

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58年度研究報告書

班長 祖父江 逸郎

昭和59年3月

目 次

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・58年度のまとめ 班 長 祖父江 逸 郎

総 括 報 告 班 長 祖父江 逸 郎 1

昭和58年度 ワークショップ報告

I 筋ジストロフィーの進展と指標

筋ジストロフィー動物の異常と発達の評価	5
国立武蔵療養所神経センター微細構造研究部	
中 征 哉	
筋ジストロフィーマウスの病態生理	13
京都大学医学部生理学教室 久 野 宗	
筋ジストロフィーマウスと神経成長促進因子	16
岐阜薬科大学生物学教室 林 恭 三	
筋ジストロフィーマウスの顎下腺における神経成長促進因子の加齢に伴う変化につ いての免疫組織学的検索	26
東京都神経研究所 堀 真一郎 平 田 幸 男	
進行性筋ジストロフィー症の進展過程	30
奈良医大神経内科 高 柳 哲 也	
筋ジストロフィー症における発達とその指標	36
東京女子医科大学小児科 福 山 幸 夫	

II 筋ジストロフィー症の遺伝対策

国療筋ジストロフィー症施設における遺伝対策の実情と問題点	44
国立療養所西別府病院 三吉野 産 治	
Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝と発生予防	49
東京都神経科学総合研究所臨床神経学研究部	
近藤 喜代太郎	

Duchenne 型筋ジストロフィー症の保因者検査	58
国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部	
杉 田 秀 夫	
新生児スクリーニングと筋ジストロフィー症	68
国立武蔵療養所神経センター診断研究部	
成 瀬 浩	
遺伝相談の実際.....	75
東京女子医科大学小児科	
大 沢 真木子	

昭和58年度各プロジェクトのまとめ

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	86
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
国療川棚病院	森 健一郎
国立神経センター	向 山 昌 邦
国立放医研	安 田 徳 一

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	92
東京女子医大小児科	福 山 幸 夫
国療宇多野病院	西 谷 裕
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	三吉野 産 治
東京女子医大小児科	大 沢 真木子

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 101

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 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 正 士
国療西別府病院	三吉野 産 治
国療鈴鹿病院	飯 田 光 男
東京女子医大小児科	大 沢 真木子

プロジェクトIII-A

臨床病態解析（心肺機能）

Duchenne型筋ジストロフィー症死亡例の臨床的検討 113

国療川棚病院	松 尾 宗 祐
国療宮城病院	板 原 克 哉
共同研究施設	
国療岩木病院	国療西多賀病院
国療箱根病院	国療松江病院
国療筑後病院	国療西別府病院
国療再春荘	国療宮崎東病院
国療南九州病院	長崎大学第3内科
国療川棚病院	

プロジェクトIII-B

臨床病態の解析（運動機能） 121

国療徳島病院	松 家 豊
愛媛大学整形外科	野 島 元 雄

プロジェクトIII-C

臨床病態の解析(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-第2報- 131

国療宇多野病院	西谷 裕		
国療兵庫中央病院	高橋 桂一		
国療宇多野病院臨床研究部	太田 光熙	森 史よ	
	太田 潔江	坂手 真輝恵	
国療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		
静岡労災神経内科	小川 道子		
弘前大学第3内科	松永 宗雄		

プロジェクトIII-D

臨床病態の解析(内分泌代謝)

筋ジストロフィー症におけるホルモン分泌 143

弘前大学脳研神経内科	松永 宗雄		
愛知医大第四内科	満間 照典	野木 森剛	
名古屋大学第一内科	陸 重雄		
弘前大学第三内科	木村 健一	小森 こずえ	
青森市民病院第一内科	増田 光男		
奈良医大神経内科	高柳 哲也	小長谷 正明	

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における腓の組織学的および免疫組織化学的検討 151

徳島大学第一病理	檜澤 一夫		
愛知医大中検	林 活次		
国療東埼玉病院	青柳 昭雄		
国療徳島病院	松家 豊		
国療原病院	和田 正士		
徳島大学病理	広瀬 隆則		
国療東埼玉病院	石原 博幸		

国立療養所西別府病院	国立療養所南九州病院	
国立療養所沖縄病院		
進行性筋ジストロフィー症Becker型の臨床的検討		183
国立療養所刀根山病院	姜 進	
	槇永剛一	曾我文久
国立療養所東高知病院	谷 淳吉	
Duchenne型筋ジストロフィーの資料の解析と家系登録の可能性		192
東京都神経科学総合研究所臨床神経学研究部		
	近藤喜代太郎	藤木慶子
	谷村雅子	
福山型先天性筋ジストロフィーの死因について		202
国立療養所東埼玉病院	青柳昭雄	石原傳幸
	四倉正之	儀武三郎
	半谷満太郎	
機能障害進展過程と臨床評価		
Duchenne型筋ジストロフィー症の入院、および外来の進展度合について		208
国立療養所西別府病院	三吉野産治	襄 徳也
	樋口重典	陳 正貴
	中村俊郎	羽田 明
	下村正彦	折口美弘
	守田正和	(指導員)
	吉田祐三	(理学療法士)
Duchenne型筋ジストロフィー症の運動機能進展過程の分析		
—罹病期間との関連から—		215
国立療養所鈴鹿病院	飯田光男	印東利勝
T-C関係による筋ジストロフィー症筋障害度の定量的評価に関する研究		223
国立療養所西多賀病院	佐藤 元	鴻巢 武
	菱沼民生	五十嵐俊光
骨格筋CT所見にもとづくDuchenne型筋ジストロフィー症の病期分類		229
国立療養所下志津病院	斉藤敏郎	川井 充
	本吉慶史	国本雅也
	中野今治	桑田隆志

CTスキャンによるDuchenne型筋ジストロフィー症のOsteoporosisの検討 237

国立療養所下志津病院	斉藤敏郎	川井充
	木吉慶史	国本雅也
	中野今治	桑田隆志

Duchenne型筋ジス患者の寿命の年代別推移 242

国立武蔵療養所神経センター	向山昌邦
東京都立神経病院	椿忠雄
大分医大第3内科	中里興文
国立療養所松江病院	笠木重人
東京都神経研	近藤喜代太郎
国立療養所長良病院	桑原英明
国立療養所西別府病院	三吉野産治
国立療養所川棚病院	森健一郎
国立放医研	安田徳一

Duchenne型筋ジストロフィー症の血清CK値から筋崩壊

— 指数方程式回帰による検討 — 247

奈良医大神経内科	高柳哲也	小長谷正明
----------	------	-------

神経筋疾患における血清muscle-specific enolase 255

名古屋大学第一内科	松岡幸彦	
	柰野謙次	陸重雄
愛知県コロニー・生化学	加藤兼房	

PMD耳小骨筋の臨床並びに病理学的検討 262

国立療養所原病院	亀尾等	升田慶三
広島大学耳鼻科	原田康夫	
国立呉病院	岸本昭憲	

Duchenne型筋ジストロフィー症における知能障害

— とくに、6家族6症例の高度知能障害例 — 269

国立療養所徳島病院	宮内光男	
	足立克仁	竹田勝則
	坂東智子	米田賢治
	堀内宣昭	早田正則
徳島大学第一内科	川井尚臣	

臨床病態の解析

A 心肺機能

進行性筋ジストロフィー症における血中ジゴキシン濃度の検討	276
名古屋大学第一内科	祖父江 逸 郎 山 本 秀 平
	岩 瀬 正 嗣 河 合 直 樹
	横 田 充 弘 山 内 一 信
	林 博 史 外 畑 巖
国立療養所鈴鹿病院	飯 田 光 男
DMDにおけるジギタリスの血中濃度	281
国立療養所東埼玉病院	青 柳 昭 雄 四 倉 正 之
	石 原 傳 幸 半 谷 満 太 郎
	儀 武 三 郎
進行性筋ジストロフィー症の心肺機能と24時間総心拍数の検討	284
長崎大学第三内科	橋 場 邦 武 奥 保 彦
	森 秀 樹 宇 都 宮 俊 徳
Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の心病変に対する心臓核医学的検討	288
東京女子医科大学小児科	福 山 幸 夫 小 国 弘 量
	大 沢 真 木 子 宍 倉 啓 子
	鈴 木 陽 子 平 山 義 人
東京女子医科大学心臓血圧研究所小児科	
	門 間 和 夫 広 江 直 昭
	近 藤 千 里 西 岡 隆 文
	日 下 部 きよ子
東京女子医科大学放射線科	重 田 帝 子
DMD末期にみられた肺高血圧症について	295
国立療養所東埼玉病院	青 柳 昭 雄
	四 倉 正 之 石 原 傳 幸
	半 谷 満 太 郎 儀 武 三 郎
Duchenne型ジストロフィー症における心不全と肥満対策の必要性	298
国立療養所西奈良病院	福 井 茂 渋谷 信 治
筋緊張性ジストロフィー症の呼吸機能	303
旭川医科大学第一内科	筋 原 修

	鈴木尚英	新津真理子	
	久保田誠一	高橋春海	
	村田賢司	金野吉晃	
筋ジストロフィー症の骨格筋ミンチグラフィー			353
岩手医大整形外科	阿部正隆	猪狩忠	
	浅井継	登木祐也	
	山崎健	奥田則夫	
C 免疫および自律神経機能			
筋ジストロフィー症の心電図R-R時間の時系列分析			361
徳島大学医学部小児科	宮尾益英	植田秀信	
	中津忠則	佐藤登	
	宮内吉男		
デュシェンヌ型以外の筋ジストロフィー症の心電図R-R間隔			367
国立療養所兵庫中央病院	高橋桂一	苅田典生	
	陣内研二	松本登貴夫	
	藤田美和子		
筋ジストロフィー症における補体系の研究			372
国立療養所南九州病院			
大分医大第三内科	中里興文		
国立療養所南九州病院	佐野雄二	樋渡良一	
	臼杵扶佐子		
進行性筋ジストロフィー患者のC1-inactivatorについて			377
国立療養所再春荘	安武敏明		
熊本大学体質医学研究所	長尾愛彦	庄村勲	
	沢田芳男		
国立療養所再春荘	寺本仁郎	岡元宏	
D 内分泌代謝			
Sheehan症候群を伴う筋強直性ジストロフィー症			
— シオトニアに対するステロイド、サイロキシンの効果について —			383
弘前大学脳研神経内科	松永宗雄		

弘前大学第三内科	渡部 肇	中村 光男	
	工藤 幹彦	武部 和夫	
青森県立中央病院神経内科	成田 洋耕		
原発性甲状腺機能低下症を合併せる先天性ミオトニアの一例			388
弘前大学脳研神経内科	松永 宗雄		
弘前大学第三内科	中園 誠	小森 哲夫	
	武部 和夫		
弘前大学医療短大	菊池 弘明		
筋肉組織における甲状腺ホルモン代謝 — ストレプトゾトシンによる糖尿病において —			392
愛知医科大学第四内科	満間 照典	野木 森剛	
	茶谷 雅裕	村上 研	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における血清 estrogen の検討			396
国立療養所南九州病院	中里 興文	白 杵 扶佐子	
	佐野 雄二	樋 渡 良一	
PMDにおける遊離アミノ酸分析の検討			403
国立療養所松江病院	藤野 道友	石井 尚吾	
	笠木 重人		
鳥取大学脳神経小児科	竹下 研三		
 E 神経生理			
デュシェンヌ型筋ジストロフィー症の運動神経伝導速度について			409
広島大学整形外科	畑野 栄治		
国立療養所原病院	亀尾 等	升田 慶三	
	三好 和雄		
Duchenne 型筋ジストロフィー症の横隔神経伝導時間の検討			412
国立療養所再春荘	安武 敏明	寺本 仁郎	
	橋本 洋一郎	宇山 英一郎	
	岡元 宏		
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 (第二報)			417
国立療養所箱根病院	村上 慶郎	稲永 光幸	
	遠藤 てる	岡崎 隆	
	林 英人	石川 和彦	

筋強直性ジストロフィー症の末梢神経機能について - 電気生理学的所見の検討 -	423
弘前大脳研神経内科	松永宗雄
弘前大第三内科	小森哲夫 馬場正之
青森県立中央病院神経内科	成田洋耕
筋ジストロフィー症における中枢神経異常についての検討	428
国立療養所宮崎東病院	井上謙次郎
宮崎医大第三内科	年森啓隆 鶴田和仁
病理組織および剖検例の検討	
筋ジストロフィー症における舌の形態学的・組織学的研究	434
国立療養所八雲病院	篠田実 佐々木公男
	永岡正人 中根一好
骨格筋再生のオートラジオグラフィーによる解析	441
徳島大学第一病理	檜澤一夫 四宮楨雄
	古林英香
病的骨格筋における中心核の定量的研究	447
名古屋大学第一内科	松岡幸彦 古閑寛
	衣斐達 祖父江逸郎
愛知医大第四内科	佐橋功
筋ジストロフィーにおける呼吸筋の組織化学的検討	456
国立療養所東埼玉病院	青柳昭雄 石原博幸
	四倉正之 儀武三郎
PMD剖検心の検討 - 臨床経過との関連 -	462
国立療養所原病院	亀尾等 升田慶三
	三好和雄
心筋および骨格筋に急性壊死を認めた慢性アルコール中毒症の一部検例	468
徳島大学第一病理	檜澤一夫
愛知医大中央臨床検査部	林活次
徳島大学第一病理	布村進作
徳島大学第二病理	赤木高郷 東迎高意
進行性筋ジストロフィー症における平滑筋の病理学的検索	476
愛知医大中央臨床検査部	林活次 杉浦浩

愛知医大第一病理 花之内 基 夫

福山型先天性筋ジストロフィー症とDuchenne型

筋ジストロフィー症の生検筋におけるCa染色による検討 490

東京女子医大小児科	福 山 幸 夫	陶 山 亜理子
	天 部 記代子	杉 江 秀 夫
	杉 江 陽 子	大 沢 真木子
	鈴 木 陽 子	

先天性筋ジストロフィー症(福山型)の3剖検例の検討 495

国立療養所宇多野病院	西 谷 裕	板 垣 泰 子
神戸中央市民病院	吉 岡 三恵子	
京都大学	南 風 原 英 之	

無脳症児剖検筋の組織化学的検討 501

熊本大学小児科	三 池 輝 久	大 谷 宜 伸
---------	---------	---------

筋強直性ジストロフィーにおける脳病変の病理組織学的研究 508

国立療養所下志津病院	斉 藤 敏 郎	村 上 俊 一
	水 谷 俊 雄	

治 療

DMDに対するNicardipineの効果 514

国立療養所西多賀病院神経内科

佐 藤 元	名 取 徳 彦
菱 沼 民 生	鴻 巣 武
綿 貫 貞 夫	
同 内 科	山 田 満

Duchenne型筋ジストロフィー症患者の心機能に対するCoenzyme Q10の効果 518

国立療養所新潟病院	高 沢 直 之	
新潟大学脳研神経内科	宮 谷 信 行	宮 武 正
新潟大学第一内科	矢 沢 良 光	林 千 治
	柴 田 昭	

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症心機能低下に対するコエンザイムQ10の抑制効果 一第2報一 522

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	
	玉 川 文 雄	森 健 一 郎	
長崎大学第一内科	奥 保 彦	橋 場 邦 武	
Debrancher deficiency myopathy における食事療法の試み			527
鹿児島大学第三内科	井 形 昭 弘	山 野 隆	
	納 光 弘		
同 栄養	立 川 俱 子		
症例および実験的研究			
近位筋の弱力と興味ある生検組織所見を呈した一症例			534
国立療養所兵庫中央病院	高 橋 桂 一	苅 田 典 生	
	陣 内 研 二		
大阪医科大学第一内科	小 西 慎 吾		
咽頭筋麻痺、rimmed vacuoles を伴った distal myopathy の 1 例			540
国立療養所再春荘	安 武 敏 明	宇 山 英 一 郎	
	橋 本 洋 一 郎	寺 本 仁 郎	
	岡 元 宏		
熊本大学第一内科	熊 本 俊 秀		
Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy の一例			547
国立療養所筑後病院	岩 下 宏	佐 藤 宏	
	酒 井 徹 雄	馬 渡 志 郎	
九州大学第一内科	前 田 泰 宏	藤 野 武 彦	
九州大学神経内科	石 本 進 士		
筋緊張性ジストロフィー症とクラインフェルター症候群との合併例			553
国立療養所西多賀病院	佐 藤 元	名 取 隆 彦	
同 検査科	中 川 原 寛 一		
筋ジストロフィー鶏及び正常鶏の後根神経節及び交感神経節の神経成長促進因子に対する反応性の加齢にともなう変化について			558
東京都立神経病院	椿 忠 雄		
東京都神経研	堀 真 一 郎	大 谷 幸 子	
筋ジストロフィー症における染色体の研究			564
国立療養所西多賀病院	佐 藤 元	中 川 原 寛 一	

酒井京子 鴻巣武
名取徳彦

骨格筋における Erabutoxin b 結合部位について 570

広島大学第三内科 鬼頭昭三 十河正典
糸賀叡子 荒川留美子

筋ジストロフィー胸筋における病因の研究

— 遺伝子操作法の応用による病変の検討について — 579

愛媛大学整形外科 野島元雄
今治県立病院内科 塩坂孝彦
愛媛大学生化第二 澄田直博
愛媛大学衛生 濱田稔
愛媛大学生化第二 奥田拓直

ヒト各種神経筋疾患の生検筋における AMP deaminase 活性 586

愛媛大学整形外科 野島元雄
愛媛大学小児科 長尾秀夫 森本武彦
佐野のぞみ 高橋貢
羽原心治 貴田嘉一
松田博

筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究

— ラット除神経筋におけるタウリンの特異的増加 — 591

国立療養所東高知病院 谷淳吉
国立療養所刀根山病院 姜進
大阪大学薬学部薬理学教室 岩田平太郎 馬場明道
小原健男

正常ならびに Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症

Adenylate Kinase Isozyme 分子種と諸性質の比較 595

愛媛大学医学部整形外科 野島元雄
愛媛大学医学部衛生 濱田稔
愛媛大学医学部生化第二 澄田道博 奥田拓道
愛媛大学医学部衛生 渡辺孟

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症における呼吸不全と呼吸管理の実際 602

経過 688

研究組織一覧表 689

昭和56.57.58年度

3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・58年度のまとめ)

班 長 祖父江 逸 郎

〔I〕 研究目標

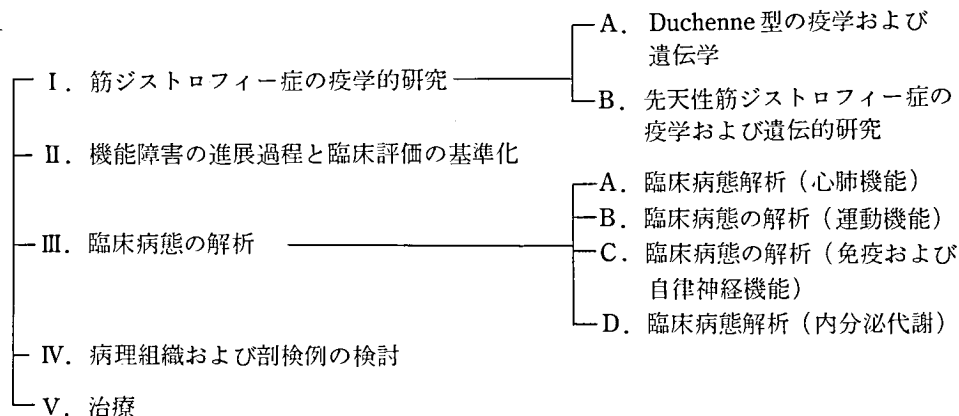
研究目標：筋ジストロフィー症の成因はまだ明らかでなく、したがって適確な治療法も見出されていない。

当研究班では遺伝疫学、病態分析を通じて成因解明の糸口を見出そうとするものであり、またこれらの成果を基盤として治療についてもより巾広い立場から検討を加え、新しい治療法を開発しようとするものである。従って、具体的には詳細な家系調査、遺伝生化学、進展過程、運動機能、心肺機能、免疫機能、内分泌自律神経機能、病理変化など多彩な面からの追求を行い、これらを総合した立場から本症の全体像をとらえること、本症のような慢性進行性経過をたどる場合の薬効評価の仕方、既存ならびに新たに開発された薬物についての臨床評価などを目標とする。

〔II〕 研究班の構成と成果

上記研究目標を達成するため、本研究班では全国各地の療養所、研究教育施設からの研究班員50名（うち協力班員4名）により構成し、このほか毎年2～3名の公募班員が加わり、共同研究プロジェクトを推進すると共に、分担研究課題の研究を進めてきた。研究の有機的運営をはかるために、表1のような研究組織を組み、9個のプロジェクトについて総合的な検討を行った。なお、これらの研究を進めるのに基本的理解を深めるためのワークショップ（筋ジストロフィーの進展と指標、筋ジストロフィー症の遺伝対策 昭和58年10月29日開催）を開いた。

表1



3年間の成果を要約すると以下のものである。

I. 遺伝疫学

A. Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD)

約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、多発地域はない。有病率は人口10万対4.99、患者数2430±17と推定、最近減少傾向、95%は伴性劣性、その $\frac{1}{3}$ は母の卵細胞突然変異による孤発例、 $\frac{2}{3}$ は祖先からの変異遺伝子による。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、積極的に遺伝性を指摘する医師65%、遺伝相談の充実を望む医師78%、遺伝対策についての具体的な計画の推進、各療養所から約700例のDMDについての資料を蒐集、この資料は現在世界最大である。

B. 先天性進行性筋ジストロフィー (CMD)

近親婚頻度は一般の約10倍、累代発症はない。入所筋ジス中約5%はCMD、分娩時仮死は14.4%、母体の妊娠中感冒罹患は18.6%、CMDの診断の手引きにあてはまる症例を蒐集、福山型の血族結婚率5.8%、同胞内発症19.5%、いとこ発症0.3%、脳波異常43.3%、頭部CT異常49.5%。

II. 機能障害の進展過程と臨床評価

LG型で歩行開始の遅延、Duchenne型では起座、四つ這いがおくれる。歩行開始1才未満は極めて少い。知能発達遅滞例で歩行不能におち入る年齢が早い。歩行不能期以後障害がすすむとやせが増える。関節拘縮は足肢→膝→手首→肘→首の順でおこる。

DMDでは10才前後で進行が最大、上肢、下肢・軀幹に分けたADL評価表を作成、日常生活様式に合うよう工夫、機能評価の応用として立ち上り所要時間の延長、障害度と共に運動遂行率の低下、仕事量(T)と単位時間当りの筋電パルス数(C)、T-C関係がDMDでは高い。発症年齢で筋力低下の程度と速さが異なる。CK値の経過から機能障害の進展がある程度予測可能、機能障害とその進展は、障害度、ADLだけでなく、拘縮、心肺機能、知能障害、逸脱酵素などの生化学的検討などの多面的検討が必要。

III. 臨床病態解析

A. 心肺機能

DMDでは経年的に心機能低下、CMDではこの点不明、各障害段階の患者にも適応しうる心機能障害を検討、気道過敏症、気道反応性の低下。吸気筋力低下が先行、換気量は低下、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。DMDの呼吸不全では、 PaCO_2 上昇、 PaO_2 低下となり低 O_2 血症となる。 PaO_2 の低下はHb量の増加により維持し、心筋変性によるstroke indexの低下を心拍数増加でcardic indexを維持し、血液による O_2 輸送を維持している。DMD呼吸不全では左室不全は病態形成に関与していない。

呼吸不全では肺高血圧症が存在。

B. 運動機能

病勢の進行で開脚立位、体重心は前方に偏位。動揺性歩行時には足底前方に圧分布が偏在、股関節変形は脊柱、骨盤変形、体重負荷などに関連、骨成熟の進行が早い。経過と共に開咬の悪化傾向、歯列の拡大あり。咀嚼値は小、特有の顎態あり、上肢機能について9段階法を作成、一般機能障害度と相関、年齢とほぼ直線の関係、年齢と肘関節、手関節の伸展度と相関が高い。拘縮、変形については筋萎縮、変性以外に結合織とくに筋膜の退縮が関与する。

C. 免疫・自律神経機能

免疫・自律神経機能について従来の文献のまとめ、筋緊張ジストロフィー（MD）ではIgGが有意に低下、低下の大きな因子はIgGサブクラス1の減少、経過年数と相関、IgG turn overの亢進、髄液中のIgGは高値、CMDではインフルエンザ熊本株に対する抗体産生能の低下、DMDの血漿 C_1 inactivator活性の低下、 C_4 、 C_3 は高値、DMDでR-R間隔平均値、標準偏差、変動係数はいずれも低下。

D. 内分泌、代謝

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）の異常値、 T_4 の脱ヨードを中心とした甲状腺ホルモン代謝異常、MDでは耐糖能やIRI分泌が正常でない例は稀でない。DMDでestrone, estradiolの高値の例あり。

IV. 病理組織および剖検例

剖検例登録を実施、すでに150例をこえている。これらの症例について種々の項目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。心筋病変は約95%、LG型でもDMDと同様な心筋障害がみられる。DMD, MDの腓で外分泌腺房中心細胞の増生、MDではインシュリン細胞の相対的減少、グルカゴン、ソマトスタチン細胞の相対的増加がみられた。PMD舌筋の硝子様変化、脂胞浸潤、線維化、MDの病的骨格筋で中心核の出現が高率。

V. 治療

重力牽引効果、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、ミオトニアに対する Ca 剤、ダントリウムの使用、DMD に対する Ca 拮抗剤の長期投与など種々の検討が行われ、それぞれある程度の成果が得られた。心不全に対し、Coenzyme Q、利尿剤、ジギタリス、心筋代謝改善剤、冠循環改善剤などの効果がみられた。末梢循環不全に対してもビタミン E、ニコチン酸、ATP、Cyclandelate などが有効であった。糖原病Ⅲ型 debrancher deficiency myopathy に対し、高蛋白高脂肪食が応用され、みるべき効果が期待された。感染予防が本症の予後を好転させた。薬剤効果の客観的評価法の試案を作成した。

〔Ⅲ〕 未解決の問題点と今後の見通し

- 1) 現在膨大な DMD についての資料が蒐集されており、その詳細な分析による遺伝疫学の実態解析。
- 2) 遺伝相談にあたる医師のためのマニュアル作成、患者の理解を深めるための指導書作成、など。
- 3) 運動機能評価基準の作成、DMD 自然経過の検討。
- 4) DMD 心不全死亡例の検討、右心系血行動態の解析、心不全管理基準の作成、DMD 呼吸機能障害の自然経過の検討、呼吸不全管理基準の検討。
- 5) MD での IgG の代謝、他の免疫学的パラメーターとの相関、未発症 MD の追跡調査、PMD 細胞性免疫に関する他の指標の検討、補体各成分と PMD の病態、酵素結合性免疫グロブリンの検討など。
- 6) R-R 間隔について病型、病期との相関、新しい自律神経機能検査の開発とその応用。
- 7) DMD での負荷試験による内分泌機能検査、LG の各種ホルモン基礎値の検討、MD でのインシュリン受容体の検討、など。
- 8) 剖検登録の継続、記録の充実、剖検標本の蒐集と活用、生検標本の登録システムの確立。
- 9) 治療評価基準の作成、治療効果の客観的評価法の確立、新しい薬物評価の実施についてのうけ入れ態勢の準備、治療薬剤の検討、新しい薬剤の開発、など。

以上のように各プロジェクト領域で、まだ今後に残された課題は多い。このうち、多くのものは研究継続により整理され、まとめられるものとする。

〔Ⅳ〕 今後の研究の進め方

当研究班においては、最初に述べたように、いくつかの研究分野を設定し、さらにその中にプロジェクトを設け、研究チームを編成することにより、運営が円滑に行われると共に、すぐれた

成果があげられた。したがって今後の研究の進め方についても、これまでの形式を継続し、研究を続行することがより一層効果的であり、成果をあげるものとする。

〔V〕 国外の研究状況の概要

筋ジストロフィーについては国外においても多方面にわたり多彩な研究が行われ、それぞれすぐれた成果があげられている。しかしまだ真の成因については全く不明であり、治療法についてもみるべきものが開発されていない現状である。また当研究班のような膨大な規模により、遺伝疫学、病態、治療に焦点を合せて重点的な研究を推進しているシステムはみられない。

〔VI〕 希望事項

これまで、本研究班は長年にわたる研究を継続し、みるべき成果をあげてきており、筋ジストロフィーの解明に少なからず貢献していると考えられる。ことに本研究班でのその成果は実際の臨床に寄与するところが大きい。しかしⅢ項で述べたように今後に残された課題は多く、まだ検討すべき問題が山積している。本研究班の継続を強く希望する。(仮題、筋ジストロフィー症の遺伝疫学、病態および治療開発に関する研究)

總 括 報 告

総 括 報 告

班 長 祖 父 江 逸 郎

当研究班では遺伝疫学、病態分析を通じて本症の成因解明の糸口を見出そうとするもので、これらの成果をもとに巾広い立場から治療に検討を加え、さらに新しい治療法の開発を目指している。

この目標達成のため全国各地の療養所、教育研究施設からの研究班員50名（うち協力班員4名）により構成し、さらに今年度は公募班員3名が参加している。研究を円滑に推進するため、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、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）、II. 機能障害の進展過程と臨床評価の基準化、III. 臨床病態解析（A. 心肺機能、B. 運動機能、C. 免疫および自律神経機能、D. 内分泌代謝）、IV. 病理組織および剖検例の検討、V. 治療の5分野について、9つのプロジェクトチームを編成し共同的研究を行っている。これらのプロジェクトは今年まですでに3年間にわたる継続的研究であり、それぞれすぐれた成果をあげている。今年度の成果を含めてこれまでのものをまとめると以下のようなものである。

I. 遺伝疫学

A. Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）

約1600例の入所患者中約10%は死亡。発症時平均3才、女性例は1.4%、診断は平均6才で確診、多発地域はない。有病率は人口10万対4.99、患者数2430±17と推定、最近減少傾向、95%は伴性劣性、その $\frac{1}{3}$ は母の卵細胞突然変異による孤発例、 $\frac{2}{3}$ は祖先からの変異遺伝子による。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、積極的に遺伝性を指摘する医師65%、遺伝相談の充実を望む医師78%、遺伝対策についての具体的な計画の推進、各療養所から約700例のDMDについての資料を蒐集、資料は最現在世界最大である。

B. 先天性筋ジストロフィー症（CMD）

近親婚頻度は一般の約10倍、累代発症はない。入所筋ジス中約5%はCMD、分娩時仮死は14.4%、母体の妊娠中感冒罹患は18.6%、CMDの診断の手引きにあてはまる症例を蒐集、福山型の血族結婚率5.8%、同胞内発症19.5%、いとこ発症0.3%、脳波異常43.3%、頭部CT異常49.5%。

II. 機能障害の進展過程と臨床評価

LG型で歩行開始の遅延、Duchenne型では起座、四つ這いがおくれる。歩行開始1才未満は極めて少い。知能発達遅滞例で歩行不能におち入る年齢が早い。歩行不能期以後障害がすすむとやせが増える。関節拘縮は足肢→膝→手首→肘→首の順でおこる。DMDでは10才前後で進行が最大、上肢、下肢、軀幹に分けたADL評価表を作成、日常生活様式に合うよう工夫、機能評価の応用として、立ち上り所要時間の延長、障害度と共に運動遂行率の低下、仕事量(T)と、単位時間当りの節電パルス数(C) T-C関係がDMDでは高い。発症年齢で筋力低下の程度と速さが異なる。CK値の経過から機能障害の進展がある程度予測可能、機能障害とその進展は、障害度、ADLだけでなく、拘縮、心肺機能、知能障害、逸脱酵素などの生化学的検討などの多面的検討が必要。

III. 臨床病態解析

A. 心肺機能

DMDでは経年的に心機能低下、CMDではこの点不明、各障害段階の患者にも適応しうる心機能障害を検討。気道過敏性、気道反応性の低下、吸気筋力低下が先行、換気量は低下、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。DMDの呼吸不全では、 PaCO_2 上昇、 PaO_2 低下となり、低 O_2 血症となる。 PaO_2 の低下は、Hb量の増加により維持し、心筋変性によるstroke indexの低下を心拍数増加で、cardiac indexを維持し、血液による O_2 輸送を維持している。DMD呼吸不全では左室不全は病態形成に関与していない。呼吸不全では肺高血圧症が存在。

B. 運動機能

病勢の進行で開脚立位、体重心は前方に偏位、動揺性歩行時には足底前方に圧分布が偏在、股関節変形は脊柱、骨盤変形、体重負荷などに関連、骨成熟の進行が早い。経過と共に開咬の悪化傾向、歯列の拡大あり、咀嚼値は小、特有の顎態あり、上肢機能について9段階法を作成、一般機能障害と相関、年齢とほぼ直線の関係 年齢と肘関節、手関節の伸展度の相関が高い。

拘縮、変形については筋萎縮、変性以外に結合織とくに筋膜の退縮が関与する。

C. 免疫・自律神経機能

免疫、自律神経機能について従来の文献のまとめ、筋緊張性ジストロフィー(MD)では、IgGが有意に低下、低下の大きな因子はIgGサブクラス1の減少、経過年数と相関、IgG turnoverの亢進、髄液中のIgGは高値、CMDではインフルエンザ熊本株に対する抗体産生能の低下、DMDの血漿 C_1 inactivator 活性の低下、 C_4 、 C_3 は高値、DMDでR-R間隔平均値、標

準偏差値、変動係数いずれも低下。

D. 内分泌、代謝

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）の異常値、T₄の脱ヨードを中心とした甲状腺ホルモン代謝異常、MDでは耐糖能やIRI分泌が正常でない例は稀でない。DMDでestrone estradiolの高値の例あり。

IV. 病理組織および剖検例

剖検例登録を実施、すでに150例をこえている。これらの症例について種々の項目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。心筋病変は約95%、LG型でもDMDと同様な心筋障害がみられる。DMD、MDの腓で外分泌腺房中心細胞の増生、MDでは、インシュリン細胞の相対的減少、グルカゴン、ソマトスタチン細胞の相対的増加がみられた。PMD舌筋の硝子様変化、脂肪浸潤、線維化、MDの病的骨格筋で中心核の出現が高率。

V. 治療

重力牽引効果、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、ミオトニアに対するCa剤、ダントリウムの使用、DMDに対するCa拮抗剤の長期投与など種々の検討が行われ、それぞれある程度の成果が得られた。心不全に対し、Coenzyme Q、利尿剤ジギタリス、心筋代謝改善剤、冠循環改善剤などの効果がみられた。末梢循環不全に対してもビタミンE、ニコチン酸、ATP、Cyclandelateなどが有効であった。糖尿病Ⅲ型debrancher deficiency myopathyに対し、高蛋白高脂肪食が応用され、みるべき効果が期待された。感染予防が本症の予後を好転させた。

今年度ワークショップは昭和58年10月29日(土)、東京において開催（東海大学校友会館）、テーマとしてはⅠ）筋ジストロフィーの進展と指標、Ⅱ）筋ジストロフィー症の遺伝対策がとりあげられた。

筋ジストロフィーの進展と指標については基礎、臨床の立場から5名の演者により報告が行われ、筋ジストロフィーがどのようにして発生し、進展するのか、臨床例ではどのような自然経過をとるか、その臨床指標はどのようにしてとらえたらよいのかなどの点が論議された。筋ジストロフィー症の遺伝対策は本研究班としても重要なプロジェクトの一つで、5名の演者により、実情から遺伝相談の問題点に至るまで木目細かな内容にわたり、熱心に討議が行われた。今後遺伝相談を具体的に実施していく場合の有益な拠り所を与えたもので極めて有意義であった。

今年度の班会議は昭和58年12月1、2日の両日にわたり開かれた。報告演題は全体で80題であり、その内分けは疫学9、機能障害の進展過程と臨床評価11、心肺機能8、運動機能8、免疫・自律神経5、内分泌・代謝6、神経生理5、病理組織および剖検例の検討12、治療5、症例・実験的研究11であった。

昭和58年度 ワークショップ報告

I. 筋ジストロフィーの進展と指標

筋ジストロフィー動物の異常と発達の評価

国立武蔵療養所神経センター微細構造研究部

埜 中 征 哉

筋ジストロフィーの病因を追求し、さらに治療効果をみるためにはよい動物モデルが必要である。現在本邦で広く用いられている筋ジストロフィー動物は、筋ジストロフィーマウス、ハムスター、鶏である。何れもヒト筋ジストロフィーと比較すると異なる点があり、何れの動物がヒトに最も近いかは意見が異なっている。筋力低下の有無の評価も動物からの協力が得られないため徒手筋力テストというわけにはいかず、動物ごとにより異なった評価方法が考案されている。本稿では簡単に筋ジストロフィー動物の紹介を行ない、どのような方法で筋力低下や症状の進行を評価しているか述べることにする。

〔筋ジストロフィー鶏〕

A. 臨床的特徴とその評価

筋ジストロフィー鶏は近年最もよく研究されている動物モデルの一つである。この実験動物は1956年、Asmundson, Julianによってニューハンプシャー種中から見出されたものである。以後種々改良され、現在広く使われているのはline 413といわれるもので、その対照としてline 412が使われている¹⁾。

筋ジストロフィー鶏は常染色体劣性であると考えられていたが、ヘテロにも軽く症状あることよりcodominantと考えた方がより妥当であろうとされている。ホモとホモをかけあわせることによりホモが100%得られる。筋ジストロフィー病変の出現時期や、生化学的異常を含め種々の発達異常を孵化以前より追求できる利点がある。

筋ジストロフィー鶏は外見的には正常対照と同じで区別できない。体重増加は筋ジストロフィーの方がやや遅れるが著明でなく、例えばふ化後4月の時点で正常雄鶏は2,700g前後で筋ジストロフィーは2,400g前後である。走ったりする動作もほぼ同じである。筋ジストロフィー鶏と正常鶏を臨床的に区別する方法はフリップテスト (flip test) と呼ばれるものである。これは筋ジストロフィー鶏の羽根を広げ背部を床面につけて (仰臥位) 手をはなし、その後の立ちあがりを見るものである。正常鶏は例外なく瞬時に羽根の力で起きあがるのに筋ジストロフィー鶏では羽根をばたつかせて仲々起きあがれない。私達の所では次のようにflip testを5回行いその成功

回数を記録して進行の程度、薬物の効果の目安としている²⁾。まず鶏をそつと仰臥位にすると鶏は起きあがろうと努力する。10秒以内に起きあがったものには1点、起きあがれなかったものには用手的に起きあがらせ15秒待つ。15秒後再び同じように10秒の試行をして何回起きあがるかをみるわけである。図1にみるように生後10日目にはすでに雄の筋ジストロフィーで50%の成功率しかなくその能力は短期間に急速に低下していることがわかる。このテストでみる限り雄の方が雌より症状は重い。

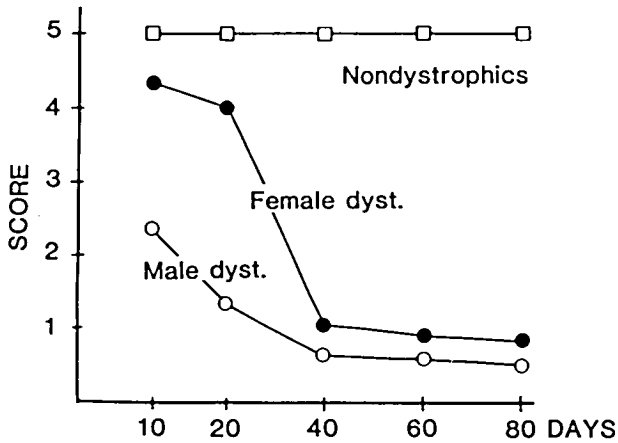


図1 筋ジストロフィー鶏フリップテストの経時的変化。

初回より続けて仰臥位から何回連続起きあがれるか数える (flip number) 方法もあるがフリップテストを使っている人が多い。

B. 動物モデルとしての問題点。

前述したようにこの鶏は卵の時より筋ジストロフィーと対照と区別して検索しうる利点がある。しかし筋ジストロフィーとはいってもヒト、特に Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) とは組織学的にも生化学的にも大きく異なる。

DMD では赤筋も白筋も同じように侵されるのに鶏では白筋が選択的に侵される。浅胸筋や後広背筋は白筋であるので早期より侵されるが、赤筋である前広背筋は末期までほとんど病変をみない。また下肢の筋には赤筋成分も多いので侵され方は少なく、歩行にも一見異常がこない。

筋線維が壊死し、貪食細胞が侵入し、次に再生するのはヒト筋ジストロフィーと何ら異なることはない。しかし DMD でよくみられる Ca^{2+} 陽性線維や opaque 線維が鶏ではほとんどみられないこと、また鶏では細胞内に多数の空胞がみられることなど、筋線維壊死の機序が両者で異なることが考えられている (図2)³⁾。進行すると罹患筋は脂肪織で置換され、結合織が増生す

