

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 齋 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 型および先天性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 齋 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、心プールシンチグラフィによる DMD 患者 心機能評価の試み	109
国立療養所沖繩病院	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の研究	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, 頸椎後縦靭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 pI-1, D13S2などをプローブとし RFLP を用いた連鎖分析を進めている。

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 ki-

netics 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、本症の運動学の方角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		CPK	fasciculation		球症状	そ の 他
							上肢	下肢		舌	体		
1	F. T	女	53	常優?	38才	11年	6年	近 \geq 遠 近 \geq 遠	161	-	-	-	
2	H. K	女	66	孤発?	54才	6年	9年	近 \geq 遠 近 \geq 遠	67	-	+	-	chemical DM
3	M. T	男	64	常優	52才	10年	10年	近 \geq 遠 近 \geq 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 \geq 遠 近 \geq 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 \geq 遠 遠 \geq 近	146	-	+	-	
7	C. I	女	51	常優? 常劣?	38才	可	13年	近 \geq 遠 近 \geq 遠	235	-	+	-	
8	Y. T	女	69	孤発	53才	10年	7年	近 \geq 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 \geq 遠 近 \geq 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。

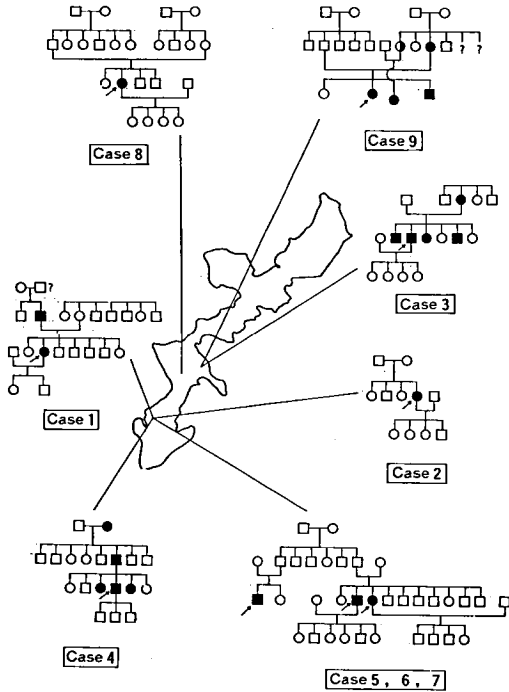


図1 家系図

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, また男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, 筋力低下が広がっている。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

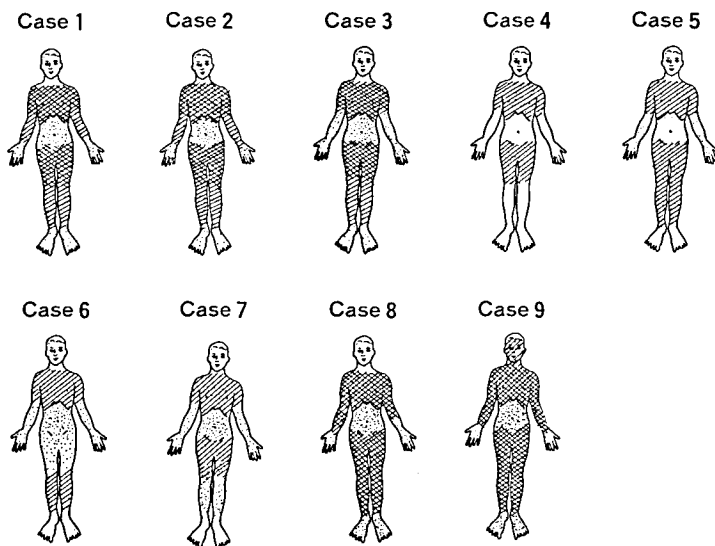


図2 筋萎縮及び筋力低下の分布図

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う神経原性筋萎縮症であると結論づけられる。

表3 MUSCLE 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 myeli- nated fibers mild to moderate decrease of small myelinated 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 myelinated 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っていたとしても障害は軽度で、我々の症例のように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 proximal spinal muscular atrophy, *J Neurol Sci*, **11**; 401, 1970
- 4) 向井栄一郎: 球脊髄性筋萎縮症—自験31症例の臨床特徴, *臨床神経*, **20**; 225, 1980

