59

厚生省神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究

昭和59年度研究報告書

班長　西谷　裕

昭和60年3月

序　文

厚生省神経疾患研究委託費の中で，昭和53年度より継続された「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」（祖父江班）は，多くの成果を挙げ，高く評価されながら6年間でひとつの区切りとなりました。

しかしながら，本症の成因のなお不明な現在，遺伝・疫学に関わる諸問題，病態の解明，治療法の開発などについてさらに研究を推進する必要が認められ，本年度より新しく「筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班」（筋ジス第3班）として発足することとなりました。

わが国における筋ジストロフィー研究は，その研究者層の厚さと多くの独創的な研究によって国際的にも高く評価されつつあります。その中で，筋ジス第3班は，祖父江班からの貴重な遺産を受けついで，国立療養所のフィールドと大学研究機関との相互の密接な連携協力を基盤にした独自のプロジェクト研究体制を推進するべく第一歩を踏み出すことができました。筋ジストロフィーの研究は，動物モデルなどとの対比研究と遺伝子工学の発展によって飛躍的な段階にさしかかりつつあり，いよいよ治療研究がプログラムに上ってきております。この病気に冒されつつある多数の患者さんとその家族の方々の気持ちを思うとき，この班に課せられた使命は大きいと存じます。

さらに初年度の新しい試みとしてプロジェクト・リーダーの諸先生に各プロジェクト・テーマの研究の現況と今後の展望についての広範なレビューをお願いし，われわれの研究の位置づけと研究体制の方向づけを明らかにすることができました。御多忙の中をこの仕事のために多大な御努力を傾けていただいた諸先生に，改めて深謝いたします。

ここに本年度の研究報告書を刊行するにあたり各班員ならびに共同研究者の諸先生の御努力と，厚生省保健医療局，国立武蔵療養所神経センターおよび日本筋ジストロフィー協会の御指導と御協力に対して衷心より感謝の意を表する次第であります。

昭和60年3月

班長　西谷　裕

目　次

総括研究報告書　　班長　西谷　裕　1

分担研究報告

臨床・生理

沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症9例……5
国立療養所沖縄病院　大城盛夫

顔面肩甲上腕型脊髄性筋萎縮症の一例……10
国立療養所箱根病院　村上慶郎

Subclinical Myopathy——特発性側弯症の4例……14
国立療養所宇多野病院　斎田恭子

Lobulated fiber をもったミオパチーの一例……17
国立療養所再春荘病院　安武敏明

神経筋疾患における車軸様線維（lobulated fiber）の位置付け……21
国立療養所南九州病院　福永秀敏

Duchenne 型および先天型の筋ジストロフィー症における舌肥大について
—舌肥大と口腔形態との関係—……25
国立療養所八雲病院　篠田　実

筋緊張性ジストロフィー症の赤血球浸透圧脆弱性および赤血球変形能について……30
国立療養所道北病院　桑島　核

筋ジストロフィーにおける下腿の電気インピーダンスについて……34
東京女子医科大学小児科　福山幸夫

プロジェクト　I　遺伝・疫学

I-A　Duchenne 型筋ジストロフィー

筋ジストロフィー症の遺伝対策……39
国立療養所西別府病院　三吉野　産治

我国の Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝と疫学
——資料の特質と臨床的特徴——……42
北海道大学公衆衛生学　近藤喜代太郎

若年女性にみられる筋ジストロフィー症の遺伝的・臨床的検討……46
神戸市立中央市民病院小児科　吉岡三恵子

I-B　先天性筋ジストロフィー

先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的研究……51
東京女子医科大学小児科　福山幸夫

I-C　筋緊張性ジストロフィー

筋緊張性ジストロフィー症の遺伝，疫学……55
国立療養所宇多野病院　斎田恭子

当教室で過去20年間に経験した筋緊張性ジストロフィー症の実態……58
名古屋大学第一内科　松　岡　幸　彦

I-D　早期発見法の開発

DNA を用いた遺伝病解析の方法論 ……63
京都大学医化学　本　庶　　佑
進行性筋ジストロフィー症の染色体に関する研究……69
国立療養所西多賀病院　佐　藤　　元
ミオパチー診断支援システム作成の試み……72
鹿児島大学第三内科　井　形　昭　弘

プロジェクト　II　臨床病態

II-A　心肺機能

筋ジス患者の心肺機能障害の分析と治療……75
国立療養所鈴鹿病院　飯　田　光　男
Duchenne 型筋ジストロフィー症の不整脈に関する研究
(主に心拍数と心室性期外収縮について)……79
国立療養所川棚病院　松　尾　宗　祐
DMP 患者の夜間体交時の脳波と心肺機能の検討……83
国立療養所川棚病院　松　尾　宗　祐
Duchenne 型筋ジストロフィー末期動脈血ガス分析所見の自然歴について……87
国立療養所東埼玉病院　石　原　傳　幸
Duchenne 型筋ジストロフィー症の新しい呼吸機能検査の試み
—Co_2 response について— ……90
国立療養所西別府病院　三吉野　産　治
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における右心カテーテル所見について……96
国立療養所東埼玉病院　石　原　傳　幸
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心エコー図
—特に早期拡張期指標について—……99
国立療養所西別府病院　三吉野　産　治
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心筋障害の核医学的検討
——^{201}Tl 心筋 SPECT による定性的および定量的評価—— ……105
国立療養所宮崎東病院　井　上　謙次郎
心筋シンチグラフィー，心プールシンチグラフィーによる DMD 患者
心機能評価の試み ……109
国立療養所沖縄病院　大　城　盛　夫
^{201}Tl Emission CT による筋ジストロフィー症患者の心筋線維化病変の評価：
標準12誘導心電図との対比検討 ……113
国立療養所鈴鹿病院　飯　田　光　男
デュシャンヌ型筋ジストロフィー症における心不全症例の予後評価の
指標に関する検討 ……117
国立療養所新潟病院　高　澤　直　之

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心機能の経年的観察
——とくに死亡例についての検討—— ……126
国立療養所下志津病院　中野今治
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の肺 CT スキャン像 ……133
国立療養所下志津病院　中野今治
PMD における末梢循環機能の検討 ……137
国立療養所原病院　亀尾　等
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における Digoxin の薬物動態……140
国立療養所西別府病院　三吉野産治
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症におけるジギタリス効果について ……144
国立療養所東埼玉病院　石原傳幸

II-B　運動機能

筋ジストロフィー症の運動機能 ……149
奈良県立医科大学神経内科　高柳哲也
臨床病態の解析「運動機能」……151
愛媛大学整形外科　野島元雄
筋ジストロフィー児の歩行と体幹運動について ……161
国立療養所徳島病院　松家　豊
電動車椅子の中での上肢の肢位と肘関節可動域との関係について
——デュシャンヌ型筋ジストロフィー症について—— ……166
広島大学整形外科　畑野栄治
筋ジストロフィー症各疾患の肩関節動揺性について ……172
広島大学整形外科　畑野栄治
骨格筋 CT スキャンの筋萎縮症診断への応用
——種々の筋萎縮症の骨格筋 CT 所見—— ……177
国立療養所下志津病院　中野今治
Duchenne 型筋ジストロフィー下肢筋 CT 像の定量的解析
——筋力および血清 CK 値との対比—— ……181
国立療養所西奈良病院　岩垣克己
筋ジス患者の作業時における表面筋電図 ……186
国立療養所箱根病院　村上慶郎
Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の咀嚼筋筋電図にみられる silent period
の変化に関する累年的研究 ……190
国立療養所岩木病院　秋元義己

II-C　内分泌・生化学

Myotonic dystrophy にみられる内分泌異常 ……195
京都大学第二内科　井村裕夫
先天性進行性筋ジストロフィー症の身体発育 ……198
東京女子医科大学小児科　福山幸夫
Myotonic Dystrophy の Insulin Resistance に関する研究…… 205
京都大学第二内科　井村裕夫

筋強直性ジストロフィー症の耐糖能異常に関する臨床的再検討 ……209
弘前大学脳研神経内科　松 永 宗 雄
筋緊張性ジストロフィー症の赤血球膜 tightly bound fatty acids の分析 ……213
国立療養所筑後病院　岩 下　宏
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 EDL 筋における除神経によるタウリンの増加機作 ……216
国立療養所東高知病院　谷　淳 吉
筋ジストロフィー症骨格筋におけるカルシウムカルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素の検索 ……219
熊本大学第一内科　荒 木 淑 郎
筋ジストロフィー患者血清中の Carbonic Anhydrase Ⅲ について ……223
国立療養所宇多野病院　西 谷　裕
Carbonic anhydrase アイソザイムⅢ型（CA-Ⅲ）の臨床応用について
——ELISA による検討—— ……226
国立療養所札幌南病院　島　功 二
筋ジストロフィーにおける血清 carbonic anhydrase Ⅲ 値について
——creatine kinase および muscle-specific enolase との比較検討—— ……230
名古屋大学第一内科　松 岡 幸 彦
神経筋疾患のホスホリラーゼアイソザイム ……235
国立療養所兵庫中央病院　高 橋 桂 一
Creatine Phosphokinase の多様性について ……238
岐阜薬科大学生物学　林　恭 三
神経筋疾患筋 cytosol 中の estradiol receptor について ……242
奈良医科大学神経内科　高 柳 哲 也
進行性筋ジストロフィー症における血清コエンザイム Q_{10} の測定 ……246
国立療養所原病院　亀 尾　等

II-D　神経・免疫

筋ジストロフィー症における中枢神経病変および免疫異常に関するアンケート調査報告 ……251
熊本大学第一内科　荒 木 淑 郎
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の免疫能について ……258
国立療養所宮崎東病院　井 上 謙次郎
Duchenne 型筋ジストロフィー症の末梢血Tリンパ球サブセット ……262
国立療養所西別府病院　三吉野 産 治
筋緊張性ジストロフィー患者にみられるT細胞サブセットと Natural killer 活性の異常 ……266
国立療養所医王病院　松 谷　功
正常人筋細胞クローニングへの試み ……270
東京都立神経病院神経内科　廣 瀬 和 彦
走査型電子顕微鏡による衛星細胞の観察（第1報）……275
愛媛大学整形外科　野 島 元 雄

筋ジストロフィー症の末梢神経における電気生理学的検討
特に遅運動神経伝導速度について ……278
国立療養所松江病院小児科　笠木重人
ヒト myotonia 現象の病態についての電気生理学的研究……282
奈良県立医科大学神経内科　高柳哲也
ヒトの骨格筋支配の交感神経活動について ……287
名古屋大学環境医学研究所第6部門　間野忠明

プロジェクト　III　障害の進展過程と治療法の開発

全国共通カルテによるデータベース作成の試み ……293
鹿児島大学第三内科　井形昭弘
筋ジストロフィー症長期観察例の ADL 評価と薬物治療 ……296
国立療養所南九州病院　福永秀敏
筋ジストロフィーの上肢機能障害 ……300
国立療養所徳島病院　松家　豊
筋ジストロフィー症におけるタウリンの治療効果についての検討 ……305
国立療養所刀根山病院　姜　進
タウリンによる筋萎縮性疾患の治療 ……311
鹿児島大学第三内科　井形昭弘
デュシェンヌ型筋ジストロフィー症の心肺機能低下に対するコエンザイム
Q10の抑制効果　―第3報― ……313
国立療養所川棚病院　松尾宗祐

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例の集計および筋，神経系，諸臓器の検索 ……319
徳島大学第一病理　檜澤一夫
Duchenne 型筋ジストロフィー呼吸筋の組織化学的検討 ……321
国立療養所東埼玉病院　石原傳幸
進行性筋ジストロフィー症 Girl-Duchenne の一剖検例 ……326
国立療養所川棚病院　松尾宗祐
透明中隔欠損，脳室拡大，頸椎後縦靱帯骨化を認めた若年発症の
Myotonic dystrophy の一剖検例 ……331
国立武蔵療養所神経センター　向山昌邦
筋緊張性ジストロフィー症の組織学的，組織化学的検討
――小児例を中心として―― ……336
国立療養所八雲病院　篠田　実
小児神経筋疾患の AMP deaminase 染色 ……343
愛媛大学整形外科　野島元雄
筋ジストロフィー症の再生筋のグルーピングについて ……349
国立療養所西別府病院　三吉野産治
PMD の病理組織学的研究　――生検筋の走査電顕的観察―― ……352
国立療養所原病院　亀尾　等
型特異的抗ミオシン抗体による骨格筋の免疫組織化学 ……355
徳島大学第一病理　檜澤一夫

がんの放射線治療に付随してみられた被照射骨格筋の病変 ……361
徳島大学第一病理　檜　澤　一　夫

昭和59年度運営の経過 ……367

昭和59年度班員名簿 ……369

昭和59年度研究班組織図 ……373

総括研究報告書

班　長　西谷　裕
国立療養所宇多野病院　副院長

筋ジストロフィー症の病態，病因の究明と治療法の開発は，世界各国の研究者の目標とされながらも，未だに決定的な解明の糸口は得られていない。

これに対して，わが国では，昭和39年度より全国の国立療養所に，逐次，筋萎縮症病棟が設置され，現在27箇所，2500ベッドが運営されている。これらの大部分の施設には，自治体による養護学校が設置され，入院加療，リハビリテーション，療育および教育を受けることができるという世界的にみても類例のない包括的な筋ジストロフィー対策が運営されている。

本年度より発足した「筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班」(筋ジス第3班）は山田班および祖父江班の後を受けて，これらの患者を対象として，その成因を解明し，早期発見法，および新しい治療法を開発することを目的としている。

そのために全国の国立療養所の医師と大学，研究所の専門家との共同作業による10のプロジェクトを編成し，さらにそれぞれのフィールドに立脚した基礎的研究を加え，総合的に本症の全体像を捉えて解明するべく組織した。

以下に，各プロジェクトの第1年度の業績と今後の研究方針について簡単に紹介する。

I-A 遺伝・疫学，Duchenne 筋型ジストロフィー

昭和53年度より祖父江班のなかに遺伝に関する研究チームが発足し，6年の歳月をかけて患者およびその家族とかかわりの深い国療筋ジス施設から約1600例の情報，資料が集められた。また全国20箇所の施設から集められた647名の（DMD）の Duchenne 型筋ジストロフィーデータがコンピューターに入力されている。これにより年齢ごとの各種臨床所見，障害の程度，死亡に至るまでの経緯が分析されている。

これらの資料の分析をふまえて，

1）遺伝相談にあたる医師のためのマニュアルの作成
2）患者及び家族の理解を深めるための指導書の作成
3）家系資料の収集の継続と遺伝・疫学の実態解析の継続
4）保因者の検索法，マス・スクリーニング

などが計画されている。

I-B 遺伝・疫学，先天性筋ジストロフィー

本性の遺伝・疫学についての全国的調査を実施するにあたり，その前提として本性の疾患分類学的な整理を行なった。とくに福山型先天性筋ジストロフィー症を中心にして，その多様性の検討と他の近縁類似疾患（Muscle, eye and brain disease-Santavuori 病や Warburg 症候群）との異同を論じた。

その結果，福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の血族結婚群（30家系）と非血族結婚群（73家系）とでは分離比に優位差がなく，ともに常染色体性劣性と推定された。大脳半球白質の左右対象性低吸収像は FCMD の30～50％にみられ，その陽性例と陰性例とでは臨床像，検査所見上の差はみられなかった。さらに生検筋，眼科所見などの面からも本性の多様性の検討が行われた。

I-C 遺伝・疫学，筋緊張性ジストロフィー

本邦における筋緊張性ジストロフィー（MyD）の病態や実態を把握し遺伝的解析を行なうための基礎資料を得るために予備的なアンケート調査を行なった。MyD の本邦における有病率及び分離比を算定しこれまでの欧米における成績と比較検討した。本プロジェクトでは，今後その患者分布，障害の現況，合併する他の遺伝疾

患の有無を把握し，大家系の発見とリンケージ研究への協力，遺伝相談などへ発展することが指向されている。

I-D 遺伝・疫学，早期発見法の開発

筋緊張性ジストロフィーは常染色体性優性遺伝でありその原因遺伝子は第19染色体上の補体第3成分に密接に関連していることが判明している。同じく常染色体性優性遺伝である遺伝性甲状腺髄様癌の10の家系より高分子 DNA を得た。これについて pl-1, D13S2 などをプローブとし RFLP を用いた連関分析を進めている。

今後は，遺伝子 walking などの手法を用いた原因遺伝子の単離と，これらの一連の方法の MyD についての応用が期待される。

II-A 臨床病態，心肺機能

本プロジェクトでは祖父江班における膨大な心肺機能に関するデータの分析の結果より現在まで心肺機能に関して種々の報告が心機能，肺機能に分割されて一面的な研究が多いことが指摘された。

その分析方法については臨床的，電気生理学的または核医学によるものなど多方面に詳細に行われている。しかし長期に亘る観察が比較的少なく chronological に心および肺機能の障害が追跡された研究は稀であることを認めた。これらを踏まえて本プロジェクトでは今後の問題点として，

1）心機能肺機能の単一面よりの精査
2）心肺機能の総合的多面的よりの研究
3）薬物治療の検討
4）剖検所見との比較

以上の諸点に留意した研究を推進し究極的に DMD 患者治療，とくにその標準的なものの作成に近づくことを目標とした。

II-B 臨床病態，運動機能

進行性筋ジストロフィーは運動機能疾患であり，従って運動機能の検討が本症の病態および治療に関連する研究の中核であり，これまでにも多くの優れた研究がなされてきている。運動機能は狭義の運動学 kinematics と運動力学 kinetics に分けられ，前者は動きの幾何学的分析であり，後者は力の働きを扱っている。本症での運動の研究は筋萎縮および筋力低下が主体であるために，これまでの研究は主として後者について行なわれて来た。本班でもさらに検査者間較差の縮小のために定量化が試みられ，筋力測定機器が作成改良されている。

身体部分の質量の測定は，これまでは生体についてはほとんど不可能であったが，computed tomography などの応用が試みられるようになり，筋力，逸脱酵素，その他の所見との関連性の検索によって，本症の運動学に対する寄与が期待される。

一方，本症の運動学の方向としては筋系の変化が，中枢神経系に組み込まれた運動プログラムにいかなる影響を与えるか，筋系の不均一性障害に対する代償機能が運動プログラムに与える影響などの検討が今後の研究課題である。

II-C 臨床病態，内分泌・生化学

筋ジストロフィー症における内分泌生化学的異常のテーマのうち，とくに筋緊張性ジストロフィー症の内分泌異常について，文献的考察がなされた。また筋ジストロフィーの生化学的研究文献の検索，レビューが紹介された。とくに MyD の高インスリン血症については euglycemic glucose clamp 法を用いて本症における glucose disposal rate の低下が明らかとなりインスリンに対する感受性と反応性の低下が想定された。また赤血球膜のインスリン受容体の新和性と数の減少が，また培養皮膚線維芽細胞のインスリンの新和性の低下が報告された。

とくに今年度のこの部門では，carbonic anhydrase Ⅲ（CA Ⅲ）に関し3題の報告がなされ，その臨床的応用が確立された。CA Ⅲ は Ⅰ型線維に多く存在することから臨床病態との関連，例えば MyD，Ⅰ型線維萎縮症などにおいてその特異性が活用されることが期待される。

II-D 臨床病態，神経・免疫

本年度は「筋ジストロフィーにおける中枢神経系異常，免疫系の異常に関するアンケート調査」を行なった。筋ジストロフィー病棟を有す

る全国国立療養所ならびに本研究班各班員，全国医科系大学神経内科合計81施設へ，アンケートを送付し，昭和59年10月30日現在における入院患者並びに外来患者の調査を行った（回収率55.6%）。その結果 Duchenne 型筋ジストロフィー症では，中枢神経異常のうち知能障害が36%と従来より高率にみられ，CT 異常（24.7%），脳波異常（28.4%）も少なからずみられた。また，免疫系の異常は補体系の異常の例が多く（44%），詳細な検討が必要である。福山型を含む先天性筋ジストロフィー症については，知能障害，CT 異常，脳波異常が高率にみられ，広範な中枢神経障害が認められた。顔面・肩甲・上腕型では脳波異常が44.4%と高率であった。筋緊張性ジストロフィー症でも，何らかの中枢神経系の障害を呈するものが少なからずみられ，免疫系の検査も含め，今後，Duchenne 型との比較検討の必要があることが明らかとなった。

III 障害の進展過程と治療法の開発

近年，Duchenne 型筋ジストロフィー症に対して，カルシウム拮抗剤や，プロテアーゼ抑制剤をはじめとするいくつかの治療的試みがなされているが，治療効果の正確な判定が大きな問題となりつつある。これを解決するためには，多施設間にわたる統一的な診断基準の作成と，同一の評価法による種々のパラメーターの経時的な natural history の把握，さらに評価の quality control が必要となる。

そこで，病歴の記載方法や経時的な筋力評価の方法など全国規模での包括的な共通プロトコールの作成を企画した。本年度は第3班に属する施設で現在使用中のカルテの収集を行い31施設より回答を得た。各施設でのカルテの概要と最近の米英におけるプロジェクト研究を比較検討し，さらに班会議での討議を踏まえて多施設データのコンピューター処理について具体案が練られつつある。

IV 病理組織及び剖検例の検討

このプロジェクトでは筋ジストロフィー症の疫学，病態の解明，治療の開発に寄与することを目的としており，剖検例は祖父江班の6年間に171例が蓄積されている。剖検例の registry のデータの相互利用ができるようなファイル化を検討中である。

筋ジストロフィー症では，外眼筋，舌筋，咽頭食道の横紋筋，肋間筋，横隔膜，心筋なども多くは末期には侵されてくる。心筋，刺激伝導系，呼吸筋の検索は従来から本プロジェクトにて続けられており，多くの成果をあげてはいるが，これをまとめていくのはこれからの課題である。更に今後は特殊な筋肉だけでなく，四肢骨格筋の間にも病変の発症時期や進展速度に差があるようにみられるので，これを病理組織学的にも確かめる。また，最近著しく進歩した組織化学，免疫組織化学的手法を応用し，筋線維の変性崩壊過程や再生の解析を行なう予定である。

臨　床・生　理

沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症9例

班　員　大城盛夫
国立療養所沖縄病院

研究協力者　中原啓一，末原雅人
国立療養所沖縄病院

納　光弘
鹿児島大学第3内科

有村公良
国立水俣病研究センター

我々は過去の班会議において沖縄県における筋萎縮性疾患の疫学的報告を行なってきた[1]。その中で沖縄本島の特定の地域に見られる特殊な神経原性筋萎縮症の存在を指摘してきたが，今回は本疾患に末梢神経障害が共通して認められることが明らかとなり，本疾患が他の神経原性筋萎縮症と区別されるべき一疾患単位を形成している可能性も考えられるので報告する。

症例は9例で，表1はその臨床的特徴および臨床経過を示したものである。性差は認められず，発症年齢は40才前後から50才台で平均45才となっている。Case 5, 6, 7 は同一家系内の発症である。Case 4〜7 では筋力はまだ保たれており歩行も可能である。歩行不能となった症例では発症から歩行不能に到るまで6年〜15年を要しており，緩やかな進行を示している。また感覚障害は発症より5年〜13年経過して出現しており筋力低下あるいは筋萎縮の出現よりかなり遅れている。主として手掌，足底部のシビレ感が中心で振動覚も軽度低下しているが，表在覚の障害が比較的軽微であるのが特徴である。CPK は本院の正常値が 90 u までであるので

表　1

	症例	性	年齢	遺伝	初発年齢	歩行不能出現時期	感覚異常出現時期	萎縮筋分布 上肢	萎縮筋分布 下肢	CPK	fasciculation 舌	fasciculation 体	球症状	その他
1	F.T	女	53	常優？	38才	11年	6年	近≧遠	近≧遠	161	−	−	−	
2	H.K	女	66	孤発？	54才	6年	9年	近≧遠	近≧遠	67	−	+	−	chemical DM
3	M.T	男	64	常優	52才	10年	10年	近≧遠	近≧遠	310	−	−	−	
4	S.K	男	45	常優	38才	可	7年	近＞遠	近＞遠	276	−	+	−	chemical DM 白内障
5	S.K	男	65	常優？ 常劣？	57才	可	5年	近≧遠	近≧遠	331	−	+	−	chemical DM 梅反(+), 髄液蛋白
6	K.K	男	54	常優？ 常劣？	40才	可	5年	近≧遠	遠≧近	146	−	+	−	
7	C.I	女	51	常優？ 常劣？	38才	可	13年	近≧遠	近≧遠	235	−	+	−	
8	Y.T	女	69	孤発	53才	10年	7年	近≧遠	近＝遠	81	−	+	−	髄液蛋白 軽度上昇
9	U.T	女	58	常優	37才	15年	11年	近≧遠	近≧遠	97	−	−	−	chemical DM

7例で軽度から中等度上昇している。体幹部のfasciculationは見られるが舌の萎縮，fasciculationは見られず球麻痺も認められない。知能は正常で脳神経に異常はなく経過中の腱反射亢進，病的反射の出現もない。四肢および体幹の変形，拘縮はない。Case 2, 4, 5, 9 で軽い耐糖能異常を示し糖尿病曲線では血糖，IRI ともに立ち上がりが遅れている。またインスリンの過剰反応を示す症例も見られている。髄液検査では 60 mg/dl 程度の軽度な髄液蛋白上昇が Case 5, 8 で見られている。

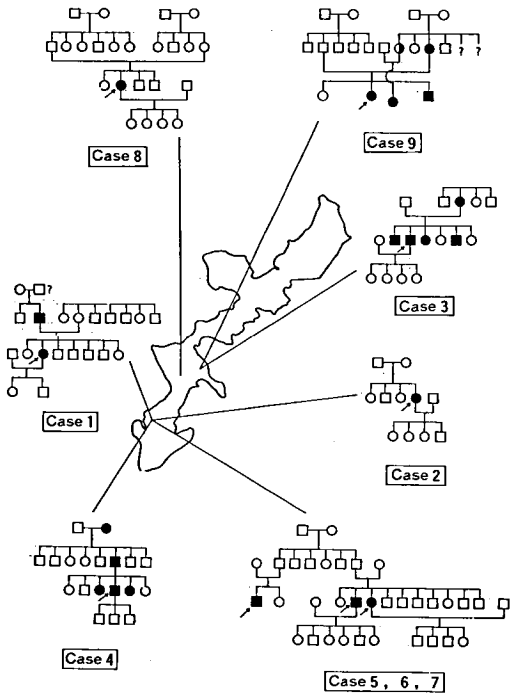


図1　家　系　図

図1は Case 1〜9 の家系図およびその出身地を示している。Case 5, 6, 7 は同一家系内の発症で Case 1, 2, 4 とともに首里の出身である。Case 3, 9 は具志川市近辺の出身である。戦災のため発症年齢に達しないうちに死亡した同胞例も多く遺伝形式がはっきりしない面もあるが，浸透度の低い常染色体優性遺伝の可能性が高いと思われ，また劣性遺伝あるいは孤発性の可能性も考えられる症例も認められる。血族結婚はない。

図2は9症例の筋萎縮，筋力低下の分布図を示している。Case 1, 2, 3, 8 は発症から比較的に年月が経過していることもあり，近位筋優位であるが diffuse な障害分布を示し，遠位部，近位部の差は少なくなっている。手指および足指の筋力は比較的に保たれている。Case 9 は井上ら[2] によって本研究に発表された症例で FSH 型の分布を取りその後全身に筋萎縮，筋力低下が拡がっている。Case 5, 6, 7 は同一家系内で発症しておりながら，Case 6 では上肢

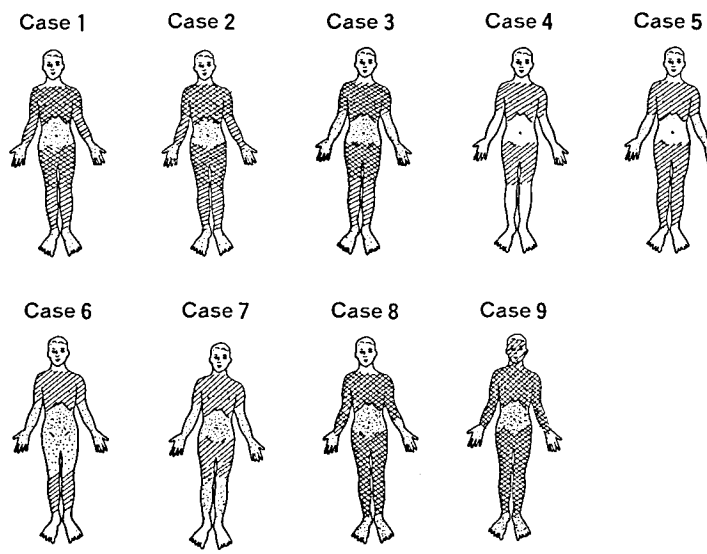


図2　筋萎縮及び筋力低下の分布図

表2-a Neurophysiological Examination

	NAME	SEX	Median Nerve				P. Tibial N		Sural N		SEP (Med)	
			MCV	Amp (mV)	SCV	Amp (μV)	MCV	Amp (mV)	SCV	Amp (μV)	N 9 msec	N20 msec
1	F. T	F	53.0	3.5	53.8	3.0	38.8	1.5	ND		ND	20.0
2	H. K	F	61.6	4.6	71.4	4.4	38.1	3.0	46.0	<1.0	ND	21.2
3	M. T	M			ND		47.8	2.2	31.8	<1.0	ND	19.6
4	S. K	M	59.1	11.0	41.2	2~3	45.5	5.0	ND			
5	S. K	M	54.0	3.5	ND		39.5	3.0	ND			
6	K. K	M	54.3	10.0	38.9	2~3	50.8	4.0	ND			
7	C. I	F	66.0	8.0	ND		46.3	5.0	ND			
8	Y. T	F	54.3	1.4	66.4	19.0	40.7	3.5	42.4	6.0	7.6	17.5
9	U. T	F	50.0	5.0	ND		36.8	0.5	ND		6.8	19.6

表 2-b

	NAME	SEX	Needle EMG			
			giant spike	polyphasic M. U	decrease of recruitment P.	fibrillation potential
1	F. T	F	+++	+++	+++	±
2	H. K	F	++	+++	+++	−
3	M. T	M	++	+++	+++	±
4	S. K	M	−	++	++	−
5	S. K	M	−	++	++	−
6	K. K	M	−	++	++	+
7	C. I	F	+	++	++	+
8	Y. T	F	+	+++	+++	±
9	U. T	F	+++	++	+++	−

で近位筋，下肢では遠位筋優位の分布を示し，Case 7 では上下肢で近位筋優位を示し，Case 5 は両者を併せたような分布を示している。

検査結果

表2-a，b は神経生理学的検査を示したものである。SCV は N, D (not detected) が多数見られるが，SCV が測定可能な場合でも伝導速度は正常もしくは軽度遅延を示しているのに対し，その amplitude は著明に低下しているのが特徴的である。MCV は全例で測定可能であったがやはり amplitude が低下している傾向にあった。SEP は Case 1, 2, 3, 8, 9で施行されており N9 は Case 1, 2, 3 で detect できなかったが，N20 を含め他はほぼ正常であった。針筋電図は全例で polyphasic motor-unit の出現，recruitment pattern の減少を示したが，fibrillation potential の出現は少ない傾向にあった。表3に筋病理所見および神経病理所見を示す。筋病理所見では明らかな group atrophy が中心をなしているが，なおかつ中心核の増加，多核筋線維や hypertrophic fiber の出現など軽微な筋原性変化も同時に示している。末梢神経病理所見では有髄線維の減少が認められ，小径線維の中等度減少，大径線維の著明な減少を示した。節性脱髄の所見は認めず onion bulb の形成もほとんど無かった。

考　察

以上述べてきたように本例では比較的高年発症の末梢神経障害を伴なう神経原性筋萎縮症であると結論づけられる。

表3　MUSCL BIOPSY & NERVE BIOPSY

	MUSCLE	NERVE
1　F. T		neuropathy, mild to moderate moderate decrease of myelinated fibers
2　H. K		neuropathy, moderate to marked onion bulbs (−) marked decrease of myelinated fibers
3　M. T	neurogenic atrophy, moderate to severe with reinnervation myogenic change, slight	neuropathy, mild to moderate onion bulbs (−) mild decrease of myelinated fibers
4　S. K	neurogenic atrophy, marked with reinnervation myogenic change, slight	neuropathy, mild to moderate marked to moderate decrease of myelinated fibers
5　S. K		
6　K. K		neuropathy, moderate to marked marked to moderate decrease of large myelinated fibers mild to moderate decrease of small mylelinated fibers
7　C. I	neurogenic atrophy, marked and chronic with reinnervation myogenic change, slight	
8　Y. T		probable neuropathy, onion bulbs (−) slight demyelination mild decrease of mylinated fibers
9　U. T	neurogenic atrophy, marked with reinnervation myogenic change, slight	

表4　本症例のまとめ

1．末梢神経障害を伴った神経原性筋萎縮症
2．初発年齢は40才前後から50才台である。
3．性差はないと思われる。
4．遺伝形式は常染色体優性遺伝の可能性が高いが劣性遺伝，孤発例も考えられる。
5．進行はゆるやかで，予後は比較的良好。
6．感覚障害は筋力低下より遅く発現し発症より5〜13年である。
7．筋萎縮の分布は近位筋にやや強いが比較的に diffuse で遠位，近位の差が少ない。
8．球症状はなく舌の萎縮，fasciculation も見られない。
9．四肢関節拘縮，変形はない。
10．CPK 軽度上昇が見られることがある。
11．末梢神経障害は axonal degeneration の可能性が高い。
12．筋病理所見は neurogenic atrophy が中心であるが，軽い myogenic change も見られる。
13．負荷試験で境界型糖尿病パターンを示すことがある。

Namba ら[3] は脊髄性筋萎縮症 382 例の中で感覚障害が認められたものは僅かに 2 例のみであり，しかもそのうち 1 例については，糖尿病性ニューロパチーによるものであったとしている。また向井ら[4] は31例の球脊髄性筋萎縮症のうち感覚障害を示した 2 例で神経生検を行ない軽度の有髄線維の減少を認めたことを報告している。このように脊髄性筋萎縮症では感覚障害

を伴なうことは少なく，また末梢神経障害を伴なっていたとしても障害は軽度で，我々の症例のようには強くないと考えられる。

本例の末梢神経障害は神経生理学的検査および末梢神経病理所見より axonal degeneration であろうと推測される。このような末梢神経障害を示す神経原性筋萎縮症としては neuronal CMT (Hereditary Motor Sensory Neuropathy type II) と一部の神経原性肩甲下腿型筋萎縮症が考えられる。neuronal CMT は常染色体優性遺伝で20才までに発症することが多いとされているが，高齢で発症する例もしばしば見られる。神経原性肩甲下腿型筋萎縮症も常染色体優性遺伝を示すことが多く比較的に高齢者に多いとされている。両者ともに末梢神経障害については本症例と類似性を示しているが萎縮筋の分布が異なっている。本症例の特徴を表4にまとめてみたが壮年期に発症し萎縮筋の分布が近位にやや優位である点，末梢神経障害は軸索変位である可能性が高いことが特に強調される。これらの特異な臨床所見を示す疾患が沖縄本島の限定した地域に集積して見られることより，本症が神経原性筋萎縮症のなかの独自の一疾患単位を形成している可能性も考えられ興味深い。

参考文献

1) 川平　稔，中原啓一ら：沖縄県における筋萎縮性疾患について．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年度研究成果報告書　p. 167

2) 川平　稔，井上　脩士ら：優性遺伝で FSH の筋萎縮を示す神経原性筋萎縮の一家系，厚生省神経疾患研究委託費，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　p. 29

3) Namba T, Aberfeld DC, et al: Chronic proxymal spinal mascular atrophy, J Neurol Sci, **11**; 401, 1970

4) 向井栄一郎：球脊髄性筋萎縮症一自験31症例の臨床特徴，臨床神経，**20**; 225, 1980

顔面肩甲上腕型脊髄性筋萎縮症の一例

班　　員　村　上　慶　郎
国立療養所箱根病院
研究協力者　石　川　和　彦，岡　崎　　隆
国立療養所箱根病院
鳥　居　順　三，古　和　久　幸
北里大学内科

要　　旨

顔面肩甲上腕型進行性筋ジストロフィー症（以下 PMD・FSH type）と診断され，本院入院後，顔面肩甲上腕型脊髄性筋萎縮症と考えられた症例を経験したので，PMD・FSH type との臨床所見の違いにつき比較検討を行った。

症　例：53才，男性

主　訴：四肢の脱力と筋萎縮

現病歴：15才まで全く異常なく，16才頃より右肩がだるく，右上肢の挙上困難を自覚。2～3ヶ月の間に，左肩甲部にも筋力低下出現，その後，全く両上肢が挙がらなくなった。両上肢の挙上困難を主訴に，某大学病院受診，諸検査の結果，筋ジストロフィー症の診断を受けた。その後も，徐々に筋萎縮は進行し，特に両上腕部の筋萎縮がめだつ様になった。39才頃には階段歩行は全く出来なくなり，49才頃より坐位からの起立も不能となり，昭和58年7月国立療養所箱根病院入院となる。経過中，筋肉痛，fasciculation を自覚した事なし。

既往歴：特記すべき事なし。

家族歴：患者は4人兄弟の次男で，両親，同胞に同症状のものなし。しかし，患者に1人っ子の娘がおり，彼女は15才頃より患者と同じ様に両上肢の挙上が出来なくなっている。

一般所見：特に異常なし。

神経学的所見：意識は清明，精神状態に異常なく，言語障害なし。脳神経系では，両側の眼瞼下垂が軽度認められ，眼輪筋及び側頭筋に軽度の筋力低下を認めた。運動系では，四肢近位筋の萎縮・脱力が著明で，遠位筋にも軽度の筋力低下を認めた。両側の三角筋及び両側腓腹筋に仮性肥大を認めた。fasciculation は認められず，深部腱反射は上下肢とも消失していた。

全身正面写真を図1に示す。四肢近位筋の萎縮が著明である。顔面及び上腕部を図2に示す。側頭筋の萎縮と，三角筋の仮性肥大を認め，仮性肥大部は触診上，非常にやわらかく，収縮時にも正常筋の様には，弾力性にとぼしく，病的な感じがあった。

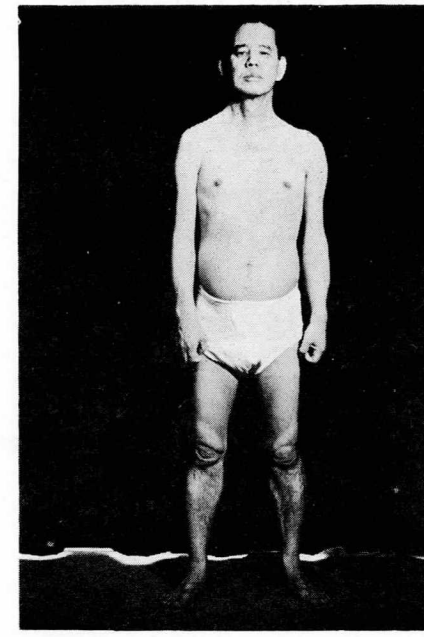


図　1

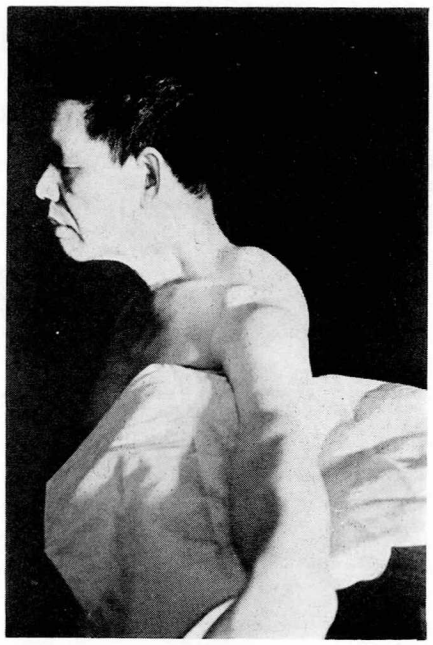


図　2

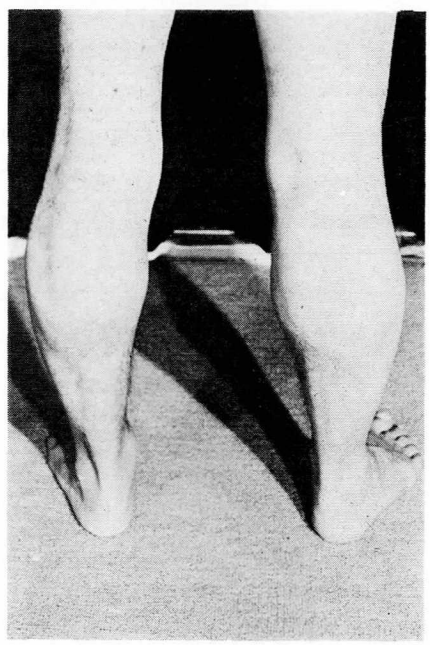


図　3

下腿を図3に示す。腓腹筋の仮性肥大を示し，三角筋と同様に，触診上，非常にやわらかく，同様に弾力性を欠いていた。

入院時検査所見：特に異常なく，CPK も 69 単位と正常範囲内であった。頸部X線写真も異常なく，髄液検査にても Queckenstedt's test 正常，髄液蛋白量も正常範囲であった。

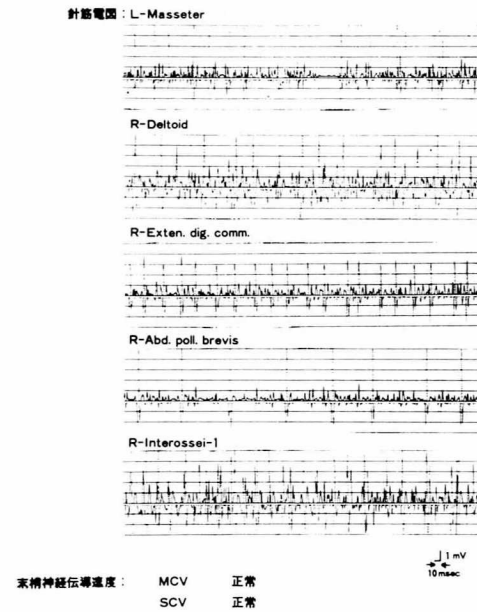


図4　電気生理学的検査

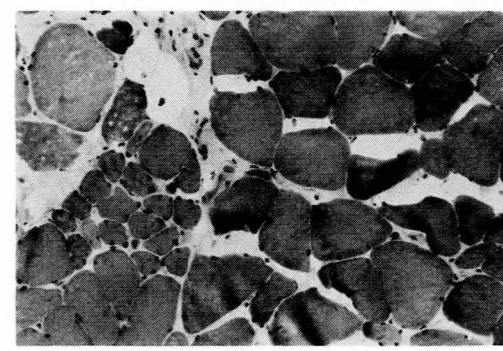


図　5

電気生理学的検査（図4）では，針筋電図で，顔面筋，四肢近位筋，遠位筋で high amplitude potential が観察され，一部に NMU の減少を認めた。三角筋で筋生検所見を図5～7に示す。H-E 染色（図5）で small group of small fiber の神経原性変化が認められ，Gomori の trichrome 染色（図6）でも同様の group atrophy を認め，pH 9.4 の ATP ase 染色（図7）では，モザイクパターンには変化はないが，small fiber の grouping が認められた。

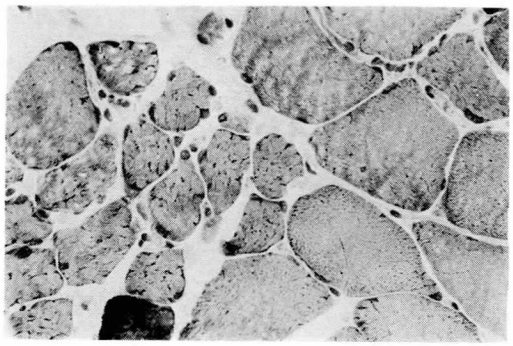


図　6

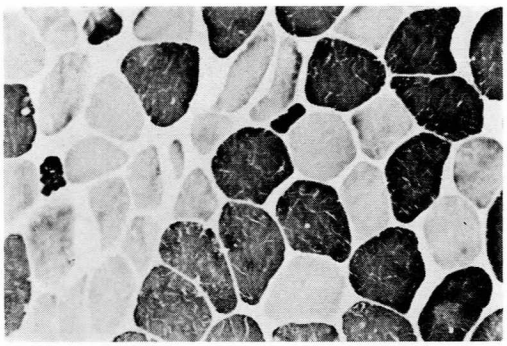


図　7

	PMD・FSH type					本　例
症　例	A. Y.	T. K.	N. M.	R. M.	G. S.	N. Y.
年　令	27	49	32	60	68	53
発症年令	12	15	10	17	18	16
遺伝歴	−	−	+	−	+	+
歩行不能となった年令	18	24	14	56	66	平地歩行可能
閉眼不全	+	+	+	+	+	−
仮性肥大	−	−	−	−	−	+
CPK (IU/*l*)	121	84	99	82	79	69

図　8

本症例の娘を診察したところ，筋萎縮は上腕部にのみ認められ，筋脱力は，四肢近位筋に認め，眼輪筋，口輪筋に軽度脱力を認めた。しかし本症例に認められた，典型的仮性肥大は認められず，電気生理学的検査でも，針筋電図で四肢近位筋，顔面筋に神経原性変化を認めた。

以上より，本症例は遺伝性を持ち，神経原性の上肢近位筋より初発する，顔面肩甲上腕型脊髄性筋萎縮症と考えた。

本症例と PMD・FSH type との臨床所見の相異を検討する為に，本入院中の PMD・FSH type 5例との比較を行った（図8）。

PMD・FSH type 群の年令は27才〜68才，平均47.2才であった。発症年令は全て10才台であり，本症例との差異はなく，初発症状も共に，上肢の筋力低下であった。遺伝歴は PMD・FSH type 群の2例に常染色体優性遺伝の型式を認めたが，3例は遺伝歴は認められなかった。本症例の遺伝型式に関しては，常染色体優性か劣性なのか不明である。PMD・FSH type 5例の歩行不能となった年令は18〜66才で，発症後4年から48年経過したもので，全例現在は電動車椅子での生活である。本症例は37年経過した現在も，平地歩行は可能であり，この点で本例は PMD・FSH 群と比べ，比較的下肢の筋力は保たれているものと思われる。本例は現在も眼輪筋の脱力は認めるものの，完全に閉眼はでき，PMD・FSH type 群と比べると，筋面筋の筋力低下の進行は遅いものと考えられた。本邦での顔面肩甲上腕型脊髄性筋萎縮症の報告例でも本例と比べると顔面筋の脱力・萎縮症状は，より強く，本例の顔面筋の障害は特異的なものかと考えられた。仮性肥大は PMD・FSH type でも非常に稀とされており，本院入院中の PMD・FSH type 群にも全く認められなかった。我々の調べえた顔面肩甲上腕型神経原性筋萎縮症の報告例でも，仮性肥大を認めたものは数例であり，非常に稀なものと思われた。

本症例は，臨床上 fasciculation などの神経原性と考えられる所見がなく，針筋電図により

初めて，神経原性と診断できた症例であり，PMD・FSH type 群とも臨床所見上大きな違いはなく，今後 PMD・FSH type と診断された症例に関しても，筋電図などの検討が必要であると考えられた。

Subclinical Myopathy — 特発性側彎症の4例

班　員　斎田恭子
国立療養所宇多野病院神経内科

研究協力者　板垣泰子
国立療養所宇多野病院小児科

渡辺秀雄
大阪医科大学整形外科

岩村京子，大塩康代
国立療養所宇多野病院臨床研究部

西谷　裕
国立療養所宇多野病院

目　的

傍脊椎筋における病変が側彎症の原因となる事は周知の事であるが，特に原因となる基礎疾患が不明な場合，特発性側彎症と診断され，側彎症の中で大半を占めている。

我々は，特発性側彎症と診断された4例につき脊柱起立筋（以下脊椎筋と略す），およびコントロール筋として腓腹筋，臀筋の組織学的検索をする機会を得たので，側彎症における潜在性筋病変の可能性を考え，また側彎症の伸展過程との関連において報告する。

対象および方法

症例は表1に示した4例で，側彎歴は1.5年から13年であった。いずれも発達歴に問題はなく，筋力は正常で，神経学的にも異常を認めていない。検査所見では血清CK値をはじめ酵素活性値はすべて正常範囲内で，筋電図，脊髄造影にても異常を認めなかった。

生検筋は後方固定による側彎矯正術施行時に脊椎筋を左右より各1ケ，またコントロール筋として3例にて腓腹筋，1例にて臀筋を採取した。

凍結切片にて組織学的検索を行うとともに，各線維径，線維型の百分率を算出し，大小不同の有無はDubowitzらによるvariability coefficientを用いた[1]。また3例の腓腹筋においては電顕的検索を行った。

結　果

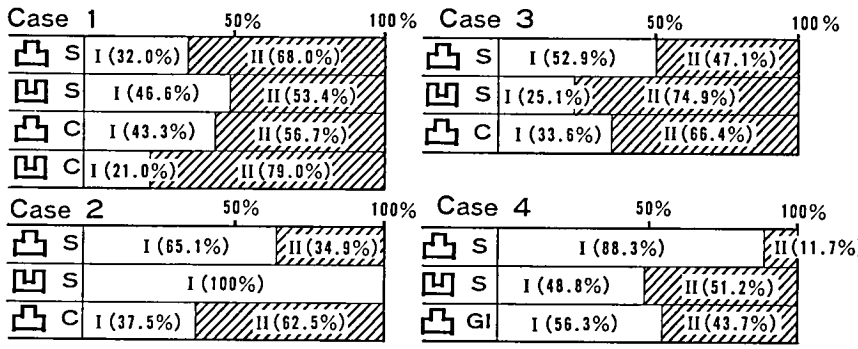
1．脊椎筋における変化

HE染色にてCase 1, 3で散在性にangular fiberを認め，Case 2〜4においてはNADH-

Table 1 Clinical manifestation of 4 cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age	20Y	16Y	17Y	11Y
Sex	M	M	M	F
Onset of Scoliosis	7Y	5Y	15Y	1.5Y
Duration	13Y	11Y	2Y	9.5Y
Cobb Angle	Th_5-Th_{12} (Rt 凸) 115°	Th_7-Th_{12} (Rt 凸) 53° Th_{12}-L_4 (Lt 凸) 63°	Th_6-L (Rt 凸) 61°	Th_8-L_3 (Lt 凸) 70°

Table 2 Fiber type distribution



S : Spinal muscle　C : Calf muscle　Gl : Gluteal muscle

Table 3 Fiber diameter and Variability coefficient

Case	fiber type	凸 Spinal M	凹 Spinal M	凸 Calf M	凹 Calf M
1	I	47.6± 8.0 (168)	40.8± 8.4 (205)	50.0± 6.8 (136)	40.1±6.4 (158)
	II	40.2±10.4 (265)	42.0±10.8 (257)	52.0± 8.1 (161)	44.4±8.0 (180)
2	I	39.6± 8.0 (202)	38.4± 6.8 (177)	32.0± 5.2 (162)	
	II	38.4± 7.6 (197)	—	39.6± 7.2 (181)	
3	I	48.1± 8.8 (181)	52.4± 7.6 (145)	43.6± 7.2 (165)	
	II	42.0± 9.2 (219)	45.2± 9.6 (212)	40.4± 6.8 (171)	
4	I	47.2± 9.2 (195)	46.0± 7.6 (165)	*43.2± 6.8 (157)	
	II	44.8± 9.2 (205)	45.6± 7.2 (157)	56.0±12.4 (221)	

$$\left(\text{variability coefficient} = \frac{\text{standard deviation} \times 1000}{\text{mean fiber diameter}}\right)$$

* 凸 Gluteus

TR 染色にて筋膜下に高活性部位をもつ線維の増加を認めた。Myosin ATPase 染色 (pH 9.4) では，表2のごとく全例に線維型の分布に変化がみられ，2例でタイプI型優位，2例でタイプII型優位であった。しかし凸側，凹側との関係は一定していなかった。特に症例2の凹側では全線維がタイプI型として染め出されていた。全例に左右差を認めたが，その程度は側彎角の強さや，持続年数とは関連していなかった。

表3のごとく線維径は，症例2においてはやや全体に小径と思われたが，他はほぼ正常であった。全例に軽度の大小不同を認めたが，variability coefficient はいずれも 250 以下で，正常範囲内であった。しかし末梢筋の平均値 169.5 に比し，脊椎筋でのそれは 197.4 で，脊椎筋の方により大小不同の強い事が認められた。

2．下肢筋，臀筋での変化—

HE 染色にて症例1では脊椎筋と同様に angular fiber の存在を認めた（図1）。

症例 2，3，4 においては脊椎筋と同じく NADH-TR 染色にて，筋膜下に高活性部位をもつ線維の存在と，PAS 染色で濃染部分をもつ線維の増加を認めた。

Myosin ATPase 染色 (pH 9.4) による線維型の測定では，症例1ではタイプII型優位であったが，他の3例では著変はなかった。線維径に関しては，表3のごとく，症例 2，4 においてはタイプI型線維の平均径がタイプII型線維のそれより，それぞれ 19.2%，22.9% 小さく，有意にタイプI型線維の小径化を認めた（図2）。

電顕的観察では，グリコーゲンの増加が筋膜

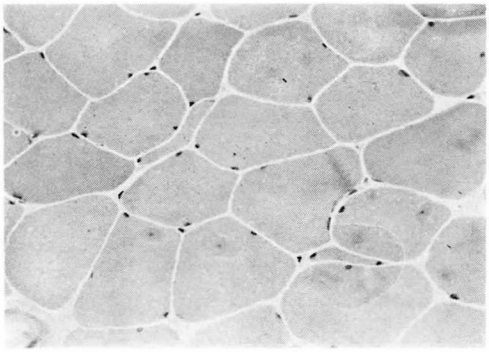


Fig. 1 HE stain showed the presence of small angulated fibers.
Calf musle in Case 1 (×400)

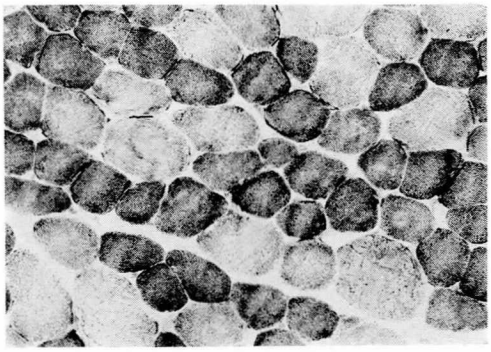


Fig. 2 NADH-TR showed type I fiber atrophy with slightly increased oxidative enzyme activity under sarcolemma.

下および筋原線維間に存在し，ミトコンドリアの集積と変形をも伴っていたが，いずれも非特異的なものと思われた。

考　察

特発性側彎症における組織学的検索では，Yarom ら[2)3)] が脊椎筋でのⅠ型線維の増加と凸型脊椎筋と三角筋でのⅠ型線維の萎縮を指摘し，脊椎筋での変化は凹側に強かったと述べている。我々の検索ではⅠ型線維の増加を4例中2例で認めたが，凹側凸側との関係は一定しなかった。症例1においては下肢筋，脊椎筋ともに慢性神経原性の変化が認められ，他の2例ではⅠ型線維径がⅡ型線維径よりも15%以上小さく，variability coefficient が250以下であるので，筋組織学的には先天性筋線維タイプ不均等症と診断される。しかしこれらの末梢筋でのⅠ型萎縮という変化は，脊椎筋では認められなかった。よって末梢筋におけると同様の形態学的変化が脊椎筋に存在して側彎の成因に直接関与しているのではないかと考えられる。末梢筋でのグリコーゲンの増加やミトコンドリアの変化は，筋内でのエネルギー代謝に何らかの変化が生じている事を想定させ，脊椎筋でのⅠ型優位も，その結果ミオシンの ATPase 染色に対する反応性に変化が生じたものと思われる。以上より，側彎症は何らかの潜在的なミオパチーまたはニューロパチーが力学的に脊椎に影響を及ぼして出現している可能性が考えられた。熊野ら[4)]，先天性ミオパチーで側彎を伴った症例を検索し，脊椎筋にⅠ型優位の所見を認め，特発性側彎症との類似を指摘している。

しかし我々の症例の筋病変はいずれも軽度であり，側彎による原因とも結果とも判断し難い部分も多いと思われるので，今後さらに症例の積み重ねが必要と考えられた。

ま と め

1）脊椎筋においてはⅠ型，Ⅱ型のどちらかの線維型の増加を認めたが，凹側，凸側との関連はなかった。

2）腓腹筋，臀筋では1例で慢性神経原性変化，2例で先天性筋線維タイプ不均等症を示唆する所見があった。

3）非特異的と思われるグリコーゲンの増加を認めた。

文　献

1）Dubowitz V, Brooke MH: Muscle biopsy: A Modern Approach. WB Saunders Co, 1973

2）Yarom R, Robin GC: Muscle Pathology in Idiopathic Scoliosis. Israel J Med Sci., **15**; 917, 1979

3）Yarom R, Robin GC: Studies on Spinal and Peripheral Muscles from Patients with Scoliosis. Spine., **4**; 12, 1979

4）Kumano K: Congenital Non-Progressive Myopathy, Associated with Scoliosis. J Jpn Orthop Ass., **54**; 381, 1980

Lobulated fiber をもったミオパチーの一例

班　　員　安　武　敏　明
国立療養所再春荘病院
研究協力者　渡　辺　　進，寺　本　仁　郎
岡　元　　宏
国立療養所再春荘病院内科
池　辺　典　子，熊　本　俊　秀
荒　木　淑　郎
熊本大学第一内科

要　　旨

症例は31歳男性で15歳頃より四肢の筋萎縮をきたし，CPK 1856 IU/L（8-80）で筋電図では筋原性変化を示した。筋生検では光顕にてGT染色で筋鞘下が赤紫色に染まり，それはしばしばクローバー葉状に中央に向い，その部に一致してDPNH及びPAS染色で強陽性を示す線維を認めた。電顕では上記の濃染部に一致して，多数のglycogen顆粒及び正常形態のmitochondriaを認めmyofibrilsの配列のみだれが認められ1973年Bethlemらのいうlobulated fibersの所見を示した。生検筋の生化学的分析ではglycogen含量34.2 mg/g筋湿重量（16.0±5.2），debranching enzyme（limited dextrin消化）0.91 μ mol/mg蛋白/分（1.79±0.51）であり，糖原病Ⅲ型が考えられた。これまで報告された糖原病Ⅲ型と比較すると，いくつかの点で類似するが筋病理所見にて，いわゆるlobulated fibersを呈した報告はなかったので若干の文献的考察を加え報告する。

目　　的

今回我々は，四肢の筋萎縮をきたし筋電図では筋原性変化を示し，筋生検で光顕にてPAS及びDPNH染色に，強陽性のsarcoplasmic areasをもった線維が多数みられ，電顕でその部に一致して多数のglycogen, glycogenosome及びmitochondriaの集簇像を認め，1973年Bethlemらのいうlobulated fibersの所見[1]を示し，生検筋のdebranching enzyme活性が低下していたので若干の文献的考察を加え報告する。

症　　例　R. U. 31歳，男性

主訴：歩行障害。

現病歴：出生，小児期には異常ないが，15歳頃より両側大腿部に脱力出現し，20歳頃より下肢近位筋の萎縮に気づき，ほとんど走れず，歩行も腰をふって歩くようになった。27歳頃からは両上肢の脱力，さらに萎縮に気づき，その後

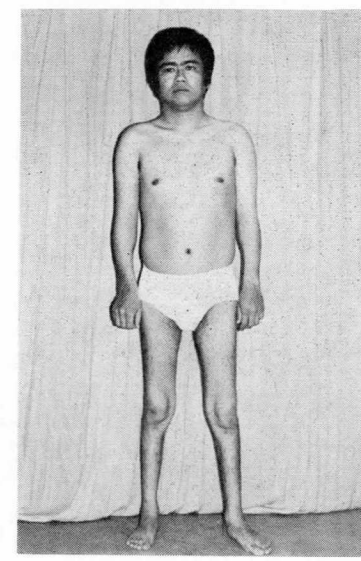


写真　1

症状は緩徐に進行するため，昭和59年4月当科入院となった。

家族歴：両親はいとこ結婚だが家系内に同様の疾患はない。

既往概：20歳，腰椎の脊椎分離症にて手術をうけている。

入院時現症：一般身体所見は著変なく，神経学的所見では，精神状態，脳神経系に異常なく，運動系では四肢近位部・肩甲部・体幹の筋力低下，及び四肢のび漫性筋萎縮を認めた。Gowers 徴候を認め，歩行は動揺性である。深部反射は両側とも上肢は低下し，下肢は消失した。病的反射はない。また両側外反射，左足外旋位を認めた。筋の仮性肥大及びミオトニア現象はない。感覚障害，協調運動障害は認めない。

入院時検査所見：CPK 1856 IU/L (8-80), LDH 688 W.U, クレアチン 1.39 mg/d*l*, GOT 57 KU, GPT 58 KU, アルドラーゼ 13.1 IU, といずれも高値を示し，尿中クレアチンの高値及びクレアチニンの低値を示した。その他，検尿検血・一般生化学的検査に異常はない。また血中の乳酸・ピルビン酸は正常で，75 g GTT, 甲状腺機能，上肢阻血下運動負荷試験では異常はなかった。筋電図では，四肢近位筋優位に筋原性変化を認め，神経伝導速度は正常であった。また頭部 CT，脳波，心電図では特に異常はない。

光顕では HE 染色，Gomori trichrome 染色において，筋線維は大小不同がみられ，一部に small angulated fiber が散見されるが，多くは cytoplasmic mass をもった small fiber

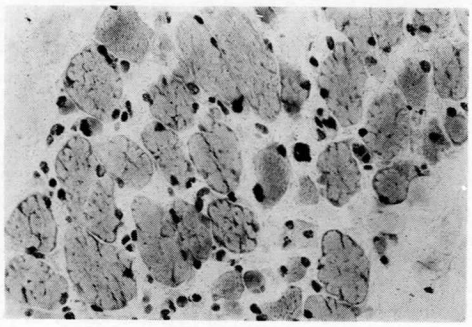


写真 3 GT 染色

である。また多数の internal nuclei がみられ pyknotic nuclear clumps, さらに fiber splitting わずかながら rimmed vacuoles, ring fiber, 間質の軽度増加などの所見を認めた。しかし，最も目立つ所見は，Gomori trichrome 染色で筋鞘下が赤紫色に染まり，それはしばしば楔状あるいはクローバー葉状に中央に向う特異な構造を示し，その部に一致して DPNH 染色及び PAS 染色で強陽性を示す線維を認めたことである。また DPNH 染色では著明な moth eaton fiber を認めた。routine ATP ase 染

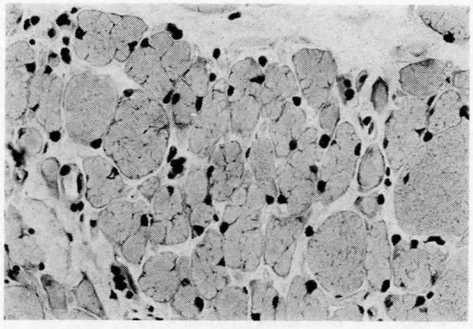


写真 4 PAS 染色

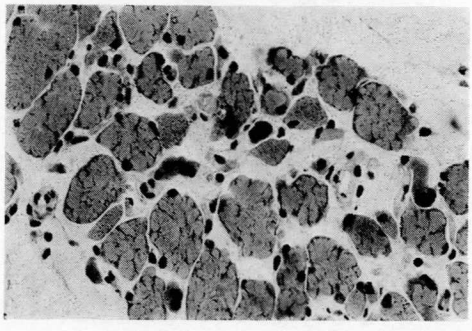


写真 2 HE 染色

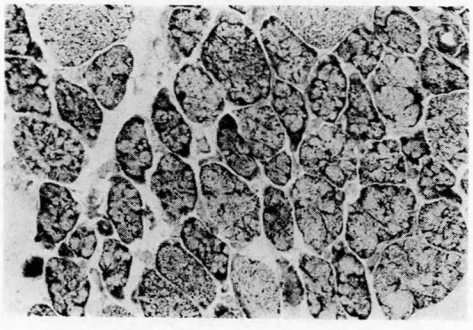


写真 5 DPNH 染色

色では atrophic fiber は，type Ⅰ，type Ⅱ であるが，特に type predominancy, grouping はない。

電顕では，Gomori trichrome, DPNH 及び PAS 染色で辺縁部から中央部に向けて濃染するクローバー葉状の線維は，それらの濃染部に一致して subsarcolenmal space 及び intermyofibrillar space に多数の glycogen 顆粒及び mitochondria を認めた。集簇した mitochondria そのものは多くは正常形態を示し，封入体などは認めない。

Glycogen 顆粒は，しばしば glycogenosome がみられた。Myofibrils は粗しょう化，狭小化，配列のみだれ，また断裂などの所見を認める。特に配列の乱れがみられ，方向は不規則で，しばしば sarcoplasmic mass を伴なった ring fiber も散見される。

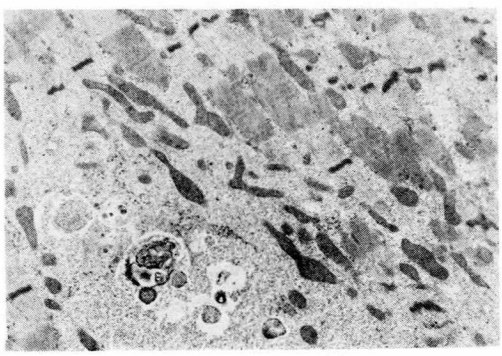


写真　6

生検筋の生化学的分析では glycogen 含量 34.2 mg/g 筋湿重量（16.0±5.2）と高値を示し，debranching enzyme に関しては phosphorylase limit dextrin の消化能0.91 mol/mg 蛋白/分（1.79±0.51）と低値を示した。他の解糖系の酵素活性は，ほぼ正常範囲であった。

またリンパ球の acid 及び neutral & glucosidase 活性をはじめ数種の lysosomal enzyme は正常範囲であった。

考　察

Lobulated fibers は1973年 Bethlem らにより初めて提唱されたが，彼らは300例にのぼる神経筋疾患の筋病理学的検索から，FSH type の筋萎縮症7例，Limb-girdle type の筋萎縮症6例で，この様な筋の形態変化を観察している。lobulated fibers の特徴としては，光顕で PAS 及び DPNH 陽性の subsalcolenmal space 及び intermyofibrillar space をもった fiberが みられ，電顕では同部位に多数の glycogen, normal appearance の mitochondria, 軽度の lipofuscin 顆粒の集簇像より成るとされている。本邦では，福永らは肩甲下腿型の筋萎縮を示した例[2] で，lobulated fibers に類似した所見をみとめているが，巨大な rectilinear profiles を有する lysosome の存在より lobulated fibers と区別し車軸様線維として提唱した。本例においては，四肢の筋萎縮症を程し，rectilinear profils を有する lysosome はなく

表1　生検筋の生化学的分析結果

	患者		対　照	
phosphorylase				
a	18.6		23.9 ± 7.9	(μ mol/mg 蛋白/分)
total	27.5		39.7 ±12.7	(μ mol/mg 蛋白/分)
debranching enzyme				
(limited dextrin 消化)	0.91	↓	1.79± 0.51	(μ mol/mg 蛋白/分)
branching enzyme	0.74		0.77± 0.12	(μ mol/g 蛋白/分)
α-glucosidase				
(PH 4.0)	2.61		1.78± 0.92	(n mol/mg 蛋白/時)
(PH 7.0)	1.75		2.53± 0.88	(n mol/mg 蛋白/時)
glycogen 含量	34.2	↑	16.0 ± 5.2	(mg/g 筋湿重量)

表2　DDM の文献例と本例の比較

	文献例	本例
発症年令	3～60歳	15歳
経過	緩徐進行	緩和進行
筋脱力・萎縮	遠位筋優位または近位筋優位	四肢びまん性
血清 CPK 値	上昇	上昇
筋電図	神経原性変化と筋原性変化の混在	筋原性変化主体
筋病理所見		
筋内グリコーゲン貯留	+	+
glycogenosome	+	+
rimmed vacuole	+	±
炎症細胞浸潤	+	−
lobulated fiber	(−)	+

Bethlem のいう lobulated fibers に一致した所見がえられた。Lobulated fibers のような muscle fiber の構造の変化の原因は不明であるが，本例では，生検筋の生化学的検査において筋肉内の glycogen の増加，debranching enzyme の活性の低下ということより糖原病III型ということが考えられた。

これまで報告された debrancher deficiency myopathy の症例[3)~6)] と本例とを比較すると，いくつかの点で類似するが，筋病理所見にて，いわゆる lobulated fibers を程した報告はなかった。

これらのことより，筋病理学的に lobulated fiber と診断された神経筋疾患の一部の症例では，生化学的に糖原病III型（debrancher deficiency myopathy）を鑑別疾患として考えてみる必要がある。

まとめ

1）31歳男性で，臨床的に肢帯型の筋萎縮を認め，生検筋にて lobulated fibers（1973. Bethlem ら）を多数認めた1例を報告した。

2）Lobulated fibersは光顕で subsarcolenmal space が PAS 及び DPNH で陽性に染色され，電顕では多数の glycogen 及び glycogenosome 及び mitochondria の集簇像より成った。

生検筋の生化学的検査では glycogen の増加，debranching enzyme の活性低下が認められ，糖原病III型が考えられた。

文献

1）J. Bethlem : The Incidence of Lobulated Fibers in the Facioscapulohumeral Type of Muscular Dystrophy and the Limb-girdle Syndrome. J. Neurol. Sci., **18**; 351, 1973

2）福永秀敏：車軸様線維を有する肩甲下腿型筋萎縮症の1例．臨床神経，**18**; 532, 1978

3）出根清美：糖原病III型に於ける筋病変の検討．臨床神経，**24**; 453, 1984

4）宇川義一：Adult onset type III glycogenosis の1例．臨床神経，**23**; 661, 1983

5）法化図陽一：末梢神経障害を示し，筋肥大を認めた糖原病III型の一成人例．臨床神経，**23**; 473, 1983

6）納光　弘：Inclusion body myositis の筋病理を呈した debrancher deficiency myopathy の同胞例．代謝，**19**; 1321, 1982

神経筋疾患における車軸様線維 (lobulated fiber) の位置付け

班　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院神経内科

研究協力者　江　夏　基　夫，丸　目　奈緒美
国立療養所南九州病院神経内科

納　光　弘，井　形　昭　弘
鹿児島大学医学部第三内科

要　旨

"lobulated fiber" という名称は，1973年，Bethlem らが光顕上で認められた筋線維の特殊な形態学的変化に注目して呼んだものである。今回我々は，694例の筋生検のうち，光顕的に lobulated fiber の認められた24例の疾患特異性について検討した。その結果，(1) lobulated fiber は，肢帯型筋ジストロフィー症で最もよく認められるが，その他，FSH 型，facio-scapulo-peroneal 型，さらに Becker 型，先天性多発性関節拘縮症，ネマリンミオパチーなど多疾患でみられた。(2) lobulated fiber の疾患特異性に関しては，現時点では明らかでない。今後，臨床像との比較検討が必要である。

目　的

"lobulated fiber" という言葉は，1973年 Bethlem ら[1] が光顕的に筋組織の観察から，筋線維にみられる特徴的な分葉状の形態変化に注目して命名したものである。それ以前に，Brooke ら[2] は DPNH 染色でよく認められる染色性の濃淡をいわゆる "moth-eaten" 様の変化と記載しているが，これらが同一の変化の異なる表現によるものかは議論のあるところである。我々[3] は，1978年特異な臨床像と光顕的に lobulated fiber 様で，電顕的にはミトコンドリアの集積とともに，巨大なライソゾームよりなる筋線維の異常を車軸様線維として報告した。

そこで，光顕的に lobulated fiber を有する症例の疾患特異性について検討した。

対　象

鹿児島大学第三内科，及び国立療養所南九州病院で筋生検を施行された694例のうち，lobulated fiber の認められた24例である。さて，Bethlem らの lobulated fiber と我々の車軸様線維とは光顕的には略同一の変化と理解されるが，Brooke らの moth-eaten 様の変化は，より広義の DPNH 染色における濃淡の変化を意味していると推定される。そこで moth-eaten 様の変化は認めても，lobulated fiber 様でない症例は，今回の分析からは除外した。

結果および考察

まず lobulated fiber の形態学的特徴は，光顕的には DPNH 染色で筋鞘下に筋膜から筋

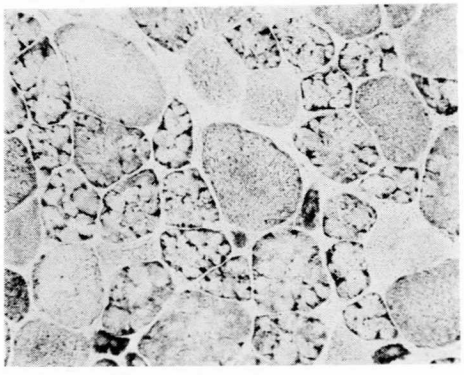


図1　lobulated fiber の光顕像
(NADH 染色，×200)

線維の中央部に向かう小葉状あるいは車軸様の濃淡の形態変化である（図1）。多くは小径のtype 1 線維で筋組織の全体にわたって認められるが，時に大径のあるいは type 2 線維にも出現することもある。lobulation の程度も典型的な例から，非典型的で軽度の lobulation を示す筋線維まで種々であるが，我々は一つの指標として，1から5段階に分類し，grade 5を典型例とした。また電顕的には，筋鞘下に三角形に筋原線維間に切れ込む形で分布するミトコンドリアやグリコーゲン，ライソゾームなどの sarcoplasmic collection の集合より形成されている（図2）。

さて lobulated fiber を有する24例の疾患別の内訳は，肢帯型筋ジストロフィー症が最も多く11例で，非典型的なものまで含めると15例である。その他 FSH 型筋ジストロフィー症2例，顔面肩甲腓骨型筋ジストロフィー症4例，Becker 型，先天性多発性関節拘縮症（AMC），ネマリンミオパチーがそれぞれ1例ずつであった。

肢帯型の15例の臨床的分析では，男女比はほぼ同数で，発症年令は1才から40才，また検査時年令も20才から60才と多岐にわたっている。血清 CPK 値は全例で上昇を認め，筋電図も一例で混在を認める他は全例筋原性変化を示した。また，臨床経過が長期に及ぶにつれて，lobulation も典型的となる傾向がみられた（表1）。FSH 型は2例とも発症年令が遅く，血清 CPK 値は上昇し，筋電図では筋原性変化を

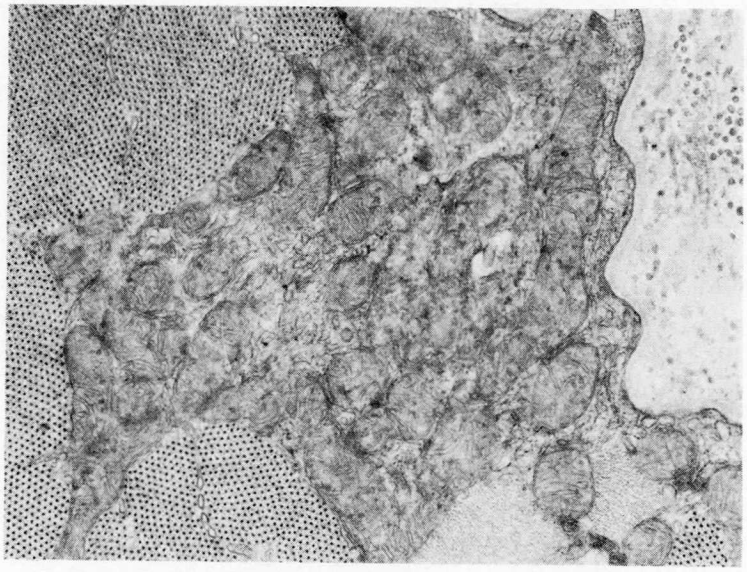


図2　lobulated fiber の電顕像　（×12,000）

表　1

肢帯型（L-G）筋ジストロフィー症											
症　例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
性	男	男	女	女	男	男	男	女	女	男	女
年令（検査時）	66	42	54	41	20	40	38	52	50	48	44
遺　伝	(−)	(−)	(−)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(+)	(+)	(+)
発症年令	40	10	40	20	12	20	27	37	27	15	14
血清 CPK	171	302	653	80	767	374	182	91		264	285
筋電図	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M

表　2

	非定型 LG 型				FSH 型	
症　例	12	13	14	15	16	17
性	女	男	女	男	男	男
年令（検査時）	50	35	58	29	62	46
遺　伝	(+)	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)
発症年令	20	3	10	1	45	33
血清 CPK	110	101	141	170	1425	182
筋電図	M	M.N	M	M	M	M
その他	遠位筋	遠位筋 小脳症状	胸鎖 乳突筋	遠位筋 知能低下	振戦	

表　3

	（顔面）肩甲腓骨型				A	B	C
症　例	18	19	20	21	22	23	24
性	女	女	女	女	男	女	男
年令（検査時）	44	42	32	48	40	16	23
遺　伝	(−)	(−)	(−)	(−)	(+)	(−)	(+)
発症年令	20	30	15	30	1	1	14
血清 CPK	15	20	1132	20	305	35	330
筋電図	M	M	M	M	M	N	M.N
その他							

A：Becker 型 DMP　B：AMC　C：ネマリンミオパチー

示した。顔面肩甲腓骨型は4例であるが，全例女性で遺伝歴は認められず，血清 CPK 値は一例以外は正常であり，筋電図は全例筋原性変化を示した（表2，3）。

次に24例のなかで，特に興味ある症例について述べることにする。症例番号18は，既に報告しているが，44才の肩甲腓骨型の女性である。筋生検で光顕的には典型的な lobulated fiber を認め，また電顕的に多数のミトコンドリア・グリコーゲンとともに，巨大な rectilinear profile を呈するライソゾームが多数認められたことである。この症例は，臨床像の特異性と筋生検の結果から，新たな疾患単位への可能性や，また本症の病態を考える上で貴重な症例と考

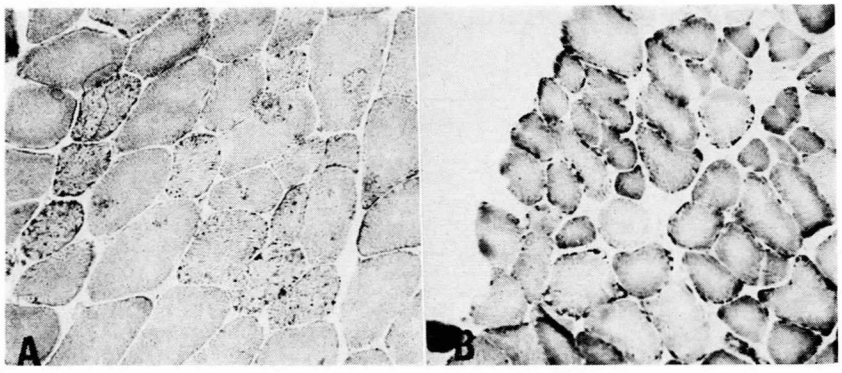


図3　症例 9 (A)，症例 10 (B) の筋生検像　(A, B とも NADH 染色　×100)

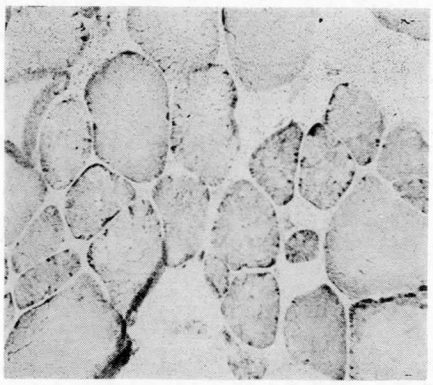


図4　症例4の筋生検像
(NADH 染色，×200)

えられた。症例番号9，10，11は肢帯型筋ジストロフィー症の同胞例であり，筋生検時の年令は，50，48，44才である。lobulation の程度は，症例9は glade 3，症例10は grade 2，症例11は grade 1と年少になる程 lobulation が不完全となっており，lobulated fiber の成立という点から興味深い同胞例であった(図3)。また症例番号4は，41才の女性で臨床的には肢帯型筋ジストロフィー症に属し，筋生検では典型的な lobulated fiber が認められた(図4)。ところがその娘は，16才で臨床的には small 病として診断され，筋萎縮もみられるが，筋生検では lobulated fiber は全く認められなかった。

さて我々の施行した694例の筋生検では，24例で lobulated fiber が認められ，疾患では肢帯型筋ジストロフィー症が最も多く，その他 FSH 型，顔面肩甲腓骨型など多疾患でみられた。Bethlem らは，300例の筋生検で13例の lobulated fiber を指摘し，7例が FSH 型，2例が肢帯型筋ジストロフィー症，2例が慢性脊髄性筋萎縮症であった。lobulated fiber の疾患特異性については，現時点では明らかではないが，ただいくつかの症例では，臨床的特徴とともに新たな疾患単位への方向性や，また lobulation の部位のミトコンドリアやグリコーゲン，ライソゾームをもとに病因解明への手がかりになる可能性がある。

まとめ

多数の筋生検のなかから lobulated fiber を認める症例を描出し，その疾患特異性や今後の研究の方向について検討した。

文　献

1) Bethlem, J., Van Wijngaarden, G. K. et al.: The incidence of lobulated fibers in the facio-scapulohumeral type of muscular dystrophy and limb-girdle syndrome, J. Neurol. Sci., **18**; 351, 1973

2) Brooke, M. H., Engel, W. K.: The histologic diagnosis of neuromuscular diseases: a review of 79 biopsies., Arch. Phy. Med. Rehabili., **47**; 99, 1966.

3) 福永秀敏，納　光弘，他："車軸様線維"を有する肩甲下腿型筋萎縮症の1例．臨床神経，**18**; 532, 1978

Duchenne 型および先天型の筋ジストロフィー症における舌肥大について

——舌肥大と口腔形態との関係——

班　員　篠田　実
国立療養所八雲病院

研究協力者　永岡正人，若井周治
中根一好
国立療養所八雲病院

雨宮　璋
北海道大学歯学部口腔病理

要　旨

国立療養所八雲病院で剖検した筋ジストロフィー症のうち，舌の検索を行った Duchenne 型22名，福山型４名について，剖検時，舌の大きさを定量し，また，生前の口腔模型およびX線写真より，舌肥大と歯列弓拡大や open bite などの口腔形態の変形を調べた。

これらの間には，高い相関があることから，舌肥大がそれらの変形の大きな要因であり，舌が大きくなるに従って口腔容積が増大し，またこの口腔容積の増大は，歯列弓の拡大，上顎前歯の前方突出，下顎角の増大，open bite によるものと思われた。

研究目的

Duchenne 型および福山型筋ジストロフィー症における歯列弓の拡大，open bite（写真１，２）など口腔形態の異常が数多く報告されている[1)2)3)]。またその成因として，舌肥大や口腔周囲筋の筋力低下が考えられ，舌圧や口腔周囲筋の検索も行われている[4)]。しかし，舌肥大と口腔形態異常との因果関係については，舌の定量が生体において不可能なことから，未だ明確な結論が出されていない。

今回我々は，Duchenne 型22名，福山型４名の剖検例から舌の大きさを定量し，また生前の顎模型，および頭部X線写真から口腔形態との関係を調べ，筋ジストロフィー症の，顎顔面部の異常の成因について考察した。

写真１　Duchenne 型の臨床写真
歯列弓の拡大，open bite，舌肥大が見られる。

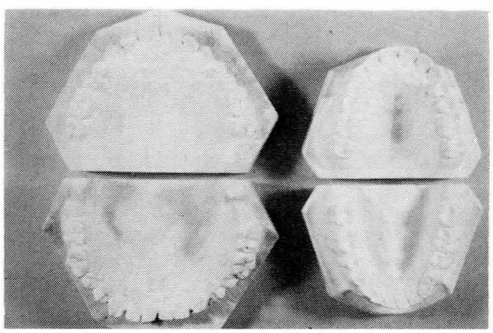


写真２　Duchenne 型の顎模型（左）と標準顎模型（右）

対象および方法

国立療養所八雲病院で剖検した筋ジストロフィー症のうち，舌の検索を行った Duchenne 型22名，福山型4名について，剖検時，舌の長さとして，喉頭蓋基底部から舌尖までの長さ，幅として，舌の口蓋舌弓に移行する点の間の距離，舌背の最大の厚さを計測し，1927年の西の正常人の data[5] と比較した。

口腔形態としては，上顎下顎それぞれの第二大臼歯の頬側近心咬頭頂間距離を，口腔の幅として，1970年の山浦の data[6] と比較し，また，生前の頭部X線写真から，左右の下顎角（Gonial Angle）の平均，SN 平面（トルコ鞍中心点から鼻骨前頭縫合最前点）に対する上顎中切歯の傾斜角（Ul to SN），上顎中切歯と下顎中切歯の成す角度を，それぞれ，1958年の神山らの data[7]，1957年の飯塚らの data[8] と比較した。

一方，筋ジストロフィー症における，口腔形態と舌の大きさの関係を調べるため，ホルマリン固定後の舌の長さ，幅，厚さを計測し，それらを掛け合わせて100で割った値を舌容積指数とした。また，口腔模型より，咬合面から口蓋最深部までの距離，同じく咬合面より口底部までの距離，open bite の値を計測して，これらを足し合わせたものを口腔の高さとした。口腔の長さとして，X線写真より上顎切歯から口蓋垂までの長さを用い，口腔の高さ，長さ，および上下の第二大臼歯における幅の平均を掛け合わせて100で割ったものを口腔容積指数として，それぞれ相互の相関係数，およびその有意検定をおこなった。

結　果

Duchenne 型および福山型の舌の大きさは，正常との比較で，長さ，幅，厚さともに，危険率0.1％で有意差が認められた。（表1）

歯列の幅，下顎角，上顎前歯の傾斜度および上下顎の切歯の成す角度においても，過去の報告と同じように有意な差をみとめた[2)3)]。

筋ジストロフィー症における，舌と口腔形態の相互の比較では（表2），年齢と，舌の厚さ，舌の容積，口腔の長さとの相関があり，筋ジストロフィー症においては，舌の容積が年齢とともに増加していることが伺える。また切歯から口蓋垂までの口腔の長さも，長くなっていることがわかる。

舌の容積は口腔容積と 0.93 という高い相関を示し，その他，口腔の長さ，口腔の幅とも有意な相関を示した。

また口腔容積と有意な相関を示したものに下顎角があり，他に，上顎前歯の傾き，口腔の長さがあった。上顎の幅は今回例数が少なく有意な相関とは言えなかったが，相関係数 0.79 という高い値をしめした。

口腔の長さと相関したものに上顎前歯の傾き（r＝0.65），口腔の高さと相関したものに open bite（r＝0.94）があった。

これらのことから，舌が大きくなるに従って口腔容積が増大し，またこの口腔容積の増大は，

表1　Duchenne 型および福山型と正常との比較

	DMD & FCMD（16歳以上）			正　常（男）			
	mean	s. d.	n	mean	s. d.	n	検定
舌の長さ	(119.10)	(10.59)	19	92.71	7.84	60	0.1%
舌の幅	62.30	5.68	10	54.68	4.32	60	0.1%
舌の厚さ	26.00	4.19	10	16.61	4.10	60	0.1%
上顎歯列幅 M2	69.50	5.32	10	60.44	3.16	66	0.1%
下顎歯列幅 M2	64.70	3.97	10	51.55	4.42	66	0.1%
Gonial A.	131.67	8.09	14	(124.20)	(5.60)	50	2.0%
U-1 to SN	118.14	5.88	14	103.06	5.53	50	0.1%
U-1 to L-1	113.39	10.49	13	129.66	8.99	50	0.1%

表2　相関係数とその有意検定

	年　齢	舌　長	舌　幅	舌　厚	舌容指	口腔長	上歯幅	下歯幅	口腔高	口容指	Go. A	U1-SN	Open B
年　齢		0.34 26	0.24 25	0.41 * 26	0.41 * 25	0.61 **** 19	0.04 10	0.34 10	0.09 10	0.08 5	−0.21 19	0.43 19	−0.23 13
舌　長	0.34 25		0.32 25	0.09 26	0.47 ** 25	0.28 18	−0.29 10	−0.05 10	0.31 10	−0.12 5	0.24 19	0.13 19	0.12 13
舌　幅	0.24 25	0.32 25		0.29 25	0.75 ***** 25	0.57 ** 18	0.32 10	0.06 10	0.13 10	0.58 5	0.24 18	0.53 * 18	0.18 13
舌　厚	0.41 * 26	−0.09 26	0.29 25		0.72 ***** 25	0.68 **** 19	0.48 10	0.31 10	−0.14 10	0.25 5	−0.28 19	0.22 19	−0.12 13
舌容積指数	0.41 * 25	0.47 ** 25	0.75 ***** 25	0.72 ***** 25		0.75 ***** 18	0.65 * 10	0.29 10	0.29 10	0.93 ** 5	0.08 18	0.36 18	0.12 13
口　腔　長	0.61 **** 19	0.28 19	0.57 ** 18	0.68 **** 19	0.75 ***** 18		0.64 9	0.17 9	0.23 7	0.91 ** 5	−0.02 18	0.65 **** 18	−0.06 10
上顎歯列幅	0.04 10	−0.29 10	0.32 10	0.48 10	0.65 * 10	0.64 9		0.53 10	0.18 6	0.79 5	0.70 * 9	0.65 9	0.16 8
下顎歯列幅	0.34 10	−0.05 10	0.06 10	0.31 10	0.29 10	0.17 9	0.53 10		0.08 6	0.55 5	0.40 9	0.51 9	0.22 8
口　腔　高	0.09 10	0.31 10	0.13 10	−0.14 10	0.29 10	0.23 7	0.18 6	0.08 6		0.73 5	0.55 7	0.24 7	0.94 ***** 10
口腔容積指数	0.08 5	−0.12 5	0.68 5	0.25 5	0.93 ** 5	0.91 ** 5	0.79 5	0.55 5	0.73 5		0.87 * 5	0.87 * 5	0.65 5
Gonial A.	−0.21 19	0.24 19	0.24 18	−0.28 19	0.08 18	−0.02 18	0.70 * 9	0.40 9	0.55 7	0.87 * 5		0.04 19	0.42 10
U1 to SN	0.43 19	0.13 19	0.53 * 18	0.22 19	0.36 18	0.65 **** 18	0.65 9	0.51 9	0.24 7	0.87 * 5	0.04 19		0.12 10
Open Bite	−0.23 13	0.12 13	0.18 13	−0.12 13	0.12 13	−0.06 10	0.16 8	0.22 8	0.94 ***** 10	0.65 5	0.42 10	0.12 10	

相関係数の検定　* p：<0.05　** p：<0.02　*** p：<0.01　**** p：<0.005　***** p：<0.001　　上段は相関係数，下段は例数

歯列弓の拡大，上顎前歯の前方突出，下顎角の増大，open bite によるものと思われる。

考　察

筋ジストロフィー症の口腔形態の異常として，歯列弓の拡大，前歯の前方傾斜，下顎角の増大，open bite，舌肥大が数多く報告されており[1)2)3)]，その要因として，舌圧や口腔周囲の筋肉についての検索が報告されている[4)]。

舌の肥大は Duchenne 型，福山型ともに著しく，組織学的には，結合組織の増加，および筋線維の大小不同が見られるが（写真 3，4，5），一方，咬筋においては舌筋よりも更に変性が著しく（写真 6，7），歯列をとりまく内側と外側で，筋のバランスが崩れていることが，推察される。

果たして，舌が肥大するから口腔容積が増大するのか，逆に，口腔容積の増大に伴って舌が大きくなるのか，異論がある[9)]。

動物実験でサルの口蓋をアクリルレジンで幾分覆ってやると，気道確保のために，十数ヶ月で open bite，口呼吸，歯列不整，下顎の後下方移動が現れ，顔面高が高くなったという報告[10)]

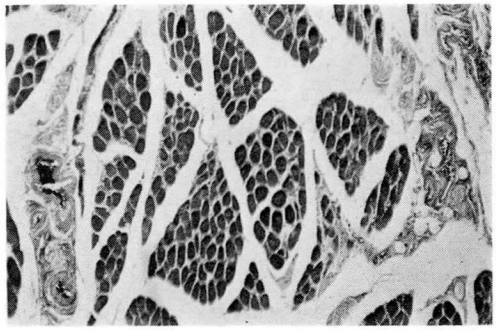


写真 3　脳性麻痺の横舌筋：
Masson Trichrom 染色　100×

写真 4　Duchenne 型の横舌筋：
Masson Trichrom 染色　100×
結合組織の増加・筋線維の大小不同が見られる。

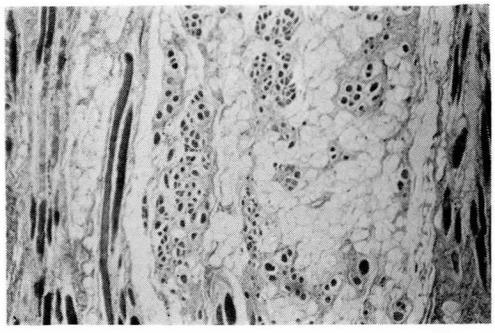


写真 5　福山型の横舌筋：
Masson Trichrom 染色　100×
結合組織の増加・筋線維の萎縮が見られる。

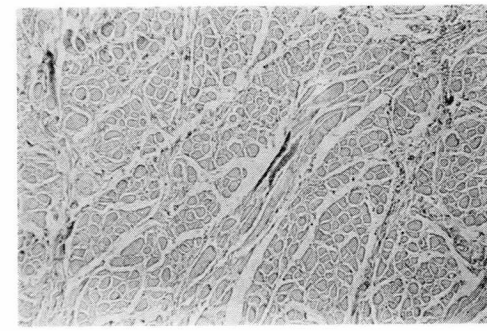


写真 6　Duchenne 型の横舌筋：
H. E. 染色　100×
筋線維の大小不同が見られるものの，写真 7 よりは著明ではない。

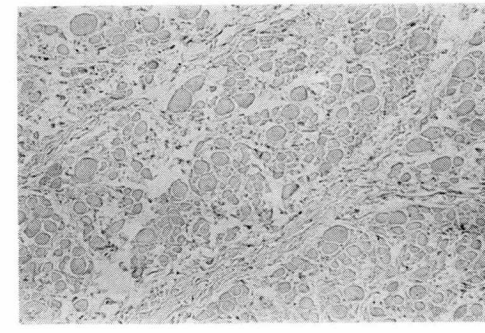


写真 7　写真 6 と同一患者の咬筋：
H. E. 染色　100×
結合組織の増加・筋線維の大小不同が見られる。

や，アデノイド肥大による気道の狭窄から，口呼吸や歯列不整を引き起こすという報告[11]がある。また歯列弓の拡大は，嚥下や会話による舌圧よりも，舌の resting position によって引き起こされるという報告[12]や，口呼吸により，口唇圧が緩やかになったり，下顎が常に下へ引き下げられるという報告[13]もある。また臨床的には，筋ジストロフィー症の10歳以上の患児に，夜間のみならず日中においても，口を半開きにして，舌を出しぎみにしているものを多くみかける。これは舌肥大が咽頭，喉頭部の狭窄を引き起こし，彼らを口呼吸に導いたものと思われる。そして，この口呼吸と舌肥大に，口腔周囲の筋力低下も加わって，open bite や歯列弓の拡大などの口腔形態の変形を引き起こすものと思われる。

つまり，口腔形態の異常は，気道を確保するために生ずる必然的なことであり，舌圧や口腔周囲の筋力の低下も一因であるが，それ以上に，日常の舌の大きさや，resting position が問題であると考える。

一方，舌の組織像を見ると，Duchenne 型と福山型とでは，変性のパターンが異なるように思われる（写真 4, 5)。それらの解明と，果たして腓腹筋などの骨格筋と同じような仮性肥大なのかが，今後更に検索が必要であると考える。

結　論

進行性筋ジストロフィー症のうち Duchenne 型22名，福山型４名の剖検例について，生前の口腔模型およびX線写真より，舌肥大と，歯列弓拡大や open bite などの口腔形態の変形を調べ，舌肥大がそれらの変形の大きな要因になっていることが窺えた。

文　献

1）White, R. A. Sackler. A. M.: Effect of Progressive Muscular dystrophy on occlusion. J Amer Dent Ass, **49**; 449～456, 1954

2）浜田泰三　伊井一博　川添和幸　山田早苗：進行性筋ジストロフィー患者（児）の歯列弓について広大歯誌，**8**; 51～54, 1976

3）猪狩和子　松本文夫　千葉佳子　神山紀久男：進行性筋ジストロフィー症の１例―特に歯列弓幅径変化についての経年観察―．小児歯誌，**20**; 589～605, 1982

4）木村　要　石川富士郎　亀谷哲也ほか：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・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，152～155, 1982

5）西謙一郎：日本人舌ノ輪廓様乳頭ニ就テ附日本人舌ノ大サニ就テ．千葉医誌，**5**; 1635～1651, 1927

6）山浦俊一：日本人（長野県）の歯列弓，口蓋の形態学的研究１．歯列弓の大きさ，歯科学報，**70**; 1106～1128, 1970

7）神山光男　滝口弘毅：頭部X線規格写真法による開咬の分析．日矯歯誌，**17**; 31～40, 1958

8）飯塚哲夫　石川富士郎：頭部X線規格写真法による症例分析法の基準値について―日本人成人男女正常咬合群―．日矯歯誌，**16**; 4～12, 1957

9）Ardran, G. M. Kemp, F. H.: A Functional Assessment of Relative Tongue Size. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, **114**; 282～288, 1972

10) Harvold, E. P. Vargervik, K. Chierici, G.: Primate Experiments on Oral Sensation and Dental Malocclusions. Am J Orthod, **64**; 496～508, 1973

11) Ricketts R. M.: Respiratory Obstruction Syndrome. Am J Orthod, **54**; 495～514, 1968

12) Proffit, W. R.: Muscle Pressures and Tooth Position: North American Whites and Australian Aborigines. Am J Orthod, **45**; 1～11, 1975

13) Subtelny, J. D.: The Significance of Adenoid Tissue in Orthodontics. Angle Orthod, **24**; 59～69, 1954

筋緊張性ジストロフィー症の赤血球浸透圧脆弱性および赤血球変形能について

班　員　桑島　核
国立療養所道北病院内科
研究協力者　相沢仁志，坂井英一
国立療養所道北病院内科
橋本和季，箭原　修
旭川医科大学第一内科

筋緊張性ジストロフィー症（以下 MyD と略す）は，筋病変のみならず，白内障や呼吸・循環系の異常，内分泌異常など全身諸臓器の障害をともなっており，進行性筋ジストロフィー症と同様に，“systemic membrane disease”として膜の異常が注目されている。そして研究対象として赤血球が利用され，その膜の形態や生化学的異常が報告されている。

今回我々は，MyD および肢帯型筋ジストロフィー症（以下 LG と略す）で，赤血球浸透圧脆弱性および変形能を測定し，膜の機能異常をレオロジーの面から検討したので報告する。

対　象

対象は，MyD 患者9名（男性5名，女性4名，平均年齢46.8歳），LG 患者8名（男性6名，女性2名，平均年齢41.0歳）であり，control は，特別な既往を有していない健常人9名（男性5名，女性4名，平均年齢46.8歳）とした。

方　法

(1) 赤血球浸透圧脆弱性：Coil planet centrifuge 法（以下 CPC と略す）を用いた。早朝空腹時に EDTA-2K 採血を行い，約 12 μl の血液を NaCl で 30〜150 mOsn の濃度勾配がつけられたコイルの高浸透圧側に吸入し，37°C で10分間加温の後，37°C に保たれた CPC にかけた。

CPC の原理については Ito ら[1] によって詳細に報告されており，赤血球が高浸透圧側から低浸透圧側に定速（5 mm/sec）で移動することにより，ある一定のところで溶血が起り，その結果ヘモグロビンが放出され溶血帯が生じる。この溶血帯を走査型光電記録計で 550 nm で記録し，溶血開始点（Hemolysis Starting Point, HSP），ピーク点（Hemolysis Maxinum Point, HMP），終了点（Hemolysis Ending Point, HEP）を測定する。

また，ヘモグロビン（Hb），ヘマトクリット（Ht）を測定し MCHC（Hb/Ht×100）を算出して比較するとともに，血中総コレステロールも同時に測定し検討した。

(2) 赤血球変形能：早朝空腹時にヘパリン採血し，木島科学の赤血球変形能測定装置で polycarbonate 膜を用いて行った。Ht や血清因子などにより影響を受けるので，全血（W）の場合は，5 μ の小孔をもつ polycorbonate 膜で測定し，全血の影響を避けるために 10％ Ht 自己血清赤血球浮遊液（P）や血清の影響を避けるため 10％ Ht 生食赤血球浮遊液（S）を作製し，それぞれについて，3 μ の polycarbonate 膜を用いて測定した。指標は，膜を一分間に通過する血液量，あるいは赤血球浮遊液量とした。また，同時に平均赤血球容積（MCV）も測定した。

結　果

(1) 赤血球浸透圧脆弱性：表1に示すように control の HSP, HMP, HEP はそれぞれ 98.7

表1　CPC 法による赤血球浸透圧脆弱性

	HSP (mOsm)	HMP (mOsm)	HEP (mOsm)
Control	98.7±1.4	81.1±3.3	57.4±2.2
MyD	107.4±3.5*	90.7±4.4*	64.7±5.2*
LG	100.0±2.8	84.4±3.8	62.3±4.8*

Mean ± S.D.　(* $p<0.05$)

表2　MCHC, T. CHOL

	MCHC (%)	T. CHOL (mg/dl)
Control	32.63±1.01	184.9±34.1
MyD	33.34±0.76	178.5±35.9
LG	31.94±0.58	168.9±25.6

Mean ± S.D.

表3　赤血球変形能及び平均赤血球容積

	全　血 W (ml/min)	10%自己血清赤血球浮遊液 P (ml/min)	10%生食赤血球浮遊液 S (ml/min)	平均赤血球容積 HCV (μm³)
Control	0.99±0.22	0.61±0.24	1.09±0.39	94.2±5.4
MyD	0.89±0.24	0.43±0.20	0.82±0.29	86.0±6.9*
LG	1.01±0.17	0.63±0.18	1.09±0.28	90.5±4.7

Mean ± S.D.　(* $p<0.05$)

±1.4, 81.3±3.3, 57.4±2.2 mOsm であり，MyD 群では，107.4±3.5, 90.7±4.4, 64.7±5.2 mOsm, LG 群で 100.0±2.8, 84.4±3.8, 62.3±4.8 mOsm を示し，control 群に比し MyD 群では HSP, HMP, HEP のいずれも，LG 群では HEP で高浸透圧側にあり，有意に赤血球浸透圧脆弱性が増加していた。

なお，罹病期間と CPC の間には相関関係が認められなかった。

また，表2に示すように，MCHC は，control 群 32.63±1.01, MyD 群 33.34±0.76, LG 群 31.94±0.58%，総コレステロールは，control 群 184.9±34.1, MyD 群 178.5±35.9, LG 群 168.9±25.6 mg/dl といずれも有意差を認めなかった。

(2) 赤血球変形能：表3に示すように，control 群の W, P, S はそれぞれ，0.99±0.22, 0.61±0.24, 1.09±0.39 ml/min. であり，MyD 群では 0.89±0.24, 0.43±0.20, 0.82±0.29 ml/min., LG 群では 1.01±0.17, 0.63±0.18, 1.09±0.28 ml/min. を示し，全血，10% Ht 自己血清浮遊液，10% Ht 生食赤血球浮遊液ともに control 群，MyD 群，LG 群間で明らかな有意差は認めなかった。しかし，MyD 群でやや単位時間内に通過する赤血球浮遊液量が少ない傾向にあり，平均赤血球容積が control 群 94.2±5.4, MyD 群 86.0±6.9, LG 群 90.5±4.7 μm³ と MyD 群で有意に小さくなっていることを考え合わせると，MyD 群で赤血球変形能が低下している可能性があるためと思われる。

考　察

神経筋疾患における赤血球浸透圧脆弱性や変形能などレオロジーの研究の多くは，DMD 患者についてのものであり，俵[2] や Ruitenbeek ら[3] は，DMD 患者で赤血球浸透圧脆弱性が増加していると報告しているが，MyD 患者についての報告はみない。

今回，CPC 法および polycarbonate 膜を用いた赤血球変形能測定装置により，MyD において，その赤血球レオロジーの異常が示唆された。

一般にレオロジーに影響を与える因子として ① 赤血球膜の性状（粘弾性），② 赤血球の幾何学的性状（表面積/体積比），③ 内部粘度（Hb 溶液の状態）などが上げられている。我々の採用した polycarbonate 膜を用いた濾過法による変形能測定は，変形能を規定する個々の要因をわけて分析することは困難であるが，膜の性

状と幾何学的性状をよく反映すると考えられており，今回の成績はその異常を反映している可能性があると考えられる。

また，CPC は，従来のパーパート法では，老化した赤血球も幼弱で変形能に富んでいる赤血球も一度に溶血させてしまい，赤血球膜の反応が見にくいという難点があるのに対し，赤血球がコイルの中を一定の速度で移動し，1秒ごとの反応も捕えることができるとともに，膜に影響を与える薬剤を添加することにより，赤血球膜の反応態度を，浸透圧の変化の上から知ることができるという利点を有している[4]。CPC における HEP は，最も幼若で変形能に富む赤血球の浸透圧脆弱性を比較していることになるが，表1に示すように，HEP のみならず，HMP, HSP など，どの階段の浸透圧で比べても control 群よりも脆弱であることが明らかにされた。

Hb が多いと浸透圧係数が増加することと正味の荷電が下ることにより，浸透圧脆弱性が増加すると言われ，MCHC が大きいほど浸透圧脆弱性が増加し，変形能は低下する。しかし，MCHC は MyD 群と control 群の間では差を認めなかった。また，血清のコレステロールが高くなると赤血球膜コレステロールが増加し，このために膜表面積が増大し，これにともなって膜伸展性が増加して，浸透圧脆弱性が低下するが，血清コレステロールに有意差は認めず，MyD 患者での赤血球浸透圧脆弱性の増加には，Hb, 血清総コレステロールはあまり関与していないように推測された。

Ruitenbeek ら[3]は，赤血球膜の phospholipid 構造を変化させる phospholipase を加えて検討を加えており，DMD 患者の方が脆弱であったし，Ca^{2+} の汲み出しを抑制する La^{3+} や mersalgl を加えると脆弱性が増加し，逆に Na^{+} 摂取を抑制する tetrodotoxin を加えたり，P を減少させると脆弱性が低下することから，Ca^{2+}, Na^{+}, P が関係した酵素反応が，浸透圧脆弱性に関係があるとしている。

MyD においても赤血球膜の異常が，形態学的，生化学的，生理学的な立場からいろいろと報告されている。例えば，freeze fructure 法を用いた粒子数の異常[5]や，Na^{+}-K^{+} ATPase 活性，protein kinase 活性などの異常[6),7]，膜の流動性の増加[8]や赤血球内外で3分子の Na^{+} と2分子の K^{+} の変換が起こっているのに対し MyD では2分子 Na^{+} と2分子 K^{+} の変換になっているという Na^{+}-K^{+} pump の異常[9]などであるが，これらの結果については報告者で必ずしも一致した見解がなく，赤血球浸透圧脆弱性の増加や変形能の低下にどのように関わっているかは不明である。

今回我々の用いた方法のみでは，赤血球膜に関する詳細な情報を得ることができないが，MyD における赤血球浸透圧脆弱性の増加および変形能の低下傾向は，何らかの膜機能異常を示唆するものであり，membrane disease を支持するひとつの傍証と思われる。

まとめ

CPC 法における赤血球の浸透圧脆弱性は，control 群に比し，MyD 群および LG 群で増加しており，赤血球変形能は，MyD 群で低下傾向が認められた。

CPC および赤血球変形能から，MyD 群の方がより強く膜の機能異常が推測された。

文　献

1) Ito, Y., Weinstein, M., Aoki, I., et al.: The coil planet centisfuge, Nature, **212**; 985, 1966

2) 俵　哲：進行性筋ジストロフィー症患者の赤血球についての研究—Coil planet centrifuge 法による患者赤血球の浸透圧脆弱性について—. 神経進歩, **22**; 1212, 1978

3) Ruitenbeek, W., Edixhoven, M. J. and Scholte, H. R.: Osmotic stability of erythrocytes in human muscular dystrophy before and after phospholipase treatment. Clinica Chimica Acta., **94**; 259, 1979

4) 荒木淑郎，俵　哲：Coil Planet centisfuge による Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者赤血球の浸透圧脆弱性. 神経進歩, **24**; 786, 1980

5) Y. Wakayama, A. Hodson, E. Bonilla, et al.: Freeze fructure study of erythrocyte plasma membrane in human neuromuscular disease. Neurology, **29**; 670, 1979

6) Dobosz I. N.: Erythrocyte Chosts (Na^+-K^+) ATPase Activity in Duchenne's Dystrophy and Myotonia. J. Neurol, **214**; 61, 1976
7) Roses A. D., Appel S. H.: Phosphorylation of component a of the human erythrocyte membrane in myotonic muscula dystrophy. J. Membrane Biol., **20**; 51, 1975
8) Bulterfield D. A., Roses A. D., Cooper M. et al.: A comparative electron spin resonance study of erythrocytes from patient with myotonic muscular dystrophy. Biochemistry, **13**; 5078, 1974
9) Hull K. L., JR and Roses A. D.: Stoichiometry of sodium and potassium transport in erythrocytes from patient with myotonic muscular dystrophy. J. Physiol., **254**; 169, 1976

筋ジストロフィーにおける
下腿の電気インピーダンスについて

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

研究協力者　森　本　武　彦，大　沢　真木子
中　田　恵久子，鈴　木　暘　子
平　山　義　人
東京女子医科大学小児科
青　柳　昭　雄
国立療養所東埼玉病院
野　城　真　理
東京医科歯科大学医用器材研究所

要　旨

筋ジストロフィー症（Duchenne 型）27名と，正常者30名について，下腿の電気インピーダンスを測定し，その体積抵抗率 ρ を求めて検討したところ次のような結果を得た。

(1) 10歳以上になると筋ジストロフィーで ρ が正常者より高くなる傾向があった。

(2) 障害度4以上（厚生省筋ジス研究班分類）になると，障害度と ρ との間に正の相関が，認められた。

(3) 電流の周波数を上げていくと，ρ の低下しはじめる周波数が，筋ジストロフィーでは正常に比較して高く，その低下のしかたもゆるやかであった。

以上の結果，下腿のインピーダンスは，筋ジストロフィーの筋病変を検討する上で有用であると思われた。

目　的

筋ジストロフィーにおける筋病変の程度を評価するのに，下腿の電気インピーダンスが有用か否かを検討する。

方　法

4電極法を用い，下腿に定電流 $\dot{I}$（約500 μA）を流しておき，下腿の2点間の電圧 $\dot{V}$ を測定し，インピーダンス $\dot{Z}$ を $\dot{Z}=\dot{V}/\dot{I}$ で求めた（図1）。体積抵抗率 ρ を求めるため，電圧電極間の距離（L）と電圧電極のある場所の下腿の

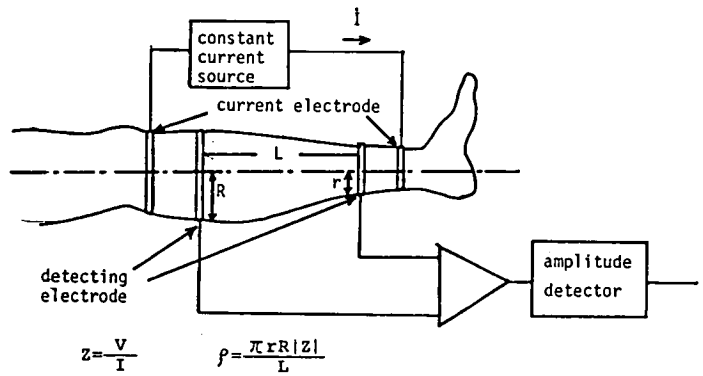
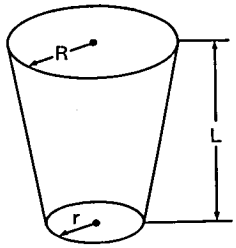


図1　測定法概念図



$$Z = \rho \int_0^L \frac{1}{S} dx = \frac{\rho L}{\pi R r}$$

$$\rho = \frac{\pi R r Z}{L}$$

図2　体積抵抗率計算のためのモデル

半径（R，r）（周囲長から真円と仮定して算出）を測定した。下腿が，すべて一様なρをもち，形状は円錐台と仮定すると ρは $\rho=\pi Rr|Z|/L$ で求められる（図2）。実際の測定には，市販の心拍出量測定用インピーダンス測定装置と自作の装置の2種類を用いた。市販の装置は単一周波数（30 kHz）で，インピーダンスの測定値はデジタル表示で直続できるようになっていた。自作の装置は，周波数は可変であるが，電圧Vをオシロスコープで読みとり，インピーダンスを計算で求めなければならなかった。対象は Duchenne 型筋ジストロフィー患者27名と正常者30名で，市販のインピーダンス測定装置を用いて周波数30 kHz の時の下腿の体積抵抗率ρを全員について求めた。この中で，筋ジストロフィー患者13名，正常者9名について周波数を 10 kHz から 200 kHz まで変化させρの周波数特性を求めた。

結　果

(1)　年齢とρ：10歳を超えると筋ジストロフィー患者において，ρ が正常群より高くなる傾向があった（図3）。

(2)　障害度と ρ：厚生省筋ジス研究班分類による障害度分類で，障害度 1 から 3 までは ρ が一定，あるいはやや低下する傾向があったが，障害度4以上ではρと障害度が相関係数 0.63 で正の相関を示した（図4）。

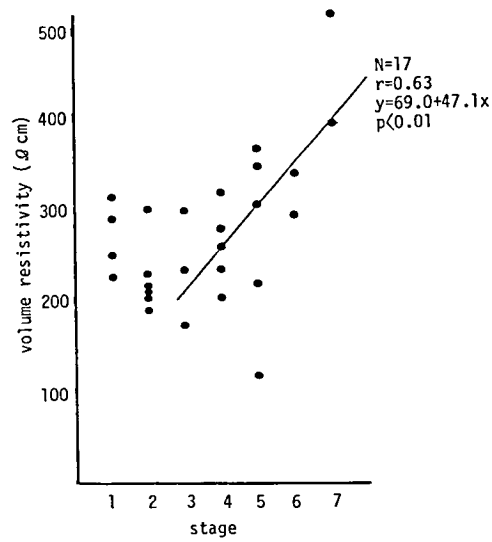


図4　障害度と体積抵抗率の相関

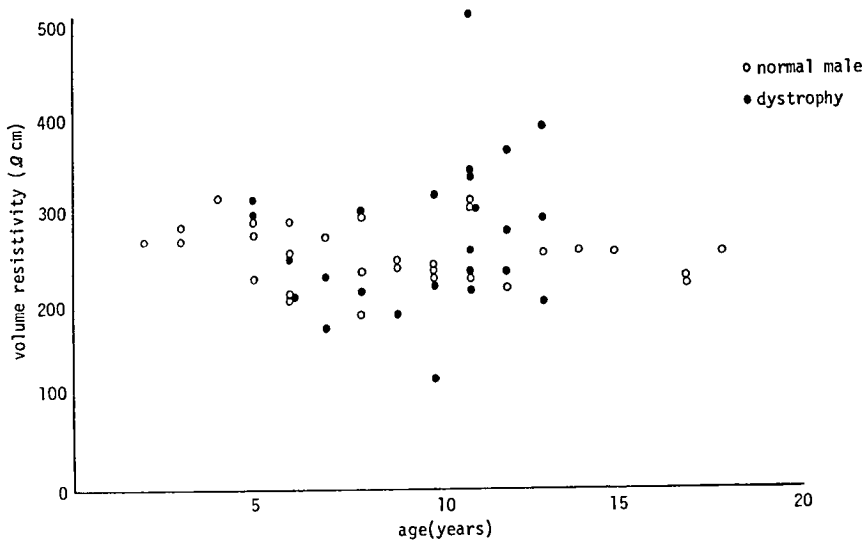


図3　年齢と体積抵抗率

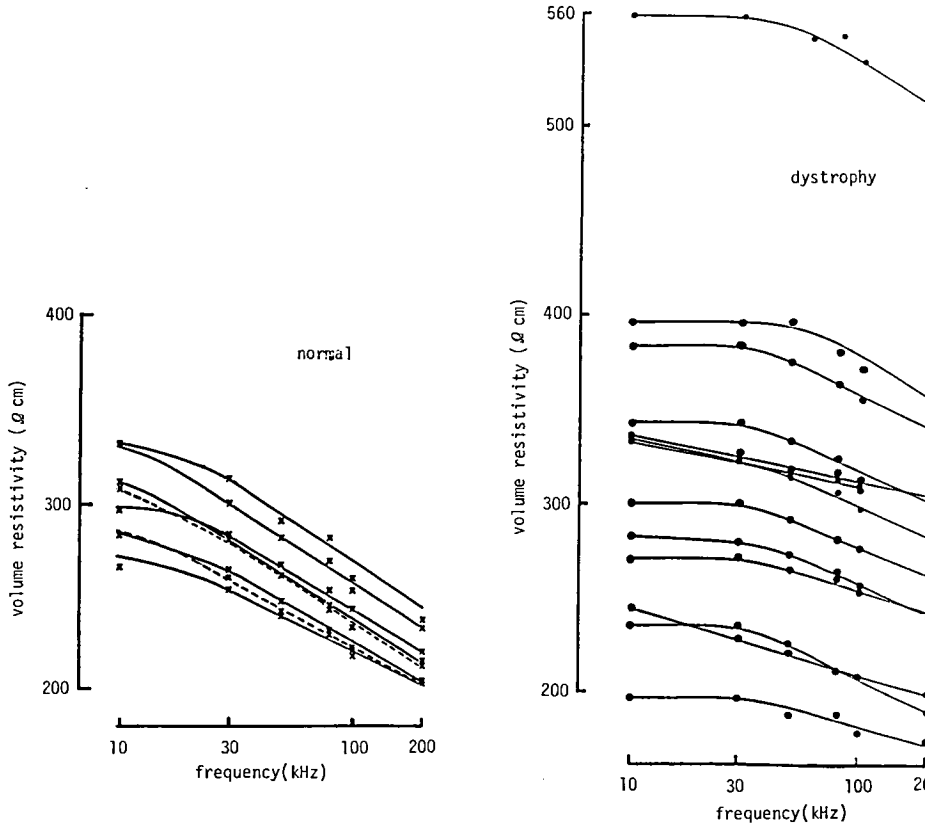


図5　体積抵抗率の周波数特性

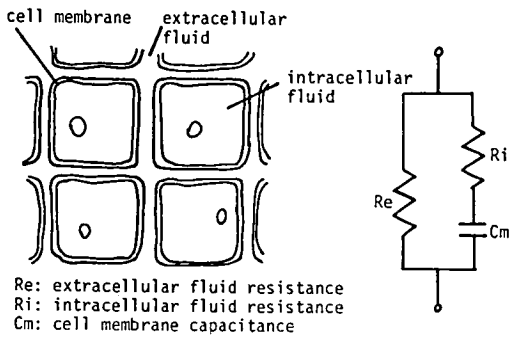
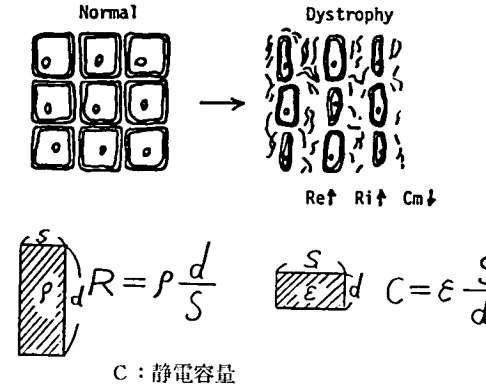


図6　組織の電気的等価回路



C：静電容量
R：電気抵抗　　ρ：抵抗率
S：断面積　　ε：誘電率
d：長さ

図7　筋病変と等価回路定数

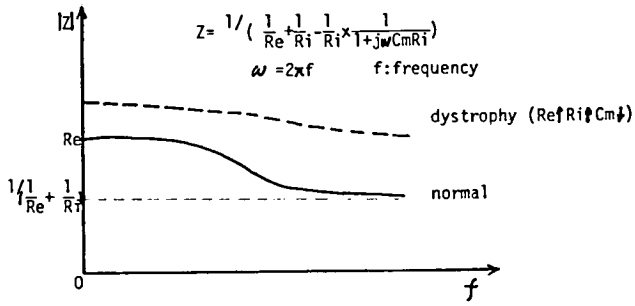


図8 等価回路定数の変化と周波数特性

(3) ρ の周波数特性：正常群では周波数が 10 kHz 以上になると ρ が低下しはじめたが，筋ジストロフィー群では，30 kHz あたりから，低下しはじめ，その低下の傾向も，正常群に比較してゆるやかであった。また筋ジストロフィー群では，ρ が正常より高いものから低いものまでかなりのバラツキが認められた（図5）。

考　察

我々が使用した周波数範囲での，筋組織の電気的等価回路は，図6のように示される。筋ジストロフィーにおいては，筋組織の中に，電気抵抗の高い脂肪や，結合織が増加するほか，筋線維の壊死や，萎縮によって，横断面における筋線維の占める割合が減少すると考えられる。一般に，物体の電気抵抗はその物体自身の抵抗率に比例し，断面積には反比例する。したがって，下腿の横断面における，筋線維の断面積の減少は，筋線維の電気抵抗 Ri を増加させると考えられる。一方間質組織の電気抵抗 Re は，二つの要因，すなわち，間質組織の増加による断面積の増加と，間質組織内の脂肪組織，結合織の増加による，抵抗率の上昇とのかねあいによって，増加，あるいは減少すると考えられる（図7）。実際，我々の測定では，障害度4以上になると ρ が高くなる傾向があり，筋線維の断面積の減少，結合織，脂肪組織の増加を反映していると考えられた。しかし障害度の低い方では，ρ が正常よりも低い症例もあり，間質組織の断面積の増加が，脂肪組織，結合織の増加による抵抗率の増加を打ち消して，全体として ρ を減少させていることが推論される。正常群では，周波数が 10 kHz 以上になると ρ が低下しはじめたが，これは，筋細胞の膜容量により，筋細胞を通る電流が増加するためと思われる。この膜容量は筋線維の横断面の面積に比例するから，筋ジストロフィーでは，膜容量が減少していると考えられる。そのため，同じ周波数では，正常な筋ほど，筋細胞内を通る電流がふえず，ρ の低下がより高い周波数でおきるものと考えられる（図8）。

以上，今回のデータから，下腿の電気インピーダンスは，筋ジストロフィー症における筋の障害の程度を評価するのに，役立つことが示唆された。今後，電圧，電流の位相差も測定すれば，さらに詳しい解析が可能であり，十分検討する価値があると思われる。本法は，患者に苦痛や害を与えることなく，簡単かつ短時間で施行でき，臨床にも応用しやすいと考えられる。

Ⅰ. 遺伝・疫学

A. Duchenne 型筋ジストロフィー

筋ジストロフィー症の遺伝対策

分担研究者　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院
福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科
近藤喜代太郎
北海道大学公衆衛生学

研究協力者　笠　木　重　人
国立療養所松江病院
向　山　昌　邦
国立武蔵療養所神経センター
高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院
亀　尾　　等
国立療養所原病院
大　城　盛　夫
国立療養所沖縄病院
篠　田　　実
国立療養所八雲病院
安　武　敏　明
国立療養所再春荘病院
井　形　昭　弘
鹿児島大学第三内科

我国における筋ジス対策のなかで，患者家族の悩みである遺伝に関する問題がある。従来からこの問題への対応は必しも十分とは言えないが昭和53年度に，（祖父江班）プロジェクトⅠとして発足して以来，昭和58年度にかけての6年間，患者および患者家族と最も関わりの深い，国立療養所筋ジス施設から，アンケートによる資料が集められた。そして近藤らを中心とするプロジェクトチームによりまとめられ，なお一部は分析を継続中のものがある。

すなわち，椿，中里らは約1600例の入所患者のデータのうち，約10％は死亡，発症時平均3才，女性例1.4％，診断確定は平均6才であり，多発地域が偏在していることはない。有病率は人口10万対4.99，患者数は2430±17と推定され，最近は発症する者が減少傾向にある。遺伝形式は伴性劣性遺伝が90％であり，その1/3は母の卵細胞突然変異による孤発例，2/3は祖先からの変異遺伝によるものであるとしている。これらの成果は，昭和39年以来の国療筋ジス施設の努力の結晶であり，DMDの臨床，遺伝に関する世界最大の資料であり，さらに継続して周到な分析をおこない，研究班内・外の利用に供すべきものである。

これまでの研究結果をふまえての問題点を昭和58年度成果報告書から考察した。

1. DMD 遺伝相談システムの開発

この点に関しては，応用すべき基礎的知識を整えることである。その基礎となるものとして

1）患者の悉皆的検出と継続的な家系単位の登録
2）女性近親者の悉皆的保因者検査
3）遺伝相談
4）集団マス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

5）集団マススクリーニングによる保因者の超早期検出と前方視的遺伝相談

が考えられている。

2. 筋ジストロフィー症の遺伝対策

本プロジェクトの目的を達成するためのひとつとして，昭和58年10月29日，「筋ジストロフィー症の遺伝対策」という題でワークショップがもたれた。うちわけはまず ①筋ジストロフィーの進展と指標 ②筋ジストロフィー症の遺伝対策であり，後者の演題と演者は次の如くであった。

1）国療筋ジストロフィー症施設における遺伝対策の実態と問題点（三吉野）
2）Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝と発生予防（近藤）
3）Duchenne 型筋ジストロフィー症の保因者検査（杉田）
4）新生児スクリーニングと筋ジストロフィー症（成瀬）
5）遺伝相談の問題点（大澤）

また，それぞれの要旨はまず，

1）三吉野は，西別府病院へ入院中および外来患者を含めた家族，特に母親に対して面接をおこない次のようにまとめた。

① Duchenne 型ジストロフィーが伴性劣性遺伝をとることについては大部分の者が，ある程度知識をもっていた。

② 遺伝相談については，発端者が次の妊娠・出産について，的確な指導を受けていない者が多い。

③ いろいろな理由で，自発的に人工中絶を実施している。

④ また，発端者の確定診断がついた時，すでに次の妊娠が存在し，しかも中絶の時期を逸し，あるいは出産後であった例が目立つ。

⑤ 発端者の女子同胞が成人し，結婚・妊娠出産する時期に，くわしい遺伝相談を望む者が多い。

⑥ その他，確定診断が早期におこなわれる必要性と，診断名の告知の時期，親の心理的背景について考え，慎重にすべきこと，遺伝について公けにすることには，抵抗があること，離婚例もあることなどが問題としてあげられた。

2）Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝と発生予防について，近藤は，DMD の遺伝で，単劣性型 DMD の疾患単位として DMD は表現型名としておき，AR 例を別疾患としない方がよいと思うと述べ，本プロジェクト（I-A）の資料から 2.7％が DMD のなかで出現すると予測している。また伴性劣性型 DMD の家族性発生の特徴は DMD の大半が XR，突然変異率も $5\sim9\times10^{-5}$ で他の XR の変異率より群を抜いて高いと報告した。さらに，早期診断の必要性，遺伝相談と予防，遺伝機構と母が保因者かどうか，発病率と助言の問題，男子胎児の中絶など，遺伝の基本的な問題にもくわしく発表。

3）Duchenne 型筋ジストロフィー症の保因者検査について，杉田はまず，血清 CK についてのいくつかの問題を指摘，また1人の女性を保因者と判断することの学問的かつ社会的責任の重要性について強調し，将来は Xp 21 に関するより正確な mapping が必要であること，marker enzyme の発見など，急がれる宿題となることが述べられた。

4）新生児スクリーニングと筋ジストロフィー症について，成瀬は，我国ですでに実施されている新生児のスクリーニング体制があり，遺伝相談に深くかかわる本症の超早期診断の必要性と可能性について述べ，社会的なコンセンサスの必要性とともに，どこかで真の早期発見のための努力を開始する必要を説いた。

5）遺伝相談の問題点について，大澤は，社団法人日本家族計画協会遺伝相談センターにおいて多数例の相談を実施している豊富な経験をふまえて幾つかの遺伝相談の実態から，その相談のすゝめかたの具体的方法，問題点について述べ，a．問題をあきらかにする。b．相談者に知識を与え教育し補助する。c．将来のことを考え，知識を確保し，文書し，記録にとどめる。とまとめ，これらのなかで最も大切なことは，診断を確定することである。また，情報を与えることが，必ずしも親族の幸福につながらない場合もあり得るので慎重に考慮すべきであ

るが，遺伝的負荷がない個体についてその事実を告げることは最も重要であるとした。

以上6年間の成果とワークショップのレビューをおこなったが，椿らは，我国の DMD 研究者が遺伝の問題を綜合的に検討した最初の試みであり特筆すべきことであったと述べ「遺伝相談は好むと好まざるとにかかわらず，行わざるを得ない」との認識で，今後の遺伝・疫学の方向づけがなされたものとしている。

従って，本プロジェクトが今後実施し計画してゆく項目を次にまとめ，方針としたい。

すなわち，

① 遺伝相談にあたる医師のためのマニュアル作製，これは近藤を中心とする数人のメンバーで，原案を作り，検討し実用に可能なものとする。

② 患家および家族の理解を深めるための指導書の作製，これは，東埼玉　石原を中心とするメンバーによって実施される。

③ 蒐集の継続と遺伝疫学の実態解折については，さらに，続けて実施してゆく。

文　献

1）椿，中島，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，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. 2〜10，1981

2）椿，中里，Ibid. 昭和57年度報告書，p. 4〜15，1982

3）椿，中里，Ibid. 昭和58年度報告書，p. 86〜91. 1983

4）三吉野，近藤，杉田，成瀬，大沢，Ibid.「筋ジストロフィー症の遺伝対策」. 昭和58年度ワークショップ報告. p. 44〜85. 1984

我国の Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝と疫学

——資料の特質と臨床的特徴——

班　員　近藤喜代太郎
北海道大学公衆衛生学

研究協力者　藤木慶子，谷村雅子
都神経研

椿　忠雄
都立神経病院

中里興文
大分大学内科

笠木重人
国立療養所松江病院

桑原英明
国立療養所長良病院

三吉野産治
国立療養所西別府病院

森　健一郎
国立療養所川棚病院

向山昌邦
国立武蔵療養所神経センター

要　旨

筋ジス施設20から DMD 患者647に関する個票を送付され，その内容をアドレスコード，病歴コード，家族歴コードに分けて数量化し，データディスクに保有した。この資料は DMD の遺伝相談，可能なら家系登録の基礎となるものであるが，今回は主に臨床的特徴を分析した。このような大資料によれば，症状の進展と予後が定量的に把握できる。

目　的

プロジェクトチーム I A（Duchenne 型の疫学および遺伝学）は，全国の国療筋ジス施設の協力を得て，DMD 患者の臨床所見および家系資料を集め，現在までに20施設から計647名の資料が寄せられた。この資料は項目別にコード化し，電算機に入力保存されているが，今回はそれを用いて年令別に臨床所見，障害の程度，死亡までの経過などを分析した。

今回とり上げた事柄は，従来，個々に研究され，また臨床の場でよく知られていることではあるが，本報で示されたような多数例を総合的に分析した例はない。今回の分析は各年代での様々の症候，障害の程度，経過などを定量的に把握することによって治療効果の判定，予後の推定などに関連した年代別の基礎資料が得られる点で有意義である。

材料と方法

昭和54年9月～57年1月，25施設中，20から男子638名，女子9名，計647名の DMD 患者の調査個票が寄せられた。その内容は，1）施設，調査年月日，本籍，現住所，出生地等のアドレスコード，2）入所時年令，初発年令，経過，現症，検査成績等の病歴レコード，3）両親，同胞数および家系内発症に関する情報を収録した家族歴レコードに分け，それぞれをコード化して，電算機に入力保存されている[1]。

本報では病歴レコードを用いて，年令毎に各種臨床所見，障害の程度，死亡までの経過を分

析した。

結　果

1．症候および検査成績

Fig. 1 は足関節拘縮，膝関節拘縮，脊柱弯曲，腓腹筋仮性肥大の出現率を年令別に図示したものである。前3者は13〜14才までに85〜95％に達する。腓腹筋仮性肥大は低年令，すなわち初発時に85％以上にみられるが，年令の経過と共に萎縮が進んで減少し，15〜16才以後では70％前後となる。Fig. 2 は心電図，脳波，知能指数を示したものである。心電図，脳波にな

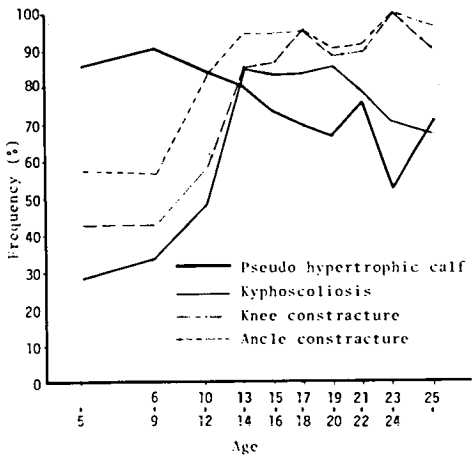


Fig. 1 Frequency of selected symptoms by age, 647 DMD males.

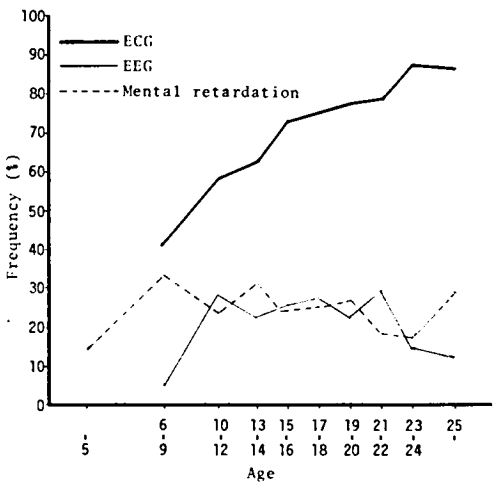


Fig. 2 Frequency of mental retardation and the abnormalities in ECG and EEG.

んらかの異常を認めた率は，前者は6〜9才で40％，以後年令と共に増加するが，後者の異常率は知能低下同様，30％程度で年令変化はなかった。

2．障害の程度

Fig. 3 は最終接触年令における障害の程度を年令別に示したものである。13〜14才では90％は歩行不能で，44％は寝返りがうてず，以後その率は年令と共に増す。

3．障害の出現年令の分布およびその後の経過

Fig. 4 は発症年令，登攀性起立の生じた年令，歩行不能年令の分布である。Aは初発年令で平均は3.6±1.7才，ピークは3才であり，6才までに95％が発症している。Bは登攀性起立の生じた年令で平均5.3±2.7才，2〜9才までかなりの巾を持って記録されている。これは症候の有無，発症時期の判定が困難なためかも知れない。Cは歩行不能年令で，平均9.9±2.4才であった。Dは89名の死亡者について死亡年令を示したもので，平均は18.3±4.5才であ

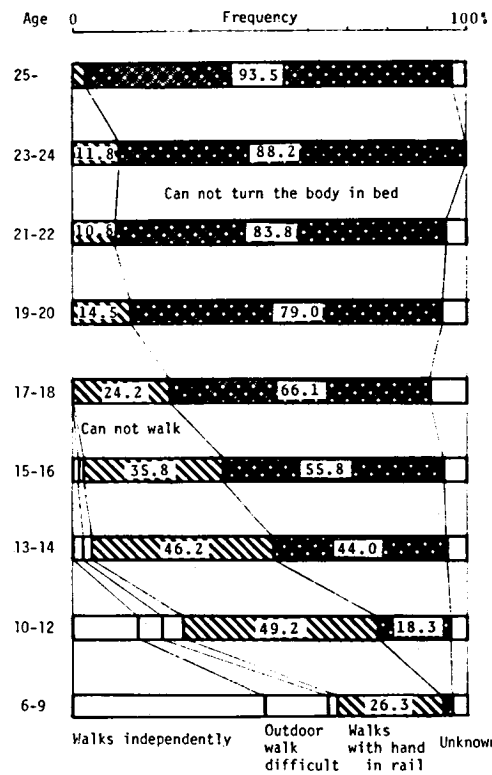


Fig. 3 Frequency of disability by age.

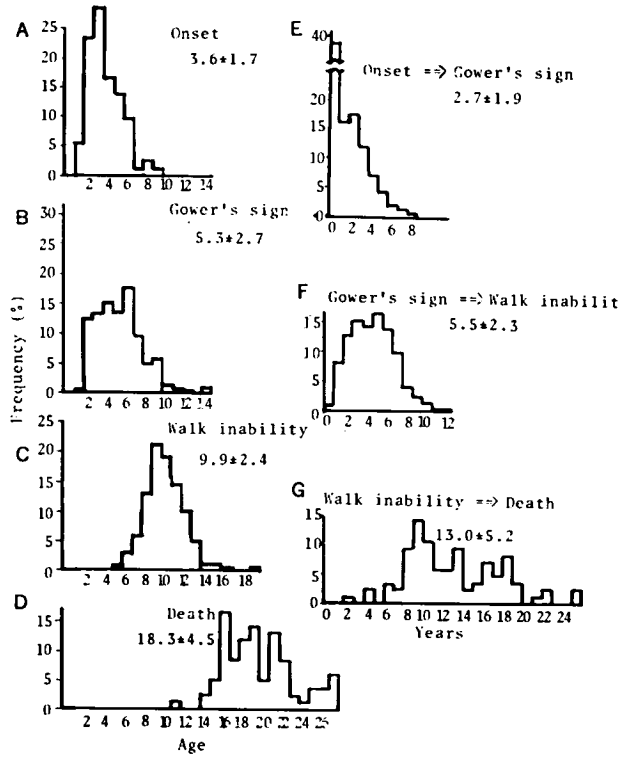


Fig. 4 Age of onset, Gower's sign, walk inability and death, and the years between these milestones of the progression.

った。Eは発症から登攀性起立までの年数の分布であるが，ピークは1年末満で全体の40％近くを占めていた。これは登攀性起立が発症を気付かせる契機になったことを示すものと判断される。Fは登攀性起立から歩行不能までの年数の分布で，平均は5.5±2.3年であり，1～7年までかなりの巾を持っている。Gは歩行不能から死亡までの年数を死亡した89名について調べたもので，6～20年までかなり巾広く分布しており，平均年数は13.0±5.2年であった。

4．死亡者の諸特徴

死亡者89名の平均初発年令は4.4±2.2才，登攀性起立の生じた年令は6.0±2.4才，歩行不能年令9.3±2.5才，死亡年令はDに示したように18.3±4.5才で，いづれの点でも生存者との間に相異はみられなかった。

Fig. 5は死亡者について初発年令(X)と歩行不能年令および死亡年令(Y)との関係を求めたものである。それぞれ，Y＝0.5X＋7.1（相関係数：r＝0.496），Y＝0.3X＋17.8（r＝0.746）

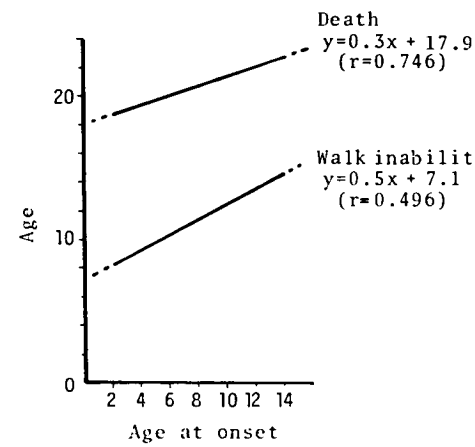


Fig. 5 Regression of age at onset on the age at walk inability and death.

となり，いづれも初発年令との間に有意な相関があった。これにより現時点での施設入所者の初発年令から予後をおおまかに推定することができる。

5．生存率

Fig. 6は生存者の調査時年令と死亡者の死亡

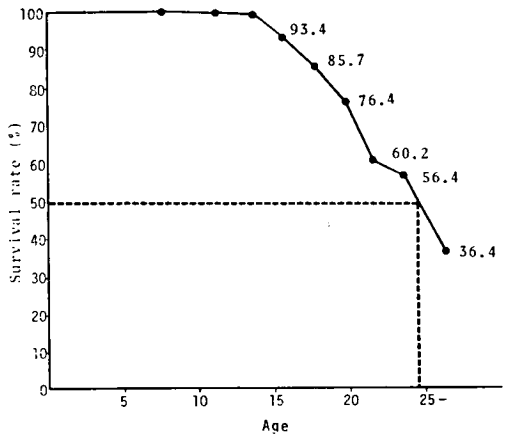


Fig. 6 Survival rate

年令から生存率曲線を求めたものである。20才で76.4％，21〜22才で60.2％，なお25才を過ぎても36.4％が生存していた。以前に比べて明らかに寿命が伸びていると考えてよいと思われた。なお，死因の60％は呼吸不全，31％は心不全であった。

考　察

本資料は多くの施設の協力で得られたDMDに関する最も大きい臨床的，遺伝学的資料であり，遺伝相談および全国登録システム開発の基礎となるものである。とくに注目されるのは症状の進展と予後に関する諸特徴が本資料によって定量的に把握されたことである。将来，開発される治療法によって，歩行期間や寝返り可能の期間を延長できれば，今回求めた回帰直線の傾き，および生存率曲線が変っていくものと思われる。

文　献

1）近藤喜代太郎，藤木慶子，谷村雅子：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．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58年度報告書 pp. 192-201, 1984

若年女性にみられる筋ジストロフィー症の遺伝的・臨床的検討

班　員　吉岡三恵子
神戸市立中央市民病院小児科

研究協力者　板垣泰子
国立療養所宇多野病院小児科

斉田恭子
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

要　旨

最近14年間に，Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）類似の臨床症状を示す7例の女性患者を見出し，遺伝的・臨床的検討を行った。初発年令は1才半前後3例，5～8才が4例で，6例は下肢近位部の筋力低下を主訴にしているのに対し，1例は1才半の時言語発達遅延で来院し，筋力低下はなかった。筋力低下の進行はこれら7例で比較的早く，3例は10代で歩行不能となった。腓腹筋の仮性肥大はほぼ全例に，関節拘縮は5例に，血清 CPK 値の上昇は全例にあり，染色体検査は5例に行い，いずれも正常核型であった。心電図異常は1例に，知能障害は4例に，血族結婚は3例にあったが，同胞内発症はなかった。生検筋では全例に DMD 類似の組織所見がみられた。7例中2例の母親に血清 CPK 値上昇と筋電図異常があり，この二家系では伴性劣性遺伝が疑われたが，他の5例では常染色体劣性の可能性が高いと考えられた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）は，男子にみられる，進行の早い，伴性劣性遺伝の筋ジストロフィー症の一病型と定義されている[1]。しかし，時に，この病型と臨床的に類似しているが，常染色体劣性遺伝と考えられる症例がみられる[1]。この場合は男女両性がおかされ，進行は一般に DMD より緩徐とされているが，必ずしもそうではなく，重症の場合には DMD と鑑別困難なこともある。とくに女性にみられる DMD 類似の症例は，この常染色体劣性の遺伝形式をとるものと考えられやすいが，伴性劣性遺伝を考えねばならない症例もあり，この二つの病態の区別は家族に対する遺伝相談や予後を述べるに当り，重要である。今回，我々は DMD 類似の7例の女性例について，臨床的・遺伝的検討を行い，これらの症例の遺伝機構について考察したので報告する。

方　法

1971～1984年の14年間に京大小児科及び国立療養所宇多野病院を受診した患者の中に，臨床的に DMD と類似の症状を示す7例の女性患者があった。これらの症例について，家族歴・現病歴の聴取，神経学的検査，筋電図・心電図・胸部X線検査，筋肉酵素を中心とした血液生化学的検査，生検筋の病理学的検査及び染色体検査（G 及び Q-banding）を行った。更に，これら7例の患者の母親について，全例に神経学的検査及び血清 CPK 値の測定を行い，異常を示すものについては筋電図検査をした。又，これら7症例及びその母親の CPK 値を，我々が現在経過観察中の男子の DMD 85例，肢帯

型15例（男9例，女6例），DMDの保因者55例及び manifesting heterozygote 3例のCPK値と比較した。

結　果

DMDに類似の症状を示す7例の女性患者の臨床的特徴は表1に示す通りである。即ち，下肢近位部の筋力低下で発症しているものが7例中6例あり，内2例は1才半前後から，他の4例では5～8才頃から出現し，進行が比較的早く，3例では10代で歩行不能となっている事，7例中1例（症例1）では，1.3才のとき言語発達遅延を主訴に来院しており，筋力低下には特に気付かれていない事，腓腹筋の仮性肥大はほぼ全例に認められ，足関節を中心とした関節拘縮は5例にみられている事，血清CPK値は中等度から高度の上昇を示し，筋電図ではミオパチー様変化を全例に認めている事，染色体検査はこれまで5例に行い，いずれも正常核型を示した事，DMDに特徴的な心電図異常（右胸部誘導での高いR波又は四肢誘導及び左胸部誘導での深いQ波）は，検査した5例中1例のみに認められた事，知能障害は7例中4例にあり，この4例ではIQ 37～73の間に分布していた

表1　Findings in seven girls with muscular dystrophy

	1 (K. O.)	2 (A. K.)	3 (Y. Ni.)	4 (H. M.)	5 (K. Y.)	6 (Y. Nu.)	7 (E. Y.)
Age (years)	3	19	11	19	14	19	24
Age at onset (years)	1.3	5	1.5	8	1.5	6	8
Pseudohypertrophy	±	++	++	+	++	+	+
Contractures	−	+	−	+	+	+	+
CPK (5-60 IU/L)	2460	1135	2001	888	4599	1018	2210
Karyotype	N	N	N	N	n. d.	N	n. d.
ECG abnormality	−	n. d.	+	−	n. d.	−	−
IQ	55	56	73	94	105	37	110
Consanguinity	−	+	+	−	−	−	+
CPK in mother	217	404	41	45	75	31	71

Abbreviations: N = normal; + = present; − = absent; n. d. = not done

表2　Pathological findings in muscle biopsy

	Case number	1	2	3	4	5	6	7
	Age at biopsy (years)	2	17	6	16	9	18	10
	Site of biopsy	r-Q	r-G	r-Q	ℓ-B	ℓ-Q & G	ℓ-G	ℓ-Q & G
Pathological findings	Excessive variation in myofiber size	++	+	+	+++	++	++	++
	Increase in central sarcolemmal nuclei	+	+	+	+	+	+	+
	Regenerating myofibers	++	−	+	−	++	−	−
	Degenerating myofibers	+	+	+	+	+	+	+
	Proliferation in endomysial connective tissue	+	++	+	+++	±	+	++
	Increase in fat tissue	−	++	+	+++	−	+	++
	Hypertrophied fibers	+	−	+	++	++	−	+

key: + = mild; ++ = moderate; +++ = extensive; − = absent.
Q = Quadriceps femoris muscle; G = Gastrocnemius muscle;
B = Brachioradialis muscle, r = right; ℓ = left.

が，特に症例1は知能障害に加え，自閉的傾向がみられた事，血族結婚は7例中3例にあったが，同胞内発症をみるものは1例もなかった事である。

生検筋の組織学的検索の結果は表2に示す通りである。筋線維直径の大小不同，中心核及び変性筋の存在は全例に認められたが，肥大筋線維は7例中5例に存在した。又，発病初期の生検筋では再生像が著明であったが，後期の生検筋では筋再生はほとんどみられず，脂肪組織の増加及び筋線維間にまで及ぶ結合織の増生が顕著であった。7例中2例（症例1及び2）の母

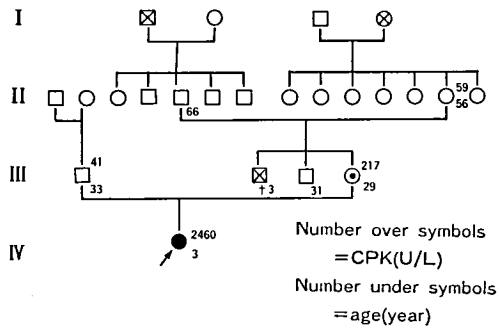


図1　Pedigree of O Family (Case 1)

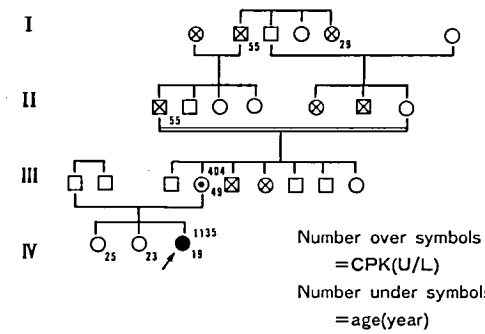


図2　Pedigree of K Family (Case 2)

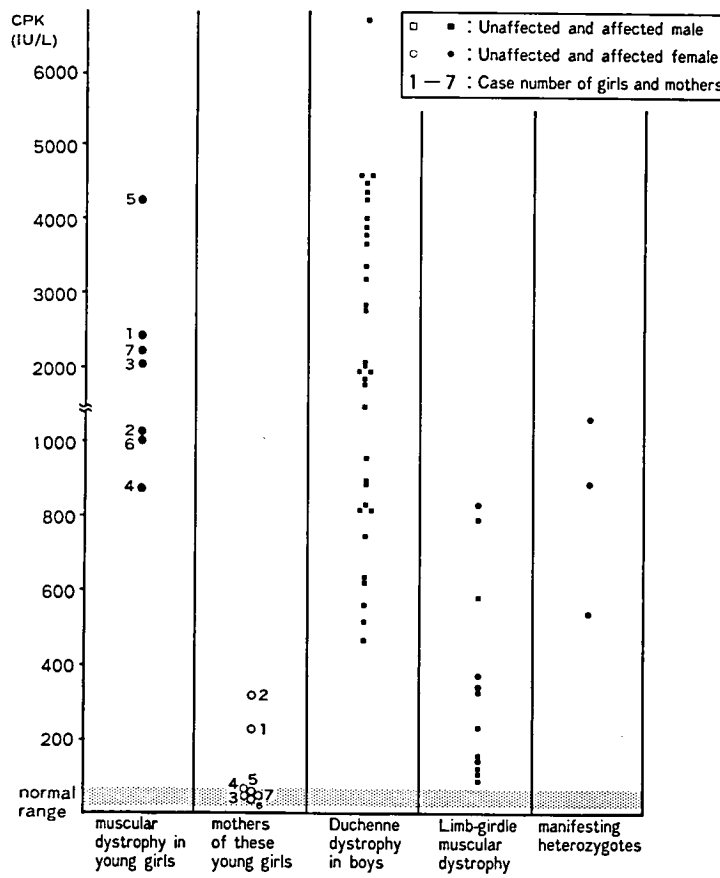


図3　CPK in muscular dystrophy in young girls, their mothers and other muscular dystrophies

親において，血清 CPK 値が常に軽度又は中等度に上昇していた（表1）。この2例の母親については，筋電図検査で中等度のミオパチー様変化が共に認められた。この2家系の家系図を図1及び2に示す。症例1では患者とその母親以外に，神経筋疾患を疑わせる人はいないが，この母親は CPK 高値及び筋電図の変化に加え，腓腹筋の仮性肥大が著明であった。又，筋電図検査では左右差がみられ，臨床的にも筋電図変化の強い側に，筋力低下がみられた。症例2では図2に示すように，家系内に血族結婚があり，患者とその母親の他に，母方祖父が中年以降に筋力低下を疑わせる症状を呈しているが，既に死亡しており，その詳細については不明である。患者の母親は CPK の高値及び筋電図での中等度の筋原性変化に加え，臨床的にも42才頃から登はん性起立が出現し，44才からは階段昇降に手すりを持つようになる等の症状を示している。46才で診察を受けたときには，四肢近位部に強い筋萎縮，肘・足・膝関節の軽度の拘縮及び下肢腱反射の低下を認めているが，腓腹筋の仮性肥大はなかった。

図3にはこれら7例の女性患者とその母親の血清 CPK 値を他の筋ジストロフィー症の患者及び臨床症状を示す女性 DMD 保因者の CPK 値と比較したものを示す。7例の女性患者の CPK 値は男子 DMD の値とほぼ同程度の高値であり，又，男女肢帯型筋ジストロフィー症患者の CPK 値より明らかに高かったが，臨床症状を示す女性 DMD 保因者の値とは大差がなかった。一方，7例の女性患者の母親の CPK 値は症例1及び2の母親を除き，正常範囲内にあり，高値を示す2例の母親の値も肢帯型筋ジストロフィー症患者の値とほぼ同程度にとどまっている。

考　察

我々が今回示した DMD 類似女性例の遺伝形式としては，①常染色体劣性，②性染色体劣性で Lyon 仮説による発症，③性染色体劣性遺伝子がホモになる場合，④性染色体劣性遺伝子が半接合になる場合，の四つの可能性が考えられる。しかし，父親はいずれの例でも健康な男性であり，又，7例中5例に行った染色体分析では正常核型を示していることから，常染色体劣性又は性染色体劣性で Lyon 仮説による発症が考えられる。7例中5例では母親の CPK 値は上昇していず，この5例の内2例（症例3及び7）では血族結婚もみられることから，この2例については常染色体劣性遺伝と考えられる。5例中3例には血族結婚はなく，かつ孤発例の症例である。通常，孤発例の女性の場合は常染色体劣性として取り扱われているが，最近，Duchenne 型類似の女性孤発例の中には，X染色体と常染色体の平衡相互転座をもつ症例が報告されており[2)~6)]，注目されている。我々の症例についても，今後更に詳しい染色体分析を行いたいと考えている。

一方，母親が CPK の上昇を示す二家系では，性染色体劣性の可能性も考慮に入れねばならない。というのは，一般に常染色体劣性のヘテロ型保因者では，血清 CPK 値の上昇をみることがないからである。しかし，この二家系とも家系内に男性 DMD 患者を認めぬ点で，確定的ではない。仮にこの二家系の発症を性染色体劣性で Lyon 仮説によるものと考えると，二家系とも母と娘の二世代にわたる発症であり，臨床症状でもかなり差があることが注目される。Moser 等[7)]は約8％の DMD 保因者に臨床症状の発現がみられるが，その症状にはばらつきが大きく，単に腓腹筋の仮性肥大のみを示すものから，高度の近位筋萎縮及び筋力低下を示すものまでが含まれると述べている。又，更に彼等は臨床症状を呈する保因者が二世代にわたって出現している例を報告しているが，こうした場合には Lyon の仮説だけでは説明が不十分で，他の調節機構の関与を考えねばならないと述べている。即ち，他の遺伝的又は環境的因子が X-inactivation や myogenesis，あるいは生後においてすら，最終的な筋の表現型に対して働きかけているのではないかと考えられている。特に今回示した2症例の内，症例2においては血族結婚が認められ，これも一つの要素として加わっている可能性がある。又，Moser 等[7)]は筋力低下に左右差のみられることは常染色体劣性型では稀であるが，DMD の

保因者ではよくあることだと述べている。この点，我々の症例1の母親では，筋電図及び臨床所見に左右差があり，DMD 保因者の特徴を持っているといえる。

この他，我々の DMD 類似の女性例の特徴として7例中4例に中等度の知能障害を認めたことがあげられる。DMD に知能障害を伴うことは従来からよくいわれている[1]が，この点からもこれら7例は，他の型の筋ジストロフィー症よりも DMD との類似性をうかがわせるものである。更に1例に自閉的傾向を認めたことは，最近 DMD と情緒障害，特に自閉症の合併が問題にされ，DMD は自閉症を合併する頻度が比較的高い器質的脳症候群の一連のリストに加えるべきとする説[8]もあることから，注目すべき所見と考えた。

まとめ

DMD と類似の臨床症状を示す7例の女性患者の遺伝的・臨床的検討を行い，母親の CPK 値上昇及び筋電図異常をみる二例については伴性劣性遺伝で，Lyon 仮説による発症が疑われた。一方，母親の血清 CPK 値が正常範囲内にある5例については，常染色体劣性遺伝の可能性が高いが，女性の孤発例という点からは，X 染色体と常染色体の平衡相互転座の可能性もあり，更に詳しい染色体検査が今後必要と考えられる。

文　献

1) Walton JN, Gardner-Medwin D: Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorders. in Disorders of Voluntary Muscle, ed Walton JN, 4th ed, p 481, 1981 Churchill Livingstone, Edinburgh and London

2) Canki N, Dutrillaux B et al: Dystrophie musculaire de Duchenne chez une petite fille porteuse d'une traslocation (X;3) (p21; q13) de novo. Ann Genet (Paris), **22**; 35, 1979

3) Lindenbaum RH, Clarke G et al: Muscular dystrophy in an X; 1 translocation female suggests that Duchenne locus is on X chromosome short arm. J Med Genet **16**; 389, 1979

4) Greenstein RM, Reardon MP et al: An (X:11) translocation in a girl with Duchenne muscular dystrophy. Cytogenet Cell Genet, **27**; 268, 1980

5) Jacobs PA, Hunt PA et al: Duchenne muscular dystrophy (DMD) in a female with an X/autosome translocation: further evidence that the DMD locus is at Xp21. Am J Hum Genet, **33**; 513, 1981

6) Zatz M, Vianna-Morgante A M et al: Translocation (X; 6) in a female with Duchenne muscular dystrophy: implications for the localisation of the DMD locus. J Med Genet, **18**; 442, 1981

7) Moser H and Emery AEH: The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Genet **5**; 271, 1974.

8) 堀川龍一，柴田由美子他：自閉症様症状を合併した Duchenne 型筋ジストロフィーの5例，第25回日本児童青年精神医学会総会（京都）抄録集 p. 35, 1984

Ⅰ．遺伝・疫学

B. 先天性筋ジストロフィー

先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的研究

班　　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

研究協力者　西　谷　　裕
国立療養所宇多野病院

宮　尾　益　英
徳島大学小児科

篠　田　　実
国立療養所八雲病院

三吉野　産　治
国立療養所西別府病院

大　沢　真木子
東京女子医科大学小児科

堤　　篤　子，内　田　幸　男
東京女子医科大学眼科

目　的

小児期の筋ジストロフィー症の中で，本邦では Duchenne 型に次いで多い先天性筋ジストロフィー症の疫学的ならびに遺伝学的基礎情報を蒐集・分析することを目的としている。そのさい，先天性筋ジストロフィー症（以下 CMD）患者の情報を全国的範囲から蒐集する必要があり，多施設による共同調査という方法をとり，その結果360例の資料を蒐集した。その結果は，昭和58年度祖父江班研究報告書に報告した。

そのさい，病型別にみると，福山型277例に対し，その他の型52例，未確認例15例，不明16例であった。このように，福山型に属さないと思われる CMD 症例が15%を占めている事は，本プロジェクト班として無視できない事である。

そこで，福山型 CMD の定義ないし診断基準そのものも，見直しが必要と思われたので，今年度は，外国での報告も含め，福山型 CMD の疾患分類学上の問題点を検討することとした。

方　法

東京女子医大小児科で経験した福山型 CMD 症例につき，症候学的に同質性ないし異質性を検討した。とくに頭部 CT 所見，神経眼科学的に系統的に精査した。

また諸外国で近年報告されつゝある2～3の近縁疾患との異同につき，文献的に比較検討した。

結　果

(1) 頭部 CT 所見

頭部 CT スキャン上，大脳白質のびまん性低吸収域が特有であるが，この所見は CMD 例の3～4割の例に認められるに過ぎない。大脳白質低吸収域所見が陽性の9例と，同陰性の13例とで，性，発症年齢その他計13項目について比較したが，両群間に有意差は認められなかった（Table 1）。

(2) 炎症性筋組織病変

福山型 CMD と臨床的に酷似した臨床症状を呈しながら，筋組織上炎症細胞浸潤が認められ，かつ副腎皮質ステロイドホルモン投与が臨床的に有効であった症例の報告が散見される。そこで福山型 CMD 典型例26例，同非典型例9例の大腿四頭筋生検材料につき，炎症性変化の有無を徹底的に再検討したが，全例において

Table 1 Clinical features of CMD with or without low density of white matter

Decrease in radiodensity of white matter		+ (n = 9)	− (n = 13)
Sex (M : F)		2 : 7	5 : 8
Age at CT exam		5 m～7 y 10m	11m～11 y 8 m
Age at onset	～ 3m	44%	54%
	～ 6m	22%	15%
	～ 1 y	33%	31%
Consanguinity		13%	23%
Affected siblings		50%	0%
IQ (DQ)	～ 25	22%	23%
	～ 50	33%	62%
	～ 75	44%	8%
	～100	0%	8%
Convulsion		56%	38%
EEG abnormal	background	89%	50%
	paroxysmal	56%	25%
MCV		normal	normal
CSF protein		normal	normal
Optic nerve atrophy		—	—
Maximum motor ability		Ⅵ～Ⅷ	Ⅵ～Ⅶ

Table 2 福山型 CMD 11例中眼科的異常を示した4例の詳細

症例	性	年齢	追視	屈折 (ミドリン点眼後)	ERG	眼底所見		
						乳頭	黄斑	周辺
1	男	6m	−	−13 −14 / −13 −14	a波b波 軽度減弱 律動様小波の消失	蒼白	黄斑反射(−) 中心窩反射(+)	周変網膜の色調のむら 丸い形の病巣 retinoschisis 様の隆起性病変
2	男	8m	+	−5 −4 / −1.5 0	a波b波 減弱	やや蒼白	黄斑反射不整	上側に丸い形の病巣がありその周囲が混濁
3	女	1y	+	−3 −2.75 / −3 −2.75	normal	やや蒼白	異常なし	上耳側血管周囲に右1コ，左2コの丸い病巣がありその周囲が混濁
4	女	1y1m	+	0 0 / +1 +1	normal	やや蒼白	異常なし	上側に丸い病巣があり，その周囲が混濁

陰性であった。

(3) 眼変化

欧米における CMD は，眼異常を随伴するものが多い。

福山型 CMD の眼所見について，本田ら（眼臨，1978）は 20 例について検索し，近視（8/20），眼輪筋の筋力低下（13/20），内眼角贅皮（3/20），視神経萎縮（1/20，疑い 6/20），黄斑変性（1/20），Duane 症候群（1/20）などを認めた。また千々岩ら（眼臨，1982）は，強度近視・視神経萎縮・網膜血管走行異常・黄斑偏位・網膜の灰白色のむら・retinoschisis 様の灰白色の隆起性病変を 2 例に認めた。

東京女子医大では 11例を眼科的に精査し，1例に強度近視・視神経萎縮・網膜の灰白色の色調のむら・丸い形の病巣・retinoschisis 様の隆

起性病変を認め，他の3例に丸い形の病巣を認めた（Table 2)。

(4) 水頭症

福山型 CMD においては，全般的に小頭・短頭の傾向を示し，頭囲拡大，頭蓋内圧亢進を示す例はない。しかし国内の文献には，ごく少数ながら，著しい内水頭症を呈した例が報告されている。これらは何れも生命予後が不良で乳児期早期に死亡し，また三宅らの例はその他両側性ブドウ膜炎，白内障，筋の炎症性変化などを合併している。

(5) 同胞内で異った臨床像を呈する家系

現在までに7家系が報告されている（詳細略)。

考　察

福山型 CMD 患者の臨床症状や検査所見は，詳細にみると，かなりの変異が存在することは認めざるを得ない。それは，たとえば死亡時年齢が新生児期から20歳前後までの広い幅に分散している事実からも，容易に納得できよう。

しかし，にも拘らず，福山型CMDにはかなり常同的な臨床像があり，他の諸種疾患と鑑別されうる一臨床単位として独立している一疾患と考える。

そして上記分析した諸項目のうち，頭部 CT スキャン上の大脳白質低吸収性は，福山型 CMD の診断基準上識別的役割を果すものではないと結論づけたい。一方，筋組織（さらには他の如何なる臓器・組織）の明らかな炎症性変化の存在や，頭蓋内圧亢進を伴なう内水頭症の存在は，福山型 CMD の範疇から外れるものであり，一応除外されるべきであると考える。

さらに眼病変に関しては，欧米で報告されている近縁疾患との異同を論ずる上で，極めて重要である。先ず Santavuori らは，フィンランド小児にみられた先天性ミオパチーで，眼と脳の異常が共存する新しい症候群を，muscle,

Table 3 Main ophthalmological findings in 10 patients with muscle, eye and brain disease.

Non-fixation	
Uncontrolled eye movements	9/10
Nystagmus	
Myopia ＞ 2D	8/10
≧10D	6/10
Congenital glaucoma	5/10
Infantile glaucoma	3/10
Mature cataract*	2/10
Optic disc pallor, excavation or colobomas	7/10
Choroidal hypoplasia	7/10

* Operated at the age of 10 and 23 years, respectively.

Table 4 The clinical features of lissencephaly with familial occurrence

	Agyriapachygyria syndrome	Cerebrooculomuscular syndrome
Microcephaly	+	+/−
Dysmorphic face	+	+
Seizures	+	?*
EEG pathology	+	+
Growth and mental retardation	+	+
Hypotonia at birth	+	+
Increasing spasticity	+	−
Muscular dystrophy (EMG, muscle biopsy)	−	+
Corneal opacity	Sporadic, mild	+
Cataract	−	−
Anterior chamber dysgenesis	−	+
CT-scan Lissencephaly	+	+
Enlarged ventricles	+	++
Agenesis of corpus callosum	Possible	Possible
Death in:	1st decade	1st year

* Patients died early in life.

eye and brain disease の名で報告した。それらが示した眼科的異常は，Table 3 の如く，重篤な視力障害が1例を除いた全例にみられ，筋症状より視力障害を主訴として来院している。他方，Santavuori らの MEB disease では，筋障害が臨床的・組織学的ともに比較的軽症であり，福山型 CMD とはかなり異っている。

しかし一方では，福山型 CMD の精密な眼科学的診察によって，先天性発生異常と解釈される眼異常が少数例ながら見出されたことは，両疾患の関連性を示唆している。

さらに Dambska らは，脳に lissencephaly，骨格筋に筋ジストロフィー性変化を認めながら，角膜混濁などの眼病変を高率に認める点で，典型的福山型 CMD とは異なるが，その変異型ではないかとして，cerebro-ocular-muscular syndrome なる診断名で，剖検例を報告している。

さらに最近，脳と眼の先天異常を共有する Walker-Warburg 症候群 (cerebro-ocular dysgenesis)を研究しつゝある Williams, Caviness のボストングループ，Dobyns らのメーヨーグループは，脳の polymicrogyria, lissencephaly が福山型 CMD のそれと酷似すること，および Walker-Warburg 症候群と思われた例の古い剖検材料から筋組織を見直してみて，明らかな筋病変の存在を確認しつつある。

以上のように，筋ジストロフィーと中枢神経障害の共存というだけで，福山型 CMD と診断することは，極めて危険であることが明らかになってきた。臨床および病理の詳細な観察を基盤にして，本症の診断をより確実なものにしてゆく必要がある。

Table 5 Diagnostic criteria of Warburg syndrome (Bordarier et al, 1984)

1) Congenital hydrocephalus or ventricular dilatation
2) Severe neurological dysfunction since birth
3) Eye abnormalities
4) Absence of known cause
5) Cortical gyration abnormalities with Developmental defects of meninges, Brainstem and cerebellum

結　語

我が国における先天性筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学的情報を確立するための前提条件として，福山型 CMD の疾患分類学的位置の再検討を行なった。

従来の定義に基づく福山型 CMD 典型例は，一部の例外を除いて，一つの独立した疾患単位を形成するものであり，遺伝学的には，恐らく homogeneous なグループとみなしてよいと思われた。頭蓋内圧亢進と内水頭症を呈する例は福山型 CMD と一線を画しておいた方が無難と思われる。また福山型 CMD 典型例の一部に眼の発生学的異常が認められた事から，諸外国における muscle, eye and brain disease (Santavuori), cerebro-oculo-muscular syndrome (Dambska), Walker-Warburg 症候群 (cerebro-ocular dysgenesis) との異同の論議が，今後の課題の一つとなった。

Ⅰ. 遺伝・疫学

C. 筋緊張性ジストロフィー

筋緊張性ジストロフィー症の遺伝・疫学

班　員　斎田恭子
国立療養所宇多野病院

研究協力者　井形昭弘
鹿児島大学第三内科

松岡幸彦
名古屋大学第一内科

近藤喜代太郎
北海道大学公衆衛生

高橋桂一
国立療養所兵庫中央病院

松永宗雄
弘前大学脳卒中研

向山昌邦
国立療養所神経センター

村上慶郎
国立療養所箱根病院

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症における遺伝・疫学は，本邦では詳細な全国的データがない。本症の病態や実態を把握する為の調査を行うにあたり，今年度はこれ迄の欧米及び本邦におけるデータを概括し，今後の参考にしたい。筋ジストロフィー症諸型の中で，本症はデュシャンヌ型についで多く，有病率は1.0〜5.5に分布し，データのばらつきは，本症の発病年令や表現型に巾がある事によると考えられる。常染色体性優性遺伝と考えられ，分離比は欧米では 26.4〜44.5%である。浸透率は，36.3〜94%の巾で報告され，女子患者よりの遺伝では先天・幼小児型の発症が多い。

本プロジェクトチームによる所属各施設での本症患者数は，鹿児島大学の298名を筆頭に約30名前後である。その家系数は64〜10家系を把握している。今後調査活動を集積してゆく中でその実態を明らかにし，障害の現状・合併する他の遺伝疾患の把握，リンケージ研究への協力等へと研究を発展させたい。

筋緊張性ジストロフィー症における遺伝・疫学については，本邦では一部地域を除いては詳細なデータが出されていない。本プロジェクトでは本邦における筋緊張性ジストロフィー症の病態や実態を把握する為の調査を行なう事になったが，本年度はこれ迄の欧米および本邦におけるデータを概括し，今後の参考にしたいと考える。

種々の型の筋ジストロフィー症の中で筋緊張性ジストロフィー症は欧米においては，デュシャンヌ型についで多いものである。また，筋緊張性ジストロフィー症の有病率は欧米においては人口10万あたり，2.4から5.5である。

本邦における有病率は，これまでの研究では1.0から5.5に分布している（表1）。この有病率の広がりは，後にも明らかなように，筋緊張性ジストロフィー症ではその発病年齢や表現型に大きな巾がある為によるものであり，より詳細な調査をすればする程有病率は正確になり，高くなっていくものと考えられる。即ち納らによる鹿児島地方の1973年の調査では，有病率は1.2であったが，1983年の詳細な調査の結果では5.5となっている（表1）。筋緊張性ジストロフィー症は，常染色体性優性遺伝と考えられ

表1　筋緊張性ジストロフィー症の有病率　（人口10万当たり）

欧米				日本			
Lynas	北アイルランド	1957	2.4	納ら	鹿児島	1973	1.2
Kleim	スイス	1958	4.9	田辺ら（推定）		1978	1.0
Kurland	U. S. A	1958	3.3	金久ら	鹿児島	1980	3.8
Grimm	ドイツ	1975	5.5	Takeshita ら		1981	2.7
				納ら	鹿児島	1983	5.5

表2　筋緊張性ジストロフィー症の分離比

欧米		%	日本			%
Thomasen	1948	44.5	金久ら	1981	男子	28.2
Lynas	1957	26.4			女子	13.4
Klein	1958	33.6			片親	33.6
Harper	1972	42.1	納ら	1983	19才以下	2.2
					30才台	51.2
					計	42.5

ている。その遺伝における分離比は，欧米では26.4％から44.5％の巾で報告されているが，これは期待値の 50％より低い値である。本邦の一地方における1981年度の調査では，片親にジストロフィー症がある場合，その子供全体での分離比は，33.6％であるが，男女間の分離比にかなりの差がみられている。しかし，1983年度の精密な調査では，全体の分離比は42.5％であるが，年齢別にみると19才以下の患者のそれは2.2％と非常に低く，本症の発症年齢分布の広さが調査に大きく影響することを表わしていると考えられる（表2）。本症の浸透率は，本邦においては36.3％から94％の巾をもって報告されており，これもまた発症年齢の分布の広さに加え世代の飛び越しがあると考えられる位に，その診断が困難な症例があることとも関連しているようである（表3）。更に，欧米

表3　筋緊張性ジストロフィー症の浸透率

金久ら	1981	36.3%
納ら	1983	85～94 %
問題点：発病年齢域が広い		
不全型が多い		

表4　本プロジェクト参加者所属施設における MyD 患者・家系数

	患者数	家系数
弘前大学脳卒中研	約30名	約10
武蔵神経センター	11	
名古屋大学第一内科	約20 (97)	
箱根病院	18	16
鹿児島大学第三内科	298	64
宇多野病院	27	21
兵庫中央病院	17	10

表5　宇多野病院入院筋ジス患者における MyD 症患者の割合

年度	1978	1979	1980	1981
L-G	8	8	8	15
DMD	39	46	43	37
CMD	11	10	11	11
Becker	1	1	3	1
FSH	0	0	1	1
MyD	0	1	1	2
DistM	0	0	0	1
その他	3	1	2	1
計	62	67	69	69

表6　宇多野病院に受診中の MyD 患者

京　都　市　内	16名	14家系
京　都　府　下	6名	4家系
他　府　県	5名	3家系
京都市内有病率（単純推定）		1.3×10^{-5}

の報告では男子の親よりの遺伝の方が女子の親より高く，女子患者よりの遺伝では先天・幼小児型の発症が多いと報告されている。

本プロジェクトチームによる現時点での所属各施設での本症患者数は，鹿児島大学を除けば11名より30名であり，約10から20家系である（表4）。これを国立療養所宇多野病院に例を取ると，1年間に入院した種々の筋ジス患者全体の2〜3％を占める（表5）。受診中の本症外来患者は27名，21家系であり，非常に大まかに現時点における京都市での有病率を推定すると1.3となる（表6）。これは欧米あるいは本邦に於いて詳細な家系調査や診察・検査を行わないで有病率を推定したものとほぼ一致する。一部の遺伝疾患にみられるように日本人は欧米人とは本症の病態，遺伝様式に違いがあるのか。本プロジェクトでは更にその患者分布，障害の現況，合併する他の遺伝疾患の有無を把握し，大家系の発見とリンケージ研究への協力，発病前診断の研究，遺伝相談等へと研究を発展させたい。

当教室で過去20年間に経験した筋緊張性ジストロフィー症の実態

班　員　松岡幸彦
名古屋大学第一内科
研究協力者　衣斐　達，古閑　寛
名古屋大学第一内科
祖父江逸郎
国立療養所中部病院

要　旨

昭和39年から58年までの20年間に当教室を受診した筋緊張性ジストロフィー症（MyD）患者は91家系97症例であった。この患者数は同じ期間に受診した筋萎縮性側索硬化症の約1/2.5であり，全神経疾患患者中に占める割合は0.87％であった。後半10年間の患者数は前半10年間に比べ2倍以上に増加していた。男女比はほぼ1：1であり，初診時年齢は30歳代がもっとも多く，次いで40歳代，20歳代の順であった。

家族歴の調査では，MyDの家族歴を有するものは47.4％と半数以下であり，また本症でいわれている常染色体優性遺伝を裏付けるような2世代以上にわたる発症がみられた家系は20％以下であった。

本症の実態を把握するには，カルテ調査のみでは不十分で，患者家族の直接診察が必要であると考えられた。

はじめに

われわれが参加している「筋緊張性ジストロフィー症の遺伝・疫学」研究プロジェクトの当面の目的は，全国のいくつかの地域で本症の疫学統計を確立することと，「早期発見法の開発」研究プロジェクトに材料を提供できるように，3世代以上にわたって多数例の発症がみられるいわゆる大家系の収集にあたることにある。

そこでわれわれは本年，その第一段階として，当教室を過去20年間に受診した筋緊張性ジストロフィー症（MyD）患者について，カルテ上からの調査を行った。その過程で本症の研究がもつ種々の問題点も浮き彫りにされてきた。以下にはそのような問題点を明らかにしつつ，患者数の年次別推移および家族歴を中心に，調査結果を報告する。

結　果

昭和39年1月から58年12月までの20年間に名古屋大学第一内科の外来を受診し，あるいは入院したMyD患者は91家系，97症例であった。すなわち年間平均約4.9例であった。比較対照として調査した筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者は同じ期間に241例あり，すなわち当教室におけるMyDの頻度はALSの約1/2.5であった。

年次別の患者数の推移を，ALS患者のものと比較しながら示したものが図1である。ALSをみると，昭和39～41年の3年間は年間4～5例と少ないが，42年以降は変動はあるもののほぼ10～20例の間を推移しており，とくに一定の増加傾向あるいは減少傾向はみられなかった。ちなみに昭和39年～48年の前半10年間と，49～58年の後半10年間の患者数は，それぞれ116例，125例で，大きな相違はみられなかった。一方MyDは，47年まではずっと年間5例以下であり，また48年は0例であったが，49年以降

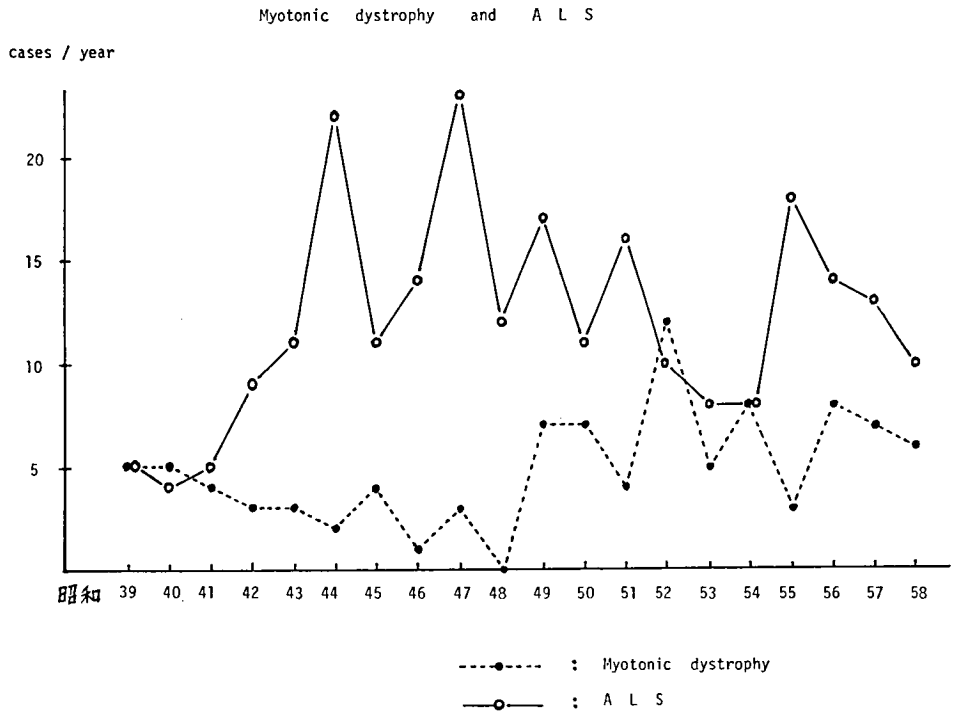


図1　MyD と ALS の患者数の年次別推移

は若干の変動はあるものの，概してそれまでの10年間に比べ，やや増加している傾向がうかがわれた。このことは，前半10年間の患者数が合計30例であったのに対し，後半10年の患者数は67例と2倍以上に増加していることによっても裏付けられた。

次に，当教室で取り扱った全神経疾患患者中に占める割合を調べてみると，20年間平均では0.87％であり，前半10年間では0.42％，後半10年間では，1.69％であった。すなわち，神経疾患患者全体の中に占める割合も，最近の方が明らかに増加していた。

性別では，男が50例（51.5％），女が47例（48.5％）と，男女比はほぼ1：1であった。初診時年齢は30歳代が34.0％ともっとも多く，次いで40歳代（29.9％），20歳代（18.6％），10歳代（11.3％），50歳代（6.2％）の順であった。初診時の最低年齢は11歳，最高年齢は57歳であった。発症年齢については，今回のようなカルテ調査のみでは十分信頼できるデータが得られにくく，かえって誤った結論が導き出される危険すらあると考えられた。その理由は，第1に，本症の中核をなす症状は myotonia，なかでも手の grip myotonia であるが，これに対する患者の病識は通常きわめて乏しい。たとえば，仕事の能率が悪いことに気付かれ，職場の産業医より紹介されて来診する患者がしばしばあるが，診察してみると著明な myotonia があるにもかかわらず，患者はそれをとくに病的な不自由さとして自覚していない。このような症例では，問診から発症時期を推定することは困難である。第2に，本症では幼小児期から，myotonia よりもむしろ hypotonia，顔面筋力低下，あるいは知能障害を主症状として発症していたと考えられるものがある。このような症例では，正確な病歴を得るためには，家族とくに親よりの病歴聴取が必須であるが，外来では家族の付添なくして来診する患者も多く，幼小児期についての病歴は得られにくい。

91家系のうち，カルテに family tree が記載されているなど十分な家族歴の聴取が行われているとみなされた78家系について，その結果をまとめると，表1のようであった。すなわち，MyD の家族歴を有しなかったものが37家系

表1　MyD 78家系の家族歴

MyD の家族歴なし	37 (47.4%)
疑わしい家族歴あり	4 (5.2%)
MyD の家族歴あり	37 (47.4%)
同一世代のみ	20 (25.6%)
2世代	13 (16.6%)
3世代	2 (2.6%)
その他	2 (2.6%)

(47.4%) と半数近くを占めていた。「足が不自由であった」,「知能低下があった」など, MyD であったとも考えられるが，他の疾患の可能性もある明白でない家族歴のあるものが4家系あり，明らかに MyD の家族歴を有するものは37家系 (47.4%) と半数以下であった。これらのうちでも，同胞あるいは従兄弟にあるというような同一世代のみに MyD 患者がみられたものが20家系と多数を占め，2世代にわたってみられたものは13家系 (16.6%)，3世代にわたってみられたものは2家系 (2.6%) にすぎなかった。

考　察

MyD の疫学に関する研究は本邦では少ない。Takeshita ら[1] は山陰地方で人口10万人対2.7人，金久[2] は南九州地方で3.8人，納ら[3] は同地方のさらに詳細な調査により5.5人という有病率を出している。われわれの今回の研究では，その年に新規に受診した患者数について調査したので，直ちに名古屋地区における本症の有病率を知る手掛りとはなりにくい。ALS との比較においてみると，当教室の MyD の受診者数は ALS の約1/2.5であった。一般に ALS の有病率は，特殊な多発地区を除いては，人口10万人対3前後であるといわれ，これまでに MyD で報告されている値との間に大きな相違はない。それにもかかわらず，今回の調査で ALS 患者の方がかなり多かった原因としては，ALS は発症から死亡までの経過年数が短く，MyD では比較的長いため，有病率が同じであれば罹病率は ALS の方がかなり高いと考えられる。今回のように新規受診患者数から統計を作成した場合には，有病率ではなく罹病率が反映されるため, ALS の方で頻度が高くなるのはある程度当然であろう。しかしそればかりではなく，われわれは MyD 患者はなかなか自ら医療機関を受診しにくい傾向があるように感じている。

今回の調査で MyD の頻度が最近の10年間で増加していた点については，1施設のみの成績であるので，その診療体制，診断能力，興味対象の変化や，さらには，その地域の中における立場，位置付けなど様々な要素が関与しており，本症患者数の真の増加を反映しているものかどうかは断定しがたい。今後さらに大きな規模での調査が必要であろう。

男女比がほぼ 1：1 であったことは，本症の遺伝形式から考えても，従来の報告をみても矛盾しない。年令分布については，われわれの施設が内科教室であることによる偏りがあることを考慮しなければならないであろう。実際にはもう少し多くの幼小児例が小児科を受診していることが考えられる。

さて MyD は常染色体優性形式の遺伝を呈することが確立されている。しかし今回の調査では，MyD の家族歴を有していたものは半数以下であり，常染色体優性遺伝を考えさせるような2世代以上にわたる発症を示していたものは20%弱で，さらに3世代にわたる発症が確認されたものは，わずか2家系にすぎなかった。このことは，われわれがかつて脊髄小脳変性症について同様の調査を行ったときに，遺伝性を示す病型の中の85.2%で，3世代以上にわたる発症が確認された事実[4] ときわめて対照的である。脊髄小脳変性症に比べ，MyD ではいかに不全型，軽症例が多く，また患者の病識も乏しいかを物語っている。

したがって，今後 MyD の正確な疫学統計を確立する場合には，カルテ調査やアンケート調査のみではきわめて不十分であり，少なくとも患者の家族については，医師が直接診察を行う必要があると考えられた。

ま と め

昭和39年から58年までの20年間に当教室を受

診した MyD について，年次別の患者数，性，年齢，家族歴などをカルテから調査し，その結果を報告した。しかし，本症は不全型，軽症例が多く，また全般に病識も乏しいと考えられ，正確な実態の把握には直接診察が不可欠であると考えられた。

文　献

1）Takeshita, K., Tanaka, K., et al.: Survey of patients with early-onset myotonic dystrophy in the San-in district, Japan. Jpn. J. Human Genet., **26**; 295, 1981

2）金久禎秀：筋緊張性ジストロフィー症の臨床遺伝学的研究．鹿大医誌，**33**; 396, 1981

3）納光弘，古庄敏行：筋緊張性ジストロフィー症と遺伝—鹿児島・沖縄地区遺伝疫学調査結果の分析—．臨床神経，**23**; 1067, 1983

4）祖父江逸郎：脊髄小脳変性症の臨床．日内会誌，**73**; 1415, 1984

Ⅰ．遺伝・疫学

D. 早期発見法の開発

DNA を用いた遺伝病解析の方法論

班　員　本　庶　　佑
京都大学医化学
研究協力者　三　木　哲　郎
大阪大学第4内科
高　井　新一郎，立　石　秀　郎
西　庄　　勇
大阪大学第2外科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（以下 MD）は，常染色体性優性遺伝の疾患でありその原因遺伝子は第19染色体上の補体第3成分（C_3）に，密接に関連していることが判明している。DNA マーカーを用いた連関分析を行なえば，MD の原因遺伝子から 500～1000 kb の近くに存在する DNA クローンを得ることが可能であり，将来は原因遺伝子そのものの単離同定が可能であろう。これは病気の超早期発見や遺伝子治療に応用できると考えられる。

我々は，同じく常染色体性優性遺伝である多内分泌腺腫瘍症第2型（MEN-2）の原因遺伝子の座位決定のために，DNA マーカーを用いた連関分析を現在行なっているが，この方法は MD の原因遺伝子の研究にも応用できる。今回は，Restriction Fragment Length Polymorphisms（RFLPS）を用いた遺伝病解析の方法論について報告する。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（以下 MD）は，常染色体性優性遺伝の疾患でありその原因遺伝子は第19染色体上の補体第3成分（C_3）に，密接に連関していることが判明している[1]。

分子遺伝学的手法を用いて本症の原因遺伝子の座位決定，さらに単離同定を行なえば病態の解明，早期診断・治療に役立つと考えられる。我々は，同じく常染色体性優性遺伝である多内分泌腺腫瘍症第2型（以下 MEN-2）の原因遺伝子の座位決定のために，DNA マーカーを用いた連関分析を現在行なっているが，この方法は MD の原因遺伝子の単離にも応用できる。今回，DNA マーカーを用いた MEN-2 の原因遺伝子の座位決定のための方法について報告する。

多内分泌腺腫瘍症第2型（MEN-2）について

MEN-2 は，甲状腺髄様癌と副腎の褐色細胞腫と，時に副甲状腺の過形成を合併する遺伝性疾患であり，浸透率は極めて高い。

好発家系内の構成員が患者か否かは，血清カルチトニン濃度を測定することにより，臨床症状の出現に先立って確実に診断できる。

MEN-2 の原因遺伝子の染色体座位は不明であるが，わが国の好発家系について26種の古典的遺伝マーカー（血液型，酵素型など）について連関を検討してきたが，有意な連関を示すマーカーは認められなかった[2]。同様な研究は Jackson ら[3] および Emmertsen ら[4] によっても行なわれたが，やはり有意な連関を示すものはみつかっていない。

方　法

① MEN-2 好発家系の家系図作成：

MEN-2 の好発家系を全国的規模で集める。家系内で，患者と診断されていない構成員に対しカルチトニン分泌刺激試験を行ない，患者であるか否かを診断する。

② MEN-2 好発家系の構成員の DNA 収集：

MEN-2 好発家系の構成員のヘパリン化した末梢血 10〜20 m*l* より白血球を分離し，高分子量 DNA を抽出する。別にヘパリン化した末梢血 10 m*l* より，リンパ球を分離し Epstein-Barr (EB) ウィルスでBリンパ球を形質転換する。株化した B リンパ芽球は DNA 供給源として用いる。

③ Single-copy DNA クローンの単離：

ヒト高分子量 DNA を制限酵素 Hind Ⅲ で切断し，アガロースゲルに電気泳動後 1〜2 kb の DNA 断片をゲルより抽出し，pBR322 の Hind Ⅲ サイトにクローニングしヒト全 DNA のライブラリーを作成する。ヒト全 DNA をプローブとし，このライブラリーをコロニー hybridization 法で screening し，hybridize しないクローン（くり返し配列のないクローン）を得る。次にこのクローンを 5 m*l* LB 培地で培養し，プラスミド状態とした後，insert の存在とくり返し配列のないことをヒト全 DNA をプローブとして hybridize して確かめる。二度とも hybridize しないクローンを，single-copy DNA クローンとして，1 *l* LB 培地で大量培養し，Hind Ⅲ で切断後 insert として切り出し以後の検索にプローブとして使用する。また別に，Maniatis のライブラリーを同様の方法で，screening し single-copy DNA クローンを得る。

④ Restriction Fragment Length Polymorphisms（以下 RFLPs）が検出できる single-copy DNA クローンの単離・収集：

健常人 12 名の末梢血白血球より高分子量 DNA を抽出し，制限酵素 MspI, TaqI, EcoRI, Hind Ⅲ 等で切断後，アガロースゲルにて電気泳動しニトロセルロースフィルターに transfer する。方法 ③ で得た single-copy DNA クローンをプローブとし，フィルター上の DNA と hybridize しオートラジオグラフィー後出現するバンドの多型性（RFLPs）を調べる。

RFLPs を検出できた DNA クローンに関しては，さらに多くの健常人 DNA を使って遺伝子頻度を算出する。また健常人家系を使って，メンデルの法則に従って遺伝しているかどうか調べる。

上記の方法で新しい DNA クローンを単離できるが，別に他研究室より RFLPs を検出できる DNA クローンを分与してもらう。

⑤ MEN-2 好発家系での RFLPs を検出できる DNA マーカーの segregation（分離）：

MEN-2 好発家系の構成員の高分子量 DNA を各種制限酵素で切断し，RFLPs を検出できる DNA プローブと hybridize し，出現したバンドの多型性を解析し，連関分析を lod 法で行なう。

結果および考察

① MEN-2 好発家系：

わが国の甲状腺髄様癌について甲状腺外科検討会で全国調査が 2 回にわたって実施された。1981年 現在で，242 例の甲状腺髄様癌患者が報告され，そのうち 67 例は 31 家系の好発家系に属する患者であった[5]。今回，全国の医療機関の協力を得て集めた MEN-2 好発家系は 12家系で，構成員は 65人，患者数は 33人であった。EB ウィルスによる Bリンパ球の形質転換率は 90%以上であった。家系の祖先を調べてゆくと共通な大きな家系となる場合もあり，一家系の拡大と新しい家系の発見に努力しているところである。

図 1 は MEN-2 の好発家系の 1 家系を示すが確診例は手術後の組織所見により，疑診例はカルチトニンあるいはカテコールアミン分泌刺

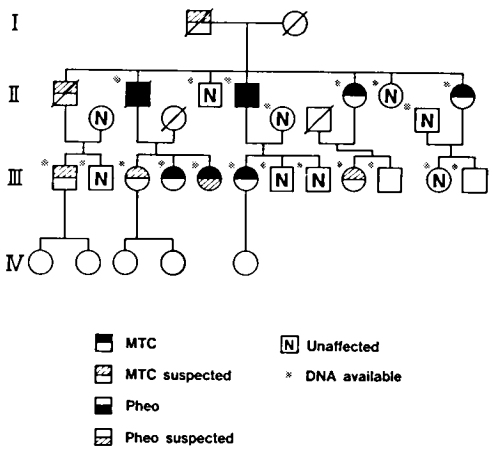


図 1　MEN-2 好発家系の 1 例

激試験によった。

② RFLPs を検出できる single-copy DNA クローンの単離・収集：

pBR322 の Hind Ⅲサイトにクローニングしたヒト DNA ライブラリーから20個の single-copy DNA クローンを単離した。この DNA 断片をプローブとして健常人の高分子量 DNA を各種制限酵素切断後，hybridization を行なうとクローン pl-1 が Taq Ⅰ で RFLPs をもった。図2は，オートラジオグラィーの結果を示したものであるが，対立遺伝子Bでは，プローブ pl-1 に hybridize する Taq Ⅰ 切断後の DNA 断片は 3.6 kb と 1.6 kb であるが，対立遺伝子 A では真中の Taq Ⅰ 切断部位がなくなり，pl-1 に hybridize する DNA 断片は 5.2 kb だけとなる。これは，Taq Ⅰ 切断部位 (TCGA) の Cytosine が methylation を受けて他の塩基に置換した結果，Taq Ⅰ で切断されなくなったため生じたものと考えられる。

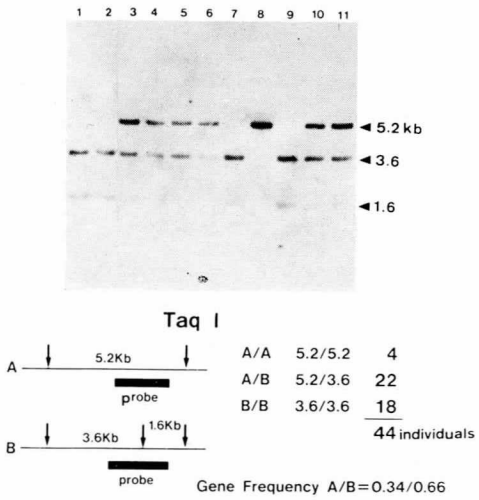


図2 プローブ pl-1 によって検出される RFLPs

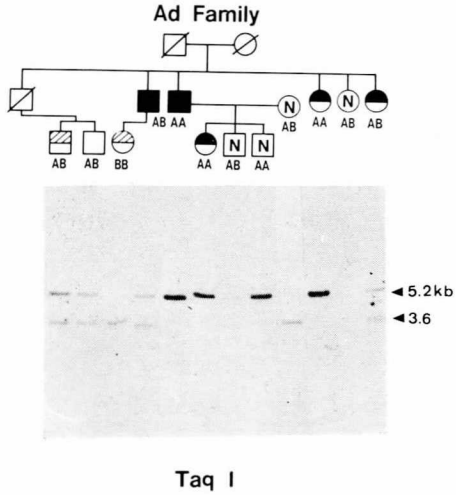


図3 ある好発家系におけるプローブ pl-1 で検出できる遺伝子の segregation

健常人 No. 1 は B/B のホモ接合体であり，No. 3 は A/B のヘテロ接合体，No. 8 は A/A のホモ接合体ということになる。さらに遺伝子頻度を調べるために計44人の健常人で調べると A：B＝0.34：0.66 となった。また，Maniatis のライブラリーを screening し，7種の Single-copy DNA クローンを得て，RFLPs を検出できる M114 と M118 が確認できた。これら2種の DNA プローグに関しては，現在その遺伝子頻度とメンデルの法則に従って分離しているかどうか検討中である。

以上の我々が新しくクロニングした DNA プローブは MEN-2 の原因遺伝子との連関がない場合は MEN-2 に関しては無用となるが，他の原因遺伝子が不明な多くの遺伝性疾患の解析に有用であるため，染色体との in situ hybridization 法あるいは雑種細胞形成法などを使って，これらの DNA プローブの染色体上の座位決定は必要である。

③ MEN-2 好発家系での RFLPs をもった対立遺伝子の segregation (分離):

我々の得た pl-1 で検出される RFLPs の segregation を実際の好発家系で調べたのが図3である。この家系の構成員は12名であるが lod 法で解析できるのは真中の家系のみである。しかし，患者である父親が A/A のホモ接合体であるため lod score は計算ができない (not informative)。この pl-1 については他の3家系について解析を行なったが，いずれも計算ができなかった。この場合 pl-1 については，新しい家系を利用するか，Taq Ⅰ 以外の酵素で RFLPs を検出できるようにする必要がある。Cavenee より分与された D13S2 では，Msp Ⅰ で図4のような RFLPs の segregation が認められた。この場合は lod score の計算が可能で

表1　MEN-2 の原因遺伝子と各種プローブとの lod scores

		0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	
CT	(11)	0.258	0.215	0.134	0.064	0.017	s =2
D12S4	(12)	−0.463	−0.229	−0.060	−0.012	−0.001	s =5
D13S1	(13)	−1.442	−0.888	−0.388	−0.152	−0.036	s =4
D13S2	(13)	−0.464	−0.229	−0.060	−0.011	−0.001	s =4
GH	(17)	0.258	0.215	0.134	0.064	0.017	s =2
pR12-21	(20)	−2.163	−1.332	−0.582	−0.228	−0.054	s =8

(　) 内は染色体番号。最上段の数字 (0.05〜0.40) は組換え率 (θ)，
s は解析した兄弟数
DNA プローブ CT (calcitonin) は Craig, R. K., D12S4, D13S1, D13S2 は Cavenee, W. K., GH は Martial, J., pR12-21 は Shaw, D. より分与されたものである。

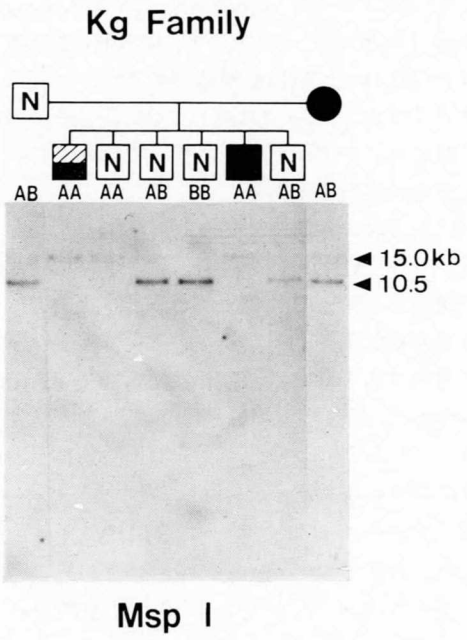


図4　ある好発家系におけるプローブ DBS_2 で検出できる遺伝子の segregation

ある (表1)。現在まで，他研究室より分与された RFLPs を検出できるクローンと我々の研究室で得たクローンを合計すると42種である。Botstein らの論文によれば，20cM 間隔で並んだ DNA プローブが約150種あれば，ヒトの全ゲノムについての遺伝子地図が理論的には作製可能であるという。この意味で多数の DNA プローブを用意することは，MEN-2 のみならず他の遺伝性疾患の研究上も極めて重要なことである。外国の研究者に頼らず，わが国でも多数の DNA プローブを単離する必要がある。表1は，これまでの lod score の計算が可能であった6種の DNA プローブとその値を示したものである。lod score の値が＋3以上でなければ両者の間に連関があるとは云えず，今後さらに多くの家系についてのデータを集積する必要がある。

まとめ

Huntington 病の原因遺伝子が第4染色体上の DNA クローンG8と密接に連関していることが発表されたが[6]，この方法は同じような遺伝性疾患の解析方法に大きな影響を与えた。これはいかに多くの DNA クローンを集め，いかに多くの家系を集めるかということに尽きる。MD は，C_3 と 7 cM 以内に原因遺伝子が存在していると云われている。この研究の目的は最終的に原因遺伝子をつきとめ，できれば遺伝子治療にまで発展させることである。我々は，現在 C_3 から原因遺伝子に近づくために，C_3 欠損症の家系の遺伝子レベルでの解析あるいは染色体 hopping 法[7] を開始した。そして，DNA マーカーを用いた連関分析で 500〜1000 kb まで目的の原因遺伝子に近づき，その後は別の方法で原因遺伝子の単離を行なう予定である。

文　献

1) Davies, K. E., Jackson, J., Williamson, R., Harper, P. S., Ball, S., Sarfarazi, M., Meredith, L.

and Fey, G.: Linkage analysis of myotonic dystrophy and sequences on chromosome 19 using a cloned complement 3 gene probe. J. Med. Genet, **20**; 259～263, 1983

2) Takai, S., Miyauchi, A., Matsumoto, H., Ikeuchi, T., Miki, T., Kuma, K. and Kumahara, Y.: Multiple endocrine neoplasia type 2 in Japan. Henry Ford Hosp. Med. J. in press, 1985

3) Jackson, C. E., Conneally, P. M., Sizemore, G. W. and Tashjian A. H.: Possible linear order of genes for endocrine neoplasia type 2, the P cell antigen and HL-A on chromosome 6. Birth Defects, **12**; 159～164, 1976

4) Emmertsen, K., Lamm, L. U., Rasmussen, K.Z., Elbrond, O., Hansen, H.H., Henningsen, G. B.: Linkage and chromosome study of multiple endocrine neoplasia IIa. Cancer Genet Cytogent, **9**; 251～259, 1983

5) 高井新一郎：甲状腺髄様癌について．日本外科学会雑誌 **82**; 1130～1132, 1981

6) Gusella, J. F., Wexler, N. S., Conneally, P. M., Nayor, S. L., Anderson, M. A., Tanzi, R. E., Watkins, P. C., Ottina, K., Wallace, M. R., Sakaguchi, A. Y., Young, A. B., Shoulson, I., Bonilla, E. and Martin, J. B.: A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. Nature, **306**; 234～238, 1983

7) Collins, F. and Weissman, S. H.: Directional cloning of DNA fragments at a large distance from an initial probe: A circularization method. Proc. Natl. Acad. Sci., **81**; 6812～6816, 1984.

進行性筋ジストロフィー症の染色体に関する研究

班　員　佐藤　元
国立療養所西多賀病院

研究協力者　名取徳彦，鴻巣　武
国立療養所西多賀病院神経内科

中川原寛一，酒井京子
国立療養所西多賀病院遺伝染色体室

目　的

デュシェン型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD）の病因に関しては未だ不明であるが，しかし最近X染色体における脆弱部位の存在が明らかになり，染色体レベルでの病因解明への手がかりとして注目されている。DMD ではX染色体以外の常染色体にも非遺伝性の脆弱部位である hot spot が存在する事が知られており，去年の本班会議にて我々は DMD 患者6名について染色体の脆弱性試験をおこなった結果，全員にて 6q12 又は 13 の部位に hot spot が2％以上の頻度で認められた事を報告した。今回の研究目的は多数の DMD 患者について脆弱性試験をおこない，6q12 又は 13 の部位の hot spot の出現頻度をしらべ，その部位が果たして DMD に特異的な部位であるか否かを明らかにする事である。

対　象

対象は DMD 患者49名，年令は6才から27才までで，平均年令 13.8才。全員男子，正常コントロールとして脆弱性試験をする前に変異性薬物の服用，放射線照射の既往のない事を確認した20名の健康な男子について hot spot の部位と出現頻度をしらべた。

方　法

末梢血 0.2 m*l* を，葉酸の含まない 2 m*l* の MEM-FA 培地に牛胎児血清 5％，PHA 2％を加え，pH 7.6，37°C に調整した培地と，培養終了6時間前に BrdU 0.2 μg/m*l* をくわえた培地との2種類の培地を用いて 96時間培養した。hot spot はそれぞれ細胞 50～100 個についてしらべた。

結　果

表1の如く正常コントロール20名の男子では20名中17名に染色体又は分体のギャップを常染色体の1番からX染色体まで認めたが，個々の部位の出現頻度は全て1％以下であった事より2％以上の出現頻度を有意とした。DMD 患者

Hot spot (healty male: 20 cases)
frequency of gaps

case 1	8p2 (1%), 1q2 (1%), 6q13 (1%)
2	16q2 (1%)
3	6q13 (1%)
4	xp2 (1%)
5	8q2 (1%)
6	3pter (1%), 1q1 (1%)
7	4q ter (1%)
8	6q ter (1%), 16q (1%)
9	9q ter (1%), 9p2 (1%), 11p13 (1%) 6p14 (1%), 4q25 (1%)
10	16q23 (1%)
14	2p22 (1%)
15	12q24 (1%)
16	10q23 (1%)
17	6q21 (1%), 11q13 (1%), 15q21 (1%)
18	16q22 (1%)
19	1q42 (1%)
20	18q12 (1%)

表1　正常コントロール20名の男子における hot spot の部位と出現頻度，全て1％以下である。

Hot spot

Duchenne type　30/49 cases (61.2%)

Case/Age	hot spot
1/12	1p22 (4%), 3p21 (8%), 6q12 or 13 (13～4%)
2/10	5q35 (2%), 17q23 (2%)
3/10	6q12 or 13 (4%), 13q14 (4%)
4/22	3p14 (8%)
5/18	1p21 (6%), 3p14 (4%), 8q22 (4%)
6/11	2q11 (4%), 6q11 or 12 (4%), 14q11 (2%)
7/18	6q12 or 13 (4%)
8/8	1p13 (2%), 6q12 or 13 (8～10%), 9p13 (2%), 10q21 (6%)
9/12	3p14 (8%)
10/20	6q27 (2%), 10q25 (2%)
11/16	6q27 (6%)
12/16	6q12 or 13 (2%), 1q44 (2%)
13/18	6q12 or 13 (18%), 4p15 (6%)
14/18	6q12 or 13 (5%), 14q23 (2%)
15/21	6q12 or 13 (20%), 4p15 (10%)
16/13	9q34 (2%)
17/15	6q21 (4%), 6q12 or 13 (4%)
18/12	6q12 or 13 (4～5%), 10q11 (4～5%)
19/26	6q12 or 13 (20%)
20/11	6q12 or 13 (2%), 3p21 (10%)
21/9	3p21 (2%)
22/11	6q12 or 13 (6%), 10q11 (4%)
23/16	6q12 or 13 (4%)
24/20	3p14 (4%)
25/21	6q12 or 13 (4%)
26/16	6p12 or 13 (4%)
27/22	3p14 (16%)
28/11	1q31 (6%), 4p16 (8%), 6q12 or 13 (66%), 7q21 (4%), 10q11 (10%), 13q32 (4%)
29/11	6q12 or 13 (6%), 10q11 (4%)
30/8	6q12 or 13 (4%)

表2　DMD 患者30名における hot spot の部位と出現頻度，6q12 又は 13 の部位が20名にて認められる。

では表2の如く49名中30名 (61.2%) に hot spot が認められた。常染色体の 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 17番と広範囲に認められたが，X染色体には認められなかった。最も出現頻度が高かった常染色体の部位は 6q12 又は13で，49名中20名 (40.8%) に認められた。20名中3名は MEM-FA 培地にて，17名は BrdU 添加培地にて認められた。6q12 又は 13 の部位の次に出現頻度が高かった部位は 3p14 で49名中7名 (14.3%) に認められ，4名は MEM-FA 培地にて，3名は BrdU 添加培地にて認められた。

考　察

脆弱部位とは通常の方法による染色体検査では染色体の形態異常は出現しないが，患者の血液を葉酸含量の少ない Medium-199 培地や葉酸を含まない MEM-FA 培地で培養するとはじめて染色体の種々の部位に切断又はギャップが出現する部位で，その部位が染色体標本で切れ易い事から脆弱部位とよばれている。1965年 Dekaban が最初にC群染色体長腕における脆弱部位を報告して以来[1]，脆弱部位について数多くの報告が発表されてきたが，その定義がま

だ確立されていなかったために一部の報告にて混乱が認められた。そこで 1909年 Sutherland らは脆弱部位を次の様に定義した[2]. ① 染色体あるいは染色分体の切れ目を生じやすい部位, ② それを有する人は常に同一部位にあらわれる事, ③ メンデル式相互優性遺伝様式である事, ④ 適当な培養条件下でその部位の切断により欠失, 多方性異常像, 無動原体断片などを形成する事。

更に1983年の Los. Angeles Conference にて脆弱部位は次の4群に分類された[3]。

第1群. 葉酸感受性, 葉酸とチミジンを減らした培養液でのみあらわれる。その部位は 2q 11.2, 2q13 の中央, 6p23 の末端側, 7p11.2, 8q 22.3 の動原体側, 9q21.1 の動原体側, 12q13.1, 16p12.3, 20p11.23, Xq27.3 の14個所である。

第2群. ディスタマイシン誘導性, その部位は 16q22.1, 17p12 の2個所である。

第3群. ブロムデオキシ5リジン要求性, 10q25.2 の1個所である。

第4群. 通常型. 中期像の一部にしかあらわれない。その部位は 3p14, 6q26, 16q23 の3個所である。

以上の如く現在まで20個所の脆弱部位がしられている。今回我々がしらべた染色体あるいは分体のギャップは遺伝性を確認していない事から Sutherland の定義をみたしてはいなく, 脆弱部位とはいえず, むしろ非遺伝性の hot spot という表現の方がより適切と考えられる[4]。この hot spot の原因は脆弱部位と同様にまだ不明であるが, ともに葉酸感受性である事から, 共通のメカニズムによると考えられている[4]。DMD 患者 49 名において最も高頻度に認められた hot spot の部位は 6q12 又は 13 の部位で, その出現頻度は 40.8 % であった。正常コントロールの場合 6q12 又は 13 の部位の出現頻度は1 %以下である事を考えると非常に高い出現頻度といえる。問題はこの部位が DMD に特異的な hot spot であるか否かである。それを明らかにするためには DMD 以外の疾患における hot spot の出現頻度をしらべ比較検討する必要がある。

以前に我々は, 筋緊張性筋ジストロフィー症(以下 MyD) と先天性筋ジストロフィー症 (以下 CMD) における hot spot の出現頻度をしらべた事があり, その時の結果では MyD 患者 15 名中8名に hot spot が出現し, 最も出現頻度が高かった部位は 6q12 又は 13 で3名に認められ, 全体の 20% に 6q12 又は 13 の部位の ho tspot が認められた。先天性筋ジストロフィー症では6名中3名に hot spot が認められ, その中で最も出現頻度が高かった部位は 6q12 又は 13 の部位であり, 3名中2名に認められ, 全体の 33 % に認められた事になる。しかし DMD の場合患者数が 49 名と多いのに比し, MyD, CMD の場合は 15 名, 6名と患者数が少くない事から一概には比較できないが, 少くとも 6q12 又は 13 の部位の hot spot が DMD 以外の他の疾患にも出現するという事はわかる。即ちこの部位が DMD に特異的な hot sopt ではないという事である。そうすると問題はこの部位の出現頻度が他の疾患に比して有意に高いか否かという事であるが, 今回は他疾患の患者数が少くない事からその点を明らかにする事はできなかった。現在6番染色体における脆弱部位は p23, q26 の2個所が知られているが[6], q12 又は 13 における脆弱部位は未だ知られてなく, その意義は不明であるが, 6q12 又は 13 の部位の性質としては葉酸を含まない MEM-FA 培地にて出現し, 更に BrdU を添加するとより高頻度に出現する事から, この部位が葉酸感受性であると同時に BrdU 要求性でもあり, 両者の性質をあわせもつ部位であると考えられる。

次に 6q12 又は 13 の部位について出現頻度が高かった部位は 3p14 で全員の 14.3 % に認められたが, 3p14 の部位は正常人においても多く認められるとの報告があり[7], DMD に特異的な部位である可能性は少くないと考えられる。現在 DMD の遺伝子の座位は Xp21 又は 22 にあると考えられており[5], 常染色体における異常はあまり注目されてはいないが, しかし常染色体においても 6q12 又は 13 の部位に高頻度に hot spot が出現する事はたとえその部位が DMD に特異的ではなくとも, 何らかの遺伝性筋疾患に共通の非特異的な部位である事

は現在否定できない。

今後，両親の hot spot の検討と他疾患における hot spot の出現頻度を検討し，DMD の出現頻度と比較検討して，6q12 又は 13 の部位の意義を明らかにしていく事が重要と考えられる。

文　献

1) Dekaban, A.: Persisting clone of cells with an abnormal chromosome in woman previously irradiated. J. Nucl. Med., **6**; 740, 1965

2) Sutherland, G. R. : Heritable fragile site on human chromosomes 1. factors affecting expression in lymphocyte culture. Am. J. Hum. Genet., **31**: 125, 1979

3) Human Gene Mapping 7 (Los Angeles Conference). Cyto. Cell. Genetics., **37**; 1-666, 1983

4) Zhou, X., Xu, B. & Chu, C., et al : Human chromosome hot points. Hum. Genet., **67**: 244～251, 1984

5) 大倉興司：医師のための臨床遺伝学，日本医事新報社，東京，1984

6) 武部　啓：ヒト遺伝子作成国際ワークショップ 1983年．日本臨床，**42**; 245-261, 1984

7) Smeets, D. F. C. M., Seheres, J. M. J. C., & Hustinx, T. W. J.: The fragile site on chromosome 3. Hum. Genet., **67**; 351, 1984

ミオパチー診断支援システム作成の試み

班　員　井　形　昭　弘
鹿児島大学第三内科
研究協力者　音　瀬　広　章，納　光　弘
鹿児島大学第三内科

目　的

最近のミオパチーに関する研究は著しい進歩をとげ，多くの疾患が新たに報告され，また疾患の本態も次第に明らかにされつつある。しかしながら，それらの新しい知識がすぐさま一般のミオパチーの臨床診断レベルに反映されているかというと，必ずしもそうとばかりはいえない。むしろミオパチーに関する知識があまりにも多く集積されたために，診断に高度の専門的な知識が要求され，ミオパチーを専門としない医師にとっては，現在の知識水準を百パーセント反映した的確な診断を行うことが必ずしも容易ではないといったような状況が生じつつある。このような現状を解決する一つの方法として，我々は，ミオパチーに関する情報をコンピュータに入力し，その入力されたデータを用いてミオパチー患者の診断を支援するシステムの開発を試みた。

方　法

パーソナルコンピュータ（NEC PC-100）に各種のミオパチーにみられる多くの症候や検査項目を登録し，各疾患ごとにそれぞれの項目の出現率を入力した。

診断にあたっては，コンピュータの画面上に，登録した項目が表示されるので，コンピュータに付属しているマウスと名付けられたポインテングデバイス（図1）を用いて，表示された項目のところに矢印の形をしたマウスカーソルをもっていき，その項目が当該患者に認められるか否かをスイッチを押して項目の頭に印を付けることによって答えていく。（図2）当該患者に関する情報を入力し終わると，コンピュータが，既に登録されている症候出現率をもとに当該患者のような症候の組み合わせが起こる可能性を，登録された各疾患ごとに計算し，最も可能性の高い疾患から順にいくつかの疾患をディスプレイ画面上に表示する。

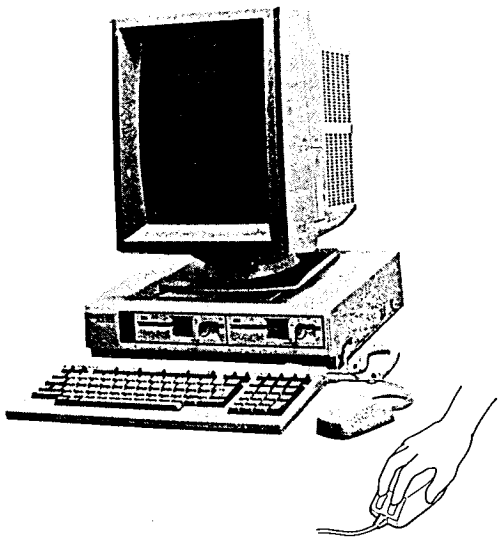


図1　パーソナルコンピュータ（NEC PC-100）とマウス

診断に必要な症候などの項目の追加や，新しい疾患の登録はプログラムを変更することなく，コンピュータと対話しながら容易に行うことができる。

結果および考察

コンピュータによる診断支援システムの開発は，現在各施設で精力的に行われているが，我々はすでに4年前に，パーソナルコンピュー

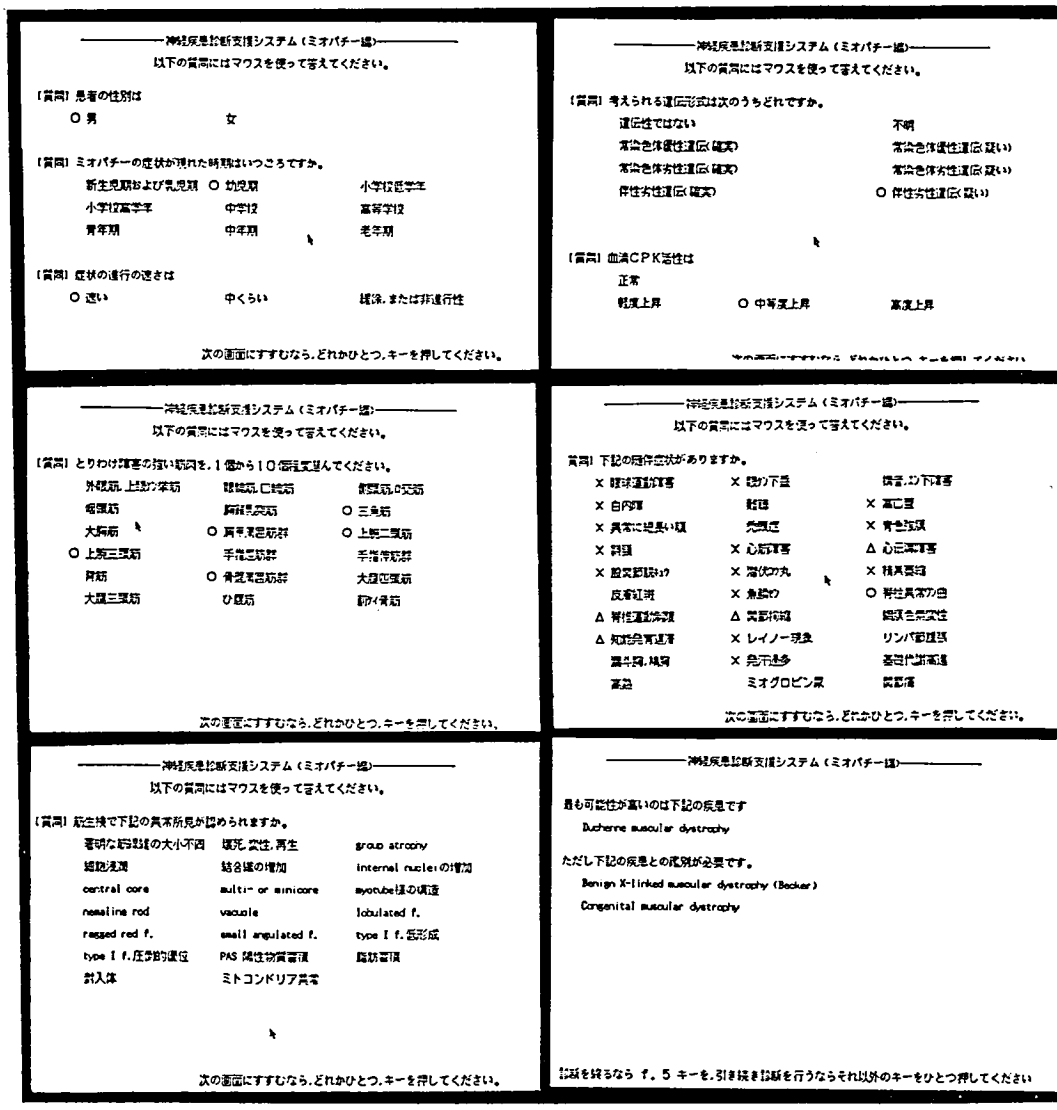


図2　診断時の表示画面（矢印はマウスのカーソル）

タを用いた実用的な神経疾患診断支援システムを開発し発表した。今回は，先に開発したシステムをより専門的なものへと進化させ，かつ操作を簡略化したものであり，コンピュータのハードウェアの進歩とあいまって，きわめて有用な診断支援システムを構築することができた。

現在このシステムに入力されている疾患はまだ約60疾患程度（表1）であるが，このシステムは最大200疾患を登録することができるので，新しい疾患が発見された場合にはすぐに本システムの疾患登録機能を利用して登録し，診断に利用することができ，また診断に必要な項目，あるいは新しい検査が開発された場合にも，その項目をすぐに登録し，利用することができるので，ミオパチー研究の進歩に応じて，システムの機能を高めることができ，臨床診断にきわめて有力な支援を行うことができる。

まとめ

パーソナルコンピュータ（NEC PC-100）を用いて，ミオパチー診断支援システムを開発し

表1　現在登録されている疾患

Duchenne muscular dystrophy	Spheroid body myopathy
Benign X-linked muscular dystrophy (Becker)	Type I fibre atrophy and myotube-like structures
Facioscapulohumeral muscular dystrophy	Type I fibre hypoplasia with myasthenic features
Autosomal dominant scaulo-peroneal myopathy	Fingerprint body myopathy
X-linked scaulo-peroneal syndrome	Sarcotubular myopathy
Limb-girdle syndrome	Myopathy with salt craving
Benign hereditary myopathy	Facioscaplohumeral myopathy with abnormal mitochondria
Quadriceps myopathy	Cytochrome b deficiency
Congenital distal myopathies	Dystrophia myotonica
Distal myopathies with onset in infancy	Neonatal dystrophia myotonica
Late onset distal myopathies	Myotonia congenita
(Descending) Ocular myopathy	Chondrodystrophic myotonia (Schwarz-Jampel)
Oculopharyngeal myopathy	Acid maltase deficicency
Oculocraniosomatic neuromuscular disease (Kearns-Sayre)	Debranching enzyme deficiency
Central core disease	Branching enzyme deficiency
Central core myopathy with muscle cramps	Muscle phosphorylase deficiency (McArde's disease)
Centronuclear and myotubular myopathies	Polymositis and dermatomyositis
Myotubular myopathy with type I fibre hypotrophy	Carnitine deficiency
Autosomal dominant centronuclear myopathy	Carnitine palmityltransferase deficiency
X-linked myotubular myopathy	Phosphofructokinase deficiency
Congenital fibre type disproportion	Inclusion body myositis (distal type)
Congenital muscular dystrophy	Sarcoidosis
Focal loss of cross-striations	Bacterial/viral or parasitic myositis
Multicore disease	Myositis ossificans progressiva
Nemaline myopathy	Myasthenia gravis
Luft's disease	Myasthenic syndrome
Vera's disease	Congenital muscular dystrophy (福山型)
Myopathy with lysis of myofibrils	Inclusion body myositis (proximal type)
Neuromuscular disease with trilaminar fibres	
Reducing body myopathy	

た。

本システムは，きわめて容易に使用することができ，かつ拡張性に優れているために，ミオパチーに関する研究の進歩に応じて，容易にその機能を高めることができ，臨床診断上きわめて有用な支援を行うことができる。

Ⅱ. 臨床病態

A. 心肺機能

筋ジス患者の心肺機能障害の分析と治療

班　員　飯田光男
国立療養所鈴鹿病院

研究協力者　陸　重雄，印東利勝
山本秀平
国立療養所鈴鹿病院

目　的

現在まで，我が国では，筋ジストロフィー(PMD) について，いくつかの分野において，極めて活動的な研究が行われて来ている。

実際上，PMD 患者の心肺機能の観察研究についても，極めて困難を伴なうものであり，現在までの所，1．心機能，2．肺機能を別々に研究されている段階であり，なかなか定義，言葉通りの心肺機能の研究が行われているとは言い難いところである。従って，この機会を捉えて，従来の仕事を文献的に，2，3 の問題をまとめて述べると共に，最後には総括的に，将来展望について期待を込めて述べることとする。

方　法

厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究」を取扱っている，いわゆる「第3班」グループでは，ここ数年に亘って極めて地道ではあるが，重要な仕事がなされて来ている。そこで，報告書を主体として，更に他の文献をも通読して，1) 肺機能，2) 心機能，3) 心肺機能，4) 治療，5) 今後の strategy の category に分類して，現在の局面を観察し，更には見なおしを行ない，ついで 5) について，若干の考察を行うつもりである。

結　果

現在までの文献をみてみると，単に肺機能，心機能との一面的観察を行なっているものが多く，多面的な観察（二素子以上）を行なっているものは，困難性を多大に帯びていくことより極めて僅少である。従って，ここではその順序に従って述べていく。

ここで，筋ジストロフィー患者特に Duchenne 型に限って，その合併症についてみてみると，入院，在宅患者を問わず，呼吸器感染症・心肺障害が多く，DMD 患者の死亡原因調査[1]（昭和58年度）では，肺低換気 62.5%，心不全は 16.7% であり，圧倒的に肺機能障害によるものが多く，また重要である。

1）肺機能

「DMD 症における呼吸不全とその管理」[2]と題して，祖父江前班長の下で，松尾プロジェクト・リーダーらがまとめたものは，極めて優れた研究であり，その逐一を述べるよりは，それを中心として，2，3の問題について述べる。

Duchenne 型のみならず，筋ジス患者では，胸部を形成する筋群（呼気，吸気に関するもの）が全て筋萎縮を来たし，全く筋活動がなく，人工呼吸の導入を必要とする。この場合，気管切開による人工呼吸器取付は拒否され，松家[3]（国療徳病）らを中心として体外人工呼吸器の試作が試みられている段階である。肺機能のうち，%VC は筋ジス障害度とよく matching して，$r=0.634$ にて $y=100.9-9.2x$ の直線関係にある。そして，%VC はまた前述の如く胸郭の筋肉とよく相関し，脊柱側彎との相関をみてみると，$r=0.439$ にて $y=56.4-0.91x$ と直線関係を示している。しかし，臨床上重要となるのは血液ガスであり，機会をみての検査が重要となる。筋ジス障害に伴なって PaO_2 は低下し，$PaCO_2$ は上昇し，そして respiratory

表1　呼吸管理の要約[4)]

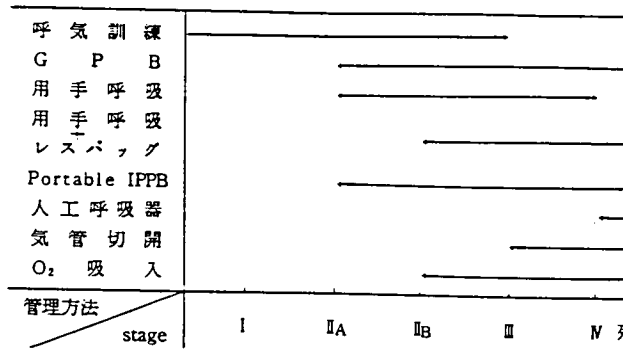


表2　続発性心筋疾患

I. 心筋炎
　ウイルス性（コクサッキー，ポリオ，エコー，アデノなど），リケッチア性，細菌性，リウマチ性，梅毒性，Chagas 病など
II. サルコイドーシス
III. アミロイドーシス
IV. 神経筋疾患：進行性筋ジストロフィー，筋強直性ジストロフィー，フリードライヒ失調症
V. 蓄積症：糖原病，ムコ多糖蓄積症，ヘモクロマトーシスなど
VI. 膠原病：リウマチ様関節炎，全身性エリテマトーデス，強皮症など
VII. 内分泌疾患：甲状腺機能亢進症・低下症，副甲状腺機能亢進症，末端肥大症，クッシング症候群，アジソン病など
VIII. 栄養障害：脚気，重症下痢など
IX. 中毒性：交感神経興奮薬，電解質—ステロイド，アルコール，コバルト，エメチン，ジギタリス，トランキライザーなど
X. 心臓腫瘍
　原発性心腫瘍，心膜（中皮腫，肉腫，嚢胞，血管腫など）および心腔内（粘液腫，横紋筋腫，線維腫，脂肪腫など），続発性（転移性）腫瘍
XI. 外傷性
XII. 冠動脈疾患：異常起始症，虚血性心筋症

（関口守衛：続発性および原発性心筋疾患，(1)　続発性心筋疾患，心臓，5：1599，1973）

acidosis が強くなってくる。これより PaO_2 は 60 mmHg 以下，$PaCO_2$ は 45 mmHg 以上を肺機能不全ととらえるべきである。各ステージにおける呼吸管理がよく考察されていて，表1にみられるようにこの管理の要約が考えられていて，その主なる項目を列記されている。このように肺機能については，肺結核からの研究蓄積により，よく応用されて来ている[4)]。

また，前述の呼吸筋である肋間筋，横隔膜の病理学的研究もよく行われていて，従来より述べられている myogenic な変化と共に，先天性ミオパチーでみられるセントラル・コア変化（青柳ら）[5)] も見出されていて，筋ジス病変の複雑性がうかがわれる。

2）心機能

表2にみられるように，続発性心筋疾患のうちで，神経筋疾患でみられるものは重要であり，筋ジストロフィー症は特に注目されている。

従来より ECG の長期間観察も行われ，また初期でもホルター・レコーダーにより，高頻度に tachycardia，期外収縮を観察している。しかしこれでは単なる電気的変化の pick-up にすぎなくて，心筋障害を明らかにするために，ベクトル心電図，エコー心電図，さらに ^{201}TI 心筋イメージングによる灌流欠損部位などを明らかにしつゝある。また blood pool imaging による左室局所壁異常部位の detection も行われつゝある（福山ら[6)]）。

これらの所見は，心剖検でもよくみられ，DMD 患者では異常発現の早期のものほど死亡時異常がつよく，特に左室の肥大化が著明で心筋線維化率も大きくなり，この場合中隔の異常が大きな相関を有している（亀尾ら[7]）。

この外，呼吸筋をはじめとする諸筋の CT-scan にて，よく異常が認められるようになり，その成果も発表されている段階である。

心障害の治療も，臨床薬理学の発達と共によく行われているが，これは後述する。

このように，心機能についての長期的な観察は比較的よく行われているが，心肺機能としては，方法論的にまだ十分な検索はなされていない。

3）治　療

班会議の研究により，中性プロテアーゼ抑制剤が用いられているが，未だ結論には至っていない[8]。従って対症療法的なものが多く行われている。表3にはある効果を期待して投薬されているものを示すが，その評価は悲観的である[9]。また心不全についても，ジギ剤，利尿剤を中心として，かなりの効果を示しながらも，たゞ今後血中濃度測定を行ないながら行っていこうとしている所である。

肺機能については，呼吸管理（前述）の立場より行ない，みるべき成果をあげている。

今後とも疾患の本質に迫る薬剤の開発と共に，心肺機能の改善を明瞭に示す薬剤の開発に努めなければならないが，現在対症療法により，かなりの好結果をえている。

表3　ある効果を期待して投薬されているもの

薬剤名	施設数
A T P	10
ノイキノン	12
ヘルベッサー（血管拡張剤）	6
ペルジピン（抗 Ca 剤）	3
ビタミン剤	15
総合ビタミン剤	2
混合ビタミン剤（A，Dを除く）	7
ビタミンE剤	5
ビタミンB12	2
アミノ酸製剤	5
膵エキス	2
その他	
ベスタチン	1
アロプリノール	1
ワゴスチクミン	1

（井形，三吉野）[9]

考　察

心肺機能の研究という立場からは，両面を一度にか，或は一面を主として，他面を若干包含するような立場での研究が望ましい。しかしながら，その研究デザインというより，むしろ，機器的な立場より，一面的なものにかたよる研究が目立っている。

しかしながら，肺機能では vital capacity と疾患 stage 側彎・血中ガス濃度などよく分析され，経時的病理的にもよく分析されているといえる[2]。心機能では単発的な研究が多く，経時的なものが少なかったが，最近この点が見直されて来ている。また本質的には核医学的な分析が行われて来ている所である[6]。

一方，治療については，対症的なものが多く[9]，筋ジスそのものへの抜本的な治療が行われるのを期待しているところである。しかし対症療法にても，若干の苦痛をとり除き，効果を挙げている現況より，この点も推進していく必要がある。

今後，心肺機能をみていく場合，その一断面のみではなくて，経時的な追跡研究が必要であり，時に死亡1ヶ月前の terminal stage の問題も緊急的である。方法論としても，細かい視診による観察（例えば運動機能），生理学的には ECG，VCG，EMG，SEP などによる分析，これに体位，歩行などの分析も必要となってくる。

ま と め

現在行われて来た心肺機能のデーターを基として，その成果，さらに今後の研究方向などを中心として述べた。特に単一の面のみではなく，マルチフェースの分析が必要となるが，特に terminal stage の問題も等閑とはならない点の一つである。

文　献

1）松尾宗祐，板原克哉：プロジェクトⅢ-A 臨床病

態（心肺機能）Duchenne 型筋ジストロフィー症死亡例の臨床的検討　厚生省神経疾患研究委託費　昭和58年度研究報告書，p. 113. 1984.
2）松尾宗祐：デュシエ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，厚生省神経疾患委託費　昭和58年度研究報告書，p. 602, 1984.
3）松家　豊他：筋ジストロフィー患者に対する体外人工呼吸器の開発　昭和58年度厚生省神経疾患研究委託費，研究成果報告書，p. 219, 1984.
4）中島洋明：Duchenne 型筋ジストロフィー症呼吸不全の治療，厚生省神経疾患研究委託費　昭和58年度研究報告書，p. 37, 1984.
5）青柳昭雄，石原伝幸，田倉正之，儀武三郎：筋ジストロフィーにおける呼吸筋の組織化学的検討．厚生省神経疾患研究委託費　昭和58年度研究報告書，p. 456, 1984.
6）福山幸夫他：Duchenne 型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　厚生省神経疾患研究委託費　昭和58年度研究報告書，p. 288, 1984.
7）亀尾　等，竹田慶三，三好和雄：PMD 剖検心の検討―臨床経過との関連―厚生省神経疾患研究委託費　昭和58年度研究報告書，p. 462, 1984.
8）井形昭弘他：デュシャンヌ型筋ジストロフィー症におけるプロテアーゼインヒビターの使用経験，厚生省神経疾患研究委託費　昭和54年度研究成果報告書，p. 290, 1980.
9）井形昭弘，三吉野産治：プロジェクトV治療，Du-chenne の筋ジストロフィー症に対するカルシウム拮抗剤の効果および現在の国立療養所における対症療法の実態　厚生省神経研究委託費　昭和58年度研究報告書，p. 161, 1984.

Duchenne 型筋ジストロフィー症の不整脈に関する研究
(主に心拍数と心室性期外収縮について)

班　員　松尾宗祐
国立療養所川棚病院

研究協力者　森　秀樹，奥　保彦
宇都宮俊徳，厨　平
橋場邦武
長崎大学第三内科

木原正高
国立療養所川棚病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) では，洞性頻脈や期外収縮をよく認める。今回ホルター心電図を用い24時間総心拍数 (THB) と心室性期外収縮 (VPB) の検討を行い，かつこれらが DMD 症例の心肺機能といかなる関係にあるかを検討した。対象は DMD 17例 (16～25才，平均19.2才) で，健常者7例 (16～20才，平均17.6才) を対象群とした。心機能は心エコー図による左室駆出率 (EF) を用い，肺機能として %VC を用いた。DMD の THB は平均136,000拍で対象群の101,000拍より有意に多く，DMD の全例で洞性頻脈がみられた。DMD の THB と %VC では r=−0.74 の負相関がみられたが EF とでは相関はみられなかった。DMD の VPB は17例中12例 (70.6%) に出現し，その数は 3～1.158/日であり，VPB の重症度と心肺機能についてみると，EF が悪化する程，多源性あるいは連続する VPB が多く出現する傾向にあった。しかし %VC と VPB の重症度の間には一定の関係は認められなかった。

Duchenne 型筋ジストロフィー症は，全身におよぶ筋萎縮と変性が進行し，運動機能障害と共に心肺機能低下をきたし，その多くの症例で洞性頻脈や期外収縮が出現することが知られている。今回，我々はホルター24時間心電図を用いて，主に心拍数と心室性期外収縮について検討を行い，これらが Duchenne 型筋ジストロフィー症の心肺機能といかなる関係にあるかを検討した。

対象と方法

対象は，国立療養所川棚病院に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー症 (以下 DMD) 17例で，全例男，年令は16～25才 (平均19.2才) である。なお今回の検討では15才以下の DMD 小児例は除外した。

また，コントロール群として，心肺機能に異常がなく，ほぼ同年代の7例 (16～20才，平均17.6才) について，主に心拍数について DMD 群と比較検討した。

方法は，全例にアビオニクス社製カルジオコーダーを装着して，24時間総心拍数 (以下，THB) を計測し，さらにこの24時間心電図より，各々1時間ごとの心拍数を算出し，これを60分で除した1時間あたりの平均毎分心拍数を求めた。次に DMD 17例で，24時間心電図を圧縮心電図に実記録して，主に心室性期外収縮 (以下，VPB) を，表1に示す Lown の VPB の重症度分類を用いて検討した。

また DMD 17例では，心機能の指標として心エコー図を用いて，左室駆出率 (以下 EF)

表1　Lown の心室性期外収縮の重症度分類

段　階	所　　見
0	心室性期外収縮　(−)
1	散発性，単源性
2	頻発性（>1/分 あるいは 30/時間）
3	多源性
4	反復性
	(a)　2個連続
	(b)　3個連続以上
5	短い連結期（R on T 型）

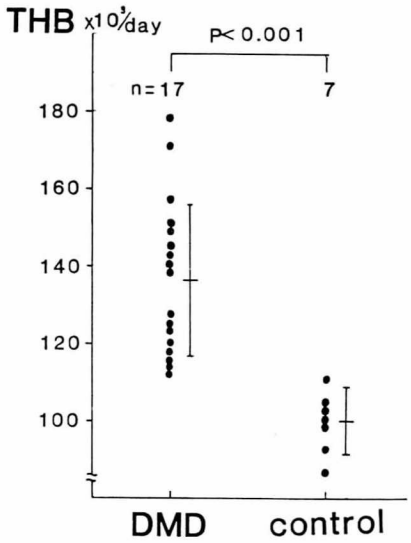


図1　24時間総心拍数（THB）

を算出し，次に肺機能の指標として，スパイログラムより% VC を測定し，これらが DMD 群の THB あるいは VPB の重症度といかなる関係にあるかを検討した。

結　果

1）DMD 群の THB は 136.355±19.991 拍/日で，コントロール群の 100.637±8.104 拍/日より P<0.001 で有意に多かった（図1）。次に DMD 群とコントロール群の1日間の毎時間平均心拍数についてみると，DMD 群では全時間を通じてコントロール群よりも心拍数は有意に多かった。さらに DMD 群の夜間安静時である21時から6時までの平均心拍数は80/分をこえ，コントロール群の日中活動時の平均心拍数より多い傾向にあり，また DMD 群の6時から21時までの15時間の活動時心拍数のうち，11時間で平均心拍数は100〜106/分であり，洞性頻脈が多く認められた（図2）。

次に DMD 17例の THB と % VC および EF の関係をみると，THB と % VC の間には r=−0.74 の有意な負相関がみられ，THB は % VC の低下と共に上昇する傾向が認められた。しかし，THB と EF との間には一定の傾向は存在しなかった（図3）。

2）DMD 17例の VPB を24時間の圧縮心電図による実記録を用いて，VPB 数および

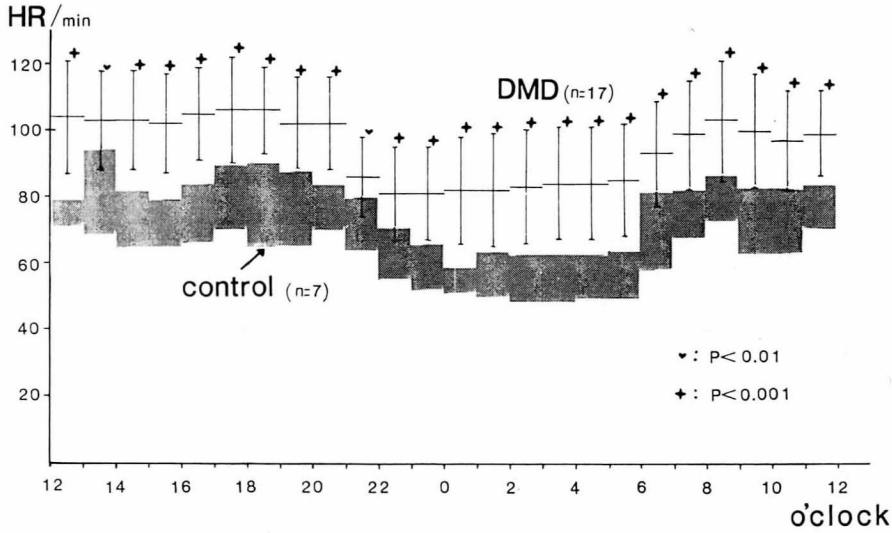


図2　24時間の毎時間平均心拍数の経過

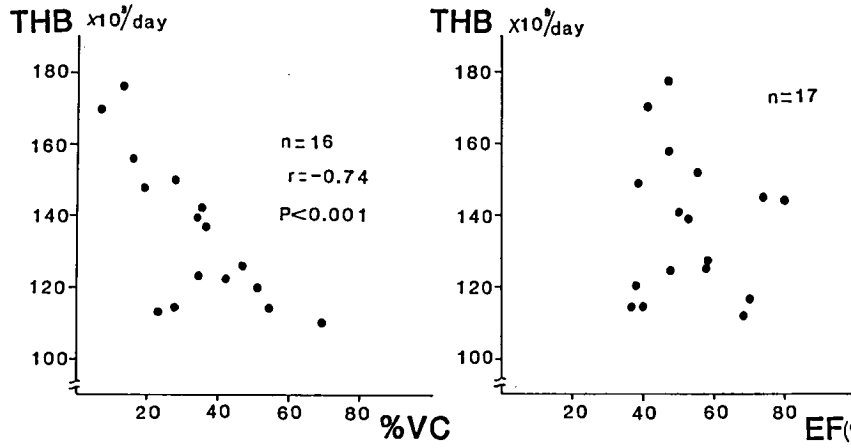


図3 24時間総心拍数と％VC および EF の関係

表2 心室性期外収縮（DMD 17例）

症 例	24時間VPB数	Lown の分類
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	3	1
7	87	1
8	10	3
9	10	3
10	19	3
11	26	3
12	341	3
13	103	4a
14	332	4a
15	10	4b
16	172	4b
17	1,158	4b

Lown の重症度分類についてみると，まず24時間 VPB 数は 0～1.158/日 であり，VPB は17例中12例（70.6％）に発生した。症例 1～5 の5例には，VPB は出現せず Lown の分類での0度であり，症例6と7は単源性でかつ連続せず数も少なく Lown の分類は1度であった。次に，症例8～12までの5例は多源性で連続しない VPB が出現し，Lown の分類では3度であった。また症例13と14は2個連続する VPB がみられ Lown の分類は4a度で，症例15～17の3例には3個以上4個までの連続する VPB が出現し Lown の分類は4b であった。VPB の出現した12例のうち，10例（83.3％）は Lown の分類が3度以上で，多源性あるいは連続する危険な VPB が認められた（表2）。

次に，Lown の重症度を0～1度，3度，4a～4b度の3群に分けて，VPB の重症度と％VC および EF の関係をみると，％VC と重症度の間には一定の傾向は認められなかったが，EF と重症度の間には，VPB の重症度が 0～1度，3度，4a～4b度へとしだいに高くなる程，EF が低下する傾向がみられた。（図4）

結　語

今回，我々はホルター24時間心電図および圧縮心電図を用い，16才以上の青年 DMD 例で24時間総心拍数と心室性期外収縮の検討を行なった。今回の DMD 群の24時間総心拍数および各1時間ごとの平均毎分心拍数は，同年代の健常例よりも有意に多く，洞性頻脈が多く認められた。また DMD 群の24時間総心拍数は％VC と強い負相関を示し，EF とは相関が得られず，肺機能の低下が心拍数に大きな影響を与えることが示唆された。次に DMD 群では，70.2％に VPB が出現し，この VPB は多源性や連続する危険度の高いものが多く認められた。また，この VPB の重症度は EF の悪化

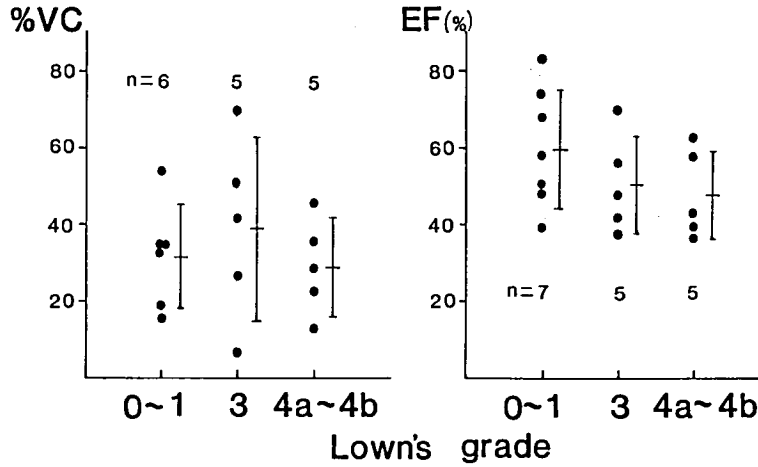


図4　Lown の心室性期外収縮の重症度分類と % VC および EF の関係

と共に高くなる傾向がみられたが，% VC とは一定の傾向はみられず，心機能の低下と共に VPB の重症度が高くなり，これは心筋病変の存在を示唆するものと考えられた。

DMP 患者の夜間体交時の脳波と心肺機能の検討

班　員　松尾宗祐
国立療養所川棚病院

研究協力者　木原正高，長郷国彦
木下　昇，金沢　一
渋谷統寿
国立療養所川棚病院神経内科

要　旨

私達は DMP 患者の夜間体交は深睡眠による呼吸，循環機能の低下と，肺うっ血により息苦しさのために体交を求めるのではないかと想定し以下の方法で検討した。対象として DMD 男5例を選び，① 脳波的睡眠段階と夜間体交回数，② 昼覚醒時と夜間体交前，後の動脈血ガス分析，③ 夜間体交前，後の脈拍数，④ 脳波的睡眠段階と呼吸数などの関係を検討した。

結果として，① 睡眠の深さと体交の関係は明らかでなかった。② 体交前後のガス分析に有意差はなかったが，昼覚醒時と比べて夜間体交前の PaO_2 が有意に高かった。③ 夜間体交前，後の脈拍数に有意差はなかった。④ 呼吸数は夜間睡眠時が夜間覚醒時より有意に少なかった。

以上の結果では私達の想定は立証できなかった。しかし，夜間体交を求める29例の患者に体交希望理由をきいた所，息苦しいとの回答も5例あり，今後さらに検討したい。

目　的

健常者は夜間睡眠時，無意識のうちに寝返りをしている。DMP 患者は grade が進むと独力で体位交換（以下体交と略す）ができなくなり，介助者に体交を求めるようになる。私達は DMP 患者の夜間体交は，深い睡眠による呼吸，循環機能の低下と就下性肺うっ血により，息苦しさのために覚醒し体交を求めるのではないかとの想定に基づき，また，体交により心肺機能はどう変化するのかを知るために，睡眠脳波と夜間体交前，体交後の呼吸，循環状態を測定し夜間体交の意味を検討する。

表1　対　象
DMP-Duchenne type 5例

症　例	年　令（才）	性	ステージ（度）	肺活量（ml）
K. KI	16	男	8	440
H. KI	18	男	8	500
R. N	20	男	8	720
H. T	22	男	7	1060
K. KA	25	男	7	1100

方　法

対象は DMP Duchenne type，男性，日本式生活様式による障害段階分類の8度3例，7度2例で，肺活量は 440 ml から 1100 ml である（表1）。方法として，① 午後10時頃より早朝覚醒時午前6時頃まで終夜の脳波を記録し，脳波的睡眠段階を1分間毎に連続的に判定し夜間体交との関係を検討。② 昼覚醒時と夜間体交前，夜間体交後の動脈血ガス分析を行い，それぞれの関係を検討。③ 夜間体交前と体交後の脈拍数の変化を検討。④ 呼吸数を夜間30分ないし1時間毎に計測し脳波的睡眠段階と呼吸数の関係を検討した。

結　果

脳波的睡眠段階と体交との関係を図1に示している。DMP 患者の睡眠で特徴的なことは夜

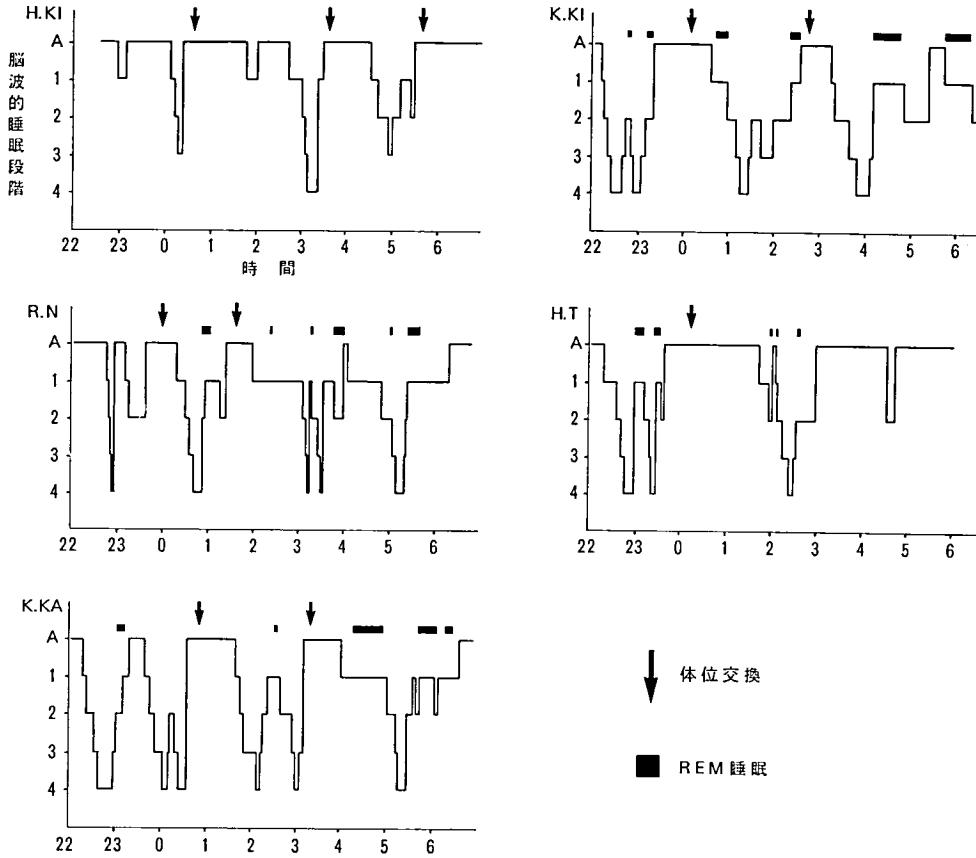


図1 脳波的睡眠段階と体交との関係

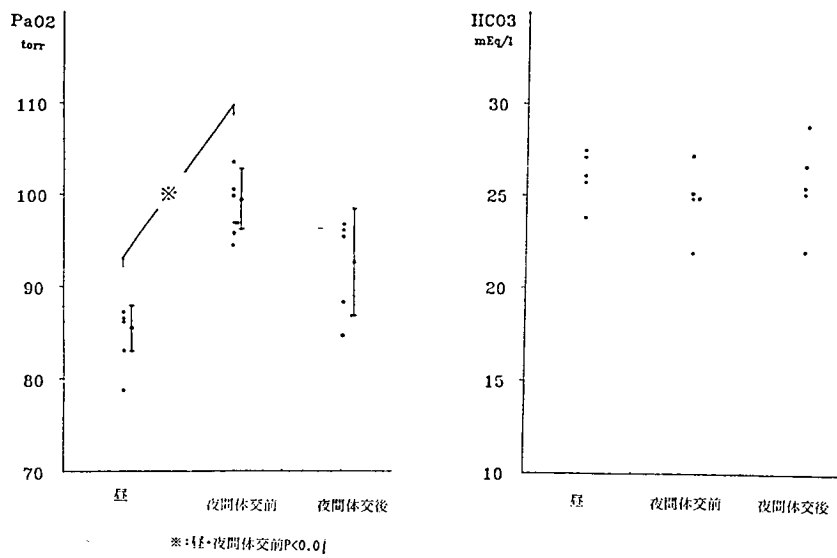


図2 昼覚醒時，夜間体交前，夜間体交後の動脈血 PaO_2，HCO_3

間覚醒回数が多いことである。夜間体交のために覚醒する直前の睡眠段階の回数は REM 期2回，1度2回，2度3回，3度2回，4度1回であった。昼覚醒安静時，夜間体交前，体交後の動脈血ガス分析の結果では PaO_2 は昼覚醒時より夜間体交前が1％の危険率で有意に高かった（t-検定）。体交前後の PaO_2 は体交後の PaO_2 がやや低い傾向がみられるものの有意の差はなかった。HCO_3, pH, $PaCO_2$ に有意の差はなかった（図2，3）。夜間体交前10分，20分，30分，体交後10分，20分，30分の各時点の脈拍数は体交前後で有意差はなかった（図4）。体交後の夜間覚醒時の呼吸数と睡眠時の呼吸数をみると夜間睡眠時の方が5％の危険率で有意に呼吸数が少なかった（t-検定）。各睡眠段階における呼吸数の差は症例が少なく検定できなかったが有意差はないようであった（図5）。結果のまとめは図6の通りである。

考　案

私達は重度の DMP 患者の夜間体交の原因は睡眠による1回換気量の低下や，分時換気量，

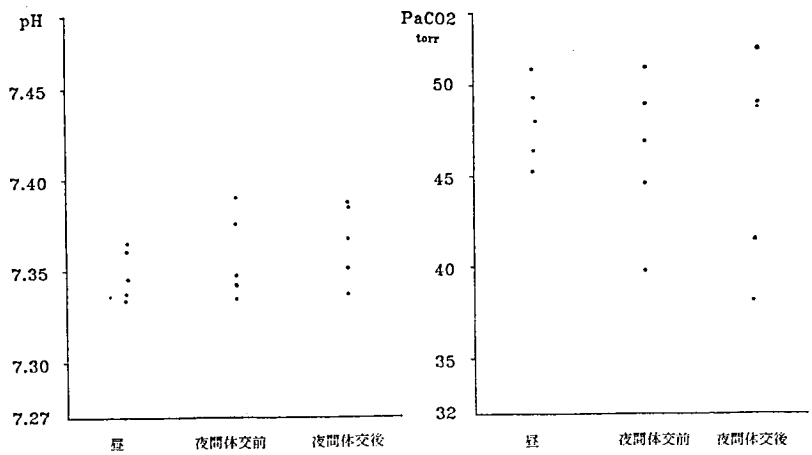


図3　昼覚醒時，夜間体交時，夜間体交後の動脈血 PH, $PaCO_2$

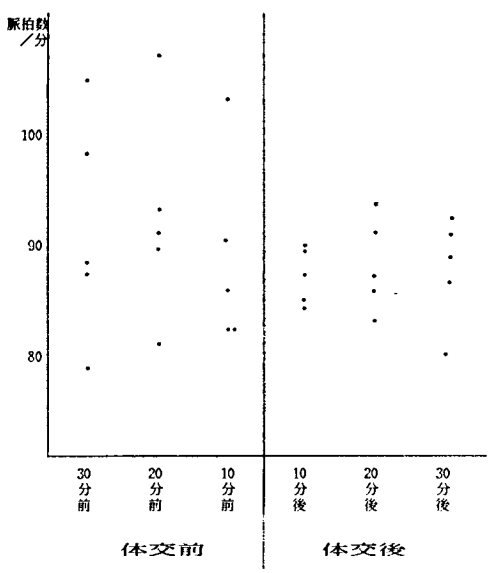


図4　夜間体交前，体交後の脈拍数

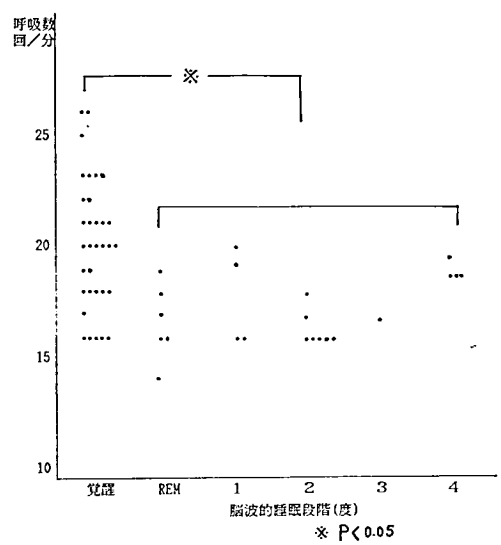


図5　脳波的睡眠段階と呼吸数

動脈血 GAS 分析	P (t 検定)
昼ー夜間体交前　pH	N S
夜間体交前ー後　pH	N S
昼ー夜間体交前　PaO_2	<0.05
夜間体交前ー後　PaO_2	N S
昼ー夜間体交前　$PaCO_2$	N S
夜間体交前ー後　$PaCO_2$	N S
昼ー夜間体交前　HCO_3	N S
夜間体交前ー後　HCO_3	N S

夜間体交前ー後の脈拍数	N S

夜間覚醒時と睡眠時の呼吸数	<0.05

図6　結果のまとめ

呼吸数の低下，上気道抵抗の増加，$PaCO_2$ の増加に対する換気応答の低下などの諸因子の変化により[1]，また，有効肺胞換気量の低下による $PaCO_2$ の増加，分時換気量の低下による PaO_2 の減少[2] などの肺機能の抑制に加えて，同一体位保持による肺の就下性うっ血も加わり呼吸状態が悪化し，呼吸困難感[3] のために覚醒し体交を求めるのではないかと想定していたが，体交前の睡眠段階の深さと夜間体交の頻度の関係はないようであり，睡眠段階が深くなると体交のために目覚める頻度が高くなるとはいえなかった。また，夜間睡眠時の方が夜間覚醒時より有意に呼吸回数が少ないという結果を得たが，これは従来 REM 睡眠時に呼吸数が減る[1] といわれていることと一致するが本研究では症例数が少なく，REM と NREM での呼吸数の変化や，各睡眠段階における呼吸数の変化は検討できなかった。さらに，夜間体交前後での動脈血ガス分析や，脈拍数の変化に有意差はなく，これらの結果からは心肺機能の低下によって呼吸困難感のために覚醒するのではないかという私達の仮定は立証できなかった。動脈血ガス分析の変化として睡眠中は PaO_2 は減少するといわれているが[2]，私達の研究では昼覚醒時より夜間体交前の PaO_2 が有意に高値を示した。この解釈については夜間覚醒すると同時に深呼吸するなど何らかの生体反応があると思われるが，本研究では呼吸パターンは記録しておらず，また，動脈血採血までに数分かかることなど方法の問題もあり今後の検討課題としたい。

最後に，夜間体交を求める29例の患者に体交希望の理由をアンケートにとってみると，体が痛い28例，しびれる21例と同一体位保持によると思われる症状のために体交を求めることが多いことがわかったが，息苦しいとの回答も5例あり（図7）今後さらに症例の撰択や方法を変えて体交の意味を検討したい。

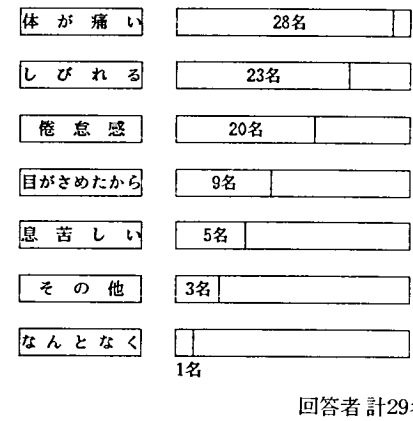


図7　夜間体交希望の理由

文　献

1）高崎雄司，太田保世：睡眠と呼吸，呼と循，**30**：114-123，1982

2）鳥居鎮夫：睡眠と呼吸機能，日本医事新報，**2886**：126-127，1979

3）金野公郎，米沢美枝子，吉野克樹：検査による呼吸困難の判定，総合臨床，**28**：1863-1871，1979

Duchenne 型筋ジストロフィー末期動脈血ガス分析所見の自然歴について

班　員　石原傳幸
国立療養所東埼玉病院

研究協力者　津谷恒夫，半谷満太郎
儀武三郎，青柳昭雄
国立療養所東埼玉病院

要　旨

昭和57年1月より昭和59年9月までに当院で死亡した Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）26名を死因別に分類したところ，20名は慢性呼吸不全（RF）で死亡しており，約3/4を占めることになる。RF の平均年令（死亡時）は18.9歳であり，14歳から23歳までに分布していた（表1，図1）。

このように RF が DMD の死因の大部分を占めることから，如何にして RF 症例をマネジメントするかが，病棟主治医の最大の関心事となっている。最近，体外式陰圧人工呼吸器が導入されはじめ良い結果が得られるようになったが，DMD における RF の自然歴，特に動脈血ガス分析値の推移を詳細に検討した報告はまだない。今年度は，人工呼吸器治療の効果を検定するための基礎データが今後急速に集積不可能となる恐れるがあるため，当院で継時的に検査したガス分析値と予後の関係を検討した結果とさらにそれらの結果から予後判定に有用と思われる呼吸障害度分類を作成したので報告する。

表1　東埼玉病院における死亡例の検討

DMD 死亡例	26名	18.2±3.3歳
呼吸不全	20	18.9±2.6
心不全	3	18.3±5.8
肺炎	3	11，15
腎動脈血栓	1	14

（1982. 1～1984. 9）

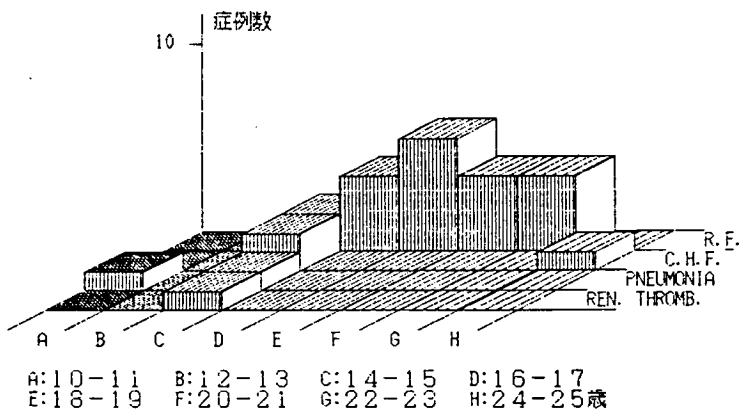


図1　DMD 死亡26例における死因別の年令分布

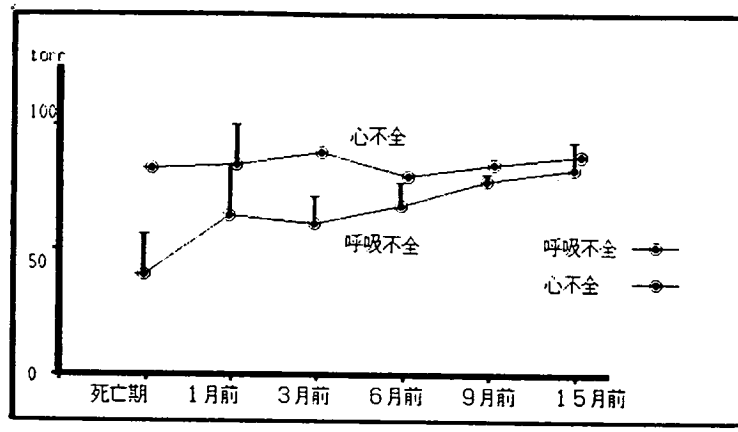


図2 DMD 死亡例における PaO_2 の推移
呼吸不全 16例，心不全 3例

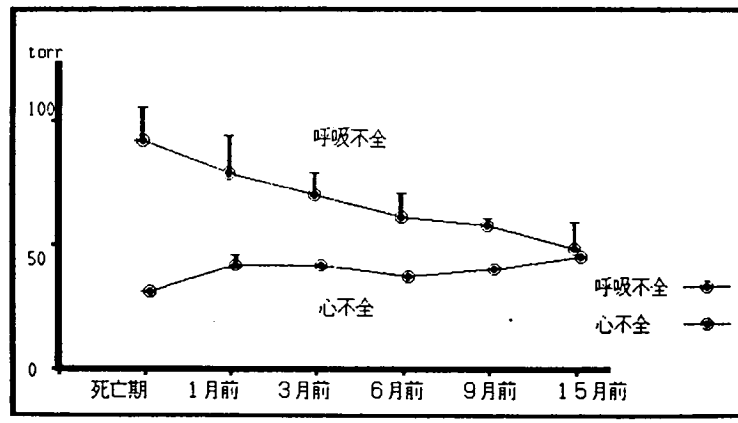


図3 DMD 死亡例における $PaCO_2$ の推移
呼吸不全 16例，心不全 3例

対象と方法

対象は前述した RF 死亡 20例から末期に 18ケ月間にわたり用手呼吸を施行した1例と体外式人工呼吸器を装着した3例を除く16例と心不全死亡3例である。RF 16例の死亡時平均年令は 18.2±2.3 歳であった。早朝時に動脈血採血を行ない比較検討した。

結　果

図2は RF 死亡 16例の PaO_2 の平均値を心不全（CHF）死亡3例の平均値と比較したものである。RF 群では死亡時期に近づくに従い PaO_2 は低下するが，CHF 群では死亡時期と PaO_2 の間に相関関係を見なかった。RF 死亡例の死亡1ケ月前の PaO_2 の平均値は 62.6 Torr であり，厚生省呼吸不全調査研究班の呼吸不全の第一条件 PaO_2 60 Torr 以下よりも高い値であることに留意したい。図3には，$PaCO_2$ の推移を示す。$PaCO_2$ は死亡期に平均 90.8 Torr，死亡1ケ月前 77.6 Torr，死亡3ケ月前に 69.4 Torr，6ケ月前で 60.3 Torr，15ケ月前に 47.8 Torr であった。CHF 症例では $PaCO_2$ の上昇は見られなかった。

このように PaO_2 の動きは最末期でないとはっきりしないため，$PaCO_2$ 45 Torr，50 Torr，60 Torr の3点で病期を四つに分けた DMD の呼吸障害度分類を作成した（表2）。

表2　Duchenne 型筋ジストロフィー
呼吸障害度分類

潜在性呼吸障害期	$PaCO_2$	45 Torr 未満
呼吸不全初期		45 以上 50 未満
呼吸不全中期		50 以上 60 未満
呼吸不全末期		60 Torr 以上

当院入院中の DMD 患者をこの基準に従って分類してみたところ，RF 末期症例は機能障害度7～8度だけに分布していた。年令との関係をみると，RF 末期症例は15歳以上の症例のみに分布してはいたが，20歳以上となっても少数ながら潜在性呼吸不全期に属する症例も存在していた。

考　案

DMD の RF はいうまでもなく肺胞低換気像を呈し PaO_2 の低下と $PaCO_2$ の上昇が動脈血ガス分析所見の特徴である。その原因は呼吸筋の変性萎縮と脊柱変形が主であると考えられている。呼吸筋の変性は他の四肢骨格筋に比べ，筋ジストロフィー変化に加えセントラルコア変化を伴うことは昭和55年より当研究班で報告している通りである。

DMD の RF 分類は現在多くの筋ジストロフィー病棟で採用されている中島の分類が有名であるが，この分類はパラメーターが多すぎて実際に分類してみると案外不便である。松尾は厚生省呼吸不全調査研究班の分類通りに分類して，PaO_2 60～74 Torr の症例を準呼吸不全と分類している。今回我々が提唱した分類は動脈血炭酸ガス分圧値のみをクライテリアにして分類が単純であることと，予後を直接結びつけた点に意義がある。

末期の経過期間は平均約6ケ月であったが，最短1ケ月，最長は11ケ月であった。$PaCO_2$ 70 Torr では最長7ケ月，80 Torr では3ケ月，90 Torr では1ケ月の経過期間であったが，前述のようにガス分析所見の値と予後を検討した報告はなく，今後人工呼吸器や気管切開による治療効果の検定に有用な指標となることが考えられる。

結　論

① Duchenne 型筋ジストロフィー死亡例26例の死因内訳は，呼吸不全死亡20例（76%），心不全3例（12%），肺炎3例（12%）であった。

② 呼吸不全死亡例の動脈血ガス分析値を継時的に検討した結果，PaO_2 の低下よりも $PaCO_2$ の上昇が著しかった。

③ 予後を考慮した Duchenne 型筋ジストロフィー呼吸障害度分類を作成した。

文　献

Duchenne 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，1984. 3. 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（祖父江班）松尾宗祐編.

Duchenne 型筋ジストロフィー症の新しい呼吸機能検査の試み

——CO_2 response について——

班　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院

研究協力者　松　金　郁　郎，下　村　正　彦
陳　　正　貴，谷　山　晶　彦
友　枝　新　一，板　井　義　男
折　口　美　弘
国立療養所西別府病院小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症の男児39例および正常対照者男子8名について，再呼吸法による CO_2 負荷を行い，終末呼気 CO_2 濃度と分時換気量との関係（CO_2 換気応答）を調べた。

病初期においては対照群と比べて有意差はみられなかったが，病期が進むにつれて CO_2 換気応答が低下しているのが認められた。末期には殆ど反応のみられない例もあった。

この CO_2 換気応答の低下の原因は，病初期には低下していないことより，呼吸筋の萎縮による筋力低下が主なものと考えられた。

CO_2 負荷による人工的な hypercapnia に対する換気量の変化を測定する本法は，筋ジストロフィー症の呼吸動態をより直接的に評価する方法として有用であると考えられた。

緒　言

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）の呼吸機能については以前より多くの報告がなされている。最も一般的な spirometer を用いた肺気量分画測定によると，病勢の進行に伴い %VC・%MMV の低下がみられ，いわゆる拘束性呼吸障害を呈することが知られている[1)~3)]。

そこで我々は DMD 患者の呼吸不全の本態と考えられる肺胞低換気および随伴する CO_2 蓄積に注目し，人工的に CO_2 を負荷した場合の代償機能である換気量の増加について検討を試みた。

また，従来報告されている再呼吸法による CO_2 負荷試験は測定装置およびデータ解析に多くの労力と時間を必要としたが，今回市販パーソナルコンピューターを測定器械に on-line 処理することにより，外来でも簡単に結果が得られるように工夫した。

対象と方法

国立療養所西別府病院にて，入院中および外来通院中の39名の DMD 男児（年齢5～25歳）と，対照群として healthy volunteer 5名，呼吸器疾患以外の軽症入院患者3名（年齢7～30歳）を対象とした。（表2参照）

図1のような一方向弁を2個有する閉鎖式再呼吸回路を設けて，一方に face mask にて被験者の顔に密着させ，助手に検査中 air leak のないことを確認させた。また他方には空気を充満させた reservoir bag を取りつけ，仰臥位にて静かに通常呼吸を行わせた。回路内で消費される酸素を補うために，flow meter を通

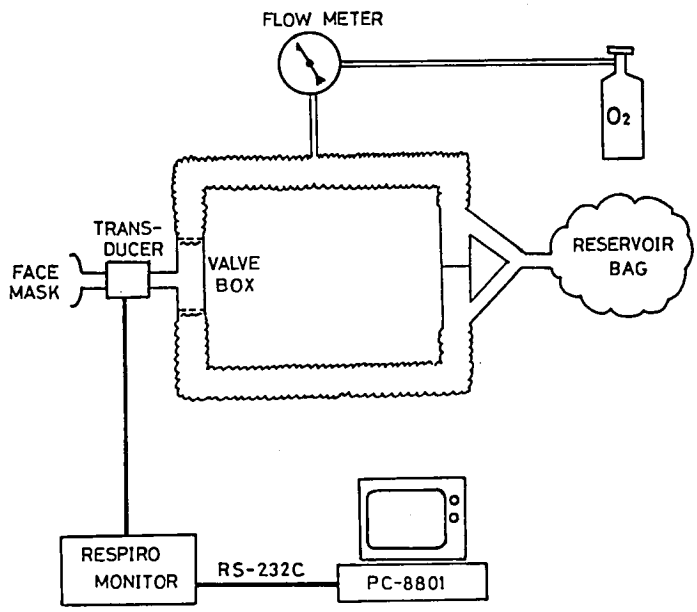


図　1

じて酸素を消費量と等量供給し，FiO_2 を一定（約0.21）に保った。face mask と回路の間に transducer を挿入し，ミナト社製呼気ガスモニター（RM-200）を用い，終末呼気 CO_2（ET-CO_2），分時換気量（$\dot{V}E$）および吸入気酸素分圧（FiO_2）を15秒毎に測定した。RS-232C interface を通じて NEC 社製パーソナルコンピュータ（PC-8801）に on-line 処理し，測定と同時に各データをカラーモニターにグラフ表示した。得られたデーターはそのまま floppy disc に記憶させた。

ET CO_2 は STPD で測定されるので BTPS に換算処理して 40 mmHg 付近より開始し，65mmHg を目標に5～10分位で上昇させた。被験者の体格に合せて reservoir bag の充塡量を調節することにより，検査時間を一定にするように努めた。ET CO_2 が上昇するに連れて $\dot{V}E$ が増加するのがモニターで観察されたが，被験者の体動等により ET CO_2 が直線的に上昇しない場合は再検査を行った。ET CO_2-$\dot{V}E$ の関係を演算処理してその相関係数を求め，$P<0.01$ にて相関の有意性が認められない場合にも再検査を施行した。

CO_2 換気応答予測式 $VE=S(P_ACO_2-B)$[4)~6)]（S の単位：1/min/mmHg）として $P_ACO_2=$ ET CO_2 より S 値を算出し，体格による補正を行うために，S 値を体表面積（BSA：m^2）で除した S/BSA（1/min/m^2/mmHg）を求めた[4),7)]。

DMD の運動機能障害度を厚生省班会議基準の8段階分類法に従い（表1），その 1～4度（歩行可能群）を〔I 群〕，5・6度（歩行不能・移動可能群）を〔II 群〕，7・8度（移動不能群）を〔III群〕として，対照群および各群間の比較検討を行った。また %VC と S/BSA

表1　運動機能障害度分類（厚生省班会議基準）

1．歩行可能，介助なく段階昇降可能。
2．階段昇降に介助（手摺り，手による膝押え）。
3．階段昇降不能，平地歩行可能，通常の高さの椅子から立上り可能。
4．歩行可能，椅子からの立上り不能。
5．歩行不能，四這い可能。
6．四這い不能だが，それ以外の這い方（いざり等）可能。
7．這うこと不能だが，自力で坐位保持可能。
8．ベットに寝たままで体動不能，全介助。

についても検討を行った。

結　果

healthy volunteer と DMD の各症例を図2に示した。両者とも ET CO_2 と $\dot{V}E$ は良く相関し，P<0.01 にて相関のなかった症例は 47 名中1例に過ぎなかった。

CO_2 換気応答／体表面積は対照群で 0.68±0.11 SEM，Ⅰ群で 0.89±0.10，Ⅱ群で 0.31±0.03，Ⅲ群で 0.18±0.03 であり，対照群とⅠ群では有意差はみられなかったが，その他の各群間では有意差が認められた。（図3・表2参照）

障害度を横軸に，S/BSA を縦軸にグラフ表示し，両者の相関および回帰直線を求めたところ，P<0.001 にて負の相関が認められた。（図4参照）

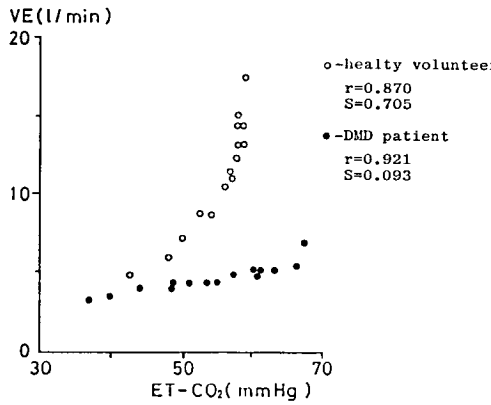


図　2

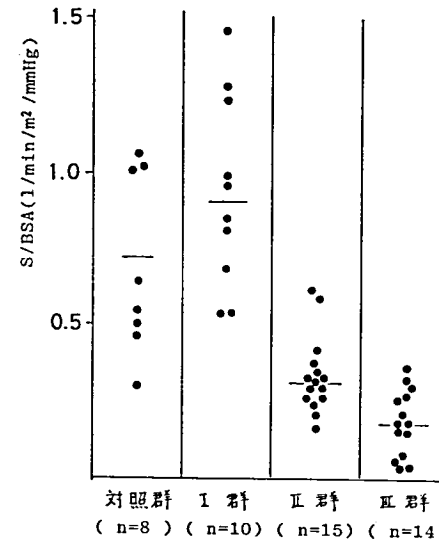


図3　各群における CO_2 換気応答／体表面積。対照群とⅠ群は有意差なし。他群間には有意差を認めた。（表2参照）

表　2

	Subgroup		Age (mean+sem)	CO_2 response/BSA (mean+sem)	Significance
Control n=8	H. V.	5	17.8+3.3 (yrs)	0.68+0.11 (1/min/m²/mmHg)	
	G. B. S.	1			
	P. W. S.	1			
	Nep. S.	1			
Group 1 n=10	Stage 1	5	8.2+0.8	0.89+0.10	
	2	4			
	3	0			
	4	1			
Group 2 n=15	Stage 5	6	14.3+0.9	0.31+0.03	
	6	9			
Group 3 n=14	Stage 7	13	18.4+1.1	0.18+0.03	
	8	1			

H. V. = healthy volunteer
G. B. S. = Guillain-Barré syndrome
P. W. S. = Pradder-Willi syndrome
Nep. S. = Nephrotic syndrome

NS = P>0.05
* = P<0.01
** = P<0.001
*** = P<0.0001

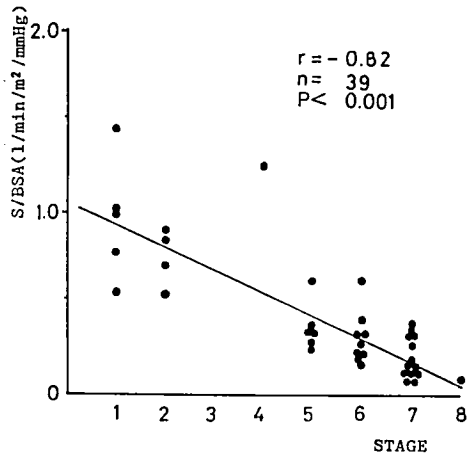


図4　障害度と CO_2 換気応答／体表面積の関係。
回帰直線は $y=-0.126x+1.058$

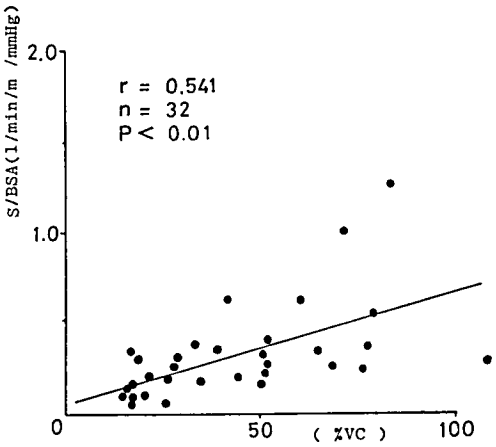


図5　%VC と CO_2 換気応答／体表面積の関係。
回帰直線は $y=0.006x+0.06$

従来より DMD 呼吸機能の指標としてよく用いられる% VC と S/BSA の関係を図5に示した。相関係数0.541 (P<0.01) にて両者に正の相関を認めた。

考　察

松尾ら[2] の報告によると，DMD の死亡原因は，① 病勢進行による呼吸不全 (47.8%)，② 気道感染などの肺病変 (30.4%)，③ 心不全 (21.7%) とされており，①・② を合せた呼吸器系異常による死亡は 78.2% で，DMD の約8割は臨床的には呼吸不全で死亡していることになる。

DMD の呼吸不全の stage 分類として，Campbell は次の3段階に分けている[1]。

I 度―換気予備能力を低下せしめない筋力低下。

呼吸筋の予備能力が大きいために，筋力低下があっても臨床的に肺機能検査上，換気障害として把握し難いもの。

II 度―換気予備能力を減少せしめるが，安静時換気障害を起さない筋力低下。

努力性呼気あるいは咳などの場合，呼出力および呼気量の減少がみられる。したがって肺気量分画では VC. IC. FRC. TLC. MVV の各肺気量の減少がみられ，努力性呼気・吸気の減少が認められるが換気量は減少しない。

III 度―安静時換気障害を起す筋力低下。

安静時においても呼吸数の増加，浅い呼吸がみられ，上記の肺気量の著明な減少，換気量の減少を認める。また動脈血ガス分析では PaO_2 の低下，$PaCO_2$ の上昇がみられる。

実際に調べてみると，相当に進行している症例においても PaO_2・$PaCO_2$ はほぼ正常に保たれており，Campbell の分類 III 度にあてはまる例は末期の極く少数に限られているといえる[3]。

したがって DMD の呼吸機能の病期別評価には動脈血ガス分析だけでは困難で，他の検査法が必要であり，DMD 症例の大部分が含まれると思われる II 度を細分化しなければならない。一般的には % VC がその指標とされているが[1)~3)]，協力の得にくい低年齢者，努力性呼出の困難な重症者においては再現性・信頼性において問題が残されていると思われる。

呼吸不全へと進行する DMD の呼吸動態は，胸廓を形成する呼吸筋・横隔膜が慢性，不可逆性に萎縮して行くために起る肺胞低換気とそれを代償する予備力のバランスにある[1),2)]。そこでこの換気予備能力を定量的に測定できれば，DMD の呼吸機能をより本態に近い形で評価することが可能であると考えた。

本法として用いた CO_2 負荷試験には，CO_2 吸入→末梢・中枢化学受容器→呼吸中枢→脊髄神経→神経筋接合部→呼吸筋の経路で刺激伝達が起り，更に上位中枢神経・血液ガス緩衝能力

・CSF の pH 等の一連の呼吸系統が複雑に作用し[8)9)10)]，この系列のどこかに異常が存在すれば CO_2-response curve に影響があるのは言うまでもない。従来の CO_2 換気応答の測定の報告は呼吸中枢より末梢の呼吸系に異常のない被験者について response curve を求め，その直線の係数を CO_2-chemosensitivity として呼吸中枢の CO_2 感受性の評価に用いられてきた[5)6)11)~20)]。それでは化学受容器・呼吸中枢系に異常がない場合には，CO_2-response curve はこれより末梢の呼吸系の機能によって影響される値となる[10)]。換言すると DMD の呼吸中枢系に異常がないとすれば，CO_2 換気応答は呼吸筋の機能によって左右され，Campbell の示す換気予備能力を定量化することが可能ではないかと考えられた。DMD の CO_2-chemosensitivity の報告は文献上見あたらないようであるが，CO_2 換気応答の低下が呼吸中枢の chemosensitivity の低下によるものか，呼吸筋の筋力低下によるものか明確な区別を付けるには，肺胸廓系の compliance や気道抵抗と独立した呼吸中枢からの neural drive とされている，呼気開始 0.1 秒後の口腔内圧（mouth occlusion pressure: PO. 1）を測定する必要がある[19)20)]。しかし図3に示すように DMD Ⅰ群と対照群の CO_2 換気応答に有意差がみられず，むしろⅠ群の平均値が高値を示していることは，病初期における CO_2-chemosensitivity は正常者に較べて劣るものではなく，逆に上回っている可能性も示唆している。chemosensitivity に影響を与えると言われる低 PaO_2・高 $PaCO_2$ が障害度の高い DMD 患者でもあまりみられないことより[3)]，病勢進行に伴う chemosensitivity の変化はあまりないと考えれば，その後の S/BSA の低下は呼吸筋の筋力低下が主なものと思われる。

CO_2 換気応答の低下が DMD の換気予備能力の低下を示すものであるとすると，それが低下している症例では，たとえ動脈血ガス分析が良好な結果であっても，僅かのきっかけで呼吸不全に陥るいわゆる呼吸不全予備群であり，低下のない症例では障害度にかかわらず容易には呼吸不全に至らないと判別する基準として利用できるかもしれない。けれどもこの結論を述べるには今後の症例の検討を俟たねばならない。

本法は患者の負担が軽く，協力も得られやすい。また極めて簡単で短時間に結果が判り，再現性も高いことより[21)22)]，幼児から重症者まで安定した数値を得ることができ，DMD の呼吸機能の解析に有用な方法であると考えられた。

緒　語

DMD 男児 39 症例について再呼吸法による CO_2 換気応答を測定し，従来の呼吸機能検査を踏まえてその意義と有用性について考察した。

1）CO_2 換気応答は病勢の進行と伴に低下し，その度合いは障害度・%VC に有意な相関を示した。

2）CO_2 換気応答の低下は主として呼吸筋の筋力低下によるもので，換気予備力を表わしていると考えられた。

3）測定器械をコンピューターに on-line 処理することにより迅速かつ正確に結果を得ることができた。

文　献

1）Campbell, E. T. M.: The respiratory muscle, Lloyd-luke, London, 1958

2）松尾宗祐：筋ジストロフィー症 Duchenne 型における呼吸不全とその対策，医療，**37**: 474, 1983

3）松尾宗祐：DMD 症　呼吸不全の臨床的研究（第一報），医療，**34**; 343, 1980

4）Kawakami, Y., Yamamoto, H., Yoshikawa, T. & Shida, A.: Respiratory chemosensitivity in smokers, Am. Rev. Respir. Dis., **126**; 986, 1982

5）Kawakami, Y., Irie, T., Kishi, F., Asanuma, Y. & Shida, A.: Familial aggregation of abnormal ventilatory control and pulmonary fuction in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. J. Respir. Dis., **62**; 56, 1981

6）Irsigler, G. B.: Carbon dioxide response lines in young adults: The limits of the normal response. Am. Rev. Respir. Dis., **114**; 529, 1976

7）Patric, J. M. & Haward, A.: The influence of age, sex, body size, and lung size on the control and pattern of breathing during CO_2 inhalation in Caucasians, Respir, Physiol., **16**; 337,

1972

8) Mitchell, R. A. & Berger, A. J.: Neural regulation of respiration. Am. Rev. Respir. Dis., **111**; 206, 1975

9) Butler, J.: Clinical problems of disordered respiratory control, Am. Rev. Respir. Dis., **110**; 695, 1974

10) Derenne, J., Macklem, P. T. & Roussos, C.: The respiratory muscles: mechanics, control, and pathophysiology, Am. Rev. Respir. Dis., **373**; 118, 1978

11) Beral, V. & Read, D. J. C.: Insensitivity of respiratory centre to carbon dioxide in the enga peaple of New Guinea. Lancet, **11**: 1290, 1971

12) Kawakami, Y., Irie, T., Shida, A. & Yoshikawa, T.: Familial factors affectiing arterial blood gas values and respiratory chemosensitivity in chronic obstructive pulmonary disease, Am. Rev. Respir. Dis., **125**; 420, 1982

13) Arkinstall, W. W., Nirmel, K., Klissouras, V. & Milic-Emili J.: Genetic differences in the ventilatory response to inhaled CO_2, J. Appl. Physiol., **36**; 6, 1974

14) Sahn, S. A., Zwillich, C. W., Dick, N., McCullough, R. E., Lakshminaryan, S. & Weil, J. V.: Variability of ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia, J. Appl. Physiol., **43**; 1019, 1977

15) Kronenberg, R. S. & Drage, C. W.: Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypxia and hypercapnia with aging in normal men, J. Clin. Invest, **52**; 1812, 1973

16) Hirshman, C. A., McCullough, R. E. & Weil, J. V.: Normal values for hypoxic and hyper capnic ventilatory drives in man. J. Appl. Physiol., **38**; 1095, 1975

17) Severinghaus, J. W.: Proposed standad determination of ventilatory responses to hypoxia and hyprecapnia in man. Chest, **70**; 129, 1976

18) Lourenco, R. V.: Clinical methods for the study of regulation of breathing, Chest, **70**; 109, 1976

19) Whitelaw, W. A., Derenne, J. P. & Milic-Emili, J.: Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man, Respir, Physiol., **23**; 181, 1975

20) Lopata, M., Lafata, J., Evanich, M. J. & Lourenco R. V.,: Effects of flow resistive loading on mouth occlusion pressure during CO_2 rebreathing, Am. Rev. Respir, Dis., **73**; 115, 1977

21) Strachova, Z. & Plum, F.: Reproducibility of the rebreathing carbon dioxide response test using an improved method, Am, Rev. Respir. Dis., **107**; 86, 1973

22) Dempsey, J. A.: CO_2 response: stimulus definition and limitations, Chest, **70**; 114, 1976

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における右心カテーテル所見について

班　員　石原傳幸
国立療養所東埼玉病院

研究協力者　津谷恒夫，半谷満太郎
儀武三郎，青柳昭雄
国立療養所東埼玉病院

目　的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）の末期患者は，呼吸筋の障害による呼吸不全に加え，心筋障害による心筋症の病態像を呈することがあり，両者があいまって複雑な病態をなしている。前回，我々は右心カテーテル法により，少数例ながら DMD 末期患者の血行動態について報告した。今回，症例を重ね呼吸不全を呈した症例が8例となり，また，同一患者に2度に渡り右心カテーテル検査を施行できた1例を経験したので，それらの血行動態について報告する。

対象および方法

対象は呼吸不全を呈した DMD 末期患者8例で，Swinyard-Deaver 運動機能障害度は全例が8度で，年令は16～23才，平均20.1才，体重は 19.4～40.0 kg，平均 26.5 kg であり，そのうち3例は右心不全症状を呈していた。また，心エコー図法より求めた Ejection Fraction が8例中5例が50％以下で，Hegar らの方法より求めた Wall Motion Index は ＋4～＋12，平均 ＋8.8 で心筋障害を呈していた。〔表1〕右心カテーテル法は8例中7例が自発呼吸中に，1例は人工呼吸器使用中に行なわれた。また，その7例中2例は右心カテーテル検査中に人工呼吸器を装着し，他の1例は3カ月後に再度右心カテーテル法を施行した。方法は Selginger 法により Swan-Ganz カテーテルを挿入し，右房圧，肺動脈圧，肺動脈楔入圧，および熱希釈法による心拍出量の測定を行なった。また，圧測定と同時に動脈血ガス分析を行なった。

表　1

Patients	Age (yrs.)	Body weight (kg)	Stage	EF (%)	WMI
1	20	25.6	8	39	+12
2	23	30.7	8	38	+10
3	23	41.0	8	59	+12
4	16	19.4	8	34	+ 8
5	20	19.5	8	52	+ 6
6	19	34.0	8	65	+ 9
7	22	22.0	8	29	+ 9
8	18	20.0	8	48	+ 4

Stage: Swinyard & Deaver's Stage
EF: Ejection Fraction
WMI: Wall Motion Index

結果および考察

自発呼吸中であった7例中6例が PO_2 が40 mmHg 以下，PCO_2 が 69 mmHg 以上の高度な低換気障害による低酸素血症を示し，1例は PO_2 が 50.4 mmHg，PCO_2 が 88.9 mmHg であった。また，呼吸器使用中の症例は呼吸器装着前の動脈血ガス分析は pH が 7.33，PO_2 が 63.9 mmHg，PCO_2 が 70.1 mmHg で，装着後は PO_2 が 173.7 mmHg，PCO_2 が 25.2 mmHg となり，低酸素血症は改善していた。心拍数は呼吸器装着例の 86/min を除き，自発呼吸例の全例が 100/min 以上の頻脈を呈していた。血行動態については，自発呼吸中の全例におい

て，平均肺動脈圧が 27 mmHg 以上であり，特に PO_2 が 40 mmHg 以下の症例では肺動脈収縮期圧が 40 mmHg 以上であった。それに対し，人工呼吸器を使用中の症例では，平均肺動脈圧は 22 mmHg で正常であった。肺動脈楔入圧は自発呼吸中の 1 例を除き，全て正常範囲であった。また，右房圧は自発呼吸中の 7 例中 4 例が上昇を認め，そのうち 3 例は肺動脈楔入圧が正常であった。さらに，5 例に行なった心拍出量より求めた Cardiac Index は全て正常範囲であった〔表 2〕

次に，人工呼吸器装着前後で行なわれた 2 例について，血行動態の変化をみると，明らかに pH, PO_2 および PCO_2 が改善し，平均肺動脈圧は52 mmHg から16 mmHg, および40 mmHg から16 mmHg に低下し，正常範囲となった。〔表 3〕この図は人工呼吸器の使用により，肺高血圧症が改善した実例である。以上より肺高血圧は呼吸筋の萎縮による肺胞低換気に起因した高度の低酸素血症による肺動脈の攣縮が原因であると考える。また，呼吸不全を呈した症例に見られる右心不全は，肺動脈楔入圧が正常な症例が多いことより，肺高血圧が原因である可能性が示唆された。

さらに，右心カテーテル法を施行した 3 カ月後に，再度同様な検査を行なった症例について，その血行動態の変化をみた。用手呼吸および体外式呼吸器の補助呼吸により動脈血ガス分析が改善した 1 週間後では，平均肺動脈圧が 38 mmHg から 18 mmHg に低下し，肺高血圧は改善した。しかし，3 カ月後では PO_2 が 65.4 mmHg, PCO_2 が 54.1 mmHg と改善しているにもかかわらず，平均肺動脈圧は 43 mmHg と上昇しており肺高血圧が増悪していた。このことより長期に渡る低酸素血症に起因する肺高血圧は肺動脈に器質的変化をもたらし，一時的

表 2

Patients	HR (/min)	Blood Gas PH	Blood Gas PO_2 (mmHg)	Blood Gas PCO_2 (mmHg)	Hemodynamics RA (mmHg)	Hemodynamics PA(mean) (mmHg)	Hemodynamics PCW (mmHg)	Hemodynamics CI (1/min/m²)	Hemodynamics SI (ml/beat/m²)
1	122	7.31	39.8	93.4	2	67/42 (52)	5	3.9	33
2	135	7.36	31.7	91.7	8	63/41 (53)	11		
3	116	7.27	32.6	84.4	5	60/36 (47)	9	4.5	39
4	102	7.31	35.8	69.4	13	52/28 (40)	27		
5	123	7.24	39.4	71.4	9	49/32 (38)	10	4.5	37
6	120	7.31	39.0	80.9	1	40/17 (27)	5	3.7	34
7	109	7.34	50.4	88.9	7	31/22 (27)	7	4.5	41
8*	86	7.51	173.7	25.2	3	25/18 (22)	13		

*: Assisted Respiration　CI: Cardiac Index　SI: Stroke Index

表 3

	Patients	Blood Gas PH	Blood Gas PO_2 (mmHg)	Blood Gas PCO_2 (mmHg)	Hemodynamics RA (mmHg)	Hemodynamics PA(mean) (mmHg)	Hemodynamics PCW (mmHg)
1	Spontaneous Respiration	7.31	39.8	93.4	2	67/42 (52)	5
	Assited Respiration	7.65	169.4	24.0	4	23/12 (16)	10
4	Spontaneous Respiration	7.31	35.8	69.4	13	52/28 (40)	27
	Assited Respiration	7.54	210.4	36.3		23/10 (16)	21

表　4

Patients NO. 5	Blood Gas			Hemodynamics			
	PH	PO_2 (mmHg)	PCO_2 (mmHg)	RA (mmHg)	PA(mean) (mmHg)	PCW (mmHg)	CI (1/min/m²)
1984. 3. 6 Spontaneous Respiration	7.24	39.4	71.4	9	49/32 (38)	10	4.5
1984. 3. 12 Assisted Respiration	7.27	57.8	67.1	5	23/14 (18)	9	3.6
1984. 6. 25 Assisted Respiration	7.33	65.4	54.1	11	53/32 (43)	14	4.5

CI: Cardiac Index

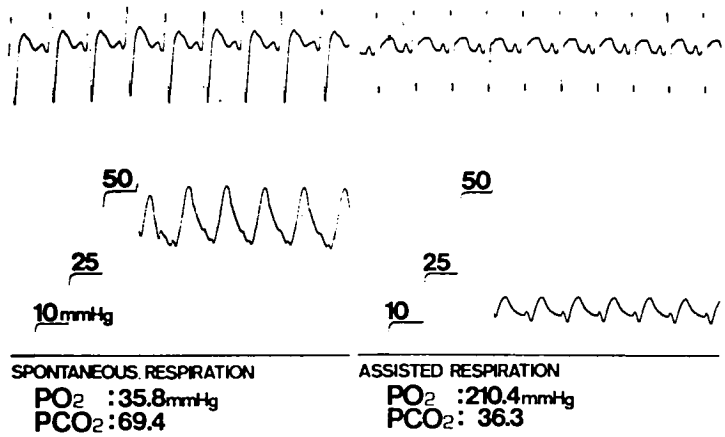


図　1

な低酸素血症の改善にも反応しなくなった可能性が示唆された。〔表4〕

要　約

呼吸不全を呈した Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の末期の血行動態を観血的方法により検討した。呼吸不全を呈した7例中6例は低酸素血症が原因と考えられる肺高血圧症を示し，呼吸不全を呈した症例にみられる右心不全は肺高血圧症が原因である可能性が示唆された。肺高血圧症が長期に続いた場合，肺高血圧症は低酸素血症の改善にも反応せず，非可逆性となることより肺動脈の器質的変化をもたらす可能性が示唆された。

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心エコー図 —特に早期拡張期指標について—

班　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院

研究協力者　足　立　尚　登
国立都城病院

松　金　郁　朗，陳　　正　貴
友　枝　新　一，板　井　義　男
国立療養所西別府病院

目　的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD）の心収縮能については，多くの報告がある。今回，我々は，DMD 患者の拡張期動態を検討する目的で，心エコー図を用いて等容性拡張期と急速流入期の早期拡張期指標のいくつかを測定したので，その結果を報告する。

方　法

対象は，国立療養所西別府病院に入院中の DMD 患者28名で，臨床経過，臨床所見，CPK の著増，家族歴，母親の CPK 高値，一部筋生検にて診断がつけられた患者である。この患者を厚生省班会議の障害度分類に従い，Stage 1～4 をⅠ群，Stage 5～6 をⅡ群，Stage 7～8 をⅢ群とし，測定した各指標について Control 群との間で，統計学的検定を行い，障害度進行による各指標の変化をみた。Control 群には，器質性心疾患のない非発作時の喘息患者，慢性期の腎疾患患者14名を用いた。心エコー装置は東芝 SSH-60A を使用し，ポラロイドフィルムにて撮影した明瞭なる3拍を測定し，その平均値を測定値とした。今回測定した指標は，収縮期指標として EF（左室駆出率），ET/PEP（駆出時間/前駆出時間）を測定し，拡張期指標として，mDPWV（平均左室後退速度），D/S ratio，RF（msec）（急速流入期時間），RF（%）（急速流入期時間/心周期），RFR（平均急速流入期流入速度），IRT（等容性拡張時間）を測定した。図1は，左室拡張期動態を検討するために作成した左室内径曲線であり戸島らの方法[1]に従い収縮末期の内径増加開始点を急速充満開始点とし，その点での内径を Ds（左室収縮末期径），拡張早期の内径曲線の急速に変化する点を急速充満期終了点とし，その点での内径を Drf として，以下の式より RFR を求めた。

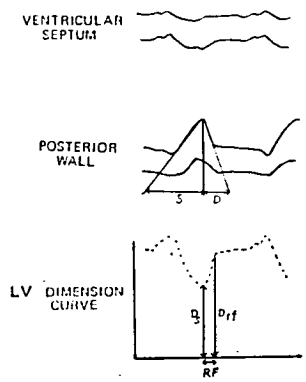


図　1

$$RFR=(Drf^3-Ds^3)/RF$$

また図に示した RF を急速流入期時間とし，この時間を心周期にて除したものを RF（%）とした。後壁エコーより mDPWV を求め，図に示した D, S 時間より D/S ratio を求めた。また IRT は，dual echo にて大動脈弁と僧帽弁を同時記録し，大動脈弁閉鎖点から僧帽弁開

放点までの時間として測定した。

結　果

EF の測定結果を図2に示した。Control 群とⅠ群の間には有意差はないが，Ⅱ，Ⅲ群と障害度が進行するにしたがい，低値のものが多くなった。

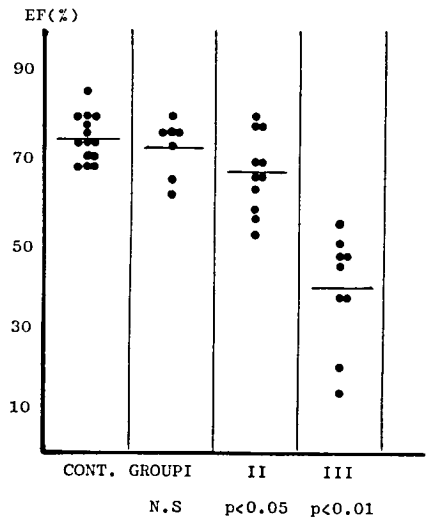


図　2

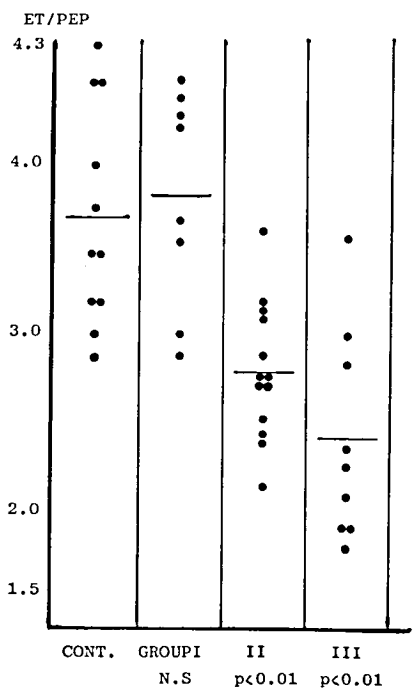


図　3

ET/PEP の測定結果を図3に示した。EF と同様にⅡ群より有意差がみられ，Ⅲ群では著明

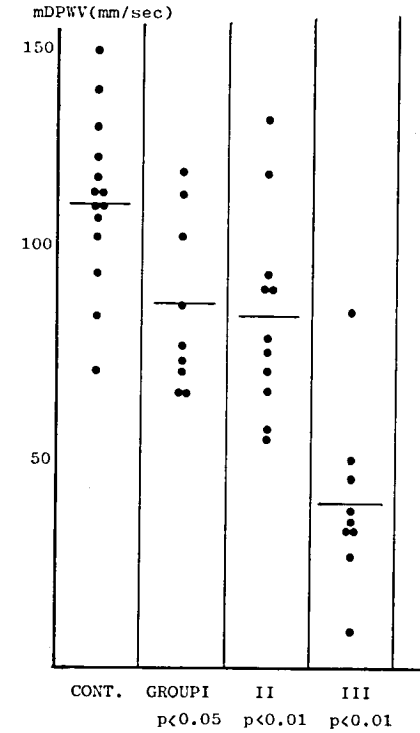


図　4

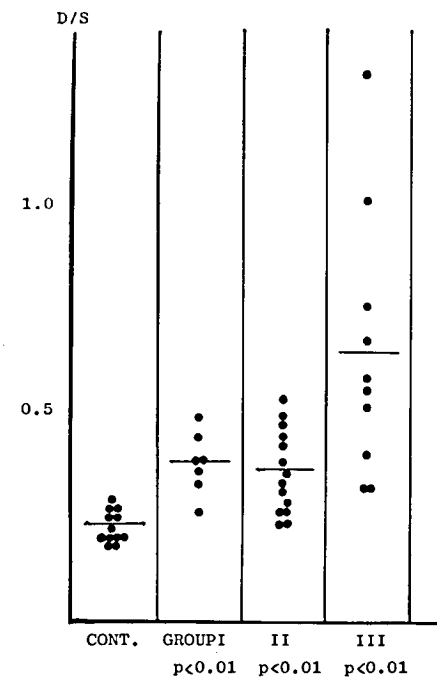


図　5

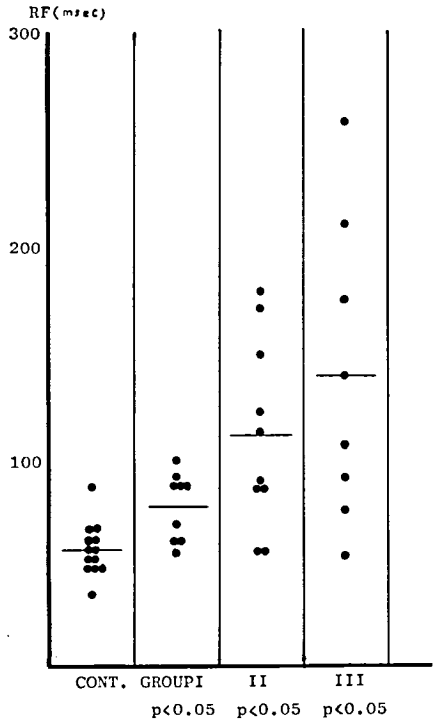

RF(msec)
300
200
100
CONT.
GROUPI
II
III
p<0.05
p<0.05
p<0.05

図 6

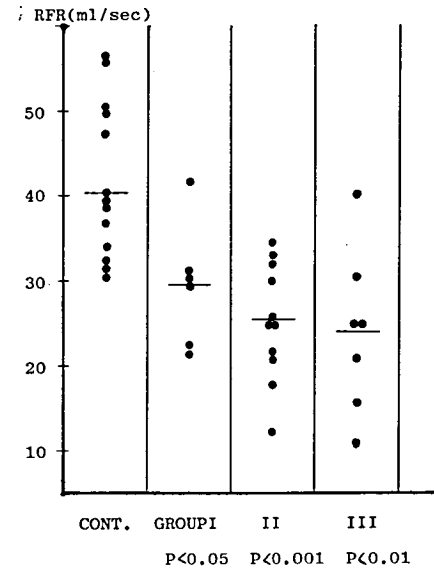

RFR(ml/sec)
50
40
30
20
10
CONT.
GROUPI
II
III
P<0.05
P<0.001
P<0.01

図 8

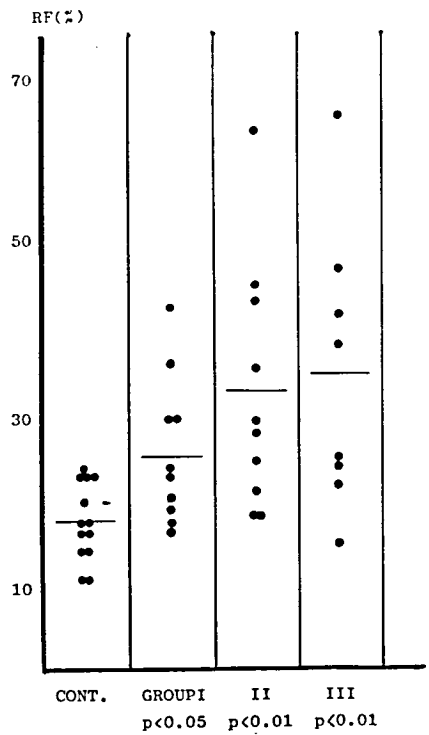

RF(%)
70
50
30
10
CONT.
GROUPI
II
III
p<0.05
p<0.01
p<0.01

図 7

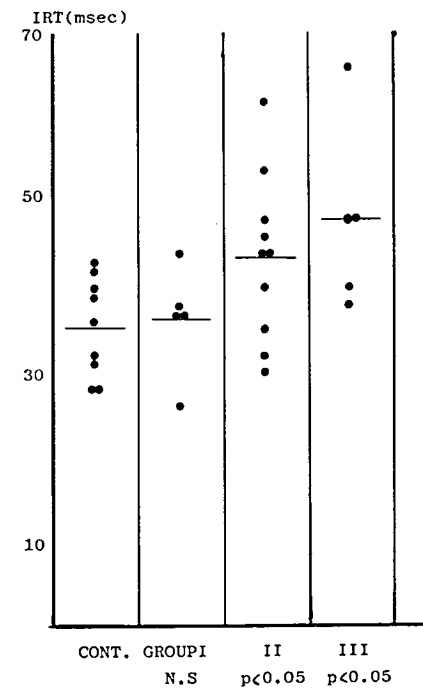

IRT(msec)
70
50
30
10
CONT.
GROUPI
II
III
N.S
p<0.05
p<0.05

図 9

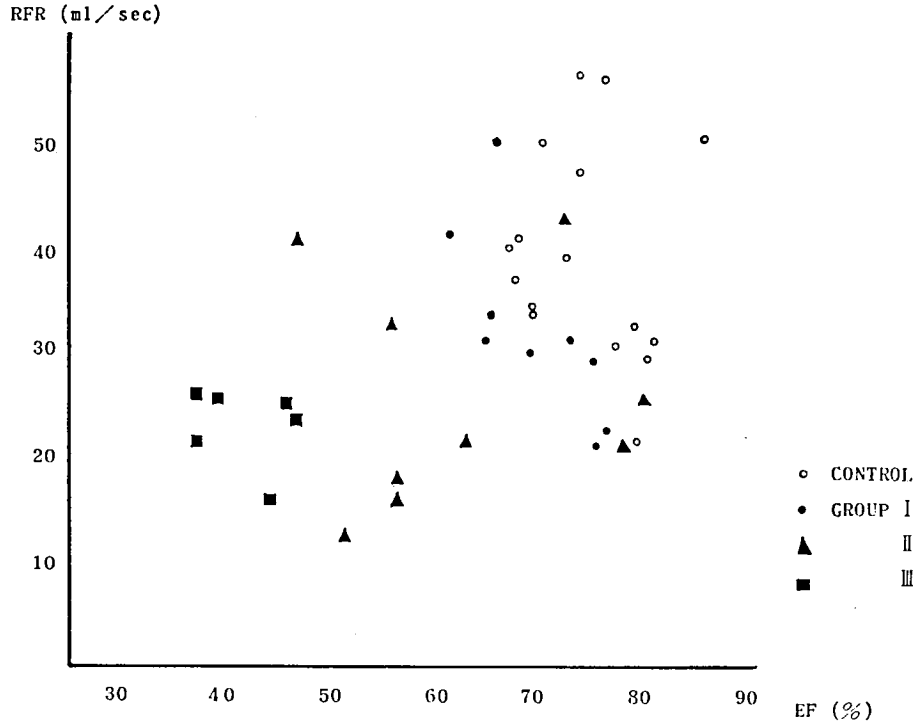


図　10

に低下するものが多かった。

mDPWV の結果は図4である。Ⅰ群との間ですでに有意差がみられ，Ⅲ群では，ほとんどが50 mm/sec 以下と著明に低下していた。

D/S ratio（図5）は，Control 群のばらつきも少なく良い指標と思われる。mDPWV と同様にⅠ群との間で，すでに有意差がみられ，Ⅲ群で著明に高値のものが多かった。

RF（msec）（図6）は，障害度が初期の場合には，比較的狭い範囲に分布しているが，Ⅱ群以降値のばらつきが大きくなり，Ⅲ群で著明に延長している例がみられる。

RF（%）（図7）もⅠ群より有意差がみられる。

RFR の結果を図8に示す。Ⅰ群より有意差がみられ，Ⅱ，Ⅲ群で，低値の例が多い。

IRT の結果を図9に示す。Ⅰ群，Ⅲ群で測定しえた患者数が少く，やや信頼性に乏しいが，やはり障害度進行に伴い延長例が多くなっている。

図10は，収縮能と拡張能の関係を調べるために，横軸に EF，縦軸に RFR をとり，障害度別に plot したものである。Control 群は，ほとんどが右上方に分布している。Ⅰ群は一部 Control 群と overlap しているが，おおむね，Control 群の下方に位置するものが多い。Ⅲ群はほとんどが左下方を占め，Ⅱ群はⅠ群とⅢ群の間の広い範囲に分布している。

考　察

心エコー図法は最近急速に進歩してきた検査であるが，非観血的に心機能及び心臓の解剖学的計測が可能なため，非常に有用な検査法である。

収縮期心機能については，過去多くの報告があり，運動機能障害度が進行するにつれて収縮能も低下する例が多いとされており，今回の我々が測定した EF，ET/PEP も同様な結果であった。しかしながら，障害度高度進行例でも，比較的収縮能が維持されているものもあれば，極端に低下しているものもあり，障害度と収縮能は必ずしも平行していないこともすでに指摘されている通りである。この収縮能が極端に低下している例は，エコー上左室内径の拡大

を特徴とし，臨床的にうっ血性心不全像を呈しており，他の進行例の多くが，内径が正常ないし縮小傾向にあるのと対称的である。発知[2]のDMDの剖検記録の集計によれば，心重量を測定しえた58例のうち33例（56.9%）が正常範囲内にあり，14例（24.1%）が少なく，11例（19%）が増加しており，心重量の増加した11例のほとんどが心室の拡張性肥大を伴っており，病理学的には，高度の線維化と肥大した心筋線維がみられ，全例にうっ血性心不全があったという。このように，うっ血性心不全を呈する例では，他の例と比較して，心病変の進行で差がみられ，病理学的には，dystrophic change に何らかの機序による心負荷の存在が示唆されると同時に，変性をまぬがれた心筋は，代償性に肥大できることを示している。結局，我々がみている収縮能は，末期になるほど種々の因子が加わりやすくなり，そのすべての結果を評価しているのであり，dystrophic change 固有の心臓に及ぼす影響を評価しているのではないことを強調したい。この意味で，末期に値がばらつくのは，むしろ当然と思われる。

拡張期機能については，1975年に Kovic[3] が心内膜最大拡張速度の診断的意義を主張したのが初まりであったが，その後は，もっぱら収縮能についての検討が行なわれ，拡張能についての報告はまれであった。今回の研究では，拡張期指標，それも等容拡張期から急速流入期までの種々の拡張早期指標について検討を行った。これは，主に拡張後期の指標である左室コンプライアンスは，当然，心室の拡張，肥大などの二次性変化に影響され，必ずしも固有の拡張特性を表現しないと思われるからである。この点，心エコー図は，早期拡張期指標を求めるのに非常に有用であった。

今回求めた拡張期指標は，IRT（msec），mDPWV（mm/sec），D/S ratio，RF（msec），RF（%），RFR（m*l*/sec）と速度，時間，体積と種々の dimension であったが，どの指標においても，早期より異常が認められ，IRT を除く他のすべての指標において，その異常は，収縮期指標よりも早期に出現し，より鋭敏に心機能異常を反映している。

ここで，生理学的に筋の弛緩という現象をみるならば，弛緩早期には，筋小胞体によるトロポニンからの能動的な Ca のとりこみが，筋内の Ca 濃度を低下させ筋を弛緩させる。この意味で，Ca 濃度は，筋の弛緩の調節因子であるといえる。したがって，本研究で得られた拡張早期指標の異常は，心筋の線維化，変性の進行による心室コンプライアンスの低下というよりもむしろ，もっと早期の，筋内の Ca 濃度異常や筋小胞体による Ca の取り込み障害という点から検討されねばならないと思われる。実際，DMD 患者の筋内では，異常に高い Ca 濃度が証明されており，このことが，早期拡張期障害の一つの原因であることは，十分に考えられる。

また筋小胞体機能についても，DMD の骨格筋の筋小胞体では，Ca の取り込み能が低下しているといわれており，心筋でも同様の異常の存在が疑われる。また Weiss[4] は，観血的方法により求めた早期拡張期指標の一つである time constant T と initial Ca^{++} binding capacity との関係を検討し，両者間に有意の負の相関を認め[5]，Ca 結合能異常と早期拡張期障害度との関係を直接証明している。以上のように，今回の研究より判明した病初期よりの早期拡張能低下とその進行という問題も，DMD の病因に深く関係していると思われる筋内 Ca 濃度異常と筋小胞体の Ca 結合能異常及びその進行という点からみれば非常に興味深い。

今回の研究により，DMD 患者では，かなり早期より前負荷予備能の低下が存在することが示され，加齢に伴う心筋の線維化の進行と共に，弛緩期全体にわたるいっそう高度の弛緩障害をひきおこす。高度の弛緩障害は，必然的に収縮能にも影響を及ぼし[6]，変性，線維化などにより低下した心機能をいっそう悪化させることは，十分に考えられる。

まとめ

1）EF，ET/PEP で評価した収縮能は，初期には保たれているが，障害度が進行すると著明に低下する例が多くなった。

2）今回測定した早期拡張期指標のほとんど

で，早期より異常がみられ，収縮期指標より鋭敏に心機能異常を反映した。障害度が進行すると，拡張能も著明に低下する例が多くなった。

3）収縮能と拡張能の関係については，障害度が軽度の場合は，軽度の拡張能障害のみみられ，障害度が高度の場合は，収縮能，拡張能共高度に障害されていた。中等度のものは，広い範囲に分布しており一定の傾向は，見い出せなかった。

文　献

1）戸島裕徳，他：肥大性心筋症における心エコー図所見の検討と血行動態の対比，Japanese Heart Journal, **17**; 275, 1976

2）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．Duchenne 型 DMP 60 剖検例の検討，四国医誌，**31**; 295, 1975

3）Kovic, R. B., Fogelman, A. M., Abbasi, A. S., Peter, J. B. and Pearce, M. L.: Echocardiographic evaluation of Posterior left Ventricular wall motion in muscular dystrophy, Circulation, **52**; 447, 1975

4）Weiss, J. L., Frederiksen J. W., Weisfeldt M. L.: Hemo dynamic determinants of the time course of fall in Camin left Ventricular pressure. J. Clin. Invest., **58**; 751, 1976

5）前場隆志，他：心筋小胞体機能と左心室拡張期特性，呼吸と循環，**32**: 293, 1984

6）Ross, J.: Afterload mismatch and preload reseve. Prog. Cardiovasc. Dis., **18**; 255, 1976

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心筋障害の核医学的検討

——^{201}Tl 心筋 SPECT による定性的および定量的評価——

班　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院内科

研究協力者　陣之内　正　史
国立療養所宮崎東病院放射線科

浅　井　順　子，長　友　美　達
安　藤　高　志，諸　富　康　行
国立療養所宮崎東病院内科

要　旨

^{201}Tl 心筋 SPECT を Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD：n＝14）に施行し，定性的および定量的評価を行なった。SPECT 像の定性的評価では，低灌流域を認めたものは，14例中10例71%，全例13歳以上であり，部位別でみると後壁10例71%，下壁8例57%，側壁および前壁各6例43%，心尖部2例14%，中隔1例7%であった。加齢とともにその範囲の拡がる傾向がみられたが，症例により差がみられた。ファントム実験を基にした定量的評価では，^{201}Tl 心筋摂取率は3.6±1.0%（対照群 n＝8，2.7±0.3%：$p<0.05$），左室心筋容積は190.2±67.5 ml（対照群 157.8±21.5 ml：ns）であった。年齢との相関はみられず症例により差がみられた。

以上より，^{201}Tl 心筋 SPECT は DMD の心筋障害の診断に有用であり，今後経時的観察が必要と思われた。

目　的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD）では，心筋変性や線維化が種々の程度にみられ[1,2]，心不全にて死亡する例が多い。その心筋障害は，心電図，ベクトル心電図，心エコー図等により検討されているが，これらの方法では直接病変を描出し，把握するのは困難である。今回，非侵襲的で直接病変を陰性像として描出しうる安静時 ^{201}Tl 心筋 SPECT (Single photon emission computed tomography) を施行し，低灌流域の定性的評価，および ^{201}Tl 心筋摂取率と左室心筋容積算出による定量的評価を行ない，その有用性について検討した。

対象と方法

1．対象

対象は国立療養所宮崎東病院入院中の DMD 14例で，年齢および厚生省班会議による機能障害度分類を表1に示す。また，同世代の心筋障害を有しない8例を対照群とした。

2．検査方法

^{201}TlCl 約4 mCi 静注10分後より，回転型ガンマカメラ ZLC7500（島津）にて1方向30秒，

表1　年齢および機能障害度

年　齢	機能障害度* II	V～VI	VII～VIII	計
9～13歳	3	2		5
14～16歳	1	2	2	5
17～21歳			4	4
計	4	4	6	14

（* 厚生省筋ジス研究班分類）

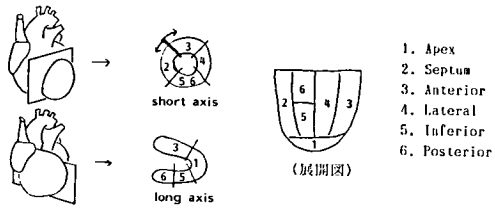


図1　定性的評価―低灌流域の分布

32方向，180°で，核医学データ処理システムシンチパック 70A（島津）にデータ収集した。マトリックスサイズ 64×64，スライス厚 6 mm で，吸収補正は行なわず，再構成画像は体軸横断断層像，左室短軸断像および左室長軸矢状断像である。

3．検討項目

(1)　定性的評価

左室心筋の局所的変化をみるため，低灌流の分布を心短軸横断像と心長軸矢状断像にて，心尖部，中隔，前壁，側壁，下壁，後壁の6つの領域に分け，視覚的に判定した。またこれを，中隔と前壁との間で切離し，内腔面よりみた展開図上にシェーマとして図示した（図1）。

(2)　定量的評価

左室心筋全体の変化をみるため，定量的評価として次の2つのパラメータを求めた。体軸横断像にて左室の描出される全てのスライス面で，55%カットレベルの心筋領域を設定し，左室心筋の全カウント数および全ボクセル数を求める。一方ファントム実験より求めたカウント数と ^{201}Tl 量との比 $k_1=1106$ count/μCi および，1ボクセルあたりの容積 $k_2=0.208$ ml を用いて，以下の式より，心筋内 ^{201}Tl 量の実際の投与量に対する割合 ^{201}Tl 心筋摂取率（MUR）および，左室心筋変積（LVMV）を算出した。

$$\mathrm{MUR}=\frac{(\text{左室全カウント数})}{k_1\times(\text{投与量})}\times 100\ [\%]$$

k_1：カウント放射能比〔count/μCi〕

$\mathrm{LVMV}=k_2\times(\text{左室全ボクセル数})$〔m$l$〕

k_2：1ボクセルあたりの容積〔ml〕

結　果

1．定性的評価

低灌流域をみとめたものは，14例中71%，全例13歳以上で，障害度が進むほど陽性率が高くなっている（表2）。部位では，後壁，下壁，側壁および前壁に頻度が高く，心尖部と中隔は進行した例でみられた。

次に低灌流域のみられた10例のシェーマを図2に示す。年齢があがるにつれ，範囲が拡大していくような傾向があるが，必ずしも相関せず，20歳すぎても後下壁に限局している例もみられた。

2．定量的評価

^{201}Tl 心筋摂取率 MUR および左室心筋容積 LVMV の結果を表3に示す。DMD では，MUR は対照群 2.7±0.3%に対し 3.6±1.0%，

表2　低灌流域および機能障害度

	機能障害度			
	II	V～VI	VII～VIII	計
No. cases	4	4	6	14
No. positive cases	1	3	6	10 71%
Apex	0	0	2	2 14%
Septum	0	0	1	1 7%
Anterior	1	1	4	6 43%
Lateral	1	1	4	6 43%
Inferior	1	2	5	8 57%
Posterior	1	3	6	10 71%

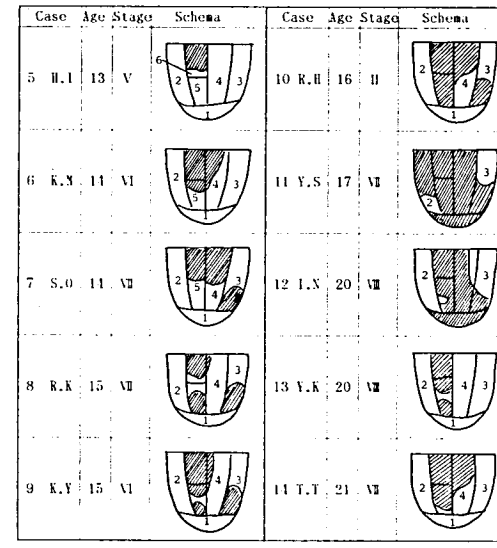


図2　低灌流域の分布
1. Apex　2. Septum　3. Anterior
4. Lateral　5. Inferior　6. Posterior

表3　^{201}Tl 心筋摂取率および左室心筋容積

Parameter	Control n=8	DMD n=14	機能障害度 II n=4	V～VI n=4	VII～VIII n=6
MUR (%)	2.7±0.3	3.6±1.0	3.6±0.2	3.4±0.3	3.8±1.5
LVMV (ml)	157.8±21.5	190.2±67.5	159.8±57.0	183.9±39.2	214.7±78.8

*P<0.05　**p=n. s.

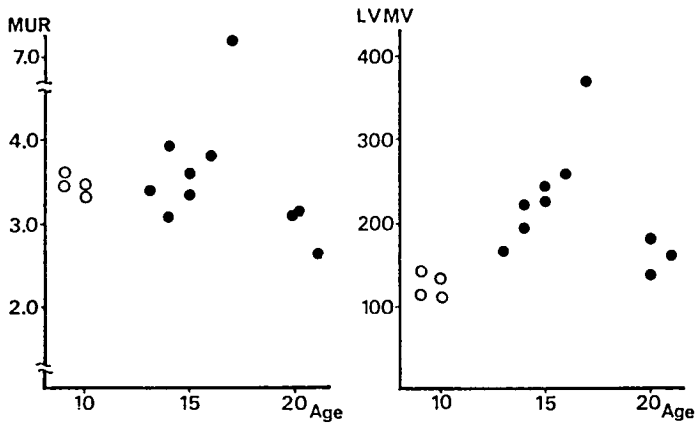


図3　Myocardial uptake ratio and left ventricular muscle volume

P<0.05と有意に高く，LVMV も対照群 157.8±21.5 ml に対し 190.2±67.5 ml と有意差はみられないものの高値を示した。また障害度が進むにつれ，いずれも高値を示す傾向がみられた。

次にその年齢的変化を図3に示す。MUR は年齢的な差はあまりみられていない。LVMV は13歳以降増大する傾向がみられるが，20歳以上の3例ではやや低値を示した。

考　察

^{201}Tl 心筋シンチグラフィは，^{201}Tl が正常心筋細胞に取り込まれることから虚血性心疾患や心筋症の診断，病態把握に広く用いられている。DMD の二次性心筋症においても，心筋変性，線維化により部分的な低灌流像がみられることが報告されている[3~7]。また，近年 SPECT により断層像として描出できることから，灌流欠損の部位，広がりの診断がより正確になってきた。

我々の心筋 SPECT イメージの定性的評価の結果，低灌流域は左室後下壁から側壁にかけて頻度が高く，加齢や障害度の進行とともに拡大していく傾向が示唆され，諸家の報告と一致した[3~7]。しかし，その範囲は年齢や障害度と相関はみられず，20歳すぎても後下壁に限局している例がみられた。この点に関しては，症例を増して検討する必要があると思われる。文献上剖検例の検討では，心筋変性，線維化は症例により程度，分布の違いがあり[1,2]，その生前診断に ^{201}Tl 心筋 SPECT が有用と思われた。

また，SPECT の有用性の一つに臓器の容積測定の可能なことがある[8~10]。今回，二神ら[10]の方法と同様のファントム実験をもとに求めた MUR, LVMV にて定量的評価を試みた。DMD では低灌流域がみられるにもかかわらず，MUR は有意に高値を示し，LVMV もやや高値を示した。年齢別にみると，シンチグラム上低灌流域を示さなかった10歳以下の4例では，LVMV が正常にもかかわらず MUR が高値を

示していた。その理由として，DMD では年少時から頻脈がみられることが多く，これによる心筋運動量の増加が一つ考えられる。我々の症例でもこの4例中3例が90／分以上の頻脈がみられていた。また13歳以降 LVMV の増加傾向がみられるが，20歳以上の3例ではやや低値を示した。発知[1] の剖検例の検討によると，心重量の増加した群では心筋肥大，拡張，線維化が強く，平均死亡年齢が低く，心重量の減少した群では逆の傾向があったという。このことから，心重量の大半を占める左室心筋の容積が測定できることは，予後判定等臨床上意義があると考えられる。すなわち，20歳以上の3例で LVMV が比較的小さく，そのうち2例で低灌流域の範囲が狭いことは，この年齢まで生存できた個人差によるものと推察される。また，17歳の1例では，LVMV が大きく広範囲の灌流欠損を示しており，予後不良と推察される。

以上より，^{201}Tl 心筋 SPECT の定性的および定量的評価は臨床上有用であり，今後症例を重ね，経時的変化を観察することが必要と思われた。

まとめ

DMD 14例に ^{201}Tl 心筋 SPECT を施行し，次の結果を得た。

1．定性的評価では，心筋変性，線維化を示唆する低灌流域は，14例中10例71％にみられ，後壁，下壁，側壁および前壁の順に頻度が高かった。

2．定量的評価では，^{201}Tl 心筋摂取率および左室心筋容積はともに，正常群に比し高値を示す傾向がみられた。

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，四国医誌，**31**：295～310, 1975

2）杉浦　浩：筋ジストロフィーの心筋所見，病理と臨床，**1**：580～588, 1983

3）祖父江逸郎，外畑　巌，林　博史，沢田　健，山内一信，二村良博，横田充弘，永田和彦，石川真一，近藤照夫，石川富久，野村英雄，稲垣春夫，上村治儀，河合直樹：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心筋シンチ所見，筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究．昭和54年度研究成果報告書，183～188, 1980

4）祖父江逸郎，安井昭二，外畑　巌，渡辺佳彦，山内一信，二村良博，横田充弘，石部義孝，稲垣春夫，深津　要，谷村英彦，河合真樹：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における循環器系病態の核医学的検討，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，141～147, 1982

5）河合直樹，山本秀平，岡田充弘，岩瀬正嗣，都田裕之，横田充弘，外畑　巌，稲垣春夫，安部哲太郎，三島　厚：Thallium-201 心筋灌流像による Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心筋線維化病変の評価，核医学，**20**：1433～1440, 1983

6）福山幸夫，小国弘量，大沢真木子，穴倉啓子，鈴木暘子，平山義人，門間和夫，広江道昭，近藤千里，西岡隆文，日下部きよ子，重田帝子：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，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，288～295, 1984

7）Joseph K. Perloff, Eberhard Henz, Heinrich R. Schelbert: Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclde imaging, Circulation, **69**: 33～42, 1984

8）星　博昭，陣之内正史，小玉隆男，中山幸子，杜若陽祐，涌田裕司，本田　浩，渡辺克司：Single photon emission computed tomography による肝・脾容積の測定，RADIOISOTOPES, **33**: 15～18, 1984

9）中沢圭治，石井勝己，三屋公紀，山田伸明，鈴木順一，依田一重，松林　隆：Single photon emission computed tomography による臓器体積測定の検討—輪郭決定法とその評価のためのファントム実験—，核医学，**21**：1～6, 1984

10）二神庚夫，牧野克俊，市川毅彦，小西得司，浜田正行，中野　赳，竹沢英郎，伊藤網朗，前田寿登，李学中：^{201}Tl 心筋 single photon emission computed tomography による拡張型心筋症の検討—形態的および定量的評価—，核医学，**21**：909～919, 1984

心筋シンチグラフィー，心プールシンチグラフィーによる DMD 患者心機能評価の試み

班　員　大城盛夫
国立療養所沖縄病院

研究協力者　末原雅人，中原啓一
国立療養所沖縄病院神経内科

勝山直文
琉球大学放射線科

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者10名について心筋シンチグラフィー，心プールシンチグラフィー検査を行ない，灌流低下域，左室駆出率（EF），左室駆出前期／駆出時間比（PEP/ET）をもとめ，年令，病期，心電図所見などと比較検討を行なった。

（1）臨床病期と EF との間に有意の相関が得られた。

（2）EF と PEP/ET との間に有意の負の相関が認められた。

（3）心電図 V_1 R/S 増大，II，III，aVf の異常Q波陽性例では全例に心尖部を中心とする灌流低下域を認め，EF も低下している傾向が認められた。

臨床的に心不全症状の軽度な症例でも EF を中心とする機能低下は認められ，呼吸不全の進行と合わせて総合的に心肺機能の評価が必要と思われた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症における心機能障害の評価は臨床症状，各種のパラメーターを用いて客観的に病態を判断すべきであり，当研究班でも一般心電図，Hiss 束心電図，ベクトル心電図，心エコー，心カテーテル，心筋シンチグラフィー等が別個にあるいは併用されて本疾患の病態の把握はより正確なものとなってきている。今回我々は非侵襲的で容易に反復して検査しうる心プールシンチグラフィーを中心とする心臓核医学的検査を用いて本疾患々者の心機能の評価を試みた。心機図，心エコーなどにより有用なパラメーターとして従来報告されている左室駆出率（EF），左室駆出前期/駆出時間比（PEP/ET）を中心に心プールシンチグラフィーの有用性を考察する。

方　法

対象は国立療養所沖縄病院入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー症患者10名，年令14～27才（平均18.7才）。上田式進行度では IV期1名，VI期4名，VIII期5名であり，厚生省班会議式 ADL 算出では0～85（平均26.6）点であった。全例ともに肺炎等の合併症のない時期に，ほぼ連続して一般心電図，Tl-201 心筋シンチグラフィー及び in-vivo ラベルの Tc-99m 赤血球による心プールシンチグラフィー検査を行なった。

i）心筋シンチグラフィーは Tl-201 2mCi を右尺側肘静脈より静注し前面から左側面に至る5方向より，ジーメンス社製 ZLC 75 ガンマカメラ，低エネルギー用汎用コリメーターで，肝等をブロックした上で 250 Kcounts を採取し，放射線科医師により肉眼的に読影するとともにシンチパック 70A ソフトを用いて解析した。

ii）心プールシンチグラフィーはスズ・ピロリン酸静注後約30分して20～30 mCi の Tc-99m を急速静注し in-vivo 赤血球ラベルを行ない

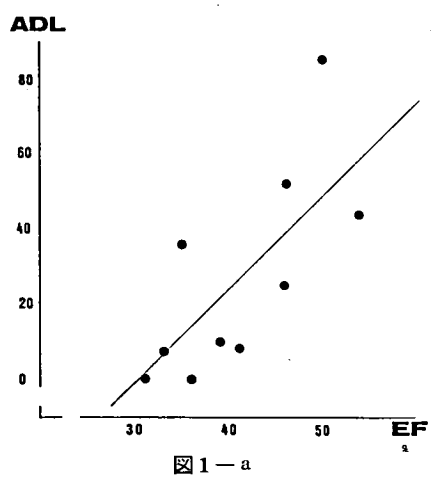


図1－a

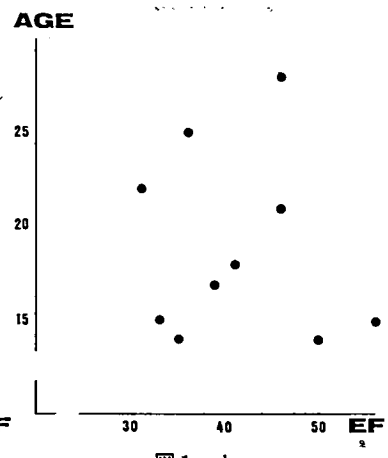


図1－b

first pass 法及び，約10分後より600心拍をmultigate studyを行ない平衡時法によるdataを得た。症例によりLAO 30°～45°の範囲で左室・右室を分別しうる角度を選び，EF, PEP/ETを算出した。解析ソフトはシンチパック70Aを用いた。

iii）以上の心筋シンチグラフィーで同定した灌流低下部位，心プールシンチグラフィーより算出したEF，PEP/ETと患者年令，ADL，臨床症状，標準12誘導心電図所見との関係を比較検討した。

結　果

（1）平衡時法より求めたEFは31～56%（41.3±8.05）でstage Ⅳ，Ⅵの各1例を除き全例で低下していた。stage Ⅳ～Ⅵ（又はADL≧25）では46.6±7.69（n=5），stage Ⅷ（ADL<25）では36.0±4.12（n=5）となり，EFとADLポイントの間に$p<0.02$で$r=0.72$（$t=2.93$，自由度8）の正の相関が得られた（表1，図1－a）。年令に関しては，20才未満（n=6），20才以上（n=4）のEFは各42.3±8.95と39.8±7.50となり，EFと年令の間に有意の相関は得られなかった（表1，図1－b）。

（2）PEP/ETは8例（不整脈のため2例削除）で求められたが，0.1～0.6（0.32±0.20）と大きく拡散していた。EFとPEP/ETの間には，$p<0.02$で$r=-0.802$（$t=0.327$，自由度6）の負の相関が得られた（図2）。

表1　Ejection Fraction

Stage VIII	(ADL<25)	36.0±4.12	n=5
Stage IV—VI	(ADL≧25)	46.6±7.69	n=5
Age<20		42.3±8.94	n=4
Age≧20		39.8±7.50	n=6

（3）心筋シンチグラフィーでは，軽度の欠損像を中心とする灌流低下域が8例に認められた。下壁一後壁，後壁一側壁を中心とする心尖部に認められる異常が殆んどであった。

考　察

表2に症例の心筋シンチグラフィー所見，心電図異常所見，心プールシンチグラフィーによって求めたEF，PEP/ET及び臨床的な心不全，呼吸不全症状の有無をまとめた。

心電図におけるV_1のR/S比増大は6例に明らかに認められ，それらのうち5例はⅡ，Ⅲ，aVfを中心として異常Q波（0.4 mV以上）を認めた。それらの例では全例，心筋シンチグラフィーで下壁一後壁，下壁一側壁，後壁一側壁などに灌流低下域を認めた。これは従来の報告とも一致するものであった[1]。これらの心電図変化とEFに関しては，EF 45以下は1例を除きV_1のhigh R，異常Q波を認めたものの，EF 46以上の例でも異常心電図を示す例もあり，一定の傾向を示唆するのみであった。灌流低下域の有無とEFとの関係ではEF 41以下の6

表 2

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
EV, visualized	−	−	+	+	+	−	−	±	±	+
LV deformity	−	−	−	+	+	−	−	−	−	+
				tear drop	tear drop					tear drop
LV, enlarged	−	±	+	+	+	−	−	−	−	−
dilated cavity	−	−	+	±	+	−	−	−	−	−
Perfusion defect	−	inf-post	inf-post	inf-post	inf-post	inf	inf-post	inf	upper-post	−
		slight	post-lat		inf-lat		slight		slight	
High R (V_1)	−	+	+	+	+	−	±	−	+	+
Q wave abnormality	−	+	+	+	+	−	−	−	+	−
		III, aVf	II, III, aVf	II, III, V_{5-6} aVf	II, III, aVf V_6				III, aVf	
ST-T change	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−
P wave abnormality	LAH?	RAH	−	−	−	−	−	−	−	RAH
EF (%)	46	46	36	31	41	39	50	33	35	56
PEP/VET	0.17	0.22	0.33	0.6	0.6	0.4	0.1			0.14
Clinical symptom of Heart Failure	−	−	+	+	−	−	−	−	−	−
Respiratory Failure	+	−	⧺	⧺	−	−	−	−	−	−
Remarks			respirator management							

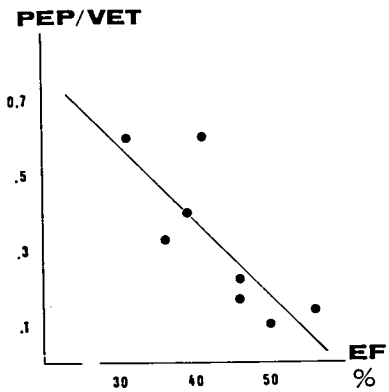


図2

例全例で明らかな灌流低下域を認め，かつ正常な灌流状態と判定した2例では EF は46，56と保たれていたが，残る2例では EF は46，50と保たれながらも軽度に下壁一後壁に灌流低下域を認めた。やはり一定の傾向は示すと思われたが，より灌流低下部位の部位及び拡がりを定量化する事が必要であると思われた。PEP/ET に関しては，EF と有意の相関を示し，共に左心機能の指標となることが考えられたが[2)3)]，検討できた例数が少なく他のパラメーターとの比較は困難であった。臨床症状との関係では重度の呼吸不全で人工呼吸器使用中の2例で EF は36，31と高度の低下を示しており，それらは気道感染症などにより容易に浮腫，肺うっ血等の心不全症状を呈する症例であった。しかし一方でほぼ同様の EF を示す症例でも軽度の洞性頻脈以外には心不全症状が認められない症例があった。それらは未だ明確な呼吸不全症状が出現していない事と関係しているのかもしれないが，今後肺機能と心機能を関連付けて評価する必要があると思われた。

今回の検討では stage と相関する EF の低下，EF と PEP/ET との相関が核医学的検討でも認められ，非侵襲的である事より今後も経過を追いつつ検討する場合に有効と考えられた。しかし今回の検討は左室系に限られており，今後は同様に右室系の検討や，更に最大収縮速度，

最大拡張速度に関しても当疾患において検討する事が心プールシンチグラフィーでは可能である[4]。又，従来指摘されている心電図異常と核医学的検査の関係は，今回の検討では一定の傾向が示されるにとどまったが，今後心筋シンチグラフィーにおける灌流低下部位の定量化，心プールシンチグラフィーにおける局所 EF の算出などによってより詳細に検討する事が必要であると思われた。最後に，呼吸不全の有無が，心不全症状に影響を与える可能性は指摘されているが，今回の検討では，EF 上の左心機能は殆ど差異がないにも拘らず，臨床上の心不全症状に大きな偏りが認められており，呼吸・循環の総合的評価の必要性が考えられた。

文　献

1）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検討：^{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，130頁 1982

2）松尾宗祐，他：進行性筋ジストロフィー症における心機能の経時的変化．筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究．昭和56年度研究報告書 124頁，1982

3）岩田真朔，他：Duchenne 型筋ジストロフィー症の心機能：第1報　心エコー図法による検討．筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究．昭和54年度研究報告書．189頁，1980

4）西村恒彦：心 RI アンジオグラフィーによる心機能の評価，心臓核医学の臨床，258頁，1983，永井書店，大阪

^{201}Tl Emission CT による筋ジストロフィー症患者の心筋線維化病変の評価：標準12誘導心電図との対比検討

班　員　飯田光男
国立療養所鈴鹿病院

研究協力者　印東利勝，陸　重雄
山本秀平
国立療養所鈴鹿病院

松島英夫，岡田充弘
河合直樹，外畑　厳
名古屋大学第一内科

緒　言

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者における心筋線維化病変としては極めて特徴的な左室後側壁変性が知られ，その評価には標準12誘導心電図が従来から日常検査として用いられている。近年の循環器科領域における核医学の発達はめざましく最近回転型ガンマカメラによる^{201}Tl 心筋 Emission CT (ECT) による心筋壁灌流欠損の診断が可能となり，客観的かつ定量的な心筋線維化病変の診断が高い精度で可能となってきている。標準12誘導心電図による心筋線維化病変部位診断能を剖検結果と対比検討した報告は多く見られるが ECT との対比により検討した報告はほとんどみられない。本研究では標準12誘導心電図による心筋線維化病変部位診断能を ^{201}Tl 心筋 Emission CT との対比により検討した。

対　象

国立療養所鈴鹿病院に入院中の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者10名を対象とした。全例男性で年齢は15才から21才，障害段階は5から8度であった。

方　法

^{201}Tl 2mCi を静注し，10分後より高分解能コリメータを装着した角型回転対向型デジタルガンマカメラ（東芝 GCA 70A 特）およびオンラインで接続したデータ処理装置（東芝 GMS 55A computer system）を用い心筋像を撮影した。データ収集は被験者を仰臥位とし6°毎一方向20秒間ずつ，360°について計10分間行った。6水平断層像の画像構成に引き続き，6左室長軸像の作成および6左室短軸像の，計18断層像をそれぞれ8 mm の幅で画像再構成処理した。再構成画像を Goris らの方法に従い background 処理した後，circumferential profile 解析を行なった。正常人15名のデータより得られた各断面における相対的 Tl 摂取率の mean-2sd curve より得られた値より低い Tl 摂取区画を線維化部位とし，前壁，側壁，下壁，後壁の各左室領域における線維化の有無を判定した。また各症例毎に circumferential profile 解析の結果を基に左室短軸各断面において左室全心筋に対する線維化心筋の割合を求め，これを心尖断面から心基部断面まで積分することにより左室心筋全体に対する心筋線維率（%）を求めた。

標準12誘導心電図記録は ECT と同日に行い QRS 波形について検討した。V_1 の R波が 1 mV 以上，あるいは V_1 の R/S 比が1以上の場合を後壁心筋病変(+)，1. aVL にQ波が存在，あるいは $V_{5,6}$ のR波が1 mV 以下の場合

を側壁心筋病変(+)，V_1〜$V_{3,4}$ にQ波，R波の poor progression あるいは reversed progression がみられる場合を前壁心筋病変(+)とした。

結　果

1．ECT 所見と心電図所見との対比。ECT 上，10例中8例に明瞭な灌流欠損がみられた。前壁にのみ灌流欠損がみられた3例と後壁にのみ灌流欠損がみられた1例においては灌流欠損部位と心電図所見とは一致した。前壁および後壁ともに灌流欠損がみられた4例中3例では心電図上，後壁病変のみが認められ，1例では QRS 波形はほぼ正常で ST-T 異常のみがみられた（表1）。

表1　Correlation between ECG and ECT findings in assessing anterior and posterior wall fibrosis

	Anterior wall fibrosis		Posterior wall fibrosis	
	ECG(+)	ECG(−)	ECG(+)	ECG(−)
ECT(+)	3	4	4	1
ECT(−)	0	3	2	3

2．左室心筋線維化率の検討。ECT の circumferential profile 解析から求められた左室心筋線維化率は年齢との間には有意な関係を示さなかったが障害段階との間には有意な正相関

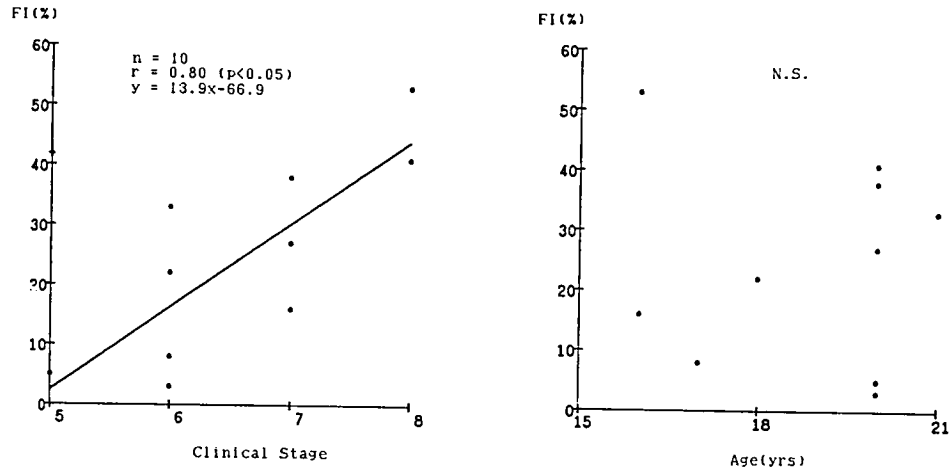


図1　Correlation among clinical stage. Age and fibrosis index (FI)

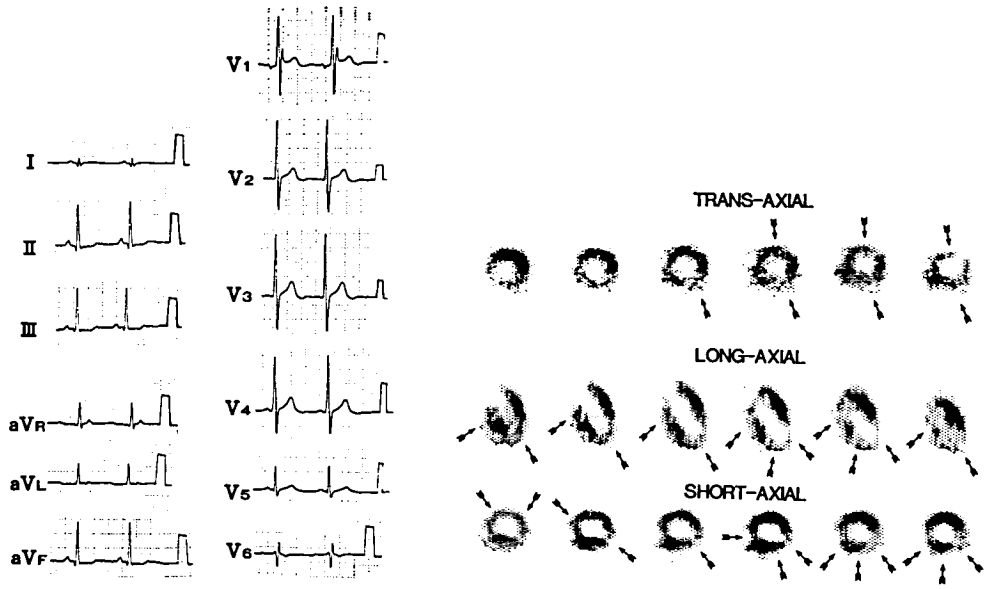


図　2

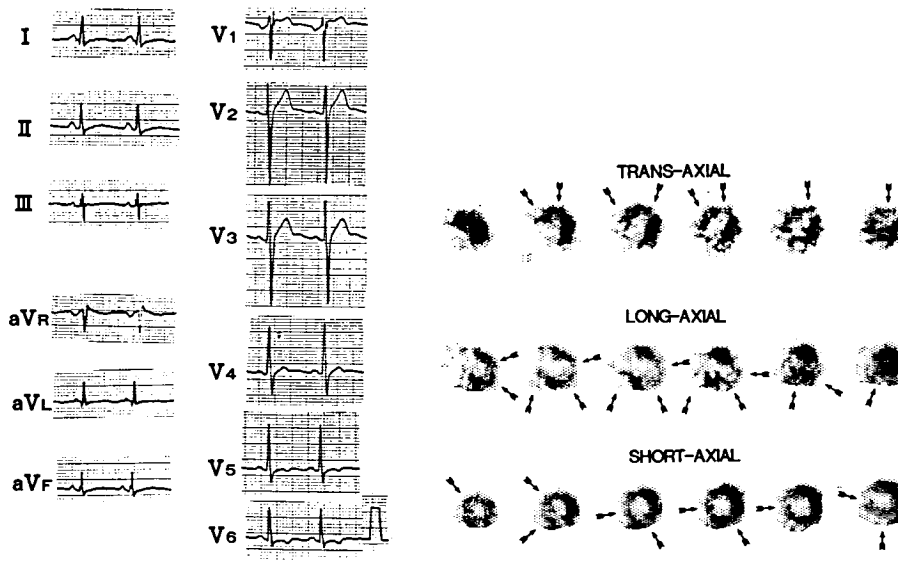


図 3

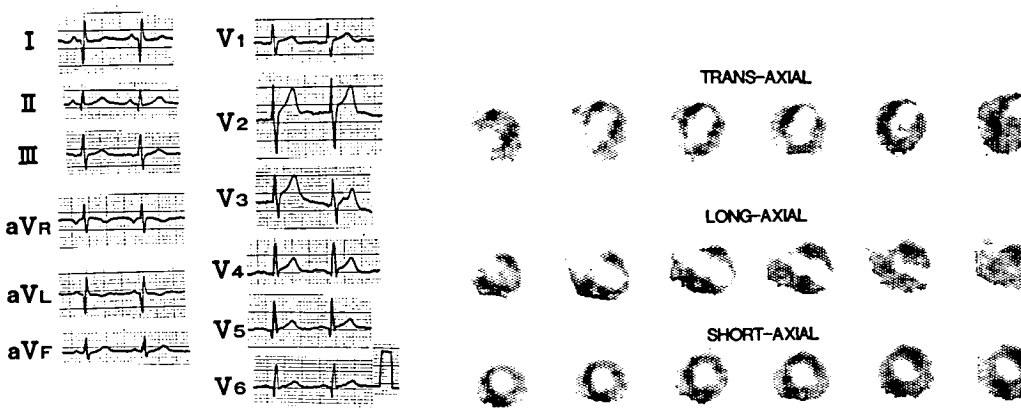


図 4

を示した（r=0.80, p<0.05）（図1）。

症例呈示

症例1 （21歳, 6度）。心電図上, V_1 では R波が 1mV 以上, かつ R/S 比が1以上で, $V_{5,6}$ のR波は 1mV 以下であり, 後側壁病変が疑われた。ECT では前壁および後側壁に明瞭な灌流欠損がみられた（図2）。症例2 （20歳, 8度）。心電図上, QRS 波形はほぼ正常で ST-T 異常がみられるのみであり, 心筋病変は軽度と考えられた。ECT では前壁および後側壁に広範な灌流欠損がみられた（図3）。症例3 (16歳, 8度)。1. aVL にQ波がみられ, V_1 の R/S 比が1以上, $V_{5,6}$ のR波は 1mV 以下であり, 後側壁心筋病変が疑われた。ECT では左室全周に灌流欠損がみられ左室心筋線維化率は62%であった（図4）。本症例は ECT検査から6ヶ月後に心不全状態となり, 内科治療の効果なく検査から8ヶ月後に死亡した。

これらの3例では心電図からのみ心筋病変を的確に評価することは困難と考えられた。

考　察

ECT により心筋線維化病変の評価を非侵襲的かつ簡便に施行することが可能であった。ECT 上, 前壁あるいは後壁単独の線維化病変

と判定された症例では標準12誘導心電図所見はECT 所見と良好な一致を示したものの，前壁および後壁ともに灌流欠損がみられた症例では心電図所見と ECT 所見は不一致なことが多く，広範囲心筋線維化例では心電図はしばしば心筋病変を過少評価する可能性があると考えられた。特に心電図上後側壁障害のみが認められる症例にも高率に前壁の線維化病変が合併する可能性が示唆された。

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者は運動能力低下のため心不全末期の状態であっても症状に乏しく，また高度の胸郭変形のため心エコー検査が容易でなくその診断が困難な場合がある。心電図変化により心筋線維化病変の評価はある程度可能であるが心電図では ST-T 異常のみにもかかわらず前壁および後壁に広範な灌流欠損を有する症例がみられたことより本症の心筋線維化病変の評価には心電図のみでは不十分であり，ECT の必要性が示された。また左室心筋線維化率は障害段階と有意な正相関を示し心筋変性と骨格筋変性との間にはある程度の関係が存在すると考えられた。

結　語

1）Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者10名を対象として ^{201}Tl 心筋 Emission CT（ECT）により心筋線維化病変を評価し，標準12誘導心電図と対比検討した。

2）ECT 上，10例中8例に明瞭な灌流欠損がみられた。

3）前壁にのみ灌流欠損がみられた3例と後壁にのみ灌流欠損がみられた1例においては灌流欠損部位と心電図所見とは一致した。

4）前壁および後壁ともに灌流欠損がみられた4例中3例では心電図上，後壁病変のみが認められ，1例では QRS 波形はほぼ正常で ST-T 異常のみがみられた。

5）ECT の circumferential profile 解析から求められた左室心筋線維化率は障害段階との間に有意な正相関を示した（$r=0.80$, $p<0.05$）。

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症における心不全症例の予後評価の指標に関する検討

班　員　高澤直之
国立療養所新潟病院

研究協力者　永井恒雄，桑原武夫
西沢正豊，小山晃
国立療養所新潟病院

林千治，渡辺賢一
矢沢良光，荒井裕
柴田昭
新潟大学第一内科

宮武正
新潟大学脳研究所神経内科

要旨

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症（Duchenne Muscular Dystrophy：DMD）の心不全症例の予後指標について，DMD 56例（死亡19例，生存37例）を対象に心エコーと脈波（STI）を用い検討した。心エコーから FS，脈波から PEP/ET を求め死亡群は死亡時より，生存群は昭和59年10月より約2年前，約1年前および3カ月以内の成績を retrospective に検討すると，心不全死群の成績は生存群より有意に不良で且つ経時的悪化を示した。

心不全死群の成績のうち FS の M+SD，PEP/ET の M-SD を心不全症例の予後推定値と仮定し，実際の予後が判明している対象者の成績と比較して生存又は死亡の予後予測精度を算出すると比較的良好な値が得られ，これらの予後推定値は DMD の心不全症例の予後評価に際しある程度有用な指標に成り得ると思われた。

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症は，呼吸不全で死亡することが多いが[1-4]，心病変についても以前より注目され[4-9]，死因の20%前後は心不全によると言われている[4,6]。また病理学的検索では心病変の合併頻度は高率であり[10,11]，潜在性心不全の存在が指摘されている[6)8)]こと等から，DMD の予後不良因子として呼吸不全のみならず心不全の占める割合も大きい。

そのため心機能検査法による機能評価が重要で，近年 DMD の心機能に関し多くの報告があるが[8,12-23]，未だ心不全症例の予後を推定し得る指標は得られていない。そこで今回我々は DMD の心不全死群と生存群の検査成績を retrospective に比較し，心不全症例の予後を推定できる指標の有無について検討した。

対象と方法

対象：昭和54年12月から同59年10月まで非侵襲的心機能検査を施行した DMD 70症例のうち記録不良ないし短期観察例を除外した56例で，19例の死亡群と37例の生存群である（表—1）。死亡群を臨床症状，心機能検査所見，血液ガス所見などから心不全死群（Group 1：G1）と心不全兼呼吸不全死群（Croup 2：G2）に分け，生存群（Group 3：G3）を対照とした。G1，G3 に比べ G2 は若干高年齢であるが（$P<0.05$），G1 と G3 の間には年齢差はない。呼吸不全死群と原因不明あるいは窒息による突

表1　対象と方法

対象

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症（DMD）　56例（全例男性）

1．死亡群	19例（年齢 20± 4才）	
1）心不全死	6例（〃 17± 4才）	Group 1
2）心不全兼呼吸不全死	8例（〃 22± 4才）	Group 2*
3）呼吸不全死	2例（〃 20± 4才）	
4）突発死	3例（〃 19± 4才）	
2．生存群	37例（〃 17± 5才）	Group 3

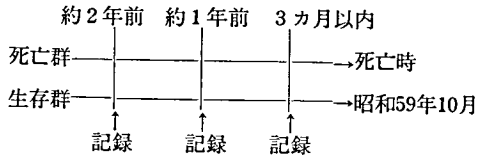
年齢差　*$p<0.05$

方法

1．M mode echocardiogram
Fractional shortening (FS)
正常値　$0.28<FS<0.42$

2．Carotid Pulse Wave
PEP/ET
正常値　$0.260<PEP/ET<0.376$
※poor recording, HR>110/min は除く。

3．データの比較



然死群は，それまでの心機能検査所見で異常を認めなかったので除外した。

方法：表―1の如く，心エコーから左室短縮率（Fractional Shortening: FS），頸動脈波から駆出前期時間／駆出時間（PEP/ET）を求め，FS/0.28 或いは PEP/ET>0.376 を心機能低下と判断した[24,25]。使用した装置は東芝製 SSH-11A 超音波心断層装置で，左室 Mモードエコーを紙送り速度 50 mm/sec で記録し通常の方法[26]で FS を求めた。PEP/ET は付属の脈波記録装置を用い紙送り速度 100 mm/sec で記録した。いずれも不鮮明な記録や 110/min 以上の頻脈時の記録は除外した。

この様にして得られた検査成績の内，死亡群は死亡時より，生存群は昭和59年10月より retrospective に約2年前，約1年前および3カ月以内の成績を各時期毎に比較検討した。

次に心不全死群の検査成績の内，各時期の FS の M+SD, PEP/ET の M-SD を心不全症例の予後推定値と仮定し，それらの値と予後の明らかな対象症例の成績を比較して予後推定値の生存及び死亡に関する予測精度を算出した。即ち，FS の M+SD 値より大きい値を示した症例の内，その後実際に生存している症例の割合（%）を生存の予測精度とし，小さい値を示した症例の内，その後実際に死亡している症例の割合（%）を死亡の予測精度とした。又，PEP/ET についても，同様な考え方により予測精度を算出した。

なお対象症例の内，心不全所見を示した患者には，利尿剤やジギタリス剤の投与を行っている。統計学的検討は対応の無い t-Test で行い，P value 5%未満を有意とした。

結　果

全対象症例の年齢と観察期間の分布を図―1に示す。死亡群と生存群の間で有意な年齢差はない。観察期間は死亡群：2.98±1.03年，生存

表2　DMD 死亡例の内訳

症例	年齢・性	死因	障害度*	体重	脊椎変形	BP	HR	CTR	ECG	Pa02
1	10・男	H	II- 6	30	l	78/60	115	58	LAD, IaVL: Q	132**
2	15・男	S	II- 8	58	s	106/80	76	53	IRBBB	81
3	15・男	H	II- 8	46	s	92/64	105	59	Low Volt. LAH	36
4	16・男	R	II- 9	18	s	116/82	120	49	Sinus Tachy.	73
5	16・男	HR	III-10	18	s	92/66	108	47	Ideg. AVB, RAH	71
6	17・男	H	II- 7	72	(-)	104/74	99	59	RAD, RAH, V45Q	112**
7	18・男	S	III-10	18	s l	98/78	80	60	VI: R/S>1, V45Q	88
8	18・男	HR	III-10	39	s	114/80	118	49	I aVL V56: Q	83
9	19・男	H	II- 8	24	s	112/62	100	55	IRBBB, RAH	84
10	19・男	H	II- 7	32	(-)	94/52	88	65	1 deg. AVB, RAH	68
11	20・男	HR	III-10	60	l	122/80	88	52	LAD, IRBBB, LAH	89
12	21・男	HR	II- 8	35	s l	110/86	116	51	RAH, V1: R/S>1	57
13	22・男	HR	III-10	23	s l	104/74	93	50	IRBBB, aVL: Q	95
14	22・男	H	II- 9	41	s l	98/78	87	47	aVL, V56: Q	151**
15	23・男	R	III-10	25	s	110/90	100	53	RAD, RAH, LAH	49
16	24・男	HR	III-10	27	s	102/70	83	49	V23: qS, VPCs	65
17	24・男	S	II- 8	21	s l	128/76	95	58	IRBBB, RAH, RVH	53
18	26・男	HR	II- 8	30	l	108/70	120	46	RAH	36
19	27・男	HR	II- 8	37	s	108/66	100	50	IRBBB	83
単位	歳		度	Kg		mmHg	/分	%		Torr

注）H：心不全　R：呼吸不全　S：突然死　l：lordosis　s：scoliosis　*：表3参照　**：酸素吸入中

症例	PaCO2	LVD/AO	FS	PEP/ET	Digitalis	最終記録（死亡前）
1	38	6.3/2.2(2.9)	0.030	0.537	+	10か月
2	39	4.4/2.8(1.6)	0.208	0.357	−	3か月
3	40	5.8/2.2(2.6)	0.000	0.676	+	2か月
4	75	2.2/2.3(1.0)	0.570	0.401	−	3か月
5	57	Poor Record	——	0.556	+	2か月
6	35	7.6/2.8(2.7)	0.008	0.537	+	3か月
7	39	3.3/1.7(1.9)	0.303	0.250	−	1 年
8	45	4.6/2.7(1.7)	0.240	0.333	+	6か月
9	40	4.7/2.7(1.7)	0.109	0.379	−	1か月
10	37	7.0/2.5(2.8)	0.040	0.610	+	8か月
11	40	6.5/3.0(2.2)	0.154	0.478	+	1 年
12	73	4.1/2.9(1.4)	0.134	0.579	+	1 年
13	54	3.7/2.2(1.7)	0.190	0.505	+	2か月
14	52	5.1/2.8(1.8)	0.185	0.444	+	2 年
15	86	2.6/2.2(1.2)	0.430	Poor Record	−	1 年
16	62	5.2/2.3(2.3)	0.018	0.667	+	1か月
17	75	3.3/2.3(1.4)	0.410	0.342	+	3か月
18	83	3.0/2.7(1.1)	0.330	0.417	+	1か月
19	50	5.3/2.9(1.8)	0.000	0.667	+	5か月
単位	Torr	cm/cm				

表3　厚生省筋ジストロフィー研究班による障害度表[4)]

記号	種　類	番号	程　　度
I	動揺性歩行	1	介助者なしに段階昇降
		2	段階異降時に介助要
		3	階段昇降できない
		4	普通の椅子より立ち上がる
		5	普通の椅子より立ち上がれない
II	歩行不能	6	坐位では正しい姿勢を保ち上肢の日常動作ができる しかも四つんばいにはうことができる
		7	坐位では正しい姿勢を保つことができる 上肢の日常生活やや困難，肘ではうことができる
		8	坐位姿勢をとるには back-support が必要
		9	上肢日常生活はほとんど不能，はえない
III	bed patient	10	介助者なしには活動不能

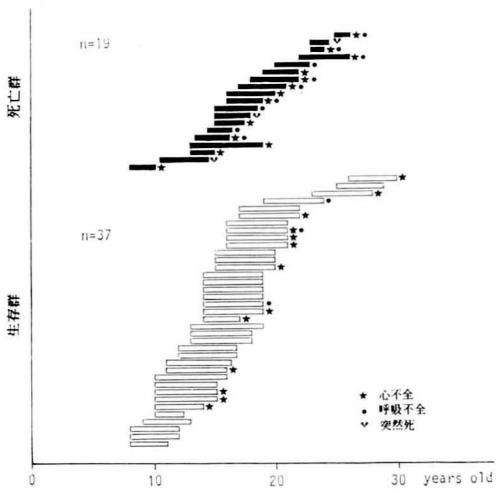


図1　対象の年齢および観察期間の分布。生存群と死亡群の間に年齢差は無いが，観察期間は死亡群が有意に短い。生存群の中にも心不全（★）や呼吸不全（●）例を認める。

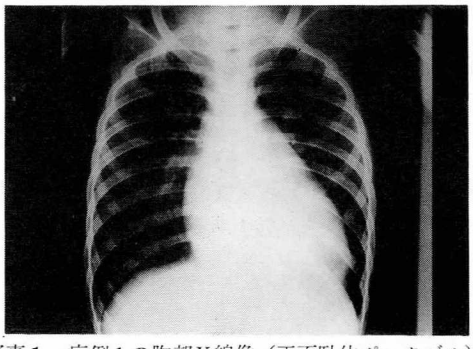


写真**1**　症例1の胸部X線像（正面臥位ポータブル）。CTR 65%の心拡大を示し左第3，4弓の突出を見る。

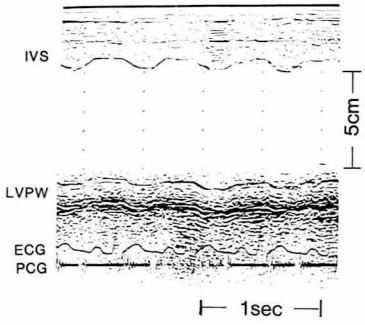


図2　症例1のMモードエコー。左室は著明に拡大し左室後壁には明らかな dyskinesis を認める。

群：4.69±0.70年であった。生存群の中にも心不全例や呼吸不全例を認めた。

表―2に死亡例の内訳を示す。肺炎や気胸などを併発した症例もあるが主なる死因を心不全(H)，呼吸不全（R）に分類した。不整脈死は認めなかった。殆どの患者は表―3に示す運動機能障害度[4)]の11度以上で約1/3は bed patients である。低体重や脊椎変形を示す例が多いが逆に肥満で脊椎変形の無い例も認められた。血圧は正常ないし低血圧で頻脈傾向を認める。心不全症例には胸部レ線（ポータブル）で心拡大を，心電図で I, aVL, $V_{5,6}$ の異常Q波を示す例が多い。血液ガス検査で hypercapnea を示した呼吸不全合併例には，右心負荷を示す肺性P波を認めた。心エコーと脈波の成績は，心不全症例において著しい左心機能低下を示し，大動脈径で補正した左室径は正常域[24)]に比し拡

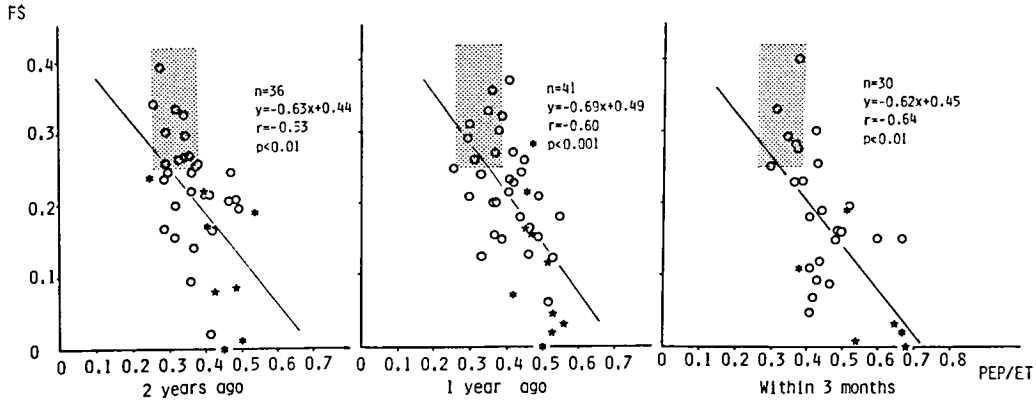


図3 対象例における FS と PEP/ET の相関と経時的変化。両者は常にほぼ一定の負の相関関係を示した。○印の生存例に比し，★印の心不全例の心機能低下が著明で経時的に進行している。★印は呼吸不全死例。▤ 枠内は正常範囲。

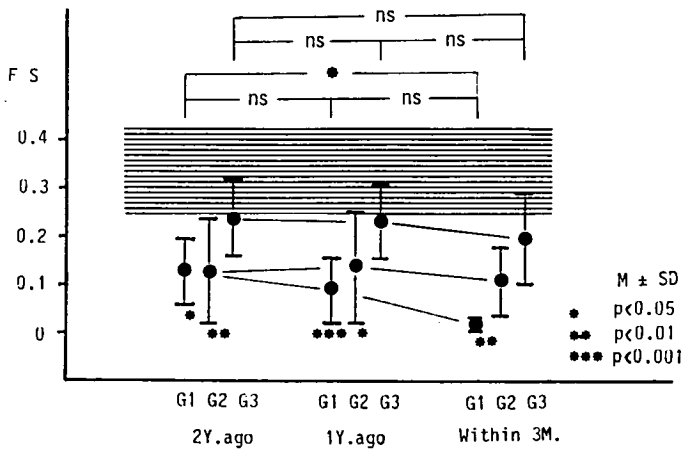


図4 対象群別の FS の経時的変化。心不全死群は生存群に比し，心機能低下が著明で経時的に進行している。心不全兼呼吸不全死群の成績は，生存群と心不全死群の中間の値を示す。G1：心不全死群，G2：心不全兼呼吸不全死群，G3：生存群。　　枠内は正常範囲。

大を示した。（症例1，3，6，10）

心不全症例として，症例1の胸部レ線（写真—1）とMモード心エコー（図—2）を提示する。胸部レ線では左第3，4弓の突出を見，CTRは65%と拡大し，Mモード心エコーでは左室の拡大と後壁の dyskinesis を認め，FS は0.030と著明に低下していた。

図—3は各時期における FS と PEP/ET の関係を示したものであるが，全体に両者の間には弱い負の相関関係を認め，経時的な心機能低下が特に心不全死例（図中★印）に強い。

そこで FS と PEP/ET 各々の経時的変化を各グループでまとめると，図—4，5の様になった。即ち，FS の成績は G3 の生存群に比べ G1, G2 の死亡群で有意に不良で，特に G1 の心不全死群で悪く，しかも経時的進行を示した。PEP/ET の成績は FS と異なり生存群でも心機能の経時的な悪化を示したが，それ以上に心不全死群の心機能低下が明らかである。

先の心不全症例の予後推定値を心不全死群の成績から求めると表—4の値が得られた。これを基に FS と PEP/ET を用いた予後推定値の生存，及び死亡予測精度を算出すると表—5の様な結果が得られた。

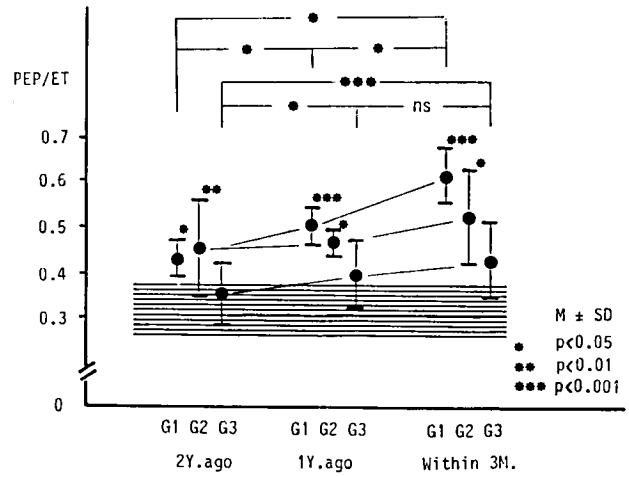


図5 対象群別の PEP/ET の経時的変化。FS と異なり，生存群も心機能の経時的悪化を示すが，心不全死群の心機能低下はさらに著明である。G1：心不全死群，G2：心不全兼呼吸不全死群，G3：生存群。▤ 枠内は正常範囲。

表4 予後推定値

	2年前	1年前	3カ月以内
FS(M+SD)	0.192	0.192	0.026
PEP/ET(M−SD)	0.398	0.473	0.559

表5 予後予測精度

ＦＳによる生存及び死亡予測精度	2年前	1年前	3カ月以内
生存群	23/26(88%)	27/31(81%)	24/27(88%)
死亡群	6/12(50%)	6/10(60%)	3/3(100%)
ＰＥＰ/ＥＴによる生存及び死亡予測精度	2年前	1年前	3カ月以内
生存群	22/24(92%)	29/32(91%)	25/29(86%)
死亡群	7/14(59%)	9/13(69%)	3/5 (60%)

即ち，FS（M+SD）による生存予測精度は2年前：88%，1年前：81%，3カ月以内：88%で，死亡予測精度は同じく50%，60%，100%であり，PEP/ET（M−SD）による生存測精度は同じく92%，91%，86%で，死亡予測精度は同じく50%，69%，60%であった。

考　案

1868年に Duchenne が若年男子の進行性筋麻痺について報告して以来，DMD に関する研究報告は数多いが，未だ根本的治療方法は存在せず予後不良の疾患である[27]。最近の我が国における報告では[4]，全国に推定約2,400人の患者が存在し，約1,600人の入院患者の年間死亡率は6.6%である。

DMD の非侵襲的な心機能検査が以前より盛んに試みられてきたが[8,12-19]，特に最近は経時的な心機能の観察が心不全症例の予後を把握する上で重要と考えられ[20-23] 我々も心不全死群の経時的心機能変化を retrospective に検討すると共に，その成績から心不全症例の予後の予測を試みた。

対象症例の内，心不全死群は観察期間が短かかったり記録不良などの理由で必ずしも多数例でなく，又，治療内容が同一でないなど問題が残るが，それにもかかわらず今回の結果は統計学的に有意な変化を示し，心不全死群の特徴を反映していると思われた。

心エコーによる心機能評価法としてMモード法による FS を用いたのは，DMD において左室後壁の hypokinesis が出現しやすく病変を早期に発見でき，脊椎あるいは胸郭変形による心形態の変化が存在しても EF と異なり左室機能が比較的正確に評価できること[24,28]又，PEP/ET を用いたのは global な左室機能の

評価が容易なこと[25]に拠った。

DMD の心機能評価に関する報告では，Mモード心エコーにて左室後壁の hypokinesis や EF, FS の低下が[13,15]，又，2-D エコーにて左室後側壁の hypokinesis が[16] が指摘されており，病理所見[10,11]と良く一致している。経時的な観察報告では，Robert ら[22] が10年間の追跡調査で FS 値が 0.34±0.07 から 0.21±0.04 (P<0.02) に低下したと述べている。

STI を用いた DMD の心機能評価に関する報告では，PET/ET 値の明らかな増大を示すものが多く[12,14,18,21]，先の Robert らは PEP/ET の経時的変化は 0.37±0.05 から，0.47±0.07 (P<0.005) であったとしている。

心不全死例の心機能については本多ら[23]が6例の死亡例について心エコーと STI を用いて検討した結果，死亡する2～3年前から生存群に比し左室の拡大と壁運動障害が進行し，心機能は急速に増悪したと述べている。又，呼吸不全死群の心機能障害は心不全死群よりも軽度であったとしている。

今回の我々の検討では，DMD の心不全死群は生存群に比べ心機能は有意に低下しており且つ経時的悪化を示した。又，呼吸不全兼心不全死群は心不全死群と生存群のほぼ中間の成績を示し，さらに生存群でも経時的な心機能の悪化が認められた。これらの結果はこれまでの報告と同様であり，DMD の心不全症例の存在と心不全死群の著明な心機能低下及びその経時的進行が再確認された。

さらに我々はこれらの成績を用いて，DMD の心不全症例の予後予測指標の有無につき検討した。その結果（表―5）では死亡予測精度は必ずしも良好でなく，その理由は死亡群として扱われていた呼吸不全兼心不全死群の中に，比較的心機能の保たれている症例が含まれていたためと思われた。

しかしこれらの成績を用いれば，ある程度心不全症例の予後の推定が可能と思われ，又，DMD 症例の中に若干より重症な心不全で死亡する心筋型の存在が疑われ[19]新しい心不全治療薬が開発されつつあること[29]等を考えると，今後さらに症例を積み重ね，より早期に正確な予後を判定できる指標を見い出す必要があると思われる。

まとめ

1）DMD 56例を対象とし，死亡群（特に心不全死群）と生存群の心エコーと STI の成績から，DMD 心不全症例の予後評価に有用な指標の有無について検討した。

2）DMD の心不全死群は，生存群に比べ心機能は有意に低下しており，且つ経時的悪化を示した。又，心不全兼呼吸不全死群は心不全死群と生存群のほぼ中間の成績を示し，さらに生存群でも経時的な心機能の悪化が認められた。

3）DMD の心不全死群の心エコーと STI の成績から求めた予後推定値は，心不全症例の予後評価に際し，ある程度有用と思われた。

文　献

1）Hapke, E. J., Meek, J. C., Jacobs, J.: Pulmonary Function in Progressive Muscular Dystrophy. Chest, **61**; 41, 1972

2）Scott, R. I., Frederich, C. O., Paul, J. V. Jr.: Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy Related to Stage of Disease. Am. J. Med., **56**; 297, 1974

3）Raymond, B., Michel, A. B., Luc, L., Bernard, L.: Control of Breathing in Duchenne's Muscular Dystrophy. Am. J. Med., **69**; 227, 1980

4）祖父江逸郎，他：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，昭和59年．p. 2, p. 31, p. 116.

5）John, G., Joseph, L. C., Robert, B., Max, N.: Cardiac and Pulmonary Complication in Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy. Circulation, **27**; 484, 1963

6）Joseph, K. P., Antonio, C. L., Desmond, O.: The Cardiomyopathy of Progressive Muscular Dystrophy. Circulation, **33**; 625, 1966

7）Martial, A. D., Henry, A. Z.: Progressive Muscular Dystrophy Hemodynamic, Angiographic, and Pathorogical Study of a Patient with Myocardial Involvement. Circulation, **11**; 377, 1969

8）Heymsfield, S. B., McNish, T., Perkins, J. V.,

Felner, J. M.: Sequence of cardiac change in Duchenne Muscular Dystrophy. Am. Heart J., **95**; 283, 1978

9) Cecylia, S.: The Electrocardiogram in Duchenne Progressive Muscular Dystrophy. Circulation, **38**; 933, 1968

10) Frankel, K. A., Rosser, R. J.: The Pathology of the heart in progressive musclar dystrophy, epimyocardial fibrosis. Human Pathol., **7**: 375, 1976

11) 藤田昌宏, 宮川 明, 城 守, 篠田 実：進行性筋ジストロフィー症剖検の病理学的検討—心変化を中心として—. 医療, **33**; 245, 1979

12) 幸地 佑, 留守健一, 植田秀信, 水井三雄, 宮尾益夫：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.

13) Rondney, B. K., Alan, M. F., Abul, S. A., James, B. K., Morton, L. P.: Echocardiographic Evaluation of Posterior Left Ventricular Wall Motion in Muscular Dystrophy. Circulation, **52** ; 447, 1975

14) M. Matsuda, N. Akatsuka, T. Yamaguchi, T. Saito, H. Takahashi, K. Tomomatsu. T. Tamura, T. Furukawa, T. Murakami.: Systolic Time Intervals in Patients with Progressive Muscular Dystrophy of the Duchenne type. Jpn. Heart J., **18**; 638, 1977

15) Michel, G. F., Edward, B. E., Paul, J. V.: Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Function in Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy. Am. J Med., **69**; 248, 1980

16) Y. Yazawa, S. Hayashi, O. Hosokawa, K. Wa tanabe, S. Takano, M. Ohno, T. Shu, K. Tamura, A. Shibata.: Regional Wall Motion of the left ventricule in congestive cardiomypathy. in comparison with Progressive Muscular Dystrophy of Duchenne type. J. Cardiography, **11**; 1233, 1981

17) Shymal, K. S., Ralph, C. T., Rao, P. S., Samuel, E. P., Stephen, L. G., Dennis, R. G.: Systolic Time Interval Characteristics in Children with Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy. Pediatrics, **70**; 958, 1982

18) Secchi, M. B., Wu, S. C., Obiassi, M., Oltrone, L., Folli, G.: Systolic Time Interval in Duchenne's Cardiomypathy. Arch, Mal. Caeur, **75**; 1296, 1982

19) M. Honda, K. Fukuda, A. Miyazaki, Y. Nishimoto, K. Shimoura, M. Shukuya, Y. Masuda, Y. Inagaki, N. Muraki, A. Hirai.: Amyl nitrite test in the evaluation of Left ventricular function: Application to ischemic heart disease and Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy. J. Cardiography, **12**; 915, 1982

20) K. Ishikawa, A. Yanagisawa, T. Ishihara, T. Tamura, M. Inoue.: Sequential changes of or thogonal electrocardiograms in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. Am. Heart J., **98**; 73, 1979

21) H. Tanaka, S. Nishi, H. Katanasako,: Natural Course of Cardiomypathy in Duchenne Muscular Dystrophy. Jpn. Cir. J., **43**; 974, 1979.

22) Robert, H. H., Phillilp, K. F., Fred, J. B., Richard, P. L., Carl, V. L., Donard, V. U.: Cardcia Function in Duchenne's Muscular Dystrophy. Results of 10Year Follow-up Study and Noninvasive Tests. Am. J. Med., **73** ; 235, 1982

23) M. Honda, A. Miyazaki, K. Taguchi, M. Shukura, A. Hirai, Y. Masuda, Y. Inagaki, M. Kunimoto, I.Nakano: Evaluation of cardiac function in Duchenne Muscular Dystrophy: Retrospective study of fatal cases. The Japanease Society of Ultrasonics in Medicine Proceeding, **45**; 155, 1984

24) Feiigenbaum, H.: Echocardiography, 3rd. ed., LEA and Febiger, Philaderphia, 1981, p. 134, p. 550, p. 559.

25) Tavel, M. E.: Clinlcal Phonocardiography and External Pulse Recording. 3rd. ed., Year Book Medical Publishers, INC. Chicago. London, 1978, p. 197.

26) Dabid, J. S., Anthony, D., Joseph, K., ArthUr, W.: Recommendations Regarding Quantication in M. Mode Echocardiography: Results of a Survey of Echocardiographic Mesurements. Circulation, **58**; 1072, 1978

27) John, W.: Disorders of Voluntary Muscule, 4th ed., Edinburgh London Melbourne and New York, Churchill Livingstone, 1981, p. 481

28) Quinones, M. A., Pickering, E., Alexander, J. K.: Percentage of shortening of left ventricular dimention. Its use in detecting ejection fraction and stroke volume. Chest, **74**; 59, 1978

29) 矢部喜正，小山信弥，大沢秀文，元山幹夫，内孝，望月正武：新強心剤 TA-064 の心血行動態におよぼす影響と臨床的意義について．循環器科，10；276，1981

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心機能の経年的観察

——とくに死亡例についての検討——

班　員　中野今治
国立療養所下志津病院

研究協力者　本多瑞枝
千葉大学第3内科

国本雅也
国立療養所下志津病院

増田善昭，稲垣義明
千葉大学第3内科

平井昭
千葉市立病院内科

菅野勇
千葉大学第二解剖

鈴木博
千葉市立病院病理

はじめに

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMP）は骨格筋病変を主体とした遺伝性変性疾患で，その死因の大半は，肺炎，呼吸不全，窒息などの呼吸器障害と，心不全，心筋層内出血などの心障害である[1]。特に，近年呼吸器障害に対する治療法の向上に伴って心障害による死亡の比率が高くなり[1]，心不全の有無が予後を大きく左右するようになってきた。しかし，本疾患患者は心不全が潜在化しやすい[2)-5)]。我々は心不全の早期発見およびその進行過程の観察が DMP の治療上大きな意味をもつものと考え，心機図および超音波法などの非観血的方法を用いて，経時的に心機能の評価を行った。特に今回は経過中の死亡例に対して，心不全によって死亡した群と，呼吸不全によって死亡した群について，心機能障害の進行過程を比較検討した。

対象と方法（表1）

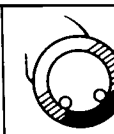
対象は，1980年から1984年に国立療養所下志津病院に入院中の DMP 患者35例（全例男性）である。これらの症例の年令は10～28才，平均16.1才であり，厚生省班会議制定の運動機能障害分類（表1）の stage は，V～Ⅷに属した。期間中の死亡例は10例あった。これをその主な死因に基き，呼吸不全群（D_R 群：4例）と心不全群（Dc 群：6例）に分けた。

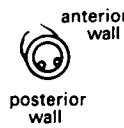
心機能検査は，安静時に仰臥位ないし軽度左側臥位で血圧，心電図，心音図，頸動脈波Mモード心エコー図，心超音波断層法（2-DE）を同時記録し，表2に示した各種指標を計測した。すなわち，心電図，心音図，頸動脈波より収縮期心時相分布（STI）を行ない，駆出時間（ET）を心拍数で補正した ETc，前駆出期（PEP），ET/PEP を計測した。Mモード心エコー図より，体表面積で補正した左室拡張末期径（LVDdcc），平均左室後壁収縮速度（mPWV），最大左室後壁拡張速度（maxDPWV）を計測した。2-DE から左室局所壁運動を分析し，壁運動異常の程度より5群に分類した。なお，死亡例のうち6例については病理学的検討を行なった。

表1 対　象

		死　因	年　齢	stage V	stage VI	stage VII	stage VIII
DMP (n=35)	生存群 (n=25)		15.9±1.0 (10～28)	7	7	10	1
	死亡群 (n=10)	呼吸不全 (n=4)	mean 17.5 (16～18)	0	0	0	4
		心不全 (n=6)	mean 17.2 (15～21)	0	2	1	3

表 2

左室壁運動異常	(−)	(+)			
					
生存群 (n=24)	9	12	2	0	1
DR 群 (n=4)	0	2	0	1	1
Dc 群 (n=6)	0	0	2	0	4



hypokinesia　　akinesia

成　績

（1）DMP の生存群，死亡群の比較

（a）年令および stage の分布

観察期間中の死亡率は，28.6%（10/35）であった。死亡群の運動機能障害の stage をみると，3例は stage V～VIに，7例は stage VII～VIIIに属した。さらに死因別にみると Dc 群ではVI，VII，VIIIの各 stage に分布していたが，DR 群では全例が stage VIII群と，より進行した状態にあった。死亡群の平均年令は，Dc 群 17.2才，DR 群 17.5才で両群に差がなかった。

（b）STI（図1）

最終心機能検査時点において，死亡群は生存群より ETc が短縮し PEP が延長していた。死亡時の ET/PEP は平均2.1と低値を示し，生存群とに比し心機能障害が示唆された。次に Dc 群と DR 群を比較すると，両群は ET/PEP 2.2を境にして明瞭に区別され，Dc 群は重篤な心機能障害を示した。

（c）LVDd(c)，mPWV，maxDPWV（図1）

死亡群の LVDd(c) は平均51.8 mm/m² と生存群に比し，有意の左室拡大を示した。Dc 群と DR 群を比較すると，両群の LVDd(c) は

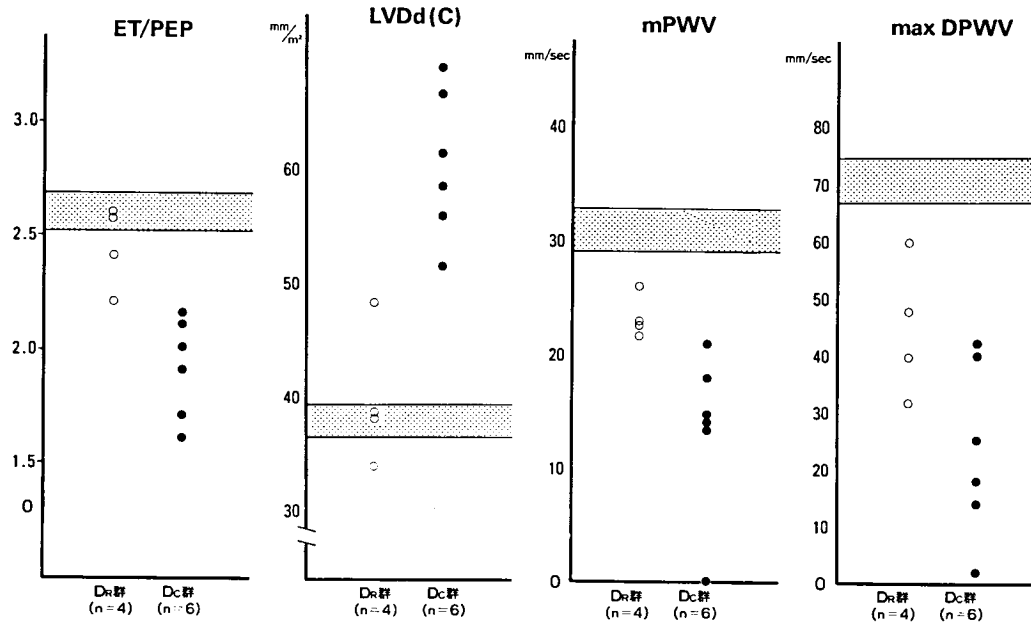


図 1

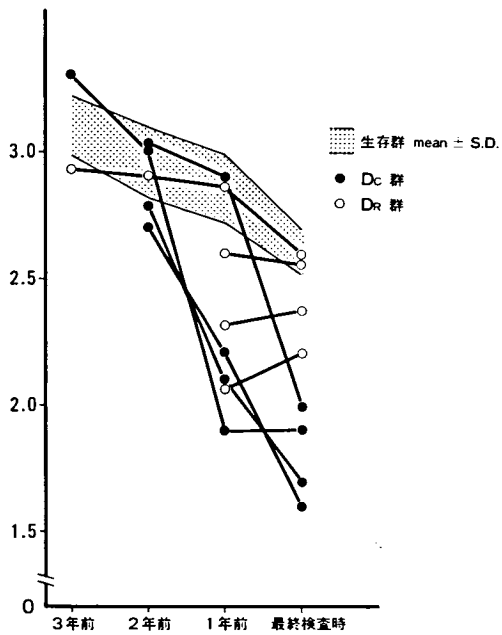


図2 ET/PEP の経過

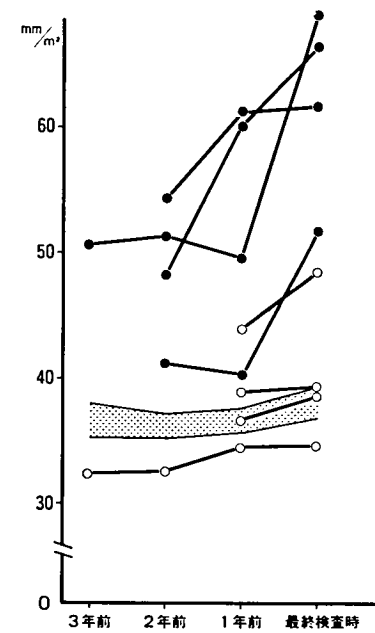


図3 LVDd (C) の経過

50 mm/m² をもって区別され，Dc 群ではいずれも心拡大が進行していた。

死亡群の mPWV，maxDPWV は，生存群より有意に低値を示したが，Dc 群は DR 群よりさらに低値をとり，左室後壁の収縮および拡張障害が強いことが示唆された。

（d）左室局所壁運動（表2）

生存群と死亡群の左室局所壁運動は，生存群では判定可能な24例中9例が正常運動を示し，15例（62.5%）が左室後側壁に限局した運動低

下を示した。Dc 群では4例（67%）が広範囲の壁運動低下を示し，後側壁，心尖部などの akinesia を全例に認めた。一方，DR 群では2例で後側壁に，1例で前側壁に hypokinesia が限局し，広範囲に及ぶ壁運動低下を示したものは1例（25%）のみであった。

（2）DMP の心機能障害の進行について

1年以上の間隔で心機能を検査しえた DMP 33例（生存群25例，Dc 群4例，DR 群4例）につき，その経過を検討した。死亡例の最終検査は死亡する1～8カ月前に行なったものであり，心機能の経過観察期間は，1年間が3名，2年間が3名，3年間が2名であった。

（a）ET/PEP の経過（図2）

生存群の ET/PEP は，3年間で平均3.1から2.6に低下した。Dc 群では，死亡の2～3年前には生存群と殆んど差がなかったが，死亡前2年以内に著しく低下し，心機能障害の進行が急速であることを思わせた。これに対し DR 群では，死亡前1年間の ET/PEP の低下は著明ではなかった。

（b）LVDd(c), mPWV, maxDPWV の経過（図3，4，5）

生存群の LVDd(c) は，3年間で平均1.5mm/m^2 増大した。Dc 群では，ET/PEP の低下と同様に死亡前の1～2年間の増大が急激であった。これに対して DR 群では LVDd(c) に一定の傾向はなく，急激な心拡大もみられなかった（図3）。

生存群の mPWV は，平均36.7 cm/sec から31.1 cm/sec にまた maxDPWV は，平均82.4 cm/sec から70.5 cm/sec に，3年間で軽度の低下を示した。Dc 群では mPWV，max DPWV ともに ET/PEP と同様の経過を示したが，maxDPWV の低下はより早期に出現するように思われた。これに対して DR 群では，両値ともに生存群より低値を示したが，Dc 群にみられた急激な低下はみられなかった（図4，5）

（c）左室局所壁運動異常の進行

生存群のうち，初回検査時に左室壁運動が正常だった16例中7例に，左室後側壁の hypokinesia が新たに出現した。また hypokinesia を示した部位に akinesia が出現した症例が2例あり，生存群全体で9例（37.5%）に左室壁運動異常が進行をみとめた。

死亡例のうち DR 群では，新たな akinesia の出現を4例中2例（50%）にみとめた。Dc 群

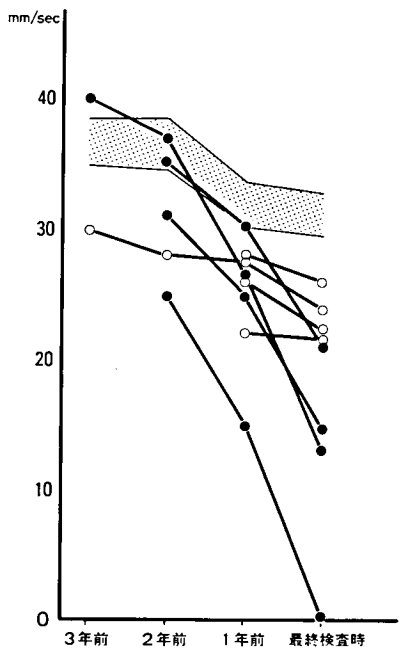


図4　mPWV の経過

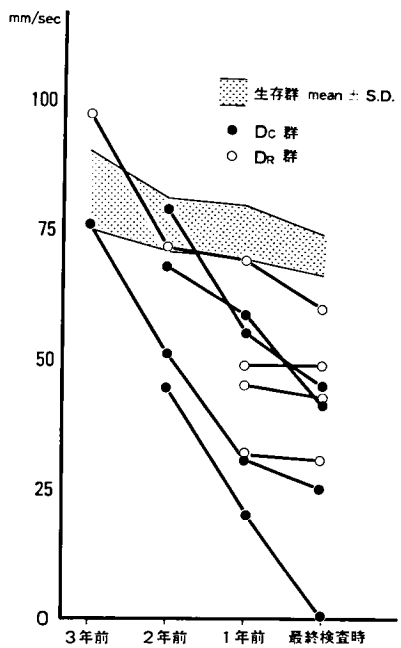


図5　max. DPWV の経過

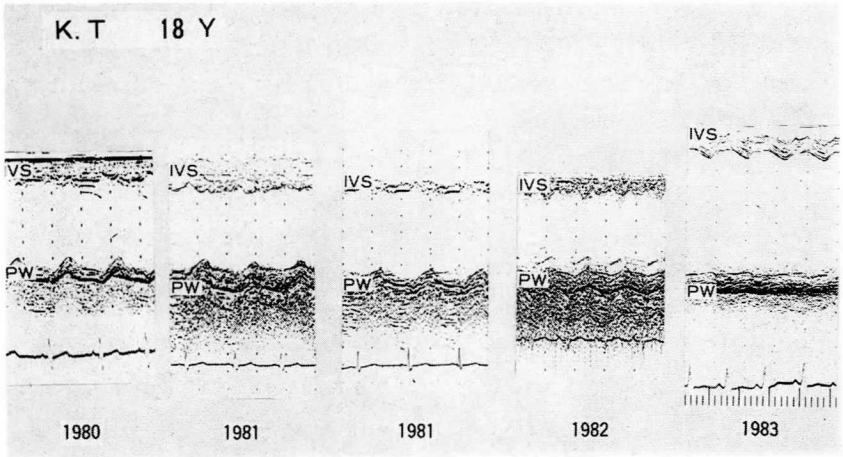


図 6

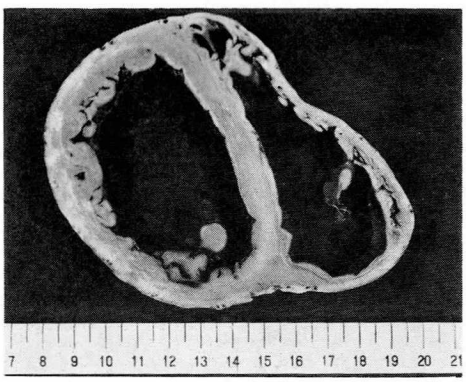


図 7

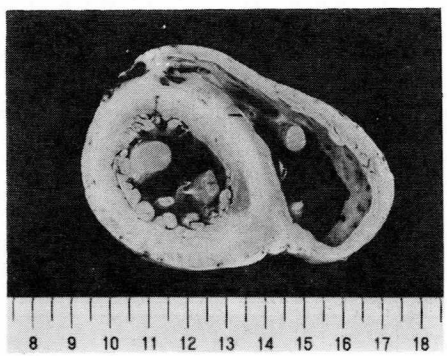


図 8

は4例中3例が hypokinesia の範囲の拡大を，全例が新たな akinesia の出現を示し，壁運動異常の進行は他の2群に比べて著明であった。

（e）代表例（図6，7）

症例1 （Dc 群，16才，stage Ⅵ）。1981年から82年にかけては，体動時に時々息切れを訴える程度であったが，1983年10月に，うっ血性心不全症状が出現し，以後軽快，増悪をくりかえしながら1984年3月に死亡した。図6はそのMモード心エコー図の経過を示す。左室後壁の運動障害が進行し，1983年には後壁の収縮はほとんどみとめられない。また，1982年から83年にかけて，左室径は52 mm から72 mm へと著しく拡張している。ET/PEP は，81年には3.0であったが，82年には1.9に低下し，この間に心ポンプ機能障害が明らかとなっている。

図7はその剖検心を示す。心重量は390 g と増大し，両心室の拡張がみられた。心筋の線維化は広範囲かつ高度で，左室後側壁の心外膜側に著明であった。

図8は，症例2 （DR 群，●才，stage ●）の剖検心を示す。症例1に比して心拡大，心筋線維化とも軽度であった。

考　案

DMP は古くから二次性心筋症の原因疾患として知られており，本症の心電図変化や心機能障害に関する報告[2)-18)]も多い。しかし，本症の心機能障害の進展過程についての経時的な検討は充分なされていない。DMP では心不全が急激に出現し，一時点での心機能評価では予後を予測しえない場合がある。そこで，今回ベットサイドでも容易に繰り返し行ないうる，心機図および心超音波法などを用いて，本症の心機能

を経年的に観察した。とくに，症例を生存例と死亡例に，また死亡例を Dc 群と DR 群とに分類することにより，各群の病態と予後の相違につき検討した。

生存群では，3年間で ET/PEP，mPWV，maxDPWV は徐々に低下し，約1/3に左室局所壁運動低下が新しく出現した。これは，DMP の心筋病変が進行性であることを思わせる。しかし，この群の経過は Dc 群に比べて緩徐であるため，経過中その心機能障害は代償されていた。

Dc 群は，心機能の急激な増悪が特徴的であった。最終検査時から2年前の時点では，生存群に比べ明らかな心機能障害はみとめなかった。しかし，その後左室後壁を中心とした広範囲な壁運動低下，心ポンプ機能低下，および心拡大が進行し，末期には短時日のうちに心不全の出没をくり返しながら死に至った。この群は，観察期間に心電図が変化したものが多く，心筋病変の進行過程が急激であることを思わせた。なお，上室性および心室性期外収縮がみられたが，不整脈による突然死はなかった。

症例1の経過は，DMP の予後判定上の問題点を示していた。すなわち，この症例は，死亡の約半年前までは自覚症状が軽度であり，運動機能障害は stage Vであった。最終検査の2年前（1981年）の時点では，生存群に比べ，maxDPWV が低く，LVDd(c) は大きかったが，他検査は生存群と差がなく，これからその後の急激な心機能障害の進行は予測しえなかった。しかし，1981年から82年にかけて，ET/PEP が3.0から1.9へ低下し，その変化が急激であることからその後の重症心不全を予測しえた。一方，この間の骨格筋機能障害の stage は不変で，従来用いられている stage 分類による重症度評価のみからは予後を推測しえなかった。

すなわち，Dc 群の如く骨格筋機能障害に比べて心機能障害が急速に進行する場合でも，早期には心不全症状が明らかでない場合が多く，予後の予測は困難となりやすい。従って，経時的な検査により心機能障害の進展経過を観察することが不可欠である。そして，急速な心機能の低下をみとめた場合は，自覚症の有無や年令，stage の重症度にかゝわらず，心不全の誘発因子の除去につとめ，呼吸管理，薬物および理学療法などを適切に行なって，重症心不全の出現に対処する必要がある。

一方，DR 群の経過は Dc 群と異なり，死亡の1～2年前の心機能の変化は僅かであった。この群は，骨格筋病変が重篤であったが，心筋病変や死亡前の心機能障害は Dc 群に比し軽度であった。

DMP の死亡年令を昭和47年以前と昭和52年以降とで比較した成績[1]によると，その最頻値は14.5才から19.5才へと寿命の延長を示しており，これは DMP の管理が向上し，合併症に対する治療法が改善した成果と考えられている。とくに，近年死因の中で呼吸器障害の占める割合が減少し，心障害の比率が高くなってきており[1]，今後心不全対策が予後をより向上させるものと思われる。従って，経時的に心機能を観察することは，心不全の早期発見につながり，日常訓練や生活規則をも含めた長期の治療計画をたてる上で大きく寄与すると考えられる。とくに今回検討した非観血的方法は，ベットサイドで繰り返し行なうことができ，DMP の治療上有用な検査法であると考えられた。

まとめ

DMP 35例について，3年間にわたり心機能の経過を観察した。

1．観察期間中10例（28.6%）が死亡した。6例の死因は心不全（Dc 群）で，4例の死因は呼吸不全（DR 群）であった。

2．初回検査時において，DMP 群では左室後壁運動の低下をみとめたが，心機能障害は心拍数増大により代償されていた。

3．Dc 群の心機能は，死亡の2～3年前は生存群と区別が困難であった。しかし，その後，ET/PEP の低下，左室壁運動障害，心拡大が急速に進行し，死亡前には重篤な心機能障害をみとめた。剖検心は高度の線維化病巣を示した。

4．DR 群は，いずれも骨格筋運動機能障害が重症で，著しい肺機能障害を示した。しかし，

Dc 群に比べ心機能障害は明らかでなく，剖検心の線維化病巣は軽度であった。

DMP の心筋病変は，骨格筋病変重症度と必ずしも平行せず，心機能障害が急激に進行し，しかも死亡直前まで心不全症状が明らかでない場合が多い。しかし，心超音波法と心機図を併用した心機能の経過観察により，心不全の早期発見が可能であり，これら検査は DMP の治療上有用な方法と考えられた。

文　献

1）筋ジストロフィー症剖検登録票の集計：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57年度研究成果報告書（班長　祖父江逸郎）．61-68, 1983.

2）Wahi P. L., Bhargava K. C., Mohindra S.: Cardiorespiratory changes in progressive muscular dystrophy. Br. Heart J., **33**; 533-537, 1971

3）Wahi P. L.: Cardiac changes in myopathy. Am. Heart J., **66**; 748-754, 1963

4）Leth A., Wulff, K.: Myocardiopathy in Duchenne progressive muscular dystrophy. Acta Pediatr. Scand., **65**; 28-32, 1976

5）Gilroy J., Cahalan J. L., Bermal R., Newman M.: Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. Circulation, **27**; 484-493, 1963

6）Ishikawa K., Yanagisawa A., Ishihara T., Tamura T., Inoue M.: Sequential changes of orthogonal electrocardiograms in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. Am. Heart J., **98**; 73-82, 1979

7）水野美邦，大国真彦：Duchenne 型進行性筋耐ストロフィー症の心電図所見について．内科，**25**; 530-536, 1979

8）Sanyal S. K., Johonson W. W., Thapar M. K., Pither S. E.: An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Circulation, **57**; 1122-1129, 1978.

9）Leth A., Sigurd B., Christroffersth J.: Cardiac involvement in Duchenne progressive muscular dystrophy. Clinical and electrocardiographic findings in 23 cases. Daishi Med. Bulletin, **20**; 137-140, 1973

10）三原謙郎：進行性筋ジストロフィー症における心臓障害：非観血的方法による検討．鹿児島大学医学，**29**; 273-297, 1977

11）Demany M. A., Zimmerman H. A.: Progressive muscular dystrophy; Hemodynamic, angiographic, and pathologic study of a patient with myocardial involvement. Circulation, **40**; 377-384, 1969

12）Ronan J. A., Perloff J. K., Bowen P. J., Mann O.: The vectrocardiogram in Duchenne's progressive muscular dystrophy. Am. Heart J., **84**; 588-596, 1972

13）Matsuda M., Akatsuka N., Yamaguchi T., Saito T., Takanashi H., Furukawa T., Murakami T.: Systolic time intervals in patients with progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. Jap. Heart J., **18**; 638-651, 1977

14）Tanaka H., Nishi S., Katanasako H.: Natural course of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy., J Circ. J., **43**; 974-984, 1979

15）Kovick R. B., Fogelman A. M., Abbasi A. S.: Echocardiographic evaluation of posterior left ventricular wall motion in muscular dystrophy. Circulation, **52**; 447-454, 1975

16）William C. R., Robert G., Navin C. N., Kenneth T., Raymond G.: Echocardiographic evaluation of cardiac abnormalities in Duchenne's dystrophy and myotonic dystrophy. Arch. Neurol., **37**; 273-277, 1980

17）矢沢良光，宮谷信行，高沢直之，朱敏秀，田村康二，柴田　昭：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における左室壁の局所異常運動について（第一報）．超音波医学，**8**; 300-304, 1981

18）Farah M. G., Evans E. B., Vignos P. L.: Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Ducnenne's muscular dystrophy. Am. J. Med., **69**; 248-254, 1980

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の肺 CT スキャン像

班　　員　中　野　今　治
国立療養所下志津病院

研究協力者　国　本　雅　也，川　井　　充
後　藤　　順
国立療養所下志津病院神経内科

本　多　瑞　枝
千葉大学第３内科

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）の心不全症例における肺うっ血の程度を評価する一手段として肺 CT スキャンによる方法を検討した。これは肺野の平均 CT 値がその関心領域の肺内含水量と比例関係にあることを前提としている。

本年度は基礎的データとして DMD 患者の肺 CT 像を撮影し，その気管分岐レベルのスライスで肺野 CT 値を求めこれと各種心機能パラメータとの比較を行なった。その結果，障害度，CTR，UCG との間には有意の相関が認められなかったが，循環血液量との間には r＝0.698 の正の相関が認められた。しかし肺 CT 値の低いものの中にも心機能低下が強い症例があった。

本年度の検討では，肺野 CT 値は肺うっ血のみの示標とは考えにくく，呼吸機能低下による肺拡張不全の因子も合わせて考慮していく必要があると考えられる。

目　的

心不全の重要な症状のひとつに肺うっ血があるが，（写真１）この際には血管努張，間質浮腫等による肺内含水量の増加がある。CT スキャンは撮影後コンピューターを利用して定量的にある部分の CT 値（Hounsfield 単位）を計測することが可能である。そこで肺 CT スキャン像の CT 値から肺うっ血の程度を評価し，心不全の早期発見に役立てることを目的とした。特に本年度はその方法の妥当性を従来の心機能評価法との相関により検討した。

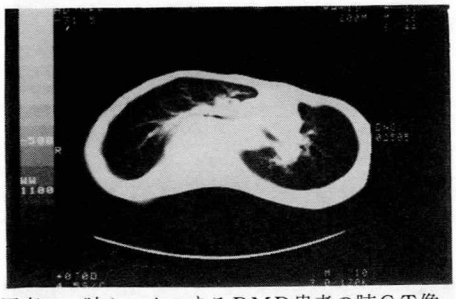


写真１　肺うっ血のあるＤＭＤ患者の肺ＣＴ像。肺門部血管陰影の増悪と血管像が末梢まで追える所見がある。

方　法

CT の機種は TCT-60A を用い，患者は仰臥位，安静とした。まずスキャノスコープをとり，これを肺尖と横隔膜の間で５等分して，両端を除いた４スライスをスキャンした。（図１）

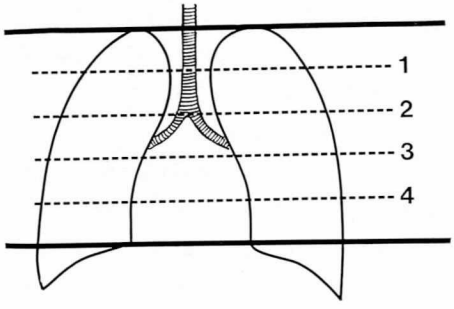


図１　肺ＣＴスキャンのスライスレベルの決定
上記１～４の４スライスを施行した。

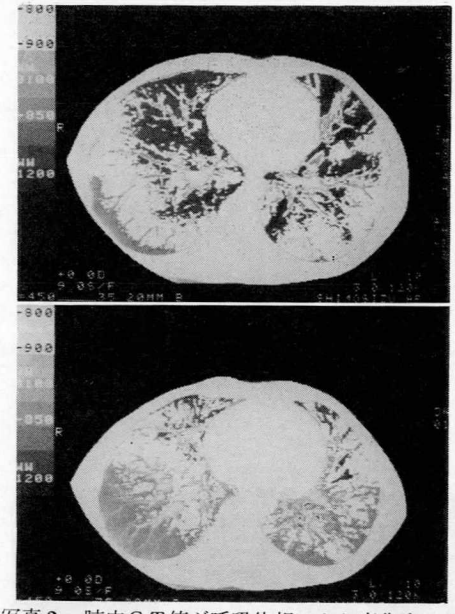


写真2　肺内ＣＴ値が呼吸位相により変化することを示す。上段は吸気相，下段は呼気相で吸気から呼気に移るとＣＴ値の高い（白～灰色）の領域が背面から腹面へ広がっていく。

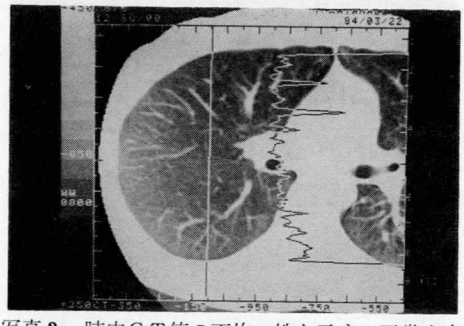


写真3　肺内ＣＴ値の不均一性を示す。正常人安静最大吸気時の左肺であるが，その中央の縦線上におけるＣＴ値が折れ線グラフで示されている。血管はＣＴ値が高くなり種々のピークを形成している。

肺内 CT 値は呼吸位相，体位，心臓の動きにより変化し，（写真２）肺そのものが血管，気管支，肺胞等不均一なため（写真３），表１の条件設定を行なった。（表１）

対象は当院入院中の DMD 児26名（年齢11歳～29歳）で，そのうち２名は時期を隔てて２回施行したのでのべ28例の結果を得た。得られた CT 値と，従来からの胸部 X-P 上の心胸郭比（CTR），心エコー検査（UCG），循環血液量（体表１m^2 あたりの値に換算したもの）との相関を調べた。

表１　肺ＣＴスキャン撮影の条件

１）呼吸位相：深吸気時
２）レベル：気管分岐部

表１　肺野ＣＴ値測定のための設定条件

１）呼吸位相：深吸気時
２）レベル：気管分岐部
３）スライス巾：１cm
４）スキャン時間：4.5秒
５）ＣＴ値の関心領域：右肺の大血管を除いた“いわゆる肺野”（図２）
６）ＣＴ値：上記関心領域をトレースして得られた部分のＣＴ値の平均

結　果

１）正常コントロールの CT 値：－851.1（n＝2，SD の平均99.45）
２）DMD の CT 値：－812.7（n＝28，SD の平均65.72）
３）障害度との関係：有意な相関は認められなかった。障害度５度で－751 と高い CT 値（含水量が多い）を示すものがあった。（表２）
４）CTR との関係：有意な相関は認められなかった。（表３）
５）UCG との関係：有意な相関は認められなかった。UCG 上明らかな機能低下がありながら CT 値は－830 付近と低い値（含水量が少ない）にとどまっている例が４例あった。（表４）

表２　肺ＣＴ値と障害度との関係
Ｘ軸の５～８は各障害度，B. は Becker 型
C. はコントロール

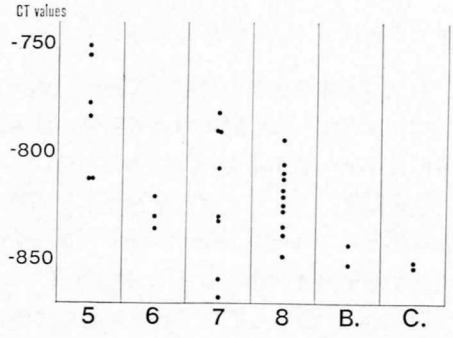


表3　肺ＣＴ値とＣＴＲとの関係

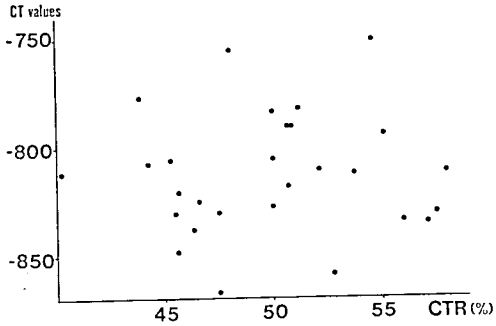


表4　肺ＣＴ値とＵＣＧとの関係
Ｘ軸はＡ～ＤはＵＣＧの結果を定性的に表わしたものでＤの方が悪い。一般的なものではない。

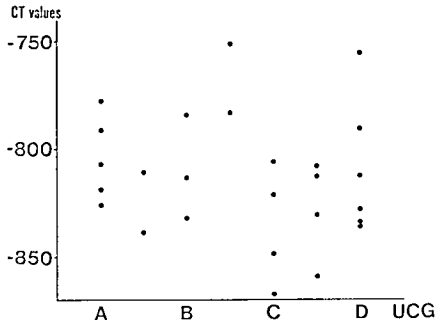
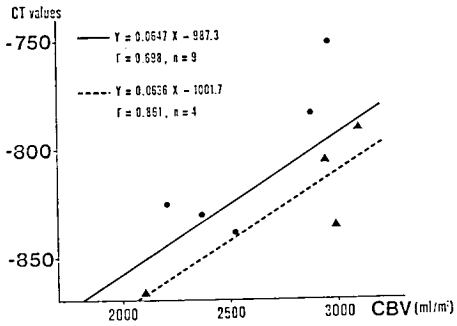


表5　肺ＣＴ値と循環血液量との関係
循環血液量は体表面積 1 m² あたりに換算した。実線は９例全例の相関，破線は心機能低下のつよい４例（▲）での相関を示す。

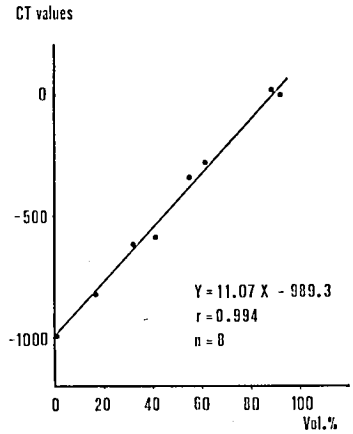


6）循環血液量との関係：測定し得た９例について r=0.698 の正の相関があり，そのうち UCG で機能低下の強い４例では r=0.861 の正の相関が見られた。（表５）

考　察

一般内科における肺うっ血への 肺 CT 値の応用に関しては，臨床所見および胸部 X-P 上の肺うっ血の所見と CT 値がよく対応すると言われ，潜在的肺うっ血の発見にも本法の有用なことが示唆されている[1)2)]。

表6　水を含んだスポンジのＣＴ値と含水 Vol. %との相関を示す。



我々は肺 CT 値が肺内含水量の示標となることの傍証として，様々な Vol. %に水を含んだスポンジを CT スキャンして CT 値と Vol. %の比例関係を調べ表６のような直線関係があることを確認した。（表６）

肺内 CT 値の測定にはどのスライスのどの関心領域について求めるかが問題であるが，写真２に示した肺内 CT 値の不均一性を考慮して今回我々は肺門部大血管を除いたいわゆる肺野内の平均 CT 値を示標とした。（図２）CT 値の求め方について諸岡らは，肺野断面の左右上下に４ケ所の正方形関心領域を設定している[2)]。我々がその方法で検討したところ，DMD では胸郭変形が強く４ケ所の関心領域の設定が困難なものがあった。

肺内 CT 値と各種心機能パラメータとの相

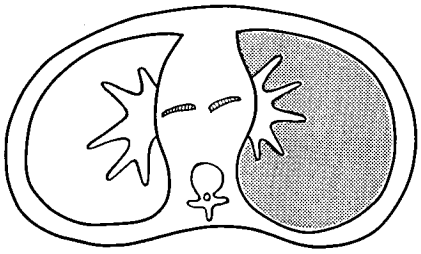


図2　肺野ＣＴ値を求めた範囲
気管分岐部の右肺で大血管を除いた部分。

関では，今回 CTR, UCG との相関は認められなかった。ただし循環血液量とは正の相関がある結果を得たが，症例数が少なく心機能低下の強い例に CT 値が低い（含水量が少ない）ものがあった。

肺 CT 値を高くする要因のひとつに肺の拡張不全が考えられる。DMD の末期では心不全と呼吸不全が合併している場合が多いが，呼吸不全のみが強く明らかな肺うっ血を伴っていない段階では，肺の拡張不全のために肺 CT 値が高くなっている可能性がある。肺 CT 値の上昇を，肺内含水量の増加と肺拡張不全の両面から検討していきたいと考えている。

文　献

1）田坂　晧，町田喜久雄，赤沼篤夫，他：コンピューター断層撮影の胸部疾患への応用．日本胸部臨床，**37**；757-769, 1978

2）諸岡信裕，山本博憲，吉田秀夫，他：全身用X線コンピューター断層法（CT）による肺うっ血の検討．Journal of Cardiography, **10**；1177-1178, 1980

PMD における末梢循環機能の検討

班　員　亀尾　等
国立療養所原病院

研究協力者　徐　海源，三好和雄
国立療養所原病院内科

平木康彦
国立療養所原病院小児科

升田慶三
国立療養所原病院神経内科

目　的

PMD について末梢循環機能の研究が，1974年以来，各々の学者は isotop clearance 法により患者群を測定し対照群に比べて有意差が認められなかったと報告した。今度，我々は昭和59年夏頃より超音波血流計を用いて PMD 児で足背細動脈の血流量及び血流速度の測定法について検討をした。その結果，^{133}Xe と水素クリアランス法で測定された値と比し，やや意味が違う値を得た。Isotop clearance 法での結果値の単位は ml/100g/min だが，超音波血流計法での結果値の単位は ml/min で，microvascular 循環量と言われても，むしろ口径 4〜5 mm の細動脈の循環流量及び血流速と言ってよいだろう。来年度は更に症例を重ねて室温変化及び皮フ加温における変動を検討する予定である。

対象及び実験方法

対象は国立療養所原病院入院中の PMD 児57例で年令 8〜22才，障害度はⅠ〜Ⅷ度。（表Ⅰ）

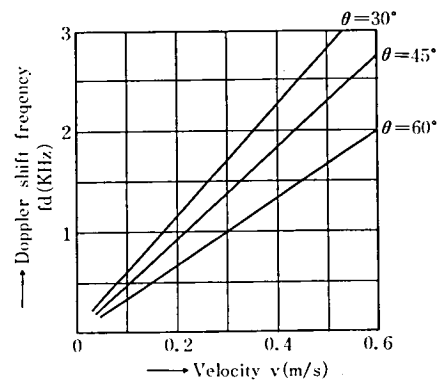
方法は超音波血流計を使用しプローブが足の皮フと接触する際の血流量（以下$\dot{Q}$）及び血流速度（以下v）を測定した。$\dot{Q}$測定時の積分時定数は約15秒で行った。従って，速い変化の$\dot{Q}$測定時には誤差が大きくなり，まだ安定な定常流であっても，測定開始後，約15秒以上経過しないとメータ指示は安定しなかった。プローブと皮フ下の血流方向の角度は $\theta=60°$ にあらかじめ設定しておき，記録波形の振幅からドップラ周波数 fd を求めて，式の $v=30\times fd$ (KHz) によりvを測定した。θが60°以外の時は $v=fd\times C/2f_0\times\cos\theta$，〔C＝人体間に超音波の伝播速度 1500 m/s，$f_0=5\,MH_z=5\times10^6H_z$，入射周波数〕に各値を代入して，vを算出した。（表Ⅱ）

表1　調査対象分布　障害度

年令	1-Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ	Ⅷ
8〜 9	1	2	1	0	0
10〜11	4	2	3	0	0
12〜15	3	5	9	5	0
16〜19	2	3	2	6	4
20〜22	0	0	1	1	3

先天性筋ジ症	7	K-W 型	3
FSH 型	2	神経性	2
Becker	1	DMD 型	42

表 II



結　果

1）表Ⅲで，足背細動脈の$\dot{Q}$は正常人11名の平均値は28.1 ml/min，PMD 57例の平均値は27.5ml/min を示した。障害度面でみるとⅠ～Ⅳ：30.0 ml/min，Ⅴ：28.0 ml/min，Ⅵ：28.7 ml/min.，Ⅶ：23.7 ml/min，Ⅷ：27.1 ml/min。表Ⅳで，年令面でみると8～9才：23.3 ml/min，10～11才：33.4 ml/min，12～15才：30.0 ml/min，16～19才：29.3 ml/min，20～22才：21.5 ml/min。

2）表Ⅴで，足背細動脈の血流速度については正常人11名の平均値は101 cm/sec. で，PMD 57例の平均値は70.5 cm/sec。障害度面でみるとⅠ～Ⅳ：57.0 cm/sec. Ⅴ：77.8 cm/sec，Ⅵ：88.7 cm/sec，Ⅶ：71.0 cm/sec とⅧ：58.0 cm/sec。表Ⅵの如く，年令面でみると8～9才：50.0 cm/sec，10～11才：76.8 cm/sec，12～15才：84.2 cm/sec，16～19才：83.5 cm/sec，20～22才：58.0 cm/sec. などを示した。

表 Ⅲ

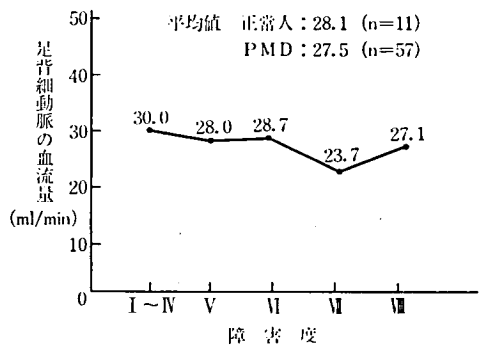


表 Ⅳ

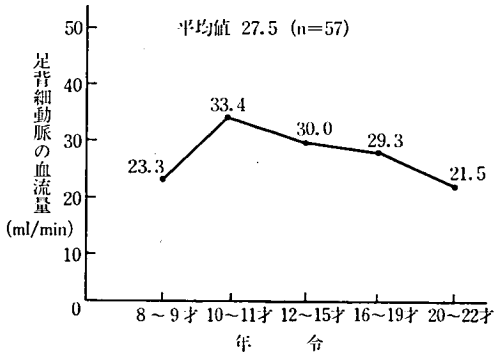


表 Ⅴ

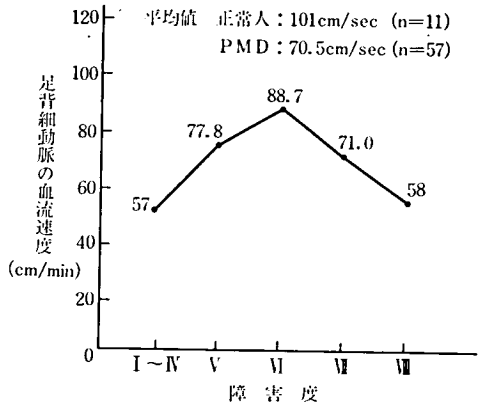
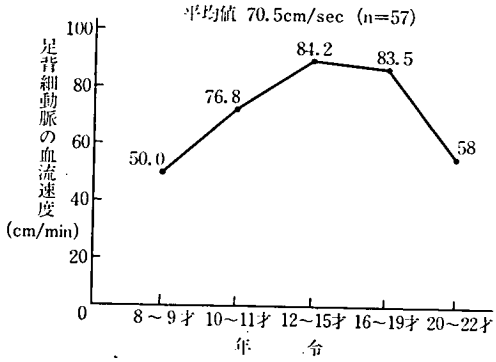


表 Ⅵ



考　察

分析結果をまとめると，正常人11名の平均$\dot{Q}$はPMD 児57例の平均$\dot{Q}$に比べて，有意な差が認められなかった。しかも PMD 群における障害度別の平均$\dot{Q}$にも相関を認められなかった。年令別にみると10～11才群の平均$\dot{Q}$は33.4 ml/min で peak を示し，その後，平均$\dot{Q}$が段階的に下がってきた。Isotop clearance 法による筋$\dot{Q}$の測定に比べて検査法が手軽で非侵襲的な方法なので，将来多数例に使用可能と思える。

Isotope clearance 法によって筋組織の微小循環の測定ができることに対し，この超音波血流計による$\dot{Q}$の測定は末梢細動脈（口径4～5 mm）の測定に適しておると思われる。

式の $\dot{Q}=v\times A$（血管断面積）にみると，正常人11名の平均v値は 101 cm/sec で，PMD 57

例の平均v値は 70.5 cm/sec で，正常人の方は明かに PMD の方より速いことを示した。もし正常人の $\dot{Q}$≒PMD 群の$\dot{Q}$にすれば，正常人のv＞PMD 群の v なので，PMD 群のAは必ず正常人のAにより大きくなり，その結果をみるとPMD は筋萎縮により血管平滑筋の収縮力が小さくなり，血管拡張の状態にあり，血管断面積が大きくなっていると考えられる。しかし，年令別と障害度別に分けてみると PMD の平均$\dot{Q}$は正常人の平均$\dot{Q}$より高い値を示すものもあり，さらに他の原因検索も必要と思われる。

今後，冬期に発生する凍傷について PMD 児と正常人の考察比較を行う予定である。

文　献

1）Mechler F, Mastaglia FL : Vascular adrenergic receptor responses in skeletal muscle in myotonic dystrophy. Ann Neurol **9**: 157-162, 1981

2）Thomas G. Burch and Russell L. Prewitt: The effects of Allopurinol on skeletal muscle microregulation in normal and dystrophic mice. Rearch Communications in Chemical Pothology and Pharmacology Vol. **26** No. 2. No.v. 1979

3）石原傅幸：Duchence 型筋ジストロフィーの筋血流量について．筋ジストロフィー症の臨床，病態および疫学に関する研究班，昭和54年度研究報告書 pp 277～279

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における Digoxin の薬物動態

班　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院

研究協力者　友　枝　新　一
国立療養所西別府病院小児科

立　石　正　登
国立療養所西別府病院薬剤科

海老原　昭　夫
大分医科大学臨床薬理

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD）患者10人と健常成人男子4人に Digoxin 7 μg/kg を1回経口投与し，その後経時的に血中濃度を測定して血中濃度曲線を描き，各種薬物動態値を算出して両者を比較検討した。

DMD 患者では健常人に比べてより早期に血中濃度が上昇し，その後すみやかに低下していく傾向がみられた。これは DMD 患者では，Digoxin の主たる分布領域である骨格筋が疾患の進行とともに脱落，変性，線維化し，分布領域が減少するためと考えられた。

DMD 患者に Digoxin を投与する際にはこのことを配慮し，1日量をより細分化した投与設計を立てることが望ましいと考えられた。

目　的

DMD 患者の心不全の治療に広く Digoxin が用いられるが，通常の投与方法では中毒をおこしやすいことが経験的に知られている。そこには DMD 患者特有の薬物動態の存在が予想されるが，これについて検討した報告は少ない。今回我々はこのことを明らかにし，DMD 患者により適した投与設計を探るために本研究を行った。

対象および方法

対象は心エコー検査で左室の駆出率が50%以下の DMD 患者，12～22歳（平均15歳）の10人と，健常成人男子のボランティア，24～39歳（平均29歳）の4人であった。午前6時に Digoxin（1000倍散）7 μg/kg を1回経口投与し，朝食は午前8時以後に与えた。服薬後経時的に Digoxin の血中濃度を蛍光偏光免疫法（TDX システム）によって測定した。各時点ごとに2回ずつ測定し，その平均値を取った。薬物動態の計算は NEC のパーソナルコンピューター（PC-8801）を使用し，プログラムとして山岡

表1　対象と方法

対　象	人　数	年　齢	体　重 (kg)
DMD患者	10例	12-22歳(15)	20.5-51.0 (36.0)
健康成人男子	4例	24-39歳(29)	63.0-72.0 (66.4)

（　）内は平均

方　法

1) Digoxin 7 μg/kg　1回経口投与
2) 服薬後経時的に採血，計11回
　DMD患者：0.5,1,1.5,2,3,4,6,9,12,24,36 (hr)
　健康成人男子：0.5,1,1.5,2,3,4,6,9,11,26.5,50.5 (hr)
3) 測定：蛍光偏光免疫法（TDX システム）

らの automated pharmacokinetic analysis system (APAS) を用い[1], 2コンパートメントモデルで血中濃度曲線を解析し，各種薬物動態値を算出した。

結　果

Digoxin の血中濃度曲線は投薬後2時間までは DMD 患者のほうが高い傾向を示したが，3時間以後は逆転し DMD 患者のほうが低値となり，経過とともに健常人との差が拡大する傾向がみられた。

Digoxin 血中濃度曲線のβ相における半減期 T1/2β は，DMD 患者では 15.86±2.21 hr (Mean ±SE)，健常人では 28.84±5.64 hr と，

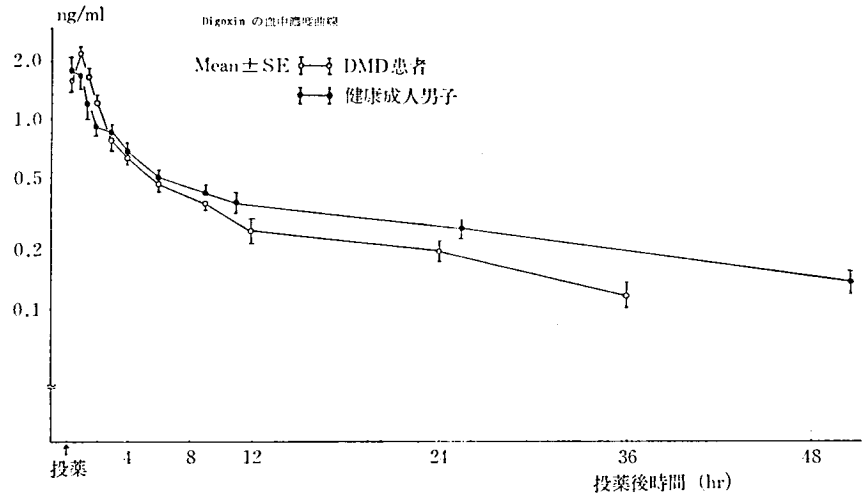


図1　Digoxin の血中濃度曲線

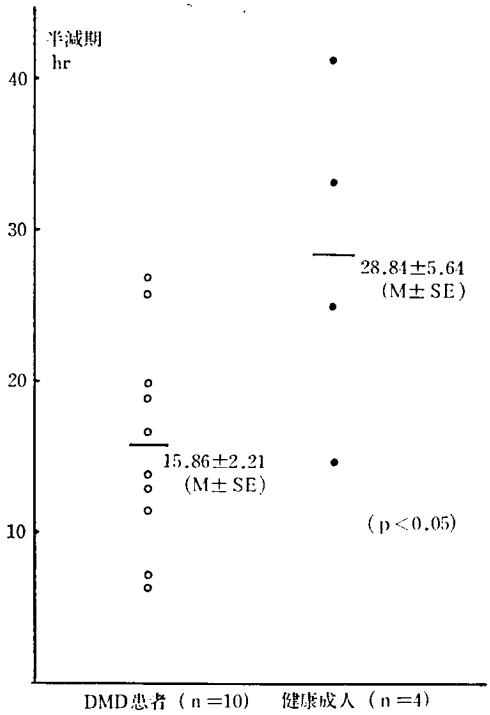


図2　DMD 患者における T1/2β—健康成人との比較

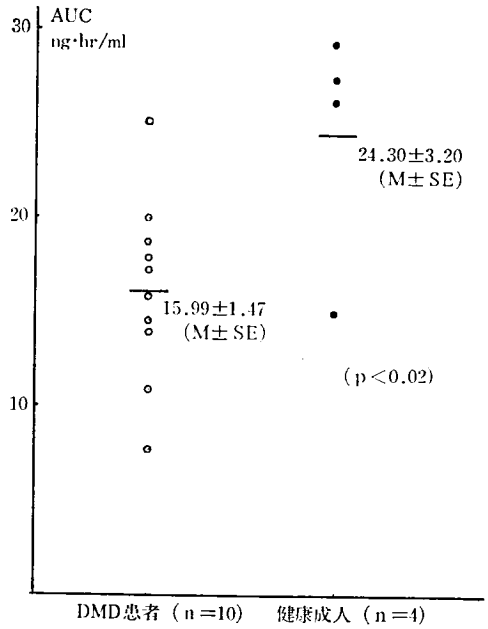


図3　血中薬物濃度下面積AUCの比較

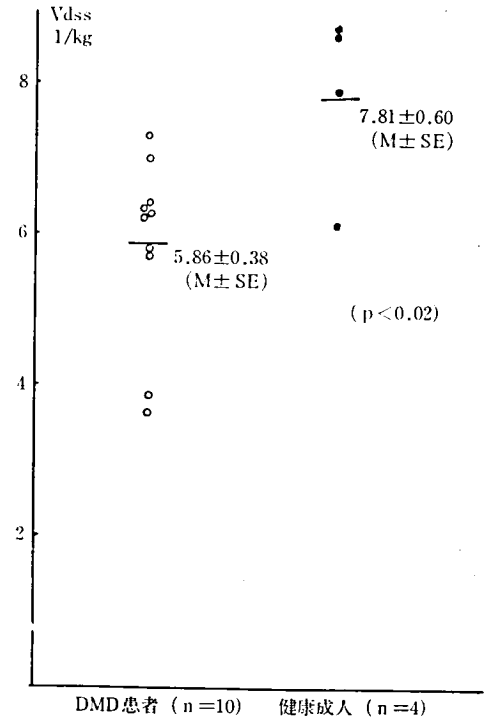


図4 分布容量 Vdss の比較

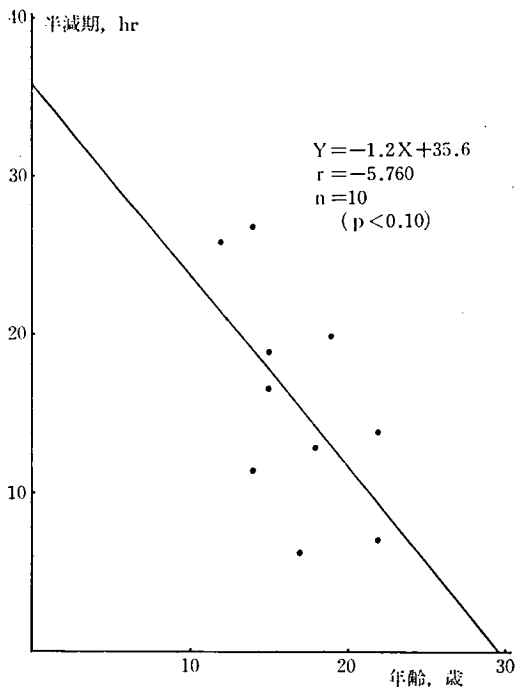


図5 DMD 患者における半減期 T1/2β と年齢との相関

DMD 患者が有意に短かった。

血中薬物濃度曲線下面積（AUC）は，DMD 患者では 15.99±1.47 ng・hr/ml，健常人では 24.30±3.20 ng・hr/ml と，DMD 患者が有意に小さかっくた。

Steady state における分布容量（Vdss）は DMD 患者で 5.86±0.38 l/kg，健常人で 7.81±0.60 l/kg と，DMD 患者が有意に小さかった。

DMD 患者における T1/2β と患者の年齢との間には弱いながら負の相関がみられた。その他 CPK, Aldolase 等の生化学的検査値，ADL，筋ジストロフィーの stage などと T1/2β との間には一定の傾向はみられなかった。

考　察

Digoxin は腎臓，心臓，骨格筋に高濃度に分布するが，このうち骨格筋重量の占める割合が大きいためその65%が骨格筋に分布すると言われている[2]。従って骨格筋の脱落，変性，線維化の進行とともに骨格筋重量の減少する DMD では，分布容量の減少により Digoxin の薬物動態が異なってくることが予想される。今回の研究では健常人の例数が少なかったが，T1/2β，Vdss，AUC 等で DMD 患者と健常人との間に有意差がみられた。

Digoxin は75%が体内で代謝を受けずに尿中に排泄されるため[3]，薬物動態は腎機能の影響を大きく受ける。DMD 患者ではクレアチニンクリアランスで腎機能を評価することが困難なため，尿濃縮力テスト，PSP 排泄試験，血中，尿中 β_2-microglobulin で腎機能をみたが，いずれも正常であった。また，投薬後の Digoxin のクリアランスは DMD 患者で 12.58±1.59 l/hr，健常人で 14.26±1.42 l/hr とほとんど差がないことから，DMD 患者における Digoxin の薬物動態の特異性の一次的な原因を腎機能あるいは消失の段階に求めることはできない。そこでこれを次のように考えると都合よく説明することができる。すなわち，DMD では骨格筋の脱落，変性，線維化に伴い Digoxin の分布容量が減少する。このため，血中濃度は早期に高くなり Digoxin は相対的に血中に多く分布

する。腎機能が正常であれば腎からの排泄速度は血中濃度に比例するため消失速度は速くなり，また，骨格筋に分布する Digoxin の量が少ないので，β相にはいって血中濃度の低下に伴い組織から血中に再分布してくる量が少なくなる。この結果，急速な血中濃度の低下，つまり半減期 T1/2β の短縮がおこるということである。

ところで，Digoxin のごとく治療濃度域の限られた薬物はできるだけ血中濃度を一定に保つことが望ましい。一般に Digoxin は1日量を2回に分けて投与されているが，DMD 患者では半減期 T1/2β が約16時間と短いためこれでは血中濃度の変動幅が大きくなりすぎる危険がある。このような理由から，より安全で効果的治療を行うためには，たとえば1日量を3回に分け，8時間ごとに投与する等のより細分化した投与設計を立てることが望ましいと思われる。

結　語

DMD 患者では健常人に比べて Digoxin の

1．β 相における半減期 T2/1β が短い。
2．血中薬物濃度下面積 AUC が小さい。
3．分布容量が小さい。
4．これらは DMD 患者では，Digoxin の主たる分布領域である骨格筋が減少していることが原因であると考えられた。

文　献

1）山岡清，谷川原祐介：マイコンによる薬物速度論入門，pp. 159-178，1983，南江堂，東京
2）Jeffrey K. Aronson: Clinical Pharmacokinetics of Digoxin 1980, Clinical Pharmacokinetics, **5**; 137, 1980
3）阿波彰一：小児薬物治療（吉岡一他），pp. 225, 1982，南江堂，東京

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における ジギタリス効果について

班　員　石原傳幸
国立療養所東埼玉病院

研究協力者　津谷恒夫，半谷満太郎
儀武三郎，青柳昭雄
国立療養所東埼玉病院

目　的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）は病態の進行の過程において，骨格筋のみならず心筋にも変性を来たし，末期には心不全をきたしているとして，しばしば，ジギタリスが使われている。しかし，最近の我々の研究では，DMD の末期患者において高度な心筋変性を来たしている例でも，肺動脈楔入圧が上昇している例は少ない。従って，DMD の末期患者における心筋の強い変性が，心機能に対してどのような影響を及ぼしているか，なお不明な点が多い。また，DMD 患者において，ジギタリスが心機能に対しどのような効果を与えるかについては，調べる限り，今だに報告されていない。そこで，今回，我々は DMD 患者において，心筋の強い変性が心機能に対してどのような影響を与えているかを検討し，さらに，そのような症例に対するジギタリスの効果について検討した。

対象および方法

Swinyard-Deaver 運動機能障害度が6度以上の DMD 患者で，断層心エコー図の記録と心拍出量測定を行なった30例を対象とした。その症例の年令は16〜31才，平均20.5才，体重は20〜52 kg，平均32.6 kg であった。方法は断層心エコー図法から Heger らの方法により Wall Motion Index を求め，心筋変性の程度の指標とした。心拍出量測定は日本光電社製 MLC-4200心拍出量計を用い，Earpiece 法による心拍出量を求め，それを3〜5回繰り返し，その平均値を求めた。また，同時記録したモニター心電図より心拍数を測定し，その平均値を求めた。

結果および考察

全症例中13例ではすでに1年以上に渡り，ジギタリスが投与されていた。それらの症例は Swinyard-Deaver 運動機能障害度の7度が2例，8度が11例であり，年令は18〜23才，平均20.2才，体重は20〜49 kg，平均31.8 kg，Wall Motion Index（WMI）は＋2〜＋15，平均＋9.5，さらに，心拍数は78〜114/分，平均98.7/分であった。また，ジギタリスの血中濃度は0.39〜0.86 ng/dl，平均0.6 ng/dl であった。その心機能についてみると，心拍出量より求めた Cardiac Index（CI）は平均4.0 l/min/m^2 であり，以前に心機能障害を考え，ジギタリスを投与したにもかかわらず，全例が正常範囲を呈した。また，13例中11例は CI が 3.2l/min/m^2 以上で，2例は 2.6 l/min/m^2 で正常の下限であった。その2例中1例は僧帽弁閉鎖不全症を合併し，WMI が＋12で，さらに，Digoxin の血中濃度が 0.39 ng/dl と低値を示していた。〔表1〕ジギタリスを使用していなかった症例は17例で，Swinyard-Deaver 運動機能障害度の6度が3例，7度が7例，8度が7例であり，年令は16〜31才，平均20.7才，体重は22〜52 kg，平均35.0 kg，WMI は＋3〜＋14，平均＋8.9，

表1 Patients with digitalization

Name	S-D (deg.)	Age (yrs.)	WMI	PO_2 (mmHg)	PCO_2 (mmHg)	HR (/min)	CI *	SI **	Dig. (ng/dl)
T. H.	8	20	+12	78.7	47.3	78	2.61	33.5	0.39
M. N.	8	19	+6	66.7	62.9	100	2.62	26.2	0.74
Y. H.	8	23	+2	79.1	47.3	106	3.19	30.1	0.50
J. K.	7	18	+7	111.1	38.3	101	3.39	33.6	0.51
H. I.	8	20	+11	72.3	53.7	104	3.51	33.8	0.85
K. Y.	8	23	+12	81.1	51.8	104	3.76	36.1	0.52
S. T.	8	21	+9	76.4	55.9	95	4.07	42.5	0.86
K. T.	8	22	+9	90.9	50.6	84	4.19	49.8	0.65
J. S.	8	19	+8	89.2	49.6	105	4.34	41.4	0.76
Y. T.	7	16	+6	109.8	34.3	87	4.41	50.9	0.30
S. O.	8	21	+14	66.5	61.6	99	4.46	45.0	0.63
K. T.	8	21	+13	51.8	83.5	113	4.47	39.5	0.50
M. O.	8	20	+15	82.4	48.4	114	7.35	64.5	0.60
mean	7.8	20.2	+9.5	81.2	52.7	98.7	4.00	42.0	0.60

* : $l/min/m^2$ ** : $ml/beat/m^2$

表2 Patients without digitalization

Name	S-D (deg.)	Age (yrs.)	WMI	PO_2 (mmHg)	PCO_2 (mmHg)	HR (/min)	CI *	SI **	Dig. (ng/dl)
Y. H.	8	24	+12	91.5	50.2	68	1.55	22.8	—
K. S.	8	21	+14	86.8	48.4	80	1.95	24.4	—
A. T.	8	23	+14	88.9	46.5	92	2.30	25.0	—
K. N.	8	18	+7	82.4	45.9	99	2.63	26.6	—
M. O.	8	23	+11	79.6	50.8	88	2.73	31.1	—
K. F.	8	31	+3	94.0	41.3	66	3.21	48.6	—
M. M.	7	24	+6	92.1	42.5	72	3.45	47.8	—
N. I.	7	22	+12	90.9	45.1	82	3.65	44.5	—
T. W.	7	21	+9	90.1	44.9	107	4.07	38.0	—
M. Y.	8	22	+7	75.9	63.0	84	4.02	47.8	—
K. K.	6	21	+8	82.5	51.0	82	4.24	51.7	—
H. K.	7	16	+7	92.2	40.9	99	4.49	45.3	—
Y. I.	7	16	+10	103.5	39.7	97	4.80	49.5	—
K. T.	7	21	+6	84.3	46.4	103	4.89	47.5	—
H. S.	6	18	+12	106.8	38.8	85	5.24	61.6	—
M. O.	7	18	・5	112.0	34.6	87	5.34	61.4	—
N. K.	6	16	+9	108.1	40.2	98	5.88	60.0	—
mean	7.2	20.7	+8.9	91.9	45.3	89.1	3.80	43.2	—

* : $l/min/m^2$ ** : $ml/beat/m^2$

及び心拍数は66〜107/分，平均89.1/分であった。その心機能についてみると，CIが平均3.8 l/min/m^{2}で，CIが2.5 l/min/m^{2}以下の心機能低下例は17例中3例に認めた。その症例のWMIは＋12以上であり，心筋の変性が進むと心機能が低下する例があることが明らかになった。［表2］

次に，心機能に対する動脈血酸素分圧の影響をみるために，動脈血のPO_2とCIとの関係をみた。ジギタリス非投与例，投与例共に相関関係はなく，心機能低下は動脈血酸素分圧の影響を受けなかった。［図1］また，心機能に対する心筋障害の影響をみるために，CIとWMIとの関係をみた。ジギタリス非投与例ではCIが2.5 l/min/m^{2}以下の症例はWMIが＋11以下の症例には認められず，WMIが＋12の1例

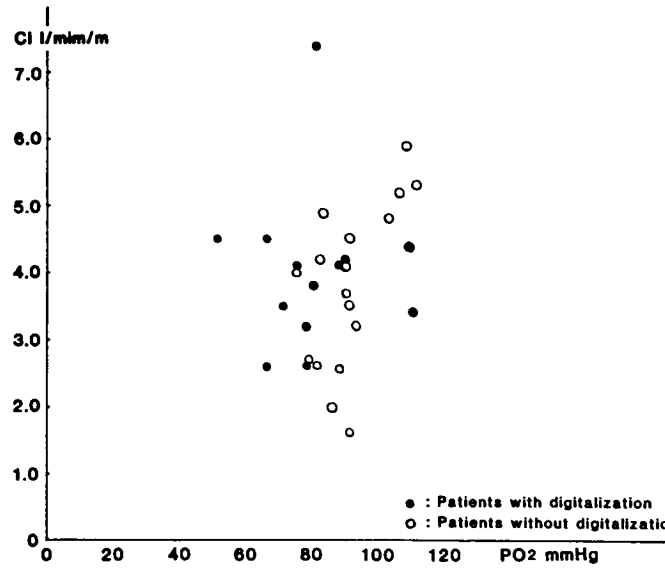


図1　Relatlonahip between PO_2 and Cardiac index

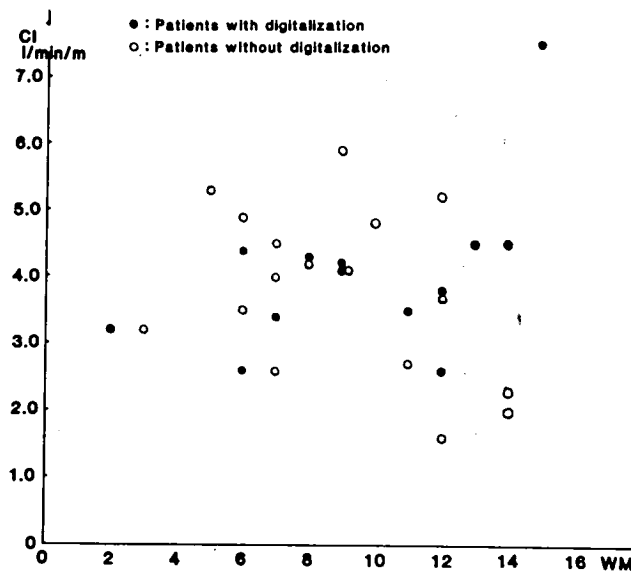


図2　Relationahip between Wall Motlon index and Cardiac index

表3　Hemodynamic effect of digitalis

Name	S-D (deg.)	Age (yrs.)	WMI	PO_2 (mmHg)	PCO_2 (mmHg)	HR (/min)	CI *	SI **	Dig (ng/dl)
K. S.	8	21	+14	86.8	48.4	80	1.95	24.4	
				93.2	46.4	92	2.85	31.6	0.64
A. T.	8	23	+14	88.9	46.5	92	2.30	25.0	
				93.2	39.4	97	3.68	38.0	0.57
Y. H.	8	24	+12	91.5	50.2	68	1.55	2.28	
				86.1	51.2	82	3.28	40.2	0.47
K. N.	8	18	+7	82.4	45.9	99	2.63	26.6	
				90.4	45.7	108	4.45	41.2	0.63

* : l/min/m^2　** : ml/beat/m^2

と＋14の２例に認められ，高度の心筋障害例に心機能低下が多く認められた。また，ジギタリス投与例では CI は WMI が＋12以上でも全例が正常であり，ジギタリスの投与により心機能が改善された可能性が示唆された。［図２］

ジギタリスの効果をみるために，ジギタリスス非投与例において，CI が 2.5 l/min/m^2 以下の症例３例と CI が 2.6 l/min/m^2 であった１例に Digoxin 0.25 mg/day を経口投与し，その１週間後に再度，同様な方法で心拍出量を測定した。その結果，CI は全例が改善し，平均 2.1 l/min/m^2 から 3.6 l/min/m^2 に上昇した。さらに Stroke Index も全例が上昇していることより，ジギタリス効果による心機能の改善と考えた。［表３］したがって，ジギタリスは心機能が低下している DMD 症の心機能改善に有効であると考える。

要　約

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）30例（Swinyard-Deaver 運動機能障害度：６度以上，平均年令：20.5才，平均体重：32.6 kg）で，心筋の変性が心機能に及ぼす影響，およびジギタリスの心機能に対する効果について心エコー図法と心拍出量測定により検討した。30例中，13例はすでに１年以上に渡り，ジギタリスが投与されていた。ジギタリスの非投与例では，Wall Motion Index が＋12以上の５例中３例が Cardiac Index が 2.5 l/min/m^2 以下で，心筋の変性が進むと心機能が低下する例があることが明らかになった。投与例では，以前に心機能低下を考え，ジギタリスを投与した症例にもかかわらず，全例で心機能は正常範囲であった。また，ジギタリス投与前後で心拍出量を測定した４例では，全例が心機能の改善（Cardiac Index が平均 2.1 から 3.6 l/min/m^2 に上昇）を示し，ジギタリスは心機能が低下している DMD 末期患者の心機能改善に有効であると考える。

Ⅱ. 臨床病態

B. 運動機能

筋ジストロフィー症の運動機能

班　員　高　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科

進行性筋ジストロフィーは骨格筋の障害による運動器の疾患であり，従って本症については，運動の研究がその主体であり中心であることはこれまでの本症に関する研究の流れが示しているところである。運動学の分野は広く，形態と機能の基礎より，その相互関係，力学，Engineering，成長，加令から body image，self image，personality から審美学との関連性までも含められている。

人間の運動は如何に複雑であっても，力学と生物学により組み立てられた事象と考えられる。力学 mechanics で扱う運動は，狭義の運動学 kinematics と運動力学 kinetics に分けられる。kinematics は質量，力を考慮しないで物体の動きを幾何学的に検討する学問であり，kinetics は運動に関する力，質量，加速度などを解析する学問である。人体の場合には kinetics 関連事象として，重力，解剖生理学的現象もあげられ，複雑な基礎をもっていると考えられる。

骨格筋が収縮して運動に要する力が生ずる場合には，中枢神経を介する随意運動の運動パターンと反射活動が働いて運動が遂行される。即ち，monosynaptic のみでなく，polysynaptic reflex が運動の基礎として存在し，さらに随意運動の複雑な中枢機序が絡んで，motor command 運動司令が生じ，各種の複雑な運動が行われる。一方，姿勢は運動の基本であり姿勢にかかわる姿勢反射 postural reflex が運動の前提として働いている。姿勢反射を Magnus は体位反射，運動性反射，視機性反射に大別している（表1）。筋ジストロフィーは末梢の筋障害による筋力低下と筋萎縮が主体であるために従来この種の運動パターン，反射活動，姿勢反射の観点からの検索は乏しい状態である。

表1　随意運動の中枢機序・反射活動

姿勢反射
体位反射
運動性反射
視機性運動反射

表2　進行性筋ジストロフィーの運動の研究

Activity of Daily Life
Disability Stage
Contracture
(goniometer) Range of Motion
Muscle Strength
manual method
myometer (dynamometer, tensiometer)
quantitative measurements
weighted score (added)
(composite muscle score)
Cybex isokinetic exerciser and recorder
Surface EMG
Functional Tests
(timed functional tests)
Active Motion
(Fatigability)

(PMD)

さて，これまでの筋ジストロフィーの運動に関する主要な研究は表2にまとめられた通りであり，現在もこれらに関してさらに研究が続けられている。即ち，ADL，機能障害度拘縮，筋力，機能検査などである。この内で筋力については，これまでにも表面筋電図などの多くの試みがなされていて，長年に亘って機能との関連から最も信頼しうる評価法として，manual method，機器による方法，負荷法などが行われている。最近用いられている digital dynamometer もその1つである。イギリスの Hyde, Scott, Goddard らも簡便にして，handy な

myometer を使用している。再現性，反復性を備え，検査者による誤差の少い廉価な，入手し易い筋力計の普及が，筋ジストロフィー症の評価のために不可欠と考えられる。

次に，運動機能の評価に欠かせないのは，骨格筋の運動の基礎となる病態とその機序の解明であり，従来，逸脱酵素，ミオグロビンなどとADL，機能障害度との関連性が検索されてきている。さらに心肺機能，上肢機能，咀嚼機能が併せて検討されている。最近は CT の普及によって，筋萎縮の分布と程度・間質の変化などの検索がより精細に行えるようになった。従来，身体部分の質量の測定は生体にては不可能であったが，CT の応用によりある程度の推測が可能になってきている。また CT 所見と筋力，CT 所見と逸脱酵素との関連性からCT 所見を機能との関連性からとらえることが出来るようになり，多くの観点から今後の応用は大きいと考えられる。CT 所見と筋逸脱酵素，CT 所見と筋力との関連性についても明らかにされてきている。今後は筋ジストロフィーその他のミオパチー，神経筋疾患へのCT, NMR などの応用は多大のものが期待される。

以上は kinetics の点からの観察，検討であるが，もう一面の kinematics の観点からみると，表3に示すように重心動揺，立位能，歩行能，協調運動，軀幹運動，トラッキング運動，手動制御などについて立派な研究が多く行われている。すでに教室の真野らが報告したように，床反力計測から歩行時の足部の動きをとらえると，正常人では heel に次いで toe の床反力がみられる。次ぎに筋ジストロフィーの場合には後部センサーの出力はほぼ消失し，前部の山が2峰性に分れる傾向をみている。歩行足跡をみると，足巾が大きく不規則となり尖足位をとり，内旋位をとるのが特徴である。重心動揺は経時的に開眼時に比べて閉眼時の動揺が増え，立体保持能が低下し，前方傾斜に対して，初めの後方へのゆれが少く，また前方への動揺がわずかである。このように運動学についても種々の優秀な研究が行われてきてはいるが，運動機能が比較的早期に急激に障害され，筋力も低下するために，比較的に研究しにくい面があり，今後に問題を残していると考えられる。骨格筋の変化は1つの筋内でも一様には起らず，また筋選択性があり中枢神経の反射活動あるいは随意運動の運動パターンに変化をもたらすことは想定できるが，従来 ADL または機能障害度の判定を困難にしている代償運動についても，広く運動学の観点から見なおしてみることも興味深く思われる。

表3 Statokinesimetry

Station
Gravicorder
Gait
Coordination
Trunk Movement
Tracking Movement
Manual Control

(PMD)

表4 Kinesiology

① Structural and Functional Kinesiology
② Exercise Kinesiology
③ Biomechanics
④ Developmental Kinesiology
⑤ Psychological Kinesiology

Rasch and Burke (1978)

RaschとBurkeはKinesiologyを5つに分け表4，①の structural & functional として人体の形態と機能の相互関係を扱い，②の exercise kinesiology は運動学と生理学，生化学などの基礎科学との関連からとらえ，③は古典力学，エンジニアリングを用いて人間の運動を分析するものであり，④は運動学と成長，身体発達，栄養加令などの関係について，⑤は神経心理学的側面の運動学であり，motivation 各種の image, personality, communication との関連から運動学をとらえるものである。今後の本症の運動についての研究は，これまでの流れをさらにおし進め，さらにまた運動学からの広い視点と新しい技術の導入によって，本症の運動異常の理解がより深く精細になることが，本症全体の病態の把握と治療への応用の指針となると考えられる。

臨床病態の解析「運動機能」

班　員　野島元雄
愛媛大学整形外科

研究協力者　松家　豊
国立療養所徳島病院

恒石澄恵，守田人司
首藤　貴，大塚　彰
赤松　満
愛媛大学整形外科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症の，特に初期軽症期における運動機能の推移に関し，協力並びに当該施設を含め74例の観察結果を集積し，6ヶ月～3年弱におよぶ現存までの運動機能の推移を検討した。その結果　1）機能障害 stage（厚生省研究班制定）は一応年齢と相関をもつ。上肢9段階機能障害 stage（松家）は stage II以下は一応年令と相関を持つ。短期間のあいだに stage が急速に進展する傾向を示すものが少なからずみられた。2）筋力では頸の屈曲，肩の屈曲，外転，股関節の伸展，内転，膝関節の伸展筋力は，初期より著明に減弱する。3）拘縮，変形については，頸の伸展拘縮，股関節の屈曲内転拘縮の傾向が初期より認められる。脊柱変形は初期は認められず，手指の過伸展，屈曲変形は中等期より出現しはじめる。4）ADL では下肢機能に関連するものが初期より障害されることを認めた。以上に関し更に観察を継続する所存である。

目　的

進行性筋ジストロフィー Duchenne 型の運動機能障害の進展に関し，初期，軽症期における病態を検討する。自験例を含み24施設の協力をえて74症例を対象として観察し，現在まで2/1～3年に及び，尚継続中のものである。

方　法

機能障害度（厚生省研究班制定）（表1）筋力，拘縮とくに手指，脊柱の変形，動作（起立，這行）様態，ADL などの推移を CPK，肺活量の変化と共に検討した。

結　果

1．76対象例の歴年齢は6才0ヶ月より12才6ヶ月に及び9～10才のものが過半をしめた。(図1a)

表1　機能障害度（研究班ステージ）

I．階段昇降可能
　a．手の介助なし
　b．手の膝おさえ
II．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
III．椅子から起立可能
IV．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）
　　i）歩行器
　　ii）手すり
　　iii）手びき
V．四つ這い
VI．いざり這行

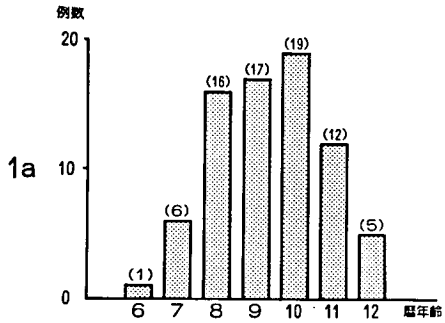


図1 a　症　例

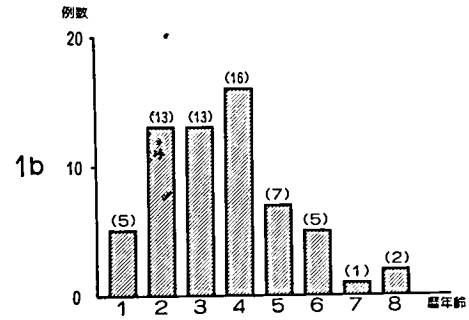


図1 b　発症年齢

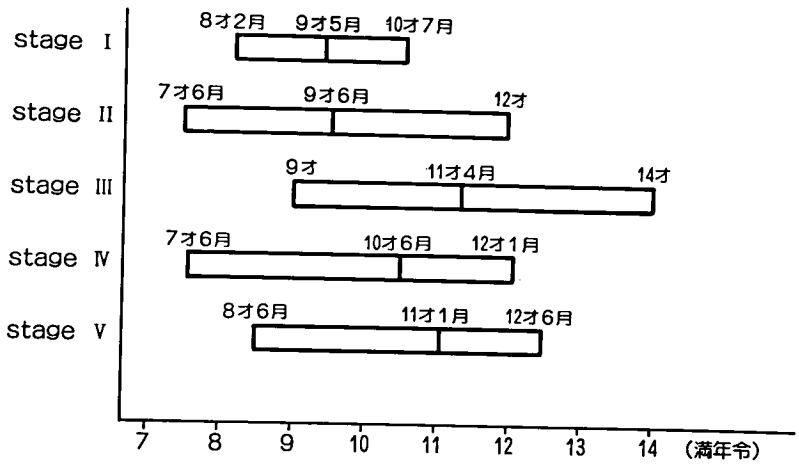


図2　Stage 別最大最小年齢と平均年齢

表2　上肢機能の段階分類（松家ら）

Ⅰ．500g以上の重量を両手にもって外転→直上挙上
Ⅱ．500g以上の重量を両手にもって外転位保持
Ⅲ．重量なしで両手を外転→直上挙上
Ⅳ．重量なしで両手を外転保持
Ⅴ．重量なしで片手の前腕水平保持
Ⅵ．机上で肘伸展による手の水平前方移動
Ⅶ．体幹前屈の反動で肘伸展を行ない手の水平前方移動(机上)
Ⅷ．体幹前屈の反動で肘伸展を行なったのち手関節および手指の運動で水平前方移動（机上）
Ⅸ．前腕回旋，手関節および手指の運動による前方水平移動（机上）

機能ステージ			Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
Ⅰ	a		○○○○○○○	○○			
	b		○○○○○				
Ⅱ	a		○○○○○○○○○○○○○○○	○○○			
	b		○○○○○○○	○○○	○		
	c		○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○	○○○○○○○○○○○○○○○	○○○○○○○○○○○○○○○	○○○○○	○
Ⅲ			○○○○	○	○○○	○	○○
Ⅳ	a		○	○○○	○○○○	○○○○	○
	b	i				○○○	○○
		ii				○	
		iii			○	○	
Ⅴ				○	○○○○	○	○○○
Ⅵ							

図3　上肢機能ステージと障害度ステージ

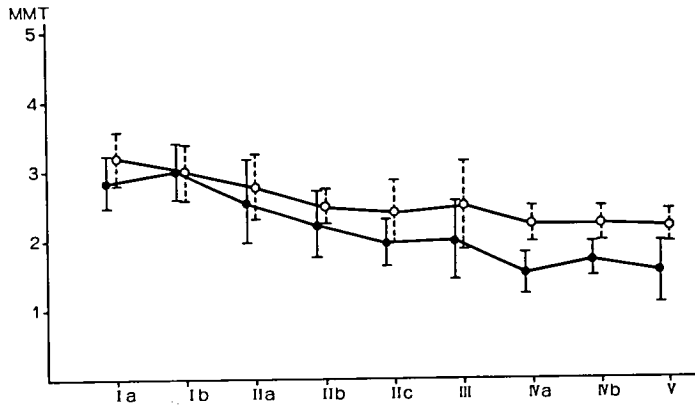
また，初診時，年齢（家人が気付いた時，図1b）は1才8ヶ月より12才6ヶ月に及び2～4才のものが過半をしめた。

2．対象例の機能障害度に関しては stage I の平均（以下 stage，平均を略す）は，9才5月，IIは9才6月，IIIは11才4月，IVは10才6月，Vは11才1月でありIIIを除き，一応年齢に関して段階的進展がみられた。（図2）

上肢機能障害度（松家）（表2）と，上述機能障害度との関連は，後者のIII以上で，上肢機能が急速に低下する様相がみられた。（図3）

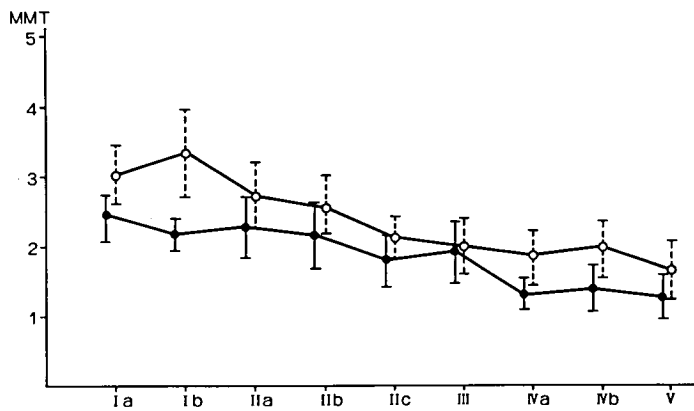
3．筋力に関しては，Daniels の徒手筋力テストにより5段階に評価した。頸，上下肢の3大関節の屈伸筋群を主体に総合的に検討した。

a）股関節では，初期より内転，外転筋力はともに低下し，とくに内転筋がやや著明に減弱し，Vでは1強となる（外転筋力は2弱）。屈曲，伸展筋力も，内外転筋力と同様に減弱する



		Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	III	IVa	IVb	V
···o···flex.	$\bar{x}$	3.17	3.0	2.79	2.5	2.43	2.5	2.25	2.25	2.22
	σ	0.37	0.41	0.43	0.29	0.46	0.62	0.25	0.25	0.25
—●—ext.	$\bar{x}$	2.83	3.0	2.58	2.25	2.0	2.0	1.56	1.75	1.56
	σ	0.37	0.41	0.61	0.48	0.34	0.58	0.3	0.25	0.44

図4 a 股 関 節

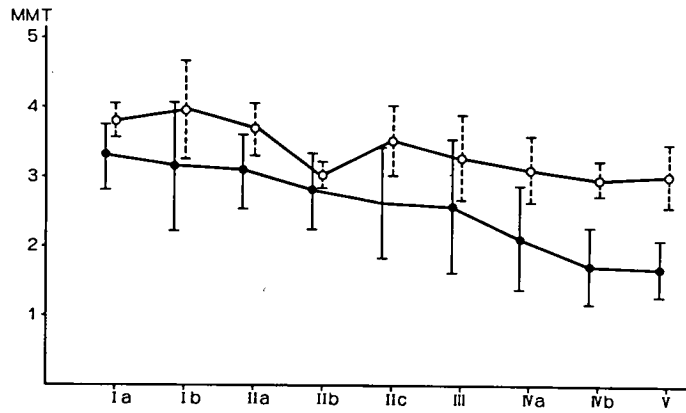


		Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	III	IVa	IVb	V
···o···abd.	$\bar{x}$	3.0	3.33	2.71	2.58	2.14	2.0	1.88	2.0	1.67
	σ	0.41	0.62	0.48	0.45	0.31	0.41	0.41	0.41	0.41
—●—add.	$\bar{x}$	2.42	2.17	2.29	2.17	1.80	1.94	1.31	1.42	1.28
	σ	0.34	0.24	0.43	0.47	0.39	0.44	0.24	0.34	0.34

図4 b 股 関 節

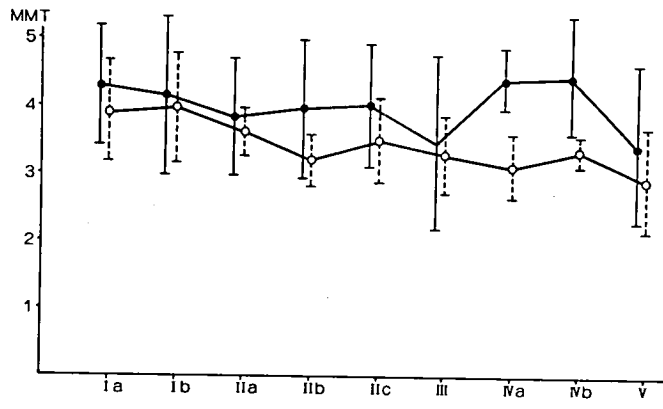
が，Ⅴでは伸展筋力は，1.5弱となるが，屈曲筋力は2強を示し後者の減弱の度はやや軽い（図4a，b）。b）膝関節では伸展筋力はⅡb以降，やや著明に減弱しⅤでは2弱となるに反し，屈曲筋力は減弱の度が軽く，Ⅴでも3を示している（図5）。c）足関節では，足背屈曲筋力は，足底屈曲筋力に比し，減弱の度が強くⅡa以降その減弱がさらに強くなる様相を示し，Ⅴでは3弱となる。他方，足底屈曲筋力は初期より減弱の度が軽くⅣ，Ⅴでも4.5近くの筋力を保つ（図6）。

以上を通じ，下肢筋力に関しては，初期より股関節の内転，外転筋力，屈曲，伸展筋力はやや著明に減弱する。ただし，屈曲筋力は他に比し減弱の度がやや軽い膝関節では，伸展筋力の減弱は強くⅡbより目立つようになる。これに対し屈曲筋力は比較的よく保たれる。足関節では足背，足底屈曲筋力の減弱は，股，膝関節の屈曲筋力に比し，やや軽度であり，とくに足底屈曲筋力の減弱の度は軽いことが確められた。



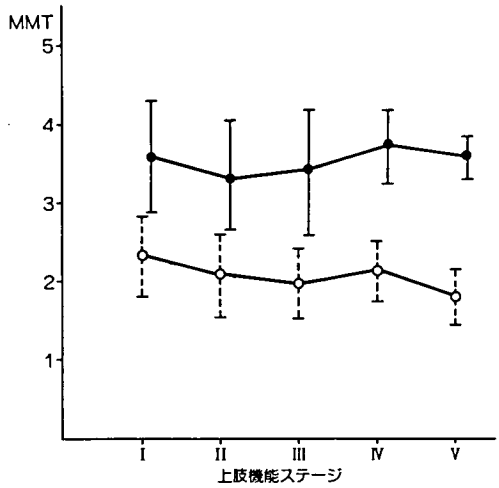
		Ⅰa	Ⅰb	Ⅱa	Ⅱb	Ⅱc	Ⅲ	Ⅳa	Ⅳb	Ⅴ
···o···flex.	$\bar{x}$	3.83	4.0	3.71	3.08	3.59	3.33	3.13	3.0	3.06
	σ	0.24	0.71	0.38	0.19	0.51	0.62	0.48	0.29	0.5
—●—ext.	$\bar{x}$	3.33	3.17	3.13	2.83	2.64	2.61	2.19	1.75	1.72
	σ	0.47	0.94	0.54	0.55	0.80	0.99	0.75	0.56	0.42

図5 膝 関 節



		Ⅰa	Ⅰb	Ⅱa	Ⅱb	Ⅱc	Ⅲ	Ⅳa	Ⅳb	Ⅴ
···o···背屈	$\bar{x}$	3.92	4	3.67	3.25	3.52	3.33	3.19	3.38	2.94
	σ	0.79	0.82	0.37	0.38	0.63	0.58	0.5	0.22	0.77
—●—底屈	$\bar{x}$	4.33	4.17	3.88	4	4.05	3.5	4.44	4.5	3.44
	σ	0.9	1.18	0.87	1.04	0.91	1.31	0.46	0.87	1.16

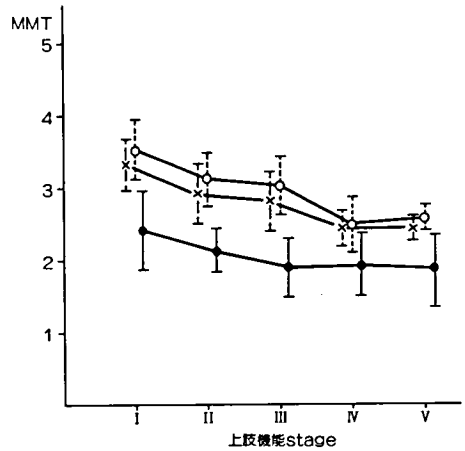
図6 足 関 節



上肢機能stage

		I	II	III	IV	V
頸 ···o··· flex	$\bar{x}$	2.29	2.08	2.03	2.14	1.83
	σ	0.54	0.53	0.46	0.37	0.35
頸 —●— ext	$\bar{x}$	3.60	3.33	3.37	3.68	3.58
	σ	0.72	0.69	0.78	0.44	0.23

図7 a　頸

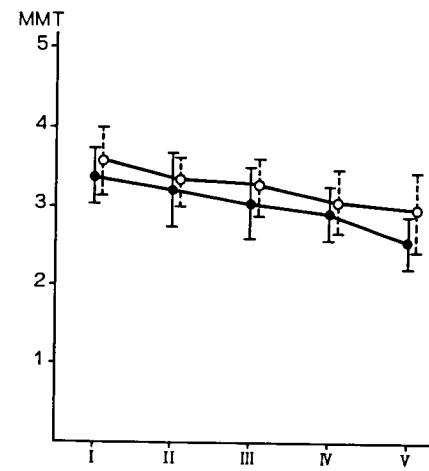


上肢機能stage

		I	II	III	IV	V
肩 ···o··· flex	$\bar{x}$	3.52	3.13	3.07	2.50	2.58
	σ	0.42	0.36	0.40	0.21	0.19
肩 —●— ext	$\bar{x}$	2.44	2.13	1.93	1.95	1.92
	σ	0.55	0.30	0.42	0.45	0.53
肩 —×— abd	$\bar{x}$	3.37	2.96	2.87	2.45	2.42
	σ	0.36	0.43	0.43	0.26	0.19

図7 b　肩 関 節

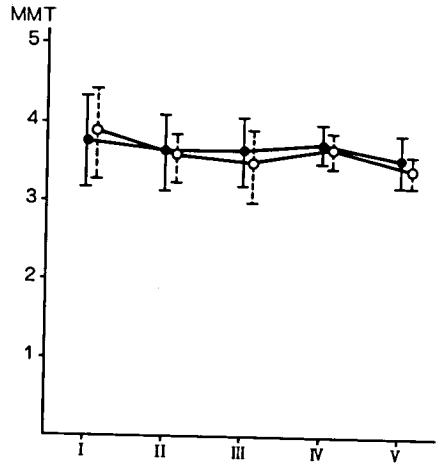
上肢の筋力に関しては，上肢機能障害度（松家）との関連がより相関的であると考えられたので以下これに関連して述べる。d）頸部の屈曲，伸展筋力に関して，伸展筋力は減弱の度が比較的軽度であり，V（上肢機能障害度）においても4弱程度を示す。屈曲筋力は初期より減弱が比較的強くVでは伸展筋力の半分程度に減弱する（図7 a）。e）肩関節では，屈曲，伸展，外転筋力について各筋力は初期よりやや著明に減弱し，とくに伸展筋力の減弱はやや強い。Vでは屈曲筋力は半減する（図7 b）。f）肘関節では，屈曲，伸展筋力は共に初期より減弱するが，その度 stage の進展に伴う減弱の度は比較的軽度であり，とくに屈曲筋力の減弱の度は軽いVでは，屈曲筋力は3，伸展筋力は2.5と評価される（図8 a）。g）前腕の回内，回外筋力に関しては，両者ともに初期より減弱の度，stage の進展に伴う減弱の程度は比較的軽度であり，両筋力ともにほとんど差異をみとめず，Vでともに3.5程度の筋力を保っている（図8 b）。h）手関節では掌屈筋力，背屈筋力の初期よりの減弱の程度，stage の進展に伴う



上肢機能stage

		I	II	III	IV	V
肘 ···o··· flex.	$\bar{x}$	3.53	3.33	3.30	3.09	3.0
	σ	0.42	0.31	0.36	0.42	0.5
肘 —●— ext.	$\bar{x}$	3.40	3.25	3.07	2.95	2.58
	σ	0.37	0.46	0.44	0.33	0.34

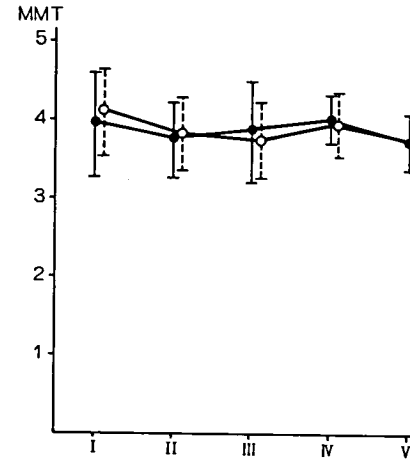
図8 a　肘関節



上肢機能stage

		I	II	III	IV	V
前腕 ···○··· pro.	$\bar{x}$	3.88	3.58	3.50	3.68	3.43
	σ	0.59	0.30	0.46	0.24	0.17
—●— sup.	$\bar{x}$	3.82	3.63	3.67	3.77	3.57
	σ	0.56	0.49	0.42	0.25	0.32

図8 b　前　腕



上肢機能stage

		I	II	III	IV	V
手関節 ···○··· 背屈	$\bar{x}$	4.12	3.83	3.75	3.95	3.71
	σ	0.56	0.47	0.48	0.40	0.25
—●— 掌屈	$\bar{x}$	3.95	3.79	3.88	4.0	3.71
	σ	0.67	0.48	0.65	0.30	0.36

図8 c　手関節

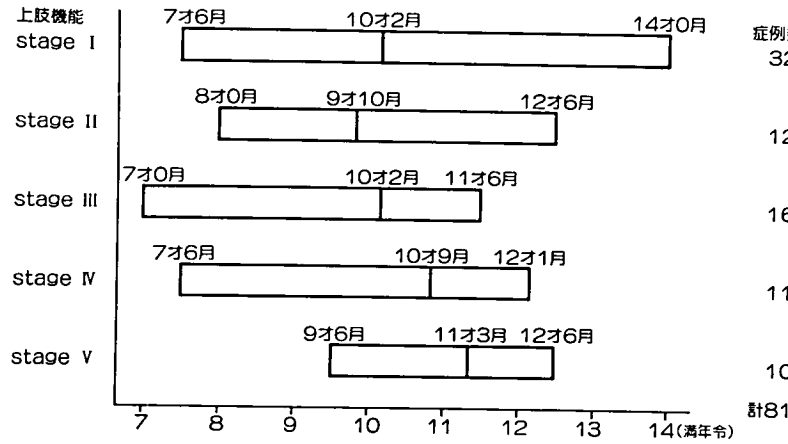


図9　Stage 別最大最小年齢と平均年齢（上肢機能障害度）

減弱の程度は共に軽度であり，両筋力にほとんど差異はみられず，Vでともに4程度の筋力を示している（図8 c）。

ここで上述，上肢機能障害度と年齢との関連を対象例につき観察すると，図9のように一応の相関の様相がみられる。肩関節の外転，挙上筋力が半減し，挙上能力が2弱となり，肩の挙上がきわめて困難となるⅣ—Vにおいては，年齢的には10才～11才に達し歩行能力は喪失，ないしはそれに近くなることが確められた。

4．拘縮，変形に関しては，まず前者に関して，頸部，上下肢3大関節につき主要な運動域を他動的に評価した。a）股関節では，初期stage I（以下 stage は厚生省研究班特定の機能障害度に関するものをいう）では，屈曲，伸展はともに過度にわたり，その度は屈曲の方が

大きい。IIとなると，伸展は逆に制限がみられ，屈曲も過度屈曲の度を減ずる。IV—Vでは，伸展はやや著明に制限され屈曲は正常域を示すようになる。b）膝関節では伸展は初期Iより制限がみられ，屈曲は過度にわたる様相を示す。その後，伸展の制限は増加し，Vではやや著明に制限され，屈曲はなお過度にわたる。c）足関節では，初期のIより背屈制限がみられ，底屈は過度にわたり，以後背屈制限は増加し，底屈の程度も減少する。このような傾向はIV—Vにおいて更に著明となり，Vでは底屈は正常に近づく。d）頸では初期Iaでは，伸展は過度に，屈曲も過度にわたるが，Ibでは屈曲は制限される。その後は伸展の過度にわたる傾向は増え（あるいは減ずるが），屈曲の制限も増加する様相を示す。なかにはIII，IVにおいてもなお屈曲が過度にわたるものが少なからずみられる。e）肩関節では，初期，Iでは伸展は過度にわたり，屈曲は制限をみない。IIcより伸展の過度の程度は減少し屈曲に制限がみられるようになる。Vにおいても屈曲に制限がみられるものも少なからず認められる。f）肘関節では初期よりIVaまで伸展は過度にわたり，屈曲も同様なものが多くみられる。その後IV—Vでは伸展は逆に制限され，屈曲も過度の度を減じ，逆に制限される傾向がみられる。g）前腕では，初期Iでは回内，回外ともに過度にわたるもの，回外は過度，回内は制限されるものもみられる。IIcとなると回外はなお過度にわたるが，回内は制限されるものが多くみられ，IV—Vでは回外の過度の程度は減少する傾向を示す。h）手関節では，初期のIでは掌屈，背屈ともに過度にわたり，とくにその程度は背屈に強い。その後背屈の過度の様相は続くが掌屈は制限されるようになる。III—Vにおいては，上述，背屈の過度の程度は減少する傾向を示す。

以上拘縮に関しては，下肢では股関節には屈曲外転拘縮，膝関節では屈曲拘縮，足関節では尖足拘縮が進展するとされ，上述結果はその様相の初期ないしは進展経過を示すものと考えられる。また，頸，上肢に関して，頸には伸展拘縮，肩関節では内転拘縮（本研究では内転については触れていない），肘関節では屈曲拘縮，前腕では回内拘縮（文献上回外拘縮も報告されている），手関節では初期では伸展，経過とともに掌屈拘縮がみられるとされている。検索結果も一応上記の様相を示すことが認められた。

4—1，変形に関して，手指の変形，脊柱の変形をとりあげ初期における病態を検討した。前者については西庄らの分類により，過伸展，swan neck 変形，屈曲変形と大別し，後者に関しては脊柱側彎の発現及びその可撓性につき観察した（図10）。

4—1—1，手指の変形に関しては，過伸展

			側彎変形				可撓性について		手指の変形		
			胸椎	胸腰椎	腰椎	全脊椎	−	+	normal	swan neck d.	hyperext.
I	a			1（左）			5		6		1
	b						4		6		
II	a		1（右）		1（左）		7		14		2
	b		1（左）		1（右）		4		6		1
	c		4（右3 左1）	3（左3）	2（左1 不明1）		11	4	21	2	9
III				1（左）	1（左）			2	3		
IV	a			1（左）				1	4		
	b	i)									
		ii)									
		iii)						1	1		

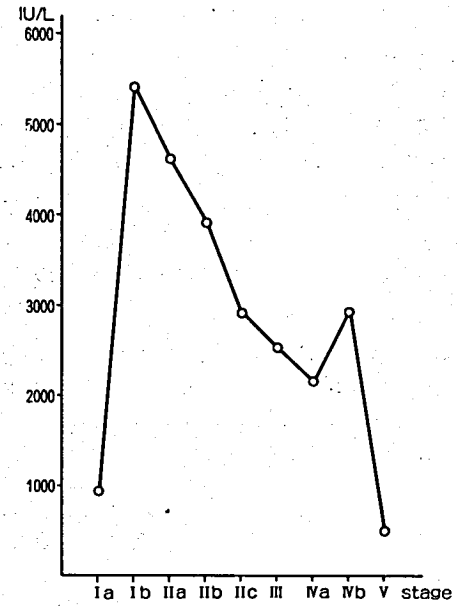
（　）凸側　　手指変形　第1指　5例10指　第4指　11例22指
第2指　13例21指　第5指　9例14指
第3指　13例26指

図 10

変形がすでにⅡaにおいて僅かながら，Ⅱcになると少なからずみられる。また swan neck 変形はⅡcにおいてみられるようになり，これらの変形は，第3，第4指に多くみられるのが特徴的である。

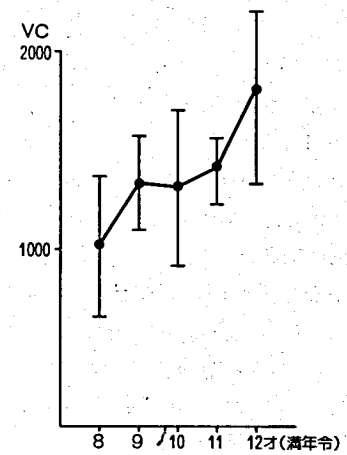
4－1－2，脊柱変形に関しては，既に初期Ⅰにおいてみとめられ（但し可撓性をもつ），その後多くのものにみられるようになり，Ⅱcになると可撓性も減少する。しかし，Ⅳにおいても側彎のみられないものも少数みられた。

機能ステージ		起立動作 1	2	3	4	5	6	
Ⅰ	a	○○	○○○○○○○					9
	b		○○○○○					5
Ⅱ	a	○	○○○○○○○○○○○○○○○		○○			18
	b	○	○○○○○○○	○○○○	○			12
	c		○○○○○○○○○○○○○	○○○○○○	○○○○○○○○○○○○○○○



stage	
Ia	929.6
Ib	5423
IIa	4653.2
IIb	3972
IIc	2978.3
III	2523
IVa	2168.5
IVb	2981
V	475

図14　CRK



肺活量ml

満年令	$\bar{x}$	σ	sewrdの式による肺活量予測値
8才	1040	±370	1632
9才	1356.1	±249	1825
10才	1336.4	±411.7	2023
11才	1426.4	±172.5	2217
12才	1818.8	±479.6	2411

図15　肺活量

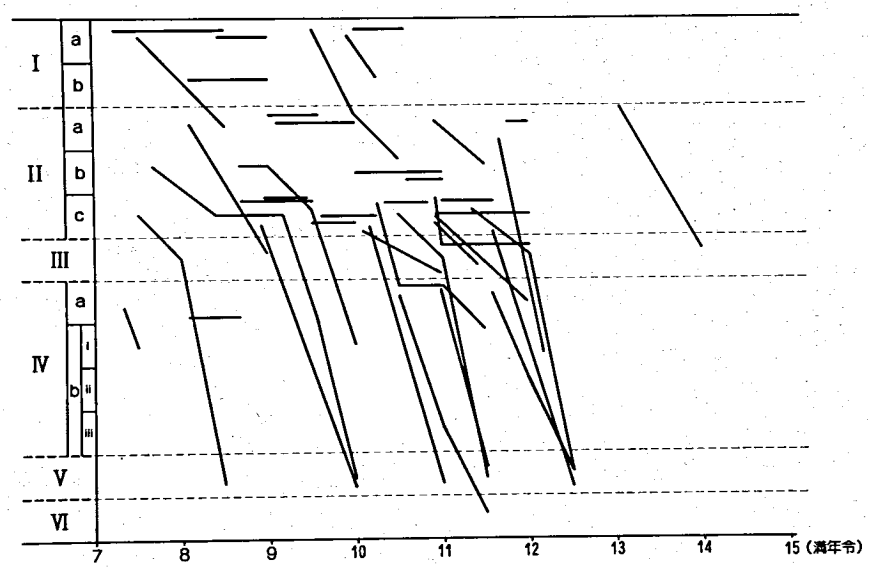


図16　症例別障害度の推移

5．動作様態について，i）起立動作については，その様態を①手を使わない，はずみ⊕，⊖，②手で膝を押さえて，片手，両手，③手を床について，頭ではずみ⊕，⊖，④つかまるものがあれば立上がれる，⑤その他と大別した。その結果図11のようにstageの進展と共に①から④への様態を示すようになり，既にⅠaにおいて②の様態を示すものも少なからずみられる。ii）這行様態は，這行時，①指前方，②指外方，③指外方で90°以上外方と3大別して観察したが，図12のようにstageの進展と共に這行動作は①より③の様態を順次示すようになるが例外も少なくない。Ⅰ，Ⅱa，bにおいては①の様態，Ⅱcでは②に移行するものが多くみられ，例外的にⅤでも①，②の様態を示すものが少数みられる。

6，ADLに関しては，図13にみる9つの動作につき検討するに，Ⅰbより，ズボンの着脱，片足で立つ，起きあがって坐るなどが障害され，ついで下肢に関する動作が漸次障害され，上肢動作が次第に障害されるようになることを認めた。

7．CPK，肺活量について，CPKはⅠa（9296 IU/L）よりⅠb（5423 IU/L）にかけ著明に増加し，以後下降し，Ⅴでは475 IU/Lを示すことがみられた（図14）。肺活量に関しては初期より年齢との関係において増加の傾向を示すが，一般にSewrdの肺活量予測値の60～70%であることが確められた（図15）。

8．最後に現在までの機能障害度の年次的推移と42例についてみると（なお，観察を必要とするが），図Ⅰ，Ⅱでは比較的経過の長い傾向を示すが，Ⅲ，ⅣとくにⅣでは，きわめて短期間でⅤに進展するものが少なくないことを認める（図16）。

協力施設　国療八雲病院，岩手医大整形外科，国療西多賀病院，国療新潟病院，国療医王病院，国療東埼玉病院，東大リハビリテーション部，東京都立神経病院，国療下志津病院，国療長良病院，国療宇多野病院，奈良県立医科大学神経内科，国療刀根山病院，国療兵庫中央病院，国療松江病院，国療原病院，国療徳島病院，国療筑後病院，国療西別府病院，国療川棚病院，国療宮崎東病院，国療南九州病院，国療沖縄病院。

筋ジストロフィー児の歩行と体幹運動について

班　員　松家　豊
国立療養所徳島病院

研究協力者　武田純子，白井陽一郎
河野邦一
国立療養所徳島病院

要　旨

PMD. D 型独歩5例，装具歩行8例についてポルゴン，連続写真を用いて歩行時の体幹運動から歩行分析を試みた。また，バネ付き装具と軽量型装具の歩行を対比した。

1．正常者の骨盤と肩の動きは相反的で骨盤が傾いても肩は水平を保持する。
2．初期の動揺性歩行では骨盤の動揺の大きいトレンデレンブルグ現象をみるが肩は水平を保った正常パターンに近い。
3．進行した動揺性歩行では骨盤の動きに先立つ肩の動きが大きい体幹の代償運動をみる。
4．装具歩行では歩行能力の高いものは骨盤と肩の相反的な運動パターンを示し体幹の立直りがみられる。
5．装具歩行で進行すると体幹の立直りは悪くなり骨盤と肩の動きは相同的パターンとなる。
6．バネ付き装具と軽量型装具の歩行は類似したパターンを示していた。

目　的

PMD. D 型患者では，一般に3～4才頃に動揺性歩行が出現し10才前後に歩行不能となる。従来から機能訓練を重視し歩行能力の維持に努めるとともに独立歩行が不能になると徳大式バネ付き装具を用い歩行期間の延長をはかってきた。これらの患者の歩行分析は障害の進行過程を知り治療効果を判定する上で重要である。しかし十分解析は行なわれていなかった。今回装具歩行をふくめた歩行分析の一つとして体幹の動きに注目したポルゴンを用い検討を加えた。

方　法

対象者は当院入院中の PMD. D 型の独歩患者5例，装具歩行患者8例である。装具歩行患者のうちには独歩より装具に移行した2例がふくまれる。なお装具患者の1例には徳大式バネ付き装具と最近開発された軽量型長下肢装具の両方を装着させて比較した。

ポルゴン (Polalaized Light Goniometer) は，三栄測器製で回転偏光を利用した角度測定器である。動的状態での角度の連続変化が記録される。その構成は，光源ランプ，光源からの白色光を回転する偏光に変える回転偏光板，偏光を受けとめる複数のセンサ，および増幅検波器からなっている。センサ表面には偏光板がありこの偏光軸とセンサを照らす偏光の偏光軸が一致した時最大の電気信号がセンサ内部で得られる。2個のセンサが同時に照らされた場合，それらのセンサの偏光軸にある角度差が存在すれば両者からの信号電流はその角度差に比例した時間的ずれを生じ，このずれに比例した電圧から2個のセンサの相対角度差が得られる（図1）。今回の体幹運動の測定は，3つのセンサを用い，骨盤前面，両肩を結ぶ線上および不動物に固定し，固定センサに対する骨盤の傾斜角，骨盤に対する両肩の傾斜角を前面から観察した（図2）。記録は骨盤の傾きと肩の傾きの相対的関係を示す X-Y mode で示される。図3上のように肩と骨盤の動きが相同的な動きをする時は図形は右上がりになり，両者が完全に同じ動きをとる場合は 45° の直線になる。逆に

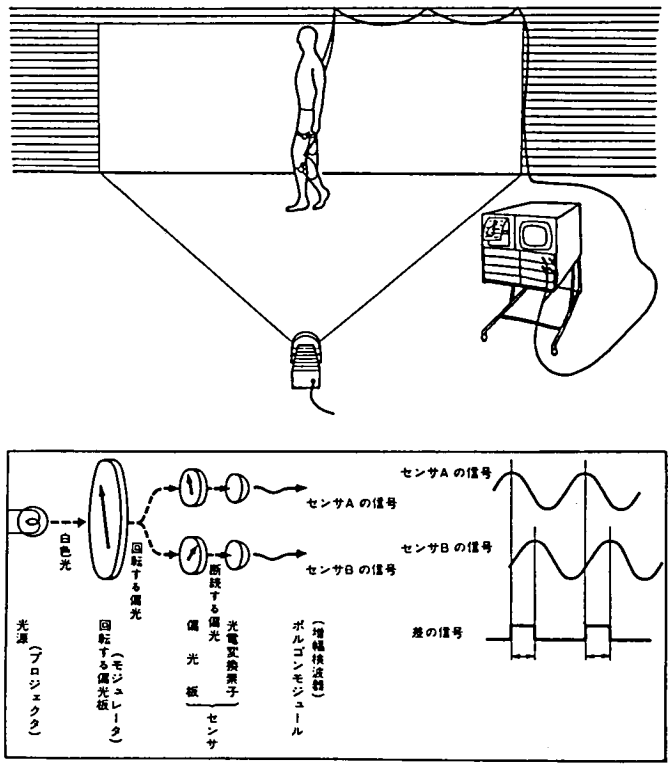


図1　ポルゴン

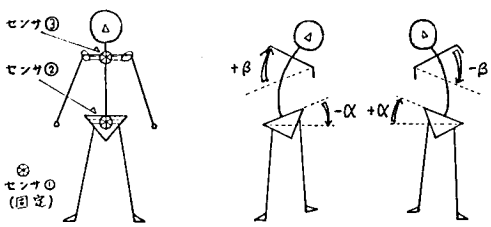


図2　ポルゴンによる体幹運動の測定

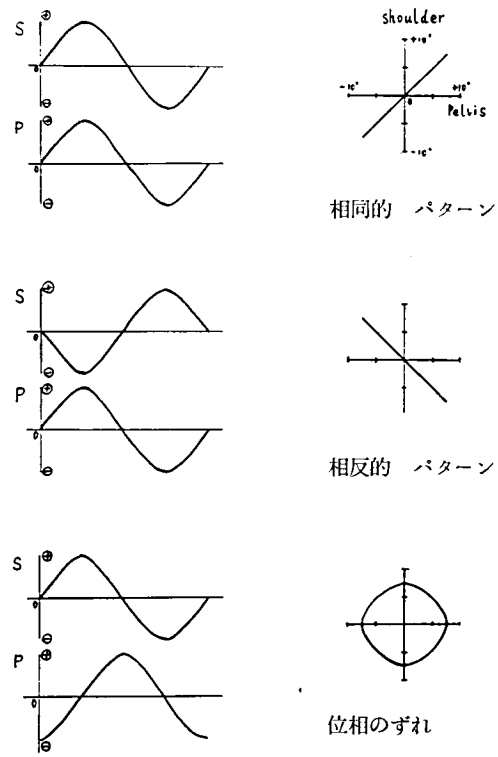


図3　ポルゴンによる測定記録

肩と骨盤の傾きが相反的な動きをする時は図3中のように左上がりの図形になる。図3下のように両者が位相のずれがある場合は円形状あるいは四角形状の図形となる。

なお比較した下肢装具は，従来より使用してきた徳大式バネ付き長下肢装具（バネ付）と最近刀根山病院などで使用されているプラスチック製リングロック付き長下肢装具（軽量型）で，それぞれ同一人に装着させ歩行状態を比較した。

結果と考察

1．独立歩行の体幹運動からみた歩行分析

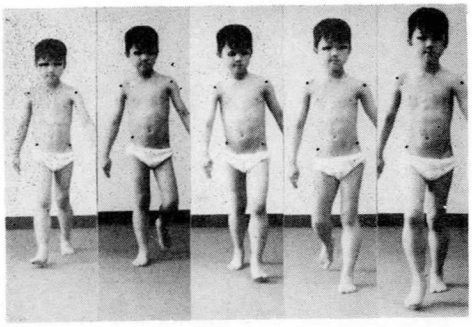


写真　1

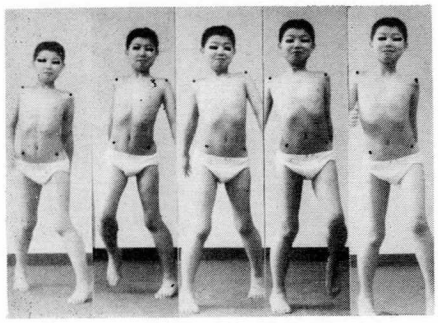


写真　2

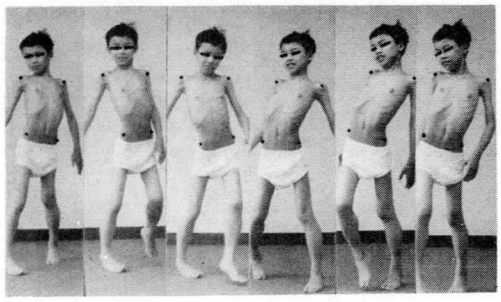


写真　3

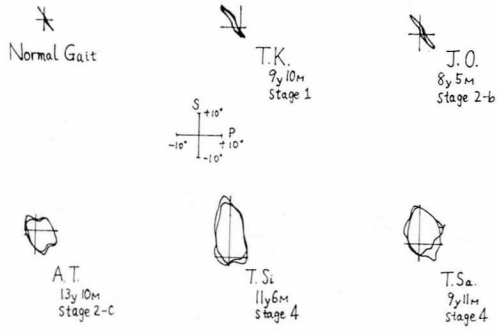


図4　正常歩行および独歩患者の歩行パターン

歩行障害の進行過程を連続写真によって観察すると，初期段階の動揺性歩行（写真1）では，遊脚側の骨盤の下がるトレンデレンブルグ現象が見られるが肩の位置はほぼ水平に保たれている。障害が進行し歩行能力が低下してくると遊脚期のトレンデレンブルグ現象は不明になる（写真2）。これは下肢筋の筋力低下のため前方ふり出しに体幹の代償運動による骨盤挙上が必要になるとともに股関節の外転屈曲拘縮が骨盤固定の役割をはたすためと考えられる。また，骨盤挙上に先立って肩の後側方への挙上がみられ体幹の代償運動を示している。ステージ4の歩行末期（写真3）では，骨盤挙上に対する体幹の代償運動が著しくなり，遊脚期になっても体幹の立ち直りが不完全な状態を示し非常に不安定な歩行といえる。

ポルゴンによる体幹運動の解析（図4）

正常歩行では骨盤と肩の動きの関係はほぼ直線的な相反的パターンを示す。骨盤が傾斜しても肩が水平に保たれていることを表わしている。図4右に示した2例（9才10カ月ステージ1，8才5カ月ステージ2b）は初期の動揺性歩行の症例でトレンデレンブルグ現象によって骨盤の動揺性は大きくなるがパターンは正常歩行によく類似し肩の位置が水平に保たれ，安定した歩行状態を表わしている。図4左下の症例（13才10カ月ステージ2c）は障害の進行した動揺性歩行を示すもので肩の後側方への挙上が骨盤のひき上げに先立つために両者に位相のずれが見られる。図4右下の2例（11才6カ月ステージ4，9才11カ月ステージ4）はこの測定後1カ月以内に歩行不能となった症例である。体幹の代償運動を表わす肩の動きは大きくなり，図形の対称性が崩れ軌跡にずれがみられる。この対称性の崩れは下肢の拘縮の左右差と筋力低下にもとずく支持性の左右差にも由来するものと考えられる。このようにPMD. D型の体幹運動から見た動揺性歩行の進行過程は，1．明らかなトレンデレンブルグ現象を見るが体幹の動きでこれを代償し得る安定した歩行の時期，2．下肢関節拘縮が骨盤固定を助けトレンデレンブルグ現象が不明になるが体幹の代償運動による骨盤挙上が行なわれ，歩行の動

揺性が大きくなる時期，3．さらに下肢の支持性が低下し，一方体幹の代償運動が著しくなって極めて不安定になる歩行末期に至る。このような過程で歩行障害が進行すると考えられる。以上，連続写真，ポルゴンを用いて歩行時の体幹の代償運動を明らかにし PMD 特有の動揺性歩行を分析した。ポルゴンの応用はこれらの状態を一つの図形として記録可能である。さらに継続した測定によって障害の進行過程や個人差についてより多くの知見が得られると考える。

2．装具歩行の体幹運動からみた歩行分析

装具歩行では下肢残存筋力のほかに体幹の動きによって骨盤挙上が助けられる。歩行能力が十分あると遊脚期には体幹が立ち直るが（写真4），進行すると遊脚期になっても体幹が立脚側に大きく傾き立ち直りが悪い（写真5）。バネ付き装具と軽量型装具との比較では歩容に大きな差は見られなかった（写真6・7）。

ポルゴンによる体幹運動の解析

ポルゴンでの分析では，骨盤と肩の動きが相

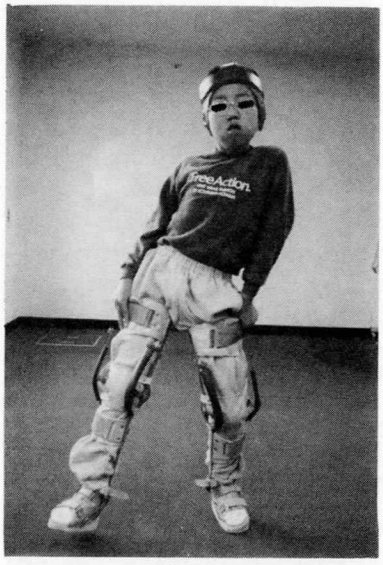


写真 4

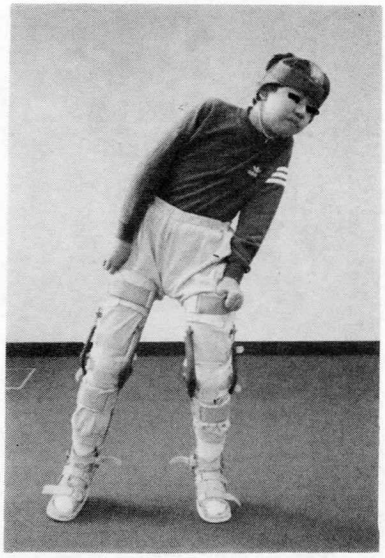


写真 5

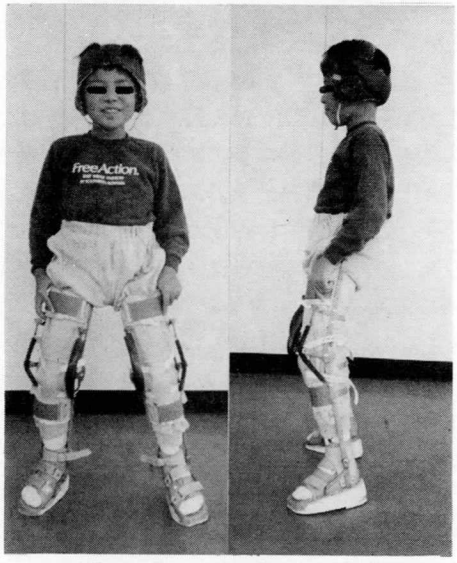


写真 6　徳大式バネ付き長下肢装具

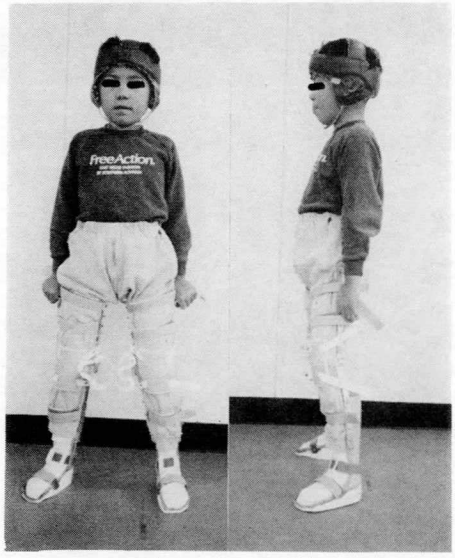


写真 7　プラスチック製リングロック付長下肢装具（軽量型）

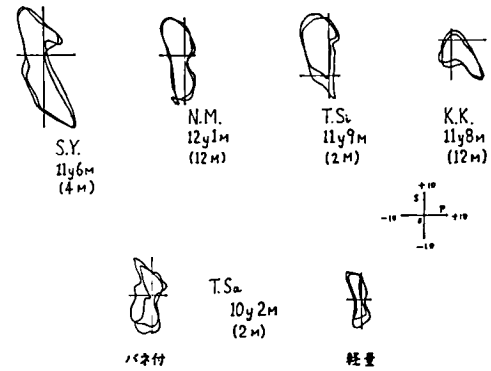


図5　装具歩行の歩行パターン　(1)
(　) 内は装具歩行を始めてからの期間を示す。

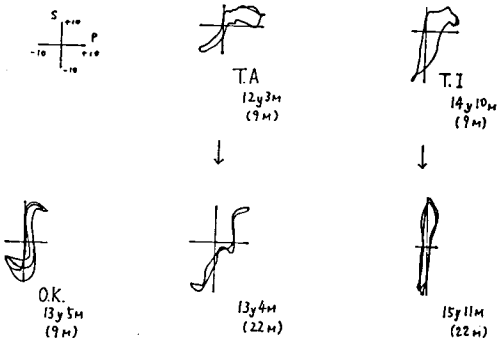


図6　装具歩行の歩行パターン　(2)
(　) 内は装具歩行を始めてからの期間を示す。

反的パターンを示すものと相同的パターンを示すものが見られた。図5上段の4例は，肩の動きが骨盤挙上に先行し，遊脚期には体幹の立ち直りがおこるので全体として相反的なパターンを示すことになる。装具歩行開始後の期間が短かく歩行能力の高いものに見られた。図6下段は相同的パターンを示した例で体幹の代償作用が遊脚期にはいっても続いていることを示唆するものである。症例 T. A. と T. I. の13カ月前では（図6上段），右側の骨盤挙上時に相同的な動きが減少していた。これはまだ立ち直りがあったものと考えられる。

バネ付き装具と軽量型装具による歩行パターンを図5下段に示した。肩，骨盤とも軽量型の方が動きが少なかった。しかし歩行パターンでは両者に大差はみられなかった。この症例では比較的筋力のあるために装具による違いが筋力によって代償された可能性もあるので今後追跡してみたい。

このように装具歩行についても独立歩行時と同じように体幹の代償運動をみる。また体幹の動きと歩行能力とは密接な関係があり，その変化をポルゴンで表現することができた。今後，症例を重ねていくがポルゴンによる体幹運動の解析は PMD の歩行分析に応用し障害の進展を知ることが可能である。また訓練における指導や装具の適応，改良などの指標の一つにもなる。

ま と め

PMD. D 型独歩5例，装具歩行8例についてポルゴン，連続写真を用いて歩行時の体幹運動から歩行分析を試みた。また，バネ付き装具と軽量型装具の歩行を対比した。

1．正常者の骨盤と肩の動きは相反的で骨盤が傾いても肩は水平を保持する。
2．初期の動揺性歩行では骨盤の動揺の大きいトレンデレンブルグ現象をみるが肩は水平を保った正常パターンに近い。
3．進行した動揺性歩行では骨盤の動きに先立つ肩の動きが大きい体幹の代償運動をみる。
4．装具歩行では歩行能力の高いものは骨盤と肩の相反的な運動パターンを示し体幹の立ち直りがみられる。
5．装具歩行で進行すると体幹の立直りは悪くなり骨盤と肩の動きは相同的パターンとなる。
6．バネ付き装具と軽量型装具の歩行は類似したパターンを示していた。

電動車椅子の中での上肢の肢位と肘関節可動域との関係について——デュシャンヌ型筋ジストロフィー症について

班　員　畑野栄治
広島大学整形外科
研究協力者　亀尾　等，升田慶三
平木康彦，三好和雄
徐　海源
国立療養所原病院
村田英明
広島大学整形外科

要　旨

電動車椅子（以下 E/W と略す）に乗っている患児の上肢の肢位を肘関節をアームレストの，①上に置いているもの，②外側に置いているものおよび③内側に置いているものに分類し肘関節可動域との関係について調べた。E/W 内で患児がとっている肘関節屈曲角度と右および左肘関節屈曲可動域の相関係数はそれぞれ0.58，0.50，右および左肘関節伸展可動域との相関係数はそれぞれ−0.50，−0.76となり有意の相関関係を示した。しかし前述した上肢の肢位の分類と肘関節可動域の間には有意の相関関係は認められなかった。この点については同じ分類に属する肢位でも肘関節は角度がきわめて異なる肢位をとっているからであるとわかった。機能障害度が進展するのに伴って左前腕部をアームレストの内側に置き坐位の安定化をはかる患児の割合が増加した（対象とした16症例の E/W のコントロールボックスは全て右側に取り着けられていた）。

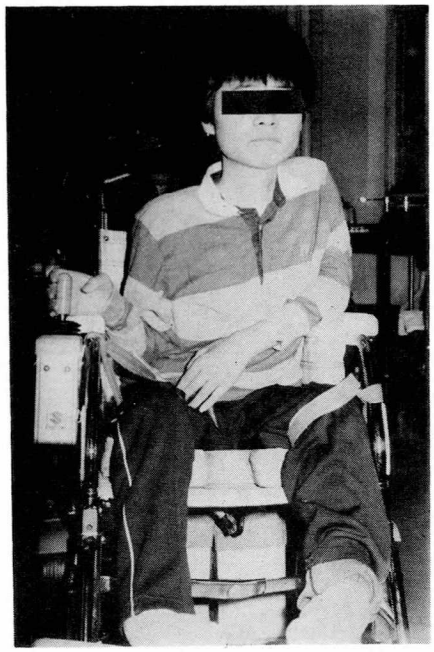
はじめに

デュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）患児の ADL は筋力の低下だけでなく関節拘縮の程度によっても大きな影響を受ける。従って筋力低下と関節拘縮の進展過程を究明する努力は過去よりなされており，私達も後者についてはすでに本報告書に発表した[1]。そして上肢の拘縮も下肢のそれと同様に歩行不能になってから急速に進展し，特に E/W に乗っている患児では拘縮の程度が患児によって大きなバラツキを示すことを指摘した。

E/W の患児の筋力は一部末梢の筋肉を残し非常に低下しているために他動的に姿勢を変えてやらない限り日中の大半はほとんど同じ姿勢で E/W の中にいることになる。従って E/W の中で患児がとっている上肢の肢位が関節拘縮の起こり方に何らかの影響を与えているのではないかと考えて以下の研究を行った。

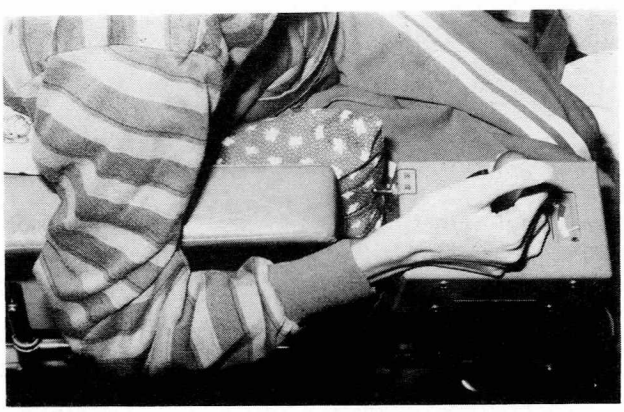
方　法

対象とした症例は E/W を使用している DMD の患児16名であり，その年令は最低 14 才から最高26才にわたり，10才代が11名，20才台が5名で平均19.8才である。E/W の使用年数は最低 6 カ月，最高 7 年，平均 2.3 年である。E/W の中での患児の上肢の肢位を詳細に観察すると，患児によりほとんどいつも決まった姿勢をとっておりそれを大きく分けると，1．肘関節をアームレストの上に置いている，2．アームレストの外側に置いている，3．内側に置いている群に区分することができる。今回は主として前述した上肢の肢位の分類法と両側肘関



(a)

(b)



(c)

図1　電動車椅子の中での上肢の肢位の分類。
a．右肘関節はアームレストの内側，b．右肘関節はアームレストの上，c．アームレストの外側。

節可動域の関係について検討した。なお今回対象とした患児の E/W のコントロールボックスはすべて右側に取り付けられていた（図1）。

結　果

1．電動車椅子内で患児がとっている肘関節屈曲角度と肘関節可動域との関係

図2の横軸は E/W 内で患児がとっている肘関節屈曲角度，縦軸は肘関節屈曲あるいは伸展可動域を示している。

図2—a，bからは E/W の中で肘関節を強く屈曲させる肢位をとっている患児ほど，肘関

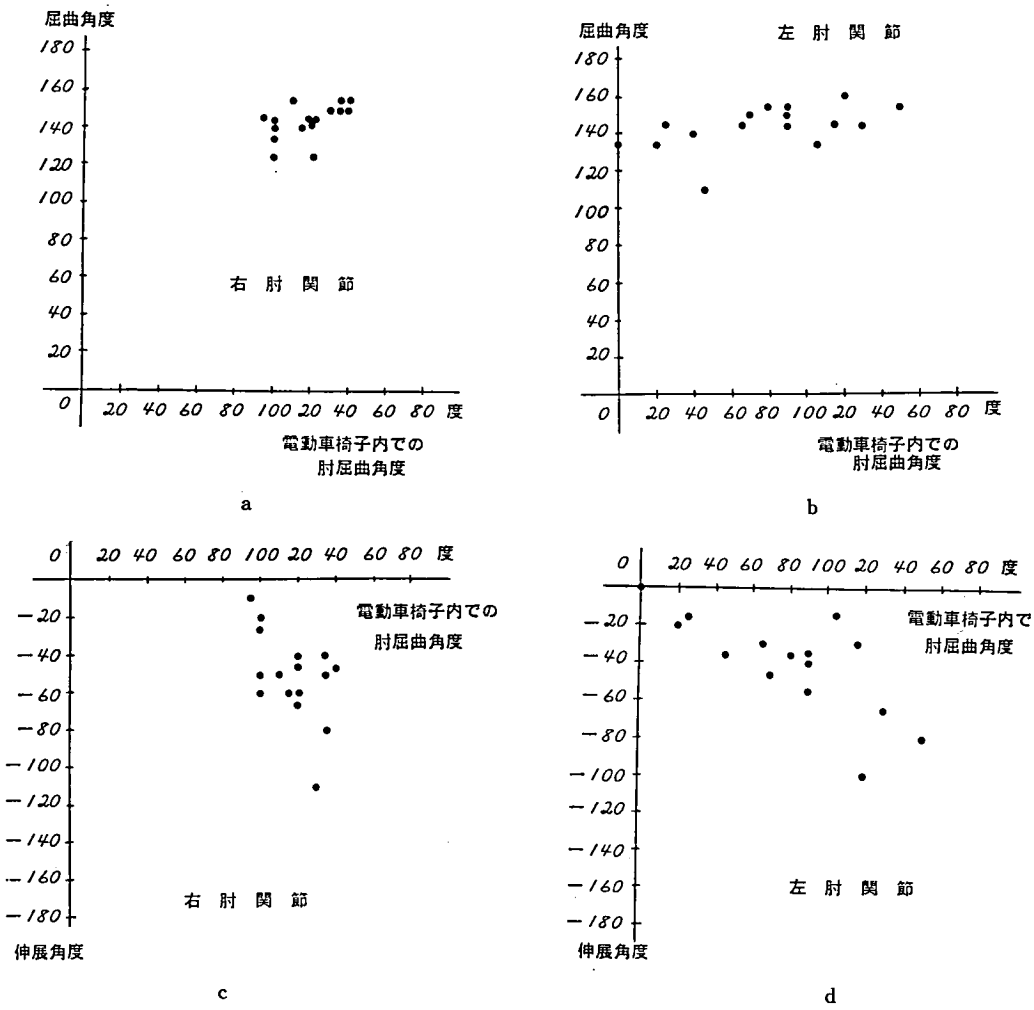


図2 電動車椅子内で患児がとっている肘関節屈曲角度と肘関節可動域の関係。
a．右肘関節屈曲角度，b．左肘関節屈曲角度，c．右肘関節伸展角度，d．左肘関節伸展角度。

節屈曲可動域も大きいことがわかり，両者の間での相関係数は右および左肘関節でそれぞれ r=0.537, r=0.497 となり有意の相関関係が認められた（危険率5％以下）。

次に E/W 内での患児の肘関節屈曲角度と肘関節伸展可動域との関係であるが図2－c，d より E/W 内での屈曲角度が大きい程肘関節伸展可動域が小さくなっている（屈曲拘縮の程度が大きい）ことがわかり，推計学的にも両者の間での相関係数は右および左肘関節でそれぞれ r=－0.497, r=－0.755 となり有意の負相関関係が認められた（危険率5％以下）（図2）。

2．各年令における肘関節可動域

図3－a，cに示すように16名中8名が右前腕部をアームレストの上に置いており，6名がアームレストの外側に残りの2名が内側に置いていた。全症例の年令と肘関節屈曲可動域の相関係数は r=－0.19 であるが，前腕部をアームレストの上に置いている8名だけについてみると r=－0.89 となり比較的に高い負相関関係を示すようになった。

一方，左上肢についてみると16名中8名が肘関節をアームレストの内側に，6名が上側に残りの2名が外側に置いていた。全症例の年令と左肘関節屈曲可動域との相関係数は r=－0.25 であるが，肘関節をアームレストの内側あるい

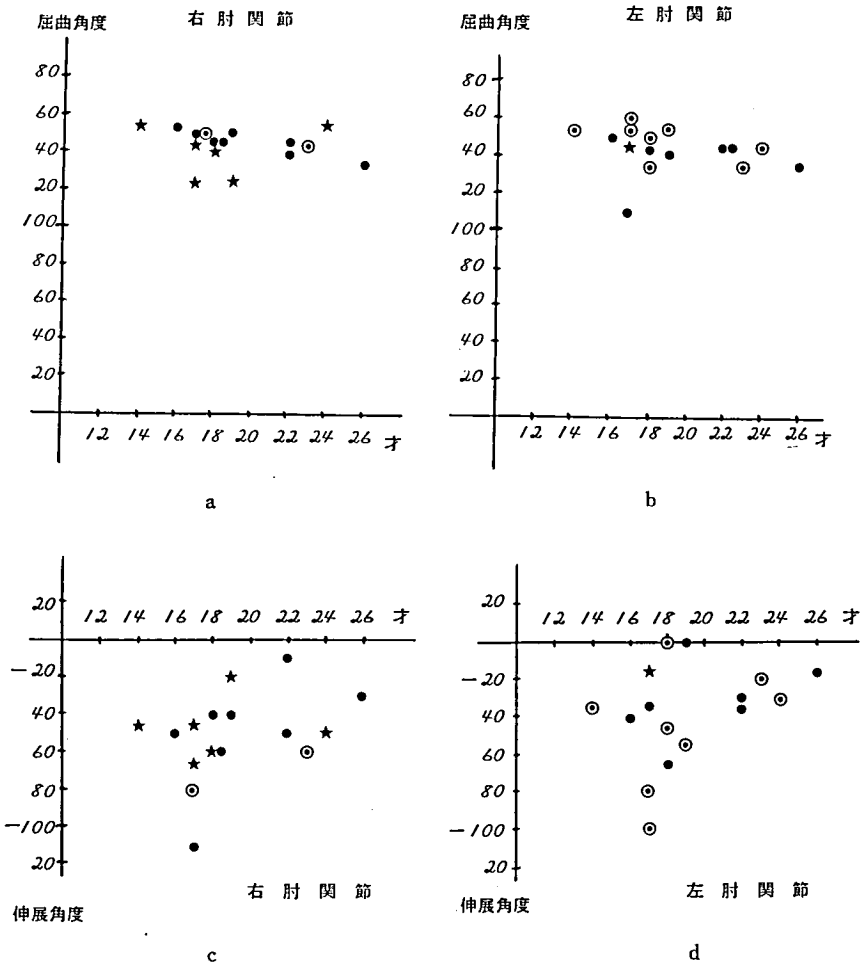


図3　各年令における肘関節可動域。
a．右肘関節屈曲角度，b．左肘関節屈曲角度，c．右肘関節伸展角度，d．左肘関節伸展角度。
●，◎，★はそれぞれ電動車椅子内で前腕がアームレストの上側，内側，外側にあることを示す。

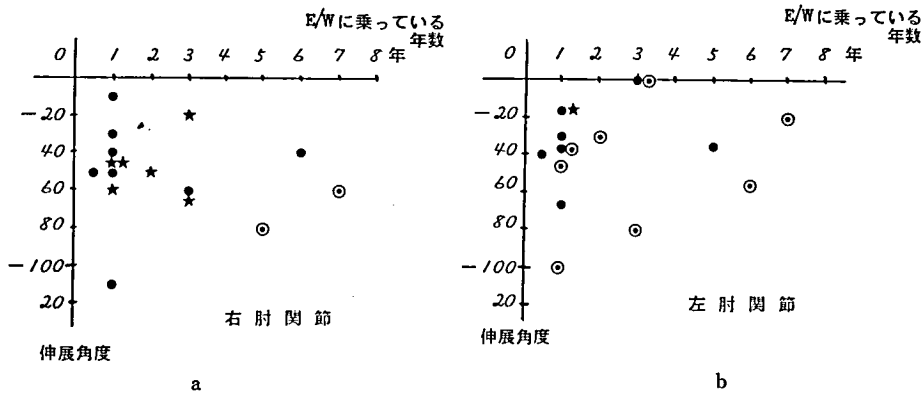


図4　電動車椅子に乗っている期間と肘関節伸展可動域の関係。
a．右肘関節伸展角度，b．左肘関節伸展角度。

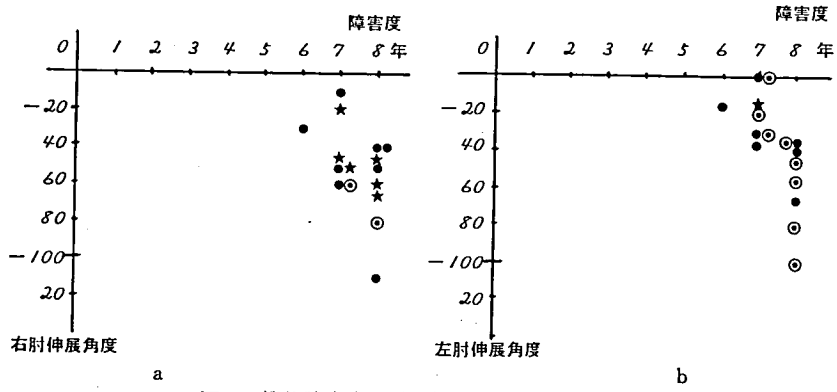


図5 機能障害度と肘関節伸展可動域の関係。
a．右肘伸展角度，b．左肘伸展角度。

は上側に置いている症例だけについてみると両者の間での相関係数はそれぞれ r＝−0.57, r＝0.37となり上肢の肢位を考慮しない場合での相関係数よりは大きくなった（図3−a，b）。

全症例の年令と右および左肘関節伸展可動域の相関係数はそれぞれ r＝−0.19, r＝0.33 となる。しかし右肘関節をアームレストの上に置いている8名だけの年令と肘関節伸展可動域の相関係数は r＝0.55 と大きくなった。一方，左肘関節をアームレストの内側に置いている8名だけの年令と肘関節伸展可動域の相関係数は r＝0.32 となり上肢の肢位を考慮しない場合の相関係数とほとんど同じであった（図3−c，d）。

3．電動車椅子に乗っている期間と肘関節伸展可動域の関係

E/W 内での上肢の肢位を考慮しても両者の間には特に高い相関関係は認められなかった（図4）。

4．機能障害度と肘関節伸展可動域の関係

機能障害度（厚生省筋ジス研究班制定）が進展するのに伴って左肘関節をアームレストの内側に置く症例が多くなっており，また肘関節伸展可動域も小さくなる傾向（屈曲拘縮が大きくなる）にあった（図5）。

5．機能障害度と上肢の肢位の関係

右肘関節をアームレストの上に置いている8名の左前腕部の位置についてみると4名がアームレストの上側，残りの4名がアームレストの内側に置いており，前者の機能障害度はそれぞれ6，7，7，8，後者のそれは7，8，8，8であった。次に右肘関節をアームレストの外側に置いている6名の左肘関節についてみると，4名がアームレストの内側に，残りの2名がアームレストの上側と外側に置いていた（表1）。

表1 機能障害度と上肢の肢位の関係

アームレストに対する肘関節の位置		人数	機能障害度
右前腕部	左前腕部		
上側（8名）	上側	4	6, 7, 7, 8
	外側	0	
	内側	4	7, 8, 8, 8
外側（6名）	上側	1	8
	外側	1	7
	内側	4	7, 7, 8, 8
内側（2名）	上側	1	8
	外側	0	
	内側	1	7

電動車椅子の中で重心線が正中線よりも右側にある症例は，機能障害度の数値の下にアンダーラインを付けている。

考　察

ハンドリムを廻して自力で車椅子を駆動できなくなった患児は電動車椅子生活に入る。この時期の DMD 患児の筋力は末梢の一部の筋肉を除き著しく低下しまた坐位バランスも不安定となる。今回の調査ではこの不安定な坐位姿勢をできるだけ安定化するためにコントロールボックスを操作する必要のない左上肢を有効に利

用していることがわかった。すなわち機能障害度が進展するのに伴って左肘関節をアームレストと体幹の隙間に操入して坐位の安定化をはかる患児の割合が多くなっていた。このことは，坐位バランスが不安定な患児の車椅子の作製に際しては余分な空間を作らないようにすることの重要性を示唆していると思われる。

E/W 内で患児がとっている肘関節屈曲角度と肘関節可動域との間には有意の相関関係が認められたが（危険率5％以下），今回私達が分類を試みた E/W 内での上肢の肢位と肘関節可動域との間には前者ほどの高い相関関係は認められなかった。これは E/W 内での上肢の肢位の分類と E/W 内で患児がとっている肘関節屈曲角度が一致していないからであるとわかった。すなわち左肘関節がアームレストの内側にある時の肘関節屈曲角度は0度から150度までのいろいろな値をとっている。また右肘関節をアームレストの上側に置いている8名およびアームレストの外側に置いている6名の患児の E/W 内での肘関節屈曲角度でもそれぞれ平均114度，118度となりほとんど差がない。

E/W 内で患児がとっている上肢の肢位をさらに詳細に観察してもっと適当な分類法を見い出したい。

文　献

1）畑野栄治，他：デュシャンヌ型筋ジストロフィー症患児の上肢の関節可動域について．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，328～334，1984

筋ジストロフィー症各疾患の肩関節動揺性について

班　員　畑野栄治
広島大学整形外科
研究協力者　亀尾　等，升田慶三
平木康彦，三好和雄
徐　海源
国立療養所原病院
村田英明
広島大学整形外科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD），33名，先天性筋ジストロフィー症福山型（CMD）6名，肢体型筋ジストロフィー症（LG）7名および Kugelberg-Welander（KW）6名の肩関節動揺性を遠藤の方法を用いて測定した。その結果 DMD, CMD, LG および KW の肩関節動揺性はそれぞれ右側で平均22.6%，25.6%，45.4%，1.9%，左側で平均22.9%，38.7%，49.5%，9.0%となった。Type II の動揺性は DMD, CMD, LG, KW の右肩関節ではそれぞれ27%，50%，43%，0%，左肩関節では28%，67%，57%，0%の割合で，一方 Type III の動揺性は右肩関節ではそれぞれ18%，33%，57%，17%，左肩関節では31%，50%，57%，0%の割合で認められた。なお電動車椅子に乗っている患児では肘関節をアームレストの外側に出している症例で肩関節動揺性が大きい傾向にあった。

はじめに

動揺性肩関節とは肩関節を構成する骨や肩甲帯筋に異常がなくて肩関節に動揺性を認める関節のことであり，遠藤[1]らは膨大な数の疫学的調査をすでに行っている。筋ジストロフィー症では多かれ少なかれ肩甲帯筋の萎縮や筋力低下を伴っているので厳密な意味での動揺性肩関節は存在しえないが，一部の筋ジストロフィー症では動揺性肩関節に生じるのと同じ現象が起こると記述されている。しかし筋ジストロフィー症の肩関節の動揺性についての詳細な報告は私達が渉猟しえる限りにおいては認められない。従って今回私達は各種筋ジストロフィー症の肩関節の動揺性を測定し，比較検討を行った。

方　法

この研究の対象とした症例は国立原病院に入院中の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）の患児33名，先天性筋ジストロフィー症福山型（以下 CMD と略す）6名，肢体型筋ジストロフィー症（以下 LG と略す）7名，Kugelberg-Welander（以下 KW と略す）6名である。年令別うちわけは

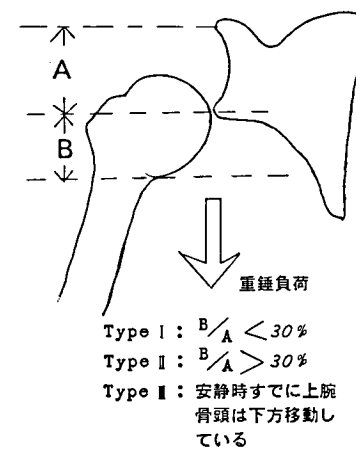
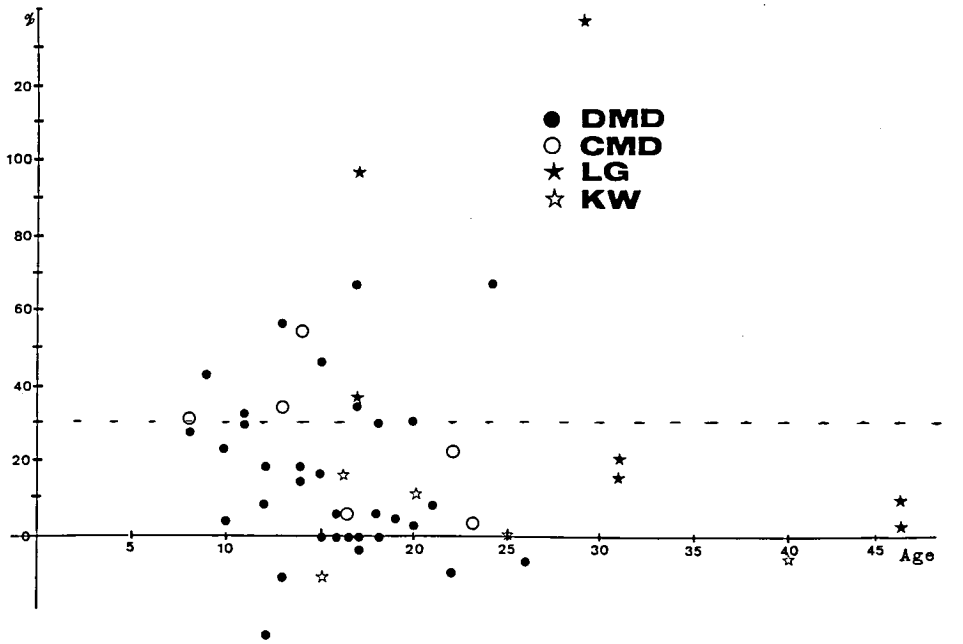


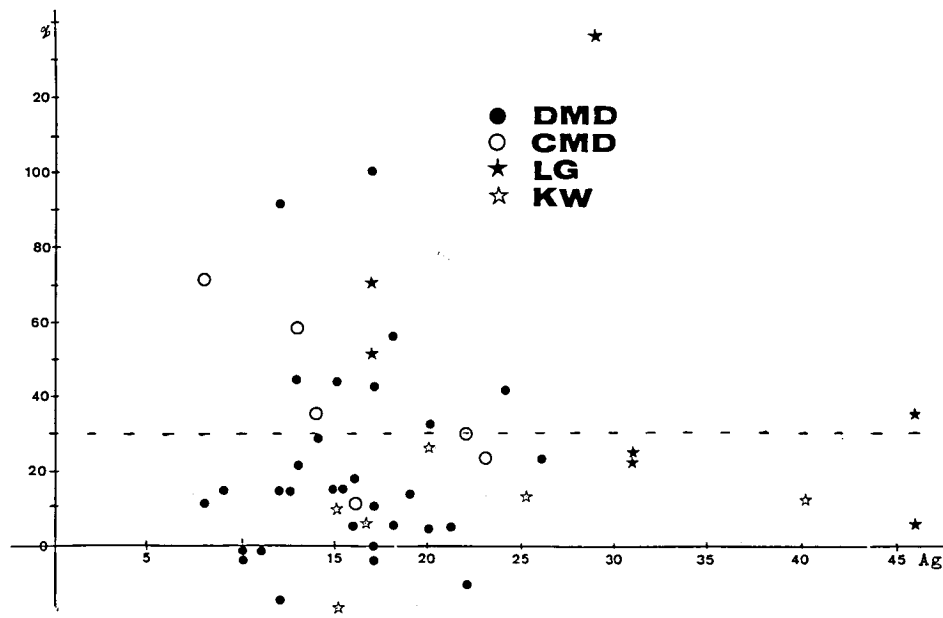
図1　動揺性肩関節の分類

肩関節動揺性



a

肩関節動揺性



b

図2　年令と肩関節動揺性の関係

a．右肩関節。KW の2症例は正確なX-Pでないために動揺性の測定不可能。

b．左肩関節。DMD の2症例の動揺性も測定不可能。

MD では10才未満が２名，10才代が25名，20才代が６名でありその平均年令は15.5才である。CMD, LG, KW では10才未満がそれぞれ１名，なし，なし，10才代が３名，２名，３名，20才代が２名，１名，２名，30才以上がなし，４名，１名である。

坐位にて両側肩関節の正面Ｘ線撮影を前腕部に４ kg の重量を負荷した状態とそうでない状態で行った。肩関節の動揺性の測定および動揺性の程度は遠藤の方法[2] により求めた（図１）。

結　果

１．筋ジストロフィー症各疾患の肩関節動揺性について

Type Ⅱの動揺性は DMD, CMD, LG, KW の右肩関節ではそれぞれ27%，50%，43%，０%，左肩関節ではそれぞれ28%，67%，57%，０%の割合で認められた。次に Type Ⅲの動揺性は DMD, CMD, LG, KW の右肩関節ではそれぞれ18%，33%，57%，17%，左肩関節ではそれぞれ31%，50%，57%，０%の割合で認められた。DMD, CMD, LG, KW の右肩関節動揺性はそれぞれ平均22.6%，25.6%，45.4%，1.9%，一方左肩関節動揺性はそれぞれ平均22.9%，38.7%，49.5%，9.0%であった。LG および CMD の肩関節動揺性は KW の動揺性よりも有意の差をもって大きかった（危険率５%以下）。

２．年令と肩関節動揺性の関係

① DMD の症例について

右および左肩関節の動揺性はそれぞれ14才未満で21%，22%，15才から19才で13%，26%，20才以上で15%，17%であった。年令と右肩関節および左肩関節の動揺性との相関係数はそれぞれ r＝－0.11, r＝－0.22となり有意の相関関係は認められなかった。

② CMD, LG, KW の症例について

LG および CMD では年令と共に動揺性が減少する傾向が認められたが症例数が少ないので断定できない（図２）。

３．電動車椅子内での上肢の肢位と肩関節動揺性の関係について―DMD の症例―

電動車椅子に乗っている DMD 患児の上肢の肢位を観察すると上肢全体をだらりと下げて肩関節に下方への牽引力を及ぼしている症例や，あるいは肘関節をアームレストの上に置いているために肩関節に突き上げるような力を及ぼしている症例がいることに気付く。そこで電

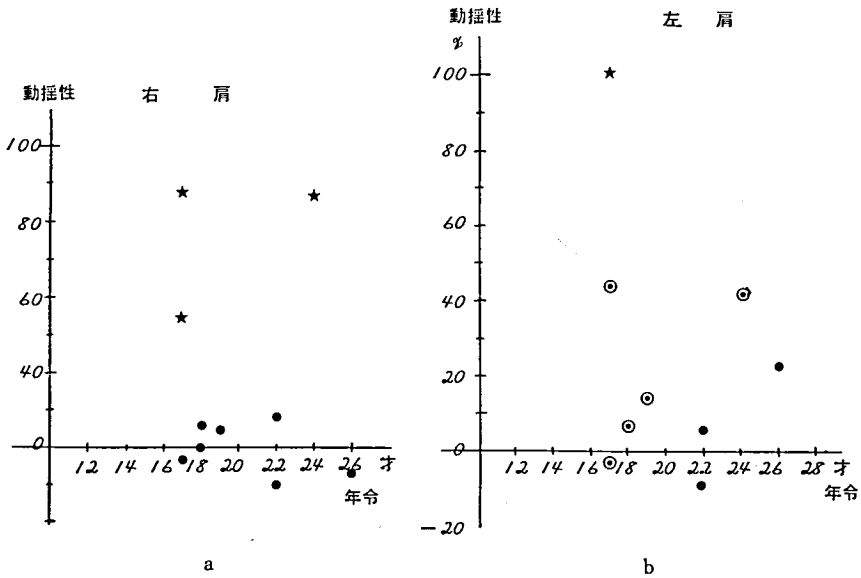
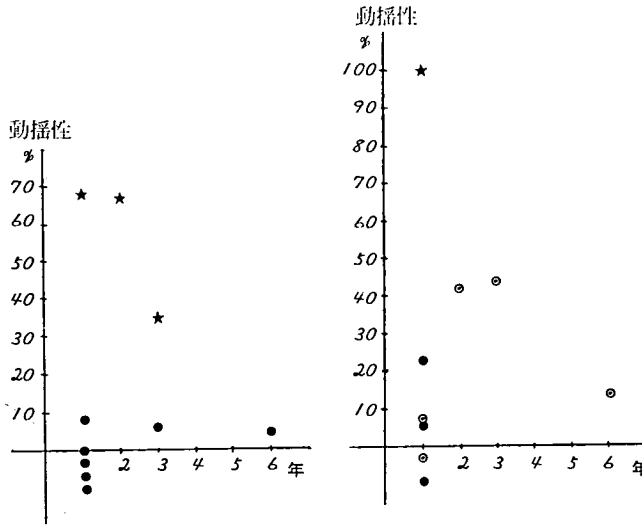


図３　電動車椅子内での上肢の肢位と肩関節動揺性の関係― DMD の症例について―
a．右肩関節動揺性，b．左肩関節動揺性。●，★および◎はそれぞれ電動車椅子内で肘関節がアームレストの上側，外側，内側にあることを示す。18才の症例の左肩関節動揺性は正確なレ線撮影が行えなかったために測定不能。



a　　b

図4　電動車椅子に乗っている期間と肩関節動揺性の関係—DMD の症例について—
a．右肩関節，　b．左肩関節。

動車椅子内で患児がとっている上肢の肢位を肘関節とアームレストの位置関係から，肘関節をアームレストの外側に出している，アームレストの上に置いている，アームレストの内側に置いているものに分類して肩関節動揺性との関係について検討した。すると肘関節をアームレストの外側に垂らしている症例の肩関節動揺性は大きい傾向を示した。特に右肩関節では30%以上の動揺性を示す症例は全例がアームレストの外側に肘関節を垂らしていた（図3）。

4．電動車椅子に乗っている期間と肩関節動揺性の関係について—DMD の症例—

電動車椅子に乗っている期間は最低1年，最高6年であり平均2年となる。車椅子に乗っている期間と肩関節動揺性の相関係数は右肩関節で r=0.009，左肩関節で r=0.002となる。右肘関節をアームレストの上に置いている7症例だけについてみると両者の間での相関係数は r=0.46 となり少し大きくなった。左肘関節をアームレストの内側に置いている5症例だけの両者の間での相関係数は r=0.19となった。肘関節をアームレストの外側に出している右側3症例，左側1症例合計4例についての電動車椅子の期間と肩関節動揺性の相関係数は r=−0.86となった（図4）。

考　察

各種筋ジストロフィー症の肩関節の動揺性については，一部の筋ジスでは動揺性があるとされているものの，詳細に調査した報告はいまだ認められない。今回の研究では LG および CMD の症例で動揺性の大きい割合が多く，統計学的にも両者の動揺性は KW のそれよりも有意に大きいという結果になった（危険率5%以下）。また DMD の症例では当初予想したのよりは高い動揺性を示す症例が多くあり，その中でも電動車椅子に乗っている患児で肘関節をアームレストの外側に垂らしている症例が特に高い動揺性を示した。肘関節および前腕部をアームレストの外側に垂らしていると肩関節には上腕骨骨頭を引き下げるような力が働きそのために肩関節動揺性が大きくなることが推測されるが症例数が少ないので断定できない。一方，肘関節をアームレストの上に置いている症例では逆に上腕骨骨頭を押し上げるような力を及ぼしているために電動車椅子に長期間乗るほど肩関節動揺性が減少することが考えられるが今回の調査ではむしろ高くなる傾向を示しており，予想された結果とはならなかった。

各種筋ジストロフィー症の肩関節の動揺性に

ついて比較検討を行い，特にデュシャンヌ型筋ジストロフィー症については電動車椅子の中での上肢の肢位との関連性についても言及した。

文　献

1）遠藤寿男，他：動揺性肩関節の疫学的調査．中部整災誌，**16**；103～105，1975

2）遠藤寿男，他：Loose Shoulder に対する大胸筋移行術．関節外科，**1**；405～410，1982

骨格筋 CT スキャンの筋萎縮症診断への応用
——種々の筋萎縮症の骨格筋CT所見——

班　員　中野今治
国立療養所下志津病院
研究協力者　川井　充，国本雅也
東京大学神経内科
後藤　順
国立療養所下志津病院

近年，骨格筋に対して CT を施行する試みがなされており，神経・筋疾患の新しい画像診断法としてにわかに注目を集めるようになってきた。しかし，検査法の基準化，得られた CT 像の評価法など未解決な問題が多く，現在のところ日常的な検査として広く行われるには至っていない。我々は1983年4月から1985年1月まで197名の患者（内訳を表1に示す）に対してのべ242回の骨格筋 CT 検査を行った。その結果，比較的経験の多い進行性筋ジストロフィー症，神経原性筋萎縮症および rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーは特徴的な CT 像を呈することが判明した。本稿ではそれらのうち診断的価値の高いと思われる所見について述べ，本検査法を行う意義について若干の考察を加えたい。

方　法

全身用 CT スキャナー TCT 60A（東芝）を用い，次の6レベルのスキャンを行った。

①甲状軟骨を通る高さ，②両側三角筋を通る高さ，③第三腰椎椎体の高さ，④恥骨結合の2～3 cm 上方，⑤大腿中央部，⑥下腿最大径部。撮影条件は以下のとおりである。120 KVp, 200 mA，スライス幅10 mm，スキャン時間9.0秒。

本稿では上記6レベルのうち，③～⑥の4レベルの所見を中心に提示する。

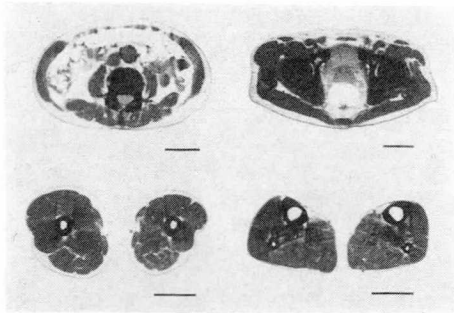
表 1

	PATIENTS
(1) MYOPATHY	(175)
Progressive Muscular Dystrophy	(160)
Duchenne Type	127
Becker Type	6
Fukuyama Type	9
Limb-Girdle Type	9
Fascioscapulohumeral Type	3
Duchenne Carrier	2
Others	4
Distal Myopathy (Rimmed Vacuole Type)	3
Myotonic Dystrophy	2
Congenital Myopathy	3
Polymysitis	1
Others	6
(2) MYASTHENIA GRAVIS	2
(3) NEUROGENIC MUSCULAR ATROPHY	(9)
Amyotrophic Lateral Sclerosis	3
Kugelberg-Welander Disease	3
Charcot-Marie-Tooth Disease	2
Spinobulbar Muscular Atrophy	1
(4) OTHERS	11
	197

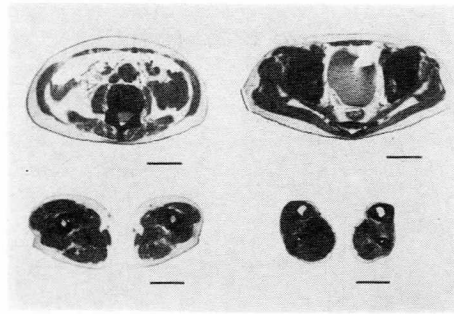
April 4, 1983-Jan. 18, 1985
Shimoshizu Hospital

結　果

主な神経・筋疾患の CT 所見のうち，診断的価値が高いと思われるものを中心に述べる。



a．発症後９カ月



b．発症後15カ月

図１　筋萎縮性側索硬化症（66歳 男性）

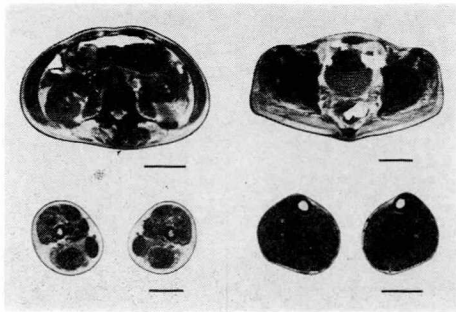


図２　Becker 型筋ジストロフィー症（16歳男）

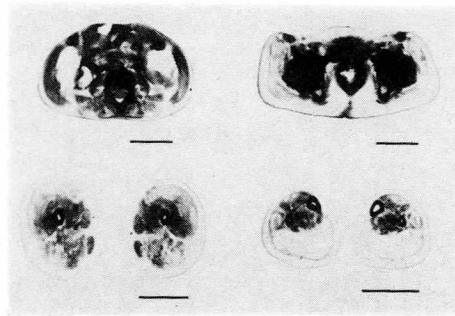


図３　福山型先天性筋ジストロフィー症（11歳男）

⑴　神経原性筋萎縮症：筋萎縮性側索硬化症（図１）や Kugelberg-Welander 病では，筋の内部に小さな虫くい状の低吸収領域が出現することはあっても，筋全体が脂肪組織で置換される傾向に乏しいため，筋の CT 値は比較的よく保たれながら筋の断面積が減少する。脂肪の多い症例では，脂肪の海の中に CT 値が保たれ萎縮した筋が島状にうかんでいるといった像を呈し，脂肪は筋の内部に入りこむことは少ない。しかし同様の所見は重症心身障害児で廃用性筋萎縮の著明な症例にも認められ，またまれながら羸痩の強い Duchenne 型筋ジストロフィー症でも観察される。

⑵　進行性筋ジストロフィー症：本症には Duchenne 型，Becker 型，福山型（先天性筋ジストロフィー症），肢帯型，顔面肩甲上腕型等いくつかの型が知られている。それぞれの型の間には筋病変の進行の速さおよび分布に差異が認められるが，多くの型に共通な CT 所見は以下のとおりである。①筋萎縮，②筋の脂肪化。この両者が相伴っておこるのが本症の特徴である。傍脊柱筋や calf muscles のように筋の断面積があまり減少せず脂肪化がめだつ筋と，大腰筋のように筋の断面積が著明に減少し脂肪化がめだたない筋がある。前者では通常末期まで筋の形態はよく保たれる。③Selectivity pattern．大腿部の共働筋の間であるものは萎縮と脂肪化が強く，あるものはこの失われた筋の働きを補うかのようによく保たれ，時に円形化し肥大している像を selectivity pattern と呼ぶ[2]。本所見は下肢機能がよく代償されている筋ジストロフィー症に特徴的な所見である。④Calf muscles の（仮性）肥大。本所見は CT 所見上，calf muscles の断面積の相対的増加として表現される。Duchenne 型，Becker 型では初期は calf muscles の形態および CT 値は正常であるが，病期が進行するにしたがい脂肪組織で置換されるため CT 値が低下してくる。

次に我々が比較的多く経験した Duchenne 型，Becker 型，福山型の３型の比較を行う。一般的には，福山型は全身の筋の障害が一様に速く，Becker 型では遅く，Duchenne 型は中

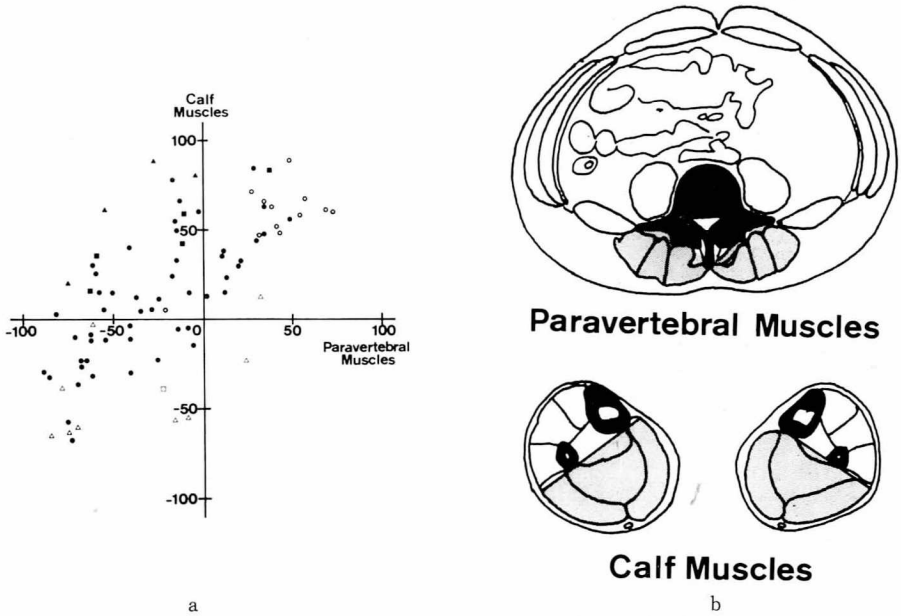


図4　Calf muscles と Paravertebral muscles の CT 値の対比
それぞれの CT 値は b の影の部分の平均値を Hounsfield の単位であらわしたものである。▲Becker 型筋ジストロフィー症，△福山型先天性筋ジストロフィー症，○Duchenne 型筋ジストロフィー症（歩行可能），■Duchenne 型筋ジストロフィー症（14歳以後に歩行不能），●Duchenne 型筋ジストロフィー症（7～13歳に歩行不能）□Duchenne 型筋ジストロフィー症（6歳以前に歩行不能）。

間であると考えられているが，骨格筋 CT を行うと，この3者の違いは単に全身の筋病変の進む速さだけにあるのではない。この点は様々な病期の患者の傍脊柱筋と calf muscles の脂肪化の程度を比較することで明らかとなる（図4）。Duchenne 型では傍脊柱筋と calf muscles の脂肪化の程度はほぼ同じか，前者がやや優位なのに対して，Becker 型では前者が著しく優位，福山型では後者が著しく優位である。病初期より腓腹筋とヒラメ筋の高度の脂肪化を認めた場合，福山型先天性筋ジストロフィー症を示唆するものと考えてよいように思われる。calf muscle の脂肪化の程度は歩行機能と密接な関係があり，Duchenne 型筋ジストロフィー症でも長期間歩行可能であった症例ほど傍脊柱筋に比して calf muscles の脂肪化の程度が軽い傾向がある。また大腿部の selectivity pattern は Becker 型に著明で，福山型ではめだたない。

(3) Rimmed vacuole 型遠位性ミオパチー：大腿部の伸筋と屈筋の間の著しい所見の解離は

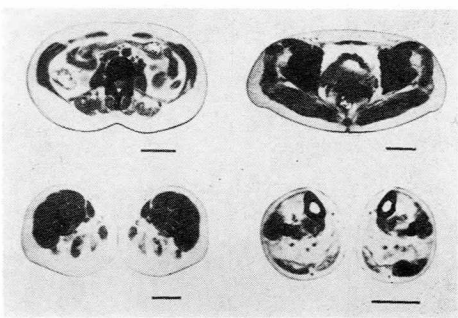


図5　Rimmed vacuole 型遠位性ミオパチー

全ての症例に共通してみられるものである。すなわち，大腿四頭筋がよく保たれているのに対して大腿屈筋群はすべて萎縮し脂肪化している。このような CT 上の所見は本症の臨床的特徴と極めてよく合致している。大腿部におけるこのような屈筋と伸筋の間の所見の解離は肢帯型および顔面肩甲上腕型に出現することがあるが，図5にみられるような著明なものは他疾患では経験がなく，本症を強く示唆する診断的価値の高い所見であると考えている。本症では selectivity pattern が認められない点も特筆す

べきであろう。すなわち本症では下肢機能において代償機転が働きにくいことを形態学的に示しているわけで興味深い。下腿の CT 所見には，症例によりかなりの差異があり，今後多数例について詳しい解析が必要であろう。

考　察

骨格筋に対して CT を施行する意義は以下のとおりである。①非観血的検査法である。②多数の筋の形態的変化を同時に検索できる。③深部の筋，体幹筋，肥満の症例の筋病変を調べられる。④共働筋間の差異について知ることができる。⑤病理学的変化をある程度推測できる。⑥同一患者の筋病変を経時的かつ非侵襲的に追跡できる。

今後種々の疾患の様々な病期の患者に対して本検査を施行し，それぞれに特徴的な所見が得られれば，本検査法は神経筋疾患の診断および病期の判定に有力な手段となるであろう。

文　献

1）Bulcke, JAL and Baert, AL: Clinical and radiological aspects of myopathies, Springer, Berlin, 1982.

2）川井　充，国本雅也，他：Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見と，これにもとづく病期分類。臨床神経，**25**(5)；578, 1985

Duchenne 型筋ジストロフィー下肢筋 CT 像の定量的解析

——筋力および血清 CK 値との対比——

班　員　岩垣克己
国立療養所西奈良病院

研究協力者　堀川博誠
国立療養所西奈良病院神経内科

小長谷正明，高柳哲也
奈良県立医科大学神経内科

尾辻秀章
奈良県立奈良病院放射線科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー 21 例の下肢筋 CT 像より筋平均 CT 値及び断面積を算出し，個々の筋の障害程度を定量的に解析した。同時に筋力及び血清 CK 値を測定し，CT と対比検討し，次の結果を得た。

(1) 筋 CT 値は正常対照に比べ著明に低下し，進行例ほどその程度が強かったが，障害程度は一様でなく，薄筋や縫工筋は比較的残存していた。

(2) 筋力と CT 値，断面積との間に有意な相関性を認めた。

(3) 血清 CK 値と CT 値，断面積との間にも強い相関性を認めた。

以上の結果より，筋 CT は神経筋疾患の病勢把握に有用な手段であると考えられた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）下肢筋 CT 像の CT 値及び断面積から筋の変性萎縮程度を算出し，CT 像上のこれらの変化と筋力及び血清 CK 値との相関性を検索して，非観血的手段による経過把握の手段としての可能性を検討した。

対象と方法

対象は国立療養所西奈良病院に入院中，あるいは外来通院中の DMD 患者21例（全例男性）で，年齢は10歳から21歳までで，平均 14.4±3.2（M±SD）歳である。厚生省日常生活機能障害度分類では，stage Ⅱが 1 例，Ⅴが 2 例，Ⅵが11例，Ⅶが 5 例，Ⅷが 2 例である。正常対照として，同年代の男性 4 例も同時に検討した。

Fig. 1 The cross-sectional CT image of thigh of Duchenne muscular dystrophy aged 10 years old in clinical stage 5. The individual muscles assume fuzzy appearance, but gracilis muscle is relatively spared. Size and density are meassered statistically by encompassing the margin of muscle.

CT 装置は横河メディカルシステム社の CT/T 8600 を用い，スキャン時間 9.6 秒，スライス幅10 mm，使用電流150 mA，使用電圧120 kV として，一定の条件下でスキャンを行った。CT 像は右下肢の大腿骨の小転子と内側顆の中点及び下腿の最大径部で撮影し，以下の筋につ

いて検討した。大腿では大腿全体の筋，大腿四頭筋，大腿屈筋群（大腿二頭筋，半腱様筋，半膜様筋），内転筋群，薄筋，縫工筋について，下腿では下腿全体の筋，下腿三頭筋について検討した。筋の平均 CT 値及び断面積は，CT 装置に内蔵された画像解析プログラムにより，個々の筋の外周をトレースして求めた（Fig. 1）。我々の使用した CT 装置における正常筋の平均 CT 値は約40～60であり，皮下脂肪のそれは約－115 である。被験者の各筋の平均 CT 値より－115 を引いた値を筋の脂肪に対する相対的 CT 値とし，この値と断面積（cm^2）との積を筋の CT index と定義した。個々の筋の平均 CT 値及び CT index について，日常生活機能障害度，個々の筋力及び血清 CK 値との関連性について検索した。

筋力測定は竹井機器社のストレンゲージを応用したデジタル力量計及び張力アタッチメントを用いて行った。重力の影響を除くため，右側臥位にて，全例右下肢で，膝関節屈曲力及び伸展力，足関節底屈力を測定し，それぞれ大腿屈筋群，大腿四頭筋，下腿三頭筋の筋力とした。

血清 CK 値は CT スキャンを行った前後4ケ月の間に計4～5回採血し，NADP 法により測定した（正常値は 80 IU/l 以下）。その平均を CT スキャン時の血清 CK 値として，大腿全体の筋の CT index 及び下腿全体の筋の CT index との相関性を検討した。

結　果

(1) 下肢筋の平均 CT 値の検討（Table 1）

正常対照の平均 CT 値は46.7～56.7で，各筋の間で有意差はなかった。Stage II の1例の各筋の平均 CT 値は，正常対照に比べ低下していた。特に大腿四頭筋及び内転筋群の平均 CT 値は，既に負の値を示すほど低下していた。Stage V以降の歩行不能な症例においても，各筋の平均 CT 値は，正常対照に比べ著明に低下していた。歩行不能な症例を Stage V & VI 群及び Stage VII & VIII 群にわけて比較すると，Stage VII & VIII群では下腿全体の筋（$P<0.02$），下腿三頭筋（$P<0.02$），大腿屈筋群（$P<0.05$），薄筋（$P<0.001$），縫工筋（$P<0.05$）において，平均 CT 値の有意な低下がみられたが，大腿全体の筋及び大腿四頭筋では，両群間に有意差は認められなかった。個々の筋の平均 CT 値を比較すると，Stage V & VI群では薄筋は縫工筋以外の筋に比べ，明らかに平均 CT 値の低下は軽度であり（$P<0.001$），縫工筋も大腿四頭筋や内転筋群と比較すると，平均 CT 値は高かった（それぞれ $P<0.02$, $P<0.01$）。Stage VII & VIII群では，薄筋は大腿屈筋群，内転筋群及び下腿三頭筋に比して，平均 CT 値は比較的軽度の低下を示した（$P<0.05$）。

(2) 下肢筋の CT index の検討（Table 2-1, 2-2）

Table 1 Averge of CT innumber of muscles in lower limbs.

	Normal control Mean±SD (n=4)	Stage 2 (n=1)	Stage 5 & 6 Mean±SD (n=13)	Stage 7 & 8 Mean±SD (n=7)	P value of t-test between stage 5 & 6 and stage 7 & 8
Thigh	52.1±2.9	−20.7	−39.1±31.0	−66.9±29.3	N S
Quadiceps femoris	56.0±3.3	−41.1	−40.9±32.4[a,d]	−61.2±31.4	N S
Hamustrings	50.9±2.2	7.2	−39.3±32.1[a]	−77.0±30.4[b]	p<0.05
Adductors	56.1±2.3	−31.3	−49.8±38.7[a,c]	−79.7±29.0[b]	N S
Gracilis	48.8±6.1	21.4	14.2±25.4	−33.1±34.7	p<0.005
Sartorius	46.7±10.0	10.7	− 4.6±37.7	−51.3±42.0	p<0.05
Lower leg	59.9±2.6	22.4	−29.2±34.0	−68.7±19.1	p<0.02
Triceps surae	56.7±3.4	21.2	−35.2±36.3[a]	−74.4±17.5[b]	p<0.02

P value vs.: gracilis muscle in the same group
a: $p<0.001$　b: $p<0.05$
P value vs.: strtorius muscle in the same group
c: $p<0.01$　d: $p<0.02$

Table 2-1 CT index in lower limbs.

	Normal control Mean±SD (n=4)	Stage 2 (n=1)	Stage 5 & 6 Mean±SD (n=13)	Stage 7 & 8 Mean±SD (n=7)	P value of t-test between stage 5 & 6 and stage 7 & 8
Thigh	19094±812	5225	3055±821	1783±874	p<0.005
Quadriceps femoris	9334±526	1554	1143±341	786±494	NS
Hamstrings	4056±484	1646	734±349	261±116	p<0.005
Lower leg	9088±1046	5343	3159±1209	1625±648	p<0.01
Triceps surae	5828±933	3944	2168±940	1153±511	p<0.05

Table 2-2 Ratio of mean DMD muscle CT index to normal control.

	Stage 5 & 6 / Normal control	Stage 7 & 8 / Normal control
Thigh	0.160	0.093
Quadriceps femoris	0.122	0.084
Hamstrings	0.181	0.064
Lower leg	0.348	0.179
Triceps surae	0.371	0.198

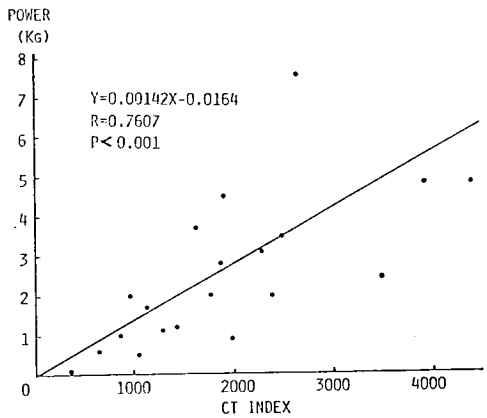


Fig. 2 The correlation between CT index of triceps surae muscle and power of ankle plantar flexion.

正常対照, Stege II, Stage V & VI群, Stage VII & VIII群の下肢筋の CT index を Table 2-1 に示した。DMD では正常対照と比較して, 下肢群の CT index は著明に低下していた。Stage V & VI群と Stage VII& VIII群間では, CT index は大腿四頭筋で有意差は認められなかったが, 大腿全体の筋 (P<0.005), 大腿屈筋群 (P<0.005), 下腿全体の筋 (P<0.01), 下腿三頭筋 (P<0.05) で, 障害度の進行した群が有意な低下を示した。

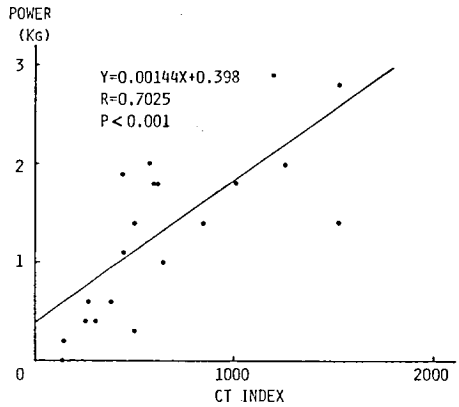


Fig. 3 The correlation between CT index of hamstrings muscle and power of knee flexion.

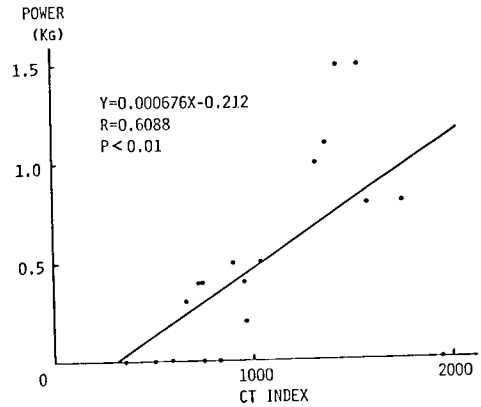


Fig. 4 The correlation between CT index of quadriceps femoris muscle and power of knee extension.

DMD と正常対照との CT index の比を求めると (Table 2-2), 大腿四頭筋及び大腿屈筋群の CT index の比は, 両群とも下腿三頭筋の 1/2 以下であった。また同じ大腿の筋であっても, 大腿四頭筋の CT index の比は, 大腿屈

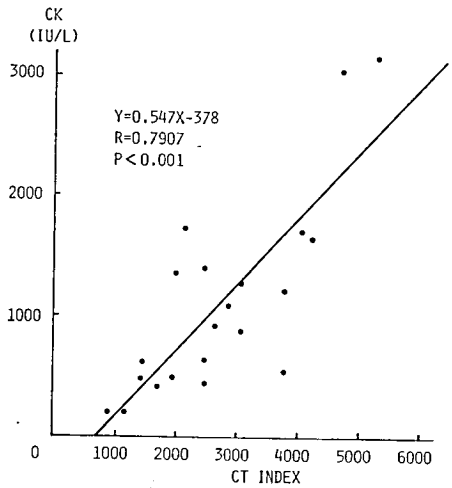


Fig. 5 The correlation between CT index of whole thigh muscles and serum CK level.

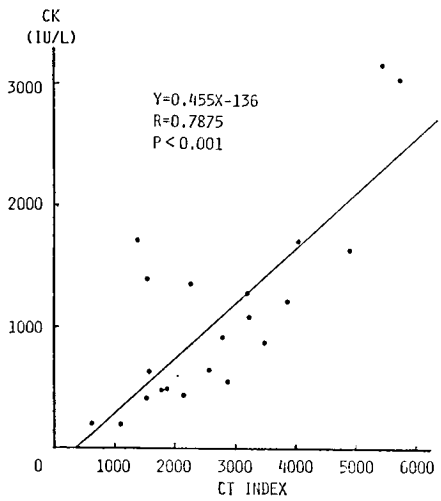


Fig. 6 The correlation between CT index of whole lower leg muscles and serum CK level.

筋群に比べ，Stage V & VI群では小さかったが，Stage VII & VIII群では逆に大きかった。

(3) CT index と筋力との関連性

下腿三頭筋の CT index と足関節底屈力（r=0.7607, P<0.001, Fig. 2），大腿屈筋群の CT index と膝関節屈曲力（r=0.7025, P<0.001, Fig. 3），及び大腿四頭筋の CT index と膝関節伸展力（r=0.6088, P<0.01, Fig. 4）のそれぞれの間に有意な正の相関がみられた。

(4) CT index と血清 CK 値との関連性

大腿全体の筋の CT index と血清 CK 値（r=0.7907, P<0.001, Fig. 5）及び下腿全体の筋の CT index と血清 CK 値（r=0.7875, P<0.001, Fig. 6）のいずれの間にも有意な正の相関がみられた。

考　察

DMD の筋障害程度を的確に把握することは，本症の障害進展過程をとらえ，将来の治療効果判定のために必要である。本邦においては，簡便な8段階日常生活機能障害度分類が広く用いられているが，個々の症例の筋障害程度をとらえるのには不十分である。また筋障害程度の指標となり得るものに，筋力[1)2)]や血清 CK 値[3)]などがあり，これらは残存した筋量と関連性があると推定されるが，直接この問題を検討した報告は乏しい。経時的に組織学的に筋障害程度を直接観察することは，被験者に苦痛がともない，また CT 像で明らかのように筋の障害程度が個々の筋で，時には同一の筋においても一様でないため[4)]，適当ではない。そこで非観血的手段による本症の筋障害程度を把握するために，我々は下肢の個々の筋の CT 像の定量的解析を試た。全体としては本症の筋 CT 値は，進行症例ほど低下していたが，個々の筋を比べると，その低下の程度は一様でなく，薄筋や縫工筋は比較的末期まで CT 値は高かった。また大腿全体の筋あるいは下腿全体の筋での脂肪に対する相対的 CT 値と断面積との積と血清 CK 値，及び検討した筋での脂肪に対する相対的 CT 値と断面積との積とその筋力とは，有意な相関がみられた。

DMD をはじめ，神経筋疾患では筋の組織学的変性とともに筋萎縮をきたし，変性の程度と同時に筋量の減少も運動障害に大きく関与すると考えられる。正常者での筋 CT の検討では，その断面積と筋力の間に有意な正の相関がみられることが報告されており[5)-7)]，筋の断面積が，すなわち筋量が，その筋の筋力に重要な要素となることが示唆されている。疾患筋の検討においても，変性の程度のみでなく，萎縮を反映している断面積も考慮する必要があると考えた。

筋の脂肪に対する相対的 CT 値と断面積の積を用いた今回の検討では，血清 CK 値と，大腿と下腿のそれぞれの全体の筋 CT index との間に，有意な正の相関関係が認められ，全身の骨格筋の CT index と血清 CK 値との間も，ほぼ同様の関係にあると推定される。また個々の筋の CT index とその筋の筋力との間にも有意な相関性を認めたことは，筋の CT の定量的検索が疾患筋の障害程度の把握に，極めて有用であることを示唆している。

現在，DMD の病勢判定に血清 CK 値や筋力が用いられている。しかし，血清 CK 値は，日差，日内差がみられ，運動等の要因で変動しやすく[8)9)]，再現性に問題がある。また 10 kg 以下の筋力測定は，徒手筋力測定では不十分であり，ストレンゲージ等を用いて細心の測定を行なわなければならず，その上，しばしば合併する拘縮や変形のため，筋力測定が困難な場合がある。一方，CT は今回の検討結果が示すように，筋力と CT 値，断面積との間には相関性が強く，また同時に種々の筋ごとの障害程度の定量的解析が可能であることから，神経筋疾患の病勢把握に有効であると考えられる。

文　献

1) Edwards RHT: Studies of muscular performance in normal and dystrophic subjects. Br Med Bull, **36**:, 159; 1980

2) Scott OM, Hyde SA et al: Quantification of muscle function in children: A prospective study in Duchenne muscular dystrophy. Muscle & Nerve, **5**; 291, 1982

3) 小長谷正明，河野慶三，ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症長期観察例の血清 CK 活性値の推移—機能障害および体重の推移との関連性—. 臨床神経，**21**; 150, 1981

4) Hawley RJ, Schellinger D et al: Computed tomographic patterns of muscles in neuromuscular disease. Arch Neurol, **41**; 383, 1984

5) Schantz P, Randall-Fox E et al: Muscle fibre type distribution, muscle cross-sectional area and maximal voluntary strength in humans. Acta Physiol Scand., **117**; 219, 1983

6) Maughan RJ, Watson JS et al: Strength and cross-sectional area of human skeletal muscle. J Physiol., **338**; 37, 1983

7) Maughan RJ, Watson JS et al: Relationships between muscle strenght and human cross-sectional area in male sprinters and endurance runners. Eur J Appl Physiol., **50**; 309, 1983

8) 小長谷正明，高柳哲也，ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における血清ミオグロビンの動態，日常生活での変動. 臨床神経，**21**; 188, 1981

9) Konagaya M, Takayanagi T et al: The fluctuation of serum myoglobin levels in Duchenne muscular dystrophy and the carrier. J Neurol Sci., **55**; 259, 1982

筋ジス患者の作業時における表面筋電図

班　員　村上慶郎
国立療養所箱根病院

研究協力者　稲永光幸，岡崎　隆
林　英人，石川和彦
国立療養所箱根病院

要　旨

表面筋電図の解析から筋疲労を測定することが可能だが，従来は実験的状況によるものがほとんどであった。筋ジス患者においては筋疲労が病状の進行を促してしまうことが云われているが，疲労をチェックする客観的手段に乏しい。今回のわれわれの研究は，実験状況でのデータを踏まえて，日常生活場面での測定を行なったものである。その結果，積分筋電図と平均パワー周波数の2つの指標を組み合わせることにより，筋疲労をとらえることが可能であることが示唆されたが，何分にもデータの集積が十分でなく，当面は実験状況に類似した動作に限定して利用した方がよいことがわかった。

目　的

われわれは表面筋電図を用いて，筋ジス患者の筋疲労の程度を客観的に把握しようとしてきており，実験的状況の中では一定の成果を上げているが，実際場面での測定には到っていなかった。実際の日常生活動作での測定においては，様々な動作が同一時間帯の中に入ってくるので，例えば筋の速遅収縮速度差によるパワー・スペクトラムの違いと疲労によるシフトの差違を見極められるか等，難かしい問題が予想されるが，今回われわれは，幾つかの場面をとり上げ表面筋電図上の特徴を検討してみたので，実際場面への応用の第一歩として報告する。

方　法

測定場面。

1．手動車椅子による病棟入口のスロープ昇り。
2．音楽活動時における電子ミニオルガンの演奏。
3．絵画活動における水彩絵具の彩色動作。
4．スポーツ訓練における卓球試合。

以上，4種類の場面をとり上げた。

表面筋電図の記録及び解析方法。　FMを用いたテレメータ筋電計（三栄測器装）を使用。30 mm 間隔に布置したディスポーザブル電極による双極誘導法により筋電信号をデータ・レコーダーに記録し，シグナル・プロセッサーを利用してパワー・スペクトラムを求めた。出力は X-Y レコーダーによるアナログ出力とプリンターによるデジタル出力の2種類を求め，デジタル出力の周波数成分から平均パワー周波数（mean power spectrum；MPF）が算出された。積分筋電図はミラー回路によって求められた。今回は長時間に渡る測定が多かったので全体的な特徴をみるため，パワー・スペクトラムを求める演算時間としては，一応定常状態にある部分を10秒～60秒という比較的長い時間の平均を求めた。

測定筋群。　今までの研究から，筋放電量の多い筋群に疲労によるパワー・スペクトラ上のシフトが出現しやすいことがわかっているので，患者の状態を考えながら，橈側手根伸筋群（E. C. R.）をメインとして，必要に応じ他の筋群から採るという形にした。

対象患者。　進行性筋ジストロフィー症患者では，LG 型3名，FSH 型3名，D 型3名。筋強直性筋ジストロフィー症患者2名，Kugel-

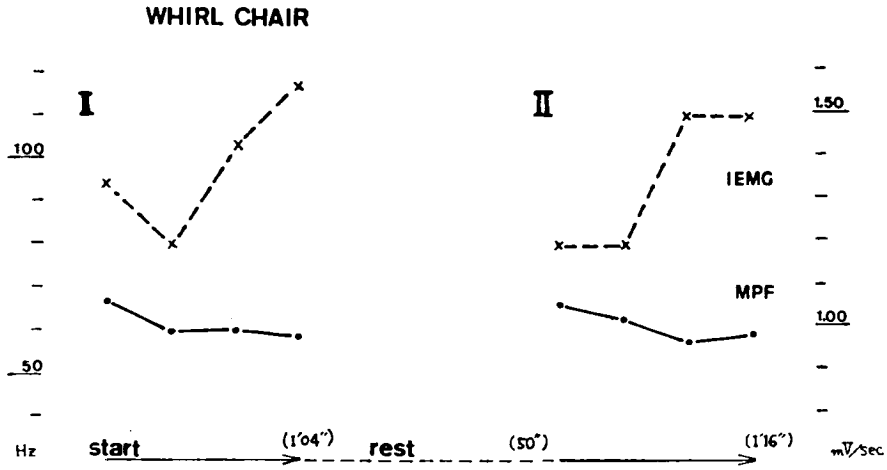


Fig. 1 One of data showing the changes in integral electromyogram (IEMG) and mean power frequency (MPF) during running up with whirl chair.

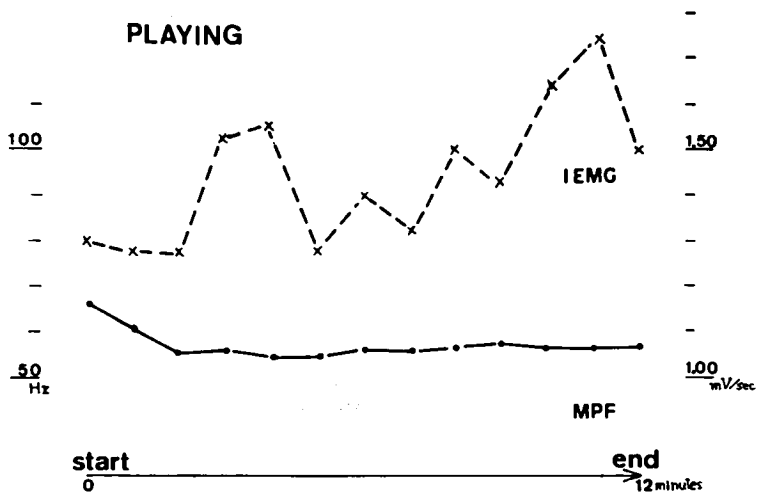


Fig. 2 One of data showing the changes in integral electromygram (IEMG) and mean power frequency (MPF) during playing the electronic musical instrument.

berg Welander 病患者２名の計13名。対象群としての健常者３名である。

結果及び考察　患者の入院生活の中の幾つかの場面をそのまま測定場面としたため，定量的に数値をそろえて整理するのが難かしいので，個々のケースを中心に述べながら測定上の問題点等を検討する。

１．手動車椅子でのスロープ昇り。Fig. 1 は LG 33才の男で，50秒の休息時間をはさんで２回のトライアルを行なった結果である。１回目１分４秒，２回目１分16秒かかってスロープを昇り切った。この例では測定筋群は上腕三頭筋である。１分余の短時間の間に MPF は低周波領域にシフトし，かつ IEMG の増加がみられた。健常者においては IEMG の変動はみられるが，MPF のシフトはみられなかった。この場面での３名の患者（LG 型）はいずれも手動から電動車椅子への移行期の者たちであり，この結果は，患者の自覚症状及び臨床場面での観察からみて筋疲労を裏付けたものと考えられ

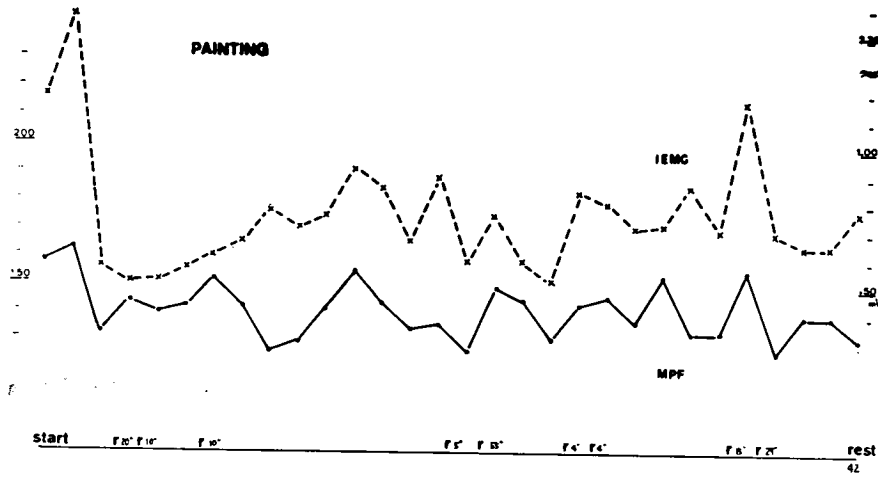


Fig. 3 One of data showing the changes in integral electromyogram (IEMG) and mean power frequency (MPF) during painting.

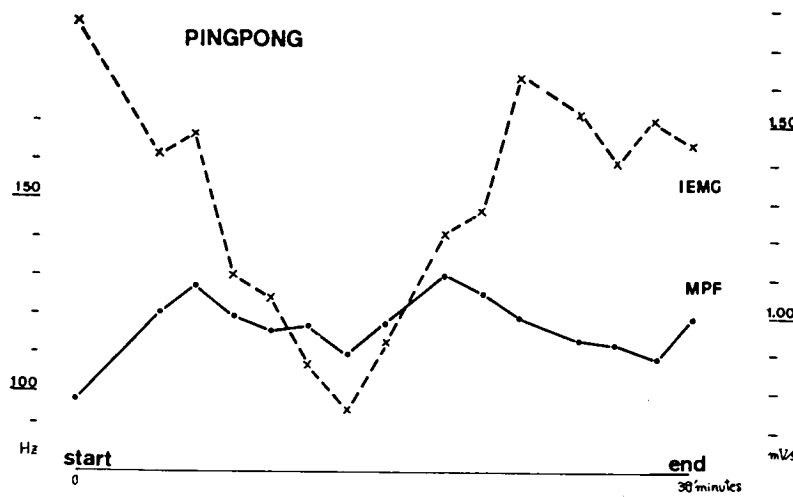


Fig. 4 One of data showing the changes in integral electromyogram (IEMG) and mean power frequency (MPF) during playing pingpong.

る。

2．電子ミニオルガンの演奏。 Fig. 2 は D 型24才の患者の データである。測定筋群は E. C. R.。一見すると前のスロープ昇りと同じように見えるが，負荷がそれほど大きくないし，IEMG のバラつきからみても，疲労状態を表わしているとは考えられない。開始時にみられる低周波領域への MPF のシフトは，このケースだけでなく，また次の色塗りにおいてもみられたが，効率の良い筋活動を行なうための移行状態を示すものと考えられよう。この患者で云えば，MPF の値が極めて安定しており，この状態をさらに続けて，MPF がさらに低下し，IEMG が増加した場合，疲労状態と言えるだろう。

3．4．Fig. 3 は彩色時の FSH 型27才の男の患者のデータで，Fig. 4 は同一患者の卓球試合時のデータである。MPF，IEMG 共に波状の変化を示しており，部分的には筋疲労の結果ではないかと思われる，MPF の低下と IEMG の増加が同時に生じている相もあるが，全体的には，疲労による変化なのか筋収縮速度差ある

いは負荷程度の差による変化なのかを識別することは難かしい。

以上のような結果は当然予想されたものではあるが，等張性収縮，等尺性収縮各々における，MPF，IEMG の個々人のデータをあらかじめ十分にとっておけば，実際場面での筋疲労をチェックする手段として有効であることが認められたものと思う。

まとめ

表面筋電図を用いて筋ジス患者の筋疲労をチェックすることが十分可能であることが，日常場面においても示されたが，測定に際しては次の点に留意する必要がある。1．あらかじめ個々の患者において実験場面での等張性収縮，等尺性収縮に関するデータ集収が不可欠であり，2．日常生活動作場面とは云っても，一定のリズムをもった動作やある程度持続的に筋力を使用している場面に限定しておいた方がよいことがわかった。

文　献

1）Mills, K. R.: Power spectral Analysis of electromyocram and compound muscle action potential during muscle fatigue and recovery. J. Physiol., **326**; 401～409, 1982

2）永田　晟：筋と筋力の科学―筋収縮のスペクトル解析―　不昧堂出版．1984

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の咀嚼筋筋電図にみられる silent period の変化に関する累年的研究

班　員　秋元義己
国立療養所岩木病院

研究協力者　石川富士郎，亀谷哲也
三浦廣行，中野廣一
八木　實，清野幸男
大沢俊明，鈴木尚英
村田賢司，金野吉晃
佐藤勤一，千葉晃揮
村上晶子，鈴木裕子
中野錦吾，平野恵子
岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座

目　的

本研究は，DMD 患者における咀嚼筋障害の実態を明らかにするため，咀嚼筋筋電図にもとづいて検討を行ったものである。

方　法

対象は国立療養所岩木病院に入院中の DMD 患者12名である。対照としては，歯列咬合にとくに異常を認めない健常者4名を選んだ。

咀嚼筋筋電図は，表面電極法により，咬筋，側頭筋（前腹，後腹）ならびに顎二腹筋前腹より単極誘導で採録した[1]。

1）咀嚼筋の等尺性筋収縮について

咀嚼筋の等尺性筋収縮は，特製のマウスピースにより上下顎間距離を一定に保持しつつ下顎に牽引力を負荷した。牽引の方向は，Frankfort 水平面に垂直で下顎を開口させる方向とし，1～6 kg の負荷を段階的に加え，各段階でそれぞれ10秒間の筋電図採録した。筋電図の解析には，多用途積分ユニット（日本光電 EI 600G）によった。すなわち，reset 積分法により，reset level を 0.5 V に設定し，筋電図波形を全波整流したときの reset count を計数した。

2）Silent period の累年変化について

Silent period は，毎秒1回の tapping を行ったときに現われる筋電図 burst 中にみられる electric silence な部分を電磁オシログラフ上で計測した。

3）咀嚼筋機能の累年変化について

咀嚼筋機能の累年変化は，チューインガム20回咀嚼の筋電図を捉え，reset 積分法により分析し判定した。

結　果

1）咀嚼筋の等尺性筋収縮について

健常者での分析結果では，1 kg 負荷時の reset count は咬筋で 7.0±2.34，側頭筋で 7.6±3.09となっている。負荷の増加に伴う reset count の立ちあがりは比較的ゆるやかで，6 kg 負荷時の reset count は咬筋で15.0±1.82，側頭筋20.8±4.03である（図1）。

一方 DMD 患者では，1 kg 負荷時の reset count は，咬筋で 12.8±3.04，側頭筋で 13.4±4.47 と健常者に比べて大きく，負荷に伴う reset count の立ち上がりも急傾斜を示している（図2）。

2）Silent period の累年変化について

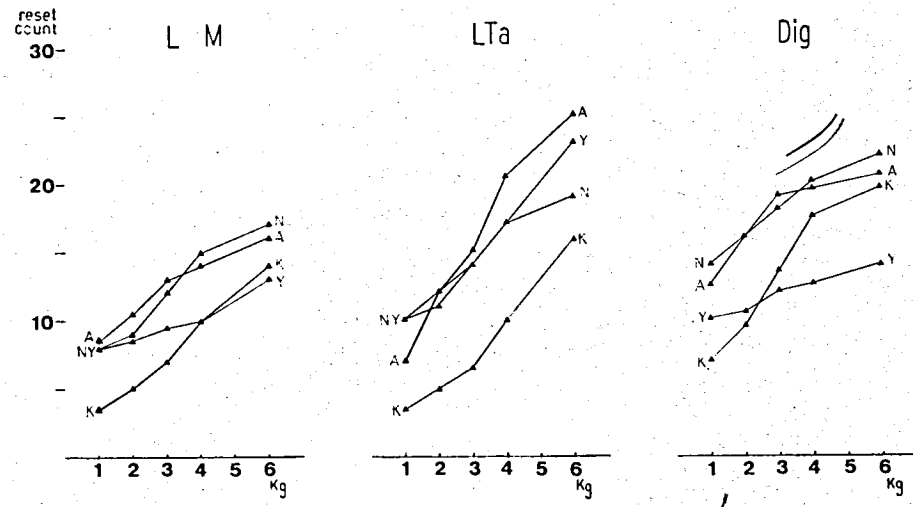


図1　筋張力と咀嚼筋活動（健常者）
LM：左側咬筋，LTa：左側側頭筋前腹，Dig：顎二腹筋前腹

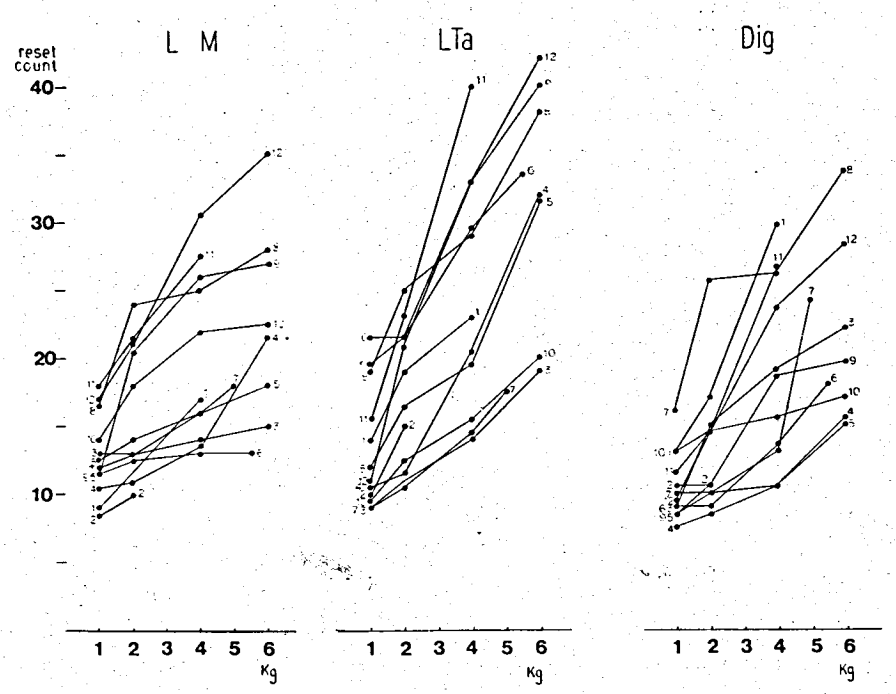


図2　筋張力と咀嚼筋活動（DMD 患者）

全例とも累年的に silent period が延長していた（図3）。

3）咀嚼筋機能の累年変化について

全例で累年的に reset count が減少している。とくに閉口筋である咬筋や側腹筋にその傾向は強く現われていたが，それに対して開口筋である顎二腹筋での reset count の減少は小さい（図4）。

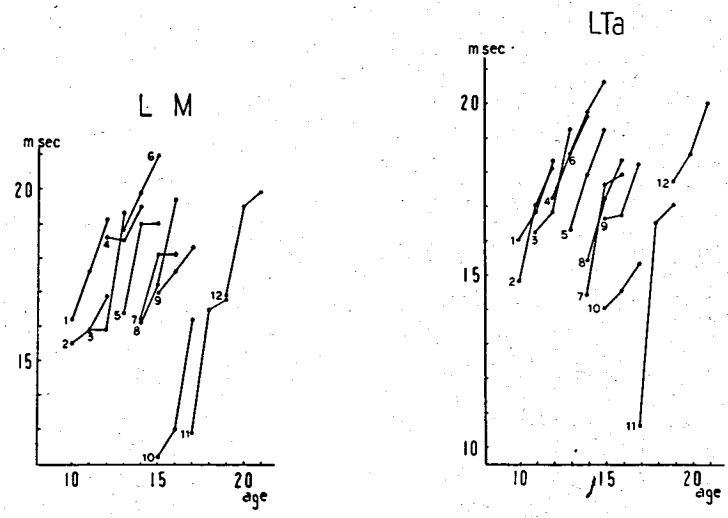


図3　Silent period の累年変化

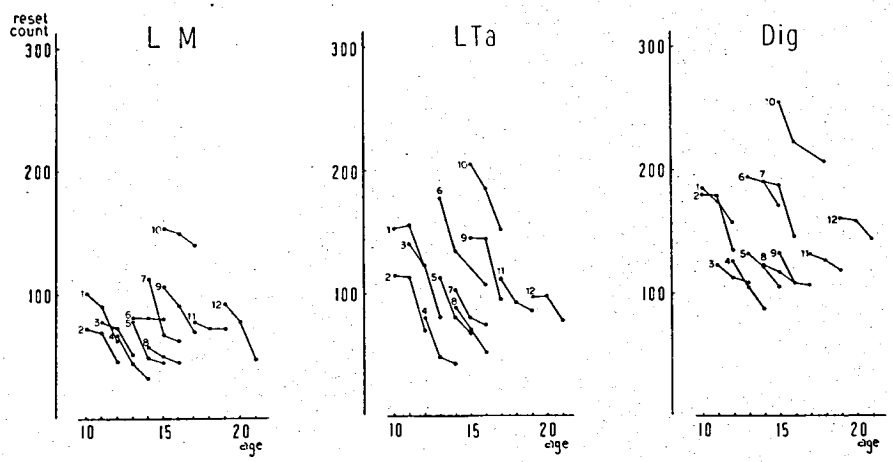


図4　咀嚼筋機能の累年変化

考　察

1）咀嚼筋の等尺性筋収縮について

健常者に比べてDMD患者では，1 kg負荷時の reset count は平均して大きく（健常者咬筋7.0，側頭筋7.6，DMD 患者咬筋15.0，側頭筋20.8），また負荷に伴う reset count の増加も急激なことから筋力の発生に関して，spike 放電の頻度が増加していることが認められた。これは，筋線維の変性によって静止膜電位が脱分極状態にあり，spike 放電の閾値が低下しているためと考えられる。この点に関しては，single fiber レベルでの研究から[2,3]，DMD 患者では high amplitude NMU voltage や fibrilation voltage が観察されることからもうなづける。また，脱分極を起こすことは細胞膜のCa 透過性が増加することになり，筋線維の変性はさらに進行することが考えられる。

筋小胞体での Ca 取込み量は，tonic fiber より phasic fiber が多いという報告もあり[4]，DMD 患者における筋の変性の進行は，phasic fiber で早く進行するものと考えられる。そこで，咀嚼筋群では，咬筋や側頭筋が顎二腹筋より phasic な性質を有することから考察すると，咬

筋や側頭筋にみられる障害の進行が顎二腹筋よりも早いと考えられる。

2）Silent period の累年変化について

咀嚼筋筋電図 burst 中にみられる silent period の出現機構は，従来，脊髄レベルでの motor neuron の制御機構と，中枢神経を中心とした運動制御機構とが考えられている[5,6,7]。中でも前者の機構が一般的であるといわれ，とくに，tapping 運動のような随意運動時には，group Ia を介しての抑制によって出現すると報告されている例もある[5]。

しかし DMD 患者の四肢筋の筋紡錘には明らかな変性像が認められており[8,9]，このような変性した筋紡錘の存在下では，group Ia を介しての抑制効果は低下するため，先に述べた発現機構を適応すると，silent period は短縮することになる。

Tapping 運動を行なわせると筋活動時は，等張性筋収縮から等尺性筋収縮へと急速に切り換わっているものと考えられる。つまり，phasic な筋活動から tonic な筋活動へと切り換えが行なわれているものと考えられる。

そこで silent period の発現機構をこのような phasic な筋活動を tonic な筋活動との切り換えという観点から考えてみた。すなわち，筋紡錘が変性し，機能低下が生ずることで，group Ia を介しての tonic motor neuron への促進効果が減少したために silent period が延長するものと考えられる。

3）咀嚼機能の累年変化について

図4にみられるように，全例とも reset count が累年的に減少し，筋活動が年々低下しているものと考えられる。とくに，咬筋や側頭筋での低下が，顎二腹筋に比べ大きく，顎二腹筋よりも咬筋や側頭筋における障害の進行が強いものと考えられる。

組織学的にも，Duchenne 型では残存する fiber のほとんどは slow fiber すなわち tonic fiber であるといわれており[10]，本症では fast fiber である phasic fiber に障害がおきやすいものと考えられる。

まとめ

本研究から，進行性筋ジストロフィー症患者では，細胞レベル，さらには筋活動の制御機構のいずれにも障害がおきているものと考えられる。そして，このことが，本症患者における筋力発現機構に影響を与え，臨床的には筋力低下として現われてくるものと推察される。

文　献

1）三浦廣行，中野廣一，亀谷哲也，石川富士郎：筋電図表面電極の小型化に関する実験的研究．岩医大歯誌，**3**：130～135，1981

2）佐藤　元：進行性筋ジストロフィー症の生理学的側面．神経進歩，**20**：8～19，1976

3）石田三郎：進行性筋ジストロフィー症の筋電図学的研究．**45**：1～18，1971

4）遠藤　實，堀内佳輔：両生類骨格筋の遅筋と速筋：筋小胞体の性質の比較．厚生省，神経疾患研究委託費，筋の発生と分化に関する基礎的研究．昭和57年度研究報告書：80～87，1983

5）長沢　享，棟久信宏，豊岡博夫，浜田泰二，津留宏道：Tapping movement 時に咀嚼筋に発現する silent period に関する筋電図学的研究．広大歯誌，**6**：13～18，1974

6）半場道子，永田　晟，室　増男：咀嚼筋放電の quiet period 出現と筋電図周波数分析（FFT）について．日本生理誌，**44**：253～264，1982

7）矢部京之助，村地俊二：随意動作に先行する silent period の役割．日本生理誌，**37**：91～98，1975

8）猪狩　忠：進行性筋ジストロフィーの筋電図と神経終末．整形外科，**16**：319～334，1965

9）斉藤　篤：筋生検による進行性筋ジストロフィー症の組織学的研究―特に神経終末を中心として―千葉医学誌，**41**：348～360，1965

10）Dubowitz, V. and Broole, M. H.: Muscle biopsy: A modern approach, W. B. Saimders, London, 1973, p. 475

Ⅱ．臨床病態

C. 内分泌・生化学

Myotonic dystrophy にみられる内分泌異常

班　員　井村裕夫

京都大学第2内科

要　旨

Myotonic dystrophy (MD) にみられる内分泌異常として，下垂体ホルモンの分泌異常，性腺機能低下症，高インスリン血症が主なものとしてあげられる。下垂体ホルモンでは，徐波睡眠初期の成長ホルモン分泌増加の消失やアルギニンに対する分泌低下，TRH に対する TSH 分泌低下が比較的よく見られる。MD の男性80%に性腺機能低下を認める。睾丸は小さく軟で，精子形成が障害されている。二次性徴は一般に正常である。FSH, LH は高値，テストステロンは低値と primary gonadal failure の所見を示す。インスリンの基礎値は正常であるが，40〜80%に各種分泌刺激に対してインスリンの過剰分泌を示す。また20〜30%に軽度の耐糖能低下がある。単球のインスリン受容体の結合親和性の低下が報告されており，インスリン標的細胞の受容体の変化によるインスリン抵抗症が高インスリン血症の一因となっていると考えられる。

はじめに

従来，myotonic dystrophy には種々の内分泌学的異常を合併することが知られているが，その機序や臨床的意義についてはまだ解明されていない。しかしこれらの異常のあるものは，内分泌腺やホルモンの標的細胞における膜の異常に基づいて起っている可能性もあり，本質的問題を含んでいることも示唆される。そこで，今年度は myotonic dystrophy にみられる内分泌学的異常に関する従来の報告のレビューを行い，今後のプロジェクト研究の参考資料とした。

結果・考察

myotonic dystrophy にみられる内分泌異常は，主要なものとして，3つがあげられる。すなわち，①下垂体ホルモンの分泌異常，②性腺機能低下症，③高インスリン血症である。以下これらについて述べる。

1）下垂体ホルモンの分泌異常

成長ホルモン：myotonic dystrophy で，成長ホルモンの基礎値は時に高値を示す例もあるが一般には正常とされている。しかし成長ホルモンの分泌パターンには異常の認められるものが多い。すなわち，徐波睡眠初期における成長ホルモンの分泌増加の消失や，アルギニンに対する分泌低下をみることが多いとされている。これらの異常は myotonic dystrophy の重症度とは関係がない。一方，インスリン低血糖に対する成長ホルモンの分泌反応は正常とされている。

プロラクチン：基礎値は一般に正常範囲内であるが軽度上昇例もある。TRH や L-dopa に対するプロラクチンの反応は正常とされている。しかしインスリン低血糖に対する異常反応や睡眠時の分泌増加の欠如など，プロラクチンの分泌異常を示唆する報告もある。

ACTH：インスリン低血糖に対する ACTH の分泌反応は正常とされている。しかし myotonic dystrophy ではコーチゾールの日内変動の欠如や逆転を示すとする報告があり，ACTH の分泌パターンの異常が示唆される。

TSH-甲状腺ホルモン：myotonic dystrophy では，T_3, T_4, rT_3, TSH は一般に正常とされているが，T_3 が低値あるいは高値を示す例，T_4 が高値を示す例も数%存在する。TRH に対する TSH の分泌低下を示すものが，30〜50%にみられる。甲状腺機能亢進症や機能低下症

を伴った例の報告もあるが稀であり，臨床的には euthyroid である。myotonic dystrophy の約20%に甲状腺腫を伴っている。

以上のような下垂体ホルモンの分泌異常のあるものは，視床下部あるいは上位中枢からのホルモン分泌調節の障害によると考えられるが詳細は明らかでない。

2）性腺機能低下症

Myotonic dystrophy の男性は80%に性腺機能低下症を認める。睾丸は小さくやわらかで精子形成が障害されている。一般に二次性徴は正常である。睾丸の組織像では精管の破壊が顕著で，Leydig 細胞は形態学的には比較的よく保たれている。検査所見は primary gonadal failure のそれと一致し，FSH，LH は高値を示し，LHRH に対する反応も増加している。テストステロンは低値である。これらの検査所見のなかでは，FSH の異常がもっとも高頻度にみられる。このような性腺機能低下症がいかなる機序でおこってくるかに関しては現在のところ不明である。男性と異なり，女性では性腺機能は正常であるのが原則とされているが，なかには月経異常や不妊を訴える例もある。また以上のような primary gonadal failure とは別に，視床下部一下垂体系の異常に基づく性腺機能低下症を伴う例の報告もある。

3）高インスリン血症

Myotonic dystrophy では経口あるいは経静脈ブドウ糖投与に対して著しい高インスリン血症を認めることが，Huff らによってはじめて報告されている。その後この高インスリン血症は，ブドウ糖刺激に対してのみならず，他の分泌刺激，すなわち，トルブタマイド，グルカゴン，l-ロイシン，アルギニン刺激に対してもみられることがわかった。高インスリン血症のみられる頻度に関してであるが，Walsh らは myotonic dystrophy の患者20名中17名に，臨床的には異常のみられない患者家族24名中10名にブドウ糖負荷により高インスリン血症を認めたとしている。他の報告をみても40～80%に高インスリン血症があると報告されている。一方，基礎インスリン濃度は一般に正常範囲内とされているが高値とする報告もある。Myotonic dystrophy では，このような高インスリン血症があるのに低血糖をおこすことはなく，ブドウ糖負荷試験で耐糖能の低下をみることが多い。ほぼ20～30%に耐糖能の低下が報告されている。しかしその程度は軽度で，空腹時血糖値の上昇を伴うものはそれほど多くないようである。Myotonic dystrophy で高インスリン血症がおこる機序についても，まだ十分に解明されていない。高インスリン血症と患者の年齢，罹病期間，重症度とは一般に関係がないとされている。また，臨床的に異常を認めない患者の家族においても，一部に高インスリン血症がみられることがわかっている。このようなことから，高インスリン血症が，筋肉の萎縮によって二次的におこっている可能性は少ないか，あるとしてもその関与は大きくないと思われる。事実，やはり筋肉の萎縮を伴なう他の疾患では高インスリン血症は一般にみられない。現在のところ，myotonic dystrophy の高インスリン血症に関して，膵 β 細胞が種々の分泌刺激に対して hypersensitive になっているとする説と，インスリンの標的細胞に問題があり，このためインスリン作用の発現が障害され，糖代謝を維持するためにより多くのインスリン分泌が必要となっているとする説がある。最近，特に後者を支持する報告が多い。上腕動脈にインスリン注入を行ない前腕筋のブドウ糖摂取を調べたり，あるいは euglycemic glucose clamp でインスリン注入中の glucose disposal rate を測定することによって，myotonic dystrophy ではインスリン作用の障害が確認されている。このインスリン作用障害をきたす機序に関しても，患者の単球を用いて，インスリン受容体の異常（結合親和性の低下）が明らかにされている。従って，myotonic dystrophy ではインスリン標的細胞の膜の異常により，インスリン受容体の変化がおこり，これが少なくともインスリン抵抗症の一因となっていることが考えられる。インスリン受容体以外にもインスリン作用機構のどこかに異常があるのか，膵 β 細胞の異常のために分泌刺激に対する hypersensitivity があるのかどうかに関しては今後明らかにされねばならない。表1に myotonic dyst-

表1 myotonic dystrophy における高インスリン血症

① ブドウ糖や各種分泌刺激に対してインスリンの過剰分泌を示す（40〜80%）
② 基礎インスリン濃度は一般に正常である。
③ 軽度の耐糖能の低下を伴う（20〜30%）
④ 高インスリン血症の程度と患者の年齢，疾患の重症度や罹病期間とは関係がない。
⑤ 成因として膵 β 細胞の分泌刺激に対する hypersensitivity やインスリン標的細胞におけるインスリン作用障害が考えられる。
⑥ 単球のインスリン受容体の結合親和性の低下がある。

rophy にみられる高インスリン血症に関して従来の知見をまとめて示した。

まとめ

Myotonic dystrophy には多くの内分泌学的異常が報告されている。すなわち，(1)下垂体ホルモンの分泌異常，(2)性腺機能低下症，(3)高インスリン血症が，その代表的なものである。本稿ではこれらに関する従来の知見をレビューした。

文献

以下に主なものを示した。

1) Henriksen, O. A. et al: Evaluation of the endocrine function in dystrophia myotonica. Acta Neurol. Scandinav. **58**; 178, 1978
2) Mahler, C. et al: Hypothalamic-pituitary function in myotonic dystrophy J. Neurol., **226**; 233, 1982
3) Steinbeck, K. S. et al: Thyroid abnormalities in patients with myotonic dystrophy. Clinical Endocrinolcgy. **17**; 449, 1982
4) Harper, P. et al: Gonadal function in males with myotonic dystrophy. J Clin Endocrinol Metab **35**; 852, 1972
5) Takeda, R. et al: Pituitary-gonadal function in male patients with myotonic dystrophy-serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological damage of the testis. Acta Endocrinologica. **84**; 382, 1977
6) 大井長和，ほか：筋強直性ジストロフィーの睡眠中の成長ホルモンとプロラクチンの分泌動態について．Neurological Medicine **19**: 71, 1983
7) 松永宗雄，ほか：各筋ジストロフィー症の内分泌異常について．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．昭和57年度研究報告書 p. 57, 1983
8) Barbosa, J. et al: Plasma insulin in patients with myotonic dystrophy and their relatives. Medicine **53**; 307, 1974
9) Moxley, R. T. et al: Decreased insulin sensitivity of forearm muscle in myotonic dystrophy. J. Clin. Invest **62**; 857, 1978
10) Tevaarwerk, G. J. M. et al: Studies on insulin resistance and insulin receptor binding in myotonia dystrophica J. Clin Endocrinol Metab **49**; 216, 1979
11) Moxley, R. T. et al: Whole body insulin resistance in myotonic dystrophy. Ann Neurol. **15**; 157, 1984

先天性進行性筋ジストロフィー症の身体発育

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医科大学小児科

研究協力者　大　沢　真木子，中　田　恵久子
鈴　木　暘　子，宍　倉　啓　子
平　山　義　人，森　本　武　彦
東京女子医科大学小児科

要　旨

先天性筋ジストロフィー症（以下 CMD）の身体発育の実態を明かにすべく，東京女子医科大学小児科を受診した CMD 福山型（FCMD）典型例（福山分類Ⅰ型）67例（男33女34），歩行可能例（Ⅲ型，Ⅳ型）12例（男4，女8）を対象とし，骨年齢と身体発育値の検討を行なった。骨年齢は CMD 36例につき検討したが，Ⅰ型・Ⅲ型・Ⅳ型ともに約30％で骨年齢の遅延を示す例が認められた。前述の全症例につき可及的に体重・身長・胸囲・頭囲の各年齢別の値を集積し，平均値±標準偏差を計算し，正常児のそれと比較検討した。Ⅰ型女児では頭囲は1歳8カ月以後，体重・身長は2歳以後，胸囲も6歳以後正常児より有意に低値であった。同男児でも体重は2歳以後正常児より有意に低値であったが，頭囲・胸囲では有意差なく，身長についてもその差は女児より不明瞭で有意差は3歳以後認められた。Ⅲ・Ⅳ型の体位はⅠ型よりも良い傾向にあった。

目　的

先天性筋ジストロフィー症（以下 CMD）の身体発育の実態を明かにすることを目的として，検討した。

対象ならびに方法

東京女子医科大学小児科を1971年1月から1984年10月までに受診した CMD 福山型（FCMD）典型例（福山分類[1]のⅠ型）67例（男33，女34），歩行可能例（Ⅲ型，Ⅳ型）12例（男4，女8）を対象とし，骨年齢の検討と身体発育値の検討を行なった。

1）骨年齢の検討

骨年齢は，FCMD Ⅰ型の男13例（検査時年齢6カ月～7歳2カ月），女17例（検査時年齢11カ月～6歳9カ月），Ⅲ型またはⅣ型の女6例で（検査時年齢1歳9カ月～13歳9カ月），手根骨レントゲン撮影を延べ36回施行し，その所見を検討した。

評価方法としては，杉浦ら[2]の基準に基づき手および手関節部の骨をⅠ群（橈骨と尺骨），Ⅱ群（手根骨8こ），Ⅲ群（中手骨），Ⅳ群（指骨）に分け各群の成熟度を評価し，骨年齢を算出した。

2）身体発育値の検討

前述の全症例につき可及的に体重・身長・胸囲・頭囲の各年齢別の値を集積し，平均値±標準偏差を計算し，正常児のそれと比較検討した。当科初診前の身体発育値については，母子手帳などに記録されている値を用いた。体重測定は裸で，身長測定は立位保持不能者は乳児用身長計を用い，また関縮拘縮著明で測定困難な場合はメジャーを用いて測定し，指極間距離をも参考とした。頭囲は後頭隆起と眉間を通る線上で，胸囲は，呼気時に測定した。

正常のコントロール値としては，出生時～6歳までは，厚生省調査1970年の値を，6歳～17歳までは文部省1978年の値を用いた。なお胸囲の6歳未満の値については，平均値のみで SD 値は得られず，また頭囲の7歳以上の正常値は

表1　先天性筋ジストロフィー症の身体発育

			生下時	1m	2m	3m	4m	5m	6m	7m	8m	9m	10m	11m	1y	1y1m	1y2m	1y3m	1y4m	1y5m	1y6m	1y7m	1y8m	1y9m	1y10m	1y11m	2y	2y6m	3y	3y6m	4y	4y6m	5y	5y6m	6y	7y	8y	9y	10y	11y	12y	13y	14y	15y	16y
典型例	体重	M	3.2	3.8	4.9	5.8	6.9	7.0	7.3	7.5	7.8	8.1	7.7	8.4			8.0	8.6	8.1	8.3		10.7	9.5	7.8	10.2	10.0	10.6	11.2	11.8		12.3		14.3	12.8	15.4	15.0	15.8	18.0	18.4					
		SD	0.4	0.3	0.4	0.2	0.8	0.8	0.7		0.3	0.7	0.5	0.7			0.6	0.3				0.8			0.4		1.8	2.4	1.8		1.8		1.8	1.4	2.9	0.6	2.6	4.4						
	身長	M	50.0	50.8	53.3	58.7	64.2	64.8	66.6	68.8	69.3	69.7	72.4	74.8			74.7	75.8	72.9	73.7		82.6	81.6	79.8	85	84	85.8	90.5	89.8		96.4		94.0	106	107.7	106.3	116.0	124.5	121.5					
		SD	3.3	1.8		3.8		1.6	1.7		2.5	3.0	1.2	1.1			3.2	0.8				1.4					4.0	5.5	3.8		3.8				3.2	8.8	0	6.4						
	頭囲	M	33.1	35.0	38.0	40.2	43.0	43.1	42.8		44.8	44.2	43.7	44.9	47.0		47.0	45.6	46.5				47.0	46.8		47.0	48.4	48.5	48.8		48.7	47.8	49.2	49.0	52.0	50.8	50.5	51.7	55.5					
		SD	1.0	4.2		0.2	0.7	0.6	0.8		1.5	0.6	1.6	1.2				0.7						2.5			2.6	0.4	0.7		1.3				4.3	1.0	1.4	1.1	5.0					
	胸囲	M	31.9	35.0	37.0	39.4	42.6	42.0	52.3		45.7	43.9	41.5	46.3	45.0		44.5	44.7	45.0				47.0	45.5		52.0	50.4	47.1	51.2		48.4				54.0	55.8	55.3	59.8	59.0					
		SD	1.9	2.8		0.2		0.9	15.3		0.3	0.2	0.1	3.2				2.5						2.2			5.4	1.3	3.1		1.6				4.3	2.5	5.3	5.1						
女	体重	M	3.2	4.1	5.1	5.5		6.5	7.4	7.7	8.9	7.5	7.9	8.4	7.1	8.1		7.4		7.5		10.0	7.7	11.0	10.1		10.0	10.8	11.1	11.7	12.0	12.3	13.2	12.5	12.9	13.0	14.0	15.0	15.5	15.4					
		SD	5.5	1.4	1.7	6.4		8.6			5.0	7.9	7.6		8.3	13.6		0.1	8.5			4.5	1.5		0.7		0.8	0.9	1.5	0.5	1.0	11.7	2.0	0.8	1.1	1.7	1.4	0.7	1.4	1.8					
	身長	M	50.2	53.0	58.2	56.2		64.7		64.3		70.7	72	69.3	72.5	74.6		76.8		75.6		82.1	73.0		81.3		81.6	86.0	89.0	89.8	91.0	95.2		97.2	97.2	100.8				121.2		138			
		SD	1.7	0		1.4						0.5		5.0	3.7	3.7		5.9				1.0	2.1		3.9		1.8	5.5	3.0	2.4	2.0	6.2		1.9	2.7	1.1				10.3		8.5			
	頭囲	M	31.9			38.1	42.3					43.7		44.0	44.0	45.3		44.5		44.5		46.2	44.1		44.5		46.0	46.8	47.8	48.3	47.4	46.0	46.8	47.9	47.8	48.3	49.1	49.8	51.3	47.8	51.7	53.3	53.5	
		SD	0.9				3.2					1.8		1.3	1.3	1.1						1.1	0.6				1.2	1.3	1.2	3.5	2.1	0.7	2.0	1.2	1.3	1.8	1.0	1.0	1.8	7.4	0.3	1.1	10.7	
	胸囲	M	32.8	34.0		39.3									42.4					44.5		48.2	44.0				48.6	50.2	51.2	9.9		49.5	52.0	51.0	51.3	50.1			51.3					
		SD	1.0			0.4									1.2							1.2					1.1	2.4	2.9	2.5		0.7	1.4	3.2	2.0	0.8			3.9					
非典型例	体重	M	3.0																															14.8		18.1	18.8			33.0	37.0	36.9	37.8	35.4	43.0
		SD	0.2																																										
	身長	M																																101.0		118.0	118.0			132.0	131.5	142.0		146.0	
		SD																																											
男	頭囲	M																																		50.5			51.0	52.5	53.0	52.0	52.5	54.0	54.0	54.5
		SD																																											
	胸囲	M																																		61.5				74.0	79.5	73.5		72.0	78.0
		SD																																											
女	体重	M	3.0	3.5	5.1		6.2					7.9												9.8			11.0	11.1	11.7	12.2	13.3	14.5	13.2	14.8		18.0	17.0	19.5	23			32.8			
		SD	0.3	0.1	0.3		0.2					0.2																	0.3	1.7	1.4	2.1		1.8				2.1	1.0			6.3			
	身長	M	50						64.2			69.3												80.3			81.0	87.7	86.2	89.8	93.3	95.4		10.7		105.9	110.3	122.8	129.3			139.0			
		SD	2.0						2.1			1.1																	2.4	5.3	1.4	4.4		3.3				13.1	12.4			4.6			
	頭囲	M	32.3									42.0																	47.3	46.3	48.5		48.3			48.8	50.0	50.0	51.5	51.5	53.0	53.5	53.0		
		SD	0.4									0																	0.4	2.5	6.7		0.4			0.4			0.7						
	胸囲	M	31.3									43.8													47.0		46.0		49.8	48.9				57.5			55.0	61.3				71.0			
		SD	1.1									1.8																	1.8	0.9								0.4							

典　型　例：Ⅰ型
非典型例；Ⅲ，Ⅳ型

単位
- 体　重：kg
- 身　長：cm
- 胸　囲：cm
- 頭　囲：cm

正常児の値との間に有意差あることを示す。

得られていない。

結　果

1）骨年齢

骨年齢と検査時暦年齢の関係を図1に示した。大部分の症例では骨年齢と暦年齢はほぼ一致していた。

骨年齢／検査時年齢が75％以下のものを，骨年齢の遅延ととると，Ⅰ型男13例中6例46.2％，同女17例中5例29.4％，Ⅲ・Ⅳ型女6例中2例33.3％で骨年齢の遅れが認められた。

またその遅れの度合をみると，男Ⅰ型では，骨年齢が歴年齢の25％以下のものが0.25～50％のもの2例，50～75％のものが4例あった。またⅠ型女では順に1例，2例，6例，Ⅲ・Ⅳ型では25～50％のもの2例，50～75％のものが1例であった。

知能指数または発達指数と骨年齢との関係をみると両者共に50～75％に分布している例が多く，両群間に相関はなかった。

2）身体発育値

表1に CMD の身体発育値の平均値±標準偏差を記した。斜線のある部分は，0.1％～5％の危険率で正常のそれと有意差のあったものである。

a）体重（図2，3）

女児：Ⅰ型女では，生下時体重は正常平均と差がないが，1カ月以後の CMD の体重平均値は全て正常平均より低く，特に2歳以後その傾向は著明で，正常児との間に有意差を認めた。5歳6カ月以後の体重平均は，正常児の平均値−2SD の値よりも低値を示していた。

例数は少ないがⅢ・Ⅳ型でも，3歳以後正常児より有意に低値をとる傾向はあるが，その平均値は13歳まで正常平均値とその −2SD の間の値を示していた。

男児：Ⅰ型では，傾向は女児の場合と同様で，2歳以後では，その平均値は正常児の平均−2SD よりも低い値を示していた。

Ⅲ・Ⅳ型について得られたデーターは，正常児の平均値と −2SD の間の値であった。

b）身長（図4，5）

女児：Ⅰ型では，2歳末満では，その身長は正常児のそれとほとんど差がなかった。2歳以後，正常児より有意に身長が低く，特に4歳以後では，CMD の身長平均は正常児の平均値−2SD よりも低値であった。

Ⅲ・Ⅳ型では，3歳以後正常児より有意に身長が低い傾向があったが，その平均値をみると，正常児の平均値と −2SD の間の値をとっていることもあった。

男児：Ⅰ型では，生下時，生後3カ月，3

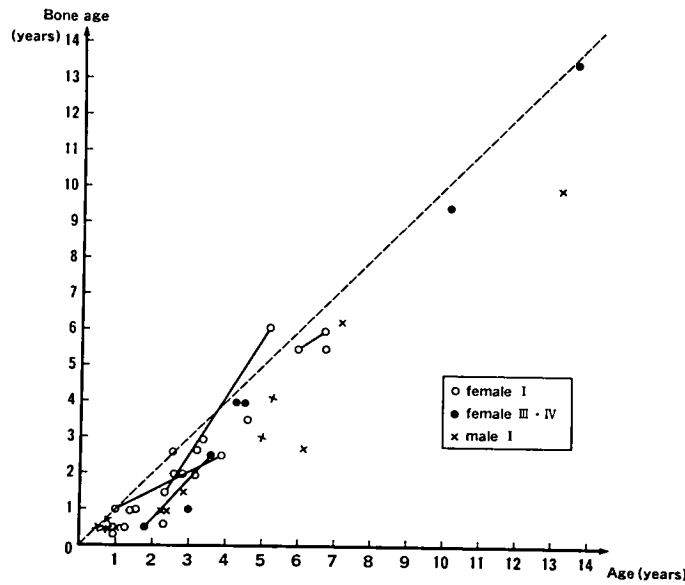


図1　先天性筋ジストロフィー症暦年齢別骨年齢

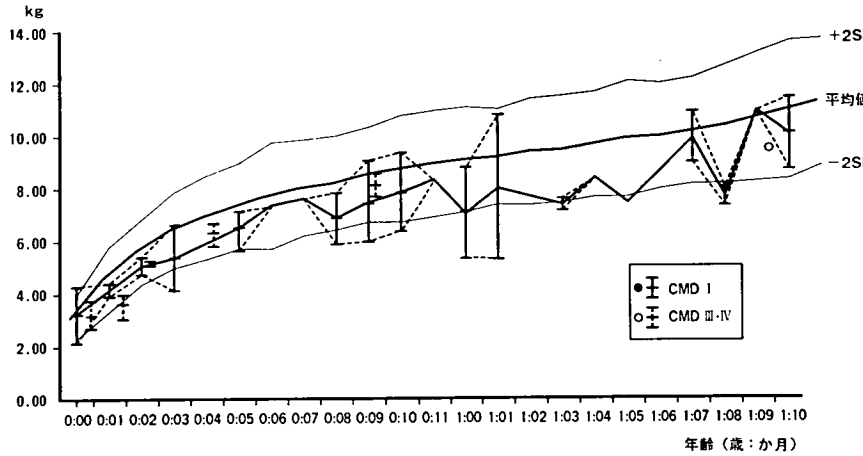


図2　先天性筋ジストロフィー症の体重　女児

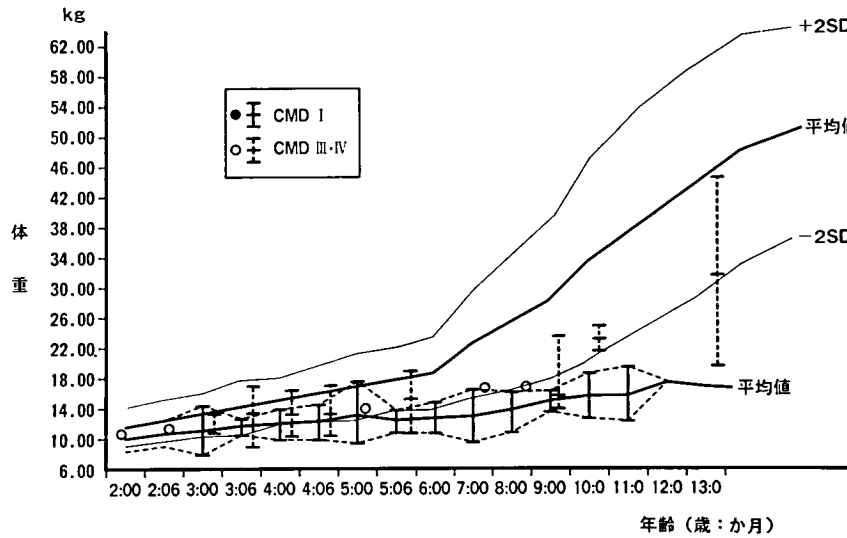


図3　先天性筋ジストロフィー症の体重　女児

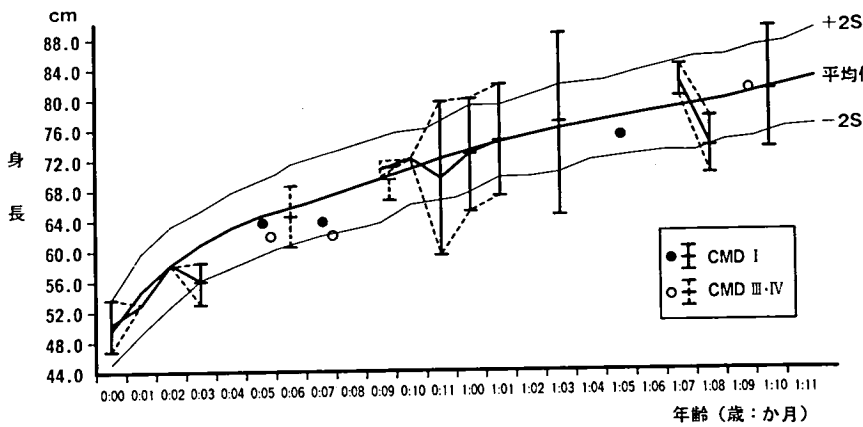


図4　先天性筋ジストロフィー症の身長　女児

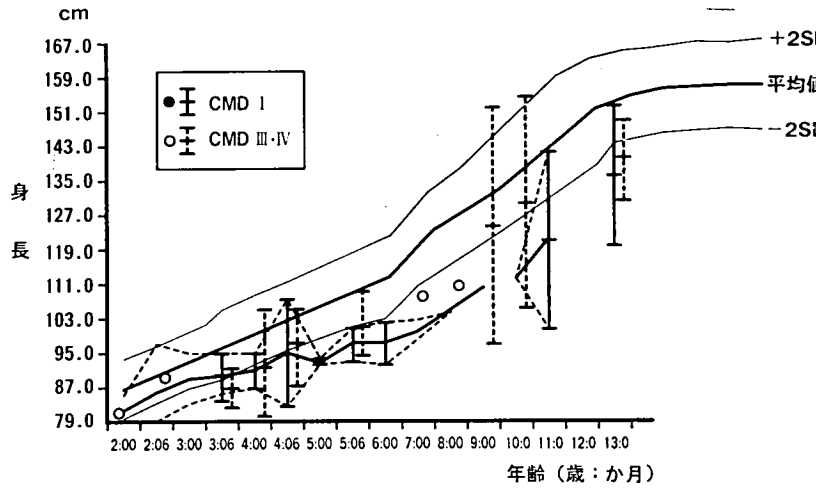


図5　先天性筋ジストロフィー症の身長　女児

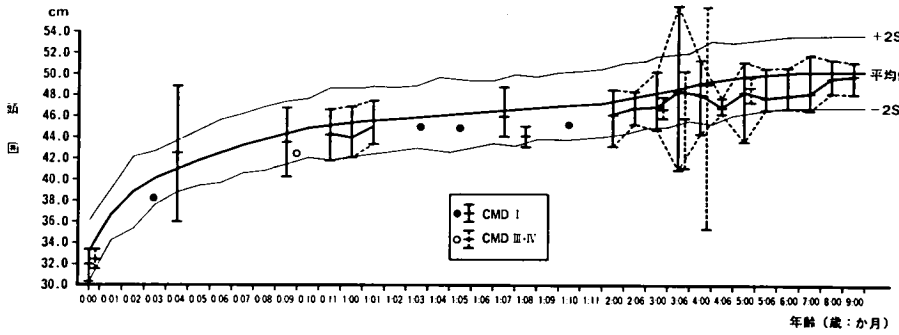


図6　先天性筋ジストロフィー症の頭囲　女児

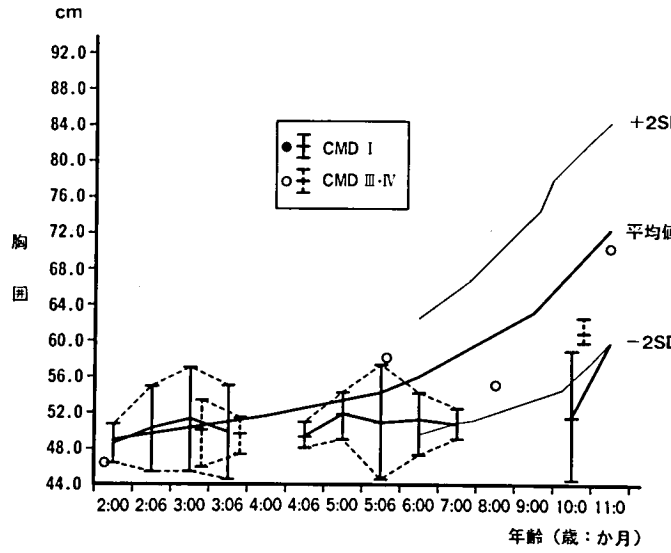


図7　先天性筋ジストロフィー症の胸囲　女児

歳，4歳の平均値±SD は正常児のそれより有意に低かった。全体的にみると，その身長の平均値は3歳以後には，正常児の平均 −2SD に近い値をとる傾向にあったが，女児の場合よりも不明瞭であった。Ⅲ・Ⅳ型についても同様であった。

c）頭囲

女児：全体として，正常平均値より小さい傾向にあり，特に1歳8カ月以後は，正常児の間との間に有意差を認めた。

Ⅲ・Ⅳ型の女児では有意差は認めなかった。

男児：Ⅰ型，Ⅲ・Ⅳ型とともに正常児のそれと有意差を認なかった。

d）胸囲

女児：Ⅰ型では6歳以後，正常児のそれより有意に低値を示した。これに対しⅢ・Ⅳ型女児では，有意差なく，正常児の平均値 −2SD よりも大きい値をとることもあった。

男児：正常児のそれよりも低い傾向にあったが有意差は認めめなかった。

考　案

Duchenne 型筋ジストロフィー症については，木村らにより，その身体発育の実態が明らかにされ，標準値も算出されている。CMD については，その身体発育の実態は明らかにされてはいない。昭和57年度祖父江班班会議において，宮内・足立ら[5]は，“筋ジストロフィー症に小人症，2次性徴欠損，精神薄弱を伴なった一症例”と題して FCMD に非常に類似の症例を報告した。この症例は“進行性の筋萎縮，血清 CK 活性の上昇，筋組織像にて著しいジストロフィー変化がみられ”，“精神薄弱があり”，またその運動機能の経過および顔貌などはきわめて FCMD に類似している。彼らは“17歳時身長が117 cm（M-8SD）と著明に低く，また骨年齢も10歳相当”（骨年齢／暦年齢＝58％）であること，“内分泌的異常を認めないのに2次性徴が欠損していること”などを FCMD と異なる点として挙げている。FCMD の内分泌的異常に関する検索は過去にはなされておらず，この点について議論する資料は今迄なかった。著者らの今回の検索では，FCMD のⅠ型でもⅢ・Ⅳ型でも骨年齢の遅れを示す症例が認められ，特にⅠ型男児13例中6例46.2％に遅れを認めた。Caffey は“骨年齢は個人の成熟水準の一つの測定にすぎ，骨年齢は mental development, mature performance, 栄養状態・人種・身長・体重などを含めた他の知見と関連されなくてはならない。”と述べている[2]。今回の検討では知能指数や発達指数と骨年齢の間には特に関連は認められなかった。患児における骨年齢の遅れは精神遅滞，低栄養状態や手の動きの減少などに影響されている可能性もありうる。今回はホルモン学的な検索は施行しておらず，また身体発育との関連についても検討していないので，この骨年齢の遅れが何に基因するものであるかは今後の検討を待つ必要があるが，骨年齢の遅れを示す者が存在する事は明白である。宮内らは，彼らの症例の骨年齢が17歳時10歳と著明な遅れを示していることを同症例が FCMD でない根拠の1つに挙げているが，一般的に手根骨のみによる骨年齢の決定は女子10歳以上，男子11歳以上は無理であるとされており，該当症例の骨年齢決定にも慎重を要する。

身体発育についてであるが，体重は，Ⅰ型女では，生下時体重は正常平均と差がないが，1カ月以後の平均値は全て正常平均より低く，特に2歳以後その傾向は著明で，正常児との間に有意差を認めた。5歳6カ月以後の体重平均は，正常児の平均値 −2SD の値よりも低値を示していた。これは患児が一度獲得した運動機能を失い始める時期，またそれまで筋萎縮の明白でなかった症例で筋萎縮が明らかになってくる時期とほぼ一致する。Ⅲ・Ⅳ型でも，3歳以後正常児より有意に低値をとる傾向はあるが，その平均値は13歳まで正常平均値とその -2SD の間の値を示しており，平均値 −2SD より低値をとることはなかった。臨床的にはⅢ・Ⅳ型では，Duchenne 型と同様に歩行不能になった後，一度肥満するような印象を受けている。男児でも傾向は女児の場合と同様である。

Duchenne 型でも速い進行を示す型と遅い進行を示す型があることが知られている。Price の研究[3]によれば，両者とも歩行可能期には，

正常児と同様な体重を示していたが，歩行困難となり始める時期に一度体重が減少し，歩行不能となると両者共に体重が増加したという。また，前者は体重増加が早期に起り，体重減少を見ることがない。これに対し後者はやや遅れて体重が増加し，その度合は前者より著明だが，ステージⅦ（支持されて座りやや軽いものを持ち上げる）の初め頃より体重減少が起こるという。そして後者におけるこの体重減少は体力の衰弱の徴候であるという。CMD における体重増加不良はひとつには摂取量不足に起因するのであろうが，正常児との差が運動機能の喪失の時期より顕著となることを考えあわせると，筋萎縮の要素も否定できない。

身長については，男児Ⅰ型の2歳未満では，正常児のそれとほとんど差がなかったが，2歳以後，正常児より有意に身長が低く，特に4歳以後著明であった。Ⅲ・Ⅳ型では，3歳以後正常児より有意に身長が低い傾向があったが，その平均値をみると，正常児の平均値と −2SD の間の値をとっていることもあった。この正常児に比し身長が有意に低いということは，意外であった。CMD では乳児期早期より関節拘縮が出現し，5，6歳頃からは脊柱側彎も出現しはじめることから，身長の測定が不正確になり易い可能性も否定しきれない。今回の著者らの検討では関節拘縮や脊柱側彎の影響を可及的にとり除くべく，脊柱側彎のある症例ではその脊柱に沿って，また下肢の関節拘縮のある症例ではその下肢に沿って測定しているので，CMD で身長も低い傾向があるのは確実と思われる。低身長の原因については不明であるが，低栄養性の要素の他に，運動不足も関係している可能性もあろう。また今回はホルモンなどを検索していないが，成長ホルモン，ソマトメジンなどが低値である，あるいは，いくつかの中枢神経系疾患で知られているよう[4]に睡眠中成長ホルモンの分泌が低下している可能性もある。

まとめ

CMD 36例の骨年齢につき検討したが，約30％で骨年齢の遅延を示す例が認められた。

CMD Ⅰ型女児では頭囲は，1歳8カ月以後，体重，身長，は2歳以後，正常児より有意に低値で，胸囲も6歳以後有意に低値であった。

同男児でも同様の傾向があったが，頭囲・胸囲では有意差なく，身長についてもその差は不明瞭であった。Ⅲ・Ⅳ型の体位はⅠ型よりも良い傾向にあった。

今後例数を増し，また Kaup 指数，Rohrer 指数なども算出し，また運動機能との関連，ホルモンの検索を通し，さらに検討を進めたい。

文　献

1）Fukuyama Y. Osawa M, Suzuki H: Congenital progressive muscular dystrophy of Fukuyama type-clinical, genetic and pathological considerations-Brain Dev, **3**; 1-29, 1981

2）杉浦保夫，中沢　修：骨年齢—骨格発育のX線診断—1978　中外医学社，東京

3）Price A. Progression of function in pseudohypertrophic muscular dystrophy. 上田　敏（監訳解説），寺山久美子他共訳：進行性筋ジストロフィー—機能障害と心理的諸問題— 1974 医学書院．東京

4）Kawano N, Miyao M. Hypothalamic pituitary function in patients with congenital malformations accompanied by central nervous system disorders. Brain Dev., **4**; 327-39, 1982

5）宮内光男，足立克仁，三橋信次，坂東智子，米田賢治，日下香苗，今井幸三，川井尚臣：筋ジストロフィー症に小人症．二次性徴欠損．綿神薄弱を伴なった一症例．厚生省神経疾患委託費，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　460-465頁．

Myotonic Dystrophy の Insulin Resistance に関する研究

班　員　井村裕夫
京都大学第2内科
研究協力者　葛谷英嗣，山田和範
西村治男
京都大学第2内科
小川明男
関西医科大学第2内科

要　旨

Myotonic dystrophy におけるインスリン作用障害を明らかにするため，euglycemic glucose clamp により種々濃度インスリン注入下の glucose disposal rate を測定した。また培養皮膚線維芽細胞を用いてインスリン受容体と 2-deoxy-D-glucose uptake の検索を行った。euglycemic glucose clamp により，myotonic dysrtophy ではインスリンに対する sensitivity の低下を認めた。多くの例では responsiveness の低下もあった。線維芽細胞のインスリン結合は低下しており，これは受容体の結合親和性の低下によることが明らかとなった。一方，2-deoxy-D-glucose の basal uptake は増加していたが，インスリン添加による増加の程度はコントロールと変らなかった。以上より，myotonic dystrophy では insulin resistance が存在し，この resistance には細胞膜の genetic defect に基くインスリン受容体の変化が少なくとも一部，関与していることが示唆された。

はじめに

Myotonic dystrophy では糖代謝異常をしばしば合併することが知られているが，これはインスリン作用発現の障害によることが推測されている。インスリンは標的細胞の膜に存在する受容体と結合し，その後いくつかの過程（postreceptor process）を経てはじめて，その作用が発現される。受容体や postreceptor process のどこかに異常のある場合，インスリン作用発現が障害され，insulin resistance が惹起される。Myotonic dystrophy は，全身種々の組織の plasma membrane の異常をきたす遺伝疾患であるとされているので，インスリン作用発現の障害も，この membrane defect による可能性がある。

そこで我々は myotonic dystrophy におけるインスリン作用障害を明らかにする目的で，euglycemic glucose clamp 法(1)を用いて，一定速度でインスリン注入下における glucose disposal rate を測定し，また患者の培養皮膚線維芽細胞におけるインスリン受容体と glucose transport system について検索を行った。

方　法

Myotonic dystrophy の患者11名を対象とした。患者の年齢は25～56歳（平均±SE，42±3歳）で肥満を有するものはなかった。1例で糖尿病を合併し経口糖尿病剤の投与を受けていた。euglycemic glucose clamp は De Fronzo の方法(1)に従い，インスリン 40 mU/M²/min および 200 mU/M²/min 注入下における glucose disposal rate の測定を行った。対照は12名の健康人（20～40歳，29±2歳）とした。6名の患者では上腕内側部より採取した培養皮膚線維芽細胞を用いて，インスリン受容体と 2-deoxy-D-glucose transport の測定を行った。コントロールとしては年齢30～45歳の7名の健康人の皮膚線維芽細胞を用いた。受容体の測定

は，Baldwin の方法(2)，2-deoxy-D-glucose transport の測定は Berhanu の方法(3)によった。

結　果

Myotonic dystrophy の患者の早朝空腹時血漿ブドウ糖濃度は 72～112 mg/dl (89± 4 mg/dl), 75 g ブドウ糖負荷試験（1 例では50 g）の結果，血糖曲線は糖尿病型 1 名，境界型 5 名，正常型 5 名であった。空腹時血清インスリン濃度は正常（11.5±1.3 μU/ml）であったが，ブドウ糖負荷により，糖尿病の 1 例を除く全例で高インスリン血症を示した。Euglycemic glucose clamp で40 mU/M²/min インスリン注入時の steady-state insulin level はコントロール群，myotonic dystrophy 群で，それぞれ 103± 5 μU/ml，118± 4 μU/ml と差はなかったが，その際の glucose disposal rate は myotonic dystrophy 群で4.6±0.7 mg/Kg/min とコントロール群の 7.4±0.5 mg/Kg/min に比し有意の低下を認めた（P<0.01)。次にインスリン注入速度を 200 mU/M²/min にふやし，glucose disposal rate を測定した。従来の成績より 200 mU/M²/min 注入下の glucose disposal rate はほゞ maximal glucose disposal rate をあらわすことがわかっている。200 mU/M²/min のインスリンによりコントロールでは steady-state insulin level は 959±135 μU/ml に達し，glucose disposal rate は12.2±0.6 mg/Kg/min となった。一方，myotonic dystrophy 群では，steady-state insulin level は1240±100 μU/ml とコントロールに比し高値を示した。glucose disposal rate は症例によって，コントロール以上を示すものから，低値を示すものまで種々（5.2～21.4 mg/Kg/min）あったが，多くの例では低下していた。200 mU/M²/min のインスリン注入時の glucose disposal rate を100%とすると，40 mU/M²/min のインスリン注入時の glucose disposal rate は，コントロール群で平均61%，myotonic dystrophy 群では46%となり，myotonic dystrophy ではインスリン濃度と glucose disposal rate の dose-response curve は右へ shift していることが推測された。

次に培養皮膚線維芽細胞におけるインスリン受容体と glucose transport system の検索を行った。Myotonic dystrophy 6 名，コントロール 7 名よりえた cell line で集団倍加数 3～

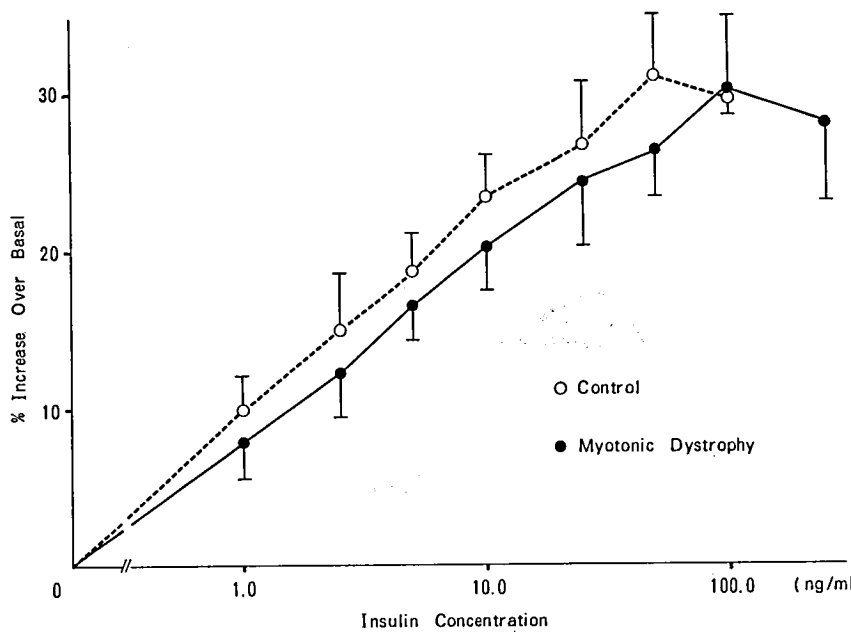


図1　Effect of insulin on 2DG uptake in cultured fibroblasts

13の細胞を用いて，^{125}I-インスリン の結合曲線を描いた。Myotonic dystrophy では ^{125}I-インスリンの結合の低下（0.169% vs 0.203% per 10^6 cells）があり，Scatchard 解析の結果，受容体の mean affinity constant Ke の低下（$3.5\times10^8 M^{-1}$ vs $5.6\times10^8 M^{-1}$）を認めた。細胞あたりの受容体数には変化がなかった。次に集団倍加数7～20の細胞を用いて 2-deoxy-D-glucose uptake を調べた。インスリン無添加時における uptake（basal uptake）は myotonic dystrophy で増加していた（1.83 n mol/10^6 cells v. s. 0.68 n mol/10^6 cells）。しかし種々濃度のインスリンをメディウムに添加して 2-deoxy-D-glucose uptake をみると，インスリン濃度（0～100 ng/ml）と 2-deoxy-D-glucose uptake の basal よりの増加率（% increase）の dose-response curve はコントロールと myotonic dystrophy で有意の差が見られなかった（図1）。

考　察

Euglycemic glucose clamp により，myotonic dystrophy では，glucose disposal rate の低下を認め，insulin resistance の存在が確認された。さらにインスリン濃度と glucose disposal rate との関係から，myotonic dystrophy ではインスリンに対する sensitivity の低下（dose-response curve の right shift）が認められた。また多くの例では responsiveness の低下（maximal uptake の低下）もあることがわかった。たゞし glucose clamp で静脈内に注入されたブドウ糖は大部分が筋肉で代謝されるとされているので，真の insulin resistance の他に，myotonic dystrophy では筋肉量の減少による glucose disposal rate の低下も関与していると考えられる。今後，この点も考慮してデータの解析を行う必要がある。

培養皮膚線維芽細胞は，インスリン作用発現機構に影響を及ぼすと考えられる in vivo の種々環境因子をとり除いた状態でインスリン作用をみることができるとされている。従って，インスリン作用機構の genetic defect の検索にしばしば用いられている。今回，我々は myotonic dystrophy の患者の皮膚線維芽細胞ではインスリン受容体の結合親和性の低下がみられることを示した。以前，我々は赤血球においても，このようなインスリン受容体の異常がみられることを報告している[4]が，これらを総合すると，myotonic dystrophy では，細胞膜の genetic defect によって，インスリン受容体の異常が起り，それがインスリン作用発現の少くとも一因になっていることが示唆される。

一方，培養皮膚線維芽細胞では受容体の異常により，インスリン結合が低下しているにかゝわらず，2-deoxy-D-glucose uptake のインスリンに対する反応には myotonic dystrophy で異常がみられなかった。この点に関しては理由が不明である。インスリン結合の低下が軽度であったため，我々の用いた方法では異常が検出されなかったのかもしれない。

ま と め

Myotonic dystrophy におけるインスリン作用障害の機序を明らかにするため，euglycemic glucose clamp 法を用いてインスリン注入下における glucose disposal rate を測定した。また培養皮膚線維芽細胞を用いてインスリン受容体と 2-deoxy-D-glucose uptake の検索を行った。その結果 euglycemic glucose clamp により，myotonic dystrophy ではインスリンに対する sensitivity の低下を認めた。また多くの例で responsiveness の低下もみられた。培養皮膚線維芽細胞のインスリン結合は myotonic dystrophy で低下しており，これは受容体の結合親和性の低下によることが明らかとなった。2-deoxy-D-glucose の basal uptake は myotonic dystrophy で増加していたが，インスリンによる増加の程度はコントロールと変らなかった。以上より，myotonic dystrophy ではinsulin resistance が存在し，この resistance には細胞膜の genetic defect に基くインスリン受容体の変化が少なくとも一部，関与していると考えられた。

文　献

1) DeFronzo, R. A., Tobin, J. D. and Andres, R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol., **237**; E214-E223, 1979

2) Baldwin, D. Jr., Prince, M., Tsai, P., Johnson, C., Lotan, R., Rubenstein, A. H., and Olefsky, J. M.: Insulin binding, internalization, and receptor regulation in cultured human fibroblasts. Am. J. Physiol., **241**; E251-E260, 1981.

3) Berhanu, P., and Olefsky, J. M.: Effects of insulin and insulin-like agents on the glucose transport system of cultured fibroblasts. Diabetes, **30**; 523-529, 1981

4) 井村裕夫，葛谷英嗣，山田和範：Myotonic dystrophy にみられる糖代謝異常の発生機序に関して厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の発生機序に関する臨床的研究」（三好班）昭和58年度研究報告書. p. 253-256, 1984

筋強直性ジストロフィー症の耐糖能異常に関する臨床的再検討

班　員　松永宗雄
弘前大学脳研神経内科
研究協力者　増田光男
青森市民病院第一内科
栗原愛一郎，工藤幹彦
武部和夫
弘前大学第三内科

要　旨

筋強直性ジストロフィー症（MD）における経口ブドウ糖負荷試験（GTT），アルギニン負荷試験，インスリン負荷試験（ITT）について検討を加えるとともに，糖尿病型血糖曲線を呈した4症例について臨床的考察を行った。結果：(1)MD では約半数に GTT 時血糖曲線の異常がみられ，IRI は基礎値は正常に比しやや高値であるが有意差なく，反応は過大であった。(2)GTT 時の血糖，IRI は二峰性を呈する例がかなり多かった。(3)アルギニン負荷により血糖は正常と差がなく，IRI は高値，成長ホルモンは低値であった。(4) ITT 時血糖の下降は正常と大差なく，グルカゴンはばらつきが大きく一定傾向を示さなかった。(5)糖尿病型を呈した例はいずれも GTT 時の IRI は低〜無反応で，外因性インスリンやグリベンクラミドに反応した。(6)インスリン抗体陽性が確認された例はなかった。

緒　言

筋強直性ジストロフィー症（Myotonic dystrophy，以下 MD）に随伴する内分泌代謝障害の原因は尚不明であり，またその病態生理も完全に解明されていない。その中で MD に耐糖能異常や高インスリン血症をしばしば伴うことは，多くの報告者の一致するところであるが，その機序については未だ論議のあるところである。

われわれも本研究班の前の筋ジス祖父江班にあって若干の検討を試み，前年その一部を報告した[1,2]。今年度更に例数を加えて検索するとともに，治療を要する糖尿病を有した MD 症例について臨床的な考察を行なった。

対象・方法

臨床的に確実な MD 35例（男24例，女11例，検査時点での平均年令37才，平均推定罹病年数約10年半）を対象とした。自験 MD 症例のうち明らかな肥満例，筋萎縮が高度で臥床したままの例，明らかな肝機能障害のある例，胃切除例などは耐糖能検討の対象から除外した。

症例により経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）は50g か75g のいずれか又はその両方を施行し，血糖曲線の判定は綜合的に行なった。血糖は autoanalizer 法，インスリン（IRI）は2抗体法に依って測定した。一部の症例で arginine 負荷試験，インスリン抗体の測定，インスリン負荷試験（ITT）なども行なった。

OGTT で治療を必要とする糖尿病型血糖曲線を呈した症例について，その臨床像や治療経過などを追跡検討した。

結　果

OGTT 時，MD のかなりの例の血糖曲線に

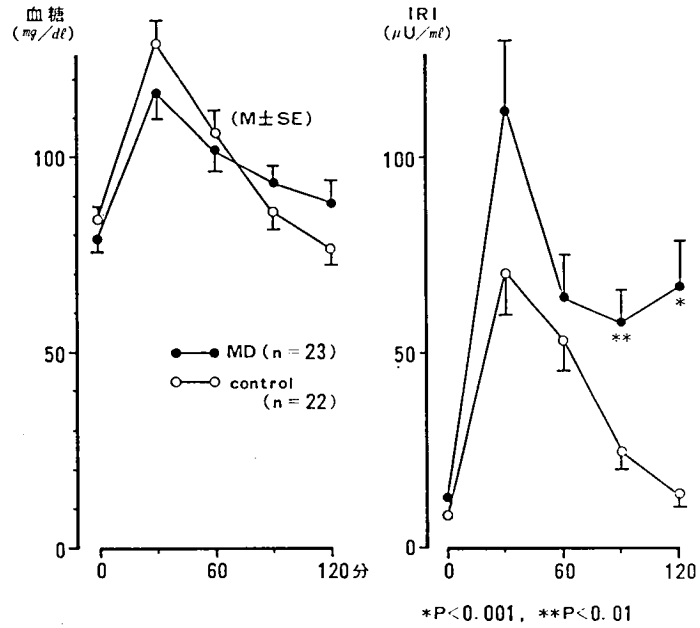


図1 経口ブドウ糖負荷試験成績（50g GTT 施行例）

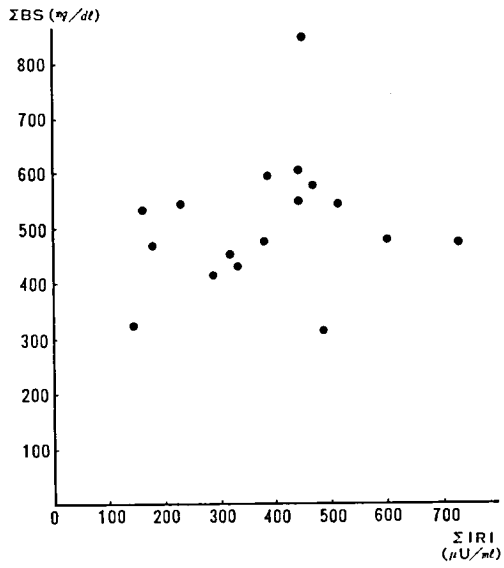


図2 各例の ∑BS と ∑IRI に相関は成り立たない

何らかの異常のみられること，IRI 高値を呈することの概略は昨年既に報告した[2]。50g，75g 負荷の結果を総合的に判定すると，35例中糖尿病4例，オキシ過血糖1例，二峰性の曲線を描くもの（30分または60分で頂値を呈した後，90分または120分値がその前の値より高い）が11例，反応性低血糖2例，平担型2例であった。

表1 糖尿病型を呈した MD 例（75g GTT 成績）

年令	性		前	30分	60分	90分	120分
K. I. 42	男	血糖	139	222	310	357	386
		IRI	<5	8	5	5	9
H. T. 29	男	血糖	213	299	372	360	295
		IRI	8	9	11	28	10
Y. N. 50	男	血糖	255	351	359	376	330
		IRI	9	27	14	31	12
S. A. 59	男	血糖	106	185	216	234	225
		IRI	5	20	25	19	10

MD 全体でみると，120分値の戻りが正常に比し不十分な傾向を示した。IRI も半数の例で過剰分泌がみられ，各時間毎の MD 全体の平均も高値であり，特に90分，120分値は正常対照群に比し有意に高かった（図1）。OGTT 施行時の前値，30，60，90，120分の各血糖値の総和（∑BS）とインスリン値の総和（∑IRI）を求めて検討すると ∑BS に比し ∑IRI の値が MD では大であり，Insulinogenic index が対照に比し大であることを示している。しかし個々の例における ∑BS と ∑IRI の間には相

関はなく（図2），血糖が高い故に IRI 分泌が過剰になっているのではないことを示唆している。その他，推定罹病期間と ∑BS 及び ∑IRI との間にも相関はみられず，MD が長くなるとそれに並行して耐糖能が悪くなったり，IRI 分泌過剰がおこってくるとは限らないことが示唆された。

次に糖尿病型血糖曲線を描いた4症例について検討を加えた（表1）。4例とも男性で，初回の OGTT 施行時の年令はそれぞれ42才，29才，50才，59才であった。そのうち3例は MD の診断がつけられて後に血糖検査が施行され，1例のみは糖尿病による自覚症状に先に気付いて受診し，後に神経内科医のたまたまの診察により MD であることが判明した。4例において共通している点は，高血糖でありながら IRI 分泌は不良で，普通の糖尿病と同様の血糖曲線を呈したことである。またいずれの例も外因性インスリンに反応し，うち3例では後に経口糖尿病薬（グリベンクラミド）に切替えても，コントロールが可能であった（うち1例では年余にわたる経口剤投与を続けている間にまたコントロールが不良になって来ているが…）。

糖尿病型，IRI 高分泌型を呈したうちの少数例でインスリン抗体を検索したが，その中には陽性例は見出されなかった。

Insulin tolerance test（ITT）は施行例がまだ少なく（7例）結論を出し難いが，血糖降下は正常対照群と有意な差はなく，グルカゴンはばらつきが大で一定の傾向を示さなかった。

Arginine 負荷試験成績については既に報告したが[1]，症例を増して検討した結果も同様であった。すなわち，負荷時の血糖曲線は正常群と有意差はなく，成長ホルモン（GH）分泌は正常に比し低くかつ頂値が遅延したのに対し，IRI は負荷時全般に高値で120分での下降も遅延していた。16例中の4例では IRI 分泌が二峰性を呈した。

考　按

MD では種々の負荷試験の際に高インスリン血症が高率にみられることはほとんどの報告者の一致するところである。耐糖能異常に関しては，多くの例に異常がなかったとする報告から[3]，高い率を示したとする報告まで幅がある[4,5]。明らかな糖尿病型を呈する率は一部に考えられている程高率ではないとしても，われわれの症例でも約10%に近く，正常の血糖曲線といえないものはかなりの数に上る。高インスリン血症の原因として当初まず考えられたのは不活性インスリンの分泌であるが，その後の種々の検索から否定的である。血中のインスリン・アンタゴニストの存在も考えられているが[6]，グルカゴンに関する成績なども報告者にかなりの開きがある。現在では否定的な意見が強いが，尚結論を得るには到っていない。最近，組織のインスリン抵抗性を重視する研究が多く，インスリン受容体へのインスリンの affinity の低下が考えられておりかなり有力視されている[7,8]しかし MD では空腹時インスリンレベルはそれ程高くなく[8,9]，インスリン結合低下に起因するインスリン抵抗性とするには不十分である。またわれわれの4例の糖尿病型を呈した MD 例で，インスリン治療が奏効したことや ITT における血糖下降が正常と差がなかったことは，少なくともこれらの例では外因性インスリンに反応していることを示す。またこれらの例では GTT 時低インスリン反応であり，またグリベンクラミドでも治療可能な例は，内因性インスリンにも反応している訳で単にインスリン抵抗性のみで説明困難に思われる。もちろん一般人口での糖尿病の頻度を考える時，われわれの糖尿病を伴う MD 例は両疾患がたまたま合併したものであることを現時点で完全に否定は出来ない。しかし一連の成績や合併率からみて偶然のものとするのは不自然であろう。

次にインスリン受容体の異常や数の減少は糖質ステロイド被投与者や肥満者などでは重視されているが，MD ではコーチゾールや成長ホルモン高値はなくかつインスリン基礎値の高い例も多くないこと[8]，単核球や赤血球の受容体数も正常と差がないと報告されていることなど矛盾する[3,8]。MD 患者では標準体重であっても，本来の筋肉の萎縮と脂肪の増加はある。かかる場合糖代謝やインスリン分泌は単純性肥満と類似の所見を呈し得るが，実際の MD 症例の結

果とは合致しない。また MD ではインスリン抗体陽性例の報告も見当らない[8]。

他方，OGTT 時血糖やインスリンが二峰性を示す例がかなりみられた。OGTT 時には吸収の問題も検討されねばならぬが，arginine 負荷時のインスリンも二峰性分泌を呈する例がある。このことからは何らかのインスリン・アンタゴニストの存在や膵 β 細胞からのインスリンの release の調節などに欠陥のある可能性も完全に否定し去ることは出来ない。

以上を総括すると MD にみられる高インスリン血症は他の疾患に因るものと様相を異にする独特なパターンを呈しているのは確実である。最近の一連の研究報告から MD にインスリン抵抗性が存するのは確かであり，インスリン感受性や反応性の低下が有力視される。一方においてわれわれの経験した臨床例の成績からは，それのみでは説明困難な事実を呈した。いずれにしても MD におけるミオトニアや筋病変，他の分内泌学的異常とともに病因にかかわる共通の基盤をもつものと考えられる。

文　献

1）松永宗雄，成田祥耕，他：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—各種負荷試験研究—．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年度研究報告書，1979, pp. 165-172.

2）松永宗雄，満間照則，他：筋ジストロフィー症におけるホルモン分泌．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，1984, pp. 143-150.

3）高瀬貞夫：筋緊張性ジストロフィー症の内分泌学的所見．臨床神経，**23**；1086-1090, 1983

4）Huff, T. A., Horton, E. S. & Lebovitz, H. E.: Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy. New Engl. J. Med., **277**; 837-841, 1968

5）Bird, M. & Tzagouris, M.: Insulin secretion in myotonic dystrophy. Amer. J. Med. Sci., **260**; 351-358, 1970

6）下田新一，鈴木　仁，片山宗一：筋強直性ジストロフィー症で得られた高グルカゴン血症の臨床的意義．日内分泌会誌，**57**；1521-1530, 1981

7）Tavaarwerk, G. J. M., Strickland, K. P. et al.: Studies on insulin resistence and insulin-receptor binding in myotonic dystrophy. J. Clin. Endocrinol. Metab., **49**; 216-222, 1979

8）Stuart, C. A., Armstrong, R. M. et al.: Insulin resistence in patient with myotonic dystrophy. Neurology, **33**; 679-685, 1983

9）Kobayashi, M., Meek, J. C. & Streib, E.: The insulin receptor in myotonic dystrophy. J. Clin. Endocrinol. Metab., **45**; 821-824, 1977

筋緊張性ジストロフィー症の赤血球膜 tightly bound fatty acids の分析

班　員　岩下　宏
国立療養所筑後病院神経内科

研究協力者　安徳恭演，酒井徹雄
国立療養所筑後病院神経内科

後藤幾生
九州大学脳研神経内科

要　旨

Myotonic dystrophy (MyD) 患者8名と性，年令を一致させた正常対照群8名で，赤血球膜たん白に強く結合した脂肪酸 tightly bound fatty acids を，高速液クロマトグラフィーを用いて分析し，比較検討した。

MyD と正常対照群の9個の脂肪酸の構成比に有意の差は認めなかった。

MyD で推測されている膜異常は少くとも tightly bound fatty acids 自体の異常によるものではないと思われる。

目　的

MyD の赤血球膜脂質に関しては多くの研究報告がみられるが，確実な異常の報告はない[1-12]。膜脂質は一般にはいくつかの noncovalent な力によって膜たん白と相互反応しながら結合しているが，covalent な結合をする脂質も報告されている[13-15]。最近，赤血球膜においても，りん脂質などに結合した脂肪酸とは区別される，膜たん白に強く結合した脂肪酸 "tightly bound fatty acids" が報告されている[16]。

今回の実験の目的は，MyD の赤血球膜たん白中の tightly bound fatty acids の構成比に異常があるかどうかを検討することである。

方　法

対象は全身状態のよい MyD 患者8名（男：女＝5：3，平均年令41.1歳）と正常人8名（男：女＝5：3，平均年令42.4歳）。

ヘパリン静脈血採血は同日の同時刻ごろ，空腹時に行なった。その後の処理も同時に，同様に行なった。静脈血は採血後ただちに氷水中に移し，赤血球膜浮遊液を作製した[17]。赤血球膜は使用まで－80° に保存した。

脱脂たん白は Marinetti らの方法[16] により作製した。脱脂たん白は 3N 塩酸・メタノールでの強酸加水分解，水酸化カリウム・メタノール（5％ KOH, 50％メタノール，45％水）液中でのけん化をうけ，クロロホルムにより tightly bound fatty acids が抽出された。乾固後，脂肪酸はメタノール中で蛍光ラベル剤 9-Anthryldiazomethane[18][19] をラベルされ，高速液クロマトグラフィーにより分析された。

高速液クロマトグラフィーは島津 LC-4A を使って行なわれた（島津製作所，京都）。蛍光検出器は Excitaion 365 nm, Emission 412 nm で分析し，カラムは島津ゾルバックス C8（25 cm×4.6 mm i. d.）を使い，移動相にはアセトニトリルと水の混液を使った（アセトニトリル/水，80/20→100/0）。流速は 1.6 ml/min で，温度は60°C に維持された。

脂肪酸ピークの同定には，標準物質（SRL，カナダ）を使用し，蛍光ラベル剤 9-Anthryldiazomethane はフナコシ薬品株式会社より購入した。有機溶媒と水は液クロ用を用い（和光純薬工業株式会社，大阪），メタノールとクロロホルムには酸化防止剤 Butylated Hydroxytoluene を添加した（5 mg/dl）。

表1　赤血球膜 tightly bound fatty acids の脂肪酸構成

fatty acids	myotonic dytrophy (n=8)	controls (n=8)
16：0	20.87±2.31	19.35±1.47
18：0	29.83±2.23	31.71±2.22
18：1	9.62±1.39	9.73±0.92
18：2	7.27±0.87	7.93±0.93
20：4	19.95±1.75	19.55±1.34
22：6	4.73±0.71	4.46±0.66
24：0	2.13±0.51	1.96±0.67
24：1	1.05±0.19	0.82±0.25
26：0	0.71±0.19	0.68±0.15

Values：area percentage (means±SD)

結　果

赤血球膜の tightly bound fatty acids は9個の脂肪酸，C22：6，C20：4，C18：2，C16：0，C18：1，C18：0，C24：1，C24：0，C26：0からなり，特に C16：0，C18：0，C20：4 は主要構成成分であり，その面積百分率の和は約70％を示した（表1）。

9個の脂肪酸の構成比の比較では，MyD 群と正常対象群の間に有意の差は認めなかった（表1）。

考　察

ヒト赤血球膜たん白の tightly bound fatty acids は Marinetti ら[16] によって，初めて見いだされている。この脂肪酸は，有機溶媒，phospholipase A_2，または sodium dodecyl sulfate などで膜たん白から遊離せず，強酸加水分解あるいはアルカリ加水分解により遊離することから，膜たん白に covalent な力で結合している可能性が推察される。また，その膜たん白にかたく結合をしていることとその脂肪酸構成比の特殊性より，他の膜脂肪酸（loosely bound fatty acids）と異なる特殊な機能あるいは役割りを，膜において果している可能性も考えられる。かくして，膜異常がその病因として推察されている MyD においては，検討すべき重要な膜構成成分であると思われる。

MyD の赤血球膜の loosely bound fatty acids についてはいくつかの報告[5,9,10] がみられるが，確実な異常は報告されていない。一方，tightly bound fatty acids については，いまだ検討されたことがない。今回の実験では，この赤血球膜の tightly bound fatty acids の脂肪酸構成比を検討したが，MyD と正常対照群に有意の差を認めなかった。この結果は，MyD で推察されている膜異常が少くとも tightly bound fatty acids それ自体の異常によるものではないことを示唆するものと思われる。

文　献

1）Andiman R. M., Peter J. B. and Dhopeshwarker G.: Myotonic dystrophy and myotonia congenita: ATPase and lipid composition of erythrocyte membranes and serum lipids with special reference to desmosterol. Neurology (Minneap), **24**; 352-353, 1974

2）Gaffney B. J., Drachman D. B., Lin D. C. and Tennekooon G.: Spinlabel studies of erythrocytes in myotonic dystrophy: no increase in membrane fluidity. Neurology (NY), **30**; 272-276, 1980

3）Grey J. E., Gitelman H. J. and Roses A. D.: Myotonic muscular dystrophy: defective phospholipid metabolism in the erythrocyte plasma membrane. J. Clin. Invest., **65**; 1478-1482, 1980

4）Grey J. E., Gitelman H. J. and Roses A. D.: Comment on erythrocyte phospholipid metabolism in myotonic muscular dystrophy. Ann. Neurol., **10**; 491-493, 1981

5）McLaughlin J. and Engel W. K.: Lipid composition of erythrocytes: findings in Duchenne's muscular dystrophy and myotonic atrophy. Arch. Neurol. (Chic), **36**; 351-354, 1979

6）Moore R. B. and Appel S. H.: Methylation of erythrocyte membrane phospholipids in patients with myotonic and Duchenne muscular dystrophy. Exp. Neurol., **70**; 380-391, 1981

7）Moore R. B., Appel S. H. and Plishker G. A.: Myotonic dystrophy: calcium-dependent phosphatidic acid synthesis in erythrocytes. Ann. Neurol., **10**; 491-493, 1981

8）Nagano Y. and Roses A. D.: Abnormality of erythrocyte membranes in mytonic muscular dystrophy manifested in lipid vesicles. Neuro-

logy (NY), **30**; 989-991, 1980

9) Plishker G. A. and Appel S. H.: Red cell alterations in muscular dystrophy: the role of lipids. Muscle Nerve, **3**; 70-81, 1980

10) Ruitenbeek W.: The fatty acid composition of various lipid fractions isolated from erythrocytes and blood plasma of patients with Duchenne and congenital myotonic muscular dystrophy. Clin. Chim. Acta, **89**: 99-110, 1978

11) Ruitenbeek W. and Scholte H. R.: Fatty acid activation and transfer in blood cells of patients with muscular dystrophy. J. Neurol. Sci., **41**; 191-197, 1979

12) Thomas N. S. T. and Harper P. S.: Myotonic dystrophy: studies on the lipid composition and metabolism of erythrocytes and skin fibroblasts. Clin. Chim. Acta, **83**; 13-23, 1978

13) Gagnon J., Finch P. R., Wood D. D. and Moscarello M. A.: Isolation of a highly purified myelin protein. Biochemistry, **10**; 4756-4763, 1971

14) Hantke K. and Braun V.: Covalent binding of lipid to protein: diglyceride and amide-linked fatty acids at the N-terminal end of the murein-lipoprotein of the Escherichia coli outer membrane. Eur. J. Biochem., **34**; 284-296, 1973

15) Lees M. B., Sakura J. D., Sapirstein V. S. and Curatolo W.: Structure and function of proteolipids in myelin and non-myelin membranes. Biochem. Biophys. Acta, **559**; 209-230, 1979

16) Marinetti G. V. and Cattieu K.: Tightly (covalently) bound fatty acids in cell membrane proteins. Biochim. Biophys. Acta, **685**; 109-116, 1982

17) Mawatari S., Antoku Y. and Kuroiwa Y.: Erythrocyte membrane cation-stimulated ATPase activities in myotonic muscular dystrophy. J. Neurol. Sci., **53**; 23-28, 1982

18) Nimura N. and Kinoshita T.: Fluorescent labeling of fatty acids with 9-anthryldiazomethane (ADAM) for high performance liquid chromatography. Anal. Lett., **13**; 191-202, 1980

19) Antoku Y., Sakai T., Goto I., Iwashita H. and Kuroiwa Y.: Adrenoleukodystrophy: abnormality of very long-chain fatty acids in erythrocyte membrane phospholipids. Neurology (Cleveland), **34**; 1499-1501, 1984

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 EDL 筋における除神経によるタウリンの増加機作

班　員　谷　淳吉
国立療養所東高知病院
研究協力者　姜　進
国立療養所刀根山病院
岩田平太郎，馬場明道
金　奉基
大阪大学薬学部

要　旨

除神経したラット extensor digitorum longus (EDL) 筋においていくつかのアミノ酸のうちタウリンのみが特異的に増加していることを明らかにしているので，今回その機作について検討した。除神経による EDL 筋でのタウリン含量の増加は筋重量の減少に伴うものでなく，総タウリン量の増加としてみとめられた。又，この増加は EDL 筋に特異的であり soleus 筋では全く変化がみとめられず，gastrocnemius 筋ではわずかの増加しかみられなかった。正常筋でのタウリン含量にも大きな差がみられ，EDL 筋での含量は soleus 筋の含量の約 1/2 であった。〔^{3}H〕タウリンの取込み能を比較すると EDL 筋は他の筋に比べて有意に低かった。除神経による取込み能の変化については，EDL 筋では著明に活性が増大するのに比して soleus 筋では逆に抑制の傾向がみとめられた。

目　的

タウリンは骨格筋に高濃度存在するアミノ酸で生化学的，電気生理学的に骨格筋の機能に影響を与える。電気生理学的には骨格筋を過分極させ活動電位の持続を減少させる[1]。又，摘出骨格筋の刺激に対する応答も抑制する[2]。一方，生化学的には他の組織で立証されているように，筋小胞体のカルシウム取込みを増強する作用が知られている[3]。このようにこれらの知見は骨格筋においてタウリンが何らかの機能的役割をもつことを示唆しているが，骨格筋におけるその動態についても不明の点が多い。

骨格筋の病態とタウリンとの関連については，遺伝的に筋萎縮を伴う動物の骨格筋のタウリン含量が高いこと[4]，進行性筋ジストロフィー症においてタウリン，グリシンの尿中排泄が増加し，筋タウリン含量が低下することがみとめられている[5][6]。すでに我々は筋ジストロフィー症の病態と含硫アミノ酸代謝の関連を知る目的で筋ジストロフィーマウスにおけるタウリンの挙動について検討し，その骨格筋中の含量が減少することならびに取込み能が増加することなどを明らかにしてきた。更に，前回ラット骨格筋について除神経によりいくつかのアミノ酸の中でタウリンのみが著明に増加することを明らかにした。そこで本研究において除神経による骨格筋タウリン含量の増加機序について検討を加えた。

方　法

実験には S. D. 系雄性ラットの 4 週令のものを用いた。除神経はエーテル麻酔下に後肢の common peroneal nerve を外科的に数 mm 切除することにより行なった。支配筋である extensor digitorum longus (EDL) 筋中のタウリン含量は術後各日において，高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。又，soleus

筋，gastrocnemius 筋との比較検討においては除神経は sciatic nerve を切除することにより行なった。放射性タウリンの骨格筋への取込みは，〔^{3}H〕タウリン（12.8 Ci/m mol）を50 μCi/kg 腹腔内投与した後骨格筋中の放射活性を経時的に測定することにより行なった。

結　果

除神経による EDL 筋のタウリン含量の増加は術後4日においてすでにみられ，以後28日目まで有意にみとめられた。このタウリンの増加はグリシン，グルタシン酸，アラニンなどにはみられない変化で筋重量の減少によるものではなかった。すなわち，EDL 筋中の総タウリン量としても術後4，7日で著明に増加がみられた。

骨格筋は生理学的に白筋，赤筋とに分類されるので除神経による EDL 筋(白筋)でのタウリンの増加が筋の種類により異なるか否かを検討した（図1）。EDL 筋のタウリン含量は，soleus 筋（SL）の約半分の値を示し，一方，gastrocnemius 筋（GC）の含量は両者の中間であった。SL 筋は赤筋，GC 筋は両型の混合型であることから，骨格筋タウリン含量が筋の種類により著明に異なることが明らかとなった。Sciatic nerve を除神経後4日目のタウリン含量について，EDL 筋ではすでにみとめたように2倍以上の増加を示しその値が SL 筋のレベルに近ずくのに対して，SL 筋では除神経後の変化は全くみられなかった。更に GC 筋では若干ではあるが有意な増加がみとめられた。次に，3種の骨格筋におけるタウリンの取込みについて検討した（図2）。正常筋については，〔^{3}H〕タウリンの取込みはその初速度，最大活性共に EDL 筋は SL 筋に比べ有意に低い値を示した。GC 筋は両者の中間の値を示した。除神経後4日目の取込みについては，EDL 筋ではその取込み初速度，最大活性共に著明な増加を示した。一方，SL 筋では逆に取込みの阻害がみられた。GC 筋においてはほとんど変化はみとめられなかった。

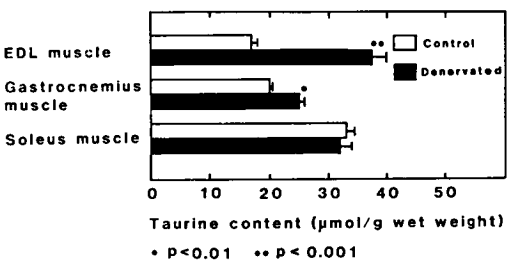


図1　除神経によるラット骨格筋タウリン含量の変化

考　察

除神経による骨格筋タウリン含量の特異的増加[8]という知見に関して，本研究において2つの興味ある結果が得られた。ひとつは除神経によるタウリンの増加が全ての骨格筋にみられる

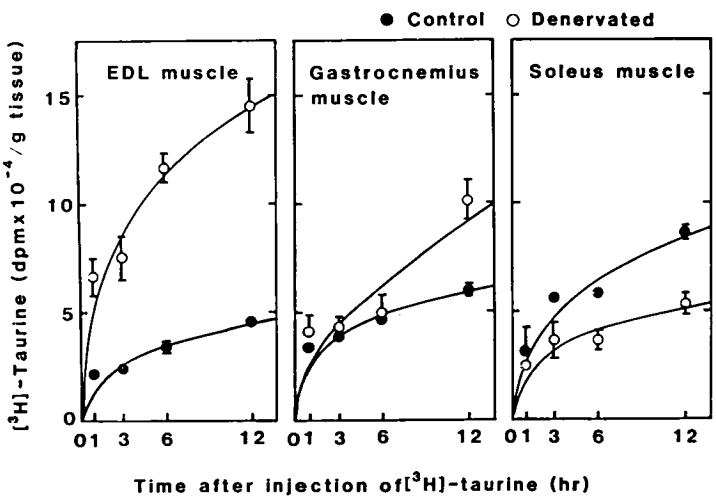


図2　ラット骨格筋への〔^{3}H〕タウリンの取込みに対する除神経の効果

現象ではなく白筋（EDL 筋）においてのみみられ赤筋（SL 筋）ではみとめられないことである。他はその増加が筋中へのタウリンの移行の増大に起因していることである。骨格筋に白筋，赤筋の２つの型が存在し，生理学的にも生化学的にも異なった側面を有していることは周知のことである。神経支配が筋型の分化において重要な因子となっており，事実，除神経が骨格筋の部分的な“脱分化”をおこすことも知られている[7]。このような観点からすると，骨格筋とタウリンについては白筋ではその取込み活性も低くかつ含量も低いが赤筋では取込み，含量とも高い値を示すこと，更に，除神経により，白筋における活性が赤筋のレベルに近ずくということが云える。

除神経により支配筋細胞にみられる変化はエネルギー代謝の低下[10]をはじめとして全体的にその活性が減少する傾向にある。その点からみると，白筋において除神経によりタウリンの取込みが著明に増加する知見はアミノ酸としての特異性，筋の種類の特異性とも併せて，骨格筋の生理，病態にタウリンが何らかの形で関与している可能性を強く示唆するものと思われる。

文　献

1）Gruener R, Bryand H : Excitability modulation by taurine : Action of axon membrane permeabilities. J. Pharmacol. Exp. Ther., **194**; 514, 1979

2）Lehman A. Hamberger A : Inhibition of cholinergic response by taurine in frog isolated skeletal muscle. J. Pharm. Pharmac., **36**; 59, 1984

3）Huxtable R, Bressler, R : Effect of taurine on a muscle intracellular membrane. Biochim. Biophys. Acta, **323**; 573, 1973

4）Wilson BW, Peterson DW, Lilyblade AL : Free amino acids of developing skeletal musculature of normal ond genetically dystrophic chickens. Proc. Soc. Exp. Bio. Med., **119**; 104, 1965

5）吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症のアミノ酸尿について．臨床薬理，**12**; 197, 1972

6）吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症の筋遊離アミノ酸およびニンヒドリン陽性関連物質．臨床薬理，**13**; 759, 1973

7）Margeth A, Salviati G, Di Mauro S, Truati G : Early biochemical consequences of denervation in fast and slow skeletal muscles and their relationship to neural control over muscle differentialtion. Biochem. J., **126**; 1099, 1972

筋ジストロフィー症骨格筋におけるカルシウム カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素の検索

班　員　荒木淑郎
熊本大学第一内科

研究協力者　佐藤　宏
熊本大学第一内科

福永浩司，宮本英士
熊本大学第一薬理

要　旨

1）筋ジストロフィー鶏並びに対照鶏骨格筋においてカルシウム・カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素であるミオシン軽鎖キナーゼ（以下 MLCK）の活性を測定した。

2）骨格筋湿重量当りの蛋白量は筋ジストロフィー鶏の方が有意に低下していた。

3）MLCK 活性は筋ジストロフィー鶏骨格筋の方が蛋白量当りでは有意に上昇していたが，湿重量当りでは対照鶏骨格筋 MLCK 活性との有意差はみられなかった。

4）筋ジストロフィー鶏骨格筋における MLCK 活性の上昇の意義は当面不明である。今後，週齢による MLCK 活性の変化，カルモデユリン定量，精製 MLCK の蛋白化学的比較検討を行う予定である。

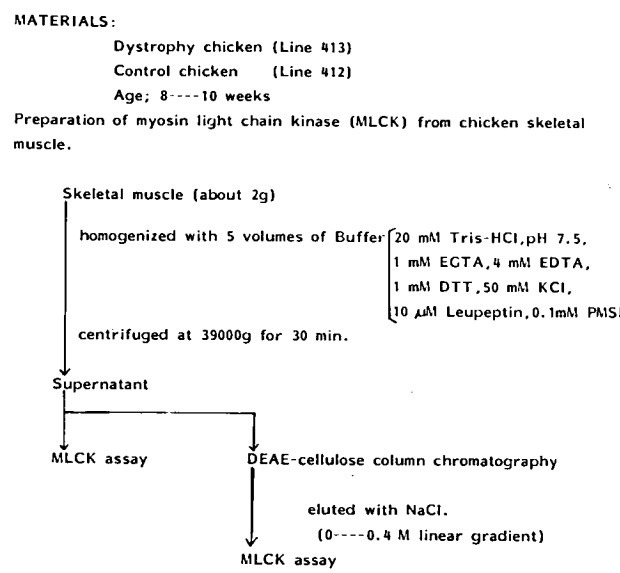
目　的

筋ジストロフィー症の原因は未だ不明であるが，何らかの膜異常により筋細胞内へ過剰のカルシウムが流入し，細胞内でのカルシウムによる調節機構に異常を来しているとする考えが提唱されている。すなわち，カルシウム依存性プロテアーゼの活性が上昇し，筋細胞崩壊を招くと考えられる[1]。実際に筋ジストロフィー症筋細胞内のカルシウム濃度は上昇しているとの報告もみられる[2]。他方，細胞内でのカルシウム調節機構として最近，カルシウム・カルモデュリン系が注目されている。カルモデュリンは，各組織細胞に存在するカルシウム結合蛋白質であり，カルシウムと結合することにより各種の酵素を活性化させ，カルシウムによる細胞反応を modulate する事が知られている[3]。従って筋ジストロフィー症におけるカルシウム・カルモデュリン依存性酵素の検索は本症の病態解明の一つの手掛りになるものと期待される。そこで，本年度は筋ジストロフィー鶏骨格筋におけるカルシウム・カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素であるミオシン軽鎖キナーゼ（以下 MLCK）の活性を測定し若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は，筋ジストロフィー鶏（Line 413），とその対照鶏（Line 412）の各4羽。週齢は8週齢から10週齢の鶏を用いた。方法は（表1），鶏を断頭，しゃ血後，骨格筋（今回は浅胸筋と大腿四頭筋を用いた）を約2gとり，10 μM Leupeptin，0.1 mM PMSF，1 mMEGTA，50 mMKCl を含む5倍量の Buffer にてホモジエナイズ後，39,000 g にて30分間遠心分離し，遠沈後，上清の一部を Buffer にて30倍稀釈し，MLCK Assay を行った。又，上清の一部は，DEAE セルロースカラムクロマトグラフィーを行い，0〜0.4 M の NaCl linear gradient にて溶出後，同様に Assay した。MLCK Assay の方法は，^{32}P でラベルした ATP，1 μg カルモデュリン，0.1 mM$CaCl_2$ を加えたメディウムを30°C，10分間 incubate 後，トリクロル酢

表1　Experimental Procedure



酸にて3回洗浄し，シンチレーションカウンターにてカウントした。基質としては，48 μg のウサギ骨格筋ミオシン軽鎖を用いた。

結　果

筋ジストロフィー鶏，対照鶏骨格筋の重量当りの蛋白量をみると(表2)，53.7 mg/g tissue, 66.0 mg/g tissue と筋ジストロフィー鶏骨格筋が低値を示した。次に胸筋の上清分画における MLCK 活性は（表3），蛋白量当りでは筋ジストロフィー鶏が，442.7 P mol/mg/min, 対照鶏が263.3 P mol/mg/min と，筋ドストロフィー鶏骨格筋の方が高い活性を示した。しかし，湿重量当りでは有意差はみられなかった。同様に

表2　Protein Concentration of the Cytosol Fraction in Chicken Skeletal Muscle

(Breast Muscle)	N	mg/g tissue
Dystrophy Chicken	(4)	66.0±9.0
Control Chicken	(4)	96.8±5.6
(Quadriceps Femoris)	N	mg/g tissue
Dystrophy Chicken	(3)	53.7±1.7
Control Chicken	(3)	75.3±11.0

Protein was determined by Bradford's procedure.
Values are means ±S. D.

表3　Activities of Myosin Light Chain Kinase in Breast Muscle of Dystrophy and Control Chickens

		MLCK Activity
	N	pmol/mg/min
Dystrophy Chicken	(4)	442.7±37.7*
Control Chicken	(4)	276.3±8.2
	N	nmol/mg wet weight/min
Dystrophy Chicken	(4)	1.55±0.25**
Control Chicken	(4)	1.27±0.07

*P<0.005　**not significant
Values are means±SE

表4　Activities of Myosin Light Chain Kinase in Quadriceps Femoris of Dystrophy and control Chickens

		MLCK Activity
	N	pmol/mg/min
Dystrophy Chicken	(3)	595.8±68.4*
Control Chicken	(3)	472.5±27.6
	N	nmol/mg wet weight/min
Dystrophy Chicken	(3)	1.52±0.29**
Control Chicken	(3)	1.77±0.17

p*<0.01　**non significant.
Values are means±SE

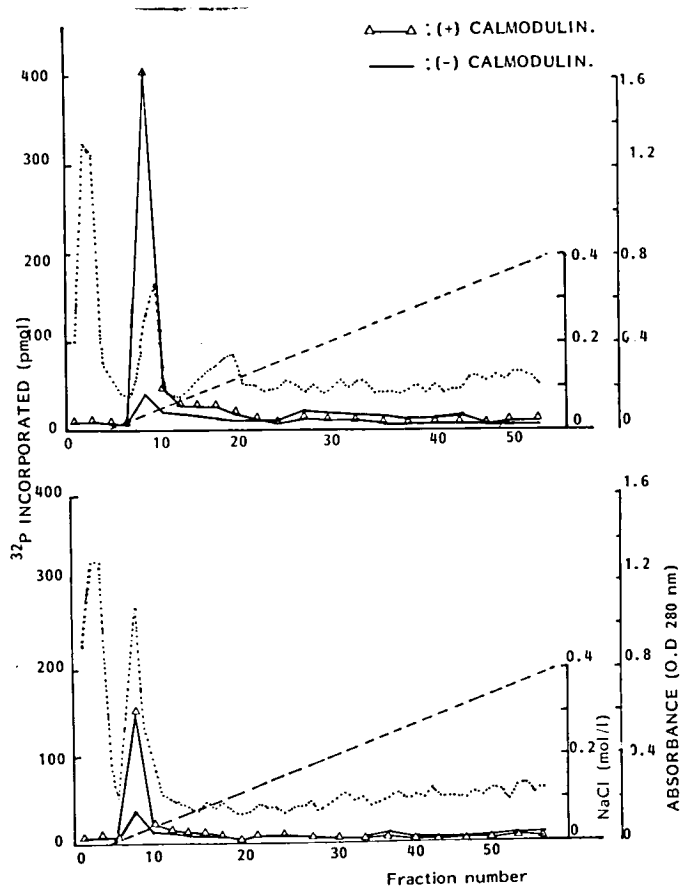


図1 Myosin Light Chain Kinase Activiteis in the Breast Muscles of Dystrophy and Control Chickens.

下肢筋では，蛋白量当り筋ジストロフィー鶏が595 P mol/mg/min，対照鶏が472.5 Pmol/mg/min と筋ジストロフィー鶏の方が高い活性を示したが，湿重量当りでは有意差はみられなかった。図1は，上清の一部を DEAE セルロースカラムクロマトグラフィー後，MLCK As-say を行ったものである。上図は筋ジストロフィー鶏胸筋，下図が対照鶏胸筋である。縦軸は MLCK 活性を，横軸は Fraction Number を，点線は OD 280 nm の吸収を，三角実線は，カルモデュリン存在下での MLCK 活性，実線はカルモデュリン非存在下での活性を示す。MLCK 活性は NaCl 濃度0.05 M 付近でピークがみられ，カルモデュリン依存性も良好である。図1においても筋ジストロフィー鶏骨格筋 MLCK 活性が上昇していることがわかる。以上の事から，筋ジストロフィー鶏骨格筋では，他の蛋白の減少にもかかわらず MLCK 活性は低下せず，むしろ上昇傾向にある。

考　案

ミオシン軽鎖キナーゼ（MLCK）は，1974年 Perry らにより始めて骨格筋より精製され[4]，カルシウム・カルモデュリン依存性にミオシン軽鎖（g_2 軽鎖）をリン酸化することが知られている。その後，平滑筋，血小板などの種々の組織で見出されており[5]，その基質特異性がミオシン軽鎖に限定されている。又，MLCK は平滑筋型 MLCK と骨格筋型 MLCK とに分類され，平滑筋型は平滑筋収縮や細胞運動に重要な役割を果していることが明らかにされつつある。しかし，骨格筋型 MLCK の生理的意

義は不明である[6]。

従来より筋ジストロフィー鶏骨格筋では，上清分画における蛋白量が対照鶏に比べて低いと報告されている。今回の MLCK 活性測定では，筋ジストロフィー鶏において蛋白量の減少にもかかわらず，上昇傾向にあった。このことは，筋ジストロフィー症骨格筋において MLCK が何らかの病態生理学的意義を持つ可能性が示唆される。現在カルモデュリンの定量も併せて検討中である。今後，症例数を増やすとともに，週齢による活性の変化，MLCK の蛋白化学的比較検討，更には MLCK 以外のカルシウム・カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素についても検討を行う予定である。

文　献

1）杉田秀夫，石浦章一：筋ジストロフィー症とプロテアーゼ，神経研究の進歩，**24**；821-830, 1980

2）Tulio E Bertorini et al: Muscle calcuim and magnesium content in Duchenne muscular dystrophy. Neurology (NY) **32**; 1088-1092, 1982

3）八木康一：カルモデュリンの生化学．代謝，**20**；399-408, 1983

4）Pires E, Perry S. V. et al: Myosim light Chain Kinase. A new engyme from strated muscle FEBS Lett., **41**; 292-296, 1974

5）E. Miyamoto K. Matsui et al: The occurence of myosin light chain kinase in non-muscle tissues Biomedical Res., **2**(3); 341-346, 1981

6）矢沢道生：カルモデュリの生化学構造とミオシン軽鎖キナーゼ活性化機構．化学，**55**；p. 370-383, 1983

筋ジストロフィー患者血清中の Carbonic Anhydrase Ⅲ について

班　員　西谷　裕
国立療養所宇多野病院神経内科

研究協力者　太田光熙，坂手真輝恵
太田潔江，森　史よ
国立療養所宇多野病院臨床研究部
坂垣泰子
国立療養所宇多野病院小児科
林　恭三
岐阜薬大生物学

要　旨

血清中の Carbonic Anhydrase (CA) Ⅲ濃度を測定する目的で，ヒト骨格筋よりタンパク化学的に均一な CAⅢ を精製し，これを用いて高感度な radioimmunoassay (二抗体法) を確立した。正常コントロール血清の平均 CAⅢ 値が12 ng/ml を示すのに対し，進行性筋ジストロフィー症では平均 249 ng/ml を示し，その病型別では Duchenne 型が最も高値を示した。他の筋疾患で高率に異常高値を示すものとしては，myotonic dystrophy, polymyositis などがあった。筋疾患の代表的マーカーである CPK と今回測定した CAⅢ 値とは，比較的良好な相関性を示した。また進行性筋ジストロフィー症では，年令，重症度の増加に従って CAⅢ値は低下する傾向にあり，この傾向は CPK と類似した。

目　的

従来より行われている筋疾患検査の中で最も有用な検査は Creatine Phosphokinase (CPK) 測定であり，その他 Aldolase, Pyruvate kinase, Lactate dehydrogenase なども用いられているものの，それほど鋭敏な検査ではない。最近，Carter ら[1)2)] により骨格筋特異的な Carbonic Anhydrase (CA) の Isoenzyme の1つである CAⅢ が報告され，種々の筋疾患を対象として血中の濃度を測定すると，特に筋ジストロフィー症患者血清中で異常高値を示すことから，新しい筋疾患マーカー酵素として注目されている。我々もこれらの点に注目して筋ジストロフィー症患者血清中の CAⅢ の定量を行うため，本酵素をヒト骨格筋より分離精製し，その特異抗体を作製することにより，R1A 法による定量法を確立し，血清 CPK 値との比較検討を行った。

方　法

1) CAⅢ の精製：手術時に得られたヒト大胸筋より Nishita ら[3)] の方法を一部改変して分離精製した。ヒト大胸筋 90 g を 2 倍量の 10 mM リン酸緩衝液 (pH 6.6) 中でホモジェナイズし，10,000×g, 30分遠沈後，その上清を，上記緩衝液で平衡化した陽イオン交換カラム (CM-Sephadex C-50, 2.2×45 cm) にかけ，次にカラムに吸着した画分を，上記緩衝液に 100 mM NaCl を加えた緩衝液を用いる linear gradient elution 法により溶出した。

活性画分を濃縮後，Sephadex G-75 (2.2×116 cm, 10 mM リン酸緩衝液 pH 6.6) にてゲル濾過を行い，さらに Ampholyte Displacement Chromatography により最終的に精製した。得られた CAⅢ は，SDS-PAGE により

純度の検定を行った。

2）CA 活性の測定：Wilbur-Anderson[4] の方法により CO_2 飽和水溶液と 0.02 M ベロナール緩衝液を用いて，溶液の pH が8.3から6.3に低下する時間を測定し，酵素ユニットを算出した。

3）抗 CAIII 抗体の作製：精製標品 0.5 mg を CFA とともに家兎皮下に計6回1週毎に感作し，最終免疫より10日後に採血した。

4）CAIII の測定：^{125}I-CAIII をクロラミンT法により作製した。比活性としては約 20,000 cpm/ng のものを用いた。CAIII の定量は二抗体法により行った。希釈血清（10 mM phosphate buffer, pH 7.0+0.1％ BSA で20倍に希釈した血清あるいは希釈標準液)100 μl に carrier として 100 倍希釈正常家兎血清 50 μl と抗 CAIII 抗血清（20,000倍希釈）100 μl を 4 ℃で一晩 preincubate し，次に ^{125}I-CAIII 25 μl（約 2 ng）を加え，さらに 4 ℃ 一晩 incubate した。次に，ヤギ抗家兎 IgG 抗血清（100 倍希釈したもの）100 μl を加え，37℃，2 時間反応させた後，3,000 rpm, 10分遠沈し，沈殿を生食で 2 回洗浄後，放射活性を測定した。

5）CPK の測定：Mercotest CPK（メルク社製）を使用し，25℃ で測定した。正常上限値は，男で80，女で70 IU/l である。

結果および考察

ここで得られた CAIII 標品について SDS-PAGE 分析を行うと，分子量約 27,000 をもつ単一なバンドとして泳動された。また，精製の最終段階で行った等電点カラムクロマトグラフィーより，等電点（pI）は 7.6 と求められ，Carter らの結果より少し塩基性側に溶出された。

この CAIII より抗体を調製し，二抗体法による RIA 法を確立した。典型的な標準曲線を図 1 に示した。non-specific binding は約 2％で，測定系の感度は約 100 pg/tube であった。またヒト赤血球より調製された CA とは，測定に用いた範囲内では全く交差反応性を示さなかった(図中点線で示す)ことから，CAIII 特異的 assay 系と考えられた。Age-match した 106 例の正常コントロール群の値を図 2 に示し

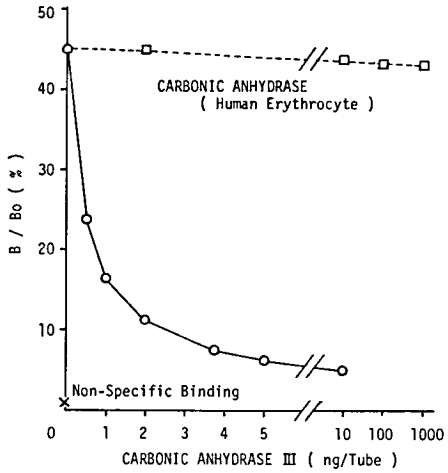


図1　Standard Curve of Carbonic Anhydrase III

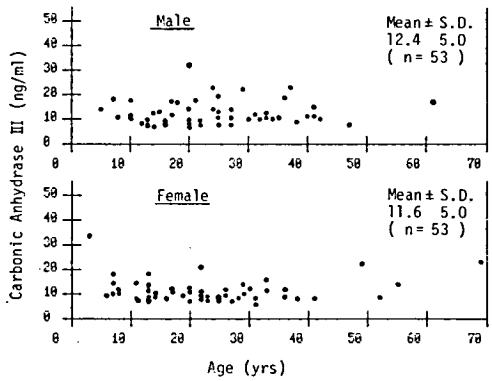


図2　Concentration of Serum Carbonic Anhydrase III in Normal Controls

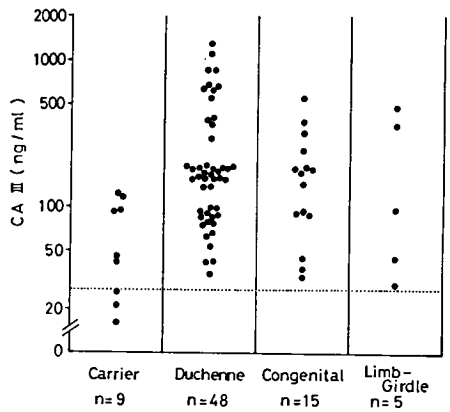


図3　Level of Serum CA III in Progressive Muscular Dystrophy

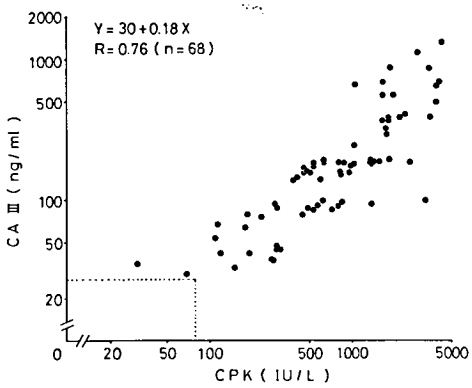


図4 Correlation Between Serum CPK and CA III in Progressive Muscular Dystrophy

た。図から明らかなように，年令間，男女間には全く差が認められず，平均値±3SD（12±5 ng/ml）を正常値とした所，2例以外は正常範囲内にあった。図3に筋ジストロフィー症のCA Ⅲ値を示した。全例がCAⅢ異常値を示し，平均CAⅢ濃度は249 ng/mlと，正常値の約9倍を示し，Duchenne 274 ng/ml, Congenital 183 ng/mlで，Duchenneで最も高値を認めた。また，Carrierと考えられる母親でも9例中6例と高率にCAⅢの異常高値を示した。一方，CPK高値を示すMyotonic Dystrophyでは，8例中7例（平均値62 ng/ml）が，Polymyositisでは10例中7例（平均値79 ng/ml）が陽性を示した。脊髄性筋萎縮症では平均値32 ng/mlで殆んどはボーダーライン値を示した。筋ジストロフィー症血清中のCPKとCAⅢとの相関性は図4に示すごとく相関係数0.76（P<0.01）と求まり，両者は良好な相関を示すことが明らかとなった。また年令および重症度との関係をみると，高年令になるに従い，CPKと同様に低下傾向を示し，また重症度が増加するに従い低値を示す傾向を示したことから，CAⅢはCPKと類似した変動を示すことが明らかとなった。

CAⅢはType I fiberに[5]，CPKはType II fiberに高濃度に存在するとの報告が見られることから両者の酵素は，それぞれのfiberのマーカーになりうる可能性も考えられ，今後，各種の筋疾患におけるmuscle fiberのタイピングとともに，CPK, CAⅢ両者の活性を測定することが病態把握上有用と考えられる。

文　献

1) Carter, N., Jeffery, S. et al.: Characterization of human carbonic anhydrase III from skeletal muscle. Biochem. Genet., **17**; 837, 1979

2) Heath, R., Schwartz, M. et al.: Carbonic anhydrase III in neuromuscular disorders. J. Neurol. Sci., **59**; 383, 1983

3) Nishita, T. and Deutsch, H. F.: Isolation of equine muscle carbonic anhydrase in crystalline form. Biochem. Biophys. Res. Commun., **103**; 573,1981

4) Wilbur, K. M. and Anderson, N. G.: Electrometric and colorimetric determination of carbonic andydrase. J. Biol. Chem., **176**: 147, 1948

5) Shima, K., Tashiro, K. et al.: Carbonic anhydrase III immunohistochemical localization in human skeletal muscle. Acta. Neuropath., **59**; 237, 1983

Carbonic anhydrase アイソザイムⅢ型（CA-Ⅲ）の臨床応用について —ELISA による検討—

班　員　島　功二
国立療養所札幌南病院神経内科

研究協力者　松本昭久，藤木直人
国立療養所札幌南病院神経内科

田代邦雄
北海道大学脳神経外科神経内科部門

要　旨

骨格筋特異のアイソザイムである CA-Ⅲが，従来の筋疾患マーカーである CK, aldolase と比較して，筋疾患のマーカーとしてどのような特色を有するかを吟味するため，筋外傷，運動負荷，心筋梗塞等で患者血清中の CA-Ⅲ，CK 量の経時的変化を検討した。その結果，血清 CA-Ⅲ は，筋外傷や運動負荷等の非特異的刺激に対しては，CK に比し変動しにくい傾向を示した。また急性期心筋梗塞例の血清 CA-Ⅲ は，経時的にみても変動を示さず高値を示す CK と好対称をなした。これらのことより血清 CA-Ⅲ をCKと同時に測定することは，臨床診断上有意義であると思われた。また，尿中 CA-Ⅲ の動態についても検討を加えてみたが，正常人尿では，CA-Ⅲ は検出されず血清 CA-Ⅲ が高値を示す筋疾患にのみ痕跡程度検出されたのみで，Carter らの報告の如く，CA-Ⅲ の low renal clearance が確認され腎尿細管再吸収機序の可能性も示唆された。

目　的

我々は骨格筋特異のアイソザイムである carbonic anhydrase Ⅲ（CA-Ⅲ）に注目し，これを精製分離し，家兎より特異抗体を作製し，酵素抗体法にて CA-Ⅲ が，主として Type 1 fiber（赤筋）に局在することを証明した[1]。また RIA, ELISA 系にて種々患者血清中の CA-Ⅲ を測定し，筋疾患患者に特異的に高値を示すことから筋疾患のマーカーとして臨床応用可能な事を報告してきた[2)3)4)]。今回は，現在使われている CK, aldolase 等の筋疾患マーカーと比較し，CA-Ⅲ がどのようなマーカーとしての特色を持つかを更に吟味する意味で，筋外傷，運動負荷，心筋梗塞等で患者血清中の CA-Ⅲ，CK 量の経時的変化を検討した。また，患者尿中の CA-Ⅲ に関して Carter らは，血清 CA-Ⅲ 高値を示す筋ジストロフィー症において尿中には痕跡程度にしか検出されず分子量が小さいのに予想外であると報告しており[5]今回，追試の意味もかねて尿中 CA-Ⅲ についても検討を加えてみた。

方　法

CA-Ⅲ の測定方法は，既に報告したマイクロプレートを固相とし，ペルオキシダーゼを標識酵素とするサンドイッチ ELISA 系によった[4]。筋外傷後の CA-Ⅲ, CK の変動を見る目的では，4例の神経筋疾患患者（ALS 2, polyneuropathy 1, metabolic myopathy 1）の筋生検前後の血清値を検討した。また運動負荷により，血清 CK 高値を示し，cramp を呈する原因不明の神経筋疾患患者（32才男）において，一週間の運動負荷（30段の階段を1日100回昇降，1週間継続）をし，その前，中，後の血清値を検討した。また急性下壁梗塞を心電図上示した当院患者（52才男）の CK を含む血清諸

酵素を経時的に調べ CA-III と比較した。加えて，正常人尿10検体（部分尿9，蓄尿1，age 23-66）および，患者尿13検体（全て蓄尿）の CA-III 値を測定し，またそれと同日採血した血清の CA-III 値を測定し参考にした。

結　果

1）筋生検前後の CA-III, CK の変動は，両者においてみられたが，CK の方が鋭敏で4例全例で正常上界の2倍以上に増加した。CA-III は，4例中3例においてわずかに増加したにすぎなかった。また，CA-III の増加した症例では，高値のピークが CK より早く生ずる傾向がみられた（図1）。2）運動負荷により CK 高値を示す特殊例では，CA-III の変動は正常域値内であったが，ある程度 CK と相関しそのピークは CK のそれよりやはり早い傾向を示した（図2）。3）急性期心筋梗塞例においては，CK, GPT, GOT, LDH 等の諸酵素は高値を示したが，CA-III は経時的に追求し

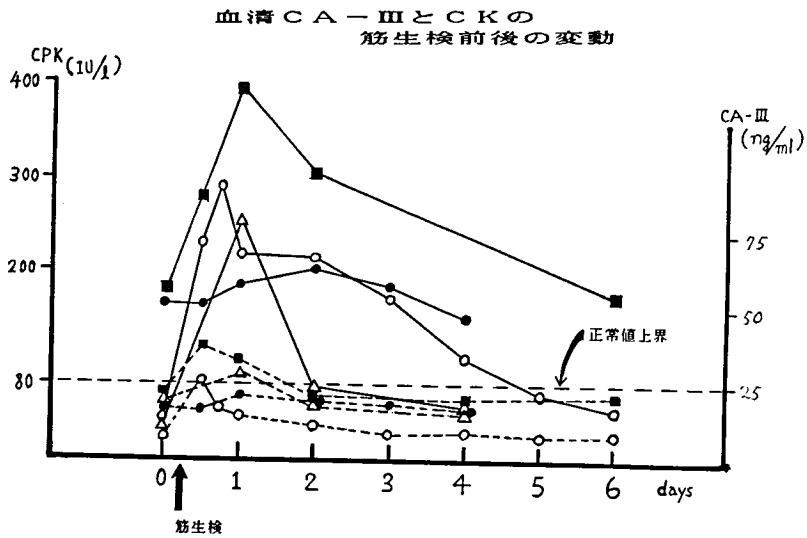


図1　CK に比して CA-III の変動は軽度であった。
実線が CK を点線が CA-III を示す。

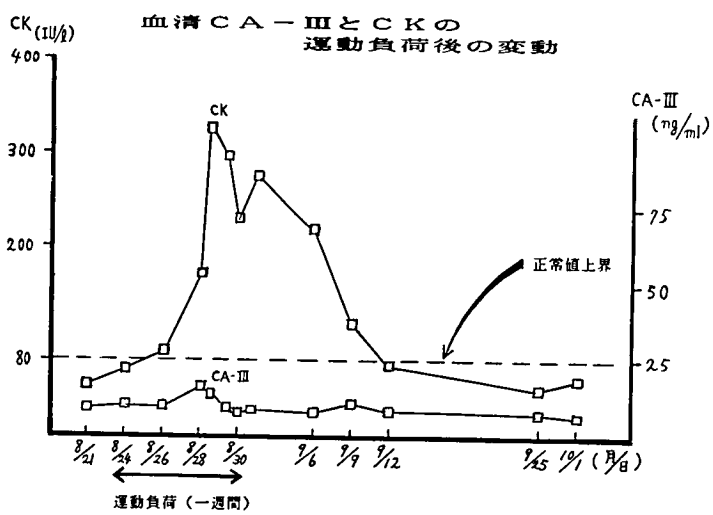


図2　CA-III の変動は正常域値内であった。

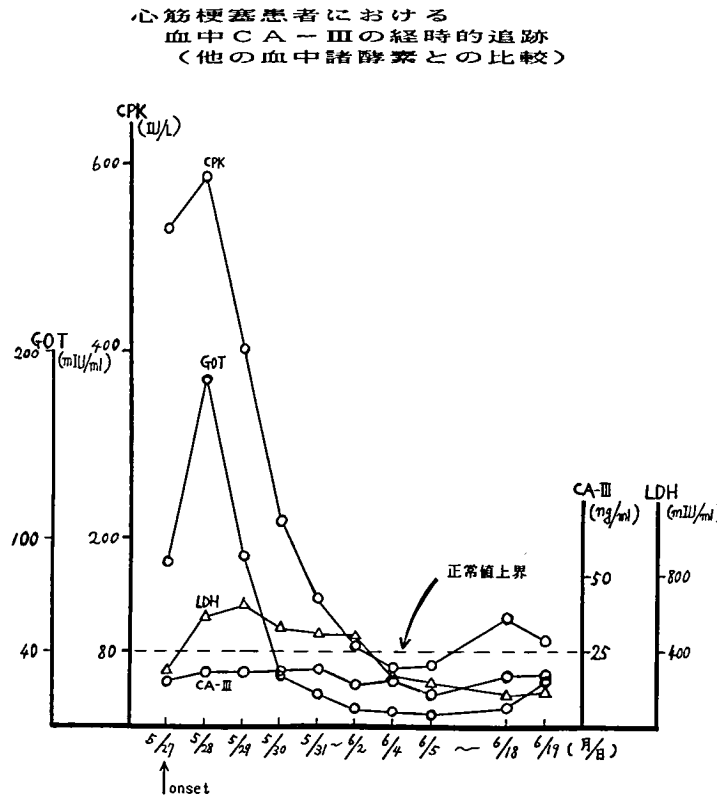


図3　CPK や他の諸酵素と比べ CA-III は変動を示さなかった。

表1　尿中 CA-III の検討

	例　数	CA-III (ng/ml)		CK serum (IU/l)
		urine	serum	
正常成人	n=10	<2	12±6	
多発性筋炎	n=1	8	120	
筋ジストロフィー（肢帯型）	n=1	4	85	
他の神経筋疾患	n=10	<2	16±7	
急性腎不全	n=1	190	38	130

ても変動を示さなかった（図3)。4）正常人尿の測定では，CA-III は全例測定限界 2 ng/ml 以下であった。12例の神経筋疾患中，CA-III 高値を示した肢帯型筋ジストロフィーの1例と多発性筋炎の1例において，それぞれ4，8 ng/ml の CA-III を検出した。他の症例では，すべて 2 ng/ml 以下であり検出できなかった。急性腎不全の1例では，尿中 CA-III は，190 ng/ml と高値を示し同時期採血の血清 CA-III 38 ng/ml，同一検体の血清 CK は 130 IU/l であった（表1)。

考　察

CA-III の特徴として1）骨格筋に特異的に多く存在する。2）比活性が低く acetazolamide に抑制抵抗を示す。3）他のアイソザイムと抗原性を異にする。4）分子量28000と比較的小さく可溶性蛋白分画中に存在する。5）骨格筋に比し心筋には非常に少ない。6）Type I fiber（赤筋）に主として局在する。等が挙げ

られるが，これらは骨格筋のマーカーとしての条件を満たす点でもあり CA-III が注目された所以である。実際に，筋疾患患者血清中にほぼ特異的に高値を示し心筋梗塞急性期には変動を示さないことより新しい筋疾患マーカーとして臨床応用が期待される。これを促進するためには，従来の筋疾患マーカーである CK, aldolase 等と比較検討し CA-III のマーカーとしての特徴を吟味することが重要と思われる。我々は，CA-III の RIA 系を用いて 60 例の神経筋疾患患者血清中，CA-III と CK, aldolase の比較検討をし血中高値を示す鋭敏度は，CK>CA-III>aldolase であることを既に報告したが[3]，今回検討した筋外傷や運動負荷前後の血清値変動においても症例数は少ないが同様の傾向が認められた。特に運動負荷にて CK が上昇する症例において，血中 CA-III の変動はあまり認められなかった。これらのデータよりみて，血清 CK 値が，ともすれば非特異的刺激にも鋭敏に反応しすぎるきらいがあるという点を考慮すると，同時に血清 CA-III を測定することは，筋疾患診断上，その点を補なう意味で価値があるとも考えられる。また CA-III の際立った特徴として血清 CK 高値を示す急性期心筋梗塞 5 例では CA-III は全例正常値を示したことは既に報告したが[3]，全て発症後24時間までの検体であった。血清 LDH のように遅れて上昇する可能性も有りえたため今回，発症後10日間にわたる経時的追跡を施行してみたが，やはり血清 CA-III は正常値内に留まり変動を示さなかった。これらのデータは，骨格筋に比し心筋には，CA-III が非常に少ないことから納得できると思われ，CA-III が骨格筋に特異的なマーカーであることを立証するものと考えられた。

尿中 CA-III については，Carter が，CA-III 高値を示す Duchenne 型筋ジストロフィーやミオグロビン尿症例において検索している[5]。それによると尿中 CA-III は痕跡程度しか認められず，その原因として腎の選択的再吸収や血中で CA-III が，carrier protein と結合して large molecular mass complex を作る可能性等を想定した。その後の血中 CA-III 蛋白のゲルろ過による検索によると large molecular mass を作る可能性は否定的である[6]。今回の我々の少数例のデータでも CA-III が尿中に出にくい傾向 (low renal clearance) は認められた。また 1 例ではあるが，血清 CA-III がそれほど高値を示さない急性腎不全例において，無視できない量の CA-III が尿中に検出されたことは興味深く腎尿細管での再吸収の機序があって，それが障害されたものなのか，今後さらに症例を蓄積して検討する必要があると思われた。

文　献

1) Shima, K., et al.: Carbonic Anhydrase-III Immunohistochemical localization in Human Skeletal Muscle, Acta Neuropathol (Berl), **59**; 237-239, 1983

2) Shima, K., et al.: Radioimmunoassay of human muscle carbonic anhydrase-III, Rinsho Shinkei, **23**; 892-898, 1983

3) Shima, K.: Human Muscle Carbonic Anhydrase (CA-111), Hokkaido J. Med. Sci.; **59**; 98-116, 1984

4) Hibi, N., et al.: Development of a highly sensitive enzyme immunoassay for serum carbonic anhydrase-111, J. Neuro. Sci., **65**; 333-340, 1983

5) Carter, N. D., et al.: Characterization of human carbonic anhydrase-III from skeletal muscle, Biochem Genet., **17**; 837-854, 1979

6) Carter, N. D., et al.: Carbonic anhydrase III in Duchenne muscular dystrophy, Clinica Chimica Acta, **133**; 201-208, 1983

筋ジストロフィーにおける
血清 carbonic anhydrase Ⅲ 値について
——creatine kinase および muscle-specific enolase との比較検討——

班　員　松岡幸彦
名古屋大学第一内科
研究協力者　杢野謙次，陸　重雄
名古屋大学第一内科
飯田光男
国立療養所鈴鹿病院
加藤兼房
愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所生化学

要　旨

筋ジストロフィー（PMD）143例（Duchenne 型104例，LG 型19例，FSH 型11例，先天型9例）について，血清 carbonic anhydrase Ⅲ（CAⅢ）値を，enzyme immunoassay 法で測定し，creatine kinase（CK），muscle-specific enolase（MSE）値との比較検討を行った。1）血清 CA Ⅲ値は，全ての型で高値を示し特に Duchenne 型で著明であった。2）血清 CA Ⅲ値は，CK あるいは MSE 値と高い相関関係が認められた。3）PMD 各型別に，血清 CA Ⅲ，CK，MSE 値の上昇例の頻度（異常率）を比較したが，CAⅢ の異常率は CK あるいは MSE のそれよりも高いか（χ^2-test では有意差なし）同じであった。4）Duchenne 型症例では，血清 CA Ⅲ値は加齢とともに減少傾向を示した。以上より，PMD においては，血清 CA Ⅲは筋疾患の指標として，CK，MSE とほぼ同様な態度を示すものと考えられた。

はじめに

Carbonic anhydrase Ⅲ（CAⅢ）は，骨格筋に特異的に存在する蛋白であり[1,2]，近年この性質を利用し，血清または血漿中の CA Ⅲが筋疾患の指標となることが英国の Heath, Carter ら[3,4,5]，本邦では島らのグループ[6,7,8]により報告されている。我々も最近 CA Ⅲの高感度 enzyme immunoassay（EIA）法を開発し[2]，神経筋疾患患者について，血清 CA Ⅲ値を測定し，他の筋疾患の指標である creatine kinase（CK）および muscle-specific enolase（MSE）[9,10]との比較検討を行っている。そこで今回は，筋ジストロフィー患者143例について調べた結果を報告する。

対象と方法

対象としたのは筋ジストロフィー（PMD）143例（年齢4～61歳，平均20.1±11.7歳，男129例，女14例）である。内訳は，Duchenne 型104例，limb-girdle（LG）型19例，facio-scapulo-humeral（FSH）型11例そして先天（cong.）型9例である。

Control 群は，年齢，性を一致させた16歳以上の健康成人32例と15歳以下の非神経筋疾患あるいは非心疾患患者22例からなる計54例（年齢5～55歳，平均20.4±12.3歳，男49例，女5例である。

これら PMD 患者と control 群について，血清 CA Ⅲと MSE の測定を β-galactosidase を標識酵素とするサンドイッチ型の EIA 法[2,11]により行った。また PMD 患者については，CK

値を市販キット（シノ・テスト，正常 15-125 IU/l）により測定した。なお溶血血清は検索から除外した。

CA III, MSE の control 群の値は，各々 9.9±5.3 (mean±SD) ng/ml (range, 2.1～24.8) および 7.5±3.8 ng/ml (range, 2.0～22.0) であり，mean+2SD 値（CA III・20.5 ng/ml, MSE・15.2 ng/ml）を上限とし，これらの値を越す例を上昇例と判定した。

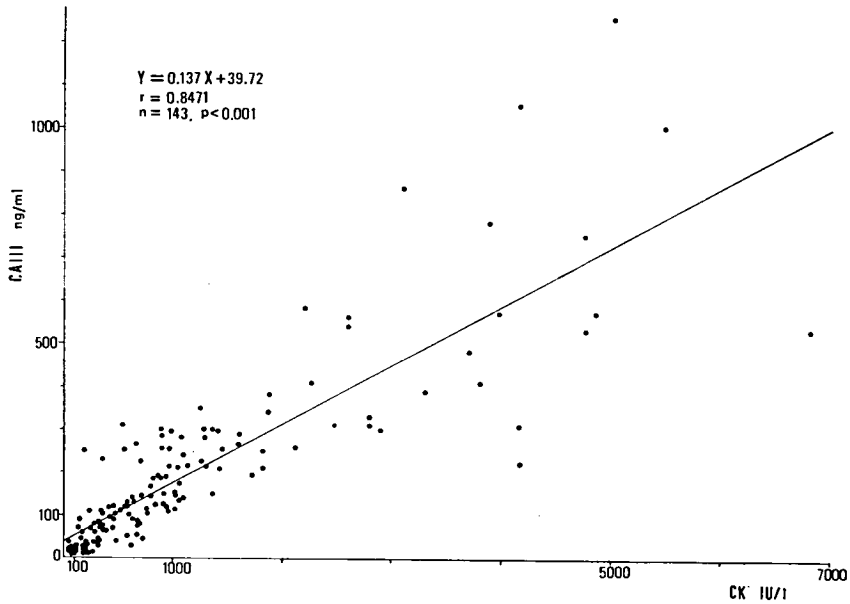


Fig. 1. Relationship between serum levels of CA III and CK in 143 PMD patients.

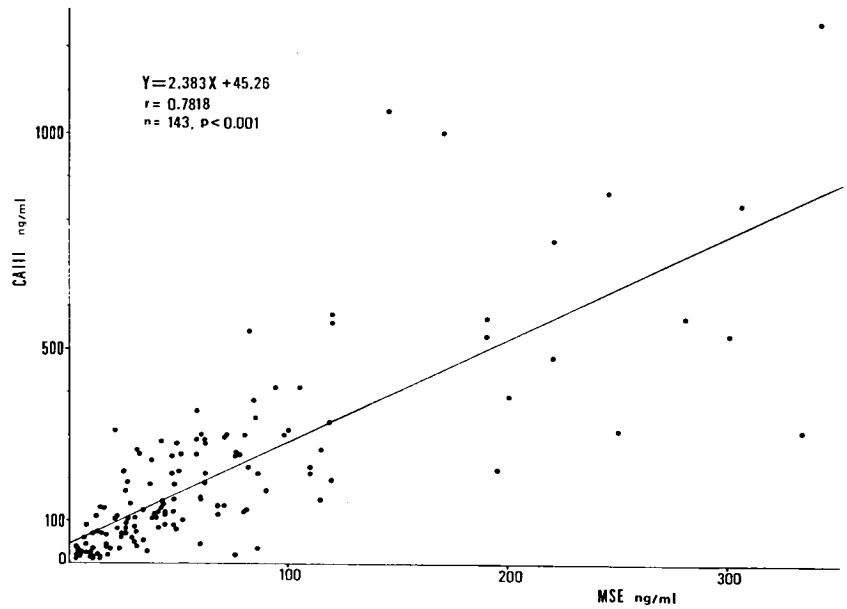


Fig. 2. Relationship between serum levels of CA III and MSE in 143 PMD patients.

Table 1 Serum CA III Levels in PMD Patients

Diagnosis	No.	CA III (ng/ml)	
		Range	Mean±SD
Controls	54	2.1-24.8	9.9±5.3
Duchenne type	104	13.0-1250	243±228*
LG	19	9.2-333	83.1±80.0*
FSH	11	13.5-58.8	26.1±14.2*
Congenital	9	43.5-310	171±105*

*P<0.001

Table 2 Comparison between Frequencies of Cases with Elevated CA III, CK and MSE Levels in PMD

Type	No.	No. (%) with elevated serum levels of		
		CAIII	CK	MSE
Duchenne	104	101(97%)	101(97%)	96(92%)
LG	19	15(79%)	14(74%)	11(58%)
FSH	11	7(64%)	3(27%)	2(18%)
Congenital	9	9(100%)	9(100%)	9(100%)

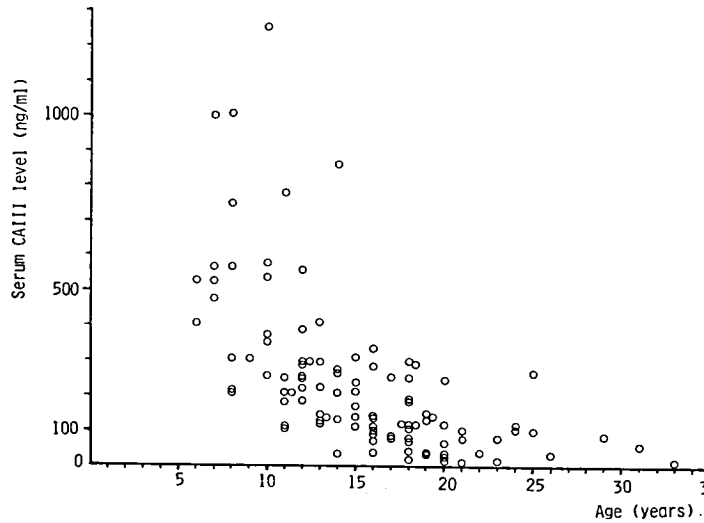


Fig. 3. Relationship between age and serum CA III level in 104 DMD patients.

結　果

1）PMDにおける血清CA Ⅲ値は，Duchenne 型 243±228 (mean±SD) ng/ml, LG 型83.1±80.0 ng/ml, FSH 型26.1±14.2 ng/ml そして先天型 171±105 ng/ml と全ての型で有意に (p<0.001) 高値を示した (Table. 1)。最高値はやはり Duchenne 型の患者でみられ，1250 ng/ml と control 上限値の約60倍にまで達した。

2）CA Ⅲ値と CK あるいは MSE 値との相関関係を調べたが，両者とも高い相関が認められた (CA Ⅲ & CK, γ=0.8471, n=143, p<0.001 ; CA Ⅲ & MSE, γ=0.7818, n=143, p<0.001) (Figs. 1,2)。

3）PMD患者を各型別に分け，血清 CA Ⅲ, CK そして MSE 値の上昇例の頻度（異常率）を比較した (Table 2)。先天型では，全例にCA Ⅲ, CK, MSE の上昇が認められた。Duchenne 型では，CA Ⅲの異常率 (97%) は CK のそれと同じであったが MSE (92%) よりもやや高かった。LG, FSH 型では，CA Ⅲの異常率は，CK, MSE の異常率よりもいずれも高かた。しかしながら，これら異常率の差は，いずれも推計学的 (χ^2-test) には有意ではなかった。

4）Duchenne 型104例について，年齢と CA Ⅲ値との関係を調べたが，CA Ⅲ値は，加齢とともに減少傾向を示した (Fig. 3)。

考　察

従来，血清 CK は，筋疾患の指標として，広く利用され，最も優れていると考えられてき

た。しかし最近我々は，血清 MSE も CK に劣らず有用であることを指摘した[9,10]。

一方，CA Ⅲは，CK，MSE と同様，筋特異蛋白の一つであるが，CK，MSE とは異なり，心筋には非常に少ない量しか存在せず[1,2]，この為，血清 CA Ⅲは筋疾患の指標として，CK，MSE よりも潜在的に有利な点を持っている。事実，急性心筋梗塞では，血清 CA Ⅲは，ほとんど上昇しないことが明らかにされている[2,6,7]。

さて，今回我々は，143例の PMD 患者について，血清 CA Ⅲを測定し，CK，MSE 値との比較検討を行った。血清 CA Ⅲは多くの患者で上昇しており，特に Duchenne 型で著しかった。また，Duchenne 型の患者において，血清 CA Ⅲは，CK，MSE で報告されている[9-13]のと同様に，年齢とともに減少傾向を示した。これは，15例の Duchenne 型 PMD で CA Ⅲを調べた Carter ら[4]の結果と一致する。

次に，血清 CA Ⅲと CK あるいは MSE 値との相関関係を調べた結果，両者ともに高い相関関係が認められた。前述の Carter ら[4]もやはり CA Ⅲと CK 値の相関関係を調べているが，相関係数は0.5196と我々の値（r=0.8471）よりも低く，この違いは，一つには症例数の差違によるものであろうと考えられる。

更に，PMD 各型において，CA Ⅲ，CK，MSE の上昇頻度（異常率）を比較したが，CA Ⅲの異常率は CK あるいは MSE の異常率と同じか，あるいはやや優っていたが，推計学的には有意ではなかった。

このような結果から，血清 CA Ⅲは，筋疾患の指標として CK，MSE とほぼ同様な態度を示すのではないかと考えられる。しかしながら，Heath ら[5]は，44例の種々の神経筋疾患患者について，血漿 CA Ⅲと CK 値を調べた結果，9症例では CA Ⅲのみの上昇を認めたことから，CA Ⅲは CK よりも sensitive ではないかと述べている。また島ら[6]は，CA Ⅲが type I fiber により多く局在することから，血清 CA Ⅲは，type I fiber の障害をより強く反映し得る可能性を示唆している。これらを考えあわせると，今回対象としなかった PMD 以外の疾患では，血清 CA Ⅲは，筋疾患の指標として，CK，MSE とは異なった態度を示すことも予想され，今後は他疾患についても同様な検討が必要であると考えられる。

まとめ

143例の PMD 患者について血清 CA Ⅲ値を測定し，CK および MSE 値と比較検討した。

その結果，PMD における血清 CA Ⅲは，筋疾患の指標として，CK，MSE とほぼ同様な態度を示すものと考えられた。

文　献

1）Tipler TD, Edwards YH, Hopkinson DA: Developmental changes in the protein profiles of human cardiac and skeletal mucle. Ann Hum Genet, **41**; 409-418, 1978

2）Kato K, Mokuno K: Distribution of immunoreactive carbonic anhydrase III in human tissues determined by a sensitive enzyme immunoassay method. Clin Chim Acta, **141**; 169-177, 1984

3）Heath R, Jeffery S, Carter N: Radioimmunoassay of human muscle carbonic anhydrase III in dystrophic states. Clin Chim Acta, **119**; 299-305, 1982

4）Carter ND, Heath R, Jeffery S, Jackson MJ, Newham DJ, Edwards RHT: Carbonic anhydrase III in Duchenne muscular dystrophy. Clin Chim Acta, **133**; 201-208, 1983

5）Heath R, Schwartz MS, Brown IRF, Carter ND: Carbonic anhydrase III in neuromuscular disorders. J. Neurol. Sci., **59**; 383-388, 1983

6）島　功二，田代邦雄，日比　望，塚田　裕，平井秀松：ヒト筋型 carbonic anhydrase アイソザイム（CAⅢ）の radioimmunoassay —特に神経筋疾患への臨床応用の可能性について—（第1報）. 臨床神経，**23**; 892-898, 1983

7）Shima K: Human muscle carbonic anhydrase III (CAIII) -Purification, immunohistochemical localization in the human skeletal muscle and its clinical application to the neuromuscular diseases. Hokkaido J. Med. Sci., **59**; 98-116, 1984

8）Hibi N, Shima K, Tashiro K, Tsuzuki K, Tsukada Y, Hirai H: Development of a highly sensitive enzyme-immunoassay for serum carbonic anhydrase-III. J. Neurol. Sci., **65**; 333-340, 1984

9) 杢野謙次，陸　重雄，松岡幸彦，祖父江逸郎，加藤兼房：神経筋疾患における血清muscle-specific enolase 値の分析―新しい筋障害の指標としての可能性について―．臨床神経，**23**；852-860, 1983

10) Mokuno K, Riku S, Matsuoka Y, Sobue I, Kato K : Serum muscle-specific enolase in progressive muscular dystrophy and other neuromuscular diseases. J. Neurol. Sci., **63**; 345-352, 1984

11) Kato K, Okagawa Y, Suzuki F, Shimizu A, Mokuno K, Takahashi Y : Immunoassay of human muscle enolase subunit in serum-A novel marker antigen for muscle disease. Clin Chim Acta, **131**; 75-85, 1983

12) Okinaka S, Kumagai S, Ebashi H, Sugita H, Momoi Y, Toyokura Y, Fujie Y : Serum creatine phosphokinase-Activity in progressive muscular dystrophy and neuromuscular diseases. Arch Neurol (Chic.), **4**; 64-69, 1961

13) Pearce JMS, Pennington RJ, Walton JN : Serum enzyme studies in muscle disease, Part 2 (Serum creatine kinase activity in muscular dystrophy and in other myopathic and neuropathic disorders). J Neurol Neurosurg Psychiatry, **27**; 96-99, 1964

神経筋疾患のホスホリラーゼアイソザイム

班　員　高橋桂一
国立療養所兵庫中央病院

研究協力者　春藤文子
神戸大学第三内科

陣内研二，田中泰史
国立療養所兵庫中央病院神経内科

山本茂宏
国立療養所兵庫中央病院循環器科

目　的

筋ジストロフィー症の病因に関して，筋細胞の成熟過程の障害あるいは停止があるか否か，もしあればその機構を解明することは極めて重要である。我々は既に CK の MB 型が本症で増加していることを報告し，筋細胞の未成熟あるいは再生の増加を推定した。こゝでは発生学的に primitive と考えられる解糖系の律速酵素である筋 phosphorylase（「ホ」と略）のアイソザイムを示標として実験動物の正常発達，除神経の影響および神経筋疾患の臨床例について検討したので報告する。

方　法

生検筋あるいは Wistar 系幼若ラットの筋を9倍容の 50 mM トリス塩酸緩衝液（pH 7.5）で磨砕し，1,000×g で遠沈し，上清を酵素抽出液とした。除神経実験は幼若ラットをエーテル麻酔下に，一側の坐骨神経を坐骨結節下で約5 mm 切断し，対側を対照として用いた。

「ホ」のアイソザイム分析は0.005%グリコーゲンを含む7.5%ポリアクリルアミドゲルによるディスク電気泳動（4℃，150V，3時間）で行なった。活性は 2 M 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 5.9），20 mM グルコース1燐酸，5 mM AMP，1%グリコーゲン混液で37℃ 1時間反応させ，I_2-KI で発色させた。ザイモグラムはデンシトメーター（Shimazu CS-930）で記録した。

組織所見は HE, Gomori トリクローム染色，NADH reductase,「ホ」，ATPase 染色などで検索した。

臨床例は運動ニューロン病7例，筋緊張性ジストロフィー症3例，先天性ミオパチー2例，Duchenne 型筋ジストロフィー症1例，多発性筋炎5例，mixed connective tissue disease（MCTD）その他2例である。

結　果

図1は生後2日目のラットの肝，心，骨格筋，脳の「ホ」アイソザイムを成熟ラットと対比し

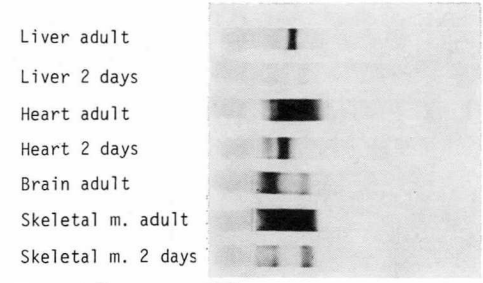


図1　成熟ラットと幼若ラットの phosphorylase isozymes' の比較

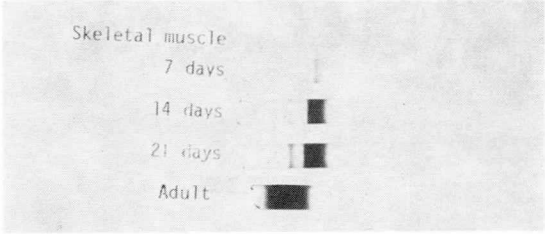


図2　ラット腓腹筋のホスホリラーゼアイソザイムの生後の変化

たものである。右側に泳動される帯が胎児型「ホ」であり，肝の「ホ」は中間に，左側（原点側）の帯が筋成熟型であり，３種のアイソザイムが区別出来る。この図の成熟骨格筋で酵素量が過剰で巾広くみえるが，主な帯は左側よりである。図２はラット腓腹筋の生後の「ホ」アイソザイムの変化を示したものである。生後２週より成熟筋型が現われ，図３に示すように28日以後は成熟筋型のみになっている。また35日では腓腹筋とヒラメ筋の差は認められていない。図４は生後15日で除神経を行ない14日後（生後29日目）に採取した腓腹筋の「ホ」アイソザイムで，除神経により胎児型から成熟筋型への発達が阻害されていると考えられた。図５は各種の神経筋疾患の生検筋の「ホ」アイソザイム分析の結果をまとめたものである。多発性筋炎の５例ではすべて成熟筋型のみがみられた。強皮症，MCTD でも同様であった。成人 SPMA，ALS でも成熟筋型のみがみられたが，infantile SMA では胎児型が明らかに存在し，１例では胎児型と成熟筋型が明らかに存在し，症例１では胎児型と成熟筋型の両者が，症例２では胎児型のみがみられた。これらの組織所見を図６と７に示すが小径の丸い線維の数と「ホ」胎児型が対応していると考えられる。Kugelberg-Welander 病の１例でも胎児型「ホ」を認めた。先天性ミオパチーでも胎児型のみがみられた。筋緊張性ジストロフィー症の３例中，２例で成

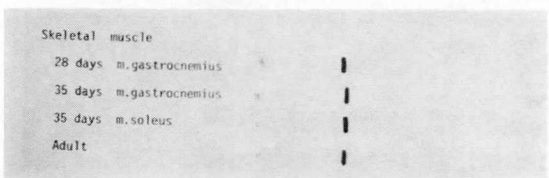


図３　ラット腓腹筋の生後28日と35日およびヒラメ筋のホスホリラーゼアイソザイムの対比

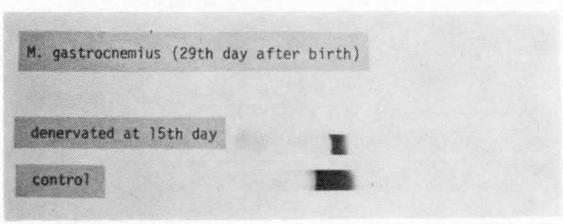


図４　除神経のホスホリラーゼアイソザイムにおよぼす影響．（ラット腓腹筋）

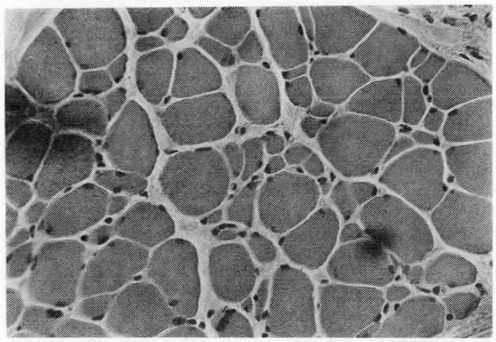


図６　infantile SMA（症例１）の組織像（ＨＥ染色×200）

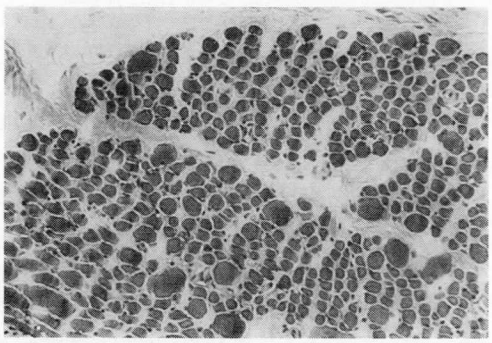


図７　infantile SMA（症例２）の組織像（ＨＥ染色×200）

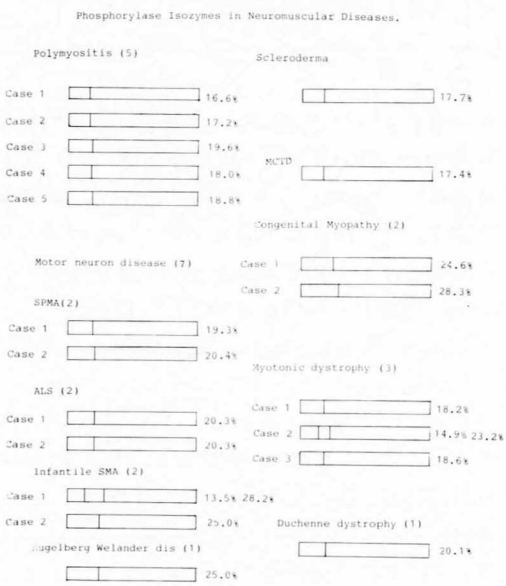


図５　ヒトの神経筋疾患の生検筋のホスホリラーゼアイソザイム

熟筋型「ホ」，1例で成熟筋型と胎児型の両者が認められた。Duchenne 型の1例では胎児型がみられなかった。

考　案

こゝに示したように「ホ」アイソザイムの分化に神経支配が関与することが明らかになった。McArdle 病の培養筋細胞や再生筋に胎児型「ホ」が認められるが，成熟筋では「ホ」活性消失がみられることとも関連して興味ある所見である[1]。正常では胎児型「ホ」と成熟筋型「ホ」は別々の遺伝子で coding されており，前者の不活性化と後者の活性化が協調して行なわれるのであろう[2]。この誘導には筋の神経支配が関与していると思われる。臨床例では infantile SMA, Kugelberg-Welander 病で胎児型が観察されたことは，動物実験の結果と考えあわせ，脱神経による骨格筋成熟過程の障害の結果と考えられる。埜中は Werdnig-Hoffmann 病の小型円形筋線維，特に type II C線維の出現を筋成熟過程の脱神経で説明している[3]。Kugelberg-Welander 病の若年発症例でも，胎生期の脊髄障害が推定されていることと，こゝに示した結果は合致する。ALS では一旦成熟した筋の脱神経が起るため「ホ」では胎児型が出現しないのであろう。

筋緊張性ジストロフィー症3例のうち1例で成熟筋型と胎児型がみられたが，臨床像，組織像，遺伝歴など併せて検討が必要である。1例のみであるが Duchenne 型筋ジストロフィー症では胎児型がみられなかった。正常ではヒトの筋「ホ」は胎生4ケ月では成熟筋型が出現して来るが，なお胎児型は残存している[2]。従って Duchenne 型では「ホ」の分化が完成していて，その後に筋崩壊が始まるのであろうか。今後症例を重ね，Duchenne 型の病期別に検討を行なう必要がある。

ま と め

1．ラット骨格筋の正常発育過程をホスホリラーゼアイソザイムを示標として検索し，少なくとも生後21日迄は胎児型アイソザイムが存在することを示した。
2．ラットの生後の除神経により胎児型アイソザイムから成熟筋型アイソザイムへの移行（分化）が阻害される結果を得た。
3．各種神経筋疾患のうち infantile SMA, Kugelberg-Welander 病，筋緊張性ジストロフィー症，先天性ミオパチーの症例に胎児型アイソザイムを認めた。
4．Duchenne 型ジストロフィー症ではホスホリラーゼの分化終了後に筋崩壊がはじまることが示唆された。

文　献

1）Roelofs RI, Engel WK, Chauvin PB: Histochemical phosphorylase activity in regenerating muscle fibers from myophosphorylase-deficient patients. Science, **177**; 795, 1972
2）DiMauro S, Arnold S, Miranda A, et al.: McArdle disease: the mystery of reappearing phosphorylase activity in muscle culture-a fetal isoenzyme. Ann Neurol, **3**; 60, 1978
3）埜中征哉：Werdnig-Hoffmann 病罹患筋の組織学的検討——実験動物との対比を中心として，臨床神経学，**18**; 491, 1978

Creatine Phosphokinase の多様性について

班　員　林　恭三
岐阜薬科大学生物学

研究協力者　太田光熙，坂手真輝恵
太田潔江，森　史よ
国立療養所宇多野病院臨床研究部

板垣泰子
国立療養所宇多野病院小児科

西谷　裕
国立療養所宇多野病院神経内科

要　約

進行性筋ジストロフィー患者（PMD）の血清を対象として CPK Isoenzyme の分析定量を行った。PMD の殆んどで CPK-MB の出現がみられるものの，CPK-BB 活性は検出限界以下であった。総 CPK 値と CPK-MB 値との間には極めて良好な相関性を示した。血清 CPK-MM は，アガロース等電点電気泳動や等電点カラムクロマトグラフィーを行うことにより，3本のバンドが出現した。一方 CPK-MM の由来臓器である骨格筋から分離した CPK では1本のバンドしか検出できなかったことから，CPK-MM のサブバンドは血清中で，何らかの因子の作用により多様化することが推定された。

目　的

Creatine Phosphokinase (CPK) は，Isoenzyme として3種が知られ，それぞれ骨格筋（MM），心筋（MM, MB），脳（BB）等の臓器に分布する酵素で，エネルギー代謝の上で極めて重要な酵素である。血清 CPK は上記臓器等からの逸脱酵素で，各種の疾患の診断・治療効果の判定や予後判定等に用いられる。特に筋疾患では異常高値を示すことから有力な指標として利用されている。今回，我々は筋ジストロフィー患者血清中の CPK Isoenzyme 分析を行い，年令や病型と比較検討した。また，血清 CPK には，電気泳動的に異なるサブバンドの存在も一部報告されていることから[1]，これらのサブバンドの分析定量もあわせ行った。

対象および方法

＜対象＞当院入院中の進行性筋ジストロフィー患者（PMD）（Duchenne 型36例，先天型11例，肢帯型3例）50例を主として対象とした。

＜方法＞1）CPK の測定……血清 CPK 総活性および CPK-MB の測定は，Mercotest CPK-NAC, Mercotest CPK-MB NAC（メルク社製）により，25℃で測定した（正常値総活性：男10～80 IU/l，女10～70 IU/l，CPK-MB：8 IU/l 以下）。

2）CPK の調製……ヒト骨格筋より Herman らの方法[2] を一部改変して精製した。筋ホモジネートをエタノール分画（50～70%）した後，DEAE-Sephadex A-50（2.6×45 cm）column chromatography にかけ，素通り画分を pH 勾配9から6を用いた等電点カラムクロマトグラフィーにより精製した。精製 CPK は SDS-PAGE によりその均一性を確かめた。

3）血清 CPK の電気泳動……①セルロゲル電気泳動（ベロナール・バッファー pH 8.6, 4 mA, 50分）。②アガロース等電点電気泳動（1500 V, 15W, 90分，アンフォライト pH 3-10，泳動後支持体上で酵素反応を行い，生成した NAD

表1 Levels of Total CPK and CPK-MB in Progressive Muscular Dystrophy (Duchenne)

Case No	Age	Sex	Total CPK	CPK-MB	Case No	Age	Sex	Total CPK	CPK-MB
1	10	M	3583 IU/L	146 IU/L	19	12	M	621 IU/L	39 IU/L
2	8	M	3326	206	20	16	M	600	43
3	13	M	2550	135	21	17	M	529	40
4	15	M	1809	83	22	23	M	504	31
5	9	M	1414	80	23	16	M	486	57
6	17	M	1393	74	24	14	M	463	34
7	10	M	1380	80	25	15	M	463	31
8	13	M	1333	111	26	17	M	450	49
9	11	M	1029	60	27	23	M	384	31
10	13	M	990	51	28	15	M	293	40
11	13	M	961	69	29	19	M	230	23
12	12	M	883	43	30	17	M	190	20
13	14	M	831	49	31	20	M	183	23
14	14	M	823	77	32	23	M	179	26
15	11	M	819	60	33	22	M	119	13
16	21	M	800	46	34	20	M	116	31
17	20	M	727	40	35	20	M	110	14
18	13	M	634	40	36	17	M	31	9

(Congenital) (Limb-Girdle)

Case No	Age	Sex	Total CPK	CPK-MB	Case No	Age	Sex	Total CPK	CPK-MB
37	4	F	1556 IU/L	86 IU/L	48	13	F	844 IU/L	34 IU/L
38	14	M	1380	83	49	22	F	313	15
39	11	M	579	34	50	30	M	69	17
40	17	M	539	39					
41	8	M	536	49					
42	13	M	489	26					
43	16	M	413	31					
44	19	F	296	20					
45	22	M	289	23					
46	16	F	270	23					
47	20	F	150	9					

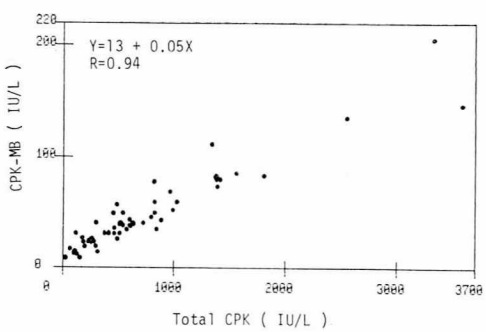


図1 Correlation Between Serum CPK and CPK-MB in Progressive Muscular Dystrophy

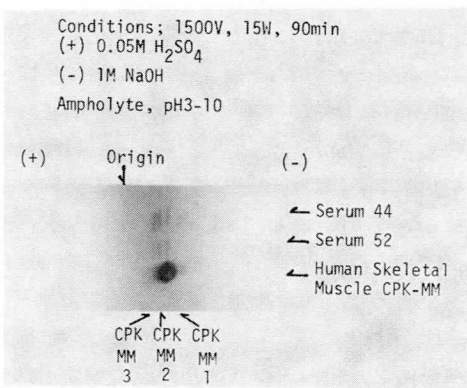


図2 Agarose Isoelectric Focusing of Serum CPK

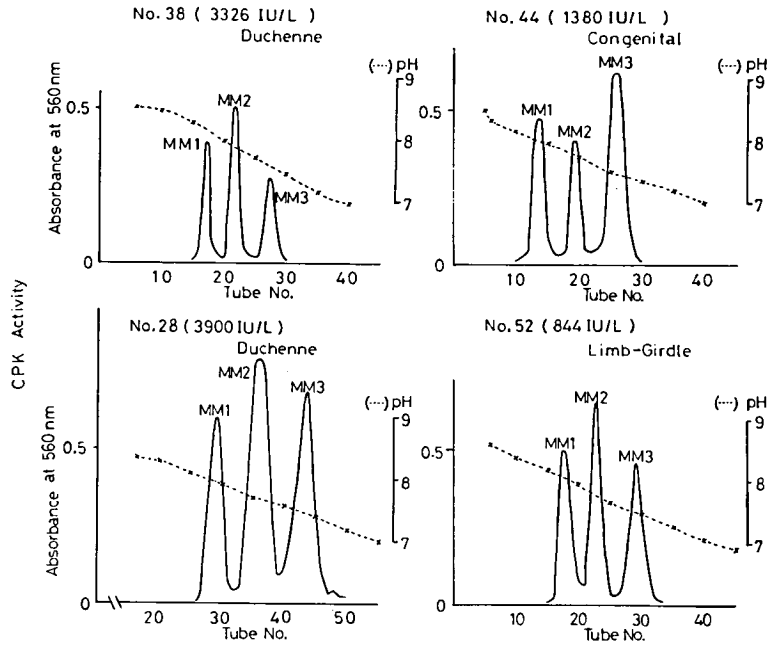


図3 Separation of CPK-MM by Ampholyte Displacement Chromatography

PH を MTT および2-メトキシ PMS を用いて活性染色した。)

結果および考察

PMD 50例の総 CPK 値および CPK-MB 値を各病型別に表1に示した。平均総 CPK 値は779 IU/l (正常上限80 IU/l) で，2例以外で異常高値を示したが，病型間に有意差はみられなかった。総 CPK は若年令で高値を示し，高年令になるに従い低下傾向を示し，また総 CPK 値と重症度（厚生省筋ジス班診断基準による）との関係は，重症度が増すとともに総 CPK 値は減少傾向を示した。一方，免疫阻害法により測定した CPK-MB 活性は平均50 IU/l (正常上限8 IU/l) で全例が高値を示し，病型別では Duchenne 型56 IU/l, 先天型 38 IU/l, 肢帯型22 IU/l で総 CPK 値と同様な傾向を示した。総 CPK 値と CPK-MB 値の相関をみると，図1に示すように両活性値間には良好な相関が得られた ($\gamma=0.94$, $P<0.01$)。血清 CPK-MB 活性は，このように Duchenne 型と先天型で高値を示すが，これは筋線維の再生現象を示すものか，あるいは発生学的に未分化な病態の関与，あるいはまた心筋障害を推定させるものかもしれない。免疫阻害法により測定された CPK-MB 活性は厳密には非 MM 活性というべきもので，この中には CPK-BB 活性も含まれる。そこで，PMD 血清中の CPK-BB 活性を定量する目的で，DEAE-Sepharose CL-6B を用いて CPK を3つの Isoenzyme[3] に分画し，BB 画分の活性を測定したが，すべて検出限界以下であったことから，非“MM”活性は CPK-MB 活性と考えられた。

血清中の CPK は，通常のセルロースアセテート膜を用いる電気泳動では，MM, MB, BB バンドが明瞭に示されるものの，MM バンドは非常に幅広いバンドとして泳動される。アガロースを支持体とした等電点電気泳動を行った所，図2に示す如く易動度（等電点）の異なる3本のバンド (MM1, MM2, MM3) として泳動された。これらのバンドを定量分析するため，図3の如く，等電点カラムクロマトグラフィーを行うと，上記の電気泳動パターンに相当する3本のピークとして溶出された。PMD 血清の多くは病型や年令と無関係に3つのピークとして溶出された。しかし，ヒト骨格筋より調製し

た CPK-MMは，1本のピークとして溶出されることから，筋組織より漏出したCPK-MMは，血清中で何らかの因子の作用により等電点の異なるサブバンドとして出現したものと考えられ，血清 CPK-MM の多様性が明らかとなった。

文　献

1) B. G. Guslits & H. K. Jacobs: Investigation of the heterogeneity of the MM isozyme of creatine kinase. Clin. Chem. Acta, **130**; 55, 1983

2) C. A. Herman & R. Roberts: Purification and immunological characterization of human myocardial MB creatin kinase. Anal Biochem, **106**; 244, 1980

3) W. H. Bailey: Ion-exchange chromatography of creatine kinase isoenzyme: A method with improved specificity and sensitivity. Biochem. Med., **24**; 300, 1980

神経筋疾患筋 cytosol 中の estradiol receptor について

班　員　高　柳　哲　也
奈良医科大学神経内科

研究協力者　小長谷　正　明，小長谷　陽　子
本　田　　仁，堀　川　博　誠
奈良医科大学神経内科

はじめに

神経筋疾患においては内分泌異常をみることは稀ではなく，各種の疾患で様々な異常が知られているが，その原因や病態上の意義は不明な点が多い。女性ホルモンであるエストロゲンの高血清値は筋原性疾患においても，神経原性疾患においても男子症例でみられており[1,2,3]，萎縮筋との何らかの関連性を有していると考えられる。一方，除神経筋に対するエストラジオールの作用が筋再生に関係していることが示唆されている[4]。今回，我々はこのホルモンと萎縮筋との関連性を検索する目的で，筋の cytosol 中のエストラジオール受容体の機能について検討を加えた。

対象と方法

各種神経筋疾患患者の血清エストラジオール値を測定するとともに，筋 cytosol 中エストラジオール受容体機能を検索した。

1）血清エストラジオール値の測定

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）20例，Becker 型1例，肢帯型2例，顔面型3例，筋緊張性ジストロフィー（MD）2例，シャルコーマリートゥース病4例，Werdnig Hoffmann 病3例，脊髄性進行性筋萎縮症3例，筋萎縮性側索硬化症（ALS）12例（全例男子）の血清エストラジオールを2抗体ラジオイムノアッセイ法にて測定した。

2）筋 cytosol 中エストラジオール受容体機能の検討[5]

筋 cytosol 中のエストラジオール受容体の検討は大腿四頭筋生検筋では ALS 7例，MD 2例，対象6例で，剖検腸腰筋では DMD 6例，対象は6例で検討した。筋は採取後ただちにドライアイス上で凍結し，測定迄は－80℃にて保存した。筋はポリトロンホモゲナイザーにて10 mM トリス塩酸緩衝液 pH 7.4，1 mM EDTA 中で破砕した後，40,000G，4℃にて30分間遠沈し，上清を cytosol 画分として以下の測定を行った。50 μl の cytosol 画分にエストラジオールのアナログ[6]である 16α-^{125}I-3，17β estradiol を最終濃度がそれぞれ 2.5×10^{-10}，1.25×10^{-9}，5×10^{-9}，2×10^{-8}，5×10^{-8}M になるように加え，計120 μl を4℃にて120分間反応させて結合させた。同時に非特異的結合を測定する為に上記各濃度の放射性ステロイドとともに，最終濃度が3 μM になるように非標識エストラジオールを加えて反応させた。反応後，1％活性炭と0.25％デキストランを含む 10 mM トリス塩酸緩衝液 pH7.4，1 mMEDTA を 100 μl 加え，4℃にて15分間非結合ステロイドを活性炭に吸着させた。3,000 r.p.m. にて15分間遠沈した後，上清中の^{125}I の放射活性を測定して吸着率を求めた。吸着率と結合ステロイド量との scatchard plot から受容体の親和係数及び受容体数を算出した。Cytosol 中の蛋白の定量は Lowry 法にて行った。

結　果

1）神経筋疾患患者血清エストラジオール値

男子神経筋疾患患者の血清エストラジオール値は，しばしば高値をみた。DMD では20例中6例，ALS では12例中9例で明らかな高値を

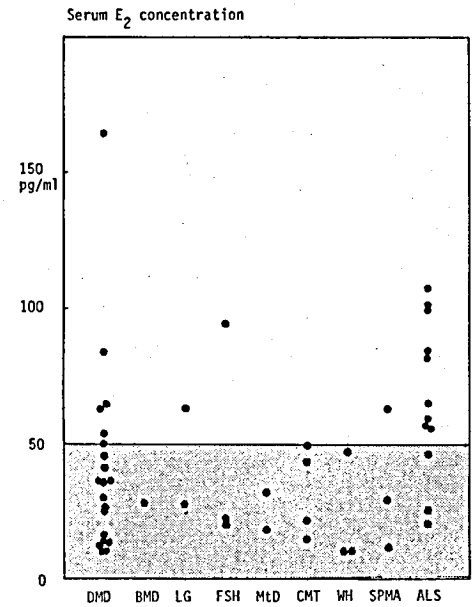


図1　血清エストラジオール値

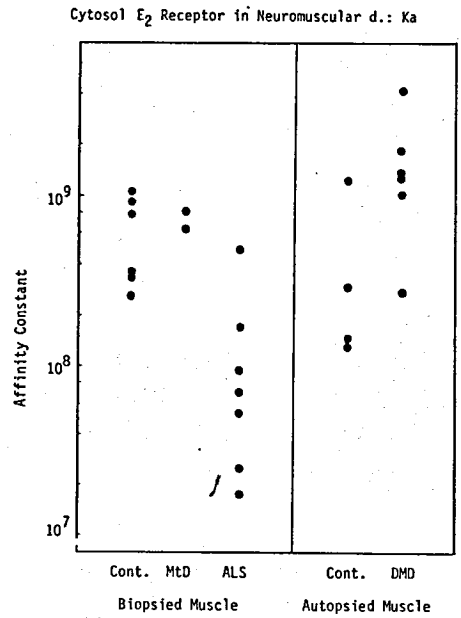


図3　筋 cytosol エストラジオール受容体親和常数

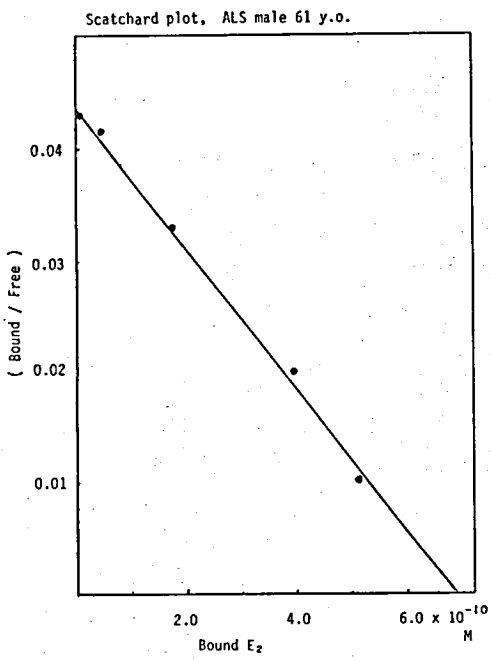


図2　ALS 生検筋 ^{125}I-エストラジオールアナログの結合率の scatchard plot.

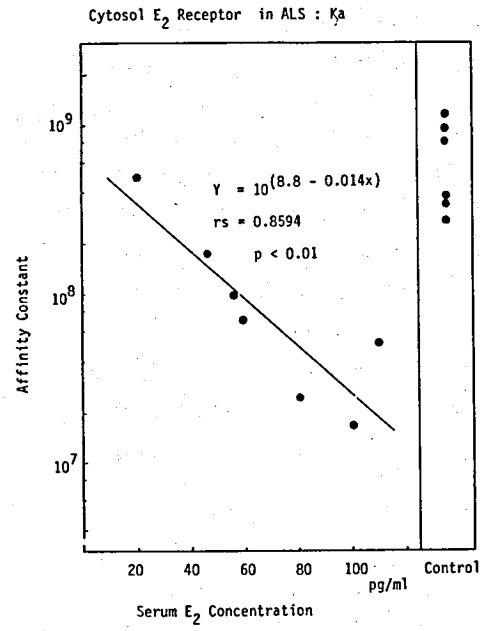


図4　ALS の血清エストラジオールと受容体親和常数

みた。肢帯型，顔面肩甲型の各筋ジストロフィー症及び脊髄性進行性筋萎縮症でそれぞれ1例で高値をみた（図 1)。

2）筋 cytosol 中のエストラジオール受容体の検討

筋 cytosol 中エストラジオール受容体と 16α-^{125}I-3, 17β エストラジオールとの結合率と結合ステロイドの scatchard plot は良好な直線性が得られた（図-2)。親和常数（affinity constant: Ka）は生検筋では ALS において低下して

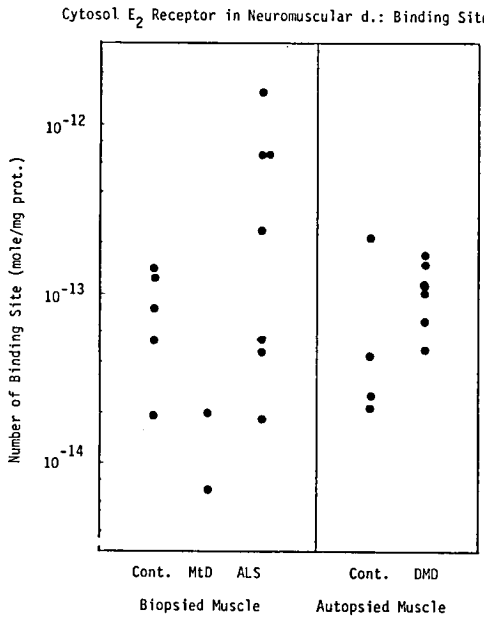


図5 筋 cytosol エストラジオール受容体数

いた。剖検筋の検討では DMD は対照と比較して増加がみられた（図-3)。生検筋において ALS 群での血清エストラジオール値と親和常数の対数値との間には有意な直線的な逆相関性がみられた（図-4)。受容体数の検討結果を図-5に示す。生検筋では ALS では増加例が多かった。剖検筋においては DMD では増加している傾向を示した。ALS においては血清エストラジオール値が上昇するにつれて受容体数は低下し，100 pg/ml 以上の症例では再び対照群と同様の受容体数を示した（図-5)。

考　察

神経筋疾患での高血清エストラジオール値は球脊髄型筋萎縮症，Kugelberg Welander 症候群や Duchenne 型筋ジストロフィー症で報告されている[1,2,3]。今回の検討結果でも高血清エストラジオール値を示す症例は多かった。また，筋 cytosol のエストラジオール受容体の検討では DMD では親和性受容体数ともに増加している傾向がみられた。ALS の生検筋での検討においては血清値と逆相関性に親和性は低下しており，受容体数は血清値の軽度上昇例で増加していた。

高血清エストラジオール値は神経原性疾患，筋原性疾患でともにみられており，前角細胞あるいは神経原性筋萎縮と関連しているというよりは，全身性の進行性筋萎縮と深く関与している現象と考えられる。中里，臼杵ら[2]によれば Duchenne 型筋ジストロフィー症では CK の高い症例では血清エストラジオール値は正常で，CK の低い進行した症例ほど高値を示す逆相関がみられたという。剖検筋での結果は死後変化や末期治療による修飾等の問題から慎重な評価が必要ではあるが，萎縮筋においてはエストラジオールを必要とする何らかの代謝状態が存在していることを推測させる。

Max[4]らはラット除神経筋ではグルコース・6・リン酸脱水酵素（glucose-6-phosphate dehydrogenase；G6PDH）の上昇がみられるが，エストラジオールを投与することにより，G6PDH 活性亢進が著明になることを報告しており，萎縮筋とエストラジオールとのかかわりあいについて注目すべき実験事実を認めている。この酵素は糖の代謝系において，グルコース・6・リン酸から五炭糖代謝系に入る第一段階の酵素であるが，筋ではこの代謝系の活性は比較的乏しいとされている[7]。五炭糖代謝系の活性化によりリボースが生成されるが，この糖は DNA の骨格を形成し，核酸代謝上重要な物質である。また，この代謝系は大量の NADPH を生成し，脂肪酸合成の上でも重要な代謝系である。本来 G6PDH 活性の低い筋を除神経することによりこの酵素の活性上昇がもたらされることは，核酸を必要とする筋の再生に深く関与していることが推定される。筋萎縮症患者の血清エストラジオール値の上昇は再生に関連していると考えることも可能である。また，筋疾患でみられる脂肪変性との関係も興味深い。

神経筋疾患における内分泌異常は各種の疾患で報告されている。多彩な症状を示す筋緊張性ジストロフィー以外にも[8,9]，Duchenne 型筋ジストロフィー症のリンパ球でのインスリン受容体異常は認められており[10]，球脊髄型筋萎縮症でのアンドロゲン感受性の低下なども疑われている[11]。これらの遺伝性変性疾患では遺伝的規制によって第一義的に受容体異常などの内分泌

異常が存在している可能性は否定できない。内分泌異常がどのような筋の代謝系への影響を与えるかについては今後の解明を要する問題であるが，神経筋疾患においてはホルモン異常を必要とする状態が存在している可能性を考慮する必要がある。また，筋以外の神経系を含む各臓器に対する影響の検討も必要であろう。

文　献

1）臼杵扶佐子，[法化図陽一ら：球脊髄性筋萎縮症(Kennedy-Alter-Sung 型）の9症例と血中 estrone (E) 値，神経内科，**17**；350，1982

2）中里興文，臼杵扶佐子ら：筋萎縮性疾患における血清 estrogen の検討，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，1983，p. 280

3）中里興文，臼杵扶佐子ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症における血清 estrogen の検討，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，1984，p. 396

4）Max SR：Effect of estrogen on denervated muscle, J Neurochem, **36**；1077，1981

5）浜名康栄，岩井浩一：ステロイドホルモンの作用機構，生化学実験講座16，ホルモン上，東京化学同人，東京　1977，p. 345

6）Hochberg RB：Iodine-125-labeled estradiol-a gamma emiting analogue of estradiol that binds to the estragen receptor. Science, **205**；1138，1979

7）今堀和友，山川民夫ら：ペントースリン酸回路，今堀和友，山川民夫監，生化学辞典　東京化学同人，東京　1984，p. 1163.

8）Kobayashi M, JC Meek：The insulin receptor in myotonic dystrophy, J. Clin. Enclocrinol Metab., **45**；821，1977

9）Festoff BW & WV Moore：Evaluation of the insulin receptor in myotonic dystrophy. Ann Neurol, **6**；60，1979

10）De Pirro R, R Lauro et al.：Decreased insulin receptors but normal glucose metabolismin Duchenne muscular olystrophy. Science, **216**；4543，1982

11）向井栄一郎　満間照典ら：球脊髄性筋萎縮症の男性性腺機能不全と女性化徴候に関する内分泌学的検討，臨床神経，**24**；925，1984

進行性筋ジストロフィー症における血清コエンザイム Q_{10} の測定

班　員　亀尾　等
国立療養所原病院
研究協力者　三好和雄，升田慶三
平木康彦，徐　海源
国立療養所原病院
丸林誠二，越智主計
山田一夫，川崎　尚
広島大学第一生化学

要　旨

ドゥシャンヌ型，肢帯型，先天性（福山型）の進行性筋ジストロフィー症及び Kugelberg-Welander 病において，コエンザイムQ_{10} と α-トコフェロールの血清濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

血清コエンザイム Q_{10} 濃度は，上記の筋疾患群ではともに，対照群に比べ有意に低下していた。また，血清 α-トコフェロール濃度も，対照群に比べ低値を示す例が多かった。

コエンザイムQ_{10} 製剤を15 mg/day 服用しているドゥシャンヌ型筋ジストロフィー症群の血清コエンザイム Q_{10} 濃度は対照群と同じレベルに達していた。また，α-トコフェロール製剤を150 mg/day 服用している筋疾患群の血清 α-トコフェロール濃度は対照群より高値を示す例が多かった。

目　的

進行性筋ジストロフィー症において，コエンザイムQ_{10}（以下，CoQ_{10} と略す）は心不全に，α-トコフェロール（以下，α-Toc と略す）は末梢循環不全に，よく用いられている。しかし，その生体内での動態については，充分解明されていない。今回，われわれは高速液体クロマトグラフィー（以下，HPLC と略す）により，CoQ_{10} 及びα-Toc の血清濃度を測定し検討を加えた。

方　法

当院に入院中のドゥシャンヌ型筋ジストロフィー症（以下，DMD と略す）10例，肢帯型筋ジストロフィー症（以下，LG と略す）5例，福山型先天性筋ジストロフィー症（以下，FCMDと略す）4例，Kugelberg-Welander 病（以下，KW と略す）4例，及び健康人5例を対象とした。筋疾患群の23例は全て坐位生活をしていた。

採血は早朝空腹時に行い，冷保存し，1時間以内に血清を分離し，血清は－70℃に凍結保存し，その日のうちに測定に供した。測定は，Ikenoya ら[1] の方法に従った。すなわち，血清1 ml を共栓付褐色スピッツにとり，エタノール2 ml，n-ヘキサン 5 ml を加え，よく振とう後，遠心した。ついで，n-ヘキサン層をとり，窒素気流下に40℃の水浴中で溶媒を蒸発させ，乾固した試料をエタノールに溶かし，HPLC 用試料とした。HPLC 法により酸化型 CoQ_{10} は分光光学的に波長 275nm で検出し，還元型 CoQ_{10} 及び α-Toc は電気化学的に測定した。酸化型 CoQ_{10} 量と還元型 CoQ_{10} 量を加算して総 CoQ_{10} 量とした。

結果および考察

表1に，対照群と筋疾患群における年令及び

表1　血清コエンザイム Q_{10} 濃度

Groups	Number	age (Y.)	serum CoQ_{10}(μg/ml)	serum cholesterol (mg/dl)
control	5	29.4 ±5.5	0.627±0.093	190.6±14.2
DMD	5	17.4 ±7.2	0.358±0.083**	156.2±19.0*
DMD(CoQ_{10} 15mg p.o.)	5	16.2 ±0.8	0.577±0.107	153.4±30.9
LG	5	36.6 ±8.6	0.483±0.092*	170.8±17.0
ECMD	4	15.3 ±5.0	0.445±0.109*	177.0±23.1
KW	4	24.0±11.6	0.431±0.150*	188.3±17.9

(mean±S. E.　**$p<0.01$　*$p<0.005$)

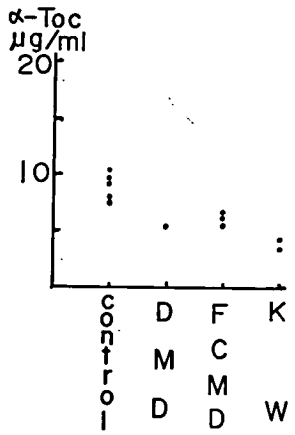


図1　α-tocopherol 非服用群における血清 α-tocopherol 濃度

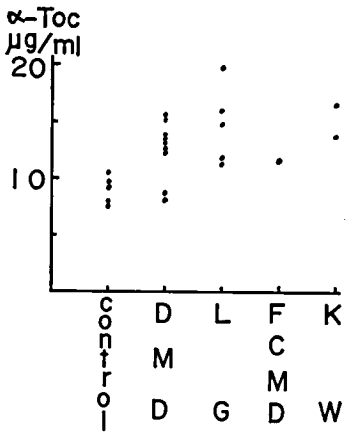


図2　α-tocopherol 服用群における血清 α-tocopherol 濃度

血清 CoQ_{10} とコレステロール濃度を示した。対照群に比べ，CoQ_{10} 製剤を服用していない DMD 群，LG 群，FCMD 群及び KW 群はともに有意に血清 CoQ_{10} 濃度が低下していた。CoQ_{10} 製剤を 15 mg/day (0.41±0.09 mg/kg/day) 服用している DMD 群は，服用していない DMD 群に比べ，有意に血清 CoQ_{10} 濃度が上昇し，対照群とほぼ同じレベルに達していた。血清コレステロール濃度については，CoQ_{10} 製剤を服用していない DMD 群が対照群に比べ有意に低かった他は，対照群と筋疾患群の間に有意差はなかった。

血清 α-Toc 濃度については，図1に示したように，α-Toc 製剤を服用していない DMD 1例，FCMD 3例及び KW 2例は，対照群の 9.14±1.20 μg/ml (n=5, 平均値±標準誤差) に比べ，低値を示した。他方，図2に示したように，α-Toc 製剤を 150 mg/day 服用している DMD 8例，LG 5例，FCMD 1例及び KW 2例は，対照群に比べ高値を示す例が多かった。すなわち，DMD 群は，12.47±2.77 μg/ml (n=8, 平均値±標準誤差) と，LG 群は，14.7±3.22 μg/ml (n=5, 平均値±標準誤差) と対照群に比べ有意に ($p<0.01$) 上昇していた。

筋ジストロフィー症のヒトやマウスにおいて，筋肉中の succinate dehydrogenasecoenzyme Q reductase 活性の低下が報告され[2)3)]，CoQ を抽出液に添加することにより前述の酵素活性が上昇することが知られている[3)]。筋ジストロフィー・マウスでは，CoQ 製剤の投与により寿命の延長と筋力の回復が報告されているが[4)-6)]，ヒトにおいては，creatine phosphokinase の減少より有効とする報告[9)]もあるが，筋力の改善については無効とする報告[7)8)10)11)]が多く，現時点では筋に対する作用は余り期待できず，心機能低下に対する有効性の面で検討されている[12)13)]。

HPLC による三吉野らの報告[14)]によると，

DMD の血中 CoQ_{10} 濃度は，健康人に比べ低く，かつ障害度がすすむほど，低下が著しくなるとされている。DMD の坐位生活群を対象としたわれわれの測定でも，健康人に比べ有意に血清 CoQ_{10} 濃度は低下していた。肝疾患及び糖尿病において，血清 CoQ_{10} 及び α-Toc 濃度が，血清コレステロール濃度と有意な正の相関をもつことが報告されている[15)16)]。この点，CoQ_{10} 製剤を服用していない DMD群の血清コレステロール濃度が対照群より有意に低かったが，これは，血清コレステロール濃度が成人に比べ学童期は低い[17)]ことに基づくと考えられ，血清 CoQ_{10} 濃度を比較するためにあたっては，対照群の年令を考慮して DMD 群と同年代にする必要があったと思われる。

α-Toc については，筋ジストロフィー症のマウスやヒトにおいて無効であるとされている[5)]。血清濃度についてのわれわれの測定では，筋ジストロフィー症の病型に関係なく，低値を示す例が認められた。この点については，食事内容を含め，更に検討する必要があろう。

筋疾患群において，血清 CoQ_{10} 及び α-Toc 濃度が低値を示す例が多く，CoQ_{10} 及び α-Toc 製剤の服用により血清濃度が健康人レベルに或はそれ以上に上昇することは判ったが，臨床面での有効性が不明確であることを考慮すると，血清濃度の低下は疾病の二次的な反映であることが推定され，更には服用された CoQ_{10} 及び α-Toc の組織への移行及び利用について検討する必要があると思われる。

まとめ

1．筋疾患の DMD, LG, FCMD 及び KW の4群における血清 CoQ_{10} と α-Toc 濃度を HPLC 法により測定した。

2．血清 CoQ_{10} 濃度は，4群ともに，対照群に比べ有意に低下していた。また，血清 α-Toc 濃度も対照群に比べ低値を示す例が多かった。

3．CoQ_{10} 製剤を 15 mg/day 服用している DMD 群の血清 CoQ_{10} 濃度は対照群と同じレベルに達していた。また，α-Toc 製剤を 150 mg/day 服用している筋疾患群の血清 α-Toc 濃度は対照群より高値を示す例が多かった。

文　献

1) Ikenoya S. et al.: Studies on reduced and oxidized ubiquinones. 1. Simultaneous determination of reduced and oxidized ubiquinones in tissues and mitochondria by high performance liquid chromatography. Chem. Pharm. Bull., **29**; 158-164, 1981

2) Folkers K. et al.: Suvvey and new clinical studies on coenzyme Q in human muscular dystrophy. Int. J. Vitam. Nutr. Res., **42**; 139-163, 1972

3) Littarru G. P. et al.: Defficiency of coenzyme Q_9 in mice having hereditary muscular dystrophy. Biochem. Biophys. Res. Commun., **41**; 1306-13-13, 1970

4) Seholler J. et al.: Response of mice with genetic dystrophy to therapy with coenzyme Q. Int. Z. Vitaminforsch., **38**; 369-375, 1968

5) Farley TM et al.: Response of genetically dystrophic mice to therpy with hexahydrocoenzyme Q_4. Biochem. Biophys. Res. Commun., **24**: 299-303, 1966

6) Zuckerman L. et al.: Effects of hexahydrocoenzyme Q_4 on murine muscular dystrophy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **129**; 794-796, 1968

7) Sövik O. et al.: Coenzyme Q in Duchenne muscular dystrophy. Acta. Pediat. Scand., **60**; 428-432, 1971

8) Danowski TS et al.: Hexahy drocoenzyme Q_4 in pseudohypertrophic muscular dystrophy. J. Pharm. Sci., **60**; 640-642, 1971

9) Folkers K. et al.: Effect of coenzyme Q on serum levels of creatine phosphokinase in preclinical muscular dystrophy., **71**; 2098-2102, 1974

10) 諸岡啓一ら：進行性筋ジストロフィーに対する coenzyme Q の作用効果について，小児科臨床，**28**(2)；47-52, 1975

11) 益子尚彦：筋萎縮症に対する coenzyme Q_{10} 製剤ノイキノンの使用経験．臨床と研究，**53**；318-322, 1976

12) 高沢直之ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の心機能に対する coenzyme Q_{10} の効果．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」第三班昭和58年度研究報告書．518-522, 1984

13) 松尾宗祐ら：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 Q_{10} の抑制効果—第2報．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」第三班昭和58年度研究報告書，522-527，1984
14) 三吉野産治ら：進行性筋ジストロフィーの coenzyme Q_{10} 血中濃度測定について．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」第三班昭和56年度研究報告書，320-325，1982
15) 泉　寛治ら：糖尿病および合併症を有する患者における血中ビタミンEと coenzyme Q 濃度について．動脈硬化，**9**；209-213，1981
16) 奥山卓正ら：肝疾患患者の肝臓及び血清 Ubiquinone 10含量，ビタミン，**54**；129-136，1980
17) 松山秀介：血液化学．小児の正常値．馬場一雄ら編．135-154，1979．医学書院．東京．

Ⅱ. 臨床病態

D. 神経・免疫

筋ジストロフィー症における中枢神経病変および免疫異常に関するアンケート調査報告

班　員　荒木淑郎
熊本大学第一内科

研究協力者　斎田恭子
国立療養所宇多野病院

廣瀬和彦
東京都立神経病院

松岡幸彦
名古屋大学第一内科

佐藤　宏
熊本大学第一内科

要　旨

筋ジストロフィー症における中枢神経障害と免疫系の異常に関しアンケート調査を行った。結果並びに今後の課題：1）Duchenne 型筋ジストロフィー症では知能障害が36%にみられ，CT 異常（27.4%），脳波異常（28.4%）も少なからずみられた。今後，知能検査，CT，脳波の再調査を行い，各々の関連性につき再検討の必要がある。免疫系の異常は補体系の異常の例が多く（44%），今後の検討課題である。2）福山型を含む先天性筋ジストロフィー症では広範な中枢神経障害が認められた。免疫系の検査はほとんどされていなかった。3）筋緊張性筋ジストロフィー症では，中枢神経障害，免疫系の障害がともに見られ，従来の報告の様に，multisystem な障害が認められる。4）上記以外の筋ジストロフィー症では何等かの中枢神経障害を呈するものが少なからずみられ，免疫系の検査も含め，今後 Duchenne 型との比較検討の必要がある。

目　的

筋ジストロフィー症は筋肉の障害のみならず多彩な障害を呈する事が多く，特に筋緊張性筋ジストロフィー症（以下 MD と略す）は，中枢神経障害，内分泌障害，免疫系の異常などの障害を伴った multisystem disease として知られている。他方，近年では MD 以外の筋ジストロフィー症，特に Duchenne 型筋ジストロフィー症で中枢神経障害，自律神経障害，免疫系の障害を示唆する報告がなされており，それらの障害が一次的なものか，二次的なものか議論のあるところである。

今年度より新たに発足した本研究班においても引き続き「神経・免疫」のプロジェクト研究チームを作り，今後，筋ジストロフィー症の神経・免疫に関する調査研究を行うこととなった。そこで本年度は「筋ジストロフィー症における中枢神経異常，免疫系の異常に関するアンケート調査」を行い，アンケート調査の結果を踏まえ，今後の本プロジェクト研究のあり方を検討した。

方法並びに対象

調査方法は，アンケート調査表を作成し，筋ジストロフィー病棟を有する全国国立療養所並びに本研究班各班員，全国医科系大学神経内科計81施設へ送付し，昭和59年10月30日の時点における入院患者及び外来患者の調査を行った。本アンケート調査の回収率は 55.6 %（45施設）であった。

表　1

昭和59年度 厚生省神経疾患研究委託費：筋ジストロフィー症の障害、病態および治療開発に関する研究（班長　西谷　裕）
プロジェクト課題：神経・免疫　（責任者　荒木淑郎）

No.___

筋ジストロフィー症における中枢神経障害、免疫異常に関するアンケート調査表

施設名_____

	氏名	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	年齢　性別	歳 男・女	歳 男・女	歳 男・女	歳 男・女	歳 男・女	歳 男・女	歳 男・女	歳 男・女	歳 男・女	歳 男・女
	診断										
中枢神経系異常	1.知能障害	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	2.性格異常	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	3.不随意運動	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	4.痙攣	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	5.視力障害	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	6.聴力障害	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	7.CT異常	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検
	8.脳波異常	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検
	9.その他の異常										
免疫学的異常	1.血清IgG	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検
	2.髄液IgG	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検	増 正 低 未 加 常 下 検
	3.補体系の異常	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検
	4.ツ　反	陰性・陽性	陰性・陽性	陰性・陽性	陰性・陽性	陰性・陽性	陰性・陽性	陰性・陽性	陰性・陽性	陰性・陽性	陰性・陽性
	5.T細胞・B細胞数の異常	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検	有・無・未検
	6.その他の異常										

診断

A.Duchenne型
B.Becker型
C.肢帯型
D.顔面、肩甲、上腕型
E.福山型
F.左記以外の先天性筋ジストロフィー
G.筋緊張性筋ジストロフィー
H.先天性筋緊張症
I.分類不明

代表者(院長名) _____　記載者 _____

(部長名) _____　記載月日 ___年___月___日

今回のアンケート調査表（表1）では，中枢神経系異常，免疫系の異常の各項目につき，異常の有無のみを記載する型式とした。なお，筋ジストロフィー症の分類については，Fは，福山型以外の先天性筋ジストロフィー症を，Iは，その他分類の定まっていない疾患を対象とした。又，集計に際して，性格異常については，精神分裂病，反応性精神病と記載してある例は除き，CT異常，脳波異常の項目に関しては，頭部外傷，脳血管障害での異常例は除外した。

結　果

調査患者総数，疾患別患者数は表2に示す様に，患者総数1,476名，疾患別ではDuchenne型578名（女性例4名，性別不明1名），平均年齢は14.2歳，Becker型は総数29名（女性例1名），平均年齢22.9歳。肢帯型は総数194名（男性111名，女性83名）。平均年齢は35.8歳であった。顔面・肩甲・上腕型（以下FSH型）は総数72名（男性50名，女性22名）平均年齢31.5歳。福山型は総数129名（男性56名，女性73名）平均年齢9.6歳，福山型以外の先天性筋ジストロフィー症は総数59名（男性29名，女性29名，不明1名）平均年齢21.4歳。筋緊張性筋ジストロフィー症は総数341名（男性216名，女性98名）平均年齢は32.3歳，先天性筋緊張症は総数10名（男性6名，女性4名）平均年齢は26.6歳，その他分類不明が総数64名（男性33名，女性31名）平均年齢31.1歳であった。

表2　調査患者総数　1476名

	総数	男	女	平均年齢
Duchenne 型	578	573	4	14.2
Becker 型	29	28	1	22.9
L-G 型	194	111	83	35.8
FSH 型	72	50	22	31.5
Fukuyama 型	129	56	73	9.6
Congenital D. (Fukuyama 型以外)	59	29	29	21.4
Myotonic D.	341	216	98	32.3
Congenital M. D.	10	6	4	26.6
Others	64	33	31	31.1

中枢神経障害の各項目に関しては，知能障害，性格異常について（図１），知能障害は福山型を含む先天性筋ジストロフィー症で高率にみられ（93.8%，50.8%），次いで MD で47.3%，Duchenne 型で36%，Becker 型でも24%に認められる。性格異常については，知能障害の程度により判定に問題もあると思われるが，MD で13.2%にみられる。最近，Bird ら[1] は，MD 患者25例で32%に性格異常を認めたと報告しており，今後筋ジストロフィー症患者に対する心理的アプローチも必要と思われる。不随意運動は（図２）福山型以外の先天性筋ジストロフィー症で6.8%にみられ，その他の疾患ではほとんど無く，痙攣発作も（図２），今回の調査では福山型を含む先天性筋ジストロフィー症に比較的に特徴的と考えられる。視力障害，聴力障害

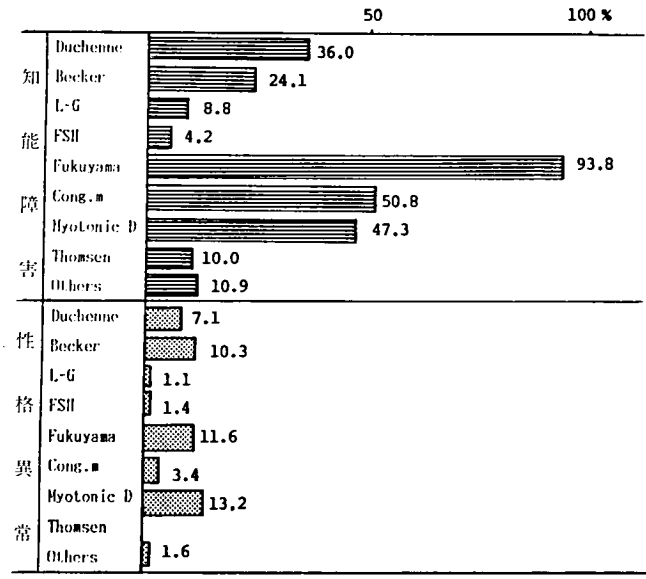


図１　中枢神経障害

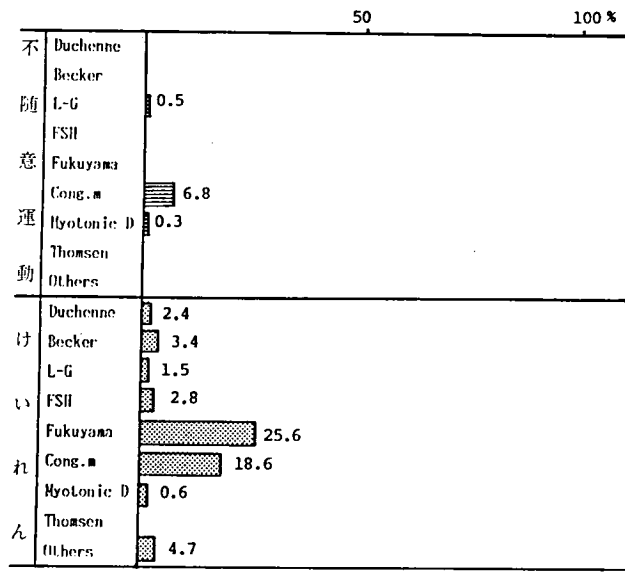


図２　中枢神経障害

（図3）は MD に多くみられるが，白内障の例も多く，聴力障害の原因についても今回は詳細に調査しておらず，中枢神経障害としての視力・聴力障害の検討は今後の課題である。筋ジストロフィー症における頭部 CT，脳波所見に関しては，従来より幾つかの報告が見られるが，今回の調査結果では（図4），CT 異常が福山型を含む先天性筋ジストロフィー症で高率に認められ（73.4%，40%），MD では42%，Duchenne 型では 24.7%であった。西谷らの報告[2] によると，先天性筋ジストロフィー症で90%，Duchenne 型で62%に CT 異常が認められ，又，岡元ら[3] は，先天性筋ジストロフィー症で75%，Duchenne 型で52%，MD で 100 %に何らかの異常が認められ，肢帯型でも50%に異常がみられると報告している。今回の結果で

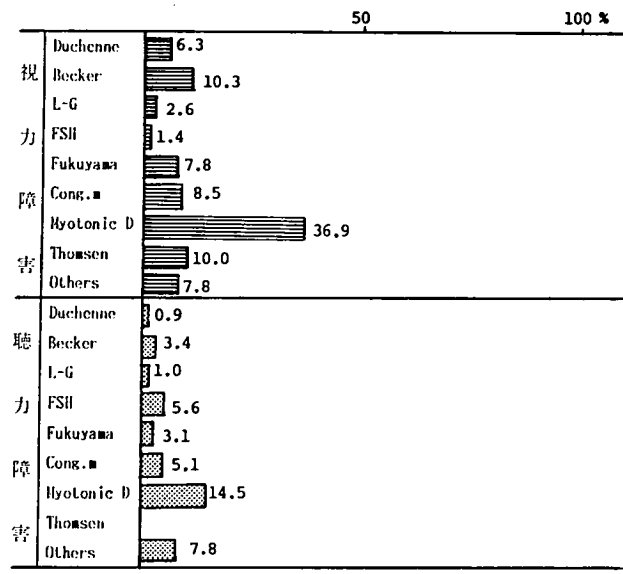


図3　中枢神経障害

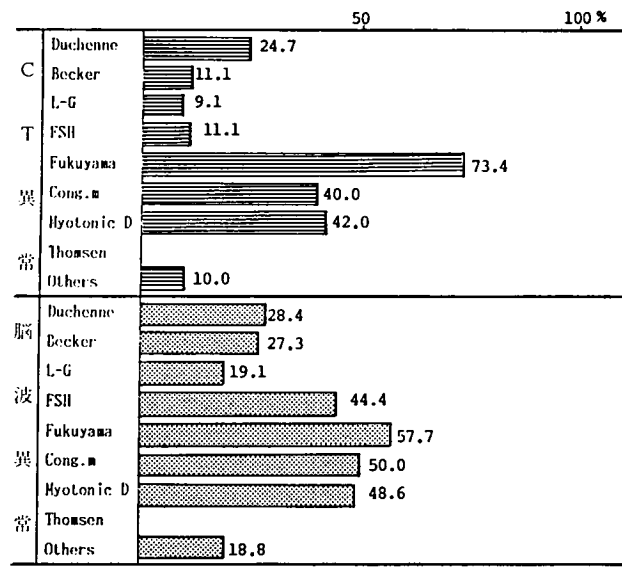


図4　中枢神経障害

は，Duchenne 型で24.7%と従来の報告より低率であった。しかし，検査率が14.5%と低く，又，各施設により CT 異常の基準が違う為とも考えられる。脳波異常に関しても，判定基準が一定か否か問題があるが，福山型を含み先天性筋ジストロフィー症で50%以上に異常が認められ，MD では48.6%，Duchenne 型で28.4%，Becker 型で27.3%に異常が認められる。FSH 型で44.4%に異常がみられるが，FSH 型では言語性 IQ の低下がみられるとの報告[4] もあり，興味のある点である。

免疫系の障害の各項目については，まず，血清 IgG，髄液 IgG の異常では（図5），MD で各々41%に異常が見られ，その内血清 IgG 低下が88%，髄液 IgG 低下が67%と従来の報告の様に血清 IgG，髄液 IgG ともに低下傾向を

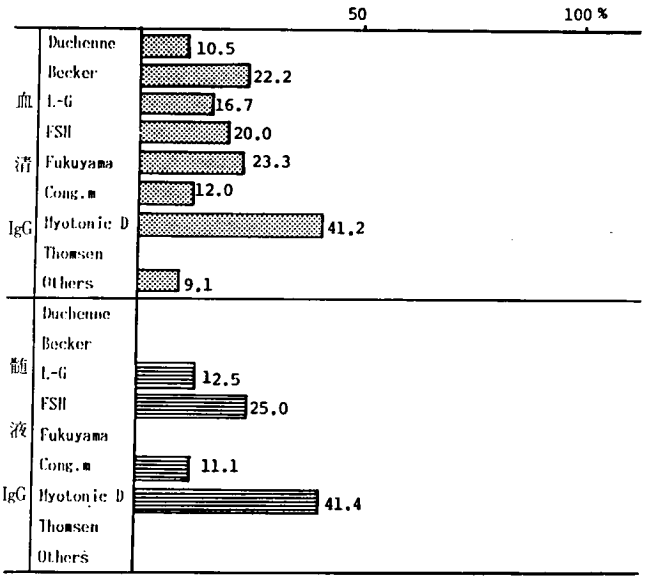


図5　免疫系の異常

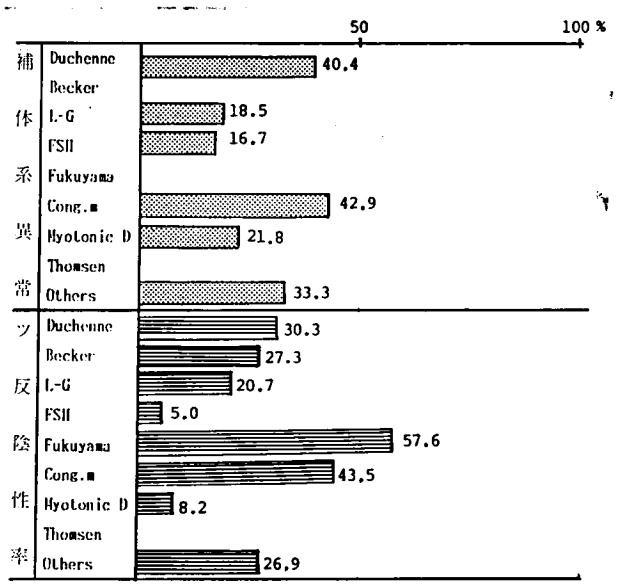


図6　免疫系の異常

表3　T細胞，B細胞%の異常

	例数	(%)	検査例
Duchenn	13	(44.8)	39
Becker	1	(100)	1
L-G	9	(81.8)	11
FSH	0	(0)	0
Fukuyama	0	(0)	0
Cong. M	1	(50)	2
Myotonic	10	(33.3)	30
Thomsen	0	(0)	0
Others	1	(100)	1

示している。しかし，MD 以外の疾患では検査例数が少く，免疫グロブリンの異常に関する異常の有無は判断し難い。次に補体系の異常，並びにツベルクリン反応陰性率に関しては（図6），補体系の異常で，Duchenne 型に44%（89例中36例）と比較的高頻度に異常が認められる。なお，補体成分のどの異常かについては今回は調査していない。福山型以外の先天性筋ジストロフィー症でも42.9%にみられるが，検査例数は7例である。MD でも21.8%に異常が認められる。他の疾患は症例数が少く，判断は困難であった。ツベルクリン反応陰性率では福山型を含む先天性筋ジストロフィー症で陰性率が高い傾向にあるが，本検査は，検査時の年齢等の問題もあり，陰性率のみで細胞性免疫能を判定するのは困難である。最後にT細胞，B細胞%の異常であるが，本検査は施行された例が非常に少いが，中でも Duchenne 型で44.8%（39例中13例），MD で33.3%（30例中10例）と異常を示す傾向にある。（表3）

考　案

今回のアンケート調査では中枢神経障害並びに免疫系の各項目につき，異常の有無のみを記載する様に調査表を作成した。従って，今回の調査では各項目の詳細な検討は行っていない。又，各検査項目のうち未検の例も多くみられ，特に免疫系の検査項目は未検例が多かった。中枢神経系の各項目では異常の判定に各施設で若干の相違があると思われる。以上の事から本調査結果はあくまで各々の異常の傾向を示すものとして位置づけられる。

今後の検討課題として次の点から検討する必要がある。まず，中枢神経障害については，知能障害，CT 異常，脳波異常をみると中枢神経病変の明らかな福山型を含む先天性筋ジストロフィー症と MD では従来の報告の様に高頻度に異常が認められるが，Duchenne 型，non-Duchenne 型でも少なからず異常が認められる。Duchenne 型の知能障害は Dubowitz らは[5]，IQ 75以下が30%にみられると報告しており，又，Kargan らは[4] は non-Duchenne 型（特に FSH 型）でも言語性 IQ の低下傾向のあることを指摘している。又，従来，Duchenne 型では IQ 低下と CT 異常，IQ 低下と脳波異常とで相関がみられるとする報告と，みられないとする報告と相方あるが，今後は知能検査，CT，脳波の各検査を同時に施行し，各々の関連性の再検討の必要があると考える。

免疫系の異常の検討については，MD では免疫グロブリンの異常は周知のところであるが，その他広範な免疫系の障害の傾向がみられる。MD 以外では特に Duchenne 型で補体系の異常が44%にみられる点が注目される。中里らは Duchenne 型では C_4 成分の有意な低下がみられると報告しており[6]，補体系の検索については，今後，詳細な検討が必要である。又，福山型を含む先天性筋ジストロフィー症では広範な中枢神経障害が認められるが，免疫系の検査はほとんどされておらず，今後の検討課題である。

以上，筋ジストロフィー症における中枢神経障害，免疫系の異常に関し，アンケート調査を行い，調査結果並びに今後の課題について検討を加えた。

最後に，本アンケート調査に御協力頂きました各施設の先生方に深謝いたします。

文　献

1）Thomas D. Bird, Christin Follet, Ellen Griep: Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. J. Neurol Neurosurg Psychiat **46**; 971-980, 1983

2）西谷　裕，板垣泰子，坂本吉正，吉岡三恵子：先天型筋ジストロフィー症の中枢神経障害について．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53年度報告書. p. 232-234, 1979

3）岡元　宏，平瀬　努，安武敏明，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臨床病態および疫学的研究（祖父江班）昭和55年度報告書．p. 183-189, 1980

4）Nicholas J. Kargan, John P. Soremsen: Intellectual functioning in non-Duchenne muscular dystrophy: Neurology (NY), **31**; 448～452, 1981

5）Dubowitz V.: Intellectual impairment in muscular dystrophy. Arch Dis Child, **40**; 296～301, 1965

6）中里興文，佐野雄二，樋渡良一，臼杵扶佐子：筋ジストロフィー症における補体系の研究．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58年度報告書．p. 372～376, 1983

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の免疫能について

班　員　井上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院

研究協力者　浅井　順子，安藤　高志
長友　美達，諸冨　康行
国立療養所宮崎東病院内科
陣之内　正史
国立療養所宮崎東病院放射線科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症14名（年齢14±6.8歳），健常対照者14名（年齢17±1.0歳）を空腹時肘静脈より採血し，モノクローナル抗体OK シリーズにより，末梢リンパ球サブセット分類を行った。

OKT 3, 4, 8, OKIa1, OKT4/ OKT8 値は DMP と健常者の間に有意差がなく，また患者の年令との相関関係も得られなかった。

DMP 診療上，皮膚真菌症，呼吸器感染症の難治化傾向は頻回に遭遇する問題である。今後さらにパラメーターをふやし，別の側面からの検討も必要と考えられる。

目　的

進行性筋ジストロフィー症（以下 DMP）患者には皮膚真菌症，呼吸器感染症などの難治化傾向があり，診療上の問題となっている。その背景に免疫能の低下が存在している可能性も考えられる。従来，此の分野の研究には，補体系[1]，C1-inactivator[2]，インフルエンザワクチン接種後の抗体産生状況[3]等の報告があり，免疫能低下が示唆されてはいるものの，まだ不明な点が多く残されている。

今回私共は，DMP のうち，Duchenne 型筋ジストロフィー症の免疫能について，末梢リンパ球のモノクローナル抗体によるサブセット分類を行い検討した。

対象および方法

対象は，当院入院中の DMP 14名（Duchenne 型　年齢14±6.8歳），健常対照者は高校生14名（年齢17±1.0歳）である。

空腹時に肘静脈より採血し，末梢血のリンパ球を，モノクローナル抗体のうち，OKT 3, 4, 8, OKIa1 を用いて解析した。測定は大塚アッセイ研究所において行った。

結　果

表1に示すごとく OKT3 は DMP 60.0±9.6，コントロール60.0±7.1，OKT4 は DMP 29.0±4.4，コントロール32.0±2.8，OKT8 は DMP 31.0±5.8，コントロール28.0±5.8，OK Ia1 は DMP 19.0±7.4，コントロール17.0±5.0 といづれも DMD と健常者間に有意差はなかった。

表1　Lymphocyte Subsets

	DMP	Control
OKT 3	60.0±9.6	60.0±7.1
OKT 4	29.0±4.4	32.0±2.8
OKT 8	31.0±5.8	28.0±5.8
OKIa 1	19.0±7.4	17.0±5.0
OKT 4 / OKT 8	1.0±0.2	1.2±0.4

(Mean±1SD)

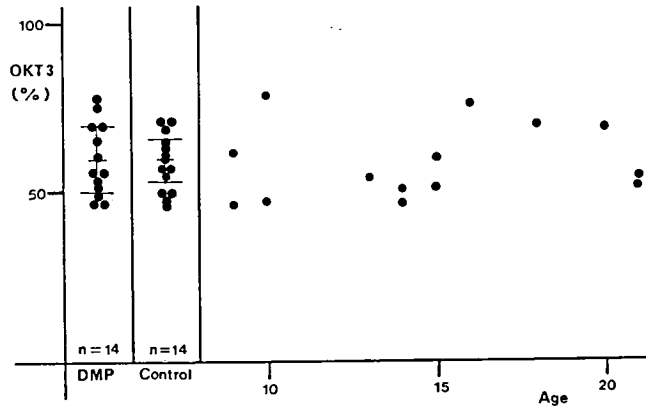


図1　OKT 3

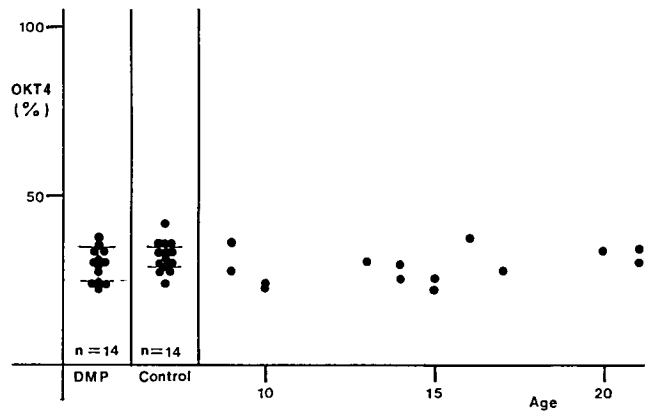


図2　OKT 4

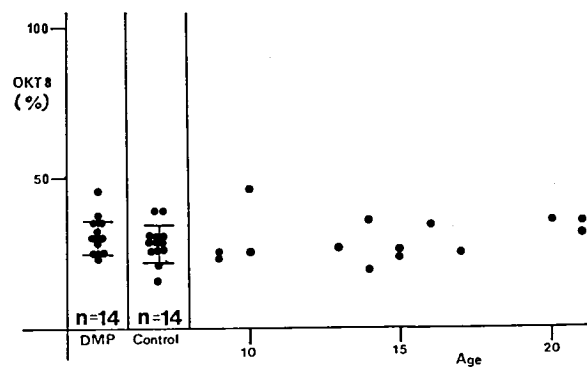


図3　OKT 8

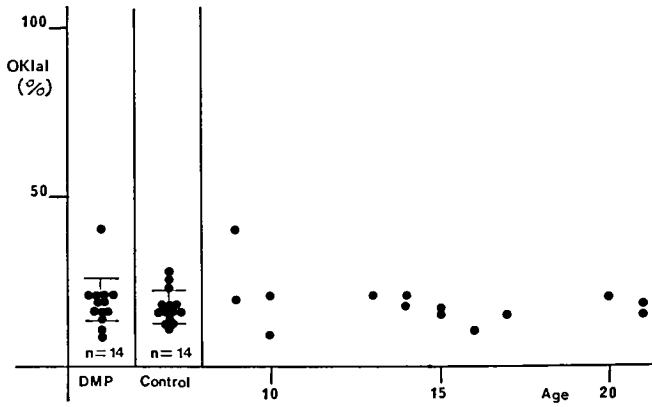


図4　OKla 1

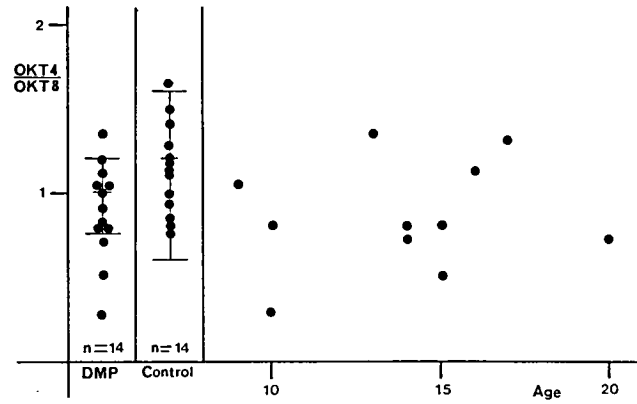


図5　OKT 4/OKT 8 Ratio

OKT4/OKT8 も DMP 1.0±0.2, コントロール1.2±0.4と有意差がなかった。

また OKT3, 4, 8, OKIa1, OKT4/T8 の値と DMP の年齢については，図1～図5に示すごとく有意な相関関係は得られなかった。

考　案

モノクローナル抗体 OK シリーズにより検出される細胞表面形質と細胞機能との関係は，表2のように考えられている。

OKT3 陽性細胞は末梢の成熟Tリンパ球とされ，成熟Tリンパ球は互いにオーバーラップがない OKT4 陽性細胞と OKT8 陽性細胞に分類される。

OKT4 陽性細胞は，インデューサー/ヘルパーT細胞の機能をもち，OKT8 陽性細胞はサプレッサー／細胞障害性T細胞の機能をもつとされている。

表2　モノクローナル抗体により検出される細胞

モノクローナル抗体	意　　義
OKT 3	Tリンパ球
OKT 4	インデューサー/ヘルパーT細胞
OKT 8	サプレッサー/細胞障害性T細胞
OKIa 1	Bリンパ球，null 細胞，活性化Tリンパ球
OKT 4/OKT 8	免疫均衡の指標

OKIa1 はBリンパ球，一部の null 細胞及び活性化Tリンパ球を識別する[4]。

これらの中で OKT4/OKT8 の比は，人の免疫均衡を表わすマーカーとして有用とされている[5]。

DMP の診療において，皮膚真菌症や呼吸器

感染症の難治傾向は，日常しばしば遭遇する問題になっている。これらの要因には，DMP による呼吸筋障害，脊椎変形による慢性拘束性呼吸障害の存在，栄養状態，内分泌的因子，免疫能等，種々の因子が関連しあっていると考えられる。

今回私たちの行ったモノクローナル抗体によるリンパ球サブセット分類により DMP の免疫均衡を検索したが，健常者と有意差を認めなかった。

栄養障害が細胞性免疫を低下させるという Harland[6]，Sakamoto[4] らの報告のある所から，DMP の免疫能については呼吸不全例の多い羸痩者群と，心不全例の多い肥満者群との間には，さらに例数及びパラメーターをふやして検討する必要があると考えられる。

まとめ

DMP の末梢血リンパ球をモノクローナル抗体 OK シリーズでサブセット分類を行ったが，健常者と有意差をみなかった。

今後更に症例数とパラメーターをふやし，他の側面からの DMP の免疫能の検討も必要と考えられる。

文献

1）中里興文ら：筋ジストロフィー症における補体系の研究，「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」昭和58年度研究報告書，p. 372, 1983

2）安武敏明ら：進行性筋ジストロフィー患者の C1-inactivator 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」昭和58年度研究報告書，p. 377, 1983

3）三吉野産治ら：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，「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年度報告書，p. 258, 1982

4）Reiherz, E. L., et al: Discrete stages of human intrathymic differentiation: Analysis of normal thymocytes and leukemic lymphoblasts of T-cell lineage, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **77**; 1588, 1980

2）Bach, M-A, et al: Imbalance in T-Cell subsets in human disease. Int. J. Immunopharmacol., **3**; 269, 1981

3）Harland, P. S. E. G.: Tuberculin reactions in malnutrished children. Lancet **11**; 719-721, 1965

4）Sakamoto, M., et al: Effect of malnutrition and nutritional rehabilitation on tuberculin reactivity and complement level in rats. Immunology, **38**; 413-420, 1979

Duchenne 型筋ジストロフィー症の末梢血Tリンパ球サブセット

班　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院

研究協力者　樋口重典，下村正彦
陳　正貴，谷山晶彦
友枝新一，板井義男
折口美弘
国立療養所西別府病院

目　的

これまで我々は，Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の免疫能をみるために，インフルエンザ・ワクチン接種後の抗体価の産生および保有期間について検討し，DMD の障害度による差はみられなかったことを報告した[1]。一方，DMD における免疫学的検索として，モノクローナル抗体を用いた筋生検組織内浸潤リンパ球の解析[2] および DNCB テスト[3] 等の報告がみられる。その結果，年令とともに細胞性免疫能の低下が示唆されること，また筋生検組織での OKT-8 細胞の出現と筋線維への浸潤が認められている。これらのことより，DMD における末梢血リンパ球のT細胞サブセットの解析および加令に伴う変動について，モノクローナル抗体を用いて検討した。

方　法

対象は DMD 患者25名で，年令は7才から21才までである。免疫学的に正常と考えられる20名（8才から11才まで11名と16才から19才まで9名）を対照群とした。モノクローナル抗体として FITC 標識 OKT 抗体（Ortho 社）：OKT-3（Pan T 細胞），OKT-11（E ロゼット陽性細胞），OKT-4（helper/inducer 細胞），OKT-8（suppressor/cytotoxic 細胞）および FITC 標識 Leu 抗体（Becton Dickinson 社）：Leu-7（NK/K 細胞）を用いた。リンパ球サブセットは flow cytometer（SPECTRUM-III：Ortho 社）にて測定した。

結　果

1）DMD 患者群の末梢血リンパ球の各サブ

表1　DMD の末梢血Tリンパ球サブセット

	対照群		患者群	
	8～11歳　n=11	16～19歳　n=9	7～12歳　n=7	17～20歳　n=7
OKT- 3	62.5±7.1*	51.9±10.1	55.4±11.5	52.0± 8.8
-11	74.4±6.5	69.6± 6.0	61.1± 7.9	61.5± 8.6
- 4	30.0±8.0	30.0± 5.8	30.1± 6.5	24.6± 7.1
- 8	29.2±8.2	25.8± 6.8	25.8± 4.2	30.2± 5.9
Leu- 7	21.3±9.9	24.6± 5.3	19.3± 6.2	33.6±16.3

* 平均±標準偏差（%）

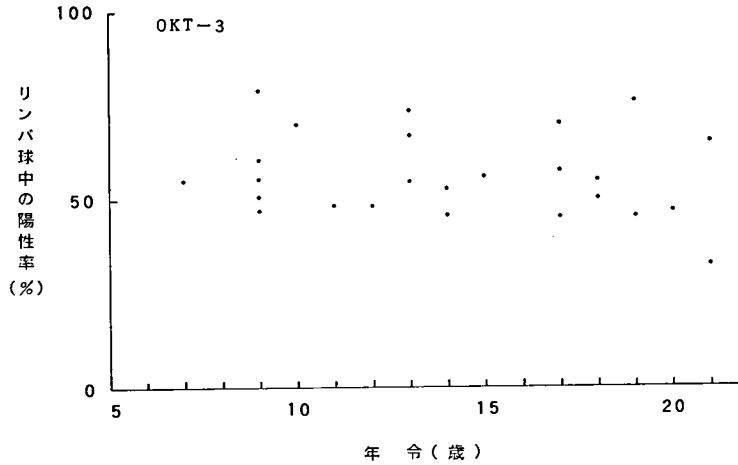


図1　DMD における OKT-3 の年令別推移

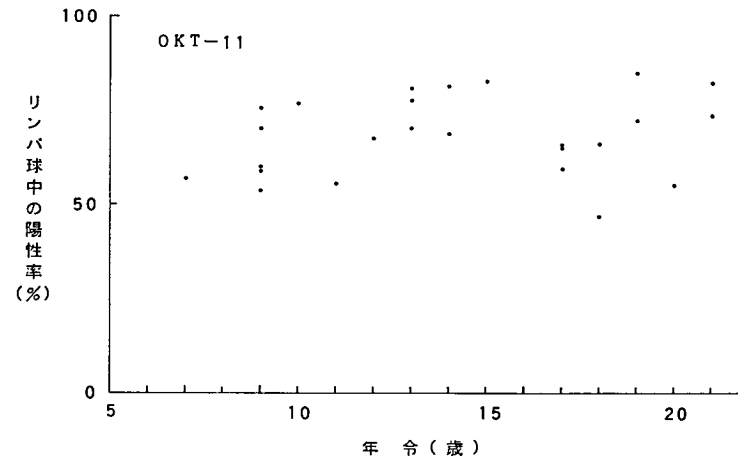


図2　DMD における OKT-11 の年令別推移

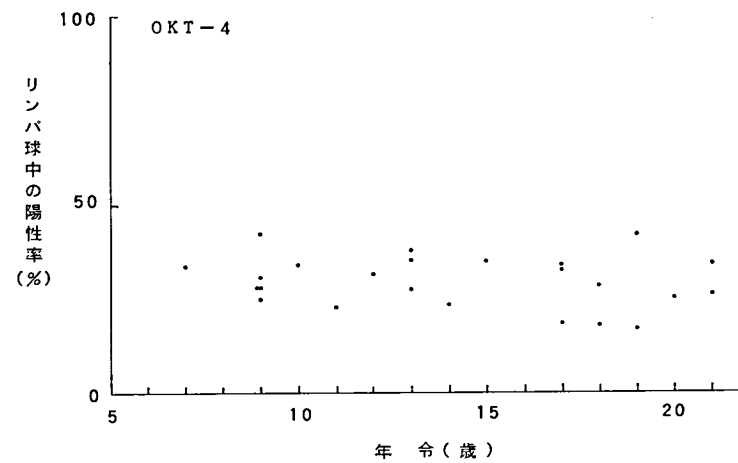


図3　DMD における OKT-4 の年令別推移

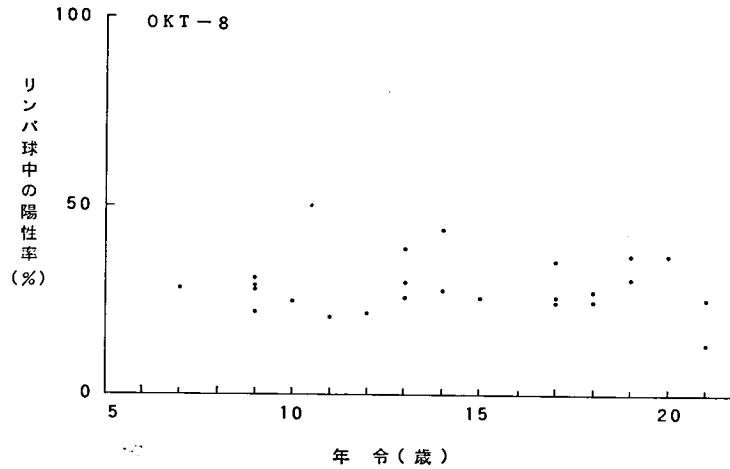


図4　DMD における OKT-8 の年令別推移

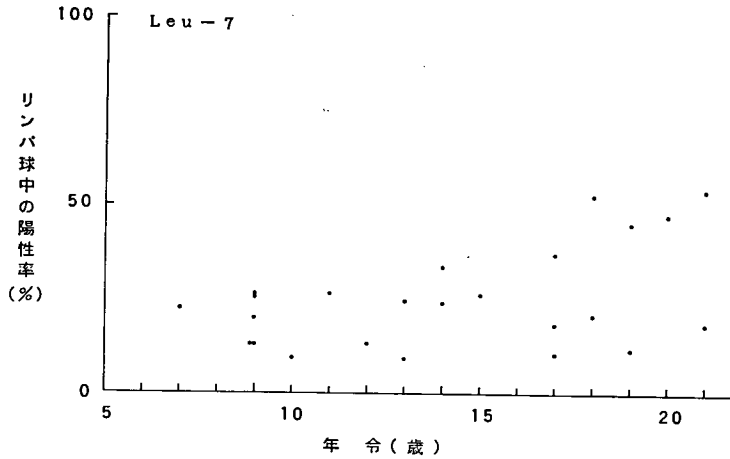


図5　DMD における Leu-7 の年令別推移

セットの陽性率を表1に示した。リンパ球サブセットの加令による変動を考慮し，患者群を7才から12才までと17才から20才までの2群に分けて，各サブセットについて対照群と比較した。各リンパ球サブセットとも対照群と比較して有意の差は得られなかったが，患者の高年令群において OKT4/8 比が逆転していた。

2）患者のリンパ球サブセットに，加令に伴う変動がみられるかどうか，全患者25名について検討した（図1－5）。OKT-3・11・4・8 および Leu-7 とも年令に伴った一定の傾向を認めることはできなかった。

考　察

湯浅等は DMD 患者について DNCB テストを行い，14才以降になると陰性率が25.9%と増加したことより，年令とともに細胞性免疫能が低下することを示唆しているが，これらの患者のT細胞は50～60%で，正常と比較して変化がなかったとしている[3]。我々の検討した DMD においても，OKT-11 細胞（T細胞）は50～70%と対照群に比し差がみられず，他のサブセットについても全て有意差がみられなかった。また，加令に伴う変動が各サブセットともにみられなかったことより，DMD 患者の病状の進行性増悪に，リンパ球は関与していないことが推測された。しかしながら，荒畑等は DMD の生検筋内浸潤リンパ球を解析しており，その特徴としてT－8^{+} 細胞が散在していること，さらに非壊死筋線維の周囲をこれらの細胞がと

り囲み一部浸潤していることを報告している[2]。このことは，組織でのリンパ球サブセットの異常が末梢血にまで反映されにくいのか，あるいは高年令群にみられた OKT4/8 比の逆転と関連していることをうかがわせるが，それらに関しては不明である。

文　献

1）三吉野産治，大平貴彦，他：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，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，p. 258-263，昭和57年

2）佐藤　猛，荒畑喜一，他：モノクローナル抗体による生検筋内浸潤リンパ球の解析，筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究，p. 131～136，昭和58年

3）湯浅龍彦，片桐　忠，他：進行性筋ジストロフィー症に於ける免疫学的側面の検討，厚生省「筋ジストロフィー症臨床研究班」報告書，p. 268～269，昭和50年度

筋緊張性ジストロフィー患者にみられる T細胞サブセットと Natural killer 活性の異常

班　員　松谷　功
国立療養所医王病院
研究協力者　入道秀樹，本家一也
国立療養所医王病院
松田　明，関　秀俊
金沢大学小児科

目　的

近年の神経免疫学の進歩に伴い，神経・筋疾患の病因や病態の解明のために免疫学的背景が詳細に検討されるようになり，一部の疾患では免疫異常が深く関与していることが明らかにされている。筋緊張性ジストロフィー（MyD）は古くから血清 IgG が低下することが知られているが，その機序に関しては不明な点も多いとされている。また MyD における細胞性免疫や Natural Killer（NK）活性についての検討も少ない。今回 MyD と Duchenne 型進行性筋ジストロフィー（DMD）の免疫能をみるために，血清免疫グロブリン値，T細胞サブセットと NK 細胞の比率，さらにインターロイキン2（IL-2）による NK 活性増強能について検討した。

対象と方法

1）対象は，国立療養所医王病院入院中の43才から56才までの MyD 5名（男3名，女2名）と15才から17才までの DMD 7名で，25才から40才までの健康成人を正常コントロールとした。

2）血清免疫グロブリン：IgG, IgA, IgM を一元放射状免疫拡散法で測定した。

3）末梢血リンパ球の分離：患者および健康成人のヘパリン加末梢静脈血から Ficoll-Hypaque 比重遠心法にて単核球層を採取した後，付着法にて単球を除去しリンパ球分画を得た。

4）リンパ球サブポプュレーション：FITC 標識モノクローナル抗体 OKT_3 (pan-T cell), OTK_4 (helper/inducer T cell), OKT_8 (suppressor/cytotoxic T cell)（Ortho 社），B_1 (B cell)（Coulter 社），Leu-7 (NK cell), Leu-lla (NK cell)（Bekton-Dickinson 社）を用いて Spectrum III（Ortho 社）にて解析した。

5）NK 活性：K562 細胞を target cell とし，Effector/Target 比を10：1 にして，^{51}Cr 遊離法にて測定した。IL-2 による NK 活性の増強をみるために，末梢血リンパ球（1×10^6/ml）を5％胎児牛血清加 RPMI 1640 培養液に浮遊させ，recombinant IL-2（r-IL-2, Biogen 社）を25 μ/ml 添加し，18時間培養した後，NK 活性を測定した。

結　果

1）血清免疫グロブリン値（表1）：DMD 群では免疫グロブリン値には異常は認められなか

表1　Serum Immunoglobulin Levels

Group	IgG	IgA	IgM
Myotonic Dystrophy (n=5)	788±229#	310±63	188±77
Duchenne Type (n=7)	1117±216	250±61	157±83
Normal Controls (n=20)	1280±290	210±108	180±65

#p<0.005　　(mg/dl)

表2　Lymphocyte Subpopulations

Group	OKT 3	OKT 4	OKT 8	B 1	Leu 7	Leu 11	T 4/T 8
Myotonic							
Dystrophy	69.3	48.0#	20.5#	15.2	13.3	15.9	2.38##
(n=5)	±6.3	±7.1	±2.5	±4.6	±4.4	±4.9	±0.47
Duchenne							
Type	67.1	39.2	25.6	15.2	11.2	17.8	1.60
(n=7)	±7.7	±5.3	±4.5	±6.3	±6.9	±9.6	±0.44
Normal							
Controls	69.4	39.4	25.2	13.8	13.6	17.7	1.74
(n=20)	±7.0	±5.3	±8.4	±3.3	±3.9	±7.4	±0.66

#p<0.005　##p<0.025

ったが，MyD 群の IgG は，788±229 mg/dl と正常群に比べ有意（P<0.005）に低下していた。IgA と IgM は正常域であった。

2）リンパ球サブセット（表2）：MyD では，OKT_3 陽性細胞（T細胞）と B_1 陽性細胞（B細胞）の比率は正常群と差をみなかったが，OKT_4 陽性細胞（ヘルパーT細胞）は48.0±7.1％と有意（P<0.005）に増加し，一方 OKT_8 陽性細胞（サプレッサーT細胞）は20.5±2.5％と低下していた。したがって，OKT_4/OKT_8 比は2.38と正常群1.74に比べ有意に増加していた。また NK 細胞のマーカーである Leu-7，Leu-11 陽性細胞の比率はそれぞれ正常であった。なお DMD ではすべてのリンパ球サブポプュレーションの比率は正常であった。

3）IgG 値と OKT_4/OKT_8 比の相関（図1）：MyD では IgG 値の低下と OKT_4/OKT_8 比の増加がみられたので，個々の症例レベルにおける両者の相関を検討した。MyD において IgG の低下している患者程，OKT_4/OKT_8 比は高く，相関係数は−0.88と負の相関を示した。一方 DMD では IgG，OKT_4/OKT_8 比とも正常域であった。

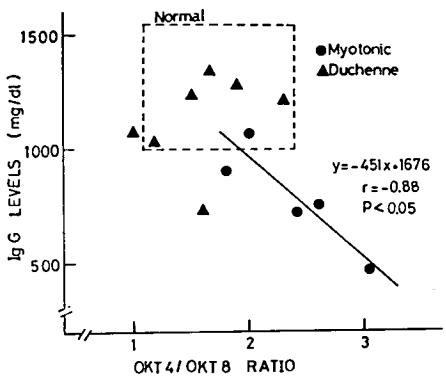


図　1

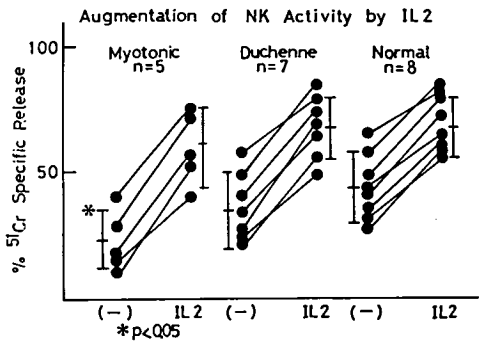


図　2

4）NK 活性（図2）：MyD では，r-IL-2 非添加の NK 活性は23.7±11.2％と正常群（45.5±13.6％）に比べ低下（P<0.05）していたが，r-IL-2 25 U/ml 添加により正常群のレベルまで増強された。DMD では NK 活性の低下は認めず，r-IL-2 による増強能も正常であった。

考　察

MyD の免疫異常としては古くより血清 IgG の低下が知られているが，その機序は IgG 異化亢進によるものであり産生能低下によるものではないとされている[1]。しかし，IgG 以外に IgA や IgM も低下する症例があるなど，必ずしも IgG 低下の機序は解明されているとは

いえず，またT細胞機能の面からの解析の報告もほとんどみられない。今回はモノクローナル抗体を用いてT細胞サブセットの面から検討した。今回の成績でも6名中5名に IgG の低下がみられた。T細胞とB細胞の比率には全く異常がみられなかったが，ヘルパーT細胞の増加とサプレッサーT細胞の低下がみられ，IgG 値と OKT_4/OKT_8 比の間には相関係数−0.88の負の相関がみられた。

MyD における T 細胞サブセットの異常に関してはほとんど報告がないが，納ら[2]は，MyD では OKT_4 陽性細胞は正常だが，OKT_8 陽性細胞の有意な増加がみられると報告し，IgG 低下の一つの原因に増加したサプレッサーT細胞が関与している可能性を推察している。血清免疫グロブリン値の異常とT細胞サブセットの異常に関しては多くの疾患が報告されているが，その機序に関しては基礎疾患によりかなり様相を異にする。伝染性単核球症では，OKT_8 陽性細胞の著増と OKT_4 陽性細胞の著減が特徴的であるが，OKT_8 陽性細胞は同時に活性化抗原である Ia 様抗原も保有し，in vitro においても強い抑制活性を示す[3]。この疾患では，この様に EB ウイルス感染によってB細胞が刺激され一過性に免疫グロブリン値は増加するが，同時にサプレッサーT細胞も活性化され，生体内で免疫グロブリン産生を調節するよう働いていると考えられている。同様な現象は，後天性免疫不全症[4]や補充療法中の血友病患者[5]でもみられる。これらは，血清免疫グロブリンの上昇に対する免疫応答としてサプレッサーT細胞が増加する免疫現象と考えられる。一方 Leung ら[6]は，川崎病患者ではT細胞の比率は正常だが，OKT_8 陽性細胞が減少し，Ia^+ OKT_4 陽性細胞が増加しており，これらの患者では同時に末梢血中のB細胞の IgG 産生能も亢進していると報告している。MyD においても hypercatabolism により IgG が減少すると，それに対する免疫応答としてT細胞サブセットに変化をきたし OKT_4/OKT_8 比が上昇し，生体内でもB細胞の免疫グロブリン産生を促す様に働くのかも知れない。しかし，今後症例数を増すと共に，Ia 様抗原陽性T細胞の比率やB細胞の免疫グロブリン産生能を詳細に検討する必要がある。

MyD の NK 細胞の機能に関する報告も少なく，NK 細胞の比率に関しても一定した結果は得られていない。NK 細胞は形態的には，いわゆる大顆粒リンパ球 (large granular lymphocytes) に属する細胞であるが，ヒトの NK 細胞のマーカーとして Leu-7, Leu-11, OKM_1 抗原が知られている。今回 Leu-7 と Leu-11a モノクローナル抗体を用いて MyD の NK 細胞の比率を検討したが，いずれも正常範囲内であった。このことより MyD では一応 mature な NK 細胞は存在すると思われる。しかし，K562 細胞を target cell とし ^{51}Cr 遊離法で NK 活性を測定すると，MyD では正常コントロールに比べ低下していた。

ヒトやマウスの NK 細胞は，インターフェロンや IL-2 により活性化されることはよく知られている。MyD の静止期の NK 活性は低下していたが，r-IL-2 による NK 活性の増強は正常コントロールと同程度であった。このことより MyD では，r-IL-2 に反応する NK 細胞あるいは NK プレカーサー細胞は正常に存在すると考えられる。DMD では，NK 細胞の比率や NK 活性はほぼ正常であった。

MyD では，血清 IgG の低下以外に，T細胞サブセットと NK 活性の異常が明らかとなった。しかし，その機序や臨床的意味に関しては不明な点が多く，今後の詳細な検討を要すると思われる。MyD は multisystemic disease として今後も免疫学的側面からのアプローチも必要と思われた。

文　献

1) Wochner, B. D.: Accelerated breakdown of immunoglobulin G in myotonic dystrophy. J. Clin. Invest., **45**; 321, 1966

2) 納　光弘ら：厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班・昭和57年度研究報告書，282, 1983

3) Taniguchi, N. et al.: Kinetics of expression of T-cell "activation" antigens on in vivo and in vitro-stimulated T cells. Diagn. Immunol., **1**; 104, 1983

4) Lane, H. C. et al.: Abnormalities of B-cell

activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med., **309**; 453, 1983

5) Seki, H. et al.: Some evidence for the in vivo functional activation of suppressor T cells in asymptomatic patients with hemophilia A receiving factor VIII concentrates.. **34**; 27, 1985

6) Leung, D. Y. M. et al.: Immunoregulatory T cell abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. J. Immunol., **130**; 2002, 1983

正常人筋細胞クローニングへの試み

班　員　廣瀬和彦
東京都立神経病院神経内科

研究協力者　高元喜代美
東京都立神経病院神経内科

椿　忠雄
東京都立神経病院

黒田洋一郎
東京都神経科学総合研究所　神経生化学研究室

要　旨

筋ジストロフィー症をはじめとして，人筋疾患の病因，病態解明に，筋培養法が有力な手段の一つになっていることは周知のところである。在来の筋 primary culture においては，1）他の種類の細胞の contamination がある，2）各々の筋細胞の分化がシンクロナイズしない，3）in vitro での分裂増殖，生存に限界がある，4）分化の初期で fusion し，その後は分裂能を失う，5）従ってクローニングが困難である，などの問題点があった。以上のことから，形態学的および電気生理学的検索は可能であるが，定量的，生化学的研究は困難であった。われわれはこれらの短所を克服するため1981年 Blau らによって報告された方法に基づき，正常成人筋の培養を cloning technique を用いて試み，均質な筋細胞培養に成功した。ここでは，その方法論を中心に，その要点・特徴と今後の課題について報告した。

目　的

筋ジストロフィー症をはじめとして，人筋疾患の病因，病態解明に，筋培養法が有力な手段の一つになっていることは周知のところである。

従来行われて来た人筋細胞の primary culture には，表1に示すような問題がある。第1に，線維芽細胞，血管内皮細胞など，筋以外の細胞の contamination がまぬがれない。第2に，各々の筋細胞の分化がまちまちでありシンクロナイズしない。したがって形態学的あるいは電気生理学的検索は可能であっても，定量的生化学的研究には限界があった。細胞培養を用いた生化学的実験の再現性の乏しさは，contamination と各々の実験および plate において，発達分化の時期をそろえることの困難によるところが大きいと考えられる。第3に，発達分化の初期において fusion し，以後は分裂能を失う。第4に，in vitro での生存に限界がある。第5に，第3・第4の理由によりクローニ

表1　在来の筋培養法の問題点
Disadvantage of Previous Method of Human Muscle Cell Culture

1) Contamination by Other Cell Types
2) Different Characteristics between Normal Cell and Cell Line
3) Limitation of Life in Vitro
4) Risk for Diagnosis in Using Embryonic Muscle
5) Difficulty in Cloning

ングは困難視されて来た。

また，純粋筋細胞を得る目的では，しばしば各種 cell line が用いられるが，cell line の origin は人の場合腫瘍であるので，正常な細胞とはかなり異なった性質を有する。胎児筋を用いる場合には，発達分化の時期をそろえるのが困難であるし，diagnostic な risk がさけられない。

われわれは，これらの短所を克服するため1981年 Blau らによって報告された方法に基づき，正常成人筋からの homogeneous な筋細胞を cloning technique を用いて培養することに成功し，今後の筋ジストロフィー症研究に活用できるに至ったので，今回はその方法論についてその特徴と有用性を中心に報告する。

方　法

筋細胞は分化の初期で容易に fusion し，多核細胞となり，その後は分裂能を失う。したがって培養の実際では，分裂増殖能を maximize し，fusion を minimize する必要がある。表2は培養に用いられる medium 中の各種成分の proliferation と fusion に対する作用をまとめて示したもので，これらを組み合わせ筋のクローナルな発育を促すのである。

筋組織は，32歳男性の椎間板ヘルニアの手術時に paraspinal muscle から採取したものが提供された。

表2　medium 成分の fusion と proliferation に対する作用（促進↑，抑制↓）

	Fusion	Proliferation
FCS	↘	↗
HS	↗	
CM	↘	↗
Ca^{++}	↗	
EE	↘	↗
Cell density		
High	↗	
Low	↘	
Nutrition		
High	↘	↗
Low	↗	↘
Chemical agents		
EGTA	↘	
EDTA	↘	
Shift in PH	↘	

medium は表3に示す3種の medium が使用された。

まず，抗生物質を含んだ medium 中で洗い，重さを測定し，Trypsin-EDTA 中で細切後，stirrer で攪拌しながら 37°C 30分 incubate する。その後上ずみを試験管に移し，10% horse

表3　使用された medium

Medium

1) GM (Growth medium)
Ham's nutrient mixture F-10
0.5% chicken embryo extract
20% (vol/vol) fatal calf serum…GMI
horse serum…GM2

2) FM (Fusion medium)
Dulbecco's modified Eagle's medium horse serum 2% (vol/vol)

3) CM (Condition medium)
GM2 exposed to full confuluent culture of muscle derived fibroblast (24)
↓
filtrated through a microfilter
↓
diluted I : I with fresh GM2

1), 2), 3) store 4°C 2W −70°C

I/2Y before to use : penicilin G (200 μunits/ml)
streptomycin (200 μg/ml)

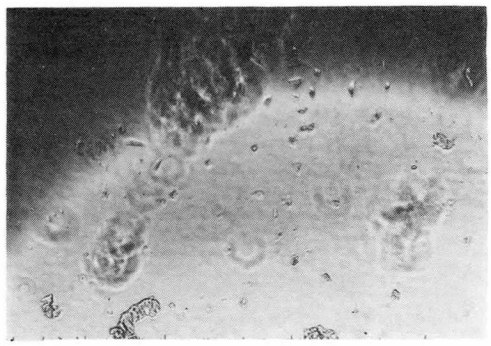


図1　muscle clone (1)

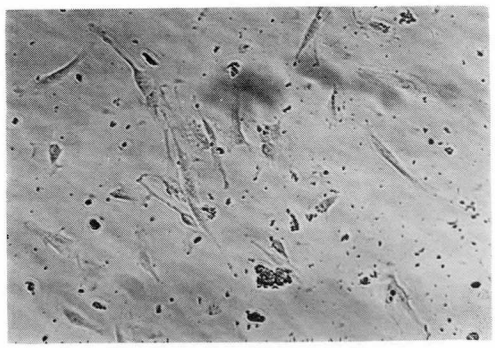


図2　fibroblast clone (1)

図3　fibroblast clone (2)

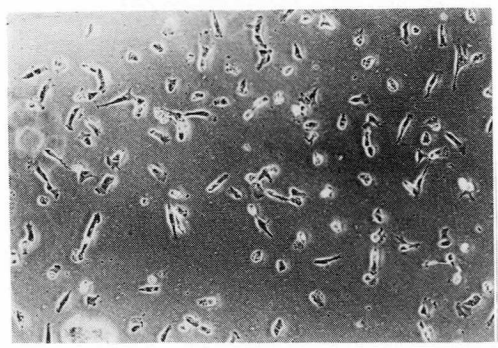


図4　muscle clone (2)

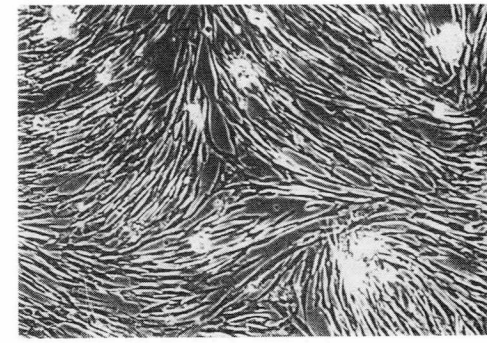


図5　fuse した muscle cells

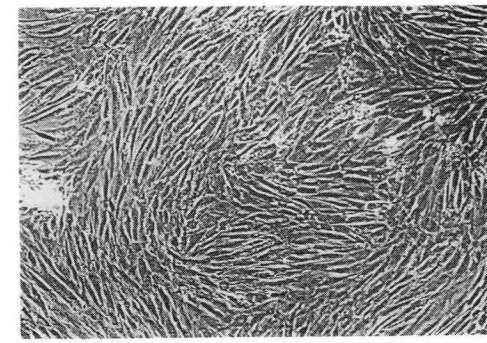


図6　full confluence の fibrocytes

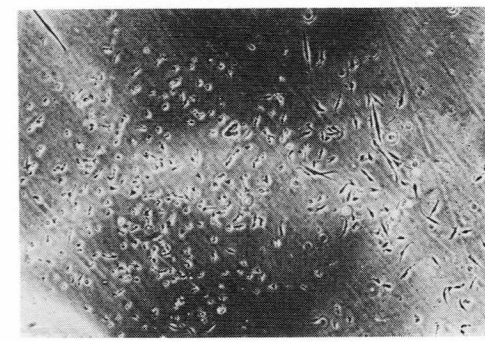


図7　clonal analysis の例示

serum か fetal calf serum で incubate し，コラーゲンでコートしていない dish に播き，37°C 20分で incubate した後，96 well microtiter plate に低濃度（clonal density 2〜0.125 cells/well）で plate した。viable な cell の数は，正常筋組織の場合 5×10^3 個/0.1 g の割合で計算した。5〜8日目までの latency time の後，細胞の増殖が観察される。この時点で単クローンか否か，筋細胞か否かを判定する。動物の細胞では，筋と fibroblast の区別がしばしば困難であるが，人では比較的容易である。50〜80% confluence で medium を GM1 に変え，fusion を抑制し，90% confluence になったところで 24 well dish に passing する。Blau らのデータによると26回の passing に成功している。1個の satellite cell から 10^8個の cells に，また 0.1 cm^3 の組織から10 g の蛋白が得られたことになる。

図1に示したのが増殖を開始したばかりの muscle clone で，図2が fibroblast の clone である。細胞の辺縁がくっきりと spindle shape を示し，核は明るく perinuclear granule が多い（図3）。図4が muscle clone で，star 形や triangular な形のものが多い。24 well dish に移す段階で，一部を fusion medium で培養し，retrospective に筋クローンであることを確認した。図5は，fuse した muscle であり，図6が full confluence の状態の fibrocyte である。同時に primary culture を60mm dish に low density で播き，clonal analysis を行い，筋クローン形成率を調べた。図7は clonal analysis のために plate した dish の中で同じ視野に muscle と fibroblast の clone が成長していく様子を示している。

結　果

Blau らの報告では，筋クローン形成率は90%と高率であるのに比し，われわれの最初の試みは 4/33，すなわち12%と低値であった。われわれの筋提供者の年令が，Blau らの 1.6 歳から 6.3 歳とくらべ，32歳と高かったことも原因の一つと考えられる。また 96 well microtiter plate 2枚に 4.0〜0.125 cells/well の density で plate したが，筋細胞がモノクローナルに1つの well 内で増殖を開始したものは，わずかに 1 well のみで，他においてはポリクローナルか，あるいは fibroblast のみであった。このクローンに関しては5回の passing が行われ，その時点での細胞数は6.24×10^5 cells であった（図8）。

考　察

この様にしてルチーンに増殖能を有した筋細胞クローンをストックし，自由に mass culture に移すことができるならば，第1に contamination のない純粋な muscle population が生化学的分析に必要な量得られる。第2に従来の primary culture においては，それぞれの

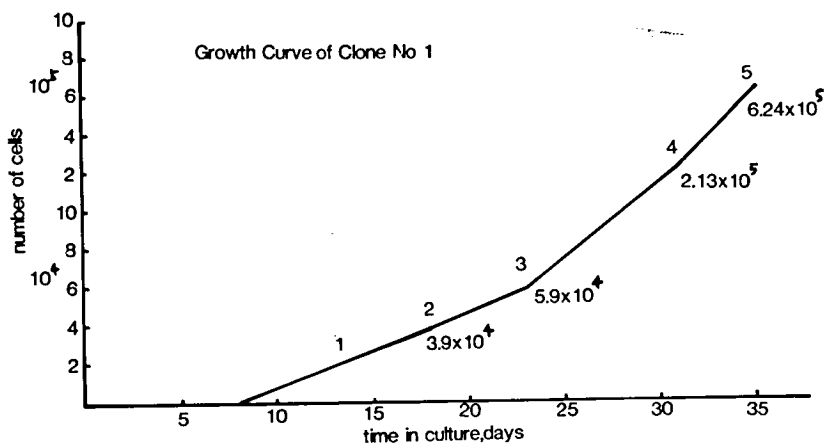


図8　培養日数と細胞数

細胞が異なった発育段階にあったが，clonal cell を用いれば筋の分化をシンクロナイズさせた状態で観察できる。第3に，各々のクローンを同じ stage で凍結すれば，実際に生化学的実験に使用する際，発達分化の程度をそろえることが可能である。第4に目的とする実験に必要な細胞数があらかじめ解っている場合，passing と freezing の回数を最小限にすることにより，長期培養に適応するための transformation あるいは長期培養に伴う deterioration を minimize することができる。

われわれが対象としたような postnatal な筋組織を使用する場合には，diagnostic な risk はさけられるが，一方この system では satellite cell の分化能に基礎をおいたことによる問題もある。すなわち satellite cell 自体がすでに一定の分化能を獲得した細胞であるため，satellite cell となる以前の分化の過程に障害を見出す目的には限界がある。今後，われわれはさらに経験を重ね，筋ジストロフィー症をはじめとする種々の筋疾患の病因，病態解明に役立てて行きたいと考えている。

まとめ

在来の筋組織培養法の問題点のいくつかを解決できる cloning technique (Blau ら，1981) を用いて，正常成人筋の均質な筋細胞培養を試みた。clonal analysis の結果は12%であったが，筋細胞のクローニングに成功した。この方法の要点・特徴と今後の課題を中心に報告した。

文献

1) Blau, H. M. & Webster, C.: Isolation and characterization of human muscle cells, Proc. Natl. Acad. Sci., **78**; 5623-5627, 1981

2) Blau, H. M., Webster, C. & Pavlath, G. K.: Defective myoblasts identified in Duchenne muscular dystrophy, Proc. Natl. Acad. Sci., **80**; 4856-4860, 1983

走査型電子顕微鏡による衛星細胞の観察（第1報）

班　員　野島元雄
愛媛大学整形外科
研究協力者　喜多岡健二，沖　貞明
松田芳郎，長野洋司
愛媛大学整形外科
出崎順三
愛媛大学第2解剖学

要　旨

Satellite cell は，1961年 Mauro により報告され，以来，数多くの実験的研究がなされ，筋再生過程において satellite cell が分裂し，筋芽細胞様の役割を果していることが，示唆されている。

我々は，筋肉内の結合組織，及び基底膜を塩酸加水分解で選択的に除去する手法を用いて，進行性筋ジストロフィー症患児の生検筋における satellite cell ならびに筋線維の走査型電子顕微鏡による観察に着手した。

その結果，対照として用いた10才男児の観察標本では明らかな satellite cell はみられなかったが，進行性筋ジストロフィー症患児の観察標本では，紡錘形の一部筋表面より遊離した satellite cell が多数観察された。また，fiber splitting も処々に観察された。

目　的

Satellite cell は，1961年 Mauro により報告され[1]，以来，数多くの実験的研究がなされ，筋再生過程において，satellite cell が分裂し，筋芽細胞様の役割を果していることが示唆されており，筋線維の活発な再生が行なわれている進行性筋ジストロフィー症においては，satellite cell の頻度が，2〜4倍に増加していることが，透過型電子顕微鏡による観察で示されている[2]。

我々は，筋肉内の結合組織，及び基底膜を塩酸加水分解で選択的に除去する手法を用いて，筋の変性・再生における筋線維の表面構造の変化を，走査型電子顕微鏡（以下 SEM と略す）で観察しており，今回，進行性筋ジストロフィー症の生検筋における satellite cell，ならびに筋線維を観察した。

対象と方法

観察は，Duchenne 型筋ジストロフィー症2例と，対照1例の3例につき行なった。（表1）

症例1は9才男子，stage IV，生検には，gastrocnemius muscle を採取，症例2は10才男子，stage V，sartorius muscle を採取した。対照として9才男子の gastrocnemius muscle を用いた。

観察標本の作製にあたっては（表2），生検筋を3％ glutaraldehyde で1時間以上固定した後，2－3 mm の長さの小片に横切し，2％オスミウム酸にて30分後固定をし，蒸留水で洗浄後，60°C の恒温槽内にて 20〜40分，8 N 塩酸による加水分解を加え，筋肉内結合組織，及び

表1　対　象

	age	diag	stage	muscle
Case H. F.	9	Duchenne Dystrophy	IV	gastrocnemius
Case T. Y.	9	Duchenne Dystrophy	V	sartorius
Case K. U.	10	Control	—	gastrocnemius

表2 Methods

1. Fixation 3% glutaraldehyde in 0.05 M Na-phosphate buffer (pH 7.3)
   washing by buffer
2. Postfixation
   2% osmium tetroxide
   washing in distilled water
3. Treatment with 8N HCI 60°C 20-40 min washing in distilled water
4. Dehydration through a graded series of ethanol
5. Immersion in isoamyl acetate
6. Drying by critical point method
7. Sputter coating with platinum
8. Examination (HITACHI S-310, S-500A)

基底膜を除去した。その後，アルコール脱水，イソアミル置換を行い，臨界点乾燥，白金蒸着をして，日立 S-500A, S-300 型 SEM で観察した。

結果および考察

対象として用いた10才男子の筋線維表面には，細胞核と思われる円形の隆起した構造がみられるが，作製し観察した標本では，satellite cell はみられなかった。(図1)

一方，進行性筋ジストロフィー症の筋線維表面には，紡錘形を呈し，一部筋表面より遊離してみえる satellite cell が，多数みられた。(図2) また，筋線維の縦方向への分裂 (fiber splitting) も処々にみられた。

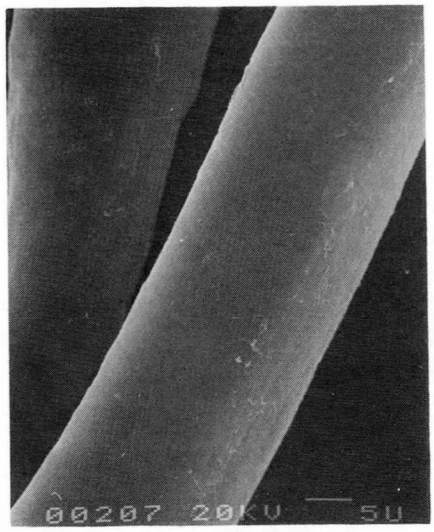


図1 正常筋線維
細胞核と思われる円形隆起がみられる

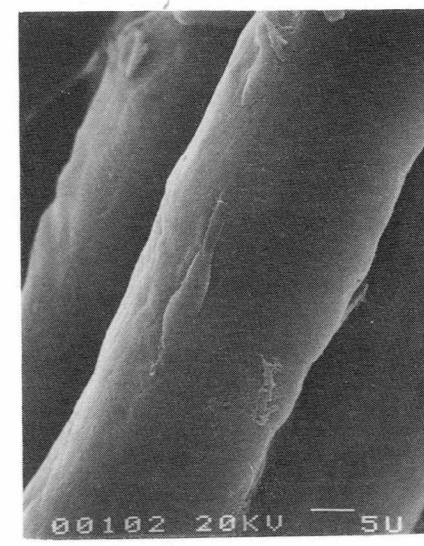


図2 進行性筋ジストロフィー症の筋線維紡錘形の一部筋線維表面より遊離した satellite cell がみられる

Fiber splitting は，2分した筋線維の直径が，ほぼ等しいものや，(図3) 2カ所に分裂部がみられるもの (図4) などが，観察された。

Satellite cell は，単核の細胞で筋線維の基底膜と筋形質膜の間に介在するとされている[3]。従来より数種の方法で，結合組織の少ない，小動物の satellite cell は，SEM により観察できたが，線維性結合組織の多い進行性筋ジストロフィー症の筋においても，本方法を用いれば，satellite cell が観察できる。

進行性筋ジストロフィー症において，正常状

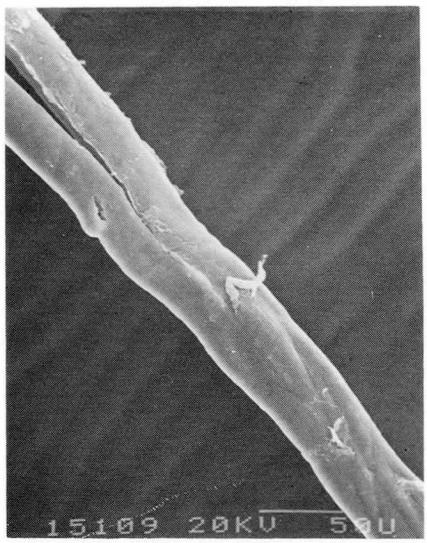


図3 fiber splitting
2分した筋線維の直径がほぼ等しい

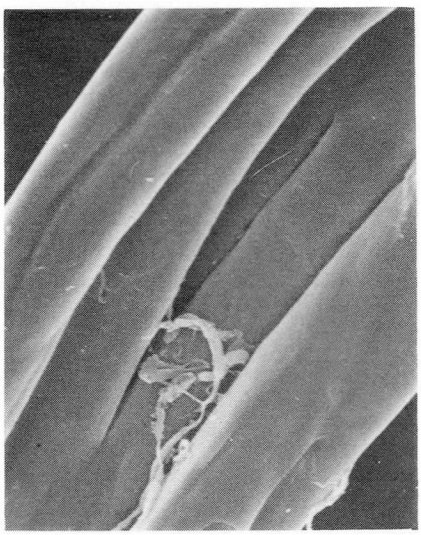


図4 fiber splitting
同一線維に2カ所の splitting がみられる

態では観察できなかった satellite cell が観察された原因として，数の増加と，筋線維表面からの遊離が考えられる。正常状態では，筋線維と satellite cell は 200 Å 以下の間隙で接しているといわれ，SEM での観察は困難であるが，筋線維の活発な再生がみられる進行性筋ジストロフィー症では，satellite cell の数が増加し，活性化された satellite cell は，筋線維表面からの遊離がおこるため，SEM で観察できるようになるものと考えられる。

また，fiber splitting は，分裂した satellite cell が myotube 様になり，一部分離することにより生じると考えられている[4)5)6)]。今回，処々に fiber splitting が観察され，進行性筋ジストロフィー症における再生筋線維の存在が，SEM においても示唆された。

今後，症例の増加をはかり，satellite cell の数量的検討，3次元的形態の変化，および，fiber splitting の形態的特徴の観察を重ねる所存である。

まとめ

進行性筋ジストロフィー症患児の生検筋を塩酸加水分解法で処理して，SEM により観察した。

正常筋線維では satellite cell は観察できなかったが，進行性筋ジストロフィー症患児の筋線維では，satellite cell が観察され，また，処々に fiber splitting が観察された。

文献

1) Mauro, A.: Satellite cell of skeletal muscle fibers. J. Biophys. Biochem. Cytol., **9**; 493-495, 1961

2) Wakayama, Y. et al.: Muscle satellite cell populations in Duchenne dystrophy. Muscle regeneration, 121-129, 1979 Raven Press, New York.

3) Dennis R. Campion: The muscle satellite cell, A Review, International Review of cytol., **87**; 225-251,

4) Bradley, W. G.: Muscle fiber splitting. Muscle regeneration 215-232, 1979, Raven Press. New York.

5) James, N. T.: Compensatory hypertrophy in the extensor digitorum longus muscle of the rat, J. Anat., **116**; 57-65, 1973

6) Schumalbruch, H. et al.: The number of nuclei in adult rat muscles with special reference to satellite cells. Anat. Res., **189**; 169-176, 1977

筋ジストロフィー症の末梢神経における電気生理学的検討
特に遅運動神経伝導速度について

班　員　笠木重人
国立療養所松江病院小児科

研究協力者　河原仁志
国立療養所松江病院小児科

高倉広喜
富山県立高志学園小児科

要　旨

種々の筋ジストロフィー症における末梢神経障害の有無を検討する目的で，(1)最大運動神経伝導速度（MMCV）(2)遅運動神経伝導速度（CVSF）を測定した。対象はデュシャンヌ型（D型）4名，福山型（F型）6名，進行性先天性ミオパチー1名，及び正常対照群5名計16名であった。

結果，MMCV ではF型が有意差をもって，低値であった。CVSF ではD型，F型ともに正常対照群に比べ低値を示す傾向にあった。進行性先天性ミオパチーの症例は筋生検で神経原性の病因を推測されているが，MMCV 正常，CVSF 著明低下という解離した結果を得た。

以上より筋ジストロフィー症に軽度の末梢神経障害が存在する可能性ありと考えた。しかしこの変化が一次性か，二次性かは推測出来なかった。筋ジストロフィー症の病態解明の一つとして，末梢神経機能を種々の指標を用いて検討していくことが重要だと考えた。

目　的

我々は進行性筋ジストロフィー症デュシャンヌ型（以下D型と略）において最大運動神経伝導速度（Maximal Motor Nerve Conduction Velocity 以下 MMCV と略）を測定し，個々の対象症例の測定値は正常範囲内であったものの，全体的には低値の傾向を示すことに気づいた。MMCV は末梢神経幹を構成する神経線維の内，最も速い伝導速度を有する線維の機能をみる指標である。末梢神経障害を有する病態の中には，MMCV が正常か軽度異常程度しか示さないことがある。そこで今回，伝導速度の遅い神経線維の機能を検討することにより，種々の病型の筋ジストロフィー症において，末梢神経障害存在の有無につき検討することを，本研究の目的とした。

対　象

D型4名（20〜23才），福山型先天性筋ジストロフィー症（以下 F型と略）6名（18〜29才），筋生検により Type II Fiber 優位を呈した進行性先天性ミオパチー1名（以下 TS 例，と略）（14才）[3]，及び正常成人5名（19〜20才），以上16名を対象とした。

方　法

対象全員に対し右側尺骨神経において(1) MMCV，(2)逆行性阻止法（Antidromic Blocking Technique）を用いた遅運動神経伝導速度（Conduction Velocity of Slow α-Motor Fibers）（以下 CVSF と略）[1)2)]，以上2種類の電気生理学的検査を行なった。MMCV は，右側尺骨神経に対して皮膚上から，手関節部及び肘関節部において Supra-maximal の電気刺激を加え，各々で得られたM波起始部の潜時て求めその時間差より計算した。CVSF は図1に

示すように Antidromic Blocking Technique を用いて測定した。右側尺骨神経に対して皮膚上から，手関節部で第1刺激（Stim. 1），肘関節部で第2刺激（Stim. 2），を加えた。小指球部でM波を記録した。Stim 1 と Stim 2 の刺激時間差が十分に長い場合は Stim 2 によって生じるM波は最大振巾を示すが，刺激時間差を徐々に短かくすると図2に示したように，Stim 2 によって生じるM波の振巾は次第に減少してくる。最大振巾が得られなくなったその時の刺激時間差を t（mSec）とすると，以下の式により CVSF が求められる。

CVSF（m/sec）＝刺激2点間距離 nm/t-1.0 m Sec.

実際に最大振巾が得られなくなる刺激時間差 t（mSec）を求める場合，図3のようなグラフを各症例で作製した。即ち最大振巾に対する，各刺激時間差でのM波の振巾の百分率を求めグラフにした。CVSF の測定原理からすると最大振巾が得られなくなったその時の刺激時間差を求めるべきであるが，実際には厳密に決定し難い症例が多くある為，最大振巾の95％の振巾のM波が出現する時の刺激時間差を t 95％（m Sec）として求め，それより得た伝導速度を CVSF 95％とした。

CVSF 95％(m/sec)＝刺激2点間距離（mm）/t 95％−1（mSec）

なお，検査は全て安静臥床時，肘関節・手関節の位置を一定として行なった。また検査時の皮膚表面温度を測定した。

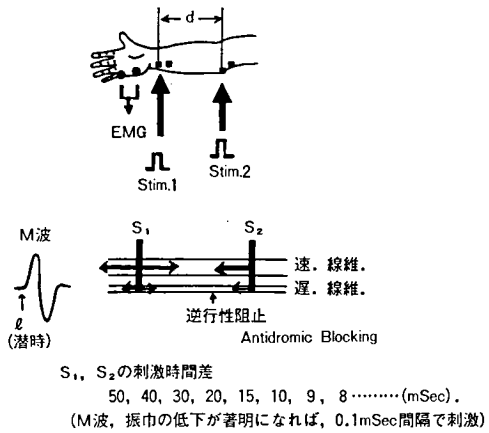


図1　CVSF 測定方法 (1)

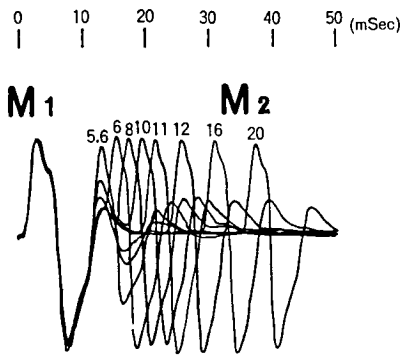


図2　CVSF 測定方法 (2)

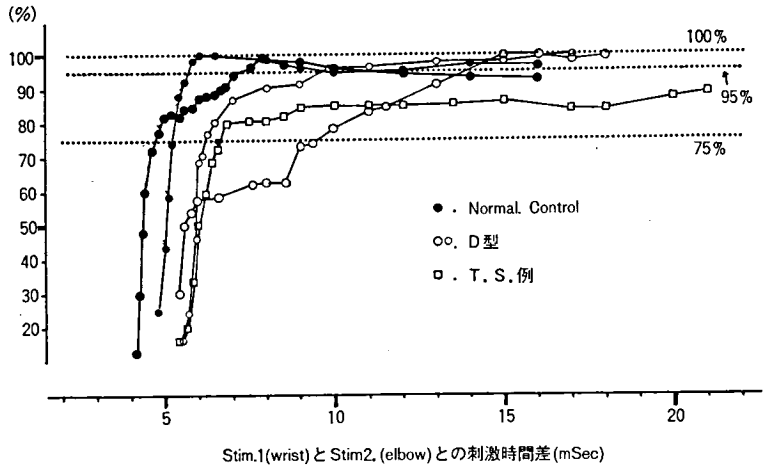


図3　各刺激時差における M2 振巾の変化（M2 最大振巾に対する百分率）

結　果

(1) MMCV（図4）。MMCV のみ対象症例数を増やし，D型5名，正常対照群7名で検討した。各対象群の平均値及び標準偏差は次のとおりであった。D型53.4±6.1（m/sec），F型43.8±5.9（m/sec），TS 例55.0（m/sec），正常対照群54.0±7.7（m/sec）。各群の平均値について，各群間で統計学的な有意差があるか検定すると，F型と正常対照群との間で有意に（P<0.05）F型が低値を示した。個々の症例をみるとF型の4名，D型の1名が，正常下限程度の測定値を示した。測定時の皮膚温が低い場合，伝導速度が遅くなってくる為，皮膚温との関係をみた。F型，D型で MMCV が比較的低値を示した症例で皮膚温も低い傾向があった。

(2) CVSF（図5）。CVSF 95%の各群での測定結果は次のとおりであった。D型23.1±7.0（m/sec），F型26.0±8.7（m/sec），TS 例8.3（m/sec），正常対照群 34.7±14.0（m/sec）。各群間で，平均値には統計学的有意差は証明されなかった。しかし，D型では MMCV に比べ，正常対照群と比較していくと低値を示す傾向があると考えた。そのことは皮膚温との関連はないと考えた。F型では，MMCV とは多少異なるが正常対照に比べ，やや低い値を示す症例が多かった。TS 例は MMCV 正常であったが，CVSF 95%では著明な低値を示した。以上の所見は，いずれも皮膚温の影響を受けたものではないと考えた。

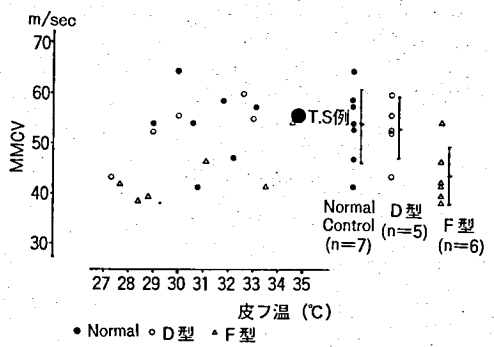


図4　MMCV および皮膚温との関係

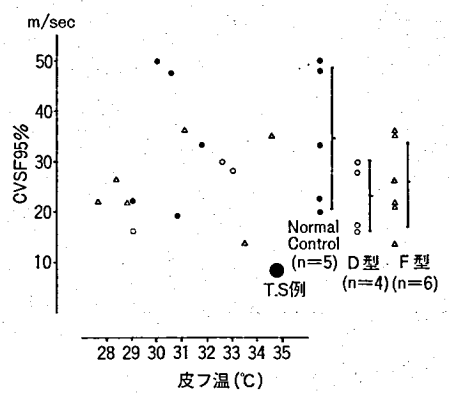


図5　CVSF 95%および皮膚温との関係

考　按

今回 MMCV においてF型と正常対象群との間で有意差を認めたように，MMCV 検査を行なっていると筋ジストロフィー症では概して「やや低目」の測定結果を得ることがある。しかし個々の症例をみると，測定値は著明な低下を示しておらず，「やや低目」の範囲である。今回の結果の中でも，F型の最低値は 38.5 m/sec であった。またその低値を示した症例も低い皮膚温の影響を受けている可能性があった。一方 CVSF 95%では皮膚温の影響なく，筋ジストロフィー症ではやや低い傾向を示すと考えた。特にD型では MMCV で対照群との差が明瞭でなかっただけに，CVSF 95%が比較的低値になった点が目立った。また TS 例は D型以上に MMCV と CVSF 95%の間に解離が生じていた．この症例は筋生検所見として Type II Fiber 優位を認め，病因として神経原性の要因も推測されている[3]。本症例の末梢神経の中に，伝導速度の速い線維は存在しているものの，極めて遅い線維が存在している可能性ありと，今回の検査所見から考えた。

以上，MMCV が正常範囲であっても CVSF は著明な低下を示す症例が存在すること，あるいは今回の D型のように MMCV に比べ CVSF で正常対照に比較してやや低値を示す傾向が目立つこと，MMCV も CVSF もF型では正常対照に比較してやや低値であること，の3点から，筋ジストロフィー症に軽度の末梢神経機能障害が存在する可能性ありと考えた。この変化が，一次的なものであるか，筋萎縮・筋

力低下に伴なう二次的なものであるか興味深い点であると考えるが，今回の検討からは考按出来なかった。筋ジストロフィー症における病態解明の一つとして，末梢神経機能を種々の指標を用いて検討していくことは重要であると考えた。

文　献

1）佐柳　進，青野裕士，杉本寛治，後藤　稠，高橋光雄，竹内博明：「低濃度鉛による潜在性ニューロパチーについての電気生理学的検討」臨床脳波，**22**；131-137頁，1980

2）Seppäläinen, A. M., Hernberg, S.: Sensitive technique for detecting subclinical lead neuropathy. Brit. J. Industrial. Med., **29**; 443-449, 1972

3）松石豊次郎，豊福照子，埜中征哉，松井瑠璃，宇根幸治，矢野英二：「タイプ2線維優位に筋原性変化を伴った進行性先天性ミオパチーの同胞例」脳と発達，**12**；337-343頁，1980

ヒト myotonia 現象の病態についての電気生理学的研究

班　員　高柳哲也
奈良県立医科大学神経内科

研究協力者　真野行生，本田　仁
奈良県立医科大学神経内科

要　旨

Myotonia 現象は筋細胞膜異常による異常な after discharge が出現することによる。今回は叩打や把握時でのその変動を避けるため，神経への電気刺激を用いて誘発筋活動電位にひきつづきみられる after discharge を観察した。対象は4名の緊張性筋ジストロフィー症で，5名の正常者を対照とした。記録には表面電極および微小埋め込み電極を用いた。正常対照者では after discharge を認めなかった。緊張性筋ジストロフィー症では低頻度，少ない反復回数の電気刺激では after discharge は誘発されなかった。しかし高頻度で多い反復回数の刺激では after discharge が誘発された。微小電極記録では患者の筋線維には myotonia の形成に関与するものと関与しないものがあることが認められた。このことは myotonia の組織化学所見での type group atrophy に関与している可能性は高いと推測された。

はじめに

Myotonia は，随意収縮後や筋への叩打後にすぐに筋弛緩できない現象である。この現象には筋細胞異常による異常な after discharge が出現することによると考えられている[1)2)]。しかしながらこの異常な after discharge の出現の様式のヒトでの分析は充分ではない。この原因として myotonia の fluctuation のため客観的把握が不充分であることによると思われる。今回は percussion による叩打の不安定性や，grip による力の入れ具合の差をさけるため，電気刺激を用いて誘発活動電位にひきつづきみられる after discharge を観察した。

表1　対象患者

Case	Age (years)	Sex	Duration (years)	Chief Complaint
#1	46	M	11	gait disturbance
#2	35	M	23	hand clumsiness
#3	36	M	18	hand weakness
#4	33	M	4	easy fatigability

方　法

対象は4名の男性の緊張性筋ジストロフィー症患者で，年令は46歳，35歳，36歳と33歳であり，平均37.5歳であった。5名の正常者がコントロールとして用いられた。記録には表面電極および微小埋め込み電極が用いられた。電極は短母指外転筋あるいは小指外転筋に固定された。刺激電極では手関節部での正中神経あるいは尺骨神経を刺激した。被験者にはできるだけ relax するように指示した。一回の刺激施行と次の刺激施行との間には最低5分間以上の間隔をあけて施行した。室温は 23°C 皮膚検査部位の温度は 30〜33°C であった。

結　果

a．表面電極による記録：単一電気刺激では after discharge を全例みとめなかった。反復連続刺激では最大上刺激で，1 Hz，5 Hz，10 Hz，30 Hz，50 Hz，と 100 Hz の頻度で，反復

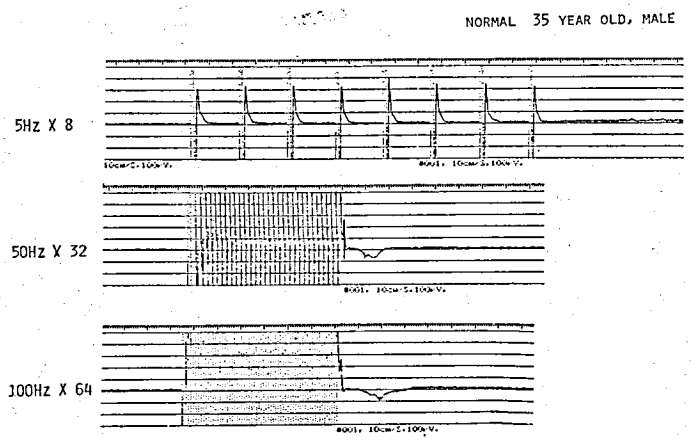


図1 正常対照者での尺骨神経反復電気刺激時の，小指外転筋の表面電極記録．上段は5 Hz で8回，中段は50 Hz で32回，下段は100 Hz で64回での反復刺激時の記録。

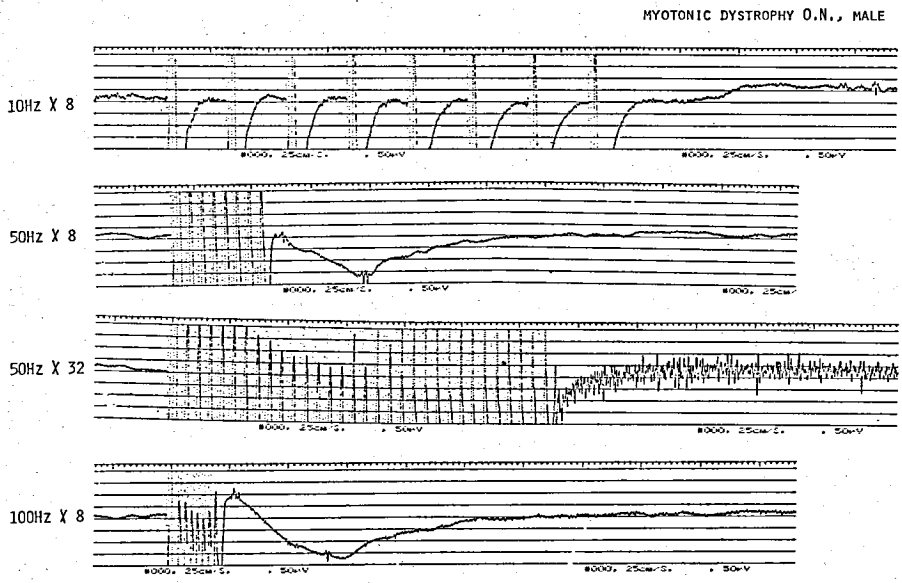


図2 緊張性筋ジストロフィー症での尺骨神経電気刺激時の，小指外転筋の表面電極記録。最上段は100 Hz で8回，上中段は50 Hz で8回，下中段は50 Hz で32回，最下段は100 Hz で8回での反復刺激時の記録。

回数は，1回，4回，8回，16回，32回，64回，128回各々与えられた。正常対象者では，誘発活動電位に続いての after discharge は認められなかった（図1）。緊張性筋ジストロフィー症では低頻度，少ない反復回数の刺激では after discharge は誘発されなかった。しかし高頻度で多い反復回数の刺激では after discharge が誘発された（図2）。4症例の after discharge の出現様式を縦軸に刺激頻度，横軸に反復回数をとって各症例ごとに並べてみると（図3），軽度あるいは著明に after discharge が認められたのは各症例ともグラフの右上方によっていた。1 Hz，5 Hz，10 Hz では反復回数を増やしても after discharge を誘発させることはむつかしく，50 Hz や 100 Hz の高頻度刺激では16回または30回以上反復刺激すると after discharge は必ず認められた。このように反復刺激では after discharge の出現には刺激の頻度

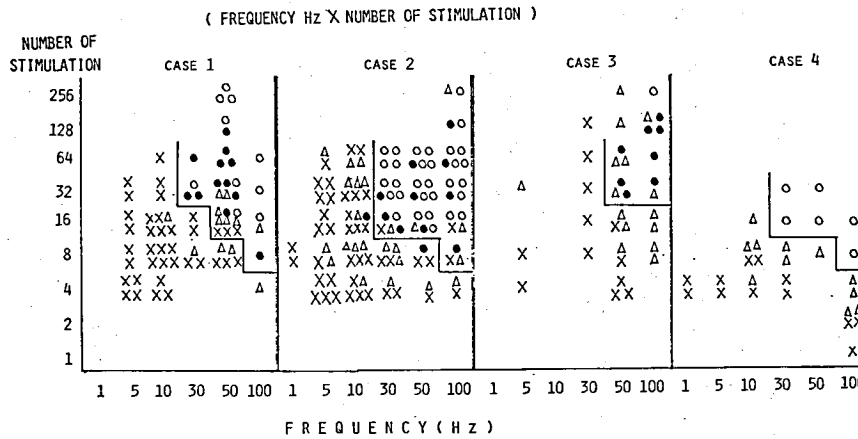


図3 緊張性筋ジストロフィー症での末梢神経の反復電気刺激時，刺激の回数とその頻度での after discharge の出現程度。

○：著明な after discharge がみられた時
●：軽度な after discharge がみられた時
△：after discharge がみられるかもしれないが，判定がむつかしかった時
×：after discharge がみられなかった時

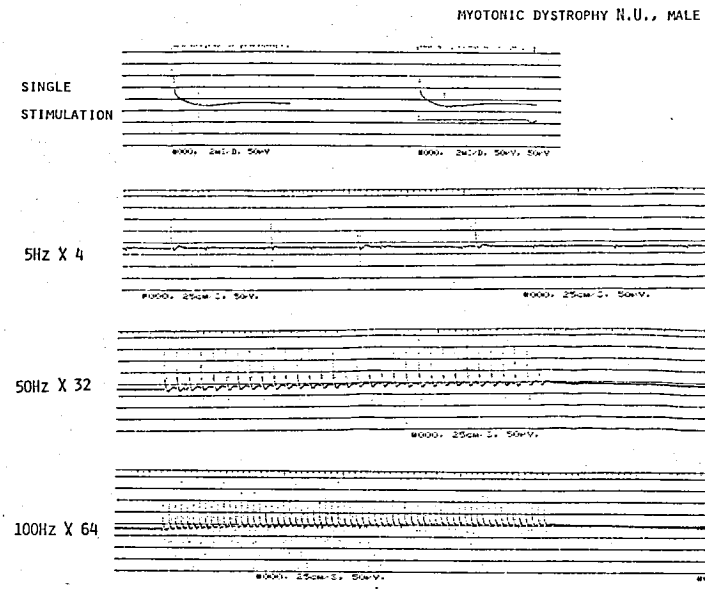


図4 緊張性筋ジストロフィー症での尺骨神経電気刺激時の，小指外転筋埋め込み電極記録．単一刺激でも反復刺激時でも after discharge は認められない。

と反復回数が関与しており，この刺激の頻度は muscle の tetanic contraction をひきおこす刺激頻度に近似しており，筋の最大収縮する時の motor unit の発射頻度にも近似していた。

b．埋め込み微小電極：微小電極を筋肉に埋め込み，数本の筋線維の活動のみを記録することを試みた。反復刺激によりある筋線維群は全然 after discharge を生じず（図4），他のある筋線維群は after discharge を生じることがわかった。このように筋線維の中にも高頻度反復

頻度でも異常な after discharge を生じないものがあり，myotonia の形成に関与するものと関与しないものがあることがわかった。高頻度刺激でさらに長い間刺激を続けると必ずしも after discharge は著明とならないことがわかった。提示する例（図5）では50 Hz で4秒では著明な after discharge を認めるが，8秒あるいは16秒間反復刺激を続けると逆に after discharge は減少する傾向を認めた。さらにこの after discharge は反復刺激を繰り返す間隔を短くすると著明に減少することが認められた。提示する症例（図6）では，50 Hz で32回の反復刺激を5秒間隔で行うと1回目は著明な after discharge を認めるが，回数を重ねると著明に減少していくのが認められ，grip あるいは percussion myotonia に認められる warming up 現象と同じ現象と考えられた。

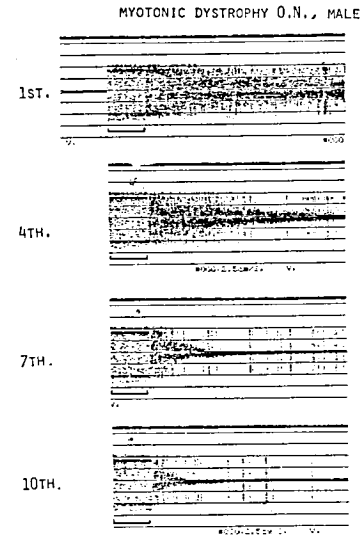


図5 緊張性筋ジストロフィー症での尺骨神経への5秒間ごとの反復電気刺激時（50 Hz で32回）での小指外転筋の記録。

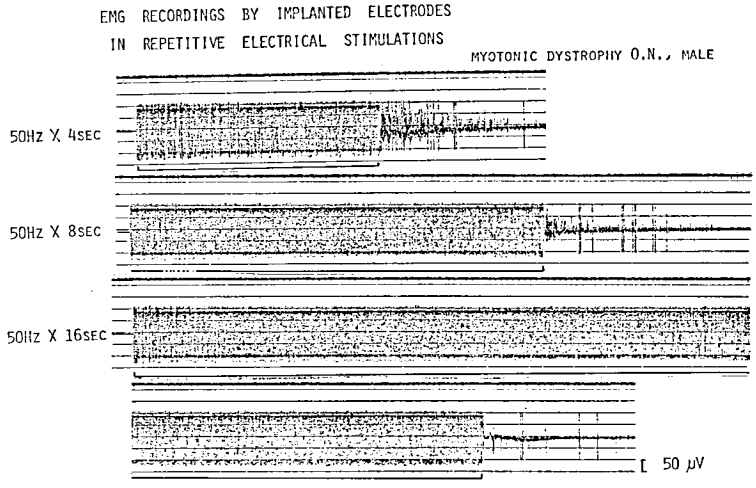


図6 緊張性筋ジストロフィー症での尺骨神経の4秒間，8秒間および16秒間の50 Hz での反復電気刺激時での小指外転筋の記録。

考　察

電気刺激に誘発された after discharge は grip myotonia の after discharge と同じ性質のものと推測される[3]が，把握時のように随意性あるいは力の入れ具合で変動することがなくより客観的指標として用いえるものと思われた。この after discharge も他の myotonia と同様に warming up 現象[3]が著明に認められたことは興味あり，また非常に長期間刺激を続けると逆に after discharge が減少することも同じ mechanism であるとも考えられた。微小電極記録で示されたように筋線維の中にも myotonia の形成に関与するものと関与しないものがあることがわかった。このことは myotonia の histochemical finding での type

group atrophy[4] に関与している可能性は高く，さらに after discharge がかなり長い時間続く場合をも観察すると fiber type での after discharge の出現の差を示すものかもしれないと思われた。これらの点についてはさらに精査しているところである。

文 献

1) Bryant, S. H.: Abnormal repetitive impulse production in myotonic muscle. Abnormal nerves and muscles as impulse generators. edited by W.J. Culp & J. Ochoa. p. 702～711, 1982. Oxford Univ. press. New York

2) Denny-Brown, D. & Nevin, S.: The phenomenon of myotonia. Brain, **64**; 1～18, 1941

3) Yukio Mano, Hitoshi Honda & Tetsuya Takayanagi: Electrophysiological analysis of warming up phenomenon in myotonia. Jap. J. of Medicine, **24**; 131～134, 1985.

4) Dubowitz, V.: Histochemistry of muscle disease. Disorders of Voluntary muscle, 4th edition. edited by J. Walton. p. 274, 1981. Churchill Livingstone, Edinburgh.

ヒトの骨格筋支配の交感神経活動について

班　員　間野忠明
名古屋大学環境医学研究所第6部門

研究協力者　岩瀬　敏
名古屋大学環境医学研究所第6部門

要　旨

筋ジストロフィー症の病態への交感神経系の関与について知ることを最終的な目的として，今回は健康成人男子を対象として，マイクロニューログラフィーを用いて，脛骨神経から下腿のヒラメ筋支配の交感神経活動を導出し，静的および動的な head-up tilting の負荷を加えた際の筋交感神経活動の変化を解析した。結果として筋交感神経活動は，静的な head-up tilting 時には重力の体軸方向成分値と線型関係を示して増加した。その回帰直線方程式の傾きと Y-切片は，それぞれ各個人の筋交感神経活動の増加率と基礎活動水準を反映すると思われるので本法は交感神経系の客観的定量法として有用と考えられる。動的な head-up tilting においても，筋交感神経活動は速度依存性の変化を示し，その反応の解析は立位への体位変換時における交感神経反射機能の定量的把握に役立つものと思われる。

はじめに

筋ジストロフィー症における自律神経障害については，古くは本症の成因に関する呉・沖中説[1]をはじめとして，現在までも種々の論議がなされている。本研究班においても，乗松ら[2]は自律神経機能検査を Duchenne 型筋ジストロフィー症患者に対して行い，本症においては β 交感神経系の脱神経過敏，内因性心拍数の亢進，α 刺激剤による昇圧効果低下のみられることを報告し，翌年には α 刺激剤による昇圧効果の低下は，末梢血管抵抗増大に伴う心拍出量の低下が主要原因であると推定した[3]。また中島ら[4]は自律神経系の外界刺激に対する反応検査において，筋ジストロフィー症患者では末梢血管抵抗の増加による凍傷や，手掌・足底発汗過多症がみられ，縮瞳速度の遅延も観察されると報告した。これに加えて，高橋ら[5]は心電図 R-R 間隔の測定において，その平均値，標準偏差，変動係数ともに筋ジストロフィー症では減少していることから，本症での副交感神経機能の低下を示唆している。しかしながらこれらの報告では，自律神経系の効果器の反応を観察しているため，筋ジストロフィー症における自律神経機能の変化を直接的に証明することは困難であった。一方，近年の医用電子工学の著しい発達に伴い，ヒトの末梢神経から金属微小電極を用いて交感神経などのインパルス活動を記録する方法（マイクロニューログラフィー）が開発され，ヒトにおける交感神経系の機能解析を従来よりもはるかに的確に行い得るようになった。我々は，ヒトの筋支配の交感神経活動を導出し，各種重力環境下のもとでのその活動性の変化について解析しているが，同様の方法により筋ジストロフィー症における交感神経活動の変化について解析することも可能と考えている。今回は正常人における筋交感神経活動の定量的解析について報告するが，本研究の最終的な目標は筋ジストロフィー症の病態への交感神経系の関与について，より明確にすることである。

対象と方法

19～29歳の健康成人男子4名を対象とした。被験者を tilting bed 上に腹臥位に保ち，脛骨神経から下腿のヒラメ筋支配の交感神経活動

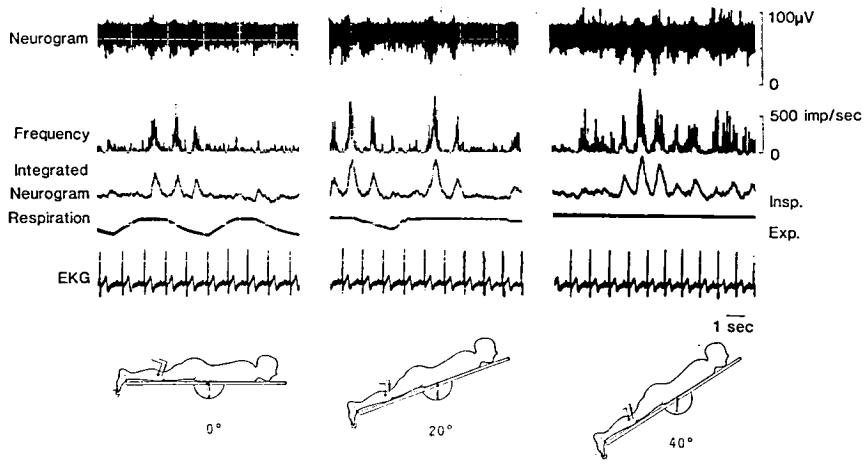


Fig. 1 体位傾斜角度 0°, 20°, 40° における筋交感神経活動の変化.
上より筋交感神経活動, F/V converter による発射頻度, 全波整流積分波形, 呼吸曲線, 心電図を示す.

を, 著者の 1 人である間野[6] が報告している方法により, 先端直径約 1 μm, インピーダンス約10MΩタングステン微小電極を無麻酔・経皮的に筋神経束に刺入し, 導出・同定した。筋交感神経活動であることの判定基準は, ①筋神経束から導出される遠心性のバースト活動であること; ②脈拍に同期する自発性の律動性活動であること; ③呼吸性変動を示し, 吸期に出現し, 呼期に抑制されること; ④Valsalva 試験により著しく増強されること; の 4 点とした。

筋交感神経活動の定量的解析のパラメータとして, ①1 分間のバースト発射数 (burst rate), ②心拍数に対する百分率 (burst incidence), ③バースト内の発射頻度の 3 つを用いた。刺激としては, 90° までの静的および動的な head-up tilting を負荷した。静的な tilting 負荷としては, 0° から90° までの段階的な head-up tilting を 3 分間ずつ負荷し, その間の筋交感神経活動の平均 burst rate, burst incidence を観察した。また動的な負荷としては, 0° から 40° まで 7°/分, 13°/分, 26°/分 の 3 種類の角速度にて head-up tilting を行い, それぞれにおける筋交感神経活動の変化を観察した。

結　果

1) 静的な head-up tilting における筋交感神経活動の変化

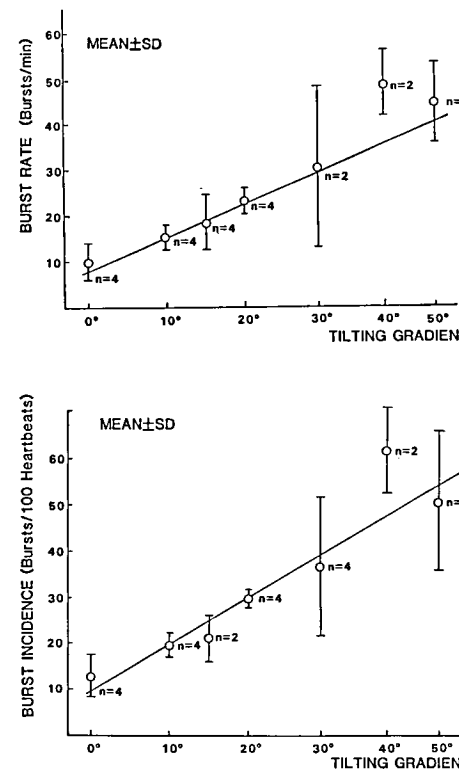


Fig. 2 50° までの head-up tilting における 4 人の被験者の burst rate と burst incidence の平均.
上図は体位傾斜角度の正弦値 (横軸) と筋交感神経活動の burst rate (縦軸) の関係を, 下図は体位傾斜角度の正弦値 (横軸) と burst incidence (縦軸) の関係を表す.

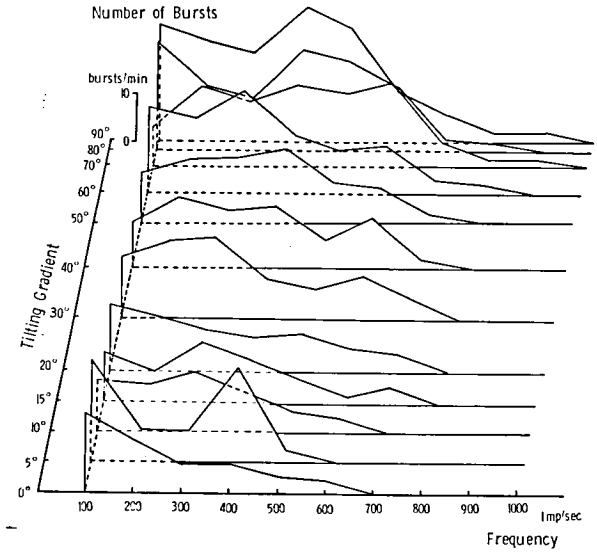


Fig. 3 0° から 90° の head-up tilting における筋交感神経活動の発射頻度の変化. X軸（横軸）に最大発射頻度を，Y軸（縦軸）に体位傾斜角度の正弦値を，Z軸（垂直軸）に1分間のバースト数をヒストグラムとして表した. Head-up tilting の負荷とともに，1分間のバースト数だけでなく1バーストに含まれる最大発射頻度も増加する.

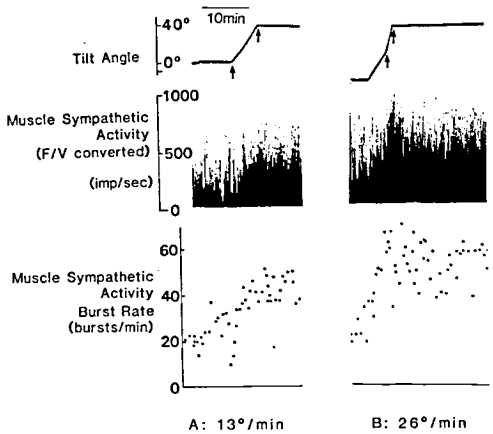


Fig. 4 動的な head-up tilting における筋交感神経活動

上より傾斜角度，筋交感神経活動の発射頻度，筋交感神経活動の burst rate を表す. 左（A）が 13°/分（矢印から矢印の間），右（B）が 26°/分（矢印から矢印の間）の角速度で head-up tilting を負荷した場合の筋交感神経活動の変化を示す. 約 26°/分の角速度（B）では，筋交感神経活動に動的な増加反応が認められる.

水平状態では脈拍同期性の筋交感神経節後遠心線維のバースト活動の頻度は比較的少なく，一回のバースト内の最大発射頻度も 400 imp/sec 程度であったが，head-up tilting の負荷により burst rate と burst incidence は体位傾斜角度の上昇と共に徐々に増加し（Fig. 1），体傾斜角度の正弦値，すなわち重力の体軸方向成分との間に正の相関関係を形成した。50° までの head-up tilting においては tilting 角度の正弦値（x）と burst rate（$y1$）および burst incidence（$y2$）の各々との間には有意な正の一次関数が成立し，被験者4人における平均では，$y1=41.7x+8.6$，$y2=61.5x+10.0$ であった（Fig. 2）。この場合，回帰直線の方程式の傾きとY-切片は，被験者に固有の値を示した。Fig. 3 はX軸（左右方向）に最大発射頻度を，Z軸（上下方向）に1分間あたりに補正したバーストの数を，そしてY軸（奥行方向）に体位傾斜角度をとって，各傾斜角度におけるバーストの最大発射頻度を 100 imp/sec ごとにヒストグラムとして表したものである。水平状態では最大発射頻度のモードは 100 imp/sec 以下にあったが，立位状態に近づくにつれそのモードは次

第に高発射頻度方向に移動し，90° では 400 imp/sec に達した。このように一回のバースト内における最大発射頻度も，体位傾斜角度の上昇に伴い著しく増加した。

2）動的な head-up tilting に伴う筋交感神経活動の変化

約40°までの head-up tilting を異なる傾斜角速度で負荷した場合，筋交感神経活動は，約13°/分以下の傾斜角速度では，傾斜角度に依存した増加を示すのみで，約40° の傾斜角度に達した後はプラトー状態となった (Fig. 4-A)。しかし，約26°/分の傾斜角速度による約40° までの head-up tilting 時には，筋交感神経の最大発射頻度，burst rate ともに傾斜角速度に依存する動的な増加反応を呈した後，静的な活動水準を示した。(Fig. 4—B)。

考　察

静的かつ受動的な head-up tilting 時には重力の体軸方向成分値の上昇に応じて筋交感神経活動が増加したが，この増加は重力の作用による循環動態の変化を調節するためのものと思われる。重力の体軸方向成分値の上昇により，下肢への静脈貯留が増加し，静脈還流が減少する。このため，中心静脈圧が低下して，胸郭内の低圧容積受容器からの求心性入力が減少し，筋交感神経活動が反射性に促進されるものと思われる。その結果，下肢筋の末梢血管が収縮して下肢の静脈貯留とそれに伴う中心静脈圧の低下が補償されると考えられる。

上記の一次関数の傾きは重力の体軸方向成分値に対する筋交感神経活動の増加率を，Y-切片は臥位における筋交感神経活動の基礎活動水準を示すため，tilting 負荷による筋交感神経活動のマイクロニューログラフィーによる解析は，抗重力性の反射機構におけるヒトの交感神経機能を客観的，定量的に表すのに極めて有用な方法と思われる。

動的な head-up tilting においては，tilting bed の上昇角速度が13°/分の時に比べて26°/分の時は，最大発射頻度，burst rate ともに著明に増加したが，これも重力の作用による循環動態の変化に対応するものと思われる。つまり重力の体軸方向成分の上昇に伴い，脳血流量の低下が生じ，頸動脈洞からの入力が減少するため，圧受容体反射が抑制され，その結果，筋交感神経活動が増加するものと考えられる。筋交感神経活動の増加は，末梢血管抵抗を高め，脳血流量の低下を補償する。動的な筋交感神経活動の増減が圧受容体を介して起り得ることは，Bårth ら[7] の sinusoidal な頸部吸引の実験においても証明されている。

このように筋交感神経活動のニューログラム解析は，直接ヒトの交感神経機能を知る上において，基礎活動そのものを定量的に表し得るほか，静的なあるいは動的な体位変化に対し交感神経機能がどのように反応するかをも定量的・客観的に示すことが可能である。今後は，各種筋ジストロフィー症における交感神経活動の解析を行い，本症における交感神経機能異常を明かにしてゆきたい。

結　論

筋交感神経活動は，静的な head-up tilting 時には重力の体軸方向成分と線型関係を示して増加し，その回帰直線方程式の傾きと切片は各個人の筋交感神経機能を反映するものと考えられる。また，動的な head-up tilting においても，筋交感神経は速度依存性の変化を示し，その反応の解析は立位への体位変換時における交感神経反射機能の定量的把握に役立つものと思われる。

文　献

1）冲中重雄，中尾喜久，吉川政己：進行性筋ジストロフィー症，自律神経と臨床，第6版，**170**；1964，杏林書院，東京．

2）乗松克政，中島洋明ら：進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能—定量的自律神経検査法による（第1報）．厚生省神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究 昭和54年度研究成果報告書．160，1980．

3）乗松克政，中川正法ら：進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能—定量的自律神経検査法による（第2報）．厚生省神経疾患研究委託費 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，199，1981．

4）中島洋明，樋口逸郎ら：進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能—定量的自律神経検査法による（第3報）．厚生省神経疾患研究委託費 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年度研究成果報告書，205，1982.
5）高橋桂一，苅田典生ら：筋ジストロフィー症の心電図 R-R 間隔について．厚生省神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究 昭和57年度研究成果報告書，276，1983.
6）間野忠明：Microneurography I, II, III. 臨床脳波，**25**；493，564，629，1983
7）Båth, E., Lindblad L. E. and Wallin B. G.: J. Physiol., **311**; 551, 1981

Ⅲ．障害の進展過程と治療法の開発

全国共通カルテによるデータベース作成の試み

班　員　井　形　昭　弘
鹿児島大学第三内科

研究協力者　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院神経内科

要　旨

国立療養所入院中の筋ジストロフィー症患者を主たる対象に，患者の登録，障害進展過程の経時的な評価，また新しい治験薬の効果判定を行うために，全国共通カルテの作成とそれによるデータベース化を企図した。

今年度は，そのプロジェクトのために，第三班に属する各施設（主に筋ジス病棟を持つ国立療養所）で現在使用中のカルテの送付をお願いし，最大公約数的な概要をまとめてみた。また最近，米英でも同様のプロジェクトが発表されているので，それらも参考として提示した。

近年，Duchenne 型筋ジストロフィー症に対してカルシウム拮抗剤やプロテアーゼ抑制剤を始めとするいくつかの治療的試みがなされつつあるが，そこでいつも問題となるのが治療効果の正確な判定である。この問題を解決するためには，多施設間にわたる病気の統一的な診断基準の作成と，同一の評価法による種々のパラメーター（例えば筋力評価や ADL，検査成績など）の経時的な natural history の把握，さらに評価の quality control が必要となってくる。

そこで「筋ジス第三班」のプロジェクトの一つとして，病歴の記載法や経時的な筋力評価の方法など全国規模での包括的な共通プロトコールの作成を企図した。

本年度は手始めに，第三に属する各施設で現在使用中のカルテの送付をお願いした所，31施設より回答を得た。そこで各施設でのカルテの最大公約数的概要と，また最近，時を同じくしてアメリカやイギリスでも同様なプロジェクトが発表されているので，それらも参考にして，今後の当プロジェクトの方向性の問題提起としたい。

各施設共通の病歴・機能障害の評価法

1．病　歴（遺伝歴を含む）
2．neurological record
3．筋力検査
4．関節の可動域（拘縮）
5．筋萎縮の程度（身長　体重　仮性肥大　筋周囲計測）
6．機能評価　(ADL)
7．検　　査

図　1

そこで，各施設より送付されたカルテをもとに，病歴や各種のパラメーターとなるべき機能検査をピックアップして整理してみると，図1のようになる。すなわち，病歴，neurological record，筋力検査，関節の可動域，筋萎縮の程度（これには身長，体重，仮性肥大，筋周囲計測などが含まれる），機能検査（ADL や timed functional test）：そして生化学検査を含む諸検査である。

具体的には，病歴では，家族歴，既往歴，現病歴と，症状出現時期を書き込む形式が多く，神経学的検査は，多くの施設で，特に外来時には，神経学的検査チャートが使用されていた。筋力検査は殆んど全ての施設で行なわれているが，被検筋の選択と評価方法，ならびにその quality control が重要な課題になると思われる。関節可動域は約 1/3 の施設で行なわれているが，角度の測定法の統一と習熟が必要となる。ADL はかつて筋ジス班会議で採用された

評価法が行われているが，一部では，上田式やNY式の8段階法や timed functional test すなわちある動作を完了するに必要とされる時間を計測する方法も追加されていた。

次に検査では，血清 CPK，GOT，GPT，LDH，HBD，アルドラーゼ，尿中クレアチン・クレアチニン，心電図，胸部，脊椎のX線，肺機能，血液ガス分析，知能検査などが各施設で共通する検査項目であった。

以上が各施設より送付されたカルテの概要であるが，最近アメリカとイギリスで，多施設間の共同研究による病気の進展過程評価に関するプロジェクトが報告されている。Brooke ら[1)2)]の報告では，まず「診断基準」の統一化に重点を置いている。Duchenne 型筋ジストロフィー症は，一般的には診断は容易でかつ臨床経過も stereotype な natural history をとると考えられがちであるが，彼等の研究からは，これは誤りであり，診断基準の重要性について触れている。遺伝的分類は，従来日本でも行われてきた保因者分類に類似している。筋力検査，関節可動域，機能検査は，ほぼ日本の各施設で行われている方式と同様である。その他に，合併症や補装具，社会的環境も重視しており，最後に quality control の重要性について触れている。(図2)

Brooke (USA) らによる
multiclinic collaboration study (1981)

I．診断基準
  (1) major criteria
  (2) minor criteria
II．遺伝的分類
III．筋力検査（5段階法）
IV．関節可動域
V．機能検査
  (1) 肺機能
  (2) functional (ADL)
  (3) time to perform function
VI．検査成績
  (1) 一般血液検査
  (2) 血清 CK, COT, GPT
      尿中クレアチン，クレアチニン
  (3) 心電図
VII．その他
  (medical, surgical and social events,
  補装具)
VIII．quality control

図　2

次にイギリスの Scott[3)] らの研究は，筋力検査の評価法の違いと，また myometry と呼ばれて弱い筋力でも評価可能な特殊な器械を工夫して筋力を評価していることである。その他の点は我が国の施設と同じで，関節可動域，motor ability と呼ばれる ADL，timed walking test 身体計測などである。(図3)

Scott (England) らによる quantitation (1982)

I．筋力検査
  1．MRC grading（6段階法）
    total muscle strength $= \frac{\text{評価点数の合計} \times 100}{\text{被検筋数} \times 5}$
  2．myometry（筋力評価のために設計された electromyometer）
II．関節可動域（抱縮度）
III．motor ability (ADL)
IV．timed walking test
V．身体計測（身長，体重）

図　3

今後の問題点

(1). 目的をどこに設定すべきか，すなわち，患者の登録，運動機能を中心とした障害度の経過観察，あるいは治験薬の効果判定などをいかに有機的に把えられる内容にするか。

(2). 実際にデータを入力することになる国療各施設での quality control や時間的余裕の問題。

(3). カルテの内容についての問題，すなわち，項目が詳細で頻回の check を要するならば継続性に乏しくなる。しかし余りに内容を簡略化すると，データベースとしての意義が薄れる可能性が生じる。

いずれにせよ，多くの問題が予想されるが，各施設の意見を充分に聞きながら，当プロジェクトの進展をはかりたい。

文　献

1）Brooke MH, et al.: Clinical trial in Duchenne dystrophy. 1. The design of the protocol. Mus-

cle Nerve, 4; 186, 1981.

2) Brooke MH, et al.: Clinical investigation in Duchenne dystrophy. 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. Muscle Nerve, 6; 91, 1983.

3) Scott OM, et al.: Quantitation of muscle function in children : A prospective study in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve, 5; 291, 1982.

筋ジストロフィー症長期観察例の ADL 評価と薬物治療

班　員　福　永　秀　敏
国立療養所南九州病院神経内科

研究協力者　丸　目　奈緒美，江　夏　基　夫
国立療養所南九州病院神経内科

中　島　洋　明
鹿児島大学第三内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症児の長期にわたる経時的 ADL と使用薬剤との関係について検討した。対象は，DMD 患者39名であり，14名が Co-enzyme Q_{10} 服用群，13名が ATP 服用群，12名が Ca 拮抗剤服用群である。服薬期間は，Co-Q_{10}，ATP 服用群が6～7年と長く，Ca 拮抗剤服用群は平均2.44年であった。ADL 評価は，厚生省筋ジス班会議で採用されている100点法であり，1年に4回施行した。その結果，① ADL 減衰と Co-Q_{10}，ATP の間に，相関係数，回帰直線の勾配とも全く差異を認めなかった。② Ca 拮抗剤の服用群では，ADL の減衰は，他の二薬剤服用群に比して緩やかな勾配を示した。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD）に対して，現在までさまざまな治療的試みがなされてきたが，いまだ確定的なものはないといえる。我々も当病棟開設以来，種々の薬物投与を試みてきたが，今回 Ca 拮抗剤と Co-enzyme Q_{10}，ATP の長期にわたる ADL 推移の比較検討を行った。

対象と方法

当院入院中ないし死亡された DMD 患者 39 名である。薬剤投与の内訳は，Co-enzyme Q_{10} 服用群14名，ATP 服用群，13名，Ca 拮抗剤服用群12名である。服用量は，一日量で Co-enzyme Q_{10} が 30 mg，ATP 60 mg，Ca 拮抗剤は diltiazem（ヘルベッサー）90 mg，Nicardipine（ペルジピン）30 mg である。なおビタミン剤等との多剤服用はあるが，今回検討した薬剤には，互いに重複投与はない。さて対象者の薬剤投与開始時年令，服薬期間，障害度推移をみると次の様になる（表1）。すなわち Co-enzyme Q_{10}，ATP では服用開始年令は両群とも約11才，服薬期間は6～7年と略同じであるが，Ca 拮抗剤では，服用開始年令は10才とやや若い症例が多く，また服薬期間も 2.44年と短いことがわかる。障害度の推移は，8段階法（上田式）[1] では Co-enzyme Q_{10} と ATP はほぼ同じであるが，Ca 拮抗剤は若い症例が多く，服薬期間も短いため障害度の推移も 2.83 から 4.25 へと短い幅で推移していることがわかる。

表　1

		Co-Q_{10} (14)	ATP (13)	Ca-拮抗剤 (12)
開始時年令		11.10±2.63	11.10±3.40	9.80±3.43
服薬期間		7.23±1.48	6.28±2.40	2.44±0.49
障害度推移（8段階法）	（前）	4.07±2.02	3.23±1.87	2.83±1.99
	（後）	7.07±1.98	7.31±1.70	4.25±2.41

ADL 評価は，厚生省筋ジス班会議で採用されている一般的な方法[2]で，床上動作（7項目），身の回りの動作（6項目），立位移動動作（5項目），起坐昇降動作（7項目）の計25項目を，各項 0～4点で評価し，合計100点になる方式を使用した。ADL 評価は，1年に3～6回（大体4回）行い，観察期間は2年から9年にわたっている。

結　果

図1は Co-enzyme Q_{10} 服用群の ADL 推移を示したものである。横軸が症例の年令，縦軸が ADL score で0から100点までとなっている。ADL は年令とともに確実に低下（悪化）しており，12才から14才でやや急速に score が下がるが略直線的に悪化している。中央のレタリングは平均値と標準偏差を示している。図2は ATP 服用群である。ADLは 11～13才で急速な悪化を示し，また Co-enzyme Q_{10} 服用群と比較すると，ADL が急速に悪化する群と ADL が比較的保たれ，緩徐に低下する群があるため，標準偏差の幅は拡っているが，各々の

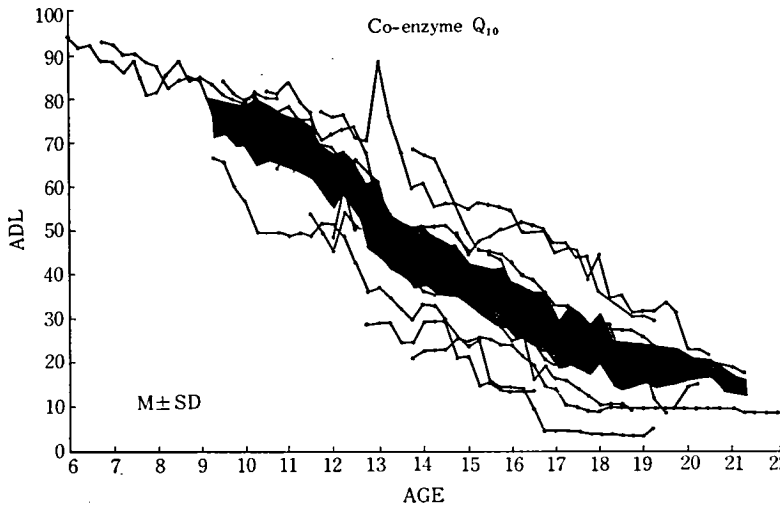


図　1

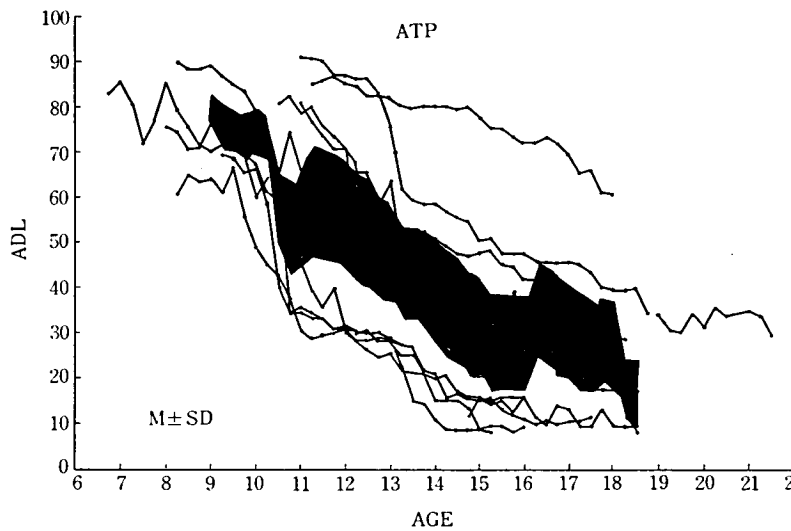


図　2

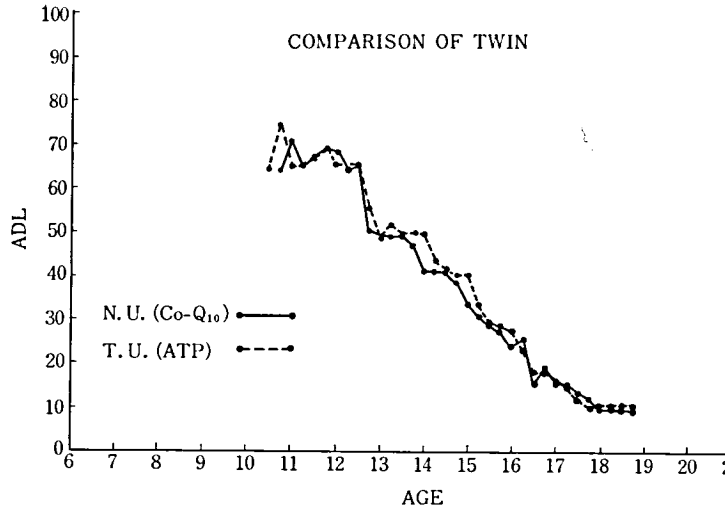


図　3

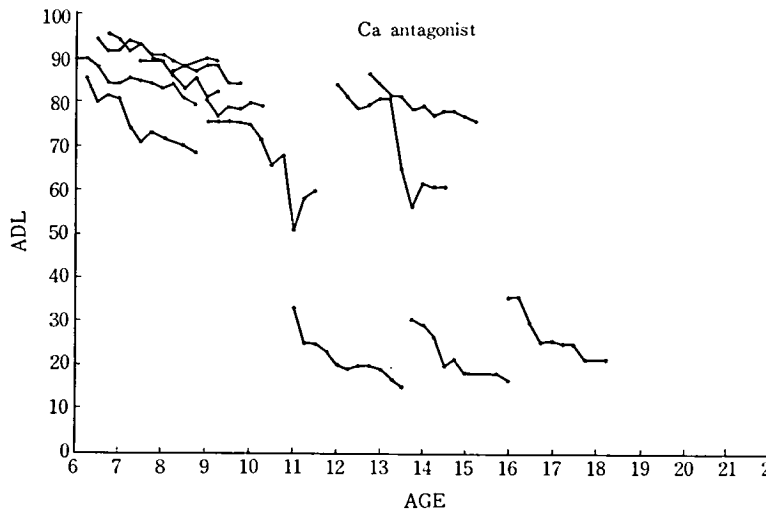


図　4

年令においては有意の差はなかった。図3は，現在19才の一卵性双生児の ADL であるが，Co-enzyme Q_{10} と ATP 服用児の ADL 減衰は極似している。これは両者の薬剤の効果を検討する上で興味深い。図4は Ca 拮抗剤服用群であるが，Co-enzyme Q_{10} や ATP 服用群に比し服薬期間が短かく，また薬剤の性格上，対象者が若年にやや偏っていたため，服薬開始時の ADL が 50 以上の群と 50 以下の群に大別された。そこで相関係数，及び回帰直線の分析では，ADL 50 以上の群と ADL 50 以下の群に分けて分析する方が，ADL と年令の推移が正確に反映されると判断した。表2は，三者薬剤，すなわち Co-enzyme Q_{10}，ATP，Ca 拮抗剤の ADL と年令に関する相関係数と回帰係数を示している。三剤とも ADL と年令は負の相関を示しているが，これは当然の結果と考えられる。一方，回帰係数に関しては，Co-enzyme Q_{10} 服用者群と ATP 服用者群は，切線及び勾配が 67.011，69.492，−1.682，−1.672 とそれぞれ極似している。ところが Ca 拮抗剤服用者群では，ADL 50 以上，ADL

表　2

		Co-Q_{10}	ATP	Ca-拮抗剤	
				ADL 50 以下	ADL 50 以上
相関係数		−0.669	−0.638	−0.820	−0.369
回帰係数	A	67.011	69.492	31.720	87.040
	B	−1.681	−1.672	−1.452	−1.034

(回帰直線：Y＝A＋B×X)

50 以下の両群とも勾配がそれぞれ，−1.452，−1.034 となだらかな勾配を示しており，年令に対する ADL の減衰が減少していることが判明した。なお三者薬剤とも服用期間中，大きな副作用は認めなかった。

考　察

使用薬剤とその効果判定の検討は，複雑な要因が存在し，決して単純ではない。特に，自然経過として常に進行性の筋ジストロフィー症ではなおさらである。今回，我々は，長期にわたる ADL 推移と使用薬剤との関係について検討した。より科学的には placebo 群を設定し double blind にて行うべきであるが，同一病棟に入院中の長期観察例であったため不可能であった。ただ今回の結果から，Ca 拮抗剤と Co-enzyme Q_{10} および ATP を比較すると，Co-enzyme Q_{10}，ATP 服用者群では，Co-enzyme Q_{10} 服用者群に長期生存者が若干多い印象をうける以外には特に有意の差はみられなかった。一方，Ca 拮抗剤服用者群では，ADL 減衰の勾配がややなだらかとなっており，ADL が比較的保たれていることが判明した。これは Ca 拮抗剤の DMD に対する効果という点で興味ある事実である。最近，筋ジストロフィーハムスター[3]や，DMD 患者に対して，Ca 拮抗剤が有効であったとの報告[4]もあり，また日本でもいくつかの報告[5]をみている。本薬剤の Ca チャンネルとしての作用機序[6]とも考え合わせて，本剤の DMD 患者に対する検討がより必要であろうと考える。

まとめ

(1). Duchenne 型筋ジストロフィー症患者に対して，長期にわたり経時的 ADL と使用薬剤との関係について検討した。

(2). ADL 減衰と，Co-enzyme Q_{10}，ATP の間に，相関係数及び回帰係数とも有意の差は認めなかった。

(3). Ca 拮抗剤は，投薬期間及び対象者の年令などが若干異なるが，ADL の減衰は他薬剤に比しやや緩やかな勾配を示した。

文　献

1）上田　敏：筋ジストロフィー症のリハビリテーション．リハ医学，**9**：286，1972.

2）清原六郎：進行性筋ジストロフィー症における機能訓練の効果について――特に ADL を中心として，中部整災誌，**12**：678，1969.

3）Bhattacharya, S.K., Palmieri, G.M.S., Bertorin, T. E., Nutting, D.F.: The effects of diltiazem in dystrophic hamsters. Muscle & Nerve, **5**; 73, 1982.

4）Emery, A. E. H., Skinner, R., Howden, L. C., Mathews, M. B.: Verapamil in Duchenne muscular dystrophy. Lancet, **1**; 559, 1982.

5）井形昭弘，三吉野産治，村上慶郎，川平　稔，他：Duchenne 型筋ジストロフィー症に対するカルシウム拮抗剤投与の試み・プロジェクト V. 治療，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年度研究報告書．班長祖父江逸郎，54，1982.

6）荒木春夫，中村元臣：Ca^{2+} 拮抗剤の臨床薬理・治療学，**6**; 187，1981.

筋ジストロフィー症の上肢機能障害

班　員　松家　豊
国立療養所徳島病院

研究協力者　河野邦一
国立療養所徳島病院整形外科

白井陽一郎，武田純子
国立療養所徳島病院理学診療科

要　旨

PMD の上肢機能障害9段階分類法を1981年に作成し臨床的に応用している。現在経時的変化を追跡中（74例）であり，今年度の徳島病院 DMD 33例の成績をまとめた。また，3年間の経年的変化について中間発表した。

上肢9段階法と筋力については高い相関性を示し，段階的な筋力低下は自然経過のよい指標とみられる。上肢 ADL との相関は本法の手技が，日常動作に関連した実際的なことを表わすものである。一般障害度（厚生省）との相関では歩行不能になると上肢段階5以上になり上肢屈曲制限がつよくなる。年齢とは各段階での分布幅が大であり進行過程の多様性を示すものといえる。大体12，13歳以上で上肢段階は5以上，18歳以上では8以上である。

上肢9段階法の3年の経年的変化では各症例とも障害増悪の過程を示す。12〜14歳で段階5に達する。平均通過時間については今後追跡する。

目　的

進行性筋ジストロフィー症の上肢機能は下肢体幹の機能が失われた後も，最後まで手指機能が残存し患者の日常生活，生きがいづくりに役立っている。この上肢機能の評価と機能維持は診療上重要である。従来から上肢機能障害段階分類として Price の staking test (1965)，抗重力テストの上田法 (1969)，前方リーチ動作の水平法 (1976) などがある。それぞれにテスト手技，評価段階に相異があり一長一短がある。そこでテスト手技として簡単で自然経過に則した，しかも日常生活動作を反映した障害段階分類に取組み，1981年新しく9段階法による上肢機能障害段階分類を作成し臨床的に用いてきた。すでに9段階法の動作学的検討，筋力，握力，ADL，一般機能障害段階との有意な相関についても述べてきた。今回さらにこの9段階法の妥当性を確かめるため入院患者の再調査を行い，経年的変化についても検討を加えた。

方　法

上肢機能障害の9段階分類は表1に示すとおりで，段階5までの前半は上田法の抗重力テストに準じ，段階6以上は水平法のリーチ動作の伸展パターンを応用したものである。徳島病院および全国16施設の若年者74例の DMD につ

表1　上肢機能の段階分類

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。

いて運動機能の自然経過を調査中であり，そのなかに上肢9段階の評価，筋力，握力，ADL，一般機能障害度などをとり入れている。今回は徳島病院入院中の33例の DMD の59年度の成績についてのべる。年齢は8～26歳，平均15歳，一般障害段階は1～8，上肢機能障害段階

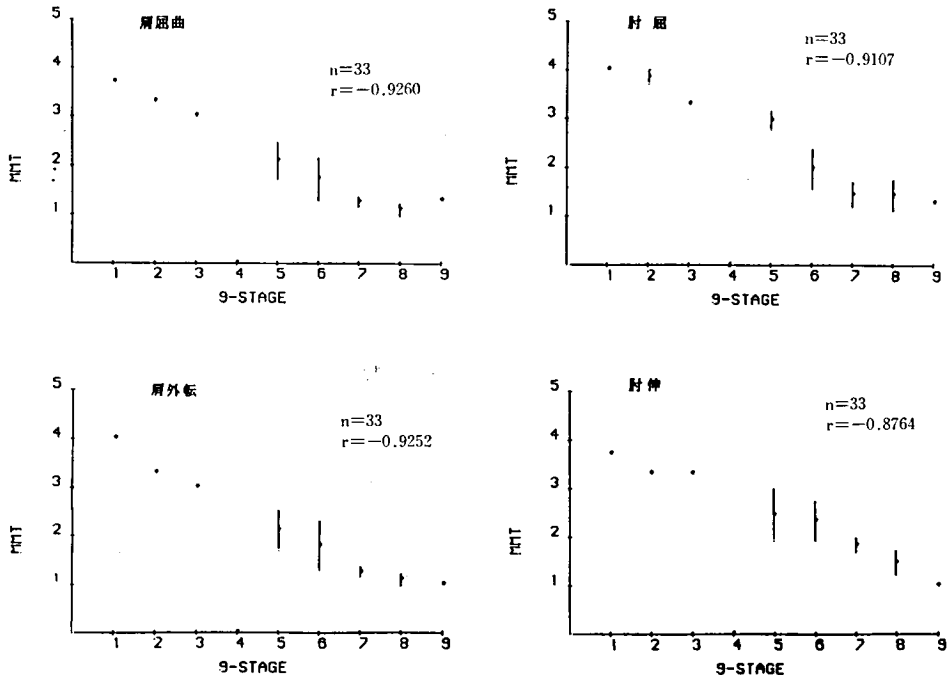


図1　上肢機能障害9段階と筋力

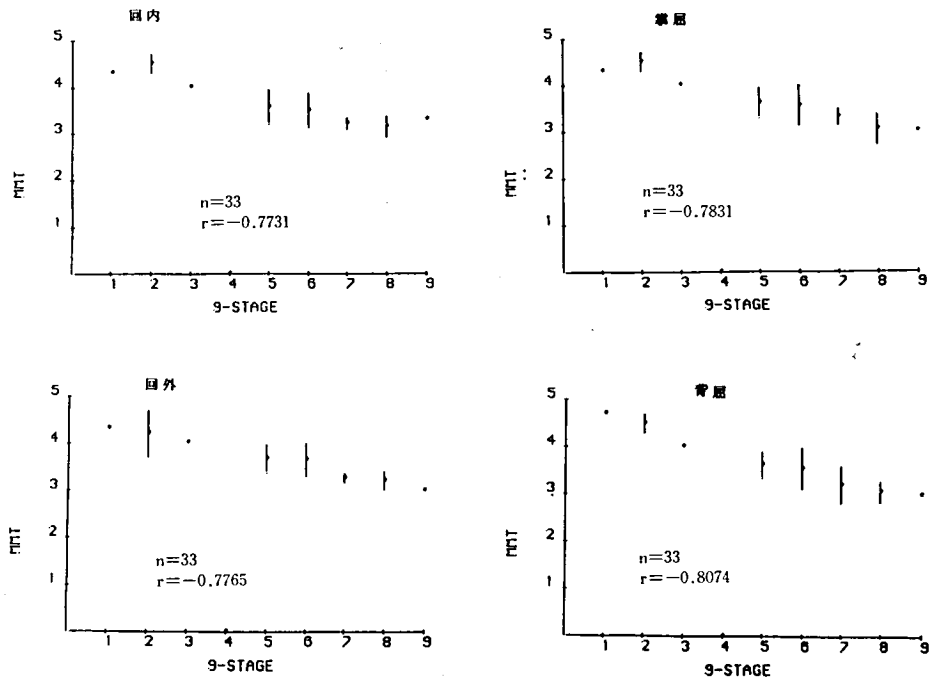


図2　上肢機能障害9段階と筋力

1～9にわたり，ともに平均段階は6で障害段階の高いものが多い。若年者の症例が少ないのは入院患者が重症化しているためである。過去3年間の経年的変化を13例の DMD についてまとめてみた。筋力はダニエルの徒手筋力テスト，握力はデジタル力量計を用い，ADL は厚生省評価表の上肢動作5項目（20点），一般障害段階は厚生省8段階分類法である。

結　果

1．上肢9段階と筋力の関係は肩屈筋－0.926，肩外転筋－0.925，肘屈筋群－0.910，肘伸筋群－0.876，前腕回内筋群－0.773，前腕回外筋群－0.776，手掌屈筋群－0.783，手背屈筋群－0.807 とそれぞれ有意の相関がみられる。（図 1，2）

2．上肢9段階と握力は－0.583 の相関性をみるが初期段階は例数が少ない。（図3）

3．上肢9段階と上肢 ADL は－0.931 と相関がある。（図4）

4．上肢9段階と一般機能障害段階は ＋0.830 の相関がある。（図5）

5．上肢9段階と年齢とは ＋0.606 の相関があるが，各段階での年齢の分布幅は大きい。12，13歳以上では上肢段階は5以上に集約されてくる。18歳以上になると上肢段階は8，9の最終段階である。（図6）

6．上肢9段階の経年的変化は図7に示した。3年以上経過した13例の年齢との関係は調査スタートの時期がまちまちであり，更に長期にわたり多数例の検討を必要とするが，症例ごとにみると，大体，12～14歳で上肢機能段階5に達し，15歳以上では段階5以上に進展することがわかる。各段階の通過時間については十分な結果を示すに至らないが，段階3から4，4から5になるのに約1カ年，段階5以上ではさらに1年以上の長い通過時間をみるようで今後の追跡と多数例について検討

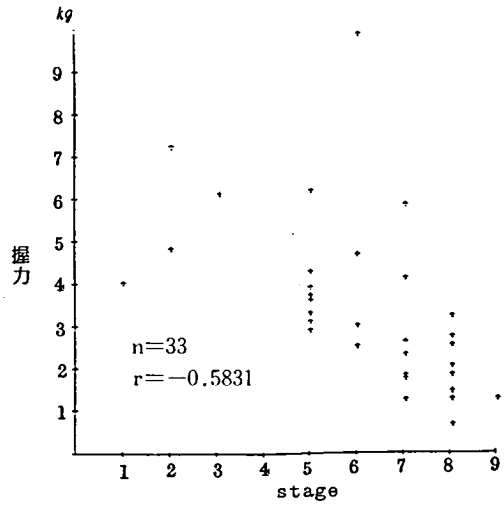


図3　上肢機能障害9段階と握力

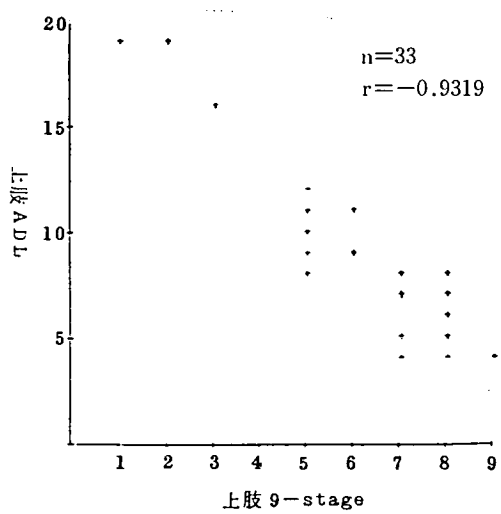


図4　上肢機能障害9段階と上肢 ADL

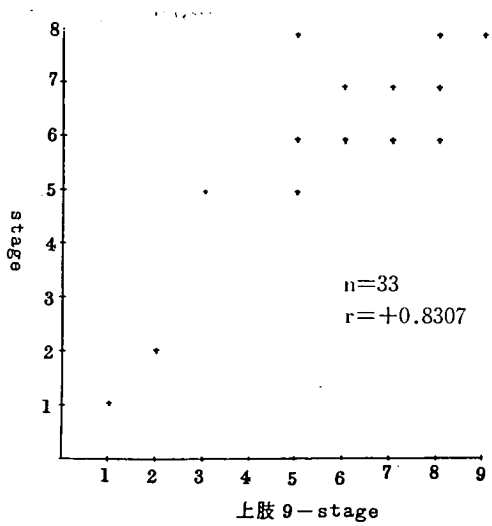


図5　上肢機能障害9段階と一般機能障害度（厚生省）

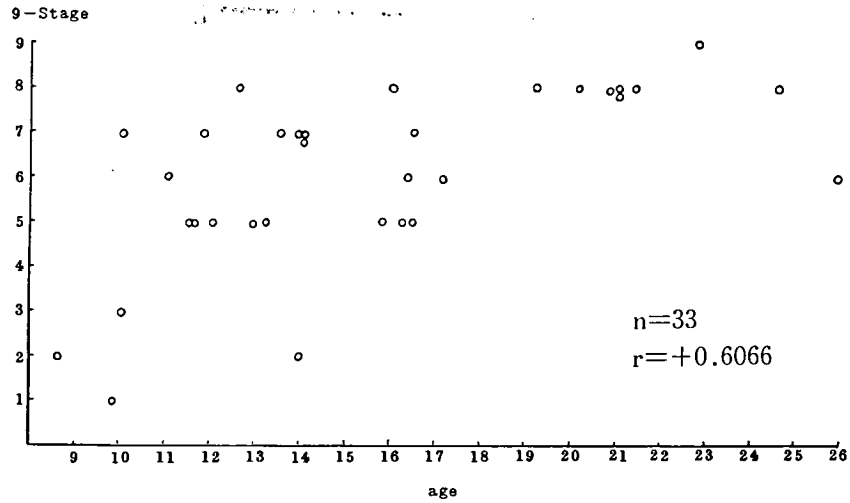


図6　年齢と上肢機能障害9段階

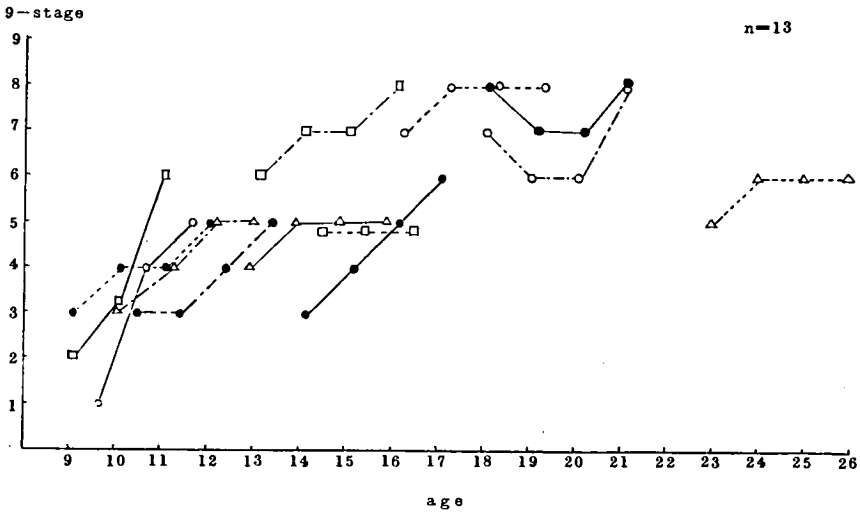


図7　上肢機能障害9段階の年齢推移

を予定している。目下，若年者74例の調査を続行中でありその結果をまちたい。

考　察

筋ジストロフィー症の上肢機能障害段階は従来の一般機能障害段階（厚生省，上田式）とは別途に試みられた評価法である。厚生省8段階は下肢，体幹の機能障害を全体的にとらえていて，上肢機能もそれに付随して考えられるが，歩行不能（厚生省段階5以上）になると実際のADL は上肢機能が主体となり，訓練でも上肢機能に重点がおかれている。肩の機能，肘の機能と順次失われるが，前腕，手指の運動機能は最終まで維持されて ADL を支えている。従って9段階法ではこの手指機能をテスト動作として採用している。従来の Price 法，上田法，水平法との比較検討は9段階法作成と同時に行っている。また，9段階法の自然経過に対する適合性をみるため動作学的に筋力，筋電図，動作分析などで検討をしてきた。その臨床面の応用については筋力，握力，ADL，一般機能障害などとの関係について昨年118例の調査を行い，

9段階法の臨床的利用価値のあることを示した。その経年的推移，あるいは通過時間をみるために経時的に評価を継続中である。そのうち今年度の徳島病院の症例結果をまとめた。筋力テストの筋力分布では段階的な筋力低下が末梢に及んでいく過程を9段階法によってとらえることができる。筋力との有意な相関性は今までの成績と同様である。握力は手指の総合的筋力で初期には発育の影響が加わる。今回は例数も少ないが筋力の指標として有用である。9段階法とADLは当然のことながらテスト動作が日常の動作を密接に反映し，しかも簡単な手技であるため相関性はつよい。一般機能障害度（厚生省8段階）との関係では，歩行不能になると上肢段階は5以上となり上肢挙上困難，さらに肘屈曲困難になってくる。年齢との関係は経年的変化でもみられるように発育状態，生活環境，個人による進行の差異などのために各段階での年齢幅のバラツキが大きい。これは本症の特性ともいえるかもしれない。しかし平均的にみて12，13歳以上では上肢段階5以上に進展し，18歳を過ぎると8，9の最終段階である。この上肢9段階法を実施して3年以上になるが経年的変化は目下追跡中で中間的所見をのべたにすぎない。

結　論

上肢機能障害9段階法の臨床的応用をつづけているなかで今年度のDMD 33例の成績をまとめた。9段階法と筋力，握力，ADL，一般機能障害度とは有意な相関がみられた。なお，3年間の経過，年齢との関係などからみて上肢9段階法がDMDの自然経過に対して適合性をもち妥当な分類法であることを意味づけることができる。

文　献

1）松家　豊：上肢機能の経過とその評価．総合リハビリテーション，**11**; 245，1983

筋ジストロフィー症におけるタウリンの治療効果についての検討

班　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科

研究協力者　槇水剛一，和田圭司
国立療養所刀根山病院神経内科

曽我文久
大阪大学第2内科

螺良英郎
国立療養所刀根山病院

谷　淳吉
国立療養所東高知病院

要　旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症に対するタウリンの治療効果を二重盲検交差法で検討した。対象患者は30名で，このうち歩行可能の軽症群は10名，這行・いざり可能の中等症群は9名，移動不能の重症群は11名。

タウリン服用中に，ADL の明らかな改善を示した症例はなかったが，軽症群では握力が増強した症例が多かった（経時的に測定しえた9例中6例）。

また血清 CPK 値も，プラセボに比しタウリン投与期間に下降する傾向がみられ，尿クレアチン指数については，軽症群で有意に低下した。

タウリンの治療効果については慎重に判断しなければいけないが，筋ジストロフィー症患者に投与を試みる意義は存すると考えられた。

目　的

進行性筋ジストロフィー症（PMD）では責任遺伝子により表現される筋表面膜異常が存する。PMD では，この筋表面膜の異常を介して Ca イオンが筋線維膜内に流入し，CANP が活性化され，筋固有蛋白が分解され，筋線維の変性壊死がもたらされると考えられている。今日，CANP 阻害剤や Ca 拮抗剤の投与が試みられているが，PMD に対する治療効果は確立されるに至っていない。

含硫アミノ酸のタウリンは生体内に広く分布し，特に骨格筋に豊富に存在する[1]。PMD では骨格筋におけるタウリン含量が低下し，その尿中排泄が増加する[2]。タウリンの生理学的作用は充分解明されていないが，膜イオンコンダクタンスの異常に基因する過興奮を，Ca イオンの作用を調整することにより抑制する効果をもつ[3]。

私どもは，このタウリンの作用に着目して，PMD に対する治療効果を検討した。

対象および方法

対象は，国立療養所刀根山病院に入院あるいは外来通院しているデュシェンヌ型筋ジストロフィー症患者30名である。PMD の種々の病型の中でデュシェンヌ型を選択したのは，多数の患者や疾患病型の均質性が保証されるからである。運動機能障害度による内訳は，軽症群（ステージ1〜3の歩行可能群）10例，中等症群（ステージ4〜6の這行いざり可能群）9例，重症群（ステージ7，8の移動不能群）11例である。本試験に組み入れる患者は，各群とも少なくとも2倍以上の患者母集団の中から，無作為に抽出した。各患者および保護者には本試験の

試験薬剤投与順序

AP	Active drug (24W)	Placebo (24W)
PA	Placebo (24W)	Active drug (24W)

試験スケジュール

	0	12W	24W	36W	48W
背景因子	○				
服薬状況		○	○	○	○
理学的検査（MMT, ADLを含む）	○	○	○	○	○
血液・尿検査	○	○	○	○	○
総合評価			○		○

図1　試験薬剤投与順序と試験スケジュール

意義や予想される副作用等について充分説明し，承諾書を得たのち実施した。

試験方法は，double-blind cross over 法を採用し，図1に示すように，各患者に active drug すなわちタウリン→プラセボ（AP）またはプラセボ→タウリン（PA）のいずれかの順序で試験薬剤を各々24週間投与した。AP 群，PA 群の患者数については，重症度別の3群ともほぼ同数になるようにし，試験薬剤のいずれを服用しているかは主治医にも知らされず，key は2人のコントローラーが保管した。

試験スケジュールは図1の下段に示すごとく，試験開始前に背景因子を調査し，理学的検査，血液・尿検査は試験開始前，投薬12週目，24週目，36週目，48週目に行い，臨床効果に関する総合評価は ADL，握力の変化を中心に，投薬24週目，48週目に行った。

ADL 評価は，床上動作，身のまわりの動作，立位移動動作，起座昇降動作など25項目（0～4点，計100点）について行った。また軽症群については，立ちあがり時間，片足立ち時間，階段昇降時間，10 m 往復時間も測定した（表1）。

試験薬剤として，1包中にタウリン 1gを含有する顆粒剤実薬および乳糖を基剤として，外観，味等で実薬と識別できないように調製された偽薬を使用した。投与量はともに1回1包を

表1　ADL 検査項目

ADLテスト

番号	項目		試験開始前日	試験開始時	第12週目	第24週目	第36週目	第48週目
1	首の坐わり							
2	坐位姿勢を保つ							
3	寝返り	坐位						
		臥位						
4	這い返る							
5	這う							
6	起きあがる	臥位						
		坐位						
7	息が続く							
8	上肢挙上	右						
		左						
9	茶碗を持って食事をする							
10	舵を使う							
11	手拭をしぼる							
12	字を書く							
13	立っている							
14	片足で立つ	右						
		左						
15	両足でよりかかり立ち							
16	歩く							
17	坂道を登る							
18	階段を昇る							
19	階段を降りる							
20	走る							
21	椅子に坐る							
22	椅子から立ちあがる							
23	しゃがむ							
24	ズボンをはく							
25	床から立ちあがる							
立ちあがり時間								
片足立ち時間		右						
		左						
階段昇降時間								
10 m 往復時間								

1日3回食後に服用させ，試験開始前に投与していた薬剤は特に必要がある場合を除き，原則として試験期間中も併用した。

結　果

試験終了後，コントローラーによる key 開封

の結果，明らかになった重症度別の AP 群，PA 群における患者分布は表２のごとくである。

表2　AP 群，PA 群における運動機能障害度別患者分布

Group		Stage of Disability 1	2	3	4	5	6	7	8
MILD	AP	2	2	1	0	0	0	0	0
	PA	0	5	0	0	0	0	0	0
MODERATE	AP	0	0	0	0	4	1	0	0
	PA	0	0	0	0	2	2	0	0
SEVERE	AP	0	0	0	0	0	0	4	1
	PA	0	0	0	0	0	0	3	3

表3　薬剤順序別患者背景因子の成績

項　目	AP群	PA群	t 検定
症例数	15	15	
年　齢	11.7± 4.6	12.5± 6.1	N. S.
Stage	4.7± 2.4	5.1± 2.5	N. S.
CTR	46.9± 3.4	47.1± 4.2	N. S.
ADL score	38.5±29.9	42.8±33.9	N. S.
LDH	829±314	776±357	N. S.
CPK	4592±3977	5781±5550	N. S.
MM%	96.0± 1.4	95.1± 1.2	N. S.
ALD	45.1±46.7	45.4±45.3	N. S.
ミオグロビン	559±588	970±1108	N. S.
T　P	6.7± 0.5	6.8± 0.5	N. S.
クレアチン指数	67.3±10.8	64.9± 8.6	N. S.
血中タウリン濃度	173±37	174±37	N. S.

($\bar{x}$±S. D.)

薬剤順序別にみた患者の背景因子を表３に示す。年令，障害度ステージ，ADL score，CPK，LDH，ALD，血清ミオグロビン，尿クレアチン指数，血中タウリン濃度について，AP 群，PA 群の２群で推計学的有意差はみられなかった。また，重症度別の検討でも２群間に有意の差はなかった。

図２は ADL score の経時的変化をみたものである。投薬開始前，投薬24週目，48週目の平均 ADL score は AP 群では，38.5，34.5，29.6，PA 群は 42.8，41.8，39.7 で，両薬剤投与間における ADL score 低下の程度に有意

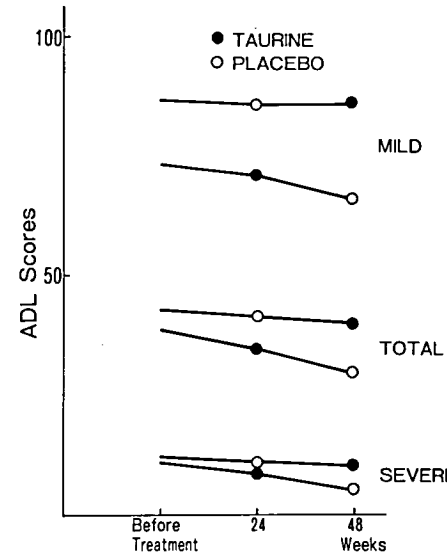


図2　ADL score の経時的変化

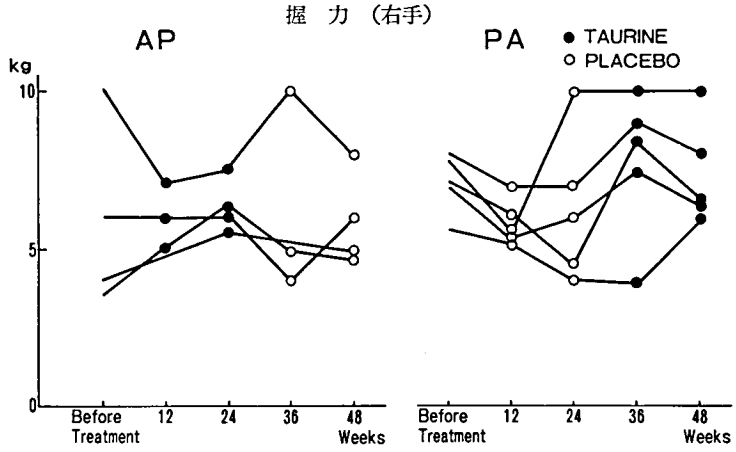


図3　軽症群における握力の経時的変化

差はなかった。軽症群についてみると，タウリン投与中の ADL score 低下が軽微である傾向がみられたが，有意ではなかった。

軽症群9例の右手握力の経時的変化を図3に示す。24週間にわたるプラセボ投与により，前値に比較して握力増強を示したのは，AP 群，PA 群ともに1例であるのに対し，タウリン投与では AP 群2例，PA 群4例で明らかに多かった。

図4は血清 CPK 値の経時的変動をみたものである（血清 CPK 正常上限 250 IU/*l*）。AP 群，PA 群ともにタウリン投与中に CPK が下降する傾向がみられ，特に軽症群において下降程度が著明であったが，バラツキもあり推計学的有意差はなかった。血清 ALD, LDH, ミオグロビンについても検討したが，両薬剤投与間で有意の変動はみられなかった。

尿クレアチン指数の変動について検討した成績を図5に示す。尿クレアチン指数は重症度に比例して高値を示しているが，各薬剤の投与前値をみると，重症度にかかわらず有意の差はなかった。軽症群についてみると，タウリン投与により，56.4%（前値），51.4%（投薬12週目），48.6%（投薬24週目）と下降するのに対し，プラセボ投与では 56.1%（前値），58.5%（投薬12週目），62.0%（投薬24週目）と上昇した。投薬24週目の尿クレアチン指数については，5%以下の危険率で両薬剤間に有意差をみとめた。中等症群，重症群においても，タウリン投与中に尿クレアチン指数の下降傾向がみられたが，有意差はなかった。

タウリン投与中，あるいはプラセボ投与中の血中タウリン濃度の変動（実線），尿中タウリン排泄量の変動（破線）を図6に示す。タウリン投与により，血中タウリン濃度は約1.5倍上昇したが，プラセボ投与では試験前のタウリン濃

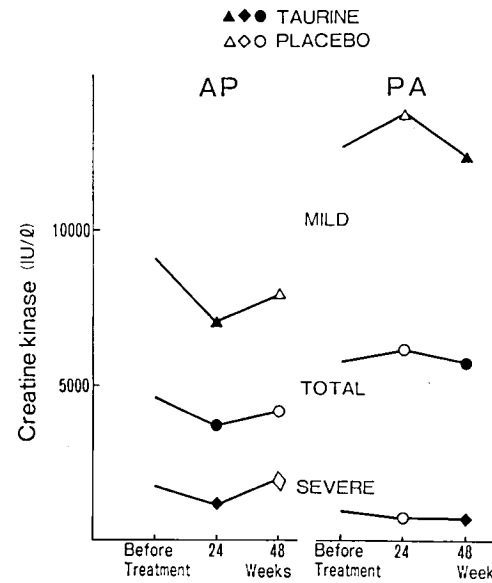


図4 血清 CPK 値の経時的変化

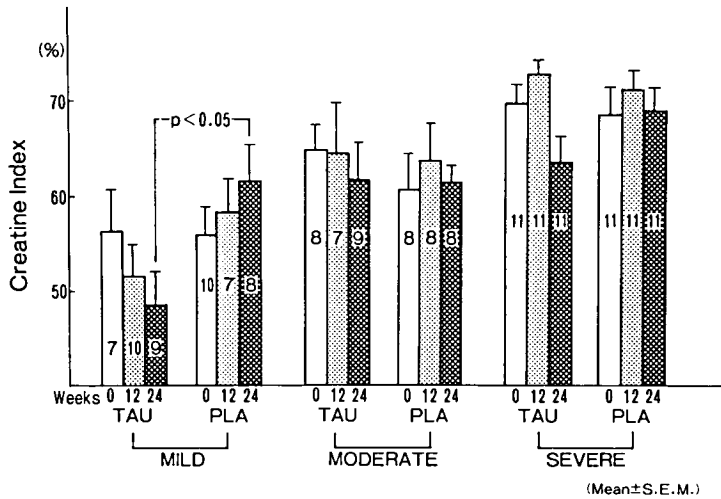


図5 尿クレアチン指数の経時的変動

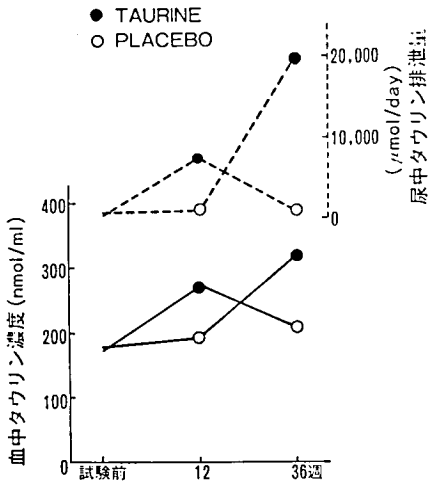


図6 血中タウリン濃度および尿中タウリン排泄量

度に戻った。またタウリン投与中はタウリンの尿中排泄量が著増した。

タウリン1日 3gの長期服用による副作用はなく，本試験から脱落した症例はなかった。

考　察

骨格筋，心筋には多量のタウリンが存在しており，それらの機能にタウリンが重要な役割を演じていると推察されている。タウリンは，細胞内 K 濃度の上昇や K, *Cl* コンダクタンスの上昇を通して筋線維の過分極を生じ，筋線維膜の過興奮を抑制するという[4]。Izumi らによると，タウリンは静止状態よりも動的状態において作用を発揮するという[5]。

PMD の筋崩壊過程に関しての有力仮説である CANP 説との関連を示唆する根拠を欠いているが，今回タウリンの膜安定化作用に注目して，PMD に対する治療効果を検討した。

ADL の維持，改善にタウリンは明らかな効果を示さなかったが，軽症群ではプラセボに比較し，握力増強効果を示した。握力については，佐藤らがデュシェンヌ型 PMD に対する nicardipine 効果を検討した中で触れているように，デュシェンヌ型の自然経過で，13〜14才頃に一過性の握力増強を示すのであるが[6]，私どもの軽症群10例の平均年令は 6.6才でより若年であり，また同一患者についてタウリン，プラセボ投与期間中の握力を比較検討した成績であるので，意味があろう。しかしながら，若年患者であり検査についての協力性に問題を残しており，握力や類似のパラメーターの客観化を工夫し，確認する必要があると考える。

タウリン投与により，血清 CPK 値が下降する傾向を示し，また軽症群でクレアチン尿の改善がみられたことは注目に値する。外来性のタウリンは一部，筋組織に取り込まれることが知られている[7]。今回，タウリン投与中に血中タウリン濃度および尿中タウリン排泄量を測定したが，平均尿中タウリン排泄量は 1.7 g で，これは投与したタウリンの約 57 %に該当する。この排泄率は，体重 kg あたり 30 mg を1回，経口投与した吉野らの成績[8]（33〜54%）に比し，若干高値であるが，これは投与方法，投与期間の差異によるものと思われる。尿中に排泄されないタウリンの大部分は，骨格筋，心筋，肝臓を中心に，各組織に取り込まれるものと推察される。生化学的パラメーターの改善と筋内タウリン含量の増加がいかなる関連をもっているかを明らかにする必要があろう。

Ca 拮抗剤同様，タウリンも PMD に対して明らかな臨床効果を示さなかったが，副作用も殆んどなく安全な薬剤であるので，投与を試みる意義はあると思われる。

ま と め

PMD に対するタウリンの治療効果を，デュシェンヌ型 30 例について，double-blind cross over 法により検討した。

1）タウリン投与により，ADL の維持，改善はみられなかったが，軽症群では 9 例中 6 例に握力の増強がみられた。

2）軽症群において，クレアチン尿の改善をみとめた。また血清 CPK 値もタウリン投与中に下降する傾向を示した。

3）明らかな臨床改善は示さなかったが，タウリンの投与を試みる意義はあろう。

文　献

1）Jacobsen JG, Smith LH Jr: Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. Physiol. Rev., **48**; 424〜511, 1968

2）吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症のアミノ酸尿について．臨床神経，**12**；197～204，1972

3）Dolara P, Ledda F, Mugelli A, et al.: Effect of taurine on calcium, inotropism, and electrical activity of the heart. In Barbeau A, Huxtable RJ (eds): Taurine and neurological disorders. pp 151～159, 1978, Raven Press New York

4）Gruener R, Bryant H, Markovitz D, et al.: Ionic actions of taurine on nerve and muscle membranes: Physiologic studies. In Huxtable RJ, Barbeau A (eds) Taurine. pp 225～242, 1976, Raven Press, New York

5）Izumi K, Ngo TT, Barbeau A: Metabolic modulation in central nervous system by taurine. In Barbeau A, Huxtable RJ (eds): Taurine and neurological disorders. pp 137～149, 1978, Raven Press, New York

6）佐藤　元，名取徳彦，菱沼民生他：DMD に対する Nicardipine の効果．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 pp 514～518，1984.

7）Awapara J: Absorption of injected taurine-S^{35} by rat organs. J. Biol. Chem., **225**; 877～882, 1957

8）吉野佳一，茂在敏司，石田征子他：進行性筋ジストロフィー症の血清遊離アミノ酸および taurine 負荷試験の検討，脳と神経，**25**；1461～1467，1973

タウリンによる筋萎縮性疾患の治療

班　員　井　形　昭　弘
鹿児島大学第三内科

研究協力者　音　瀬　広　章，納　光　弘
鹿児島大学第三内科

タウリンは筋肉ならびに神経の主要アミノ酸であり，かつまた膜の安定化作用を有し加えて副作用がほとんどないことがすでに確認されている薬剤であることより，筋萎縮性疾患の治療への応用が近年注目されてきている。われわれは，各種の筋萎縮性疾患に本剤の投与を試み，そのいくつかに注目すべき結果を得つつあるので報告する。

1）Myotonic Dystrophy（My. Dy.）のタウリンによる治療

My. Dy. の3典型例にタウリン 6g/日分3経口投与を行ったところ，32才男性患者では図1の様に投与の翌日からミオトニアに著効を呈したのみならず，3W，6W 目と徐々に握力の増加を認めている。他の2症例（55才女性，25才女性）においてもほぼ同様にミオトニアの改善を認めた（握力未測定）。以上の予備的結果をもとに現在 L. Durelli らの方法[1)2)] に基く evaluation を多数例の本症患者に計画中である。

2）Duchenne Dystrophy（DMD）のタウリンによる治療

タウリンは DMD においては骨格筋減少[3)] と尿中排泄量の増加[4)] が知られていることよりタウリンと DMD の関連は早くから注目されてきた。今回われわれは，My. Dy. において前述の様にタウリンが握力の増加をもたらしたことより，DMD に本剤の効果を期待出来ると考え，本症患者5名に本剤による治療（100 mg/kg/day 経口投与）を開始した。まだ open study を開始したばかりであり，結論は出ていない。

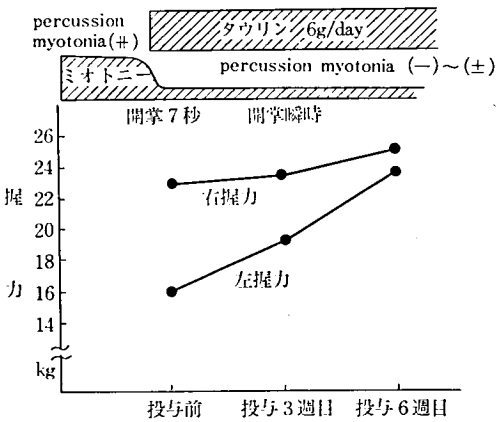


図1　My. Dy. 32才男性におけるタウリンの効果

3）その他の筋萎縮性疾患におけるタウリンの治療の試み

ALS の CSF 中のタウリンは減少していることが知られており[5)]，タウリンの本症に対する効果は検討の価値があると考え，現在5名の本症患者に 6 g/day 経口投与を開始した。こ結の果はまだ出ていない。このほか，家族性正K常性周期性四肢麻痺患者に本剤を試たところ，現在の所改善をみていない。また遺伝性運動知覚性ニューロパチー（HMSN）1症例，memory disturbance 1症例，脊髄小脳変性症（SCD）2症例には本剤の治験を行っているが，結論はまだ出ていない。

まとめ

タウリンの副作用は，時に軽度の血圧降下作用を有する程度で，極めて安全性の高い薬剤で

ある。My. Dy. においては上記の治験の結果からみて今後，第1選択薬に加えられる可能性が出てきたといえよう。握力増加に関しては，今後 double blind による検索が必要である。DMD や ALS をはじめ，多くの筋萎縮性疾患で今後本剤の効果はさらに詳細な検討が必要となってきていると考える。

文　献

1）Durelli L. et al: The quantification of myotonia. J. Neurol. Sci. **59**: 167, 1983

2）Durelli L. et al.: The treatment of myotonia: Evaluation of chronic oral taurin therapy. Neurol. (Clev.), **33**: 599, 1983

3）吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症の筋遊離アミノ酸およびニンヒドリン陽性関連物質，臨床神経，**13**; 759, 1973

4）吉野佳一，茂在敏司：進行性筋ジストロフィー症のアミノ酸尿について，臨床神経，**12**: 197, 1972

5）Grundig E. et al.: Uber die Anwendung von Guanidinhydrochlorid in der Behandlung degenerativer Nerven-und Muskelerkrankungen. Wiener Klinische Wochenschrift 20. Jan. 1978

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症の心肺機能低下に対するコエンザイム Q 10 の抑制効果 —第3報—

班　員　松尾宗祐
国立療養所川棚病院

研究協力者　宇都宮俊徳，森　秀樹
奥　保彦，橋場邦武
長崎大学第3内科
木原正高
国立療養所川棚病院

要　旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症の心肺機能低下に対するコエンザイム Q10（以下 Co Q 10 と略す）の抑制効果について，2～4年間にわたって検討した。

対象・方法：本症33例で，年令と機能障害度をマッチさせた2群にわけ，治療群には Co Q 10 を1日量 60 mg 投与して，2～4年間，定期的に心機能と肺機能を検査した。

結果：Co Q 10 の血中濃度は，本症の非治療群で正常者より有意に低下しており，治療群では上昇していた。心機図の PEP/ET，心エコー図の D/S，肺機能の %VC，血液ガスの PaO_2 は，両群で悪化したが，Co Q 10 治療群でやや抑制される傾向がみられた。しかし，統計学的有意差は認められなかった。

考案：Co Q 10 が，筋細胞の萎縮変性を抑制するとは考えられないが，残存して極限の機能を営んでいる筋細胞の疲労からの回復や耐性を亢めることによって，心肺機能の低下を抑制するのではないかと考えられた。

はじめに

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症（以下 DMD 症と略す）は，全身の骨格筋の進行性筋萎縮による運動機能の低下とともに，呼吸筋の障害による呼吸機能低下や，心筋の障害による心機能低下を来たす。そして，呼吸不全や心不全が死因となる。しかし，現在，本症の筋萎縮や心肺機能低下を予防ないし改善させる確実な治療法はない。ビタミン剤，ATP などが用いられているが，コエンザイム Q 10（以下 Co Q 10 と略す）は，本症における血清 CPK の検討などにより筋萎縮の進行を遅延させる可能性が示唆されている[1-3]。また，DMD 症以外の疾患でも，呼吸筋疲労による呼吸不全に対する治療効果の可能性も示唆されている[4]。

我々は，DMD 症の心肺機能を長期間追跡観察している[5]が，心肺機能低下に対する Co Q 10 の抑制効果の可能性を2～4年間にわたって検討したので報告する。

対　象

対象は国立療養所川棚病院に入院中の DMD 症33例で，全例男，年令は7～24才（平均15.7才），機能障害度2～8度（平均5.6度）である。対象を，Co Q 10 投与群と非投与群とにわけた。Co Q 10 投与群は21例で，年令は平均16.7才，機能障害度は平均5.9度であり，非投与群は12例で，年令は平均14.2才，機能障害度は平均5.3度である。Co Q 10 は，1日量 60 mg（3×）を投与した。両群の年令，機能障害度に統計学的有意差を認めない。

方　法

身体条件，血清酵素学的変化，肺機能，血液ガス，心電図，胸部レ線写真，心エコー図，心

機図，心拍出量測定などの検査を定期的に施行した。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才までは Stewart の式を，19才以上は Baldwin の式を用いて%VC を算定した。心機能は，心エコー図により左室駆出率，左室後壁の収縮拡張速度比などを計測し，心機図より前収縮時間と左室駆出時間の比（PEP/ET）を計測した。また，安静仰臥位で大腿動脈より動脈血採血を行なって血液ガス分析検査を行なった。早朝空腹時に採血して，高速液体クロマトグラフィー法により Co Q 10 の血中濃度を測定した。骨格筋の機能障害度は，厚生省筋ジストロフィー症共同研究班の分類に従って，Ⅰ～Ⅷ度に分類した。

結　果

1．Co Q 10 の血中濃度（図1）

図1の左より，DMD 症の Co Q 10 非投与群8例，DMD 症の Co Q 10 投与群17例，当科で検討した正常者51例の早朝採血の血中濃度を示す。正常者では，0.62±0.14 μg/ml であるが，DMD 症の Co Q 10 非投与群は 0.47±0.10 μg/ml で，有意に（P<0.001）低下していた。また，DMD 症の Co Q 10 の投与群は，0.84±0.31 μg/ml で，非投与群および正常者より有意に（P<0.001）高値を示した。

2．臨床経過

Co Q 10 投与群21例中，3例が死亡し，生存している18例では機能障害度が平均6.9度となり，平均1.2度上昇した。一方，非投与群12例中，3例が死亡し，生存している9例では機能障害度は平均6.0度となり，平均1.6度上昇した。死亡した6例は，PaO_2 の低下と $PaCO_2$ の上昇などがみられ，死因は呼吸不全と診断された。

機能障害度の上昇（悪化）は，Co Q 10 投与群

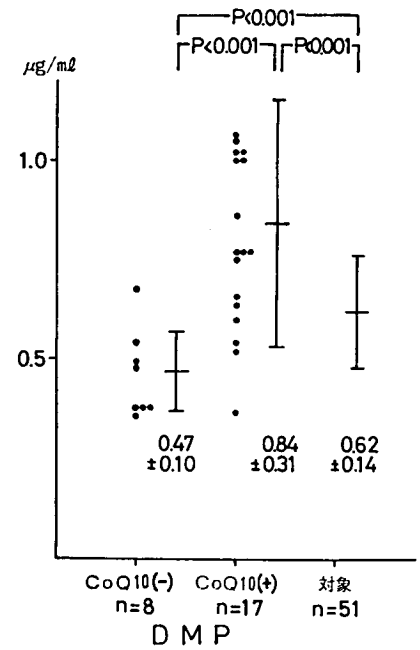


図1　Co Q 10 の血中濃度

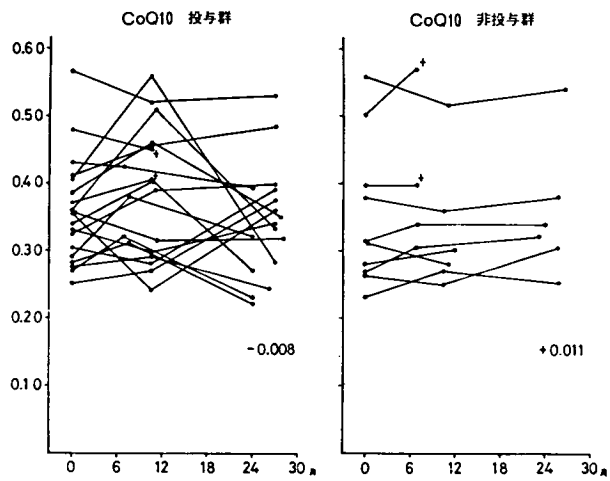


図2　PEP/ET の変動

で平均 1.2度，非投与群で平均 1.6度で，Co Q 10 投与群において若干抑制される傾向にあったが，統計学的有意差は認められなかった。

3．PEP/ET の変動（図2）

図2の左に Co Q 10 投与群，右に非投与群を示し，横軸に観察期間をとり 24〜28か月間の経過を示す。変動している例もみられるが，24か月後の変動を比較すると，Co Q 10 投与群では 0.008 の低下を示しているのに対し，非投与群では 0.011 の上昇すなわち心収縮機能の悪化を示している。しかし，両群の間に統計学的有意差は認められなかった。

4．D/S の変動（図3）

図3の左に Co Q 10 投与群，右に非投与群を示し，横軸には観察期間を示す。両群ともに上昇傾向を示しているが，24か月後の変動を比較すると，Co Q 10 投与群では 0.073 の上昇であるのに対し，非投与群では 0.133 の上昇である。しかし，両群の間に統計学的有意差は認められなかった。

5．%VC の変動（図4）

図4の左に Co Q 10 投与群，右に非投与群を示し，%VC の変動を示している。両群において %VC は経年的に低下しているが，Co Q 10 投与群では，非投与群に比べてややゆるやかであり，81〜83年の2年間の変動値を比較すると，Co Q 10 投与群では平均 7.1 %低下しているのに対し，非投与群では平均 9.5 %低下しており，Co Q 10 投与により %VC の低下が抑制される傾向がみられた。しかし，両群の

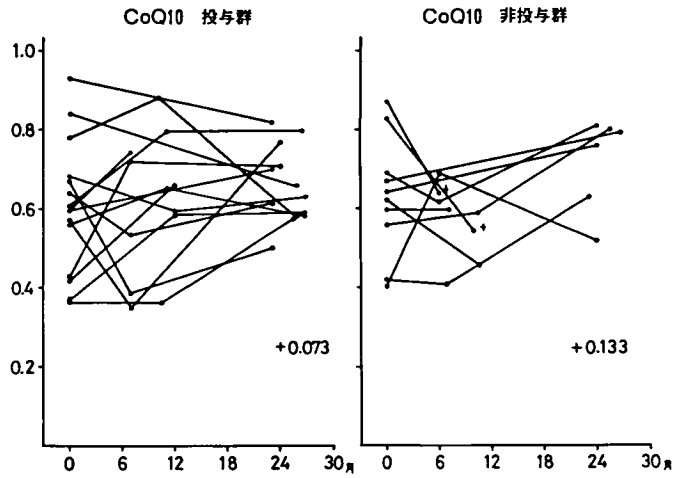


図3　D/S の変動

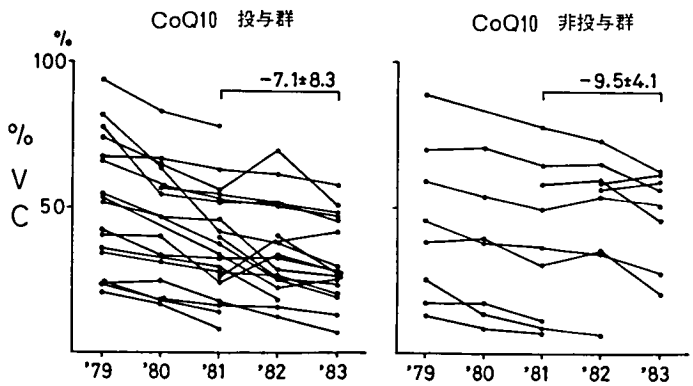


図4　%VC の変動

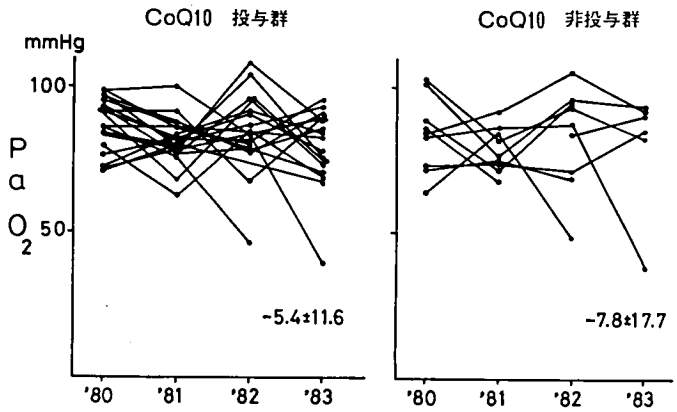


図5　PaO_2 の変動

間に，統計学的有意差は認められなかった。

6．PaO_2 の変動（図5）

図5の左に Co Q 10 投与群，右に非投与群を示し，PaO_2 の変動を示している。変動が大きく，両群の差を検討するのは困難であるが，80～83年の3年間の変動を両群で比較すると，Co Q 10 投与群で平均 5.4 mmHg 低下しているのに対し，非投与群では平均 7.8 mmgHg 低下していた。しかし，両群の間に統計学的有意差は認められなかった。PaO_2 が急速に 50 mmHg 以下に低下している 4 例は，いずれも死亡している。

考　案

DMD 症では，Co Q 10 の血中濃度が低下していると報告されており[6]，我々の検討でも非投与群においては，正常者より有意に低下していた。Co Q 10 は，全ての細胞のミトコンドリアの電子伝達系の介在物質である。Co Q 10 低下の状態に対し，体外より Co Q 10 を投与して補充することによって，細胞の代謝を賦活化し心筋や呼吸筋の機能低下が抑制されるのではないかと考えられる[7]。

DMD 症に対する Co Q 10 投与の効果は，臨床経過では，Co Q 10 投与群で 3/21 (14.3%) が死亡したのに対し，非投与群で 3/12 (25%) が死亡し，死亡率は Co Q 10 投与群でやや低かった。心機図の PEP/ET は，心収縮能を表わす指標で，その自然経過は急速な上昇すなわち悪化することを認めている[5]が，Co Q 10 投与により若干の抑制効果が認められた。また，心エコー図の D/S は，左心室後壁の収縮速度と拡張速度の比で，左心室後壁の心筋の拡張期コンプライアンスを示すが，我々の検討では DMD 症の心機能低下を表わす指標の中では最も鋭敏な指標のひとつであった。この D/S の上昇（悪化）に対し，Co Q 10 は若干の抑制効果が認められた。呼吸機能の %VC の低下に対しても，Co Q 10 は若干の抑制効果を示した。PaO_2 は，自然経過において機能障害度 Ⅷ度で急に正常以下になる[8]ことを考えると，PaO_2 が 50 mmHg 以下に低下した例，すなわち死亡した例が Co Q 10 投与群で 20 例中 2 例，非投与群では 9 例中 2 例と，非投与群で相対的に多かったことが，非投与群の平均値を低下させた原因かもしれない。以上，心機能および肺機能低下に対し，Co Q 10 投与は若干の抑制傾向を示した。しかし，統計学的有意差は認められなかった。

DMD 症の病因である筋の萎縮変性を，Co Q 10 が直接抑制しているとは考え難い。Co Q 10 は，細胞の虚血などに対する耐性を亢めるだけであろう。DMD 症では，筋萎縮変性のために呼吸筋や心筋で正常に機能する細胞の総数が急速に減少していくのであるから，残存している筋細胞は，呼吸および心機能の低下を代償すべく常に極限の機能を営んでいると考えられる。残存している正常な筋細胞は，疲労状態となっていることが想像される。Co Q 10 は，このような筋細胞に対して，ミトコンドリアの電子伝

達系を介することによって，その活動エネルギーの産生を増して疲労からの回復ないしは耐性を亢めていると思われる。このような点において，Co Q 10は，DMD症の心肺機能低下を抑制する傾向を示したのではないかと考えられる。金野ら[4]は，犬を用いた実験で，Co Q 10 投与により呼吸抵抗に対する呼吸筋の疲労が遅くなることを報告している。しかし，DMD 症の心肺機能低下の主要な原因は，筋萎縮変性そのものに由来するものであって，これは Co Q 10 投与によっても抑制されないから，Co Q 10 投与でも，統計学的有意差をもつほどには，心肺機能を抑制することはできなかったのではないかと考えられる。

現在，DMD 症に対する筋萎縮を根本的に治癒，ないし予防できる薬剤が存在しない。Co Q 10 は，上述したように統計学的有意差は認めないものの，心肺機能低下に対し若干の抑制効果が認められた。Co Q 10 は，長期投与においても，ほとんど副作用もなく安全に投与できることを考えると，DMD 症に Co Q 10 を投与するのは有用なことではないかと思われる。

まとめ

DMD 症に，Co Q 10 を 1 日量 60 mg を投与して，2～4 年間の心肺機能低下に対する抑制効果を検討した。臨床経過，心機図の PEP/ET，心エコー図の D/S，呼吸機能の %VC，血液ガスの PaO_2 を，Co Q 10 投与群と非投与群で比較すると，統計学的有意差は認められないものの，Co Q 10 投与により心肺機能低下が抑制される傾向がみられた。

文　献

1）諸岡啓一，加藤典子：進行性筋ジストロフィー症に対する Coenzyme Q の作用効果について．小児科臨床，28(2)；47～52，1975

2）益子尚彦：筋萎縮症に対する Coenzyme Q_{10} 製剤／イキノンの使用経験。臨床と研究　53 (12)；0000～3830，1976

3）迫　龍二ら：「筋ジストロフィー症に対する Coenzyme Q_{10} の投与の影響について。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，昭和51年度研究報告書　69～72，1977

4）金野公郎，吉野克樹ら：呼吸筋不全。現代医療 16(1)；208～213，1984

5）松尾宗祐，宇都宮俊徳ら：進行性筋ジストロフィー症における心機能の経時変化。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　124～128，1982.

6）三吉野産治，金子　薫ら：筋ジストロフィーの Coenzyme Q_{10} (Co Q 10) の血中濃度測定について。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　昭和56年度研究報告書320～322，1982

7）紀代健雄：Coenzyme Q_{10} 服用時の血漿及び尿中 Coenzyme Q_{10} 値。医薬ジーナル，18(6)：979～984，1982

8）松尾宗祐：DMD 症呼吸不全の臨床的研究。ワークショップ　筋ジストロフィー症における機能障害の臨床評価，昭和55年度発表記録　1～11，1981

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例の集計および筋，神経系，諸臓器の検索

班　員　檜澤一夫
徳島大学第一病理

研究協力者　向山昌邦
国立武蔵療養所神経センター

石原傳幸
国立療養所東埼玉病院

松尾宗祐
国立療養所川棚病院

篠田実
国立療養所八雲病院

野島元雄
愛媛大学整形外科

三吉野産治
国立療養所西別府病院

三池輝久
熊本大学小児発達学

亀尾等
国立療養所原病院

このプロジェクトでは筋ジストロフィー症の疫学，病態の解明，治療の開発に寄与することを目的として，以下のように剖検例の登録，集計，ならびに筋，神経系，諸臓器の病理組織学的検索を実施する。

1．筋ジストロフィー症剖検例の登録

班員所属各施設の進行性筋ジストロフィー症，筋緊張性ジストロフィー症剖検例を集計し，総合的臨床病理学的な検討を行う。剖検例は祖父江班の6年間に171例（DMD 143例，FCMD 12例，LG 6例，MD 4例等）が登録蓄積されており，DMDについては臨床，病理学的所見の分析を行い已に報告した[1]。今後はさらに症例を追加して検討を重ねる。今後の検討課題として次のような事項を考えている。なおデータのコンピューター入力なども考慮して，登録用紙にコンピューターファイル，備考欄などを設けファイルの所在，発表文献名などの記入を班員各位に依頼した。

1）患者の寿命，死因の年次別推移。

最近のリハビリテーションや治療の進歩が患者の寿命や死因に影響をおよぼし，延命や死因の変化があるかも知れないので，これらの年次推移をしらべる。

2）若年，高年死亡者の比較。

とくにDMDで長く生存した症例の心，肺病変に注目して比較検討する。

3）DMD以外の病型の剖検所見の検討。

DMD以外の筋ジストロフィー症はまだ例数が少ないが，筋肉病変の広がり，性状，心，肺，神経系などの病変を比較検討する。

4）特殊な筋肉の病変。

筋ジストロフィー症では外眼筋や咽頭筋などが病型によって侵されたり侵されなかったり著明な差がある。剖検によらなければ観察し難い

筋ジストロフィー症剖検登録票

登録番号 ／ 登録年月日

登録施設 ／ コンピューターファイル

患者 ふりがな 氏名 ／ 男 女 ／ 年 月 日生 才 ／ 住所 都道府県 区市郡 町村 番地

臨床病型診断 ／ 初診 年 月 日 入院 年 月 日 ／ 病歴番号

既往歴 ／ 遺伝様式（家系）

現病歴概要

初発症状（ ）（ 才 月頃）

歩行開始 才 月．登はん性起立 才頃．

動揺性歩行 才頃．歩行不能 才頃．

起立不能 才頃．坐位保持不能 才頃．寝返り不能 才頃．

けいれん 有 無 IQ 主な治療

*筋萎縮

	躯幹筋	四肢近位筋	遠位筋	顔筋	その他
入院(初診)時	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	＋ －	
死亡時	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	＋ －	

変形

	頸椎	胸椎	腰椎	胸廓	腹部	四肢拘縮	仮性肥大
入院(初診)時							
死亡時							

心電図 年月日 脈搏数 PQ異常 異常Q波 ST偏位 T平低化 V_1のR/S その他の異常

肺機能 VC ml 1秒率 %VC

胸部X線像 （ 年 月 日）

血清CPK値推移 年月日 ／ 単位(正常値)

内分泌，免疫学的その他の検査成績

筋生検 年 月 日（ 大学，病院 番）（ 筋） ／ 年 月 日（ 大学，病院 番）（ 筋）

*裏面記載要項参照

剖検所見

剖検番号 （ 病院，大学） ／ 剖検年月日 ／ 資料保存施設

剖検診断 ／ 死因

外表所見 ／ 体重 kg

胸腔 左右 胸水 ＋ － 癒着 ＋ － その他

腹腔 腹水 ＋ － 癒着 ＋ － 位置異常 ＋ － その他

舌 肥大 ＋ － 萎縮 ＋ － その他 ／ 唾液腺

心 g 肥大 ＋ － 拡張 ＋ － 血栓 ＋ － 瘢痕 ＋ － その他

肺 左右 g 浮腫 ＋ － 出血 ＋ － 梗塞 ＋ － 肺炎 ＋ － 無気肺 ＋ － その他

消化管 食道 胃 小腸 結腸 直腸

肝 g ／ 膵 g ／ 脾 g ／ 腎 g g

下垂体 g ／ 甲状腺 g ／ 副腎 g g ／ 性腺

リンパ節 ／ 胸腺 g

脳 g ／ 脊髄

*病理組織学的所見

骨格筋

心筋

その他の臓器

備考 ／ 登録票記載者

厚生省筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班

外眼筋，舌，咽，喉頭筋，食道の横紋筋，肋間筋，横隔膜などを観察の対象としたい。心筋，心刺激伝導系，呼吸筋の組織学的検索は従来から本プロジェクトにおいて続けられており，多くの成果をあげてきた。これらをまとめることも今後の課題の1つとしたい。

5）部位による筋肉の侵襲度の相違。

前項の特殊な筋肉だけでなく，四肢骨格筋間にも病変の発症時期や進展速度に差があるようにみえる。これを病理組織学の面から確かめる。

6）登録データのコンピューター入力。

本研究班のなかでもいくつかのプロジェクトが種々の側面から患者登録を始めている。これらの患者が剖検された場合，各 registry 間のデータの相互利用ができるよう用意しておく必要があると考えられる。

2．筋病変の病理組織学

筋肉の病理学は最近の10年間に著しく進歩した。これは組織化学，免疫組織化学，電子顕微鏡観察技術の発展によるところが大きい。本プロジェクトでは生検，剖検によって得た筋肉にこれらの手技を応用し，筋線維の変性・崩壊や再生過程の解析を行う。

3．昭和59年度の研究の概要

まず剖検例としては女性 DMD および若年性筋緊張性ジストロフィー症の2例が報告され，登録に貴重なデータを加えた。女性 DMD は松尾ら（川棚病院）の報告によるもので，おじ2名，甥2名が DMP である家系や速かな臨床経過，全身骨格筋の高度の萎縮，線維化，脂肪浸潤などの剖検所見から女性の DMD と考えられる。この例には心筋の変性，線維化，胸腺の巨大 Hassal 小体などが認められた。幼児期発症筋緊張性ジストロフィー症（MD）は向山ら（神経センター）が報告した。この例は発症年令が早いことのほかに脳室拡大，透明中隔欠損，頸椎後縦靱帯骨化などの稀な異常を伴っており，本症の多系統障害の現われとしてみると興味深い。

骨格筋の病理組織学，免疫組織学としては次の6題が報告された。石原ら（東埼玉病院）は DMD の死因として頻度の高い呼吸不全に関連して，呼吸筋（横隔膜，肋間筋）の検索をつづけている。本年は呼吸不全による死亡5例を含む DMD 8例の第2，9肋間筋をしらべ，呼吸不全のあった全例にセントラルコア構造を見出した。これは肺結核，肺線維症のため死亡した対照例にも見出されているので DMD に特異的な変化ではないが，呼吸不全の原因としてなんらかの関与があるかも知れないと述べている。篠田ら（八雲病院）は MD の小児期の前脛骨筋生検の組織学的検索を行い，type 1 fiber predominance, type 1 hypotrophy が高率で，中心核の出現率が低いことを見出している。これは MD の早期の変化を示したものと考えられ興味がある。野島ら（愛媛大学）は AMP-deaminase 組織化学反応を応用して，Werdnig-Hoffmann 病，FCMD，DMD 骨格筋の活性をしらべ，各疾患において反応性が低下していることを見出した。また活性低下の程度は各疾患とも病変の重症度に平行していたという。三吉野，三池ら（西別府病院，熊本大）はアクリジンオレンジ染色を応用して筋ジストロフィー症の再生筋線維の観察を行っている。この方法は RNA に富む再生筋を容易に識別でき，necrobiotic myopathy の観察にはすぐれた方法である。検索した DMD，CMD，Becker 型各筋ジストロフィーすべてに，多いものでは40本程度の再生筋の集簇巣を見出し，その前段階に数本のグループからなる壊死が起ったと推定し，グループ壊死の重要性を強調した。亀尾ら（原病院）は筋ジストロフィー症生検筋を走査電顕にて観察している。対照の正常筋にくらべてミオフィラメントの不明化，脱落などを認めているが，この方法では衛星細胞の所見などにも興味が持たれる。檜澤ら（徳島大病理）はモルモットひらめ筋および咬筋ミオシンからそれぞれ抗1型，抗2型ミオシン抗体を作製し，ヒト骨格筋の凍結切片のみならずフォルマリン固定パラフィン切片においても免疫組織化学的に1，2型筋線維を染め分けることに成功した。この方法を用いて，凍結切片では追跡が困難な再生筋線維芽 Sarcoblast の状態などをしらべる。

檜澤らは，さらに速中性子照射部位の骨格筋に高度の線維化，動静脈，毛細管にいたる血管壁の変性肥厚，内皮細胞の腫大異型化などを見出した。筋線維は間質や血管ほどの変化はなく，筋原線維の減少，横紋の消失を認めたのみである。

文　献

1）向山昌邦，檜沢一夫，林　治次，祖父江逸郎：Duchenne 型筋ジストロフィー症の寿命，死因，病理解剖に関する研究，神経内科，**20**；377～380，1984

Duchenne 型筋ジストロフィー呼吸筋の組織化学的検討

班　員　石原傳幸
国立療養所東埼玉病院

研究協力者　津谷恒夫，半谷満太郎
儀武三郎，青柳昭雄
国立療養所東埼玉病院内科

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD）の死因の 75％は呼吸不全で占められていることは周知の事実である。呼吸不全の原因は主に呼吸筋変性萎縮と考えられるが，DMD における呼吸筋病理についての詳細な研究報告は見られない。我々は昭和55年より本研究班で横隔膜にジストロフィー変化に加え，セントラルコア構造をみることを，昭和57年度からは肋間筋にも同様の所見を見ることを発表してきた。

本年は，第一に現在までに検索し得た呼吸筋におけるセントラルコア構造の出現率と，第2に吸気時に収縮するといわれる第2肋間筋胸骨近縁部と，呼気の際収縮するといわれる下部の第9肋間筋背側部を採取しセントラルコア構造出現率を比較したので発表する。

対　象

表1に現在まで調査し得た59例の横隔膜を採取した症例の内訳を示す（DMD 36例，呼吸不全を伴う対照群9例，呼吸不全を伴わない対照群9例，不明群5例）。表2には肋間筋を採取し得た症例43例を示す。次に，第2肋間筋と第9肋間筋を同時に採取し比較し得たのは DMD 8例（19.5±4.1歳），肺結核（63歳），肺線維症（77歳），先天性筋ジストロフィー（9歳）の11例であった。このうち，心不全で死亡した DMD 2例，肺炎で死亡した1例の DMD だけが慢性呼吸不全を伴っていなかった。

表1　Materials (Diaphragm)

DMD	36 cases	17.9± 3.0 yo
Controls		
with Res. Fail.	9	41.7±27.9
L-G	1	7
ULLRICH	1	15
MYOTONIC DYSTROPHY	1	60
NEMALINE MYOPATHY	1	1
W-H	1	11
ALS	2	65
PULMONARY FIBROSIS	1	75
PULMONARY TBC.		63, 58
without Res. Fail.	9	60.4±27.1
L-G	1	47
K-W	1	14
PARKINSONISM	1	79
APOPLEXY	4	75, 75, 72, 77
LEUKEMIA	1	19
PENAL FAILURE	1	86
uncertain	5	54.6±12.0

表2　Materials (Intercostal Muscle)

DMD	26 cases	18.2± 3.2 yo
Controls		
with Res. Fail.	8	45.4±27.4
L-G	1	27
ULLRICH	1	14
MYOTONIC DYSTROPHY	1	60
NEMALINE MYOPATHY	1	1
ALS	1	65
PULMONARY TBC.	2	75
PULMONARY FIBROSIS	1	63, 58
without Res. Fail.	9	53.7±29.8
FCMD	1	15
LEUKEMIA	1	15
CANCER	2	35, 23
APOPLEXY	3	72, 75, 79
PARKINSONISM	1	79
RENAL FAILURE	1	86

結　果

1）従来から報告している通り DMD 全例でセントラルコア変化を観察した。呼吸不全を伴う対照群では65歳 ALS 症例だけにコア構造が出現せず，コア陽性率は89％の高率であった。しかし，呼吸不全を伴なわない対照群では，コアは9例中2例（22％）に観察されたに過ぎなかった。不明群では40％にコアが見られた。（表3）

2）肋間筋では，DMD 26例中23例にコア構造をみた（89％），呼吸不全を伴う対照群8例中6例（75％）にコアが出現し，呼吸不全を伴わない対照群では9例共コアを全く認めなかった（0％）。（表4）

3）第2肋間筋と第9肋間筋を同時に比較し得た DMD 8例では，呼吸不全を伴う5例の第2肋間筋ではコアが全例（100％），第9肋間筋では4例（80％）に観察された。しかし，肺炎と心不全で死亡した3例の DMD ではセントラルコアは見い出し得なかった。対照の3例はいずれも慢性呼吸不全を呈していたが，第2肋間筋では3例全例にコアを見たが，第9肋間筋ではセントラルコア変化は出現しなかった。（表5）

表3　Central Cores in Diaphragm

	No. of Cases	Central Cores
DMD	36	36 (100％)
Controls	23	12 (52％)
with R. F.	9	8 (89％)
without R. F.	9	2 (22％)
unknown	5	2 (40％)
Total	59	48 (81％)

表4　Central Cores in Int. Cost. M.

	No. of Cases	Central Cores
DMD	26	23 (89％)
Controls	17	6 (35％)
with R. F.	8	6 (75％)
without R. F.	9	0 (0％)
Total	43	29 (67％)

表5　Comparison between 2nd and 9 th Intercostal Muscles

	2 nd	9 th
DMD		
Resp. Fail.	5/5 (100％)	4/5 (80％)
CHF	0/2 (0％)	0/2 (0％)
Pneumonia	0/1 (0％)	0/1 (0％)
Controls (with R. F.)		
CMD	1/1 (100％)	0/0 (0％)
Pulm. Fibrosis	1/1 (100％)	0/0 (0％)
Pulm. tbc.	1/1 (100％)	0/0 (0％)

考　察

剖検時，同時に採取した四肢筋にセントラルコア変化を見ないことから，この構造が死後変化である可能性は否定できる。また呼吸不全を伴わない対照群の横隔膜でセントラルコアを見ない症例が3/4であることから，正常の横隔膜にはセントラルコアが存在しないことが示唆される。

今回，呼吸不全を伴う対照群の第2肋間筋にも100％セントラルコアが出現したのに，第9肋間筋ではコアは全く認められなかったことから，コアは呼吸不全の結果出現するアチドーシスのような代謝性要因によりひき起こされた構造物ではないことが示唆された。

また，① 筋ジストロフィー以外の肺結核などの呼吸不全症例にもコアが出現すること，② 昨年報告したように下部肋間筋のジストロフィー変化は上部肋間筋より著しいにもかかわらず，コア出現率が下部で上部肋間筋より低いことはジストロフィーの本態とは違うプロセスでセントラルコア構造が出現することを示唆すると考える。

今年度調査した胸骨付近の肋間筋は吸気時に収縮するとされるが，この筋にセントラルコアが高率に出現したことは，DMD や呼吸不全を伴う対照群における吸気時の呼吸機能障害の存在を裏付ける所見といえよう。従来，DMD では上部肋間筋に比し下部肋間筋のジストロフィー変化が著明であるとされ，我々もこの事実を確認した。この事実は呼吸不全症例では，吸気時により強い障害が存在する事実と矛盾するが，コア部には電顕的に収縮機能を欠いており，一見して残存しているかに見える筋線維がコアのために筋としての役割を果たせず，機能的にはかえって，下部より上部肋間筋の筋力低下が著しいと考えることで説明可能である。

結　論

DMD と対照群で呼吸筋におけるセントラルコア構造の出現の有無を調査した。

1）横隔膜では DMD の全例，呼吸不全を伴う対照群の89％にコアが出現し，呼吸不全を伴わない対照群ではコア陽性例は22％と低かった。

2）肋間筋では，DMD と呼吸不全を伴う対照群では，コア陽性例が大多数であったが，呼吸不全を伴わない対照群ではコア構造を見なかった。

3）第2および第9肋間筋を同時に比較し得た例では，呼吸不全を伴う症例では全例で第2肋間筋にコアが認められたが，第9肋間筋では陽性率が低いことから，筋ジストロフィーのプロセスとは別の機序でセントラルコアが出現すると推定した。

進行性筋ジストロフィー症 Girl-Duchenne の一剖検例

班　員　松尾宗祐
国立療養所川棚病院

研究協力者　木原正高，長郷国彦
木下　昇，金沢　一
渋谷統寿
国立療養所川棚病院神経内科
伊東正博
長崎大学原研病理

要　旨

いわゆる DMP の Girl-Duchenne type といわれる17才女性を剖検する機会を得たので報告する。本例は臨床的にはおじ，異父姉妹のおいに DMD 患者がみられ，腓腹筋仮性肥大や，関節拘縮，脊椎変形，CK 2200単位と高値，9才で歩行不能等，男性例の典型的 DMD と同様の所見であり性染色体劣性遺伝による Girl-Duchenne type DMP として問題なかった。

剖検所見としては，四肢骨格筋は程度の差はあるもののいわゆる dystrophic change を示していた。舌では径の大きな線維も混在していた。横隔膜では硝子化筋線維や連鎖状核をみとめたが central core 様構造はみとめなかった。左心室後壁心外膜下を中心に散在性に fibrosis をみとめた。その他，胸腺に giant Hassal's body 後腹膜に brown fat をみた。

以上，基本的には男性例 DMD と同様の所見であった。Lyon 学説による Girl-Duchenne type DMP の存在に矛盾しないと思われた。

目　的

Duchenne 型 DMP は男性に多く，性染色体劣性遺伝とする説はほぼ確定的なものとなっている。私達は性染色体劣性遺伝の家系で，臨床症状，経過とも Duchenne 型に類似する女性例（いわゆる Girl-Duchenne type DMP）を剖検する機会を得たので報告する。

骨格筋，横隔膜筋，舌筋，心筋等の変化を検討し，また，内臓諸器や神経系に特異的変化がないか検討し，男性例 Duchenne type DMP との異同について比較検討する。

本例については10才生存時迫ら[1] により症例報告されているので詳細は参照されて下さい。

方　法

全身解剖を行ない，諸臓器を H. E. 染色，マロリー・アザン染色等で光顕的に観察した。

症　例

患者は 17 才 1 カ月で心肺不全で死亡した女性。

家族歴：家系図（図 1）のごとくⅢ−6 が本例で，Ⅱ−2，3 の11才，18才で死亡したおじ 2 名と，Ⅳ−1，2 の異父姉妹の子であるおい 2 名に Duchenne type DMP の患者がみられ，Ⅱ−5 の母親は臨床的に無症状であったが CK 54 単位（杉田・江橋法）と軽度上昇していた。以上

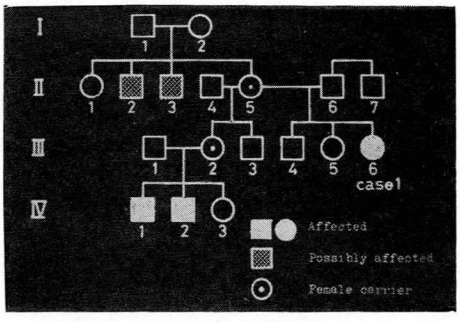


図1　家　系　図

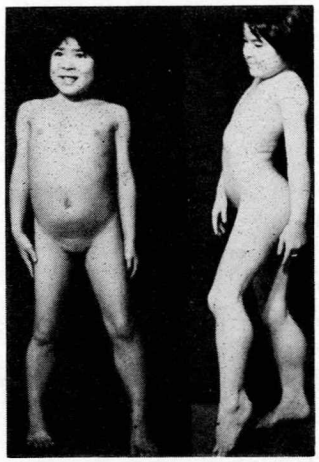


図2　7才時正面，側面全身像
腰椎前彎，足関節拘縮，
腓腹筋肥大がみられる．

より本例は性染色体劣性遺伝が考えられた。

現病歴：処女歩行は3才と遅れ，歩行開始後より登はん性起立を示し，5才で腓腹筋肥大に気付かれている。6才半ばより通学困難となり7才で当科に入院した。入院時の全身像を図2に示しているが四肢近位筋に優位な筋萎縮，腓腹筋の仮性肥大，足関節の拘縮，脊椎前彎がみられた。入院後9才で歩行不能，13才でいざり不能，16才で坐位保持不能となり，17才1カ月で死亡した。諸検査では染色体は46XX で正常。ECG では V_1 の高いR波（R/S type），V_3 から V_5 にやや深いQ波をみとめた。8才時 IQ 49（WISC 法）と知能やや低下。EMG は myogenic pattern。8才時の左上腕2頭筋筋生検では筋線維の大小不同，endomysial fibrosis，中心核の増加など筋原性変化をみとめた（図3）。主な検査値の推移を図4に示すが CK 値は7才時で2200単位と高値であったが stage の進行とともに軽度の上昇となった。

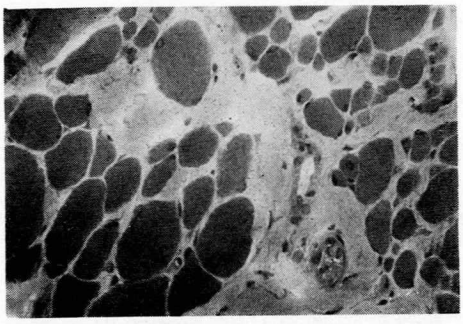


図3　上腕二頭筋
筋線維大小不同，中心核増加
endomysial connective tissue の増加，
H & E 凍結切片，×200

Laboratory Data

		49.12	52.12	55.12	58.6
GOT	U	116	56	45	33
GPT	U	65	51	20	21
LDH	WU/I	1520	710	751	644
CPK	S·EU	2200	948	196	124
T. P	g/dl	7.9	7.1	6.5	5.6
Al	%	50.0	49.0	64.5	54.0
γ-gl	%	19.5	21.0	13.8	25.1
Ald	mU/ml		62.7	28.4	13.6
S-creatin	mg/dl	1.24	2.11	1.75	1.29
S-creatinin	mg/dl	0.22	0.30	0.33	1.7
U-creatin	mg/day	614	489	487	350
U-creatinin	mg/day	224	149	278	72

図4　主な検査値の推移

剖検所見

身長132 cm，体重22 kg とるい痩と，顔面を除く全身筋萎縮と四肢関節拘縮，脊椎変形が高度であった。胸水貯溜を左に 260 ml，右に 350 ml みとめた。心臓は180 g であった。

骨格筋の変化として，大腿伸筋はほぼ全て脂肪化していた。大腿屈筋，頸部の筋では高度の筋線維萎縮，脱落，大小不同，中心核，線維化をみとめた。腓腹筋は死亡時仮性肥大は消失していたが，組織学的には筋線維萎縮，脱落が著明で間質の線維化は高度で強い脂肪浸潤がみら

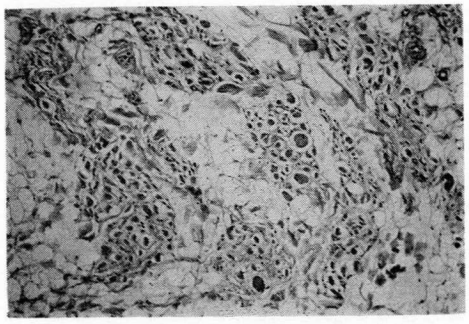


図5　腓腹筋，筋原線維萎縮脱落，
間質の線維化，脂肪浸潤
H & E，パラフィン切片　×25

れた。炎症細胞浸潤や grouped atrophy はみられなかった（図5）。軽い巨舌を示していた舌筋では dystrophic change は軽く一部にはやや径の大きな筋線維がみられたが，間質の線維化，脂肪浸潤もみられた。横隔膜筋では好酸性に強くそまる硝子様変性を示す線維や連鎖状核をみとめた（図6）。心臓では左室後壁外膜側を中心に散在性に小さな線維化がみられ，組織学的には心筋梗塞の線維化と異なり線維化の中に変性，萎縮した心筋線維がみられた（図7）。冠動脈は障害されていなかった。平滑筋の変化をみると食道内輪筋の線維間に浮腫や筋線維の縦断面で竹の節のような好酸性の縞状硝子様部分（図8），空腸の平滑筋線維間に空胞形成や細顆粒状の変化，膀胱平滑筋の筋束間に線維化をみとめたが，明らかな平滑筋線維の変性，萎縮，脱落，脂肪浸潤等はみられなかった。その他の内臓諸器の変化の主なものとしては胸腺に大型の Hassal's body が多数みられた。肝は強い脂肪肝に陥っていた。後腹膜にはいわゆる brown fat といわれる幼若脂肪組織がみられた。膵では免疫組織化学や morphometry は行なっていないが，ラ氏島の減数や acinic cell の変化はないようだった。肺には軽いうっ血水腫をみる以外著変なかった。中枢神経系に特異的変化はなかった。最終剖検診断は表1の通りである。

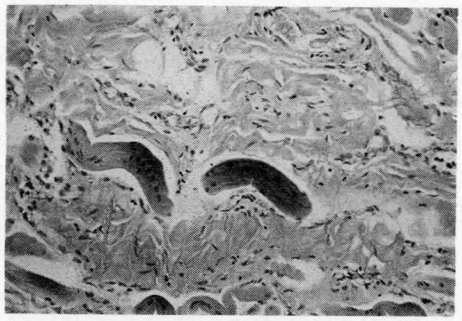


図6　横隔膜筋，硝子様変性筋，連鎖状核，線維化，H & E，パラフィン切片　×80

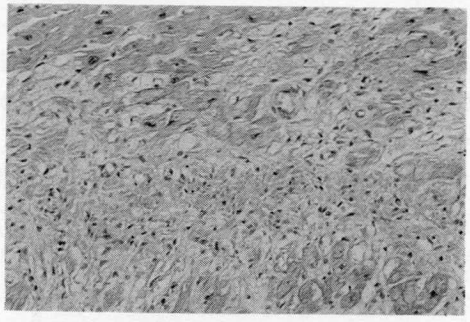


図7　心筋左室後壁，線維化の中に変性萎縮筋の残存　H & E，パラフィン切片　×80

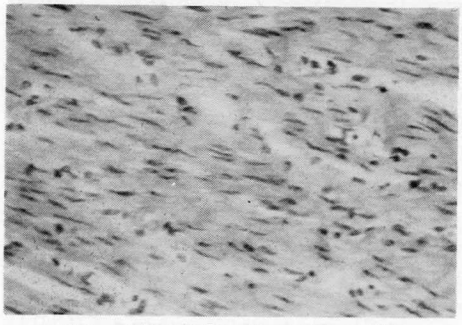


図8　食道内輪筋，竹の節様の好酸性縞状硝子様部分，H & E，パラフィン切片　×160

表1　最終剖検診断

Pathological diagnosis

I. Progressive muscular dystrophy (Girl-Duchenne type)
- (i) atrophy of striated muscles, throughout and diaphragm.
- (ii) pseudohypertrophy, calves
- (iii) macroglossia
- (iv) cardiac involvement, scattered myocaridial fiberosis

II. Fatty liver, liver 690 g

III. Pleural effusion, Lt 260 m*l*, Rt 350 m*l*

IV. Fe deposit, spleen

V. Cystities, urinary bladder

VI. Smooth muscle involvement, digestive organs, urinary bladder.

VII. Giant Hassal body, thymus

VIII. Brown, fat. retroperitoneum

考　案

本例は臨床的におじ2名に DMP 患者，異父姉妹の子であるおい2名に Duchenne type DMP 患者が存在し，chromosome は 46 XX

で正常であり腓腹筋仮性肥大や関節拘縮，脊椎変形を伴い，EMG，筋生検で筋原性変化を示し，心電図異常を伴い，CK 2200 単位と高値で，9才で歩行不能に陥り進行が早いことなどより，性染色体劣性遺伝によるいわゆる Girl-Duchenne type DMP と考えられる例である。本例は通常進行が遅く程度が軽いといわれる女性例 Duchenne type DMP[2)3)4)] と異なり，典型的男性例 Duchenne type DMP とほぼ同様の重症な経過をとっており稀な例である。また，女性例 DMP の全身剖検例の報告例も稀である。

剖検所見として骨格筋では臨床的に筋萎縮，筋脱力が早期よりおこり高度であった所ほど，筋線維の変性脱落は強く大腿四頭筋においてはほとんど脂肪織化していた。一方死亡時には仮性肥大は消失していた腓腹筋では他の部位の筋よりやや程度の軽いものの，筋線維の変性，脱落は高度で脂肪浸潤，間質の線維化も高度であった。幼年時仮性肥大を示す腓腹筋も最終的には dystrophic change のために萎縮していくと思われた。これらの骨格筋の変化は升田ら[5)]の 11 例の Duchenne type DMP の剖検例の報告と基本的に大差なかった。生前肥大のみられた舌では筋線維の変性，脱落は軽度であり一方ではやや径の大きい線維もみられた。また，間質の線維化，脂肪浸潤もみられた。これは間質の結合織の増加，脂肪浸潤が舌肥大の主体をなすものの，肥大筋線維の影響も存在すると考えられるという篠田ら[6)]の報告とよく似た所見であった。横隔膜筋の変性については central core 様構造がみられるという報告[7)]があるが本例にはみられなかった。しかし，好酸性変性を示す筋線維や鎖状核，間質の線維化がみられた。心筋では，男性 Duchenne DMP で報告[8)9)10)11)]されていると同様に左室後壁心外膜下を中心に散在性に線維化がみられ，組織学的には線維化の中に変性した心筋が残存していたが，脂肪浸潤はなかった。また，心血管系に異常はなかった。これらの所見は，心筋梗塞後の fibrous scar と異なる所見であり，心筋にも dystrophic change を伴うと考えられた[10)]。以上の骨格筋，心筋の dystrophic change は従来の男性例 Duchenne DMP の変化とほぼ同様であり，Lyon 学説[12)]による性染色体劣性遺伝による Girl-Duchenne DMP の存在に矛盾しないと考えられた。

平滑筋では食道，空腸の平滑筋に浮腫や縦断面で竹の節の様な好酸性の硝子様部分，筋線維内に空胞形成および細顆粒状の変化をみとめ，また，膀胱平滑筋筋束間に線維化をみとめたが，これらの所見は林ら[13)]の報告とよく似ているものの骨格筋や心筋にみられるような変性，萎縮，脱落というような所見はなく，dystrophic change が平滑筋にもおこるか否かは今後さらに検討を要すると思われる。

他の内臓諸器の変化の主なものでは，胸腺に giant Hassal's body や後腹膜に brown fat がみられ，檜沢ら[14)]も未熟な脂肪組織の出現をみているが，これらの変化は未熟児や先天異常児にみられることが多く DMP も何らかの未熟性を合せもつ疾患であることが示唆される。肺には軽いうっ血水腫をみたが特異的変化はなかった[15)]。組織化学的また定量的検索では異常がみられるといわれる膵[16)]でも通常の H. E. 所見では特に変化はみとめなかった。高度の脂肪肝や鉄の沈着も脾にみられたが消耗性疾患による変化と考えられた。IQ 49と知能低下を伴っていたが中枢神経系に特異的変化はなかった。

以上 Girl-Duchenne DMP の一剖検例を報告した。

文　献

1）迫　龍二，森　一毅，渋谷統寿，中沢良夫，辻畑光宏：若年女性筋ジストロフィー症5家系6名の遺伝的，臨床的考察．臨床神経，**18**；462，1978

2）古川哲雄，杉田秀夫，中尾喜久，椿　忠雄：Duchenne 型筋ジストロフィー症の女性保因者に関する遺伝学的考察，臨床神経，**5**；628，1965

3）有馬正高，相沢　昭，須田碩人，小宮和彦：伴性劣性型 Duchenne 型進行性筋異常栄養症の家系にみられた女子発症例，臨床神経，**5**；296，1965

4）向山昌邦，真野行生，河野慶三，祖父江逸郎：Duchenne 型 PMD 保因者骨格筋の病理組織学的研究，厚生省神経疾患研究（筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究）昭和54年度研究

報告書，145, 1980
5）升田慶三，平木康彦，生富和夫，和田正士，海佐裕幸，河野七郎：進行性筋ジストロフィー症D型剖検例の検討，厚生省神経疾患研究（筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究）昭和52年度研究報告書，90, 1978
6）篠田　実，佐々木公男，永岡正人，中根一好：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，厚生省神経疾患研究（筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究）昭和58年度研究報告書，434, 1984
7）井上　満，石原傳幸，吉村正也，　埜中征哉：Duchenne 型筋ジストロフィー症における横隔膜の組織化学所見，厚生省神経疾患研究（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年度研究報告書，98, 1981
8）杉浦　浩：筋ジストロフィー症の心筋所見，病理と臨床，**1**；580, 1983
9）発知紀之：筋ジストロフィー症（DMD）の心の病理学的研究，Duchenne 型 DMP 60剖検例の検討，四国医誌，**31**；295, 1975
10）井上　満，福田純也，石原伝幸，他：Duchenne 型筋ジストロフィー症の心筋病理所見，厚生省神経疾患研究（筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究）昭和54年度研究報告書，145, 1980
11）林　活次，杉浦　浩，花之内基夫：進行性筋ジストロフィー症における心臓の病理組織学的検索，厚生省神経疾患研究（筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究）昭和54年度研究報告書，140, 1980
12）Lyon, M. F.: Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome, Amer, J. Hum. Genet., **14**; 135, 1962
13）林　活次，杉浦　浩，花之内基夫：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，厚生省神経疾患研究（筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究）昭和58年度研究報告書，476, 1984
14）檜沢一夫，林　活次：プロジェクトⅣ，病理組織および剖検例の検討，厚生省神経疾患研究（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，51, 1982
15）林　活次，杉浦　浩，花之内基夫：進行性筋ジストロフィー症における肺の組織学的検索，厚生省神経疾患研究（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年度研究報告書，298, 1979
16）檜沢一夫，林　活次，青柳昭雄，宮内光男，松家豊，和田正士，広瀬隆則，石原伝幸，升田慶三，筋ジストロフィー症における膵の組織学的および免疫組織化学的検討，厚生省神経疾患研究（筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究）昭和58年度研究報告書，151, 1984

透明中隔欠損，脳室拡大，頸椎後縦靱帯骨化を認めた若年発症の Myotonic dystrophy の一剖検例

班　員　向山昌邦
国立武蔵療養所神経センター

研究協力者　富　英明，北村純一
埜中征哉
国立武蔵療養所神経センター

要　旨

Early onset の筋強直性ジストロフィー症の一例。著明な精神運動発達遅延，前頭部禿頭，眼瞼下垂，白内障，facial diplegia，テント状上口唇，遠位筋優位の筋萎縮，筋力低下，筋強直現象を有し，30代後半より急速な筋力低下の進行をみ，39才で突然死した。

筋生検では，筋線維の著明な大小不同，中心核，type 1 fiber predominance, sarcoplasmic mass をしめした。

剖検にて頸椎後縦靱帯骨化，心筋，洞房結節線維化，睾丸萎縮が認められ，また中枢神経系では，著明な脳室拡大，透明中隔欠損，視床 intracytoplasmic inclusions や，脊髄前角細胞，後根神経節神経細胞の脱落を認めた。臨床的，病理学的には，成人型強直性筋ジストロフィーの像を呈していたが，現在まで early onset 例の剖検例はなく，また後縦靱帯骨化，透明中隔欠損など多彩かつ稀な合併症を伴っていた事より貴重な症例と考える。

Vanier ら[1] が "Dystrophia myotonica in childhood" と題して，小児期発症の筋強直性ジストロフィー（以下 MD）を報告して以来，数多くの同様の報告例がみられる。疾患名に関しては，発症時期により "neonatal MD", "infantile MD", あるいは，"early onset MD", "congenital MD" など様々の名称がつけられている。新生児期発症のものでは，生下時 floppy infant として見つけられ，facial diplegia，哺乳力低下，呼吸筋障害がほぼ全例に認められて，新生児期での死亡率も高い。其後は，次第に遅れていた精神運動機能も発達がみられ，やがて成人型 MD の臨床像に移行して行く事が知られている。しかし口唇を中心にした特異な顔貌や高度の知能低下は，この時期でも成人型と区別する事が出来る。また，前述した様に新生児期での高い死亡率は認められるものの，其後は，成人型と同様，比較的予後が良好で，新生児期を除いては，成人期での剖検例はなく，この時期での病理学的検討はなされていない。今回著者らは，幼児期発症の種々の合併症状をもつ MD の一成人例を経験し，また貴重な剖検が得られたので病理所見を中心に報告する。

症　例

39才男性。

既往歴；5～15才まで肺結核にて療養していた。

家族歴；3人兄弟で下の弟に，素行不良あり，精薄の疑いが持たれている。母親は，40才時，急性心不全にて突然死している。また，母方の兄弟2人に心疾患がみられる。本症例以外に，筋力低下を訴えた者はいないが，母親は，写真で見る限り myopathic face で本症例に顔貌が似ていた。

現病歴；出生時，骨盤位の難産で仮死分娩(3.4 kg)。floppy infant としては気づかれていない。処女歩行は3才。この頃よりすでに，

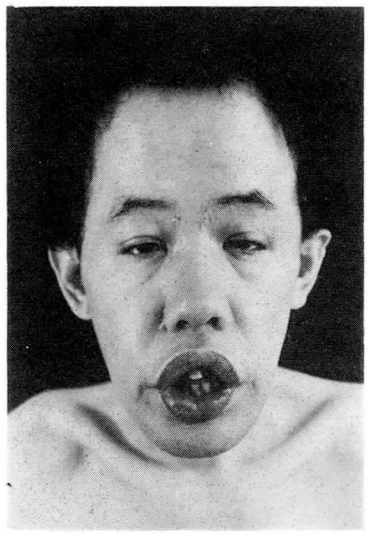


図1　症例のミオパチー顔貌.
前頭部禿頭，両側眼瞼下垂，テント状上口唇を認める.

常に口を開けている特徴的顔貌（図1）に気づかれている。これ以後，精神運動発達遅延がみられているが，詳細は不明である。5才時，肺結核に罹患し15才まで療養していた。20才時，IQ 32。25才で，障害者施設に入所。四肢筋力低下はあったが，歩行可能で ADL もほぼ自立していた。しかし昭和58年以降，原因不明の下痢をくりかえし，四肢筋力低下が急速に進行。昭和58年8月頃より階段昇降困難となり，平地歩行時の転倒もみられる様になる。同年9月，近医にて手指筋強直現象，四肢筋力低下を指摘され精査入院となる。

入院時一般所見；身長 152 cm，体重 37 kg，血圧 102/72 mmHg，脈拍 104，時折不整あり。貧血，黄疸なし。前頭部禿頭（図1）両側眼瞼下垂，白内障，網脈絡膜萎縮，テント状上口唇，高口蓋を認める。胸腹部に異常なし。四肢末梢の関節拘縮を軽度に認める。睾丸萎縮軽度あり。

神経学的には，意識清明，簡単な指示動作には従えるが，一桁の計算，日時などは出来ない。推定 IQ 20 前後。発語は，鼻声で咬筋，顔面筋に中程度筋力低下を認める。舌萎縮はないが，嚥下障害を僅かに認める。運動系では，上下肢中等度瀰漫性筋萎縮あり。手指で grip myotonia，percussion myotonia あり。MMT は，頸筋，胸鎖乳突筋で 2/5，上肢近位筋群で 3〜3^{+}/5，遠位筋群で 2/5（握力0）。下肢近位筋群で 4〜4^{-}/5，遠位筋群で 3/5。坐位からの起立は困難で，歩行は，つかまり歩行。腱反射は，全体的に低下しているが，筋萎縮の割には，Jendrassik 法によりむしろ active にみられる。Babinski 反射などの病的反射はない。明らかな知覚障害，小脳症状はないが，手指，口唇を中心に，安静時の振戦が僅かに認められた。

入院時検査所見；貧血，黄疸なく，肝機能，腎機能も正常。CK 26 U/*l*，aldolase 9.9 IU，FBS 83 mg/d*l*，T. G. 92 mg/d*l*，T. chol. 189 mg/d*l*，IgG 650 mg/d*l*，IgA 215 mg/d*l*，IgM 90 mg/d*l*，血中 Ca 4.6 mEq/*l*，P 2.6 mg/d*l*，尿中 Ca 5.46 mEq/day，P 29 mg/day，甲状腺機能，GH 刺激試験正常，75 g OGTT では，IRI 過剰分泌を伴う平担型をしめした。心電図は，左脚ブロック，心室性期外収縮を認めた。脳波では，基礎波が，7〜8 Hz の低電位徐波化傾向がみられた。知覚神経伝導速度は，正中神経，手指—手首間 42 m/s，手首—肘間 54 m/s，腓腹神経 35 m/s と遠位部で軽度低下。運動神経伝導速度は，正中神経で 44 m/s，(D. L 4.67 ms)，手根部刺激での F 波潜時は 29 ms，脛骨神経で 40 m/s（D. L. 6.42 ms）と軽度低下し，針筋電図では，脱神経所見，筋原性変化にくわえ，著明な myotonic discharge がみられた。頭部 CT（図2）では，頭蓋骨肥厚，高度の脳室拡大と透明中隔欠損を，頸椎 Xp（図3）で

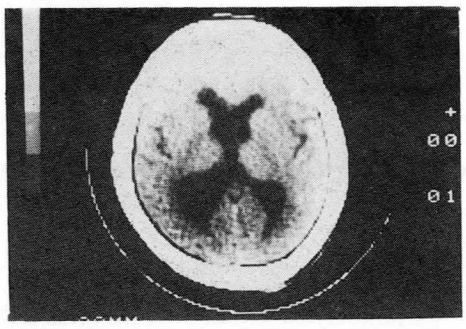


図2　頭部 CT.
頭蓋骨肥厚，脳室拡大，透明中隔欠損を認める.

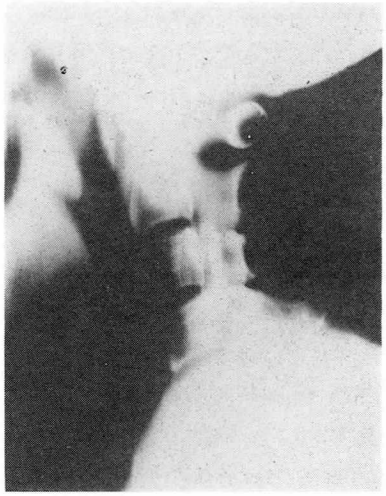


図3　頸椎 X-P.
C 3～4 の後縦靱帯骨化を認める.

は，C3～4 で後縦靱帯骨化（以後 OPLL）を認めた。

入院後経過；下痢はみられなかったが，入院後も次第に四肢筋力低下が進行，更に呼吸筋障害も加わり ADL の低下が著明になっていたところ，入院後3箇月，39才で突然死した。

筋生検所見ならびに剖検所見

上腕二頭筋生検像では，筋線維の大小不同，type 1 fiber predominance, 中心核, core structure, sarcoplasmic mass, ragged red fiber, 結合織，脂肪織増生がみられた。

一般剖検所見では，右上肺陳旧性肺結核，大動脈壁の粥状硬化，頸椎後縦靱帯骨化（図4），両側睾丸萎縮を認めた。心臓は肉眼的には，異常なかったが，顕微鏡的には，心筋心内膜側で

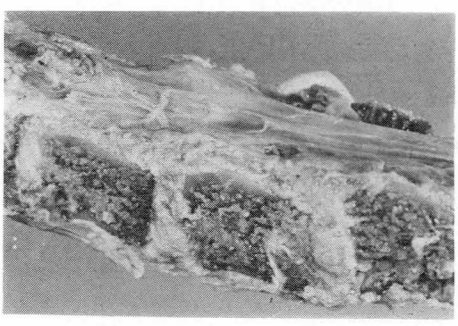


図4　頸椎の病理所見.
C 3～4 の後縦靱帯の石灰化を認める.

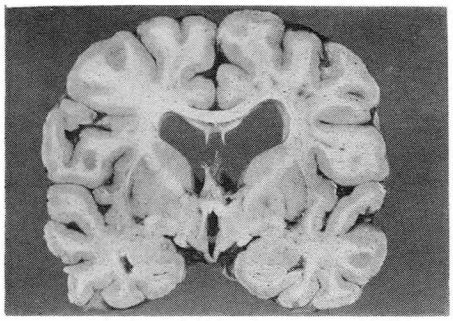


図5　脳病理所見.
透明中隔欠損と脳室拡大を認める.

の限局性，散在性の結合織増生，洞房結節の結合織増生が認められた。神経病理学的には，脳重 1210 g，透明中隔欠損（図5），両側脳室，第三脳室高度拡大（図5），黒質淡明化がみられた。顕微鏡的には，大脳皮質神経細胞の軽度配列異常，視床 intracytoplasmic inclusions, 黒質神経細胞の軽度脱落，メラニン色素の遊出，延髄迷走神経核神経細胞の軽度萎縮，脱落，脊髄前角内側面での神経細胞脱落，後根神経節神経細胞の脱落を認めた。

考　察

本例は，出生後の詳細な病歴がとれず，正確な発症年令は不明であるが，幼児期には，明らかに精神運動発達遅延がみられており，また早期発症例にみられる著明な知能低下，テント状上口唇（図1）などの特徴を考え併せ，early onset MD と診断した。本症は，優性遺伝であるが，殆んどが，母親由来といわれている。本例の場合，母親についての病歴が充分とれず不明な点が多いが，本例に顔貌が類似しており，(myopathic face) 40才で急性心不全死している点など，母親由来を強く疑わせた。

本症は，floppy infant として生れ，新生児期には，吸引，嚥下障害，呼吸筋障害が強くこの時期での死亡率は高い。しかしその後は，遅延していた精神運動発達もある程度まで改善され，幼児期～学童期にかけて，成人型の臨床像を呈する様になる[2)]。本例も，臨床的には，成人型の特徴を有していたが，30代後半より筋力低下が急速に進行し，ADL の著明な低下がみられ，末期には，呼吸筋障害も加わり39才で急

死した。一般的に，本症の予後は，良好である事を考えると，本例のたどった臨床経過は極めて稀有であり，他に例をみない。下痢をきっかけに四肢筋力低下が急速に進行しており，電解質異常など代謝障害が，症状増悪に影響を与えた可能性も考えられるが，詳細な原因は不明である。直接死因としては，生前より心伝導障害があった事より，急性心不全と考えた。

一般病理所見として，OPLL（図4）がみられたが，従来より本症に頭蓋骨肥厚，脈絡叢，松果体石灰化などの合併が報告[3)4)]されているものの，OPLL との合併について文献的に報告された例はない。これらと原疾患との関連については充分に言及されておらず，今後症例のつみかさねによる検討が必要である。

筋病理では，筋線維の大小不同，type 1 fiber predominance，中心核，sarcoplasmic mass など成人型 MD としての所見がみられた。早発型の場合，初期には，fiber type distribution に異常がみられず，成長するに従い筋病理学的にも成人型に移行していく事が示されている。

臨床的に，成人型 MD の場合，多くは腱反射が減弱ないしは消失しているが，早発型の場合は，hypotonia があっても腱反射は保たれているか，逆に亢進している場合が多い[2)]とされている。Messina ら[5)]は，成人型の筋病理所見をふまえた上で，成人型での腱反射消失の原因として slow contracture に関与する type 1 線維の萎縮を考えた。この事は，早発型での腱反射の出現を考えるにあたって興味深い。成人型では，type 1 線維萎縮が特徴である一方，早発型では，初期には type 1 線維に変化がみられない事が多く，我々は，この相違が両者の腱反射の出現態度の相違に関連しているのではないかと考えた。

神経病理学的には，側脳室，第三脳室の著明な拡大（図5）がみられたが，皮質の萎縮は，みられなかった。これらの所見は，川沢[4)]らも報告している様に，正常圧水頭症での所見に似ており，髄液動態の異常を疑わせた。しかし今回行った，メトリザマイドの髄注による検索では，脳室内への逆流現象はみられなかった。成人型 MD での脳室拡大の程度は，30才頃より明瞭となり，その後，経年的に拡大していく傾向が認められている。また臨床症状とある程度相関するという報告[6)]もある。早発型の場合，成人型と比較すると，明らかに知能低下，脳室拡大の程度が強いが，これには，単に経過年数の相違のみならず，根本的な脳室拡大発現機序の違いも考えられる。早発型の知能低下の原因として，胎盤内環境の悪条件や，出産時の無酸素症が挙げられている[7)]が，同様の要因が，脳室拡大に影響している可能性も否定できない。

本例での中枢神経系の合併奇形の一つに透明中隔欠損（図5）がある。MD において，脳の変形，pachygyria の合併が報告[8)]されているが，透明中隔欠損の報告はみられていない。また，本例では，大脳皮質神経細胞の配列異常が軽度にみられているが，これらの所見は胎生期に於ける神経細胞の遊走障害を示唆するものである。これは成人型 MD でもみられ本症に特異的な所見ではない。

脊髄の病変についての記載は少なく，また記載された例[8)]では，著変をみない事が多い。

McComas ら[9)]は，電気生理学的に MD での運動単位の低下を報告し病因論とも関連づけているが，現在まで，これを支持する形態学的所見は，充分には確認されていない。我々の例で認められた前角細胞脱落の所見は，McComas らの説を裏づけるものであるが，運動単位の機能的障害のみならず，形態的変化をも示唆するものと思われる。

今後，前角，あるいは，それ以下の運動単位の変化についても病理学的，電気生理学的にさらに検討していく事が MD の病因を考える上でも重要であると思われた。

文　献

1）Vanier TM: Dystrophia myotonica in childhood. Br. Med. J., **2**; 1284, 1960

2）Zellinger H.: Early onset of myotonic dystrophy in infants. Am. J. Dis. Child, **125**; 601, 1973

3）Pruzanski W: Congenital malformations in myotonic dystrophy. Acta Neurol. Scand., **41**; 34, 1965

4）川沢修平，楠瀬幸雄　ら：筋強直性ジストロフィ

筋緊張性ジストロフィー症の組織学的，組織化学的検討

——小児例を中心として——

班　員　篠田　実
国立療養所八雲病院
研究協力者　若井周治，中根一好
永岡正人
国立療養所八雲病院
舘　延忠
札幌医科大学小児科

要　旨

Myotonic dystrophy (MyD) 9例の筋病理組織所見につき小児例を中心に検討した。5歳から11歳までの小児例では sarcoplasmic mass, ring fiber といった MyD に特徴的といわれる所見は認めず，筋組織の基本構造が比較的良く保たれていた。著明な type 1 fiber predominance を示す症例が多かったが，生検筋に前径骨筋を使用したことも一因と思われた。アキレス腱の拘縮による尖足を認めた2例では，筋線維束単位での強い atrophic change を認めた。

先天型 MyD の生直後における生検像は，筋の未熟性を示す報告が多く，臨床的には，floppy を示すが，今回の5歳から11歳までの小児例が示した組織像はそのような状態から次第に改善するという先天型 MyD の臨床的特徴を裏付ける所見と思われた。

目　的

Myotonic dystrophy (以下 MyD) の筋組織所見については，成人型 MyD に関する記載は多く，種々の組織学的特徴があげられている。また，近年，著明な floppy を呈する先天型 MyD の筋生検像に関する報告も散見するようになった。しかし，5歳以後の小児期の筋組織像に関する報告は少ないように思われる。

今回，著者らは，9例の MyD に筋生検を施行し，小児期の MyD の組織所見を中心に検討したので報告する。

対象ならびに方法

対象：当科入院中の5例，診断精査のため入院した患者2例，札幌医科大学小児科にて筋生検を施行した患者2例の計9例である。5歳から11歳までが4例，14歳が1例，15歳が2例，20歳以上が2例であった。

方法：上腕二頭筋を用いた1例を除いて，全例前径骨筋より筋生検を施行した。採取後直ちに連続凍結切片を作製し，H & E, modified Gomori-trichrome, Oil Red O, PAS, NADH-TR, MAG, Acid phosphatase, non specific estarase, ATPase (routine, preincubation pH 4.6, pH 4.2) の各染色により組織学的，組織化学的検索を行なった。また，電顕試料を作製し観察した。

結　果

1）臨床像の概略（表1）

表1に臨床像の概略を示した。症例1，2，3は母子例であり，40歳の母親，症例3は成人型 MyD の臨床所見を示した。症例3を除いて発症はすべて乳幼児期であった。乳児期に発症した症例はすべて母親が MyD であった。知能低下および myotonia は全例に認めた。特異な臨床所見として，アキレス腱の拘縮による著明な尖足を症例1，7の2例に認めた（写真1）。

ー症の CT 所見について，脳と神経，**36**；737，1984

5）Messina C, Tonali P et al.: The lack of deep reflexes in myotonic dystrophy. J. Neurol. Sci., **30**; 303, 1976

6）Refsum S, Lonnum A et al.: Dystrophia myotonica. Repeated pneumoencephalographic studies in the patients. Neurology, **17**; 345, 1967

7）Dyken PR, Harper PS: Congenital dystrophia myotonica. Neurology, **23**; 465, 1973

8）Rosman NP, Kakulas BA: Mental deficiency associated with muscular dystrophy; A neuropathological study. Brain, **89**; 769, 1966

9）McComas AJ, Campbell MJ et al.: Electrophysiological study of dystrophia myotonica. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, **34**; 132, 1971

2）筋組織所見

今回の筋生検像で全例に認めた共通の所見は筋線維径の大小不同であった。中には直径の分布が10μから150μに及ぶものもみられた。phagocytosis あるいは necrosis, perimysium endomysium の fibrosis は，主に14歳以上の

表1 臨 床 像 の 概 略

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age	15	5	40	6	7	11	14	15	26
Sex	M	F	F	M	F	M	M	M	F
Onset	6 (?)	0	25 (?)	0	0	0	0	1 yr 6 m	0 (?)
Duration (yr)	9 (?)	5	15 (?)	6	7	11	14	14	26 (?)
Affected in family	Mother younger sister	Mother elder brother	Son daughter	Mother	Mother	Mother	Mother	Father (?)	Mother
Mental retardation (IQ)	35	78	85	Impossible	42	74	+	44	Impossible
Muscular atrophy	++	±	++	+	++	±	±	+	±
Myotonia	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cataracta	±	−	+	−	+	±	−	+	?
Tendon reflex	Normal	Normal	Normal	↓	↓	↓	↓	Normal	Normal
Others	Talipes equinus						Talipes equinus		

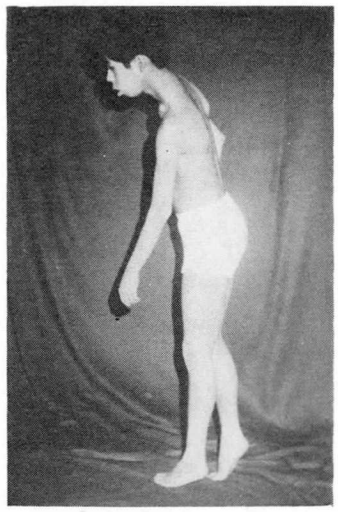


写真 1　症例 1，アキレス腱の拘縮による著明な尖足を認める。

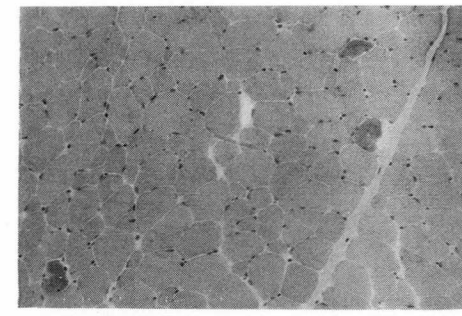


写真 2　症例 2，H & E 染色　×200.

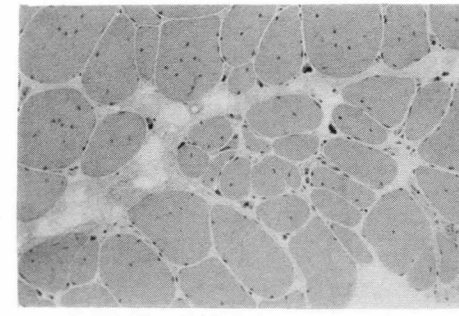


写真 3　症例 9，H & E 染色　×200.

症例に認めた。Opaque fiber は症例 6 を除いた 5 歳から15歳までの小児全例に認めたが，20歳以上の症例には認めなかった（表 2）。症例 2，5 歳女児の H & E 染色では，線維径の大小不同，Opaque fiber，中心核の軽度増加を認めるが（写真 2），一方，症例 9，26歳女性の H & E 染色では，線維径の大小不同，endomysium の fibrosis, small angulated fiber, pyknotic nuclear clump，著明な中心核の増加等の多彩な所見を示した（写真 3）。

表 3 に示す如く，80 % を超える著明な type 1 fiber predominance を 6 例に認めた。また 1 例を除き，全例 type 1 fiber が type 2 fiber よりも小径であった。各症例の線維径を Brooke ら[1] の年齢別の標準値と比較したところ，type 1, type 2 の相方が hypotrophy を示すもの 2 例，type 1 が hypotrophy で type 2 が年齢相当なもの 2 例，type 1 が hypotophy で type 2 が hypertrophy を示すもの 2 例，両 fiber ともに hypertrophy を示すもの 1 例であった。症例 4，6 歳男児の ATPase 染色 pH 4.2 では，著明な type 1 fiber predominance を示し，type 1 fiber に小径線維を多く

表　2

Case	Age	Sex	Variation of fiber size	Opaque fiber	Phagocytosis or necrosis	Perimysial or endomysial fibrosis
1	15	M	+	+	+	++
2	5	F	+	+	−	−
3	40	F	++	−	+	±
4	6	M	+	+	±	−
5	7	F	+	+	+	−
6	11	M	+	−	−	−
7	14	M	++	+	++	+
8	15	M	++	+	+	±
9	26	F	++	−	+	±

認めた（写真4）。同症例の直径ヒストグラムでは，type 1 fiber が86％を占め，type 1 fiber hypotrophy，type 2 fiber hypertrophy を示した（表4）。

中心核，sarcoplasmic mass，ring fiber，fiber splitting，moth-eaten 像，whorled fiber type 1 fiber predominance，type 1 fiber hypotrophy，type 2 fiber hypertrophy を示す。

表　3

Case	Age	Sex	Mean diameter (μ)		Percentage of type I fiber
			Type I	Type II	
1	15	M	24.4	32.4	83
2	5	F	29.1	37.4	86
3	40	F	43.5	49.0	93
4	6	M	24.9	35.4	86
5	7	F	……	……	……
6	11	M	32.8	40.3	61
7	14	M	59.4	59.2	94
8	15	M	39.7	59.2	82
9	26	F	45.9	69.0	49

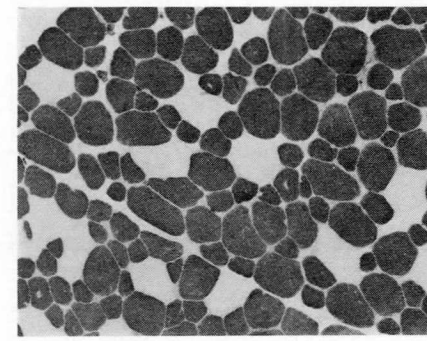


写真4　症例4，ATPase 染色 pH 4.2　×200. 著明な type 1 fiber predominance を示す.

表4　症例4，直径ヒストグラム

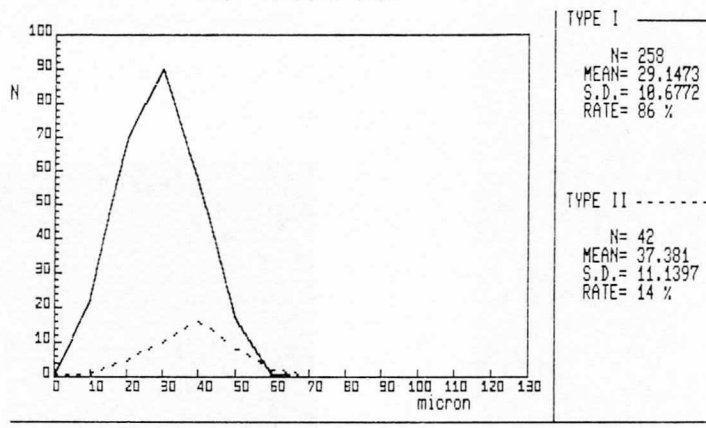


表　5

Case	Age	Sex	Central nuclei (％)	Sarcoplosmic mass	Ring fiber	Fiber splitting	Moth-eaten	Whorled fiber
1	15	M	21	−	−	−	−	−
2	5	F	3	−	−	−	−	−
3	40	F	44	++	++	+	++	−
4	6	M	2	−	−	−	−	−
5	7	F	10	−	−	−	+	−
6	11	M	5	−	−	−	−	−
7	14	M	87	+	+	+	+	+
8	15	M	22	±	−	+	±	−
9	26	F	22	+	+	+	+	−

については表5に示すような結果が得られた。中心核の比率は，おおよそ年齢とともに増加の傾向を示した。5歳から11歳までの4症例では，その頻度は2から10％と増加の程度は極軽度であった。

sarcoplasmic mass と ring fiber は成人型MyD である症例3に最も高頻度に認めた。症例3の電顕像では，ring fiber とその外側に sarcoplasmic mass を認める（写真5）。sarcoplasmic mass, ring fiber ともに5歳から11歳までの症例では，光顕的，電顕的に確認し得ず，14歳の症例7で電顕ではじめて識別可能な単一の横紋線維による ring fiber が確認され

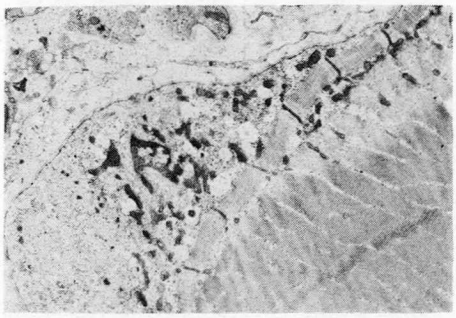


写真5　症例3，電顕像．ring fiber とその外側に sacroplasmic mass を認める．×7000.

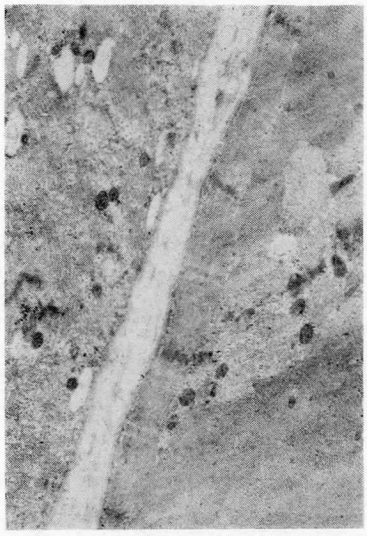


写真6　症例7，電顕像．単一横紋線維による ring fiber を示す．　×17500.

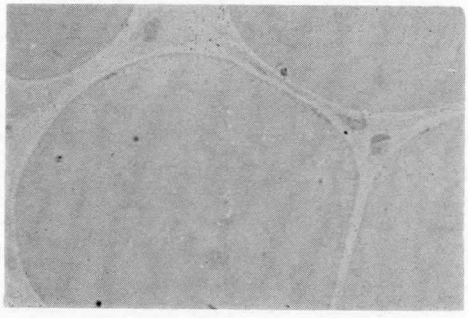


写真7　症例9，methylene blue 染色　×1000.

写真8　症例9，電顕像．ring fiber を認める．×7000.

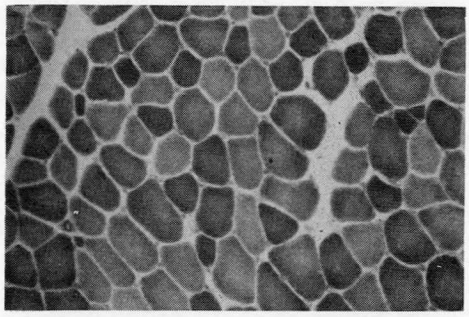


写真9　症例6，NADH-TR 染色，×200. intermyofibrillar network の乱れは少ない．

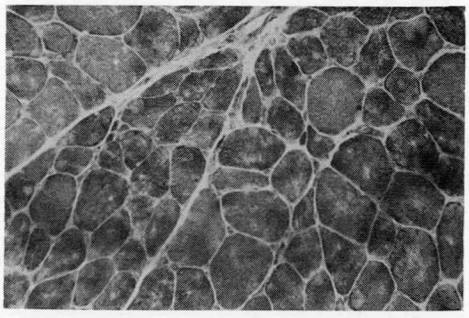


写真10　症例3，NADH-TR 染色，×200. moth-eaten 像を認める．

表　6

Case	Age	Sex	Acid phosphatase positive site	Atrophic change in muscle fascicle	Small angulated fiber
1	15	M	−	++	+
2	5	F	−	−	−
3	40	F	−	−	±
4	6	M	−	−	−
5	7	F	−	−	−
6	11	M	−	−	−
7	14	M	−	++	±
8	15	M	−	−	−
9	26	F	−	−	+

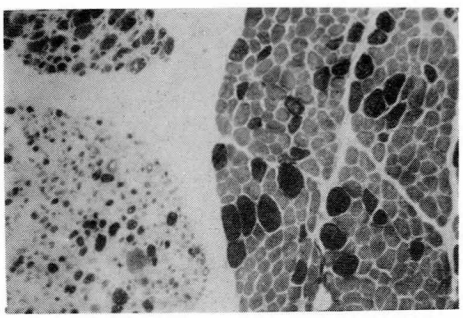


写真11　症例1，routine ATPase 染色　×100. 筋線維束単位での atrophic change を認める.

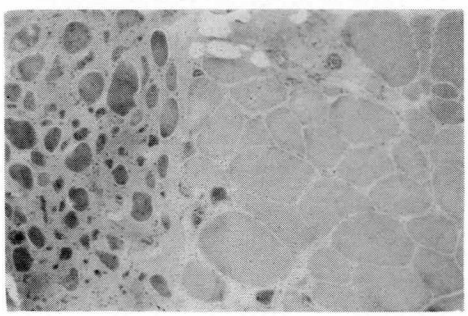


写真12　症例7，modified Gomori trichrome 染色　×100.

たが，その頻度は低かった（写真6）。26歳の症例9では，光顕的，電顕的に明らかな ring fiber を認めた（写真7，8）。

fiber splitting, moth-eaten 像に関しても，5歳から11歳までの症例にはほとんど認めず，年齢，経過期間とともに頻度，程度の増加傾向を認めた。症例6，11歳男児の NADH-TR 染色では，intermyofibrillar network の乱れは少ないが（写真9），一方，症例3，40歳女性では，著明な moth-eaten 像を認める（写真10）。

Karpati らのいう acid phosphatase positive site は全例陰性であり，電顕的にも dense core tubule を示す構造物は認めなかった（表6）。

アキレス腱の拘縮による尖足を認めた症例1と7で筋線維束単位での著明な atrophic change を認めた（写真11，12）。また，9例中4例に small angulated fiber を認めた。

考　察

今回の自験例では，5歳から11歳の小児の MyD での組織像は，基本構造が比較的良く保たれており，成人例に比べ特徴的所見に乏しい傾向がみられた。一般に，先天型 MyD の生直後における組織像は，低形成，発育停止を示す所見[2)3)]とされ，臨床的には floppy を呈するが[4)]，今回の所見は，そのような状態が次第に改善するという臨床的特徴を裏付けるものと思われる。

非特異的ではあるが，従来より MyD に特徴的といわれる ring fiber と sarcoplasmic mass[5)]は，5歳から11歳の小児例では認めず，この年齢層の MyD では，これらの所見が表われる頻度は非常に低いものと思われた。

著明な type 1 fiber predominance を6例に認めた。Johnson ら[6)]による剖検筋での成績によると正常の前径骨筋では，type 1 fiber の

占める比率の平均は73.4%としている。著明な predominance を示した理由として前径骨筋を生検筋に使用したことも一因と思われる。

type 1 hypotrophy を6例に認めたが，Engel ら[7] は本症の組織学的特徴として selective type 1 fiber atrophy をあげている。しかし木下ら[8] は，type 2 fiber の構造に変化を認めたことから type 2 fiber も同様に障害されているとし同じ病因に対して両タイプの線維が異なった反応を示した結果と考えている。

Karpati ら[9] が先天型 MyD の病初期の pathogenesis との関連を示唆した acid phosphatase positive site は全例陰性であった。彼らの報告では，この所見は6歳頃までに徐々に消失するとしている。この所見と myotonia が後になって出現してくることおよび状態の改善傾向がみられることとの因果関係は興味深いところである。

症例1，7で認めた著明な尖足は前径骨筋の強い atrophic change によるものと考えられる。組織像は，両症例ともに endomysium の結合織の増生が強く，筋原性変化の特徴を示している。しかし，症例9のように small angulated fiber, pyknotic nuclear clump を多数認める症例もあり，また末梢神経伝導速度の低下を認めたという報告[10]もあることから，本症での筋萎縮では，何らかの神経系の要素が関与している可能性も否定できない。

結　語

Myotonic dystrophy (MyD) 9例の筋病理組織像を検討した。先天型 MyD として経過観察されている小児例4例では筋組織の基本構造が比較的よく保たれており，この所見は生直後の floppy な状態を過ぎれば次第に改善するという臨床的特徴を裏付けるものと思われた。尖足を認めた2例では神経原性の変化を思わせるような筋束単位での atrophic change を認め，本症の筋萎縮では何らかの神経系が関与している可能性も否定できないように思われた。

文　献

1) Brooke M. H., Engel W. K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 4. children's biopsies, Neurology, **19**; 591～605, 1969

2) Sarnat H. B., Silbert S. W.: Maturational Arrest of Fetal Muscle in Neonatal Myotonic Dystrophy A Pathologic Study of Four Cases, Arch Neurol, **33**; 466～474, 1976

3) Sahgal V., Bernes S., Sahgal S., Lischwey C. and Subramani V.: Skeletal muscle in preterm infants with congenital myotonic dystrophy Morphologic and histochemical study J Neurol Sci, **59**; 47～55, 1983

4) Roses A. D., Harper P. S. and Bossen E. H.: Myotonic muscular dystrophy, Handbook of clinical neurology, 40, 485～532, 1979, North-Holland Publishing Company, Amsterdam New York Oxford

5) Sarnat H. B.: Muscular dystrophies, Muscle pathology & histochemistry, 111～124, 1983, American society of clinical pathologists press, Chicago

6) Johnson M. A., Polgar J., Weightman D. and Appleton D.: Data on the Distribution of Fibre Types in Thirty-six Human Muscles An Autopsy Study, J Neurol Sci, **18**; 111～129, 1973

7) Engel W. K.: Selective and nonselective susceptibility of muscle fiber types A new approach to human neuromuscular diseases, Arch Neurol, **22**; 97～117, 1970

8) 木下真男，里吉営二郎，中里　厚，若田宣雄：筋緊張性ジストロフィー症の筋病理学的研究，臨床神経，**11**; 653～659, 1974

9) Karpati G., Carpenter S., Watters G. V., Andrew A. A., Eisen A. and Anderman F.: Infantile myotonic dystrophy Histochemical and electron microscopic features in skeletal muscle, Neurology, **23**; 1066～1077, 1973

10) 中野省三，北条博厚，片岡健吉：筋強直性ジストロフィー症―2家系6症例の臨床像並びに電気生理学的知見について―，脳と発達，**13**; 11～18, 1981

小児神経筋疾患の AMP deaminase 染色

班　員　野島元雄
愛媛大学整形外科

研究協力者　長尾秀夫，羽原心治
高橋　貢，永井宏尚
松田　博
愛媛大学小児科

要　旨

ヒト神経筋疾患の骨格筋の AMP deaminase 染色と AMP deaminase 活性の測定を行った。AMP deaminase 染色においては筋原性疾患の筋ジストロフィーのみならず，神経原性疾患の Werdnig-Hoffmann 病においても染色性の低下がみられた。さらに筋ジストロフィーのなかでも組織学的病変が軽度であった Becker 型ジストロフィーの AMP deaminase 染色では opaque 線維が濃染されたが全体的な染色性の低下はみられなかった。Duchennse 型筋ジストロフィー，福山型先天性筋ジストロフィーでは組織学的病変が高度になるにつれて AMP deaminase の染色性は全体的に低下したが，最も高度な症例においても筋線維内に少数の顆粒状の染色性が認められ，いわゆる筋型 AMP deaminase 欠損症とは染色性が異なっていた。AMP deaminase 活性は高度な組織学的病変を示した筋ジストロフィーや Werdnig-Hoffmann 病では低下しており，AMP deaminase 染色の染色性の低下とほぼ同様の傾向を示した。

目　的

私達は本班会議において数回[1)2)3)]にわたってラット，チキンなどの実験モデルやヒト神経筋疾患患者の骨格筋の AMP deaminase 活性について酵素活性を測定し，報告してきた。

1978年に Fishbein ら[4)] は AMP deaminase の染色法[4)] を考案し，AMP deaminase 欠損症の診断に有用であると報告した。しかし，AMP deaminase 染色によるヒト神経筋疾患患者における染色性については未だ報告がみられない。

今回，私達は各種病態における AMP deaminase の変化を組織化学的に明らかにする目的で各種神経筋疾患の骨格筋について AMP deaminase 染色を行い，その染色性の変化を検討し，さらに AMP deaminase 活性の生化学的測定結果とも比較検討した。

方　法

患者は Becker 型筋ジストロフィー (BMD) 1名，Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 5名，福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD) 2名，Werdnig-Hoffmann 病 (WH) 2名である。対照正常筋は神経筋疾患のない患者の下肢より採取した。

患者の生検筋は一部を液体窒素で冷却したイソペンタンの中でただちに凍結した後，−70°C で保存した。残りは液体窒素で直接凍結した後に−70°C に保存し生化学的検索に用いた。

凍結保存した筋肉はクリオスタットで 10 μm の厚さの切片にし，haematoxyline and eosin (HE), modified Gomori trichrome (mGT), NADH-tetrazolium reductase (NADH-TR), AMP deaminase の染色を行った。なお HE, mGT, NADH-TR 染色は Dubowitz ら[5)] の方法，AMP deaminase 染色は Fishbein ら[6)] の方法で行った。

AMP deaminase 活性の測定は Lowenstain ら[7)] の方法を一部改良して行った。

結　果

代表的な各疾患筋の AMP deaminase 染色について呈示する。

（I） 弱拡大像と AMP deaminase 活性。

図1－a は正常，BMD，組織学的病変の軽度な DMD，その高度な DMD，FCMD の骨格筋の HE 染色を示す。正常筋と各疾患との間に染色性の差は認められなかった。

図1－b は同じ疾患の連続切片の AMP deaminase 染色を示す。BMD では正常とほぼ同様の染色性を示したが，組織学的病変の程度が軽度な DMD においてすでに明らかな染色性の低下が認められ，組織学的病変が高度な DMD や FCMD ではほとんど染色されなかった。

それぞれの筋肉の AMP deaminase 活性は正常で 0.59 U/mg NCP，BMD で 0.63 U/mg NCP，組織学的病変の軽度な DMD で 0.53 U/mg NCP，その高度な DMD で 0.25 U/mg NCP，FCMD で 0.28 U/mg NCP であった。即ち，組織学的病変の軽度な BMD や DMD では AMP deaminase 活性に変化なく，組織学的病変の高度な DMD や FCMD では AMP deaminase 活性が低下していた。

図2－a は正常，FCMD，WH の骨格筋の NADH-TR 染色を示す。正常と FCMD，WH の間に染色性の差はなかった。

図2－b は同じ疾患の連続切片の AMP deaminase 染色を示す。正常に較べると FCMD，WH ともに著しい染色性の低下がみられた。

それぞれの筋肉の AMP deaminase 活性は正常で 0.59 U/mg NCP，FCMD で 0.28 U/mg NCP，WH で 0.16 U/mg NCP で，FCMD と WH の両方ともに AMP deaminase 活性が著しく低下していた。

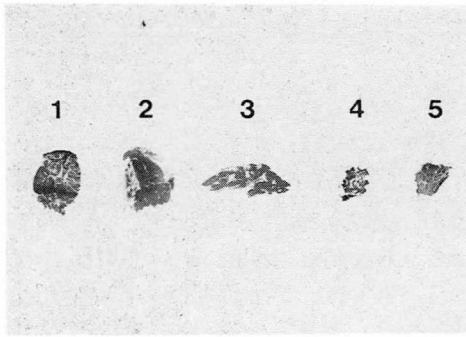


図1-a HE 染色.

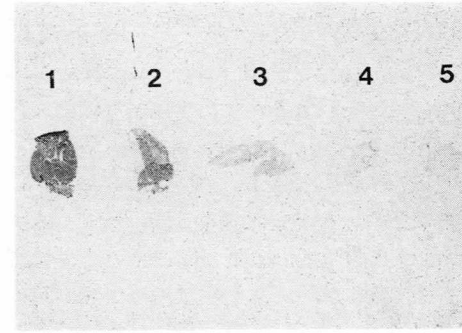


図1-b AMP deaminase 染色

1. 正常　2. BMD　3. 軽度な DMD　4. 高度な DMD　5. FCMD

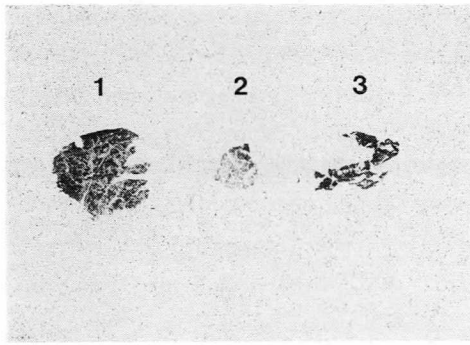


図2-a NADH-TR 染色.

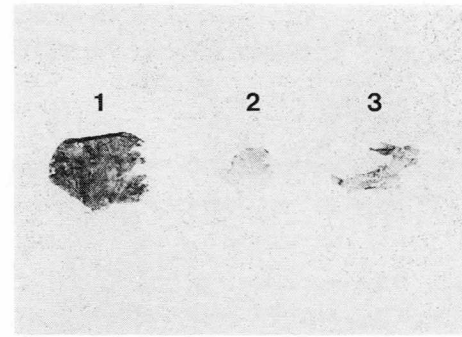


図2-b AMP deaminase 染色.

1. 正常　2. FCMD　3. WH

(II) 強拡大像。

組織学的病変の程度を示すために NADH-TR，または HE 染色と AMP deaminase 染色を対比して示した。

図3－a は正常筋の NADH-TR 染色で，type 1，2線維の区別は明瞭である。図3－b は正常筋の連続切片の AMP deaminase 染色である。type 1 線維は細胞質が青く多数の顆粒がみられた。type 2 線維は細胞質がピンク色を帯びており，顆粒は少数しかみられなかった。

図4－a は BMD の HE 染色である。筋線維の大小不同，opaque 線維を認めた。図4－b はその連続切片の AMP deaminase 染色である。細胞質の色と顆粒の数により type 分類は可能で，全体的染色性も著変なかった。とくに

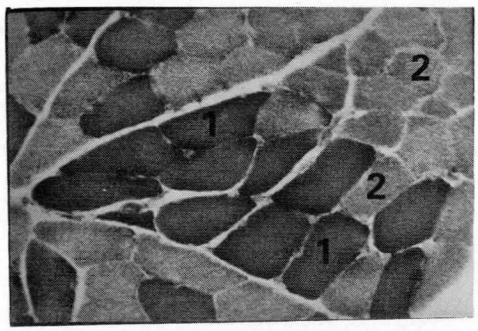


図3-a NADH-TR 染色.

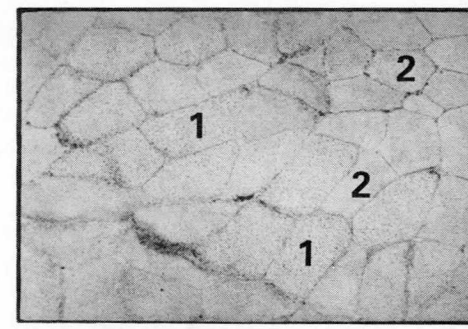


図3-b AMP deaminase 染色.

正常. 1, 2 はそれぞれ type 1, type 2 線維を示す.

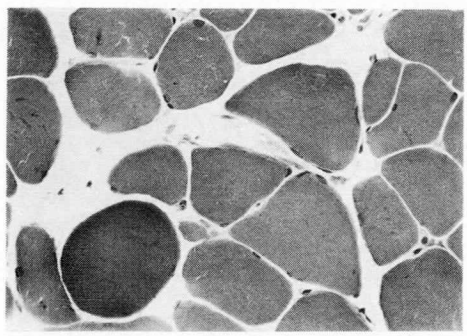


図4-a HE 染色. BMD.

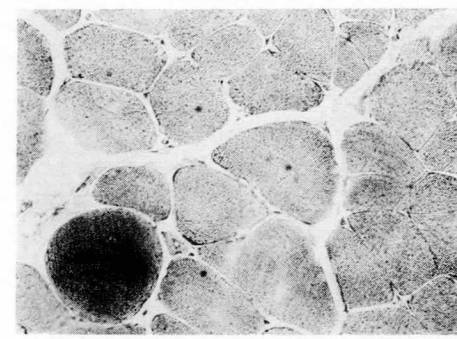


図4-b AMP deaminase 染色. BMD.

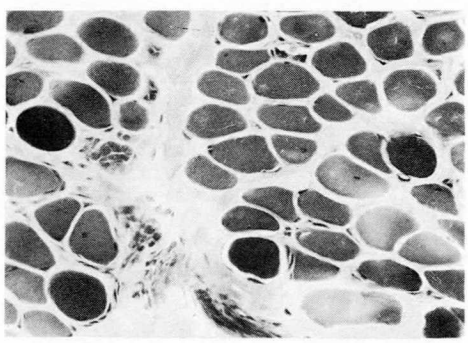


図5-a HE 染色.
組織学的病変の軽度なDMD.

図5-b AMP deaminase 染色.
軽度な DMD.

opaque 線維は濃染された。

図5－a は組織学的病変の軽度な DMD の HE 染色である。筋線維は円形化し，それぞれの筋線維の間には結合組織の増殖がみられた。図5－b はその連続切片の AMP deaminase 染色である。type 分類は可能であったが，全体的に染色性が低下し，opaque 線維のみが濃染された。

図6－a は組織学的病変の高度な DMD の HE 染色である。筋線維は散在性に存在し，著しい結合組織の増加がみられた。図6－b はその連続切片の AMP deaminase 染色であるが，全体的に染色性が著しく低下しているために HE 染色と同じ部位を確認できなかった。この図で染色されている線維は opaque 線維で，その他の線維は全く染色されないか，きわめて少

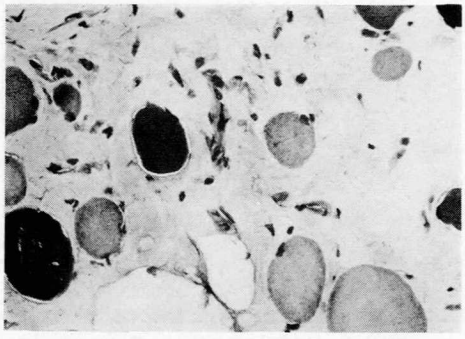


図6-a HE 染色.
組織学的病変の高度な DMD.

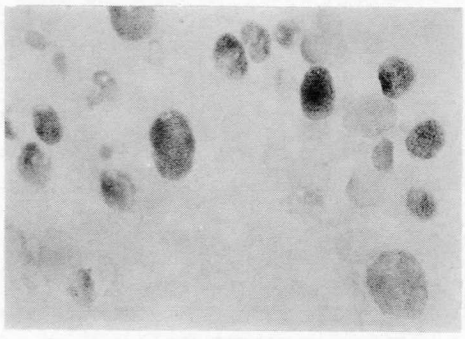


図6-b AMP deaminase 染色.
高度な DMD

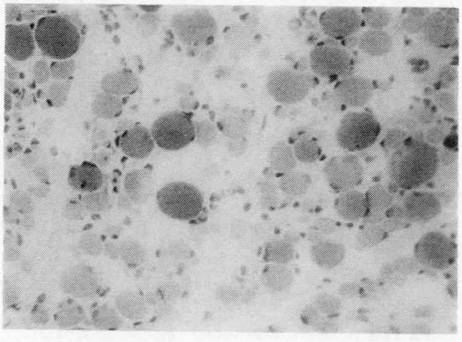


図7-a HE 染色. FCMD.

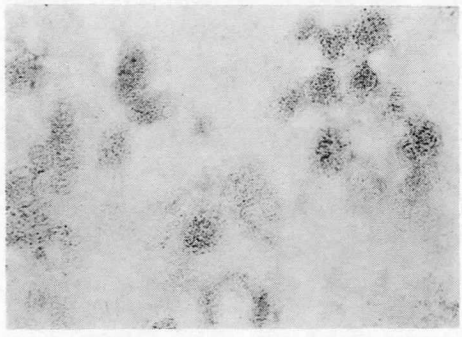


図7-b AMP deaminase 染色. FCMD.

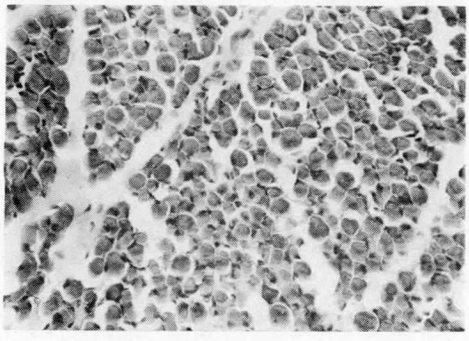


図8-a HE 染色. WH.

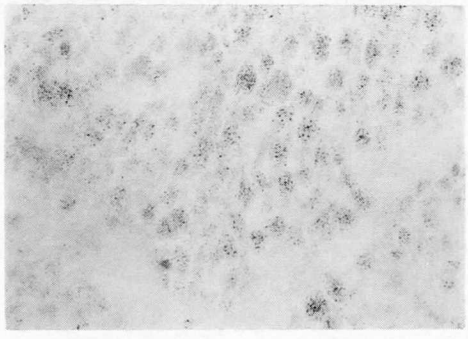


図8-b AMP deaminase 染色. WH.

数の顆粒が認められたのみであった。

図7－a は FCMD の HE 染色である。全体に筋線維は小さく，さらに大小不同も著しく，結合組織が増加して，基本構築も乱れていた。図7－b はその連続切片の AMP deaminase 染色であるが，筋線維の構造は全く不明で，opaque 線維と思われる線維を中心に顆粒の小集団を認めるのみであった。

図8－a は WH の HE 染色である。著しく著縮した筋線維の集団で筋線維束の間隙には結合組織の増加がみられた。図8－b はその連続切片の AMP deaminase 染色であるが，やはり筋線維の構造は全く不明で，少数の顆粒の集団により筋線維の存在がうかがえるのみであった。

図示できなかった症例の DMD は組織学的病変の程度が軽度と高度の中間に位置するもので AMP deaminase の染色性も同様にその中間であった。FCMD と WH のそれぞれ1名は図示した症例とほぼ同様の染色性を示した。NADH-TR, mGT 染色は図示しなかったが，染色性の低下はすべての症例で認められなかった。AMP deaminase 活性については図示した症例以外は現在測定中である。

考　案

ヒト神経筋疾患の骨格筋の AMP deaminase 染色において，筋原性疾患の FCMD のみならず神経原性疾患の WH でも染色性の低下が認められた。さらに筋ジストロフィーのなかでも組織学的病変が軽度であった BMD の AMP deaminase 染色では opaque 線維が濃染されたが，全体的な染色性の低下はみられなかった。DMD, FCMD では組織学的病変が高度になるにつれて AMP deaminase の染色性は全体的に低下したが，最も高度な組織学的病変を示した症例においても筋線維内に小数の顆粒状の染色性が認められた。Fishbein ら[6]の報告した筋型 AMP deaminase 欠損症は AMP deaminase 染色で全く染色されず，形態的にも筋線維はほぼ正常像を示していた点が異なっていた。

AMP deaminase 活性も組織学的病変の程度により，軽度の病変を示した BMD や FCMD では AMP deaminase は正常範囲の活性を示し，高度の病変を示した DMD や FCMD や WH では AMP deaminase 活性が明らかに低下していた。しかし，正常の20%以上の残存活性を示していた。この点でも Fishbein[4] らの報告した筋型 AMP deaminase 欠損症では数%以下の活性であり，組織学的病変にともなう二次的な AMP deaminase 活性の低下とは程度が異なっていた。

まとめ

骨格筋の AMP deaminase 活性は組織化学的にも生化学的にも筋線維の萎縮，組合組織の増加，脂肪浸潤などの組織学的病変の程度が高度になると低下するが，筋型 AMP deaminase 欠損症とは明らかに程度が異なり，筋型 AMP deaminase 欠損症に較べると組織学的病変にともなう二次的な AMP deaminase 活性の低下は軽度であった。

文　献

1）野島元雄，長尾秀夫，貴田嘉一，松田　博：ジストロフィーチキン，除神経ラットの骨格筋における AMP deaminase 活性について．昭和57年3月発行．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年度研究報告書 361-365頁．

2）野島元雄，長尾秀夫，貴田嘉一，松田　博：ラット除神経筋における AMP deaminase 活性の経時的変化について，昭和58年3月発行．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57年度研究報告書，501-506頁．

3）野島元雄，長尾秀夫，森本武彦，佐野のぞみ，高橋　貢，羽原心治，松田　博：ヒト各種神経筋疾患の生検筋における AMP deaminase 活性．昭和59年3月発行．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58年度研究報告書，586-590頁．

4）Fishbein, W. H., Armbrustmacher, V. W., Griffin, J. L.: Myoadenylate deaminase deficiency: a new disease of muscle, Science, **200**; 545, 1978

5）Dubowitz, V., Brooke, M. H.: A modern approach, p. 27, 1973, W. B. Saunders Co. Ltd.,

London, Philadelphia, Toronto.
6) Fishbein, W. H., Griffin, J. L., Armbrustmacher, V. W.: Stain for skeletal muscle adenylate deaminase. a effective tetrazolium stain for frozen biopsy specimens, Arch. Pathol. Lab. Med., **104**; 462, 1980
7) Tornheim, K. and Lowenstein, J. M.: The purine nucleotide cycle. the production of ammonia from aspartate by extracts of rat skeletal muscle. J. Biol. Chem., **247**; 162, 1972

筋ジストロフィー症の再生筋のグルーピングについて

班　員　三吉野　産　治
国立療養所西別府病院
研究協力者　三　池　輝　久，大　谷　宣　伸
熊本大学小児発達学

はじめに

1960年代の後半より，筋ジストロフィー症の原因病理として膜の異常がとりあげられ[1~7]，これまでに数多くの研究がなされてきた。しかしながら全身の膜の異常を追求した最近15年以上もの多くの学者の研究にもかかわらず明らかな膜の異常が証明されたとは云えないようである。私達はこれまで筋ジストロフィー症の幼若筋線維について，アクリジンオレンジを用いて検討してきており，これらの幼若筋線維が，未熟な再生筋線維であることを報告し，またこれらの再生筋がしばしばグループを形成していることを述べた[8]。この現象は膜説のみでは説明困難と思われる。

今回は，年少な夫々2例の DMD および CMD に加えて良性経過をとる Becker 型と思われる4例と Noonan 症候群に伴う持続的血清 CK 高値を示す患者1名の生検筋における再生筋の態度について検討したので報告したい。

対象と方法

対象は，4ケ月及び10ケ月の CMD 児，8ケ月，1才2ケ月の DMD 児夫々2例，と4例の良性経過をとる BMD と思われる症例で，簡単な臨床データーを夫々表1，2，3に示した。

尚持続的 CK 高値血症を示した Noonan 症候群の1例の臨床症状を概略すると次のようである。症例は5才男児。両親はいとこ結婚である。患児は生後4ケ月で CHD を指摘され，定頸6ケ月，坐居10ケ月，歩行20ケ月と遅れがあり，低身長，翼状頸，停留睾丸等の典型的症状を持ち Noonan 症候群として経過観察中であったが5才時心臓カテーテル施行前の血液検査で CK 高値が認められた。(700～3500：正常値175以下)。現在7才であるが CK 高値は持続している。

表1　CMD

	Case 1	Case 2
Age at biopsy	0 y 4 mo.	0 y 10mo.
Sex	F	F
First walked	−	−
CK	1090	2400
Mental retardation	+	+
Facial involvement	+	+

表2　DMD

	Case 1	Case 2
Age at biopsy	0 y 8 mo.	1 y 2 mo.
First walked	1 y 1 mo.	1 y 6 mo.
CK (normal below 175)	20230	17990
Family history	−	+
Mental retardation	±	+
Facial involvement	±	+

筋生検は，上腕二頭筋または大腿四頭筋より行い，凍結切片を (10 μm) 作製し，エーテルとアルコール等量液で固定したあと，アクリジンオレンジ液で染色，蛍光顕微鏡にて観察した[9]。

結　果

再生筋線維が幼若である程，強いオレンジ色を呈し，成熟するにつれて，にぶいオレンジ色に変っていく。CMD の2例では，共に数多くの再生筋が認められたが，その多くは5～20本，

表3　BMD

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age at biopsy	2 y 7 mo.	6 y 0 mo.	7 y 10mo.	8 y 2 mo.
Chief complaint	astatic attack	muscle pain	muscle pain	hyper CKnemia
First walked	normal	1 y 7 mo.	1 y 0 mo.	1 y 1 mo.
Mental retardation	+	−	−	±
Family history	−	−	−	+
CK (normal below 175)	3309〜9216	4950〜9332	6990	8288
Pseudohypertrophy	±	−	+	+
Gowers' sign	±	−	−	−
Waddling	−	−	−	−
Age at present	7 y 7 mo.	8 y 1 mo.	9 y 1 mo.	9 y 3 mo.

時には数十本単位でグループをなしており，それぞれのグループは，ほぼ同じ程度のオレンジ色の蛍光を示し，夫々のグループがほぼ同じ成熟度の再生筋で作られていることを示した。DMD では8ヶ月の例で約40本程度のグループが認められ，他の数多く認められた再生筋もグループを作る傾向がみられた。1才2ヶ月の症例では10本程度の小グループが数ヶ所認められたが，他の部では2〜3本単位で散在していて，明らかなグループ形成はなかった。

BMD 例では4例全てが10〜20本程度の再生筋グループを示し，この他時として認められる小壊死巣と，この再生筋のグループのみが唯一の組織学的変化と思われた。

Noonan 症候群においても，筋の変化は BMD とほぼ同様であり，再生筋の小グループを数ヶ所に認めたが他には特に目立った所見がなかった。

考　案

これまで，DMD[10~14] あるいは CMD[15] における再生筋のグルーピングについていくつかの報告がみられる。Engel[10] は臨床症状がまだ明らかでないような症例において，壊死筋や再生筋の小グループが認められることを述べており，その再生筋のグループがほぼ同じ stage であることを指摘している。私達もこれまでアクリジンオレンジ染色を用いて筋ジストロフィー症の再生筋線維を観察してきており，特に年少例に再生筋が著しいこと，グループ化が著しいこと及びその再生筋がほぼ同じ成熟度を示す線維群によって成っている点を報告した。いくつかの報告では，DMD における再生筋は完全に再生，成熟することはないとしており[13~14]，また他の報告では，初期段階においては完全に再生可能であるが，段階が進むと再生が不完全になってくると述べられている[12]。いずれにしろ年少，幼若例において再生筋が多数認められ，またそれが群化する傾向にあることは事実と思われる。

埜中[16]はマウス筋ジストロフィー症において初期の段階で大きなグループ壊死，再生現象を示すことを述べ，段階が進むにつれて壊死，再生が小グループ化して，中心核を持った再生筋がかなり長期間残存することを述べている。この一つの原因として，再生途上筋は比較的壊死におち入りにくい点があげられると思われる。これらの報告及び私達の症例の観察より推測するとヒトの DMD では1才を過ぎると，結合織の増加等の二次的な要素が加わって筋病理に色々な修飾がなされていることが懸念される。

今後少くとも乳児期前半の症例での筋病理の検討が必要であると思われるし，またもし初期の変化が再生筋のグループであるとするならば，勿論膜説のみでは説明できないし，再生に先だって起るであろうグループ壊死の原因追求こそが筋ジストロフィー症原因追求に必要なことゝ考える。

文　献

1）Bonilla E, Sshotland DL, Wakayama Y : Duch-

enne dystrophy: focal alteration in the distribution of concanavalin A binding sites at the muscle cell surface. Ann Neurol, **4**; 117～123, 1978

2) Carpenter S, Karpati G: Duchenne muscular dystrophy: plasma membrane loss initiates muscle cell necrosis unless it is repaired. Brain, **102**; 147～161, 1979

3) Chou SM, Miike T, Crosby TW, Gutmann L: Anatomic substrate for enzyme leakage in Duchenne muscular dystrophy (DMD). Neurology (Minneap), **28**; 386～387, 1978

4) Engel AG, Mokri B, Jerusalem F, Sakakibara H, Paulson OB: Ultrastructural clues in Duchenne dystrophy, in Rowland LP (ed): Pathogenesis of Human Muscular Dystrophy. Amsterdam, Excerpta Medica, 1977, pp 310～324.

5) Mokri B, Engel AG: Duchenne dystrophy: electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. Neurology (Minneap), **25**; 1111～1120, 1975

6) Oguchi K, Tsukagoshi H: An electron microscopic study of the T-system in progressive muscular dystrophy (Duchenne) using lanthanum. J Neurol Sci, **44**; 161～168, 1980

7) Oguchi K, Yanagisawa N, Tsukagoshi H. The structure of the T-system in humen muscular dystrophy: A high-voltage electronmicroscopic study. J. Neurol. Sci., **57**; 333～341, 1982

8) Miike T: Maturational defect of regenerating muscle fibers in cases with Duchenne and congenital muscular dystrophies. Muscle Nerve, **6**; 545～552, 1983

9) Miike T, Tamari H, Ohtani Y, Nakamura H, Matsuda I, Miyoshino S: A fluorescent microscopy study of biopsied muscles from infantile neuromuscular disorders. Acta Neuropathol (Berl), **59**; 48～52, 1983

10) Engel WK: Muscle biopsies in neuromuscular diseases. Pediatr. Clin. North. Am., **14**; 963～995, 1967

11) Hudgson P, Field EJ: Regeneration of muscle, in Bourne GH (ed): The Structure and Function of Muscle. New York, Academic Press, 1973, pp 312～359,

12) Mastaglia FL, Kakulas BA: A histochemical study of skeletal muscle regeneration. Regeneration in Duchenne muscular dystrophy: A histological and histochemical study. Brain, **92**; 809～818, 1969

13) Pearce GW, Walton JN: Progressive muscular dystrophy: The histopathological changes in skeletal muscle obtained by biopsy. J. Pathol. Bacteriol, **83**: 535～550, 1962

14) Pearson CM: Histopathological features of muscle in the preclinical stages of muscular dystrophy. Brain, **85**; 109～118, 1968

15) Nonaka I, Sugita H, Takada K, Kumagai K: Muscle histochemistry in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement. Muscle Nerve, **5**; 102～106, 1982

16) 埜中征哉：筋ジストロフィー症総合班会議．昭和59年度（東京）1985年1月．

PMD の病理組織学的研究

—— 生検筋の走査電顕的観察 ——

班　員　亀　尾　　等
国立療養所原病院
研究協力者　升　田　慶　三，三　好　和　雄
平　木　康　彦，徐　　海　源
国立療養所原病院
原　田　康　夫
広島大学耳鼻科

要　旨

Osmium-DMSO-Osmium 法と走査電顕を用いて，ヒト声帯筋細胞の横細管，筋小胞体，ミトコンドリアを立体的に観察した。筋小胞体は網目様に観察され，横管，終末嚢からなる三つ組もみられた。ミトコンドリアは豊富で，筋原線維を埋めるように縦に並んでおり，一部L字状を呈した。長さ及び形態に変形がみられたが，いずれも筋細線維と密接に関係する位置に存在した。又，DMD の透過電顕の所見も併せて供覧した。

目　的

細胞組織学への走査電子顕微鏡の応用は瞠目すべきものがある。特に，Osmium-DMSO-Osmium 法[1]が開発されて以来，細胞内小器管の微細構造の三次元的観察が可能となった。近年ある種の myopathy における筋原線維内膜系の異常が考慮され，これに対し多大の関心が向けられている[2]。著者[3]らは，これ迄，Evan 氏法に準じて，筋肉細胞表面の観察を行って来たが，今回，田中らの開発したオスミウム消化（浸軟）法を用い，筋細胞の主たる細胞内構成々分である筋原線維を除去後，骨格筋の膜様構造を剖出し，その立体構築を観察した。また，DMD と考えられる小児の生検筋の透過電顕所見も併せ報告する。

対象及び方法

走査電顕による観察は，喉頭癌にて喉頭全摘を行った男性の声帯筋を用いた。材料採取後，1％オスミウム酸液にて前固定，DMSO 割断後，0.1％オスミウム酸液にて筋細胞内細線維系を浸軟，除去し，1％オスミウム酸液にて導電染色を施した後，上昇エタノール剤にて脱水，酢酸イソアミルに置換し，臨界点乾燥を行った。ついで試料は白金スパッタコーティングを行い，日立 S800 型走査電顕を用い，加速電圧25 KV にて観察した。

透過電顕による観察は，臨床的に DMD と考えられる孤発例 10才男子の大腿四頭筋より材料を採取，3％グルタールアルデヒドで2時間以上固定後，2％オスミウム酸による後固定1時間，次に，10％蔗糖溶液でリンスし，3％醋酸ウラール水溶液でブロック染色し，上昇エタノール剤にて脱水，エポキシ樹脂で包埋，標本を作製した。

結　果

図1は，これ迄の Evan 氏法に準じて処理した筋線維の表面である。

図2は，ヒト声帯筋の割断像で，豊富なミトコンドリアが筋原線維を取り巻くように存在するのが見られる。筋原線維は消化，溶解しており，網目様の構造を示す筋小胞体が特徴的である。

図1　正常骨格筋細胞表面 Evan 氏変法 SEM

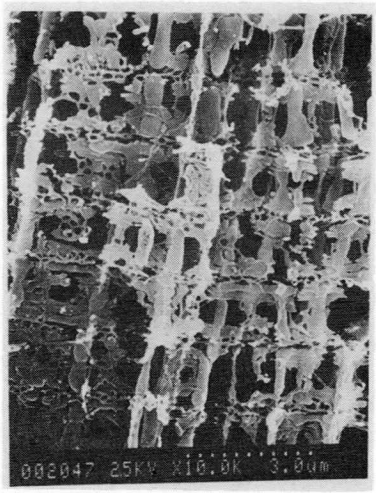


図2　ヒト声帯筋割断像，SEM
ミトコンドリア，網目状の筋小胞体を認む.

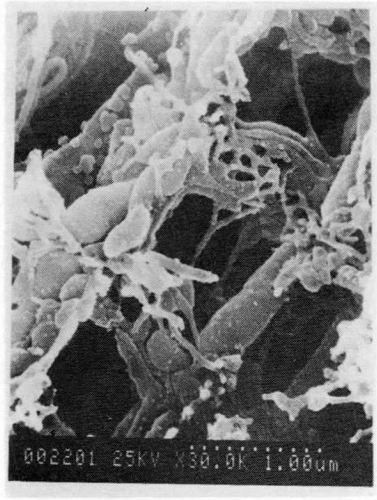


図3　図2の拡大，SEM
終末嚢　横管と三つ組の形成を認める.

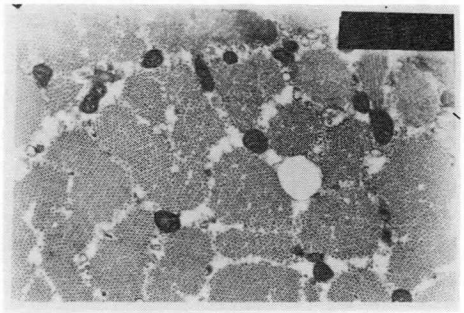


図4　DMD 大腿筋 TEM
筋細胞の部分的脱落を認める.

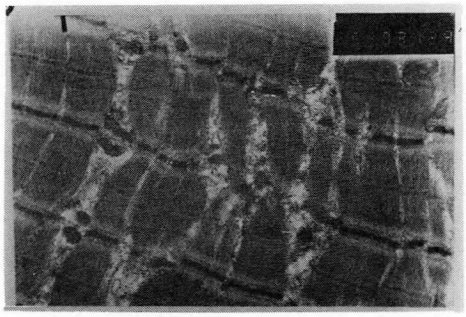


図5　DMD 大腿筋 TEM
筋節の一部に2帯の不明瞭な部分を認める.

図3は，網目様構造の部分的な拡大像で，互につながり合った筋小胞体やミトコンドリアと共に，筋小胞体が終末嚢をつくり横管を挟んで，所課，三つ組を形づくる。

図4は DMD 児生検筋の透過電顕横断像で，筋細糸が部分的に消失し抜けている。

図5，6は縦断像で，筋節の一部にZ帯の不明瞭な部分が認められ，筋原線維間物質の増加を認める。

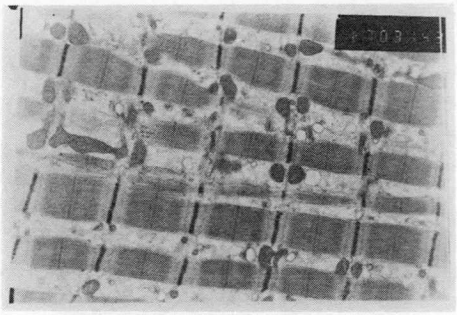


図6　DMD 大腿筋 TEM
筋原線維間物質の増加を認む.

考察・まとめ

骨格筋細胞の横細管は，爬虫類，鳥類，哺乳類では一般にA帯とI帯の境界レベルを横走するとされ，筋小胞体と三つ組をつくり，筋細管系を構成する。これらについてはすでに透過電顕的に詳細に報告されている。

今回の観察で，ヒト正常声帯筋において，筋小胞体は分岐，吻合して網目構造をつくる管状構造物として認められ，横細管に接する所では筋小胞体は拡張して終末槽となり，横細管の一部と共に三つ組を形成している。ヒト声帯筋のミトコンドリアは筋原線維を埋めるように縦に並んでおり，一部はL字状を呈す。その量の豊富なのが注目された。長さ及び形態にも変形がみられたが，いずれも筋細線維と密接に関係する位置に存在した。

今後，筋ジス病変による横管，筋小胞体やミトコンドリアの変化を観察したい。

文　献

1）大森敏雄：骨格筋・心筋の筋細管の立体構築の走査電顕的観察．米子医誌，**35**；241～251，1984

2）Ishikawa, H., Tsukita, S.: High Voltage Electron Microscopy of the T-system in the Mouth Diaphragma. Muscular Dystrophy: Biochemical Aspects (Ebashi, S. and Ozawa, E., eds.), pp 167～176, Japan Sci. Soc. Press, ToKyo/Springer-Verlag, Berlin (1983).

3）和田正士，他：PMD の病理組織及び剖検例の検討―耳小骨筋の変化―．昭和56年度 PMD 祖父江班報告書，p. 282～285.

型特異的抗ミオシン抗体による骨格筋の免疫組織化学

班　員　檜　澤　一　夫
徳島大学第一病理

研究協力者　阿　部　潤　一，桑　村　康　子
布　村　進　作，藤　井　義　幸
徳島大学第一病理

要　旨

ミオシン ATPase 反応上，type 2 A線維よりなるモルモット咬筋及び type 1 線維よりなるヒラメ筋よりミオシンを抽出，家兎に免疫した。各抗血清を，互いに逆のミオシンを用いて affinity chromatography によって吸収し，各 type に特異的な抗体を得た。この抗体は，ラット，人凍結切片における免疫組織化学で，type 1 type 2 線維と特異的に反応した。又，パラフィン切片上での免疫組織化学でも，筋線維の type を明瞭に区別した。

骨格筋の筋線維は，ミオシン ATPase 反応により，主に type 1, 2A, 2B, 2C に分類される。従来より，それぞれの type の筋線維に含まれるミオシンは，type に特異的な抗原性を持つとされ[1]，この特異性を利用して type 特異的抗ミオシン抗体を作製，免疫組織化学的方法を用いて筋線維の type 分類を行う試みが幾つかなされている[2)3)4)]。

今回我々は，モルモット骨格筋を材料として，ミオシン ATPase 反応における筋線維 type に特異的な抗ミオシン抗体を作製し，病理組織の検討において routine であるホルマリン固定，パラフィン包埋材料上での筋線維分類を試みたので報告する。

材料および方法

モルモットヒラメ筋（SOL）は，ミオシン ATPase 反応上，殆どが type 1 線維よりなり[5]，逆に咬筋（MAS）は，type 2A 線維よりなるとされている[6]。エーテルでモルモットを殺後，各筋を摘出し，Libera らの方法[7]で粗ミオシンを抽出し，Richards らの方法[8]による DEAESephadex A-50 イオン交換クロマトグラフィー法によって精製ミオシンを得た。精製ミオシン 1 mg/ml を等量の Freund の complete adjuvant と emulsify し，家兎皮下へ注射した。追加免疫は，2，4，6，10，14 週に行った。採血は各追加免疫 1 週後に行ったが，以下述べる血清については，3 回目以後のものを集めて用いた。得られた各抗血清には，各 type ミオシンに共通の抗原に対する抗体が存在すると考えられるので[9]．以下のように各抗血清を他方の type のミオシンで交叉吸収した。すなわち，精製 SOL ミオシンおよび MAS ミオシンを，CNBr-Sepharose 4B に結合させた column をそれぞれ用意し，SOL ミオシンに特異的な抗体（抗S）を得る為には，抗 SOL 抗血清をまず MAS-Sepharose column に通し，その void volume をさらに SOL-Sepharose column へ通し，結合した分画を集めた。MAS ミオシンに特異的な抗体（抗M）を得るには，これと全く逆の処理を行った。

筋組織の凍結切片は通常の方法で10 μ の切片を作製。パラフィン包埋材料は，ラット骨格筋の場合，1％パラフォルムアルデヒド 2 時間固定後，又，人骨格筋の場合は，中性緩衝ホルマリンに 3 日以上固定したものをパラフィン包埋し，5 μ に薄切して用いた。

抗ミオシン抗体による免疫組織化学は，Avidin-Biotin-Complex 法（ABC法[10]）で行ったが，一部は，DAB 発色液に，0.01％になるよ

う塩化コバルトを加えた。

ミオシン ATPase 反応は，Brooke らの方法[11] で行った。

SDS-Polyacrylamide電気泳動(SDS-PAGE)は，Laemmli の方法[12] を用い，アクリルアミド濃度は，7.5% から 15% の直線勾配とした。

結　果

抗原として用いた MAS ミオシンは，図1の通り，分子量20万の heavy chain と分子量1.4万より2.6万の 3つの light chain よりなる。一方，SOL ミオシンには，ミオシンの subunit である heavy chain と2つの light chain 以外に，ごく微量の他の蛋白が混在し，又，その light chain 構成をみると，僅かではあるが，type 2A 類似のミオシンが含まれている。

Ouchterlony 法によって交叉吸収前の各抗血清と各粗ミオシンの関係をみると，図2のように，沈降線は一本のみであり，互いに交叉反応は認められない。さらに Towbin らの immunblotting 法[13] によって，交叉吸収後の抗体をみると，図3のように，抗MはMAS ミオシン heavy chain と強い反応が認められる一方，light chain と弱い反応も認められた。抗Sの場合，同様に heavy chain と強い反応を示す一方で，light chain およびそれ以外の minor

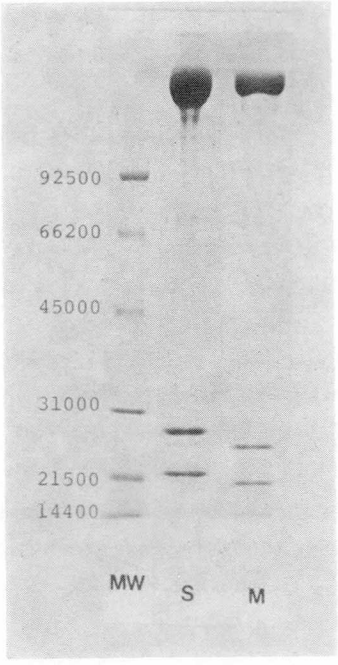


図1　精製ミオシンの SDS-PAGE 像
M. W.：分子量 marker，S：SOL，M：MAS，左の数字は分子量.

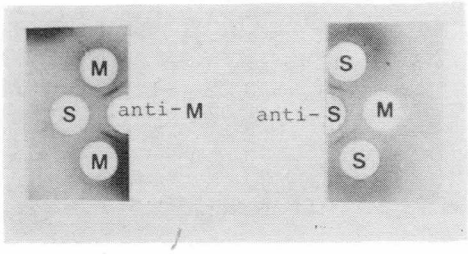


図2　抗ミオシン抗血清の ouchterlony 像.
anti-S：抗 SOL 抗血清，anti-M：抗MAS 抗血清，S：粗 SOL ミオシン，M：粗 MAS ミオシン．互いに交叉反応はなく，沈降線は一本のみである.

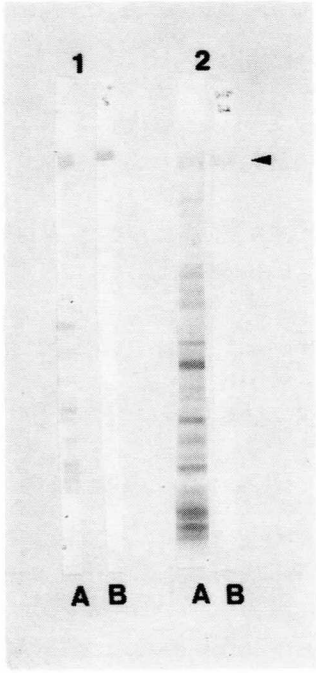


図3　交叉吸収後の抗体の immunblotting 像.
1：粗 SOL ミオシン，2：粗 MAS ミオシン，A：転写後の粗ミオシンの Amido Black 染色，1B, 2B：それぞれ抗S，抗Mを用いた間接法による免疫染色．抗S，抗M共に主な反応はミオシン heavy chain (矢印) との間に認められる.

bands とも非常に弱いが反応が認められた。

ラット腓腹筋についてミオシン ATPase 反応と各抗ミオシン抗体による免疫組織化学を比較すると，抗Sは pH 4.3 陽性の type 1 線維とのみ陽性に反応しており（図4A，D），抗Mは，type 2A，2B 線維の両方と陽性に反応している（図4B，C，E）。又，type 2C 線維は，抗S，抗M両方に陽性である。パラフィン切片においても，筋線維の type 分けが可能であるが（図5），この際，immunblotting 法で認められた minor bands との反応は，筋線維の染色性には影響がない。

人骨格筋への応用として，type grouping，筋線維肥大等の所見のみられた polyneuropathy 例の腓腹筋を材料としたが，ここでも，ミオシン ATPase 反応の上での筋線維 type と，免疫組織化学による type が良く一致している（図6）。又，パラフィン切片上での免疫組織化学によっても，2C 線維も含めて線維間の識

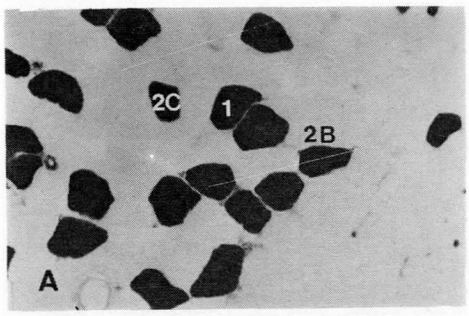


図4－A

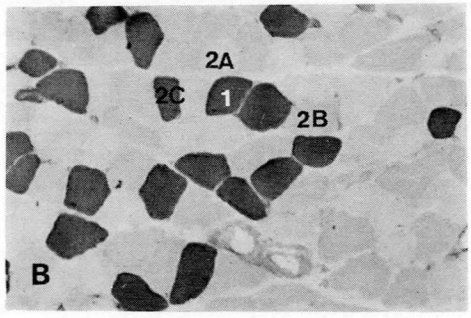


図4－B

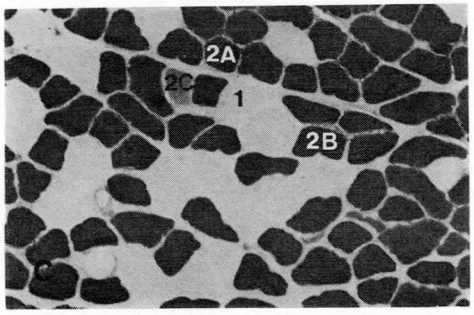


図4－C

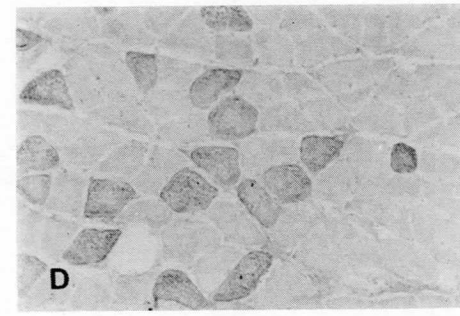


図4－D

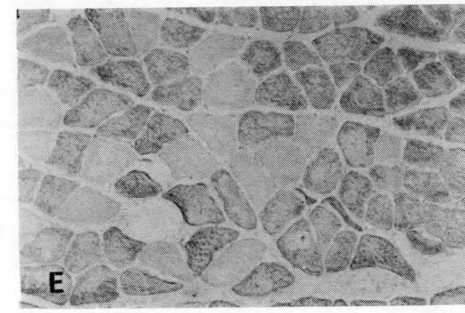


図4－E

図4 ラット腓腹筋における組織化学及び免疫組織化学.
A，B，C：pH 4.3，pH 4.6，pH 10.7 前処理後のミオシン ATPase 反応. D，E：抗S，抗Mを用いた ABC 法による免疫組織化学. pH 4.3 前処理で陽性の type 1 線維（A）が抗Sで陽性である（D）. pH 4.6，pH 10.7 陽性の type 2B 線維（B，C），pH 10.7 陽性の type 2A 線維が，共に抗M陽性である（E）. 2C 線維は，抗S，抗M両方に陽性である.

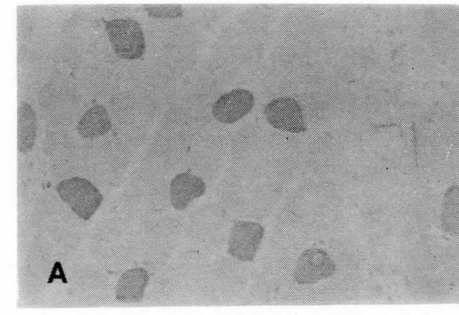


図5－A

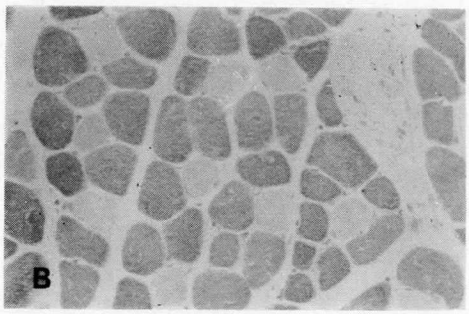


図5－B

図5　ラット腓腹筋パラフィン切片での免疫組織化学.
抗S (A), 抗M (B) を用いた ABC 法による.

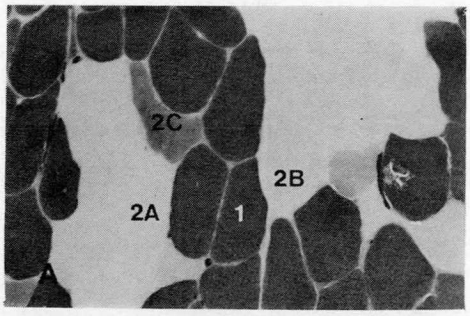


図6－A

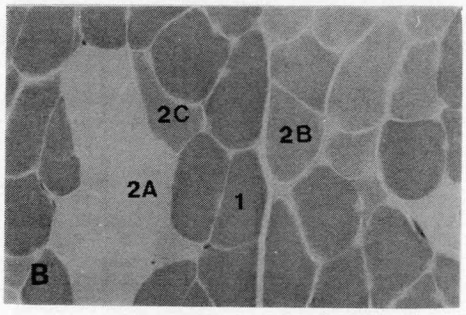


図6－B

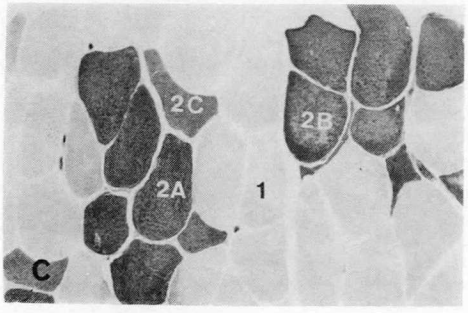


図6－C

別が可能である（図7）。しかし，一般にパラフィン切片上での免疫組織化学の場合，筋線維内の抗原量が過剰に存在する為か線維間の contrast が悪くなる傾向にある。図8は，DAB 発色液に塩化コバルトを加えて発色させたものであるが，DAB 単独発色に較べ，はるかに線維

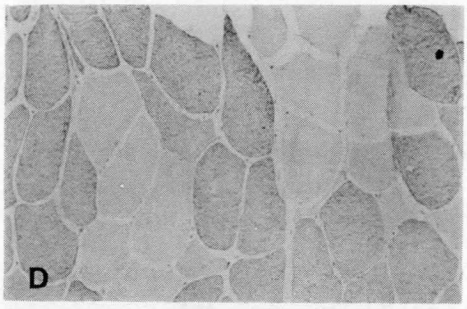


図6－D

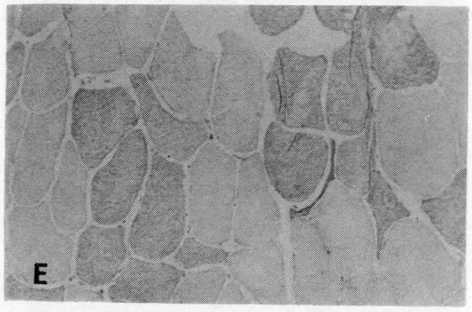


図6－E

図6　人骨格筋における組織化学及び免疫組織化学.
Polyneuropathy の1例の腓腹筋. pH 4.3, 4.6, 10.7 前処理後のミオシン ATPase 反応 (A, B, C). ABC 法による抗S，抗M を用いた免疫組織化学 (D, E). 組織化学によって分類される筋線維の type と，免疫組織化学上の分類は，ここでも良く一致している.

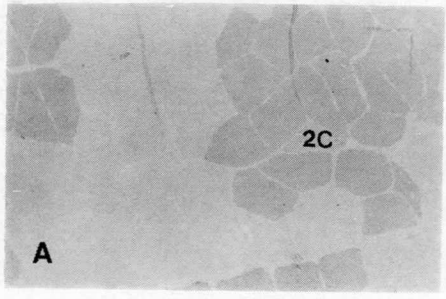


図7－A

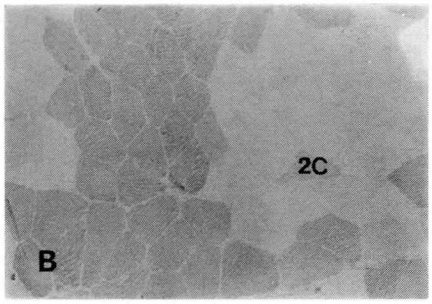


図7－B

図7　図6例のパラフィン切片上での免疫組織化学.
ABC 法. 抗S (A), 抗M (B). 2C : type 2C.

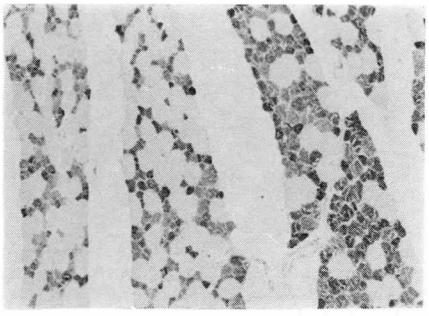


図8　DAB 発色液への塩化コバルト添加の影響. Congenital fiber type disproportion 例の腓腹筋. 抗Sを用いて ABC 法でパラフィン切片を適用した.

間の区別が明瞭となっている。

考　察

人骨格筋の殆どは, ATPase 反応上 type 1, type 2 線維の混合よりなり[14], いずれかの type の線維を構成するミオシンを抽出することが困難である。これに較べ, モルモット MAS および SOL は, それぞれ type 2A type 1 線維の偏在が極端で, 各 type ミオシンを得る上で非常に有利である。我々の抽出した各 type ミオシンは, SDS-PAGE 上 SOL ミオシンに若干の type 2 ミオシンの混在が認められたが, 得られた抗血清の ouchterlony 法による検討では, 異 type ミオシンとの交叉反応は認められず, さらに交叉吸収を行うことで, 抗体の type 特異性はさらに一層高くなっていると考えられる。

今回得られた抗体は, その免疫組織化学への応用において, ラット, 人それぞれの骨格筋において, 各線維 type を明瞭に区別するものであったが, このことは従来言われているミオシンの抗原性が種差よりも type 特異性が高いということと一致している[15]。

又, MAS, すなわち type 2A 線維よりなる筋を抗 type 2 ミオシン抗体を得る為の材料としたが, 得られた抗体は, type 2A 線維のみならず, type 2B 線維とも反応するものであった。Bormioli ら[9] は, さらに type 2A 2B 線維を識別する抗体を得たとしているが, 我々の結果を合わせ考えると, type 1 と type 2 ミオシンを区別する抗原決定部位と type 2A, 2B ミオシン間を区別する抗原決定部位は, ミオシン分子上の異なった部位にあると考えられる。今後さらに検討の余地のあるところである。

文　献

1) Arndt I. et al.: Antigenic specificity of red and white muscle myosin. J. Histochem. Cytochem., **23**; 159～168, 1975
2) Rubinstein N. et al.: Use of type-specific antimyosins to demonstrate the transformation of individual fibers in chronically stimulated rabbit fast muscles. J. Cell Biol., **79**; 252～261, 1978
3) Pierobon-Bormioli S. et al.: "Slow" myosins in vertebrate skeletal muscle. An immunofluorescence study. J. Cell Biol., **85**; 672～681, 1980
4) Billeter R. et al.: Myosin types in human skeletal muscle fibers. Histochemistry, **65**; 249～259, 1980
5) Ariano M. A. et al.: Hindlimb muscle fiber populations of five mammals. J. Histochem. Cytochem., **21**; 51～55, 1973
6) Sciaffino S.: Histochemical enzyme profile of the masseter muscle in different mammalian species. Anat. Rec., **180**; 53～62, 1974
7) Dalla Libera L. et al.: Myosin polymorphism in human skeletal muscles. Muscle and Nerve, **1**; 280～291, 1978
8) Richards E. G. et al.: Chromatography of myosin on Diethylaminoethyl-Sephadex A-50. Biochemistry, **6**; 528～540, 1967

9) Pierobon-Bormioli S. et al.: "Fast" isomyosins and fiber types in mammalian skeletal muscle. J. Histochem. Cytochem., **29**; 1179～1188, 1981
10) Hsu S. M. et al.: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J. Histochem. Cytochem., **29**; 577～580, 1981
11) Brooke M. H. et al.: Muscle fiber types: How many and what kind? Arch. Neurol., **23**; 369～379, 1970
12) Laemmli AK: Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature, **227**; 680～685, 1970
13) Towbin H. et al.: Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. Pro. Natl. Acad. Sci. USA., **76**; 4350～4354, 1979
14) Johnson M. A. et al.: Data on the distribution of fiber types in thirty-six human muscles. An autopsy study. J. Neurol. Sci., **18**; 111～129, 1973
15) Bruggmann S.: The immunological specificity of myosins from cross-striated muscles as revealed by quantitavite microcomplement fixation and enzyme inhibition by antisera. Biochim. Biophys. Acta, **412**; 39～50, 1975

がんの放射線治療に付随してみられた被照射骨格筋の病変

班　員　檜澤一夫
徳島大学第一病理

研究協力者　香川典子
徳島大学第一病理

要　旨

放射線に対する骨格筋の変性，修復の様子を調べるために，放射線照射後切断術を行った骨肉腫症例の被照射骨格筋の組織学的検討を行った。照射部位の骨格筋の特徴的な変化は，血管壁変性と線維化がみられ，筋線維はむしろこれに付随して萎縮，核の増加，横紋の消失などを示した。壊死や再生はほとんど見出されなかった。血管の変化は中，小動静脈の内皮細胞の腫大，ときに異型化，内膜の線維性増殖による内腔狭小化や弾性線維の乱れ・増加などであり，毛細血管にも内皮の腫大，基底膜の肥厚が目立った。血管変化は照射後1，2ヶ月に最も強かったが，6ヶ月後の例にも見られた。結合織は，筋周鞘，内鞘に強い線維化が観察された。被照射骨格筋に特異な変化はなく，萎縮と横紋の乱れや消失，核の増加が共通の変化であった。骨格筋自体は放射線耐性であり，筋線維の萎縮は血管壁変性と線維化が主因をなし，廃用性萎縮も加わっていると考えられた。

目　的

骨格筋は放射線に対して耐性のある臓器とされ，その放射線障害，特に病理組織学的変化の報告は極めて少ない。しかしながら，放射線照射後の一過性筋力減弱や易疲労感は古くから知られており，何らかの骨格筋変化があると考えられる[1)2)]。今回，我々はがんの放射線に対する骨格筋の変性，修復の様子を調べるために組織学的検討を行った。

方　法

検索材料は放射線照射後切断術を行った骨肉腫15例の，手術材料に含まれる被照射骨格筋で，なるべく腫瘍から離れており，圧迫などの影響の少ない部位を選んだ。骨肉腫の性格上，得られた骨格筋は大腿あるいは下腿の筋であった。放射線の種類は速中性子線12例，速中性子線にX線を追加したもの2例，X線1例であった。速中性子線の線量は1100 rad から TDF 100（X線で8000 rad 相当量），他の群は総線量でX線8000 rad 相当量であった。照射期間は4週間で，隔日照射し，照射から手術までの期間は1ヶ月から6ヶ月であった。さらに対照例として，照射を受けなかった骨肉腫切断例1例を加えた。

観察はパラフィン材料の Hematoxylin and Eosin 染色（H & E），Phosphotungustic Acid Hematoxylin 染色（PTAH），Masson Goldner 染色，Elasticas Masson 染色，Periodic Acid-Methenamine Silver 染色（PAM）およびミオグロビン免疫組織化学反応標本にて行った。免疫組織化学反応は Sternberger らの PAP 法により，一次血清は Miles 社の抗ヒトミオグロビン家兎血清を用いた[3)4)]。

結　果

照射部位の特異的な変化は，血管および結合織にみられ，筋線維はむしろこれに付随して萎縮，核の増加および横紋の消失などを示した。

血管の変化は1例および対照例を除き，筋肉内の中ないし小動静脈と毛細血管に観察された。動静脈は内皮細胞が腫大し，異型的なもの

表1　症例の概略

症例	年令	性	部位	速中性子の線量	照射より手術までの期間
速中性子線群				(rad)	(月)
1	11	男	下腿	TDF 100	3
2	19	男	大腿	2040	2
3	30	女	大腿	2040	1
4	11	女	大腿	1950	3
5	20	男	下腿	1950	1
6	12	女	大腿	1800	2
7		女	大腿	1680	3
8	17	女	大腿	1560	6
9	16	男	下腿	1560	2
10	15	男	下腿	1530	1
11	8	男	下腿	1265	4
12	14	男	大腿	1100	3
速中性子線＋X線群					
13	11	女	大腿	650	3
14	17	女	大腿	650	3
X 線 群					
15	12	女	下腿		1
対 照 例					
16	12	女	大腿		

表2　結　　果

症例	線　量	期間	筋線維 萎縮	筋線維 壊死	間質線維化 周鞘	間質線維化 内鞘	血管壁変性・肥厚 動静脈	血管壁変性・肥厚 毛細血管
速中性子線群								
1	TDF 100	3	−	＋	＋	−	＋	＋
2	2040	2	−	−	＋	−	＋	＋
3	2040	1	−	(＋)	−	−	−	−
4	1950	3	＋	−	−	＋	＋	＋
5	1950	1	＋	＋	＋	−	＋	＋
6	1800	2	＋	−	＋	＋	＋	＋
7	1680	3	＋	−	＋	＋	＋	＋
8	1560	6	＋	−	＋	−	＋	−
9	1560	2	＋	−	＋	−	＋	＋
10	1530	1	＋	−	＋	−	＋	＋
11	1265	4	＋	＋	＋	−	＋	＋
12	1100	3	＋	＋	＋	−	＋	＋
速中性子線＋X線群								
13	650	3	＋	−	＋	−	＋	＋
14	650	3	＋	＋	＋	＋	＋	＋
X 線 群								
15		1	−	−	＋	＋	＋	＋
対 照 例								
16			＋	−	＋	−	−	−

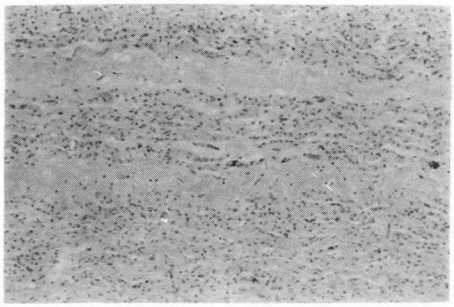


図1　速中性子線 1680 rad 照射 3 ヶ月後の症例．骨格筋は著しい核の増加と萎縮をみ，筋周鞘の線維化が観察される．
H & E 染色，122倍．

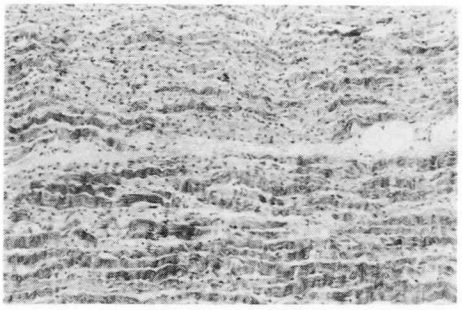


図2　図 1 と同症例．萎縮筋でも横紋の不明瞭なものや，細胞質が顆粒状になったものが混在している．
PTAH 染色，122倍．

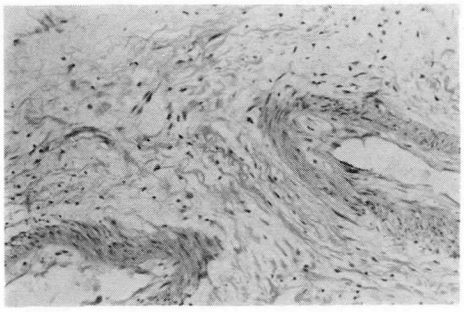


図3　静脈の内皮細胞の腫大．内膜の増殖をみる．
H & E 染色，185倍．

まで出現した。内膜の線維性増殖のため内腔狭小化や，弾性線維の乱れ，弾裂，消失あるいは増加もみられた。弾性線維の変化は静脈の方に強く観察された。毛細血管には内皮の腫大，基底膜の肥厚が目立った。これらの血管変化は照射後 1，2 ヶ月群に強く，3 ヶ月後漸減傾向を示したが，6 ヶ月においてもまだ残っていた。

結合織の線維化は 1 例を除いて，程度としては強いものが観察された。筋周鞘線維化が主体

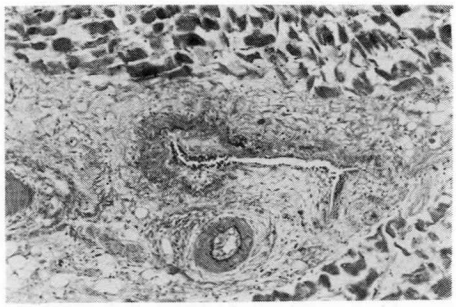


図4　動脈壁の弾性線維は保たれているが，静脈壁は弾性線維の増加や途絶をみる．
Elastica Masson 染色，92倍．

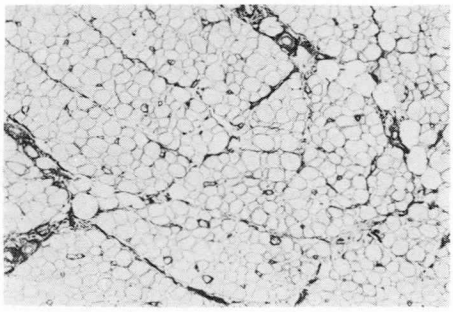


図5　速中性子線 1265 rad 照射 4 ヶ月後の症例．骨格筋は全体に萎縮し，小さいながらその大きさに不同がある．脂肪浸潤と筋周鞘の線維化に加え，小動静脈壁が肥厚し，毛細血管も基底膜が厚くなっている．
PAM 染色，115倍．

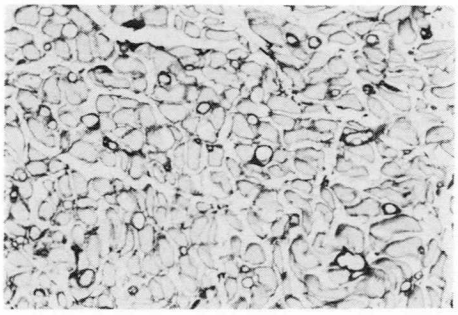


図6　速中性子線 1530 rad 照射 1 ヶ月後の症例．図 5 と比べ，毛細血管の基底膜の肥厚が著しい．
PAM 染色，122倍．

であるが，筋内鞘にもおよんでおり，後者の目立つ例もあった。所々に異型的線維芽細胞の出現を見た。

筋線維は結合織線維化の強い部分で，萎縮，核の増加，中心核を示したが，壊死や再生はほとんど見出されなかった。2 例に巣状の壊死

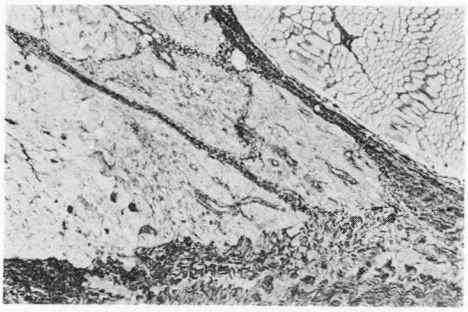


図7　速中性子線 1100 rad 照射 3 ヶ月後の症例．写真下方に線維成分増加し厚くなった筋膜をみる．右上方は軽い萎縮と筋周鞘の線維化はあるが，ほぼその構造が保たれている骨格筋である．中央部はつよい萎縮筋群で，その左方には　巣状の筋壊死がみられる．
PAM 染色，37倍．

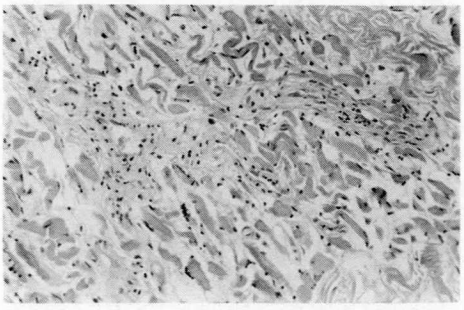


図8　図7と同症例の巣状筋壊死に隣接する萎縮筋群の拡大図．萎縮筋群中にある静脈は，その壁が肥厚して周囲に炎症性細胞浸潤をみる．一種の静脈炎様所見で，本例ではこれが巣状筋壊死の原因と考えた。
H & E 染色，185倍．

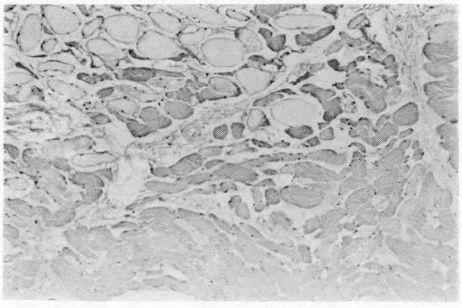


図9　ミオグロビン反応は壊死筋を除き，よく保たれている．
ミオグロビン免疫組織化学反応，122倍．

を，1例に散在する硝子様変性筋を見た。前者のうち1例には静脈炎様変化，もう1例には血行静止部が隣接して観察された。

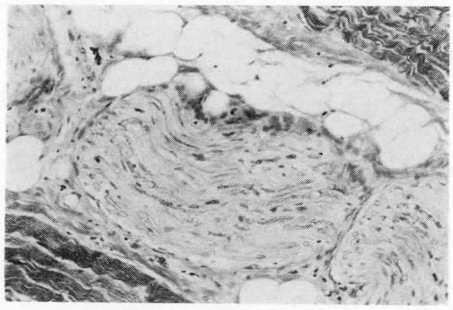


図10　末梢神経は多くの髄鞘が脱落し，残存しているものにも変性がある．
PTAH 染色，185倍．

ミオグロビン反応は，壊死筋や硝子様変性筋を除き，よく保たれていた。

筋肉内神経分枝は，PTAH　染色でみると多くの髄鞘が脱落し，残存しているものも変性していた。

考　察

骨格筋の放射線障害について，速中性子線を中心に組織学的に検討した。骨格筋の放射線障害に関する報告はこれまで数少ない。Dowben らは，X線照射後の血清アルドラーゼと血中電解質を測定し，筋ジストロフィー症と類似した変化を示すことを報告した[5]。彼らは骨格筋の膜透過性に異常をきたすことによると推測している。しかしながら，組織学的には筋ジストロフィー症の像とは異なり，壊死や再生はほとんどなく，萎縮と筋原線維の変性を思わせる横紋の乱れ，消失などが共通の変化であった。

骨格筋は放射線耐性であるといわれているが，今回のわれわれの観察結果もそれを裏づけると考えられた。実験的には舌筋で1回照射量 10,000—50,000 rad 以下では，急性変化は見られないとされている[6]。だが横紋の消失などは筋原線維の変化を思わせ，どの程度まで耐性かに関しては詳しい検索を要する。

血管の変化は，これまで他の臓器で報告されたとおり，中・小動静脈と毛細血管に認められた[7)8)]。病変は照射後1ヶ月例から6ヶ月例まで見られ，動静脈を比べると静脈により強いものが観察された。1例では炎症性細胞浸潤をみる静脈炎様所見が観察され，この例では骨格筋

壊死の原因になったと考えた。

毛細血管の変化は拡張や異型的内皮細胞の出現がこれまで知られていたが，基底膜の肥厚も強いことがわかった。

骨格筋の巣状壊死のあった2例のうち，1例では壊死部に前述の静脈炎様所見が，1例では血行静止が見られ，血管壁変性による循環障害が骨格筋につよい障害をおよぼしたと考えられる。

同じく横紋筋である心筋においても照射後におこる間質変化として，結合織の線維化はよく知られている。Fajardo らは，びまん性に線維化をきたした心筋で，心筋細胞の萎縮や減少を認めるが，壊死は見ないと報告している[7]。被照射骨格筋と同様の所見であって，線維化は筋萎縮の一因をなすと考えられる。

神経障害については，今回詳しい検索ができなかったが，PTAH 染色をみるかぎり，髄鞘の変化があると考えられ，今後の検索が望まれる。

文　献

1) Jones, D. C., Kimeldorf, D. J., Rubadeau, D. O., Osborn, G. K. and Castanera, T. J.: Effect of x-irradiation on performance of volitional activity by the adult male rat. Amer. J. Physiol., **177**; 243～250, 1954

2) Haley, T. J., Flesher, A. M., Komesu, N., McCulloh, E. F. and McCormick, W. G.: Effect of x-ray irradiation on musle fatigue in rats. Amer. J. Physiol., **193**; 355～359, 1958

3) Sternberger, L. A., Hardy, P. H., Cuculis, J. J. and Meyer, H. G.: The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirachetes. J. Histochem. Cytochem., **18**; 315～333, 1970

4) Kagawa, N., Sano, T., Inaba, H., Mori, K. and Hizawa, K.: Immunohistochemistry of myoglobin in rhabdomyosarcomas. Acta Pathol. Jnp., **33**; 515～522, 1983

5) Dowben, R. M., Zuckerman, L.: Alternations in skeletal muscle after x-irradiation and their similarity to changes in muscular dystrophy. Nature, **197**; 400～401, 1963

6) Rubin, P. and Casarette, G. W.: Clinical radiation pathology, vol 1, pp 62-292, vol 2, pp. 768～777, 1968, W. B. Saunders, Philadelphia.

7) Fajardo, L. F. and Berthrong, M.: Radiation injury in surgical pathology, part I. Am. J. Surg. Pathol., **2**; 159～199, 1978

8) Berthrong, M. and Fajardo, L. F.: Radiation injury in surgical pathology, part II. Am. J. Surg. Pathol., **5**; 153～178, 1981

運営の経過

◎研究課題の決定

昭和59年5月29日　医発第510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，病態および治療開発に関する研究」

主任研究者　国立療養所宇多野病院副院長　　西　谷　　裕

◎神経疾患研究委託事業申請書提出方通知

昭和59年6月8日　武蔵発第242号

◎昭和59年度第1回拡大幹事会・班員会議開催

昭和59年6月29日

東京，全共連ビル

◎神経疾患研究委託費の契約締結

昭和59年10月15日

◎委託研究費配付

昭和59年10月30日

◎昭和59年度研究班会議開催

昭和59年12月3日

12月4日

東京，日本都市センター

◎昭和59年度総合班会議

昭和59年1月27日

東京，日本都市センター

◎研究成果報告書提出　　昭和60年2月16日

◎決算報告書提出　　昭和60年2月28日

筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班(筋ジス第3班)班員名簿

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
84-09-01	班長	西谷　裕	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
84-09-02	幹事	福山幸夫	東京女子医科大学小児科	162	東京都新宿区市ケ谷河田町10	03-353-8111	教授
84-09-03	〃	井村裕夫	京都大学医学部第2内科	606	京都市左京区聖護院川原町54	075-751-3111	教授
84-09-04	〃	高柳哲也	奈良県立医科大学神経内科	634	奈良県橿原市四条町840	07442-2-3051	教授
84-09-05	〃	檜澤一夫	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
84-09-06	〃	三吉野産治	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	院長
84-09-07	〃	井形昭弘	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
84-09-08	運営幹事	斎田恭子	国立療養所宇多野病院	616	京都府右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121	医長
84-09-09	監事	谷　淳吉	国立療養所東高知病院	781-01	高知市池65	0888-47-0217	副院長
84-09-10	顧問	祖父江逸郎	国立療養所中部病院	474	愛知県大府市森岡町源吾36の3	0562-46-2311	院長
84-09-11	〃	椿　忠雄	東京都立神経病院	183	東京都府中市武蔵台2-6-1	0423-23-5111	院長
84-09-12	班員	桑島　核	国立療養所道北病院	070	北海道旭川市花咲町7丁目	0166-51-3161	院長
84-09-13	班員	島　功二	国立療養所札幌南病院	061-22	北海道札幌市南区白川1814	011-596-2211	医長

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
84-09-14	班員	篠田 実	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	院長
84-09-15	〃	秋元義己	国立療養所岩木病院	038-13	青森県南津軽郡浪岡町大字女鹿沢字平野155	017262-4055	院長
84-09-16	〃	松永宗雄	弘前大学医学部附属脳卒中研究施設	036	弘前市在府町5	0172-33-5111	教授
84-09 17	〃	佐藤 元	国立療養所西多賀病院	982	仙台市鈎取本町2丁目11の11	0222-45-2111	院長
84-09-18	〃	石原傳幸	国立療養所東埼玉病院	349-01	埼玉県蓮田市大字黒浜4147	0487-68-1161	医長
84-09-19	〃	中野今治	国立療養所下志津病院	284	千葉県四街道市鹿渡934の5	0434-22-2511	医長
84-09-20	〃	高澤直之	国立新潟療養所	945	新潟県柏崎市赤坂町3番52号	02572-2-2126	所長
84-09-21	〃	村上慶郎	国立療養所箱根病院	250	神奈川県小田原市風祭412	0465-22-3196	副院長
84-09-22	〃	向山昌邦	国立武蔵療養所神経センター疾病研究第4部	187	東京都小平市小川東町4-1-1	0423-41-2711	室長
84-09-23	〃	近藤 喜代太郎	北海道大学医学部公衆衛生学教室	060	札幌市北区北十五条西七丁目	011-716-1161	教授
84-09-24	〃	廣瀬和彦	東京都立神経病院	183	東京都府中市武蔵台2-6-1	0423-23-5111	部長
84-09-25	〃	松谷 功	国立療養所医王病院	920-01	石川県金沢市岩手町2の73	0762-58-1180	院長
84-09-26	〃	林 恭三	岐阜薬科大学生物学教室	502	岐阜市三田洞東5丁目6-1	0582-37-3931	教授
84-09-27	〃	間野忠明	名古屋大学環境医学研究所第6部門	464	名古屋市千種区不老町	052-781-5111	教授

84-09-28	班員	松岡幸彦	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	助手
84-09-29	〃	飯田光男	国立療養所鈴鹿病院	513	三重県鈴鹿市加佐登町658	0593-78-1321	院長
84-09-30	〃	本庶佑	京都大学医学部医化学講座	606	京都市左京区聖護院川原町54	075-751-3111	教授
84-09-31	〃	姜進	国立療養所刀根山病院	560	大阪府豊中市刀根山5－1－1	06-853－2001	医長
84-09-32	〃	高橋桂一	国立療養所兵庫中央病院	669-13	兵庫県三田市大原1314	07956-3-2121	副院長
84-09-33	〃	吉岡三恵子	神戸市立中央病院小児科	650	神戸市中央区港島中町4－6	078-302-4321	医長
84-09-34	〃	岩垣克己	国立療養所西奈良病院	630	奈良市七条町西浦786	0742-45-4591	副院長
84-09-35	〃	笠木重人	国立療養所松江病院	690	島根県松江市上乃木町483	0852-21-6131	医長
84-09-36	〃	亀尾等	国立療養所原病院	738	広島県佐伯郡廿日市町原926	0829-38-0111	院長
84-09-37	〃	松家豊	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
84-09-38	〃	野島元雄	愛媛大学医学部整形外科	791-02	愛媛県温泉郡重信町大字志津川	08996-4-5111	教授
84-09-39	〃	岩下宏	国立療養所筑後病院	833	福岡県筑後市大字蔵数515	09425-2-2195	院長
84-09-40	〃	松尾宗祐	国立療養所川棚病院	859-36	長崎県東彼杵郡川棚町下組郷2005－1	09568-2-3121	院長
84-09-41	〃	荒木淑郎	熊本大学医学部第1内科	860	熊本市本荘2－2－1	0963-63-1111	教授
84-09-42	〃	安武敏明	国立療養所再春荘病院	861-11	熊本県菊地郡西合志町大字須屋	09624-2-1000	院長

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
84-09-43	班員	井上謙次郎	国立療養所宮崎東病院	880	宮崎県宮崎市大字田吉4374の1	0985-56-2311	院長
84-09-44	〃	福永秀敏	国立療養所南九州病院	899-52	鹿児島県姶良郡加治木町木田1882	09956-2-2121	医長
84-09-45	〃	大城盛夫	国立療養所沖縄病院	901-22	沖縄県宜野湾市字我如古867	09889-8-2121	院長
84-09-46	公募班員	畑野栄治	広島大学医学部整形外科	734	広島市南区霞1-2-3	082-251-1111	助手

経理事務担当者		増尾幸二	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	会計課長

昭和59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，病態および治療開発に関する研究班（筋ジス第3班）組織図

顧　問

祖父江逸郎
椿　忠雄

班　長

西谷　裕

幹　事

福山幸夫
井村裕夫
高柳哲也
檜澤一夫
三吉野産治
井形昭弘
斎田恭子（運営幹事）

監　事

谷　淳吉

事務局

増尾幸二
橋本悦子
人見英子

- I. 遺伝・疫学
  - A. Duchenne型筋ジストロフィー　三吉野産治°，福山幸夫，近藤喜代太郎
  - B. 先天性筋ジストロフィー　福山幸夫°，吉岡三恵子，三吉野産治
  - C. 筋緊張性ジストロフィー　斎田恭子°，井形昭弘，松岡幸彦
  - D. 早期発見法の開発　本庶　佑°，福山幸夫，西谷　裕，佐藤　元
- II. 臨床病態
  - A. 心肺機能　飯田光男°，松尾宗祐，石原傳幸
  - B. 運動機能　高柳哲也°，野島元雄，松家　豊，飯田光男
  - C. 内分泌・生化学　井村裕夫°，本庶　佑，姜　進，高橋桂一
  - D. 神経・免疫　荒木淑郎°，松岡幸彦，廣瀬和彦，斎田恭子
- III. 障害の進展過程と治療法の開発
  ——多施設評価法（データベースの統一化を含む）の開発——　井形昭弘°，高柳哲也，三吉野産治，松家　豊，福永秀敏，福山幸夫
- IV. 病理組織および剖検例の検討　檜澤一夫°，向山昌邦，石原傳幸

°印：　プロジェクト責任者
アンダーライン：　国立療養所所属

あとがき

皆様方の御協力により筋ジス第3班は，班員46名で順調にスタートすることができ，ようやく第一年度研究報告書を完成することができました。

ただ一つ残念なことは，祖父江班の時代から，この研究グループの推進役のおひとりであった国立療養所川棚病院長，松尾宗祐先生が昭和60年3月8日，脳出血のため急逝されたことであります。享年53歳という若さでありました。

松尾先生は，広い視野をお持ちになり，多忙な院長職におられながら常に現場からの発想に裏うちされた質の高い研究を毎年発表しておられました。とくに昨年度の祖父江班の報告書に，「Duchenne 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」という86頁に及ぶ膨大なプロジェクト研究をリーダーとしてまとめ上げられたことは班員の全ての記憶に新しいことであります。

第3班でも心肺機能のプロジェクトリーダーをお願いし，先生の御活躍を期待していた矢先のことであり，痛恨の極みであります。

先生の御冥福を祈りつつ筆を擱きます。

西　谷　記

厚生省神経疾患研究
筋ジストロフー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班　昭和59年度報告書

発行日　昭和60年3月31日
発行所　厚生省神経疾患研究
筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究班
京都市右京区鳴滝音戸山町8
国立療養所　宇多野病院
班長　西　谷　　裕
印刷所　進行印刷出版株式会社