

60

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60年度研究報告書

班長 西 谷 裕

昭和61年 3 月

目 次

総括研究報告書

班 長 西 谷 裕 1

分担研究報告

臨床・CT・NMR

- Rigid spine syndrome の一症例…………… 5
国立療養所兵庫中央病院 高橋 桂 一
- 上腕, 大腿の伸屈筋間に著明な所見の解離を示した
近位筋優位の rimmed vacuole myopathy の 1 例……………10
東京大学神経内科 川井 充
- 形態的に異常ミトコンドリアと rod bodies を同時に認める 6 症例の検討……………18
国立療養所南九州病院, 福永 秀 敏
- 糖原病Ⅱb型 (Pompe: late infantile form) の 1 例
——副甲状腺機能亢進症を合併せる例の筋病変を中心に——……………22
弘前大学脳研神経内科 松永 宗 雄
- 進行性筋ジストロフィー症における下肢骨格筋 CT 所見の検討……………26
国立療養所長良病院 山田 重 昭
- 小児神経筋疾患の筋病変について
——骨格筋 CT と組織学的所見の対比——……………31
愛媛大学整形外科 野島 元 雄
- 緩徐な経過をとる Werdnig-Hoffmann 病の大腿筋 CT 像……………37
国立療養所西奈良病院 岩垣 克 己
- 進行性筋ジストロフィー症における NMR-CT.
——筋肉 T₁ 時間について——……………43
国立療養所下志津病院 中野 今 治
- ³¹P, ¹H-NMR spectroscopy の筋疾患への応用——技術的検討……………48
東京大学神経内科 川井 充
- 代謝性ミオパチーの NMR spectroscopy……………51
東京大学神経内科 川井 充
- 筋緊張性ジストロフィー症赤血球における水交換時間の研究……………56
国立療養所新潟病院 桑原 武 夫

プロジェクト I 遺伝・疫学

I-A Duchenne 型筋ジストロフィー

- Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝疫学に関する研究……………61
国立療養所西別府病院 三吉野 産 治
- Duchenne 型筋ジストロフィーに罹患した兄の診断時期と弟の誕生時期……………66
北海道大学医学部公衆衛生学 近藤 喜代太郎

I-B 先天性筋ジストロフィー

- 福山型筋ジストロフィー症の眼科的所見 ——昭和58年度全国調査資料による——……………69
東京女子医科大学小児科 福山 幸 夫

福山型先天性筋ジストロフィー症の眼所見について.....	74
東京女子医科大学小児科	福山 幸夫
先天性筋ジストロフィー症の中中枢神経系障害、 特に非福山型の症例について.....	80
神戸市立中央市民病院小児科	吉岡 三恵子
福山型先天性筋ジストロフィー症 ——延髄以下における錐体路の 走行とそれに関連した脊髄の形態について——.....	85
国立療養所下志津病院	中野 今治
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 ——全国アンケート調査第1報——.....	91
国立療養所宇多野病院	齋田 恭子
筋緊張性ジストロフィー症13例の臨床的検討 ——先天型を中心として——.....	98
国立療養所八雲病院	南 良二
I-D 早期発見法の開発	
DNA を用いた遺伝病解析の方法論.....	103
京都大学医化学教室	本庶 佑
Ornithine transcarbamylase 遺伝子の DNA多型を利用した Duchenne muscular dystrophy の保因者診断の試み.....	108
国立療養所川棚病院	渋谷 統寿
デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の染色体異常について.....	113
国立療養所西多賀病院	佐藤 元
プロジェクト II 臨床病態	
II-A 心肺機能	
多要因よりみた心肺機能の分析.....	117
国立療養所鈴鹿病院	飯田 光男
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の呼吸機能の検討 ——横隔膜誘発電位と胸郭変形について——.....	120
国立療養所鈴鹿病院	飯田 光男
Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) の肺機能の経年推移 ——多変量解析による DMD 予後の判定——.....	125
国立療養所川棚病院	渋谷 統寿
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における 体外式陰圧人工呼吸器の効果・血行動態について.....	128
国立療養所東埼玉病院	石原 傳幸
DMD 症における運動負荷テスト.....	132
国立療養所原病院	亀尾 等
筋ジストロフィー症における経皮ガスモニターの有用性について.....	136
国立療養所八雲病院	南 良二

胸郭変形に伴った DMD患者. 無気肺の一症例	142
国立療養所西別府病院 三吉野 産 治	
市販陰圧人工呼吸器 (Emerson 社 Chest Respirator) による ネマリンミオパチー児の呼吸管理	144
東京女子医科大学小児科 福 山 幸 夫	
筋ジストロフィー症患者の日常生活の心機能	148
国立療養所岩木病院 秋 元 義 巳	
Duchenne 型筋ジストロフィー症の Holter 心電図による不整脈の検討 (特に, 夜間睡眠中の洞性頻拍について)	152
国立療養所川棚病院 波 谷 統 寿	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における 心筋障害の経時的核医学的検討	156
国立療養所宮崎東病院 井 上 謙 次 郎	
心プールシンチグラフィーによる筋ジストロフィー患者心機能の評価 第2報: LVEF 及び RVEF の検討を中心に	160
国立療養所沖縄病院 大 城 盛 夫	
筋ジストロフィー症の血中レニン・アンジオテンシン系 ——心機能との関係——	164
国立療養所刀根山病院 姜 進	
筋ジストロフィー症の心臓病変 Emery-Dreifuss 筋ジストロフィーを中心に	169
国立療養所筑後病院 岩 下 宏	

II-B 運動機能

運動機能障害の解析	175
愛媛大学整形外科 野 島 元 雄	
Becker 型筋ジストロフィーの等速度運動における 膝関節屈曲・伸展の筋力測定	184
奈良県立医科大学神経内科 高 柳 哲 也	
総合運動計測システムを使用した筋ジストロフィー症患者の歩行分析	189
広島大学整形外科 畑 野 栄 治	
デュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー症の脛骨および腓骨発育について	195
広島大学整形外科 畑 野 栄 治	
筋ジス患者の作業時における表面筋電図 (第2報)	199
国立療養所箱根病院 村 上 慶 郎	
DMD 患者の筋収縮機構の検討 ——誘発筋電図法による考察——	202
国立療養所岩木病院 秋 元 義 巳	

II-C 内分泌・生化学

Myotonic dystrophyにおける内分泌異常	205
京都大学第2内科 井 村 裕 夫	
Myotonic dystrophy にみられる糖代謝異常の発生機序に関する研究	208
京都大学第2内科 井 村 裕 夫	

生検骨格筋における免疫組織化学的検討 ——進行性筋ジストロフィーを中心に——	280
名古屋大学神経内科	松岡 幸彦
正常筋と Duchenne 型筋ジストロフィー症筋細胞のクローニング	285
東京都立神経病院	廣瀬 和彦
プロジェクト III 障害の進展過程と治療法の開発	
筋ジストロフィー症例のデータベースの開発	293
鹿児島大学第三内科	井形 昭弘
筋ジストロフィー、デュシャンヌ型の脊柱側弯	299
国立療養所徳島病院	松家 豊
筋緊張性ジストロフィー症の赤血球の浸透圧脆弱性と 変形態におよぼすタウリンの影響	307
国立療養所道北病院	桑島 核
デュシャンヌ型 PMD へのベスタチン投与における 尿中3-メチルヒスチジンの測定	312
国立療養所宇多野病院	齋田 恭子
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登録と福山型症例の神経病理学的研究	315
国立武蔵療養所神経センター	向山 昌邦
Duchenne 型筋ジストロフィー腹直筋の組織化学的検討	319
国立療養所東埼玉病院	石原 傳幸
DMD subclinical stage における毛細血管内皮細胞の変化	322
熊本大学小児発達学	三池 輝久
筋緊張性ジストロフィー罹患諸筋の病理学的相違について	326
愛知医科大学第四内科	佐橋 功
筋病理上脂肪増加を示した筋萎縮性疾患の臨床的橋討	332
鹿児島大学第三内科	井形 昭弘
筋疾患における Dathepsin B, H の局在と意義	337
徳島大学第一病理	檜澤 一夫
骨格筋再生に及ぼす神経支配の影響 ——type 特異的抗ミオシン抗体による免疫組織化学的検討——	342
徳島大学第一病理	檜澤 一夫
PMD の病理組織学的研究 ——生検筋の電顕的観察——	347
国立療養所原病院	亀尾 等
走査型電子顕微鏡による衛星細胞および神経筋接合部の観察 (第2報)	350
愛媛大学整形外科	野島 元雄
ワークショップ	
骨格筋の映像化とその臨床応用	
CA-III の筋組織内分布	355
国立療養所札幌南病院	鳥 功二

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

筋ジス第3班は、発足第2年目に入って、前年度に引き継いで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のプロジェクトを柱として総合的に筋ジストロフィー症の病態、原因の解明、治療法の開発を目標として努力している。本年度は各プロジェクトを中心にして、75課題の演題が発表され臨床、および基礎両面における活発な研究が行なわれ広範な調査の結果が報告された。以下に各プロジェクトの第2年度の業績を中心に紹介し今後の展望について簡単に述べる。

I-A 遺伝・疫学, Duchenne 型筋ジストロフィー

昭和59年度には筋ジストロフィー症の遺伝相談の実際的なガイドブック(プロジェクト代表三吉野産治、起草委員長 近藤喜代太郎 A4版65頁)が発行された。この仕事は祖父江班時代から集積された膨大なデータを踏まえて、実際に筋ジストロフィー症の遺伝相談の経験に富む研究者の分担執筆による我が国で初めての試みであり、現時点における最も適切なガイドブックといえる。本年度はこれをうけて、療養所はじめ第1線の臨床医のあいだでの具体的な啓発の方法が検討された。とくに、筋ジストロフィー協会が、我が国ではややもするとタブー視されていたこの種の問題に対して、終始積極的な支援をされたことには深甚な敬意を表したい。

I-B 遺伝・疫学, 先天性筋ジストロフィー

福山らは、福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)と諸外国の類似病型(Santavuori 病, muscle, eye and brain disease や Walker Warburg 症候群)の比較検討の結果に基づい

て FCMD の眼科所見を詳細に検討した。全国調査資料 369 例中 18 例 (4.9%) に視神経萎縮、網膜異常などの眼科的異常を認めた。またこれらの症例では、とくに CT 異常 (100%) 脳波異常 (76%) 髄液異常 (18%) が母集団となる FCMD 全体の場合の異常陽性率 (CT: 49.5%, 脳波: 43.3%, 髄液: 1.4%) に比して明らかに高頻度に中枢神経異常を合併していることを明らかにした。さらに、福山らは、自験 FCMD 例 37 例中 5 例 (13.5%) の網膜の発生異常を示唆する特異的な病巣を認めたことは注目に値する。

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)の分布、障害の現況、合併する他の遺伝疾患の有無を把握することを目標にして、昭和60年3~8月にかけて全国アンケート調査を行った。解答率は36%で、得られた764例(男466, 女295)の年齢は40~44才にピークがあった。近親結婚は5.2%, 家系内発生は36.6%であった。臨床症状はミオトニア、筋力低下、筋萎縮を認め、26%に視力障害、41%に知能低下がみられた。先天幼小児発症例は42%あり、処女歩行遅延13例、知能低下35例がみられた。死亡は40~60才台にピークがあり死因としては心不全、肺炎が多かった。これらの全国調査データを基礎にしてさらに詳しい筋緊張性ジストロフィーの遺伝・疫学的解析を行う予定である。

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症(MyD)は常染色体優性遺伝を示しその原因遺伝子座は第19染色体上で補体第3成分(C3)とアポリポ蛋白(Apo-CII)の遺伝子に連鎖していることが判

明している。本庶らは密接に連鎖した DNA 断片を単離することを目的に以下の実験をおこなった。

MyD 好発 4 家系 (構成員 15 名のうち患者 11 名) の構成員の高分子量 DNA を収集し、ヒト C3cDNA と MyD 遺伝子との間での RFLPs を利用した連鎖検定 (Lod score 法) が試みられた。今後さらに有効なデータを得るためにはさらに多くの家系を集める必要がある。

また、ヒト高分子 DNA 由来のライブラリーから RFLPs を検出できる DNA マーカーを単離し RFLPs を 4 種類に分類することができた。

さらに、MyD 遺伝子により近い DNA 断片を単離する目的で家族性 C3 欠損症をヒト C3 DNA をプローブとして検索したが、大きな遺伝子の変異は認められなかった。これはアガロスゲル電気泳動では確認できないような小さな遺伝子の変異あるいは C3 遺伝子以外の C3 蛋白の発現に関与する遺伝子の異常と考えられた。

一方、Duchenne 型 MyD の遺伝子座は X 染色体単短腕上 Ornithine transcarbamylase のそれに近接している。渋谷らは正常コントロールおよび DMD の 1 家系を対象にして種々の制限酵素を用いて日本人集団での家系の頻度を検討した。今後 RFLPs を利用した DMD の出生診断のためには、基礎データの蓄積が必要であろう。

II-A 臨床病態, 心肺機能

肺機能については、ピドスコープと EMG による分析、無気肺の発生、多変量解析による呼吸不全の進行要因の分析が取り上げられた。肺機能の分析についても、経皮ガスモニターによる PMD 患者の血液ガス分圧の継続的観察や運動負荷テストによる肺予備能力の検査などが試みられ、末期患者での体外式陰圧人工呼吸装置 (Emerson 社 chest respirator) の延命効果が右心カテーテル法により検索され、ネマリニンミオパチー児についての使用経験が報告された。

心機能については DMD 患者の日常生活における多面的な心機能の観察、Holter 心電図

による睡眠中の不整脈の検討、T1 心筋シンチグラフィを用いた心筋障害の経年的変化、心プールシンチグラフィによる LVEF および RVEF などが検討された。また DMD 症例に高レニン、高アルドステロン、高アンジオテンシン I 血症が認められた。筋ジストロフィー症の剖検例の心刺激電導系の病理所見がコントロール疾患と比較して検討された。

以上、筋ジストロフィー症のターミナルステージにおける心肺機能の問題を核医学、Holter 心電図、生化学などの新しい方法論を用い、さらに体外式陰圧人工呼吸器などの治療効果と対応させながら、心肺機能を新しい観点からアプローチしようとするプロジェクトの成果がようやく実りつつある。

II-B 臨床病態, 運動機能

Duchenne 型 MyD の初期軽症期における運動機能の推移について 19 施設の協力により 93 症例について 3 年近くの追跡調査がまとめられた。その結果、上肢 9 段階機能障害度は年令とよく相関した。個々の筋力についてみると頸屈曲、肩伸展、股内転筋などの筋力が発症初期より著明に減弱することが明らかとなった。機能障害度の進展に関しては、とくに II C ステージの通過時間に注目して観察すると、その期間が比較的短い群 (平均 5.1 か月) と長い群 (平均 17 か月以上) とがみられ、前者は後者に比して、1 日の起立、歩行時間が長かった。

下肢筋力の概括的総和が 50% 以上で歩行が不能となったものと、50% 以下でも歩行可能であったものとの間には、股、膝、足の各関節可動域の程度に大きな差があることが確かめられた。その際、膝屈曲拘縮の存在、その程度の差異が歩行能に少なからず影響することも認められた。

II-C 臨床病態, 内分泌・生化学

筋緊張性ジストロフィー (MyD) に合併する内分泌、代謝異常のうちとくに高インシュリン血症をとりあげ、筋ジス第 3 班班員へのアンケート調査を行なった。17 施設より MyD 128 症例、Duchenne 31 例、Becker 7 例、L-G 15

例, FSH 5例が認められた。MyD では基礎インスリン濃度は大部分が正常であったが, ブドウ糖負荷に対して約67%が, 高インスリン反応を呈し, インスリン抵抗性の存在が示唆された。この高インスリン血症の程度は筋肉の萎縮や筋力低下の程度からみた疾患の重症度や病期間とも関係がなかった。上記の所見にも拘らず, MyD では著明な糖代謝異常を呈するものは少く, 糖尿病の合併は9.4%にすぎなかった。このような多数例についての総括的な調査検討は恐らく世界でも初めてのデータと思われる。

II-D 臨床病態, 神経・免疫

本プロジェクトは, 昨年度の筋ジストロフィー症における中枢神経異常, 免疫異常に関するアンケート調査の結果を踏まえて, この領域に関する過去10年間の文献を検討し, feasible study を行った。その結果, 以下の点が問題となった。

① Duchenne 型 PMD の知能障害 (36%) が一次的なものか, 二次的なものかについては IQ 低下, 脳波異常 (28.4%), CT 異常 (24.7%) などの結果とも照合して, 中枢神経系にもなんらかの異常を示唆する報告もみられるので今後の解明を要する。② MyD では, 中枢神経系, 免疫系ともに異常が指摘されており広範な全身性の膜異常としての病態が解明されつつある。③ 先天性筋ジストロフィーでは広範な中枢神経系の異常が明らかになっているが, 免疫系の検討はほとんどみられない。

今後, 本プロジェクトでは, Duchenne 型 MyD に焦点を絞って, 知能障害, 脳波異常, CT 異常の関連性並びに免疫系の異常に関する調査研究を行うことを予定している。

III 障害の進展過程と治療法の開発

全国の国立療養所筋萎縮症患者施設での筋ジ

ストロフィーカルテの統一をはかり, その定期的な記載をもとに障害の進展過程と新しい治療法の開発に対応することを目的にしたデータベースの作成を本プロジェクトの第1目標としている。

本年度は, 基礎調査票記載のための入力項目を検討し終り, 医療情報システム開発センターの協力によりソフトウェアの作成を依頼した。さらに, プロジェクト班員施設より45例のサンプルを入力し, 障害進展度と年齢との関連などを検討し, このシステムの有効性が確立された。今後は関係機関の協力による継続的なデータの输入の努力が必要である。

本年度の治療薬の試みとしては, 筋緊張性ジストロフィーに対するタウリン, および Duchenne PMD に対するベスタチン投与についての基礎的な検討が行われた。

IV 病理組織および剖検例の検討

これまで, 本研究班班員の所属施設から登録された筋ジストロフィー症剖検例は217例で, その内訳は, Duchenne 176例, Girl Duchenne 2例, 福山型17例, MyD 7例, LG 7例, FSH 1例, その他7例であった。昭和55年1月以後の死亡例 (58例) の死亡年齢は, 19.96 ± 3.90 才で, 昭和49年末迄の死亡例 (63例) のそれが 17.81 ± 3.68 才であるのと比べ寿命の延長を認めた。死因については, 最近の症例では肺炎, 気管支炎などの呼吸器感染症が8.3%, 49年以前の25.4%に比べて減少し, 呼吸不全が, 9.5%から37.5%と増加していることが明らかとなった。

今後は全国施設より寄せられた福山型 CMD の剖検例についての詳細な病理組織学的検討を進める予定である。

臨床・CT・NMR

