厚 生 省 神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究

昭和57年度研究報告書

班長 祖父江 逸郎

昭和58年3月

筋ジストロ	フィー症の疫学	, 1	臨月	ドお	ょ	び治	療し	て関する研究	
昭和56•57年	E度のまとめ	班	₽	Ę	初	1父江	逸	郎	
総括報台	生	班	£	ξ	祖	1父江	逸	郎	1
各プロジェ	クトのまとめ								
プロジェクトI							ſ		
・ 筋ジストロフィー	症の疫学的研究								
A. Duchenne	型の疫学および遺伝学…	••••		•••••	•••••	•••••	•••••		4
東	京都立神経病院		椿		忠	雄			
国	療南九州病院		中	里	興	文			
国	療松江病院		笠	木	重	人			
東	京都立神経研		近	藤	喜代	大郎			
国	療長良病院		桑	原	英	明			
国	療西別府病院		三吉	野	産	治			
国	療川棚病院		森		健-	一郎			
玉]立神経センター		向	山	昌	邦			
国]立放医研		安	田	徳	_			
	プストロフィー症の疫学を	および					•••••		16
·	京女子医大小児科		福	山	幸				
東	京都立神経病院		椿		忠				
E	療宇多野病院		西	谷		裕			
<u> </u>	国療徳島大学小児科		宮	尾	益	英			
<u>=</u>	療八雲病院		篠	H		実			
国	国療西別府病院		三百	吉野	産	治			
東	京女子医大小児科		大	沢	真石	木子			

プロジェクトⅡ

機能障害の進展	展過程と臨床評価の基準化	• • • • •	• • • • • •	•••••	25
	東京女子医大小児科	福	Ш	幸	夫
	奈良医大神経内科	高	柳	哲	也
	国療徳島病院	松	家		豊
	国療西多賀病院	佐	藤		元
	愛媛大学整形外科	野	島	元	雄
	東大リハビリテーション部	上	田		敏
	国療刀根山病院	伊	藤	文	雄
	国療原病院	和	田	Œ	± [']
	国療西別府病院	三百	吉野	産	治
	国療鈴鹿病院	深	津		要
	東京女子医大小児科	大	沢	真フ	片子
ブロジェクト 臨床病態解析 DMD症心肺を	(心肺機能)	松板国	· K 尾原宫再南	宗克東新	哉 病院
	国療松江病院	長	商大釗	第三F	内科
	国立赤坂療養所	国	寮川村	朋病	完
	国療西別府病院				
プロジェクト] 臨床病態の解析		松	家島		

プロジェクト	- Ⅲ — C									
臨床病態の解	折(免疫及び自律神経機能)									
〔筋緊張性	ジストロフィー症の血清 IgG の	サブ:	クラニ	スに	ついて) …		•••••			50
	国療宇多野病院神経内科	西	谷		裕					
	国療宇多野病院臨床研究部	太	田	光	熙	森		史	よ	
	国療宇多野病院神経内科	藤	竹	純	子					
	神戸大学第3内科	ф	尾	実	信					
	国療兵庫中央病院 神経内科	高	橋	桂	_					
プロジェクト	$\square \square \square$						·			
臨床病態解析	(内分泌代謝)									
各筋ジストロ	コフィー症の内分泌異常について	ζ	•••••					•••••		57
	青森県立病院神経内科	松	永	宗	雄	小	森	こず	ŤŹ.	
	愛知医大第四内科	満	間	照	典	野	木	森	剛	
	弘前大第三内科	成	田	祥	耕	栗	原	愛一	-郎	
	奈良医大神経内科	高	柳	哲	也					
	名古屋大第一内科	陸		重	雄					
	国立療養所岩木病院	木	村		要					
	国立療養所鈴鹿病院	深	津		要					
プロジェクト	IV									
病理組織および	び剖検例の検討									
筋ジストロこ	フィー症剖検登録票の集計	· · · · · · · ·	• • • • • •		•••••	•••••				61
	国立武蔵療養所神経センター	向	山	昌	邦					
	徳島大学第一病理	桧	沢	_	夫					
	愛知医大	林		活	次					
	国立療養所徳島病院	国立	療養	断束	夏埼玉病院	Ě				
	国立療養所鈴鹿病院	国立	療養	所宇	多野病院	ž				
	国立療養所川棚病院	国立	赤坂	療養	脈					
	国立療養所下志津病院	国立	療養	所医	王病院					٠
	国立療養所原病院	国立	療養	所パ	雲病院					
	国立春養所 西多賀病院	東市	<i>†</i>	. 医子	•					

プロジェクト	V	治	· \$	豪										
Duchenne 型	関筋 ジ	ストロ	フィー』	定に対する。	カルシ	ノウム	·拮抗	抗剤の効	果(第	第二 幸	段) ·	••••••	68	}
	鹿児	島大学	第三内科	봑	井	形	昭	弘						
	国立	療養所	一西别府		三言	宇野	産	治						
	全	班	Ę			_								
各分担研	究	報告												
疫学的研究														
筋ジストロフィ	・一症	の遺伝	子に関す	ナる研究	• • • • • •	•••••	•••••			•••••	•••••	•••••	72	
	国立	療養所	一西多賀 和	苪院	佐	藤		元	中月	川原	寛	_		
					酒	井	京	子	鴻	巣		武		
					名	取	徳	彦	佐	伯	Ξ	男		
Duchenne 型筋	ジス	トロフ	ィー患者	fとその car	rie	r R	こおり	ける脳波	異常り	てつし	いて	•••••	81	
	国立	療養所	鈴鹿病	完	深	津		要	陸		重	雄		
					=	井	洋	子	小笠	空原	昭	彦		
					宮	崎	光	弘	中	藤		淳		
					野	尻	久	雄						
	名古	屋大学	第一内科		古	池	保	雄						
当院における先	天型	筋ジス	トロフィ	ィー症(福山	[型)	の服	後波像	eと脳C	T所!	見 …	•••••	•••••	··· 86	
	国立	療養所	医王病	走	松	谷		功	岡	本	Œ	樹		
					喜	多	京	子						
国立療養所筋ジ	ジスト	ロフィ	一症施記	とにおける(PK	にい	くる伢	因者検	査の理	見状と	問題	点(予	報)	
					•••••	• • • • • •	•••••	••••••	•••••	• • • • • •	•••••	•••••	88	
	東京	都神経	科学総合	合研究所	近	藤	喜代	太郎	藤	木	慶	子		
					逸	見		功						
沖縄県における					*****	• • • • • •	• • • • • •			• • • • • •	•••••	•••••	89	
				t				稔	-	原	哲			
				斗				弘		形				
重症心身障害児									売報)	••••	• • • • • •	*********	92	
				÷			克							
	国立	療養所	西多賀病	诗院	佐	藤		元						

機能障害進展	退程と臨床評価										
Duchenne 型	筋ジストロフィー症児の障害段	階の評	耳検詞	₫	•••••	•••••	•••••	••••	• • • • • • •	•••••	93
	東京大学医学部講師(病院リ	ハビリ)テ-	-ショ	ョン部)						
		上	田		敏						
厚生省筋ジス	トロフィー症研究班制定のAD	上評値	五法に	こつし	17	•••••	•••••	•••••	• • • • • •	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	97
	国立療養所原病院	和	H	Œ	士	畑	野	栄	治		
		宮	沢	輝	臣	亀	尾		等		
		三	好	和	雄	升	田	慶	三		
	広島大整形外科	安	達	長	夫						
筋ジストロフ	ィー症の筋障害度の定量的評価	に関す	する研	肝究・	•••••		•••••	•••••		····•••	102
	国立療養所西多賀病院	佐	藤		元	鴻	巣		武		
		五-	上嵐	俊	光	伊	藤	英	=		
early stage	(stage 1~2)のDMD患児の	の立ち	らあた	ぎり戸	f用時間.	と経道	圓		•••••	•••••	110
	国立療養所西別府病院	三百	吉野	産	治	足	立	尚	登	٠	
		谷	山	晶	彦	林	H		滋		
		右	田	昌	彦	折		美	弘		
筋ジストロフ	ィー症の上肢機能障害の評価に	関する	3研3	₹	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		•••••		•••••	•••••	116
	国立療養所徳島病院	松	家		豊	新	田	英	=		
		白	井	陽-	一郎	武	田	純	子		
Duchenne 型	筋ジストロフィー症の運動機能	障害治	進展i	過程 の	D分析···		•••••	•••••	••••	•••••	122
	国立療養所鈴鹿病院内科	深	津		要	印	東	利	勝		
	国立療養所鈴鹿病院児童指導	員									
		小给	空原	昭	彦	中	藤		淳		
		宮	崎	光	弘						
臨床病態の	解析										
A 心肺機能											
急性心膜炎を	合併した Duchenne 型進行性筋	ジス	۲ p ;	フィー	-症の1	例	••••	•••••	•••••	•••••	130
	国立療養所東埼玉病院	井	上		満	四	倉	Œ	之		
		石	原	伝	幸						

Duchenne	型進行性筋ジストロフィー症の	左心	機能	評価	;頸動服	派脈波	形分	析と	安静時	
ならびに亜硝	肖酸アミル負荷時の左心機能につ	いて・		•••••	•••••	•••••		•••••	•••••	••••
	国立療養所下志津病院	斉	藤	敏	郎					
	千葉大学第3内科	本	多	瑞	枝	宮	崎		彰	
		増	田	善	昭	稲	垣	義	明	
	千葉大学神経内科	桧	山	幸	孝					
	千葉市立病院内科	平	井		昭	ŕ				
Duchenne	単筋ジストロフィー症患児におけ	る左右	心機能	能の網	経年的変	と化に	つい	₹		••••
	徳島大学医学部小児科	宮	尾	益	英	佐	藤		登	
	* • ,	中	津	忠	則	植	田	秀	信	
Duchenne	連行性筋ジストロフィー症の左	室収約	宿時間	間の網	怪時的雾	化に	つい	₹	•••••	
	国立療養所東埼玉病院	井	上		満	田	村	武	司	
		石	原	伝	幸	半	谷	満っ	太郎	
		山	本	邦	彦	相	崎	徳	台郎	
進行性筋ジス	トロフィー症の Holter24時間	心管	電図 記	己録に	てよる心	い調律類	異常の	の検討	讨	• • • • •
	長崎大学医学部第三内科	橋	場	邦	武	奥		保	彦	
		宇都	都宮	俊	徳					
	国立療養所川棚病院	松	尾	宗	祐	森		健-	一郎	
		森		秀	樹					
先天型筋ジス	トロフィー症とDuchenne 型進行	亍性 角	筋ジス	ረ Ի	コフィー	症の心	心機 能	能に関	見する	
検討	•••••••••••••••••••••••••••••••••••••••	•••••	•••••	•••••	•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•••••	•••••	•••••	••••
	東京女子医大小児科	福	Щ	幸	夫	芦	田	悦	子	
		大	沢	真れ	卡子	宮	沢	裕	子	
	•	宍	倉	啓	子	鈴	木	暢	子	
		平	山	義	人		,			
	東京女子医大心臓血圧研究所生	小児科	斗							
		小	国	弘	量	門	間	和	夫	
	東京女子医大第一病理	豊	田	智	里	今	井	Ξ	喜	
胸椎および胸	郭の変形の心形態におよぼす影響	撃にて	ついて	K) :	進行性筋	ジスト		フィー	-症に	
おける検討)	•••••	• • • • • • •		•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	••••
	国立新潟療養所	喜	沢	直	ナ	林		工	뇓	

		桑	原	武	夫	山	崎	元	義	
		馬	場	広	子					
親	f潟大学医学部第一内科	矢	澤	良	光	柴	田		昭	
親	听潟大学脳研神経内科	宮	谷	信	行	宮	武		正	
Duchenne 型進行	f性筋ジストロフィー症におけ	る心	電図	☑PŒ	发異常	常の成因の	り検討	寸:朋	物部CT	
スキャンおよび2	⁰¹ Tℓ 心筋像との比較	•••••	•••••		•••••	•••••	•••••	• • • • • •		175
名	古屋大学医学部第一内科	祖父	江	逸	郎	外	畑		巌	
		林		博	史	横	田	充	弘	
		山	内		信	近	藤	照	夫	
		吉	H	麗	己	河	合	直	樹	
		圀	田	充	弘	岩	瀬	Œ	嗣	
<u> </u>	立療養所鈴鹿病院	深	津		要					
心電図及び心エコ	ー図によるジストロフィー心	る母	究	第2	報	心エコー	-図	てよる	る研究	183
<u> </u>	立療養所西多賀病院	佐	藤		元	大	波		勇	
進行性筋ジストロ	フィー症の横隔膜機能につい	いて…	•••••		••••	•••••	•••••	• • • • •		189
<u> </u>	立療養所川棚病院	松	尾	宗	祐	森		健-	一郎	
		大	井	秀	代	木	下	直	子	
		渋	谷	統	寿					
進行性筋ジストロ	フィー症(デュシェンヌ型)	にお	いける	5肺4	理	学的検討・		• • • • •		193
玉	立療養所原病院	和	田	正	士	宮	沢	輝	臣	
	•	Ξ	好	和	雄	平	木	康	彦	
		佐々	木	千恵	評	伊	関	勝	彦	
		升	田	慶	Ξ	亀	尾		等	
広	島大学第2内科	平	本	雄	彦	西	本	幸	男	
DMDの肺機能に	こついて	•••••	•••••	••••	••••	•••••	•••••	•••••	•••••	202
国	立療養所西別府病院	三吉	野	産	治	下	村	正	彦	
		坂	П	iΕ	実	大	平	貴	彦	
		谷	山	晶	彦	折	П	美	弘	
筋ジストロフィー	症患者における呼吸筋の疲労	けにこ	いて	5	一角	5電図学的	勺検記	寸—		204
自	治医科大学整形外科	御	巫	清	允	鈴	木		愉	
		大	井	淑	雄	渋	谷	光	柱	

В	運動機能										
筋;	ブストロフ	ィー症症例と運動機能 -DMI	つの角	第シ:	ソチク	グラフ	フィーー・	•••••	· · · · · · · ·	******	215
		岩手医大整形外科	阿	部	Œ	隆	猪	又	義	男	
			浅	井		継	登	米	祐	也	
			岩	崎	隆	夫					
DN	AD血清諸	酵素の変動について	•••••	•••••	•••••	•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•••••	•••••		221
		国立療養所西別府病院小児科	三言	吉野	産	治	青	柳	高	明☀	
			谷	山	晶	彦	足	立	尚	登	
			坂		īΕ	美	大	平	貴	彦	
			林	田		滋	右	田	昌	宏	
			折		美	弘	小	園	美	弘	
			()	☀微⊆	生物化	化学研	研究所)				
筋:	ジストロフ	ィー症における重心動揺と脊柱変	変形・			•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	• • • • • •	•••••	•••••	226
		国立療養所下志津病院	斉	藤	敏	郎					
		東京大学理学部人類学教室	遠	藤	萬	里	足	立	和	隆	
			小	泉	裕	子					
筋:	ジストロフ	ィー症の姿勢保持と筋電図学的原	近見 に	こつし	いて						
その	04 一起	立時の重心動揺と姿勢について-	- •	•••••	•••••	•••••	••••••	•••••	•••••	•••••	232
		国立療養所長良病院	古	田	富	久	桑	原	英	明	
PΝ	ID におけ	る末梢神経伝導速度とその経時的	勺変亻	ረ ····	•••••	• • • • • •	•••••	•••••	•••••	••••••	238
		国立療養所再春荘	安	武	敏	明	寺	本	仁	郎	
			岡	元		宏					
PΝ	IDの股関	節・その形態観察(第1報)…		•••••	•••••	••••		•••••	•••••	••••••	243
		国立療養所刀根山病院	伊	藤	文	雄	奥	田		勲	
			膳		棟	造					
進行	f性筋 ジス	トロフィー症患者における咬合肝	じ態 と	ヒロ服	空機能	色との	D関連に	関する	る累年	F的研究…	251
		国立療養所岩木病院	秋	元	義	己					
		岩手医科大学歯学部歯科矯正学	学講 区	Ē							
			石	Ш	富二	上郎	亀	谷	哲	也	
			Ξ	浦	廣	行	中	野	廣	-	
			八	木		寛	清	野	幸	男	

	大	沢	俊	明	本	田	和	雄
	湯	山	幸	寛	天	野	昌	子
	久仍	田	誠	_	鈴	木	尚	英
	谷	本		淳	新	津	真理	野
	高	橋	春	海	村	田	賢	司
	金	野	吉	晃				

C 免疫および自律神経機能											
DMDに対するインフルエンザワクチン接種と	上抗体	本産 生	生状况	兄	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	• • • • •	•••••	•••••		•••••	258
国立療養所西別府病院小児科	三百	宇野	産	治		大	平	貴	彦		
•	坂	口	正	実		林	田		滋		
	右	田	昌	宏	÷	大	迫	芳	郎		
	折	Ė	美	弘		小	園	美	昭		
九州大生医研	横	井	忠	滋							
国立療養所原病院	升	田	慶	Ξ							
Myotonic dystrophy 症における末梢血リン	パ球	のtr	iiod	othyr	oni	ne i	upt a	ke fi	į	•••••	263
奈良県立医科大学神経内科学者	室										
	高	柳	哲	也		小县	谷	Œ	明		
	本	H		仁		小县	谷	陽	子		
筋緊張性ジストロフィー症における IgG 低了	F & 4	その枝	幾序・	•••••	• • • • • •	••••	•••••	•••••		•••••	267
名古屋大学第一内科	松	岡	幸	彦		錫	村	明	生		
	平	野	明	人		山	田	英	雄		
	祖分	江江	逸	郎							
筋疾患におけるCPK結合性免疫グロブリンド	てつし	١٢.	•••••	•••••	• • • • • •	••••		• • • • • •	•••••	•••••	272
国立療養所宇多野病院	西	谷		裕		板	垣	泰	子		
	大	野		潤		池	田	寿美	美世		
筋ジストロフィー症の心電図RーR間隔につい	て・		•••••	•••••	• • • • • •	••••	•••••	•••••	•••••	•••••	276
国立療養所兵庫中央病院	高	橋	桂	-		苅	田	典	生		
	松	本	玲	子		陣	内	研	=		
	真	田	幸	昭		上	原	慎-	一郎		

D 内分	泌 代 謝								
筋萎縮性疫	ミ患における血清 estrogen の検討	ţ	•••••			•••••			28
	国立療養所南九州病院神経内	科							
		中	里	興	文	臼	杵	扶佐-	子
		出	雲	周	=				
		桶		逸	郎*				
		(現)	鹿児.	島大	学医学部	部第三	内科))	
神経・筋疾	ミ患における膵の変化	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	••••	•••••		•••••	•••••	•••••	28
	愛知医科大学付属病院中央検	査部							
		林		活	次				
	愛知医科大学	杉	浦		浩	花	之内	基	夫
Duchenne	型筋ジストロフィー症における血	清下	垂体:	ホル -	モンレイ	ベル・・・・	•••••	••••••	291
	愛知医科大学第四内科	満	間	照	典	野	木	森區	5 1
	名古屋大学第一内科	陸		重	雄				
	国立療養所鈴鹿病院	深	津		要				
	奈良医大神経内科	高	柳	哲	也	小	長谷	E B	月
進行性筋ジ	[;] ストロフィー症の糖代謝について	·	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	295
	国立療養所川棚病院	松	尾	宗	祐	森		健一良	ų,
	国立小浜病院	森		民	春				
	長崎大学第一内科	池	田	喜	彦				
筋緊張性ジ	ジストロフィー症の内分泌機能およ	び代記	射に関	見する	る研究・	• • • • • • • • •	•••••	•••••	298
	熊本大学医学部第一内科	荒	木	淑	郎	井	手	正 剣	É
		平	瀬		努	内	野	ā	式
	国立療養所再春荘	寺	本	仁	郎				
筋強直性ジ	ストロフィー症の副腎機能につい	て		•••••			•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	305
	青森県立中央病院神経内科	松	永	宗	雄				
	弘前大第三内科	小	森	و ح	řえ	栗	原	愛一良	ZĮ
		小	森	哲	夫.	成	田	祥 幇	
		武	部	和	夫				
筋肉組織に	よる甲状腺ホルモン代謝 -特に	脱ョ-	- ド原	え応っ		••••••	•••••		309
	愛知医科大学第四内科	満	間	照	典	野	木	森 岡	
		村	上		研	藤	井	勝り	Ą

ヒト Adenyla	te Kinase Isozyme の精製	見とその	D諸t	生質	-DN	M D fff/ī	đΑl	oerra	int Form	
との比較ー ・	•••••	•••••		•••••	••••••	••••••	•••••	•••••	••••••	313
	愛媛大学医学部整形外科学教	文室								
		野	島	元	雄					
	愛媛大学医学部衛生学	濱	田		稔	渡	辺		孟	
	愛媛大学医学部生化学第二	澄	田	道	博	奥	H	拓	道	
	ユタ大・医・生化学	Ste	epher	n A	. Kuby	y				
Duchenne 型節	あジストロフィー症のPlasmi:	n inhi	i bi t	ors 5	う画に~	ついて・	•••••	•••••	•••••	322
	国立療養所再春荘	安	武	敏	明	岡	元		宏	
		寺	本	仁	郎					
	熊本大学体質医学研究所	庄	村		勲	長	尾	愛	彦	
		沢	田	芳	男					
E神経生	生 理									
P MDにおける	る横隔神経伝導時間の測定	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		•••••			•••••	•••••	••••••	327
	国立療養所西多賀病院内科	佐	藤		元	名	取	徳	彦	
筋ジストロフィ	ィー症におけるShort Laten	cy S E	Pα	検討	†···· ··			•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	331
	国立療養所宮崎東病院	井	上	謙と	欠郎	年	森	啓	隆	
		北	野	正_	二郎					
	宮崎医科大学第3内科	鶴	田	和	仁	栗	原	照	幸	
福山型筋ジスト	トロフィー症における脳幹機能	もの検診	վ	•••••		• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		•••••		337
	国立療養所松江病院	中	島	敏	夫	笠	木	重	人	
	鳥取大学脳神経小児科	高	倉	広	喜					
進行性筋ジスト	トロフィー症患者の作業時にお	さける電	氢氢	上理学	学的検討	讨		•••••	······	344
	国立療養所箱根病院	村	上	慶	郎	稲	永	光	幸	
		遠	藤	て	る					
病理組織およ	び剖検例の検討	•								
各種神経筋疾患	患における筋線維のミオグロヒ	ごン染色	<u> </u>	•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	••••••	•••••	•••••		353
	徳島大学医学部第一病理学都	文室								
		桧	沢	_	夫	香	Ш	典	子	
進行性筋ジスト	・ロフィー症剖検例の検討 -	-各病型	望心脏	銭の指	写理学的	內検討-	- •	•••••		360
	国立療養所原病院	和	H	īE.	士:	升	Ħ	慶	Ξ	

		宮	沢	輝	臣	Ξ	好	和	雄	
		亀	尾		等					
Duchenne 型角	第ジストロフィー症における肋間	륈筋σ	組織	找化学	的検討	ţ 	•••••	•••••		366
	国立療養所東埼玉病院	井	上		満	石	原	傅	幸	
		吉	村	Œ	也	四	倉	正	也	
		半	谷	満	大郎	山	本	邦	彦	
筋強直性ジス	トロフィー症における心臓病変	の病理	里組紀	哉学的	内研究					
ー特に刺激伝	導系について	•••••	•••••	•••••		•••••	•••••	•••••	•••••	. 370
	国立療養所下志津病院	斉	藤	敏	郎					
	東京大学医学部付属病院分院	中央村	食査部	郛						
		村	上	俊	_					
	東京大学医学部病理学教室	藤	井	恭	_					
Myot ubul ar	myopathy の神経病理学的検	討	•••••		• • • • • • • • •	••••••	•••••	•••••	••••••	· 384
	東京女子医科大学小児科	福	山	幸	夫	宍	倉	啓	子	
		平	山	義	人	鈴	木	晹	子	
		大	沢	真わ	大子	原		倫	子	
		富	本	昌	子					
	東京女子医科大学第一病理	今	井	三	喜					
先天性筋ジス	トロフィー症の脳病理 -福山	型とに	Illri	ich 洧	有につい	いてー		• • • • •	•••••	· 393
	国立療養所八雲病院	篠	田		実	佐久	木	公	男	
		大	沼	īΕ	和	永	岡	正	人	
	北海道大学医療技術短大	中	村	仁市	忠夫					
病理組織およ	び剖検例の検討(ランタナム染	色に。	よるタ	七天型	製筋 ジス	ストロフ	7ィ-	-症生	上検筋	
におけるT 管	· の観察)······	•••••	• • • • • •	•••••	• • • • • • • • •		•••••	•••••	·····	• 402
	熊本大学医学部附属病院小児	科								
		Ξ	池	輝	久	大	谷	宜	伸	
		松	H	_	郎					
	国立神経センター、微細構造	部								
		埜	中	征	哉					
脳症状が軽微	であった非典型的福山型先天性	筋ジン	ረ 	コフィ	r 一症の	01剖核	後例・	•••••	••••••	• 407
	国立赤坂療養所	岩	下		宏	安	徳	恭	演	

馬 渡 志 郎

佐賀医大病理

古 賀 誠

国立療養所西別府病院

三吉野 産 治

治 療

電力牽引が進行性筋ジストロフィー症デュシャンス型患児の側彎および肺機能に与える影響										
について			• • • • • •	· • • • • •	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	• • • • •		•••••		414
国立療	養所原病院	和	田	Œ	士	畑	野	栄	治	
		宮	沢	輝	臣	=	好	和	雄	
		亀	尾		等	升	田	慶	三	
広大整·	形外科	安	達	長	夫					
筋ジストロフィー症患者の喀痰喀出促進を目的とした間歇的陽圧呼吸法 420										
国立療	養所西多賀病院	佐	藤		元	大	波		勇	
呼吸器感染に誘発されて急性呼吸不全を呈した Duchenne 型筋ジストロフィー症の										
1 治験例	***************************************	••••	•••••	•••••	••••••	•••••	••••	• • • • • •	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	426
国立療	養所西奈良病院	福	井		茂	渋	谷	信	治	
デュシェンヌ型筋ジス	トロフィー症の心機能低	下位	対す	-る=	エンザイ	, 7 C	2100	D抑制	引効果	430
国立療	養所川棚病院	松	尾	宗	祐	宇者	宮	俊	徳	
		森		秀	樹	小	Щ	政	史	
		森 王		秀 文			Щ	政 健-		
長崎大学	学第3内科				雄	森			一郎	
	,	王奥		文保	雄彦	森橋	揚	健-邦	一郎武	436
Myotonic Dystrophy	学第3内科 ,での myotonia 現象へ	王 奥の物		文 保 分およ	雄 彦 くび薬物的	森橋	揚	健-邦	-郎 武	436
Myotonic Dystrophy	学第3内科 ,での myotonia 現象へ	王 奥の物	n理的 野	文 保 分およ	雄 彦 び薬物的 生	森橋	揚 響····· 林	健-邦	-郎 武	436
Myotonic Dystrophy	学第3内科 ,での myotonia 現象へ	王奥の物真	が理的 野 本	文保 おお行	雄 彦 び薬物的 生 市	森橋影響	揚 禁····· 林 田	健-邦	-郎 武 美 仁	436
Myotonic Dystrophy 奈良医	学第3内科 ,での myotonia 現象へ	王奥の真柳榊	理野 本 原	文保お行真敏	雄 彦 変物的 生 市 正	森橋影中本高	揚・・・林田柳	健邦 仁 哲	-郎 武 美 仁 也	436
Myotonic Dystrophy 奈良医 骨格筋とカルシウムイ:	学第3内科 r での myotonia 現象へ 大神経内科	王奥の真柳榊ー	理野本原ジ	文保お行真敏ト	雄彦び薬物的生市正ィー	森橋影中本高の	揚 林 田 柳 療	健邦に生物の	郎武美仁也連に	ì
Myotonic Dystrophy 奈良医	学第3内科 r での myotoni a 現象へ 大神経内科 オンチャンネル拮抗剤	王奥の真柳榊-	理野本原ジ	文保お行真敏ト	雄彦び薬物的生市正フィー記	森橋影中本高の…	揚 林 田 柳 療	健邦に生物の	郎武美仁也連に	ì

症例および実験的研究

		~ C	E 04	2 1.13	異な筋組織	שלוט	~		
症例······	•••••	•••••		•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		•••••	•••••	455
名古屋大学第一内科	松	岡	幸	彦	衣	斐	達		
	古	関		寛	祖父	Д.	逸郎		
愛知医科大学第四内科	佐	藤		功					
トロフィー症に小人症、二次性徴欠損	、精神	中薄:	弱を化	半った	:一症例…	••••	•••••	•••••	460
国立療養所徳島病院	宮	内	挙	男	足	立	克 仁		
	Ξ	橋	信	次	坂	東	智 子		
	米	田	賢	治					
徳島大学医学部第 一 内科	日	下	香	苗	今	井 :	幸三		
•	Л	井	尚	臣					
nic dystrophy と甲状腺機能亢進症の	合併(した	1例·	•••••		••••			466
奈良県立医科大学神経内科学	教室								
	高	柳	哲	也	小長	谷	陽子		
	本	田		仁	小長名		正明		
	柳	本	真	市	榊』	京 往	敏 正		
を主訴とするlimit dextrinosis につ	いて		•••••	•••••	•••••	••••	•••••	•••••	470
国立療養所兵庫中央病院	高	橋	桂	_	苅日	H ,	典 生		
	松	本	玲	子	陣 月	内 4	研 二		
大阪医大第一内科	小	西	慎	吾					
トロフィー症における含硫アミノ酸代詞	射の研	开究・	• • • • • •	•••••			• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		478
国立療養所刀根山病院	谷		淳	吉					
大阪大学薬学部	岩	田	平ス	大郎	馬場	易	明道		
	山	本	登記	忠弘					
長促進因子(NGF)の筋ジストロフ	₁ – ¬	マウス	スの」	上頸神	Þ経節、脊 骨	随後	根神経症	ŵ,	
質、顎下腺及び胸腺におよぼす効果・・・・	•••••	• • • • • •	• • • • •	•••••	••••••		••••••		482
東京都立神経病院	椿		忠	雄					
東京都神経研神経生化学	栢	沼	勝	彦	堀	ļ	眞一郎		
	大	谷	幸	子					
東京都神経研解剖発生学	平	田	幸	男					
	名古屋大学第一内科 愛知医科大学第四内科 トロフィー症に小人症、二次性徴欠損。 国立療養所徳島病院 徳島大学医学部第一内科 ic dystrophyと甲状腺機能亢進症の疾病良県立医科大学神経内科学が表して、大学神経内科学が表して、大阪医大第一内科 トロフィー症における含硫アミノ酸代別国立療養所刀根山病院大変薬学部 長促進因子(NGF)の筋ジストロフィーで、関係の関係である。 東京都神経研神経生化学	名古屋大学第一内科 松 古 佐 大阪医科大学第四内科 佐 佐 精	名古屋大学第一内科 松 岡 関 要知医科大学第四内科 佐 藤 藤 神 声 宮 田 立療養所徳島病院 宮 米 日 川 けんた 奈良県立医科大学神経内科学教室 高 本 柳 田 本 柳 で 高 本 柳 で 高 本 柳 で 高 本 柳 で 高 本 か で 高 本 か で 高 本 か で 高 本 か で 高 本 か で 高 な 小 研究・ 国立療養所刀根山病院 大阪医大学する はずまり で まずまり で で で で で で で で で で で で で で で で で で で	名古屋大学第一内科 松 岡 幸 古 関 愛知医科大学第四内科 佐 藤 愛知医科大学第四内科 佐 藤 夢を 佐 原 宮 内 橋 田 下 内 橋 田 下 井 1 例・ 奈良県立医科大学神経内科学教室 高 本 柳 田 本 柳 本 東京都神経研神経生化学 栢 沼 奏 大 医 医 東京都神経研神経生化学 栢 沼 奔 を ま は お 谷 東京都神経研神経生化学 栢 沼 幸 大 医 医 東京都神経研神経生化学 栢 沼 幸 を ま は お ら	名古屋大学第一内科 松 岡 幸 彦 寛 功 方 保 藤 功 佐 藤 功 佐 藤 功 が 国立療養所徳島病院 宮 橋 田 下 井 1 例 奈良県立医科大学神経内科学教室 高 柳 田 下 井 1 例 奈良県立医科大学神経内科学教室 高 柳 田 本 本 御 本 本 慎 野 香 頃 田 下 井 1 の を主訴とするlimit dextrinosis について 本 柳 田 真 本 体 西 国立療養所 兵庫中央病院 高 本 慎 帝 正 日立療養所 刀根山病院 本 慎 平 子 大阪医大学薬学部 山 マウスの上頸 茶 長促進因子(NGF)の筋ジストロフィーマウスの上頸 で 東京都立神経病院 権 忠 彦 大 谷 幸 子 大 谷 幸 子 大 谷 幸 子 大 谷 幸 子 大 谷 幸 子 大 谷 幸 子 た は 野 下腺及び胸腺におよばす効果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	名古屋大学第一内科 松 岡 幸 彦 衣 古 関 寛 祖父: 愛知医科大学第四内科 佐 藤 功 トロフィー症に小人症、二次性後欠損、精神薄弱を伴った一症例… 国立療養所徳島病院 宮 内 挙 男 足 三 橋 信 次 坂 米 田 賢 治 信 次 坂 州 井 尚 臣 加 井 尚 臣 加 井 尚 臣 加 井 尚 臣 加 上 1 例 加 本 真 市 神 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 市 中 月 本 登志弘 長促進因子(NGF)の筋ジストロフィーマウスの上頸神経節、脊髄、顎下腺及び胸腺におよぼす効果 東京都立神経病院 春 忠 雄 東京都立神経病院 椿 忠 雄 東京都中経研神経生化学 栢 沼 勝 彦 堀 大 谷 幸 子	名古屋大学第一内科 松 岡 幸 彦 衣 斐 古 関 寛 祖父江 愛知医科大学第四内科 佐 藤 功 トロフィー症に小人症、二次性徴欠損、精神薄弱を伴った一症例 国立療養所徳島病院 宮 内 挙 男 足 立 三 橋 信 次 坂 東 米 田 賢 治 徳島大学医学部第一内科 日 下 香 苗 今 井 川 井 尚 臣 nic dystrophyと甲状腺機能亢進症の合併した1例 奈良県立医科大学神経内科学教室 高 柳 哲 也 小長谷 本 田 仁 小長谷 柳 本 真 市 榊 原 哲 立療養所兵庫中央病院 高 橋 桂 一 苅 田 松 本 玲 子 陣 内 大阪医大第一内科 小 西 慎 吾 トロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究 国立療養所刀根山病院 谷 淳 吉 大阪大学薬学部 岩 田 平太郎 馬 場 山 本 登志弘 長促進因子(NGF)の筋ジストロフィーマウスの上頸神経節、脊髄後、頸下腺及び胸腺におよばす効果 東京都立神経病院 椿 忠 雄 東京都神経研神経生化学 栢 沼 勝 彦 堀 大 谷 幸 子	名古屋大学第一内科 松 岡 幸 彦 衣 斐 達 古 関 寛 祖父江 逸 郎 愛知医科大学第四内科 佐 藤 功 トロフィー症に小人症、二次性徴欠損、精神薄弱を伴った一症例 国立療養所徳島病院 宮 内 挙 男 足 立 克 仁 三 橋 信 次 坂 東 智 子 米 田 賢 治 徳島大学医学部第一内科 日 下 香 苗 今 井 幸 三 川 井 尚 臣 和 古 臣 中 市 古 臣 中 市 古 臣 中 市 市 市 原 敏 正 正 はりますのと呼ばれていて 国立療養所兵庫中央病院 高 橋 桂 一 苅 田 典 生 松 本 玲 子 陣 内 研 二 大阪医大第一内科 小 西 慎 吾 トロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究 国立療養所入根山病院 谷 淳 吉 大阪大学薬学部 岩 田 平太郎 馬 場 明 道 山 本 登志弘 長促進因子(NGF)の筋ジストロフィーマウスの上頸神経節、脊髄後根神経菌、顎下腺及び胸腺におよぼす効果 東京都立神経病院 椿 忠 雄 東京都神経研神経生化学 栢 沼 勝 彦 堀 眞一郎 大 谷 幸 子	古 関 寛 祖父江 逸 郎 要知医科大学第四内科 佐 藤 功 トロフィー症に小人症、二次性徴欠損、精神薄弱を伴った一症例・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

一種のフット	凶田米肋牙 和尼	収長囚丁の相談4	9 J. C	アモリ	ク性も	ζ				•••••	490
	青森県立中央	病院神経内科	松	永	宗	雄					
	弘前大学医学	常生化学第二講座	至								
			畑	山	-	郎	佐	藤	清	美	
筋ジストロフ	ィーチキンの脑	筋における成因の	の研究	芒 -	- 遺伝	云子操作	法の原	む用に	てよる	3	
異常遺伝子解析	折の試みー …		•••••	•••••	•••••			•••••	•••••	,	495
	愛媛大学医学	部整形外科教室	野	島	元	雄					
	愛媛大学医学	部内科第1	塩	坂	孝	彦	奥	Ħ	拓	道	
	同	生化学第2	澄	田	道	博					
	同	衛生学	濱	田		稔					
ラット除神経剤	筋における A M	IP deaminase ガ	舌性の	の経	寺的多	変化につ	いて・		•••••	······································	501
	愛媛大学医学	部整形外科	野	島	元	雄					
	同	小児科	長	尾	秀	夫	貴	田	嘉		
			松	田		博					
経 過			• • • • • •			•••••	•••••	• • • • • •			507
研究組織—1	雪表			. .							508

昭和56・57年度 2年間のまとめ

筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究 (昭和56・57年度のまとめ)

班 長 祖父江 逸 郎

本研究班は昭和53年より同55年まで継続研究を行った「筋ジストロフィー症の臨床病態および 疫学的研究」に引き続き昭和56年から発足したもので、本症の遺伝疫学、病態の面から原因を追求すると共に、新しい治療法を開発しようとするものである。本研究班ではこのような目標を達成するためにいくつかのプロジェクトを掲げ、各プロジェクトチームを編成し研究を進め、これまでに以下のようないくつかの成果をあげている。

I 遺伝疫学

- A Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD)
 - 1) 1600 例の入所患者中約10%は死亡。発症は平均3才、女性例は1.4%、診断は平均6才で確診、入所患者は2~25才に分布、9才に最頻値、入所時障害で独歩は50.6%。
 - 2 多発地域はない。有病率人口10万対 4.99 、患者数 2,430 ±17と推定、最近減少傾向。
 - 3 95%は伴性劣性、その%は母の卵細胞突然変異による孤発例、%は祖先からの変異遺伝子による。
 - 4 CPKによる保因者検査率は父16%、母38%、兄弟2.7%、姉妹3.2%、患者の母の57.1%でCPK値異常。
 - 5 双生児例で一致性例は10男子、不一致性例は1男子
 - 6 積極的に遺伝性を指摘する医師は65%,遺伝相談の充実、家族登録、CPKによる新生児スクリーニングの実施などの問題あり
- B 先天性進行性筋ジストロフィー (CMD)
 - 1) 近親婚頻度は一般の約10倍、累代発症はない
 - 2 班員所属施設附近に集積傾向、入所筋ジス中約5%はCMD
 - 3 分娩時仮死は 13.6 %、母体の妊振中感冒罹患は 18.6 %
 - 4 分離比 18.57 ± 4.64

Ⅱ 機能障害の進展過程と臨床評価の基準化

1) D型 475 例中25才以上20例、30才以上4例

- 2 運動機能発展歴はLG型で歩行開始の遅延を示すものあり、D型では定座、四つ這いがおくれる例もある。歩行開始一才未満は極めて少い。
- 3 知能発達遅滞群で歩行不能におち入る年令が早い。
- 4 仮性肥大はLG型では各ステージで0~30%
- り 歩行不能期以後障害がすすむとやせが増加する。
- 6 関節拘縮は足一股一膝一手首、肘一首の順でおこる。

Ⅲ 臨床病態解析

A 心肺機能

- 1) DMDでは経年的に心機能低下がみられたが、CMD(福山型)では明らかでない。 各障害段階の患者にも適応しうる心機能検査が検討された。(亜硝酸アミル負荷、日中および 夜間睡眠中の心拍数計測など)、DMDのP波異常は胸郭異常による。
- 2 横隔膜筋のジストロフィー変化がみられる。気道過敏性、気道反応性は低下している。肺 気量分画の分析から吸気筋力低下が先行する。換気量は低下し、障害の進行度、ADLの低下 と平行する。脊椎変形はこれを助長する。血液ガス面では障害は PaCO2 の変動に要約される。
- 3 DMDの換気機能障害での換気量の低下は肺活量を1回換気量とする換気を行い、更に呼吸数の増加により分時換気量を維持し、心拍出量は stroke index(SI)の低下を心拍数の増加により心係数CIを維持し、心肺機能不全を代償しようとする働きがみられる。

B 運動機能

- DMDの重心動揺の分析で、動揺軌跡分布は小さくなり、速度特性では速度が遅くなる。 病勢の進展に伴い、速度的に速い動きの成分が増加する。
- 2 末梢神経伝導速度は低下する。これは二次的変化と考えられる。
- 3 股関節変形がみられるが、脊柱、骨盤、変形、体重負荷などと関連する。
- 4 骨成熟の進行が早い。経過と共に開咬の悪化傾向がみられる。経過により徐々に歯列の拡 大がみられる。
- 5 上肢機能について9段階法を試作、動作分析との関連を追求し、実用的な分類法に改良する。
- 6 側彎および肺機能低下をできるだけ遅くするためには脊柱を可及的前彎位あるいは垂直位 すなわち伸展位に維持することが重要である。

C 免疫および自律神経機能

- 助 免疫および自律神経機能についての従来の文献を検索し所見をまとめた。
- 2 筋緊張性ジストロフィーでは、IgGが有意に低下している。これは経過年数と密に関連し

ている。IgGのturnover は亢進している。IgG総量の低下の大きな因子はIgG サブクラスの減少である。髄液中のIgGは高値である。

- 3 CMDではインフルエンザ熊本株に対する抗体産生能が低下している。
- 4 DMDでは心臓の洞調律および脈管系に対する交感神経系の反応は保たれている。

D 内分泌、代謝

- 1) DMDの一部症例(10%前後)では下垂体ホルモンレベル(PRL、FSH、LH、GH など)に異常値がみられる。
- 2 T4の脱ョードを中心とした甲状腺ホルモン代謝異常がみられる。
- 3 筋緊張性ジストロフィーでは副腎機能に大きな異常はない。

IV 病理組織および剖検例の検討

- 1) DMD 124、CMD11が剖検登録されている。これらの症例を対象に種々の項目についての集計解析が行われた。死因は呼吸障害が最も多く、次いで心障害、心肺機能不全、消化器障害、脳出血などである。心筋病変は95.5%にみられている。L-G型でDMDとほぼ同様な心筋障害をみている。DMD全例に横隔膜、肋間筋に病変をみている。
- 2 剖検率は各施設での神経筋疾患死亡106例中53例である。
- 3 生検筋についても各病型による特異所見が検討されている。

V 治療

1) 重力牽引の効果、呼吸不全に対するIPPBの応用、動脈血ガス分析による呼吸管理の重要性、myotoniaに対するCa 剤、ダントリウムの使用などが検討され、またDMDに対するCa 拮抗剤の長期投与による効果が検討されたが、無効との印象はない。Ca 拮抗剤は心不全があるときは絶体禁忌である。

以上のプロジェクト研究のほか、まれな症例や特殊症例がいくつか検討され、また筋ジスマウス、チキンを対象として代謝の検討、NGFの効果、遺伝子操作法による病変の検討などが行われ、それぞれの知見が得られている。

今後の研究課題

- I 遺伝相談の充実のための基礎的資料収集および基本的研究、DMDを生じうる家族登録、CPKによる新生児スクリーニングとの連携、CMDの実態把握
- II DMD自然経過のまとめ、障害段階の再検討

- Ⅲ A 心肺機能障害の臨床病理対比、各病型別比較、経過と心肺機能障害のまとめ
 - B 筋の弱化、拘縮、変形の進展様相、結合繊変化の追究、運動機能障害と生化学的変化の 対比、ADLとの対比。
 - C DMDの一次性、二次性免疫障害の存在の確認、実験モデルにおける自律神経機能の検 討、胸腺異常の意義
 - D DMDにおける下垂体モルモンと末梢ホルモンの相互関係、異常ホルモン値を示す症例 の背景因子、各病型別ホルモン分泌代謝の差異、ホルモン受容体の検索、病状進展とホ ルモンの関与、ホルモン剤の治療への応用の可能性。
- IV 剖検登録の継続、剖検例の検討、新しいテクニック(免疫組織学、電顕コントラスト、蛍光 観察など)による筋病変の検討、各病型の心筋変性の実態把握
- V Ca 拮抗剤などの検討、ベスタチンなど新しい薬剤の評価 臨床評価法の検討。

総 括 報告

プロジェクト (Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ, V) のまとめ

総 括 報 告

班 長 名古屋大学医学部 祖父江 逸 郎

本研究班では、昨年度に引き続き「筋ジストロフィー症の成因、病態を解明し、治療を開発する」という目的に向って研究を進めている。したがって班員各自の分担研究のほか9つのプロジェクトを設定しそれぞれ各班員協力の下に強力に研究を推進し、見るべき成果をあげている。

今年度の班会議は昭和57年12月2、3日の両日にわたり開かれ、多数のすぐれた研究成果が発表された。すなわち、疫学7、機能障害進展過程と臨床評価7、臨床病態の解析のうち心肺機能12、運動機能8、免疫・自律神経5、内分泌・代謝11、神経生理4、病理組織および剖検例の検討9、治療7、症例および実験的研究9の計79演題であった。各プロジェクトの成果についてはプロジェクトリーダーによって詳しく報告されているので、ことでは上記した各分野についての研究概要を以下に記することにする。

I 疫学

DMD患者の染色体分析が行われ健康人との差異が指摘され、さらに高精度の分析の必要性が強調された。保因者の脳波異常、CPK測定の問題点がとりあげられたが、これらのことはDMDの疫学としては重要な課題であり、さらに発展することを期待している。重症心身障害児収容施設での筋ジス中約5%は先天型であるとされ、また沖縄県での筋萎縮性疾患の疫学調査で筋緊張性ジストロフィー症、K-W症などの頻度が高く、肢帯型が少ないという興味ある結果が得られた。沖縄県での筋萎縮性疾患には特徴があり、その分布、移動、定着性などについての調査の必要性が論議された。

疫学のプロジェクト研究として、収集された 625 例の家系資料の分析、遺伝対策を進める上での患者側、医師側からの基礎的資料の整理、外国における実情調査などがとりあげられ、かなりの成果がまとめられた。

今後遺伝相談を進めていくための具体的事項が検討された。先天性筋ジストロフィー症についての疫学的分析が行われ、遺伝についてもいくつかの解析がなされた。

Ⅱ 機能障害進展過程と臨床評価

DMDの障害段階についての検討で従来の8段階法について Ia、Ib、IIa、IIb、IIcに細分することが提案された。また上肢機能の9段階評価が検討された。ADLの25項目についての経

年的観察による問題点が指摘された。筋障害程度の表現についての新しい方法が提示された。 D M D の運動機能障害の進展過程は正常児の運動発達過程と正反対の方向をたどることが示された。 プロジェクト研究では各施設から集められた 434 例について機能障害の進展過程で極めて詳細 に分析され有用な結果が得られた。

Ⅲ 臨床病態の解析

Ⅱ-A 心肺機能

DMDの心機能については、これまでも詳細に検討されてきたが、今年は経過に伴う左心機能について多くの指標による分析がなされ、年令変化にくらべより障害が進行することが確められた。24時間観察では洞性頻脈を呈する例が多くみられた。CMDでは経年変化は少ない。

また、胸部変形が血行動態に影響し、心電図異常の要因にもなっていることが示された。 DM Dの肺機能に関しても各指標別に詳細に検討され機能の低下が指摘された。 プロジェクト研究では DM Dでの心肺機能障害での O 2 輸 送量が種々の立場から追究された。 DM Dでは心肺機能不全を代償しようとする様々の働きがみられることが示された。

Ⅲ-B 運動機能

筋電図、末梢神経伝導速度による分析、重心動揺測定、立位保持能力の検討、血清諸酵素の変動についての観察、 99 Tc による筋内集積性による解析などによりこれまでみられなかった新しい知見がつけ加えられた。また股関節変形、咬合変形について詳細な追究がなされ、これらを来たす諸因子に関する考察が行われた。プロジェクト研究として DMDの運動機能について施設からの多数症例を対象として筋の弱化、拘縮、変形、上肢機能などが総合的に検討され、多くの事実が整理された。

Ⅱ-C 免疫・自律神経

DMDで種々のインフルエンザ株ワクチンの接種による抗体価上昇が詳細に検討された。重篤な副作用はみられなかった。筋緊張性ジストロフィー症の血清 IgG 低下について種々の立場からの解析がなされた。プロジェクト研究では筋緊張性ジストロフィー症の血清 r グロブリン動態の追究がとりあげられ、IgG1 が低下するが IgG2 が代償的に増加しないことが確かめられた。自律神経では DMDで心電図 R-R 間隔が検討され、心臓の制調律および脈管系に対する交感神経系反応は保たれているとされた。

Ⅱ-D 内分泌・代謝

PMDで血清estrogenの上昇、DMDでの各種下垂体ホルモンレベルのうちPRL、LH、FSH、GH などでやや上昇がみられ、また糖代謝異常がみられた。PMDの膵では腺房中心細胞の増生が高頻度にみられた。筋緊張性ジストロフィー症(MD)でCSFのIgGの増加、第3

脳室の拡大、間脳下垂体機能の予備能低下、下垂体副腎間の調節機構の異常性などが指摘された。また筋肉での脱ョード反応を中心とした甲状腺ホルモン代謝が検討された。a denylate kinase アイソザイム、plasmin inhibitor 分画なども追究された。プロジェクト研究では筋緊張性 ジストロフィー症の arginine に対するG H 反応(低下)、睡眠パターン(sleep apnea など)、 視床下部機能(低下)、TR H に対するT S H 反応(低下)、尿中テストステロン低下などが示された。

Ⅲ-E 神経生理

PMDにおける脳幹機能が short latency SEPなどで検討された。PMDの横隔膜神経伝導速度は軽度遅延していた。これは呼吸機能を表現する一指標である可能性が指摘された。PMDでの作業時の表面筋電図による解析がなされた。

IV 病理組織および剖検例の検討

筋線維でのミオグロビン染色が検討され、肋間筋、横隔膜筋でセントラル・コア変化を認めた。 PMDおよびMDでの心病変についての比較検討がなされた。 FCMDの脳病変が検討され、 また、FCMDとUllrich病の比較がなされた。プロジェクト研究では剖検登録されたPMD124例, FCMD11例について、種々の項目別に詳細な要因分折が行われた。

V治療

PMDについて重力牽引が試行され、肺活量の増加がみられた。喀痰かく出の目的でIPPB療法が行われた。心機能低下についてコエンザイムQ10が試みられ、心筋変性の進行を抑制する可能性が指摘された。PMDの急性呼吸不全には感染症、心不全の治療のほか、頻回に動脈血ガス分析によりO2吸入量を調節し、IPPBを使用することがよいとされた。MDに対するダントリウム内服の有効性が指摘された。プロジェクト研究としてCa⁺⁺ 拮抗剤による治療がとりあげられ全く無効ではないとされ、また心障害には慎重に使用すべきことが強調された。

VI 症例、実験的研究

Ring fiber myopathy、小人症・二次性徴欠損・精神薄弱を伴ったPMD、甲状腺機能亢進を合併したMD、筋脱力を主訴としたlimit dextrinosis など興味ある症例が提示された。筋ジスマウスでの含硫アミノ酸代謝、NGFの低下などがみられ、筋ジスチキンでの遺伝子操作による病変が検討された。ラット脳から二種の筋芽細胞の増殖・分化促進物質が精製された。

プロジェクト I 筋ジストロフィー症の疫学的研究

A. Duchenne 型の疫学および遺伝学

東京都立神経病院 椿 忠 雄 国療南九州病院 中里 興 文 国療松江病院 笠 木 重人 東京都立神経研 近藤 喜代太郎 国療長良病院 桑原 英 明 国療西別府病院 三吉野 産 治 森 国療川棚病院 健一郎 国立神経センター 向 山 昌 邦 国立放医研 安田 徳 一

当プロジェクトの課題は Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の実態、疫学、遺伝機構などを知り、国療筋ジス施設で役立てることである。これまで予備調査施設を中心に検討をすすめ昨年度から全施設の家系資料の収集を開始した。

本年度は提供された資料の分析をすすめるとともに、わが国の現状でどのような予防対策が可能かを検討した。

I 家系資料の分析

55年度成果報告書P3-4にのべた手順で各施設から過去10年分のDMD患者(その後の生死に関係なく、45年1月1日現在、入所中だった患者およびそれ以降の入所患者を合せたもの)について、記載の手引きに従って、個人票(青票)を製作して頂いた。現在までに予備調査に参加した7施設をふくむ14施設から、計625票が送付された。記載内容はコード化され、電算機に入力され、2施設以上に入所した患者4名を除いて集計した。本年度は、遺伝の問題以外の諸項目の単純集計までを行った。表1~25はその結果である。

男子は612、女子は9で、出生は昭和23~50年にわたる(表1)。このうち、女子例は川棚病院が詳しく分析する予定であり、表2以下は男子のみを対象とする。本籍、現住所、出生県を表2に示す。この資料は地域変動の検討に重要であるが、調査未了の現在、考察は避ける。表3~8は入所までの諸相を示す。入所時の障害程度は、不明を除いて、屋外独歩31.3%、屋内独歩19.3%、伝い歩き9.1%、歩行不能32.5%、寝返不能7.8%である(表9)。入所時の就学状況は、不明と学令未満を除いて、普通校47.3%、特殊校(級)34.1%、その他5.8%、未就

表 1 性別出生年別患者数

出生	生年	男	女	ã†
B	召23	1 3 4 3 11 8 14		. 3
1	24	3		. 3 ;
	25	4		4
	26	3		3
	27	11		11 8
	28	8		8
	24 25 26 27 28 29 30 31 32	14		14
1	30	10 14	1 1 1	11 15
	31	14	!	15
	32	18	1	19
	33	23		23
	34	26	1 1	27
	35	27	1 1	28
	36 37 38 39	29		29 32 39
1	3/	32		32
	38	39		39
	39	46		46
	40	45	1 1	46
	41	45 38	1	46
	42	აგ ენ		38
	43	35		35
	44	38		38
	45	34		34 18
	40	17	1 1	20
	46 47 48	1.6	1	14
	40	10		10
	50	19 14 10 7		10 7
	51	'		
	49 50 51 52			
	53			
	54	}		
不	明	2		2
ā	t	612	9	621

表 2 本籍、現住所、出生地 - 県(男子)

県 名	本 籍	現住所	出生地
01北海道	117	133	100
02青 蒋		100	i
03岩 手			i
04宮 城	2	1	
05秋 田	2	_	1 2
06山 形			1 -
07福 島	3	1	2
08茨 城	3 15	14	2 7
09栃 木	4	l ī	
10群 馬	1		}
11埼 玉	3 22	6	1
12千 葉	22	38	23
13東 京	15	17	14
14神奈川	37	8	3
15新 潟	37	35	19
16富 山		13	
17石 川	21	19	l
18福 井		15	4
19山 梨		5	4 7
20長 野	11	9 31	
21岐 阜		31	30
22静 岡	12	12	10
23愛 知	6	12 3 5	3
24三 重) 3	}
25滋 質 26京 都	1 3	,	,
26京 都 27大 阪	7	3 5	2
28兵 摩	i	,	1 1
29奈 良	14	18	
30和歌山	1 2	10	ì
31鳥 取		9	8
32島 根	19	9 18	16
33岡 山	1		Ì
34広 島	1 3 7	2 8	ļ
35山 口	7	8	2
36徳 島	1		
37香 川	1 _	_	
38愛 媛	5	2	ļ
39髙 知		10	
40福 岡 41佐 賀	21	40	4
	12 32	12 32	12
42長 崎 43歳 本	34	2	9 12 2 2 14 5
44大 分	15	20	2
45宮 崎	20	18	14
46鹿児島	44	42	5
47沖 縄	10	10	
48外 国			1
āt	576	607	310
不 明	36	5	302

患児の異常に最初に気付いた人 * (男子)

筋ジスの診断を告げられた病院 *(男子)

	患者数	%
父 母	211	83.1
祖父母	7	2.8
おじ おば		
兄 弟		
その他家族	23	9.1
教 師	7	2.8
その他	6	2.4
āt	254	100.2
不 明	9	

祖父母以下は上欄の人がきづかないとき、下欄の人がきづいた場合を記載する。 同時にきづいたときは上欄の人がきづいたことにする。

	患者数	%
大学 病院	107	42.8
国公立病院	91	36.4
その他病院	27	10.8
医院	10	4.0
集団検診	5	2.0
その他	10	4.0
āt	250	100.0
不 明	13	

ジュシャンヌ型と特定されてなく てもよい

表 5

入所時の保護者 (男子)

入所時年齢	父	母	祖父母	その他	ät	不 明
~ 4	10				10	
5~ 9	277	18	2	5	302	4
10~14	216	21	1	3	241	4
15~19	29	4	1	1	35	1
20~24	6	1			7	
25~	1	1			2	
計	539	45	4	9	597	9
不 明	5	1			6	

学12.8%である(表10)。入所中に53 例に特別な問題が生じたが、詳細は省く(表11)。種々の観点からの年令分布を表12に示す。表13は、調査票記載時の患者の状況であるが、転帰の判明した586中、83(14.2%)は死亡している。表14~22は臨床的事項であるが、考察は省く。表23~25は死亡例に関する事項である。なお、星印のついた表3、4、7~11は予備調査のみで調べられたので、患者の合計は258となる。

今後、項目を選んでより複雑な集計を行い、実態(長良)、遺伝機構(南九州)、女子発症(川棚)、保因者(都神経研)、集団遺伝学(松江)、双生児例(西別府)などの分担課題を進める予定である。

II 遺伝対策の可能性と問題点 我国ではDMDの療育面の対策 の充実に対し、遺伝面ではきわめ て不充分であり、両者が平行する 諸先選国と異なっている。その主 な理由は「遺伝」に対して情緒的 に反応する国民性と、医療側の対 応が充分でない点にあると思われ るが、近年、患家、医師ともこれ らの点での情勢が変りつつある。 我国のDMD対策は国療筋ジス施 設に集中しているので、最小限の 努力で、実情に合った最大限の遺 伝対策が導入できる。

表 6 今回の入所 (男子)

入所時		今回は筋ジス施設への								
年 齢	初回入所	そうでない	ā†	不 明						
~ 4	8		8	2						
5 ~ 9	198	25	223	83						
10~14	144	44	188	56						
15~19	11	19	30	7						
20~24		3	3	4						
25~		2	2							
ž†	361	93	454	152						
不 明	5	1	6							

表7 入所を考えた人 * (男子)

1 =0=4	入声	所を 考	えたり	<u> </u>	
入所時 年 齢	本 人	家 族	その他	計	不 明
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25	1 3 3 1 11 3 1 1 2 1 1 2 1 2 2	2 1 3 20 28 28 31 20 19 15 11 6 3 2	1 2 2 1 3 2	2 1 3 21 30 29 36 24 23 26 16 7 4 5 1 2 2	1 2 3 1 4 1 3 2 1
ā†	35	191	12	238	20
不 明		5		5	

表8 入所の動機 *(男子)

1 500		入所	の動物	9.	
入所時 年 齢	通学困難	看護困難	その他	計	不 明
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25	1 8 16 23 25 16 14 19 9 4 2 1	1 2 1 1 3 1 1 2 1 1 2 1 2 1 2	1 2 2 12 15 7 12 7 9 8 1 2 3 1 1 1	2 5 21 32 30 37 24 29 18 7 5 5 1 2 2 1 1 2 1 2	3
3 †	139	22	93	254	4
不 明	1	1	2	4	1

表 9 入所時の障害程度 * (男子)

入所時			人 所 時	の障害	客程 度		
年齢	屋外独步	屋内独步	伝い歩き	步行不能	寝返不能	āt	不 明
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25	1 2 2 16 18 11 5 7 7 4	1 2 2 9 9 12 3 2 5 2	23433142	1 4 14 9 13 11 11 5 4 4	1 2 5 1 1 2 2 1 1 1	2 2 5 21 30 28 37 24 23 29 16 6 4 5 2 1 1	3 2 3 1 2 1 1
āt	76	47	22	79	19	243	15
不 明		1		2		3	2

1 = 7 ***	-	7	、 所 時	の就当	学 状 况		
入所時 年 齢	普通校	特殊校級	その他	未就学	学齢未満	at .	不 明
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25	3 17 21 20 14 13 11 5 2	385127649513112	1 3 2 1 1 1 1 2	2 3 2 5 2 2 4 2 2 1 1 2	2 2 4 13 4	2 5 21 32 28 37 23 24 29 18 7 5 5 1 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 2 1 2 1 2 1 2	1 2 3 1
ā†	107	77	13	29	25	251	7
不 明	2			2	1	5	

表11 入所時に生じた特 別な問題 *(男子)

疾患から直接おきる困難ではなく、就学、病棟生活への適応、病院と家族との問題など、患者でとの特別な問題

1 = 7 + +	入所中(- 生じた特別	が問題	
入所時 年 齢	特にない	あ る	ät	不明
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25	1 2 12 22 18 28 17 18 23 11 6 3 4 1 2 2 1	266977534121	1 4 18 28 27 35 24 23 26 15 7 5 5 1 2 2 1 1 2 2 2	1213535 133
計	177	53	230	28
不明	2	2	4	1

表12 異常に気付かれた年令、診断を告げられた年令、入所時年令、 最終接触時年令(男子)

年 齢	異常に気付 かれた*	診断を告げられた*	入 所	発病年齢	最終接触
~ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 22 23 24 25 26 27 28 29 30	16 57 76 39 30 24 3 10 1	1 6 24 26 37 53 32 26 24 8 6 4 1	1 4 5 17 43 81 72 93 72 61 50 44 18 13 10 4 5 4 1 2 1 2	33 130 161 91 73 49 7 13 7 2 1 1	2 3 8 12 20 27 30 40 41 45 41 44 47 35 22 30 23 21 15 8 8 9 3 6 2 3 1
3 †	257	252	606	571	548
不明	6	11	6	41	64

表13 記載時の受診状況(男子)

入所時	記載時の受診状況									
年 齢	入所中	退所在宅	転 医	死 亡	a t	不 明				
~ 4	7	1		·	8	2				
. 5~ 9	245	17	12	23	297	9				
10~14	179	11	7	40	237	8				
15~19	14	2	2	17	35	1				
20~24	5			2	7					
25~	1			1	2					
計	451	31	21	83	586	20				
不明	4				4	2				

表14

妊娠、出産(男子)

_			
		患者数	%
Œ	常	507	86.1
異	常	82	13.9
3	t .	589	100.0
不	明	23	

表15 初発症状(男子)

	患者数	%
腰帯筋力低下による異常	492	86.6
その他	76	13.4
3 †	568	100.0
不 明	44	

表16

診 断 (男子)

	患者数	%
当チームの診断と合致する	469	91.4
完全には合わない	44	8.6
at .	513	100.0
不明	99	

表18

症 状(男子)

	有	無	ät	不 明
神腹筋肥大	487	93	580	32
知能低下	155	411	566	46
脊柱彎曲	437	154	591	21
膝関節拘縮	450	143	593	19
足関節拘縮	530	68	598	14

表17

発症、登攀性起立、起立不能 年令(男子)

. ,.	(),,,				
年齢	発 症	登攀性 起 立	起立不能		
~1	34	2	1		
2	132	47			
3	163	48			
4	91	64	1		
5	73	53	4		
6	49	73	10		
7	8	36	31		
8	13	30	57		
9	7	25	78		
10	1	7	71		
11	1	. 3	61		
12		2	46		
13			22		
14	. 1	3	6		
15			4		
16			2		
17					
18					
19			2		
20~					
āt	573	393	396		
不明	39	219	216		

表19 処女歩行と発症年令(男子)

			*	1. 女	步	ŧτ	(月)							
発症 年齢	~10	11~12	13~15	16~18	19~21	22~24	25~27	28~30	31~33	34~36	37~39	40~	Z†	不明
~1		5	5	6	6	5						3	30	4
2	1	11	29	46	11	16	5	4	1	1		1	126	6
3	1	10	58	49	21	10	1	2	1	7			160	3
4		9	25	32	11	7	1	1		2		2	90	1
5	1	8	25	19	5	5	1	2		3		, i	69	4
6	1	5	15	16	1	3				2		3	46	3
7	1	1	5			1							8	
8		2	6	1	1	3							13	
9		1	3	1						2			7	
10			1										1	
11										1			1	
12														
13														
14		1											1	
15~														
2†	5	53	172	170	56	50	8	9	2	18		9	552	21
不明	2	1	10	5	8	3				2		1	32	7

表20 最終接触年令における障害程度 (男子)

Eltera		В	事	程度	(男 -	7)	
般年龄 服年龄	屋外独步	屋内独歩	伝い歩き	步行不能	寝返不能	#†	不 明
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	3 3 8 9 8 10 8 6 6	25 55 14 22 2	1 2 3 1 2 1	1 5 9 15 23 17 24 18 17 16 12 3 7 2 4 1 1	1 3 4 10 16 17 24 28 21 16 20 20 15 14 7 6 10 3 6 11 3	3 8 12 20 24 29 40 36 44 33 19 27 22 19 15 8 7 10 3 6 2 3	3 1 1 4 1 4 3 3 2 2 3 3 1 2 2
ā†	61	22	10	177	246	516	32
不明	2		1	6	17	26	38

表21

筋 生 検(男子)

	入所時		記載時		記載時(全)	
	患者数	%	患者数	%	患者数	%
有	18	8.0	78	30.8	278	47.4
無	206	92.0	175	69.2	309	52.6
āt	224	100.0	253	100.0	587	100.0
不 明	39		10		25	

表22

検査の状況 (男子)

検査項目	調べない	正 常	異常	計	不 明
ECG	11	194	341	546	66
EEG	309	180	57	546	66
染色体	590	1		591	21
頭部CT	584	12	3	599	13

表23

調査時における生死(男子)

	患者数	%		
有	53	60.9		
無	34	39.1		
3 †	87	100.0		
不明	1			

表25

剖

検 (男子)

		患者数	%
生	存	499	85.0
死	Ċ	. 88	15.0
ā†		587	100.0
不	明	25	

表24

死亡年令 (男子)

死亡中节(另1)				
死亡年齢	患者数	%		
112345678901234567890 112345678901234567890 12322222222333333333333333333333333333	1 2 4 14 7 9 12 4 11 7 2 1 3 3 5	1.2 2.4 4.7 16.5 8.2 10.6 14.1 4.7 12.9 8.2 2.4 1.2 3.5 5.9	\begin{cases} 8.2 \\ 54.1 \\ 28.2 \\ 9.4 \end{cases}	
計	85	100.0		
不明	3			

1. とり得る対策

つぎは実情に配慮しないで、遺伝機構から理論的に考えて、とり得る最大限の対策を、単に列 挙したものである。

- 1) 患者の悉皆的検出と継続的な家系単位の登録(ハイリスク登録)
- 2 女性近親者の悉皆的保因者検査
- 3) 遺伝相談
- 4 集団スクリーニングによる超早期診断、つぎの妊娠への早期対策
- り 集団スクリーニングによる保因者の超早期検出と前向的遺伝相談

このうち、11は遺伝病の総合対策の前提であり、将来、病者を生ずる可能性のある家族(ハイリスク家族)の地域的登録を継続して行なうものである。例として、英国スコットランドでは、DMDをふくむ全遺伝病の登録システム(RAPID: Register for the Prevention and Ascertainment of Inherited Diseases)があり、域内で診断された遺伝病の患者(発端者)がその近親とともに登録され、発病の可能性のある近親に接触し、必要な対策があらかじめとられている。

2はDMD児の母と母方女性が対象であるが、とくに重要なのは患児の姉妹である。3で問題になるのは、個々のケースでの診断、遺伝機構(単劣性か、新しい伴性突然変異か、保因者を経た伴性遺伝か)、近親者、とくに母のつぎの出産における発病確率などで、その結果、出産手控え、中絶、とくに男子胎児の選択的中絶などの対策がとられ、また発病確率がきわめて小さい場合、患家を安心させることができる(近藤 1980 、1982)。

これらの3項目は、患家の希望と医療側の意志があれば、現在の我国の筋ジス対策のなかでも 技術的には実行可能であるが、4、5は昭和52年秋から厚生省が行っている「先天代謝異常症ス クリーニング事業」とも関連した将来の課題である。

2. 我国の実情と可能な対策

まず、外国の実情であるが、DMDの診療は、特定施設へ集中する傾向を増し、神経医、リハ医、遺伝医が関与する総合対策がとられている。症例登録は北欧国、英国北部のスコットランドドイツ、ブラジル、西オーストラリアなどが行っている。母、姉妹の保因者検査、遺伝相談は多くの国で100%近く行われ、西オーストラリアでは、検出された保因者のほぼ全部が男子中絶を希望し、発生率は%に減じ、新患は新移民、新突然変異例のみとなった。(Kakulas と Hurse、1977)

近年の動向はCPKの超微量測定法による新生児の集団スクリーニングで、英国北部、フランスの一部、ドイツ全土で行われ、病前診断によって早期治療と患家の精神的準備、前向的遺伝相談、家系登録とのリンゲージなどが行われている。保因者の集団スクリーニングは各地とも検討段階にある。

我国では患者の療育は外国と比べても充実しているが、遺伝面の対策が遅れている。しかしそれには我国の国情がふかく係わっているので、外国での対策をそのまま導入するのではなく、我国の患家側、医療側が受けいれられる対策を、暗中模索してゆくべきである。この点で当面、必要なことは:

- 1) 患家の希望、意見の把握
- 3) 当班でなし得ることの検討、実施

などであるが、11については、当然、大きな変動があることが予想され、しかもそれに応じて個別に対応すべき問題でもあるので、プロジェクトIAでは画一的調査を見合せ、数量的には把握していない。しかし我々の経験では、科学的態度に同情をこめて説明すれば理解が得られ、遺伝をふくめ、DMDに関する知識を求める真剣な態度に接する場合が多く、何も知らないことへの不安を聞くことも少くない。

一方、2 について、当グループは国療施設医師46名の意見をアンケート調査し、昨年度報告書P2~10で報告した。48%が遺伝相談を経験し、20%が男子胎児中絶について患家から相談をうけた。国療施設の遺伝対策の充実を望む医師は74%で、その内容(複数回答可)は、母の保因者検査の徹底24名、姉妹の保因者検査の徹底23、遺伝相談の徹底28、男子胎児中絶の助言、婦人科との連絡体制など12、勉強会、講習会など8、担当医用パンフ13、患家用パンフ11、その他2であった。

遺伝相談の導入は、本来、各施設の独自の問題であるので、当グループとしてはまず、それと 関連のある学問的問題、技術的側面などの検討を行なって、班員に提示することを考慮している。 昨年12月2日、当グループは拡大グループ会議を行ない、今後の方針などを協議した。その主な 結果は:1)担当医用マニュアルの製作、2)患家用教育資料(ビデオ)の製作、この問題に関する ワークショップの開催などがあり、今後、逐次実行に移していく予定である。

終りに、当プロジェクト研究に寄せられた各施設の絶大なご援助に深く感謝申し上げます。

(文献)

Kakulas, B. A., Hurse, P.V.: The muscular dystrophies, results of carrier detection and genetic counselling in Western Australia. Rec Adelaide Child. Hosp. 1:232-243, 1977

近藤喜代太郎: Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝と日本における実態、神経進歩 24: 693 - 701、1980

近藤喜代太郎: Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝疫学と発生予防、日本臨床 40: 1528 - 1533 、 1982

プロジェクト I 筋ジストロフィー症の疫学的研究

B. 先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的研究

東京女子医大小児科	福	山	幸	夫
東京都立神経病院	椿		忠	雄
国療宇多野病院	西	谷		裕
国療徳島大学小児科	宮	尾	益	英
国療八雲病院	篠	田		実
国療西別府病院	三言	吉野	産	治
東京女子医大小児科	大	沢	真フ	木子

福山型先天型進行性筋ジストロフィー症(FCMD)の成因については、常染色体性劣性遺伝説と胎内感染説がある。また一方本症の頻度については、主として小児科医の立場から、Duchenne 型に次いで多い筋ジストロフィー症と認められている。しかしながら基礎データーとしては、福山らが1975 年度本研究班の各個研究として実施した診療実態調査 11 による、Duchenne型と先天性進行性筋ジストロフィー症(CMD)との相対比率(約2:1)に関する報告や、発生頻度に関する大沢 21 (6.2 11

(目 的)

- I CMD患者数の把握
- 本邦におけるCMDの発生頻度、罹病率をできるだけ正確に把握するための方法論の検討
- CMDの遺伝学的分析
- IV CMDの成因解明に役立つ検査法の基準化

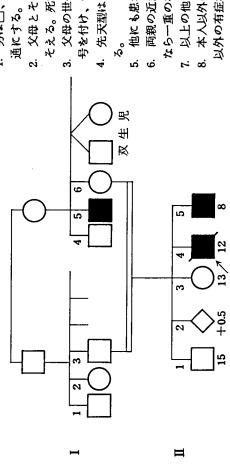
〔方 法〕

今年度は上記目的の I・Ⅲを施行するための全国調査の前段階として、昨年度に作成その後改良した調査用紙を用い、本プロジェクトチームに属する班員の施設を昭和55年1月1日~昭和56年12月31日に受診(初診・再診を含む)した例を対象にパイロット研究を行った。対象例は次の診断基準を満足するものであり、図 1.、2 の調査用紙を使用した。

\mathbb{R}^{∞} \mathbb{R}^{∞	table and table a	th (I) 加 (I) 分 (V)	貴施設から提出された他票の患者との近親関係(施設 での番号を用いて関係が判るように (〔例〕55番の弟)	本 籍 都道府県 都市区 町	現 住 所 都道府県 都市区 町 出 生 地 都道府県 郡市区 町	 本票記載時の状況 入所中 退所在宅 転逐 施設名	スロース	A A A A A A A A A	妊娠前妊娠前妊娠中極中へ分娩時有イロハニホートチリスルラワカョタレソッネナ 横端 大阪祭出食妊娠状況タブの背早予酸帯吸養養 佐佐 清帯 身 協筋筋筋筋筋五元 本 トチリストラリスルラワカョタレソッネナ 横端 大下 佐 岩 大阪祭出食妊娠状況タブの背中予酸帯吸養養 佐 佐 荷 帯 身 協筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋筋	(a) 2 座位保持 1.可 滿 (b) 2 未 3.不明 (c) 2 座位保持 1.可 滿 (c) 3 正 常 (d) 2 座位保持 1.可 滿 (d) 3 上 元 3.不明 (d) 4 元 明 (e) 3 いざり急、1.可 滿 (e) 3 正 常 (e) 3 正 常 (e) 4 元 明 (e) 3 正 常 (f) 2 元 元 冊 (f) 3 正 常 (f) 2 元 元 冊 (f) 3 正 常 (f) 3 正 常 (f) 3 正 常 (f) 3 正 常 (f) 3 正 常 (f) 3 正 常 (f) 3 正 常 (f) 4 元 明 (f) 6 元 明	4 5 立位保持 1.可 滿 歲 月 2.未 3.不明 配 3 不明 本 3 下明 本 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	歴報 8 a 7 1.7能 滿 b b c CK値(過去の最高値) 未検→GOT 株 b b b c	1 あり──◆状態 イロハ = ホヘトチリスルヲワカョタ 2 なし
記入しない。下さい。	ををを	•						蕉	姓 振 分 娩 歴	東	黎 語	푎	仓 笄 斌

施設番号				松	
:				E	
患者番号				貴施設カルテ番号	
	家族 資	本 大 大 大 大 大 大 大 大 大 大 大 大 大	(本票下段の作図例と指示に従って下図を完成し、家族の有症者とCP) (K値は家系図にふくまれない個体もふくめてその下の欄に記載する)	記入者名	
溪水区				記入年月昭和年	E
*			中		
_ _ _ _	_	_	7	親族内発症	
				1 あり	7
		(結婚年月 年 			母白白伯
			(人 近親婚ならこの穣を2本にする)	3 不明 胞 次	母なな母の母の命の
Ħ	本人とその同胞			あり 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	2 2 2 2 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3
母に自然流産の既住	0既任 1.あり	患児の前()回,患児の後(そ()回 2.なし 3.不明		
本人以外の有症者		近親者に先天型とおもわれる患者はない		ある(上図の成員は個体番号、その他の人は本人からみた続柄を用いて(例)のように下に記載する)	ように下に記載する)
〔例〕 個体	個体番号 II - 5	年令•性 8 男 CPK	側らず (貴施設正常値) 臨床 (下記	(下記項目を御記入下さい)	
個名	個体番号		(①発症年齢	命()歲()ヵ月頃 ②運動発達遅滞((十十一) 擬建
	3最高運動機能(966() ④知能障害 (-+ ++) ⑤仮性肥大((-++) ⑤関節拘縮(-++)⑦死亡年齢	=齡()歲
西本	個体番号		() ①発症年齢	☆())	産滞(一十十)
	③最高運動機能(数能() ④知能障害 (一十十) ⑤仮性肥大((-++) ⑥関節拘縮(-++)⑦死亡年齢	# () 歲
個有	個体番号		() ①発症年齢	令()歲()カ月頃 ②運動発達選帶	(++-)蝦
	③最高運動機能(% 有) ④知能障害(-++) ⑤仮性肥大((-++) ⑥関節拘縮(-++)⑦死亡年齢	聯()歲
					,
家族のCPK	王 斯 昭 日	ほぼ正常の近親者のなかにCPKを削った	捌ったものはない □ ある(下に記載する	記載する) □ 不明	
〔例〕 個体	個体番号 II - 3	年令•性 13 女 CPK	122 (貴施設正常值) (昭和47年 及 (上	: 5月) 臨床 正常と確認 備考	
			() (() (年		
			() (昭和 年	: A)	
			() (路和 年	· A)	
			中 () (昭和 年	. 用)	
			() (昭和 (中	(H)	
			() (昭和 年	(H)	
			() (昭和 年	. 月)	
その他、遺伝学	的に注意すべき点	その他、遺伝学的に注意すべき点、興味ある点、上記の欄では記載しに	記載してくい点など(内容は限定しませんので、		

これはこの調査でもっとも重要です。作図例とつぎの規約に従って正確に記載して下さい。 ●家族資料の記載要項●



- 18 -

- 男は□、女は○、性不明者は◇、幼死者は小さな記号、双生児は総線の根本を共
- 父母とその同胞、本人とその同胞を出生順に左から記載し、判るかぎり下に年令をそえる。死亡年令には十を加える。要すればこれ以外の人も記載する。父母の世代は I、本人の世代は IIとしてある。必要なら各世代で左から順に個体番号を付け、例えば II 5 のように個体を識別する。 先妻は黒くぬり、診断が確認されていれば、左図の、II 4 のようにへで貫通す
- なら一重の横線上に△を付する。 ! 以上の他の記号を用いるときは、その意味が判るように定義を示す。 ! 本人以外の有症者は、家系図にふくまれていない人もふくめ、改めて個別的に本人 以外の有症者欄に記載する。
 - CPKを測ったほぼ正常の近親者についても同様に家族のCPK欄に記載する。 6

(1) 診断の手びき

A 基本条件

- 1. 8カ月以前の発症
- 2. 運動発達遅延
- 3. 全身性左右対称性筋弱力
- 4. 腱反射低下ないし消失
- 5. 血清クレアチンフォスフォカイネース (CPK) 値上昇
- 6. 筋生検を施行している場合は筋の変性所見を認めること。また他の既知疾患としての所見を認めないこと。

B 必ずしもなくてもよい条件

- 7. 中枢神経症状(精神遅滞、けいれんなど)
- 8. 関節拘縮
- 9. 仮性肥大
- 10 筋生検の実施

また一方CMDの分類はいまだ確立されたとはいい難く、時に同一家系内に異った臨床像のものがみられることがあるので、本プロジェクトに属する一班員施設で(福山、大沢) それらについて文献展望を行った。

〔結果〕

① 症例

今回の症例の内訳は、表1のごとくである。

表 1

対 象 症 例 一 覧

1		福山型CM	D			他のCMD)	
		家系数	計	近親婚		家系数	計	近親婚
	孤発例 家系内		Βl	虹 规矩	孤発例	家系内発症例	ΠI	儿税馆
国療宇多野病院	17	4	21	1	1	0	1	0
徳島大学小児科	1.	.1	2	0	0	Q.	0_	0
国療八雲病院	9	1	10	1	1	1	2	0
国療西別府病院	6	2	8	1	0	0	0_	0
東京女子医大児	19	3	2	4	4	0	4	0
計	52	11	63	7	6	1	7	0
%	82.5	17.5	100	11.1	85.7	14.3	100	0

- ② 病型別では、未確認が3、その他が4例あったが、残りの63例は福山型であった。
- ③ 本籍および現住所の都道府県別患者数は、表2のごとく、各班員の所属する施設付近に集積する傾向があったが、それ以外には特別な集積性は見出されなかった。特記すべきこととして沖縄県を本籍とする患者も2名存在した。

表2 本籍•現住所別家系数

	i			í				-
県名	本 籍	現住所	県 名	本 籍	現住所	県 名	本 籍	現住所
北海道	10(1)	10(2)	石川県	0	0	広島県	1	1
青森県	0	0	福井県	0	0	山口県	0	0
岩手県	0	0	山梨県	0	0	徳島県	2	2
宮城県	0	0	長野県	2 (1)	1 (1)	香川県	1	0
秋田県	0	0	岐阜県	0	0	愛媛県	0	0
山形県	1	1	静岡県	0	0	高知県	0	0
福島県	1	0	愛知県	1	0	福岡県	1	3
茨城県	0	1	三重県	0	0	佐賀県	0	0
栃木県	0	0	滋賀県	1	1	長崎県	2	0
群馬県	1	1	京都府	4	19 (1)	熊本県	0	0
埼玉県	2	2 (1)	大阪府	2	1	大分県	5	5
千葉県	1	2 (1)	兵庫県	0	. 1	宮崎県	0	0
東京都	9 (2)	12(1)	奈良県	3	0	鹿児島県	0	0
神奈川県	1	1	和歌山県	0	0	沖縄県	2	0
新潟県	0	0	鳥取県	0	0	不 明	10(3)	0
富山県	0	0	岡山県	0	0		63	63

- ()内の数字はFCMDではない。または未確認CMD
- ④ 患者の生まれた暦年別に患者数をみると、表 3 のごとく 1953 年~ 1981 年に分布していた。 これらは 1980 年(昭和55年)および 1981 年(昭和56年)に各班員所属施設に入所もしくは 受診している患者であるので、患者の年齢は 0 ~28歳にわたっていることになる。

生 年 別 患 者 数

年	患者数	年	患者数	年	患者数
1953	1	1963	1	1973	4
1954	0	1964	1	1974	6
1955	1	1965	4	1975	8
1956	0	1966	3	1976	4
1957	1	1967	3	1977	2
1958	0	1968	3	1978	3
1959	0	1969	1	1979	1
1960	0	1970	3	1980	3
1961	1	1971	5	1981	4
1962	0	1972	2	1982	0

- ⑤ 患者の誕生月別に患者数をみると、表 4 のごとくであった。
- ⑥ 母体の妊娠前の異常・妊娠中の異常・分娩時の 異常は表5のごとくであり、妊娠中の異常として は感冒罹患が18.6%と最も多く、分娩時の異常 としては予定日超過が15.3%と最も多かった。

⑦ 遺伝分析

- a) 両親の近親婚は7家系 (11.1 %)に認められた。患者の生年が1953 ~ 1981 に分布していたので、今泉ら∜ (1975)の資料による1952 ~ 1972年に結婚した人の一般集団の近親婚の頻度 (1.33 %) に比べ約10倍であった。
- b) 家族内発症は同胞発症を11家系に、同胞+いと こ発症を1家系に認めたが、累代発症は一家系 もなかった。
- c) 分離比 同胞数 2 人以上の同胞群について総

表 4

生まれ月別患者数

誕生	患者数
1月	8
2	4
3	6
4	3
5	7
6	2
7	7
8	6
9	5
10	5
11	5
12	6
計	64

同胞数は 115 、総罹患者数は58 、総家系数は45で、分離比は 18.57 \pm 4.64 であり、過去に得られた値に比しやや低値であった。

® 臨床像の異った症例の家族内発症例の文献展望表6に示すごとく、6家系みられた。

表 5 母体の妊娠分娩歴の異常

	事 項	異常例数	頻度 (%)
妊	排卵誘発剤服用	0	0
娠	経口避妊薬服用	0	0
前	X 線 多 量 被 曝	1	1.7
	感 冒 罹 患	11	18.6
4T	発 熱	1	1.7
妊	感冒薬服用	6	10.2
	栄 養 剤 服 用	2	3.4
ır=	出 血	5	8.5
娠	流 産 防 止 薬 投 与	3	5.1
	貧 血	4	6.8
	妊娠中毒症	2	3.4
中	タバコの喫煙	1	1.7
	アルコール飲用	0	0
	仮 死	8	13.6
分	骨 盤 位	7	11.9
娩	早 産	3	5.1
時	予 定 日 超 過	9	15.3
	微 弱 陣 痛	5	8.5

表 6 **同胞間で臨床症状の異る例の報告** 5)~9)

報告者		診断名	MR	仮性肥大	CPK	最高運動機能	関節拘縮開始
5) 塚越ら '73	兄 22y	CMD	#	±	t	つかまり立ち (6y6m~7y)	?
	妹 4y+	CMD	#	?	?	?	?
6) 桑島ら '74	姉 14y	不明のPMD	#	?	t	支持歩行 (5y~11y)	膝
	妹 5y6m	CMD	#	+?	t~tt	いざり	?
7)西川ら 74	兄 8y	CMD	?	?	?	?	?
症例 2	弟 4y	Duchenne	#	, +	tt	歩 行 (2y6m~)	内反尖足
7)西川ら '74	姉 4y8m	肺帯型	#	+		歩 行 (3y3m~)	?
症例 3	弟 3y1m	CMD	?	?	?	?	?
8)	兄 14y5m	CMD	#	?	tt	坐位 (12m)	?
板垣ら '80	弟 3y1m	Duchenne	#	+	ttt	歩 行 (1y10m~8y)	内反尖足
9) 陸ら '82	姉 17y	ARCMD	+	+	tt	歩 行 (1y6m~9y)	内反尖足
	弟 10y	CMD	+	+	t	つかまり立ち	股・膝・足

〔考察ならびにまとめ〕

今年度は本プロジェクトチームの研究2年目にあたり、昨年のパイロットスタディにもとづき 調査用紙改訂を行い、本チーム所属班員施設を対象に再調査を行った。患者の現住所は各班員所 属施設を中心に偏っており、やはり全国的な規模で症例を集積することの重要性が感じられた。 また調査用紙の各項目は、主として本症の成因を解明するため、および本症の診断の確実性、本 症の亜型分類を得るために設定されたものであるが、「合併症」の項目に不明なものが多かった。 次年度は、① 本班班員所属施設、② 全国大学病院小児科および厚生省指定研修病院小児科、 ③ 重症心身障害児病棟のある国立療養所(①を除く)を対象に調査を行う予定である。臨床像 の異なった症例の家族内発症例の文献展望を行ったところ、6家族あり、次年度収集でえた症例 も含め、乳幼児期発症の筋ジストロフィー症の分類を確立する必要性が感じられた。

最後に、本研究のパイロット研究は、国立療養所宇多野病院の西谷 裕、板垣泰子、国立療養 所八雲病院の篠田 実、国立療養所西別府病院の三吉野産治、柳辺 正透、大迫芳郎、徳島大学 小児科の河野 登、東京女子医大小児科の大沢真木子諸氏の資料提供によることを付記し深謝す る。

〔文 献〕

1) 福山幸夫、平山義人、鈴木暘子、鈴木まきゑ、横田淳子、大沢真木子:先天型進行性筋ジス

トロフィー症の診療実態調査。

沖中重雄(編)筋ジストロフィー症の病因究明に関する研究、昭和50年度研究報告書、1976年3月、P125~126

- 2 大沢真木子: 先天型進行性筋ジストロフィー症(福山型)の遺伝学的ならびに疫学的研究、 東女医大誌48: 204 ~ 241 、1978
- 3 Takeshita, K, Yoshino, K, Kitahara, T, Nakanishi, T, and Kato, N: Survey of Duchenne type and congenital type of muscular dystropy in Shimane, Japan. Jpn J. Hum Genet 22:43~47, 1977
- 4 Imaizumi Y, Shinozaki N, Aoki H: Inbreeding in Japan: Result of a nationwide study. Jpn J Hum Genet 20:91~107, 1975
- 5) 塚越 広、豊倉康夫、岩田 誠、杉田秀夫、村田俊一:福山型先天性筋ジストロフィー症の 一剖検例、沖中重雄(編) 厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集(II) 1973、25~30
- 6) 桑島克子、三杉信子、小宮和彦:水頭症を伴った重症心身障害児にみられた進行性筋ジストロフィー症の1例、脳と発達 1974、6:29~35
- 7) 西川光夫、植田啓嗣、中田俊士、伊藤友昭、大原俊樹:筋ジストロフィー症の病型分類、沖中重雄(編)厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集(II) 1973、50~60
- 8 板垣泰子、坂本吉正、西谷 裕:特異な病型を呈した筋ジストロフィー症の同胞例、臨床神 経1980、20:897 ~ 903
- 9 陸 重雄、小長谷正明、衣斐 達、祖父江逸郎:同胞例にみられた福山型先天性筋ジストロフィー症の検討、臨床神経 1982 、22: 216 ~ 222

プロジェクトⅡ 機能障害の進展過程と臨床評価の基準化

東京女子医大小児科 福山幸夫 奈良医大神経内科 高柳 哲 也 国療徳島病院 松家 曹 国療西多賀病院 佐藤 元 愛媛大学整形外科 野島元雄 東大リハビリテーション部 上 田 敏 国療刀根山病院 伊藤 文 雄 国療原病院 正十 和田 三吉野 国療西別府病院 産 治 国療鈴鹿病院 深津 要 東京女子医大小児科 大 沢 真木子

(目 的)

多数例を対象に筋ジストロフィー症の機能障害の進展課程を検討する。

〔方 法〕

上記目的のために、昨年度までに調査用紙の作成、これを用いて本チーム所属班員施設の症例を対象にパイロット研究を行った。本年度は一部調査用紙に改良を加えて用いた(図1~3)。 調査は1982年4月現在の患者の状態を尋ねたものである。

祖父江班所属の班員の施設で臨床症例を扱っていると思われる計37施設へ調査を依頼し、30施設81%より回答を得た(但4施設は該当症例なし)。回答された症例のうち Duchenne 型(以下D型)475例、肢帯型(以下LG型)109例について分析を行った。

〔結 果〕

- 1. ステージ別症例数は表1のごとくである。
- 2. 対象例の年齢: D型の年齢は5~33歳に分布しており、平均年齢は14.48歳。25歳以上の例が20例、30歳以上の例も4例含まれていた。LG型は6歳~68歳で平均年齢34.54歳、55歳以上の例が10例うち60歳以上が4例であった。
- 3. 運動機能歴 (表2)
 - 1) 発達歴: D型では定頸獲得は2カ月~4歳に分布しており、4カ月までに85%の例が可能となっていた。座位保持獲得は1カ月~7歳に分布しており、8カ月までに78%の例が可能となっている。四つ這い獲得は4カ月~8歳に分布しており、11カ月までに75%の例が可能とな

っている。歩行開始年齢分布は8カ月~5歳4カ月で、1歳2カ月までに歩行可能となっているのはわずか22%にすぎなかった。

これに対し L G型では、定頸・座位保持・四つ這いのいずれも正常年齢で85~100 %の例が可能となっていた。歩行開始は 1 歳~12歳 6 カ月に分布しており、 1 歳 2 カ月までに歩行開始可となった例が43%を占めていた。

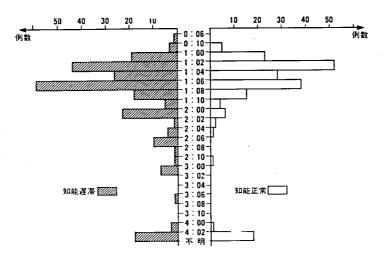
2 運動機能喪失歴:表2のごとくであり、各症状出現または運動機能喪失の年齢には、特に LG型では、各年齢のバラツキが大きい傾向にあった。

表1 ステージ別症例数

			D	型	LG	<u></u>
	階段昇降可	手の介助なし	6		0	
歩	手すり不要	手の膝おさえ	2	1	0	ĺ
行		片手手すり	4	1	9	ĺ
''	階段昇降可 手すり要	片手手すり・ひざ手	13	82	7	33
1		両手手すり	11		6	
能	いすから起こ	হল	14		4	
	歩行可能	32		7		
1_1	四つ道い可		45		9	
量の	四つ違い不能	を・いざり可	104		32	
生	座位保持可		95	389	13	75
活	座位保持不能	ŧ	103		11	
	不明		42		10	
_	車椅子上 AD	L 独立(含移動)	72		32	
草椅子の生活	車椅子上 AD	介助要	150		26	
6	車椅子作動車	丁・背部支持要	84	389	7	75
生活	寝たきり全が	上助	46		4	
	不 明		37		6	
	不	明		4	1	
		t	47	75	10	9

表2 運動機能歴

	$\overline{}$	_	病	型		D 型			LG 3	<u> </u>
1	機	能	_	_	例数	平均值:	ESD	例数	平均値	i±sD
発	定			頸	270	4m±	3.3m	20	5m±	2.3m
達	座	位	保	持	175	9m±	6.6m	11	6m±	0.9m
1 -	四	2	這	v	150	11m±	7.9m	12	9m±	1.3m
歴	歩	行	開	始	434	1y 6m±	6.1 m	51	1y9m±	1 y 8.9 m
	動技	新性 步	步行多	€見	314	4y 3m±2	y1.7m	72	13y8m±	6y2.1m
喪	끂	き性を	€立多	€見	285	5y 1m±2	y4.9m	74	16y6m±	9y5.9m
, L	階	没昇	降不	能	230	8y 1m±3	y0.9m	63	22y2m±	10y1.2m
失	歩	行	不	能	316	10y 6m±2	y8.8m	72	25y6m±	10y7.2m
歴	這	行	不	能	110	12y11m±3	y1.5m	14	32y6m±	12y4.3m
	座1	立保	持不	能	39	14y12m±3	y3.7m	9	32y2m±	12y7.2m



D型筋ジスの知能障害別歩行開始年齢(n = 434)

葅 黜 H ₩ 拼 7 7 П <u>_</u> K :) 紐

翢 \prec 띦

西

一症研究班 (第三班)・プロジェクトチ 厚生省筋シストロフィ

> 灰 渱 噩

一症を対象としたものです。今回は、昭和 57年 4月現在における患 N 肢帯型筋ジストロ 者の状態につき調査を行います。 本調査は、Duchenne 型、

提出期日と送付ならびに間合せ先 જં

昭和57年10月30日まで

送付ならびに問合せ先

03(353)8111 〒162 東京都新宿区市ケ谷河田町10 電話 筋ジストロフィー・プロジェクト・チ 東京女子医科大学小児科

> 記入上の一般注意事項 က်

いずれか一つを選択して数字を○印で囲って下さい。 調査事項に数字が印刷されている場合、 Ξ

□枠の中に数字を右寄せで記入して下さい。 調査事項に□枠が印刷されている場合、 (2)

指定された桁数に満たない場合は0(ゼロ)を記入して下さい。

(例示)

Ш 0 町 6 0 #

なし 9 ₽¢ \odot

票の記入要領

账 A (6)出身県

本籍地・現住所は次表の都道府県番号を用いて記入して下さい。

(都道府県番号)

田	幽	總	五	質	ķШ	П	距	憂	
数	排	新	展	緻	和歌	∃	椢	何	
0.5	10	15	20	25	30	35	4 0	45	
対	×	奈川	默	₩	政	팹	知	₩	明
何	枥	神多	크	11]	棌	Ħ	恒	К	K
0 4	60	1 4	19	24	29	34	39	44	49
#	斑	京	#	知	庫	∃	娺	*	の他
班	淅	展	福	敷	垬	洭	熨	旗	40
0 3	8 0	13	18	23	28	33	38	43	48
₩	島	揪	Ш	洭	阪	嵌	Щ	쿈	霙
丰	楅	#	柏	静	K	咀	梅	展	共
0 2	0.7	12	17	22	2.7	32	3.7	42	47
東東	形	H	日	叫	帮	母	咀	質	児島
北海	Π	極	⊞ ⊥∱	母	逆	单	頟	扭	鹿児
0 1	90	1 1	16	21	26	31	36	41	46

遺伝形式の判断は以下の様にして下さい。 (9)家族歷一

碗碗 親が発症

姉妹発症 જં

常劣

確実

部劣 જાં 両親に血族結婚

က်

嶷

年光 母方の伯叔父・おいに発症 または母・姉妹の CPK 値が高値

確実

年光

嶷 જાં

4.

兄弟に発症

က်

余白にだれに発症があるのかのみ 判断が不明の場合は不明に〇印し、 記入しておいて下さい。

> 脈 B 2)

bはイ,ロ,の両方に記入する。 シケ類 筋ジストロフィー症 全国調査

筋ジストロフィー症 全国調査

 $\mathbf{\omega}$ 測定不能 町 首の安定性あり က 2 , 短:短下肢装具(膝下) ヌ 寝返り 2 က 4 က တိ # 車いす作動可なるも姿勢悪く背部支持 リ 車いすをこぐ _ 7 က 4 笳 未測定 含移動動作 **K**C ∌≀ 生理的彎曲を消失し真直になったもの ベッドから車いすへ移動 45<mark>处</mark>-盘 8 က 4 ₩ # 昭和 8 起きあがってすわる 쁾 _ ていない 2 က 3 45%上 3 8 上ADL独立(上ADL介助要 長:長下肢装具(膝上) * 敃 敋 绐 中 町 绐 7 က 4 ₽ 寝たきり全介助 車いすを使用して 梅 卅 舯 凩 装具步行 設 **献** 290处上 舯 ۴ 脡 \prec \prec ĸ -23 က 4 兡 ₩į 疧 立ち上りに介助要 9 衽 怣 က 4 2 冊 手の介助なし 手の膝おさえ 片手手すり 片手手すり・ひざ手 両手手すり 0 〈 床から立上る 7 က - ∞ 測定方法(1 2 8 4 5 "明報" 3 2 1 ロ 不断か付り 2 8 4 \$ 、著名な、後彎 田 2 8 イ 走る 8 က 4 T記入) 著名な1前 2 8 01 02 13 14 15 26 37 ヌ 字を書く 8 က J ム宮敷 8 8 肺活量 リ はしをつかう 8 က て3秒以上) ٩ あなりの思 # チ 歯をみがく 8 က Д 笳 なし \$ 9 不明 ト 顔をふく 8 က ・肘を伸展し 階段昇降可能・手すり不要 り要 水の入ったコップを口にもってゆく 2 8 8 က 巨 #階段昇降可能·手寸 6 **たなない** 車いすの方向転換可 いすから起立可能 arm span 30 8 က (2) 背椎変形 $\mathbf{\omega}$ 利き手 長 mmHg 手動使用中電動使用中電動使用中米 使 用(不要)使用 が能力 またったいない 車いすを5米以上とげる (Ħ) 8 က 4 (計測部位) 回っ遠い不能 座位保持可能 座位保持不能 い可能 6 郟 \$ 往 上肢前方拳上保持の可能角度(座位 く 2 8 4 く シャシの極既 8 8 က 米 ホ財 襅 う Ę 日と П 二手指 3 2 1 買 ロ 手拭をしぼる 8 က 4 囙 (股 2 8 記入しないで 下さい。 \checkmark **ム メボソの極思** 8 4 က 8 က 1 2 8 4 5 $\overline{\mathsf{R}}$ 2 8 4 2 2 6 イ 足 不思 不能 羅 ヰ 質問事 項 巨 郟 **⊞** 苺 なし ಡ ပ ₩ £ 不思 邨 邨 なって あり a 步行可能期 占步行不能期 黨 4 A D 梅 <u>N</u> 礟 設 3 2 3 加 事(8) Ξ ĸ テ - ***> 摇 苺 タ 類 3 E **₹** 関節拘縮

- 29

3 知能障害有無別歩行開始年齢(図4)

D型全症例では1歳2カ月~1歳4カ月の間に歩行開始した例が最も多く、次で1歳6カ月~1歳8カ月の間が多く、1歳未満に歩行開始したのは5例のみ(11カ月)であった。知能正常群(N=194)では、歩行開始年齢が1歳2カ月~1歳4カ月の間の例が最も多く、次で1歳6カ月~1歳8カ月の例が多い。これと異なり知能遅滞群(N=245)では、1歳6カ月~1歳8カ月の例が最も多く、次で1歳2カ月~1歳4カ月の例が多かった。歩行開始年齢の平均は、正常群17.2カ月、遅滞群20.4カ月で、正常男児(12.04カ月)と比し両群とも遅れがみられた。

これに対しLG型では、歩行開始年齢の平均は知能正常群で18.3 カ月、知能遅滞群で24.09カ月であった。

4 遺伝形式別歩行開始年齢(図5)

D型の歩行開始年齢を遺伝形式別にみると、伴性劣性遺伝群と不明群では前者の歩行開始年齢 17.7 カ月、後者の平均 18.8 カ月で両者間に明らかな差はなかった。

LG型では常染色体劣性遺伝と思われる症例の歩行開始年齢 15.7 カ月、遺伝形式不明+伴性 劣性遺伝群で 21.8 カ月であった。

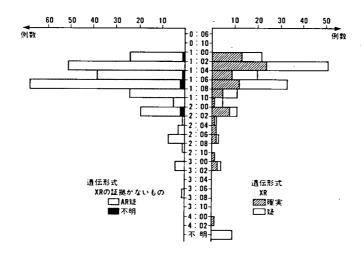


図5 D型筋ジスの遺伝形式別歩行開始年齢(n = 434)

5 知能障害有無別歩行不能年齢(図6)

D型では歩行不能に陥った年齢は0~20歳と広く分布していたが、ピークは10歳であり、知能障害有無別では、歩行不能に陥いる平均年齢は知能正常群で11.04歳、遅滞群で9.59歳であり、遅滞群の方が早い傾向にあった。また、LG型でも知能遅滞群で17歳、正常群で18歳6カ

月と同様の傾向があった。

6 遺伝形式別歩行不能年齢(図7)

D型の歩行不能におちいる年齢は伴性劣性遺伝群の平均 10.14 歳と、不明群の平均 10.44 歳と特に差はなかった。

LG型でも常染色体性劣性遺伝群18歳6カ月、不明+伴性劣性遺伝疑い群の平均18歳と特に 差が無かった。

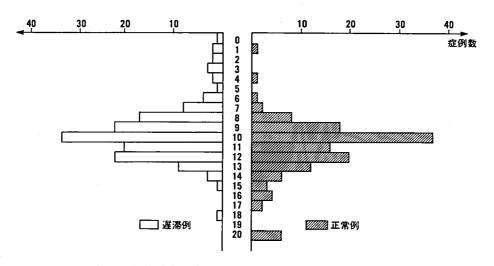
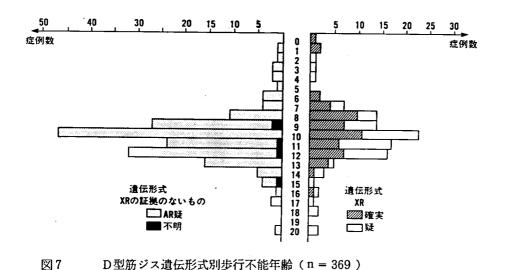


図6 D型筋ジス知能障害別歩行不能年齢 (n = 369)

4. 仮性肥大

- 1) D型:図8の如く機能障害が進むにつれて仮性肥大を示さない症例の割合が増加する。特に「四つ這い不能いざり可」のステージ以後はこの傾向が著明で、「座位保持不能」のステージでは、50%の例が仮性肥大を示さなくなる。下腿以外の筋の仮性肥大は、大腿では階段昇降に手すり不要の時期」に最も頻度が高く、躯幹上肢では「階段昇降に手すりを要する時期」に最も頻度が高い。
- 2 LG型(図9)各ステージに仮性肥大を示す例が $0\sim30\%$ にみられたが、大部分の例では 仮性肥大なく、また下腿以外の筋(躯幹・大腿・上肢)に仮性肥大を認めたのは、「四つ這い」 または「四つ這い不能・いざり可」のステージの症例であった。
- 5. 体格(図10): D型では全体でみると肥満の症例が16%、中肉の症例が42%、やせの症例が36%、不明6%である。歩行不能期以後障害がすすむとやせの症例の割合が増加し、「座位保持不能」で最もその割合が多く、60%に達するが、肥満の症例の割合は四つ這い不能以後ほぼ同じ割合である。



そ の 50% 他 30% 50% 類部 25 100% 階段昇降可 手の介助なし 手すり不要 手の膝おさえ 2 片手手すり 4 行 片手手すり・ひざ手 13 ъŢ 両手手すり 11 いすから起立可 14 步行可能 32 四つ遣い可 45 四つ這い不能・いざり可 104 座位保持可 座位保持不能 103 不 明 42 有 **/////**無 不明

図8 D型ステージ別仮性肥大出現率 下腿以外の仮性肥大出現率

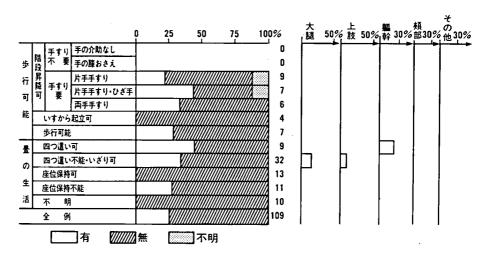


図9 LG型ステージ別仮性肥大出現率

下腿以外の仮性肥大出現率

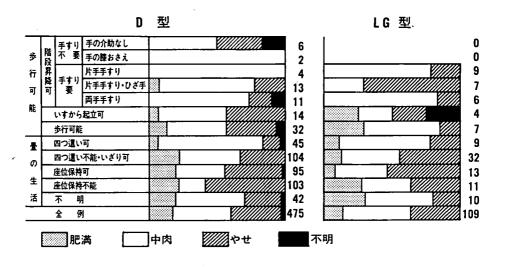


図10 機能障害ステージ別体格

LG型では、各々のステージについては症例数が少ないこともあり、一定の傾向を論ずることはできないが、全体ではやせの症例が36%、肥満の症例が14%存在する。

D型については、各年齢別に体格をみると(図11)、13歳以下は中肉が最も頻度が高く、 14~25歳はやせの症例の頻度が高くなっているが、29歳以上の症例では、中肉もしくは肥満の 体格を示していた。

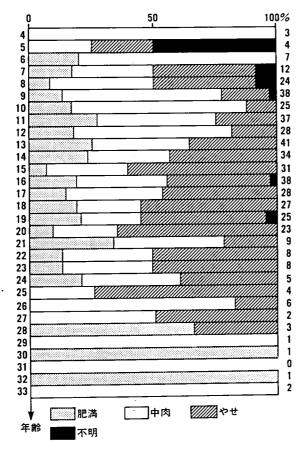


図11 D型年齢別体格の頻度

6. 機能障害別血清 Creatine phosphokinase (CK) 値

各施設で測定方法が異るため、正常上限値に対する倍率でその高さを検討した。

D型で、81倍以上のCK値は、「階段昇降可で手すりを要する」症例に多くみられており、 正常上限の31倍以上の値は「階段昇降可・手すり要~四つ這い可(車椅子上ADL独立)」のステージまでの症例にみられ、それ以前またはそれ以後の症例はより低い傾向にあった。

LG型では、ほとんどの症例が正常上限の5倍以下であり、最も高い例でも40倍以下であった。

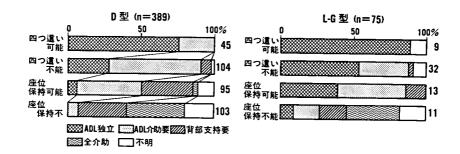
7. 関節拘縮

機能障害別関節拘縮は表3のごとくで、「階段昇降不能」以後の症例ではほぼ全例にみられ ステージを追ってみると、足→股→膝 づ計 ご手指 き首の順に生じているようである。

8. 畳の上の生活でのステージと、車椅子の生活でのステージの関係(図12)

表3 各機能障害ステージにおける関節拘縮の出現率

<u></u>	$\overline{}$						D			型							LG			型			
			関節拘縮	I.	節拘	縮		各関	節拘	縮出	現率		対	Ų	節拘	縮		各関	節拘	縮出	現丰		対
枝	雙能	障害ス	テージ	有	無	不明	足	膝	股	手指	肘	首	象	有	無	不明	足	膝	股	手指	肘	首	象
				%	%	%	%	%	%	%	%	%	例	%	%	%	%	%	%	%	%	%	例
	PIE	手すり	手の介助なし	67	33	0	100	25	0	0	25	0	4			L		<u> </u>					0
歩	階段	不要	手の膝おさえ	100	0	0	100	0	50	100	0	0	2					_			乚		C
行	昇降	= + ··	片手手すり	50	25	25	100	50	100	50	50	50	2	89	11	0	100	13	25	0	0	13	8
피	背	手すり 要	片手手すり・ひざ手	85	15	0	91	0	46	0	0	0	11	57	43	0	100	0	75	0	25	25	4
*'	_		両手手すり	73	18	9	100	25	38	25	0	0	8	83	17	0	100	0	20	20	20	0	5
能	١	ハすから	起立可	86	14	0	100	42	42	16	8	17	12	25	25	50	100	0	8	0	0	0	1
	1	步行可能		91	9	0	100	28	48	10	14	7	29	86	0	14	100	50	33	0	17	0	6
-		9つ這い	可	93	0	7	93	88	83	12	17	10	42	89	11	0	100	63	38	0	13	13	8
0	8	四つ這い	不能・いざり可	94	1	5	100	88	93	32	56	27	98	97	3	0	94	81	94	36	45	19	31
生	E	主位保持	ग	96	0	4	100	92	95	66	83	59	91	77	8	15	90	60	70	30	40	30	10
活	_	奎位保持		99	0	1	100		100	89		85	102	91	9	0	100	70	70	80	50	40	10
	_	下 明		98	0	2		100	97	61	78	54	41	100	0	0	100	90	_	30	70	30	10
車	_		ADL 独立	92	1	7	97	92	85	17		17	66	91	6	3	97	76	79	21	38	17	29
椅子	_		ADL 介助要	95	0	5	99	0		44	63	32	143	97	0	4	92	72	72	36	44	24	25
0	\vdash		動可・背部支持要	100	0	0	100	98	99	82	86	77	84	100	0	0	100	86	86	86	72	43	7
生活	_	集たきり		98	0	2		100	100	91	95	93	45	75	25	0	100	67	67	67	67	67	3
	_ ?	不明		97	0	3	100		100	83	92	81	36	83	7	0	100	150	100	83	67	33	5
		不	明	80	0	20	100	75	75	0	100	0	1			_			Ш		\sqcup	Ш	0
_		全	症 例	93	3	4	91	83	87	50	61	45	443	85	10	5	97	60	65	28	37	20	93



車椅子の生活上の機能と畳の生活上の機能

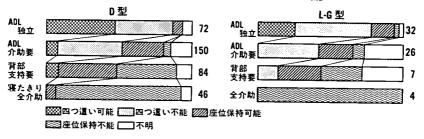


図12 畳の生活上の機能と車椅子の生活上の機能の関係

機能障害のステージ分類として、従来日本式生活に適合させたものであり、主として畳の生活を中心にしたものである。しかしながら、近年、車椅子の生活を中心とした生活が行なわれている施設も多く、必ずしも両者の場合について評価できないことも多い。そこで我々プロジェクトチームでは、畳か車椅子のどちらか一方の生活での機能を評価すればよいように、歩行不能期以後のステージを、畳生活用と車椅子生活用の2通り作成してみた。両者の関係を表わしたのが図12である。

これを見ると、我々が設定した両者のレベルは必ずしも一致せず、畳の生活でのレベルの方 が厳しい傾向があったが、必ずしも一定ではなかった。

(考察)

Duchenne 型筋ジストロフィーは今日の医学をもってしても尚根治不能な疾患である。本症は遺伝性であるので早期に診断し、兄弟が共に罹患するといった悲劇を繰り返さないよう早期に診断し、次の発病者を出さないよう予防することも重要である。また患児の病状の進行過程を把握し、その病態を解明し、進行を予防することが望まれる。

今回は、昨年度改訂した調査用紙を用いて祖父江班に属する班員の施設を対象に調査を行ったわけである。病歴では運動獲得歴および喪失歴を尋ねたが、実際には歩行開始年齢、歩行不能年齢以外の項目の記載もれが多く、問題であった。成書には本症の発病年齢は5~6歳以前と書かれており²、乳児期にすでに運動発達遅滞が認められることは余り強調されていない。小児科医の立場からは1歳未満より、D型が発症していると主張されはじめているが、今回の調査でもD型の発達歴をみると、座位保持獲得、四つ這い獲得からすでに遅れているものもあった。さらに歩行開始年齢についていえば、いくつかの文献²と同様に、今回の我々の分析結果でも、患児に歩行開始の遅れが認められた。知能障害がある症例でその傾向がより強いが、知能正常な例でも遅れがあった。またさらにLG型でも歩行開始の遅れる症例のある可能性が示唆された。

D型の歩行不能に陥いる年齢についてはばらつきがみられたが、これはおそらくリハビリテーションの方法、生活環境、家族の熱心さなどの差によると思われた。昨年度は予想に反し「知能障害のある例で歩行不能に陥いる年齢がより早い」という傾向は認められなかったが、本年度は I Q90未満を知能遅滞有と扱ったところ、知能遅滞群では歩行不能に陥いる年齢が早い傾向があり、これはL G型でも同様であった。このことは、わずかの知的レベルの低下が歩行不能に陥いる年齢を早める、あるいはわずかの気力・意欲・工夫が歩行可能期間を長びかせることを意味するのかもしれない。

仮性肥大や血清CK高値はD型の大きな特徴である。仮性肥大の原因およびその頻度については余り詳細な報告はない。榊原ら³は81名のDuchenne 型筋ジスにつき検討を行い、次のような

結果を得た。すなわち前鋸筋の仮性肥大は9例(11.1 %) でみられ、この症例の年齢は9~12歳、Stage は II~VI(Swinyard & Deaver)であり、三角筋のそれは14名17.4 %にみられ、この症例の年齢は9~17歳、この71.4 %にあたる10名は車椅子生活者であり、 また腓腹筋の仮性肥大は全体の約半数に認めたが、Stage VI・WIの例では1例にも認めなかったという。今回の我々の検討では、腓腹筋の仮性肥大を示さない症例の割合は歩行不能期以後増加し、腓腹筋以外の仮性肥大では、大腿は「階段昇降に手すり不要の時期」に最も頻度が高く、躯幹・上肢のそれは「階段昇降に手すりを要する」時期に最も頻度が高い。一方CK値からみても「階段昇降可で手すりを要する時期から四つ這い可」の時期が最も高く、腓腹筋以外の仮性肥大が顕著な時期とほぼ一致している。CK高値は運動量と残存筋量にもよるといわれている。これらのことを考え合わせると、最もよく筋肉を使用している時期に仮性肥大が多いとも思われ、生理的に代償性に骨格筋が肥大したのであろうと推測される。榊原ら3時間様の意見を述べている。歩行不能期以後の肥満はしばしば問題とされる徴候であるが、肥満・やせなどの体格異常はD型でもしる型でも認められ、両型ともやせの割合が歩行不能期以後に増加している傾向があり、D型の29歳以上の例では中肉か肥満の体格を示しており、肥満よりもやせは、むしろ予後不良とつながる可能性がある。

(ま と め)

D型 475 例、LG型 109 例について、運動機能歴、仮性肥大、血清CK、関節拘縮、体格などにつき、検討した。

なお本研究は、国立療養所南九州病院 出雲周二、中里興文、新屋正信、乗松克政、広島大第3内科 下山政憲、岸田健伸、 鬼頭昭三、徳島大学小児科 橋本俊顕、宮尾益英、国立武蔵療養所 向山昌邦、高木昭輝、奈良県立医科大学神経内科 小長谷正明、高柳哲也、国療沖縄病院中原啓一、川平 稔、国立療養所再春荘 岡元 宏、上野和敏、寺本仁郎、境 勇祐、安武敏明国立療養所下志津病院 尾野精一、飯田政雄、国立療養所原病院 升田慶三、和田正士、国立療養所岩木病院 木村 要、国立療養所兵庫中央病院 松本玲子、鈴木重行、苅田典生、陣内研二高橋桂一、国立療養所八雲病院 大沼正和、加賀谷芳夫、篠田 実、佐々木公男、藤島恵喜蔵、佐藤州介、国立赤坂療養所 塚本浩介、酒井徹雄、篠田 、安徳恭演、岩下 宏、国立療養所川棚病院 森健一郎、野口又市、松尾宗祐、国立療養所徳島病院 松家 豊、東京女子医大小児科 鈴木暘子、宍倉啓子、大沢真木子、中田恵久子、足立未加子、都立神経病院 椿 忠雄、山田克浩、宮本和人、花籠良一、長嶋淑子、須田南美、国立新潟療養所 桑原武夫、近藤隆春、山崎元義、馬場 、高沢直之、国立療養所医王病院 岡本正樹、崎田朝保、喜多京子、吉田克己弘前大学医学部第3内科 松永宗雄、名古屋大学医学部第1内科 松岡幸彦、愛知医科大学第4

内科 満間照典、 熊本大学医学部第1内科 徳臣晴比古、国立療養所松江病院 笠木重人、加藤章江、中島敏夫、国立療養所鈴鹿病院 所氏の資料提供によるものであることを附記し、深謝する。 本集計後入取した資料については現在追って分析中である。

(対 献)

- 1) 原 美智子、福山幸夫:処女歩行の遅れ、治療57:2357~2364、1975
- ② 平山義人、大沢真木子、鈴木陽子、福山幸夫: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の定 坐と歩行開始年齢、東女医大誌51: 1062 ~ 1065 、 1981
- 3 榊原弘喜、井上英夫、北条幹夫、他:進行性筋ジストロフィー症の仮性肥大について、医療 28:398~402、1974

プロジェクト Ⅲ-A 臨床病態解析(心肺機能)

DMD症心肺機能障害におけるtotal O2 delivery について

国立療養所川棚病院

松尾宗祐

国立療養所宮城病院

板 原 克 哉 国立療養所宮崎東病院

国立岩木療養所

-

国立療養所西多賀病院

国立療養所再春荘

国立療養所箱根病院 国立療養所松江病院

国立療養所南九州病院

長崎大第三内科

国立赤坂療養所

国立療養所川棚病院

ᇢᆂᆄᆇᇎᆒᆒᄱᆄᅹᄵ

国立療養所西別府病院

Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下DMDと略)は、幼時に発症し全身に及ぶ進行性の筋

萎縮の結果、歩行障害、胸郭変形、不良肢位・体位をきたし、ついには高度の運動障害に陥る。 DMD症の肺機能障害は、病状の進行の過程で呼吸筋の萎縮の結果、胸郭系Compliance が低下するためもたらされる肺機能障害であり慢性進行性である。

われわれDMD症呼吸不全研究班は、53年を初年度としてDMD症の肺機能の経年的推移を検討し、それぞれの時期に報告してきた。その成績を要約すれば、次の如くである。

- 1) 胸郭を形成する呼吸筋の萎縮による慢性進行性の換気障害であり、換気量の低下は%VCの低下に要約される。障害度の進行、ADLの低下に平行し、脊柱変形はこれを助長し、その終末は呼吸不全に至る。
- 2 血液ガスの面からみると、AaDO2 は正常値を保ち換気量の低下(PaCO2 の上昇)はPaO2 の低下を来す肺胞低換気像を示す。即ち換気機能障害の変動はPaCO2 の変動に要約される。

一方心筋においても、後壁を中心に筋萎縮がおこることはすでに報告がみられる。即ち、心筋の萎縮・変性による心収縮力の低下、ひいては心拍出量の低下をきたすことは容易に理解される。呼吸の本質は生体の代謝の場である組織への酸素の輸送と供給を確立することにあり、換気(外呼吸)、血液による酸素輸送、組織呼吸の過程が考えられる。そこでDMD症における心肺機能障害においては肺機能障害と心機能障害がお互いにどのような形で係るのか、その機能的な面を検討することがDMD症における「呼吸障害」を解明する上に重要となる。

今回はDMD症心肺機能障害におけるO2 transport について、肺機能、心拍出量を測定し、換気から血液による酸素輸送面について検討したので報告する。

〔対象並びに方法〕

国立川棚病院に入所中のDMD症患者で胸部に異常所見がなく、IQが低く肺機能検査ができないものを除く36例で、年令は7才より30才迄平均164±4.9才であった。これら対象患者について肺機能、血液ガス、色素希釈法による心拍出量の測定をおこない、その成績を障害度別にI~IV度群(歩行可能群)、V~VII群(車椅子群)、VII度群(bed patient 群)、死亡群(本検査後6ヶ月以内死亡群)に区分し検討した。

各指標を算定すると基準になる身長は、指極間距離を代用して肺機能標準値を算定し、標準肺活量は18才迄はStwart の身長の式、19才以上は Baldwin の式を用いて%V Cを算定した。

各指標は下記の式より求めた。

肺胞気O2 分圧 (PAO2 mmHg)

(PIo2:大気O2分圧、R:呼吸商)

血液O2 含量 (CaO2 ml/L)

$$CaO_2 = 1.34 \times \frac{SaO_2 \%}{100} \times Hb \quad (g/dl) + 0.003 \times PaO_2$$

(1.34: O2 結合能力、 0.003: O2 の溶解係数)

血液O2 運搬量 (total O2 delivery ml/min)

Total O2 delivery = CaO2 × C. I.

各成績について5%の危険率で検定を行った。

〔結果〕

I 障害度別肺機能成績

1) 換気機能

% V Cは障害度 I ~ IV 度群 65.8 ± 9.5 %、次いで 39.5 ± 13.6 %、19.2 ± 10.2 %、 9.7 ± 2.7 %と各区分毎 (障害度の進行) に有意の低下がみられ、 W 度群と死亡群との間には有意差がなかった。

2 血液ガス所見

死亡群はpH 7316 ± 0.03、PaO2 63.1 ± 9.1 mmHg、PaCO2 60.6 ± 6.4 mmHg と他群に比べ 有意のpHの acidosis 化、PaO2 の低下、PaCO2 の上昇がみられた。障害度 w 度群と死亡群ではPaCO2 を除き有意の差がみられなかった。

3) 肺胞気O2分圧(PAO2)

肺胞式より計算したPAO2 についてみると $I \sim N$ 度群 104.8 ± 3.4 mmHg 、次いで 103.2 ± 2.6 mmHg 、 95.3 ± 11.2 mmHg 、 77.0 ± 7.7 mmHg で、W 度群・死亡群で他群に比べ有意に低値であり、死亡群はW 度群に比べより有意に低値であった。(表 1)

表 1 障害度別肺機能成績

障害度	Ма	VC(L)	%VC	рΗ	Pao ₂	Paco ₂	PAO2
I ~ N	6	1.23 ±0.26	65,8 ± 9,5	7.394 ± 0.015	90.4 ± 5.1	37.5 ±2.8	104.8 ± 3.4
V∼VI	19	1,19 ± 0,39	39,5 ± 13,6	7,384 ± 0,017	84.1 ± 19.3	38,8 ±2,1	103,2 ± 2,6
УЖ	6	0.59 ±0.26	19.2 ± 10.2	7,357 ± 0,051	75.5 ± 16.1	45.4 ±9.2	95,3 ± 11,2
死亡群	5	0,30 ±0,11	9.7 ± 2.7	7,316 ± 0.03	63,1 ± 9,1	60.6 ±6.4	77.0 ± 7.7

Ⅱ O2 輸送関与因子の成績

1) Hemoglobin (Hb g/dl)

Hb 量は I ~IV群 13.4 ± 0.38 、次いで 13.9 ± 0.65 、 14.0 ± 0.63 、 14.3 ± 0.21 で、極度群・死亡群は他群に比べ有意に高値であった。

2 Pulse (数/分)

 $I \sim IV$ 度群 81.8 ± 8.9 、次いで 86.2 ± 10.8 、 97.8 ± 11.7 、 103.5 ± 6.1 で、IV を発されている。

3) Stroke Index (S. I. ml/19)

I ~IV度群 52.0 ± 10.4 、次いで 42.2 ± 8.2 、 37.7 ± 7.0 、 38.5 ± 8.6 で、I ~IV度群は他群に比べ有意に高値であった。

4) Cardiac Index (C. I. L/min/M²)

I ~IV 度群 4.24 ± 0.8 、次いで 3.63 ± 0.85 、 3.67 ± 0.8 、 3.97 ± 0.86 で各群間に有意差を認めなかった。

 $I \sim IV$ 度群 175.4 ± 5.7 、次いで 181.9 ± 8.3 、 176.5 ± 11.7 、 171.5 ± 8.8 で各群間に有意差がなかった。

6 血液O2 輸送量 (Total O2 delivery ml/min)

 $I \sim IV$ 度群 739.0 ± 119.4 、次いで 660.0 ± 156.8 、 652.7 ± 162.4 、 678 ± 140.6 で各群間に有意差を認めなかった(表 2) 。

表 2 障害度別O2 輸送関与因子成績

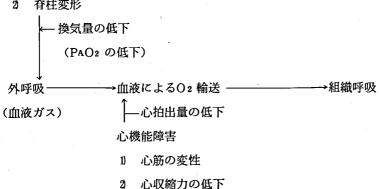
障害度	М	P	НЬ	Cao2	S. I.	C, I,	O₂輸送量
I~N	6	81.9 ± 8.9	13.4 ± 0.38	175.4 ± 5.7	52.0 ± 10.4	4,24 ± 0,80	739.0 ± 119.4
v~v ı	19	86.2 ± 10.8	13,9 ± 0,65	181,9 ± 8,3	42.2 ± 8.2	3,63 ± 0,85	660.0 ±156.8
Var	6	97.8 ± 11.7	14,0 ± 0.63	176.5 ± 11.7	37.7 ± 7.0	3,67 ± 0,80	652,7 ±162,4
死亡例	5	103,5 ± 6.1	14.3 ± 0.21	171.5 ± 8.6	38.5 ± 8.6	3,97 ± 0,86	678,5 ±140,6

(考 察]

DMD症の心肺機能障害におけるO2 transport について、換気からblood O2 transport について検討したが、DMD症のO2 transport に係る心肺機能障害を模式化すると下記の如く 理解される。

換気機能障害

- 呼吸筋の萎縮
- 脊柱変形



換気は大気から血液迄のQ₂輸送を意味し、この過程に種々の因子が関与するが、DMD症に おいては呼吸筋の萎縮による換気機能の低下、胸郭変形などの因子が関与するが、いずれにしろ 肺胞気におけるO2分圧という形で表わされる。PAO2は臨床的には肺胞式によって表わされる。 前述の肺胞式からみてわかるように PIO2 と R が一定であれば、PAO2 は PaCO2 の函数となる。 PIO2 は大気吸入気のO2 分圧 (150 mmHg) で一定であり、R については対象患者36例の血液 ガス成績をO2-CO2 diagram 上 plot してみると、図1に示すように呼吸商Rを0.8とし た時に求められる図中の斜線とほぼ平行した位置に plot され呼吸商Rがほぼ一定であることを 示している。その結果 PAO2 は PaCO2 の函数となり PaCO2 の上昇(換気量の低下) はPAO2が 低下し当然PaO2の低下、低O2血症になることが容易に理解される。

換気により血液に送られたO2は、組織へ送られるが血液によるO2輸送は、血液のO2含量(Ca O₂) と心拍出量(C. I.) が関与し、この両者(CaO₂×C. I.) が血液のO₂ 輸送能力を決定 している。

CaO2 の式からみてわかるように、右辺の式 0.003× PaO2 の値は小さく、CaO2 を規定する 因子のうちHb 濃度はO2 輸送に極めて重要な役割を有する。障害度別にCaO2 をみると各群間に 差がなく、Hb 濃度はWI度群・死亡群で有意に増加がみられ、Hb 量により即ち renal sensing mechanism が関与し、換気量の低下による低O2血症をHb量の増加によりCaO2を維持するこ

とを示唆している。

心拍出量は、体表面積で除し身体的条件の差を少くした Cardiac Index (C.I.) で比較した。 C. I. は各障害度間に差がなく、Stroke Index (S.I.) は I ~IV度群で有意に高値であり、心拍数は WI 度群・死亡群で有意に増加していることから、障害度の進行にともなう心機能の低下を、心拍数の増加により心拍出量を維持していることを示唆している。

Total O2 delivery についてみると、 $CaO_2 \times C$. I. によって表わされるが、この式から CaO_2 C. I. のいずれか、あるいは両者が低下すれば O_2 の供給量が低下することは明白であるが、対象例については、換気量の低下による低 O_2 血症をHb 量の増加により CaO_2 を維持し、 ∇ 、心筋変性による S. I. の低下を心拍数の増加で C. I. を維持し、 ∇ Ca ∇ C. I. より求められる total O2 delivery も各群間に差が認められず DMD症の心肺機能不全を代償しようとする働きがみられた。

(まとめ)

Duchenne型筋ジストロフィー症36例について、その心肺機能障害における O2 transport について障害度別に検討し、次の成績を得た。

- 1) 肺胞気O2分圧は、障害度WI度群・死亡群で有意の低下がみられた。
- 2 O2 CO2 diagram 上の対象例の血液ガス成績は肺胞低換気像を示した。
- 3 blood O2 transport の要因を占める CaO2 は、換気量の低下による低O2 血症をHb 量の 増加により CaO2 を代償する働きがみられた。
- 4 C. I. は S. I. の低下を心拍数の増加で代償する働きがみられた。
- blood O2 transport の能力を決定するCaO2 × C. I. は、肺機能・心機能の低下をHb量の増加、心拍数の増加などの代償機能によりtotal O2 delivery を維持する成績を示した。

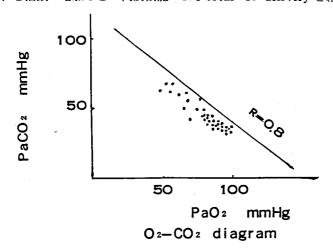


図1

プロジェクトⅢ-B 臨床病態の解析「運動機能」

国立療養所徳島病院

松家

愛媛大学整形外科

野島元雄

曹

(目 的)

Duchenne 型筋ジストロフィー症を主体とし、臨床病態、とくに運動機能障害に関し臨床的並びに基礎的研究を実施する。

〔方 法〕

- 1) 本症における運動機能障害の進展に直接関与すると考えられる筋の弱化、拘縮、変形に関し、その進展の様相を明らかにするため、筋病変とともに関節構成体の進展を追求する。この際基礎的研究として、各種条件下における筋萎縮に関連し、筋病変、神経筋接合部の変化、腱、関節構成体などの結合織の変化などを追求する。
- 2 臨床的に各施設の結合を仰ぎ、四肢、体幹の拘縮、変化につき軽症例を主体としてその進展の様相を生化学的検索、心肺機能、A.D.L.の変化などの対比のもとに追求する。
- 3 上肢機能の障害の進展に関し、3との関連のもとに追求し、本症の機能障害度の分類に関し一資料を得ることとした。

〔結果〕

(表6) に配布の上、追跡調査を開始する。

1) に関しては、現在までに不動性萎縮筋、神経遮断筋などにつき、筋線維タイプの分類、神経筋接合部の電顕学的検索を実施し、更に検討を重ねている。 2、3 については、協力施設での対象者につきアンケート調査を行ない、対象例が約120 例存在することが確かめられ、表1~5 のごとき調査用紙の検討をおわり、23施設表1 筋ジストロフィー症運動機能調査

施 設 名	
検 査 日	
食査開始 王 月 日	
施設登録番号 No	
患者登録番号 Na	
入手番号	

表 2

患者					生年月	月日	昭和	年	月	日生	(歳	月)
氏名					外来記	察	昭和	年	月	~ 昭和	1	年	月
性別	男•女 初診日	昭和	年	月	入	院	昭和	年	月				

1. 病 歴

初発年齢(家人が気づいた時)

歳 月

階段昇降手すり不要 手の膝おさえ

歳

階段昇降手すり要 片手手すり

歳

片手おさえ

有

歳

片手手すり、ひざ手 歳

両手手すり

歳

椅子からの起立可能 不能になった時 歩行不能になった時 歳

Ca 拮抗剤投与の有無

無

期間(歳 月~ 歳

月)

Ⅱ 機能障害の推移

							
満	年	輪	1. 機 能 障 語 (研究班ステ	善度 ージ)	2.上肢機能の段階分類	3. 起立動作	4. 這行動作
	歳	月	(秒)			
	歳	月	(秒)			
	歳	月	(秒)			
	歳	月	(秒)			
	歳	月	(秒)			
	歳	月	(秒)			
	歳	月	(秒)			
	歳	月	(秒)			
<u> </u>	歳	月	(秒)			
	歳	月	(秒)			

- 1. 機能障害度 (研究班ステージ)
 - 1 階段昇降可能
 - a 手の介助なし
 - b 手の膝おさえ
 - 2 階段昇降可能
 - a 片手手すり
 - b 片手手すり・ひざ手
 - c 両手手すり
 - 3 椅子から起立可能
 - 4 歩行可能
 - a 独歩で5m以上
 - b 一人では歩けないが、 物につかまれば歩ける (5m以上)
 - 1) 歩行器 2) 手すり 3) 手びき

- 2. 上肢機能の段階分類 (手びき参照)
 - 1. 500 g以上の重量をきき手にもって前方へ直上挙上する
 - 2. 500 g以上の重量をきき手にもって前方90°まで挙上する
 - 3. 重量なしできき手を前方へ直上举上
 - 4. 重量なしできき手を前方°まで挙上する
 - 5. 重量なしできき手を肘関節90°以上屈曲する
 - 6. 机上で肘伸展による手の水平前方への移動
 - 7. 机上で体幹の反動を利用し肘伸展による手の水平前方への移動
 - 8. 机上で体幹の反動を利用し肘伸展を行ったのち手の運動で水平 前方への移動
 - 9. 机上で手の運動のみで水平前方への移動
- 3. 起立動作
 - 1. 手を使わない、はずみ□ 田
- 4. 這行動作
- 2. 手で膝をおさえて、片手、両手
- 1. 指前方
- 3. 手を床について、頭ではずみ日田
- 2. 指外方
- 4. つかまるものがあれば立上れる
- 3. 指外方90°
- 5. ものにつかまっても立上れない 6. その他
- 以上後方

表3 Ⅲ 所 見

				身長	体重		周			径	(cm))		肺液	舌量	CPK 1. 江塘法	
						上	腕	前	腕	大	腿	下	腿			2 NADPH(TPNH 法)
				(cm)	(kg)	左	右	左	右	左	右	左	右	(A)	定器	3 NDA(DPN)法 4 その他	
調	3年前	歳	月											(_)	()
	2 年前	歳	月											()	()
調査開始前	1 年前	歳	月											()	()
	查開始時	歳	月											()	()
		歳	月											()	()
1		歳	月											()	()
		歳	月											()	()
		歳	月											()	()
		歳	月											()	()
		歳	月											()	()
		歳	月											()	()

身長の計測について () 大腿周囲径・patella 上縁より5cm上 上腕、前腕、下腿は最大周径)

Ⅳ 筋力テスト(ダニエル法1/2法使用)

			野	[体	幹				厏	Ī				胩	ţ			前	腕	į		117	F	
		屈	曲	由 伸展			曲	伸	展	屈	曲	伸	展	外	転	屈	曲	伸	展	口	内	口	外	背	屈	掌	屈
		左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右
調査規則	月													,													
歳	月																										
歳	月																										
歳	月																										
歳	月					_																					
歳	月															.											
歳	月																								L		

					Æ	殳					胳	K K			Į	!		抄	星 (kg	カー
•		屈	ш	伸	展	屈	曲	伸	展	屈	曲	伸	爰	回	4	口	外		(kg)
		左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左.	右	左	右	測定器
調査・説明始時成	月																			
歳	月							_												
歳	月																			
歳	月																			
歳	月																			
歳	月																			
歳	月																			

表 4

V 拘縮、変形

1. 関節に関して

			<u> </u>	Ę	t	本		幹							肩		•			
			屈	伸	屈	伸	側	屈	屈	曲	伸	展	外	転	内	転	外	旋	内	旋
			曲	展	曲	展	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右
調 査 開始時	歳	月																		
	歳	月																		
	歳	月																		
	歳	月																		
	歳	月																		
	歳	月																		
	歳	月																		

				Я	1		前	Í	Į.	宛		手	1					Ą	殳			
			屈	曲	伸	展	□	内	回	外	背	屈	掌	屈	屈	曲	伸	展	外	転	内	転
			左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右
調査開始時	歳	月																				
j	歳	月																				
	歳	月																				
j	歳	月																	`			
j	歳	月																				
j	歳	月																				
j	歳	月																				

			J	股 (つづき)			膝				足							
			外	旋	内	旋	屈	曲	伸	展	背	屈	底	屈	外が	えし	内が	えし
			左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右
調 査 開始時	歳	日																
	歳	日																
	歳	日																
	歳	日																
	歳	日																
	歳	日																
	歳	日																

表 5

2. 側彎に関して

			胸椎		椎 胸腰椎		腰	椎	全	穿椎	可	撓	性
			左	右	左	右	左	右	左	右			
調 査開始日	歳	月									(++-)	(+)	(—)
-	歳	月									(+++)	(+)	(—)
	歳	月	*								(++)	(+)	(—)
	歳	— . –									(++-)	(+)	(—)
	歳	月									(++)	(+)	(—)
	歳	月									(++)	(+)	()
	歳	月									(++)	(+)	()

- 3. 手指伸展位でのposture に ついて
 - 1) normal
 - 2 Swan neck deformity
 - 3 hyperextension

			2		3		認められた指					
İ			左	右	左	右		ūĽ	פעש.	46/0	18	
調 査開始時	歳	月					左右	1	2 2	3	4	5 5
	歳	月					左右	1	2 2	3 3	4	5 5
	歳	月					左右	1	2 2	3 3	4	5 5
	歳	月					左 右	1	2 2	3	4	5 5
	歳	月					左. 右	1	2 2	3	4	5 5
	歳	月					左右	1	2 2	3 3	4	5 5
	歳	月			-		左 右	1 1	2 2	3 3	4 4	5 5_

Ⅵ ADL ○可 △難 ×不可

- 1. ズボン着脱
- 2. シャツ着脱
- 3. コップで水を飲む
- 4. 歯をみがく
- 5. はしを使う
- 6. 片足で立つ
- 7. 立位保持
- 8. 起きあがってすわる
- 9. 寝返り

					_						
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
調 査 開始時	歳	月									
	歳	月									
	歳	月									
	歳	月									
	歳	月									
	歳										
	歳	月									

連絡責任者氏名(職)			
		()
連絡電話番号			
()	内線()

協力施設

奈良県立医科大学

国立療養所川棚病院

国立療養所刀根山病院

国立療養所南九州病院

国立療養所西多賀病院

国立療養所下志津病院リハビリテーション部 国立療養所兵庫中央病院

国立療養所松江病院小児科

国立療養所沖縄病院

国立療養所西別府病院

岩手医大

徳島大学小児科

国立療養所八雲病院

国立療養所医王病院

国立療養所宮崎東病院

国立療養所長良病院小児科

国立療養所原病院

東大医学部リハビリテーション部

国立療養所新潟病院

国立療養所赤坂病院

東京都立神経病院

国立療養所宇多野病院

国立療養所東埼玉病院

対象患者数 131 ~ 136

プロジェクトⅢ-С

臨床病態の解折(免疫及び自律神経機能) 〔筋緊張性ジストロフィー症の血清 IgGのサブクラスについて〕

国立療養所宇多野病院 神経内科

西谷 裕

国立療養所宇多野病院 臨床研究部

太田光熙 森 史よ

国立療養所宇多野病院 神経内科

藤竹純子

神戸大学 第3内科

中尾実信

国立療養所兵庫中央病院 神経内科

高橋桂一

[プロジェクト研究の方法論について]

このプロジェクト・チームは、昨年度、筋ジストロフィーの成因、病態、治療に対する免疫・ 自律神経面よりのアプローチの可能性を内外の文献的検索によって検討し、次のような今後の研 究方向を挙げた。即ち、(1)筋緊張性ジストロフィー (MyD)におけるIgG 低下の意義、(2)デュシャ ンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の1次性または2次性免疫障害の有無、(3)筋ジストロフィー およびその動物モデルにおける自律神経機能の検討、(4)筋ジストロフィーマウスにおける胸腺異 常の意味などである。

本年度は、

- (1) MyDにおける血清 IgG 低下とその機序……松岡、錫村ら(Ⅲ-C)
- (2) MyD の血清 IgG のサブクラスの検討……西谷、太田、中尾、高橋ら(Ⅲ-C)
- (3) MyDの髄液中 IgG の検討……荒木、井手ら(Ⅲ-D)
- (4) 筋ジストロフィーにおける抗体産生能の検討……三吉野、坂口ら(Ⅲ-C)
- (5) 筋ジストロフィーにおけるCPK結合性免疫グロブリンの分析……西谷、板垣ら (Ⅲ-C)
- (6) 筋ジストロフィーの自律神経機能、とくに心電図R-R間隔の分析……高橋、苅田ら (II-A)
- (7) 筋ジストロフィー・マウスに対する神経成長因子の影響……椿、堀ら(Ⅵ) などが、プロジェクト研究または各個研究の形で展開され、それぞれ新しい知見をもたらしつつ

ある。

ここでは本年度、とくにプロジェクト・チームの検討課題としてとりあげた My D の遺伝免疫学的研究の一つのアプローチとして、My D 血清 Ig G のサブクラスとフェノタイプの検討を行ったので、それを報告する。

筋緊張性ジストロフィー(以下、MyDと略す)は、multi - system disease として、種々の面からその病態が検討されているが、とくに血清 IgG レベルの低下については、その機序および病態との関連など、いずれも明らかでない。

ヒト正常血清中の IgG は、4 つの subclass よりなるが、とくに IgG 1 および IgG 2 が主成分である。各サブクラスごとに補体結合能、マクロファージへの結合能、胎盤透過性などの生物学的活性にも差違がみられる。

従来、ヒト血清中の IgG サブクラスの測定は、その方法が免疫学的に煩雑でヒト疾患には応用が困難であった。ところが、Duhamel ら 1 の二相性 pH gradient 法によってこれを生化学的に定量できるようになった。そこでわれわれは、プロジェクト・チームの当面の 1 つの目標として、本症の IgG、IgM、IgAの定量と同時に IgGのサブクラスおよびそのアロタイプに偏りがみられないかどうかを検討した。

さらに、各subclass を産生する Gm アロタイプ・マーカーに差違がみられるので、この 中の 10種類のマーカーの存在、組み合せについても検討した。

〔方法と対象〕

Duhamelら1)は、pH 7 では血清の4つのサブクラスのうち IgG 3 のみが Protein A-Sepha - rose と結合しないこと、また、僅かなp H の差(0.4)により、主要な IgG 1 とIgG 2 が分離されることを明らかにした。即ち、まず、McIlvaine のクエン酸ーリン酸緩衝液(Buffer M)(pH 7.0)で平衡化した Protein A Sepharose カラムに 200 μ ℓ の血清を通すと、カラムを素通りする画分は IgG 3 およびその他の血清成分から成る。次に、3 種類のバッファー、即ちpH 5.0 、 4.5 および 2.2 のバッファー系による gradient を作ると、pH 4.3 で小さなピーク(これは IgG 2)、ついでpH 3.9 で大きなピーク(これは IgG 1)の 2 つの画分を分離抽出できる 2。

この方法では、IgG4は固有のピークとして溶出されないが、元来、IgG4はヒトでは、全血清の4%ぐらいに過ぎないので、これは negligibleと考えられる。また、同一血清について Immunodiffusion 法を用いて IgG、A、Mの定量を行った。さらに、IgG サブクラス産生の遺伝免疫学的機序と密接であると考えられるGm タイピングの決定は、すでに報告されている如く 松本、中尾ら3の赤血球凝集阻止反応を用い、命名法は、WHOのそれに準拠した方法を用いた(表 1)。

Gm			
Original	WHO*	Anti-Rho antibodies	Anti-Gm
a	1	2866	2618
x	2	2089	2984
f	3	Kover-Root,	
		H0568	2871
b ¹	5	2684	2490, 5875
b^3	13	2684	2933, 981
S	15	3068	2624
t	16	3068	2639, R-36
g	21	Eggen	R-1642, R-29

^{*} The nomenclature is that proposed by the World Health Organization (WHO) meeting on human immunoglobulin allotypic markers (WHO, 1976).

今回の検索対象は、国療宇多野病院、国療兵庫中央病院および神戸大学第3内科で臨床および 筋電図などで典型的 MyD と診断された合計22例の MyD 群であり、コントロールとしては 正常 者15例、多発筋炎群7例、重症筋無力症(MG)群14例を用いた。

〔成 績〕

(1) IgG、A、Mの定量

正常コントロール15名の血清 IgGの平均-2SDは 836 m/dIであった。MyD群では、2n以下の症例が22例中7例(32%)にみとめられた。IgM、Aについては、平均値はやや正常コントロールより低いが、すべて2SDの域内に入っていた(表2)。

(2) IgG 1と IgG 2の量

クロマトグラフィーの面積計算により、IgG 1 と IgG 2 の量(相対的量)および両者のratioを検討した。MG 9 例では、IgG 1 の平均と S D は 815 ± 149 、IgG 2 は 280 ± 114 で、両者の比は 35.1 %となった。これはDuhamel らの正常人 100 例のプール血清による分析結果 33.8 %ともよく合致していた(表 3)。

ところが、MyD群ではIgG1の量は 558 ± 256 となり、コントロール群(MG群)と比較して、2%レベルの危険率で有意の減少を示していた(表3)。

SERUM IMMUNOGLOBULINS AND RATIO OF IgG2 TO IgG1
IN MYOTONIC DYSTROPHY, POLYMYOSITIS AND MYASTHENIA GRAVIS

Case No.	IgG* (mg/dl)	IgM* (mg/dl)	IgA* (mg/dl)	IgG2 IgG1 (%)	Case No.	IgG* (mg/dl)	IgG2 IgG1 (%)
1.]	2090	160	364	17.3	1.~7	1660	35.2
2.	1750	360	382	57.7	2. 🏗	1510	35.8
3.	1600	210	220	21.0	3. 4.5. 6. 7. 1 sovim(10d)	1360	126.5
4.	1440	302	116	21.1	4. 옷	1360	206.3
5.	1310	137	147	34.9	5. 🖺	1300	30.2
6.	1300	170	240	67.0	6. 5	1220	56.6
7. ≽	1150	143	160	45.0	7. 🚊	925	22.5
0	1150	200	194	72.5	Mean	1334	73.3
9. 🖁	1060	143	350	76.5	(SD)	(231)	(68.4)
10. 💆	1060	100	212	89.5	(35)	(231)	(00.4)
	1000	152	118	64.9			
12. pilotok 14. toto 15. pilotok	925	170	307	25.2	1. 7	-	25.3
13. ह	900	40	222	40.6	2.	-	69.3
14. 성	850	108	194	75.7	3. _v	_	33.7
15. ≩	850	55	258	73.0	. 5 . 6 . 6 . 6 . 6 . 6 . 6 . 6 . 6 . 6	_	36.7
16.	800	71	109	50.4	5. 👩	_	24.4
17.	710	155	267	29.2	2.1	-	31.0
18.	660	75	86	27.2	7. 🕦	-	21.7
19.	600	250	185	43.4	8. 🖫	_	52.9
20.	600	108	212	56.7	7	-	20.9
21.	470	55	196	92.9	10.	_	49.1
22	400	104	117	36.2	11. 🚁	_	51.3
Mean	1038	149	212	50.8	12. 7	-	24.0
(SD)	(428)	(80)	(84)	(23.2)	13.	-	34.7
	,		, = ,,	,,	14		26.8
*Normal n IgG 14				gA 227 (104)	Mean (SD)	_	35.8 (14.5)

表3

Amount of $\mbox{IgG}_{\mbox{\scriptsize l}}$ and $\mbox{IgG}_{\mbox{\scriptsize 2}}$ in myotonic dystrophy and other allied disorders

Subjects	No	IgG _l ' mean (SD)	IgG2 mean (SD)	IgG2/IgG1(%) mean (SD)
Myotonic dystrophy	22	558*(256)	254 (111)	50.8 (23.2)
Polymyositis	7	633 (205)	363 (186)	73.3 (68.4)
Myasthenia gravis	9	815*(149)	280 (114)	35.1 (16.2)
Normal	-			33.8**

^{*} Significant difference at 2% level between myotonic dystrophy and myasthenia gravis.

^{**} cf. Duhamel, R.C., et al.: J. Immunol. Methods, 31, 211 (1979).

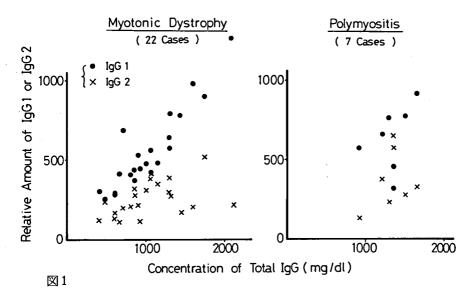
一方、IgG2の量は、<math>MyD群の方がMG群よりやや低い傾向はあったが、有意ではなかった (表3)。

(3) IgG 総量とIgG 1 または IgG 2 の量の関係

まず、MyD群における各患者のIgG総量とそのIgG1量の相関をみると、両者は殆んど直線的な正の相関を示し、その相関係数は 0.91 で、0.5 %レベルで有意であった。一方、IgG 総量と IgG2量との相関係数は 0.45 で、その相関は 5 %レベルで低いことがわかる。

これらをまとめると、図1左側の如くなり、コントロールとした多発筋炎群(図1右側)での傾向は、MyD群ほど明らかではなかった。しかも、興味あることは、多発筋炎の場合、IgG1の低い 2 例では逆に IgG2が 500を越える高値を示し、他の大多数の症例に比べて両者の比が逆転しており、その結果、全 IgG量の高値が維持されているようにみえた。

RELATIONSHIP BETWEEN TOTAL IGG AND IGG1 OR IGG 2 IN MYOTONIC DYSTROPHY AND POLYMYOSITIS



(4) 同一家系の2組のパターン

同一家系の症例8と11、および症例19と20のクロマトグラフィーのパターンは姉妹例および兄弟例で、その重症度には差違があるにも拘らず、極めてよく似ていた。

(5) Gm タイピングの組合せ

正常日本人(343例) およびMG(100例)、橋本病(133例)、デュシャンヌ型筋ジストロフィー(112例)のGmフェノタイプの中で、ポピュラーな9種類の組合せの出現頻度については、すでに中尾らが報告している。

これらに比して、MyD群(20例)、多発筋炎群(7例)のいずれでも有意に高頻度のフェノタイプはみとめられなかった。

これらのアロタイプ・マーカーの中で自己抗体産生と最も密接であると推定されているGm(2)マーカーを有するフェノタイプとGm(2)陰性のそれぞれに分けて検討すると、自己免疫疾患であるMGおよび橋本病では0.5 %および1 %レベルでGm(2)アリールの出現頻度がコントロールと比べて高いことは、すでに中尾らによって報告されている。しかし、My D 群ではこのような傾向はみられなかった(表 4)。

COMPARISON OF FREQUENCIES IN Gm PHENOTYPES
WITH OR WITHOUT Gm(2) ALLELE

		Gm phenotype frequency			
Subjects	Number	Gm phenotypes with Gm(2)	Gm phenotypes without Gm(2)		
Normal control Myasthenia gravis Hashimoto's disease Duchenne PMD Myotonic distrophy Polymyositis	343 100 133 112 20	101(29.4) 58(58.0)* 61(45.8)** 27(24.1) 6(30.0) 3(42.9)	242(70.5) 42(42.0) 72(54.2) 85(75.9) 14(70.0) 4(57.1)		

Figures in parentheses express results as a percentage. PMD=progressive muscular dystrophy.

〔考察とまとめ〕

表4

- (1) MyD群の血清 I gG 総量の低下に最も直接的に関与している因子は、I gG 1 サブクラスの減少であることが明らかとなった。
- (2) IgG 2 については、MyD 群で減少傾向はみられるが、そのIgG 総量との 相関度は低い。 しかし、多発性筋炎群にみられた如き IgG 1 と IgG 2 の比の逆転は MyD では みられなかった。

^{*} $K^2 = 26.75$, corrected P < 0.005.

^{**} K^2 =11.50,corrected P<0.01.

従って、一つの仮説としては、MyDでは何らかの免疫調節機序の障害によりIgG 1 のレベルの低下に対するIgG 2の補償的作用が働かないという可能性も考えられよう。

- (3) Gm phenotype との関連については、例数も少く、IgG サブクラスのそれぞれに対応するすべてのアロタイプについてはまだ検討されていないので、この IgG サブクラスの異常を説明するに足る所見を得ていない。
- (4) また、正常コントロールや他の諸疾患、ミオトニアの家系内での非発症例との比較検討などが必要であるが、これまで、われわれの調べ得た範囲では、IgGサブクラスの面から血清IgGレベルを検討した報告はみあたらず、本症の免疫機能の障害の説明および遺伝免疫学的アプローチに一つの方向を示唆するものとして報告した。

(対 献)

- Duhamel RC, Schur PH, Brendel K& Meezan E: pH gradient elution of human IgG1, IgG2 and IgG4 from protein A-sepharose. J. Immunol Methods 31: 211-217, 1979.
- 2. 西谷 裕、太田光熙、松原史よ:抗アセチルコリンレセプターIgG 抗体のSubclass について、厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班、昭和56年度、研究報告書、139、1982
- 3. Nakao Y, Matsumoto H, Miyazaki T, Nishitani H, Takatsuki K, Kasukawa R, Nakayama S, Izumi S, Fujita T & Tsuji K: IgG heavy chain allotypes (Gm) in autoimmune diseases. Clin. exp. Immunol. 42:20-26, 1980

プロジェクトⅢ-D 臨床病態解析(内分泌代謝) 各筋ジストロフィー症の内分泌異常について

青森県立病院神経内科

松 永 宗 雄 小 森 こずえ 愛知医大第四内科

満 間 照 典 野 木 森 剛 弘前大第三内科

成田祥耕栗原愛一郎奈良医大神経内科高柳哲也名古屋大第一内科陸重雄国立療養所岩木病院木村要国立療養所鈴鹿病院深津要

本研究班のプロジェクト課題の一翼である進行性筋ジストロフィー症の内分泌・代謝面の検討は、第2年目に入り各テーマが並行して進められている。筋強直性ジストロフィー症に関しての内分泌学的検索は従来からなされており、われわれも本研究班及びその前身の研究班において一連の報告を行って来た。リーリ これに対して他の型の進行性筋ジストロフィー症に関しての知見は未だ不十分である。その理由としては、内分泌異常が疾患に一次的なものの可能性があまり大きくないこと、筋萎縮の進行した症例には内分泌学的な各種負荷試験の施行が困難なことなどが挙げられよう。特に Duchenne 型筋ジストロフィー症では、各ホルモンの基礎値の測定にとどまらざるを得ないのが実情である。

本稿では、各ジストロフィー症のタイプ別に現在までに得られた知見を総括する。

〔筋強直性ジストロフィー症〕 (myotonic dystrophy 、以下MD)

(1) 成長ホルモン (GH) 分泌動態

Arginine 負荷試験において、GHの反応の頂値は正常対照に比し有意に低く、個々の症例についてみると、約半数が無反応または低反応である。睡眠に伴うGH分泌も、MDでは深睡眠が得られているにもかかわらず約半数の例では、平担ないしは低反応である。

(2) 視床下部一下垂体甲状腺系

血清T3、T4値は、MDと正常対照群との間に平均値では有意差はないが、T3が異常高値ま

たは低値である例が各、数%、またT4 はMDの10%強で高値であった。しかし、臨床的 に甲状腺機能亢進または低下の所見のみられる例はなかった。T3 U値は平均値がMDでは正常に比し有意に低く、10%強の症例で異常低値を示したが、やはり臨床的には無症状であった。TSHの基礎値は、測定感度以下の症例を除いた平均値をとれば正常対照と有意差はないが、TRH負荷時のTSH反応値は、その頂値の絶対値も、基礎値に対する増加の程度も低く、個々の症例についてみても30%余の例が低反応である。

(3) 下垂体•性腺系

尿中 testosterone排泄量は著しい低下のみられる例が多く、罹病年数の長い例ほど顕著になる傾向にある。LH-RH負荷に対するLH、FSHの反応は、大多数の例で著しい高反応を呈している。

(4) 下垂体 • 副腎系

Rapid ACTH test における負荷前のコーチゾール基礎値はやや低値で、負荷後の反応値は高値傾向にあるが、いずれも有意ではない。尿中17-OHCSの基礎値は約半数の例で低値であるが、metyrapone 負荷後全例で反応がみられる。しかし、第1日目に比し第2日目に急激に低下したり、第2日目に著しい増加がみられるなど奇異な反応を示す例がある。血中のACTHの反応はおおむね正常である。

(5) インシュリン(IRI) 分泌動態

Arginine 負荷時のIRIの動向は、負荷前値および負荷後の反応ともに高値である。

[Duchenne 型筋ジストロフィー症](DMD)

(1) 各種下垂体ホルモンの血清値

甲状腺刺戟ホルモン(TSH)、成長ホルモン(GH)、黄体化ホルモン(LH)、卵胞ホルモン(FSH)、プロラクチン(PRL)の基礎値の平均はいずれもDMDと正常者との間に有意差はない。しかしGH、LH、PRLは10~15%の症例で異常高値であり、FSHも数%の例で高値である。これら異常値を示す例で、臨床的にホルモン分泌異常による所見を呈する者はない。

(2) 甲状腺機能

血清 T4 値は正常に比し高値で、15%余の症例が12.0 μg/dl 以上の異常高値を示す。 T3値は正常者の平均値と差がないが、異常高値あるいは異常低値のものがそれぞれ7%づつおり、ばらつきの大きいことを示している。 T3 U値もその平均値は正常対照群と有意差がないが、一部低値の症例がある。血清 TS H値も正常者との間に差がない。 TB G値は正常者に比し高値を示し10%余の例で異常高値を示す。

(3) インシュリン(IRI) 基礎値

DMDのIRI基礎値は $5.0 \sim 66.3 \ \mu U / m \ell$ とばらつきが大きく一定の傾向はみられない。

〔肢帯型筋ジストロフィー症〕 (Limb - girdle dystrophy、L-G)

(1) 成長ホルモン (GH) 分泌動態

早朝空腹安静時のGH基礎値はL-Gでは正常であるが、arginine 負荷時のGHの反応には 個体差がある。すなわち無反応例が18%、逆に高反応が多く36%の例で過剰反応を呈し、平均でも正常群より高反応の傾向にある。

(2) インシュリン(IRI) 分泌動態

L-GのIRI基礎値は正常に比し低いが、arginine 負荷による反応は正常と差がない。 L-Gにおける体重指数、ADLとGHならびにIRI反応性の相関をみると、一般に体重が標準に近づくとGHの反応性が低く、IRIの反応は高くなる傾向がある。またADLの低下が中等度の例にGH低反応、IRI高反応の傾向がみられる。体重指数とIRI反応性には正の相関、ADLとIRI反応性には負の相関が認められる。

(考察)

MDにおける各種内分泌異常は、MDの多彩さの一翼を担うものであり、本質的な問題を含んでいると考えられる。中でも性腺機能低下は高率にみられることは周知のところであり、かつ一次性の機能低下とされて来た。 60。

プロジェクト班の検索例でも同様の結果が得られている。下垂体・甲状腺系では、一部の症例で下垂体よりのTSH分泌の障害がみられること、また T_4 の脱ョードを中心とした甲状腺 ホルモン代謝異常がみられることなどが指摘される \P 。次に arginine 負荷時のGH低反応は下垂体 視床下部いずれかの異常の存在の可能性を示唆する。MD患者のみならず、家系内非発病者でも MD程ではないが、GHの低反応がみられることより \P 、MDの早期から他の所見とは独立して G H 分泌異常が起きていることも考えられる。このことは深睡眠が十分に得られているMD患者 のかなりの例において、GH分泌パターンが平担なこと \P によっても支持されよう。下垂体・副腎系はほぼ正常と思われるが、その調節機構が完全に作動しているか否かについては更に検討の 余地が残っている。

DMDにおける内分泌学的知見は乏しく、かつ筋萎縮の明らかな典型例には負荷試験の施行がはばかられるのが現実である。本プロジェクト班において検討の進んでいる甲状腺機能については、甲状腺ホルモン代謝が筋肉においても行われることから、筋萎縮の強いDMDではその影響によって何らかの異常を呈し得るであろうことが予想された。血清TSH基礎値は正常であり、

下垂体でのTSH分泌は障害されていないものと考えられるが、TRHに対するTSH反応性は未検討である。 T_4 値が高く、TBGの増加と必ずしも一致しないことより T_4 の代謝障害が考えられるが、その機序は不明である 8 。また、DMDの一部症例では、血清 T_3 低値、r T_3 高値がみられ、 T_4 の脱ョード代謝障害と考えられた 8 。

L-Gにおいても筋萎縮が進めば、DMD同様の甲状腺ホルモン代謝異常がおこり得る可能性があるが、未検であり次年度の課題の一つとなっている。また、L-GではGH分泌に関し中枢性の機序は直接関与していないと考えられ、MDと対比させることにより、筋萎縮等の末梢レベルの因子がどれだけ関与するかを検討出来る。L-Gのarginine 負荷試験成績からみると、標準体重に近い例でGH分泌が低く、IRI高反応であるということは実質的には肥満者のパターンを呈していることになる。すなわち筋萎縮とともに脂肪沈着が増していることを示すが、反面ADLとIRI反応性は負の相関にあり、筋萎縮がある限度をこえると体重減少が始まることを示唆している 4 。

〔今後のプロジェクト〕

以下のような諸問題についての検討を必要とするが、未だ全く手のつけられていないテーマも 含まれる。

- ① 下垂体ホルモンと末梢ホルモンの相互関係について
- ② 各タイプの筋ジストロフィー症のホルモン分泌代謝の比較検討
- ③ ホルモン異常値のみられる症例におけるその要因の検討
- ④ ホルモン受容体の検索
- ⑤ 病状の進行に対するホルモンの関与の有無
- ⑥ 各種ホルモン剤の治療への応用の可能性の模索

(対 献)

- 1. 豊田隆謙、松永宗雄他:進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和50年度報告書、1976、 P 253。
- 2. 松永宗雄、成田祥耕他:筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究、昭和53年度報告書、1979、 P165・
- 3. 松永宗雄、倉橋幸造他:同上、昭和55年度報告書、1981、 P 264.
- 4. 松永宗雄、小森とずえ他:筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和 56年度研究報告書、1982 、 P 219 •
- 5. Harper, P.S.: Myotonic dystrophy. Saunders Company. Philadelphia, 1979, P115.

- 6. 松永宗雄、成田祥耕他:進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和 52年度報告書、1978、 P 446 .
- 7. 満間照典、野木森剛他:筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56 年度研究報告書、1982、P46。
- 8. 満間照典、野木森剛他:同上、昭和56年度研究報告書、1982 、P214

プロジェクトIV 病理組織および剖検例の検討

筋ジストロフィー症剖検登録票の集計

国立武蔵療養所神経センター

向 山 昌 邦

徳島大学第一病理 桧 沢 一 夫

愛知医大 林 活 次

国立療養所徳島病院 国立療養所宇多野病院

国立療養所鈴鹿病院 国立赤坂療養所

国立療養所鈴鹿病院 国立赤坂療養所 国立療養所川棚病院 国立療養所医王

国立療養所川棚病院 国立療養所医王病院

国立療養所下志津病院 国立療養所八雲病院

国立療養所原病院東京女子医大

国立療養所西多賀病院

国立療養所東埼玉病院

当プロジェクトチームでは筋ジストロフィー症剖検登録票¹⁾を一昨年全国筋ジス施設に配布したが、本研究ではこれまでに15施設から集計されたものについて、死亡年令、死因、病理所見な

どを検討し、その実態の把握を試みた。

症例数は Duchenne 型 124 例、福山型11例、その他10例の合計 145 例であった。本研究では、Duchenne 型と福山型について述べる。

〔集計結果〕

- 1. Duchenne 型筋ジストロフィー症
 - 1) 死亡年令(図1)

全例の平均は 17.7 ± 3.1 才、 モード (最頻値) は 19.5 才。 歴年別死亡年令 (図 2) は昭和 47年以前 (28例) では平均 18.0 ± 3.6 才、モードは 14.5 才、昭 和48~51年 (43例) では平均 17.1 ± 3.1 才、モードは 15.5 才、昭和52年以降 (53例) では 平均 18.1 ± 2.8 才、モードは 19.5 才であった。

月別死亡数(図3)は1月23例、4月15例、9月と11月各13例、その他の順であった。

2) 死因(表1)

剖検登録票に記載されていた 死因を臓器別の障害に分けて集

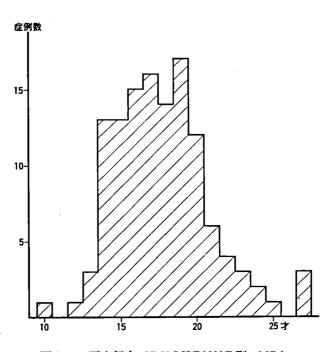


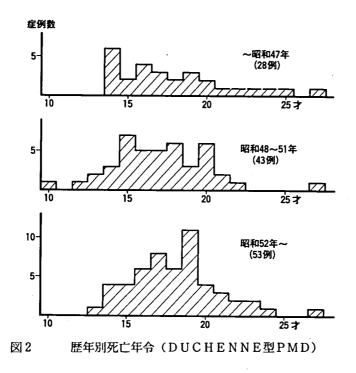
図1 死亡年令(DUCHENNE型PMD)

計した。呼吸器障害(呼吸不全、窒息、肺炎、肺梗塞、無気肺など)52例、心障害(心不全、心筋層内出血など)50例、心肺機能不全13例、消化管障害(イレウス、腹膜炎、急性膵炎など)8 例、脳血栓症1例であった。

3 病理所見(表2)

骨格筋のジストロフィー性病変は全例に記載されていた。心筋の線維化、脂肪化などの心筋病変は 95.9 % (93/97; 記載のあった97例中93例に病変を認める) に認めた。この中には心拡張 51.0 % (49/86) 、心肥大 39.6 % (38/96) が含まれる。

肺病変は89.1 % (106 / 119) で、肺炎・気管支肺炎35.3 % (42 / 119) 、肺出血19.3 % (23 / 119) 、肺うっ血14.3 % (17 / 119) 、無気肺10.9 % (13 / 119) が含まれる。



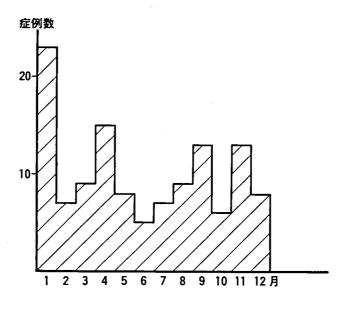


図3 月別死亡数(DUCHENNE型PMD)

表1 死因(DUCHENN型PMD)

表2 病理所見(DUCHENN型PMD)

呼吸器障害 <i>(</i> 呼吸不全,窒息,肺炎,)	52例	骨格筋病変	100%	(124/124)
肺梗塞,無気肺など		心筋病変	95.9	(93/97)
心障害 (心不全,心筋層内出血)	50	肺病変	89.1	(106/119)
心肺機能不全	13	消化管病変	58.5	(55/94)
消化器障害	8	/HILE M文	30.3	(50, 5 : ,
脳血栓症	1	膵病変	17.2	(15/87)
<u>=</u> +	124			

消化管病変は 58.5 % (55/94) で、内訳は胃腸管うっ血 20.2 % (19/94) 、結腸メラノーシスおよび胃腸管出血各々 13.8 % (13/94) などであった。

2. 福山型筋ジストロフィー症

1) 死亡年令(図4)

平均死亡年令は11.6 ± 5.7 才、月別死亡数(図5)は1月、5月、7月、11月に多い。

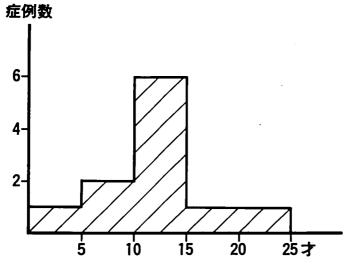


図4 死亡年令(福山型РМD)

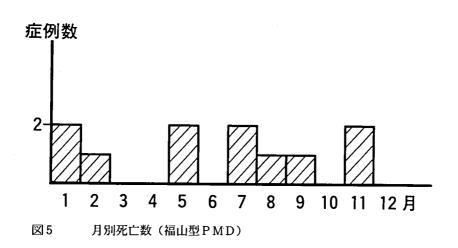


表3 死因(福山型РМD)

表4 病理所見(福山型PMD)

呼吸器障害	1 O 例	骨格筋病変	100%	(11/11)
		脳奇型	90.9	(10/11)
/ 気管支肺炎,原 窒息,無気肺	など)	肺病変	90.9	(10/11)
心不全	1	心筋病変	54.5	(6/11)
	11	消化管病変	44.4	(4/9)

2) 死因(表3)

気管支肺炎、肺炎、窒息、無気肺など呼吸器障害が10例、心不全が1例であった。

3 病理所見(表4)

骨格筋病変は全例に、脳奇型と肺病変は各90.9 %に、心筋病変は 54.5 %に、消化管病変は 44.4 %に認めた。

〔考察〕

筋ジストロフィー症の剖検症例についての大規模な集計は今までに報告されておらず、本研究 での集計結果は本邦における筋ジストロフィー症の実態の把握のために貴重なデータと考えられ る。

1) Duchenne 型筋ジストロフィー症

死亡年令は全例の平均は17.7 才、モード(最頻値)は19.5 才であったが、歴年別に死亡 年令のモードを見ると、昭和47年以前は14.5 才、昭和48~51年は15.5 才、昭和52年以降は19.5 才であり、死亡年令が確実に高令化している。このように寿命が5 才も延びたことは注目される事項であり、筋ジス施設における医師や看護婦の筋ジスに対する知識の向上や治療、看護技術の改善の寄与する所が大きいと考えられる。

月別死亡数では、1月、4月、9月、11月に比較的多数の死亡を認めた。いわゆる「季節の変り目」との関係や、正月、学年末、夏休みなど筋ジス患児(者)の一時帰宅との関連が考えられたが、確定的なことは云えない。

死因は、呼吸器障害が41.9 % (52/124)、心障害が40.3 % (50/124) であり、両者を合わせると全例の80%以上を占めた。

筋ジス患者では、胸廓の変形や呼吸筋のジストロフィー性病変のため、呼吸予備能力が低下し、 また心障害による肺のうっ血状態のため、呼吸不全をおこしやすく、また感染症に罹患しやすい。 一方、心筋自体のジストロフィー性病変のため心不全をおこしやすいことは、臨床経過からもし ばしば指摘されている^{2、3}。

従って、呼吸器障害と心障害の2つが、Duchenne 型筋ジストロフィー症の死因の大部分を占めることば容易に理解できよう。

Gilroy ら 2 は 1963 年に Duchenne 型筋ジストロフィー症15例の死亡例について報告しているが、彼らによると死因の第 1 位は肺炎で、呼吸不全、窒息などを含めた呼吸器障害は60%、うっ血性心不全は 13.3%とのことである。本研究では呼吸器障害が41.9%であり、Gilroyらの場合よりかなり比率が低い。

一方、心障害は本研究では 40.3 %と高くなっている。 このような死因の比率の変動は、肺炎などの感染症に対する治療法(とくに抗生剤による)が発達した結果、呼吸器障害が死因となる 比率が減少し、心障害が直接死因となる比率が高まったことによる可能性が考えられる。

病理所見の分析では、骨格筋病変に次いで心筋病変が 95.5 %と高比率に認められた。最近、 Duchenne 型筋ジストロフィー症では骨格筋におけると同様に心筋にもジストロフィー性病変が 存在することが報告されている 2 、 3 が、この値は、その事実を裏づけるデータと考えられる。

肺病変は89.1 %とかなり高率に認められたが、このうち肺炎や気管支炎など感染症は35.3 %

にとどまった。

消化管病変のうち目立ったのは胃腸管うっ血であり、これは心障害による二次的なものの可能性が強い。膵病変は 17.2 %に認められた。

2 福山型筋ジストロフィー症

死亡年令は 11.6 才で Duchenne 型よりかなり若い。死因では呼吸器障害が 90.9 % (10/11) を占めた。

病理所見では、骨格筋病変に次いで、従来報告されている通り ⁴ 、脳奇型が高率に認められた。 また肺病変は 90.9 %と高率であったが、心筋病変は 54.5 %とかなり低く、Duchenne 型筋ジストロフィー症とは異った傾向を示した。

(まとめ)

全国15筋ジス施設から集められた筋ジストロフィー症剖検登録票について集計し、Duchenne型 124 例と福山型11例について、死亡年令、死因、病理所見などの特徴を検討した。このような多数の剖検例についての集計は今までに報告されておらず、本研究で得られた結果は本邦における筋ジストロフィー症の実態を把握するために貴重なデータと考えられる。

〔文 献〕

- 1) 筋ジストロフィー症剖検登録票;厚生省神経疾患研究委託・筋ジストロフィー症の臨床病態 および疫学的研究、昭和55年度研究成果報告書(班長 祖父江逸郎)、1981、P.14
- 2 Gilroy, J., et al.: Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. Circulation, 27: 484, 1963
- 3 Mukoyama, M., et al.: Pathology of the heart in Duchenne type muscular dystrophy. Comparison with ECG findings. Abstracts of the 2nd International Child Neurology Congress, 1979, P 158
- Mukoyama, M., et al.: The brain pathology in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. CT and autopsy findings. Japanese J. Med., 18: 218, 1980

プロジェクトV 治 療

Duchenne 型筋ジストロフィー症 に対するカルシウム拮抗剤の効果(第二報)

鹿児島大学第三内科 井 形 昭 弘 国立療養所西別府病院 三吉野 産 治 全 班 負

(はじめに)

本研究班の最終の目的は筋ジストロフィー症の治療法の完成にあると言っても過言ではない。ともすれば悲観的になりがちな筋ジストロフィー症の日常診療で治療についてどんな試みでも試してみようというのが我々の立場である。さて、現在最も確からしいDuchenne 型進行性筋ジストロフィー症の発生病理は、骨格筋の膜に先天性の異常がありその膜異常を通じてCa⁺⁺ がinflux をおこし正常筋にも存在するCANPがCa⁺⁺ で活性化され、筋崩壊が進行するというものである。この仮説にもとずきCANP阻害剤(ロイペプチン、E64など)が近く、臨床応用の段階に進もうとしており、その際は当研究班がその臨床治験を担当したいと考えている。我々は、このCANP阻害剤と同じ発想のもとにもしこの膜異常によるCa⁺⁺ のinflux をCa 拮抗剤で抑制できればCANP阻害剤と同じ効果をもたらすはずであると考え、昨年来種々のCa 拮抗剤を Duchenne 型筋ジストロフィー症に投与し、昨年度はその2カ月間の試用について報告した。

〔目的および方法〕

CANP阻害剤と同様の発想からCa 拮抗剤が、Duchenne 型筋ジストロフィー症に有効か否かを臨床的にpilot studyで評価することを目的とし、昨年の中間報告に続いてCa 拮抗剤を本症患児に1年間投与し、筋力、ADL、血清CPKなどを指標として経過を追った。なお、本研究に参加していただいたのは表1に示す13施設である。

表 1	表 1		参	加	病	院

国立	Z療養原	听東埼玉病院	国立新潟療養所
	"	宇多野病院	国立武蔵療養所
	"	原病院	東京女子医大小児科
,	"	八雲病院	広島大第三内科
	"	箱根病院	国立療養所兵庫中央病院
	"	長良病院	〃 南九州病院
	"	沖縄病院	

〔結果〕

今回の集計では、13施設からの報告例の総数は93例であり、diltiazem 投与例が63例と最も多く、nicardipine 投与例は23例、verapamil 投与例が7 例であった。1 年間の継続投与が可能であったのは93例中82例であった。投与効果の判定は表2 に示すように、82例中やや有効と判定されたのが4 例あった。ここでいう有効は主としてADL、筋力の評価に基づくものであった。4 例の投与薬剤は、diltiazem が2 例、nicardipine が2 例であった。また、やや有効とされた4 例はあまり進行していない軽症例であった。

副作用は、表 2 に示すように93例中10例に認められ、このうち 4 例は投薬を中止した。 diltiazem 投与例、nicardipine 投与例に比し、verapamil 投与例でやや副作用の出現頻度が高い傾向があった。

[考察]

Duchenne 型筋ジストロフィー症にCa 拮抗剤を投与するというidea の理論的根拠は、昨年度も報告したが、ラットの長指伸筋とヒラメ筋をリンゲル液中にincubate し、 これにCa イオノフォアを加えて生ずるCa のとりこみ増加と筋変性に対し、種々のCa 拮抗剤を加えるとこれを抑止しうる事が明らかにされている。

一方、我々のこの発想と全く独立にEmery ら¹⁾はDuchenne 型筋ジストロフィー症にverapamil を投与しエルゴメトリーを指標とし効果を認め、本症にCa 拮抗剤が有効であることを報告している。

また、Bhattacharya ら²は dystrophic hamster に diltiazem を経口投与し、心筋のみでなく骨格筋のCa のとりこみをも抑える事を、最近報告している。

以上のような背景のもとで1年間の投与が行なわれたのであるが、評価は前述のごとく、やや有効が4例、不変が54例、悪化が24例という結果であった。ここで言う悪化は自然経過による悪化を含んでおり、必ずしもCa 拮抗剤により筋力、ADLが悪化したということではない。効果判定の指標として筋力(主として握力およびpinch 力)、ADL、血清CPKを選択したが、血清CPK値は変動が大きく評価が困難であり効果判定の指標としては問題があると思われた。やや有効と判定された4例は、ADLおよび筋力の評価によるものであり、主治医の判定に基づいた。4例中3例は歩行可能な軽症例であり、筋の崩壊があまり進行していない早期でのCa 拮抗薬の投与が、より有効であることを示唆している可能性がある。

Ca 拮抗薬の副作用は93例中10例に認められ4例は投薬を中止したが、他の6例は一過性であるか、減量により消失した例である。全体的には副作用はむしろ少数で軽度であり、重篤なものは認められなかった。事実、これらの薬剤は既に安全性が高いので市販になっているものである。

ただ、Ca 拮抗剤はCa^{t+} 低下を介し心不全を促進する事もあるので、心不全の徴候の認められる症例には禁忌としている。1年間の投与中、93例中2例の死亡例があったが、2例は比較的重症例であり主治医は本剤との因果関係を否定しており、客観的にも関係はないと考えられるが、心不全がある場合は絶対禁忌にしておく必要がある。また、Ca 拮抗剤の種類により副作用の出現頻度が少し異なっている傾向があるので、今後より副作用の少ない薬剤の使用を検討する必要がある。さらに、Ca 拮抗剤は種類によって薬理学的作用および pharmacokinetics が少しずつ異なっており、何種類かのCa 拮抗剤の併用で副作用を軽減させ、効果をあげうる可能性がある。以上、Ca 拮抗剤の真の効果判定には、そのパラメーターの設定にも問題があり、慢性進行性疾患であるだけに結論は得にくいが、現在のところ、一ケ年の経過にてもCa 拮抗剤が無効との確証はなく、少くとも健常の筋組織がなお多く残っている初期の Duchenne 型筋ジストロフィー症には有効であろうとの印象があり、より長期の経過を観察して真の結論に到達したい。

(ま と め)

13施設において計93名の Duchenne 型筋ジストロフィー症に対し、各種 Ca 拮抗剤を投与し、1年間にわたりその薬効を観察した。筋力、ADL、血清 CPKなどの指標ではっきりとした有効性は確認できなかったが、ADLの経過が比較的良好な症例が数例認められ無効であるとの確証はなく、なお長期の観察を続けたい。重篤な副作用は殆んど認められなかったが、鼻出血、悪心呕吐、洞性不整脈、腓腹筋痛により各1例、計4例が途中で投与中止となった。

〔文献〕

- 1. Emery, A. E. H., Skinner, R., Howden, L. C., Matthews, M. B.: Verapamil in Duchenne Myscular Dystrophy. The Lancet, March 6:559, 1982
- 2. Bhattacharya, S. K., Palmieri, G. M. A., Bertorini, T. E., Nutting, D. F.: The Effects of Diltiazem in Dystrophic Hamsters. muscle & nerve, 5:73-78, 1982

概括改善度 やや有効

4例

不 変

54例

悪化(自然経過による

24例

悪化を含む)

副作用

93例中10例/4例は投与中止

内 訳 :鼻出血-3例

(diltiazem 3 錠/日投与中)

:不整脈-1例

(verapamil 3錠/日投与中)

:悪心・呕吐-1例

(verapamil 3 錠/日投与中)

: 腓腹筋痛--1例

(verapamil 3 錠/日投与中)

:頻 脈-3例

(nicardipine 3 錠/日投与中)

:めまい-1例

(diltiazem 1.5 錠/日投与中)

各分担研究報告

プロジェクト I 疫 学 的 研 究

筋ジストロフィー症の遺伝子に関する研究

 国立療養所西多資病院
 佐藤
 元

 中川原 寛 一
 酒井京子

 鴻巣
 武名取徳彦

 佐伯三男

(はじめに)

進行性筋ジストロフィー症デュシャンヌ型(以下DMDと略す) ^{1)、2、3} は伴性劣性遺伝が考えられており、筋萎縮、筋力低下などの臨床症状を呈する。この疾患の染色体異常の報告例 ^{4、5} は数少ない。 56年度研究成果報告 ⁶⁾ では、DMD患者染色体のDNA複製時期の修復エラーについて検討し、健常人とDMDにおける、Spontaneous Sister Chromatid Exchange (以下SCEと略す)のbreak point の頻度、分布について報告した。

[目 的]

筆者らは、染色体を短腕と長腕に区分し、SCE break pointの起り易い部位を比較検討する。最近まれに女性デュシャンヌ型の染色体で、X染色体と常染色体の転座報告 があるが、男性のデュシャンヌ型ではこのような報告はない。よって、男性デュシャンヌ型患者のX染色体を中心に G band pattern & SCE break point の比較を行ない、break point の起り易い部位について検討を行なった。

〔対象および方法〕

- 1) DMD患者20名、うち1人は女性である。(年令分布、8才から25才まで、平均12.5才) 対照として健常者20名について検索した。うち2人は女性である。(年令分布、20代6名、30代8名、40代6名)、いずれも変異性をきたし易いと考えられる薬物などの服用のないことを条件に選んだ。
- 2 培地はRPMI 1640 培地78%、Fetal bovine serum 20%、PHA (M-form) 2% を調整したものを用いる。
- 3 SCE検索の培養方法は、ヘパリン採血した血液を培地 2 mlに対し、0.2 mlを静かに加え 48時間培養する。さらに 5 Bromo deoxy uridine (BrdU)を加え、終濃度 2 μg / mlで 24時間培養する。 (72時間)
 - ♪ 染色法は、Trypsin Giemsa 簡易法と複製バンドとして我々が考案した BrdU-Alkalin

giemsa 法 (BrdU - AG法) で染色した。

BrdU - AG 法のための標本作製は、培養終了 6 時間前に、終濃度 $100~\mu$ g/ml の BrdU を加えたものをFlame dry で標本を作製する。なお、BrdU - AG法は、BB分体を濃染することから、SCE分染法にも用いた。また、元の染色時間を 2 分ぐらいに短縮することで、SCE標本にSCEとGバンド像の両者が観察できることもある。

[結果]

Trypsin Giemsa 簡便法でGバンド分染を施し、染色体構造異常の有無を検索したが異常は みられなかった。BrdU – A G法で複製バンドを試みているが、今の所、複製パターンの異常は みられないようである。しかし、Gap らしきものも見つかっており、これについてさらに検索中 である。

DMDと健常人のSCE頻度の分布を、染色体の短腕と長腕に区分し、各染色体ごとに全SCE%として調べた。 染色体分析は1人につき、70個の細胞の分折を行なった。 DMDと対照群のSCE出現の割合から、DMDが正常対照群よりも高頻度に出現している部位は、染色体9番短腕、11番短腕、15番長腕、16番、17番、18番長腕である(図1)。

本症の変異遺伝子は X染色体に予想されることから、 X染色体を中心に、 6番、 7番、 9番染色体についても、 SCE break point と G band region との対応を調べた。 図2~9に G band pattern と健常人の SCE break point 及びDMDの break pointの分布を示し、 さらにその頻度を記してある。

9番短腕ではDMD、対照群共にG positive band に好発し、特にDMDでは9p23の部位に頻度が高い。9番長腕も同様に、G positive band に多く生じている。

6番短腕、長腕、7番短腕、長腕、X染色体長腕には多少 negative band にも break point があるが、positive band にはるかに高頻度で生じている。 一方、X染色体短腕では、対照群は Xp 21の部位に多く、DMDでは Xp 21と Xp 22の境界部か、それとも Xp 22の部位に相当するところへ分布している。

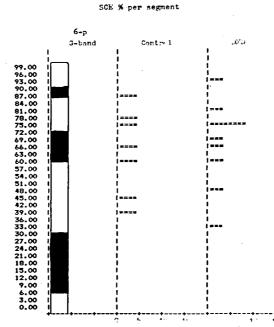
[考察]

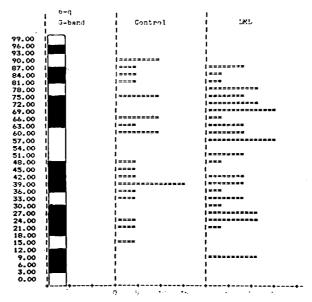
男性DMD患者のX染色体を中心に、SCE break point の頻度、分布並びにG band pattern との比較を行なった。

G band pattern で negatine band は遺伝子の活性部位であることから、本症の成因を明らかにする上でも、DMD染色体で、SCE break point がG positive あるいは negative band に生じているかを調べることは重要と考える。

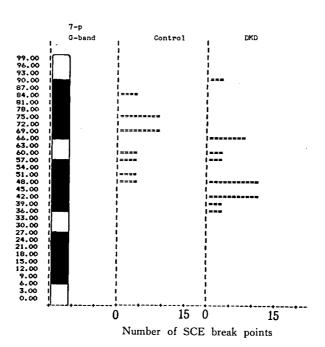
SCE per segment as a percentage of the total SCE

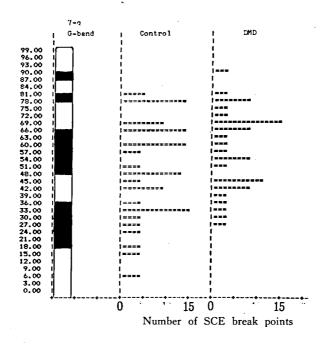
Chromosome NO	DMD / 0	Control
	р	q
1	34/34	57/49
2	40/25	79/43
3	31/16	42/42
4	14/7	63/59
5	11/4	59/28
6	13/10	65/43
x	13/15	20/32
7	20/15	41/56
8	21/16	32/40
9	* 23/7	41/49
10	6/4	42/35
11	10/7	* 23/7
12	6/4	30/26
13	0/0	36/29
14	0/0	27/28
15	0/0	* 44/6
16	7/2	* 22/6
17	2/0	* 21/6
18	2/0	• 19/6
19	2/0	8/6
20	0/0	3/1
21	0/0	3/6
22	0/0	3/4
Y	0/0	0/4

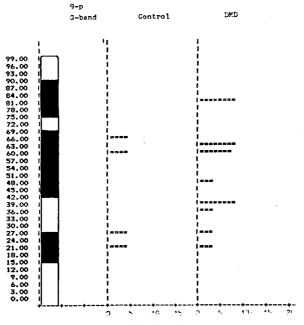




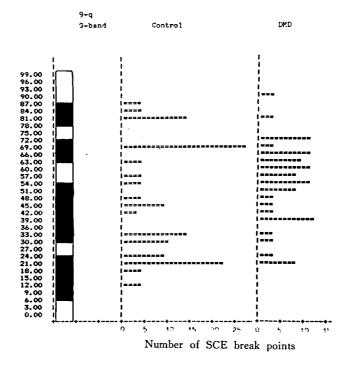
Number of SCE break points

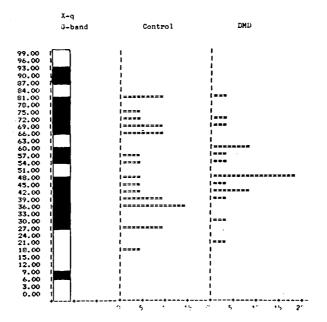




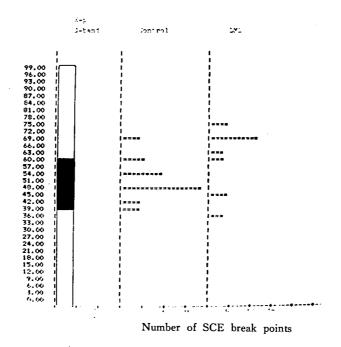


Number of SCE break points





Number of SCE break points



まず、染色体全体について、SCE break point の分布及び頻度をみると、DMDの染色体 9番の短腕、11番短腕、15番、16番、17番、18番長腕に頻度の高いことがわかった。

これは、複製時期になんらかの傷害が及ぼした結果であり、そのためbreak point の頻度が対照群と比べて高く示されたものと考える。

DMDは伴性劣性遺伝型式が考えられることから、X染色体に変異遺伝子があるだろうと予想することについては、万人の意とすることと思われる。よって、我々はDMDのX染色体を中心に調べた。

DMDのX染色体の転座異常はみられず、BrdU - AG 8 法による複製バンドでも異常はみつかっていない。しかし、X染色体以外の染色体にGap がみつかる例もあり、C れについて検索をいそいでいる。

DMDのX染色体、6番、7番、9番染色体について、G band pattern とSCE break point の比較検討した結果、X染色体短腕、9番染色体短腕を除いた染色体には特記すべき点はなかった。

9 番染色体短腕では 9 p 23に頻度が高く、 X 染色体短腕では Xp 21と22の境界部か、 あるいは Xp 22に頻度が高い。

これらについて考えると、健常人、DMDともに、SCE break point の頻度、分布は、各 染色体に違いのあることが理解でき、break point の発生部位はG positive band に多いこと がわかった。

しかし、DMDでは9 p 23、Xp 21と22の境界部あるいはXp 22に頻度が高く、特にX染色体では遺伝子活性のある部位だけに、変異遺伝子との関連が考えられる。

このような、遺伝子活性部位(Xp 22に相当する部位)と考えられるところにbreak point が みられることをさらに明確にするために、今後X染色体の複製をBrdU-AG法で染め分け、band 位置の変化や density について検討したい。

〔結 語〕

進行性筋ジストロフィー症のリンパ球を用い、変異遺伝子が存在すると考えられる X 染色体を中心に、染色体構造及び機能について調べた。

- 1) 染色体全体について、SCE break point の頻度及び分布を調べた結果、健常人と有意な差を示した染色体は、9番短腕、11番短腕、15番、16番、17番、18番長腕染色体であった。
- 2 DMDの染色体構造について、Trypsin Giemsa法によるG帯縞模様を検索したが異常は みられない。しかし、BrdU - AG法による複製バンドではX染色体以外の染色体にGap がみられるなど興味深い。
- 3 X染色体及び、6、7、9番染色体について G band pattern とSCE break point の 比較同定を行なった。

健常人、DMD共G positive band に break point が高頻度である。しかし、DMDのX 染色体短腕ではnegative band に多発しており、その部位はXp 21と22の境界部あるいはXp 22 と思われる。

変異遺伝子があるだろうとされるX染色体に対照群とあきらかな違いがみられたことにより、 さらに染色体の機能の検索が必要と思われる。

(斌 文)

Duchenne, G, B.: Recherches sur le paralysie muscularie pseudo - hypertrophique ou paralysie myosclerosique.

Arch, Gén. Méd., 2:5, 179, 305, 421, 552, 1968

Duchenne (de Boulogne), G. B. A: Recherches sur le paralysie muscularie pseudo - hypertrophique ou paralysie myosclerosique. Arch, Gén. Méd., 11: 5, 179, 305, 421, 552, 1968

- Walton SJ: Disorders of voluntary Muscle. 4nd. ed churchill, London 1981
- 4 Canki, N., Dutrillaux, B & Tivadar I: Dystrophie musculaire de Duchenne chezune petite fille porteuse dune translocation t(X:3) (p21:q13) de novo.

 Ann. Genet. 22:35 39, 1979
- 5 Lindebaum, R. H., Clarke, G., Patel, C., Moncrieff, M. & Hughes, J. T.: Muscular dystrophy in an X:1 translocation female suggests that Duchenne Loucus is on X chromosome short arm. J. Med. Genet. 16:389-392, 1979
- 6 佐藤 元、中川原寛一、酒井京子:筋ジストロフィー症の遺伝子に関する研究 厚生省神経疾患研究委託費、昭和56年度研究報告書、「筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究」祖父江班、69-74、昭和57年3月
- 7) Patricia, A. Jacobs, Patricia, A. Hunt, Martha, Mayer & Robert, D. Bart: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) in a female with an X/Autosome translocation. Further Evidence that the DMD locus's at Xp 21.

 Amer, J. Hum Gennet. 33: 513 518, 1981
- 8 中川原寛一、酒井京子、佐藤 元: 姉妹染色体の分染-BrdU-AG法-医学のあゆみ、124巻、6号、629-631, 1983

Duchenne 型筋ジストロフィー患者とその carrier における脳波異常について

 国立療養所鈴鹿病院
 深 津
 要

 陸
 重 雄
 二 井 洋 子

 小笠原
 昭 彦
 宮 崎 光 弘

 中 藤
 淳 野 尻 久 雄

 名古屋大学第1内科
 古 池 保 雄

(はじめに)

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下DMDと略す)患者にみられる中枢神経系の障害(知能低下、脳波異常)の意義付けについて、昨年度本班々会議において遺伝的立場から検討を加えて報告したり。その結果、本症患者の母親(carrier)には、健常対照群に比べ高率に脳波異常の発現することが示された。そこで今年度はさらに症例数を増やしこの結果の裏付けをするとともに、carrier とDMD患者との脳波所見の比較を合わせて行った。また知能障害については、家族内で知能指数(IQ)がどのような態度をとるかという点に注目し、同胞間のIQを検索した。

〔対象と方法〕

1) 脳波学的検索:対象は当療養所入院中のDMD患者および本検査に協力が得られた母親(carrier)で、それぞれ38例(年令15.7 ± 5.5 才)と39例(年令41.7 ± 6.1 才)であった。Carrier の内訳は、definite 6 例、probable 9 例、possible 24例(このうち6 例はCPK活性値の上昇を伴った)。これらcarrier には特記すべき中枢神経系疾患の既往はなかった。

このcarrier の対照として、昨年度と同じ age matched control 50例を採用した。脳波は12 チャンネル脳波計を用い、安静覚醒時のほかに睡眠・過呼吸・光刺激による各賦活下で記録した。脳波の判定は正常・borderline ・異常の3段階とし、母子はその関係がわからないように blind で判定を行った。

2 知能指数の検索:対象は当療養所と他施設入所中のDMD患者41同胞84例で、この中に2組の双生児と3人兄弟が含まれていた。年令は7~20才、IQの測定はWISCまたはWAISによった。

〔結 果〕

1) 脳波学的検索: carrier の脳波所見では、正常と判定されたもの24例(61.5%)、

borderline 10例 (25.7%)、異常 5 例 (12.8%) であり、正常でないものの出現率は対照群に 比し有意に高かった (P < 0.001) (表1)。

表1

EEG Diag	Carriers	Controls
Normal Border Abnorm	24(61.5) 10(25.7) 5 (12.8)	47(94) 3(6) 0
Total	39	50

 $\times P < 0.001$

表 2

EEG	(\perp DMD		
Diag	Defin	Prob	Poss	DIVID
Normal	2	5	17(4)	28
Border	3	2	5 (1)	5
Abnorm	1	2	2(1)	5
Total	6	9	24(6)	38

(): CPK ↑

carrier の種類と脳波結果との間には、例数も少なく一定の関係はみられなかった(表 2)。 DMD患者では、脳波所見が正常であったもの28例(73.6 %)、borderline と異常が各 5 例(13.2 %)であった(表 2)。Carrier と DMD患者の脳波結果を比較すると、異常と判定された 5 例中 3 例において両者が一致して異常を示していたが、borderline と判定されたグループでは両者の結果は様々で、一定の傾向を示さなかった。異常脳波の内容としては発作性の高振幅徐波の発現がほとんどであった(図 $1\sim a$ 、b)。

2 同胞間の I Qの相関:x 軸、y 軸にそれぞれ兄と弟の full I Qをとり相関図を作製した。 両者の相関係数は 0.801 と高値を示した(P < 0.001)(図 2)。

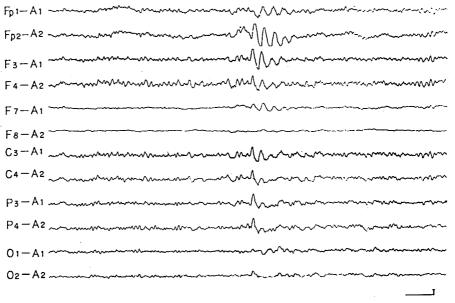


図 1~a

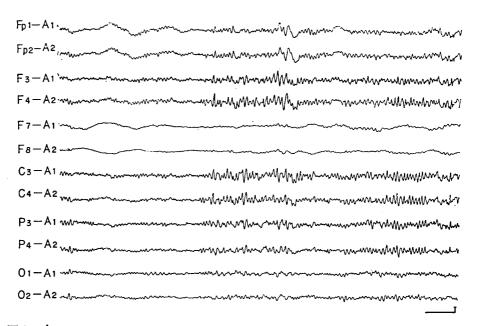
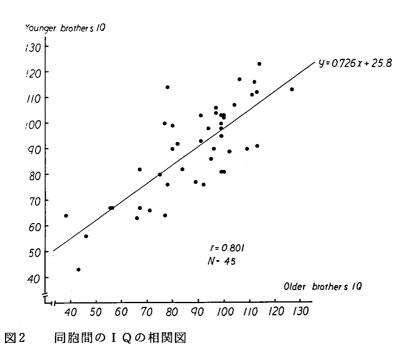


図1~b

DMD患者および carrier にみられた異常脳波。発作性の高振幅徐波図1 が出現。a:DMD患者、17才。b:possible carrier、48才、CP K活性値の上昇を伴う。



〔考 察〕

今回の脳波学的検索から、次の2つの注目すべき結果が得られた。第一に、39例という比較的多数のDMD carrier が調査され、その脳波所見が正常でないものの頻度が対照群に比べ有意に高かったという点があげられる。もうひとつは、このうちの異常群 5 例中 3 例において、carrier と DMD患者の脳波がともに異常と判定されており、両者に深い関連性の存在することが示された点である。これまでのDMD患者の脳波学的検討を行った報告では、一部の例外を除いて 3 、本症患者に脳波学的異常が高率にみられるとし、そのうち 2 編の論文で carrier の脳波所見についても触れており、異常の存在する可能性を示している 3 、 4 。

我々の結果は、この推測を積極的に支持するものであり、過去の報告とも合わせ本症でみられる脳波学的異常が遺伝的に規定されている可能性を強く示したものであると思われる。ただ、今回の研究で得られたDMD患者自身の脳波異常の発現率は過去の報告に比べてかなり低く、ひとつの疑問として残った。多くの患者で睡眠時の記録が不十分であったことがひとつの要因と考えられるが、この点をふまえ再検討したいと考えている。

知能障害の検討からも興味深い結果が得られた。これも脳波同様 carrier とDMD患者両者の I Qを調査することが有益と思われたが、実際には carrier の検索が困難であること、環境要因が複雑で分析が困難なことなどの理由から、今回はDMD患者の同胞間の I Qを調べるにとどま

った。この点に関する知見はほとんどないが、兄弟間の I Qの差を調べ、78.6 %が 1 S D以内にあり、兄弟間で関連が強いとする kozicka ら 5 の報告は我々の結果と同様であり、 注目すべきと思われる。我々が得た同胞間の I Qの相関係数は 0.801 とかなり高値であり、通常の兄弟間のものよりも高く、一卵性双生児のそれに近いものである。従って、本症患者にみられる I Qの低下もまた遺伝的関与が大きいものと推察される。

以上、脳波と知能指数を対象として検討を行った本研究は、いずれの異常も家族内集積性のあることを示しており、これらが遺伝的に規定されているとする考え方を別の角度から支持するものであった。

〔汝 献〕

- 1) 深津 要、他:Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における中枢神経障害の発現に関する一考察 一 carrier の脳波異常について一 、厚生省神経疾患研究委託費・筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年度報告書 p 65、1982
- 2 Barwick, D. D et al : EEG studies in hereditary myopathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 28: 109, 1965
- Winfield, D. L. et al: EEG findings in pseudohypertrophic muscular dystrophy.

 South. Med. J., 51: 1251, 1958
- 単 朝長正徳、他:進行性筋ジストロフィー症の脳波、臨床神経、8:13、1968
- 5 Kozicka, A. et al: Mental retardation in patients with Duchenne progressive muscular dystrophy. J. Neurol. Sci., 14: 209, 1971

当院における先天型筋ジストロフィー症(福山型) の脳波像と脳CT所見

国立療養所医王病院 松谷 功岡本正樹 喜多京子

(目 的)

先天型筋ジストロフィー症(福山型)では、中枢神経障害を伴う事が特徴である。 その中枢 神経障害の程度を、CTスキャンと脳波から検討した。

〔方 法〕

1982 年4月現在、国立療養所医王病院に入院中の先天型筋ジストロフィー症患者、6例(男1名、女5名、年令5才~26才)を対象とした。先天型筋ジストロフィー症は福山型の基準を満たす症例のみを、取り上げた。

〔結果〕

CT所見では、6例中4例に脳室拡大あるいは皮質萎縮の所見をみとめ、1例に大脳白質の低吸収域をみとめた。正常は1例のみであった。

脳波所見(覚醒閉眼時記録)では、基礎波の異常が6例中5例にみられた。その内容は、左右差(とくに後頭部)が3例、 α波の律動異常又は徐波化がそれぞれ1例づつみられ、正常は1例のみであった。 尚痙攣性発作波は1例もみられなかった。

〔考察〕

福山型筋ジストロフィー症は、中枢神経症状の合併を特徴として、臨床的には、高度の知能障害、けいれん発作を伴うことが多く、剖検にても、脳室の拡大、皮質の形成不良、小多脳回、無脳回など高度の脳奇形を病理学的特徴とする疾患であることが、近年明らかにされてきた。本症の成因として、胎内感染の可能性も示唆されているが、未だ明らかでない。

今回我々は、当院入院中の先天型筋ジストロフィー症患者6例について、CTと脳波所見について若干の検討を加えてみた。その結果、CTスキャンについて、我々の症例では、6例中5例に異常をみとめた。それもほとんどが皮質萎縮や脳室拡大であり、CTで最も特徴ある所見といえる大脳白質の低吸収域は、6例中1例と少なかった。この大脳白質の低吸収域に関してはいるいろ問題があり、これを裏付ける剖検所見に乏しく、今後の詳細な検討が必要と思われる。

脳波像では、6例中5例に異常所見をみとめたが、これはすべて基礎波の異常であり、てんかん性発作波は1例もみられなかった。そしてこの基礎波の異常も、3例において、後頭部優位の左右差をみとめ、CTスキャンには、現われない何らかの器質的な異常を疑わせた。又、睡眠期に extreme spindle の出現をみることが多いという報告もみられるが、今回我々の例では睡眠期の脳波をとっていないので、これに関しては不明である。

次に本症によく合併する、けいれん発作に関しては、6例中2例にけいれん発作をみとめた。 ともに幼児期に発症し、全身性の強直性けいれんであった。1例(症例5)では、3才~7才に かけて発作は時々みられたが、7才以後はけいれん発作は、まったく消失し、現在24才であるが、 けいれん発作はなく、抗けいれん剤も服用していない。他の例(症例2)では、現在もけいれん 発作をみとめ抗けいれん剤を服用中である。

最後に症例1のように、CTスキャン、脳波ともに正常な例では、他の5例に比べて、知能障害の程度はかなり軽く、CTスキャン、脳波ともに中枢神経系の障害の程度を知るうえで、重要であると思われる。

Case	age	sex	C T	EEG
Case 1	5y 1m	F	正常	正 常
Case 2	7y 5m	M	脳室周囲の低吸収域	基礎波の律動異常
Case 3	10 y 2m	F	脳室の拡大・皮質の萎縮	基礎波の左右差
Case 4	17y	F	脳室の拡大	基礎波の左右差
Case 5	24y	F	脳室の拡大・皮質の萎縮	基礎波の左右差
Case 6	26y	F	皮質の萎縮	基礎液の徐波化

国立療養所筋ジストロフィー症施設におけるCPK による保因者検査の現状と問題点(予報)

東京都神経科学総合研究所 近 藤 喜代太郎 藤 木 慶 子 逸 見 功

CPK検査は、Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)では診断、経過追跡だけでなく、遺伝機構の分析、遺伝相談、発生予防の前提となる重要な検査である。本研究では、国療筋ジス施設のDMD患者の正常近親者におけるCPK検査の状況をのべ、問題点を考察する。

1. CPK検査法

これには若干の測定原理と条件、方法と改変した変法があり、さまざまの測定キットが発売されているが、それらは単位や正常域を異にすることが多い。

当班のプロジェクトIAでは、国療筋ジス施設での検査実態を知るため、測定方法、使用キット、採用時期、単位、正常域などを調査、22施設から回答を得た。この成績は昭和56年度研究報告書 pp・2-3 で報べたが、計14方法が各施設にさまざまの時期に導入され、開設以来、方法を変えない8 施設に対し、1 回変更7、2 回変更5、3 回変更2 であった。

従って、施設間比較はもとより、同一施設での継続的観察さえ、ときには不便となっているが このような状況からみて、方法の統一を提案するには時期が遅いと思われた。今後、可能な対策 として、各方法による測定値の相互換算が正確に行えるような手段を構ずるべきである。

2. 正常近親者での検査率

これまで分析した12施設 472 例では、父 17.2 %、母 38.2 %、兄弟 2.8 %、姉妹 3.1 %であった。検査率は全体として低く、とくに前向的遺伝相談に有効な姉妹で低率であった。現在、 621 例で分析中である。

3. 保因者検出率

母方にDMDのある確実保因者のCPK上昇率は57.6%で、一般に認められている60~70%より、やや低かった。その原因は検査時の母の年令がやや高いためと思われた。

4. 保因者検査成績の取扱い

昭和56年度研究報告書p・3 でのべたように、各続柄とも「面接機関があれば行う」場合が多く、 保因者検査を「呼び出しても必ず行う」ことは少なかった。このような状況の反映が前々頃での べた検査率であることはいうまでもない。

異常値の告知は必ずしも行われず、各施設、各担当医で取扱いはまちまちであった。これは、 遺伝相談を前提としない場合、正常値を告げて安心させる以外に、保因者検査の結果を告げる意 義が不明瞭なためであると思われた。

5. 今後の間題

本来、保因者検査の有用性は遺伝相談での活用であるが、我国のDMD対策にはこの点のコンセンサスや組織的活動がまだ存在せず、各担当医の自由意志によるのが実情である。

我国では患家、医師とも遺伝の問題を回避する傾向があるが、近年、この状況も徐々に変りつつ ある。

CPKによる保因者検査の充実はこれらの諸点を考慮しつつ、我国の実情に則した遺伝対策の確立を平行して進めるべきである。

現在、本報の各項目について、資料を増してより深察な検討を加えている。

沖縄県における筋萎縮性疾患

国立療養所沖縄病院

川 平 稳 中原啓一

鹿児島大学第三内科

納 光弘 井形昭弘

沖縄県における筋萎縮性疾患については、その地理的特殊性、歴史的要因等により実態はまだ確実には把握されていない。我々は、今回、昨年にひきつづき筋萎縮性疾患の集計を行なったので報告し、併せて Becker 型筋ジストロフィー症の2名についてその臨床像及び家系についてのべる。

筋萎縮性疾患の集計の方法としては、昭和52年度まで日本筋ジストロフィー協会主催による検 診によりその疾患が確認されたものの追跡調査を行い、併せて県内主要病院病歴調査、そして当 院病歴調査を行った。その結果、昭和57年10月末日までに、沖縄県における筋萎縮性疾患として 256名の存在が確認された。

これの内訳は、筋強直性疾患を含む進行性筋ジストロフィー症 133 名、その他の筋萎縮性疾患が 123 名であった。

進行性筋ジストロフィー症の内容は、ドシェンヌ型53名、ベツカー型2名、肢帯型15名、顔面 肩甲上腕型14名、先天型9名、筋強直性筋ジストロフィー症37名、その他のミオトニア3名であった(表1)。

表 1 進行性筋ジストロフィー症

1.	ドシエンヌ型(ベツカー型2名含む)	55
2.	肢 带 型	15
3.	顔面肩甲上腕型	14
4.	先 天 型	9
5.	筋強直性ジストロフィー症	37
6.	その他のミオトニア	3
	計	133

これらの中で特筆すべきことは、筋強直性ジストロフィー症の比率が高いことであるが、これらの多くは優性遺伝形式をとることが確認されている。また、沖縄県における筋強直性ジストロフィー症の発生が地域的偏りが強いことも確認されており、今後詳細な調査を行えば、その数が更に増大することが予想される。一方、肢帯型筋ジストロフィー症は、昭和56年度と比較してもその数の増加はなく、沖縄県における筋萎縮性疾患の中で肢帯型の占める率が少い可能性があると考える。

その他の筋萎縮性疾患として、クーゲルベルク・ヴェランダー病を中心とする神経原性筋萎縮症(この中には顔面肩甲上腕型の筋萎縮分布を示す神経原性筋萎縮症の一家系及びウェルドニヒホフマン病を含む)41名、痙性脊髄麻痺23名、CMT病14名、脊髄小脳変性症16名、先天性ミオパチー11名、その他18名であった。他に、筋萎縮性側索硬化症は21名であった(表 2)。

次に、ベッカー型筋ジストロフィー症の2名について報告する(図1)。

発端者は、40才の男性で、歩行開始の頃より、動揺性歩行が認められ、小学校低学年の時期より Gowers 徴候陽性であった。筋力低下は徐々に増悪し、38才頃より階段昇降が不能となったが、まだ自力歩行は可能である。筋萎縮は、近位筋優位の分布を示し、翼状肩甲が認められる。腹筋は、著明な仮性肥大がみられ、足関節の軽度拘縮を認める。顔面筋の障害はない。医化学では、CPK 680 I.U.と正常の8.5 倍に上昇し、筋電図は明らかな筋原性変化を示した。心電図

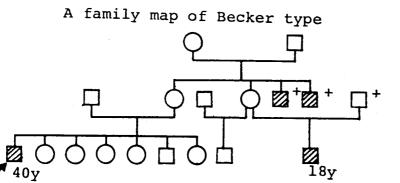
は、V1でのR/S Ratio の増大を認めたものの、他にQ液、T波等の異常は出現していない。 その従弟の18才男性は、正確な発症時期は不明であるが、幼児期より Gowers 徴候陽性であり、 動揺性歩行が認められている。筋力低下は、近位筋に明らかであるが、階段昇降、歩行も可能で ある。腓腹筋は著しい仮性肥大を示し、顔面筋の障害はない。

医化学では、CPKが440 I.U. と正常の、5.5倍、心電図では、前者と同様に、 V_1 でのR /S Ratio の増加が認められている。既に死亡している 2名については詳細は不明であるが、前 2 者と同様の症状を示し、 $30\sim40$ 代で、筋ジストロフィー症の診断で死亡している。母親のCPK等の検討はなされていないが、上記の家系及び罹患者の経過、筋萎縮分布、検査結果から、本症を Becker 型筋ジストロフィー症と判断した。

以上沖縄県における筋萎縮性疾患が昭和57年10月末日で計256名確認されたことを報告し、併せて Becker 型筋ジストロフィー症の一家系について言及した。

表 2 その他の筋萎縮性疾患

1.	神経原性筋萎縮症(ウエルドニヒ・ホフマン病含む)	41
2.	痙性脊髄麻痺	23
3.	シヤルコー・マリー・トース病	14
4.	脊髄小脳変性症	16
5.	先天性ミオパチー	11
6.	その他	18
	計	123



重症心身障害児収容施設における筋ジストロフィー症患者の実態 (続 報)

国立療養所宮城病院

板原克哉

国立療養所西多賀病院

佐 藤 元

前報で述べたように、両施設で対比した調査結果は、筋ジストロフィー症患者のスクリーニングは入院前に既になされており、先天性筋ジス患者は一般重心病棟には収容されておらず、両施設を通じて筋ジス患者137名中7名(5.8%)であることが判明した。今年度新たに先天型と診断された1名は西多賀病院に収容された。

同類の東北地区国立療養所某病院について調査したところ、59名の筋ジス患者のうちに3名(約5%)の先天型の患児が見出されたことから、東北地方においては重心病棟に収容されている筋ジス患者の中には、約5%の比率で先天型が収容されていることがわかった。未収容ないし在宅患児が多いためかも知れない。

宮城病院の重心病棟に収容されている患者の年令構成をみると、最年少3才、最年長41才、平 均年令17.5才であった。それら患者のうちCT scan を施行し得た96名(男56、女40)を、①正 常型35、②脳内水腫型35、③脳萎縮型・梗塞型18、④形成不全型8例に分類し得た。

プロジェクトⅡ

機能障害進展過程と臨床評価

Duchenne 型筋ジストロフィー症児の障害段階の再検討

東京大学医学部講師(病院リハビリテーション部)

上 田 敏

従来 Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下DMDと略す)児の障害段階(disability stage)は日本的生活様式に則した8段階法が広く用いられており、野島氏も述べているように10段階法その他にくらべて優れたものと考えられている。しかしこの8段階法についても以前からいくつかの問題点が指摘されてきている。特にステージⅡ、即ち階段昇降に手すりを必要とするという段階が非常に長く、それに比べてステージⅢ、Ⅳが非常に短いということが問題である。そのためステージⅡを更に細分化することが必要であり、また以下に述べるように可能でもあると考えられた。

即ち、DMD児の階段昇降のパターンを観察すると、同じく手すりを使用すると云っても種々の様式があることがわかる。最初は通常人が手すりを使用する場合のように片手で手すりを使うだけであるが、次に片手で手すりを使い他の手で膝を押えて登るようになる。更に最後の段階では横向きになって手すりに面と向い、両手で手すりにつかまって、身体にとっては横方向に動くようなかたちで階段を登るようになり、この時期はかなり長い期間続くことが観察されている。

表1 DMD児の階段昇降法

―ステージの細分化の試み―

ステージ

I-a 階段昇降に手すり不要

I−b ″ だが膝に手をつく

Ⅱ-a 階段昇降に手すり要一片手手すり

Ⅱ-c // 一両手手すり

以上の臨床観察に従って、表1に示すようにステージIIをa、b、c、のサブステージに細分することを試みた。同時にステージI(階段昇降に手すり不要)についても、手すりを必要とはしないが、膝(多くは片膝、時に両膝)に手をついて登るという状態がみられることから、それを含めてa、bの2つに細分を試みた。

東大病院リハビリテーション部に過去10年間に初診したDMD児60例中、十分な経過観察が可

能であった42例について、Cのスケールを用いて平均通過期間をみたのが表2である。ステージ I-aは始りがはっきりしないことが多いので除外し、、またVII、VIIについては経過観察しえた例数が少いので除外し、I-b以下VIまでをみた。

結果はステージ Π は a、b、c、c も平均 $8\sim10$ カ月づつあり、それぞれかなり長い期間であり、仮にこれを単純に合算すれば 27.4 カ月(2 年 $3\sim4$ カ月)と相当に長い期間となることからこのような 3 分割には十分臨床的な意義があると考えられた。ちなみにステージ Π 、 Π は予想通り短く、それぞれ 5.2、2.6 カ月にすぎず、また 2 つのステージを分けることはできなかったがその合計($\Pi+\Pi$)は判明している 10 例では 6.4 カ月にすぎず、いずれにせよ、 Π と Π とを合せても Π の a、b、c のどれか 1 つよりも短いことも判明した。

一方この検討においてステージ V、Wが各々17.1、27.3 カ月と非常に長いことがわかり、将来はこれら、特にステージ Wの何らかの形における細分化が問題になると考えられた。

ステージ II の細分化の妥当性の検討の一環として、DMD 児の床からの立上りのパターンとの相関を検討した。表 3 は野島氏らの分類を一部改変した、床からの立上りのタイプを示す。これは I ~V の段階に更に一部 a 、 b などの細分を加えたものであるが、やや細かすぎるきらいもあるので、ステージとの相関の検討には a 、b はまとめてあつかったものもある。その成績は表 4 に示す通りで、S pearman の順位相関係数で 0.83 と高い相関関係を示す。特に床からの立上りのタイプの分布について I -a と I -b の間、また II -a 、 II -b 、 II -c のそれぞれの間に分布に傾向的な差がみられることから、もしてれらを I のみにまとめると相関係数が低下することが十分考えられ、この点からもこのような細分化には十分な妥当性があるものと考えられる。

この点を別な角度から検討するために、DMD児のうち普通小、中学校に在学中のもの16例を選び、通学時の自立度(介助度)とステージ細分との関係(表 5)、同じく教室移動の際の自立度との関係(表 6)を検討した。例数が少ないため誤差はありうるが、興味あることに、この群では通学が自立しているものはステージ I から I ー a までであり、 I ー b になると一部介助になり、I ー c になると半数近くが全介助におちいり、それ以上ではすべて全介助となる。教室移動(表 6)についてもほぼ同様で、自立は I ー a までであり、I ー b になると一部介助、I ー c では半数以上が全介助となる。以上いずれの場合にも表に示したようにかなり高い有意性がみられている。

以上からDMDにおいて、従来の8段階法を基盤としつつ、サブグレードを用いて細分することが有意義であり、今後はステージV、VI、VI、等についても同様の細分化の検討が必要であると考えられる。

表 2

DMD児ステージの平均通過期間

ステージ	通過期間 (月数)	N = 42 例数
I – p	12.8 ± 5.6	6
<u>I</u> I − a	8.6 ± 4.4	9
II — b	8.1 ± 4.3	10
II - c	10.7 ± 5.1	7
Ш .	5.2 ± 2.9	6 ☀
IV	2.6 ± 1.0	5 *
v	17.1 ± 7.4	6
VI	27.3 ± 7.9	4

* Ⅲ+ Ⅳの期間は 6.4± 3.8(10例)

DMD児の床からの立上りのタイプ

(徳島大式に一部改変)

- I 手を使わずに立上れる
 - a. はずみをつけずに可
 - b. はずみをつけて可
- Ⅱ 手で膝を押えて立上る
 - a. 片手使用
 - b. 両手使用
- Ⅲ 手を床について四つ這いとなり、次に膝をのばし、更に手を下肢について立上る
 - a. 頭ではずみをつけずに可
 - b. 頭ではずみをつければ可
- IV 台などのつかまるものがあれば立上れる
- V 物につかまっても立上れない

表 4

DMD児のステージと床からの立上りの関係

ステージ 床から の立上り	I – a	I – b	∏ – a	II – b	П-с	Ш	īv	計
$\frac{I-a}{I-b}$	8	1						9
П — a	1	4						5
п — b	1	3	4	5		1		14
$\frac{\mathbb{I} - a}{\mathbb{I} - b}$		3	6	14	5	1		29
IV			1	1	8	5		15
v						4	4	8
計	10	11	11	20	13	11	4	80

 $\rho s = 0.83$ p $\langle 0.01$

表 5

普通学校在学中DMD児の通学の自立度とステージ

	ステージ	1	1 1			l	1	I	1	1
_	自立度	I	Ⅱ – a	II — b	II — c	v	VI	VII	VII	計
	自 立	1	1		l .					2
_	一部介助※	:		1	3					4
_	全介助				2	1	1	5	1	10
	計	1	1	1	5	1	1	5	1	16

- * かばんを持ってもらう。転倒予防の監視
- O P < 0.005
- □ P < 0.01

表6

普通学校在学中のDMD児の教室移動の自立度とステージ

ステージ						1			
自立度	I	II — a	Ⅱ – b	II — с	v	VI	VII	VIII	計
自 立	1	1							2
一部介助*			1	2 -					3
全介助				3	1	1	5	1	11
計	1	1	1	5	1	1	5	1	16

- ☀荷物を持ってもらう。
- O P < 0.05
- □ P < 0.05

厚生省筋ジストロフィー症研究班制定のADL評価法について

 国立療養所原病院
 和 田 正 士

 畑 野 栄 治
 宮 沢 輝 臣

 亀 尾
 等 三 好 和 雄

 升 田 慶 三
 安 達 長 夫

ADL小項目を調査して総合し、全体的なADLの評価を行うに際して常に問題となるのは、各項目間の重みづけ、類似した項目は除去して、できるだけ少ない項目にすることなどである。 我が国では厚生省筋ジストロフィー症研究班制定の25項目からなるADL評価法がよく利用されているが、最近同研究班(第三班)・プロジェクトチーム 3 より出された全国調査用紙には車椅子の能力を比較的重要視した20項目からなるADL評価が書かれている。従来の25項目からなるADL評価表は体幹 7 項目、上肢 5 項目、下肢13項目からなっており、それぞれの項目は動作の難易度によって 4 点から 0 点が与えられている (表1) 。

表1 厚生省筋ジストロフィー症研究班制定のADL評価表

<u> </u>	A D L	評	<u> </u>
部位	項目	部位	項目
頭部	/ 首のすわり		/3 立っている
体幹	2 坐位姿勢を保つ 3 寝転ぶ (坐位一仰臥位) 4 寝返る 5 はう 6 起き上る (臥位一坐位) 7 息が続く	下	/4 片脚で立つ (便利な足を使って) /5 両脚でよりかかり立ち /6 歩く /7 坂道を登る /8 階段を登る /9 階段を降りる 20 走る
上	8上肢挙上 9茶碗を持って食事をする	肢	2/ 椅子に坐る 22 椅子から立ち上る
肢	/ <i>0</i> 顔を洗う // 手拭を絞る / <i>2</i> 字を書く		23 しゃがむ 24 ズボンをはく 25 床から立ち上る

各項目の重みづけを検討するには多大の資料が必要となるので、今回私達は各項目の重みづけは従来のままとして従来のADL評価表の体幹、上肢、下肢ADLの中に含まれている各項目間の相関関係について検討を行った。

〔方法および対象〕

対象は国立原病院に入院中の進行性筋ジストロフィー症デュシャンヌ型患児34名で年令は最低8才、最高19才である。それぞれの患児のADLの経年的推移から、全患児の各年令における上肢、下肢、体幹のADLの中にあるそれぞれの項目間の相関係数を求めた。なお、観察期間は最短1年、最高10年4カ月、平均4年1カ月である。

〔結 果〕

(1) 上肢ADLの各項目間の相関関係について

最も相関係数が高いのは茶碗を持って食事をする項目と字を書く項目でその値は 0.867となる。 上肢挙上と字を書く項目の相関係数は 0.641 となり最も小さい (表 2)。

茶碗を持って 顔を洗う 手拭を絞る 字を書く 食事する 0.832 0.848 0.728 0.641 上肢挙上 茶碗を持って 0.789 0.790 0.867 食事する 顔を洗う 0.738 0.735 手拭を絞る 0.736 0.900以上 0.875以上 0.900 未満

表2 上肢ADLの各項目間の相関関係

0.850以上 0.875 未満

(2) 体幹ADLの各項目間の相関関係について

首のすわりと寝転ぶの項目間の相関係数は 0.978で最大となり、次に首のすわりと坐位姿勢を保つ項目のそれが 0.972 で続く。相関係数が 0.875 以上 0.900 未満のものはないが、 0.850 以上で 0.875 未満のものは坐位姿勢を保つと寝返るおよび這うの項目、寝返ると這うおよび起き上がるの 4 組が認められる。寝転ぶと寝返るの項目の相関係数は 0.521 と低値であった(表 3)。

表3 体幹ADLの各項目間の相関関係

	坐位姿勢 を 保 つ	寝転ぶ	寝返る	這う	起き上る
首のすわり	0.972	0. 978	0.795	0.772	0.786
坐位姿勢を 保つ		0.843	0.855	0.853	0.795
寝転ぶ			0.521	0.809	0.727
寝返る				0.857	0.865
這う					0.706
			0.900 以	上	
	===		0.875以	上 0.900	2未満
	_		0.850以	上 0.87	5未満

(3) 下肢ADLの各項目間の相関関係について

相関係数が 0.900 以上となるのは 5 組ありその中でも椅子に坐ると椅子から立ち上がるの項目 のそれは 0.966 で最大であった。残り 4 組は階段を昇ると降りる、立っていると歩く、走ると椅子から立ち上がる。および走ると椅子に坐るであり相関係数はそれぞれ 0.962 、 0.924 、 0.917 0.908 であった。次に相関係数が 0.875 以上 0.900 未満のものは 6 組あり相関係数が大きい順番 に書くと階段を降りると走る、階段を昇ると走る、階段を登ると椅子から立ち上がる、片脚で立つとしゃがむ、階段を登ると床から立ち上がるおよび片脚で立つと椅子から立ち上がるとなる。 さらに相関係数が 0.850 以上 0.875 未満のものは 12 組もある。 ズボンをはく項目は椅子に坐る項目とだけ比較的に高い相関関係 (r=0.870) にあるが、下肢の残りの全ての項目との相関は非

メボン ロヘ コヘ #69 6/3 0.538 0.575 0.578 0.615 309 0.870 531 0.541 651 0 しゃがむ 0.880 989 0.666 0.708 0.842 0.799 0.828 0.859 0.868 0.851 椅子から 立ち上る 0.887 0.977 0.966 0.878 0.775 0.869 0.869 0.762 0.510 椅子に坐る 0.783 0.842 0.208 0.760 0.495 0.749 0.874 0.866 迷 関 0.895 0.697 0.854 0.693 0.845 0.891 0.751 10 関 患 杻 0.962 0.575 818 0.825 さる 0.632 0.837 段り 0 整盤 0 噩 階段を登る 099 0.622 0.365 0.843 0.837 Ш 严 坂道を登る 夲 0.789 0717 0.749 0.751 0 \blacksquare 0.924 0.789 0.870 伴 \Box 阻磨 により むむり はも K 0.549 0.681 跂 ۲ 不断が立り 0.734 4 表 両野でより かかり立ち っている 不断かせり 坂道を登る 階段を登る 9 21 Ç 桷 椅子に坐る \$ W **4** ã λ NG 段り 40 **米 ~** ₽ # К™ 控 姓 出 掎 立 د

床 か ら 立ち上る

808

0.456

0.594

0.336

0940

0.843

0.854

0.855

0.815

0.768

0.534

常に低い。下肢のADL項目は13項目あるのでズボンをはく項目と相関関係を論ずべく相手となる項目は12個あるが、この中で相関係数が0.700未満で0.600以上のものが4項目、0.600未満のものが6項目も認められる(表4)。

〔考察〕

上肢、下肢、体幹ADLの中にそれぞれ含まれている項目で、相関係数が0.900 以上のものは以上のごとく下肢で5組、体幹で2組ある。しかし上肢ADL内の項目間の相関関係は下肢、体幹のそれに比べて全体的に低いものが多く、茶碗を持って食事をすると字を書く項目の相関係数が0.867 で最高であった。体幹ADLの項目では首のすわりと坐位姿勢を保つ、および寝転ぶの相関係数が0.970以上と高値であるが、その他の項目間の相関係数は0.875未満である。しかし相関係数が0.850以上となる割合は体幹ADLの6項目からなる全組み合わせ15組中6組で40%となる。

下肢ADLの項目間には全体的に相関関係の高いものが多く、項目の組み合わせ可能な78組中 実に23組 (29%) が相関係数 0.8500 以上である。下肢の項目の中ではきわめて相関関係の低い ズボンをはく項目を除外すると66組の項目の組み合わせのうち実に22組 (33%) が相関係数 0.8500 以上となる。筋ジス研究班(第三班)・プロジェクトチーム3の筋ジス全国調査用紙で はズボンの着脱がADL評価表の上肢の項目に含まれているので、今後はズボン着脱能力と上肢 機能の関係についても検討する予定である。

なお今回の調査において首のすわりの項目は体幹機能の中に包含した。また息が続く項目はその実行の難易度による点数評価が一定しなかったので体幹機能から除外した。

筋ジストロフィー症の筋障害度の定量的評価に関する研究

国立療養所西多賀病院

 佐藤
 元
 鴻巣
 武

 五十嵐
 俊光
 伊藤英二

(はじめに)

筋ジストロフィー症(以下PMDと略す)における筋障害度とその経過を客観的・定量的に評価する方法として、昨年度はT-C関係による評価法を報告した。その中で試作表面電極の基礎的研究とその有用性を検討したが今年度はその試作表面電極を用いて健常児60人(年令6才~11才)をコントロールとして有用性を検索した。またマイコンを使用しての自動解析システムの開発を行いT-C関係の臨床的意義を検討したので報告する。

(目的)

TーC関係の検査では筋電パルスの導出に針電極を用いて来たが、針電極に伴う疼痛ないし不 快感のため被検者とくに小児において検査において十分な協力を得ることが困難であった。この ため、デュシャンヌ型PMDの比較対象となる健常児での検査成績の例数が少なく、TーC関係 検査の正確な正常値を小児例では得難たかった。しかし当施設で製作した新たな表面電極の開発 により、従来の針電極と同様の筋電パルス数を得ることが可能となったため小児例での検索がよ り容易に実施されるようになった。今年度はデュシャンヌ型PMD児と厳密に比較するため同年 令層での多数の健常児を対象としてTーC関係の検査を実施し、正常値の設定とPMD児筋障害 度の定量的評価の有用性とその意義について検討する。さらに多数のデータ値をより簡便でしか も客観的評価を行うため当施設で作成したプログラムソフトを用いて、データ集積から成績表示 のグラフ化までの全自動解析システム化を計る。

(方 法)

測定部位は上腕二頭筋とした。筋の実際の発生張力を求めるため筋張力 (T) は上腕二頭筋の骨付着部位を考慮して、てこの原理から張力を換算して求めた。筋張力の導出及び記録の方法は昨年度と同様である。

毎秒筋電パルス数(C)は当施設が製作した表面電極にて導出される。表面電極は双極突出型で、各電極径は2 m、電極間距離は3 m、突出の長さは3 mであり、電極表面はクロム白金処理されている。筋電パルスはメデレック製MS6型筋電計に表示されると共にマイクロコンピュー

タにて筋張力と同時に演算処理されてT-C関係が求められる。ブラウン管には即坐にTとCの相関係数、一次回帰直線とその勾配a、平均値、標準偏差値及び分布曲線が表示されたと共に成績が収録されるシステムとした。

(実験対象)

対象は健常男児60名(6 才から11才まで各年令ごと無作為抽出した10名)をコントロールとして検索した。なお、比較の為一部に機能障害度分類(厚生省研究班)ステージ1のデュシャンヌ型PMD児4名(6 才児3 名、7 才児1 名)についても検索した。

〔検査成績〕

1. 健常児の検査成績

6 才から11才まで各年令ごとに、図1から図6まで順次、表面電極導出によるT-C関係の検査成績を示す。図1から図6までの各々の図に、縦軸には毎秒筋電パルス数(C)を、横軸に1秒間の筋張力(T)の座標軸をとり健常児各々の例においてT及びCの値をプロットした。プロットから各々の例における一次回帰直線を描き、この直線式での勾配aを右側に上段から順に示した。各年令におけるaの値(平均値±標準偏差)を求めると6才では1.88 ± 0.26、7才では1.72 ± 0.54、8才では1.50 ± 0.25、9才では1.58 ± 0.33、10才では1.59 ± 0.47、11才では1.62 ± 0.64であった。なお各年令とも相関度が0.95以上の一次線形の式が成立していた。上記の全てを合わせた健常児60名でのaの値は1.76 ± 0.17であった。

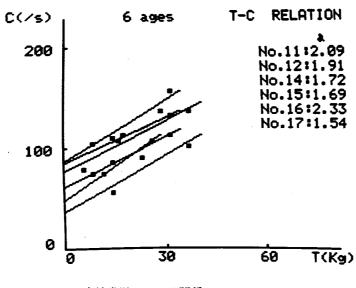


図1

6才健常児のT-C関係

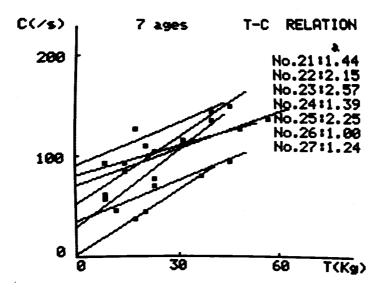


図2 7才健常児のT-C関係

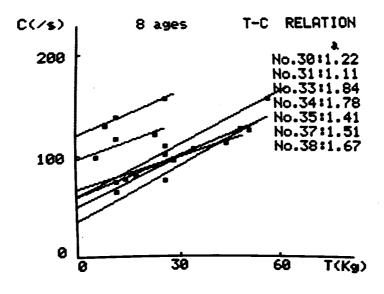


図3 8才健常児のT-C関係

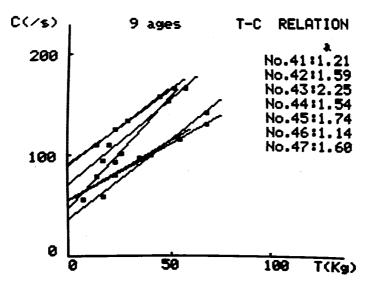


図4 9才健常児のT-C関係

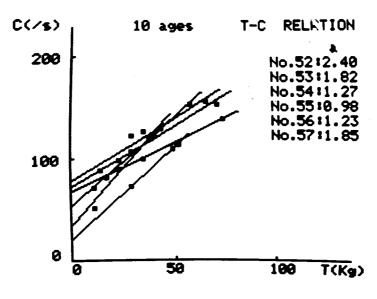


図5 10才健常児のTーC関係

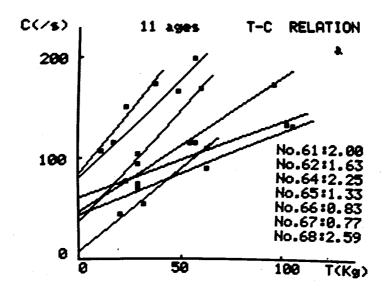


図6 11才健常児のT-C関係

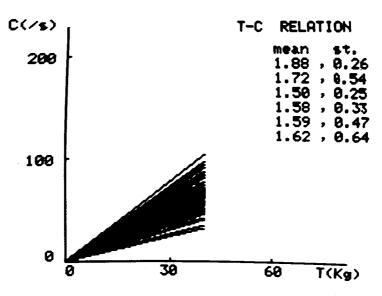


図7 健常児全例における a 値の分布

健常児全ての例において、各々の一次回帰直線を原点に移動させたグラフを図7に示す。図7では勾配aの値は中央値に最も多い頻度を示す分布を示した。

2. PMD児と健常児の比較成績

PMD児4名において表面電極導出によるT-C関係を健常児と同様に求めた。4例における 勾配 a の値(平均値 t 標準偏差)は 15.1 ± 0.45 であった。 t の4例の一次回帰直線を原点に 移動させて健常児と同一のグラフに重ねたのが図 t である。 t PMD児のいずれも t a の値は健常児 に比べて高値を示した。

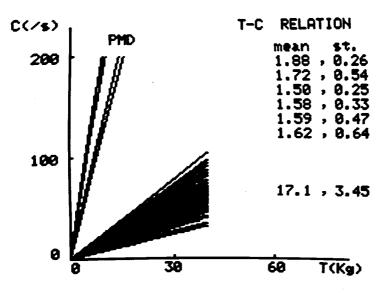


図8 PMD児と健常児のa値の比較

〔考察〕

現在、単純な筋力測定においても健常者における正常範囲の定義が明らかにされていない。その原因は体力の差が個々人において極めて幅が広いことによるが、被検者の理解の度合や意思でも容易に変化する不定要素をも含むため客観性や再現性が得られないためであると思われる。他方PMDにおいても臨床的に筋の障害を呈している場合にのみ機能障害の分類がなされるが、大まかなステージ分類がなされているのが現状である。そのため筋の障害の程度を客観的に正常値を基準として数量的にどの程度の障害を受けているかを確実に評価できる方法の確立が望まれる所以である。昨年度の報告はこの目的に沿ったT-C関係による検索を行ない、今年度はこれに引き続きその有用性を検討した。昨年度の報告では針電極によるT-C関係を実施し、7才~53才まで50名の健常者を対象として正常値を求めた。さらに5才~20才までの17例のPMD患者に

おいて、機能障害度分類(厚生省研究班)のステージとaの対応関係は指数関係にあることを明らかにした。しかし健常者においては小児の例数が少なく、逆にPMDでは成人の例数が少なかった。これは健常児では針電極では十分な協力が得られなかったためである。昨年度に報告した如く当施設で試作した表面電極は従来使用して来た針電極とほぼ同様の筋電パルス数の検出能力を持つことを示した。T-C関係の検査がこのためより簡便にしかも、多数の被検者で施行が可能となった。従ってPMD児と比較対象となる同一の年令層におけるT-C関係を容易に検索することを可能にした。さらに今年度はマイクロコンピュータを用い、当施設で開発したプログラムソフトにてデータ収録から成績の処理・作成までの自動化をも可能にした。

今年度はデュシャンヌ型PMDの多くを占める患児と同一の年令層を有す健常児でのT-C関 係の検索をした。6才から11才までのaの値を健常児の中で比較検討すると年令が増加するにつ れて a の値がやや高い値を示したが、平均値の差の最大値は 0.38 であるが、標準偏差をも考慮に 入れても 0.39 以内でその差が小さく、しかも60名全ての a の値の度数分布は中央値に最も多い 頻度を占め、aの値(平均値±標準偏差)は1.76 ± 0.17 である。この結果から健常児における T-C関係でのaの正常値は上記の範囲内にあると言える。筋障害の最も少ないステージ1のP MD児4例における a の値は 15.1 ± 0.45 と高値を示した。この P M D と同一年令の健常児との 上腕二頭筋における筋力測定の最大値を比較すると、前者では平均4.2 kg に対して後者では5.4 kgと健常児の平均値は当然高かったが、筋力には個人差が大きく1例においてはPMD児と同一 年令の6才の健常児がほぼ同一の筋力の値を示した例を認めた。しかしaの値はPMD児では 14.1 に対して、この健常児は2.3と明らかに低いaの値を示していた。このことは筋の障害度 は単なる筋力測定のみでは評価ができないことを示す。筋力測定検査は筋の仕事での最大瞬発量 を観測しているため筋仕事量の一側面を表現しているに過ぎない。従って日常生活動作の評価や 臨床症状所見からの筋障害度の評価は筋仕事量を基礎になされる必要があると言える。TーC関 係における筋張力Tは1秒間の等尺性筋収縮であり、即ち筋仕事量を観測しているものである。 筋電パルス数は測定筋の電気的興奮をおこす筋細胞の頻度を観測している。

TーC関係は筋細胞の電気的興奮とこれによる筋収縮に至るまでの過程関連を観測しているものである。筋細胞の電気的エネルギーから筋の機械的エネルギーへの変換の立場からみると、 a の値は電気的一機械的エネルギー変換の係数を表現しているものと思われる。即ち、正常の筋細胞での電気的興奮から筋仕事量発生までのエネルギー変換の係数はある一定の範囲の値を持ち、より小さな値を示すが、PMDではある一定の筋仕事量をするのにより多くの筋細胞での電気的興奮(筋電パルス数)を要するものと言える。筋障害は筋細胞の電気的興奮の低下と筋仕事量発生の低下と正の相関を有し、TーC関係における a の値がこの反映として表現されるものと思われ、筋障害が進行するにつれて、 a の値が増加すると言える。電気生理学的な立場からTーC関

係は正常値を基準として筋の障害度を定量的に表示し得る検査として今後有用な方法と考える。

(ま と め)

当施設が試作した表面電極によりT-C関係検査は小児においてもより簡便に、しかも十分な協力が得られるようになり、多数の例数においても実施することが可能になった。T-C関係は電気生理学的な立場から、筋細胞の電気的興奮から筋収縮に至るまでの過程関連を反映しPMDにおける筋障害度を正常値を基準として客観的・数量的に表示する方法として有用であり、T-C関係の意義を明らかにした。

〔文献〕

- 1. Bergström, R. M: The relation between the number of impulses and the integrated electric activity in electromyogram. Acta physiolo. 45, 1959
- 2. Kasarov D& Gydikov A: Dependence of the Discharge Frequency of Motor
 Units in Different Human Muscles. Electromyogr. Neurophysiol.16, 1976
- Clamann H. P.: Activity of Single motor units during isometric tension.
 Neurology 20, 1970
- 4. 佐藤 元:筋電パルス完全積分計の試作、医用電子と生体工学、7, 1969
- 5. 佐藤 元:神経・筋疾患の診断法とその問題点、日本臨床. 27, 1969
- 6. 佐藤 元:進行性筋ジストロフィー症の生理学的側面、神経研究の進歩、20, 1975
- 7. 佐藤 元、鴻巣武他:T-C関係による神経筋疾患の臨床症状評価の定量化、第6回宮城リハ懇、1981

early stage (stage 1 ~ 2) のDMD患児の 立ちあがり所用時間と経過

国立療養所西別府病院

 三吉野 産 治
 足 立 尚 登

 谷 山 晶 彦
 林 田 滋

 右 田 昌 彦
 折 口 美 弘

[目 的]

DMDの運動機能障害とその障害度の分類について、従来の報告では、おおまかに、歩行可能、 介助なしの起立可能、などによって分類されている。目的が、治療や訓練などによる効果判定に なると、生化学的、その他のパラメーターとともに使用に耐え得る運動機能障害進展過程の分析 研究は、その方法が極めて複雑であるか、特殊な方法を用いるか、機具を要する。さらに、発症 早期における乳幼児期の患児に対する機能障害の分析的研究は皆無に等しい。

我々は、昨年度本班会議において、超早期の進展過程の分析研究の一つとして、正常な幼児の「立ちあがり」動作の様式、所要時間について、健康幼児158例について統計学的に処理した標準値を作製し、同年令のDMDと比較した。3才~4才のDMD児で、すでに健康幼児の「立ちあがり」所用時間の2倍以上を要することについて報告した。

今回は、DMD患児、4 才~9 才におよぶ9 例について、14 カ月の経過を追跡し、立ちあがりの所用時間、ADL(100 点法)、階段の昇降、10 加疾走、について比較検討を行ったのでその結果について報告する。

(対 象)

表1 に示す DM D 患児、4~9 才、厚生省筋ジス班の障害度(8 段階法)1~3 のもの 9 例である。

〔方 法〕

- 1. 立ちあがり時間: 患児を仰臥位から立ちあがらせ、この動作をビデオに録画し、後で再映し、3回反復した平均の所用時間を求めた。
- 2. 階段の昇降は、 奥行き 31.5 cm, 高さ 16.5 cm の階段を10段階で実施し、 所用時間と動作を記録した。
 - 3. 10m疾走は、訓練棟の床面を利用し、所用時間を測定した。

4. ADL (100点法)は、規定に従って、全ての動作を測定評価した。

表1 調査対象者

CASE	NAME	AGE	SEX	STAGE
1	KY	7	M	1
2	MM	4	. M	2
3	HK	7	M	2
4	ΤI	7	M	2
5	MO	8	M	3
6	MA	5 ,	M	1
7	MT	6	M	1
8	TS	5	M	1
9	ΚE	9	M	1

M: MALE

[結果]

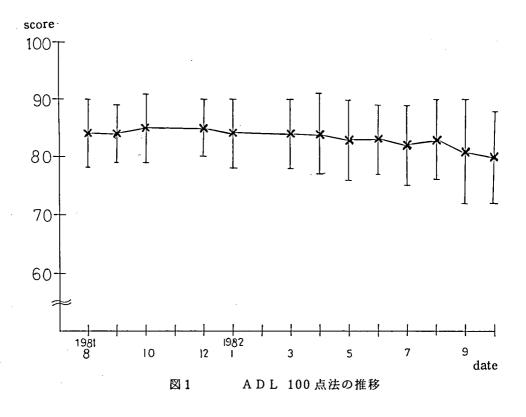
表1に示した9例のうちわけは、昭和57年11月現在で4才が1例、5才2例、6才1例、7才3例、8才 \sim 9才が各1例である。開始したのは、恰度14カ月前からで、stage 1が5例、stage 2が3例、stage 3が1例、何れもDMDであった。

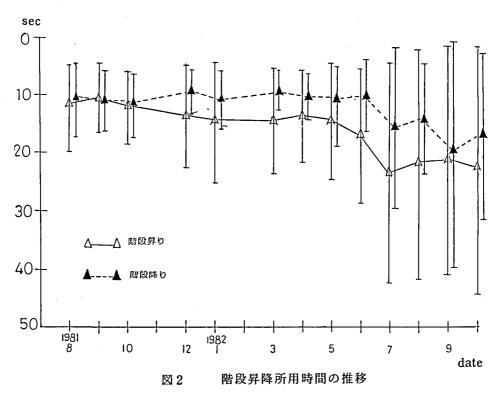
① ADL (100点法) による経過(図1): 80±8%から85±6%の範囲で、14カ月間の推移は、その差が5%以内であり、個人差も含めて有意差はなかった。

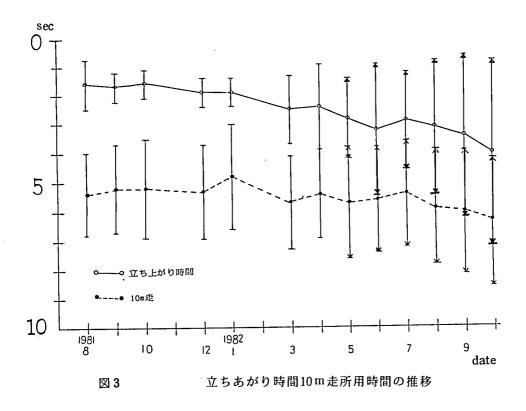
② 階段昇降(図2)

階段昇降の所用時間について、14カ月間の推移を示す。まず△印の実線で昇り時間を示す。昭和56年8月から昭和57年6月までの10カ月間は、平均ではあまり差がなく、7月以降11月までの間に、個人差が大きくなり、平均でも下降(所用時間の延長)の傾向が強く、▲印の実線で示す階段下りの所用時間は、前者とくらべて、昭和57年6月(10カ月間)までは殆ど差がなく、平行状態を示した。階段の昇り所用時間と降り所用時間の間に有意差はなかった。11カ月以後は個人差が大きくなり、個別では著しい所用時間のおくれがみられた。すなわち、症例4の7才、症例5の8才の2例は、昭和56年12月から、急激な動作の低下がみられ、同じ7才の他の2例(症例1、3)、9才の1例とくらべても明らかな障害の進行を示した。

③ 立ちあがり所用時間および10m疾走(図3):表の上段に立ちあがり所用時間を、下段に10 m疾走所用時間を示す。







まず、下段の10m疾走所用時間についてみると、昭和56年8月から昭和57年7月までの11カ月間は、平均値でみると約4.8 秒前後で、有意差はなく殆ど平行に推移し、個人間の差も巾は広いがほぼ一定であった。しかし、上段に示す、立ちあがり所用時間は、昭和56年8月、平均1.5 秒で、4カ月後の昭和56年12月には約2 秒に延長し、以後下降を辿り昭和57年3月から個人間の差が著しくなり、平均で4 秒に、最低の例は約7.2 秒と著しく延長した。この成績から、年令で4~6 才、stage 1の機能障害進展の過程は、他の方法より、立ちあがり時間の測定によって、比較的短期間であっても、その進展過程をよく反映していると思われる。

④ 各測定項目のまとめ(表2)

縦に、昭和56年8月から、昭和57年10月までの経過月数を、横に、①立ちあがり時間、②ADL(100点法)、③10m疾走、④階段昇り、⑤階段降り、とそれぞれの所用時間、評価点数を示す。

昭和56年11月、昭和57年2月を除く、14カ月間のそれぞれの評価を、縦に比較してみると、5項目のなかで、有意差のあるものは、昭和57年3月以降に*をつけた、立ちあがり時間にのみ有意差がみられた。

表 2	立ちあがり時間	帽 ADL	10m走	階段昇降の各月別推移(平均値±SD)	SD) $n=9$
	立ちあがり時期を開発	ADL偽	10m走砂	路段昇降 類 例	数
8	1.61 ± 0.91	84 ± 6	5.4 ± 1.4	12.2 ± 7.5	10.7 ± 6.5
6	1.73 ± 0.53	84 ± 5	5.2 ± 1.5	10.4 ± 6.1	11.0 ± 5.3
10	1.63 ± 0.53	85 ± 6	5.2 ± 1.7	12.0 ± 6.3	11.8 ± 5.7
12	1.92 ± 0.55	85 ± 5	5.3 ± 1.6	13.8 ± 9.1	9.4 ± 3.7
П	1.89 ± 0.54	84 ± 6	4.8 ± 1.8	14.6 ± 10.5	10.8 ± 5.2
က	2. 48 ± 1. 17 %	84 ± 6	5.7 ± 1.6	14.5 ± 9.3	9.1 ± 3.3

S 56.

1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1
--

%% P < 0.01 % P < 0.05

S 57.

9.1 \pm 3. 10.1 \pm 4.

13. 7 ± 8.1

84 ± ′

 $2.39 \pm 1.51 \%$

〔考察〕

DMDの機能障害進展過程の評価法には、すでに多くの報告がある。また stageの分類も幾つか報告され、広く利用されているが、正常乳幼児の発達段階との比較、すなわち、DMD患児の病状の進行と発症が、正常児の発達からどの様な部分が、どの様なおくれを示すのか、また、訓練、治療の効果判定の指標として何が適当であるか、未だ十分であるとは言い難い。

我々は、本症の治療とその評価判定の1つとして、本症幼児期の評価をする目的で、Gowers sign の分析を立ちあがりに要する所用時間を指標とすることで、立ちあがりの様式とともに検討を行った。筋力テストは、乳幼児期の小児においては、意志の問題や、理解力の上から、客観的、かつ定量的評価は極めて困難である。従って筋力を、立ちあがる動作から全体的、総合的なものとして捉えることで判定しようと試みた。従来、Gowers signの研究は多くみられるが、これをその初期の正常の立ちあがりパターンの状態からの所用時間を、同一人について経過を追った成績はない。処女歩行のおくれが指摘されているが、歩行を開始する前に、独りで立つことの本症児と健康児との discrepancy も考慮すべき問題である。すなわち、Gowers sign が出現する前の正常なパターンで起立するDMD児の、健康幼児のそれとの discrepancy をどうみてゆくかも今後の課題である。

これらの点をふまえて、今回は、ADL(100点法)、10m疾走、階段昇降などと比較して、 立ちあがり時間を測定し、同一例について14カ月の経過をみた。

ADLの測定は、DMDの全進展過程を、総合的にみる上では、極めて有用で参考となるが、 今回、幼児期の本症に使用してみて、内容そのものに問題があり、かつ、目的とする短期間の、 早期の機能障害進展の評価にはなり得なかった。

10m疾走は、3回~4回実施してその最短所用時間を測定することでは、3才~4才では6ヵ月ないし12ヵ月間の所では有意差はでなかった。もちろん、例数が極めて少ないこともあるが重力に対して、歩く、走ることは筋力の面からはそれ程労力を必要としていない様に思われるが、歩行不能となる頃には、有用な判定資料となるものと思われる。

階段昇降にも、昇りと降りには差があるのは当然で、所用時間のみでなく、動作にも変化がみられる。昇りと降りでは、昇りに時間を要し、降りは早いが、階段昇降不能となる時期以後は応用できず、測定可能な時期は限られており評価となる重要性は、立ちあがり時間測定にくらべて少ない結果であった。

最後に、立ちあがり時間の測定による方法は、ビデオや写真判定によるという手間を要すること、立ちあがれなくなったら応用できない点で問題がある。しかし3才~6才頃までの短い間、少くとも6カ月から10カ月の短期間での評価法として有用と考えられる。

(ま と め)

- DMD患児の stage 1~2、年令3才~6才の早期に、立ちあがり所用時間の測定を行った。
- 2. 立ちあがり所用時間の同一人における14カ月間の経過は、他の、ADL(100点法)、10 m疾走、階段昇降時間と比較検討の結果、早期の機能障害進展過程をよく評価する。
- 3. 立ちあがり所用時間は、その進展過程に、同一年令児群でも個人差があった。

〔汝 献〕

- 1. 三吉野産治他、Duchenne muscular dystrophy 「Gowers sign の分析」筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年度研究報告書、P 173 、昭和57年3月
- 2. 福山他、機能障害の進展過程と臨床評価の基準化、同上、P18、昭和57年3月

筋ジストロフィー症の上肢機能障害の評価に関する研究

国立療養所徳島病院

 松家
 豊新田英二

 白井陽一郎
 武田純子

(目 ·的)

PMDの上肢機能はその経過からみて、中枢側から末梢に向って障害が進展し、手指機能が最後まで維持され日常生活や生きがいづくりが行われている。この診療にあたっては上肢機能訓練プログラム、補助具の適応、作業療法などの処方が障害の程度に応じて実施されADL機能の維持につとめている。実際に臨床上診断、治療において運動機能評価の基準となるのは障害段階の

分類であり、その自然経過に則したものが必要である。しかし、障害の程度については筋力の評価にあるが、筋萎縮が進展するにつれて広範囲に波及するために適確な筋力測定は技術的に容易でない。また判定が複雑で実用的でない。したがって従来から筋力を中心とした動作能力をもって評価され、種々の段階づけが行われている。

Price (1965)、上田(1969)、我々の水平法(1976)などの方法を用いてきたが、それぞれ手技、段階分類が異っていて一長一短があり、より使用しやすい簡単な方法を求めて検討を重ねてきた。そのためには一方で上肢機能の障害について筋力、ROM、ADLなど自然歴のfollow up も行っている。今回、上肢機能障害の9段階法について昨年にひきつづき検討を加えたので報告する。

〔方法と結果〕

前年度、障害段階分類として初期は上田法に、後期は水平法に準じた9段階法について従来の方法も加えて調査検討した。その結果と我々の使用経験をふまえてテストに一部改良を行った。その要点は段階1~4の動作で両手の外転挙上を利き手の前方挙上にしたことと段階5の肘90°屈曲保持を90°以上屈曲にした。その理由としては両手の外転挙上は体幹の代償動作を防止することはできるが筋力の左右差があるとき対称的でない。利き手の場合代償動作は介助者によって肩を水平に固定し防ぐことが可能である。前方挙上は日常生活に則していて外転挙上と前方挙上は筋電図的にみても大差がなかった。

段階 5 の肘屈曲では肘関節には屈曲拘縮が起りやすく、拘縮があると拘縮のない者に比べて90° 屈曲保持が物理的にみても容易であるため90°以上の最大屈曲を行わせることにした。

この9段階法の障害段階分類を表と図1に示した。

段階1では前方直上への挙上に際し体幹の反動を介助者が固定して防ぐ、体幹の反動が加ると段階2のものが直上挙上可能となることがある。

段階 $1\sim5$ はすべて抗重力テストで体幹を固定した腰かけ坐位姿勢で実施する。段階 6 も体幹は固定する。

段階6以上は机上での伸展パターンであり、段階7、8では体幹の反動が加わる。この段階6、7の3次元動作分析を作図からみると、図2に示したように段階6では体幹の動きがないが、段階7では肩挙上、頭及び肩の前方への移動がみとめられている。

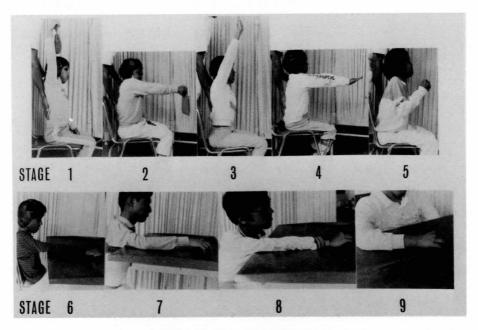
段階8、9の手の運動とは前腕の回内、回外、手関節および手指の運動である。

テストの机の高さは個人の乳線の高さに調節し、体と机の距離は約10cmとし、手は正中線上で体に最も近づけた位置からスタートする。滑り抵抗などのため夏冬の条件を同じにする意味で長袖シャツを着用する。

表1 9段階分類

上 肢 機 能 の 段 階 分 類

- 1 500 9 以上の重量をきき手にもつて前方へ直上挙上する。
- 2. 500 g 以上の重量をきき手にもつて前方90° まで挙上する。
- 3. 重量なしできき手を前方へ直上挙上。
- 4 重量なしできき手を前方90°まで挙上する。
- 5. 重量なしできき手を肘関節90°以上屈曲する。
- 6 机上で肘伸展による手の水平前方への移動。
- 7 机上で体幹の反動を利用し肘伸展による手の水平前方への移動。
- 8. 机上で体幹の反動を利用し肘伸展を行つたのち手の運動で水平前方 への移動。
- 9. 机上で手の運動のみで水平前方への移動。



上肢機能の段階分類(9段階法)

図1

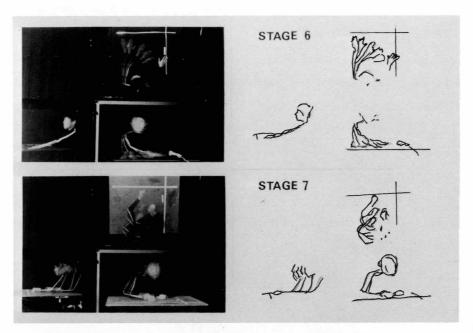


図 2

9段階法の段階6、7の3次元動作分析図

STAGE OF DISABILITY (UPPER LIMB), MMT.

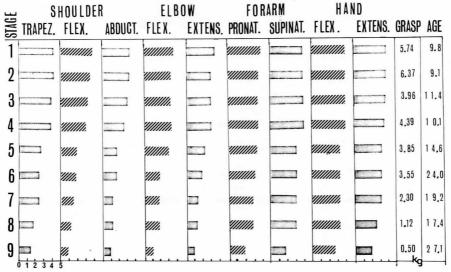


図3

9段階法の徒手筋力テスト

9 段階法と筋力との関係についてはダニエル法を用いた徒手筋力テストの代表例を図3に示した。障害段階1、2では肩筋群が4程度、段階3、4では3程度であり、上肢の自力挙上の限界である。段階6からは机上での上肢伸展パターンとなり、肩、肘の筋群は2程度、段階7、8では肩筋群は更に低下、肘の筋群が2程度で体幹の反動が加ってくる。段階9では肘の筋群は1、前腕筋群2程度で前腕、手のみの運動となる。

段階5以上になると肘の屈曲拘縮、前腕の回内拘縮を伴ったものがでてくる。この場合MMT にも多少の影響が考えられる。

図3からみて上肢筋力は段階をおって低下している。また中枢側から順次低下していき、伸筋が屈筋より早く侵されることもうかがえる。握力もほぼ段階的に低下する。年令からみて筋力低下は必ずしも一致していない。なお、ADL点数評価と筋力とは平行的であった。この9段階法分類の各段階の通過時間、また握力、ADL、厚生省段階などとの関係については今後検討を加える。

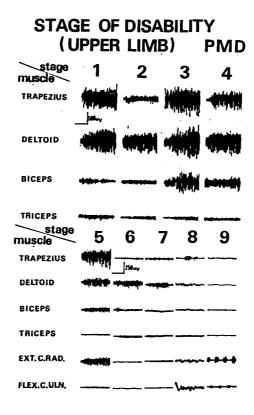


図4

9 段階法の動作筋電図

9段階法の徒手筋力テストと対比した動作筋電図を図4に示した。段階1、2では三角筋が主に作動し、段階3、4になると主働筋である三角筋がMMTで3となり低下するため上腕二頭筋が補助筋として活動する。段階5では肘屈曲で前腕伸筋群が補助筋として活動する。段階6では肘伸展に三角筋、上腕二頭筋が固定筋あるいは補助筋として活動する。段階7ではこの上にさらに前腕の伸筋群が加り、段階8では更に前腕の屈筋群が参加するようになる。段階9では前腕筋群が活動の主体である。

僧帽筋上部は Inman も述べているように上肢が負荷となる場合は固定筋として活動している。 この様に主動作筋となる筋力が低下し3以下になると補助筋、固定筋となる筋の活動が活発にみ られる。更に筋力2になると体幹代償運動が加わるとともにより多くの共同筋としての筋活動がみ られるようになる。

以上9段階分類法についてテストの手技的問題と実施方法の実際を述べ、筋力との関係、筋電 図からみた筋活動の様相を代表例によって示した。 その結果、筋力や動作能力を基盤とした自 然経過に則したものと考えられる。従来の方法より詳しく分類したが手技的には簡単で、ADL との関連性も深く、筋力、関節拘縮、代償運動などにも配慮した実用的価値のあるものである。

(ま と め)

PMD患者の上肢機能障害の進展過程を明らかにし、臨床上の診療に役立てることを目標として9段階分類法を作成し検討した。筋力、動作筋電図からみてこの分類法が自然歴に則したものであり実用的価値のあることを実証した。なお今後時間的経過について追跡する。

Duchenne 型筋ジストロフィー症の運動機能障害進展過程の分析

国立療養所鈴鹿病院内科

深 津 要 印 東 利 勝 国立療養所鈴鹿病院児童指導員

小笠原 昭 彦 中 藤 淳 宮 崎 光 弘

(はじめに)。

Duchenne 型筋ジストロフィー症(DMD)の運動機能障害の進展過程はある程度。獲得された 運動機能が漸次崩壊する過程として把握することができる。先に我々は本症の運動機能障害の進 展過程の分析に正常児の運動機能発達過程を基盤に置く運動年令評価法の適用の可否を検討し、 本症はDMDの運動機能障害進展過程の分析に適用し得ることを明らかにした。1)

運動年令評価法を適用した結果、① 病初期では急速な、中~後期では緩慢な進展過程をたどり、②上田式障害分類(障害度分類)(表1)Ⅱで既に60%近く運動機能が喪失しており、歩行不能時期では80~90%に達し、③障害度分類Ⅱ、Ⅲは運動年令の立場からさらに障害度を細分化し得る可能性が存在することを指摘した。¹⁾

今回我々はDMDの運動機能障害の進展過程を障害度分類別に検討し、正常児の運動発達過程 と比較し、興味ある結果を得たので報告する。

〔対象と方法〕

対象は国立療養所鈴鹿病院に入院中のDMD57例(全例男性)で、年令区分では9才1例、10才台45例、20才台11例である。罹病期間は4年1例、5~6.9年1例、7~8.9年4例、9~10.9年10例、11~12.9年11例、13~14.9年12例、15~16.9年9例、17~18.9年5例、19年以上3例、不明1例であった。

ところで運動年令評価法とは正常児の運動機能発達に伴う代表的な要素的運動項目を原則として生後1カ月ごとに区分し、運動機能がほぼ完成する生後72カ月まで行い、各要素的運動項目に得点を配置し、その得点の合計は正常児ではその月年令に一致するように作成されているものである。従って正常児では生後72カ月以内では、その運動年令得点はそのまま月令を示すことになるが、運動機能障害を有する場合はこの評価法を行うことにより、運動年令として生後何カ月の

(Table 1) Classification method for degree of motor disability (Ueda)

- I Gait independence. Able to elevate stairs without assistance.
- II Elevation activity with dependence.
- Unable to elevate stairs. Able to wald without assistance.
 Able to arise from chair.
- IV Gait dependence. Unable to arise from chair.
- V Unable to walk. Able to crawl.
- WI Unable to crawl. Able to move a short distance by the other way.
- WI Unable to move even a short distance. Able to keep erect upper body without assistance.
- M Bed patient. Can do no activities of daily living without maximum assistance.

正常児の運動機能に相当するかが算定可能である。

なお、運動年令評価法は1951 年 Johnson ら ² により提唱されたものであるが、我々が今回用いた運動年令評価法は原法を改良し、現在東京小児療育病院で用いられているものを採用したものである。

この72カ月にわたる運動機能発達過程で獲得される要素的運動項目を1~3カ月、4~6カ月、7~9カ月、10~12カ月、13~18カ月、19~24カ月、25~36カ月、37~54カ月、55~72カ月の9段階に時期別区分を行ない、各段階それぞれに包括される要素的運動項目のうち、検索時に遂行しえた項目数をとりあげ、各段階ごとに(遂行し得た運動項目数/運動項目数)×100(%)を算出し、運動項目遂行率(遂行率)とし、各症例ごとに検討を行なった。得られた遂行率からDMDの運動機能障害進展過程の分析を行なった。

〔結 果〕

1) 障害度分類 II における遂行率 (Fig 1)

Fig 1 は運動年令検査表での72カ月間を 9 段階に区分し、その区分内での運動項目の遂行率を検討したものである。障害度分類 II では $I\sim3$ カ月の運動項目の遂行率は 100 % であり、 $4\sim6$ カ月の運動項目の遂行率は 97.8 ± 4.9 (平均値±標準偏差) %で、 $7\sim9$ カ月、 94.0 ± 8.2 %、

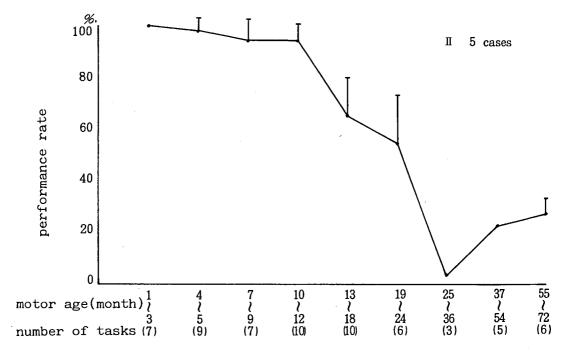


Fig 1 The performance rate of motor tasks

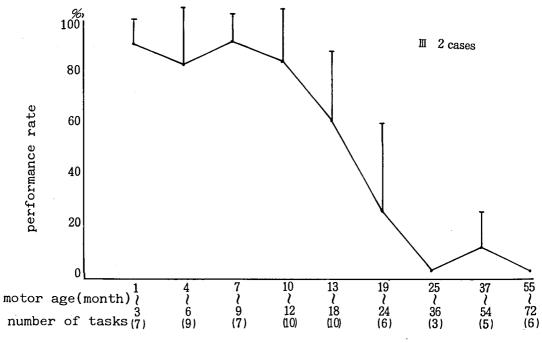


Fig 2 The performance rate of motor tasks

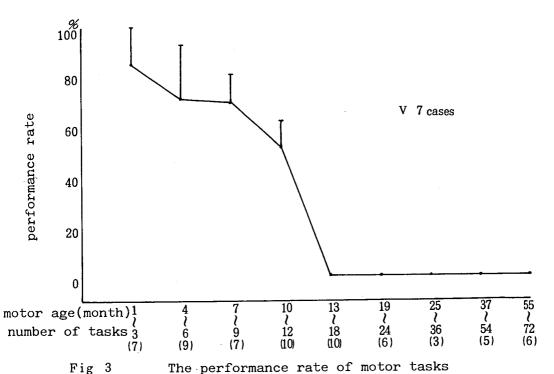
 $10\sim12$ カ月、 $94\pm5.5\%$ と90%以上の遂行率を示していた。しかし $13\sim18$ カ月の運動項目の遂行率は $64.0\pm15.2\%$ と、12カ月以前に比し遂行率はかなりの低下を示し、 $19\sim24$ カ月では $53.4\pm18.6\%$ と遂行率は50%台に低下していた。以後25カ月から72カ月までは $25\sim36$ カ月では遂行率0%、 $37\sim54$ カ月では20%、 $55\sim72$ カ月では $25.2\pm6.3\%$ であった。

2) 障害度分類 II における遂行率 (Fig 2)

Fig 2 からも明らかなように障害度分類皿の時期では $1 \sim 3$ カ月の運動項目の遂行率は 92.5 ± 10.6 %、 $4 \sim 6$ カ月、 83.5 ± 23.3 %、 $7 \sim 9$ カ月、 92.5 ± 10.6 %、 $10 \sim 12$ カ月、 85.0 ± 21.2 %と80 %以上の遂行率を示していた。しかし $13 \sim 18$ カ月では 60.0 ± 28.3 %と低率化し、 $19 \sim 24$ カ月、 25.0 ± 35.4 %、 $25 \sim 36$ カ月、0 %、 $37 \sim 54$ カ月、 10 ± 14.1 %、 $55 \sim 72$ カ月、0 %であった。

3) 障害度分類 V における遂行率 (Fig 3)

Fig 3は障害度分類 V での遂行率の検討である。運動年令 $1\sim3$ カ月での遂行率は 85.3 ± 14.3 %、 $4\sim6$ カ月、 71.4 ± 21.4 %、 $7\sim9$ カ月、 71.0 ± 11.4 %、 $10\sim12$ カ月、 52.8 ± 9.5 %と漸次低下し、 $13\sim18$ カ月は 0 %で、以後すべての運動項目は遂行不能であった。



The performance rate to the second

4) 障害度分類 VI における遂行率 (Fig 4)

Fig 4 は障害度分類 VI における遂行率である。 $1 \sim 3$ カ月、 62.7 ± 22.2 %、 $4 \sim 6$ カ月、 49.6 ± 14.4 %、 $7 \sim 9$ カ月、 67.3 ± 9.3 %、 $10 \sim 12$ カ月、 25 ± 10.2 % であり、 13 カ月以後は遂行率は 0 % であった。

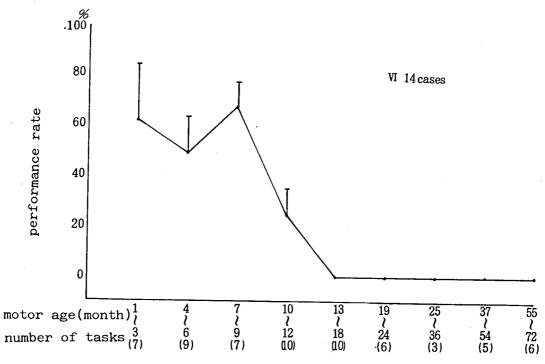


Fig 4 The performance rate of motor tasks

5) 障害度分類 WI における遂行率 (Fig 5)

Fig 5 は障害度分類 MI における遂行率である。 $1 \sim 3$ カ月、 35.8 ± 15.3 %、 $4 \sim 6$ カ月、 40.1 ± 13.9 %、 $7 \sim 9$ カ月、 36.1 ± 16.1 %、 $10 \sim 12$ カ月、 6.5 ± 11.1 %であり、 13 カ月以後は遂行率は 0 %であった。

6) 障害度分類 W における遂行率 (Fig 6)

Fig 6 は障害度分類 WI における遂行率を検討したものである。 $1 \sim 3$ カ月、 23.5 ± 15.3 %、 $4 \sim 6$ カ月、 30.1 ± 15.4 %、 $7 \sim 9$ カ月、 16.5 ± 16.9 %、 $10 \sim 12$ カ月、 1.7 ± 2.9 %で13 カ月以後は各区分時期いずれも0 %であった。

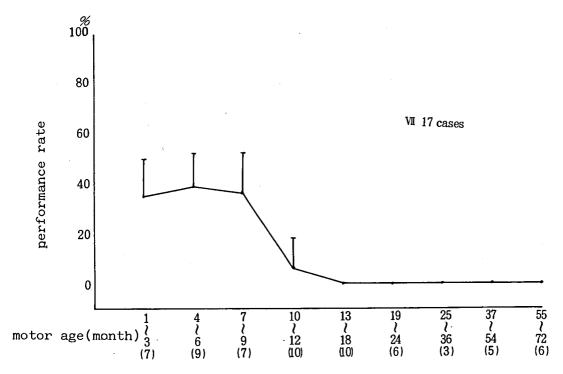


Fig 5 The performance rate of motor tasks

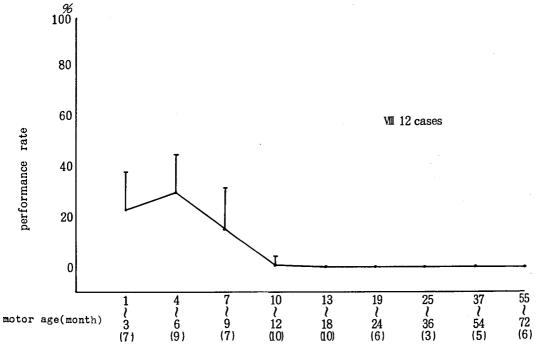


Fig 6 The performance rate of motor tasks

(考察)

今回の我々の検討結果からDMDの障害度分類別に運動項目遂行率を運動年令からの時期別区分で比較すると、障害度が進行するにつれ遂行率は低下し、特に高月令の運動項目の遂行率が早期から低下する傾向がみられ、次いで中月令に相当する運動項目の遂行率が低下する傾向が明らかとなった。この場合障害度wの高度機能障害時期でもなお運動年令1~9ヵ月に該当する運動項目は16~30%近く遂行率が保持されていることは注目される。即ち運動発達過程を基盤におく運動年令評価法の立場からはDMDの運動機能障害進展過程は病初期ではまず正常児の高月令で獲得される比較的複雑高度な運動項目が障害され、障害度の進行につれ、しだいに中月令で獲得される運動項目が障害され、さらに病勢が進行すれば1~9ヵ月という低月令で獲得される運動項目が障害されるという過程として把握することが可能である。このことはDMDの運動機能障害の進展過程が正常児の運動発達の進展とは逆の方向で進行していくことを示唆している。

ところでDMDの運動機能障害はまず下肢近位筋群 (腸腰筋、大臀筋、大腿四頭筋) にはじまり、漸次菱形筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋へと拡大するとされており ³、症状が完成すれば定型的な Gowers 徴候を伴い、四肢近位部、腰帯部に筋萎縮、筋力低下が明らかにみとめられる。従来本症の運動機能障害の分析は主に日常生活動作 (ADL) の遂行度からなされているが、我々は運動年令評価法を用いて分析したほうがより合理的であることを報告した ¹。今回の検討で障害度分類の早期から高月令で獲得される運動項目の遂行率が低かったことはそれらの下肢機能の早期からの障害性を物語るものであろう。鈴木ら ³ (1975) も本症は全障害時期を通じて下肢筋群が上肢筋群より高度に障害されることを報告している。障害度が進行して歩行不能時期になれば、残存する上肢機能を駆使してADLを維持しようとするが、ついには生後数カ月のレベルの運動機能を保持するのみという状態へ障害度が進行すると考えられる。しかし歩行不能の時期に至った症例でも電動車椅子を手指によるボタン操作で安全的確に利用しており、食事についても部分介助でなし得る日常的事実は障害度分類 V以上の遂行率をみれば十分首肯しうるものである。今後同一症例の経過を追いつつ遂行率を検討することにより障害度の推移を早期に検出し得ることが考えられるためひき続きこの点を検討する予定である。

(油 文)

- 1) 印東利勝、松岡幸彦、祖父江逸郎:Duchenne 型筋ジストロフィー症の運動機能障害進展過程の評価に関する研究、リハビリテーション医学、Vol 2、1983、掲載予定
- 2 Johnson, M. K., Zuck, F. N. & Wingate, K.: The motor age test, Measurement of motor handicaps in children with neuromuscular disorders as cerebral palsy, J. Bone Joint Surg., 33:698, 1951

3 鈴木貞夫、浅野賢ほか: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の機能障害について、理学療法と作業療法、9:545、1975

プロジェクトⅢ

臨床 病態の解析

A. 心 肺 機 能

急性心膜炎を合併した

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の 1 例

国立療養所東埼玉病院

 井 上
 満
 四 倉 正 之

 石 原 伝 幸

筋ジストロフィーの根本的治療がない現時点では、筋ジス病棟の主治医の最大の役割は合併症の早期発見とその治療にあるといっても過言ではない。Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (DMD) における循環器系の合併症としては、心筋の変性による心機能の低下にもとずく心不全や不整脈が一般に知られており、その臨床像および組織学的検討についての報告はすでに多数ある。しかし、それ以外の心疾患の合併についての報告は少ない。今回、我々はDMDに合併した急性心膜炎の1症例を経験したので報告する。

〔症例〕

11才男児

主訴:胸痛と呼吸困難

家族歴:血族結婚なく、また兄弟および近親者に神経筋疾患患者はいない。

既往歴:正期産で帝王切開にて出生した。出生体重は3620gで、乳児期には異常を認めなかった。3才頃より歩行時に転倒し易くなり、8才で歩行不能となった。また8才時に筋生検を行ないDMDと診断された。以後は車椅子生活となり養護学校へ通学していた。

現病歴:11才時の昭和57年9月末に38℃の発熱、咳嗽、喀痰等が出現したため近医にて感冒薬を処方された。しかし症状の改善はみられず、10月9日には呼吸困難、起坐呼吸および胸痛が出現したため、10月13日に当院を受診し急性心膜炎の診断で緊急入院となった。

入院時現症:身長 152 cm、体重 41.4 kg の肥満体で、 中等度の喘鳴を認めたが、貧血、黄疸、浮腫、チアノーゼはなかった。血圧は 128 / 66 mHg 、脈拍は 110 /分の整であった。 頸静脈の怒張はなく肺野にラ音は聴取しなかった。心音は I 音、 II 音とも正常大で、 III 音、IV音は聴取せず、また心膜摩擦音は聴取しなかった。 腹部は平担かつ軟で肝を一横指触知した。 脊柱の変形はなく、下肢には仮性肥大および拘縮を認め、腱反射は消失していた。 障害度は 8 度分類の 6 度であった。

 た。またコクサッキー等の各種のウイルス抗体反応はいずれも陰性であった。

発症前の昭和57年7月29日の心電図(図1)はほぼ正常であったが、10月13日の入院時の心電図(図2)は、low voltage で、I、II、aVL、およびV3からV6誘導で著明なS Tの上昇を認めた。胸部X線写真(図3)では、C T R 55% と心陰影の拡大があり、また軽度の肺うっ血を認めた。心エコー図では心のう液の貯留は認めなかった。

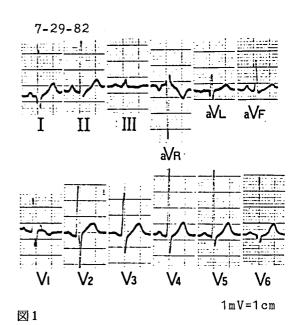
入院後の経過:入院後は胸痛は消失し、肺うっ血も利尿剤の使用で改善した。翌日の10月14日の心電図(図4)ではSTの上昇は改善し、V1からV4には陰性T波を認めた。その後の経過は良好で、12月20日の心電図(図5)は発症前の波形にもどっている。

(考 察)

一般に小児における急性心膜炎は成人と 比べて頻度が少なく、また症状、徴候等に おいても非定型例が多いといわれている。

本症例は、心膜摩擦音、心のう液貯留は認めなかったが、感冒様症状が先行しその後胸痛や呼吸困難が出現したこと、心電図で特徴的なSTの上昇を認めたことより、ウイルス性ないし特発性の急性心膜炎と診断した。入院第2日にはSTの上昇が消失し陰性下波が出現したことより、急性心膜炎の第2期にはいったものと考える。

急性心膜炎は、ステロイド療法、心のう 液穿刺などの特殊な治療を必要とする場合 もあり、またそれにより治療可能な疾患で ある。したがってDMDにおける心不全と 急性心膜炎の鑑別はその治療および予後判 定のうえでも重要である。DMDに感冒様 症状、呼吸困難、胸痛、心陰影の拡大等が



10-13-82

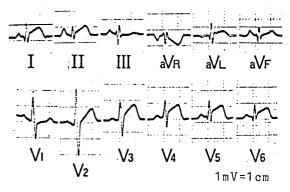


図 2

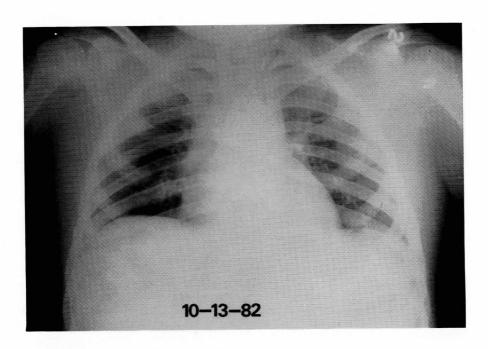


図3

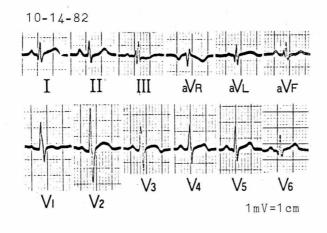


図 4

出現した場合は心不全以外に急性心膜炎も疑ってみる必要があろう。この場合、心電図と心エコー図が有用であるが、特に心電図は簡単に施行でき、また特徴的な波形を示すので、できるだけ早期に実施すべきである。DMDに急性心膜炎が合併した場合に注意すべき点は、予後に影響をおよぼす心筋炎の合併の診断が困難なことである。心筋炎ではGOT、LDH、CPK等の上昇

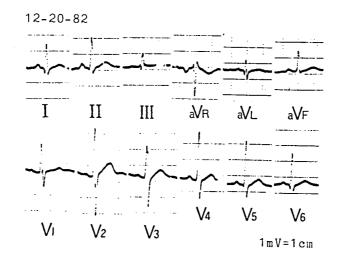


図5

があるがDMDではもともと上昇しているために血清酵素による診断は不可能である。本症例では酵素値とその isoenzyme の経過を追ったがはっきりした変化は得られなかった。臨床経過等より心筋炎の合併はなかったものと考えている。

急性心膜炎はDMDに特に多い合併症ではなく、本症例も偶発例と思われるが、鑑別診断上重要であり、また文献上も過去に記載がないようなのでことに報告した。

> 郎 国立療養所下志津病院 吝 藤 敏 千葉大学第3内科 宮 崎 彰 本多瑞枝 稲垣義明 増 田 善 昭 桧 山 幸 千葉大学神経内科 孝 平 井 千葉市立病院内科 昭

〔目 的〕

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の左心機能評価は、予後判定や治療方針決定など臨床上不可欠であるが、疾患の性質上その評価は必ずしも容易ではない。われわれは1980年より本症の左心機能を、心電図、心音図、心機図、心超音波法などの非観血的検査法を用いて評価してきたがり、今回は昨年にひきつづき(1)頸動脈々波形分析と安静時左心機能、(2)3年間の経年変化(3)亜硝酸アミル負荷法による左心機能評価、の3点につき報告する。

(対象と方法)

対象は 1980 年10月から 1982 年10月の間に継時的に左心機能評価をしえた Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下 DM P)の男子40名で、年令 9~27才、平均 16.3± 3.2 才、骨格筋機能障害度のstage 分類は V~Wu(いずれも 1982 年当時)である。また、同年代の健常者18名(男性15名、女性 3 名、年令 8~26才、平均 16.3 ± 0.9 才)を Control 群とした。

方法は、まず安静仰臥位で血圧、心電図、心音図、頸動脈々波、超音波心断層法および、Mモード心エコー図を同時記録し、頸動脈々波形分析、収縮期心時相分析 systolic time intervals (STI) および心超音波 (UCG) 法による各種心血管指標を測定した。亜硝酸アミル (AN) 負荷の方法は、安静時記録にひきつづきANを大きく3回吸入させた後、同様の記録を心拍数が負荷前値に戻るまで連続して行ない、心拍数が最大の時点をAN負荷時の左心機能計測点とした。

なお、観察期間中の死亡は、1981 年に2例、1982 年に3例の計5例であり、また、1980年から3年間経過を追跡しえたものが17例、1981 年から2年間観察したものは16例あった。

〔成 績〕

1 頸動脈々波分析と安静時左心機能

1982 年の時点で頸動脈々波形の分析が可能な32例につき以下の基準により対象を3群に分類した。1群:正常脈波形を示す14例、Ⅱ群:tidal waveの増高を示す4例、Ⅲ群:切痕の低位dicrotic wave の相対的増高を示しdicrotic wave が目立つ14例。

	age	stage	ECG	PCG	Ps	Pd	HR	
Controls (n = 18)	16.3 ± 0.9		RV ₁ † 0 abnormal Q 0 ST-T 0 ICRBBB 1	SM 5 II 2 IV 0 click 1	130.5 ± 4.0	78.6 ± 4.8	74.5 ± 4.6	
Group I (n = 14)	12.9 ± 1.0	V 5 VI 3 VII 4 VIII 2	RV ₁ 1 9 abnormal Q 2 ST-T 9 ICRBBB 2	SM 7 III 0 IV 4 click 0	131.9 ± 4.3	82.9 ± 3.4	87.3 ± 3.4	
Group II (n = 4)	20.8 ± 2.6	V 0 VI 1 VI 3 VII 0	RV ₁ † 3 abnormal Q 0 ST-T 4 ICRBBB 1	SM 1 II 0 IV 1 click 1	127.0 ± 2.2	81.0 ± 2.8	63.2 ± 3.6	
Group Ⅲ (n = 14)	16.9 ± 0.7	V 1 VI 3 VII 5 VIII 5	RV ₁ 1 9 abnormal Q 3 ST-T 11 ICRBBB 4	SM 4 III 1 IV 5 click 1	123.6 ± 4.0	79.7 ± 3.0	84.1 ± 4.6	

Table 1 Clinical Background

(a) Clinical Background (Table 1)

平均年令は I、Ⅲ、Ⅱ群の順に大きくなっており、stage 分類ではⅢ群に重症例が多く、Ⅰ群では比較的軽症例を多く含む傾向をみとめたが、いずれも V~Ⅷ 各 stage の症例を含んでいる。また、 V1 Rの増高、異常 Q波、ST-T異常などの心電図異常や、収縮期雑音、Ⅳ音などの心音図所見の分布は、各群ともほぼ同様であった。血圧は、収縮期圧、拡張期圧とも Control 群と差がなかったが、心拍数は Control 群に比べ、DMP I、Ⅲ群では頻脈の、Ⅱ群では徐脈の傾向をみとめた。

(b) STI、UCG法による安静時左心機能

左心ポンプ機能の指数とされているET/PEPは各群とも Control 群より小で、特にⅢ群では著しく低下し、より重篤な左心ポンプ機能障害が示唆された (Fig.1)。

駆出率(EF)、平均左室内周短縮速度(mVcf)は、Control 群とⅠ群では差がなかったが、Ⅱ、Ⅲ群では有意に低値を示した(Fig. 2)。

ET/PEP at rest

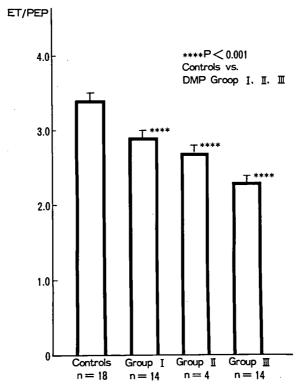


Fig.1

EF and mVcf at rest

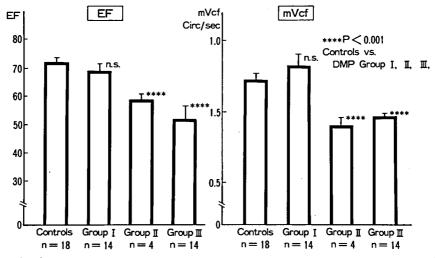


Fig. 2

最大左室後壁収縮速度(SEVM)は、Control 群とI 群には差がなかったが、II、II 群の順に有意に低値を示した。これに対し、最大左室後壁拡張度速度(DEVM)はDMP 各群とも Control 群より低値をとり、左室後壁拡張障害が示されたが、II 群では特に著しい低下をみとめた (Fig 3)。

SEVM and DEVM at rest

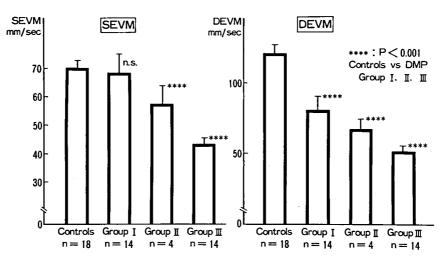


Fig. 3

頚動脈脈波形分析と左室局所壁運動障害部位

				Total
Group I (n = 14)	2/14	2/14	0/14	4/14 (28.6%)
Group II (n = 4)	0/4	3/4	1/4	4/4 (100%)
Group III (n = 14)	6/14	1/14	4/14 (28.6%)	11/14

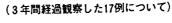
; hypokinesis.

Fig. 4

運動機能障害度の進行

(3年間経過観察した17例について)

ET/PEP の経年変化



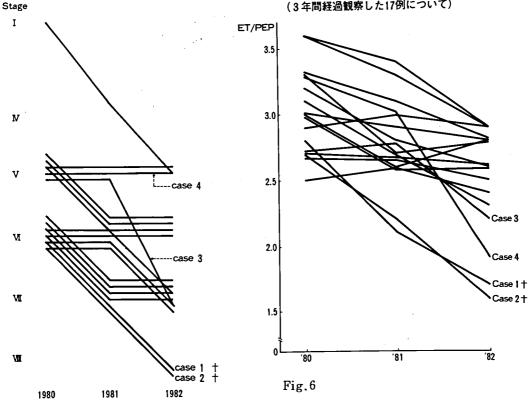


Fig. 5

(c) 左室局所壁運動異常

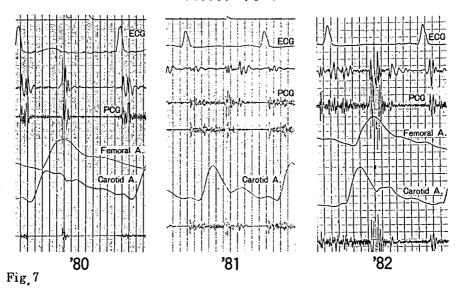
Fig.4は超音波心断層図の短軸像における局所壁のhypokinetic mortion の部位を群毎 に示したものであるが、 I 群で 28.6 %、 II 群で 100 %、 II 群で 78.6 %に何らかの局所壁運動の 低下をみとめた。またII群では前壁中隔の、III群では後壁の hypokinesis が多くみられた。

Ⅱ 運動機能障害度および左心機能の経年変化

Fig. 5 は 3 年間経過観察した17例の運動機能障害の推移を示す。 3 年間で同一 stage にとどま ったのは4例で、残りの13例は1ないし4度の運動機能障害の進行をみた。これらの症例の安静 時ET/PEPの経年変化をFig.6に示す。17例中 ET/PEPがほぼ不変を6例、軽度低下を4 例、0.6以上の低下を7例にみとめ、うち4例は特に左心機能障害の進行が著明であった。

(case $1\sim4$)

H.N. 15 Y



Ⅱ 代表例

- (1) case 1 H. N. 15才。1980 年以降進行性に症状が増悪し、1982 年11月に心不全で死亡した症例の頸動脈波形の変化を示す。1980 年はほぼ正常な脈波形を示すが、1981 年には明らかな dicrotic pulse を示している。ET/PEPも2.8、2.1、1.7と著明な低下をみとめる。(Fig.7)
- (2) case 2 K.T. 18才。1980 年から81年の間に心拡大、心室性期外収縮、胸部不快感などが出現し、1982 年10月心不全で死亡。1981 年の頸動脈波では tidal wave が消失し、明らかな dicrotic pulse を示している。ET/PEPは2.7、2.2、1.6と著明な低下をみとめる。(Fig.8)
- (3) case 3 H. T. 17才。1981 年から82年にかけて体位変換時の息切れ、動悸が出現した。 頸動脈波形も1982 年には明らかな dicrotic pulse に変化している。ET/PEPは2.7、2.8、2.2 と変化している。(Fig. 9)
- (4) case 4 K. O. 14才。1981 年から82年にかけて、体位変換時の息切れを訴えるようになった症例で、82年の頸動脈波は tidal wave は消失し、切痕は低位となっている。ET/PEPは2.7、2.8、1.9と1981 年から82年にかけて著しい低下をみとめる。 (Fig.10)
- (5) case 5 T. Y. 17才。1981年心不全で死亡。明らかな dicrotic pulse を示す。ET/PEPは2.3。 (Fig.11)

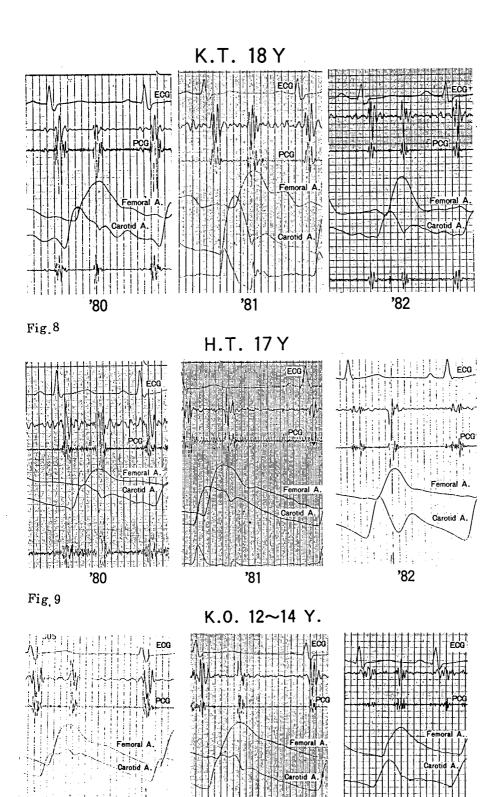


Fig.10

'82

'81

T.Y. 17 Y

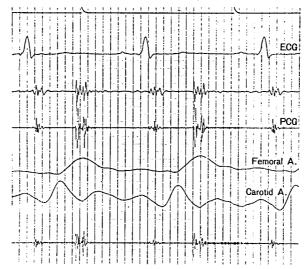


Fig11

H.S. 16 Y

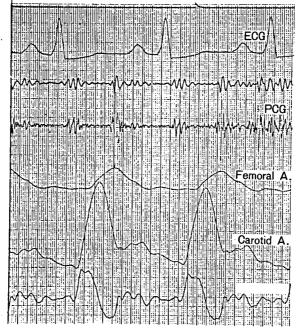


Fig.12

(6) case 6 H. S. 16才。1981年検査の8月後心不全で死亡。明らかな dicrotic pulse を示す。ET/PEPは1.9。 (Fig.12)

K.Y. 20 Y

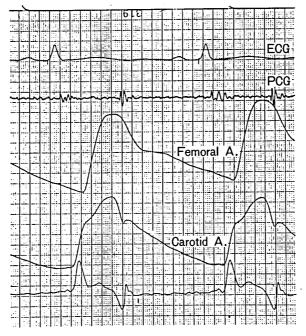


Fig.13

Changes in Blood Pressure after AN inhalation

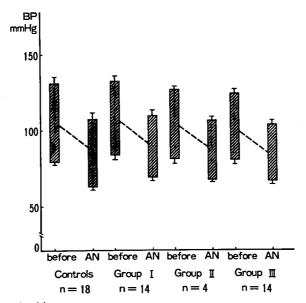
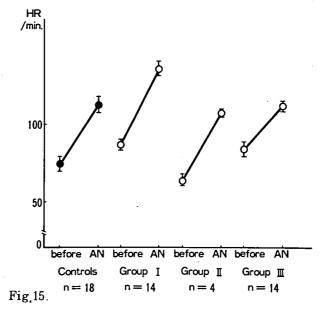
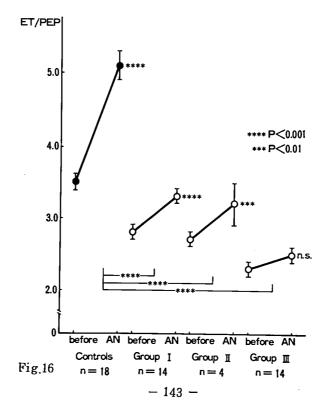


Fig.14

Changes in Heart Rate after AN inhalation



Changes in ET/PEP after AN inhalation



(7) case 7 K. Y. 20才。 tidal wave の増高を示す症例。経年変化はET/PEP 2.6、2.7、とほぼ不変で臨床的にも比較的安定している。 (Fig.13)

IV AN負荷法

A N吸入により血圧は各群とも同様に低下し (Fig.14)、 心拍数は増大するが、Ⅲ群ではその 増加率が他の 3 群より小さい傾向にあった (Fig.15)。 ET/PEPは、Control 群では 3.46 から 5.11 と大きく増大 (48.4%) するが、 I 群では 2.90 から 3.28 (13.5%)、Ⅱ群では 2.70 から 3.24 (20.9%)、Ⅲ群では 2.32 から 2.47 (6.3%) と DMP群ではその増加率がいずれ も 有意に小で、特にⅢ群ではほとんど変化をみなかった (Fig.16)。また、 左室後壁振幅 (PWE)、 平均左室後壁収縮速度 (mPWV) は、 A N 負荷により Control 群では著明に増大するが、 I、Ⅲ群では PWEの、Ⅲ群では PWE、m PWVの変動が小さかった (Fig.17)。

Changes in PWE and mPWV after AN inhalation

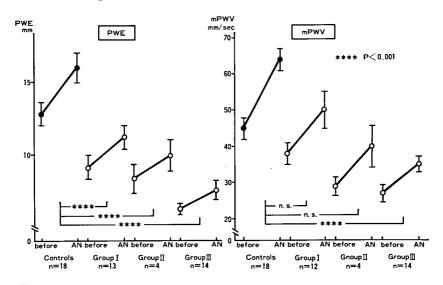


Fig.17

V代表例

(1) case 4 K. O. 14才。Fig 18 は 1981 年のAN負荷前後の左室Mモード心エコー図 を示す。AN吸入により壁運動は改善している。Fig 19は 1982 年の記録で左室後壁はhypokinesisを示し、AN吸入による改善はほとんどみとめられず、心室中隔は paradoxical mortion を示すようになっている。ET/PEPの変動は、1981 年には $3.0 \rightarrow 3.7$ とAN負荷により増大するが、1982 年は $1.9 \rightarrow 1.9$ と不変であった。

すなわち左心機能障害の進行に伴い、左室収縮予備能の低下も平行した症例と考えられた。

Amyl Nitrite (AN) Inhalation K.O. 13 Y m. DMP.

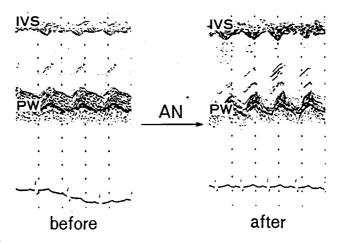


Fig 18

Amyl Nitrite (AN) Inhalation K.O. 14 Y m. DMP.

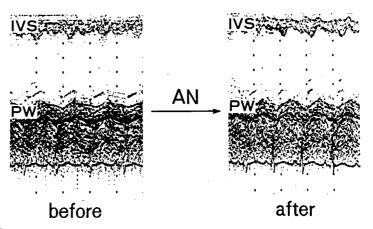
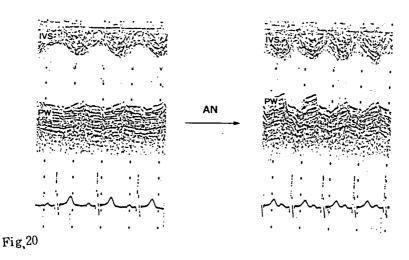


Fig.19

Amyl Nitrite (AN) Inhalation K. T 17 Y m. DMP.



(2) case 8 K.T. 17才。臨床的には比較的安定している症例で、安静時左室後壁に hypo-kinesis をみとめるがAN負荷により壁運動の改善がみられる。ET/PEPも $2.6 \rightarrow 3.5$ と増大する (Fig 20)。

[考察]

1980 年以来われわれは頸動脈々波形分析が本症の左心機能障害重症度評価に有用であることを提唱してきたりが、今回は頸動脈波の「dicrotic pulse」化、一tidal wave の消失と切痕低下、dicrotic wave の相対的増高一の程度により対象を分類し、安静時左心機能評価、AN負荷法による左心予備能との関係、および、それらの経年的推移につき検討を加えた。

頸動脈波形の成因に関しては、従来から、心拍出量、血圧、大動脈系弾性、末梢よりの反射波などいくつかの要因が述べられてきたが、本症における頸動脈波の「dicrotic pulse」 化は、うっ血型心筋症によくみられる如く、心筋障害にもとづく低心拍出量の反映であり、重篤な左心機能障害の表現と考えられる。また、II 群の如き tidal wave の増高は、主に末梢抵抗増大の表現とされているが、この群では血圧は他群と差がなく、本症による末梢血管平滑筋変性による末梢抵抗増大、あるいは反射点、左室収縮時相の異常が推測される。

今回の頸動脈々波形分析に基いた安静時左心機能評価では、正常脈波形を示す I 群では、EF、mVcf、SEVMはControl 群と差がないものの、ET/PEP、DEVMは 低値を示し、軽度の左心ポンプ機能障害が示唆された。tidal waveの増高を示す II 群は、ET/PEP、EF、mVcf、SEVM、DEVMはいずれも低値を示し、安静時左心ポンプ機能、左室後

壁収縮および拡張障害が示された。また、この群では 4 例とも前壁中隔にhypokinesis をみとめること、平均年令が高く臨床的には比較的安定していること、4 例中 2 例が兄弟例であることなどが、特徴的であった。また、 Π 群から Π 群へ進行した症例はみとめられなかった。「dicrotic pulse」の傾向を示す Π 群では、E T P E

3年間の経年変化では、運動機能障害 stage の進行例は17例中13例(76.5%)で、ET/P EP低下例は17例中11例(64.7%)であった。このうち7例は、3年間で0.6以上の低下をみているが、3例は7~11才(1980年)の比較的初期の症例で、1982年のET/PEPは正常範囲内にあるが、他の4例は著明な左心機能障害の進行を示している(case 1~4)。これらの症例では、年令や運動機能障害度の進行と、左心機能障害の進行との間には一定した関係はみとめられなかった。一方、頸動脈波の変化に注目すると、case 1、2では明らかなdicrotic pulse に変化した後10~12月後に心不全で死亡し、1982年に dicrotic pulse に変化した case 3、4では、現在心不全の増悪をみている。また、初回検査時においてすでに dicrotic pulse を示していた case 5、6では、検査後3および8月後心不全死している。これに対し左心機能障害進行が比較的軽度な症例では、その脈波形もほぼ不変で、脈波形の変化と左心機能障害の進行とが良く一致するという印象をうけた。

AN負荷法:本症では、重症になるに従い体動制限を余儀なくされるため、心不全症状が潜在化しやすく、治療方針の決定には、何らかの負荷法による左心予備能評価が必要であるが、運動負荷は困難であり、AN負荷法を応用した。本法による左心機能評価は、虚血性心疾患を対象に下浦、沢山らによってその有用性が報告されている 2 3。また本症への応用 4 やANの血行力学的効果、および本法の機序については昨年の本会議で報告した。

今回の成績では、安静時左心ポンプ機能障害が比較的軽症と考えられた I 群でも、A N 負荷による E T / P E P O 増大は有意に小さく、左心予備能の低下が示唆された。また II 群では安静時 E T / P E P II 群より小さかったが、A N 負荷後の増大は I 群と差がなく、この群の左心ポンプ予備能は II D M P 群の中では比較的保たれていると考えられた。一方、III 群では II N 負荷によっても II II P II P II P II P II R II P II P II R II P II P II R II P II P II R II P II P II P II R II P
左室後壁運動の変動をみると、AN負荷後I、Ⅱ群ではPWEの、Ⅲ群ではmPWV の増大が Control 群より小さく、DMP群の左室後壁収縮予備能の低下が示されたが、特にⅢ群ではその 傾向が著明であった。また、各症例毎にみると、安静時左室後壁の hypokinesis をみとめる症 例の中にも、AN負荷によりある程度の壁運動の改善を示す例と不変の例があり(case 4、8)、 本法により症例間の後壁収縮予備能の差が明らかになった。また、同一症例の経過観察にもAN 負荷法は有用で、case 4では急激な心筋障害の進行を明らかにすることができた。

このように、臨床的に心不全症状を把握しにくい本症において、STIとUCGの組合わせ診断にAN負荷法を併用することにより、詳細な左心機能評価を行なうことができ、症例毎のきめ細かい治療方針の決定や予後の判定に利用することができる。

〔まとめ〕

- (1) 頸動脈々波形分析は、DMPの左心機能障害重症度を反映し、とくに「dicrotic pulse」の特徴を有するII群では、重篤な左心機能障害が示された。
- (2) 3年間の経年変化では、17例中11例にET/PEPの低下をみ、うち4例に著しい左心機 能障害の進行をみとめた。年令や運動機能障害stage の進行と左心機能障害の進行とは、必ずし も平行しなかった。
- (3) AN負荷によるSTIとUCG法の組合わせ診断は、本症の左心機能評価にきわめて有用な方法と考えられた。

〔文献〕

- 1. 宮崎 彰、本多瑞枝、平井 昭: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の頸動脈々波形の 分析、特に左心機能との関係について、脈波、10:81、1980
- 2. 下浦敬長、増田善昭、稲垣義明、平井 昭: 虚血性心疾患の左心機能評価における新しい試 み、AN負荷による検討、脈波、10:11 1980
- 3. 下浦敬長:亜硝酸アミル負荷法による虚血性心疾患の左心機能評価一実験的および臨床的検 討一、千葉医学、58; 27、1982
- 4. 本多瑞枝、平井 昭、増田善昭、稲垣義明:各種心疾患の左心機能評価における亜硝酸アミルの有用性、J. of Cardiography 印刷中。

Duchenne 型筋ジストロフィー症患児における 左心機能の経年的変化について

徳島大学医学部小児科

宮尾益英 佐藤 登中津忠則 植田秀信

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(DMD)では心機能低下を示すことが知られているが我々は本症における左心機能について、経年的推移をみるために、心エコー図と頸動脈波を用いて非観血的に血行動態諸指標を求めて検討した。

〔対象および方法〕

10才~19才のDMD患児22名を対象とした。運動機能障害度分類 1 ~ 4 度の患児 5 名をGroup 1、5~6 度10名を Group 2、7~8 度 7 名を Group 3 として検討した。

昭和56年と昭和57年の2回、約1年間の間隔を隔てて検査を行なった。方法は図1に示すようにAloka SSD 800 超音波断層装置、2.3 MH $_z$ のトランスデューサーを用いて、左室長軸方向で僧帽弁前尖後尖が見えかくれする位置でMモードエコーを記録し、同時に心音図及び第II 誘導心電図を記録した。また頸動脈波(Car)はフクダ電子製TY302型pick upを用いて記録した。心エコー図及び<math>Car は記録速度50 mm/sec でポラロイドフィルムを用い撮影した。得られた心エコー図より左室拡張終期径(LVDd)、左室収縮終期径(LVDs)、駆出時間(LVET)、先行RR間隔を求め、左室駆出率(EF)及び平均左室周囲短縮速度(mVcf)を算出した。またCar より先行RR間隔、ET、Q・II 時間を測定し、駆出前期(PEP)はQ・II -ET 大り求め、PEP/ETを算出した。PEP及びETはWeissler等の式を用いて補正を加えた。統計学的検討にはF検定を用いた。

〔結果〕

図 2 はGroup 1、2、3 での各個人の PEPの経年変化を示している。図 3 はGroup別の各個人の ETの経年変化を示しているが、減少傾向を示している。図 4 は PEP/ETの変移を示している。全患児のmean \pm SDは、56、57年度でそれぞれ 0.34 ± 0.06 、0.41 \pm 0.07 と有意な増加を示した。Group 別では Group 1 はそれぞれ 0.34 \pm 0.05 、0.37 \pm 0.05 、Group 2 ではそれぞれ 0.37 \pm 0.06 、0.42 \pm 0.07 、Group 3 ではそれぞれ 0.38 \pm 0.07 、0.44 \pm 0.06 と増加傾向を示した。図 5 は EFの変化を示している。全患児のmean \pm SDは、56、57年度でそれぞ

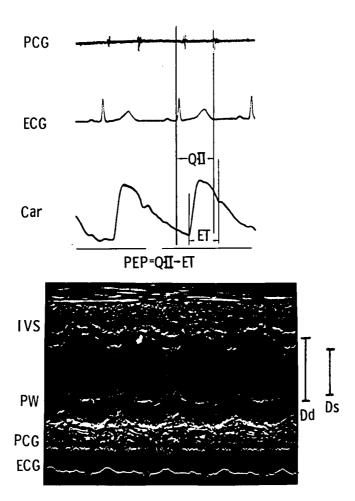
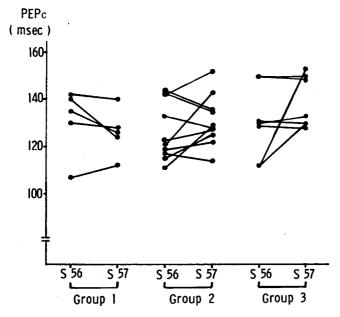


図 1 測定方法

図2



機能障害度別前駆出期の年時変化

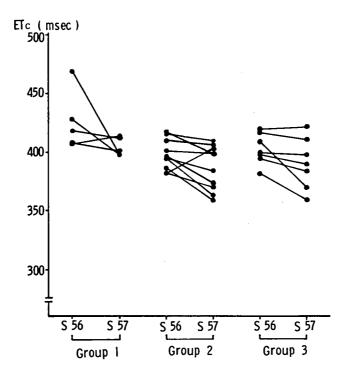


図3 機能障害度別駆出時間の年時変化

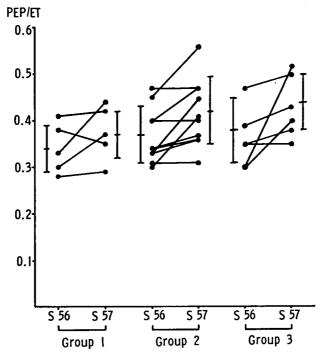


図4 PEP/ETの年時変化

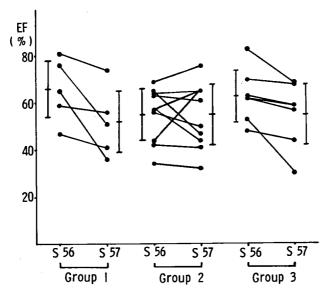


図5 機能障害度別駆出率の年時変化

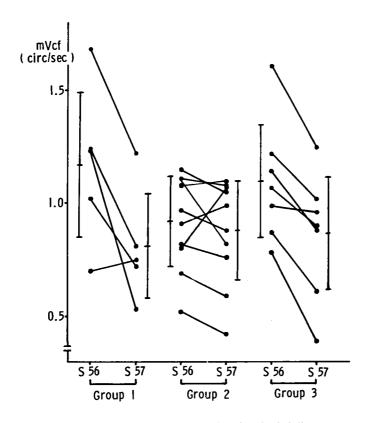


図6 機能障害度別平均左室周囲短縮速度の年時変化

- 152 -

 $1.60 \pm 12\%$ 、 $55 \pm 13\%$ とやや低下を認めた。Group 別では 1 と 3 では低下を示したが、 2 では大きな変化はなかった。

図 6 は mVcf の変化を示している。全患児では56、57年度でそれぞれ 1.03 ± 0.27 (circ /sec), 0.86 ± 0.23 (circ /sec) で有意な低下を示した。Group 別では Group 1 でそれぞれ 1.17 ± 0.32 , 0.81 ± 0.23 、Group 2 ではそれぞれ 0.92 ± 0.20 、 0.88 ± 0.22 、Group 3 ではそれぞれ 1.10 ± 0.25 、 0.87 ± 0.25 で、Group 1 及びGroup 3 で低下傾向を認めた。

[考察]

DMDにおいては左心機能の低下を認めることが従来論じられてきた。心機図を用いた検討で はPEP延長、ETの短縮、PEP/ETの高値をあきらかにした報告もあり、また心エコー図 より求められる左心機能指標としてのEFやmVcf も進行例で低下が認められるとした報告も多 い。しかし必ずしも運動機能障害度と心機能低下度とは相関しないと述べた報告もある。またD MDでは末期に心不全で死亡する例が多いようであるが、骨格筋萎縮等による機能障害のため安 静臥床を余儀なくされていることや諸種の代償機構により心不全が顕著にならないことがある。 そのような点からも心機能を簡便な方法で経時的に検討することは心不全前駆状態を察知し予後 をみる上で重要であると思われる。今回我々の行なった1年間を隔てての検討では全患児で心機 能指標のうちPEP/ETの有意な増加、mVcf の 有意な減少がみられた。Group 別でも各 Group ともにPEP/ETの増加がみられた。EF、mVcf は Group 1及び3の機能障害度の 軽症例及び重症例では低下を示したが、Group 2ではEF、mVcf 共に余り変化がみられなかっ た。また対象患児22名のうち20名は経過中、運動機能障害度は不変であったが、2名は障害度が 進行した。Group 1の1例は2度から4度に進行した。この例ではPEP/ET及びEFはあまり 変わらなかったが、mVcf の著しい低下を示した。一方Group 2の1例では4度から5度に進行 した。この例ではEF、mVcf は逆に若干増加したが、PEP/ETは高値を示した。このよう なことからも心機能の評価には血行動態各指標を総合的に判断する必要があり、運動機能障害の 進行程度と心機能低下の関連を評価するには、なお長期に経過を追うことと例数を重ねて検討す ることが必要であると思われた。

〔まとめ〕

- 1) DMD患児について1年間の間隔をおいて非観血的に左心機能の変化を検討した。
- 2 全患児でPEP/ETの有意な増加、mVcfの有意な低下を認め、EFは低下の傾向にあった。機能障害度別の検討では各指標を総合的に判断する必要があると思われた。

3 機能障害度と心機能低下の進行程度との関連については、なお長期間の経過観察が必要であると思われた。

〔文 献〕

- 1) 幸地佑、留守健一、植田秀信、水井三雄、宮尾益英:心機図による進行性筋ジストロフィー 症の左心機能の検討、小児科、15:426、1974
- 2 松岡優: Echocardiography による小児の左心機能の研究(第2編)、進行性筋ジストロフィー症小児について、日児誌、81:61、1977
- 3 渋谷信治、田村時緒: Duchenne 型筋ジストロフィー症の心エコー図、心臓、14:625、1982

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の 左室収縮時間の経時的変化について

国立療養所東埼玉病院

井上満田村武司石原伝幸半谷満太郎山本邦彦相崎徳治郎

進行性筋ジストロフィー症患者に対する心機能検査の一環として、我々は左室収縮時間(以下 STI)の測定を1975年以来、継続的に行っている。

今回は7年間に渡るFollow-up study を検討したので、その1部を報告する。

〔方法と対象〕

Mingograf 62 を使用して心音、頸動脈波、心電図を紙送り速度、毎秒 100 mmで同時記録し、PEP、ICT、ET、PEP/ETを計測し、更にPEPc、ETc は Weissler等の式を用いて算定した。

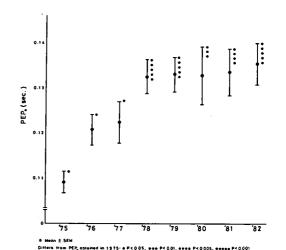
対象は歩行可能な状態、すなわち Swinyard — Deaver $1 \sim 4$ 度の状態で、初めて第1回の S T I の測定を行い、その後7年間に渡り、その経時的変化を追究して得た Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下 DMD)の5例である。

更にSTIと運動機能障害度、ADLの経時変化とも対比検討した。

〔結果〕

図1はPEPc について5例の平均値 および標準誤差を図示したものであり、 1975年では平均値 $0.1091 \,\mathrm{sec}$. であり、その後 0.1206、 0.1223 、 0.1324 、 0.1329 、 0.1326 、 0.1334 、 $0.1353 \,\mathrm{sec}$. と漸次上昇を示した。 1975年の PEPc と、その翌年1976年のPEPc との対比でも既に P< 0.05 の有意差を認め、 1978年のPEPc との対比では P< 0.001であった。

I C T の平均値は 1975 年 0.0210 sec. であり、その後 0.0267 、 0.0280 、 0.0353 0.0350 、 0.0353 、 0.0333 、 0.0387 sec と多少の動揺を見せながら上昇し、1975 年の I C T とその後の I C T を対比してみる



Follow-up Study of PEP, in 5 DMD

図 1

と、1978 年以降でP < 0.01 ~ P < 0.001 の有意差を認めた。

ETc の平均値は1975年に0.3894 sec. であり、その後0.3942、0.4006 sec. と一時上昇し、1978年以降0.3890、0.3880、0.3789、0.3793、0.3755 sec. と減少の傾向を示した。しかし1975年のETc とその後のETc との比較では有意差は認めなかった。

図2に示すごとくPEP/ETの平均値は1975 年 0.2940 であり、その後 0.3330 、 0.3374 、 0.3861、0.3871 、 0.3996 、 0.4082 、 0.4138 と漸次上昇した。1975 年のPEP/ETとその後のPEP/ETとの対比では、1976 年で既にP<0.05 の有意差を示し、その後、P<0.05~

P < 0.001 の有意差を認めた。

図3に示すごとく運動機能障害度の平均値は1975年2.8、その後3.8、4.4、5.2、5.6、5.8、6.0、6.2と年が経つにしたがって上昇を示し、1975年から1978年までの3年間の変化は、それ以後1982年までの4年間の変化より著明であった。

ADLの平均値は1975年71.4、その後59.2、42.0、34.4、30.2、29.2、23.6、21.8と年が経つにしたがって減少を示し、1975年より1978年までの3年間の変化は、それ以後4年間の変化よりも著明であった。

図4に示すごとく1975年の時点で9才、運動機能障害度1度のDMD症例の経時的変化を示したものである。機能障害は1度より5度まで漸次上昇し、PEP/ETは1975年に0.3127、その後、0.3271、0.3846、0.4023、0.4101、0.4409、0.4445、0.4231、と上昇を示した。

[者 察]

PEPc. ICT, PEP/ETは年が経つにしたがって増加し殊にPEP。及びPEP/ETは1975年の検査値に比べて1976年には既に有意な増加を示しており、敏感に左室機能の変化を反映していると思われる。又1975年より1978年までの3年間の変化は、それ以後1982年までの4年間の変化に比し著明であり、

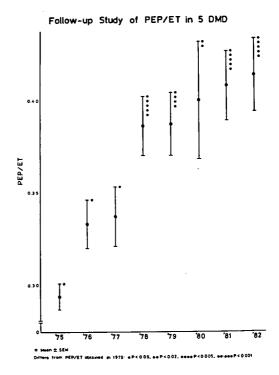
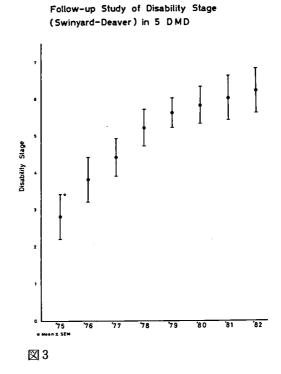


図2



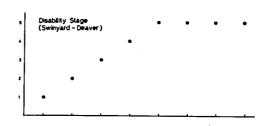
運動機能障害度の変化およびADLの 変化も同様の変化を示したことは興味 深いものがある。

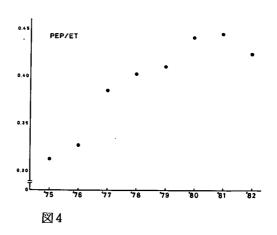
1975年のETc は 1982 年のそれ に比し減少の傾向を示したが、有意差 は認められなかった。しかし症例数は 5 例と少なく、より多数の症例の検討 が必要と思われる。

[結論]

- ① 1975年の時点でSwinyard Deaver 運動機能障害度1~4度の5
 例のDMDについてSTIを測定し、
 その後の7年間に渡り、Follow up
 Studyを実施した。
- ② PEPc、ICT、PEP/E Tは年が経つにつれて増加し、運動機 能障害度及びADLの経年的変化とよ く対応した。

S.Y., 9 yrs old in 1975





1975 年の P E P_C は 0.1091 ± 0.0024 sec、 I C T は 0.0210 ± 0.0024 sec、 P E P / E T は 0.2940 ± 0.0072 であったのに対して、 1982 年の P E P_C は 0.1353 ± 0.0045 sec、 I C T は 0.0387 ± 0.0019 sec、 P E P / E T は 0.3755 ± 0.0037 と上昇を示し、 1975 年と 1982 年の比較では三者何れも P < 0.001 の有意差を認めた。

1975 年の $E\ Tc$ が $0.3894\pm0.0037\ sec$ であるのに対して 1982 年の $E\ Tc$ は $0.3755\pm0.0037\ sec$. と減少の傾向を示したが有意差は認められなかった (P<0.2)。

進行性筋ジストロフィー症のHolter 24時間 心電図記録による心調律異常の検討

長崎大学医学部第三内科

橋 場 邦 武 奥 保 彦

宇都宮 俊 徳

国立療養所川棚病院

松尾宗祐 森 健一郎

森 秀樹

(目 的)

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の心病変は、心筋のジストロフィー病変による収縮機能不全がその主体であるが、刺激伝導系も一般心筋と同様に犯されることより不整脈出現の可能性も充分に考えられるものである。

今回は筋ジストロフィー症患者に Holter 24時間心電図法を用い、不整脈の検討を行うと共に 24時間総心拍数および心拍数の日内変動と心肺機能との関係について検討を行なった。

〔対象および方法〕

症例は表-1に示す如く、8才から19才までの Ducheme 型筋ジストロフィー症10名で、骨格筋障害度は2度から8度に分布していた。24時間心電図は、アビオニクス社製カルジオコーダー440 Aを用い、心電図記録中の患者には平素と同様の日常生活を行なわさせた。24時間心電図の分析は、アビオニクス社製カルジオスキャナー660 Aで行い、24時間総心拍数、1時間毎の心拍数変動、上室性(APC)および心室性(VPC)期外収縮、その他の不整脈出現の有無について検討した。心機能に関しては、心エコー図と頸動脈波よりの左室収縮時間、肺機能はスパイロメーターを用い、同時に動脈血ガス分析も行った。

〔結果〕

24時間総心拍数に関しては、表1に示す如く、10名中8名が13万拍以上であり、2名で17万拍以上となった。調律異常では洞性頻脈が最も多く認められた。洞停止や洞房・房室ブロックを示す例は無かったが今回検討した症例中の3例で、60~70/分程度の心拍数から発作性に120~130/分の上室性頻拍が1~2分持続する例が認められた。これらの頻拍発作は全て夜間睡眠中で、1日10回から20回程度生じていた。心室性期外収縮は、その多くが単源性、単発性のもので

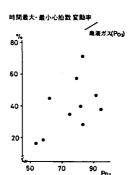


図1

表 1

	年 令	骨格筋 重症度	24時間 総心拍数	APC	V PC	不整脈
1	8	2	134289	0	113	12764
2	12	3	172608	206	3462	
3	12	5	134289	0	0	
4	12	6	138103	37	14	
5	16	7	149280	2	0	
6	17	7	124986	11	4	12400
7	12	8	136.784	0	0	
8	16	8	113509	3 59	110	
9	16	8	147.353	0	0	
10	19	8	170072	0	0	上重理報告

あったが、1日3千発以上であった症例2では、多源性、多発性で short run 型を示す非常に 危険度の高いものであった。

心拍数と心肺機能との検討では、24時間総心拍数と心エコー図より求めた駆出率 (E・F) との対比で、総心拍数の多いものでは、E・Fの低下する傾向にはあったが有意の相関とはならなかった。総心拍数と肺機能の各指標についても、症例数が少ないこともあり特別の相関関係はなかった。

次に毎1時間あたりの心拍数の変動と心肺機能の検討を行った。ほとんどの症例で時間最大心拍数は昼間の活動時であり、最少心拍数は夜間睡眠中であった。各症例の最大-最少心拍数変動率は、16.1~%から73.0~%の広い範囲に分布していた。これら心拍数の変動率と心機能との対比では、心エコー図よりのE・Fの低下した例や、頸動脈波より求めたPEP/LVET比の高値の例に心拍変動率が低い傾向にあったが有意の相関は示さなかった。肺機能(%VC)と心拍変動率とは一定の関係は認められなかったが、血液ガス(PO_2)とは図1に示す如く、r=0.56の正相関を認め、血中 PO_2 の低下した例では心拍変動率は低値となった。

昼間6時間(午後0時~午後6時)と夜間6時間(午前0時~午前6時)における総心拍数および心拍数変動率についての検討でも、時間最大-最少心拍数での検討と同様に、心肺機能の低下例で変動率の低下と夜間6時間総心拍数の高値となる傾向にはあったが、症例数が少ないこともあり、有意の相関は示さなかった。

〔考察〕

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の心調律に関し、24時間心電図法で検討を行ったが、調

律異常では洞性頻脈が最も多かった。今回の症例中には、徐拍性不整脈を示す例は無かったが、 3 例で夜間睡眠中に発作性の上室性頻拍が認められ、我々が以前に行った本症患者の剖検心での 病理学的検討で刺激伝導も広範に犯される所見とも合せ、洞不全症候群との関係も示唆される興 味あるものであった。

24時間総心拍数および心拍数の日内変動と心肺機能との対比検討は、症例数が少ないことより 確定的な結論は出なかったが、心肺機能の低下により総心拍数の増加と変動率の低下する傾向に あった。今回の症例中、24時間総心拍数が17万拍以上であった2症例中1例は検査後まもなく心 不全死しており、他の1例も著しい心肺機能の低下が認められる。

心拍数計測は日常簡単に行い得るものであり、これにより患者の心肺機能の予測が可能となれば、看護管理の面で大いに役立つものと思われる。

先天型筋ジストロフィー症と Duchenne 型進行性 筋ジストロフィー症の心機能に関する検討

東京女子医大小児科

福 山 幸 夫 芦 田 悦 子 大 沢 真木子 宮 沢 裕 子 宍 倉 啓 子 鈴 木 暘 子 平 山 義 人

東京女子医大心臓血圧研究所小児科

小国弘量 門間和夫東京女子医大第一病理 豊田智里 今井三喜

[目 的]

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下、DMD)の心筋障害については種々の報告が

なされている。しかしながら、福山型先天型筋ジストロフィー症(以下、FCMD)のそれについての報告は少ない。今回、我々はFCMDの心電図、心エコー図を検討したので報告する。

〔方 法〕

症例は1才2カ月~15才11カ月(平均8才5カ月)のFCMD12例(男児7例、女児5例) (うち、Typical type 10例、Benign type atypical FCMDー II型 12例)と、4才11カ月~19才10カ月(平均12才9カ月)のDMD16例(全て男児)に対して心電図、心エコー図を行ない、比較検討した。心電図はFCMDでは5カ月~15才11カ月(平均6才10カ月)の12例(のべ30回)、DMDでは1才8カ月~19才10カ月(平均12才8カ月)の16例(のべ51回)を、津田・高尾らの小児心電図正常値に従って検討した。

又、心エコー図は東芝SSH51セクタスキャナーを用い、M-mode scan を 5 cm/sec にて施行し、FCMD6 カ月~15才 2 カ月(平均 5 才 8 カ月) 9 例(のべ12回)、DMD1 才 1 カ月~19才10カ月(平均13才 1 カ月) 8 例(のべ12回)について心機能を検討した。又、運動機能レベルについては FCMD とDMD の比較上から DMD の機能障害段階に統一し検討した。

(結果)

心電図所見に何らかの異常所見のあるものがFCMD4例(33.3%)、DMD11例(73.3%)で有意にDMDに多く認められた(P<0.05)。 又、DMDの心電図異常所見のうち、頻度の高いものは Table 1 の如く、① QTc 延長(46.7%)、② 異常Q波、T波平低化、左房P(それぞれ40%)、③ V1 R增高、 V_5 、R減高、洞性頻脈、T波陰性化(それぞれ26.7%)などで、その他、右脚ブロック、右室肥大、左室肥大、期外収縮などが認められ、諸家の報告によるDMDの典型的心電図所見と一致している。これに対して、FCMDにおいては異常所見は少ないが、① 右室肥大 2 例(16.2%)、② 両室肥大 1 例(8.3%)、その他、不完全右脚ブロック 1 例、T波平低化 1 例、QTc 延長 2 例などの所見が認められた。

各年令層及び各運動機能レベルにおける心電図異常の割合を検討した。 Table 2、3の如く DMDでは年長になるにつれ、あるいは運動機能障害が進むほど心電図異常が高率に認められるが、CMDではこのような傾向は認められず、運動機能障害が進んでも心電図異常の割合は DM Dに比して明らかに少ない。

FCMDとDMDの心電図の加令による経年的変化については、DMDでは加令による心電図変化が著明で、脚ブロック、 $V_{5,6}$ 、 aV_L の異常Q波、 $V_{5,6}$ T波平低化、左房P、 $V_{5,6}$ R減高などの左室の心筋障害を示す心電図パターンが進行する。これに対して、FCMDでは、Voltage criteriaによる右室肥大などの心電図所見を呈するものがあるものの、DMDで認められたよう

Table 1 E C G 所見

	CMD n=12			DMD n=15				
	-5 _y	-1Q	-15,	Total (%)	~5 _y -10	15,	-2Q	Total (%)
異常所見なし	5	4	1	8 (66.7)	1 3	1	0	4 (26.7)
異常所見あり	2	2	1	4(33.3)	1 4	7	3	11(73.3)
不 洞性頻脈 心室性				0		1	3	4 (26.7)
脈 期外収縮	L			0			2	2 (13.3)
軸 左 軸 偏 位 右 軸 偏 位				0	1			1 (6.7)
	L			0		2	1	2 (13,3)
左 房 P 波				0		4	3	6 (40.0)
肥右室肥大	1	1	1	2 (16,2)	1	2	2	3 (20,0)
左室肥大				0	2	1	1	2 (13,3)
大西室肥大	╙	1	1	1 (8.3)		1		1 (6.7)
不完全右脚ブロック			1	1 (8.3)		2	2	2 (13.3)
完全右脚 ブロック				0			1	1 (6.7)
R Vı 増 高	1	2	1	3 (25.0)	1	3	2	4 (26.7)
R/S V1 > 1.5		1	1	1 (8.3)	1	2	2	4 (26.7)
R V 5~6 减高				0		1	3	4 (26.7)
異常Q波		1	1	1 (8.3)	2	3	3	6 (40.0)
T平低化	1			1 (8.3)		3	3	6 (40.0)
波陰性化				0		2	3	4 (26.7)
Q Tc 延 長	2			2 (16.2)	2 1	2	2	7 (46.7)

Table 2 各年令層におけるECG異常の割合

	CMD (%)	DMD (%)
~1 y	0 /2	
1~5 y	$\frac{2}{7}$ (28.6)	1/2(50.0)
5~10 _y	² / ₆ (33,3)	4/7 (57.1)
10~15 _y	1/2(50.0)	7/8(87.5)
15~20 _y	0/1(0)	³ / ₃ (100)

Table 3

各運動機能レベルにおけるECG異常の割合

	CMD (%)	DMD (%)
п		3/8 (37.5)
III		² / ₄ (50,0)
TV		1/1 (100)
∇	1/2(50.0)	² /2(100)
٧ı	¹ / ₆ (16.7)	⁶ / ₇ (85.7)
ΔII	3/7(42.8)	4/4(100)
VIII	1/3(33.3)	3/3(100)

な心筋障害の心電図パターンは今回の15 才以下の12例には認められず、経年的変 化も乏しかった。

心エコー図からFCMDとDMDの左 心機能について検討した。Ejection Fraction が正常値以下の症例はFCM D9例中1例 (11%) に対してDMDで は8例中5例(62.5%)で有意に多かっ た (P<0.05)。また、Fig 1の如く、 各年令における Ejection Fraction で みると、FCMDとDMDで年令的傾り があるため比較はむずかしいが、DMD では加令につれてEFが低下する傾向が あるが、FCMDではそのような傾向は みられない。平均円周線維短縮速度 (mVcf) についても、DMDでは全例 が正常値以下であり、FCMDとDMD で有意差が認められた (CMD 1.35 土 0.20 DMD 0.70 ± 0.36 P < 0.001).

各運動機能レベルにおけるEjection

Fraction や mVcf をみると、Fig 2の

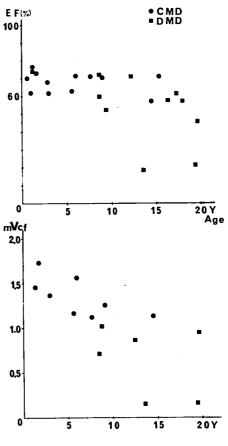


Fig.1 各年令における左心機能

如く、DMDではレベルWーではなると全例で駆出率が正常値以下であるのに対し、FCMDでは運動機能レベルの低下にもかかわらず、レベルWとなっても駆出率が正常に保たれていた。

〔考 察〕

FCMDの心臓の病理所見については、岩瀬ら(1971)2 の例は心筋正常、又、粕淵ら(1974)3 の症例は卵円孔開存・右室肥大・大動脈壁形成不全を伴なっているが心筋はほぼ正常と報告されている。一方、村上ら(1975) \P の11才男児例は冠動脈硬化・右心拡張、軽度の心筋の線維化があると述べられ、塚越ら(1973) \P 、Murakami ら(1975) \P の22才男児例は心臓が \P と小さく、左心室に粟粒大斑点状の心筋の線維化が認められたという。和田ら \P は、54年度本班会議にて21才女児例と13才男児例を報告し、心電図上は特に進行性の経年的変化を認めなかったが、剖検心で心筋線維の変性、消失、線維化を認めたと述べている。我々の15才11カ

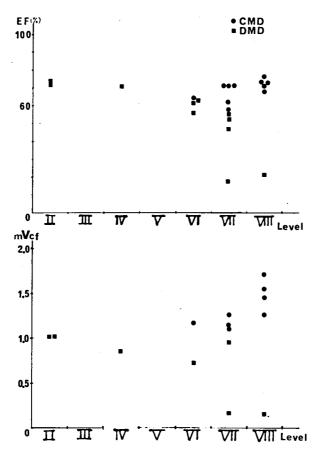


Fig. 2 各運動機能レベルにおける左心機能

月女児FCMD例の剖検心では、特異的な所見は認めず、右室のごく軽度の線維化も非特異的な所見と考えられた。

又、瀬川ら(1970) りはCMDの心電図所見について、18例中、ST-Tの軽度低下及び平低化7例、左室肥大3例、不完全右脚ブロック1例が認められたという。今回、我々は12例中、右室肥大2例、両室肥大1例(不完全右脚ブロックを伴う)、T波平低化1例を認めた。経年的変化でみると、両室肥大を示したFCMDでは54年度本班会議にて和田らが指摘したのと同様に心電図所見にはほとんど変化が見られなかった。ただし、この例については14才時の駆出率が軽度低下しており、さらに経過観察が必要である。DMDの右室肥大所見がおそらく心室のdystrophic change(特に左室の心筋障害)により相対的に V1Rが増高するのに対して、CMD例における心電図上の右室肥大所見は、呼吸筋障害や呼吸器感染症のくり返しなどにより惹起された Corpul monale の病態からの右室負荷が推定される。

又、心エコー図による左心機能の比較ではDMDでは加令とともに、あるいは運動機能障害が

進行するにつれて、左心機能が低下する傾向がみられるのに対してFCMDではこのような傾向は認められず、FCMDでは左心機能は比較的保たれるものと思われる。但し、今回、我々のFCMD症例は全て15才以下であり、さらに経過観察し検討していく必要があると思われる。

(結語)

- 1. FCMD12例とDMD16例に対して心電図、心エコー図により心機能を比較検討した。
- 2. 心電図異常はFCMD4例(33.3%)、DMD11例(73.3%)でDMDに有意に多かった。
- 3. DMDでは加令による心電図変化が著明で脚ブロック、異常Q波、Vs.6 T波平低化、Vs Vs R減高、左房Pなど左室の心筋障害を示す心電図パターンが進行する。FCMDでは心筋障害の心電図所見は認められず、経年的変化が乏しい。
- 心エコー図では駆出率の低下がFCMD1例(11%)、DMDでは5例(63%)で有意差が 認められた。
- 5. DMDでは駆出率や mVcf が年長になるにつれて、あるいは運動機能障害が進行するにつれて低下する傾向がみられたが、FCMDではこのような傾向は認められなかった。
- 6. 以上よりFCMDではDMDにみられるような心筋障害は認められず、心機能は比較的保たれると思われる。

(文献)

- 1) Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H: Congenital Progressive Muscular Dystrophy of the Fukuyama Type, Brain & Development, 3(1): 1-29, 1981
- 2 岩瀬勝彦、渡辺一功、佐藤一郎:先天性進行性筋ジストロフィーの一例、小児科、12:363- 367、1971
- 3 粕淵康郎、羽場重尤、若泉悟、鳥田司己:水頭症を伴った先天性筋ジストロフィー症の剖検 例、脳と発達、6:36-41、1974
- 4) Murakami T, Konishi Y, Takamiya M, Tsukagoshi H: Congenital muscular dystrophy associated with micropolygyria report of two cases, Acta Pathol Jap., 25: 68-82, 1972
- 5 塚越広、豊倉康夫、岩田誠、杉田秀夫、村田俊一:福山型先天性筋ジストロフィー症の一剖 検例、沖中重雄(編)厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業積集(II):25-30,1973
- 6 和田正士、升田廣三、平木康彦ら:剖検例の検討一先天性(福山型)の心所見を中心として 一、厚生省筋ジストロフィー症研究班(祖父江班)臨床病態及び疫学的研究、昭和54年度研 究成果報告書: 317 - 322, 1979
- 7) 瀬川昌也:先天型筋ジストロフィー症の臨床的研究、脳と発達、 2 : 439 451 、 1970

胸椎および胸郭の変形の心形態におよぼす影響について (進行性筋ジストロフィー症における検討)

国立新潟療養所

高 沢 直 之 林 千 治 桑 原 武 夫 山 崎 元 義 馬 場 広 子 新潟大学医学部第一内科 矢 澤 良 光 柴 田 昭 新潟大学脳研神経内科 宮 谷 信 行 宮 武 正

(目 的)

胸椎および胸郭の変形は直接に隣接または内蔵する心臓への直接的な形態的および血行動態的な異常を来たすと考えられる。その変化が大きい程心肺機能への影響も大きくなり、臨床的に重要な意義を生じてくるものと考えられる。

胸椎の側彎症をはじめ、胸椎、胸郭の変形した患者では心肺機能とりわけ呼吸機能の障害が認められ、さらには予後を左右する程大きな障害を来たすことも知られている ^{1)~5}。 胸椎、胸郭の変形による心機能への影響を肺機能と分けて検討することは難しく、また特に心臓の形態的な変化については今迄良い検査法がなかったために十分な検討がなされていない。

最近心エコー法が臨床的に心臓の形態ならびに機能の検討に極めて有用であることが認められ θ 、 η 、さらに非侵襲的であり対象を選ばない。

今回我々は高度の胸椎および胸郭の変形を来たす進行性筋ジストロフィー症(PMD)を対象 にして、その変形の程度と心臓への影響を心エコー法を用いて検討した。

〔対象 ならびに方法〕

対象はPMDの58名で Duchenne 型49名、先天性筋ジストロフィー症(福山型) 8 名、および 顔面肩甲上腕型 1 名であった。

心エコー図は断層心エコー図とMモード心エコー図をビデオテープおよび連続記録用紙に記録した。患者は仰臥位または左半側臥位にして記録を行った。左室および左房の形態の変化を評価するため断層心エコー図をモニターとして用い、左房径を大動脈弁の後方の位置で、さらに左室径を僧帽弁直下の位置でMモード心エコー図により計測した。得られた左房径、左室径とも大動

脈径または体表面積で補正して比較検討した。

左または右側臥位で吸期で呼吸を止めて撮影した。正面像からCobbの方法®により胸椎の曲りの強さを求めた。側面像からは胸椎の前後方向への形態の違いにより後彎(Kyphosis)、ストレートバック(Straight back or spine)、前彎(lordosis)のいずれかに分類した。胸郭の形態については胸骨の内側から第8胸椎の前縁までの前後径を胸郭の左右内径で除して求め胸郭偏平度

(flattening ratio) とした。

l) Form of thoracic spine (l) by A-P view Scoliosis Cobb's method

胸椎および胸郭の変形を胸部 X 線像により評価した(図1)。正面像と側面像を仰臥位および

Chest plain film



(2) by lateral view

Kyphosis Straight Lordosis



2) Form of thorax Flattening ratio of thorax

b/a

図1 胸部 X 線像による計測法



図2 15才、Duchenne 型PMDの男性の胸部X線像。正面より胸椎の側彎を側面像より高度の前彎を認める。

〔結果〕

15才の高度の胸椎および胸郭の変形を呈した Duchenne 型の PMDの 1 例を示す(図 2 、 3 、

4)。高度の前彎とそれに伴う左房、左室、右室の圧迫、僧帽弁の逸脱を認めた。

胸椎の前後方向への変形と左房径および左室径について図5、6に示す。ストレートバックを



図3 図2と同症例の胸部・CT像。胸骨と胸椎間に圧迫された心臓を認める。

示す胸椎や前彎胸椎を有する群は正常の後彎胸椎を保っている群に比べて左房径が有意に小さい。同様に左室径についても胸椎の後彎例とストレートバックまたは前彎胸椎の症例間で比較したが、後者で小さい傾向をみるが有意差は認めなかった。後者をさらに前彎とストレートバック例に分けて比較しても有意差は示さなかった。

胸椎の側彎と左房径および左室径について図7に示す。5度を越える側彎の症例のみを示したが、左房径は側彎の程度と相関を認めなかった。同様に左室径についても胸椎の側彎の程度とは相関を認めなかった。

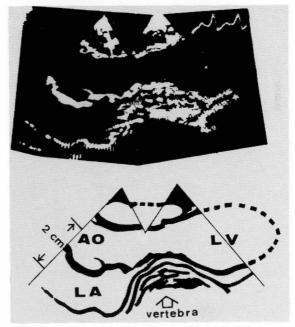


図4 図2、3と同症例の超音波心断層図。 長軸像を2枚連続させたもの。左房から 左室基部に至り胸椎により後方から著し く圧迫され僧帽弁逸脱を認める。

胸郭の偏平度と左房径および左室径の関係について図8、9に示す。左房径と胸郭の偏平度は

LAd:左房径 AOd:大動脈径

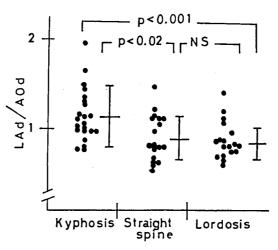


図5 胸椎の形態と左房径

LVd:左室径 AOd:大動脈径

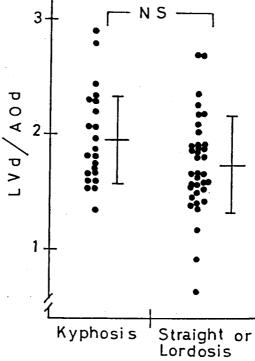


図6 胸椎の形態と左室径

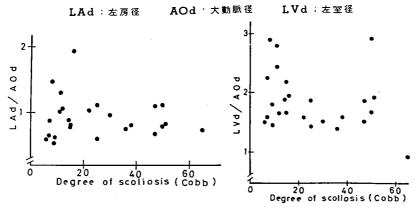
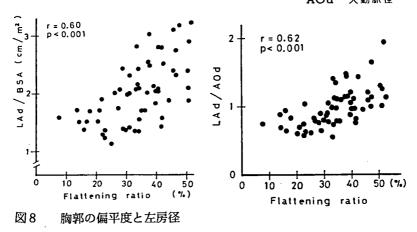
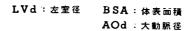


図7 胸椎の側彎の程度と左房径および左室径の関係。有意な関係を認めない。

LAd:左房径 BSA:体表面積 AOd:大動脈径





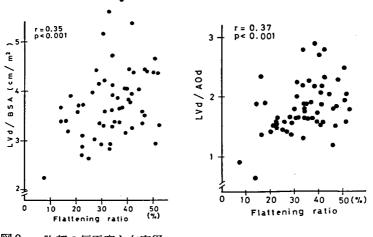


図9 胸郭の偏平度と左室径

r=0.62、r=0.60 (各々P<0.001) の有意な相関を認めた。左室径と胸郭の偏平度 についても、両者はr=0.37、r=0.35 (各々P<0.001) の弱いが有意な相関を認めた。

(考察)

胸椎、胸郭の変形をもつ症例では心肺機能の障害がみられ、特に呼吸機能の著しい低下や肺機能障害を介しての右室圧の上昇や右室肥大の所見等が報告されている 11 ~ 5 。また Straight back syndrome においても胸椎の彎曲の消失により心臓が圧迫されていると考えられ心症状がみられている 5 10 。しかし胸椎や胸郭の変形自体が直接に心臓に及ぼす形態的な変化については、それを評価するに適当な診断法がなかったために検討されていない。

PMDでは筋力の低下に伴い呼吸機能が低下し、それとともに胸椎、胸郭の変形も進行していく 11 $^{-17}$ 。この胸椎、胸郭の変形が呼吸機能はもちろん心機能に対しても直接に影響を与えることが予想され、どの様な変化を生じているかということについて知ることは今後の治療や予防を検討する上でも重要な意義を有することである。

今回の我々の成績では胸椎の前方への変形つまりストレートバック化や前彎化と胸郭の前後方向への偏平化が左房および左室の前後径に有意な変化を与えていた。胸椎の前彎が強く、より偏平化した胸郭をもつ症例において左房や左室径が短縮していた。図2~4の症例が示す様に、その変形の程度は症例によって異なるが、胸椎の後方からの圧迫で前方にある胸骨との間にはさまれた心臓では前後径が短縮してくる機序は容易に考えられる。また左房が左室に比べてより圧迫されやすいという結果が得られたが、その理由として左房は解剖学的に胸椎の前方に位置していることと、壁の構造では左房は左室に比べて薄く圧迫に対して変形を生じやすいことが考えられた。

胸椎の側彎の存在とその程度による左房、左室径の変化は相関を認めず、従って心臓に対する 直接的な影響は少ないものと推測された。

PMDでは心筋の変性による心機能障害がみられ、それが患者の予後を決める重要な因子になっている 111、18~25。 また僧帽弁逸脱症が高頻度にみられ 26~32、その発生機序としては乳頭筋や左室心筋の変性によって生ずる乳頭筋の機能不全や左室の収縮異常が主な要因として報告されている 27~29。 しかし我々は左室の機能障害の程度と胸椎、胸郭の変形の程度についてそれぞれの僧帽弁逸脱症の発生に対する関係を検討し、前者は相関を認めず後者が有意な相関を認めることを報告した 32。これと今回の成績を合わせて考えると、左房、僧帽弁輪部さらに左室の心基部が胸椎の前方への変形により後方から圧迫を受けて、その結果僧帽弁および腱索、乳頭筋

の空間的な位置関係が変化して僧帽弁逸脱症が発生したものと推測された。今回示した1症例は 僧帽弁の弁輪部が後方から著しく圧迫されており、そのために僧帽弁尖と乳頭筋の距離が短縮され、また腱索の走行と弁輪、弁尖の面が収縮期には平行に近くなり、それらの結果として僧帽弁が弁輪部を越えて左房に逸脱したものと考えた。僧帽弁の逸脱が全ての症例で同一の機序により 発生するものとは考えられないが、心臓の形態的な変化は1つの重要な因子になり得ると考えられた。

(ま と め)

以上の結果からPMDにおいては、胸椎の前彎化とそれに伴う胸郭の偏平化により左房から左室に至る部位が後方から圧迫を受けており、そのために二次的な血行動態的な変化を生じ、また僧帽弁の逸脱症の成因の1つとして関与しているものと推測された。

〔汝 献〕

- 1. Bergofsky EH, et al: Cardiorespiratiory failure in kyphoscoliosis. Medicine 38: 263, 1959
- Gazioglu K, et al: Pulmonary function in idiopathic scoliosis.
 J Bone Joint Surg 50A: 1391, 1968
- 3. Shannon DC, et al: Ventilation-perfusion relationships following correction of kyphoscoliosis. JAMA 217: 579, 1971
- 4. Shneerson JM, et al: A study of pulmonary artery pressure, electrocardiography, and mechanocardiography in thoracic scoliosis. Thorax 32: 700, 1977
- 5. Shneerson JM, et al: Cause of death, right ventricular hypertrophy and congenital heart disease in scoliosis. Clin Ortho Related Research 135: 52, 1978
- 6. Feigenbaum H: Echocardiography. Third edition. Philadelphia, Lea and Febiger, 1981
- Nanda NC, et al: Clinical echocardiography. Saint Louis,
 C.V. mosby company, 1978
- 8. Cobb JR: Outline for the study of scoliosis in American Academy of Orthopaedic Surgeons. Instructional course lectures. Ann Arbor, Mich, JW Edwards Co. 51: 261, 1948

- 9. DeLeon AC, et al: The straight back syndrome. Clinical cardiovascular manifestations. Circulation 32: 193, 1965
- 10. Siegel JS, et al: The straight back syndrome. Am J Med 42: 309, 1967
- 11. Giloy J, et al: Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. Circulation 27: 484, 1963
- 12. Hapke EJ, et al: Pulmonary function in progressive muscular dystrophy. Chest 61: 41-47, 1972
- 13. Saheki B, et al: The studies on the pulmonary function of the patients of progressive muscular dystrophy. Iryo (Tokyo) 21: 794, 1967
- 14. Burke SS, et al: Respiratory aspects of pseudohypertrophic muscular dystrophy. Am J Dis Child 121: 230, 1971
- 15. Inkley SR, et al: Pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy related to stage of disease. Am J Med 56: 297, 1974
- 16. Begin R, et al: Control of breathing in duchenne's muscular dystrophy. Am J Med 69: 227, 1980
- 17. Bonsett CA: Studies of pseudohypertrophic muscular dystrophy. Charles C Thomas, Springfield, 1969
- 18. Perloff JK, et al: The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. Circulation 33: 625, 1966
- 19. Gailani S, et al: Muscular dystrophy. Catheterization studies indicating latent congestive heart failure. Circulation 17: 583, 1958
- 20. Heymsfield SB, et al: Sequence of cardiac changes in duchenne muscular dystrophy. Am Heart J 95: 283, 1978
- 21. Farah MG, et al: Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. Am J Med 69: 248, 1980
- 22. Tanaka H, et al: Natural course of cardiomuopathy in

- Duchenne muscular dystrophy. Jap Circ J 43: 974, 1979
- 23. Matsuda M, et al: Systolic time intervals in patients with progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. Jap Heart J 18: 638, 1977
- 24. Nomura M, et al: Systolic time intervals in patients with progressive muscular dystrophy. J Cardiography 7: 201, 1977 (in Japanese with English abstract)
- 25. Demany HA, et al: Progressive muscular dystrophy. Hemodynamic, angiographic and pathologic study of a patient with myocardial involvement. Circulation 40: 377, 1969
- 26. Reeves W, et al: Echocardiographic demonstration of mitral valve prolapse in muscular dystrophy. Circulation 54 (suppl II): II-97, 1976
- 27. Winters SJ, et al: Familial mitral valve prolapse and myotonic dystrophy. Ann Intern Med 85: 19, 1976
- 28. Sanyal SK, et al: Mitral valve prolapse syndrome in children with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Pediatrics 63: 116, 1979
- 29. Reeves W, et al: Echocardiographic evaluation of cardiac abnormalities in Duchenne's dystrophy and myotonic muscular dystrophy. Arch Neurol 37: 273, 1980
- 30. Biddison JH, et al: Familial occurrence of mitral valve prolapse in X-linked muscular dystrophy. Circulation 59: 1299, 1979
- 31. 島田英世、他:進行性筋ジストロフィー症の心エコー図。 J Cardiography 8: 689, 1978
- 32. Yazaxa Y, et al: The causative mechanisms of mitral valve prolapse in progressive muscular dystrophy. Thorax and thoracic spine deformity and left ventricular dysfunction. Jap Circ J 46: 857, 1982

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心電図P波異常の成因の検討:胸部CTスキャンおよび 201 T 0心筋像との比較

名古屋大学医学部第一内科

祖父江 逸 郎 外 畑 巌 林 博史 横田 充 弘 山内一信 近 藤 照 夫 吉田麗己 河 合 直 樹 小 出 正 文 都 田 裕 フ 岡田充弘 岩瀬正 嗣

国立療養所鈴鹿病院

深 津 要

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症では高率に心電図P波異常が出現することが報告されており、その発生要因としては胸郭の変形、心筋変性あるいはそれに伴う心房負荷などが考えられている1)~3。今回、これら心電図P波異常の成因を検討する目的で、全身X線CTにより評価した胸郭変形の程度および201Tl 心筋像により評価した心筋変性の有無と、標準12誘導心電図P波およびFrank ベクトル心電図P環所見との相関を検討した。

〔対 象〕

国立療養所鈴鹿病院に入院中のPMD11例(平均年令18.2 才)を対象とした。厚生省班会議による障害度段階分類による内訳はV度1例、VI度4例、VI度4例はよびVI度2例であった。

(方 法)

標準12誘導心電図(ECG)のV1誘導のP波より、その陰性部分の持続時間 4を求めた。 Frank ベクトル心電図(VCG)P環を小型電子計算機(日本電子製 980 B)により連続 8 心 拍加算平均した後、3 投影面最大Pベクトルの大きさと方向およびスカラーX、Y、Z誘導P波 高を計測した 5。全身X線CT装置(Ohio Nuclear 製 delta 2020)を用いて65%アンギオグ ラフィン点滴静注下に横隔膜面から大動脈弓下部まで1 cm毎の胸部心臓CT像を記録した。心臓 を含む水平断層像において胸郭の前後径と左右径の比を胸郭変形の指標として求めた 6。 201 Tl 2 mCi を静注15分後よりガンマカメラ (Searle 製 pho / Gamma LFOV) を用いて正面、左前斜位 (30°、45° および60°) および左側面の5方向 で心筋シンチグラムを記録し、ミニコンピュータ (島津製シンチパック 200) を用いて 201 Tl 灌流欠損の有無を判定した 7。

〔結果〕

1) 標準12誘導心電図P波所見

ECGV1のP波陰性部分の持続時間が $40 \, \mathrm{msec}$ 以上の $7 \, \mathrm{例を左心性P}$ 波群、 $40 \, \mathrm{msec}$ 未満の $4 \, \mathrm{ Moe}$ 正常 P 波群とした $3 \, \mathrm{o}$ 。胸部CTによる胸郭変形の指標(前後径/左右径比)は左心性 P 波群 0.46 ± 0.08 (平均 $\pm \mathrm{ Fig}$ 編差)、正常 P 波群 0.65 ± 0.11 であり、左心性 P 波群では正常 P 波群に比し胸郭の変形は有意に高度であった(P < 0.05)(図1)。 201 T 1 心筋像で灌流欠損を認めた症例は左心性 P 波 群 $3 \, \mathrm{ Moe}$ ($33 \, \mathrm{ Fig}$)、正常 P 波群 $1 \, \mathrm{ Moe}$ であり、灌流欠損を認める症例の割合は両群間に有意差を認めなかった。

Relationship between P Terminal Force in V_1 and A-P/R-L Ratio

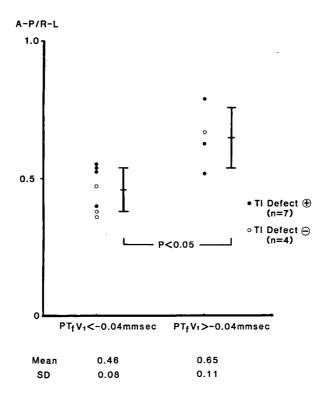


図1 標準12誘導心電図V1のP波陰性部分の持続時間と胸郭変形の指標との 関係

2 Frank ベクトル心電図P環所見

水平面最大 Pベクトルの大きさ($0.045\sim0.133~mV$ 、平均 0.080~mV) は胸郭の前後/左右径比と有意に相関(r=-0.66、P<0.05)し、胸郭変形が高度である程水平面最大 Pベクトルは有意に大であった(図 2)。水平面最大 Pベクトルの大きさは 201 TI 心筋像で灌流欠損を示した群($0.067\pm0.020~mV$)では灌流欠損を示さない群($0.104\pm0.32~mV$)に比し小さい傾向にあったが、両群間に有意差はみられなかった。

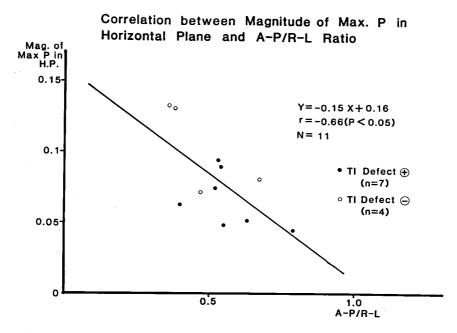


図2 Frank VCG水平面最大Pベクトルとの大きさと胸郭変形指標との相関

前額面最大 P ベクトルの大きさ($0.070\sim0.364~\text{mV}$ 、平均 0.174~mV)は胸郭の前後/左右径比と有意な相関(r=-0.63、P<0.05)を示したが、 201 Tl 心筋像で灌流欠損を有する群($0.174\pm0.095~\text{mV}$)と有さない群($0.176\pm0.117~\text{mV}$)との間では有意差を示さなかった(図 3)。

スカラー X 誘導 P 波高($0.037 \sim 0.130 \text{ mV}$ 、平均 0.071 mV) は胸郭の前後/左右径比と有意な相関(r=-0.61、 P<0.05)を示したが、 201 T1 灌流欠損を有する群(0.058 ± 0.019 mV)および有しない群($0.095\pm0.033 \text{ mV}$)の間においては有意差を示さなかった(図 4)。

3 投影面最大 P ベクトルの方向、左矢状面最大 P ベクトルの大きさおよびスカラー Y 、 Z 誘導 P 波高と胸郭の前後 / 左右径比および ²⁰¹ Tl 灌流欠損の有無との間には有意な相関を認めなかった。右心負荷の良い指標である ²⁰¹ Tl 心筋像上の右室描出はいずれの症例でも認められなかった。

Correlation between Magnitude of Max.P in Frontal Plane and A-P/R-L Ratio

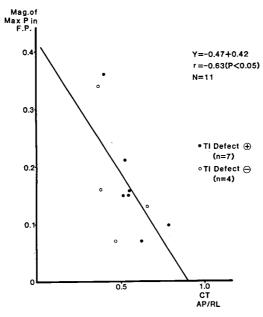


図3 Frank VCG 前額面最大 Pベクトルの大きさと胸郭変形指標との相関

Correlation between P Amplitude in X-lead and A-P/R-L Ratio

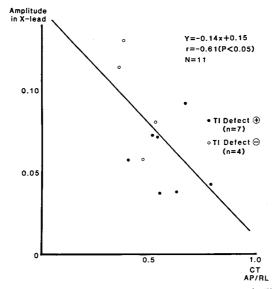


図4 Frank スカラーX誘導P波高と胸郭変形指標との相関

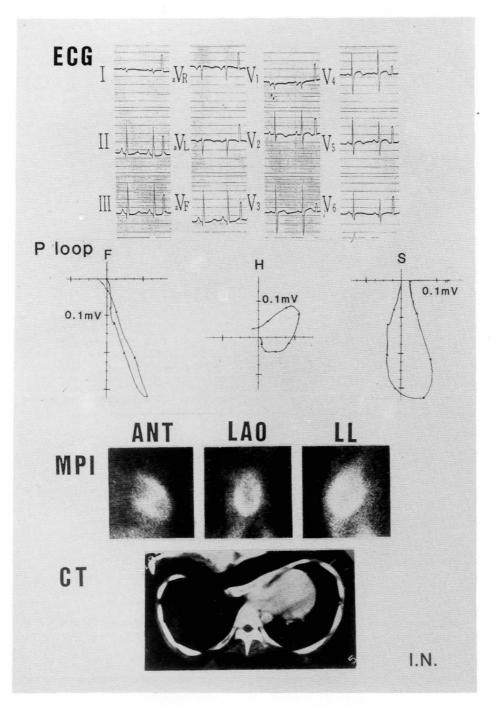


図5 症例1 22才 VII度

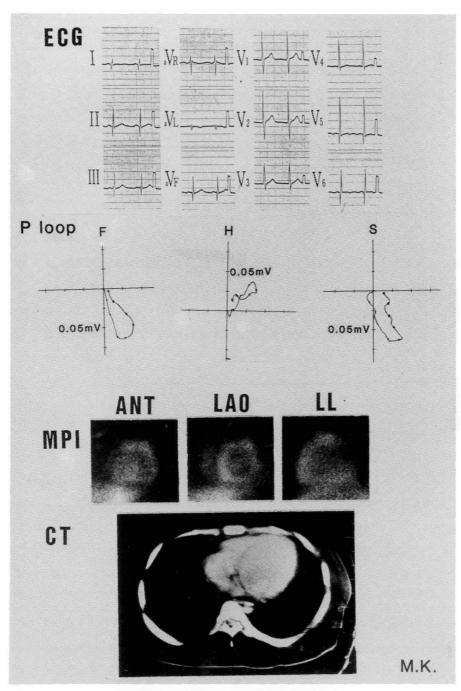


図6 症例2 20才 VII度

〔症 例〕

症例 1 I.N. 22才、VI度(図5)。

ECG上、P波は II、II、aVr で 0.2 mV 以上と高いが、その持続時間は約 120 msec と延長し、明瞭な結節を示す。PVI 初期陽性部分よりも、これに続く陰性部分の方が振幅、幅(40 msec 以上)とも明らかに優位であり、左心性 P所見を示す。Frank ベクトル心電図 P環では最大 Pベクトルは左後下方へ向い、その水平面および前額面の大きさは 0.133 mV および 0.343 mV 、スカラー X 波高は 0.114 mV といずれも著明に大であった。胸部 X 線 C T では胸郭前後 / 左右径比は 0.36 であり、高度の胸郭変形が認められた。 201 TI 心筋像(M P I)では有意な灌流欠損は認められなかった。

症例2 M. K. 20才、VII度(図6)。

ECG上、P波は II、II、aVF、VI のいずれにおいても陽性で、その振幅、幅ともに異常を認めない。 P環では最大 Pベクトルは左後下方へ向い、その水平面および前額面の大きさはそれぞれ $0.051\,\mathrm{mV}$ および $0.070\,\mathrm{mV}$ 、スカラーX 波高は $0.038\,\mathrm{mV}$ といずれもほぼ正常であった。

胸部 X線 C Tでは胸郭の前後/左右径比は 0.63 であり、胸郭変形は軽度であった。 ²⁰¹ Tl 心筋像では心尖部、下壁、側壁および後壁の比較的広い領域に ²⁰¹ Tl 灌流欠損を認めた。

〔考 案〕

PMDでは標準12誘導心電図のP波あるいはFrank ベクトル心電図P環において左房負荷所見を呈することが多いと報告されている 11 $^{-3}$ 。

本研究においても多くの症例でECG上PV1の陰性部分の幅は広く、VCG水平面および前額面において左後下方へ向う最大Pベクトルは大きかった。これらP波(環)の左房負荷所見の成因としては胸郭変形あるいは心筋変性に伴う左房負荷などが考えられているが、まだその成因は十分明らかにされていない。本研究の成績より、胸郭変形が高度になる程V1のP波陰性部分の持続時間、水平面および前額面の最大Pベクトルの大きさおよびスカラーX誘導P波高は大となりいわゆる左房負荷所見が高度になった。この理由としては胸郭変形によって心臓が左後下方に偏位し、かつ体表面上の心電図誘導電極と接近することにより見かけ上左房負荷所見を呈すること、あるいは胸郭変形によって左房が機械的に圧迫されて左房負荷をきたすことなどが考えられる 1^{1} ~ 3° 。一方、本研究ではP波(環)のいわゆる左房負荷所見は 2^{01} T1心筋像で評価した左室の心筋変性の有無とは有意の関係を示さなかった。本症における左室の心筋変性は、極めて高度の場合を除いては、左房負荷をきたすほど左室のコンプライアンスの重篤な低下を招くことは少いと考えられた。本研究において 2^{01} T1 心筋像で右室描出を認めた症例はなく、PMDにしばしばみられる肺機能障害に伴う右室あるいは右房負荷がP波(環)異常の主たる成因である可能性

は低いと考えられた。

[結 語]

PMD11例を対象として、胸部 X線 C T 像および ²⁰¹ T1 心筋像を用いて、心電図 P 波異常の成因について検討を行った。 PMDにおける心電図 P 波 (環) 異常の主たる成因は胸郭変形であると結論された。

〔文 献〕

- 1) 祖父江逸郎、他:PMDにおけるベクトル心電図、P環の経年変化、筋ジストロフィー症の 臨床病態および疫学的研究、昭和51年度研究報告書、125 頁、1977
- 2 上松治義、他: Ducheme 型進行性筋ジストロフィー症における心電図、ベクトル心電図所見と心筋線維化病変との対比、日本内科学会誌71:35、1982
- 3 Manning G W, et al: Electrocardiogram in progressive muscular dystrophy.

 Brit Heart J 20: 416, 1958
- 4 Morris J J, et al: P-wave analysis in valvular heart disease. Circulation 29: 242, 1964.
- 5 横田充弘、他:日本人正常成人のFrank 誘導ベクトル心電図P環の定量的研究、性差、年令 差を中心として、心臓7:315、1975
- 6 祖父江逸郎、他:Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心電図異常の発生要因に 関する研究。²⁰¹ Tl 心筋シンチグラムおよび胸部CTスキャンとの比較、筋ジストロフィー症 の臨床病態および疫学的研究、昭和56年度研究報告書 P. 130 、1982
- 7) Kawai N, et al: Correlative studies between Frank vectorcardiograms and thallium-201 myocardial perfusion images in patients with old anterior myocardial infarction. Jpn Circ J., 46: 684, 1982

心電図及び心エコー図によるジストロフィー心の研究 第2報 心エコー図による研究

国立療養所西多賀病院

佐藤 元 大波 勇

(はじめに)

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症にはしばしば心病変が合併することは良く知られており、 心電図による検索が重要視され報告も多い。当院においても心電図上入院患者の80%以上に異常 を発見しているが、この異常所見と経過年数、障害度との間に有意の相関はみとめられず、心病 変の程度も推定しえない¹⁾のも事実である。

今回著者らは心エコー図による心機能の検索を行い知見をえたので報告する。

(対象)

当院入院中のデュシャンヌ型筋ジストロフィー症患児で心電図検索 11 が行われた33名のうち、2年間の検査期間中著しいやせや、胸郭変型をみなかった25名を対象に心エコー図を行った。これら患児の心電図所見は表 11 に示すが、今回心エコー図所見を分類するにあたり、障害度によらず表の心電図所見を 11 0~1 みとめるものを A 群、 2~3 みとめるものを B 群、 4項目以上を C 群とし心エコー図所見と対比した。また正常対象者はすでに発表された文献のうち類似年令層の成績を参考とした。

Reevs ^② らによると胸郭変型のある患者に心エコー図上特所ある所見をみとめたとされているが、計測面で正確さをかくため対象から除外した。

表1 心電図所見

	例数(N=25)	%
Q-Tc ≥ 0.45 sec	5	20
PII > 2.0 mm	6	24
$R/S V_1 > 1.0$	4	16
>1.5	10	40
$R V_1 > 12.0 mm$	17	68
Q V 5 ≥ 4.0 mm	11	44
頻脈>100 / mim	4	16
不完全右脚ブロック	8	32

〔方 法〕

心エコー図(UCG)は東芝製SJ-53Hによった。本器はリニヤ型のため肋骨のうき出た患児では目的とした所見をうることがむずかしく、一部の例で成績を割愛せざるをえなかった。各要素の計測法は成書 $^{3/4}$ により行い、一回拍出率(stroke Index)、心係数(Cardiac Index)、駆出率(Ejection Fraction)および僧帽弁拡張期後退速度(DDR)をもとめ、それぞれに比較検計した。

DDR: diastolic descent rate mm/sec

S I : Stroke Index = $Dd^3 - Ds^3 / BSA$

C I : Cardiac Index = $(Dd^3 - Ds^3) \times HR/BSA$

EF : Ejection Fraction = $Dd^3 - Ds^3 / Dd^3$

Dd : 左室拡張末期圧

Ds : 左室収縮末期圧

HR :心拍数

BSA:体表面積

〔結 果〕

表 2 に参考とした報告例 5 6 と症例の年令、身長、体重、体表面積および検査成積を示す。症例のA、B群およびC群のSI、CI、EFの成績は表 3 の如くである。また各項目別の他報告との比較は表 4、5、7 に示す通りであり、DDRの成積は表 6 に示した。

表 2

			<i>c</i> = <i>t</i> ≥1	25例	森5		三 原 6	
			症例		患者25例	正常12例	患者14例	正常14例
年	令 ((オ)	13.3 =	± 2.1	13.0 ± 2.9	12.0 ± 4.6	11~15	11~15
身	長	сш	139.2 =	±11.9	136.7 ± 13.4	148.3 ±20.4		
体	重	kg	31.9	± 9.4	26.9 ± 6.8	41.8±12.4		
体表	長面積	i ni	1.1 :	± 0.2	1.02 ± 0.17	1.34 ± 0.29		
E	F	%	63.5 =	± 8.9	71.1 ± 9.4	76.0 ± 5.0	56 ± 12	67 ± 6
s		I	28.7 :	± 6.1			37 ± 10	45 ± 9
С		I	2.44	±0.72			3.43 ± 0.91	3.35 ±0.58

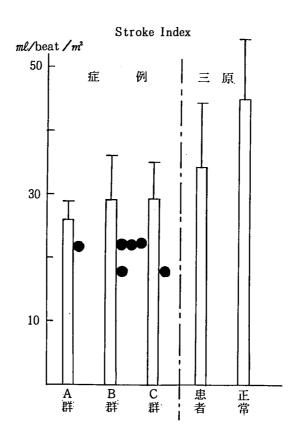
表3

症

例

	A群 5例	B群 14例	C 群 6 例
SI	25.9 ± 3.9	29.7 ± 6.7	28.7 ± 6.4
CI	2.1 ± 0.4	2.4 ± 0.7	2.8 ± 0.9
EF%	65.8 ± 9.9	64.4 ± 8.5	59.5 ± 9.3

表4



S I : 心電図所見の少ない A 群が B および C 群より低価を示しているし、三原 6 の報告の正常 者群よりは明かに低い。表 4 の黒丸は標準偏差価以下を示したものであるが、A 群では、 $^{20\%}$ 、B 群で $^{28.6}$ %、C 群で $^{16.7}$ %と差異はない。

CI:心電図所見の少ないA群で低価を示しているが、三原 ⁶ の報告でも正常者の方が低い。 しかしいずれも著しい差異はみとめられず意義は少ないものと考える。表 5 の黒丸は標準偏差価

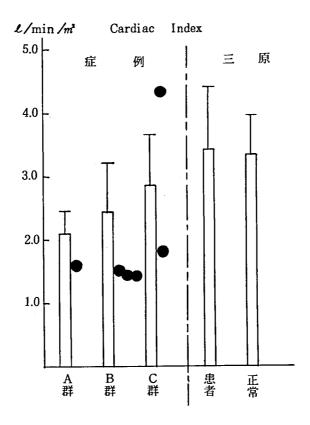
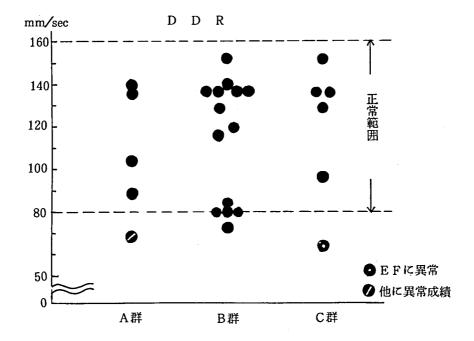
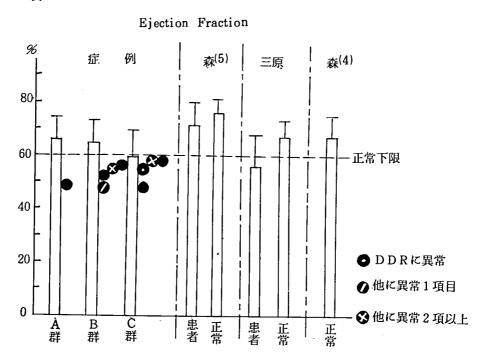


表6





外のもので、A、B、C群でそれぞれ20%、21.4%、16.7%であった。

EF:心電図所見が多いほど低価をとる傾向がみとめられるようである。成人では65%以下が左室ポンプ機能の低下とされているが、小児の正常価 4 も考え60%を正常下限とした場合、A群で 1 例 (20%)、B群で 4 例 (28.6%)、C群で 4 例 (66.7%)が相当する。すなわち心電図で異常所見の多いC群で 6 例中 4 例にEFの異常がみられたことは、心障害の程度の推定に役立ちうるのではないかと思われる。

DDR:低価を示す代表は僧帽弁狭窄症といわれるが、臨床上左心機能低下が考えられる場合も低価を示すことあり 3 とされているので左室心筋群の変化を推定出来るのではないかと思われる。80%以下の異常価を示したものは 3 例で表 6 に示す。このうちの 1 例は E F 異常もみとめられ、検査の 1 年 4 カ月後脳硬塞を併発している。

[考察]

心エコー図は左心機能をよく指標し観血的方法と差異はないといわれ心外科では必須の検査となっている。著者らは当初ジストロフィー心にみられる心筋線維化、中隔変化の程度を知らんと

して心ェコーを試みたのであるが、検索中に心電図所見と対比することにより心筋群の変化を知りうるのではないかと考えたのである。結果として、SI、CIには正常者と患児、心電図と心ェコー図との有意な結びつきはみとめられなかった。しかしEFは有意なのではないかと思われる。Reevs 6^{2} 、森 6^{3} 、三原 6 もEFの測定が心機能評価にあずかれるものと述べているが、著者らの研究でも症例数は少ないが心電図に異常所見が多くなれば低価をとる例が多いこと、即ち左心ポンプ機能が低下している患児は心電図異常所見の多いなかにより多くみられることが知られ、評価しうるものと考える。一方DDRは肺血管の抵抗増大、左室心筋の肥大、左心機能低下などで低価をとる 3^{3} といわれ、いずれも筋ジストロフィー症の心変化との関係が考えられるのでEFの成績とともに心肺機能、心筋群の変化などを知りうるのではないかと思われる。

(ま と め)

心エコー図を用いデュシャンヌ型筋ジストロフィー症患児25名について心電図所見との対比を 行い次の結果を得た。

- 1) EFは心電図の異常所見が多いほど低い価を示し、C群では正常以下が 66.7 %にみとめられた。
- 2 DDRは88%が正常範囲に入った。明らかな低価を示した1例はEF異常のあることから障害の程度と関連するのではないだろうか。
- 3 ルーチンに行われる心電図検査で異常所見が多くみとめられるようになった場合、心エコー 図を併用することで心肺機能異常に関する重要な指標をえられるのではないかと考えられた。

〔汝献〕

- 1) 湊 治郎、大波 勇、高橋恒男:心電図及び心エコー図によるジストロフィー心の研究、第1報、心電図による研究、昭和53年度厚生省神経研究「筋ジストロフィー班」研究業績集、137頁
- 2 Reevs, W.C., et al, Arch Neurol., 37; 273, 1980
- 3 吉川純一:臨床心エコー図、金原出版、東京、昭53
- 4 森 忠三:小児心エコー図、メディカルコア、東京、昭54
- 5 森 洋一、他:小児科紀要、23;21、1977
- 6 三原謙郎:鹿児島大学医学雑誌、29; 273、昭52

進行性筋ジストロフィー症の横隔膜機能について

国立療養所川棚病院

 松尾宗祐
 森
 健一郎

 大井秀代
 木下直子

 渋谷統寿

(目 的)

進行性筋ジストロフィー症(以下PMDと略す)では、骨格筋のみならず、呼吸筋にも変化を来たし、その結果として呼吸不全を招来し、死の転帰をとる事が多いとされている。そこで呼吸筋の中でも特に重要な役割を果す横隔膜機能を検討する事は、呼吸管理上からも重要な事と考えられる。昭和56年度筋ジストロフィー研究班会議では、主として電気生理学的な面からの検討の結果、%VCで40%以下の症例で横隔膜機能低下が明らかになってくる事を報告した。今回は、現在横隔膜機能の評価法として最適とされている transdiaphragmatic pressure についてPMD患者で検討を行ったのでその結果を報告する。

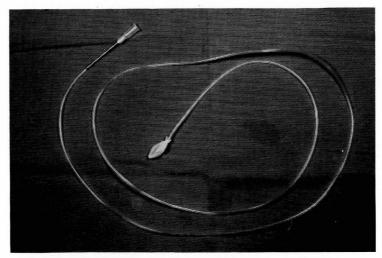
〔方 法〕

対照は11名。全例男性。疾患 type 別内訳は、Duchenne 型4名、Becker 型1名、 L-G型2名、FSH型4名、検査は、午前中絶食下に施行。写真1は、本検査に用いた一端にバルーンを有し、他端にトランスジューサー接続の為の注射針を有するポリエチレンチューブを示す。検査は、まづポリエチレンチューブを胃迄嚥下させ、その後チューブの一端の注射針を低圧用のトランスジューサーに接続し、安静呼気時から最大吸気時迄の胃内圧変動をペン書きレコーダーにより記録した。次いで先端のバルーンが食道に位置する迄引き抜き、同様に食道内圧変動を記録した。以上の測定は水平位より45℃の角度をもたせた座位で行った。

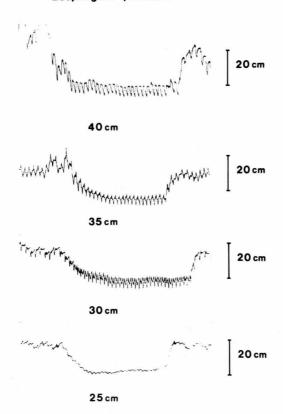
尚、胃内圧の測定時には、バルーン内の空気容量は 0 cc~2 ccの範囲で、又食道内圧の測定の際には、バルーン容量は 0~1 ccの範囲で、種々の容量で測定した。さらに食道内圧測定の場合下部~中部食道の数ケ所で行った。以上の様にして得られた内圧曲線より、内圧変動値をもとめ、その中の最大値を胃内圧変動最大値及び食道内圧変動最大値とし、さらにこれらの値より transdiaphragmatic pressure をもとめた。

図1は、胃内圧変動及び食道内圧変動の記録曲線を示す。上方へのフレが陽圧、又下方へのフレが陰圧を示す。胃内圧は、吸気と供に横隔膜が収縮した結果胃が圧迫される為に、陽圧方向へ変動する。逆に、食道内圧は、横隔膜収縮により生じた胸腔内陰圧の為に、陰圧方向へ変動する。

写真1



Esophageal pressure



transdiaphragmatic pressure はこの両者の差として定義される。図2は、食道の種々の位置での食道内圧変動曲線のパターンを示す。図中の曲線の下の数字は門歯からバルーン迄の距離を示す。この症例に於いては、内圧の変動は食道下部に於いて最大値をとった。



Esophageal pressure



〔結果〕

全体の結果を表 1 に示す。 表中、type 別でDは Duchenne型、BはBecker型を示す。また Pes は食道内圧変動最大値、Pg は胃内圧変動最大値、Pdi は transdiaphragmatic pressure を示し、各々の値の単位はcm水 柱である。Duchenne型、Becker 型では全例% V Cは低下してお り、transdiaphragmatic pressure も 2 例に低下がみられた。

しかし、Case N.S, K.O 例では比較的高値を保っていた。 L-G及びFSH型では1例に

表1

Case	Age	Туре	% VC	Pes	Pg	P _{di}
N.S	21	D	26	15,8	10,2	26
R.N	18	D	28,4	17,1	-	-
н.т	20	D	30,7	10,1	3,1	13,2
к.о	19	D	47,4	8,6	17,2	25,8
C. M	31	В	34,3	6,4	4,8	11,2
T.Y	29	LG	88,8	15,6	-	-
K.M	37	LG	91,3	16	-	-
A. M	37	FSH	48,5	19,2	14,4	33,6
T.Y	31	FSH	53,5	27,3	3,8	31,1
T.N	37	FSH	68,2	10,7	10,7	21,4
w.s	44	FSH	70,7	36,3	10,9	47,2

軽度の低下がみとめられた。 Motor neuron disease の症例 3 例についても同様の検討を行ったが、 2 例は球症状の為バルーンの嚥下不能で 1 例のみの結果しか得られず今回は比較検討より省略した。

[考 案]

gastric pressure と esophageal pressure の差として定義される trasdiaphragmatic pressure の測定は、横隔膜機能の評価法として、透視下での横隔膜の移動巾、立位一臥位の肺活量比、横隔膜神経刺激による潜時及び振幅の測定に比し、より正確な方法として知られ、近年臨床的にも応用される様になってきた。その正常値について Newson — Davis らは、25cm水柱以上の変動を示すと述べている。今回の我々の検討ではLーG型、FSH型では1例を除いて25cm以上の値を示した。一方、Duchenne 型及びBecker 型では5例中2例は低値を示したものの、2例はほぼ正常に近い値を示した。この事は、%VCが低値を示している他の患者の中にも、横隔膜機能は比較的保たれている症例が存在する可能性を示している。この様な症例では、今後の呼吸管理上、横隔膜の動きを障害する様な病態に対しては充分注意する必要があり、transdiaphragmatic pressure の測定は有用と考えられる。本法は、比較的容易に施行可能で、PMD特にDuchenne 型での呼吸機能検査の1つとして考慮する必要があると思われる。

(ま と め)

PMD患者の横隔膜機能を調べる目的で、transdiaphragmatic pressure の測定を行った。 その結果、%VCの低下が高度であっても、transdiaphragmatic pressure は正常に近い値を示す症例が存在する事がわかった。この様な症例では、横隔膜機能を障害する様な病態が加わった場合、急激に呼吸機能障害が進展する可能性があり、充分な対策を構じる必要がある。以上より、transdiaphragmatic pressure の測定は呼吸管理上有意義と考えられた。 進行性筋ジストロフィー症 (デュシェンヌ型) における 肺生理学的検討

国立療養所原病院

和 田 正 士 宮 沢 輝 臣 三 好 和 雄 平 木 康 彦 佐々木 千恵子 伊 関 勝 彦 升 田 慶 三 亀 尾 等 広島大学第 2 内科

平本雄彦 西本幸男

デュシェンヌ型進行性筋ジストロィー症(PMD)の肺機能検査、呼吸中枢活動性検査、気道 過敏性検査および横隔膜機能検査を施行して検討したので報告する。

〔方 法〕

対象は当院に入院中のPMD患者49例である。 1) 肺機能検査はスパイロメータ、肺気量分画、分時換気量、一回換気量、呼吸数、最大換気量および動脈血ガス分圧を測定した。また呼吸中枢活動性は呼吸中枢の出力を示す指標としてPo.1 (吸気開始 0.1 秒後の口腔内圧) を測定した。

② 気道過敏性の測定にはアストグラフを使用し、メサコリン吸入試験(2倍系列98~50000 μ 9 μ 9 μ 0 を施行した。またPMDと気管支喘息の合併患者数のアンケート調査をPMD入院患者のいる全国の国立療養所に依頼した。③ 横隔膜機能の評価には横隔膜活動電位の解析を施行した。横隔膜筋電図(EMGdi)は表面誘導双極電極法によって測定した。EMGdiを積分回路で積分値の変化として、またその周波数の変化を電気回路で電圧に変換して連続的に測定した。被検者は仰臥位にて安静呼吸を数回した後、FRCレベルで吸気管を閉鎖して吸気努力(μ 0 μ 0 を行いEMGdi、その積分値、周波数をポリグラフに記録した。また検査中の口腔内圧、気流量、換気量を各トランスデューサにて測定記録した。

〔結 果〕

1) 肺機能検査成績(平均値±標準偏差)を表 1 に示した。肺活量(V C)は 1.25ℓ 、%V C は 44%と著明な低下を認めたが 1 秒率(F E V 1.0 %)は 85.9 %と正常であった。肺気量分画では総肺気量(T L C)の著減、残気量(R V)の著増が認められた。動脈血ガス分析では、一部末期の例で低 O_2 血症、高C O_2 血症がみられたが、大部分の例では正常範囲(PaO_2 89.1 \pm 8.6 mmH g、 $PaCO_242.3$ \pm 4.9 mmH g、pH 7.38 \pm 0.02)であった。また P 0.1 を同年代の健

常群と比較した結果、小児群では有意 (P < 0.05) に低下を認め、成人群ではさらに有意 (P < 0.001) に低下を認めた(図1、2)。

表1

PMDの肺機能検査成績

Measure	ment	n	Mean	SD
VC	(()	49	1.25	0.53
%VC	(%)	49	44.0	25.2
FEV _{1.0}	(()	49	1.04	0.48
FEV 1.0%	(%)	49	85.9	14.4
%MVV	(%)	49	41.0	15.9
%FRC	(%)	40	100.2	37.0
%TLC	(%)	40	69.7	23.8
%RV	(%)	40	172.3	48.9
RV/TLC	(%)	40	56.4	13.9
Z _{3HZ}	(cm H ₂ O/ℓ/sec)	49	4.86	2.03
Po. 1	(cmH₂O)	49	1.85	0.69
Pa ₀₂	(mmHg)	43	89.1	8.6
Paco	(mmHg)	43	42.3	4.9
pН		43	7.38	0.02
A-aDo ₂	(mm Hg)	43	8.6	5.8

VC;肺活量、FEV1.0 %; 1 秒率、MVV;最大換気量、FRC;機能的残気量、TLC;総肺気量、RV;残気量、RV/TLC;残気率、Z3Hz ;呼吸インピーダンス、P0.1;吸気開始 0.1 秒後口腔内圧、Pao2;動脈血O2 分圧、Paco2;動脈血CO2 分圧、A-aDo2;肺胞気-動脈血O2 分圧較差。

2 アストグラフの各指標、初期呼吸抵抗(Rrs cont)、反応閾値(Cmin)、気道感受性(Dmin)および気道反応性(SGrs)は以下の如くであった。Rrs cont はPMD群3.7 ± 1.1・健常群 3.7 ± 1.0、気管支喘息群 5.4 ± 1.8 cmH2O / ℓ / sec であった。Cmin はPMD群は 45000 ± 10000 μg / mℓで健常群の 30357 ± 18157 μg / mℓ、気管支喘息群 1863 ± 750 μg / mℓと比較してそれぞれ有意差(P < 0.01 、 P < 0.001)を認めた。Dmin はPMD群は87±26 unit で健常群の47±34 unit と比較して有意(P < 0.01)に高値を示した。気管支喘息群は 3 ± 2 unit でありPMD群と有意差(P < 0.001)が認められた。SGrs はPMD群は 0.02±0.03 ℓ / sec / cmH2O / min で健常群の 0.06 ± 0.04 ℓ / sec / cmH2O / min と比較して有意(P < 0.01)に低値を示した。同様に気管支喘息群とも有意差(P < 0.01)を認めた(表 2)。なお実際のアストグラフ記録例は図 3 に示した。PMD例ではメサコリン濃度が増加しても呼吸抵抗の上昇が認められないが、健常例、気管支喘息例では認められている。次にPMDに気管支喘

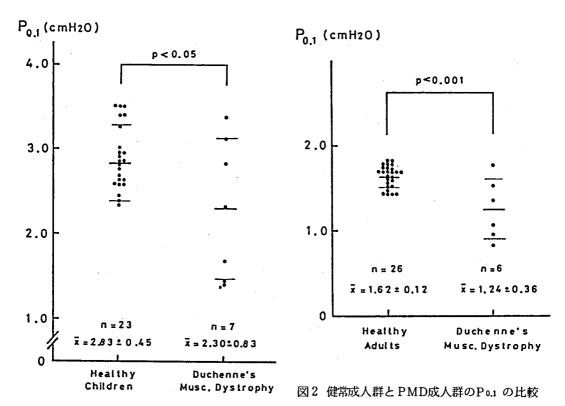


図1 健常児群とPMD小児群のPo.1 の比較

表2 健常群、PMD群および喘息群の気道過敏性の各指標の比較

Subjects		Grs cont		Dmin	SGrs
(cmH ₂ O/l/sec)	(ℓ/sec/cmH₂O)) (μg/ml)	(unit)	(ℓ/sec/cmH2O/min)
Normal	3.7±1.0	0.29±0.07	30357±18157	47±34	0.06±0.04
B . Asthma	5.4±1.8*	0.21±0.08*	1863± 750***	3±2*	** 0.0 7±0.0 4
P M D	3.7±1.1	0.3 0±0.0 9	45000±10000**	87±26	** 0.0 2±0.0 3**

Values are mean ±SD *Significantly different from corresponding value in Normal group.

* P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

Rrs cont ;初期呼吸抵抗、Grs cont ;初期コンダクタンス、Cmin ;反応閾値、 Dmin ;気道感受性、S Grs ;気道反応性 (コンダクタンス低下率)

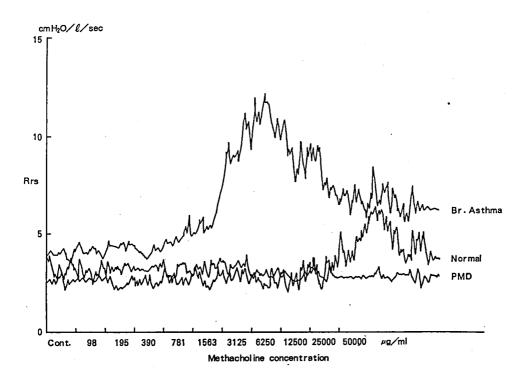


図3 健常例、PMD例および気管支喘息例のアストグラフ記録例 (Rrs:呼吸抵抗、Methacholine concentration:気管支収縮剤:メサコリン濃度)

息の合併例の有無のアンケート調査成績は845例中に合併例は皆無であった。

3 横隔膜筋電図(EMGdi)の実際の記録例を(図4)に示した。PMD例の吸気陰圧負荷時におけるEMGdi の積分値は%VCと正の相関を示し(図5)、一方最大周波数は%VCと負の相関を示した(図6)。また $-20\,\mathrm{cm}H_2\mathrm{O}$ の吸気負荷時の積分値(%initial)はPMD群は $388\pm144\%$ で健常群は $269\pm112\%$ と有意差 (P<0.01)を認めた(図7)。同様に最大周波数(%initial)はPMD群は $280\pm71\%$ 、健常群は $179\pm66\%$ と有意差(P<0.001)を認めた(図8)。PMD剖検例の横隔膜組織所見は写真1、2に示す如く筋線維の萎縮が認められた。写真1は、17才で死亡した患者で%VCは6%であった。写真2は22才で死亡した患者で%VCは10%であった。

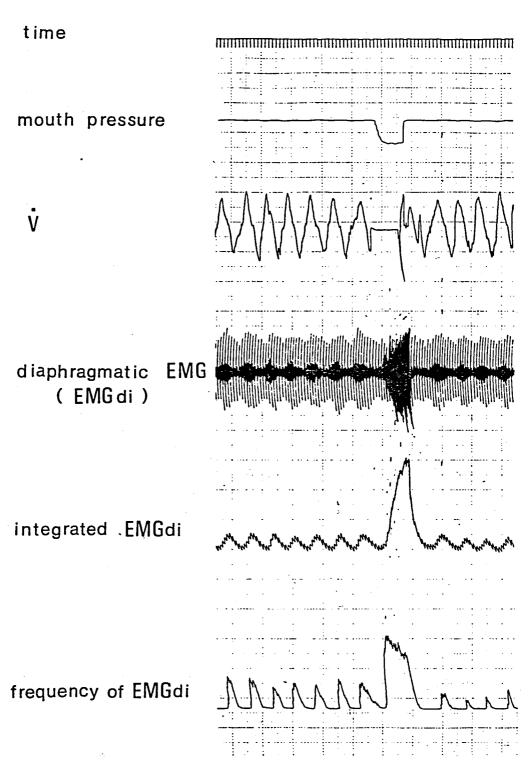


図4 横隔膜筋電図(EMGdi)の実際の記録例 (上段より口腔内圧、気流量、横隔膜筋電図、その積分値、周波数を示した)

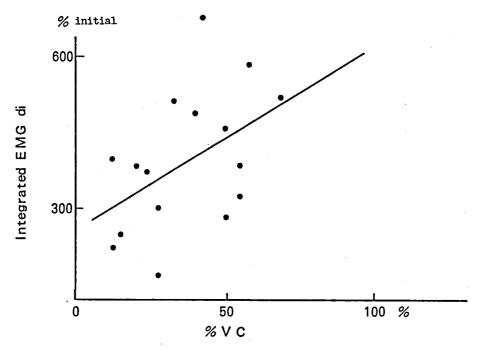


図5 PMD例の吸気陰圧負荷時におけるEMGdi の積分値と%VCの関係

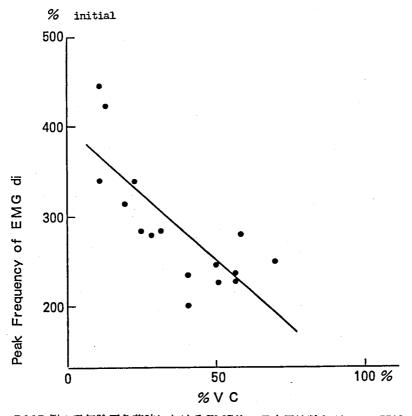


図6 PMD例の吸気陰圧負荷時におけるEMGdi の最大周波数と%VCの関係

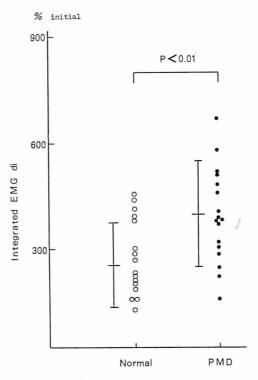


図7 健常群とPMD群のEMGdi の積分値の比較

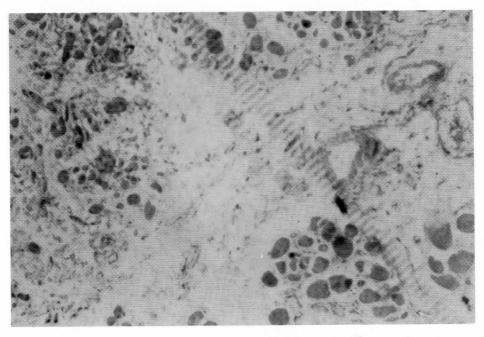


写真1 PMDの横隔膜組織所見(17才、%VC 6%)

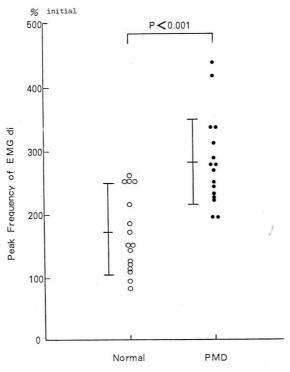


図8 健常群とPMD群のEMGdi の最大周波数の比較

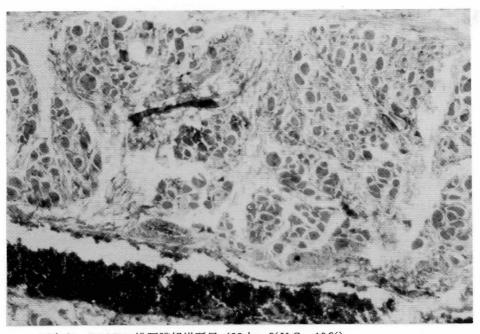


写真2 PMDの横隔膜組織所見(22才、%VC 10%)

〔考察〕

進行性筋ジストロフィー症の呼吸障害は呼吸筋力の低下による換気障害であり、究極的には呼吸不全となることが知られている¹⁾。今回、肺機能・呼吸中枢活動性、気道過敏性、横隔膜機能を検討し、以下の如く考察した。

1) 呼吸筋、とくに吸気筋の萎縮変性により拘束性換気障害を示した。つまり肺が拡張制限され、縮少して伸びがたい結果、肺活量、予備呼気量、全肺気量がいずれも減少していた。また残気量の増加は呼吸筋力の低下による無効換気の増大を示していると考えられる。1秒率が正常値であるのは、肺活量が減少しているため、1秒以内にほとんど呼出し切ってしまうためと考えられた。

また、呼気は吸気に比べ呼吸筋力の影響が少ないことと、最大努力性呼出に最も関与する腹筋群が胸筋群に比べ侵され方が少ないことも報告されている 2 。動脈血ガス分析でPaO2、PaCO2ともに大部分の例でほぼ正常値を保っていたのは1回換気量の減少を補うため呼吸数による代償が行なわれていることと、運動量が少ないためO2消費量と CO_2 排泄量が少ないことによると考えられた。しかし中枢刺激に応えられないほど呼吸筋力の低下が進んだ末期の例では低O2血症ならびに高 CO_2 血症が認められた。次に呼吸中枢の出力の指標として $P_{0.1}$ を検討したところ $P_{0.1}$ を検討したところ $P_{0.1}$ を検討したところ $P_{0.1}$ がけないては呼吸中枢刺激が呼吸筋の収縮として反映されないため $P_{0.1}$ は低値を示すと考えられている。つまり $P_{0.1}$ は $P_{0.1}$ が呼吸中枢の定量的出力を正しく反映しないと推察された。

- 2 PMDでは気管支収縮剤(メサコリン)に対する気道感受性、気道反応性の低下を示唆する成績を得た。これは気管支平滑筋の筋構築または収縮機構の異常による過少反応のためと推察した。この点に関して無江 ∜は PMD 剖検例の検討で肺内気管支平滑筋に萎縮を認めることを報告している。今回その裏付けとして疫学的検索を施行したところ PMDに気管支喘息の合併例がいないことが判明した。しかし不明な点が多く PMDの気道過敏性については今後の検討が必要であろう。
- 3 PMDでは軽度の吸気筋筋力低下症例は等容収縮時に同一の口腔内圧発生に際しては EMGdi の積分値の増加がみられたが、高度低下症例は最大周波数の増加が特徴的であった。 Lippold らりは等容収縮時の筋力と筋電図の電気的な積分値の間に直線相関がみられると報告しており、著者らの成績でも%VCとEMGdi の積分値とは正の相関を示した。またLenman りは筋ジストロフィー症の筋活動電位数を検討し、同じ張力を発生するのに多くの運動単位が参加することを報告している。著者らの成績でもEMGdi の最大周波数は%VCと負の相関を示した。 つまり横隔膜のジストロフィー状態に陥った運動単位は筋力発生能力が低下し、またより多くの

運動単位が参加することが示唆された。

〔文献〕

- 1) 松尾宗祐:医療、30:861、1976
- 2 湊 治郎:昭和48年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、P17
- 3 Bégin R, Bureau MA et al : Control of breathing in Duchenne's muscular dystrophy. Am J Med 69: 227, 1980
- ♪ 無江昭子:昭和50年度進行性筋ジストロフィー症臨床研究班研究成果報告書、P32
- 5 Lippold, O. C. J.: The relation between integrated action potentials in a human muscle and its isometric tension. J physiol 117: 492, 1952
- 6 Lenman, J. A. R.: Quantitative electromyographic changes associated with muscular weakness. J Neurol Neurosurg Psychiat 22: 306, 1959

DMDの肺機能について

国立療養所西別府病院

 三吉野 産 治
 下 村 正 彦

 坂 口 正 実
 大 平 貴 彦

 谷 山 晶 彦
 折 口 美 弘

(目 的)

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下DMDと略す)の呼吸機能は慢性に進行する呼吸筋の変性、萎縮に由来する進行性肺機能障害である。そして呼吸不全の進行中に呼吸器感染症等による急性増悪を繰り返し、死の転帰をとる。当院ではDMD患者の生活管理、予後改善の為、

心肺機能の検索を続けているが、今回 Dead space が少く、Post senser での負荷が少い肺機能測定器(ミナトAS - 1500) 改造型をDMDの患者に使用し、呼気相と吸気相の解析を行ったので報告する。

〔方 法〕

対象は当院に入院加療中のDMD17名で、障害度は stage 1 2 例、stage V 5 例、stage VI 5 例、stage VI 5 例、計17例、年令6~20才である。

(結果)

生化学的プロフィールでは、CPKは、stage Iが最も高く、stage Wが低いし、LDH、ALDも同様な傾向がある。呼気相の肺機能で%VCと一秒率の関係をみると、stage Iの2例のみが正常範囲で、それ以外はすべて拘束性換気障害を示している。しかも年令が大きくなるにつれ、障害度のstageも進行し%VCが減少し、拘束性換気障害の程度は増加していく傾向にある。%FEV10、%PEFR%V25を障害度別にみると障害度が進行するにつれ、減少している。吸気相の一秒量に対する呼気相の一秒量をみるとDMDでは呼気相が大であった。すなわち、吸気筋の病気の進行が呼気筋より大であり、その為に拘束性換気障害となり、障害度が進行するに従って吸気筋障害がひどくなり、拘束性換気障害が進行する事がわかる。又、吸気相のPEFRに対する呼気相のPEFRをみると、DMDでは吸気相のPEFRが劣勢がひどく、%PFRが低下している事も考え合わせると、病気の進行につれ%VCが低下するので吸気相のPEFRが呼気相のそれより少し増加してきているが、さらに病状が進行する事により吸気筋のおかされ方が著明となり、呼気優位が強くなり、拘束性パターンがひどくなる事がうなづける。

〔考察〕

呼気相においては、成長に伴って、肺活量、PEFR共に増加するが、それは正常人の増加に 比し少なく、むしろ対正常人比は低下をしている。

吸気相をみてみると障害度が I から VI、すなわち、12才前後までは肺活量、PEFR共に徐々に吸気相優位になってきているが、stage VIIになると吸気相が呼気相に比し、volume、flow 共に劣勢となる。呼気相のそれらの対正常人比が低下してきている事を考え合わせると、吸気相の対正常人比の低下は呼気相より著明であり、その為に拘束性障害が進行すると考えてよい。

筋ジストロフィー症患者における呼吸筋の疲労について - 筋電図学的検討-

自治医科大学整形外科

(はじめに)

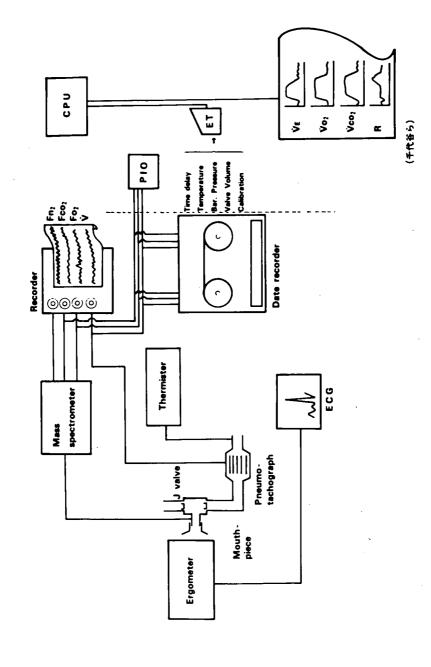
骨格筋の疲労に際し表面筋電図で徐波化がおこることをPiper(1912)があきらかにし、さらに Cobb & Forbes (1923)が筋疲労時に表面筋電図で振幅の増大が認められることを報告して以来、筋疲労に関する数多くの報告がなされてきた。現在も、これらの現象の定量化の試み、その機序の解明のためにさまざまの報告がなされている。一方、最近呼吸生理学およびバイオメカニクスの発展とともに、呼吸機能について再検討されてきており、とくにその力源である横隔膜および肋間筋に対する関心が深まっている。

今回われわれは、自転車エルゴメーターを用いて運動負荷させたときの換気量、酸素消費量およびCO2 排泄量を求め、同時に肋間筋の筋電図を導出し、筋の疲労について検討し、進行性筋ジストロフィー症患者の呼吸筋における疲労を検するための基礎実験を行なった。

〔対象および方法〕

対象は21才から28才までの健常男子 6 名である。方法は運動負荷として自転車エルゴメーターを用いて、一分間の安静時間をおいた後 0 ワット時より一分毎に15ワット時ずつ増量する increment 方式をとった。この際の換気量、酸素消費量、 CO_2 排出量等をミニコンピューターを用いて計算し、同時にテレメーターを用いて心電図をモニターした。この実験装置をシェーマで示すと図 1 のごとくになる。つまり被験者は J ー val ve のついたマウスピースをくわえ、ここから呼気が F leish 型P neumotachograph に導かれて呼気流速が測定され、またマウスピースに設置したキャピラリーを通して、呼気ガス濃度の測定を質量分析器で行う。得られたものを図の破線より右に示したコンピューターシステムで処置し、 breath by breath の各指標の計算を連続的に行った。筋電図は、 50μ の絶縁した白金線を右第 7 肋間筋内に埋え込み双極導出し、各運動負荷ごとに終了前10秒間記録した。なお、記録時のアーチファクトを減少させる目的で、われわれの試作したバッファアンプを増幅器の前にとりつけた。

Schematic diagram of experimental set up



破線より左は測定装置のダイアグラム、右はコンピューターシステム。 CPU (central processing unit)、PIO (process input / output unit)、ET:入出力タイプライター、LP:ラインプリンター **⊠**

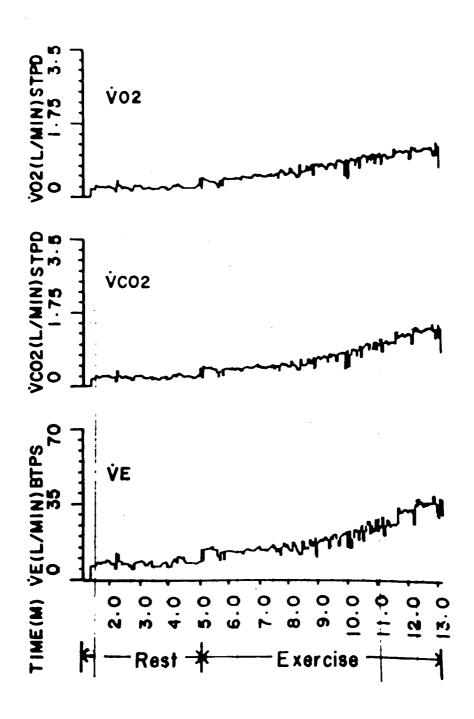


図 2 運動負荷前後における呼吸生理学的変動 $R = \overset{\bullet}{V} C O_2 / \overset{\bullet}{V} O_2$ 、 $\overset{\bullet}{V} O_2$:分時酸素消費量、 $\overset{\bullet}{V} C O_2$:分時炭酸ガス排泄量、 $\overset{\bullet}{V} E$:分時換気量

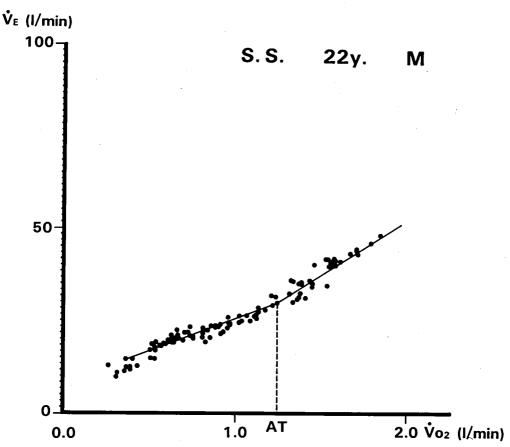


図3 運動負荷による VO2 と VE の変化より求められる AT

AT:anaerobic threshold、 VO2 : 分時酸素消費量、 VE:分時換気量

[結果]

図 2 に示すごとく、運動負荷を増大させるにつれて換気量 $\mathring{\mathbf{v}}$ E、炭酸ガス排出量 $\mathring{\mathbf{v}}$ C O $_2$ 、酸素消費量 $\mathring{\mathbf{v}}$ O $_2$ いずれもその値が増大していくが、 $\mathring{\mathbf{v}}$ O $_2$ が直線的に増大していくのに対し、 $\mathring{\mathbf{v}}$ E $\mathring{\mathbf{v}}$ C O $_2$ は途中でその傾きが変化するのがわかる。この $\mathring{\mathbf{v}}$ E と $\mathring{\mathbf{v}}$ O $_2$ とを対応させてプロットしたのが図 $_3$ である。図に示すように、 $\mathring{\mathbf{v}}$ O $_2$ 1.25 ℓ /min をすぎたところでその傾きが変わってくる。これが Wassermanら(1973)のいう有酸素的代謝より無酸素的代謝への変換点、すなわちanaerobic threshold (AT) である。

次に同時に測定した肋間筋の筋電図を図4に示す。安静時には単一の神経筋単位(つまりNMU)の放電が認められ、運動負荷の増大とともにその放電の数が増大していくのがわかる。さらに 105 ワット時を境に振幅の増大、群化発射が認められるようになるが、これが Buchthal &

Madsen(1950)のいうNMU発射の同期化で、NMUの疲労を示す波形パターンである。すべての被験者でこの同期化を示す運動負荷量と、先に求めたATとを対応させると、表1のごとくになる。 6名すべて105ワット時をすぎたところでこのNMU発射の同期化が認められた。このNMU発射の同期化が認められる運動負荷量とATとの相関をみてみると、図5に示すごとく危険率5%以下で相関係数 $\gamma=0.848$ という比較的高い相関が得られた。

表1 正常者6名におけるNMU発射の同期化出現時の運動負荷量とAT点におけるŶO2の関係

		発射の同期化出現時の 運動負荷量 (Watt)	・ AT点におけるVO2 (L/M)
	K.S.	150	1.65
正	s.u.	120	1.25
حند	s.s.	120	1.23
常	M. K.	105	1.12
群	н. к.	105	1.10
	G. O.	105	0.65

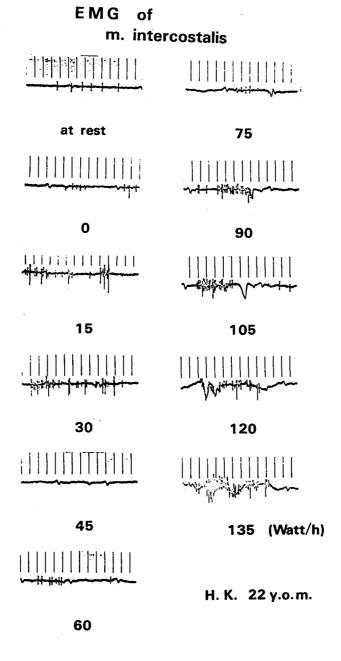


図4 肋間筋より導出した単一神経筋単位(NMU)の運動負荷による変化

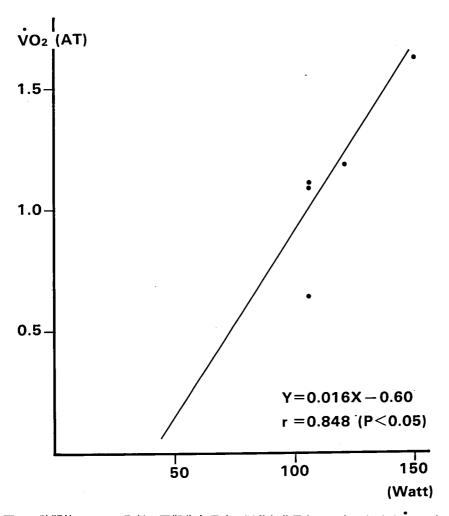


図5 肋間筋のNMU発射の同期化出現時の運動負荷量とAT点における VO2 との相関関係

[考察]

現在までに筋の疲労についての報告は数多くあるが、その表現方法として代表的なものは表2に示すものであろう。まず Clarkeら(1954)は Ergography を用いて最初の筋収縮時の筋張力と労作終了時の筋張力よりSDI (Strength Decrement Index)を求めこれを筋の疲労の指標とした。御巫ら(1975)は、 Cybex machine を用いて筋のトルクを計測し、筋トルクによるSDIを求めて筋の疲労を示した。表面筋電図では、1912年Piperがはじめて筋の疲労によりその活動電位の徐波化がおこることを報告し、次いで1922年 Cobb& Forbes は筋の疲労時に筋電図上筋放電の振幅の増大がおこることを報告した。さらにEdwards & Lippold (1956)などが筋の疲労時に振幅の増大および筋電図積分値の増

大がおこることを定量的に示した。1962、年小木らは、周波数分析にて筋疲労にともなう徐波化 の解明を試みている。その後 Gross ら (1979) は、周波数分析により low frequency wave と high frequency wave との比をとりL/Hとして筋の疲労の定量化を行ってい る。われわれも今回肋間筋より導出した表面筋電図を20~50Hz と 150 ~ 250 Hz の 2つのフィ ルターを用いて周波数分析を行なったところ図6のごとき結果が得られた。図でみるごとく運動 負荷の増大により low frequency wave の増大が認められた。これはいわゆる徐波化で あり、筋の疲労を示すものと考えられる。

一方、 Buchthal & Madsen は1950 年針電極を用いて神経筋単位を導出し、筋の疲労 に伴って神経筋単位発射の同期化が認められることを報告し、さらに時実(1952) の発射間隔 変動法を用いて、小木らは筋疲労にともなう変化をT~S図で示している。

表 2 筋疲労の表現法

筋疲労の表現法

1) Ergography (Clarke 1954)

$$SDI = \frac{T_I - T_F}{T_I} = \times 100$$

SDI: Strength Decrement Index

T1 : Initial Muscle Tension

TF: Final Muscle Tension

2) Cybex Machine 法(御巫ら 1975) 筋トルクによる SDI

3)表面筋電図

① 徐波化 (Piper 1912)

② 振幅の増大 (Cobb & Forbes 1923)

③ 積分値の増大 (Edwards & Lippold 1956)

4 周波数分析 (小木ら 1962)

L/H

L:low frequency H: high frequency

4) 神経筋単位

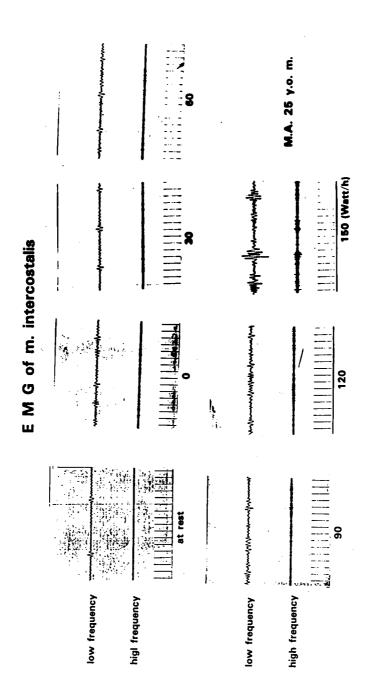
① 発射の同期化 (Buchthal & Madsen 1950)

② 発射間隔変動法 (時実 1951)

T~S⊠

T: 平均発射間隔

S: 標準扁差



9 ||X|

われわれが今回行った実験は、50 μの白金線による埋え込み電極を用いて肋間筋のNMUを導出し、その波形パターンより筋の疲労を求めた。埋え込み電極を用いる利点として、他の筋よりの放電を拾うことがないこと、心電図の影響が全くないこと、また表面筋電図よりもその放電パターンにより、より明瞭に筋疲労の現象をとらえることができることなどがあげられる。

一方、最近呼吸生理学の発展とともに呼吸筋である横隔膜および肋間筋に関心がもたれているが、もっぱら横隔膜に対する報告が主で肋間筋に対する報告はほとんどなく、また今回われわれが実施したような埋え込み電極を用いて肋間筋のNMUを導出し、筋の疲労について検討した報告はいまだない。横隔膜が呼吸運動における主働筋であるのに対して肋間筋はその補助筋とされているが肋間筋が呼吸運動に与える役割に対し、正確なところはいまだ未解決である。今回われわれが実施した結果では、肋間筋は安静時でもその活動が認められ、運動負荷により活動の増大が認められた。

今後本法を用いて進行性筋ジストロフィー症患者の呼吸筋の疲労について検討し、この筋疲労の出現とATとより、至適運動負荷量の算定および運動負荷による呼吸生理学的変動について検索していきたいと考えている。

(文献)

- 1) Piper, H: Electrophysiologie menschlicher Muskeln, 1912
- 2) Cobb, S & Forbes, A: Electromyographic studies on muscular fatigue in man, Amer. J. Physiol., 65: 234-251, 1973
- 3) Wassarman, K: Anerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise, J. Appl. Physiol., 35: 236-243, 1973
- 4) Buchthal, F. & Madsen, A: Synchronous activity in normal and atrophic muscle. EEG Clin. Neurophyiol., 2: 425-444, 1950
- 5) 佐々木孝夫:換気のメカニズム、医学のあゆみ、177:510-522、1981
- 6) Clarke, H. H. et al.: Strength decrement of Elbow Flexor Muscles Following Exhausive Exercise. Arch, phys. Med. Rehabil., 35: 560-566, 1954
- 7) 御巫清允・他: 膝屈伸筋の疲労曲線について、臨整外 , 10: 44-47 , 1975

- 8) Edwards, R. G. & Lippold, O.C.J.: The relation between force and integrated electrical activity in fatigued muscle.

 J. Physiol., 132: 677-681, 1956
- 9) 小木和雄・他:筋疲労時の表面筋電図の周波数分析、労働科学 , 38: 519-528 , 1962
- 10) Gross, D. et al.: Electromyogram pattern of diaphragmatic fatigue. J. Appl. Physiol. 46: 1-7, 1975
- 11) 時実利彦・津山直一:筋電図の臨床、協同医書出版 , 1952

プロジェクトⅢ

臨床 病態の解析

B. 運 動 機 能

筋ジストロフィー症症例と運動機能 —DMDの筋シンチグラフィー—

岩手医大整形外科

阿部正隆猪又裹男浅井継登米 祐 也岩崎隆夫

(目 的)

筋ジストロフィー症患者の筋電図所見あるいは徒手筋力測定値を見るに、各筋肉間でわずかながら差がみられる。この筋単位の変化について関心をいだいていた。Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下DMDと略す)の患者を例にとると、下腿の仮性肥大、鴨様歩行など、一見左右対称の罹患のように見えてもEMGにおいて Amplitude に多少の差のみられる例が少なくない。また左右差のみならず、筋群間にも差があることがふつうである。例えばMMTにおいて、腸腰筋、Hamstrings は 4、他の伸筋群は 3 あるいはそれ以下などとなる(表 1)。この辺にも、病因あるいは病態を、今後、どう追求してゆくべきかの鍵があるように思われる。

祖父江班においても、Ca²⁺ あるいは解糖系の代謝面からの追求が活発になされているが、これらは本態解明の最有力な手段となる可能性が大である。一つ問題となるのは、どういう筋肉のどの程度の活動性のものかを明確にして検索する必要があるのではないかということである。

〔方 法〕

われわれは、糖代謝に重要な役割をもつものに PO_4^{3-} も含めるべきではないかと考えている。 Ca^{2+} あるいは PO_4^{3-} の筋肉内動態も、筋電図所見、徒手筋力検査値の差と同様あるいはそれ以上に、筋肉間の較差があると予想した。

これをつかまえるには $^{99\,m}$ Tc - MDPによる Scintigraphy がよいのではないかと考え、最近の症例に実施した。

〔結果〕

症例:9才、男児

主訴:右下腿痛

現病歴:7才の頃から歩行異常に気付いている。1982年10月2日朝、誘因なく右腓腹筋痛を訴え、関連病院を受診、両下腿・仮性肥大からDMDを疑い、当科紹介となった。

家族歴:2人兄弟の次男であり、孤発例と思われる。

現 症:両下腿に仮性肥大を認め(最大周径右31cm、左30cm)、右腓腹筋部に圧痛と軽度の熱感が触知されたが、足背等の皮膚に浮腫は認められなかった。筋肉痛で右足関節背屈が-20°に制限されていた。Gower's sign 陽性で鴨様歩行と同時に右足関節を軽度下垂させたantalgic gait もみられた。

検査成績は表1に示すように、CPK、GOT、GPTの増加が認められた(表2、3)。 下腿のX線写真では、腓腹筋、ヒラメ筋の肥大が認められた。左右同一条件での撮影であるが、 右腓腹筋の方が幾分X線の透過性が減じているようである(図1、2)。

表1 DMD症例

症 例 概 要	1. 管〇信〇	2. 中〇俊〇	3. 小〇田〇
診断時年令	6	7	9
発症年令	3	1.4	7
Stage (8段階)	2	2	2
家族歴	孤発	孤発	孤発
現症			
仮性肥大	+	+	+
鸭様歩行	+	+	+
Gówer's sign	+	+	+
Scapula alata 筋電図	±	+	+
Low amplitude Polyphasic	+	+	+
myopathic unit	+	+~-	+
MMT	腸腰筋5	上下肢伸筋3	腸腰筋 5
	Hamstrings 5	〃 屈筋 4	Hamstrings 5
	他は 4		他は4
臨床検査			
CPK (IU/1)	1342	24	1947
ALD (IU/1)	135.4	8.0	146
GOT (U)	253	25	154
GPT (U)	206	24	134
LDH (U)	2595	181	2254
I g G (mg/dl)	720	613	876

ESR	4mm,7mm ₃ 3	Na Na	141.6mEq/1
WBC	6.3×10 ³ /mm ³	K	4.0
E	3%	Cl	103.5
St	1	Ca	4.7
Sg	40	InP	4.4mg/dl
L_	53	OSM	298mOSM/1
М	3 , 2	UN	10.7mg/dl
RBC	$514 \times 10^4 / \text{mm}^3$	CRNN	0.2
НЪ	13.8g/dl	U A	4.1
Ht	40.5%	G O Т	154 U
M C V	79ja ^{3*}	G P Т	134
мсн	26.9mg	LDH	2254
MCHC	34.1% 3	₹. GTP	4
Pt	$197 \times 10^3 / \text{mm}^3$	АЬР	12.2KAU
TP	6.5g/dl	ACP	3.1
A/G	1.92	СРК	1947IU/1
r	10.3%		·
À	8.7	•	
β β2	8.7		
Q .1	6.4		
A1	65.8		

表3

-		C	安計	静時	随	意	収	縮	時	
E	M	G	Fib.	P.W.	Amp(mV)	Duration		Polys.	Int •Patt	
左	腓 腹	筋	_	_	0.05 ~ 0.07	2		. 4	4	
左	大腿四頭	頂筋	_	_	0.05 ~ 0.07	2		4	4	
左	前脛骨	筋	_	-	0.05 ~ 0.2	2~4		4	4	
左	上腕二頭	頂筋	_	_	0.05 ~ 0.5	2~4		4	4	



図1 両下腿 X 線像

〔考 察〕

DMDその他のミオパチーにおいて、筋細胞膜異常により筋細胞内に Ca^{2+} が混入、集積され これが筋細胞壊死をひきおこすという 1 、 3 , Ca^{2+} の病因的役割が重要視されている。

またDMD患者の赤血球の異常に注目し、赤血球の膜あるいはその表面に、 Ca^{2+} が多く分布していることが観察されている 8、11。われわれは、DMDの筋細胞内に Ca^{2+} の集積があるならば、99m TC-MDPのとりこみがある筈であると考え、筋シンチグラフィーを施行した。その結果は、疼痛を訴えていた右腓腹筋、ヒラメ筋にのみ異常集積が認められた。同様の研究に関してこれまで渉猟しえた限りでは、Duska 6 4 が 99m Tc - pyrophosphate を用い、DMDの心筋に実施した報告を見るのみである。彼らは 5 例のDMDに施行し、その 2 例に心筋への異常集積を認めている。

このなかで骨格筋でのとり込みは無かったと述べている。心筋への集積は急性期に見られるだろうとしている 4 、 7 。われわれの症例で、右側の腓腹筋にのみ集積がみられたことは、本筋のみが急性期にあった可能性がある。すなわち、真新しい壊死組織の部位にミトコンドリア内へのカルシウム塩の蓄積があり、少なくとも最低の血流が残っており 2 、Methylene diphosphonate の集積が起った可能性がある。

 99m T C-M D P の集積の機序は、 $^{99\,m}$ T C-pyrophosphate と同一とみなされている。すなわち、pyrophosphate も diphosphonate も生体内で、Ca $^{2+}$ 、PO $_4^{3-}$ がハイドロオキンアパ

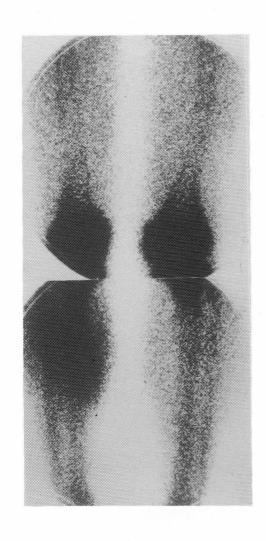


図2 両大腿、下腿、筋シンチグラフィー 右腓腹筋に異常集積がみられる。

タイト、Ca₁₀ (PO₄)₆ (OH)₂ を形成 するのに阻止する。

また、ハイドロオキンアパタイトから Ca²⁺、PO₄³⁻ が血浆中へ遊離するのを 阻止する。すなわち、これらの無機質が急 激に変化しないように制御すると考えられ ている。つまり、生体の防御反応として pyrophosphate (\$\pi t \text{diphosphonate}) が局所に集積するとみられている。この骨 におけるミネラルの turnover の亢進を、 筋肉内におけるCa²⁺およびATP、AD Pあるいは筋肉内酵素由来のPO₄3⁻ の増 加に置き換えて見るわけにはいかないだろ うか。diphosphonateの骨外性集積は、骨 肉腫の肺転移巣、リンパ節転移巣、副甲状 腺機能亢進症でのカルシウム沈着部位、化 骨性筋炎、肺癌、乳癌、結腸癌の肝転移、 アミロイド沈着部位、心筋硬塞、脳硬塞な どでみられるり。

本シンチグラフィーは、原因の如何を問わず、軟部組織の炎症、浮腫等でも集積し うることを考慮に入れる必要がある。DM Dの骨格筋における集積は、まさに疼痛が 急性期にあることを示している可能性があ

り、この段階にある筋の検索が、病態解明上必要と思われる。

 99m TC -diphosphonate は半減期 6 時間で、 7 線のみを放出する 99m Tc を核種として用いるので被爆線量が非常に少ない 9 。したがって従来禁忌とされていた授乳婦、小児に実施できる 5 。

問題は、DMDにおける筋シンチグラフィー実施の時期である。病勢の活動期(acute stage) にあたらないと negative study に終ることも考えられる。われわれは、腓腹筋痛を訴えている 症例に実施して、異常集積を得たが、まだ 1 例のみであり、症例の積み重ねが必要である。

〔まとめ〕

われわれは、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者に ^{99m} To-MDP による筋シンチグラフィーを施行し、右腓腹筋・ヒラメ筋に一致した異常集積を認めた。 本法により、疾病の急性期にある筋の検出が可能と思われる。

(対 献)

- 1) Bodensteiner, J.B., and Engel, A.G.: Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies.

 Neurology (Minneap.), 28:439, 1978.
- 2) Buja, L.M., Parkey, R.W., et al.: Pathophysiology of technetium-99m stannous pyrophosphate and thallium-201 scintigraphy of acute anterior myocardial infarcts in dogs. J. Clin. Invest., 57:1508-1522, 1976.
- 3) Duncan, C.J.: Role of intracellular calcium in promoting muscle damage; A strategy for controlling the dystrophic condition. Experimentia, 34:1531-1672, 1978.
- 4) Duska, F., Vizda, J., et al.: The sensitivity of scintigraphic myocardial imaging by the use of 99m Tc-labelled pyrophosphate in the diagnosis of cardiomyopathy of various etiology. Eur. J. Nucl. Med., 4:87-90,1979.
- 5) 久田欣一、鈴木 豊他:骨スキャンニングー 99m Tc-diphosphonate を中心として一、臨床科学10: 1235-1239、1974
- 6) 小山田日吉丸: 骨核医学、飯尾正宏編著、図解ラジオアイソトープ画像診断法、 P 230-243 、秀潤社、1981
- 7) Parkey, R.W., Bonte, F.J., et al.: Myocardial infarct imaging with technetium-99m phosphates. Sem. Nucl. Med., 7:15-28, 1977.
- 8) Shoji, S.: Calcium flux of erythrocytes in Duchenne muscular dystrophy. J.Neurol. Sci., 51:427-435, 1981.

- 9) Silverstein, E.B., Saengar, E.L., et al.: Imaging of bone metastasis with 99m Tc-sn-EHDP, ¹⁸F, and skeletal radiography. Radiology, 107:551, 1973.
- 10) 鈴木 豊: 骨関節、久田欣一編著、最新核医学、第6版、P318-347、金原出版 、1975
- 11) 吉田瑞子ほか:DMD患者の赤血球のカルシウム、厚生省「筋ジストロフィー症の発症機 序に関する臨床的研究(三好班)」 昭和56年度研究報告書、P 157-159 、 1982

DMD血清諸酵素の変動について

国立療養所西別府病院小児科

明※ 青 柳 高 三吉野 産 治 尚 登 谷山晶彦 足立 大 平 貴 彦 坂 口 正 美 宏 滋 右 田 昌 林田 美 弘 小 園 折口美弘 (※微生物化学研究所)

(目 的)

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下DMDと略記す)患者の血清について、Aminopeptidase - A(以下AP-Aと略記)、AP-B、Gly - AP、Ala - AP、Ser - AP、Leu - AP、Met - AP、Phe - AP、Try - AP、Gly - Pro - AP、Gly - Pro - Leu - AP(略号はグリシン、アラニン、セリン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、プロリン)といったAminopeptidase、Trypsin - like enzyme、Cathepsin C といった2種類のendopeptidases、それに、Converting Enzyme、Sulfatase、Phosphatase、Acetylchol - inesterase、Esterase、Ribonuclease(以下 RNase と略記す)といった酵素の活性を測定した。同時に、Creatine kinase(CK)、Aldolase(ALD)、LDH、GOT、GPTといった一般臨床検査に用いる酵素活性も測定し、両者の間の関係を調べたり、2、3。

〔方 法〕

対象は、DMDの24人の男性で、疾患の重症度によって3つに分けた。I度は歩行可能な者9人, Ⅱ度は歩行不能で車椅子を使っている者10人、Ⅲ度は寝たきりの者5人である。なお、コントロールは9人である。

酵素活性の測定および結果の統計学的処理は青柳が行った ♥、り、り、り、り、♡。

〔結果および考察〕

Table I に示すように、I 度の患者では、Aminopeptidases のうち8種類の活性が有意に増加していた。同時に、これらの酵素では、疾患の重症度が進むにつれて減少する傾向も認められた。それに、Converting Enzyme、Sulfatase、Phosphatase もこれらAminopeptidases と同じ傾向を示した。

一方、endopeptidases 、 Esterase 、 RNase 、 Gly- Pro -Leu - AP の活性は、 I 度の患者

Table I. Comparison of Serum Enzyme Activities between Normal Subjects and

Dystrophic Patients

		Specific activi	ty ± SD (nmol/min/m	1)		
Enzyme	Normal	Muscular dystrophy				
	(N=9)	Grade I (N=9)	Grade II (N=10)	Grade III (N=5)		
AP-A	4.09± 1.78	12.50± 2.15***	7.46± 3.70*	2.80± 0.73		
AP-B	15.69± 7.44	15.14± 2.65	13.89± 2.13	12.41± 1.95		
Gly-AP	4.56± 2.21	13.08± 2.66***	7.76± 3.24	5.86± 0.78		
Ala-AP	61.27± 20.50	79.19± 16.74 ^(*)	65.77± 16.92	56.96± 10.91		
Ser-AP	1.81± 0.85	4.56± 0.86***	3.06± 0.78**	2.59± 0.20 ^(*)		
Leu-AP	23.72± 9.80	34.77± 6.09	27.84± 8.54	22.99± 4.69		
Met-AP	42.90± 14.79	46.15± 8.99	41.64± 8.19	41.23± 9.65		
Phe-AP	14.69± 3.66	48.28± 7.05	40.10± 8.46	36.82± 4.44		
Trp-AP	6.55± 3.04	18.23± 3.01***	15.17± 3.70***	11.75± 1.05**		
Gly-Pro-AP	15.10± 4.90	27.86± 6.63***	17.69± 8.43	7.19± -2.32**		
Gly-Pro-Leu-AP	8.73± 5.14	5.10± 1.81 ^(*)	5.22± 1.89 ^(*)	4.64± 2.15		
Trypsin-like	892 ± 86	780 ±132*	953 ±113	967 ±233		
Cathepsin C	8.65± 4.64	1.65± 0.72***	4.00± 1.98**	6.82± 4.13		
Converting Enzyme	8.67± 2.23	10.37± 3.95	7.14± 1.85	4.22± 1.15**		
Sulfatase -	0.52± 0.45	0.61± 0.66	0.40: 0.34	0.44± 0.27		
Phosphatase	2.05± 1.90	2.85± 1.30	2.67± 1.06	1.54± 0.51		
Ac-cholinesterase	13.79± 2.16	10.31± 10.30	7.93± 6.85	12.11± 5.09		
Esterase	3232 ±631	1379 ±588***	1674 ±455***	1936 ±634**		
RNase	58.62± 13.14	40.43± 21.28*	47.91± 12.88 ^(*)	55.13± 5.09		

^{(*):} P < 0.1, *: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001

では、コントロールと比べて、有意に減少していた。

そして、endopeptidases、 Esterase、RNase などでは、初期に活性の減少を認め、疾患の 重症度が進むにつれて増加する傾向にあった。

次に、加齢に対する酵素活性の変動の関係を検討するために、測定した酵素全部について対数回帰の程度を調べた。結果をTable IIに示す。一般臨床検査に用いられる酵素、及びaminopeptidases のうち6種類は負の相関を示し、endopeptidases とRNaseは正の相関を示した。次に罹病期間に対する、酵素活性の回帰の程度を調べた。

Table II

Relationship between Serum Enzyme Activity and Age of Patients
with Duchenne Muscular Dystrophy

Enzyme	Regression lines		Significance	· n
AP-A	log Y=-0.934 log X+1.810	-0.732	***	24
AP-B	log Y=-0.047 log X+1.190	-0.143	NS	24
G1y-AP	log Y=-0.425 log X+1.373	-0.519	**	24
Ala-AP	log Y=-0.101 log X+1.930	-0.217	NS	24
Ser-AP	log Y=-0.277 log X+0.814	-0.473	*	24
Leu-AP	log Y=-0.189 log X+1.648	-0.355	(*)	24
Met-AP	log Y=-0.001 log X+1.626	-0.004	NS	24
Phe-AP	log Y=-0.113 log X+1.736	-0.299	NS	24
Trp-AP	log Y=-0.197 log X+1.384	-0.418	*	24
Gly-Pro-AP	log Y=-0.742 log X+1.979	-0.603	**	24
Gly-Pro-Leu-AP	log Y= 0.132 log X+0.537	0.183	NS	24
Trypsin-like	log Y= 0.231 log X+2.702	0.643	***	24
Cathepsin C	log Y= 1.063 log X-0.643	0.773	***	24
Converting Enzyme	log Y=-0.419 log X+1.282	-0.493	*	24
Sulfatase	log Y=-1.062 log X+0.536	-0.437	*	24
Phosphatase	log Y=-0.466 log X+0.877	-0.578	**	24
Ac-Cholinesterase	log Y=-0.059 log X+0.793	-0.025	NS	24
Esterase	log Y= 0.225 log X+2.943	0.281	NS	24
RNase	log Y= 0.402 log X+1.215	0.469	*	24
ск	log Y=-1.676 log X+4.274	-0.884	***	24
GOT	log Y=-1.065 log X+3.042	-0.841	***	24
GPT	log Y=-1.093 log X+3.112	-0.755	***	24
LDH	log Y=-0.734 log X+3.769	-0.792	***	23
Aldolase	log Y=-0.777 log X+2.169	-0.722	***	23

(*): P < 0.1, *: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001

Table III

Relationship between Serum Enzyme Activity and

Age of Patients with Asthma

Enzyme	Regression lines	r	Significance	n
AP-A	log Y=-0.100 log X+0.712	-0.517	(*)	14
AP-B	log Y= 0.079 log X+1.107	0.293	NS	14
Gly-AP	log Y= 0.098 log X+0.705	0.333	NS	14
Ala-AP	log Y= 0.052 log X+1.733	0.178	NS	14
Ser-AP	log Y=-0.077 log X+0.355	-0.243	NS	14
Leu-AP	log Y= 0.073 log X+1.313	0.250	NS	14
Met-AP	log Y= 0.038 log X+1.631	0.117	NŞ	14
Phe-AP	log Y= 0.168 log X+1.436	0.623	•	14
Trp-AP	log Y= 0.069 log X+1.036	0.229	NS	14
Gly-Pro-AP	log Y= 0.018 log X+1.111	0.044	NS	14
Gly-Pro-Leu-AP	log Y= 0.052 log X+0.955	0.087	NS	14
Trypsin-like	log Y=-0.063 log X+3.038	-0.076	NS	14
Cathepsin C	log Y= 0.602 log X+0.465	0.320	NS	14
Converting Enzyme	log Y≈-0.105 log X+0.935	-0.294	NS	14
Sulfatase	log Y=-0.385 log X+0.201	-0.357	NS	14
Phosphatase	log Y=-0.140 log X+0.828	-0.231	NS	14
Ac-Cholinesterase	log Y=-0.168 log X+1.300	-0.522	(*)	14
Esterase	log Y= 0.065 log X+3.203	0.194	NS	14
RNase	log Y= 0.124 log X+1.663	0.363	NS	14
GOT	log Y=-0.427 log X+1.727	-0.644	•	12
GPT	log Y=-0.143 log X+1.288	-0.265	NS	12
LDH	log Y=-0.198 log X+2.832	-0.402	NS	11

(*): P < 0.1, *: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001

詳細は省略するが、加齢に対する関係と同様であった。次に、寛解期の気管支喘息患者14名について、同じ酵素について、活性の対数回帰の程度を調べた。

結果をTable □ に示す。4種類を除いて、DMDにみられるように、年齢に対する相関はみられなかった。これらのことから、測定した酵素が示した変動の傾向は、加齢の因子よりも疾患の進行度によるものと推測される。

〔まとめ〕

DMD患者の血清中の酵素のなかには、2つの異なった動きを示すものがあると推測される。 ひとつは、疾患の初期に上昇して、疾患の進行と共に対数的に減少するものである。それには、 一般臨床検査に用いられるCK、ALD、LDH、GOT、GFT、それにAP-A、Gly-AP、Ser-AP、Leu-AP、Try-AP、Gly-Pro-APがある。

もうひとつは、前者と相反する動きをするもので、Trypsin-like enzyme Cathepsin C といった endopeptidases と RNase がある。

〔文 献〕

- Aoyagi T, Wada T, Kojima F, Nagai M, Umezawa H.
 Various enzyme activities in muscle and other organs of dystrophic mice. J. Clin. Invest. 1981; 67: 51-59.
- 2. Wada T, Kojima F, Nagai M, Aoyagi T, Umezawa H. Intramuscular enzyme abnormalities of dystrophic chickens compared to those of dystrophic mice. J. Pharm. Dyn. 1981;4:184-190.
- 3. Aoyagi T, Wada T, Iwaduchi M, Kojima F, Nagai M, Umezawa H. Changes in enzymatic activity induced by low molecular enzyme inhibitors in various organs of dystrophy mice. Biochemistry International 1982; 5: 97-103.
- 4. Hayakari M, Kondo Y, Izumi H. A rapid and simple spectrophotometric assay of angiotensin-converting enzyme. Anal. Biochem. 1978; 84: 361-369.
- 5. Roy AB. The hydrolysis of sulfate esters. In: Boyer PD, ed. The Enzymes. New York/Academic Press, 1971: 1-20
- 6. Ellman GL, Courteny KD, Andres V, Featherstone RM.

 A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem. Pharmacology. 1961;
 7: 88-95.
- 7. Meyer DH, Meyer WL, Kakulas BA. Studies on the physiological perturbation of the neutral ribonuclease-inhibitor system.

 In: Bradley WG, Gardner-Medwin D, Walton JN, eds. Recent Advances in Myology. Amsterdam/Excepta Medica, 1975: 277-282.
- 8. Steel RGD, Torrie JH. Principles and procedures of statistics. New York/McGraw-Hill Book Company, Inc., 1960: 332-345.

筋ジストロフィー症における重心動揺と脊柱変形

 国立療養所下志津病院
 斉 藤 敏 郎

 東京大学理学部人類学教室
 足 立 和 隆

小泉裕子

(目 的)

筋ジストロフィー症の起立機能低下を、ある共通の客観的基準で統一的に評価し、症状の進行 状態を的確に把握することを目的として、次に示した2点について研究を行なった。

- ① 患児と健常児の立位姿勢における重心動揺注)の特性の分析
- ② 患児の脊柱形状と重心動揺との関係

〔対象および方法〕

対象は下志津病院に療養中の、年令が8才から17才の患児6人と(Duchenne 3人、Becker 1人、Limb-girdle 1人、神経原性1人)、身長と体重の似た健常児24人である。方法は前年度と同様に、床反力測定器(フォースプレート)の上に被験者を楽な姿勢で直立させ、その時の床反力測定器下に置かれた3つのロードセルに作用している重さをペンレコーダーに記録した。次にこの記録の中から任意の10秒間について、パターンアナライザ(自動座標読み取り装置)を用いて、その記録波形を 0.05 秒間隔で読み取らせ、コンピューターによって次の2点について重心動揺の分析を行なった。

① 重心動揺の軌跡の平均位置(MCG)からの離心距離($r_i \sim r_{i+j}$)の標準偏差と離心距離の分布のとがり度(図1、2)。

これは以下のようにして求めた。

図1 に、床反力測定器上の重心動揺の一例を足型と共に示した。この重心動揺の軌跡の中から任意の10秒間を選び、その時間内における 0.05 秒毎の 200 個の重心位置をもとにして、まずそれらの平均位置を求めた(図 2 、M C G)。次に、この平均位置から 200 個の各重心位置までの離心距離を求め($ri \sim \pii+j$)、その標準偏差ととがり度を求めた。

- ② MEM (最大エントロピー法) を用いた。前後方向と左右方向の動揺のパワースペクトル。 また、
- ③ 患児の脊柱の X 線撮影も行なった。

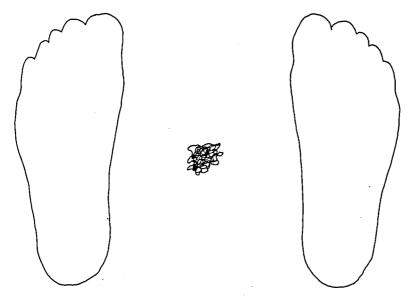


図1 床反力測定器上の重心動揺の一例

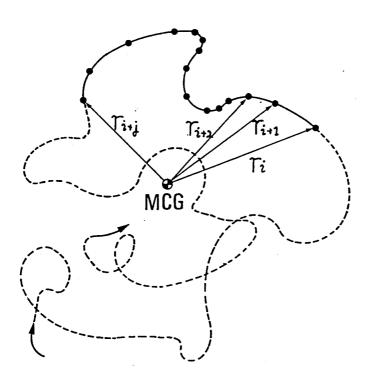


図2 重心動揺軌跡の平均位置と離心距離

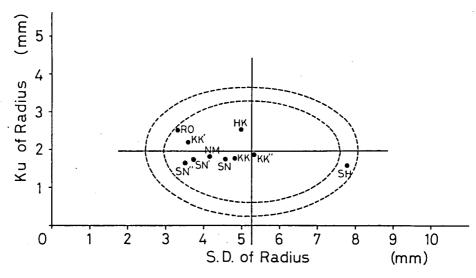


図3 重心動揺軌跡の離心距離の標準偏差ととがり度

〔結果及び考察〕

①重心動揺軌跡の離心距離の標準偏差ととがり度

図3に結果を示す。横軸は重心軌跡の離心距離の標準偏差を、縦軸は離心距離のとがり度であ る。対照である健常児24人から求めた棄却楕円を点線で示してある。外側のものが95%、内側の ものが90%である。すなわち、この楕円内に含まれる個体は、各々5%、10%の危険率で健常児 としてみなすことができる。また、健常児の平均は図中の直交した2軸の交点(楕円の中心)で 示されている。各黒点は患児の値を示すが、KKとSNについては、2年間の経時的変化をKK →KK'→KK"、SN→SN'→SN"として、各々0年目、1年目、2年目を示している。 この図をみると、患児は健常児の平均よりも左に多くあり、患児の重心軌跡の離心距離の標準偏 差が、健常児のそれよりも小さい傾向にあるということを示している。このことから、患児では 重心動揺の範囲が狭くなる傾向にあるといえる。とがり度については、あまり変化はみられない。 KKとSNの経時的変化についてみると、SNでは年々障害度が進むのに従って標準偏差も小さ くなっていくが、KKでは1年目に標準偏差がかなり小さくなっているが、2年目には健常児の 中心近くまで大きくなっている。この2例については、重心動揺の速度の平均値についても図4 に示す。重心動揺の速度の平均は、図5に示したように、各重心点座標を結ぶベクトルの長さ(Vi ~ Vi+j)の相加平均である。図4では横軸は図3と同じで、縦軸が速度の平均値を示してい る。また、Nは図3のNSを示し、KはKKを示している。Nでは障害度が進むのに従って、重 心動揺速度の減少がみられるが、Kでは一度減少し、再び少し増加している。後者におけるこれ

らの現象の原因については、今後、パワースペクトルの結果もふまえて、さらに検討する必要が あると思われる。

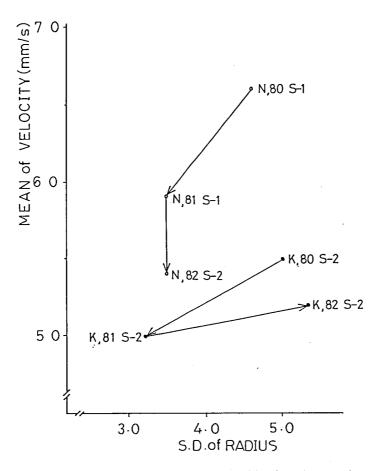


図4 2例における重心動揺軌跡の標準偏差と重心動揺速度の平均の経時的変化

② パワースペクトル

図6に患児の代表例(破線)と健常児の代表例(実線)を各々5例ずつ示した。左側のtr. は左右方向の動揺、右側のtr. は前後方向の動揺を示したものである。横軸は周波数を、縦軸はパワースペクトルの大きさを示している。これによると、患児では4例に前後方向の $1\sim2\,H_Z$ にパワースペクトルのピークがみられる。すなわち、患児は前後方向に、この周波数で振動していることを示している。一方、このピークは健常児には全くみられない。患児のうち1例では(障害度2)このピークがみられないが、一般的にみて、この $1\sim2\,H_Z$ のパワースペクトルのピーク

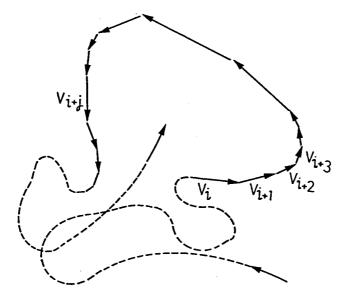


図5 重心動揺速度の求め方

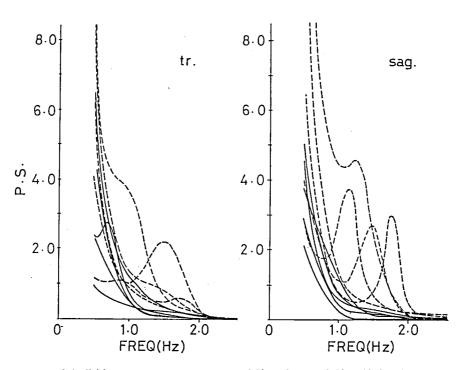


図6 重心動揺のパワースペクトル (破線:患児、実線:健常児)

は、障害度1~2のごく限られた時期に発現し、障害度が進むと再び消失するようである。この ピークは、筋電図の報告にあったフィブリレーションポテンシャルに関連するものかもしれない。

③ 脊柱形状と重心動揺

筋ジストロフィー症の脊柱形状の経時的変化については、53、54、55年度の本研究で報告したが、今回は脊柱形状と重心動揺の関係について検討した。その結果、年令の低い患児は、一見して正常にみえる脊柱形状をしているのにもかかわらず、明らかに緩慢な日常動作をとり、重心動揺の分析結果においても、パワースペクトルに関して、健常児と明らかに異なった。一方、年令の高い患児は、かなり強い側彎がみられたが、この重心動揺の分析結果は年令の低い患児と比べて、あまり差がなかった。この事項に関しては、さらに例数を増して検討する必要があると思われる。

なお、今回、重心動揺分析の一環として、直立している被験者に外乱を加えた時に、重心動揺がどのように変化するかということを調べる目的で、瞬間的にバネの力で水平に数センチメートル移動する床反力測定器を試作した。この上に被験者を直立させ、被験者の前方へ床反力測定器を1 cm、瞬間的に水平移動させた時に、被験者の重心動揺がどのような経過を経て定常な状態に戻るかということを、復原特性を解析する手法を用いて分析した。健常児のデータは数十例調べたが、患児については、測定に問題があり、再測定の必要があると思われるので、発表は後の機会に行なう。

注) 重心動揺と着力点動揺について

今回の報告で記した「重心動揺」は、厳密に言えば、「着力点動揺」というべきものであるが 一般的な概念としてわかりやすいようにあえて前者を用いた。直立時のゆっくりとした身体の動 揺を調べる場合には、両者はほぼ一致すると考えてかまわない。

(ま と め)

筋ジストロフィー症の姿勢保持の機能低下を客観的に評価するために、患児 6 人と健常児24人の重心動揺の分析特性とパワースペクトルを調べた。その結果、分布特性では患児の重心動揺軌跡分布が小さくなるという傾向を示したが、健常児の棄却楕円の外に出ることはなかった。パワースペクトルでは、障害度 1~2 のある時期に重心動揺の前後方向において、1~2 Hz にパワースペクトルのピークが発現し、障害度が進むと再び消失するという現象がみられた。

存柱形状と重心動揺の関係は様々であり、今のところ明確な関係は不明であるが、被験者数を 増やせばその関係を分類することが可能となるかもしれない。

外乱に対する重心動揺の変化については、患児における測定に問題があり、再測定する必要が ある。従って、検討は次の機会にゆずる。

〔文 献〕

- o Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱変形の経時的変化に関する検討 国立療養所下志津病院飯田政雄ら、54年度厚生省神経疾患研究委託費、筋ジ研究第3班、プログラムNo9
- 同上(その2)55年度、プログラムNa11
- o Duchenne 型筋ジストロフィー症の姿勢保持の機能低下の客観的評価 同上、プログラムNo10
- 同上(その2)国立療養所下志津病院斉藤敏郎ら、56年度プログラムNoⅢ-B-5

筋ジストロフィー症の姿勢保持と筋電図学的所見について その4 一起立時の重心動揺と姿勢について—

国立療養所長良病院

古田富久 桑原英明

(はじめに)

Duchenne 型筋ジストロフィー症(D型PMD)の自然経過における病状の進行、変化を立位歩行能及び姿勢の面からより詳しく分析するため、起立時における体重心の位置及びその動揺とその時の筋電図、並びに起立時、歩行時の足跡を記録し、経時的変化も加えてすでに報告してきた。今回は更にこの様な重心動揺特性に関与すると思われる姿勢について分析したので報告する。

〔対象および方法〕

9 才および10才の D型 P M D 児と同年令の健康児の計 4 名につき検討した。重心動揺は、三陽電機製床反力計を筋活動は、腰背部、前脛骨筋、腓腹筋の左右 6 カ所に表面電極をおき、三栄測

器製多用途脳波計を用いて同時記録し、X-Yレコーダー、TEAC、R280、14ch データー レコーダーに収録検討した。

足跡については、重心動揺記録時の安静起立の状態で記録した。姿勢に関しては、光半導体位置検出器と発光ダイオードからなる浜松テレビ製ポジションセンサーシステム C1373 を用いて検討した。

図1の如く、対象を床反力計の上に起立させ肩、臀部、膝関節左側面に発光体を固定し、その 左方に検出器を設置したのち対象に安静起立及び最大前傾並び後傾を行わせ、この時の発光体の 位置の変化を足関節部の発光体からの角変化でとらえ分析した。

〔結果〕

その1~3において、D型PMD児の安静起立位における体重心は、図2に示す如く、健康児 に比して前方に偏位し、その可動域は著しく制限され、特に後方への移動の制限の強いことを既 に報告した。

今回はこの様な可動式と姿勢との関係につき検討を加えた。図3、4は健康児の記録である。 直立置では、肩、臀、膝ともに動揺なく、体重心もX、Y軸方向ともに殆んど動揺がない。また 直立位を保つのに腰背筋の筋活動がみられた。前傾に際しては、肩の前方移動が大きく、これに 伴い臀、膝も前方に移動し、体重心もY軸上で前方に移動し、腓腹筋及び腰背筋の筋活動がみら れた。後傾に際しては逆に、肩、臀、膝ともに後方に移動し、前脛骨筋の筋活動がはっきり示さ れた。

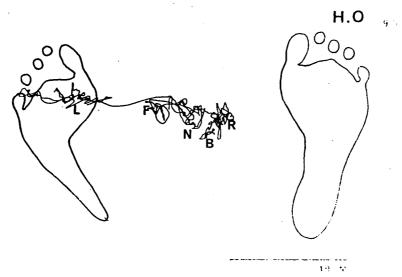
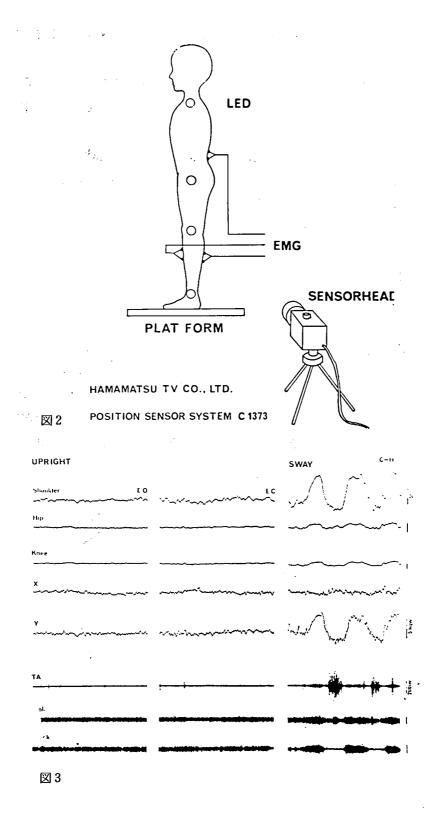


図1



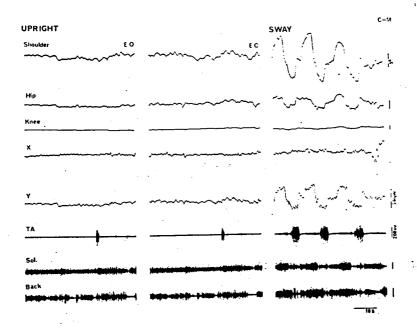


図4

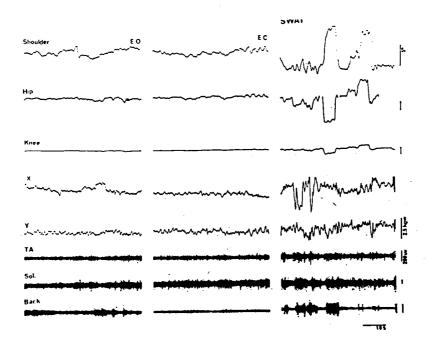


図5

図 5

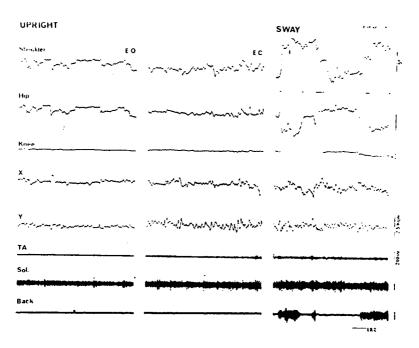


図 6

これに対し、図5、図6に示すごとく、D型PMD児では、直立位に際しても肩、臀の細かいゆれがみられ、これに伴い体重心もX、Y両軸方向ともに細かい動揺がみられたが腰背部及び前脛骨筋は殆んど活動がみられなかった。前傾に際しては、肩は大きく前方に移動するが、臀、膝部はむしろ後方に移していた。

後傾に際しては、肩はわずかに後方に移動し、臀、膝部は逆にわずかに前方偏位の傾向があるがはっきりした動きはみられなかった。

結果的には体重心は殆んど移動できていないことがわかった。また前傾に際しては、腰背筋の活動がみられたが、後傾に際しては、前脛骨筋の活動は全くみられず、後方への傾斜は困難であることがわかった。

このようなことをまとめると図7の如くで健康児では、足関節を軸に体全体を前傾あるいは後傾できるのに対し、患児ではこれができず、前傾を試みると上体は前方に移動するが腰、膝はむしろ逆に後方へ移動する。後傾については、既に直立位が腰椎前彎で上体後傾の姿勢のためこれ以上に後傾することが困難でわずかな移動しかできず、結果的には前後傾時ともに体重心は殆んど移動できないことがわかった。

〔まとめ〕

今回の検討により、

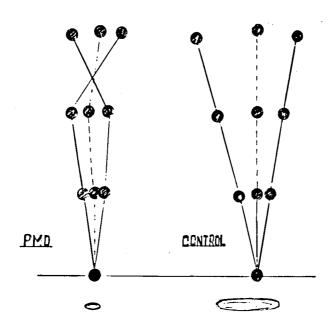


図7

- 1. 健康児に比して直立位においても肩、臀の細かい動揺がみられ、これに伴い体重心にも細かい動揺がみられることがわかった。
- 2. 前傾、後傾に際しては、健康児では、肩、臀、膝の全てが同一方向へ移動して体重心の移動が可能なのに対し、患児では肩の動きと臀、膝の動きが逆となってバランスをとり、体重心の移動を制御していることがわかった。

このようなことは、D型PMD児にみられる腰椎前彎姿勢の意義をうらづけるものとして興味深いことである。

PMDにおける末梢神経伝導速度とその経時的変化

国立療養所再春荘

安武敏明 寺本仁郎 岡元 宏

我々は、今までの本会議において、PMD患者の末梢神経伝導速度の測定結果を報告してきた。 すなわち、本症患者では、distal latencyの遅延や、残差潜時の延長などがあり、電気生理学 的にdistal motor neuropathy にあたる病態が認められることを報告した。今回は、その確 認、さらに伝導速度値などと障害度との関連を見ること、および同一症例における経時的な変化 を検討する目的で、末梢神経伝導速度測定を実施したので報告する。

〔対象・方法〕

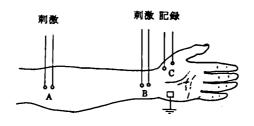
対象は、図1の如くである。障害度は $1\sim5$ 度が10名、 $6\sim8$ 度が20名である。正常コントロールとしては、再春荘職員10名を選んだ。

伝導速度の測定は、被験者を安静仰臥位とし、右側正中神経、右側尺骨神経をそれぞれ肘部および手首の2点で電気刺激を行い、短母指外転筋、ならびに小指外転筋の誘発筋電図を記録し、

◎ 対 象

PMD 30例(8歲~23歲) (Duchenne 25、肢带5) 正常者 10名(19歲~39歲)

◎ 方 法



潜 時 率 = BC間距離 (mm)
Distal letency(m/sec)

残差潜時 = Distal latency - BC間距離
MCV

図1

MCV、M波潜時等に関する分析を行なった。刺激は 0.2 msec の矩型波でsupramaximalの刺激 強度で行った。SCVは逆行性に測定し、正中神経では第 2 指、尺骨神経では第 4 指より神経電位の導出を行った。測定器械としては Medelec 筋電計を使用した。得られた結果より、 図1の如く、潜時率、残差潜時を求めた。またこれらの結果と障害程度との関連を見るために ADL値を使用した。

〔結果〕

正中神経、尺骨神経のMCV、SCVの平均値を表1に示す。各値ともPMDで低値だが、統計学上、正中神経でSCV(肘ー手首間)尺骨神経でMCV、SCV(手首ー指間)が正常コントロールに比べて有意の低値を示した。

次に distal latency、 潜時率、残差潜時について正常群と比較した結果は表 2 のようになった。 尺骨神経における潜時率のみが有意の低値を示していた。

これら30名のPMD患者のMCV、SCV、残差潜時などの値とADL値との間に関連があるかどうか、散布図を描き、相関係数を求めた。表 3 は正中神経のMCVとADLとの関係を示す。ADLの低下とMCVの低下との間には相関が認められた(r=0.6)。 表 4 は尺骨神経MCVとADL間にも僅かに相関があることを示す(r=0.2)。同様に尺骨神経SCVとADLとの間にも相関(r=0.3)があった(表 5)。しかし distal latency、潜時率、残差潜時とAD

表1

正中神経

			мсч	SCV(E-W)	SCV(W-F)
P	M	D	5 9.7 ± 5.8	6 3.7 ± 7.5	5 4.9 ± 7.7
Œ	常	人	63.4 ± 5.8	67.9 ± 4.6	$5.8.0 \pm 4.6$
有	意	差	(-)	P<0.05	(-)

尺骨神組

P	М	D	$5.8.3 \pm 5.2$	$6.7.8 \pm 5.2$	5 1.5 ± 7.2
Œ	常	人	6 3.5 ± 1.9	$6.7.6 \pm 3.0$	5 5.3 ± 3.4
有	意	差	P<0.01	(-)	P<0.05

Lとの間には相関は認められなかった。

次に昭和49年、昭和54年と今回 の3回の測定値の推移について8 症例で検討した。

表6は各年度における、正中神経、尺骨神経のMCV、SCVの平均値を示す。各年度間の比較では統計上有意差は認めなかった。distal latency、潜時率、残差潜時についても同様有意差はなかった。8症例のMCV値とADL値との関連を各年度別にプロットし、同一症例について直線で結ぶと表7のようになった。ADL値は各例とも明らかに低下しているが、MCVとの間には相関は認めなかった。SCV、distal latency潜時率、残差潜時についても同様の結果だった。

〔考 察〕

PMD患者の末梢神経伝導速度は、MCV、SCVともに異常を認めないと言われている。ただMCVについては遅延していたとの報告があるが、現在では本症の本態としてではなく、二次的な変化であると考えられている。

今回の我々の結果でも尺骨神経 でMCVが有意に遅延していたが、 さらにSCVにも遅延が認められ 表 2

正中神経

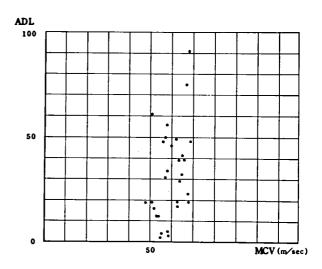
			distal latency	潜 時 率	残差潜時
P	M	D	3.3 ± 0.4	16.7 ± 2.2	2.4 ± 0.4
正	常	人	3.2 ± 0.6	16.8 ± 3.0	2.2 ± 0.6
有	意	差	(-)	(-)	(-)

尺骨神経

			distal latency	潜時率	残差潜時
P	M	D	2.4 ± 0.5	185±36	1.7 ± 0.4
Œ	常	人	2.3 ± 0.2	20.9 ± 3.0	1.5 ± 0.2
有	意	差	(-)	P<0.05	(-)

表3

ADLとMCV (正中神経)



た。

MCVの遅延が関節の拘縮や変形による二次的な変化で生じるような場合は、混合神経である正中神経や尺骨神経ではSCVにも影響が波及することが考えられる。

したがって今回の検査結果で認められたMCV、SCVの遅延は、このような二次的な変化によって生じたものではないかと考える。

さらに障害度とMCV、SCVが相関していたことも、この考えを支持する所見と思われるが、本研究では、皮膚温の測定は行なっていないので、即断は出来ない。

表 4

M C V と A D L (尺骨神経)

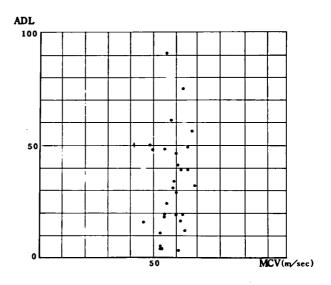


表5 SCV(W-F)とADL (尺骨神経)

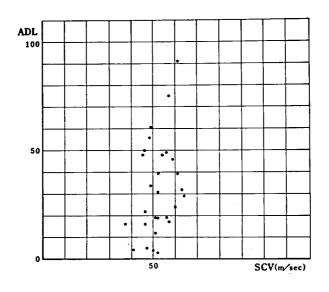


表6

正 中 神 経(8例)

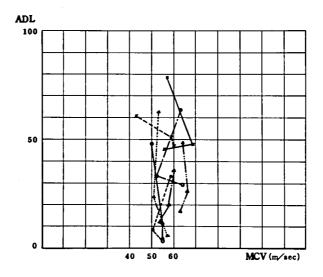
	MCV	SCV(E-W)	SCV(W-F)			
昭和49年	56.0 ± 6.3	$6.8.2 \pm 5.8$	$6.0.3 \pm 3.7$			
昭和54年	56.2 ± 3.9	$6.8.5\pm5.9$	55.5 ± 5.6			
昭和57年	59.9 ± 4.9	$6.7.7 \pm 5.6$	56.3 ± 6.3			
有 意 差	(-)	(-)	(-)			

尺 骨 神 経(8例)

	MCV	SCV(E-W)	SCV(E-F)
昭和49年	55.7 ± 2.2	$6.7.2 \pm 4.4$	$5.7.0 \pm 6.9$
昭和54年	$5.8.2 \pm 4.7$	69.5 ± 4.3	53.7 ± 8.4
昭和57年	56.9 ± 4.1	$6.8.9 \pm 4.3$	51.0 ± 7.5
有意差	(-)	(-)	(-)

表7

MCVとADLの推移(正中神経) -8症例について-



(ま と め)

30名のPMD患者の伝導速度測定した結果、

- ① MCVが尺骨神経で、SCVが正中、尺骨両神経で、潜時率が尺骨神経で有意の低値を示した。
- ② MCV値、SCV値とADL値との間に相関があった。
- ③ 8症例における時間的な推移には有意な変化は認めなかった。

PMDの股関節・その形態観察 (第1報)

国立療養所刀根山病院

 伊藤文雄
 奥田

 熊棟造

(目 的)

PMD患者の股関節については、拘縮状態の諸家の報告があるものの、骨一関節の形態それ自体について不明な点が多い。その特殊性を明らかにし脊柱との関連や姿勢の問題とのつながりなどを追求することを目的とした。今回はその第1報である。

〔方 法〕

PMDその他の患者の両股関節正面レ線像を撮影。仰臥位で股関節は本人が楽な肢位をとらせ器具-他者による固定はしていない。対象は当院患者68名、136関節。男性62名、女性6名、6才から29才。原病は神経原性筋萎縮症3名(うち1名はCMT)、CMD3名(男1名、女2名)Myotonic Dystrophy (男1名)、PMD-FSH2名(女性)、その他は女性1名を含むPMD-D型である。WibergのCE角を測定した。基準値を山室らによる、3才以上15°以上、15才以上20°以上、成人25°以上を採用した。脊柱側彎についても、坐位全脊柱レ線像をもとにCobb法による計測をおこない、軽度を30°未満、中一高度を30°以上とした。

〔結果〕

【C E 角と年令の関係】図 1、10才未満の患者で右側 0°、左側12°の小さなC E 角を示す 1名 (16.7%)の他は15°、以上である。10才~14才では31名中 9名 (29.0%)に15°以下のC E 角を片側または両側に見るようになる。15~19才では21名中10名 (47.6%)で20°以下であった。全体としては、脱臼に至る患者はみとめられなかったが、C E 角 0°以下は4名 (0.6%)基準値以下は68名中25名 (36.8%)存在していた。臼蓋、骨頭の形態異常、化骨異常、臼蓋と骨頭との相関関係の異常が可成りの頻度であることを考えさせるのである。

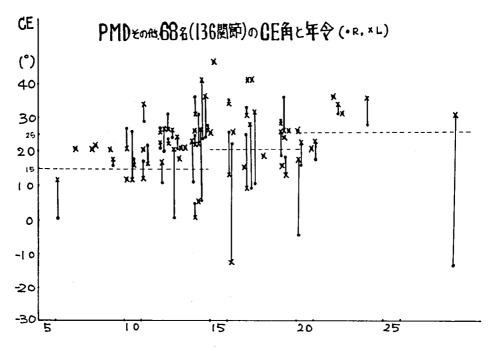


図1 CE角と年令の関係

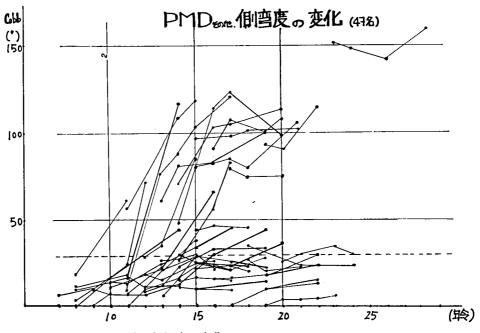


図2 PMDその他の側彎度の変化

〔脊柱側彎の経年変化〕、図2、6年間の側彎変化は、前回にも報告しているように12オー15才頃に増悪し、100°前後でプラトーになる群と、30°以下の軽症ないし側彎を示さない群に分かれていることが判る。

(年令別のCE角と脊柱側彎) ①10才未満群。図3、6才CMD1名でCE角が0°~12°、側彎35°を認める。既に車椅子生活である。②10才~14才群、図4、CE角の小さい9名の中に、30°以下に側彎がとどまる人達が存在する。FSH女性2名もそのうちに入る。側彎なくCE角が17°~12°のCMDの女性は車椅子生活で装具での起立訓練中である。他のCMDの女性は35°~30°のCE角を示し側彎も12°~13°のダブルカーブであった。D型の男性14才で117°の著明な側彎でかつCE角は30°~20°という正常域を示す人の存在は、 側彎度とCE度とは必らずしも平行しないことを意味する。他方、D型14才男性で軽度側彎、CE角両側5°で外反肢の傾向をもつ例、図5、も見られた。この人は装具歩行可能であり、股関節の形態変化を示すと言える。③15~19才群、図6、25°の側彎、CE角18°のD型の人、100°のJ形側彎、CE角彎、CE角18°~25°のD型の人などが特徴的であった。④20才以上、図7、側彎度とCE角とが平行するかのようであるが35°レベルの側彎でCE角が5°~17°のD型。114°の側彎でСE角25°~25°のD型など、後者の人では内転拘縮を左股に見るが、そのCE角が25°と保たれていた(図8)。

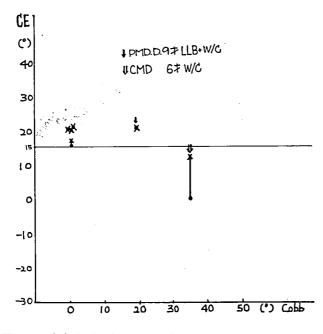


図3 10才未満(6名)のCE角と側彎度

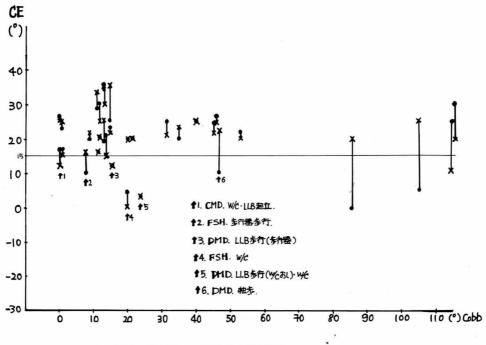


図4 10~14才 (31名) のCE角と側彎度

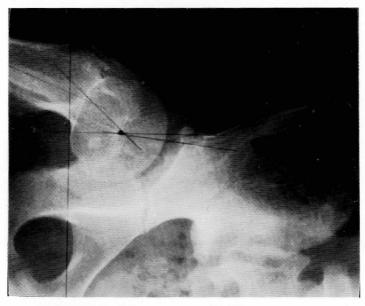


図5 CE5°、側彎軽度のD型男性、装具歩行

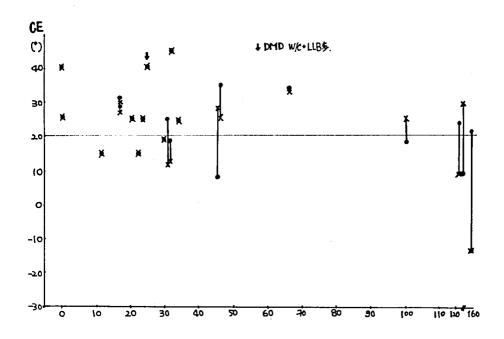


図6 15~19才(21名)のCE角と側彎度

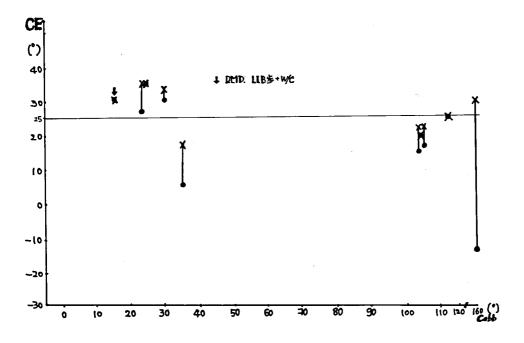


図7 20才以上(10名)のCE角と側彎度

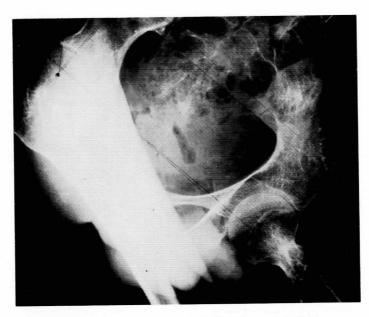


図8 114°の側彎、CE角25°、左股は強い、内転拘縮

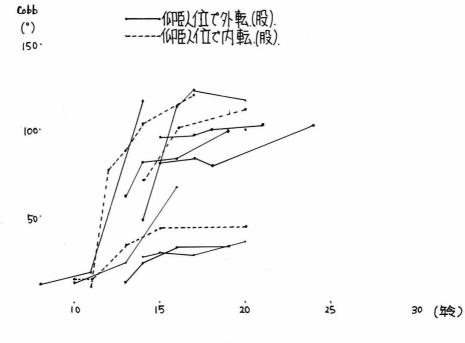


図9 11名について側彎進行度とCE角との比較



図10 CMD、女性、大腿骨萎縮。小転子巨大化、 外反肢、CE角正常域、装具、歩行訓練中

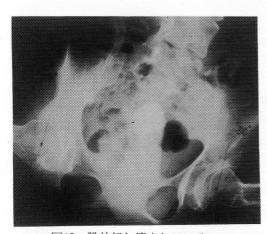


図12 股外転し適応している

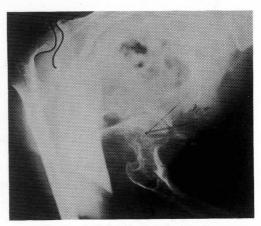


図11 右股内転し適応している

〔仰臥位時に股開排群と内転拘縮群(側彎30°以上)について〕 表1、上段の29才160° 側彎の人を除くと平均16.1 才、側彎度103.7°となる。仰臥位時股関節は開排位をとるのが一般的であるが開排位をとる群において側彎度は低い傾向にある。

〔脊柱側彎の経年変化と仰臥位時開排及び内転群との関係〕図9、追跡しえた11名については、 両者に差は認めないようであるが更に例数を増やし検討する必要がある。

表 1

SA	思着数		側弯度 (平均)
仰臥位-股内転群側弯度>30°	8名	127~297(17.77)	1 5~160°(113.3°)
仰臥位-股外転群 側弯度 >30°	19名	6‡ ~21‡(15.4‡)	32~118 (62.6)

〔考 察〕

計測について。今回はWiberg のCE角をとりあげた。股関節の拘縮、弛緩などにより肢位にバラツキがあり、肢位条件が統一されていないという点は何らかの形で是正すべきだが、一応の傾向を観察する意味はあったと考える。各年令別のCE角と側彎度との関係で、概括して言えることは、両者は前者が減少すると側彎度も増加するという平行を示す。側彎30°以下の40名のCE角の平均20.9°、30~60°の14名のCE角の平均18.8°、60°以上14名では11.1°という様に。他方図8に示した例では側彎が著明でもCE角は基準域に保たれていることもある。側彎の進行、骨盤の変形と股関節の形態変化の関係は、他の因子、股自体の拘縮、弛緩、ということや、関節関与筋群の弱化、負荷の問題などが重なり合い形成されているのであろう。図10では、CMD女性で大腿骨萎縮、小転子の巨大化、外反股傾向、CE度は正常域の特徴ある形を示している。CMDに特有なのかどうか、今後検討を要する所である。外転(開排)可能群と内転拘縮群については、Robinらが指摘した、iliac crest の高位例が、Pelvis に対して内転し体軸に対して外転する(他側ではその逆)、というのは、普遍的ではないことが判る。むしろ仰臥位時開排位が一

般的で、特殊的に、内転拘縮が見られるのである。図11、図12は、それぞれ股内転、股外転の例であるが両者とも著明な側彎を示す。両者の股関節の形態はいかに形づくられたのか、興味深い点である。内転拘縮を示す群で、側彎度の進行がより著明だとすれば、股関節肢位の問題は、生活姿勢-坐位(ベッド上、車椅子)、臥位-上大切な意味をもつと考えられる。

進行性筋ジストロフィー症患者における咬合形態と口腔機能との関連に関する累年的研究

国立療養所岩木病院

秋 元 義 己 岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座

> · 石 川 富士郎 亀 谷 哲 也 廣一 三浦廣行 中野 寛 清野 幸 男 八木 和 雄 大 沢 俊 明 本 田 天 野 昌 子 湯山幸寛 鈴木尚英 久保田 誠 一 谷本 淳 新 津 真理子 村田 暋 司 高 橋 春 海 金野吉晃

(はじめに)

進行性筋ジストロフィー症患者では、四肢筋と同様の障害が、咀嚼筋を含む口腔周囲筋にも及ぶ所見が認められる¹⁾。

本研究では、この咀嚼筋群の機能障害が、歯・顎・顔面頭蓋の成長に与える影響を理解するために、個成長を追跡する累年的な調査を行っており、すでに顎顔面の成長発育と開口筋と閉口筋

の筋機能の累年的な変化については報告してきた 2、3。

今回は、口腔周囲筋のうち、頬、口唇および舌の歯列咬合の形態に与える影響について検討し たので報告する。

〔方 法〕

資料には昭和52年以降累年的に得た Duchenne 型22名の口腔模型を用いた。模型の計測は Moorrees の方法 ∜に準じた(図1)。すなわち歯列弓の幅径は、左右側の犬歯尖頭、第1、第 2 小臼歯、第1、第 2 大臼歯の各舌側近心咬頭頂間の距離をそれぞれ計測した。

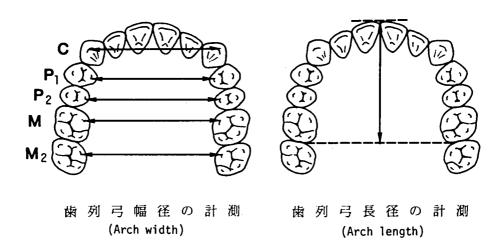


図1. 歯列弓の幅径と長径の計測

歯列弓の長径は、左右の第1大臼遠心 隣接面を結ぶ線から、左右の中切歯唇面 接線に至る距離を計測した。

咬合の変化については、とくに前歯部の被蓋関係について、over bite と over jet を計測した(図2)。

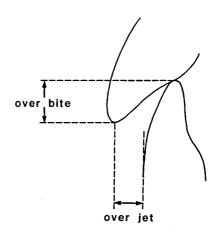


図2 over jet とover bite の計測

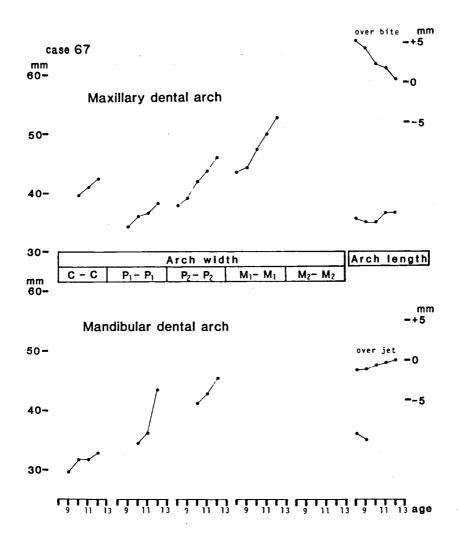


図3 第1例の歯列弓形態と前歯被蓋状態の変化

[結果]

- 1. 個々の個体における変化を理解するにあたって、とくに変化の著明な3例について述べる。
 - 1) 第1例 case 67 (図3)。

本例は9才から14才まで経過を観察してきた例である。前歯の被蓋関係を表わす over bite は初診時5.3 mと深い状態であったが、5年後には0.5 mとなり4.8 m減少していた。over jet は初診時-1.2 mと逆被蓋を呈していたが5年間に0 mとなっていた。

歯列弓の幅径は、犬歯間、小臼歯間、大臼歯間とも年々増加し、歯列が側方へ拡大されてきていることがわかる。

長径は、上顎では多少増加する傾向がみられ、先に述べた over jet の変化と関連があるも

ものと考えられる。一方、下顎の長径は減少する傾向を示していた。

2) 第2例 case 42 (図4)

13才から18才まで観察してきた例である。over bite は0から-1.0 mへと切端咬合から開咬を示すようになり、また、over jet の変化は逆被蓋を呈するようになってきていることが認められた。

歯列弓の幅径は前例同様に小臼歯、大臼歯で増加し、側方に拡大してきている。長径は上下 顎ともに減少し、歯列は前後的に短縮してきている。

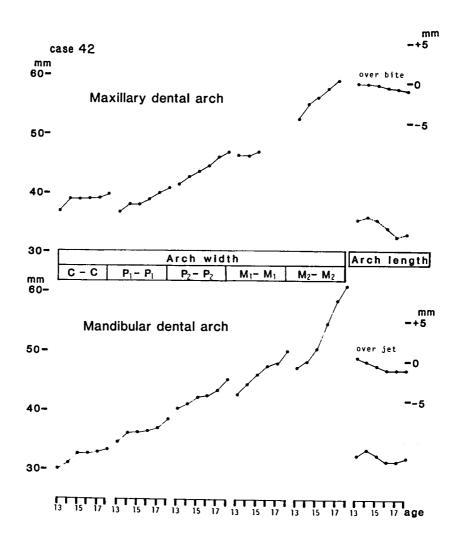


図4 第2例の歯列弓形態と前歯被蓋状態の変化

3 第3例 case 34 (図5)

15才から20才まで観察してきた例である。初診時すでに開咬で over bite はマイナスであったが、5 カ年の経過によってそれは、-2 mから-4.8 mへと悪化していた。また、over jet は逆被蓋を示すように変化していた。

歯列弓の幅径は前の2例同様に増加し、歯列弓は側方に拡大しているのがわかる。長径は、 上顎で減少する傾向にあるが、下顎では逆に増加していた。

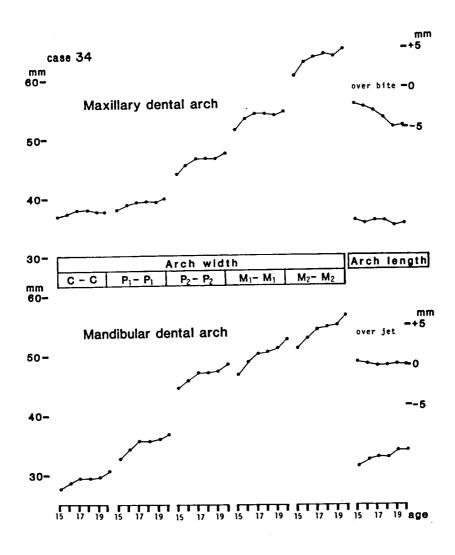


図5 第3例の歯列弓形態と前歯被蓋状態の変化

2. 歯列弓の変化のまとめ (表1)

1) 歯列弓の幅径について

全症例のうち50~77%と半数以上に幅径の増加、すなわち歯列の側方への拡大が認められた。 この拡大はとくに小臼歯、大臼歯に著明で、5カ年における変化量の最も大きかった例では、 上顎の小臼歯部で7.9 ㎜、大臼歯部で9.1 ㎜、下顎の小臼歯部では9.5 ㎜、大臼歯部では135 ㎜と歯列の後方ほど、また上顎に比べて下顎に強く現われていた。

2 長径について

長径では短縮しているものが上顎で40%、下顎で54%で、下顎での短縮傾向が強いようである。

3 前歯被蓋の状態

over bite の減少が82%で認められ、そのうち59%では開咬の程度がさらに悪化していることが認められた。

表1

		栁	Jn	l		λk		か	l	爱什	なし		la ti	1不可
Arch width	N	Лах.	M	land.	N	Aax.	N	land.		Max.	Мε	and.	Max.	Mand.
C - C	11	(50.0)	17	(77.2)	8	(36.3)	3	(13.6)	ı	(4.5)	0		2	2
P ₁ - P ₁	15	(68.1)	16	(72.7)	2	(9.0)	3	(13.6)	0		0		5	3
P2- P2	16	(72.7)	13	(59.0)	3	(13.6)	1	(4.5)	0		0		3	8
M1- M1	16	(72.7)	14	(63.6)	2	(9.0)	2	(9.0)	0		0		4	6
M2- M2	14	(63.3)	13	(59.0)	0		0		0		2	(9.0)	8	,

1 length 8 (36.3) 7 (31.8) 9 (40.0) 12 (54.5) 2 (9.0) 2 (9.0) 3 1

〔考察とまとめ〕

本症患者の歯列は、若年者から成人に至るまで加令とともに歯列弓の幅径が増大し長径が短くなるとともに前歯被蓋が浅くなる傾向を示していた。歯列咬合に現われるこれらの変化は、本症患者の巨舌あるいは舌肥大に関する報告 5、6や、また、舌圧に対して頬圧、口唇圧の減少がかなり著明であるという報告 7から、本症患者の歯列弓では、舌側からの筋圧と、頬側からの筋圧の不調和が年ごとに強くなって、徐々に歯列の拡大が生じてきているものと推察された。

また、このような筋圧の不調和の影響は、前歯部では開咬を強める方向にも作用しているもの と考えられる。そしてこのような変化は成長を過ぎた後も進行しているものと思われる。

一方、歯列弓の拡大によって生ずると考えられる空隙が歯列に認められないのは、後方臼歯の 萠出力によって歯列が近心に移動することによっておぎなわれているものと考えられるが、この 点に関しては、歯の萠出と歯列形態の変化という面からさらに検討してゆきたい。

〔文 献〕

- 1. 三浦廣行、中野廣一、近野茂安、亀谷哲也、石川富士郎:進行性筋ジストロフィー症患者に おける咬筋筋電図に関する研究、岩医大歯誌 7、194 - 202 、1982
- 2. 石川富士郎ほか:進行性筋ジストロフィー症患者における咬合形態と口腔機能との関連に関する累年的研究、厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和55年度祖父江班研究報告書、1981
- 3. 石川富士郎ほか:進行性筋ジストロフィー症患者における咬合形態と口腔機能との関連に関する累年的研究、厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年度祖父江班研究報告書、152-155、1982
- Moorrees, C. F. A., Thomsen, S. Φ., Jensen, E., and Yen, P. K.: Mesiodistal crown diameters of deciduous and permanent teeth in individuals, J. D. Res., 36: 39-47, 1957
- 5. 古川哲雄:筋ジストロフィー症のはなし、歯界展望、38:786-792、1971
- 6. 長谷川満男、川崎考一、小林幸男:筋ジストロフィー症患者の歯列に関する研究、第1報、 歯列弓の形態について、口科誌:25:172-173、1976
- 7. White, R. A. and Sacker, A. M.: Effect of progressive muscular dystrophy on occlusion, Amer. Dent. Ass. 49: 449-456, 1954

プロジェクトⅢ

臨床 病態の解析

C. 免疫および自律神経機能

DMDに対するインフルエンザワクチン接種と抗体産生状況

国立療養所西別府病院小児科

 三吉野 産 治
 大 平 貴 彦

 坂 口 正 実
 林 田 滋

 右 田 昌 宏
 大 迫 芳 郎

 折 口 美 弘
 小 園 美 昭

 九州大生医研
 横 井 忠 滋

 国立療養所原病院
 升 田 慶 三

〔目 的〕

進行性筋ジストロフィー症(以下PMD)の病型別及び Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下DMD)の障害度別にインフルエンザワクチン接種によるインフルエンザウイルス抗体産生状況、抗体保有率を検討した。

〔対象および方法〕

1. 対象

PMD87名 (DMD66名、CMD17名、その他4名)。コントロール26名 (入院中の喘息患児) 尚DMDの障害度を表1のようにX、Y、Zグループに分類した。

2. 使用ワクチン

A/Kumamoto/37/79 (H 1 N 1) 300 C C A/ml
A/Bangkok/1/79 (H 3 N 2) 250 C C A/ml
B/Singapore/222/79 150 C C A/ml

3. 接種方法

下記の如く体重により1回量を定め、1週間隔で2回皮下に接種した。

9 kg未満 0.1 ml 9 ~19kg 0.2 ml 20~52kg 0.3 ml 53kg以上 0.5 ml

4. 血清採取

- a 接種前(昭和56年12月中旬)
- b 接種1カ月後

c 接種3カ月後

血清は凍結保存し、RDEで処理後マイクロタイター法により抗体価(HI)を測定した。

表 1 DMDの障害度別分類 (東京大学 上 田 敏による)

分類	原病院	西别府病院	計	
1	1	5	6	
2	3	0	. 3	
3	3	2	5	X (16)
4	1	1	2	
5	1 7	6	2 3	Y (23)
6	7	5	1 2	
7	0	1 2	1 2	z (27)
8	2	1	3	
	3 4	3 2	6 6	

表 2 D N D 、C N D 及びその他のP N D における抗体産生状況 ワクチン接種後、4倍以上抗体側上昇の認められたもの

	A / Kumamoto	A /Bangkok	B /Singapore
D M D (n=66)	27.3%	33.3%	19.7%
C M D (n=17)	11.8%7	41.2%	17.6%
others (n= 4)	0.0% a	50.0%	25.0%
Control (asthma) n = 26	4 6 . 2 %	53.8%	3 4 . 6%

a: p<0.05

〔結 果〕

1. 病型別抗体産生状況(表2)

抗体産生をワクチン接種後4倍以上抗体価上昇を認めたものについて調べると、DMDではワクチン株の違いによる抗体産生はコントロールと比較し有意差は認められなかった。しかし、先天型筋ジストロフィー症(以下CMD)ではA/Kumamoto 株において明らかにコントロールより低値を示した。その他のPMDは例数4と非常に少ない為比較検討していない。

表3 DMDの障害度別抗体産生状況 ワクチン接種後、4倍以上抗体価上昇の認められたもの

	A / Kumamoto	A / Bangkok	B /Singapore
X (n=16)	50.0%	18.8%	37.5%
Y (n=23)	2 1 · 7% a	2 1 · 7%7 a	21.7% a
Z (n=27)	19.5%	51.9%	7.4%
全 D M D (n=66)	27.3%	33.3%	19.7%

a: p<0.05

2. DMDの障害度別抗体産生状況(表3)

A/Kumamoto 及び B/Singapore において Xグループの方が Zグループに比し、ワクチン接種後 4 倍以上抗体価上昇の認められた比率が高く、逆に A/Bangkokでは Zグループの方が高値を示した。

3. 病型別抗体保有率(保有期間)(表4)

抗体保有率は64倍以上インフルエンザ抗体価を保有するものについて検討をした。

A/Kumamoto ではDMD、CMD共にコントロールと比べ抗体保有率が低く、特にCMDで著明であった。抗体保有期間は接種1カ月後と3カ月後を比較すると、A/Kumamoto では、A/Bangkok に比し若干保有率低下が認められた。また、B/Singaporeではむしろ抗体保有率上昇が認められた。

4. DMDの障害度別抗体保有率(保有期間)(表5)

A/Kumamoto においてYグループとZグループで有意差が認められた。その他は全て有意差

はなかった。また抗体保有期間も全て有意差は認められなかった。

表 4

DND 及びCND における抗体保育率

	A/Kumamoto		A/Bang	kok	В	/Singapore	
	1 か月	3 か月	1 か月	3か月	1 か月	3か月	**
DMD (n=66)	51(77%)	44(67%)—	65(99%)	61(92%)	33(50%)	36(55%)	24.2%
CMD (n=17)	12(71%)	10(59%) a	17(100%)	17(100%)	6(35%)	9(53%)	29.4%
Control(n=26)	24(92%)	23(89%)	26(100%)	26(100%)	14(54%)	15(58%)	11.5%

- * 64倍以上のインフルエンザ抗体価 (HI) を保有するもの。
- ** 接種1か月後と3か月後で、4倍以上の抗体価上昇を認めたもの。
- *** asthma
- a: p<0.05

表 5

DMD の障害度別抗体保有率

	A/Kumamoto		A/Bang	gkok	B/Singapore	
	1か月	3 か月	1 か月	3か月	1か月	3 か月
X (n=16)	12(75%)*	9(56%)	16(100%)	15(94%)	8(50%)	7(44%)
Y (n=23)	15(65%)-	13(57%)	22(96%)	20(87%)	12(52%)	15(65%)
Z (n=27)	24(89%)	22(81%)	27(100%)	26(96%)	13(48%)	14(52%)
DMD(total) n=66	51(77%)	44(67%)	65(99%)	61(92%)	33(50%)	36(55%)

- * 64倍以上のインフルエンザ抗体価(HI)を保有するもの。
- a : p<0.05

〔考察〕

PMDにおけるインフルエンザワクチン接種による抗体産生状況及びその有用性については既に報告されている 11 、 21 。我々は PMDの病型別及び DMDの障害度別に液性免疫能に違いがあるのかどうかを調べる為にインフルエンザワクチン接種後の抗体価の推移について検討した。 PMDの病型別では A/Kumamotoにおいてのみであるが、CMDの抗体産生能及び抗体保有能の低下を認めた。CMDの抗体産生能を検討する場合以下の事項を考慮する必要があると思わ

れる。①年令構成、②接種前の抗体価、③インフルエンザワクチン株の違い、④他の液性免疫能、⑥臨床経過である。①についてはCMD 0.5 才~28才で平均14才、コントロールは学童期がほとんどで平均10才であった。平均年令は余り変わらないが、分布がCMDで非常に広く問題であるかも知れない。②の接種前インフルエンザ抗体価はCMDで64倍以上の抗体価をもつもの47%、コントロールでは77%とむしろCMDの方が低いにもかかわらず抗体上昇率は低値であった。③について A/Kumamoto でのみ低値を示した事よりCMDでの抗体産生能低下は考え難いのであるが、いずれにしても①から⑤までを考慮し再検討の必要があると思われる。

DMDの障害度別分類は表1のように上田敏の分類に従いステージ1から4までをXグループステージ5をYグループ、ステージ6から8までをZグループとした。Xグループは比較的年令が若く、運動量の多い群で、Zグループは年令が比較的高く、ベッド上生活の長い群、Yグループはその中間である。

DMDの障害度別抗体産生をみると表3のように A/Kumamoto 及び B/Singapore では2 グループに比べ X グループが、またA/Bangkokでは逆に Z グループの方が抗体上昇率が高いという結果であった。これらの株について接種前の抗体価を調べてみると、64倍以上抗体保有率は A/Kumamoto と B/Singapore で X グループの方が Z グループに比べ明らかに低く、一方 A/Bangkok では逆に Z グループの方が低い値であった。つまり一般に 4 倍以上の抗体価上昇を検討する場合、接種前抗体価の低い方の上昇度が良いと言われており、このことより見かけ上の有意差を示したものと思われる。事実、表5に示すように接種1カ月後の64倍以上抗体保有率をみると X グループと Z グループとでは有意差がないことが分かる。もちろんこれ以外の株での追試が必要であろう。

抗体保有期間(表 4、表 5)については接種 1 カ月後と 3 カ月後での64倍以上抗体価保有率を比較してみると A/Kumamoto ではA/Bangkokに比べ保有率の低下が大きいようである。これは株の抗原性の違いで抗体保有期間が異なるという報告 3、 4 と一致する。また B/Singapore ではむしろ 3 カ月後の方が高値を示し自然感染のあったことが示唆された。一方 PMDの病型別抗体保有率(表 4)についてみると、A/Kumamoto において DMD、CMD共にコントロールと比べ低く、特に CMDで著明であった。これは前述した抗体産生とも考え合わせ株による違いが多いに関係しているものと思われる。 DMDの障害度別(表 5)では 1 どこグループと 1 での抗体保有率に有意差は認められなかった。

〔ま と め〕

PMDの病型別及びDMDの障害度別抗体産生状況と抗体保有率について検討した。その内で CMDの抗体産生能及び抗体保有能の低下がA/Kumamotoにおいて認められ、今後再検討の必 要があると思われた。又DMDの障害度別液性免疫能はインフルエンザ抗体価をみる限り差はないものと思われる。

〔文 献〕

- 1. 三吉野産治、石津棟暎、他:進行性筋ジストロフィー症に対するインフルエンザワクチン接種によるHI抗体、筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究、P 283 ~ 286 、 昭和54年
- 2. 三吉野産治、生田正幸、他:進行性筋ジストロフィーに対するインフルエンザワクチン接種 成績、筋ジストロフィー症の疫学・臨床及び治療に関する研究、投稿中
- 3. Ciro, V. S. and Thomas, E. W.: Persistence of antibody after the administration of influenza vaccine to children with cancer, Pediatrics, 2: 226-229 (1982).
- 4. David, I. B. et al.: Clinical reactions and serologic responses after vaccination with wholevirus or split-virus influenza vaccines in children aged 6 to 36 months, Pediatrics, 4: 404-408 (1982).

Myotonic dystrophy 症における末梢血 リンパ球のtriiodothyronine uptake能

奈良県立医科大学神経内科学教室

 高 柳 哲 也
 小長谷 正 明

 本 田
 仁
 小長谷 陽 子

Myotonic dystrophy には種々の内分泌異常を伴うことが知られている。これら内分泌異常のうちで糖代謝障害は体細胞膜上の Insulin receptor の結合能異常に基ずく可能性が既に示唆されている 1)。

一方、本症においては基礎代謝率の低下があるにもかかわらず、血中の甲状腺レベルは正常範

囲内にある場合が大部分である。また本症と甲状腺機能低下症との間には基礎代謝率低下以外にも精神機能低下、ミオトニア現象などの共通した臨床症状がみられる。これらのことより、本症の体細胞において甲状腺ホルモンの取込能あるいはホルモン活性発現の異常が考えられる。今回我々は末梢血中のリンパ球を用いて細胞のTriiodothyronine (T3)吸収能を検討した。

〔対象と方法〕

対象は Myotonic dystrophy 5 例 (男 4 例、女 1 例、年齢30~38才) 及び健常者11例 (男 6 例, 女 5 例、年齢24~40才) であり、いずれも血中T3、T4 レベルは正常であった。

方法はFicoll - Hypaque 法によって分離したリンパ球を25mM Tris - HCℓ buffer pH 7.6にsuspension L 既知濃度の ¹²⁵ I - T³ 及び cold T³ を加えた後、37℃ water bath上で振とうしながら incubation した。一定時間 incubation した後、10% sucrose 0.05 M sodium phosphate buffer pH 7.6に反応液を重層し、3,000 r. p. m. 15分間遠沈して回収した細胞の ¹²⁵ I radioactivity を count した。なお、反応は total volume 0.5 mℓで行ない、plastic tube 内で反応させた。

〔結果〕

1) 測定条件の結果

反応温度の検討は $4 \, \mathbb{C}$ 、 $20 \, \mathbb{C}$ 、 $37 \, \mathbb{C}$ で行ない、 $4 \, \mathbb{C}$ では $125 \, \mathrm{I} - \mathrm{T}_3$ の細胞内への有意な取込みはみられなかったが、 $37 \, \mathbb{C}$ で著明であった。

反応液中のリンパ球の数と吸収された ¹²⁵ I-T₃ との間には数的な比例関係が認められ、また時間的な関係は60分迄は増加し、それ以降の incubation では plateau ないしやや低下した。

以上の結果より37 $^{\circ}$ C 60分間の incubation の条件で 125 I - T₃ 0.4 ng、 0.4μ Ci / m ℓ Iに対する 10^6 個のリンパ球の吸収を測定した。また、反応液中の T_3 濃度はcold T₃を用いて 0.4 ng から 5.120 ng /m ℓ Iになるように調整した。

2) 測定結果

- a. 10^6 個あたりの 125 I- T $_3$ 0.4 ng / $m\ell$ での吸収された 125 I- T $_3$ mole 数は Myotonic dystrophy $4.7\pm2.2\times10^{-13}$ mole ($M\pm SD$)、健康成人 $3.7\pm1.4\times10^{-13}$ mole で有意な差はみられなかった(図-1)。
- b. cold T3を加え、既知濃度下の ¹²⁵ I-T3 吸収T3 の結果を図-2 に示す。Myotonic dystrophy と健常者の間には明らかな差はなかった。
- c. cold T₃ を添加しない場合の取込まれた ¹²⁵ I-T₃ を 100 %とした場合の各T₃ 濃度下の % decrease を図-3 に示す。症例間のバラツキはあるが、健常者群と比較して 3 例のMyotonic

dystrophy において、% decrease が著明であった。

〔考察〕

本症は甲状腺機能低下症と類似した臨床徴候を有しているにもかかわらず、血中甲状腺ホルモンベルは必ずしも低下してなく、Insulin の場合と同様に細胞レベルでの受容体異常、細胞内での甲状腺ホルモン活性の異常等が存在している可能性を考慮しなければならない。甲状腺ホルモンの細胞内への取込みは passive transport が主体で、一部active transportが関与しているとされている2。

今回、我々の行なった高濃度 のTa存在下における passive transport の検索では本症患者 群と健常対象群との間には有意 な差はみられなかった。

しかし、順次高濃度のT。存在下において、125 I-T3 吸収能の% decreaseは5例中3例で明らかな低下がみられる点は、本症の細胞レベルでのT3のpas-sive transport に障害があるか否かを確定するには、今後、多数例の解析が必要と考えられる。

また、低濃度のT3 存在下に

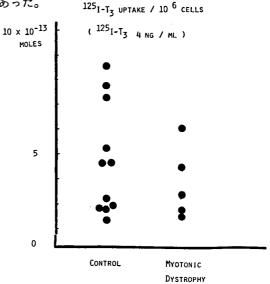


図1 125 I - T3 0.4 ng/ml 濃度下でのリンパ球106 個あたりの吸収された 125 I - T3 の分子数、正常健康人と Myotonic dystrophy との間には有意差はみられなかった。

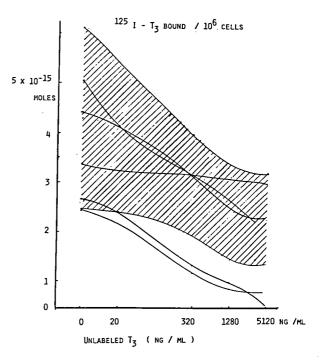


図2 既知濃度のT3 の存在下での 125 I-T3 吸収能、斜線部 分は正常健康人群。

おける active transport の 異常の有無、細胞内でのT3 結合部位である核膜の結合能 および核酸と蛋白合成能につ いての検討も必要と考えられ る。

〔まとめ〕

Myotonic dystrophy 5 例、健常対象群11例のリンパ 球におけるT3の吸収能を検 討した。

T3の passive transport に関しては有意な差は認められなかったが、高濃度のT3の存在下で3例で明らかな 125 I - T3 吸収の% decrease の低下がみられた。

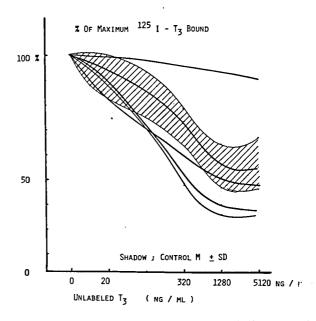


図3 cold T3を加える前の ¹²⁵ I-T3 吸収能を 100 % とした場合の、既知濃度 T3 下での% decrease。 3 例の Myotonic dystrophy で正常健康群より 低下していた。

(文 献)

- 1) Festott, B.W. et al: Ann. Neurol., 6:60, 1979
- 2 和泉元衛、他:神経内科、16:105、1982

筋緊張性ジストロフィー症における IgG 低下とその機序

名古屋大学第一内科

 松 岡 幸 彦
 錫 村 明 生

 平 野 明 人
 山 田 英 雄

 祖父江 逸 郎

(目的)

筋緊張性ジストロフィー病 (MyD)における血清 γ ーグロブリン、とくにIgGの低下は古くから知られているが、その機序の詳細は不明である。

我々は昨年度の本会議で、IgGの低下が経過とともに進行することを報告したが、今回はさらに症例を追加してIgG低下の実態を深ると同時に、この低下の機序について検討を加えた。

〔方 法〕

対象は MyD 53例(男35例、女18例)で、平均年齢は 33.7 才、平均罹病期間は 9.1年であった。 対照として、血清r - グロブリン値に関しては健康成人91名を、以下の免疫学的検索には年齢、 性をマッチさせた健康成人12名を用いた。

1) 血清アーグロブリンの測定

rーグロブリンの測定はレーザーネフェロメーター (Hyland 社) により行った。さらにIgG 値について、年齢、性、罹病期間、血清総蛋白との相関を求めた。

2 血浆量、ヘマトクリット値の測定

IgGの低下に対する hemodilution の関与を調べる目的で、血漿量を 125 I の dilution により ヘマトクリット値を従来の方法で測定した。血漿量は身長、体重より算出した標準血漿量に対する比で表示した。

3) IgG 産生系細胞の検索

末梢血リンパ球数、surface immunoglobulin (sIg)陽性細胞、Eーロゼット形成細胞を従来の方法により求めた。さらに末梢血より分離したリンパ球を kumagai らりの方法に準じて血清無添加のRPMI-1640 培地中で37℃、30分間 incubate して Fc ーレセプター陽性、sIg 陰性細胞(単球、null cell、T cell の一部)への血中 Ig の吸着を除去したのち、直接蛍光抗体法により sIg、sIgG、slg A、sIg M陽性細胞の比率を求めた。

一部の症例については骨髄穿刺を行ない、smear および clot section により細胞密度、形質細胞密度を求めた。

3 IgG turn over rate の測定

クロラミンT法によりラベルした 125 IーIgGを、甲状腺へのとりこみをブロックしたうえで、約30 μ Ci 投与し、以後 2 週間採血し、 125 I のクリアランスから I gGの血中半減期を求めた。

〔結果〕

1) 血清アーグロブリン

血清 γ ーグロブリンでは、IgG 940 ± 347 (M±SD) mg/dI、IgA 206± 101mg/dI、IgM 153 ± 67mg/dIであった。健康成人91名の値より算出した正常域はIgG 1082 - 1446 mg/dI、IgA 168 - 306 mg/dI、IgM 99 - 215 mg/dI であり、IgG の低下が顕著であった。このIgG の低下は年齢、性とは関係なく、罹病期間とのみ負の相関を示し、経過とともに低下していくことを示していた(図1 a、b)。総蛋白量(TP)との相関では、TP の低い例ではほとんどがIgG も低値であったが全体としては有意の相関はなく、TP は正常でIgG の低下している例が多くみられた。

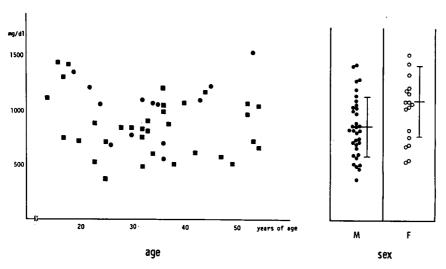


図1-a 血清IgGと年齢、性との関係

2 IgG産生系細胞

表 1 に示すごとく、末梢血リンパ球数、E-ロゼット形成細胞(T cell)、sIg 陽性細胞(B cell)の比率は対照群に比して有意な差異は認められなかった。吸着Ig を除いたのちの個々のsIg の比率は(図 2)、sIgG 陽性細胞の比率のみが低下していたが、sIgA、sIgM 陽性細胞は対照群と差異は認められなかった。

骨髄穿刺は3例に施行したのみであるが、3例とも細胞密度は低下しており、脂肪化が著明であった(図3)。形質細胞の密度は1例で低下していたが、他の2例では正常範囲であった。

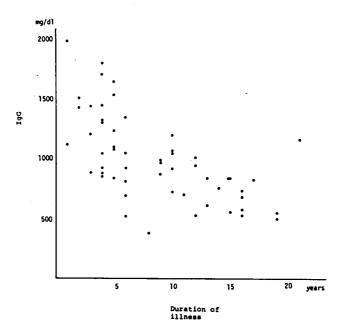


図1-b 血清IgGと経過との関係

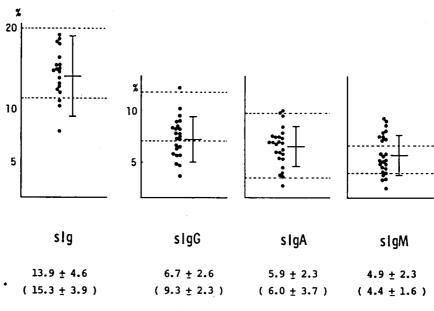


図2 surface immunoglobulin 陽性細胞

3 IgG turn over rate

Zinneman らの方法2で求めたIgGの血中半減期は、正常対照8.0日、MyD 3例ではそれぞ

れ14.6日、9.2日、14.2日であった。

表1 末梢血リンパ球 subpopulation

WBC	5607 ±	2242 /mm³
lymphocyte	2126 ±	687 /mm ³
E-rosette forming cell	64.4 ±	8.4 %
(62.0 ±	7.6)
surface Ig (+) cell	22.8 ±	3.6 %
(24.2 ±	2.1)
M + SD, $n = 27$. () contr	rol, n =	12

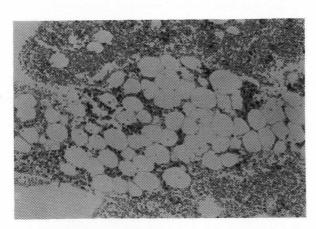


図3 骨髄穿刺所見 脂肪化と cellularity の低下を認める

[考 察]

我々は昨年度の本会議でMyD におけるIgG の低下は経過とともに進行し、10年以上の症例では大半が1gG 低下を認めるのに対し、経過年数の短い症例では低下が顕著でないことを示した 3 。今回の多数例の検討でも同様の傾向を示しており、IgG の低下は経過年数とのみ有意な相関をもっていた。このことはMyD におけるIgG 低下が二次的な変化である可能性を示唆している。

このIgGの低下の機序としては、異化亢進によるという説が一般的である』 ↓ り。しかしな

がら、異化亢進説のもとになった実験はいづれも半減期の短い(7日) ¹³¹ I を用いたものである こと、I gG産生系に関する検索が全くなされていないことより、今一度原点にもどって、I gG産 生、代謝の両面から検索し直す必要があると考えられる。

今回の我々の検索では、末梢血の sI gG 陽性細胞の比率が低く、さらに大半のIg の産生の場となる骨髄の細胞密度は低下していた。例数が十分でなく今後の検討を要するが、少なくとも、I gG 産生系にも異常のある可能性を示唆する新しい所見である。

IgG turn over rate についても、例数が少く、結論づけることは困難であるが、対照1例で MyD より血中半減期が短縮していた点は興味深い。これは従来の報告とは正反対の成績である。IgGの半減期は種々の feed back 機構で調節されており、抗原刺激をうけて抗体産生が亢進している時には代謝も亢進し半減期は短縮するといわれている 0。この点からみると、病院内で安静にしている MyD 患者に比して、社会生活を営んでいる健康人対照の方が半減期が短いという我々の成績の方が reasonable と考えられる。今後対象を追加し検討する必要があると考えられる。以上 MyD における IgG 低下とその機序に関し若干の考察を加えた。

(油 文)

- 1) Kumagai, K., Abo, T, et al: Studies of surface immunoglobulins on human B lymphocytes. I. Dissociation of cell-bound immunoglobulin with acid pH or at 37 ℃. J. Immunol. 115: 982, 1975.
- 2) Zinneman, H. H. & Rostein, J.: A study of gamma globulins in dystrophia myotonica. J. Lab. Clin. Med. 47: 907, 1956.
- 3) 松岡幸彦、錫村明生ら:Myotonic dystrophy の免疫能、厚生省筋ジストロフィー症の疫学、 臨床および治療に関する研究、昭和56年度報告書、P 209 、1982
- 4) Wochner, R. D., Drews, G., et al: Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy.;
 A hereditary error of immunoglobulin catabolism. J. Clin. Invest. 45: 321, 1966.
- 5) Jensen, H., Jensen, K. B. et al: Turnover of IgG and IgM in myotonic dystrophy. Neurology 21: 68, 1971.
- 6) Row, D. S.: Immunoglobulins, in Clinical aspects of Immunology, Eds. Gell, P.G.H., Coombs, R.R.A. and Lachmann, P.J., Blackwell Scientific Publications, Oxford London Edinburgh Melbourne, third edition, p.285.

筋疾患におけるCPK結合性免疫グロブリンについて

国立療養所宇多野病院

西 谷 裕 板 垣 泰 子 大 野 潤 池 田 寿美世

血清中において酵素が免疫グロブリンと複合体を形成し高分子の酵素として存在する現象は、1964 年 Wilding のアミラーゼにおける報告以来、AL- Pase、GOT、GPT、LDH、CPKにおいてその出現が報告されている。CPKにおいても種々の疾患においてCPK結合性免疫グロブリンの報告があるが、神経筋疾患での報告は殆んどない。我々は筋ジストロフィー症の患者においてCPKアイソザイムに異常帯を認めそれの固定を行った。

〔方 法〕

当院入院、通院中の神経筋疾患82名において血清CPK値、CPKアイソザイムを測定した。 血清CPK値はロザルキー変法にて測定し、CPKアイソザイムはセルローズアセテート膜による電気泳動法によった。異常帯の同定は須藤らの酵素免疫固定法により、酵素活性の検出はテトラゾリウム塩による発色法を用いた。

〔結果〕

筋ジストロフィー症の患者においてCPKアイソザイムに異常帯の出現を見た。ザイモグラムではMM分画とMB分画との間にいずれも出現し、電気泳動のパターンではMM分画の陽極側にコブの様な形で易動された(図1)。

薄層ゲル沪過では、いずれもA分画付近の正常CPKの他に、G分画に異常活性を認め高分子 CPKの存在を認めた。

このバンドを酵素免疫固定法にて同定すると、抗 IgA、抗 κ 又は抗 IgA、抗 λ 、抗 κ の沈降線上に CPK活性が観察され、結合免疫グロブリンは IgA (κ) 又は IgA (κ) 、 λ) である事が確認された。

これらの出現を疾患別に見てみると、神経疾患では一名もなく、筋ジストロフィー症の福山型、 肢帯型、ベッカー型、ヅシャンヌ型で出現を認めた(表1)。

これらの出現率を血清 C P K値(正常 5 ~80) との関係でみてみると、500 IU/L以下では1例(7%)、500~1000 IU/Lでは1例(6%)、1000~1500 IU/Lでは61%、1500~2000 IU/Lでは87%、2000~2500 IU/Lでは83%、2500 IU/L以上では100%の出現率

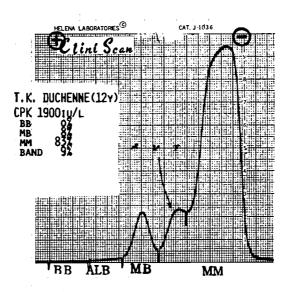


Fig.1 CPK isoenzyme pattern in the patient with Duchenne PMD.

Anormaly band was seen between MM fraction and MB fraction.

Table.1 Number of cases showing the change of isoenzyme pattern.

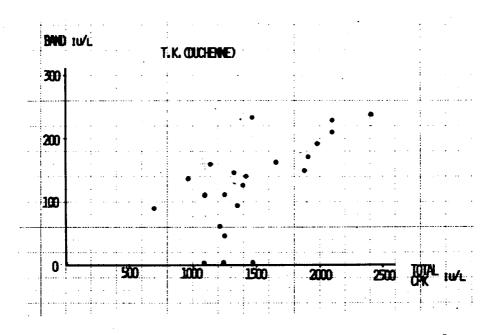
МОТО	R NEURON DIS.	0/13 (0%)
QTHE	R NEUROLOGICAL DIS.	0/4 (0%)
DERMA	ATOMYOSITIS	0/1 (0%)
	CONGENITAL	6/13 (46%)
	FSH	0/1 (0%)
PMD	BECKER	2/3 (67%)
	L-G	3/7 (43%)
i	DUCHENNE	31/40(76%)

であった。病型による差異は認められなかった(図2)。

					BAND+, ●		
CONGENITA	T(13)	0 000 • 0	000 🕶	0 •	• 0		•
FSH	(1)	o					
BECKER	(3)		0				••
L-G	(7)	0000		•	••		
DUCHENNE	(40)	00000	ೲೲೲ	°	****	• • • • •	}••• : •
	(500	1000 CP	1500 KIU/L	2000	2500	3000

Fig. 2 Correlation between serum CPK level and anormaly band among PMD.

3年間にわたって測定したヅシャンヌ型患児においてCPK値と異常帯の活性値との推移を見てみると、CPK活性の上昇に伴って異常帯の活性値も上昇していく傾向が伺われたが、同じCPK値でも出現していない時もありはっきりした相関は得られなかった(図3)。



Rig.3 Correlation between CPK level and band activity in the patient with Duchenne PMD in the course of 3 years.

いずれの患児もLDHアイソザイムは正常パターンを示し、免疫グロブリン値は正常範囲内であった。

(考察)

真の酵素活性を有するがアイソザイム泳動上異常分画として出現するCPKrJ-マリーは、分子量が大きい事より Macro CPKとして報告されているが、分子量正常の Atypical CPKも含めると、その出現頻度は Sax らによれば 1.0%、尤らによれば 0.8%である。多くはMM 分画とMB分画との間に易動され、免疫グロブリンとの結合が報告されている。

56年度行われた酵素結合性免疫グロブリンに関する研究班の全国調査の結果では、報告例は35例で、疾患としては悪性新生物が65%で最も多く、その内17例において免疫グロブリンとの結合が同定されている。免疫グロブリンの heavy chain は 1gAか 1gGで 1gM はなく、light chain は x か x 又は x x x 双方共認めているものもある。

しかし、そのCPK値を見てみると正常か多くても 500 I U/L以下で筋ジスの様に異常なCPK高値を示しているものはいなかった。筋ジスではCPK活性が下ると出現しにくく、 1000 I U/L以下では殆んど認めなかった。逆にCPK値が 2500 I U/L以上では 100 %の出現率で、CPK活性の上昇に伴い異常帯の活性値も上昇していく傾向が認められた。病型や個人差による関係は少ないように思われた。

現在までの報告では、酵素結合免疫グロブリンは酵素系よりも免疫グロブリン系の異常としてとらえられる方向で考えられており自己抗体としての位置づけが問題とされている。筋ジスにおける酵素結合免疫グロブリンの出現は若干今までの報告例と性質が異なるように思われ、非特異的な反応であるような感じを受ける。又、報告例によりこれらの複合体の性状も異っており今後症例数の拡大及びその性状の検討を行ないその意義について検索を続けたい。

〔まとめ〕

- 1. 筋ジスにおいて高分子化したCPKの出現を認めた。
- 2. それらは lg A (x) 又は lgA (x, A) との複合体であった。
- 3. CPK活性が上昇するに伴いこれらの複合体の出現率も高くなっていた。

(対 献)

- 1) 須藤加代子他:生物物理化学、23:145、1979
- 2 Sax S. M., et al.: Clin. Chem., 25: 535, 1979
- 3 Bohner J., et al.: Clin. Chim. Acta., 97: 83, 1979
- 4 Prebhakaran. V., et al.: Clin Chem., 25: 112, 1979

筋ジストロフィー症の心電図R-R間隔について

国立療養所兵庫中央病院

 高橋桂一 苅田典生

 松本玲子 陣内研二

 真田幸昭 上原慎一郎

(はじめに)

Duchenne 型筋ジストロフィー症(DMP)の自律神経異常の存在が報告されている。近年、心電図のR-R間隔の変動が副交感神経機能を反映することが報告されり、2、糖尿病での異常が確認されているり。今回DMP及びその他の疾患と正常対照のR-R間隔の測定を行ない、自律神経系への負荷として起立負荷を施行しその影響を検討した。

〔方 法〕

対象は当院に入院中の起立位保持可能な DMP14名、気管支喘息15名、慢性腎炎を主とする腎疾患13名と正常小児12名で、各群は年令層を合せてある(表 1 参照)。

無線心電図モニターを用い、RーR間隔 100 間隔を専用のマイクコンピューターで処理して、平均値 (m)、標準偏差 (SD)、変動係数 $(CV:m/SD\times 100\%)$ を算出した。臥位では脈拍の定常化が起るまで $5\sim15$ 分安静にしてRーR間隔を記録した。起立負荷は通常、電動起立台を用い、60秒で85~90度まで起立させ $30\sim40$ 秒後よりRーR間隔を記録した。

〔結 果〕

腎疾患群のm、SD、CVはいずれも正常群と有意差はなく、起立負荷の影響は正常群と同様にm、SD、CVの低下をみ、mとSDの低下は推計学的に正常群より低い危険率で有意であった。

DMP群の臥位でのmは平均634 msec 即ち脈拍95/分で正常に比し有意に頻脈であった。 SDもCVも正常群より有意に低値を示した。起立負荷で脈拍数は増加しmは平均592 msec と低下し有意差がみられたが正常群や腎疾患にみられたようなSDやCVの有意な低下はみられなかった。

表1 R - R Intervals

		Lying			Standing	
	mean(msec)	SD(msec)	CV(%)	mean(msec) SD(msec)	CV(%)
Normal n=12 (m:8,f:4) 8-13 y.	761 ± 93	63.8 ± 19.7	8.45±2.28	669±94 p<0.05**	38.0±14.5 p<0.01**	5.67±1.86 p<0.01**
Renal dis- eases n=13 (m:8,f:5) 8-15 y.	829±111 ns*	61.2±19.4 ns*	7.36±1.95 ns*	670±63 p<0.001**	36.9±10.4 p<0.001**	5.53±1.32 p<0.01**
Dystrophy n=14 (m:17,f:1) 8-15 y.	634±55 p<0.01*	39.6±15.3 p<0.01*	6.28±2.28 p<0.05	592±39 p<0.05** p<0.05*	33.4±9.5 ns** - ns*	5.73±1.49 ns** ns*
Asthma n=15 (m:13,f:2) 10-14 y.	864±109 p<0.05*	75.3±30.1 ns*	8.62±2.84 ns*	706±94 p<0.001** ns*	56.1±37.9 ns** ns*	7.72±4.45 ns** ns*

気管支喘息(非発作時)患者の臥位のmは平均864 msec 即ち脈拍69/分で正常と比べると脈拍は多かった。しかしSD、CVは正常群と比較して差がなかった。起立負荷で脈拍数は有意に増加したがその変動即ちR-R間隔のSDあるいはCVは臥位に比べて有意の低下はみられなかった。

〔考 察〕

正常小児群と腎疾患群の間には臥位においても立位負荷に対する反応においても差がなかった。 腎疾患は比較的軽症のものを対象としたことによると考えられた。正常群にみられた立位での S Dの減少は脈拍増加に伴なう現象であるがその機構とし baroreceptor を介した交感神経緊張 (cardioaccelerator と 動脈及び静脈の vasoconstrictor)が関与すると考えられる。

DMPでは臥位において正常群に比してmは低く、そのSDおよびCVも有意に小であった。 R-R間隔の変動は硫酸アトロピンの投与で消失することから迷走神経心臓枝を介する調節下に あると考えられる。迷走神経心臓枝の発射活動には持続性活動に加えて心拍に同期する発射と呼 吸に同期する発射が存在する。後者がR-R間隔の変動に関与している。R-R間隔は深呼吸により変動することから、R-R間隔の変動の減少を呼吸中枢あるいは迷走神経遠心線維の異常とは言いきれず、反射の求心路の障害もあわせて考慮せねばならない。DMPでは呼吸筋の障害や胸廓の変動があり、呼吸反射の求心性刺激の低下もSDやCVの低下に関与している可能性がある。いずれにしてもR-R間隔の変動に関与する副交感神経系の機能低下がDMPで存在することが示唆される。

喘息群では臥位ではむしろ正常群より脈拍が少なかったが、SDやCVには有意差がなかった。 興味があることは立位において正常にみられたようなSDやCVの低下がみられなかったことで 喘息患者における交感神経系の機能不全が想定され新しい知見と考える。

R-R間隔の変動率は年令と共に減少する傾向があり、特に40才以後では10~30才と比べ有意な減少がみられることが報告されている 2。従って age-matched で検討することが 必要である。景山らは10才台のmは 914± 28 msec、C V は 6.09 ± 0.59 (%)と報告している 2 。

ここに示した我々の正常値は8~13才のもので彼らの値と差があるが対象の年令層の相違によるものであろう。また景山らはCVの有用性を強調しているがmが疾患や体位により相違することから基本的にはmとSDで判定を行なうことが妥当と考えられる。

他の成人を含む神経内科疾患20名では臥位のmは 844 ± 164、SD は 21.9 ±8.51、C V は 2.73 ± 1.20、立位でのmは 740 ± 131、 S Dは 24.2 ± 12.9、 C V は 3.28 ± 1.53 であった。糖尿病やパーキンソン病などでS Dあるいは C V の低値がみられ従来の報告と一致した。

(ま と め)

Duchenne 型筋ジストロフィー症の立位保持可能な14名と同年令の正常小児12名、腎疾患13名 気管支喘息15名の心電図のR-R間隔を臥位及び立位で測定し、筋ジストロフィー症において迷 走神経心臓枝を介する副交感神経機能低下を示唆する結果を得た。また喘息患者における交感神経系の異常も示唆された。

〔文 献〕

- 1) Wheeler, T. & Watkins, P. J.: Cardiac denervation in diabetes, Br. Med. J., 4:584, 1973.
- 2) 景山 茂、持尾総一郎ら:定量的自律神経機能検査法の提唱一心電図R-R間隔の変動係数 を用いた非侵襲的検査法一:神経内科9:594、1978.
- 3) Weidinger, H., Hetzel, R. & Schaefer, H.: Aktionsströme in zentrifugalen vagalen Herznerven und deren Bedeutung für Kreislauf. Pflügers Arch., 276:262, 1962.

プロジェクトⅢ

臨床 歳 の解析

D. 内 分 泌・代 謝

筋萎縮性疾患における血清 estrogen の検討

国立療養所南九州病院神経内科

 中
 里
 興
 文
 臼
 杵
 扶佐子

 出
 雲
 周
 二

 桶
 口
 逸
 郎
 ※

 、現底児島大学医学部第三内科)

(はじめに)

球脊髄性筋萎縮症(Kennedy - Alter - Sung 型、以下KAS)は、伴性劣性型の遺伝様式をとるが、文献的に約50%にgynecomastia が認められ、その本態を考える上で興味ある症候とされている。我々は先に、この疾患で gynecomastia の有無に関らず血中 estrone 値が高値をとることを報告したり。図1は先に報告したKAS8症例の血中 estrogen 値(El: estrone ,E2: estradiol)である。血中E1値は8例全例で高値、E2値は4例で高値を示した。ところで、KASほど高頻度ではないが、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下DMD)、Kugelberg - Welander 病 (以下KW病)でも gynecomastia 合併の報告はみられる。性ホルモンと筋肉との関係は古くより論じられてきているが、今回我々は、「女性ホルモンと筋萎縮性疾患」という観点から、KASに加え、DMD、KW病でも血中 estrogen を測定したので報告する。

〔対象と方法〕

対象は、47~61才のKAS 8名(うち 3名に gynecomastia を合併)、及び当院療養中で gynecomastia を有しない16~19才のDMD 7名、19~42才のKW病 4名で、いずれも男子患者 である。血中 estrogen の測定はRIA法による。

[結果]

血中E1値は、DMDで104~216 pg/mlに分布し平均166.3 ± 31.4 pg/ml、KASで67.0~210 pg/mlに分布し平均121.6 ± 60.3 pg/ml、KW病で10.0~156 pg/mlに分布し平均85.0 ± 54.2 pg/mlであり、正常値5~40 pg/mlに比べいずれも上昇していた(図2)。血中E2値は、DMDで50.8~199 pg/mlに分布し平均121.6 ± 60.3 pg/mlと、正常値10~40 pg/mlに比べ高値を示した。また、KASでは19.3~93 pg/mlに分布し平均47.2 ± 20.9 Pg/ml,KW病では18.5~90.2 pg/mlに分布し平均48.6 ± 26.8 pg/mlと上昇傾向を示した(図3)。

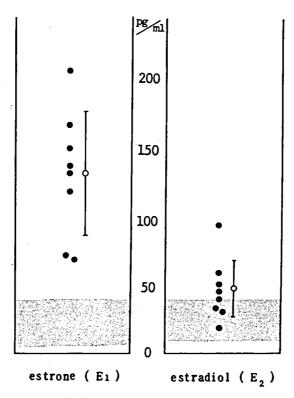


図1 球脊髄性筋萎縮症(KAS)の血中estrogen 値

(考 察)

Gynecomastiaの有無に関らず 3種類の筋萎縮性疾患KAS、D MD、KW病いずれにおいても血 中 estrogen 値は上昇する傾向にあった。

男性の場合、estrogen 生成は大部分が Extraglandular formation によるものであり、これにtestes からの glandular secretion がわずかに加わる。 Extraglandular formation として、plasma prehormone 即 estrone (E1) は andro-

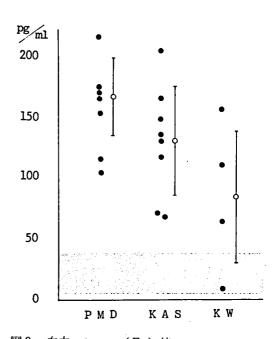
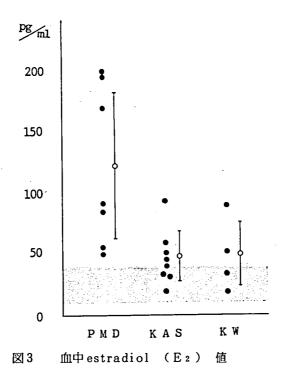


図2 血中estrone (E1)値



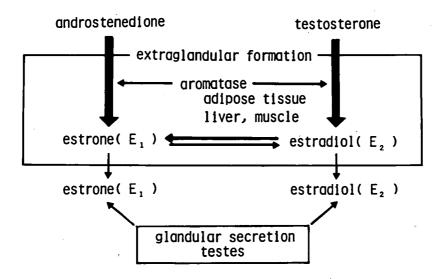


FIG4.Estrogen production in normal adult men

stenedione 、estradiol (E2)はtestosterone からの aromatization によるものと、E1、E2 それぞれの convertion によるものがある(図4)。このように、男性の場合、estrogen 生成はほとんどが extraglandular aromatization によるものであり、aromataseの存在部位として脂肪組織、肝、筋肉などが知られている。

血中ホルモン高値の原因としては、①ホルモン産生の過剰、②血中 binding protein の増加、③receptor の異常、④代謝の障害などが考えられる。Estrogen の場合では、肥満や甲状腺機能 亢進、肝硬変で extraglandular aromatization の促進がおこり、血中 estrogen 値は上昇する ことが知られている。また、甲状腺機能亢進では、binding globulin の増加もおこる。しかしながら、自験例では肥満者はみられず、DMDではむしろやせが目立ち、また、肝機能も血液酵素学的にみてほとんど異常なく、肝CTを行なったKAS3例ではCT値正常、KAS1例で施行したICG test も正常であった。甲状腺機能亢進者も皆無である。

ところで、性ホルモンと筋肉との関係について、最近、denervation後の筋代謝促進にestrogenが関与していると思われる実験が報告された。それによると、denervation後、雌のマウスでは、pentose phosphate pathwayの第一酵素 glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD)の増加速度が早く、また、去勢マウスにおけるestrogen投与群でもG6PD増加速度が促進されたという。G6PDは muscleの regenerationと関係があるとされ、estrogenは、denervation後の初期の酵素誘導と関わりをもっているらしい。さらに筋肉におけるestrogen receptorの存在も報告されている。。

これらの実験報告から推察してみると、筋萎縮を主徴とするKAS、DMD、KW病いずれにおいても血中 estrogen 値が上昇傾向を示したことは、血中レベルの上昇を組織レベルの問題と直結させるにはやや無理があるとはいえ、筋萎縮という過程と女性ホルモンとの間に何らかの相関のありうることが示唆され興味深い。

現在のところ、血中 estrogen 高値の原因は不明である。しかしながら、筋萎縮性疾患KAS、DMD、KW病いずれにおいても血中 estrogen 値の上昇傾向がみられたことは、重要な知見と思われる。今後、age-matched control の血中 estrogen 値も含め、各筋萎縮性疾患における血中 estrogen 値も含め、各筋萎縮性疾患における血中 estrogen 値を含め、各筋萎縮性疾患における血中 estrogen 値を含め、各筋萎縮性疾患における血中 estrogen 値をついて検索をすすめていく予定である。

〔ま と め〕

1. 筋萎縮を主徴とする球脊髄性筋萎縮症, Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症、Kugelberg - Welander 病で血中 estrogen 値は上昇する傾向にあった。

2. 血中 estrogen の上昇と筋萎縮症との何らかの関連が示唆された。

〔文献〕

- 1) 臼杵扶佐子、法化図陽一、中島洋明ら:球脊髄性筋萎縮症(Kennedy-Alter-Sung 型)の9症例と血中 estrone (E1)値、神経内科、17:350、1982
- Max, S.R.: Effect on estrogen on denervated muscle, J. Neuro-chem., 36: 1077, 1981
- 3 Dube, J. Y., Lesage, R. L. & Tremblay, R. R.: Androgen and estrogen binding in rat skeletal and perineal muscles. Can. J. Biochem., 54: 50, 1976

袖経・筋疾患における膵の変化

愛知医科大学付属病院中央検査部 林 活 次

愛知医科大学

杉 浦 浩 花之内 基 夫

昨年の本班研究においてDuchenne 型筋ジストロフィー(DMD)における膵臓の病理組織学的検索を行なった。その結果、導管介在部即ち、腺房中心細胞の増生が14例中12例と高頻度にみらられることを報告した。この病因についてさらに追求する為に、今回、他の神経・筋疾患について検索を行なった。

〔症例および検索結果〕

症例は表に示す如く、筋萎縮性側索硬化症(以下ALS) 9 例、Myotonic dystrophy 2 例、

		···		
	症例	年令	神経・筋疾患	主病理所見
1	3469	38 đ	ALS	心不全
2	4731	62 g	ALS	気 管 支 肺 炎
3	5284	79 đ	ALS	気管 支肺 炎
4	5599	57 đ	ALS	十二指腸潰瘍
5	5814	74 9	ALS	脳動脈硬化症
6	5853	65 đ	ALS	大腸癌
7	6640	56 ♀	ALS	びまん性間質性肺炎
8	6737	58 đ	ALS	陳旧性肺結核
9	7515	79 đ	ALS	呼吸不全
10	6104	49 đ	Myotonic Dystrophy	脳 硬 塞
11	6550	38 đ	Myotonic Dystrophy	胆のう炎
12	6944	48 9	РМ	薬物性肝炎
13	8478	59 🗣	L - G	肺結核症

Polymyositis (PM) 1 例、進行性筋ジストロフィーLimbーGirdle Type (L-G) 1 例である。ALSは死亡時、平均年令63.1才で、全身骨格筋の萎縮がみられる。呼吸器疾患で死亡するものが多い。

膵臓の病理組織学的観察では、ラ島及び腺房に、特に目立つ所見がみられない症例が多い。 Fig1、2 は症例3 にみられた脂肪壊死で、同症例では膵管内に濃縮した分泌物を入れ、周囲に好中球浸潤がみられる(Fig3)。 Fig4 は症例4 にみられた十二指腸潰瘍を示し、潰瘍底部に 膵組織がみられる。 Fig5 は症例5 で膵管上皮の乳頭状増生がみられる。 Myotonic dystrophy (症例11) にも著明な膵管上皮の増生がみられる (Fig6)。

膵管上皮の扁平上皮化生は症例8(ALS)と症例11(Myotonic dystrophy)にみられた(Fig 7、8)。腺房中心細胞が明るく腫大して、増加していると考える像は、ALS、L-Gともに1例づつにみられた(Fig 9)。なお、Polymyositis の膵には著変がみられなかった。以上今回検索した症例の中には、膵脂肪壊死、導管の乳頭状増生あるいは扁平上皮化生、腺房中心細胞の増生などの変化は散発的にみられる程度で、全体に膵臓の病変には乏しい。

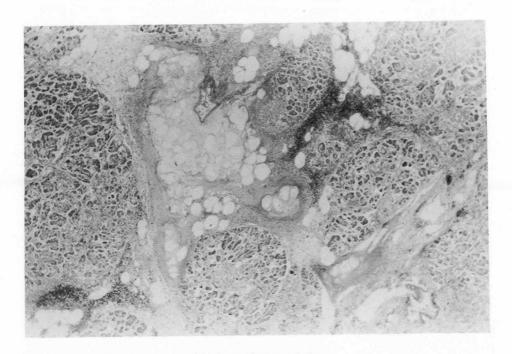


Fig.1 症例3 (ALS) 膵の脂肪壊死 (×20)

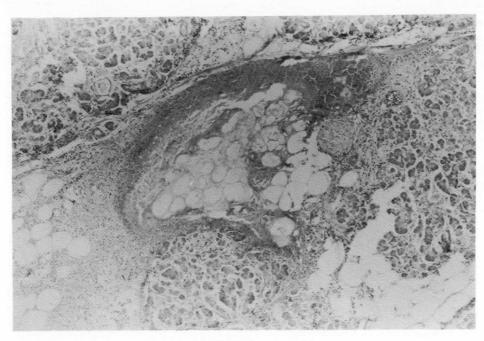


Fig.2 症例3 (ALS) 膵の脂肪壊死 (×40)

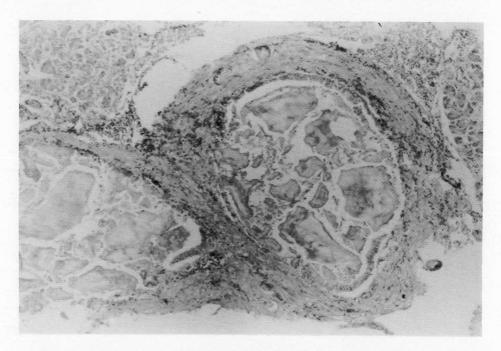


Fig.3 症例3 (ALS) 膵管内に濃縮した分泌物を入れる (×40)

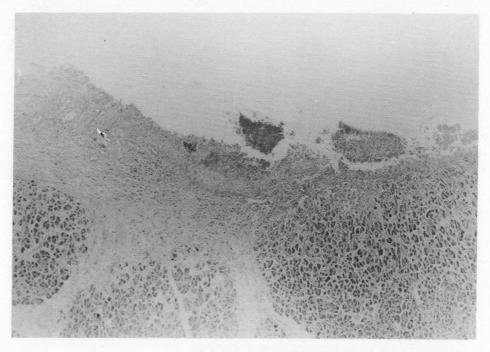


Fig. 4 症例 4 (ALS) 十二指腸潰瘍、潰瘍底部に膵組織がみられる(×20)

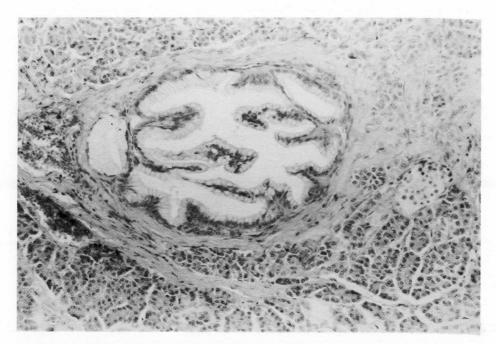
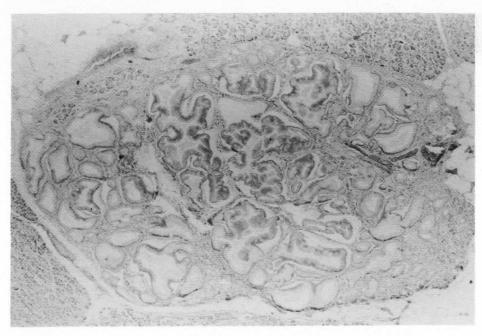


Fig.5 症例5 (ALS) 膵管の乳頭状増生 (×100)



Fig、6 症例11 (MD) 膵管上皮の腺性増生 (×20)

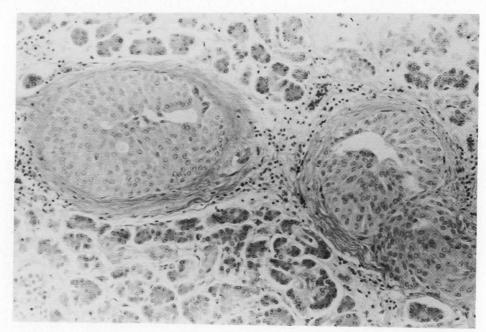


Fig. 7 症例8 (ALS) 膵管上皮の扁 平上皮化生 (×200)

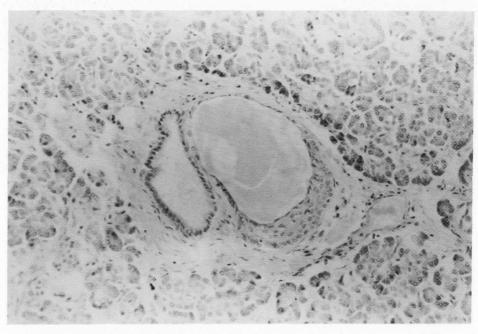


Fig. 8 症例11 (MD) 膵管上皮の扁平上皮化生 (× 200)

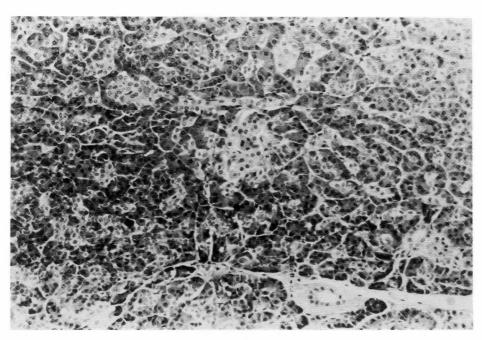


Fig.9 症例6(ALS)胞体の明るい腺房中心細胞の増加(×100)

[考察]

膵臓における導管介在部即ち、腺房中心細胞は組織学的な構造や機能についてなお議論の残されている部分である。Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症において腺房中心細胞が目立ってみられたことについて、正常にある腺房中心細胞が腫大した為か、数の増加によるものか明らかではない。さらにこの腺房中心細胞の変化の原因や、筋ジストロフィーとどのような関連にあるのか興味が持たれる。今回、他の神経・筋疾患を集め検索したが、症例が限られている為に断定的なことは言えない。

腺房中心細胞の増生はALSとL-Gのそれぞれ1例のみで、前回対照として用いた20才前後の17例中にも1例腺房中心細胞の増生がみられており、神経・筋疾患に関連のある変化とは考えられない。しかし、なぜ筋ジストロフィーにおいて高頻度にみられたかについては、さらに検討する必要があると考える。

Duchenne 型筋ジストロフィー症に おける血清下垂体ホルモンレベル

愛知医科大学第四内科

満 間 照 典野 木 森 剛名古屋大学第一内科陸 重 雄国立療養所鈴鹿病院深 津 要奈良医大神経内科小長谷 正 明

(目 的)

進行性筋ジストロフィー症における各種ホルモンの分泌代謝については myotonic dystrophy において種々検討 $\mathbb{I} \sim \mathbb{I}$ されている。しかし Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (DMD)

における各種ホルモン分泌について観察した報告りは少ない。そこでDMDを対象として下垂体 ホルモンレベルを測定し、DMDにおいてこれらホルモンの分泌、代謝異常が見られるか否か検 討を加えた。

〔対象および実験方法〕

15~32才男子DMD56例を対象として、早朝空腹時に採血し、血清分離後測定まで-20℃に保存した。対照群としては15~26才の男子30例を用いた。血清中の甲状腺刺激ホルモン(TSH), プロラクチン(PRL)、成長ホルモン(GH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)及び黄体化ホルモン(FSH)を各々のラジオイムノアツセイ法にて測定した。

〔結果〕

DMDにおける血清TSH値は測定感度以下より $8.0~\mu$ U /ml に分布を示し、測定感度以下の例を除いた例の平均は $4.6\pm1.0~\mu$ U /ml (mean \pm SD) と対照群の平均 $4.2\pm1.3~\mu$ U /ml と同様な値を示し、正常者の上限 $10~\mu$ U /mlを越える例は認められなかった。

DMDにおける血清 PRL値は $1.2 \sim 120 \text{ ng}$ / $m\ell$ に分布を示し、平均 $16\pm 12 \text{ng}$ / $m\ell$ と対照群とほぼ同様な値であった。しかし56例中 6 例(10.7 %)に30 ng / $m\ell$ 以上の異常高値を示した。これら症例では乳汁漏など PRL分泌異常の症状を示さず、さらに PRL値に影響を及ぼす薬剤の服用をしていなかった。

3) 血清GH値(表1、2)

DMDにおける血清GH値は測定感度以下より30ng/mlに分布を示し、測定感度以下の例を除いた例の平均は $4.2\pm2.3ng/ml$ と対照群とほぼ同様な値であった。しかし、56例中8例(14.2%)に10ng/ml以上の異常高値が認められた。これら症例ではGH異常分泌を示す症状、所見は認められず、XGH値を上昇させる薬剤の服用も認められなかった。

4 血清FSH値(表1、2)

DMDにおける血清FSH値20~25mIU/mℓに分布し、平均 8.9 ± 10.4 mIU/mℓと対照群と同様な値であった。しかし49例中2 例(4.1 %)に20mIU/mℓ以上の異常高値が認められた。これら症例ではFSH分泌異常を示す症状、所見は認められなかった。

5) 血清LH値(表1、2)

DMDにおける血清LH値は $2\sim45mIU/ml$ に分布し、平均 $13.2\pm7.2\,mIU/ml$ と、正常者と同様な値であった。しかし、49例中 8 例($16.3\,\%$)に20mIU/ml以上の異常高値が見られた。これら症例ではLH分泌異常を示す症状、所見は認められず、血清LH値に影響をあたえる薬剤

表1 DMDにおける血清下垂体ホルモンレベル ud : 測定感度以下

		DMD	norm	nal
	range	mean <u>+</u> SD	range	mean <u>+</u> SD
TSH (uU/ml)	ud-8.0	4.6+1.0	ud-10	4.2 <u>+</u> 1.2
PRL(ng/ml)	1.2-120	16 <u>+</u> 12	1.0-30	15.2 <u>+</u> 4.6
GH(ng/ml)	ud-30	4.2 <u>+</u> 2.3	ud-6.2	3.8 <u>+</u> 1.8
LH(mIU/ml)	2-45	13.2 <u>+</u> 7.2	3-20	11.6+2.9
FSH (mIU/ml)	2.0-25	8.9 <u>+</u> 10.4	3-20	9.2 <u>+</u> 2.7

の服用も認めなかった。

6 年令と血清ホルモンレベルの相関

DMDにおける年令とGHの間には有意な相関は認めなかった。PRLと年令との間にも有意な相関は認められなかった。LH、FSHと年令との間にも有意な相関を認めず、正常者に見られる思春期におけるLH、FSHレベルの上昇は認められなかった。

表 2 DMDにおける異常下垂 体ホルモンレベルの出現頻度

PRL	6 /56	10.7 %
GH	8 /56	14.2 %
FSH	2 /49	4.1 %
LH	8 /49	16.3 %

7) 身長及び体重とGH値の相関

身長及び体重と血清GH値との相関を観察したが、有意な相関は認められなかった。

8 重症度と血清GH、PRL、FSH、LH、値の相関

DMDの重症度とGH、PRL、FSH、LH、値と相関を検討したが、明らかな相関を認めなかった。

[考察]

進行性筋ジストロフィー症における各種ホルモンの分泌、代謝についてはmyotonic dystro-phy を中心に検討り~ 5 されているが、DMDについて検討した報告 5 は少ない。本症におけるホルモン分泌を検討することはDMDにおける病態生理を理解する上で必要であると考えられる。そこでDMDにおける下垂体ホルモンレベルを測定し、DMDでこれらホルモン分泌、代謝異常が見られるか否かについて検討した。

DMDにおいてはTSHは全例正常範囲内に分布し、その平均も正常者と同様であり、FSH分布、代謝には異常が見られないことが示唆された。血清PRLは多くの症例で正常範囲内に分布を示したが、一部症例では異常高値を示した。これら症例ではPRL高値を引き起こすと考えられる薬剤の服用が行なわれておらず、さらに高PRL血症によって引き起こされると考えられ

る症状、所見を認めなかった。

この高PRL血症が如何なる原因で引き起こされたか、不明であり、今後PRL分泌刺激試験やPRLの代謝などについて検討が必要である。血清GHは多くの症例で正常範囲内に分布を示したが、一部症例では異常高値を示したがGH高値によると思われる症状所見は認められず、身長、体重とGHとの間にも相関が認められなかった。この高GHの原因としてGH分泌亢進、代謝異常などが考えられるが、高GHを示す症状、所見が見られなかったことより、代謝異常が主と考えられるが、今後の検討が必要である。血清LH、FSHは多くの症例で正常範囲に分布したが、一部症例で異常高値を示した、これら症例では高LH、FSHを示す症状、所見を示さなかった。さらに正常者に見られるLH、FSHの思春期の上昇は認められなかった。以上の成績はLH、FSH分泌代謝に一部症例で異常が見られることを示している。しかしその原因は不明であり、今後の検討が必要である。又血清下垂体ホルモンレベルと重症度との間に相関が認められなかった。この成績は一部DMDにみられるホルモン分泌、代謝異常が病状進展に伴う二次的なものでは必ずしもないことを示唆したものと思われる。

以上DMDにおける下垂体ホルモン分泌、代謝は多くの例では正常であるか、一部例では異常が見られ、その原因は不明であり今後の検討が必要である。

〔文 献〕

- 1. Harper P. S.: Myotonic dystrophy. W. B. Saunders company phildelphia. p 115, 1979.
- 2. 松永宗雄他:筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班、昭和53年度研究成果報告書、P 165 、1979
- 3. 奥山秀弥他:医学のあゆみ 102 : 538 、 1977
- 4. 下田新一他:日内泌誌,57:1521. 1981

進行性筋ジストロフィー症の糖代謝について

国立療養所川棚病院

 松 尾 宗 祐 森 健一郎

 国立小浜病院 森 民 春

 長崎大学第一内科 池 田 喜 彦

〔目 的〕

正常人の空腹時血糖は糖新生によって調節されている。この場合、筋組織から放出される乳酸, ピルビン酸、アラニン等が糖新生基質として肝臓でグルコースに転換され血中に放出される。昭和56年度筋ジス班会議で進行性筋ジストロフィー症(以下PMD)13例において下肢での乳酸、ピルビン酸、アラニン等の動一静脈較差について報告した。今回さらに症例を増やし、病型別に検討を加えた。

〔対象および方法〕

対照 9 例、 P M D 群 20 例 (Duchenne 型 15、 L - G 型 4、 F S H 型 1)、 Broca 指数 - 26%以下、步行不能者 16 例 (表 1)。 Duchenne 型 1 例の全身カリウムの測定では 1.24 ± 0.06 g / kg を示し正常に比べ半減していた。

方法は11全例に50g OGTTを行った。2/12時間絶食後、安静時に大腿動静脈より採血しグルコース、乳酸、ピルビン酸、アラニン、インスリンおよびグルカゴンを測定しそれらの動一静脈較差について検討した。

〔結果および考察〕

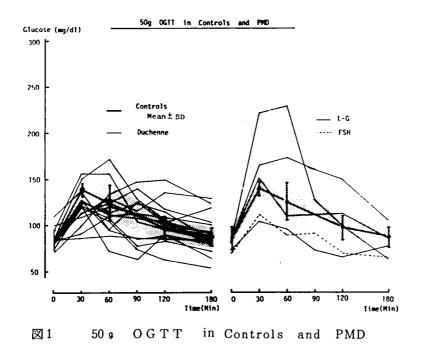
1) 50 g OGTTでDuchenne 型の5例、L-G型の2例に負荷後の過血糖を認めた(図1)。 2 グルコースの動脈中濃度およびその較差は対照とPMD群の間で差はなかった。 3 乳酸とピルビン酸の動脈中濃度は対照と差がなかった。それらの較差はPMD群で増加傾向を示したが推計学的に差はなかった。 4 アラニンの動脈中濃度は対照 225、Duchenne 型 219、L-G型 260 μmol /Lで較差はそれぞれ-60、-62、-104 μmol /Lを示し下肢からのアラニン放出は対照と同様であった(図2)。 5 空腹時におけるインスリン分泌の低下やグルカゴン分泌の過剰はなかった。 6 以上のことから筋組織が著しく減少したPMDの筋肉においても糖新生基質の放出は対照と同様であることが示唆される。また50 g OGTTで負荷後の過血糖の原因の一つに末梢での利用低下も考えられた。

表1 SUBJECTS

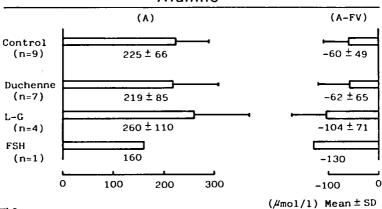
	N	Sex	Age	Height(cm)	Weight(Kg)	Broca I.(%)
Controls	9	M 7 F 2	32 ± 17	167 ± 7	57 ± 8	-4 ± 10
Duchenne	15	M 15	18 ± 4	151 ± 13	33 ± 8	-26 ± 19
L-G	4	M 4	36 ± 9	168 ± 4	45 ± 9	-26 ± 13
FSH	1	M 1	37	171	43	-33

Mean ± SD

	P N	ID 例	の機能	障害度	<u> 分 </u>		
	障害度	3	4	5	6	7	8
Duchenne			1	1	7	4	2
L-G		1	1	1	1		
FSH			1				







〔文 献〕

- Felig, P. and Wahren, J.: Protein turnover and amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis, Fed. Proc., 33:1092, 1974.
- 2 森 民春、池田喜彦、外3名:肝、筋疾患患者の血糖調節における alanine の役割、日本臨 床代謝学会記録、19:146、1982

筋緊張性ジストロフィー症の 内分泌機能および代謝に関する研究

熊本大学医学部第一内科

荒 木 淑 郎 井 手 正 美

平瀬 努 内野 誠

国立療養所再春荘

寺 本 仁 郎

(はじめに)

筋緊張性ジストロフィー症(以下MD)は、筋病変のみならず、種々の内分泌障害、代謝異常を伴う疾患であるが、我々は、本疾患27名について内分泌系と代謝系の諸検査を行ない、MDにおけるその特徴の内容について検討した。

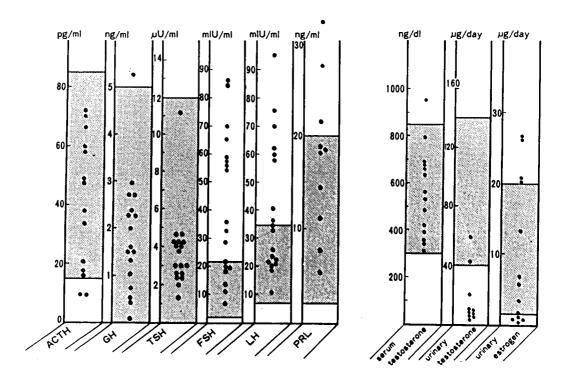
〔方 法〕

対象は、男性22名、女性5名の計27名のMDで、年齢分布は19~57才である。内分泌系では、 各種ホルモンの測定及びLH-RH、TRH、arginine の各負荷テストを行ない、代謝系では 50gGTTと血清及び髄液の免疫グロブリンの測定を行ない、頭部CT所見との対比を行なった。

〔結 果〕

下垂体ホルモンの基礎値では、血類ACTHは、40.4 ± 22.0 (M±S D) pg/ml (n = 4) (正常値15~85)、GHは、1.83 ± 1.18 ng/ml (n =17) (< 5.0)、TSHは、3.73 ± 2.04 μU/ml (n =18) (< 12.0)、prolactin (PRL)は、17.45 ± 7.9 ng/ml (n =10)(2 ~ 20.0) と正常範囲であったが、FSHは 41.0 ± 24.9 mI U/ml (n =18)(1.9 ~ 21.8)、LHは 40.3 ± 23.7 mI U/ml (n =18) (6.5 ~ 34.5) と有意な高値を示した (Fig.1)。甲状腺は、T₃が、119.6 ± 29.0 ng/dl (n =18) (70 ~ 180)、T₄が、7.76 ± 1.94 μg/dl (n =18) (4.6 ~ 12.2)、T₃ − uptake が、36.6 ± 9.2 % (n = 9) (35.0 ~ 49.0) とほぼ正常であった。副腎では、血清 cortisol が 13.1 ± 3.79 μg/dl (n =12) (4.9 ~ 14.7)、尿中17 − OHCSが 6.31 ± 2.65 mg/day (n = 22)(2.01 ~ 11.39)、17 − KSが、4.21 ± 1.64 mg/day (n = 22) (2.72 ~ 11.60) と正常範囲にあった。一方、性腺では、血清 testosterone は、559.8 ± 180.3 ng/dl (n =14) (300 ~ 850) と正常であったが、尿中 testosterone が、15.9 ± 18.4 μg/day (n =10) (40~ 140)と有意な低値を示した。尿中 estrogen は、11.9 ± 8.83

 μ g /day (n = 13) (2~20) と有意差はなかった (Fig 1)。



間脳下垂体系の負荷試験では、LH-RH $100\mu_9$ 静注負荷で、17例中14 例に、FSH及びLH の高反応を認めた(Fig.2 A、B)。 一方、TRH $500\mu_9$ 静注負荷により、TSHで、16例中11例 prolactin(PRL)で、11例中3 例に、低反応が認められた(Fig.2 C、D)。 arginine (0.5 g/kg体重静注)負荷によるGHの分泌能は、5 例全例で低下していた(Fig.3 A)。

50g GTTでは、19例中1例に糖尿病型、4例に境界型を認め(Fig.3-B)、IRIは、14例中6例に過剰分泌を認めた(Fig.3-C)。

免疫グロブリンでは、血清総蛋白は、 6.09 ± 0.57 g /dl (n=21) $(6.5\sim8.1)$ 、r-glob ulin は、 14.1 ± 4.30 % (n=22) $(13.6\sim21.4)$ 、I gG も 893.1 ± 273.5 mg /dl (n=20) $(800\sim2000)$ と有意に低値であったが、I gA は 201.6 ± 76.2 mg /dl (n=20) $(80\sim440)$ I gMは 126.9 ± 59.0 mg /dl (n=20) $(40\sim240)$ と正常範囲であった(Fi g. 4-A)。

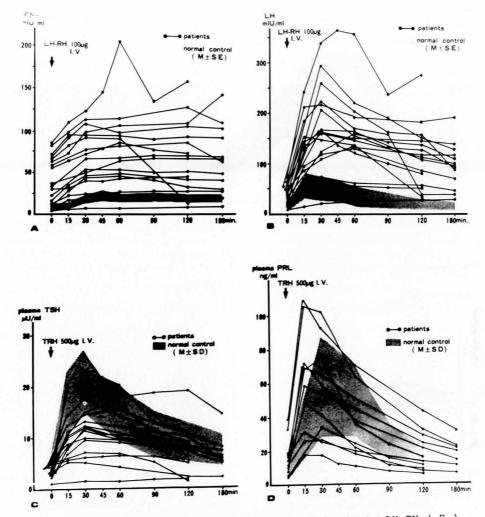


Fig.2. Responses of plasma FSH to LH-RH (A), LH to LH-RH (B), TSH to TRH (C), and Prolactin(PRL) to TRH (D) in patients with myotonic dystrophy

しかし、一方、髄液においては、総蛋白が 60.2 ± 31.9 mg/dl (n=14) $(20\sim40)$ 、r-globulin が $16.5\pm3.4%$ (n=11) (13.2 ± 1.8) 、IgGが 5.37 ± 4.15 mg/dl (n=11) $(1.0\sim3.0)$ 、 $IgAが <math>0.69\pm0.41$ mg/dl (n=10) $(0.1\sim0.5)$ 、 $IgMが、 <math>0.57\pm1.16$ mg/dl (n=10) (<0.12)と高値であり、myelin basic protein も、 3.42 ± 0.70 ng/ml (n=5) (2.8 ± 1.04) と 5 例中 2 例で軽度上昇していた(Fig 4、B)。

また、本症においては、Fig 5のごとく、側脳室や第三脳室などの脳室拡大が、C T scanを施行した11名全例に認められた。

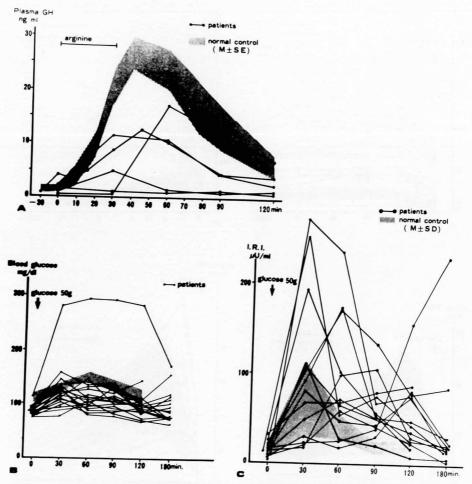


Fig. 3. Responses of plasma <u>GH</u> to arginine (A), <u>Blood Glucose</u> during 50g G.T.T. (B), and <u>I.R.I.</u> during 50g G.T.T. (C) in patients with myotonic <u>dystrophy</u>

[考 察]

内分泌系に関しては、まず、臨床的に陰萎があり、尿中 testosterone が低く、LH-RH testでFSHとLHの高反応を認めたことより、原発性性腺機能低下の存在が考えられた。また、間脳下垂体系の機能をみるTRH test や arginine testで TSH, prolactin、GHなどの分泌機能が低下していたことで、間脳下垂体の予備能の低下が考えられた。また、glucose 負荷でIRIの過剰分泌も認められた。これらの内分泌異常に関する報告は、多々なされているが123、内分泌異常の発症機序についての報告は少ない。 我々は、免疫グロブリン(とくに髄液)と頭部CT scan の検索を合わせて行ない、内分泌異常(とくに間脳下垂体系の異常)の発症機序

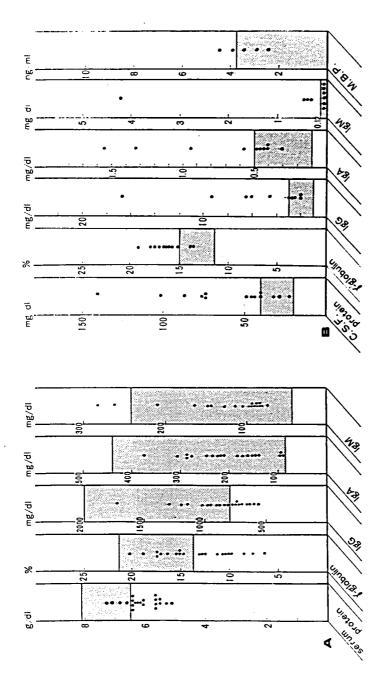
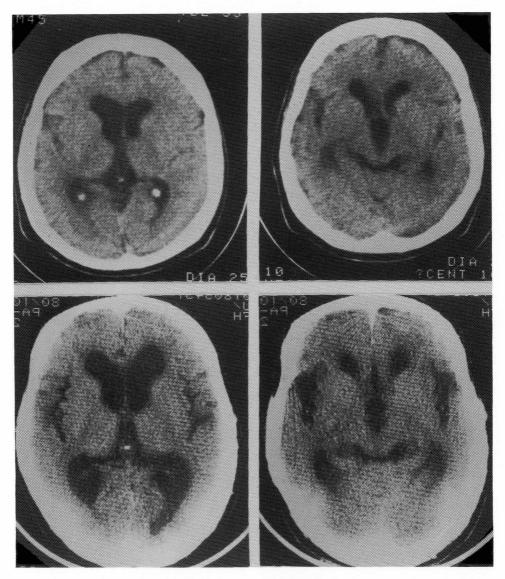


Fig.4. Serum immunoglobulin (A) and Immunoglobulin in C.S.F. (B) in patients with myotonic dystrophy (e:patients, see normal range)



上段:45才 男性(発症後5年) 下段:54才 男性(発症後14年)

Fig.5.

Brain CT scan in patients with myotonic dystrophy

につき若干の考察を加えた。

免疫グロブリンは、血清では、従来の報告のごとく 4 、 $_{r}$ -globulin、IgG の減少が認められたが、逆に髄液においては、 $_{r}$ -globulin、IgG ともに高値を示し、血清と髄液の間に、解離が認められた。当科の平瀬らは、本症のこれらの髄液所見の異常を報告し、髄液IgG と $_{r}$ -globulin の増加は、脱髄性疾患でみられる像に近いものであると報告しているが 5 (6) 、 今回のmyelin basic proteinの軽度上昇は、それらとの間連性を示唆するものと思われる。また、本症でみられた頭部C T scan における脳室拡大も、髄液所見との間連が推察され、とくに、第三脳室拡大により示唆される間脳の萎縮のために、前述の間脳下垂体系の予備能の低下がおこっているものと考えられた。

本症における中枢神経系病変や内分泌異常の発生機序については、未だ不明であり、今後更に 検討していく予定である。

[辞[]

症例の一部は、宮崎医科大学第三内科の御協力をいただいたものである。ここに深謝する。

〔簿 文〕

- 1. Huff, T. A., Horton, E. S. & Lebovitz, H. E.: Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy, New Engl. J. Med., 277:837, 1967.
- 2. 山本みゆき、鬼頭昭三、藤森直春、小坂樹徳:筋強直性ジストロフィー症における内分泌学的研究。血中インスリンおよびHGH(Human growth hormone)反応を中心として、臨床神経、14:406、1974
- 3. 成田祥耕、馬場正之、木村健一、小林正資、貴田岡正史、中園誠、武部和夫:筋強直性ジストロフィー症における神経内分泌学的研究ー各種負荷試験成績ー:筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究、祖父江班、昭和55年度研究報告書、P 165 、1981
- 4. Wochner, R.D., Drews, G., Strober, W., et al.: Accelerated breakdown of immunoglobulin catabolism. J. Clin. Invest., 45:321. 1966.
- 5. 平瀬努、川崎渉一郎:筋緊張性ジストロフィー症にみられた髄液 IgG の増加、神経内科、 16:97 、1982
- 6. 平瀬努、川崎渉一郎、出田透、徳臣晴比古:筋ジストロフィー症における髄液蛋白成分に関する研究、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、祖父江班、昭和56年度研究報告書、P 247 、 1982

筋強直性ジストロフィー症の副腎機能について

青森県立中央病院神経内科 松 永 宗 雄 弘前大第三内科

小森 Cずえ 栗原 愛一郎小森哲 夫 成田 祥 耕武部 和 夫

(自 的)

multi – systemic disease と考えられている筋強直性ジストロフィー症(以下MDと略す)は種々の内分泌機能障害を呈することが明らかにされている。我々も本研究班において本症患者に対する種々の内分泌ないし神経内分泌学的検討を加えて一連の発表を行なってきた 11 、 21 、 31 。 MDの内分泌異常として成長ホルモン、インスリン、ゴナドトロピン等に関する報告は少なくないが 41 、 51 、 51 、 51 、 51 、 51 、 51 、 51 、 51 、 51 、 51

今年度はMDの視床下部下垂体副腎系についての相互関係を明らかにするために若干の検討を加えたので報告する。

〔対象と方法〕

臨床的、筋電図学的に確実なMD10例(男性7例、女性3例。年令18才~50才、平均34.9 才)を対象とした。

正常対象群は22才から35才(平均28.6 才)の男性3人、女性4人とした。方法は以下の通りである。

(1) rapid ACTH test

ACTH (コートロシン) 1 バイアル (テトラコサクチドにして 0.25 mg) を筋注し、その前、30分、60分、90分、120 分後に採血を行い血中コーチゾールの測定を行なった。

(2) メトピロン試験

メトピロン (メチラポン) を 0.5 g ずつ 6 回すなわち 8 時、12時、16時、20時、24時、翌朝 4 時に合計 3.0 g を服用させ、前後の尿中17-OHC S 排泄量、血中ACT H 濃度を測定した。

〔結果および考察〕

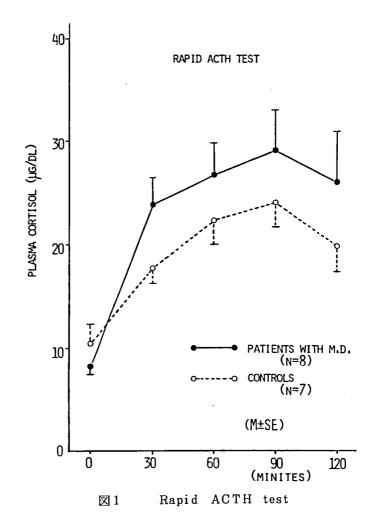
(1) rapid ACTH test (図1)

MDではACTH負荷前のコーチゾールは8.2 ± 2.2 (M±SEμg /dl)で正常対照群10.4 ±

1.9 μg / dlよりやや低値であった。負荷後は30分、60分、90分、120分ともに対照群より高値を示し、頂値は90分後の29.1 ± 11.0 μg / dl (対照群 24.0 ± 6.0 μg / dl)であった。しかし統計的に有意ではなかった。

(2) メトピロンテスト(図2)

メトピロン負荷前の尿中17-OHCS排泄量、血中ACTH濃度の値はそれぞれ、約半数の症例で低値を示した。メトピロン負荷後の尿中17-OHCSの上昇は全例で見られたが反応のパターンは症例により一定でなく、第1日目に比し第2日目



が著明に上昇する例2例、第1日目には上昇するが、第2日目には急速に減少する例3例が見られた。メトピロン服用後における血中ACTH濃度は全例明らかな上昇を認めた。

MDの視床下部一下垂体一副腎系の機能について検討した報告は現在まであまり多くない。 Mahlerら⁸ はインスリン負荷テストにおいて血中ACTHが高反応を示したことによりACTH の分泌に関する視床下部一下垂体系の調節機構は正常であると述べている。

我々の検索においてもメトピロン服用において血中ACTHは全例明らかな上昇を示したことより少なくても下垂体のACTH分泌に対しては充分なnegative feed backがかかり、又下垂体もACTH分泌の予備能を保っていると考えられる。しかしながら尿中17-OHCSが第2日目に急激に減少するという事実は下垂体におけるACTHの予備能の低下も示唆し得る。又尿中17-OHCSが2日目になって上昇してくる例については視床下部一下垂体系の反応性の鈍下、あるいはACTHに対する副腎皮質の反応性の低下も考えさせるが、そのような症例の血中AC

THの反応性は正常であった。

rapid ACTH test は 全体としては正常対照群 より高反応を示したが、 有意な差はなかった。 rapid ACTH test にお いて低反応の一部の症例 はメトピロンテストで尿 中17-OHCSの反応性 の遅延ないし早期の減少 を認めた。

〔まとめ〕

(1) rapid ACTH test

ではACTHに対するコーチゾールの反応性は正常対照群に比して有意差はなかった。

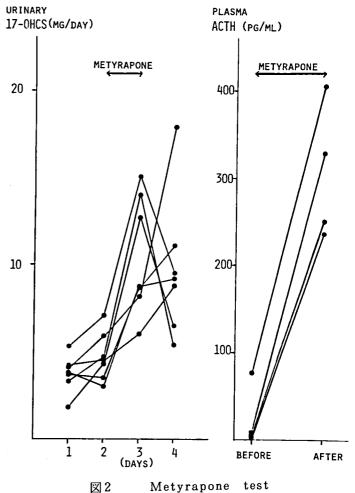
(2) メトピロンテストではメトピロン服用前後での血中ACTH、尿中17-OHCSは全例明らかな反応性を有するが尿中17-OHCSの動態はやや不規則であった。

以上よりMDの視床下部一下垂体一副腎系の機能には大きな異常はないと考えられるが、相互の機能的調節機構については、更に検討を要する。

〔文 献〕

1. 松永宗雄、成田祥耕ほか:筋強直性ジストロフィー症における神経内分泌学的研究―各種負荷試験成績―筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究、昭和53年度研究成果報告書、1979、P 165





- 2. 松永宗雄、倉橋幸造ほか:筋強直性ジストロフィー症の終夜睡眠パターン及び睡眠依存性ホルモン分泌動態。筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究、昭和55年度研究成果報告書、1981、P 264
- 3. 松永宗雄、小森とずえほか:筋ジストロフィー症における成長ホルモンおよびインスリン反 応性一肢帯型筋ジストロフィー症を中心に一筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年度研究成果報告書、1982、 P 219
- 4. Drucker, W. D., Rowland, L. P. et al: On the function of the endocrine glands in myotonic muscular dystrophy. Amer. J. Med., 31:941, 1961.
- 5. Caughey, J. E. & Koochek, M. H.: Growth hormone in dystrophia myotonica. NZ Med. J., 79:685, 1974.
- 6. Barbosa, J., Nuttall, F. Q. et al.: Plasma insulin in patients with myotonic dystrophy and their relatives.

 Medicine, 53:307, 1974.
- 7. Curebras, A., Podolsky, S. et al.: Absence of sleep-related growth hormone elevations in myotonic dystrophy.

 Neurology, 27:165, 1977.
- 8. Mahler, C. & Parizel, G.: Hypothalamic-pituitary function in myotonic dystrophy. J Neurol. 266:233, 1982.

筋肉組織による甲状腺ホルモン代謝 一特に脱ョード反応ー

愛知医科大学第四内科

満 間 照 典 野 木 森 剛 村 上 研 藤 井 勝 朗

(自 的)

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症において、甲状腺ホルモン分泌代謝異常が認められる ことを前回報告 1 したが、その原因は不明である。この点を明らかにするための一つとして筋肉 組織における甲状腺ホルモン代謝について検討を加えた。

(実験材料及び方法)

実験材料:

Wistar系雄ラットの体重 200 g のものを用い、エーテル麻酔下に断頭屠殺して、大腿部の筋肉組織及び肝臓を得た。

実験方法:

a. 筋肉及び肝ホモジェネートの作製

筋肉及び肝1 g に10mlの 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) を加えてテフロンホモジェナイザーにて homogenate した。

b. incubation の方法

前述のホモジェネート $1.0 \, \text{ml} \ \text{K} \ 50 \, \mu\text{g} \ / \, \text{ml} \ \text{OT4} \ (\text{T4 添加群})$ 、 $50 \, \mu\text{g} \ / \, \text{ml} \ \text{OT3} \ (\text{T3 添加群})$ 溶液 $0.1 \, \, \text{ml} \ \text{を添加し、T4 添加群では60分又は10分間、T3 添加群、rT3 添加群では10分間37℃で incubate した。$

incubation 終了後 3.0 mlのエタノールを加え反応を停止した。反応液を遠沈し上清を蒸発乾固後、産生された、T3、rT3、3、3′-T2を測定した。

C. T3、rT3、3、3′-T2の測定法

 T_3 、 rT_3 、3、 $3'-T_2$ の測定は先に報告した 各々のラジオイムノアセイ法で測定した。

d . 有意差水準の判定

t 検定によって行った。

〔結 果〕

1. T4からT3の産生(表1)

 T_4 から T_3 の産生は筋組織においては 1.4 ± 0.5 T_9/μ_9 T_4/h / g (mean \pm SE) であった。肝においては 25 ± 0.6 T_9/μ_9 T_4/h / g を示し、 筋肉においては肝に比し有意に (P<0.001) 低い値であった。

2. T₄からr T₃の産生(表1)

筋組織における T_4 から rT_3 の産生は 7.2 ± 0.6 ng $/\mu$ g T_4 /h /g を示したが、 肝では 0.3 ± 0.01 ng $/\mu$ g T_4 /h /g と、筋組織において有意に(P<0.001)高い産生量が認められた。

表 1 T4 の筋、肝における脱ヨード反応 値は mean ± S E * P < 0.001 (筋と肝の比較)

T ₃ generation from T ₄ (ng/ jug T ₄ /h/g tissue)	muscle 1.4 <u>+</u> 0.5*	liver 25 <u>+</u> 0.6
rT ₃ generation from T ₄ (ng/ µ g T ₄ /h/g tissue)	7.2+0.6*	0.3 <u>+</u> 0.01
$3,3'-T_2$ genation from T_4 (ng/ μ ug $T_4/h/g$ tissue)	8.6+0.8*	19.2+1.0
3,3'-T ₂ generation from T ₃ (ng/ jug T ₃ /min./g tissue)	0.03+0.002*	1.07 <u>+</u> 0.08
3,3'- T_2 generation from rT_3 (mg/ μ g rT_3 /min./g tissue)	4.2+0.61*	153 <u>+</u> 7.2

3. T₄から3、3′-T₂の産生(表1)

筋における T_4 から3、3' $-T_2$ の産生は 8.6 ± 0.8 n_g $/\mu_g$ T_4 /h /g を示し、肝では 19.2 ± 1.0 n_g $/\mu_g$ T_4 /h /g と、筋組織において有意に(P < 0.001)低いことが認められた。

4. T₃ から3、3′-T₂ の産生(表1)

筋におけるT3から3、3′-T2の産生量は 0.03 ± 0.002 ng $/\mu$ g T3/min/g を示し、肝では 1.07 ± 0.08 ng $/\mu$ g T3/min/gと、筋において有意に(P<0.001)低い値であった。

5. rT3 から3、3'-T2 の産生(表1)

筋組識における rT3 から3, 3′-T2 の産生量は 4.2 ± 0.61 ng $/\mu$ g rT3 / min /gを示し、肝においては 15.3 ± 7.2 ng $/\mu$ g rT3 / min /g と、筋において有意に(P<0.001)低い値であった。

6. T4からT3産生に及ぼすpH、温度筋肉量の影響

 T_4 から T_3 産生に及ぼすpH、筋肉量、反応温度について検討したところ、pHは $7\sim8$ で最高の産量が見られ、筋肉等の増加に従って産生量も増加した。又37 $^{\circ}$ においては4 $^{\circ}$ より高い産生量が得られた。又筋組織をboiled すると産生は認められなかった。

7. T4からT3、T4からrT3、T4、T3及びrT3から3、3′T2産生に及ぼす薬剤の影響 (表2)

表2に示したごとくT4からT3の産生はPTU、Salycylate 及び iodo acetic acid で抑制された。T4からT3の産生は iodo acetic acid 及びANSにて抑制が認められた。T3から3、3′-T2の産生は diamide、及びPTUで抑制された。rT3から3、3′-T2の産生は EDTA Salycylate で抑制が認められた。

表 2 筋組織における脱ヨード反応に及ぼす各種薬剤の影響 値はコントロールに対するパーセント

Drugs conce	ntration	T_4 to T_3 %	T_4 to rT_3 %	T_3 to 3,3'- T_2 %	rT ₃ to 3,3'-T ₂
Control		100	100	100	100
Diamide	0.2 mM	95.6	81.4	66.7	110
PTU	5 uM	17.4	94.8	66.7	120
Sodium azide	1 mM	60.8	94.8	102	120
EDTA	1 mM	121.7	81.0	91.6	41.6
Salycylate	1 mM	74.5	89	125	60.0
Iodo acetic acid	1.0 uM	60.8	62.0	116	100
ANS	1.0 uM	87.0	55.6	101.6	110

〔考察〕

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症において、甲状腺ホルモン代謝異常を認め報告した¹⁾。 この原因追求のため、筋における甲状腺ホルモン代謝について検討を加えた。

甲状腺ホルモンの代謝については肝、腎、下垂体、脳組織などについて広く検討 $5 \sim 12$ されているが、筋肉組織における甲状腺ホルモン代謝を観察した報告は少ない。本研究において、筋肉組織においても他の組織と同様 T_4 、 T_3 、 r_{13} の脱ョード反応が行なわれることを認めた。 T_4 から T_3 への脱ョード反応について検討したところ、反応に用いる筋肉量に dependent であり、温度依存性 p_{14} 依存性であり、筋組織の boil で反応が認められなくなった。又酵素反応を抑制すると考えられる薬剤により、脱ョード反応は抑制されることを認められた。これらの結果は T_4 から T_3 の脱ョード反応は他の組織と同様 $5 \sim 12$ に酵素反応によるものであることを示唆したものと思われる。筋組織における T_4 から T_3 の 産生は T_4 から T_5 の 産生は T_4 から T_5 の $T_$

の成績 5 に一致した。一方 7 から 7 の産生は肝に比して高く、筋肉においては 7 に比し 7 が多く産生されることが認められた。以上の成績は筋肉における 7 の脱ョード 7 反応は 7 は異なっていることを示している。

以上筋肉組織においても他組織と同様、甲状腺脱ョード反応が行なわれ、その反応は酵素反応によるものと考えられた。筋肉によるT4の脱ョード反応はrT3がT3 に比し多く産生され、肝,腎組織とは異なることが認められた。

(文献)

- 1. 満間照典他:筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究班、昭和56年研究報告書、P 214 、1982
- 2. Mitsuma T. et al.: Biochem. Biophys. Res. Comm. 46: 2107, 1972.
- 3. 満間照典:核医学、15:605、1978
- 4 満間照典他:核医学、16:547、1979
- 5 Chopra I. J.: Endocrinolgy 101:453, 1977.
- 6 Chopra I. J. et al.: Endocrinology 102:1099, 1978.
- 7 Chopra I. J.: Science 199:904, 1978.
- 8 Chiraseveenuprapund P. et al.: Endocrinology 102:612, 1978.
- 9 Kaplan M. M.: Metabolism 28:1139, 1979.
- 10 Cheron P. G. et al. Endocrinology 106: 1405, 1980.
- 11 Kaplan M. M. et al.: J. Clin. Invest. 66:551, 1980.
- 12 Silva J. E. et al.: J. Clin. Invest. 70:1110, 1982.

ヒト Adenylate Kinase Isozyme の精製とその諸性質

- DMD血清 Aberrant Form との比較-

爱媛大学医学部整形外科学教室

野島元雄

愛媛大学医学部衛生学

濱田 稔 渡辺 孟

愛媛大学医学部生化学第二

澄 田 道 博 奥 田 拓 道 ユタ大・医・生化学

Stephen A. Kuby

〔目 的〕

最近、筆者らはヒトDuchenne 型進行性筋ジストロフィー症(DMD)患者血清中にaberrant 型 adenylate kinase isozyme が存在することを確認して報告』を行ったが、DMDに特異的なこの aberrant type isozyme の系統的な比較検討のためにヒト肝および骨格筋より本酵素の分離精製を試み 2、さきに報告したヒト肝 mitochondria 局在の本酵素 3 や、DMD血清 aberrant adenylate kinase』との比較を行うことを目的とした。

〔方 法〕

剖検時にヒト肝ならびに骨格筋材料の寄贈をうけ、酵素調製まで-30℃に凍結保存したものを用いた。血液は検診時および、筋神経疾患特殊外来時に得て、血清を分離後-20℃に凍結保存した。

本酵素活性の測定はさきの報告 2 により行い、本酵素の分離精製方法は Kuby ら 4 の方法の変法によった。

精製酵素の純度検定はラウリル硫酸ナトリウム共存下ポリアクリルアミドゲル電気泳動法ならびに Beckman 、model E型分析用超遠心機を用いて、20℃にて沈降定数を求め、沈降平衡法により分子量の測定を行った。

アミノ酸分析は Beckman model 120C 型アミノ酸自動分析機を用い、タンパク質の酸水解物について測定した。

〔結果ならびに考察〕

これまでの研究成果から、動物組織において、少なくとも二種類の adenylate kinase iso-zymeが存在し得ること、つまり、骨格筋に局在する cytoplasmic - type と肝に存在する mito-

chondrial - type の二種類について、仔ウシの両結晶酵素を得て諸特性の検索 を試みた。これら二つのisozyme は、分子量、di - adenosine pentaphosphateによる阻害(肝酵素に対する Ki値は骨格筋酵素のそれより 100 倍大)、さらに抗骨格筋酵素抗体による免疫化学的挙動の差異(この抗体は肝酵素活性を阻害せず、仔ウシ骨格筋やヒト骨格筋、ヒト赤血球酵素活性を阻害)や動力学的解析の特徴的な結果との比較検討のために、ヒト肝、骨格筋酵素の精製ならびに諸性質についてDMD aberrant form とも比較を試み、以下のような結果を得たので合わせて考察を加えた。

表 1
Purification of Normal Human Liver ATP-AMP Transphosphorylase

Initially, 4.0 kg Human Liver Fraction No.	Voi (ml)	Total Protein (mg)	Total Activity (Units)*	Specific Activity (Units/mg of Protein)	Purifi- cation	Recovery of Activity (%)
1. pH 4.6 Supernatant from Hcmogenate in 10 mM Na ₂ HPO ₄	13,800	276,000	46,000	0.16	(1)	(100)
II. Zn Fractionation	2,200	96,800	16,966	0.175	1.1	37.0
II. (NH ₄) ₂ SO ₄ Fractionation	580	54,000	17,000	0.31	1.8	37.0
IV. Acid Denaturation of Inert Protein Followed by Precipita- tion with 90% (NH ₄) ₂ SO ₄ and DIalysis	300	9,400	15,000	1.6	10	32.6
V. High Capacity DEAE Cellulose Chromatography (Whatman DE-32)	214	4,027	9,700	2.4	15	21.1
VI. High Capacity Phosphocellulose Chromatography, Followed by Precipitation with Saturated (NH ₄) ₂ 50 ₄	20	437.5	6,200	14.2	88.6	13.5
II. ATP-Agarose Affinity Chromato- graphy, Followed by Precipitation with Saturated (NH ₄) ₂ SO ₄	5.2	75.6	5,300	70	438	11.5
 Sephacryl S-200 Filtration Followed by Precipitation with Saturated (NH₄)₂SO₄ 	1.85	22.6	3,700	163.7	1,023	8.0
IX. Crystallization						
1. Crystals	1.65	15.6	2,893	185.4	1,159	6.3
2. Crystals	1.65	12.3	2,270	225	1,406	6.0

^{(*} One Unit = 1 umole/min by spectrophotometric (coupled-enzyme) procedure. See Kuby et al., Arch. Biochem. ε Biophys. (1978) 187, 34-52).

1) ヒト肝 adenylate kinase の精製:

表-1 に本酵素の精製過程の summary を示した。比活性値は 225 units / mg/min で約6% の比率で以って 1,400 倍にまで純化された。本活性は仔ウシ肝 4 の 220 ~ 250 units 、家兎肝の 250 ~ 260 units やヒト肝 mitochondria 酵素 3 の 280 units という比活性値に近い値である

ことが判明した。

表 2
Purification of Normal Human Muscle ATP-AMP Transphosphorylase

Initially, 0.72 kg Human Muscle Fraction No.	Vol (ml)	Total Protein (mg)	Total Activity (Units)*	Specific Activity (Units/mg of Protein)	Purifi- cation	Recovery of Activity (%)
 Supernatant from 100 mM KCL Honogenate 	2,470	26,870	154,770	5.76	(1)	(100)
II. Acic Denaturation of Inert Protein	2,450	5,400	107,144	19.84	3.4	69.0
III. Zn Fractionation	149	2,229	59,479	26.7	4.6	38.4
VI. (NH _y) ₇ SO _y Fractionation, Followed by Dialysis pH 7.0	71	1,624	55,089	33.92	5.9	35.6
V. Phosphocellulose Chromato- graphy, pH 7.0; Followed by Concentration with Saturated (NH ₄) ₂ SO ₄	6.4	72.0	44,000	611.1	106.1	28.4
VI. Se phacryl S-200 Filtration, Followed by Concentration with Saturated (NH _n) ₂ SO _n	3.0	50.4	41,600	825.4	143.3	26.9
VII. Crystallization						
1. Crystals	1.6	12.8	20,678	1,615.5	280.5	13.4
2. Crystals	0.85	9.79	13,250	1,353.4	235.0	8.6
3. Crystals	1.8	3.0	5,010	1,670	289.9	3.2

^{(*} One Unit = 1 umole/min by spectrophotometric (coupled-enzyme) procedure. See Kuby et al., Arch. Biochem. ε Biophys. (1978) 187, 34-52).

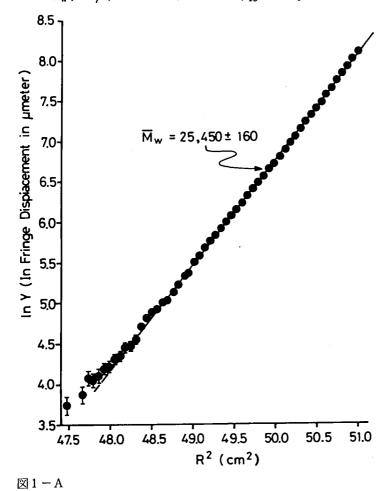
2) ヒト骨格筋 adenylate kinaseの精製:

表 -2 に示すように、最終的に得られた本酵素の比活性値は 1,670 units / m / m in で、13 %の収量で約 289.5 倍にまで純化された。仔ウシ骨格筋酵素の比活性値は $1,700 \sim 1,800$ 、また家兎のそれが $1,400 \sim 1,600$ であるところからヒト酵素の比活性値も同様の値を示すことがわかった。

3 ヒト肝酵素の超遠心分析:

Sedimentation velocity をみたところ、単一なコンポーネントよりなり、 $S^{\circ}20$, ω は 2.4 S で、直接、ヒト肝 mitochondria から分離した酵素の 2.46 S と略々同じ値が得られた。また、Yphantis の interferometric 法による高速度沈降平衡法による解析の結果をプロットすると図 1-Aの関係が得られ、これから求められる本酵素の分子量は 25,450 (± 160) であった。この分子サイズはヒト肝mitochondria 局在の本酵素 3 で得られた 25,200という値に殆んど等しく,仔ウシ肝 4 のそれが 25,000 であることともよく類似したものであることが判った。

MOLECULAR WEIGHT DETERMINATION OF HUMAN LIVER ADENYLATE KINASE BY HIGH SPEED SEDIMENTATION EQUILIBRIUM AT 20 °C, ACCORDING TO THE METHOD OF YPHANTIS. [0.15 M NaCl, 10 mM TRIS 0.1 mM EDTA, 0.1 mM DTE, pH 7.14 AT 25 °C. TIME FOR DATA GIVEN HERE IS 20 hrs at 29,500 RPM. ONLY POINTS WITH A NET DISPLACEMENT OF MORE THAN 150 μ m WERE USED IN THE CALCULATIONS. $\vec{M}_W (1 - \vec{\nabla} \rho) = 6.680 \pm 40$, $\vec{\nabla} = 0.734$, $\rho_{20} = 1.0047$]



ヒト骨格筋酵素の超遠心分析:

上記同様の分析の結果、本酵素の $S^{\circ}20$, ω は 2.2 S で家兎のそれに近いものであった。また、肝酵素と同様に分子量の測定を行って得られた結果のプロット(図1-B)であるが、本酵素の分子サイズは 22,000 (± 700) で、Fウシ(21,200)および家兎($21,000 \sim 23,000$)の骨格筋酵素の値 Ψ にそれぞれ近似していた。

B MOLECULAR WEIGHT DETERMINATION OF HUMAN MUSCLE ADENYLATE KINASE BY HIGH SPEED SEDIMENTATION EQUILIBRIUM AT 20°C, ACCORDING TO THE METHOD OF YPHANTIS. [0.15 M KCl⁻, 10 mM TRIS, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM DTE, pH 8.24+ AT 25°C. TIME FOR DATA GIVEN HERE IS 26 HRS AT 31,410 RPM $\overline{\rm M}_{\rm W}$ (1 - $\overline{\rm V}_{\it P}$) = 5,800 ± 190, $\overline{\rm V}$ = 0.734, $\rho_{\rm 20}$ = 1.0049.]

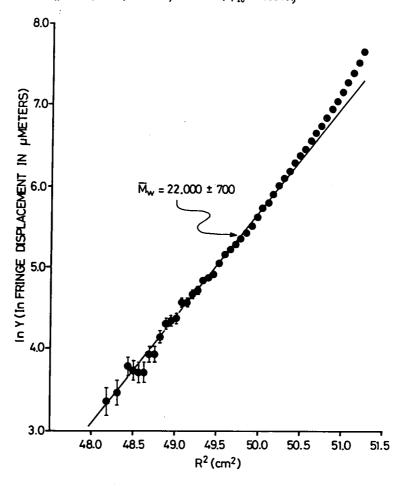


図1-B

り SDSーポリアクリルアミドゲル電気泳動:

図ー2に示すように両精製酵素は単一のポリペプチドのバンドを有し両酵素ともに native な状態で単一のポリペプチド鎖よりなるモノマー酵素で、肝酵素のサブユニットサイズは 26,500、骨格筋酵素のそれは 21,700 で、ヒト肝 mitochondria 酵素のそれとは全く同一の値であり、仔ウシ肝の 25,500 とも殆んど同じ分子サイズであった。また、仔ウシ骨格筋は 21,000、家兎骨格筋のそれは 21,400 と極めて近似したサブユニットサイズを有することが判明した。

MOLECULAR WEIGHT ANALYSIS BY SODIUM DODECYLSULFATE POLYACRYLAMIDE GEL ELECTROPHORESIS OF THE CRYSTALLINE NORMAL HUMAN LIVER AND MUSCLE ADENYLATE KINASES

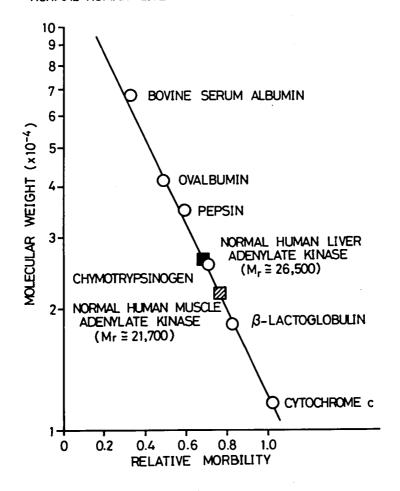


図2

6 アミノ酸組成:

ヒト、仔ウシ、家兎の肝酵素、およびそれらの骨格筋酵素のアミノ酸組成の比較を表-3にまとめた。家兎および仔ウシ骨格筋のアミノ酸組成はそれぞれの一次構造のデータりでも確認されたものであるが、表中にみられるように、それぞれ骨格筋酵素群、肝酵素群の間で高いhomologyが存在することが分かり、両者の間には有意な差異が認められる。肝酵素の総アミノ酸残基数はポリペプチド鎖当り220~236 残基であるのに対し、骨格筋酵素のそれは194~196 残基より構成される。

上記三種の肝酵素は共通にポリペプチド当り4残基の histidine を含有しているのに比して、

表3

Amino Acid Compositions of Liver and Muscle Adenylate Kinase from Man, Calf and Rabbit
(in Nearest Integral Number of Residues Per Polypeptide Chain)

	Liver-Type Adenylate Kinase				Muscle-Type Myokinase		
Amino Acid	Normal Human Liver	Calt		Normal Human Muscle	Calf ^C Muscle	Rabbit ^C Muscle	
Lysine	18	17	18	19	19	20	
Histidine	4	4	4	2	2	3	
Arginine	13	14	12	11	12	12	
Aspartic Acid ^a	18	20	22	14	13	13	
Threonine	12	15	13	13	12	12	
Serine	14	14	14	12	10	10	
Glutamic Acid ^b	23	24	24	26	26	26	
Proline	15	14	14	8	6	6	
Glycine	16	23	19	19	18	18	
Alanine	19	18	22	11	11	12	
Half-Cystine	4	2	4	2	2	2	
Valine	10	14	15	16	17	16	
Methionine	6	4	7	5	6	5	
Isoleucine	12	10	12	9	9	9	
Leucine	23	24	22	18	18	18	
Tyrosine	5	5	5	6	7	7	
Phenylalanine	7	7	8	5	5	5	
Tryptophan	1	1	1	0	0	0	
Total Residues per chain	220	227	236	196	194	194	
Nearest Integral Nos. x Res. Mol. Wt.	24,600	25,200	25,700	21,600	21,400 2	1,400	

a Includes asparagine

ヒトおよび仔ウシ骨格筋酵素では2残基、さらに家兎骨格筋酵素のそれは3残基であったが、ヌクレオチド基質との結合に関与する histidine の最小必要量や、活性との関係については不明である。

また、肝酵素の方が骨格筋酵素に比較して有意により多くの aspartate 残基が存在する他、肝酵素中の proline 、alanine の含量は骨格筋の殆んど 2 倍であることが判明した。

三種の骨格筋酵素には2 モルの half - cystine 残基が認められたに過ぎないが、これら2 モルの cysteinyl 残基は native な状態で、中性のpH域でDTNB [5,5'-dithiobis-(2-ni-trobenzoate)] により同数の検出が可能であったところから、これらのチオール基は比較的表

b Includes glutamine

C From Structure

在性に存在するものと考えられる。4,4′ - dithiodipyridine による酸性下での滴定によっても容易に検出された。

しかし、ヒト肝酵素は家兎肝酵素同様に 4 モルの halfーcystine を含有していたが、中性のpH 域において、DTNBによっては容易に滴定されず、酸性条件下に変性をもたらしチオール基を十分に露呈することによりさきの 4,4'ー dithiodipyridine によって検出された。 このことは さきに報告したヒト肝 mitochondria 酵素 3 においても同じことが確認された。一方、仔ウシ肝 酵素は僅か 2 モルの halfー cystine 残基を有し、酸性下に容易に 4,4'ーdithiodipyridine によって滴定された。

したがって、骨格筋酵素は表面に露出したチオール基を有するが、他方、肝酵素は比較的に分子内に埋没して存在すると考えられ、しかもこれらのチオール基は酵素活性には必須でないことも確認されている。

最後に、骨格筋酵素においては tryptophan 残基は含有されていないが、肝酵素ではポリペプチド当り1 モルの tryptophan が存在するという明らかな差異が認められた。多くは用いた方法論的な相違によるものと思われる僅かな差異が観察されるが、特に正常ヒト肝酵素および、正常ヒト肝 mitochondria より直接分離精製した酵素のアミノ酸組成 3 は全く同一のものであると考えられた。

結論として、本報告で述べたような正常ヒト肝から分離精製した肝型 adenylate kinase 酵素は、正常ヒト肝 mitochondria 画分より直接分離精製した肝 adenylate kinase とは諸性質も全く類似 ⁶ するので肝型酵素はadenylate kinase の mitochondria 局在の isozyme であると考えられる。

DMD血清 Aberrant form adenylate kinase のアミノ酸組成は表-4に示すように総残基数は222で肝酵素に近いもので、ポリペプチド当り half-cystine 4 モル、tryptophan 1 モルが含まれるが、aspartate は肝酵素より多く、isoleucine, leucine は少なく、一次構造は異なることが示唆された。しかし、正常血清酵素のそれより酸性アミノ酸やhalf-cystine 含量が多くさらにhistidine, proline, leucine が多く含まれていた。

tryptophan は正常血清酵素に含まれず、免疫化学的性質からもこの型は骨格格筋型であることがうかがわせるアミノ酸組成を示した 7。

今後はadenylate kinase に特異的な単一クローン抗体を用いて、mRNAの構造異常の有無や、モノクロナール抗体を tool とする免疫化学的諸性質を明らかにしたい。

表 4 Amino Acid Composition of Human Liver, Muscle and Serum Adenylate Kinase (in Nearest Intergral Number of Residues per Polypeptide Chain)

	Nor		DMD Serum	Normal
Amino Acid	Liver	Muscle	(Aberrant Form)	Serum
Lys	18	19	19	18
<u>His</u>	4	2	9	4
Arg	13	11	13	11
Asp	18	14	23	15
Thr	12	13	12	11
Ser	14	12	12	11
<u>Glu</u>	23	26	20	17
Pro	15	8	15	11
Gly	16	19	18	14
Ala	19	11	18	13
Cys/2	4	2	4	2
Val	10	16	13	10
Met	6	5	6	5
Ileu	12	9	6	5
Leu	23	18	20	13
Tyr	5	6	5	6
Phe	7	5	8	7
Try	1	0	1	0
Total Residues per Chain	220	196	222	195
Nearest Integ. Nos. X Res. Mol. Wt.=	24,600	21,600	24,700	21,700

〔文 献〕

- Hamada, M. et al. (1981) Biochim. Biophys. Acta <u>660</u>, pp. 227-237
- 2. Kuby, S.A. and Hamada, M. (1983) J. Biol. Chem. in press
- Hamada, M. et al. (1982) J. Biol. Chem. <u>257</u>, pp. 13120– 13128
- 4. Kuby, S. A. et al. (1978) Arch. Biochem. Biophys. <u>187</u>, pp. 34-52
- 5. Kuby, S. A. et al. (1976) Fed. Proc. <u>35</u>, pp. 7629
- 6. Hamada, M. and Kuby, S. A. unpublished observations.
- 7. Hamada, M. unpublished observations.

Duchenne 型筋ジストロフィー症の Plasmin inhibitors 分画について

国立療養所再春荘

熊本大学体質医学研究所

庄村 勲 長尾愛彦

沢田芳男

(目 的)

われわれは、進行性筋ジストロフィー症(PMD)患者、PMDの母親、健常青少年ならびに 健常母親の血漿に Lysine—Sepharose ミニカラムを通す前処理をほどこし、得られた plasmin inhibitors 溶液を Sephacryl S-300 カラムに 0.85 % NaCl 加 0.005 M-Phosphate buffer (pH 7.5) を溶出液として、分離をこころみ、 α_2 — macroglobulin 分画と考えられ るfraction 1、 α_1 — antichymotrypsin,antithrombin II、 α_1 — antitrypsin などの分子量 5万~7万が含まれる fraction 3 および plasmin を阻害する低分子物質と考えられる分画の fraction 4の plasmin に対する阻害度はいずれも各群に差は認められないが、inter — α —trypsin inhibitor および C 1 — inactivator を含む fraction 2 は PMD患者および PMDの母親の 血漿では、いずれも健常青少年、健常母親より plasmin に対する阻害度が低いパターンを示し、 PMD患者の示す低 plasmin inhibitors 活性の原因は inter — α — trypsin inhibitorもしくは C 1 — inactivator のいずれかであろうと推定される結果を得ている」。

そこで、M-Partigen inter-α-trypsin inhibitor およびM-Partigen C 1-inactivatorを用いて、PMD患者10名、PMDの母親4名、健常青少年8名、健常母親5名の各血類中のinter-α-trypsin inhibitor およびC 1-inactivator の各免疫学的蛋白量を求めた。

〔方 法〕

対象は男子PMD患者10名、PMDの母親4名、ならびに、ほぼ同年齢の健常男子8名と健常婦人5名である。

inter - α - trypsin inhibitor、C1 - inactivator の各免疫学的蛋白量はヘキスト社製M - Partigen inter - α - trypsin inhibitor およびM - Partigen C1 - inactivator の各プレートに2倍に希釈した各血類を5 μℓ 添加し、48時間室温で反応させ、生成した沈降輪の直径から

求めた。

〔結果〕

1) 血漿中のinter - α - trypsin inhibiter についてM - Partigen によって蛋白量でみた結果は図1に示すとおりである。 図1のaにおいては、1、2、3時の方向はstandard であり、4時から12時の方向がPMD患者(Nα1~Nα9)である。図1のbにおいては、1、2、3時の方向はaと同様にstandard であり、4時の方向はPMD患者(Nα10)であり、5、6、7、8時の方向はPMDの母親(Nα1~Nα4)であり、9、10、11、12時の方向が健常青少年(Nα1~Nα4)である。図1のCは、1、2、3時の方向はa、bと同様に standard であり、4、5、6、7時の方向は健常青少年(Nα5~Nα8)であり、8、9、10、11時の方向は健常婦人(Nα1~Nα5)である。

2 血漿中のC1 - inactivator について

M-Partigen によって蛋白 量でみた結果は図2に示すとお りである。図2のaにおいては 1、2、3時の方向がstandard であり、4時から12時の方向が PMD患者(Na1~Na9)であ る。

図2のbにおいては、1、 2、3時の方向は standard で あり、4時の方向はPMD患者 (Na10) であり、5、6、7、 8時の方向はPMDの母親(Ma 1~Na4) であり、9、10、11、 12時の方向は健常青少年(№ 1 ~Na 4) である。図2のCは1、 2、3時の方向がa、bと同様 にstandard であり、4、5、 6、7時の方向は健常青少年

(Na5~Na8) であり、8、9、

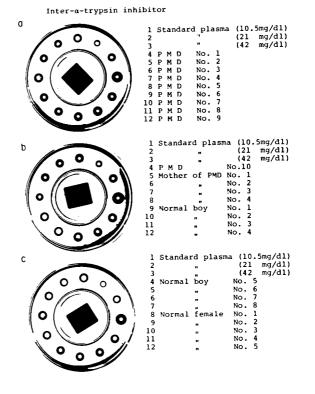


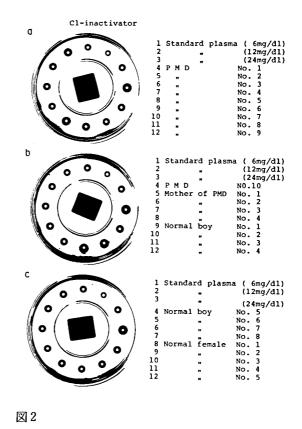
図1

10、11、12時の方向は健常婦人(Na 1~Na 5)である。

〔考察〕

血類中のinter ーαーtrypsin inhibitor およびC1ーinactivator の免疫学的蛋白量は表1に示すとおりである。表1において示したPM Dの母親の()中の番号はPMD 患者の subject Naに対応させてある。すなわち、PMD患者とPMDの母親Na1とPMD患者のNa1が親子であり、PMDの母親Na2とPMD患者のNa7が親子関係にあり、PMDの母親Na4とPMD患者Na10が親子である。

血漿中のinter -α-trypsin inhibitor 量はPMD患者、PMD の母親、対照とした健常青少年、健常母親の4群の平均値でみると、それぞれ、48.8 mg/dl、53.0 mg/dl、45.4 mg/dl、および53.0 mg/dlで



あり、PMD患者群の平均値を他の3群の平均値と比較しても有意の差があるとは認められない。 しかし、健常青少年の平均値45.4 mg/dlはPMD母親群、健常婦人群の平均値53.0 mg/dlと比較すると5%の危険率で低値を示しており、PMD群の値48.8 mg/dlを母親群値と比較するとやや低値の傾向がみられる。

血漿中のC1 - inactivator 量の平均値はそれぞれ、25.3 mg/dl、23.2 mg/dl、26.1 mg/dl, 28.0 mg/dlであり、PMD患者群は健常青少年群よりやや低値を示し、PMDの母親群は健常母親群、健常青少年群より5%の危険率をもって低値を示している。

本法による正常値は15~35g/dlとされている。PMD患者群ではNa4が32.0g/dl、Na8が34.8g/dlであり、いずれも正常の上限値に近い値を示しているが、これら2者の血漿中のslow type plasmin inhibitor活性値2は他のPMD患者の場合と同様、健常男子群より低い値を示していた。

遺伝性血管神経性浮腫(hereditary angioneurotic edema; HANE)患者の血清C1-inactivator 濃度が低いことは Donaldson ら3により報告され、この疾患の変異型として抗原

活性と阻害活性の両者の低いものと、 抗原活性は正常であるが、阻害活性 の低いものとの2型に分けられてい る。⁴ PMD患者群の中で大きな C1 -inactivator 量を示したNo.4, Na8を除く8例と他の3群とのC1 -inactivator 量を統計的に比較し た成績は表2に示すとおりであり、 C1 - inactivator 量は対照健常青 少年群の平均値の88%の低値を示し、 その差には5%の危険率で有意性が 認められ、PMD母親群の場合も対 照とした健常婦人群に比し83%の低 値で、両者には有意の差が認められ る。しかし、PMD群とPMD母親 群、健常青少年群と健常婦人群との 間にはいずれも有意の差があるとは 認められない。

表1

Group	Subject No.	Cl-inactivator (mg/dl)	Inter-∝-trypsin inhibitor(mg/dl)
PMD	1 2 3 4 5 6 7 8 9	25.2 22.4 26.4 32.0 x=25.3 20.4 s=4.91 22.4 26.4 34.8 19.2 22.4	49.5 53.0 51.0 46.0 \bar{x} =48.8 57.0 s =4.41 57.0 44.0 41.0 51.0 49.5
Mother of PMD	1 (1) 2 (7) 3 4 (10)	22.4 24.0	41.0 57.0 x=53.0 57.0 s=6.92 57.0
Normal boy	1 2 3 4 5 6 7 8	26.4 26.4 25.2 28.0 \bar{x} =26.1 26.4 s=1.83 26.4 21.8 28.0	37.5 46.0 44.0 42.0
Normal female	1 2 3 4 5	25.2 28.0 x=28.0 29.4 s=2.59 32.0 25.2	51.0 55.0 x=53.0 52.5 s=2.70 49.5 57.0

PMD患者の血環C1-inactivator の低値はPMD患者の筋細胞膜中のcalcium activated neutral protease 5 が活性化され、protease 活性の上昇に対する生体防御反応としてC1-inactivater が消費され、低値を示すことも考えられるが、PMD患者のみならずPMDの母親

		Cl-i	nactivato	or (mg/d	1)
		PMD (23.1)	Mother of PMD (23.2)	Normal boy (26.1)	Normal female (28.0)
2 sin (mg/dl)	PMD (48.8)		n.s.	*	*
lä	of PMD	n.s.		*	*
ter-a-try	Normal boy (45.4)	n.s.	*		n.s.
Inte	Normal female (53.0)	n.s.	n.s.	*	

 $(*: \alpha=0.05)$

においても低値を示す結果を得た事実は、HANEにおいていわれるように 、C1-inacti-vator の減少が直接PMDの発症にかかわっているとは考えられないが、何らかの原因となっていると考えたほうがよいのではないだろうか。

(ま と め)

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー患者の血漿inter $-\alpha$ —trypsin inhibitor濃度は対照とした健常青少年の場合と有意の差があるとは認められなかったが、血漿C 1 —inactivator 濃度は10名の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー患者中正常血漿C 1 —inactivator 濃度の上限値を示した 2 名のほかは対照健常青少年の88%の低値を示し、患者の母親の場合も健常婦人に比較し83%の低値を示すというよく似た結果を得た。

〔文献〕

- 1. 安武敏明、岡元宏、山永裕明、庄村勲、長尾愛彦、沢田芳男:進行性筋ジストロフィー患者の血環プラスミンインヒビターの分画に関する研究、厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年研究報告書、P 250 ~ 255、昭 57. 3
- 2. Ishihara, H., Toki, N., and Yamura, T.: measurement of plasminogen and two antiplasmins by L-Lysine Sepharose affinity choromatography. Hiroshima J. Med. Sciences. 23:237-246, 1974.
- 3. Donaldson, V. H., and Evans, R.R.: A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of Cl-esterase. Amer. J. Med. 35:37-44, 1963.
- 4. Rosen, E. S., Pensky, J., and Donaldson, V. H.: Hereditary Angioneurotic edema: Two genetic variants. Science 148:957-958, 1965.
- 5. Sugita, H., and Ishiura, S.: Intracellar proteinase in progressive muscular dystrophy, Advances in Neurological sciences, 24:821-830, 1980.
- 6. 青木延雄、諸井将明:生体内蛋白分解酵素阻害物質、一その生物学的、臨床的意義一、代謝 14:1099 ~ 1111 、1977

プロジェクトⅢ

臨床 態の解析

E. 神 経 生 理

PMDにおける横隔神経伝導時間の測定

国立療療所西多賀病院内科

佐藤 元 名取徳彦

(目 的)

進行性筋ジストロフィー症PMDの呼吸障害における横隔膜障害に関しての電気生理学的検討は あまりなされていない。そこで今回、我々は、横隔神経伝導時間を測定し、PMD患者の横隔膜 障害について検討した。

〔方 法〕

対象は胸部 X 線上、横隔膜麻痺の認められない20名の P M D 患者 (Duchenne 型13名、Becker型 2名、L-G型3名、F S H型2名) について左右の横隔神経伝導時間を測定した。

年齢は20才から73才、平均年齢30.3 才、全例男性、正常コントロールとして正常人15名、年齢は23才から47才、平均年齢33.5 才、全例男性について測定し、正常範囲を求め、PMD患者の伝導時間と比較検討した。検査時の姿勢は仰臥位とし、胸鎖乳突筋後縁下部を表面電極にて経皮的に電気刺激した。パルス幅0.1 msec 刺激頻度1 Hz、超最大刺激とした。記録電極は、左右とも第8 肋間に一対の表面電極を装着し、電極間距離3 cm、前方の電極は前腋窩線上とした。アースは刺激電極と記録電極との間に装着した。図1 は表面電極から記録された横隔膜誘発活動電位で、図の如く2 相性からなり、基線からの偏位も明瞭で容易に伝導時間を測定し得た。

〔結 果〕

正常人15名の平均伝導時間は、7.28 ± 0.4 msec 、 PMD患者20名の平均伝導時間は、8.23 ± 0.86 msec であった。図2は、実線でかてまれた所が正常範囲をしめし、白丸が右側、黒丸が左側の伝導時間をしめした。平均伝導時間では正常人とPMD患者との間で有意な差は認められなかったが、個々の症例についてみると図の如く20名中11名において遅延が認められた。呼吸機能と伝導時間との関係をしらべるために%VCと左右の平均伝導時間を図示した(図3)。図の如く伝導時間が遅延するにしたがって、%VCが減少する有意な相関が得られた。重症度と伝導時間との関係を調べるためにPMD用ADL値と左右の平均伝導時間との関係を調べた。図4の如くADL値が減少するにつれて伝導時間が遅延する有意な相関が得られた。この事は症状が進行するにつれて伝導時間が遅延する事を示していると考えられる。伝導時間と振幅との関係は、図5の如く、伝導時間が遅延するにつれ振幅も低下する傾向が認められるが、振幅は肥満と

も非常に関係していると考えられるので、身長における標準体重との差を肥満度の指標として調べた。図6の如く、肥満するにつれて振幅も低下する有意な相関が認められた。この結果から振幅は肥満による影響が大きく、伝導時間と振幅との関係をしらべるためには、肥満による影響を除外した検討が今後更に必要と思われる。

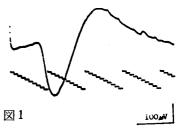
〔考 察〕

横隔神経伝導時間は、インパルスが神経、接合部、筋線維と伝導し、筋線維が脱分極するまでの時間をあらわしており、横隔神経をも含め

Lt. phrenic nerve



Rt. phrenic nerve



1೦ಪಿಕುತ

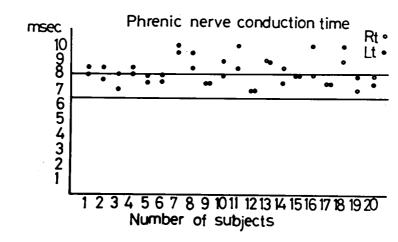


図2

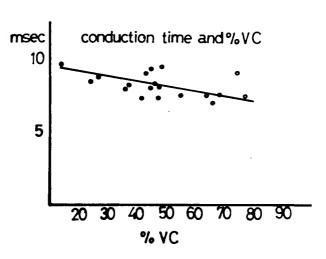
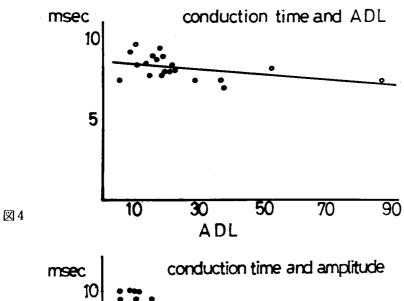


図3



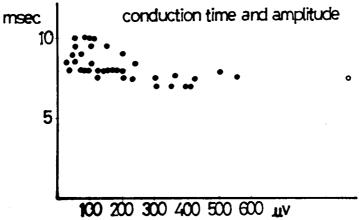
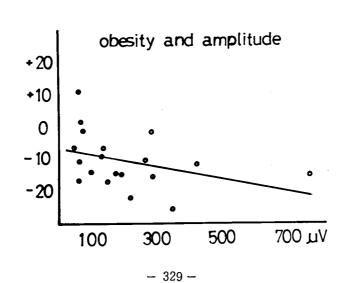


図5

図6



て、横隔膜全体の機能をしめすものと考えられる。1981年、E. Wolf らりは、横隔膜麻痺を有する4名のPMD患者(FSH2名、L-G2名)について伝導時間を測定し、3人に遅延を認めた。今回我々の症例では、平均伝導時間においては、正常人との間に有意な差は認められなかったが、しかし個々の症例では、20名中11名に遅延が認められた。11名中Duchenne 型10名、L-G型1名であり、Duchenne 型13名中10名に遅延が認められた。そして%VC、ADL値と明らかな相関を示し、PMDの型に関係なく呼吸障害、臨床症状が進行するにつれて伝導時間が遅延する事が認められた。横隔神経伝導時間の測定方法は、J. Newsom Davis 2 が詳しく記載しており、簡単な検査方法である。注意しなければならない点は、記録された波形が横隔膜誘発活動電位か mechanical responge かの鑑別であるが、これは transducer を胞壁に装着し、その伝導時間の差によって容易に鑑別できる。現在PMD患者の呼吸障害の判断は、%肺活量、肺活量、1秒率等によりなされているが、しかしPMD末期になると呼吸筋が著しく障害され、正確な測定が困難となる事がしばしばである。特にFSH型で顔面筋の脱力が著しい例では測定が殆んど不可能である。それに比べて横隔神経伝導時間は、型、重症度に関係なく、患者の怒力を必要とせずに、客観的、簡単に呼吸障害の程度を判断する事ができる点で今後臨床的に非常に有用な検査と考えられる。

(ま と め)

PMD患者の横隔膜障害について電気生理学的に検討した。その結果20名中11名において横隔神経伝導時間の遅延を認めた。今後横隔膜障害の指標として有用な検査と考えられる。

(対 献)

- 1) Wolf, E. et al: Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 21, 35, 1981.
- 2) J., Newson Davis.: J. Neurol. Neurosurg. Pscychiat. 30, 420, 1967.

筋ジストロフィー症におけるShort Latency SEPの検討

国立療養所宮崎東病院

宮崎医科大学第3内科

井 上 謙次郎 年 森 啓 隆

北野正二郎

鶴 田 和 仁 栗 原 照 幸

(はじめに)

近年医用コンピューターの発達により種々の誘発電位が記録される様になった。短潜時体性感覚誘発電位(Short latency somatosensory evoked potential、短潜時SEP)は、末梢感覚神経を刺激し、末梢感覚神経、脊髄、脳幹、大脳皮質感覚野に至るまでの誘発電位を記録し、末梢から中枢に至るまでの体性感覚伝導路の機能を検索しようとするものであるり、2、3。

これまでの報告によれば、福山型筋ジストロフィー症(以下福山型)では、一般に知能障害、中枢神経障害を認め、Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下 Duchenne 型)でも、知能障害、中枢神経障害を認めている 4、5。そこで私達は、正常対照及び進行性筋ジストロフィー症(以下 DMP)で、短潜時SEPを記録し、両群を比較検討することにより DMPにおける神経生理学的異常の有無を明らかにせんとした。

〔対象および方法〕

1. 対象

- 正常対照は、7才男1例、女3例、9才男2例、女2例、11才男1例、女2例、12才男1
 例、以上合計12例、平均年令は9.1才である。
 - 2 福山型は2例で、8才男と12才女である。
 - 3 Duchenne 型は8例で、7才から14才、平均年令10.1才である。

2. 方法

短潜時SEPの導出方法を図1に示した。刺激は、手根部正中神経を $0.2\,\mathrm{msec}$ の矩型波を用い、拇指のtwitch がおこる強さで $10/3\,\mathrm{Hz}$ の頻度で行い、導出は基準電極として10-20法の F_Z におき、これに対し関電極として、刺激と対側頭皮上感覚野HA、同側乳様突起上、第2、第7 頸椎棘、突起上Cv2、Cv7、Erb 点及びElbow に各々直径 $1\,\mathrm{cm}$ の皿電極をおいた。平均加算回数は $200\sim400\,\mathrm{回}$ とした。

短潜時SEPの導出方法

1) 刺 激: 手根部正中神経電気刺激 O.2 msec 矩形波, 10/3 HZ

2) 導出法

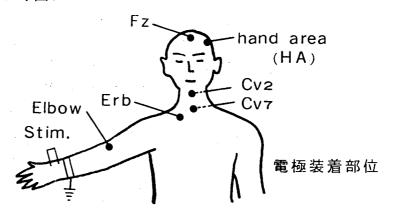


図1

表1

症化	列	型	性	年齢	知能障害	頭部CT	EEG
1. T.I	κ.	F	男	8	(+)	変形(牛)	spike (+)
2. Y.	т.	F	女	12	(+)	変形(+)	spike (+)
з. S.7	т. │	D	男	7	(+)	側脳室不対称	slow burst
4. S.I	١.٧	D	男	7	(+)	正	Œ
5. M.S	s .	D	男	8	(-)	N.D.	N.D.
6. H. I	۱.	D	男	8	(+)	N.D.	N.D.
7. S.C]. د	D	男	12	(-)	N.D.	N.D.
8. K.M	۱.	D	男	12	(-)	N.D.	N.D.
9. R.K	۱.)	D	男	13	(-)	N.D.	N.D.
10. K . Y	<u>' . </u>	D	男	14	(-)	N.D.	N.D.

F: 福山型, D: Duchenne 型 N.D.: not done

〔結 果〕

表1に対象としたDMP患者の性、年令、知能障害の有無、頭部CT所見、脳波所見を示した。

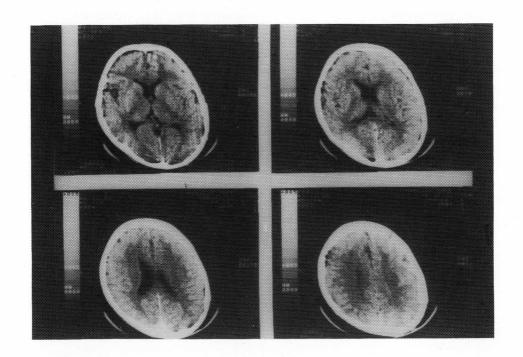
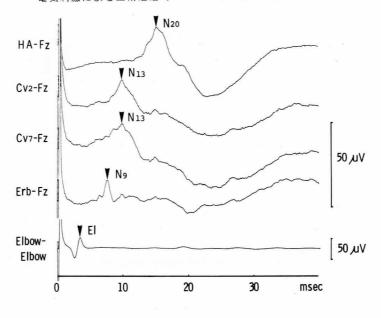


図 2

図3

電気刺激による正常短潜時SEP(手根部正中神経刺激)



頭部CTスキャンで福山型に頭蓋の変形、Duchenne 型1例に側脳室不対称を認めた。脳波では 福山型とDuchenne 型1例に異常を認めた。図2に福山型患児の頭部CTスキャンを示した。

図3に正常対照の短潜時SEPを示した。N9は上腕神経叢起源、N13は頸髄後索ないし延髄 起源、N20は大脳皮質感覚野起源を考えられている。各頂点の潜時から、N9-13、N13-20の 頂点間潜時を求めた結果を図4に示した。

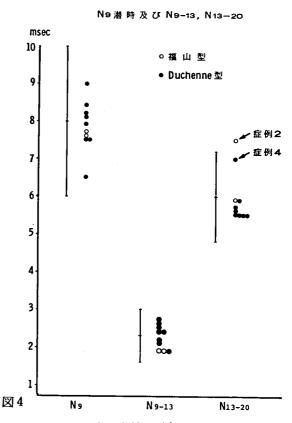
正常対照をMean \pm 2 S Dで示すと、N 1 3 - 2 0 において福山型の症例 2 で延長し、Duchenne型の症例 4 で延長傾向を示した。福山型の症例 2 の短潜時 S E Pを図 5 に示したが、N 1 3 - 20 の延長とともに、N 2 0 の振幅の低下が認められた。

Duchenne型の症例4の短潜時SEPを図6に示したが、N13-20の延長傾向が認められた。

〔考 察〕

短潜時SEPは、N9、N11、N13、N14、N20と命名され、臨床的には、安定して出現するN9、N13、N20について検討することが多くその起源は先に述べた如く、N9が上腕神経叢、N13が頸髄後索ないし延髄、N20が大脳皮質感覚野であると考えられている。従ってN13ー20は中枢伝導の指標、N20は末梢感覚神経から大脳皮質までの状態及び皮質レベルの状態を反映するものと考えられる。

年齢を考慮し、正常対照を12例おき 福山型と Duchenne 型の短潜時SEP を検討した。高度知能障害、頭部CT スキャン異常所見及び脳波異常を認め た福山型に N13-20の延長と、N20の



振幅の低下を認めたが、これは各ピークの起源から考えると大脳皮質及び中枢伝導の異常を示唆 し、上述の検査の異常から考えられる福山型の中枢神経異常と合致する。

福山型短潜時SEPについて、中島らが昭和56年度の当研究班の報告書に報告しているが、その中でP3の遅い成分の電位の発生源の異常とN1の振幅低下から中枢伝導路の異常と大脳皮質レベルの異常を指摘している。我々の検査結果と同様と考えられた。

Duchenne 型についても福山型には及ばないが同じ様に知能障害 4、脳波異常 5、頭部CTスキャン異常所見 6、7及び髄液蛋白異常 7、8などが報告されている。今回のわれわれの検索でも1例ではあるが知能障害を認める Duchenne 型にもN13-20の延長を認め中枢伝導の異常が示唆された。今後症例を増やし検討を重ねたいと考える。

症 例 2:Y.T. 女, 12歳 福山型 知能障害(+)

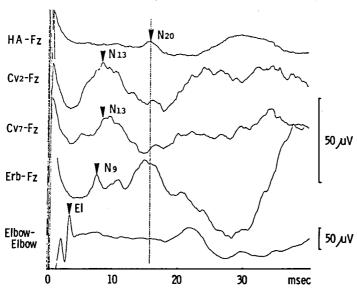


図 5

症 例 4 : S.N. 男, 7歳 Duchenne 型 知能障害(+)

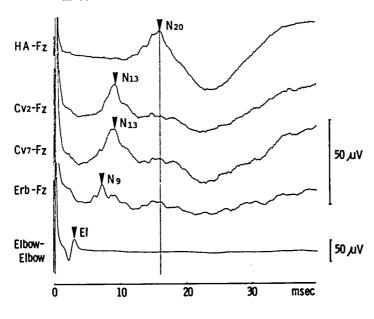


図6

(ま と め)

1) 福山型及び Duchenne 型10例と正常対照12例について短潜時SEPを行った。

- 2 福山型1例にN13-20の延長とN20の振幅の低下を認め、中枢伝導及び皮質レベルの異常が 考えられた。
- 3 Duchenne 型1例でN13-20の延長傾向を認め中枢伝導異常が考えられた。

〔文 献〕

- 1. Cracco, R. Q.: The initial positive potential of the human scalp-recorded somatosensory evoked response. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 32:623, 1972.
- Cracco, R. Q. et al.: Somatosensory evoked potential in man: far field potentials. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 41:460, 1976.
- 3. 辻貞俊:体性感覚誘発電位、臨床検査、25、1276、1981
- 河野慶三他: Duchenne 型筋ジストロフィー症の知能-WISCによる解析、医学のあゆみ97、238、1976
- 5. 深津要他: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における中枢神経障害の発現に関するー 考察- Carrier の脳波異常について-、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関す る研究、厚生省昭和56年度研究報告書 65 、 1982
- 6. 福山幸夫他: 筋ジストロフィー症の頭部コンピューター断層撮影所見、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、厚生省昭和55年度研究報告書、176、1981
- 7. 平瀬努他:筋ジストロフィー症のCT像および髄液蛋白について、筋ジストロフィー症の疫 学、臨床および治療に関する研究、厚生省昭和55年度研究報告書、183、1981
- 8. 徳臣晴比古他:筋ジストロフィー症における髄液蛋白成分に関する研究、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、厚生省昭和56年度研究報告書、247 、1982

福山型筋ジストロフィー症における脳幹機能の検討

国立療養所松江病院

中島敏夫 笠木重人 鳥取大学脳神経小児科

高 倉 広 喜

[目 的]

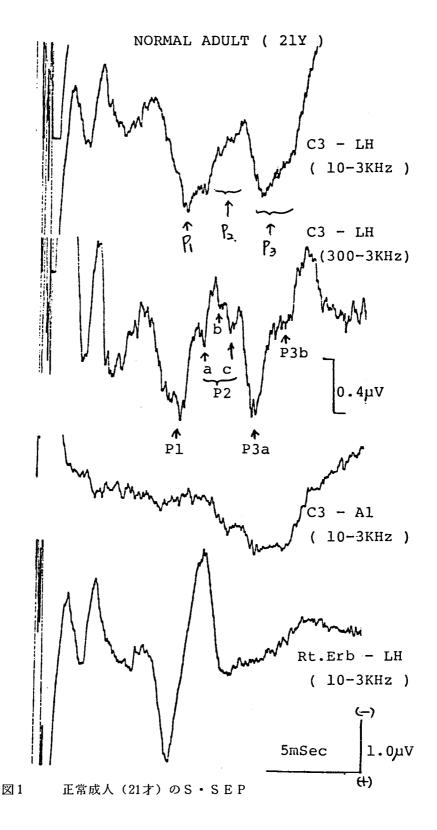
福山型先天性筋ジストロフィー症(以下FCMD)における中枢神経系の病態生理について神経生理学的知見は少ない。我々は昨年度(S56年度)の本研究班においてFCMDでのShort Latency Somatosensory Evoked Potentials(短潜時体性感覚誘発電位、以下S・SEP)所見について報告した。まとめると、① S・SEP各成分の内P3の形成が不良。② 対象5例中1例において著明な中枢伝導時間の延長。③ 大脳皮質一次感覚領野由来といわれているN1の形成不良。以上3点であった。P3は脳幹部(特にPons以下)由来であると考えている。従ってS・SEP及び、Auditory Brain Stem Response(聴性脳幹反応、以下ABR)、Blink Reflex の3種類の電気生理学的方法論を用いてFCMDの脳幹機能について神経生理学的検討を加えることを本研究の目的とした。

〔象 校〕

国立療養所松江病院入院中の5名のFCMD患者を対象とした。年令は10才、17才、18才、20才、27才であった。いずれも臨床症状、病歴からFCMDと診断されている。検査は10才の児のS・SEPをのぞいて、全て覚醒時におこなった。

〔方 法〕

- ③ 頂点間潜時の3点を挙げた。
- (2) ABR。耳朶と頭頂部 (Cz) を結ぶ誘導をおこなった。4KHz、110 dB・SPLのクリック音を毎秒20回、片側耳に与えた。所見として110 dB・SPL 刺激時の①波形 ②頂点潜時頂点間潜時をみた。



(3)Blink Reflex。記録電極を両眼の各々上眼瞼耳側縁と下眼瞼鼻側縁にあてた。片側の三叉神経 第1枝に50~100 Vの矩形波を電気刺激として加えた。所見は①R1、R2、R2'の出現の有無。 ②各成分の潜時の2点をみた。

〔結 果〕

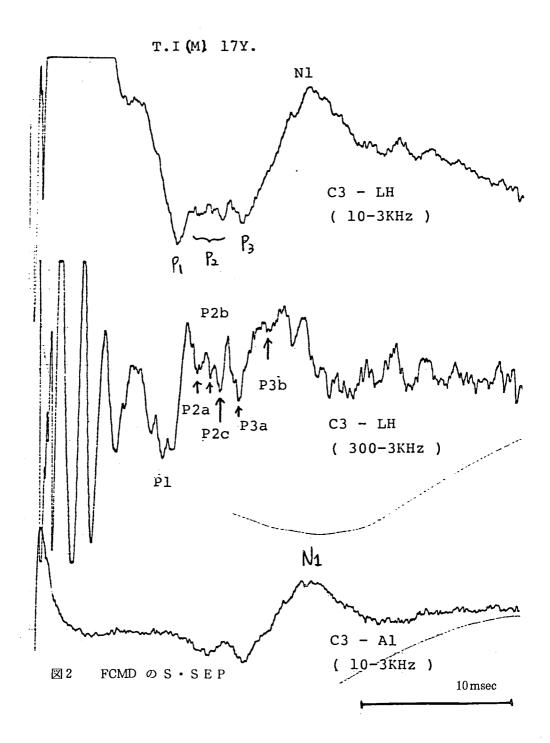
(1) S・SEP。図1に正常成人におけるS・SEPを示した。昨年度の我々の報告はフィル ターを10Hz -1 KHzの1種類のみで行った。低周波数帯域を減衰させた300Hz - 3 KHz のフ ィルターを用いることによりS・SEP各成分はより強調され明瞭となった。これにより P2 は 2~3個、P3には大きく2個の Subcomponent がそれぞれ存在することがわかった。正常成 人対照群15名(18才~21才、全例女性)の各頂点潜時のまとめを表1最下段に示した。正常対照 をもとにFCMD5例の所見を検討した。

(表1、図2) 結果をまとめると以下のようである。① フィルター10Hz - 3 K Hz で P3 が図 2 (TI) の如く、正常対照に比較し形成不良である例が5例中YHをのぞく4例にあった。② フィルタ - 300 Hz - 3 K Hz の誘導ではその4例ともP3 は2峰性パターン (2個のSubcomponent)を

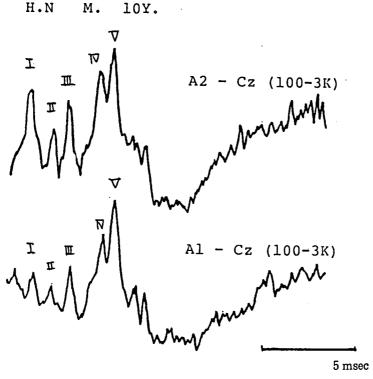
FCMD及び正常成人対照群のS・SEP各成分頂点潜時 表 1

			Pl	P2a	P2b	P2c	Р 3а	P3b	Nl	Pl-N1
	r.I	17y	rt. 9.4	11.2	11.9	12.6	13.7	15.7	18.7	9.3
	r.Y	20y	1t. rt ^{8.0}							
			7.8	10.0	11.3		12.8	15.0	18.3	9.9
•	Y.H	18y	1t. rt. ^{9.5}	10.7	12.0	_	13.9	16.0	19.5	10.5
			8.6	10.0	11.4	-	12.6	15.0	20.0	11.4
	У.Т	27y	1t. 9.0	10.2	11.0	_	13.0	14.5	18.5	9.5
	H.N	10y	1t. 6.8	8.8	10.1		11.7	12.5	17.0	10.2
NORM	AL.	_) I	n 8.0	9.2	10.2	-	11.6	13.7	17.6	10.0
· Al	ניוטס	c' si	0.4	0.5	0.5	-	0.4	0.5	0.6	0.5
	SHORT LATENCY SEP (msec)									

(PEAK LATENCY)



呈していた。③ P_1 頂点潜時が正常対照群の+2 S D以上遅延した例が5 例中3 例(T_1 、 Y_1 H、 Y_2 Y T) あった。表1 にはまとめていないが E_1 にの電位も頂点潜時が遅れていた。



Rt. Ear 110dB SPL

図3 FCMD におけるABR

④ 5 例中 1 例 (YH) において $P_1 - N_1$ 頂点間潜時が遅延した。(2) ABR。 $({\bf \xi} \, 2 \, {\bf x} \, {\bf y} \, {\bf x})$ 5 例中 4 例において ABR を記録した。今回の結果では我々の正常対照に比べて、波形、潜時とも異常所見を見出せなかった。尚、ABRの閾値については今回検討しなかった。(3) Blink Reflex。 $({\bf \xi} \, 3 \, {\bf x} \, {\bf y} \, {\bf$

以上を脳幹機能という点においてまとめると、①S・SEPのP3 形成不良と Blink Reflex の潜時短縮を認めた例 2 例 (YT、HN) ②S・SEPのP3 形成不良のみを認めた例 2 例 (TITY) ③S・SEPのP1 - N1 頂点間潜時を認めた例 1 例 (YH)、以上となる。

表 2

FCMD におけるABR各成分の頂点潜時

ABR (Auditory Brain Stem Response)

			I	Д,	Ш	IV	V	I - V
H.N	10y	lt.	2.0	3.0	3.9	5.6	6.2	4.2
		rt.	1.8	3.0	3.8	5.4	6.2	4.4
T.I	17y	lt.	2.2	_	4.2	5.5	6.0	3.8
			2.0					
T.Y	20y	lt.	2.0	_	3.6	5.6	6.0	4.0
			2.6					
Y.H	18y	lt.	2.0	3.2	4.1	5.4	6.1	4.1
_			2,0					

(msec)

(4kHz 110dB.SPL)

Blink Reflex (Lt)

Rı,

R2.

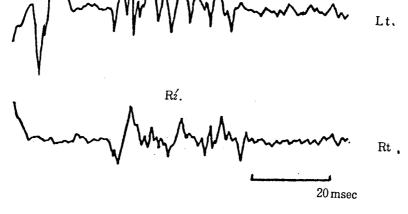


図4 FCMD(T、Y、20才) におけるBlink Reflex

R1 R2 R2'	
T.I 17y 1t. 8.9 35.8 31.6	
rt. 9.5 30.5 28.0	
T.Y 20y lt. 9.2 33.4 32.1	
rt. 11.3 32.1 30.0	
Y.H 18y 1t. 8.9 32.1 33.2	
rt. 9.5 33.3 32.3	
Y.T 27y lt. 7.8 25.6 24.0	
rt. 9.5 28.4 19.7	
H.N 10y lt. 7.4 24.5 21.3	
rt. 8.4 26.8 24.7	
NORMAL m 10.1 32.1 32.2	•
ADULT SD 0.4 3.6 3.3	

(mSec)

〔考 察〕

S・SEP各成分の起源については未だ不明の点が多い。我々は Pontine Glioma で Mill-ard-Gubler 症候群を呈した小児のS・SEPにおいてP3 の出現を確認している。これよりP3 は Pons 下部以下に起源を有すると考えている。Blink Reflex は三叉神経第1枝から Pons を主とする脳幹部を Polysynaptic に経由し顔面神経へ至る反射弓の機能を表現する。従ってPonsを主体とする脳幹機能を表現すると考える。

今回の結果において、10Hz -3 K Hz のフィルターを用いた記録では $S \cdot S E P O P 3$ 成分の形成が悪いものの、300 Hz -3 K Hz のフィルターを用いた記録では正常対照を同様な波形のパターンを示しP 3 に 2 つの S ubcomponent を認めた。このことは、P 3 が複数の起源に由来す

る複数の電位による合成波形であると仮定すると、それらの P_3 を合成する成分の内、徐波成分の出現がF CMDでは不良であることを表現していると考える。従って、フィルター10Hz -3 KHz の記録で P_3 に異常所見ありと考えた4例においては、Pons ないしはそれ以下の脳幹における機能障害の存在を示唆できると考える。更にその4例中2例において潜時の短縮を認めたがこの所見もF CMDにおける脳幹機能障害を示唆するものと考える。

〔まとめ〕

(1) FCMD 5 例においてS・SEP、ABR及び Blink Reflex の 3 種類の電気生理学的方法を用い、脳幹機能の検討をおこなった。(2) S・SEPでは、4 例においてP3 の形成が不良であると考えた。(3) ABRでは、波形パターン及び潜時において異常所見がなかった。(4) Blink Reflex では、5 例中 2 例において各成分の潜時の短縮を認めた。(5) 以上より、FCMDではPons 以下の脳幹部において機能障害が存在すると考えた。

進行性筋ジストロフィー症患者の 作業時における電気生理学的検討

国立療養所箱根病院

村 上 慶 郎 稲 永 光 幸 遠 藤 て る

(自 的)

進行性筋ジストロフィー症患者の作業時における疲労の問題は、様々な角度から言われているが、「疲労」を客観的にかつ簡単な手続きで把えることが難かしいということもあり、適切な測定方法がないのが現状である。近年、表面筋電図において、パワースペクトラム上での低周波への shift が疲労現象の指標として注目され始めている』、2。 これらは健常者から得られたデ

ータであり、この方法自体に種々の議論があり未解決の問題を含んではいるが、1 つの可能性を 開くものである。

今回われわれは、健常者において示されたデータが疾患者にも同様に認められるかどうかについて検討すべく、作業時における表面筋電図(以下筋電図)について、その基礎データの収集を行なったので報告する。

〔方 法〕

進行性筋ジストロフィー症患者に関する作業時の筋電図自体が少ないので、まず基礎データ収 集の意味で、作業訓練場面でみられる2種類の動作における筋電図をとった。

① カッターナイフによる紙の切断(cutting)と、② 目打ちによる紙の打ち抜き(perforating)である。さらに作業に要する筋力を3段階、すなわち最大筋力、その60%、40%、に分けて検査した。この3段階は作業に先立ち測定した作業量に基づいて個々に設定された。

紙面上にかかる力は電気的に測定した結果、作業量に比例していることがチェックされている。各々1分間の試行で、休憩を入れて2回、計12試行を行なった。続いて、最大筋力で、リズムに合わせての手掌による圧迫運動を「疲れるまでやって下さい」との指示で行なわせた。リズムは1分間に40拍である。作業量は strain gauge を用いて電気的に記録した。筋電図は桡側手根伸筋(ECR)と桡側手根屈筋(FCR)から disposal 電極により双極誘導した。ECRとFCRを選択したのは、stageの高い患者にも比較的よく残存し、かつ測定しやすいとの理由からである。筋電信号はデータ・レコーダに記録し、作業量のチェックをした後、相関関数を演算し、フーリエ変換してパワースペクトラムを求めた。そしてそのパワースペクトラムの平均周波数(Mean Power Frequency、MPF)を求めた。また積分筋電図(Integral EMG、IEMG)をミラー回路によって求めた。被験者は顔面肩甲上腕型(FSH)4名、肢帯型(LG)2名、デゥシャンヌ型1名計6名で、stage はいずれも5~6である。対照群として健常者5名を置いた。

〔結 果〕

Fig 1と Fig 2 は、cutting 及び perforating の作業量とEMGのraw dataである。健常者の典型例とFSHの2例を示す。上段の図は最大筋力で一分間の作業時における作業量を横軸に本数(cutting)及び個数(perforating)、縦軸に切れた枚数(どれだけ深く切れたか)及び抜けた枚数(どれだけ深くあけたか)にとったものである。ここで興味深いのは、健常者にみられる作業量の変化が疾患者には極めて少ないということである。筋力の使い方と合わせ検討してみる価値があると思われる。cutting 作業の筋電図をみると健常者群では手関節屈曲位をとるた

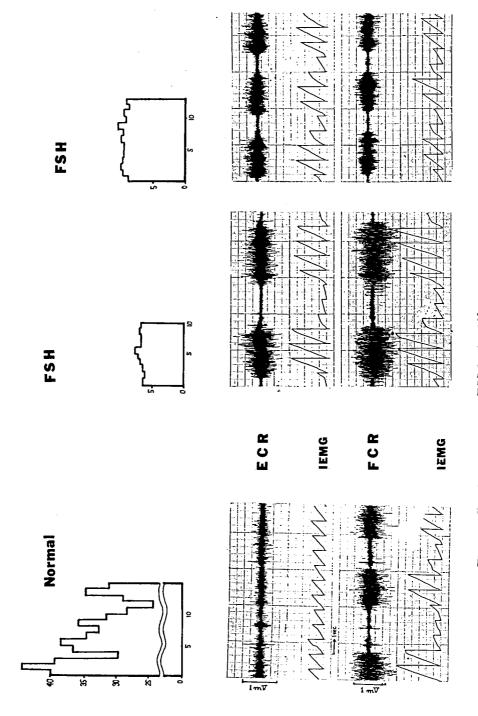


Fig.1 Performance & EMG (cutting)

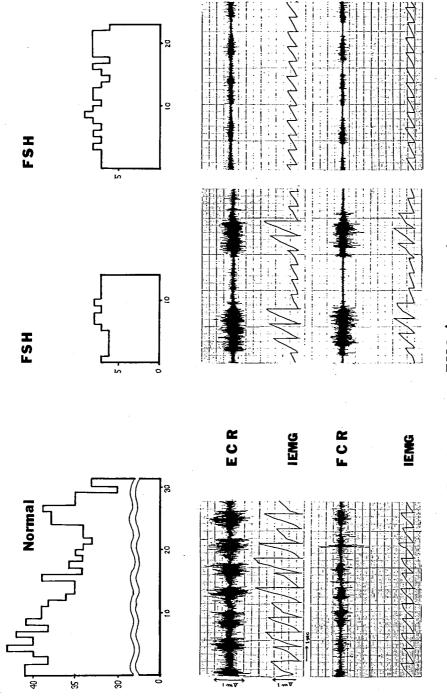
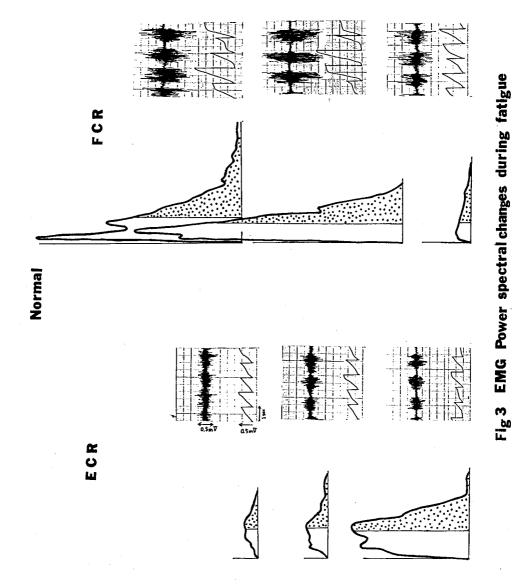


Fig 2 Performance & EMG (perforating)



- 348 -

めに当然予想されることではあるが、はっきりとしたFCR優位がみられる。ところが疾患群ではFCR優位がみられるのは1名のみで、他はFSHの2例にみられるようにECRが同じ程度あるいはそれ以上みられる。全体を通じて、疾患群では伸筋の放電量が大きい。これは従来臨床的に言われている代償作用とも考えられるがさらに検討する必要があろう。

継続的な作業時にMPFに低周波のshift が起こるかどうかという点では、疾患群6名中3名に健常者で云われていたshiftが生じている。Fig 3 は健常者の代表例で、上から開始直後、2分後、4分30秒後のraw EMG及びパワースペクトラムである。作業量は開始直後を100とすれば、2分後には90、4分30秒後には80となった。2分後のパワースペクトラムをみれば明らかなように、MPFが低周波領域にshiftしている。さらに4分30秒後にはECRにおいても若干のshiftが生じている。Fig 4はFSHの男性例であるが、上段から開始直後、1分後、1分45秒後である。作業量は100、60、50と変化している。1分45秒後のFCRに顕著な低周波へのshiftが認められる。Fig 5 はFSHの女性例であるが、同様に上段から開始直後、4分30秒後6分後である。ここでも4分30秒後のECRにshiftが生じている。作業量の変化は100、80、60である。このように、疲労と考えられる事態(主観的評価「疲れた」及び作業量の低下)において半数の者にshiftが生じたことは、健常者と同様に疲労時には低周波へのshiftが起こると考えてもよいであろう。他の3名にはshiftが生じなかった点についてみると、果して最大筋力を出していたか、ほんとうに疲れるまでやったか、という点に疑問がもたれるので、条件設定を再考してさらに検討していきたい。

(結 論)

今回われわれが検討した作業時における表面筋電図の結果、次の3点が明らかになった。

- ① これは直接筋電図とは関係しないが、疾患者の作業曲線は健常者と比較し変化に乏しい。
- ② 健常者にみられる筋の優位が疾患者にはあまりみられない。これは筋の代償作用と関係していると思われる。
- ③ 疲労時にMPFに低周波の shift が生じるということは、健常者ばかりではなく疾患者にも みられる。しかし、疲労現象を厳密な意味で把えているかどうか、さらに検討する必要があ る。

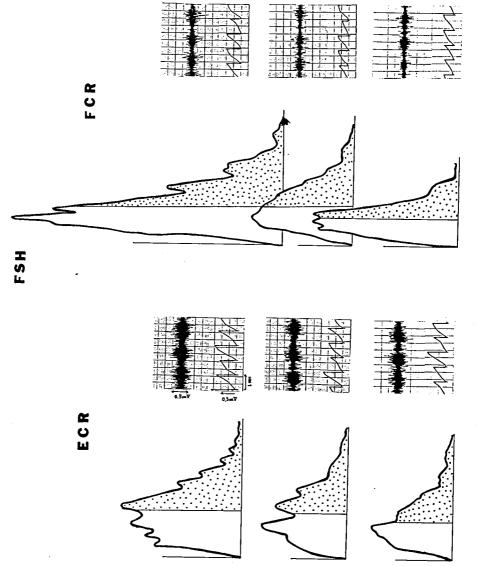


Fig 4 EMG Power spectral changes during fatigue

Fig.5 EMG Power spectral changes during fatigue

- 1) K. R. Mills; Power Spectral Analysis of Electromicrogram and compound muscle action potentials during muscle fatigue and recovery J. Physiol. 326:401-409, 1982.
- 2) A. Nagata: Emg power spectra during various levels of isometric contraction and fatigue Yokohama Med. Bull. 33:49-64.

プロジェクトIV

病 理 組 織 お よ び 剖 検 例 の 検 討

各種神経筋疾患における筋線維のミオグロビン染色

徳島大学医学部第一病理学教室 桧澤 一 夫 香 川 典 子

(目 的)

ミオグロビン(Mb)は、主として骨格筋、心筋に存在するヘム蛋白で、各種筋疾患患者では 血清Mb量の増量が知られている。今回、Mbがどのような病変の筋線維から漏出しているかを 知る目的で、各種筋疾患における筋線維の組織学的変化とMb免疫組織化学反応を対比検討した。

(対 象)

進行性筋ジストロフィー症10例(Duchenne 型(DMD)5例、Becker 型2例、顔・肩甲・上腕型1例、肢帯型1例、先天型(CDMP)1例)、筋緊張性ジストロフィー症5例、中心核性ミオパチー1例、周期性四肢麻痺1例、重症筋無力症4例、皮膚筋炎7例、アミロイドーシス1例、筋萎縮性側索硬化症6例、虚血性壊死1例の合計36例である。診断は病歴、理学的所見および組織学的検査に基づいた。性別は男性22名、女性12名である。

〔方 法〕

生検または剖検材料のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックの連続切片に、H-E染色およびMb 免疫組織化学反応を施した。免疫組織化学反応は Sternberger の peroxidase— antiper—oxidase法により行なった。脱パラフィン後、0.3%過酸化水素—メタノール液、20%正常ヤギ血清で前処置した切片に、抗ヒトMb 家兎血清(Miles-Yede 社)を 500 倍希釈し、4%にて12時間反応させた。続いて抗家兎 IgG ヤギ血清(MBL) 20 倍希釈および家兎 PAP(Miles-Yede 社) 30 倍希釈をそれぞれ30 分室温にて反応させ、最後にジアミノベンチジンで発色させ、ヘマトキシリンで核染色した。

[結果]

1. 光顕的観察所見

36例の骨格筋には、種々の変性、壊死、萎縮、再生がみられた。初期の変性あるいは可逆的と考えられる空胞変性は、DMD、重症筋無力症、周期性四肢麻痺(図4a)、皮膚筋炎(図5a)および筋萎縮性側索硬化症にみられた。細胞質が均質に好酸性に染まる硝子様変性はDMD、CDMPに多くみられたが、少数はその他ほとんどの症例に存在した。細胞質が顆粒状に崩壊し内

部に喰喰細胞の出現した顆粒状壊死は進行性筋ジストロフィー症(図3 a)、筋緊張性ジストロフィー症および皮膚筋炎(図5 a)にみられた。筋萎縮性側索硬化症では萎縮筋の多くは筋原線維構造を保持しており、いわゆる単純性萎縮の所見であった(図6 a)。 大きく明るい核で細胞質の好塩基性の再生筋は進行性筋ジストロフィー症(図2a),筋緊張性ジストロフィー症、皮膚筋炎(図5 a)など壊死を伴う筋疾患に観察された。

2. 正常骨格筋のMb 免疫組織化学反応

Mb は免疫組織化学的に筋細胞質に限局して存在し、横断面では細顆粒状に縦断面では横紋部により強い反応がみられた。反応の強さは、強弱2種類の筋線維が区別され、checker - board pattern を呈した。間質の反応はきわめて弱かった(図1)。

3. 疾患筋のMb 免疫組織化学反応

形態学的に同様な変化を示す筋線維のMb 反応は疾患のいかんにかかわらず同様であった。まず、光顕的にほとんど変化を認めない筋線維はMb 免疫組織化学反応性が保たれていた。しかし正常の強弱 2 種類の筋線維の区別は一般に困難であった。

空胞変性の空胞部分は反応がなく、そのまわりの筋細胞質に正常骨格筋同様強い反応がみられた (図4b、図5b)。

硝子様変性では、いずれの症例にも全く反応が消失していた(図2b、図3b、図4b、図5b)。

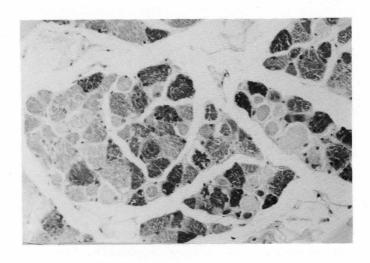
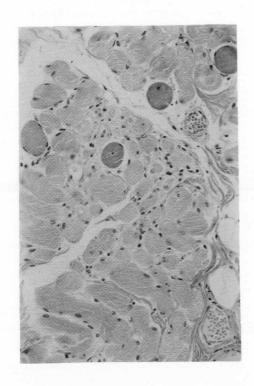


図1 正常骨格筋。筋細胞質に限局したMb 免疫組織化学反応がみられる。 その強さは強弱2種類の筋線維が区別され、checker - board pattern を呈している。(PAP, × 227)



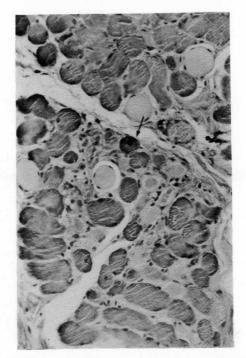


図2 8才男児、DMD、三角筋

- a 硝子様変性筋 4 本と、中央部に核の明るい十数本の再生筋がみられる。 (HE、× 2 2 4)
- b 硝子様変性筋はMb 反応が全く消失している。再生筋は大部分反応が低下しているが、 強い反応を示す再生筋線維 (→) もある。(PAP×224)

顆粒状壊死筋は、反応性が低下しているものからほとんど消失しているものまでみられた ($\boxtimes 3$ b、 $\boxtimes 4$ b)。

単純な萎縮や神経原性萎縮では、二次的変性をきたさない限り、Mb 免疫組織化学反応性はよく保持されていた。

再生筋の多くは、反応が消失しているか弱かったが、一部のものは正常筋程度に強く反応した。 光顕的にも前者は後者より筋細胞質が細く好塩基性で核も大きく、より幼若なものと思われ、再 生筋におけるMb 反応性は成熟度に比例して増加すると考えられた。なお、間質の反応は正常筋 に比べると、全体に弱く観察された。

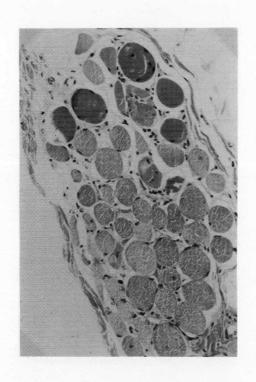




図3 図2と同一例、臀筋

- a 上方に硝子様変性筋 4 本と顆粒状壊死筋 3 本がある。(HE×224)
- b 硝子様変性筋は全く反応がない。顆粒状壊死筋はやや反応の低下しているものと、ほとんどないもの(→)がみられる。(PAP×224)

[考察]

近年、免疫組織化学的手技の進歩に伴い、骨格筋においてもMb をはじめ、各種筋蛋白質の局在が検索されている。正常筋はMb 含量の異なる 2 種類の筋線維から成っており、林によると連続切片で蛍光抗体反応の強い筋線維が I 型筋線維であることが確認されている。われわれのPA P法による免疫組織化学反応においても強弱 2 種類の反応がみられ、これらは checker - board pattern を呈しており、それぞれ I 型 II 型筋線線に相当すると考えられる。

筋疾患においては、光顕上変化を認めない筋、萎縮筋および空胞変性筋にMb 免疫組織化学反応性が保たれていた。硝子様変性筋および顆粒状壊死筋では、反応性が低下あるいは消失していた。すなわち、軽度な変性状態では免疫組織化学上変化は認められないが、重篤でかつ不可逆的変化をきたした状態では、反応が低下ないし消失を示した。再生筋の多くは反応が弱かったが、一部には強く反応するものもあった。後者は再生がかなりすすんだものと判断された。林はDMD患者の筋を用い、蛍光抗体法でMb局在を調べ、変性の強い線維ほどMbの染色性が低下して

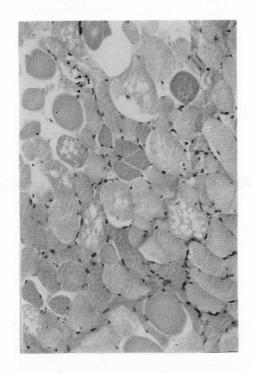




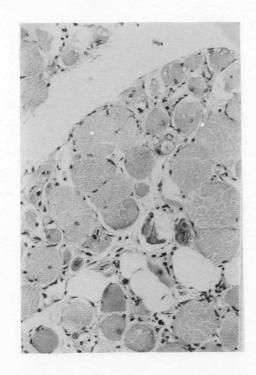
図4 43才女性、周期性四肢麻痺、上腕三頭筋

- a 空胞変性および硝子様変性をみる。(HE×224)
- b 空胞変性の空胞部には反応がないが、まわりの細胞質は強い反応がみられる。 硝子様変性は全く反応がない。(PAP× 224)

おり、比較的健全な筋細胞や再生細胞と思われるものではよく染色されたと述べている。今回の 検索結果では蛍光抗体法にくらべて病変の性状がより詳しく観察でき、病変とMb 反応性は一層 細かく対比が可能であった。

血清Mb 量は、測定方法の感度がよくなり、radioimmunoassay では、ほとんど全ての筋疾患で増量することが報告されている。Mb の筋細胞よりの漏出機序は膜透過性亢進と筋細胞の崩壊が考えられている。今回の結果からみると、血中に漏出するMb の大部分は重篤でかつ不可逆的変性・壊死筋より漏出していると考えられる。

硝子様変性で全くMb 免疫組織化学反応が消失していたことは興味深い。この理由としていくつかの可能性が考えられるが、ひとつには硝子様変性筋では他の変性壊死筋に比べ、筋線維の膜損傷が強く、Mb が容易に流出しやすい状態になったと考えられる。第2は硝子様変性は電顕的に過収縮の状態であることが知られているが、過収縮のためにMb が隣接する筋分節に移動して過収縮部から消失したこと、第3に過収縮の過程でMb の抗原性の変化がおこり、抗原抗体反応がおこらなかったという可能性も否定できない。



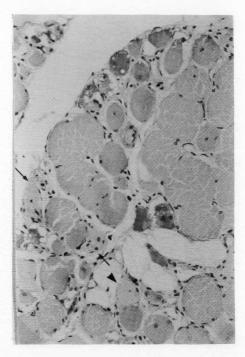
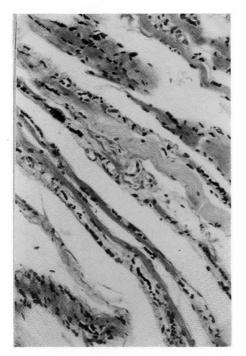


図5 25才女性、皮膚筋炎、腓腹筋

- a 中心核と筋線維の大小不同が目立つ。空胞変性、硝子様変性を思わせる変性、顆粒 状壊死および再生がみられる。(HE×224)
- b 大小の筋線維、空胞変性筋には反応が保持されているが、硝子様変性を思わせる変性筋 (▶) と顆粒状壊死筋 (→) には反応がほとんど消失している。上方の再生筋はほとんど成熟したもので、強い反応がみられる。 (PAP× 224)

Mb の局在と一般組織像をあわせ考えることによって、筋肉の変性、壊死や再生の詳しい状態 ひいては機序を知る手がかりになるものと思われる。



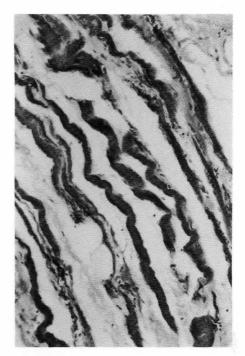


図6 61才男性、筋萎縮性側索硬化症、腓腹筋

- a 高度の萎縮筋群がみられる。(HE×224)
- b 萎縮筋は強く反応し、正常筋より強い印象をうける。(PAP×224)

〔文 献〕

- Miyoshi, K., Saito, S., Kawai, H., Kondo, A., Iwasa, M., Hayashi, T. and Yagita, M. Radioimmunoassay for human myoglobin; methods and results in patients with skeletal muscle or myocardial disorders. J. Lab, Clin. Met., 92:341-352, 1978.
- 2. Sternberger, L. A., Hardy, P. H., Cuculis, J. J. and Mayer, H. G. The unlabeled antibody enzymemethod of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. J. Histochem. Cytochem., 18:315-333, 1970.
- 3, Mukai, K., Rosai, J. and Hallaway, B. E. Localization of

myoglobin in normal and neoplastic human skeletal muscle cells using an immunoperoxidase method. Am. J. Surg. Pathol., 3:373-376, 1979.

- 4. Kagen, L. J.: Myoglobin; Biological, physiological and Clinical Aspects. Columbia University press, New York and London, 1973.
- 5. 林郁郎:人の骨格筋ならびに甲状腺中のミオグロビンと筋型クレアチンキナーゼの局在、四 国医誌37: 156 - 166、1981

進行性筋ジストロフィー症剖検例の検討 一各病型心臓の病理学的検討—

国立療養所原病院

〔緒 言〕

我々は Duchenne 型の同一症例間における臨床経過の差は、即ち、何らかの因子によって影響をうける心筋、骨格筋、平滑筋の筋ジストロフィー(PMDと略す)病変の進行の差にあることに着目して、この観点から剖検例の検索を行ってきた。

今回、肢帯型と筋緊張型の各一例の剖検の機会を得たので、これら3型の心病変に焦点を紋り

報告する。

〔対象および検索方法〕

検索剖検例は Duchenne 型 5 例、肢帯型 1 例、筋緊張型 1 例の計 7 例である。 各症例の P M D 病変進行の目安として、家族負因、処女歩行、初発、歩行不能および死亡年令、 最高体重および最大肺活量を記録した時の年令を示した。

肢帯型の症例は38才男性で、家族歴に母方伯父が心疾患により、42才で死亡している。小学校時代から走るのが遅く、跳躍力が弱かったが中学を卒業後就職している。23才頃から歩行の異常、階段の昇降困難、手に力が入らない事等で受診、筋生検でPMDの診断を受けた。34才軽作業中、突然呼吸困難となり入院、心不全の診断を受ける。当時機能障害度はstage 2でADLは殆んど自立。38才の時、心不全を再発、総合病院内科に入院、症状寛解を待って原病院に転入院。

入院時、体格、栄養共に良く、浮腫もない。心濁音の拡大と肺野に湿性ラ音を聴取。加療を行うも2ヶ月後肺水腫にて死亡。

筋緊張型の症例は52才男性、31才より歩行異常、上肢脱力感、頭髪脱毛、握った手がすぐ動かない等の症状で発病。44才原病院入院。51才誤嚥による気管支肺炎で死亡した。

次に各症例の心臓に関する検査所見として、死亡前の障害度、%FVC、動脈血のガス分析、 心拍出量、心電図およびベクトル心電図所見を記録し、剖検心について、両心房、心室より切片 を採取、更に心下方%より横断大切片標本を作製し、病理組織学的検索を行った。

→ •	17/−		44	-H-T	ィエ
表 1	臨	床	的	事	項

型	家族貸因	処女歩行	初 発	步行不能	死 亡	BW最高	VC最大	ΙQ	臨床死因
D ₁	_	1才3月	4才	12才	17才	37Kg 16才	17才	1	心不全
D ₂	_	1才6月	7才	11才	17才	27Кд 137	14才	N	呼吸不全
D3	_	4才	1才6月	9才	22才	29Кд 12.	18才	1	心肺不全
D ₄	_	1才3月	6才	12才	23才	64K, 217	19才	И	脳 村を / 肺炎
\mathbb{D}_5	+何胞	2才6月	2才6月	12才	23才	27Kg 147	13才	N	呼吸不全
					·				
го	_	N	23才	なし	38才			N	心不全
myt	_	N	31才	47才	52才	44Kg 47J	44才	V	肺炎

〔結果〕

表1は検索症例の臨床経過を示す。

表 2 は Duchenne 型 5 例、肢帯型、筋緊張型各一例の心臓に関する検査所見と肉眼的所見を一括表示した。

表2 心検査所見および肉眼的所見

_							,			·	
					1 MM	2 M T	з мм	4 H K	5 K N	L G	myot
İ		年		会	1 7	17	2 1	22	23	38	52
臨		障	害	度	п-8	п—9	II-9	I-9	II-9	I — 5	111 — 10
床		% F	v	C	4 7	6	13	29	7	60 %	27 %
		動	脈	THE COLOR	7.450 3200Kg \$000	7.360	7.316	7.378	7.310	PH 7465 Pag. 318 60,895	N
的		胸廓	変	形	-	+++	<u>+</u>	<u>+</u>	±	-	_
事		脊柱	側	鸢	_	-+++	+	_	+	_	_
項		心脏	係	数	5 6	5 1	6.2	5 2	4 8	65 %	57 %
Ĺ		心推	出	盘			不能	4.67 m/	2.45 m/		
心質		Q	R	S	日R QVL g I gRs Vine 修覧位	er Heave	IKSK V	Ps>10 VI SRSIIIIN/14 IRS eVL ORS VS-6	gi I Qi aVL	85 I QS aVL YS VI-4 YS VI-6	R↑ Vi
—		:	з т			\uparrow					
Ø			T P		平低耳取り Vi~s 入1耳 *VL					遊転 肝性 P	PQ 延長 酸酶左偏
ゔ	起	左	室	前壁	-		++		_		-
ベクトル心電図	起電力低下			側壁	+		+++	+++	+++		
虚	低	i		後壁	+++		++	+++			+
Ø	'			下 壁	++		+	++-	+	/ :	_
	:	身		長	158	143	145	149	155	159	160
	•	体		重	36	25	25	58	24	44	35
		ù	重	最	400	200	400	460	305	530	340
剖	肥	7	=	室	+		+	<u>+</u>	+	+	+
剖	大	Z	ř.	室	+		+	 -	+	++	+
検	拡	7	=	室	+		++	++-	++	+	
	張	Ź	Ë	室	+	_	++-	+	+	+	+
所		右	È	前壁	±	+	+	_		+	+
見	線	室	ŧ	菱壁	+	+	++	<u>±</u>	±	+	+
~	維	心	室	中隔	+	+	+	+	+	+	+
	16		À	前壁	+	++	++	±		++	+
	の程	左	0	I Ė	++-	++	+++	+	+	+++	+
	度	室	ê	€ 壁	++-	-11-	++	+	+	++	+
			7	F 壁	+		++		_	+	+

表3は、同じく、心筋左室側壁の病理組織学的所見を一括表示した。肢帯型心大切片において 心筋線維化は、左室前、側、後壁にかけて広汎に存在し、とくに局在性はない。中隔の前部、右

表 3 D型心筋病理組織所見

	D ₁	D ₂	D ₃	D_4	D ₅
年 令	17	17	21	22	23
肥 大	+	+	++-	+	#
-	+-1-	++-	+	+	++-
空胞変性	+	++	++-	+	#
硝子様変 性	_	_	_	-	-
顆粒状変性		-	_	-	-
心筋脱落巢	土	+	+	+	+
心筋巣状萎縮	+	-		+	_
線 維 化	++	++	-111-	#	+

肢帯型および筋緊張型心筋病理 組織学的所見

L G	myot
38	5 2
++	+
+	+
++	++
-	+
_	<u>±</u>
+	+
+	+
+++	+

室にも軽度乍ら見られる。外膜側に変化がより強い感じを受ける。組織学的には心筋線維の大小 不同が目立ち、変性像として空胞状、断裂状の変化を認めるが、硝子様の変化は目立たない。

筋緊張型の心大切片では、心筋の線維化は特に局在性が認められず、右室、中隔、左室全般に 散在性に見られる。組織学的には、心筋線維には横紋の消失ないし不明瞭なものが見られ、萎縮 の強い場所には脂肪浸潤が目立つ。血管周囲性の線維化が著明である。

〔考察〕

Duchenne 型 5 例について見ると死亡前における各症例の%FVC値に極端なひらきがある。この値を大まかに呼吸に関与する骨格筋の変性消失の程度の差と考えると、心筋線維のPMD病変の進行程度は骨格筋の変化と必ずしも平行しないと考えられる。即ち心筋と骨格筋のPMD変化のパターンは微妙に異っており、この差異に関しては多くの因子が考えられるが、その一つに、個人的な素因があると考えられる。肥大を起した4 例に、前回報告した1 例を加え、心肥大の始まる時期を検討するための心肺係数の経年変化を表示した(図 1)。死後の心臓は生前に比し、約%も容積を減少すると云われるので、必ずしも実態を示すとは云えぬが、心肺係数が50%を越える時期を見ると、17才で死亡した例は 3年から5年、20才以上生存した例では、8年も前から大

きくなっているもの、2年前のもの、死亡1年以内と夫々異っている。いずれにしてもこの時期 に、心臓が肥大又は拡張を以って反応し始めたものと推定する。

Duchenne 型 5 例の心筋左室側壁の組織学的所見では特に新しい知見はないが、心筋の瘢痕部の残存心筋線維は肥大傾向を認め、年長者の場合は変性像がそれ程前景に出ていない。

一方若年死亡例では心筋線維の萎縮と共に肉芽様組織が尚見られ、心筋線組にも空胞、蛇行、 断裂等の諸変化を認める。若年者も心不全等で死亡しなければ、変化の本質は同じもので、最終 的には同じような状態になるものと考えられる。

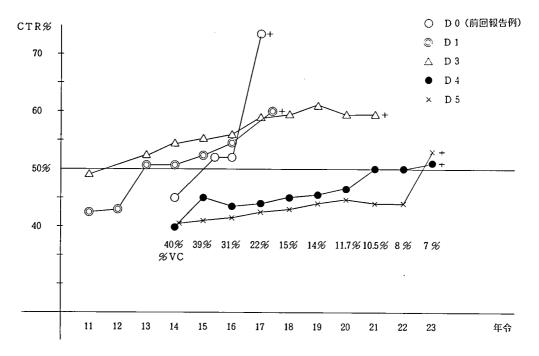


図1 心肺係数経年変化

我々はこれ迄 Duchenne 型の心病変のみに着目して来たが、今回の肢帯型の症例から、肢帯型 PMDで、特に在宅で仕事に従事しているような場合、日常臨床での注意の必要を再認識させられた。現在、原病院入院中の肢帯型患者の心電図所見を見ると表 4 の如く、何らかの心変化をうかがわせる所見を示している。

最後に、筋緊張型の症例では、臨床的に心電図で、房室および左前枝の脚ブロックと考えられる左軸変位およびPQ時間の延長が6年前から出現している。病理組織学的にも、心筋線維化の局在性がなく、右室、中隔、左室全般に散在性にみられる所見は Duchenne 型や今回の肢帯型と

表4 肢带型心電図

	氏 名	年令	ECG	V C G	障害部位
1	и. м	44	TJ IIIaVFV5-6	m. p	
2	N. Y	44	N	後壁 土	
3	0. G	35	R1 VI ST1	後壁 十	後壁 心外膜障害
4	м. к	29	D I 以 aVL 以 Y aVL	倒壁 十	倒壁 後壁少々
5	I. R	27 ₉	Q I R1 VI	側後壁 十	倒壁 後壁
6	т. У	23	8 I 84 AVL 245 V6 R1 V1	倒 壁 +++ 後下壁 +	御壁 後壁
7	м. s	20	T↓		
8	к. ј	20	RA VI	後壁 土	賃貸壁軽度
9	т. н	17	R1 Vi	後壁 十	側後壁
10	м. м	15年	N	後壁 土	
11	s. s	15	RA VI		伽後壁

は趣きを異にしている。尚、本例の血管周囲性の著明な線維化は動脈硬化に基くものと考えられる。刺激伝導系については現在検索中である。

〔文献〕

- 1. 発知紀之:進行性筋ジストロフィー症 (DMP) の心の病理学的研究、四国医学雑誌、31 (4)、295 310 、1975
- 関口守衛他:二次性心筋疾患と特発性心筋症類縁疾患、日本臨床、38(5) 179-198, 1980

3. 手塚文明:肥大心の形態発生、とくに心筋線維層数と内容々積との関係について、循環器病研究の進歩、3(1)、37-43、1982

Duchenne 型筋ジストロフィー症 における肋間筋の組織化学的検討

国立療養所東埼玉病院

 井 上
 満
 石原傳幸

 吉 村 正 也
 四倉正也

 半 谷 満太郎
 山 本 邦 彦

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の死亡原因の多くは呼吸不全であるとされるが、本症の呼吸不全の発症に重要な役割をはたすと考えられる呼吸筋の病理学的所見についての詳細な報告はない。 横隔膜の組織化学的所見については昭和55年より本研究班で発表してきた。 本年は横隔膜に加え肋間筋をも組織化学的に検討し得たので報告する。

〔対象および方法〕

対象は本院で剖検したDMDの17例(平均年令は 16.8 才)、顔面肩甲上腕型ジストロフィー(FSH)2例、肢帯型ジストロフィー(LーG)1例、運動ニューロン疾患5例の合計25例である。剖検時に右横隔膜の一部を採取、直ちに凍結固定を行ない、-20 で厚さ10 μ の連続切片を作成し組織化学的検索を行なった。DMDの8例については左第5肋間筋を左乳線上で採取し、横隔膜と同様に組織化学的検索を施行した。

[結 果]

DMDの横隔膜筋には他筋と同様ジストロフィー変化が著明であったが、それに加えセントラ

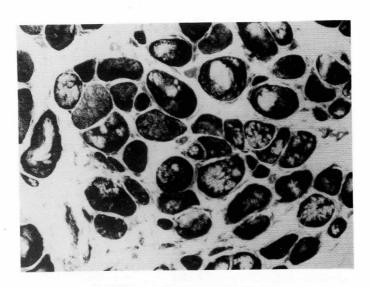


図1 16才 DMD横隔膜 NADH-TR染色

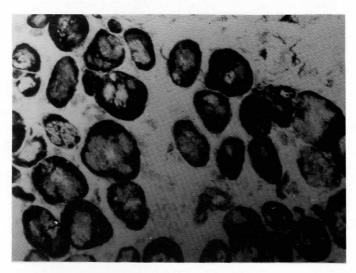


図2 16才 DMD肋間筋 NADH-TR染色

ル・コア変化が認められた。図1はDMDにみられたセントラル・コア変化を示す。このような Core 構造は多少の差はあれ、DMDの横隔膜全例にみられたが、ALSやWerdnig - Hoffmann 病(W-H)、Kugelberg - Welander 病(K-W)にも認められたことは既に報告した通りである。

本年はDMDの8例、L-GとFSHのそれぞれ1例、計10例で左第5肋間筋を採取検討した。 図2に示すように横隔膜と同様にセントラル・コア構造がDMDの8例中7例でみられた。 Core を認めない1例では採取部位には筋線維は消失し認められなかった。この構造は筋線維の 長軸方向でかなりの長さにわたり、セントラル・コアと呼んで差し支えない。

ATP ase 染色ではこの構造は陰性に染色され、Unstructured Core と考えられる。40才で死亡したFSHと41才で死亡したL-Gの肋間筋にはセントラル・コア構造は認められなかった。表1にDMD7例の時点での type 1 fiber の比率とCore の出現率を示す。番号463 の1例では脂肪と結合織のみで筋線維がみられなかった。他の6例では著しい type 1 fiber predominance が認められた。

表1 助間筋の組織化学所見

番号	言念迷斤	年令	死因	I 型線維	CORE
463 464 465 469 470 471 473	DMD DMD DMD DMD DMD DMD DMD DMD	18 18 18 15 13 19 17	呼吸不安全 全全 全全 全全 全全 全全 全全 全全 全全 全全 全全 全 全 全	- 1 00% 1 00 90 77 1 00 1 00	82% 35 95 61 68 73
466	FSH	40	心不全	88	0
468	L-G	41	阳卒时	47	0

[考察]

ヒト外肋間筋の生検所見については 1975 年 Stern らの詳細な報告がある。彼らは 4 例の DM D、L - G 5 例、運動ニューロン疾患 3 例、対照として男女 4 例づつの第 6 肋間筋の所見を報告した。対照群では type 1 fiber が50~63%、DM Dでは64%でジストロフィー変化が見られたと報告しているが、セントラル・コア変化については触れていない。我々の報告との相違は病期の違いが原因となっていると考えられる。このことは type 1 fiber predominance の程度の差からも裏付けられる。

肋間筋が呼吸運動に果たす役割は横隔膜に比べて、ずっと小さいといわれているが、呼吸筋に 高率にセントラル・コア変化をみることは興味深い事実と考え、今後更に検討を加え発表したい。

〔結論〕

- 1. Duchenne 型ジストロフィー17症を含む神経筋疾患患者の25例を検索し、Duchenne 型ジスストロフィー全例の横隔膜にセントラル・コアを認めた。
- 2. Duchenne 型ジストロフィー 8 例の左第 5 肋間筋のうち 7 例にもセントラル・コア構造を認めた。セントラル・コアをみない 1 例では筋肉が消失していた。
- 3. 顔面肩甲上腕型ジストロフィーと肢帯型ジストロフィーの肋間筋には Core 変化は認められなかった (表 2) •

表2

呼吸筋の組織化学所見

		<u> </u>		
診断	人娄女	年令	セントラル・コア	
=> E3	人袋X	4 .45	横隔膜	肋間筋
DMD	17	16.8	+	+
עויים	17		[17/17]	[7/8]
FSH	2	62, 40	-+-	_
			[1/2]	[0/1]
L-G	1	41	_	_
MND	5	11.14.	+	
שמאוויו		44 59, 69	[3/5]	[0/0]

〔猿 献〕

Stern, L.Z., Payne, C.M. et. al.: Intercostal muscle biopsy in human neuromuscular disease. Histochemical and electron microscopic studies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 38: 900-910, 1975.

筋強直性ジストロフィー症における心臓病変の 病理組織学的研究一特に刺激伝導系について—

国立療養所下志津病院 斉藤敏郎 東京大学医学部附属病院分院中央検査部

村上俊一

東京大学医学部病理学教室 藤井恭 —

[目 的]

筋強直性ジストロフィーは、しばしば心臓病変、特に刺激伝導系の異常を示すことが知られている 3、3。しかしながら、心の刺激伝導系病変について生前の心電図と剖検心の病理組織学的所見との相互比較を行った研究は、極めて少い 4。我々は筋強直性ジストロフィーの剖検例について、その心刺激伝導系を臨床病理学的に研究する機会を得たので、その研究結果について報告する(なお、心の収縮系の病変については、昨年度の班会議において既に報告したので、今回はそれらについては極く簡単に述べることとする 7)。

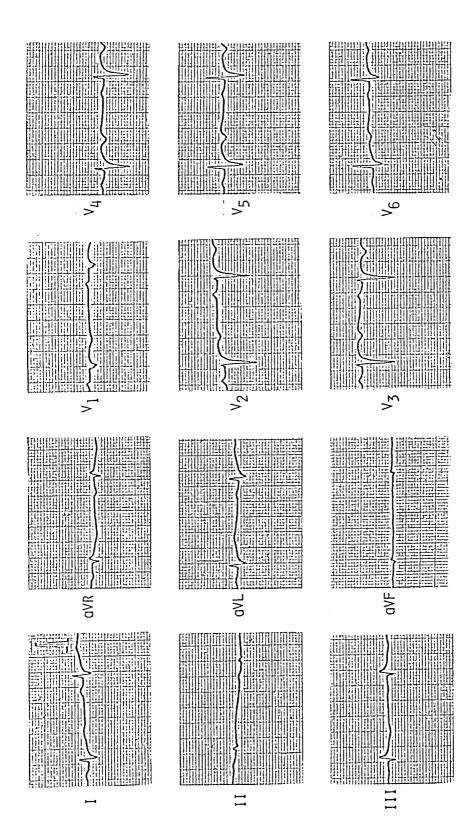
〔方 法〕

筋強直性ジストロフィー 2 剖検例の生前の代表的な心電図について通常の心電図学的診断を行う。剖検心について、収縮系については通常の検索を行い、心刺激伝導系については、Levらの方法 6 に従って連続切片を作製し、HEおよびEVG染色を交互に行って、病変の検索を行う。

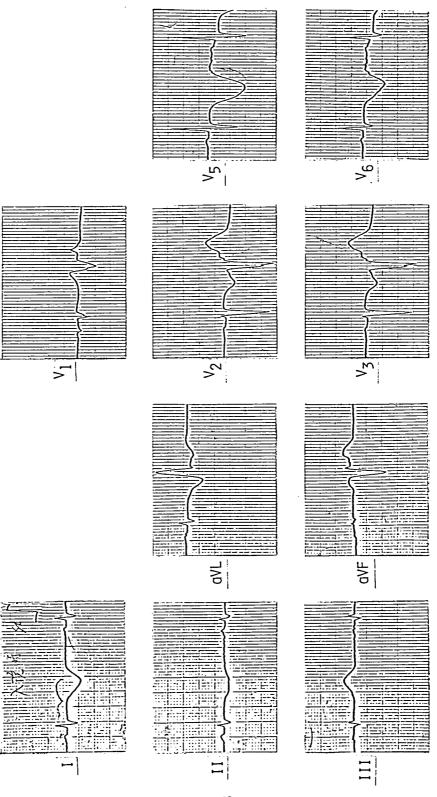
〔結果〕

症例1 (TP 29963,41 yrs F)、子供の頃より筋強直性の徴候あり、それに加えて白内障、糖尿病、心電図異常などにより1974年、34才時に筋強直性ジストロフィーの診断が下された。1981年8月末に突然右の片マヒを発症し、約1箇月後に突然の心停止にて死亡した。剖検では左大脳半球にかなり大きな脳梗塞がみとめられた。なお1974年時の心電図(図1)では、Ⅲおよび aVF における異常 Q波、PQ間隔の延長(0.24 sec)を示す I 度の房室ブロック、および不完全右脚ブロックがみとめられた。1981年8月31日の心電図(図2)では、胸部誘導における giant negative T、心室性および心房性期外収縮、洞性徐脈、およびかなり著明な房室ブロックがみとめられた。9月に入り、心電図がいくぶん落着いた時期もあったが、9月24日の心電図(図3)では、Ⅲおよび aVF 誘導における異常 Q波、胸部誘導におけるnegative T、心室性期外収縮、心房細動、不完全右脚ブロックなどがみとめられた。以上の心電図病変をまとめると、

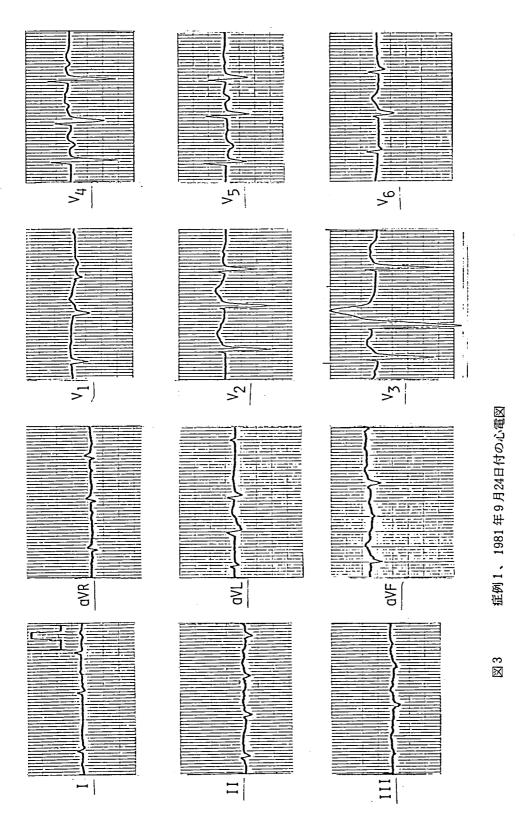
 \boxtimes



- 371 -



- 372 -



- 373 -

 \mathbb{X}

表1の如くになる。

剖検心は重量 295 g で、両側の房室の拡張、Ebstein 病、左心耳の壁在血栓、軽度の冠状動脈 硬化、散在性の心筋内の陳旧性小線維化巣および比較的新しい小壊死巣、などの所見がみとめら れた。心筋の線維性変化は特に下壁に著しいとは言えなかった。刺激伝導系では、洞房結節の極 く軽度の線維化(図4)、房室結節の中心動脈内膜の軽度の肥厚(図5)、ヒス束内の軽度の脂



-374-

 \times

肪浸潤、左脚中枢側の極く軽度の線維化(図 6), および右脚中枢側周囲の著明な線維化(図 7) がみとめられた。以上の心病変をまとめると表 2 の如くになる。

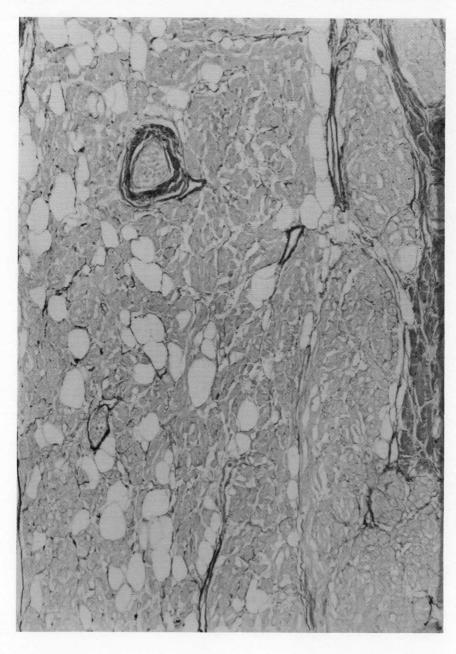
症例 2 (TP 27836、 46yrs F)、子供の頃より筋強直性の徴候あり、1962 年、34才時に筋強直性ジストロフィーと診断された。なお、心電図上の異常はみとめられなかった。1974 年8月に左胸水に気付き、1975 年1月に縦隔鏡検査後約1週間で突然の心停止にて死亡した。



- 375 -

剖検では胸腺腫がみとめられた。

剖検心の重量は220gで、軽度の左室の拡張、僧帽弁縁の軽度の肥厚、極く軽度の冠状動脈硬化、および心筋内の散在性の小変性巣および小線維化巣がみとめられた。刺激伝導系では、洞房結節の軽度の線維化、房室結節の極く軽度の脂肪浸潤および中心動脈内膜の中等度の肥厚(図9), 左脚中枢側の極く軽度の線維化(図10)、および右脚中枢側の極く軽度の脂肪浸潤(図11)がみ



-376 -

〔考 察〕

症例1の心電図所見からは、刺激伝導系については洞房結節 1、房室結節、His束、左脚および右脚の広範囲な領域に有意な病変のあることが期待された 5、8。しかしながら、洞房結節の病



右脚中枢側、EVG染色、×200

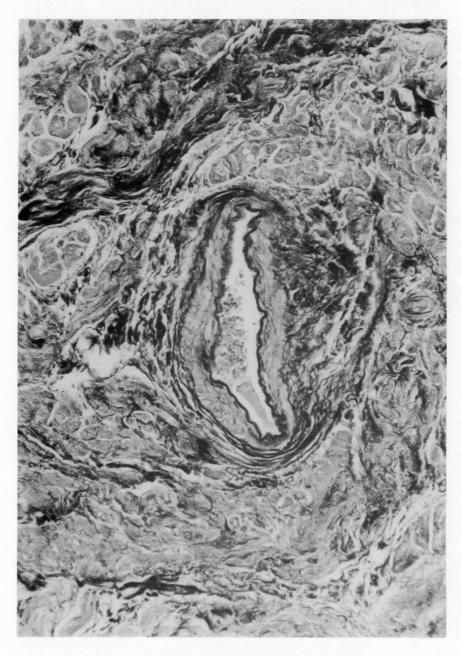
<u>Z</u>

-377 -

 \times

変は軽微であり、房室結節においては中心動脈の内膜肥厚以外に著変はなく、His 束については 軽度の脂肪浸潤の他には著変はみとめられなかった。なお、右脚については、その中枢側の周囲 に著明な線維化がみとめられた。

筋強直性ジストロフィーにおける洞房結節の病変については、sick sinus syndromeの合併が報告されており、時に洞房結節の著明な線維化を伴うと言う』、5。 PR間隔の延長については



刺激伝導系の異常部位の詳しい解析の為にHis束心電図が有力な手段の一つであるが ∜、残念ながら症例1について行ったと言う記録はなかった。症例1の不完全右脚ブロックと剖検心の右脚中枢側周囲の著明な線維化との間に有意な因果関係の存在が示唆されるが、更に検討が必要であるう。

さらに、症例1が脳梗塞に罹患していたこと、および心臓に心房中隔欠損および三尖弁の位置



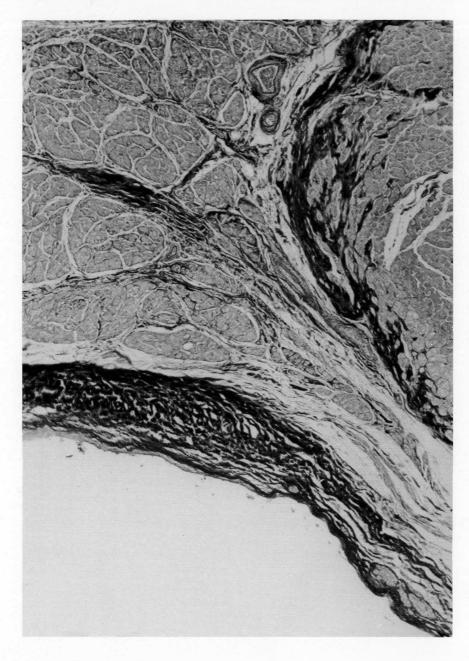
房室結節、EVG染色、×80

症例2

8

異常を示すいわゆる Ebstein 病を有していたことと、心電図上の多彩な異常所見との間には、かなり密接な因果関係が存在するかもしれない。今後、さらに検討が必要である。

症例2において房室結節中心動脈内膜のかなりの肥厚がみとめられたにもかかわらず、房室結 節内の筋線維に著変がみとめられず、かつ心電図上も目立つ病変がみられなかったことは、刺激 伝導系病変の発症機序を考える上で、形態と機能の相互関連が必ずしも単純でないことを示唆す



-380 -

<u>⊠</u>111



- 381 -

表1 症例1の心電図所見のまとめ

TP 29963 41yrs F

ECG

Apr, 5'74 Q in III & aVF, negative T in V₁-V₆
I° A-V block, IRBBB

Aug,31'81 giant negative T in I & V₂-V₆

PVC, PAC, sinus bradycardia,

advanced A-V block

Sep,24'81 Q in III & aVF, negative T in V_5 & V_6 PVC, atrial fibrillation, IRBBB

表2 症例1の剖検心の病理組織学的所見のまとめ

TP 29963 41yrs F

Major pathological findings of the heart(295g)

- Right atrial dilatation(3+), right ventricular dilatation(+), left atrial dilatation(+), left ventricular dilatation(+), Epstein's disease, mural thrombus in left atrial auricle, and mild coronary sclerosis
- Scattered tiny degenerated and fibrous foci in the myocardium associated with acute ischemic change
- 3. Conduction system

S-A node - slight fibrosis

A-V node - mild intimal thickening of the central artery

His bundle - mild fatty infiltration

Left bundle branch - slight fibrosis in the proximal portion

Right bundle branch - marked fibrosis around the proximal portion of the bundle branch

表3 症例2の剖検心の病理組織学的所見のまとめ

TP 27836 46yrs F

Major pathological findings of the heart(220g)

- Left ventricular dilatation(+), mild thickening of the mitral & slight coronary sclerosis
- 2. Scattered tiny degenerated and fibrous foci in the myocardium
- 3. Conduction system

S-A node - mild fibrosis

A-V node - slight fatty infiltration in the node, and
moderate intimal thickening of the central artery
His bundle - nothing in particular
Left bundle branch - slight fibrosis in the proximal portion
Right bundle branch - slight fatty infiltration in the
proximal portion

[ま と め]

筋強直性ジストロフィー2 剖検例の生前の心電図所見と剖検心における病理組織学的所見との相互比較を、特に心刺激伝導系について行った。心電図所見と剖検心の病理所見との間には、必ずしも密接な相関はみとめられなかった。

〔汝 献〕

- 1. Atarashi, H. et al; A case of myotonic dystrophy associated with sick sinus syndrome. Jpn Circul J 45:763-768, 1981.
- 2. Cannon, P. J.: The heart and lungs in myotonic muscular dystrophy. Am J Med 32:765-775, 1962.
- 3. Fisch, C.: The heart in dystrophia myotonica. Am Heart J 41:525-538, 1951.
- 4. Griggs, R. C. et al: Cardiac conduction in myotonic dystrophy. Am J Med 59:37-42, 1975.
- 5. Kennel, A. J. et al: Pathologic findings in the atrioventricular conduction system in myotonic dystrophy.

Mayo Clin Proc 49:838-842, 1974.

- 6. Lev, M. et al: A method of study of the pathology of the conduction system for electrocardiographic and His bundle electrogram correlations. Anat Rec 201:43-49, 1981.
- 7. 斉藤敏郎、村上俊一、藤井恭一:筋強直性ジストロフィーにおける心臓病変の病理組織学的研究、厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究、昭和56年度研究業績、班長祖父江逸郎、1982、P 134 137
- 8. Thomsen, A. M.: Dystrophia cordis myotonica studied by serial histology of the pacemaker and conducting system.

 J Path Bact 96:285-295, 1968.

Myotubular myopathy の神経病理学的検討

東京女子医科大学小児科

福山幸夫宍倉啓子平山義人鈴木陽子大沢真木子原倫子

富本昌子

東京女子医科大学第一病理

今 井 三 喜

1966年、Spiro らりは、生下時より筋緊張低下がみられ、眼瞼下垂及び外眼筋の筋力低下を伴った男子の生検筋に、高率に中心核を見出した。その形態及び組織化学的所見は、胎生期のmyotube に類以していることから、"myotubular myopathy "と名付け、報告した。以後、現在までに、内外約50例の報告があるが、臨床症状、発症年令、遺伝形式は様々であり、これらをすべて、同一疾患単位とみなすことが適当であるかどうか、また pathogenesisについても議論が多い。我々は最近、生下時より筋緊張低下が著明で、呼吸障害が強く、外眼筋麻痺を伴ない、生後6ヶ月で死亡した本症の一例を経験した。その臨床及び剖検所見は教室の原ら2によりすで

に報告されている。今回は主として、中枢神経系の病理組織学的所見、及び生検筋の電顕像につき報告する。

症例:6ヶ月、男子(図1)

家族歴:第1子(男子)は、38週2040 9 で出生したが、生後3時間で死亡した。 剖検では、①全身未熟、②両肺低形成、 ③両側水腎症、④総腸間膜症、⑤動脈管 及び卵円孔の大なる開存、⑥羊水過多な どが認められたが、骨格筋についての検 索はなされていない。また、後に第3子 (女子)が出生したが、臨床的には正常 である。

臨床経過:36週、2240 gで出生、生下時、仮死があり、自発呼吸が出現した後にも呼吸障害が続き、NICUに入院、レスピレーターを装着した。全身筋緊張低下が著明で、frog position をとり漏斗胸が認められた。顔は細長く、鼻がめだち、眼瞼下垂及び眼球運動制限が認められた。四肢腱反射は消失、Moro反射及び把握反射は陽性、関節拘縮は、肩関節、股関節、膝関節、足関節に認められた。

検査所見では、血清CPK、GOT、 GPT、LDHは正常。乳酸、ピルビン

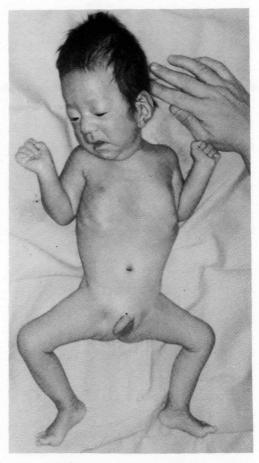


図1 患児全身像(生後2ヶ月)

酸、免疫グロブリン、トキソプラスマ抗体価、ウリテスト、髄液一般も異常は認められなかった。 染色体は46 XY。眼底、頭部CT-scan 正常、筋電図及び脳波は施行できなかった。生後1ヶ月 時、筋疾患を疑われ、大腿四頭筋より開放生検が施行され″myotubular myopathy″と診断さ れた。その後も、高度の呼吸障害が継続し、生後6ヶ月時、肺炎及び肺性心にて死亡した。

剖検所見: 剖検は死後約1時間で施行された。

(1) 一般臓器、肺の高度の拡張不全、肺炎、肺性心、臓器の発育不全(停留睾丸、短かい上行結腸、未熟な腎、軽度の漏斗胸)、肝、脾、腎のうっ血等が認められた。また、部分的に未熟な脂

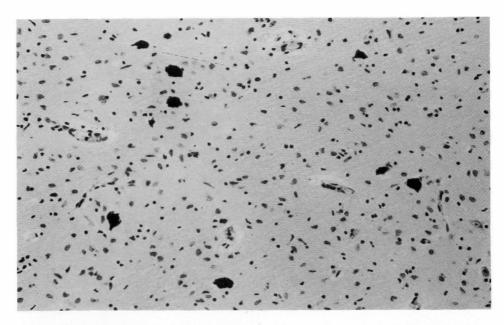


図2a 視床:神経細胞の ferrugination 及びグリアの増加 (HE染色100×)

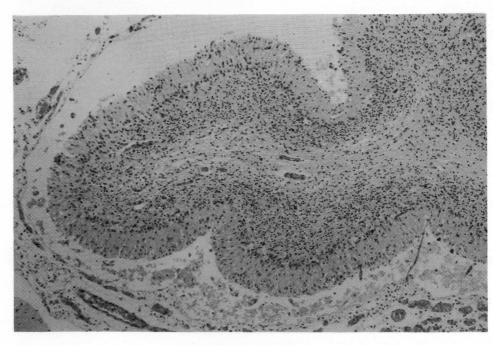


図2b 小脳:プルキンエ細胞及び顆粒層の著明な脱落及びグリアの増加(HE染色40×)

肪組織が存在した。

(2) 中枢神経系:脳重 460 g(6 ケ月平均 660 g)、肉眼的には、軽度の脳室拡大以外、著変なし、組織学的には、大脳皮質の層構造は保たれていたが、軽度の細胞脱落が認められ、アストロサイトの増殖が、皮質及び白質に広汎にみられた。Betz の巨神経細胞は正常に保たれていた。大脳白質には、ectopic neuron が存在した。被殼、視床の一部(dorsomedial nucleus)には、細胞脱落、グリオーシス(被殼に著明)、mineralization 、神経細胞の変性(ferrugーination)、血管壁の mineralization が認められた。小脳顆粒層は、内、外ともに脱落が著明で、ブルキンエ細胞も広汎に脱落していた。小脳皮質及び白質にもアストロサイトの増加が目立った(図2)。その他、小脳歯状核、オリーブ核、アンモン角Sommerの開扇部に、神経細胞の anoxic change、脱落、グリアの増殖が認められた。脳幹部では、脳神経核、錐体路は正常に保たれ、脊髄でも、前角細胞、クラーク柱、long tract 、前根及び後根にも異常は認められなかった(図3)。また、外転神経根に小さなグリアの巣及び ectopic neuron が認められ、頸髄前根にも数ケ所の ectopic neuron が認められた。以上、中枢神経系の所見は、その分布及び変化の形態から、遷延した anoxia 及び循環障害による二次的な変化と考えられた。また、外転神経根及び頸髄前根に認められた ectopic neuron は、神経疾患を有さない新生

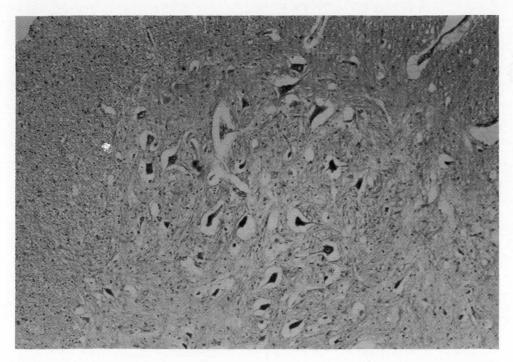


図3 L4の前角: 前角細胞の一部に anoxic change がみられるが、細胞 脱落は認められない (HE染色 40×)

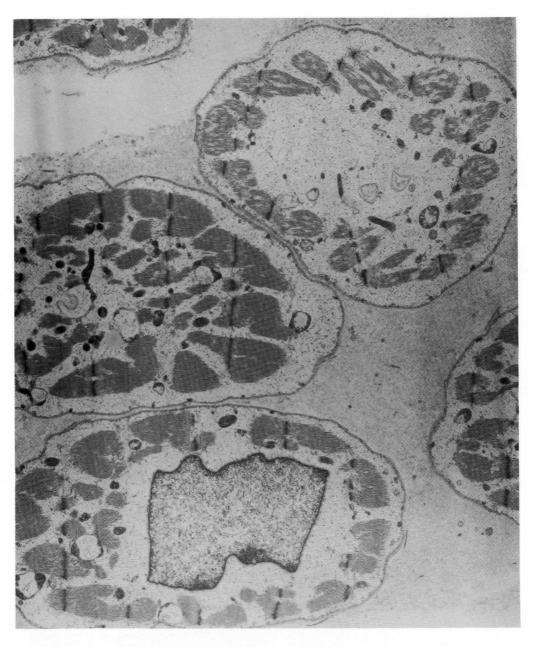


図4 生検筋の電顕像(大腿四頭筋)中心核及び central clear space を 有する筋線維が認められる($10000 \times$)

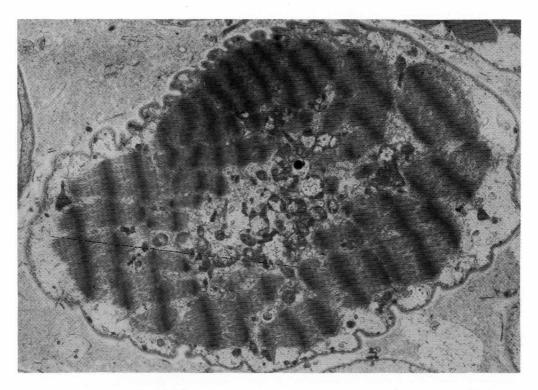


図5 生検筋の電顕像 中心部にミトコンドリアが集合している筋線維を示す。 筋形質膜は軽度に陥入がみられ、Z帯は膨化している。(10000 ×)

児、乳児でも認められることがあり、本疾患に特有な変化とはいい難いと思われた。

(3) 骨格筋所見:大腿四頭筋からの筋生検では、横断面で約30%の筋線維に中心核を認めた。また、ATPaseでは、中心部に活性のないclear spaceが存在する線維がみられ、酸化還元酵素、PASは、中央部で強活性を示し、従来の報告と同様であった。電顕ではclear spaceは、核の周辺、あるいは筋線維中央部の細胞小器官の少ない部分に相当すると考えられた(図4)。また、中心部にミトコンドリアが集合している線維も存在した(図5)。稀に、Z帯の膨化、hypercontraction、核膜のindentation、筋原線維の断裂、ミトコンドリアの膨化、小空胞の存在などの所見が見られたが、これらが単なる人工産物かどうかは不明である。全身骨格筋における中心核の頻度は、大胸筋、上腕筋、頸筋に最も多く、次いで腸腰筋、大腿四頭筋であり、横隔膜は比較的少なかった。また、筋線維の大小不同は横隔膜で著明であった。

表1 myotubular myopathy 及びその類縁疾患の主な報告例

Myotubular myopathy:

Spiro et al(1966), Coleman et al(1968), Kinoshita et al(1968), Badurska(1969), Wijngaarden et al(1969), Barth et al(1975) etc.

Centronuclear myopathy:

Sher et al(1967), Harriman et al(1972), Mcleod et al(1972), Schochet et al(1972), Headington et al(1975), Pongrato et al(1976) etc.

Centronuclear myopathy with type I fiber atrophy and myotubes: Bethlem et al(1970)

Centronuclear myopathy with type I fiber hypotrophy and finger print inclusions associated with Marfan's syndrome:

Jandro-Šantel et al(1980)

Type I fiber hypotrophy and central nuclei: Engel et al(1968)

Type I muscle fiber hypotrophy and internal nuclei: Inokuchi et al(1975)

〔考察〕

ヒトにおいて、myotube は、胎生10週前後に、myoblast が吻合して形成される。Spiroらは、本症の骨格筋所見は、myotube に形態的に似ていることから、病因として、筋の発達の停止を考えた。しかし、以後の本症及び本症近縁疾患の報告は、表1の如く、様々な名称がつけられている。臨床的にも、

1) 発症年令は生下時から成人期まで幅広く、2 経過は多くは、非進行性であるが、進行性と思われるものもあり、3 遺伝形式も、伴性劣性、常染色体性優性あるいは劣性遺伝と様々であるなど、単一の疾患単位とは認め難い。pathogenesis に関しても、電顕で変性像が認められることから、筋中心部、とくに核周辺の変性とする説もある。また、痙攣、脳波異常などの合併が多く、しばしば type I hypotrophy を伴なうことから、何らかの異常な neurotropism の存在も疑われてきた。

我々の症例では、筋線維のtype I 及びtype II の直径の差は12%以下であり、type I hypo-trophy の定義には当てはまらなかった(図6)。また、痙攣は認められなかったが、脳波、筋

Histogram of fiber diameters. (400 fibers counted)

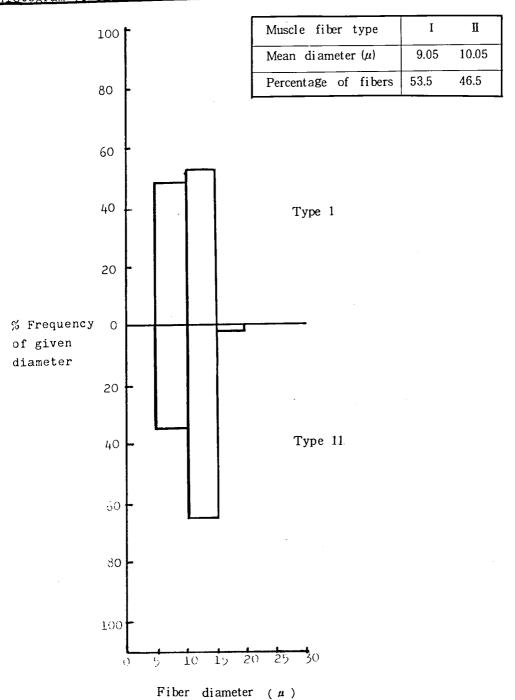


図6 ヒストグラム

電図は施行されておらず、異常神経要因の関与は認められなかった。

電顕で認められた変性所見は、筋生検時の人工産物との鑑別が難しいが、1972 年、Webb ら は、胎生 9~22週の正常胎児18例の骨格筋を検索し、うち10~16週の8 例に、変性筋を見出した と報告している。さらに、彼は1977 年 、 7~16週の胎児についても同様に検索し、やはり10~16週の間にのみ変性筋が見出されたという4。また、このようなmyotube の時期に限って、なぜ muscle cell death がおこるのかは不明としている。この報告の変性筋の電顕像は、我々の症例で認められた所見と同様であり、以下のような注意を喚起させる。即ち(1) すべて人工産物として考えられるかどうか、(2) 人工産物でないとしたら、このような変性像がたまたまmyotubular myopathy に認められたとしても、これを直ちに病因と関連づけることが適当かどうかという2点である。通常の筋生検手技では、このような種類の人工産物を完全に回避することは困難と思われるが、その頻度、分布に注意すべきであると思われる。また、剖検に際しては、外力をなるべく加えないですむように標本を作成し、なお光顕でもかかる所見が見出されるか否かを確認する必要があると考える。

(ま と め)

Myotubular myopathy の一剖検例の主として神経病理学的所見の検討を行った。中枢神経系の所見は、遷延した anoxia 及び循環障害による 2 次的な病変として理解でき、少なくとも光顕レベルでは、骨格筋病変を説明し得る変化は見出されなかった。

(対 献)

- 1) Spiro A.J., Shy G.M. Gonatas N.K. Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy. Arch. Neurol. 1966:14. 1-14.
- 2) 投稿予定
- 3) Webb J.N. The development of human skeletal muscle with particular reference to muscle cell death. J. Pathol. 1972:106. 221-8.
- 4) Webb J.N. Cell death in developing skeletal muscle. Histochemistry and ultrastructure. J. Pathol. 1977: 123,175-80.

先天性筋ジストロフィー症の脳病理 一福山型とUllrich 病について一

国立療養所八雲病院

 篠田
 実
 佐々木公男

 大沼正和
 永岡正人

 北毎道大学医療技術短大中村
 仁志夫

先天性筋ジストロフィー症(福山型)(以下福山型CMDと略す)は筋病変の他に種々の中枢神経系の形態異常を伴うことが知られている。一方、Ullrich病は先天性筋ジストロフィー症の特殊型として分類されてはいるが、未だその位置づけは定まっておらず、剖検例も極めて少ない。

今回、福山型CMDとUllrich病の両症例を剖検する機会を得たので、脳病理所見について比較検討した。

〔症 例〕

症例1:6才、女子。〔福山型CMD〕

家族歴:患児の弟が同疾患。血族結婚(一)。

現病歴:妊娠中胎動は弱く、生下時体重3200g。出生時仮死があり、筋緊張低下、哺乳力微弱、啼泣微弱および喘鳴を認めた。その後は、首もすわらず運動発達は著明に遅れていた。知能障害も高度で発語もみられなかった。

入院時現症および検査所見:顔貌は無表情で、全身の筋緊張低下が著しく、骨格筋は近位筋の軽度萎縮を認めた(図1)。四肢腱反射はすべて消失し、膝関節の屈曲拘縮を認めた。高口蓋(+)。血清 C P K 330 単位。L D H 1065 単位。G O T 104 単位。G P T 76 単位。筋電図は低電位で筋原性変化がみられた。筋生検(大腿直筋)で筋線維の大小不同と間質結合織の増加を認めた。C T scanでは前頭葉白質の低吸収域と軽度の側脳室拡大を認めた(図2)。

経過:入院後も精神運動発達は全くみられず、6 才時肺炎を併発して死亡した。

脳病理所見:脳重1195g。 大脳は広汎な小多脳回を呈し、側頭葉および前頭葉底部は無脳回 に移行していた(図3)。小脳においても小多脳回を認めた。側脳室は軽度拡大していた。割面では大脳皮質は所々異常に厚く(図4)、組織学的には皮質層構造の乱れが著明で、個々の神経 細胞の方向性は全く失なわれていた。皮質内の血管増生も目立ち、また、皮質内に有髄神経線維

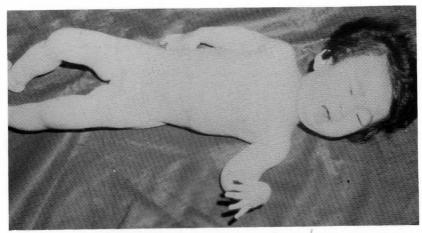


図1 症例1 全身像(入院時8ヶ月)



図2 症例1 CTscan.前頭葉白質の 低吸収域、側脳室の軽度拡大を認 める。

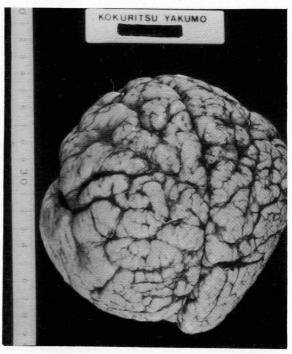


図3 症例1 大脳皮質表面、広汎 な小多脳回を呈する。側頭葉 の無脳回



図4 症例1 後頭葉割面、皮質が厚く 白質が狭い。

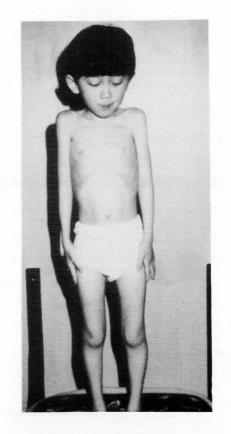


図6 症例2 全身像(入院時、6才)

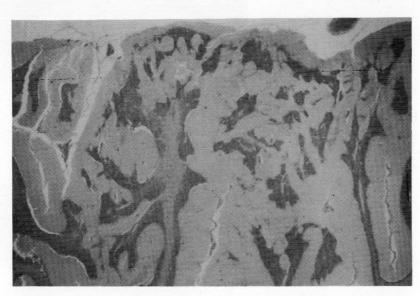


図5 症例1 小脳、表層部に小多脳回が著しい。(HE染色、×15)

東が入り込んで血管周囲を取り囲むような像も認められた。大脳白質はとくに前頭葉において髄鞘の淡明化がみられた。大脳脚、橋、延髄では錐体路の形成異常とともに橋核の形成異常を認めた。橋底部の線維性グリオーシスを認めた。小脳の小多脳回は表層部に著しく、分子層、プルキンエ細胞、顆粒層が不規則に入り乱れていた(図5)。

症例2:14才、男子。〔Ullrich病〕

家族歴:特記すべきことなし。血族結婚(一)。

現病歴:妊娠中胎動は弱く、分娩は正常。生下時体重3200 g。出生時より著明な筋緊張低下を認めた。5カ月時斜頸の手術を受けた。頸定5カ月。座位保持1才6カ月、処女歩行2才と運動発達は遅れていた。知能、精神面の発達は正常であった。

入院時現症および検査所見:体格はきゃしゃで細く、筋萎縮の分布は全身性で、筋緊張低下と筋力低下を認めた(図 6)。股関節および膝関節の軽度の伸展制限を認めたが、手関節、足関節より末梢の関節は著明な過伸展を示した。腱反射は P T R、A T R ともに減弱し、腫骨部は後方に突出し、高口蓋を認めた。脊椎の変形、多汗、病的反射、知覚障害等は認めなかった。血清 C P K 16単位。 G O T、G P T、L D H はいずれも正常。 I Q、82。筋電図は筋原性変化を示し、末梢運動神経伝導速度(尺骨神経)は 54.3 m/sec 。筋生検(大腿直筋)で筋線維の大小不同を認めたが、結合織の増加や脂肪浸潤は軽度であった。

経過:

入院時軽度であった股関節と膝関節の屈曲拘縮が漸次増強し、9才時歩行不能となった。12才頃より脊椎側彎が出現。14才時慢性呼吸不全状態になり、高炭酸ガス血症が持続し、肺炎を併発して死亡した。

脳病理所見:脳重 1520 g。大脳は 前頭葉の前後経が短く、それに比して 側頭葉が相対的に大きく、ほぼ球状を 呈していた。 肉眼的には脳回の配り 列がやや不規則な印象を受ける(図 7)。 割面でも所々で大脳皮質の厚さが不連 続ないし不規則に見えるところがあっ

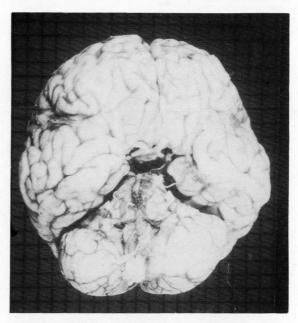


図7 症例2 大脳皮質表面(脳底部)

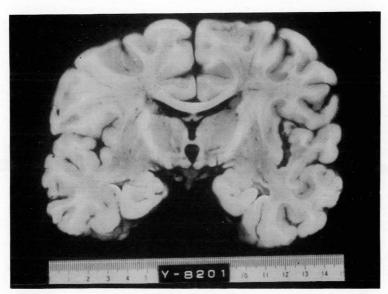


図8 症例2 大脳半球前額断、シルヴィウス溝がやや高位にあり、側頭葉が相対的 に少し大きい。皮質の厚さがやや不規則。

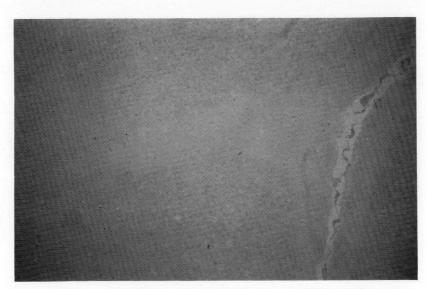


図9 症例2 頭頂葉皮質、分子層が深部に向かって楔形に延びている。 (K. B.染色×15)

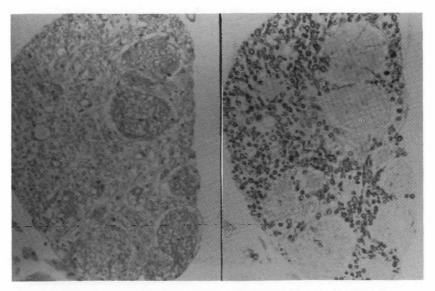


図10 症例 2 動眼神経根近位部、髄鞘染色(右)で染まらない部分が存在する。 (左: H.E. 染色、右 K.B. 染色×50)

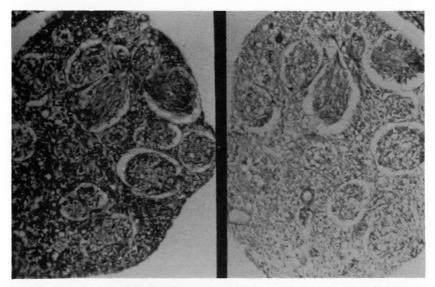


図11 症例 2 動眼神経根近位部、PTAH染色(左)および Holzer 染色(右) 陽性の glial bundle が多数存在する。(×50)

た(図8)。組織学的には大脳皮質に軽度の層構造の乱れが観察された(図9)。アンモン角において2核神経細胞が通常より多少目立って認められ、少数ながら平野小体がみられた。小脳でも小葉の配列がやや不規則に見えるところがあり、小脳回の顆粒層の一部が半球状に白質内に入り込んでいる像がみられた。中脳より出た直後の動眼神経根近位部において通常の無髄の部以外に H.E. 染色ではエオジン好性を保ちながら K.B. 染色に全く染まらない部分(bundle) が存在した(図10)。このbundle は Holzer 染色、PTA H染色でともに陽性に染まり、glial fibril の染色性に一致した(図11)。

[考察]

福山型СМ Dの剖検例は現在までに20数例の報告がみられる。

鸭下』は過去の症例を集積し、中枢神経系の病理学的特徴をまとめている。それによると中枢神経系の主病変は大脳および小脳の小多脳回であり、組織学的には大脳皮質の層構造が失われ、間質組織の不規則な増殖、大脳の左右球の癒着、脳幹における錐体路の走行異常、水頭症、髄膜の肥厚とリンパ球性細胞浸潤があげられている。症例1は大脳の左右半球の癒着や髄膜炎を疑わせる所見はみられなかったものの典型的な福山型CMDの病理所見に合致している。特に小多脳回は必発の所見と考えられる。その程度や分布は症例によりかなり異なるが、大脳および小脳に認められ、側頭葉や後頭葉では無脳回に移行しているものもある。

豊倉ら2は福山型CMDの小多脳回は皮質第2層の顆粒細胞の消失と第3層の錐体細胞の表層への「吹き出し」から成っており、Verrucose noduleの中心に見られるsinusoid 状の血管が特徴的であると述べている。

福山型CMDの成因として胎内感染の可能性 3~5が示唆されているが、症例1に関しては脳 軟膜の肥厚や細胞浸潤は認められず、また、同胞に健康児をはさんで患児が出生しており、母親 の慢性子宮内感染は考えにくく、常染色体劣性遺伝の可能性が高いと思われる。

一方、Ullrich 病は生下時より発症し、四肢筋力低下、筋萎縮、筋緊張低下、近位関節の拘縮と遠位関節の過伸展、きゃしゃな体つき、腫骨の突出、高口蓋、多汗などを特徴とする疾患である。Ullrich 病の発生は男子に多いが、血族結婚が約%の症例に認められ、同胞発症例が存在することから常染色体劣性遺伝が疑われている。

Ullrich病の剖検例は極めて少なく、検索し得た限りでは現在までに Ullrich の、三嶋らりの報告のみである。Ullrichの報告した症例においては中枢神経系の異常は認められていない。三嶋らの症例は大脳において層状壊死と海綿状変化、小脳においてプルキンエ細胞の脱落、歯状核神経細胞の脱落、頸髄の前角細胞の減少が認められたが、頸髄を除く他の所見は低酸素状態および脳循環不全に基づく二次的な変化と考えられている。しかし、症例2において認められた脳回

の配列異常、大脳皮質の層構造の乱れ、小脳回の形成異常、さらに動眼神経根近位部にみられた glial bundle の存在は慢性の低酸素状態あるいは高炭酸ガス血症に基づく二次的な変化とは考えにくい。

福山型CMDとの比較 において、Ullrich 病は 知能が正常、血清CPK 値が正常、筋組織所見で dystrophic な変化に乏 しい。腫骨突出、高口蓋 等の存在より臨床的には 明らかに区別される。し かし、脳病理所見におい て表1に示したように、 ごく軽度ではあるが、一 部福山型СMDに類似し た所見が示されたことは Ullrich 病においても福 山型CMDと同様に、中 枢神経系の先天性の形成 不全ないし発生異常の存 在が強く疑われる。

更に、症例2において 動眼神経根近位部に観察 されたglial bundle は PTAHおよびHolzer 染 色による染色性からWerー dnig - Hoffmann 氏病 の脊髄神経根で報告され

表1

Summary of neuropathological findings of both cases

	Patient 1 (Fukuyama type CND)	Patient 2 (Ullrich's disease)	
Age (Y)	6	14	
Sex	F	M	
Family history	a younger brother similary affected	-	
Brain weight (g)	1195	1520	
Polymicrogyria	parietal, temporal and occipital lobes, cerebellum	partially suspected in parietal and temporal lobes	
Pachy-or a-gyria	frontal and temporal lobes	-	
Ventricular system	mildly dilated	normal	
Cerebral cortex	proliferation of blood vessels. dis- organized cortical cell layers. ectopic myelinated fibers.	mild irregularity of cytoarchitec.to- nics	
Cerebral white matter	pallor of myelin	a small amount of ectopic neuron	
Cerebellum	heterotopia of Pur- kinje cells	mild irregularity in folia	
Pyramidal tract	abberant pathway	normal	
Others		glial bundle at II nerve roots. several binuclear nerve cells in hispocampus.	

ているもの⁸ と同様のものと考えられる。残念ながら症例2では脊髄および脊髄神経根は検索されておらず、この所見の意義については容易に結論を下し得ないが、末梢神経系における形成異常の可能性も示唆するという点で興味深い所見と思われる。

(ま と め)

- 1) 福山型CMDは広汎な小多脳回を呈し、従来の記載に一致していた。
- 2 Ullrich 病においては、どく軽度ではあるが脳回の配列異常、大脳皮質の層構造の乱れが存在した。
- 3 福山型CMDにみられた脳病理所見は中枢神経系の発生異常に基づくものと考えられるが、 Ullrich 病においても同様の疑いがもたれる。

〔文献〕

- 1. 鸭下重彦:日本臨床、35: 3929 3935、1977
- 2. 豊倉康夫他: 「筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究」昭和53年度研究報告書 PP、117 - 118 、 1979
- 3. 印藤克彦他:日本病理学会誌、59: 194-195、1970
- 4. Kamoshita S. et al.: Arch. Neurol. 33:513-516, 1976.
- 5. 三宅捷太他:脳と発達、9:34-41、1977
- 6. Ullrich U.: Z. Ges. Neurol. Psychiat. 126:171-201, 1930.
- 7. 三嶋一弘他:脳と発達、5:530-540、1973
- 8. 大浜栄作他:神経進歩、21: 489 495、1977

病理組織および剖検例の検討(ランタナム染色による先天型筋ジストロフィー症生検筋における T管の観察)

熊本大学医学部附属病院小児科

三 池 輝 久 大 谷 宜 伸 松 田 一 郎 国立神経センター、微細構造部 埜 中 征 哉

(目 的)

Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下DMD)生検筋のランタナム染色による電顕的観察で T管の不規則な走行、増殖、拡大等様々な変化、および筋小胞体(以下SR)と思われる嚢状構 造等が認められており 10 20、過剰なカルシウムの侵入経路としての、T管とSRの吻合の存在が 示唆されている。今回私達は筋病理像がDMDに極めて類似する先天型筋ジストロフィー症(以 下CMD)の生検筋におけるT管の態度を知る目的でランタナム染色を行い電顕的に観察した。 また、DMD、CMD共に多数の再生筋が存在することが知られており上記T管の変化が再生筋 における発育過程である可能性も考えられるため、ラットに実験的再生筋を作成し、同様にラン タナム染色を行いCMDのそれと比較検討した。

〔対象と方法〕

8 ヶ月から 2 才までの CMD 患者より得た生検筋を用いグルタルアルデヒドで固定したあと、カコジルバッファーで洗滌、オスミウム後固定時に、同時にランタナム染色を行った。実験的再生筋としてウィスター系ラット(18匹) soleus に直視下でマーカイン $0.1\sim0.2\,\text{ml}$ を注射し、 4、5、6、7、10、11、14、21、30日後にそれぞれ 2 匹より行った soleus 生検筋を用いた。 試料は型通り脱水、包埋後約 $0.2\sim0.3\,\mu\text{m}$ の切片を作り、無染色のまま日立 H - 300 電子顕微鏡で観察した。

〔結 果〕

CMDにおいてもDMDにおいて観察されるT管の変化とほぼ同様の変化が観察された。すなわちT管の不規則な走行、著しい数の増加、縦に走るT管の増加、直径の変化拡大、巣状構造等であり、A帯上またはA-I junction 部に著しく拡大したT管あるいは、 SRと思われる構造

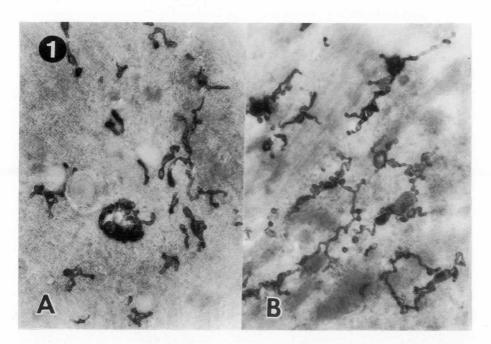


図1曲りくねったT管が不規則に走っており一部では集合像がみられる。A:CMD 1才4月FB:ラットsoleus再生筋14日目20000×

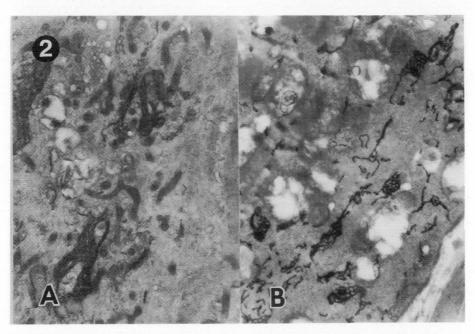


図2 subsarcolemmal area にT管と思われる構造物の巣状集合を認める。 A:CMD 8ケ月F B:ラットsoleus 再生筋21日目 10000 ×

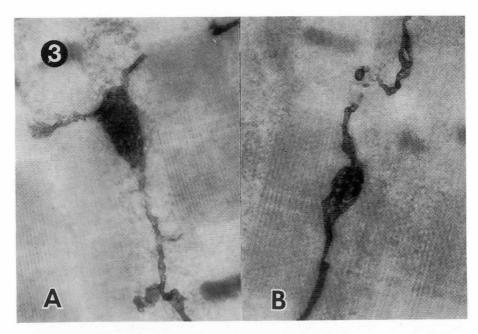
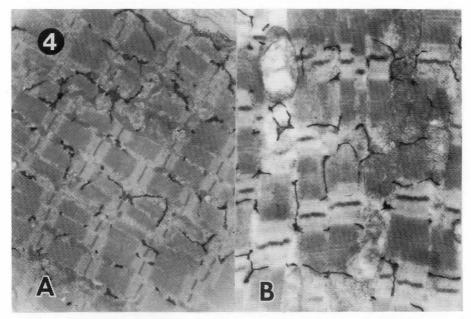


図3 縦に走るT管に続いて巣状に集ったT管像を認める。 A:CMD 10ケ月F B:ラット soleus 再生筋21日目 38000 ×



物がみられた。 実験的再生筋初期では、増加したT管が縦横に走り、巣状集合を示す。また部分的拡張が著しく、筋構造がはっきりしてくると、A-I junction に一致してT管が見られるが楔形に拡大した部が残存し、嚢状にみえる部は管状構造の集合あるいは網目状をなしDMD、CMDに認められた態度とよく似ている。

〔考察〕

1960 年代終りに赤血球膜の異常が認められたと報告されて以来、DMDが全身の膜異常によ るものではないかという疑問に答えるべく数多くの研究がなされている。なかで Mokri 3、 Engel 4 らは筋細胞にも形質膜の欠損が存在することを報告し、いわゆる leaky membrane 説 が生れた。一方Chou 1)、Oguchi 2 らはランタナム染色によるT管系の観察を行い、T管と連 続する拡大した嚢状のSRと思われる構造物が認められたことから、DMDにおいてT管とSR 間に吻合が存在しており、過剰なカルシウムの新しい侵入経路である可能性を示唆した。著者ら の一人も同様の所見を観察し前に報告したり。しかし筋形質膜欠損説に対しては筋崩壊時に二次 的に起った変化ではないかという疑問があり、またTとSRの吻合説に対してはDMD、CMD 共に数多くの再生筋が認められることから、再生筋におけるT管の発育過程を見ている可能性が ある等の疑問があり、膜説再検討の時期に来ていると考えられる。この疑問に答えるべく行った 今回の研究ではCMDにおいてもDMDと同様のT管系の変化が観察され、これらの変化は実験 的に作成されたラット soleus における再生筋のT管の態度と極めて類似していることが明らかに された。この事はСМDにおいて、恐らくDMDも含めてこのT管系の変化は筋崩壊をもたらす 一次的な変化ではなく再生筋における正常な発育過程途上の未熟な像を見ている可能性があるこ とを示唆している。CMD、DMDにおける筋病理像の特徴は壊死筋線維と再生筋線維の混在に あると考えられ、双方において数多くの再生筋が高頻度でグループをなしている事も報告されて おりの、再生に先立ってグループ壊死が起っていることが示唆される 7。 この事実は膜説では説 明できない現象であり今後検討を要する問題である。

〔まとめ〕

CMDにおいても以前DMDに報告されたようにT管系の変化を認めたが、ラットsoleusへのマーカイン注射により作成された実験的再生筋にも同じようなT管系の変化が認められたことから、これらの変化は筋崩壊をもたらす一次的な変化ではなく、CMD、DMDの再生筋における発育途上のT管系の像である可能性が示唆された。

〔文 献〕

- 1. Chou SM: SR-TS anastomoses and leakage of muscle enzyme in myopathies (Abstr.), IVth International Congress on Neuromuscular Diseases. Montreal, Canada, 1978.
- 2. Oguchi K. and Tsukagoshi H: An electron-microscopic study of the T-system in progressive muscular dystrophy (Duchenne) Using lanthanum. J Neurol Sci 44:161-167, 1980.
- 3. Mokri B. and Engel AG: Duchenne dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. Neurology 25:1111-1120, 1975.
- 4. Engel AG., Mokri B., Jerusalem F., Sakakibara H., and Paulson OB.: Ultrastructural clues in Duchenne dystrophy. In Pathogenesis of Human Muscular Dystrophy, ed by Rowland LP., Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, pp 310-324.
- 5. 三池輝久、Chou SM、中村宏志、三吉野産治:病理学的組織学的研究 (subclinical ~ early stage のDMDにおける筋生検所見と follow up study) 昭和55年度研究報告書、1981
- 6. Miike T, Tamari H, Ohtani Y, Nakamura H, Matsuda I, and Miyoshino S.: A fluorescent microscopy study of biopsied muscles from infantile neuromuscular disorders.

 Acta Neuropath 59:48-52, 1983.
- 7. Allbrook D.: Skeletal muscle regeneration.
 Muscle & Nerve 4:234-245, 1981.

脳症状が軽微であった非典型的福山型 先天性筋ジストロフィー症の1割検例

国立赤坂療養所

岩下 宏 安徳恭演

馬渡志郎

佐賀医大病理 古賀 誠

国立西別府病院 三吉野 産 治

臨床的に脳症状がはっきりせず、CPKの上昇も軽かったために診断が容易でなかったが、剖検で骨格筋と中枢神経系に明らかな病変を認め、福山型先天性筋ジストロフィー症(以下、福山型と略)と診断した1例を報告した。しかし、大脳病変が比較的限局性で動脈潅流領域に近似した分布を示したこと、脳幹部で錐体路の走行異常を欠くなど、福山型としてはやや非典型的であった。

〔症例〕15才男

家族歴:父方および母方の祖母がいとこ同士、同胞3人に同じ病気はない。

妊娠、分娩歴:母親は妊娠6~7ヶ月目に軽い妊娠中毒症にかかり、投薬治療を受けた。10ヶ月目に陣痛促進剤を使って正常出産した。

現病歴:生下時体重3150g。 哺乳力が弱く、泣き方も弱かった。また股関節拘縮と両足内反足に気付かれている。患者はその後もfloppyで、運動発達が著しく遅延した。頸坐は9ヶ月と遅れ、短時間お坐りができるまでになったが、這い、いざり、歩行は終生不可能であった。筋脱力の進行ははっきりせず、仮性肥大は認められていない。痙攣発作はない。

入院時所見(6才):頭蓋骨の変形、筋障害性顔貌、巨舌、口蓋高位、鳩胸、胸椎側彎があった。骨格筋の萎縮・脱力は全身性で、四肢では近位にやや強かった。筋トーヌスは低下し、反射は消失し、四肢関節の拘縮を伴っていた。知覚障害はなく、言語や知能の発達は正常に近いと考えられた。

検査所見:血清CPKは6才時131単位(西別府病院での10回の平均、正常は30単位以下)で 以後次第に減少し、10~15才では38単位(赤坂療養所での21回の平均、正常は28単位以下)であった。筋電図は筋原性変化を示し、9才時施行された腓腹筋生検では、筋原性萎縮と診断された。

I Qは71~84(西別府病院)、86~92(赤坂療養所)と算定されている。なお、6 才時に脳波がびまん性棘波を示したため、しばらく抗癲癇剤が投与されている。C T では脳室周囲に低吸収域が疑われた。末期には呼吸筋不全、心不全を来たして死亡した。

剖検所見:全身の骨格筋に強い萎縮があり、特に四肢では高度で、わずかに萎縮線維が散在するだけで、ほとんど脂肪・結合織に置換されていた。比較的変化が軽い腹直筋や肋間筋、横隔膜では筋線維の大小不同、中心核・鎖状核の増加の他、空胞化やsarcoplasmic mass を認めた(図1、2)。

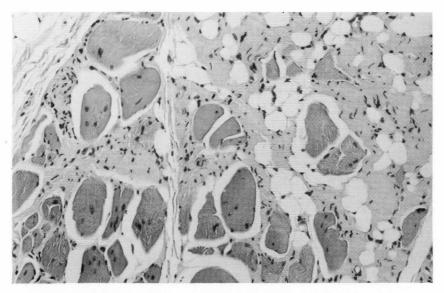


図1 腹直筋、筋線維の大小不同、中心核の増加、脂肪浸潤、結合織の増加(HE染色×100)

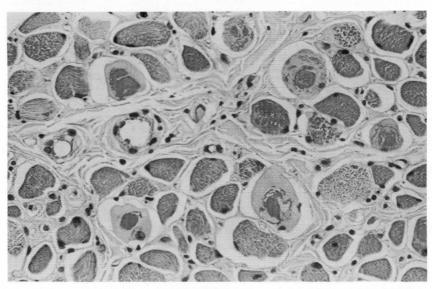


図2 横隔膜、変性筋線維内に sarcoplasmic mass が散見される。(HE染色 × 330)

筋線維の壊死やミオファギーははっきりせず、炎症の所見は見られなかった。

脊髄では特に胸髄レベルで、後および 前外側溝が深く、側索と前角の低形成ま たは萎縮が示唆された(図3)。

組織学的に、前角とくに内側群の神経 細胞萎縮と脱落を認めた(図4)。

小脳では、ごく限局性に皮質層構造が 乱れた部分があった(図5)。脳幹部に 錐体路の走行異常ははっきりしなかった。

大脳では、両側の側頭葉から後頭葉の 底面に、両側後大脳動脈潅流領域に近い分 布を示す厚脳回(図6)が認められ、正 常な脳回との境界は比較的明瞭であった。 厚脳回の表面では、血管分布が乱れてい た。しかし、後大脳動脈を含む脳底部の 動脈に、走行異常や狭窄を認めなかった。

組織学的に、厚脳回の部分は皮質が厚 く、しかも層構造が乱れ、柔膜下や皮質

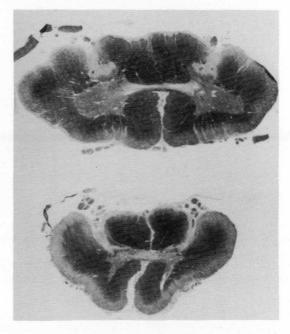


図3 脊髄、頸髄や胸髄で後および前外側溝の 陥凹がやや深く、側索の低形成と前角萎 縮が示唆される。(KB染色×5.3)

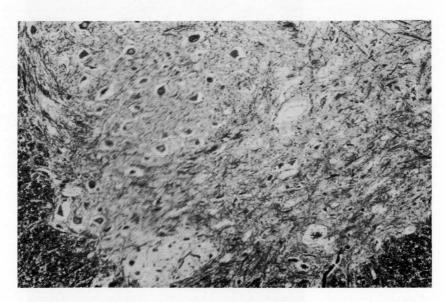
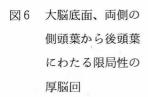
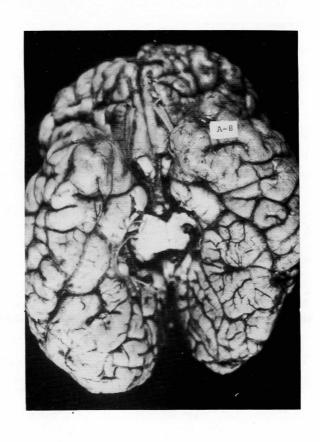


図4 仙髄前角、特に内側群(右半分)で神経細胞萎縮・脱落、Onuf 核(左下)は正常 (KB染色×67)



図5 小脳皮質、層構造の限局性の乱れ(HE染色×32)





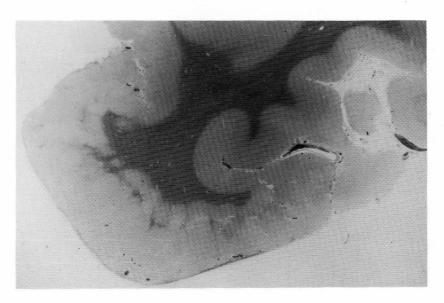


図7 厚脳回部のKB染色標本、皮質は厚く、柔膜下や皮質内に異常髄鞘形成(×4)

内の異常髄鞘形成を伴っていた(図7)。中心前回を含めて他の大脳皮質には異常はないが、大脳皮質にはU線維を除いてミエリン染色性の低下が認められた。炎症の所見はなく、髄膜の肥厚も見られなかった。

〔考 察〕

本例は生下時より筋脱力に気付かれており、血清CPKは比較的軽度ながら上昇して、末期まで正常化しなかった。生前の筋生検のみならず剖検でも、骨格筋の筋原性萎縮が認められ、筋線維の空胞変性や sarcoplasmic mass などの変性像を確認したことは、筋病変が死亡時まで進行性であったことを示している。一方、本例は生下時すでに関節拘縮に気付かれており、臨床的には先天性多発関節拘縮症症候群に含めることも出来る。

脳症状が軽微であったことに対応して、大脳皮質病変は比較的限局性で、その分布は両側後大脳動脈の潅流領域に近似しており、胎生期の循環障害を疑わせた。しかし、脳底部の動脈には異常はなかった。それに、小脳皮質や脊髄にも病変を認めたことから、中枢神経系病変を単なる循環障害で説明することは困難であった。

神経系病変の原因を筋病変のそれとは別に考えて、全体を二元的に解釈することも可能であろう。しかし、両者を一元的に説明しようとすれば、福山型先天性筋ジストロフィー症が問題となる。

臨床的に生後早期に筋脱力・萎縮と脳症状を呈し、血清CPKの上昇を伴う例は、本邦では、

先天性筋ジストロフィー症の福山型と呼ばれている 1 、 2 。 現在までに報告されている、福山型と診断された剖検例を見ると、病理学的には神経系病変の内容や分布は症例によりかなり様々である。多くの例では大脳や小脳皮質の奇形が広汎で、また脳幹部の錐体路走行異常などが重視されているようである。しかし、本例のように大脳病変が比較的限局していた例として、福山型と見なされているオーストラリアの 1 例がある 3 。 脊髄前角病変を欠く例が多いが、明らかに病変を認めた例も含まれている 2 、 3 。

剖検で福山型と診断された症例のうち 2 例で、本例と同様に生下時すでに関節拘縮が観察されている 6 、 7 。 血清 C P K E を検討してみると、上昇が高度な例もあるが、比較的軽度な例も含まれている 2 、 4 、 8 。

福山型の原因はまだ分かっていない。比較的高率に血族結婚や家族内発症が指摘されており、 体性劣性遺伝によって起る遺伝子異常が想定されている。われわれの例でも両親に血族結婚があった。

一方、骨格筋や神経系に炎症を伴った例 6、7、髄膜肥厚や水頭症の合併例などから、胎内感染の可能性が提起されているが、われわれの例では、神経系にも骨格筋にも炎症を示唆する所見を認めなかった。

本例のように、脳病変の分布が循環障害の関与を疑わせるような福山型の報告はない。ただ、 脳奇形病巣の中に異常血管増生が観察された例が幾つかあり 2、4、9、10、 脳奇形の発生に 何らかの形で血管が関与していることも考えられる。

福山型として従来報告されている剖検例は、病理学的に様々のものを含んでおり、従来原因が明らかになれば分類し直される可能性も考えられる。そのためにも、個々の例とくに非典型例を正確に記載しておくことは重要であろう。本例は、筋病変が進行性で筋ジストロフィーと考えられたが、脳病変は限局性で脳幹部の錐体路走行異常を欠くなど、福山型の典型例とはやや異っており、一応福山型の非典型例として記録しておきたい。

〔文献〕

- 1. Fukuyama, Y. et al.: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type---clinical, genetic and pathological considerations. Brain and Development, 13:1-29, 1981.
- 2. 鴨下重彦: 先天性筋ジストロフィー(福山型)の成因、日本臨床、35、3929 3935 1977。

- 3. Fowler, M. et al.: Congenital muscular dystrophy with malformation of the CNS, in "Clinical studies in morphology,
 proceedings of the 2nd International Congress of Muscular
 Diseases" ed. by Kakulas, B.A., Excerpta Medica, p 192,
 1973.
- 4. Murakami, T. et al.: Congenital Muscular Dystrophy associated with micropolygyria---report of 2 cases. Acta Pathol. Jpn. 25:599-612, 1975.
- 5. 糸賀叡子ら:福山型先天性筋ジストロフィー症の1 剖検例、神経進歩、21 : 602 603 、 1977
- 6. 粕渕康郎ら:水頭症を伴った先天性筋ジストロフィー症の剖検例、脳と発達、6:36-41、 1974
- 7. 三宅捷太ら:水頭症と後頭部皮膚洞を伴った先天性筋ジストロフィー症の1 剖検例、脳と発達、9:212 219、1977
- 8. 岩瀬勝彦ら:先天性進行性筋ジストロフィーの1例、小児科、12: 363 367、 1977
- 9. 高田邦安ら: 先天性筋ジストロフィーの1 剖検例――脳奇形とその発生について、神経進歩 22: 582 - 583、1978
- 10 岩田誠ら:福山型先天性筋ジストロフィー症の大脳皮質— verrucose dysplasia における血管構築学的研究——厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究、昭和54年度報告書、P 117 、 1979

プロジェクトV

治

療

重力牽引が進行性筋ジストロフィー症デュシャンス型 患児の側彎および肺機能に与える影響について

国立療養所原病院

 和田正士
 畑野栄治

 宮沢輝臣
 三好和雄

 亀尾
 升田慶三

 広大整形外科
 安達長夫

進行性筋ジストロフィー症デュシャンヌ型(以下DMDと略す)患児は呼吸筋の筋力低下および脊柱変形の進行によって終局的には約80%が呼吸不全をきたすといわれている。これらが致命的な問題であることは以前より多くの学者により報告されているが、何ら満足すべき解決策は今のところ見当たらない。今回、私達は Tabjan が特発性側彎症に対して試みた重力牽引をDMD患児に利用しいささかの知見を得たので報告する。

〔対象および方法〕

国立原病院に入院中の9才のDMD患児5名がこの研究の対象として選ばれた。彼等の機能障害度は厚生省筋ジス研究班の分類のステージ5である。私達は患児を上下さかさまにつるす傾斜台を独自に作製し患児を骨盤ベルトで支えてほぼ垂直までつり下げた。重力牽引は毎日10分間、1週間に6回、1年間行った。全脊柱のレントゲンを6カ月ごとに坐位および重力牽引時にとり、肺活量は3カ月ごとに測定した。重力牽引を行わない同年令の5人の患児を対照群とした。

〔結果〕

- 1. 重力牽引を行った5人の患児のうち2人は、我慢できないおよび呕吐にて早期に脱落した。
- 2. 重力牽引開始当初は、上下逆につるしている時に収縮期血圧は5ないし10mmHg 上昇したが時間の経過に伴って徐々に認められなくなった。
- 3. 重力牽引開始時の側彎の Cobb 角は坐位で19度、10度、5 度であったが、1 年後にはそれぞれ21度、16度、10度と進展した。しかし、この時の重力牽引しながらの側彎はそれぞれ6度、2 度、0 度となり構築性側彎でないことがわかった(図1、2、3)。
- 4. 重力牽引を1年間行った患児の%肺活量は牽引開始時のそれと比べるとそれぞれ3%、5% 16% (平均8%) 増加した。しかし対照群の5 症例の%肺活量は1 例 (6% 増加) を除いて全て減少を示した (-7%、-7%、-18%、-25%) (図4)。

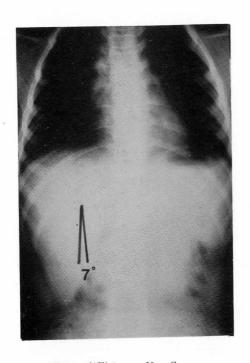


図1 症例1 K.S. 図1(a) 1981年10月 Cobb角7度(坐位姿勢)

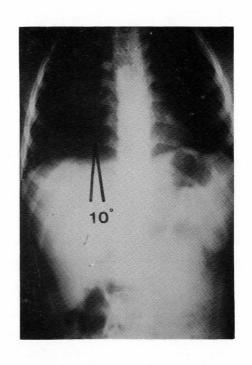
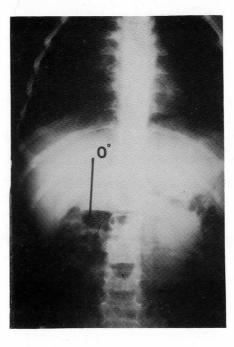


図1 (b) 1982 年 10 月 Cobb 角10度(坐位姿勢)





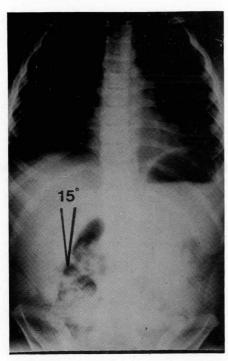


図2 症例2 K.T. 図2(a) 1981年10月 Cobb 角15度(坐位姿勢)

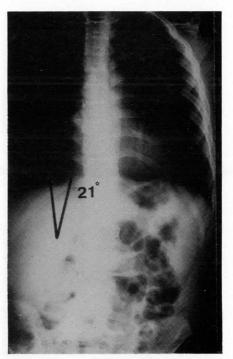


図 2 (b) 1982 年 10 月 Cobb 角21度(坐位姿勢)

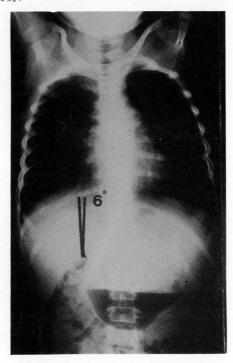


図 2 (c) 1982 年 10 月 Cobb 角 6 度 (重力牽引時)

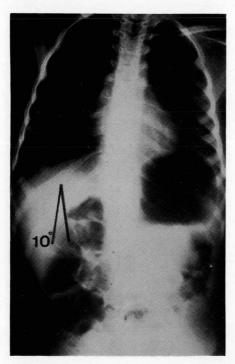


図3 症例3 M. N. 図3(a) 1981年10月 Cobb 角10度(坐位姿勢)

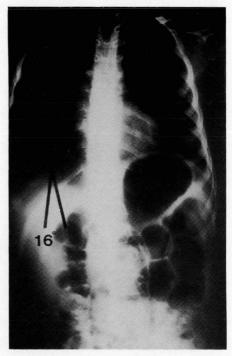


図 3 (b) 1982 年 10 月 Cobb 角16度(坐位姿勢)

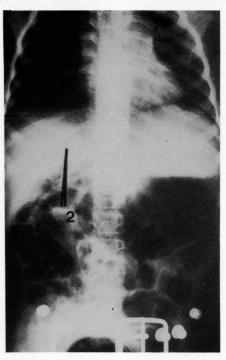
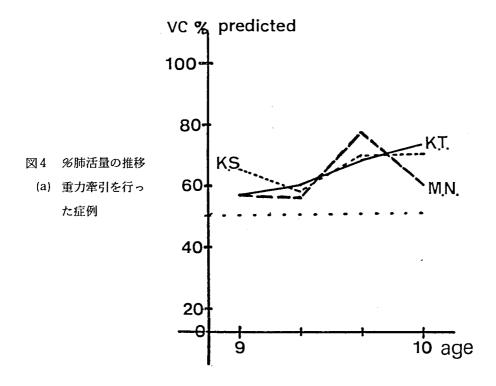
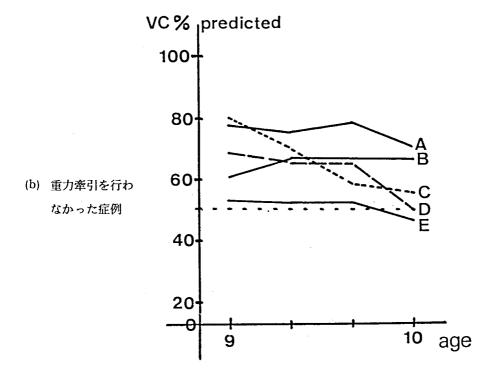


図3 (c) 1982 年 10 月 Cobb 角 2 度 (重力牽引時)





[考察]

DMD患児は歩行不能となり車椅子生活になると急速に側彎を呈する。この側彎に対して過去 Cotrel の牽引法、脊柱装具、脊柱固定術などが試みられそれなりの成果をあげている。Tabjan 1) は特発性側彎症の術前に上下さかさまにつるす重力牽引を行い、その結果、拘縮の除去と肺機能 の改善を認めたと述べている。逆につるすことにより胸郭と横隔膜は内臓の重量に抗して運動す ることを強要されるので筋肉抵抗運動の効果が期待できる。

まず脊柱の変形防止への重力牽引の効果であるが、私達の1年の経験では前述したように側彎の角度は進展した。しかし脊柱傍組織を他動的に伸展することにより構築性側彎になるのを防止しえたと考えている。調査時に坐位で21度、16度、10度あった側彎が重力牽引状態では6度、2度、0度に減少した。私達は前の研究で19才以上生存している患児は大かれ少なかれ脊柱前彎位を呈していることを知った。この知識をもとに、最近では私達が開発したシートつき脊柱装具で脊椎を前彎位に保持するように努めている。

DMD患児の呼吸機能の低下に伴って胸郭の拡大、肺組織の弾性保持に果たすGPBの有効性が報告されている 2 。私達もすでにわずか1例ではあるがGPBの効果を認めた。しかし今回行った重力牽引によっても対照群と比較して明らかに%肺活量の増加を認めた。

DMDが進行性の疾病であるために%肺活量に対する重力牽引の効果にも限界があろうが一度は試みてもよい方法だと考える。

今回の研究は症例数が少ない上にしかも経過観察期間も1年と短かいので、今後さらに症例数を多くして重力牽引がDMD患児の呼吸機能、脊柱変形におよばす影響を調査する予定である。

- 1. W. Tabjan and S. Majoch: Gravitational Traction. Scoliosis Zorab Academic Press: 233-240, 1979.
- 2. John Bach, Augusta Alba, Lou Ann Pilkington and Mathew Lee: Long-Term Rehabilitation in Advanced Stage of Childhood Onset, Rapidly Progressive Muscular Dystrophy. Arch Phy Rehabil. Vol.62:328-331, 1981.

筋ジストロフィー症患者の喀痰喀出促進を 目的とした間歇的陽圧呼吸法

国立療養所西多賀病院

佐藤 元 大波 勇

(目 的)

小児期に発病し急速に進行する筋ジストロフィー症およびその近縁疾患(以下PMDと省略)の死因は心障害や呼吸器感染症によるものが多い。事実患者にとって感冒は単に発熱、咳嗽、喀痰量の増加だけの問題ではない。喀出力の低下のため停滞した気道分泌物は無気肺、肺炎をもたらすのみでなく、患側気管から健側気管に吸引され突然の呼吸停止をおこすこともある。即ち呼吸器合併症のコントロールは喀痰喀出をいかに容易ならしめるかにあるとも考えられたため、気道内の清浄化を目的とした間歇的陽圧呼吸法(以下IPPBと省略)を試み予期の効果をあげたので報告する。

〔方 法〕

対象としたのは西多賀病院入院中のPMD患者である。患者のほぼ全員に呼吸機能障害がみとめられているが、%肺活量が30%以下で側彎、胸郭変形のみられるものや、痰喀出力の特に弱いものに昭和55年9月から IPPBを行っている。今回の報告にあたりこの中から1年以上経過した9名を選び、診断名、年令、性別および呼吸機能の一部を表1に示した。何れも拘束性障害がみとめられる。

IPPBに使用した装置はベネットPRI型で従圧型人工呼吸器であり動力源は酸素である。 吸入気は酸素40%の混合気で、マスクを用い車椅子またはベット上横臥位で原則として1日1回 3分間行った。看護婦がリークのないようにマスクを当て自発呼吸にあわせリズムをとり実施し たが、ネブライザーによる薬品注入は全く行っていない。

調節圧は $5\,\mathrm{cmH_2O}$ より始め、 $3\,\mathrm{D}$ 至 $6\,\mathrm{n}$ 月後には $15\sim25\,\mathrm{cm}$ H $_2O$ となった。気道内圧、即ち呼出により生ずる装置内圧は「調節圧より $5\sim10\,\mathrm{cm}$ H $_2O$ 多く吹き出すことが最も大切である」ことをメーターを示しながら指導した結果、現在 $20\sim30\,\mathrm{cm}$ H $_2O$ 、或いはこれ以上のものもみられている。 I PP Bを行うにつれて呼出が上手になり喀痰喀出は容易になったため、胸部圧迫、体位誘導、薬物投与、超音波ネブライザーは日常必要がなくなり、患者管理の面だけでなく看護上の利点は極めて著しかった。しかし臨床面での明らかな改善にもかかわらず、呼吸機能の数価的な面での変化はほとんどみとめていない。

表1

在则	氏名	年令	栍	診断	县長(cm)	体 室(Kg)	肺治量(山)	%肺治量(%)	1秒率(%)
/	今のひのみ	21	9	FSH-P110	147	30.0	0.7	23	99
2	鈴0千0子	25	7	D-PMD	144	27.0	0.4	15	100
3	佐○木○恵	19	9	D-PMD	/35	24.8	0.6	20	100
4	中○勝○	21	9	脊髓性 筋萎缩症	/37	25.6	0.4	16	75
5	伊0武0	13	ゟ	D-PMD	145	23.5	1.1	33	96
6	加〇義〇	/8	ô	并髓性 筋萎缩症	154	280	0.7	19	98
7	高0-0	/5	To	D-PMD	147	30.0	0.6	14	96
8	武0孝0	16	ŝ	D-PMD	146	25.0	0.6	14	93
9	関の 栄の	16	€0	D-PMD	161	20.0	0.3	9	97

〔症 例〕

代表的な数例について述べてみる。

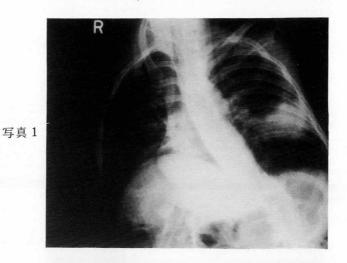
(1)症例2:女性デュシャンヌ型PMDで胸郭変形も著しく肺活量も400㎡である。患者の兄が同一疾患で17才の時咯痰吸引による窒息で死亡しているため唾液の嚥下にも恐怖を示した。毎日バッカルの服用、胸部圧迫、体位誘導による排痰が行われ、看護婦の負担、同室者への影響は大きかった。右下側臥位の生活が多いため右下肺野に常に聴診所見をみとめていた。感冒に罹患すると左肺野の閉塞所見(写真1)、発熱、喀痰量の増加から無気肺、気管支炎への進展(写真2)が常であった。口腔内に貯留している唾液を嚥下させるとともに IPPBを行った。しかし長期間の抑制された呼吸のため呼出が全く下手で、現在調節圧、気道内圧ともに15㎝H2Oと最低である。しかし時々喀痰量の増加する時に薬物投与、体位誘導が行われる程度で排痰は上手になり行動も活発で看護も非常にらくになった。写真3にみるように胸部に著変はない。

(2)症例4:脊髄性筋萎縮症女性で側彎、胸郭変型が著明なほか肺活量も 400 mlと少い。左上肺野 に所見(写真 4)があり聴診所見もみられ、力弱い咳で感冒の際苦労していたが、排痰も上手に なり胸部の所見もみとめられなくなった(写真 5)。

(3)症例 6: 脊髄性筋萎縮 症男性である。胸郭変形 も著しく(写真6)手を わずかに動かせる程度の 全面介助患者である。痰 の喀出は出来ず、排痰に は超音波ネブライザーを 始め全ゆることが行われ ており、重症感冒は致命 的と考えていた。IPP B実施後呼吸は静穏とな り、咳もうまく出せ排痰 介助の必要はなくなった。 聴診所見も消え患者は非 常に行動的となっている。 著効例である。

(4)症例9:デュシヤンヌ型PMDで呼吸機能は肺活量300 ml、%肺活量9%と最低値であり、側彎、胸郭変形も著明で右下側臥位をとることが多い。右上胸部に聴診所見と陰影増強がみられていた(写真7)。喀痰を出せず感染をくり返し時折症状の増悪がみられていたがIPPBを行うようになり略出困難は消失し聴診所見もなくなった。

側彎、胸郭変形は進行



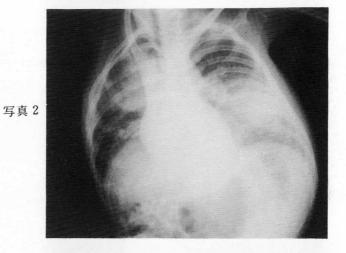




写真3

し%肺活量は低下、現在7%となっているがチアノーゼはみられず、肺野にも異常はみとめられない(写真8)。著効例と思われる。

他の5例でもそれぞれに効果は明らかで、厳冬期間中にも重症化した感冒は全くみとめられず快適な毎日を過している。

〔考 察〕

PMD患者は車椅子生 活に入ると急速に胸郭,脊 柱、躯幹の変形や呼吸関 与筋の機能低下が著しく なり、呼吸機能の低下や 慢性換気障害がみられて くる 1) 2) 3) 6)。この結 果高炭酸ガス血症となり, 肺活量 500 ml以下では肺 性心や心肺不全による死 亡も近いりとされる。 また喀出力や咳嗽力の低 下のため気道分泌物も貯 留し上気道感染は重症化 しやすくなった。234 6)。このような肺胞低換気 による呼吸不全の増悪を 抑えるには感染防止を主 とする全身管理が重要で

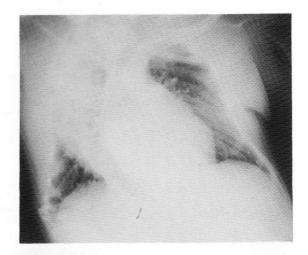


写真5

写真4

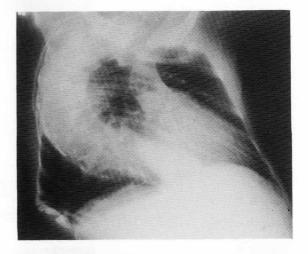


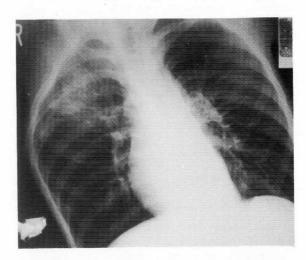
写真6



あり、定期的な肺膨張法が最も効果的とされている 1 。

IPPBは胸郭に対する伸張療法の一つと考えられ、PMDに対しては呼吸不全による低酸素血症、高炭酸ガス血症の改善 5 のほか、%肺活量が35%以下になり側彎、筋萎縮のある例に肺の緊張と弾力維持のため応用 6 したり、車椅子につけて日中の補助呼吸に用いる 8 9 ほか、治療目的での報告もみられる 5 6 。 しかしIPPBの効果は換気状態の改善のみにあるのではない。気道分泌物の排出を促進せしめ気道を清浄化する作用も存在するのである。

今迄述べてきたような肺活量 500 me以下、%肺活量30%以下など所称重症例の患者だけでなく,PMD患者に気道分泌物が貯留することは気道閉塞を増強しガス交換に悪影響を与えるほか、気道感染を起り易くするし、感染のくり返しは呼吸機能障害を進行させる。喀痰喀出困難での咳発作のくり返しはエネルギーおよび酸素消費量の増加をまねき 心負担をまし食欲を低下させ早期の死亡の原因となると考えられる。ここで上手な気道洗滌が行われ、呼吸器感染を防ぐことが



×

写真7

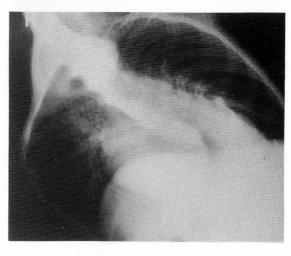


写真8

出来れば患者を20才、30才と生存させ得る ⁶ と述べられているように、気道を清浄化すれば呼吸器合併症を防ぎ、あわせて換気状態を改善し心筋障害の進行をおくらせ延命につながるであると思われた。そこで催咳法による気道分泌物除去を目的として「ゆっくりと空気を充分に吸いこんで一気に吐きだし痰を吹きとばす」ため腹式呼吸の訓練を行ってみた。しかし、側彎、胸郭変形のある患者では排痰を容易にするとの効果はみられず、わずかに変形のない患者の呼吸機能に好転を見たに止まった 10 10 。そこで IPPBを応用したのである。

結果は当初の目的どうり痰の喀出をたすけ、呼吸の恒常性を維持することが出来、呼吸障害の進展下でも活動的にすごさせることが可能であり、患者の運動量、仕事量の面でも著しい好転がえられた。

〔まとめ〕

西多賀病院入院中のPMD患者に昭和55年9月より気道分泌物除去を目的としてIPPBを行い次の結果をえた。即ちIPPBは呼吸機能の数値的な面での改善はもたらさなかったが、喀痰喀出を容易にしたのみでなく、自覚的にも気分を良くし、患者の日常生活に向上をもたらし、また看護面でうるところも大きかった。

〔文献〕

- 1. 服部一郎他:リハビリテーション技術全書、医学書院、東京、1974
- 2. 里吉営二郎、豊倉康夫、筋肉病学、南江堂、東京、1973
- 3. Spiegel、I、M、広谷速人訳、筋疾患の管理、医歯薬出版、東京、1980
- 4. 谷本普一: 医学のあゆみ、116; 532、1981
- 5. 田村昌士他:日胸臨床、34; 560、1975
- 6. Bach, J., et al., Arch Phys Med Rehabil 62:328, 1981.
- 7. Curran, F. J., et al., Arch Phys Med Rehabil 62:270, 1981.
- 8. Aberison, G., et al., NY State J. Med 73:1206, 1973 (Cit 7)
- 9. Alexander, M. A., et al., Arch Phys Med Rehabil 60:289, 1979 (Cit 7)
- 10 伊藤英二他: 臨床理学療法、8;15,1981
- 11 佐藤元他:昭和56年度厚生省神経疾患研究、筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究 研究成果報告書 208 頁

呼吸器感染に誘発されて急性呼吸不全を呈した Duchenne 型筋ジストロフィー症の 1 治験例

国立療養所西奈良病院

福井 茂 渋谷信治

(月 的)

Duchenne 型筋ジストロフィー症において、呼吸筋は比較的低年齢から徐々に冒されて、肺活量の低下として表われ、十代後半の末期には慢性呼吸不全で死亡することが多い。また、慢性呼吸不全に至っていない段階でも急性呼吸不全を呈することがあり、この場合には強力な治療により救命し得ることが指摘されているが、その治療についての報告は少ない。この度、その一症例の治療およびその経過について報告する。

[治療経過]

症例:14才(昭和57年6月)、男

病名:Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下DMDと略す)

入院:昭和49年12月16日(7才)

呼吸器感染前の所見(表1):歩行不能、四つ這い不能だがそれ以外の這い方可能で、運動機能障害度(8段階分類)は6度であった。肺活量は低下していたが動脈血ガス分析は正常、心電図著変なく心エコー図から計測した駆出率も軽度低下していた程度であり、DMDとしては中等度進行例で、危険な状態とは考えていなかった。

呼吸器感染後の所見および経過(図1):昭和57年6月1日(第1病日)、修学旅行から帰ってより37.0~42.0℃の発熱、咳嗽、多量の喀痰、頻脈あるも、呼吸困難、チアノーゼおよび浮腫はなく、赤沈(1時間値)31と胸部 X線所見より気管支炎(後に肺炎と診断)と考えていた。治療は、抗生物質、喀痰溶解剤、解熱剤のほか、喀痰が多いので強心剤と利尿剤を併用していた。喀痰培養、マイコプラズマCF、ウイルス抗体20種、ASLOなどにしても特定の病原体の感染は証明できなかった。

急性呼吸不全後の治療と経過(図2):第5病日には、37.0℃以下に解熱していたが、胸内 苦悶と不整脈が認められるも、主治医が不在のため同様の治療を継続していた。第6病日午前9 :00呼吸困難と鼻翼呼吸がみられ、同10:45、主治医診察時、冷汗、全身チアノーゼおよび呼吸 困難が著明であったので動脈血ガス分析を行ったところ、pH7.210、PaCO2 72.6 mHg、 PaO2 31.3 mHg と換気不全による急性呼吸不全の状態を呈していた、そこで、鼻カニューレ にてO2 2 $\ell \to 3$ ℓ 吸入して30分後再検したところ、pH 7.161、PaCO2 82.1 mHg 、PaO2 53.0 mHg とPaCO2 がさらに 9.5 mHg 上昇し、CO2 ナルコーシスに至ると考えられたので、12:00レスピレーター(マミヤFKー500)を使用して I PPBを行った。意織はそれに協力できる程度にはあったので、気管内挿管はせずに、マウスピースをくわえさせ、O2 濃度40%、吸入圧10~15mAq 以下にて補助呼吸を行い、大量の泡沫状咯痰を吸引するために I PPBを中断しながら15分間続けたところ、終了5分後pH 7.272、PaCO2 60.5 mHg 、PaO2 40.3 mHg と PaCO2 を 21.6 mHg 低下させることができた。それと同時に輸液を行い、ラナトサイド C 0.5 m\ell静注、ラシックス1 mℓ静注、メイロン40mℓ静注、感染症にはrミカシン筋注、セフチゾキシム静注、ベニロン点滴静注を行った。その後、O2 は 1.5 ℓ → 1.0 ℓ にしていたが、14:00、0.3 ℓ に減量し、15分後にガス分析を行ったところ、pH 7.421、PaCO2 44.2 mHg 、PaCO2 78.3 mHg にまで改善していた。経過中、頻回の喀痰吸引と体位変換を行った。

第7病日には、pH 7.313、 PaCO2 57.7 mHg 、 PaO2 50.2 mHgと小康状態を保っていたが、 IPPBを5分間行ってみたところ、pH 7.351、 <math>PaCO2 55.4 mHg 、 PaO2 53.0 mHg と極く軽度の改善がみられたものの実際的な効果はみられず、その後、 O2 は止めて経過を 観察した。第7病日の心電図は、低酸素血症によると思われる軽度のST低下と頻脈が認められ、同日の胸部 X 線写真では第4病日より異常陰影は減少していた。

第8病日13:20、再び全身チアノーゼを呈したので $1 \sim 2 \ell$ の O_2 を吸入したが軽減しないため、13:53、ガス分析を行ったところ、pH 7.179、 $PaCO_2$ 88.6 mHg 、 PaO_2 55.1 mHg と CO_2 ナルコーシスに移行していると判断し、3 回目の I P P B を施行したところ、pH 7.288、 $PaCO_2$ 65.2 mHg 、 PaO_2 51.8 mHg と $PaCO_2$ を 23.4 mHg 低下させることができた。この日には炎症反応が軽減していたので(図 1)、メイロンのほかデキサメサゾン 2 mg とハイドロコルチゾン 200 mg を静注した。

第9病日には、O2を止めても顔色良好となり、 喀痰と頻脈はしばらく続いたが、第11病日には抗生物質の静脈投与と輸液も中止した。

〔考察〕

以上の経過より、

- 1. Duchenne 型の比較的 早期においても呼吸器感 染症に誘発されて急性呼 吸不全をきたすことがあ る。 2. この時期には、心筋や
- 2. この時期には、心筋や呼吸筋の機能が残されているので強力な治療により救命する可能性が十分あること。
- 類回の動脈血ガス分析 を指標にした呼吸管理が 必要なこと。
- 呼吸器感染にはO2 吸入が有効であるがCO2ナルコーシスを招く危険があること。

表1 呼吸器感染前の検査所見

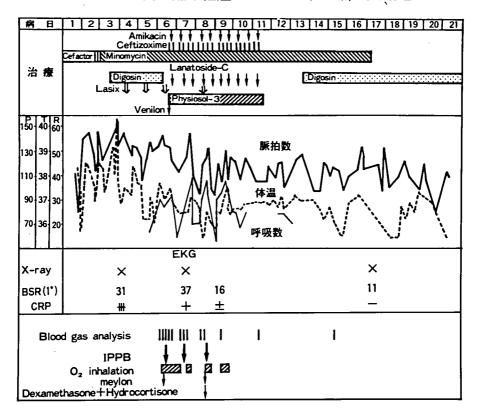
検査年月日	検 査 凡	見	正常範囲						
56.3.19	EKG almost normal								
56.9.2	IgG 98) mg/dl	802~1556						
	IgA 18	4 mg/dl	130~367						
	_	4 mg/dl	58~189						
	CPK 23	2 mIU/mi	0~35						
	Aldolase 10.	l mIU/mi	0.5~3.1						
	HBD 18	3 U	37~167						
	LDH 46	9 CW-U	150~400						
	GOT 3	0 KU	0~40						
	GPT 2	1 KU	0∼35 ·						
57.2.9	動脈血ガス分析								
	PH 7.39	0 mmHg	7.350~7.450						
	PaCO ₂ 40.	2 mmHg	35.0~45.0						
	PaO ₂ 94.	5 mmHg	80.0~110.0						
57.3.4	心エコー図								
		1 %	60~90						
57.5.8	呼吸機能検査								
	FVC 80	0 ml							
	%FVC 3	5 %							
	FEV _{1.0%} 71.	2 %							
	PFR 1.0								

5. 呼吸不全が強度となると I P P B が有効なこと、などが確認された。

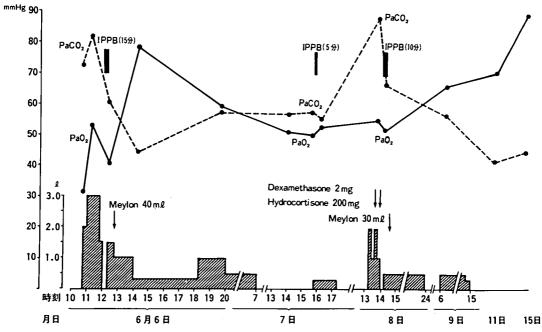
(ま と め)

普段は呼吸不全を呈していないDMDの患児が、呼吸器感染により重篤な急性呼吸不全を呈した。それに対し、喀痰の吸引、体位ドレナージ、動脈血ガス分析を指標にしたO2吸入とIPPBの適用等の呼吸管理のほか、原疾患に対する強力な治療と心不全への対処を行った結果、車椅子にての日常生活に復帰させることができた。

図1 症例の臨床経過 -- 検査所見, 治療, 呼吸管理 --







デュシェンヌ型筋ジストロフィー症の 心機能低下に対するコエンザイムQ10の抑制効果

国立療養所川棚病院

松 尾 宗 祐 宇都宮 俊 徳

森 秀樹 小川政史

王 文雄 森 健一郎

長崎大学第3内科

奥 保彦 橋揚邦武

(はじめに)

デュシエンヌ型筋ジストロフィー症では、骨格筋の萎縮変性や肺機能の低下とともに心機能も 低下してくることが認められており、しばしば心不全が死因となる。

我々は、以前より継続して本症の心機能を追跡観察しているが、今回は、この心機能低下を抑制する可能性について、心筋代謝賦活剤として虚血性心疾患などに用いられているコエンザイムQ10(以下 CoQ10と略す)を用いて検討した。Co Q10投与による本症の心機能低下の抑制ないし予防については、いくつかの報告があるが、我々は大量・60gの投与で約11カ月間の検討を行なったので報告する。

〔象 校〕

対象は、国立療養所川棚病院に入院中のデュシェンヌ型筋ジストロフィー症34例で、全例男、年令は7~24才で平均15.7 才、 機能障害度は2~8度で平均5.6度である。これらの症例を、無作為にCoQ10投与群21例と非投与群13例に分けた。投与群の年令は平均16.7才、機能障害度は平均5.8度であり、非投与群の年令は平均14.2 才、機能障害度は平均5.1度であり、両群間に年令および機能障害度の統計学的有意差は認めない。CoQ10は、一日量60gを継続して投与し、他のビタミン剤などの投与量については一定していない。

〔方 法〕

以上の対象患者について、昭和47年(心機図検査のみ)、56年7月、10月、57年6月に、仰臥 位安静状態において以下の心機能検査を施行した。フクダ電子製ポリグラフを用いて心音図、心 機図(頸動脈波)を、東芝製断層心エコー図装置SSH-11Aを用いて心エコー図を、日本光電 製色素希釈式心拍出量計算装置を用いて心拍出量を、それぞれ計測して心機能の評価を行なった。

〔結果〕

1. 本症における心機能の自然経過

CoQ 10投与の結果を示す前に、本症における心機能変化の自然経過を示す。

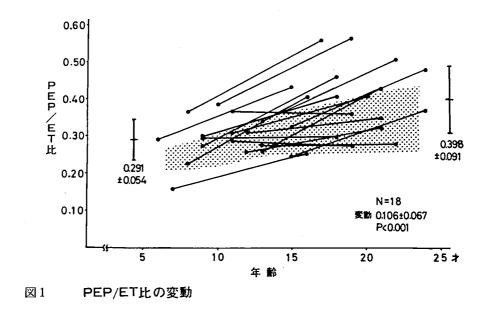


図1に、心機図(頸動脈波)における前収縮時間(PEP)と駆出時間(ET)の比PEP/ETの、昭和47年から56年までの9年間の変化を18例について示す。PEP/ETは左心収縮機能を表現し高い値が左心機能の低下を表わす。図1の横軸の年令とともにPEP/ETが上昇しているが、影で示した正常域と比べて、高い値の例が多く、また加令とともに急速に上昇している。つまり、左心収縮能の低下が速く進行している。

図 2 に、心エコー図による左室後壁拡張 / 収縮最大速度比D / S と、機能障害度の関係を示す。 D / S は、左室後壁の心筋のコンプライアンスを表わし、高い値はコンプライアンスの低下を表わす。(本症では、心エコー図の指標の中で、左室後壁拡張最大速度とD / S が比較的速く変化を示してくることは、我々がすでに報告している。)全体としてはD / S は、機能障害度とともに急速に上昇しており、R=0.62 の有意の強い正の相関を認めた。しかし、機能障害度 II 度で D / S が大きく上昇している例が I 例あり、この例は心不全で死亡した。D / S の結果より、左室後壁の心筋の運動異常が、本症の経過とともに進行してくると考えられる。

図3に、一回心拍出係数(分時心拍出係数を心拍数で除した値)と機能障害度の関係を示す。 機能障害度の進行とともに、一回心拍出係数が低下しており、経過とともに心拍出量の低下が著

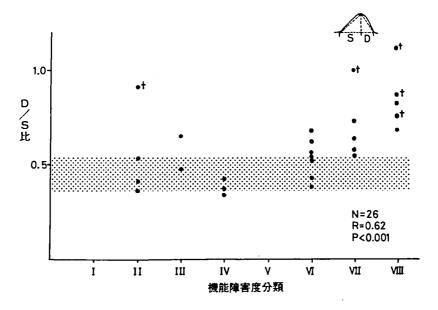


図2 D/S比と機能障害度分類

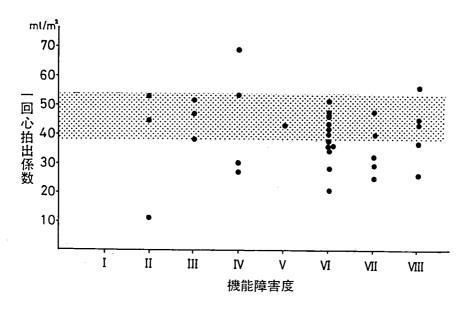


図3 一回心拍出係数と機能障害度

明になってくると思われた。しかし、機能障害度Ⅱ度で一回心拍出係数の低下している例があり、 この例はD/Sの悪化した例と同じで、心不全で死亡した。

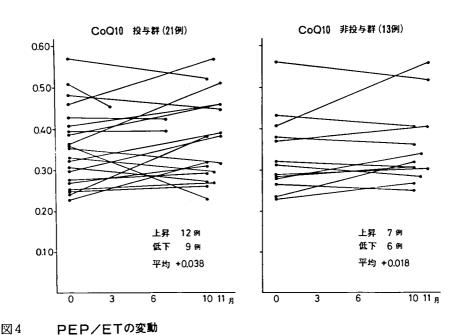
2. 心機能低下に対するCoQ 10の効果

CoQ 10 の効果について、昭和56年7月より57年6月までの11カ月間におけるPEP/ET、D/S、一回心拍出係数による分析を行なって検討した。

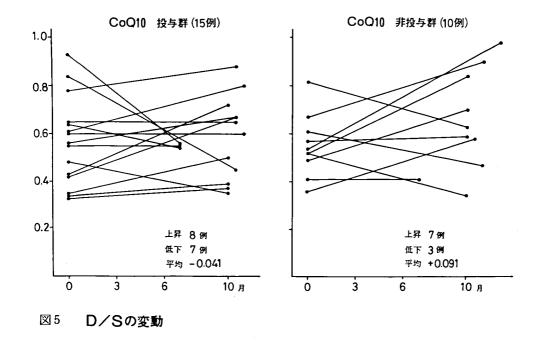
図4に、11カ月間のPEP/ETの変動を示す。CoQ10投与群21例では、PEP/ETの上昇12例、下降9例で平均0.038の上昇を示し、非投与群13例では、PEP/ETの上昇7例、下降6例で平均0.018の上昇を示した。しかし、この上昇度は両群の間に統計学的有意差は認めなかった。

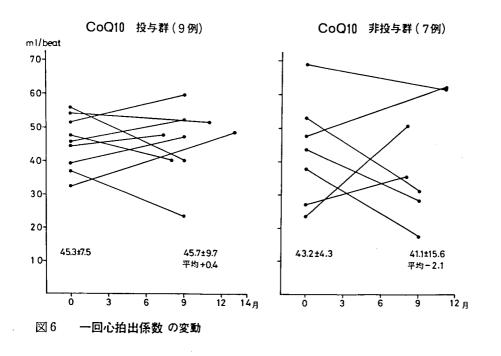
図5 に、11カ月間のD/Sの変動を示す。CoQ10投与群のうちD/Sを計測しえた15例では、0.2以上の著明な上昇を示した例は2例、それ以下の上昇は6例、低下は7例であり、平均では0.041 の低下を示した。非投与群のうちD/Sを計測しえた10例では、0.2以上の著明な上昇を示した例は5例、それ以下の上昇は2例、低下は3例であり、平均では0.091の上昇を示した。しかし、この変動値は両群の間に統計学的有意差を認めなかった。

図 6 に、11カ月間の一回心拍出係数の変動を示す。CoQ 10投与群のうち心拍出量を計測しえた 9 例では、上昇したものが 5 例、低下したものが 4 例で、平均 45 . 3 から 45 . 7 $n\ell$ / $n\ell$ / beat



- 433 -





 $\sim 0.4 \, \text{ml}$ の上昇であった。非投与群のうち心拍出量を計測しえた7 例では、上昇したものが3 例,低下したものが4 例で、平均 $43.2 \, \text{から} 41.1 \, \text{ml} / \text{ml} / \text{beat} \sim 2.1 \, \text{ml}$ の低下であった。しかし、この変動値は両群の間に統計学的有意差を認めなかった。

[考察]

デュシエンヌ型筋ジストロフィー症で、長期にわたって徐々に心機能低下が進行してくることは、結果の前半で示したPEP/ET、D/S、一回心拍出係数の変動の経過についての、我々の研究でも明らかであり、諸家の報告も一致している。しかし、この心機能低下を防止ないし抑制せしめるような薬物は、骨格筋に対するのと同様に確定したものはみられず、盲目的にビタミン剤などが投与されているにすぎない。

CoQ 10は、虚血性心疾患や心不全などの疾患に対し、心筋代謝賦活剤として用いられており、本症の心機能低下に対しても一部では使用されており、その報告もみられるが、効果については確定した結論がない。また、CoQ 10は副作用も少なく長期投与が可能である。このような点に鑑み、CoQ10の60 pp 投与により本症の心機能低下を防止ないし抑制できる可能性についての検討を始めた。

心臓全体の収縮能を表わす、心機図のPEP/ETは、CoQ 10投与群と非投与群の間に有意差を認めなかった。11カ月間の期間では、PEP/ETに影響するほどの効果は不明瞭であった。左室後壁の局所運動を示す心エコー図のD/Sは、CoQ 10投与群と非投与群の11カ月間の変動を比較すると、平均では統計学的有意差を認めなかったものの、投与群と比較して非投与群で著明な上昇を示しているものが若干多くみられた。この点より、左室後壁の局所運動に対しては、CoQ10が心筋運動の低下を抑制している可能性があると思われた。また、一回心拍出係数の比較では、症例数が少なく平均では統計学的有意差を認めなかったものの、CoQ10投与群では一回心拍出係数がほぼ不変であったのに対し、非投与群では 2.1 ml/ml/beat の低下を示しており、CoQ 10が一回心拍出係数の低下を抑制している可能性が示唆されたと考えられる。PEP/ETも、心収縮能を表わすが、間接的な指標であり、直接的な指標である一回心拍出係数の方がより鋭敏な指標と思われ、その点が、PEP/ETの結果との間に若干の差を生じていると考えられた。

今回の約11カ月間の観察では、心機能低下に対するCoQ 10の抑制効果は不明瞭であった。しかし、デュシェンヌ型筋ジストロフィー症では最初に左室後壁の心筋変性が始まり拡大してゆくことが報告されており、その部位の局所運動を表わす心エコー図指標のD/Sが、CoQ10投与群で若干、悪化する症例数が少なかった。これは、CoQ 10が心機能低下を抑制できる可能性が示されたものと思われる。また、一回心拍出係数も、CoQ 10投与群では保持されている症例が多く認め

られ、CoQ 10投与が有効である可能性が示されたものと考えられる。

しかし、もちろん11カ月間程度の短い期間でCoQ 10の心機能低下に対する効果を判定できるものではなく、今後、さらにCoQ 10の血中濃度、心電図、胸部レ線写真などの変化を含めて長期観察を行なう予定である。

(まとめ)

デュシエンヌ型筋ジストロフィー症における心機能低下を抑制ないし予防する可能性について 検討するため、CoQ 10を60mg / 日、約11カ月間投与して心機能を比較した。

心機図のPEP/ETは、投与群と非投与群では差を認めなかった。心エコー図のD/Sと心拍出量の一回心拍出係数は、投与群と非投与群で統計学的有意差を認めなかったものの、投与群においてD/Sの悪化する例がやや少なく、一回心拍出係数も保持されている例が多かった。以上より、CoQ 10が本症の心機能低下を抑制する可能性が示されたと考えられ、今後、さらに長期間の観察を行なう予定である。

Myotonic Dystrophy での myotonia 現象への 物理的および薬物的影響

奈良医大神経内科

真 野 行 生 中 林 仁 美 柳 本 真 市 本 田 仁 株 原 敏 正 高 柳 哲 也

myotonia は随意収縮が終った直後に筋を弛緩することができなく、筋の叩打後、数秒間筋の限局的筋緊張がおこる現象であり(Walton)、この筋の弛緩過程の異常は筋細胞膜の異常によるとされているがその病態生理は必ずしも明らかではない。myotonic dystrophyの治療については従来diphenylhydantoin。procainamide。quinine。diazepam。prednisoloneなどの薬

剤での報告があるが、その効果の機構は充分に説明されていない。今回 myotonic dystrophy における myotonia の増悪または寛解する要素の分析を筋電図を使用することにより試みた。

〔方 法〕

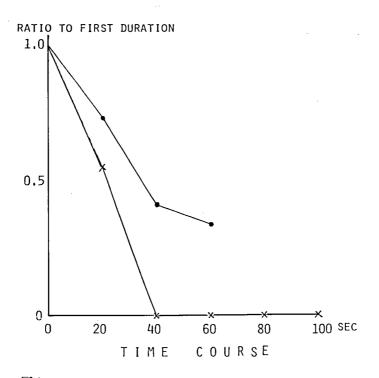
myotonic dystrophy の4名 (男3名、女1名) で、年令は30才、33才、41才、42才であり、平均36.5 才であった。これらの患者に針筋電図と表面筋電図記録を行い、表面電極を母指球、小指球、前腕の屈筋と伸筋に装着し、polygraphy 記録を行った。患者にできるだけ強く手を5秒間把握させ、即ちgrip myotoniaをおこさせ、また母指球を打腱器の先で一定の力で叩打し、即ちpercussion myotoniaをおこさせ、この時にみられる筋発射を筋電図により記録した。 1) 氷で前腕および手を皮膚温15~20℃まで冷やすこと。 2 hot pack で前腕および手を皮膚温40~45℃まで暖めること。 3 過呼吸。 4 上腕部での阻血,5 筋弛緩剤のダントロレンナトリウム 37.5 mp内服、6 カルシウムグルコネイト 425 mp静注を行い、grip myotonia およびpercussion myotonia のおこりやすさとその持続時間を測定した。

[結果]

全例において針筋電図にて安静時に著明な myotonic discharge を認め、筋収縮時に small amplitude, short duration potential を示す myopathic findings を認めた。表面筋電図では常温でgrip myotonia および percussion myotonia を施行1回目には記録することができた。

- 1) 反復:表面筋電図に認められるgrip myotonia および percussion myotonia は反復により減少がみられ、この傾向は把握の反復では著明に認められたが、打腱器の先での叩打では myotonia の減少傾向はあるが軽度であった(図1、2)。
- 2 寒冷および温熱の影響:手および前腕を氷で冷やした直後ではgrip myotonia および percussion myotonia の著明な増悪が認められ、myotonia の振幅の増大と持続時間の延長が 著明であり(図3、表1)、grip myotonia の方がやや持続時間が長い傾向を示したが 同じ位の症例もみられた。

冷やした時においても反復することによりgrip myotonia およびpercussion myotonia は共に myotonia 現象の減少を認めた(図4)。手および前腕をhot pack で温めると、grip myotonia およびpercussion myotonia の両者でmyotonia の減少あるいは消失が認められ、完全に myotonia 現象がみられなくなった症例もあった。myotonia 現象がみられない症例ではgrip myotonia での随意筋収縮期間での筋放電パターンは正常であった。

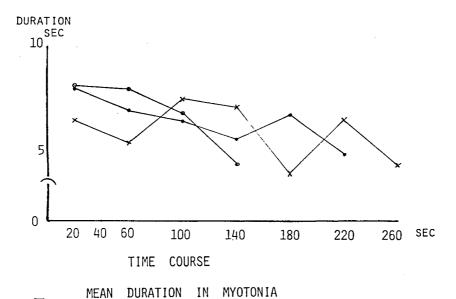


■ DURATION OF MYOTONIA

 BY REPETITIVE GRASPING (EVERY 20 SEC)

表1 EFFECT OF COOLING. ON DURATION OF MYOTONIA

	GRIP MYOTONIA	PERCUSSION MYOTONIA
CASE	DURING COOLING/ BEFORE COOLING	DURING COOLING/ BEFORE COOLING
# 1	1.66	1.61
# 2	3.37	2.23
# 3	5,22	3.06
# 4	2.10	2.03



BY REPETITIVE PERCUSSION (EVERY 10 SEC)

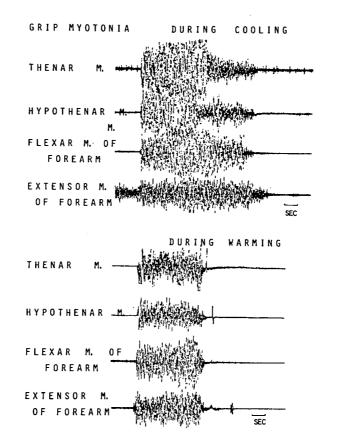
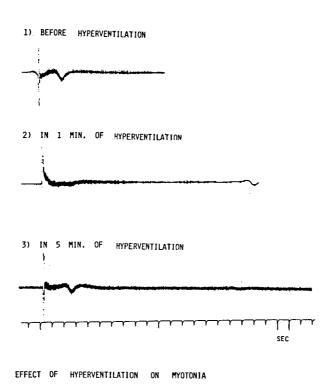


図 3



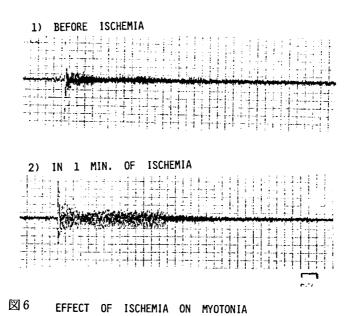
☑4 PERCUSSION MYOTONIA DURING COOLING

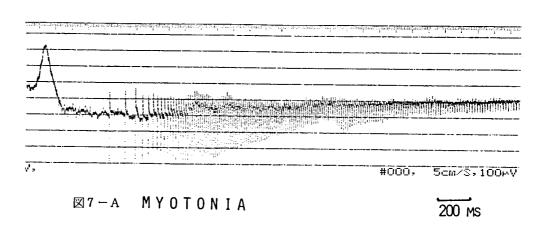


3 過呼吸時と阻血時において:過呼吸や阻血により myotonia 現象は増悪した(図5、6)。 しかし長く過呼吸や阻血を続けていると、表面筋電図上、把握や叩打をしなくても筋発射がみられたり、又把握や叩打を行うと myotonia 放電が終ったと思われる時期をすぎても持続的な筋放電を認めることがあった(図5)。

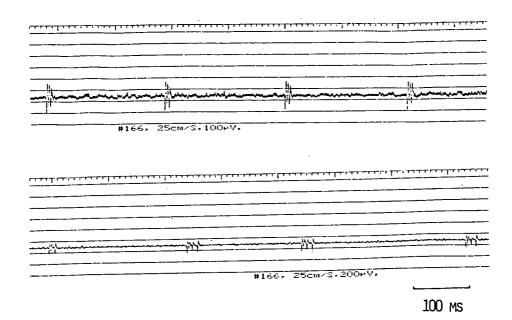
図5

これは tetany による筋放電が続いていると思われる。tetany と myotonia の区別は筋放電パターンと発射間隔および振幅の動揺性でなされる。myotonia の針筋電図では筋放電の振幅の動揺性は大きく、発射間隔の変動も激しいがその変化は一種の連続性を保ち、その筋への何んらか

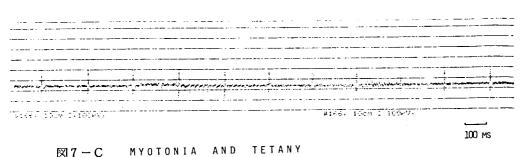




の刺激や随意収縮に続いておこってくる(図7-A)。tetanyの筋発射は doublet, triplet あるいはmultiplet を示すことが多く、その振幅はほぼ一定であり、発射間隔もほぼ一定であり、時に変動することがあっても連続的に発射間隔が長くなったり短かくなったりすることはない(図7-B、C)。tetany は機械的刺激や随意収縮がなくてもひきおこされるものである。過呼吸や阻血時に tetany がおこれば過呼吸や阻血を中止しなければ tetany は持続する。通常過呼吸や阻血を続けると tetany の出現より前に myotonia の増悪を認め、tetany が出現すると表



⊠7-B TETANY DURING HYPERVENTILATION



MI C HIOTOWIN WE TE

面筋電図学的にはmyotoma の終止時を tetany 発射から区別することはむづかしい。

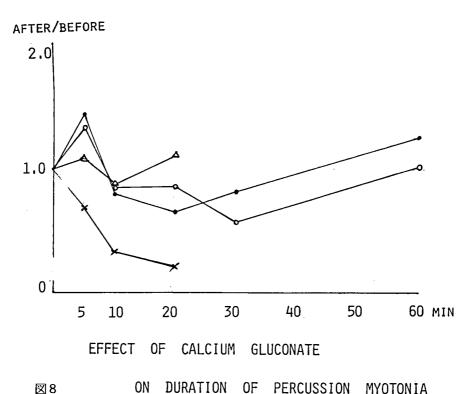
- り カルシウムグルコネイトの投与効果:カルシウムグルコネイト 425 mの静注投与後、myotonia は二相性の変化を示すものが多くみられた。投与後 5~10分位で一時的な myotonia の持続時間の軽度延長を認め、投与10分以後には myotonia の持続時間の軽度短縮がおこり数十分

表 2

EFFECT OF DANTROLENE SODIUM ON DURATION OF MYOTONIA

CASE	G R I P M Y O T O N I A	PERCUSSION MYOTONIA
# 1	0.54*	0.92
# 2	0.36	1.02
# 3	0.32	0.93

*: TIME AFTER DANTROLENE / TIME BEFORE DANTROLENE



ON DURATION OF PERCUSSION MYOTONIA

間持続した。このmyotonia の二相性の変化はgrip myotonia でも percussion myotonia でも同じような傾向を示した(図8)。

〔考察〕

myotonia 現象は筋の弛緩過程の遅延であるといわれているが、もう少し正確に表現すれば、grip myotonia においては筋の収縮過程にひきつづき弛緩しようとするにもかかわらず筋収縮が遅延することに特長づけられる(Leyburn e Walton l)。percussion myotoniaにおいては筋の叩打により筋収縮が異常に長く続き、筋の弛緩が遅延し、みられる現象である。これらのmyotonia 現象は筋の弛緩の時期においての異常な筋の収縮であり、筋収縮が異常に持続することによる。これは針筋電図でみられるmyotonic discharge の性質と一致する。即ち、筋への針刺入という筋線維への機械的刺激により筋線維に筋発射がおこり、針刺入時発射がより長く続く特徴を有する。すなわち myotonia 現象は筋線維の収縮が長くつづくための筋弛緩が遅延する現象であるといえる。

筋への運動神経の麻酔により、あるいはクラーレ投与によっても、myotonia は消失しないので、myotonia 現象は筋細胞自身あるいは筋細胞膜の異常によると考えられている。

Barchi (1975) 2 は myotonia 現象は筋細胞膜でのクロールイオンの透過性の減少によると述べており、myotonia 現象は筋細胞膜のイオンの transport 障害と密接な関連があるものと推定した。 myotonia の薬物療法として使われている diphenylhydantoin は筋収縮時のナトリウム流入を減少させ、myotonia の抑制に働いていると記載されている(Pincus 1972) 。 procainamide も同様にナトリウム電流を減少させる作用が推測されている。 このナトリウム電流の変化はクロールイオンの透過性の減少を改善し、 myotonic discharge を減少させると考えられている(Barchi 1975) 2 。

筋が収縮する時に筋小胞体より Ca が放出され筋細胞内にとりてまれるが、今回用いたダントロレンナトリウムは筋小胞体よりCa の放出を抑制するといわれている。ダントロレンナトリウムは grip myotonia を著明に減少させるが、percussion myotonia への効果が乏しいのは、筋の叩打によりひきおこされる myotonia は Ca の筋小胞体よりの放出にはあまり関係なくひきおこされている可能性を示唆しており、grip myotonia への効果がみられる時には、ダントロレンナトリウムが筋収縮過程に影響を与えていることにより、その時筋脱力が軽度観察される。

カルシウムグルコネイトの静注では、投与後5~10分で myotonia の軽度悪化傾向が みられ、細胞外カルシウムが増加することにより筋弛緩時のカルシウムの筋細胞内より筋小胞体への能動的カルシウム輸送がスムーズにゆかなくなるためとも推測される。静注20~30分後でのmyotoniaの減少が観察されるが、その程度は著明ではなく、注射後60分で元の状態にもどった。本研究で

のCa の myotonia に対する影響はそれ程強くないと思われるが、しかしRadu (1970) ↓ は Ca の uptake が減少していることと myotonia の出現との関連を示唆しており、Ca の投与方法をかえることにより myotonia の出現にさらに影響を与えることができるかもしれないと思われる。

過呼吸をしたり阻血をすると tetany が出現することはよく知られている。 tetany も myotonia と同じように異常な筋収縮がつづき、筋弛緩がスムーズにできない状態である。しかし我々の記録でみられるようにその筋発射パターンは異質なものである。アルカロージスや低カルシウム血症にすることにより、myotonia も増悪するが、冷却することによりみられたmyotonia の著明な増悪とは異にしている。すなわち、長く過呼吸や阻血をつづけると持続性のテタニーが著明となるが、myotonia には著明な悪化はなく、カルシウム投与がmyotonia に効果があるとの説もあるが、低カルシウムが主因となってひきおこされる tetany とは、myotonia は異なる機構でひきおこされていると思われる。

水で体の部分を冷やすとmyotonia が著明になることが観察された。正常人の筋活動は冷却すると小さくなるというのが従来の考えであったが、1977 年 Ricker らり は正常人のmuscle action potential が筋を冷やすことにより増加することをみつけた。miniature endplate Potential の振幅も冷却で増加することが知られている (Boyd & Martin) り。 この現象の機構は筋の冷却により筋細胞膜の低温による影響といわれているが (Rickerら) り、詳しくはわかっていない。myotonia が低温で著明になる原因も同様な機構によるとも推測されるが、温度の低下により筋細胞膜のイオンの透過性は変化すると思われるが、更に研究が必要であると思われる。筋の冷却に対して、筋を暖めたり、筋運動を反復すると、myotonia は著明に改善する。温度の高低はmyotonia に対して全く相反する作用をしており、我々が対象とした4例のmyotonia dystrophy 全例にこの傾向が著明に観察された。

(ま と め)

myotonia は筋弛緩過程の障害であるが、これを改善させるのは反復運動や暖めることであり、 悪化させるのは冷却やテタニーをひきおこす条件と同じ過呼吸や阻血であった。筋小胞体よりの Ca 放出抑制剤では筋収縮過程に主に働くと考えられた。

(対 献)

1. Leyburn, P. & Walton, J. N.: The effect of changes in serum potassium upon myotonia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 23:119-126, 1960.

- 2. Barchi, R. L.: Mytonia. An evaluation of the chloride hypothesis. Arch. Neurol., 32:175-180, 1975.
- 3. Pincus, J. H.: Diphenylhydantoin and ion flux in lobster nerve. Arch Neurol, 26:4-10, 1972.
- 4. Radu, H., Godri, I., Albu, E., Radu, A. & Robu, R.: Calcium uptake and bioelectrical activity of denervated and myotonic muscle. J. Neurol Neurosurg. Psychiat., 33:294-298, 1970.
- 5. Ricker, K., Hertel, G. & Stodieck, G.: Increased voltage of the muscle action potential of normal subjects after local cooling. J. Neurol., 216:33-38, 1977.
- 6. Boyd, I. A. & Martin, A. R.: Spontaneous subthreshold activity at mammalian neuromuscular junctions, J. Physiol., 132:61-73, 1956.

骨格筋とカルシウムイオンチャンネル拮抗剤 一筋ジストロフィー症の治療との関連において―

広島大学医学部第3内科

鬼頭昭三 十河正典 新賀叡子 下山政憲

(はじめに)

カルシウムイオンは、slow calcium ion channel を通って、細胞内に流入するが、立体構造的に異なった種々のカルシウム拮抗剤によって流入は、阻害される。私達は、カルシウム拮抗剤の1つであり、voltage dependent Ca ion channel に結合するとされている3 dihydropyridine analog のnitrendipine (以下NTD) の 3H 標織物質を ligand とし、薬理学的受容体

結合実験を行なった。そして、骨格筋におけるカルシウムイオン結合部位の性質を検索した。

現在、骨格筋構造タンパクのprotease inhibitor が、筋ジストロフィー症の治療として検討されている。また一方、筋ジストロフィー症の治療として、骨格筋構造タンパクのprotease がCa dependentである事に基づき、カルシウム拮抗剤が、投与されていり。そのような今日、骨格筋におけるカルシウムイオン結合部位の検索は、臨床的にも、意義あるものと考える。

[方 法]

(試料調整法)実験動物は、 Wistar 系雄ラット(体重200 ~300g)である。検索した骨 Preparation of membrane fraction

Muscles were homogenated in 20 vol. of ice cold Krebs phosphate buffer, using a Polytron.

Centrifuged at 50,000g for 10 min

Pellet

Resuspended in the same buffer

Centrifuged at 50,000g for 10 min

Pellet

Resuspended in the same buffer

Aliquots(200µl) of this tissue homogenates were incubated with ³H-nitrendipine.

Fig 1 試 料 調 整 法

格筋は、腓腹筋とヒラメ筋であり、さらに除神経後の萎縮筋と比較した。除神経筋は、ラットの 坐骨神経を、右大腿中央部付近で、結紮切断した。1カ月後、健側と、患側(脱神経側)の腓腹 筋を取り出し試料とした。

ラットは、エーテル麻酔下で、脱血死させ、氷上にて、筋肉をとり出し、氷冷生理食塩液中に入れた。以下の実験は、すべて 4 \mathbb{C} 下で行なっている。この取り出した筋を、20倍量のKrebsーRinger phosphate (pH 7.4、20 \mathbb{C}) 中にて、polytron PT-10を用いて、set 8 で、20秒間 ホモジネートした。このホモジネートを、一度ガーゼ濾過し、50,000 \mathfrak{g} で、10分間、遠心した。 沈渣を、再びホモジネートし、遠心後、沈渣を20倍量の buffer に再懸濁し、試科とした(Fig 1) (ラジオレセプターアッセイの方法) \mathfrak{g} H標識 ligand として、 \mathfrak{g} HーNTD(NEN社製、比放 射活性 78.4 Ci /m mole)を用いた。非標識 ligand として、nifedipine を用いた。これら dihydropiridine 系の薬剤は photosensitive の為、暗室、ナトリウムランプ点灯下で、以下の 実験を行なった。使用 buffer は、Krebs — Ringer phosphate buffer を用いた。

Saturation study では、上記試料 200 $\mu\ell$ を、各種濃度の、 3 H - N T D 2 incubate 4 total binding を得た。Total assay volume は、 2 $^{m\ell}$ である。また、incubate の至適条件は

specific binding の最も得やすい 4 ℃、120 分間とした。Assay 系に10⁻⁶ M nifedipine を加える事により、non-specific binding を得た。Bound と free の分離は、フィルター法で Whatman の filter paper GF-Bを用い、吸引沪過した。Total binding より、non-specific binding を差し引く事により、specific binding を得た。

タンパク定量は、Lowry の方法によった。Assay 条件を Fig 2 に示した。

Condition of ³H-nitrendipine binding experiments

Buffer: Krebs phosphate buffer (119mM NaCl, 4.8mM

KC1,2.lmM MgSO₄,1.3mM CaCl₂,20.3mM Na₂HPO₄,

3.2mM HCl, 10mM D-glucose, pH7.2, at 4°C)

Total volume: 2 ml

Incubation temperature: 4°C

Incubation time: 120 min

Separation of bound and free: Filtration method

Whatman GF-B

Fig. 2 3H-nitrendipine binding 実験条件

〔結 果〕

予備実験より、至適条件を設定した。従来の、中枢神経系 $\mathbb N$ 3、4、5 および、心筋 $\mathbb N$ 2 における 3 H - N T D binding 実験では、25 $\mathbb C$ 、25 $^{\sim}$ 60分間の incubate 条件にて、実験を行なっている。しかし、私達の骨格筋における binding 実験では、25 $\mathbb C$ 、30分間の incubate $\mathbb C$ specific bound は、最大値をとるが、bound 量が少なく、また30分以降、減少する事が、わかった(データ未提出)。 4 $\mathbb C$ では、60分以降、specific bound は、ほぼ平衡に達した。

腓腹筋では、3回の実験で、再現性のある competitive curve が得られ、IC 50 は、 3×10^{-8} Mであった。一方、ヒラメ筋においては、再現性のある competitive curve は、得られなかった (Fig 3)。従って、以下の実験では、腓腹筋を用いて行なった。

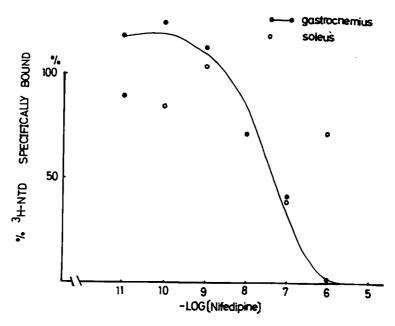


Fig 3 腓腹筋とヒラメ筋における competitive study ヒラメ筋では、再現性のある curve が 得られない。腓腹筋では、10-8 Mの order に、ICso が求められた。

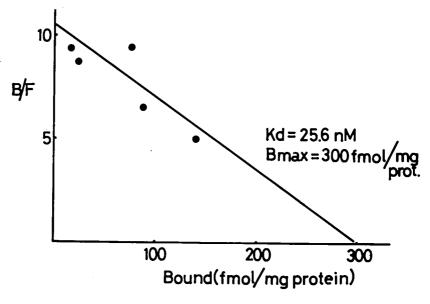


Fig 4 腓腹筋、膜標本のsaturation 実験におけるScatchard plot Kd 値 25.6 nM、 Bmax 300fmol /m protein

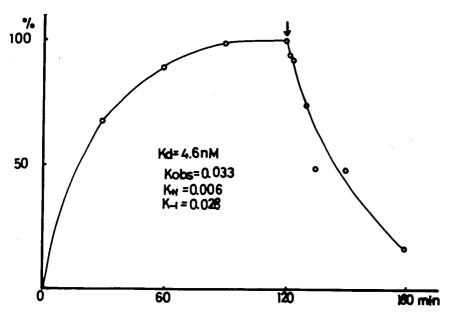


Fig 5 Dissociation 並びに association curve kinetics study

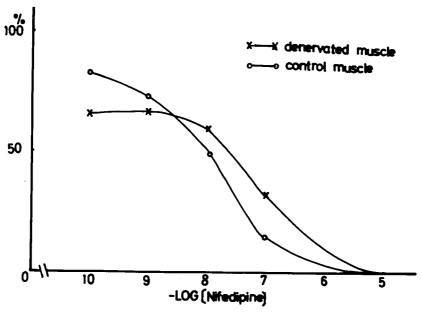


Fig 6 脱神経後1カ月の腓腹筋のcompetitive study 前後3回の実験より、健常筋と、脱神経筋とでは、IC 50 に著変なかった。

Table 健常筋と、脱神経後1カ月の腓腹筋の試料に対する1 mgあたり の特異的結合量 脱神経側で、著明な特異的結合の減少がみられた。

	SPECIFIC BOUND (DPM)	%
CONTROL	1440	100
DENERVATED	650	43

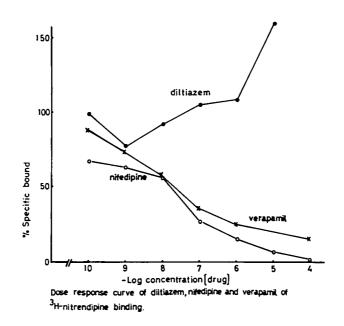


Fig 7 非標識 ligand として nifedipine, verapamil, diltiazem を用いた場合のinhibition study

Saturation study より得られた Scatchard plot を、Fig 4 に示した。Kd値 25.6 nM、Bmax 300 fmole /mp protein であった。

Kinetics よりみた Kd 値は、 4.6 nMで、上記の saturation study より求めた Kd 値と大き く異ならなかった (Fig 5)。

脱神経を行なった後、1カ月後の腓腹筋と、健常筋との間で、3H-NTD binding の competitive study において、I C 50に、差は認めなかった (Fig 6)。 しかし、試料単位吸あたりの

specific bound は、脱神経筋で、著明に減少していた(Table)。

非標識 ligand として、nifedipine, verapamil, diltiazem を用いた時の 3H - NTDに対するinhibition study を示した (Fig 7)。 Nifedipine についてみると、 10^{-4} Mで、100% の阻害がみられた。また、 IC_{50} は、 2×10^{-8} Mであった。Verapamil は、 10^{-4} Mで、maximal inhibition は、80%であった。 IC_{50} は、nifedipine と大きく異ならず、 10^{-8} M order であった。

Diltiazem を、非標識 ligand として、用いた場合 10^{-10} Mから、 10^{-6} Mまで、inhibition は、ほとんどみられず、 10^{-7} M以上では、specific bound は、増加傾向にあり、 10^{-5} Mでは約 160%と増加している (Fig 7)。

[考察]

骨格筋におけるカルシウムイオンチャンネルについて、カエル骨格筋を用いて、45Ca のinfーlux をみた報告がある。また、同じくカエル骨格筋において、Ca current を、検索した記載がある。

従来の³ H-NTD binding 実験では、buffer として、Tris HCI buffer を使用したものが多い。しかし、私達の実験において、Tris HCI buffer では、specific bound は、少なく、Krebs-Ringer phosphate buffer で、より大きなspecific bound をみた。

そしてまた、赤筋であるヒラメ筋では、再現性のある competitive curve が、得られなかった。これは、赤筋の膜系が、脆弱であり、この試料調整法では、良い標本が、得られない事が一つの理由であろうと推定された。また、saturation 実験から求められたKd 値は、25.6nM で、今までの報告と比較し、Holck の rabbit の myocardium のホモジネートを用いて得たKd 値 1.8nMが、比較的近い。しかし、他の中枢神経系や、心筋における NT D binding assay の報告 1)~5のKd 値は、100pM order で、我々のKd 値に比し、著しく小さい。Bmax についてみると、Maragos 4、Holck 5、Murphy 6 の報告では、約100fmole / mp protein で、我々の値に近い。Murphy 6 のileumにおける Bmax は、1.1pmole / mp protein で、これのみ大きな Bmax を得ている。即ち、我々の得た Kd、Bmax 値は、Holck 5 の myocardium での値に比較的近いと言える。腓腹筋における NT D binding では、私達が、先に行なった中枢神経系や、心筋における値より、receptor 総結合量は大きく異ならないが、より親和性は低いと言える」。 Kinetics より得た Kd 値は、前述の saturation study より求めた Kd 値 25.6 nM に比し、低いが、その差が、意味をもつものか否かは今後の問題である。

脱神経筋では、3H-NTD specific bound の減少をみている。Acetylcholine receptor は脱神経側で、切断後3~4週でspecific bound が、増加するいわゆるdenervated supersensi-

tivity を示すのに対し、NTD binding においては、脱神経後4週間で、Calcium ion channel 結合部位の減少が、みられた。

最後にcompetitive studyで、非標識 ligand として、verapamil を用いた時、maximal inhibition は、80%で、また inhibition curve は、nifedipine を用いた curve に比し大きく シフトしていない。Verapamil は、薬理学的に、心筋や、平滑筋で、nifedipine に比し、活性 が低い事が示されている。Ehlert 1、3、Marangos 5 らの記載による中枢神経系および、 心筋 においてのIC 50 は、nifedipine で10-10 から、10-9 Mの order であり、verapamil のそれ は、10-8 から10-7 Mのorder である。私達は、骨格筋において、I C 50は、nifedipine に比 し、verapamil の方が大きい。しかし、いずれも、IC 50 は、私達の行った 3 H-NT D 濃度下 では10-8 Mのorder で、心筋、中枢神経系の成績とは、異なっている。しかし maximal inhibition は、約80%であり、骨格筋においても、verapamil は、同じくpartial agonistで あると考える。中枢神経系における 3 H - N T D binding site に対する verapamilの影響は、 Marangos 5 らは、saturation 実験系に 5 μMの verapamil を加える事により、Kd 値は変わら ずに、Bmax が著減したとしている。一方、Ehlert 🕽 、 🕽 らは、Kd 値は増加し、Bmax には変 化がないとしており、それぞれの実験成績に基づき、Ehlert らは、verapamil のNTD binding に対するaction は、allostericなものであろうとし、Marangos らは、それに異論を唱えて いる。骨格筋における3H-NTD結合部位に対するverapamil の影響は、今後さらに検索され るべきと考える。

非標識ligand として、diltiazemを用いた場合、10-7 M以上で、3H-NTD結合が、増加していた。この事は、Yamamura のらが、中枢神経系において、140 %の specific bound の増加をみているのと、同様の所見である。彼らは、diltiazem と、3H-NTDとの間の interaction があるとすれば、diltiazem は、Calcium ion channel を不活状態にするのではないかと、推測している。骨格筋においても、diltiazem について同様の機転が働いている事も考えられる。

以上の成績から、カルシウム拮抗剤を、二剤、in vivo に併用投与した場合、単独使用では、 出現しえなかった効果が、現われる事も示唆された。

以上、電気生理学的手段によっては、明らかにされてなかったCalcium ion channel の性質を、薬理学的結合実験の立場から、検索した。また、カルシウム拮抗剤の筋ジストロフィー症への臨床応用について考察を加えた。

〔文献〕

- 1) F. J. Ehlert, E. Itoga et al. (1981): The interaction of ³H-nitrendipine with receptors for calcium antagonist in the cerebral cortex and heart of rats, Biochem. Biophys. Res. Commun., 104, 937-943.
- 2) G. T. Bolger et al. (1982): High affinity binding of a calcium channel antagonist to smooth and cardiac muscle, Biochem. Biophys. Res. Commun., 104, 1604-1609.
- 3) F. J. Ehlert, W. R. Roeske (1982): The binding of ³H-nitrendipine to receptors for calcium channel antagonists in the heart, cerebral cortex and ileum of rats, Life science, 30, 2191-2202.
- 4) R. J. Gould et al. (1982): ³H-nitrendipine-labeled calcium channels discriminate inorganic calcium agonists and antagonists, Proc. Natl. Acad. Sci., 79, 3656-3660.
- 5) P. J. Marangos, J. P. Patal (1982): Specific calcium antagonist binding sites in brain, Life science, 31, 1575-1585.
- 6) M. Holck et al. (1982): Characterization of ³H-nifedipine binding sites in rabbit myocardium, Eur. J. Pharm., 85, 305-315.
- 7) W. G. Nayler (1980): Calcium antagonist, Eur. Heart J., 1, 225-237.
- 8) H. I. Yamamura: Diltiazem enhancement of ³H-nitrendipine binding in rat brain synaptosomes to calcium channel associated drug receptor sites, in press.
- 9) A. E. H. Emery et al. (1982): Verapamil in Duchenne muscular dystrophy, Lancet, 559.

プロジェクトVI

症例および実験的研究

Ring fiber myopathy—FSH型PMDの臨床像を呈し、特異な筋組織所見を示した症例

名古屋大学第一内科 松 岡 幸 彦 衣 斐 達 古 閑 寛 祖父江 逸 郎 愛知医科大学第四内科 佐 橋 功

〔緒 言〕

Ring fiber は筋原線維走行異常を示す代表的な骨格筋線維構築異常であり、その成因については古くより議論が多い。我々はFSH型筋萎縮を呈し生検筋にきわめて多数の ring fiberが見られた症例を経験した。ゆえにその臨床像および病理所見について述べ、また過去15年間の名古屋大学第一内科での生検骨格筋における ring fiberの出現頻度について検討し、さらに ring fiberの成因について若干の考察を加え報告する。

(I)症 例

38歳、男性、無職。学歴:中卒。

主訴:四肢および顔面の筋力低下。

家族歴:両親および母系祖父母がいとこ結婚である。同胞男6名、女3名の9人兄弟で第8

子であり、同胞内に同様の症状を持つものは無い。

既往歴:特記すべきもの無し。

現病歴:出生時および幼児期の異常は指摘されていない。 12歳頃より懸垂運動ができないのに気づく。15歳時全力疾走時 膝析れを自覚し、20歳時睡眠時兎眼状態を指摘された。23歳時 より上肢帯の筋力低下が増し、肘をついて食事をするようにな る。25歳時より動揺性歩行となり、その後も徐々に筋力低下が 進行し、昭和56年10月28日名古屋大学附属病院神経内科外来へ 来院した。

現症:体格小であるが骨格系に奇型なく、胸腹部に異常は無い。神経学的所見としては知能正常、脳神経系に異常を認めなかった。筋萎縮および筋力低下が顔面および、上肢は近位部優位、下肢は左側優位に萎縮筋量にほぼ比例する筋力低下を示

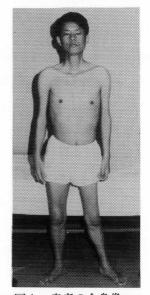


図1 患者の全身像

した(図1)。 深部反射は全般に消失ないしは低下していた。線維束筋攣縮や myotonia 現象は見られなかった。歩行は動揺性歩行であり、Gowers 徴候陽性を示した。 知覚系および小脳系、自律神経系に異常は認めなかった。

検査所見:検尿、末梢血液像、肝機能等に異常無く、血清CPKは 141 単位と軽度上昇していた。四肢針筋電図では、全般に干渉波が軽度ないし中等度低下しており、左上腕二頭筋および大腿直筋で low amplitude NMU、三角筋および小指球筋、前脛骨筋、腓腹筋で 4 mV のhigh amplitude NMUを認め、小指球筋および前脛骨筋、腓腹筋で short duration、上腕二頭筋

で fibrillation 、 小指球筋で positive sharp wave が見られた。

左大腿直筋生検を昭和56年11月15日に行なった。ホルマリン固定光顕標本では筋線維の大小不同が著しく、ring fiber が生検全横断面上の60%以上の筋線維、特に萎縮筋線維に多く見られた。Ring fiber の他に筋線維の変性壊死所見は乏しく、再生像は無かった。中心核が肥大筋線維に多く見られ、fiber splittingも見られた。間質結合織および脂肪組織の増生が中等度に認められたが炎症細胞浸潤は見られなかった(図2)。また横断連続切片で見ると萎縮筋線維長は短く途中で消失しているものが多かった。

新鮮凍結切片でのATPase (pH 10.4、4.4) 染色標本では、萎縮筋線維は両type の筋線維に 見られ、肥大したtype 2線維が多く見られた

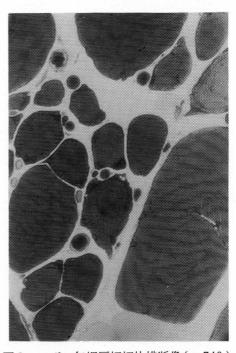
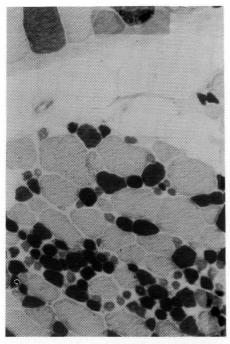


図2 エポン包埋厚切切片横断像(×740)

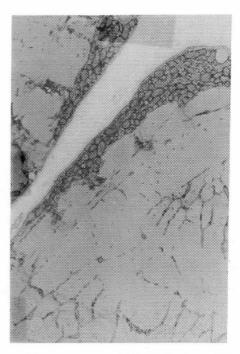
(図3) \bullet なお small angulated fiber や group atrophy、fiber type grouping 等の神経原性の変化は見られなかった。NADPH-TR染色では酸化酵素活性パターンの乱れのある筋線維が多数見られた。

電顕標本では、ring fiber は縦走する正常な筋原線維をとりまいて、収縮状態の筋原線維が輪状に走行していた。また ring fiber以外に、一部筋原線維の走行不整、myeloid body、 リポフスチン顆粒、筋鞘下のミトコンドリアの集簇、tubular proliferation、SRの拡大が見られた。なおミトコンドリア内に封入体は認められなかった(図4、5)。

(Ⅱ) 名古屋大学第一内科での過去15年間 636例の骨格筋生検標本中の原疾患別の ring fiberの 出現頻度を表 1 に示す。全生検骨格筋中、一標本全視野中に 1 本以上 ring fiberの見られた標本 の頻度は21例 3.3 %であった。原疾患別では筋緊張性ジストロフィー、FSH症候群に高頻度に ring fiberが見られた。



ATPase (pH 4.4) 染色標本 (× 185) 図 4 Ring fiber 横断電顕像 (× 10000)





Ring fiber 縦断電顕像(× 10000) 図 5

〔考察〕

Ring fiber は縦走する筋原線維の周囲をらせん状に筋原線維がとり巻いて走行し、横断像では外周の筋原線維が ring 状を呈している。Ring fiber の最初の記載は Bataillon (1891) 1 により蛙で観察された。ヒトでは Muenzer (1893) 2 が筋ジストロフィー患者の二頭筋および 結核性膝関節炎患者の切断下肢筋で最初に報告している。その後動物ではカメレオン、ホ乳類としては馬、犬、家兎の外眼筋、犬、猫、ラットの鼓膜張筋で報告されている。実験的 ring fiber は Vecchi (1925) 3 により、ラットの胸鎖乳突筋起始部を切離し free end とした筋に最初に 作成された。また Goerttler 4 は家兎大腿外側広筋の一端を切断し90 $^{\circ}$ 捻って再縫合した筋に ring fiber を見つけている。

Ring fiber はヒト正常筋の口蓋垂筋、外眼筋、食道、横隔膜等にも観察されている。病的状態では、各タイプの進行性筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、皮膚筋炎、家族性高カリウム性周期性四肢麻痺、脊髄性筋萎縮症、末端肥大症、粘液水腫等の骨格筋で報告されている。 Bethlem らりは、何らかの骨格筋病変を示した200例の生検筋中31生検例(15.5%)に ring fiber が見られ、とくに進行性筋ジストロフィーでは16例中13例、筋緊張性ジストロフィーでは7例中5例、下位運動ニューロン疾患では20例中4例に見られたとしている。我々の過去15年間636例の生検筋標本での検索結果は Bethlemらの報告よりその出現頻度は少なく21例すなわち

33 %に ring fiberが見られた。そして年長者に発症しその後緩徐に進行した myopathy例により出現頻度が高い傾向を示した事は興味深い。また一標本的内全視野に ring fiberの見られる頻度は本症例を除きせいぜい十数本までであり、過半数の筋線維が ring fiberで占められる本症例に関しては ring fiberが多いという事に疾患特異性があるのかも知れない。

さて ring fiberの成因については議論が多いが、正常人でも外眼筋、声帯筋、横隔膜等の骨に全体あるいは一部が起始していない筋に見られやすく、実験モデルでも free end としたときに見られることより、筋にかかる tension の低下が ring fiber の発生に大きな影響を与えるものと考えられる。自験例でも主に萎縮小径線維に観察された ring fiber は長軸上短かく、電顕上長軸筋原線維はよく伸展してはいたもののその両端が myotendineous junction に密に結合していたか、また同時に機能的に筋線維にかかる tension を十分に代償していたかなどとの点に関しては不明であったが、いずれにしても短かい筋線維が多く見られたとの事実は tension を保つ能力をこれらの線維が十分維持していなかったことを示唆している。次に一般に病的状態では、筋緊張性ジストロフィーやFSH症候群などで多く ring fiberが見られることより、緩徐に進行する遺伝的異常に基く一次性の骨格筋変性過程が主に ring fiberの発生に関与していることが考えられる。自験例においても近親結婚を繰り返していることより遺伝的な欠陥がその臨床的病理的異常の基になっているものと思われた。

〔結 語〕

FSH型筋萎縮を呈し、生検筋の全視野中50%以上の筋線維に ring fiberを認めた症例について、臨床像および病理像を報告するとともに、名古屋大学第一内科での過去15年間、636例の生検筋における ring fiberの出現頻度につき検討し、ring fiberの成因について若干の考察を加えた。

〔文献〕

- 1) Bataillon, E.: Recherches anatomiques et experimentales sur la metamorphose des amphibiens anoures, Ann. Univ. Lyon 2:1, 1891.
- 2) Muenzer, E.: Ein Beitrag zur Lehre von der Dystrophia muscularis progressiva, Z. klin. Med. 22:564, 1893.
- 3) Vecchi, G.: Sulle consequenze del distacco definitivo un muscolo dalle inserzioni, Arch. sc. med. 50:377, 1927.
- 4) Goerttler, K.: Die Gestaltungs fahigkeit des quergestreiften Muskelgexebes unter dem Einfluss experimentell abgeanderter Funktionsbedingungen, Verhandl. deutsch. orthop. Gesellsch. 30:34. 1935.
- 5) Bethlem, J. and Van Wijngaarden, G. K.: The incidence of ringed fibers and sarcoplasmic masses in normal and diseased muscle, J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26:326, 1963.

筋ジストロフィー症に小人症、二次性徴欠損、 精神薄弱を伴った一症例

国立療養所徳島病院

宮 内 光 男 足 立 克 仁

三 橋 信 次 坂 東 智 子

米田賢治

徳島大学医学部第一内科

日下香苗 今井幸三

川井尚臣

(はじめに)

最近、マウス¹¹, ² そして人³ において、筋ジストロフィー症に小人症が合併した場合、筋ジストロフィー症が潜在化する,あるいは進行が遅くなるなど、筋ジストロフィー症の進行と発育不全との関係が注目されている。

本文では著者らが経験した筋ジストロフィー症に小人症、二次性徴欠損、精神薄弱を伴った一症例についてのべる。本症例は、これ自身が特殊な症例としての意味を持つとともに、上記の問題の考察に対しても役立つものと思われる。

〔症 例〕

Ni.Y. 17才、男性.

主症状:全身の筋萎縮、小人症、二次性徴欠損、精神薄弱

家族歴:両親は従兄妹婚である。共に異常を認めない。同胞(姉と弟)にも異常を認めない。

既往歴:特記すべきことなし。

現病歴:満期安産。生下時体重 3,050 g であった。生後1カ月頃、哺乳力が微弱であることに母が気づいた。首の坐りは5カ月と遅れており、処女歩行はみられず、2才よりいざりで移動していた。5才、上肢挙上困難となり、7才で当院に入院した。入院時、体格は小で(身長98cm(M-6 S. D.)、体重 11.2kg)、四肢近位筋により強い全身性の筋萎縮がみられた。 I. Q、(WISC)は44と低下していた。歩行は不能で上肢挙上は困難であり、握力は左右とも 2 kg (対照15kg)と低下していた。血清 C K 活性値は 466 U/ml (正常25以下)と中等度の上昇がみられた。しかし母の C K値は正常であった。その後も成長は著しく遅延し、筋萎縮、筋力低下は徐々に進行し、14才で這行不能となった。15才でなお、恥毛、腋毛は全くみられず、16才には坐

位の保持が困難となった。

現症(17才時): 身長 117 cm(M-8 S. D.)、体重 12.4kgと体格は著しく小で、精神薄弱(I. Q. 36)があり、ミオパチー様顔貌ないし dysmorphic face を示し、高口蓋がみられる(図1)。二次性徴は未だみられない。脳神経に異常なく、運動機能では、坐位保持困難、上肢挙上不能であり、握力は左右ともほぼ 0 kgである。筋萎縮は全身に高度であり、四肢近位、躯幹にやや強く認められる。腱反射は上下肢ともに消失しており、病的反射はみられない。知覚障害はなく、肘、股、膝関節に拘縮が中等度にみられる。膀胱直腸障害はみられない。



図1 Ni., Y. 17才, 男

表1 主要検査成績(現在)

蛋白(一),糖(一), アミノ酸尿(一) (-)血清CK 58 U/#ℓ(25以下) (入院時466 U/zl) LDH 538 CW-U 1.7 m/dl クレアチン 0.4 \$ /dl 0,22 9 / day 尿 クレアチン クレアチニン 0.06 9 / day 内分泌学的検査 1.2 ng/s/ 正常反応 9.1 48/4 1 . 5 . U/w 5.8 m | U/st 5.9 m | U/st SH H-RHK 正常反応 9.5 ng/m Testosteron HCG負荷試験 正常反応

10才 異常なし 異常なし 正常範囲 頭部CT 皮質の軽度の萎縮 46 X Y 染色体 運動神経伝導速度 左正中神経 47.9 m/s 左腰骨神経 50.3 m/s 筋原性変化 (右腓腹筋) 筋線維の萎縮,変性(+++) 脂肪機,結合機の増生(+++) 手の骨 X 線写真(図 2)では、指は細くて長く、骨端線は開放しており、また、尺骨骨端核、豆状骨も未だ出現しておらず、骨年令は10才であった。

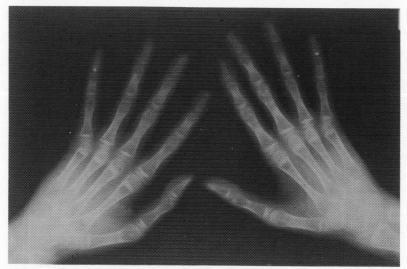


図2 手の骨 X 線写真

トルコ鞍、眼底所見に異常なく、また、脳波も正常範囲、頭部CT所見(図3)は皮質の萎縮様の像がみられた。染色体には異常なく、運動神経伝導速度も正常範囲であり、筋電図は著明な低電位、持続時間の短縮がみられ、明らかな筋原性変化を示した。

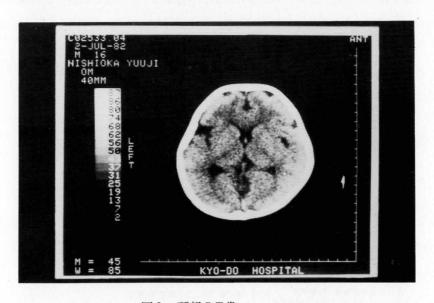


図3 頭部CT像

筋生検組織像(右腓腹筋)ではほとんどが脂肪組織になっており、筋線維は僅かにしかみられなかった(図4)。僅かに残存している変性筋線維を矢印で示し、そして拡大像を左下枠内に示した。この線維は opaque 線維と思われる。なお、筋紡錐は比較的よく残存していた。残存筋線維が少くて筋細胞の変化の詳細を明らかにすることができないが、筋組織像はジストロフィー変化と考えて矛盾しない所見である。

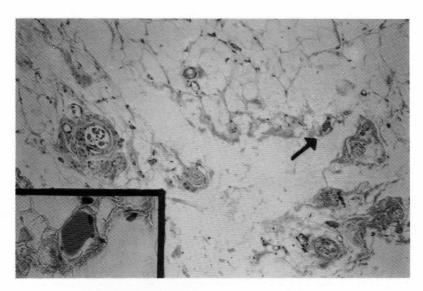
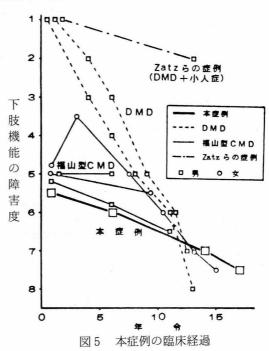


図4 右腓腹筋の生検組織像(H. E. 染色) 矢印で示した筋線維を左下に拡大して示した

臨床経過:本例の経過を厚生省ミオパチー研究班の下肢機能の障害度の推移で示した(図5)。比較のため当院入院のDuchenne型筋ジストロフィー症(DMD)、先天性筋ジストロフィー症(福山型)の症例の臨床経過も併せて示した。また、Zatzら³⁾の症例の経過も彼らの文献に記載している症状から障害度を推定して記入した。

本症例の経過を太い実線で示したが、 1才で障害度4~5、7才で6、14才 で7、17才で7~8であり、経過はか



なり速く、図で示した福山型のものに比較的似ている。対照として示したDMDはきわめて速い 経過をとるが、ZatzらのDMDに小人症の合併例では、13才で障害度2と経過は明らかにゆるや かである。

[考察]

ここに報告した症例は進行性の筋萎縮、血清CK活性値の上昇、筋組織像にて著しいジストロフィー変化などがみられ筋ジストロフィー症と考えられるが、あわせて、小人症がみられ、さらに二次性徴欠損、精神薄弱なども加わり、興味深い症例である。

本例の筋ジストロフィー症の病型については、臨床経過や知能低下などの臨床症状から福山型に似ているが、身長が同年令の男児に比べー8S.D.と著しい低身長であること、二次性徴欠損などが加わっていることから、福山型と断定するのは困難と思われる。

本例の小人症の原因については、本例は身長 117 cm(M-8 S. D.)と著しい低身長にもかかわらず、成長ホルモン、成長ホルモン分泌刺激試験が正常範囲内にあり、また、二次性徴欠損があるにもかかわらず、Testosterone、H C G 負荷試験等も正常範囲内にあるなど、検索した限りでは明らかなホルモン異常の所見を捉えることができなかった。したがって本症例の小人症の原因は明らかではないが、ホルモンの分泌開始時期の遅れや、あるいは成長ホルモン、および性ホルモン受容体の異常なども考えられる。

本例はこのように筋ジストロフィー症、小人症、二次性徴欠損、精神薄弱を併せもつ特殊な症候群ということができる。文献的には、著者らのしらべた限りでは類似の症例の記載はみられない。最初にあげた Zatz ら 3 の症例は明らかに DM Dの 1 例に成長ホルモン欠乏が合併したものである。また、別に、村本ら 4 によって低身長、精神薄弱、特異な顔貌を呈したミオパチーとして報告された 3 同胞の 1 例に、低身長、ミオパチーが明らかなものがあるが、全体像で異なり、とくに筋症状および筋組織所見は軽い。

さて、戸塚ら¹¹、 ²¹は交配によって作った筋ジストロフィー症遺伝子と下垂体性小人症遺伝子とをともにホモ因子型に持ったマウスでは、筋ジストロフィー症が潜在化することを報告している。そして、マウスの筋ジストロフィー症の筋萎縮の進行は、成長の停止した筋が成長を続ける骨によって引きのばされることが密接に関連しており、下垂体性の侏儒マウスでは骨の成長の抑制による筋ジストロフィー症の症状が不顕化するとの仮説をたてている。また、Zatzらは人について家族発症しているDMDの1例に成長ホルモン欠乏による小人症の合併した例で筋ジストロフィーの症状が軽かったことをのべている。ただし、その機序については成長ホルモンの欠乏が関係あるとのべているのみである。

私達の症例は小人症がありながら筋に著しいジストロフィー変化がみられ、これら下垂体性侏儒マウスや成長ホルモン欠乏を伴ったDMD症例と異って、併存した小人症や二次性徴欠損などが筋ジストロフィー症の進行に影響するところがなかったと思われる症例である。

(ま と め)

- 1)筋ジストロフィー症に小人症、二次性徴欠損、精神薄弱を伴った17才男性の症例をのべた。本症と同様の報告は文献上みられない。
- 2) 本例は、小人症がありながら筋に高度なジストロフィー変化が認められた。本例では小人症が筋ジストロフィー症の進行に影響するところがほとんどなかったと思われた。

(文献)

- 1) 戸塚 武:下垂体性小人症遺伝子(dw) による筋ジストロフィー症遺伝子(dy) の潜在 化(マウス). 厚生省筋ジストロフィー症の基礎的研究(江橋班). 昭和55年度研究報告書, 3-9, 1981
- 2) Totsuka, T. et al.: Masking of a dystrophic symptom in genotypically dystrophic -dwarf mice. Proc. Japan Acad., 57B: 109 113, 1981
- 3) Zatz, M. et al.: Benign Duchenne muscular dystrophy in a patient with growth hormone deficiency. J. Med. Genet., 10: 301 304, 1981
- 4) 村本 治ら: 低身長、精神薄弱、皮下脂肪の減少、ミオパチー、特異な顔貌を呈する同胞例。 臨床神経, 21: 255 - 263, 1981

Myotonic dystrophyと甲状腺機能亢進症の合併した1例

奈良県立医科大学神経内科学教室

 高 柳 哲 也
 小長谷 陽 子

 本 田 仁
 小長谷 正 明

 柳 本 真 市
 榊 原 敏 正

〔要 約〕

30才の男性が甲状腺機能亢進症を合併した myotonic dystrophy と診断された。筋力低下は甲状腺亢進症の治療により改善したが、myotonia は不変であった。この症例の筋病理所見はType Iと II 線維の萎縮と中心核の増加であった。これらのことから、この症例の筋病変は myotonic dystrophy のみでなく chronic thyrotoxic myopathy によるものであり、myotonic dystrophy における myotonia は甲状腺ホルモン値に影響されないと考えられる。

[緒 言]

Myotonic dystrophy は筋力低下と myotonia を主徴とし、白内障、前頭部脱毛、知能低下及び性腺機能低下を伴う multisystem diseaseである。更に他の内分泌障害、特にブドウ糖負荷時のインスリン過剰分泌がよくみられる。しかし甲状腺の異常は少なく、もしあったとしても軽度である。

甲状腺機能低下症は筋力低下、myotonia、運動緩慢、知能低下及び脱毛などの点で、臨床的に myotonic dystrophy に似ている。更に甲状腺機能は正常であるにもかかわらず基礎代謝率が一般に低下している $^{1)2}$ 3 4 。 甲状腺機能低下症と myotonic dystrophy が合併した症例の報告は少ない 5 $^{-8}$ 。 これらの症例のほとんどでは甲状腺機能の正常化により筋力低下は改善しているが myotonia は不変であった。一方、甲状腺機能亢進症と myotonic dystrophyの合併は稀であり、その筋症状と甲状腺機能亢進症との関係は不明である。

我々は myotonia dystrophyと甲状腺機能亢進症とを合併し、甲状腺機能亢進症の治療により筋力の改善はみられたが、myotonia は不変であった症例を報告する。

〔症例〕

30才男性。筋力低下、筋萎縮、発汗過多及び動悸を主訴として来院した。更に彼は嚥下困難と 構音障害を訴えた。家族歴には同様の神経筋疾患はなかったが、母親は nodular goiter を伴う 慢性甲状腺炎と診断されていた。18才時、十二指腸潰瘍に罹患した。初診時、皮膚は湿潤で脈拍は1分間96であり、前頭部脱毛はなかったが白内障及び睾丸の萎縮を認めた。びまん性の小さいgoiterを触知し体重減少がみられた。神経学的所見では顔面、上肢筋の中等度の萎縮と筋力低下、構音障害、鼻声及び嚥下困難があった。指の振戦がみられた。母指球、舌のpercussion myotoniaとgrip myotoniaを認めた。深部反射は全般に低下しており、知覚障害はみられなかった。

血清 C K は 133 I U / ℓ 、 ミオグロビンは38 ng / $m\ell$ 、総コレステロールは 110 mg / $d\ell$ であった。 血清免疫グロブリンは正常であった。細隙灯検査で両側の白内障が証明された。筋電図では筋原性変化と典型的な myotonic discharge が認められた。脳波では全般的な軽い徐波がみられた。 脳の C T では側脳室の軽い拡大がみられた。筋病理所見は Type I と II fiber の萎縮と中心核の増加であった(図 1 、2)。

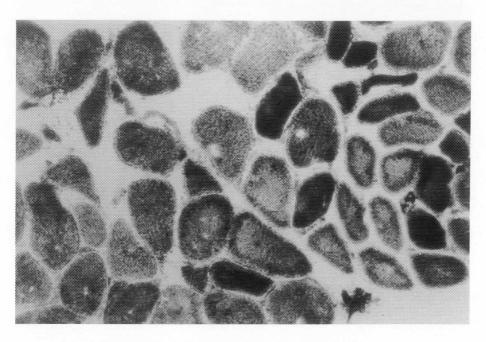


図1 腓腹筋生検。Type I 及び Type II fiberの萎縮がみられる。 (NADH-TR 染色 × 250)

基礎代謝率は20%であり、 T_3 レジン・スポンジ・アプテイクは49.1%であった。更に血清 T_4 は15.2 μ_9/dl 、 T_3 は 3.3 n_g/ml と上昇しており、TSHは1.3 μ_U/ml であった。他の内分 泌機能はLHがやや上昇していた以外異常なかった。

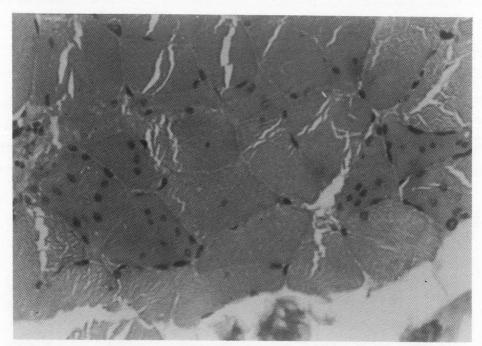


図2 腓腹筋生検。中心核の増加がみられる。 (H-E 染色 × 250)

TRH 500 μ_8 静注後のTSHの反応は全く無く、空腹時血糖と 100 g ブドウ糖負荷による血糖の反応は正常であったが、インスリンの反応は過剰であった。 100 μ_8 のLH-RHに対するFSHとLHの反応は正常範囲であった。

患者はチアマゾール1日15째の投与をうけ甲状腺機能は正常となった。嚥下困難と動悸は消失し、筋力は徐々に改善したが、myotonia は不変であった。

[考察]

臨床症状及び検査所見から本症例は甲状腺機能亢進症を伴った myotonic dystrophy と診断された。

甲状腺機能亢進症は重症筋無力症、周期性四肢麻痺及び exophthalmic ophthalmoplegia ではよく見られるが 9 、myotonic dystrophy の合併は稀である。現在までに 4 例の報告があるにすぎず、男性例の報告はない。 10 ~ 12

Myotonic dystrophyの筋病理所見は、Type I fiber の萎縮、中心核の増加、Type II fiber の肥大であり¹³⁾、chronic thyrotoxic myopathy の場合は脂肪織浸潤、Type I と II fiber の萎縮である¹⁴⁾。 2例の報告例での筋病理所見は中心核の増加とType I fiber の萎縮及びわ

ずかな fiber の萎縮である¹¹⁾¹²⁾。 我々の症例では Type Iと II fiber の萎縮と中心核の増加がみられ、myotonic dystrophy とchronic thyrotoxic myopathy の合併が示唆された。他の報告例では筋病理所見は不明であるが、甲状腺機能亢進症の治療により筋力の改善がみられたことから thyrotoxic myopathyを伴っていたと考えられる。

甲状腺機能異常における myotonia 現象について、甲状腺機能低下症に伴って起こり、治療により完全に消失した例が報告されている $^{15\,16}$ 。甲状腺機能低下症に伴った myotonic dystrophy ではほとんどの例で治療による myotonia の改善は認められていないが、筋電図的にも改善がみられたという報告もある 6 。以上のことから甲状腺機能低下状態は myotonia を増悪すると考えられる。

一方、甲状腺機能亢進症を伴った myotonic dystrophy の症例ではほとんどの例で治療により myotonia の変化はみられなかった 11) 12)。我々の症例でも治療による myotonia の変化は臨床的にも筋電図的にもみられなかった。 つまり myotonic dystrophy における甲状腺ホルモンの高値は myotonia には影響しないと考えられる。

〔汝 献〕

- 1) Drucker W. D. et al.: Am. J. Med., 31:941, 1961.
- 2) Pruzanski W.: Psychiatr. Neurol. (Basel), 149:302, 1965.
- 3) Sagel J. et al.: Arch. Neurol., 33:520, 1976.
- 4) Henrisken O. A. et al.: Acta Neurol. Scand., 58:178, 1978.
- 5) Stambury, J. B. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 14:37, 1954.
- 6) Brumlik, J. et al.: Arch. Intern. Med., 129:120, 1972.
- 7) Tredici G. et al.: J. Neurol., 218:215, 1978.
- 8) Rioprz E. et al.: J. Neurol, Sci., 43:357, 1979.
- 9) Starling H. J. et al.: Guy's Hosp. Rep. 88:117, 1938.
- 10) Berkman. J. M.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 10:273, 1935.
- 11) Peterson, D. M. et al.: Mayo Clin. Proc., 51:176, 1976.
- 12) Okuno T. et al.: Neurol., 31:91, 1981.
- 13) Dubowitz V. et al.: In "Muscle Biopsy" W. B. Sanders Co., 1973.
- 14) Gruener R. et al.: J. Neurol. Sci., 24:339, 1975.
- 15) Venables G. B. et al.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 41:1013, 1978.
- 16) Margolis J. et al.: J. Am. Geriatr. Soc., 21:31, 1973.

筋脱力を主訴とする limit dextrinosis について

国立療養所兵庫中央病院

高橋 桂 一 苅 田 典 生 松 本 玲 子 陣 内 研 二 大阪医大第一内科 小 西 慎 吾

(はじめに)

limit dextrinosis (debranching enzyme(s) 欠損症、糖原病 II 型) は幼児期の肝腫、低血糖、心肥大を主要症状とし筋症状は見のがされやすい。本症では思春期には肝腫大も消失し、血糖も上昇して経過するため、成人になって筋脱力で発症して受診する症例がある。遺伝歴のある場合もあり、血清 C P K の上昇などから筋ジストロフィー症あるいは他の遺伝性ミオパチーと間違われることが皆無といえない。本症の一例を経験したので報告し考察する。

〔症例〕

患者:33才、女性、和文タイピスト

主訴:歩行障害

既往歴:5才の時喘息、20才の時慢性副鼻腔炎の手術。

現病歴:新生時黄疸が少し強かった以外に異常はなかった。満1才の時全身痙攣があり、歩行開始は3才であった。歩く速度も遅く、走れなかったが知能に遅れはなく、手先は器用な方であった。低身長のため、ヒト成長ホルモンの投与を受けたことがある。10才ごろ黄疸があり肝障害をといわれたが約1週間で軽快している。またこのころ、朝食前に意識を失ったことがあるが詳細は覚えていない。腹部の膨隆にも気づかれていたが16才ごろ軽減した。30才ごろより体重が増加し、坂道、階段などは手すりにつかまらないと登れなくなってきた。糖類をひかえ、体重を減らすと歩行も一時楽になったが、症状は漸次増悪し、昭和57年7月5日精査のため入院した。

現症:身長144 cm、体重52kg、心基底に収縮期雑音 3 / VI を聴取、肝は 2 横指触知したが圧痛なし。意識清明、右利手、脳神経異常なし。筋力は四肢の近位筋優位に低下 (3~4/5),筋萎縮はない。腱反射正常。病的反射なし。小脳機能異常なし。知覚全て正常。歩行は動揺性で床より立上れない。膀胱直腸障害なし。知能指数はWAISで98。

検査所見:赤血球 390万、白血球 3500、血小板 13.1 万。 Ig G、IgM は正常範囲にあるが

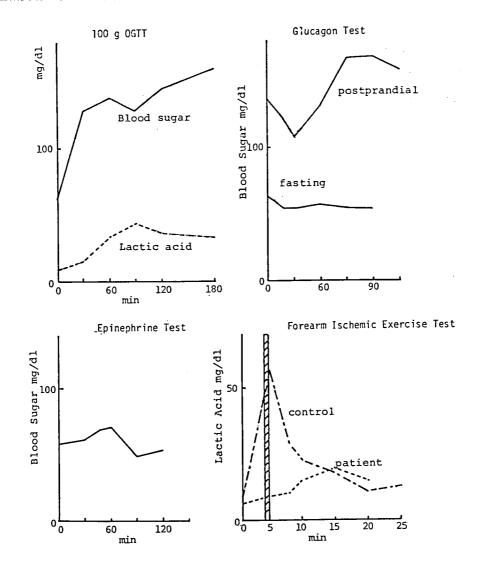


図1

反応なく、飽食後において血糖上昇が認められ特徴的な所見であった。図1Cの如くエピネフリン試験では血糖上昇は低かった。図1Dに示す如く阻血下前腕運動試験で対照に比し乳酸上昇は低くしかも遅延を示したが cramp は認められなかった。筋電図は筋原性変化を示した。運動神経伝導速度は右正中神経で $59.1\,\text{m/sec}$ 、右腓骨神経で $46.8\,\text{m/sec}$ で正常であった。脳波は基礎律動は $8\sim10\,\text{Hz}$ で θ burst が全誘導で前頭部に優勢にみられた。心の超音波検査では壁の肥厚は認めなかった。腹部CTで肝と脾の腫大を認めた。

筋生検:大腿四頭筋で行なった。凍結切片で行なったHE染色(図2)では vacuolar myopathy の所見がみられた。Gomori trichrome 変法(図3)では ragged red fiber はなく、変性した ring fiberがみられた。

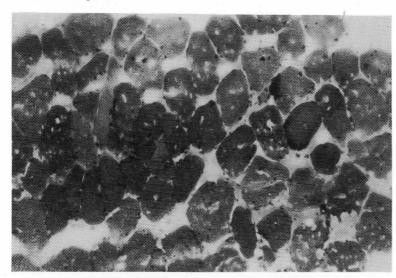


図2 HE染色 × 140

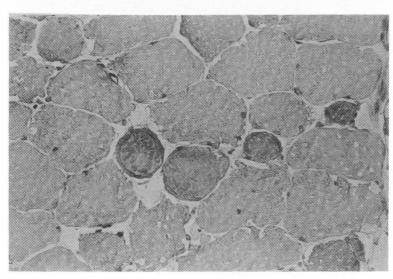


図3 Gomori の Trichrome 染色変法 × 280

PAS染色の横断面(図4)では sarcolemma 近くに PAS陽性物質の沈着を認め、同縦断面(図5)では PAS 反応の強い線維と比較的弱い線維が層状にみられた。phosphorylase 染色は陽性であった。電顕(図6)でも筋原線維間に糖原の蓄積を認め、筋原線維の部分的崩壊を伴っていた。表1に筋ホモジネートを用いて Schmid らの方法により嫌気性解糖を行なった結果を示す。グリコーゲン及びブドウ糖1 燐酸以下の解糖系基質の添加で乳酸産生は正常であったが、limit dextrin の添加では乳酸産生は少なかった。

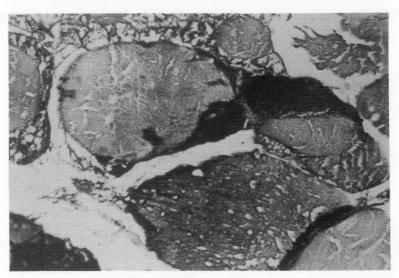


図4 PAS染色、横断像 × 560

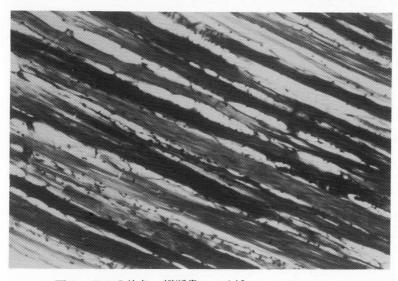


図5 PAS染色、縦断像 × 140

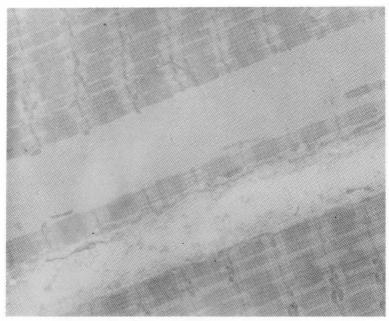


図6 電顕 × 6,000

表1 ANAEROBIC GLYCOGENOLYSIS

Addition	s(final conc.)	Lactate produced*
None		0 (1.4)*
Glycogen	0.15%	35.4
Limit dextr	in 0.15%	3.2
Phosphoryla	se a 11 u/m1	0.4
cyclic AMP	0.1 mM	0.1
G-1-P		88.6
G-6-P		80.3
F-6-P		86.6
F-1,6-P		75.5

^{*} μmoles/g muscle/30 min. 37°C.

^{**} lactate produced without added substrates

表 2 に筋の解糖系酵素の測定結果を示す。Huijing の方法 10 による 10 によっしまでは、 10 による 10 による 10 による 10 による 10 によっしまでは、 10 による 10 による 10 による 10 による 10 によっとは、 10 による 10

表 2 Muscle Enzymes

	Patient	Controls
Phosphorylase [†] a+b	9.5	4.4 - 9.4
b	0	0.1 - 0.3
Amylo-1,6-glucosidase [§]	0	0.72
Phosphoglucomutase*	26.3	18.9 - 29.5
Phosphohexoisomerase*	86.1	79.7 - 99.1
Phosphofructokinase*	3.42	0.74 - 3.08
Pyruvate kinase*	146.9	295 - 642
UDPG pyrophosphorylase* Glycogen synthetase [§]	0.27	0.22:- 0.83
I	0.3	3.6 - 6.5
I+D	2.8	19.1 - 21.3
Acid maltase(pH 4.0)**	0.01	0.05

^{*} umoles of substrates:converted/min/mg protein

〔考 察〕

はじめに述べたとおり本症は肝糖原病としての臨床症状が目立つが、約75%の症例でこの症例でも示されたごとく全身の組織や臓器で本酵素の欠損が存在する。 このことは本症が単一遺伝子の欠損に基づくことを示唆する。しかし本症の臨床症状をみるとその経過や個々の症例においてかなり多様性にとむ。臨床的に幼児型と成人型に分けられているが³、この病例の症歴をみても明らかなように症状は連続的に変化してゆくものであり、この症例でも詳細な病歴聴取が診断を

⁺ Pi mg/g wet weight/10 min

[§] mµmoles/min/mg protein

^{**} µmolės/min/g tissue

方向づけた。成人型では筋力低下や筋萎縮を訴えると記載されているが 2、この症例のごとく筋症状を主訴とする症例の報告は少なく世界で10数例にすぎない。本邦では Murase 3、法化図 4、納ら 5の計 5 例の報告がある。筋脱力の分布に関しては興味がもたれる。Swaiman の総説 2では成人型では持続する全身の筋力低下を示し、進行すると体重減少と手および前腕の筋萎縮をきたすとされている。しかしこの症例では明らかに近位筋の筋力低下を示した。解糖系優位の筋線維即ち type II fiber により多く limit dextrin が蓄積され筋線維の崩壊が進むことが推定される。この症例でも PAS 反応の強い線維と弱い線維の層状配列がみられ、fiber typeの差を表わしているものと考えられた。この症例にみられた低身長、貧血、白血球や血小板の減少、脳波異常などは全身的な酵素欠損を示唆する。本例では上下肢の運動神経伝導速度は正常であった。しかし法化図らは多発神経炎を伴った例を報告しており 4、筋電図でも多くの例で脱神経の所見を示すことから、筋症状特に萎縮の分布に関しては末梢神経障害の混在を除外して検討する必要がある。

本症での酵素欠損の程度や臓器特に筋および肝の脱分枝酵素活性の差違により本症をsubgroup に分ける試みがなされている。

この症例では現時点で limit dextrin よりブドウ糖の遊離を測定する Huijing の方法のみで amylo -1、6 - glucosidase 活性を測定しているので Van Hoofの行なっている亜型への分類 は出来ないが、肝、筋、白血球での活性欠損と赤血球の糖原増加から本症例は Hers らの limit dextrinosis A 6 に属すると考えられる。

本症での蓄積する糖原の構造は外鎖が短い。過去には筋の糖原量も構造も正常である例も報告されている。この症例では筋糖原量は増加し、ヨード反応で検索した吸光度は 390nm で最大を示し、調製した limit dextrin の吸光度と一致し、対照 (460nm で最大) と相違した。

本症の遺伝形式は常染色体性劣性と考えられている。この症例では両親がいとこ結婚であり矛盾しない。

本症例のごとく糖原病 \square 型で筋症状の前景に出るいわゆる debrancher deficiency myopathy の報告は先に述べたように多くない。外国では Oliner 、 Brumberg 、 DiMauro らの 9 例にすぎない 7 。 DiMauro らは 1971 年に 5 例をまとめて報告し、予想外に多いのではないかと注意を喚起している 7 。 本症例でも病歴を詳しくとり、低身長、肝腫などの存在に気づけば診断は容易な典型例とも考えられる。

(ま と め)

筋脱力を主訴とする limit dextrinosis の33才女性例を報告し考察を行なった。

〔文 献〕

- 1) Huijing, J.: Amylo-1, 6-glucosidase activity in normal leucocytes and in leucocytes of patients with glycogen storage disease, Clin Chim Acta 9:269, 1964.
- 2) Swaiman, K,: The glycogen storage diseases, in Handbook of Clinical Neurology, ed by Vinken, P. J. & Bruyn, G. W. Vol. 27. North-Holland Pub. Co., Amsterdam, 1976, p221.
- 3) Murase, T. Ikeda, H. et al: Myopathy associated with type III glycogenesis, J. Neurol. Sci, 20:287, 1973.
- 4) 法化図陽一、金久禎秀ら:特異な筋症状を呈した成人 type III glycogenosis の 1 症例、神経内科22:566, 1982 (会)
- 5)納 光弘、中川正法ら: Inclusion body myositis の筋病理像を呈した debrancher deficiency myopathy の 4 症例、神経内科22:1159、1982 (会)
- 6) Hers, H. G.: Glycogen storage disease, Adv. Metab. Dis. 1:1, 1964.
- 7) DiMauro, S. Hartwig, G. B. et al: Debrancher deficiency:
 Neuromuscular disorder in 5 adults, Ann. Neurol. 5:422,
 1979.

筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究

国立療養所刀根山病院

谷 淳吉

大阪大学薬学部

岩 田 平太郎

馬場明道

山 本 登志弘

〔自 的〕

タウリンは骨格筋や脳をはじめ、すべての臓器に多量に存在するアミノ酸のひとつである。ラットの場合、体内総タウリン量の75%が筋肉中に存在する ¹⁾。更に、遺伝的に筋萎縮を伴う動物の骨格筋では、正常の動物よりタウリン含量が高いこと ²⁾、進行性筋ジストロフィー症においては、タウリン及びグリシンの尿中排泄量の増加や骨格筋のタウリン含量の低下が認められている ³、 4。

既に我々は、筋ジストロフィー症の病態発現と含硫アミノ酸代謝の関連性を知る目的で、筋ジストロフィーマウスにおける含硫アミノ酸代謝について検討してきた。その結果、筋ジストロフィーマウス骨格筋において、タウリンが著しく減少していることや、肝臓において、その生合成酵素であるシステインスルフィン酸脱炭酸酵素活性が低下していることなどを明らかにしてきた。一般に、骨格筋では、タウリンの生合成も少なく、その turnover も遅いとされているが、これらの知見は、筋ジストロフィーマウスでは、タウリンの貯蔵場所としての筋組織の減少によるタウリンプールの動態や turnover の変化を示している可能性もある。

そこで今回、我々は、トレーサー量の放射性タウリンを投与し、各臓器への放射性タウリンの 蓄積量の経時的変化について検討した。

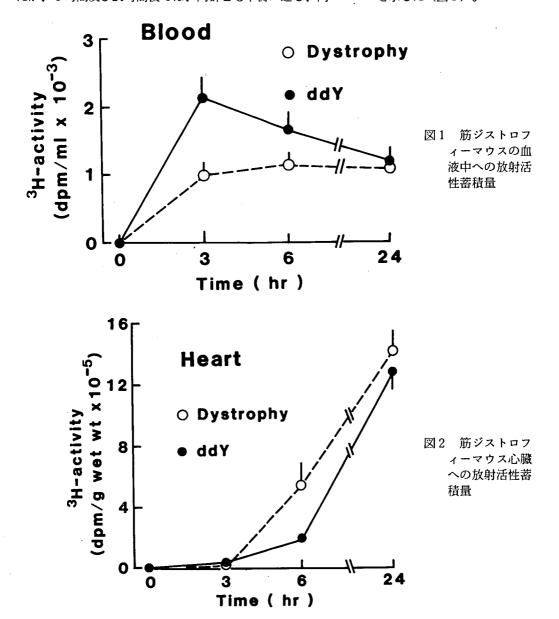
〔方 法〕

実験には、雄性筋ジストロフィーマウス C57 B L / 6 J ーdy および対照群として ddY雄性マウスを用いた。動物にトレーサー量の 3 Hータウリン(1 μ Ci/10 g body weight)を腹腔内投与し、3、6、24時間後に断頭した。各臓器をすみやかに摘出し、氷冷した生理食塩水で洗浄、臓器秤量の後、一定量の 2 N 水酸化ナトリウム(2 % Triton X - 100を含む)中で、60 $^{\circ}$ で1時間加温し、組織を溶解した。組織を脱色するため30%過酸化水素水を加え、更に60 $^{\circ}$ で1時間加温を続けた。その後、その一定量を glass fiber filter にスポットし、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。血液中の放射活性は、血液 0.1 $^{\circ}$ Mに一定量の 0.1 N 水酸化ナト

リウム及び30%過酸化水素水を加え、60℃で1時間加温した後、組織の場合と同様にして測定した。

〔結果〕

³H-タウリンを投与した時の筋肉及び血液への放射性タウリンの蓄積量を図1から図3に示した。血液中への放射性タウリンの取り込み量は、3時間後において対照群の方が高い値を示したが、6時間及び24時間後では、両群とも平衡に達し、同一レベルを示した(図1)。



心臓においては、投与後 6 時間で筋ジストロフィー群で放射性タウリンの蓄積量は、対照群に比べ、やや高い値を示していたが、有意な差は認められなかった。24時間後では両群とも同一レベルに達した(図 2)。骨格筋(前肢及び後肢筋)では、投与後 6 時間で、筋ジストロフィー群で放射性タウリンの蓄積量は、有意に増加していた。更に、24時間後においても同様の傾向が認められた(図 3)。

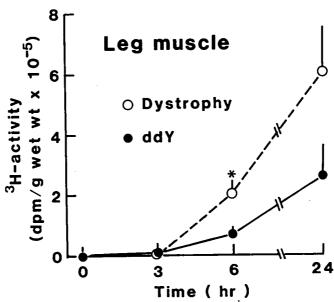


図3 筋ジストロフィーマウス骨格筋への放射活性蓄積量 *P < 0.025

〔考察〕

タウリンは骨格筋にも多量に含まれるアミノ酸の一種であるが、その生理的役割は、いまだに不明である。進行性筋ジストロフィー症では、尿中のタウリン量が増大すること、骨格筋でのタウリン含量が低下すること³, 4 やタウリンの代謝異常の存在することが報告されてきた。この観点から、先に我々は、タウリンの生合成酵素であるシステインスルフィン酸脱炭酸酵素活性について検討したところ、筋ジストロフィーマウスでは肝臓において減少の傾向にあったが、心筋、骨格筋において、酵素活性は検出されないことを報告した。そこで今回、タウリンの turnoverの変化について検討するため、トレーサー量の放射性タウリンを投与したところ、筋ジストロフィーマウス骨格筋では、対照群の2倍以上の放射活性の取り込みが見られた。前回、タウリン負荷後、骨格筋のタウリン含量は、対照動物とほぼ同程度に回復することを報告したが、このことより筋ジストロフィーマウスの骨格筋タウリン含量の低下は、遊離アミノ酸の貯蔵場所としての筋組織の減少によるタウリンプールの変化ではなく、タウリンの turnover が促進されているこ

とが示唆される。一方、吉野らは、筋ジストロフィー症患者の骨格筋タウリン量の減少は、軽度の患者の場合、不明瞭であることより、この減少は、二次的なものと推定している⁴。

タウリンが神経筋接合部での神経伝達を抑制するという報告⁵⁾ や、遺伝的に筋萎縮を伴う動物の骨格筋では正常のものに比べてタウリン含量が著しく増加していることが報告されている²⁾。 更に今回得られた放射性タウリンの蓄積量が、筋ジストロフィーマウス骨格筋において著明に増大することは、筋ジストロフィーの発現に、このアミノ酸が関与している可能性が示唆される。

〔汝 献〕

- 1) Stern, D. N. and Stim, E. M., Proc. Soc. Exp. Biol. Med, <u>101</u>, 125 (1959)
- Wilson, B. W., Peterson, D. W. and Lilyblade, A. L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 119, 104 (1965)
- 3) 吉野佳一、茂在敏司、臨床神経、12、197 (1972)
- 4) 吉野佳一、茂在敏司、臨床神経、13、759 (1973)
- 5) Baskin, S. I. and Dagirmanjian, R., Nature, 245, 464 (1973)

神経成長促進因子(NGF)の筋ジストロフィーマウスの 上頸神経節、脊髄後根神経節、副腎髄質、顎下腺及び 胸腺におよぼす効果

> 東京都立神経病院 椿 忠 雄 東京都神経研神経生化学 栢 沼 勝 彦 堀 眞一郎 大 谷 幸 子 同 解剖発生学 平 田 幸 男

[目 的]

近年、交感神経節及び知覚神経節の未熟な神経細胞の分化、成長を特異的に促進し、かつ成熟した神経細胞の機能を保持する作用をもつ神経成長促進因子(NGF)が、筋ジストロフィーマウス(C57BL/6 J,dy) 筋ジスマウスの顎下腺で著しく低値である上、骨格筋でも低値であることが報告され^{1),2}、 このマウスでのNGF生合能の低下と筋ジストロフィーの病因、病態との関連が注目されている。鈴木ら(1981)³ は上頸神経節(SCG)の神経節容積、神経細胞数、神経細胞核直径を示標として、NGFの効果を検索し、筋ジスマウスでは、正常マウスに比し、NGFに対する反応性が高いことをみい出し、筋ジスマウスにおける交感神経節のmaturationの低下を示唆した。私達はSCGのみならず、NGFの作用を受けることが知られている脊髄後根神経節、副腎髄質及び交感神経支配を受けている顎下腺、更に胸腺について、NGFの投与による形態の変化を観察すると共に、顎下腺でNGF抗体による免疫組織化学的検索、及びSCGで生化学的検索をこころみ興味ある所見を得たので報告する。

〔方 法〕

4 週令の筋ジスマウス(C57BL/6 J, dy)及び正常マウス(C57BL/6 J, +)に 2.5 S NGFを $5\mu g/g$ 体重、7日間連続皮下注射した。一部は10%ホルマリン -0.1 M 燐酸バッファー、pH 7.4で灌流固定し、SCG、顎下腺、脊髄後根神経節、副腎髄質及び胸腺を摘出し、エポキシ樹脂包埋、2 μ mの組織切片を作成し、Toluidine blue -saflamine Oの二重染色 4 をした後、鏡検した。

SCGにおけるRNA及び蛋白質の合成の検索には瀉血し、SCGをすばやく摘出、実体顕微鏡下で周囲の結合織を除去して、〔 $6-^3$ H〕 — thymidine、 $10\,\mu\text{Ci}$ 、〔5, $6-^3$ H〕 — uridine, $5\,\mu\text{Ci}$ 、あるいは ℓ — $\{U-^{14}\text{C}\}$ — leucine 、 $0.5\,\mu\text{Ci}$ を含む、BGJb 培養液

(0.3 ml) 中で、95% O₂ − 5% CO₂ の下に、37℃、18時間器官培養した。培養後、各々のS C G を 1 ml 5% T C A 中に、ホモゲナイズ、次いで、遠心分離、沈渣に回収される放射能活性から T C A insoluble 分画に取り込まれた thymidine 、uridine 及び leucineの量を算出し、それぞれ D N A、R N A 及び蛋白質の合成量とした。

2.5 S N G F は、成熟雄顎下腺より Bocchini & Angeletti の方法 ⁵ に、Cozzari らの改良法 ⁶ を加味して、抽出精製した。

〔結果〕

図1は、正常マウス、筋ジスマウス、2.5 S NGFを7日間連続皮下注射した正常マウス及び 筋ジスマウスのSCGの組織像を示している。正常マウスに比べ、筋ジスマウスにおいて、神経 節容積及び神経細胞核径の増大が認められ、 更に筋ジスマウスの神経細胞は小型であるのが N GFの投与により、大型化し、正常マウスの神経細胞の大きさに近づいた。又、正常マウスでは ニューロピルに対する効果が少ないかもしくはみられないのに比し、筋ジスマウスではNGF投 与によりニューロピルの著しい増加(細胞間隙の拡大)も観察された。神経細胞内の構造体につ いて、電子顕微鏡のレベルで、検索中であるが、今までのところ、形態上の質的変化は見い出さ れていない。幼若ラットの神経節ではNGFにより、RNA及び蛋白質の合成が顕著に促進され ることから、もし筋ジスマウスでSCGの maturation の遅延のため、NGFに対する反応性が 正常マウスに比し、より強く保持されているのであれば、NGFによるRNA及び蛋白質の合成 促進がみられると考え、生化学的に検索した。表1に示す如く、SCGでのDNAの合成能は正 常マウスより、筋ジスマウスの方が亢進している傾向がみられた。NGFは in vivo 投与及び 培養液への添加のいずれにおいてもDNA合成に対し無効であった。筋ジスマウスのSCGのR NA合成能は 表2に示す如く、正常マウスに比して低い傾向がみられたが、培養液にNGFを 添加することにより、亢進した。筋ジスマウスにNGFを7日間連続投与することにより、SC GのRNA合成能は正常マウスに近づく傾向があった。正常マウス及び7日間NGFを連続投与 した筋ジスマウスでは、もはや器官培養時におけるNGFの添加効果はみられなかった。表3は 蛋白質の合成に対するNGFの効果をみたものであるが、RNAの合成においてみられたと同様 なNGFの効果が観察された。

副腎髄質及び脊髄後根神経節では、NGF投与群と非投与群との間に、正常マウス及び筋ジスマウスのいずれにおいても、形態上の差は認められなかった。

筋ジスマウスの顎下腺の granular tubule cell は図2 Cに示す様に、細胞体自身も萎縮し、dense granule も小さく少ないのに対し、NGFを7日間連続投与した筋ジスマウス(図2 D)では granular tubule cell の細胞体も肥大し、dense granule の大きさと数の増加を認め、正

Fig.1 SUPERIOR CERVICAL GANGLIA FROM NORMAL(A,B) AND DYSTROPHIC(C,D) MICE. (X 375)

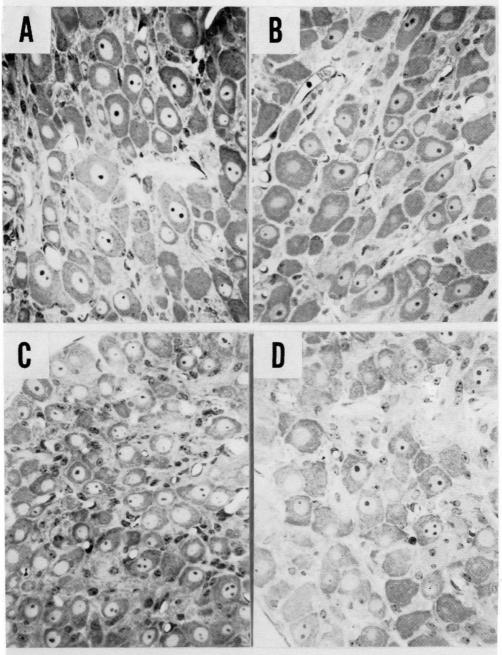


Fig.1A and C ; non-treated SCG, Fig.1B and D ; NGF-treated SCG.

Fig.2 SUBMANDIBULAR GLANDS FROM NORMAL(A,B) AND DYSTROPHIC(C,D) MICE. (X 188)

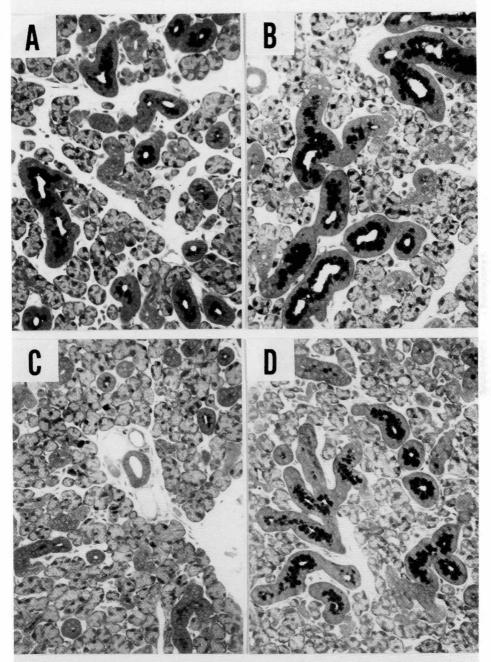


Fig.2A and C; non-treated submandibular gland, Fig.2B and D; NGF-treated submandibular gland.

Effects of NGF on DNA synthesis in superior cervical ganglia of 5week old dystrophic and normal mice $\,$

	Treat	tment	DNA synthesis
Animal	in vivo; injection S.C. for 7days	<u>in vitro;</u> organ- culture for 18hrs	(pmoles/18h/ganglion)
dy/dy	Buffer alone	NGF (-) NGF (+)	0.299 <u>+</u> 0.034 (4) 0.364 <u>+</u> 0.025 (4)
	NGF (5μg/g.B.W.)	NGF (-) NGF (+)	0.330 <u>+</u> 0.035 (4) 0.331 <u>+</u> 0.027 (4)
	Buffer alone	NGF (-) NGF (+)	0.151 <u>+</u> 0.027 (4) 0.177 <u>+</u> 0.032 (4)
+/+	NGF (5μg/g.B.W.)	NGF (-) NGF (+)	$\begin{array}{c} 0.262 \pm 0.029 & (4) \\ 0.210 \pm 0.008 & (4) \end{array}$

表 2

Effects of NGF on RNA synthesis in superior cervical ganglia of 5week old dystrophic and normal mice

	Trea	tment	RNA synthesis
Animal	<u>in vivo;</u> injection S.C. for 7days	in vitro; organ- culture for 18hrs	(pmoles/18h/ganglion)
dy/dy	Buffer alone	NGF (-) NGF (+)	1.09 ± 0.41 (3) 2.07 ± 0.33 (3)
	NGF (5μg/g.B.W.)	NGF (-) NGF (+)	1.48 <u>+</u> 0.12 (4) 1.65 <u>+</u> 0.229(4)
+/+	Buffer alone	NGF (-) NGF (+)	2.59 <u>+</u> 0.97 (3) 2.81 <u>+</u> 0.38 (3)
	NGF (5μg/g.B.W.)	NGF (-) NGF (+)	2.25 <u>+</u> 0.255(4) 2.22 <u>+</u> 0.11 (4)

Concentration of uridine in the culture medium; 0.131nmole/0.3ml.

Effects of NGF on protein synthesis in superior cervical ganglia of 5week old dystrophic and normal mice

Animal	Trea in vivo; injection S.C. for 7days	tment <u>in vivo;</u> organ- culture for 18hrs	Protein synthesis (pmoles/18h/ganglion)
dy/dy	Buffer alone	NGF (-) NGF (+) NGF (-) NGF (+)	7.15 ± 1.98 (3) 11.99 ± 1.35 (3) 14.14 ± 1.78 (4) 12.50 ± 1.23 (4)
+/+	Buffer alone	NGF (-) NGF (+) NGF (-) NGF (+)	13.05 ± 3.71 (3) 10.84 ± 1.56 (3) 16.56 ± 1.69 (4) 14.87 ± 1.16 (4)

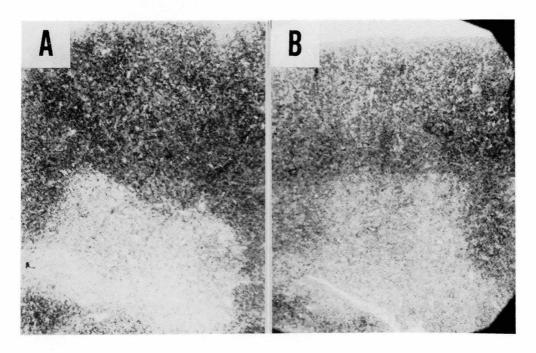


Fig.3 THYMUSES FROM UNTREATED(A) AND NGF-TREATED(B) 5 WEEK OLD DYSTROPHIC MICE. (X 94)

常雄マウス(図2A)と同様の形態を示した。正常マウスでは、NGF投与による変化は認めなかった(図2A及びB)。 granular tubule cell にみられる dense granule は抗NGF抗体による免疫組織化学的検索により、NGFを含有していることを確認した。又、NGFにより増加した筋ジスマウスの顎下腺の granular tubule cell 中の dense granule もNGFを含有していることが確認された。

図3は、筋ジスマウスの胸腺の組織像であるが筋ジスマウスでは、皮質と髄質の境界が比較的 明瞭であるのに比し、NGFを7日間連続投与した筋ジスマウスでは、皮質と髄質の境界が不明 瞭になる傾向を示した。

[考察]

筋ジスマウスのSCGは正常マウスに比し、神経節の容積も小さく、神経細胞自体も小型であるが、NGFの連続投与により、神経節の容積の増大及び神経細胞の大型化を認め、鈴木ら 3 の報告を確認した。更に、筋ジスマウスではNGFにより、ニューロピルの増加と神経細胞間隙の拡大が正常マウスに比し顕著であった。これらの結果は、筋ジスマウスでは、 4 週令でも、NGFに対す感受性を保持していることを示唆しており、このことは器官培養を用いたRNA及び蛋白質の合成に対するNGFによる促進効果によっても確かめられた。NGFに対する感受性の保持が、神経節の神経細胞の maturation の遅延によっているのならば、NGFによる形態の変化とNGFによるRNA及び蛋白質の合成の促進効果を量的及び質的に検索することにより、筋ジスマウスにおける細胞の maturation の遅延が、単なる量的なものか、あるいは質的なものであるのかを、ときあかすことが可能と思われる。

近年、Watson ら 7 は 雄筋ジスマウスに、甲状腺ホルモン(74)を、雌筋ジスマウスにテストステロンあるいは甲状腺ホルモン(74)を投与することにより、顎下腺中のNGF及びEGFが増量し、granular tubular cell の数が増加すると報告している。私達がみいだしたNGF投与による筋ジスマウスの顎下腺の granular tubule cell の変化がNGFのいかなる作用によるものか、この細胞が、NGFの産生細胞であるとの知見とも合せ、更に検討を要する点である。胸腺の組織像の検索では DeKretser & Livett 8 が、筋ジスマウス(Bar Harbor 129/ReJ)の胸腺では、皮質髄質の境界が不明瞭であると報告しているが、私たちの用いた筋ジスマウス(7 BL/ 6 J、 9 dy)では皮質髄質の境界は明瞭であり、NGFの連続投与により、逆に不明瞭になる所見を得た。この結果は、筋ジスマウスの系統の違いによる可能性があり、筋ジスマウスにおける病因と胸腺の関連を考える上で、興味ある所見と思われる。更に、胸腺に対するNGFの効果が、いかなる機作によっているのか今後の検討を要する点である。

〔汝 献〕

- 1) Furukawa, S., Nishitani, H., & Hayashi, K.: Level of the nerve growth factor activity in the submaxillary glands of genetically dystrophic mouse (C57BL/6J).

 Biochem. Biophys. Res. Comm., 76; 1202, 1977.
- 2) Furukawa, S. & Hayashi, K.: Level of nerve growth factor—like immunoreactivity in the lower limb muscles of muscular dystrophic mice. Biochem. Biophys. Res. Comm., 90; 130, 1979.
- 3) 鈴木将夫、西谷 裕、井村裕夫、筋ジストロフィーマウスにおける頚部交感神経節への神経 成長促進因子の効果、臨床神経学21;977,1981.
- 4) Hirata, U.: Synaptic organization of the lateral pulvinar nucleus in the cat. Arch. Histol. Jap., 27; 373, 1966.
- 5) Bocchini, V. & Angeletti, P. U.: The nerve growth factor; Purification as a 30,000-molecular-weight protein. Proc. Nath. Acad. Sci. U.S.A., 64; 787, 1969.
- 6) Cozzari, C., Angeletti, P. U., Lazar, J., Orth, H. & Gross, F.: Separation of isorenin activity from nerve growth factor (NGF) activity in mouse submaxillary gland extracts. Biochem. Pharmacol., 22; 1321, 1973.
- 7) Watson, A. Y. et al.: Thyroxine reverses deficits of nerve growth factor in submandibular glands of mice with muscular dystrophy. Endocrinology, 110; 1392, 1982.
- 8) De Kretser, Y. A. & Livett, B. G.: Evidence of a thymic abnormality in murine muscular dystrophy. Nature, 263; 682, 1976.

二種のラット脳由来筋芽細胞成長因子の精製 およびその性状

青森県立中央病院神経内科
松 永 宗 雄
弘前大学医学部生化学第二講座
畑 山 一 郎 佐 藤 清 美

[目 的]

化学伝達物質を介することなしに、神経の標的組織(特に筋組織)への長期にわたる効果を、 栄養効果(Trophic effect)といい、近年それに与かる物質、栄養因子(Trophic factor) の同定および分子的性状を解明しようとする努力がなされてきている。神経組織に存在する Trophic factor の性質を明かにすることは、正常筋の分化発達のみならず、筋ジストロフィーの発 症の解明に重要な役割りを果すものと考えられる。今回、われわれは、ラット脳より、二種の Trophic factor を分離精製し、その性質の一部を明かにした。

〔方 法〕

Sprague – Dawley ラット新生仔の大腿筋を細切し、0.25% トリプシンによる消化後、 5×10^4 細胞 / シャーレを播種し、筋細胞の増殖度および細胞融合率を観察した。培地は、Eagle のMEMに10%牛血清のほか、バクトペプトン、ピルビン酸、L-セリン、グリシンを加えた強化培地を用いた 10。

〔結果〕

あらかじめ下垂体を除去してあるラット脳を、 $0.15\,\mathrm{M}$ 硫安溶液中で破砕後、 $\mathrm{pH}\,8.5\,\mathrm{c}\,2$ 時間抽出した遠心上清を、終濃度 $100\,\mu\mathrm{g}/\mathrm{ml}$ 添加した系では、顕著にコロニー形成の促進、細胞増殖、細胞融合率の上昇、および節分化の指標酵素であるクレアチンキナーゼ、グリコゲンホスホリラーゼ活性の上昇と、その筋型イソ酵素の強い発現が認められた(成績省略)。 その活性物質は硫安35-73%飽和で沈澱に回収され、NaCl 段階溶出によるDE52イオン交換カラムクロマトグラフィーでは、 $0.15\,\mathrm{M}$ および $0.50\,\mathrm{M}$ NaCl で溶出される二種の活性画分、F2とF4に分離された(図1)。

その Sephadex G-200によるゲルろ過のパターンより、F2は分子量約10万、F4は Void 付

近に溶出され、高分子物質であることが判明した(図2)。 F 2 は、カラム法による等電分画 (pH5-7) を経て最終的にSDS-PAGEにより単一の蛋白にまで精製された。

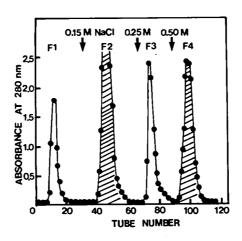
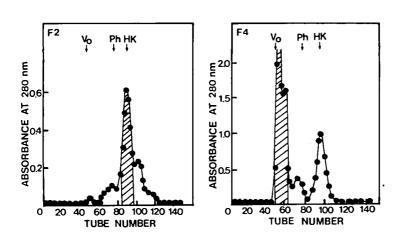


図1 ラット脳抽出液のDE52カラムクロマトグラフィー



V_O; Void volume

Ph; Glycogen phosphorylase

HK; Hexokinase

図 2 Sephadex G-200 ゲルろ過の溶出パターン

その二次元電気泳動のパターンでは(図3、Brain factor)、スポットの位置より F 2 は分子量 8 万、等電点 6 の蛋白と判明した。また、血清中の活性物質、トランスフェリン 2 も同様

のスポットを示し(図3、Serum factor)、 オフタロニー免疫二重拡散法においても、F2とトランスフェリンは相互いに区別されなかった(図4)。

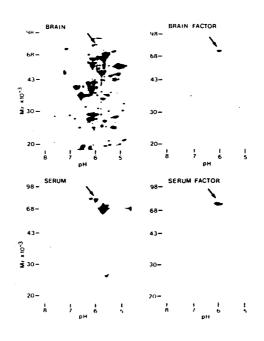
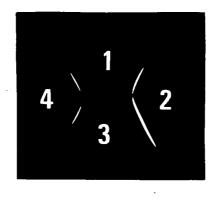


図3 二次元電気泳動パターン



1:精製F2

2:抗トランスフェリン抗体

3:血清トランスフェリン

4:抗F2抗体

図4 オフタロニー免疫二重拡散法

一方、F 4 に関して、カラム法による等電分画(pH 3 -10)では、 蛋白のピークはpH4付近に存在し、生物活性もそれと同じ位置にピークが認められた(図 5)。さらに、ゲル内等電分画 (pH 3.5-10) でも、pH 4 に 1 本の蛋白帯が確認され(図 6)、F 4 は酸性蛋白の一種である

ことが判明した。しかし、SDS-PAGEでは、分子量2.1万、3.6万、6.5万、23万の4本の蛋白帯が認められ(図7)、見かけ上はモノマー、ダイマー、トリマー、デカマーとなっているが、4種の異るSubunitから構成された1つの蛋白である可能性もある。現在、この点に関し、活性Subunitの分離同定を進めている。

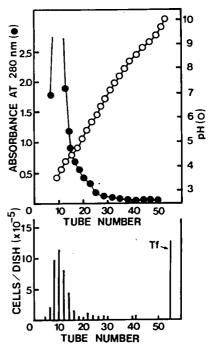


図5 F4のカラム等電点電気泳動

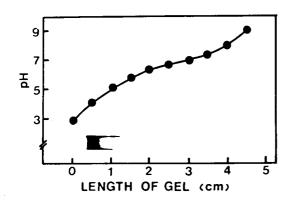


図6 F4のゲル内等電分画

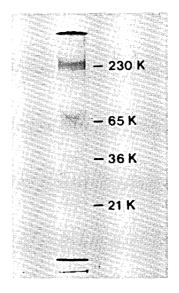


図7 SDS-PAGEによる F4の分子量の決定

〔考 察〕

ラット脳の、トランスフェリンと高分子の酸性蛋白は、共にラット筋芽細胞の増殖・分化を促進し、二種の Trophic factor として確認された。Oh 等は、ニワトリ坐骨神経より Sciatin と称する Trophic factor を精製純化したが 3 、その化学的性質より、本体はトランスフェリンであると推測される。なお、酸性蛋白の本体に関しては検討中である。

(ま と め)

ラット脳の二種の筋細胞 Trophic factor のうち、ひとつは、分子量、等電点、免疫学的成積 よりトランスフェリンと同定された。他のひとつは、等電点約4の酸性蛋白の1種で、SDS-PAGEにより分子量 $2.1\, {
m T}$ 、 $3.6\, {
m T}$ 、 $6.5\, {
m T}$ 、 $23\, {
m T}$ の4つのサブユニットから成ることが推測された。

本研究は昭和57年度第55回日本生化学会大会(大阪)で発表された 4。

(油 文)

- 1) 畑山一郎、弘前医学、34、666 676 (1982)
- 2) Kimura, I. et al., Proc. Japan Acad., 57 (B), 200 205 (1981)
- 3) Markelonis, G. and Oh, T. H., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 76, 2470 2474 (1979)
- 4) 畑山一郎、佐藤清美、生化学、54(8)598(1982)

筋ジストロフィーチキンの胸筋における成因の研究 一遺伝子操作法の応用による異常遺伝子解析の試み一

愛媛大学医学部整形外科教室 野 島 元 雄 愛媛大学医学部内科学第 1

 塩 坂 孝 彦
 奥 田 拓 道

 同 生化学第2
 澄 田 道 博

 同 衛生学
 濱 田 稔

(目 的)

筋ジストロフィー症に対する病因研究に関しては、数多くの報告があるが、いまだにその本態について明らかにされていない。その理由としては、本疾患が遺伝子の異常によって引き起こされる遺伝子性の筋疾患でありり、これまで、この遺伝子の解析に対する手段がほとんどなかったことに起因する。現在まで、これらの遺伝子上の異常をその表現された蛋白質(酵素を含めて)を研究して明らかにする試みは多くなされ、Kuby 2 らは本症骨格筋クレアチンキナーゼアイソザイム中に、脳型アイソザイムを見出した。又共同研究者の浜田らは Duchenne 型本症血清中にPEPで阻害され、またDTNBで阻害され難い肝型アイソザイムの存在をアガロースゲル電気泳動法で確認した 3。さらに、前回は本症のチキン(Dy チキン)について筋小胞体Ca 2+ イオン調節を行うCa+ -A +P ase の量的低下を確認して +9 明らかにしてきた。

今回は、本症の遺伝子の異常を明らかにするための方法を計画し、一部実験的に追行した。

〔方法と計画〕

材料は約3ヶ月のDv チキンの胸筋を用いた。対照は同週令の鶏胸筋を用いた。

我々は本症の病態が何らかの原因により、遺伝子上の障害によりその形質発現に異常がきたものと考え、その異常を明らかにするため図 1 に示す計画を立てた。Dy チキンの胸筋より転写R NA (m-RNA) を Frazier 5 らの方法で全RNAを、さらに Lomedico と Saunders 6 のオリゴ (dT) セルロースを用いるアフィニティーカラムの方法で分離した。そして、この全mーRNAを個々のm-RNAに分離するため、図 2 に示す Efstratiadis 7 らの方法により相補的 DNA (c-DNA) ライブラリーを作製した。約 2,200 コロニーのライブラリーが得られた。本症に特徴的な遺伝子の単離のため Grunstein と Hogness 8 のコロニーハイブリダイゼーション法を用いた。又Dy チキンと正常チキンの間のm-RNA量の定量的な比較は図 3 に示す方法を用いた。この方法では図 4 に示されるように定量関係が得られた。

Preparation of cDNA library from total poly(A)RNA of chicken dystrophic muscle cells

Screen library with [32P] cDNA from dystrophic and normal muscle m-RNA

Selection clones that reacted stronger positive with [32P]cDNA from dystrophic muscle than normal

Purification of clones

Dot hybridisation of the m-RNA from dystrophic and normal muscle with selected [3H] labelled clones

Constraction of a genetic linkage map using recombinant DNA probe to define marker loci which are polymorphic in DNA sequences

Fig 1

Selection and analysis of clones containig dystrophic muscle specific sequences

〔結果および考察〕

コロニーハイブリダイゼーション法によるDy チキン、 c D N A ライブラリーのスクリーニングの結果は表1 にまとめた。反応の強度により3 つの型に分類することができた。 I の型は Dy チキンに強く反応し、II は正常に II は両者同等に反応するものとした。 I の型のクローンとして9個、II の型のものとして3個、II の型は残り全部であった。そこで、これらの型のクローンのうち各々1 つを選らび図3 に示す定量的な方法で Dy チキンと正常チキンの筋組織を比較したところ、表2 に示す結果が得られた。表1 のクラス II のクローンは表2 でクローン1 で表わされ、同じ結果であり、表1 のクラス II のクローンは表2 でクローン2 で、クラス I はクローン3 で表わされている。クローン2 は正常で強く Dy チキンの約2 倍の表現が見られ、一方、クローン3 は Dy チキンで強く、正常にくらべ77%の増加が見られた。がこのクローンは Dy チキンに特異的に表現されているとは言えなかった。

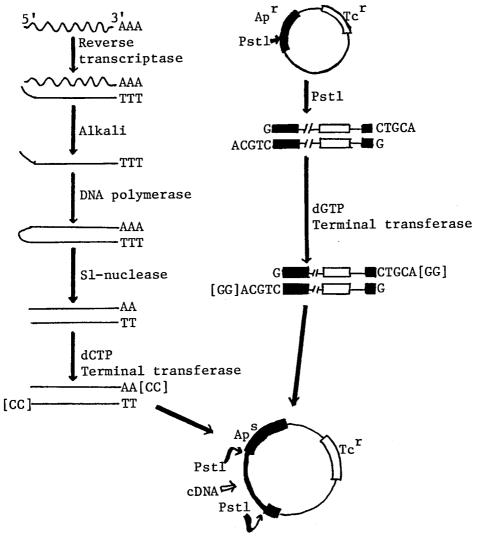


Fig 2 General schema for the synthesis of double strand DNA complementary to poly
(A) RNA and its ligation into plasmid pBR322

Table 1

Source of	_	Clone type	
[³² P] cDNA	<u></u>	II	III
Dystrophy	++	+	+
Normal	+	++	+
Numbers of clone	9	3	almost
	_		

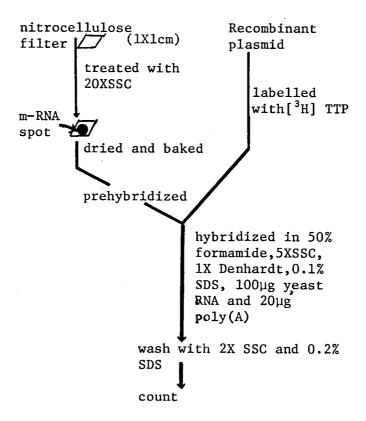


Fig 3 Determination of relative population of m-RNA to specific clone

筋ジストロフィー症の病因究明に関し、本症が何らかの原因による遺伝子上の障害によって引き起こされる形質発現の異常と考え、以前、その表現型としての蛋白質(酵素)の正常との相違を筋細胞のアデニン、ヌクレオチドプールに関与するアデニレートキナーゼのアイソザイム・パターンの差として明らかにした。しかし、本症が遺伝子の異常によって引き起こされる筋疾患と考えると大まかに考え次の三つの障害が考えられる。1つは何んらかの異

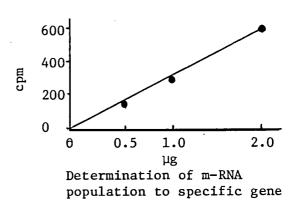


Fig 4

Table 2

	Relaitve popula	
No. of clone	m-RNA to speci: Dystrophy	
No. of clone	bystrophy %	NOTINGE
1	94	100
2	53	100
3	177	100

常により、本症にのみ特異的に遺伝子が形質発現することにより引き起こされる場合、2つめは逆に本症にのみ特異的に発現の見られない場合、最後に構造遺伝子の障害等で発現されても機能的な蛋白質が作り出せない場合である。そこで、まず我々は1の場合を想定して、Dy チキンの c D N A ライブラリーを作製し Dy チキンに特異的に見い出されるmーR N A の単離を試みた。もし、2の場合を想定するならば、正常組織のmーR N A を用いcDN A ライブラリーを作らなければならない。3の場合は異常蛋白質を分離し、その抗体を作製しそれに対するmーR N A を分離する方法を用いなければならない。

この Dy チキンの c DNAライブラリーは約2,200 クローンで小ライブラリーでありスクリーニングされる遺伝子の種類も限界がある。しかし、この実験でも数個の Dy チキンに優位なクローンが見い出されている。以前 Shiosaka, Saunders りは同手法を用い白血病の細胞から白血病に特異的に形質発現のみられるクローンを単離している。 Schwartz りらはアクチンの遺伝子の単離、解析を行っていることから、我々はこの計画をさらに大規模に行うことより、1の場合及び2の場合の解析を行い、本症の病態に迫るものと考える。又、特定遺伝子の分離が出来ればそれを probe として用いることにより、各個体のDNA上の変化を制限酵素を用いるDNA Sequence の解析により、簡単に見い出すことが出来、これは Orkin りの胎児の "Genetic Diーagnosis "の可能性へと前進するものと思われる。

(まとめ)

筋ジストロフィー症に対する病態迫究に遺伝子操作の方法を応用し、遺伝子レベルでの解析を計画し、一部実行した。今回、Dy チキンのmーRNAより cDNA ライブラリーを作り、約2,200 のクローンを得た。そして、数個の正常とmーRNAの転写レベルの異なるクローンを分離することが出来た。

〔文献〕

- 1. 三好和夫、難病、研究と展望(沖中重雄編)、東京大学出版会、p 141、(1979)
- 2. Kuby, S. A. et al., J. Biol. Chem., 252, 8382-8390 (1977)
- 3. Hamada, M. et al., J. Biol. chem., 257, 13120-13128 (1982)
- 4. 野島元雄、澄田道博ら:筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究(祖父江 班) 349-352 (1982)
- 5. Frazier, M. L., et al., Biochemistry 20, 367-371, (1981)
- Lomedico P.T. and Saunders, G. F. Science 198, 620-622, (1977)
- 7. Efstratiadis, A, et al., Nucleic Acids Res. 4, 4165-4174, (1977)
- 8. Grunstein, M. and Hogness, D. S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 3961-3965 (1975)
- 9. Shiosaka, T. and Saunders, G. F., Proc. Natl. Acad. Sci USA, 79, 4668-4671 (1982)
- 10. Schwartz R. J. et al., Biochemistry 19, 5883-5890 (1980)
- 11. Orkin H. S. Nature 296, 202-203, (1982)

ラット除神経筋における AMPdeaminase活性の経時的変化について

愛媛大学医学部整形外科

野島元雄

愛媛大学医学部小児科

長尾秀夫

貴 田 嘉 一 松 田 博

(序 言)

AMP deaminaseはプリンヌクレオチドサイクルに関与する酵素でAMPからIMPと ammonia を生成する反応を触媒する(図1)。本酵素は全身の臓器に分布しているが、なかでも骨格筋で活性が高く、CPKやaldolase と同様に筋肉に特徴的な酵素である。

筋肉の機能に対するAMP deaminase の生理的意義はまだ十分に解明されていないが、本酵素はAMPとIMPの細胞内濃度を調節することにより筋収縮のための生物学的エネルギーであるATPの筋肉細胞内濃度の維持に関与しているといわれている。また、運動時に筋肉内で生成されるammoniaの大部分は本酵素を介するものであり、細胞内の酸塩基平衡にも関与していると考えられている。

AMPdeaminase が骨格筋に特徴的な酵素であることから、筋疾患におけるAMPdeaminase 活性の変化についてはいくつかの報告がある。実験動物ではPennington はジストロフィーマウスのAMPdeaminase 活性が対照の約30%に低下していたと報告し、またGoldspink らはラットの除神経筋においてAMPdeaminase 活性が低下していたと報告している。臨床的には KarらはDuchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者の骨格筋では明らかな AMPdeaminase 活性の低下がみられるが、他の型の筋ジストロフィー症や他の神経原性の筋疾患では低下していなかったと報告している。これらの報告は AMPdeaminase を筋肉機能との密接な関係を示している。本研究では、除神経により筋肉疾患の1つのモデルを作成し、長趾伸筋とヒラメ筋の粗ホモジネート、上清、沈渣の各分画について AMP deaminase 活性の変化について検討した。

〔方 法〕

- (1) 動物:実験には8カ月令の雌HLAウイスター系ラットを用いた。エーテル麻酔下で一側の坐骨神経を1㎝切除し、1、2および4週間後に断頭屠殺し長趾伸筋(EDL)とヒラメ筋(SOL)を採取した。それぞれの筋肉重量を測定した後に酵素活性測定まで−70℃で凍結保存した。なお、除神経の反対側を対照筋として用いた。
 - (2) 酵素液の調整: 凍結保存した筋肉50gを融解後、これに 0.5 MKC1 を含む 300 mM

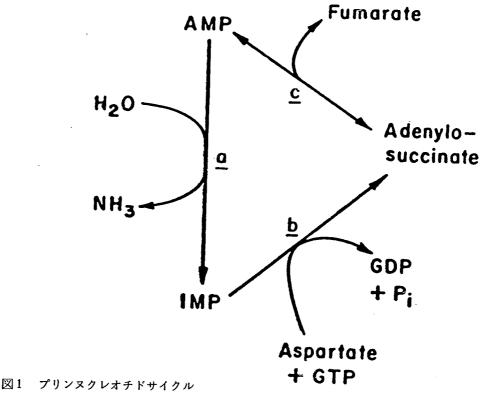
Tris $-HC\ell$ 緩衝液(pH 7.0) 1.45 $m\ell$ を加え氷冷水中で polytronを用いて30秒間、3 回ホモジナイズした。 これを0 $^{\circ}$ で30分間撹拌し、粗ホモジネート(Homogenate)として実験に用いた。 粗ホモジネートを 10,000 $_{\circ}$ で30分間遠心分離し、上清分画と沈渣分画に分け、それぞれの酵素活性を測定した。 なお、沈渣分画は上記の $Tris-HC\ell$ 緩衝液で 3 回洗浄して用いた(図 2) $_{\circ}$

(3) AMP deaminase 活性の測定:AMP deaminase 活性の測定には Lowenstein らの方法を一部改良した。

[結果]

(1) 除神経後の筋肉重量の経時的変化を示す(図3)。長趾伸筋(EDL)の湿重量は1週後には除神経前の77%に減少し、2週後には60%に、4週後には40%にまで減少した。ヒラメ筋(SOL)の湿重量は除神経1週後には68%に、2週後には48%に減少し、その後変化はみられず長趾伸筋に較べてヒラメ筋は早期から萎縮が認められた。

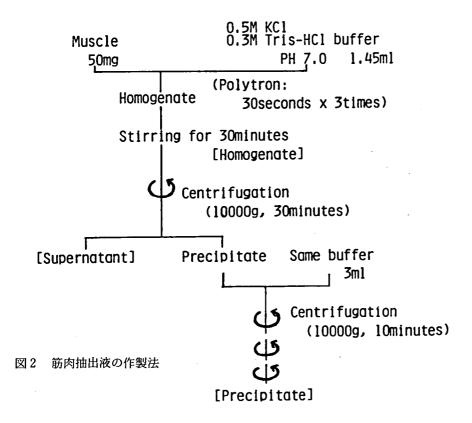
また筋肉湿重量1g中の蛋白質量は粗ホモジネート、上清分画、沈渣分画のいずれにおいても



 \underline{a} : AMP deaminase b:

 \underline{b} : adenylosuccinate synthetase

c: adenylosuccinase



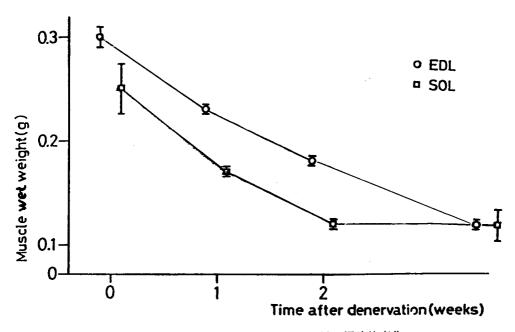


図3 除神経による長趾伸筋とヒラメ筋の筋肉重量の経時的変化

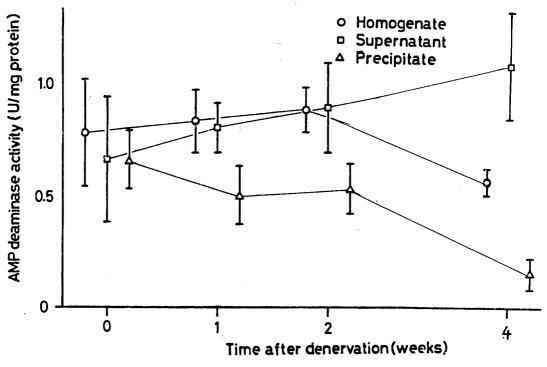


図4 除神経した長趾伸筋のAMP deaminase 活性の経時的変化:蛋白質1 m 当り

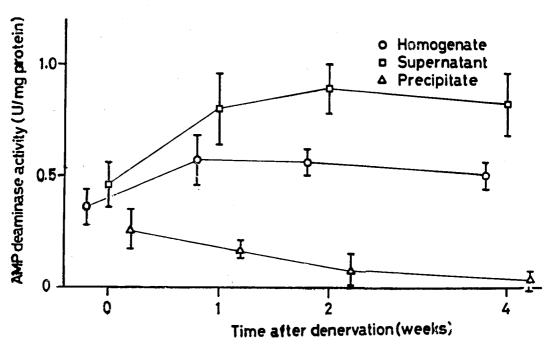


図5 除神経したヒラメ筋のAMP deaminase 活性の経時的変化:蛋白質1 mg 当り

除神経によって変化はみられなかった。

(2) 除神経によるAMP deaminase 活性の経時的変化について、蛋白質1 m 当りの活性で表わす(図4)。長趾伸筋の粗ホモジネートでは除神経前と1、2 週後では差なく、4 週後には活性低下の傾向を認めた。逆に上清分画では除神経前に較べて除神経後しだいに活性は上昇した。沈渣分画では粗ホモジネートと同じく活性は低下した。同じく蛋白質1 m 当たりの AMP deaminase 活性をヒラメ筋について示す(図5)。粗ホモジネートでは除神経前に較べて除神経1 週後にはすでに活性が上昇している。上清分画でも除神経1 週後には明らかに活性上昇を認めた。沈渣分画では除神経後しだいに活性が低下した。

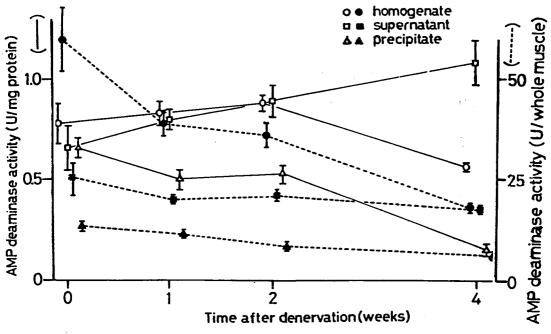


図 6 除神経した長趾伸筋のAMP deaminase 活性の経時的変化:蛋白質 1 g 当りと全組織重量当り

これらのAMP deaminase 活性を筋肉湿重量1g当りで表わしてもほぼ同様の傾向が得られた。

(3) AMP deaminase 活性を全組織重量当りで表わしたもの(破線)と蛋白質1 m 当りで表わしたもの(実線)を一つの図にする。長趾伸筋では粗ホモジネートの活性は除神経後低下し、上清分画は変わらず、沈渣分画では活性が低下する傾向がみられた(図6)。同様の表示をヒラメ筋についてすると除神経1週間後に粗ホモジネート、上清分画は上昇し、沈渣は低下する傾向を示した。しかし、その後は長趾伸筋と同様の傾向を示した(図7)。

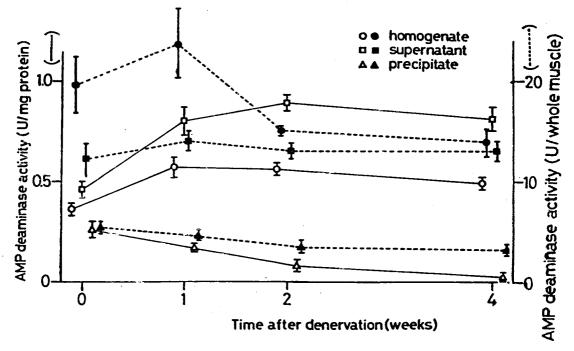


図7 除神経したヒラメ筋のAMP deaminase 活性の経時的変化:蛋白質1 mg 当りと全組織重量当り

[考察]

以上の結果より、除神経による筋肉AMP deaminase活性の低下が沈渣分画のAMP deaminase 活性の変化によるものであることが明らかとなった。我々の使用した条件下では沈渣中にはミオシンはほとんどなく、AMP deaminase はほぼ完全に遊離していると考えられるため、沈 渣中のAMP deaminase は Agarwal らが報告している膜結合型のようなものであると考えたい。そのような膜結合型AMP deaminase 活性の低下が除神経では主たる変化であると考えられる。今後はジストロフィー筋と比較検討し、AMP deaminase の病因論的意義を明らかにしたい。

経

過

◎ 研究課題の決定

昭和57年5月26日 医発第506号 厚生省医務局長通知 課 題 名 筋ジストロフィー症の疫学、臨床及び治療に関する研究 主任研究者 名古屋大学医学部教授 祖父江 逸 郎

- ◎ 神経疾患研究委託事業申請書提出方通知 昭和57年6月28日
- ◎ 神経疾患研究委託事業申請書提出 昭和57年7月26日
- ◎ 神経疾患研究委託事業計画書提出方通知 昭和57年9月1日
- 研究委託契約の締結昭和57年9月20日
- ◎ 神経疾患研究委託事業計画書提出 昭和57年9月25日
- ◎ 委託研究費配布 昭和57年10月30日
- ◎ 昭和57年度研究班会議開催

(東京都千代田区平河町 日本都市センター)

昭和57年12月2日 9.30 ~ 18.00

3 日 9.30 ~ 18.00

幹事、プロジェクトリーダー会 } 同時開催 班 員 会 議

◎ 研究委託変更契約の締結

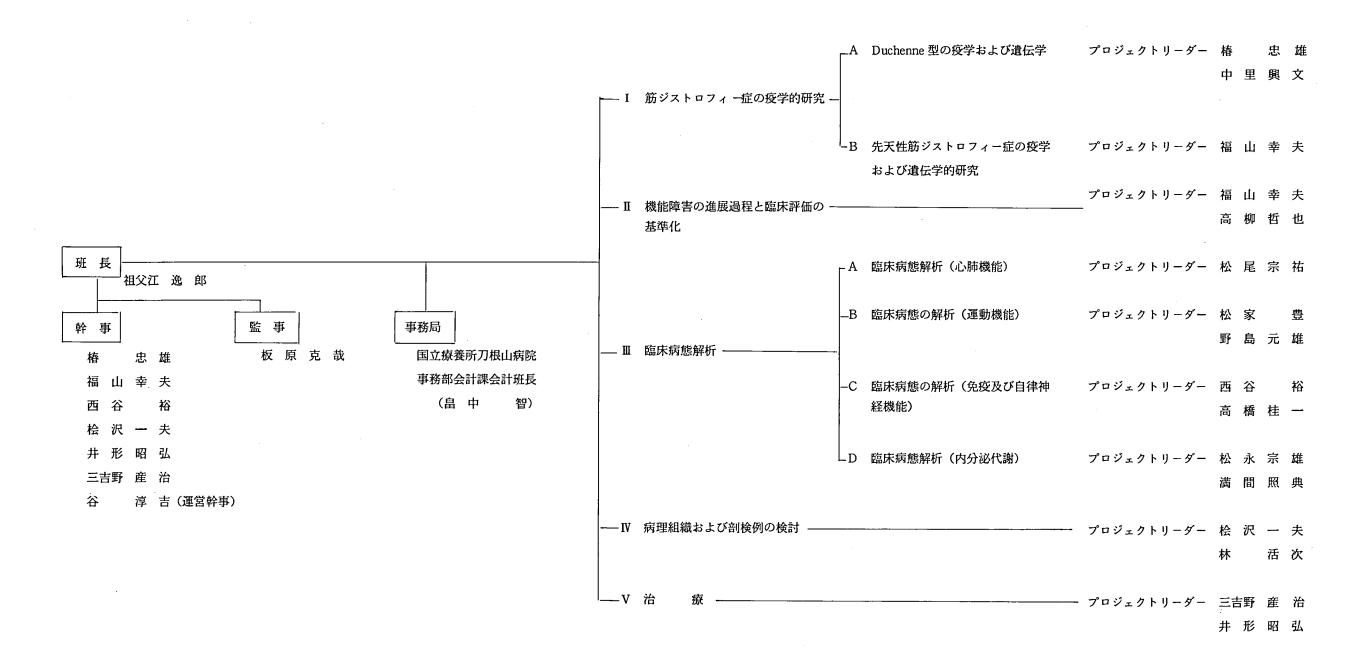
昭和58年2月

- ◎ 研究成果報告書提出方通知 (期限 昭和58年2月15日)
- ◎ 決算報告書提出方通知 (期限 昭和58年3月19日)

昭和57年度研究班組織一覧

昭和57年度 厚生省神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究班組織一覧表



昭和58年3月現在

昭和57年度 「筋ジストロフィー症の疫学、臨床及び治療に関する研究」研究班組織

区分	田田	_	绐		所属	(b)	住所	電話番号	所属にお ける地位
班長	祖父江		超	路	名古屋大学医学部第1内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町65	052-741-2111	教授
幸幸	奉	-	₽į	掛	東京都立神経病院	182	東京都府中市武蔵台 2 - 6 - 1	0423-23-5111	院長
*	唱	∃	#	+K	東京女子医科大学小児科	162	東京都新宿区市谷河田町10	03-353-8111	教授
*	桕	(4	.,	桀	国立療養所宇多野病院	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121	副院長
*	额	訳 	1	+K	徳島大学医学部第1病理	770	徳島市蔵本町 3 丁目18-15	0886-31-3111	教授
*	#	炭	器	77	鹿児島大学医学部第3内科	890,	鹿児島市宇宿町 1208-1	0992-64-2211	教授
*	11111111111111111111111111111111111111		選	犯	国立療養所西別府病院	874	大分県別府市大字鶴見町 4548 の 58	0977-24-1221	强
哲量	体	, -	世	НП	国立療養所東高知病院	781 -01	高知市池65	0888-47-0217	副院長
祖	敬	原	岀	쓮	国立療養所宮城病院	989 22	宮城県亘理郡山元町高瀬字合戦原100	02233-7-1131	强
班員	篠	Ħ		贵	国立療養所八雲病院	049 –31	北海道山越郡八雲町宮園町 128	01376-3-2126	弱叉
"	松	水	ÐK	雄	弘前大学医学部付属脳卒中 研究施設神経内科部門	036	弘前市在府町 5	0172 - 33 - 5111	数数

所属における地位	究	院政	究或	邓	究或	副院長	訊声	助教授	祝灵	邓	数	#1
電話番号	017262-4055	0222-45-2111	0487-68-1161	0434-22-2511	02572-2-2126	0465-22-3196	0423-41-2711	07442-2-3051	0762-58-1180	0582-32-7574	05616-2-3311	059-741-2111
占	青森県南津軽郡浪岡町大字女鹿沢字平野155		兵4147	334 Ø 5	3 –52	동 412	1 2620	340			字岩作字雁又21	165
知	青森県南津軽郡浪岡	仙台市鈎取字紅堂13	埼玉県蓮田市大字黒浜 4147	千葉県四街道市鹿渡934	新潟県柏崎市赤坂町3-52	神奈川県小田原市風祭 412	東京都小平市小川東町 2620	奈良県櫃原市四条町840	金沢市岩出町二-73	岐阜市長良 1291	愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21	名古屋市昭和区鶴舞町65
⊕	038	885	349	284	945	250	187	634	920 01	502	480 -11	466
麗	病院	質病院	玉病院	律病院		角 院	神経センター	医科大学神経内科	寅 院	邓丽	大学附属病院中央検査部	<u> </u>
近	国立療養所岩木病院	国立療養所西多賀病院	国立療養所東埼玉病院	国立療養所下志律病院	国立新為療養所	国立療養所箱根病院	国立武蔵療養所神経センタ	奈良県立医科大	国立療養所医王病院	国立療養所長良病院	愛知医科大学附属	名古屋大学医学部
名	搬口口	ıK	挺	敏 郎	直之	慶郎	目末	行生	挺	富久	活 次	華商
丑	秋元	佐藤	于 #	椊	ョ 沃	本中	回日	真野	松谷	田中	*	題
K 33	班員		*		*	*	*	*				, 松

幼	70		所属	⊕	任	電話番号	所属にお ける地位
間 照 典 愛知医科大学第4内科		愛知医科大学多	第4内科	480	愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21	05616-2-3311	助教授
津 要 国立療養所鈴鹿病院	国立療養		病院	513	三重県鈴鹿市加佐登町 658	0593-78-1321	路
藤文雄 国立療養所刀根山病院	国立療養		山病院	260	大阪府豊中市刀根山5-1-1	06-853-2001	究
橋 桂 一 国立療養所兵庫	国立療養	国立療養所兵庫	所兵庫中央病院	669	兵庫県三田市大原 1314	07956-3-2121	副院長
柳 哲 也 奈良県立医科大学	条良県立		4.1	634	奈良県橿原市四条町 840	07442-2-3051	教授
井 茂 国立療養所西奈良病院	国立療養		病院	630	奈良市七条町西浦 789	0742-45-4591	究
島 敏 夫 国立療養所松江病院	国立療養		迟	069	松江市上乃木町 483	0852-21-6131	院
田 正 士 国立療養所原病院	国立療養	国立療養所原病院		738	広島県佐伯郡廿日市町原 926	0829-38-0111	路
頭 昭 三 広島大学医学部第3内科		広島大学医学部第	3 内科	734	広島市霞 1 - 2 - 3	082-251-1111	教授
家 豊 国立療養所徳島病院	国立療	国立療養所徳島病	院	776	徳島県麻植郡鴨島町敷地1354	08832-4-2161	副院長
尾 益 英 徳島大学医学部小児科	徳島大学		小児科	770	徳島市蔵本町 3 -18-15	0886-31-3111	教授
島 元 雄 愛媛大学医学部整形外科	愛媛大学	愛媛大学医学部	を形外科	791	愛娛県温泉郡重信町大字志津川	08996-4-5111	教授
							!

۲		l					l			
- 1	田			绐	所	厩	(P	住 所	電話番号	所属にお ける地位
	址	۲۰.		₩	国立赤坂療養所		833	福岡県筑後市大字蔵数 515	09425-2-2195	刑
	数	硱	チ	井	国立療養所川棚病院		859 -36	長崎県東彼杵郡川棚町大字下組郷2005-1	09568-2-3121	祝叫
	橀	搚	邦	펎	長崎大学医学部第3内科	本	852	長崎市坂本町7-1	0958-47-2111	教授
	₩	闰	敬	明	国立療養所再春荘		861 -11	熊本県菊池郡西合志町大字須屋 2659	09624-2-1000	拼讯
	挺	₭	授	郎	熊本大学医学部第1内科	科	860	熊本市本荘 1 - 1 - 1	0963 -63-1111	教授
	#	괵	繼	謙次郎	国立療養所宮崎東病院		880	宮崎市大字田吉4374-1	0985-56-2311	究
	#	⊞ዘ	賦	×	国立療養所南九州病院		899 - 52	鹿児島姶良郡加治木町木田 1882	09956-2-2121	展馬
	Ξ	H		额	国立療養所沖縄病院		901 -22	沖縄県宜野湾市我如古 867	09889-8-2121	兩二
	廸	類	빔	翅	岩手医科大学医学部整形外科	形外科	020	盛岡市内丸19-1	0196-51-5111	助教授
	ĺЙ	图	米	眠	国立療養所徳島病院		766	徳島県麻植郡鴨島町敷地 1354	08832-4-2161	究
	坩	日本	藤喜代太郎	大郎	東京都神経科学総合研究所	究所	182	東京都府中市武蔵台2-6	0423-25-3881	参 研究員
	换	田	頟	1	放射線医学総合研究所		260	千葉市穴川4-9-1	0472-51-2111	强成

おお古谷	曲	敕	数	敬	盎					
所属にお ける地位	糖	数	教	教	糖		 			
電話番号	03-815-5411	052-781-5111	0196-51-5111	0285-44-2111	0963-63-1111		in the second se			
住所	東京都文京区本郷7-3-1	名古屋市千種区不老町	盛岡市内丸19-1	栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1	熊本市本荘 2-2-1					
⊕	113	464	020	329 -04	860			!-		
麗	3病院	ĥ	8歯科矯正	科	2 春					
垣	東京大学医学部附属病院 リハビリテーション部	名古屋大学医学部 附属環境医学研究所	岩手医科大学歯学部歯科矯正	自治医科大学整形外科	熊本大学医学部小児科					
始	簽	母	富士郎	清允	輝 久				}	
出	표	新 誯	H H	御	到 [11]					
区分	協力	*	*	公募班目	*					

事務局

大阪府豊中市刀根山5丁目1番1号 国立療養所刀根山病院 会計課 気付

兵庫県多紀郡丹南町大沢新 115 国鉄福知山線篠山口駅前 森本誠文舎印刷所 納 電話丹南 07959 ④ 1151 番代