in Patients with Muscular Dystrophy
Running title: Beta-Blocker in Muscular Dystrophy

Hidemi Kajimoto, MD, Keiko Ishigaki, MD, Kenichi Okumuraa, MD, Hirofumi Tomimatsu, MD, Makoto Nakazawa, MD, Kayoko Saito, MD,
Makiko Oosawa, MD, Toshio Nakanishi, MD

Background: In muscular dystrophy, cardiac function deteriorates with time and heart failure is one of the major causes of death. Although the combination of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta-blockers improves cardiac function in adults, little is known about the efficacy of those drugs in patients with muscular dystrophy.

Methods: We studied the effect of beta-blocker, carvedilol, and/or ACE inhibitors on ventricular function in patients with muscular dystrophy. We gave carvedilol and an ACE inhibitor to 13 patients (ACE inhibitor group), mean age 18 years (ranging 7 to 27 years), and an ACE inhibitor only to 15 patients (carvedilol group), mean age 15 years (ranging 8 to 29 years). Diagnoses included Duchenne muscular dystrophy (n=25), Fukuyama muscular dystrophy (n=2), and Emery-Dreifuss muscular dystrophy (n=1). Echocardiographic parameters of the left ventricle were measured during the 2-3 years follow-up period.

Results: In the carvedilol group, after combination therapy of carvedilol and an ACE inhibitor for 2 years, there was a significant increase in left ventricular fractional shortening (LVFS). In the ACE inhibitor group, there was no significant change in LVFS. Left ventricular end-diastolic dimension increased in the ACE inhibitor group, but not in the carvedilol group.
Conclusions: Carvedilol in addition to an ACE inhibitor improves left ventricular systolic function in patients with muscular dystrophy.

Key Words; Duchenne muscular dystrophy, Heart failure, Left ventricular function, carvedilol, ACE inhibitor

In muscular dystrophy, cardiac function may deteriorate with age and heart failure is one of the major causes of death in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD)(1). It has been shown that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta-blockers are effective to improve symptoms and cardiac function and to decrease mortality in adult patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease or to dilated cardiomyopathy (2, 3,4, 5). However, whether these drugs are effective in the management of patients with muscular dystrophy has not been well studied. We investigated whether a beta-blocker, carvedilol, in addition to an ACE inhibitor is effective to improve cardiac function in patients with muscular dystrophy.

Department of Pediatric Cardiology and Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Address for Correspondence;
Toshio Nakanishi, MD
Pediatric Cardiology, Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University,
8-1 Kawada-cho, Shinjuku, Tokyo, 162-8666, Japan
Tel: 81-3-3353-8111
FAX: 81-3-3356-0441
E-Mail: pnakanis@hij.twmu.ac.jp

Methods

Patients

Between August 1999 and December 2002, 28 patients, age 17+/-5 years (range 7 to 29 years), were started on cilazapril or enalapril because of ventricular dysfunction. Diagnoses were DMD in 25 patients; Fukuyama-type muscular dystrophy in 2 patients; and Emery-Dreifuss muscular dystrophy in one. The decision to start ACE inhibitors was based on echocardiographic findings; these drugs were started when left ventricular fractional shortening (LVFS) was <0.26. After the dosage of ACE inhibitors reached to the final value, the 28 patients were randomly allocated into two groups. One group was given carvedilol in addition to an ACE inhibitor (13 patients; age 18+/-6years, ranging 7-27 years) (carvedilol group), and the other group was given an ACE inhibitor only (15 patients; age 15+/-4 years, ranging 8-29 years) (ACE inhibitor group).

Since all patients were physically not active, it was difficult to evaluate cardiac symptoms. In the present study, cardiac symptoms were considered to be present if patients complained fatigue, palpitations, sweating, and/or chest discomfort.

There were no significant differences in age, body weight, the ratio of patients with cardiac symptoms, the ratio of patients with

Table 1. Demographic Data of Two Groups

	ACE inhibitor group (n=15)	Carvedilol group (n=13)
Age (years)	15+/-4	18+/-6
BW (kg)	46+/-14	42+/-16
Cardiac symptoms (+) (n)	2 (13%)	3 (23%)
Concomitant medications (n)		
Furosemide	0 (0%)	3 (23%)
Spironolactone	11 (73%)	8 (62%)
Enalapril	3 (20%)	2 (15%)
Cirazapril	12 (80%)	11 (85%)

ACE: angiotensin-converting enzyme, BW: body weight. There were no significant difference between the two groups.

Table 2. Clinical and Echocardiographic Data During Treatment

	ACE inhibitor group (n=15)		Carvedilol group (n=13)		
	Pre ACEi	After 3 yrs of ACEi	Pre ACEi	Pre C	After 2 yrs of C
HR (/min)	97+/-9	92+/-13	100+/-10	95+/-15	82+/-8*
Systolic BP (mmHg)	112+/-10	111+/-8	115+/-9	104+/-9	102+/-9
Cardiac symptoms (+) (n)	2 (13%)	2 (13%)	3 (23%)	3 (23%)	3 (23%)
BNP (pg/ml)	9+/-6	26+/-35	10+/-7	26+/-31	20+/-16
LVIDd (mm)	4.8+/-0.6	5.3+/-0.8**	5.2+/-0.7	5.2+/-0.8	5.1+/-0.8
LVIDd (Z-value)	0.5+/-0.8	0.8+/-0.9**	1.1+/-0.9	1.2+/-1.0	1.0+/-0.9
LVFS	0.20+/-0.05	0.19+/-0.06	0.18+/-0.06	0.16+/-0.06	0.21+/-0.05*
LVPWTd (mm)	6.5+/-1.3	6.3+/-1.6	6.2+/-1.5	6.5+/-1.4	6.7+/-1.4
LVPWTd (Z-value)	-0.0+/-0.4	-0.0+/-0.4	-0.1+/-0.4	-0.0+/-0.3	0.0+/-0.4

ACE: angiotensin-converting enzyme, ACEi:before ACE inhibitor, C: carvedilol, HR: heart rate, BP: blood pressure, (+): symptoms present, BNP: brain natrinatriuretic peptide, LVIDd: left ventricular end-diastolic dimension, LVFS: left ventricular fractional shortening, LVPWTd: left ventricular posterior wall thickness, Z-value: standard deviation unit. *=significantly different from the value before carvedilol treatment.
**=significantly different from the value before ACEi treatment. The mean interval between the start of ACEi and that of carvedilol was 13 months in the carvedilol group.

concomitant use of diuretics, heart rate, blood pressure, and plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels between the two groups before drug administration (Table 1, 2).

Drugs

The final dosage of cilazapril was 0.03 mg/Kg/day and that of enalapril was 0.3 mg/Kg/day. The ratio of patients taking enalapril or cilazapril was not significantly different between the two groups (Table 1). Carvedilol was initially started at 0.01-0.02 mg/kg (maximum;1 mg) administered twice daily and slowly increased over a period of weeks to a dose of 0.5-1 mg/kg (maximum; 20mg). The interval between the initiation of ACE inhibitors and that of carvedilol was 13+/-13 months.

Echocardiography

Evaluation of left ventricular (LV) function was performed using M-mode and two-dimensional echocardiography. Echocardiograms were recorded and analyzed according to a method previously described (6). Echocardiographic estimates of LV dimensions and function included LV end-diastolic dimension (LVIDd), fractional shortening (FS), and diastolic posterior wall thickness (LVPWTd). To adjust for age- and growth-related changes in LV dimensions, LVIDd and LVPWTd were expressed as a Z-value (a standard deviation unit). The Z-value was calculated by comparing patient data with our own normal data (7). In the ACE inhibitor group, patients had measurements before starting an ACE inhibitor, and every 6-12 months after having been maintained on an ACE inhibitor. In the carvedilol group, patients had measurements before starting an ACE inhibitor, before starting carvedilol, and every 6-12 months after the maintenance dosage of carvedilol and an ACE inhibitor.

Statistics

Comparisons of demographic data between the two groups were made by Mann-Whitney U-test. Changes of blood pressure, heart rate, and BNP with time within each group were analyzed using Kruskal-Wallis test. Changes of echocardiographic parameters with time within each group were analyzed using one-way repeated-measures analysis of variance. Differences were considered significant for $p<0.05$. All data were expressed as mean +/- SD.

Results

The follow-up duration was at least 3 years after the induction of ACE inhibitors in the ACE inhibitor group and at least 2 years after the induction of carvedilol in the carvedilol group. In the ACE inhibitor group, heart rate, blood pressure, the ratio of

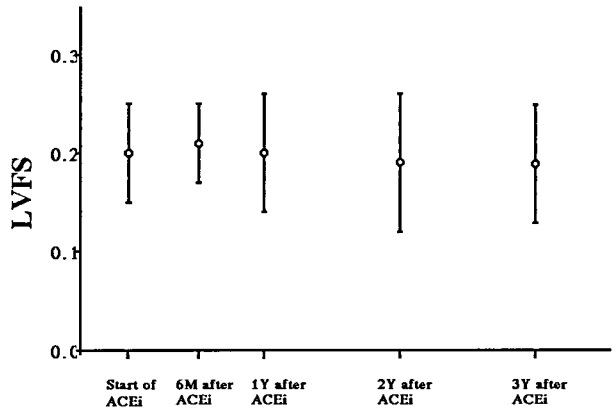


Figure 1. Left ventricular fractional shortening (LVFS) in the ACE inhibitor group. Data are shown as the means+/-SD (n=15). There were no significant changes in LVFS during follow-up.

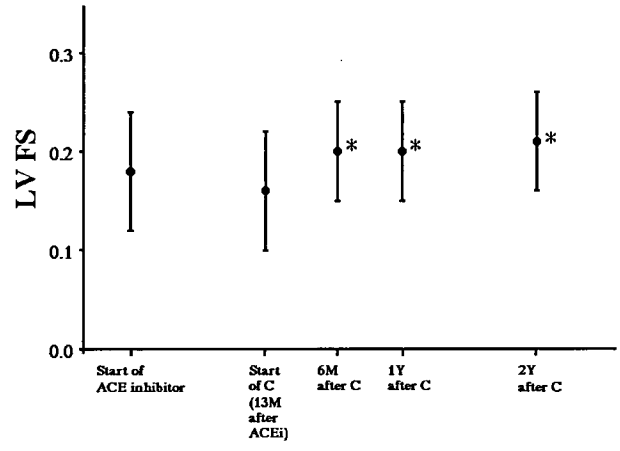


Figure 2. Left ventricular fractional shortening (LVFS) in the carvedilol group. Data are shown as the means+/-SD (n=13). The interval between the initiation of ACE inhibitors and that of carvedilol was 13+/-13 months. There was no significant change in LVFS between the values before and after ACE inhibitor therapy, but there was a significant increase in LVFSF after carvedilol and ACE inhibitor therapy. *: significant difference between the value before carvedilol administration.

patients with cardiac symptoms, and plasma BNP levels did not change significantly during the 3 years follow-up after the drug administration (Table 2). In the carvedilol group, those parameters did not change significantly during the 2 years follow-up after induction of carvedilol, except that heart rate decreased significantly after the carvedilol administration (Table 2).

In the ACE inhibitor group, LVIDd increased significantly ($p<0.05$), but LVFS and LVPWTd did not change significantly during the study period (Table 2, Fig. 1).

In the carvedilol group, there were no significant changes in LVIDd and LVPWTd during the study period (Table 2). LVFS decreased slightly after induction of an ACE inhibitor from 0.18+/-0.06 to 0.16+/-0.06, but the decrease was not statistically significant. After carvedilol therapy, there was a significant increase in LVFS from 0.16 +/- 0.06 to 0.21 +/- 0.05 ($p=0.02$) (Fig. 2). In both the ACE inhibitor group and the carvedilol group, changes in the echocardiographic parameters in patients in whom enalapril was used were similar to those in patients in whom cilazapril was used. No patient developed adverse effects of carvedilol and/or an ACE inhibitor during the study period.

Discussion

With the development of management system for respiratory insufficiency, the life expectancy of patients with muscular dystrophy has been prolonged (8). As the life span of the patients prolongs, cardiac dysfunction has been observed more frequently, especially in adult patients with muscular dystrophy and now patients with muscular dystrophy often die in chronic heart failure (1). Although the optimal therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy remains undetermined, ACE inhibitors and beta-blockers may potentially be effective, based on the studies performed in adult patients with cardiac dysfunction due to ischemic heart diseases or dilated cardiomyopathy (2-5). Reports regarding the use of ACE inhibitors and beta-blockers in pediatric patients are limited (9,10). However, the efficacy of ACE inhibitors and beta-blockers similar to that in adult patients may be expected in pediatric patients.

In the present study, there was no significant improvement in LVFS and LVPWTd and LVIDd increased in the ACE inhibitor group during the study period of 3 years. Because ventricular function deteriorates in the natural history of muscular dystrophy, whether ACE inhibitors were effective to improve ventricular function in muscular dystrophy remains unclear.

Since Waagstein et al (11) first reported the use of a beta-blocker for the treatment of heart failure, there has been increasing evidence that beta-blockers improve cardiac function and prolong survival in adult patients with chronic heart failure (4, 12). Mechanisms of the beneficial effects of beta-blockers on heart failure include suppression of oxygen consumption, upregulation of beta-adrenergic receptors, antiarrhythmic effects, reduction of cardiac norepinephrine and improvement of ventricular diastolic function (13, 14, 15). Carvedilol is a potent non-selective beta-blocker, possessing additional vasodilating effect due to alpha-1 adrenergic receptor blockade. The drug also has antioxidant effects (11) and has recently been considered as a primary drug for the treatment of chronic heart failure.

Ishikawa et al (16) and Jefferies et al (17) reported that the combination therapy of beta-blockers and ACE inhibitors improved LV systolic function in patients with DMD. In the study of Ishikawa et al (16) and Jefferies et al (17), however, the effect of ACE inhibitors alone was not studied and, therefore, the efficacy of ACE inhibitors in patients with DMD remained unclear. In the present study, there was a significant improvement in LVFS in the carvedilol group, but not in the ACE inhibitor group. LVIDd increased significantly in the ACE inhibitor group, but not in the carvedilol group. This suggests that carvedilol has a positive

impact on ventricular function in patients with muscular dystrophy when it is used in combination with an ACE inhibitor. In agreement with this conclusion, Hara et al (5) showed that in adult patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy, the combination therapy of beta-blockers and ACE inhibitors was more effective than ACE inhibitors alone to improve left ventricular function and plasma BNP levels.

There are several possibilities for the efficacy of the combination therapy of beta-blockers and ACE inhibitors. Although short-term therapy with ACE inhibitors lowers plasma concentration of aldosterone, its concentration may increase during chronic therapy with ACE inhibitors (18,19). Furthermore, angiotensin II formation in the heart may not be completely blocked by ACE inhibitors (18,19). These substances may deteriorate cardiac function and that may be the reason that the combination of beta-blockers and ACE inhibitors is more effective than ACE inhibitors alone.

It is unlikely that the final dose of ACE inhibitors was not enough to improve LV function in the present study, because Mori et al (7) showed previously that the dose of ACE inhibitors used in the present study was effective in reducing LV volume in patients with LV volume overload.

The present study with a beta-blocker in muscular dystrophy raises questions regarding the types of muscular dystrophy amenable to beta-blockers and the optimal timing of beta-blocker therapy. Many types of muscular dystrophy involve cardiac muscle (20-28). Since the number of patients with Becker muscular dystrophy, Fukuyama muscular dystrophy, and Emery-Dreifuss muscular dystrophy was small in the present study, we could not conclude if there was a difference in the effectiveness of beta-blockers among these types of muscular dystrophy.

Many patients were asymptomatic in the present study and carvedilol and/or ACE inhibitors did not change the incidence of patients who were symptomatic (Table 2). Plasma BNP levels were not elevated in most patients. It is known that the increase in plasma BNP levels in patients with DMD is minimal, even in patients with evident LV dysfunction (21). Nevertheless, Demachi et al (29) have shown that plasma BNP levels increase in DMP patients when LV function is severely depressed. The reasons that carvedilol was not effective to improve cardiac symptoms may be due to relatively mild degree of LV dysfunction in the present study.

Most studies in adults with ischemic heart diseases and dilated cardiomyopathy regarding the effect of beta-blockers have been performed in patients with NYHA functional class II or III and with ejection fractions less than 0.40. However, recent guidelines suggest the use of beta-blockers and/or ACE inhibitors even in asymptomatic patients or in patients with cardiac dysfunction (30). In the present study, ACE inhibitors were started when LVFS became <0.26 (LVEF<0.58) and in most patients LVFS was >0.1 (LVEF >0.27). Thus, the degree of depression of systolic function was mild to moderate in the present study. Carvedilol might be effective to improve cardiac symptoms if the drug is used in patients with severely depressed cardiac function.

There are several limitations in the present study. First, this is not a prospective, randomized, controlled study. Second, the sample size was relatively small. Third, the study period was relatively short. Whether carvedilol and/or ACE inhibitors prolong a life span of patients with muscular dystrophy remains unclear. The study of long-term effect of carvedilol in patients with muscular dystrophy is warranted.

We conclude that combination of carvedilol and an ACE inhibitor is a safe and effective therapy in patients with muscular dystrophy. Further study is warranted to define whether beta-blockers are effective in improving survival of patients with muscular dystrophy.

References

1. Ishihara T. Management of patients with Duchenne muscular dystrophy. Nou To Hattatsu 2004; 36: 130-135.
2. Foody JM, Farrel MH, Krumholz HM. Beta-Blocker therapy in heart failure. JAMA 2002; 287: 883-889.
3. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. New Engl J Med 2001; 344: 1651-1658.
4. Bristow MR. Beta-Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. Circulation 2000; 101: 558-569.
5. HaraY, Hamada M, Shigematsu Y, Suzuki M, Kodama K, Kuwahara T, Hashida H, Ikeda S, Ohtsuka T, Hiasa G, Hiwada K. Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. Jpn Circ J 2000; 64: 365-369
6. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 358-367.
7. Mori Y, Nakazawa M, Tomimatsu H, Momma K. Long-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor in volume overloaded heart during growth: a controlled pilot study. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 270-275.
8. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. Neuromusc Dis 2002; 12: 926-929.
9. Grenier MA, Fioravanti J, Truesdell SC, Mendelsohn AM, Vermilion RP, Lipshultz SE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for ventricular dysfunction in infants, children and adolescents. Prog Pediatr Cardiol 2000; 12: 91-111.
10. Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, Pahl E, Orsmond GS, Gilbert EM, and Lemes V. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. J Heart Lung Transplanr 1999;18:269-274.

11. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor-blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1975; 37: 1022-1036
12. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1612-1618
13. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344:1651-1658.
14. Hirooka K, Yasumura Y, Ishida Y, Hanatani A, Nakatani S, Komamura K, Hori M, Yamagishi M, Miyatake K. Comparative left ventricular functional and neurohumoral effects of chronic treatment with carvedilol versus metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy. Jpn Circ J 2001; 65: 931-936.
15. Mori T, Hayashi T, Sohmiya K, Otsuka N, Shimomura H, Ohkita M, Matsumura Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Kitaura Y. Mechanisms of combined treatment with celiprolol and candesartan for ventricular remodeling in experimental heart failure. Circ J 2005; 69: 596-602.
16. Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne¬s muscular dystrophy. Am Heart J 1999; 137: 895-902.
17. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Gcraigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, Neish SR, Smith EO, Towbin JA. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. Circulation 2005; 112: 2799-2804.
18. Staesen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentrationof aldosterone during long-term angiotensin II suppression. J Endocrinol 1981; 91: 457-465.
19. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin-II-forming pathways in normal and failing human hearts. Circ Res 1990; 66: 883-890.
20. Ruiz-Cano MJ, Delgado JF, Jimenez S, Cea-Calvo L, Sanchez V, Escribano P, Gomez MA, Gil-Fraguas L, Saenz de la Calzada C. Successful heart transplantation in patients with inherited myopathies associated with end-stage cardiomyopathy. Tranplantation Proc 2003; 35: 1513-1515.
21. Mori K, Manabe T, Nii M, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Tatara K. Plasma levels of natriuretic peptide and echocardiographic parameters in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Pediatr Cardiol 2002; 23: 160-166.
22. Lanza GA, Russo AD, Giglio V, Luca LD, Messano L, Santini C, Ricci E, Damiani A, Fumagalli G, Martino GD, Mangiola F, Bellocci F. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: Relationship to myocardial and respiratory function. Am Heart J 2001; 141: 808-812.
23. Saito M, Kawai H, Akaike M, Adachi K, Nishida Y, Saito S. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. Am Heart J 1996; 132: 642-647.
24. Giglio V, Pasceri V, Messano L, Mangiola F, Pasquini L, Russo AD, Damiani A, Mirabella M, Galluzzi G, Tonali P, Ricci E. Ultrasound tissue characterization detects preclinical myocardial structural changes in children affected by Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol 2003; 43: 309-319.
25. Doing AH, Renlund DG, Smith RA. Becker muscular dystrophy-related cardiomyopathy: A favorable response to medical therapy. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 496-498.
26. Bosser G, Lucron H, Lethor JP, Burger G, Beltramo F, Marie PY, Marcon F. Evidemce of early impairments in both right and left ventricular inotropic reserves in children with Duchenne¬s muscular dystrophy. Am J Cardiol 2004; 93: 724-727.
27. Ramaciotti C, Iannaccone ST, Scott WA. Myocardial cell damage in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Cardiol 2003; 24: 503-506.
28. Nakanishi T, Sakauchi M, Kaneda Y, Tomimatsu H, Saito K, Nakazawa K, Osawa M. Cardiac Involvement in Fukuyama-type Congenital Muscular Dystrophy. Peditarics 2006 (in press).
29. Demachi J, Kagaya Y, Watanabe J, Sakura M, Ikeda J, Kakuta Y, Motoyoshi I, Kohnoso T, Sakuma H, Shimazaki S, Sakai H, Kimpara T, Takahashi T, Omura K, Okada M, Saito H, Shirato K. Characteristics of the increase in plasma brain natriuretic peptide level in left ventricular systolic dysfunction, associated with muscular dystrophy in comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. Neuromusc Dis 2004; 14: 732-739.

Duchenne型筋ジストロフィー心筋障害に対するβ遮断薬多施設共同研究

松村　剛

要旨：DMD心筋障害に対するβ遮断薬の有効性と安全な導入方法を検討する目的で多施設共同のprospective studyを実施した．β遮断薬投与群で心事故が有意に少なく死亡率も低下する傾向を示した．LVEFやBNPなどの心機能には明らかな差を認めなかったが，β遮断薬投与群の中では登録時の平均心拍数が高く，治療後の低下が大きい症例でLVEFが改善する傾向があった．治療後の平均心拍数は心不全増悪とも関連し，β遮断薬による心拍数抑制が予後改善に重要と示唆された．心機能低下が高度な症例では導入時のリスクが高く，導入に時間を要するため，早期の導入が望ましい．心機能が良好な学童例では外来での導入も検討すべきと思われる．

キーワード：Duchenne型筋ジストロフィー，心筋障害，治療，β遮断薬，予後

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy:DMD）は，心筋障害が必発する疾患で，呼吸管理による生命予後の改善にともない，死因の半数を心不全が占めるようになっている[1]．一般の慢性心不全では，数多くの大規模試験によりACE阻害剤[2-7]とβ遮断薬[8-13]の有効性が確立している．ACE阻害剤は本邦の多施設研究でDMDでも有効性が示唆されたこと[14]や副作用が少ないため第一選択薬として広く使用されている．β遮断薬についてもDMDで有効性を示した報告[15]があるが，導入の困難さ[16]やエビデンス不足のため普及が進まなかった．このため，β遮断薬の有効性と安全な導入法を検討するため多施設共同研究を実施した．症例数の問題から，ほぼ共通のプロトコルで実施された小児心不全の内科的治療研究班（越後班）と筋ジストロフィー臨床研究班（川井班）のデータを併せて解析した．

対象と方法

対象は越後班および川井班の班員施設で診療を受けているDMD患者60名で，無作為割り付けに同意した5名は登録機関でβ遮断薬投与の割り付けを行ったが，それ以外の患者は希望に従って治療を行った．左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）が50%を超える患者ではβ遮断薬（carvedilol）を単独で投与したが，50%以下の患者では全員にACE阻害剤を投与し，投与群ではβ遮断薬を追加した．LVEFが30%以下の患者では必要に応じpimobendanの先行投与を推奨した．Carvedilolの維持量は10mgを目標とし，3ヶ月以内に5mgに到達しない場合は脱落とした．

観察期間は5年間で，エンドポイントとして心事故（心不全増悪，心不全入院，総死亡，抗不整脈剤新規投与・増量），LVEF変化，BNPを挙げた．これ以外に，自覚症状や血液検査，ホルター心電図などを定期的に検索した．なお，脱落や心事故発生後も，可能な限りデータ収集を継続したが，臨床情報が得られた54名（投与群41名，非投与群13名）を解析対象とした．

結　果

登録時データは，投与群の平均年齢が19.3 ± 4.7歳と非投与群の23.2 ± 8.5歳より若かったが，LVEFやBNP，平均心拍数に有意差を認めなかった（Table 1）．

心事故は20件（非投与群9件，投与群11件）発生し，死亡は8件（非投与群3件，投与群5件）であった（Table 2）．登録時年齢，LVEF，BNPを共変量とするCox回帰分析では心事故の発生率は投与群で有意に低く，BNPのハザード比も高かった．さらに，投与群は総死亡率も低い傾向を示した（Figure 1）．

検査値の経時的推移を治療群別に比較すると，LVEFは投与群がやや低めに，BNPは投与群がやや高めに推移したが，登録時年齢，LVEF，BNPを共変量とする共分散分析では，いずれの時点でも有意差を認めなかった．一方，平均心拍数は登録時に差がなかったものの，投与群では治療開始後低下し，6か月，18か月，24か月時点で有意差を認めた（Figure 2）．平均心拍数の治療開始前後比はcarvedilol投与量にγ=0.470, p=0.002と相関し，心不全が増悪した患者の治療開始後平均心拍数（91.1 ± 18.0）は，それ以外の患者（81.0 ± 8.6）

独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科
著者連絡先：松村　剛
〒560-8552　大阪府豊中市刀根山5-1-1
独立行政法人国立病院機構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

Table 1. Comparison of the data at baseline

	N	β-blocker (-)	N	β-blocker(+)	p
Age (y.o.)	13	23.2 ± 8.5	41	19.3 ± 4.7	0.041
LVEF (%)	13	40.4 ± 14.9	41	38.1 ± 14.7	0.624
BNP* (pg/ml)	12	1.02 ± 0.54	39	1.25 ± 0.60	0.215
mean HR (bpm)	9	94.8 ± 11.9	38	91.7 ± 11.3	0.494

Student's t test

Abreviations: y.o.: years old, LVEF: left ventricular ejection fraction (%), BNP: brain natriuretic peptide (log value), HR: heart rate

Table 2. Cardiac events

	β-blocker(-)	β-blocker(+)
Deterioration of cardiac failure	4 (Death 2)	6 (Death 5)
Arrhythmic events	1	0
Induction of anti-arrhythmic agents	2	4
Others	2 (Death 1)	1

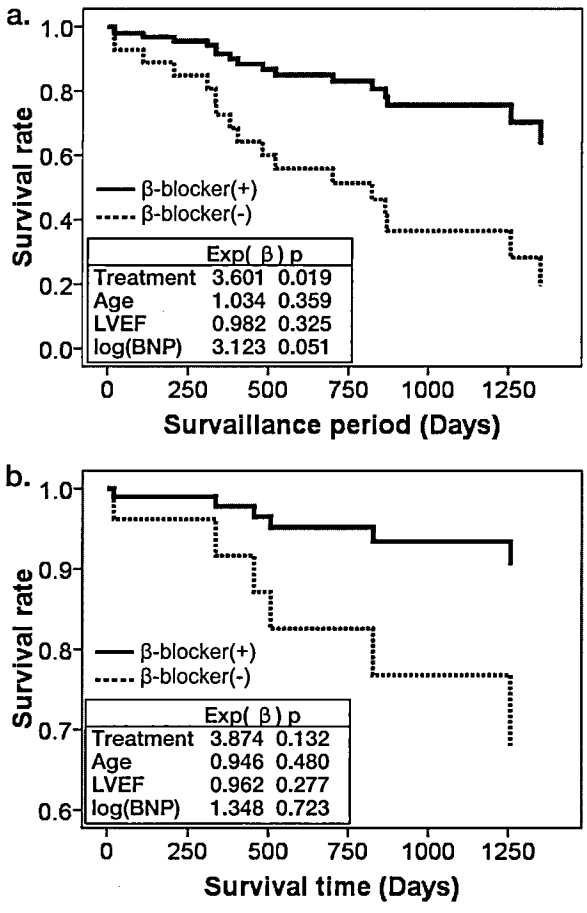


Figure 1. Cox regression analysis of cardiac events
Abreviations: BNP brain natriuretic peptide, LVEF: left ventricular ejection fraction
Solid line indicates survival rate of patients receiving ß-blocker and dash line indicates that of patients not receiving ß-blocker.

Cox regression analyses were examined to evaluate prognostic effects of ß-blocker using age, LVEF and log value of BNP at enrollment as covariates. Cardiac events (a) were decreased in patients receiving ß-blocker. Although significant difference was not detected, BNP showed strong impact to cardiac events. It seemed that mortality (b) was also lower in patients receiving ß-blocker.

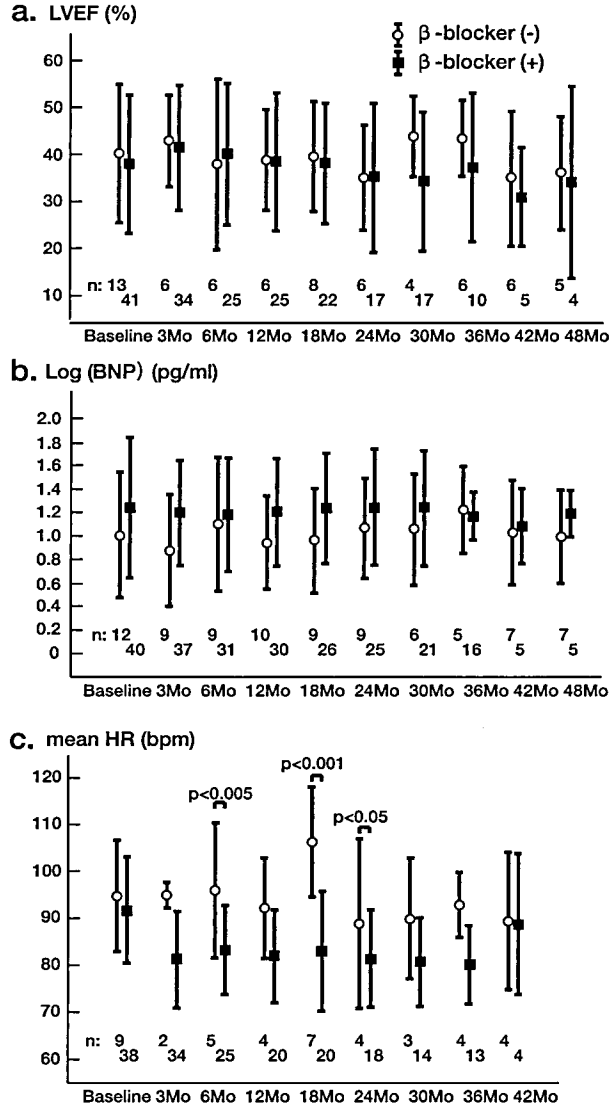


Figure 2. Longitudinal comparison of cardiac functions
Abreviations: LVEF: left ventricular ejection fraction, BNP: brain natriuretic peptide, HR: heart rate, bpm: beat per minute, Mo: month

LVEF (a) and BNP (b) did not showed remarkable changes during surveillance period and no significant differences could be detected by analysis of covariance using age, LVEF and BNP at baseline as covariates. On the contrary, mean HR of patients receiving ß-blocker decreased significantly after initiation of therapy and kept low value during study period. There were significant differences between patients with and without ß-blocker at 6, 18 and 24 months after treatment (c).

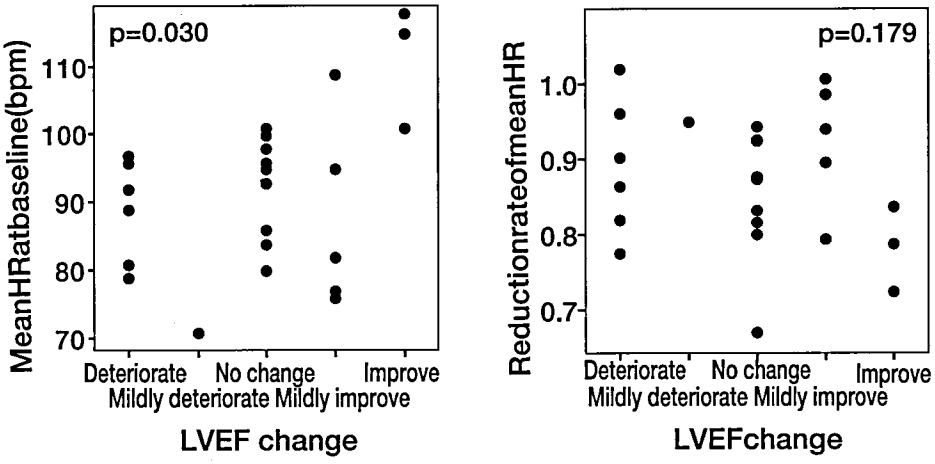


Figure 3. Correlation between LVEF and HR change
Abreviations: HR: heart rate, LVEF: left ventricular ejection fraction, bpm: beat per minute
LVEF change between baseline and 6-12 months were assessed as follows; improve: LVEF increased over 10%, mildly improve: LVEF increased between 5 and 10%, no change: LVEF did not change 5%, mildly deteriorate: LVEF decreased between 5 and 10%, deteriorate: LVEF decreased over 10%.
In patients receiving ß-blocker, those who showed improve of LVEF showed high HR at enrollment and decreased greatly after treatment.

より登録時年齢，LVEF，BNPを共変量とする共分散分析で有意（p=0.026）に高かった．

登録時と6-12か月時点のLVEFが，10%以上増加を改善，5-10%増加をやや改善，5%以内の変化を不変，5-10%低下をやや増悪，10%以上低下を増悪とし，投与群・非投与群をMann-Whitney U検定で比較するとp=0.872と差がなかったが，投与群では，平均心拍数が登録時に高く維持期に低下した症例でLVEFが改善する傾向がうかがえた（Figure 3）．

導入時の問題では，LVEF 11%と高度心機能低下の1例が低血圧症状で中止，登録時の最低心拍数が52回/分の1例が夜間徐脈で維持量に到達できなかった．維持量に到達した39例でも10例で倦怠感や徐脈，低血圧症状，頭痛，喀痰増加など何らかの訴えを認めたが，重篤なものはなかった．導入困難例では登録時の最低心拍数が低値で，LVEFやBNPなどの心機能も不良な傾向を示した．Carvedilolの維持量が10mg/日未満の症例は5mg/日13名，7.5mg/日4名と多かったが，有害事象によるものは4名のみで，進行例で増量を慎重に実施したために入院日数の長期化が問題となった症例が多かった．

考　察

DMDは心筋障害が必発し，生命予後の決定因子となる．呼吸管理の普及・改善は著しい生命予後延長をもたらしたが，有効な代償手段に乏しい心機能障害は保存的治療技術の向上が喫緊の課題である．β遮断薬の慢性心不全への有効性は確立している[8-13]ものの，徐脈や心不全増悪のリスクが懸念され，普及の阻害要因となってきた．この状況を改善するため，われわれはDMDに対するβ遮断薬の有効性評価と安全な導入法検討を目的としたprospective studyを実施した．倫理的な配慮から，治療法の自己選択を許容したため，治療区分にバイアスが存在する可能性は否定できない．実際，登録時データでは，投与群年齢に有意差が存在したが，こうした点を補正するため，治療群別の比較は登録時年齢，LVEF，BNPを共変量として行った．

その結果，心事故発生率は投与群で有意に低下し，総死亡率も低いなどβ遮断薬がDMD心筋障害の予後を改善する可能性が強く示唆された．一方，LVEFやBNPなどの心機能は両群間で有意な差を認めなかった．β遮断薬の効果は用量依存性があり，より大量のcarvedilolで心機能が改善した報告[17]があり，投与量が不十分だった可能性，進行例が多く不可逆的な心筋線維化を来していた可能性などが考えられた．Carvedilol投与量は平均心拍数前後比と相関し，心不全増悪群では治療期の平均心拍数が高かったこと，投与群でLVEFが改善した症例は登録時平均心拍数が高く治療で低下したことなどから，β遮断薬の心拍数抑制効果が予後改善に寄与することが示唆された．β遮断薬治療では，ホルター心電図による適応選択や維持量決定が重要と考えられた．一方，今回のプロジェクトでは，最低心拍数が50/min未満でcarvedilol増量を中止したため，登録時最低心拍数が低い症例で維持量が少なくなったが，これらの症例に自覚症状の訴えはなかった．心機能改善に十分な投与量を要する可能性が高いことを考慮すると，自覚症状が無い症例では就寝中最低心拍数40/min代も許容すべきと思われた．

導入期の重篤な有害事象は稀だったが，愁訴は多く見られ，進行例ではpimobendanの先行投与や慎重な増量のために，限られた入院期間内に10mg/日に到達しない場合が少なくなかった．LVEFやBNPを指標とする従来の治療では，変形や壁運動異常による心エコー定量評価の困難さや，運動機能低下・呼吸管理による心負荷減少などのため異常を検出しにくいため[18,19]，適切な治療開始時期を逸する危険がある．実際，cTnIで心筋傷害を検索したところ10歳代に高値を示

す症例が多かったが，LVEFやBNPとは相関しなかった[20]．β遮断薬が心筋保護を目的とし，進行例で導入リスクが高いことを考慮すると，早期からの導入が望ましい．この場合，対象例の多くは学童期に当たり，長期間入院による弊害も大きいため，心機能が良好な症例では，外来での導入も検討すべきと考える．

謝　辞

本研究は厚生労働省精神・研究委託費（17A-8），および厚生労働省循環器研究委託費（13C-2）を受けて実施した．

参考文献

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 2003; 20: 322.

2）Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.

3）Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. Am J Cardiol 1992; 69: 103-7.

4）Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349: 747-52.

5）Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial–the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-7.

6）Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.

7）Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362: 759-66.

8）Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet 1993; 342: 1441-6.

9）Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.

10）Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.

11）The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.

12）Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.

13）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.

14）田村拓久，澁谷統壽，飯田光男，ほか．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リル治療の臨床評価．臨床医薬 1996; 12: 3635-46.

15）Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J 1999; 137: 895-902.

16）齊藤利雄，松村剛，宮井一郎，ほか．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 2001; 41: 691-94.

17）Kajimoto H, Nakanishi T, Okumura K, et al. Beta blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with Muscular dystrophy. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による14～16年度論文集 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　2005; 105-8

18）Mori K, Manabe T, Nii M, et al. Plasma levels of natriuretic peptide and echocardiographic parameters in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Pediatr Cardiol 2002; 23: 160-6.

19）Demachi J, Kagaya Y, Watanabe J, et al. Characteristics of the increase in plasma brain natriuretic peptide level in left ventricular systolic dysfunction, associated with muscular dystrophy in comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. Neuromuscul Disord 2004; 14: 732-9.

20）Matsumura T, Saito T, Fujimura H, et al. Cardiac troponin I for accurate evaluation of cardiac status in myopathic patients. Brain Development 29: 496-501, 2007

A prospective multicentric study for beta-blocker treatment against cardiac dysfunction of Duchenne muscular dystrophy

Tsuyoshi Matsumura

Abstract

To evaluate the effect and safety of beta-blocker for cardiac dysfunction of Duchenne muscular dystrophy (DMD), we made a prospective multicentric study. Clinical data were gathered from 54 DMD patients (41 patients with beta-blocker and 13 patients without beta blocker) and statistical analyses were done. Cox regression analysis using age, left ventricular ejection fraction (LVEF) and brain natriuretic peptide (BNP) at baseline as covariates showed significant improvement in cardiac event and tendency to decrease mortality. LVEF and BNP showed no differences between with and without beta blocker during study period. However mean heart rate (HR) of patients with beta-blocker decreased after initiation of treatment and kept low value. The ratio of Mean HR between before and after treatment was associated to the dosage of beta-blocker and mean HR after treatment was higher in patients showing deterioration of cardiac failure. In patients receiving beta-blocker, those who showed improvements in LVEF had high mean HR at baseline and great bradycardic effect by the treatment. These facts strongly suggested that beta-blocker can improve prognosis of cardiac dysfunction even in patients with DMD. On the contrary, although serious events were rare, adverse effects were frequently observed during initiation of beta-blocker in patients with severe cardiac dysfunction. To gain enough cardioprotective effects and prevent adverse effects, beta-blocker should be introduced from early stage of cardiac dysfunction.

Keywords:
Duchenne muscular dystrophy
Cardiac dysfunction
Treatment
Beta-blocker
Prognosis

Department of Neurology, National Hospital organization
Toneyama National Hospital
Corresponding to author:
Toneyama 5-1-1, Toyonaka, Osaka 560-8552, Japan
Department of Neurology, National Hospital organization
Toneyama National Hospital
Tsuyoshi Matsumura
TEL: +81-6-6853-2001
FAX: +81-6-6853-3127
E-mail: matumura@toneyama.hosp.go.jp

慢性心不全患者に対するcarvedilolとbisoprololの併用療法の意義

安村　良男

要旨：慢性心不全患者においてcarvedilolの増量とbisoprololの追加の臨床効果を比較した．10mg/日のcarvedilolを4ヶ月以上服用している慢性心不全患者においてcarvedilolを20mg/日に4ヶ月間増量した後，carvedilol 10mg/日とbisoprolol 2.5mg/日の併用療法を4ヶ月間行った．carvedilolの増量とbisoprololの追加で血中ノルエピネフリン濃度やBNPの変化はなかったがbisoprololの追加は心拍数を有意に低下させた．carvedilolとbisoprololの併用はcarvedilolの増量に比し，より心拍数の低下をもたらすが，神経体液性因子の改善をもたらすことはないことが示唆された．

Key words: carvedilol，bisoprolol，慢性心不全

はじめに

Carvedilolやbisoprololはそれぞれ慢性心不全患者の予後を改善する．これら二つのβ遮断薬はβ受容体遮断の薬理学的特性が異なるため，両者の併用はそれぞれの単独使用とは異なる臨床効果をもたらすかもしれない．本研究の目的は慢性心不全患者においてcarvedilol単独療法とcarvedilolとbisoprololの併用療法との神経体液性因子や心拍数に及ぼす影響を検討することである．

対象と方法

10mg/日のcarvedilol（CAR）を4ヶ月以上服用し，心不全症状が安定し，収縮不全を基礎心疾患としている慢性心不全患者14例（男/女＝11/3，平均年齢56才，NYHA I/II=6/8，左室拡張末期径（LVDd）=61±8mm，左室駆出率（FS）=0.16±0.06，虚血/非虚血性心疾患=2/12）を対象とした（CAR10）．CARを4ヶ月間20/日に増量した後（CAR20），carvedilol 10mg/日に減量すると同時にbisoprolol（BISO） 2.5mg/日を4ヶ月間併用した（併用）．3つの治療期において収縮期血圧（BP），ホルター心電図による一日総心拍数（THB），最低心拍数（minHR），最大心拍数（maxHR），平均心拍数（meanHR）を測定した．同時に，血中ノルエピネフリン濃度（NE），BNP濃度を測定した．

結　果

carvedilol 10mg/日から20mg/日への増量，carvedilol 20mg/日からcarvedilol 10mgとbisoprolol 2.5mg/日への変更は可能であった．いずれの場合もNYHAの変化は認められなかった．

神経体液性因子の比較：

血中NE濃度（753±387pg/ml（CAR10），613±291（CAR20），979±563（併用））（図1），血中BNP濃度（102±159pg/ml（CAR10），89±131（CAR20），123±199（併用））（図2）のいずれも3期間で変化を認めなかった．

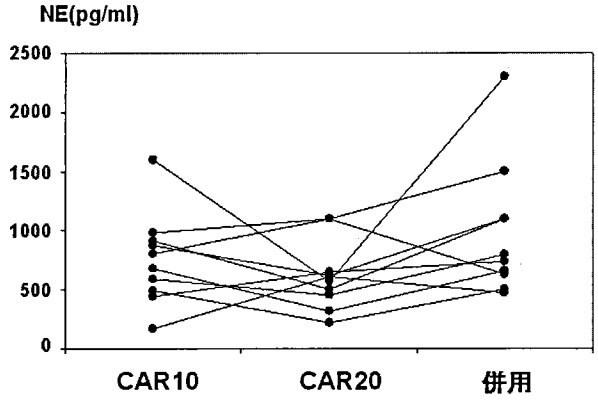


図1　血中ノルエピネフリン濃度の変化

血圧，心拍数への影響：

carvedilolの20mg/日への増量やcarvedilolとbisoprololの併用によって血圧の有意な変化を認めなかった（117±15mmHg（CAR10），117±13mmHg（CAR20），115±13（併用））．

carvedilolの10mg/日から20mg/日への増量によって，THB，minHR，maxHR，meanHRのいずれも変化しなかった．しかし，carvedilol 10mg/日にbisoprolol 2.5mg/日を追加することによりminHRは変化しなかったが（49±6（CAR10）vs 48±7/min（併用），ns），THB（100761±11867（CAR10）vs 95038±14096（併用），$p<0.01$），maxHR（116±17（CAR10）vs 105±16/min（併用），$p<0.01$），meanHR（71±9（CAR10）vs 68±10/min（併用），$p<0.01$）は有意に低下した．

独立行政法人　国立病院機構
大阪医療センター　循環器科

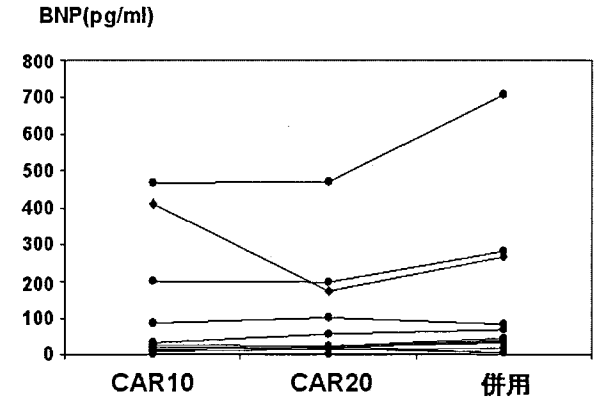


図2　血中BNP濃度の変化

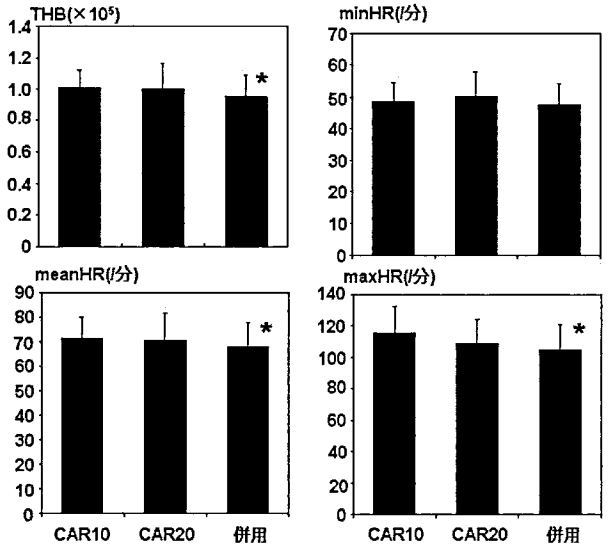


図3　心拍数の変化

＊：p<0.01(carvedilol 10mg/日の時の心拍数と比較して)

考　察

本研究においてcarvedilol 10mg/日で安定している慢性心不全患者においてcarvedilolを20mg/日に増量しても，carvedilol 10mg/日にbisoprolol 2.5mg/日を併用しても，血中NE濃度やBNP濃度は変化しないことがわかった．しかし，心拍数はcarvedilolを増量しても変化しないが，bisoprololの追加によって減少することがわかった．

Bisoprololはβ_1選択性が強いβ遮断薬である．一方，carvedilolはβ_1遮断のみならず，β_2遮断作用，α_1遮断作用をもつ．また，bisoprololはβ_1受容体に対してNEに拮抗的に作用するのに対し，carvedilolはβ_1受容体のアロステリックサイトに結合することが示唆されている[1]．したがって，carvedilolとbisoprololの併用は各々単独使用とは異なるβ_1遮断作用をもち，臨床効果も異なる可能性があるかもしれないと考えた．Anderssonらは慢性心不全患者に平均14ヶ月metoprololを投与すると血中NE濃度が低下することを示している[2]．すなわち，心不全の軽快とともに血中NE濃度は低下するものと考えられる．本研究では血中NE濃度，BNP濃度においてはcarvedilol単独とcarvedilolとbisoprolol併用で統計学的に有意差がなかった．しかし，血中NE濃度はcarvedilolの増量よりもbisoprololの併用のほうが増加する傾向にあった．そこで，神経体液性因子の改善の点からは，carvedilol 10mg/日で安定している慢性心不全患者にbisoprololを追加する効果は少ないものと考えられる．しかし，本研究は症例数が少なく，2つのβ遮断薬の神経体液性因子への影響は断定できないと思われる．

本試験ではcarvedilolの増量によってHRの変化は認められなかったが，bisoprololの追加によってはホルター心電図によって記録された一日総心拍数，平均心拍数，最大心拍数の減少が認められた．この相違は両者のβ_1受容体抑制様式が異なることを反映している可能性がある．しかし，いずれのβ遮断薬も心拍数の減少の程度と左室のリモデリングの程度，症状の改善度，予後の改善などが相関しなことが報告されている[3-6]．したがって，carvedilol 10mg/日から20mg/日へ増量するよりも心拍数をより減少させるためにbisoprololを追加すべきであるということにはならない．

結　語

軽症の慢性心不全患者においてCAR10mg/日にBIS2.5mg/日の追加は心拍数の減少をもたらすがcarvedilol 20mg/日への増量に比し，神経体液性因子の改善をもたらすことはないことがわかった．

文　献

1）Kindermann M, Maack C, Schaller S et al: Carvedilol but not metoprolol reduces β-adrenergic responsiveness after complete elimination from plasma in vivo. Circulation 109:3182-3190,2004

2）Andersson B, Blomstrom-Lundqvist C, Hedner T et al: Exercise hemodynamic and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 18:1059-1066,1991

3）Lechat P, Hulot J-S, Escolano S et al: Heart rate and cardiac rhythm relationship with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. Circulation 103:1428-1433, 2001

4）Schleman KA, Lindenfeld A, Lowes BD et al. Predicting response to heart failure: A multivariate retrospective analysis. J Cardiac Fail 7:4-12,2001

5）Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: J Am Coll Cardiol 40:491-498, 2002

6）Arnold RH, Kotlyar E, Keogh AM et al. Relation between heart rate, heart rhythm, and reverse left ventricular remodeling in response to carvedilol in patients with chronic heart failure: a single center, observational study: Heart 89:293-298,2003

Cardiac Involvement in Fukuyama-type Congenital Muscular Dystrophy
Running title; Fukuyama-type Congenital Muscular Dystrophy

Toshio Nakanishi, MD; Masako Sakauchi, MD; Yoshio Kaneda, MD; Hirofumi Tomimatsu, MD; Kayoko Saito, MD; Makoto Nakazawa, MD; Makiko Osawa, MD

Abstract

Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) is an autosomal recessive disorder characterized by congenital muscular dystrophy with facial muscle involvement and central nervous system dysgenesis. Little is known about cardiac involvement in FCMD. This study evaluated if cardiac involvement exists in FCMD. We evaluated left ventricular (LV) function using M-mode and Doppler echocardiography in 34 FCMD. The age ranged from 6 months to 30 years (median 6 years). A total of 64 recordings were analyzed. LV dimensions and parameters of systolic function measured included end-diastolic dimension (LVEDD), fractional shortening (LVFS), LV wall thickness (LVWth), and the mean velocity of circumferential fiber shortening (mVcf) and end-systolic wall stress (ESWS) relationship. LVEDD z-score > 2 was observed in 2 patients (6%). LVFS < 0.28 and/or reduced mVcf in the mVcf-ESWS relationship were observed in 16 patients (47%). A significant correlation between age and LVFS was observed and LVFS decreased with age. Of 12 patients >15 years of age, 10 (83%) showed decreased LV systolic function. LVFS was normal in most patients <10 years of age and it was reduced in most patients >15 years of age. Five patients died of heart failure or respiratory problems and a histological examination confirmed the presence of myocardial fibrosis. No patients showed increased LVWth or a conduction abnormality on electrocardiograms. Cardiac involvement exists in patients with FCMD and becomes evident in the second decade. A cardiac evaluation including echocardiograms and subsequent follow-up is important, especially in patients more than 10 years of age.

Abbreviations;

FCMD: Fukuyama-type congenital muscular dystrophy, ECG: electrocardiography, LV: left ventricle, EDD: end-diastolic dimension, FS: fractional shortening, Wth: wall thickness, mVcf: mean velocity of circumferential fiber shortening, ESWS: end-systolic wall stress, SD: standard deviation, ACE: angiotensin-converting enzyme.

Key Words: Muscles, Heart failure, Echocardiography, Cardiomyopathy

Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD), which was first reported by Fukuyama et al (1) in 1960, is the second most common type of muscular dystrophy in Japan (2). The prevalence of FCMD in Japan is 6.9-11.9 per 100,000 births (1,2). It is an autosomal recessive disorder characterized by weakness of facial and limb muscles and general hypotonia in infancy (2). The maximal level of motor function is usually unassisted sitting or sliding on the buttocks. Mental retardation is usually severe with IQ scores between 30 and 50 (2, 3).

Department of Pediatric Cardiology, Heart Institute of Japan, Department of Pathology, Department of Pediatrics, and Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

This work was supported by a research grant (14A-5) for nervous and mental disorders from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. No conflict of interest exists for all authors.

Address for correspondence;
Toshio Nakanishi, MD
Department of Pediatric Cardiology, Heart Institute of Japan,
Tokyo Women's Medical University
8-1 Kawada-cho, Shinjuku
Tokyo, 162-8666, Japan
Tel 81-3-3353-8111
FAX 81-3-3356-0441
E mail: pnakanis@hij.twmu.ac.jp

Recently, mutation of the fukutin gene on chromosome 9q31 was found to be responsible for FCMD (4,5). Genotyping with the polymorphic microsatellite markers D9S2105-D9S2170-D9S2171-D9S2107, which are situated in a ~200kb critical region of chromosome 9q31, demonstrated a founder haplotype in more than 80% of FCMD chromosomes (4-7). Furthermore, a 3-kb retrotransposal insertion into the 3' noncoding region in the FCMD gene on chromosome 9q31 is always observed in chromosomes that carry the founder haplotype. It is estimated that 1 out of 90 normal Japanese is a carrier of the founder haplotype (2). In FCMD, about 80% of patients are homozygous for the ancestral founder haplotype and 20 % are heterozygous. In patients with ancestral homozygotes, the insertion into the 3' untranslated region may render fukutin mRNA unstable and result in reduced production of fukutin (5). In patients with ancestral heterozygotes, the founder haplotype is associated with a non-insertion mutation such as a point mutation of the fukutin gene. The precise function of fukutin has not been clarified; however, it may function as a glycosyltransferase, and an abnormality in this gene may alter glycosylation of alpha-dystroglycan, an extracellular membrane protein, disrupting the basement membrane and transmembranous molecular linkage of muscle fibers (8-10).

Hayashi et al (11) showed a deficiency of alpha-dystroglycan in

the cardiac muscle as well as in the skeletal muscle in patients with FCMD. Therefore, it is conceivable that cardiac muscle as well as skeletal muscle is involved in FCMD. However, there has been no systematic investigation regarding cardiac involvement in patients with FCMD. The purpose of the present study was to evaluate cardiac involvement in patients with FCMD.

Methods

Patients.

We retrospectively reviewed the medical records of 34 patients (19 males and 15 females) with FCMD. Ages ranged from 6 months to 30 years (median 6 years) at the time of the first cardiologic evaluation. The diagnosis of FCMD was based on haplotype analysis as well as a neurological examination and muscle biopsy (3). Skeletal muscle was used for immunohistochemical analysis. All patients except three were genotyped with the polymorphic microsatellite markers, D9S2105-(FCMD)-D9S2170-D9S2171-D9S2107, as described previously (7). The haplotype was ancestral homozygous in 21 patients, and ancestral heterozygous in 10 patients. All parents of the subjects gave written informed consent. The study was approved by an institutional review committee.

Skeletal muscle system.

Severity of the involvement of the skeletal muscle was classified as follows, according to the patients' maximum motor abilities: mild = patients who could stand with or without support (9 patients); moderate = patients who could sit (16 patients); severe = patients who could not sit (9 patients).

Cardiac evaluation.

Cardiac evaluation included physical evaluation, chest radiograph, electrocardiography (ECG), and echocardiography. Echocardiographic evaluation of left ventricular (LV) function was performed using M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiography. Echocardiograms were recorded and analyzed according to a method previously described (12). The LV dimensions and parameters of systolic function analyzed included left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), shortening fraction (LVFS), and septal and posterior wall thickness (LVWth). LVEDD and LVWth were expressed as z-scores. Normal value and standard deviation (SD) for the LDEDD and LVWth relative to body surface area were derived from our institutional normal database. Z-scores > 2 and LVFS < 0.28 were considered to be abnormal. The relationship between mean velocity of circumferential fiber shortening (mVcf) and LV end-systolic wall stress (ESWS) was also analyzed and a mVcf less than 2SD was considered to be reduced (13). Regional wall motion abnormality of the LV was evaluated using the short axis view. Parameters of LV diastolic function analyzed included peak early and late inflow velocity (E and A, respectively) and the E/A ratio (14).

A total of 64 echocardiographic recordings were analyzed. Of 34 patients, 9 patients had only one echocardiogram, and 25 patients had more than two echocardiographic examinations. Ages at the time of the follow-up echocardiographic examination ranged from 18 months to 31 years (median: 12 years). The interval between each echocardiographic examination ranged from 12 months to 11 years (median: 4 years). The present study was primarily designed to evaluate the natural course of LV function in patients with FCMD. Therefore, the data used in the present study were basically those obtained before starting heart-failure therapy. However, in 5 patients with reduced LV systolic function, heart-failure therapy using beta-blockers and/or inhibitors of angiotensin-converting enzyme was started and the response to therapy was assessed by analyzing serial echocardiographic changes in LV systolic function.

Statistical analysis.

Values were expressed as mean+/- SD. ANOVA was performed to evaluate three groups of patients and where significance was found, the Student-Newman-Keuls post hoc procedure was applied to determine differences between the specific mean values. Linear regression analysis was used to assess the correlation between age of patients and left ventricular dimensions or shortening fraction. A p value < 0.05 was considered significant.

Results

Cardiac involvement.

Since all patients were physically inactive and mental retardation was moderate to severe in most patients, it was difficult to evaluate cardiac symptoms. However, no patients had apparent cardiac symptoms based on patients' complaints, parents' observation and/or physical examination until very late in the course of heart failure. No patients, except one who had tetralogy of Fallot, had a significant murmur. ECG abnormalities were noted in 20 patients (59%): a tall R wave with a R/S ratio exceeding 1 on lead V1 was noted in 20 patients, and a deep but narrow Q wave over lead V6 was seen in 2 patients. The PQ interval was normal and significant arrhythmia was not noted in any patient. Chest radiography showed a cardiothoracic ratio greater than 0.55 in only 3 patients (9 %).

Echocardiography revealed that LVEDD was abnormally increased in 1 patient (3%) and LVFS was decreased in 9 patients (18%) at the time of the first cardiac evaluation. The mVcf-ESWS relationship was analyzed in 21 patients and showed decreased mVcf in 2 patients. LV septal and posterior wall thickness was measured in 28 patients and none of them showed increased LV wall thickness. No patients showed regional wall motion abnormality of the LV or abnormality of the diastolic function of the LV. During follow-up, one additional patient showed an increase in the LVEDD z-score to > 2, 8 showed a decrease in LVFS to < 0.28, and 2 showed a. reduced mVcf in the mVcf-ESWS relationship curve. Thus, among 34 patients, abnormally increased LVEDD was observed in 2 patients (6 %) and decreased LV systolic function (decreased LVFS and/or mVcf) in 16 patients

(47%). A significant correlation between age and LVFS was observed and LVFS decreased with age (Fig.1). LVFS was normal in most patients <10 years of age and it was reduced in most patients >15 years of age. Z-scores of LVEDD did not change significantly with age. There was a tendency for mVcf to be reduced in the mVcf-ESWS relationship curve in patients with LVFS<0.28. Of 12 patients who were more than 15 years of age during follow-up, 10 (83%) showed decreased LV systolic function (decreased LVFS and/or mVcf). Heart rate at the time of echocardiographic examination was similar in the patients with and without cardiac involvement.

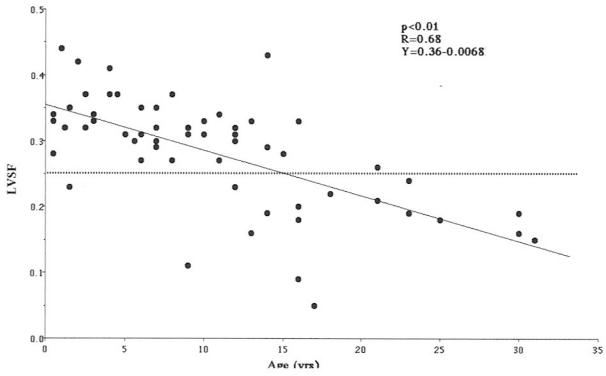


Figure 1. Relationship between left ventricular shortening fraction (LVSF) and age. A significant correlation between LVSF and age was observed and LVSF decreased with age (r=0.68, p<0.01). LVSF <0.28 was considered to be reduced. LVSF was normal in most patients <10 years of age and it was reduced in most patients >15 years of age.

Relationship between skeletal and cardiac muscle involvement.

It has been reported that skeletal muscle involvement is more severe in patients with ancestral heterozygotes (7). The relationship between haplotype and cardiac function was analyzed. Since there was only one patient who was more than 15 years of age during follow-up in the group with ancestral heterozygotes, LVFS in patients less than 15 years of age was compared between the two groups. LVFS in patients with ancestral heterozygotes (0.30+/-0.06, n=16) was not significantly different from that in patients with homozygotes (0.32+/-0.05, n=9).

Since there was no patient who was more than 15 years of age in the group with severe skeletal muscle involvement, LVFS was compared between the three groups with mild, moderate, and severe skeletal muscle involvement in patients less than 15 years of age. LVFS was not significantly different in the three groups (0.27+/-0.07 in 4 patients with mild skeletal muscle involvement, 0.30+/-0.07 in 15 patients with moderate skeletal muscle involvement, and 0.30+/-0.07 in 9 patients with severe skeletal muscle involvement).

Histology

Five patients died during follow-up. All of them had decreased LVFS. Three patients died of respiratory problems at 2, 27, and 31 years of age. The patient who died at 2 years of age had tetralogy of Fallot. LVFS in these patients was 0.23, 0.16, and 0.26, respectively. Two patients died of heart failure at 16 and 17 years of age and LVFS before death was 0.05 and 0.09, respectively. Autopsy was performed in 4 patients and in all patients a moderate-to-severe degree of multi-focal fibrosis was observed throughout the LV wall, especially in the anterior, lateral, and posterior wall (Figs. 2, 3). The degree of fibrosis was more severe in patients who died of heart failure than in those who died of respiratory problems.

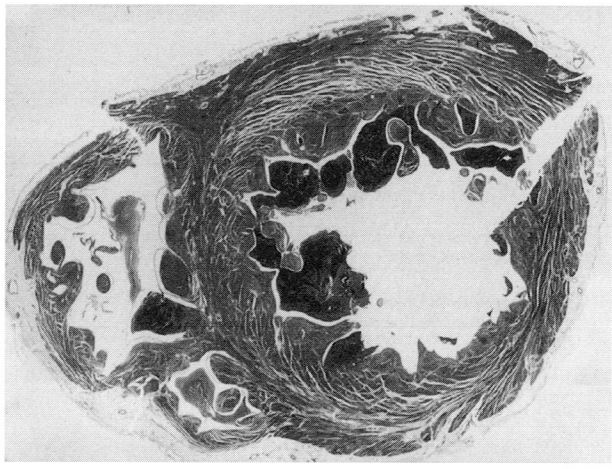


Figure 2. Histologic features of the whole ventricles in a patient who died of heart failure at 17 years of age. A moderate-to-severe degree of multifocal fibrosis was observed throughout the LV wall, especially in the anterior, lateral, and posterior wall. Masson stain, x.1.

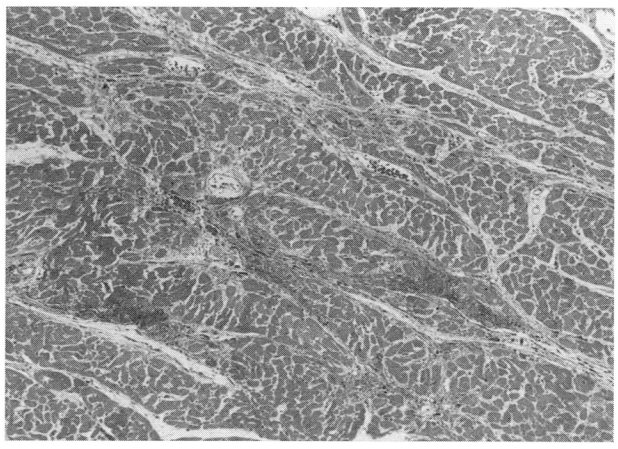


Figure 3. Histologic features of the anterior wall of the left ventricle in the same patient shown in Figure 2. Higher magnification showing a moderate-to-severe degree of multifocal fibrosis. Masson stain, x50.

Heart-failure therapy

Five patients who died did not receive heart-failure therapy. Once we began to recognize the presence of cardiac involvement in patients with FCMD, we decided to treat patients using anti-heart failure drugs when reduced LV function was recognized. In the present study, an ACE inhibitor alone was used in 3 patients and a combination of ACE inhibitor and carvedilol was used in 2 patients. In these 5 patients, LVFS before therapy was 0.19+/-0.06 and it increased significantly ($p<0.01$) to 0.28+/-0.05 after the treatment.

Discussion

Cardiac involvement.

Although cardiac involvement is common in patients with Duchenne and Becker-type muscular dystrophy (15-18), little is known about cardiac involvement in patients with congenital muscular dystrophy (19-22).

Nagamachi et al (23) reported 2 patients with FCMD who had decreased LV ejection fraction and suggested the presence of cardiac involvement in FCMD. The present study is the first systematic investigation regarding cardiac involvement in patients with FCMD and showed that it does exist in FCMD.

The relationship between age and cardiac dysfunction in patients with congenital muscular dystrophy has not been evaluated. The present study showed that LV systolic dysfunction became common in older children > 15 years of age (Fig. 1). In Duchenne and Becker muscular dystrophy, a similar tendency for cardiac dysfunction to become evident in the second decade has been reported (15-17).

Relationship between cardiac and skeletal muscle involvement.

It has been shown that in FCMD the phenotype of both the skeletal muscle and the central nervous system is more severe in patients with ancestral heterozygotes, who carry the founder mutation on one allele and a non-insertion mutation on the other, than in patients with ancestral homozygotes (7). In the present study, among patients < 15 years of age, the severity of cardiac dysfunction in those with heterozygotes was similar to that in patients with homozygotes, indicating that, at least in young children, LV function in patients with heterozygotes is similar to that in patients with homozygotes.

There was no patient more than 15 years of age in the group with severe skeletal muscle involvement, and in patients <15 years of age, no significant difference in LVFS was seen between the three groups with mild, moderate, and severe skeletal muscle involvement, indicating that there is a discrepancy in the involvement of the cardiac and skeletal muscle systems. The discrepancy between cardiac dysfunction and skeletal muscle abnormality is also observed in Duchenne and Becker muscular dystrophy (15-17).

In patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy, distinctive ECG abnormalities consisting of a tall R wave onV1 and deep but narrow Q waves on leads I, aVL, V5, and V6 have been reported (15-18). In the present study, although deep but narrow Q waves on leads I, aVL, V5, and V6 were not frequent, a tall R wave on V1 with a R/S ratio >1 was observed in about 60% of those patients. These findings suggest that ECG findings in FCMD are somewhat similar to that in Duchene and Becker muscular dystrophy.

Although the ECG abnormality was common in FCMD, cardiomegaly on chest radiography was rare. In textbooks of pediatrics, it is written that cardiomegaly and heart failure are prominent in FCMD (24). This statement is not generally true. In the present study, cardiomegaly on the chest X-ray was noted only in 9% of patients. In the present study, heart failure was rare in young children. Heart failure and cardiac dysfunction detected by echocardiography became evident mostly in older children in the second decade.

In Duchenne muscular dystrophy, multifocal degenerative changes of varying severity have been observed (16). In the present study, a moderate-to-severe degree of multifocal fibrosis was observed throughout the LV wall, especially in the anterior, lateral, and posterior wall in patients who had shown severely depressed LV function (Figs 2, 3). These histological studies confirmed that cardiac involvement exists in patients with FCMD.

The precise function of fukutin protein has not yet been clarified, but it may function as a glycosyltransferase. An abnormality of fukutin may alter glycosylation of alpha-dystroglycan. Alpha-dystroglycan, an extracellular membrane glycoprotein, is a central component of the dystrophin-glycoprotein complex and its abnormality may result in disruption of the basement membrane (8). Duchenne and Becker-type muscular dystrophy are caused by dystrophin gene mutation (25). The present study showing that cardiac involvement exists in patients with FCMD is in agreement with the notion that abnormalities in any component of the dystrophin-extracellular glycoprotein complex can cause both cardiac and skeletal muscle degeneration (11, 19-22, 25).

Clinical implications

The present study suggests that cardiac involvement exists in patients with FCMD and becomes evident in older children in the second decade. Therefore, we suggest that a cardiac evaluation including echocardiograms should be performed by ages 10-12 years in all patients with FCMD with subsequent routine follow-up.

The present study evaluated LV function obtained primarily before the use of anti-heart failure agents. Once we recognized the presence of cardiac involvement in patients with FCMD, we decided to treat the patients with ACE inhibitors or a combination of ACE inhibitors and beta-blockers. Jefferies et al (25) recently reported that similar pharmacological interventions led to improvement of LV function in patients with Duchenne and Becker muscu-

lar dystrophy. The heart-failure therapy used in a small number of patients in the present study was effective in improving cardiac function. However, the long-term effect on cardiac function and the effect on life expectancy remain unknown and should be determined in future studies.

Conclusion

Cardiac involvement exists in patients with FCMD and becomes evident in older children in the second decade. A cardiac evaluation including echocardiograms and subsequent follow-up is important, especially in patients more than 10 years of age.

References

1. Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H. A peculiar form of congenital muscular dystrophy. Report of fifteen cases. Pediatr Univ Tokyo 1960; 4: 5-8.
2. Toda T, Kobayashi K. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy: the first human disease to be caused by an ancient retrotransposal integration. J Mol Med 1999; 77: 816-823.
3. Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H. Congenital muscular dystrophy of the Fukuyama-type. Clinical, genetic and pathological considerations. Brain Dev 1981; 3: 1-29.
4. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Nature 1998; 23: 388-392.
5. Kobayashi K, Sasaki J, Kondo-Iida E, et al. Structural organization, complete genomic sequences and mutational analysis of the Fukuyama-type congenital muscular dystrophy gene, fukutin. FEBS Letters 2001; 489: 192-196.
6. Kondo-Ikeda E, Kobayashi K, Watanabe M, et al. Novel mutations and genotype-phenotype relationships in 107 families with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD). Human Mol Genet 1999; 8: 2303-2309.
7. Saito K, Osawa M, Wang Z, Ikeya K, et al. Haplotype-phenotype correlation in Fukuyama congenital muscular dystrophy. Am J Med Genet 2000; 92: 184-190.
8. Endo T, Toda T. Glycosylation in congenital muscular dystrophies. Biol Pharm Bull 2003; 26: 1641-1647.
9. Matsumoto H, Hayashi YK, Kim D, et al. Congenital muscular dystrophy with glycosylation defects of alpha-dystroglycan in Japan. Neuromus Dis 2005; 15:342-348.
10. Kurahashi H, Taniguchi M, Meno C, et al. Basement membrane fragility underlies embryonic lethality in fukutin-null mice. Neulobiol Dis 2005; 19:208-217.
11. Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, et al. Selective deficiency of alpha-dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Neurology 2001; 57: 115-121.
12. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 358-367.
13. Colan SD, Borrow KM, Newmann A. Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: A load independent index of myocardial contractility. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 715-724
14. Inai K, Nakanishi T, Mori Y, Tomimatsu H, Nakazawa M. Left ventricular diastolic dysfunction in Ebstein's anomaly. Am J Cardiol 2004; 93: 255-258.
15. Perloff JK, Henze E, Schelbert HR. Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. Circulation 1984; 69: 33-42.
16. Sanyal S, Johnson WW, Thapar MK, Pitner SE. An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Circulation 1978;57: 1122-1129.
17. Goldberg SJ, Feldman L, Reinecke C, Stern LZ, Sahn DJ, Allen HD. Echocardiographic determination of contraction and relaxation measurements of the left ventricular wall in normal subjects and patients with muscular dystrophy. Circulation 1980; 62: 1061-1069.
18. Melacini F, Fanin M, Danieli GA, et al. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1927-1934.
19. Gilhuis HJ, ten Donkelaar HJ, Tanke RB, et al. Nonmuscular involvement in merosin-negative congenital muscular dystrophy. Ped Neurol 2002; 26: 30-36.
20. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. Neuromuscular Disorders 2004; 14: 635-649.
21. Spyrou N, Philpot J, Foale R, Camici PG, Muntoni F. Evidence of left ventricular dysfunction in children with merosin-deficient congenital muscular dystrophy. Am Heart J 1998; 136: 474-476.
22. Ceviz N, Alehan F, Alehan D, et al. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function in children with merosin-positive congenital muscular dystrophy. Intern J Cardiol 2003; 87: 129-133.
23. Nagamachi S, Inoue K, Jinnouchi S, et al. Cardiac involvement of progressive muscular dystrophy (Becker type, Limb-girdle type, and Fukuyama type) evaluated by radionuclide method. Ann Nuc Med 1994; 8: 71-74.
24. Sarnat HB. Neuromuscular disorders. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, JensonHB, eds, Philadelphia, PA:WB Saunders; 2000:1881-1882.
25. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. Circulation 2005; 112: 2799-2804.

Cardiac troponin I for accurate evaluation of cardiac status in myopathic patients

Cardiac troponin I for accurate evaluation of cardiac status in myopathic patients

Abstract

Background

Brain natriuretic peptide (BNP) and left ventricular ejection fraction (LVEF) are standard indexes for cardiac function. However they can not reveal myocardial damage directly and they often remain normal even in advanced cardiomyopathy in immobilized patients. Myocardial markers such as MB type of creatine kinase (CK-MB), heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and cardiac troponins are expected to evaluate active myocardial degeneration. However their availabilities in these patients have not been examined yet.

Methods

Participants were 129 patients with dystrophinopathies; 100 Duchenne muscular dystrophy (DMD), 25 Becker muscular dystrophy (BMD) and 4 DMD/BMD carriers.

Various serological cardiac indexes, including CK-MB, H-FABP, cardiac troponin I (cTnI), BNP and LVEF were measured and statistical analysis was done.

Results

CK-MB and H-FABP was highly associated with creatine kinase (CK). On the contrary, cTnI, BNP and LVEF were independent from CK. In DMD, relatively high cTnI values were observed in patients with motor ability of rowing wheelchair and in their second decade. BNP and LVEF was strongly correlated. However, cTnI was independent from LVEF and only weak correlation could be detected between cTnI and BNP.

Conclusion

cTnI had been proven to be expressed in myocardium exclusively. Our results also certified that cTnI can assess cardiac degeneration independently from skeletal muscle degeneration and is practical index even in myopathic patients. Our findings also suggested that cardiac degeneration was preceded to functional impairment in many cases. It indicated that cTnI enable us to detect early stage of cardiac degeneration and initiate intervention at proper stage.

Key words: Muscular dystrophy, Cardiomyopathy, Myocardial marker, Cardiac troponin I

Background

The technical progress in respiratory managements and infection controls has dramatically prolonged life expectancies of the patients with muscular dystrophy. Today, the most serious complication in these patients is cardiac failure. There have been accumulated evidences of beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) and beta-blocker for the cardiac failure in general population. Also, in myopathic patients, ACEI has been recognized as the primary drug for their cardiac dysfunction and beta-blocker has been being applied gradually. However, there still remain many problems to be elucidated in cardiac managements of patients with myopathies. One of these tasks is the timing of introducing these agents. Because main medicinal virtue of these drugs is cardioprotection, they are considered to be initiated in early stage of cardiac degeneration. However it is very difficult to detect such condition especially in these patients. Left ventricular ejection fraction (LVEF) or fraction shortening (FS) measured by ultrasonic echocardiography (UCG) and neuroendocrine peptides such as atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) are standard cardiac indexes, however, there are serious problems for application of these parameters in myopathic patients. Since they are functional and stress indexes, they can not reveal dystrophic process of myocardium directly. Motor dysfunction and respiratory management greatly reduces the load on heart, so that these parameters frequently keep normal level even in advanced stage of cardiomyopathy [1,2]. Still more, quantitative measurements by UCG are frequently difficult due to spinal and thoracic deformity or asynergic wall motion. Thus we may miss the proper opportunity to initiate interventions based on these parameters. Radioisotope study and magnetic resonance imaging are powerful tools[3,4], however we cannot apply them in all facilities. Thus, it is

Department of Neurology, National Hospital Organization
Toneyama National Hospital
Toneyama 5-1-1, Toyonaka, Osaka 560-8552, Japan.

Corresponding to Tsuyoshi MATSUMURA
Toneyama 5-1-1, Toyonaka, Osaka 560-8552, Japan.
E-mail: matumura@toneyama.hosp.go.jp
Telephone: +81-6-6853-2001, Fax: +81-6-6853+3127.

quite necessary to know which battery or combination of serological indexes can reveal cardiac condition accurately.

There are several serological myocardial indexes, including MB isoform of creatine kinase (CK-MB), heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and cardiac troponins. They are usually utilized as biochemical indicators of ischemic heart diseases. However there have been few assessments of these markers in patients with myopathies. Thus we planned a cross-sectional study to validate the availability and clinical usefulness of these indexes in patients with myopathies.

Materials and Methods

Patients

The protocol of this study was reviewed and approved by ethical committee in National Hospital Organization Toneyama National Hospital. Blood samples were obtained from 129 dystrophinopathic patients after getting informed consents. The number of patients of each disorder was as following; Duchenne muscular dystrophy (DMD) 100, Becker muscular dystrophy (BMD) 25, DMD/BMD carrier 4. All carriers were symptomatic. All patients were assessed motor impairments into five degree such as having ability of walking, rowing wheelchair, sitting without support, sitting with reclining and bed-ridden. LVEF were available in patients receiving UCG within 3 months. Profiles of all participants were summarized in Table 1.

Table 1. The profile of participants

Disorders	No of patients (M/F)	Age	Motor functions	Respiratory managements
			Gt/WC/Sit/Rec/Sup	None/On
Total	129 (125/ 4)	24.3+/-12.0	25/12/37/36/19	78/51
DMD	100 (100/ 0)	21.4+/- 7.6	9/ 5/32/36/18	50/50
BMD	25 (25/ 0)	30.8+/-15.9	12/ 7/ 5/ 0/ 1	24/ 1
DMD/BMD carrier	4 (0/ 4)	57.7+/- 9.7	4/ 0/ 0/ 0/ 0	4/ 0

Abbreviations: M/F: male/female, Gt: gait, WC: wheelchair, Rec: reclining, Sup: supine, DMD: Duchenne muscular dystrophy, BMD: Becker muscular dystrophy

Measurements

Serum levels of H-FABP, cTnI and BNP was measured by MARKIT-M® (Dainippon Sumitomo Pharmaceutical) kit[5], by the Opus® (Dade Behring) assay system and by the Shionoria® (Shionogi Pharmaceutical), respectively. Creatine kinase (CK) isozyme and routine biochemical analysis was also carried out simultaneously.

Statistical analysis

Pearson's product moment method was utilized to assess correlation among each marker, and between age and cardiac markers. Kruskal-Wallis rank test and Mann-Whitney's U test were applied to investigate correlation between myocardial markers and motor function. Significant difference was considered when p value was below 0.05.

Results

The overall ratio of patients with abnormal value in each parameters were 59% in CK-MB, 54% in H-FABP, 71% in cTnI, 28% in BNP and 54% in LVEF, respectively (Table 2).

Table 2. The ratio of individuals with extraordinary value in each index

	CK-MB	H-FABP	cTnI(OPUS)	BNP	LVEF
Normal value	<14 IU/L	<6.2 ng/ml	<0.1 ng/ml	≦18.4 pg/ml	≧50%
Total	59%(68/115)	54%(70/129)	71%(70/99)	28%(36/129)	54%(43/80)
DMD	56%(48/86)	49%(49100)	73%(53/73)	30%(30/100)	55%(38/69)
BMD	72%(18/25)	72%(18/25)	70%(16/23)	20%(5/25)	40%(4/10)
DMD/BMD carrier	50%(2/4)	75%(3/4)	33%(1/3)	25%(1/4)	100%(1/1)

Abbreviations: CK-MB: MB type creatine kinase, H-FABP: heart-type fatty acid binding protein, cTnI: cardiac troponin I, BNP: brain natriuretic peptide, LVEF: left ventricular ejection fraction

CK-MB and H-FABP were highly associated with CK, while cTnI, BNP and LVEF presented no correlation. In DMD patients, CK-MB and H-FABP presented negative correlation to age, while BNP and LVEF exhibited no significant correlation to age. cTnI presented unique pattern, in which most of patients with higher value were found in their second decade (Figure 1).

Concerning about correlation among cardiac indexes, BNP and LVEF was well associated. On the contrary, cTnI was not associated to BNP although weak negative correlation was detected between cTnI and LVEF (Figure 2). Neither CK-MB nor H-FABP was correlated to BNP and LVEF, too (data not shown).

Correlation between each markers and motor function was as follows; 1) Both CK-MB and H-FABP were decreased along with motor deterioration (data not shown) and BNP was increased mildly; 2) patients with ability of rowing wheelchair presented higher value in cTnI than patients with other motor function; 3) there was no significant difference between LVEF and motor function although ambulant patients showed higher value compared to other stages (Figure 3).

Discussion

CK-MB and H-FABP are cytoplasmic components of myocardium. cTnI is a member of troponin complex, which is a major component of myofibrils. They appear in serum when destruction of myocardium occurs. In general population, they are all utilized as cardiac specific markers, however, we must pay attention to use these indexes in myopathic patients. Actually, in our study, CK-MB and H-FABP showed high correlation to CK, while cTnI was independent. It is known that cross reaction can occur among CK isozymes. Small amount of H-FABP are also included in skeletal muscle[6,7]. On the contrary, it had been certified that cTnI is uniquely expressed in cardiac muscle and is not expressed in other tissues through all developmental stage[8,9]. Our results (Figure 1)

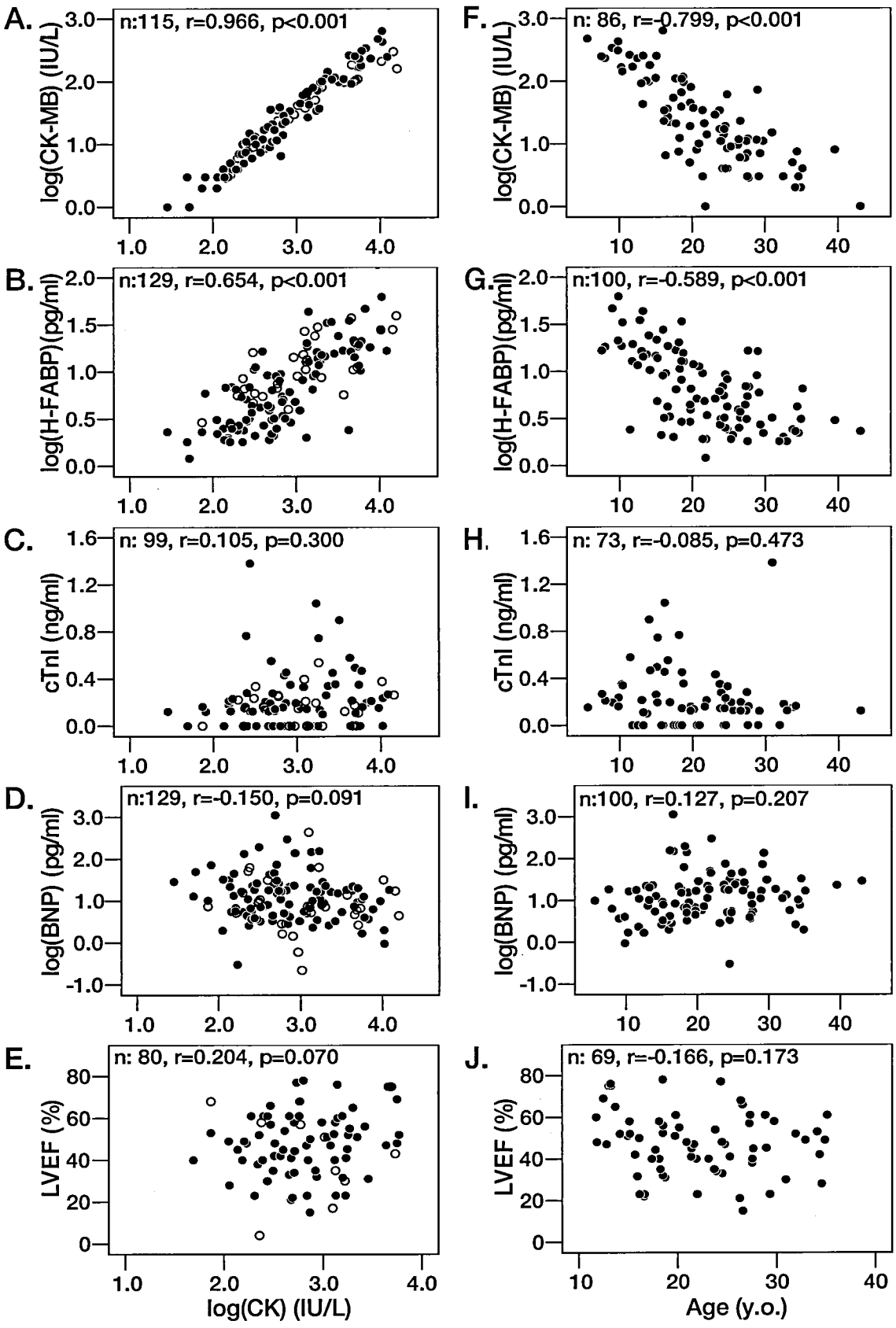


Figure1. Correlation of each cardiac index to creatine kinase and age of patients with DMD

Closed circle represented DMD patients and open circle displayed BMD patients and carriers.

All graphs in the left side (A-E) showed correlation of each marker to CK, and those in the right side (F-J) presented correlation of each marker to age in DMD patients. Strong correlation was observed between CK and both CK-MB (A) and H-FABP (B). No correlation to CK could be detected in cTnI (C), BNP (D) nor LVEF (E). In DMD patients, CK-MB (F) and H-FABP (G) were negatively correlated to their age, while BNP (I) and LVEF (J) were not. Most patients with higher value of cTnI were in their second decade (H).

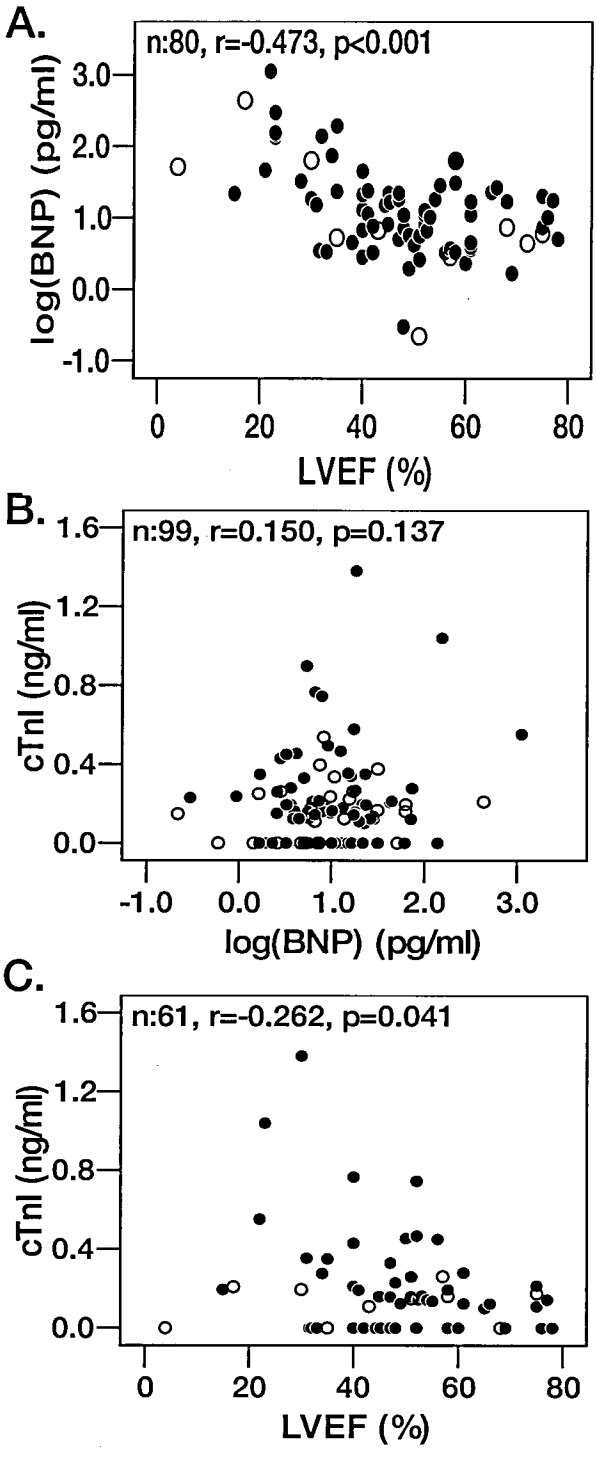


Figure 2. Correlation of cTnI to BNP and LVEF

Closed circles represented DMD patients and open circle displayed BMD patients and carriers.

BNP and LVEF was well correlated (A). On the contrary, there was no correlation between cTnI and BNP (B), although weak negative correlation was detected between cTnI and LVEF (C).

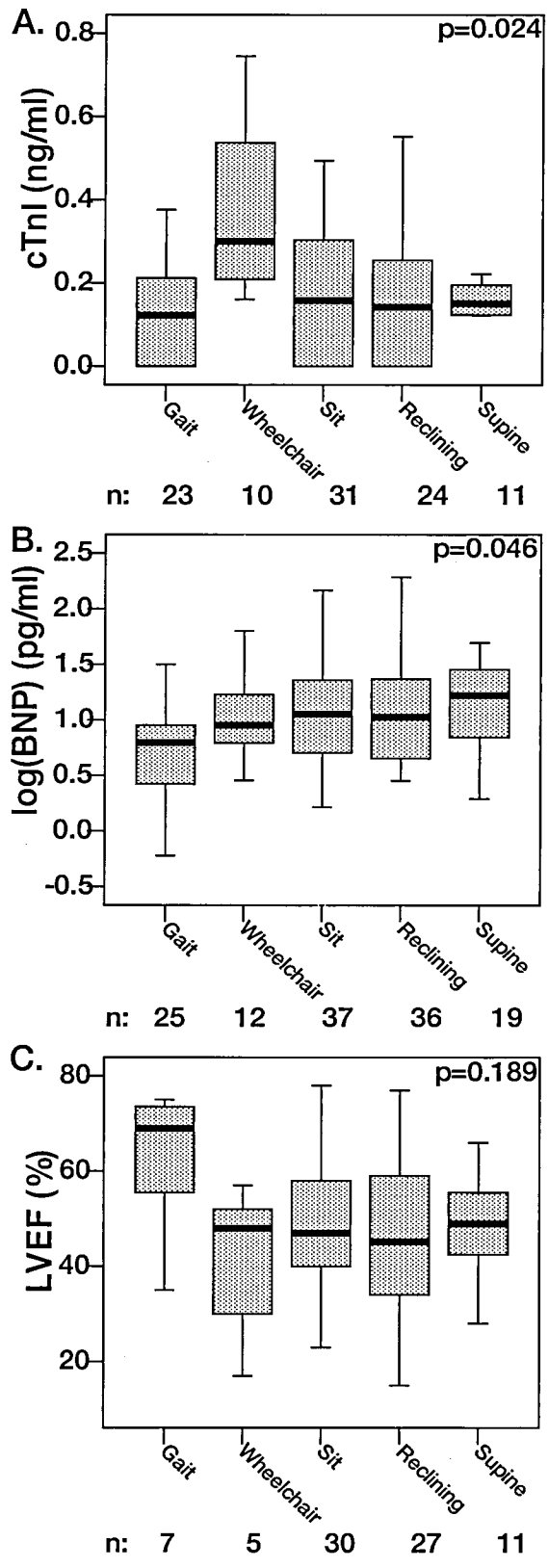


Figure 3. Correlation between motor functions and cardiac indexes

The influence of motor function to cTnI (A), BNP (B) and LVEF (C) was estimated.

Most patients with higher cTnI were wheelchair rolling level. Ambulant patients showed rather low value (A). BNP increased gradually according to disease process (B). Although ambulant patients had fair LVEF, no significance was detected (C).

also elucidated that the specificity of cTnI as cardiac marker was enough high even in myopathic patients.

Next finding in this study was that although BNP and LVEF were highly associated each other, they showed poor correlation to myocardial indexes (Figure 2). Myocardial markers reflect cardiac degeneration, while BNP and LVEF reflect cardiac stress. We think our results reflected the characteristic differences of these indexes. In muscular dystrophy patients, CK is higher in early disease stage when motor function is still preserved and dystrophic process is active. Then it decreases in advanced stage when muscle atrophy and motor impairment progressed severely. Same way, myocardial destruction is suspected to precede cardiac dysfunction. In addition, since cardiac load is reduced greatly by motor impairment and/or respiratory managements in these patients, the sensitivity of stress markers decline [1,2]. Thus it seemed that cardiomyopathy frequently progress insidiously in them and proper myocardial marker is required to detect it in early stage.

Another finding was that cTnI showed unique pattern in disease course. Patients with ability of rowing wheelchair showed relatively high value (Figure 3). Moreover, in DMD patients, most patients with high cTnI value were in their second decade (Figure 1). These facts were interesting because a part of DMD patients develop cardiac failure in this stage. These findings suggested cardiac degeneration is activated from certain stage of the disease. Hyperendurance is unlikely, because ambulant patients showed rather low cTnI (Figure 3). Although we do not know the reason, some explanations may be possible. Alteration in humoral factors, calpastatin expression, which is endogenous inactivator of calpain, body weight gain and so on, are the candidates. Heart-reactive autoantibodies may join the candidates [10-13].

Anyway, when active cardiac destruction is suggested by the elevation of cTnI, we have enough reasons to start cardioprotective therapy and assess the effect of therapy. Should we initiate therapy before the elevation of cTnI? It is not clear whether initiating cardioprotective therapy from initial disease stage can prolong the onset of cardiac degeneration. Some problems should be considered. Hypotensive action by ACEI and beta-blocker can be serious problems in ambulant patients. Amyoplastic acts can be considered in beta-blocker. To answer these questions for preventative therapy we need more studies.

Conclusions

cTnI is a useful cardiac index even in myopathic patients. Adding it to cardiac assessment of patients with myopathies enable us multidimensional evaluation and may improve clinical intervention.

Acknowledgements

We are grateful to Dr. Yoshio Yasumura for his suggestions and encouragement, and to all participants in this study. This work was partly supported by the Research Grant for Nervous and Mental Disorders (14A-5) from the Ministry of Health, Labour and Welfare and by the Research Grant for Cardiovascular Disease (13C-2) from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

References

1). Mori K, Manabe T, Nii M, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Tatara K. Plasma levels of natriuretic peptide and echocardiographic parameters in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Pediatr Cardiol 2002; 23:160-166.

2). Demachi J, Kagaya Y, Watanabe J, Sakuma M, Ikeda J, Kakuta Y, et al. Characteristics of the increase in plasma brain natriuretic peptide level in left ventricular systolic dysfunction, associated with muscular dystrophy in comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. Neuromuscul Disord 2004; 14:732-739.

3). Tamura T, Shibuya N, Hashiba K, Oku Y, Mori H, Yano K. Evaluation of myocardial damage in Duchenne's muscular dystrophy with thallium-201 myocardial SPECT. Jpn Heart J 1993; 34:51-61.

4). Friedrich MG. Magnetic resonance imaging in cardiomyopathies. J Cardiovasc Magn Reson 2000; 2:67-82.

5). Ohkaru Y, Asayama K, Ishii H, Nishimura S, Sunahara N, Tanaka T, et al. Development of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of human heart type fatty acid-binding protein in plasma and urine by using two different monoclonal antibodies specific for human heart fatty acid-binding protein. J Immunol Methods 1995; 178:99-111.

6). Yoshimoto K, Tanaka T, Somiya K, Tsuji R, Okamoto F, Kawamura K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. Heart Vessels 1995; 10:304-309.

7). Heuckeroth RO, Birkenmeier EH, Levin MS, Gordon JI. Analysis of the tissue-specific expression, developmental regulation, and linkage relationships of a rodent gene encoding heart fatty acid binding protein. J Biol Chem 1987; 262:9709-9717.

8). Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. Clin Chem 1995; 41:1710-1715.

9). Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. Clin Chem 1999; 45:2129-2135.

10).Maisch B, Deeg P, Liebau G, Kochsiek K. Diagnostic relevance of humoral and cytotoxic immune reactions in primary and secondary dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1983; 52:1072-1078.

11).Neumann DA, Burek CL, Baughman KL, Rose NR, Herskowitz A. Circulating heart-reactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1990; 16:839-846.

12).Pankuweit S, Portig I, Lottspeich F, Maisch B. Autoantibodies in sera of patients with myocarditis: characterization of the corresponding proteins by isoelectric focusing and N-terminal sequence analysis. J Mol Cell Cardiol 1997; 29:77-84.

13).Matsumura T, Yoshio T, Yamamoto K, Saito T, Fujimura H, Shinno S. Anti-beta 1 adrenoreceptor antibody is frequently elevated in patients with muscular dystrophy. Rinsho Shinkeigaku 2006; 46: (in press)

Duchenne型／Becker型筋ジストロフィーにおける脳性ナトリウム利尿ペプチドの年齢による変化とジストロフィン遺伝子異常の関連

竹島　泰弘，八木　麻理子，西山　敦史，親里　嘉展，起塚　庸，
張　竹君，Hoai Thu Thi Tran，松尾　雅文

要旨：Duchenne型／Becker型筋ジストロフィー（DMD/BMD）における心障害は拡張型心筋症の病態を呈し，指標として脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が有用であると報告されている．今回，DMD/BMD症例の各年齢における血漿BNP値を検討し，ジストロフィン遺伝子変異との関連について解析した．BMD症例における血漿BNP値は，4－18歳で年齢による変動はみられなかった．一方，DMD症例における血漿BNP値の平均は，7歳以降，年齢と伴に増加し，また，BNP高値を示した症例の割合も，年齢と伴に増加した．小児期早期にBNP高値を呈する症例のジストロフィン遺伝子変異に明らかな特徴はみられなかった．

キーワード； Duchenne型／Becker型筋ジストロフィー（Duchenne/Becker muscular dystrophy），ジストロフィン（dystrophin），拡張型心筋症（dilated cardiomyopathy），脳性ナトリウム利尿ペプチド（Brain natriuretic peptide）

はじめに

心不全はDuchenne型／Becker型筋ジストロフィー（Duchenne/Becker muscular dystrophy: DMD/BMD）において生命予後を規定する重要な合併症である．その発症時期には幅があるが，中には小学生の時期より心不全を呈する症例もあるため，早期からの心不全に対する介入が臨床上重要である．本疾患における心障害は拡張型心筋症の病態を呈し，血液学的な指標として脳性ナトリウム利尿ペプチド（Brain natriuretic peptide: BNP）が有用であると報告されている[1]．しかし，小児期のDMD/BMD症例におけるBNP値の年齢における変化についてまとまったものは無く，またジストロフィン遺伝子変異との関連は明らかではない．今回，DMD/BMD症例の各年齢における血漿BNP値を検討し，小児期にBNP高値を呈する症例におけるジストロフィン遺伝子変異について検討した．

対象と方法

当院においてフォロー中で，心機能の評価として4－18歳の間に1回以上血漿BNP値を測定したDMD116例，BMD30例を対象とした．BNP値の当施設での基準値上限（18.4 pg/ml）の2倍以上（36.8 pg/ml以上）をBNP高値例とした．心不全治療を施行されている症例に対しては，治療開始までを評価の対象とした．

ジストロフィン遺伝子診断は，サザンブロット法，PCR法および直接塩基配列解析法によって全症例の変異の同定を行なった．

結　果

BMD症例における血漿BNP値の平均は，4－6歳9.8 pg/ml，7－9歳10.6 pg/ml，10－12歳8.7 pg/ml，13－15歳8.9 pg/ml，16－18歳7.3 pg/mlであり，また，基準値上限の2倍以上のBNP値を示した症例はなかった．一方，DMD症例における血漿BNP値の平均は，4－6歳16.7 pg/ml，7－9歳9.5 pg/ml，10－12歳13.6 pg/ml，13－15歳16.8 pg/ml，16－18歳31.0 pg/mlであり，また，基準値上限の2倍以上のBNP値を示した症例は，4－6歳では20症例中0例であったが，7－9歳では40症例中2例（5％），10－12歳では28症例中3例（11％），13－15歳では23症例中3例（13％），16－18歳では13症例中2例（15％）であった．

次に遺伝子変異との関連に関して検討を行なった．今回検討したDMD116症例でみられた変異は，欠失71例，重複11例，ナンセンス変異20例，一ないし数塩基欠失9例，スプライシング変異5例であった．これらのDMD症例において，15歳以前にBNP高値を呈した症例は8例であり，それらの症例におけるジストロフィン遺伝子変異はエクソン5－7欠失，48－50欠失（2例），52欠失，5－43重複，エクソン44内ナンセンス変異，エクソン59内ナンセンス変異，エクソン39内1塩基欠失であった．一方，16－18歳でBNPが正常であった7症例でみられた変異は，エクソン8－11欠失，21－52欠失，45欠失，45－52欠失，51欠失，56重複，エクソン26内ナンセンス変異であった．

神戸大学大学院医学系研究科小児科学

考　察

今回，DMD/BMD症例の年齢ごとの血漿BNP値と，BNP高値例の遺伝子変異について検討を行なった．BMDでは，4－18歳の間にBNP値が基準値上限の2倍を超える症例は無く，また，この間は年齢によるBNP値の変化はみられなかった．一方，DMD症例では，BNP高値を呈した症例の割合が年齢とともに増加し，7歳以降平均BNP値は年齢とともに上昇した．今回の検討では，BNP値の推移について個々の症例の観察期間が短く，最終診察時年齢に4歳から18歳までの幅があるため，縦断的な検討は行なえなかったが，7－9歳の時点でBNP値を測定した40症例中5％の症例で基準値の2倍以上の高値を呈しており，10－15歳では11－13％の症例がBNP高値であった．このことは小学校低学年から，心機能に対するチェックを行うことが重要であることを示している．

次にジストロフィン遺伝子異常とBNP高値例との関連について検討した．従来よりX連鎖性拡張型心筋症の原因としてジストロフィン遺伝子異常が知られており，図に示すようにエクソン1周辺を中心とした5'領域とエクソン48周辺の領域に変異が多くみられると報告されている[2]．小児期早期にBNP高値を呈した症例においてみられた変異の一部はこれらの領域に合致するものであったが，変異の領域とBNP高値例との間に有意な関連はみられなかった．小児期にBNP高値を呈する症例において，ジストロフィン遺伝子以外の要因も関与している可能性がある．

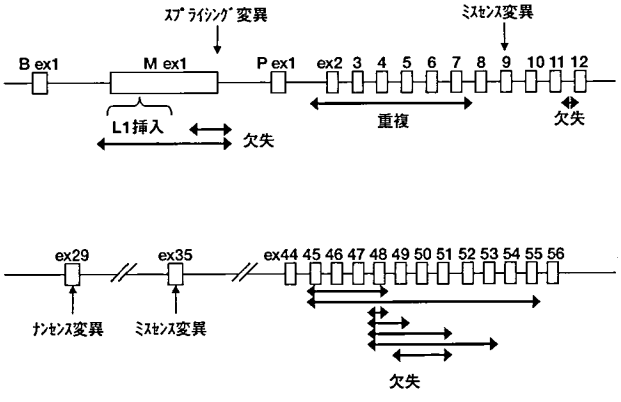


図　X連鎖拡張型心筋症の原因として報告されているジストロフィン遺伝子異常．X連鎖拡張型心筋症の原因として報告されているジストロフィン遺伝子変異の場所を示す．四角および実線はエクソンおよびイントロンを，四角の上の番号はエクソン番号を示す．B ex1，M ex1，P ex1はそれぞれB-，M-，P-ジストロフィンプロモーターに引き続くエクソン1を示す．

文　献

1）Mori K, Manabe T, Nii M, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Tatara K.: Plasma levels of natriuretic peptide and echocardiographic parameters in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Pediatr Cardiol. 2002; 23: 160-166.

2）Cohen N, Muntoni F.: Multiple pathogenetic mechanisms in X linked dilated cardiomyopathy. Heart. 2004; 90: 835-841.

Duchenne型筋ジストロフィーの心不全の予後
Prognosis of Heart Failure in Duchenne Muscular Dystrophy

田村　拓久，重山　俊喜*，鈴木　幹也，宮武　聡子，田邊　肇，
葛目　大輔，望月　仁志，尾方　克久，川井　充

要旨：顕性心不全の既往のあるDuchenne型筋ジストロフィー33例を対象として，心不全治療による症例の予後を検討した．対象例を1990年代に死亡した症例（A群）と2000年代の死亡および生存例（B群）の2つに分類した．アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）とβ遮断薬使用例数は，A群が11例と1例，B群は19例と14例であった．AB両群間で心不全症状出現時期の心機能，呼吸不全や心不全治療開始時期に差はなく，心不全症状出現年齢にも差はなかったが（p=0.4706），B群の生存率は高く（p=0.0018），心不全治療後の期間も延長していた（p=0.0005）．また，AB両群をACEI使用β遮断薬未使用の症例（ACEI群）とACEIおよびβ遮断薬両者使用の症例（β群）に再分類して比較したが，心不全症状出現時期の心機能，心不全治療開始時期，心不全症状出現年齢に差はなく（p=0.2233），β群の生存率（p=0.0311）と心不全治療後の期間（p=0.0058）に明らかな差を認めた．β遮断薬療法等によりDMDの心不全の予後が改善した．

キーワード：Duchenne型筋ジストロフィー，心不全，β遮断薬，治療，予後
Duchenne muscular dystrophy，heart failure，beta-blocker，therapy，prognosis

はじめに

筋ジストロフィーは骨格筋の変性と壊死を主病変とし，臨床的に進行性の筋力低下を示す遺伝性の疾患と定義されている．筋ジストロフィーで最も患者数の多いDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）では，治療法の進歩により平均寿命は30歳に近づいている．DMDの予後を左右する因子は心肺合併症であり，当疾患の延命は人工呼吸療法や呼吸リハビリテーション法の開発に寄与するところが大きい．一方，筋ジストロフィーのほとんどの病型に心筋障害が合併することが知られており，DMDでは拡張型心筋症（DCM）に類似した心不全を来す．DMDの心不全の治療はDCMのそれに準じて行われ，アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）とβ遮断薬が使用されているが，DMDの心不全に対するβ遮断薬治療による予後を検討した報告はない．そこで，顕性の心不全を経験したDMDを対象に，ACEIやβ遮断薬による治療例の予後を1990年代と2000年代の症例について解析し，DMDの心不全に対するβ遮断薬の効果を検討した．

対　象

顕性心不全の既往があり，1990年代に死亡した14例と2000年代の死亡10例および生存9例の計33例のDMDを対象とした．年齢は12.8-40.6歳（平均+/-標準偏差：22.6+/-6.6歳），死亡年齢は12.8-33.1歳（21.2+/-5.7歳），生存例は16.4-40.6歳（26.5+/-7.7歳）．体外式陰圧人工呼吸器（CR）が2例，鼻マスクによる陽圧人工呼吸器（NIPPV）6例，気管切開陽圧人工呼吸器（TIPPV）が4例に施行されていた．心不全治療はACEIが30例，β遮断薬は15例に使用されていた．ACEIとβ遮断薬の両者とも使用していない症例は3例存在した．

方　法

対象例を1990年代に死亡した症例（A群）と2000年代に死亡した症例および生存例（B群）の2群に分類し，心不全症状出現からの予後等を比較した．さらに，ACEIは使用しているがβ遮断薬は使用していない症例（ACEI群）とACEIおよびβ遮断薬の両者を使用している症例（β群）の予後等についても比較した．統計処理は，死亡または調査時現在までの年齢，症状出現年齢，症状出現から死亡または調査時現在までの期間，呼吸不全治療時期，心不全治療時期および心機能等の各群の比較にはt-検定を用い，A群B群間およびACEI群β群間の人工呼吸器使用症例数と，A群B群間の心不全治療症例数は分割表分析を用いた．また，予後の解析はKaplan-Meier法のlogrank（Mantel-Cox）を使用した．全ての統計処理で$p<0.05$を有意とした．生存率および症状出現から死亡または調査時現在までの期間に関するKaplan-Meier法では，生存者の数値は打ち切りとして扱った．

結　果

1．心不全症状

症状出現年齢は19.3+/-4.7歳．胸部症状としては，咳・痰9例，呼吸困難感7例，胸部不快6例，起座呼吸2例，胸痛1

国立病院機構東埼玉病院　神経内科，*循環器科

例，血痰1例の計26例．腹部その他の症状としては，嘔吐4例，腹痛1例，食欲低下1例，浮腫1例の計7例であった．各群の症状出現年齢（症例数）は，A群13.7-30.0歳（18.2+/-4.3歳）（14例），B群12.3-28.7歳（20.0+/-5.0歳）（19例）で有意差はなかった（p=0.2959）．

2．呼吸不全治療

人工呼吸器装着年齢は，A群が18.0+/-2.4歳，B群は22.3+/-5.8歳で有意差を認めなかった（p=0.2605）．CRは3例に導入され，うち1例が経過中TIPPVに変更した．CR導入時年齢は16.9+/-0.9歳．NIPPVは8例に導入され，うち2例が経過中TIPPVに変更．NIPPV導入年齢は23.6+/-5.1歳．TIPPVは1例が導入時より開始され，最終的に4例でTIPPVが施行されていた．4例のTIPPV導入年齢は24.3+/-7.8歳であった．最終の人工呼吸器治療は，A群がCR2例，NIPPV1例，B群がNIPPV5例，TIPPV4例であった．

心不全症状出現から人工呼吸器装着までの期間は，A群1.2+/-2.1年，B群-0.7+/-5.8年（p=0.6039），心不全治療から人工呼吸器装着までの期間は，A群1.2+/-2.1年，B群3.2+/-4.8年（p=0.5168），呼吸器装着から死亡または調査時現在までの期間は，A群2.7+/-2.4年，B群7.3+/-4.7年（p=0.1390）といずれも差はなかった．

3．心不全治療

強心薬や利尿薬を含む心不全治療は17.9+/-4.0歳から開始されていた．A群は17.5+/-3.8歳，B群は18.2+/-4.2歳で差はなかった（p=0.6081）．

ACEIは，captoprilが20例，captoprilからlisinoprilへの変更1例，lisinoprilからcaptoprilへの変更1例，captoprilからenalarpilへの変更2例，enarapril 5例の計30例で使用され，18.7+/-4.4歳から開始されていた．各群のACEI開始年齢（症例数）は，A群18.5+/-4.6歳（11例），B群18.8+/-4.5歳（19例）で有意差はなかった（p=0.8406）．

β遮断薬は，betaxolol 1例，metoprolol 4例，metoprololからcarvedilolへの変更1例，bisoprololからcarvedilolへの変更1例，carvedilol 7例の計15例に使用，20.7+/-7.3歳から開始されていた．A群では1例のみ17.4歳からβ遮断薬を使用，B群は21.0+/-7.5歳で14例に用いられていた．

AB両群間でACEI使用症例数とβ遮断薬使用症例数に有意差を認めた（p=0.0384）．

4．心不全症状出現時期の心機能

胸部X線による心胸郭比（症例数）は，55.2-66.1％（61.6+/-3.6％）（16例）であり，A群61.3+/-2.9％（12例），B群62.2+/-3.7％（4例）で差はなかった（p=0.6347）．左室駆出率（LVEF）は17例が心エコーのPombo法で，7例が心プールシンチにより測定され，5.2-32.0％（17.4+/-7.4％）であった．A群のLVEFは18.7+/-9.2％（8例），B群は16.7+/-6.6％（16例）で差は認めなかった（p=0.5406）．脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は20例で測定され，73.5-1360 pg/ml（774.1+/-395.5 pg/ml）．A群のBNPは750.7+/-425.3 pg/ml（6例），B群は784.2+/-328.4 pg/ml（14例）で差はなかった（p=0.8501）．

5．ACEI治療例とβ遮断薬治療例の比較

A群とB群において，ACEIは使用しているがβ遮断薬は使用していない症例（ACEI群）とACEIおよびβ遮断薬の両者を使用している症例（β群）を比較した．ACEI群とβ群の症例数はそれぞれ15例と15例．各群の症状出現年齢は，ACEI群19.1+/-5.2歳とβ群19.8+/-4.9歳で有意差はなかった（p=0.7106）．

ACEI群とβ群で心不全症状が出現した年代は，1996+/-4年と2001+/-4年で差があり（p=0.0022），ACEI治療開始時期の年代にも1996+/-3年と2000+/-5年と差を認めた（p=0.0085）．また，死亡または調査時現在の年代も1999+/-4年と2005+/-3年と有意差があった（p<0.0001）．

人工呼吸器使用症例数は，ACEI群がCR2例，NIV2例，TIV2例，β群はNIV4例，TIV2例であった．人工呼吸器装着年齢は，ACEI群18.0+/-2.8歳，β群24.5+/-5.7歳とβ群で遅かった（p=0.0459）．心不全症状出現から人工呼吸器装着までの期間は，ACEI群-2.3+/-6.6年，β群1.5+/3.8年（p=0.2617），心不全治療から人工呼吸器装着までの期間は，ACEI群2.2+/-2.9年，β群3.3+/-5.4年（p=0.7041），呼吸器装着から死亡または調査時現在までの期間は，ACEI群7.7+/-5.3年，β群5.8+/-3.9年（p=0.5078）と両群間に有意差はなかった．

心不全治療開始時期は，ACEI群が17.3+/-4.1歳，β群は18.6+/-4.3歳で差はなく（p=0.4023），ACEI治療開始時期もACEI群19.1+/-5.0歳，β群18.2+/-3.9歳と差を認めなかった（p=0.5908）．β遮断薬はβ群で20.8+/-7.3歳から使用されていた．

心不全症状出現時期の心機能の比較では，ACEI群のCTRは61.2+/-3.1％，β群は2例のみで計測あり64.4％と65.7％であった．LVEFは，ACEI群16.8+/-8.4％，β群17.4+/-7.2％で差はなく（p=0.8635），BNPもACEI群705.4+/-393.3 pg/ml，β群842.9+/-302.6 pg/mlと差を認めなかった（p=0.3925）．

6．心不全症例の予後

A群B群間の心不全症状出現年齢には，Kaplan-Meier法（logrank）でもp=0.4706と差はなかったが（図1），症状発症患者の年齢別生存率はp=0.0018と有意差を認めた（図2）．A群の死亡年齢は14.1-30.0歳（19.9+/-4.8歳）で，B群の生存例を含む年齢は12.8-40.6歳（24.6+/-7.2歳）であった（t-検定p=0.0421）．心不全症状が出現して死亡または調査時現在に至るまでの期間の解析では，p=0.0005の有意差があり（図3），A群は1-106月（20.1+/-27.8月），B群は0-163月（55.1+/-51.2月）であった（t-検定p=0.0275）．

ACEI群とβ群の予後に関してみると，症状出現年齢に差はなかったが（p=0.2233）（図4），症状発症患者の年齢別生存率（p=0.0311）（図5）と心不全症状出現後の死亡または調査時現在に至るまでの期間（p=0.0058）（図6）に有意差を認めた．各評価指標とその解析結果のまとめを表に示した．

考　察

1984年よりCRとTIPPVがDMDに対しても開始され，1988年からはNIPPVが導入され全国に普及した．1980年代までの平均寿命はおよそ20歳と言われてきたが，種々の呼吸管理により現在では約10年の延命が可能となった．1986年から1990年の酒井らの統計によると，DMDの死因の第一

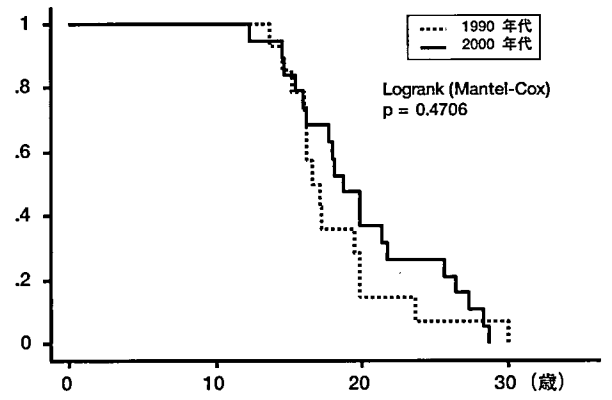


図1　心不全未発症患者の割合

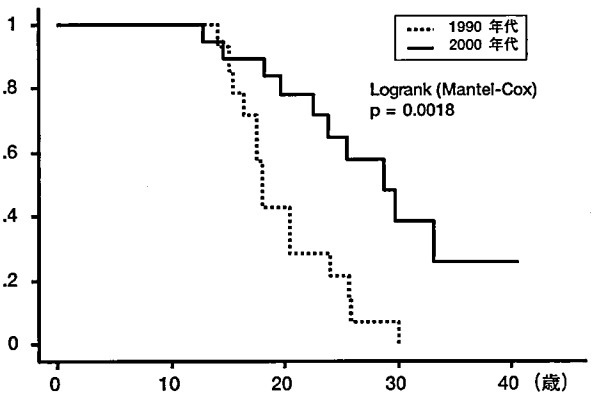


図2　心不全発症患者の年齢別生存率

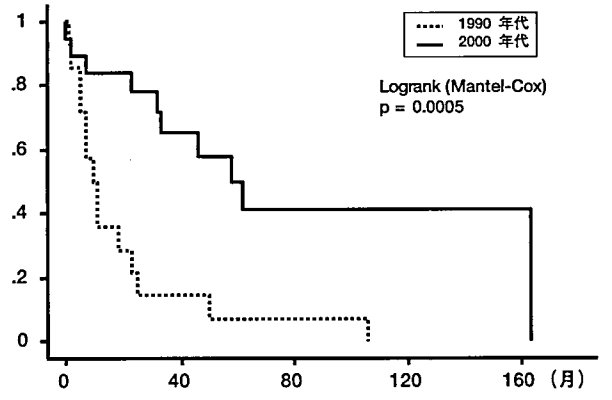


図3　心不全発症からの生存率

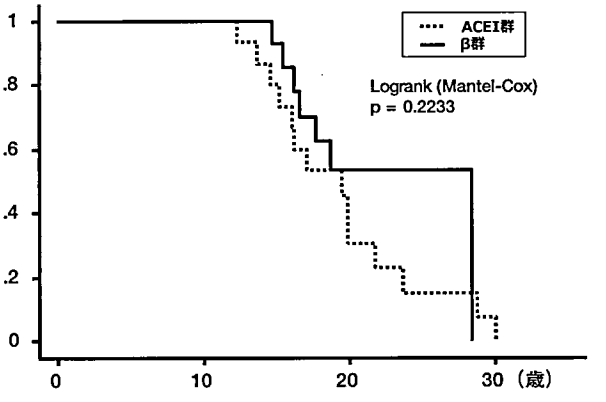


図4　心不全未発症患者の割合

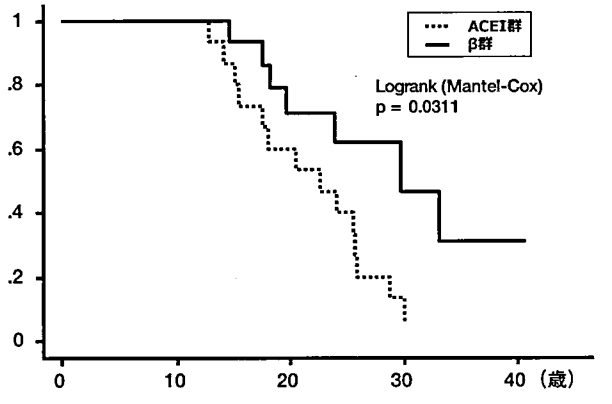


図5　心不全発症患者の年齢別生存率

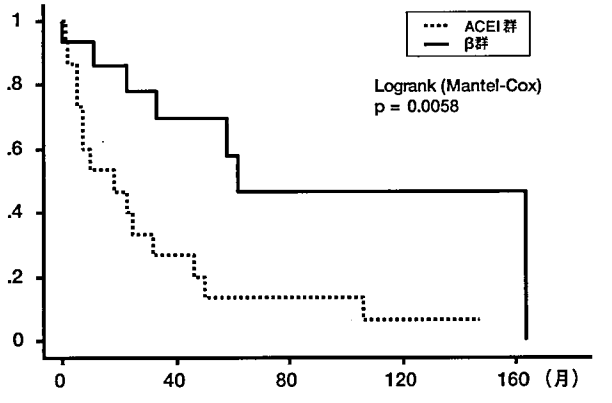


図6　心不全発症からの生存率

位は呼吸不全であり全死亡の51.7％を占めていた[1]．ところが2000年および2001年の川井らの全国調査により，心不全死が全死亡の49.3％を占め死因の第一位であることが明らかとなった[2]．1986年以降の心不全死亡例では人工呼吸器使用例が増加し高齢化を認め，特に近年では30歳以上の心不全死亡例も多数存在した[1)2)]．呼吸不全例の心不全合併のほか心不全例に呼吸不全が合併したことも考えられるが，この現象を説明できる心不全予後を改善した報告はない．

心不全治療に関して，1987年のenalaprilによるCONSENSUS trial以降，多くの大規模臨床試験によってACEIの心不全に対する延命効果が明らかとなった．DMDの慢性心不全の病態はDCMに類似することより，心不全治療もDCMに準じて行っている．DMDの慢性心不全に対するACEIの治療効果については，captopril，enalaprilおよびperindoprilの報告があり，これら全てのACEIがDMDの心機能を改善させている[3)-7)]．治療経過に関して，captoprilの報告では68例を36週間使用しLVEFが有意に改善した[3)]．Enalaprilでは，50例を中央値53月観察し，心機能の低下した23例中10例の心機能が改善した[4)]．Dubocらは57例のDMDに2重盲験法で10年間perindopril使用した結果，

表 評価指標と解析結果

項　目	1990s	2000s	p値	ACEI	ACEI+ β	p値
症例数（生存者数）	14	19 (9)		15 (1)	15 (8)	
症状出現年齢	18.2	20.0	0.2959	19.1	19.8	0.7106
人工呼吸器症例数（%）※1						
CR	2 (14.3)	0	┐	1 (6.7)	0	┐
NIPPV	1 (7.1)	5 (26.3)	不能	2 (13.3)	4 (26.7)	不能
TIPPV	0	4 (21.2)	┘	2 (13.3)	2 (13.3)	┘
呼吸器装着年齢	18.0	22.3	0.2605	18	24.5	0.0459
心不全症状出現ー呼吸器装着（年）	1.2	-0.7	0.6039	-2.3	1.5	0.2617
心不全治療ー呼吸器装着（年）	1.2	3.2	0.5168	2.2	3.3	0.7041
呼吸器装着ー最終評価日（年）	2.7	7.3	0.1390	7.7	5.8	0.5078
心不全治療症例数（%）※2						
ACEI	11 (78.6)	19 (100)	0.0384			
β遮断薬	1 (7.1)	14 (73.7)				
全心不全治療開始年齢	17.5	18.2	0.6081	17.3	18.6	0.4023
ACEI治療開始年齢	18.5	18.8	0.8406	19.1	18.2	0.5908
β遮断薬治療開始年齢	17.4	21.0	-	-	20.8	-
心不全症状出現時期の心機能						
CTR（%）	61.3	62.2	0.6347	61.2	64.4 , 65.7	-
LVEF（%）	18.7	16.7	0.5406	16.8	17.4	0.8635
BNP（pg/ml）	750.7	784.2	0.8501	705.4	842.9	0.3925
心不全症状出現年代	-	-	-	1996	2001	0.0022
ACEI治療開始年代	-	-	-	1996	2000	0.0085
死亡または調査時現在の年代	-	-	-	1999	2005	< 0.0001
予後　※3						
未治療生存率			0.4706			0.2233
生存率			0.0018			0.0311
心不全発症からの生存率			0.0005			0.0058

※1　分割表分析
※2　分割表分析：Fisherの直接確率法
※3　Kaplan-Meier法：logrank(Mantel-Cox)

placeboと比較して死亡率を有意に改善したと報告している[7]．筋ジストロフィーの心不全に対するβ遮断薬治療については，metoprolol，bisoprololまたはcarvedilolを用いた心機能に関する検討は存在するが長期予後についての報告はない[8)-11)]．

DMDの慢性心不全に対する治療法は時代により変化している．一般の心不全治療から少し遅れ1990年代からACEIがDMDの心不全治療に登場し，β遮断薬は今世紀に入り徐々に普及してきている．これらの時代背景に基づき，顕性心不全既往症例を1990年代と2000年代の2群に分類して各年代の症例の予後を比較した．心不全症状出現時期，心不全症状出現時期の心機能，心不全治療開始時期，慢性呼吸不全治療開始時期に2群間で差はなく，β遮断薬を多数例で使用していた2000年代の症例の予後が有意に改善していることが明らかとなった．症状出現時期や心不全治療時期など各症例内の複数の因子を相殺した治療期間の比較でも，2000年代の症例の心不全治療からの予後が明らかに延長していた．さらに，各年代の症例をACEI群とβ群の2群に分けて検討してみると，人工呼吸器装着時期はβ群で遅延していたが，心不全症状出現時期，心不全症状出現時期の心機能，心不全治療開始時期は年代別の比較と同様に差はなく，β群の予後は改善していた．この研究はACEIとβ遮断薬のランダム化比較対照試験ではなく，各群間の人工呼吸器治内容や各群内の心不全治療内容が一定でないなどの制限はあるが，近年のDMDの心不全治療法の一つであるβ遮断薬療法が，DMDの予後を大きく改善している根拠としての本報告の意義は大きい．

文　献

1）酒井素子，本田　仁，飯田光男：Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心不全死の検討. 厚生省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝及び疫学に関する研究 平成2年度研究報告書　p173-177

2）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研究 平成11－13年度研

究報告書　p263-273
3）田村拓久，澁谷統壽，飯田光男ら：Duchnne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;12:3635-3646
4）Ramaciotti C, Heistein LC, Coursey M,et al：Left ventricular function and response to enalapril in patients with Duchenne muscular dystrophy during the second decade of life. Am J Cardiol 2006;98:825-827
5）Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al：Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol 2005;45:855-857
6）Duboc D, Meune C, Pierre B, et al：Perindopril preserves left ventricular function in X-linked Duchenne muscular dystrophy. Eur Heart J suppl 2007;9(supplE):E20-E24
7）Duboc D, Meune C, Pierre B, et al：Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy:10 years' follow-up. Am Heart J 2007;154:596-602
8）Ishikawa Y, Bach JR, Ishikawa Y, et at：A management trial for Duchenne cardiomyopathy. Am J Phys Med Rehabil 1995;74:345-350
9）Ishikawa Y, Bach JR, Minami R：Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J 1999;137:895-902
10）斉藤利雄，松村　剛，宮井一郎ら：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　2001;41:691-694
11）Kajimoto H, Ishigaki K, Okumura K, et al：Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. Circ J 2006;70:991-994

Duchenne型進行性筋ジストロフィーに合併する早期心筋障害の評価：組織ドプラ法による検討

尾形　仁子

要旨：左室機能が正常で無症状の13例のDuchenne型進行性筋ジストロフィー（DMD）及び10例の健常対照群に通常の心エコー図検査及び組織ドプラ法を施行．更に心筋ストレインを計測．健常群では左室短軸像の収縮期の心筋ストレインは心筋の肥厚を反映し正の値を示した．DMD10例で，左室短軸像の後側壁の外膜側で収縮期の心筋ストレインが対照群と異なる負のストレイン値を示した．この１０例のうち5例で左室短軸像の後下壁の心筋運動速度のピークが後側壁に比して有意に遅延していた（80.0 ± 17.5msec）．心筋ストレイン法はDMDの潜在的な心筋障害を鋭敏に検出しうる可能性がある．

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）では高率に心筋障害を合併し，重篤な心不全を発症することが知られている．病理所見より本症に合併する心筋障害の好発部位は左室基部後壁及び隣接する側壁であることが報告されている[1]．拡張型心筋症（DCM）様の心筋障害の合併はよく知られており，10代の前半からみられるようになる．骨格筋障害により日常労作に制限があるため大部分のDMDは心機能障害の進行にもかかわらず長年症状がないままで経過する．従って，最初にわずかな心不全徴候を経験する時点で，すでに重篤な心筋障害に至っている可能性がある．故にDMDにおいて潜在的な心筋障害の合併を検索することは大変重要である．無症状のDMDの早期心筋障害を非侵襲的な方法により評価している報告は少ない[2]．心筋ストレインは心筋局所の収縮と弛緩によって誘発される心筋組織変形と定義されており[3]，近年組織ドプラ法を用いて計測することが可能となった．いくつかの研究は心筋ストレイン法が定量的な局所心筋機能の評価に有用であることを報告している[4-9]．本法が様々な心疾患における局所壁運動の異常を評価しうる鋭敏な方法であることが報告されている[10-12]．本研究の目的は，通常の心エコー図検査（UCG）で正常の左室機能を示す無症状のDMDで心筋ストレイン法により早期の心筋障害を検出することができるか否かを評価することである．

対象と方法

対象は国立病院機構八雲病院に入院中の72名のDMDのうち通常のＵＣＧ上心機能が正常であり心不全に対する薬物治療を受けていないＤＭＤ13例（平均年齢15.5 ± 3.0歳）及び健常対照者10例（平均年齢15.0 ± 2.3歳，p=NS）である．すべての患者は日常生活で車椅子を使用していた．

UCG及び組織ドプラ法は，GE社製Vivid 7で行った．組織ドプラデータは，Vivid 7のアプリケーションソフトウェアであるEcho PACを使って解析した．傍胸骨左室短軸像で関心領域（ROI）を後側壁及び後下壁の内膜側と外膜側に設定した．心尖部左室長軸像でROIを左室後壁と心室中隔各々の基部及び中部の内膜側と外膜側に設定した．組織ドプラ法により心筋運動速度を計測した．さらに心電図上のQRS波の始まりから収縮期の心筋運動速度のピークまでの時間（13-15）を計測した．組織ドプラ法によって得られる速度データから短軸方向及び長軸方向の心筋ストレイン値をautomatic ROI tracking法[9]により心筋の内膜側と外膜側の各々で計側した．ストレインレングスは4-6mm，ROIは４×2mmに設定した．またドプラビームと左室壁の間の角度を30°以内に保つように心がけた．この状況ではROIを5-8cmの深さに設定した場合，lateral resolutionがほぼ2mmと考えられた．計測値は平均±標準偏差で示した．各々の計測値の比較についてはStudentのｔ検定を用いて評価した．P＜0.05で統計学的に有意であると判定した．

結　果

表１にDMD13例のUCGデータを示す．左室拡張末期径と左室内径短縮率は13例全例で正常範囲内であった．通常のＵＣＧで左室壁運動の異常は認められなかった．DMDと対照群の間で検査結果に有意差は認められなかった．

対照群の心筋ストレイン波形を示す（図1）．短軸方向のストレインは収縮期に心筋線維が収縮により圧縮されて横方向に広がり厚みが増すことを反映して正の値となり，内膜側の方の値が高い．ピークは一致している（図1-A）．長軸方向のストレインは収縮期に心筋線維が縦方向に縮んで短くなることを反映して負の値となる．ピークは一致している（図1-B）．心筋の内膜側と外膜側は同じ心筋ストレインパターンを示した．

一方，DMDは異なる心筋ストレインパターンを示した．13例のDMDのうち10例で，左室短軸像の後側壁で負のス

KKR札幌医療センター斗南病院　循環器科

Patients	Age (yrs)	LVDd (mm)	%FS (%)	SWT (mm)	PWT (mm)	LAD (mm)	Abnormal strain pattern
1	11	35	30	6	9	20	+
2	17	48	36	10	9	23	+
3	16	47	32	10	8	18	+
4	12	47	30	6	8	20	+
5	13	39	33	7	6	20	+
6	18	49	30	9	7	27	-
7	12	51	28	7	6	16	+
8	15	39	27	8	7	17	+
9	20	49	32	9	9	28	-
10	20	33	31	6	6	19	+
11	15	34	46	6	6	20	+
12	18	37	46	7	7	18	+
13	15	38	32	7	6	18	-

Table 1. Clinical and echocardiographic data in patients with Duchenne muscular dystrophy.
LVDd: left ventricular end-diastolic diameter
%FS : % fractional shortening
SWT: septal wall thickness
WT: posterior left ventricular wall thickness
LAD: left atrial dimension

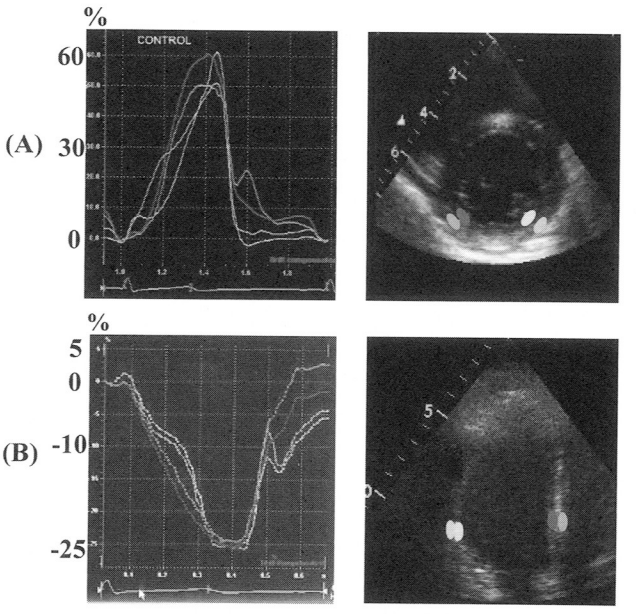


Fig. 1 Representative examples of changes in myocardial strain imaging in a cardiac cycle in a control subject.
A) In the short-axis image, regions of interest (ROIs) were set at the inner and outer layers of the left ventricular posterolateral and inferoposterior segments.
B) In the apical long-axis image, ROIs were set at the inner and outer layers of the left ventricular lateral wall and interventricular septum.

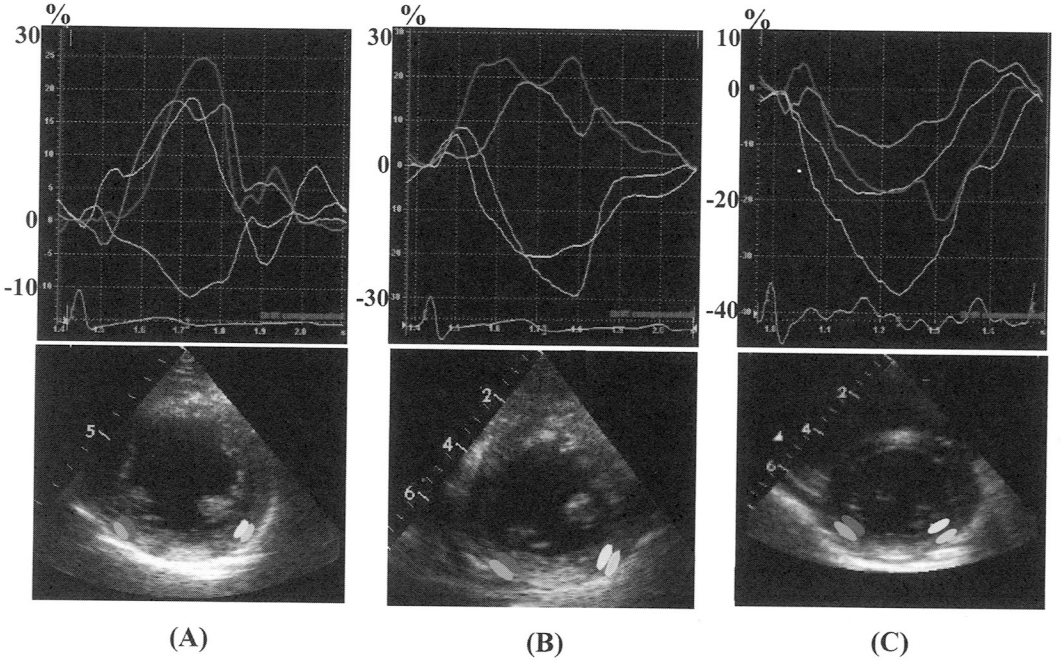


Fig. 2 Examples of negative strain profiles of the patients with DMD in the parasternal short-axis image.
A) Strain value in the outer layer at the posterolateral segment was negative during a cardiac cycle.
B) Strain values were negative in both the outer and inner layers at the posterolateral segment.
C) The negative strain profile patterns both in the inner and outer layers of the myocardium are found not only in the posterolateral segment but also in the inferoposterior segment.

トレイン値を示した．6例は後側壁（図2-A）の外膜側のみ負のストレインパターンを示した．3例は外膜側及び内膜側で負のストレイン値を示した（図2-B）．1例は後側壁のみならず後下壁（図2-C）でも負の値をとるパターンを示した．心尖部左室長軸像では13例のDMD全員で心室中隔と後壁で対照群と同じ心筋ストレインパターンを示した．

健常対照群では左室壁運動の同期性を反映して各部位での心筋運動速度のピークの時相は一致する（図3-A）．DMDでは，dyssynchronousな収縮を示す傾向がみられた．心筋ストレインパターンが負の値を示す10例のうち5例で左室短軸像における後下壁の心筋運動速度のピークが後側壁に比して有意に遅延（60msec以上）（14,15）していた（65.8 - 105.4 msec，平均80.0 ± 17.5msec）（図3-B）．

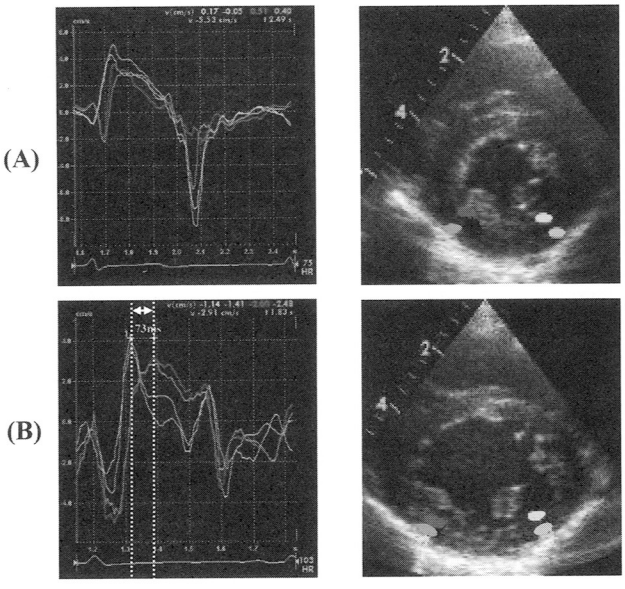


Fig. 3 Regional myocardial velocity curves obtained by tissue Doppler imaging at the posterolateral and inferoposterior segments.
A) In a control subject, there was no delay in the timing of peak systolic velocities both in the posterolateral and in the inferoposterior segments.
B) In a patient with DMD, the timing of peak systolic velocity of the posterolateral segment was 73 msec earlier than the inferoposterior segment.
(Two figures are produced in the same time scale).

考　察

DMDは，DCM及び心不全発症のハイリスク群と考えられる．心筋症の発病率は年齢と共に増加する．14歳までに30％，18歳までに50％，それ以上の年齢ではほぼ全例で心電図異常も含めた何らかの心合併症を有するとされている[16]．心不全による症状は，約30%の症例に出現する[17]．大部分のDMDは日常労作が制限されているため，心機能障害の進行にもかかわらず長期間自覚症状が出現しない．潜在的な心筋障害の早期発見とアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬またはβ受容体遮断薬のような薬物の早めの使用は，DMDで心不全の進行を遅らせるために有用である[18]．従って心不全発症の高リスクの患者を特定するために非侵襲的な検査を行なうことは重要である．

心筋ストレイン法は組織ドプラ法を用いた新しい心エコー技術で[4-8, 14]，左室の局所壁運動の定量的評価に有用である．本法が様々な心疾患における局所壁運動の異常を評価しうる鋭敏な方法であることが報告されている[10-12]．本研究では通常のUCGでは明らかな異常を認めないDMDのなかで左室の後側壁の心筋ストレインに異常を呈する例がみられた．また心筋の内膜側よりも外膜側で心筋ストレインがより強く変化している傾向があった．左室後壁基部及び後側壁の心筋萎縮と線維化がDMDに特徴的であること，線維化は心筋の内膜側よりも外膜側でより著しいことが病理学的検索により報告されている[16, 19, 20]．今回の報告はそのような病理学的報告と一致している．左室後側壁はDMDの心筋障害が始まる領域である可能性がある．

長軸方向の心筋ストレインが正常であるも，短軸方向の心筋ストレインが変化している例が認められた．この理由は明らかではないが，心筋症において長軸方向の収縮と短軸方向の収縮の乖離が起こることが報告されている．WeidemannらはFabry病で短軸方向の心筋ストレインと長軸方向の心筋ストレインの間の障害の程度に乖離があることを報告している[12]．肥大型心筋症において長軸方向の収縮速度は短軸方向の収縮速度に比して低下しており，長軸方向の収縮能の低下が示唆されるとされている[21]．

本研究ではdyssynchronousな壁運動が通常のUCGですべてのDMDには認められなかった．しかし，組織ドプラ法により左室dyssynchronyを検出することが可能であった．部位ごとの心筋収縮速度のピークの時相が一致しないことは左室dyssynchronyの指標とされている[13-15]．負の値の心筋ストレインパターンを示した10例のうち5例で左室短軸像の後下壁の心筋運動速度のピークの時相は，左室短軸像の後側壁より60ms以上遅れていた．このように通常のUCGで明らかでない左室のdyssynchronyが潜在的に存在していた．

dyssynchronyを呈する患者と呈さない患者の臨床的な相違については，本研究では明白ではなかった．基礎疾患の病期によるものか，または心筋障害の程度によるものかもしれない．異常な心筋ストレインパターンを呈するすべての患者が左室dyssynchronyを示すという訳ではなかった．負の値を呈する心筋ストレインパターンとdyssynchronyの関係も明らかではない．

本研究では心筋症が明らかになる前に，DMDの心筋障害の好発部位である左室後側壁から心筋ストレインの変化がすでに始まっていることが示された．本報告はDMDの潜在的な心筋障害の早期発見に対して心筋ストレインの計測が臨床的に有用であることを示唆している．TowbinらはACE阻害薬とβ受容体遮断薬の早めの使用によりdystrophin deficiencyを合併した子供達の多くで速やかな左室の大きさのreverse remodelingと収縮能の正常化が起こると報告している[18]．したがって，心筋症合併の可能性の高いDMDに対する早期からの治療は，心不全の予防に有用であると考えられ

る．心筋ストレインの障害が心筋症発症の予測因子であるか否かは明らかではない．また早期治療が心筋ストレインパターンの異常を改善する効果があるのかも明らかではない．

本研究では対象としたDMDは13例と限られていた．DMDの潜在的な心筋障害の評価に対する心筋ストレイン計測の有用性について検討するにはより大きな患者集団によるさらなる研究の継続が必要と考える．

心筋は，内層，中層，外層の3層の心筋線維から成っており3層全体で長軸方向，短軸方向，円周方向という心臓の三次元的なパフォーマンスを構成している．しかし各々の層で心筋ストレインを評価することは臨床的に非常に困難である．本研究でも左室短軸像で3つのROIを心筋内に設定することは技術的に困難なため，3層で心筋ストレインを評価しなかった．

通常の検査で心機能及び左室壁運動に異常を認めないDMDのなかで，左室後側壁の心筋ストレインパターンが変化している例がみられた．この矛盾の理由の1つには，心筋ストレイン法が従来のUCGに比して心筋障害の検出に優れていることに関連している可能性がある．他の理由は通常のUCGでは軽微な壁運動異常を過小評価する可能性があると思われる．

結　語

通常の左室機能が正常で明らかな心不全症状のないでDMDの心筋ストレインは，健常対照群と異なるパターンを示していた．心筋ストレイン法は，従来のUCGに比してより敏感にDMDの潜在的心筋障害を評価しうる新しい方法であることが示唆された．

文　献

1) Cox GF, Kunkel LM:Dystrophies and heart disease. Current Opinion in Cardiology 1997 ; 12 : 655-670
2) 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 : 309-316
3) Mirsky I, Parmley WW:Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. Circ Res 1973 ; 33 : 233-243
4) 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
5) Kukulski T, Jamal F, Herbots L, et al:Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 810-819
6) Weidemann F, Jamal F, Kowalski M, et al:Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing-Implications for quantitative stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2002 ; 15 : 416-424
7) D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al:Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. Eur J Echocardiogr 2000 ; 1 : 154-170
8) Weidemann F, Eyskens B, Jamal F, et al:Quantification of regional left and right ventricular radial and longitudinal function in healthy children using ultrasound-based strain rate and strain imaging. J Am Soc Echocardiogr 2002 ; 15 : 20-28
9) Hashimoto I, Li Xiaokui, Bhat AH, et al:Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging. J Am Coll Cardiol 2003 ; 42 : 1574-1583
10) Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH:Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. Circulation 2003 ; 107: 2446-2456
11) Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al:Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. Circulation 2003 ; 108 : 1299-1301
12) Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al:The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. Eur Heart J 2005 ; 26 : 1221-1227
13) Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al:Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. Circulation 2002 ; 105 : 438-445
14) Bax JJ, Molhoek SG, Marwick TH, et al:Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003 ; 91 : 94-97
15) Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al:Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. Am J Cardiol 2003 ; 92 : 1238-1240
16) Muntoni F:Cardiac complications of childhood myopathies. J Child Neurol 2003 ; 18 : 191-202
17) Nigro G, Politano L, Nigro V, et al:Mutation of dystrophin gene and Cardiomyopathy. Neuromusc Disord 1994 ; 4 : 371-379
18) Towbin JA:A noninvasive means of detecting preclinical cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? J Am Coll Cardiol 2003 ; 42 : 317-318
19) Groh WJ, Zipes DP:Neurological disorders and cardiovascular disease. In Heart Disease, 6th ed, ed by Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Saunders, Philadelphia, 2001, pp 2262-2279
20) Hotchi T:Pathology of the heart in Duchenne type progressive muscular dystrophy: A study on 60 autopsy cases. Shikoku Ishi 1975 ; 31 : 295-310 (abstract in English)
21) Tabata T, Oki T, Yamada H, et al:Subendocardial motion in

hypertrophic cardiomyopathy: assessment from long- and short-axis views by pulsed tissue Doppler imaging. J Am Soc Echocardiogr 2000 ; 13 : 108-115

細胞移植による心臓疾患への再生療法
骨髄間葉系細胞移植・骨格筋芽細胞移植・骨髄単核球細胞

五條 理志[1)]，許　俊鋭[1,2)]

要旨：再生医療が多くの治療分野で始められている．その中でも，心臓の再生には極めて大きな関心が寄せられており，心臓への細胞移植による再生療法はClinical Randomized Trialの結果が報告され始めているという状態に達しており，脳梗塞や脊椎損傷等の神経疾患とは対照的な状態にある．それら多くの臨床研究では，ドナー細胞として骨髄由来単核球もしくは骨格筋芽細胞が使用されている．我々も，骨髄単核球を用いて虚血性心疾患にて左室補助人工心臓装着となった患者を対象とした臨床研究を進めており，良好な結果を確認している．もう一つの体性幹細胞を含むポピュレーションは間葉系細胞であるが，古くから多くの実験結果が報告されていたが，最近ようやく臨床研究の結果が明らかとなり始め，今後の進展が期待されている．

はじめに

骨髄移植から始まった細胞移植が，心臓病へ適応を広げる形で研究が行われ始め10年以上が経過している．その間に，幹細胞生物学の著しい進歩があり，移植ドナー細胞として多くの候補が上げられるようになり，実験レベルでは細胞移植による急性心筋梗塞や不全心の機能改善が数多く発表されてきた．現在では，骨髄由来単核球と骨格筋芽細胞を用いた多くの臨床試験が行われている．一方，骨髄由来間葉系細胞においては，動物への細胞移植の報告は数多く存在するにもかかわらず，臨床応用は極めて限られた報告しかない．本稿においては，心臓への骨格筋芽細胞及び骨髄単核球細胞移植の臨床試験を概観し，それらと骨髄間葉系細胞移植の実験報告とを比較し，今後の心臓再生医療を考えたい．なお，多くの論文に間葉系幹細胞：Mesenchymal Stem Cell（MSC）と記載されている細胞は，明確なマーカーが見つかっておらず，骨髄から採取された付着系細胞のPrimary Cultureに近い状態のものまでMSCと表現されているものもある．本稿では，MSCを含む付着系細胞を間葉系細胞と表現することとする．

骨格筋芽細胞移植

心臓への細胞移植として最初に臨床応用されたのが骨格筋芽細胞である．臨床応用に至るまでに，動物実験において細胞の生着・筋管細胞への分化が確かめられ，不全心モデルにおいては移植局所及びグローバルな心機能の改善が，複数の施設から報告された．一方，移植された細胞が心筋細胞へ分化することはなく，ホスト心筋細胞とは構造的にも機能的にも独立した形で存在することが認められている．臨床で骨格筋芽細胞移植後に不整脈が生じることが問題となっているが，移植された細胞群が独立した存在であることが不整脈の原因である可能性は否定することができていない．しかしながら，2000年までに40報以上の骨格筋芽細胞移植の研究が極めて良好な結果を示したことを背景に，2000年6月に培養自己骨格筋芽細胞移植の臨床第一例が施行された[1)]．その後，8つのPhase I Clinical Trialが虚血性心疾患に対して行われ，そのSafetyとFeasibilityに関して多くの情報が提供された．現在まで報告されている8つの中で6つが外科的手法を用いた心外膜側からの心筋内移植であり，残りの2つがカテーテルを用いたアプローチで，1つは心内膜側から，もう1つは冠状静脈からの心筋内移植である．

安全性に関しては，致死性不整脈の問題がクローズアップされている．最初のPilot studyであるClinical trialは，低心機能の冠状動脈バイパス術においてバイパス不可能な瘢痕領域に筋芽細胞移植が行われた．10人中4人において持続性心室頻拍を術後3週間目までに認め，埋め込み式除細動器（ICD）が必要となった[2)]．細胞移植領域にも冠状動脈バイパスを行なったTrialでも，12例中1例の心室頻拍が術後40日目に認められた[3)]．移植細胞数を107オーダーに落とし，対象群は最初の2つと同じとしたTrialでも，10例中2例が同様の不整脈が術後1日目に認められた[4)]．同時手術が冠状動脈バイパス術ではなく左室補助人工心臓装着術を対象としたTrialでは，細胞移植は瘢痕部に行われたが，それでも5例中2例が周術期に心室頻拍を起こした[5)]．一方，経カテーテル的移植術でも同様の状況が起こっている．心内膜側よりの

[1] 埼玉医科大学総合医療センター　心臓血管外科
[2] 埼玉医科大学　心臓血管外科
連絡先
五條理志
埼玉医科大学総合医療センター　心臓血管外科
〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981
Tel/Fax: 049-228-3701
Email: satoshi@saitama-med.ac.jp

移植では，13例中3例に心室頻拍が起こり内2例が死亡している[6]．冠状静脈よりのアプローチでも，9例中1例で心室頻拍が生じている[7]．最も長い期間フォローアップを行ったTrialでも，30例中に2例の持続性心室頻拍を認めている[8]．このように不整脈の発生が報告されている中，その原因はドナー細胞がホストと電気的にも独立に存在しているためなのか，心筋内直接投与の局所へのダメージなのかは不明である．他の可能性としては，選択された患者が心室頻拍を惹起する素因を既に有している割合が高すぎたという可能性に関しても，コントロールのないTrialであるために結論は出せない．もう一つの可能性として，一昨年に自己血清を使いて骨格筋芽細胞を培養し，20症例のTrialが行われた．このTrialでは，心室頻拍を含む致死性不整脈が1例も起こっていないと報告された[9]．骨格筋芽細胞を培養する際の牛胎児血清の使用は，未知の感染源という観点からも一つの懸念材料である．血清がどのような働きによって不整脈惹起に関わるのかは推論の域を出ないが，今後の検証が待たれる．

Feasibilityに関しては，これらのTrialから，骨格筋バイオプシーより骨格筋芽細胞培養にて2から3週間で，1x107~8オーダーの細胞を確保することが可能であることが確認された．培養においては，Good Manufacturing Practiceのガイドラインが厳しすぎる位の状況で運用されており，交叉感染やウイルス感染は報告されていない．また，移植手技では外科的手法でも経カテーテル的手法においても，手技関連の合併症は生じていない．

Efficacyに関しては，Controlled randamized trialは存在せず結論を出せる状況ではない．しかしながら，いずれのTrialにおいても指標としてはEjection Eraction: EFで10%前後の心機能改善を認めている．また，ドナー細胞の病理組織学的な長期間の生着と分化が報告されている[10,11]．

Phase I trialの全てで，Safetyに関しては不整脈惹起の可能性が警告され，Efficacyに関してはEFを指標として有望な結果が出された．Menascheらは，Phase Iで結論を出せなかった問題に関して，移植部位の収縮性をPrimary end pointにしたLarge-scale, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-ranging, Randomized Trialを始めている．この臨床試験では，ICDはルーチンに移植されるプロトコールとしている．このTrialが虚血性心臓病への骨格筋芽細胞移植のSafety/Efficayに関して重要な情報を提供してくれると期待されている．メカニズムに関しては，収縮性においてよりも拡張相における作用が大きいと考えらているが，多くの細胞移植同様に不明な点が多い．

骨髄由来細胞移植

血液幹細胞や神経幹細胞の研究から体性幹細胞に関する多くの知見が蓄積され，幹細胞がその存在する臓器以外の機能細胞へ分化（可塑性）することが報告されるや[12]，体性幹細胞を用いた治療（細胞移植）が多くの臓器で研究され始めた[13]．心臓病を治療する目的には，骨髄に存在する候補となる細胞群は，単核球・有核球，間葉系幹細胞，CD133(+) Cells, MAPC (Multipotent Adult Progenitor Cell), SP Cells (Side Population Cells)等があるが，それぞれに利点・欠点・制約が存在し，複数の臨床研究へと移行されているのは，単核球・有核球である．

急性心筋梗塞に細胞移植を行った報告は数多く存在し[14-19]，経冠状動脈にて有核球もしくは単核球移植が行われている．初期の報告では，EFの改善は5-10%程度で，移植領域での局所壁運動も改善していると報告されてきたが，現在まで4報のRandomized, Controlled Trialの結果が明らかとなっているが[15-17;19]，効果ありが2つ，効果無しが2つと結果は相半ばしている．この際立った違いの原因としては，骨髄由来細胞が様々なポピュレーションを含んでおり，その割合がそれぞれのTrialで異なっている可能性が指摘されている[20]．しかし，骨格筋芽細胞移植に見られた不整脈の問題は，どのTrialにおいても報告されていない．また，実験レベルで有害事象として懸念されていた細胞移植に伴う梗塞や異所性分化（特に骨化）もなかった．多施設におけるTrialにより，この細胞群の移植に関するSafety/Feasibilityに関しては問題がないと考えられる．

慢性期の虚血性心不全に対する骨髄由来細胞移植に関しては，急性心筋梗塞を対象とした研究と比べると数は限られているが，3報[21-23]でEnd pointとしてのEFの有意な改善が認められている．しかし，その内の1報はその後のLong termの検討でEFの改善はなしとの報告を行っており[21]，CD34 enriched cellsを用いた外科的細胞移植の一つの報告とTOP-CARE-CHFの2報でEFの改善が認められた[22,23]．

Efficacyに関しては，現在までのところNegative dataの報告も行われており，結論を出すには時期早晩であると考える．このことは，骨格筋芽細胞移植ではSafetyに問題を抱えており，Efficacyに関しては多施設でほぼ同じ程度の効果を認めているのとは対照的な結果である．骨髄由来細胞移植の作用メカニズムは，血管新生が主なものであると考えられてきたが，ドナー細胞自身が新たな血管を構築している割合は極めて少ないことが解ってきた．サイトカインを介したパラクライン作用や心臓幹細胞・前駆細胞への活性化作用も示唆されている．また，我々のClinical Trialの経験からは，細胞の投与時期が心機能改善の程度を左右する重要なファクターであると考えている．まだまだ細胞移植という氷山の一角を見ているに過ぎないというのが，現在の状況ではないかと考えられる．

我々の施設における左室補助人工心臓装着患者への骨髄単核球移植[24]

61歳の男性で，糖尿病性腎症にて血液透析導入を控えていた時に，左前下行枝#6閉塞を原因とする急性心筋梗塞にて当院に搬送された．右冠状動脈領域は，陳旧性心筋梗塞であった．カテーテル治療を試みるもワイヤーが通過せず断念された．翌日，心室性頻脈を生じ血行動態が悪化し，経皮的心肺補助装置が開始された．その後も，呼吸不全・肝不全が進行してくるために，左室補助人工心臓装着術・冠状動脈バイパス術 x2を行った．バイパスを施行した領域は，既に梗塞巣が完成された領域であったが，その後の細胞移植のアクセスルートとして確保するために行われた．

術後経過は順調であったが，左室補助人工心臓サポートの

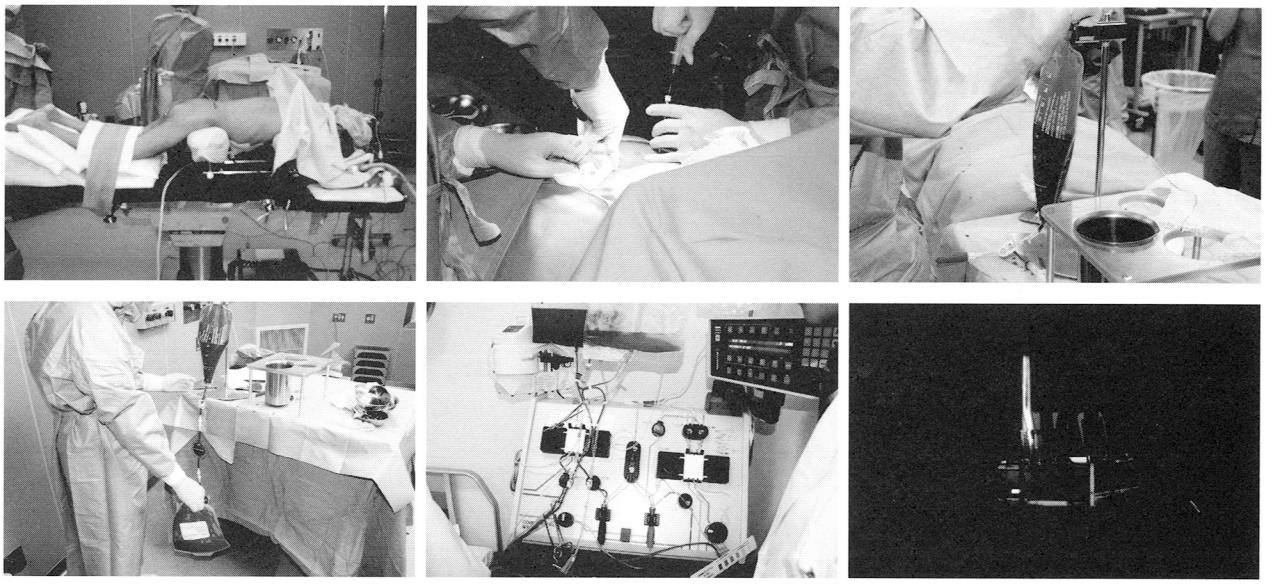


図1

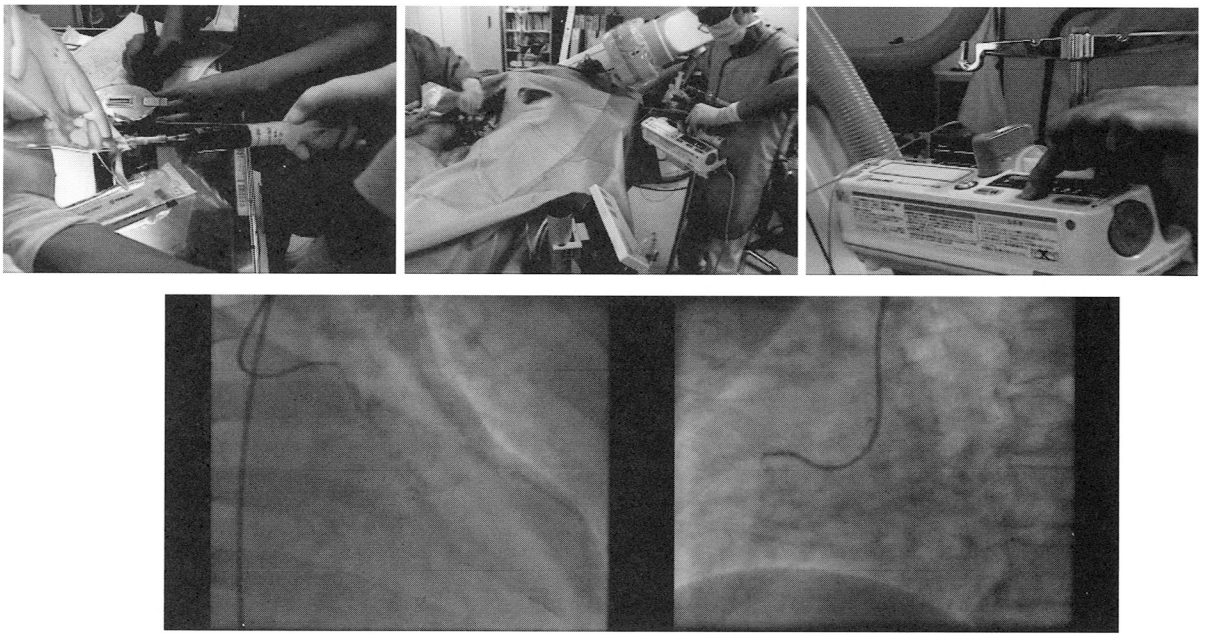


図2

状態での心臓超音波検査によるEFは13%しかなく，自己の心機能の改善は認められなかった．また，バイパスされた領域は核医学検査によって完全な梗塞巣であることが確認された．骨髄の検査が行われ，十分なValidationを行った．各種検査を行い，自己心臓再生検討会を開催し適応を確認した後，血液内科・輸血部・心臓内科と協力して細胞移植を行った．全身麻酔下に，伏臥位にて両側腸骨より600mlの骨髄液を採取した．COBE Spectraを用いた遠心分離にて単核球分画50mlに濃縮した．細胞数は，1.79 x 109個を回収することが出来た（図1）．この内，CD34陽性細胞は3.76 x 107個であり，Methylcellulose assayにて幹細胞・前駆細胞は5倍に濃縮されていた．この細胞浮遊液25mlをバイパスグラフトより細胞移植を行った（図2）．この間に心電図の変化はなく，周術期にCK, Troponinの変化もなかった．

術後一週間の左室補助人工心臓サポートの状態での心臓超音波検査によるEFは35%と著しい改善を認めた．細胞移植一ヵ月後の核医学検査では，Perfusion及びWall thicknessが改善した．我々の左室補助人工心臓離脱の条件は，心臓超音波検査にてDd<65mm, EF>20%, 胸部レントゲン上CTR<60%（肺うっ血(-)），BNP<100ng/mlとしてきたが，BNPに関しては透析患者であり，明確な意義ずけが現時点では難しいため基準とすることはせず，Dd<55, EF>40%という欧米の多くの施設で使われている基準を用いることとした．この厳しい欧米の基準をも満たしたので，LVAS rateを40/minにまで漸減して，細胞移植後40日目に左室補助人工心臓離脱手術を行った．

離脱術後も，心機能は安定しており，細胞移植後56日目に退院することが出来た．術後の核医学検査では，Perfusionは変化なく，Wall thicknessは心臓のDimensionが拡大したことも反映して前壁中隔でやや減少していたが，下壁はPerfusion / Wall thickness / Motionが揃って改善していた．現在，離脱後1年にて心臓カテーテル検査を行ったが，心機能は安定しており，グラフトは開存しており，右心機能も異常を示すものはなかった．

現在のところ，3症例に対して細胞移植を行っており，移植直後より心機能の改善を認めている．この短時間での効果は，幹細胞の血管新生によるものではなく，サイトカインを介したメカニズムを想定しやすいデータである．

また，報告されているカテーテル治療に細胞移植がAdd on されている臨床研究よりも，我々の心機能改善の程度は著しく良好である．これは，動物実験にて左室負荷軽減を行っている中での細胞移植は，細胞の生着率が向上するデータを得ており，そのことが心機能改善の違いもたらしているのではないかと考えている．まだまだ，少数例であり多くを語ることが出来るような段階ではないが，今後も症例を重ねることで，重症心不全に対する人工心臓と細胞移植のCombination therapyの可能性を検証していきたいと考えている．

間葉系細胞移植

中胚葉に由来する組織は，血球系細胞，血管，心臓，骨，軟骨，脂肪組織，骨格筋，腱，組織間充織（繊維芽細胞）などがある．血球系は，幹細胞という概念をもたらしたシステムであるが，骨髄という場は浮遊系の血液以外に，付着系で様々な性質を有する細胞群（間葉系細胞）を抱えている．約130年前にCohnheimによって間葉系幹細胞の概念は提唱されていたが，血液系で発展した幹細胞生物学とでも呼べる数多くのAssayや表面抗原の同定，増殖分化制御メカニズムの解明といった華々しい足跡と比較すると，間葉系幹細胞の研究は非常に遅れをとってきた．現在では間葉系細胞は，骨芽細胞・軟骨細胞・脂肪細胞其々に，選択的にコミットメントをかけることが可能であり，間葉系細胞から心筋細胞・血管内皮細胞にin vitro及びin vivoで分化することも明らかとなった．また，心筋細胞と同じ横紋筋である骨格筋でも，骨髄より骨格筋に分化する幹細胞もしくは前駆細胞が供給されていることが示された．骨格筋は，衛星細胞という再生システムを持つ臓器でありながら，バックアップのように臓器維持機構を骨髄中に持っていることが示唆されている．このように，骨髄に根を下ろすもう一つの幹細胞である間葉系幹細胞の大きなポテンシャルがクローズアップされ，それに関わる報告が著しく増加し，移植実験が行われてきたが，動物実験の結果は良好であるにも拘らず，報告されている症例は少ない．間葉系細胞移植の場合，細胞培養という工程を含むために，Good manufacturing practice（GMP）に適合したCell Processing Center(CPC)が必要である．一方，In situ preparationである骨髄由来単核球移植では，この工程が存在しないことにより，人的・経済的に研究規模を大幅に縮小することができる．一方，骨格筋がMyoplastyとして心臓外科手術において古くから使われていたことと比較すると，間葉系細胞のMultipotencyが心臓血管系にまで広げられたのは最近のことである．これらのことが影響し，実施症例数の違いとして現れていると考えられる．心臓への骨髄間葉系細胞移植のEfficacyは，骨髄由来単核球や骨格筋芽細胞よりも優れた面を有しており，今後，臨床の場において大いに期待されるアプローチであると考える．

間葉系細胞移植：実験

多くの実験はラットを用いた研究であるが，対象動物，細胞数，投与方法，疾患モデル，評価項目とその結果を軸に主な研究を表1に示す．Safetyに関しては，間葉系細胞が骨・軟骨・脂肪組織を構成する細胞への分化能を有していることより，異所性分化や細胞外マトリックスの過剰産生が危惧されてきた．また，それに伴う不整脈惹起の可能性が危惧されていたが，Dose Escalation Studyの結果は移植細胞数に依存する異所性分化が起こることが示され，適正な細胞数を設定する必要性が示唆された[25]．この投与細胞数の問題は，SafetyだけでなくEfficacyにかかわる重要な問題であるが，未だに十分な答えは得られていない．その理由の一つは，現在MSCと呼ばれている細胞群が色々な性質の細胞を含む雑多なものであることに起因する．間葉系幹細胞でも血液幹細胞の如き細胞表面マーカーを同定してPurityを高くしなければ，適正細胞数設定の問題に対しての確実な結論は導き得ない．一方，骨髄単核球移植のClinical Trialでは，細胞数と心機能改善は相関しないとの結果を報告しているものがいくつかあるが，10倍以上のスケールでの検討ではなく，適正細胞数の検討は今後の課題の一つであると考える．投与方法としては，当初用いられていた冠状動脈アプローチは，微小梗塞の危険性が指摘され[26]，それ以降は心筋内アプローチをとっている論文が多い．間葉系細胞は，付着系の細胞群であることから考えると，冠状動脈アプローチはリスクを孕んでいることは当然である．脈管経由の細胞移植では，移植細胞の生着は細静脈における血管内から間質への細胞の能動的な移動をもって起こることより，この細胞群を用いた経脈管的アプローチを考えた場合には，我々を含めていくつかのグループが行っている冠状静脈アプローチが有用であると考えている[27,28]．また，アプローチによる細胞の生着に違いがあるかに関しては，心筋内移植では11％，冠状動脈からの移植が2.6％，冠状静脈からの移植では3.2%であったとの報告があるが[29]，心筋内移植では，24時間以内に移植された細胞の多くはアポプトーシスに陥り総投与細胞数の2.1%にまで減少するとの報告もなされており[30]，現在用いられている細胞移植の方法では，5％を超える生着をもたらす事は困難であると考える．この非常に少ない生着細胞によってGlobal functionを改善することができるのかという批判は依然として払拭されていないが，移植された細胞の分化以外にも他の細胞移植同様に様々な作用メカニズムが検討されているのが現状である．

急性心筋梗塞以外の末期心不全のもう一つの病態は拡張型心筋症であるが，その心機能は単核球移植によっては改善することがなく[31]，MSC移植によっては直接的な心機能改善

表1

Author	Year	Animal (Recipient)	Model	Root	Cell Number	Gene Modified/ Marked (Donor)	Journal
Wang	2001	Rat	AMI	IC	2 x 10^6	(-)/LacZ	JTCVS
Gojo	2002	Mouse	Normal	IM	1 x 10^5 to 1 x 10^9	(-)/GFP	ECR
Shake	2002	Pig	AMI	IM	6 x 10^7	(-)/DiI	Annals
Toma	2002	Mouse (SCID/beige)	Normal	IM	1 x 10^6 (Human cells)	(-)/LacZ	Circulation
Saito	2003	Rat	AMI	IC	1 x 10^6	(-)/LacZ	JTCVS
Mangi	2003	Mouse	AMI	IM	5 x 10^6	Akt/LacZ, GFP	Nat.Med
Nagaya	2004	Rat	AMI	IV	5 x 10^6	(-)/Fluorescence	AmJPhysiol
Dai	2005	Rat	AMI	IM	2 x 10^6	(-)/DiI (Allogeneic cells)	Circulation
Amado	2005	Pig	AMI	IM	2.0 x 10^8	(-)/Feridex, DiI (Allogeneic cells)	PNAS
Nagaya	2005	Rat	DCM	IM	5 x 10^6	(-)/Fluorescence	Circulation
Piao	2005	Rat	AMI	IM	3 x 10^6	Allogeneic	EurJHeartFailure
Ohnishi	2006	Rat	Acute Myocarditis	IV	3 x 10^6	(-)	JMolCellCardiol
Huang	2006	Pig	Chronic Ischmia	IM	6 x 10^8	Angiogenin/(-)	JTCVS
Tang	2006	Rat	Reperfusio	IM	1 x 10^7	HO-1/DAPI	EurJCardiothoracSurg
Berry	2006	Rat	AMI	IM	2 x10^6	(-)/(-) (Human cells)	AmJPhysiol

効果が多数の施設からの報告されている．現在の心臓移植登録の多くは拡張型心筋症の患者であり，この疾患に対する骨格筋芽細胞・骨髄単核球移植のClinical Trialの明確な結果は報告されておらず，間葉系細胞移植が非常に期待されている．

間葉系細胞移植：臨床

現在までのところ，心臓病に自己骨髄由来間葉系細胞を用いたClinical Trialとして論文の状態で報告されているのは1報しかない[32]．しかしながら，細胞培養の増殖スピードが異常に速く，方法論自体に何らかの問題を有している可能性がある．その報告では，心機能改善効果がありと述べられているが，Randomized Trialへ発展させた報告が期待される．日本では，自己間葉系細胞移植は心臓領域以外では複数の施設で臨床応用が現実のものとなっている[33]．それでもGMP/CPCの問題は大きく，ハードウエアである施設・ソフトウエアである運用規則・人的資源・ランニングコストといったものが，薬剤の場合と異なり培養過程を含む細胞療法のClinical Trialに圧し掛かる．このため，間葉系細胞移植のClinical Trialは限定された施設のみで行われている．一方，アメリカでは，Osirisという会社がAllogeneic MSCをもoff-the-shelfも既製品（商品名：Provacel）で販売を行うこと目標に，Phase I Clinical Trialを進めている．基礎データを積み上げての臨床へのステップアップであり，細胞製剤という新しい概念の治療法を確立する可能性がある(http://www.osiristx.com)．彼らは，Allogeneic MSCに対してホストは，免疫学的にHyporesponsivenessもしくはTolerenceの状態にあることを実験的には示しているが，まだまだ反対意見も数多く存在する．それでも，治療効果は自己由来細胞移植と遜色がないことだけは確かなようである．Autologous, Allogeneicともにドナー細胞の選択肢が増えることは，多くの異なった病態が存在する臨床においては大きな価値がある．

今後の展望と期待

どのような新しい治療法にも当てはまることであるが，間葉系細胞・骨格筋芽細胞・単核球細胞いずれも，その効果・長期成績が十分明らかでないことを患者に十分に説明した上でClinical Trialを進めること，メカニズムを含めプロトコール上の問題を細部に至るまで慎重に検討を重ねること，そのどちらもが重要である．新しい手法に過剰な期待を寄せ安易にそれを用いることも，それとは逆に，将来有用になり得る新しい手法を，そのメカニズムが確実でないという理由で封印することも合理的な判断とは言い難い．少しずつではあるが，Randomized, Controlled Trialが行われ始めたことは，心臓病への再生医療を進めて行く中で大きな前進であることには違いない．今後は，ES細胞も一つのターゲットとなってくるであろうが，脳死問題のような状況が生まれないことを期待したい．一方で，再生医療というブームに乗じ，基礎研究を十分に行わず一流雑誌に掲載されたClinical Trialをただ真似た治療を行うことは，Translational Researchという名を借りた臨床実験であり行われてはならないことと考える．そのような事態を避けるためにも何らかの規制が必要であるが，9月1日に厚生労働省より発布された指針

(http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/07/dl/s0727-4l.pdf)が臨床研究者に過剰な負担にならないように柔軟に運用され，遺伝子治療が臨床研究に至り，多くの臨床研究者が実施申請の煩雑さゆえにその研究から離れたという轍を踏まないように行政側に期待をしたい．

Reference List

1) Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D et al. Myoblast transplantation for heart failure. Lancet 2001; 357(9252):279-280.
2) Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 41(7):1078-1083.
3) Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. Eur Heart J 2003; 24(22):2012-2020.
4) Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, Jerzykowska O, Rzezniczak J, Rozwadowska N et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. Am Heart J 2004; 148(3):531-537.
5) Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A, Wetzel K, Edge AS, Jacoby DB et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. J Am Coll Cardiol 2003; 41(5):879-888.
6) Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, Bountioukos M, Onderwater EE, Lee CH et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. J Am Coll Cardiol 2003; 42(12):2063-2069.
7) Siminiak T, Fiszer D, Jerzykowska O, Grygielska B, Rozwadowska N, Kalmucki P et al. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial. Eur Heart J 2005; 26(12):1188-1195.
8) Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. Circulation 2005; 112(12):1748-1755.
9) Chachques JC, Herreros J, Trainini J, Juffe A, Rendal E, Prosper F et al. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty. Int J Cardiol 2004; 95 Suppl 1:S29-S33.
10) Hagege AA, Carrion C, Menasche P, Vilquin JT, Duboc D, Marolleau JP et al. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast grafts in ischaemic cardiomyopathy. Lancet 2003; 361(9356):491-492.
11) Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. Circulation 2005; 112(12):1748-1755.
12) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284(5411):143-147.
13) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410(6829):701-705.
14) Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). Circulation 2002; 106(24):3009-3017.
15) Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2006; 367(9505):113-121.
16) Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355(12):1199-1209.
17) Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355(12):1210-1221.
18) Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 2002; 106(15):1913-1918.
19) Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet 2004; 364(9429):141-148.
20) Rosenzweig A. Cardiac cell therapy--mixed results from mixed cells. N Engl J Med 2006; 355(12):1274-1277.
21) Fuchs S, Kornowski R, Weisz G, Satler LF, Smits PC, Okubagzi P et al. Safety and feasibility of transendocardial autologous bone marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. Am J Cardiol 2006; 97(6):823-829.
22) Patel AN, Geffner L, Vina RF, Saslavsky J, Urschel HC, Jr., Kormos R et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130(6):1631-1638.
23) Assmus B, Honold J, Schachinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355(12):1222-1232.

24) Gojo S, Kyo S, Nishimura S, Komiyama N, Kawai N, Bessho M et al. Cardiac Resurrection following Bone Marrow-derived Mononuclear Cell Transplantation during Left Ventricular Assist Device Support. Ann Thorac Surg 2006; 99:999.

25) Gojo S, Gojo N, Takeda Y, Mori T, Abe H, Kyo S et al. In vivo cardiovasculogenesis by direct injection of isolated adult mesenchymal stem cells. Exp.Cell Res. 7-1-2003. Ref Type: Journal (Full)

26) Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM, MacDonald KA, Kittleson MD. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. Lancet 2004; 363(9411):783-784.

27) Kupatt C, Hinkel R, Lamparter M, von Bruhl ML, Pohl T, Horstkotte J et al. Retroinfusion of embryonic endothelial progenitor cells attenuates ischemia-reperfusion injury in pigs: role of phosphatidylinositol 3-kinase/AKT kinase. Circulation 2005; 112(9 Suppl):I117-I122.

28) Yokoyama S, Fukuda N, Li Y, Hagikura K, Takayama T, Kunimoto S et al. A strategy of retrograde injection of bone marrow mononuclear cells into the myocardium for the treatment of ischemic heart disease. J Mol Cell Cardiol 2006; 40(1):24-34.

29) Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, Zhang P, Rogers P, Price ET et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. Circulation 2005; 112(9 Suppl):I150-I156.

30) Mangi AA, Noiseux N, Kong D, He H, Rezvani M, Ingwall JS et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. Nat Med 2003; 9(9):1195-1201.

31) Ishida M, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hamamoto M, Nagaya N et al. Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin-induced cardiomyopathy. J Heart Lung Transplant 2004; 23(4):436-445.

32) Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2004; 94(1):92-95.

33) Morishita T, Honoki K, Ohgushi H, Kotobuki N, Matsushima A, Takakura Y. Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells. Artif Organs 2006; 30(2):115-118.

Importance of Luxury Flow for Critically Ill Patients Receiving Left Ventricular Assist System

Motonobu Nishimura, M.D., Takashi Nishimura, M.D., Masayuki Ishikawa, M.D., Ayumu Masuoka, M.D., Nobuyuki Okamura, M.D., Keiko Abe, M.D., Takahiro Matsuoka, M.D., Mika Iwazaki, M.D., Kazuhito Imanaka, M.D., Haruhiko Asano, M.D., Shunei Kyo, M.D.

Abstract

Background. The presence of a significant organ dysfunction does not immediately exclude patients from consideration for treatment with the left ventricular assist system (LVAS). However, in treating morbid circulatory shock patients with multiple organ failure, it is important to know the preoperative and postoperative factor(s) related to the recovery of the damaged organ function. In this study, we retrospectively analyzed patients receiving LVAS at our institution and tried to determine the important factors related to the survival of patients with multisystem failure.

Methods. Twenty-seven patients who underwent LVAS placement at Saitama Medical School Hospital between 1993 and 2003 were included in this study. Preoperative risk factors analyzed were renal dysfunction, respiratory dysfunction, hepatic dysfunction, existence of active infection, and the combination of all four factors. As a postoperative factor, pump flow index (mean LVAS pump flow during two weeks after LVAS surgery divided by body surface area) was analyzed.

Results. No analyzed preoperative factors could predict survival after LVAS surgery, but pump flow index less than 2.5 L/min/m^2 had a significant relationship with death after LVAS surgery. Further analysis revealed that all the patients with pump flow index of 3.0 L/min/m^2 or more could overcome preoperative organ dysfunction(s).

Conclusions. The CHF patients with multisystem failure need luxury pump flow for successful LVAS surgery, which could be especially important in device selection and post-operative management.

Keywords: Left ventricular assist device, Heart failure, Cardiogenic shock, Postoperative care

Introduction

The left ventricular assist system (LVAS) offers a substantial improvement in survival for patients with refractory heart failure or cardiogenic shock and as a bridge to transplantation or destination therapy [1-4]. The process of evaluating and selecting patients for LVAS implant surgery directly affects the survival outcome. Identifying appropriate patients before the onset of significant organ dysfunction improves survival and reduces the degree of postoperative morbidity [5]. However, the presence of significant organ dysfunction does not immediately exclude patients from consideration for LVAS treatment. Even the patient in profound cardiac failure supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [6,7] or the patient with circulatory shock on continuous venovenous hemofiltration (CVVHF) [8,9] have a chance to survive LVAS implant surgery and subsequent cardiac transplantation. Aaronson et. al. recently reported that 70% of the patients with CVVHF could survive LVAS implant surgery and 89% of the surviving patients completely recovered from renal failure with LVAS [9]. The option of LVAS therapy should be offered if the potential for organ recovery is present. In treating LVAS candidates with multiple organ failure, or multisystem failure, it is important to know the preoperative and postoperative factor(s) related to the recovery of the damaged organ function.

In this study, we focused on how to use LVAS to salvage the profound heart failure patients complicated with multisystem dysfunctions. We retrospectively analyzed patients who underwent LVAS placement and tried to determine the important factors related to overcoming multisystem failure.

Material and Methods

Between 1993 and 2003, 27 patients underwent LVAS implant surgery for end-stage heart failure at Saitama Medical School Hospital. These patients were retrospectively reviewed. Outcome of the studied patients are summarized in Figure 1. Out of the 27 patients, three received heart transplants, 8 recovered cardiac function and had the LVAS extirpated, and 1 was still supported by LVAS awaiting a heart transplant. For the analysis, these 12 patients were classified as survivors. The remaining 15 patients eventually died on the LVAS. However, among these 15 patients,

From the Department of Cardiovascular Surgery, Saitama Medical School, Saitama, Japan
Field: Artificial Heart (clinical)
Address for Correspondence:
Motonobu Nishimura, M.D.
Department of Cardiovascular Surgery, Saitama Medical School
38 Moro-hongo, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan
Tel. +81-49-276-1562; Fax. +81-49-276-2062; E-mail: nishimur@saitama-med.ac.jp

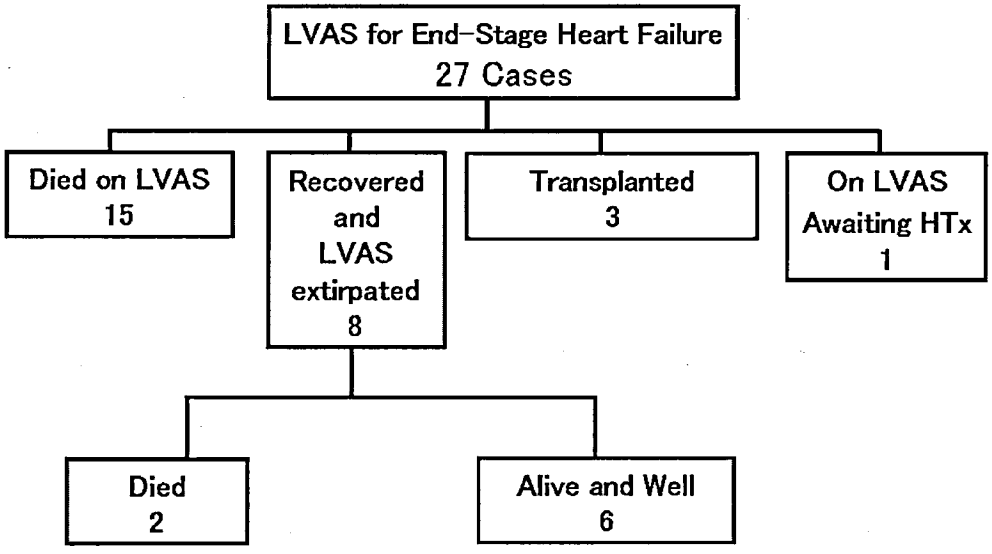


Figure 1. Outcome of the 27 LVAS patients studied

8 patients survived LVAS surgery and were ambulated for a period, although they eventually died from various causes unrelated to the initial operation. Therefore, these 8 patients were included amongst the survivors. The other 7 patients, who died early, after LVAS surgery without recovering impaired organ functions, were classified as non-survivors.

Devices used

The devices used were the Toyobo-NCVC pump (NIPRO, Osaka, Japan), a paracorporeal pump developed in Japan, the HeartMate IP and the HeartMate VE (both from Thoratec Co., Pleasanton, CA, USA) in 21, 5 and 1 patients, respectively. Selection of the devices was essentially based on availability. Since the HeartMate pumps have not been approved in Japan, the HeartMate IP pump was used only for those patients who could afford the pump themselves. The one patient who received the HeartMate VE pump was one of the six cases included in the Japanese HeartMate VE clinical trial being conducted by the Japanese Ministry of Health, Welfare and Labor.

The Toyobo-NCVC pump has two types of cannula drainage, LA drainage cannula and LV apical drainage cannula. Among the patients studied, 8 were LA drainage and 13 were LV drainage. Since 1999, when LV drainage became available, we switched to LV drainage type pumps.

Definition of organ dysfunction

Patients were defined as having respiratory failure when they required mechanical ventilation or the PaO_2 was below 70 mmHg despite 100% O_2 inhalation. When urine output was less than 0.5 ml/kg/min for more than 6 hours and/or serum creatinine level were greater than 2 mg/dl, the patient was regarded as having renal failure. Hepatic failure was defined when serum total bilirubin levels were greater than 2 mg/100mL and/or serum alanine transaminase levels were greater than 100 IU/L. Elevated white blood cell count greater than 12,000/mm^3 or an apparent clinically infectious disease, like pneumonia, was defined as an active infection. These definitions are different from those commonly used for respective organ dysfunctions, but all of these conditions have been reported as risk factors for LVAS implant surgery by several investigators [8,9]. The conditions defined above were considered as the point prior to declining into irreversible organ failures for profound heart failure patients.

Pump flow index

LVAS flow was recorded every hour for 2 weeks. Pump flow index of each patient was defined as the mean of all these recorded flows divided by body surface area.

Statistical analysis

All results are presented as mean ± standard deviation. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test. Statistical significance was accepted at a p value less than 0.05.

Results

Preoperative risk factors and recovery from organ failure

The risk factors affecting the patient's outcome after LVAS implant surgery are summarized in Table 1. Interestingly, any single organ failure, such as renal, respiratory, or hepatic failure, did not affect the patient's survival after LVAS implant surgery. Even the combination of two or more organ failures, namely a multisystem failure, or the presence of infection, did not affect the outcome after LVAS surgery. Preoperative use of an intra-aortic balloon pump (IABP) or ECMO also did not affect the outcome. The only significant factor affecting survival after LVAS surgery was a pump flow index less than 2.5 L/min/m^2. Patients whose pump

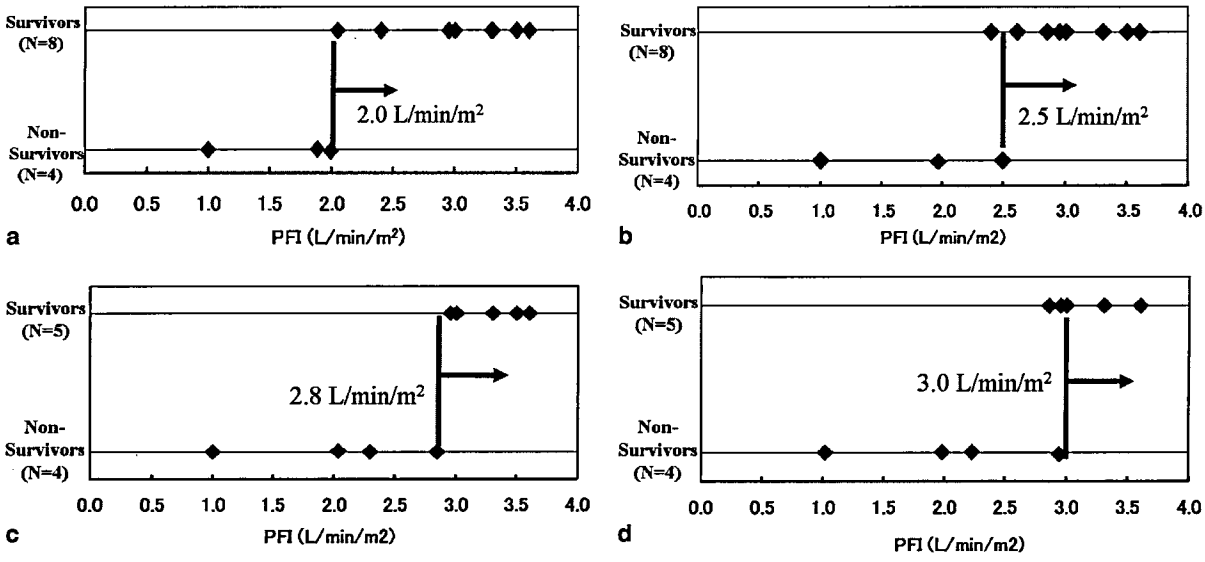


Figure 2. Relationship between recovery from respective organ failure and pump flow index. Panel a: Patients with respiratory failure; Panel b: Patients with hepatic failure; Panel c: Patients with renal failure; Panel d: Patients with active infection. Arrows are the proposed cut-off line for the recovery of respective organ failure. PFI; pump flow index.

Table 1. Association between risk factors and mortality

Risk Factor	Death if Risk Factor Present	Death if Risk Factor Absent	*p* value
Renal Failure	4/9 (44%)	3/18 (17%)	0.18
Respiratory Failure	4/12 (33%)	3/15 (20%)	0.66
Hepatic Failure	4/12 (33%)	3/15 (20%)	0.66
Active Infection	4/9 (44%)	3/18 (17%)	0.18
Multisystem Failure	2/5 (40%)	5/22 (23%)	0.18
On IABP and/or ECMO	1/11 (9%)	6/16 (38%)	0.18
Pump Flow Index < 2.5	4/6 (67%)	3/21 (14%)	0.02
LA drainage	3/8 (38%)	4/19 (21%)	0.63

flow index was less than 2.5 L/min/m² had a significantly worse prognosis than those with a pump flow index equal to or more than 2.5 L/min/m².

Pump flow index and recovery of organ function

To further investigate the relationship between pump flow index and recovery of end-organ function, we analyzed the flow required to recover respective organ function (Fig. 2a -d, Fig. 2a: analyses for respiratory failure; Fig. 2b: analyses for hepatic failure; Fig 2c: analyses for renal failure; Fig. 2d: analyses for active infection, respectively). The 4 patients with respiratory failure and a pump flow index of 2.0 L/min/m² or less did not recover, while the 8 patients with respiratory failure and a pump flow index of greater than 2.0 L/min/m² recovered ($p < 0.01$) (Fig. 2a). For hepatic failure, the 4 patients with a pump flow index of 2.5 L/min/m² or less did not recover, while 7 out of 8 patients with a pump flow index greater than 2.5 L/min/m² recovered ($p < 0.05$). For renal failure, the 4 patients with a pump flow index of 2.8 L/min/m² or less did not recover, while the 5 patients with a pump index greater than 2.8 L/min/m² recovered ($p < 0.01$). For the patients with an active infection present, it was not as clear as with the other three organ failures. Out of 6 patients with a pump flow index less than 3.0 L/min/m², 4 did not recover, while all the 3 patients with a pump flow index of 3.0 L/min/m² or greater survived. However, this pump flow index level did not prove to be statistically significant ($p = 0.17$). The target pump flow index, necessary to recover pre-operative organ dysfunction, may differ among organs impaired; however, with a pump flow index of 3.0 L/min/m², all the patients in our study were able to overcome the pre-operative organ dysfunction. These results indicated that, to overcome pre-operative multisystem failure, a pump flow index of 3.0 L/min/m² or greater is desirable.

Comment

Patient selection for left ventricular assist system (LVAS) therapy requires identifying patients with refractory congestive failure or cardiogenic shock who are at high risk of death and who would receive a survival and symptomatic benefit with LVAS therapy. This assessment identifies a very ill patient group with considerable comorbidities (i.e., organ dysfunction); however, these patients would derive benefit from LVAS therapy [5,8,9].

Numerous studies have evaluated the impact of specific preoperative comorbid conditions on LVAS outcomes. Pennington et. al. reported on 44 patients undergoing circulatory support as a bridge to receiving a heart transplant [10]. Only white blood cell count, platelet count, and investigator experience proved to be preoperative variables that influenced the outcome. Deng et. al. reported on the outcomes of 464 patients undergoing LVAS implants using the

Novacor LVAS for advanced heart failure [11]. Respiratory failure and septicemia (fever and positive blood cultures; odds ratio [OR] = 11.18), preexisting right heart failure (OR = 3.16), and age greater than 65 years (OR = 3.01) were significant risk factors for death in a Cox proportional hazards model. In a series of 100 patients undergoing HeartMate LVAS implantation, McCarthy et. al. observed that preoperative circulatory support with ECMO and baseline serum creatinine were contributory risk factors related to death after LVAS therapy [12]. Since the risk factors previously reported were varied, there was no definitive risk factor(s), which could predict operative death after LVAS surgery. Oz et. al. developed a scale based on preoperative risk factors to predict operative mortality in a cohort of 56 patients undergoing LVAS operations [13]. Recently, they reevaluated their scale using records of 130 consecutive HeartMate VE LVAS patients. They found that preoperative renal insufficiency was no longer a risk factor for operative mortality after device insertion with the current management practices used with patients presenting for mechanical circulatory support.

Based on these observations, there is significant evidence to support that sepsis and advanced degrees of organ dysfunction, particularly renal and hepatic dysfunction, contribute to poor LVAS survival outcomes [14]. However, there are a few reasons for these difficulties as related to definitive preoperative risk factors or contraindications in mechanical circulatory support. One reason is that congestive heart failure patients who have presented for LVAS insertion always have a wide variety of comorbidities associated with their profound heart failure. The other reason is that even the sickest group of patients sometimes can recover from their multisystem failure with LVAS insertion. Our results showed that the most important point to contend with regarding LVAS patients having multiple organ dysfunctions would be luxury pump flow during the early postoperative period. A cardiac index of 2.2 L/min/m^2 is a widely used standard for low cardiac output, but this standard is low for this setting. From our results, a pump flow index of 3.0 L/min/m^2 is desirable. One should keep this value in mind when selecting devices or setting targets for postoperative management. From our data, although limited in number, Toyobo-NCVC had significantly less pump flow index than HeartMate (2.8 $\pm$ 0.4 and 3.3 $\pm$ 0.2 L/min/m^2, respectively, $P<0.05$). Large pulsatile pumps, like the HeartMate or Novacor, rather than Toyobo-NCVC, may be more suitable for this type of patients. Of course, this depends on the patient size. From our experience, the flow of Toyobo-NCVC pump is around 5 L/min. If the patient is small, like BSA less than 1.6 m^2, Toyobo-NCVC pumps might be enough to obtain a pump flow index of 3.0 L/min/m^2. During the early postoperative period, the venous pressure should be adjusted to achieve this value. When right heart failure exists, early application of a temporary right heart support may be necessary, rather than the combination of PDE III inhibitors and volume recruitment.

Our study also provides evidence that the flow index requirement may differ according to the respective organ. From our results, respiratory failure requires the least and infectious complication requires the greatest flow index. This may be interesting, but it depends greatly on the respective organ dysfunction definition. For clinical management, we think a pump flow index of 3.0 L/min/m^2 is the target for LVAS patients with pre-existing multisystem failure, even without infectious complications.

There are several limitations in our study. First, the number of the patient studied was small. Second, most of our patients received Toyobo-NCVC pumps, which are relatively small size pumps, compared with the HeartMates or Novacor pumps. If we could use the HeartMate or Novacor for most of our patients, a pump flow index of 3.0 L/min/m^2 could easily be attained. Therefore, we might find that the pump flow index is not an important risk factor. Third, definitions of respective organ dysfunction may differ with previous studies and, of course, if different definitions are applied, we might obtain different target pump flow indexes. Despite all these limitations, we believe luxury pump flow is the minimum requirement to overcome pre-existing end-organ dysfunction for LVAS recipients.

In conclusion, luxury pump flow, 3.0 L/min/m^2, is considered necessary for successful LVAS surgery on patients with pre-operative multisystem dysfunction. When treating this type of sick patient, the target venous pressure or the indication for right heart assist should be adjusted to attain a pump flow index of 3.0 L/min/m^2 or greater.

Acknowledgements: We would like to thank San Francisco Edit (www.sfedit.net) for their assistance in editing this manuscript.

References

1. Frazier OH, Macris MP, Myers TJ, Duncan JM, Radovancevic B, Parnis S, Cooley DA. Improved survival after extended bridge to cardiac transplantation. Ann Thorac Surg. 1994;57:1416-1422.
2. Arabia FA, Smith RG, Rose DS, Arzouman DA, Sethi GK, Copeland JG. Success rates of long-term circulatory assist devices used currently for bridge to transplantation. ASAIO J. 1996;42:542-546.
3. Hunt SA, Frazier OH. Mechanical circulatory support and cardiac transplantation. Circulation. 1998;97:2079-2090.
4. Rose EC, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001;345:1435-1443.
5. Norman JC, Cooley DA, Igo SR, et al. Prognostic indices for survival during postcardiotomy intra-aortic balloon pumping: methods of scoring and classification, with implications for LVAD utilization. J Thorac Cardiovasc Surg. 1977;74:709-720.
6. Nishimura M, Ohtake S, Sawa Y, Masai T, Chang JC, Kagisaki K. Ohata T. Yamaguchi T, Matsuda H. Percutaneous cardiopulmonary support system as a bridge to left ventricular assist system (LVAS) implantation: analysis of its role in the

treatment of end-stage cardiac disease. J Artif Organs. 1998;1:33-36

7. Bowen FW, Carboni AF, O'Hara ML, Pochettino A, Rosengard BR, Mon RJ, Gorman RC, Goraman JH 3rd, Acker MA. Application of "double bridge mechanical" resuscitation for profound cardiogenic shock leading to cardiac transplantation. Ann Thorac Surg. 2001;72:86-90.
8. Rao V, Oz MC, Flannery MA, Catanese KA, Argenziano M, Naka Y. Revised screening scale to predict survival after insertion of a left ventricular assist device. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:855-862.
9. Aaronson KD, Patel H, Pagani FD. Patient selection for left ventricular assist device therapy. Ann Thorac Surg. 2003;75:S29-35.
10. Pennington DG, McBride LR, Peigh PS, et al. Eight year's experience with bridging to cardiac transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;107:472-481.
11. Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, et al. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. Circulation. 2001;103:231-237.
12. McCarthy PM, Smedira NO, Vargo RL, et al. One hundred patients with the HeartMate left ventricular assist device: evolving concepts and technology. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;115:904-912.
13. Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, Weinberg AD, Thompson SM, Catanese KA, Vargo RL, McCarthy PM, Rose EA, Levin HR. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. Circulation. 1995;92(Suppl II):II-169-II-173.
14. Masai T, Sawa Y, Ohtake S, Nishida T, Nishimura M, Fukushima N, Yamaguchi T, Matsuda H. Hepatic dysfunction after left ventricular mechanical assist in patients with end-stage heart failure: role of inflammatory response and hepatic microcirculation. Ann Thorac Surg. 2002;73:549-555.

Cardiac Resurrection following Bone Marrow-derived Mononuclear Cell Transplantation during Left Ventricular Assist Device Support

Satoshi Gojo[1], Shunei Kyo[1,2], Shigeyuki Nishimura [3], Nobuyuki Komiyama [3], Nobutaka Kawai [4], Masami Bessho[4], Hiroshige Sato[1], Toshihisa Asakura[1], Motonobu Nishimura[2], Kenji Ikebuchi[5]

Abstract

Here we describe a novel therapy by the combination of mononuclear cell transplantation (MNC Tx) and a left ventricular assist device (LVAD) for severe ischemic heart failure. Significant myocardial recovery by the LVAD rarely occurs in severely failing heart. We undertook a successful MNC Tx to a patient suffered from acute myocardial infarction, which had resulted in the LVAD therapy. The heart regained good function after cell transplantation, and the LVAD was explanted 6 weeks later. These results suggest that this novel therapy could be an alternative to cardiac transplantation for severe ischemic heart failure.

The discovery of pluripotent stem cells in an adult body has opened a novel clinical research field, regenerative medicine (1). Many studies have demonstrated that bone marrow-derived progenitor cells can differentiate into caridomyocytes and endothelial cells, and they can be involved in repairing injured hearts (2). Several clinical trials of autologous bone marrow-derived mononuclear cell transplantation following acute myocardial infarction revealed the steady improvement in cardiac function (3). We report a successful myocardial recovery with MNC Tx and LVAD support following cardiogenic shock due to acute myocardial infarction.

A 61-year-old man who suffered from diabetes mellitus was transferred in shock state due to acute myocardial infarction. Emergency cardiac catheterization demonstrated the diagnosis of complete occlusion of the #7 left anterior descending artery (LAD) and 90 % stenosis of #2 right coronary artery (RCA). The culprit lesion, #7LAD, was not eligible for percutaneous coronary intervention, because the wire could not cross it. Thereafter, the shock state was worsened and percutaneous cardiopulmonary support was initiated. Despite maximum pharmacological supports, the patient lapsed into multiple organ failure. The decision was made to perform implantation of a Toyobo LVAD (Toyobo, Inc., Osaka, Japan), and simultaneously coronary artery bypass graft to the LAD and RCA with saphenous veins.

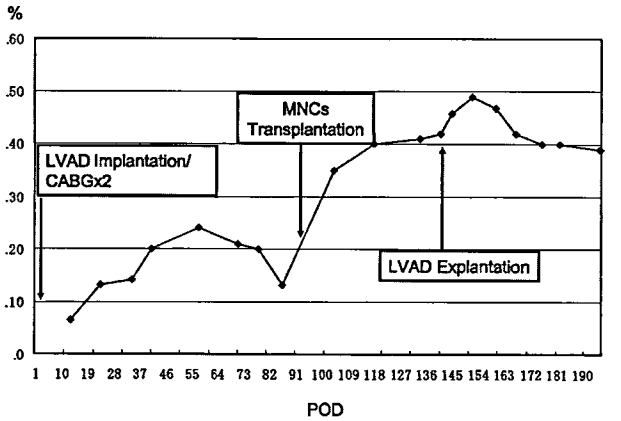


Figure 1. Left ventricular ejection fraction in transthoracic echocardiography
After LVAD implantation, the first evaluation showed 6.4% of EF. In the time course under LVAD support, EF gradually improved, but the value began decreasing 2 months later.

The status of multiple organ failure was gradually improved, but an ejection fraction (EF) by echocardiography was 13% on day 97 after LVAD implantation (Figure 1). Scintigraphy was demonstrated complete infarctions in anteroseptal and inferior walls (Figure 2). The patient was briefed in detail about MNC Tx. This clinical study had been approved by the ethics committee of the Saitama Medical School, Japan.

Bone marrow of 600 mL was aspirated under general anesthesia from both posterior ilia and enriched to the MNC fraction. MNC were implanted in the infarcted zone via the saphenous grafts to the LAD and RCA on day 99 after LVAD implantation. During the procedure, ECG was monitored and did not demonstrate any significant changes suggesting ischemic events. The possibility of microembolisms was also negative based on the stable normal val-

[1]Department of Cardiovascular Surgery, Saitama Medical Center, Japan;
[2]Department of Cardiovascular Surgery,
[3]Department of Cardiology,
[4]Department of Hematology,
[5]Department of Transfusion and Cell Therapy, Saitama Medical School, Japan
Corresponding author: Satoshi Gojo, M.D., Ph.D.
Department of Cardiovascular Surgery, Saitama Medical Center
1981 Kamoda, Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan
TEL/FAX: +81-49-228-3701
E-mail: satoshi@saitama-med.ac.jp

ues for CK-MB and Troponin-T after the procedure.

The cardiac function became gradually better with time after the cell transplantation. The LVAD was removed on day 43 after MNC Tx. The EF increased from 6.4% to 40% and remained stable using echocardiography. Analysis of LV function by scintigraphy demonstrated a sustained improvement in blood perfusion and regional EF in the apical and inferior walls, and growing thickness of the septal and inferior walls in the time course (Figures 2). The patient was discharged 58 days after explantation of the LVAD. After MNC Tx, there were no complications, including acute inflammatory response, novel infarction, malignant arrhythmias, or ectopic differentiation.

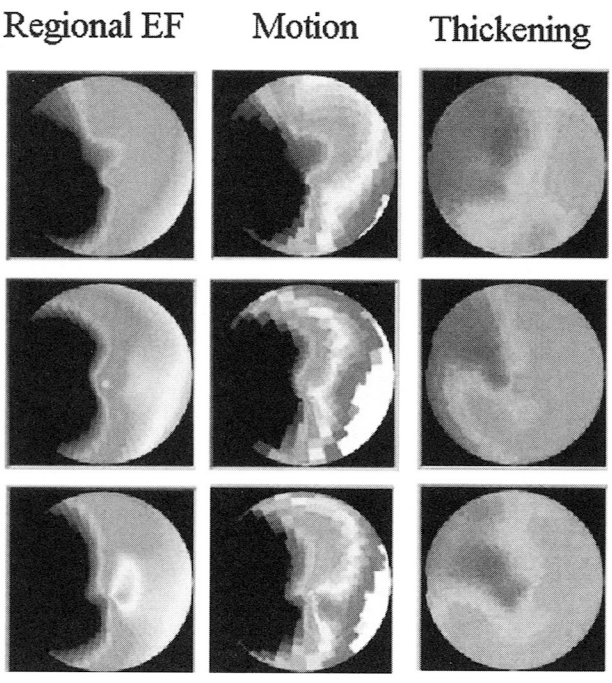


Figure 2. 99mTc-tetrofosmin gated SPECT
Upper panels: 37 days after LVAD implantation and CABG x2; middle panels: 29 days after MNC transplantation; lower panels: 25 days after LVAD explantation (57 days after MNC Tx).

Comments

Our aim was to extend the target of cell transplantation from the mild to the severe failing heart. The bottom lines were (I) a donor cell type, (II) an implantation procedure, including duration, route, and targets for cell delivery, and (III) a timing of cell transplantation following LVAD implantation. We chose bone marrow-derived MNC to contain all of the cell fractions, because (i) there is a controversy about the cell source to be grafted, (ii) nobody can deny the possibility that the enrichment procedure will cause the useful cell population to be lost based on the current experimental data, and (iii) pure dense stem cells in a site might induce an ectopic differentiation. As a grafting route, an antegrade intracoronary infusion via saphenous vein grafts was chosen in order to avoid the isolated islet- like formation of grafted cells by direct injection into the myocardium, which could not induce neogenesis of either cardiomyocytes or coronary capillaries effectively. Last important issue of the protocol was the timing of the cell transplantation after LVAD implantation. Although the LVAD improves cardiac milieu interne in early phase, long LVAD support induces ventricular atrophy so that the LVAD is a double-edged sword. We had been examining EF, LV wall thickness, and motions by echocardiography. Since the decline of EF commenced on day 72 following LVAD implantation, we judged that global effects of LVAD for cardiac recovery turned from benefits to drawbacks and performed MNC Tx on day 99 following LVAD implantation.

The structural and functional improvements in last scintigraphy, compared with that one month following MNC Tx, suggest that MNC engrafted, survived, and functioned in recipient heart. Grafted MNC release a wide array of cytokines related to regeneration process. MNC Tx might stimulate native environment to promote angiogenesis and cardiomyogenesis via the paracrine fashion in addition to vasculogenesis by MNC themselves. Many reports demonstrated that the LVAD support could induce reverse remodeling. In addition to relief of myocardium from the mechanical stretch of LVAD, the reverse remodeling of diseased heart could facilitate the engraftment, survival, and differentiation process of grafted cells. Taken together, we think that MNC Tx could fully work to repair end-stage failing heart under the resting state by LVAD. This synergy effect of MNC Tx and LVAD could be an explanation of this cardiac ressurection.

In conclusion, MNC Tx for the treatment of ischemic cardiomyopathy with LVAD led to successful recovery of the failing heart and the LVAD to be unnecessary. We believe that this combination therapy might be an alternative to cardiac transplantation in the treatment of ischemic end-stage heart failure.

Acknowledgment

This work was supported in part by a Research Grant for Cardiovascular Diseases (16C-6) from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

References

(1) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284(5411):143-147.

(2) Gojo S, Umezawa A. Plasticity of mesenchymal stem cells--regenerative medicine for diseased hearts. Hum Cell 2003; 16(1):23-30.

(3) Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet 2004; 364(9429):141-148.

Japanese multicenter clinical evaluation of the HeartMate® VE left ventricular assist system

Ryozo Omoto, MD, Shunei Kyo, MD, Motonobu Nishimura, MD, Hikaru Matsuda, MD, Goro Matsumiya, MD, Soichiro Kitamura, MD, Takeshi Nakatani, MD, Shinichi Takamoto, MD, Minoru Ono, MD, Koichi Tabayashi, MD, Ryohei Yozu, MD.

Abstract

Implantable left ventricular assist device systems (LVAS) are increasingly being used to "bridge" patients to heart transplantation due to the limited number of available donor hearts. This prospective, multicenter trial was designed to evaluate the usefulness of the HeartMate® Vented Electric (VE) LVAS as a bridge to transplant in Japan. Between November 2001 and June 2003, six patients with end-stage heart failure, NYHA class IV, were supported with the LVAS and five patients met all study protocol criteria and are included in these results. The five males with an average age of 38.6 years were supported for 2390 cumulative days (6.6 years). Average pre-implant cardiac index improved from 1.93 L/min/m^2 to a 3.79 L/min/m^2 VAD flow index at the end of clinical trial. All five patients were NYHA I or II, survived over one year, and one was discharged from the hospital. Mean LVAS support duration was 478 days (range 390 - 575 days) and four patients remain supported. One patient expired from cardiac failure and sepsis. Device-related complications included: infections (4 patients), thromboembolism (1 patient), hemolysis (2 patients) and reoperation for bleeding (2 patients). There were one case of inflow valve incompetence and two pump motor malfunctions. We conclude that the LVAS can effectively support patients as they await cardiac transplantation and offers improvement to the patient's quality of life.

Key words; implantable left ventricular assist system, multicenter clinical study, end-stage heart failure, bridge to transplantation, patient discharge program

Introduction

Implantable left ventricular assist devices have been used worldwide to assist the end-stage heart failure patients.[1-3] The HeartMate® vented electric (VE) implantable, left ventricular assist system (LVAS) (Thoratec Corp., Pleasanton, California) is widely used for bridge to transplantation and recently became the first LVAD to receive Food and Drug Administration (FDA) approval for permanent use in patients with end-stage heart failure ineligible for heart transplantation.[2,3] The recent FDA approval for permanent use was primarily based on the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) trial that compared the HeartMate VE LVAS and optimal medical therapy for patients with end-stage heart failure who were ineligible for heart transplantation. The trial demonstrated that LVAD therapy provided a clear survival benefit and improved quality of life.[4-8] According to Thoratec's voluntary registry data, more than 3,000 HeartMate devices have been implanted worldwide.[9]

In Japan, approximately 152,000 people died from heart failure in 2002. Moreover, there are more than 60 patients currently listed on the Japan Organ Transplant Network awaiting a suitable donor heart.[10] Unfortunately, due to the severe donor organ shortage, there were only 17 patients who underwent cardiac transplantation in Japan from 1997 to 2003. Among them, 11 patients required implantable or paracorporeal heart assist devices.[10] Without such devices, most patients would die prior to transplantation. Although the HeartMate VE LVAS has been widely used around the world, its safety and effectiveness inside and outside the hospital have not been evaluated in Japan. Therefore, we implemented a similar pro-

H. Matsuda, G. Matsumiya
Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan
S. Kitamura, T. Nakatani
Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center, Suita, Japan
S. Takamoto, M. Ono
Department of Cardiothoracic Surgery, University of Tokyo, Tokyo, Japan
K. Tabayashi
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Tohoku University School of Medicine, Miyagi, Japan
R. Yozu
Department of Cardiovascular Surgery, Keio University Hospital, Tokyo, Japan

R. Omoto (corresponding author), S. Kyo, M. Nishimura
Department of Surgery, Saitama Medical School
38 Morohongo, Moroyama-machi Iruma-gun, Saitama, 350-0495, Japan
Tel. +81-49-276-1562; Fax. +81-49-276-2062
e-mail: eikyo501@saitama-med.ac.jp

tocol to the United States bridge to transplant study, used for FDA approval, to demonstrate that the HeartMate VE device also works for the Japanese patients.

Materials and Methods:

Device

The HeartMate VE LVAS (Fig. 1) is electrically powered and consists of an implanted blood pump, external system controller, and external power supply components. The system utilizes a pusher-plate blood pump that is capable of providing a stroke volume of 83 ml and generating pulsatile blood flow up to 10 L/min. The pump consists of rigid titanium housing divided in half by a flexible diaphragm. One half functions as the blood chamber, while the opposite half contains a motor that provides the force to move the diaphragm and to eject blood from the pump. The blood-contacting surfaces of the pump chamber and its conduits are textured to promote the formation of a biologic neointima lining that markedly reduces the thrombogenicity of the device. As a result of this surface and the use of tissue valves, an antiplatelet regimen consisting of 81mg aspirin has been used for most patients. A percutaneous lead connects the pump to the system controller, which powers the pump and continuously monitors and reports on system function. Power is provided to the system by either a pair of wearable, rechargeable batteries or by connection to a power based unit.

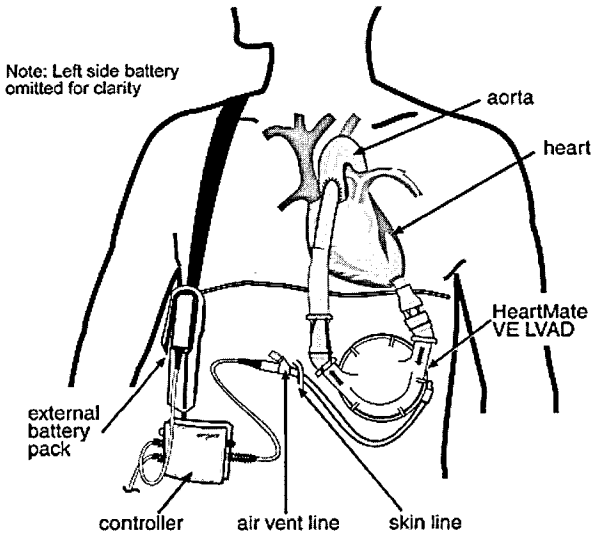


Fig. 1 The HeartMate Vented Electric (VE) left ventricular assist system. The blood pump is situated in the left upper quadrant of the abdomen with a percutaneous lead exiting from the right lateral side. The patient wears a system controller on a belt and a pair of batteries in a shoulder harness.

Participating Trial Centers

Six Japanese leading cardiovascular surgery centers participated in this study by contracting with Nipro Corporation, the exclusive distributor of HeartMate® VE LVAS in Japan. The six centers (listed in alphabetical order) include Keio University Hospital, National Cardiovascular Center, Osaka University Hospital, Saitama Medical School Hospital, Tohoku University Hospital, and Tokyo University Hospital. This study was carried out under the Good Clinical Practice Guidelines. Informed consent was obtained prior to study participation and each study site obtained its own institutional review board approval prior to study initiation.

Study Design

The US FDA approved the safety and effectiveness of the HeartMate VE LVAS as a bridge to cardiac transplantation in 1998. This Japanese trial also investigates the safety and effectiveness of the HeartMate device for inside and outside the hospital using a similar protocol to the US study. However, patients in this study were excluded from evaluation if they required support with another circulatory support device after HeartMate LVAS implantation.

The Japanese study is a multicenter, prospective, clinical trial conducted according to a common protocol. All subjects were monitored for VAD flow and adverse events, including any deaths, device malfunctions, or failures, throughout the duration of the study. Study interval was one year and all patients were followed to transplantation or one year, whichever occurred first. This trial required that patients remain hospitalized for the first six months (phase I) and then patients were eligible for discharge from the hospital (phase II). Prior to hospital discharge, the patient and at least one companion were required to learn device operation and appropriate emergency response for the HeartMate LVAS. Once proficiency was demonstrated, the patient was allowed to take three excursions daily and then at least three overnight stays away from the hospital. The investigator would then determine if the patient could safely be discharged to an outpatient residence within one-hour distance from the hospital.

Patient Selection

Trial entry criteria included patients eligible for cardiac transplantation and basically listed on the Japan Organ Transplant Network. Eligible patients were older than 15 years with a body surface area greater than 1.5m2, and New York Heart Association (NYHA) functional class IV symptoms with no response to maximal pharmacological treatment such as digitalis, diuretics, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, nitrates, or beta-blockers. Moreover, the inclusion criteria included at least one of the following: 1) systolic pressure less than 80 mmHg, or a cardiac index less than 2.0 L/min/m^2 with pulmonary capillary wedge pressure greater than 20 mmHg, 2) dependence on cathecholamines, such as Dobutamine, Dopamine, Epinephrine, Norepinephrine, and/or PDE III inhibitor, or 3) dependence either on intra-aortic balloon pumping, percutaneous cardiopulmonary support, and/or Japanese domestic left ventricular assist device. The exclusion criteria for this trial are shown in table 1.

Table 1. Exclusion criteria for VE LVAS clinical trial in Japan

Exclusion Criteria
1. Severe infection.
2. Irreversible multi-organ failure
3. Pregnancy
4. Severe chronic obstructive pulmonary disease
5. Pulmonary embolism within 30 days
6. Severe pulmonary hypertension
7. Cardiac operation within 2 weeks
8. Severe hepatic diseases
9. Severe central nervous disturbances
10. Non-treatable abdominal aneurysm
11. Severe peripheral vascular diseases
12. Malignant diseases, such as sever bleeding, chronic renal dysfunction, and/or cancer
13. Significant obesity
14. Alcoholic or drug addict
15. Psychoneurotic disorder history, and unable to follow or impossible to understand the protocol
16. Any other contraindications to cardiac transplantation

Data Acquired

To observe the effectiveness of the HeartMate® VE LVAS, pump parameters were recorded daily for the first 30 days and then monthly. Patient's clinical parameters including NYHA classification were evaluated at the same time intervals. Hemodynamic parameters such as cardiac output, pulmonary artery wedge pressure (PCWP), central venous pressure (CVP), and pulmonary arterial pressure (PAP) were recorded daily until extubation. In addition, blood gases were measured daily until extubation.

Blood analysis [white blood cell count, red cell count, platelet count, hematocrit, hemoglobin, creatinine, blood urea nitrogen (BUN), glutamic-pyruvic transaminase (GPT), lactate dehydrogenase (LDH), creatine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH), total bilirubin, AST (SGOT), ALT (SGPT), partial thromboplastin time (PTT), prothrombin time (PT) and plasma free hemoglobin] were measured to monitor end-organ function and hemolysis per the adverse event definitions. All abnormal lab values were reviewed to determine if they met any adverse event definitions.

Adverse Events

Safety was evaluated by collecting data for all adverse events that occurred while patients were enrolled in the study. Adverse events were collected for both in-hospital and out-of-hospital use and included device malfunctions and failures. This paper describes only those adverse events considered to be device-related. Infections were considered device related when no infection was identified preoperatively. Bleeding from the connection sites or from the prosthetic graft of HeartMate® VE LVAS was considered a device related adverse event. Thromboembolism is device related when there was a thrombus in the blood pump. Any hemolysis after three days of device implantation is considered a device related adverse event. Furthermore, device malfunction was defined as any instance in which any component of the system failed to perform in the intended manner. Finally, device failure was defined as the inability of the VE LVAS, including its backup components, to maintain life support of the patient.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed by the STATA software package (Stata Corporation, College Station, TX). All data is expressed as mean +/- SD. The changes before and after LVAS implantation were evaluated by paired t-test.

Results

Baseline characteristics

A total of six patients were enrolled from November 2001 to June 2003. One patient required a right ventricular assist device in addition to the HeartMate VE LVAS, and could not be weaned from the device. This patient expired 25 days after implantation due to the multi-organ failure and is excluded from further analysis. The remaining five patients ranged in age from 21 to 50 years, had an average body surface area of 1.63 ± 0.11 m^2. All patients were diagnosed with dilated cardiomyopathy and had compromised hemodynamics with dependence on intravenous inotropes (Table 2). Two of the five patients had a multi-organ failure (renal and respiratory failures, hepatic and respiratory failures, respectively), and two additional patients had a hepatic failure prior to VAD implantation.

Effectiveness of the LVAS support

All five patients survived over one year and were supported for 2390 cumulative days (6.6 years). Mean LVAS support duration was 478 days (range 390 - 575 days) and four patients remain on LVAS support as of June 2003 (Table 3). One patient expired from cardiac failure and sepsis after LVAS removal on postoperative day 390 for a fungal infection on the pump's outflow graft that resulted in a cerebral infarction.

Average pump index for each subject was greater than 2.0 L/min/m^2 throughout the study. Pump index was consistently greater than 2.0 L/min/m^2 in four of the five patients. One patient initially experienced dehydration related to poor appetite, which decreased the total circulating volume and resulted in a cardiac index less than 2.0 L/min/m^2. Once this patient regained an appetite, the pump index increased over 2.0L/min/m^2. Average pump index (3.79 ± 0.79 L/min/m^2) at the end of the study was approximately twice that of pre-implant cardiac index (1.93 ± 0.31 L/min/m^2) ($p=0.0043$). Therefore, the pump was judged to be effective in restoring circulatory support.

Major hematological values stabilized after device implantation and supported device effectiveness (Table 4). In addition, renal and hepatic values either stabilized or improved after LVAS implantation (Table 5). Only two patients experienced transient

Table 2. Patient demographics at baseline

Patient Number	Gender	Diagnosis	Age	BSA(m2)	Blood Pressure (mmHg) Systole/diastole	Cardiac Index (L/min/m2)	Left Ventricular End-diastolic Diameter(mm)	NYHA Class
1	Male	DCM	30	1.50	85/55	1.6	80	IV
2	Male	DCM, MR	21	1.61	78/64	1.7	72	IV
3	Male	DCM	48	1.56	78/56	1.9	84	IV
4	Male	DCM	44	1.70	96/64	2.4	78	IV
5	Male	DCM	50	1.77	80/34	2.03	72	IV
Mean ± S.D.	N/A	N/A	38.6 ± 12.6	1.63 ± 0.11	83.4 ± 7.6 / 54.6 ± 12.3	1.93 ± 0.31	77.2 ± 5.2	IV

DCM : Dilated Cardiomyopathy, MR : Mitral Valve Regurgitation, BSA: Body Surface Area
SD: Standard Deviation

Table 3. Support duration and outcome for each patient (as of June 2003)

Patient Number	Support Duration (days)			Outcome*
	Electric	Pneumatic	Total	
1	397	178	575	On-going
2	390	-	390	Explanted and expired
3	550	-	550	On-going
4	445	-	445	On-going
5	388	42	430	On-going
Mean ± S.D.	434.0 ± 68.9	110.0 ± 96.2	478.0 ± 80.2	-

* at the end of Phase II study (12 months)

Table 4. Hematological data

		Baseline	Final value	P value*
Hemoglobin	(g/dl)	12.3 ± 3.2	11.0 ± 2.2	0.4478
Hematocrit	(%)	36.2 ± 9.0	34.6 ± 6.4	0.7302
WBC	(103/mm3)	7.8 ± 1.2	9.0 ± 3.4	0.4447
Platelet count	(103/mm3)	214 ± 137	207 ± 58	0.9112
APTT	(sec)	84.9 ± 86.7	43.7 ± 7.3	0.3188
PFHb	(mg/dl)	9.6 ± 10.5	10.8 ± 6.9	0.8043

Data are expressed by mean ± sd.
Final value; at the end of Phase II Study
WBC, White blood cell; APTT; Activated partial thromboplastin time, PFHb, Plasma free hemoglobin
* paired t-test

Table 5. Hepatic and renal function data

		Baseline	Final value	P value*
Total bilirubin	(mg/dl)	1.76 ± 0.87	0.74 ± 0.35	0.0844
GOT	(IU/l)	22.6 ± 10.6	24.8 ± 12.3	0.7724
GPT	(IU/l)	16.6 ± 7.2	13.4 ± 5.7	0.3977
BUN	(mg/dl)	20.6 ± 7.8	21.6 ± 18.3	0.9162
Creatinine	(mg/dl)	0.94 ± 0.30	1.02 ± 0.23	0.6038

Data are expressed by mean ± sd.
Final value; at the end of Phase II Study
GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT; glutamic pyruvic transaminase, BUN, blood urea nitrogen
* paired t-test

hemolysis postoperatively.

All five patients demonstrated improvement to NYHA class I or II from a baseline NHYA class IV. One patient was discharged from the hospital after 376 days of LVAS support. However, a device malfunction occurred 12 days after discharge and the patient was readmitted without any adverse effects and supported pneumatically using a backup component.

Safety of the LVAS system

A total of 24 device malfunctions were observed in the five patients, of which, 21 were related to external components and three were implantable components (Table 6). One of three malfunctions of implantable system components were inflow valve incompetence due to a leaflet deterioration and/or a torn cusp of the valve, and other two were motor malfunctions.

In the Phase I study, four patients experienced minor external device malfunctions that included a power base unit, system controller, system monitor, y-connector and battery, but they were resolved completely by the device exchange. The more serious device malfunction was related to inflow valve regurgitation, which led to development of severe cardiac failure. Therefore, the inflow valve conduit was changed and the cardiac failure disappeared immediately.

In the Phase II study, there were three cases of device malfunction. One patient experienced a motor malfunction 397 days after implantation but successfully supported with a pneumatic device. Additionally, device motor trouble occurred 388 days after pump implantation in other patient and then pneumatic driver was used as a backup. Approximately three weeks later of pneumatic support, Stroke Volume Limiter (SVL), which is one component of the driver, was broken, resulting in thromboembolism episode. The patient experienced left hemiplegia. However, patient activity improved dramatically by the rehabilitation. In another patient, a fungus infection located in the outflow graft of the device resulted the cerebral infarction. The device was removed on postoperative day 390 and the patient ultimately expired due to cardiac failure and sepsis.

Overall, there were eight cases of infection in four patients after device implantation: 5 driveline, 1 systemic and 2 wound infections. A total of seven reoperations after the device implantation, were reported. Five of the seven were due to bleeding immediately after LVAS implantation. Reoperation was required in one patient to change the inflow valve conduit due to the inflow valve regurgitation 203 days after LVAS implantation and one pump was explanted due to the fungus infection observed in the outflow graft.

Discussion

Left ventricular assist devices have dramatically altered the treatment strategy for heart failure patients awaiting heart transplantation.[11] Our primary study purpose was to demonstrate the usefulness of the HeartMate® VE LVAS as a bridge to cardiac transplantation. However, during this study, no LVAS patient underwent heart transplantation due to the severe donor shortage in Japan. Therefore, all patients were supported with the LVAS for more than one year. Frazier and associates reported that the mean support duration in the US bridge to transplant study was 105.5 days.[12] In addition, the randomized REMATCH study, which assessed the utility of the LVAS as a permanent form of circulatory support, reported a median LVAS duration of 408 days.[4] As of December 2003, 17 patients have undergone heart transplantation in Japan, of which 11 required mechanical assistance for a mean support duration of 428 days before heart transplantation.[10] Furthermore, the mean support duration reported at the conclusion of this study was 478 days (1 expired, 4 ongoing). Therefore these support durations would be sufficient for use of the HeartMate device as a bridge to transplant or the destination therapy in Japan.

The HeartMate VE LVAS also demonstrated effectiveness in stabilizing hemodynamics and maintaining end-organ function with an average pump index for each patient greater than 2.0 L/min/m^2. All renal and hepatic parameters were consistently maintained within normal limits for the LVAS-supported period and thus, our experience indicated that LVAD placement is mandatory to preserve end-organ function and to avoid worsening renal and hepatic function induced by the severe cardiac failure.

Infectious complications were difficult to compare to the litera-

Table 6. Summary of device malfunctions observed in the clinical study

Malfunctions	patients	events	Range prior to malfunction (days)
External components			
Power Base Unit and Cable	2	2	136 – 376
System Controller	3	5	154 – 375
System Monitor	1	1	0
Battery	2	3	61 – 69
Y-connector	2	5	133 – 468
Stroke Volume Limiter	2	5	23 – 168
Internal components			
Pump motor	2	2	388 – 399
Inflow valve	1	1	178
Total	–	24	–

ture because no uniformity for reporting these data exists. Reported infection rates range from approximately 20% to 75%, although not all of the infection were device related.[13-15] Four (80%) of the five patients in this study had device-related infections. This data indicated that the incidence of device-related infection was relatively high, and infection control and management during LVAS support was not easy. However, the VE underwent modification that includes a smaller more flexible driveline and stabilization belt to secure the driveline. These improvements along with better timing of device implantation, might decrease infection rates in the future.[16,17]

There were no thromboembolic complications during electrical LVAS support with use of only antiplatelet agents. However, one patient, switched to pneumatic support experienced a thromboembolic complication due to the device malfunction related to SVL. Consequently, a more durable SVL has been developed and introduced.

Other device malfunctions occurred in this study including one case of inflow valve incompetence. Subsequent design modifications have been made to the HeartMate VE LVAS to enhance device reliability and durability. A new inflow valve assembly designed to reduce valve failures and other modifications were recently approved by the FDA and introduced to the market. In addition, Poirier recommends that to avoid inflow valve stress, care must be taken to maintain low arterial pressure.[18] We believe that the incidence of valve regurgitation would decrease by the careful patient managements and the new inflow valve.

Fortunately, devices malfunctions in this study were not associated with catastrophic outcomes. Others have also demonstrated that device failures could typically be compensated or resolved with device replacement with a satisfactory degree of success.[19] We consider a patient education program, focused on system operating training and emergency response procedure, as extremely important in Japan. The patient discharged from the hospital faced a device malfunction and successfully returned to the hospital owing to the adequate training. Furthermore, although device malfunctions may occur, the targeted patients for this device suffer from the advanced end-stage heart failure. Therefore, the benefits associated with this device are considered to be far greater than the potential risks.

Despite these complications, all patients demonstrated improvement in functional capacity to NYHA I or II during LVAS support. Therefore, the LVAS produced a significant improvement in the functional capacity and the quality of these patients' lives. In our study protocol, hospital discharge was prohibited for the first six months despite fairly good physical and mental condition in all subjects. It is generally believed that patients supported with LVADs can be discharged within 18 and 77 days post-implantation.[20] Thus, once patients in Japan are no longer restricted by study protocols, they can be discharged from the hospital after recovery from LVAS implantation, providing additional quality of life benefits.

Efficacy was demonstrated by our study, in which the device provided adequate hemodynamic support and improved NYHA functional class of the patients for periods more than one year with minor device malfunctions observed. However, further studies are needed in Japan to assess safety and effectiveness of this device with a larger patient population.

Conclusion

The mean support duration of LVAS support in our study was longer than the US REMATCH study or the average duration of LVAS support of 11 patients in Japan prior to undergoing cardiac transplantation. Furthermore, considering the improvement of patient's quality of life and severe donor organ shortage, we believe that the HeartMate® VE LVAS is effective therapy for the end-stage heart failure patients in Japan as well as worldwide countries.

References

1. Portner PM, Jansen PG, Oyer PE, Wheeldon DR, Ramasamy N. Improved outcomes with an implantable left ventricular assist system: a multicenter study. Ann Thorac Surg 2001;71(1):205-209
2. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. N Engl J Med 1998;339:1522-1533
3. Poirier VL. LVADs--a new era in patient care. J Cardiovasc Manag. 2000;11(2):26-34
4. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) study group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001;345(20):1435-1443
5. Richenbacher WE, Naka Y, Raines EP, Frazier OH, Couper GS, Pagani FD, Damme L, VanMeter CH, Magovern GJ Jr, Gupta L, Seemuth SC, Weinberg AD, Long JW;REMATCH Investigators. Surgical management of patients in the REMATCH trial. Ann Thorac Surg 2003;75(6 Suppl):S86-92
6. Boehmer JP. Device therapy for heart failure. Am J Cardiol 2003 20;91(6A):53D-59D
7. Hunt SA. Comment—the REMATCH trial: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. J Card Fail 2002;8(2):59-60
8. SLACK Incorporated. LVADs become destination therapy on the heels of REMATCH results. Today in Cardiology. 5,2002
9. Thoratec Corp. HeartMate® LVAS Worldwide Registry October 2003 http://www.thoratec.com/medical-professionals/clinical_results.htm
10. Japan Organ Transplant Network. Newsletter. 7, 2003 (in Japanese)

11. Grady KL, Meyer PM, Dressler D, White-Williams C, Kaan A, Mattea A, Ormaza S, Chillcott S, Loo A, Todd B, Costanzo MR, Piccione W. Change in quality of life from after left ventricular assist device implantation to after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2003;22(11):1254-1267
12. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, Poirier VL, Dasse KA; HeartMate® LVAS Investigators. Left Ventricular Assist System. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate® vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122(6):1186-1195
13. Portner PM, Oyer PE, Pennington DG, Baumgartner WA, Griffith BP, Frist WR, Magilligan DJ Jr, Noon GP, Ramasamy N, Miller PJ, Jassawalla JS. Implantable electrical left ventricular assist system: bridge to transplantation and the future. Ann Thorac Surg 1989;47(1):142-150
14. Pennington DG, McBride LR, Kanter KR, Miller LW, Ruzevich SA, Naunheim K, Swartz MT, Termuhlen D. Bridging to heart transplantation with circulatory support devices. J Heart Transplant 1989;8(2):116-123
15. Didisheim P, Olsen DB, Farrar DJ, Portner PM, Griffith BP, Pennington DG, Joist JH, Schoen FJ, Gristina AG, Anderson JM. Infections and thromboembolism with implantable cardiovascular devices. ASAIO 1989;35(1):54-70
16. Argenziano M, Catanese KA, Moazami N, Gardocki MT, Weinberg AD, Clavenna MW, Rose EA, Scully BE, Levin HR, Oz MC. The influence of infection on survival and successful transplantation in patients with left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant 1997;16(8):822-831
17. Arusoglu L, Koerfer R, Tenderich G, Alexander WA, El-Banayosy A. A novel method to reduce device-related infections in patients supported with the HeartMate® device. Ann Thorac Surg 1999;68(5):1875-1877
18. Poirier VL. Inflow valve incompetence. J Cong Heart Fail & Circ Support 2001;2(1):23-25
19. Morales DL, Catanese KA, Helman DN, Williams MR, Weinberg A, Goldstein DJ, Rose EA, Oz MC. Six-year experience of caring for forty-four patients with a left ventricular assist device at home: safe, economical, necessary. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119(2):251-259.
20. Grady KL, Meyer PM, Mattea A, Dressler D, Ormaza S, White-Williams C, Chillcott S, Kaan A, Loo A, Todd B, Klemme A, Piccione W, Costanzo MR. Change in quality of life from before to after discharge following left ventricular assist device implantation. J Heart Lung Transplant 2003;22(3):322-333

LVAS装着術周術期におけるPDE Ⅲ阻害薬の有効性に関する検討

西村　隆，今中　和人，朝倉　利久，石川　雅透，阿部　馨子，
枡岡　歩，三浦　純男，岩崎　美佳，加藤　木利行，許　俊鋭

はじめに

近年，内科的治療抵抗性の末期的心不全に対して左室補助人工心臓（LVAS）の装着が良好な成績を上げつつある．しかしながら，このような疾患群のうちLVAS装着後約15～30％に右心不全を併発し，心不全死を来たすか少なくとも右心バイパス（RVAS）の装着を要することが報告されている.[1] RVASやRVAS-ECMOはLVAS装着後右心不全に対する非常に有効な治療法であり，当科においてもその有効性につき報告してきた.[2] しかしながら，血栓症や出血等の合併症により失う症例も多く，その適応については慎重である必要がある．これに対し当科では1996年9月よりPDE Ⅲ阻害薬をLVAS装着時から用いて右心不全の軽減に努めている．今回，その成績および著効した症例につき報告する．

LVAS装着術周術期にPDE Ⅲ阻害薬を用いた成績

1996年9月から2006年9月までの11年間に当院にて重症心不全に対してLVASを装着した66例を対象とした．対象患者の年齢は6歳から65歳で，基礎疾患は拡張型心筋症39例，急性心筋梗塞及び虚血性心筋症13例，劇症型心筋炎7例，その他7例であった．使用した補助人工心臓はTOYOBO型LVAS 57例（LA脱血3例，LV脱血54例），HeartMate-IP 4例，HeartMate-VE 1例，EVAHEART 4例であった．

LVAS装着症例全例において体外循環離脱時からPDE Ⅲ阻害薬を用いており，用いたPDE Ⅲ阻害薬はmilrinone24例olprinone42例であった．体外循環離脱困難症例に対してはPDE Ⅲ阻害薬の増量を含む最大限の薬物療法を行い，それでも右心不全が残存する症例にはRVAS装着することとした．体外循環離脱時における投与量はmilrinoneで0.53 ± 0.11 μ g/ml/min，olprinoneで0.34 ± 0.11 μ g/ml/minであり，術後投与期間は平均22日間であった．

LVAS装着66例の手術死亡率（30日以内死亡）は15%（10例）で，その死亡原因のうち右心不全を含む心不全死は8%（5例），脳梗塞2例，出血1例，呼吸不全1例，感染1例であった．また，LVAS装着時に右心不全のためRVAS装着を要した症例は6例（9%）で，そのうち3例はPDE Ⅲ阻害薬を含む薬物療法により右心機能が改善し，RVASを離脱しえた．

PDE Ⅲ阻害薬が著効した症例

LVAS装着時に強度の右心不全が残存してもPDE Ⅲ阻害薬の投与を行いつつLVASのみで管理しえた症例も認められた．症例は31歳女性で，生来健康であったが，38度の発熱および全身倦怠感が出現し近医受診したところ感冒と診断され経過観察されていた．3日後に失神発作が出現し，救急病院に搬送され，心電図にて心室頻拍と診断され循環器内科に入院となった．心臓カテーテル検査にて冠動脈病変なく，劇症型心筋炎と診断された．以後，血行動態悪化し，PCPSおよびIABP装着となったが，6日の補助を行っても離脱不能であったためLVAS装着を行った．PCPS装着中より心室細動が持続しており，LVAS装着後の電気的除細動，抗不整脈薬にても効果なく，右心の収縮は全く認めなかった．体外循環離脱時よりPDE Ⅲ阻害薬を用い，肺動脈圧は24/18mmHg中心静脈圧は19mmHgでLVAS流量は3.6L/minを維持しえた．術後も心室細動は持続しているが，図1に示すごとく循環動態は安定しており，術後4日目に抜管しえた．5日目にPDE Ⅲ阻害薬を中止したが，以後右心不全の出現なく，術後3週間目に電気的除細動によって洞調律に復した．現在は歩行等のリハビリテーションを行い，心移植待機中である．

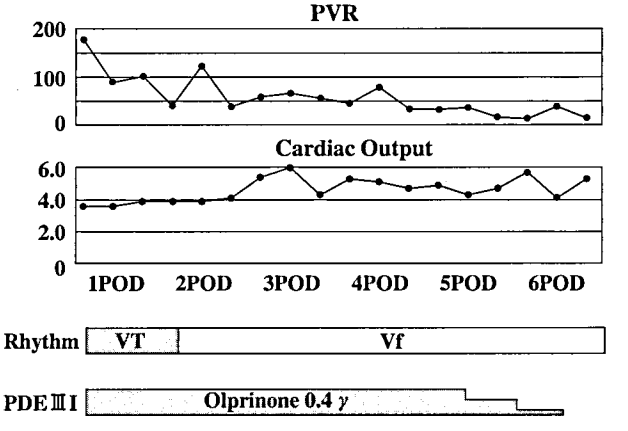


図1．術後PDE Ⅲ阻害薬投与量および血行動態の推移

埼玉医科大学　心臓血管外科

おわりに

LVAS装着時の右心不全の発生機序としては①機械的補助にマスクされていた両心不全，②長期左心不全による肺血管抵抗の増大，③術中輸液による中心静脈圧の過度の増加，④LVAS駆動による循環改善の結果としての静脈環流量の増加等が考えられている．これらいずれの機序に対しても，右室に対するinotropic作用および肺血管抵抗の低下効果を併せ持つPDE Ⅲ阻害薬は極めて有効である．末期的心不全症例においては，PDE Ⅲ阻害薬をLVAS装着時より用いることによって，右心不全を軽減させて成績を向上させうると考えられる．

文　献

1) Nicholas C et.al.: Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. J Heart Lung Transplant 25:1-6,2006

2) Gojo S et.al.: Successful LVAS and RVAS-ECMO support in a patient with fulminant myocarditis who failed to recover from ventricular fibrillation with PCPS and IABP. J Thorac Cardiovasc Surg 126:885-6,2003

筋ジストロフィーに合併した心不全心に対する外科手術のかかわり

磯村　正，星野　丈二，深田　靖久，古川　貢之，井上　有方

はじめに

重症心不全で内科的にコントロールが困難な疾患に拡張型心筋症がある．多くの場合原因不明とされるが遺伝子の関与も原因の一つとして上げられる．また，筋ジストロフィーでは骨格筋障害が進行するが，生命予後危険因子として拡張型心筋症が挙げられる．遺伝子の関与としてジストロフィン遺伝子の異常が筋ジストロフィーを起こすことが示されており[1,2]，ジストロフィンおよびその関連蛋白の異常に伴うの心筋疾患が筋ジストロフィーに発症することが示されている[3,4,5]．また，心筋障害の大きな部位は左室後側壁に高頻度に発生するとされ[6]，拡張型心筋症を合併した筋ジストロフィーで左室形成術を含めた外科手術が効果的であることが考えられる．これまでに経験した筋ジストロフィーに合併した心筋症で開心術のかかわりについて報告する．

対象と方法

2003年から2007年に当センターで経験した6例の筋ジストロフィーを対象とした．全例男性で，初診時年齢は30～63歳で，Becker 型5例，Duchenne型1例であった．外来時心エコー検査を施行し，必要に応じて入院精査をおこなった．拡張型心筋症の手術適応として，内科的な心不全治療にもかかわらず左室径が75ｍｍ以上のものでは左室形成術を，MR2度以上で内科的治療が困難になりつつあるものでは僧帽弁形成術としている．6例中2例が経過中あるいは入院時に手術適応として手術を施行した．

術前検査は心エコーのほかにシネMRI，心筋シンチ，カテーテル検査を施行した．心エコーでは通常のエコー以外に左室の壁運動，収縮能を正確に見るためにspeckle tracking echoを施行した．手術は筋ジストロフィーに合併する左室障害では後側壁の障害が強く左室部分切除の適応である．通常の体外循環下に障害部位の乳頭筋間の心筋を切除し，両側乳頭筋をside-by-sideに縫合した後，左室切開部を２層に縫合閉鎖する．この際，macro-reentryによるVT予防に切開線下端から僧帽弁後尖弁輪にかけcryoablationを施行する．僧帽弁形成の場合には左室形成に先立ち，右側左房から僧帽弁に到達し，計測値より2-undersized ringを用い弁輪形成を行う[7]．

術後はICUで集中治療を行い，術後心エコー，カテーテル検査を施行し，退院後は六ヵ月ごとの外来フォローをおこなった．

結　果

初診時の心エコーでの計測値は表1のとおりで，症例５は内科的心不全コントロールがつかず緊急搬送された．手術は症例4，症例5に施行した．症例4の経過は表2に示すごとくで，経過中に左室機能の低下，MRの増強を認め，内科的治療にもかかわらずBNPの増悪を認め手術適応とした．術前のカテーテル検査ではPA56/26/39mmHg, Pcw27mmHg, EDVI197ml/m²,ESVI120ml/m²であった．手術は26ｍｍCarpentir-Edwards physio ringを用いての僧帽弁形成術，左室後側壁切除，両側乳頭筋縫合の改良型Batista手術を施行し，左室心外膜に心筋電極を植え込んだが，体外循環後のエコーでdys-synchronyなくCRTは挿入しなかった．術後は順調に経過し，呼吸機能や心不全の遷延もなく第17病日に術後のカテーテル検査を施行し退院となった．術後検査ではPA36/20/28ｍｍHg, pcw18mmHg, EDVI134ml/m², ESVI101ml/m²と改善した．術後エコーでのフォローでは表2のごとくで2年の経過で心不全の再発なくBNPの改善を認めている．

表1　初診時の心エコー所見

			Dd(mm)	Ds(mm)	EF(%)	Mr	PA(mmHg)
1	54M	Becker	68	60	28	Ⅱ	39
2	30M	Duchenne	35	29	38	－	25
3	36M	Becker	55	43	45	－	17
4	42M	Becker	64	55	29	－	33
5	32M	Becker	70	63	16	Ⅲ	60
6	63M	Becker	50	42	19	－	－

表2　初診時の心エコー所見

	Dd(mm)	Ds(mm)	EF(%)	Mr	PA (mmHg)	BNP (ng/ml)
2003.12.29	65	55	33	－	33	
2005.2.4	62	55	25	Ⅱ～Ⅲ	53	71
2005.4.11	66	57	22	Ⅲ*	38	281
2005.7.25手術				－		
2005.9.5	62	52	29	－	23	115
2006.1.16	53	44	36	－	31	101
2006.9.8	58	52	30	－	－	
2007.4.20	59	52	31	－	22	71

葉山ハートセンター
心臓血管外科

表3　症例5の術前、術後エコー

	Dd (mm)	Ds(mm)	EF(%)	Mr	PA (mmHG)	BNP (ng/ml)
2006.9.21	70	63	16	Ⅲ°	60	1360
2006.9.29 手術						
2007.1.9	61	55	35	−	37	417
2007.4.19	64	59	28	−	22	272
2007.10.26	61	53	36	−	−	157

図1a

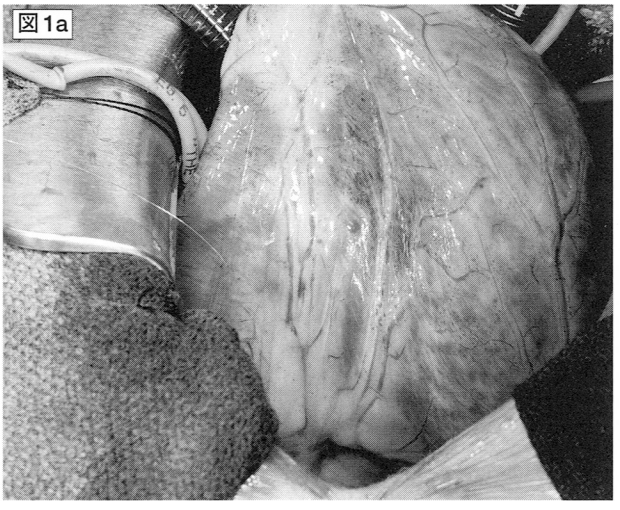


図1 a症例5．の肉眼所見：左室後側壁，ことに両側乳頭筋間の白色調変化が強い．

図1b

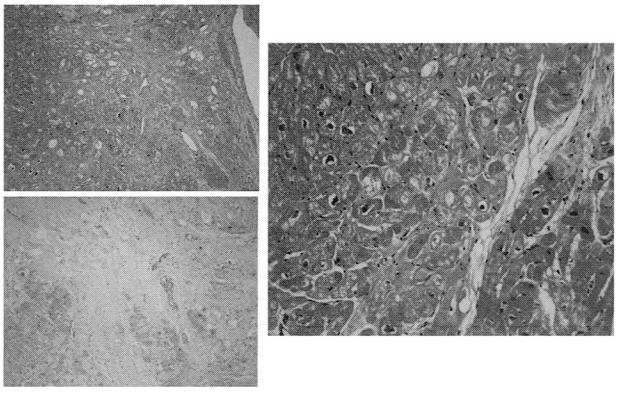


図1 b　同症例の病理学的所見.心筋細胞には書くの大小不同が目立ち，心筋細胞の脱落，高度の線維化を認める．

症例5の経過は表3のごとくで，内科的心不全のコントロールが困難となり，IABP挿入下に緊急搬送された．緊急入院時肝障害が著明で，ALT1378,AST1350といづれも1000Uをこえ，IABP挿入のまま内科的治療を続け，入院後1入院後1週間目に準緊急手術を施行した．術前のカテーテル検査ではPA71/42/52 mm Hg, pcw37mmHg, CI2.08Lmin/m^2であった．手術は26 mmのCEPリングによる僧帽弁形成術，32 mm CE-MCリングによる三尖弁形成術を行い，改良型Batista手術（後側壁切除術）を施行した．術中肉眼所見，組織所見は図1.a,bのごとくであり，後側壁の信金の脱落，線維化を認めた．術後呼吸器合併症なく，第1病日にIABP抜去，第7病日にカテコールアミンを離脱し，第21病日目に術後カテーテル検査を施行し，退院となった．術後検査ではPA58/25/38 mm Hg, pcw34mmHg, CI2.7L/m^2で，退院後の経過は内科的な外来通院加療にて心不全の再発なく，経時的にBNPの改善を認めている．

他の4症例は外来観察中であるが手術適応はなく，内科的加療中である．

考　案

拡張型心筋症に対する非移植手術は1990年代頃から報告され始め，種々の術式が報告され，改良され，手術成績，遠隔成績の向上を認めている．

左室形成術としてBatistaら[8]やDorら[9]による種々の心臓移植に変りうる自己心温存術式が報告され，重症心不全心に対する左室形成術が世界的に注目されてきている．

Batista手術は拡大した心室の後側壁を切除し，左室径を縮小することにより，心室の収縮力を回復させることを期待した術式である．しかしながら早期死亡率，心不全の改善が心移植に比べ高率であるとする報告[10]もあり，いまだその長期予後は不明である．著者は非虚血性拡張型心筋症では左室壁の性状が症例により異なることに早期に注目し，Batista 手術のみを行っていた初期例に比べ，後側壁の性状が前壁中隔側の性状に比べ不良なものをBatista手術の選択とすることにより，有意に手術成績が好転することを報告し[11]，手術法を選択した54例で93％の生存退院が得られることを示した．一方，虚血性心筋症にたいし，Dor らはすでに8年での遠隔成績は心臓移植と遜色ないとし移植に変りうる治療法と報告している[2]．しかしながらこれらの虚血性，非虚血性心筋症の手術の中では筋ジストロフィーに合併した報告はない．筋ジストロフィーの予後を左右する因子として心筋が障害され，拡張型心筋症による内科的心不全のコントロールができなくなる心不全死がかなり存在することが心臓外科治療の中であまり知られていないことに起因するものと考えられる．また，心筋障害部位が多くの場合後側壁が重症であることも剖検例でわかり[12]，また，最近ではエコー所見で同定できるようになって来た．この障害部位は左室部分切除術（Batista手術）での適応部位と一致している．今回の検討でも2例とも後側壁の障害が強く，2例目では肉眼的にも白色長の強い線維化の所見を術中に確認した．術後いづれも1年以上経過し，著者らのおこなった改良型Batista手術が効果的であったものと考えられる．

筋ジストロフィーおける重症心不全心にたいする左室縮小手術は非移植治療として治療選択肢となりうると考えられ，筋ジストロフィーに伴う心不全に対する治療成績はは向上し，長期に渡る内科的治療を可能にし，生命予後改善に期待できると考えている．

文　献

1）Geisterfer-Lowrance AA, kass S, Tanigawa G, et al : A

molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy:a cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. 1990; Cell 62:999-1006.

2) Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS, et al: Preclinical diagnosis of familial hyper trophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. N Engl J Med. 1991; 325:1753-1760.

3) Hoffman EP,Broun RH Jr, Kunkel LM: Dystophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. 1987; Cell 51:919-928.

4) Campbell KP, Kahl SD: Association of dystrophin and an integral membrance glycoprotein. Nature 1989; 338:259-262.

5) Ervasti JM, Campbell KP: Menbrance organization of the dystrophin-glycoprotein complex. 1991;Cell 66:1121-1131.

6) 杉浦　浩、花ノ内基夫、福島昭二et al:進行性筋ジストロフィー(D.M.P.)の病理組織学的検索最新医学.1975;30:11:2054-2062.

7) 新井　達太:心臓弁膜症の外科第2版　医学書院 2003.434-441.磯村　正.

8) Batista RJV, Santos JLV, Takeshita N, et al:Partial left ventriculectomy to improve left ventricula function in endstage heart disease. J Cardiac Surg 1996; 1: 96-97.

9) Dor, V., Di Donato, M., Sabatier, M et al.:Efficacy of endoventricular patch plasty repair in large postinfraction akinetic scar and severe LVdysfunction: Comparison with a series of large dyskinetic scar. Presented at 77th Annual Meeting of American Association for Thoracic Surgery 1997, Washington, D.C.

10) Franco-Cereceda A, McCarthy PM,Blackstone EH et al: The Batista operation is not an alternative to cardiac transplasntation.

80th annual meeting AATS (abstract) 44-45, 2000,Toronto

11) Isomura T, Suma H, Horii T, et al: Left ventricule restoration in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: Risk factors and predictors of outcome and change of mid-term ventricular function.

12) 発知紀之:進行性筋ジストロフィー(DMP)心の病理学的研究　四国医誌. 1975;31:4:295-310.

特集·筋ジストロフィーの心筋障害
特発性拡張型心筋症の外科治療
補助人工心臓の現状と筋ジストロフィーへの適応

許　俊鋭
Shunei KYO, MD

Keywords: Muscle dystrophy, Heart Failure, Ventricular assist system, dilative cardiomyopathy, Heart transplantation

はじめに

従来，「心筋症」は「原因不明の心筋疾患」とされ，「特発性心筋症」と呼ばれていた．しかし，近年は病因遺伝子の解明研究が進み，もはや「原因不明」という定義はふさわしくなくなった．心筋変性疾患である心筋症の一部は，ミオシン，アクチンやトロポニンなど収縮タンパク質関連の遺伝子の変異によって引き起こされる遺伝性心筋症であることが判明している．骨格筋では筋ジストロフィーを起こすジストロフィン遺伝子の変異の結果，ジストロフィンタンパクが欠損して，筋ジストロフィーを発症する．東大の豊岡らは心筋細胞のジストロフィンが二次的に脱落した結果，心筋細胞がジストロフィーと類似した変性・壊死を起こして，最終的に重症心不全を来すと考えている．また，最近の研究では拡張型心筋症に限らず虚血性心筋症においてもジストロフィンの分解が生じていることが報告され，心不全の共通の病因としての役割が注目されている．

心筋症の病態が解明されつつある現時点でも，心筋症の原因治療を行うには程遠く，治療はACE阻害薬ならびにβ遮断薬を中心とした内科的薬物治療が中心である．更に内科的薬物治療に抵抗し，患者が高度心不全に陥った場合，心臓移植が究極の治療手段と考えられている．しかし，現在のORGAN PROCUREMENTシステムでは心臓移植が最も普及している米国においても最大限年間2000例の心臓移植施行が限界であり，心臓移植を必要としている症例の10%程度が移植医療を受けられるに過ぎない．それ故，心臓移植に替わる治療法が求められ，薬物治療抵抗性の難治性心不全に対して究極的には心臓移植を受け皿とした各種の外科治療が試みられてきた．これらの外科的治療の試みの中で確実に患者を末期的心不全から救出できる治療法は現時点では人工心臓以外にない．人工心臓には自己心を温存した形で心機能を補助する補助人工心臓（VAS=ventricular assist system）と自己心を完全に取り除き人工心臓に置換する完全置換型人工心臓（TAH=total artificial heart）がある．ともに心臓移植へのブリッジデバイスとして臨床使用されてきた[1]．筋ジストロフィー症例においてはBecker型以外の心臓移植の報告はなく，もし補助人工心臓を適応するにしても大部分の症例は延命を目的としたDestination Therapyになる．心機能から見て心臓移植を必要とするが移植適応でない症例に対して，HeartMate LVAS治療が内科治療より有効であることを証明するためにREMATCH study[2]が米国で実施された．1年生存および2年生存においてLVAS治療は内科治療より有意に延命効果が得られた．この結果より，一昨年秋にFDAは心臓移植適応でない症例に対するDestination TherapyとしてのHeartMate LVAS治療を承認した．

筋ジストロフィー患者の心不全は呼吸不全の次に生命予後に大きく関与する問題である．呼吸不全に対して人工呼吸器を用いて最大限サポートした場合に，筋ジストロフィー患者の半数が心不全で死亡するとされている．それ故，筋ジストロフィー患者の末期的心不全克服のためには，心臓移植の代替治療としての人工心臓治療に大きな可能性と期待が持たれている．おそらく今日の補助人工心臓テクノロジーの急速な進歩を鑑みた場合，その予測は正当な観測と言って間違いない．最近では体外設置式東洋紡LVASは体重15kg前後の小児症例に対しても装着可能なことが示され，体格においては筋ジストロフィー患者にも東洋紡LVASは十分装着可能である．但し，胸郭変形や既に存在する高度の呼吸不全など筋ジス患者特有の問題を今後検討し，解決していかなければならない．

心臓移植におけるVAS治療

United Network for Organ Sharing（UNOS）統計によれば，心臓移植後の1年生存率は80%～90%であり，3年生存率は70%～80%であった．ブリッジデバイスとして承認されている埋め込み型のHeartMate LVASやNovacor LVAS（図1），体外設置式のThoratec VASのブリッジ症例に対する平均補助期間は45日～148日であり，最長補助期間は566日～1869日である．中でもHeartMate LVASは比較的血栓塞栓症の合併症が少ないため，ブリッジデバイスとして世界で最も普及した補助人工心臓である[3]．Cleveland Clinic の

埼玉医科大学心臓血管外科 Department of Cardiovascular Surtgery, Saitama Medical School

図1　植込み型補助人工心臓

HeartMate LVAS　　Novacor LVAS

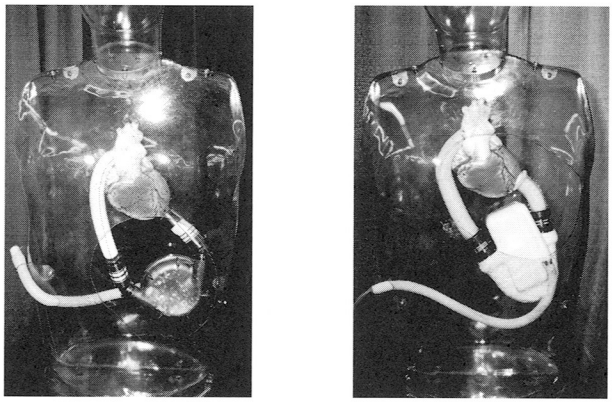
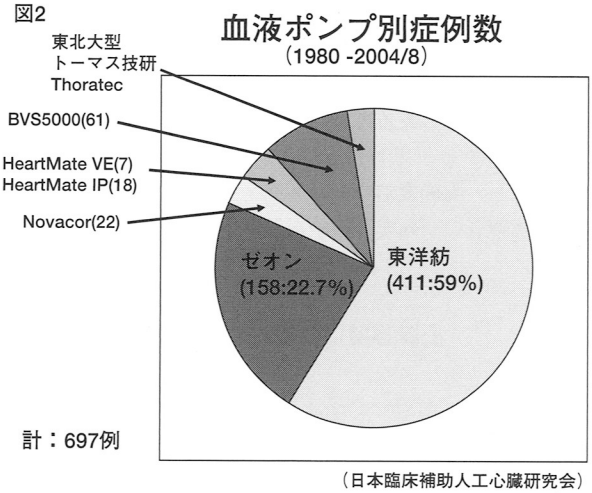


図1　埋め込み型VAS: (左)HeartMate LVAS（Thoratec社製）．TCI社で開発された世界で最も普及している～体内設置型VAS．血液と接触するポンプ内面がマイクロスフェアにより内面コ～ティングされており極めて優れた抗血栓性を有する．空気駆動型（IP LVAS）と電気駆動型（VE LVAS）の2種類があり，合わせて世界で3100例以上の重症心不全症例に使用されてきた．（右）Novacor LVAS（World Heart社製）．HeartMate LVASとならんで世界で普及している体内設置型VAS．抗血栓性にはやや問題を有するが，耐久性には極めて優れており4年以上の長期生存例が得られている．この2つの体内設置型LVASは欧米人の体格に合わせてポンプ本体が作成されているため体表面積1.5m2の症例にしか使用できず，体格の小さな女性などの使用では問題がある．

図2



（日本臨床補助人工心臓研究会）

図2　本邦における補助人工心臓使用状況（文献5）．保険償還が得られている体外設置型東洋紡VASとゼオンVASが大半を占めるが，これらのVASは心臓移植へのブリッジ使用は禁じられている．

報告[4]では，過去10年間の264例のブリッジ症例を分析し，移植までの生存率は69%で，遠隔期治療成績にとって感染が最も大きな問題であった．感染は HeartMateLVASでNovacor LVASよりも有意に高率であった（p< 0.0001）．逆

図3　心筋症に対する補助人工心臓の適応
(1992 -2004/8)

ポンプ	例数	施行期間(日)	(平均)	median	移植数
東洋紡	161 [30]	4 - 1245	(226)	109	20
LV-LVAS	*98 [28]*	*5 - 1245*	*(303)*	*176*	*19*
ゼオン	15	1 - 178	(52)	59	
Novacor	19 [2]	6 - 1090	(257)	160	4
HeartMate-IP	17	2 - 689	(225)	161	1
HeartMate-VE	7 [1]	25 - 993	(588)	583	2
計	219 [33]	1 - 1245	(228)		27

[ ]：施行中

(BVS-5000症例を除く)　　（日本臨床補助人工心臓研究会）

図3　本邦における心筋症に対する補助人工心臓使用状況（文献5）．219例の多くは心臓移植へのブリッジを目的として使用されたものと考えられる．東洋紡VASを左室脱血方式（LV-LVAS）で用いた場合の平均補助期間は303日であり，NovacorやHeartMate LVASと比較して遜色はない．

に脳梗塞の合併は，Novacor はHeartMateよりも有意に高率であった（p=0.0001）．本邦では過去24年間（1980/5～2002/）に697例のVAS治療が施行され[5]，東洋紡（国立循環器病センター型）VASが411例，日本ゼオン（東京大学型）VASが158例，Novacor LVASが22例，HeartMate LVASが25例，BVS5000が61例に用いられた（図2）．心筋症219例にVAS治療が施行され，全症例の平均補助期間は228日であり，最長補助期間は1090日（Novacor LVAS）であった．219例中2004年8月までに心臓移植に至った症例は28例あり，離脱生存症例24例，補助継続中の症例が33例あった．国産型体外設置式の東洋紡LVASも左室脱血では，平均補助期間は303日であり，最長補助期間は1245日であった（図3）．心臓移植環境の違いがあるとはいえ米国でブリッジデバイスとしてFDA認可を得ている体外設置式Thoratec VAS（40-50日）の補助期間をはるかに凌駕する治療成績を上げている．

心臓移植の代替治療としてのVAS治療

心臓移植にVASがとってかわることができるか否かは，遠隔期mortality・morbidityを含めた長期予後とQOLの比較検討が必要である．心臓移植非適応症例にするVAS治療と内科治療の前向き無作為割付試験REMATCH study（図4左）が現在米国で進行している[2]．1年生存率はLVAS治療（n=68）で52%，内科治療（n=61）で25%，2年生存率はLVAS治療で23%，内科治療で8%であった．LVAS治療は内科治療に対して1年生存率（P=0.002），2年生存率（P=0.09）ともに有意に高く，48%の死亡率の減少が得られた．生存期間の中間値はLVAS治療で長く（408日 vs. 150日），自宅滞在期間の中間値もLVAS治療で長かった（340日 vs. 106日）．また，治療1年後のQOL ScoreもLVAS治療で優れていたが，感染・出血・デバイスの機能不全などによる重大な合併症はLVAS治療で内科治療の2.35倍にのぼった．心臓手術非適応症例でLVAS治療は生存期間の延

長・QOLの改善において心臓移植代替治療となり得るものと結論された．また，完全埋め込み型LVASであるLion Heartを用いたドイツの臨床研究（図4右）でもほぼ同様の成績を得ており，今日のLVAS治療で50%程度の1年生存および20%程度の2年生存が得られるものと考えられる．

過去7年間に本邦で実施された26例の心臓移植症例の中で19例がVASのブリッジ症例でありその平均補助期間は550日に昇る．現在わが国のブリッジ使用の主流となっている左室脱血型東洋紡LVAS（平均補助期間303日），Novacor LVAS（平均補助期間257日），HeartMate VE～LVAS（平均補助期間588日）の補助期間を考慮した場合，わが国おいては延命効果という一点だけでもVAS治療は心臓移植の代替治療となり得るものと考えられる．それ故体格の問題が解決されれば，心臓移植の適応除外と考えられる大部分の筋ジストロフィー症例に対するVAS治療は承認されるべきものと考えられる．

図4　非移植適応症例に対する補助人工心臓治療

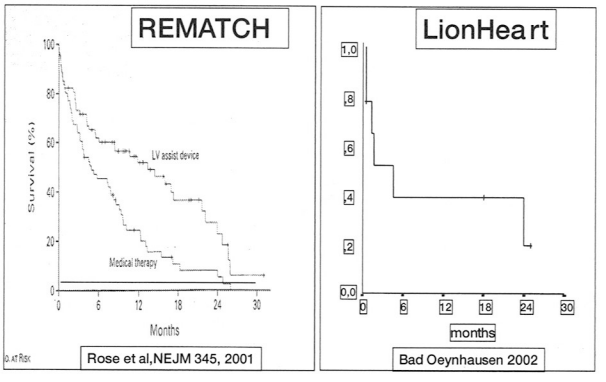


図4　補助人工心臓のDestination therapyにおける治療成績
（左）HeartMate LVAS（REMATCH）Studyの成績(2). REMATCH Studyの中間報告では，1年生存率はLVAS群52%に対して内科治療群25%，2年生存率はLVAS群23%に対して，内科治療群8%であった．（右)LionHeartのHerzzentrum NRW（ドイツ Bad Oeynhausen)における成績[6)]

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β-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．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（図5）．

図5

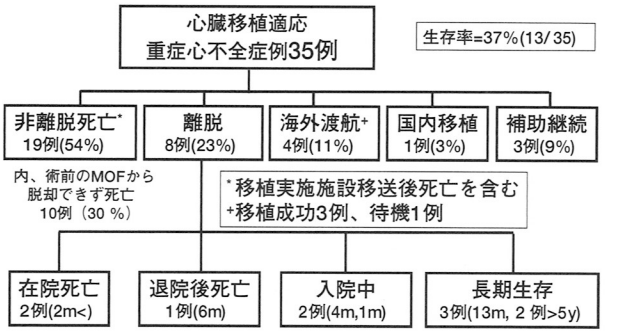


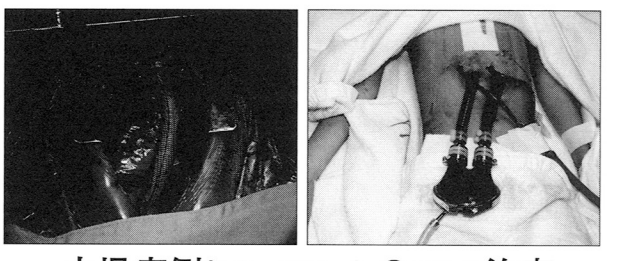
図5　埼玉医科大学における重症心不全症例に対する補助人工心臓治療成績(1992-2004年)．離脱生存例や移植症例・移植待機症例(VAS補助継続中）を含め35例中13例(37%）が現時点で生存している．

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

現在本邦で保険で使用できるVASは東洋紡VAS成人用（容量70ml）のみであり，どの程度小柄な症例まで装着手術が可能かについての見当はない．教室では10歳（23kg,BSA= 0.91 m^2）と6歳（16kg, BSA=0.72 m^2）の小児症例に装着手術を実施した（図6）．東洋紡VASを10歳（23kg）と6歳（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ている．今後更に抗血栓療法や駆動条件に対して検討を加える必要がある．

図6　**体外設置型補助人工心臓**



小児症例(10y,23kg) のVAS治療
1ヵ月後ドイツへ渡航(補助11ヶ月)

図6　小児例における東洋紡LVAS装着．体重15kg程度の小児例に対しても東洋紡LVAS(成人用:容量70ml）の装着は可能であるが，術後の血圧管理・抗血栓療法は今後の課題である．

(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=1.4m²）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．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=1.4m²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=1.3m²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（図7）．

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．

図7

EVAHEART Cadaver Implantation

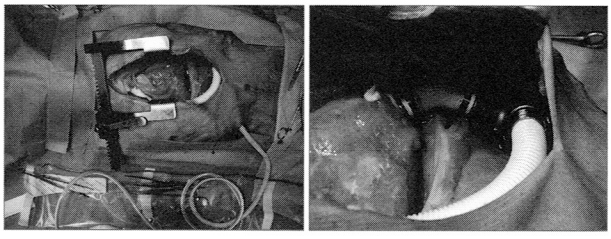


図7　サンメディカル社製植え込み型VAS(EVAHEART)の献体(BSA=1.4m²）を用いてフィティングテストでBAS=1.3m²程度の小柄な体格でも十分埋め込めることが明らかになった．

図8

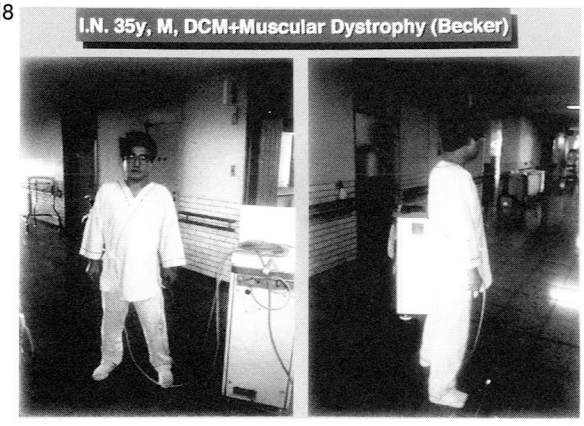


図8　Becker型筋ジストロフィー症例におけるVAS治療．東洋紡LVAS治療を9ヶ月実施したが渡航移植直前に脳出血のために失った．心不全と筋ジストロフィーのために全く寝たっきりの状態であったがLVAS装着後で数百メーターの自力歩行が可能となった．

図9

A New Small LVAD
Jarvik 2000

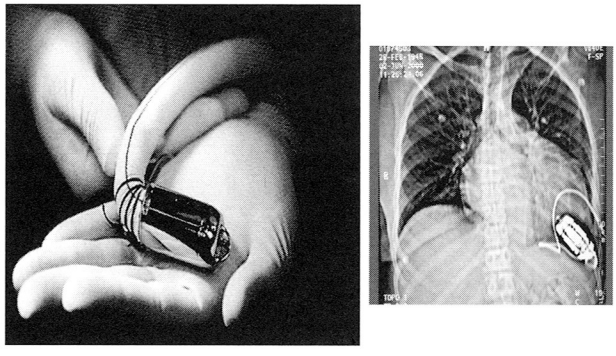


図9　Jarvik 2000埋め込み型軸流ポンプと装着症例の胸部X線写真．最近，英国から3年以上の生存例が報告された．

VASの将来展望

今後のVAS治療の検討課題としては，①高い医療コストや②埋め込み型VASのサイズが体格の小さな症例に使いづらい事であり，更に③ドライブライン感染に起因した感染症や④血栓症などの遠隔期管理技術の改善が必要となる．低コストの遠心ポンプや軸流ポンプを用いた体内設置型VASが開発され欧米で臨床試験も開始された．軸流ポンプにはDeBakey ポンプ，HeartMate II，Jarvik 2000（図9）などがありヨ～ロッパを中心に臨床試験が開始され既に500例程度の植え込み実績が報告されている．遠心ポンプには我が国で開発されたTILVAS（テルモ社製），EVAHEART（サンメディカル社製）などがあり，前者はヨーロッパで15例植え込まれ，EVAFEARTの本邦植え込み第一例が本年5月7日に東京女子医大にて行われた．Jarvik 2000では定常流ポンプとして3年以上の生存が最近報告され大きな期待が寄せられている．更に感染症を克服するために全てのシステムを体内に埋め込むアロウ社製VAS（Lion Heart）（図10）のドイツNRW心臓センターのdestination therapyとしての臨床試験[6]では，18ヶ月生存は50%であった．Lion Heartはデバイスの全てが体内に設置されているため水泳も可能となるなど，きわめて高いQOLが報告されている．心臓移植とのQOLの比較においてVAS装着症例の自宅復帰・社会復帰・職場復帰が大きなポイントとなる．ベルリンのHetzer のグループは，3ヶ月以上の補助循環108症例を自宅復帰した38例と入院治療を継続した70例の2群に分けて分析した．自宅復帰群の平均補助期間は454 日（100 ～ 1074日）であり自宅滞在期間は平均326日（20～769日）で，この間の死亡率は16%（6/38）であった．一方，入院治療継続群では平均補助期間は234 日（95～795日）でこの間の

図10　完全埋め込み型LVAD (LION HEART)

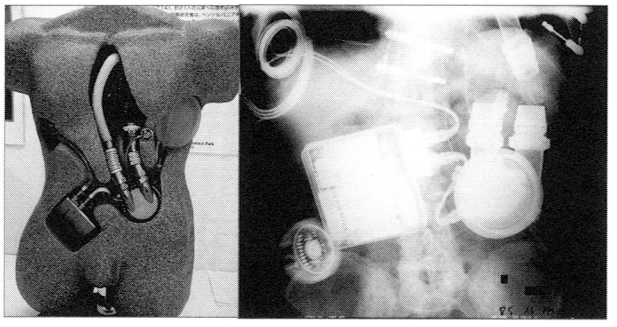


図10　アロウ社製完全埋め込み型VAS(LION HEART)
経皮的エネルギ～伝送装置を使用した完全埋め込み型VASで2001年に欧州で臨床治験が開始された．全てのシステムを体内に埋め込むことによって遠隔期のドライブライン感染などの感染症に起因した合併症を回避できる可能性が高い．臨床試験で，全く制限なく水泳などの従来のVASでは不可能であった活動が可能となり，極めて高い患者のQOLが得られることが証明された．

死亡率は43%（30/70）であった[7]．この結果より自宅復帰はリスクを増加しないと結論したが，感染が遠隔期死亡の大きな要因となるならば自宅復帰は治療成績の向上に有効と考えられる．

本邦のVAS治療は心臓移植が進まないからという理由で，「VASを装着しても仕方がない」という諦めムードが強い．しかしそれが故に，本邦では欧米先進国でも達成されていない長期のVAS補助効果が示されている．テクノロジーの進歩とともにVAS治療の延命効果のみならず，自宅復帰・社会復帰・職場復帰可能がとなり，諸外国からはゴルフ・スキー・水泳などを楽しむVAS装着患者さんの映像が放映されている．筆者は日本でこそ心臓移植の代替治療としてのVASの地位を確立すべきものと信じている．

参考文献

1）許　俊鋭，西村元延: 心臓移植へのVAS-その適応と問題点．医学のあゆみ　2003; 205: 683-687

2）Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al: Long～term use of a left ventricular assist device for end～stage heart failure. N Engl J Med 2001;345:1435～43

3）許　俊鋭: 植え込み型人工心臓の現況．矢崎義雄，山口徹，高本眞一，中澤　誠編集「Annual Review 循環器2004」．中外医学社(東京)．2003, 169-174

4）Navia JL, McCarthy PM, Hoercher KJ, Smedira NG, Banbury MK, Blackstone EH.: Do left ventricular assist device (LVAD) bridge-to-transplantation outcomes predict the results of permanent LVAD implantation? Ann Thorac Surg 2002;74:2051-62

5）中谷武嗣:2004年日本VASレジストリー．第10回日本臨床VAS研究会(2004.10.5, 東京)

6）El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Tenderich G, Pae WE Jr, Korfer R.: Preliminary experience with the LionHeart left ventricular assist device in　patients with end-stage heart failure. Ann Thorac Surg 2003;75:1469-75

7）Drews TN, Loebe M, Jurmann MJ, Weng Y, Wendelmuth C, Hetzer R.: Outpatients on mechanical circulatory support. Ann Thorac Surg 2003;75:780-5

心筋線維の走行に沿った病理標本による筋ジストロフィー症心筋の病理学的検索

佐野　壽昭，市原　賢真*，香川　典子*，王　路，和田　美智子，足立　克仁**

要約：心筋線維は，壁の深さに応じて走行を異にするという特異な構造を呈する．筋ジストロフィー剖検心左心壁について，線維束の走行に沿った切り出しにより心筋縦断面を広範に観察できる標本を作成し，病理組織学的検索を行った．DMD心において，微細な心筋細胞の変性，脱落，組織球の局所的な浸潤像が広い範囲に散見された．心筋細胞の脆弱性と関連する微細所見と考えられ，心臓全体に生じていることが推測された．心筋縦断面標本は微小な変性所見や心筋特有の介在板の変化などの把握に有用と考えられる．

キーワード：筋ジストロフィー，心筋，縦断面，病理組織所見，変性

Key words：dystrophy, myocardium, tangential section, histopathologic findings, degeneration

はじめに

心筋は，壁の深さに応じて走行を異にする心筋線維束が心室を取り囲みながら心尖部で心内膜方向へ入り込む構造をとる．左心室を水平に輪切りにするような通常の切り出し方法で作成された標本では左心室壁厚のほぼ中央部のみに心筋線維に並行な縦断面がわずかに観察できるが，それ以外の部分では線維の走行に沿っていないため，細長い心筋細胞が介在板を介して連鎖するという心筋特有の構築に現れる病的所見を的確に把握することが困難である．特に，筋ジストロフィー症では心筋病変が心外膜側に強く出現することから[1, 2]，外膜側の心筋を線維束に並行する縦断面切片で観察する必要がある．我々はMasudaらの拡張型心筋症での報告[3]に準拠して，心筋線維束の走行に沿った切り出し方法を検討し，筋ジストロフィー剖検心の病理学的検索を行った．

対象と方法

対象は，筋疾患のない対照症例2例（69歳，88歳，男性），Duchenne型筋ジストロフィー症（DMD）2例（22歳，32歳）およびBecker型筋ジストロフィー症（BMD）1例（58歳，男性）から剖検時に得られた心臓のホルマリン固定組織である．これらはすでに僧帽弁下約1cmで水平断されて組織学的な検索が行われており，今回の検討は残余の左心室心尖側の組織を中心に行った．左心室壁の心外膜と脂肪をピンセットで取り除き，最外層（第1層）の心筋を露出させた．続いて，心筋線維の走行が明瞭な部分を選び，線維の走行に沿って縦約15mm，幅約5mmの長方形状の切れ込みを入れ，その箇所を残した状態で周囲の心筋をピンセットで心筋線維束を丁寧に剥離し，深さ1mm程度になるまで取り除いた．心室壁に直交する小血管と周囲結合織はハサミで切離して除去した．残された薄い直方体状の筋層を心臓の湾曲に沿って切り出した後，型の如くパラフィン包埋し，病理標本を作成した．同様に，約1-1.5mm厚の，心筋線維の走行に沿った直方体の筋層として第2層から第5層まで切り出した（図1）．

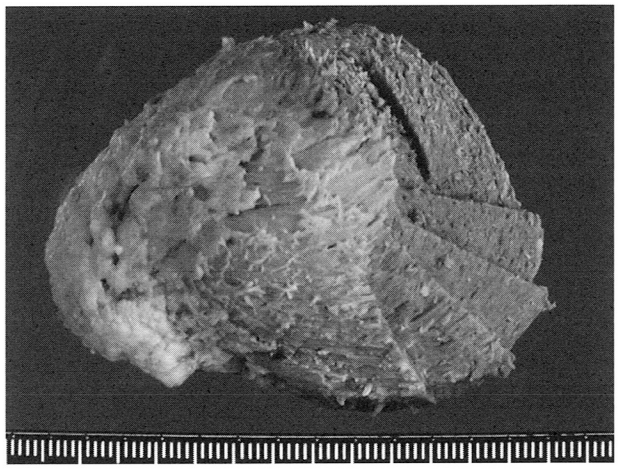


図1　心筋線維の走行に沿った直方体の筋層として第2層から第5層まで切り出した．

結　果

対照心の最外層では，左室前面に向かって右上方から心尖部へと，やや急峻な角度をもって心筋線維束が走行しているのが観察された．第2層ではこれよりやや水平に近い角度で走行していた．第1層，第2層の切り出し標本では，ともに切片のほぼ全体にわたって心筋線維束の縦断面が認められ，介在板を介して連なる多数の心筋線維が平行して観察された（図2）．心臓の弯曲がやや強くなる第3層では縦走する心筋

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
（連絡先：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，
〒770-8503　徳島市蔵本町3-18-15．電話088-633-7063，FAX 088-633-9423）

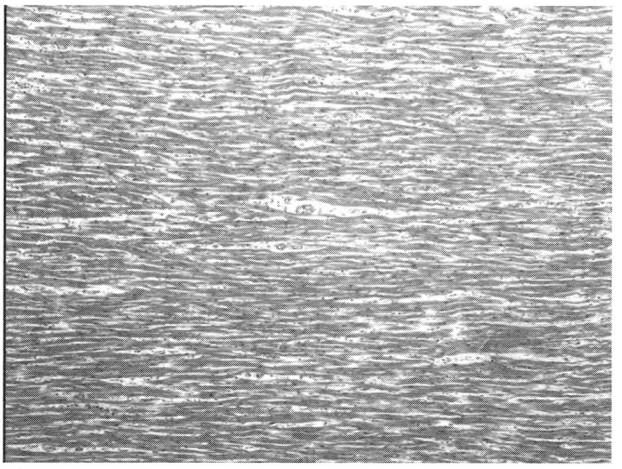


図2　切片のほぼ全体にわたって心筋線維束の縦断面が認められ，介在板を介して連なる多数の心筋線維が平行して観察された．

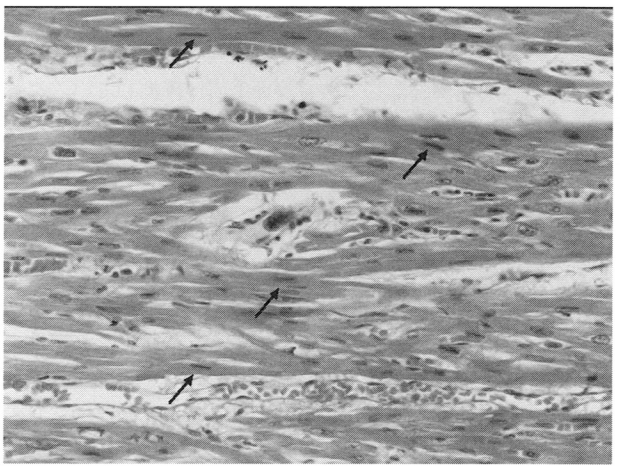


図4　小範囲での心筋線維の変性消失と組織球の局所的な浸潤像が標本全域に散見された．

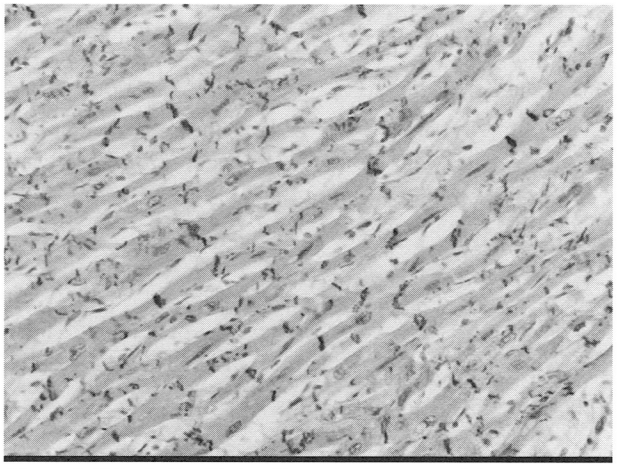


図3　心筋細胞質の濃染と核の扁平化を標本全体にわたって散在性に認めた．

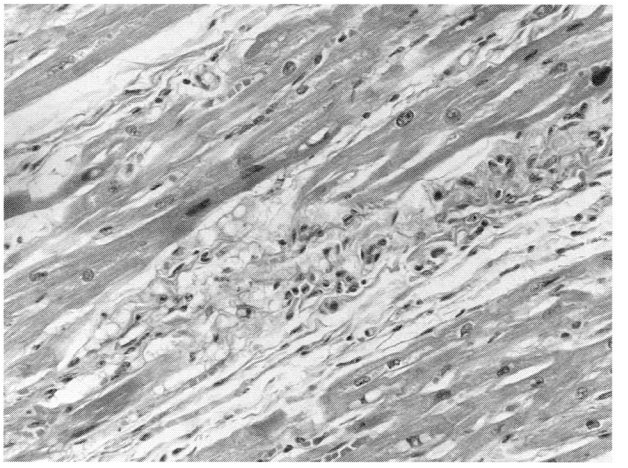


図5　N-cadherin免疫染色では，標本全域にわたって，介在板が階段状あるいは弯曲状に変形し，介在板間の間隔も不規則に認められた．

線維束の間隙に斜断面が現われ始め，第4層，第5層では斜断面の心筋線維面積が増えたが縦断面もかなり観察可能であった．DMD心，BMD心も対照心と同様の心筋線維走行を呈したが，BMDの1例では結合組織の増生が高度で観察範囲のほぼ全域で白色化し，心筋線維の走行は把握できるものの線維束を剥離することは困難であった．

DMD心2例の心筋線維束縦断面標本の観察により，以下の所見が得られた．1）心筋の高度な脱落や線維化は切り出し範囲にはなかったが，心筋細胞質の濃染と核の扁平化を標本全体にわたって散在性に認めた（図3）．2）小範囲での心筋線維の変性消失（図4）とCD34陽性の組織球の局所的な浸潤像が標本全域に散見された．3）N-cadherin免疫染色では，介在板が階段状あるいは弯曲状に変形している所見が認められた．また，介在板間の間隔は対照心筋と比較して不規則に認められた．こうした所見は標本全域にわたって同じように観察された（図5）．4）PAM染色では，心筋細胞を囲む弾性線維の像が対照心では認められるものの，DMD心では陽性反応をほとんど認めなかった．

BMD心の切り出し標本には心筋線維束の縦断面は少量のみしか観察されず，大半は結合組織と脂肪組織であった．

考　察

今回行った切り出し方法により，比較的広い範囲にわたり心筋線維束を縦断面で観察できることが示された．このような切り出し法による心筋観察は筋ジストロフィー症ではこれまで報告がないが，これにより骨格筋観察と同程度に，筋線維の走行に沿った所見を広範かつ詳細に把握することが可能である．とくに，筋ジストロフィー症での心筋線維単位での微小な変性脱落所見と心筋特有の介在板の変化などの把握に有用と考えられる．ただし，病変の強い部位では心筋線維の走行が肉眼的に不明瞭な場合や剥離が困難な場合があることから，筋線維を剥離しない切り出し方法を検討する必要がある．

DMD心では，従来，左心室後壁，側壁に強い線維化巣のあることが知られている[1,2]．また，これらの線維化は虚血性病変とは異なり，心外膜側に高度である．線維化巣の組織所見では，心筋線維束単位で強弱の差がある心筋の脱落が観

察される．すなわち，ほぼ正常あるいはむしろ肥大した形で残存する心筋線維束，まだら状に脱落心筋が混在する線維束，ほぼ完全に心筋が脱落して結合線維集団に置換している線維束などが認められる．これらの所見は水平断された左心室壁標本においていくつかの斜走する線維束の輪切り面で観察されたもので，１本の長い線維束の縦断面ではない．線維束単位でかつ分節状に生じている変化と推測されるが，十分量の線維束縦断面が観察できていないために，これまで確認することができなかった．今回の切り出し方法を線維化巣の観察に適用することで，線維束単位に生じる分節状の心筋変性を捉えることができると考えられる．

肉眼で観察される線維化巣以外の所見では，心筋細胞質の濃染と核の扁平化が広く散在性に観察されたことから，微細な心筋細胞の変性が心臓全体に生じていることが推測された．以前，こうした所見は非特異的な所見とみなされていたが，DMDの心臓で広範に認められ，心筋細胞の脆弱性に伴う微細所見と考えるのが妥当と考えられる．同様に，心筋単位での変性消失部位におけるCD34陽性の組織球の局所的な浸潤像についても，縦断面標本に広く散見されることから，非特異的な所見というより心筋細胞の脆弱性と関連したものと推測される．心筋細胞を囲む弾性線維に染まるPAM染色を行ったのは心筋脱落の状態を把握するためであったが，対照例の標本に見られた陽性像がDMD心で非常に微弱であったことは予想外の所見であった．その理由は明らかでないが，心筋細胞におけるジストロフィンの欠損と関連する可能性が示唆される．介在板が階段状あるいは弯曲状に変形し，介在板間の間隔が対照心筋と比較して不規則になっている所見はこれまでにも，水平断標本における少量の縦断面線維束の観察に基づいて報告した[2]．今回，はるかに広範な領域において同様の所見が観察されたことは，介在板の異常が心臓全体にわたって生じていることを強く示唆するものである．

謝　辞

心筋の切り出し方法をご指導頂き，病理所見についてご教示頂いた秋田大学医学部器官病態学増田弘毅教授に深謝します．本研究は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー臨床研究班（川井班）の補助金による．

文　献

1）Moriuchi T, Kagawa N, Mukoyama M, Hizawa K: Autopsy analysis of the muscular dystrophies. Tokushima J Exp Med 1993;40:83-93.

2）佐野壽昭，和田美智子，香川典子: 筋ジストロフィーの心臓病理．神経内科2005;62：547-552.

3）Masda H, Yamauchi M, Yoshida M, Takahashi M, Nanjo H, Asari Y, Sugita A: Side-to-side linking of myocardial cells in hypertrophic cardiomyopathy: Whole heart microscopic observation with tangential sections. Pathol Int 2005;55:677-687.

Duchenne型筋ジストロフィーの骨格筋CT所見の経年的変化

久留　聡，酒井　素子，田中　信彦，小長谷　正明

要旨：Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）の骨格筋CT所見の経時的変化を検討した．国立鈴鹿病院で撮影した骨格筋CT199セットを対象とした．各CTを川井らの病期分類に基づいてA1～A5に分類した．さらに大腿筋群にROIを設定しヒストグラムを作成し解析を行った．5～6歳では全例がA1，17歳以上では全例A4～A5であった．7～16歳では同じ年齢でも3つの病期が混在した．同一症例の検討では病期の進行の速さは症例間で差がなかった．大腿筋群のヒストグラムをみると，加齢とともに平均CT値が低下し，ピークCT値が下方へシフトした．DMDの骨格筋病変の評価に平均CT値およびヒストグラム解析が有用であった．

Key words： Duchenne型筋ジストロフィー，骨格筋CT，ヒストグラム

はじめに

骨格筋CTが臨床で使用されるようになって約20年が経過している．デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）は，4～5歳で発症し20代でほぼ病像が完成するので，一人の患者の筋病変の変遷を全経過にわたって画像上で把握することが可能になっているはずである．また，近い将来遺伝子治療などの根本治療が臨床応用されるようになれば，骨格筋CTは治療効果判定の重要な方法に成り得る．その場合従来の病期分類に加えてより定量的な指標の導入が必要となると考えられる．

目　的

本研究の目的はDMDの筋病変の経年的変化をCTで追跡すること，および筋病変の定量的評価指標の作成することである．

対象と方法

1995年から2006年までに国立病院機構鈴鹿病院で撮影したDMD患者の骨格筋CTのうち，撮影時の年齢が20歳以下のもの62名99セットを対象とし以下の検討を行った．CT撮影は1995～2003年はTCT700S（東芝）を，2004～2006年はROBUSTO（日立）を使用し，標準の撮影条件はスライス厚10mm，使用電流200mA，使用電圧120kVである．スライスのレベルはBulckeらの方法[1]に準じた7レベルに大腿遠位1/3部を加えた計8スライスである．

（1）川井らの病期分類[2]に基づいてA1～A5に分類し，年齢と病期と関係を調べた．

（2）ROBUSTOで撮影したCT画像については，画像解析ソフトを用いて解析を行った．撮影したCT画像はまずDICOM形式のファイルに出力し，これをpop-net™上でウィンドーレベル0，ウィンドー幅256でTIFF画像に変換した．このTIFF画像をphotoshop™上で解析した．大腿最大周囲径レベルのスライスを用いて，図1のごとく大腿骨骨膜より外側，筋膜より内側にROIを設定し，この部分のCT値ヒストグラムを作成しピークCTレベルおよび平均CT値を算出した．

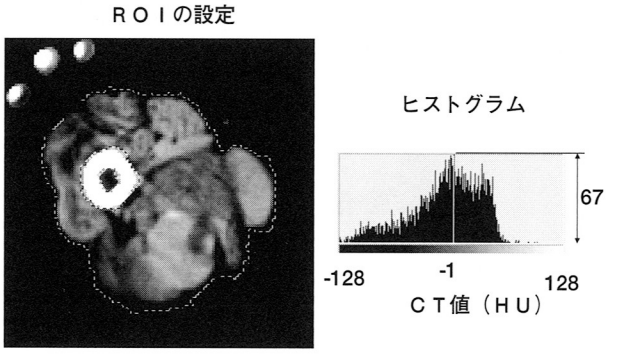


図1

結　果

年齢と病期の関係を図2に示す．5～6歳では全例がA1であった．逆に17歳以上では全例A4～A5であった．A1の上限の年齢は9歳，A5の下限の年齢は12歳であった．7～16歳ではいずれの年齢においても，3つの病期が混在していた．歩行不能となるのはほぼA3の時期であり，一般的にDMDで歩行が不能となる10～13歳でやはりA3の比率が高くなっている．

同一症例における病期の経年変化を図3に示す．8歳時と11歳時の両時点でCTが撮影されていた8例においては，8歳時A1であった2例のうち1例がA2，1例がA3へと推移し，8歳時A2であった4例はすべてA3へ，A3であった2例はす

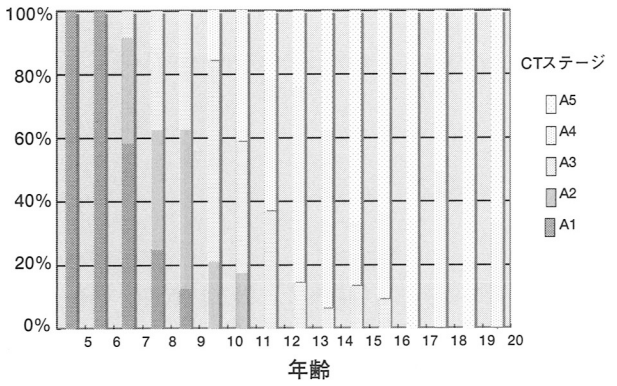


図 2

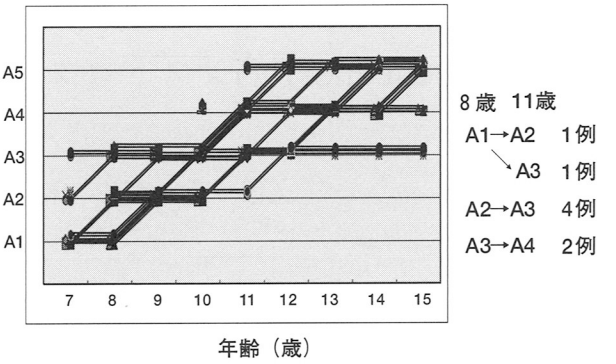


図 3　病期の経年変化

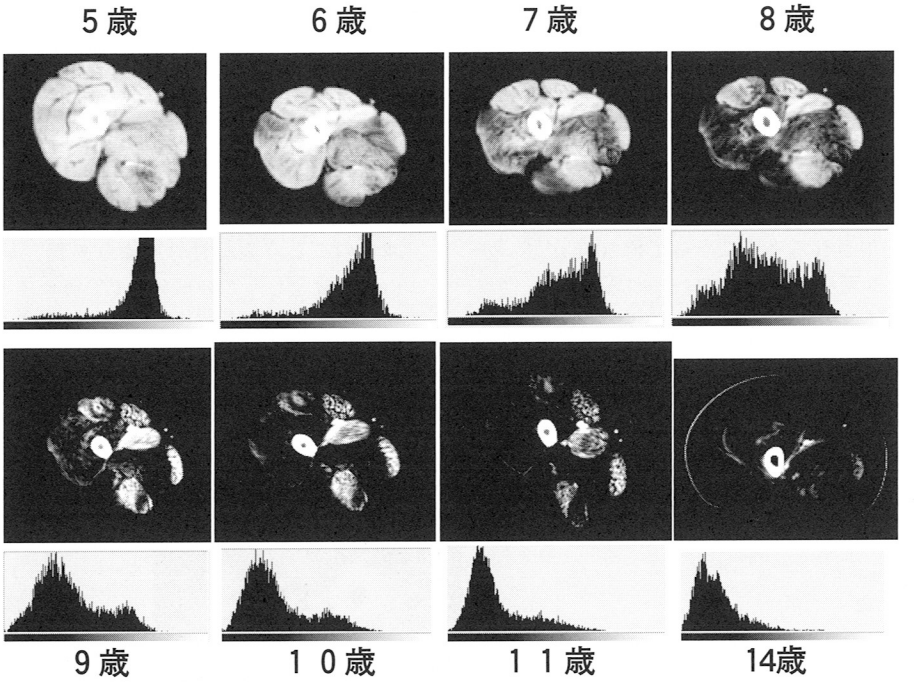


図 4

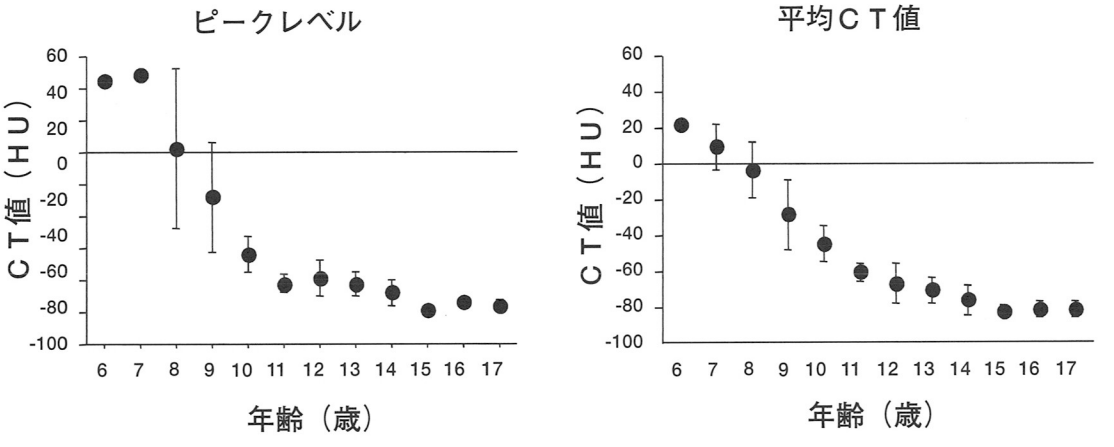


図 5

表1

		ピークCTレベル (HU)	平均 CT値 (HU)
A1	n=4	48.0 ± 4.3	22.6 ± 8.1
A2	n=6	1.2 ± 45.3	-15.0 ± 27.5
A3	n=9	-65.8 ± 23.1	-50.8 ± 19.7
A4	n=25	-89.4 ± 19.0	-75.6 ± 21.7
A5	n=15	-97.9 ± 6.9	-82.1 ± 9.3

べてA4へとそれぞれ推移した．

骨格筋CT画像とCT値ヒストグラムの対応を図4に示す．ほぼ健常に近い時期ではおおよそ50HUをピークとする一峰性のヒストグラムを示す．病期が進むと筋組織から脂肪組織へ置換した部位が増加するが，この経過を反映して50HUのピークの高さが徐々に減ずるとともに脂肪値－100HUに峰が形成され二峰性のヒストグラムを示すようになる．さらに進行すると，ヒストグラムは台形型を経て脂肪値の峰が大きい二峰性へと変化し，最終的にほとんど脂肪組織へ置換された時期には－100をピークとする一峰性のヒストグラムとなる．

設定したROIのCT値の平均，ヒストグラム上ピークとなるCT値のレベルの推移を図5に，病期との関係を表1に示す．加齢とともに平均CT値が低下し，ヒストグラムのピークCT値が下方へシフトしている．

考　察

骨格筋CTは，筋ジストロフィーを初めとする種々の筋疾患の診断や病期の判定に非常に有力の検査法であり日常の臨床で繁用されている．DMDでは，病状が進行し骨格筋の変性が進むにつれて，CT画像では，骨格筋が正常に近い像から徐々に虫食い像を呈し，さらにほとんど脂肪組織へ置換していく．早くから侵される筋群と比較的遅くまで保たれる筋群とにわかれ，経過途中にはselectivity patternを示し非常に特徴的なCT像を呈することが報告されている[2),3)]．DMDのCT画像による病期分類には川井らの報告したものがあり，本研究ではこの分類を用いてDMDのCT画像を後方視的に検討した．年齢別に病期の割合を示した図2をみると，A1は各筋の形態にほとんど変化のない時期であるので，早い症例で7歳，遅い例で10歳時に骨格筋のCT上に最初の変化がみられることを示す．また進行の早い重症例では12歳ですでにA5に至っている．また17歳以降は全例A4～A5であり下肢はほとんど残存筋がなく脂肪組織へと置換していることになる．同一症例で病期の推移を見ると，症例間で病期の進行の速さにはあまり差がない．7～16歳にみられる病期のばらつきは，進行速度の差から生ずるのではなく，筋変性の開始する時期の差によって生じていると考えられる．

また筋の変性過程をヒストグラムおよび平均CT値に反映させることを試みた．CTは組織の放射線吸収係数の違いを画像化したものであり，健常者では筋組織のCT値は30~120HU，脂肪組織は－200～－60HUである．本研究では大腿最大径レベルの横断面の筋膜と骨膜の間の部分にROIを設定した．健常者ではこの部分の大部分が筋組織であり，残りの部分は結合織，脂肪，神経，血管，血液で構成されていると考えられる．健常とかわらないA1の時期にはおおよそ50HUをピークとする一峰性のヒストグラムを示す．ほとんどすべて脂肪組織へ置換された末期においては－100HUをピークとする一峰性のヒストグラムを示す．この間に残存筋組織と脂肪化の比率に対応して特徴的なヒストグラムの変化が見られた．平均CT値は経過とともに低下するが，特に7~11歳の時期に急激な変化がみられ，16歳以降でほぼ一定となる．このようにCT値ヒストグラムや平均CT値は筋変性の程度をよく反映しており，経過の観察や将来的には治療の効果判定に有用な指標になり得ると考える．

文　献

1）Bukcke JAL, Baert AL: Clinical and radiological aspect of myopathies. CT scanning. EMG. Radioisotopes. Springer Verlag, Berlin, 1982

2）川井充ら：Duchenne型筋ジストロフィー症の骨格筋CT所見とこれにもとづく病期分類．臨床神経25:578-590, 1985

3）Liu M, Chino N, Ishihara T. Muscle damage progression in Duchenne muscular dystrophy evaluated by a new quantitative computed tomography method. Arch Phys Med Rehabil. 1993;74:507-14.

筋ジストロフィー患者の骨格筋肉量測定

中山　貴博[1)]，大倉　正嗣[2)]，塩川　隆[2)]，佐藤　等[3)]，
久留　聡[4)]，本吉　慶史[5)]，川井　充[6)]

要旨：筋ジストロフィー(筋ジス)患者の骨格筋肉量は臨床ステージ，進行度の指標であると同時に，治療の有効性を判定する的確な指標である．しかし，脊柱変形・筋変性の選択性・筋肉内の脂肪変性といった問題から，筋ジス患者における骨格筋肉量測定には定まった方法がなかった．われわれは筋ジス患者の機能障害度に最も寄与する大腿の骨格筋肉量測定について開発を行った，CT, 生体インピーダンス，DXAについて報告する．

The measurement of muscle volume in thigh of the patients with muscular dystrophy.
--- using CT, bioelectrical impedance analysis and double energy X-ray analysis ---

The muscle volume in the patients with muscular dystrophy are index of progression of the disease and index of the efficacy of the therapy. But the measurement of the muscle volume in the patients were not determined, for the spinal curvature, selectivity pattern of the muscle degeneration, and fatty change in the diseased muscles. We reported the newly method for the measurement of the muscle volume using CT, bioelectrical impedance and DXA in the patients' thigh muscle which mainly contributed to the daily function.

緒　言

筋ジストロフィー（筋ジス）患者の骨格筋肉量は病期の進行に伴い減少し，それに伴い筋力も低下していく．骨格筋肉量は筋力，臨床ステージ，進行度，また，遺伝子治療などの今後可能となる新しい治療の有効性を判定する的確な指標である[1)]．

健常者の骨格筋肉量測定において，体重計メーカー各社が生体インピーダンス法（BIA; bioelectrical impedance analysis）を用いて全身の骨格筋肉量が推定できる装置を普及させている．その推定法は，CTを最も信頼できる骨格筋肉量測定法として考え，二重エネルギーX線吸収法（DXA; dual-energy X-ray analysis）による除脂肪量と参照を取りながら，全身のインピーダンスより全身の骨格筋肉量の推定を行っている[2)]．しかし筋ジス患者では，体幹が彎曲し関節が拘縮していることから，体幹が円柱であると仮定したBIAでの骨格筋量推定法を当てはめることはできない．また，健常者のDXAでは3次元を2次元に投射する際の情報量が減少し，かつ骨に隠される部位の除脂肪量は他の部位の除脂肪量の割合と同様であると仮定するため[3)]，筋萎縮の選択性がある筋ジス患者にそのまま適応できるとは考えにくかった．加えて，DXA, BIAの測定法の基本となるCTを用いた骨格筋肉量測定法では，筋肉に相当すると考えられるCT値を想定して骨格筋肉量を計測しているため[4)]，筋肉内に脂肪が混入している筋ジス患者にそのまま適応できるとは考えられなかった．

我々は，筋ジス患者の骨格筋肉量測定法の確立には，生活機能障害度を反映する骨格筋肉量の測定が最も重要であると考えた．筋ジス患者では体幹に近い近位筋の障害が早期に生じ，近位筋の障害度が機能障害の重症度に関与している．下肢では，大腿筋群の障害の進行が，立位不能から電動車椅子移動に障害度の進行を示し，その反対に，骨格筋肉量の増加が治療による生活機能度の改善を示唆する．

そこで，CT，BIA，DXAを用いた大腿の骨格筋肉量測定法を開発し，ここに提示する．

※平成18年度は，CTを用いた骨格筋肉量測定法の確立を主眼とし，BIAでは，貼付電極の大きさや貼付場所を検討するとともに，計測器の開発を行った．
※平成19年度は，CT, BIA, DXAを用いて，簡便な大腿の骨格筋肉量測定法を開発した．
※なお，これらの研究には，BIAを用いた骨格筋肉量推定法を体重計と組み合わせて開発し販売しているタニタ体重科学研究所に協力を仰いだ．

対　象

国立病院機構鈴鹿病院，東埼玉病院，下志津病院，横浜労災病院に受診中の神経筋疾患患者19名（男性15名，女性4

[1)] 横浜労災病院　神経内科
[2)] タニタ体重科学研究所
[3)] 国立病院機構鈴鹿病院　神経内科
[4)] 国立病院機構下志津病院　神経内科
[5)] 国立病院機構東埼玉病院　神経内科

名)，平均49 ± 15歳．(鈴鹿5，東埼玉3，下志津4，横浜労災7名)

国立病院機構の3病院からは比較的重症患者，労災病院からは，軽症患者を対象とした．

疾患別内訳は表1に示すように，

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSH）5名，肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）2名，ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）2名，マルチコア病 2名，筋強直性ジストロフィー（MyD）6名，筋萎縮性側索硬化症（ALS）1名であった．

表1

所属	病名	年齢	性別	機能障害度（上田）
横浜	FSHD	40	M	1
横浜	FSHD	66	F	1
横浜	FSHD	42	M	1
横浜	MyD	33	F	1
東埼玉	FSHD	19	M	2
鈴鹿	IBM	65	M	2
横浜	CM	27	F	3
東埼玉	MyD	59	M	3
東埼玉	ALS	59	F	3
横浜	PMD	40	M	4
下志津	MyD	67	M	4
鈴鹿	MyD	59	M	5
横浜	CM	44	M	6
下志津	LGMD	56	M	6
下志津	MyD	58	M	6
鈴鹿	FSHD	64	M	6
鈴鹿	MyD	57	M	6
下志津	BMD	42	M	7
鈴鹿	BMD	29	M	8

方　法

CTは各病院の装置，東芝製CT（検出器4～64列），日立製(検出器4列）を使用した．BIAはタニタ製BCA-60を使用，DXAはLunar（GE）製DPX-LIQを使用した．

CT

1．計測および解析方法

両大腿部を大腿大転子から膝蓋骨直上膝上まで，FOV 40cm前後，各装置でなるべく薄いスライス厚でヘリカルスキャンをおこなった．(図1)

得られた生データを10mmスライス厚で切り直し，DICOM出力をした．このDICOMデータでは，骨格筋部は脂肪と筋組織の混合と考えられ，各画素での組成比は脂肪と骨格筋のCT値の単純な比例計算となることから，各画素値から脂肪と筋肉の組成比を算出した．その際に，HU値は，脂肪組織では-160～-40，筋肉では50～65となるという教科書的データ[5]を元に，-40～50の区間が単純な比例計算になるとした（図2)

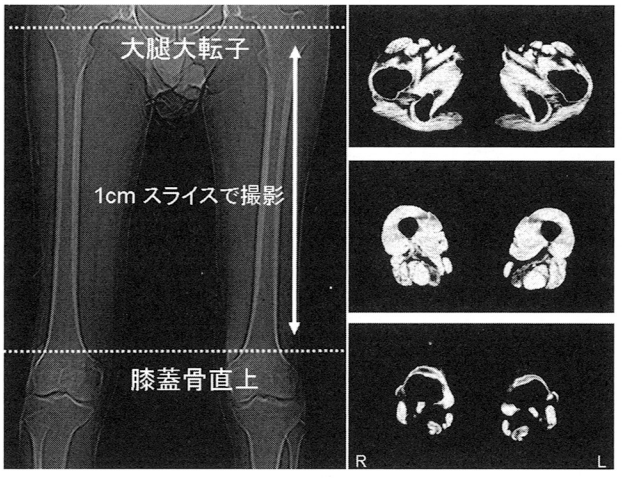


図1

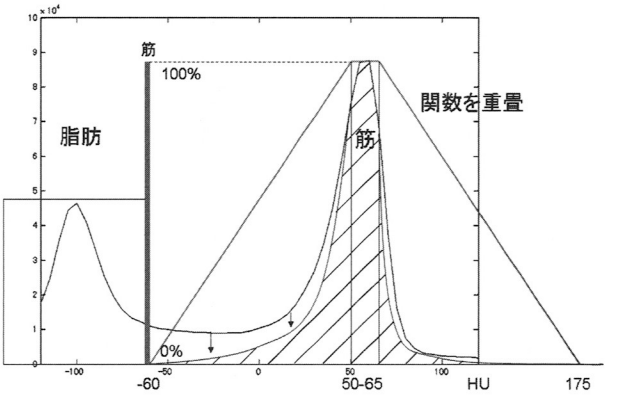


図2

Matlab(R)上のスクリプトファイルを用いてDICOMファイルを筋組織の割合にデータ処理をしたTIFFファイルへ変換．TIFFファイル上で明らかな血管組織や骨髄，皮膚組織

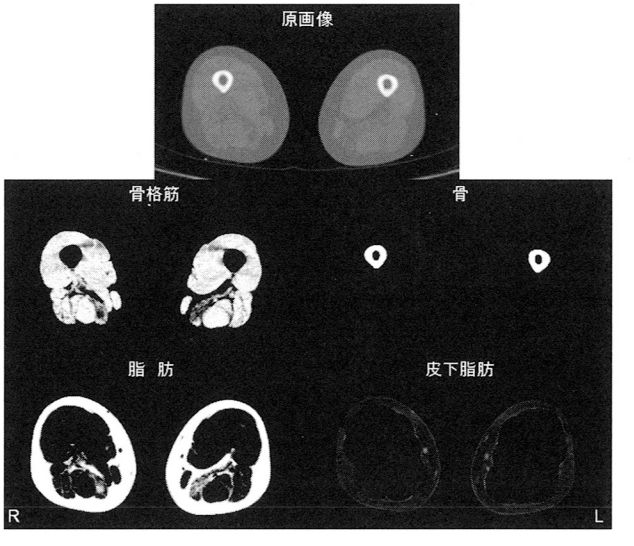


図3

を手動で修正消去した．(図3)

その修正ファイルをMatlabスクリプトファイルを用いて，体積（cm^3）として全体を加算処理した．同様にして脂肪量を算出した．続いて手動で筋内脂肪を除去し，皮下脂肪量を算出した．CT上のアーチファクトが多い患者を除き，14名で解析をおこなった．最後に以下に示す残存筋率を算出し，臨床ステージ（上田分類）との相関を見た．

＊残存筋率＝筋肉量/（筋肉量＋筋肉内脂肪（:=脂肪量-皮下脂肪量））

2．スライス厚の検討

同一患者大腿の同部位105mmの区間を3mm, 5mm, 7mm, 10mmスライスで切り直し，骨格筋肉量を計測した．

BIA

大腿部に計測電極を恥骨結合付近と膝蓋骨上に測定電極を貼付し，電流電極をそれより遠方に配置して，5～250Hzの電流を流し，測定電極間のインピーダンスを測定した．測定電極間距離の2乗をインピーダンスで除算したものをインピーダンスインデックスとし，骨格筋肉量を反映することを検討した．最期に臨床ステージ（上田分類）と相関がよいパラメーターを探索した．

DXA

Lunar製DPX-LIQ付属のソフトウェアで，大腿部を切り出し，脂肪量(g)と除脂肪量(g)を算出した．なお除脂肪量が骨格筋量を反映するパラメーターと考えた．

結　果

1．骨格筋肉量測定

1-a) CT, DXA, BIAを施行した14名において，CT, DXAで算出できた骨格筋肉量は，図4となり，R^2 = 0.987と非常に

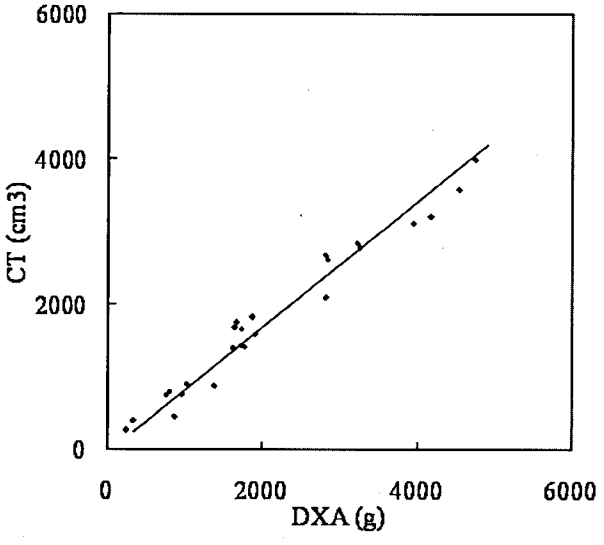


図4

相関がよく，

Muscle Mass(DXA)(g) = 0.781 x Muscle Volume(CT) +128 (cm^3)

R^2 = 0.987，標準誤差 122.1 cm^3

(Leam Body Mass (DXA)(g) = 1.27 x Muscle Mass(CT) + 827 (cm^3))

となった．

なお，関節拘縮が強い患者2名では，DXAでの測定が出来なかった．Lunar製DPX-LIQ装置の計測アルゴリズムの問題で，下肢が外反位をとったり，下肢が測定面より離れている場合，測定できないことが考えられた．また付属のソフトウェアを用いて至適な切り出しができない場合もあった．

1-b) 上記の14名とDXAが施行できなかった2名も併せ，CT, BIAで算出できた骨格筋肉量は（図5）となり，R^2=

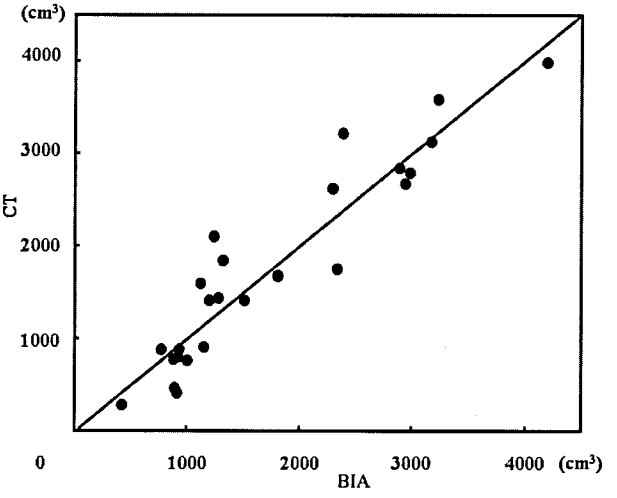


図5

0.877と非常に相関関係がよかった．

Muscle Volume(CT) = 214 x Imp Index − 257 (cm^3)

R^2 = 0.877，標準誤差 375.2 cm^3

と一次回帰式が算出できた．

1-c) CTでの筋量および残存筋率，DXA除脂肪量，BIAにおけるインピーダンスインデックスの逆数は，臨床ステージと相関を持った．

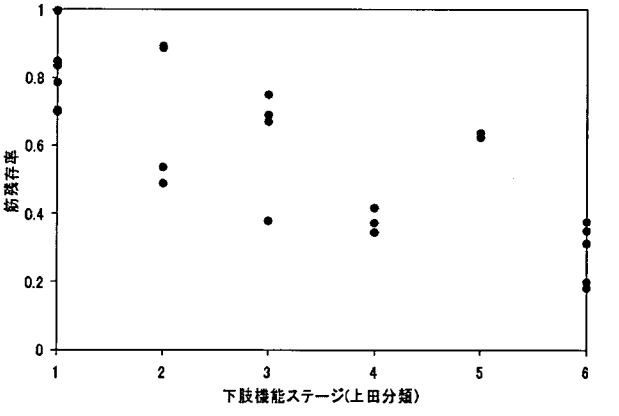


図6

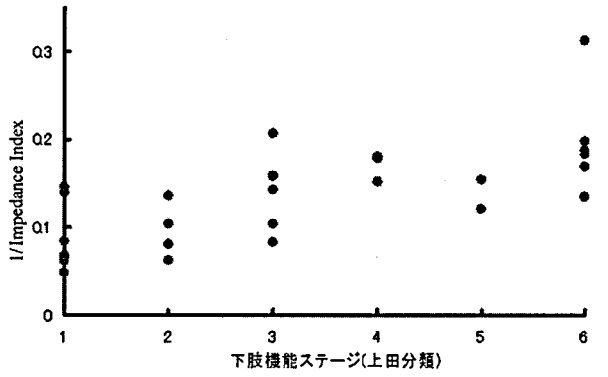


図7

2．CTでの撮像部分の中央すなわち，大転子と大腿膝上の中央のスライスと，大腿骨格筋肉量の一次回帰式が算定でき，

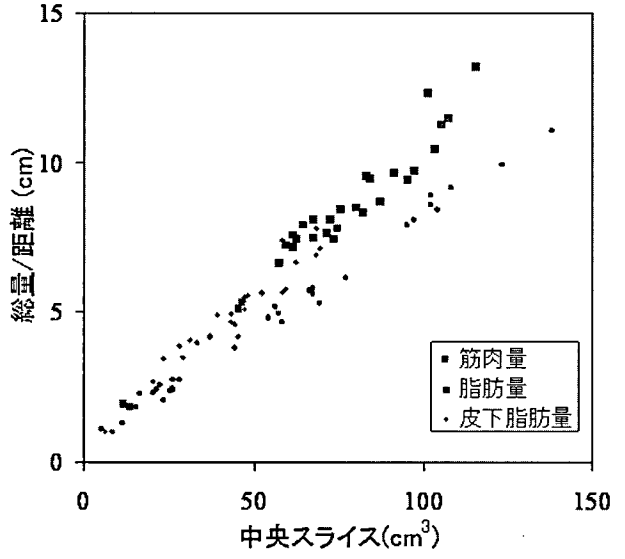


図8

Muscle Volume (Total) = 26.73 x Muscle Volume (Center) +123.1 (cm^3)

$R^2 = 0.976$

Fat Volume (Total) = 31.60 x Fat Volume (Center) +299.0 (cm^3)

$R^2 = 0.898$

subcutaneusFat Volume (Total) = 33.21 x subcutaneusFat Volume (Center) +120.4 (cm^3)

$R^2 = 0.976$

と算出でき，中央スライスのみでも大腿筋量の推定が可能であることが示唆された．

3．CTにおけるスライス厚の検討．

骨格筋肉量　1048 ± 13.4

脂肪量　584.7 ± 7.47（cm^3）

どのスライス厚でも最大1%の誤差であるため，手作業の煩雑さを軽減するため，10mmスライスで処理したことについて，妥当であると考えられた．[6]

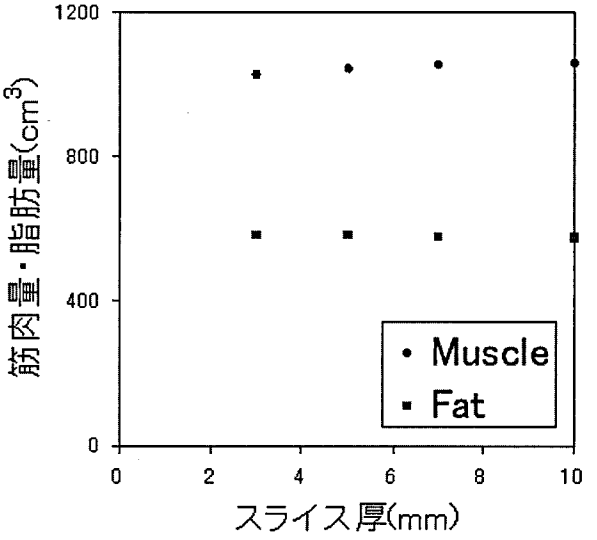


図9

考　察

CTでは，寸法依存性，位置依存性といった測定上の問題が存在しており[7]，その計測CT値は組織の示すCT値に必ずしも同一ではない．大腿では，大腿間の間隙による扇形のアーチファクト，骨からのアーチファクトが存在する．そのため今回計測した数値が完全に正確ではない．しかし健常者における骨格筋肉量測定や，脂肪量の計測でも非常に安定した値が算出できる基準として用いられている[8]．その要因は2-3次元的に内部構造の弁別が可能である点であり，他の2者では不可能である．DXAでは脂肪と骨以外の組織が弁別できず，3次元を2次元に投射し骨などで隠される部位が存在し，BIAは抵抗値を計っているものであり，骨格筋肉量を単純に算出できるものではない．水中体重計測法など従来の測定法では，体の比重を測定するのみである．MRIでは測定コイル内の磁場の不均一性が問題となり，他の組織との相対値しか計測できず，CTと同様の手法を用いた解析は到底困難である．DXA-CTが一般化しない限り，現在のCTが標準値として用いられることは明らかである．今回の研究では，単純な比例計算を用いて脂肪化している筋組織まで筋として算出できる工夫をした．

BIAでは，インピーダンスインデックスは骨格筋肉量を示す指数であることが報告されており[9]，健常者同様に筋ジス患者でも骨格筋肉量を示す指数であることが示された．また，インピーダンスインデックスも進行度に相関したが，インピーダンスインデックスは骨格筋肉量自体を示す指数であり，筋のうちどの程度が脂肪に変性したかを示す指数ではない．今後は皮下脂肪量などの測定法の開発が待たれるところである．

DXAでは，比重（筋肉は1.06程度）などが係数となっているが，除脂肪量のうちどの程度を筋肉と計測しているかはソフトウェア内に隠されており，その係数などが妥当かは不明である．また，骨に隠された部分を他の部分と同様の密度であるように補正しており，障害筋の選択制がある筋ジス患者でもどれだけ正確に筋量を測定できているか不明である．

種々の問題はあるが，これらCT, DXA, BIAの3法によって推定された骨格筋肉量・除脂肪量・インピーダンスインデックスの相関はR^2>0.8と非常によく相関し，計測法の妥当性が保証された．そして標準誤差は，CT-DXA 122cm³，CT-BIA 375cm³であり，精度の高いものであった．そして臨床進行度にほぼ見合う骨格筋肉量がCT, BIA, DXAで算出できたことから，測定値の妥当性が保証された．

CTはほぼ各施設にあり被爆の問題があるが非常に簡便である．ただし，大腿下腿については測定可能であるものの，上肢は肺内の空気によるアーチファクトや，体積が小さいため，正確な体積測定は困難である．DXAは簡便であるが，普及はされておらず，ソフトウェアの中に隠された項目が存在し，また装置によっては計測アルゴリズムの問題で関節拘縮がある患者では測定できなかったり，ソフトウェアによっては至適な切り出しができない場合もあった．BIAは，電極と簡単な装置があればどこの部位でも測定でき，今回開発された方法を用いた大腿筋肉量測定法のほか，今後は各肢の骨格筋肉量計測が可能となることが期待できる．また正確な骨格筋肉量が測定できなくとも，インピーダンスインデックスを用いることで，骨格筋肉量の経時的変化を測定できる可能性が示唆されており，筋ジス患者における計測法としては，BIAは装置が安価に普及さえすれば，非常に有用なツールである．

今後は，生体インピーダンスの四肢での測定，測定の妥当性を保証するために大腿部のCTでの骨格筋肉量測定が最も重要なものであり，それに付け加え，できればDXAが計測できる施設での検証が望まれるものであると考えた．

また，正常者における筋と脂肪のCT値については，論文レベルで検証されたことはなく，CT自体がヘリカルCTになっていることからも，CT値を検討することも必要であろう．

なお，臨床ステージ分類は，名義変数であり，連続変数ではない．連続変数が用いられるステージ分類の工夫（ステージと，呼吸機能，側彎度，年齢を組み合わせた指標など）も必要であると思われる．

参考文献

1）川井　充：骨格筋量の測定，Annual Review 神経 2006，中外医薬社，東京，2006, pp27-33

2）Chowdhury B, Sjostrom L, Alpsten M, et al. A multi-compartment body composition technique based on computed tomography. Int J Obes Relat Metab Disord. 18: 219-234, 1994.

3）Wang W, Wang Z, Faith MS, et al. Regional skeletal muscle measurement: evaluation of new dualenergy X-ray absorptiometry model. J Appl Physiol 87: 1163-1171, 1999

4）Saka K.; Biomechanical analysis of scoliosis and back muscles using CT evaluation and the finite element method. Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 61:299-310, 1987

5）大澤　忠：コンピューター断層撮影，新臨床X線診断学，大澤　忠　編，医学書院，東京，1990, pp10-13

6）Pretorius ES, Fishman EK.Volume-rendered three-dimensional spiral CT: musculoskeletal applications. Radiographics. 19:1143-60, 1999

7）辻岡勝美：CTの性能評価項目，CT撮影技術学，辻岡勝美，花井耕造　編，オーム社，東京，2005, pp81

8）Boulier A, Thomasset AL, Apfelbaum M. Bioelectrical-impedance measurement of body water. Am J Clin Nutr. 55:761-2, 1992

筋ジストロフィー症例の安静時代謝量

後藤　公文，福留　隆泰，近藤　誉之＊，松尾　秀徳

要旨：mixing chamber法とHerris-Benedict式を用いて筋ジストロフィー症例の安静時代謝量（REE）を測定し，両者を比較検討した．呼吸不全が軽度で非侵襲的陽圧呼吸療法（NIPPV）依存度が低い症例では，mixing chamber法で測定したREEはHerris-Benedict式で算出したREEよりも有意に低値であった．一方，NIPPV依存度が高い症例では両者に有意差を認めなかった．筋ジストロフィー症例では，栄養管理の基準となるREEは症例毎の病態を考慮して推定すべきと考えた．

はじめに

近年のnutrition support team活動の普及に見られるように，臨床における栄養管理の重要性が再認識されている．一般に成人の1日総必要エネルギー量は，Herris-Benedict式から算出される安静時代謝量（resting energy expenditure：REE；中間環境温度下，安静，覚醒状態で消費されるエネルギー）に，活動係数と損傷係数を乗じて求められる．しかし，Herris-Benedict式では，年齢，体重，身長を基にREEが算出され，対象者の筋肉量や体脂肪量は考慮されない．

われわれは，mixing chamber法にて計測したREEと比較することで，筋委縮が進行する筋ジストロフィー症例に対しHerris-Benedict式を使用することの妥当性を検討し，興味深い結果を得たので報告する．

対象と方法

対象は，当院入院中，あるいは外来通院中の筋ジストロフィー症例8名（デュシャンヌ型/ベッカー型ジストロフィー6名（男性5，女性1），筋強直性ジストロフィー 2名（男性1，女性1）：年齢 39.6 ± 16.0歳（平均± SD））である．全例機能障害度はVII度で，気管切開は未施行である．デュシャンヌ型ジストロフィーの3名は，睡眠中と必要に応じて日中も非侵襲的陽圧呼吸療法（non-invasive positive pressure ventilation：NIPPV）を施行している．対照は健常男性5名（34.8 ± 9.4歳）である．

はじめに，Herris-Benedict式（男性；66.5 + 13.74 ×体重（Kg）+ 5.0 ×身長（cm）− 6.75 ×年齢（歳），女性；655.1 + 9.56 ×体重（Kg）+1.85 ×身長（cm）− 4.68 ×年齢（歳））を用いてREE（Kcal/day）を算出した（HB-REE）．筋ジストロフィー症例の身長は，arm span計測値を使用した．

次に，JAEGER社製Oxycon Alphaを用いたmixing chamber法による呼気ガス解析にてREE（Kcal/day）を計測した（MC-REE）．食後2時間以上経過した時点で，15分間の臥床安静の後に3分間の呼気ガス採気を連続して2回行った．測定前の運動は控え，測定に対する慣れの影響を考慮し2回目の計測値をREEとした．なお本研究は当院倫理委員会で承認され，本人より文書による同意を得て実施した．

結　果

1) 対照群のHB-REEは1512.7 ± 85.4，MC-REEは1368.8 ± 281.6であり，両者に有意差は認めなかった（P=0.144，Wilcoxon検定）．筋ジストロフィー症例のHB-REEは1203.6 ± 143.9，MC-REEは908.5 ± 270.0であり，MC-REEはHB-REEよりも有意に低値であった（P=0.025）．
2) 筋ジストロフィー症例を，日中もNIPPV装着が必要なA群（3名）とそれ以外のB群（5名）に分けると，A群のHB-REE（1239.3 ± 122.2）とMC-REE（1216.0 ± 159.2）に有意差はなかったが（P=0.59），B群のMC-REE（724.0 ± 38.3）はHB-REE（1182.2 ± 165.1）よりも有意に低値であった（P=0.043）（図1）．
3) B群のMC-REEとHB-REEは，MC-REE=472.479+0.213 × HB-REE（R2=0.84）と高い相関を示した．

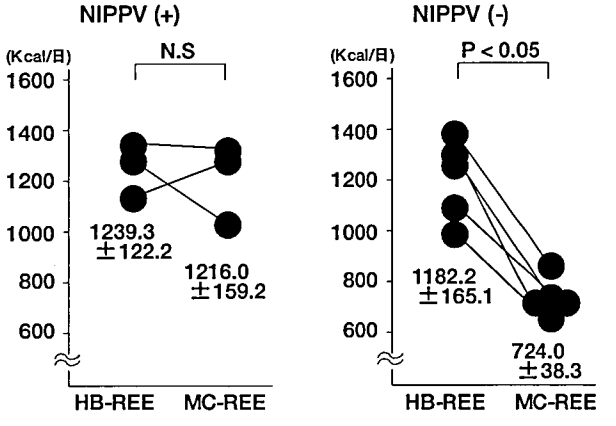


図1　筋ジストロフィー症例のHB-REEとMC-REEの比較
HB-REE；Herris-Benedict式より算出した安静時代謝量，MC-REE；mixing chamber法にて計測した安静時代謝量，NIPPV（+）；日中NIPPV施行症例，NIPPV（−）；日中NIPPV非施行症例．

独立行政法人国立病院機構長崎神経医療センター神経内科，臨床研究部＊

考　察

今回の検討では，筋ジストロフィー症例のMC-REE はHB-REEよりも有意に低値であった．骨格筋はREEを規定する重要な因子であることから[1]，筋ジストロフィー症例では筋委縮が進行するにしたがいREEが低下すると思われた．しかし，NIPPV依存度が高い症例に限定するとMC-REEとHB-REEは同等であり，呼吸運動量の増大がREE上昇に関与していると推定した．栄養管理の際に筋ジストロフィー症例のREEを推定する時には，無条件にHerris-Benedict式を適用するのではなく，症例の重症度を考慮すべきと考えた．

ALS症例においてもHerris-Benedict式で推定したREEと実測したREEに解離を認めるとの報告がある[2]．神経筋疾患症例の栄養管理におけるREE推定には慎重を要すると思われる．

結　論

呼吸不全が軽度でNIPPV依存度が低い筋ジストロフィー症例のREEはHerris-Benedict式で推定される値よりも有意に低値であり，REE推定には，MC-REE=472.479 + 0.213 x HB-REEの式が有用と思われる．一方，呼吸不全が進行しNIPPV依存度が高い症例のREEは，Herris-Benedict式推定値と同等である．筋ジストロフィー症例では，栄養管理の基準となるREEを推定する際には症例毎の重症度を考慮すべきである．

参考文献

1）Zurlo F, Larson K, Bogardus C, et al. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. J Clin Invset 1990;86:1423-1427

2）Sherman MS, Phillai A, Jackson A, et al. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Parenter Enteral Nutr 2004; 28: 442-446

筋ジストロフィー患者の筋力測定の方法について
To measure muscle strength in muscular dystrophy.

大矢　寧

要旨：筋ジストロフィーなどでの治療効果判定に手持ち筋力計での筋力測定の方法について経験をもとに考察した．測定の再現性の確保に，姿勢や角度の固定は必要であるが，筋罹患の選択性などから難しいことも多く，再現性良く評価しうる筋力は患者の病態ごとに検討する必要がある．

はじめに

ふつう筋力は，関節運動を伴わない等尺性収縮での筋力を評価しているが，運動学の知識[1-10]が大切になる．

筋ごとに力を測れるのが理想的であろうが，基本的に困難である．ある関節の一方向への運動は単一の筋で成り立つことは少なく，共同筋（協働筋）が存在し，筋と運動はふつう1対1対応ではない．筋疾患，とくに筋ジストロフィーでは，罹患筋の分布は重要であり，一般に近位筋でも遠位筋でも罹患筋の選択性がみられ，近位優位や遠位優位というような単純な表現は不正確であることが多い．この選択性のために評価が難しいことは多い．

筋疾患での筋力低下の進行は一般に緩徐であり，治療効果の判定は，まず筋力低下の進行速度の低下を検出し，進行しなくなれば改善も緩徐にあることが考えられる．重力と抵抗，関節可動域（ROM）による徒手筋力試験（MMT）での評価[5-9, 11]では，まず効果判定はできないと考えられる．そこで定量化には，手持ち（携帯型）筋力計Hand-held dynamometer（HHD）[11,12]を使用した筋力測定が必要になるが，経過をみていくために，とくに再現性が重視される．

対象・方法

主に外来で多数の筋ジストロフィーなどの筋疾患患者に関して，筋力測定をこころみてきたが，再現性が得られやすい部位，得られにくい部位や方法について経験的に検討した．これまでの経験をもとに結果を示す．

結　果

筋ジストロフィー患者の罹患部位では，ADLは不変でも，経時的観察で筋力は漸減傾向が観察された（図1）．

現状では，一時的には筋力が増すこともあるが（図2），持続的な効果をもたらすことはできなかった．

罹患筋の選択性が強く，定量的に計測しうる筋と極端に弱く計測困難な筋とがあり，計測できる部位は限られてしまう患者が多かった．瞬発力を一瞬出すが，疲労性が目立つ患者では，代償運動もかなり利用していることが多く，評価は注意を要した．筋・腱・関節部の疼痛のためにROMや筋力の計測が困難なこともあった（図3）．過用overuseが原因であることが多い．

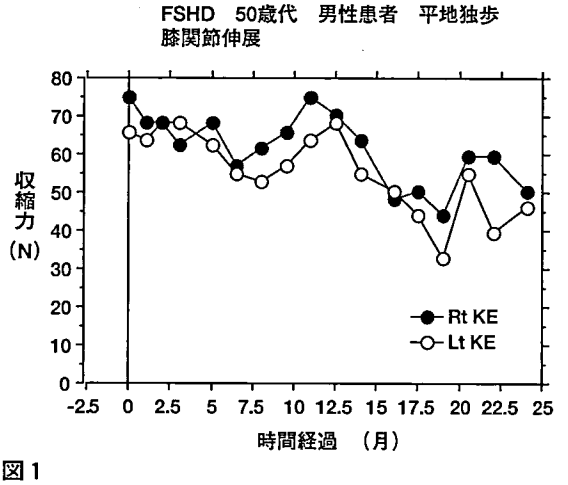


図1

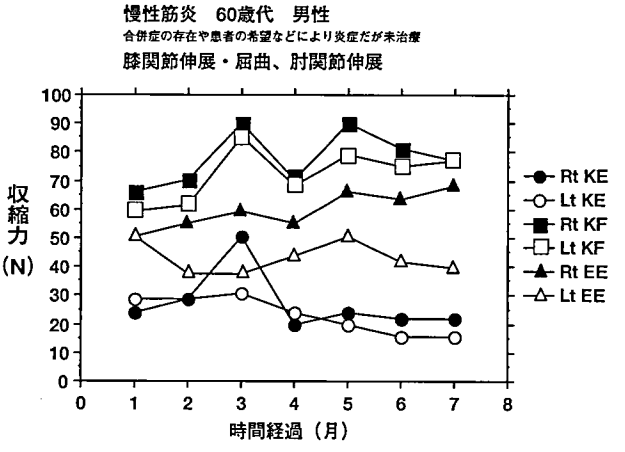


図2

国立精神・神経センター武蔵病院　神経内科　[〒187-8551小平市小川東町4-1-1]
Yasushi Oya, Dept of Neurology, National Center Hosp for Nervous, Mental, and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry.

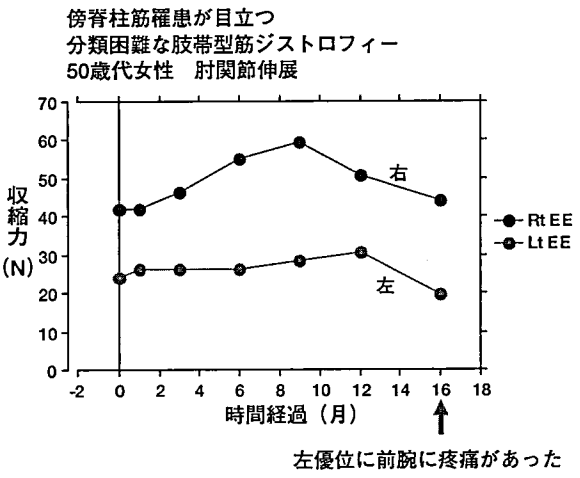


図3

筋短縮や関節拘縮のため，肢位に制限が生じる．筋短縮が少ない場合も姿勢の固定に問題が大きく，肩関節や股関節周囲の筋萎縮が著しいと，遠位の筋力の評価には，上腕や大腿の固定が必要である．しかし股関節周囲の筋萎縮が著しく，しかも亜脱臼しやすい場合には，大腿・下腿の固定が難しく，下腿がよく残存している患者では足関節内反などの計測は，股関節痛を生じて，正確にはできなかった．傍脊柱筋萎縮で，座位姿勢が不安定になることもあった．

再現性には患者の理解と協力も欠かせないが，外来診察室で可能なのはおおよそ次の部位・方法であった．

1．端座位で可能な筋力測定

膝関節伸展，屈曲は比較的に行いやすい．ただし，可能な限り，体幹，足関節の角度は一定に保つことが必要である．

端座位での股関節屈曲は，体幹の後屈を伴いやすいこと，また大腿筋の選択性がある病態では，股関節外旋などの影響を排除するのが難しい．

なお，筋力がかなり弱い車椅子使用患者では，肘関節を車椅子の肘かけに固定すれば，肘関節90度屈曲位での肘関節屈曲，また屈曲位からの肘関節伸展の筋力は測定できうる．手関節背屈と掌屈も，手指の肢位で伸展位，屈曲位，あるいは脱力させられるかで異なるため，条件を一定にする必要があるが，前腕を肘掛けで固定して測定できることがある．

2．仰臥位で可能な筋力測定

頸部前屈は，枕を置かずに行うのを原則としたい．枕が入った位置からでは，通常，筋力は大きくなる．

肩関節屈曲や内転は多くの場合に可能だが，外転は力が強い場合は体幹の固定が難しくなる．

肘関節伸展，屈曲で，伸展も屈曲も，教科書的な90度屈曲位からの等尺性運動が標準である．屈曲の筋力が強い場合には，180度弱からの筋力測定も追加した方が良いと考えている．また肘関節屈曲では，肩関節の固定が難しいことも少なくない．前腕の回内・回外の影響もあり，また手指屈曲か伸展かの影響も大きくはないが，できれば条件は一定にしたい．

手関節背屈，掌屈は，手指の伸展や屈曲の影響が大きいので，この条件を一定にすることが不可欠である．

股関節屈曲も膝関節伸展で行うのか，膝関節伸展させずに行うのかで，異なるため，可能ならば，双方で測定する．なお，股関節内転と外転は，著しく弱い場合を除いて，体幹・対側下肢の固定が難しく，困難である．また，股関節伸展が著しく弱い場合は，屈曲位90度からの伸展が測定できることになるが，下腿以下の重さが入るので注意は必要である．

足関節外反，内反は，股関節などの近位部の固定が可能なら，通常測定可能である．ただし内反に股関節内旋が加わりやすいので注意する必要がある．また，足関節背屈は，足趾の伸展を伴うことも多く，当てる部位を一定にすることが難しく，再現性を良くするのが難しいことが多い．足関節の底屈は，著しく弱い場合のみ，測定は可能になる（かなり弱くても，大抵はベッドの上で体幹全体が動いてしまう）．

3．腹臥位で可能な筋力測定

頸部後屈は測定が可能であるが，顔面がベッド面に当たるため，スタートする位置を一定にするのが難しい．

肩関節伸展は可能ではあるが，ふだん患者が行っていない動作のために，行いにくい．

股関節伸展は，膝関節の角度が問題になる．膝関節伸展位と，屈曲位の双方で行うのが望ましい．膝関節屈曲位での股関節伸展は，患者によっては，どうしても膝伸展動作が排除できないことがある．

膝関節屈曲は，約180弱の伸展位からの屈曲は測定しやすい．ただし，これは腓腹筋の関与が大きいことを考えておく必要がある．多くの場合は腹臥位で足関節は底屈になることが多いが，念のために足関節の条件は一定にしたい．膝関節90度屈曲位からの屈曲などは，ハムストリングがつりやすいために測定が十分にできないことも多い．屈曲位からの伸展は測定可能なことがある．

4．側臥位で可能な筋力測定

股関節外転，内転の測定は本来，可能であるが，股関節屈曲位になりやすいことが多く，この条件を一定にするのが難しいことがある．

考　察

（1）筋力評価の一般的側面

関節角度により筋力は変化しうる[1-4]．肘関節屈曲，膝関節屈曲などでは，完全伸展位では中間位などよりも筋力は低いので，検査者が抵抗できやすい．検査者が抵抗できなければ，計測はできず，検査者が抵抗しやすい肢位で筋力を調べないと，筋力低下の感度が下がる．二関節筋や多関節筋があるため，ある関節運動の筋力は，隣接した他の関節での肢位にも依存する．たとえば上腕二頭筋，上腕三頭筋長頭，橈側・尺側手根屈筋などの多くの前腕筋群，大腰筋，大腿直筋，hamstring（大腿二頭筋短頭以外），腓腹筋は単関節筋ではないため，二～多関節筋のない関節はない．通常は関節の近位部を固定し，遠位部の運動をみて，近位部の筋力評価としている．しかし，たとえば腓腹筋による膝関節屈曲，上腕骨に起始する前腕筋群による肘関節屈曲など，遠位の二関節～多関節筋の関与もある．近位部の固定が難しく，遠位部の筋がよく残存している場合は遠位部の評価は困難である．

MMT 3がもっとも客観的に評価しうるが，肘関節屈曲でのMMT3は本来の筋力の4%に相当する[13,14]というように，

筋力が3～4付近で，定量的評価の必要性が出てくる．肩関節の屈曲や外転などで，可動域全体まで重力に抗して運動できないのにもかかわらず，MMTが4という記載をみることが稀ではない．ROM評価も関節痛や筋痛などにより正確には難しいこともある．MMTは抵抗する検者の筋力，抵抗を加える部位にも依存しうる．下腿三頭筋は本来強力であるため，著しく低下しない限り，足関節底屈は検者の上肢の力では抵抗できない．足関節底屈のみは片足爪先立ちがROM全体にわたり，休憩なく疲労なく何回可能かを問題にしている（Daniels[6]では，MMT 3：1～9回まで，4：10～19回，5：20回以上）．患者の体重に依存する方法は，患者にとって臨床的な意味を考えるには有用である．膝関節伸展や股関節伸展でも体重を利用した方法が必要であろう．

手持ち筋力計での測定では，再現性の確認のために，ふつう一度に同じ筋力を3～5秒程度の等尺性収縮を3～4回測定する．大概は3～4回反復してもほぼ同様の数値であるが，とくに疲労しやすいと1回目が最高値になり，反復で漸減する．ときに初回に実力が出ず，ウォーミングアップで2～3回目が最高値となることもある．関節角度により筋力は変化しうることもあり，測定体位・肢位，固定方法，抵抗部位などを一定にすることが必要である．抵抗を加える部位に疼痛が生じて計測できないことがある．時間経過を追う際には，患者の疲労や疼痛による変動に注意する必要がある．とくに，腰痛などの筋痛，関節痛，捻挫や腱鞘炎などのために，筋力の評価が不十分になることは少なくない．

検査者の押す力を測定するのでは意味がない．角度で10°運動させたところで計測する立場もある．一般的にmake testが望ましいとされ，関節可動域を確認し，被検者の運動を押し返すbreak testにならないようにしなければならない．測定値上昇は代償運動や，このbreak testになっていないかに注意する必要がある．make testよりbreak testでは筋力はふつう約2～3割程度には大きくなる[12,13]．徒手ではbreak testの要素を完全に排除するのは難しく，make / break の差は平均して数%という報告[15]もあるが，脳卒中患者の麻痺側で7割にもなるという報告もある．

掛け声をかけたりすると，筋力は上がる傾向もある．これも平均しては数%だが，数十%増しになることもある[15]．経時的観察では掛け声なしにするか，掛け声の有無で違いが生じるかを見ておく必要もある．

筋ジストロフィー患者では，筋力を正確に記載しようとすると，単純ではないことが多いが，筋萎縮進行につれて抗重力位での判定は困難になり，評価基準を変えざるを得なくなる[9]．計測は抗重力位ではない肢位で行うことが，弱い力でも直線関係が保持できることでも，望ましいとされている[7,11]．しかし抗重力位でない，中間的な肢位は固定がやや難しく，とくに筋力がある程度以上に強いと，抗重力位の方が安定して計測が可能である．たとえば，筋力がMMT 4前後では，端座位での股関節屈曲，膝関節伸展，膝関節屈曲，仰臥位での肩関節屈曲，肘関節屈曲などは安定して測定が可能なことが多い．筋萎縮とともに，正常では無視しうる「代償運動」が無視できなくなる．患者は生活の中で様々な工夫を自然と行っていることが多い．ただ「代償運動」の筋力も重要であるだろう．

力の単位はN（Newton）ないしkgfであり，個人の経過を追うには筋力（N）で十分である．患者間の比較には，この力に，関節の中心から抵抗部位までの距離を掛けた数値，トルク（N·m）で行われるが[7]，測定値の掛け算になり，測定誤差は大きくなる．

(2) 部位ごとによる評価

上肢の評価には体幹の固定が必要なので，座位での計測は患者によっては難しい．肩関節は単純ではない．外転では0度から最初は棘上筋，ついで三角筋の寄与が大きくなる．肩甲骨の固定が不良の場合は前鋸筋萎縮と僧帽筋萎縮でも異なるが，肩甲骨の固定は用手では部分的にしかできず，仰臥位である程度は可能になる．顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーでは三角筋は残存していることが多く，肩関節外転・屈曲の評価は仰臥位では行える．ただし仰臥位でも翼状肩甲の抑制が完全にできるとは限らない点が問題である．

回内・回外は計測が困難である．回外は上腕二頭筋も関与し，その関与は肘90度屈曲位で大きく肘関節角度にも依存する．一部の肢帯型筋ジストロフィー患者などでは，肘屈曲位と伸展位で回外力がかなり異なる．手関節背屈は，手指屈曲位か伸展位かで異なることも多い．ふつう握った方が強くなるが，手指伸展筋力がよく残存していると，手指伸展位の方が，屈曲位よりも背屈力が大きくなることが多い．手関節背屈と肘屈曲，また手関節掌屈と肘伸展は共同的に働くことが多い．

下肢は座位，仰臥位，腹臥位，側臥位で計測できることが多い．股関節屈曲は，仰臥位は座位より抗重力位として不十分になり，また大腿直筋の関与が大きくなる．大腿直筋の萎縮の程度によっては，姿勢により股関節屈曲力と膝関節伸展力は異なる．股関節伸展は，座位や仰臥位では大腿直筋を利用し，膝関節を伸展していることも多い．腹臥位では腰方形筋や広背筋で大腿を挙上する代償運動や，股関節外旋・股関節外転させていることもある．縫工筋の残存では，股関節外旋・外転してしまい，股関節屈曲や膝関節伸展に影響しやすく，腹臥位での膝屈曲でも縫工筋が働きうる．また股関節内転・外転は抗重力位での評価には側臥位で行う必要があるが，膝関節伸展制限があると評価は正確には出来なくなる．膝関節屈曲に膝伸展位で腓腹筋の関与は大きい．ハムストリングが著しく弱いときに，足関節底屈や股関節屈曲を行うと膝が屈曲傾向になる．縫工筋が働くと，股関節屈曲・外旋位で，膝が屈曲する．薄筋では股関節は内転してわずかに膝が屈曲する．足関節背屈が弱く，尖足位になっている患者での背屈力の評価は，肢位にもより評価が難しい．とくに足趾伸展筋が残存している場合には，足趾伸展の影響を排除できず，困難である．

体幹では頸部前屈は比較的評価しやすい．胸鎖乳突筋は，頸部前屈にもっとも重要であるが，後屈位，とくに腹臥位での頭頸部後屈にも寄与しうる．頸部傍脊柱筋が弱くても胸鎖乳突筋が残存している患者もいるので注意したい．筋強直性ジストロフィー患者のように胸鎖乳突筋が消失していても，座位で前屈は舌骨筋群や頭部の重さも利用し可能であり，頸部回旋も他の筋で可能である．腹直筋が残存していても，下肢筋が弱いと，体幹前屈は必ずしも容易ではない．

問題点を考慮して，評価する症例ごとに計測部位・測定法を検討する必要がある．計測自体が過大な負担にならないよ

うにしなければならない.

文　献

1) Smith LK, Weiss EL, Lehmkuhl LD: Brumstrom's clinical kinesiology, USA: F. A. Davis Company; 5th edition, 1996
2) Soderberg GL: Kinesiology: Application to pathological motion, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2nd edition, 1997
3) Neumann DA: Kinesiology of the musculoskeletal system, USA: C.V. Mosby; 1st edition, 2002 (嶋田智明，平田総一郎：監訳：筋骨格系のキネジオロジー. 医歯薬出版, 2005)
4) Williams M, Stutzman L: Strength variation through the range of joint motion. Phys Ther Rev. 1959;39:145-152
5) McCreary EK, Provance PG, Rodgers MM, et al: Muscles: Testing and function with posture and pain. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 5th edition, 2005
6) Hislop HJ, Montgomery J: Daniels and Worthingham's muscle testing: techniques of manual examination. USA: W B Saunders Co ; 7th edition, 2002 (津山直一・訳：新・徒手筋力検査法, 協同医書出版社, 2003)
7) Reese NB: Muscle and sensory testing. USA: WB Saunders, 1999
8) Bohannon RW: Manual muscle testing of the limbs: considerations, limitations, and alternatives. Phys Ther Pract 1992;2:11-21
9) 大竹進・監修，筋ジストロフィーのリハビリテーション. 医歯薬出版, 2002
(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臨床的・社会学的研究班リハビリテーション分科会編（班長：岩下宏, 会長：松家豊）：筋ジストロフィーのリハビリテーション－理学療法・作業療法—運動機能評価(改訂), 1994 の内容が加筆されて収載されている.)
10) 竹内孝仁, 細田多穂, 高橋輝雄, 五味敏昭・編: 体表解剖と代償運動, 医歯薬出版, 2001
11) Amundsen LR (ed), 高橋正明，乗安整而・監訳，田中敏明，伊藤俊一・訳：筋力検査マニュアル－機器検査から徒手検査まで－. 医歯薬出版, 1996 (原著は 1990)
12) 内田靖，小林武，間瀬教史・編：計測法入門　計り方, 計る意味. 協同医書出版社, 2001
13) van der Ploeg RJ, Oosterhuis HJ, Reuvekamp J: Measuring muscle strength. J Neurol. 1984;231:200-203.
14) MacAvoy MC, Green DP: Critical reappraisal of Medical Research Council muscle testing for elbow flexion. J Hand Surg [Am]. 2007 ;32(2):149-153.
15) Bohannon RW: Make tests and break tests of elbow flexor muscle strength. Phys Ther 1988;68:193-194
16) van der Ploeg RJ, Oosterhuis HJ: The "make / break test" as a diagnostic tool in functional weakness. JNNP 1991;54:248-251

筋音図法(Mechanomyograophy)を用いた筋疾患の病態および評価に関する検討

園田　至人[1)]，内田　裕一[1)]，丸田　恭子[1)]，有里　敬代[1)]，
福永　秀敏[1)]，有村　公良[2)]，Arlene Ng[2)]

論文要旨：筋音図（MMG）は筋肉の機械的活動と関連した体表面微細振動を記録するもので筋の収縮を反映する．今回PAP Post activation potentiation:PAP（最大随意収縮後に筋収縮力が増大する現象）にて障害される筋線維タイプの同定，及び筋ジスでの筋収縮定量化をMMGに検討した．PAPはコントロールに比し筋疾患群全体で有意な低下を示したが，筋ジストロフィー患者に限ると正常であった．顕著に障害された筋収縮の定量は可能であったが一部再現性不良の筋肉も見られた．MMGは筋疾患での筋線維タイプの同定，及び顕著に低下した筋力評価のパラメーターとしても有用であると考えられた．

Key words: 筋音図（mechanomyography），筋ジストロフィー（muscular dystrophy），筋線維タイプ（muscule fiber type），

はじめに

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，筋電図を中心に行われてきた．一方，新たな筋収縮特性の記録として筋音図（MMG）が注目されている．これは筋肉上の体表面上に振動センサ（加速度計）を置き，筋肉の機械的活動と関連した体表面微細振動（筋音）を記録するものであり筋の収縮を反映する信号として非侵襲的に記録可能である[1)2)3)]．

この筋音図発生のメカニズムは筋収縮の際の側方（短軸方向）への拡大変形に伴った圧波（pressure wave）に起源を持つとされている．本研究は筋音図（MMG）を用いて筋ジストロフィーを中心とした筋疾患の評価及び臨床症状との関連を検討することが目的である．

筋音図は健常者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[1)2)3)]，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[4)]（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[5)6)]とされる）をMMGを用いる事で検討した．

更に進行した筋ジストロフィー患者に見られる様な筋力低下が顕著であり，一般的な筋力測定法では筋収縮の測定が困難な場合での筋収縮を筋音図を利用することでの定量化を試みた．

対象及び方法

筋音図記録法

トランスデューサーとして小型（9mm × 9mm × 5mm. 0.75g）の加速度計（model MP101-10 Medises Japan）を両面テープで測定筋のmotor pointに設置し，筋電計（model MEB-9104,Nohon Koden, Japan）からの電気刺激をmotor pointより5cm近位部および遠位部の2ヶ所に貼付した電気刺激用パッド（HV-PAD OMRON Japan）を介して筋を収縮させ，トランスデューサーからの信号を筋音計（model MPS101, Medisens, Japan）にて周波数幅1Hz～250Hzで増幅，波形を得た．上記方法を用い以下の2点について検討した．

1. PAPを用いた障害される筋線維タイプの同定の試み[7)]

筋疾患24例，疾患コントロールとして神経疾患（非筋疾患）18例，正常コントロール16例を対象とした（表1）．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を記録する．

表1　対象（PAPを用いた障害される筋線維タイプ同定の試み）

筋疾患	例数	疾患コントロール	例数
筋ジストロフィー			
Duchenne型	2	HyperCKnemia	1
Becker型	3	polyneuropathy(Beri-beri)	1
肢帯型	4	DM polyneuropathy	2
眼咽頭型	1	DM amyotrophy (lower ext)	1
筋ジス以外		Primary lateral sclerosis	1
Dermatomyositis	2	Amyotrophic lateral sclerosis	3
Polymyositis	2	Kennedy-Alter-Sung disease	2
Overlap syndrome	1	SMA	2
Hypokalemic myopathy	1	Spinocerebellar degeneration	1
Hyperthyroid myopathy	1	HAM/TSP	1
Hypothyroid myopathy	1	Parkinsonís disease	1
Steroid myopathy	1	Cerebral toxoplasmosis	1
Painful muscle spasm	2	Mild truncal ataxia w/ hyperreflexia	1
metabolic abnormality	1		
nemaline myopathy	1		
Mitochondrial myopathy	1		

[1)]国立病院機構南九州病院　神経内科
〒899-5293　鹿児島県姶良郡加治木町木田1882
[2)]鹿児島大学大学院神経病学講座神経内科・老年病学

5回の最大上刺激で誘発されたMMGのpeak to peak amplitude（単位：G）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（post-MMG p-p amplitude/pre-MMG p-p amplitude）－1）×100（%）した．統計学的検討はMann-Whitney検定を用いた．

2.微細な筋収縮定量化の試み

上記筋音図記録法でDuchenne型筋ジストロフィー患者（DMD）6例（25.5 ± 5.2歳：mean ± SD）及び正常コントロール6例（28.5 ± 3.4歳）にて短拇指外転筋（APB），上腕二頭筋（Biceps），大腿直筋（RF），前脛骨筋（AT）にてMMG測定を行った．

結　果

1. PAPを用いた障害される筋線維タイプの同定の試み[7]

図1に波形の例を示す．正常コントロールと比較し，疾患コントロールであるKennedy-Alter-Sungの症例ではPAPに差は見られないが，多発性筋炎では顕著に低下が認められる．図2に全体の結果を示す．MMGを用いたPAPは正常コントロールの120 ± 34%（mean ± SD）に比較し，疾患コントロール群は129 ± 36%と差は見られなかったが，筋疾患群全体では67 ± 54%と統計学的に有意に低下を示した．しかし，筋ジストロフィー患者に限ると149 ± 25%とコントロールと比し低下は見られなかった．

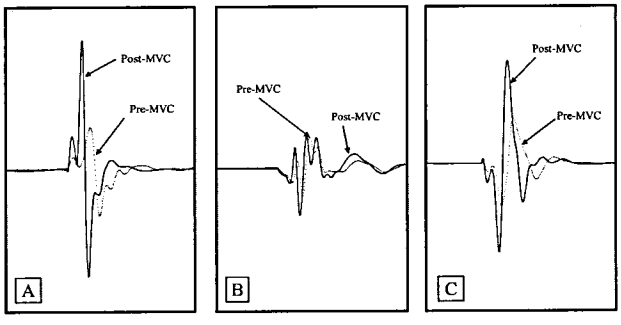


図1　正常コントロール(A)，多発性筋炎(B)，Kennedy-Alter-Sung病:KAS）C)でのPAPの実際．波線：最大筋収縮前，実線：最大筋収縮後．
正常コントロール，KASでは顕著なPAPが認められるが，多発性筋炎ではほとんど見られない．

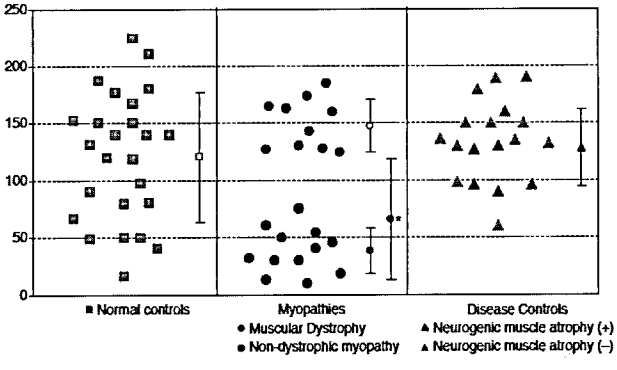


図2　PAPの結果
正常コントロール，疾患コントロールでは顕著なPAPが認められるが，筋疾患ではPAPは有意に小さい．しかし筋ジストロフィーに限ると正常と同様のPAPが認められる．

2.微細な筋収縮定量化の試み

各測定筋でのMMGはAPBではDMD:6.5 ± 1.4，コントロール1.38 ± 3.53．Bicepsでは DMS6.35 ± 1.88,コントロール2.40 ± 0.79．ATでDMD6.56 ± 0.51,コントロール2.03 ± 0.87，RFにてDMD6.37 ± 1.88，コントロール1.60 ± 1.22（いずれも単位はG）とコントロールに比しDMDでは有意に低下を示した（図3）．また再現性の検討でもほぼ良好な再現性を示したが，APBでデータのばらつき見られ再現性も不良であった（図4）．

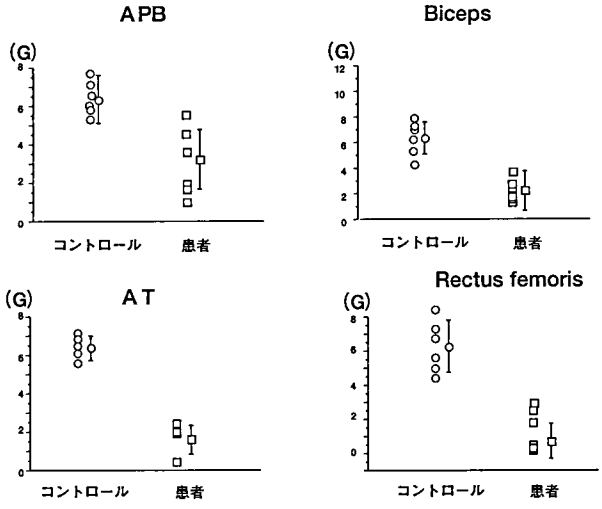


図3　DMD患者での微細な筋収縮定量の試み
APB, Biceps, AT, RFいずれも筋でもコントロールに比較しMMG amplitudeの低下が認められる．

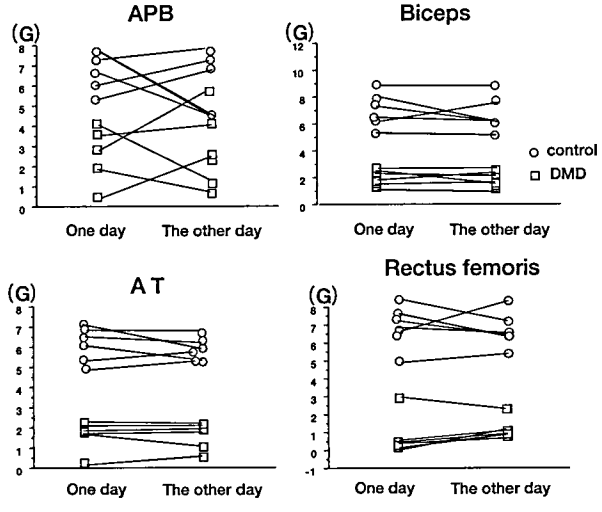


図4　微細な筋収縮定量の試み－再現性－
Biceps, AT, RGでは良好な再現性が認められるがAPBでは再現性は不良である．

考　察

小型で高感度の加速度計の開発により筋の機械的活動と関連した体表面微細振動をMMGとして測定することが可能となっている[1)2)3)]．MMGの利点として以下が揚げられ，今後臨床応用が期待されている．

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type1fiberとtype2fiberを区別できる[8].

今回の検討で用いたPAPは最大随意収縮Maximam voluntary contraction:MVCの後に筋収縮力が増大する現象でtype2 fiberで顕著であり，その機序はmyosin regulatory light chainのリン酸化がtype2 fiberでより大きいためと説明されている[9]. これまでは筋力測定でのみPAPは評価されておりMMGを用いたPAPの測定は検索し得た限り報告は見られない. 今回のMMGでPAPを測定することにより筋疾患での障害されるfiberの異常が推定されるか否かの検討で. 筋疾患では正常コントロール，疾患コントロール群に比較し，有意にPAPの低下が認められた. この現象は筋力測定によるPAPで報告されている[10]が，その病態生理は明らかではない. 一方今回，筋ジストロフィー患者に限定するとMMG-PAPはコントロール群と差が見られなかった点は，筋ジストロフィーではtype1.2共に障害され，fiber間の障害の程度に差がないためと推定される. また過去の報告ではsingle twitch forceが低下していても正常のforce-PAPを示すとされている[11]. これらより，筋力は顕著に低下していてもfiber typeの分布に差が見られないため，PAPは正常値を示したと考えられる. 今後更に検討を進めることで，障害されたfiber typeを同定することが可能となり，新たな筋疾患の評価法として有用であると考えられる.

2.微細な筋収縮定量化の試み

今回，更に筋力低下が顕著であり，一般的な筋力測定法では筋収縮の測定が困難な場合での筋収縮をMMGを利用することでの定量化を試みた.健常コントロールと比較してMMG amplitudeの有意な低下がDMD患者では認められ，また肉眼的に筋収縮が確認困難な筋からもMMGの記録が可能であった. これらより，今後筋力低下が顕著であり，その筋力の評価が困難である場合にMMGを用いての評価ができる可能性が考えられた. APBで再現性に問題があったが，過去の健常者を用いた報告ではMMGの再現性は良好と言われている[12][13]. 今回の再現性不良の原因として，DMD患者では関節拘縮，変形が強くAPBでは今回検査された他の筋に比べトランスデューサーの設置を忠実に再現することが困難であることが一因と考えられた. 今後sampling muscle，測定法の更なる検討が必要であると思われる.

結　論

1. MMGを用いたPAPは，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.
2. 顕著に低下した筋力評価のパラメーターの一つとしてMMGは有用であると考えられた.
3. 今後更にMMGによる筋力，及び筋疾患での評価法の検討が必要と考えられた.

文　献

1) Orizo, C: Muscle sound: basis of the introduction of a mechanomyographic signal in muscle studies. Crit.Rev.Biomed.Eng. 1993; 21: 201-243
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. 1994; 8: 30-38,
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.Phisiol. 2001; 84: 19-25
4) Hamada T, Sale DG, MacDougall JD, et al: Postactivation potentiation, fiber type, and twitch contraction time in human knee extensor muscles. J Appl Physiol 2000; 88: 2131-2137
5) Hamada T, Sale DG, MacDougall JD, et al: Interaction of fibre type, potentiation and fatigue in human knee extensor muscles. Acta Physiol Scand 2003; 178: 165-1737
6) Vandervoort AA, Quinlan J, McComas AJ, et al: Twitch potentiation after voluntary contraction. Exp Neurol 1983; 81: 141-152
7) Ng AR, Arimura K, Akataki K, et al: Mechanomyographic determination of post-activation potentiation in myopathies: Clin Neurophysiol 2006; 117:232-239
8) Marchetti M, Felici F, Bernardi M, et al: Can evoked phonomyography be used to recognize fast and slow muscle in man? Int J Sports Med 1996; 13: 65-68
9) Moore RI, Stull JT: Myosin light chain phosphorylation in fast and slow skeletal muscles in situ. Am J Physiol 1984; 247:C462-C471 1984
10) Krarup C: Evoked responses in normal and disease muscle with particular reference to twotch potentiatio. Acta Neurol Scand 1983; 68: 269-315
11) Belanger AY, McComas AJ: Neuromuscular function in limb girdle dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48:1253-1258
12) Akataki K, Mita K, Itoh Y: Repeatability study of mechanomyography in submaximal isometric contractions using coefficient of variation and intraclass correlation coefficient. EWlectromyogr Clin Neurophysiol. 1999; 39: 161-1669
13) Barry DT. Muscle sounds from evoked twitches in the hand. Arch Phys Med Rehabil. 1991; 72: 573-575

筋ジストロフィー症患者における運動誘発電位の検討

杉本　精一郎，斉田　和子，岸　雅彦，塩屋　敬一，比嘉　利信*

要旨：Duchenne型進行性筋ジストロフィー症患者と筋強直性ジストロフィー症患者で運動誘発電位検査(MEP)をおこない，筋ジストロフィー症以外の神経疾患患者と比較した．筋ジストロフィー症患者群では神経疾患患者群に比して下肢MEPの中枢伝導時間(CMCT)が有意に延長していた．

はじめに

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症患者や筋強直性ジストロフィー症患者では，体性感覚誘発電位の測定により中枢伝導の異常が指摘されている[1,2]．体性感覚誘発電位は感覚神経系の機能を評価するものであり，運動神経とくに中枢性の運動神経（錐体路）の評価は少ない．そこで磁気刺激装置を用いて運動神経の中枢伝導（錐体路）の評価を行った．

対象と方法

当院入院中の進行性筋ジストロフィー症患者（Duchenne型および筋強直性）で磁気刺激装置を用いて，腰部刺激，頚部刺激，頭部刺激を行い，運動性中枢伝導時間を測定した．また当院入院中の筋ジストロフィー症以外の神経疾患患者で同様の検査を施行し，比較対照を行った．統計処理はMann-WhitneyのU検定を用い，$p<0.05$を有意とした．

誘発電位測定装置は日本光電社製のニューロパック・シグマを用い，磁気刺激装置は同社製のSMN-1100を用いた．

対象：筋ジストロフィー群：筋強直性ジストロフィー症4名，Duchenne型筋ジストロフィー症1名．神経疾患群：パーキンソン症候群4名，筋萎縮性側索硬化症1名，脊髄炎1名．

対　象

身長は筋ジストロフィー群が150.2 ± 9.8cm，神経疾患群が155.3 ± 8.5cmで両群間に有意差はみられなかった．平均中枢伝導時間は筋ジストロフィー群で上肢が8.44 ± 2.41 msec，下肢が20.5 ± 4.28msec，神経疾患群で上肢が8.00 ± 5.27msec，下肢が15.5 ± 2.75msecであり，下肢の中枢伝導時間は筋ジストロフィー群と神経疾患群で有意差（$p=0.018$）がみられた．

考　察

筋ジストロフィー症では体性感覚誘発電位検査により中枢伝導の異常が指摘されており[1,2]，感覚系の伝導路の異常の存在が疑われている．今回の検討により筋ジストロフィー症ではその他の神経疾患に比して下肢の中枢伝導時間の延長傾向が見られたことから，運動系の伝導路すなわち錐体路の異常が存在する可能性が考えられた．筋ジストロフィー症に対しては種々の遺伝子治療の有効性が明らかになってきており，筋障害の克服は間近と思われる．われわれの今回の結果は筋ジストロフィー症で筋障害が克服された後の次の検討課題と考えられる．

文　献

1）Bartel, PR, Lotz, BP and Van der Meyden, CH : Short-latency somatosensory evoked potnetials in dystrophia myotonica. J Neurol Neurosurg Psychiat 47:524-529;1984.

2）Sugimoto S, Tsuruta K, Kurihara T, Ono S, Morotomi Y, Inoue K and Matsukura S : Posterior tibial somatosensory evoked potentials in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. Electroenceph clin Neurophysiol 64;525-527;1986

独立行政法人国立病院機構宮崎東病院神経内科
*同内科

持続高CK血症患者の血清ALT(GPT)高値，AST/ALT比低下

大矢　寧[1)]，青木　吉嗣[1)]，小牧　宏文[2)]，有馬　邦正[3)]

要旨：高CK血症患者が肝機能障害と言われてしまう背景にALT高値の重視があるように思われた．1997～2006年の血清CK＞1000（IU/L）の当院患者の検査値を検討した．LGMD2Bの10例，Duchenne型（DMD）44例，Becker型22例，他の筋疾患27例，球脊髄性筋萎縮症9例の114例，のべ352回の測定のうち，261回ではALT優位であり，反復測定でCKに伴い上下する傾向がみられた．AST/ALT比＜0.87も220/352，0.5以下も42/352．DMDは1～12歳でAST 400台，ALT 600台まで，成人はLGMD2Bが多いが，ALT 300前後までの高値がみられた．医学書28冊（内科15，臨床検査13）は筋疾患でのALT優位の記載はなかった．持続高CK血症ではＡＬＴ＞ＡＳＴのALT高値例が多い．肝障害と診断されないよう，教科書の記載の訂正が望まれる．

Key words: 高CK血症，肝機能障害，アミノトランスフェラーゼ，筋ジストロフィー

Key words: hyperCKemia, liver dysfunction, aminotranferase, muscular dysyrophy

はじめに

持続高CK血症の患者は肝機能障害と言われてしまうことが多く，中には筋生検の前に肝生検を受ける患者もいる[1,2)]．三好型ないし肢帯型筋ジストロフィーを初めとして，肝機能障害とされていた神経筋疾患の患者は希ではない．下記に呈示した事例のように，あらかじめわかっていても，不要な安静が強いられるなどの不利益がもたらされることもある．「高CK血症はAST>ALTであり，ALT>ASTならば筋由来ではない」という考えが背景にあるように思われたため，ALT，AST値を検討した．

事例紹介：20歳代男性．

16歳，疲労しやすいため　某大学病院受診，CK 16000で入院したが，多発筋炎とされステロイド加療を受けたものの症状は不変であった．17歳，ジャンプ力などは弱くなった．その後に当院受診，前医の筋生検のdysferlin染色で，その欠損を診断した．28歳　体調不良から近医受診したところ，急性肝炎と言われ，安静を指示された．患者はAST 141, ALT 226, CK 10756のように常にCK>>ALT>ASTであり，以前からの血液検査データを伝えたが，近医は肝炎との考えにこだわった．

家族歴：妹も同症で，小児期から高CK血症は判っていたが，職場の健診でALT>ASTであり，肝臓の精査が要求された．

方法・対象

CK＞1000　IU/Lの高CK血症のあった神経筋疾患患者のAST/ALTを調べた．また書店や大学図書館で参照可能な，最近の内科や臨床検査の医学書の記載を検討した．とくに血液生化学，肝機能障害，筋疾患検査などの項目を調べた．

1997年～2006年5月にJSCC法によるAST，ALT当院測定結果がある　神経内科ないし小児神経科の患者114例（括弧内は神内：小児の人数）　測定回数はのべ352回．患者内訳は，LGMD2B・三好型筋ジストロフィー 10例（10：0）58回，Duchenne型筋ジストロフィー 44例（2：42）126回，Becker型筋ジストロフィー 22例（12：10）80回，dystrophinopathyの女性発症保因者6例（3：3）11回，その他の肢帯型筋ジストロフィー 14例（4：10）37回，DMRV 2例（2：0）11回，先天性筋ジストロフィー 7例（0：7）12回，他にKennedy-Alter-Sung病（KAS; 球脊髄性筋萎縮症: BSMA）9例（9：0）22回．

参照した医学書で，AST,ALTについての記載を認めたものは，28冊（内科15，臨床検査13）．内科は(1)Harrison's Principles of Internal Medicine. Dennis L. Kasper, 他 16/e (2004/08) McGraw-Hill Medical Publishing; ハリソン内科学 Eugene Braunwald (2003/05) メディカル・サイエンス・インターナショナル, (2)Cecil Textbook of Medicine. Russell L. Cecil 他 (2003/12)，W B Saunders Co, (3)Internal Medicine. Jay H. Stein, 他 5/e (1998/01) Mosby-Year Book, (4)内科診断学 吉利和 編 改訂9版 (2004/05) 金芳堂, (5)ダイナミック・メディシン下条文武, 他 (2003/08) 西村書店, (6)内科学 杉本恒明, 他 第8版 (2003/03) 朝倉書店, (7)内科学書 島田馨 編集 (2002/10) 中山書店, (8)新臨床内科学 高久史麿, その他 第8版 (2002/07) 医学書院, (9)わかりやすい内科学 井村裕夫 編 (2002/02) 文光堂, (10)内科診断学 福井次矢, 奈良信雄 編 (2000/09) 医学書院, (11)EBM現代内科学—Evidence based medicine 黒川清 編 (1997/11) 金芳堂, (12)year note 内科・外科等編2006 岡庭豊, 医療情報科学研究所 (2005/04) MEDIC MEDIA, (13)専門医のための消化器病学　小俣政男, 他, (2005/4) 医学書院, (14)肝疾患レジデントマニュアル 柴田実, 他 (2004/06) 医学書院, (15)消化器内科レジテント

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科[1)]，小児神経科[2)]，臨床検査部[3)]
[〒187-8551 小平市小川東町4－1－1]

マニュアル 東京大学消化器内科 編集（2003/03）医学書院. 臨床検査は，(1)検査結果の読み方，考え方，基礎臨床技能シリーズ3 北村聖（2006/02）メジカルビュー社，(2)臨床検査法提要 金井正光 改訂第32版（2005/02）金原出版，(3)わかる！検査値とケアのポイント 大久保昭行，井上智子 編（2005/05）医学書院，(4)臨床検査ガイド—これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた（2005-2006）和田攻他（2005/03）文光堂，(5)臨床検査データブック（2005-2006）高久史麿 他（2005/03）医学書院，(6)今日の臨床検査（2005-2006）河合忠 他（2005/01）南江堂，(7)臨床検査診断マニュアル 古沢新平 編（2005/01）永井書店，(8)臨床に役立つ検査値の読み方・考え方 河野均也，西崎統（2001/03）総合医学社，(9)コンパクト検査値診断マニュアル Jacques Wallach（2001/02）医歯薬出版，(10)異常値の出るメカニズム 河合忠，屋形稔（初版=1985/01）（第3版=2000年）医学書院，(11) 基準値ハンドブック 巽典之（1998/09）南江堂，(12)実践臨床検査医学 大久保昭行 編（1998/08）文光堂，(13)標準臨床検査医学 猪狩淳，中原一彦 編（1997）第2版 医学書院.

結　果

(1)患者の検査値

CK高値の程度にかかわらず，AST<ALT，さらにAST/ALT<0.87，すなわちALT/AST>1.15のことはむしろ多く，AST/ALT比<0.87も220/352，0.5以下も42/352の測定でみられた.（Figure 1）. Figure 2に疾患別に示す. DMDは1～12歳でAST 400台，ALT 600台まで，成人はLGMD2Bが多いが，ALT 300前後までの高値がみられた. BMDでは小児例でALT<ASTのことも多いが，成人例ではALT>ASTのことが多かった. DMDではALT優位になるのは3～12歳の時期が多かった（Figure 3）. Dystrophin異

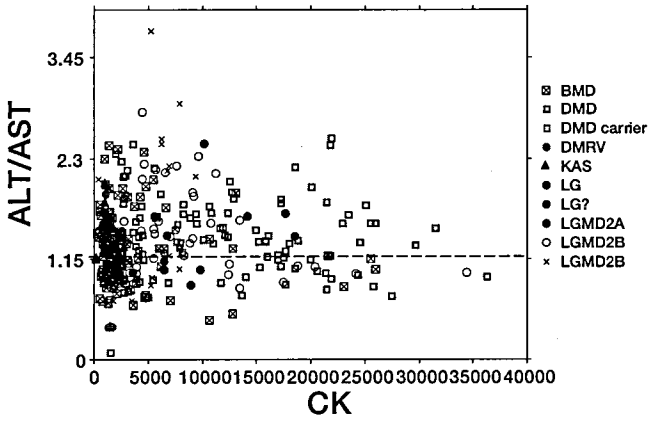


Figure 1: AST/ALT ratio and CK.
Many patients showed low AST/ALT ratio. One adult patient with LGMD2B showed ALT/AST ratio higher than 3, who had been treated with predonisolone.

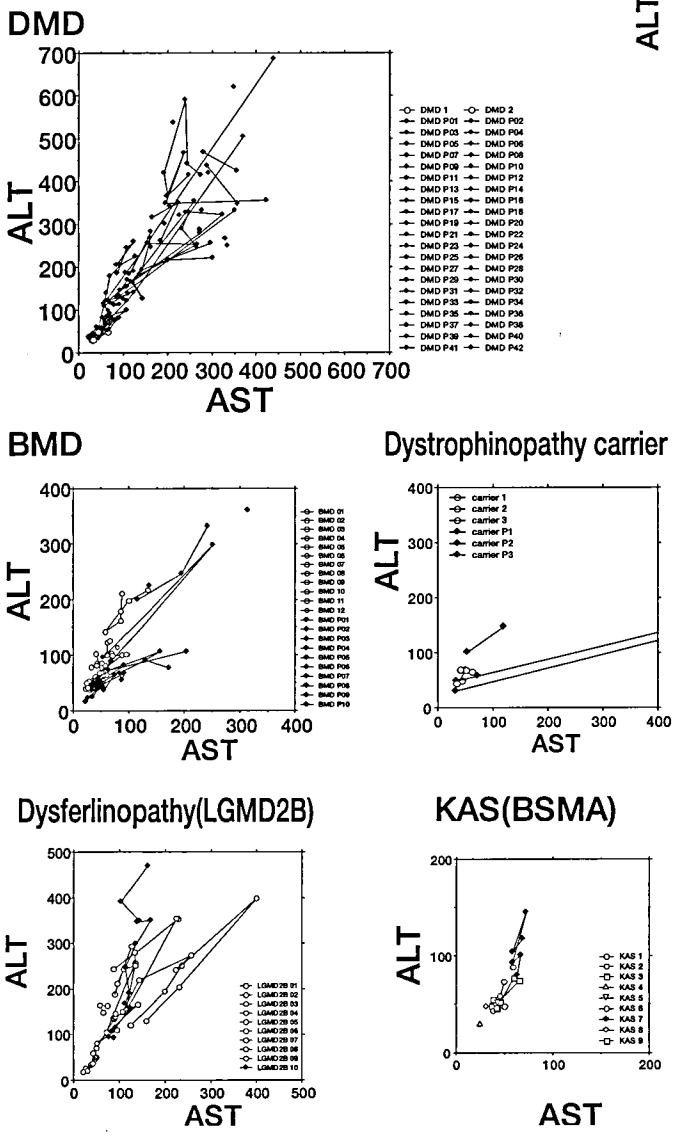


Figure 2: ALT and AST in patients.
Connected dots are samples of the same patients. In dystrophinopathies, open circles (○) represent adult patients, and filled diamonds (◆) represent pediatric patients.
In Duchenne type muscular dystrophy (DMD), many pediatric patients (filled circles) showed higher ALT levels than AST levels. In Becker type muscular dystrophy (BMD), adult patients (open circles) tended to show lower AST/ALT ratio than pediatric patients (filled diamonds). One female pediatric patient with dystrophinopathy experienced a transient marked AST elevation in rhabdomyolysis.
One adult patient showed marked high ALT levels in dysferlinopathy and Kennedy-Alter-Sung disease (KAS, bulbospinal muscularatrophy), respectively (filled diamonds).

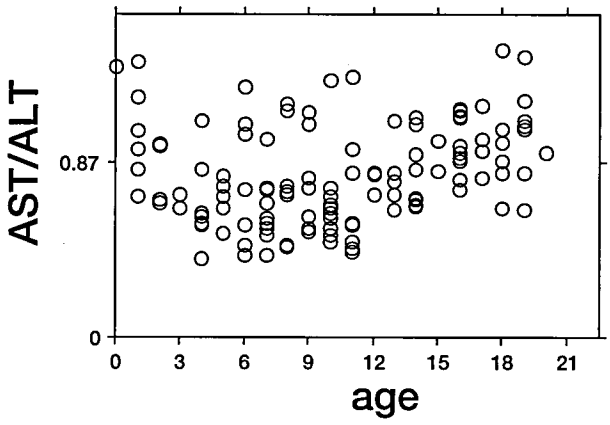


Figure 3: AST/ALT ratio in Duchenne muscular dystrophy.
AST/ALT ratio tended to decrease in patients of 3-12 years old.

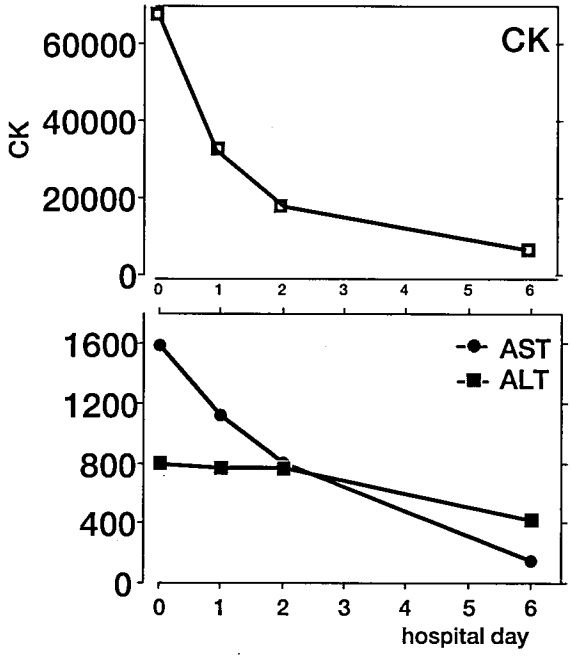


Figure 4: Difference in half life between the enzymes AST and ALT.
Rhabdomyolysis in a 2-year-old patient with Fukuyama type congenital muscular dystrophy who suffered from dehydration.
AST was higher than ALT. but AST /ALT ratio decreased after 2 days, because AST decreased more rapidly than ALT.

常の女性発症者の1例では，横紋筋融解を起こした時の検査ではAST優位が目立った．Dysferlinopathy，KAS（BSMA）の各1例で，ALT優位が目立った．DysferlinopathyでALT高値が目立った症例は，前医で多発筋炎が疑われ，ステロイド投与を受け，減量中であったが，その時の検査値でALT優位が目立った．

(2)医学書の記載

AST，ALT，AST/ALT比の教科書の記載は，筋ジストロフィーなど筋疾患でALT>ASTになるという記載は全くみつからなかった．「ALTはASTより肝細胞に特異的である．」，「AST，ALTいずれも上昇している場合，肝細胞障害があると診断してよい．」，「上昇の際，通常のパターンはAST<ALT．」，「AST>ALTは病態診断に有用．1．肝以外の筋肉，赤血球からの酵素逸脱．2．アルコール性肝障害．3．急性肝炎の右上がり上昇期．4．慢性肝炎の進展例（肝硬変・肝癌）．」（5．ショック，急性循環不全．），「AST>ALTパターンでの軽度の上昇に注意し，鑑別のためCKを項目に加える．」，「なお，ASTは　心筋梗塞，溶血性貧血，骨格筋疾患でも上昇する．」，「心筋梗塞，筋疾患，溶血性貧血では組織中の酵素分布を反映してASTの上昇が主で，ALTの上昇は軽度である．」などの文章が代表的であった．

中には「進行性筋ジストロフィー，皮膚筋炎は　AST上昇（250以下），ALT正常」，（筋ジストロフィーでは）「筋逸脱酵素であるCK．AST，LDH，aldolaseなどが高値となる．」と，わざわざALTの記載を省いている教科書もあった．

考　察

成人での文献記載は少ないが，小児科領域ではALT>ASTであることも多く[1-4]，当院での結果もこれらの報告と同様であった．当院ではfigure 4に示すような横紋筋融解で受診する頻度が少なく，診断などのために紹介される患者が多いため，AST優位の高値の時点の検査自体は少なかった．figure 4のように一過性のCKの著しい上昇では当初はAST優位であるが，その後低下とともにALT優位に変わることが多い．これは半減期の違いによるとされている．

ALT優位の高値になる機序は，一般にASTよりもALTは半減期が長いため，逸脱する量自体はAST>ALTであっても，持続的に血中に逸脱していればALT>ASTとなるのだろうと考えられる[5]．少なくとも，筋組織自体での酵素活性の比率は筋ジストロフィーで正常と異なるという記載はなく[6]，再生筋線維でALT含有量が多くなるという記載も見いだせない．

一時的に逸脱が増加するとAST>ALTの傾向がみられるが，とくに2歳程度までのDuchenne型筋ジストロフィー患者ではAST>ALTのことが多いのはなぜか，常に上昇傾向であるためなのかどうかは不明である．

測定方法の問題については触れなければならない．AST/ALT比の正常が1は1960年代のReitman-Frankel法によりKarmen単位で測定していた時代の値である．分析機器の向上に伴い，測定方法は変わったが，試薬や測定法は統一されず，世界的にも日本国内でも混乱した時期があった．日本では，日本臨床化学会（JSCC）常用基準法が1989年に提唱され，1996～97年頃まで国内にほぼ100％近く普及した．現在国内で一般的な日本臨床化学会（JSCC）常用基準法ではAST/ALT比のカットオフ値は1でなく，国際単位（IU/L）で0.87である[7]．そのために，本来15％増しでALT＞ASTになりやすい．しかし高CK血症では，それ以上にALTは上昇することは多い．文献的には，単位系の異なる時代でも同様で，1960年代にも筋ジストロフィー患者の血清で「SGPT＞SGOT」の記載がある[6]．

成人では，とくにLGMD2Bで，小児では DMD,BMD, LGMDなどでCK血症に伴い AST, ALTが高値になるが，持続的に高CK血症がある場合にALT>ASTになりやすく，AST/ALT比は0.87以下になることが多い．

筋ジストロフィーのような高ＣＫ血症では定常状態でＡＳＴ＜ＡＬＴのことが多いため，患者が不利益を被らないように，教科書の執筆には従来の引き写しではなく，記載の訂正が必要である．逆に，筋ジストロフィー患者での肝細胞障害の診断は血液検査では困難であり，現在の一般検査項目では不十分である．

文　献

1）Morse RP, Rosman NP: Diagnosis of occult muscular dystrophy: importance of the “chance” finding of elevated serum aminotransferase activities. J Pediatr. 1993;122(2):254-256.

2）池中晴美，大沢真木子，炭田沢子ら: 前臨床段階で肝機能障害と診断されていたDuchenne型筋ジストロフィー．東京女子医科大学雑誌1997; 63(臨増): 70-73

3）松岡太郎，柳原格，塚本浩子ら：進行性筋ジストロフィーにおける血清アミノトランスフェラーゼの上昇について．日本小児科学会雑誌1996;100(11):1765-1769

4）池中晴美：進行性筋ジストロフィーにおける血中筋漿酵素活性に関する研究(第1編) Duchenne型筋ジストロフィーにおけるGOT,GPT,LDH,CK活性値の経年的推移およびGOT・GPT相互間の相関に関する研究．東京女子医科大学雑誌1992;62(11):1175-1711

5）Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N: Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. Hepatology. 2005;41(2):380-382

6）Dreyfus JC, Schapira G: Biochemistry of Hereditary Myopathies. Chrales C Thomas, USA, 1962

7）小谷一夫，前川真人，菅野剛史: 日本臨床化学会(JSCC)常用基準法に基づいたaspartate aminotransferase(AST)/alanine aminotransferase(ALT)比の再設定．Karmen法からJSCC常用基準法への変更に伴う肝疾患評価基準の変化．日本消化器学会雑誌,1994: 91(2):154-161

脈波伝播速度によるDuchenne型筋ジストロフィーの末梢循環動態

上山　秀嗣*，今村　重洋*，西田　泰斗*，山口　喜久雄**，箕田　修治*

要旨：Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）を始めとした筋ジストロフィーの末梢循環動態を非侵襲的に評価する目的で，脈波伝播速度検査を用いて検討した．その結果，DMDでは年齢をマッチした健常男児に比較して有意な脈波伝播速度（PWV）の上昇と上下肢血圧比（ABI）の低下を認めた．各疾患群別の検討ではPWVは有意差を認めなかったが，ABIはDMDで有意に低値を示し，年齢とともに低下する傾向を認めた．これらの結果より，DMDの末梢循環動態の把握に脈波伝播速度の経時的な測定が重要であると考えられた．

Key Words: 筋ジストロフィー，Duchenne型，脈波伝播速度，上下肢血圧比，末梢循環動態

Key Words: muscular dystrophy, Duchenne type, pulse wave velocity, ankle-brachial index, peripheral circulation

はじめに

脈波伝播速度（pulse wave velocity：PWV）および上下肢血圧比（ankle-brachial index：ABI）は非侵襲的な動脈硬化の迅速評価法として日常診療上頻用されている[1]．我々は2002年よりDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）を始めとした神経筋難病患者の脈波伝播速度について検討している．しかし，本検査は年齢，血圧，性別を始めとした種々の因子の影響を受けやすく，特に小児の正常値に関する知見に乏しいといった，データ解釈上の問題点も多い[2]．また，筋ジス患者では関節の屈曲拘縮の影響も考えられる．そこで，DMD患者において真に本検査で異常が認められるか否かを明らかにし，本検査測定の意義について検討する目的で，age-matchした健常小児を対照としてDMD患児のPWV，ABIを検査し統計学的に解析した．次に，本検査の異常がDMDに特異的か否かを検討する目的で他の筋ジス患者についても検査を行い，本検査と各種臨床所見との相関について検討した．

対象と方法

DMD患児10名（男性，年齢11.4 ± 2.8歳），およびage-matchした健常小児10名（男性，年齢10.9 ± 2.6歳）について，文書による十分なinformed consentを得た上で，日本コーリン社製form PWV/ABI（BP-203RPEII）を用いて安静臥位にて上腕動脈—足首動脈間脈波伝播速度（PWV），ABIの測定を行った．2群間では年齢，身長，BMI，収縮期および拡張期血圧の有意差を認めない．データは平均± SDで表示し，統計学的解析は統計ソフトDr. SPSS II（SPSS Japan Inc.）を用いて行った．また，膝関節屈曲の測定への影響について検討する目的で，健常者8名において両膝関節進展時および最大屈曲時のPWV，ABI値を測定した．

次に，当院入院あるいは外来通院中の筋ジストロフィー患者53名［DMD 22名，Becker型筋ジストロフィー（BMD）10名，筋強直性ジストロフィー（MD）16名，肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）5名］についてもPWVおよびABIを測定し，各種臨床所見（年齢，性別，血圧，肥満度，心機能，呼吸機能，投与薬剤など）との相関について検討した．

結　果

DMD患児のPWV，ABIは各々1,168 ± 161cm/s，1.01 ± 0.17，健常小児のPWV，ABIは各々985 ± 123cm/s，1.24 ± 0.15であり，PWVは健常小児に比しDMDにおいて有意に高値であり（$p<0.05$），ABIは有意に低値を示した（$p<0.01$）（Fig. 1）．健常小児を用いた関節拘縮による影響についての検討では，両膝関節の最大屈曲によりPWVは1,187 ± 273cm/sから1,168 ± 214cm/s，ABIは1.09 ± 0.09から1.05 ± 0.06へ変化したが，屈曲前後での有意差はなく，関節拘縮の影響は少ないものと考えた．

次に，各病型別に比較検討した．当院入院あるいは外来通院中の筋ジストロフィー患者53名の臨床的特徴を表1に示す．PWVについては各群において有意差を認めなかったが，

Table 1. Clinical profile and PWV, ABI value of each muscular dystrophy group

	Cases	Age	M：F	BP (systolic/diastolic)	PWV	ABI
DMD	22	20±10 (7~22)	22:0	102±13/60±8	1179±153	0.90±0.09
BMD	10	50±12 (36~70)	10:0	100±20/65±11	1459±366	1.04±0.09
MD	16	50±10 (21~63)	11:5	103±14/64±10	1336±329	1.03±0.08
LG	5	56±11 (40~71)	3:2	105±14/68±10	1422±235	1.17±0.22

*国立病院機構熊本再春荘病院神経内科
［〒861-1102　熊本県合志市須屋2659］
**国立病院機構菊池病院神経内科
［〒861-1116　熊本県合志市福原208］

ABIはDMDのみで他の群に比較し有意に低下していた（p<0.01）（Fig. 2）．PWVは年齢により測定値が大きく変動するため，年齢層の異なる測定値の比較は意味を成さない．そこで，年齢別正常値より+1SDを超える異常値の割合について検討した．その結果，PWV異常値を呈したものはDMD 22名中3名（13.6%），BMD 10名中5名（50.0%），MD 16名中4名（25.0%），LGMD 5名中3名（60.0%）であり，BMDやLGMDで高率であった．DMDにおいては測定時年齢とPWVは相関を認めなかったが，ABIとは有意な逆相関を認めた（r=-0.44, p<0.05）（Fig. 3）．PWVおよびABI値と各種臨床所見との相関に関しては，血圧，脈拍，肥満度，ejection fraction，血中BNP濃度，心不全や呼吸不全の有無，投与薬剤を含む臨床所見とは何ら有意な相関を示さなかった．

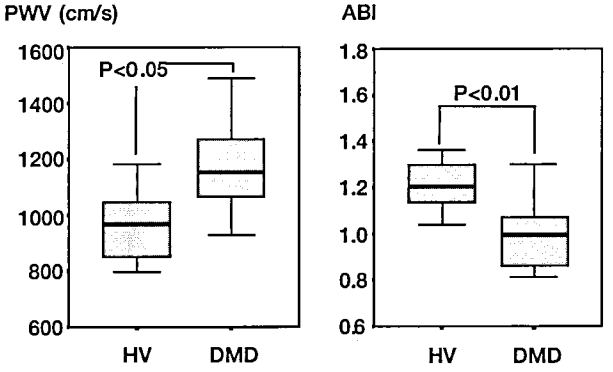


Figure 1: Pulse wave velocity (PWV) and ankle-brachial index between male healthy volunteers (HV, n=10) and DMD patients (n=10). DMD patients demonstrate significantly higher PWV and lower ABI value than the healthy volunteers (PWV, p<0.05; ABI, p<0.01).

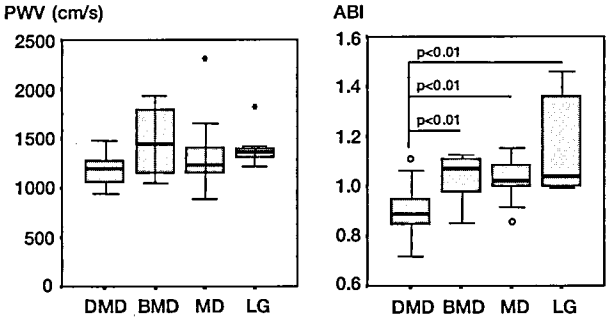
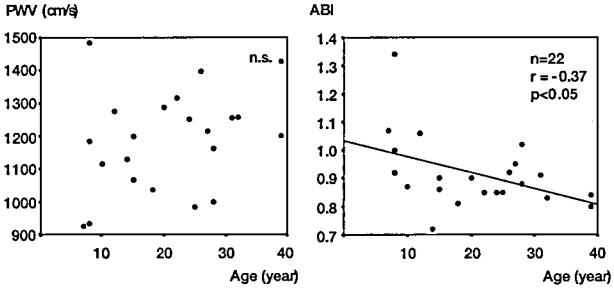


Figure 2: PWV and ABI value among each muscular dystrophy group. Although PWV shows no significant differences among each groups, ABI shows significantly lower value in DMD group than the other groups (p<0.01).



Fgiure 3: Correlation between PWV and the age of DMD patients (year), or ABI and the age (year). Note significantly negative correlation between ABI value and the age of DMD patients (n=22, r=- -0.37, p<0.05).

考　察

これまでDMDを始めとした神経筋疾患患者の脈波伝播速度について検討してきたが，本検査は年齢，性別，血圧などにより大きな影響を受けることが知られており，その評価は慎重に行う必要がある[1]．今回これらを十分マッチさせた健常小児例との比較を行った結果，DMD患児においては統計学的に有意なPWVの上昇，およびABIの低下が認められた．PWVは動脈壁硬化度の指標として確立された検査法であり，主に中膜の変化を反映する．一方，dystrophinは動脈では中膜に存在するため，DMD患者においてはdystrophinの欠損に伴い動脈壁の構造異常を来たし，その結果として血管弾性が障害されることが考えられた．今回DMD患者において確認された脈波伝播速度検査の異常は，上記病態を反映している可能性が示唆された．また，ABIは下肢動脈の狭窄・閉塞の指標とされ，閉塞性動脈硬化症のスクリーニングのみならず，最近では全身の動脈硬化の指標としても有用と言われている[3]．今回，ABIがDMDにおいて比較的特異的に低下し年齢と逆相関する傾向が認められたことは興味深い知見であると考えられた．DMDでは腎動脈分岐部より動脈の狭小化を認めるとの報告があり[4]，今回のABIの低下はDMDにおける下肢動脈の狭窄を反映している可能性が考えられ，更なる検討が必要と思われた．また，ABIは心機能や呼吸機能とは相関を示さないことから，DMDの末梢循環動態の把握には脈波伝播速度の経時的な測定が重要であると考えられた．

文　献

1）小澤利男，増田善昭編：脈波速度．メジカルビュー社．東京，2002，p 26-34.

2）Niboshi A, Hamaoka K, et al. Characteristics of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese children. Eur J Pediatr 165: 625-629, 2006.

3）Zheng ZJ, Sharrett AR, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Atherosclerosis 131: 115-125, 1997.

4）篠江　隆，川井　充：成長期に長期歩行不能状態にあったDuchenne型筋ジストロフィー患者における腹部大動脈径の減少．臨床神経 36: 1172-1174, 1996

生存関数のモデル比較

菊池　泰樹*, 野間口　謙太郎†, 安楽　和夫‡

要旨：ワイブル分布，ガンマ分布，一般ガンマ分布を仮定した生存関数の推定問題を考える，実際の生存データの解析において，情報量規準規準によるモデル比較を行い，非単調なハザード関数をもつ一般ガンマ分布から発生させた乱数データの解析において，情報量規準，カルバック・ライブラー情報量によるモデル比較を行う．

Key words: 一般ガンマ分布 generalized gamma distribution, EM algorithm, 情報量基準 information criterion, カルバック・ライブラー情報量 Kullback-Leibler information

はじめに

パラメトリックな生存時間解析においては通常, 生存時間 T の分布としてワイブル分布が仮定される. 本稿では, ワイブル分布, ガンマ分布, この2つの分布を組み合わせた形の一般ガンマ分布を取り扱う. 実際の臨床データと一般ガンマ乱数を解析し, 2つの情報量規準 AIC (Akaike, 1973), BIC (Schwarz, 1978) とカルバック・ライブラー情報量を使って, 3つの分布のモデル比較を行った. upside-donwn bathtub type のハザード関数をもつデータの解析に, 一般ガンマ分布が有用であることが分かった.

データ構造

ここでは, 丹後 (2000) にならって臨床試験によって得られるデータが以下のようにまとめられているとする.

- イベントが確認された相異なる生存時間
  $t_0(=0) < t_1 < t_2 < \cdots < t_j < \cdots < t_m$
- 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
  $\{t_{j1}, t_{j2}, \ldots, t_{jw_j}\}$
- 全症例数：$n_0 = \sum_{j=1}^{m} d_j + \sum_{j=0}^{m} w_j$

確率モデル

本稿で考察する確率モデルは密度関数 $f(t;\cdot)$, 生存関数 $S(t;\cdot)$ をもつ次の3分布である.

ワイブル分布　$W(\eta, c)$

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

$$S(t;\eta,c) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\eta}\right)^{c}\right)$$

ガンマ分布　$G(\eta, \alpha)$

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

$$S(t;\eta,\alpha) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)}\int_{t/\eta}^{\infty} u^{\alpha-1}e^{-u}du$$

一般ガンマ分布　$GG(\eta, c, \alpha)$

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

$$S(t;\eta,c,\alpha) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)}\int_{(t/\eta)^c}^{\infty} u^{\alpha-1}e^{-u}du$$

生存時間解析では, 観測打ち切りデータは生存関数として尤度関数に組み込まれる. $W(\eta, c)$ については通常の Newton-Raphson 法によってパラメータの最尤推定値が得られるが, $G(\eta, \alpha)$ と $GG(\eta, c, \alpha)$ では生存関数が積分を含む形で与えられるので, Newton-Raphson 法によるパラメータの最尤推定は行えない. この場合は, t_{jk} で観測打ち切り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, EM algorithm (McLachlan and Krishnan, 1997) による推定を行う.

EM algorithm

一般ガンマ分布 $G(\eta, c, \alpha)$ を仮定した場合の EM algorithm による推定法は, 既に報告している (菊池・野

*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 [〒 852-8520 長崎市坂本 1-7-1]
†高知大学理学部 [〒 780-8520 高知市曙町 2-5-1]
‡西南学院大学人間科学部 [〒 814-8511 福岡市早良区西新 6-2-92]

間口・安楽, 2005). EM algorithm の ℓ 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, E-step における Q-function は次で与えられる. ガンマ分布 $G(\eta, \alpha)$ に対しては, 次式において $c = 1$ とおけばよい.

$$
\begin{aligned}
&Q(\theta \mid \hat{\theta}^{(\ell)}) \\
&\quad = n_0(-\log \Gamma(\alpha) + \log c - c\alpha \log \eta) \\
&\qquad - \frac{1}{\eta^c}\left[\sum_{j=1}^{m} d_j t_j^c + \sum_{j=0}^{m}\sum_{k=1}^{w_j} e_{1,jk}^{(\ell)}(c)\right] \\
&\qquad + (c\alpha - 1)\left[\sum_{j=1}^{m} d_j \log t_j + \sum_{j=0}^{m}\sum_{k=1}^{w_j} e_{2,jk}^{(\ell)}\right]
\end{aligned}
$$

ここで, $e_{1,jk}^{(\ell)(c)}, e_{2,jk}^{(\ell)}$ は t_{jk} で観測打ち切りとなった欠損データ z_{jk} についての次の条件付き期待値である.

$$
e_{1,jk}^{(\ell)}(c) = E\left[Z_{jk}^c \mid \hat{\theta}^{(\ell)}; Z_{jk} > t_{jk}\right],
$$

$$
e_{2,jk}^{(\ell)} = E\left[\log Z_{jk} \mid \hat{\theta}^{(\ell)}; Z_{jk} > t_{jk}\right]
$$

M-step においては, $\alpha > 0$ を保証するために, $\alpha = e^{\beta}$ とおくことにより, EM algorithm は収束し, 最尤推定値が得られた.

数値例

白血病寛解時間の臨床データ (宮原・丹後, 1995) の処理群について, $W(\eta, c), G(\eta, \alpha), GG(\eta, c, \alpha)$ を仮定して解析した結果を紹介する.

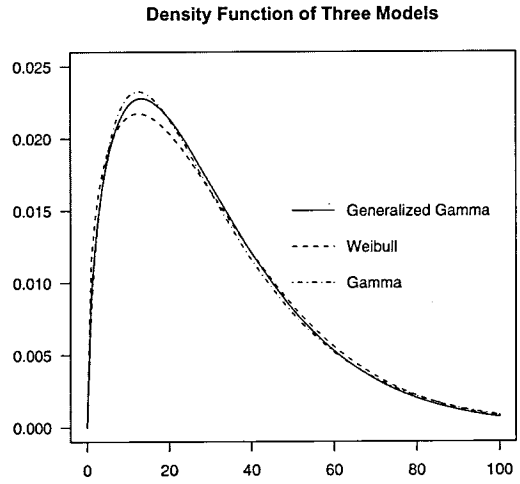
データ

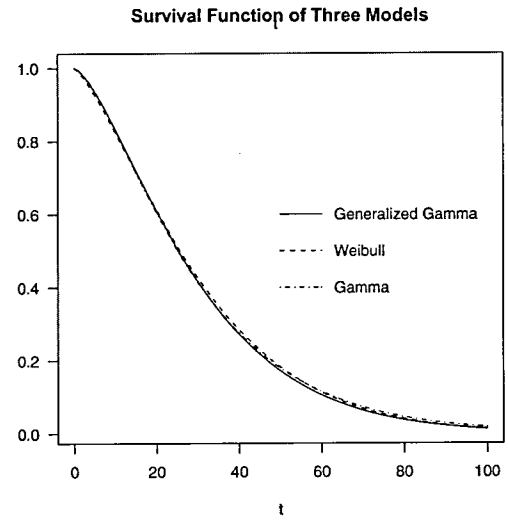
Treatment drug 6-MP						
6	6	6	6+	7	9+	10
10+	11+	13	16	17+	19+	20+
22	23	25+	32+	32+	34+	35+

解析結果

モデル	$W(\eta, c)$	$G(\eta, \alpha)$	$GG(\eta, c, \alpha)$
$\hat{\eta}$	33.765	18.541	26.058
$\hat{c}$	1.3537		1.1978
$\hat{\alpha}$		1.6770	1.2814
AIC	87.32	86.88	89.11
BIC	89.50	89.06	92.25

情報量規準 (AIC, BIC) はデータへのモデルの当てはまりを評価する量であり, 値が小さいほど当てはまりが良い. このデータに関しては, AIC, BIC いずれも, $G(\eta, \alpha)$ と $W(\eta, c)$ はほぼ互角であり, $GG(\eta, c, \alpha)$ はやや劣る. 密度関数, 生存関数については 3 分布とも非常に似かよっている.





乱数データの解析におけるモデル比較

非単調な危険度関数をもつ一般ガンマ分布の乱数を発生させ, そのデータを解析して情報量規準とカルバック・ライブラー情報量によるモデル比較を行う.

カルバック・ライブラー情報量

真の分布 (乱数を発生させる分布) を次の密度関数をもつ $GG(\xi, d, \beta)$ とする.

$$
g(t; \xi, d, \beta) = \frac{1}{\Gamma(\beta)} \frac{d}{\xi} \left(\frac{t}{\xi}\right)^{d\beta - 1} \exp\left(-\left(\frac{t}{\xi}\right)^d\right) \quad (1)
$$

真の確率密度関数を $g(t; \zeta)$, モデルが定める密度関数を $f(t; \theta)$ とするとき, カルバック・ライブラー情報量

は次で定義される.

$$
\begin{aligned}
I(g;f) &= \int_0^\infty \log\left[\frac{g(t;\zeta)}{f(t;\theta)}\right] g(t)\,dt \\
&= \int_0^\infty [\log g(t;\zeta)]\, g(t;\zeta)\,dt \\
&\quad - \int_0^\infty [\log f(t;\theta)]\, g(t;\zeta)\,dt \qquad (2)
\end{aligned}
$$

$I(g;f)$ は真の密度関数 $g(t;\zeta)$ とモデルの密度関数 $f(t;\theta)$ の近さを評価する量で次の性質をもつ.

$$
\begin{aligned}
&I(g;f) \geq 0 \\
&I(g;f) = 0 \iff \text{ほとんどいたるところで} \\
&\qquad\qquad g(t;\zeta) = f(t,\theta)
\end{aligned}
$$

この性質から, カルバック・ライブラー情報量が 0 に近いほど真の分布とモデルの分布が近いことになる.

真の密度関数が (1) であるとき, (2) の第 1 項は次で与えられる.

$$
\begin{aligned}
&\int_0^\infty [\log g(t;\xi,d,\beta)]\, g(t;\xi,d,\beta)\,dt \\
&= -\log\Gamma(\beta) + \log d - \log\xi + \frac{d\beta-1}{d}\psi(\beta) - \beta
\end{aligned}
$$

ここで, $\psi(\beta)$ はプシー関数 $\psi(\beta) = d\log\Gamma(\beta)/d\beta$ である. また, モデルが $W(\eta,c)$, $G(\eta,\alpha)$, $GG(\eta,c,\alpha)$ のとき, (2) の第 2 項はそれぞれ次で与えられる.

$$
\begin{aligned}
&\int_0^\infty [\log f(t;\eta,c)]\, g(t;\xi,d,\beta)\,dt \\
&= \log c - c\log\eta + (c-1)\left(\log\xi + \frac{\psi(\beta)}{d}\right) \\
&\quad - \left(\frac{\xi}{\eta}\right)^c \frac{\Gamma(\beta+c/d)}{\Gamma(\beta)}
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
&\int_0^\infty [\log f(t;\eta,\alpha)]\, g(t;\xi,d,\beta)\,dt \\
&= -\log\Gamma(\alpha) - \alpha\log\eta + (\alpha-1)\left(\log\xi + \frac{\psi(\beta)}{d}\right) \\
&\quad - \frac{\xi}{\eta}\frac{\Gamma(\beta+1/d)}{\Gamma(\beta)}
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
&\int_0^\infty [\log f(t;\eta,c,\alpha)]\, g(t;\xi,d,\beta)\,dt \\
&= -\log\Gamma(\alpha) + \log c - c\alpha\log\eta \\
&\quad + (c\alpha-1)\left(\log\xi + \frac{\psi(\beta)}{d}\right) \\
&\quad - \left(\frac{\xi}{\eta}\right)^c \frac{\Gamma(\beta+c/d)}{\Gamma(\beta)}
\end{aligned}
$$

ハザード関数の形状

各分布のハザード関数の形状は次のようになる (Murthy, Xie and Jiang, 2004).

		$W(\eta,c)$
$c=1$	$c<1$	$c>1$
一定	単調減少	単調増加
		$G(\eta,\alpha)$
$\alpha=1$	$\alpha<1$	$\alpha>1$
一定	単調減少	単調増加
		$GG(\eta,c,\alpha)$
$c=1$	$G(\eta,\alpha)$	
$c<1$	$\alpha<1/c$	単調減少
	$\alpha>1/c$	Upside-down Bathtub type
$c>1$	$\alpha<1/c$	Bathtub type
	$\alpha>1/c$	単調増加

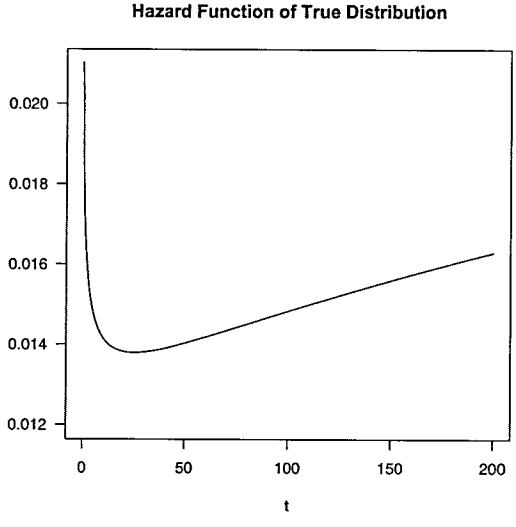
表からわかるように, $W(\eta,c)$, $G(\eta,\alpha)$ では, 非単調なハザード関数をモデル化できない.

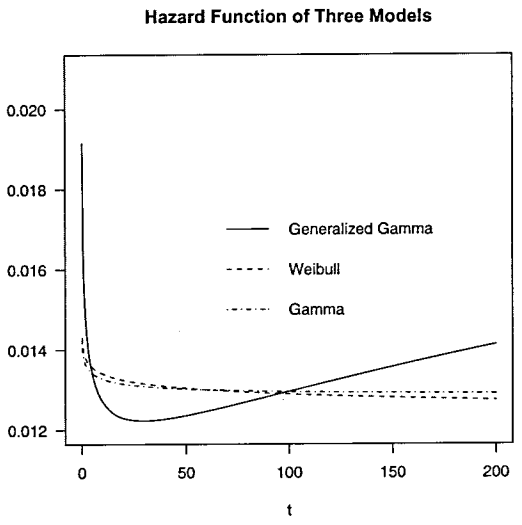
一般ガンマ乱数データの解析

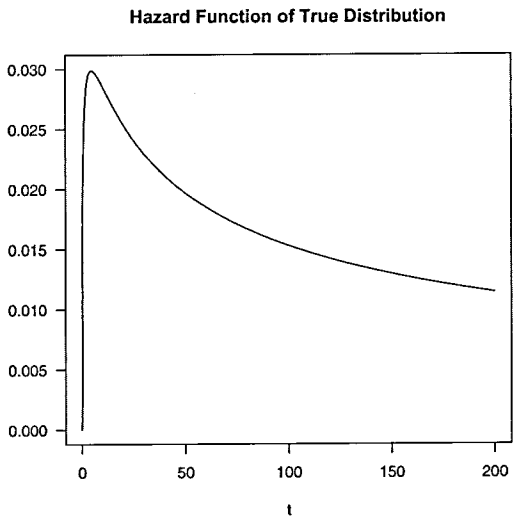
bathtub type, upside-down bathtub type のハザード関数をもつ一般ガンマ分布 $GG(\xi,d,\beta)$ から 50 個の乱数を発生させ, $W(\eta,c), G(\eta,\alpha), GG(\eta,c,\alpha)$ を仮定して解析を行った.

Bathtub type

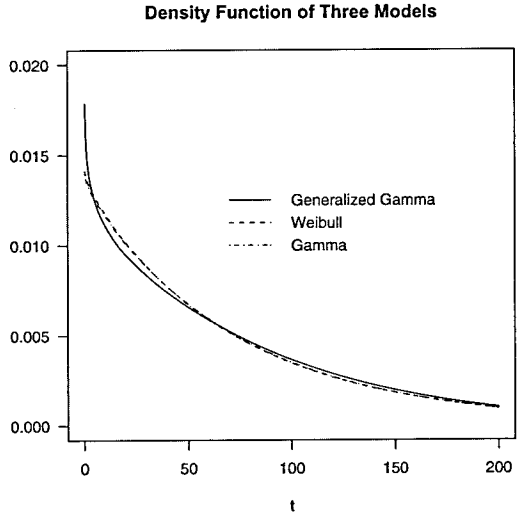
真の分布	$GG(100,1.25,0.7)$ $(d>1,\beta<1/d)$		
危険度関数	Bathtub type		
モデル	$W(\eta,c)$	$G(\eta,\alpha)$	$GG(\eta,c,\alpha)$
$\hat{\eta}$	75.939	77.940	113.19
$\hat{c}$	0.9833		1.2499
$\hat{\alpha}$		0.9815	0.6978
AIC	537.7	537.7	540.2
BIC	541.5	541.5	545.9
K-L	0.0088	0.0085	0.0076







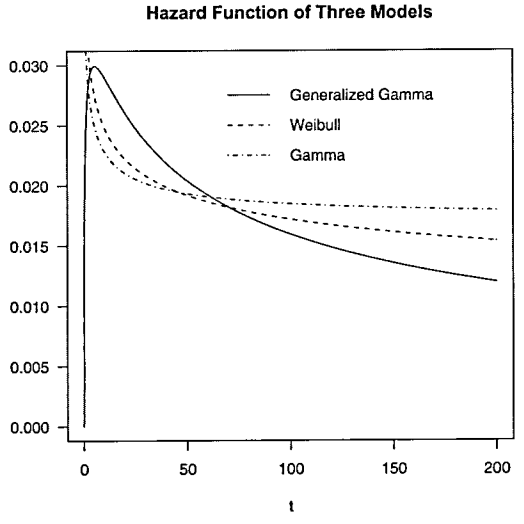
$GG(\hat{\eta},\hat{c},\hat{\alpha})$ は真の分布がもつ bathtub type のハザード関数を再現しているが, 情報規準 (AIC, BIC) で見ると $W(\hat{\eta},\hat{c})$, $G(\hat{\eta},\hat{\alpha})$ よりも当てはまりは良くない.

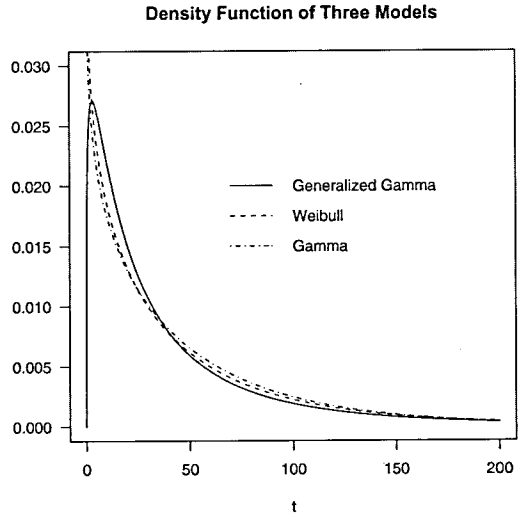


推定された密度関数はわずかに異なっている.

Upside-down Bathtub type

真の分布	$GG(1,0.4,4)$ $(d<1,\beta>1/d)$		
危険度関数	Upside-down Bathtub type		
モデル	$W(\eta,c)$	$G(\eta,\alpha)$	$GG(\eta,c,\alpha)$
$\hat{\eta}$	42.731	58.252	1.0019
$\hat{c}$	0.8407		0.4054
$\hat{\alpha}$		0.8158	4.0410
AIC	487.0	488.7	485.0
BIC	490.8	492.5	490.7
K-L	0.0202	0.0314	0.0005





情報量規準 (AIC, BIC) を見ると, $GG(\hat{\eta},\hat{c},\hat{\alpha})$ は $W(\hat{\eta},\hat{c})$ と $G(\hat{\eta},\hat{\alpha})$ よりも当てはまりが良い. K-L (カルバック・ライブラー情報量) を見ると, $GG(\hat{\eta},\hat{c},\hat{\alpha})$ は $W(\hat{\eta},\hat{c})$ と $G(\hat{\eta},\hat{\alpha})$ よりも, 真の分布 $GG(\xi,d,\beta)$ に

近い. upside-down bathtub type のハザード関数も, $GG(\hat{\eta}, \hat{c}, \hat{\alpha})$ で再現されており, 密度関数もこの分布だけが他の 2 つとは形状が大きく異なっている. 以上から, $GG(\eta, c, \alpha)$ は upside-down bathtub type のハザード関数をもつようなデータの解析に有用であることが分かる.

文　献

1) 菊池泰樹, 野間口謙太郎, 安楽和夫：EM algorithm による生存関数の推定, 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), 2005, p 181

2) 丹後俊郎:統計モデル入門, 朝倉書店, 東京, 2000, pp 118–119

3) 宮原秀夫, 丹後俊郎：医学統計学ハンドブック, 朝倉書店, 東京, 1995, p 211

4) Akaike, H:Information theory and extension of the maximum likelihood principle. In 2nd International Symposium on Information Theory, ed by Petrov BN, Csaki F, Academiai Kiad, Budapest, 1973, pp 267–281

5) McLachlan, GJ, Krishnan, T:The EM Algorithm and extensions, John Wiley & Sons, New York, 1997

6) Murthy, DNP, Xie, M, Jiang, R:Weibull Models, John Wiley & Sons, New Jersey, 2004, p 144

7) Schwarz, G:Estimating the dimension of a model, The Annals of Statistics, 1978; 6, pp 461–464

Scoliosis Surgery for patients with Duchenne muscular dystrophy and Severe Pulmonary Dysfunction

Masashi Takaso,Toshiyuki Nakazawa,Takayuki Imura,Tetsuya Watanabe,
Wataru Saitou, Dai Iwase,Ryousuke Shintani, Noriko Hirakawa,
Naonobu Takahira,Moritoshi Itoman
Hideshige Moriya*Yoshinori Nakata*, Masatoshi Inoue*,
Kazuhisa Takahashi*,Masashi Yamazaki*,Tsutomu Akazawa*
Sumio Hoka**,Toshiyuki Okutomi**,Ryou Osawa**,
Kousuke Mizuno***

Keywords: Duchenne muscular dystrophy (DMD), spinal deformity, surgical correction, pulmonary dysfunction

Introduction

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common form of muscular dystrophy and it is often accompanied by deterioration of cardiac and pulmonary function and spinal deformity. Patients with DMD usually have faster progressing curves than people with usual types of scoliosis or other kinds of neuromuscular scoliosis. So, early surgical correction of spine is recommended, but, we often meet patient when the deformity has progressed. However, Surgeons are sometimes reluctant to perform elective surgery on patients who have a history of respiratory failure, are respirator dependent, or whose forced vital capacities or vital capacities do not exceed 40 % of predicted normal. So, most surgeons are declined to avoid surgery for those patients because of the fear of respiratory complications.

Therefore, many such patients with severe respiratory muscle weaknenn associated with neuro-muscular disease such as Duchenne muscular dystrophy who could benefit from spinal fusion with instrumentation for scoliosis and pelvic obliquity are not being offered surgical correction of their spinal deformities.

Although early intervention prior to development of very large spinal deformities and significant deterioration of pulmonary function is recommended, at times patients present late or surgery is delayed because of a trial of bracing.

We think patients with very poor vital capacity conventionally considered too low to permit reasonable surgical risk can undergo surgery with general anesthesia after respiratory training using incentive pulmonary trainer.

Four patients who had scoliotic curvature greater than 90° with a poor vital capacity of less than 25% at the the time of admission had spine operations. Generally, the limits for the operation are a minimum vital capacity of about 30% of normal. The first time a surgeon meets the patient who has severe spinal deformity with a poor vital capacity is usually the last chance to perform surgical correction. With sufficient informed-consent and multidisciplinary approach with the patient and family, we tried to perform surgical correction for them. The purpose of this study was to retrospectively review outcomes of a select group of patient with very high-risk pulmonary dysfunction and Duchenne muscular dystrophy who underwent spinal instrumentation and fusion, after using preoperative respiratory training methods.

Materials and Methods:

Four patients with a diagnosis of severe scoliosis secondary to Duchenne muscular dystrophy (DMD) who had scoiotic curvature greater than 90° had spine operations. Age at operation was 14.5 (12.4-17.0). All patients presented considerable difficulties, poor respiratory function and general physical condition. Forced vital capacity expressed as percentage predicted (% FVC) was measured. The mean %FVC at the time of admission was 22.5% (21%-24%). One patient (%FVC was 22%) needed assistance with breathing through a face mask, used during sleep, preoperatively. All the patients had been or were trained with preoperative respiratory training using incentive pulmonary trainer for 4 weeks prior to operation. Respiratory physical therapy was also performed for all patients preoperatively.

The mean scoliotic curvature was 95° (93°- 101°). Thoraco-lumbar kyphosis was present in all cases. In all cases, the Cotrel-Dubousset and/or TSRH posterior instrumentation technique was used and spine fusion was performed from the upper thoracic spine (T4) to the lower lumber spine(L5) using iliac bone.

Department of Orthopaedic Surgery, Kitasato university, school of medicine
*Department of Orthopaedic Surgery,Chiba university,graduate school of medicine
**Department of Anesthesiology, Kitasato university, school of medicine
***Department of Rehabilitation Medicine, Kitasato university, East Hospital

Results:

After preoperative pulmonary training using incentive pulmonary trainer and respiratory physical therapy for 4 weeks, %FVC was increased to 29% (27%-33%) and surgical correction of spinal deformity was performed successfully for all patients. All patients were extubated on the operative day in spite of preoperative poor respiratory function. Frequent expulsion of debris was performed by the nurses. None of patients developed any pulmonary complications including postoperative pneumonia or require reincubation or tracheotomy. The postoperative scoliotic curvature was 35° (30°-44°). The scoliotic curvature at 1 year after the operations was 36° (31°-44°) (Table-1). After the operation, the %FVC was maintained for six months in all patients and slightly decreased in patient 1,3 and 4 and, increased to 29% in only patient 2 at 6 months after the operation. At 1 year after the operation, it decreased in patient 1,3 and 4 and increased to 29% in patient 2. At final follow-up (1.5 years after the operation), it decreased in all patients and finally in patient 2, it decreased to 24% (Table-2).

Complications including postoperative pneumonia, prolonged respiratory dependence, and death did not occurred.

Up to the present, All patients still live 2.5(1-4.5) years after the operations. All patients and their parents have evaluated positively the sitting position, the cosmetic improvement and the quality of life after the surgical correction of the spine.

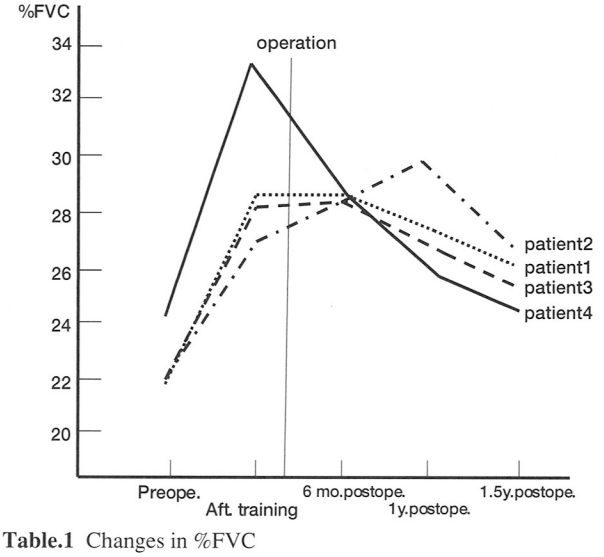


Table.1 Changes in %FVC

Representative patient

Patient 1

Patient 1 is shown. The patient complained of inability to sit before the operation. This patient (%FVC at the time of admission was 22%) needed assistance with breathing through a face mask, used only during sleep(Fig-1). After preoperative pulmonary training using incentive pulmonary trainer and respiratory physical

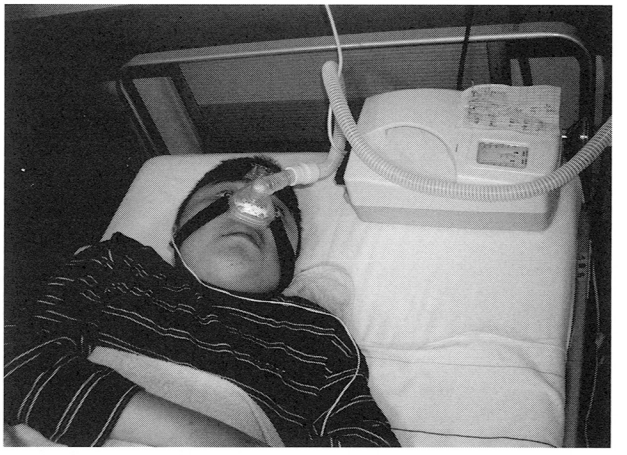


Fig-1. This patient needed assistance with breathing through a face mask, used during sleep.

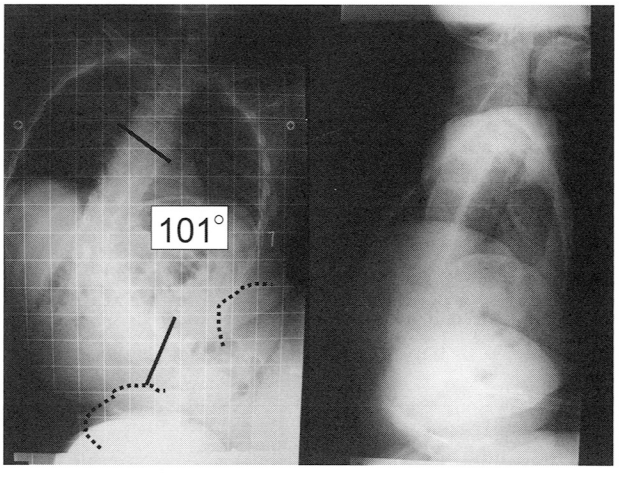


Fig-2. Preoperative scoliotic curvature was 101°. Surgical correction undewent successfully, and postoperative scoliotic curvature was 44°.
Kyphotic deformity was corrected very well.

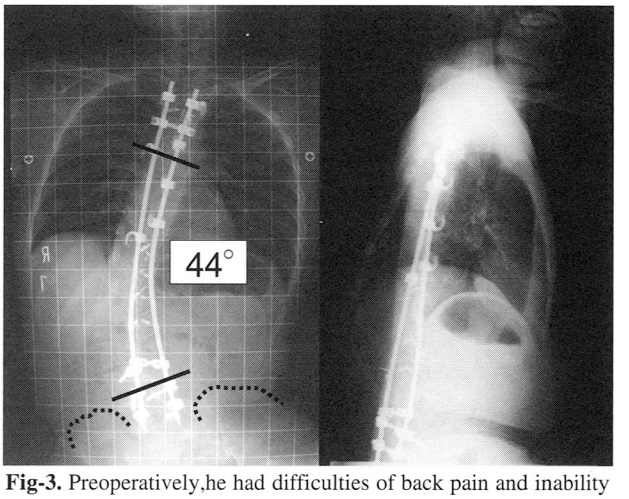


Fig-3. Preoperatively,he had difficulties of back pain and inability to sit(left).
Postoperatively,he became free from back pain and satisfied with the sitting position.
He evaluated the improvement of cosmesis and quality of life (right).

therapy for 4 weeks, %FVC was increased to 28% and surgical correction of spinal deformity underwent successfully(Fig-2) and was extubated on the operative day. He evaluated positively the sitting position very well and was satisfied with the cosmetic improvement and the quality of life (Fig-3).

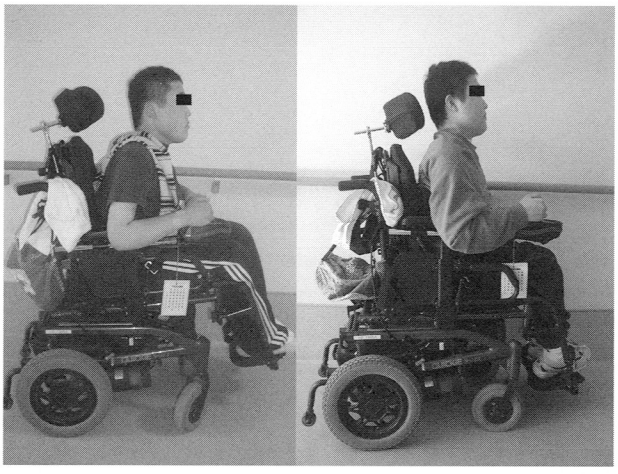


Figure 4. Patient 1.Preoperative and postoperative profile photograph of the patient.

Discussion:

Surgical correction of scoliosis secondary to Duchenne's muscular dystrophy (DMD) is the method of choice when the spine curvature reaches 20° to 30° and progresses further[12,14]. Patients with DMD usually have faster progressing curves than people with usual types of scoliosis or other kinds of neuromuscular scoliosis[7,13].

Bracing with corsets is not effective for retarding the progression of spinal deformity. Surgical correction and fusion improves sitting balance, allowing the arms to be freed from balancing the patient. Preventive operations before the onset of scoliosis is not recommended, but some report recommends early operation on these patients in order to avoid anesthetic, peri- and postoperative complications[5,9]. A decision about surgery is often taken before the spinal deformity has become severe, in anticipation that it will do so if untreated, however, we sometimes meet severe scoliosis with DMD, and they present considerable difficulties beyond those seen in usual types of scoliosis., poor respiratory function and general physical condition. The natural history of the disease and a progressing scoliosis reduce the vital capacity. Many studies have reported that the surgical correction of scoliosis does not increase the vital capacity. Some studies suggest that longevity is not increased by posterior spinal fusion[12] and spinal fusion in DMD does not alter the decline in pulmonary function, nor does it improve Suvival[6,8].

On the other hand, others appear to indicate that the rate of pulmonary function deterioration is ameliorated by correction of spinal deformity[4].

However, anyway, surgeons are often reluctant to perform elective surgery on patients who have a history of respiratory failure, are respirator dependent, or whose forced vital capacities or vital capacities do not exceed 40 % of predicted normal. For these patients, preoperative elective tracheotomy have been recommended to facilitate postoperative air way secretion clearance and respiratory support.

In 1977, Sakai et al recommended preoperative tracheotomy if the FVC was less than 40% predicted in patients with DMD undergoing scoliosis surgery[11].

Recentry, in 2005,John et al refered to the role of noninvasive ventilation and said all patients with neuro-muscular scoliosis were extubated by the third postoperative day to noninvasive intermittent positive-pressure ventilation (IPPV) despite continuous ventilator dependence and no patient developed any postoperative pulmonary complications or required a tracheotomy[1].

Of all cases in our study, after preoperative pulmonary training using incentive pulmonary trainer and respiratory physical therapy for 4 weeks, %FVC was increased and surgical correction of spinal deformity underwent successfully and was extubated on the operative day. Vital capacity in the patient 2 was increased after correction of spinal deformity. Many authors have said that spinal instrumentation surgery for DMD allows to keep sitting position and to preserve quality of life , however, instrumentation surgery does not result in respiratory improvement nor in life duration lengthening. There is controversy regarding the effect of spinal fusion on the rate of decline of pulmonary function. However, there is overwhelming support in the literature regarding the positive effect of well-timed posterior spinal fusion on the general well-being of such children.

Successful correction of spinal deformity definitely improves the quality of remaining life, and prevents progression of the spinal deformity[2].

The limits for the operation are not the extent of the curvature but a minimum vital capacity of about 30% of normal. The timing of surgical treatment is critical because the ability of a patient with DMD to undergo such major surgery with safety is constantly diminishing with age. Pulmonary function deterioration makes postoperative respiratory management more difficult. In our study, all patients had a poor vital capacity of less than 25% at the time of admission, and preoperative pulmonary training and respiratory physical therapy underwent for all patients and result in respiratory improvement, preoperatively and all operations underwent successfully with no significant complications.

Posterior spinal fusion is a major procedure with many significant complications. These complications include superficial and deep wound infection, pseudoarthrosis of the fusion, which may result in pain, progression of the deformity, and implant failure. Furthermore, because of the cardiopulmonary compromise of these patients, they are more susceptible to postoperative pneumonia, prolonged respirator dependence, and death. Significant complication rates of as high as 30% have been reported in some studies.

Fortunately, no significant complications occurred in our studies despite of very much poor vital capacity. In our study, despite all these daunting considerations, all patients have gotten effective

fusion of the spine to prevent progression of the spinal deformity and attendant difficulties of back pain and inability to sit. So, our study demonstrated that, after preoperative pulmonary training using incentive pulmonary trainer and respiratory physical therapy, with careful preoperative evaluation including pulmonary function tests and cardiology consultations, in spite of the high risk of anesthesia due to poor respiratory function and general physical condition, surgical correction of the spinal deformity is indicated and possible, but a specialist team of anesthetists, nurses and physiotherapists is essential in order to deal with complications.

Surgery for spinal deformity should be discussed thoroughly with the medical team and with the family. The patient and family should have many opportunities to ask any questions or concerns about the surgery. Therefore, in the management of spinal deformity in patients with DMD, sufficient informed-consent and multidisciplinary approach with the patient and family is quite necessary.

As these conditions are infrequent and seen by few physicians, it is important to know of patients' potential so that high-risk scoliosis surgery does not have to be avoided.

Conclusions

1. Four patients presented considerable difficulties, poor respiratory function less than 25% and general physical condition, who had scoiotic curvature greater than 90° had spine surgery after preoperative respiratory training using incentive pulmonary trainer and respiratory physical therapy.
2. After preoperative pulmonary training using incentive pulmonary trainer and respiratory physical therapy for 4 weeks, %FVC was increased to 29%(28%-33%) and surgical correction of spinal deformity was performed successfully for all patients. All patients were extubated on the operative day in spite of preoperative poor respiratory function.
3. Scoliosis was well corrected and maintained with no remarkable complications including postoperative pneumonia, prolonged respirator dependence, and death.
4. With careful preoperative evaluation including pulmonary function tests and cardiology consultations, in spite of the high risk of general anesthesia because of poor respiratory function and general physical condition, surgical correction of spinal deformity secondary to DMD is indicated and possible for those with a poor vital capacity of less than 30%
5. In the management of spinal deformity in patients with DMD, sufficient informed-consent and multidisciplinary approach with the patient and family is quite important..

References:

1) Bach JR., et al:High pulmonary risk scoliosis surgery.J SpinalDisord Tech 2005;18:527-530
2) Connolly P., et al.: Orthopaedic management of patients with Duchenne's muscular dystrophy.J Paediatr Orthop 1993;13:478-488.
3) Cambridge W., et al.: Scoliosis associated with Duchenne muscular dystrophy J. Paediatr Orthop. 1987;7:436.
4) Galasko CBS., et al.:.Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg (Br). 1992;74:210.
5) Gayet LE.:Surgical treatment of scoliosis due to Duchenne muscular dystrophy(in French).Chirurgie 1999;124:423-31
6) Kennedy JD., et al.:Effect of spinal surgery on lung function in Duchenne muscular dystrophy. Thorax 1995 ;50:1173-8
7) Kurz LT., et al.:Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. J paediatr Orthop.1983;3:347.
8) Miller RG., et al.:The effects of spine fusion on respiratory function in duchenne muscular dystrophy. Neurology;1991:41;38.
9) Mubarak SJ., et al.:Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy and fusion to the sacro-pelvis? J Paediatr Orthop. 1993;13:752.
10) Oda T., et al.: Longitudinal study of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Orthop 1993;13:478-488.
11) Sakai DN., et al.:Stabilizationnof the collapsing spine in Duchenne muscular dystrophy.Clin.Orthop.1977;128:256-260.
12) Shapiro F., et al.:The diagnosis and orthopaedic treatment of inherited muscular diseases of childhood. JBJS (Am) 1993;75:439.
13) Smith AD., et al.: Progression of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg 1989;71A:1066-1074.
14) Sussman MD.: Advantage of early spinal stabilization and fusion in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Orthop; 1984:4;532.

Duchenne 型筋ジストロフィーによって重篤な呼吸能力の低下を伴った症例に対する脊柱側彎症手術

高相　晶士　他

筆者らは，呼吸能がvital capacityにおいて25％以下という，従来は手術適応がないとさえ言われてきた，著しい呼吸能力の低下を伴い，Cobb角において側彎度が90°以上といった極めて重篤な脊柱変形を有するDuchenne 型筋ジストロフィー4例に対し，手術的治療を行い良好な結果を得た．手術方法は上位胸椎から骨盤もしくは仙椎に至らない第5腰椎までの後方からのインストゥルメンテーションによる固定と骨移植を行った．側彎の矯正は1例は101°が44°に，もう1例は100°が37°と良好に矯正された．骨盤傾斜は残存するものの，座位バランスや腰痛は，日常生活においてはなんら問題のない程度まで，十分に改善され，外観の改善も著しく，患者およびその家族の満足度もきわめて高いものであった．

従来より，Duchenne 型筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対する手術的治療法は，呼吸能力の改善や余命の延長には貢献できないとされており，また，この手術は周術期合併症は多いとされ，麻酔を含めたリスクも高いものの，ADLとQOLの向上に大きな貢献をはたすものであった．通常，今回の筆者らの検討の対象となったような症例に遭遇した場合，遭遇したその時が，手術を行う最初で最後の決断の機会となるといって過言ではないが，今回の筆者らの経験により，側彎が重篤でありながら，従来は手術適応外とされてきた，著しく呼吸能力が低下した症例に対しても，十分なインフォームドコンセントのもとに，慎重な術前指導と術後管理をもってすれば，脊柱変形の矯正手術といった大きな手術も可能であることが示唆された．

筋原性疾患に伴う脊柱変形に対しては下位腰椎までの後方インストゥルメンテーションと固定で十分である

高相　晶士[1)]，糸満　盛憲[1)]，中澤　俊之[1)]，井村　貴之[1)]，渡辺　哲哉[1)]，
新谷　りょう介[1)]，齊藤　亘[1)]，高平　尚伸[1)]，外　寿美男[2)]，奥富　俊之[2)]，
守屋　秀繁[3)]，高橋　和久[3)]，山崎　正志[3)]，中田　好則[3)]，井上　雅俊[3)]，
赤沢　努[3)]，南　昌平[4)]，小谷　俊明[4)]

Key words; Muscular disease（筋原性疾患），Spinal deformity（脊柱変形），Scoliosis surgery（側彎症手術）

はじめに

筋ジストロフィーやミオパチーといった筋原性疾患は，筋力の進行性の低下とともに，心機能の低下や呼吸機能の低下も進行性である．また，症例によっては，極めて高度な脊柱変形に至ることが知られている．自力歩行が困難となり，車椅子の生活が中心になると，脊柱変形の速い進行が認められ，骨盤傾斜も強くなり，90％が進行性であるとも言われている[5, 8)]．脊柱変形が高度になると，呼吸機能の低下も著明となり，さらに，骨盤傾斜も強くなり，座位バランスが増悪する．結果として，何よりも日常生活に大きな支障が生じる．装具による治療は効果的ではなく，早期の手術的治療法が推奨されているが[7, 8, 21)]，その適応や方法は確立されていない．筋原性疾患に伴う脊柱変形に対する後方インストゥルメンテーションによる固定範囲は骨盤に至るべきとの意見が海外の文献では散見され，一般に，第5腰椎までの固定の適応は側彎度が40度以下，骨盤傾斜が10度以下，仙椎が側彎に含まれない，頂椎が第1腰椎以上，などの条件を満たすごく選択された症例のみに行われるべきであるとされている．さらに，側彎度または骨盤傾斜が大きい場合には，特に，骨盤までの固定が必須であるとも言われている．こうしたなかで，筆者らは，筋原性疾患に伴う脊柱変形に対して，後方インストゥルメンテーションによる固定範囲を骨盤までとせずに，敢えて第5腰椎（L5）までの固定とし，L5／S1のmotion segmentを残し，腰椎のmobilityを温存する方法を継続してきた．筆者らは脊柱変形の良好な矯正と骨盤傾斜の十分な改善のみならず，ADLとQOLにおいても良好な結果を得ることができたので，その手術的治療方法の効果について検討し考察を加えた．

対象と方法

2004年から2006年までに筋原性疾患に伴う脊柱変形に対し後方インストゥルメンテーション手術を行ったのは23症例のうち，後方インストゥルメンテーションによる固定範囲が骨盤まで至るべきとされる，①側彎度が40度以上，②骨盤傾斜が10度以上，③仙椎が側彎に含まれる，④頂椎が第1腰椎以下，のいずれの条件をも満たす症例は10症例であった．これらの症例をretrospectiveに検討した．側彎度および骨盤傾斜の計測方法はFig. 1のように行った．疾患の内訳はDuchenne型筋ジストロフィー8例，先天性ミオパチー2例であった．手術時年齢は14.2歳（11.0～20.2歳），経過観察期間は6年10ヵ月（2年8ヵ月～3年2ヵ月）であった．手術方法は全例脊椎後方矯正固定術であり，使用インプラントは，Paragon Spinal System，Cortrel-dubousset M8，

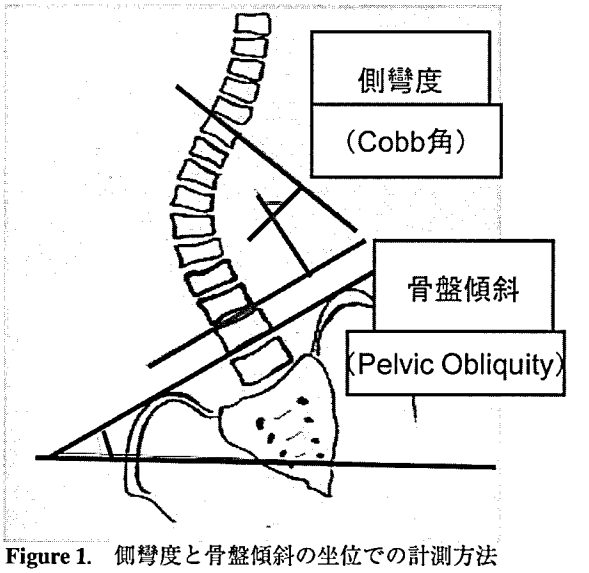


Figure 1. 側彎度と骨盤傾斜の坐位での計測方法

[1)]北里大学　整形外科
[2)]北里大学　麻酔科
[3)]千葉大学大学院医学研究院　整形外科
[4)]聖隷佐倉市民病院　整形外科

もしくは TSRHのいわゆる第三世代のインプラントである．固定する範囲はカーブを含み，上位は上位胸椎（T3もしくはT4）とし，下位は骨盤までの固定を行わず，第5腰椎までの固定とし，下位胸椎と腰椎はできるだけ多くの椎弓根スクリューを設置することとした．それらの症例について，脊柱変形の矯正，骨盤傾斜の改善，手術時間，術中出血量，座位バランスの変化，腰痛の変化について検討した．

結　果

側彎度は術前79°（58°～114°）が術後27°（17°～44°）に矯正された．術後最終経過観察時に29°（19°～47°）であった（Fig. 2）．骨盤傾斜は術前38°（20°～63°）であったが，術後12°（4°～20°）にまで改善された．術後最終経過観察時に15°（4°～21°）であった（Fig. 3）．手術時間は，平均5時間55分（4時間22分～7時間00分）であり，術中出血量は平均920ml（550～1350ml）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回避することができた．全例が手術前のＡＤＬは車椅子中心の生活であり，骨盤傾斜が大きく，座位バランスも悪く，体幹の自力保持が困難であったが，術後，座位バランスの大幅な改善が認められた．うち7例は，術前に，座位での強い腰痛を訴えていたが，術後早期に改善した．術後早期の時点で，新たに腰痛を訴えた症例が3例あったが，術後2-3週後に痛みは消失した．最終経過観察時に，腰痛を訴える症例は存在しなかった．死亡や感染などの大きな合併症は生じなかった．

症例供覧

症例1

4歳でDuchenne型筋ジストロフィーと診断され，9歳より車椅子生活となった．

10歳にて脊柱変形を指摘され，徐々に増悪し，12歳で受診した．この時点ですでに著しい脊柱変形を呈しており，座位バランスも不良であった．側彎度がT7-L5でCobb角100°に達し，骨盤傾斜が63度であった．同時に著しい後彎変形も呈していた（Fig. 4）．手術は後方法により行い，術後，側彎度はT5-L5でCobb角37°，骨盤傾斜は13°に矯正された（Fig. 5）．術後，座位バランスの改善が認められ，外観上も後彎変形が著しく改善した．術後の経過観察時においても，良好な座位バランスが確認され，若干の骨盤傾斜の残存による，座位バランスや腰痛に関する本人の訴えや問題点などは認められていない（Fig.6）．

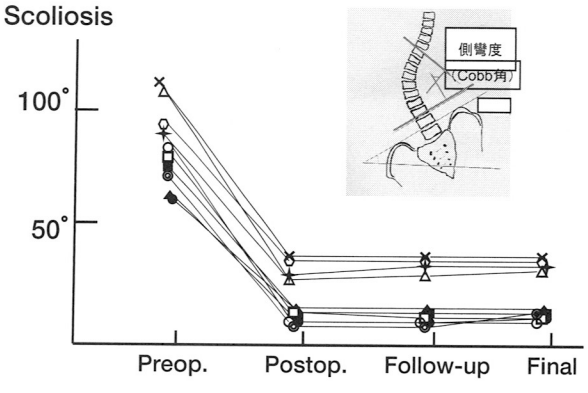


Figure 2.　側弯度の変化

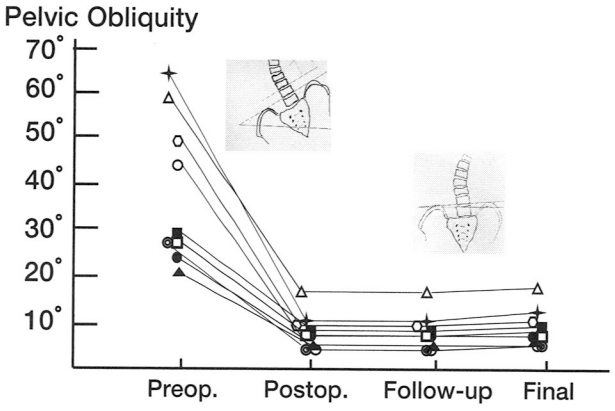


Figure 3.　骨盤傾斜の変化

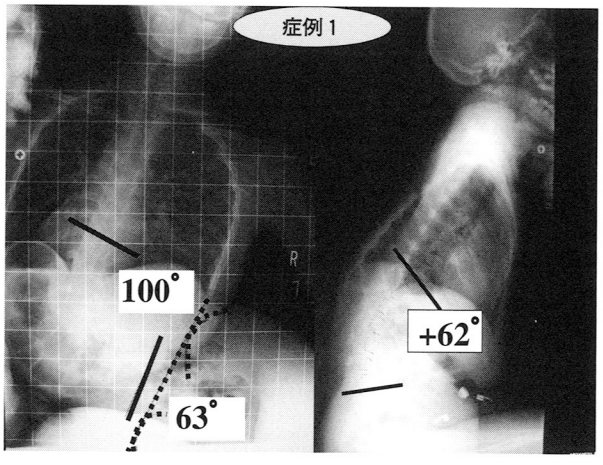


Figure 4.　症例1.術前X線写真

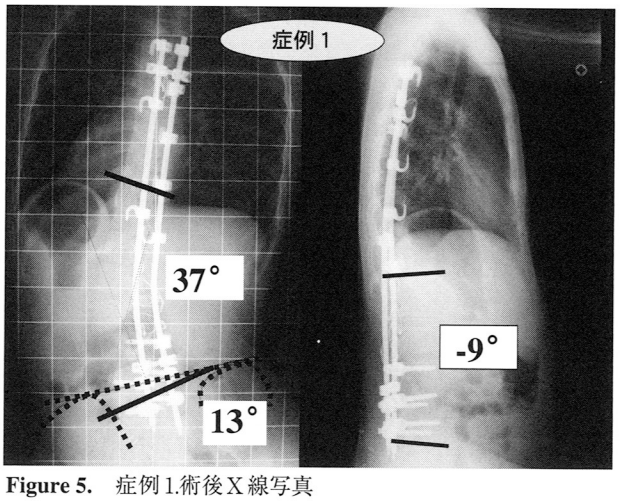


Figure 5.　症例1.術後X線写真

症例2

4歳でDuchenne型筋ジストロフィーと診断され，9歳より車椅子生活となった．11歳にて脊柱変形を指摘され，徐々に増悪し，13歳で受診した．側彎度がT5-L5でCobb角

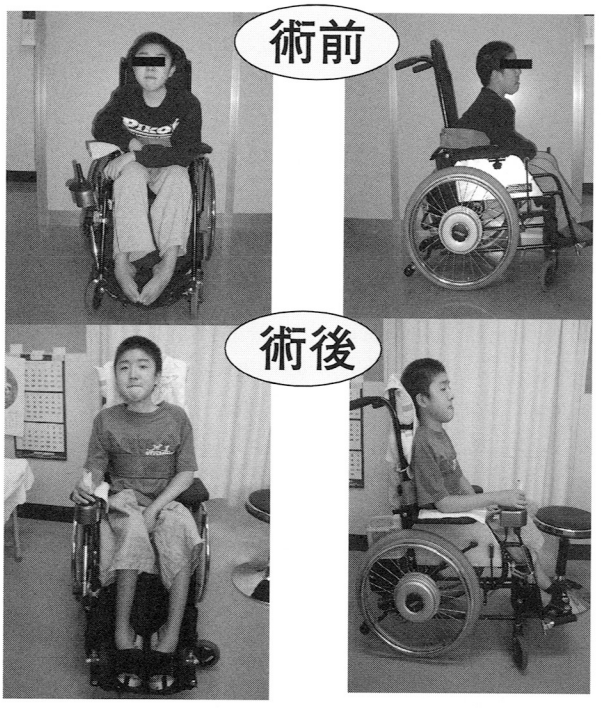


Figure6. 症例1.術前・術後の状態

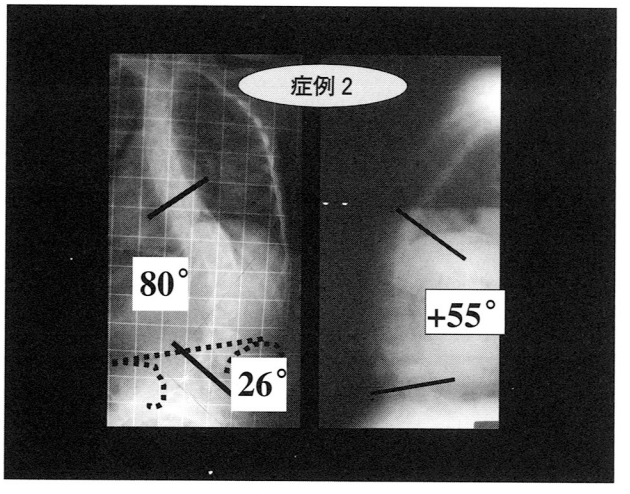


Figure7. 症例2.術前X線写真

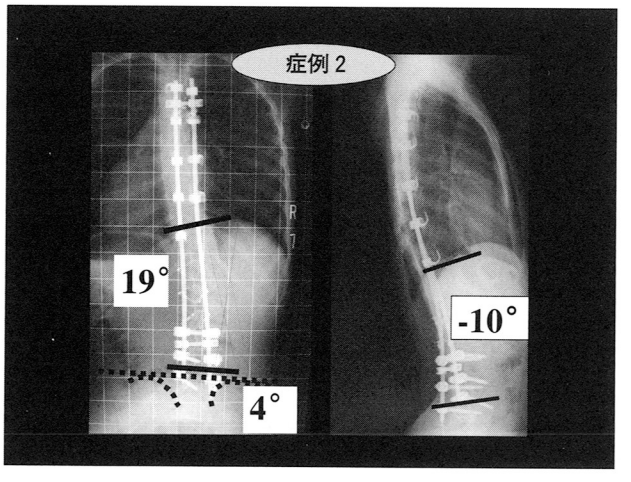


Figure8. 症例2.術後X線写真

80°，骨盤傾斜が26°であり，後彎も認められた（Fig. 7）．手術は後方法により行い，術後，側彎度はT5-L5でCobb角19°，骨盤傾斜は4°に改善され，後彎も改善が認められた（Fig. 8）．経過観察時，座位バランスも，著しい改善が認められた．手術後，腰痛や座位バランス不良などについての本人の訴えや問題点などは認められていない（Fig.9）．

考　察

筋ジストロフィーやミオパチーといった筋原性疾患に伴う脊柱変形と骨盤傾斜は，自力歩行が困難となり，車椅子を中心とした生活が中心となり始めると急速に進行し，早期の手術的治療が必要とされている[3, 7, 12, 21, 24]．

特発性側彎症については，保存的治療法と手術的治療法の適応と方法が，ほぼ確立した感があるが，筋原性疾患に伴う脊柱変形の治療方法は，いまだ確立されてはおらず，加えて，わが国における報告症例数も極めて少ない．筋原性疾患に伴う脊柱変形は，特発性側彎症において思春期が終了するのとほぼ時を同じくして脊柱変形の進行が終了するという自然経過と異なり，思春期以後もなお進行することが多い．このような脊柱変形に，装具療法は無効であるとされるが，手術的治療法については，従来の通常の脊柱変形に対する手術とほぼ同様の方法が応用可能であると考えられ，全身状態が良好であれば，脊柱変形の矯正固定手術も考慮されるべきとされる．しかし，筋原性疾患は，筋力の進行性の低下とともに，心機能の低下や呼吸機能の低下も進行性であるため[4, 11, 13, 16]，手術適応を考える時には全身状態を十分に考慮し，手術を行うことが重要である．

最近では，筋原性疾患に伴う脊柱変形の手術的治療における固定範囲は骨盤や仙骨に至るべきとの意見が一般的であり，第5腰椎までの固定でよいとする条件は，①側彎度が40度以下，②骨盤傾斜が10度以下，③仙椎が側彎に含まれない，④頂椎が第1腰椎以上，などが挙げられている[14,18,20]．また，脊柱変形が高度であったり，骨盤傾斜も大きい場合には，骨盤までの固定が必須であるとの意見が一般的ではある[1, 3, 14, 18, 20, 23]．その根拠については，脊柱変形の矯正が即時に得られることや，骨盤傾斜の改善が確実に得ることができ，その維持も確実であるから，との意見が多い[1, 2, 7, 14, 18, 20, 21]．しかし，L5まででは結果が不良であるという確実な根拠を述べた報告はない．筋原性疾患に伴う脊柱変形は進行も速く，初診時にすでに，高度な脊柱変形に至っていることもしばしば経験し，このような基準で手術方法を決定することになると，ほとんどの症例が骨盤までの固定が必要になるであろう．このような状況のなかで，筆者らは，L5／S1での偽関節の懸念，インプラントのトラブル，また手術時間の短縮や手技の簡略化，出血量を減らすこと，さらに，骨盤までの固定は行わずに，あえて，L5／S1のmotion segmentを残し，腰椎のmobilityを温存することによるADLの利点をも考慮に入れ，第5腰椎（L5）までの固定範囲とする手術方法を行ってきた．その結果，十分な脊柱変形の矯正と骨盤傾斜の改善をも得ることができた．同時に，患者の座位バランスも著明に改善し，腰痛に関する問題点に関しても良好な結果を得ることができた．

手術の方法に関しては，インプラントの設置は，将来の脊柱変形の進行も考慮し，胸椎は第3もしくは第4胸椎から，インプラントを設置し，下位胸椎から腰椎は，できるだけ複数の椎弓根スクリューを設置することが，カーブの矯正と維持，脊柱の回旋変形の改善と維持，その結果としての骨盤傾斜の改善，そして，椎弓根スクリューのback outの問題の回避，instrumentation failureの予防にも有効であると考えている．

この手術的治療法による十分な脊柱変形の改善と座位バランスの改善，腰痛の改善などの他，日常生活の中で得られた改善点は多岐に及び，手術の恩恵は多大である．脊柱変形に対する手術的治療の最大の効用は，自然経過に任せてしまえば，悪化の一途をたどる患者のQuality of LifeやActivity of Daily Life の向上を図ることである．しかしながら，筋原性疾患の患者の手術においては，悪性高熱症や多量出血など麻酔や手術中のリスクも高く，心臓や肺の重篤な合併症，感染，インプラントのトラブルなどの周術期の問題が極めて多いとされており，その率は32－61％にも及ぶとも言われている[1, 2, 6, 15, 19, 20]．このため，慎重な手術適応の決定と，適切な周術期管理が必要であり，手術にあたっては治療にかかわる医師と患者，そして，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る．

上位胸椎から第5腰椎までの後方インストゥルメンテーション手術は手技的に比較的容易である．手術時間の短縮，多量出血の回避の観点，また，合併症や問題点も少なかったという事実，さらに，Ｌ５／Ｓ１のmotion segmentを残すことにより，脊柱と骨盤の間のmobilityを温存できることができ，患者のＡＤＬの維持にも利点があることを考慮すると，推奨できる方法である．この方法は筋ジストロフィーやミオパチーといった筋原性疾患に伴う脊柱変形に対する手術的治療法のひとつの選択枝となりうるものと考えられた．

ま と め

筋原性疾患に伴う進行性の脊柱変形症例のうち，後方インストゥルメンテーションによる固定範囲が骨盤に至るべきであるとされている16症例に対して，あえて，上位胸椎から第5腰椎までのインストゥルメンテーションと固定を行い，検討を行ったところ以下の知見を得た．

1. 後方インストゥルメンテーションによる固定範囲が骨盤に至らなくとも，術後，脊柱変形の矯正および骨盤傾斜の改善は良好であり，最終経過観察時における維持も良好であった．
2. 座位バランスは著しく改善し，腰痛の問題点に関しても良好な結果を得ることができた．
2. この手術方法は骨盤に至る固定を行う方法に比較し，手技的に容易で，また，手術時間の短縮，多量出血の回避の観点からも利点があると考えられた．
3. Ｌ５／Ｓ１椎間板を残すことにより，脊柱と骨盤の間のmobilityを温存することができ，ＡＤＬの維持にも有効であると考えられた．

文　献

1）Allen B.L.Jr,et al. :The Galveston technique of pelvic fixation with L-rod instrumentation of the spine. Spine 1984；9：388-94.

2）Alman B.A.,et al. :Pelvic obliquity after fusion of the spine in Duchenne muscular dystrophy . J Bone Joint Surg Br 1999;81:821-4.

3）Broom M.:Spinal fusion augmented by Luque-rod segmental instrumentation for neuromuscular scoliosis. J Bone Joint Surg., 71-A:32-44,1989

4）Bach J.R., et al.:High pulmonary risk scoliosis surgery-Role of noninvasive ventilation and related techniques-.J Spinal Disorder and Techniques.18-6:527-530 ,2005

5）Duport G., et al.:Spinal deformities and wheel-chair seating in Duchenne muscular dystrophy. Seminars in Neurology. 15:29-57,1995

6）Galasko C.S.B., et al :Spinal stabilization in muscular dystrophy. J Bone Joint Surg., 74-B: 210-214,1992

7）Gayet L.E.,et al. Flexible and semi-early vertebral instrumentation in surgical treatment of Duchenne muscular dystrohy scoliosis. Eur J Orthop Surg Traumatol 1999;9:223-31.

8）Gibson D., et al.:The management of spinal deformity in Duchenne's muscular dystrophy. Orthop Clin North Am 1978:9:437-50.

9）Hayes M.A., et al : Clinical and radiological evaluation of lumbosacral motiun below the fused level in idiopathic scoliosis. Spine;13:1161-1167,1988

10) Hedden D.M.:Pelvic obliquity after fusion of the spine to the L5 in Duchenne muscular dystrophy.Thirty-third Anual Meeting.Scoliosis Reserch Sosiety Meeting,1998

11) Kennedy J.D., et al. :Effect of spinal surgery on lung functionin Duchenne muscular dystrophy.Thorax 50:1173-1178, 1995

12) Marchesi D.M.:Modification of the original Luque technique in the treatment of Duchenne's neuromuscular scoliosis.J Pediatr Orthop 17:743-749,1997

13) 松村　剛：Duchenne型筋ジストロフィーにおける脊柱変形矯正手術の呼吸機能とQOLに及ぼす影響の検討. 臨床神経学　37:87-92,1997

14) McCarthy R.E. :Management of neuromuscular scoliosis. Orthop Clin North Am 1999;30:435-49.

15) Mehdian H., et al. Spinal stabilization for scoliosis in Duchenne muscular dystrohy.:experience with various sublaminar instrumentation system. Neuro-Orthopedics 1989;7:74-82.

16) Miller F.,et al.:Pulmonary function and scoliosis in Duchenne dystrohy.J Pediatr Orthop 1988;8:133-8.

17) Mubarak S.J., et al :Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy-fixation and fusion to the sacropelvis.J

Pediatr Orthop 13:752-757,1993
18) Mubarak S.J.,et al.: Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy:fixation and fusion to the sacropelvis? J Pediatr Orthop 1993;13:752-7.
19) Ramirez N., et al.:Complications after posterior spinal fusion in Duchenne's muscular dystrophy. J Pediatr Ortnop1997;17:109-14.
20) Senguputa D.K.,et al.: Pelvic or lumbar fixation for the surgical management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy . Spine 2002;27:2072-9.
21) Sussman M.D.: Advantage of early spinal stabilization and fusion in patients with Duchenne muscular dystrophy.J Pediatr Orthop 1984;4:532-7.
22) Swank S.,et al. :Spinal fusion in Duchenne's muscular dystrophy. Spine 1982:5:484-91.
23) Teli M., et al:Neuromuscular scoliosis treated by segmental third-generation instrumented spinal fusion.J Spinal Disorder and Techniques.18-5:430-438 ,2005
24) Weimann RL.,et al.: Surgical stabilization of the spine in Duchenne muscular dystrophy. Spine 1983;8:776-80.

Surgical correction of coronal and sagittal alignment for large spinal deformity secondary to Duchenne muscular dystrophy

Masashi Takaso, Moritoshi Itoman, Tetsuya Watanabe, Toshiyuki Nakazawa,
Takayuki Imura, Dai Iwase, Wataru Saito, Mitsutoshi Moriya,
Gennyo Miyajima, Ryosuke Shintani, Maonobu Takahira
Hideshige Moriya*, Kazuhisa Takahashi*, Yoshinori Nakata*,
Masashi Yamazaki*, Masatoshi Inoue*, Seiji Ohtori*, Tsutomu Akazawa*
Sumio Hoka**, Toshiyuki Okutomi**, Ryou Osawa**
Kousuke Mizuno***

Abstruct

Surgery for idiopathic scoliosis using third-generation instrumentation (Cotrel-Dobousset and related implants) techniques provides significant correction of spinal deformity. However, there are no published results of posterior-only correction and fusion to L5 ,using third-generation instrumentation without anterior release in large spinal deformity and pelvic obliquity secondary to Duchenne muscular dystrophy (DMD).

Ten patients with scoliosis more than 70° secondary to DMD, who had undergone treatment by posterior-only instrumentation and spinal fusion with third-generation instrumentation without anterior release were reviewed. All patients had a minimum of two-year follow-up evaluation. Pelvic obliquity was more than 20° in all patients. All were instrumented from upper thoracic spine to L5 using pedicle screws into multi-levels in the lumbar spine, and hooks and sublaminar wires in the thoracic spine. Scoliosis, lumbar kyphosis and pelvic obliquity were evaluated. Operation time, blood loss and complications were also evaluated.

The age at operation averaged 14 years (range 11-17), and the mean observation period was 52 months (range 24-118). The mean preoperative scoliosis was 92°, mean preoperative lumbar kyphosis +53°, and mean preoperative pelvic obliquity 38°. Mean postoperative scoliosis and lumbar kyphosis was 29° and -11° .Mean scoliosis and lumbar kyphosis at final follow-up was 31° and -11°,respectively. Mean postoperative pelvic obliquity was 10° and at final follow-up was 12°. Scoliosis, lumbar kyphosis and pelvic obliquity were well corrected immediately after operation and they were maintained at final follow-up. Mean blood loss was 998ml. Mean operation time was 333 minutes. There were no major complications after the operations and at final follow-up.

In conclusion, large spinal deformity and pelvic obliquity secondary to DMD were well corrected and maintained with pedicle screw fixation into multi-levels in the lumbar spines to L5 using third-generation instrumentation. There were no major complications.

Key words; Duchenne muscular dystrophy, Spinal deformity, Pelvic obliquity, Pedicle screw fixation

Introduction

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is often accompanied by spinal deformity, due to muscle weakness in the back and chest, which makes it difficult for patients with DMD to keep the spine in an upright, straight position. Spinal instrumentation surgery for DMD allows patients to maintain a sitting position and preserves quality of life. Many authors report that instrumentation surgery should be considered as soon as frontal or sagittal collapse of the spine is observed, and recent reports suggest early spinal instrumentation and fusion to prevent spinal deformity and pelvic obliquity. However, we sometimes meet severe spinal deformity secondary to DMD. Previous treatment methods for spinal deformity secondary to DMD include Harrington rods with sacral fixation using either hooks or bars, Luque segmental spinal instrumentation and most recently, the unit rod with segmental sublaminar wires. Luque rod instrumentation using the Galveston technique or Luque rods alone often fails to provide optimal correction of the spinal

Department of Orthopaedic Surgery, Kitasato University, School of Medicine
*Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University, Graduate School of Medicine
**Department of Anesthesioligy, Kitasato University, School of Medicine
***Department of Rehabilitation Medicine, Kitasato University, School of Medicine
Adress : 〒228-8555 Kitasato 1-15-1,Sagamihara city, Kanagawa prefecture,Japan.
Tel : 042-778-8111
Fax : 042-778-5850

deformity or pelvic obliquity because of rod translation during correction and after surgery, resulting in a loss of fixation[6]. On the other hand, spinal instrumentation and fusion to L5, rather than to the sacrum or pelvis , is recommended for patients with slight scoliosis secondary to DMD, and some reports suggest anterior release followed by posterior instrumentation when treating stiff or large curves of neuromuscular scoliosis[5, 7, 9, 14, 18, 20]. However, the indications for extending the instrumentation and fusion to the sacrum or pelvis have remained controversial. Additionally, it is difficult to provide stable strong fixation in the lumbar spine with hook and wire anchors.

The widespread use of third-generation instrumentation (Cotrel-Dubousset and related implants) has changed our approach to the surgical treatment of both adolescent and adult idiopathic scoliosis[1, 10]. Surgery for idiopathic scoliosis using third-generation instrumentation techniques provides significant correction of spinal deformity and patient satisfaction, with a low incidence of complications such as instrumentation failure. However, almost two decades after the introduction of these devices, reports are lacking on the results of third-generation instrumentation for the treatment of neuromuscular scoliosis, including spinal deformity secondary to DMD. To our knowledge, there are no published results of posterior-only correction and fusion to L5 with the use of third-generation instrumentation, without anterior release and without inclusion of the sacrum in large spinal deformity and pelvic obliquity secondary to DMD. The purpose of this study was to determine the safety and efficacy of stopping third-generation instrumentation in the lumbar spine with multiple pedicle screws into multiple levels for the treatment of large spinal deformity secondary to DMD The authors have performed spine surgery using third-generation instrumentation, especially using pedicle screws into multi-levels in the lumbar spine, and fusion from upper thoracic spine to L5 for patients with large spinal deformity (scoliosis more than 70°) secondary to DMD. We have evaluated the clinical results including correction of spinal deformity and pelvic obliquity. The purpose of this study is to examine the hypothesis that treatment of large spinal deformity secondary to DMD with third-generation instrumentation, without anterior release, may provide good results including correction of frontal plane, sagittal plane and pelvic obliquity with few complications.

Materials and methods

Ten patients whose spinal deformity was corrected are reviewed. All patients had scoliosis more than 70° secondary to DMD, with pelvic obliquity more than 20° and all patients had lumbar kyphosis. The inclusion criteria for the study were a diagnosis of progressive spinal deformity secondary to DMD, treatment by posterior-only instrumentation and spinal fusion with third-generation instrumentation (Texas Scotish Rite Hospital and Cotrel-Dubousset implant), without anterior release, and a minimum follow-up of 2 years from operation. All patients were instrumented from upper thoracic spine (T3 or T4) to L5 (not to sacrum or pelvis) and all were treated with rigid pedicle screw foundations using pedicle screws into multi-levels in the lumbar spine (L3, L4, L5 or more), and hooks and sublaminar wires in the thoracic spine. Spinal fusion was performed from the upper thoracic spine (T3 or T4) to the lower lumbar spine (L5) using iliac bone graft. Operative goals included prevention of curve progression , correction of pelvic obliquity and achievement of a solidly fused balanced spine in both coronal and sagittal planes. Preoperative measurements were taken of scoliotic curvature (scoliosis), pelvic obliquity (Fig.1-a) and lumbar kyphotic curvature (kyphosis), the coronal and sagittal components of spinal deformity were measured by the Cobb method. Radiographs were measured to determine the sagittal Cobb angle from L1 to L5 (lumbar kyphosis). Kyphosis was given a positive value and lordosis a negative value (Fig.1-b). The patients were followed up and measurements taken of the Cobb angle (scoliosis and lumbar kyphosis) and pelvic obliquity, from the date of initial referral to the most recent follow-up. Pelvic obliquity was determined from a sitting anteroposterior film by measuring the angle between a line joining the upper level of the iliac crest and a line horizontal to the film (Fig.1-a). Scoliosis, lumbar kyphosis and pelvic obliquity were evaluated over a minimum period of 2 years following the operation. Operation time, blood loss and complications were also recorded.

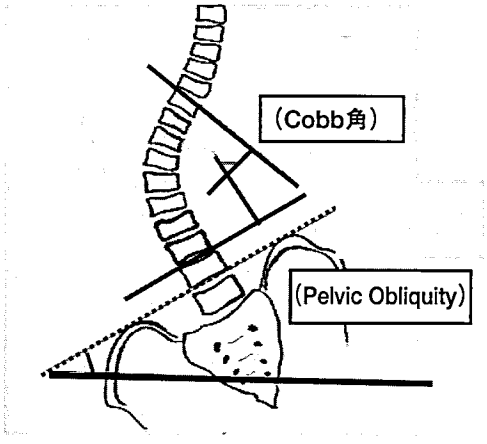


Figure 1-a. Measurements taken of the scoliotic curvature(Cobb angle) and pelvic obliquity . Pelvic obliquity was determined from a sitting anteroposterior film by measuring the angle between a line joining the upper level of the iliac crest and a line horizontal to the film.

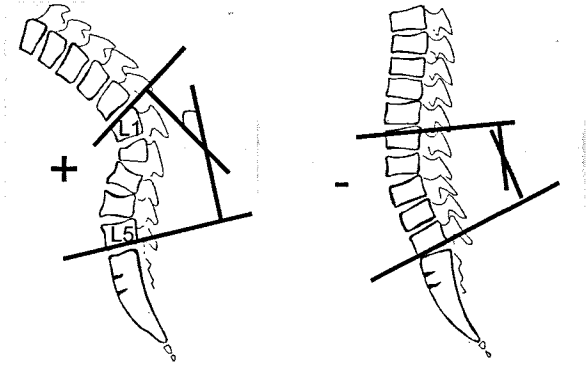


Figure 1-b. Radigraophs were measured to determine the sagittal Cobb angle from L1 to L5 (lumbar kyphosis). Kyphosis was given a positive value and lordosis a negative value.

Table 1. Radiographic Data of Current Study

Patient.	Age at operation (years)	Scoliosis		Kyphosis (lumbar)		Pelvic obliquity	
		Preop.	Postop.	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.
1	14	72°	20°	+42°	-13°	20°	5°
2	15	72°	25°	+43°	-9°	23°	7°
3	13	83°	27°	+53°	-8°	38°	12°
4	14	87°	22°	+48°	-12°	26°	10°
5	14	114°	35°	+43°	-12°	58°	18°
6	12	93°	19°	+42°	-19°	43°	4°
7	15	80°	19°	+55°	-10°	26°	4°
8	17	101°	44°	+68°	-8°	48°	10°
9	11	100°	37°	+62°	-18°	63°	13°
10	14	120°	45°	+67°	-12°	49°	18°
mean	14	92°	29°	+53°	-11°	38°	10°

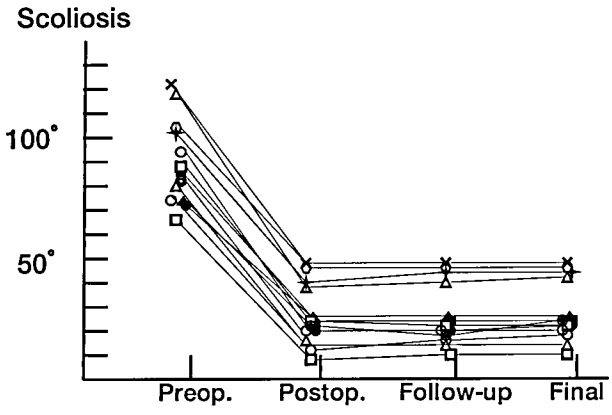


Figure 2. Improvement of scoliosis. Scoliosis was well corrected immediately after operation and this was maintained at final follow-up.

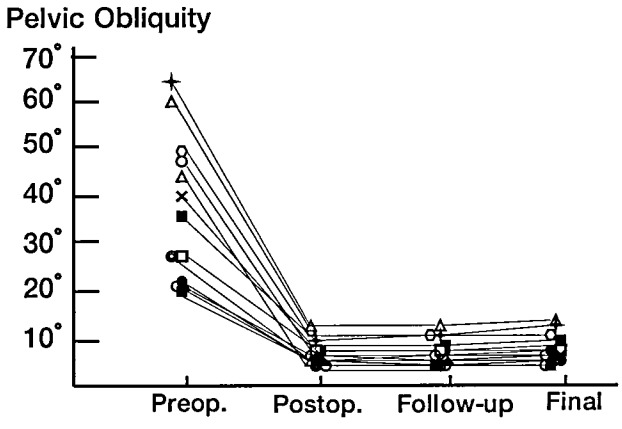


Figure 3. Improvement of thoracolumbar kyphosis. Thoracolumbar kyphosis was well corrected immediately after operation and this was maintained at final follow-up. Adequate lumbar lordosis was made postoperatively in all cases, and was maintained.

Results

The age at operation averaged 14 years (range 11-17) and the mean observation period was 52 months (range 24-118). Preoperative and postoperative radiographic data are shown in Table 1. The mean preoperative scoliosis was 92° (72°~120°), the mean lumbar kyphosis +53° (+42°~+68°) and mean pelvic obliquity 38° (20°~63°). Postoperatively, the mean scoliosis and mean postoperative lumbar kyphosis were 29° (19°~45°) and -11° (-18°~-8°) respectively. The mean postoperative correction rate of scoliosis was 68% and of thoracolumbar kyphosis was 121%. The mean postoperative pelvic obliquity was 10° (4°-18°) and a mean postoperative correction rate of 73%. The severity of preoperative scoliosis, lumbar kyphosis and pelvic obliquity had no influence on postoperative correction. Mean scoliosis and lumbar kyphosis at final follow-up was 31° (20°-47°) and -11° (-19°~-7°) respectively and mean pelvic obliquity was 12° (6°-19°). Scoliosis, lumbar kyphosis and pelvic obliquity were well corrected immediately after operation and this was maintained at final follow-up. Adequate lumbar lordosis was made postoperatively in all patients and was maintained. (Fig-2)(Fig-3) (Fig-4). Mean blood loss was 998ml (786-1250ml) and mean operation time was 333 minutes (225min.-435min.). There had been no deaths at the time of final follow-up. There was no instrumentation failure. One patient had deep infection following only one wire prominence two years after the operation, which resolved after removal of the wire . In this patient, no loss of correction was found. Otherwise, there were no major complications after operation and at final follow-up. Difficulty in sitting due to scoliosis and lumbar kyphosis was improved following the correction of spinal deformity in all patients shortly after operation. The representative patient is shown.

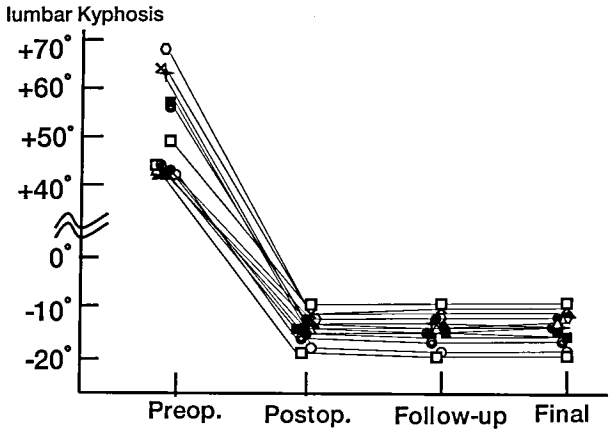


Figure 4. Improvement of pelvic obliquity. Pelvic obliquity was well corrected immediately after operation and this was maintained at final follow-up (a minimum follow-up of 2 years).

Patient 3

Preoperative scoliosis and lumbar kyphosis were 83° and +53° and pelvic obliquity was 38° (Fig-5). Pedicle screw fixation into multi-levels in the lumbar spine was performed. Postoperatively, scoliosis and lumbar kyphosis were corrected to 27° and -8°and pelvic obliquity was corrected to 12° (Fig-6). No deterioration of scoliosis, lumbar kyphosis and pelvic obliquity was observed at final follow-up (38 months after the operation) (Fig-7).

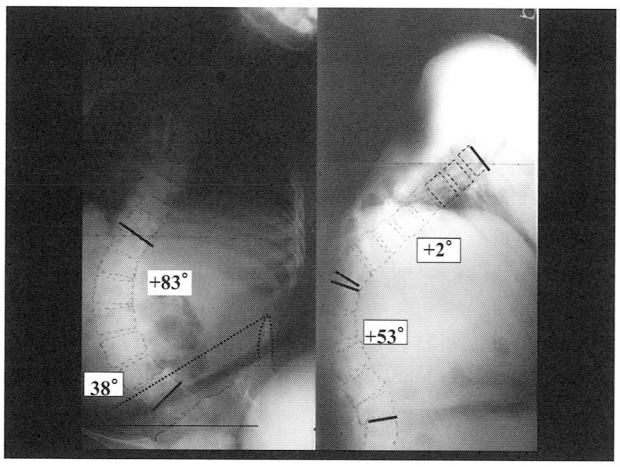


Figure 5. Patient 3. Preoperative scoliosis and thoracolumbar kyphosis were 83° and +53°, and pelvic obliquity was 38°.

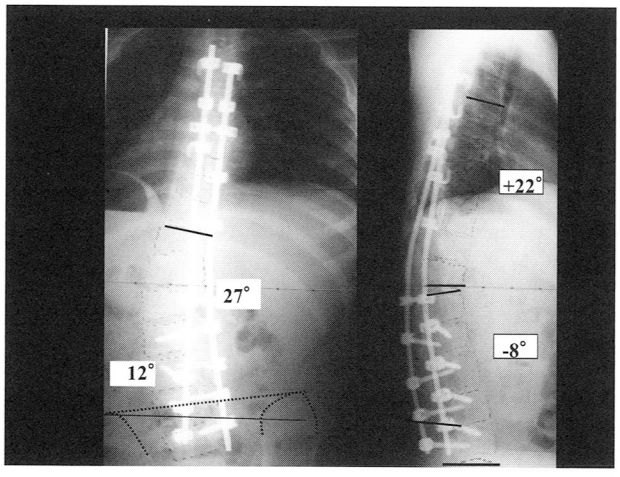


Figure 6. Patient 3. Pedicle screw fixation into multi-levels in the lumbar spine was performed. Postoperatively ,scoliosis and thoracolumbar kyphosis were corrected to 27° and -18°, and pelvic obliquity was corrected to 12°.

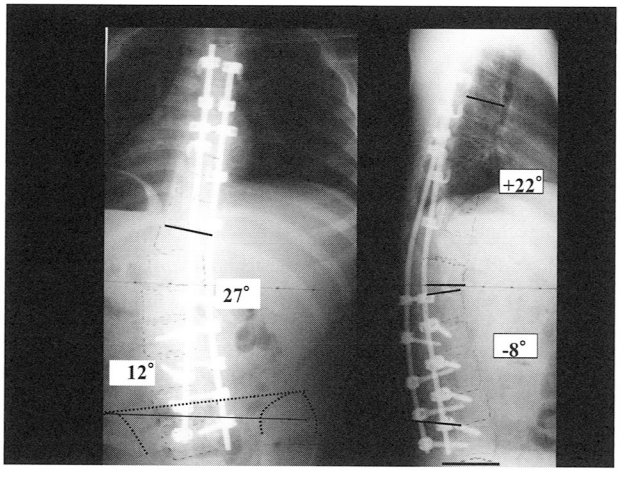


Figure 7. Patient 3. No deterioration of scoliosis, thoracolumabar kyphosis and pelvic obliquity were observed at final follow-up (25 months after the operation).

Discussion

The goal of surgical treatment in DMD should be a stable, compensated spine with the torso balanced over a level pelvis, permitting comfortable and balanced sitting, thus encouraging improved health and functional gains.

Recent reports have suggested early, preventative, spinal instrumentation and fusion for spinal deformity and pelvic obliquity secondary to DMD.

Posterior spinal fusion and posterior instrumentation with the use of second-generation instrumentation such as the Luque-Galveston technique has been considered the standard surgical technique for surgical treatment of neuromuscular scoliosis. These techniques generally lead to an improved quality of life with correction of coronal deformity and of pelvic obliquity in the range of 50-75% of preoperative values [5, 7, 9, 14, 17, 20]. Major complications including deep infection, instrumentation failure and pseudarthrosis are found in 7-45% of treated patients[5, 6, 7].

The widespread use of third-generation instrumentation has changed our approach to the surgical treatment of idiopathic scoliosis[23, 24], with significant correction of spinal deformity and patient satisfaction, with a low incidence of complications such as instrumentation failure[22, 23]. In our practice, without anterior release and instrumentation or fusion of lumbar deformities, the use of third-generation implants gives the spine excellent correction and satisfactory solidity, adding to the strength of posterior-only instrumentation, with a final result of no instrumentation failures and a low loss of correction of both spinal deformity and pelvic obliquity. Pedicle screws of third-generation instrumentation provide bilateral segmental fixation of the spine and the application of selective powerful distraction ,compression and three dimensional forces for the spine make or preserve lumbar lordosis. The major advantages of pedicle screws of third-generation instrumentation are the stable fixation that is achieved and the preservation of segmental lumbar lordosis. In addition to these advantages, the current authors used multiple pedicle screws (5-8 screws) into multi-levels in the lumbar spine, which provided powerful forces for the each spine, correcting scoliosis and converted large lumbar kyphosis into lumbar lordosis. Most previous authors used hooks and sublaminar wires in the lumbar spine, which do not provide rigid stability, particularly with regard to controlling rotation of the spine. The authors do not believe that hooks and sublaminar wires in the lumbar spines are enough to provide rigid stability and control rotation of the spine. Multiple pedicle screws into multi-levels in the lumbar spine provide greater rigidity compared with hooks or sublaminar wires. Strong anchors are needed because of the increased loss of muscular stability in DMD that cause asymmetrical muscle balance leading to spine deformity progression. The authors believe that pedicle screw fixation into multi-levels in the lumbar spines provides a solid foundation, on which the rest of the spine may be held upright and well balanced without rotation, leading to spinal deformity and pelvic obliquity being well correct-

ed and maintained.

The authors suggest another explanation for this excellent correction in that patients with DMD have curve flexibility. In our study, all patients had flexible scoliotic curves preoperatively. The authors are of the opinion that a posterior-only approach without anterior release is indicated, especially for those with flexible curves with DMD, and consequently, excellent correction of scoliosis and lumbar kyphosis can be achieved.

Some authors reported that anteroposterior spinal fusion increases deformity correction and pelvic obliquity, and decreases the risk of pseudarthrosis in neuromuscular scoliosis including scoliosis secondary to DMD ,in comparison with anterior or posterior fixation alone[5, 7, 9, 14, 17, 20]. Basobas et al[4] demonstrated that selective anterior spinal fusion and anterior instrumentation alone is available alternative to standard posterior spinal fusion and posterior instrumentation with or without additional anterior spinal fusion in the management of neuromuscular deformities. They also showed anterior spinal fusion and anterior instrumentation alone is comparable to the combined approach , with curve correction rate of 68%. However, the anterior surgical procedure of the spine is technically difficult and is relatively invasive for this population. Therefore, the posterior approach in many ways is less difficult and is familiar route for most surgeons. In our study, the primary curve correction of 68% was obtained with a slight deterioration at final follow-up and was comparable to Basobas's result..

Spinal instrumentation and fusion to L5 rather than to the sacrum, is recommended for selected patients with scoliosis secondary to DMD. Recent reports suggest fusion to L5 should be performed in early cases without significant pelvic obliquity, and that spinal instrumentation and fusion to sacrum or pelvis should be performed in late cases with more than 40° scoliosis and pelvic obliquity more than 10°[18, 15, 19]. However, there is not yet agreement as to the level to which the spine needs to be fused[21,22]. In the nonambulatory patient, it has been well documented that an increase in these deformities is directly related to a decrease in function because of the inability to have a stable seating base that requires the use of the upper extremities to stabilize the seating posture. Addressing the spinal deformity has been shown to effectively correct pelvic tilt. Pelvic obliquity was due to the suprapelvic effects of the scoliosis. Frischut[8] et al found that suprapelvic tilt was effectively corrected by correcting the spinal deformity whereas correction of displaced hips did not correct such a deformity. Wild[22] et al noted a spontaneous correction of pelvic obliquity after the scoliotic deformity was adequately addressed. In their series, all were treated with a combined anterior and posterior correction and fusion without inclusion of the sacrum. Basobas et al[4] reported excellent correction of pelvic obliquity with selective anterior fusion and instrumentation without inclusion of the sacrum. The current authors are of opinion that pelvic obliquity is effectively corrected after the scoliotic deformity was adequately addressed even if spinal instrumentation and fusion to L5. Furthermore, posterior instrumentation and fusion to the sacrum or pelvis is technically difficult compared with posterior instrumentation to lower lumbar spine (L5), and there are many problems associated with it[2, 3, 11, 15, 16]. The disadvantages of instrumentation to the sacropelvis include a longer operating time, greater blood loss, a risk of nonunion, and pelvic pain. For these reasons, some reports have suggested instrumentation and fusion to the lower lumbar spine (L5), unless the pelvic obliquity is more than 10° and the scoliotic curve more than 40° [13]. Comparing fusion to the pelvis using Luque/Galveston implants with fixation by pedicle screws to L5, Sengupta et al[15] found that satisfactory control of pelvic obliquity and Cobb angle was achieved with fixation at L5, provided that the scoliosis was relatively small and patients were operated on early. In our study, despite all patients presenting with large scoliosis (Cobb angle >72°), large thoracolumbar lumbar kyphosis (Cobb angle >+42°) and large pelvic obliquity (>20°), they underwent instrumentation and fusion to L5 and achieved, not only good correction of scoliosis and toracolumbar kyphosis, but also excellent control of pelvic obliquity, without major complications .

In conclusion, even large scoliosis and pelvic obliquity secondary to DMD were well corrected and maintained with pedicle screw fixation into multi-levels in the lumbar spines to L5 using third-generation instrumentation. Large thoracolumbar kyphosis was also improved, and adequate lumbar lordosis was made and maintained.

Conclusions

The authors have performed surgery, using pedicle screws, and fusion to L5 in ten patients with scoliosis more than 70° secondary to DMD. Large spinal deformity and pelvic obliquity were well corrected and maintained with pedicle screw fixation into multi-levels in the lumbar spine, using third-generation instrumentation. Preoperative thoracolumbar kyphosis was particularly improved and adequate lumbar lordosis was made postoperatively, and was maintained.

References

1) Ali, R.M., et al.: Functional and radiographic outcomes after surgery for adult scoliosis using third-generation instrumentation techniques. Spine.,28:1163-1169,2003.

2) Allen, B.L.,et al.: The Galveston technique of pelvic fixation with L-rod instrumentation of the spine. Spine., 9 : 388-394,1984.

3) Alman, B.A.,et al.: Pelvic obliquity after fusion of the spine in Duchenne muscular dystrophy . J Bone Joint Surg. Br.,81:821-824,1999.

4) Basobas ,L., et al.: Selective anterior fusion and instrumentation for the treatment of neuromuscular scoliosis.Spine.,28s:245-248,2003.

5) Benson, E.R., et al.: Results and morbidity in a consecutive series of patients undergoing spinal fusion for neuromuscular scoliosis. Spine,23:2308-2318,1998.

6) 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's muscular dystrophy and spinal muscular atrophy). Spine,24:1300-1309,1999.
7) Drummond, D.S. :Neuromuscular scoliosis: Recent concepts. J Pediatr. Orthop.,16:281-283,1996.
8) Frischut, B., et al.: Pelvic tilt in neuromuscular disorder.J pediatr. Orthop. B .,9:221-228.2000.
9) Hopf, C.G.,et al.: One-stage versus two-stage spinal fusion in neuromuscular scolioses. J Pediatr. Orthop.,9:234-243.2000.
10) Lenke, L.G.,et al.: Cotrel-Dobousset instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. J Bone Joint Surg .Am., 74:1056-1072.1992.
11) Mehdian,H. et al.,: Spinal stabilization for scoliosis in Duchenne muscular dystrohy.:experience with various sublaminar instrumentation system. Neuro-Orthopedics.,7:74-82.1989.
12) Miladi, L.T., et al. :Iliosacral screw fixation for pelvic obliquity in neuromuscular scoliosis.Spine.,22:1722-1729.1997.
13) Mubarak S.J., et al.:Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy:fixation and fusion to the sacropelvis? J Pediatr Orthop.,13:752-757.1993.
14) Sarwahi, V., et al. :Standards in anterior spine surgery in pediatric patients with neuromuscular scoliosis. J Pediatr. Orthop.,21:756-760.2001.
15) Senguputa,D.K.,et al.: Pelvic or lumbar fixation for the surgical management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy . Spine.,27:2072-2079.2002.
16) Sink, E.L.,et al. :Maintenance of sagittal plane alignment after surgital correction of spinal deformity in patients with cerebral palsy.Spine.,28:1396-1403.2003.
17) Shufflebarger, H.L.,et al.: Anterior and posterior spinal fusion: Staged versus same-day. Spine.,16:930-933.1991.
18) Sussman, M.D.,ey al. :Instrumentation and fusion of the thoracolumbar spine for treatment of neuromuscular scoliosis. Journal of Pediatric Orthopaedics.,16:304-313.1996.
19) Sussman, M.D.:Advantage of early spinal stabilization and fusion in patients with Duchenne muscular dystrophy.J Pediatr Orthop.,4:532-537.1984.
20) Tsirikos ,A.I.,et al.: Comparison of one-stage versus two-stage anteroposterior spinal fusion in pediatric patients with cerebral palsy and neuromuscular scoliosis. Spine.,28:1300-1305.2003.
21) Whitaker, C., et al.: Treatment of selected neuromuscular patients with posterior instrumentation and arthrodesis ending with lumbar pedicle screw anchorage.Spine.,25:2313-2318.2000.
22) Wild ,A .,et al.:Is sacral instrumentation mandatory to address pelvic obliquity in neuromuscular thoracolumbar scoliosis due myelomeningocele?Spine.,26:E325-9.2001.
23) Yahiro,M.A.: Comprehensive literaturereview:pedicle screw fixation devices.Spine .,19:S2274-2278.1994.
24) Yuan, H.A., et al.: A historical cohort study of pedicle screw fixation in thoracic, lumbar, and sacral spinal fusion. Spine.,19:S2279-2296.1994.

Duchenne型筋ジストロフィーの中枢神経症状についての研究

白石　一浩，名取　千枝子

要旨：Duchenne型筋ジストロフィーでは，精神遅滞，自閉症，てんかんといった，中枢神経症状を合併する事が多いと報告されている．当院での状況は，約33%に精神発達遅滞がみられ，27%に自閉症がみられ，22%にてんかんがみられた．今後筋力のみならず，精神発達面をもふくめたフォローのあり方が求められる．

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）はdystrophinの機能異常によっておこる筋疾患である[1]。最近dystrophinとそのisoformsの中枢神経での局在が報告されるようになり，また発達遅滞の重症度，てんかん，自閉症，統合失調症の合併といった，神経精神疾患のプロファイルとgenotypeとの関連も報告されるようになった．また，dystrophinが中枢神経シナプスに存在することが報告され，DMD児における，知能障害が単に合併したというものではなく，現疾患特有のものであると考えられるようになってきた[2,3,4]．

そうなってくると，今後，DMD児のフォローは行政機関においても，医療機関においても，筋力低下に伴う問題のみならず，DMD特有の神経精神疾患にも対応してゆく事が求められる．そのためには，最初に相談を受ける，小児保健，医療担当者がDMDの問題として，神経精神疾患もありうることを知ることが大切であり，支援の場も，運動発達の遅れている子供，精神発達の遅れている子供と，別けるのではなく，柔軟に対応する窓口が必要なのではないか．

今回，当院DMD患者の神経精神疾患のプロファイルをしらべ，genotypeとの関連を調べた．また，自閉症合併症例の外来経過を報告し，今後のフォローのあり方について考察した．

対象と方法

当院入院中でカルテ記載から，精神発達遅滞（MR）の程度，自閉症，てんかん，統合失調症の合併の有無が判断できる22例．平均年齢22歳（12-36歳）．精神発達遅滞の程度は（グループ1）言葉でコミュニケーションがとれない症例，（グループ2）カルテ記載に発達の遅れが記載されている症例，（グループ3）カルテ上精神発達遅滞の記載がなく，日常生活の観察，養護学校教師からの意見としても，遅れの指摘がない症例の3グループに分けた．

自閉症，統合失調症の診断には，DSM-Ⅳを使用した．

自閉症合併症例については，養育者から，症例報告の許可を得た．

結　果（表）

1：<精神発達遅滞の程度>

（グループ1）コミュニケーションがとれないものは2症例で，いずれも自閉症を合併しており，乳児期から言葉の遅れ，コミュニケーションの困難を指摘されていた．

（グループ2）カルテ記載に発達の遅れが記載されているものは5症例で，発達，知能指数は60-70であった．

（グループ3）カルテ上発達の遅れがないものは，15症例であった．

2：<知的phenotypeとgenotypeの関連>

（グループ1）の2症例は，1例がexon 47-52のdeletion,もう1例はexon 12のdeletionであった．

（グループ2）5症例中遺伝子変異が明らかなものは1例で，exon 48のdeletionであった．

（グループ3）の15症例中，遺伝子変異が明らかなのは，6症例で，その内訳はexon 45のdeletionが2症例，48-52,47-52,43,49-50のdeletionが1症例ずつであった．

表

(グループ1) コミュニケーションがとらないものは2症例
遺伝子変異：exon 47-52, 12のdeletion
自閉症合併：2/2
てんかん合併：2/2
統合失調症合併：0/2

(グループ2) 発達の遅れがあるものは5症例
遺伝子変異：exon 48のdeletion
自閉症合併：0/5
てんかん合併：2/5
統合失調症合併：2/5

(グループ3) 発達の遅れがないものは、15症例
遺伝子変異：exon 45, 48-52, 47-52, 43, 49-50のdeletion
自閉症合併：0/15
てんかん合併：1/15
統合失調症合併：0/15

宇多野病院小児神経科

3：<自閉症の合併>

（グループ1）2症例と（グループ2）の1症例が自閉症診断基準を満たしており，現在，言語でのコミュニケーションは可能であった．

4：<てんかんの合併>

（グループ1）の2症例は2症例とも，てんかんを合併していた．

（グループ2）の5症例中2症例，（グループ3）の15症例中1症例がてんかんを合併していた．

5例中4例が局在関連てんかん，1例は全般てんかんであった．

5：<統合失調症の合併>

（グループ2）の2症例が幻覚，幻聴を訴え，抗精神薬内服中であった．1例は自閉症合併症例であった．

6：<自閉症合併症例>

2歳時，言葉の遅れを保健所に相談．DQ73．CK高値のため，3歳時筋生検にてDMDと診断．現在12歳．学校で友達ができない．教科書は読めるが，内容がわかっていないと言う事を主訴に当院受診．

現在はほとんど車椅子．WISC-3では total IQ118，VIQ110，PIQ124と精神遅滞は認めないが，対話は一方的で，関心に偏りがあり，自閉症，言語性学習障害と診断．学校との連携をおこない，授業形態内容について，保護者をふくめて，意見交換をおこなった．母親は「なんとなく，自閉症かなと思っていたが，今まではっきりさせるのがいやだった」と話された．

考　察

DMDでは約3分の1の症例がMRを伴うと報告されている[5]．DystrophinのC端側を共通に持つ，いくつかの短いisoforms（Dp71,116,140など）が中枢で発現が認められており，それらと知能低下の程度の関連が注目されている．

Exon 44より，3'側に欠失部位を含んでいる症例に，重度のMRが多く，それより，上流に欠失部位を含んでいる症例には，知的に問題のない症例が多いと報告されている．しかし，いずれの報告でも，例外が存在する[6,7]．

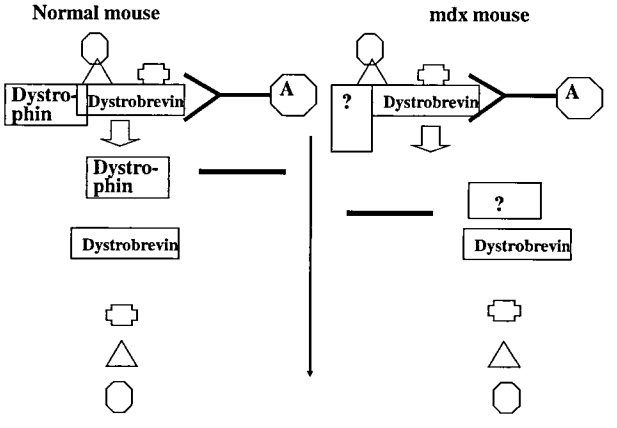
今回の我々の検討でも，MRの合併は22例中7症例と今までの報告と同様の比率であった．genotypeとの関連では，全例で遺伝子変異が判明しておらず，症例数も少ないので，統計的にはものは言えないが，報告されているような，Exon 44より，3'側に欠失部位を含んでいる症例のなかには，知的に問題ない症例が6例あり，C端側のisoforms の欠失があれば，必ずMRを伴う訳ではない事がわかる．

DMDと自閉症との合併の報告は，最近になって増えてきている．おそらくは，筋疾患自体が数も少なく，専門病院でフォローされるため，自閉症という，別の専門分野の対象疾患に関心のある医者が少なかったためではないか．昨今の自閉症への関心の高まりのため，診断される症例が増えてきているのではないだろうか．

我々の検討では22例中3例（27%）とかなり多かった．入所している症例を対象にしており，母集団自体が，在宅が難しい症例であるため，偏った母集団であるためと考えられる．100症例以上での検討による報告では，158例中6例，200例中15例であった[3,8]．

DMDと統合失調症との合併は，我々の検索した範囲ではハッキリと合併率を出している報告は見られなかった[9]．これも，DMDの成人をフォローする医者が神経内科，小児科等で，統合失調症に馴染みが薄いためではないだろうか．Becker型では症例報告がある．統合失調症状と関連がある蛋白dysbindinがmdxマウスで異常があると言う報告もある[10,11]．

これらの中枢神経症状の原因としては，dystrophinの異常が考えられるが，同胞症例でも知的に正常なものと，重度の遅れを伴うものとがいるように，dystrophin だけでは，説明つかない．仮説として次のようなモデルを考えている（図参照）．dystrophinの代わりをするタンパクが存在し，そのタンパクはC 端末がdystrophin と似ており，本来dystrophinと結合するタンパクとも結合することができる．そのため，dystrophin 複合体（DC）とほぼ同じものを形成し，シナプスにて正常な知的活動を支えている．このかわりをしているタンパクと結合するタンパクにも異常がみられると，中枢神経症状が現れる，というモデルである．今後この仮説をmdxマウス用いて，検証したいと考えている．具体的には，DCを既知のたとえば，dystroglycanやdystrobrevinの抗体で，抽出し，dystrophinのC端末の抗体で，免疫沈降する実験を考えている．正常マウスであれば，dystrophinのバンドが検出されるはずであるし，もし，代わりのタンパクがあれば，mdxにて分子量の異なるバンドが検出されるはずである．



図；免疫沈降

以上のことから，DMDには一般人口より，高い比率で精神発達に問題を持つ可能性が示唆された．それに対応してゆくことが，これからの保健，医療現場には求められてくる．今まで対応が進まなかった理由として，提示症例からわかることとして，医療側も親側も，DMDという診断がついた上にさらに，知的障害，自閉症という診断をすることへの，ためらいのようなものがあるのではないだろうか．現状では，

小児期に診断をうけず，適切な学習援助がないために，持っている力を十分に発揮できないでいるDMD自閉症合併児がいるかもしれず，今後は小児保健医療に携わる側として相談しやすい窓口をつくっておく必要があると思う．

当院では，つぎのような形でDMD児をフォローしてゆこうと考えている．

就学前には，親もまだ，DMDと診断されたショックから，まだ抜けられてない場合もあり，MR，自閉症の症状が軽微なものであれば，精査を先にのばしてもよいかと考えている．経験上，この時期に，知的な問題の事を説明すると，「筋力が低下するだけでも大変なのに，知的にも問題があるなんて思いたくない」と言う親もいる．親が知的な遅れに気づき，就学後，学習面，対人関係面で親が問題と感じた時には，担当医に気軽に相談できるようにしている．そのためにも日々の診察で，友達と遊んでいるか，学校での勉強はどうかといった，筋力以外のことも関心を持って話を聞くように心掛けている．

自閉症が疑われる症例に対しては，WISC-3を実施し，必要ならITPAも行っている．結果を親に説明し，希望があれば，学校へも連絡し，今の学校で可能な，授業形態等について，話し合いをもっている．

結　論

当院においても，従来の報告とおなじように，DMDの自閉症合併症例は22症例中3例と，一般人口に比べて多かった．今後，小児保健，医療において，DMD児のフォローは，筋力低下のみならず，精神発達，対人関係面の発達にも，関心を向けてゆく必要があると考える．

文　献

1）Hoffman E P,Brown R HJr, Kunkel L M. Dystrophin the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 1987; 51:919-38.

2）Gilibert F, Ferreiro V, Dalamon V,Szijan I. Dystrophin deletions and cognitive impairment in Duchenne/Becker muscular dystrophy. Neurol Res 2004;26:83-7.

3）中村有里，宮崎良樹，熊谷俊幸，ら.ジストロフィノパチーの多様な中枢神経症状.について　脳と発達 2008;40;10-14.

4）Lidov HG, Byers TJ, Watkins SC, et al. Localization of dystrophin to postsynaptic regions of central nervous system cortical neurons. Nature 1990; 348 (6303) 725-8.

5）Emery A E H. General nervous system. In: Motulsky A G, ed. Duchenne muscular dystrophy 2. New York.: Oxford University Press, 1987:99-106.

6）Bardoni A, Felisari G, SironiM, et al. Loss of Dp 140 regulatory sequences is associated with cognitive impairment dystrophinopathies. Neuromosucul Disord 200; 10:194-9.

7）Felisari G, Mrtinelli Boneschi F, Bardoni A, et al. Loss of Dp 140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. Neurology 2000; 55:559-64.

8）Wu JY, Kuban KC, AllredE, et al. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. J Child Neurol. 2005; 10:790-5.

9）Melo M, Vieira AH, Passos-Bueno MR, et al. Association of schizophrenia and Duchenne musucular dystrophy. Br J Psychiatry. 1993; 162:711-2.

10）Abe M, Arai M, Maehara k, et al. A case of Becker muscular dystrophy with schizophrenic symptoms. No To Shinkei. 1990; 42(11):1061-6.

11）Roy V. Sillitoe, Matthew A.Benson, Derek J. Blake, Richard Hawkes. Abnormal Dysbindin expression in cerebellar mossy fiber synapses in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. J Neurosci. 2003; 23(16): 6576-85.

Becker型筋ジストロフィー患者（含剖検例）の症状発現
ー中枢神経系を中心としてー

足立　克仁[1)]，斎藤　美穂[1)]，柏木　節子[1)]，川井　尚臣[1)]，乾　俊夫[2)]，
橋口　修二[2)]，馬木　良文[2)]，野崎　園子[3)]，香川　典子[4)]，佐野　壽昭[4)]

要旨：徳島病院外来・入院のBecker型筋ジストロフィー8例（24～77歳）と1986～2002年に当院で死亡し剖検したBecker型6例（39～58歳）について中枢神経系を中心にして検討し，さらに骨格筋機能，心機能との関連も調べた．Becker型の診断は，遺伝型，臨床所見・経過に加え，筋のジストロフィン免疫組織化学，またはジストロフィン遺伝子の検索により行った．

中枢神経系についての合併症状は，幻覚のある症例が2例あった．頭部MRI，CTでは前頭頭頂葉に軽度の萎縮がみられ，剖検では，脳溝の開離がみられ，脳萎縮が示唆された．前頭葉で調べた神経細胞には著変はなかった．これら症例の骨格筋機能は下肢機能障害度4～8で，年齢を考慮するといづれも高度に障害されていたが，心機能の障害は軽度であった．

Becker型患者には軽度ながら骨格筋，心筋にDuchenne型患者と同様な異常がみられることが知られているが，中枢神経系にも軽微な異常があることが示唆された．

はじめに

我々はDuchenne型筋ジストロフィー女性保因者には骨格筋，心筋あるいは中枢神経系の障害がときに認められ，本保因者には軽微ながらDuchenne型患者と同様な病態が存在することを報告した[1)]．

本論文ではDuchenne型女性保因者と同じdystrophinopathyであるBecker型患者について剖検例も合わせ，中枢神経系を中心に検討し，骨格筋，心筋についても調べた．

対象と方法

対象は，徳島病院外来・入院のBecker型8例（24～77歳）と1986～2002年に当院で死亡し剖検したBecker型6例（39～58歳）である．死因は4例の呼吸不全と2例の心肺不全であった．

Becker型の診断は，遺伝型，臨床所見・経過に加え，筋のジストロフィン免疫組織化学，またはジストロフィン遺伝子の検索により行った．遺伝子診断がなされた10例の同遺伝子欠失部位はexon3,4，3-6，12-19，45-47，45-49，45-52であり，いづれもhot spotであった（表1）．

これら症例について，中枢神経系は頭部CT，頭部MRI所見を検討した．さらに，剖検例については脳重量，脳病理組織を調べた．

また，骨格筋機能として下肢機能障害度，血清CK活性値，筋試料のwesternblotによるジストロフィンの発現量[2)]などを検索し，心機能として症状，心胸郭比，血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）値[3)]，血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値[4)]などを調べた．

結　果

1．Becker型の外来4例（24～46歳）と入院4例（57～77歳，入院期間は17～30年）：

1）中枢神経系では，合併症として幻覚，陳旧性脳出血，無症候性梅毒などがみられた（表1）．明かな精神遅滞を示す症例はなかった．外来4例の頭部MRIでは，3例に前頭頭頂葉で軽度な萎縮像がみられ（図1），1例で右後頭葉皮質に限局性にヘモジデリン沈着像が認められた．入院4例の頭部CTでは70歳代の3例に前頭葉の萎縮がみられた（図2）．

表1　対象患者（Becker型）の一覧表

症例	年齢	診断根拠	Dystrophin 発現量	入院期間	神経系合併症
外来1	24	exon3-6の欠失		(－)	(－)
外来2	37	patchyに染色		(－)	陳旧性脳出血
外来3	42	exon45-52の欠失	23%	(－)	無症候性梅毒
外来4	46	exon45-47の欠失		(－)	(－)
入院1	57	exon45-49の欠失		27年	精神症状(幻覚)
入院2	71	exon45-47の欠失		17年	(－)
入院3	75	exon45-47の欠失		27年	(－)
入院4	77	exon45-47の欠失		30年	(－)
剖検1	50*	剖検6の兄		4年	(－)
剖検2	52*	母がdefinite carrier		14年	失外套症候群
剖検3	39*	patchyに染色		12年	(－)
剖検4	47*	exon12-19の欠失		6年	(－)
剖検5	53*	exon3-6の欠失		26年	(－)
剖検6	58*	exon3,4の欠失	12%	20年	精神症状(幻覚)

*：死亡時年齢

2）骨格筋機能として，下肢機能障害度は4～8で，筋障害としての血清CK活性値は131～3052 IU/L(正常

[1)]国立病院機構徳島病院内科[〒776-8585　徳島県吉野川市鴨島町敷地1354]
[2)]同　神経内科，[3)]同　臨床研究部，[4)]徳島大学人体病理

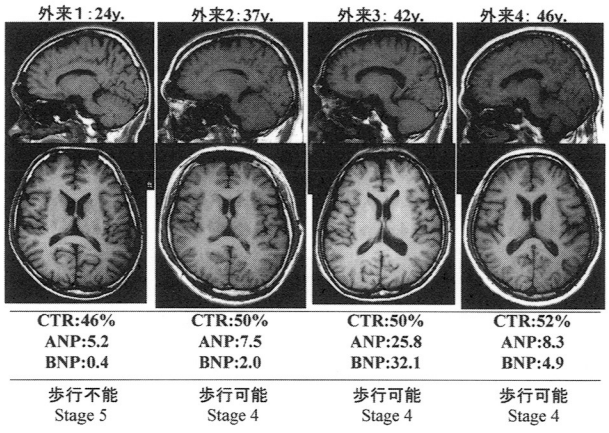


図1　頭部MRI,心機能と骨格筋機能．各症例毎に障害の程度は異なっていた．

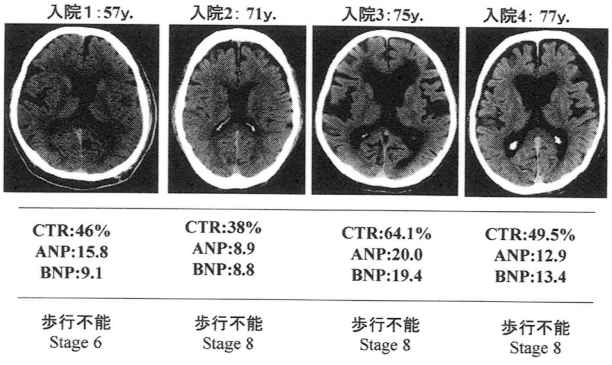


図2　頭部CT,心機能と骨格筋機能．各症例毎に障害の程度は異なっていた．

<200)であった．筋試料のwesternblotによるジストロフィン発現量は2例で調べたが，それぞれ23%,12%（剖検例）でありいづれも高度に低下していた（表1）．

3）心機能として，心胸郭比は37.5～64.1％で，血漿ANP値は5.2～25.8 pg/ml（正常<43），血漿BNP値は0.4～32.1 pg/ml（正常<18.4）であった．

4）骨格筋障害，心筋障害と中枢神経系の関係では，明かな骨格筋症状に対し，心症状と中枢神経系の症状はみられないか軽度であった．

2．剖検例の呼吸不全死群4例と心肺不全死群2例：

1）発症年齢は5～16歳で歩行不能年齢は15～35歳であり幅がみられた．入院期間は4～26年と長期に及ぶ例もあった．

2）心胸郭比は心肺不全死群で52，54％と拡大していたが，呼吸不全死群では正常範囲内であった．

3）脳重量は心肺不全死群で1250,1400 gであり，呼吸不全死群では970～1250 gであった（表2）．ルーペ像で検索できた3例で脳溝の開離がみられた（図3）．このうち1例では前頭断も示し，脳溝の開離を確認した．前頭葉の神経細胞に著変は認めなかった．脳組織で2例に虚血性変化がみられた．

表2　前頭葉を中心とした中枢神経系所見

	剖検1:50y	剖検2: 52y	剖検3: 39y	剖検4: 47y	剖検5: 53y	剖検6: 58y
神経系合併症	(－)	失外套症候群	(－)	(－)	(－)	精神症状
剖検死因	呼吸不全	呼吸不全	心肺不全	心肺不全	呼吸不全	呼吸不全
脳重量	1200g	970g	1400g	1250g	1250g	1200g
脳マクロ所見	記載無し	薄い灰白質 小脳萎縮	記載無し	記載無し	記載無し	小脳萎縮
脳萎縮（ルーペ像）	未検索	未検索	(＋)	未検索	(＋)	(＋)
虚血性変化	(－)	(＋)	(＋)	(－)	(－)	(－)
アミロイド様球状体	(－)	(－)	(－)	(－)	(－)	(－)
白質内異所性神経細胞	(－)	(－)	(－)	(－)	(－)	(－)

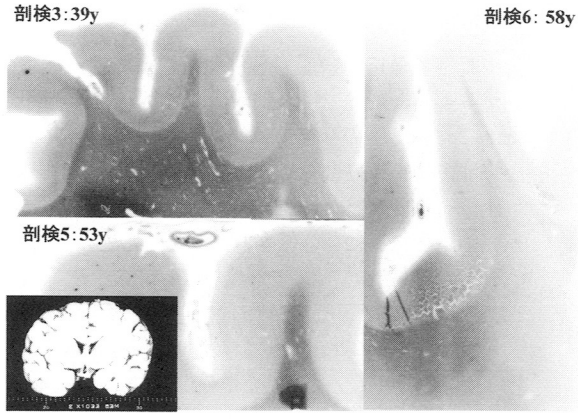


図3　前頭葉のルーペ像．いずれも脳溝の明かな開離がみられ，大脳萎縮が考えられた．
剖検5については脳溝開離がみられる前頭断も示した．

考　察

Becker型筋ジストロフィー患者について骨格筋障害と心筋障害[5]はよく知られているが，中枢神経系についての病理所見も合わせた詳細な報告はみられない．しかし，中枢神経系にもジストロフィンは発現[6]していること，また，本症患者には時に精神症状[7]を伴い療養に支障がみられることから，本論文では中枢神経系を中心に臨床・病理学的に検討した．

本文に記載したように幻覚などの精神症状をもつ症例が目立った．頭部MRI，CTにても大脳の萎縮がみられた．先に我々[8]は同じdystrophinopathyであるDuchenne型での中枢神経障害について高度知能障害例を中心に検討し，Duchenne型では一次的な中枢神経障害の存在を述べた．その中で脳病理所見として，アミロイド様球状体と白質内異所性神経細胞が目立つ傾向にあることを示した．本論文ではBecker型患者において頭部MRI,CTにて前頭葉を中心に脳萎縮がみられたことから，本病型においても主に前頭葉について脳病理組織を検索した．その結果，明かな異常所見はなかったが，今後もより詳細な検索が必要と思われた．

一方，ジストロフィン遺伝子の欠失部位と中枢神経系，とくに精神遅滞との関連について報告[9]があり，より3'側に変異を有する症例に精神遅滞がみられると述べている．検索症

例には精神遅滞はなかったが，幻覚がみられた症例があり，この症例のジストロフィン遺伝子の欠失部位はexon3,4と45-49であった．いづれもhot spotであり，これらの変異が本例の精神異常を惹起したとは考えがたい．

筋試料で検索したジストロフィン発現量については23%,12%といづれも高度に低下していた．23%の例はMRIにて前頭頭頂葉萎縮があり，とくに12%の例は幻覚があり剖検で高度な脳萎縮を認めた．Becker型患者の脳におけるジストロフィンの発現量と中枢神経系の所見との関係は今後もさらに検討を要す．

Becker型患者には軽度ながら骨格筋，心筋にDuchenne型患者と同様な異常がみられることが知られているが，中枢神経系にも軽微な異常があることが示唆された．

なお，本研究は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（17指-8）によった．

文　献

1）足立克仁：Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者の症状発現―骨格筋，心筋と中枢　神経系―．医療 60：603-609，2006

2）小沢 英二郎：ジストロフィン．学会出版センター．東京，1992

3）Kawai H, Adachi K, Kimura C　et al: Secretion and clinical significance of atrial natriuretic peptide in patients with muscular dystrophy. Arch Neurol 47:900-904, 1990

4）柏木節子，赤池雅史，川井尚臣ほか：Duchenne型筋ジストロフィーにおける心機能の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度による評価．臨床神経　36：7-11，1996

5）Saito M, Kawai H, Adachi K　et al: Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. Am Heart J 132:642-647, 1996

6）Mehler MF: Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. Brain Res Rev 32：　277-307, 2000

7）二村直伸，河本邦彦，高橋桂一ら：高度の精神発達遅滞を呈したBecker型筋ジストロ　フィーの4兄弟例．臨床神経　46：62-65，2006

8）坂東智子，川井尚臣，足立克仁ら：Duchenne型筋ジストロフィー症における知能障害の臨床的ならびに病理学的研究―高度知能障害例を中心として―．臨床神経 27：692-701，1987

9）Felisari G, Boneschi FM, Bardoni A et al: Loss of Dp 140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. Neurology 55：559-564, 2000

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）に合併した脳血管障害の2例

松村　隆介[1)]，木村　隆二[2)]

キーワード：デュシェンヌ型筋ジストロフィーDuchenne muscular dystrophy，　脳梗塞 cerebral infarction，心原性脳塞栓症 cardio embolic infarction，アテローム性動脈硬化症 atherosclerosis）

緒　言

Duchennne型筋ジストロフィー（DMD）の合併症として，血液凝固能異常，血栓準備状態による肺梗塞，脳梗塞は予後を左右すると考えられる．

今回，DMDに脳梗塞を合併した，異なる2タイプの症例を経験した．

対象及び方法

当院筋ジス病棟入院中患者で，脳梗塞を合併した2例について報告した．

結　果

2症例ともDMD重症度stage 8の患者で，拡張型心筋症が心エコーで確認されており，それぞれ心原性脳塞栓症と陳旧性梗塞巣を伴ったアテローム性脳梗塞の異なった病態が考えられた．DMD患者の合併症では，脳塞栓症，脳血栓症のいずれも生じる可能性があり，　陳旧性脳梗塞を認めたがこれまで脳梗塞を疑わせる病歴は無かった症例では，DMDによる四肢筋力低下の為，脳血管障害が不顕性に生じている可能性が示唆された．

症　例

症例1

29才，男性．食事は経口摂取で，電動車椅子使用しており，NIPPV等の人工呼吸器は使用していなかった．DMDの重症度ではstage 8に相当し，以前から心エコーで拡張型心筋症様所見を指摘されていたが，心腔内血栓を認めた事はなかった．2006年1月7日15時頃，急に右上肢の痺れと呂律困難を訴えた．

発症後約1時間半後に施行したMRIで左小脳前葉に拡散強調画像のみに梗塞巣の急性期病変と考えられる高信号を認めた（Fig.1）．

血小板，凝固機能検査では，TAT，D-ダイマーが高値であった．心電図でAfは無く，　心エコーで拡張型心筋症様所見を認め，EFは高度に低下しており（19%），左心房内に血栓形成を認めた（Fig.2）．　脳MRAでは脳底動脈の閉塞像を認めた（Fig.3）．

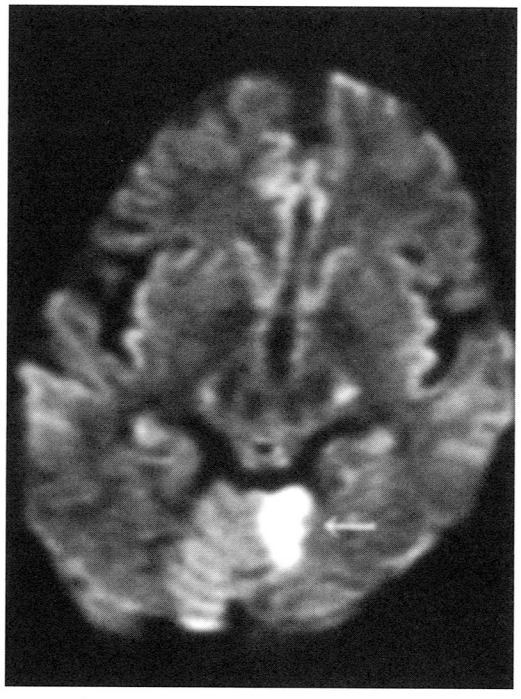


Fig.1.　症例1.発症1時間半後のMRI拡散強調像で左小脳前葉に高信号領域を認めた.(diffusion-weighted MR image TR 7000/TE 130)

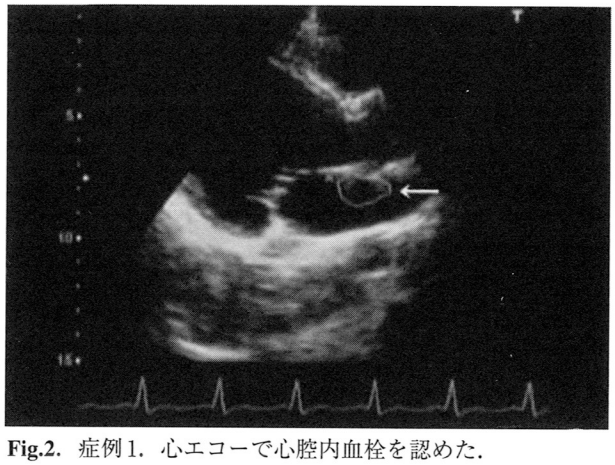


Fig.2.　症例1．心エコーで心腔内血栓を認めた．

[1)]奈良医療センター 神経内科
[2)]奈良医療センター

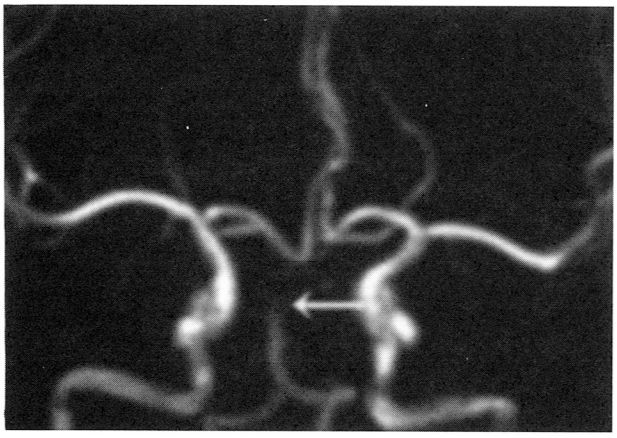


Fig.3. 症例1．MRAで脳底動脈に閉塞像を認めた．(MRA TR 32/TE 6.8)

症例2

34歳男性．DMD重症度stage8，経鼻経管栄養で常時NIPPVを行っていた．2006年2月9日午前9時ごろ急に呂律困難と耳鳴を訴えた．しかし，30分後には呂律困難は消失した．MRIで脳幹，小脳には明らかな梗塞巣は見られなかったが，左被殻内に陳旧性の梗塞巣を認め（Fig.4），脳MRAで左MCAに狭窄像を認めた（Fig.5）．心電図でAfは認められず，心エコーにて心腔内血栓は無く，頚動脈エコーも異常なかった．

Fig.4. 症例2．脳MRIで左被殻に陳旧性脳梗塞を認めた．(MRI T2-weighted image TR 4200/TE 108)

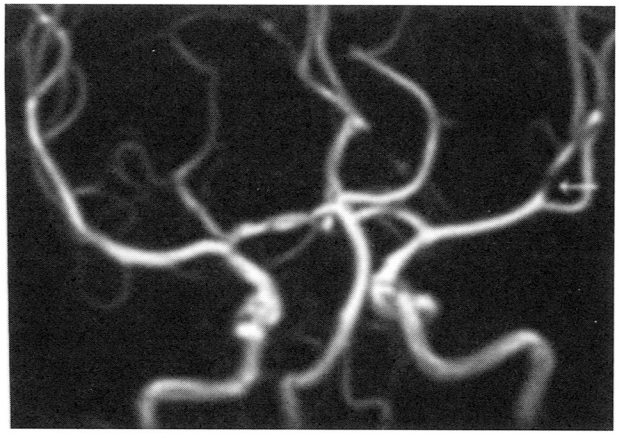


Fig.5. 症例2．脳MRAで左MCAに狭窄像を認めた．(MRA TR 32/TE 6.8)

考　察

DMD患者に合併した脳梗塞の報告は少なく，1982年，Matsuishiら[1]（Basilar artery occulusion in a case of Duchennne muscular dystrophy），2004年Diazら[2]（Repeated cerebral infarction in a patient with Duchenne muscular dystrophy），第110回日本神経学会東海北陸地方会での池庭らによる報告[3]（心原性脳梗塞を来たしたDuchenne型筋ジストロフィー）があったが，心腔内血栓を認めた塞栓症は報告がなかった．1996年Hanajimaらの報告[4]では，DMD患者の年間での脳梗塞の合併率は0.75%で，頻度的には低いものである．

DMDでは，拡張型心筋症により血栓準備状態が報告されている．Fusterら[5]によると拡張型心筋症患者では年間3.5%に血栓形成が生じると報告されており，Katzら[6]は拡張型心筋症患者の前向き調査で脳梗塞の発症率は年間1.7%で，心エコーでEF28％未満の患者では血栓形成のリスクがEF28%以上の症例の2倍になり，心房細動の合併でリスクが更に高まると報告している．症例1では心房細動は認めなかったが，EFが高度に低下しており，心腔内血栓形成のリスクは高い状態であったと考えられた．

また，症例2では臨床症状に合致した梗塞巣の同定には至らなかったが，左MCAの狭窄像と左被殻の陳旧性脳梗塞が確認され，アテローム性血栓症と考えられた．川井らが報告した1例に剖検で発見された脳梗塞で，四肢筋力低下のため不顕性であったと考えられた症例[4]があり，症例2はこれに合致していると考えられた．

Duchenne型筋ジストロフィーの合併症で脳塞栓症，脳血栓症のいずれも生じうることが示唆された2症例であった．

文　献

1）Matsuishi T ,Yano E, Terasawa K et al: Basilar artery occulusion in a case of Duchennne muscular dystrophy. Brain　Dev 1982;4:379-384,

2）Diaz Buschmann C, Ruiz Falco ML,Tamariz Martel Moreno A et al: Repeated cerebral infarction in a

patient with Duchenne's muscular dystrophy. Rev Nuerol 2004;38:533-536

3）池庭千鶴,安間文彦,酒井素子ら:心原性脳梗塞を来たしたDuchenne型筋ジストロフィー(会).臨床神経学 2005;45:161

4）Hanajima R, Kawai M: Incidence of cerebral infarction in Duchenne Muscular Dystrophy. MUSCLE NERVE 1996;19:928

5）Fuster V , Gersh BJ, Giuliani ER et al: The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1981;47:525-31

6）Katz SD,Maranz PR,Biasucci L et al: Low incidence of stroke in patients with heart failure:a prospective study. Am Heart J 1993 ;126:141-6

Duchenne型筋ジストロフィー高年齢者における脳萎縮について

本家　一也，大野　一郎，石山　千春，高筒　秀一

要旨：Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）では高年齢者において精神症状を認める患者が多くなってきているが，ジストロフィン異常による中枢神経障害が関係している可能性もある．本研究ではDMD高年齢者における脳萎縮の頻度や遺伝子異常型，IQとの関連，さらに脳形態やIQの経時的変化について検討した．2005年現在で30歳以上となっているDMD患者7名において頭部CT検査を2001年と2005年，IQ検査を2000年と2005年に行ない，検討した結果，全例に脳萎縮を認め，それは進行性であった．また，中等度の脳萎縮を認めた2例でVIQの低下を認めた．脳萎縮の程度と遺伝子異常型との関連はなかった．

Key Words：Duchenne型筋ジストロフィー，高年齢，脳萎縮，進行性，IQ

はじめに

Duchenne型ジストロフィー（DMD）はジストロフィン遺伝子の変異に基づくジストロフィン蛋白の発現異常により発症する．ジストロフィン蛋白は骨格筋だけではなく，中枢神経系にも存在するため，DMDにおける中枢神経障害にジストロフィン異常が関連している可能性がある．DMD若年患者では精神発達障害，言語発達障害の合併を認める患者が多い[1]が，一方で人工呼吸管理を受けているような高年齢者において精神症状を認める患者が多くなってきている．高年齢者における精神症状が長期入院や人工呼吸管理などの環境因子によるものか，あるいはDMDの中枢神経障害によるものかは不明であるが，深刻な問題となってきており，その病態を明らかにし，的確に対応することが求められている．DMD患者で脳萎縮を認める例は以前より報告[2]されているが，人工呼吸管理を受けている高年齢者での報告は見当たらず，また，脳萎縮がDMDの病態の一部なのかについても不明のままである．本研究ではDMD高年齢者における脳萎縮の頻度や遺伝子異常，知能指数（IQ）との関連，さらには脳形態やIQの経時的変化についても検討した．

方　法

当院で入院療養中のDMD患者のうち，2005年現在で30歳以上となっている7名（表1）において患者，家族の了解のもとでIQ検査を2000年と2005年に，頭部CT検査を2001年と2005年に行ない，脳萎縮の有無，脳萎縮の経時的変化ならびにIQ値，IQ値の経時的変化について調べた．また，脳萎縮と遺伝子異常部位，IQ検査値との関連についても検討した．頭部CTにおける脳萎縮についてはPopnetの面積計算ソフトを用いて脳・頭蓋面積比率を計算し，数値化した（図1）．なお，患者ごとに同様のスライス面での脳・頭蓋面積比率を計算し，経時的変化を検討した．またIQの測定はWAIS-Rを用いて行なった．

表1　対象患者

Case	Deletion Exon No.	Age (2005)	mental retardation
1	ND	30	No
2	45-50	33	No
3	4-12	32	No
4	52	32	No
5	1	32	No
6	44	33	No
7	48-50	36	No

結　果

1．脳萎縮と遺伝子異常部位の関連

2005年の検査で脳・頭蓋面積比率が80％台と中等度の脳萎縮を認めた症例2，4のジストロフィン遺伝子欠失部位はそれぞれExon 45-50，52であった．一方，脳・頭蓋面積比率が90％台と高年齢にもかかわらず比較的軽度の脳萎縮であった症例3，5，6，7の欠失部位はそれぞれ4-12，1，44，48-50であり，Exon 44以後に遺伝子異常を認める症例で脳萎縮が強いということはなかった（表2）．

2．脳・頭蓋面積比率およびその変化

2001年および2005年の頭部CT検査における7名の脳・頭蓋面積比率の平均（範囲）はそれぞれ92.27（90.30-96.43），90.12(85.80-94.76)であり，2001年に比べ2005年で有意に低下していた（p=0.018）（Wilcoxonの符号順位検定）．各患者における脳・頭蓋面積比率は症例1で91.91から88.29％（図2），症例2で91.51から85.8％（図2），症例3で91.34から

国立病院機構医王病院

Popnet面積計算ソフトを使用

$$\frac{\text{脳実質＋脳室の面積}}{\text{頭蓋面積}} \times 100\ \%$$

図1　脳・頭蓋面積比（B-C ratio）率の測定

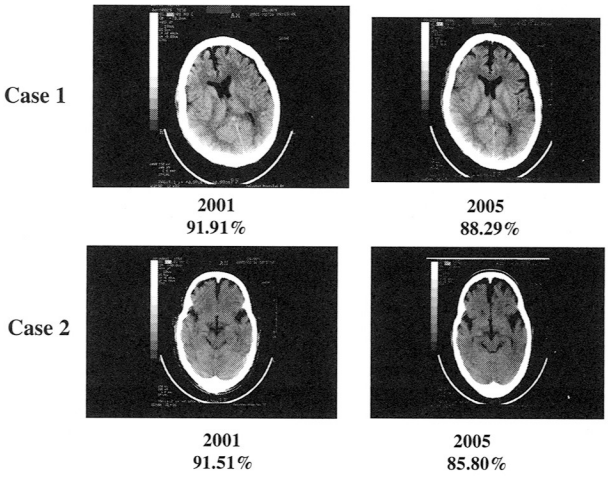


図2

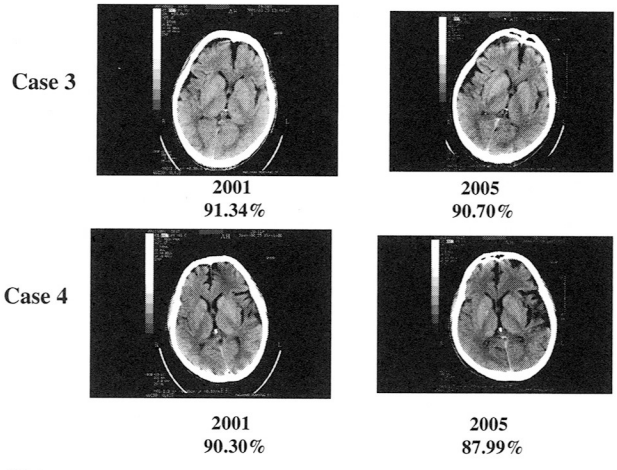


図3

90.7％（図3），症例4で90.3から87.99％（図3），症例5で91.44から91.43％（図4），症例6で96.43から94.76％（図4），症例7で92.96から91.87％（図5）と各症例とも2001年に比べ2005年で減少していた（表2）.

3. IQ値とその変化

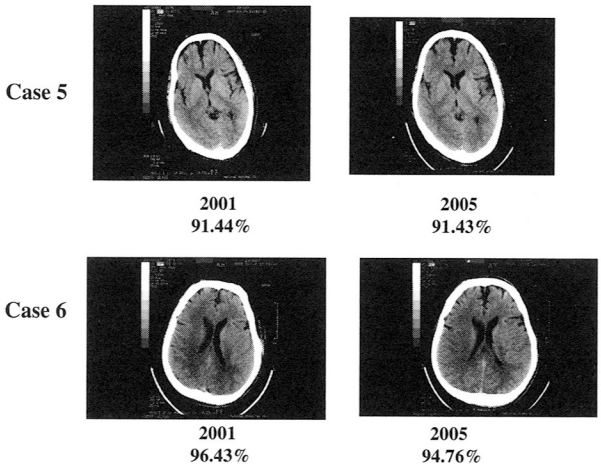


図4

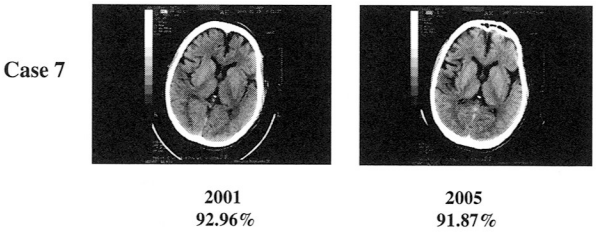


図5

2005年において頭蓋面積比率が最も減少した症例2で妄想などの精神症状が出現し，IQ検査が拒否されたため，IQの変化については6名での検討となった．WAIS-R を用いて検査したが，全例で動作性IQ（PIQ）は測定不能であった．2000年および2005年における6名の言語性IQ（VIQ）値の平均（範囲）はそれぞれ87.2（71-96），83.3（54-105）で全体としては有意な変化はなかった(Wilcoxonの符号順位検定)．各症例での変化については，症例1でVIQが91から54へとかなり低下していたが，その他の症例では大きな変化はなく，2回のVIQ値は症例3で71，71，症例4で85，80，症例5で93，98，症例6で96，105，症例7で87，92であった（表2）.

表2　検査値の変化

Case	Deletion Exon No.	Age (2005)	B-C Ratio % (2001)	B-C Ratio% (2005)	VIQ (2000)	VIQ (2005)
1	ND	30	91.91	88.29	91	54
2	45-50	33	91.51	85.80	102	NT
3	4-12	32	91.34	90.70	71	71
4	52	32	90.30	87.99	85	80
5	1	32	91.44	91.43	93	98
6	44	33	96.43	94.76	96	105
7	48-50	36	92.96	91.87	87	92
Mean (range)			# 92.27 (90.30-96.43)	# 90.12 (85.80-94.76)	87.2 (71-96)	83.3 (54-105)

#P=0.018(Wilcoxon)

4. 脳萎縮とIQとの関連

2000年，2001年の検査では頭蓋面積比率とVIQ値には，とくに相関関係は認められなかったが，2005年では頭蓋面

積比率が88.29%と3.62%低下した症例1でVIQが91から54に低下し，頭蓋面積比率が85.80%と5.71%低下した症例2では精神症状が出現し，IQ検査もできなかった．頭蓋面積比率が87.99%と2.31%低下した症例4でVIQが85から80にわずかながら低下した．なお，頭蓋面積比率の低下が0.01%から1.67%で2005年の頭蓋面積比率が90%台であった症例3，5，6，7ではVIQの低下は認められなかった（表2）．

考　察

ジストロフィンには数種類の中枢神経系のアイソフォームがある[3]が，それらの生理的機能は分かっていない．今まで若年DMD患者における遺伝子欠失型と知能障害や自閉症などの中枢神経障害との関連が議論されてきており[4),5)]，Exon44前後で中枢神経障害の合併に違いがあるのではとの報告[6]もあるが，結論は出ていない．一方，DMDでは人工呼吸管理により高年齢となっている例も多くなっており，これらの患者でジストロフィン欠損による中枢神経障害が出現してきている可能性もある．

DMD患者における脳萎縮については1990年代までにはCTやMRIによる検討がすでにおこなわれ，大脳皮質の萎縮についても報告[2]されている．しかし，脳萎縮の経時的な変化についての報告は見当たらず，また，人工呼吸管理下のDMD高年齢者についての報告もないようである．そこで，本研究ではDMD高年齢患者における脳萎縮について経時的変化を含め，検討した．

脳病変の把握にはCTよりMRIの方が有用であるが，2001年時点で当院にはMRIは設置されておらず，また，対象患者が鼻マスクか気管切開による人工呼吸管理下であり，MRIでの検査が困難なため，CTでの検査をおこなった．

脳萎縮については頭蓋面積比率で数値化を行ったが，放射線科医によるCTの読影では頭蓋面積比率95%前後は正常，91%前後は軽度，80%台は中等度の脳萎縮との判定であった．今回の検討では，30歳以上のDMD患者全員に軽度から中等度の脳萎縮を認め，しかも進行性であるといったショッキングな結果であった．また，DMDに認められる脳萎縮は前頭葉萎縮であり，頭蓋面積比率が80%台となった中等度以上の脳萎縮症例でIQの低下や妄想，不眠などの精神症状を認め，脳萎縮がDMD高年齢患者の精神障害に関連している可能性が高いと思われた．一方，遺伝子異常型と脳萎縮の程度やIQついては特に関連は認められなかったが，症例数が少なく中枢神経系のジストロフィンアイソザイムと脳萎縮との関連についてはさらに検討していく必要がある．ただ，脳萎縮が重力による形態上の変化や栄養障害，呼吸障害などによる二次的なものである可能性もあり，また，左右差がある場合は無症候性の脳梗塞が関係している可能性もある．今後，脳萎縮がジストロフィン異常による細胞障害や脳血流障害などのDMDの本質的な中枢神経障害であるのかについて高機能MRIなどを用いたDMD高齢者での詳細な検討が必要である．

結　論

DMD高年齢者において脳萎縮の頻度，遺伝子型，IQとの関連について調べ，さらに脳萎縮，IQの経時的変化について検討した結果，脳萎縮は30歳以上のDMD患者全員に認められ，しかも，進行性であった．また，中等度以上の脳萎縮患者ではIQ低下や精神症状が認められ，脳萎縮がジストロフィン異常による中枢神経障害の一つであり，精神症状にも関連している可能性が考えられた．なお，脳萎縮とDMD遺伝子異常型との関連は特に認められなかった．

文　献

1）Dubowitz V. Intellectual impairment in muscular dystrophy. Arch Dis Childh 1965; 40: 296-301.

2）Yosioka M, Okuno T, Honda Y et al. Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy. Arch Dis Childh 1980; 55: 589-594.

3）Gorecki DC, Barnard EA. Expression of the dystrophin complex in the brain. Dystrophin (edited by Brown SC, Lucy LA) Cambrige Univ Press, Cambrige, 1997, p 105-138.

4）den Dunnen JT, Casula L, Makover A et al. Mapping of dystrophin brain promoter : a deletion of this region is compatible with normal intellect. Neuromuscul Disord 1991;1: 327-331.

5）Lenk U, Hanke R, Thiele H, Speer A. Point mutation at the carboxy terminus of the human dystrophin gene: implications for an association with mental retardation in DMD patients. Hum Mol Genet 1993; 2: 1877-1881.

6）Felisari G, Boneschi FM, Bordoni A, et al. Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. Neurology 2000; 55: 559-564.

A case of dysferlinopathy presenting choreic movements

Toshiaki Takahashi, MD[1], Masashi Aoki, MD[2], Takashi Imai, MD[1], Masaru Yoshioka, MD[1], Hidehiko Konno, MD[1], Syuichi Higano, MD[3], Yoshiaki Onodera, PhD[2], Hiroshi Saito, MD[1], Itaru Kimura, MD[1], and Yasuto Itoyama, MD[2]

Abstract

Mutations in the dysferlin gene cause limb-girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B). The involvement of the central nervous system in dysferlinopathy has not been described. We describe the clinical features of a patient with LGMD2B associated with dysferlin mutations (homozygous G3370T) who presented progressive choreic movements. The patient had no evidence of other causes of chorea. It is suggested that the chorea may be associated with the altered expression of the brain isoform of dysferlin.

Key words: dysferlin; limb-girdle muscular dystrophy type 2B; chorea

Mutations in the dysferlin gene cause muscular dystrophy, such as limb-girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B) and Miyoshi myopathy (MM). [1,2] The involvement of the central nervous system in dysferlinopathy has not been described. We here report a patient with LGMD2B associated with dysferlin mutations who presented involuntary movements.

Case report

A 53-year-old man, who had progressive muscle weakness and atrophy, complained of involuntary movements. His parents were consanguineous. He had no family history of neuromuscular diseases nor movement disorders. He first noticed weakness in standing up at age 31. He was diagnosed as having limb-girdle muscular dystrophy at 37 years of age. His wife first noticed that his hands moved continuously in the same year. The weakness progressed slowly and the involuntary movements developed slowly in all four limbs. He began to be annoyed by the movements at the age of 50. Although he became aware of pollakisuria and started to take propiverine hydrochloride at age 49, suspending the drug for one month did not improve the movements. He had not received other treatments for the movements.

On neurological examination he did not reveal any cognitive decline. He spoke rather quickly. Motor examination revealed marked muscular weakness and atrophy in the limb-girdle. Only minimal strength and movement could be detected in the shoulder girdle. The neck, humeral flexors, proximal lower extremities, and gastrocnemius were less severely impaired. The iliopsoas and quadriceps femoris were weaker on the left side. The humeral extensors, distal extremities, and tibialis anterior remained stronger than the other groups. Tendon reflexes were absent except those of the triceps and the ulnae. Plantar reflexes were extensor with positive Rossolimo's reflex on the left. Although slight orofacial dyski-

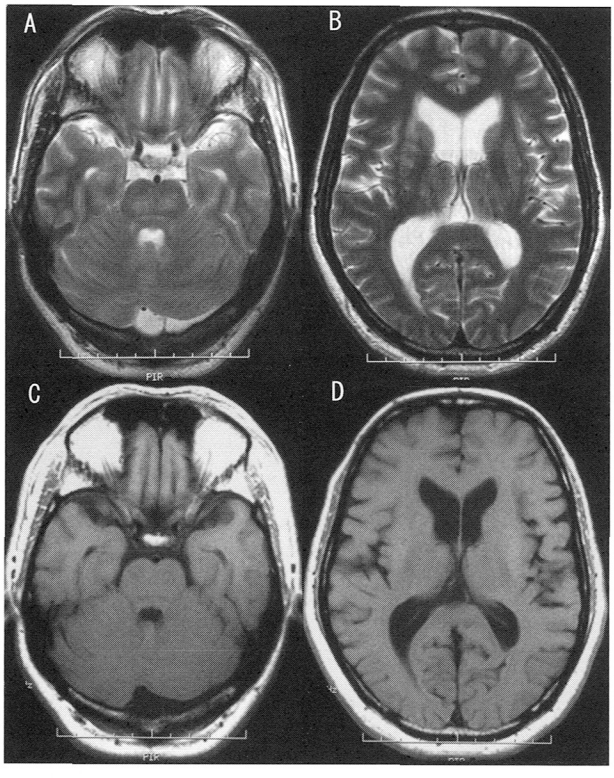


Fig 1. T2-weighted MRI of the brain showed hyperintensity in the basis pontis (A), bilateral thalami, and by the right head of the caudate nucleus (B). T1-weighted image showed isointensity (C and D). An arachnoid cyst existed in the dorsocerebellum (A and C).

1. Department of Neurology and Division of Clinical Research, Nishitaga National Hospital, Sendai,
2. Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Sendai,
3. Department of Radiology, Tohoku University school of Medicine, Sendai, Japan
Correspondence to Toshiaki Takahashi, MD
Department of Neurology and Division of Clinical Research, Nishitaga National Hospital,
11-11 Kagitorihontyo, Taihaku-ku, Sendai 982-8555
Ph 022-245-2111 Fx 022-243-2530 e-mail ttoshi@nishitaga-hp.go.jp
Character count: Paper 6,062

nesia was observed, there were choreiform movements of the neck, the shoulders, and all four limbs, and were more marked in the left foot than in the right. Calculating and speaking increased the movements.

His Mini-Mental State Examination score was 28 of 30 and Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised IQ was 86. MRI of the brain showed some legions in the thalami and near the head of the caudate nucleus (Fig. 1). MRI of the spinal cord was normal. Serum creatine kinase was 1,837 IU/L. CSF, peripheral blood smear, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, serum copper, ceruloplasmin, antinuclear antibody, anticardiolipin antibody, antistreptolysin, antistreptokinase, thyroid stimulating hormone, free triiodothyronine, and free thyroxine were all normal. The sequencing analysis of the dysferlin gene [3] showed a homozygous G to T mutation at position 3370 (G3370T), causing an amino acid change, a transition of trypsin to cysteine at codon 999. Genetic analysis for Huntington's disease (HD) and dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) was normal.

Discussion

We describe a patient with LGMD caused by a dysferlin mutation (G3370T). We reported that patients with the G3370T mutation had a later onset of MM, an allelic variant of dysferlin, at 32.3 ±4.8 years old. [3] Interestingly, the present patient demonstrated slowly progressive choreiform movements as the proximal dominant muscle weakness progressed. We ruled out cholea-acanthocytosis, HD, DRPLA, Wilson's disease, systemic lupus erythematosus, hyperthyroidism, and so on. Although he had taken propiverine hydrochloride, he started to take the drug after the movements were noticed. In addition, suspending the drug did not improve the movements. Although the location of the lesions shown in the MRI is frequently the site of infarcts in small vessel diseases, other etiological causes cannot be excluded. In recent studies of chorea after stroke, the involuntary movements did not progress.[4,5,6] Therefore, we think that his choreiform movements might be associated with dysferlinopathy.

A smaller brain-specific transcript of dysferlin than the muscle-specific one has been reported. [1,2] The analysis of a multi-brain tissue northern blot showed the highest expression of the brain isoform of dysferlin in the putamen.[2] However, the function of this brain isoform is still unknown. There have been few reports of brain imaging[7,8] or symptoms of the central nervous system in patients with dysferlinopathy. Segawa et al. reported a 22-year-old man with dysferlin mutations who had a history of generalized tonic-clonic seizures at age fourteen.[9] There was one neuropathological report of an autopsied case with Miyoshi myopathy which described no specific abnormalities in the brain.[10] Although we cannot find the responsible lesion related to the choreic movements in the present patient, we speculate that the chorea may be associated with the altered expression of the brain isoform of dysferlin in the putamen or other area of the brain. Further study will determine the significance of the brain isoform of dysferlin and the involvement of the central nervous system in dysferlinopathy.

Acknowledgment

The authors thank the patient for participating in the study, Ms. Emi Kondo for genetic analysis for dysferlin gene, Mr. Toshihiko Kikuchi and Ms. Naoko Shimanuki for editing the video, and Mr. Brent Bell for reading the manuscript. This work was supported by a Research Grant for Nervous and Mental Disorders from the Ministry of Health, Labour and Welfare (TT, MA) and a Grant-in-Aid for Scientific Research (C: 15590876 and C: 17590857) from the Japan Society for the Promotion of Science (MA).

References

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. Nat Genet 1998;20:31-36.
2. Bashir R, Britton S, Strachan T, et al. A gene related to Caenorhabditis elegans spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. Nat Genet 1998; 20: 37-42.
3. Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, et al. Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy: Relationship to phenotype. Neurology 2003; 60: 1799-1804.
4. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: The Lausanne Stroke Registry. J Neurol Sci 1997; 146: 109-116.
5. Chung SJ, Im J-H, Lee MC, Kim JS. Hemichorea after stroke: Clinical-radiological correlation. J Neurol 2004; 251: 725-729.
6. Alarcón F, Zijlmans JCM, Dueñas G, Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1568-1574.
7. Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Tanaka H, et al. Clinical and molecular analysis of a large family with three distinct phenotypes of progressive muscular dystrophy. Brain 1996; 119: 1895-1909.
8. Kato S, Kawakami M, Susuki K, Saito K. Aoki M. Distal type of dysferlinopathy (Miyoshi myopathy) diagnosed by splice site mutation of the dysferlin gene: G1310+1A. A case report [in Japanese]. Neurol Med 2001; 55: 485-488.
9. Segawa M, Morooka K, Hoshino K, et al. A case of dysferlinopathy developed by hyperCKemia [in Japanese]. No to Hattatsu 2000; 32: S271.
10. Miyoshi K, Kawai H, Iwase M, Kusaka K, Nishino H. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Brain 1986; 109: 31-54.

A Unique Case of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva With an ACVR1 Mutation, G356D, Other Than the Common Mutation (R206H)

Hirokazu Furuya [1,2*], Koji Ikezoe [3,1], Lixiang Wang [4], Yasumasa Ohyagi [2], Kyoko Motomura [2], Naoki Fujii [1], Jun-ichi Kira [2] and Yasuyuki Fukumaki [4]

Abstract

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare autosomal dominant congenital disease characterized by progressive heterotopic endochondral osteogenesis with great-toe malformations. A 617G>A (R206H) mutation of the activin A type 1 receptor gene (*ACVR1*) has been found in all previously reported patients with FOP. Thus, this is one of the most specific of all disease-associated mutations. We report here a 62-year-old man with slowly progressive FOP and a novel mutation in *ACVR1*. He developed difficulty in moving his shoulder since age 10 years due to contraction of the shoulder joint. The symptoms progressed slowly, and he could not walk at age 36 years and was bedridden at 55 years. He also showed rigid spine, baldness, sensory hearing loss, snaggletooth and hypodactylism accompanied by abnormal ectopic ossification. Analysis of *ACVR1* and its cDNA revealed that the patient is heterozygous for a mutation, 1067G>A (G356D). Typing of SNPs located in the ~0.5-Mb region spanning *ACVR1* and its neighbor genes suggested that 1067G>A is a *de novo* mutation. These results give a clue to better understanding of FOP as well as of the mild clinical symptoms in the patient.

Key Words; fibro-dysplasia ossificans progressiva (FOP); rare mutation; activin A type I receptor gene (ACVR1); bone morphogenetic protein (BMP); bone morphogenetic protein receptor (BMPR); single-nucleotide polymorphism (SNP)

Introduction

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP, MIM #135100) is an rare autosomal dominant disorder, characterized by malformed toes and extra-skeletal (heterotopic) ossification that begins in childhood [Connor, 1996; Kaplan et al., 2006; Timmerman, 2006]. Ectopic bone formation may occur after a local minor trauma but more often spontaneously. The average age at the onset of ossification is five years, and 95% of cases are sporadic [Cohen et al., 1993; Connor, 1996]. Recently, Shore *et al.* [2006] reported a mutation, 617G>A (R206H), in the activin A type I receptor gene (*ACVR1*), of all affected members from seven unrelated families and of all 32 sporadic cases in various ethnic groups [Shore et al., 2006; Lin et al., 2006; Nakajima et al., 2007]. It is of great interest that both the reported sporadic and familial cases shared the same mutation, R206H, because the findings suggest a certain genetic pressure to prevent the occurrence of another mutation, and the mutation is one of the most specific of all disease-associated mutations in the human genome [Shore et al., 2006; Lin et al., 2006; Nakajima et al., 2007].

We here present a case of FOP with slowly progressive respiratory dysfunction and a novel mutation in *ACVR1*. Significance of the mutation in FOP pathogenesis will be discussed.

MATERIALS AND METHODS

Clinical findings

The patient (II-2, Fig. 1a) is a 62-year-old Japanese man with a history of normal birth and childhood development. Both his parents had died at advanced ages without any symptoms reminiscent of FOP, and two his siblings (II-1 and II-3, Fig. 1a) are also healthy. The patient noticed difficulty in moving his shoulder at age 10 years due to contraction of bilateral shoulder joints. The joint contraction progressed slowly in his extremities, and he was unable to walk at age 36 years and bedridden at 55 years with rigid spine, baldness, sensory hearing-loss, and snaggletooth accompanied by abnormal ossification, but without a respiratory failure. He also showed severe hypodactylism with short first thumb in both hands and complete defect of both big toes. Neurological examina-

[1] Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Oomuta Hospital, Fukuoka 837-0911, Japan
[2] Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan
[3] Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-0192, Japan
[4] Division of Human Molecular Genetics, Research Center for Genetic Information, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

Contract sponsors: Research Grant (16A-1) for Nervous and Mental Disorders, and Research Grand (H18-pharmaco-002) for the Research on Advanced Medical Technology from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

* **Correspondence to:** H. Furuya, M.D. & Ph.D., Department of Neurology, National Omuta Hospital, Fukuoka 837-0911, Japan.
TEL: +81-944-58-1122; Fax: +81-942-53-7053; E-mail furuya@oomuta.hosp.go.jp, furuya@neuro.med.kyushu-u.ac.jp

tion revealed no abnormality except for the joint contracture and abnormal ossification. Serum biochemical examination showed normal levels of CK, phosphorus, calcium, and parathormone. Extensive heterotopic bone formation, rigid spine, very short both first metacarpal bones, toe malformations, and defect of ossa digitorum in both big toes were seen by roentgenography (Fig. 2) and three-dimensional reconstructed computed tomography. His respiratory function was preserved and blood gas analysis was normal. He was thus diagnosed to have FOP by his clinical course and heterotopic ossification [Cohen et al., 1993].

Genetic Analysis

Genomic DNA and total RNA were obtained from peripheral blood lymphocytes of the patient and two his siblings. DNA samples were also collected from 150 normal Japanese after obtaining informed consent. All these protocols were approved by IRB. The patient's complete *ACVR1* cDNA sequence, which was subdivided into three partially overlapped fragments (Fig. 3b), was analyzed by direct sequencing after RT-PCR, and the sequences obtained were compared with normal sequences from the human genome database (BC036748, GenBank, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi). In addition, nine exons of *ACVR1* were directly sequenced after PCR using reported primer sets [Shore et al., 2006].

Single-nucleotide polymorphism (SNP) analysis was performed by direct sequencing. Tag SNPs of *ACVR1*, its intergenic regions, and 5' and 3' neighboring genes, *UPP2* and *ACVR1C*, were selected from the HapMap database (http://www.hapmap.org/). All primers used for SNP analysis were designed by the Primer3 program (http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi) and the allele frequencies were referred from the SNP data base (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/) (Table 1, Fig. 3e).

RESULTS

PCR products and subsequent electrophoresis for the three overlapping segments of *ACVR1* cDNA of the patient showed bands with expected size without any extra-bands due to abnormal or alternative splicing (Fig. 3d). Sequencing of the segments revealed a nucleotide substitution, 1097G>A, in exon 7, leading to a missense mutation (G356D)(Fig. 1b, Fig. 3d). This mutation was not observed in two his siblings or in 150 normal controls (Fig. 1b). Quantitative real-time PCR using total cDNA revealed no significant difference in the level of the *ACVR1* gene expression among the patient, his siblings and normal control (data not shown).

Genotyping of SNPs located in an about 0.5-Mb region spanning *ACVR1, UPP2* and *ACVR1C* (Fig. 3e, Table 1) in this family revealed four haplotypes, and the patient are his elder sister are both homozygotes for one of the haplotypes (Table 1). Although the finding may have indicated that they would share both mutated alleles, as the sister has no mutation in either allele, the G356D observed in the patient is probably a *de novo* mutation. Codon 356 is located at the center of the protein kinase domain of ACVR1 protein (Fig. 3c). The amino acid encoded by codon 356 is conserved among various species of vertebrates (Fig. 3f).

DISCUSSION

We have reported a case of FOP with a slow clinical course associated with a mutation, G356D, of ACVR1. FOP is one of the most unusual disorders, because only one missense mutation (R206H) of *ACVR1* has been observed among various ethnic groups [Shore et al., 2006; Lin et al., 2006; Nakajima et al., 2007]. As the G356D observed in our patient is the first mutation other than R206H, it merits comments. Since his parents remained healthy even at their advanced ages, his brother and sister do not have this mutation, and the patient and his sister share the same SNP haplotype in the homozygous state, it is most likely that G356D is a de novo mutation and responsible for FOP in the patient. Clinical pictures of the patient are unique: his respiratory problem was slowly progressive, but anomalies in the great toe and thumb are unusually severe. He is unusually long alive. These unique manifestations as well as the rarity of the mutation may be related to its occurrence in the non CpG region in *ACVR1*, i.e., in the protein kinase domain of ACVR1. Usually, the common mutation, 617G>A (R206H), is located in the functionally important glycine-serine rich domain (GS), a CpG mutation hot-spot, leading to early onset respiratory dysfunction [Shore et al., 2006; Nakajima et al., 2007].

Ortholog comparison revealed that seven species of vertebrates and two insects showed the same codon (glycine), which is substituted by aspartic acid in our patient (Fig. 3f). The glycine residue at the relevant position is conserved in all organisms, and this region, which is located in the N-terminal of the protein kinase domain, is also conserved in all vertebrates. These findings may support that the G356D mutation observed in the patient is pathognomonic.

BMPs act as potent osteogenic morphogens capable of inducing ectopic bone formation in animal models and interact with specific BMP receptors (BMPRs). BMPRs mediate the BMP signaling pathway, the G356D mutation may alter the expression levels of BMP, as does the R206H [Connor, 1996; Fiori et al., 2006; Kan et al., 2004; Kaplan et al., 2006].

In conclusion, we have reported a novel *ACVR1* mutation (G356D) that may be responsible for extra-skeletal ossification and typical but severe malformation of the toe with slightly delayed respiratory dysfunction. This is the first mutation of *ACVR1* in FOP other than the common mutation, R206H.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by a Research Grant (16A-1) for Nervous and Mental Disorders, and a Research Grant (H18-pharmaco-002) for the Research on Advanced Medical Technology from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

References

Aviezer D, Golembo M Yayon A. 2003. Fibroblast growth factor receptor-3 as a therapeutic target for Achondroplasia--genetic short limbed dwarfism. Curr Drug Targets 4: 353-365.

Connor JM. 1996. Fibrodysplasia ossificans progressiva - Lessons from rare maladies. N Engl J Med 335: 591-593.

Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, Peeper J, Levitz CL, Sando A, Sando N, Zasloff M, Kaplan FS. 1993. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. J Bone Joint Surg Am 75: 215-219.

Fiori JL, Billings PC, de la Pena LS, Kaplan FS, Shore EM. 2006. Dysregulation of the BMP-p38 MAPK signaling pathway in cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). J Bone Miner Res 21: 902-909.

Kan L, Hu M, Gomes WA, Kessler JA. 2004. Transgenic mice overexpressing BMP4 develop a fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)-like phenotype. Am J Pathol 165: 1107-1115.

Kaplan FS, Fiori J, De La Pena LS, Ahn J, Billings PC, Shore EM. 2006. Dysregulation of the BMP-4 signaling pathway in fibrodysplasia ossificans progressiva. Ann N Y Acad Sci 1068: 54-65.

Lin GT, Chang HW, Liu CS, Huang PJ, Wang HC, Cheng YM. 2006. De novo 617G-A nucleotide mutation in the ACVR1 gene in a Taiwanese patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Hum Genet 51: 1083-1086.

Nakajima M, Haga N, Takikawa K, Manabe N, Nishimura G, Ikegawa S. 2007. The ACVR1 617G>A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Hum Genet 52: 473-475.

Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Brown MA, Kaplan FS. 2006. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. Nat Genet 38: 525-527.

Splawski I, Timothy KW, Decher N, Kumar P, Sachse FB, Beggs AH, Sanguinetti MC, Keating MT. 2005. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. Proc Natl Acad Sci U S A 102: 8089-8096.

Timmerman MK. 2006. When bone becomes your enemy: fibrodysplasia ossificans progressiva. Clinical Genetics 70: 193-195.

LEGEND OF FIGURE

Figure 1: Pedigree of the present family (a) and a heterozygous *ACVR1* mutation (1067G>A) in the patient (b). Arrow indicates the patient. Age of each family member is presented on the right (a).

Figure 2: Abnormal ossification of the forearm (a, arrow), short thumb and first metacarpal bone (b, arrow), and malformations and hypodactylism in the toe (c, arrow) of the patient.

Figure 3: Structures of the *ACVR1* gene (a), its cDNA (b), ACVR1 protein (c) and amplified regions after RT-PCR of *ACVR1* cDNA (left) and direct sequence of mutated region (right) (d), localization of known SNPs (e), and comparison of ACVR1 protein sequences among species (f). *ACVR1* encodes 509 amino acid protein that contains a ligand binding region (Ligand), a transmembrane domain (TM), a glycine-serine rich domain (GS), and a protein kinase domain (c). The genomic organization of the gene and 20 SNPs were derived from the NCBI ENTREZ SNP database. White arrowhead indicates the previously reported mutation (R206H) and a novel mutation (G356D) in the present patient (b, c), and toned arrowhead the location of the SNPs with their ID numbers (e). *ACVR1* codon 356 is conserved among species, and the neighborhood of the G356D mutation site is highly conserved between vertebrates (f).

Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者における症状発現
ー骨格筋，心筋と中枢神経系ー

足立　克仁

要旨：Duchenne型筋ジストロフィーの確実な女性保因者において骨格筋と心筋の機能さらに中枢神経系の検討も行った．骨格筋のCT像は左右差がみられ，中でも大腿二頭筋に最もよく病変がみられた．心筋障害は拡張型心筋症様を呈し，好発部位は，心エコーのwall motion index，心筋SPECTなどの検索から，Duchenne型病者と同様に左室基部の後下壁に認められた．保因者（母）と患児の心障害の部位は両者ほぼ同じであったが，機能面では数値的には明らかな相関はなかった．

中枢神経系では，保因者12名のIQ(WAIS)値は62～122（94.8±18.0, mean±SD）であり，80台以下の例が5名にみられた．この12名のうち骨格筋機能と心機能を調べたのは5名（43～61歳）であり，このうち2名では骨格筋，心筋，中枢神経系のすべてに症状がみられた．

すなわち，Duchenne型筋ジストロフィーの女性保因者にはときに骨格筋，心筋あるいは中枢神経系の障害が認められるものがあり，軽微ながらDuchenne型病者と同様の病態が存在することが示唆された．

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー患者の母には，しばしば骨格筋症状[1),2)]や心症状[3),4)]がみられ，これらは従来より症候性保因者 manifesting carrier と呼ばれている[5)]．
これら保因者の中には心不全により死亡した例の報告[6)]もみられることから，我々は平成6年より当院の「筋ジス親の会」の協力のもと，毎年一回Duchenne型患者の母親検診を，とくに骨格筋機能と心機能について行ってきた．その結果は個々の被検者に通知すると共に「筋ジス親の会」総会にても検診のまとめを毎年報告してきた．そしてその成果はその都度発表してきた[7-9)]．

今回，本症の女性保因者にみられる骨格筋症状や心症状の特徴を述べるとともに，中枢神経系についても検討を加え，本症保因者の症状発現について言及する．

確実な保因者の診断基準

Duchenne型患者の母で，1）骨格筋のジストロフィン染色で筋線維がモザイク様あるいはpatchyな染色像を呈する，2）サザンブロット法による保因者診断でジストロフィン遺伝子の片側欠失が認められる，3）遺伝的にdefinite carrierである（母の同胞に Duchenne型患者をもつ），4）子にジストロフィン遺伝子の欠失が確認された母で，血清クレアチンキナーゼ（CK）活性値が上昇を示す，5）子にジストロフィン遺伝子の欠失はPCR法では検出されないが，血清CK値の正常の5倍以上の上昇が認められる，などの5項目のうち，少なくとも1項目以上を満たしている例を確実な保因者とした（4)と5)についてはいづれもCK値の上昇がみられ従来より生化学的保因者 biochemical carrier[10)]といわれている）．

当院入院中のDuchenne型患者の母43名（初回検診年齢34～61歳）のうち，上記の基準に当てはまる確実な保因者は28名（65.1%）で年齢は34～61歳（48.2±7.3, mean±SD）であった．

骨格筋障害

骨格筋機能として筋力，血清CK活性値，骨格筋CT像，筋病理像などについて検討した．

1．筋力

初回検診での28名の保因者の握力は，右が15～30kg（22.1±5.3），左が11～30kg（21.8±5.0）で，女性健常対照者（14名）の握力の右24～32.5kg（29.5±2.6），左22～31kg（26.7±2.5）に比べ有意（$p<0.01$）に低下していた．しかし日常生活において筋力低下により支障をきたすと訴える保因者はいなかったが，10年の間で1名に登はん性起立が出現した（52歳）．

2．血清CK活性値

28名の値は83～2,925 IU/L（916.1±886.2）（正常＜200 IU/L）であり，正常範囲を示したのは5名だけであった．この値は初回検診時のものであるが複数回測定した例では最高値を選んだ．10年の経過では，低値例でほぼ横這いであったが，高値例では変動が著しかった．444 IU/Lから2,925 IU/Lまで変動した例もみられた[11)]．

3．骨格筋CT像

13名の保因者で調べたところ，筋萎縮，脂肪置換像は左右差がみられた（図1）．下肢筋CT値について調べると，薄筋，大腿四頭筋，大腿二頭筋，半膜・腱様筋，腓腹筋内側頭で，女性健常対照者（6名）の各筋（すべての筋でCT値は40以上）に比べCT値の有意（$p<0.01$）な低下がみられ，中でも大腿二頭筋が最低値（10.9）を示した[12)]．経過ではCT値は緩徐に低下した．

国立病院機構徳島病院　院長・内科［〒776-8585　徳島県吉野川市鴨島町敷地1354］

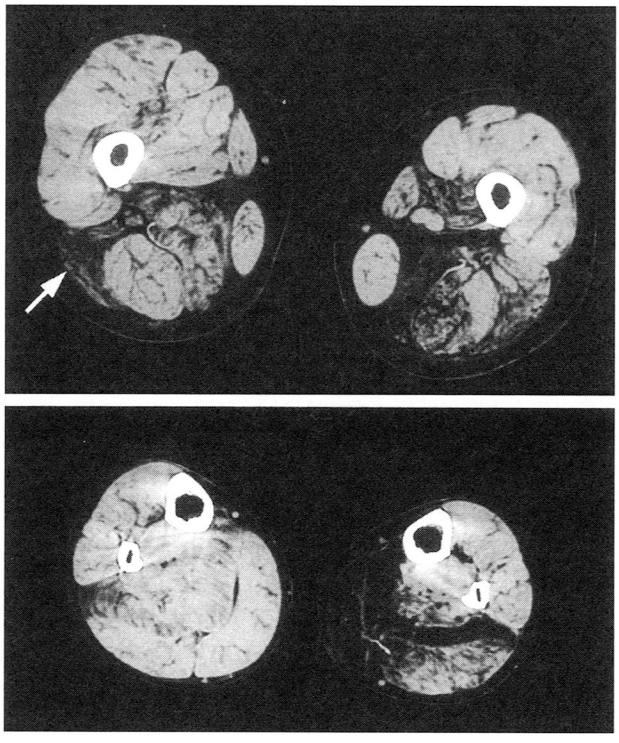


図1 Duchenne型保因者（56歳）の下肢筋CT像で大腿中央部（上）と下腿最大径部（下）． 筋萎縮と虫喰い像に左右差がみられた．保因者13名の検索では筋萎縮像は大腿二頭筋（矢印）に強い．

すなわち，保因者の骨格筋CT像は保因者の筋の病態をよく反映しており，病態の把握に有用である[13]．

4．筋病理組織像

51歳の女性保因者の三角筋の所見を示した（図2下）．ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色で筋線維の軽度の大小不同や円形化が認められたが，壊死，変性，再生は少なかった．ジストロフィン（Dys）の免疫組織化学染色では，Dys正常陽性細胞が18.2%，Dys-patchy陽性細胞（細胞膜のDysが部分的に染色された細胞）が79.3%，Dys陰性細胞が2.5%に認められた．この所見は本症保因者の骨格筋障害を裏付けるものである[7]．

5．発現頻度

28名の保因者のうち，筋力，血清CK活性値，骨格筋CT像と筋病理組織像のどれかに異常がみられる骨格筋障害例は23名（82.1%）であった．

心筋障害

心機能として，心エコーによる左室拡張末期径(LVDd)，左室短縮率（FS），血漿ナトリウム利尿ペプチド値[14)-17)]などを調べ，さらにBモード法を用いてSchillerら[18)]の方法によりwall motion indexを算出した．タリウム201心筋SPECTも行った．1例では心筋生検を行った[7]．加えて，Duchenne型患者（保因者の子）の剖検13例の死亡直前の心胸郭比，心重量，心筋組織などを検討した．

1．心機能

心エコー値では，22名のLVDdは38～62mm（50.1 ± 6.0）

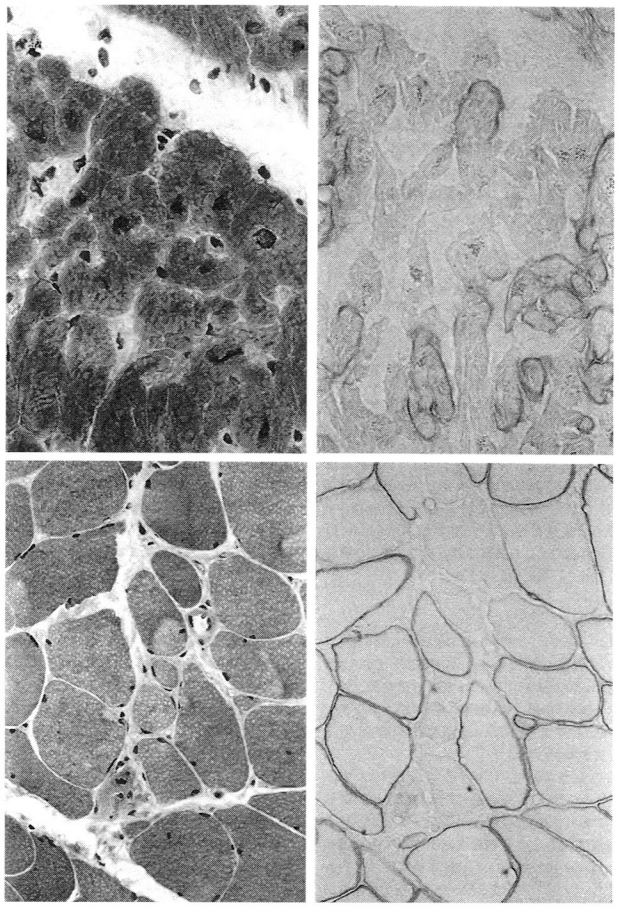


図2 女性保因者（51歳）の生検心筋（上）と骨格筋（下）の染色像7)．

左上：筋線維の軽度の大小不同がみられた．HE染色，340倍．右上：ジストロフィン(Dys)正常陽性細胞，Dys-patchy陽性細胞（細胞膜のDysが部分的に染色された細胞），Dys陰性細胞が認められた．ジストロフィン免疫組織化学，340倍．左下：筋線維の円形化が認められた．HE染色，230倍．右下：Dys正常陽性細胞，Dys-patchy陽性細胞，Dys陰性細胞が認められた．ジストロフィン免疫組織化学，230倍．

（正常値<50）であり，11名が拡張していた．22名のFSは39.9～9.4％（25.6 ± 8.6）（正常値>27）であり，14名（64％）が低値であった[11]．すなわち，Duchenne型患者[19)]と同様に拡張型心筋症様の所見を示す例が多かった．

16名の血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）値は8～110pg/ml（37.8 ± 31.8）（正常値<43）であり，3名（19％）が高値であった．18名の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値は4～210pg/ml（42.9 ± 48.3）（正常値<18.4）であり，12名（67％）が高値であった．経過では変動がみられ，利尿剤，ACE阻害剤などの治療3名では治療初期に改善がみられた[11]．

2．好発部位

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たものが5名にみられた．具体的にはV1誘導にて高電位R波が2名に，1,aVL, V5-6の深いQ波が3名に，そしてⅡ,Ⅲ,aVFのＳＴ低下が3名に認められた．

2）20名の保因者で調べた左室の各部位におけるwall

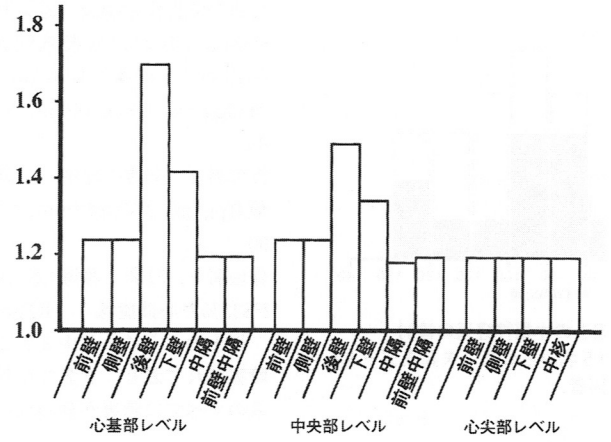


図3　保因者の左室の各部位におけるwall motion scoreの平均値.
左室の全領域で平均値が1点以上であったが，心基部レベルの後壁が最もスコアが高かった．n=20.

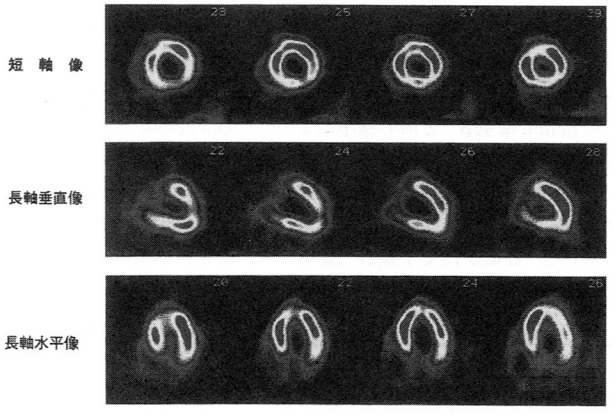


図4　女性保因者（51歳）のタリウム201-心筋SPECT7）．
左室後下壁に血流低下像がみられた．

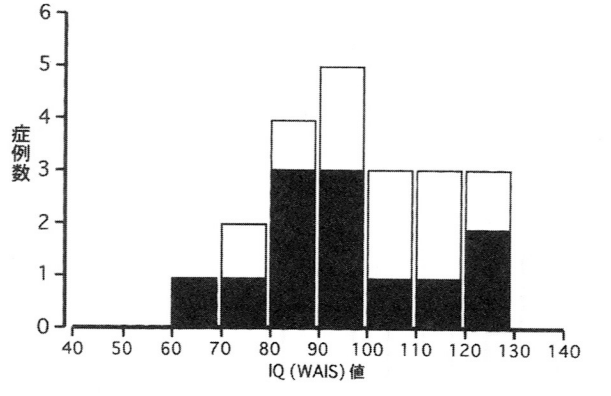


図5　Duchenne型病者の母の中枢神経系の検討.
IQ80台以下の保因者が5名みられた．n=21，■：確実な保因者.

motion scoreの平均値は，左室の全領域で平均値が1点以上であったが，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（図3）.

3）2名の保因者（51歳，36歳）のタリウム201心筋SPECTで左室後下壁に血流低下像が両例ともみられた（図4）.

すなわち，保因者の心筋障害の好発部位はDuchenne型患者[20]と同様に左室後下壁であった[21].

3．心筋生検組織像

心不全症状が強い51歳の保因者に心筋症との鑑別診断のため心筋生検を行った[7]．HE染色像で筋線維の軽度の大小不同がみられ，間質もやや増加し，ジストロフィン（Dys）染色像では，Dys正常陽性細胞が23.3%，Dys-patchy陽性細胞が1.3%，Dys陰性細胞が74.4%に認められた（図2上）．この所見は本症保因者の心筋障害がジストロフィン異常によることを裏付けるものである.

4．子の障害との関係

子と母12組について子（病者）の死亡直前の心胸郭比と母の心胸郭比との関係，さらに13組について子の剖検時の心重量[22]と母の心胸郭比との関係について検討したが明らかな関連はみられなかった．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はLyon theory[23),24]が関与していることが示唆された[21].

5．発現頻度

28名の確実な保因者のうち，心エコーの計測値の異常と血漿ANP，血漿BNPの高値のどれかがみられた心筋障害例は18名（64.3%）であった．骨格筋障害との関係では，骨格筋障害と心筋障害が共にある例は15名（53.6%）であり，骨格筋障害はあるが，心筋障害のない例は8名（28.6%），骨格筋障害はないが，心筋障害のある例は3名（10.7%），そして骨格筋障害と心筋障害が共にない例は2名（7.1%）みられた.

6．治療の必要性

心筋障害がみられる18名のうち，5名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拮抗剤，抗不整脈剤などを投与した．1名は自宅で突然死した．彼女は50歳の確実な保因者で拡張型心筋症様所見が確認され，利尿剤，ACE阻害剤などの心不全治療を開始していたが，その後服薬を自ら中止していた.

本来，本症保因者は一般に病者でないとされているが，我々は本症保因者を軽症だが病者の要素があると考え，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.

中枢神経系の障害

この障害については昭和46年から昭和61年に測定したIQ値(WAIS)で調べた.

1．IQ値

IQ（WAIS）を測定したDuchenne型児の母21名（31～60歳）を検討した．母21名のIQ値は62～125（97.9 ± 16.8）であり，確実な保因者12名のIQ値は62～122（94.8 ± 18.0）

であった．

2．発現頻度

このうち80台以下の保因者は5名みられた（図5）．

我々はDuchenne型患者の17.1%に正常人にはほとんど認められない高度知能障害例

（IQ<50）がみられることを報告した[25]．このことはその後の研究から脳に発現するジストロフィンの欠損[26]に関連があると説明される．従って本症保因者の軽度の知能低下もDuchenne型患者[26]と同じ機序によることが考えられる．実際に，母（保因者）と子（病者）のIQの関係では，明らかな相関はみられなかったが，2組で明らかに低下していた[25]．それぞれ母が62で子が40（WISC）と母が75で子が27（鈴木ビネー）であった．

障害の相互関係

1．骨格筋障害と心筋障害との関係

血清CK値とLVDdとの関係を20名で調べた結果，正の相関（r=0.51, p<0.05)がみられ，また血清CK値とFSとは負の相関（r=－0.53, p<0.05)がみられた．すなわち，骨格筋障害が強いほど心筋障害が強い傾向がみられた[7]．骨格筋の機能障害がみられる保因者は心臓の病態を把握しておくことが重要と考えた．

2．骨格筋，心筋と中枢神経系の関係

IQ（WAIS）を測定した確実な保因者12名のうち，後に骨格筋機能と心機能を調べたのは5名で，その各々について3者の相互関係を検討した．

保因者1，43歳：血清CK値1,480U/ml，LVDd49mm，FS40%と正常．IQ75.

保因者2，54歳：血清CK値198U/ml，下肢筋CTで脂肪置換像を確認，血漿BNP値59pg/ml，LVDd60mm，FS17%と心機能低下．IQ 83.

保因者3，61歳：血清CK値140U/ml，血漿BNP値43pg/ml，LVDd46mm，FS17%と心機能低下．IQ 86.

保因者4，50歳：血清CK値2,290U/ml，血漿BNP値31pg/ml，LVDd54mm，FS25%と心機能低下．IQ 90.

保因者5，51歳：血清CK値886U/ml，LVDd58mm，FS23%と心機能低下．IQ 102.

以上のように5名中3名で骨格筋と心筋両方とも障害されており，2名では骨格筋，心筋と中枢神経系のすべてに障害が疑われた．

おわりに

Duchenne型保因者にはときに骨格筋，心筋あるいは中枢神経系の障害が認められた．このことよりDuchenne型保因者には軽微ながらDuchenne型病者と同様な病態が存在することが示唆された．

Duchenne型筋ジストロフィー患者の治療や療育・療養に当たっては，両親，特に母の長期にわたる協力が不可欠である．母（保因者）の病像を理解して協力を願うのが重要と考える．

なお，本研究は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（8指-3)，(11指-1)，(14指-5）そして（17指-8）によった．また共同研究者としてお世話になった川井尚臣先生，木村千代美・斎藤美穂・柏木節子・上田由利子・坂東智子・馬木良文・橋口修二・乾　俊夫・野崎園子先生（当院内科・神経内科・臨床研究部)，赤池雅史先生（徳島大学生体情報内科学）に深謝します．

文　献

1）Emery AEH: Clinical manifestations in two carriers of Duchenne muscular dystrophy. Lancet i :1126-1128, 1963

2）Moser H, Emery AEH : The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. Clin Genet 5:271-284, 1974

3）Mirabella M, Servidei S, Manfredi G et al: Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. Neurology 43:2342-2345, 1993

4）Kamakura K, Kawai M, Arahata K et al:A manifesting carrier of Duchenne muscular dystrophy with severe myocardial symptoms. J Neurol 237:483-485,1990

5）Barkhaus PE, Gilchrist JM：Duchenne muscular dystrophy manifesting carriers. Arch Neurol 46:673-675, 1989

6）倉橋昌也，宮本美也子，大野正雄ほか：心筋病変を合併したDuchenne型筋ジストロフィー症の女性保因者の1例．日内会誌　78：27-32，1989

7）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　35：1191-1198，1995

8）Adachi K, Kawai H, Saito M 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 36:497-500, 1997

9）足立克仁，川井尚臣，齋藤美穂ほか：Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者における不顕性の心障害．神経内科　46：253-258，1997

10）三好和夫，多田嘉明，中野益弘，川井尚臣：進行性筋ジストロフィー症の悪性肢帯型malignant limb-girdle type. この型の存在と本症分類上における意義．厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集(Ⅱ)：39-49,1974

11）足立克仁，斎藤美穂，阿部多賀子ほか：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－．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」平成11-13年度研究報告書：345-346,2002

12）足立克仁，木村千代美，赤池雅史ほか：Duchenne型筋ジストロフィーの女性保因者における骨格筋障害の検討．厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究班」平成8-10年度研究報告書：289,1999

13) 川井　充，国本雅也，鎌倉恵子ほか：Duchenne型筋ジストロフィー症の manifesting carrier－2症例の骨格筋CTと筋性検所見－．臨床神経　29:23-29，1989
14) 木村千代美，川井尚臣，足立克仁ほか：筋ジストロフィー症における心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌動態とその臨床的意義．臨床神経　29：290-295，1989
15) Kawai H, Adachi K, Kimura C　et al: Secretion and clinical significance of atrial natriuretic peptide in patients with muscular dystrophy. Arch Neurol 47:900-904, 1990
16) 柏木節子，赤池雅史，川井尚臣ほか：Duchenne型筋ジストロフィーにおける心機能の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度による評価．臨床神経　36：7-11，1996
17) 足立克仁，川井尚臣，木村千代美ほか：Duchenne型筋ジストロフィーにおける血漿ナトリウム利尿ペプチド値による心不全の予後の推定．神経内科　49：532-536，1998
18) Schiller NB, Shah PM, Crrawford M et al: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2:358-367, 1989
19) 田村拓久：特集　筋ジストロフィーの心筋障害　筋ジストロフィーの心筋障害の診断と治療．神経内科　62:530-538, 2005
20) 佐野壽昭，和田美智子，香川典子：特集　筋ジストロフィーの心筋障害　筋ジストロフィーの心臓病理．神経内科　62:　547-552, 2005
21) 足立克仁，斎藤美穂，木村千代美ほか：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－．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」平成14-16年度研究報告書：220,2005
22) 足立克仁，川井尚臣，松家　豊ほか：Duchenne型筋ジストロフィー患者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, 1993
23) Lyon M F: Gene action in the X-chromosome of the mouse(Mus musculus L.). Nature 190: 372-373, 1961
24) Lyon M F: X-chromosome inactivation and developmental patterns in mammals. Biol Rev 47: 1-35, 1972
25) 坂東智子，川井尚臣，足立克仁ほか：Duchenne型筋ジストロフィー症における知能　障害の臨床的ならびに病理学的研究—高度知能障害例を中心として—．臨床神経　27：692-701，198726）小沢 英二郎：ジストロフィン．学会出版センター，東京，1992

カンデサルタンシレキセチル（ブロプレス®）により貧血を来した2症例

土屋　一郎，石原　傳幸，横山　照夫，小濱　るり子

要旨：アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるカンデサルタンシレキセチル（ブロプレス®）投与後貧血を来し，その中止後に回復した2症例を報告した．症例1は56歳，女性，筋強直性ジストロフィー，症例2は41歳，男性，デュシェンヌ型筋ジストロフィーである．両例とも本薬投与開始後数ヶ月以上経過してから貧血が出現した．貧血は正球性正色素性貧血で，血清カリウム値の上昇を伴い，そして両病態は本薬中止後早やかに改善した．本薬の副作用としての貧血および高カリウム血症は5%以上の頻度で出現すると記載され，心筋保護目的で本薬の投与頻度が高い筋ジストロフィー療養施設ではとくにこれらの副作用に留意する必要がある．

キーワード：カンデサルタンシレキセチル，アンギオテンシン受容体拮抗薬，アンギオテンシン変換酵素阻害薬，貧血，高カリウム血症

Key Words: candesartan cilexetil, angiotensin receptor antagonist, angiotensin-converting enzyme inhibitor, anemia, hypekalemia

はじめに

アンギオテンシン変換酵素阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬は臓器保護作用を有することが知られているが，アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるカンデサルタンシレキセチル（以下，カンデサルタンと略；ブロプレス®）は心不全に対する有効性が報告されており[1]，かつ我が国でも慢性心不全の適応が認められているため，当院では筋ジストロフィーの心筋保護目的において本薬の投与を行うことが比較的多い．我々は本薬の投与中に貧血を来たし，その中止後に回復した2症例を経験した．このような事例は本薬や上記類似薬の使用例が比較的多い筋ジストロフィー病棟ならびに外来において注意を払うに値すると考えられたので報告する．

症　例

症例1：56歳，女性．

診断名：筋強直性ジストロフィー．

病歴：30歳時両下肢脱力を自覚し，35歳時起立困難，40歳時歩行困難が生じた．同年本症の診断を受けた．44歳以後は臥床状態となった．48歳時当院に入院し，同年に経鼻経管栄養が開始された．また同年に後述する胸水貯留とともに高度の喀痰貯留を来たしミニトラックが挿入され，後に気管カニューレに変更された．49歳時から呼吸不全が高度となりTIPPVが施行された．

現症：身長149cm，体重39kg，TIPPV下で意識清明で反応性良好である．臥床状態で顔面筋を含む全身の筋萎縮，脱力を認め，経鼻胃管および持続尿道カテーテルが留置されている．褥瘡，四肢浮腫はない．

臨床経過および検査所見：本症例は，まず2005年10月31日（48歳）から発熱，血清CRP値上昇とともに右側の胸水貯留を来たし抗生物質投与でこれらが改善したエピソードがあった．ついで本症例は約1年後の2006年10月1日から左側胸水貯留が始まり，そして血清BNP値が23.3pg/mlと軽度ではあるが上昇した．そこで心臓保護目的で同年10月6日からブロプレス®2mg／日，ラシックス®10mg／日の投与を開始した．尚，その時点でガスモチン®15mg／日，ラックB®3.0g／日を併用していた．その後，同年10月10日から発熱，血清CRP値の上昇を認めたためPIPC2g／日の投与を開始したところ，同年10月13日以後は解熱し，血清CRP値も低下した．次いで胸水も同年11月1日以後減少し，やがて消失した．末梢血ヘモグロビン値（Hb；g/dl）および血清カリウム（K；mEq/l）値は2006年10月10日には各々11.8，4.1であったが，2007年3月12日にHb値の低下とK値の上昇に気づかれた．その後Hb値は同年3月29日に6.6まで低下し，K値は同年4月2日に5.9まで上昇した．貧血時の末梢血所見は，外観上溶血はなく，赤血球の平均赤血球容積（MCV），平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）は正常範囲で正球性正色素性貧血であった．白血球数，血小板数は正常範囲であった．血液生化学検査では，血清総および間接ビリルビンは正常で肝機能は異常なく，血清BUN，クレアチニンも正常であった．また便潜血は陰性で，血清鉄（n:40-180 μg/dl）は50，総鉄結合能（n:190-565 μg/dl）は329とともに正常であった．血清フェリチン，ビタミンB_{12}，葉酸，β_2ミクログロブリン，そしてエリスロポエチンは未測定であった．また2回の胸水貯留時の血清CEA，NSEは正常，α-フェトプロテインは陰性であった．胸水所見は，外観は淡黄色で，複数回施行した細胞診では炎症性細胞のみ観察されclass Ⅱであった．一般細菌・真菌培養は陰性で結核菌も鏡検・培養陰性であった．胸水中アデノシンデアミナーゼ値は正常であった．以上から本症例の胸水貯留の原因は一般細菌による胸膜炎と診断した．

そして本症例の貧血の原因として慢性出血，肝機能障害，

独立行政法人国立病院機構箱根病院神経内科

腎不全などは積極的に疑う状況でなく，また悪性腫瘍は否定的であった．さらにいわゆる慢性炎症に伴う貧血は，本症例の胸膜炎は繰り返したとは言え慢性炎症ではなく，また血清鉄，総鉄結合能の所見が合致しないことから否定的であった．そこで投与薬物の影響を考え，各投与薬物の副作用を見直したところカンデサルタンとフロセミドに貧血の記載があり，さらにカンデサルタンには高カリウム血症の記載もあった．そこで本薬を中止したところ，その後末梢血Hb値は上昇，血清K値は低下に転じ，各々の値は投与中止の1ヶ月後にはそれぞれ10.6と4.0，3ヶ月後には12.6と3.8に改善した．

症例2．41歳，男性．

診断名：デュシェンヌ型筋ジストロフィー．

病歴：3歳時転びやすさに気づかれ，本症の診断を受けた．12歳時独歩不能になった．30歳時にNIPPVを開始し，32歳時から終日これを施行した．35歳時某院に入院し，同年気管切開を受けTIPPVが開始された．38歳時からβ遮断薬が開始された．40歳時当院に転入院した．

その後の臨床経過：当院に入院時，血清BNP値が166pg/mlと上昇していたためカンデサルタン4mg／日の投与を開始した．2006年7月20日には末梢血Hb値は15.6，血清K値は4.3であったが，本薬を投与開始して11ヶ月後の2007年6月11日にはHb値は11.9に低下し，同時にK値が5.5に上昇した．この時末梢血赤血球のMCV，MCHは正常範囲であった．これらの所見は症例1と同様であったためカンデサルタンを中止したところ，その後Hb値は上昇，K値は低下に転じ，2007年7月13日にはそれぞれ14.5と4.4と正常化した．本例ではカンデサルタン中止後マレイン酸エナラプリル2.5mg／日を投与したが，その後Hb値の低下やK値の上昇はなかった．

考　察

自験2症例は，カンデサルタン投与開始後数ヶ月以上経過した後貧血が出現し，正球性正色素性貧血で，その際血清カリウムの上昇を伴い，本薬中止後これらが比較的早やかに正常化したことが共通していた．

カンデサルタンの添付文書および臨床第Ⅱ相後期試験[2]では，慢性心不全に対し投与した場合の副作用として貧血，血清カリウム上昇は5%以上の頻度で見られると記載されている．従って本薬投与中に貧血を来し，その原因が明らかでない場合は，本薬の副作用の可能性を考える必要がある．

尚，アンギオテンシン受容体拮抗薬の副作用としての貧血は，各々の添付文書において，他剤すなわち本剤と同様なアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるロサルタンカリウム（ニューロタン®），同。およびⅡ受容体双方の拮抗薬であるバルサルタン（ディオバン®），同Ⅰ受容体拮抗薬のテルミサルタン（ミカルディス®）およびオルメサルタンメドキソミル（オルメテック®）でも，頻度は5%未満ないし不明であるものの，記載されていた．

では，副作用の貧血の面からは心筋保護薬の第一選択としてはアンギオテンシン受容体拮抗薬よりアンギオテンシン変換酵素阻害薬の方が望ましいのかという点から各々の添付文書を見たところ，代表的薬剤であるカプトプリル（カプトリル®など），シラザプリル（インヒベース®），塩酸イミダプリル（タナトリル®など）では0.1%未満，マレイン酸エナラプリル（レニベース®など），塩酸デラプリル（アデカット®），ペリンドプリルエルブミン（コバシル®）では0.1～5%未満の頻度で貧血の記載があった．従ってどちらの薬剤がより望ましいとは言えなかった．

しかし，ここに挙げた各薬剤の中で貧血の出現頻度が副作用が5%以上と記載されているものはカンデサルタンだけであり，この頻度は意外に高いとも考えられ，本薬投与時にはこの点を注意する必要はあると思われた．

尚，カンデサルタンを含むアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬により貧血を来す機序は明らかではないが，当該薬投与後に血圧降下，腎糸球体内圧低下を来し，間接的にエリスロポエチン産生が低下するためではという推測もある[2]．一方，高カリウム血症を来す機序はこれらの薬剤が副腎皮質からのアルドステロンの分泌を抑制するためとされている[3]．

また，自験2症例では貧血はカンデサルタン投与開始後数ヶ月以上経過してから出現したが，同様の現象は本薬の臨床第Ⅱ相後期試験報告[2]で既に指摘されており，本薬や類似薬を投与する際は長期的に副作用チェックを行う必要がある．

最後に，自験例ではカンデサルタン投与後に出現した貧血は正球性正色素性貧血であったので本薬による貧血は正球性正色素性貧血を示すことが多い可能性がある．さらに自験例では末梢血ヘモグロビン値の低下と血清カリウム値の上昇は同時に出現した．そのため本薬の副作用としての貧血の出現時には血清カリウムの上昇を伴う可能性があり，同時に出現する高カリウム血症が貧血が本薬の副作用であることを疑う指標になるかもしれない．

文　献

1）Barrios V, Escobar C, Calderon A: Candesartan: from left ventricular hypertrophy to heart failure, a global approach. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007 Sep; 5(5): 825-834

2）荒川規矩男，飯村　功，阿部圭志ら：本態性高血圧症に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬TCV-116(candesartan cilexetil)単独投与時の有効性および安全性の検討－臨床第Ⅱ相後期試験－．臨床医薬 1998; 2765-2800

3）Bauer JH, Reams GP: The angiotensin Ⅱ type 1 receptor antagonists. A new class of antihypertensive drugs. Arch Intern Med 1995 July 10; 155(13): 1361-1368

高度の精神発達遅滞を呈したBecker型筋ジストロフィーの４兄弟例

二村　直伸，河本　邦彦，高橋　桂一，舟川　格，陣内　研二

要旨：発端者は33歳の男性である。3歳時に精神発達遅滞を指摘され、16歳時にてんかんを発症した。23歳時に高ＣＫ血症を指摘されたが、筋力は正常であった。知能は、対人関係、言語能力が４か月程度と高度の遅滞を呈した。弟３人も筋力が正常であるにもかかわらず高度の精神発達遅滞と高ＣＫ血症があり、うち２人にはてんかんがあった。発端者の下腿に偽性肥大があり、ジストロフィン遺伝子検査で４兄弟全員にエクソン４の欠失を認めた。Becker型筋ジストロフィーで、筋症状が臨床的にも病理学的にも軽症であるのもかかわらず、高度の精神発達遅滞を呈した稀な１家系と考えられた。

Key words： ベッカー型筋ジストロフィー，精神発達遅滞，自閉症，エクソン４，ジストロフィン

はじめに

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）では精神遅滞等の中枢神経症状を伴うことが知られており[1)~7)]，最近ではDp71等のＣ端側のアイソフォームとの関連も報告されている[3)~7)]．一方Becker型筋ジストロフィー（BMD）では精神発達遅滞の合併は比較的稀で，その程度も軽度とされている[1)~3)]．今回我々は高度の精神発達遅滞を呈したBMDの１家系４兄弟例を経験したので報告する．

症　例

発端者：33歳，男性．

主訴：精神発達遅滞，高ＣＫ血症の精査．

既往歴：特記事項なし．

現病歴：正常分娩にて出生した．3歳時検診にて，自閉症，精神発達遅滞を指摘された．16歳時，てんかん発作を発症した．発作は約１分間落ちつきなくそわそわした行動をとった後，20～30秒間の強直間代発作を起こすものであった．以後カルバマゼピンを１日200mg内服している．23歳時に約2000 IU/Lの高ＣＫ血症を指摘された．経過を通じ運動発達遅滞はなかった．

家族歴（Fig.1A）：３人の弟全員に精神発達遅滞と高ＣＫ血症があり，２人にてんかんがある．両親を含む血縁者に神経筋疾患の類症や知能障害はなく，血族結婚もなかった．母親には高ＣＫ血症はなかったが，遺伝子解析で保因者である可能性が示された．

一般理学所見：顔貌には特徴なく，睾丸の大きさは正常でその他の奇形や異常はなかった．

神経学的所見：知能はWISC-RやWAIS-Rは実施不能で，遠城寺式乳幼児発達検査では基本的習慣の社会性の発達は比較的良好（１歳９ヶ月程度）であったが対人関係，発語，言語理解はいずれも４か月程度の能力しかなかった．

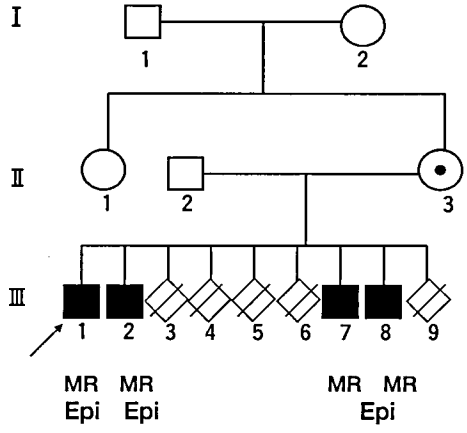


Figure 1A

脳神経，感覚系は異常なく，四肢腱反射は正常で病的反射はみられなかった．四肢筋力は正常であった．連続しゃがみ立ちは可能で，閉脚起立可能，階段昇降可能，走ることも可能であった．大腿部に軽度の筋萎縮を認め，両下腿に偽性肥大を認めた．筋トーヌスは正常で不随意運動や運動失調は認めなかった．自律神経障害はなかった．

検査所見：AST 41 IU/L, ALT 52 IU/L, CK 2215 IU/L, CK-Mb 108 ng/ml, ALD 18.2 IU/Lと高値を認めた．トリグリセリドは正常範囲内であった（95mg/dl）．心電図，心エコーは正常であった．脳波では左Ｆ３，Ｃ３に焦点のある間欠性の鋭波が認められた．頭部MRIでは脳回異常，海馬萎縮などの異常はなかった．Ｇ分染法による染色体検査では形状に異常なく，脆弱Ｘ染色体も認めなかった．家族より承諾を得て行った19プライマーによるmultiplex PCR, Southern blot解析（Exon １から76を対象）で，発端者及び弟にジストロフィン遺伝子Exon ４の欠失を認め，母親では対立遺伝子の片側での欠失が疑われた．(Fig. 1B)．骨格

独立行政法人国立病院機構
兵庫中央病院　神経内科
（〒669-1592　兵庫県三田市大原1314）

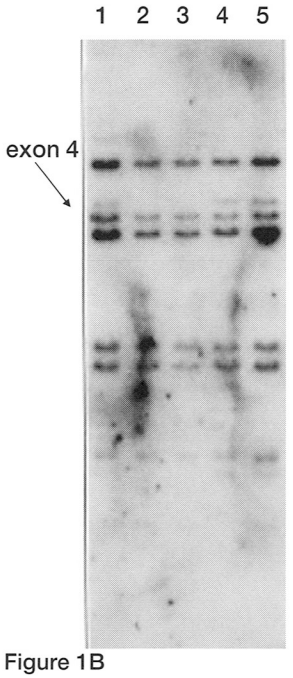


Figure 1B

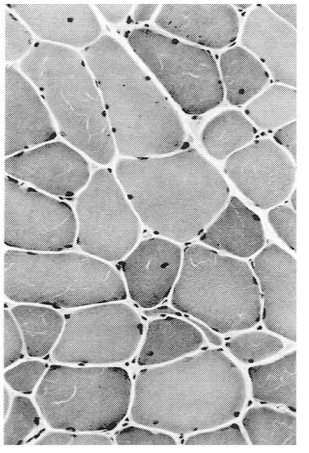


Figure 2A

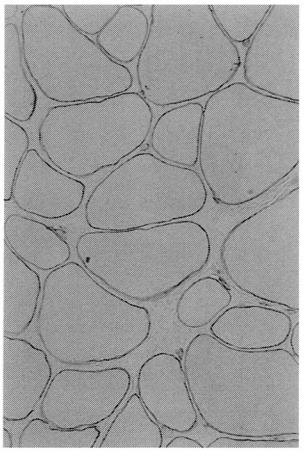


Figure 2B

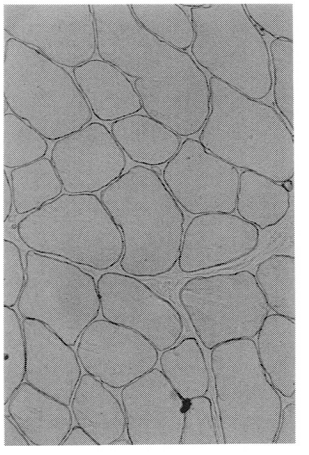


Figure 2C

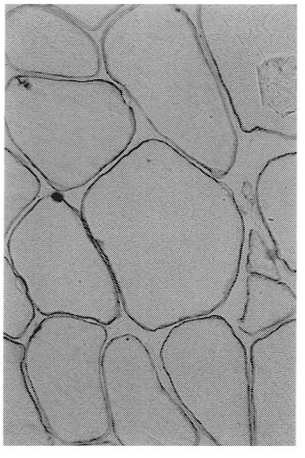


Figure 2D

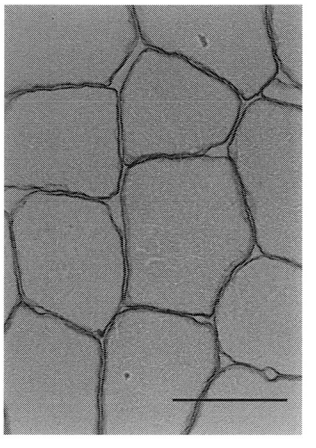


Figure 2E

筋CTでは，下腿の偽性肥大と大腿の軽度の筋萎縮を認めた．

上腕二頭筋生検のHE染色（Fig. 2A）とゴモリトリクローム染色では，筋線維の大小不同と中心核を認め，再生線維も認めた．ragged red fiberは認めなかった．ジストロフィン染色（Fig. 2-B,C,D）では，N端，Rod domain，C端いずれにおいても，膜の染色の不連続性をわずかに認めた．

本家系をまとめると，4兄弟全員に対人関係と言語の発達遅滞，自閉傾向を主とする重度の精神発達遅滞，高CK血症（1735～3641 IU/L）を認めたが筋力低下はなく，4兄弟中3人にてんかんの類症を認めた．4兄弟全員にExon4の欠失を認め，母親でも対立遺伝子の片側の欠失が疑われた．

考　察

本4兄弟は原因不明の精神発達遅滞として療養してきたが，20歳を過ぎても独歩可能な点，高CK血症，下腿の偽性肥大，遺伝子解析，生検筋のジストロフィン染色の結果からBMDと診断した．本兄弟の精神発達遅滞の原因として，①BMD自体による可能性と，②X染色体連鎖性精神遅滞[8]の合併の可能性，③常染色体劣性遺伝疾患による精神遅滞の合併の可能性を考える必要がある．X染色体連鎖性精神遅滞には，多数の疾患が存在するが，頻度の高いものとして，脆弱X症候群，グリセロールキナーゼ欠損症[9]があげられる．本例では染色体検査，顔貌，睾丸の大きさに異常なく，前者は否定的である．血清トリグリセリドが正常で，痙縮や骨粗鬆症も認めないことより，後者も否定的である．また常染色体劣性遺伝疾患については，両親に近親婚はなく臨床的にもアミノ酸，糖，脂質，ムコ多糖体などの代謝異常症は否定的であった．以上より本例ではジストロフィン遺伝子Exon 4の欠失と精神遅滞の関連が示唆された．

本家系の特徴は筋症状が臨床的にも病理学的にも軽微であったにもかかわらず，重度の精神発達遅滞を呈したことであった．精神発達遅滞の頻度については，IQ70以下はDMDで30～40％，BMDで10％前後という報告[3]がある．またBMDの場合合併した精神発達遅滞の程度は軽いとの報告が多い[1)～2)]．本家系のように，筋症状が極めて軽症であったにもかかわらず，重度の精神発達遅滞を呈した家系は稀である．

また本兄弟の精神発達遅滞は程度，性質とも共通で，自閉症[3]的な精神発達遅滞を呈しておりDMDにみられる特徴を有していた．

DMDにおける中枢神経症状については，中枢神経系でのジストロフィンの欠損・崩壊，脳の構造異常，樹状突起の異常，神経細胞の減少，脳波異常，低IQ，認知障害などの報告がある[7]．一方，ジストロフィン遺伝子の欠失部位と知能低下の関連についてはまだ議論のあるところである[3～6]．本症例はBMDであるが，Exon4の欠失を認め高度の精神発達遅滞を呈した稀な症例で，ジストロフィノパチーの中枢神経症状発生機序を考える上で重要でな家系と考える．

本論文の要旨は第74回日本神経学会近畿地方会（2001年6月16日，大阪）において発表した．

本研究は厚生労働省精神・研究委託費（11指-1，14指-5）を受けておこなった．

文　献

1）Karagan NJ, Sorensen JP：Intellectual functioning in

non-Duchenne muscular dystrophy. Neurology 1981 ; 31 : 448-452

2) Melo M, Lauriano V, Gentil V, et al : Becker and limb-girdle muscular dystropies: a psychiatric and intellectual level comparative study. Am J Med Genet 1995 ; 60 : 33-38

3) 熊谷俊幸，三浦清邦，大木隆史ら: Duchenne型およびBecker型筋ジストロフィーの中枢神経症状．脳と発達 2001 ; 33 ： 480-486

4) 竹島泰弘，小椋たみ子，松嶋隆二ら：Duchenne型筋ジストロフィー児の知能．平成11-13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報告，石原傳幸　編，筋ジストロフィー研究石原班・事務局，東京，2002, pp 573-575

5) Felisari G, Boneschi F M, Bardoni A, et al: Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. Neurology 2000 ; 55 ; 559-564

6) 多田和雄，高橋桂一，中西　孝ら：デュシャンヌ型筋ジストロフィーの知能指数と遺伝子異常．平成11-13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報告，石原傳幸　編，筋ジストロフィー研究石原班・事務局，東京，2002，p147

7) Anderson JL, Head SI, Rae C, et al : Brain function in Duchenne muscular dystrophy. Brain 2002 ; 125 : 4-13

8) 黒澤健司：X-linked mental retardation．別冊　日本臨床，領域別症候群シリーズ，No.34，先天異常症候群辞典（下巻），諏訪庸夫　編，日本臨床社，大阪，2001，pp826-829

9) 中村昭則，武田伸一：ジストロフィノパチーを伴うグリセロールキナーゼ欠損症．別冊　日本臨床，領域別症候群シリーズ No.35，骨格筋症候群（上巻），諏訪庸夫編,日本臨床社,大阪, 2001, pp 28-30

10) 宮田嘉世子，今井昇，石原直毅：精神発達遅滞を主症状としたBecker型筋ジストロフィー症の兄弟例（会）．臨床神経　1998 ; 38 ： 1098

Four siblings with Becker muscular dystrophy (BMD) manifesting severe mental retardation

Naonobu Futamura, M.D.,
Kunihiko Kawamoto, M.D.,
Keiichi Takahashi, M.D.,
Itaru Funakawa, M.D. and
Kenji Jinnai M.D.

Abstract

A 33-year-old man with BMD manifesting severe mental retardation is reported. This patient has mild pseudohypertrophy in his calf muscles and showed an elevation of creatine kinase (CK) level in the serum (2215 IU/L). He was diagnosed as autistic at the age of three. His intellectual level was estimated to be two years old in social intelligence and four months old in speech ability at the age of 33. However his muscle strength remains within the normal range. All of his three siblings have similar symptoms, such as severe mental retardation and elevated CK level in the serum (1735 ~ 3641 IU/L) and lack apparent muscular weakness. Gene analyses by multiplex PCR and Southern blotting showed all of the siblings had the deletion of exon 4 in the dystrophin gene. Pathological findings of a muscle biopsy specimen showed a mild irregular dystrophin stain of the muscle surface membrane. This is a rare familial case of Becker muscular dystrophy manifesting severe mental retardation with scarce muscular weakness.

Fig. 1A Family tree. →:proband II-3: mother III-2,7,8:siblings ◇: elective abortion MR:mental retardation Epi: Epilepsy

Fig. 1B Gene analysis by Southern blotting
(lane 1: mother, lane 2: proband, lane 3:sibling(III-8) , lane 4: normal male control, lane 5: normal female control)

This result shows a deletion of the exon 4 in this case and his sibling.

The mother's band of exon 4 is faint compared with that of normal female control. Therefore, she was suspected to have a deletion of exon 4 in one allele.

Fig. 2(A,B,C,D) Biopsy of the left biceps brachii muscle.

Fig. 2(A) Hematoxylin and eosin(H&E) stain (× 200).

Fig. 2(B,C,D) Immunohistochemical staining with an antibody for amino terminal domain of dystrophin (B, × 200), for mid rod domain of dystrophin (C, × 200), for carboxy terminal domain of dystrophin (D, × 400).

Fig. 2(E) Biopsy of normal control. Immunohistochemical staining with an antibody for carboxy terminal domain of dystrophin (× 400). A bar shows the length of 100μm.

There is a variation in muscle fiber sizes. There are increased numbers of centronuclear fibers and regenerating fibers(A). Immunohistochemical analysis of the patient shows a mild irregularity of the muscle surface membrane in dystrophin stain(B,C,D). In the staining with an antibody against carboxy terminal domain of dystrophin, compared with the normal control(E), muscle surface membrane of the patient appears discontinuous(D). These findings are thought to be compatible with the pattern of BMD.

Key words: Becker muscular dystrophy, mental retardation, autism, exon 4, dystrophin

Department of Neurology, NHO Hyogo-Chuo National Hospital

1314 Ohara, Sanda city, Hyogo. 669-1592

人工呼吸器使用中の筋ジストロフィー患者で生じた急性呼吸不全の検討

後藤　勝政，石川　知子，佐藤　紀美子，島崎　里恵

要旨：人工呼吸器使用中の筋ジストロフィー患者において時に急激な呼吸不全をきたすことがある．呼吸器の作動状況，気道内圧の値，聴診，レントゲン撮影などを迅速に行い，原因を突き止めることが重要で，適切な対処を行うことで呼吸状態は回復する．症例1では，意識障害，低換気があり，呼吸器回路の異常（ウォータートラップからの漏れ）が原因であった．症例2では，気道内圧の上昇が認められ，胸部レントゲンをとることで気胸が原因と判明した．胸腔ドレナージによる持続吸引をおこなうことで，症状は改善した．症例3は，酸素濃度を上げてもなかなかSpO2が改善しないことが特徴的であり原因として肺梗塞が疑われた．

はじめに

筋ジストロフィー患者では，呼吸筋の筋力低下が進むため，鼻マスクによる人工呼吸器や，気管切開をして人工呼吸器を使用するようになることが多い．人工呼吸器を使用することで呼吸状態は安定し，全身状態も安定した状態となっている患者が，突発的に急激な呼吸不全の症状を呈する場合があり，常に注意が必要である．

最近，このような，人工呼吸器を使用中で呼吸状態の安定していた患者が，急激な呼吸不全をきたした症例を3例経験した．病態とその対策を考える上で重要であり，検討を加えて報告する．

症例1

患者：27歳，男性．デュシャンヌ型筋ジストロフィー．

現病歴：歩き始めが2才頃と遅かった．3才頃，筋ジストロフィーの診断を受けた．小学校4年生の終わり頃から車椅子生活となった．知能低下もあり，小中学校は近くの特殊学級へ通った．

1995年4月（高校1年）から当院に入院し，併設の養護学校の高等部に通った．1998年1月より，心不全の内服治療を始めた．呼吸不全も認められるようになり，1998年4月より，鼻マスクによる人工呼吸器の使用を開始した．この頃から，ほぼ寝た切りとなった．2002年1月から鼻マスクによる人工呼吸器を24時間使用するようになった．

その後は，ときどき，腹部膨満をきたすことがあるが，全身状態は安定していた．2006年8月18日，起床後普段どおりに過ごしていた．その後，朝食をたべてしばらくして，SpO2のアラームがなるので看護師が行ってみると顔面に強度のチアノーゼがみられ，呼びかけに反応しない状態となっていた（図1）．すぐにアンビューバッグで強制換気を行い，意識状態は改善した．その後呼吸器の点検を行った．トラブルの原因は，呼吸器回路のウォータートラップの水を抜いたあとにきちんと閉めてなかったため，少し空気がもれて換気が十分できなかったためと判明した．

症例2

患者：20歳，男性，デュシャンヌ型筋ジストロフィー．

現病歴：3歳頃から同年代の子供より運動が苦手であった．10歳頃から歩行不能となった．その後脊柱の変形が徐々に進行し，高度となった．2002年11月から鼻マスクによる非侵襲的人工呼吸器を夜間使用するようになり，2003年8月頃からは24時間行うようになった．在宅療養していたが，急速に生じた腹部膨満による呼吸不全のため2005年6月11日，救急車で近くの病院に運ばれ，緊急で気管切開術が行われた．当院に転院後，人工呼吸器を装着した．

その後は，気管切開による人工呼吸器を常時使用しており，呼吸状態は安定していた．ほぼ寝たきりであるが，食事は介助による経口摂取で，会話も可能であった．2006年8月24日，朝6時頃から，急に呼吸困難を訴えるようになった（図2）．呼吸器の酸素濃度を上げても呼吸困難は持続した．呼吸器を点検すると気道内圧を示す値が通常よりもやや高い値を示していた．

胸部レントゲン撮影を行ったところ，左肺の気胸と判明した（図3）．胸腔ドレナージを挿入し，持続吸引を行うことで呼吸困難の症状は軽快した．ドレナージをやめると気胸が再発し，難治性であったが，ピシバニール投与による胸腔癒着術を行うことで治癒した．

症例3

患者：50歳，男性，筋強直性ジストロフィー．

現病歴：1983年（27歳）頃から下肢の筋力低下が出現し，よく転ぶようになった．36歳頃から階段の昇降に手すりが必要になった．39歳頃から，平地での歩き方が悪くなった．1998年4月1日，当科に初診した．1999年12月4日，肺炎を併発し，緊急入院した．経鼻挿管を行い，人工呼吸器を装着した．一時中心静脈栄養を行った．2000年1月12日，気管切開を行った．同時期から経鼻胃管による経管栄養を開始した．その後，ベッドにほぼ寝たきりとなり，人工呼吸器を常

国立病院機構西別府病院神経内科　〔〒874－0840　大分県別府市鶴見４５４８〕

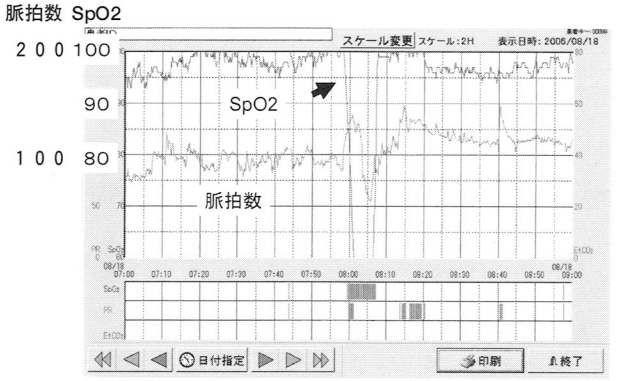


図1　症例1のSpO2と脈拍数の変化。矢印でSpO2の急激な低下がみられる。

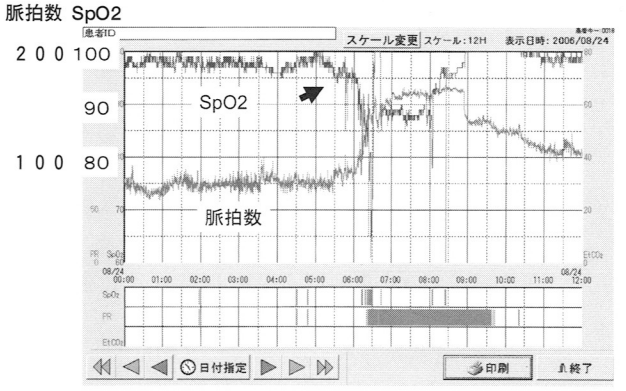


図2　症例2のSpO2と脈拍数の変化。矢印でSpO2の急激な低下がみられる。

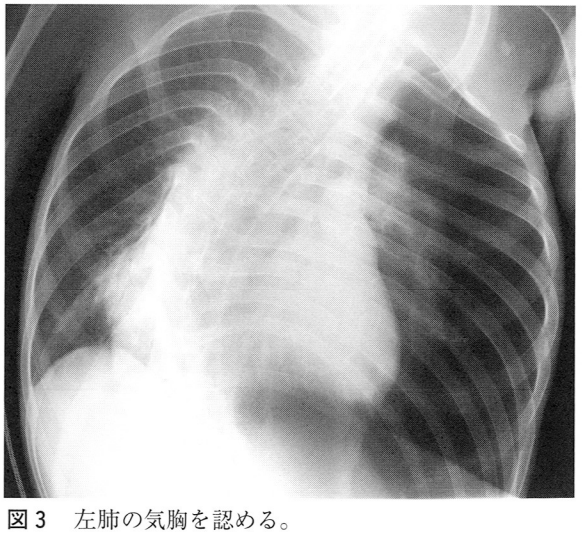


図3　左肺の気胸を認める。

時使用するようになった．

2004年10月始めより，上腹部痛，CRPの上昇がみられ，胆のう炎が疑われた．脈拍数は徐脈であった．10月17日昼，急激にSpO2の低下，血圧低下が生じ，ショック状態となった（図4）．酸素濃度を上げても，SpO2の改善は不良であった．点滴，昇圧剤投与などで次第に回復した．凝固系の検査では，D-Dダイマ，FDP，TATの上昇がみられた．胸部CT（図5）では肺動脈に血栓と思われる所見が認められ，肺梗塞が疑われた．

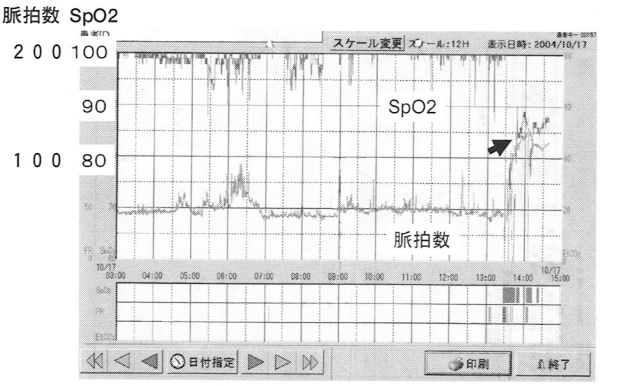


図4　症例3のSpO2と脈拍数の変化。矢印でSpO2の急激な低下がみられる。

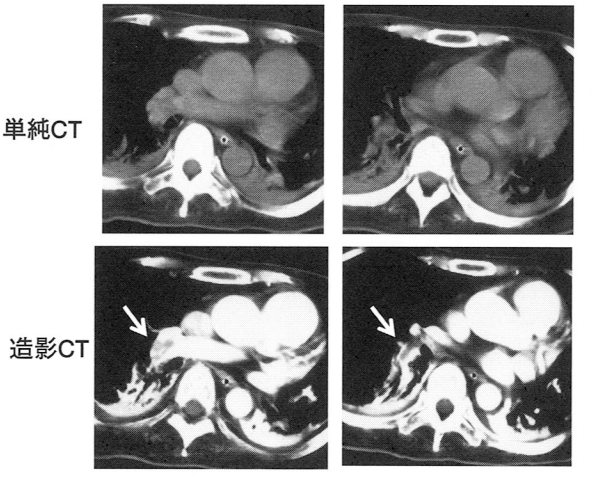


図4　症例3の胸部CT所見。造影CTにて肺動脈内に血栓と思われる陰影がみられる（矢印）。

表1　人工呼吸器使用中の患者に急激に生じた呼吸不全

	病態	原因	対策
症例1	意識障害。低換気	呼吸器回路の異常	回路の点検
症例2	気道内圧の上昇	気胸	胸腔ドレナージによる吸引
症例3	酸素濃度を上げても改善しない	肺梗塞	輸液。（ヘパリンが第一選択）

考　察

筋ジストロフィー患者では，人工呼吸器を使用することにより，呼吸状態は安定し，全身状態も安定することが多い．しかしながら，時に急激な呼吸不全をきたすことがある．

表1に今回報告した人工呼吸器使用中の呼吸不全の病態をまとめた．症例1では，意識障害，低換気があり，呼吸器回路の異常（ウォータートラップからの漏れ）が原因であった．症例2では，呼吸困難を訴えるときに気道内圧の上昇が認め

られ，胸部レントゲンをとることで気胸が原因と判明した．胸腔ドレナージによる持続吸引をおこなうことで，症状は改善した．症例3は，酸素濃度を上げてもなかなかSpO2が改善しないことが特徴的であった．原因として肺梗塞が疑われた．

デュシャンヌ型筋ジストロフィーにおける気胸に関して，山本ら[1]，安東ら[2]の報告がある．山本らの報告では，頻度は50例中9例で，部位は右5，左右2であり，呼吸器の使用状況に関しては体外式陰圧式人工呼吸器が5例で自発呼吸が4例である．自覚症状に乏しいのが特徴であり，経過は良好だが，再発もあるとしている．20歳以上，低体重（30kg以下）での発症が多い，胸郭・脊柱の変形には相関しないとしている．安東らの報告では，18例中5例に起こっており，部位は右3，左2で，人工呼吸器はNIPPV使用中が4例である．症状は胸部痛や背部痛で，すべての例で再発している．

今回の症例2は気管切開し陽圧式人工呼吸器使用中にみられた左肺の気胸で，呼吸困難を訴えるときに気道内圧の上昇が認められ，胸部レントゲン撮影を行うことで確定診断がついた．胸腔ドレナージで症状は軽快したが，ドレナージをやめると再発を起こし，難治性であることが特徴であった．

症例3は肺血栓塞栓症が疑われたが，そのチェックポイントは以下である[3]．

①突然に息切れ，SpO2の低下，多呼吸（＞20回／分），急性の胸膜痛では，急性肺血栓塞栓症を疑う．

②原因不明の呼吸困難の鑑別診断には，肺血栓塞栓症を含める．

③血清Dダイマー高値は重要な手がかりとなる．

④深部静脈血栓症と密接に関連し，9割以上は骨盤腔，下肢静脈の血栓に由来する．

⑤肺血栓塞栓症を疑う場合は，積極的に造影CTを撮影する．

人工呼吸器を使用している筋ジストロフィー患者は長期臥床状態であるため，深部静脈血栓が出来やすい病態であり，注意が必要である．

人工呼吸器使用中の患者が急に呼吸不全の症状を来したときには，呼吸器の作動状況，気道内圧の値，聴診，レントゲン撮影などを迅速に行い，原因を突き止めることが重要で，適切な対処を行うことで呼吸状態は回復する．

今後も同様なことが起こりうる可能性があるが，急激な呼吸不全が生じたときに適切に対応ができるよう注意する必要がある．

文　献

1）山本知孝，川井　充：Duchenne型筋ジストロフィーにおける自然気胸．臨床神経　1994;　34:552-556

2）安東範明，井ノ上博也：Duchenne型筋ジストロフィーにおける気胸の検討．筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究　平成17年度班会議抄録集　2005;　p17-19

3）杉浦弘明：症例から学ぶ読影技術．入門編④．Medical ASAHI　2006;11:40-41

日本人のジスフェルリン遺伝子変異の確定した肢帯型筋ジストロフィーの遺伝子変異の特徴と臨床経過および治療的介入の検証

髙橋　俊明[1)]，青木　正志[2)]，小野寺好明[2,3)]，鈴木直輝[2)]，竪山真規[2)]，
早坂美保[4)]，佐藤仁美[4)]，相場瞳[4)]，阿部恵美[4,5)]，伊藤真理子[4,6)]，松村剛[7)]，
久留聡[8)]，吉岡勝[1)]，今野秀彦[1)]，小野寺宏[1)]，糸山泰人[2)]

要旨：日本人の肢帯型筋ジストロフィー2B型の遺伝子変異の特徴と臨床経過および治療的介入の効果について検討した．遺伝子変異の特徴はC1939G，G3370Tおよび4870delT変異は多く三好型遠位型筋ジストロフィーと共通の傾向を示したが3746delG変異は1アレルしか認められず三好型遠位型筋ジストロフィーと異なっていた．いろいろな動作のできなくなる期間で肢帯型筋ジストロフィーの経過を数値化した．本症は呼吸不全をきたすことがある．G3370T変異を保有すると発症年齢は遅いがその後の進行速度は変わりない．多発筋炎の治療は経過に変化を与えないと思われる．

キーワード：ジスフェルリン，肢帯型筋ジストロフィー2B型，多発筋炎，三好型遠位型筋ジストロフィー

Key words: dysferlin, limb-girdle muscular dystrophy 2B, polymiositis, Miyoshi myopathy

はじめに

ジスフェルリンは三好型遠位型筋ジストロフィーや肢帯型筋ジストロフィー2B型の原因遺伝子であることが明らかにされた[1)]．我々はジスフェルリン遺伝子解析を通じて，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種の変異が多く認められることを報告してきた．さらには，G3370T変異を伴う症例は発症年齢が遅いことも明らかにした[2)]．

ジスフェルリン異常症の筋病理はジストロフィー様であるが細胞浸潤を認めることもある[3)]．我々は長期間にわたり多発筋炎として免疫学的治療が継続されていたジスフェルリン異常症の症例を経験した．この症例は治療初期にCK値が低下することもあるが，筋力低下は徐々に進行した[4)]．ジスフェルリン異常症の自然経過が明確になっていなければ本例での免疫学的治療が進行を遅らせていたのかを判定できない．このように肢帯型筋ジストロフィー2B型の自然経過を明らかにすることは疾患の理解を深めるとともに治療のエビデンス構築に重要な意義がある．そのため肢帯型筋ジストロフィーの表現型を呈するジスフェルリン異常症の臨床経過を明らかにすることを目的とする．

対象と方法

ジスフェルリン遺伝子解析はインフォームドコンセントを得た後に，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．C1939G変異の検出はエクソン18のPCR産物の制限酵素Mbo Iによる切断を見て直接塩基配列を確認した．

ジスフェルリン遺伝子変異が確定した肢帯型筋ジストロフィーの表現型を呈する40人を対象とした．そのうち16人にはG3370T変異が存在した．また7人が多発筋炎としてステロイド治療を受けていた．各症例について発症年齢と現時点での罹病期間，いろいろな動作のできなくなるまでの期間，骨格筋CT，血清CK値，心機能，呼吸機能についての検討を行った．G3370T変異を保有するものとしないもの，多発筋炎として治療を受けたものと受けないものでMann-Whitney検定を行った．

[1)]国立病院機構西多賀病院神経内科
[2)]東北大学医学部神経内科
[3)]現，東北大学病院病理部
[4)]国立病院機構西多賀病院臨床検査科
[5)]現，さがみリハビリテーション病院
[6)]現，国立病院機構仙台医療センター臨床検査科
[7)]国立病院機構刀根山病院神経内科
[8)]国立病院機構鈴鹿病院神経内科

（連絡先）髙橋俊明　国立病院機構西多賀病院神経内科
〒982-8555　仙台市太白区鈎取本町2丁目11番11号
電話　022-245-2111
FAX　022-243-2530
E-mail ttoshi@nishitaga-hp.go.jp

結　果

遺伝子変異はジスフェルリン遺伝子上に幅広く存在していた．三好型遠位型と肢帯型で９種類の変異が共通して見られた．三好型遠位型ではC1939G変異，G3370T変異と3746delG変異がそれぞれ12.8%，4870delT変異が9.6%と多く見られた．一方肢帯型ではG3370T変異が38.6%，C1939G変異が14.3%，4870delT変異が8.6%と多かったが3746delG変異は１アレルしか存在しなかった（図１）．

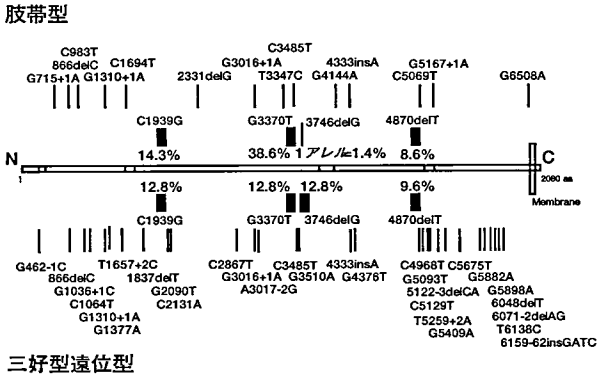


図１　我々の見出したジスフェルリン遺伝子変異のジスフェルリンタンパク質上の位置を示す．タンパク質より上が肢帯型，下が三好型遠位型で見つかった変異．太線で示した変異は多く見られるものでアレルでの割合．

対象患者は現在22歳から75歳であり，平均年齢は50±14歳だった．平均発症年齢は27±10歳，平均罹病期間は24±13年だった．G3370T変異を保有する患者の平均発症年齢は34±11歳，保有しない患者は22±6歳だった．

発症後平均2±4年で走るのが，3±4年で階段の昇りが，7±6年でしゃがみ立ちが，7±2年でつま先立ちが困難（発症17年でもつま先立ち可能が２人いた），8±11年でつまずきやすく，9±10年で上肢近位の筋力低下による困難，12±6年で杖歩行に，20±9年で手の筋力低下による困難，22±6年で車椅子の使用，31±11年で電動車椅子の使用という経過だった．

G3370T変異を保有するものとしないものでは，発症年齢と現在までの罹病期間のみで有意差が認められた（表１）が，いろいろな動作のできなくなるまでの期間について有意差の認められたものはなかった（表２）．

多発筋炎として治療を受けたものと受けないものでは，いろいろな動作のできなくなるまでの期間について有意差の認められたものはなかった（表３）．

表１：G3370T変異の有無による発症年齢

	n	年齢（歳）	発症年齢（歳）	罹病期間（年）
G3370T変異有	16家系16人	50±11 (22-66)	34±11 (14-58)	17±8 (3-29)
G3370T変異なし	29家系34人	50±15 (27-75)	22±16 (14-41)	29±14 (2-52)
全	35家系40人	50±14 (22-75)	27±10 (14-58)	24±13 (2-52)
			p=0.0003	p=0.0068

表２：G3370T変異の有無による発症後の経過

	走り困難	階段昇り困難	つまずき	しゃがみ立ち困難	上肢近位脱力自覚	杖使用	車椅子使用
G3370T変異あり	2±4	2±3	8±6	9±5	7±8	13±6	22±4
G3370T変異なし	1±3	4±4	3±5	6±6	11±11	12±6	22±7
全平均	2±4	3±4	5±6	7±6	10±10	12±6	22±6
	p=0.62	p=0.26	p=0.16	p=0.45	p=0.37	p=0.66	p=0.78

表３：多発筋炎の治療の有無による発症後の経過

	走り困難	階段昇り困難	しゃがみ立ち困難	上肢近位脱力自覚	杖使用	車椅子使用
多発筋炎の治療あり	0±0	4±4	5±6	12±13	14±9	21±7
多発筋炎の治療なし	2±4	3±4	8±6	9±9	12±5	22±6
全平均	3±4	3±4	7±6	10±10	12±6	22±6
	p=0.46	p=0.26	p=0.57	p=0.76	p=0.60	p=1

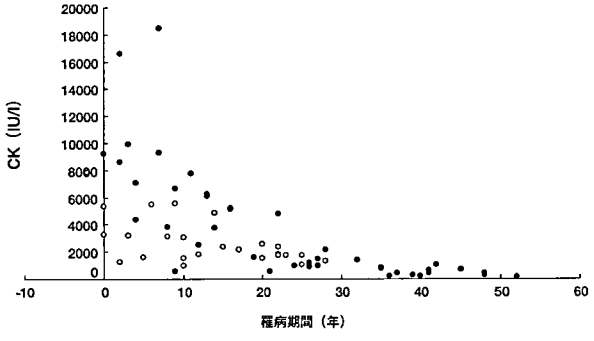


図３　初診時と現時点の罹病期間と血清CK値．白丸はG3370T変異を持つもの．た変異．太線で示した変異は多く見られるものでアレルでの割合．

骨格筋CTでは，発症後数年で大腿屈筋，ひらめ筋，腓腹筋内側頭および傍脊柱筋外側が脂肪化していた．約10年で臀筋と大腿伸筋（大腿直筋は比較的保たれる）が，少し遅れて前脛骨筋が脂肪化してきた．縫工筋と薄筋は20数年でも比較的保たれていた．経過30年以降で全身の筋が脂肪化していた（図２）．

血清CK値は，病初期は非常に高値であったが罹病期間とともに低下していったものの，病初期はG3370T変異を有する患者は他の患者より低い傾向があった（図３）．

心エコーによる左室駆出率ははっきりした変化はない．しかし拡張型心筋症を呈した患者（１例）[5]も存在し左室駆出率

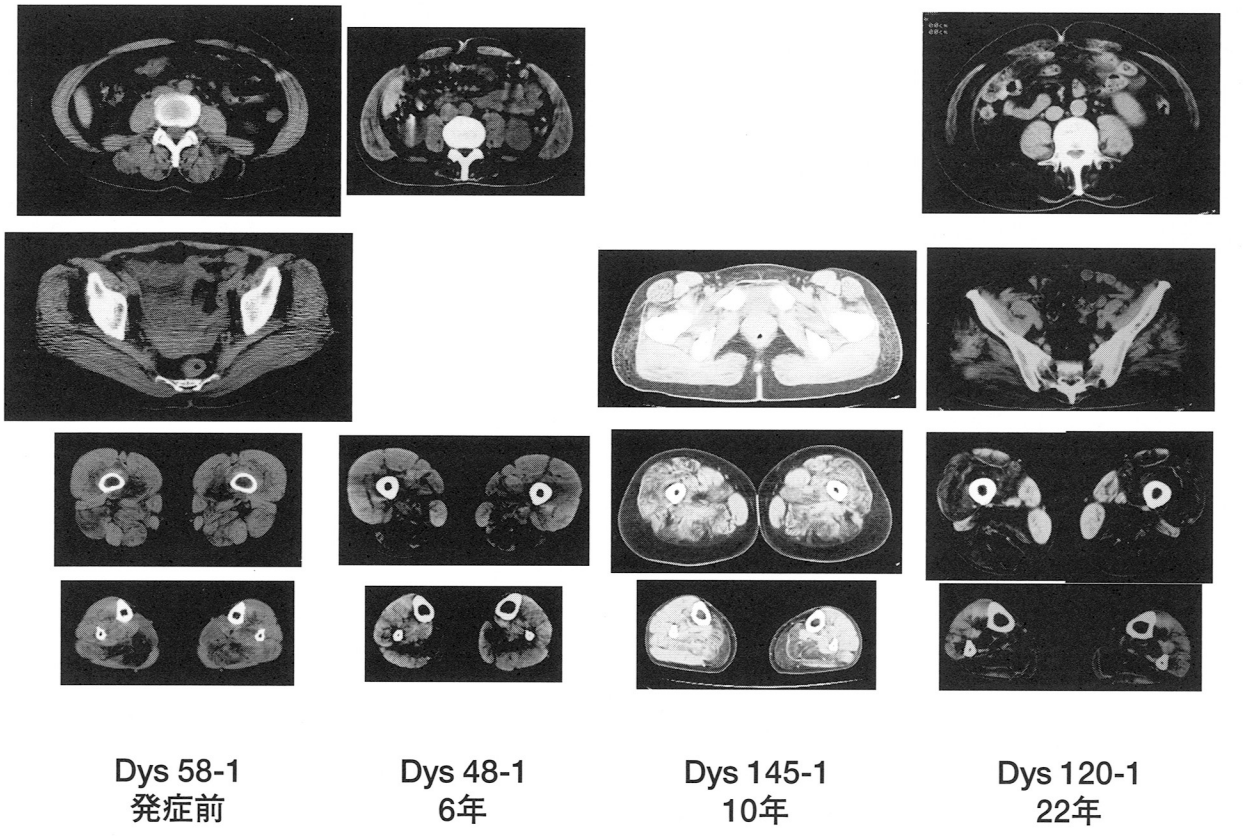


図2 代表的な骨格筋CTを罹病期間で示す.

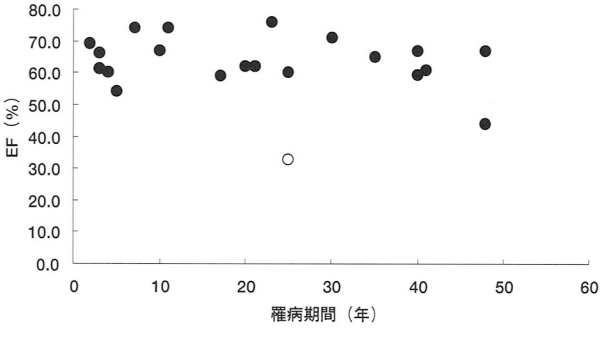


図4 現時点の罹病期間と心エコーの左室区出率（EF）. 白丸は拡張型心筋症を呈した例.

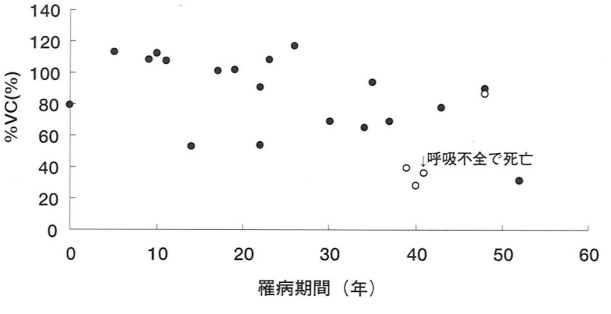


図5 現時点の罹病期間と%肺活量（%VC）. 白丸は非侵襲的人工呼吸.

は32.7%に低下していた（図4）.

%肺活量は罹病期間とともに低下し4人が非侵襲的人工呼吸を行い，そのうち1人は呼吸不全のため死亡した（図5）.

考　察

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種の変異が多く認められる[2]. 肢帯型筋ジストロフィーでもC1939G，G3370Tおよび4870delT変異は多く認められ共通の傾向を示した. しかし三好型遠位型筋ジストロフィーで多く認められた3746delG変異は肢帯型筋ジストロフィーでは1アレルしかみとめられないため3746delG変異は三好型遠位型に特徴的な変異であると思われる.

G3370T変異を保有すると発症年齢は遅い. しかしその後のいろいろな動作のできなくなるまでの期間について，G3370T変異を持たないものと有意差の認められたものはなかったことより発症後の進行速度は変わりないと思われる. 肢帯型筋ジストロフィー2B型は%肺活量は徐々に低下し，非侵襲的人工呼吸を行い呼吸不全のため死亡した例もあったことから呼吸不全をきたすことがあり注意する必要がある. 多発筋炎の治療を受けたものと受けないものでいろいろな動作のできなくなるまでの期間について有意差がみられなかったことは，多発筋炎の治療は経過に変化を与えないと思われる. しかし症例も少なく治療内容についての検討も充分ではないため，今後多発筋炎の治療効果については多数例での詳

細な検討を要する．またこのような症例も散見されていることから難治性多発筋炎についてもジスフェルリン異常症の観点からの再検討が必要と思われる．

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. Nat Genet 20: 31-36,1998

2）Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, et al. Dysfelin mutations in Japanese Miyoshi myopathy: Relationship to phenotype. Neurology 60: 1799-1804, 2003

3）Gallardo E, Rojas-García R, de Luna N, et al. Inflammation in dysferlin myopathy: Immunohistochemical characterization of 13 patients. Neurology 57: 2136-2138, 2001

4）高橋俊明，青木正志，竪山真規他．Dysferlinopathy 例に対する免疫学的治療の効果．神経治療学 22: 363, 2005

5）久留聡，安間文彦，若山忠士他．心筋障害をきたした肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）2Bの1例．臨床神経 44: 375-378, 2004

福山型先天性筋ジストロフィーの小児・若年者における眼所見

篠崎和美[1)]，大澤真木子[2)]，梶本美智子[1)]，白濱久美[1)]，堀　貞夫[1)]
斎藤加代子[2)3)]，佐々木香織[2)]，柳澤暁子[2)]

要旨：福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の小児・若年者の眼所見を観察した．対象はFCMD 9例18眼，平均年齢14歳，ホモ接合7例，ヘテロ接合2例．眼所見の観察と，遺伝子型による差をみた．強度近視3例5眼，中等度近視2例3眼，弱度近視5例10眼だった．閉瞼不全が全例，内斜視・眼振，内斜視術後，睫毛内反が各1例2眼，後嚢下白内障は2例4眼だった．6例10眼に網脈絡膜萎縮・変性，1眼に網膜剥離を認めた．視神経乳頭の蒼白化は，6例12眼だった．網膜電位図の振幅は減弱し，強度近視の症例は長眼軸だった．複合ヘテロ接合の症例の方が，ホモ接合の症例より，眼病変についても重症化する傾向が示唆された．

キーワード：福山型先天性筋ジストロフィー　Fukuyama type congenital muscular dystrophy
小児　infant，若年者 young，近視　myopia，網膜　retina

緒　言

福山型先天性筋ジストロフィー（以下FCMD）は，福山らにより1960年にはじめて報告をされた[1)]．常染色体劣性遺伝性疾患で[2)]，先天性筋ジストロフィーに，多小脳回を呈する脳奇形，眼症状を伴う疾患である．日本では，小児期発症の進行性筋ジストロフィーでは，Duchenne型筋ジストロフィーに次いで多く，日本での発症頻度が高い疾患である[3,4)]．1993年，福山型遺伝子は，第9番染色体長腕31領域に存在することが報告された[5)]．1998年には，原因遺伝子が同定され，第9番染色体長腕31領域のレトロトランスポゾン変異が，創始者ハプロタイプであり，この疾患の原因蛋白質が，fukutinであることが報告された[6)]．fukutin蛋白の機能が，α-dystroglycan(以下α-DG)の糖鎖付加であることも明らかにされた[7)]．また，創始者ハプロタイプのホモ接合（以下ホモ接合）の症例では，軽症または典型例が多く，創始者ハプロタイプとの複合ヘテロ接合（以下ヘテロ接合）の症例では，重症になるといわれている[8)]．

FCMDでは，3－4歳時のいざりが最高到達運動能力のため，臥床を余儀なくされる状況がある．したがって，QOLの向上のためには，視機能を良好に維持することが重要となる．FCMDの生命予後は，約15歳といわれていたが[3)]，以前より延命が可能となっている．強度近視，眼振，斜視，白内障，円形の網膜変性巣，網膜前膜様所見，黄斑偏位，視神経乳頭蒼白などの眼所見が報告されているが[9－13)]，いずれも対象の平均年齢が低く，小児や若年者の眼所見について詳細な報告はない．今回，FCMDにおける小児・若年者の眼所見を観察した．

対象と方法

対象は，2004年1月-2007年8月（44ヵ月間）に東京女子医科大学眼科を受診したFCMDの小児・若年者の9例18眼で，男性2例，女性7例，平均年齢：14.4 ± 4.8歳（8-25歳）であり，対象の遺伝子型は，ホモ接合型7例，ヘテロ接合型2例であった．

観察項目は，眼所見として，自覚的視力検査（矯正視力），調節麻痺剤点眼下での他覚的屈折検査，細隙灯顕微鏡検査，眼底検査，網膜電位図，眼軸長をみた．さらに，遺伝子型による眼所見の差をみた．

結果（表1）

1）視力

自覚的視力検査ができた症例は，症例2・4・9の3例で，9例中33.3％だった．矯正視力は，(0.5) から (1.2) だった．他の症例は，検査に協力が得られず，自覚的視力検査はできなかった．

2）他覚的屈折検査

全例乱視を伴った．-6.0D以上の強度近視は，症例2と6の両眼，症例1の右眼に認め，計5眼，18眼中27.8％だった．-3.0D～-6.0D未満の中等度近視は，症例1と4の左眼，症例5の右眼にみられ，計3眼，18眼中16.7％に観察された．-3.0D未満の弱度近視は，症例2・7・8・9の両眼と症例5の左眼の計10眼で，18眼中55.5％だった．

3）前眼部・中間透光体所見

閉瞼不全は，全例の両眼9例18眼に認めた．内斜視・眼振を症例1に認め，症例9は，内斜視術後であった．睫毛内反を症例2に認めた．各1例2眼，18眼中11.1%だった．ま

[1)]東京女子医科大学眼科
[2)]東京女子医科大学小児科
[3)]東京女子医科大学遺伝子医療センター

表1　症例と眼所見

症例	年齢	性	遺伝子型	自覚的矯正視力	他覚的屈折	前眼部・中間透光体	眼底	視神経	網膜電位図	眼軸長
1	8	F	ホモ	不可	強-7.0D	閉瞼不全・内斜視・眼振	網膜格子状変性	蒼白	−	25mm
				不可	中-5.0D	閉瞼不全・内斜視・眼振	網脈絡膜萎縮	蒼白	−	25mm
2	12	F	ホモ	1.2	弱-1.0D	閉瞼不全・睫毛内反	異常なし	正常	−	22mm
				1.2	弱-1.0D	閉瞼不全・睫毛内反	異常なし	正常	−	22mm
3	12	F	ヘテロ	不可	強-10.0D	閉瞼不全・PSC	網膜格子状変性・網膜剥離	蒼白	やや減弱	25mm
				不可	強-7.0D	閉瞼不全・PSC	網膜格子状変性	蒼白	やや減弱	25mm
4	13	F	ホモ	0.8	弱-1.5D	閉瞼不全	異常なし	蒼白	−	−
				0.6	中-3.0D	閉瞼不全	異常なし	蒼白	−	−
5	13	M	ホモ	不可	中-3.0D	閉瞼不全	異常なし	蒼白	−	21mm
				不可	弱-2.5D	閉瞼不全	網脈絡膜萎縮	蒼白	−	21mm
6	13	F	ヘテロ	不可	強-10.0D	閉瞼不全・PSC	網膜格子状変性・網膜血管形成不全	蒼白	やや減弱	24mm
				不可	強-10.0D	閉瞼不全・PSC	網膜格子状変性・網膜血管形成不全	蒼白	やや減弱	24mm
7	17	F	ホモ	不可	弱-1.5D	閉瞼不全	網膜格子状変性	正常	−	−
				不可	弱-1.5D	閉瞼不全	異常なし	正常	−	−
8	17	M	ホモ	不可	弱-1.0D	閉瞼不全	網膜格子状変性	蒼白	やや減弱	−
				不可	弱-0.5D	閉瞼不全	網膜格子状変性	蒼白	やや減弱	−
9	25	F	ホモ	0.5	弱-1.5D	閉瞼不全・内斜視術後	異常なし	正常	−	−
				0.8	弱-1.5D	閉瞼不全・内斜視術後	異常なし	正常	−	−

ホモ：創始者ハプロタイプのホモ接合、ヘテロ：創始者ハプロタイプとの複合ヘテロ接合
強：強度近視、中：中等度近視、弱：弱度近視

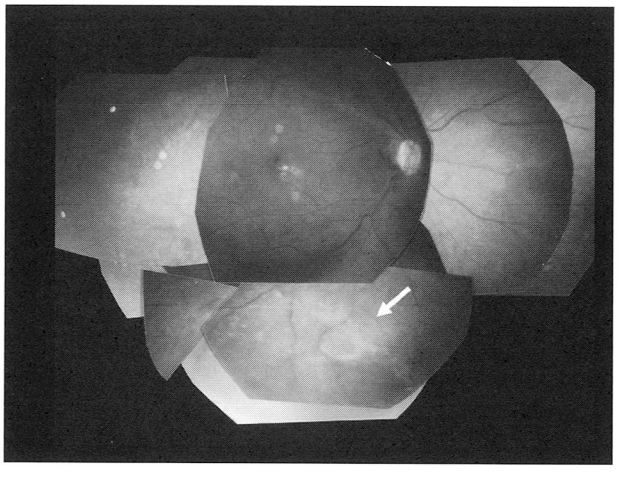


図2　症例3の右眼底写真
矢印の部位に，分界線を伴う網膜剥離を認める．

た，後嚢下白内障は，症例3と6の両眼の計4眼にみられ，18眼中22.2%であった．

後嚢下白内障を認めた2例4眼は，強度近視で，眼底変化が著明な症例だった．内斜視，眼振，睫毛内反については，特に特徴は認めなかった．

4）眼底所見

症例1・3・6・8の両眼，症例5の左眼，症例7の右眼の計10眼，18眼中55.5%に，網膜格子状変性様変化・網脈絡膜萎縮を認めた．症例3の右眼，18眼中1眼5.6%に網膜剥離がみられた（図1）．また，視神経乳頭の蒼白化は，症例2・7・9以外の6例12眼，18眼中66.7%に認めた．

網膜硝子体病変のある10眼中5眼は，強度近視の症例だった．また，網膜病変のある10眼中3眼は，17歳以上だった．両眼とも眼底に異常所見をみなかった症例2・4・9は，自覚的視力検査が可能な症例だった．

5）網膜電位図

検査が可能であった症例3・6・8では，全例，振幅の減弱を認めた．

6）眼軸長

検査が可能だった5症例に施行した．強度近視を呈している症例1・3・6は，眼軸長も長かった．

7）遺伝子型と眼所見

複合ヘテロ接合の2例4眼は，強度近視であり，眼底変化，後嚢下白内障が著明だった．自覚的視力検査が可能だった3例は，眼底も問題なく，ホモ接合の症例だった．

考　案

今回の対象全例に何らかの眼所見を認めた．以前の報告[10-13]よりも，異常所見の発症頻度が高いが，今回は，8～25歳の平均14.4歳の小児や若年者を対象としたため，年齢とともに変化を生じ，異常所見をみる頻度が高くなったことが推察された．

自覚的視力検査は，検査への理解と本人の返答が必要とされる．自覚的視力検査が可能であった症例は，知能障害が軽度と思われた．矯正視力は，（0.5）～（1.2）だった．（1.0）未満の矯正視力の眼には，前眼部・中間透光体，眼底には視力障害をきたすような所見は認められず，検査の理解や協力が十分得られなかったためと考えられた．

他覚的屈折検査結果では，-6.0D以上の強度近視が，27.8%，-3.0D～-6.0D未満の中等度近視が16.7%に認められ，-3.0D未満の弱度近視は，55.5%だった．5歳以下で-4.0D以上，6-8歳では，-6.0D以上，9歳以上-8.0D以上の近視が，病的近視といわれている[14]．FCMDで強度近視の症例は，以前より報告されている[9－13]．今回も，病的近視を示す症例が多く，各年齢の平均的な屈折よりも，FCMDでは近視化の進行が早いことが示唆された．また，強度近視の症例では，眼軸長が長いことから，軸性近視と考えた．

眼球運動・眼瞼の異常は，重篤な合併症ではないが，閉瞼不全は，9例全例の両眼に認め，眼輪筋などFCMDの顔面筋の罹患に関連すると考えた[3・4]．内斜視，眼振，睫毛内反は，約1割に認め，従来の報告[9-13]と類似していた．

前眼部・中間透光体では，後嚢下白内障が，近視と眼底変化が著明な症例に認められたことから，眼底の変化に伴い進行したものと思われた．

FCMDに特徴的と報告されている丸い円形の網膜硝子体病変は，重症の乳幼児で報告されているが[9-13]，今回の対象では，この病変は認めなかった．重症の乳幼児は対象とせず，小児や若年者を対象としたため観察されなかったと考えられた．今回，網膜格子状変性様の変化をはじめ網脈絡膜萎縮を55.5％に認め，網膜剥離を，1例1眼に認めた．また，視神経乳頭の蒼白化は，66.7％にみられた．網膜病変のある10眼中6眼は，13歳以下では，病的な近視化をしている症例で，弱度近視の3眼は，17歳以上だった．したがって，網膜病変には，病的近視の影響が主体の症例と，年齢による硝子体の変化の関連が主体の症例があると考えられた．10～15歳ごろに軸性近視が進むといわれている[15]．さらに，眼軸長が24mm以上の軸性近視の症例では，敷石状変性27.1％，色素変性16.9％，格子状変性13.2％，網膜裂孔12.1％，網膜剥離が，5.6％と報告されている[16]．今後症例数を増やしてさらに検討する必要があるが，FCMDでは，軸性近視への移行が早期より生じ，網膜硝子体変化の頻度が高い可能性が示唆された．また，今回の対象では，観察されなかったが，FCMDに特徴的とされる網膜の円形病巣には，網膜上膜様変化を伴う網膜硝子体癒着がみられたと報告されており，眼底においても基底膜異常から，グリア細胞の増殖による変化が生じていることが推定されてきた[12]．網膜格子状変性では，網膜より硝子体中へのグリア組織が増殖し，網膜硝子体癒着が形成されており，神経細胞が変性壊死を起こすと，眼底でのグリア細胞であるミュラー細胞が増殖することが知られている．FCMDの症例で，強度近視や網膜格子状様変化がみられたが，近視眼による網膜格子状変性と同様の機序が主体で生じているか，fukutinの異常によるα-DGの糖鎖修飾異常による基底膜異常が主体で生じた変化であるか[8]，興味深い．

眼底に異常所見を認めない症例の知能障害は軽度と思われ，自覚的視力検査が可能で，他覚的屈折検査結果も年齢相応の症例だった．これらの結果から，中枢系の変化と眼所見の重症度とには，相関があると推測される．ＦＣＭＤ患児の眼病理所見では，脳の病理と同様に，fukutinの異常，網膜の異形成，基底膜構成要素の異常，およびグリア細胞増殖を示唆させる所見が報告されている[17]．また，遺伝子型と眼所見について，複合ヘテロ接合の症例の方が，眼底の変化や病的近視が重症化する傾向があった．これらは，眼所見の異常も，脳や筋と同様の機序で生じている可能性を示唆する．

また，網膜電位図の施行が可能だった3例では，全例とも振幅の減弱がみられた．検眼鏡的には，網膜電位図が低下するほどの所見がない症例6・8においても，網膜電位図の振幅の低下がみられ，FCMDの眼病理所見を反映したものと考えられた．

今回の検討から，FCMDの小児や若年者では，近視や眼底変化が出現し，これらの変化の平均的な発症時期よりも早期に出現する可能性がある．乳幼児の時期に問題がない場合も，定期検査は重要と思われた．また，眼所見においても，ヘテロ接合の症例の方が，ホモ接合の症例よりも重症化する傾向が示唆された．

文　献

1）Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H: A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen cases. Paediator Univ Tokyo 1960; 4:5-8

2）大澤真木子：先天性筋ジストロフィー症（福山型）遺伝的ならびに疫学研究．東京女子医大誌　1978；48：204－241

3）Osawa M, Sumida S, Suzuki N, et al: Fukuyama type congenital progressive muscular dystrophy. In: Fukuyama Y, Osawa M, Saito K, eds. Developments In Neurology 43, Congenital Muscular Dystrophies. Amsterdam: Elsevier, 1997: 31-68

4）Fukuyama Y. Osawa M, Suzuki H: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type-clinical, genetic and pathological considerations. Brain Dev 1981; 3: 1-29

5）Toda T, Segawa M, Nomura Y, et al: Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33. Nat Genet 1993; 5: 283-286

6）Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al: An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Nature 1998; 23: 388-392

7）Michele DE, Barresi R, Kanagawa M, et al: Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. Nature 2002; 418: 417-422

8）Saito K, Osawa M, Wang ZP, et al: Haplotype-phenotype correlation in Fukuyama congenital muscular dystrophy. Am J Med Genet 2000; 92:184-190

9）Chijiwa T, Nishimura M, Inomata H, et al: Ocular manifestations of congenital muscular dystrophy (Fukuyama type). Ann Ophthalmol 1983; 15: 921-928

10）福山幸夫，大澤真木子，岡田典子，他．福山型先天性筋ジストロフィー症の眼所見について．厚生省神経疾患研究60年度研究報告書 筋ジストロフィー症の疫学,病態および治療開発に関する研究 1986; 74-79

11）Tsutsumi A, Uchida Y, Osawa M, et al: Ocular findings in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Brain Dev. 1989; 11: 413-419

12）伊藤景子，桐淵和子，中川ひとみ，他．福山型先天性筋ジストロフィー症にみられた網膜硝子体異常．眼科臨床医報1990；　84：526-529

13）Yoshioka M, Kuroki S, Kondo T: Ocular manifestations in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Brain Dev. 1990; 12: 423-426

14) 所　敬，丸尾敏夫，金井　淳，他．病的近視診断の手引き．厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班報告書 1987；1－14
15) 所　敬，加部精一．屈折度と眼屈折要素の推移よりみた近視の発生について．日眼会誌 1964；68：1240－1253
16) Pierro L, Camesasca FI, Mischi M. Brancato R: Peripheral retinal changes and axial myopia. Retina. 1992; 12:12-17
17) Hino N, Kobayashi M, Shibata N, et al: Clinicopathological study on eyes from cases of Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Brain Dev. 2001; 23:97-107

別　刷

計測と制御

Vol. 45　No. 5　2006

筋ジストロフィー患者のためのインターフェース技術

井上　浩
猪又　八郎
小林　顕

社団法人 計測自動制御学会

筋ジストロフィー患者のためのインターフェース技術

井上　浩*・猪又八郎**・小林　顕***

*秋田大学 工学資源学部　秋田県秋田市手形学園町 1-1
**独立行政法人 国立病院機構あきた病院　秋田県由利本荘市岩城内道川字井戸ノ沢 84-40
***医療法人惇慧会 外旭川病院　秋田県秋田市外旭川字三後田 142
*Faculty of Engineering and Resource Science, Akita University, 1-1 Tagatagakuen-cho, Akita, Japan
**National Akita Hospital, 84-40 Idonosawa, Iwakinai-Michikawa, Yorihonzyo, Akita, Japan
***Medical Corporation Zyunkeikai Sotoasahikawa Hospital, 142 Aza Migota Sotoasahikawa, Akita, Japan
*E-mail: inoueh@gipc.akita-u.ac.jp

キーワード：進行性筋ジストロフィー（progressive muscular dystrophy），インターフェース技術（interface technology），筋電位（myoelectric voltage），指の動き（finger movement）．
JL0005/06/4505-0431 ©2006 SICE

1. まえがき

社会活動をバリアフリー化していくことは社会のノーマライゼーションの理念の実現であり，障害をもつ方々の社会参加が進むことを示している．障害をもつ方の社会活動を支える大切な機器，すなわち福祉機器の開発は積極的に進めるべきものであるが，まだ十分にすべての障害に対応できるものではない．障害の度合いも病状により進行していく筋ジストロフィー（以下筋ジス）患者においても，通常使用されている福祉機器で利用者が満足しているというわけではなく，まだ改善の余地がある．

特に，パーソナルコンピュータ（以下パソコン）に代表される情報通信の普及によりインターネットが広く親しまれるようになり，筋ジス患者の方々にとっては，外部との接続方法として大きな楽しみとなっている．また，音声対話による意思の疎通なども有用な手段と考えられており，社会との接点や自立した生活を送るなどの生活の質の向上にはかかせないと思われる．しかし，筆者らが病院内での生活を拝見し，その中で問題点を伺う機会があったが，患者さんの方々から電子工学の応用に適した提案は出てこなかった．研究者は想像力を働かせて，患者さんの立場に立った開発が必要であることを痛感している．

本論文では，筋ジス患者さんのためのポインタの入力装置の開発につながる基礎的データの獲得の例を示したいと考えている．本論文で扱う筋ジス患者のために限定した筋電位の応用は，一般的なインターフェース技術とはいうことができないが，手指機能の低下した筋ジス患者さんに対して簡単で容易に利用していただけるものがないかを研究しているものである[1]．まだ，著者らの研究はその始まりにあり，解説できる段階にないが，多くの関係の方々への参考になればと考え，ご報告する．

2. 現在使用されているコンピュータとのインターフェース

現在普及しているパソコンにおける操作インターフェースは，アイコンを画面上で選択するグラフィカルユーザーインターフェース（Graphical User Interface：GUI）が主流であり，マウスによるポイント操作が必須となっている．マウスはもともと手で持って操作する装置であるので，手の筋力の弱い方には操作が困難である．筋ジストロフィー病では，病状が進行するにつれ筋萎縮が進行するので，力を必要としない入力装置が必要とされる．現在でも，さまざまな入力装置が提案され，開発されているが，必ずしも使いやすいとは限らないようである[2)~5)]．

現在普及している入力装置を筋ジス患者が使用できるものを，日本筋ジストロフィー協会が貸し出し，その使用経験が公開されており，大変参考になる[6)]．その中には，インテリマウス，マーブルマウス，ハンディマウス，ミニタブレット，超薄型マウス，スライドポイント，パッドフリーマウス，トラックボールマウス，ジョイステックマウスなどがあり，マウス機能の強化や使いやすいものが提案されている．他には，ミニキーボード，スライドポイント，ポイントパッドなどの他の種類のポインタも提供されている[7),8)]．それらの入力装置には，ハードウエアの使いやすさばかりでなく，組み込まれたソフトウエアの問題もあり，利用者の条件により完全なものではない場合が多い．マウス型のポインタ機器には，以下のような特徴が考えられる．

1. 手指がある程度動かせる人なら使いやすい
2. さまざまな形状のものがあるので，自分に合うものを見つけやすい
3. 軽くて使いやすいこと
4. ベッドサイドで使用するには向いている
5. 両手をひざの上に置いた状態でも操作できる
6. クリックの操作には弱い力ですむ

また，問題点としては，

1. 筋力が低下するためトラックボールやマウスそのものなどの重いものを動かすことができなくなる
2. 手を広範囲に動かすことが困難となったときは使用が難しい
3. ポインタを動作させる際，微小な動作が必要で，正確

に自分の希望どおりの位置にするのが難しい

などのように，筋力とその動作範囲の低下をどのように補うかが，最大の問題である．

一方，音声による入力装置は，声を明確に出せる者にとっては有力な補助機器である．筋ジスでは病型によっては構音障害をきたし，発声が明瞭ではなくなる場合があることや，重症な場合には気管切開をするために声が出なくなってしまい，使用が難しいことがある．

視線や瞬きなどの眼球運動，呼吸または脳波による入力装置が提案されているが，身体が固定して安定していない場合には使用が難しいこと，訓練が必要なこと，撮像カメラ入力は周囲の明るさなどの状況による影響を受けやすく日常的臨床場面では導入できないこともあること，瞼の不随意運動がある場合に誤作動を起こすこと，などの問題点もある[9)~12)]．

このように，すべての病状に対応できる補助機器を開発することは現状では困難であり，いろいろな提案をして，利用する者の状況により検討することになる．また，情報機器の入力用ポインタばかりでなく，機能障害のための電動車椅子のような補助器具用の入力装置や指示装置にも利用できそうである．

3. 指の動き動作と筋電位の基礎データ計測

進行性筋ジストロフィー（Progressive muscular dystrophy）にもその疾患によりいくつかの病形が知られており，病状や四肢の動作にも特徴がある[13),14)]．本論文では，Duchenne筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy，DMD型）と筋強直性（筋緊張性）ジストロフィー（Myotonic dystrophy，MyD型）を取り上げた．

母指（親指），示指（人差し指）を動き動作の対象とした．この理由は，普段から電動車椅子や生活で使用していること，病気が進行しても機能が残る場合が多いこと，患者さんからも一番動かしやすいと指摘があったこと，などである．母指を動かして，その動きと手の構造から推定できる最も浅い筋で母指の外転・屈曲に関係する短母指外転筋および内転・屈曲に関係する第一背側骨間筋の表面筋電位計測を行った[15)]．

3.1 指の動き動作計測方法

固定したビデオカメラにより，利き手（おもに右手）の母指の動きを，腕や手はほぼ無拘束にし，被験者にとって最も動作しやすい状態にして測定を行った．母指動作を立体的に解析するには正面方向および真上方向の2方向より撮影を行うことを検討した．

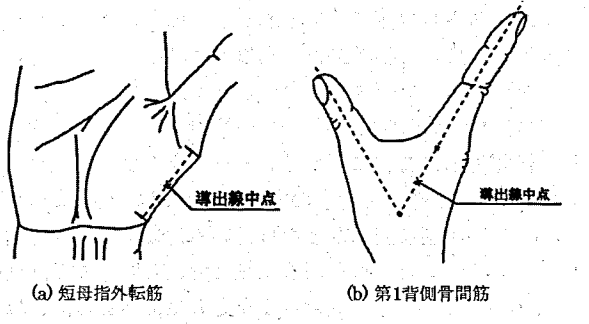
動画は30 fpsで，測定開始点はLEDの発光を同期信号として，パソコンに取り込んだ．動画をソフト（Adobe社Premiere6.0）により，3 fpsでbmp形式の静止画に出力し，母指の先端位置を720×480 Pixel画像内のPixel値で読み取り，動作位置とした．

3.2 筋電位計測

短母指外転筋は母指を小指につけた際（対立動作）に堅くなる部分（母指球）であり，第1背側骨間筋は母指を示指につけた際に，第I，第II中手骨の間の手背側で膨らむ部分にあたる．図1(a)および(b)に，部位の図を示す．電極は脳波測定用の円盤電極を用い，約10 mmの間隔の2点間の体表面筋電位を差動高感度増幅器により増幅後，測定する．少し離れた位置に基準電極を貼り付けて電位の基準とした．動きによって生じるアーチファクトと，誘導商用周波数の成分はディジタル的にフィルタ除去する．

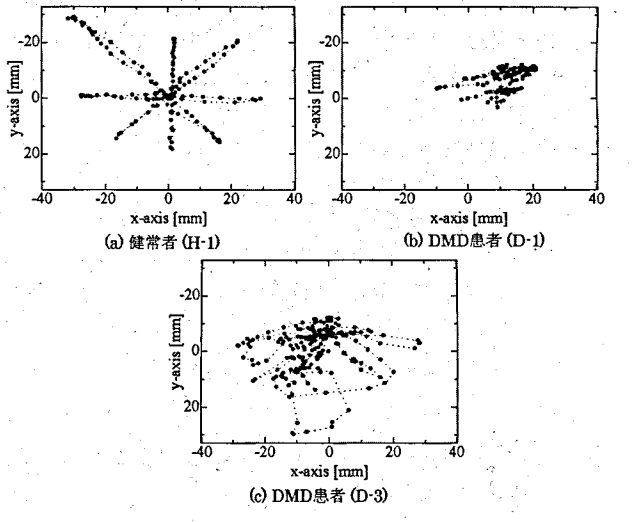
3.3 動きの実測例

図2は，平面内に8方向になぞって母指を動かしたときの結果例である．左側への動きは母指が外向きに動き，右側への動きは内向きに動くことに対応する．上側は母指が伸び，下側へが屈曲する方向である．(a)は健常者，(b)，(c)はDMD患者2例の動きである．(b)ではほとんど動いていない．(c)では方向をうまく定められない．このような不安定な動きでも指示のできるポインタが望ましい．



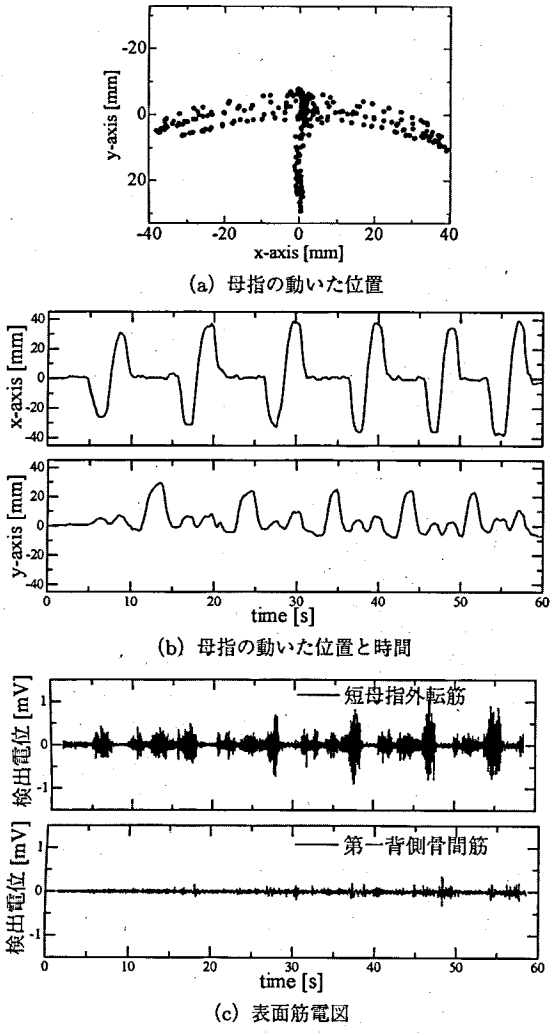
(a) 短母指外転筋　(b) 第1背側骨間筋

図1　表面筋電位の計測位置



(a) 健常者 (H-1)　(b) DMD患者 (D-1)　(c) DMD患者 (D-3)

図2　平面上の指の動き例（平面内の8方向を動く場合）

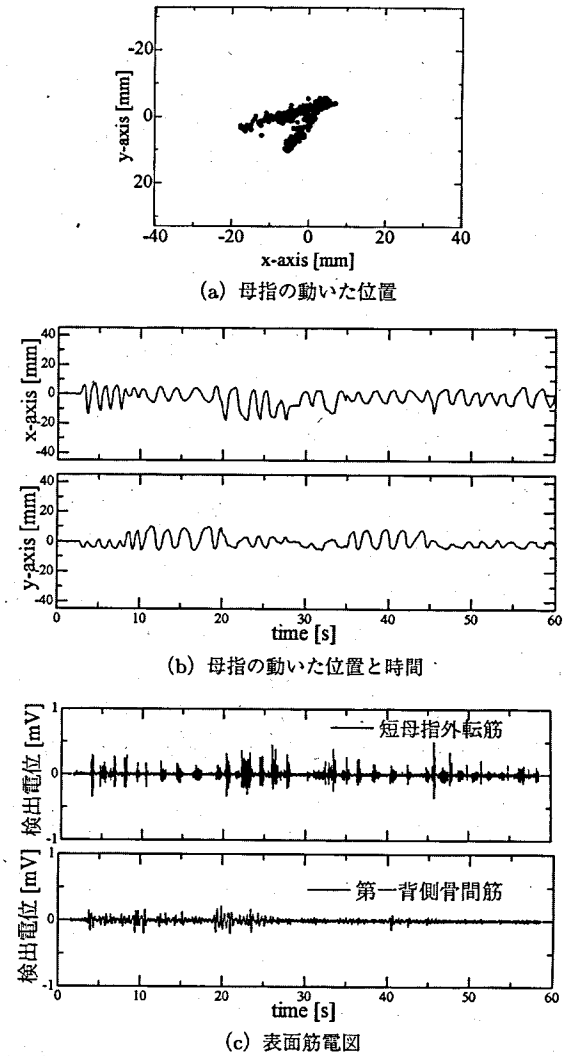


(a) 母指の動いた位置

(b) 母指の動いた位置と時間

(c) 表面筋電図

図3 健常者 (H-5) の母指の動いた位置と時間波形と筋電図



(a) 母指の動いた位置

(b) 母指の動いた位置と時間

(c) 表面筋電図

図4 DMD 患者 (D-2) の母指の動いた位置と時間波形と筋電図

3.4 筋電位との関係

x と y 方向に指定された4方向の十字線の上をなぞる動作を行い，体表面筋電位と指の動きを同時計測した例を以下に示す．この動作は，外転・内転・屈曲・伸展の4つを基本に母指が動作するものである．8方向の計測と同様に，それほど安定しているわけではなかった．**図3**は健常者の，**図4**はDMDの，**図5**はMyDの例である．わかりやすくするために，波形そのものを示した．(a) は x–y 平面上の動き，(b) は x と y の動きの時間波形，(c) は短母指外転筋（上）および第一背側骨間筋の表面筋電波形である．

健常者（H-5）では外転運動や屈伸運動をしていないときには，短母指外転筋の筋電位はほとんど検出されない．運動による電位が明らかに検出されている．DMD患者（D-2）では，健常者と同様に外転運動の時に短母指外転筋の筋電位が検出されるが，外転運動が終わり，内転運動をして母指が元の位置に戻ろうとするときに検出される．動きの大きさによる筋電位の振幅の違いは現れなかった．これは，母指の動きが同程度の動作範囲で動いていたことや，被験者の動きの速さとも関連すると考えられる．MyD患者（M-1）でも外転運動のときに短母指外転筋の筋電位が検出された．また，母指の動作が30sの付近で外転運動の途中でいったん停止し，その後外転運動をする動作があり，母指が停止したときには短母指外転筋の筋電位は検出されていない．ほとんどの被験者については短母指外転筋と母指の左右（内外転）の運動に関連が見られた．健常者および，母指を指示通りになぞる動作が正確に出来る被験者では，母指の動作範囲が広くなれば，筋電位の振幅も大きくなる傾向がみられた．

4. 今後の進展に対する期待

前後（y 方向）・左右（x 方向）・斜めと前後（y 方向）・左

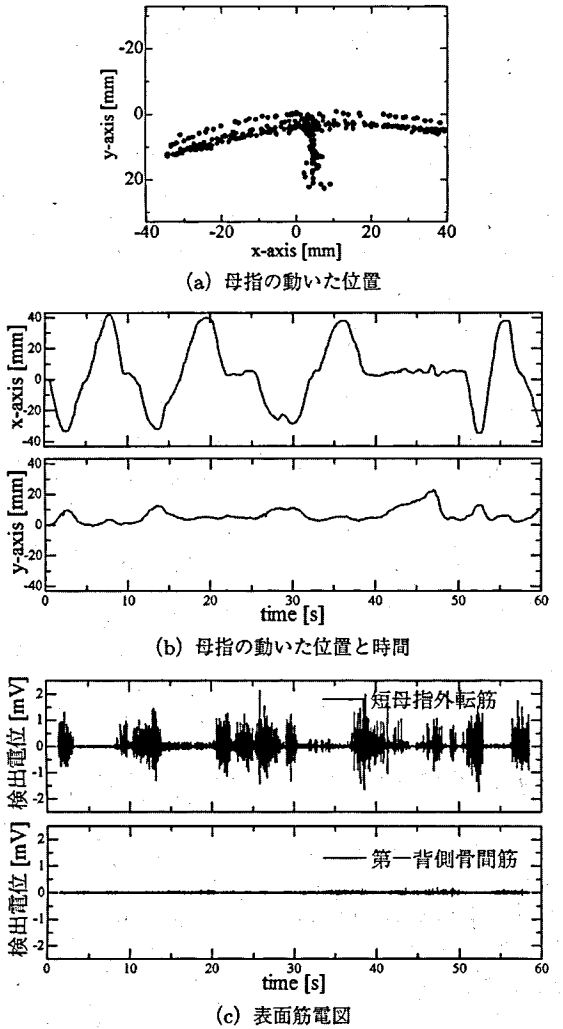


図5 MyD 患者 (M-1) の母指の動いた位置と時間波形と筋電図

右（x 方向）の2種類の動作を指示したが，筋ジス患者では斜め方向の正確な動作は難しかった．また，x 方向よりも y 方向の方で動作距離が，被験者全員狭かった．DMD 患者では，x 方向が約 30 mm に対して y 方向が約 7 mm と，他の被験者と比較して極端に狭い患者も存在した．DMD の病態の進行により近位筋優位の筋障害を示すことと，母指の屈伸運動は肘までの長い筋（長母指屈筋・長母指伸筋など）により動作するため，母指の指節間関節を曲げる動作が困難になっていた．これらの検討から，母指の動作によるポインタ動作は x 方向であれば，病態が進行しても検出が可能であろうと考えられる．

また，母指の x 方向の動き動作では，外転運動動作のとき，短母指外転筋からの電位が検出される．個人間の電位差のばらつきは大きいが，動作の大きさやその継続時間などで電位分類ができれば，筋電位による入力装置の開発も可能と思われる．

筋ジス患者がパソコンなどの入力装置を使用する上で，患者本人が一番望むのは自分の手で動作できるということであり，多機能ではなくとも使いやすいかどうかであると思われる．測定した被験者の意見では，スライドポイントが今までの入力装置の中で一番使いやすいとは言うものの，ポインタを動作させる部分に不満を感じていた．その理由は，ポインタの操作が微小な動作すぎて，自分のもっていきたい位置に正確にポインタを動かすことができないためということであった．このことを考慮すると，モニタの中央を中心に上下・左右の4方向にポインタを正確に動作できる程度でも基本的な入力支援は可能と考えられる．しかし，筋電位測定の電極装着は，筋ジス患者さんにとって邪魔なものでもあり，筋電位計測やポインタの方法および信頼性などを今後詳細に検討する必要がある．

5. まとめ

筋ジストロフィー患者の生活向上のために，情報機器や日常に利用する装置の指示装置は重要なインターフェースである．本論文は，筆者らが共同研究をおこなった実験を紹介し，指の動きと筋電位を利用したポインタ開発の基礎的な実験を紹介した．まだ，研究は始まったばかりであり，微小な動き検出に関するアイディアの導入が，必要な段階である．また，ハードウエアの部分と情報機器を作動させるソフトウエアの部分も大切な開発課題である．

一方，この研究を進めるなかで，筋電位は筋ジス病の進行の度合いを筋萎縮との対応で示すものではないかという，医師側からの臨床応用に関する新しい提案もあり，今後いろいろな面から研究の展開を図る必要がある．

謝辞：本研究を進めるにあたり，多大なご協力をいただいた，独立行政法人国立病院機構あきた病院間宮繁夫院長はじめ患者の皆様，また実験を担った秋田大学修了・卒業生沼とう子，松本知大，森島大静君に感謝いたします．

(2006年2月8日受付)

参 考 文 献

1) 森島大静，小林 顕，沼とう子，松本知大，猪又八郎，井上 浩：筋ジストロフィー患者における母指の動作解析と母指の動作に関連した手内筋の表面筋電図に関する研究，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論文集，190/200，平成17年3月 (2005)
2) 大賀 誠，倉本丈久，小池 明，門藤至宏，廣川勝久，古川 昇：筋電信号を用いた福祉機器の実用化に関する研究（第2報）～筋電スイッチボックスの設計試作～，広島県東部工業技術センター研究報告，14，5/8 (2001)
3) 寺尾宗亮，伊藤哲也，永田淳次，吉田正樹：筋電図を利用したポインティングデバイスの開発，医用電子と生体工学特別号，**39**，p.635 (2001)
4) 原 良昭，吉田正樹，松村雅史，市橋則明：積分筋電図による筋活動の評価，電学誌 C，**124–2**，431/435 (2004)
5) 泉 隆，佐久間尚也，森 秀一郎，茆原斉明，石垣雅英，宮本裕隆，山本 武，田中栄一，井野秀一，伊福部 達：筋ジストロフィー者の上肢動作の補助方式の提案，医用電子と生体工学特

別号，**37**，p.389 (1999)
6) 日本筋ジストロフィー協会ホームページ：http://www.jmda.or.jp/
7) 厚生労働省精神・神経疾患研究班：筋ジストロフィーのケアシステムとQOL向上に関する総合研究，筋ジストロフィー患者の生きがいについて～研究報告と事例集～，平成17年3月 (2005)
8) 畠山卓朗，轟木敏秀，政木憲司，伊東 正：重度障害者のための1入力方式マウス・エミュレータの開発，第9回ヒューマン・インターフェース・シンポジウム前刷集，279/282 (1993)
9) 大矢哲也，川澄正史：眼電図によるALSコミュニケーションツールの入力動作の研究，生体医工学，**43**–1，172/178 (2005)
10) 堀 潤一，徳武篤史，斉藤義明，宮川道夫：脳波のアルファ波帯域に着目したBrain Computer Interface，生体医工学，**43**，p.207 (2005)
11) 八木 透，古賀一男，宮永敦子，沼田洋志，船瀬新王，向井利春：視線インターフェースの研究開発：基礎研究から商品化への道のり，生体医工学，**43**，p.208 (2005)
12) 井上剛伸：重度障害者の福祉機器インターフェース：生体医工学，**43**，p.210 (2005)
13) 埜中征哉：臨床のための筋病理，日本医事新報社 (1999)
14) Andrew G. Engel and Clara Franzini-Armstrong：Myology, 3rd ed. (2004)
15) 森 於菟，小川鼎三，大内 弘，森 富：解剖学第1巻，金原出版，平成12年 (2000)

[著 者 紹 介]

井上 浩（いのうえ ひろし）君（正会員）

1969年東北大学工学部電子工学科卒業，75年同大学院博士課程単位取得退学．同年東北大学工学部助手，80年秋田大学鉱山学部講師，助教授を経て現在同大工学資源学部電気電子工学科教授．超音波，医用電子，EMC，電気接点などの研究に従事．工学博士．電子情報通信学会フェロー，日本音響学会，日本生体医工学会，日本超音波医学会，IEEE，ASAなどの会員．

猪又八郎（いのまた はちろう）君

1961年東北大学医学部卒業，69年同大学薬学部助教授，74年同大学医学部助教授．91年秋田大学医療技術短期大学教授，99年同大学名誉教授，医学博士．専門は筋肉生理学．日本生理学会，日本自律神経学会，日本平滑筋学会などの会員．

小林 顕（こばやし あきら）君

1985年秋田大学医学部卒業，90年同大大学院医学研究科修了．92年秋田大学医学部助手，92～94年スウェーデン王国ルンド大学医学生理化学教室に留学，2000年国立療養所道川病院，04年独立行政法人国立あきた病院療育指導科長，05年より医療法人惇慧会外旭川病院リハビリテーション科医師．博士（医学）．専門は骨関節疾患や筋ジストロフィーの治療．日本整形外科学会，日本リウマチ学会，日本骨代謝学会の会員．

在宅の神経·筋疾患をもつ者の自己実現と医療ニーズ
—当事者からの聞き取り調査を通して—

貝谷　久宣[1)]，貝谷　嘉洋[1)]，福沢　利夫[1)]，河端　静子[1)]，松繁　卓哉[2)]，斉藤　省[3)]

目　的

ノーマライゼーションが推し進められる今日の社会環境の中で、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として求められている．本研究はそのための足がかりとして,筋ジストロフィー患者の地域生活の現状を明らかにし，医療・福祉に対するニーズを明らかにすることを目的とした．また，それらニーズを満たすためのサポート体制はどうあるべきかを明らかにすることを目指した．

また，平成19年度は，筋ジストロフィー患者の日常生活において使用される支援機器に関する調査にも着手した．平成19年に開発された「自在ボード」は，体幹が不安定で，車いす上で上体を動かすことが困難な者に，スイッチ一つで座面の角度を変化させ座位（脊柱に対する骨盤の角度）をあらゆる方向に変換させる器具である．（プログラミングモードを使用すれば，他動的に座位変換をすることも可能である.）本研究では，この装置の利用により神経·筋疾患をもつ者のQOLが向上する可能性について，またリハビリ医療への応用の可能性について明らかにすることを目指した．

以下，サポート体制に関する当事者面接調査・支援機器に関する調査，の順で，それぞれ「方法」「結果」「考察」「結論」を記す．

1．サポート体制に関する当事者面接調査

方　法

地域で暮らす在宅の神経·筋疾患をもつ者22名の自宅を筋ジストロフィーを持つ研究者（貝谷嘉洋）が訪問し，面接調査を実施した．

(1)サンプリングの方法

理論的サンプリングに基づいて，属性の多様性を最大限にするように段階的に調査対象者を選択する．具体的には，性別，年齢，配偶関係，障害の程度の当初は4つの要素が最大限満たされるようにサンプリングを行う．要素の増減，要素内の区分変更は適時行う．

サンプリングは，(社)日本筋ジストロフィー協会の会員およびその知人関係からはじめ，その後，多様性を最大限にするようスノーボールサンプリングの手法をとった．

(2)面接方法

研究者が調査対象者の自宅を訪れて，1対1の対面調査を行う．

①年齢や性別など基本的事項は，予め用紙を作成し，最初に訊ねて記入するものとする．

②その他，自己実現，ニーズに関するものについては，半構造化インタビューとし，インタビュー・ガイドをもとに行い，順番や内容の広さ，深さについては状況に応じて決める．インタビュー中の会話は録音する．
分析の際に，聞き足りない事項については調査対象者に電話で補足してもらう．

(3)面接調査の時間

2時間程度

(4)面接調査で明らかにしたいこと

①調査対象者がどのような将来の目標，人生設計をもっているのか
ノーマライゼーション理論の中でも，人生設計を普通の人のように行える環境が最も重要であり，毎日の生活のニーズは，将来の目標，人生設計に向かって自己実現する過程から生まれてくるという研究者らの考えから，この質問事項を患者のニーズを解き明かすための前提として設問とした．将来の目標，人生設計には，生活形態，リクリエーション（趣味・旅行），仕事・ボランティアワーク，家族・結婚観などの側面がある．

②将来の目標，人生設計に向かって自己実現を図っていく上でのニーズは何なのか
この調査で明らかにしたいニーズの種類は，概念としては基本的に次の2つである．
第一は，自己実現を図っていく上で主に物理的かつ直接的なニーズであり，医療，介助，支援機器などに対するニーズがこれに含まれる．
第二は，自己実現を図っていく上で，間接的なまたは側面的なニーズであり，権利擁護，精神的なサポート，セーフティーネットに対するニーズがこれに含まれる．

[1)]社団法人日本筋ジストロフィー協会
[2)]立教大学大学院社会学研究科
[3)]有限会社さいとう工房

③社会の（市区町村，コミュニティー）のサポート体制について
市区町村の補助金についての情報を調査協力者に確認し，その他のコミュニティーのサポート体制について聞き取る．

(5)面接調査のコーディング
①将来の目標・人生設計については，その種類によってコーディングする必要がある．単なる願望や，全く裏づけのない夢と，工程がはっきりした目標・人生設計とは区別する．また，どのくらい先の目標・人生設計なのかということも区別する．

②ニーズについては，比較的細かくコーディングする必要がある．医療，介助，支援機器，権利擁護，精神的サポート，セーフティーネットのうちどれに関するニーズかも区別する．これらのニーズについては特に，自己実現をするためにどの程度必要なものなのか，またコミュニティーの現状からみて充足するための社会的コストはどのくらい困難なのかコーディングを行う．

(6)質問内容
①基本的な事項
インタビューの場所
開始時間・終了時間
氏名
住所（市区町村）
生年月日
性別
発症年齢（診断の経緯）
筋疾患の種類
教育
生活形態
同居家族
日常生活動作

②インタビューガイド
1．どのような将来の目標，人生設計をもっているのか．
(1) 生活形態
(2) リクリエーション（趣味・旅行）
(3) 仕事・ボランティアワーク
(4) 家族・結婚観

2．目標，人生設計に向かって自己実現を図っていく上でのニーズは何なのか
(1) 現在の状況，受けているサービス（メインの調査項目）
生活費について
医療について
種類（国立療養所，診療所，訪問看護婦，専門医とのつながり）
治療の内容（人工呼吸器，薬物，PT，その他）
通院・訪問の頻度
介助について
主な担い手（両親，両親以外の家族，無償介助，有償介助）
支援費で受けている支給量
支援機器の利用について
車いす（手動・電動，リクライニング，チルト，エレベーション）
電話（携帯，コードレス，ハンズフリー）
パソコン（種類，入力支援装置，設置状況，インターネット）
環境制御（リモコン装置など）
精神的サポートについて
家族，介助者，医療関係者，友人，ピアカウンセリング専門の心理カウンセラー
筋ジストロフィーの受容（病気に対する知識，意識レベル）
セーフティーネットについて
権利擁護について
社会参加について
種類（レクリエーション，ボランティア，有給の仕事）
移動手段（福祉タクシー・自家用車（運転は？），公共交通機関（バリアフリー？））

(2) (1)の中で足りない，不満と感じていること
(3) そのことが自己実現を図っていく上でどのような障害になっているのか
(4) どのようなサービスが存在すればよいと思うか

結　果

面接対象者属性一覧

	性別	年齢	居住地	病型	教育	配偶
A	男性	40代	東京都	ベッカー型	養中等	無
B	男性	40代	東京都	顔面肩甲上腕型	普高等	有
C	女性	30代	埼玉県	ウェルニッヒホフマン	大学卒	無
D	男性	40代	北海道	KW神経原性筋萎縮症	養高等	有
E	男性	60代	北海道	ベッカー型	養高等	有
F	男性	30代	埼玉県	デュシャンヌ型	養高等	無
G	女性	30代	埼玉県	ウェルニヒホフマン	養高等	無
H	男性	40代	沖縄県	KW神経原性筋萎縮症	普高等	有
I	男性	20代	沖縄県	デュシャンヌ型	養高等	無
J	男性	40代	沖縄県	肢帯型	普高等	有
K	女性	30代	東京都	不明	大学在学	無
L	女性	30代	埼玉県	肢帯型	普高等	有
M	男性	30代	広島県	デュシャンヌ型	養高等	無
N	女性	40代	広島県	不明	養中等	有
O	男性	60代	大分県	ベッカー型	大学卒	有
P	男性	60代	大分県	不明	普中卒	有
Q	男性	50代	兵庫県	肢帯型	大院卒	無
R	男性	50代	長野県	顔面両腕肩甲型	普高等	有
S	男性	70代	長野県	肢帯型	普中卒	有
T	男性	30代	長野県	ベッカー型	普高等	無

U	男性	20代	兵庫県	デュシャンヌ型	大学卒	無
V	男性	30代	神奈川県	デュシャンヌ型	大学卒	無
W	男性	20代	岩手県	ベッカー型	大学在学	無

現在（平成20年1月）のところ，23ケースの調査を終えた．性別分布は，男性18，女性5ケース．年代分布は調査時で，20代（3，以下カッコ内ケース数），30代（8），40代（6），50代（2），60代（3），70代（1）．配偶関係では既婚者11，独身者12ケースである．地域分布は関東8，信越・沖縄各3，北海道・中国・九州各2，東北1，近畿2ケースである．

障害の等級は22ケースが1種1級で，残り1名は1種2級であった．病型は,デュシャンヌ型（6），以下カッコ内ケース数），ベッカー型（5），肢帯型（4），顔面肩甲上腕型（2），KW神経原性筋萎縮症（2），ウェルニヒホフマン（2），不明（2）である．寝たきりが2，車いす使用者が19，歩行可能が2ケースである．寝たきりの2ケースは，人工呼吸器を常時使用．車いす使用者のうち，人工呼吸器の常時使用は2，睡眠時のみの使用は2ケースである．

考　察

これまでの調査で，神経・筋疾患をもつ在宅者には，生活スタイルには大きく3つのタイプモデルがあることが判明した．Ⅰ.家族依存型，Ⅱ.自己完結型，Ⅲ.社会活動型．Ⅰ.家族依存型は，両親や兄弟といった家族と過ごす時間が1日のうちほとんどなのが特徴で,自己実現の内容はあいまいである．医療サービスは利用が多く，専門医が強く関わることが特徴である．7ケースが該当．Ⅱ.自己完結型は，職を持ち行政にはできるだけ負担をかけないのが特徴で，自己実現は現在の在宅生活を維持することである.医療サービスは利用が多く，通院，訪問を含めて地域医療の利用が特徴的である．6ケースが該当．Ⅲ.社会活動型は，積極的に社会と関わることが特徴で，自己実現は，社会啓発活動に関わることが多い．医療サービスの利用は極めて限定的．10ケースが該当．

（ダイアログ分析）

ケースUでは，20代男性，DMDで夜間のみ人工呼吸器を使用していた．

ケースU　（面接２００６年4月）
兵庫県在住，２０代男性
デュシャンヌ型，人工呼吸器使用（夜間のみ）
地域の自立生活センターのボランティアスタッフとして週5回の勤務．
生活保護を受けている．
訪問看護・リハビリ等の利用一切無し
近くの大学病院で診察を受けている．
支援費支給量：日常生活支援535時間．

質問：　大学に入ってすぐ自立したのですか？
対象者U：　そうです．弟が同じ筋ジスで，親が弟の世話せなあかんから，（自分が）家にいたら手がかかるし．で，一人で住むっていうことを．・・・まあ，かねてから「このまま親と住んでいても，しゃあないな」と思っていたし．親が年取ったら，面倒見ることはできなくなるわけだし．・・・そう考えたときに，このまま生きとってもたのしないな，と．自分でいろいろ決めて，やっていくことを経験しないまま死んでいってええのかな，と．・・・・・・・
質問：　親御さんとは時々会っているのですか？
対象者U：　時々．いろいろやかましいこと言って帰っていきます．・・・・・兄弟３人筋ジスやから・・・．
質問：　福祉や医療で,こんなサービスが存在すればいいな，というのはありますか？
対象者U：　なんやろなあ．ほかの人がどんな工夫してるのか，人づてに聞いたりすることはあるけど，そういう情報がもっとあったらええなあ．・・ばらばらの情報だったらわかりにくくて，ある程度選べる形で欲しい．

地域で自立生活をしているので，上記モデルにおいては生活スタイルからⅢ.社会活動型に属する．とはいえ，必ずしも自己実現について明確ではなかった．例えば，自立生活をしている理由を訊ねると，「・・・弟が同じ筋ジスで，親が弟の世話せなあかんから，（自分が）家にいたら手がかかるし．で，一人で住むっていうことを．・・・親が年取ったら，面倒見ることはできなくなるわけだし．・・・」という答えがあった．家庭の事情により自立生活を始め，娯楽を継続すること以外に明確な目標，自己実現は表出されなかった．医療サービスの利用は，大学病院に年1，2回の通院のみで，訪問医療については全く受けていない．この点については，Ⅲ.社会活動型に著しく合致する．

ケースVでは，30代男性,，DMDで常時人工呼吸器を使用していた．

ケースV（面接２００６年1月）
神奈川県在住，30代男性
デュシャンヌ型，人工呼吸器使用
両親と同居，コンピューター・エンジニアとして民間企業に勤務
母親と一体となり文筆活動・音楽活動などに取り組む
地域の訪問医が月に2回来診，国立療養所で年1回入院して定期健診
支援費支給量：身体介護21時間，家事5時間，　移動0時間．（平日のみ）　それ以外はほぼ母親

質問：　介助の大部分をお母さんがしていらっしゃいますが，長い間一緒にいてけんかとかしませんか？
対象者V：　ほとんどないですね．・・・相性はいいみたい．・・・・・・
対象者母：　私が台所とかにいて，本当は何かして欲しいみたいなんだけど，待ってるのよねえ．
対象者V：　待ちますね．やっぱり．・・・・・・・・・・
質問：　遺伝子治療や，筋ジス研究の発展についてどのよ

うな考え・期待がありますか？

対象者Ⅴ：　（画期的な治療法が）あればいいなとは思うけど．・・・・・・自分が生きているうちは無理かなと思う．・・・・・・まあ，寿命が来たら，それまで．それで燃え尽きつることが出来ればいいかな，と思う．・・・・・・

質問：　今後何かやりたいこととか？

対象者Ⅴ：　・・・やっぱり今まで取り組んできたこと（音楽・文筆活動）を続けていって，いろんな人に伝えていけたらな，と思います．・・・（会社での）仕事の方は出来るうちは，やっていって．出来なくなっても，そういうメッセージの発信は続けて生きたい．・・・・何処まで出来るか分かんないですけど．

母親と過ごす時間が1日のうちほとんどなので，Ⅰ.家族依存型に属するが，自己実現はかなり明確であった．例えば，今後何かやりたいことがあるかという質問に対し，「・・・やっぱり今まで取り組んできたこと（音楽・文筆活動）を続けていって，いろんな人に伝えていけたらな，と思います．・・・（会社での）仕事の方は出来るうちは，やっていって．出来なくなっても，そういうメッセージの発信は続けていきたい．・・・・何処まで出来るか分かんないですけど.」という答えがあり，母親と二人三脚で明確に自己実現をもっていた．医療サービスの利用は，月２回の地域の訪問医による往診，国立療養所で年１回入院して定期健診を受けていたのみで，きわめて限定的である．この点については，Ⅰ.家族依存型に著しく合致する．

結　論

これらのケースから生活スタイルと自己実現についての関連性を結論づけることはできないが，育ってきた家庭環境の影響が大きい可能性が，これまでの分析で大きくなってきた．今後の調査の中で，その点にフォーカスしていく．

Ⅲ.社会活動型については，医療からの隔絶は著しい．機能維持のためのリハビリを中心とした当事者本位の専門医療を提案していく必要性があると言えよう．

Ⅰ.家族依存型，およびⅡ.自己完結型 の場合，訪問医療の利用が限られている．家庭に他人が入ることを望まないことが大きな理由であると言える．特にⅠ.の場合，吸引やリハビリなど家族が行う医療行為に対してある程度の手当の給付，またショートステイの確保が必要である．

相対的に，医療・福祉サービスの情報が有機的に繋がっていないため，セットとしてどのようなサービスを受けられるか総合的な情報がない．これについては，専門のソーシャルワーカーの育成・整備が急務である．

2．支援機器に関する調査

目　的

本年（平成19年），「自在ボード」※という電動座位変換装置が開発されたが，この装置の利用により神経･筋疾患をもつ者のQOLが向上する可能性について，またリハビリ医療への応用の可能性を模索する．

※「自在ボード」は体幹の不安定な，或いは車いす上で上体を動かすことが困難な方に，スイッチ一つで座面の角度を変化させ座位（脊柱に対する骨盤の角度）をあらゆる方向に変換させるボード．なお，プログラミングモードを使用すれば，他動的に座位変換をすることができる．

方　法

次の3つの方法によりQOL向上とリハビリ医療の観点から有用性を検証する．1.この電動座位変換装置についてそれぞれ理学療法的，また作業療法的見地から研究をしている研究者への聞き取り調査．聞き取り調査は面接で行い，１名当たりの時間は1時間程度とする．2.本演題の研究者・発表者でもある筋ジストロフィー者が2週間ほど日常生活で試用し，その有用性について検証する．

結　果

理学療法的見地から大津慶子氏（首都大学東京健康福祉学部理学療法学科准教授）より，また作業療法的見地から木之瀬隆氏（首都大学東京健康福祉学部作業療法学科准教授）約よりそれぞれ一時間にわたり，面接調査にご協力いただいた．

神経･筋疾患をもつ本人については，筋ジストロフィー者，貝谷嘉洋（37歳・男性）が2週間ほど日常生活で試用し，その有用性について検証した．

考　察

まず，理学療法的見地から推定される効果は次のようなものである．

- 一定の姿勢に固定されて変形や拘縮が進行して行く歯止めになる
- プログラミングモード（座面が他動的に動く）を利用し骨盤，腰椎，脊椎等の拘縮・変形を予防
- ADLの拡大により，普段使わない筋力を使うため，筋力が維持

また，今後の課題としてどの程度動かせば無理がこないかの評価が必要である

次に作業療法的見地から推定される効果は次のようなものであり，社会参加，就労の支援的な役割となることが推測される．

- 作業活動の拡大　姿勢がより安定（例：手で体を支える必要性が減る）することによる．
- 介護が容易化　例：座面の前傾により移乗が用意に

今後の課題として，障害の程度による評価やリスク評価を

行う必要性がある．なお，クッションとの相性については十分に留意する必要がある．

最後に，3週間にわたり1日平均1時間試用した筋ジストロフィー者の意見である．当人の属性については，病型：不明（肢帯型，あるいはベッカー型），健康状態　：良好　姿勢：前湾，および多少の側湾，医療：年2度の専門医による検診，服薬（強心剤，心代謝促進），理学療法（ストレッチ，訪問），ADL：食事，いざり這い等（要一部介助），介助：24時間体制，7人の公的ヘルパーによる，支援機器：高機能電動車いすである．

今回3週間にわたり1日平均1時間試用した．良くなった点・活用できると感じた点は，通常モードについては，「足の痺れをとることができた」，「腰椎の痛みを緩和できた」，「左右の手のリーチが延びた」ということであった．プログラミングモードについては，「動きに合わせて体が立ち上がるのでトレーニングをしている感じ」ということであった．

無理に感じたことは，通常モードでは「気づいてみると行き過ぎていることがあり，バランスを崩しそうになる」ということであった．プログラミングモードについては「他動的に動くため，落ち着かない」，「テーブルなど近くにある物に思いがけず足を当ててしまうことがあった」ということであった．

結　論

今後の展望について．まず，座っていられる時間が長くなる可能性があり，それにより社会参加，QOLの拡大，就労の機会が広がる．次に運動による筋力維持効果がある可能性があり，ADLの維持，QOLの拡大につながる．最後に姿勢の維持（前湾や側湾の予防）効果がある可能性があり，美容の維持，QOLの拡大につながる．

なお，課題については長期間，継続的に使用した時の効果測定，リスク評価を行う必要性ある．

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

平成17－19年度
厚生労働省精神・神経疾患研究委託費
筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究　論文集

2008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
筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究
主任研究者　川井　充
印　刷　所　有限会社新星社