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61年度研究報告書

班長 西谷 裕

昭和62年3月

目 次

(★:プロジェクト研究)

総括研究報告書

	班	長	西	谷		裕	1
分担研究報告							
塩床・画像診断							
進行性筋ジストロフィー症における下肢骨格筋 CT 所見							
および超音波断層所見の比較検討							5
国立療養	所長官	病院	Ш	Ħ	重	1177	
筋ジストロフィー症の診断における骨格筋の超音波断層法	,,,,,,	.,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	•				
超音波断層法と computed tomography との対比							10
愛媛大!							10
福山型先天性筋ジストロフィー症の頭部 CT の再検討…							11
神戸市立中							1.4
福山型筋ジストロフィーにおける水頭症様病態の	VIII N	C)PIDE	П	lini	/T	27 1	
RI システルノグラフィーによる検討							. 10
							19
東京女子! 全身の著明な筋肥大を主徴とした1症例							05
							25
名古屋大学							
ミトコンドリア異常、心伝導障害を伴った肩甲・上腕型筋							28
国立療養所刀根山病							
Rimmed vacuole myopathy の臨床的再検討							•33
東京大生							
神経筋疾患における筋線維の変性と再生に伴う基底膜の変化							…41
国立療養所宇多野病				田	恭	子	
Mitochondrial myopathy の多彩な症状中での外眼筋麻痺							
──自験6例の分折ならびに本邦報告例の統計的考察─							··45
弘前大脳	研神経	约科	松	永	宗	雄	
Cap Disease の 1 例							··49
国立療養所宇多野病院	完神経	内科	斎	田	恭	子	
0							
プロジェクト I 遺伝・疫学							
-A Duchenne 型筋ジストロフィー							
r遺伝・疫学,Duchenne 型筋ジストロフィーの3年間のま。							53
国立療養所							
筋ジストロフィーの遺伝に関する筋ジストロフィー患児親の							57
国立療養所	听筑後	病院	岩	下		宏	
Duchenne 型筋ジストロフィーの新生児スクリーニングと							
北海道における実施の可能性							60

北海道大学医学部公衆衛生 近藤 喜代太郎

1-B 先大性筋ジストロフィー						
★本邦における先天性進行性筋ジストロフィー						
福山型,非福山型の臨床像の比較を中心と						65
	東京女子医大小児科	福	Щ	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 第	11 報					
						71
	養所宇多野病院神経内科					
★わが国の筋緊張性ジストロフィー症の臨床症(加	щ	41%	J	
★わが国の加条派性シストロフィー症の臨床症は ――全国アンケート調査の解析――						
						75
	名古屋大学神経内科					
沖縄県における筋緊張性萎縮症の疫学と本症に						80
	国立療養所沖縄病院	大	城	盛	夫	
I D 目期及日十の問及						
I-D 早期発見法の開発	⇒::::1 &n 4°.					0.77
★筋緊張性ジストロフィーの DNA レベルでの						87
	京都大学医化学 I					
Duchenne 型筋ジストロフィーの DNA 診断						93
筋シストロフィー症の染色体に関する研究(3)	•••••	•••••	•••••	•••••	97
	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						
★筋ジストロフィー患者における体外式人工呼!	吸器の問題		• • • • • •	•••••		101
	国立療養所鈴鹿病院	飯	田	光	男	
Duchenne 型 筋ジストロフィー患者の 心機能	€の経時的変化 ⋯⋯⋯⋯	•••••	• • • • • •	•••••	•••••	105
	国立療養所鈴鹿病院	飯	田	光	男	
Duchenne 型筋ジストロフィー症における 街	昆合静脈血と動脈血との関	係に、	つい	τ		110
	国立療養所東埼玉病院					
経皮血液ガスモニタおよびイアオキシメータ						
DMP 患者の夜間モニタについて						113
	国立療養所南九州病院					
Duchenne 型筋ジストロフィー症の動脈血 C		Щ	7,10	73	P#^	
呼吸不全のステージ分類と呼吸不全末期の	- · · ·					117
行数小主のハナーシカ規と行数小主本期の						111
かいっしょっ 片巾せの須賀和台にとり よ	国立療養所川棚病院					100
筋ジストロフィー症患者の循環動態からみた						120
	国立療養所岩木病院			義	E	
Duchenne 型筋ジストロフィー症例における						
24時間総心拍数および心室性期外収縮の経	年的変化について		•••••	•••••	•••••	124
	国立療養所川棚病院	渋	谷	統	寿	
Duchenne 型筋ジストロフィー症における心質	殇障害の検討 ⋯⋯⋯			•••••	•••••	127
	国立療養所八雲病院	南		良	$\vec{=}$,
	::					7
—	ii —					

	筋緊張性ジストロフィー症にみられる不整脈および					
	これに影響を及ぼす低酸素血症の検討					131
	国立療養所道北病院内科	坂	井	爽		
	²⁰¹ Tl 心筋シンチによる Duchenne 型筋シストロフィーの心筋障害の	評価			. 	136
	国立療養所再春荘病院	安	武	敏	叨	
	Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における経時的核医学的検討					
	²⁰¹ Tl 心筋 SPECT, RI 心アンギオグラフィーによる					
	定性的および定量的評価――――――	•••••			• • • • • • •	140
	国立療養所宮崎東病院	井	上	謙	欠郎	
	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評価					
	第3報:経年変化及び治療効果の評価	•••••		• • • • •		145
	国立療養所沖縄病院	大	城	盛	夫	
	末期呼吸不全状態の Duchenne 型筋ジストロフィー症児における					
	夜間の呼吸及び睡眠の評価					
	――動脈ライン及び終夜睡眠ポリソムノグラフによる検討――		•••••	•••••		150
	国立療養所下志津病院神経内科	中	野	今	治	
	気管支ファイバースコープによる筋ジストロフィー症の無気肺の研究	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•••••	• • • • • •	•••••	156
	国立療養所西別府病院	三世	宇野	産	治	
	Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における digoxin 至適投与設	計のた	めの			
	Population Pharmacokinetic Parameters の設定	• • • • • • • •	• • • • • •	• • • • •	•••••	160
	国立療養所西別府病院	三吉	討野	産	治	
m	I−B 運動機能					
	▼運動機能障害の解折····································					1.01
,						161
	愛媛大学整形外科 在宅筋ジス患者の初期運動機能とリハビリテーション					171
	任宅励シへ思るの初期建助候能とサイビッケーション 国立療養所徳島病院					171
	Becker 型筋ジストロフィーにおける膝関節・足関節の等速度運動に、		30		ЪZ.	
	トルク・出力測定					176
	奈良県立医科大学神経内科					170
	CT スキャンによる筋障害の定量的評価法――第1報,正常例におけ					184
	国立療養所東埼玉病院神経内科					104
	PMD 症について歩行分析及び下肢筋群の CT 所見					189
	国立療養所原病院				等	100
	筋ジストロフィー症における脊柱靭帯骨化について					195
	国立療養所箱根病院					100
	筋緊張性ジストロフィー患者の頭頸部レントゲン所見について					199
	広島大学整形外科					133
	進行性筋萎縮性疾患の骨折					204
	広島大学整形外科		野			204
	DMD 患者の咀嚼筋機能に関する研究	Vil	11	/ ►	ш	
	一一誘発筋電図法による筋収縮機構の機能低下について					210
	国立療養所岩木病院					210
	四五次和	TΛ	74	刁戈	_	

II-C 内分秘・生化学
★Myotonic dystrophy における内分泌異常····································
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 217
京都大学第2内科 井 村 裕 夫
筋緊張性ジストロフィー症の成長ホルモン分泌異常 219
国立療養所兵庫中央病院 高 橋 桂 一
筋緊張性ジストロフィー症における Ca 代謝の検討 223
東京都立神経病院神経内科 広瀬 和 彦
筋強直性ジストロフィー筋 CA-Ⅲ の精製とその生化学的分折 228
国立療養所札幌南病院 島 功 二
筋ジストロフィー症における血中 myoglobin, CA-III, CK の比較 232
国立療養所宇多野病院 西谷 裕
先天型筋ジストロフィー症(福山型)における血中ケトン体に関する研究 236
国立療養所西別府病院 三吉野 産 治
人正常筋と Duchenne 型筋ジストロフィー症筋組胞の発育に対する
線維芽組胞由来の液性因子の影響 239
東京都立神経病院神経内科 広 瀬 和 彦
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役割
第1報:正常骨格筋における細胞内局在 244
熊本大学第1内科 荒 木 淑 郎
進行性筋ジストロフィーにおける赤血球 2, 3-DPG に関する研究 249
奈良県立医科大学神経内科 高 柳 哲 也
筋緊張性ジストロフィー症赤血球内外における Na 量の検討 253
国立療養所新潟病院神経内科 桑 原 武 夫
ジストロフィー鶏における脂質過酸化とその消去機構の変動について 256
国立療養所原病院 亀 尾 等
筋シストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究:
ラット骨格筋タウリン動態の発育による変化 260
国立療養所東高知病院 谷 淳 吉
シビレエイにおける43K (CK) 蛋白について
岐阜薬科大学薬剤 林 恭 三
II-D 神経・免疫
★筋シストロフィー症における中枢神経異常に関するアンケート調査報告 269
熊本大学第1内科 荒 木 淑 郎
Duchenne 型筋ジストロフィー症における知能障害の検討
東京大学神経内科 川 井 充
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における
大脳誘発電位後期陽性成分(P300)の検討
国立療養所宮崎東病院 井 上 謙次郎
筋疾患における, bizzare hight frequency potential についての検討

筋ジストロフィー症のT波に関する研究		· • • • • •			289
国立療養所西別府病院	Ξ	吉野	産	治	
筋疾患におけるM波,T波の臨床的検討 国立療養所松江病院					292
各種神経筋疾患における筋線維伝播速度について					297
国立療養所西奈良病院	岩	垣	克	己	
筋緊張性ジストロフィー症における交感神経活動					
――微小神経電図法による解折――――――――――――――――――――――――――――――――――――					302
名古屋大学環境医学研究所 プロジェクトIII 障害の進展過程と治療法の開発	间	野	忠	明	
・ー・エン・III 障害や進展過程と治療法や開光 ★筋ジストロフィー症患者のデータ・ベースの完成		• • • • • • •			300
鹿児島大学第3内科					505
筋緊張性ジストロフィー症のミオトニア、筋力及び赤血球異常に対す		,			
タウリンの影響について		• • • • • •	• • • • •		314
国立療養所医王病院	松	谷		功	
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先天性筋ジストロフィー症 神経病理学的研究······					010
神程病理学的研究・・・・・・・・・・・・ 国立精神・神経センター					319
筋生検所見データベース作製の試み					324
鹿児島大学第3内科	井	形	昭	弘	
臨床像より検討した筋緊張性ジストロフィーの生検骨格筋病理像				•••••	329
愛知医科大学第4内科					
筋緊張性ジストロフィー症母子例の筋病理学的検討					336
国立療養所南九州病院 若年より肺胞低換気を呈した先天性筋ジストロフィーと考えられた1/2					240
石中より加旭區換気を呈した先大性肪シストロフィーと考えられた1/ 国立療養所東埼玉病院内科					340
進行性筋ジストロフィー症における舌の組織学的研究					344
国立療養所八雲病院					
高分子量多機能プロテアーゼ —— 骨格筋における免疫組織化学的局在——					0.40
					349
総局人子が一州生 筋緊張性ジストロフィー症における心筋の病理学的検討					352
国立療養所原病院		尾		等	
抗ミオシン抗体による人外限筋の免疫組織化学的分類	_			•	356
徳島大学第一病理	檜	濢	· 	夫	
筋ジストロフィー症毛細血管の Morphometry					360
熊本大学発達小児科					
ヒトの筋細胞の培養と電顕的観察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・					364
東京女子医科大学小児科 第ジストロフィー症における心管細胞核 DNA の原微光光学界			-		260
筋ジストロフィー症における心筋細胞核 DNA の顕微蛍光定量 徳島大学第一病理					309
筋ジストロフィー症の神経筋接合部の構造解折					375
必能 未受較形外科					5,0

運	営	の	経	過	381
ヮ-	ーク	シ	3 'Y	プ	382
班	昌	:	名	簿	383

総括研究報告書

主任研究者 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解明の糸口は得られていない。

これに対して、我が国では、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ベットが運営されている。これらの施設をフィールドとして、全国の国立療養所の神経内科、小児科、整形外科の医師と大学、研究所の専門家による10の inter-disciplinary なプロジェクトを編成し約50人の研究者の参加による多面的な疫学、病態および治療開発に関する研究を行なってきた。

ここでは主として各プロジェクトを中心に今 後の発展の方向性を明らかにしたい。

I-A 遺伝・疫学 Duchenne 型筋ジストロフィー

昨年度までに筋ジストロフィー症の遺伝相談の実際的な手引書(「進行性筋ジストロフィー症の遺伝相談」A4版65頁)を刊行した。この仕事は国療筋ジス病棟を中心に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遺伝相談の経験に富むプロジェクトメンバー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言える。本年度にはこれを受けて療養所での具体的な啓発の方法と、それに対する患者および家族の受け止め方などが広範に調査検討された。その結果、最近では日本筋ジストロフィー協会および親の会も積極的に遺伝の問題に取り組む方向へと意識変革を遂げつつあり、患者家族を対象とした科学的な遺伝研究が進められる基盤を

作った意味で、このプロジェクトの果たした役割は大きいと思われる。

I-B 遺伝・疫学 先天性筋ジストロフィー

先天性筋ジストロフィーの全国的な調査に基づき福山型(F,315例)と非福山型(N,71例)に分けて乳児期発症の筋ジストロフィーの分類、病態解明のための基礎資料を作成した。すなわち、運動機能(Fの方がNより遅延が著しい)、関節拘縮(F88%、N54%)筋萎縮の分布(Fでは全身均等が38%、Nでは近位優位が51%)、知能障害(F83%、N52%、正常F2%、N35%)などの点が明らかになった。

福山型先天性筋ジストロフィーと諸外国の類似病型(Santavuori 病, muscle, eye and brain disease や Walker - Warburg 症候群)の比較検討の結果から、本症の中核群には視神経の萎縮、網膜異常などの限科的な異常が高率に認められることが明らかになった。

日本における筋緊張性ジストロフィー (MyD) 患者の分布,障害の現況を把握する目的で全国1600箇所の病院を対象にアンケート調査を行なった。回答率は36%で症例は746例(男456例女286例不明4例)であった。患者の年令は40-44才にピークがあり、家系内発生は36.6%,先天幼小児発症例は42例であった。検査では、

ECG 異常41%, IgG 低下27%, 耐糖能異常20%, インスリン異常23%, FSH 異常12%で

あった。推計学的手法を用いて筋緊張性ジストロフィーの重症度と血糖異常,経ロブドウ糖負荷に対するインスリン過剰反応性および発病年令と罹病期間との関連について検討を加えたところ MyD の重症度と血糖異常の相関は薄い。一方インスリン過剰反応性は,MyD の重症度が進むとより異常となる傾向があった。これはかなりの大きな家系を把握できているが,更に症例を増し,遺伝解析と加えてその multisystemic disorder の特性を明らかにすることが望まれる。

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(MyD)は 常染色体性優性遺伝でその病因遺伝子は第19染色体上に存在することが明らかになってきている。そこでプロジェクト I-C の全国調査の 結果詳細に把握された家系の構成員合計 120人の血液試料を収集し、このうち連鎖分析の対象として50検体についてサザンブロット解析を行なった。その結果、D19S19、APOC II CDNA、CytP450の3つの Probeを用いた場合の Lod Scoreは何れも1前後($\theta=0$)であり、各マーカーDNA と病因遺伝子の連鎖を確実に結論づけることはできなかった。今後さらに多数の家系についての検討を行う必要がある。

II-A 臨床病態:心肺機能

これまでの Duchenne 型筋ジストロフィーの心肺機能についての研究では、心機能、肺機能に分離されて分析されていたものが多く、さらに経年的観察が不十分であった。この3年間において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について経皮血液ガスモニター、Holter 心電図、Tl 心筋シンチグラフィーなどの新しい方法論を用いた多面的検討が行われ、さらに体外式陰圧人工呼吸器や閉鎖式の発語可能なカニューレの開発も進みつつある。また digoxin の至適投与設計をシュミレーション法を用いて行うことも試みられている。

これらの治療の組み合わせにより末期数年間

において比較的負荷の少ない形での延命効果が 得られるようになりつつあり,心肺機能を新し い観点から把握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 型筋ジストロフィー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 3-4年の追跡調査がまとめられた。その結果、8才以下では階段昇降可能、上肢水平位以上の挙上が可能であり、身長、体重は5才以下ですでに標準以下となり、歩行、階段昇り、立ち上がりの所要時間なども遅延し、とくに筋力低下は7-8才以後で著明に進行する。握力は年令とともにある程度増大するが健康児に比べて弱い。また3-4才の初期より軽度の運動能力と筋力の低下、股関節拘縮がみられ、早期より的確な運動機能評価と指導、訓練が必要であることが示された。

とくに、発病初期における運動機能の研究は これまで不明の点が多かったが、多施設の長期 協力による本研究は今後早期治療の必要性が増 大するとともにそのデータベースとして貴重な 資料となろう。

また四肢筋の CT 像についての 研究が 急速 に進展しており、これと運動機能および障害度 との関連が精詳に分析されだしており、その標 進化が今後の大きな課題であろう。

II-C 臨床病態:内分泌・生化学

筋緊張性 ジストロフィー (MyD) の内分泌 異常として、下垂体ホルモンの分泌異常、性機 能低下症、およびインスリン作用障害に基づく 高インスリン血症がある。17施設の共同調査に よる128症例では基礎インスリンの濃度は大部 分が正常であったが、ブドウ糖負荷には67%が 高インスリン反応を呈した。この高インスリン 血症の頻度は筋萎縮や筋力低下の程度からみて 疾患の重症度や罹病期間とも関係がなかった。 MyD ではインスリン抵抗性があるにも 拘ら ず、著明な糖代謝異常を呈するものは少なく、 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調査検討は世界でも初め てのものと思われる。

今後は MyD の患者の家族における高インスリン血症の解析などによって、高インスリン血症が heterozygote の生化学的マーカーたりうるか、さらに高インスリン血症と MyD とは異なる遺伝子によるものかどうかを明らかにする必要がある。

また、臨床生化学の面では Carbonic Anhydrase III のミオパチーに おける 診断的意義を確立し血中 CK, anolase、ミオグロビンなどとの比較検討の結果各病型における本筋肉酵素の病態生理学的意味を明らかにした。

II-D 臨床病態:神経・免疫

本プロジェクト研究では、筋ジストロフィー症における中枢神経異常、免疫異常に関して2回にわたるアンケート調査および広範な文献的検索を行なった。その結果 Duchenne 型筋ジストロフィーでは知能障害は明らかであり、とくに動作性 IQ 低下が優位であった。 CT 異常は13%にみられとくに脳萎縮が多かった。

CT と IQ, 脳波と IQ, 脳波と CT との間には各々関連は認められなかった。従って DMD の知能障害の原因を器質的脳障害として考えることは困難と思われる。免疫系の異常に関しては補体系の異常,リンパ球膜異常を示唆する報告が多いが,一次性か二次性かについては解明されていない。

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―

3年間の段階的なプロジェクト研究の推進により全国の国療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基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・システムを医療情報システム開発センターの協力により完成した。これにはいくつかの工夫が凝らされている。

- ① 基礎調査票記載のための入力項目を詳細に検討した。
 - ② カルテそのものが入力チャートを兼ねる

ように工夫することより,記入が簡便化され,施設の医師および理学療法士などの参加を容易にした。

- ③ Duchenne 型患者を対象とし患者の誕生日と、それから半年後毎の年2回の継続記入を行うこととした。
- ④ 遺伝情報の統一化とそのプライバシーを 守るため詳細の留意をした。
- ⑤ 記入施設のプライオリティー保護と共同 研究を両立させるために工夫した。

この システムへの 入力 テストは 昨年度完了 し、本年度は理学療法士の参加したワークショ ップを開催してその入力項目の記載方法の確認 と筋力評価法の統一化をはかった。これにより 基礎および経過調査票の2部よりなるデータベ ースが構築され、今後長期間にわたる患者の経 過追跡と新しい治療評価法が全国に両一的に行 われる基盤ができた。

また 実際の治療薬の 開発に ついても タウリン, ベスタチンなどの臨床的パイロット研究が 進展しつつある。

IV 病理組織および剖検例の検討

この3年間に71例の筋ジス剖検例が本プロジェクトに登録され、これまでの症例と合わせて242 例に達した。このライブラリーよりDuchenne型の死因および死亡時年令の経時的検討の結果、最近5年間とそれ以前ではそれぞれ死亡年令が19.96 才と17.81 才と有意差があり、この平均寿命の延長は栄養の改善、心不全、感染症の治療成績の向上などに負うところが大きいと推定された。

福山型13例の中枢神経病変について検討を行ない,大小脳の小多脳回,大脳皮質の神経細胞の層構造消失,皮質表面の癒着,錐体路の走行異常など多彩な奇形性病変を認めた。

今後はこの世界最大の剖検収集システムの有 効利用法についてもコンピューター化などの方 向が検討されねばならない。

以上, 本班の研究によって,

① 我が国の筋ジストロフィー症患者の実態が包括的, 疫学的に明らかになった。とくにプロジェクト研究と平行して多数の個別研究が奨

励された結果,国立療養所のレベルは向上して きており,質の高い共同研究が多数組織される ようになった。

- ② 患者家族の遺伝問題に対する意識に明らかな変革がもたらされ、今後の筋ジストロフィーの 遺伝に対する 積極的研究の 基盤が 作られた。
- ③ Duchenne 型筋ジストロフィー症の運動障害および心肺機能障害の進展過程が初期から末期まで詳細に把握され、きめ細かな対応ができるようになったために、その寿命にも明らかな延長がみられた。また今後の新しい治療法の導入時の評価法についての基礎データが多く集

積されてきた。

④ 筋緊張性ジストロフィーの病態について 内分泌, 糖代謝, Ca 代謝, 免疫, 筋酵素活性 などの多面的な研究の結果, 本症の multisystem disease としての特徴がかなり明確となっ た。

今後は、これらの質の高い研究を継続的に推進し、他の第1、2および4の各筋ジス研究班との共同研究をさらに活発にして、一日も早くこの難病の病因と、治療法開発が確立されるよう最大限の努力をしていくことが課題であろう。

臨床・画像診断

進行性筋ジストロフィー症における下肢骨格筋 CT 所見および超音波断層所見の比較検討

班 員 山 田 重 昭 国立療養所長良病院

共同研究者 西村 正明,西村 悟子 国立療養所長良病院小児科

要 旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症39例および 福山型筋ジストロフィー症7例について、骨格 筋 CT 所見の経過および超音波断層所見との 比較検討を行なった。

CT 所見が経過の把握に有用であることが再確認された。超音波断層法では、障害の進行とともに筋エコーの増強がみられたが、さらに進行した例では、むしろ筋エコーの減弱する症例もみられた。また 7.5 MHz リニア法では筋の分離同定も比較的容易で、エコー輝度の差によって障害の程度も判別でき有用な検査法と考えられた。今後さらに上肢における所見なども検討したい。

私たちは、昨年度の本班会議において進行性筋ジストロフィー症(以下 PMD と略す)における下肢骨格筋 CT 所見に関して報告した¹⁾が、今回は、さらにそれらの経過による変化および超音波断層法との比較検討を行なったので報告する。

対象および方法

対象は当院通院中もしくは入院中の PMD 46 例である。内訳は Duchenne 型(以下 DMD と略す)39例および福山型(以下 FCMD と略す)7例である。これらの年令分布および上田分類による障害度分類をそれぞれ表1および2に示す。

対象のうち、骨格筋 CT 所見の経過を検討しえた23例について、その stage の経過を表3に示す。CT は昨年度と同様、大腿中央部および下腿最大径部を CT/T 8600 Yokogawa にて scan し、昨年度の CT 所見と比較検討した。

表1 対 象

	Duchenne	(うちCT)	FCMD	(うちCT)
7Y↓	1	1	1	
8-10	2	2	1	1
11-13	6	6	2	2
14-16	6	4	2	2
17-19	6	0		
20-22	5	2	1	1
23 ↑	13	2		
total	39	17	7	6

表 2 Stage

	Duchenne	FCMD
1 .		
2	2	
3	2	
4		
5	2	
6	16	3
7	10	2
8	7	2
total	39	7

表3 CT 対象例 (stage)

'60→'61	Duchenne	FCMD
1 - 2	1	
2-2	1	
2 - 3	1	
3 - 3	1	
3 - 5	1	
5 - 6	2	
6 - 6	5	2
6 - 7	1	
7-7	4	2
7 - 8	0	2
total	17	6

さらに全例において、右大腿中央部横断面を、伸側、屈側、内側、外側の 4 方向より、Diasonics vue wide による 3.5 MHz セクタ法 および U-sonic model RT 2600 による 7.5 MHz リニア法を用い、超音波断層法を施行し、 CT 所見および臨床所見との比較検討を行なった。

結 果

図1は stage が $2 \rightarrow 3$ と変化した10歳 DMD 男児の CT 所見である。変化として,特に前脛骨筋および腓腹筋のまだらな低吸収域化が著明であった。このように stage $2 \rightarrow 3$, $3 \rightarrow 5$ と変化した症例では,比較的下腿,特に腓腹筋の低吸収域化が著明であり, $5 \rightarrow 6$ と変化した症例では薄筋の低吸収域化が著明であった。

次に大腿伸側における 3.5 MHz セクタ法による超音波断層所見についてであるが、正常対照では図2 a に示す如く、筋膜および骨エコーが明瞭にみられ、筋エコーはほとんどなく、骨の後方に acoustic shadow を伴っており、これを所見1(正常所見)とした。図2 bは6歳、stage 2 の DMD 男児であるが、筋膜、骨エコーおよび acoustic shadow は比較的明瞭であるが、筋エコーは比較的強く、これを所見2(軽度の異常所見)とした。さらに図2 cは、14歳、stage 6 の DMD 男児であるが、筋膜および骨エコーは共に明瞭でなく、強い筋エコーがみられ、これを所見3(著明な異常所見)とした。これらのいずれの所見においても、個

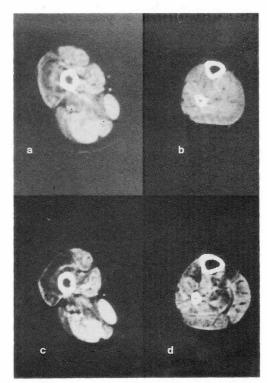


図1 10歳: 男児 DMD の症例の骨格筋 CT 所見。 上段 (a, b) が昨年度 (stage 2), 下段 (c, d) が本年度 (stage 3) のものを示す。

表4 stage とエコー所見

stage	1	2	3	4	5	6	7	8
所見1								
2		1				1	2	
3		1	2		2	18	10	9
total		2	2		2	19	12	9

々の筋の分離は困難であった。図2dは16歳, stage 7 の DMD 男児であるが、比較的明瞭な骨エコーがみられ、所見2と考えられる。

臨床上の障害度とエコー所見の相関を検討すると、表4に示す如く、今回検討したPMDでは正常エコー所見を示したものはなく、stage 2の1例および stage 6,7 のそれぞれ1例および2例において軽度の異常所見で、stage 3以上ではほとんどの症例で著明な異常所見を呈していた。この傾向は FCMD, DMD とも同様であった。

次に 7.5 MHz リニア法による結果を示す。

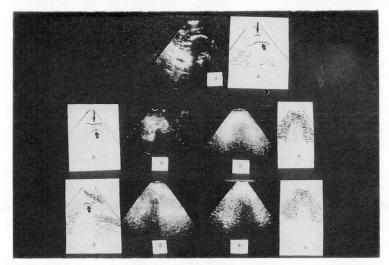


図2 3.5 MHz セクタ法による超音波断層所見

a:29歳,男性,正常例である。細い矢印は大腿直筋,中間広筋の境界筋膜を,太い矢印は大腿骨を示す。

b:6歳, stage 2, DMD 男児の所見を示す。矢印はaと同様である。

c : 14歳, stage 6, DMD 男児の所見を示す。

d:16歳, stage 7, DMD 男児の所見を示す。太い矢印は大腿骨を示す。

e: 20歳, stage 7, DMD 男児の所見を示す。

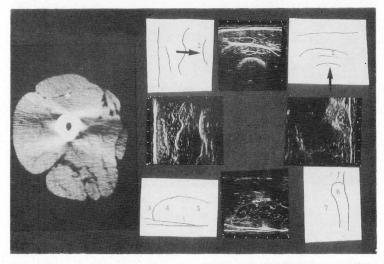


図3 29歳,正常男性の 7.5 MHz リニア法による超音波断層所見を CT 所見と 対比して示す。矢印は太腿骨。 1:中間広筋, 2:外側広筋, 3:太腿二頭筋, 4:半膜様筋および半腱様筋, 5:内転筋, 6:薄筋, 7:内転筋, をそれぞれ示す。

図3は正常対照 (29歳男性)で、筋膜および骨エコーは明瞭で、個々の筋の分離は困難であるが、筋群としては同定可能であった。図4は、stage 3 の 10歳、DMD 男児を示すが、筋のエコー輝度は高いが、個々の筋の同定は比較的

容易で、CT 上病変の軽い薄筋では、エコー輝度が低く、CT 所見とのよい相関を示した。図5は、stage 6,14歳の DMD 男児であるが、やはり各筋の同定は容易で、いずれの筋のエコー輝度も高く、stage の進行とも相関した。し

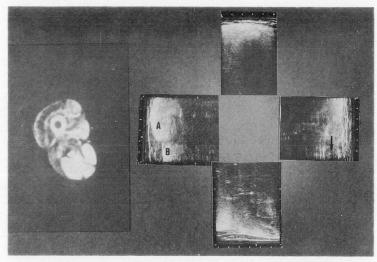


図4 10歳, stage 3 の DMD 男児を示す。矢印は薄筋, Aは外側広筋, Bは大腿二頭筋を示す。

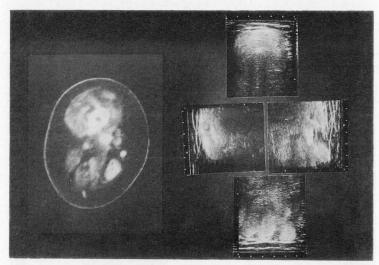


図5 14歳, stage 6 の DMD 男児を示す。 各筋の同定は比較的容易であるが, 筋エコー輝度は高い。

かし CT の如き各筋の詳細な吸収度の差は描出しえなかった。

考 察

骨格筋 CT 所見の経過に関しては、CT 所見の変化が確認され、筋の障害の経過把握に有用であることが再確認された。

超音波断層法による筋病変の描出は,筋組織 に不均一な組織が混在すると,エコー輝度が増 強することを利用しており,これまで各種神経 筋病変における所見の検討²⁾, PMD 保因者検 索における有用性の検討³⁾⁴⁾, 骨格筋 CT 所見 との比較検討⁵⁾ などが報告されている。

今回の知見では、DMD、FCMD において、 stage の早い症例では軽度の筋エコー輝度の増強がみられ、障害が進行すると筋エコーの増強 に伴い筋膜、骨エコーが不明瞭になることが認められ、これまでの報告²⁾⁵⁾ に一致した。しか し、より stage の進んだ症例では、むしろ筋 内エコーが再び減弱する症例もみられ、これは 筋内における脂肪織化が著明なために, むしろ 組織が均一化するためと考えられた。

また、7.5 MHz リニア法では、筋の分離同定が比較的容易で、エコー輝度の差によって各筋の障害の差も stage の軽い症例であれば描出可能であった。しかし深部の描出は困難であった。

まとめ

骨格筋 CT は、病変描出は詳細であるが、 被爆量、拘縮の問題から頻回には施行できず、 その点超音波断層法は、簡便で頻回に施行で き、筋障害の程度も大まかには把握できること から、今後、両検査法は、目的によって選択さ れるべきと考える。さらに超音波断層法の上肢 への応用などについて検討していきたい。

対 対

- 1) 山田重昭,西村正明: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.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 態と成因に関する研究,昭和60年度報告書,p. 26
- Heckmatt JZ, Leeman S, et al: Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. J Paediatr 101; 656-660, 1982
- Rott HD, Mulz D. Muskeldystrophie Duchenne;
 Konductorinnenerfassung mit Ultraschall, Dtsch
 Med Wschr 107: 1678-1681, 1982
- Heckmatt JZ, Dubovitz V.: Detecting the Duchenne carrier by ultrasound and computerized tomography. Lancet 11; 1364, 1983
- 5) 長尾秀夫, 高橋 貫ら:筋ジストロフィー症の診 断における骨格筋の超音波断層法の有用性, 脳と 発達, 18; 423-425, 1986

筋ジストロフィー症の診断における骨格筋の超音波断層法

----超音波断層法と computed tomography との対比----

班 員 野 島 元 雄 愛媛大学医学部整形外科

共同研究者 長 尾 秀 夫,高 橋 貢,森 本 武 彦 羽 原 心 治,永 井 宏 尚,松 田 博 愛媛大学医学部小児科

要旨

筋ジストロフィー患者の骨格筋の超音波断層 所見と CT 所見の診断的価値を比較検討した。 対象は Duchenne 型筋ジストロフィー14例と 福山型先天性筋ジストロフィー1 例の合計15例 である。

超音波断層所見は加齢,運動機能障害度の進行,筋力の低下とともに異常所見を示すものが増加した。また,超音波断層所見と CT 所見は異常の出現時期や異常の程度がよく相関していた。

従って、超音波断層法は筋ジストロフィー患者の早期発症例において不十分な点はあるがCT と差なく、安価で簡便、放射線被爆がなく短時間でおこなえる長所がある。しかし、各筋の詳細な検討をするためには CT がすぐれており、2つの検査法は目的により選択されるべきものであろうと考えられた。

序 言

神経筋疾患の診断には臨床症状に加えて,血液生化学的検査,筋電図や末梢神経伝導速度などの電気生理学的検査,筋生検による形態学的検査などが行われてきたが,最近になって骨格筋の CT や超音波検査などの画像診断も有用であると報告されている。

Heckmatt らは1980年1) に筋ジストロフィー

症患者に超音波断層法を施行して、筋病変の評価に有用であったと報告し、1982年²⁾ にはその他の各種神経筋疾患にも超音波断層法と筋生検を同時に施行して、超音波断層法による所見と筋生検による組織学的所見がよく相関すると報告している。

著者らは筋ジストロフィー症患者の骨格筋の 超音波断層所見と CT 所見の診断的有用性を 比較検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法(表1)

対象は 2 歳から14歳 3 カ月までの Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD) 14例と福山型先 天性筋ジストロフィー(FCMD) 1 例の合計15 例, 男児14例と女児 1 例である。すべての症例の診断は筋生検を含む一般的な方法でおこなった。正常対照は 0 歳から15歳までの神経筋疾患のない10例である。

運動機能障害度は DMD, FCMD ともに厚生省班会議の8段階分類法を用いた。筋力は遊びのなかで確認された膝関節の伸展時の筋力で評価し、一般的な徒手筋力テストの分類である5から0までの6段階で示した。

CT 装置は General Electric 8800 scanner を使用した。CT 所見は肉眼的低吸収域の広さにより4つの stage に分類した。stage 0 は正常で低吸収域がみられないもの、stage 1 は軽度の低吸収域を認め、筋全体の10%以下のも

表1 症例のまとめ

症例	性別	年 令	診断	運動機能障害度	筋力	СТ	ECHC
1	M	2 y 0 m	DMD	1	5	0	0
2	M	2 y 9 m	DMD	1	5	0	0
3	M	4 y 9 m	DMD	1	5	1	1
4	M	4 y 11 m	DMD	2	5	1	1
5	M	5 y 9 m	DMD	1	5	1	0
6	M	5 y 11 m	DMD	3	4	2	2
7	M	6 y 4 m	DMD	2	5	0	0
8	M	7 y 0 m	DMD	3	4	2	2
9	M	7 y 4m	DMD	3	4	2	1
10	M	8 y 6 m	DMD	4	4	3	2
11	M	10 y 1 m	DMD	2	4	2	2
12	M	10 y 4 m	DMD	2	4	2	2
13	M	11 y 1 m	DMD	6	3	3	2
14	M	11 y 4m	DMD	7	2	3	2
15*	M	14 y 3m	FCMD	8	1	3	2

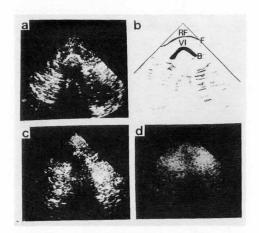


図1 超音波断層所見の分類

- a. 正常。筋膜や骨のエコーが明瞭。
- b. a. の模式図。RF: 大腿直筋, F: 筋膜, VI: 中間広筋, B: 骨。
- c. stage 1。 筋エコーが出現し、筋模や 骨のエコーが不鮮明。
- d. stage 2。 筋エコーが高度で筋膜や骨のエコーが認められない。

の、stage 2 は中等度の低吸収域を認め、筋全体の $10\sim50\%$ をしめるもの、stage 3 は高度の低吸収域を認め、筋全体の50%以上をしめるものとした。

超音波断層装置は Aloka SSD 810 を用い, トランスジューサーは 3.5 MHz を使用した。 断層面は右大腿中央部の横断面と縦断面を用 い、大腿直筋上の皮膚に直接トランスジューサーをあてて大腿直筋と中間広筋の間の筋膜と大腿筋骨が最も鮮明に抽出される断面をポラロイドカメラで記録した。

超音波断層所見を3つの stage に分類した。 stage 0 は正常で筋エコーがほとんどなく,筋膜や骨のエコーが明瞭なもの, stage 1 は軽度の異常で筋エコーがみられるが筋膜や骨のエコーが不鮮明にしか認められないもの, stage 2 は高度の異常で筋エコーが強く筋膜や骨のエコーが認められないものとした(図1)。

結 果

超音波断層所見と対象症例の年齢の間には、 年齢がますにつれてエコーの stage がすすむ傾 向がみられた(図 2)。

超音波断層所見と運動機能障害度の間では, エコーの stage 0 と 1 では運動機能障害度の stage 1 のものが多く, エコーの stage 2 では 運動機能障害度は全例 stage 2 以上であった (図 3)。

超音波断層所見と筋力の間ではエコーの stage 0 と 1 では 1 例を除く全例の筋力が 5 であった。一方、エコーの stage 2 では筋力が全例 4 以下であった(図 4)。

超音波断層写真と CT 写真の代表例を示し

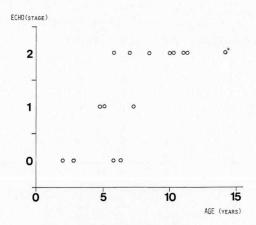


図2 超音波断層所見と年齢の関係

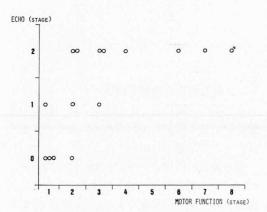


図3 超音波断層所見と運動機能障害度の関係

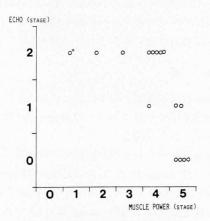


図4 超音波断層所見と筋力の関係

た(図 5)。上段にエコー stage 1,下段にエコー stage 2 の超音波断層写真を配置し,それぞれの右側には同時に施行した CT 写真を並べた。矢印はエコーのトランスジューサーをあて

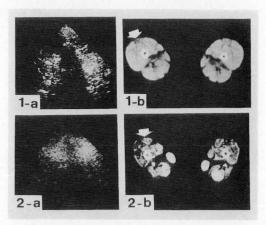


図5 代表例の超音波断層所見とCT 所見 1-a. stage 1 のエコーで筋エコーが出現し、 筋膜や骨のエコーが不鮮明。

1-b. CT は stage 1 で大腿直筋に低吸収 域が認められる。

2-a. stage 2 のエコーでは筋エコーが高度 で筋膜や骨のエコーは認められない。

2-b. CT は stage 3 で大腿四頭筋は広範 囲に高度の低吸収域が認められる。 なお CT の矢印はエコーのトランスジュ ーサーを当てた部位を示す。

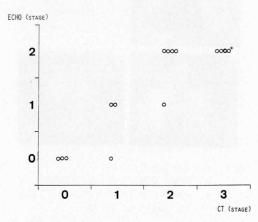


図6 超音波断層所見と CT 所見の関係

た所を示している。上段のエコー stage 1 の症例では筋エコーが認められ、筋膜や骨エコーは少し不鮮明になっている。同じ症例の CT は stage 1 で大腿直筋に低吸収域が認められる。下段のエコー stage 2 の症例では筋エコーが高度で筋膜や骨エコーは認められない。同じ症例の CT は stage 3 で大腿四頭筋は広範囲に高度の低吸収域が認められる。

超音波断層所見と CT 所見の間ではエコー

の stage 0 では CT の stage 0 が 3 例, stage 1 が 1 例あった。エコーの stage 1 では CT の stage 1 が 2 例, stage 2 が 1 例で全例の CT 所見に異常があった。エコーの stage 2 では CT の stage 2 が 4 例で CT 所見は全例に中等度以上の異常所見が認められた (図 6)。

表1に以上の結果のまとめを示した。

考 察

小児の神経筋疾患患者62例の超音波断層所見を報告した Heckmatt らは、そのなかで25例の筋ジストロフィーについて検討し、22例に異常所見を認めたが3例は正常であったと報告している。3例の内訳は2歳と4歳の DMD 各1例、5歳の Becker 型筋ジストロフィー1例である。これらはいずれも発症早期の症例であっために正常エコーしか得られなかったのであろうと説明している。私達の症例でも2歳から6歳4カ月までの4例においてエコー所見が正常であったが、その原因としては発症早期例であったことと Heckmatt らとトランスジューサーが異なっていたために軽度の筋エコーを抽出できなかった可能性が考えられた。

しかし,一般的に超音波断層所見が異常を示す症例では CT 所見にも異常があり,両者は良い相関を示した。

まとめ

本研究の結果、以下の点が明らかとなった。

- (1)超音波断層所見は加齢とともに異常所見を示すものが増加する傾向があった。
- (2)超音波断層所見は運動機能障害度の進行とともに異常所見を示すものが増加した。
- (3)超音波断層所見は筋力の低下とともに異常所見を示すものが増加した。
- (4)超音波断層所見と CT 所見は異常の出現時 期や異常の程度がよく相関していた。

従って、超音波断層法は筋ジストロフィー患者の診断において発症早期例に不十分な点はあるが CT と差なく、安価で簡便、放射線被爆がなく短時間でおこなえることを考えれば有用な検査法である。しかし、断面の各筋の詳細な病変を検討するためには CT がすぐれており、2つの検査法は目的により選択されるべきものであろうと考えられる。

文 献

- Heckmatt JZ, Dubowitz, V, et al: Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging. Lancet 1; 1389, 1980
- Heckmatt JZ, Leeman S, et al: Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. J Pediatr 101; 656, 1982

福山型先天性筋ジストロフィー症の頭部 CT の再検討

班 員 吉 岡 三 恵 子 神戸市立中央市民病院小児科

要旨

福山型先天性筋ジストロフィー症 (FCMD) における滑沢脳は、剖検では多くの例において 認められているが、生前に診断された例はな い。我々は FCMD 36例 (男16,女20)の頭部 CT を再検討して、この中に Dobyns 等がいう 滑沢脳症候群 (Lissencephaly syndrome, LS) を示すものがあることを見出した。彼等のいう LS の 6 項目の内, 1) 島部の弁蓋形成不全を 1 例に、2) 灰白質と白質境界部の smooth subsurface lamination を 4 例に, 3) 側脳室 後角の拡張像 (Colpocephaly) を10例に認めた が, 3) 水頭症, 4) 正中部又は視床の石灰化 像,5) 脳梁形成不全又は欠損,6) 後頭蓋窩 の異常等を示した例はなかった。しかし、FCM D の16例の剖検報告をみると、3) 水頭症4 例, 5) 2例, 6) 1例が認められている。従 来から FCMD との異同が問題にされている Walker-Warburg 症候群や Cerebro-oculomuscular syndrome と程度の差はあるが, 同 じLSとして、類似点が多いと考えられた。

目 的

福山型先天性筋ジストロフィー症(FCMD)の頭部 CT 所見として、これまで大脳白質の低吸収域や脳室拡大、皮質萎縮等が報告されている $^{1,2)}$ 。しかし、FCMD における滑沢脳は剖検 $^{2-5)}$ では多くの例において認められているが、生前に診断された例はない。最近我々はFCMD の頭部 CT を再検討して、この中に

滑沢脳症候群 (Lissencephaly syndrome, LS) において指摘されている所見を示すものがあることに気付いた。そこで Dobyns 等⁶⁾ の基準をもとに、FCMD における CT 上の LS を調べ、同じく LS を示す Walker-Warburg 症候群 (WWS)^{7~9)} や Cerebro-oculo-muscular syndrome (COMS)^{10,11)} との異同について検討した。

症例と方法

CT による LS の診断には,表1に示した 6項目を用いた。各項目は0から2又は3点までの3~4段階に分けられている。各項目において特に注目されている点は,1)島部の弁蓋形成不全,2)灰白質と白質境界部の smooth subsurface lamination,3)側脳室後角の拡張像(Colpocephaly)や脳室系の拡大(水頭症),4)正中部又は視床の石灰化像,5)脳梁形成不全又は欠損,6)後頭蓋窩の異常——小脳虫部の欠損や Dandy-Walker 奇形,後頭部の頭瘤(cephalocele)等である。我々がこれまでに

表1 Key to Interpretation of CT Manifestations of Lissencephaly (Dobyns et al, AJNR 1985)⁶⁾

1) Cerebral surface:	0-3
2) Lamination:	0-3
3) Ventricles:	0-3
4) Calcifications:	0-2
5) Supratentorial midline:	0-2
6) Posterior fossa:	0-3

1回以上頭部 CT を撮影した FCMD は36例で、男16、女20例。初回検査時年令は生後17日目から19才に及び、平均6才。これらの症例はすべて EMI-1010 (120 kv, 10 mm slice thickness) 又は General Electric CT/T 8800 high resolution body scanner (120 kv, 10 mm slice thickness) で検査された。

結 果

今回検討した36例では、表1に示した6項目の内、項目1、2、3を示した症例数は1)1例、2)4例、3)10例であり、程度はいずれも1点であった。項目4)~6)を示した例はなかった。典型的な1症例を次に示す。図1は生後17日目の K. S. 例(女児)のCTである。側脳室後角の拡大を示し、Colpocephalyの像と考えられる。これは項目3)Ventriclesの1点を示す(表2)。この症例は39週、32908で出生したが、陣痛微弱、臍帯てん絡があり、Apgar score は7点であった。生後24時間

表 2

Ventricles:

0 ····· Normal configuration

1 ····· Mild dilatation of lateral ventricles, especially posteriorly (colpocephaly)

2 ····· Moderate dilatation of entire lateral ventricles and third ventricle in nonobstructive pattern

3 ····· Obstructive hydrocephalus which may be untreated (3a) or shunted (3b) 以後も哺乳力はほとんどなく、鼻注栄養を受けていた。生後12日目の血清 CPK は9700 IU/l と高値を示し、3日後の再検でも5600 IU/l とやはり高値であった。生後17日目に突然徐脈、チアノーゼが出現し、呼吸 微弱のため気管内挿管され、以後10日間人工呼吸器を使用された。この間筋緊張はむしろ高く、腱反射も亢進し、脳の奇形性病変に伴う痙性麻痺が疑われていた。しかし、新生児期を通じ、血清CPK の高値がつづくため、生後39日目に左大腿四頭筋より筋生検を施行した。図2に示す如く、肥大した変性筋と共に、endomysium 及びperimysium の結合織の増生を認め、FCMDと診断した。生後2カ月で退院し、以後外来で経過観察をつづけているが、新生児期に亢進し

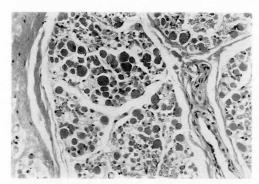


図2 FCMD 女児 (K.S.), 生後39日目の左大 腿四頭筋の筋生検像。肥大した変性筋と共 に結合織の増生を認める。

H.E.染色,×100

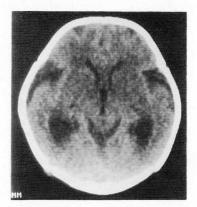


図1 FCMD 女児 (K.S.), 生後 17 日目の 頭部 CT 像。側脳室後角の拡大を示 し, Colpocephaly の像である。

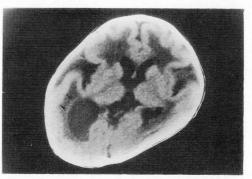


図3 FCMD 女児 (K.S.), 生後14ヵ月目の頭部 CT 像。大脳白質の低吸収域が明らかであり, 左半球優位の pachygyria が認められ, 灰白質と白質境界部に smooth subsurface line がみられる (矢印)。

ていた腱反射は、生後3ヵ月では正常範囲内となり、生後5ヵ月から股関節及び膝関節に拘縮が出現。生後7ヵ月では腱反射は消失し、筋緊張は低下している。生後7ヵ月目の CT で大脳白質の低吸収域が出現してきており、生後14ヵ月目の CT では白質低吸収域は更に増強して、左半球優位に灰白質と白質境界部のsmooth subsurface lamination が明らかとなっている(図3)。この所見は先に述べた6項目の内の2)Lamination に当り、表3に示す如く1点と考えられる。生後9ヵ月目の MRI でも、IR 法で左半球優位に pachygyria の所見が明らかに認められている(図4)。頭囲は生下時から現在までほぼ -1SD の所で増加している。生後9ヵ月から熱性及び無熱性痙攣をきたし、1才

2カ月の脳波では右頭頂部に棘波の出現をみている。又、眼底は新生児期には著変を認めていないが、生後9カ月では視神経萎縮を示している。以上より、この症例は FCMD と診断され、CT 上の LS を示している。この例を含め、今回の CT の再検討で LS を示すものは10例(28%)であった。Colpocephaly は10例全例にみられているが、これに smooth subsurface lamination を合わせもつものが4例、又、島部の弁蓋形成不全を示すものが1例あった。これら LS を示す FCMD 10例の臨床症状をみてみると、歩行可能例はなく、坐位をとれるものが4例(40%)、ねがえりのうてるものが3例(30%)で、運動発達はきわめて悪い。又、知的発達の面でも、二語文の可能な例は

表 3

Lamination:

0 ····· Normal

1 ····· Areas of broad white-gray interdigitation mixed with areas with smooth subsurface laminations

2 ······ Homogeneous cerebral mantle with smooth subsurface laminatinons, especially just below surface and just above ventricles

3 ····· Inhomogeneous cerebral mantle with strikingly demarcated smooth subsurface lamination



図4 FCMD 女児 (K.S.), 生後 9 カ月目の MRI。 Inversion recovery 法で, 左半球優位に pachygyria の所見が明らかである (矢印)。

表 4 CT Manifestations of Lissencephaly

Type of Lissencephaly: Syndrome	Cerebral Surface	Lamination	Ventricles	Calcifications	Supratentorial Midlines	Posterio: Fossa
Type I:						
MDS	2	2	1	1	1	0
MDS	2	2	1	0	1	0
ILS	1	1	0	2	0	0
ILS	1	1	2	0	0	0
Type II:						
COMS	3	3	3a	0	2	$2_{\rm b}$
WWS	3	3	3 _b	0	2	$2_{\rm a}$
WWS	3	?3	$3_{\rm a}$	0	2	?
FCMD (K.S.)	0	1	1	0	0	0
FCMD (Y.S.)	0	1	1	0	0	0
FCMD (N.K.)	1	0	1	0	0	0

Note-MDS=Miller-Dieker syndrome; ILS=isolated lissencephaly sequence;

COMS=cerebrooculomuscular syndrome; WWS=Walker-Warburg syndrome;

FCMD=Fukuyama type congenital muscular dystrophy

2/10 例, 有意の単語のみられるものは 3/10 例 と高度の障害がみられている。限科的には, 視 神経萎縮が 6 例, 近視, 2 例, 斜視 2 例, 白内 障 2 例, 水平限振 1 例, 紅彩形成不全 1 例が認 められている。痙攣は10例中 9 例にあり, 又, 同朋発症が 2 組(10 例中 4 例)にみられている。

K. S. 例をはじめ、代表的な FCMD の3 症例を Dobyns 等の報告した LS の症例と比較したのが表4である。ここでは Type I として、小頭症と皮質層の厚いことを特徴とする Miller-Dieker syndrome (MDS) と Isolated lissencephaly sequence を含めている。 Type II はより稀な型で、滑沢脳、水頭症及び他の重度の脳奇形を示すもので、WWS と CO MS が含まれている。 WWS や COMS に比較すると、FCMD の LS は程度は軽いが、かなりの類似性が認められている。

考察

滑沢脳は脳の稀な奇形で、無脳回を特徴とす る。無脳回は脳の広範囲にみられるが、必ずし も脳全体に及ぶとは限らない。この奇形は、い くつかの家族性の症候群の中の、主たる奇形と してみられることが多いが、時には単独の奇形 として起ってくることもある。臨床・病理学的 に、いくつかの型が確認されているが、最もよ くみられる型は、小頭症と皮質層が厚いことで 特徴づけられており、この場合、皮質は正常の 6層の代りに4層又はそれ以下となっている。 Miller-Dieker 症候群の全患者と Isolated lissencephaly sequence の患者の大部分がこの型 に属し、Ⅰ型といわれている。より稀な型とし て, 無脳回, 水頭症及び他の重度の脳奇形を示 すものは、Ⅱ型といわれている。Dobyns 等⁶⁾ は滑沢脳のⅠ, Ⅱ型について述べているが, 表 4でも明らかなように、COMSやWWSに比し、 FCMD の LS はかなり 軽度である。しかし、 これまでの FCMD の 剖検報告 16例^{2~5)} につ いて, LS の 6 項目を 検討 してみると, 高度 又は中等度の水頭症を16例中4例に認めてお り, Ventricles の項は、2点2例、3点2例と なる。 又, 脳梁後部の 欠損を 2 例に 認めてお

り、Supratentorial midline の項の1点2例となる。更に、小脳虫部の低形成と第4脳室の拡大を伴う例が1例あり、Posterior fossaの項の2点1例となる。剖検例をCTによるLSの検討に加えることには問題があると思われるが、今回我々が検討した FCMD の36例の他に、WWS や COMS にきわめて類似の所見を示すFCMD の存在することは注目に値する。今後更に症例を増して、検討を深めていきたい。

まとめ

FCMD 36例の頭部 CT を再検討し,この中に LS を示すもの10例をみ出した。これは同じく LS を示す WWS や COMS との類似性を伺わせるものであり、今後 FCMD の頭部 CT を検討する際には、LS の有無に十分注意すべきであると考えた。

文 献

- Yoshioka M, Okuno T et al: Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy. Arch Dis Child 55; 589, 1980
- 2) 大沢真木子, 鈴木陽子ら: 先天性進行性筋ジストロフィー症(福山型)の遺伝・臨床・病理. 神経進歩, 24; 702, 1980
- Kamoshita S, Konishi Y et al: Congenital muscular dystrophy as a disease of the central nervous system. Arch Neurol 33; 513, 1976
- 4) 粕淵康郎, 羽場重尤ら: 木頭症を伴った先天性筋 ジストロフィー症の剖検例, 脳と発達, **6**; 36, 1974
- 5) 三宅捷太,後藤彰子ら: 水頭症と後頭部皮膚洞を伴った先天性筋ジストロフィー症の1例, 脳と発達, 9; 212, 1977
- Dobyns WB, McCluggage CW: Computed tomographic appearance of lissencephaly syndromes. Am J Neuroradiol 6; 545, 1985
- Warburg M: Hydrocephaly, congenital retinal nonattachment and congenital falciform fold.
 Am J Ophthalmol 85; 88, 1978
- Whitley CB, Thompson TR et al: Warburg syndrome: lethal neurodysplasia with autosomal recessive inheritance. J Pediatr 102; 547, 1983
- Bordarier C, Aicardi J et al: Congenital hydrocephalus and eye abnormalities with severe

- developmental brain defects: Warburg's syndrome. Ann Neurol 16; 60, 1984
- 10) Dambska M, Wisniewski K et al: Cerebrooculo-muscular syndrome: a variant of Fukuyama congenital cerebromuscular dystrophy. Clin Neuropathol 1; 93, 1982
- Korinthenberg R, Palm D et al: Congenital muscular dystrophy, brain malformation and ocular problems (muscle, eye and brain disease) in two German families. Eur J Pediatr 142; 64, 1984

福山型筋ジストロフィーにおける水頭症様病態の RI システルノグラフィーによる検討

班 員 福 山 幸 夫 東京女子医大小児科

共同研究者 三 石 洋 一¹⁾,大 沢 真木子¹⁾,牧 正 子²⁾
¹⁾ 東京女子医大小児科 ²⁾ 同放射線科

要旨

福山型先天性筋 ジストロフィー (FCMD) は, 筋ジストロフィー以外に中枢神経病変を有 することで特異であり、脳 CT scan では脳室 拡大と脳室周囲白質の低吸収域が知られ、水頭 症病態との鑑別が必要である。 我々は 10 例の FCMD 典型例に RI cisternography を行い 髄液循環動態を評価した。側脳室内に RI 集積 を認める ventricular reflux は9例に認めら れ, うち1例は病的な stasis 例であった。 clearance delay は全例に認め、左右差を3例に 認めたが、CT 上形態的差異の無いものが2例 であった。病的な ventricular stasis を認めた 1 例には頭囲拡大などの脳圧亢進所見は無かっ た。残る例にも early ventricular reflux, clearance delay 左右差などの subclinical findings を高率に認め、何らかの髄液循環動態の異常を 示唆したが、一般にそれらの病的意義について 明らかでなく、本症への水頭症病態の関与は否 定的であった。

緒 言

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) は中枢神経病変を有する点で他の筋ジストロフィーに比して極めて特異であり、頭部 CT scan上の特徴として、脳室の軽~中等度拡大と脳室周囲白質低吸収域(LDA)があり、あたかもperiventricular lucency を伴う水頭症様所見を

呈する。

今回, 典型的 FCMD 例に RI cisternography を施行し, 本法による髄液循環動態の解析を試みた。

対 象

今回検討した10症例を表1で示す。年令は6カ月より2歳7カ月までにわたり、いずれも生後8カ月以前に発症し、その後の臨床経過、検査所見より典型的な FCMD と診断した症例である。男児7例、女児3例であった。津守稲毛式発達テストによる DQ は22より75と広範囲に及んだが平均50と低値を示した。頭囲は1例を除き平均以下であり、残る1例も +0.07 SDと平均値を僅かに超えるのみであった。ほぼ同時期に施行し得た脳 CT scan 8 例では、脳室拡大は Evans' ratio で平均0.30と正常上限であったが、脳室周囲白質の LDA は全例に認められた。

方 法

各症例の体重に応じ、150-300 Mci の ^{111m}In DTPA を腰部より髄液腔内投与を行い、ガンマカメラにて正しい髄液腔内投与を直後に確認した後、3、6、24、48時間後に前・後・両側面・脳底面の5方向撮像を行い、必要に応じ72時間後に撮像した。

RI cisternography の評価は、側脳室内逆流像 (ventricular reflux) に関して 6 時間像ま

表1 対象症例 RI cisternography 施行時の頭囲・DQ を示す

	Age	DQ	II 1 C ()	CT findings	
			Head Cx (cm)	Evans' index	LDA of WM
case 1 🕆	7 M	54	45.7 (+0.07 SD)	0.35	+
2 ♀	1 y 2 M	44	43.0 (-1.30 SD)	0.27	+
3 💍	8 M	68	43.5 (-0.23 SD)	0.31	+
4 🕏	6 M	74	42.7 (-0.28 SD)	0.35	+
5 💍	1 y 2 M	75	46.5 (-0.65 SD)		
6 우	1 y 4 M	31	44.9 (-0.80 SD)	0.24	+
7 🕆	6 M	46	42.0 (-0.79 SD)	0.36	+
8 우	1 y	58	45.0 (-0.21 SD)		
9 💍	2 y 7 M	37	48.2 (-0.53 SD)	0.24	+
10 💍	7 M	22	43.5 (-0.14 SD)	0.29	+

^{*} L. D. A. of WM: LOW Density Area of White Masmall ter.

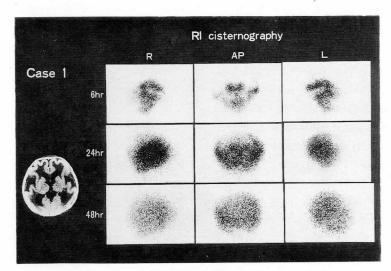


図1 Case 1 の CT および RI cisternography 所見

でそれを認めるが、24時間像では消失している ものを、early ventricular reflux とし、24時 間以後にも残存するものを ventricular stasis とした。

また、RI の clearance に関し、24時間像にて正常ならば、basal cisterm よりも parasagittal area に RI 集積がみられるはずであるが、循環遅延があり、basal cistern にいまだ RI 集積が残るものを clearance delay とした。前後像・底面像にて左右の Sylvian fissure 内の RI 集積に差があるものは左右差ありとした¹⁾。

症例および結果

次いで、個々の症例を提示し、RI cisternography の所見を概説し、cisternography 所見を分類した。

Case 1 (図1) は当科に6カ月時に受診した症例で、CT scan では Evans' ratio が0.35の軽度脳室拡大と脳室周囲白質の広範な LDAを認めている。本症例は頭囲が平均を上廻った唯一の例であるが、頭蓋内圧亢進を思わせる所見、すなわち頭囲拡大率の増加、縫合離開、嘔吐等の症候は認められていない。

RI cisternography では3, 6時間像で側脳

室内に RI 集積が明らかに認められ、さらに24 時間像でも僅かではあるが集積を認めることより、ventricular stasis と診断した。脳表への RI 移行は、24時間像で parasagittal area よりも basal cistern により強く RI 集積を認め、clearance delay ありと診断した。

本例は ventricular stasis があり、pathological ventricular reflux と判断され、shunt 手術の適応と RI cisternography 上判断されるが、頭囲拡大傾向が無いため手術をせずに経過観察中であり、明らかな頭蓋内圧亢進はみられていない。

Case 2 (図2) は、1歳になっても坐位不能 との主訴で来院している。CT scan では、側 脳室拡大は Evan's ratio で0.27と認められな いが、前角周囲白質に軽度ながら LDA を認 めている。

RI cisternography では 6 時間像まで側脳室内に RI 集積を認めたが、24時間像では消失している。また、24時間像で RI は parasagittal area よりも basal cistern により強く RI 集積を認め、脳表への RI 移行が遅延していた。したがって、early ventricular reflux と clearance delay を有するものと診断した。

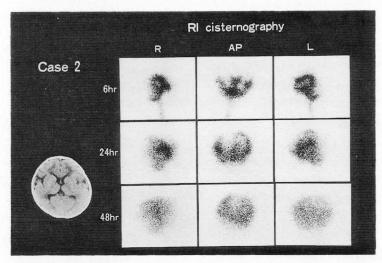


図2 Case 2の CT および RI cisternography 所見

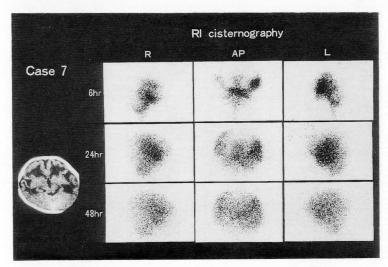


図3 Case 7 の CT および RI cisternography 所見

Case 7 (図3) は CT scan で側脳室周囲白質に広範な LDA を認め、他院より leucodystrophy の疑いで転院された6カ月の症例である。臨床経過、筋生検所見等より FCMD と診断されている。

CT scan では脳室拡大は Evan's ratio で 0.36 と中等度認められている。側脳室周囲 白質の LDA は、前角のみならず後角周囲にまで及び、皮質灰白質との境界も明瞭である。

Sylvian fissure は拡大しているが、明らかな 左右差は認めていない。

RI cisternography では, 6時間像で側脳室 内に RI 集積を認めるが, 24時間像では消失し ている。特筆すべきは, 6時間像で著明な Sylvian fissure 内の RI 集積の左右差で, これは 24時間像でも軽度であるが認められる。

また、RIの脳表への移行も24時間像で parasagittal area よりも basal cistern により強く RI が集積していた。

本例は early ventricular reflux に clearance delay を認めたほかに、CT scan 上明らかな形態的異常は認められないものの、RI cisternography に著明な左右差を認めた症例である。

Case 9 (図 4) は、運動発達遅滞精査のため 入院した2歳7ヵ月の男児である。

CT scan にて左中頭蓋窩に大きな CSF density の mass を認め, metrizamide CT cisternography にて non-communicating arachnoid

cyst と診断され、後に手術的に確認されている。

RI cisternography では arachnoid cyst と 同側の Sylvian fissure 内の RI 集積は, 反 対側に比し減弱していた。側脳室内の RI 集積は 6 時間像まで認められたが, 24時間像では消失していた。脳表への RI 移行は24時間像で, parasagittal area より basal cistern に RI 集積が強かった。

本例は early ventricular reflux に clearance delay を有し、さらに明らかな形態的異常 (arachnoid cyst) のため左右差を認めた症例である。

Case 10 (図5) は、運動発達遅滞のため7 カ月時に精査入院となっている。CT scan では Evans' ratio 0.29 と正常上限であったが、 前角周囲白質に LDA を認めた。Sylvian fissure は両側とも開大しているが、左右差は認 められない。

RI cisternography では全経過を通じて、側 脳室内に RI 集積を認めず、6時間像で明らか な Sylvian fissure の左右差を認めた。

また、24時間像で parasagittal area よりも basal cistern に RI 集積が強かった。

本症例は ventricular reflux の認められなかった唯一の症例で、左右差と clearance delay を認めた症例である。

以上の症例を含めた10症例につき、ventricu-

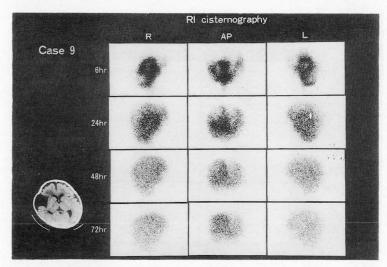


図4 Case 9 の CT および RI cisternography 所見

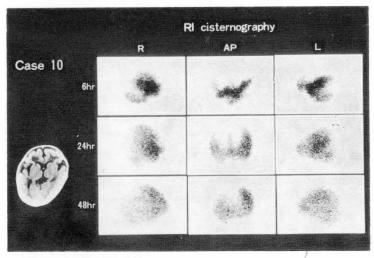


図5 Case 10 の CT および RI cisternography 所見

表2 全症例の RI cisternography 所見

	Ventricular Stasis	V. Early Reflux	Delayed Clearance	Laterality of Sylvian f.
case 1*	+ .	/	+	_
2*	_	+	+	_
3	-	+	+	-
4	_	+	+	_
5	_	+	+	_
6	-	+	+	_
7*	_	+	+	+
8	_	+	+	+
9*	_	+	+	++
10*	_	_	+	-

lar reflux, clearance, 左右差の有無についてまとめると表2のごとくになる。すなわち, 1 例の ventricular stasis を含め, ventricular refluxが9例と極めて高率に認められた。脳表への RI 集積に関して全例に clearance delayが認められた。左右差は3例にのみ認められたが, CT scan 上明らかに形態的差異を認めたものは1例のみであり,残る2例には形態的差異は無かったが, RI cisternography 上左右差を認めた。

考 按

FCMD 典型例において、大脳・小脳の小多脳回(micropolygyria),左右大脳半球間の癒着,脳幹部での錐体路走行異常,leptomeningeal fibroglical proliferation が知られており²⁾³⁾,CT scan 上では軽~中等度の脳室拡大に、脳室周囲白質の LDA が高率に認められている⁴⁾。FCMD が独立した疾患として認められるに伴い、水頭症を合併した臨床、および剖検報告が散見されるようになっている⁵⁾⁶⁾。さらに近年、欧米にて報告が増加している Walker-Warburg 症候群に、主病像として水頭症、無脳回、網膜形成異常に加えて進行性筋ジストロフィーに似た筋所見が得られていることより、FCMDの重症型ではないかとの推論が提起されている⁷⁾。

そこで、CT scan 上脳室拡大および PVL 類似性脳室周囲白質 LDA を示すことから、水頭症様病態の存在が疑われたので、 FCMD 典型例に RI cisternography を施行し、髄液循環動態の評価を行った。

その結果、pathological ventricular reflux と思われる stasis が1例みられ、残り9例中 8例に early ventricular reflux を、また全例 に clearance delay を認めた。さらに CT scan 上形態的差異は認めなくとも2例に左右差を認 めた。

Ventricular stasis を認めた 1 例 (case 1) も 頭囲拡大などが無かった。 early ventricular reflux, 軽度の左右差や clearance delay は正常でも認められるとの記載⁸⁾⁹⁾ があり、その病的意義は必ずしも明確ではない。

本研究では、RI cisternography 上 subclinical な異常を FCMD 全例が有することを明らかにしたが、髄液循環動態の異常による水頭症病態の合併は、FCMD には極めて稀なものと言わざるをえない。

文 献

- 牧 正子,山崎統四郎:骨髄腔シンチグラフィー。新小児医学大系13B,中山書店,東京,1981
 p. 98
- 2) 佐藤順一, 坂本皓哉ら: 先天性筋ジストロフィー 症——特に福山型先天型筋ジストロフィーについ て。病理と臨床 **3**; 962-966, 1985
- Takada, K., Nakamura, H.: Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central

- nervous system involvement (Fukuyama type). J. Neuropathol Exp Neurol 43; 395-407, 1984
- 4) 吉岡三恵子, 奥野武彦ら: 先天性筋ジストロフィー症(福山型)の CT 所見。CT 研究, **2**; 341-348, 1980
- 5) 山田洋司,大井静雄: 先天性筋ジストロフィー症 (福山型)の水頭症病態を動的に追跡しえた1症 例――その短絡術後の白質の変化と機能予後に関 する考察――。CT 研究, 7;88-91,1984
- 6) 粕渕康郎, 羽場重尤ら: 水頭症を伴った先天性筋 ジストロフィー症の剖検例。脳と発達, **6**; 36-41 1974
- 7) 高田邦安, 高嶋幸男: Walker-Warburg 症候群 は福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) の 重症型か? 脳と発達, 17; 269-271, 1985
- Bergstrand, G., Oxenstierna, G., et al: Radionuclide cisternography and computed tomography in 30 healthy volunteers. Neuroradiol 28; 154-160, 1986
- 9)前田敏男: RI 脳槽シンチグラフィー。核医学動態機能検査法,久田励一編,永井書店,大阪,1979, p. 57

全身の著明な筋肥大を主徴とした1症例

班 員 松 岡 幸 彦 名古屋大学神経内科

共同研究者 古 閑 寛、本 田 仁,高 橋 昭 名古屋大学神経内科

要旨

患者は22歳の男。両親がいとこ結婚であり、 姉に同様の症状を呈するものがある。11歳頃よ り、走るのが遅くなったということで発症。こ の頃よりふくらはぎが太くなってきた。入院 時、下肢に著しいが、上肢にも及ぶ筋肥大があ り、脱力、筋萎縮、ミオトニア、不随意運動な どは認めなかった。血清 CK が 2920 IU/l と 高值。GOT, GPT, LDH, aldolase, myoglobin も高値を示した。心電図、心エコーなどで 心筋障害の所見を認めた。筋電図では高振幅電 位が認められ、神経原性の所見。筋生検では、 筋線維の大小不同, 内在核の増加, fiber splitting,変性壊死線維の存在のほか,萎縮筋が小 群集をなしてみられる部位があり、 筋原性所見 と神経原性所見との混在であった。特異な病像 を示す本例の位置付けについて、考察を行っ た。

緒言

下肢を中心に、上肢にも及ぶ著明な筋肥大を 主徴とし、血清 CK 値の上昇、心筋障害など を伴った稀な1例を経験したので、若干の考察 を加え、報告する。

症 例

患者:22歳,男,会社員。

既往歴:特記すべきものなし。

家族歴:両親がいとこ結婚である。同胞は本 人を含め3人であるが、長姉が本人と同様な症 状を有している。

現病歴:11歳頃より走るのが遅くなってきた。またこの頃よりふくらはぎが太くなってきた。中学校時代になると、ふくらはぎはますます太くなってきた。運動能力は、何をするにもクラスでもっとも劣っていたが、体育の授業で他の生徒にまったく付いてゆけないというほどではなかった。このような状態がつづいていたが、本人も家族もとくに病的であると感ずるほどでもなく、医療機関を受診することなく過ごしていた。

昭和60年4月,腹痛があり,近医を受診した。十二指腸潰瘍の診断を受けたが,同時に肝機能障害を指摘され,地域の総合病院へ紹介された。そこで入院を含め種々の検査を受けた結果,慢性肝炎,特発性心筋症の診断を下されたが,血清 GOT, GPT などの高値とともに,CK 値の著しい上昇に疑問をもたれ,当科を紹介された。昭和61年5月6日入院の運びとなった。

入院時現症:身長 165 cm, 体重 75.5 kg, 闘士型体格。血圧 134/74 mmHg, 脈拍 84/分。意識・知能は正常。脳神経に特記すべき異常はない。運動系では、四肢骨格筋の肥大がもっとも目立つ所見である。これは calf muscle にもっとも顕著であり、下腿最大周径は右 42.5 cm左 41cm。大腿部にも著明で、大腿最大径は右53 cm,左54 cm(図1)。上肢においても、下肢ほどではないが、上腕二頭筋、三頭筋、前腕筋などに明らかに肥大が認められる。筋萎縮を呈する部位はない。徒手筋力テストで明らかな

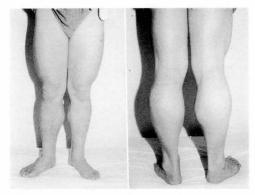


図1 患者の下肢。大腿筋,下腿筋の肥大を示す

筋力低下はなく、握力は右 44 kg, 左 35 kg。しゃがみ立ち、hopping、階段昇降などの一般運動機能に異常はみられない。ミオトニア現象、筋痛、有痛性筋痙攣はなく、手指に軽度姿勢時振戦がみられるが、他に fasciculation、myokymia などの不随意運動は認めない。深部反射は、上肢では軽度ないし中等度に減弱、PTR は高度に減弱、ATR は正常。病的反射は認めない。感覚系、自律神経系に異常を認めない。

検査成績:検尿,末梢血液は正常。GOT 153 IU/l, GPT 162 IU/l, LDH 354 IU/l と高値。 CK は 2920 IU/l (正常 20~100), aldolase 22.6 mU/ml (正常 3 ~ 8), myoglobin 320 ng/ml (正常 60 以下)。CK isozyme は MM 型が 99 % IgG 676 mg/dl, IgA 237 mg/dl, IgM 181 mg/dl と IgG の低下が認められる。GTT は 正常。甲状腺機能は T₃ 1.11 ng/ml, T₄ 6.5 $\mu g/dl$, TSH 1.0 $\mu U/ml$ と正常。髄液は初圧 200mmH₂O, 水様透明, 細胞数 0/3, 蛋白 40 mg/ dl, 糖 68 mg/dl と正常。心電図は心筋障害の 所見。ホルター心電図では、心室性および上室 性期外収縮の混在が認められる。心エコー図で は、左室腔の拡大と左室壁の運動性低下があ り、心筋障害の所見。 タリウム心筋シンチで は, 左室腔の拡大と左室尖部での取り込みの減 少が認められる。

筋電図では、安静時左腓腹筋に positive sharp wave が認められ、随意収縮時には motor unit が全般に軽度減少し、とくに上肢諸筋では 4~8 mV の高振幅電位が認められる。

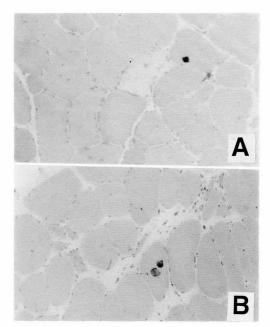


図2 大腿四頭筋生検像

A:筋線維径の大小不同,内在核の増加,硝 子様変性に陥った線維, fiber splitting がみられる。

B: 多角形をした萎縮筋線維の小群集がみられる。

運動神経最大伝導速度は正中神経で 53.8 m/sec, 脛骨神経で 40.2 m/sec と正常。左大腿四頭筋で行った筋生検では、筋線維径の大小不同が著明で、肥大線維、著しく萎縮した線維が混在してみられる。ところどころでは、萎縮筋線維が小群集をなして存在する (図2)。内在核が多くの線維に認められ、fiber splitting もみられる。ところどころに硝子様変性に陥った線維や壊死線維、それに伴う貧食像が散見される。組織化学染色でみると、type II predominance があり、若干の fiber type grouping の傾向がみられる。筋線維の萎縮や肥大は、type I fiber にも type II fiber にもみられる。

考 察

本例をまとめてみると、神経学的には、下肢に著明で上肢にも及ぶ筋肥大を主徴とし、そのほかの所見には乏しい。CK をはじめとする血清酵素の異常高値がある。筋電図は神経原性の所見である。筋生検は筋原性所見と神経原性所

見の 混在と思われる。 心筋障害を 合併して いる。遺伝形式は常染色体劣性と考えられる。

さて、本例の位置付けを既知の疾患の中で考えてみると、まず全身に及ぶ骨格筋肥大から、先天性筋緊張症(Thomsen病)が頭に浮かぶ。しかし、臨床的にも筋電図的にも、ミオトニアがまったくなかったことより、これは否定的である。また hypothyroidism に伴う筋肥大も、甲状腺機能検査の成績より否定的である。糖原病など他の代謝性疾患に伴う myopathy についても、臨床症候、検査成績、筋生検所見などから、これというはっきりした evidence はない。しかし本例では、何らかの代謝異常が根底にある可能性は常に念頭において、今後とも検討を進めてゆく必要があると思われる。

Hypertrophic myopathy (hypertrophia musculorum vera)¹⁾ は、病理学的にみると純粋に筋線維の肥大のみがみられる病態で、本例の筋生検でみられたような萎縮筋線維や、筋線維の構造変化の所見はないとされている。したがって血清 CK の上昇もない。一方、過半数の例ではミオトニア現象がみられるとされている。このような点より、本例は hypertrophic myopathy とも明らかに異なる。

さて、血清 CK の著しい高値、心筋障害を伴い、筋生検で筋原性所見も認められる疾患と考えると、進行性筋ジストロフィー症がどうしても鑑別の対象となる。そのうち、Duchenne型は年齢の点でまったく異なるが、Becker型は青年期までかなり運動能力が保たれる型である。Calfの pseudohypertrophy が必ずみられ、筋電図や筋生検所見で神経原性所見がかなりの頻度で混在するとの記載20もみられる。しかし、遺伝形式は伴性劣性であるので、本例は遺伝形式の点で異なる。肢帯型のなかには常染色体劣性形式の遺伝をとるものがあるが、本例のように著しい筋肥大を呈し、萎縮をまったく認めなかった症例は、われわれの検索しえた範囲内では、これまでに記載がない。

一方、筋電図が神経原性で、筋生検でも神経原性の要素がみられたところから、神経原性の疾患に目を向けてみると、脊髄性筋萎縮症の中の特殊な一群が浮かび上ってくる。Bouwsma

& van Wijngaarden3) は、オランダで経験した 100 例の proximal spinal muscular atrophy の臨床症候をまとめ、うち14家系23例では、 calf の hypertrophy があり、それは全例男性 であったと述べている。これらの症例ではすべ て血清 CK 値の上昇があり、なかには50以下 が正常の測定法で 1,000 以上に達する例もあっ た。 Namba ら4 の chronic proximal spinal muscular atrophy 382例の解析では, muscle pseudohypertrophy は15%にみられている。血 清 CK 値の上昇は約1/3の症例にみられ、筋 生検では18%の症例で神経原性と筋原性の所見 の混在がみられている。1978年 Pearn & Hudgson⁵⁾は、10歳台で発症し、初期に calf の 著しい肥大を示し,進行が緩徐で,筋電図,筋 生検では神経原性所見を示す5症例を, spinal muscular atrophy の新しい variant として記 載した。この中の1症例では、初期には calf ば かりでなく,大腿,上肢の肥大もあったとされ ており、われわれの例の病像に似る。しかし、 血清 CK や心所見については記載がなく, 不明 である。

いずれにしても、今回のわれわれの症例を既知のいずれかの疾患概念に当てはめるのは困難である。本例では、何らかの病因が、筋にも運動ニューロンにも同時に働いていることが推定され、そのような観点から、今後さらに検討を進める必要があると思われる。

- Kakulas BA & Adams RD: Diseases of Muscle, 4th ed, Harper & Row, Philadelphia 1985,
 719.
- Bradley WG, Jones MZ et al: Becker-type muscular dystrophy. Muscle & Nerve 1; 111, 1978
- Bouwsma G & Wijngaarden GK van: Spinal muscular atrophy and hypertrophy of the calves. J. Neurol. Sci. 44; 275, 1980
- Namba T, Aberfeld DC et al: Chronic proximal spinal muscular atrophy. J. Neurol. Sci. 11; 401, 1970
- 5) Pearn J & Hudgson P: Anterior-horn cell degeneration and gross calf hypertrophy with adolescent onset; a new spinal muscular atrophy syndrome. Lancet 1; 1059, 1978

ミトコンドリア異常,心伝導障害を伴った

肩甲・上腕型筋萎縮症

班 員 姜 進 国立療養所刀根山病院神経内科

共同研究者 塚 本 美 文¹⁾, 槇 永 剛 一¹⁾, 依 藤 史 郎²⁾

¹⁾ 国立療養所刀根山病院神経内科 ²⁾ 大阪大学第二内科

要 旨

幼児期より四肢筋萎縮が進行し、36歳時に心 伝導障害にて pacemaker を植え込んだ肩甲・ 上腕型筋萎縮症の37歳男性例を経験した。家族 歴を有し、好気的運動負荷による乳酸・ピルビ ン酸の異常上昇、生検筋に ragged-red fibers を認め家族性 mitochondrial myopathy と診断 した。さらに生検筋にて mitochondria 電子 伝達系酵素活性を測定中であるが、Complex II 欠損の疑いがある。本例は Complex II 欠 損例を含めた既知の mitochondrial myopathy と臨床像を異にしており、筋疾患の分類上また mitochondrial myopathy の多様性を考えさせ る上でも、貴重な症例と考えられた。

はじめに

1962年の Luft らの報告¹¹ 以来, mitochondrial myopathy は, 臨床的・生化学的な検索の進展により中枢神経症状を含む多彩な臨床症状を呈する疾患群と考えられるようになった。最近我々は, 家族歴を有し, 著明な心伝導障害を伴い, 肩甲・上腕型の筋萎縮分布を呈したmitochondrial myopathy の一例を経験した。本症例は既知の mitochondrial myopathy と臨床像を異にしており, 貴重な症例と考えられたので, その臨床像を中心に, また mitochondria 電子伝達系酵素活性についても若干の検索を行ったので報告する。

症 例

症例:37歳男性。(刀根山神内85-131)

主訴:四肢筋力低下・筋萎縮,心伝導障害。 家族歴:母,姉(心伝導障害にて pacemaker 植え込み),妹が同病と考えられる。血族結婚 はない。

既往歴:17歳時腸閉塞にて薬物加療。

現病歴:2歳頃九州大学病院にて筋萎縮症と診断されたが、詳細は不明。6歳頃より四肢近位部の筋萎縮が徐々に進行し、10歳頃より走るのが遅くなり、歩容異常を指摘された。13歳頃より階段昇降および起立が困難となった。30歳時検診にて不整脈を指摘された。昭和60年(36歳)初めより左胸部痛が頻回に出現し、5月某病院に入院、完全房室 block の診断にて pacemaker 植え込み術を受けた。同年10月、四肢筋萎縮・筋力低下の精査目的にて当科入院となった。

入院時現症:体格は、身長 154 cm,体重 31 kg の痩せ型で、血圧 140/80 mmHg,脈拍 60/分整,左上胸部に pacemaker 植え込みの手術痕を、また高度の胸椎側彎、中等度の腰椎前彎を認めた。神経学的には、意識清明、知能正常(IQ 118: WAIS)。脳神経系では胸鎖乳突筋は萎縮し挙頭不能。眼底・眼球運動をはじめ他の脳神経系には異常は認めなかった。運動系では、著明な翼状肩甲と上腕・大腿・下腿中心に筋萎縮・筋力低下を中等度から高度に認めた。

深部腱反射は消失。病的反射はなかった。頸および肘関節・股関節・左足関節に拘縮を認めた(図1)。筋線維束攣縮やミオトニア現象は認めず,感覚系に異常なく,小脳症状・自律神経症状は認めなかった。

入院時検査成績:検尿,検便,検血,血沈は 異常なく,血液生化学検査では CK 384 IU/l(正常値 $54\sim263\,IU/l$),アルドラーゼ $7.8\,IU/l$ (正常値 $2.3\sim7.1\,IU/l$),無機リン $4.6\,mg/dl$ (正常値 $2.6\sim4.5\,mg/dl$),遊離脂肪酸 810



図1 呈示症例全身像

 μ Eq/l (正常値 105 \sim 801 μ Eq/l) と軽度高値を示し、クレアチニン 0.3 mg/dl (正常値 0.5 \sim 1.0mg/dl) とやや低値を示した。その他の肝機能・腎機能・脂質・電解質等は、安静時血中乳酸・ピルビン酸を含め正常であった。一般血清学的検査、甲状腺機能、動脈血ガス分析では特に異常を認めなかった。75 g OGTT では、血糖値は空腹時 106 mg/dl, 糖負荷後60% 216 mg/dl, 120% 132 mg/dl で境界型を呈した。髄液一般検査は正常であった。

心電図は、心拍数 1 分間 60 の pacemaker rhythm。 脳波では前頭・頭頂部に θ 波の軽度 の混入を認めたが、頭部 CT では異常所見は なかった。筋電図検査では四肢近位筋優位に short duration, low amplitude unit potentials の筋原性変化を認めたが、神経原性変化は見ら れなかった。神経伝導速度は、右正中神経で MCV 47.6 m/s, 右後頸骨神経では MCV 42.8 m/s, SCV 37.7 m/s で正常下限~軽度低下し ていた。右正中神経 SCV は 56.9 m/s と正常 であった。また右正中神経刺激による短潜時体 性感覚誘発電位の各潜時は正常範囲にあった。 15 Watt 15分の bicycle ergometer 運動負荷 試験では,血中乳酸・ピルビン酸は対照者と比 べ著増し、 mitochondria 内での代謝異常が示 唆された(図2)。

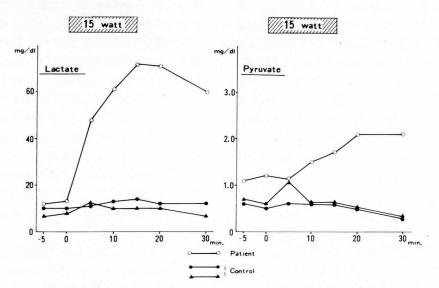


図2 好気的条件下での bicycle ergometer による運動負荷(15 Watt 15分)に 対する,血中乳酸・ピルビン酸の反応

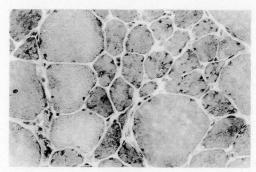


図3 左三角筋生検光顕像: Gomori Trichrome 染色変法 ×200

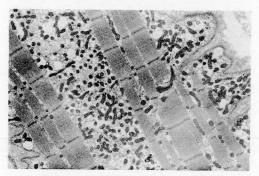


図4 左三角筋生検電顕像:×5,000

筋生検(左三角筋); 光学 顕微鏡的には, small round fibers を含んだ非常に大小に富む筋線維で,中心核, fiber splitting, phagocytosis, necrosis, basophilia 等の変性所見も散見された。ATP 染色で fiber type grouping, type 1 fiber predominancy が見られ, Trichrome 染色で small round fibers 中心に mitochondria の分布異常, subsarcolemma での増加をみとめた(図3)。電顕的にも mitochondria の増加と形態の異常が確認されたが, 特異な結晶様封入体や著しい crista の異常, またglycogen, lipid droplets の増加は明らかではなかった(図4)。

考 案

今回呈示した症例は、家族歷、血中-CK 等筋酵素の上昇、筋電図所見等よりは顔面・肩甲・上腕型筋萎縮症(FSH 症候群)の不全型である肩甲・上腕型筋萎縮症と考えられたが、ergometer運動負荷による血中乳酸・ピルビン

酸の異常上昇,および生検筋に mitochondria の異常 (ragged-red fibers) が認められたところから,mitochondrial myopathy と診断した。検索し得た中枢神経系の異常所見としては,脳波上 θ 波の軽度混入を見たのみであったが,一年後再検では異常は認められなかった。本例は,筋症状に加え中枢神経系をも含む多彩な臨床症状を呈する Kearns-Sayre 症候群をはじめとする mitochondrial encephalomyopathy とは臨床像をかなり異にしている $^{2)3}$ (表1)。

文献的に mitochondria 異常を認めた FSH 症候群としては、本邦では若山らの報告がみられるが、これは家族歴が明らかでなく、心電図上も左室肥大の所見のみであり本例とは異なっていると思われる 4)。欧米では、Hugdson らによる顔面・肩甲・上腕型筋萎縮症を呈した家族性 mitochondrial myopathy の報告がみられるが、これも本例とは異なり、著明な心伝導障害を呈した者は認められず、小脳症状を呈した者があり、乳酸アチドーシスを起こした者がある 506 (表1)。

現在, mitochondria 電子伝達系酵素活性を 測定中7)であるが、これまでに判明している成 績を表2に示した。この結果からは、Succinate cytochrome C reductase 活性の低下が 考えられ、このことより Complex II の欠損が 疑われる。Complex II の欠損症についてはこ れまでに5例の報告があり、2例は Zellweger 病に合併した1家系で8), これを除き家族歴を 有するのは1家系の姉弟例のみであるが、この 家系の臨床症候は小脳失調, 知能発達遅延, ミ オクローヌス発作等であり MERRF (ミトコ ンドリア異常を伴うミオクローヌスてんかん) と考えられる家系であり9)、本例の臨床像と異 なることは表1を参照すればあきらかであろ う。また家族歴を認めない残り1例は眼瞼下垂 を含む筋症状の他に、脳波・髄液に明らかな異 常を認めたが、心電図には異常は見られなかっ たとされている10)。

Mitochondria 電子伝達系酵素活性異常による myopathy は、同一酵素の欠損においても 多彩な臨床像を呈するようで、臨床像からの診 断は困難であり、生検筋等においての生化学的

		ミトコンドリア脳筋症*			ミトコンドリ	ア異常 FSH
	本 例	KSS	MERRF	MELAS (HTS)	若山 ら**	Hudgson ら***
家族歴	+	_	+	+	不明	+
発症年齢(歳)	2 or 6?	小児~49	小児~42	<10	6	6~50
外眼筋麻痺	_	+	_	_		-
網膜色素変性	_	+	_	_	_	記載なし
心伝導障害	+	+	-	_	-, (LVH)	-, (ST 低下)
ミオクローヌス	_		+	_	_	_
小脳失調	_	+	+	_	記載なし	+(2例)
知能異常	-	+	+	+	_	記載なし
痙 欒	_	_	+	+	+(熱性)	_
筋力低下	+	+	+-	+	+	+
難 聴	_	+	+	+	_	記載なし
低 身 長		+	+	. +	<u> </u>	_
stroke-like episode	_	_	_	+	記載なし	記載なし
乳 酸 アンドーシス	_	+	+	+	記載なし	+(1例)
ragged-red fibers	+	+	+	+	+	+
CSF 蛋白 >100 mg/d <i>l</i>	_	+	_	_	_	記載なし
EEG 異常	±~-	+	+	+	_	_

* 文献 2), 3)

** 文献 4)

*** 文献 5), 6)

KSS: Kearns-Sayre 症候群

MERRF: ミトコンドリア異常を伴うミオクローヌスてんかん

MELAS: ミトコンドリア・ミオパチー, 脳症, 乳酸アシドーシスの症候群 HTS: Hackett-Tarlow 症候群 LVH: Left ventricular hypertrophy

表2 呈示症例の筋組織 ミトコンドリア 電子伝達系酵素活性

	Patient	Controls (12)
Rotenone-sensitive NADH-cytochrome c reductase*	0.4	1.4±0.8
Succinate-cytochrome c reductase*	0.1	0.9±0.3
Cytochrome c oxidase*	0.4	1.3±0.5

^{*} Values expressed as μmol/min/g tissue Control values show mean±S.D.

な検索が不可欠となっている。本例においても 現在, Complex II を中心とした mitochondria 電子伝達系酵素の詳細な分析を進めてお り, 早晩本例における異常が解明できるものと 期待される。

まとめ

Mitochondria 電子伝達系酵素 Complex II 欠損症の疑いがある,遺伝歴と著明な心伝導障害を有する mitochondrial myopathy と考えられる1 例を経験し,筋疾患の分類における位置づけを考える上で貴重な症例と考えられたので報告した。

文 献

- Luft R, Ikkos D et al: A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control; a correlated clinical, biochemical and morphological study. J Clin Invest 41; 1776, 1962
- DiMauro S, Bonilla E et al: Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 17; 521, 1985

- 3) 福原信義: わが国におけるミトコンドリア・ミオ パチーの臨床, 神経内科 24; 125, 1986
- 4) 若山吉弘, 高柳哲也ら: 生検筋および生検肝細胞 に mitochondria 内結晶様封入体を認めた顔面肩 甲上腕型筋ジストロフィー症の一例, 臨床神経, 16; 706, 1976
- 5) Hudgson P, Bradley WG et al: Familial "mitochondrial" myopathy; a myopathy associated with disordered oxidative metabolism in muscle fibres. J Neurol Sci 16; 343, 1972
- 6) Bradley WG, Tomlinson BE et al: Further studies of mitochondrial and lipid storage myopathies. J Neurol Sci 35; 201, 1978
- 7) 依藤史郎, 小笠原三郎ら: ミトコンドリア・ミオ

- バチーの生化学的分析,神経内科 24; 138, 19 86
- Goldfisher S, Moore CL et al: Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepatorenal syndrome. Science 182; 62, 1973
- Riggs JE, Schochet SS et al: Mitochondrial encephalomyopathy with decreased succinatecytochrome c reductase activity. Neurology (Cleveland) 34; 48, 1984
- Sengers RCA, Fischer JC et al: A mitochondrial myopathy with a defective respiratory chain and carnitine deficiency. Eur J Pediatr 140; 332, 1983

Rimmed vacuole myopathy の臨床的再検討

班 員 川 井 充 東京大学神経内科

はじめに

我々は昨年度の本班会議に上腕、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 の一症例を報告し た1)。 その特徴は以下のとおりである。①30歳 頃発症し進行性,②特異な筋障害の分布(体幹 筋、臀筋、上腕大腿の屈筋群に強い障害がみら れる)(3)病理組織学的に多数の rimmed vacuole が認められる。これらの特徴は、遠位筋が 障害されていないという点を除いて, rimmed vacuole 型遠位性ミオパチー(以下 RVDM と 略)と呼ばれている一群の症例と一致してい た。遠位性ミオパチーは筋萎縮, 筋力低下が四 肢遠位部にはじまる遠位部優位の症例をさす概 念であり²⁾, この症例を遠位性ミオパチーと呼 ぶには無理がある。しかしその著しい類似性か らこの症例がいわゆる rimmed vacuole 型遠 位性ミオパチーとは全く別の疾患であるとは考 えられず, むしろその spectrum の中でとらえ るべきであると考察した。

従来の議論は、遠位筋優位の障害を呈するミオパチーの中から特異な筋障害の分布と病理組織像を呈する一群の症例を分離するという過程をとってきたため、近位筋優位の症例をどのように位置づけるかに関しては全く未解決である。本年度は新しい試みとして、rimmed vacuole myopathy(以下 RVM と略)すなわち多数の rimmed vacuole がみられる原因不明のミオパチーという観点から、昨年度報告した症例や rimmed vacuole 型遠位性ミオパチーをと

らえなおしてみたい。

方 法

①東京大学神経内科および国立療養所下志津病院で詳しく検索された RVM 20例を対象として、発症年齢、家族歴、臨床症状、検査所見について検討した。とくに筋障害の分布に関しては CT スキャンを施行したものが13例あり、その結果を重視した。

②上記20例に,主として本邦において報告された RVM 87例を加えた計107例について発症年齢,臨床経過について検討した。

結 果

(1) 自験20例についての検討

20例の概要を表1に示す。AとBは CT により筋障害の分布が検討された症例で、AはRVDM、Bは近位筋の障害が優位な症例である。CとDはRVDMと診断されているが CTによる筋障害の分布の検討は行われていない。ABCDいずれも oculopharyngeal muscles は障害されていない。Eは oculopharyngeal muscles が障害されている症例で、うち1例TK は CT による筋障害の分布の検索が行われている。

① 発症年齢: RVDM と診断されている症例 16 例 (すなわち ACD) の発症年齢は 27.7± 5.9 歳で,16歳から38歳にわたって分布している。B すなわち近位筋優位の症例は27歳と31歳で,Aの分布範囲に入っている。これに対して oculopharyngeal muscles が障害されるEの2

区分	氏名	性	発症 (歳)	検索 (歳)	最終 診察 (歳)	経過年数*	遺伝**	CPK*	EMG	СТ	初発症状	
	SS	M	27	37	46	19	確	中	М	+	歩容の異常を指摘された。	
	KW ⁵⁾	F	22	29	36	14	疑	軽	M+N	+	歩容の異常を指摘された。	
	MS	M	25	38	39	14	確	軽	M+N	+	左下肢の脱力。	
	SM	F	38	48	51	13	孤	軽	M+N	+	左手第2指が曲げにくい。	
Α	F M ⁵⁾	F	27	34	36	9	確	正	M+N	+	階段がのぼりにくい。	
A	KF	F	25	27	32	7	孤	軽	M+N	+	垂足。	
	KY	F	26	31	31	5	孤	Œ	M+N	+	階段がのぼりにくい。	
	F Y ⁵⁾	F	34	36	39	5	確	中	M+N	+	歩容の異常を指摘された。	
	ΜI	F	37	40	41	4	確	中	M	+	足が重い。	
	KS	M	25	26	26	1	孤	軽	M+N	+	走り方がおかしいといわれた。	
В	КН	F	27	43	43	16	確	中	M+N	+	歩行が遅くつかれやすい。	
	M S 1)	М	31	43	44	13	疑	中	M+N	+	下肢筋力低下。	
	K S ³⁾	F	25	27	33	8	孤	中	M+N	_	歩容の異常を指摘された。	
С	SY	F	28	34	34	6	孤	軽	M+N	_	腰が重い。つまづいてころぶ。	
	MO ³⁾	F	27	29	29	2	孤	中	M+N	-	重い物を持つと腰が立たない。	
	SH	M	16	29	29	13	疑	高	M+N	_	階段昇降時ふんばりがきかない。	
D	MΤ	M	23	26	26	3	確	中	M		つまづいてころびやすい。	
	K S 6)	M	38	39	41	3	AD	軽	M+N	-	歩容の異常を指摘された。	
Е	тк	F	53	61	61	9	確	軽	M+N	+	階段がのぼりにくい。	
E	R K4)	F	40	61	61	21	孤	ΙĒ	M+N	-	表情乏しい。言葉がききとりにくい。	
			r I						r			

注 * 発症から最終診察までの年数

** 孤:孤発例,確:同胞に発症のみられるもの,疑:両親の血族結婚,AD:常染色体優性遺伝

*** 正:正常,軽:軽度上昇(正常上限の2倍以内),中:中等度上昇(正常上限の2~10倍),

高:高度上昇(正常上限の10倍以上)

**** M:筋原性変化, N神経原性変化

例の発症年齢は40歳、53歳と明らかに高い。

② 初発症状:RVDM では歩き方あるいは走り方がおかしいと指摘された症例が16例中6例と最も多い。ついで階段歩行の困難(とくに昇りの時)に気付いた症例が3例,つまづきやすさあるいは垂足に気付いた症例が3例,重い物を持った時腰が立たないあるいは腰が重いと訴えた症例が2例と続いていた。上肢の症状ではじまった症例は1例であった。RVDM といえども,明らかに下肢末梢の障害によると思われる症状で発症している症例ばかりではないことは注目に値する。

③ 家族歴: RVM 20例中, 家系内発症者の認められる確実例は9例, 両親の血族結婚が認められる症例は3例, 孤発例8例であった。1例に親子2代にわたる発症がみられ常染色体性優

性遺伝と考えられた (症例 D-KS)。遠位筋優位 か近位筋優位かによる違い,oculopharyngeal muscles が障害されるかどうかによる違いは症 例数が少なく検討できなかった。

④ 筋障害の分布:最も重要な点は oculopharyngeal muscles が障害されるか否かという点である。 E の 2 例は oculopharyngeal muscles の障害で発症あるいは下肢筋の症状の出現後 4 年で嚥下障害が出現しているのに対し, A \sim D の 18 例は発症後 1 \sim 19 年(8.6 ± 5.3 年)まで観察しているが 1 例も oculopharyngeal muscles の障害がみられない。このことは後で文献例もあわせて多数の症例について考察する。第 2 に RVDM の筋障害の分布について CT を用いて検討した結果以下のような興味ある事実が明らかとなった。 @ RVDM において最も普遍的

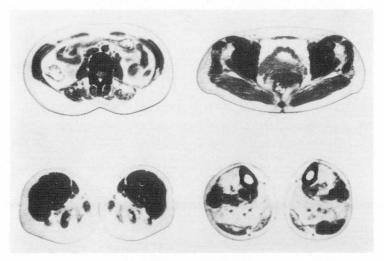


図1 A-FY の骨格筋 CT 像

に認められる所見は,大腿の伸屈筋間の所見の 解離である。すなわち大腿四頭筋がよく保たれ るのに対して, 大腿屈筋群は高度に障害され る。⑥下腿で最も障害されやすいのは前頸骨筋 などの anterior compartment の筋群である が, その他の筋の障害の程度は症例により様々 である。©大腿屈筋群のみならず、大腿内転筋 群、傍脊柱筋群など近位筋も高度に障害されて いる。これらの事実は, 従来遠位筋優位の障害 を呈するといわれているものの, 近位筋の障害 も部位によっては高度であり、また症例による 差もかなりあることを示している。RVDM の CT 像 (症例 A-FY) を図1に示す。 なお CT が施行されていない CD の症例のうちCの3例 では大腿における伸屈筋間の解離が臨床的に確 認されている。Dの3例ではこの所見は注目さ れていない。第3に近位筋が優位に障害されて いるBの2例でも,大腿における伸屈筋間の所 見の解離が認められる (図2,3)。 最後に oculopharyngeal muscles の障害されている症例 は数が少なく, 現時点で一般的なことはいえな いが、CT を施行した症例 E-TK では、筋障 害は全身的であること, 大腿に伸屈筋間の所見 の解離を認めることが注目される(図4)。なお 伸屈筋間に著明な筋力のアンバランスがあるに もかかわらず、著明な関節拘縮は1例にも認め られなかったことは注目に値する。

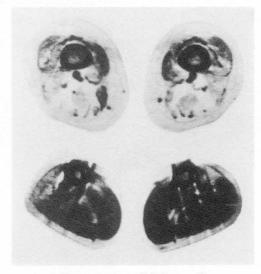


図2 B-KH の骨格筋 CT 像

⑤ 検査所見:大部分の症例で、CPK の上昇は軽度(2倍以内)から中等度(10倍以内)である。筋電図における主たる所見は筋原性変化であるが、神経原性変化を混じることが多い。

(2) 文献からの87例を加えての検討

既に述べたように、oculopharyngeal muscles が障害される症例とされない症例では発症年齢が大きく異なること、後者では発症後長期間経過しても oculopharyngeal muscles は障害されないことから、両者の間には不連続性が存在するものと思われた。そこで oculopharyngeal

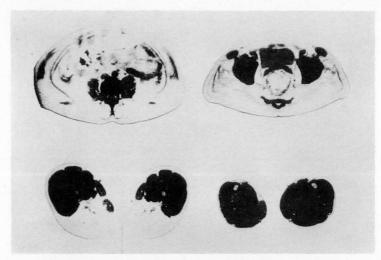


図3 B-MS の骨格筋 CT 像

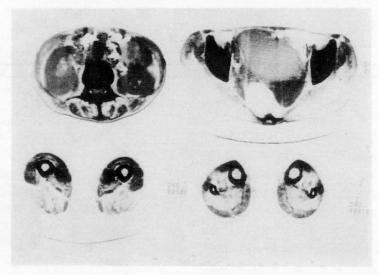


図4 E-TK の骨格筋 CT 像

muscles が障害されない症例を Group 1, 障害される症例を Group 2 とし、それぞれについて発症年齢、遺伝、 臨床経過について分析した。 Group 1 の大部分は rimmed vacuole を伴う遠位性ミオパチー、 Group 2 は oculopharyngeal dystrophy あるいは oculopharyngodistal myopathy として報告されていた。

A. oculopharyngeal muscles の障害されない 症例75例 (Group 1) の検討

①性比:男:女は1:1.14。

②遺伝:36%が家系内発症および両親の血族結

婚のいずれも認めない孤発例であった。両親の血族結婚は53%に認められたが、親子2代にわたる発症がみられたのは75例中2例のみであった。以上よりごく一部を除いて常染色体性劣性遺伝に従うものと考えられた。

③発症年齢: 26.1±5.9歳(13~41歳)。男 25.0 ±5.9歳,女 26.9±5.7歳で男性に わずかなが ら若年発症の傾向が認められる。孤発例26.0± 5.2歳,家族例26.1±6.3歳で差を認めない。 発症年齢の分布を図 5,6,7に示す。

④初発症状:病歴上, 明らかに下肢遠位筋の症

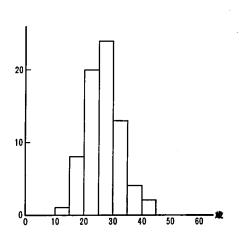


図5 RVM Group 1 の発症年齢の分布 (1)

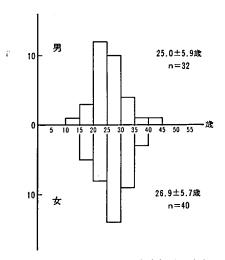


図6 RVM Group 1 の発症年齢の分布 (2)

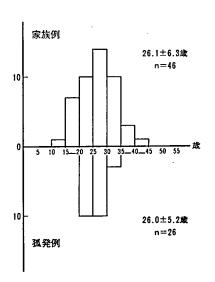


図7 RVM Group 1 の発症年齢の分布 (3)

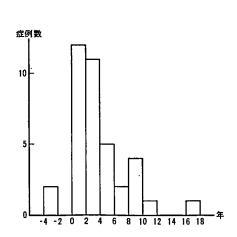


図8 RVM Group 1 下肢の症状出現から 上肢の症状の出現までの期間

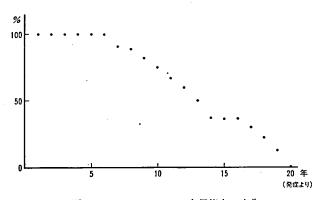


図9 RVM Group 1 歩行能力の喪失

状で発症したと認められた症例は70例中30例で43%であった。

⑤経過:下肢の症状の出現後平均3.3年で上肢に症状が出現する(図8)。発症後最終観察までの期間は1年から35年まで分布している。68例中45例が発症後5年以上経過しているにもかかわらず, oculopharyngeal muscles が障害された症例は1例もない。発症後13年で約半数が歩行不能となっている(図9)。

B. oculopharyngeal muscles が障害された症例32例 (Group 2) の検討

①性比:男:女=1:0.33 と男性に多い。 しかし家族例の家系図から男女比を計算すると1:0.83となり女性の比率が増加する。女性には軽症例,不全型が多い可能性がある。

②遺伝:34%が孤発例。56%が家族例。うち親子2代にわたる発症を41%に認める。両親の血族結婚はない。常染色体性優性遺伝に従うものと考えられる。

③発症年齢: 41.8±13.1歳。男41.4±13.9歳, 女42.8±10.3歳。発症年齢の分布は図10に示す ように二峰性で,20歳台前半と40歳台後半にピ ークがある(図10)。40歳台後半のピークが高

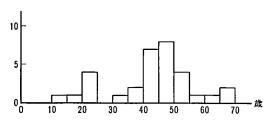


図10 RVM Group 2 の発症年齢の分布

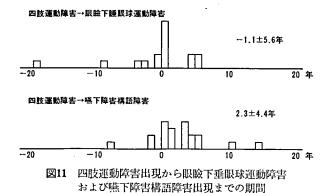
く, 高年齢発症群の発症年齢は46.9±8.0 歳 である。

④初発症状および経過:初発症状は48%が眼瞼下垂,複視などの眼筋麻痺(殆どが眼瞼下垂),四肢筋力低下38%(上肢10%,下肢14%,上下肢14%),鼻声,嗄声,構音障害,嚥下障害などの舌咽頭喉頭筋の麻痺17%,顔面筋麻痺10%であった。また眼筋麻痺の出現後1.1±5.6年で四肢筋力低下が出現,四肢筋力低下出現後2.3±4.4年で嚥下障害,構語障害が出現する(図11)。四肢筋力低下で発症した症例も全例が4年以内にoculopharyngeal muscles が障害されている。

考 察

Rimmed vacuole at oculopharyngeal muscular dystrophy, rimmed vacuole 型遠位性 > オパチー,神経原性筋萎縮症など種々の疾患で 観察される非特異的所見である7~10)。 しかし非 常に多数にみられる時は、ミトコンドリアミオ パチーにおける ragged red fiber のように、 その発症機序を考える上で重要な所見と考えら れる。本研究における rimmed vacuole myopathy (RVM) という概念は、多数の rimmed vacuole を呈する原因不明の(すなわち神経原 性筋萎縮症, 糖原病, 中毒, 筋炎などを除く) ミ オパチーの総称で決して一つの clinical entity ではないが、共通の発症のメカニズムをもつと 考えられる一群の疾患で、以下のような共通す る臨床的特徴をもっている。①多数の rimmed vacuole。② CPK は軽度ないし中等度上昇。

③筋電図で筋原性変化にしばしば神経原性変化



を混じる。④しばしば家族性。⑤特徴ある筋障害の分布。RVM は基本的には遺伝性の疾患であり、その原因は遺伝子に求められるべきであるが、原因が全く不明である現在、その分類は臨床症状にもとづいて行われる以外にない。現時点で RVM の中で確かな clinical entity として認められているものはないが、近年本邦では rimmed vacuole 型遠位性ミオパチー(RVDM)が clinical entity であるか否かが議論されている 208 。

RVDM は下肢遠位筋とくに前胫骨筋の筋力低下で発症し、筋力低下、筋萎縮は遠位筋優位であるとされている²¹。しかし CT を用いて筋障害の分布を検討したこれまでの研究⁵¹¸¹¹¹ および本研究の結果、RVDM における下腿筋の障害の程度は軽度なものから高度なものまで様々であること、大腿の屈筋群が全例で高度に障害されるのに対して大腿の伸筋である大腿四頭筋はよく保たれること、大腿屈筋群をはじめとして傍脊柱筋群、胸鎖乳頭筋など近位の筋も部位によっては高度に障害されるため単なる遠位筋優位という表現は不適当であることが明らかになってきた。

さらに昨年度、我々が本班会議に報告した症例のように遠位筋が全く障害されておらず、明らかに近位筋優位といわざるをえないが、その他の点では RVDM と全く同じであるというような症例が存在する。このような症例は上記の議論から RVDM の spectrum の中でとらえることが十分可能である。よって RVDM を clinical entity として考える場合、遠位筋優位という限定はとり除くべきであり、むしろ既に述べた大腿部における伸屈筋間の所見の解離を重視するべきであると考える。

さてこのような概念の拡張は不可欠であるが、どこまで拡張すべきなのであろうか。RVMの中には oculopharyngeal muscles の障害される症例が oculopharyngeal dystrophy, oculopharyngodistal myopathy の名のもとに多数報告されている。その中で、親子二代にわたる発症がみられ、親は oculopharyngeal muscles の障害された近位筋優位の RVM、子供は遠位筋優位の RVM の報告があり、RVDM と oculo-

pharyngeal dystrophy の間の連続性を指摘するむきもある¹²⁾。

そこで本研究では RVM を大きく oculopharyngeal muscles が障害されない症例 (Group 1) と障害される症例 (Group 2) の 2 群に分け、それぞれの臨床的特徴を分析してみ た。その結果 Group 1 は①男女比1:1.14, ②常染色体性劣性遺伝または孤発例、③発症年 齢は 26.1±5.9 歳, Group 2 は ① 男女比1: 0.33, ②常染色体性優性遺伝または孤発例, ③ 発症年齢は 41.8±13.1 歳と男女比, 遺伝形式, 発症年齢に大きな差異が認められた。また Group 2 は発症後少なくとも 4 年以内に oculopharyngeal muscles のいずれかが障害される のに対し, Group 1 では 71% が発症後 5年以 上経過していた。このことは RVM は臨床的な 特徴をもつ2群に大きく分類することができ, また RVDM の概念を oculopharyngeal muscles が障害される症例まで拡張することが不適 当であることを示している。

Group 1 の発症年齢の分布は正規分布に近く、家族例と孤発例の間で差を認めない。その大部分はこれまでに RVDM として報告された症例であり、比較的均一性の高い集団と考えられるが、現在のところこれを単一疾患といえるだけの根拠はない。Group 2 は発症年齢が2つのピークから成っており、臨床的にもいくつかの疾患から構成されている可能性が高い。

なお参考までにしばしば rimmed vacuole を 呈するとされ鑑別上問題となる inclusion body myositis の発症年齢の分布を図 12 に示す。 Group 1, Group 2 の発症年齢の分布より広が りが大きいことがわかる。昨年度の研究成果報 告書で述べたように, inclusion body myositis は臨床的にも病理組織学的にも漠然とした概念

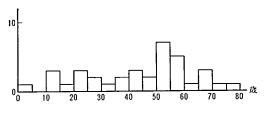


図12 封入体筋炎の発症年齢の分布

であり¹⁾, 可能な限りこの診断名を避けるべき であると考える。

油 文

- 1) 川井 充,山田広樹ら: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,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(西谷班)昭和60年度研究成果報告書,1986年,p.10.
- 2) 水沢英洋,豊倉康夫:遠位型ミオパチー,神経内 科, **20**; 555, 1984
- 3) 水沢英洋,中野今治ら:筋線維に高度の空胞変性 を伴った distal myopathy の一病型,神経内科, 12;40,1980
- 4) 宇川義一, 栗崎博司ら: 著明な rimmed vacuole を認めた oculopharyngodistal myopathy の1 例, 神経内科, 17; 71, 1982
- 5) 国本雅也, 川井 充ら: Rimmed vacuole 型 distal myopathy の骨格筋 CT 所見, 神経内科 26: 287, 1987
- 6) 宮内章光, 藤枝一雄ら:肥大型心筋症を合併した distal myopathy の1家系(会), 臨床神経, 23;

- 347, 1983
- Dubowitz, V. & Brooke, M. H.: Muscle biopsy: A modern approach, Saunders, London, 1973, p. 231
- Fukuhara, N., Kumamoto, T. et al.: Rimmed vacuoles, Acta Neuropathol. (Berl.), 51; 229, 1980
- 9) 田辺 等, 内潟雅信ら:筋病変における rimmed vacuole ないしはその類似所見について, 厚生省 神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー症の発症 機序に関する臨床的研究 (三好班) 昭和57年度研究成果報告書, 1983, p. 237.
- McDonald, R. D. & Engel, A. G.: Experimental chloroquine myopathy, J. Neuropathol. Exp. Neurol., 29; 479, 1970
- 11) 水澤英洋, 井上聖啓ら: Rimmed vacuole 型遠位型ミオパチーにおける骨格筋障害様式: 臨床的ならびに CT による検討, 臨床神経, 26; 1174, 1986
- 12) Fukuhara, N., Kumamoto, T. et al.: Oculopharyngeal muscular dystrophy and distal myopathy. Intrafamiliar difference in the onset and distribution of muscular involvement, Acta Neurol. Scandinav. 65; 458, 1982

神経筋疾患における筋線維の変性と再生に伴う基底膜の変化

班 員 斎 田 恭 子 国立療養所字多野病院神経内科

共同研究者 板 垣 泰 子¹⁾,岩 村 京 子²⁾,西 谷 裕³⁾ 国立療養所字多野病院小児科 ²⁾ 同臨床研究部 ³⁾ 同神経内科

骨格筋における基底膜は、筋線維の変性、崩壊においても殆んど変化を受けずに残存し、次の再生過程への重要な役割を担うといわれている。これらは主として電子顕微鏡による観察に基くものであるが、最近基底膜を構成する諸成分は、変性、再生の過程でかなり動的に変化している事が報告されている。

我々は各種神経筋疾患における筋線維の変性 および再生過程を,基底膜の構成成分であるファイブロネクチン (FN),ラミニン (La) の動態を観察することにより比較検討を行った。

対象および方法

対象は筋原性疾患としてデュシャンス型筋ジストロフィー症(PMD) 5 例, ベッカーまたは肢帯型 PMD 2 例, 多発筋炎2 例, 福山型 PMD 1 例の計10 例で, 神経原性疾患としては, クーゲルベルグ・ベーランダー病(K-W病) 2 例, ギランバレー症候群1 例の計3 例である(表1)。

これらの症例の生検筋より連続切片を作製し、1枚を H. E. 染色とし、筋線維の壊死、再生等の性状の判断を行った。他の切片にて FN (\times 50), La (\times 50) を市販の抗体を用いて間接法にて蛍光染色を行った。また蛍光結合したコンカナバリンA (Con A, \times 40) とヒママメレクチンI (RCA, \times 20) を用いて同時に基底膜の状態を観察した。コントロールとしては羊の標準血清を用いて同時染色を行った。

結 果

各生検筋において比較的変化の軽度な部分では、FNは筋線維の基底膜、結合織、血管に染色性があり、筋線維内には染色性を認めなかった。La は基底膜と血管に染色性があり、Con Aと RCA では、ほぼ同様の染色性を有していたが、基底膜、結合織、血管と強拡にては筋原線維間に蛍光の存在を認めた。これらは現在までに報告されているものと一致しており、コントロール染色では全て陰性であった。

表 1

	No.	Age, Sex
Myogenic Disorders		
Duchenne PMD	5	(5 y M, 6 y M, 6 y M, 2 y M, 2 y M)
Becker or Limb-Girdle PMD	2	(13 y M, 12 y M)
Fukuyama type CMD	1	(6mM)
Polymyositis	2	(53 y M, 50 y F)
Neurogenic Disorders		
Kugelberg-Welander disease	2	(6 y M, 3 y M)
Guillain-Barré syndrome	1	(14 y M)

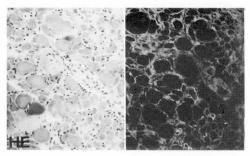


図1 多発筋炎 HE 染色および抗 FN 抗体による蛍光染色

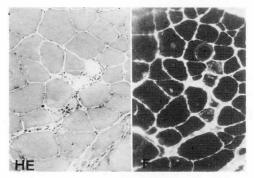


 図2
 ベッカーまたは肢帯型 PMD

 HE 染色および抗 FN 抗体による蛍光染色

多発筋炎の組織においては、壊死を来たした筋線維では基底膜は不規則に膨化、断裂し、線維内に染色性が認められた。Phagocytosisに陥入った線維では、点状に濃染部分が存在し、macrophageに一致して認められた。再生線維は、かなり明瞭な蛍光染色性をもった基底膜につつまれており、幼若なものでは内部染色性が認められた(図1)。

臨床的にベッカー型 または 肢帯型 PMD の 筋組織では、多発筋炎と同様に壊死線維では基 底膜の断裂と、macrophage に一致した点状の 染色性が認められた。Splitting や cytoplasmic body に一致しても FN, La の染色性が認めら れた(図 2)。

デュシャンヌ型 PMD 患児の組織にても, ほぼ同様の変化を認めたが,より基底膜の変化 が強く認められ,再生途上と思はれる線維でも 膜成分の変化が存在した(図3)。

再生過程では、再生線維は崩壊した筋線維の 基底膜部分とは別個に認められ、これは PMD、

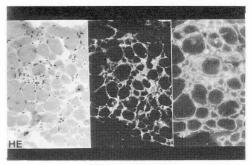


図3 デュシャンヌ型 PMD HE 染色および抗 FN 抗体, 抗 La 抗体による蛍光染色

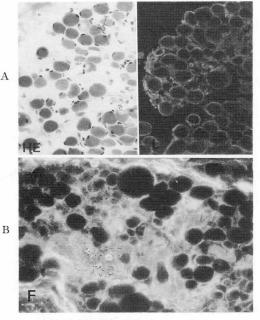


図4 福山型先天性筋ジストロフィー症 A. HE 染色および抗 La 抗体による蛍光染色 B. 抗 FN 抗体による染色

筋炎とも同様であった。

福山型先天性筋ジストロフィー症(CMD)の組織では、HE 染色にて間質の結合織の増加と単核細胞の存在を認めた。La による染色では、間質内に多くの染色性が出現し、多くの小径線維が結合織内に埋没しており、HE 染色での単核細胞の大部分は変性した筋線維に残存した核であると思はれた。FN では、La と同様間質内に多くの染色性を認めたが、組織内染色性も同時に認められ、結合織の染色性と区別が

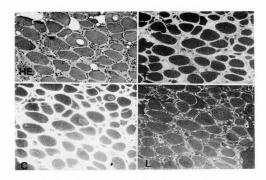


図5 クーゲルベルグ・ベーランダー病 HE 染色, 抗 FN 抗体, Con A および抗 La 抗体による蛍光染色

困難であった (図 4 A, B)。

神経原性筋萎縮症では nuclear clump 状に萎縮した筋線維においても、基底膜成分の変化は殆んど認められず、内部染色性もなかった(図5)。しかし6才の K-W 病の組織では、部分的に筋原性疾患で認められたのと同様な膜の断裂や内部染色性が観察された。

考 察

FN は基底膜、線維芽細胞、平滑筋細胞の膜表面に分布する高分子糖蛋白質であり、血中に存在する plasma FN と同一の抗原性を有する。膜表面の surface FN は細胞の接着や移動、組織修復等の機能を担い、plasma FN は opsonic glycoprotein として macrophage を 伴う食作用に重要な働きをもつ。また La は、同じく 基底膜に存在する高分子糖蛋白 であるが、やはり細胞の接着、食作用等の働きを有するといわれている。

筋組織の電子顕微鏡による観察では、筋線維が変性消失した後も基底膜のみ残存している像はよく認められる。しかし今回の結果より筋原性疾患においては、筋線維の変性に伴って基底膜の構成分子はかなりの変化を生じている事が示された。すなわち筋線維の変性により FN, La の基底膜染色性は膨化、断裂し、線維内に染色性が認められた。基底膜成分の合成は筋線維内で行われており、筋線維の変化により合成過程に変化が生じるのは当然とも思はれる。ただ基底膜には FN, La よりさらに代謝回転の長

い安定した成分が存在し、筋線維の変性消失後 も電子顕微鏡にて 観察しうるものと考えられ る。

線維内での染色性の出現に関しては、合成の 亢進が生じているのか、血清成分の流入による ものかは不明である。しかし necrosis に続く phagocytosis の過程では、opsonin 作用をもつ plasma FN と La が重要な役割を担っている 事が想定され、また、変性に伴い surface FN から plasma FN への転換が生じている可能性 も考えられた。今後はモノクローナル抗体での 検索が必要と思はれる。

再生過程においては、変性した筋線維の基底膜とは別に再生筋の基底膜が観察され、再生能力をもった satellite cell は、少くともmyotubeの段階では parent fiber より遊離し、別個に発育していくものと考えられ、parent fiber の基底膜は再生過程において必須のものではないと思はれた。

神経原性疾患では、筋線維の萎縮にても基底 膜成分は殆んど変化を認めず、基底膜成分の保 持に neurotrophic な影響は少いものと考えら れた。

福山型 CMD では、抗 FN、抗 La 染色にて HE 染色での間質の結合織内に多くの基底膜像が観察され、間質内の多数の単核細胞は炎症性のものではなく、筋核であろうと推察された。またこれら結合織に埋没したような小径線維や他の小径~中径線維の大部分に結合織成分と同程度のFN の染色性が認められた。これらは再生筋とは考えにくく、成熟途中にて変性を生じたのではないかと思はれた。しかしこれらが phagocytosis を受けている像は殆んどなく、La は筋核のみ存在する変性筋にても基底膜としての存在が認められ、筋原性と神経原性を合わせたような変性所見と考えられた。

まとめ

- 1) 筋原性疾患では筋線維の変性に伴い基底膜成分にも変化を認めた。
- 2) 脱神経では、基底膜成分は著明な変化を認めなかった。
- 3) 福山型 CMD での基底膜成分の動態は,

筋原性変化と神経原性変化の混じた所見であった。

4)筋線維の再生は、変性筋の基底膜とは別に 行われると思はれた。

文 献

 Gulati AK, Reddi AH et al: Distribution of Fibronectin in normal and regenerating skeletal muscle. Anat Rec 204; 175, 1982

- 2) Gulati AK, Reddi AH et al: Changes in the basement membrane zone components during skeletal muscle fiber degeneration and regeneration. J Cell Biol 97; 957, 1983
- Laurie GW, Leblond CP: What is known of the production of basement membrane components. J Histochem Cytochem 31; 159, 1983
- Pearlstein E, Gold LI et al: Fibronetin: a review of its structure and biological activity. Mol Cell Biochem 8; 103, 1980

Mitochondrial myopathy の多彩な症状中での 外眼筋麻痺の位置づけ

――自験6症例の総括ならびに本邦報告例の統計的考察――

班 員 松 永 宗 雄 弘前大学脳研神経内科

共同研究者 上 條 美樹子¹¹,馬 場 正 之¹¹ 武 部 和 夫¹¹,成 田 祥 耕²¹ 1¹¹ 弘前大学第三内科 ²¹ 青森県立中央病院神経内科

要旨

ミトコンドリア・ミオパチーは生化学的に酵素異常のレベルが明らかになって行くにつれ、 臨床像の多彩さが指摘され、かつての筋疾患と いう概念から多系統にまたがる全身性代謝疾患 として位置づけられるとともに、その分類など も再検討の段階にきている。

自験 6 症例の臨床的検討に於いても,全例に 共通する所見は生検筋のミトコンドリア異常だ けであった。また本邦報告例の統計からもその 多様性が明らかになった反面,英国例の集計と 極めて類似した病像を呈していることも指摘出 来る。臨床上かつて最も注目された外眼筋麻痺 は,その存否や出現時期が臨床病型分類を大き く左右する因子とは最早言い難い。しかし尚, 初発神経症状として最も多く,またその経過中 の出現も含めると約 2/3 の例に み られ る こ と は,臨床上本症を疑う糸口となる最重要因子で ある点は現在も変っていないといえよう。

はじめに

ミトコンドリア・ミオパチー (mitochondrial myopathy) の概念や臨床像は酵素レベルの種々の段階の異常の確認により次第に変貌しつつある。かつては筋病変、特に外眼筋麻痺が重視

され、ocular myopathy あるいは oculopharyngeal dystrophy などの筋ジストロフィー症の範疇に組み入れられていた例もあり、当初は両者の近似性が論じられたこともあった。 しかし、現在ではミトコンドリア・ミオパチーはミトコンドリアの異常を有し、中枢神経症状を含む多彩な症状を呈する多系統疾患ともみなされ、かつその heterogeneity が強調されている。このことは疾患単位として筋ジストロフィー症とは完全に訣別することになるが、反面その病態生理の解明により、別の視点から研究の糸口ともなり得ると期待される。

今回,我々が経験した6例について述べるとともに,本邦報告例を文献 review して統計的分析を試み,また外国例との比較を行うことによって,特に従来ミトコンドリア・ミオパチーの中核症状とされた眼筋麻痺を中心に論じたい。

自験例の統括

我々が最近1年6カ月の間に経験した6例の ミトコンドリア・ミオパチーを表1にまとめ た。16—66才の男性2例、女性4例で、初発年 齢は13—36才である。うち2例は MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes) に属す

case	1	2	3	4	5	6
年 齢	66	43	44	49	16	15
性	M	F	F	F	M	F
家 族 歴	_	_	+	+	+	+
発 病 年 齢	30	36	13	30	16	_
初 発 症 状	ptosis	脱力	脱力	脱力	stroke	_
外眼筋麻痺	+	+	_	+	_	-
網膜色素変性症	_	-	_	· -	_	_
心伝導障害	_	_	-	_	_	_
脱力,筋萎縮	+	+	+	+	+	_
難聴	+	_	_	_	_	_
末梢神経障害	<u> </u>	_	+	+	-	_
stroke 症 状	· ·		-	_	+	_
CT 異 常	_	-	_		+	_
ミオクローヌス	_	_	_	-)	_	_
髓液蛋白增加	+	_	_	- "	+	_
血中乳酸上昇	_	_	_	_	+	+



図1 case 2. 通常は眼球運動に制限なく,正中視においても 眼球偏位はない(写真左)。しかし、側方注視運動を反 復させると、次第に眼球運動の制限が生ずる(写真右)。

る同胞例で、残り4例中2例も同胞例である。 MELAS を除いて4例中3例に外眼筋麻痺が 出現したが、初発症状であったのは case 1 の みであり、3例は筋脱力で発症、脱力と筋萎縮 を主徴としている。case 2 は平常は眼球運動に 障害を認めないが運動の反復により麻痺を生ず る点が特異であった(図1)。case 3 は筋力低 下で発症後30年を経ているが未だ眼筋麻痺は認 められない(図2)。case 3,4 は末梢神経生検 にて onion bulb 形成を認め、mitochondrial neuromyopathy とでも呼ぶべき病態を呈して いる。

MELASの同胞例の妹は現在運動能力がやや 劣るというのみの subclinical case であり、臨 床上明らかに筋病変を来しているという確証は ないにも拘らず、筋生検所見および血中乳酸値 の上昇などにより診断が確定した。

統計的考察

柴崎ら¹⁾ によって1973年になされた本邦最初の確診例の報告以降の文献例を医学中央雑誌で検索し、また1986年分について神経関連誌および筋ジストロフィー班会議報告書から pick upしてコンピューターに集積した。重複例をcheck して除外した本邦既報告例122例に上述の自験6例を加えた128例について統計的に分析した。

Dimauro²⁾ らはその総説においてミトコンドリア・ミオパチーを1) 眼筋麻痺を中核とするいわゆる Kearns-Shy 症候群³⁾: KSS, 2) MELAS⁴⁾, 3) MERRF⁵⁾ (myoclonus epilepsy with ragged-red fibers) の3型にわけて分

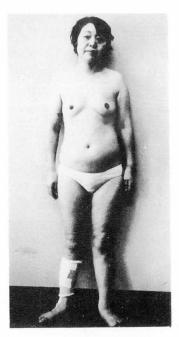


図2 case 3. 筋力低下で発症後30年経過 しているが外眼筋麻痺を認めない。

表2 本邦報告例の統計(128例中)

いわゆる Kearns-Shy 症候群	42例	33%
完 全 型	8	
不完全型	34	
外眼筋麻痺のみを呈する例	34例	27%
3主徴のいずれをも欠く例	16例	13%
MELAS	21例	16%
MERRF	12例	9%
その他	4例	3%

類比較している。また山本ららはほぼこの分類に準じ、Kearns-Shy 症候群を外眼筋麻痺、網膜色素変性症、心伝導障害の3徴を有する完全型と外眼筋麻痺の他網膜色素変性症あるいは心伝導障害のどちらかを有する例を不全型としてまとめている。この分類に従うと本邦例は表2のごとくなり、示したごとく3主徴のそろった完全型は僅か8例にすぎなかった。

また,外眼筋麻痺を有する例は82例(64%)だが,眼筋麻痺を初発症状とした例は52例(40%)であり他の主な初発症状は表3のごとくである。

これらの結果より, 臨床的には, 外眼筋麻痺

表3 本邦報告例の初発症状(128例中)

外眼筋麻痹	車	52例	41%
筋 力 低 一	下	21	16
難	徳	16	13
ストロー	ク	5	4
悪 心・嘔 吐	H:	5	4
ミオクローヌス	ス	4	3
運動発達遅延	近	4	3
痙	擊	4	3
心不全症状	伏	4	3
小 脳 失 詞	調	3	2
低 身 身	長	3	2

表 4 英国例との比較

1	本邦例 (n=128)	Harding ら (英) (n=68)
外 眼 筋 麻 痺 (+) 四肢筋力低下 (+) 外 眼 筋 麻 痺 (+) 四肢筋力低下 (-)	59%	60%
四肢筋力低下のみその他	12%	15%
(MELAS, MERRF, others)	29%	25%

を伴わず、筋力低下を主徴とし、従来の KSS の範疇よりはずれる15例 (12%) の存在が注目 される。

Petty ら⁷⁾ は英国の68例の臨床像を分析し、各々の主症状に従いミトコンドリア・ミオパチーを1) 外眼筋麻痺を伴う例、2) 筋力低下を主症状とし、眼筋麻痺をしめさない例、3) 中枢神経症状 (ataxia, 痴呆、難聴、不随意運動、けいれん等を含む) を伴う例、といった3群にわけている。本邦例をこの分類に従って再分類すると、その頻度は Petty ら⁷⁾ の結果と非常に近似していた(表4)。

考 按

ミトコンドリア・ミオパチーは当初は臨床的な重きが筋病変に置かれ、中でも Kearns-Shy症候群の如く外眼筋麻痺が診断上最も重視されたのは周知のところである。その後、ミトコンドリア機能障害は電子伝達系酵素の異常であることが解明されるに及び、診断の視点も単にミオパチーとしてではなく、全身性代謝異常疾患

として捉えられる様になった。酵素欠損のレベルや程度が極めて多様であることが判明して行く一方、臨床的にも多彩な症状を呈する巾広いheterogenous な疾患群として位置づけられ、その臨床概念も著しく変貌した。臨床型は今後更に拡大して行く可能性が示唆されるが、その背景を考える時当然のことということも出来よう。しかし反面、酵素レベルの異常と臨床型は必ずしも相対応しているとは云えず、分類に関しては特徴的な病型の認知を除けば、百家争鳴の観を免れないのが現状である。

ここに提示した僅か6自験例の中においてす ら, 臨床上全例に共通しているのは形態学的な 生検筋のミトコンドリア異常のみといってよ い。症例3, 4の姉妹例では当科に紹介されて 来診時には Friedreich 失調症という診断がつ けられており、末梢神経障害を伴っていて、腓 腹神経生検では onion bulb 形成も認められた。 また症例5,6の兄妹例の妹は既に述べた如く 運動能力が劣っているとはいえ、日常生活に今 のところ大きな不自由はない。 すなわち, 臨床 的にはっきりミオパチー患者と断定するに足る だけの所見はないといえる。この例の現状が sub- (あるいは pre-) clinical stage であるの か, あるいは今後もずっとこのまま過す abortive case (ないしは carrier) であるのかは経 過をみないと断定出来ないであろう。換言すれ ば家族内発症のある家系はもとより, 孤発例と 思われる家系においても非発症者の検索が今後 の遺伝的見地からのアプローチ上重要であるこ とを示唆している。このことは将来の早期治療 法の確立という視点からも軽んじられないこと といえよう。

次に外眼筋麻痺という観点から論じる時、上

に述べて来た実情からも明らかな様に,その存在の有無や出現時期は病型分類を左右する重要な因子とは最早言い難い。しかし報告例中での初発臨床症状として最も多く,経過中に2/3の症例で出現するという事実は,第一線の臨床家が本症を疑う糸口としてはやはり極めて重要な点であることには変りない。

対 献

- 1) 柴崎 浩, 三田哲司ら: Mitochondrial myopathy の一例, 臨床神経, **13**; 45, 1973
- 2) Dimauro, S, Bonilla E et al: Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 17; 521, 1985
- Kearns TP, Sayre GP: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block. Unusual syndrome with histologic study in one of two cases. Arch Ophthalmol 60; 280, 1958
- 4) Pavlakis SG, Phillips PC et al: Mitochondrial myophathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): a distinctive clinical syndrome associated with ragged-red fibers. Ann Neurol 16; 481, 1984
- 5) Fukuhara N, Tokiguchi S et al: Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities): Disease entity or a syndrome? Light and electron-microscopic studies of two cases and review of literature. J Neurol Sci 47; 117, 1980
- 6)山本剛司,杉田秀夫:わが国におけるミトコンド リア・ミオパチーの臨床,神経内科 24;109, 1986
- Petty RKH, Harding AE et al: The clinical features of mitochondrial myopathy. Brain 109; 915, 1986

Cap Disease の1例

班 員 斎 田 恭 子 国立療養所字多野病院

共同研究者 板 垣 泰 子¹⁾, 沢 田 出²⁾, 太 田 光 熙³⁾

¹⁾ 国立療養所字多野病院小児科 ²⁾ 大阪医科大学整形外科 ³⁾ 国立療養所字多野病院臨床研究部

1981年 Fizianska らは、筋組織上、正常染色性を示す筋線維の周辺に ATP ase 染色にて不染部分を有する筋線維を認め、本例を新しい先天性ミオパチーの一つと考え、cap disease と名ずけた。以後、我々が検索しえた範囲では本疾患の報告は認めない。今回我々は、ほぼこのcap disease に相当すると思はれる症例を経験したので報告する。

症 例

症例:24才, 男性。

主訴:步行異常, 側彎。

家族歴:特記すべきものなし。

生下時体重 2630 g にて出生。仮死があり、3日間酸素の投与を受けた。生後15日目に斜頸を指摘されるが、マッサージにて軽快した。特にfloppy infant という事はなく、処女歩行は1才3カ月で、ほぼ正常範囲内であった。しかしその後、起立は登攀性で跳躍は不能、走行は遅いという状態が、現在までほぼ変りなく持続している。8才時、学校にて頸部伸展位をとって

いる事が多いため、筋ジストロフィー症の疑い にて検査を受けたが、筋電図が正常であったた

めそのまま経過していた。11才時停留睾丸の手

術を受け、この頃より側彎症を指摘されてい

る。その後側彎の伸展に伴って背部痛が強くな

ってきたため、精査のため入院した。

発育歴および現病歴:妊娠中特に異常なく,

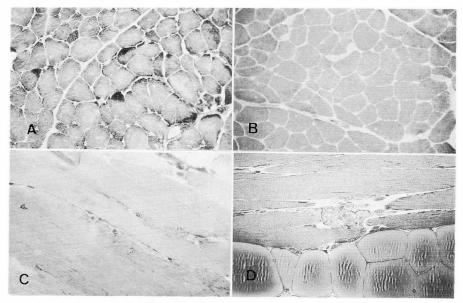
入院時現症:身長 165.9 cm, 体重 52.5 kg と 体格はやせ型で,一般内科学的には異常を認めなかった。神経学的には, 脳神経系には異常な

く,運動系にて,全身の筋緊張の低下と,軽度 ~中等度の筋力低下が顔面を含む全身に存在し (2.5~4/5),やや近位筋優位であった。歩行は 動揺性で,起立は登攀性であり,走行は可能だ が遅く,階段昇降には支持を要した。腱反射は 全て低下していた。知覚障害は認めなかった。 骨格系の異常として,高口蓋,頭蓋変形,左顔 面の軽度の低形成,小指症と逆S字型の側彎症 を認めた。知能は正常であった。

検査所見:血清 CK 値は 57~145 IU/L (正常値 30~160 IU/L) と正常範囲内で,GOT,GPT,LDH 等の他の酵素活性も正常範囲内であった。肺活量は FVC 1770 ml, % VC 43%で,拘束性障害を呈していた。筋電図は一部にhigh amplitude を認めたがほぼ正常範囲内であり,末梢神経伝導速度も正常であった。

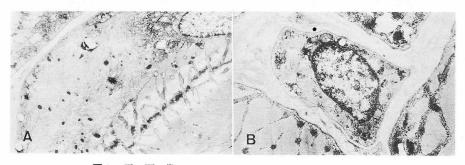
筋生検は、前脛骨筋、腓腹筋、三角筋にて施行した。筋線維は全体に小径で変性像はなく、 $20\sim30\%$ の筋線維の周辺に Gomori-trichrome 染色にて赤染する部分を認めた。これらは NA DH-TR 染色では濃染し(図1 A)、ATPase 染色では、PH 9.4、PH 4.6、PH 4.3 いずれの preincubation にても不染であった(図1 B)。 また殆んどの線維が I 型線維であった。エポン 包埋切片によるトルイジンブルー染色では、これらの部分は筋線維の全長にわたって存在する のではなく、 $100\sim200~\mu$ m の長さで筋線維に付着したような amorphous な部分として認められた(図1 C)。コブ状に隆起して付着しているものも存在した(図1 D)。

電子顕微鏡による観察では, これらの部分は



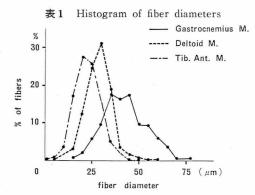
光 顕 像

- A. 腓 腹 筋 NADH-TR 染色 $\times 100$ C. 前脛骨筋 toluidine blue 染色 ×200
- B. 腓腹筋 ATPase 染色 (pH 4.3) ×100 D. 三角筋 toluidine blue 染色



顕像 A. 前脛骨筋 $\times 10,000$

B. 前頸骨筋 ×8,000



mean fiber diameter \pm S.D. (μm)

 31.9 ± 11.3

Tibialis Ant. M.

 26.0 ± 13.5 Deltoid M.

 53.9 ± 53.3 Gastrocnemius M.

Zバンドとアクチンフィラメントが不規則に走 行しており、ミオシンフィラメントの形成は乏 しかった。またこの部分は正常と思はれる筋線 維の部分とはっきり区別されていた (図2A)。 その他,フィラメント形成に乏しい myotube 様の単核細胞が多数認められた。これらの細胞 ではミオシンフィラメントは存在していたがそ の走行は不規則であった(図2B)。

生検筋におけるヒストグラムでは、表1に示 すように部位差とバラつきが強いが, 筋力低下 の強いほど線維径は小径化していた。

杉田らの法により生検筋の構造蛋白を10% SDS-ポリアクリルアマイド電気泳動法にて同

表 2 Densitometric analysis of muscle structural proteins

No.	Myosin/Actin
	5.7
(1)	10.1
(4)	7.0 ± 0.8 (5.8 \sim 8.0)
	(1)

定した。本例では、アクチンに対するミオシン の比は正常よりやや低値であった(表2)。

考察

Fidzianska らは生下時より非進行性の筋力低下があり、7才にて歩行不能な男子の生検筋に、多くの異染色性を有する部分をもつ線維を認め cap disease と命名した。我々の症例は、Fidzianska らの例より経過は良好で、独歩可能となっているが、臨床的に先天性ミオパチーと考える事に問題はないと思われる。また2症例とも多くの骨異常を合併していたが、これらは他の先天性ミオパチーでもよく認められる所見である。

組織化学的には、両例においてほぼ同様の染

色性が認められている(表3)。

本疾患の成因を考察すると、Fidzianska によれば、筋線維は発生上、まず myoblast が細胞の先端と先端を癒合させる "end-to-end fusion"を行って primary myotube を形成する。その後、多くの myoblast がこの primary myotube に側面より "side-to-side fusion"を行って直径の拡大が認められる。また培養筋細胞による観察では、side to side fusion の前に myoblastは parent fiber の長軸方向に沿って数時間滑走し、配向を整えるとされている。これらのfusion の後、生体内では筋細胞におけるミオシンフィラメントの合成が行われる。

本例でのミオシンフィラメントの形成に乏しい cap の存在は、fusion に伴う細胞伸展や配向の障害を考えさせ、また myotube 様の線維の存在は side to side fusion そのものにも何らかの障害が存在したことを想定させる。時期としては、生検筋の平均径が $26\,\mu\text{m}\sim53\,\mu\text{m}$ 位まで部位によりかなり異っており、胎生中期~後期にいたる長期間にわたって障害が存在した可能性が推測された。

表3 Histochemistry of muscle fibers with "cap changes"

		peripheral zone			
staining method	central zone	Fidgianska's case	our case		
Н. Е.	pink	pink	pink		
modified trichrome	dark green	light green	reddish green		
NADH-TR	light	dark	dark		
SDH	light	light	light		
PAS	light	dark	light~dark		
phosphorylase	light	dark	light∼dark		
ATPase, PH 9.4	light	light	light		
ATPase, PH 4.6	dark	light	light		
ATPase, PH 4.3	dark	light	light		

文 献

- Fidzianska A., Badurska B. et al: "Cap disease": New congenital myopathy. Neurology (Ny) 31; 1113, 1981
- Fidzianska A.: Human ontogenesis: I Ultrastructural characteristics of developing human muscle. J Neuropathol Exp Neurol 39; 416,

1980

- 3) Rash JE, Fambrough D: Ultrastructural and electrophysiological correlates of cell coupling and cytoplasmic fusion during myogenesis in vitro. Devel Biol 30; 166, 1973
- Shimada Y: Electron microscopic observations on the fusion of chick myoblast in vitro. J Cell Biol 48; 128, 1971

I. 遺伝・疫学 A. Duchenne 型筋ジストロフィー

プロジェクト研究 I 遺伝・疫学 I-A Duchenne型筋ジストロフィー

遺伝・疫学, Duchenne 型筋ジストロフィーの 3年間のまとめ

班 員 三吉野 産 治 国立療養所西別府病院

共同研究者 近藤 喜代太郎¹¹, 福 山 幸 夫²¹
1) 北海道大学医学部公衆衛生 ²¹ 東京女子医大

はじめに

昭和53年度に祖父江班のプロジエクトIとして、筋ジストロフィー症 (PMD) の遺伝・疫学に関する研究が発足し、6年間の経過をふまえて、椿らは、我国の PMD 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ると述べ、「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」ものであるとし、今後の遺伝・疫学の方向づけがなされた。

西谷班の下においても、本プロジエクトが継承され、① 遺伝相談にあたる医師のためのマニュアル作製 ② 患者および患者家族の理解を深めるための指導書の作製 ③ その他、遺伝・疫学に関する研究の3方針で発足した。

第1年度(昭和59年度)

 Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝 相談システムの開発。

これに関しては、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。 以上の5項目が設定された。そのなかでまず、 遺伝相談について、マニュアル作製の実行にと りかかることとした。

2. その他の関連事項

近藤らは、「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 徴一」として、筋ジス施設20カ所から DMD 患 者647例の個票を集め、コンピューター化のた めその内容を、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、データーディ 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。今回は主に臨床的特徴を分析した。この病 歴コードから,年令毎に各種臨床所見,障害の 程度, 死亡までの経過が分析されている。① 足関節拘縮,膝関節拘縮,脊柱弯曲,腓腹筋仮 性肥大の出現率は,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,初 発時に85%以上、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。② 心電図、脳波に何等かの異常を認めた率は前者 では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。③ 障害の程度は, 13~14 才では90%は歩行不能で、44%は寝がえりがで きない。発症年令は平均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。 登攀性起立の生じた年令は平均5.3±2.7才で

 $2 \sim 9$ 才までに分布している。歩行不能年令は 平均 9.9 ± 2.4 才,死亡年令は平均 18.3 ± 4.5 才 であった。生存率は 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 おり,以前と比べて明らかに 5 命が伸びている と思われる。死因の 60% が呼吸不全,31% が心 不全であった。

吉岡らは「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」として、DMD類似の臨床症状を示す7例の女性患者について遺伝的・臨床的検討を行ない、母親の CPK 値の上昇及び筋電図異常をみる2例では伴性劣性遺伝で、Lyon 仮設による発症を疑い母親のCPK 値正常例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もあると言う検討結果を報告した。

第2年度(昭和60年度)

1. プロジェクト I - A — Duchenne 型の遺 伝相談について、マニュアルの作製・出版。

遺伝性疾患に対する対応は,疾病の性質,重 症度,治療法の有無,社会通念の変遷,国民性 などの社会的背景, 地域の状況等によっても、 DMD をはじめとする各病型の遺伝に関する問 題には多くの関心がよせられているが,優性保 護的な立場からの画一的な対応はできない。実 際に遺伝相談を実施する場合、欧米のような積 極的でビジネスライクな保因者告知や、発病確 率の説明は、我国の実情と合致せず、また遺伝 相談の専門家が極めて少なくまた偏在している 現状と,家族との接触の頻度などを考慮すると, 家族との人間関係がもっともよく形成されてい る筋ジス施設の担当医が遺伝相談を行うことが 望しいとの指摘がある。しかし、この分野の活 動は従来、ひろく筋ジス施設で行われていたわ けではなかったので、一定の指針となるような マニュアル作製が行われた。

プロジエクトのなかに設けられた起草委員会がこれにあたり、委員会代表である近藤喜代太郎が三吉野、笠木、大澤と共に起草し、プロジエクト I 一A 構成員と各筋ジス施設長の意見を求め、臨床の第一線で使いやすいような内容を

もったガイドラインを作製した。

- 1)国立療養所における筋ジストロフィー症 の遺伝対策の実績と問題点。
- 2) 筋ジストロフィーの遺伝
- 3) 筋ジストロフィーの保因者
- 4) 筋ジストロフィーの遺伝相談
- 5) Duchenne 型保因者の男子胎児の中絶
- 6) 今後の問題点

さて、遺伝対策は各療養所の診療行為そのものであり、実施するかどうかその方法の決定は本来各施設の独自の問題である。以下、患家の啓蒙については、以前と異なり、筋ジスの遺伝性についての知識をかなりもっており、守秘の条件でその詳細を知る希望を示すのが通例である。診療のなかでこの希望を満たすことが遺伝対策の第一歩である。

遺伝相談の実施をする場合は、次のような具体的な問題が予想される。

- ① 遺伝相談の場の設定
- ② カウンセラーの選定
- ③ 遺伝相談,保因者検査
- ④ 男子胎児中絶を希望した場合,その実施
- ⑤ 記録保持と登録

ハイリスク家系の登録は、遺伝相談とくに、前 向的相談を組織的に行うためにはハイリスク登 録が必要となる。

以上のことをふまえて,手引書は完成し,昭和60年3月31日発行にて,関係する個所,施設,病院等へ遂次配布された。その反響は大きく,保健所,養護学校,児童相談所等からも配布の要望があった。

2. その他の関連事項

近藤らは「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」として、DMD の遺伝相談は、前向的(保因女性の 初回の妊娠から対象とする)と、後向的(患児 の母の次回の妊娠から対象とする)に分けられ るが、近年1夫妻当りの産児数が減じ、また出 産間隔がみじかくなって、後向的遺伝相談の有 効性が減じつつあり、そのためには、後向的相 談の有効性を高める現状で可能な唯一の方法は 「新生児スクリーニング」による DMD の超 早期診断を行うことを提唱した。

第3年度(昭和61年度)

1. 一般患家向け手引書の作製

すでに配布された「筋ジストロフィー症遺伝相談」に対して、さらに、患者および患者家族に対して解りやすい手引書について、東埼玉の石原を中心とするグループに原案作製の依頼が行われ、石原により「筋ジストロフィー症について一とくに遺伝について一」の仮題の下に解りやすい手引書の原案ができた。内容は、

- ① 筋萎縮症とジストロフィーの違い
- ② 筋ジストロフィーとは
 - a. 分類 b. 遺伝形式 以下iまで 筋ジス各病型の紹介
- ③ 先天性ミオパチーa. セントラルコア病 b. ネマリンミオパチー, c. 中心核疫
- ④ 筋萎縮症

a. ウエルドニヒ・ホフマン病(W-H)b. クーゲルベルク・ウエランダー病(K-W)

以上には、特に、図1に、伴性劣性遺伝形式 図2 常染色体劣性遺伝、図3として、常染色 体性優性遺伝について図解した。また保因者に ついても図解により説明を加えて、解説されて いる。

この原案について、さきに配布された「筋ジストロフィー症の遺伝相談」で行った方法により、プロジエクトの構成メンバー、各療養所長あてに、コピーを作製して送付し意見を聞いた。その結果、貴重な意見がよせられた。

- ① 解りやすくするために図解を多くすること。
- ② 主だった病気, Duchenne 型, 福山型, 肢帯型, 筋緊張性, W-H, K-W などにし ぼってみる。
- ③ 遺伝のしかたについては、常染色体優性、常染色体劣性、伴性劣性にわけて、対応する疾患を解説する。
- ④ 保因者について、詳しく説明する。
- ⑤ 具体的な遺伝相談の事例集をつける。
- ⑥ Q & A方式を取り入れて説明する。
- ⑦ 男子胎児中絶,男女産みわけなどの説明

を取入れる。

などであり、現在原案に加筆などの作業を行っ ている。

- 2. その他の関連事項
- ① 岩下は、「筋ジストロフィーの遺伝に関 する筋ジストロフィー患児親の実態:アンケー ト調査」として、日本筋ジストロフィー協会九 州ブロック親の 会研修会の 開催の 集いに 対し て、PMD の遺伝に関する親達の実態について アンケート調査を行い、筋ジスが遺伝すること を知っているもの35名 (63%), 子供が PMD と診断された時ショックを受けたもの35名(63 %), PMD の 遺伝について 悩みあるもの 36 名 (64%), そのうち姉妹の将来の結婚についてが 24名 (67%), 遺伝について医師その他と相談し たことのあるもの27名 (48%), 上の子が PMD であると分った時次の子を既に分娩していたも の10名 (10%), 妊娠中絶したもの 9 名 (16%) であり、PMD の早期診断・遺伝相談が重要と 思われたと報告した。
- ② 近藤らは、「Duchenne 型筋ジストロフィ の新生児スクリーニングと北海道における実 施の可能性」として,遺伝病の新生児スクリー ング (「ス」) は1977年厚生省の行政レベルで5 種の代謝異常(74年からクレチン症追加)の検 査が実施されている。この乾燥血標本の CPK 微量定量で DMD が病前診断できる。これに 対して,1)早期の支援態勢がとりやすい,2) 第2子以下を対象とする遺伝相談に有効,3) 早期治療が開発されたとき対応しやすい、に対 して1) CPK 陽性者の診断確認の負担, 2) 治療、発症予防法がないため、患家につよい不 安を与えるなどの意見がある。さて DMD の 予防のうち前向的遺伝相談は家系登録と相談の ネットワーク化が前提, 一方後向的相談は, 出 生数減少と出生間隔短縮のため、有名無実化し つつある。これには, 撰択的男子胎児中絶にか わって、夫の担X精子による選択的人工受精が 可能となれば相当の意義を帯びるものとしてい る。そして実際に国立八雲病院の PMD 患家 への討論では多様な意見のなかで、多数者の懸 念は「告知」の結果であり、病前診断を告げる のは年長児、または母方伯父が発病している場

合としている。道内の乾燥血標本は札幌市は市 立衛研,他地域の分は道立衛研に集められ,若 干の条件が満たされれば,PMD の「ス」に利 用し得る状況にあると報告した。

3年間で解かった事

プロジェクトーIーA一Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝・疫学の目的とした、3つの方針のうち、①および②の、遺伝相談の手引書作製については解結をみた。1)疫学的事項として、近藤らの647例の登録患者の分析結果が示され、世界で最も大きい母集団の分析結果となった。2)吉岡らの DMD 類似症状を示す7例について分析した。2例は伴性劣性遺伝でLyon 仮設による発症を、他の5例は常染色体劣性遺伝、X染色体と常染色体の平衡相互転座などの可能性について報告した。近藤らの指摘する後方的遺伝相談の有効性を高めるために新

生児スクリーニングの方法を提唱し、北海道では条件整備ができれば可能とした。岩下は、家族へのアンケートから、PMD の早期診断、遺伝相談の重要性を指摘した。

今後に残された問題

- 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)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,および
- 4)保因者の超早期検出と前方視的相談。 の4つが残されている。1)については、しか し、Ⅲのプロジエクト、障害の進展過程と治療 法の開発一多施設評価法(データベースの統一 化を含む)の開発一のなかに組入れられ、解決 されたものと考えられる。

班 員 岩 下 宏 国立療養所筑後病院

要 旨

筋ジストロフィー症の遺伝に対する対応に関して、筋ジスを子供に持つ親達(デュシェンヌ型父親16名、母親24名、福山型父母5名、その他類縁疾患父母9名、計54名)について、アンケート調査を行った。その結果、筋ジスの遺伝に関して多くのものが悩みを持っていることが分かった。悩みの内容は、デュシェンヌ型姉妹の将来の結婚が最も多かった。上の子が筋ジスと分かったとき、次子を既に分娩しているものは26%にみられた。

これらのことから、筋ジスの早期診断・遺伝 相談が重要であることがこの調査からも再確認 された。

目 的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー症を初めとする筋ジストロフィー症の遺伝の問題は、筋ジスに対する薬物療法のめどが立っていない今日,極めて重要である一方,多くの問題点を含んでいる1~40。

今回,私は子供に筋ジスを持つ親達が筋ジスの遺伝に対して、どのような悩みを持ち、またどのように対応しているかなどを、定量的に知る目的で、アンケート調査を行ったので報告する。

方 法

日本筋ジストロフィー協会九州ブロック親の 会研修会が昭和60年10月5日国立療養所筑後病 院で開催されたので、この機会を利用し、「筋ジストロフィーの遺伝についてのアンケート」調査を行った。アンケートの内容は表1のとおりである。調査対象は、デュシェンヌ型の父親16名、母親24名、福山型は父母5名、その他として先天性ミオパチー、ウェルドニヒホフマン病など筋ジス類縁疾患の父母9名、計54名である。

結 果

筋ジスが 遺伝する ことを 知っていたもの 38 名,70%,知らなかった,ばくぜんと感じてい た それぞれ 6 名, 11%, 遺伝が 関係すること は,医師から告げられてが31名,57%,筋シス 親の会を通じて18名,33%,医学書,雑誌など を読んで10名,19%,子供が筋ジスと診断され てショックを受けた48名,89%,誤診だと思っ た21名, 39%, 遺伝について悩みある44名, 81 %, その悩みは、 次の 子供の 妊娠について 10 名, 19%, 姉妹の将来の結婚について24名, 44 %, 弟の発病の可能性について4名, 7%, 遺 伝について相談したことある28名,52%,ない 21名, 39%, 相談した相手は医師26名, 48%, 知人3名、6%、上の子が筋ジスと分かったと き,次の子はまだ妊娠していなかった18名,33 %, 分娩していた14名, 26%。

発病した上の子が筋ジスと分かったが、今後の計画として、避妊している29名、54%。

デュシェンヌ型の姉妹の結婚については、自由に結婚させるが、子供をつくるかどうかは本人達にまかせたい26名(デュシェンヌ型親40名

秘密は守ります。ありのま∆にお答え下さい。 あてはまるものの番号に○をつけて下さい。 両親の方は別々にお答え下さい。

- I. あなたは患児の何にあたりますか。
 - 1. 父 親
 - 2. 母 親
 - 3. 祖 父
 - 4. 祖 母
 - 5. その他
- Ⅱ. あなたの子供さんの病気は次のどれですか。
 - 1. デュシェンヌ型筋ジストロフィー
 - 2. 福山型筋ジストロフィー
 - 3. その他の先天性筋ジストロフィー
 - 4. 肢帯型筋ジストロフィー
 - 5. 脊髄性進行性筋萎縮症 (ウェルドニヒ・ホフマン病, クーゲルベルグ・ウェランダー病など)
 - 6. その他の筋肉疾患
 - 7. よく分からない
- Ⅲ. 筋ジストロフィーは、遺伝が関係することを知っていますか。
 - 1. 知っている
 - 2. 知らなかった
 - 3. ばくぜんと感じていた
 - 4. この病気は一般に遺伝は関係がないと考えている
- IV. 筋ジストロフィーは、遺伝が関係することをどのようにして知りましたか。
 - 1. 医師から告げられて
 - 2. 医学書, 雑誌などを読んで
 - 3. 筋ジス親の会を通じて
 - 4. 親戚から聞いて
 - 5. その他
- V. 子供さんが筋ジストロフィーと診断された時はど う感じられましたか。あてはまれば二つ以上に○ をつけて下さい。
 - 1. ショックだった
 - 2. 誤診だと思った
 - 3. そう思っていたので懸かなかった
 - 4. そう思っていなかったが驚かなかった
 - 5. その他
- VI. 筋ジストロフィーの遺伝について悩みがありますか。
 - 1. ある
 - 2. ない
 - 3. いえない
- WI. 前間で悩みのある方は次のどれについてですか。 二つ以上でもよいです。
 - 1. 次の子供の妊娠について
 - 2. 妊娠中であり、その出産について
 - 3. 弟の発病の可能性について
 - 4. 姉妹の将来の結婚について
 - 5. その他
- **VII.** 筋ジストロフィーの遺伝について誰かと相談したことがありますか。
 - 1. ある

- 2. ない
- 3. いえない
- IX. 相談したことのある方は次の誰ですか。
 - 1. 医 師
 - 2. 看護婦
- 3. 児童指導員
- ...4. 保 母
 - 5. 親 戚
 - 6. 知 人
 - 7. その他
- X. 発病した上の子が筋ジストロフィーと分かったとき,次の子は?
 - 1. まだ妊娠していなかった
 - 2. 妊娠の初期だった
 - 3. 妊娠の中期だった
 - 4. 妊娠の末期だった
 - 5. 分娩していた
 - 6. その他
- XI. 発病した上の子が筋ジストロフィーと分かったが, 今後の計画として
 - 1. 避妊している (子供つくる計画はない)
 - 2. 妊娠すれば中絶する (")
 - 3. 妊娠すれば羊水検査を受け、男子胎児と分かったら、中絶する
 - 4. 妊娠しても中絶しない
 - 5. 何ともいえない
 - 6. その他
- XII. 子供さんがデュシェンヌ型筋ジストロフィーの 方だけお答え下さい。子供の姉または妹にあたる 娘が結婚適齢期に達したとき, どうしますか。
 - 1. 自由に結婚させ、自由に子供をつくらせたい
 - 2. 自由に結婚させるが、子供つくるかどうかは本 人達にまかせたい
 - 3. 子供をつくらないようにアドバイスしたい
 - 4. その他
- XIII. (母親以外の方も知っている範囲でお答え下さい) 妊娠中絶したことがありますか。
 - 1. ある
 - 2.ない
 - 3. いえない
- XIV. 妊娠中絶の理由は次のどれですか。
 - 1. 発病するかも知れない子供をつくるのを避けて
 - 2. 経済的など病気以外の理由で
 - 3. いえない
 - 4. その他
- XV. その他,筋ジストロフィーの遺伝についてご要望, ご感想があればお書き下さい。

ご協力ありがとうございました。

匿名でよいので、1週間以内に下記あてお送り下さい。

〒833 福岡県筑後市大字蔵数515 国立療養所筑後病院 中),65%と最も多い。子供をつくらないようアドバイスしたい5名,13%。

妊娠中絶したことある 26名, 48%, ない 11 名, 20%, 妊娠中絶の理由は, 発病するかも知れない子供をつくるのを避けて11名, 20%, 経済的など病気以外の理由で 5名, 9%。

考 察

子供に筋ジス(および類縁疾患)を持つ親達 の筋ジスの遺伝についての調査は最近行われて いなかった。従って、筋ジスについての医療情 報が一般社会に増加している昨今、筋ジスの遺 伝に関する親達の実態調査は有意義なことと考 えられる。

本調査により、親達の70%が筋ジスが遺伝することを知っていることが分かった。それは医師から告げられてが多いが(57%)、筋ジス親の会を通じても少なくない(33%)。 これらのことは、筋ジスの本態が遺伝にあるという事実がかなり頻繁に医師・親間および親同志間で話し合われていることを物語っている。

遺伝の悩みを有する親達は当然多く (81%), その 内容は患児姉妹の 将来の 結婚が 多かった (44%)。これは、デュシェンヌ型の遺伝型式が 伴性劣性であることが医師・親間ないし親同志 間で知らされているからと考えられる。

一方,上の子が筋ジスと分かったとき次の子を既に分娩しているものも少なくない(26%)ことは,筋ジスの早期診断・遺伝相談が重要であることを示している。

まとめ

日本筋ジス協会九州ブロック親の会研修会を 利用し、筋ジスの遺伝に対する患児親達の実態 を調査した。

親達の多くが遺伝に関して悩みを持ち、筋ジスの早期診断・遺伝相談が重要であることが再確認された。

文 献

- 1) 三吉野産治:国療筋ジストロフィー症施設における遺伝対策の実情と問題点,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3月,p.44.
- 2) 近藤喜代太郎: Duchenne 型筋ジストロフィー症' の遺伝と発生予防,同上, p. 49.
- 杉田秀夫: Duchenne 型筋ジストロフィー症の保 因者検査,同上,p. 58.
- 4) 大沢真木子:遺伝相談の実際,同上,p. 75.

Duchenne 型筋ジストロフィーの新生児スクリーニングと 北海道における実施の可能性

班 員 近 藤 喜代太郎 北海道大学医学部公衆衛生学教室

共同研究者 市 原 侃¹⁾, 南 良 二²⁾

¹⁾ 北海道立衛生研究所 ²⁾ 国立療養所八雲病院

遺伝性疾患の新生児スクリーニング (「ス」) はある種の疾患の早期診断・治療に有用であ り、我国では1977年、5種の代謝異常症 (1981 年からクレチン症を追加) について厚生省の予 算措置が行われている。これは任意参加ではあ るが、98%の出産で実施されている。

この目的で集めた乾燥血標本の CK 微量定量で Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) が病前に診断できるので、新生児期の「ス」が可能ではあるが、有効な治療法がないため、実施の意義に問題がのこる。

本研究の目的は、北海道で DMD の「ス」を行うに当っての問題点を検討することである。

I 北海道における新生児スクリーニングの 概要

本道では1977年10月,国の予算措置と同時に5疾患の「ス」が開始され、札幌市(政令都市)の分は同市立衛生研究所、他の全地域の分は道立衛生研究所で検査を行っている。大高ら(1986)によると、1986年3月31日までに道立衛研で受理した検体は46,718で、札幌市を除く道内の出生数47,685の98%に相当していた。この集団では6種の疾患に対する検査陽性者32、精密検査で診断確定者11であった。札幌市の分の詳細は不明であるが、それを合せると、年間の出生数は約70,000となる。これらの検体は検

査後 1 年以上、 4° C で保存され、目的外使用も可能である。CK の定量を上記のシステムに追加する場合、若干の機器のリースを要し、それには概算 100 万円程度の経費を必要とする。

II Duchenne 型筋ジストロフィーのスクリーニングを北海道で行う場合の問題点

DMD の「ス」を実施した場合, 我国での新生男児の発生率 21.7×10⁻⁵(Yasuda と Kondo, 1980) を準用すると, 年内に発見されるべき DMD患者数はこれに70,000×0.5を乗じて, 約8名となる。なお Becker 型の患者数は DMDの1/10程度とされ, 病前に CK 高値をみるといわれ, 新生児期に高値だった 例も あるので, (Drummond と Veale, 1978), これは最少の見積りである。

検体は I でのべた乾燥血標本で、 $1.7 \, \mathrm{mm}$ のパンチは血清 $0.53 \, \mu \mathrm{L}$ にほぼ相当する。この検体での CK 測定は、欧州の DMD の「ス」で汎用される luciferine/luciferase 系を利用する ATP 微量定量法によるべきである(Lundin ら、1982)。西ドイツでは、正常者の CKの平均値mに対し、DMD 患者での最低値は $m+18 \, \mathrm{SD}$ を越すので、 $m+3 \, \mathrm{SD}$ (180 U/L)を限界値にすれば、新生児期でも偽陰性をほぼ防止できるといわれる。後述するように、180 U/L を限界値とした場合、初回の検査でそれを越えていたが、のちに低下した偽陽性者は

「真性増加」の約2.8 倍発生するから「ス」で 検出される要精検者は年間に8+8×2.8,約30 名となる。

要精検者は全道に分布し、その1/2弱は近親に DMD を有しないと推定される。それらを対象として実施すべきことはつぎの諸点である:

- 1) CK 検査の反覆による偽陽性の排除
- 2) アイソザイム検査による高 CK-BB 血症 の排除
- 3) DMD を疑われる児の追跡
- 4)病前診断の告知と対応策

このうち、1) 2) はそれほど 困難では ないが、3) は本道が広大であり、神経内科の診療機関が乏しく、偏在するために相当の困難があり、国立八雲病院、札幌医科大学などが重点的に対応する必要がある。

最大の問題は4)である。DMD は治療法がなく、新生児期における超早期診断の意義は、治療法のある先天代謝異常症とは根本的に異なっている。後述するように、この点については西ドイツで多くの経験が積まれているが、国民性の異なる我国に、それがそのまま当てはまるとは思えない。

近藤と南は昨年4月、国立八雲病院に患者団体の方々が集まった機会に、DMDの「ス」についての自由討論を行った。意見はかなり多様で、集計になじまないが、多数者の懸念はやは

り「告知」の結果であり、対応策が早期遺伝相 談しかない現状では、すでに母方伯父または年 長児が DMD に罹患している事例に限って事 実を知らせ、孤発性の場合は、初期の診断が不 確定で、病院を転々とするような事例など、ケ ース・バイ・ケースとすべきである、という意 見が多かった。

III 考察

DMD の予防は、現状では「遺伝相談」による患児の出生の回避に限られるが、それには後向的と前向的方法がある(近藤、1985)。後向的遺伝相談は年長児の罹患を動機として、母が保因者であることを疑われ、検査で確認されてから実施される。DMD の発症は平均3.7才、診断確定年令は平均6.4才(椿ら、1983)であるが、近年、産児数と出産間隔が減じたため、DMD の場合、このような時間的制約のため後向的方法では、事実上、対象となる年少児が存在しないことになる(近藤、1986)。

これを克服する方法は2つある。

1)前向的遺伝相談。この場合の最大の問題点は、主治医の個人的努力では成果があまり期待されないことで、患児の近親女性から事前に保因者が検出され、後年の必要な時点で、全国どこででも、最初の主治医と異なる担当者によって、その情報が利用できるシステムを必要とす

表1 西ドイツにおける Duchenne 型筋ジストロフィーの新生児スクリーニングの成果, 1977年 3 月 1 日 ~ 1984年12月31日 Scheuer brandt ら, 1985

	Entire program	2-Year period (1983 + 1984)
Tolal number of boys lested	176,600	77,167
Number of boys with increased CK-MM		
Up to 6 months of age		
DMD or probably DMD	48	20
Frequency	1:3679	1:3858
	27.2×10^{-5}	25.9×10^{-5}
BMB or probably BMD	3	_
Age 7 months to 3 years	20	3
Number of boys with increased CK-BB	52	17
Frequency	1:3396	1:4539
False positive lests		
Borderline cases (ca, 180-300 U/liter)		35(0.045%)
(19 were not repeated)		
Cases with high values (above ca, 300 U/liter)		12(0.016%)
Total number of false positive tests		47(0.061%)

ることである。

2) 新生児「ス」による超早期診断と早期遺伝 相談。年長児を診断し、弟の誕生以前に遺伝相 談の機会をつくる。

本報の目的は我国の DMD 対策に2)を導 入すべきかどうかを判断するため、基礎的問題 を検討することである。

まづ超早期診断の正確性であるが、「CK 値 が持続的に m+3SD を越える男児」がそのま ま DMD かどうかは, いまだ 不明である。 1977年, DMD の「ス」にもっとも早く着手し た西ドイツでさえ、CK の「真性増加」を示し た児の一部が発病年令を越えたにすぎず、「真 性増加」の何%が発症するかについては、なに も報じられていない。しかし、表1から求めた 男児での発生率は 25.9×10⁻⁵ で, 疫学的に実 測された13報告の平均 21.6×10⁻⁵ に近似して いるから、「真性増加」のほとんどは DMD に よる、と考えてよい。西ドイツでは「偽陰性」 の 排除のため、 限界値を きわめて 低く定めて いるから、「真性増加」に もとづいた 発症率が やや 過大となるのは 理解できる。 この点の 克 服は診断確定のためには児の成長を追跡し、要 すれば筋に関する CK 以外の検査を加えれば よく、また「真性増加」の告知を、近親に DM D がある場合に限るなどの配慮で対応できる。 さて、Scheuerbrandt ら (1985) によると、

DMD の超早期診断の意義は;

- 1) 早期遺伝相談による2次患者の発生予防
- 2) 患児と家族への支援の早期開始
- 3) 早期治療, リハビリ
- 4) 米国・フランス・英国・ドイツでの調査 で、 患児の両親の80-90%が病前の告知を希 望している (Beckmann と Scheuerbrandt, 1977, Firth & Wilkinson, 1983)
 - 5) 保因女子の早期発見

などである。我国の筋ジス対策の実情からみて 2) -5) はあえて本法の実施をまつ必要はな いので、やはり1)が本法の可否を決定する最 大の要因になる。国立八雲病院における前述の 討論会ではこの点に焦点をあてて、可否を問う たが、「可」とする 意見が大半で、 積極的な 「否」はほとんどなかった。しかし「自分達は

ショックから立ち直って、DMD の遺伝の問題 を直視しているから「可」と考えるが、心の用 意のない段階で、とつぜん発病の可能性を告げ られたら、ショックだと思う」との補足意見が あったことは大切である。

要約すると、CK による DMD の「ス」を、 北海道全域で施行することは、技術的には可能 であるが、その有用性については未知であり、 むしろそれを知るために試行する段階にあり、 北海道はその人口規模、島という条件、行政体 制,両衛研の協力性などの点からみて,試行の 場としてきわめて好適である、といえよう。そ の場合,最大の問題は「告知」であり、当面, 近親に患者を持つ事例に限定し、慎重に進める べきである、と考えられる。

文 献

- 1) Beckmann R, Scheuerbrandt G: Muskeldystrophie (Duchenne) -Früherkennung, CK Screeningtest, Konsequenzen. Kinderarzt 8: 313,
- 2) Firth M, Wilkinson EJ: Screening the newborn for Duchenne muscular dystrophy; Patients' views. Br med J 286: 1933, 1983
- 3) Drummond LM, Veale AMO: Muscular dystrophy screening. Lancet 1; 1258, 1978
- 4) 近藤喜代太郎: Duchenne 型筋ジストロフィー症 の遺伝とその対策,祖父江逸郎,西谷裕(編)筋 ジストロフィー症の 臨床, 医 歯薬出版, 東京, pp. 32-48, 1985
- 5) 近藤喜代太郎,藤木慶子: 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. 本班昭和60年度研究報告書, p. 66, 1986
- 6) Lundin A, Jäderlund B, et al: Optimized bioluminescence assay of creatine kinase and creatine-kinase B subunit activity. Clin Chem 28: 609, 1982
- 7) 大高真美, 林 玲子ら: 北海道における先天代謝 異常および先天性甲状腺機能低下症のマス・スク リーニングについて (1985年度). 第38回北海道公 衆衛生学会, 札幌市, 1986
- 8) Scheuerbrandt G, Lundin A, et al: Screening for Duchenne muscular dystrophy; an improved screening test for creatine kinase and its application in an infant screening program.

Muscle Nerve 9; 11, 1986

- 9) 椿 忠雄,中里興文ら:筋ジストロフィーの疫学 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57年度研究報告書, p. 4, 1983
- 10) Yasuda N, Kondo K: No sex difference in mutation rates of Duchenne muscular dystrophy. J med Genet 17; 106, 1980

I. 遺伝・疫学B. 先天性筋ジストロフィー

プロジェクト研究 | 遺伝・疫学 I-B 先天性筋ジストロフィー

本邦における先天性筋ジストロフィー症の実態

――福山型、非福山型の臨床像の比較を中心として――

班 員 福 山 幸 夫 東京女子医科大学小児科

要旨

福山型以外の先天性筋ジストロフィー症(以下 CMD)の疾患分類学的位置づけは未だ明確ではなく、CMD の亜型細分類の確立は我々の目下の主な課題である。今回、福山型 CMD とその他の CMD 症例間における臨床像の比較を、CMD 全国調査用紙に基づき検討した。

各運動機能は,非福山型においてより若年で,より高率に獲得可能となっており,獲得率及び獲得平均年令は定頸,坐位,その他で有意差がみられた。知能障害でも福山型においてIQ値,言語内容等で障害がより高度であった。その他,関節拘縮,筋萎縮分布,合併症陽性率など多項目において,福山型でより高率に異常を呈した。膝蓋腱反射低下~消失,仮性肥大,過去最高血清 CPK 値は,両者間に有意差を認めなかった。

しかし今回の両症例間の比較は,各主治医の 診断に基づいた集計結果であり,その点問題が ある。

我々の"先天性筋ジストロフィー症,遺伝疫学的研究プロジェクトチーム"では,先天性筋ジストロフィー症の遺伝疫学的情報の確立を目的としている。福山型筋ジストロフィー症(以下 FCMD)は,本邦で最も多く,その臨床的特徴,遺伝形式により,他の筋ジストロフィー症とは1線を画した1臨床単位と考えられているが,近年,その重症例と近縁疾患との異同が

論じられている。FCMD の疾患分類学的位置づけをより明確にすると共に、未だ混乱している CMD 亜型細分類の確立をはかることは、我々の主な課題と考える。そこで今回は、その第1段階の試みとして、CMD の中で福山型とその他の福山型(非福山型)と報告されている症例間における臨床像の相違点について比較検討を行った。

対象ならびに方法

昭和58年度に本プロジェクトチームでは、全 国大学病院小児科及び元祖父江班員所属施設を 対象に、昭和52年より57年12月末までに受診し た患者についてアンケート調査を行った。その 際計360例のアンケート用紙が回収され、それ らについての臨床事項の集計結果は昭和58年度 に, 眼底異常有無別の比較検討については昨年 度にすでに報告済みである。その診断基準につ いては昭和58年度報告書を参照されたい。今回 の対象例は、その後にアンケート用紙が回収さ れた65例を含む計 425 例で、うちわけは、福山 型 315 (74%), 非福山型71 (17%), 未確認19 (4%), 不明20 (5%) であり、非福山型は、 対福山型比1:4.4と無視できない数に及んで いた。この比率は東京女子医大小児科における 自験例, 福山型38, 非福山型9の1:4.2にほ ぼ一致する。これら福山型、非福山型間の臨床 的差異について、以下の各項目について比較検 討した。

結 果

1) 年令分布 (アンケート調査時)

福山型での調査時年令分布は非福山型では7カ月~43歳であり、両型共5~6歳をピークに、乳児期より20歳台まで巾広く位置し、ほぼ同様の分布を示す。しかし非福山型において1歳以下が5例みられると共に43歳の高令者も1例認め、年令分布が比較的広範囲にわたっていた。

2) 運動機能

①運動機能獲得率及び喪失率 (Fig. 1)

定頸より独歩までの各運動機能獲得率と這行、坐位可能例における喪失率の比較を行った。全体的に、非福山型で運動機能獲得率はより高率であり、喪失率はより低率である傾向がみられた。このうち、定頸(福山型:以下F・71%、非福山型:以下NF・85%)、坐位(N61%、NF 76%)、四つ這い(F9%、NF 31%)、立位(F5.9%、NF 39%)、独歩(F1%、NF52%)において、非福山型で有意に高率であった。ここで、独歩可能例が福山型では1%に満たないのに対し、非福山型では52%と約半数に及ぶことは注目される。

②運動機能獲得及び喪失平均年令 (Fig. 2) 運動機能獲得歴の平均年令は、非福山型にお

いてより若年であり、定頸 $(F8\pm 9M, NF6\pm 4M)$ 、坐位 $(F1Y5M\pm 1Y2M, NF11M\pm 6M)$ 、いざり這い $(F2Y7M\pm 1Y5M, NF2Y3M\pm 1Y2M)$ 、独歩 $(F3Y4M\pm 2Y8M, NF2Y3M\pm 1Y)$ において有意差がみられた。装具歩行が非福山型で $6Y\pm 3M$ と高令であるのは、例数が 3 例と少数のためと考えられる。

3) 知能障害

福山型の中核症状である知能障害についての 比較では、知能障害"有り"と回答した例が福 山型98%, 非福山型60%であり, 有意差がみら れた。言語については、福山型で"文章を話せ る"のは25%, それに対し非福山型では60%と 半数以上を占め、有意差がみられた。また、"単 語のみ"可能例は福山型が非福山型に比し有意 に高率であった。IQ 値は福山型 51±16, 非福 山型64±24と非福山型で有意に高値であった。 今回の福山型の IQ 値は, 当科自験例福山型に おける IQ 値 30~60 にほぼ匹敵する結果が得 られた。 DQ 値は福山型 49±21, 非福山型 53 ±17と両者にほとんど差違はみられなかった。 しかし、これは本症のように運動障害を有する 場合,動作面での障害により DQ はかなり修 飾されること、また、乳児など低年令において は評価が非常に困難であること等が影響してい

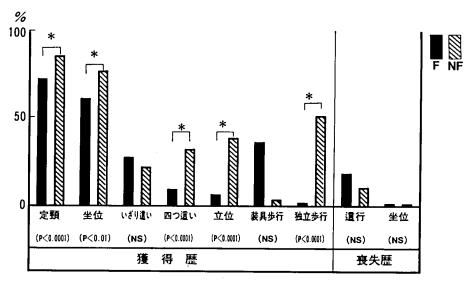


Fig. 1 F:福山型先天性筋ジストロフィー症 NF:非福山型先天性筋ジストロフィー症

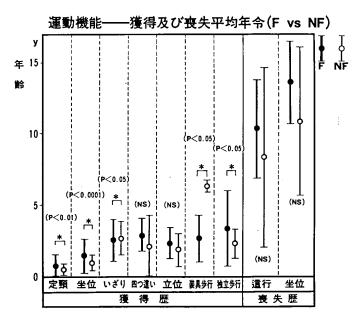


Fig. 2

ると考えられる。

4) 関節拘縮

福山型の大多数で認められる関節拘縮についての比較では、関節拘縮"有り"が福山型93%,非福山型55%と有意に高率に認められた。部位別関節拘縮陽性率は、足関節(F89%,NF94%)、以下34%)、股(F82%,NF53%)、手指(F59%,NF37%)であり、これらは福山型で有意に高率に認めた。その他、手首、首の関節拘縮は、比較的低率であった。これらは5~6歳で頸椎の前屈障害、膝関節の屈曲拘縮として出現するため、観察時の年令を考慮して解釈する必要があると思われる。

5) 筋萎縮分布

①優位筋群別

近位筋優位 (F64%, NF 82%) が最も多く,次に全身均等 (F61%, NF 35%) が多くみられ,かつ各々福山型において有意に高率であった。その他,腰帯筋優位 (F20%, NF 22%),肩帯筋優位 (F17%, NF 24%),遠位筋優位 (F5%, NF 9%) では有意差はみられなかった。

③各筋別

顔筋 (F89, NF 56%), 頸筋 (F83%, NF

45%), 肩筋 (F90%, NF 65%), 胸筋 (F86%, NF 43%), 上腕 (F89%, NF 74%), 前腕 (F80%, NF 48%), 腰筋 (F90%, NF 71%), 大腿 (F90%, NF 78%), 下腿 (F77%, NF 49%) など全ての筋において福山型では80%以上の陽性率を示し, 非福山型に比し有意に高率であった。近位,遠位, 軀幹筋別には明らかな差は認めず, ほぼ全身性広範囲に分布している。

6) 過去最高血清 CPK 值(NADPH 法)

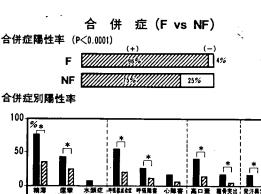
福山型: 2192±2564 IU/ml, 非福山型: 2590 ±3144と両者共正常の20倍以上を示し, 有意差 は認めなかった。

7) 膝蓋腱反射

膝蓋腱反射低下~消失は, F:98%, NF:96 %とほぼ全例に認め, 有意差は認めなかった。

8) 仮件肥大

仮性肥大陽性率はF55%, NF 57%であり, 両者間に有意差は認めなかった。また, 陽性例中部位別陽性率は, 下腿(F99%, NF 100%), 大腿(F22%, NF 15%), 上肢(F24%, NF 27%), 軀幹(F1%, NF 0%), 頰部(F28%, NF 23%)であり, 両者間での有意差は認めなかった。



(P<0.001)(P<0.05)(NS) (P<0.05)(NS) (P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(P<0.05)(

Fig. 3

9) 合併症 (Fig. 3)

合併症陽性率の比較では福山型96%,非福山型75%と,福山型に有意に高率に認めた。合併症内容別では,精薄,痙攣,呼吸器感染症,呼吸障害などが比較的高率に合併していたが,両者の比較では精薄・痙攣など多項目について福山型に有意に高率に合併していた。また,福山型の重症例に報告がみられ,近年,近縁疾患との異同で注目されている水頭症の合併は,福山型では8例(15%)に認められるのに対し,非福山型では1例も認められなかった。

10) その他の異常所見陽性率

異常陽性率は筋生検(F99%, NF 89%), ECG (F38%, NF 16%), EEG (F54%, NF 40%), 頭部 CT (F82%, NF 56%), 眼底 (F15%, NF 0%), 髄液 (F11%, NF 10%) であり, このうち筋生検, ECG, 頭部 CT において有意に福山型で異常を呈した。ここで眼底異常について, 昨年度の報告で,福山型の中でもより重症例に合併するとの結論を得たが,今回の調査でも福山型16例 (15%) にみられるのに対し,非福山型では眼科的精査施行25例中1例も認めなかった。

考 察

以上, CMD 全国調査に基づき福山型, 非福山型間の比較を行った結果, その異常出現率, 病変分布など重症度に明らかな有意差がみられた。しかしながら今回アンケート調査の中で, 各主治医が福山型あるいは非福山型と診断し, 提出して頂いた症例の集計結果であるので, その点問題がある。従って今回は第1報としてアンケート集計結果の報告にとどまったが, 今後さらに非福山型と報告頂いた症例, 及び自験例を含め, より詳細な分析検討を行い, 福山型との差違, 並びに外国における CMD との比較検討をすすめていきたいと考える。

まとめ

全国調査により得られた CMD 調査用紙に基づき、FCMD,非 FCMD の臨床比較を行い、 以下の結果を得た。

- 1. 病歴別症例数は, 福山型 315 例, 非福山型 71例 (4.4:1) であった。
- 2. 運動機能
- 1)獲得率及び喪失率

獲得率は非福山型においてより高率であり, 定頸,坐位,四つ這い,立位,独歩では有意差 がみられた。

2) 獲得及び喪失平均年令

獲得年令は非福山型においてより若く,定 頸,坐位,いざり這い,独歩では有意差がみら れた。

3. 知能障害

福山型において98%と有意に高率に合併し、

- IQ では両者間に有意差がみられた。
- 4. 関節拘縮,筋萎縮,合併症は福山型において有意に高率に認められた。
- 5. 膝蓋腱反射低下~消失, 仮性肥大, 過去最高血清 CPK 値については, 両者間に有意差を認めなかった。

I. 遺伝・疫学 C. 筋緊張性ジストロフィー

プロジェクト研究 I 遺伝・疫学 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 第『報

一重症度と糖代謝異常,発病年令,罹病期間の関連一

班 員 斎 田 恭 子 国立療養所宇多野病院神経内科

共同研究者 東 理¹³, 松 岡 幸 彦²³ 松 永 宗 雄³³, 向 山 昌 邦⁴³ ¹³ 国立療養所字多野病院神経内科, ²³ 名古屋大学神経内科 ³³ 弘前大学脳研, ⁴³ 国立精神・神経センター

目 的

筋緊張性シストロフィー(以下, MyD) について、①重症度と経口ブドウ糖負荷試験(GTT)に対する血糖異常の関連、②重症度と GTT に対するインスリン過剰反応性の関連、③重症度と発病年齢及び罹病期間の関連について統計学的に考察したので報告する。

対象・方法

昭和60年3月から8月にかけて、全国のベット数400以上の国公立私立病院の内科、神経内科、小児科1600ケ所にアンケートを送り調査した。回答率は36%で症例数は746例(男456例女性286例不明4例)であった。このうち GTT負荷前値及び負荷後2時間血糖値について記載があったもの371例、インスリン値の記載があったもの285例、発病年齢と罹病期間について記載があったもの602例であった。

MyD の重症度としては客観的でなるべく簡単で ADL を端適に反映すると考えられるものとして階段昇降の可否を選び、次の三段階とした。即ち、重症度1;支持なしで昇れるもの。これには一人で困難なく昇降できるものから、支持なしで何とか昇降できるものまでが含まれる。重症度2;一人では困難で要支持・これにはてすりを持ち自分一人で昇降できるものか

ら,他人の介助で歩いて昇降できるものまでが 含まれる。重症度 3 ; 昇降不可能なもの。これ には平地歩行が困難なものから臥床生活をする ものまで含まれる。重症度 1 , 2 , 3 の割合 は,各々50.3% (374例) 29.2% (220例), 20.5 % (150例) となりその比はほぼ 5 : 3 : 2 であ った。

表1

重症度:階段	没昇降について	
1:支持7	なしで可	(50.3%374例)
2:難で	要支持	(29.2%220例)
3:不	可	(20.5%150例)

この指標を用いて,前述した三項目について 統計学的に考察した。

結 果

1. 重症度と GTT に対する血糖異常の関連 負荷前値 (BSo) と 負荷後 2 時間値 (BS2h) から血糖異常の重症度を次の 3 群に分け、これ と MyD の重症度の関連について検討した。 血糖異常の重症度 1;正常群, BSo≦115 mg/dl かつ BS2h≦140 mg/dl, 重症度 2 は 1 と 3 の中 間型, 重症度 3 は糖尿病でBSo>140mg/dlかつ BS2h>200 である。これらについて75 g GTT が施行されていないものあるいは不明なものが

BS2h BSo	≦140	<140 ≤200	>200	血糖異常 の重症度	重症度平 均
≦115	1.7	1.7	2.1	①正 常 (80%)	1.7
115<,≦140	1.5	② 2.3	2.1	②中間型 (11%)	1.9
>140	1.5	2.0	3	③糖尿病 (90%)	1.7

あるので、日本の 糖尿病の 診断基準には 従わず、アメリカの診断基準に便宜上従った。 BSo を上のように 115 mg/dl, 140 mg/dl, BS2h を 140 mg/dl, 200 mg/dl で区切ると各々の組み合わせで、合計 9 つの 群に わけることが できる(表 2)。

表2の左の表にはこの9個の群に各々に含まれる患者の重症度が加重平均値として示してある。これをグラフにしたものが図1であるが、可重平均値のばらつきから推測されるように MyD の重症度と血糖異常の間には相関がないいことが示された (χ^2 検定)。血糖異常の正常群、中間群、糖尿病群の各々の MyD 重症度の加重平均が順に、1.7、1.9、1.7であることか

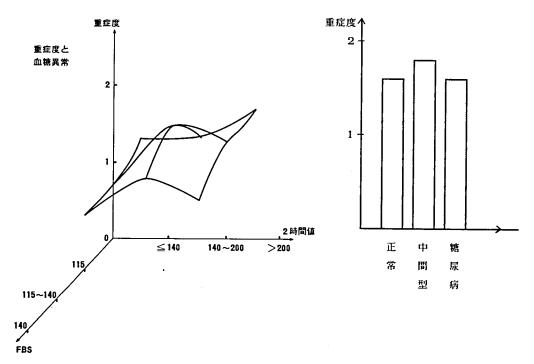
らも、MyD が重症度と血糖異常との間には相 関がないことがわかる。

2. 重症度とインスリン過剰反応性の関連GTT におけるインスリンの60分値, 120分値の和 Σ IRI を反応性の指標とし、これも次の3群にわけた。1°; 正常、 Σ IRI \leq 150 μ U/ml2°; 150 μ U/ml< Σ IRI \leq 300 μ U/ml, 3°; 異常 Σ IRI>300 μ U/ml, これと MyD の重症度の関連について検討した。(表3)

表3 重症度とインスリン過剰反応性

重症度 ΣIRI	1	2	3	∑IRI	重症度 平 均
≦150	56%	31%	13%	≥150	1.56
150<≦300	52%	35%	13%	150< ≤300	1.61
<300	38%	19%	43%	>300	2.19
					l

表3の2つの表をみると、重症度が進むと Σ IRI の異常なものの割合が増加し又、 Σ IRI の高い馴の患者の重症度加重平均も高くなって いることがわかる (χ^2 検定)。表3左の表をグラフで表わしたものが図2である。



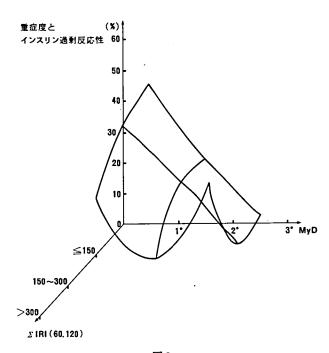


表 4 重症度と発病年齢及び罹病期間

発病年齢 罹病期間	0~ 9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59
0~ 9	1.4	1.2	1.3	1.5	1.6	1.3
10~19	1.1	1.5	1.6	1.9	1.8	2.5
20~29	1.0	1.5	1.9	2.2	2.5	
30~39	2.0	2.1	2.5	2.0		
40~49	2.8	2.6	2.3	!		
50~59	3.0					

3. 重症度と発病年齢及び罹病期間の関連発病年齢と罹病期間をそれぞれ10年づつに区切り、二つの組み合わせによってできる区画の各々に含まれる患者の重症度の加重平均を求めると、表4の如くになった。表をみると一定の発病年齢に対し、罹病期間が長くなると重症度加重平均値が高くなっていくことがわかる(ただし、ごく若年発症例はのぞく)。また罹病期間を一定にし、発病年齢をみてみると発病が遅いもの程、加重平均値が高くなっている(ただし罹病期間が長いものについては必らずしもそうではない)この表をグラフにしたものが次の図3である。

図2

結 論

- ① MyDの重症度と血糖異常の関連は薄い。
- ② MyDの重症度が進むと,インスリン過剰 反応性はより異常となる傾向がある。
- ③一定の罹病期間内で比べてみると, MyDの 重症度は発病年齢が遅い程高くなる傾向がみら れる(ただし先天型を除くのが妥当)。

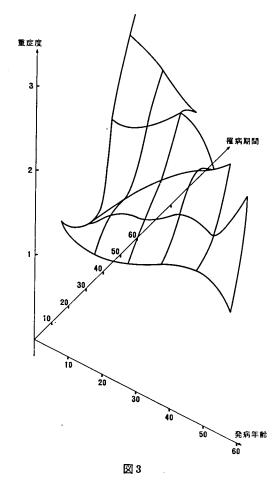
考 察

従来から MyD に糖尿病が高率に合併することが 知られており、 今回の 調査でも 糖尿病 9 %, 中間型の耐糖能異常も含めると20%と, 明らかに一般の罹病率より高率である。しかし, 血糖異常の重症度と, MyD の重症度との間に, 明らかな相関は示されなかった。

また MyD の耐糖能異常はインスリンリセプターの異常にもとづくものであるという説は、本報告の結論②と矛盾しないように思われる。即ち、MyDが重症化すると、リセプター異常が進行する可能性を支唆している。次に、罹病期間が長びけば重症度が進行することは臨床的観察に一致するところであるが、発病年齢が遅いものほど、重症度が高いことは、老化その他の

MyD VS ΣIRI

ΣΙΙ	MyD	1	2	3
I	≦ 150	56%	31%	13%
II	151~300	52%	35%	13%
Ш	≧300	38%	19%	43%



因子が関与していることを示している。ただし ごく若年発症で罹病期間の短いグループの重症 度がやや高いのは、先天型が含まれている為と 考えられる。また、罹病期間がかなり長いグループでは上の傾向は示されないが、これは患者 数がもっとふえればおそらく同じことがいえる のではないかと考えられる。

最後に、これらの結果は一つの区画に属する 思者の重症度を加重平均という一つの値で平均 化している為、あくまでも統計的な傾向であ る、ということであり、もっとこまかな部分に ついては省略されている。今後は、その個々の 部分も考慮にいれ、症例数を増やし詳細な検討 を加えたい。 プロジェクト研究 I 遺伝・疫学 I-C 筋緊張性ジストロフィー

わが国の筋緊張性ジストロフィー症の臨床症候と障害度

---全国アンケート調査の解析---

班 員 松 岡 幸 彦 名古屋大学神経内科

共同研究者 古 閑 寛¹⁾, 高 橋 昭¹⁾ 斎 田 恭 子²⁾, 松 永 宗 雄³⁾, 向 山 昌 邦⁴⁾ ¹⁾ 名古屋大学神経内科 ²⁾ 国立療養所字多野病院 ³⁾ 弘前大学神経内科 ⁴⁾ 国立精神・神経センター

要 旨

筋緊張性ジストロフィー症全国アンケート調査の第二次集計として、臨床症候、日常生活動作障害度と性、発病年齢、罹病期間との関連を解析した。対象は670例(男413例、女257例)で、発病年齢、罹病期間は男と女でほとんど同じであった。

臨床症候では、とくに白内障、早期頭髪脱毛で、罹病期間が長いほど発現頻度が高い傾向がみられた。知能低下は、9歳以下で発症したものに高頻度にみられたが、他の症候では、むしろ発病年齢の高い症例の方で発現頻度が高い傾向が認められた。日常生活動作では、主として下肢の機能を反映する項目で、女性の障害度の方が男性より高い傾向がみられた。罹病期間が長くなるほど障害度が高く、また罹病期間が同じであれば、発病年齢が高いものほど障害度が高い傾向が認められた。

緒 言

筋緊張性ジストロフィー症 (MyD) の多数例について、疫学、臨床的に検討した報告はきわめて少なく、とくにわが国では、限られた地域について行われた研究がみられるのみで、全国的な調査研究はこれまでまったく行われていなかった。そこで本班の研究プロジェクトでは、

わが国における MyD 患者の実態を把握する目的で、昭和60年度に全国アンケート調査を実施した。その第一次集計の結果は昨年度の研究報告書¹⁾ の中で報告したが、今回は臨床症候、日常生活動作 (ADL) 障害度と性、発病年齢、罹病期間との関連について解析したので、その結果を報告する。

対象および方法

筋緊張性ジストロフィー症全国アンケート調査で集計された764症例のうち、性、診察時年齢,発病年齢の記載が完全になされている670例を今回の解析対象とした。

男 413 例,女 257 例で,発病年齢は男が平均 27.7 ± 12.8 歳,女が 26.8 ± 12.4 歳であり,男女間に大きな差はなかった。罹病期間も男が 12.9 ± 9.5 年,女が 12.8 ± 10.8 年で,ほとんど同じであった。

結 果

1) 臨床症候と発病年齢, 罹病期間

筋萎縮は男性で94%,女性で88%と,大部分の症例に認められた。発病年齢との関連では, 筋萎縮を欠く症例は,9歳以下で発症したものに多く認められた(図1)。

白内障は、男性で55%、女性で50%と、過半数の症例に認められた。発病年齢との関連をみる

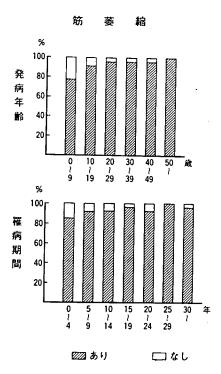


図1 筋萎縮の発現頻度と発病年齢, 罹病期間との関連

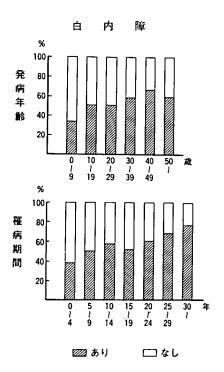


図2 白内障の発現頻度と発病年齢, 罹病期間との関連

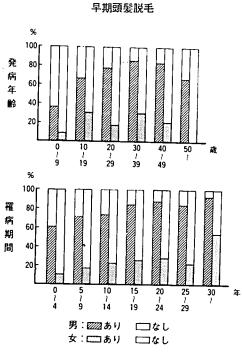


図3 早期頭髪脱毛の発現頻度と発病年齢, 罹病期間との関連

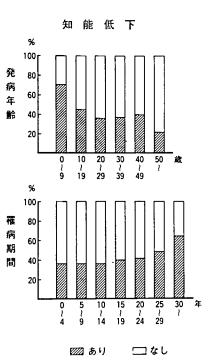
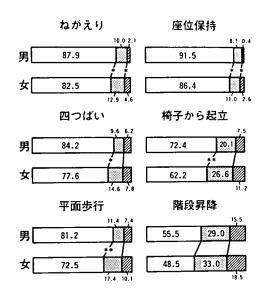


図4 知能低下の発現頻度と発病年齢, 罹病期間との関連

と、高齢で発症したものの方で、発現頻度が高い傾向がうかがわれた。また罹病期間との関連では、発症4年までの症例でもすでに約40%の症例に認められたが、さらに罹病期間が長くなるにつれて、次第に発現頻度が高くなる傾向が認められた(図2)。

早期頭髪脱毛は、男で73%、女で22%と、男女間で発現頻度に大きな違いがみられたので、男と女に分けて検討を加えた。男性では30歳台発症のもので早期頭髪脱毛の発現頻度がもっとも高く、85%に達した。それより若年発症のものでも、高齢発症のものでも、発現頻度はやや低くなった。女性では発病年齢と早期頭髪脱毛の発現頻度との間に、一定の傾向はみられなかった。罹病期間との関連をみると、男女とも罹病期間が長くなるほど発現頻度が高くなる傾向がみられ、30年以上経過した例では、男性の92%、女性の54%に存在した(図3)。

知能低下は,男で44%,女で37%の症例に認められた。発病年齢の低いものに知能低下のあるものが多く,9歳までに発症したものでは,約70%の症例に認められた。その後発病年齢が高くなるとともに,むしろ発現頻度は低下する傾向がみられた。罹病期間との関連では,30年以上のものでは64%と多かったが,それ以前は罹病期間にかかわらず,おおむね一定の発現頻度を示していた(図4)。



可 ■ 難で要支持 222 不可* P<0.05 ** P<0.01

図5 ADL 障害度の男女での比較 (1)

2) ADL 障害度と性,発病年齢,罹病期間 アンケートで調査した10項目の日常生活動作 (ADL) 障害度を男女で比較してみると,図5,6に示すようになった。すなわち,ねがえり, 座位保持,四つばい,椅子から起立,平面歩 行,階段昇降の6項目では,いずれも女性の方が障害度が高い傾向がうかがわれた。χ² 検定

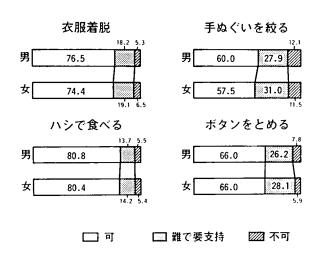


図6 ADL 障害度の男女での比較(2)

を行って推計学的に検討してみると、多くの項 タンをとめるの4項目では、障害度に男女間で 目で有意差が認められた。とくに椅子からの起 立と平面歩行では、「難で要支持」と「不可」 を合わせた率が、女性では男性に比べ危険率1 %以下をもって有意に高かった。これに対し、 衣服着脱, 手ぬぐいを絞る, ハシで食べる, ボ

ほとんど差異がみられなかった。

ADL のうち,座位保持,平面歩行,階段昇 降、衣服着脱、手ぬぐいを絞る、ボタンをとめ るの6項目を選び、障害度と罹病期間との関連 を検討すると、図7に示すようになった。すな

罹病期間と ADL障害度

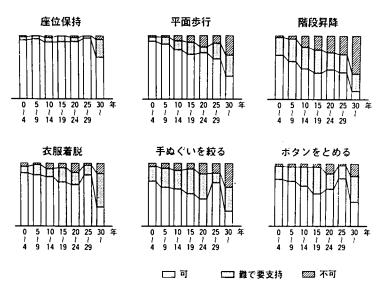


図7 ADL 障害度と罹病期間との関連

発病年齢とADL障害度(罹病期間10~14年)

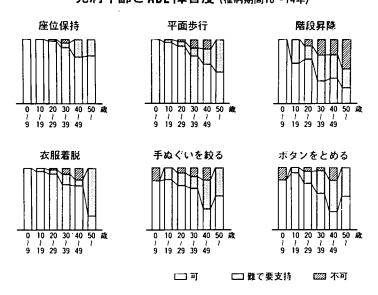


図8 ADL 障害度と発病年齢との関連

わち、どの項目をとっても、おおむね罹病期間が長くなるとともに、障害度が高くなる傾向がみられた。次に発病年齢と ADL 障害度との関連を検討したが、それには罹病期間を一定にしなければならないので、罹病期間 10~14年の140症例について検討した。その結果は図8に示すようで、おおむね発病年齢が高い症例の方が、障害度が高い傾向が認められた。

考察およびまとめ

今回のわれわれの検討の結果,白内障,早期 頭髪脱毛で明確にみられたように,臨床症候の 発現頻度は,罹病期間が長くなるほど高く,ま た障害度も高くなることが認められた。このこ とは,本症が進行性の経過をとる疾患であるこ とを考えれば,当然の結果であるともいえる。

発病年齢が9歳以下の症例に、知能低下を有するものが高頻度にみられたのは、この群の中に先天型が含まれているためと考えられる。

今回 ADL 障害度において、男性に比べ女性 の方が障害度が高い傾向が認められた。 しか し、これまで、男性の方が女性より重症化しや すいとの記載²⁾ もあり、この結果だけでわが国 の MyD では逆に女性の方が重症化しやすいと 結論することは早計であろう。また、椅子から 起立、平面歩行など、主として下肢の機能を反 映する ADL 項目では、女性の方で障害度が 高い傾向がはっきりしており、一方、衣服着 脱、手ぬぐいを絞るなど、主として上肢の機能 を反映する項目では、ほとんど差がみられなか った点も大変興味深いが、その解釈はむつかし い。いずれにしても、今回の検討では、ADL 各項目の障害度を「可」、「難で要支持」、「不可」 の3段階に分けて調査し、集計しただけである ので、今後さらにきめ細かい調査解析が必要に なると思われる。

次に, 臨床症候についても, 知能低下を除く と, 発病年齢の高い症例の方で発現頻度が高 く、また、ADL 障害度も罹病期間を一定にすれば、発病年齢の高いものの方で高い傾向がみられたのも、興味ある成績であった。罹病期間が同じであれば、発病年齢が高いほど年齢が高くなるので、老化に伴う影響が付け加わっていることも考えられる。これまで成書^{3,4)} では、一般に発病年齢が若い症例の方が重症化しやすいとされている。同じ年齢の患者をみた場合には、発病年齢が若いほど罹病期間が長いわけで、そのために重症例が多いとの印象をもったとも考えられる。

以上述べてきたように、今回のアンケート調査解析では、いくつかの興味ある結果が得られた。今後さらにきめの細かい検討を続けてゆく必要があると思われる。

最後に、このアンケート調査にご協力いただいた全国各施設の先生方に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) 斎田恭子,松岡幸彦ら:筋緊張性ジストロフィー 症の遺伝・疫学 一全国アンケート調査第1報 一 厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の 疫学,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,91,1986
- 古川哲雄: 筋緊張性ジストロフィー症・内科セミナー PN 8ミオパチー・ニューロパチー, 織田敏次ら編,永井書店,大阪, 1983, p. 174.
- 3) Roses AD, Harper PS et al: Myotonic muscular dystrophy. in Handbook of clinical neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, vol 40, Disease of muscle part I, North-Holland Pub Co, Amsterdam, 1979, p. 485.
- 4) Walton JN & Gardner-Medwin D: Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorders. in Disorders of voluntary muscle, fourth edition, ed by Walton JN, Churchill Livingstone, New York, 1981, p. 481.

沖縄県における筋緊張性萎縮症の疫学と 本症における胆汁酸分泌に関する研究

班 員 大 城 盛 夫 国立療養所沖縄病院

共同研究者 藤 山 二 郎, 末 原 雅 人, 吉 留 宏 明 国立療養所沖縄病院神経内科

要旨

沖縄県下の 筋緊張性ジストロフィー 症 (MyDy) は当院のみで22家系72名, 孤発12名に およんでいる。本症に胆石の合併率が高い事, 血清 γ-GTP が高値である事が報告されている が、その病因、病態は不明である。そこで肝・ 胆道系障害について検討を行った。MyDy 7例 中2例に胆石を,6例で胆囊収縮率の低下を,全 例で血中 γ -GTP, LAP の高値を認めたが、尿 中 γ-GTP は正常であった。経口胆汁酸負荷 試験で総胆汁酸値は負荷前高値、負荷後高値の 遅延を示した。また胆汁酸分画では一次胆汁酸 の上昇はみられなかった。一方 ICG 試験で15 分停滞率の高値、及びその色素移行の数量的解 析で血液から肝への移行率の低下を認めた。更 にタウリンの投与により ICG 15分停滞率の改 善をみた。MyDy の病因として胆汁酸・コレス テロール系の異常を示唆する報告はあるが、こ のように動的に胆汁酸, 色素代謝を検討した報 告はなく, 更に検討を進める必要があるものと 考えられた。

沖縄県下の筋緊張性ジストロフィー症(MyDy) について、当院外来、入院カルテ、及び当院実施中の難病検診カルテにて集計を行った(昭和54年4月から昭和61年10月まで)。その結果、本県(人口約118万人)の MyDy は、22家系72名、孤発例12名、計84名であった (Fig. 1)。

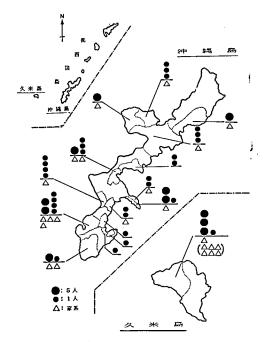


Fig. 1 沖縄県における筋緊張性萎縮症

各家系中の疑い例の確認,検診の継続にともない, 更に症例数は増え,家系数はしぼられていくものと考えられる。

ところで MyDy に胆石の合併率が高い事 1 や血清 γ -GTP 値が高い事 2 が報告されているが,その原因や病態生理に関しての詳細は不明である。そこで,本症の肝胆道系障害,特に胆汁酸代謝を中心に検討を行ったので報告する。

対 象

当院入院中の MyDy 7人 (31-71歳, 男 4人, 女 3人), コントロールとして肝胆道疾患の 既往のない, 神経原性筋萎縮症 3名, Kugelberg-Werander 病 1名の計 4名 (48-72歳, 男 1人, 女 3人) にて検討を行った。

方 法

腹部単純写真,Drip-infusion cholangiography (DIC),腹部 Echo,腹部 CT で,胆石の有無を検討し,DIC の際にダイアン® 138服用30分後での胆囊収縮率を算出した。経口胆汁酸負荷試験® では,早朝空腹時,ウルソデオキシコール酸(UDCA)500 mg を内服し,負荷後120分までの総胆汁酸(酵素法,30分毎)および胆汁酸分画(高速液体クロマトグラフィー法,60分毎)を検討した。更に ICG による色素移行率(2コンパートメントアナリシス⁶)の解析を行った。また,タウリン68/日,2ケ

月間の投与による ICG 試験,早朝空腹時総胆 汁酸の変化も検討した。

結 果

胆石は、7 例中2 例(28.6%) に見られ、胆 囊収縮率は、1 例のみが78%と正常下限だが、 他の6 例は29%以下と明らかに低下を示した。

MyDy 全例で現症,既往歴,血液生化学 検査からは,明らかな肝炎,肝硬変,胆道閉塞の所見は認めなかったが,胆道系酵素の, γ -GTP,LAP は,正常値より高く,コントロールと有意差を認めた。しかし,尿中 γ -GTP は,正常値内であった(Table 1)。脂質系では,糖尿病の影響を除けば,ほぼ正常と考えられたが,トリグリセライドは,糖尿病非合併例でも正常値を越えるものが多く,本症に高値をとる傾向がみられた(Table 2)。

経口胆汁酸負荷試験において, MyDy 患者 群では, 総胆汁酸値は, 負荷前, 負荷後とも高 値であり, 負荷後高値の遅延を示した (Fig.2)。

表 1 肝・胆 道 系

	Myotonic (n=7)	Neurogenic (n=4)	正常值
胆 石	2人(+)		
胆囊収縮率(%)	18.1±24.4↓		40-80 (54)
GOT (IU)	$32.7{\pm}13.2$	19.3± 9.6	8- 50
GPT (IU)	26.1 ± 11.7	19.8 ± 14.9	5- 40
LDH (IU)	418.3 ± 69.6	309.8 ± 94.6	250-450
ZTT (u)	3.6± 2.3*↓	$6.1\pm~3.6$	4- 12
Bil. (mg/dl)	$0.6\pm~0.4$	0.5 ± 0.3	0.2-1.0
T. P. (g/dl)	5.9± 0.4*↓*	6.3± 0.3↓	6.6-8.7
ChE. (IU/l)	339.1 ± 93.5		203-460
T. cho (mg/dl)	198.9 ± 29.6	$215{\pm}38.7$	120-230
LCAT (U/ml)	80.1 ± 24.2		38-113
MAO (U/ml)	28 ± 10.9		10- 40
ALP (KAU)	9.1± 1.7**	7 ± 0.7	5- 12
γ-GTP (IU)	127±71.2*↑*	$23\pm$ 9.5	<50
LAP (mU/ml)	125.6±64*↑*	49.3± 3.3↑	8- 22
尿中 γ-GTP (IU/日)	19.4 ± 5.8		15- 50
尿中 LAP (IU/目)	$6.7\pm~3.9$	•	男< 7
	(男:6.3,女:2.7)		女<14

^{*:} p<0.05, **p: 0.01

	Myotonic (n=7)	Neurogenic (n=4)	正常值
糖尿病	2 人(+)	2人(+)	
FBS	109.4 \pm 44.2	$84\pm$ 9.3	70-105
総脂質 (mg/dl)	640.4±195.3		390-720
総コレステロール (mg/dl)	188.9 ± 39.9	215 ± 38.7	120-230
遊離コレステロール (mg/dl)	52.9 ± 10.6		30- 60
エステル型コレステロール (mg/	'dl) 136.0± 30		90-170
比 (%)	71.9 ± 1.5		71- 77
燐脂質(mg/dl)	$223.7\pm~55$		160-260
トリグリセライド (mg/dl)	183.9 \pm 182.4 \uparrow	147.8±128.6↑	36-130
遊離脂肪酸 (mEQ/l)	0.7 ± 0.2		0.14-0.85
リポ蛋白			
LDL (mg/dl)	398.7 ± 64.7		190-580
VLDL (mg/dl)	182.9 ± 145.7		<210

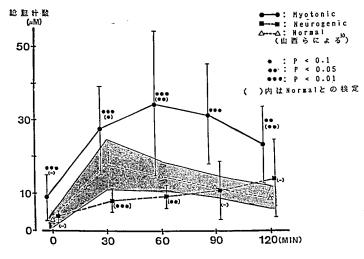


Fig. 2 経口胆汁酸負荷試験 (総胆汁酸)

一般に吸収を反映する,前値から30分までの上昇率はコントロール群とあまり差がなく30分以降の上昇が著明な事より,この高値の遅延は消化管からの吸収の亢進ではなく,主に吸収後の排泄障害によるものと推察された。次に胆汁酸分画での検討では,MyDy 患者群で,総胆汁酸同様に,二次胆汁酸,負荷として投与した UD CA 値は,負荷後山西らによる正常値よりも高値であり,高値の遅延がみられた。しかしながら一次胆汁酸値は低値であり,負荷後の上昇も

認められなかった。(Fig.3)。

次に、ICG 試験の検討では、MyDy 息者群で15分停滞率の上昇、血漿消失率の低下が認められた。色素移行の動態を数量的に算出すると、血管から肝への移行率の低下がみられ、ICG の排泄障害として肝への取り込みが悪い事が推測された(Table 3)。

胆汁酸やビリルビンの代謝を改善する目的で2ヵ月間タウリン投与を行ったところ, ICG-15分停滞率は改善を示したものの, 総胆汁酸値に

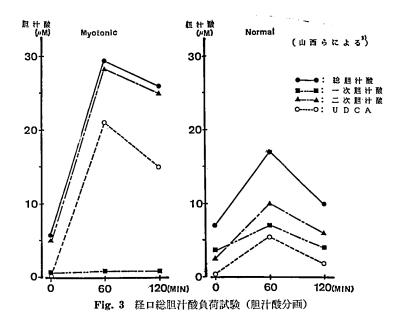


表 3 ICG

	Myotonic (n=6)	正常值
15分停滯率(%)	12.8 ±3.1	↑**6.3 ±2.0 ¹)
血漿消失率	0.1236 ± 0.023	↓**0.188 ±0.023 ¹)
血管から肝への移行率	$0.1081 {\pm} 0.022$	↓ **0.2168±0.0199 ²
肝から血管への移行率	0.0088 ± 0.005	0.0136 ± 0.0089^{-2}
肝から胆道系への移行率	0.0522 ± 0.005	0.0642 ± 0.0327^{-2}
(mg. transferred/mg. conten	t/min.)	

¹⁾ 平山らによる. *: p<0.05, ²⁾ 浪久らによる. **: p<0.01

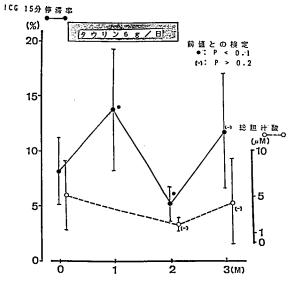


Fig. 4 タウリン投与による ICG 15分停滞率総胆汁酸の変動

は、有意な改善は認められなかった。(Fig. 4)。

考 察

今回の検討で、MyDy 患者 7 例中胆石保有者 2 例、さらに胆囊収縮率は 6 例で著明に低下しており、血中酵素の γ -GTP、は全例に高かった。しかし尿中 γ -GTP は、正常値内で、AL EVIZOS らの言う SYSTEMIC な γ -GTP の異常 2 の可能性は低いと思われた。以上の事から MyDy 患者で胆道系異常が高率に合併する事は確実と思われる。

そこで 我々は この病態生理を 詳細に 検討し た。まず胆汁酸負荷試験では胆汁酸の排泄障害 が強く推定された。この事は胆汁中胆汁酸の減 少がおこり,その結果,胆石形成の一つの誘引因 子とされる胆汁中の胆汁酸/コレステロール比 が低下する事が推測され、本症における胆石易 生成性が説明可能と考えられた。また, 本負荷 試験の胆汁酸分画の検討の際, MyDy では一次 胆汁酸(即ち、肝においてコレステロールから 生成されるコール酸、およびケノデオキシコー ル酸)の増加はみられなかった。正常者, 胆囊 摘出者において UDCA の負荷により内因性胆 汁酸(特に肝胆汁酸)の分泌がおこり,一次胆 汁酸も増加すると報告されている3)5)。故に,胆 囊収縮力不良によるのではなく, MyDy 患者に おいては胆汁酸代謝調節異常,特に肝からの胆 汁酸分泌・排泄の異常が強く推察された。

一方、ICG 試験における色素排泄の動的な移行率の検討から MyDy 患者では血液から肝への移行障害が推定された。よって、胆汁酸負荷試験と、ICG 試験が相関すると言われている事⁶⁾ からも、MyDy 患者では肝における取り込みから胆道への分泌までを含めた物質排泄系の異常が推測された。

MyDy は、まだ原因が明らかにされていないが、多組織障害性の SYSTEMIC MENBRA-NOUS DESEASE と考えられている。これまで、コレステロール合成抑制剤によるミオトニアモデルの作成の報告でがあり、本班会議でも川平らが報告しているように、ジアザコレステロール投与モデルで筋組織変化の及び多組織変化のまで出現することが言われている。近年で

は、TANAKA らにより本症で血中 Deoxycholic acid (DCA) の上昇が指摘されている¹⁰⁾。また,胆汁酸は,コレステロールの代謝産物であり,相互調節作用があることが知られている。これらの報告及び今回の我々の検討から,本症のコレステロール・胆汁酸系に於ける異常の存在は明かと思われる。これが本症の膜異常による一つの現象である可能性もあるが,これが本症の原因につながる可能性も十分に考えられるものである。しかし,我々のごとく動的な胆汁酸,色素代謝の検討の報告はなく,この様な検討も本症の病変部位を知る上で重要と思われる。

更に、タウリンの本症ミオトニアにおける有効性¹¹⁾, UDCA による本症の胆道系酵素の改善が報告¹²⁾されていますが、今回われわれはタウリンにより ICG 試験の改善を認めました。故に、MyDy 患者におけるコレステロール、胆汁酸系の異常をさらに検討していく事は、今後の治療薬の開発にも有意義と思われた。

追 記

総胆汁酸,胆汁酸分画の測定をしていただいた Special Reference Laboratory Co. Ltd. 及 タウリンを提供していただいた大正製薬に深謝いたします。

文 献

- Roses AD., Harper, PS., Boossen EH.: Myotonic dystrophy. In Handbook of Clinical Neurology edited by Vinken PL and Bruyn GW. vol. 40, North-Holland Pub. Co. Amsterdam 1979, p. 485-532,
- Alevizos B., Spengos M., Vassilopoulous D. and Stefanis C.: γ-Glutamyl transpeptidase elevated activity in myotonic dystrophy. J. Neurol. Sci. 28; 225-31, 1976
- Yamanishi Y., Kishimoto Y., Kawasaki H. et al.: Oral ursodeoxycholic acid tolerance test in patients with digestive disease. Gastroenterol. 16; 472-7, 1981
- 4) Namihisa T., Nambu M., Kanai T. and Kobayashi N.: Compartmental analysis of Indocyanine Green transport in normal subjects and patients with hepatic dysfunction. Gastroente-

- rol. 9; 287-92, 1974
- 5) 山西康仁, 関 勝忠, 三島秀雄, 他: 胆囊摘出患者に みられる 胆汁酸代謝異常。 医学の あゆみ, 124; 770-2, 1983
- 6)田城明子:肝疾患における ursodeoxycholic acid 経口負荷試験の臨床的意義。肝臓。20;369-76, 1979
- 7) Winer N., Martt JM, et al.: Induced myotonia in man and goat. J. Lab. Clin. Med. 66;758-69, 1965
- 8) 井形昭弘、川平 稔,福永秀敏、他。:20-25Diazacholesterol による筋障害。: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」昭和53年度報告書、p. 307-10.

- 9) 川平 稔,福永秀敏,井形昭弘:20-25 ジアザコレステロールによる多臓器障害,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」昭和54年度報告書,p. 362-4.
- 10) Tanaka K., Takeshita K. and Takita M.: Abnormalities of bile acids in serum and bile from patients with myotonic muscular dystrophy. Clin. Sci. 62; 627-42, 1982
- Durelli L., Mutani R., Fassio F.: The treatment of myotonia: Evaluation of chronic oral taurine therapy. Neurology. 33; 599-603, 1983
- 12) 大西弘生,森脇久隆,友田 隆,他。: UDCAと 肝内胆汁うっ滞。第4回臨床胆汁酸研究会一講演 要旨集。1985; p. 5.

I. 遺伝・疫学 D. 早期発見法の開発

プロジェクト研究 I 遺伝・疫学 I-D 早期発見法の開発

筋緊張性ジストロフィーの DNA レベルでの病因解析

班 員 本 庶 佑

京都大学医化学 I

I. 要 旨

筋緊張性シストロフィー症 (以下 MyDy. と略す) は、常染色体性優性遺伝の形式で遺伝する疾患である。我々は、MyDy. の病因遺伝子をクローン化するための第1段階として、病因遺伝子のできるだけ近傍に位置するマーカーDNA を連鎖解析法を使って探した。その結果第19染色体に位置する¹⁾²⁾ アポ CII 遺伝子、チトクローム P450 遺伝子³⁾、D19 S19 DNAの3者が、DyMy. 病因遺伝子と連鎖することが示唆された。

II. 目 的

MyDy. は、常染色体性優性に遺伝し、その病 因遺伝子は第19染色体に存在すると考えられて いる。我々の研究目的は MyDy. の病因を DNA レベルで解析することにある。

従来、遺伝子レベルでは遺伝疾患の原因を明らかにするためには、原因となるタンパク質の同定→そのタンパク質に対する遺伝子のクローニング→正常遺伝子と異常遺伝子の比較という方法でアプローチされてきた。このような方法で、例えば、サラセシアや血友病などの病因がDNAレベルで解明された。しかし、大多数の遺伝疾患では、筋ジストロフィーや家族性大腸ポリポーシスのように原因となるタンパクはもちろん、それらのタンパクを見出す手懸かりさえ明らかになっていない。これらタンパクの異常が不明な疾患の病因を、DNAレベルで解析

するための、強力な手段として登場してきたのが連鎖分析法である。我々の実験の目的は、この方法により、これまで我々の研究室や諸外国で単離された、第19染色体に位置するマーカー DNA の中から、病因遺伝子の最も近傍に存在するものを決定することにある。そして、このマーカー DNA を起点に病因遺伝子に近づき、最終的には、それをクローン化したい。さらに、将来、病因遺伝子がクローン化された後には、各家系ごとに、病因遺伝子の1次構造の異常を明らかにし、それと臨床症状の間の因果関係を明らかにしていきたい。

III. 連鎖解析について

連鎖解析とは、同一染色体上にある2つの遺 伝子の相対的な 距離を 求める ための 方法 であ る。この方法の原理は以下のとおりである。① ヒトの46本の染色体は、その半数が母親から、 残りの半数が父親から受け継いだものである。 そして, そのヒトの体内で生殖細胞の減数分裂 の結果、精子(あるいは卵子)が形成される時 に, 各精子にそのヒトの父親由来の染色体が分 配されるか、母親由来の染色体が分配されるか はまったく確率的な現象である。(メンデルの 独立組合わせの法則)②しかも,父親もしくは 母親の染色体が、そのまま各精子に分配される のではなく、減数分裂時に1対の染色体の相同 な部位間で交換が起きる。したがって,複雑に 祖父母の染色体が組み合わさった形で孫へと受 け継がれる。③もし、ある対立遺伝子(G/g)

ともう1つの対立遺伝子 (T/t) の各遺伝子, G, g, T, tが, ある家系の各世代間でそれ ぞれ,どのように遺伝していくかを追跡するこ とができれば、両者の相対的な距離を求めるこ、 とができる。すなわち、2種の対立遺伝子が別 の染色体にのっている場合は、①より、Gをも つ精子(あるいは卵子)の半数がT, 残りの半 数が t をもつことになる。(図 1 , (a))それに 対して、2種の対立遺伝子が同じ染色体上のす ぐ隣り合った座位を占めているならば、Gをも つ配偶子 (精子または卵子) は必ずTをもつこ とになる。 (図1(b)) また, 図1の(c)のように 両遺伝子が同一染色体上の少し離れた位置を占 める場合は、②より両遺伝子間の距離が大きい ほど、その間で交叉がしばしば起こるので、組 み換え型の染色体を持つ配偶子のできる率 (組 換え価:0) が高くなる。 したがって、 もし組 み換え型の配偶子と非組み換え型の配偶子を区 別して数えることができれば、 θ の値、すなわ ち, 両遺伝子座位間の距離を推定できる。

④我々の研究では,一方の対立遺伝子(例えば G/g)は,MyDy. 病因遺伝子(異常遺伝子/正常遺伝子)に相当する。

⑤もう1つの対立遺伝子 (T/t) が、それと病 因遺伝子との距離を求めるべき,第19染色体の 種々のマーカー DNA である。そして一対の 相同染色体上の各マーカー DNA (Tとtに相 当)を区別するために考えられたのが、RFLPs (Restriction enzyme length polymorphisms) である。一般に、ヒト DNA を種々の制限酵素 で処理したものを,種々のマーカー DNA をプ ローブにしてサザンブロット解析すると,多く の場合,出現するバンドの長さは個体間で一定 である。しかし制限酵素とプローブ DNA の組 み合わせを選べば, 個体間で異なる長さのバン ドが出現する。この個体間の多型性を RFLPs と呼ぶ。したがって、この多型性を利用するこ とにより、親の1対の対立遺伝子のどちらが、 子供に遺伝したのかを同定することが可能であ る。

⑥ある特定の家系で, MyDy. 患者に, サザンブロット解析で, ある長さのバンドが例外なく出現する時, プローブに使ったマーカー DNA と

その家系の MyDy. 病因遺伝子座が近接して存在することが推定される。

IV. 方 法

①第19染色体に位置するマーカー DNA をできるだけ多く集める。そして、それをプローブにしてサザンブロット解析した時、RFLPs が出現するような制限酵素を決定する。

②MyDy. 好発家系の構成員の血液試料をできるだけ多く集める。連鎖分析のためには1つの家系の中のできるだけ多くの構成員の血液試料を集めることが重要である。血液試料の一部は単核球のみを分離した後,EBウイルスを感染させ、培養にて無限増殖できるようにしてから、生きたまま凍結保存する。これは将来、その患者の病因遺伝子をクローン化するために大量のDNAが必要になった時、その供給源として使える。残りの血液試料は、赤血球を除去した後、DNAを精製する。

③その DNA を特定の塩基配列を認識して、そこを切断する、適当な制限酵素で処理する。これをアガロースゲルで電気泳動した後、ゲル内の DNA をサザンブロット法にてナイロンフィルターに移す。そして 32P で標識したマーカー DNA と同じ塩基配列を持つフィルター上の DNA と結合 (ハイブリダイズ) させる。 最後に そのフィルターで X 線フイルムを感光させ、出現したバンドの位置からその DNA 断片の長さを計算する。

④MyDy. 好発家系の構成員の DNA を RFLPs が出現するような制限酵素で処理した後, 種々のマーカー DNA とハイブリダイズさせる。そして特定の家系で, ある長さのバンドが患者に 例外なく出現するといった, マーカー DNA の 多型性と MyDy. 発症との間の相関関係を調べる。

V. 結 果

図 2 に染色体19のマーカー DNA を示した。 図 3 は、各マーカー DNA をプローブとして 使ってサザンブロット解析した時に多型性が出 現するような制限酵素、出現するバンドの長さ および各バンドの出現頻度をまとめたものであ る。図4はこれらのマーカー DNA のうちア ポ CII タンパク遺伝子をプローブに使い、制 限酵素 Bgl I で切断した患者家系 DNA をサ ザンブロット解析したものである。3つの家系 のうち、右側の家系では、子に遺伝したA、B のバンドが両親のどちらに由来するか不明であ る。それに対し、中央の家系では、患者(A/ B) からAの遺伝子が2人の子に遺伝し、左側 の家系では患者(A/B)から B の 遺伝子が 3 人の子に遺伝したことがわかる。このように患 者からどちらの遺伝子が子に遺伝したかを追跡 でき、連鎖の検定に役立った部分を図4~図8 において点線で囲んだ。そして図4の点線の枠 内の左側の家系では、病因遺伝子がBの多型性 を有するアポ CII, 遺伝子と連鎖すると考えて も矛盾がない。それに対し、右側の家系では患 者である父親から2人の子供に同じアポCII 遺 伝子 (Aの多型性を有する) が遺伝して, 1人 の子供は発症したがもう1人の子供は発症しな かった。したがって後者の子供の場合には父親 の精子形成過程で病因遺伝子座位と Apo CII 遺伝子間で組み換えが起こった(あるいは、こ の家系の病因遺伝子が第19以外の染色体に位置 している)と考えられる。

図5~8に、2世代以上の血液試料を集めることができた9家系50人の DNA を図に示す各マーカーをプローブにしてサザンブロット解析した結果を示した。そして図9に、図5~8の点線枠で囲んだ各家系の病因遺伝子が同じ遺伝子座に位置していると仮定した時に計算したlod score (log of the odds) 4)を示した。一般に lod score は3以上、つまり 10^3 倍以上の確率で連鎖がある場合に有意とされ、3以下の場合には、偶然起こりうる場合に対して絶対的な有意差があるとは言い切れない。図9に示した染色体19の3つのマーカーの lod score はいずれも1前後 (θ =0) であった。

VI. 結論と考察

①収集した血液試料数の不足のために染色体19

のマーカー DNA (アポ C II 遺伝子, チトクローム P 450 遺伝子, D19S19 DNA 断片)と病因遺伝子との連鎖を確実に結論づけることはできなかった。今後は、特に、今までに収集した試料の家系の構成員の血液試料をより多く集めていきたい。

②Duchenne 型筋ジストロフィー症の原因遺伝子の単離が最近,報告された50。そして MyDy. の病因遺伝子の単離も数年以内に成功すると考えられている。そこで今後は、将来、各家系ごとに病因遺伝子をクローン化するために DNAの供給源である EB ウイルス感染リンパ球株を、できるだけ多くの家系の患者から作成、生きたまま凍結保存していきたい。

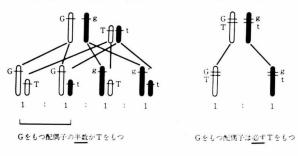
最後に、MyDy. の好発家系収集に協力して下さった鹿児島大学第3内科 納先生、奈良医大神経内科 高柳先生、国立宇多野病院内科 斎田先生、阪大第2内科 高橋先生、信州大学第3内科 武田先生に感謝致します。

対 献

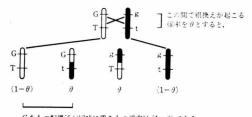
- Davies KE, Jackson J. et al: Linkage analysis of myotonic dystrophy and sequences on chromosome 19 Using a cloned. complement
 gene probe. J. Med. Genet, 20; 259, 1983
- Pericak Vance MA, Yamaoka L, et al: Tight linkage of APOC2 with myotonic dystrophy on Chromosome 19 Cytogenet. Cell Genet, 40; 721, 1985
- A. D. Roses, M. A. Pericak-Vance, D. A. Ross, L. Yamaoka and R. J. Bartlett: RFLPs at the D19S19 locus of human chromosome 19 linked to myotonic dystrophy (DM) Nucleic Acid Research, 14; 5569, 1986
- 4)田中克己:人類遺伝学研究法(松永編),pp. 30-39,共立出版,東京(1982)
- 5) Anthony P. Monaco, Rachael L. Neve, Chris Colletti-Feener, Corlee J. Bertelson, David M. Kurnit & Louis M. Kunkel: Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. Nature, 323; 646, 1986

(a) 2種の遺伝子が別の染色体にあるとき

(b) 2種の遺伝子が隣接しているとき



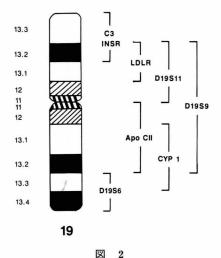
(c) 2種の遺伝子が同一染色体の少し離れた位置を占めるとき



Gをもつ配偶子が同時にTをもつ確率は(1- heta)である

図1 染色体交叉と遺伝子の組換え 2種の遺伝子GとTとの位置関係によって,各種の配偶子が できる割合に差があることを示す(本文参照のこと)。

Regional Assignments of the Genes and DNA Fragments to Chromosome 19



多型性DNAマーカー

	般名	頻度	
LDR152	D19S19	MspI	A2.1Kb[16%]
			b1.3kb[84%]
		PstI	A19 Kb[14%]
			B11 Kb[86%]
ApoC II	[ApoCI	Taq I	A3.8kb[56%]
	CAND		B3.5kb[44%]
		Ncol	A14.5kb[30%]
			B11.5kb[70%]
PscⅡ	[ApoCIL	Bgl	A12kb[47%]
	Genemi CJ		B9kb3kb[53%]
Cytp450	СурІ	Sst[A9.3kb[55%]
			B5.2kb4.1kb[45%]
LDLR	[LDLreceptor]	PvuI	A19kb[80%]
			B16kb2.6kb[20%]
Pc 3	.C3	SstI	A12kb[64%]
			B9.3kb2.7kb[36%]
PIJ-2	D19S4	EcoRI	A9.0kb[15%]
			B5.0kb[85%]
PB-1-82	D19S11	HindM	A6.2kb[15%]
			B5.4kb[85%]

図 3

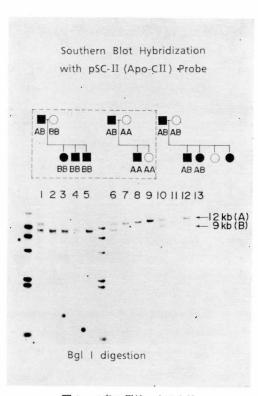


図4 4角は男性, 丸は女性 ■, ● は患者を示す。

The inheritance of TaqI. & NcoI. fragments detected by Apo-cII. cDNA probe TaqI. A:3.8 , B:3.5 kb NcoI C:14.5 , D:11.5 kb

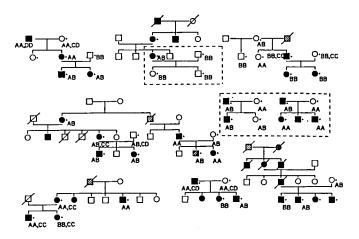


図 5

The inheritance of Bgl I fragments detected by pSC-II. probe. (Apo CII.)

A: 12 kb
B: 9 kb

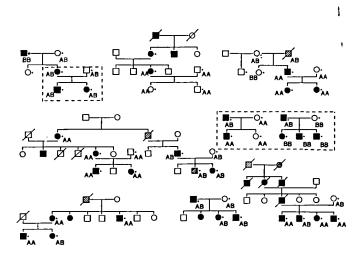


図 6

The inheritance of Msp1.8 Pst1 fragments detected by DI9SI9. probe. Mspl.(A: 2.1 kb , Pstl.(C:19 kb B: 1.3 kb D:II kb

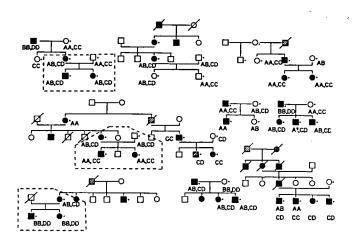
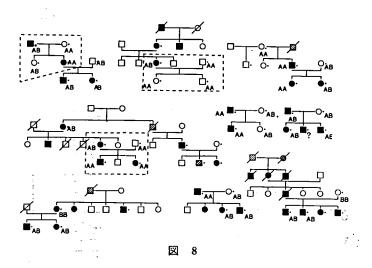


図 7

The inheritance of sst I. fragments detected by cyt P450 probe

A: 9.3 kb

B: 5.2 + 4.1 kb



Lod Score for Various Values

Probe	0	0.05	0.1	0.2
D19 S19	0.903	0.774	0.645	0.402
Apo-CII cDNA	1.204	1.069	0.895	0.586
Cytp 450	0.903	0.774	0.645	0.402

図 9

Duchenne 型筋ジストロフィーの DNA 診断 第2報

班 員 渋 谷 統 寿 国立療養所川棚病院

 共同研究者
 松
 本
 正¹, 亀
 井
 勉¹, 金
 沢
 一²

 近
 藤
 達
 郎³, 新
 川
 詔
 夫²

 ¹ 長崎大学医学部原研遺伝
 ² 国立療養所川棚病院神経内科
 ³ 長崎大学医学部小児科

要旨

DMD 遺伝子に近接したプローブである pERT87 シリーズと DMD の遠位側に位置す ると考えられている C7 及び 782 を用いて DMD 患者 (10名) における DNA 欠失の有 無と日本人一般集団 (10名) での DNA 多型 の検索を試みた。一般集団での Southern blot 法の結果, C7 は EcoRV との組合わせのほか 8種の制限酵素を使用したが DNA 多型は見 られなかった。782/EcoRI の組合わせではへ テロ接合体の検出率は45%で 16kb/8.0kb の DNA 多型が検出され、アレルの出現頻度は、 0.30/0.70 であった。pERT シリーズを用いた 10名のコントロールでは DNA 多型のヘテロ接 合体の検出率は十分に高かったが、DMD 患者 10名では DNA 欠失は全例で検出されなかっ た。欧米では pERT による DMD 患者での DNA 欠失の検出率は7-10%とされており, 今後日本人 DMD の数を増やして検討する必要 がある。また DMD 遺伝子は数千キロベースの 長さを持つと考えられているので DMD 座を挟 み込むような複数のプローブを用いた DNA 分 析が必要であると思われる。

目 的

我々は前回 Ornithine transcarbamylase (OTC) の相補的 DNA (cDNA) を用いた DN A 多型及びその多型に基づいた筋ジストロフ

ィー(DMD)の連鎖解析による保因者診断について報告した^D。しかし DMD と OTC との遺伝距離は約 15 cM と離れており、組換えの可能性がある。このため、より DMD 遺伝子に近接したプローブを用いた連鎖解析および DNA 欠失の検出、また DMD の遠位側のプローブを併用したはさみ込んだ形での連鎖解析を行うことがより正確な診断のために必要である。

今回は DMD 遺伝子に接近したプローブである pERT 87 シリーズと DMD の遠位側に位置すると考えられている C7 および 782 を用いて DMD 患者における DNA 欠失の有無と一般集団での DNA 多型の検索を試みた。

方 法

プローブ (図1) の作製:ヒトX染色体 DNA ライブラリーより単離されたクローン化 DNA 配列 C7 (Dr. Mandel より供与), 782 (Dr. Pearson より供与), pERT87 (Dr. Kunkel より供与) を 32P でラベルしてプローブとした20。 対象: DMD 患者10名, 血縁関係のない正常 女性 9 名, 正常男性 1 名の末梢血白血球核 DN A をフェノール法にて抽出し, 種々の 制限酵素で切断し検体とした。

Southern blot 法: 検体を 0.8% アガロース ゲルで電気泳動を行った後,ニトロセルロース フィルターに移し 80° C で減圧乾燥した。

Prehybridization は 5×SSC/50% ホルムア

ミド/5×Denhardt 液/50 mM 燐酸ナトリウム/150 μ g/ml 大腸菌変性 DNA 液の組成で 42°C, 12-24時間インキュベートした。 Hybridization は $5\times SSC/50\%$ ホルムアミド/ $1\times Denhardt$ 液/20 mM 燐酸ナトリウム/ 150μ g/ml 大腸菌変性 DNA 液の組成液に,プローブ DNA を 10^6 cpm/lane になるよう加え 42°C, 36-48時間インキュベートした。洗浄は $2\times SSC/0.1\%$ SDS 液で室温15分×2回, $0.1\times SSC/0.1\%$ SDS 液で 50°C 1時間×2回行った。オートラジオグ

Telomere pter 23.33 22.32 782 22.31 22.2 C7 22.13 22.12 ?DMD, BMD 22.11 pERT 87.1 21.3 87.8 21.2 87.15 21.1 11.4 ?DMD, BMD 11.3 754 11.23 OTC 11.21 11.1 cen Centromere 図

ラフィーは増感紙の存在下に -80° C で 3-10日間X線フィルムに感光させ、得られるバンドを解析した。

結 果

- (A) コントロール群の多型
- (1) C7 に関して: EcoRV では 7.0 kb (キロベース) と薄い 5.6 kb のバンドが検出されたが多型は見られなかった。 その他の 制限酵素 Msp I, Taq I, EcoRI, Hind III, Bgl II, Bam HI, Xba I, Pst I でも多型は見られなかった。
- (2) 782 に関して: $\underline{\text{Eco}}$ RI では 16 kb と 8.0 kb のバンドが検出され (図 2), 両者が多型となっており、各々の頻度は 0.30 と 0.70 であった。
- (3) pERT87-1 に関して: \underline{Mva} I では 3.2 kb, 2.5 kb, 0.7 kb, 0.65 kb のバンドが検出され, このうち 3.2 kb と 2.5 kb+0.7 kb とが多型になっており,各々の頻度は 0.31 と 0.69 であった。 \underline{Xmn} I では 8.0 kb と 7.0 kb のバンドが検出され(図 3),両者が多型になっており,各々の頻度は 0.45 と 0.55 であった。
- (4) pERT 87-8 に関して: $\underline{\text{Taq}}$ I では 3.6 kb, 2.6 kb, 1.0 kb, 0.9 kb のバンドが検出され, このうち 3.6 kb と 2.6 kb+1.0 kb とが多型になっており(図 4),各々の頻度は 0.67 と 0.33 であった。 $\underline{\text{Bst}}$ XI では 4.5 kb と 2.3 kb とが多型になっており,各々の頻度は 0.80 と 0.20 であった。



図2 782/EcoRI の組合わせでのバンドパターン。 18 kb と 8 kb のバンドが多型になっている。

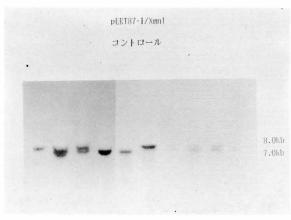


図3 pERT87-1/Xmn I の組合わせ。 8.0 kb と 7.0 kb のバンドが多型になっている。

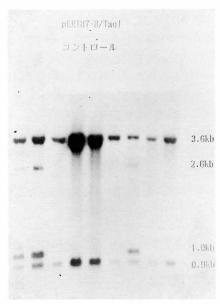


図4 pERT87-8/<u>Taq</u>I の組合わせ。 3.6 kb と 2.6 kb+1.0 kb が多型 を示す。 0.9 kb のバンドは共通 バンドである。

(B) DMD 患者の DNA 欠失の検索

DMD 患者10名において pERT 87-8 をプローブとした Xba I 消化では(図 5),全例 1.4 kb のバンドが検出され欠失は見られなかった。 pERT 87-1/Mva I,pERT 87-15/Hind III の組合わせでも全例欠失パターンは見られなかった。

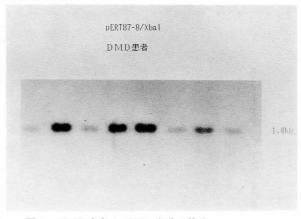


図5 DMD 患者の DNA 欠失の検索。 pERT87-8/<u>Xba</u> I の組合わせで全員 1.4 kb の バンドが検出され、DNA 欠失は見られない。

考 察

DNA 多型の人種差に関しては前回の OTC をプローブとした分析においても言及したが、欧米人と日本人とでは多型の頻度・DND 断片長などに差がみられるものがある¹⁾。 表1は今回の我々の日本人での結果と欧米人のデーターとを比較したものである。C7 は DMD 遺伝子との遺伝距離は 2-5cM であり、かなり DMD座位に近接したプローブである。欧米では C7/EcoR V の組合わせでヘテロ接合体の検出率は0.25 とされ、この組合わせは有用とされているが、我々の結果では多型は検出されなかった。

表1 X染色体上の RFLP プローブ

プローブ	在11773 工业主 社	rare alle	le の頻度
	制限酵素	日本人	欧米人
782	EcoR I	0.30	0.40
C7	EcoR V	-	0.15
pERT87-1	Xmn I	0.45	0.34
	Mva I	0.31	0.37
pERT87-8	Taq I	0.33	0.29
	BstX I	0.20	0.40
754	Pst I		0.38
OTC	Msp I	0.15	0.39

また他の8種の制限酵素を使用した場合にも多型は検出されず,これ以外の制限酵素で多型を 検索する必要があると思われる。

782 は DMD 座位との遺伝距離は約 20 cM とされやや離れてはいるが, 782/EcoR I の組合わせではヘテロ接合体の検出率は 0.45 でありこの組合わせは日本人集団でも有用である。

pERT 87 シリーズのプローブは Kunkel³ らが Xp 21 の染色体部分欠失を有する男性の DMD 患者 BB をもとにして単離したプローブであり, DMD 座位に非常に近接していると考えられる。この pERT 87 シリーズの 3 種のプローブと欧米で有用とされている制限酵素とを組合わせた我々の結果では, ヘテロ接合体の検出率は pERT 87-1/Mva I で 0.43, pERT 87-1/Mm I で 0.50, pERT 87-1/Mm I で 0.50, pERT 87-1/Mm I で 0.44,

pERT 87-8/<u>Bst</u> XI で 0.16 であった。 これらの多型の検出率からすると pERT 87 シリーズの上記の組合わせは日本人集団でも充分使用可能である。今回は予備的な10名のコントロールでの検討であったので多型の検出された組合わせで検体数を増してより正確な日本人集団で

の多型頻度を計算する予定である。 pERT 87 シリーズの多型検出率は十分高く,また DMD 座位に近接しており有用であるが,欧米での多数の家系における連鎖解析の結果では依然として DMD 座位との間に組換えが起こり得,組換え率は 4-5%とされている。このため他のプローブを併用した DNA 診断が必要と考えられる。

一方,今回のpERT 87をプローブとした10名のDMD 患者の検討では DNA 欠失は検出されなかった。欧米ではこのプローブを用いた場合のDMD 患者でのDNA 欠失の検出率は7-10%とされており、日本人DMDでも検査数が増せば欠失も検出されるであろう。

最近 Kunkel らいは DMD 遺伝子の一部と思われる cDNA を製作した。これにより DMD 座の遺伝子がどのような蛋白をコードしているのか、さらに DMD 患者での変異がどのようなものであるのか近い将来判明し、ひいては治療法の開発にむけて期待する所が大である。しかし DNA 診断に関しては現時点では DMD 遺伝子は非常に大きく数千キロベースの長さとも考えられているので DMD 座を挟み込むような複数のプローブを用いた DNA 分析が必要と思われる。

瀬 文

- 1) 渋谷統寿ほか: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, p. 108-112, 1986
- 2) Human Gene Mapping 8; 426-433, 1985
- 3) Monaco, AP et al: Nature 316; 842-845, 1985
- 4) Monaco, AP et al: Nature 323; 646-650, 1986

筋ジストロフィー症の染色体に関する研究(3)

班 員 佐 藤 元

国立療養所西多賀病院

共同研究者 鴻 巣 武,山 本 克 哉,中川原 寛 一,酒 井 京 子 国立療養所西多賀病院

要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) において葉酸欠乏下の培養による染色体脆弱性 試験と染色体 DNA の基質を取り除いた染色 体らせん糸を展開してX染色体 DNA 構造解 析を行なった。対象は男性 DMD 12例とした。 うち3例でX染色体短腕に第2次狭窄を示し異 形性染色体の像を認めた。即ち、X染色分体短 腕第2~4らせんコイル間によじれの開離と染 色性の低下、さらにらせんの逆回旋を示すなど の第2次狭窄を認めた。この部位は染色体画像 解析システムによる DNA 濃度 grey value 分 布曲線から染色体バンドレベルで Xp21 とその 近傍に相当する部位と推定された。 通常, この 部位は第2次狭窄を認めることは稀れであるこ とからX染色短腕での染色体脆弱性が推定され た。しかし例数を増やし、DMD 家系からの検 索も今後必要となるためさらに詳細な検討を行 う予定である。

目 的

Duchenne 型筋ジストロフィー症(DMD)では Xp21~22 近傍に高頻度に姉妹染色分体交換(SCE)を認め、この部位での gene locus が推定されることを我々は報告した。しかし昨年度の研究では染色体バンド解析からは男性 DMD の場合、高精度分染法を用いても女性 DMD のような切断などの染色体バンド異常を認めないことも報告して来た。そこで染色体レベルでの DMD における gene locus 検索には

らせんモデルを導入した染色体 DNA 構造解析による X染色体の形態学的・生化学的変化からの検討が必要となる。このため今年度は DMDにおける染色体脆弱性試験として葉酸欠乏下の培養を行ない、さらに染色体 DNA を包む基質を取り除いて染色体らせん糸を展開し X染色体らせん糸の画像解析を実施したので報告する。

対象・方法

対象は男性 DMD 患者 12名とした。末梢血 $0.2\,\text{ml}$ を葉酸を除いた $5\,\text{ml}$ の MEM-FA 培地にて 37°C 、 96時間培養した。培養の後、 $0.055\,\text{Mol}$ の KCl、NaNO₃、CH $_3\text{COONa}$ を各々 4:2:0.8 の割合で混合した低張液にて 37°C 、 60分間の処理を行ない染色体らせん糸を展開した。染色は Giemsa 染色としX染色体ないしX染色分体各々のらせんコイルにおける数的・構造的解析を行なった。さらに染色体画像解析システム IBAS-2 にてX染色分体らせん糸の DNA 濃度 grey value 評価を行なった。

結 果

8才 DMD 男児(症例1)のX染色体らせん糸の像を写真1に示した。X姉妹染色分体短腕におけるらせんコイルの回旋数は左右ともに3で数的異常はないが、左側の第1と第2、及び第2と第3らせんコイル間にいずれもそのよじれの開離が著明であり、第1と第2のらせんコイル間には染色性の低下も認めた。さらに19才の男性 DMD 患者1例にも症例1とほぼ同様に第1~3らせんコイル間のよじれの開離と



写真1 8才 DMD 男児。 X 染色体 らせん像 (分裂中期)

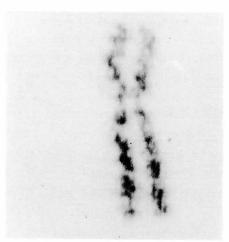


写真 2 8才 DMD 男児。フィルター処理 した X 染色体らせん像 (分裂中期)

染色性の低下を認めてた。

症例1において同一標本上での別の視野から得られたX染色体を画像解析システムにてフィルター処理したらせん糸の像を写真2に示した。右側のX染色分体短腕でのらせんコイル数は4であり回旋の方向も一定しているが,左側のX染色分体短腕では第2~4らせんコイルに相当する部位にてらせん糸が逆回旋を示す像を認めた。

26才男性 DMD 患者で、分裂中期のやや後 半期にある X 染色体らせん糸の像を写真 3 に示 した。左側の X 染色分体では右側に比べて全体 的に染色性が低下している。特に左側の短腕第



写真 3 26才 DMD 患者。 X 染色体らせん像 (分裂中期後半)

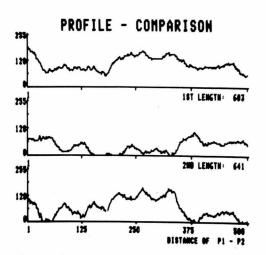


図1 26才 DMD 患者。 X 染色分体短腕における DNA 濃度 grey value 分布曲線(上段は左側のX 染色分体短腕,中段は右側のX 染色分体短腕,下段は左右のX染色体短腕間の grey value 差)。

2と第4らせんコイル間によじれのほどけた著明な開離と染色性の低下を認めた。このX姉妹染色分体短腕において染色性の低下部位とその領域を定量的に評価するため画像解析システムを用いて DNA 濃度 grey value 分布曲線を描いた(図1)。縦軸には grey value の相対値(相対値が大きいほど濃度が低下)を,横軸には左から右にむかってX染色分体短腕の末端部かららせんコイル上に沿った着糸点までの相対距離を示した。上段には左側のX染色分体短腕での grey value 分布曲線を示した。染色

体バンドレベルでは $Xp21\sim12$ に相当すると推定される部位に grey value の大きな低下を認めた。中段における右側のX染色分体短腕には左側のような grey value 分布はみられなかった。下段には右と左におけるX染色分体短腕間での grey value 差の分布曲線を描いたが,上段における grey value の低下とその領域の分布がより明確に得られた。

考 察

染色体構造の解析に欠かせない染色体らせん 糸の展開には Ohnuki らの方法が知られてい るが、我々の 36°C、60分の処理にても成績は良 好で、むしろ低張処理時における pH の安定化 などの工夫によって比較的明瞭な染色体らせん 像を得ることができた。しかも MEM-FA 培 地による培養の条件下にても、従来の培養条件 下に得られる染色体らせん像とほぼ同ーレベル にてらせん構造の解析が可能であった。

染色体分裂段階における観察時期は分裂中期とした。分裂前期では染色体らせん糸の伸展が大きすぎるため適切ならせん回旋の像が得られない。またX染色体の同定が困難である。逆に分裂後期では染色体らせん糸の凝縮が大きいためらせん構造の解析が困難である。分裂中期では正常の染色体らせん糸の回旋方向やその角度はほぼ規則的で最も明瞭ならせんコイルの像が得られる。

分裂中期での正常のX染色分体らせんコイル数は8~9個で、そのうち短腕では3~4個である。らせん回旋の方向は左右の染色分体が互いに逆の向きをとり、1対のX染色体らせん構造をなす。即ち、random に一方の染色分体では右向きに、他方の染色分体では左向きを示す。X染色体では着糸点での染色性の低下など第1次狭窄を低い頻度で認めることはあるが、短腕でのらせんコイル間の開離や染色性の低下、または逆回旋などの第2次狭窄は極めて稀れであることから異形性染色体の像であると考える。今回検索した DMD 患者12例中3例にX染色分体短腕第2~4らせんコイル間によじれの開離と染色性の低下を認め、この3例中1例にはさらに第2~4らせんコイルに相当する

部位で逆回旋の像が得られた。これらはいずれも X 染色分体短腕における第 2 次狭窄の所見であり、異形性染色体と考えられた。この 3 例における X 染色分体での第 2 次狭窄の部位は染色体画像解析システムによる短腕末端部から着糸点までのらせんコイル 2 次元距離測定値から X 染色体バンドレベルで Xp 21 とその近傍に相当すると推定される部位に認めた。

我々は昭和59年度の本研究において DMD 患者49例にて葉酸欠乏下での染色体脆弱性試験 を染色体バンド解析から検討したことを報告し た。即ち、6q12 又は13の部位に高頻度に hot spot が存在したが、X染色体ないし X染色分 体ではバンドの異常を認めていなかった。しか し、今回実施したX染色体 DNA 構造解析の 結果から男性 DMD 3例において第2次狭窄 を示す異形性染色体と考えられる所見が得られ ており、この第2次狭窄部位は葉酸感受性の染 色体脆弱性を示唆することが推定された。

染色体バンド構造と染色体らせん構造での相互の対応やその意義については現在十分に明らかにはされていないが、このDMD 患者3例における染色体らせん糸画像解析の結果からは染色体バンドレベルで Xp21 ないしその近傍にX染色体内での形態学的・生化学的に何らかの変化が存在する可能性が示唆された。しかし例数をさらに増やして DMD 患者の家系をも含めた検索が今後必要であるため十分な結論を得るに至っていない。染色体らせん糸の展開法やらせん糸の染色法の改良をも加えて、今後詳細な検討を行なう予定である。

文 献

- Ohnuki Y: Structure of chromosomes I. Morphological studies of the spiral structure of human somatic chromosomes. Chromosoma (Berl.) 25; 402, 1968
- 2)中川原寛一,酒井京子ら:進行性筋ジストロフィー症の染色体異常に関する研究,医療 38(3); 273,1984
- 3) 鴻巣 武,山本克哉ら:デュシャンス型筋ジストロフィー症の染色体異常について,染色体検査学会誌 4(3);9,1986

Ⅱ. 臨床病態A. 心肺機能

プロジェクト研究 I 臨床病態 II-A 心肺機能

筋ジストロフィー患者における体外式人工呼吸器の問題

班 員 飯 田 光 男 国立療養所鈴鹿病院

目 的

近来筋ジストロフィー症に対する各機能の分 析・療護がよく行われるようになって来た。特 に心肺機能について同様であって、心機能の管 理が十分行われるようになって来て、ターミナ ルに近づくにつれて肺機能についての介助が検 討されるようになり、その補助手段としての補 助呼吸がクローズ・アップされて来た。そして 各種人口呼吸器がその方面で数多く用いられ、 特に体外式陰圧人工呼吸器が導入され、最近厚 生省によっても認可され、今や筋ジス患者へ広 く用いられようとしている状況にある。そこで 筋ジストロフィー症の多数の療護に当っている 国立療養所における体外式人工呼吸器を中心と して、人工呼吸器をめぐる2、3の問題につ き、アンケート調査を行ない、現在の状況を把 握することとした。

方 法

アンケート用紙を全国に拡がる筋ジストロフィー症を入院加療する国立療養所と大学機関1ケ所を加えた28施設に対し、記入の上返信していただいた。

アンケートは「筋ジス患者における人工呼吸器のアンケート」と題して,最近の人工呼吸器使用の頻度,使用機器種類,経験症例数,延命効果,各機器の長所・短所,各看護部門の関与,体外式人工呼吸器の導入,その使用場面などの項目を含み,簡単な解答を求めることとした。

結 果

アンケートは短時日にもかかわらず,27筋ジストロフィー施設より回答があり,回収率は96.4%と極めて高く,全国的な立場でのデーター解析が可能と考えられた。

- 1. 人工呼吸器の使用頻度:増加している22 施設(81.5%),不変2施設(7.4%),減少1施 設(3.8%),回答なし2施設(7.4%)で漸次そ の頻度が増加していることがうかがわれた。
- 2. 現在用いられている機器(表1): 閉鎖 式については、機数の多いものから配列してみ たが、ベネット・バードが目立つが、最近ニュ ーポート、サーボなども用いられて来ており、 他の新機種も採用されつつある。

体外式はアコマ製は試験的に製作されたものが全国にて3台,それに対してエマソン製は全国では29台を数え、複数台を持っている施設が3施設あり、7台有している施設もあった。

- 3. 人工呼吸器の使用経験 (病型別):各施設とも Duchenne 型の1~数例に使用した経験を多く持ち,10例以上の経験を有する施設は極めて少ない。また Duchenne 型以外では先天型,筋緊張性,肢帯型などの数例に用いられたにすぎず,運動ノイロン病の2,3例について使用経験を有する施設もみられた。
 - 4. 延命効果(最高期間)(表2):

閉鎖式の使用期間が長いため、これについての報告例が多かったが、数ケ月、2年に2つのピークがみられ、時に3~5年という解答もあった。体外式はまだ使用経験の日も浅いこともあって報告例も少なかったが、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月にピークらしきものがみられ、2

表1 現在用いている機械は?

 									
		1台	2台	3台	4台	5台	6台	7台	
閉鎖式	ペネット	4	2	1	1	1			
	バード	7	4	1					
	ニューポート	3	1	2			1		
	サーボ	4							
	IM 1	1	1						
	CV 3000	1	1						
	CV 2000	3							
	木村式	1		1					
	ベア 1	1							
	ペア 2	1							
	アコマ	1							
	その他	2							
									合計
体外式	アコマ	1	1						(3台)
	エマソン	11	1	3				1	(29台)

表 2 延命効果 (最高期間)

闭	鎖	式			体	外	式
W-H	先天性	Duchenne	期	間	Duchenne	先天性	その他
		1	1ヶ月		1		
	1	4	2~6ヶ月		4		
		1	7~12ヶ月		3		
		1	13~18ヶ月		3		1
		3	19~24ヶ月	(2年)			
		2	25~30ヶ月		1		
			31~36ヶ月	(3年)			
		3	3年~		1		
1			4年~ 5年~				
	1	2	5年~				

年以上は僅か2例にすぎなかった。これは使用 経験の差と共に、両方式の何らかの差を示すも のであろう。

5.人工呼吸器の長所.短所(表3):19施設よりの回答であったが,それぞれ数個の返答内容をピック・アップして表3に示したようであった。例えば閉鎖式は長所として,使用効果が明瞭(42%),換気量保持容易(37%),また感染合併時有用(32%)であったが,短所として管理が複雑(63%),患者とのコミュニケーション困難(47%),観血的手術(26%),高価(11%)とあげられていた。また体外式はなく閉鎖式で逆の裏返し的な回答であり,長所として手軽に使用(53%),管理容易(32%),気管

切開不要 (32%), コミュニケーションが楽 (25%) があげられ, 短所として効果不十分, 亦毎回の操作が困難 (42%), 長期間だと不便 (37%), 騒音, 細かい調節, 去痰など (16-32%) が問題とされていた。

6. 装着時の援助状況:しかし乍ら,人工呼吸器の使用時には,他疾患の場合とは異なる筋ジスであるため,多くの help が要ると考えられたための設問であるが,看護側にとって閉鎖式は援助が多いという解答であったが,体外式の場合はいづれも中等度との解答が多かった。家族側からの援助は両機種ともほぶ同様の状況であった。ただ一施設は理療側が全て行なうという解答があった。たどこの設問はや」理解困

	長 所		短 所	
	1. 効果が明瞭	8 (42%)	1. 管理面複雜	12 (63%)
	2. 換気量保持容易	7 (37%)	2. コミュニケーション困難	9 (47%)
閉	3. 感染合併時有用	6 (32%)	3. 観血的手術必要	5 (26%)
鎖	4. setting 容易	2 (11%)	4. 寝たきりになり易い	5 (26%)
式	5. 延命効果	2 (11%)	5. 高価	2 (11%)
ж,	6. 車椅子での移動可能	1 (5%)	6. 大きなスペース必要	2 (11%)
	(LP-4)			
	1. 手軽に使用	10 (53%)	1. 効果不十分	9 (47%)
	2. 管理容易	6 (32%)	2. 毎回操作困難	8 (42%)
体	3. 気管切開不要	6 (32%)	3. 長期間使用困難	7 (37%)
外	4. コミニュケーション容易	5 (25%)	4. 騒音	6 (32%)
式	5. 早期使用可能	1 (5%)	5. 細かい調節困難	3 (16%)
Σ,	6. 外泊・在宅ケア可能	1 (5%)	6. 排痰困難	3 (16%)
			7. 保温困難	3 (16%)

難であったためか、解答は 80% に満たなかった。

- 7. 体外式人工呼吸器の購入予定(エマソン製): アンケート調査時には 不明で あったが,今は保険登載も決定した現時点では,若干状況変化もあろうと考えられる。購入予定有13施設(48%),無13施設(48%),不明(4%)であって,1台3施設,2台7施設,3台1施設,10台1施設,不明1施設であり,半数の施設では今後,体外式人工呼吸器の購入意志がみられた。やはり筋ジス看護の状況変化に対応する姿勢がうかがわれた。
- 8. 体外式人工呼吸器を用いる場合(エマソン型): 何台かの 体外式陰圧人工呼吸器を 今後いかなる症例に用いていこうとするのかをアンケートした所, 呼吸不全の初期のつばを出す時 2 施設 (15%), 呼吸不全11施設 (85%), 在宅ケアに貸出 4 施設 (31%), その他 1 施設 (8%)に分類され, 今後積極的に入院患者症例の中等症から使用し, 或は在宅患者にも貸出して呼吸管理を及ぼそうとする積極的な姿勢が認められた。

以上がアンケート調査の結果であるが,各施 設の筋ジス患者に対する呼吸管理をかなり物語 るものではないかと考えられた。

考 察

約20年余にわたる筋ジス患者の国立療養所に おける収容・治療の経験に基づいて、患者の延 命効果もあらわれ、今や30才を越えようとして いる一群も散見されるに至っている。また最近 は筋ジスの死因が肺機能障害か、心機能障害に よるかが論争の的となっているが、やはりその 主流は前者であろうと考えられて来ている。勿 論心機能障害に対しても、その check point な ど十分確定されてはいないが、Q10 をはじめ digoxin などかなり対症療法的な手段にも熟達 した 結果、 肺機能障害患者が 目立つように な り、 患者 および その家族側からの ニードによ り、人工呼吸器による延命効果を期待する症例 が増加して 来ている 現況である。 特に, 東埼 玉病院1)、 徳島病院2) の諸先生によりアコマ製 品の試作或はエマソン製の導入など体外式陰圧 人工呼吸器がクローズアップされ、後者の医療 機器としての認可、更には保健登載されようと する時期に各施設の意向をアンケートした結果 を述べて来た。

その結果で明らかなように、各施設とも筋ジス患者に人工呼吸器を使用する機会が増加している現況がうかがえる内容であった。しかし必らずしも体外式陰圧人工呼吸器によるターミナル・ケアのみではなく、閉鎖式人工呼吸器の発

展に伴なうその 導入も 熱心に 行われて 来てい る。そしてそれぞれの各施設保有台数も極めて 高い。しかも Duchenne 型筋ジス患者のみで なく,他の疾患にも手広く行われており、今や 各施設での呼吸管理も大きな拡がりをみせて来 ていることが理解された。従って、現在までに 経験した延命効果の最高期間は、閉鎖式で3~ 5年以上のものもあり、体外式は導入期間の短 かいこともあり、まだ3年以内が1例しかない が、両方式とも今後は十分期待出来る機能を有 している。しかし両者とも, 難治疾患への使用 でもあり、平均2年が平均的な数値であった。 両方式の長期間に亘る使用により, 長短所もか なり明らかとなり、表3に示す項目にも示され ているが、ターミナル・ケアーをめぐり、今後 細かく分析されていくことになろう。体外式人 工呼吸器の報告は2~3年前より、この班会議 にも報告が散見されて来ている。閉鎖式に比し 体外式は患者とのコミュニケーションの保持が 容易であり, 手軽に使用可能なことが認められ て来ているが,一面効果不十分で騒音など今後 改善すべき問題も多々ある。閉鎖式も会話の可 能なカニューレの試作も行われ、効果の明瞭な ことと相俟って、感染時、去痰の操作容易なこ とより、更に使用頻度が高まっていくであろう (刀根山病院)。

しかしながら、人工呼吸器装着時には、看護側、家族側の患者援助も甚大なものがあり、これは前者は閉鎖式に多く、両者とも家族側のかかわりは同一程度との回答であったことは、人工呼吸器使用時の介助の問題をある程度浮き彫りにしているとも云える。そして人工呼吸器特にエマソン型 chest respirator を今後導入しようとする施設も約半数に認められ、今後本

器の使用条件の決定或は改良などがすすめられ、患者の延命効果もあがっていくことであろう。使用場面も軽度の呼吸障害において使用を開始し、また在宅ケア患者にも貸出そうとする動きもあり³⁾、今後呼吸不全対策はますます充実していく傾向を示していた。

結 論

筋ジス特に Duchenne 型の末期において人工呼吸器の導入が盛んとなり、延命効果も上って来ている。特に装着の容易なこと、コミニュケーションのとり易いことなどより、エマソン型 chest respirator (体外式陰圧人工呼吸器)が導入されて来ており、健保への登載により更に拍車がか」ると思われる。この時筋シス施設を有する国立療養所を中心としたアンケート結果を行ったところ、体外式のみならず閉鎖式人工呼吸器の使用も盛んに行われ、肺機能障害特に呼吸機能障害に対する積極的な援助が行われつ」あることが明らかとなった。

文 献

- 1) 石原傳幸, 深谷恒夫, 儀武三郎, 半谷満太郎, 青柳昭雄: 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, 筋ジス第3 班昭和60年度研究報告書, 128頁, 1986
- 2) 松家 豊, 白井陽一郎, 武田純子, 原田邦彦, 佐 尾山信夫: 筋ジストロフィー患者に対する人工呼 吸器の開発, 筋ジス第4班昭和58年度研究成果報 告書, 221頁, 1984
- 3) 福山幸夫, 池谷紀代子, 他: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, 筋ジス第3班昭和60年度研究報告書, 144頁, 1986

Duchenne 型筋ジストロフィー患者の心機能の経時的変化

班 員 飯 田 光 男 国立療養所鈴鹿病院

目 的

現在まで、心機能について心電図を初めとし て、幾つかの instrument を用いて研究が行わ れてきたが何れも断面的な研究が多く、経時的 なものは少ない。特に最近ターミナル・ケアに 人工呼吸器が盛に導入されて、かなりの延命効 果が齎らされるようになって来た。そのために は、心機能障害のより一層の療護が必要とな り、早期におけるこの障害の detect が必要と 考えられる。もとより核医学を中心とする新し い機器の開発もすすんではいるが、ここでは、 長期に亘るデーターの集積の見当らないことよ り,一般 ECG の10年以上に亘っての記録を 観察して、初心に立ち返ってのデーター分析を 試み, これに考察を加えると共に, 新しい機器 の併用・導入時期などをも推察してみたい。や はり臨床的な対応は簡単な手技により, 迅速に 行わねばならないからである。

対象および方法

対象は国立療養所鈴鹿病院へ入院加療中の28 症例でいづれも男子例であった。病型は Duchenne 型が27例、先天型が1 例であり、障害度は厚生省分類で6度6例、7度14例、8度8例であり、重症例が大半を占めていた。年令分布は14才~25才までにわたり、平均18.9才で、16~17才と22~23才にピークの見られた症例群であった。また入院期間も1~17年間にわたり、平均8年であった。その期間には5~9年と14~16年にピークがみられた。また入院期間の短

期のものは、以前のデーターを取り寄せて調査 することも行なった。

一般心電図は各病棟では3ヶ月毎に検査が行われているので、それを対象として読み取り、従来から云われているように RV_1 , $R/SV_1>1$, 異常性P波, 異常Q波 (Π , Π , aV_F : I, aV_L $V_{5,6}$), ST 変化、右脚ブロック、洞性頻脈(100 /分以上)、心室性期外収縮などを主とした対象として観察したが、最長期間は17年間にわたるものがあった。

結 果

以下,次の順序に従って,2,3の結果を述べる。

1) 2, 3の ECG 実例 2) 全症例の ECG 経過, 3) 全症例の ECG 異常のまとめ 1) 2, 3の ECG 実例

図 1 は Y. S. 例の10年間隔の ECG を示してある。全経過に亘って洞性頻脈はみられなかったが,入所時(S. 52年)に異常 Q波が I, aV_L にみられた。それ 以外の 所見は 無く,10年後の ECG に 異常 Q 波が更に $V_{5,6}$ 誘導にみられ, II, III, aV_F にて ST の下降もみられ, $R/SV_1>1$ をも 示している。 図 2 は MF 例の ECG で約 8 年間隔での記録である。14才時(S. 53年)では既に不完全右脚ブロックがみられたが,8 年後では,これに加えて P 波の逆転(陰性化)もあり右房負荷の所見が出現している。洞性頻脈も不定期に出現していた。

2) 全症例の ECG 経過

図3は28例全ての ECG の経過を示してあ

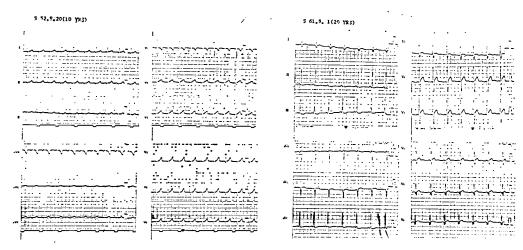


図1 Y.S.の ECG

U. FURTIL MALE 22 VRS Drip

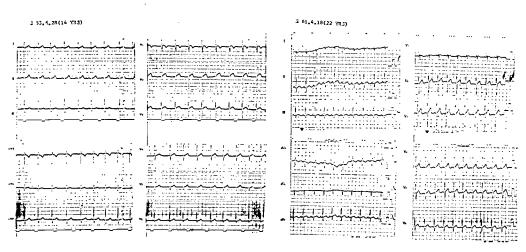


図2 M.F.のECG

る。右肩の記号は洞性頻脈の出現状態を示していて、(一)出現せず、(土)不定期出現、(土)常時出現を示している。 洞性頻脈の 出現陽性 13 例 (46%), 不出現15例 (54%) と daytime での出現率は割合低く、Holter 心電図 technique が必要であろう。図表より明らかなように、8 才頃より何らかの異常 ECG 所見 (3 例10.7%)が 観察され、17才頃にはほとんど全例 (26例92.9%)にみられるようになる。やはり先行してみ

られるのは、Duchenne 型心電図異常に特徴的な深くて持続の短かい異常Q波であり、これに RV_1 、 $R/SV_1>1$ の myopathic pattern が付加されて来て、それに ST 低下、右脚プロックが最終的には観察されて来ている。

3) 異常心電図の頻度および出現時期

表 1 にみられるように異常 Q 波が 19 例 (69%) にみられるが、誘導別では Π 、 Π 、 aV_F で 5 例 (18%)、I、 aV_L で 8 例 (29%)、 $V_{5,6}$ で

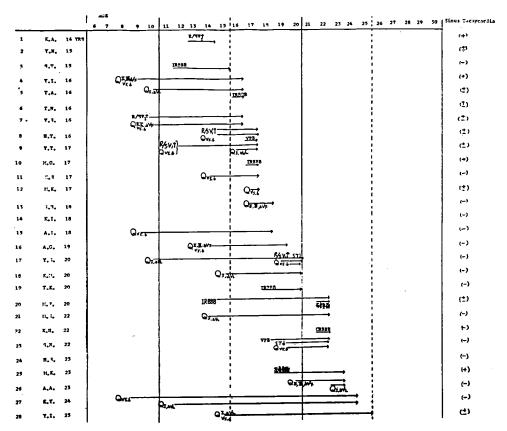


図 3 ECG の経過(全症例)

表1 異常 ECG の出現頻度 CHRONOLOGICAL CHANGE OF ECG FINDING (28 CASES)

F	inding	Cases	Age of Appearance
RV ₁ , R/SV ₁ >1		5 (18%)	919
Abnormal 1	P (height)	2 (7%)	19…22
	(∏, ∭, aVF	5 (18%)]	8…17
Abnormal Q 1, aVL		8 (29%) 19 (69%)	10…23
	$V_{5,6}$	12 (43%)	819
ST depress	sion	2 (7%)	19…20
RBBB	incomplete complete	5 (18%) 1(3.5%)	12…22
Sinus tachy	cardis	13 (46%)	9…15
Ventricular premature beat		2 (7%)	17…18
Normal		3 (11%)	

12例 (43%) にみられ、8 才~20才頃までに全 $V_1>1$ が 5 例 (18%) にみられるが、 9 才頃 てみられるが、心筋後壁異常が経過に伴なって て右室異常 (肥大) の考えられる RV1, R/S

より発症してくる。これとほゞ同頻度に右脚ブ 必発してくるためと考えられる。これにつづい ロックが、6例(21.5%)にみられるが、不完 全が大部分で、12才以後に出していた。左室心

筋の線維化によると考えられる潜在的な左心機能不全や左房の伝導異常と考えられるP波異常は2例(7%)のみであり、ST低下や心室性期外収縮も同頻度に観察されたが、出現は20才に近くなってからであった。これらの所見の臨床的意義や頻度の年次的な変化については、後章において考察する。

考 察

まづ、本研究の対象症例であるが、現在入院中の重症例のみを対象症例にえらんであり、15年前の 幾多の 報告とこと なり、 ジギタリス、Q10 をはじめとする対症療法が加わえられており、 若干病態にも 変化が 来ていると 考えられる。その間死亡率、死亡原因にも大きな変化があり、ECG 所見にて従って変化があり、人工呼吸器の導入の問題がやかましくなって来たのではないか。実際プロジェクト研究でもジゴキシンの指針も出来かけているところである(三吉野)」」。

過去やはり ECG 異常の研究が頻繁に行われ 優れた報告も数多くなされている。 Duchenne 型筋ジストロフィー症の心電図所見は向山ら2) (1978) の 剖検との対比において 述べているよ うに, 1) sinus tachycardia, 2) pulmonary P, 3) Abnormal Q in I, II, III, aV_L, aV_F& V_{4-6} , 4) Tall R in V_1 , 5) Deep S in V_{4-6} , 6) LVH, 7) Flat or inverted T in V₄₋₆ & 数多くの異常所見が列記されているが、前述の ように色々な因子により、所見に変化があると 考えられるので、中川ら3) (1971) のそれと対 比してみることとする。彼等の症例 (56例) は 5~10年の経過年数をもつもので、本報告とは かなりよく 合致した 症例群ではある。 P 波異 常、T変化、Q波異常はほど同様の頻度を示す が、R/SV₁>1 の頻度が 高く, いわゆる myopathic pattern が 高率に みられており、本報 告例では約半分の頻度であり、従来より云われ ている諸因子の減少があるとも考えられる。特 に胸郭変形、心不全に対する配慮が大きな要因 とも考えられる。ただ洞頻脈は本報告例にてほ ゞ46%で、中川らの26.8%に比して2倍となっ ているのは, 経過の因子の有無によるのであろ

う。本報告は約10年に亘る ECG 変化をみてい るので、経過に伴ない所見の変化しているもの もある。中川らの1~2.5年の間に、41例中21 例(51.2%)に所見の変化をみているが、いづ れに悪化傾向であり、その内容は全て前述の向 山ら2) の指摘した異常心電図の特徴を助長した ものであった。われわれの報告でも期外収縮の 頻度を除いてほゞ同様であり、従来より云われ ている異常Q波の頻度が経過と共に亢進して来 ていると云えよう。このQ波異常は Duchenne 型では古くより記載され、特にV5,6でのそれが 頻度が高く, これは いづれの 報告でも みられ る。これらの異常心電図は剖検心の所見とよく 対応し, 筋線維の変性および結合織, 脂肪織に よる置換が心変化の中心で,心冠動脈枝の血管 壁の肥厚もまた心変化すなわち異常心電図に関 与してくるであろう。

ただ異常心電図の頻度は経過と共に増加してくるので、ある一時期のみでは不十分で、一症例づつの長い観察が必要である(中川ら³³、三池ら⁴)。しかしながら、患児はほとんど運動不能の重症例であるため、負荷心電図は観察しえないので、異常心所見の早期発見による治療を目指すため、Holter心電図や核医学的な心検査も最近、盛に導入され貴重なデーターを提供している。前者は一般心電図で所見のみられない時期に洞性頻脈、或は右脚ブロックなどを一過性に観察することもあり、核医学的所見では、心電図の弱点でもある心後壁の心筋異常を適確にとらえ、その有用性は経時的な観察により大きく増加する⁵。

われわれは当施設での15年前の心電図研究の結果と、現時点での僅かな差の原因は何かはまだよく判明していないが、もし対症的療法とはいえ、治療の効果、療養の結果ではないかと考えているが、この28例の心電図経過のみでは不十分であり、次年度は最近の死亡例のみでの心電図異常をとり出して対比して考察したいと考えている。特に異常心電図パターンの時期的な要素の研究も極めて重要と考えられるが、現時点では余りもバラつきが大きく、focusing は極めて困難な現況である。しかしながら人工呼吸器の大きな導入に伴ない、避けて通れない問題

である。

まとめ

重症度の高い Duchenne 型28例につき、平均8年に亘る心電図所見をピック・アップしたが、洞性頻脈の 増加が みられ、異常 Q波、ST変化・右脚 ブロックは ほゞ 同一で あったが、やはり Q波異常の経過に伴なう付加が印象的であった。今後、死亡例との比較などにより心障障の 治療効果などを みると共に、Holter 心電図・核医学的検索も極めて重要なことを力説した。

対 対

1) 三吉野産治,立石正登他: Duchenne 型筋ジストロフィー患者における至適投与設計のための

Population Pharmacokinetic Parameters の設計. 筋ジス第3班61年度班会議研究報告。

- 2)向山昌邦,安藤一也他: Duchenne 型筋ジストロフィー症剖検例の心筋病変に関する研究―心電図所見との対比一筋ジス第3班昭和53年度研究報告書 294 頁, 1979
- 中川喬市,加藤敏也,岡本 進,後藤 浩,山本 耕平,村木寛茂:筋ジストロフィー症の心電図所 見,心臓 3;138,1971
- 4) 三池輝久, 三吉野産治, 三根一乘, 上野留夫, 原明秀: DMD (Duchenne type) の心電図一(その3~6年の経過について)一, 日児誌 77; 112, 1973
- 5) 井上謙次郎,小野誠治,杉本精一郎,諸宮康行: 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,筋ジス第3班昭 和60年度研究報告書,156頁,1986

Duchenne 型筋ジストロフィー症における 混合静脈血と動脈血との関係について

班 員 石 原 傳 幸 国立療養所東埼玉病院

共同研究者 宮 川 雅 仁,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

DMD 末期患者の呼吸および血行動態は、徐々に解明されている。近年、動脈血ガスの分析は、呼吸機能の指標として利用されてきたが、組織における酸素供給量の直接の指標とはなりえない。また、混合静脈血酸素分圧(PvO₂)は、組織酸素化の指標として有用であり、35 Torr 以下では組織酸素化の障害があると言われている¹⁾²⁾。そこで、我々は、DMD の混合静脈血と動脈血を採取し組織酸素化の実態を把握すると共に、組織障害の限界点となる動脈血ガス値を推測した。

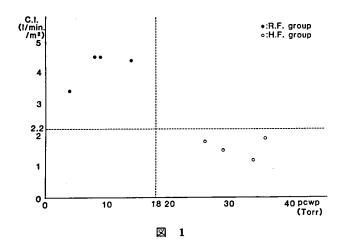
方 法

症例は、DMD 末期患者 9 例で、機能障害度が平均 7.4 であった。 5 例が呼吸不全群(RF群、症例 $1 \sim 5$)であり、4 例が心不全群(HF群、症例 $6 \sim 9$)であった(表 1)。

全例に Swan-Ganz カテーテルを挿入し, 混合静脈血ガス分析と動脈血ガス分析を同時に 施行し比較検討した。又,検討するにあたり組 緻酸素化の障害発現の閾値を PvO₂ 35 Torr 以下とした。尚,血行動態は,RF 群において は,検査できなかった 1 例を除き,全例が, Forrester の subset I で,左心機能は正常で あり,HF 群では全例が,Forrester の subset IV の重症な心不全を呈していた(図1)。

表1症 例

No	Name	年令 (yrs)	S-D	P.A. (mean) (Torr)	pcwp (Torr)	C. O. (<i>l</i> /min)	C. I. (l/min/m²)
1	M. K.	20	8	26/16 (20)	8	4.40	4.49
2	T. I.	23	8	60/36 (46)	9	6.10	4.52
3	Y.C.	19	8	42/22 (29)	4	4.25	3.40
4	K. I.	22	8	32/20 (23)	8		
5	т. т.	23	8	26/18 (22)	14	4.36	4.36
6	М. С.	15	7	62/27 (47)	34	1.74	1.24
7	М. Н.	16	7	58/44 (50)	36	2.30	1.87
8	Y. M.	25	8	65/30 (40)	26	2.87	1.79
9	A.Y.	- 13	5	49/25 (28)	29	1.97	1.53



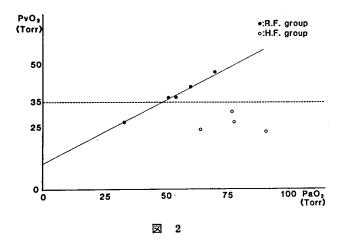


表 2

No	Name	動	動 脈 血		混合静脈血		
NO	Name	рН	PO ₂	PCO ₂	pН	PO ₂	PCO ₂
1	М. К.	7.279	51.0	73.2	7.267	37.4	77.2
2	т. І.	7.274	32.6	84.4	7.309	27.2	91.6
3	Y.C.	7.280	53.6	78.0	7.281	36.5	86.2
4	K. I.	7.331	69.8	91.6	7.300	46.5	104.8
5	т. т.	7.275	59.8	82.0	7.264	41.1	97.6
6	M.C.	7.429	78.0	33.6	7.398	26.1	37.8
7	М. Н.	7.424	63.5	32.7	7.404	23.6	40.7
8	Y. M.	7.399	77.2	39.8	7.360	31.0	48.2
9	A. Y.	7.444	90.6	36.3	7.371	22.6	40.1

結 果

RF 群の動脈血 ガス分析では、pH が平均 7.288±0.024、PaO₂ が平均53.4±13.7 Torr PaCO₂ が平均81.8±6.9 Torr であり、混合静脈血では、pH が平均7.284±0.020、PvO₂ が平均37.1±7.1 Torr および PvCO₂ が平均91.5±10.6 Torr であった。 5 例中 1 例が PvO₂ が35 Torr 以下を示し、低酸素血症による組織障害を呈していた。一方、HF 群の動脈血ガス分析では、pH が平均7.429±0.019、PaO₂ が平均77.3±11.1 Torr、PaCO₂ が平均35.6±3.2 Torr であった。また混合静脈血では、pH が平均 7.383±0.021、PvO₂ が平均 25.8±3.8 Torr、および PvCO₂ が平均41.7±4.5 Torr であり、全例の PvO₂ が組織障害の限界点以下であった(表 2)。

次に PaO_2 と PvO_2 の比較検討をした(図 2)。RF 群では,両者に y=0.51x+10.3,r=0.99の正の相関が認められ,組織障害の限界点 PvO_2 35 Torr となる PaO_2 は48.4 Torr であった HF 群では両者間に相関は認められず,全例が PvO_2 35 Torr 以下であり, PaO_2 から組織障害の限界点を推測することはできなかった。

考 察

DMD 末期患者は、呼吸不全と心不全が相まって複雑な病態像をなしている。呼吸の本質は、生体の代謝の場である組織への酸素輸送と供給を確立し、組織に好気的代謝を行うに充分な酸素を供給することである。その組織酸素化の指標として PvO_2 があげられ、組織障害をきたす PvO_2 の下限は 35 Torr であるといわれている。そこで我々は、組織障害をきたす PvO_2 の下限を 35 Torr として低酸素血症に

よる組織障害の限界点となる動脈血ガス値 (Pa O_2) の決定を試みた。 その結果, RF 群では PaO_2 が 48.4 Torr 未満の場合に組織酸素化の障害をきたすことが示唆された。

また、HF 群の RvO_2 の低下は、 PaO_2 が比較的高値にもかかわらず認められ、さらに、血色素の異常もないことより、心拍出量の低下による血液の酸素輸送能の低下が関与しているものと考えられた。したがって、HF 群では、 PaO_2 が高値でも、組織酸素化の障害をきたしていることがあり、注意を要するものと考えられた。

まとめ

- 1. DMD 患者における組織酸素化の実態を 知るため PaO₂ と PvO₂ を測定した。
- 2. HF 群では、全例とも PaO_2 が 60 Torr 以上であるにもかかわらず、 PvO_2 は 35 Torr 以下であった。これは、心拍出量の低下による酸素輸送能の 低下が 関与して いると 考えられた。
- 3. RF 群では PaO_2 と PvO_2 に相関が認められ、 PaO_2 が 48.4 Torr 未満となると組織酸素化の障害をおこすことが示唆されたが、 今後、更に症例を重ね検討する必要がある。

文 献

- Mithoefer JC, Holford ED et al: The Effect of Oxygen Administration on Mixed Venous Oxygenation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chest 66; 122, 1974
- Mithoefer JC, Ramirez C et al: The Effect of Mixed Venous Oxygenation on Arterial Blood in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Amer. Rev. Resp. Dis. 177; 259, 1978

経皮血液ガスモニタおよびイアオキシメーターによる

DMP 患者の夜間モニタについて

班 員 福 永 秀 敏 国立療養所南九州病院

共同研究者 坂 下 泉,岩 田 真 一 国立療養所南九州病院

要旨

進行性筋ジストロフィー症 (DMP) 患者の 夜間の呼吸モニタに経皮血液ガスモニタおよび 経皮酸素飽和度モニタを応用した。その結果,

①経皮血液ガスモニタ,経皮酸素飽和度モニタ共に動脈血ガスの変動とよく相関した。

②覚醒安静時 $PaCO_2$ の高値例では、夜間低 O_2 血症および高 CO_2 血症を起こし易いことが分かった。

③体外式呼吸器装着患者では比較的安定している傾向がみられた。

④低 O₂ 血症発作と換気応答不全との関連を 示唆する筋緊張性ジストロフィー症 (MyD) の 1 例を認めた。

⑤夜間低 O₂ 血症と体位変換要求との関連を 示唆するデュシェンヌ型 DMP (DMD) の1 例 を認めた。

目 的

DMP 患者では朝方に呼吸不全症状の増悪がみられるなど,夜間睡眠中の呼吸不全の悪化が懸念されるい。 我々は最近経皮血液ガスモニタおよび経皮動脈血酸素飽和度モニタ(オキシメーター)を試用する機会を得た。そこで夜間モニタをはじめとして,それらの DMP 患者への応用の可能性について検討した。

表1 対 象

case	age	sex	type	%VC	PaO ₂	PaCO ₂
1	18	M	DMD	12	80	51
2	18	M	DMD	14	94	. 47
3	22	M	DMD	_	67	60
4	22	M	DMD		90	48*
5	24	M	DMD	13	95	44
6	25	F	GAN	19	72	39
7	28	M	GSD	13	83	57
8	30	F	DMD	27	85	41
9	53	F	MyD	20	62	65
10	34	M	_	98	90	43

GAN: giant axonal neuropathy
GSD: glycogen storage disease
*: on chest respirator

対象および方法

対象は当院 DMP 病棟入院中の患者 9名と健常者 1名(表 1)。経皮血液ガス($tePO_2$, $tePCO_2$)モニタは Hellige 社製オキシカプノモニタ SMK を用いた。電極は患者に応じ固定し易い部位に貼付した。夜間のモニタは23時より翌朝 6 時までとし,モニタ内蔵の装置で測定値の類度分布図を 得た。 耳介オキシメーターは Ohmeda 社製 Biox III を用いた。

結 果

1)経皮血液ガスモニタの信頼性の検討
①PaO₂ と tcPO₂ 同時測定値の対応および

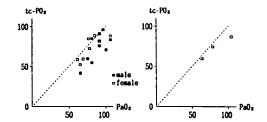


図1 PaO₂ と tcPO₂ の同時測定値の対応 (左) および同一患者での PaO₂ と tcPO₂ の対応 (右)

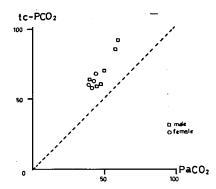


図2 PaCO₂ と tcPCO₂ の同時測定値の対応

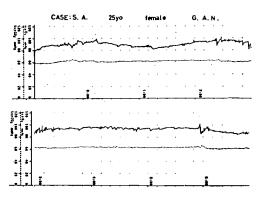


図3 経皮血液ガス夜間モニタ (安定例)

同一患者での PaO₂ と tcPO₂ の対応について (図1)。

 $tcPO_2$ は PaO_2 よりも低値を示す傾向があるが、ほぼよく相関した。同一患者の吸入気酸素 濃度を変化させ PaO_2 を変化させると、それによく対応して $tcPO_2$ も変化した。

②PaCO₂ と tcPO₂ 同時測定値の対応について(図 2)。

tcPO2 は PaCO2 よりも高値を示す傾向があ

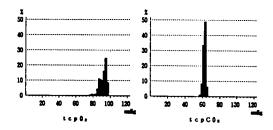


図4 経皮血液ガス夜間モニタから得られた 測定値の度数分布表(安定例)

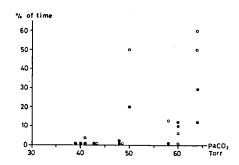


図5 夜間モニタリング時間中の tcPO2 低下時 間および tcPCO2 上昇時間占有率と日中 PaCO2 との相関

- tcPO₂ の 初期値の 20 % 以上の低下時間 占有率(■ 体外式呼吸器使用患者)
- tcPCO₂ の初期値の 10%以上の上昇時間 占有率(□ 体外式呼吸器使用患者)

るが、ほぼよく相関した。

2)経皮血液ガス夜間モニタ正常例の呈示

症例:25歳, 女, Giant axonal neuropathy (case 6)。図3に示すように tcPO2 はモニタ開始初期の値が 85 Torr で終夜ほとんど変動せず, tcPCO2 は初期値が 60 Torr でほとんど変動しない。測定値の度数分布表(図4)によると, tcPO2 は初期値 (85 Torr) 前後に分散し, その20%以上の低下即ち 68 Torr 以上になることはない。tcPCO2 も初期値 (60 Torr)の10%以上の上昇即ち 66 Torr 以上になることは全モニタリング時間の数%以下であった。

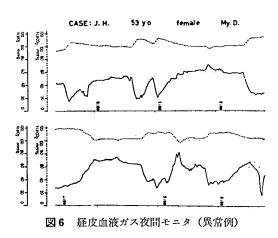
3) 夜間低 O₂ 血症および高 CO₂ 血症の発 生率と日中覚醒時 PaCO₂ との関係について

図5は夜間モニタリング時間中,tcPO₂が測定開始時より20%以上低下した時間が占めた割合,およびtcPCO₂が測定開始時より10%以上高値の時間が占めた割合を,日中覚醒時PaCO₂

との関係で示したものである。 それによると PaCO₂ の高値例では夜間低 O₂ 血症が長くつづく傾向がある。また夜間低 O₂ 血症の割合が高い患者では夜間高 CO₂ 血症の割合も高い。 体外式呼吸器使用患者では 夜間低 O₂ 血症が完全に 抑えられる わけでは ないが、 軽度である。

4) 症例呈示

①症例:53歳、女、MyD (case 9)。実記録 (図 6) では夜間 $10\sim30$ 分つづく低 O_2 血症のエピソードが間歇的にみられる。 $tcPO_2$ の低下に一致して $tcPCO_2$ は高値を示している。酸素飽和度モニタでも同様に間歇的な低 O_2 血症を認める (図 7)。日中の呼吸器装着練習中の酸素飽和度モニタの記録が図 8 である。体外式呼吸器をつけるとウトウトしはじめ、呼吸器をとめても そのまま 自発呼吸が なく、酸素飽和度 (SaO_2) が 80%まで低下してしまったが、呼吸困難は訴えなかった。呼吸器を作動させると改善きした。この患者は 低 O_2 血症(あるいは高



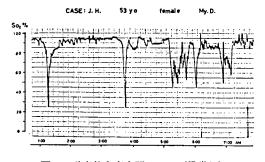


図7 酸素飽和度夜間モニタ(異常例)

CO2 血症)に対して鈍感であると考えられた。②症例:22歳、男、DMD (case 4)。この患者は呼吸困難を訴え易く、case 9 と対照的であった症例である。夜間 SaO_2 はほとんど変動しない(図 9)。日中,体外式呼吸器を外すとたゞちに SaO_2 が 90% 位まで低下し、呼吸困難を訴えた。しかし用手補助呼吸(胸部圧迫法)により回復する。体外式呼吸器装着中もスイッチをきるとたゞちに SaO_2 が低下し、90%前後で

呼吸困難を訴えた (図10)。この患者は低 O2 血

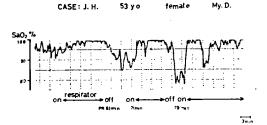


図8 呼吸器作動中断と酸素飽和度の推移

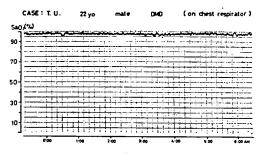


図9 酸素飽和度夜間モニタ (安定例)

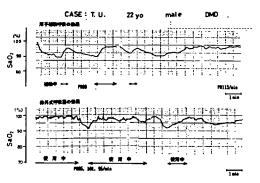


図10 用手補助呼吸(上段)および体外式呼吸器 (下段)の効果

この患者では呼吸補助を止めて酸素飽和 度が90%以下になると呼吸困難を訴えた。

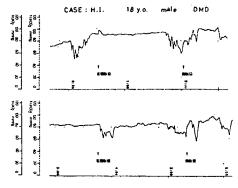


図11 tcPO₂ 低下と体位交換要求との関連

症(あるいは高 CO₂ 血症)に対して敏感であると思われた。

③症例:18歳, 男, DMD (case 1)。2 夜連続の夜間モニタ中認めた10分以上の低 O₂ 血症のエピソード8回中3回が体位交換を要求する直前に,2回が体位交換中に,2回が体位交換直後に起きたものであった(図11)。

考 察

経皮血液ガスモニタの値は電極貼付部位の局所血流や皮膚温そして電極の接触状態などにより変動し、動脈血ガスの値との差は測定毎に変動する²⁾³⁾。しかし、電極の貼付部位を変更しない限り、血液ガスの推移に忠実であると考えられた。血流を反映することも場合によっては利点となりうる。一方、酸素飽和度モニタはすでに夜間呼吸モニタとして汎用されている手段であり、その信頼性は確立している²⁾⁴⁾。

今回は夜間低 O_2 血症を $tcPO_2$ の測定開始時の値の20%以上の低下としてとらえたが,その根拠は20%未満の変動は比較的高頻度にみられ,生体に対する影響もあまりないと考えたからである。ちなみに初期値の平均は74 Torrでその20%以上の低下は 59 Torr 以下である。同様に高 CO_2 血症は $tcPCO_2$ の初期値の 10%以上の上昇としてとらえた。ちなみに初期値の平均は 62 Torr で,その10%以上の上昇という

と 68 Torr 以上である。

このように著明な低 O_2 血症や高 CO_2 血症になる要因を探るために、% VC や動脈血液ガスとの関係から検討したところ、 $PaCO_2$ との相関傾向を認めた。

従来,夜間睡眠時呼吸障害は慢性閉塞性肺疾患でよく検討されてきたが 56 ,今回の経皮モニタによる観察で DMP 患者でも夜間低 O_2 血症がみられることが分かった。これがはたして,いびきなど上気道の閉塞によるものなのか,呼吸中枢不全による換気抑制なのか,それとも呼吸筋不全によるものなのか,などについての検討は今後の課題である。その解明によって夜間の O_2 投与や(体外式)呼吸器の適応が明確になることを期待したい。

文・献

- 1) 松尾宗祐, 中島洋明ら: 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, 昭和58年度祖父江班研究報告書602, 1984
- Tremper KK, Waxman KS: Transcutaneous monitoring of respiratory gases. In: Nochomovitz ML, Cherniack NS ed., Noninvasive Respiratory Monitoring, Churchill Livingstone Inc, New York 1986, p. 1
- 3) 三好和雄, 升田慶三ら:進行性筋ジストロフィー症における経皮酸素・炭酸ガス分圧の測定について, 医療 40:605,1986
- Chaudhary BA, Burki NK: Ear oxymetry in clinical practice. Am Rev Resp Dis 117; 173, 1978
- Fleetham JA, Megon B et al: Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. Am Rev Resp Dis 122; 583, 1980
- Cormick W, Saunders NA et al: Nocturnal hypoxaemia & quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. Thorax 41; 846, 1986

Duchenne 型筋ジストロフィー症の動脈血 CO₂ 分圧に基づいた 呼吸不全のステージ分類と呼吸不全末期の予後に関する考察

班 員 渋 谷 統 寿 国立療養所川棚病院

共同研究者 本 村 政 勝,金 沢 一 田立療養所川棚病院神経内科

要 旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症(DMD)の呼吸不全のステージ分類を血液ガス分析に基づいて行い,各ステージにおける予後を比較検討した。DMD 呼吸不全の臨床評価では,PaCO2 が PaO2 より変動が少ないこと,PaCO2 が 45 mmHg を境として進行性に増加すること,さらに PaCO2 が 60 mmHg を越えた時点で PaO2 と交叉し逆転することから,PaCO2 が最も病態を反映していると考えられた。そこで,PaCO2 に基づいて呼吸不全のステージを3段階に分類した。すなわち,第 I 期:PaCO2 < 45 mmHg,第 II 期:45 \leq PaCO2 \leq 60 mmHg,第 III 期:PaCO2 > 60 mmHg,第 III 打 \leq PaCO2 \leq 60 mmHg,第 III \leq PaCO2 \leq 60 mmHg,第 III 打 \leq PaCO2 \leq 60 mmHg,第 III \leq PaCO2 \leq 60 mmHg,第 III \leq PaCO2 \leq 60 mmHg

次に、DMD 呼吸不全末期(第III期)において、短命群と延命群が存在することから、呼吸不全末期の予後を臨床データー(身長、体重、CTR、脈拍数、PaO₂、第II 期突入時年齢)に基づく多変量解析で分析した。 その結果 PaCO₂が45 mmHg を越える年齢が遅ければ遅い程、予後が良いことがわかった。

目 的

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) の 呼吸不全末期では,人工呼吸器を装着すると離脱が不可能となるため,その適応は少ないと考えられている¹⁰。我々は DMD 呼吸不全末期患者で人工呼吸器装着から離脱が可能となり,散

歩や登校が出来るまでになった症例を経験した。このことは DMD の呼吸不全末期に気管 切開あるいは人工呼吸器の適応となる症例が存在することを示唆する。そこで、(1)血液ガス分析による呼吸不全のステージ分類、(2)各ステージにおけるその予後の比較と気管切開の適応の 是非について検討した。

対象と方法

対象は 昭和 56 年 以降に 呼吸不全を 呈 した DMD 16例 (死亡14例, 生存 2 例) で, 死亡例 1 例と生存例 2 例に気管切開を行った。死亡14 例の死亡時平均年齢は21.3±3.0 歳であった。

血液ガス分析は機能障害度が8度になった時 点より月1回測定した。

結 果

(1) 血液ガス分析による呼吸不全のステージ分 類

DMD 16例の血液ガス分析を経時的にみると

表1 PaCO₂ に基づく呼吸不全のステージ分類と 平均通過期間

ステ	ージ	PaCO ₂	(mmHg)	平均通過期間(月) (平均土標準偏差)
· I		PaC	O ₂ <45	
	 [45≦Pa	1CO2≦60	7.7±2.4
П	I I	PaCO ₂ >60		3.4±2.4

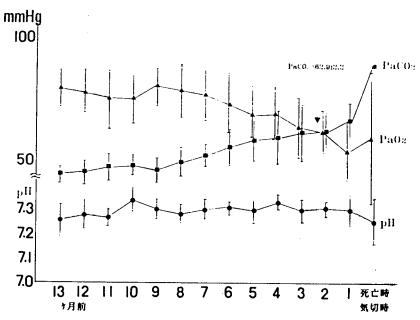


図1 血液ガス分析 (PaCO₂, PaO₂, pH) の経時的変化. PaCO₂ のばらつきが 最も少なく, DMD の病状の進展と共に進行性に増加する。また, PaCO₂ がPaO₂ と交叉する時点 (↓) の PaCO₂ は 62.9±2.2 mmHg とほぼ一定 の値を呈した。

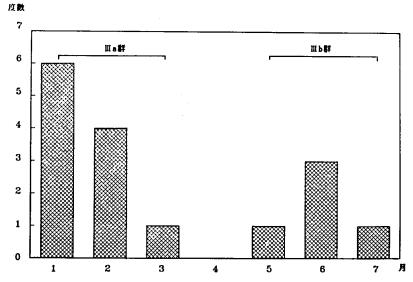


図2 第Ⅲ期 (PaCO₂>60 mmHg) の通過期間の度数分布。3ヶ月以内死亡の短命群 (Ⅲ b) と5ヶ月以上生存の延命群 (Ⅲ b) のサブグルーブに分かれる。

(図 1), pH は経時的変化に乏しく、 PaO_2 は死亡時期に近づくにつれて低下するが、ばらつきが大であった。従って pH と PaO_2 は呼吸不全のステージ分類には 不適と考えた。 $PaCO_2$ は 45 mmHg を境として進行性に増加し、ついに

は PaO_2 と交叉するがその時点の $PaCO_2$ は、 平均 $62.9\pm2.2\,\text{mmHg}$ でほぼ一定の値を呈した。このことより呼吸不全を $PaCO_2$ により 3 つのステージに分類した(表 1)。

表2 第 Ⅱ 期突入時における各変数の 平均値と標準偏差

変数	短命群(Ⅲa) (n=11)	延命群 (IIIb) (n=5)
身 長 (cm)	150.4± 7.2	154.3± 7.9
体 重 (kg)	25.4 ± 10.2	29.9 ± 9.5
CTR (%)	$45.0\pm$ 5.6	42.9 ± 7.7
脈拍数(/分)	94.2 ± 7.7	97.7 ± 4.9
PaO ₂ (mmH	Ig) 74.8 ± 9.2	82.3 ± 11.2
第Ⅱ期突入時 年 齢(歳)	18.8± 2.4	23.0± 2.6

^{*} P<0.01 (t 検定)

(2) 呼吸不全末期の予後の比較

第Ⅱ期の通過期間の度数分布は8ヶ月を中心 とした一峰性を示した。他方, 第Ⅲ期の通過期 間の度数分布は、二峰性を示し、3ヶ月以内死 亡の短命群11例(Ⅲa群)と5ヶ月以上の生存 の延命群5例(Ⅲb群)のサブグループに分類 された (図2)。このように DMD の呼吸不全 末期においてもかなり延命するグループが存在 することが分った。そこで、この2つのサブグ ループを前もって予測する目的で, 第Ⅱ期突入 時における 6 項目の臨床データー(身長,体 重, CTR, 脈拍数, PaO₂, 第Ⅱ期突入時年齡) について多変量解析を行った。第Ⅱ期突入時に おける各変数の平均値と標準偏差は表2に示し た如く, 延命群Ⅲbは第Ⅱ期突入時年齢が23.0 歳と短命群Ⅲaより有意に遅くなっていた。因 子分析により得られた 判別式は F=-10.2255 -0.0058×(身長)+0.0607×(体重)-0.1033× (CTR)+0.0112×(脈拍数)+0.0739×(PaO₂) +0.3655×(第Ⅱ期突入時年齢) であり,判別の 境界値は0.5051でこれ以上がⅢ b 群,これ以下 がⅢ a 群と判別された。判別因子の寄与度は第 Ⅱ期突入時年齢が最も大きく、ついで PaO₂、 CTR の順であった。判別テストではⅢa群中 の 1 例が 誤まって 判別されたのみで 全体では 93.8%と高い正判別率が得られた。

考 察

本邦では DMD の呼吸不全は主として中島 の分類2)が用いられているが、この分類は因子 が多く 臨床評価には 不便である。 また, 石原 **ら³**) は PaCO₂ の値に基づいて呼吸不全を 4 段 階に 分けているが、 分類の 理論的根拠が はっ きりしていない。 今回, 我々が 提唱した分類 は、(1)PaCO₂ が PaO₂ より変動が少ない、(2) PaCO₂ は 45 mmHg を境として DMD の病 状の進展と共に進行性に増加する, (3) PaCO₂ が 60 mmHg を越えた時点で PaO₂ と交叉し 逆転すると言う点に着眼し、PaCO2に基づ き3段階に分類した。このため分類が非常に簡 便となり予後判定も容易となった。すなわち生 存期間は PaCO₂ が 45 mmHg を越えると約 11ヶ月, 60 mmHg を越えると約3ヶ月であっ た。

次に、第Ⅲ期において予後の異なる短命群Ⅲ a と延命群Ⅲ b の臨床データーに基づく多変量解析の結果、PaCO₂ が 45 mmHg を越す年齢が遅ければ遅い程、予後が良いということ、また、延命群Ⅲ b は一般的に CTR が小さく循環器障害が少ないと考えられた。従ってこの様な症例に対しては気管切開を行い解剖学的死腔量の減少⁴⁰ による呼吸仕事量を軽減することにより、さらに延命が期待される。

汝 就

- 1) 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,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 1984, p50
- 2) 中島洋明, 中里興文ら: Duchenne muscular dystrophy (DMD) の 呼吸不全の管理について, 筋 ジストロフィー症の疫学, 臨床及び治療に関する 研究, 昭和56年度研究報告書 1982, p 145
- 3) 石原傳幸, 津谷恒夫ら: 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 昭和59年度研究報告書 1984, p87
- 4) 田村昌士,中村修二ら:神経・筋疾患における呼吸不全とその対策,日本胸部臨床 **35**; 560, 1975

筋ジストロフィー 症患者の循環動態からみた経時的変化

班 月 秋 元 義 巳 国立療養所岩木病院

共同研究者 五十嵐 勝 朗¹⁾,黒 沼 忠由樹¹⁾,小 出 信 雄¹⁾ 中 道 静 郎²⁾,大 竹 進³⁾,尾 崎 俊 行⁴⁾ 吉 村 教 籐⁵⁾

- 1) 国立療養所岩木病院小児科 2) 同内科 3) 同整形外科
- 4) 弘前大学医学部第一生理 5) 同第二病理

要 旨

国立療養所 岩木病院に 入院中の Rusk-上田の分類でIV-V度の筋ジストロフィー症患者で昨年から今年にかけて観察し得た18名について臥位と坐位での心機能を非観血的方法で検討した。

その結果, 臥位から坐位に体位を変換しても 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数, 1回拍出量 に大きな変化はなく, その中で拡張期血圧は昨 年と同様に対照者(同年齢の非発作時の喘息患 者)に比較し, どちらの体位でも高い値で推移 した。総末梢抵抗は昨年も臥位にて対照者に比 較しすでに高かったが, 今年はさらに高く, そ のうえ坐位では有意に上昇した。

総末梢抵抗の上昇した理由として、昨年は常時、下肢の冷感との関係を考慮したが、今回のデータからはそればかりではなく、細動脈の器質的な変化をも考慮しなければならない。これをうらずけるためにさらに経過を追って観察するとともに、病理学的立場からも検討する必要がある。

はじめに

昭和60年度の本班会議において、筋ジストロフィー症(筋ジス)患者の背臥位、坐位と体位を変換した時の循環動態の変化について検討した¹⁾。その結果、この程度の軽い体位変換では循

環動態に大きな変化をもたらさないが、対照者 (同年齢の非発作時の喘息患者)に比較し拡張 期血圧と総末梢抵抗が有意に上昇していること を報告した。今回は同じ方法で経時的に観察し た新たな知見を得たので報告する。

対 象

国立療養所岩木病院に入院し, この1年間に 経過観察し得た18名の患者である。この間, ADL の著明な変化はみられなかった。

方 法

昨年と同様に背臥位、坐位で脈波・コロトコフ音記録計(パラマ製)にて動脈血圧、1回拍出量、総末梢抵抗、心拍数などを測定し、平均値で検討した。なお測定時期、測定時間は昨年とほぼ同じである。

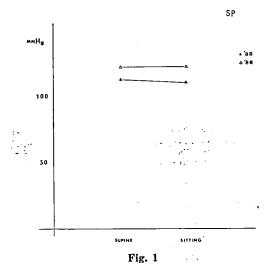
成 績

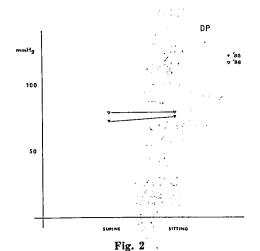
1) 収縮期血圧 SP (mmHg) Fig. 1 臥位では昨年が112, 今年が121, 坐位では昨 年が110, 今年が122であった。これは昨年と

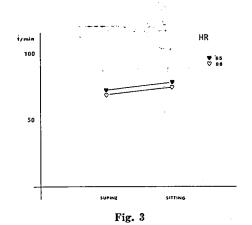
年か110,今年が122であった。これは昨年同じ傾向で臥位,坐位で変化がなかった。

2) 拡張期血圧 DP (mmHg) Fig. 2

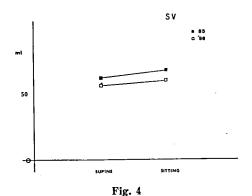
臥位では昨年が73, 今年が79, 坐位では昨年が76, 今年が76であった。昨年が対照者が52でありこれに比較し、すでに高い値で推移したが今年も同じ傾向すなわち高い値で推移した。







3) 心拍数 HR (t/min) Fig.3 队位では昨年が74, 今年が73, 坐位では昨年 が77, 今年が76であった。昨年と今年はほとん



CO

4 '85

6 '86

2

1

supine sitting

Fig. 5

ど同じ傾向であったが今年の方がどちらも少なかった。

4) 1回拍出量 SV (ml/t) Fig. 4

臥位では昨年が61,今年が59,坐位では昨年 が68,今年が60であった。これもほとんど同じ 傾向で、そのうえ今年の方が少なかった。

5) 心拍出量 CO (l/min) Fig. 5

臥位では昨年が4.48, 今年が4.32, 坐位では 昨年が4.08, 今年が3.81であった。これも同じ 傾向であり, 今年は心拍数も1回拍出量も昨年 に比較し少ない。心拍出量は心拍数と1回拍出 量との積であることから心拍出量も少なくなっ たのは当然である。

6)総末梢抵抗 TPR (dyne/sec/cm⁻⁵) Fig. 6 臥位では昨年が1653, 今年が1761, 坐位では 昨年が1801, 今年が2205であり, 今年は臥位, 坐位ともに昨年より上昇した。なお対照者では 1200以下であった。以上から, 心拍数, 1回拍 出量, 心拍出量はいづれも昨年と同じ傾向にあったが, 昨年よりはいづれも低下していた。一 方, 総末梢抵抗は 今年は坐位で 有意に 上昇し

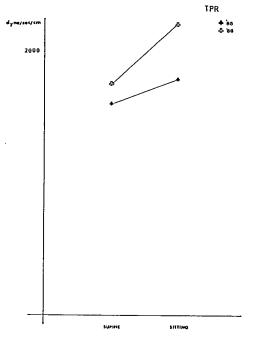


Fig. 6

た。この1年間で昨年のデータと比較すると傾向においてはほとんど変化なく全体的には循環動態には大きな変化はなかった。その中で大きく変化したのは総末梢抵抗であった。

考 察

この1年間同じ条件で経過観察し得た症例が 18名あった。これらの症例で ADL に関しては 著明な変化はなくRusk-上田の分類でIV-V度 であった。臥位から坐位に体位を変換すること により健康人では1回拍出量,心拍出量などで は有意に 差が認められるが2, 筋ジス患者では 認められなかったと著者らはすでに報告した。 その中で総末梢抵抗は対照者に比較し臥位です でに高く、坐位でさらに上昇した。臥位でも上 昇している理由として前回の報告では筋ジス患 者の下肢が早期から運動障害あり、そのためい つも冷感があることと関係しているのであろう と推論した。しかし今回さらに上昇したのはこ れだけでは説明が不十分である。総末梢抵抗に は自律神経が関与する。患者は年々機能が低下 していく病気に対してへの精神的苦痛が増まし ていくため総末梢抵抗が上昇していくのかとも

推察される。もしそうであれば心拍数,収縮期 血圧なども同じように自律神経が関与するため に上昇してよいはずである³。これらには 有意 な変化がなくて総末梢抵抗のみということが不 可解である。一方,総末梢抵抗を上昇させる原 因として細動脈の機能的か器質的変化が関与す ることが考えられる。もし機能的な変化による のであれば先に述べたような心拍数, 収縮期血 圧の上昇も同時におこるはずであるがそれらが ないということから細動脈の器質的な変化によ ることが考えられる。その器質的変化をひきお こす誘因として喫煙, 高脂血症, 高血圧, 加齢な どがあげられる40。対象となった患者のなかに は喫煙している者が3名と少数である。また血 液生化学的にはいずれも正常範囲内であった。 細動脈の 器質的な 変化の 有無を知る 方法とし ては今後さらに1年、2年と経過を追うととも に病理学的立場からも検討する必要がある。し かしその際、筋ジス患者ではどうして細動脈に 器質的な変化が対照者に比較して早期から起こ りやすいのかということも追求する必要がある う。疾患由来なのか長い闘病生活というストレ スによる精神的な面からくるのかなどと色々な 方面から検討していかなければならない。これ らの問題を解明することが今後の治療、看護に 大いに役立つものである。

まとめ

- 1)国立療養所岩木病院に入院中で昨年から今年にかけて観察し得た18名の患者について臥位と坐位での心機能を非観血的方法で検討した。
- 2) 臥位から坐位に体位を変換しても収縮期血 圧,拡張期血圧,心拍数,1回拍出量,心拍出 量に大きな変化はなかった。
- 3) 拡張期血圧は昨年と同様に対照者に比較し どちらの体位でも高い値で推移した。
- 4)総末梢抵抗は昨年も臥位で対照者に比較し すでに高かったが、今年はさらに高く、そのう え坐位では有意に上昇した。
- 5) 総末梢抵抗の上昇した理由としては昨年は 下肢の冷感との関係を考慮したが、そればかり ではないと思われる。
- 6) 細動脈の器質的な変化をも考慮しなければ

ならない。しかしこれをうらずけるためにはさらに経過を追って観察するとともに病理学的な立場からも検討する必要がある。

文 献

1) 五十嵐勝朗他: 筋ジストロフィー症患者の日常生 活の心機能, 筋ジス第3班 昭和60年度研究報告 書, 148-151

- 2) Guyton A: Basic human physiology W. B.: Saunders Co., Philadelphia 1971
- 3) 五十嵐勝朗:自律神経失調症の診断と検査法,小児看護 8;1582,1985
- 4) 石川恭三編:新心臓病学 医学書院 東京 1979

Duchenne 型筋ジストロフィー症における 心調律異常の検討

(24時間総心拍数および心室性期外収縮の経年的変化について)

班 員 渋 谷 統 寿 国立療養所川棚病院

 共同研究者
 森
 秀 樹¹¹, Rafique Ahmed¹¹, 厨
 平¹¹

 奥
 保 彦¹¹, 橋 場 邦 武¹¹, 田 村 拓 久²¹

 金 沢
 一²²

1) 長崎大学第3内科 2) 国立療養所川棚病院

要 旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) では心調律異常が存在することから、今回はこ の 経年変化について 検討した。 対象は DMD 24例(8~25才)で健常者20例(7~25才)を 対照とした。DMD の24時間心電図記録は毎年 1回の3年間,健常者では1回について24時間 総心拍数 (THB) と心室性期外収縮 (VPC) の経年変化について調べた。THB は DMD に おいて11才以上の全年齢層で、健常例より有意 に多く、その変化は健常例のように加令ととも に漸減する傾向は少なかった。 VPC は DMD において健常者より多く出現し,加令とともに 出現率は増加し、特に15才を境にして多源性あ るいは連発する VPC が多く認められた。3年 間の経過観察中に死亡した 4 例の THB は16万 拍以上/24時間と著明に多く, VPC は 4 例中 3 例が多源性あるいは連続性であり、VPC の 重症度(Lown 分類)と心機能に一定の傾向を 認めた。

目的

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) の心調律異常として,主に洞性頻脈や心室性期 外収縮などが知られている¹⁾²⁾。しかし,これらの心調律異常の経年的変化の報告は少ない。そこで我々は24時間心電図記録を行い,DMD 患者の24時間総心拍数 (THB) と心室性期外収縮 (VPC) を経年的に観察した。

対 象

対象は DMD 24例 (観察開始時の年齢は8~25才, 平均16.5才) であり, 健常者20例 (7~25才, 平均15.3才) を対照とした。

方法は Avionics 社製カルジオコーダーを24 時間装着し THB と VPC の総数を, DMD 例では年1回, 3年間の経年変化について調べ, 健常者と比較検討した。THB は Avionics 社 製エレクトロカルジオスキャナーで算出し, まった VPC は24時間圧縮心電図法を用いた。

結 果

1) DMD では THB の平均値は約14万拍であり健常者の平均値10万4千拍比にして有意に多かった。死亡した4例の DMD の THB は3 例で17万拍以上,1 例が16万拍と著しく増加していた(図1)。 DMD の経年経過を個々に検討すると THB は健常者では加令とともに漸減する傾向を示したが,DMD 例は11才以上で健常

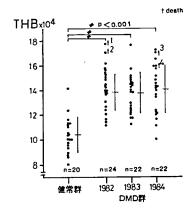


図1 24時間総心拍数 (THB) 横軸に1982, 1983, 1984とある のは検査を施行した年度を表す。 図中番号 1~4 は死亡例を示し, 症例1と2は1982年の検査後1年 以内に死亡し, 症例3と4は1984 年の検査後1年以内に死亡した。

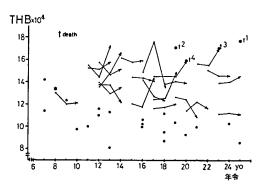


図2 24時間総心拍数 (THB) の経過 図中折線は DMD 例の THB の経過を示 し、図中丸印は健常例の THB を示す。

者より著しく多く,また広範に分布していた(図 2)。

2) VPC は健常者では20例中 8 例 (40.0%) にみられたが、24時間の VPC 総数は 1 ~ 3 拍 と少なく、年齢によって一定の 傾向は なかった。他方、DMD の VPC の出現率は1982年度で41.2%、1983年度で45.5%、1984年度で63.6%と漸増を認めた。また、14~15才以上のDMD 例では VPC が多発し、24時間の VPC 総数は最大1158拍と健常者よりも著しく多かった。

経過中4例の DMD が死亡したが, 2例で

表 1 24時間心室性期外収縮数 DMD 例の開始年齢とあるのは検査を開 始した時のそれぞれの年齢を示している。

健常例	(n=20)	DM	ID 例	(n=24))					
— A	1100 #	開始	7	/PC 数						
年令	VPC 数	開始 年令	1982	1983	1984	1985				
7	0	8	0	0	0					
7	1 1	11	0	0	0					
9	<u>.2</u>	11	0	0	0					
10	0	12	0	0	0					
11	$\begin{array}{c c} \frac{1}{2} \\ \hline 0 \\ \hline \frac{1}{0} \end{array}$	12	0	0	0					
12	0	12	0	0	0					
12	$\frac{1}{0}$	12	0	0	1					
13	0	14	<u>6</u>	,0	11					
13	0	15	0	<u>23</u>	0					
16	0	15	11	7	<u>138</u>					
16	1	16	<u>87</u>	923	813					
16	$\frac{1}{3}$	16	0	0	<u>38</u>					
18	0	17	<u>341</u>	1052	300					
18	0	17	0	0	2					
18	1	17+	0	0	$\frac{2}{3}$	死亡				
19	0	18	173	<u>55</u>	<u>315</u>					
20	0	19	332	326	80					
22	0	19+	10	死亡	/	!				
24	1	20	103	293	373					
25	$\frac{1}{0}$	21+	0	<u>10</u>	<u>461</u>	死亡				
		22	<u>19</u>	<u>81</u>	158					
		23	0	0	0					
		23	3	1	54					
		25+	1158	死亡	/					
出現率	40.0%	出現率	41.2	45.5	63.6					

表2 Lown の心室性期外収縮の重症度分類。 (文献3より引用)

段階		所	見			
0		心室性期外収納	宿 (一)			
1		散発性, 単源性	ŧ			
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				
	(ь)	3 個連続以上				
5		短い連結期(F	R on T型)			

は死亡前年の VPC 総数は10拍以下と少なく, VPC 数と死亡との間には一定の傾向はみられ なかった(表1)。

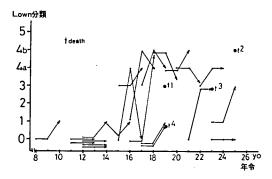


図3 Lown の分類による心室性期外収縮の 重症度の経過。(DMD 24例)

つぎに、DMD の VPC の重症度を Lown の重症度分類 (表 2)⁸⁾により検討した。図 3 の 如く15才を境として急速に VPC の重症度は増 加し、年長の DMD 例においては多源性あるいは連続する VPC が認められた。

死亡例では 4 例中 3 例が多源性の VPC あるいは心室頻拍(最高 8 連続)を有しており、死亡例において VPC の重症度が高い傾向にあった。

考案

DMD の THB は全年齢層で健常者より有意に多いが加令とともに差が大となり、THB 値の分布も広くなる傾向にあった。THB が多くなる原因として心肺機能不全の関与が考えられ、最近では特に呼吸機能障害と洞性頻拍との関連が示唆されている。今回の DMD 死亡例 4 例の平均% VC 値は11.7%と著明に低下していたが、心エコー図より算出した平均左室駆出率は57.6%と軽度の低下を示したのみであった。

VPC の出現率は、DMD 例において加令とともに増加し、24時間の VPC 数は健常者よりも明らかに多かった。VPC は15才頃より急に出現するようになり、同時に、VPC の重症度も高いものがみられた。DMD 例においても、他の心疾患のように、重症度の高い VPC の発生が考えられている²⁰。今回、4 例の DMD 死亡例を検討してみると、

Lown 分類 3 度以上の多源性あるいは連続する VPC を有した 3 例の平均左室駆出率は58.9% と低下していた。一方,Lown 分類が 1 度であった残りの 1 例の左室駆出率は73.8%と正常であり,VPC の重症度と心機能に一定の傾向がみられた。

文 献

- Perloff J. K.: Cardiac rhythm and conduction in Duchenne's muscular dystrophy: a prospective study of 20 patients. JACC 3; 1263, 1984
- 2) 松尾宗祐,森 秀樹ら: 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). 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,1985,p79
- Lown B, Calvert A. F., et al: Monitoring for serious arrhythmias and high risk of sudden death. Circulation 52: 189, 1975
- 4) 渋谷統寿,森 秀樹ら: 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)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 1986,p152

Duchenne 型筋ジストロフィー症における心筋障害の検討

班 員 南 良 二

国立療養所八雲病院

要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下筋ジス)に、²⁰¹TI心筋シンチ(以下シンチ)を施行、定性的及び半定量的評価を行い、年齢・機能障害度・心機能との比較検討を行った。

- (1) 左室の低灌流域陽性者は,年齢・機能障害度・心機能の変化と関係なく一定の頻度で存在した。心機能低下者に,低灌流域が拡大して行くことは証明されなかった。
- (2) 加齢・機能障害の進行・心機能低下・臨床 的呼吸不全兆候の出現とともに,右室描出率の 増加が認められた。

シンチは、筋ジスに おける 心筋障害の 診断 (特に早期の検出) に有用である。又、右室描出を観察することで、呼吸不全の解析にも利用できる可能性がある。今後経時的観察を行うことで、筋ジスの心筋障害・呼吸不全の病態像の解析に役立つと思われた。

目 的

近年、筋ジスにおける心筋障害を検査するために、心電図・超音波心断層法(以下 2DE)のほか、201TI による心筋シンチが用いられるようになってきた^{1)~4)}。シンチは、心筋の虚血や心筋線維化といった変化はあらわすので、心電図、2DE と別の面からの心筋障害へのアプローチが可能であり、有用性は高い。本法は、虚血性心疾患の分野での発達により検査の手技・診断法はほぼ確立されており、特発性心筋症

などへも応用がなされつつある。しかし、筋ジスでは今までのところ症例の蓄積が少なく十分な検討がなされているとはいいがたい。今回われわれは、61名の Duchenne 型筋ジス患者を対象に、シンチ及び 2DE を施行しシンチの結果を中心に分析を加え、シンチの有用性及び利用法につき検討を加えた。

対象及び方法

1. 対象(表1)

対象は国立療養所八雲病院入院中の,61名の Duchenne 型筋ジス患者。 年齢は 7 から34 才 (平均,17才) である。

2. 検査方法

201TI 2.5 mCi を静注し、シンチカメラにより、正面・側面・左前30・40・50・60°の6方向からの撮影を行なった。フイルム上で、左室低灌流域・右室描出・肺への取り込みについて定性的評価を行うとともに、前側壁・前壁中隔・心尖部・後壁中隔・後側壁・後壁・下壁の計

表1 年齢と機能障害度

年 齢	\u	機 fi VII	も障害 VI	B 度 V	IV- I	合計
-10			1	1	3	5
11-15	2	5	2	4	6	19
16-20	6	7	4	2		19
21-25	4	9	2			15
26-	2	1				3
合計	14	22	9	7	9	61

7カ所におけるスポットのカウント測定を行い、この値の比較により低灌流域の判定をおこなう Segmental/fraction analysis 法による半定量的評価も試みた。

結 果

- 1. 年齢分布は15才から23才,機能障害度は stage Wi・WIの症例が多かった。
- 2. 左室低灌流域は,61例中35例に認められ 陽性率は57%,右室が描出されたものは21例で 34%,異常な肺への取り込みのみられたものは 2 例で3 %であった。
- 3. 左室低灌流域は年齢で9才から,2DE に おける左室駆出率(以下 EF)で0.6台から, 機能障害度で stage II の患者から認められた。
- 4. 次に年齢,機能障害度, EF の3点につき,シンチの結果を分析した。

a. 年齢との関係 (Fig.1)

症例を5才きざみに分け各々のグループでの 低灌流域及び右室描出者の割合をグラフにする と,実線で示した低灌流域はどの年齢でもほぼ 同じ割合となっているのに対し,破線で示した 右室の描出は21才以上で急激に増加している。

b. 機能障害度との関係 (Fig. 2)

この傾向は機能障害度でグループにわけた時も同様で、低灌流域陽性率がほぼ一定であるのに対し右室の描出は stage VII 以上で増加している。

c. EF との関係 (Fig. 3)

EF の時も同様で EF の低下にしたがい右室の描出が増加している。

5. 低灌流域の分布を示す (Fig. 4)。

圧倒的に後壁を中心とする部位に多い。2カ 所以上の離れた部位に 低灌流域のある 症例数

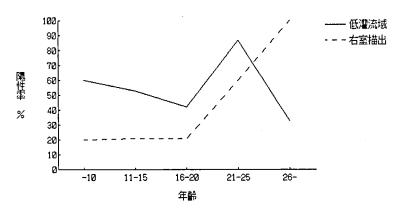


Fig. 1 年齢と左室低灌流域,右室描出の陽性率

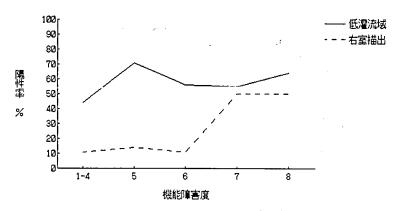


Fig. 2 機能障害度と左室低灌流域,右室描出の陽性率

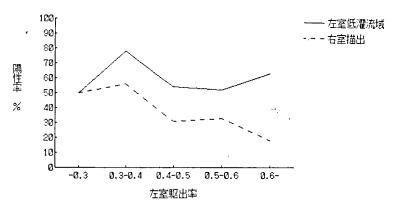


Fig. 3 左室駆出率と左室低灌流域,右室描出の陽性率

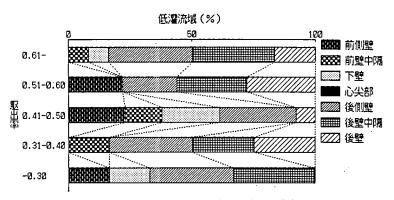


Fig. 4 左室駆出率と左室低枢流域の分布

は、EF が 0.5 以上で18例中 3 例、0.5 未満で17例中 4 例と差がなくシンチ上で EF の低下にともない低灌流域が拡大していくことは証明されなかった。

考察

心筋シンチの読影、その中でも低灌流域の評価は他の部位との相対的比較によって行うので、虚血性心疾患のように比較的はっきりと区域性にあらわれるもの以外では、困難な場合があり、今回用いた Segmental/fraction analysis 法以外にも background subtraction 法等いくつかの方法があるものの、全て半定量的方法である。従って、心筋症のように左室心筋全体に障害を受け、しかも局在のはっきりしない疾患における低灌流域の正確な解析には限界がある5°。

今回の我々の検討では、2DE にて EF が正

常域の症例でも、低灌流域の認められるものが あり、シンチはこの様な、早期の心筋障害の検 出に優れていると思われた。

右室の描出は右室に対する圧・容量負荷があるときにみられるものである⁵⁰。 21 才以上, stage VII 以上に,右室描出陽性率が高く,これらの症例では臨床的に呼吸不全兆候がみられた。これらのことから,右室描出には EF の低下・加齢とともに進行する,呼吸不全が深く関わっているものと思われた。

2DE・剖検による検索から、筋ジスにおける 心筋障害は、左室後壁に多く認められるとの意 見が多い^{6~9)}。我々の成績でも、低灌流域は圧倒 的に後下壁に多かった。

一方, EF が高度に低下した症例で低灌流域が認められないものがあり,これは,びまん性の心筋障害の検出における,シンチの限界性による可能性もあるが,①年齢・機能障害度・

EF 各々でグループ分けした際,各グループに,ほぼ一定の割合で低灌流域陽性者を認めること,②EF の低下による低灌流域の拡大が証明されなかったことから考えると,筋ジスにおける心筋障害に,初期からびまん性に進展する症例・局在している症例等,いくつかの型がある可能性があることを示唆する所見とも思われる。

このようにして、2DE とシンチを併用することにより、筋ジスによる心筋障害をより詳細に検討することが可能であり、今後は心筋障害の進展形式による予後の違いなどの検討する必要があると思われる。

まとめ

- 1. ²⁰¹TI 心筋シンチを用いた低灌流域の測定は、早期の心筋障害を検出するのに有用である。しかし、心筋障害の進んだ患者での信頼性には疑問があり、この点では 2DE の方が有用と思われる。
- 2. 右室の描出は呼吸不全が第一の成因と考えられる。この点が証明されると呼吸不全の評価での利用が可能となるので、今後呼吸不全の評価も合わせ、検討を加えたい。
- 3. 筋ジスにおける心筋障害の進展形式にはいくつかの多様性がある可能性を示唆する所見があり、今後低灌流域陽性群と、非陽性群が経時的にどう変化するかを比較することで筋ジスの心筋症の病態像を解析するのに役立つと思われる。

文 献

1)河合直樹,山本秀平ら: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
- 2) 福山幸夫, 小国弘量ら: Duchenne 型筋ジストロフィー症の心病変に対する心臓医学的検討, 筋ジストロフィー症の疫学, 臨床及び治療に関する研究, 昭和58年度研究報告書, 288-295, 1984
- 3) 大城盛夫,末原雅人ら: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,筋ジストロフィー症の疫学,臨 床及び治療に関する研究,昭和59年度研究報告書 109-112,1985
- 4) 井上謙次郎, 陣之内正史ら: 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, 筋ジストロフィー症の疫学, 臨床及び治療 に関する研究, 昭和59年度研究報告書, 105-108, 1985
- 5)西村恒彦:心臓核医学の臨床,永井書店,大阪, 1983, p. 40
- 6) Kovick RB, Fogelman AM et al: Echocardiographic evaluation of posterior left ventricular wall motion in muscular dystrophy, Circulation 52; 447-454, 1975
- Goldberg SJ, Feldman L et al: Echocardiographic determination of contraction and relaxation measurements of the left ventricular wall in normal subjects and patients with muscular dystrophy, Circulation 62; 1061-1069, 1980
- 8) 矢澤良光, 宮谷信行ら: 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, 超音波医学, 8; 300-304, 1981
- Goldberg SJ, Stern LZ et al: Serial two-dimensional echocardiography in Duchenne muscular dystrophy, Neurology (Ny) 32; 1101-1105, 1982

筋緊張性ジストロフィー症にみられる不整脈および これに影響を及ばす低酸素血症の検討

班 員 坂 井 英 一

国立療養所道北病院

共同研究者 川 村 祐一郎¹⁾, 長谷部 直 幸¹⁾, 箭 原 修¹⁾ 佐々木 信 博¹⁾, 小野寺 壮 吉¹⁾, 大 木 康 生²⁾ ¹⁾ 旭川医科大学第一内科 ²⁾ 国立療養所道北病院内科

はじめに

筋緊張性ジストロフィー症(MyD)は、筋萎縮およびミオトニアを主症状とする遺伝性疾患であるが、他の筋ジストロフィー症に比し、種々の心電図異常を合併することが知られている。今回我々は、Holter心電図法を用い MyD および比較的心病変が少ない肢帯型筋ジストロフィー症(LG)にみられる不整脈について比較検討した。さらに、MyD にみられる低酸素血症と不整脈との関係についても検討したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は表1に示したように、MyD 15例(男性11例、女性4例)、LG 9例(男性6例、女性3例)で、年齢は MyD 39~67歳(平均46.4±10.2歳)、LG 27~61歳(平均43.3±12.7歳)であった。両群間の年齢に有意差はなかった。各症例の24時間 Holter 心電図を記録し、一日平均心拍数、5分毎の平均における最低心拍数、不整脈について MyD 群と LG 群を比較した。また動脈血ガス分析を行い、PaO2 値および PaCO2 値と不整脈の関係について検討した。Holter 心電図記録時、不整脈の発生に影響を及ぼすと考えられる薬剤は投与していない。また動脈血ガス分析値は、Holter 心電図記録時とほぼ同時期のものを用いた。

Table 1 Patients' population.

	MyD	LG		
Male	11	6		
Female	4	3		
Total	15	9		
Age (AV.)	39~67 (46.4±10.2)	27~61 (43.3±12.7)		

MyD: myotonic dystrophy.

LG: limb-girdle muscular dystrophy.

結 果

MyD および LG における, Holter 心電図記録による心拍数, 不整脈, ならびに PaO_2 , $PaCO_2$ について, 表2, 表3にまとめて示した。

- 1. 心拍数・不整脈の検討
- i) 平均心拍数, 最低心拍数: 平均心拍数は, MyD 72.9±13.0/min に対し LG 81.1±9.9/min (図 1 左), 最低心拍数は MyD 50.6±7.1/min に対し LG 57.6±8.3/min (図 1 右) といずれも MyD 群で低い傾向にあった。
- ii) 頻脈性不整脈: MyD では,心房性期外収縮 (APC) を認めた症例は15例中10例 (66.7%) で, うち6例 (40%) に1日100個以上, この6例を含む7例 (46.7%) に3連発以上のAPC (心房頻拍: AT) を認めた。また1例に

Table 2 Heart rates, arrhythmias and blood gas analysis data of MyD patients.

No.	mHR	min. HR	APC	AT	VPC	Lown	Bradyarrhythmias	Po ₂	Pco ₂
1	70	50	_	_	_	0	_	89.6	48.5
2	76	53	_	_	_	0	-	90.3	45.1
3	62	39		_	_	0	Sinus arrest, 1° A-V Block	88.3	50.8
4	58	43	1	_	_	0	_	86.4	49.0
5	72	53	1	_	-	0	-	76.4	48.1
6	77	57	994	. +	_	0	_	65.5	40.5
7	7 5	50	1433	+	_	0	2° A-V Block (Wenckebach)	67.5	43.2
8	61	43	10575	+	_	0	Sinus arrest	69.2	44.5
9	114	67	AF	2:1	_	0	AF 8:1	99.8	35.3
10	67	47	8116	. +	1	1	_	77.0	50.2
11	79	54	182	+	2	1		72.8	49.3
12	65	43	39	_	7	1	Sinus arrhythmia	51.8	45.8
13	71	53	_	_	9	1	_	59.8	51.0
14	72	50	5	+	72	3	_	61.0	61.9
15	74	57	225	+	486	4A	S-A Block	71.7	65.3

APC: atrial premature contraction. AT: atrial tachycardia. VPC: ventricular premature contraction.

Table 3 Heart rates, arrhythmias and blood gas analysis data of LG patients.

No.	mHR	min. HR	APC	АТ	VPC	Lown	Bradyarrhythmias	Po ₂	Pco ₂
1	66	41	3		0	0	_	91.5	41.9
2	74	57	10	_	1	1	-	99.6	41.2
3	78	55	4	-	2	1	_	92.6	44.0
4	96	55	27	+	1	1	-	95.1	44.3
5	79	60	1	_	742	2	- .	94.3	42.6
6	96	69	_	_	1572	2	_	82.5	54.4
7	77	52	_	_	97	3	_	98.5	41.4
8	7 8	63	. 68	_	560	4A	_	92.7	43.9
9	86	66	107	_	762	4 B	_	105.5	43.2

心房粗動 (AF) がみられた。これに対し LGでは、APC は9例中8例 (88.9%) にみられたものの、1日100個以上の症例 および ATを認めた症例はそれぞれ1例ずつ (11.1%) にすぎなかった。また AF は1例もみられなかった。一方、心室性期外収縮 (VPC) については、Lown grade 3以上の高度のものが MyD2例 (13.3%), LG3例 (33.3%) にみられたが、両群間に差はないと考えられた(図2上)。まとめると、MyDでは多発性の APC、AT、AFといった上室性不整脈の発生が LGに比し多かった。

iii)徐脈性不整脈: MyD の4例 (26.7%) 洞機能不全, 3例 (20.0%) に房室伝導障害 (AF

で 8:1 伝導みたものを含む)を認めたが, LG では1 例にも認めなかった(図2下)。

2. 低酸素血症と不整脈の検討

今回対象とした MyD 15例, LG 9例の Pa O_2 ならびに $PaCO_2$ を比較した (図 3)。 PaO_2 の平均は MyD 75.1 ± 13.5 mmHg に対し, LG 94.7 ± 6.8 mmHg と, LG には低酸素血症を呈した症例はなく MyD で有意に低値であった (p<0.01)。また $PaCO_2$ は MyD 48.6 ± 7.46 mmHg に対し LG 44.1 ± 4.3 mmHg と MyD で高い傾向にあったが 有意差は なかった。

低酸素血症が不整脈の発生に関係しているかどうかを検討するために、MyD について、LG

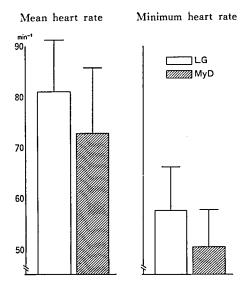


Fig. 1 Comparison of the mean heart rate and minimum heart rate.

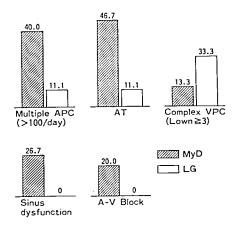


Fig. 2 Comparison of the incidence of arrhythmias.

Table 4 Comparison of PaO₂ with occurrence of atrial tachycardia (AT) (chi-square test).

P _{O2} AT	+	
≧75 mmHg	1	6
<75 mmHg	6	2
		P<0.05

にはほとんど認めなかった心房頻拍 (AT) および徐脈性不整脈を,認めた群 (+群) と認めなかった群 (-群) に分けて PaO₂ と比較し

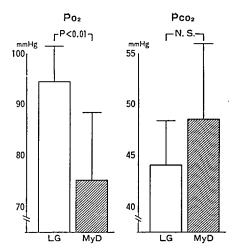


Fig. 3 Comparison of PaO2 and PaCO2.

た。まず心房頻拍については,+群は PaO_2 75 mmHg 未満,一群は 75 mmHg 以上の症例が 多く,本不整脈の 発生と PaO_2 値との関係は χ^2 検定により有意であった (p<0.05) (表 4)。一方,徐脈性不整脈の 発生については, PaO_2 との有意な関係は得られなかった。

考 案

MyD における心病変は刺激伝導系の特殊心 筋、とりわけ His-Purkinje 系の病変が主体で あり1), 心電図異常に関する報告の多くは房室 伝導障害および心室内伝導障害の頻度が高いと するものである²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。一方, 洞機能不全や洞性 徐脈を認めたという報告も少なくない106)708)。 Perloff らは、25例の MyD 症例 (21~46歳, 平均35.6歳) について Holter 心電図を記録し たところ, 洞性徐脈が8例, 1.5秒以上の洞停 止が3例にみられたと報告している。また、電 気生理学的検査の結果, His-Purkinje 系の異 常を認めたものは20例 (80%) に及んでいる1)。 これに対し、LG では心病変が前面に出てくる ことは少なく, 伝導障害などの心電図異常がみ られる場合もあるがまれで, しかも重篤なもの はほとんどないといわれる90。 これらの点では 今回の我々の結果も諸家の報告にほぼ一致する ものと考えられる。

一方, 頻脈性不整脈, 特に心房性期外収縮 (APC) に関しては, 前述の Perloff らの報告

では単発のものが3例,2連発が3例にみられ たが、AT を認めたものはわずか1例(4%) にすぎなかった1)。 これに対し, 我々の MyD 15例では AT は7例(46.7%)と多かった。そし てその出現に PaO2 の低値が関係していると思 われた。本症にみられる血液ガス異常の原因と しては呼吸筋の機能低下とともに呼吸中枢の感 受性低下が推定されている10)11)12)。24時間 Holter 心電図法によると、呼吸不全(低酸素血症 あるいは高炭酸ガス血症) のある場合, 80~90 %の患者に上室性不整脈がみられたとされてい る¹⁸⁾¹⁴⁾。 Perloff らの25例には呼吸不全を呈し た症例はない1)が、これは我々の症例に比し年 齢が低く、従って罹病期間も短いことによるか も知れない。また、我々の LG 9 例でも、AT は1例のみで、しかも低酸素血症を示した症例 はなかった。すなわち、MyD では、特徴的な 低酸素血症に関連して上室性不整脈が多く出現 し, 本症の多彩な不整脈像をさらに修飾するも のと考えられる。

しかし、前述の Perloff らは、上室性および 心室性不整脈とくに AF, Af, VPC などの発 生は作業心筋自体の変性による心不全にもとづ くものと推定している¹⁾。 事実, 我々が今回検 討した MyD 中, AF の1例は血液ガス異常 を合併していなかった。また MyD, LG の双 方に grade の高いものを含む VPC がみられ, 健常人にみられる頻度15)よりも多く、また血液 ガス異常との関連はうすいと考えられた。今回 対象としている AT を含め、これらの不整脈 の発生が心筋自体の変性に関係しているか否か を明らかにするためには、さらに多くの症例に ついて調べるとともに, 他の検査法(心エコー 法,心筋シンチグラム, さらには心臓カテーテ ル法など)を併用して検討することが必要であ ろう。

まとめ

筋緊張性ジストロフィー症 (MyD) および肢 帯型筋ジストロフィー症 (LG) にみられる不 整脈について Holter 心電図法を用い比較検討 した。

MyD では洞性徐脈,洞機能不全,房室伝導

障害を呈する症例が多く、諸家の報告と一致した。LG ではこれらの不整脈は認めなかった。

また MyD では上室性不整脈がしばしばみられ、本症に特徴的な低酸素血症がその発生に関与している可能性が示唆された。

参考文献

- Perloff JK, Stevenson WG et al: Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease); a prospective study of 25 patients. Am J Cardiol 54; 1074, 1984
- Church SC: The heart in myotonia atrophica.
 Arch Intern Med 119; 176, 1967
- Griggs RC, Davis RJ et al: Cardiac conduction in myotonic dystrophy. Am J Med 59;
 37, 1975
- Josephson ME, Caracta AR et al: Site of conduction disturbance in a family with myotonic dystrophy. Am J Cardiol 32; 114, 1973
- Komajda M, Frank R et al: Intracardiac conduction defects in dystrophia myotonica; Electrophysiological study of 12 cases. Br Heart J 43; 315, 1980
- Atarashi H, Saito H et al: A case of myotonic distrophy associated with sick sinus syndrome.
 Japan Circul J 45; 763, 1981
- Kilburn KH, Eagan JT et al: Cardiopulmonary insufficiency in myotonic and progressive muscular dystrophy. N Engl J Med 261: 1089, 1959
- Uemura N, Tanaka H et al: Electrophysiological and histological abnormalities of the heart in myotonic distrophy. Am Heart J 86; 616, 1973
- Perloff JK: Cardiac involvement in heredofamilial neuromyopathic diseases. Cardiovasc Clin 4; 333, 1972
- Coccagna G, Mantovani M et al: Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiat 38; 977, 1975
- 11) 節原 修, 佐々木信博ら: 筋緊張性ジストロフィー症の呼吸機能, 厚生省特定疾患・筋ジストロフィー症 (祖父江班)・昭和58年度研究報告書 303, 1983
- 12) 箭原 修, 佐々木信博ら: 筋緊張性ジストロフィ

- -症の呼吸機能と動脈血ガスについて,神経内科 24;287,1986
- 13) Hudson LD, Kurt TL et al: Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. Chest 63; 661, 1973
- 14) Sideris DA, Katsadoros DP et al: Type of
- cardiac dystrhythmias in respiratory failure. Am Heart J 89; 32, 1975
- 15) Brodsky M, Wu D et al: Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. Am J Cardiol 39; 3, 1977

²⁰¹Tl 心筋シンチによる Duchenne 型筋ジストロフィーの 心筋障害の評価

班 員 安 武 敏 明 国立旅養所再春荘病院

共同研究者 富 口 静 二, 寺 本 仁 郎, 岡 元 宏 西 口 聖 治, 吉 村 力 也 国立療養所再春荘病院

要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症12例に 201 Tl 心筋シンチ及び 心 RI アンジオグラフィーを 施行し、心筋障害及び心機能につき検討した。

心筋シンチ上低灌流域は75%に認め後側壁に 多かった。また静注直後及び 4 時間後の撮像よ り washout rate を算出し negative washout rate を36%に認めた。

心機能との関連では、低灌流域を認め、かつ negative washout rate を認める群が認めない 群に比し LVEF は高い傾向であった。

心筋シンチ上右室壁描出は66%に認め、描出 程度が高い程 RVEF は低値となる傾向であった。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下DM D 症と略す)は呼吸不全及び心不全にて死亡することはよく知られている 10 。

死因として心不全は臨床的に重要な問題点で その原因としては、心筋障害が考えられ、心筋 障害の早期診断法として ²⁰¹Tl 心筋シンチの有 用性が報告されている²⁾³⁾。

今回我々は DMD 症に ²⁰¹Tl シンチを施行し静注直後及び 4時間後に 2回撮像した。低灌流域に 4時間後に再分布を認める症例があったので,低灌流域の有無と同時に²⁰¹Tlclの動態の

異常についても washout rate を算出し検討した。更に ^{99m}Tc in vivo RBC による 心 RI アンジオグラフィーを施行し ²⁰¹Tl 心筋シンチ 異常所見と心機能の関連についても検討したので報告する。

対象及び方法

対象は現在国立療養所再春荘病院に入院中の DMD 症12例で,年令は8~21才,平均15才で ある。健常群として心筋シンチ及び心 RI アン ジオグラフィーそれぞれを19才女性5例に施行 した。 装置は ガンマカメラ 東芝 GCA-90B と オンラインで 接続した東芝 GMS-55U を使 用した。²⁰¹Tl 心筋シンチは ²⁰¹TlCl 2m Ci を 静注し、静注直後及び 4 時間後の 2 回、Planar 像3方向及び SPECT 像を撮像した。障害部 位は Planar 像及び SPECT 像にて定性的に 評価し、²⁰¹TlCl の動態は Planar 左前斜位像に て Washout rate curve を作成し検討した。 更に 右室壁描出の 程度についても 検討を 加え た。心 RI アンジオグラフィーは 99mTc in vivo RBC 約 20 m Ci を用い右心機能の指標である Right ventricular ejection fraction (RVEF) はファーストパス法にて左心機能の指標である Left ventricular ejection fraction (LVEF) 12 マルチゲート法にて算出した。これら心機能の 指標と心筋シンチの異常所見の関連についても 検討した。

結 果

201T! 心筋シンチの異常所見につきまとめたものが Table 1 である。washout rate の異常は健常群5例の結果より負の washout rateを異常とした。また右室壁描出程度は全く描出されていないものを台, わずかに描出されていると思われるものを台, 明らかに描出されているものを台として評価した。低灌流域は12例中9例75%で認め、部位としては後側壁が12部位中8部位67%で多かった。負の washout rateは11例中4例36%で認めた。washout rateは11例中4例36%で認めた。washout rateの評価で1例は上腕皮静脈に 201Tl Cl の残存を認めたため検討より除外した。右室壁描出は台及び台を異常と判定すると12例中8例67%に認めた。

次に ^{99m}Tc in vivo RBC 心 RI アンジオグ ラフィーにて算出した RVEF 及び LVEF を 健常群と比較したものが Fig.1 である。

RVEF は健常群68 \pm 8%に対し DMD 症では41 \pm 9%, LVEF は健常群74 \pm 13%に対し DMD 症では54 \pm 8%と共に DMD 症にて低値であった。RVEF, LVEF 共に健常群の成績より50%以上を正常とし、次に心筋シンチ所見と心機能の関連について検討した。

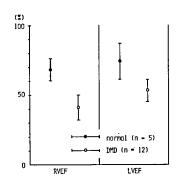
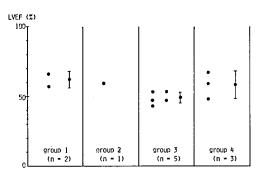


Fig. 1 Comparison of RVEF and LVEF between DMD and normal control



group 1 : normal perfusion and normal washout rate group 2 : normal perfusion and negative washout rate group 3 : abnormal perfusion and normal washout rate group 4 : abnormal perfusion and negative washout rate

Fig. 2 Relationship between ²⁰¹Tl myocardial scan and LVEF in DMD

Table 1 Summary of 201Tl myocardial scan in DMD

Case	region of perfusion defect	region of negative washout rate	uptake of ²⁰¹ Tl in RV wall
1) H. K.	PL	PL	(-)
2) T.N.	ANT, PL	_	(±)
3) Y.O.	Normal	Normal	(-)
4) M. K.	Normal	Normal	(+)
5) K.M.	PL	Diffuse	(±)
6) K. I.	ANT, AP, PL	Diffuse	(±)
7) A. H.	Normal	Diffuse	(+)
8) Y.K.	ANT	Normal	(+)
9) Y.M.	PL	Normal	(±)
10) K.M.	PL	Normal	(-)
11) K. U.	PL	Normal	(±)
12) R.M.	PL	Normal	(-)
	9/12 (75%)	4/11 (36%)	8/12 (66%)

PL: posterolateral ANT: anterior

AP: apical

(-): no uptake of 201Tl in RV wall

(±): slight uptake of 201Tl in RV wall

(+): definite uprake of 201Tl in RV wall

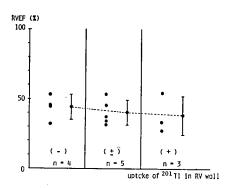


Fig. 3 Relationship between uptake of ²⁰¹Tl in RV wall and RVEF in DMD

左心機能と右室心筋障害の関連につき検討し たものが Fig.2 である。DMD 症を低灌流域 の有無及び負の washout rate の有無により 4 群に分け、 それぞれの群につき その LVEF を比較した。group 1 は低灌流域も負の washout rate も認めず、心筋障害がないと考えられ る群である。group 2 は負の washout rate の みを認める群, group 3 は低灌流域は認めるも 負の washout rate は認めない群, group 4 は 低灌域を認めかつ同部に負の washout rate も 認める群である。group 1 は 2 例で LVEF は 62±6%と正常であった。group 2 は1 例のみ で LVEF は59%で正常であった。 group 3 は5 例で LVEF は49±4%とほぼ正常ではあ るがやや低い傾向であった。group 4 は3例 で LVEF は58±13%とほぼ正常であった。症 例が少ないので断定は出来ないが、group 3 で LVEF が低い傾向を認めた。

最後に 201 Tl 心筋シンチの右室壁描出程度と RVEF の関連につき検討した (Fig. 3)。右室 壁描出程度は視覚的に判定し全く認めないもの を(-)、わずかに認めるものを(-)、明らかに描出 されているものを (+) とした。 (-) の群が 4 例で RVEF は $^{40\pm9\%}$, (+)の群が 3 例で RVEF は $^{40\pm9\%}$, (+)の群が 3 例で RVEF は $^{48\pm14\%}$ であった。 3 群共に低値で有意差はないと思われるが RVEF は右室壁描出程度が高い程低い 傾向であった。

考 案

Duchenne 型筋シストロフィー症の死因としては呼吸不全が多いが、心不全も20%前後認められ¹³,生存中に心筋障害を把握することは重要と考えられる。現在、心筋障害の評価は心電図、心エコー、心筋シンチ、心 RI アンジオグラフィー等が施行され、それぞれの有用性に関して報告されている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

今回我々は心筋障害に関し 201 Tl 心筋シンチ及び 心 RI アンジオグラフィーにて評価をした。

心筋シンチでは低灌流域の有無と同時に ²⁰¹TICI の動態についても検討した。低灌流域 に関しては諸家の報告 ²⁰³(4)5)6) と同様後側壁に 多かった。 ²⁰¹TI CI の動態に関しては静注直後 と 4 時間後の washout rate を算出したところ 負の washout rate を認める症例があった。

このような異常所見と心 RI アンジオグラフィーにて求めた LVEF との関連をみると低灌流域を認め、同部に負の washout rate を認める群と認めない群を比較すると、前者にて LV EF は低い傾向を認め、1 例のみであったが負の washout rate のみを認める例では正常と考えられる群と同様 LVEF は正常であった。心筋障害の原因として、心筋細胞の膜透過性の異常を指摘した報告がある800。

低灌流域は心筋細胞がある程度変性した状態と考えられ、それ以前に膜の異常は出現すると報告している⁸。²⁰¹Tl Cl の動態の異常は変性前の心筋細胞の膜異常が一因ではないかと考えた。他には心筋の末梢循環異常もその一因としては考えられる。この点に関しては症例も少なく、心筋異常の原因が確定していない現在では断定することは困難で今後の検討を必要とする。

Duchenne 型筋ジストロフィー症の心筋シンチ所見で右室壁描出が比較的高率に認められるとの報告がある²⁾。 そこで今回は右室壁描出とRVEF についても検討した。右室壁の描出は右室の圧あるいは容量負荷を反映すると考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。筋ジストロフィー症の場合その原因としては、呼吸筋障害による拘束性障害に

よる圧負荷が考えられる120。

今回の結果では肺機能の方は考慮していない が右室壁描出程度が高い程 RVEF は低い傾向 で呼吸障害を反映した結果と考えられた。

今後は、肺機能と右心機能の関連についても 検討する必要があると思われた。

まとめ

- 1) 心筋シンチ上低灌流域は75%に認め, また, Negative washout rate は36%に認めた。
- 低灌流域を認める症例では Negative washout rate を認める群に LVEF はやや 高い傾向であった。
- 3) 右室壁描出は 66 % で認め、 描出程度が高 い程 RVEF は低い傾向であった。

文 献

- 松尾宗祐: 筋ジストロフィー症 Duchenne 型死 亡例の検討. 呼吸不全調査研究班, 昭和56年度研 究業績, pp 28-32, 1981
- 河合直樹他: 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(10); 1433-1440, 1983
- 1) 陣之内正史他: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心筋症の²⁰¹Tl 心筋 SPECT. 核医学 22(9); 1353-1359, 1985
- 4) 大城盛夫他: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。筋シストロフィー症の疫学,病態及び治療 開発に関する研究,昭和59年度研究報告書 pp 109

-112, 1984

- 5) 飯田光男他: 201Tl 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. 筋ジストロフィー症の 疫学,病態及び治療開発に関する研究,昭和59年度研究報告書,pp 113-116, 1984
- 6) 高澤直之他: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、筋ジストロフィー症の疫学、病態及び治療開発に関する研究、昭和59年度研究報告書, pp 117-125、1984
- 7) 上松治義他: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における心電図,ベクトル心電図所見と心筋線維化病変との対比. 日本内科学会誌 71;35-46,1982
- 8) Perloff JK et al: Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. Circulation 69(1); 33-42, 1984
- Carpenter S, Karpati G: Duchenne muscular dystrophy. Plasma membrane loss initiates muscle cell necrosis unless it is repaired. Brain 102: 147, 1979
- Ohsuzu Fetal: Thallium-201 myocerdial imaging to evaluate right ventricular overloading.
 Circulation 61; 620-625, 1980
- 11) 湖辺俊也他: Thallium-201 心筋灌流シンチ クラフィーによる右室負荷の定量的評価の検討. 核医学 20; 179-191, 1983
- 12) 石原傳幸他: 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. 筋ジストロフィー症の疫学, 病態及び治療開発に関する研究, 昭和59年度研究報告書, pp 96-98, 1984

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における 経時的核医学的検討

----²⁰¹Tl 心筋 SPECT, RI 心アンギオグラフィーによる 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

共同研究者 長 町 茂 樹¹¹, 岸 雅 彦²¹, 諸 富 康 行²¹

中之内 正 史³¹, 小 野 誠 治³¹

¹² 国立療養所宮崎東病院放射線科 ²² 国立療養所宮崎東病院内科 ³³ 宮崎医科大学放射線科

要 旨

昭和59年より3年間に、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(DMD)の臨床経過を観察しえた9例について、心筋障害の進行程度を²⁰¹Tl 心筋 SPECT および RI 心アンギオグラフィにより定性的、定量的に評価した。

用いた装置は、シンチカメラ ZCL 7500, データ収集処理はシンチパック 70A である。心筋 SPECT の再構成像より低灌流域の分布を判定し、また RI 心アンギオグラフィより左心機能のパラメータを求めた。加齢とともに低灌流域の拡大がみられ、各パラメータが進行性に低下する傾向がみられた。

DMD の心筋病変の病態把握、および経過観察に両検査が有用と思われた。

目 的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下 DMD)は、骨格筋の変性や萎縮が進行性にみられ、20歳前後までに死亡する予後不良の疾患であるが、心筋でも同時に細胞変性、線維化が種々の程度に発生し、心不全で死の転帰をとる例が多い。昭和59年1060年20と我々は DMD

の心筋障害の程度の把握に ²⁰¹Tl 心筋 SPECT が有用であることを報告した。

今回, 昭和 59 年から 昭和 61 年 の 3 年間に ²⁰¹Tl 心筋 SPECT 及び RI 心アンギオグラフィを施行し心病変の進行度を定性的, 定量的に検討した。

対象と方法

1 対象

対象としたのは国立療養所宮崎東病院入院中の DMD の患者13名で、年齢は昭和59年当時、9歳~21歳(平均14.5歳)であり、厚生省班会議による機能障害度分類ではⅡ~Ⅷの症例である(Table 1)。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

心筋 SPECT では安静時に ²⁰¹Tl を約 4 m Ci (約 148 MBq) 静注し, 10分後より撮影を開始した。 用いた装置は回転型ガンマカメラ ZLC 7500 (島津製) で低エネルギー用平行多孔コリメータ (LEAP) を使用した。撮影条件は 1 方向30秒, 32方向 RAO 45°~LPO 45°の 180°でデータを 収集し, 処理はシンチパック 70A (島津製) にて行った。 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 わず, 体 軸 横 断 断 層 像 よ り 左室短軸 横 断 像 (short axis image) 及び, 左室長軸 矢状 断 像 (long axis image) を 再 構成して 診断に供した。

RI 心アンギオグラフィーではファーストパス法にて 99m Tc—HSA 20~m Ci (740~MBq) を右前肘静脈尺骨側よりボーラス注入し直後より 300~m sec/frame で 100~frame までフレームモードでデータ収集し,次に平衡時心電図同期法を用いて,左前斜位で 30~m sec/frame, 300~心 拍の条件にてデータ収集を行った。処理は,シンチパック 70A~(島津製)にて行った。

3 検討項目

1) ²⁰¹Tl一心筋 SPECT

①定性的評価

低灌流域の診断は、左室短軸横断像と左室長軸矢状断像にて、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。

②定量的評価

K₁: カウント放射能比 〔count/μci〕 LVMV=K₂×(左室全ボクセル数)〔m*l*〕

 $K_2: 1$ ボクセルあたりの容積〔ml〕

2) RI 心アンギオグラフィ

ファーストパス法により、肺野の time-activity curve の指数関数近似曲線より cardiac index (以下 C.I) と stroke volume index (以下 S.V.I) を算出し、また平衡時法より ejection fracion (以下 E.F) を求めた。

結 果

1) 201Tl 心筋 SPECT

①定性的評価

結果を Table 1 に示した。それぞれ上段は初回(昭和59年)の,下段は今回(昭和61年)の 検査結果である。低灌流域のみられたものを+,初回より広範なものを++とした。

前回,低灌流域を有するものは,13例中9例であったが,今回はSPECTイメージ上生存者全例に低灌流域を認めた。また昭和59年に低灌流域を認めたものは,今回,新たな低灌流域の出現とともに既存の低灌流域の拡大がみられた。部位では後壁,下壁に多く,加齢及び病変の進行につれて前壁,心尖部にも認められるようになった。また前回に低灌流域が広範であったもの及び年齢が20歳以上であった症例は2年間で死亡した。

②定量的評価

MUR 及び LVMV の結果を Table 2 に示す。 MUR は、2年前3.3±1.3%に比し4.5±1.1%、 P <0.01と有意に増加しており、またLVMV も2年前158±43.7 ml に対し、175.1

Table 1 Materials and summary of the results

Case	Age	Stage			ypo-perfu			
Case	Age	Staye	Apex	Sept	Ant	Lat	Inf	Post
1. S <i>.</i> N.	9 11	AI II					+	+
2. S.T.	10 12	II VI	+				+	
3. T.M.	10 12	AI II	+,		+		+	+
4. M.S.	10 12	. ∇I				+	 -	+
5. H.I.	13 15	A A			+	.+	+	+
6. K.M.	14 16	VI VI	+			+	+ +	+
7. S.O.	14 16	VII VII	+		++	++		++
8. R.K.	15 17	AII AII	+		+		++	++
9. R.H.	16 18	Щ	+		+		+	+
10. Y.S.	17 death	AII AII	+	+	+	.+	+	+
11. I.N.	20 death	. VIII			+	+	+	+
12. Y.K.	20 death	AIII					+	+
13. T.T.	21 death	AII		••••		+	+	+

上段·昭和59年 下段·昭和61

Table 2 MUR and LVMV

Parameter	Control	DMD (n=	9)
rarameter	(n=8)	初回	2年後
MUR [%]	2.7 ± 0.3	3.3 ± 1.3 °	4.5 ± 1.1
LVMV [mI]	157.8 ± 21.5	158 ± 43.7	175.1 ± 51.3
		∘ P<0.0	01
		00 P=n.s	

Table 3 CI, SVI and EF

Parameter	Control	DMD	(n=9)
rarameter	(n=8)	初回	2 年後
CI [me/min/	m²l 4789 ± 803	5849 ± 717	3641.1 ± 72
SVI [ml/beat	/mi70.0 ± 12.8	62.4 ± 5.5	40.3 ± 6.6
EF [%]	46.3 ± 3.1	42.7 ± 5.0	31.2 ± 9.6
EF [%]	46.3 ± 3.1	42.7 ± 5.0	31.7

P < 0.001P < 0.005

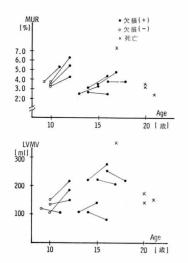


Fig. 1 MUR, LVMV の加齢による変化

 $\pm 51.3 \, \mathrm{m}l$ と有意差はみられないものの増加傾向がみられた。

次にその加齢に伴う変化を Fig.1 に示す。 MUR は, 9 例中 7 例に 増加がみられたが, LVMV については,増加例,減少例ほぼ同数であった。

2) RI 心アンギオグラフィ

C. I, S. V. I, 及び E. F の 3 つのパラメータとも 2 年前に比して有意に低下していた(Table 3)。また,その加齢に伴う変化をみても全例に低下す傾向がみられた(Fig. 2)。

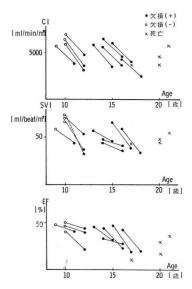


Fig. 2 左心機能の加齢による変化

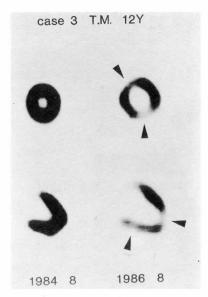


Fig. 3

3) 症例

〔症例 1 —case 3〕(Fig. 3)

12歳、stage $II \rightarrow VI$ 、昭和59年の 201 Tl-SPE CT では、いずれの部位にも低灌流域を認めなかったが、2年後の昭和61年では、後壁、下壁、前壁、心尖部に低灌流域が出現し、また心内腔の拡張がみられた。本例では MUR は3.61%から6.3%と著明に増加し、LVMR も142.0 ml から202.4 ml と著明に増加した。

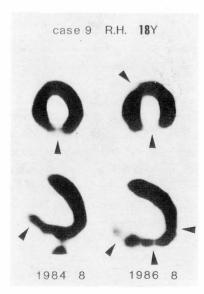


Fig. 4

〔症例 2 -case 9〕 (Fig. 4)

18歳, stage $\Pi \to \Pi$, 昭和59年の 201 Tl 心筋 SPECT では、すでに後壁、下壁、に低灌流域 を認めていたが、2年後の今回では、さらに、それらの拡大と伴に、前壁、心尖部に新しい低 灌流域の出現を認めた。本症例では MUR は、前回、今回ともに 3.8%,LVMV も $257\,ml$ から $230\,ml$ と、ほとんど変化は認めなかった。

考 察

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心筋病変は、病理学的に心筋の萎縮、変性、線維化が主体であり、その病態把握の手段として、心電図 $^{5-7}$ 、ベクトル心電図 8 、心エコー図 $^{9-12}$ 、などが用いられてきたが、近年、心臓核医学検査法の発達により、 201 Tl 心筋シンチグラフィーが用いられつつある $^{1-3,13-15}$ 。

今回,われわれは 201 Tl—SPECT 4 4 4 5 による定性的評価とともに,昭和59年度に報告した定量的評価法である MUR,LVMV $^{1-3}$, さらには RI 心アンギオグラフィーにて,左心拍出能を算出し, 2 年間での DMD の心病変の進行度を評価した。

従来より低灌流域を有する5例 (case 5~9) については、今回いずれも既存の低灌流域(主 に後、下壁)の拡大とともに、新しい低灌流域 が主に心尖部,前壁に認められ,DMD の心筋 病変が左室後下壁より始まり,前壁,心尖部へ と拡大していく傾向が示唆された。この点, Frankel らの報告と一致するところである^{9,16)}

しかしながら、中には心尖部も後下壁と同時期に病変が出現したと思われる症例もあり(case 2, 3), 1箇所から周辺に拡大するというよりも、むしろ multiple に潜在する小病変が進行し、結果的に一連の大病変を形成する可能性も考えられる。杉浦¹⁷⁾によると DMD の線維化巣には、数箇所の好発部位があり、これが線維の走向に一致して拡り全周に進展するとの報告があるが、本症例はこれらの説を臨床的に支持するものと考えられ、今後も経年的に検討する必要があると思われる。

MUR については、前回に比較し、有意に高値を示し、9例中7例に増加を認めたことから、代償機転としての心筋運動量の増加り心筋の代謝異常等等が考えられる。LVMVについては、増加例と減少例がほぼ同数であるが、この点について発知¹⁸⁾は、DMDの心筋病変を3つに分類し心重量の増加した例では心筋の変性が著明で平均死亡年齢が低いと報告しており、心重量の大半を占めるLVMVの増減は予後に影響する可能性があると思われる。自験例でも死亡4例のうちLVMVの極端に高かった case 10 では、MUR も高く、死亡年齢は他の3例に比較して低かったことより、MUR、LVMVともに予後との関連が示唆された。

RI 心アンギオグラフィーでは左心拍出能のパラメータである C.I, S.V.I, E.F が3年間でいずれも有意に低下していた。文献的に心エコーを用いて DMD 患者の S.V.I や E.F を測定し、それらが進行性に低下するとの報告は散見される^{11,19)}が、われわれの用いた核医学的定量法についても同様の結果が得られた。本検査法は浸襲性が少く、左室の容積の測定、壁運動の解析も可能であり、心エコーと並んでDMD 患者の心機能測定に用いられるべき検査と思われた。

以上,3年間 DMD 患者に対し²⁰¹Tl 心筋 SPECT 及び RI 心アンギオグラフィーを用い 経過観察を行ったが,今後も病態把握,予後推 定に 本検査による 経時的観察が 必要と 思われた。

まとめ

DMD 9 例に対し, 2年の間隔をおいて ²⁰¹Tl 心筋 SPECT 及び RI 心アンギオグラフィー を施行し, 次の結果を得た。

- 1. ²⁰¹Tl 心筋 SPECT では,加齢と伴に新たな低灌流域が出現し,また既存の低灌流域も拡大した。
- 2. RI 心 アンギオグラフィー では, cardiac index, stroke volvme index, ejection fraction のいずれも加齢とともに有意に低下した。
- 3. MUR, LVMV は予後推定の指標となる可能性を認めた。

文 献

- 1) 井上謙次郎、陣之内正史ら: 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 検討ー²⁰¹Tl 心筋 SPECT による定性的および定 量的評価一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 105~108, 1985
- 2) 井上謙次郎,小野誠治ら: 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 学的検討一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 156-159, 1986
- 1) 陣之内正史, 浅井順子ら: Duchenne 型進行性筋 ジストロフィー症に おける 心筋症 の ²⁰¹Tl 心筋 SPECT. 核医学, 22; 1353-1359, 1985
- 4) 二神康夫, 牧野克俊ら: ²⁰¹Tl 心筋 single photon emission computed tomgraphy による拡張型心 筋症の検討一形態的及び定量的評価ー, 核医学, 21; 909-919, 1984
- Perloff JK, Roberts WC et al: The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. Am J Med 42; 179-188, 1967
- 6) Gilroy J, Cahalan JL et al: Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. Circulation 27; 484-493, 1963
- 7) Perloff JK, De Leon AC Jr et al: The cardio-

- myopathy of progressive muscular dystrophy. Circulation **323**; 625-648, 1966
- Ishikawa K, Yanagisawa A et al: Sequential changes of orthogonal electrocardiograms in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. Am Heart J 98; 73-82, 1979
- Sanyal SK, Johnson WW et al: Anultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Circulation 57; 1122-1129, 1978
- 10) Goldberg SJ, Feldman L et al: Echocardiographic determination of contraction and relaxation measurements of the left ventricular wall in normal subjects and patients with muscular dystrophy. circulation 62; 1061-1069, 1980
- 11) Hansaker RH, Fulkerson PK et al: Cardiac function in Duchenne's muscular dystrophy. Results of 10-year follow-up study and noninvasive tests. Am J Med 73; 235-238, 1982
- 12) Ishikawa K, Kanemitsu H et al: Echocardiographic study of the Duchenne type of progressive muscular dystrophy. Jpn Circ J 45; 295-301, 1981
- 13) 山本秀平, 外畑 巌ら: ²⁰¹Tl 心筋 Emission CT による各種筋ジストロフィー症患者の心筋線維化 病変の評価, 核医学 **23**; 773-782, 1986
- 14) 福山幸夫, 小国弘量ら: 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. 昭和58年度研究報告書 288-295, 1984
- 15) 河合直樹, 山本秀平ら: 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
- 16) Frankle KA, Rosser RJ: The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. Numan Pathol 7; 375-386, 1976
- 17) 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
- 18) 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, 19 75
- Tanaka H, Nishi S et al: Natural course of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. Jpn Circ J 43; 974-984, 1979

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評価

第3報:経年変化,及び治療効果の評価

班 員 大 城 盛 夫 国立療養所沖縄病院

共同研究者 末 原 雅 人, 藤 山 二 郎, 吉 留 宏 明 国立療養所沖繩病院神経内科

要旨

3年間に渡り Duchenne 型筋ジストロフィー症 (以下 DMD) に対して心臓核医学的検査を行い,その有用性を検討してきたが,心機能経年変化,及び筋緊張性ジストロフィー症等の心筋障害に対するタウリン (以下 Tau.)治療効果について検討した。

左心機能にみる限り DMD 患者では経年的に、かつ大きく ADL が変化する時期に有意に LVEF が低下していく傾向が示されたが既に STAGE VIII にあった進行例では、一時的には改善するような動きが認められ、その原因として ADL 低下による心負荷の軽減、人工呼吸器使用による呼吸状態の改善等の因子の関与が考えられた。

Tau. の投与で各種心機能パラメーターの改善を認め、筋ジストロフィー症の心筋障害に対しても本剤は有効であると言う印象を受けた。 今後症例を 増やして 更に 詳細な検討を 行いたい。

目 的

昭和59年以来,我々は Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下 DMD)に対して RI-angiography を中心とする心臓核医学的検査を行い,その有用性を検討してきたが,本年度は3年間の まとめ として 本法による 心機能経年変化の 評価,及び含硫アミノ酸タウリン(以下

Tau.) の心機能障害に対する治療効果について 検討を加える。

方 法

(A) 経年変化

- 1)対象:国立療養所沖縄病院入院中の DMD 患者20名(AGE: 17.5±5.4 Yr. STA-GE: VIII(5), VII (6), VI (5), V (3), IV (1))。
- 2) DATA 採取: 患者は感染症等の合併症のない時期の午後に錫ピロリン酸静注約30後20-30 m Ci の Tc-99 m を右肘静脈又は外頸静脈より用手急速静注し RAO 25-45°の角度より20-45°の角度より20-45 msec の問隔で300スライスを採取し First-Pass 法のデータとした。更に核種注入20-30分後に LAO 25-45°の角度で600心拍を採取し、平衡時マルチゲートイメージのDATAとした。
- 3) 検討項目:3年間継続して算出された心機能パラメーターとして今回は左室駆出率(以下 LVEF) について,検討した。
- (B) Tau. による治療効果の評価

Tau. 投与前後での心機能の評価を(A)と同様の方法で求めた LVEF とフーリエ解析による phase-analysis (以下 PA) にて評価した。

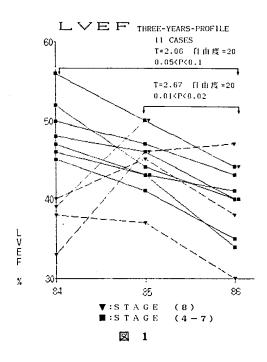
結 果

DMD 恵者20名の LVEF の結果を表1に示す。STAGE-VII 以下の症例は総では経年的

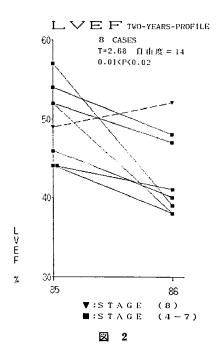
表1 RI-ANGIOGRAPHY PATIENTS & RESULTS LVEF %

			1							
C	CASE	AGE/S	EX Dx.	'84	'85	'86	STA	GE &	REMAR	KS
1	Y. M.	27, M	DMD	40	*45	38	8	RESP	IRATOR	(+)
2	K.K.	25, M	DMD	38	37	30	8	RESP.	IRATOR	(+)
3	K.U.	19, M	DMD	39	*50	44	8	RESP.	IRATOR	(+)
4	H. M.	17, M	DMD	33	*46	*47	8			
5	T. M.	16, M	DMD		49	*52	8			
6	Y. O.	29, M	DMD	46	43	34	7	TRAC	НЕОТО	MY (+)
7	К. Т.	23, M	DMD	48	46	40	6			
8	T. M.	21, M	DMD	52	44	40	6			
9	K.K.	20, M	DMD	47	43	41	7			
10	S.I.	18 M	DMD		46	40	7			
11	M. K.	17; M	DMD	50	47	43	6			
12	T. F.	16, M	DMD	45	41	35	7			
13	Y. Y.	15, M	DMD		44	38	6			
14	K.M.	14, M	DMD		54	48	6			
15	N. Y.	14, M	DMD		44	41	7			
16	N. Y.	13, M	DMD		52	38	7			
17	N. N.	13, M	DMD	56	50	44	5			
18	N.A.	12, M	DMD		52	47	5			
19	Т. Н.	11, M	DMD			42	5			
20	E.K.	9, M	DMD		57	39	4			

*:前年より改善?



に LVEF は低下を示したが、STAGE-VIII の症例は5例中4例、経過中に前年より改善傾向を示す動きが認められた。3年間観察できた11例では84-86、85-86年の間に各々10%、2%以下の危険率で有意な LVEF の低下を認

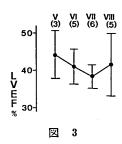


めた(図1)。 奇異な動きを示した STAGE-VIII の症例を除くと各々危険率は 0.5 %以下 となった。 2 年間のみの観察 8 例での解析でも 同様の結果が得られ, 危険率 2 %以下で LVEF 値の有意の低下を認めたがその中で STAGE- VIII の1例のみはかえって改善を思わせる変化を示した(図2)。

86年度の DATA により ADL と LVEF 値について検討すると、STAGE-V から VII までは徐々に LVEF が低下する傾向にあったが STAGE-VIII では逆に上昇するという結果になった(図 3)。しかし何れの群間にも推計学的有意差は 認め なかった。 更に 85-86 年の間に ADL が変わらなかった群(A群)と低下した群(B群)との間で LVEF の変化(%)と低下率(対前年比)を比較すると何れも有意に B群において LVEF が大きく変化していた(図 4)。

表1に示したごとく、STAGE-VIII の症例のうち3例が呼吸不全により人工呼吸器使用中でもあり、人工呼吸器使用群(A群)、%肺活量40%未満(B群)、及び肺活量40%以上(C群)に於て LVEF 値を比較した。その結果A群は他の群に比べ有意に LVEF が低下していた

ADL STAGE



ADL PROGRESSION

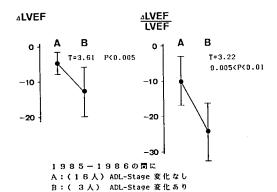
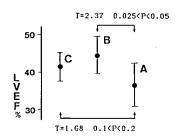


図 4

表2 RI-ANGIOGRAPHY PATIENTS & RESULTS EFFECT OF TAURINE LVEF %

CASE	AGE/	SEX	Dx.	PRE-TAU.	POST-TAU.
1 R. T.	46,	M	MyDy	53	60
2 S.K.	48,	M	MyDy	45	50
3 I.T.	54,	M	MyDy	26	35
4 M. U.	21,	F	DCM	15	22

呼吸状態との相関



A:(4人) RESPIRATOR,TRACHEOTOMY LVEF:36.5±5.97

B:(6人) %VC < 40

LVEF:44.7± 5.05

C:(7人) 40 < %VC LVEF:41.4± 3.87

図 5

TAURINE

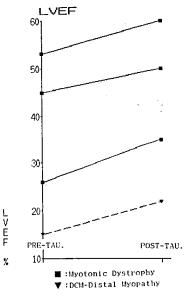


図 6

が、%肺活量40を境としてのB群とC群との間には、有意の差は認めなかった(図5)。

次に、Tau. 1日量 6 8 を筋緊張性ジストロフィー症(MyDy)に 3 ヶ月、重度の拡張性心筋症を伴った遠位型ミオパチー (DCM) に 9 8 を投与した前後での結果を示す (表 2)。投与前からの LVEF 値にバラツキがあるためにT検

■ Myotonic Dystrophy

TALL

TAU.

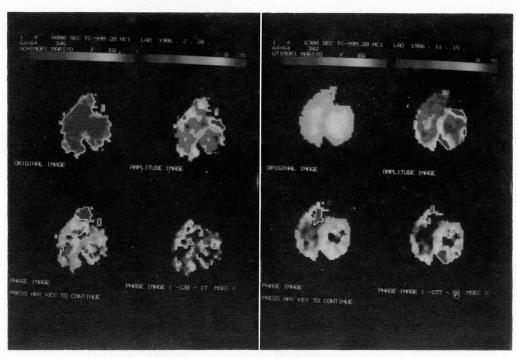
▼ DCM-Distal Myopathy

図 7

定上は、Tau. 投与前後で有意の変化とならなかったが前例で改善を認めた(図 6)。また心機能の一指標である前駆出期/心室駆出時間(PE P/VET)を認めると前例で短縮、即ち心機能の有意な改善傾向を示した(図 7)。またフーリエ解析による PA でも振幅イメージの改善を認めた(図 8)。臨床上も重度の心不全状態にあり一般的な循環器薬(強心剤、利尿剤、血管拡張剤等)のみでは充分な効果が得られなかった DCM 症例において明らかな症状の改善を認めた。

考 察

LVEF にみる限り DMD 患者では経年的に 心機能が低下していく傾向が示されたが,これ は従来の心エコー法等による諸家の報告と一致 するものであった。しかしながら既に STAGE VIII にあった進行例では,長期的には 低下を 示すものの,一時的には改善するような動きが 認められた。その原因として,検査時の技術的 な問題,即ち胸郭変形による心臓の位置異常の



BEFORE ('86 MAR.)

AFTER ('86 NOV.)

図8(写真1) TAURINE-ADMINISTRATION CASE: M. U. DCM-Distal Myopathy 21, F

ため DATA 採取時に適切な角度がとれていなかったという可能性も 否定できないが、 ADL 低下による心負荷の軽減、呼吸状態の変化、特に人工呼吸器使用による呼吸状態の改善等の因子によって、心機能が修飾を受けたという可能性を指摘したい。適切な時期での人工呼吸器の利用が心機能悪化、心不全症状の出現を遅らせうるのではないかと思われた。

LVEF は ADL-STAGE そのものとは相関しなかったが、ADL が変化した 群に おいて LVEF の低下の程度が有意に大きかった事は、個々の 例に よって 心機能障害に 差があるものの、大きく運動能力が変化する時期が、また心機能が低下する時期と一致するのではないかと思われた。今回の検討は 3 年という比較的短期間のため ADL 変化群の例数が少なく、より長期の観察による解析が必要ではあるが、心機能障害に対する積極的治療の開始時期を決定する際に重要な事項になると思われた。

次に Tau. の心機能障害に対する治療については、一般内科疾患による心不全において既に治験が行われて有効かつ特に問題となる副作用も認めない旨の報告があるが、小数例ではあるが今回の我々の検討でも、DMD 症例ではない

が LVEF の増加, PEP/VEP の短縮, PA での振幅増大等のパラメーターの改善を認め心筋障害に有効な薬物であると言う印象を受けた。特に著明な拡張性心筋症を呈した症例はジギタリスの治療域が狭く,一般の有効濃度で既に致死的不整脈が発生するような症例であったが,このような症例では Tau. はその抗不整脈作用からも試みられてよい薬物であると思われた。今後は DMD 症例にも試み,また核医学的方法以外の各種の方法でも評価を行いたい。

今後も本症における心機能の研究はその生命 予後を向上させる目的から, (1) 臨床的に問題 となる発症時期, メカニズムを正確にとらえ, (2) 適切な治療(現時点では対症療法にすぎな いが)を如何に行い, (3) その効果を如何に正 確に評価するか, の3点に留意しつつ進める必 要があると思われた。

まとめ

- 1) DMD 患者の左心機能を核医学的方法により経年的に検討した。
- 2) タウリンによる筋ジストロフィー症における心筋障害の治療の可能性を核医学的方法で検討した。

末期呼吸不全状態の Duchenne 型筋ジストロフィー症児における 夜間の呼吸及び睡眠の評価

――動脈ライン及び終夜睡眠ポリソムのグラフによる検討――

班 員 中 野 今 治 国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者 下 平 雅 之¹⁾, 野 原 勉¹⁾, 園 生 雅 弘¹⁾ 今 野 清 子²⁾, 添 野 容 子²⁾ 1) 国立療養所下志津病院神経内科 ²⁾ 同検査科

要旨

末期呼吸不全状態の Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 患者 3名 (RI群) と,非呼吸不全状態の DMD 患者 8名 (非 RI群) に対して,動脈ラインからの血液ガス採血・指尖動脈酸素飽和度測定・終夜睡眠ポリグラフの 3つの方法を夜間施行した。

呼吸状態について、RI 群は昼間に比し、夜間に PaO_2 と SaO_2 の著明な低下と、 $PaCO_2$ の軽度上昇を示し、血液ガスの悪化に伴い、途中覚醒・体位交換が増加し、呼吸数も変動する傾向があった。非 RI 群は昼夜特に変化を示さなかった。

睡眠状態について、RI 群は途中覚醒が多く、REM 期の出現率低下・出現パターンの異常があった。非 RI 群は一般健康成人と同様の正常パターンを示した。睡眠段階の変化と途中覚醒の間には密接な関係は見出せなかった。

はじめに

筋力低下・筋萎縮の極度の進行により、末期 呼吸不全状態に陥った DMD 患者は、著しく 活動が制限されるばかりでなく、様々な特徴的 症状が出現する。

特に夜間は、しばしば覚醒して体位交換を要

求する頻度が増加し、早朝覚醒後にも種々に体 の不調を訴える特徴を持つ。

今までこれらは、睡眠の影響により不安定な 呼吸状態が生じ、呼吸不全の状態が一層悪化す るため起こると推測されてきた。

そこで我々は、末期呼吸不全状態の DMD 患者の、夜間における呼吸・睡眠状態を把握す るために以下の検索を行った。

対 象

- 1. 早朝血液ガス分析で PaO₂・PaCO₂ の値 が逆転している重症呼吸不全状態の stage 8 の DMD 患者3名(以下,呼吸不全群と略す)。
- 2. 呼吸不全でない stage 8 の DMD 患者 8名(以下, 非呼吸不全群と略す。)のほぼ age match した2群とした。

方 法

- 1. 持続的動脈ライン確保による無痛性の血液ガス採血と、ラインからの直接的血圧連続モニター。
 - 2. 終夜睡眠ポリグラフによる睡眠分析。
- 3. 指尖動脈酸素飽和度の連続測定記録。 の3つの方法を行った。

方法2の終夜睡眠ポリグラフは、呼吸不全群 と非呼吸不全群の両群、合計11名全員に連続二 夜行った。そのうち、呼吸不全群3名全員と、 非呼吸不全群1名の計4名には、方法1の無痛 性血液ガス測定を第一夜目に同時に行った。 又、両群間の睡眠の比較には第二夜目を使用し た。

方法 3 には、Omeda 社製の Pulse Oximeter Biox 3 を使用し、両群 1 名ずつのみ行った。

尚,終夜睡眠ポリグラフは、脳波(C4・P4)、 眼球運動、頤筋・軀間筋を含めた四肢筋の表面 筋電図、呼吸、心電図を連続記録し、睡眠段階 は、Rechtschaffen・Kales らの基準に従い1分 単位で分析し、決定した。

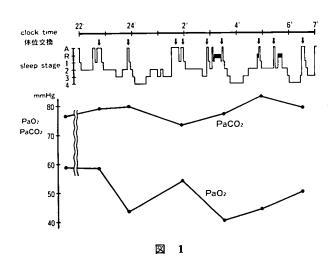
結 果

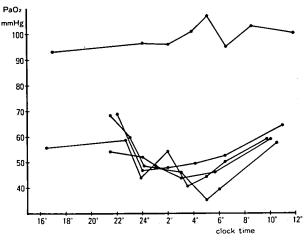
初めに,ある一患者の一夜の記録例を示す (図1)。最上段から下方へ順に,時刻,体位交換を示す矢印,睡眠段階の変化,血液ガスの変化を示した。

これらの各項目について詳細に分析する。

- I. 血液ガスの経時的変化。
- a. PaO₂ の経時的変化(図2)

上段の非呼吸不全群は,終夜にわたりほとんど変動がなく,90から100mmHgを示し,下段の呼吸不全群は,深夜の時間帯に,有意に低下し,40mmHg前後までも下降した。



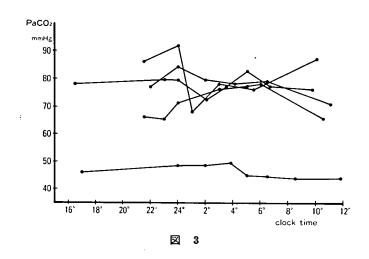


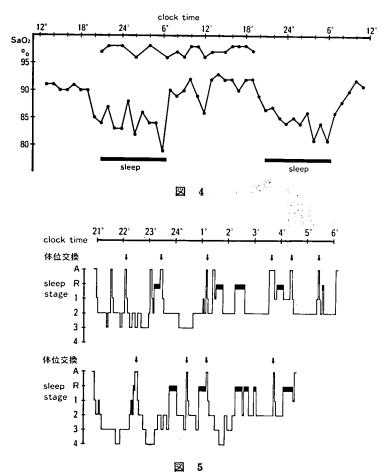
b. PaCO₂ の経時的変化 (図3)

上段の呼吸不全群は,70から80 mmHg 前後 と異常高値を示したが,PaCO₂ は経時的には 比較的変動が少なかった。下段の非呼吸不全群 は安定して低値を示した。

Ⅱ. 指尖動脈酸素飽和度 (SaO₂) の経時的変化 (図 4)。

上段は非呼吸不全群の1例, 下段は呼吸不全





群の1例で, 睡眠中の部分は実線で示す。

 SaO_2 は,非呼吸不全群では,睡眠中もほとんど変化しないが,呼吸不全群では,睡眠中に有意に低下している。

Ⅲ. 睡眠の変化(図5)。

上段は呼吸不全群の1例,下段は非呼吸不全群の1例を示す。睡眠段階 (sleep stage)のAは覚醒期, R は REM 期, 1~4 は各睡眠期を表す。

a. 体位交换

体位交換(即ち途中覚醒でもあるが)は,本 人が覚醒して要求した時にのみ行った。

体位交換は、上段の呼吸不全群の方が多い傾向があった。今回検索した例からは、体位交換を要求する時とその時点の睡眠段階との間に明らかな関係は見出せなかった。ただし、PaO₂が低下する時間帯に睡眠が不安定で浅く、体位交換が増加するという傾向があった。

b. 睡眠段階自体の変化。

検索した各群全例の、各睡眠段階の平均出現率について示す(表)。S1~4・SREMは、各睡眠段階を表す。非呼吸不全群では、各睡眠段階は通常の健康成人と同様の出現率を示したが、呼吸不全群では、深睡眠の第3+4期の出現率が高い割に、REM期が少ない傾向があった。

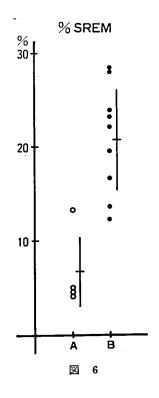
さらに、各例の REM 期出現率を示す(図 6)。 白丸が呼吸不全群、黒丸は非呼吸不全 群 を、十字は平均 \pm SD を表す。呼吸不全群の REM 期の出現率は、非呼吸不全群に比し、有 意に低下していた(P < 0.01)。

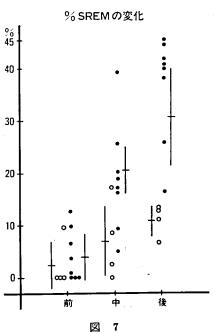
次に,一夜の睡眠時間を3等分し,前・中・ 後の1/3ずつに分け,各1/3におけるREM期 の出現率を示す(図7)。同様に,白丸が呼吸 不全群,黒丸は非呼吸不全群を,十字は平均士 SD を表す。

睡眠段階	l	S2	S3+4	SREM
呼吸不全 あり	5.2±0.67	46.8±15.0	39.7±19.5	8.3±4.4
呼吸不全 なし	5.3±2.1	47.7±6.5	24.0±5.9	$23.0 {\pm} 5.0$

表 各睡眠段階平均出現率 (%)

通常,一般健康成人では,REM 期の出現率は朝に近づくほど増加する。黒丸の非呼吸不全群は正常パターンを示したが,白丸の呼吸不全群ではその増加傾向がなく,REM 期の出現パ





ターンの乱れを示した。

尚,非呼吸不全群では,睡眠中の心拍数・呼吸数に目立った変動はほとんど見られなかった。それに比して,呼吸不全群では,呼吸数の変動が終夜に渡って出現したが,主に,体位交換の要求が増加する前後,即ちPaO2の低下の著明な時期に,呼吸数は最も不規則で変動が多い傾向を示した。患者によっては,Cheyne-Stokes様呼吸を示したり,又,呼吸数の変化はなくても呼吸の深さが変わることがあった。呼吸の変化と脳波との間には密接な関係は見出せなかった。

また,血圧や心拍数は,動脈ライン持続モニターからは,有意な変化は見られなかった。

まとめ

I. 呼吸状態

- 1. 非呼吸不全群の1名は, 睡眠中, 呼吸状態・血液ガス共に大きな変化はなかった。
- 2. 呼吸不全群の3名は、昼間に比し、夜間 睡眠中血液ガスの悪化をみた。PaO₂ 及び SaO₂ の低下は著しく、PaCO₂ の変化は 軽度であっ た。血液ガスの悪化に伴い、途中覚醒・体位交 換が増加する傾向があった。

Ⅱ. 睡眠状態

- 1. 非呼吸不全群の8名は,各睡眠段階出現率の乱れがなく,REM 期の出現率・出現パターンも正常であった。
- 2. 呼吸不全群の3名は,各睡眠段階出現率の乱れがあり,REM 期出現率・出現パターンは 異常を 示し,途中覚醒・体位交換も多かった。
- 3. 睡眠段階の変化と、途中覚醒・体位交換 との間に密接な関係は見出せなかった。

考 案

今回の血液ガス検査の結果を踏まえると、末期呼吸不全患者で夜間及び早朝に見られる各種の症状は、 CO_2 貯留の影響も無論考慮すべきだが、むしろ、低酸素状態が最も影響していると考えられる。(ちなみに、呼吸不全群のある1例で、微量の O_2 の使用で症状が幾分改善した例もあった。)

このような PaO_2 を主とする血液ガス悪化をもたらす原因は、いったい何なのだろうか。当然、睡眠に伴う中枢抑制・筋緊張変化、著明な筋力低下のある DMD 患者の特殊性等から生じてくる呼吸や循環の変化が予想される。今回の PaO_2 及び $A-aDO_2$ の変化からみると、単純な換気低下のみではなく、換気血流不均等状態も生じていると考えられるのではないだろうか。

又、血液ガスを各患者の自然歴より考えると、夜間の悪化は、呼吸不全の比較的早期より生じていることが伺われる。今後、より軽症の患者での夜間分析が必要と思われる。一方、睡眠に関しては、外来通院の DMD 患者では、病期 stage の高いほど夜間睡眠時の REM 期出現率が低いという報告があり、我々の例は入院患者だが同様の結果となった。REM 期出現率の低下は、呼吸不全の進行による種々の影響によるものと思われるが、断眠や夜間 REM 期出現低下の代償として、昼寝の時に REM 期が増加している可能性があり、今後昼間の睡眠分析も興味深く思われる。

又, 睡眠段階と途中覚醒との関係, 呼吸数と の関係等もまだ分析不足であり, 今後の課題と しておきたい。

いずれにせよ、DMD 患者における夜間状態の分析は今後重要な位置を占めると確信する。

文 献

- 1) Rechtschaffen A, Kales A: A mannual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects 1968. Public Health Service, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C. (清野茂博訳:『睡眠脳波アトラス:標準用語・手技・判定法』 医歯薬出版 1971
- Reding GJ, Okamoto GA et al: Sleep patterns in nonambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 66; 818, 1985
- 3) 松尾宗祐, 木原正高ら: DMP 患者の夜間体交時 の脳波と心肺機能の検討, 厚生省神経疾患研究委 託費, 筋ジストロフィー症の疫学, 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,

1985, p. 83

- 4) 石原傳幸, 津谷恒夫ら: 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, 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,1985,p. 87
- 5) 瀬川昌也: 睡眠機構とその発達, 小児科 **5**; 441 1980

気管支ファイバースコープによる 筋ジストロフィー症の無気肺の研究

班 貝 三吉野 産 治 国立療養所西別府病院

共同研究者 三 渕 浩, 江 田 伊勢松, 田 上 昭 人 松 浦 憲 司, 大 津 遠 也, 森 沢 芳 彦

松浦稔展

国立療養所西別府病院

要旨

進行性筋ジストロフィー症患者を中心に60例について、脊椎及び胸郭変形の指標として側彎度及び胸郭偏平度を測定し、気無肺との関連を検討した。また、一部の例には気管支ファイバースコーピーを行い、気管、気管支内腔の形態や性状を観察した。

側彎度において、無気肺を起こした群と無気肺の 経験のない群との 間に 有意差が 認められた。気管支ファイバースコーピーでは側彎が著しく無気肺を起こした例に、気管支の圧排、狭窄、閉塞を認めた。

進行性筋ジストロフィー症における無気肺の 発症には側彎が大きな影響を与えることが示唆 された。

目 的

進行性筋ジストロフィー症において脊椎及び胸郭の変形は、心肺機能や日常生活動作に多大な影響を及ぼすことは周知のことである^{1,2,3)}。また、中には側彎や胸郭の変形のために無気肺を併発し、予後不良となる例も少くない^{4),5)}。しかし、これまで脊椎及び胸郭の変形と無気肺との関連を検討したものは少い。今回我々は、変形の指標として側彎度と胸郭偏平度を用いて

無気肺との関連を検討した。さらに、一部の例には 気管支ファイバースコーピーにより、 気管, 気管支内腔を観察し、脊椎及び胸郭の変形が気管, 気管支に及ぼす 影響について 検討した。

対象と方法

対象は国立療養所西別府病院に入院中及び入院したことのある Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 45例, 先天性筋ジストロフィー症 (CMD) 9例, 肢帯型筋ジストロフィー症 3例, その他の神経筋疾患3例である。

X線撮影時の年齢は8才から30才,平均19.2 才であった。機能障害度分類によるステージは ステージ6が2例,ステージ7が25例,ステージ8が33例であった。

無気肺は胸郭X線正面像及び側面像より診断した。脊椎及び胸郭の変形については同じく胸部X線像より評価した。左右方向の変形の指標として、Cobbの方法により側彎度を求めた。また、前後方向の変形の指標として、側面像より胸骨の内側から第8胸椎の前縁までの前後径を求め、それを正面像の胸郭の左右内径で除して胸郭偏平度(FR: Flattening ratio)とした。

気管支ファイバースコープはオリンパス製を 用いて、DMD 末期の患者 5 例に挿管下に実施 した。

結 果

無気肺を起こしたことのある3例と無気肺の 経験のない例に分けて, 側彎度の点より比較検

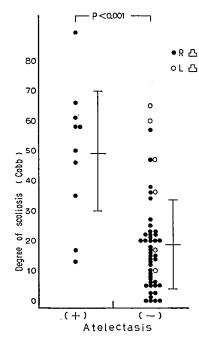


図1 無気肺の有無と側弯度

討し図1に示した。無気肺有群は側彎度49.3±21.7度,無気肺無群は側彎度18.7±15.7度であり,両者間に P < 0.001 の有意差を認めた。胸郭偏平度については同様に検討し 図 2 に 示した。無気肺有群は偏平度26.7±10.1%,無気肺無群は偏平度 28.9 ± 9.0 %で両者間に有意差を認めなかった。

気管支ファイバースコーピーを実施した例を 表1に示した。無気肺を起こした症例1,2に

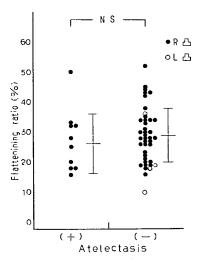


図2 無気肺の有無と胸郭偏平度

表1 気管支ファイバースコーピー所見	表 1	気管支フ	ァイバース	コーピー所見
--------------------	-----	------	-------	--------

	症	例	診断	Stage	胸部 X-P	BFS 所 見
1	КМ	18才男	DMD	8	右中下葉の無気肺 Cobb 58 FR 28%	右主幹が後方より圧排され中間気管支幹 で閉塞している。 粘膜の発赤を認める。
2	TY	18才男	DMD	8	右中下葉の無気肺 Cobb 58 FR 18%	右主幹が後方より圧排され中間気管支幹 で閉塞している。 粘膜は正常。
3	НМ	21才男	DMD	8	右上葉の無気肺 Cobb 66 FR 25%	左主幹の軽度狭窄,右上葉枝の狭窄を認 める。 分泌物多い。
4	MS	27才男	DMD	8	肺野に異常なし Cobb 6 FR 26%	粘膜に軽度の発赤を認めるが狭窄や閉塞 はない。
5	MU	24才男	DMD	8	肺野に異常なし Cobb 5 FR 30%	気管が前後に圧排され偏平化している。 狭窄や閉塞はない。

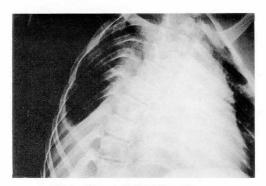


図3 症例1の胸部X線正面像. 右中下葉の無気肺を認める.

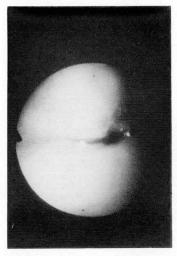


図4 症例1の気管支ファイバースコーピー像. 右中間気管支幹の圧排, 閉塞を認める.

気管支の圧排、閉塞を認め、症例3では分泌物が多く、狭窄を認めた。無気肺の経験のない症例4、5では著しい異常は認めなかった。

症例1の胸部X線正面像(図3)と気管支ファイバースコーピー像(図4)を示した。胸部X線像では著しい側彎と右中下葉の無気肺を認める。気管支ファイバースコーピー像では中間気管支幹の圧排、閉塞を認める。

考 察

進行性筋ジストロフィー症では筋力低下に伴い,脊椎や胸郭の変形が起こる。特に著しい側 彎は呼吸機能に大きな影響を及ぼし,予後を左 右する重要な因子になっている^{1,2,3)}。

昨年, 我々は著明な側彎があり, それに伴い

無気肺を発症した例を報告した。偏位した脊椎により気管支が圧排され、そのために無気肺が生じたものであった。無気肺によりさらに呼吸機能は障害され重篤な状態に陥った4。 脊椎及び胸郭の変形が呼吸機能へ及ぼす影響については数多くの研究があり、肺容量の量的制限や胸郭の伸展性低下を来すと言われている10。また、心機能に及ぼす影響については胸郭の偏平化が重要とする報告がある60。 しかし、無気肺について検討したものは見あたらない。我々は脊椎及び胸郭の変形と無気肺との関連について検討してみた。

今回の我々の成績では進行例を対象としたため、ほとんどの例で程度の差はあるが、側彎や胸郭の偏平化を認めた。また、側彎は従来言われている様にほとんどが右に凸の側彎であった⁷⁾。側彎度に関して、無気肺を起こしたことのある例と無気肺の経験のない例との間に有意差を認めた。一方、胸郭偏平度に関しては有意差を認めなかった。このことより進行性筋ジストロフィー症における無気肺発症に関しては、特に側彎が大きな影響を及ぼすことが示唆された。

気管支ファイバースコーピーでは、側彎が著しく無気肺を起こした例で、気管支が偏位した脊椎により圧排され、狭窄や閉塞を認めた。一方、側彎軽度で無気肺の経験のない例では、気管の圧排は認めるが、狭窄や閉塞は認めなかった。このことは胸部X線像による結果で、無気肺発症には側彎が重要であることを裏付けるものであった。胸郭の偏平化はあるが、側彎は軽度の例では、気管の圧排は起こるが、この部分では狭窄や閉塞までは至らず、気管分岐部より末梢の気管支に及ぼす影響は少ないものと考えられる。ところが、側彎は脊椎の偏位により、気管分岐部より末梢の気管支に大きな影響を及ぼし、無気肺を起こすと考えられる。

進行性筋ジストロフィー症における側彎は肺容量の量的制限,胸郭の進展性の低下をもたらし,呼吸機能を低下させることはもちろんであるが,偏位した脊椎は気管支を直接圧排したり,また,気管支の分岐角度や走行を変化させ,狭窄や部分的な低換気を生じさせる。さら

に粘液の排泄なども悪化させ、無気肺を引き起 こすものと考えられる。

まとめ

- 1) 進行性筋ジストロフィー症に おける 無気 肺発症に関して、側彎度と胸郭偏平度の点より 検討した。また、一部の例に気管支ファイバースコーピーを実施した。
- 2) 側彎度において,無気肺有群と無気肺無群との間に有意差を認めた。気管支ファイバースコーピーでは,側彎が著しく無気肺を起こした例で,偏位した脊椎による気管支の圧排,狭窄,閉塞を認めた。
- 3)以上の結果より無気肺発症には側彎が大きな影響を与えることが示唆された。

文 献

- 松家 豊,豊島義彦ら:進行性筋ジストロフィー 症患者の脊柱変形と肺機能,医療,27;38-43, 1973
- 2) 松家 豊、中村精一ら: 筋ジストロフィー、デュシャンヌ型の脊柱側弯. 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,299,1985
- 3) 飯田光男, 柳本眞市ら: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の呼吸機能の検討一横隔膜誘発電位と胸郭変形について一. 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, 120, 1985
- 4) 三吉野産治, 松葉佐 正ら: 胸郭変形に伴った DMD 患者, 無気肺の一症例, 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, 142, 1985
- Karoll M., Hernandez R. J. et al: Computed tomography diagnosis of bronchial compression by the spine after surgical correction of scoliosis, Pediatr Radiol, 14; 335-336, 1984
- 6)高沢直之,林 千治ら:胸椎および胸郭の変形の 心形態におよぼす影響について(進行性筋ジスト ロフィー症における検討).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,166,1982
- 7) 飯田政雄, 足立和隆ら: Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊椎変形の経時的変化に関する検討. 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57年度研究報告書, 80, 1982

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における digoxin 至適投与 設計のための Population Pharmacokinetic Parameters の設定

班 員 三吉野 産 治 国立療養所西別府病院

共同研究者 立 石 正 登 10 , 江 田 伊勢松 20 , 下 村 正 20 小 池 勇 $^{-30}$, 海老原 昭 夫 30 , 森 下 豆 40 朝 野 芳 40

¹⁾ 国立療養所西別府病院薬剤科 ²⁾ 国立療養所西別府病院小児科 ³⁾ 大分医大・臨床薬理 ⁴⁾ エーザイ・臨薬

目 的

一般に digoxin 投与設計を行なう場合, digoxin は主に腎より排泄されるので、腎機能の 評価に用いられるクレアチニンクリアランスが 用いられる。しかし Duchenne 型筋ジストロ フィー症 (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であ るため、digoxin 投与設計にクレアチニンクリ アランスを用いることができない。そこで DM D 患者の場合,血漿中 digoxin 濃度値の応用 が必要となる。 しかしながら 血漿中 digoxin 濃度値は必ずしも十分有効に活用されていると は限らない。血漿中 digoxin の濃度値を投与 後設計に活用できない原因のひとつに薬物投与 経時的に行う多数回の採血がある。Sheiner ら はこの問題を解消するために、 採血回数が 少 ない場合でもより 正確な 解析結果を 得る方法 (Population Pharmacokinetics) を報告した。 この方法を用い一度 Population Pharmacokinetic Parameters を設定しておけば、Bayesian を利用して個々の患者については一点の血漿中薬物濃度 測定値からでも固有の薬物動態値が求まり、この薬物動態値を用い個々の患者における至適投与設計を行うことが可能となる。DMD 患者では digoxin の体内動態が正常人とはかなり異なることを我々は以前報告した。今回の研究目的は、正常人とは digoxin の体内動態が異なる DMD 患者 における digoxinの至適投与設計のための Population Pharmacokinetic Parameters の設定にある。

対象および方法

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者でdigoxinの推持量を投与されており、すでに定常状態にあると思われるもの約30名を対象とする。採血は服用後経時的に4回行い、digoxinの測定は TDX (ダイナボット社) によって行う。薬物動態値の計算は、コンピュータープログラム (NONMEM) を用いる。

今回はその計画と方法について報告し、実施 前のご理解を頂き、ご協力をお願いする。

- Ⅱ. 臨床病態
 - B. 運動機能

プロジェクト研究 I 臨床病態 II-B 運動機能

運動機能障害の解析

班 員 野 島 元 雄 愛媛大学医学部整形外科

貴¹⁾, 松 田 芳 郎", 恒 石 恵1) 澄 共同研究者 首 藤 櫛 部 英 郎1), 西 本 章1), 佐々木 雅 敏1) 冉2) 松 家

1) 愛媛大学医学部整形外科 2) 国立療養所徳島病院

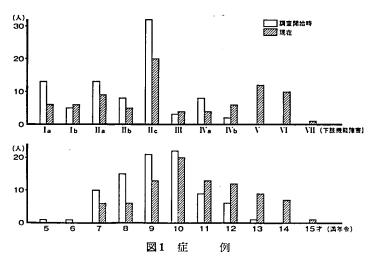
要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症の初・中期における運動機能障害の推移を、協力19施設及び自験例を含む93症例について、42ヵ月にわたり検討した。その結果、1)機能障害度(厚生省研究班制定)、上肢9段階機能障害度(松家)はともに、年令とよく相関する。歩行不能に陥る平均年令は10才6ヵ月であった。2)筋力は、頸屈曲、肩伸展、股内転筋力は初期より著明に減弱する。3)拘縮は、頸・肩では過伸展の傾向を示し、前腕回外は、歩行停止後は制限のが増加する。股・膝伸展は初期より、病勢の進展に伴い漸次制限される。4)指変形は、初

期には過進展変形が多く,以後 Swan neck 様変形もみられるようになる。変形は第3,4指に多い。5)拘縮と歩行能との関係では,下肢各関節の筋力の減弱とともに,拘縮の発症の遅速,程度が歩行の能否と密接な関係をもち,下肢筋力の概括的総和が50%以下でも下肢各関節の拘縮が著明でなく,特に膝屈曲拘縮を欠く際歩行能を維持し得る。

目 的

進行性筋ジストロフィー Duchenne 型の初期・中期における運動機能障害の推移を検討する。



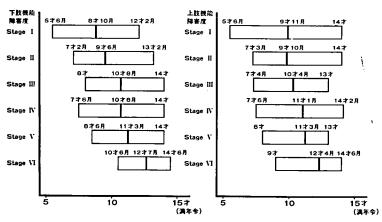


図2 機能障害度各ステージと年令との関係

方 法

協力並びに当該施設を含め、19施設93症例を 対象として観察結果を集積し、42ヵ月にわたる 以下の運動機能の推移を検討した。

1)機能障害度(厚生省研究班制定)2)上肢9段階機能障害度3)筋力4)拘縮・変形5)動作(起立,這行)様態6)ADL7)CPK,肺活量などにつき観察推移結果を半年毎に調査した。

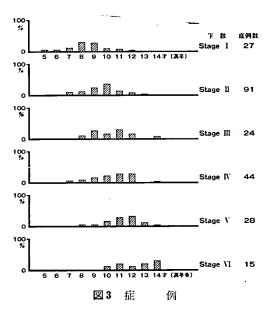
結 果

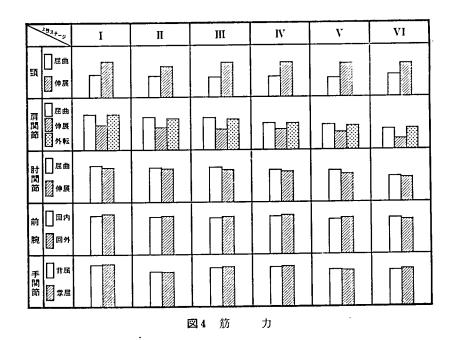
1) 調査開始時, stage Ia~IVb であった 93 例は、上記観察期間中に障害度は進展し、Ia~ VIIにわたった。年令は7才~15才に及び10才代 が中心となる。(図1) 2) 対象例の stage と年 令との関係は、stage Iでは平均(以下 stage 平均を略す) 8 才10月, Ⅱは 9 才 6 月, Ⅲは10才 8月, IVは10才8月, Vは11才3月, VIは12才7 月と、年令と一応よく相関する。昭和60年度に 松家らの報告せる上肢機能障害度に関しても、 上肢 stage Iで9才11月, IIで9才10月, III で10才4月、IVで11才1月、Vで11才3月、VI で12才4月と、一応年令と相関することを認め た (図2)。各 stage を構成する年令層は図3 の如くであった。歩行不能発生年令は平均10才 6月であり、過去の清原らの報告に比し現在で は多少遅延している様相がみられた。3)筋力 は Daniels の徒手筋力テストにより、 5 段階に 評価した。頸部、上肢は上肢機能 stage との関 連において検討した。(図4,5)a)頸伸展筋力は stage I~VIまで比較的よく保たれているが,頸屈曲筋力は初期より著明に障害される。b)肩関節では 伸展筋力の 低下が 初期より 著明である。 肩関節の 屈曲・外転筋力 及び, 肘関節の屈曲・伸展筋力は,初期には障害が著明でないが, stage が進展するとともに筋力は漸減する。c)前腕回内・回外,手関節背屈・掌屈筋力は, stage VIまで比較的よく保たれている。下肢の筋力に関しては,d)最も障害され

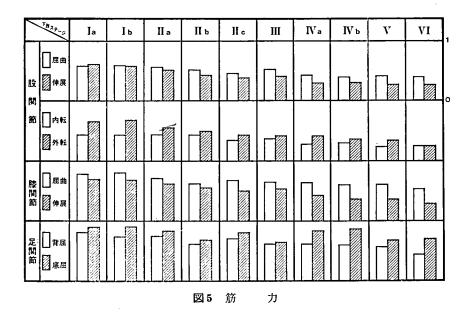
るのは股関節内転筋で, 初期より著明に減弱す

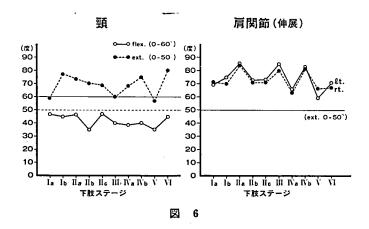
る。次いで伸展筋・外転筋が初期より比較的強

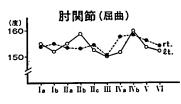
く減弱し、stage IIbですでに半減している。

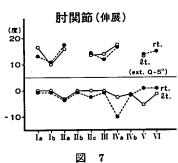


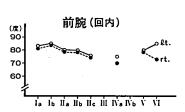


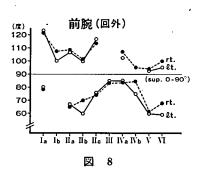


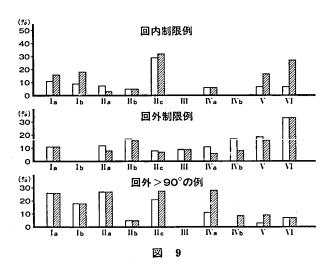












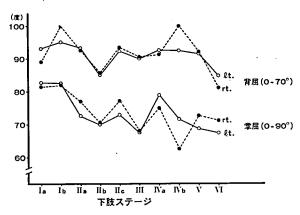


図10 手 関 節

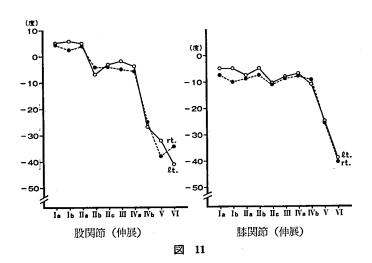


図12 足 関 節 (背屈)

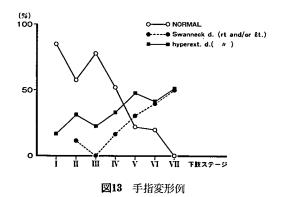
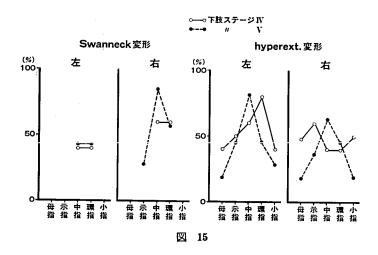


図 14

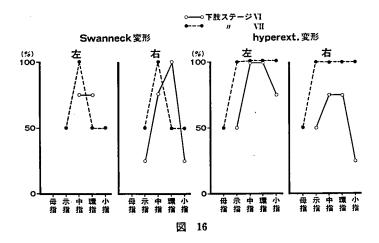


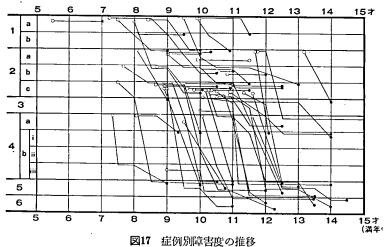
e) 膝関節では、伸展筋力は初期より漸次減弱 するが, 屈曲筋力は比較的良く保たれる。 f) 足関節では背屈筋力はしだいに減弱するが、そ の低下度は軽く,底屈筋力は良く残存する。4) 拘縮に関して,頸部,上下肢3大関節につき, 主要な運動域を他動的に評価した。a) 頸屈曲 は各 stage を通じ、全症例の30%で制限が認 められた。その可動域は0~35°ないし47°ま でであった。伸展は各 stage を通じ約30~40% の症例で過度にわたり、その可動域は 0~60° ないし80°であった。伸展が初期より制限され ている例も少数だがみられた。b) 肩関節は初 期には30~50%の症例に過伸展を認めるが、stage の進展とともに過伸展例は減少し、stage IV, V, VIでは10~30%となる(図6)。c) 肘 関節では屈曲は20~40%の症例で過度にわたり 可動域は0~150°ないし160°であった。肘屈 曲については若干の左右差があり、屈曲が過度 にわたる例は左に多く、制限のある例は右に多 いという傾向がある。伸展については、各 stage を通じて, 10~30%の症例に過伸展を認め る。その可動域は 0~10°ないし17°であっ た。一方、症例数としてはそれより多少、少な いが、 初期より 制限のある 症例群も 認めた。 (図7) d)前腕回内は10~30%の症例で初期

より軽度制限されている。また回外は過度にわ たる症例群と、制限のある症例群とがあり、そ の制限度は stage と一致しない。(図8)症例 数の内訳をみてみると、回内に関しては、制限 例が全体として右側に多いが,歩行停止後その 傾向が著明である。また回外は、過度にわたる 例が初期には30%近くあり、stage の進展とと もに、それは減少するが、回外が制限される例 は逆に、初期には少なく、stage が進展すると ともに増加する。つまり初期には回外過度の例 が 多く, 歩行停止後, 回外制限例が 増加する (図9)。e) 手関節では、背屈は過度の例が多 く, stage VIでも80°以上の可動域を有する。 しかし、その症例数は、stage が進展すると減 少する。掌屈は逆に制限されており、その程度 は stage の進展とともに強くなる。掌屈制限 例は各 stage とも 10~20%にみられるが, stage VIでは症例の 50%に認める (図10)。f) 股関節では伸展制限が著明で, Ia では10%の症 例に、約10°の制限を認め、stage が進展する とともに、制限例は増加し、V,VIでは100%の 症例に伸展制限を認めた。その制限の程度は、 歩行不能となる前、即ち、IVa から IVb へ移 行する際、急激に増加することを認めIVb では -25° にも達した。股関節で、屈曲制限される

表1 手指変形

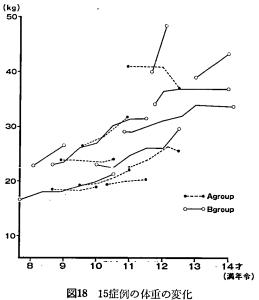
Swan neck	Stage IIより	左<右	第3,4指に多
Hyperext.	Stage Iより	左>右	第3,4指に多 次いで第2,5指





例はごく稀であったが、V,VIでは少なからずみ られた症例に認められた。g) 膝関節では、全 stage を通じて屈曲制限例は殆どない。伸展は Ia で症例の 10%, V, VIでは 90%のものが制 限され、その程度はIVb からVにかけて著明に 増加することを認めた (図11)。 h) 足関節で は、背屈は I a ですでに症例の65%は5°以下 となる。制限の程度は stage とともに進展し、 Vでは90%以上の症例で−18°程度となること を認めた (図12)。 5)手指変形に関しては、下 肢 stage Iよりすでに16%の症例に過仲展変 形を認め、IIよりは swan neck 変形も漸増し てくる (図13)。この手指変形について、指 別, 左右別, また stage 別の内訳をみてみる と, stage I, IIでは, 左右とも第2,3,4指 に過伸展変形が多く (図14), swan neck 変形 は stage IV, Vとも, 右第3,4指に多く, 渦進 展変形は、stage IVでは左の第3,4指に、stage Vでは 左の 第3指に 多いことが みられた (図 15)。stage VIでは swan neck 変形は,右第 4指に多く、過伸展変形は左第3,4,5指に多 い (図16)。 即ち, 手指変形は stage の進展とと もに増加してくるが、swan neck 変形は右手に 多く, 指別では第3,4指に多い。また, 過伸展 変形は,左右どちらにも現われるが,左手によ り多く, 指別では第3,4指次いで第2,5指に 多いことを認めた (表 1)。 6) stage の推移に関 しては、1年~3年6ヵ月にわたり追跡し得た (図17)。 昭和 60 年度研究報告に 記すように,

stage Ⅱ c の通過期間の比較的長い症例群 (Agroup; 7例, 平均17カ月以上) と, それより 短い症例群(B-group; 8 例, 平均5.1カ月)と では、1日の起立・歩行時間に差を認めたが、 その他に両者では体重の変化にも相異があり、 A-group では、体重が減少したもの2例、ほと んど変わらないもの3例、若干増加したもの2 例 (2.5 kg/year, 3.5 kg/year) であった。一方 B-group では、体重減少例はなく、 若干増加し たもの 4 例 (2 kg/Y, 3 kg/Y, 4 kg/Y, 4.8 kg/ Y) 急に増加したもの2例 (3.8 kg/6カ月, 8.5 kg/6カ月) であり、経過の短い B-group では



股関節	(伸展)	膝 閃 節	(伸展)	足関節	(背屈)
左	右	左	右	左	右
-30	-35 -35	-20 -25	-20 -25	-15 10	-25 0
-40 -25	-30	-20	-20	-15	-15
-35 -44	-30 -35		— —15	-10 12	-10 5

表 3 関節可動域 步行可能,下肢筋力<50%

股 関 節	(仲展)	膝 閃 節	(伸展)	足関節	(背屈)
左	右	左	右	左	右
	10	_		- 5	0
_	- 5	_	_	10	10
_	10	_	-	10	10
10	10	 .	_	10	5
10	10	. —	_	5	- 5
- 3	- 8	_	_	-20	-16
-12	-19	_	_	-27	-15
-45	-40	_		- 7	- 2
-35	-25	_		- 5	- 2
-35	-30	_	_	– 5	0
-30	-40	_	_	5	5
.0	j o	_	_	-15	-20
0	0	_	_	-10	-10
_	_	_	_	-20	-20
0	0	<u> </u>	_	_	
	-30		_	- 8	-10

表 4 関節可動域 歩行可能,下肢筋力<50%

股 関 節 (伸展)		膝 関 節 (伸展)		足 関 節 (背屈)		
 左	右	左	右	左	右	
	_	- 5	_	- 5	- 5	
-14	-20	- 4	- 6	-12	-14	
0	-10	-15	-15	0	0	
	_	-10	-15	0	-10	
-10	-10	-10		-10	- 5	
-10	-20	- 5	_	0	0	
· -10	-10	-10	-10	. 0	– 5	
_	_	-10	-10	<u> </u>	0	

体重増加例が、多くみられた(図18)。 身長に ついては、stage が進むと変形が進むため比較 が困難であった。7)筋力と拘縮,歩行能の関係 については、下肢筋力の総和が50%以上でも歩 行不能群では下肢各関節に, 軽度ないし中等度 の拘縮がみられる。股関節の伸展は、だいたい -30°~-40°である(表2)。一方,下肢筋力 の総和が50%以下で歩行可能な症例のうち、膝 に伸展制限のない症例では、股関節伸展が同様 に-30° ~-40° で、筋力がより低下している にもかかわらず歩行可能である (表3)。しか し同じく下肢筋力50%以下で、歩行可能群のう ち, 膝に伸展制限のある症例では, 股関節伸展 の障害度は軽い (表4)。以上のこと,及び先 に 述べた 股関節伸展が 急速に 制限されるのは stage IVa からIVb にかけてだが、膝伸展が急 速に制限されるのは stageIVb からVにかけて であること, などより膝の伸展制限は, 歩行能 に大きな意味をもっていると考えられる。

まとめ

1)PMD 児93症例の3年半にわたる機能障害の推移を検討した。2)筋力は、中枢側優位の典型的な筋力減弱がみられるが、股関節では、初期より内転、外転筋力とくに前者が著明に減弱する。膝関節では伸展筋力の減弱が、stage IIb 以降やや著明となる。屈曲力は比較的よく温存される。足関節では、足背屈曲力はIIa 以降に

その減弱が著明となるが、足底屈曲筋力は stage IVの末期でも比較的よくその筋力が保存さ れる。頸屈曲力, 肩伸展力は初期より著明に減 弱する。肘の屈曲、伸展筋力、前腕の回内、回 外筋力,手関節の掌屈,背屈筋力は stage Vで も筋力3以上は保持されることを認めた。3)拘 縮については、肘屈曲制限は右側に多い。前腕 回内制限は、stage が進展すると右側に多くな る。回外は、初期には過度にわたる例が多く、 歩行停止後、制限例が増加する。股関節伸展制 限は、歩行停止に先立って、即ち stage IVa か ら IVb にかけて 著明となるが、 膝伸展制限は stage IVb からVにかけて著明となる。4)手指 変形では、初期より過伸展変形がみられ、左手 により多く, 第3, 4指に多い。 また swan neck 変形は、それより遅れて出現し、右手に 多く, 第3, 4指に多い。5)stage Ⅱc 通過期 間の比較的長い症例群と,それより短い症例群 とでは、一日の起立・歩行時間に差があること の他, 体重の変化にも若干の差を認めた.

〔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,国療下志津病院,国療宇多野病院,奈良県立医科大学神経内科,国療兵庫中央病院,国療松江病院,国療原病院,国療德島病院,国療質後病院,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

在宅筋ジストロフィー患者の初期運動機能と リハビリテーション

班 員 松 家 豊

国立療養所徳島病院

共同研究者 白 井 陽一郎, 武 田 純 子, 斉 藤 孝 子 中 村 精 一

国立療養所徳島病院

要旨

DMD が早期に発見される機会の多くなった 今日,初期運動機能の評価と在宅でのリハビリ テーション訓練は重要である。

3~8歳, Stage 1~2の10症例を対象に運動機能を中心に検討した。

1. 身長,体重などは5~6歳を過ぎると健常 児より劣ってくる。2. 20 m走行時間,階段 昇降および立ち上りの姿勢,時間は障害の進展 につれて変化し,所要時間は長くなる。3. 筋 力はダニエル法で評価されるが頸屈筋,下肢筋 において初期の変化をとらえることができる。 4. 関節可動域は上肢は 制限ないが 下肢では 股, 足関節に運動制限が早くから出現する。と くに股関節に注意すべきである。 5. 家庭での 訓練が十分な場合は運動機能はよく維持されて いる, 初期ホームリハビリテーションの必要性 を強調した。

デャシャンヌ型筋ジストロフィー症(以下 DMD と略す)は一般に5,6 歳頃に腰帯筋の筋萎縮による起立,歩行の異常が出現し受診されることが多い,しかし最近は臨床検査の進歩普及によって血清 CK 値の異常などで早期に発見され、その対応に迫られることがしばしば

表 1

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
年 齢 (歳・月)	3.5	4.2	4.5	5.9	6.6	6.9	7.8	7.9	8.0	8.1
Stage *	1 a	1 a	1 a	2 a	1 a	1 a	1 b	1 a	1 a	2 c
上 肢 Stage**	1	1	1	2	2	1	2	1	1	2

- ★Stage 1. 階段昇降可能
 - a. 手の介助なし
 - b. 手の膝おさえ
 - 2. 階段昇降可能
 - a. 片手手すり
 - b. 片手手すり, ひざ手
 - c. 両手手すり
- ★★上肢 Stage 1. 500g 重量前方直上拳上
 - 2. 500g 重量前方90° 举上
 - 3. 重量なしで前方直上挙上
 - 4. 重量なしで前方 90° 挙上

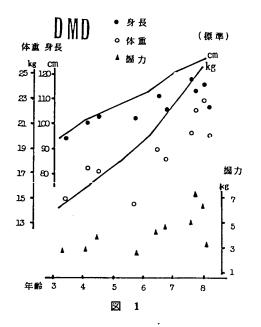
ある。この初期においては運動機能は十分であるため、また、治療法がないとして放置されている場合がある。従来 DMD 初期の運動機能についての詳しい報告は少ない。従って在宅リハビリテーションも徹底されていない現状にある。しかし、この初期の運動機能の評価によ切である。ことに自然歴や運動機能の病態の解明、あるいは早期リハビリテーションの手段として、また、新薬の薬効検定などにおいても重要ないは早期リハビリテーションの手段として、また、新薬の薬効検定などにおいても重要ないないに、新薬の薬効検定などにおいても重要ないないに、お変いをして、対域の運動機能を中心に、その評価およびリハビリテーションのあり方を検討した。

対象および方法

3歳5カ月から8歳1カ月, 平均6.1歳, Stage Ia 7例, Ib, IIa, IIc 各々1例の DMD 児で, すべて階段昇降は可能である。上肢 stage も9段階法で,1が6例,2が4例で何れも500g 重量負荷で上肢水平位以上の挙上が可能な10症例について検討した。(表1)

検査項目

- 1. 身長, 体重
- 2. 機能障害度 (厚生省 stage), (表 1)



3. 運動機能

- ① 20 m 直進走行時間
- ② 階段昇降(5段)の姿勢と時間
 - 1),手の介助なしに、一段づつ両足交互、
 - 2) 手の介助なしに、一段づつ両足揃え、
 - 3) 手の膝おさえ,
 - 4) 片手手すり,
 - 5) 片手手すり、手の膝おさえ、
 - 6) 両手手すり,
- ③ 立ち上り動作の姿勢と時間 仰臥位→腹臥位,仰臥位→坐位,仰臥位→ 起立位,
 - 1) 手を使わない, 2) 手で膝をおさえて, 3) 手を床について, 4) つかまるものが あれば立ち上れる, 5) ものにつかまって も立ち上れない
- ④ 上肢挙上動作上肢 9 段階法テスト(表1)
- 4. 筋力テスト ダニエル法による頸、肘、手関節、体幹、 股、膝、足関節の各々拮抗筋
- 関節可動域
 財, 手, 股, 膝, 足関節
- 6. 握力, 肺活量, 腱反射, 心電図, 胸部レ

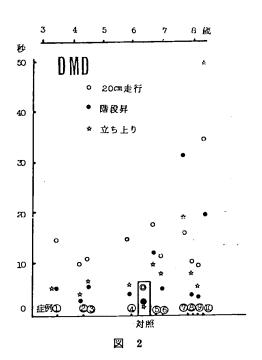


表2 筋力テスト

	<u> </u>	Ą	月	ţ	体	幹	H.	殳	Æ	*	月	E
No.	屈	伸	屈	伸	屈	伸	屈	伸	屈	伸	背	底
1	3	5	5	5	4	5	4	4	5	5	5	5
2	4	5	5	5	5	5	5	4	5	5	4	5
3	3	4	4	5	3	4	4	3	4	4	4	5
4	3	4	4	5	3	3	3	3	4	4	4	4
5	2	5	4	4	2	4	3	3	3	3	3	5
6	4	5	5	5	4	4	5	4	5	4	5	5
7	2	4	4	4	4	4	3	3	5	4	5	5
8	2	5	4	4	4	4	3	3	5	4	5	5
9	2	4	4	4	3	4	4	4	5	4	5	5
10	3	5	4	4	3	4	3		-	3	4	5

表 3

症	例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
年 (歳	齢 ・月)	3.5	4.2	4.5	5.9	6.6	6.9	7.8	7.9	8.0	8.1
Stage	:	1 a	1 a	1 a	2 a	1 a	1 a	1 b	1 a	1 a	2 c
上 Stage	肢	1	1	1	2	2	1	2	1	1	2
肺活	量 _(m <i>l</i>)	570	720	_	600	1420	570	1060	1150	1110	790
C P	Κ _(μ)	1593	7651	7740	1979	1637	2416	1108	2439	3405	1471
R O	M										
拘 [-	上 肢	_	_	_		_	_		— , .	_	_
- ₹	股	++	++	+	#	#	#	++	++	++	++
縮し	足	+	++	+	#	+	++	++	#	##	++

線,血液検査 (CK 値, クレアチニン, クレアチン, GOT, GPT, etc),

運動能力の対照児としては健康な6歳男児7名をえらんだ。

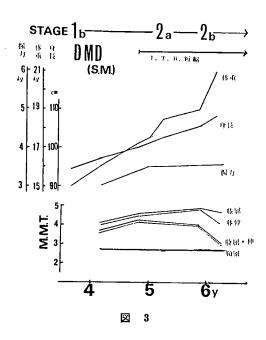
結果および考察

- 1. 身長, 体重などの体位は図1に示したが
- 3. 4歳頃では健康児と大差はみられないが、
- 5,6歳を過ぎると劣っている。握力は筋力のよい指標でデジタル力量計によるが年齢とともに増加している。しかし健常児よりは弱く,DMDでは6.7歳で5kg前後であるが健常児で

は約12kg である。一般に体位は初期では著し くはないが発達の過程がみられる。

2. 運動能の テストの 結果に ついて 代表的な 20 m 直進走行時間, 階段の昇る時間, 仰臥位 からの立ち上り時間を図 2 に示した。

20 m 直進走行では症例 6, 8, 9 は10秒前後とおそく,対照児では 5 秒である。階段の昇りは手すりは不要で、両足交互および一段づつ両足揃えが 7 例であるがその所要時間は対照児の1.5秒に比らべてかなりおそい,立ち上り時間では仰臥位からの立ち上り時間で症例 7, 10は20秒,50秒と困難性をあらわすが対照児では



1.5秒である。 この登はん性起立では 床に手を つかないものは 1 例でほかのものは手を床に膝 をおさえる動作であった。

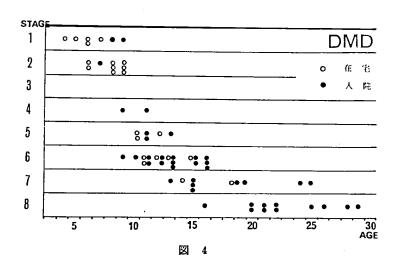
これら起立,階段などの動作姿勢は筋力との 関連性がつよく,その所要時間は経時的変化の 指標となる。検査にあたっては年少のため,や る気,理解力など協力への配慮と十分な観察が 必要である。個人差については発育の影響のほ か家庭での訓練の影響もある。

3. 筋力は ダニエル法の 手枝で テスト をし

た。 中枢側から 末梢へと 筋力低下は 進行するが、頸では屈筋が早くからおかされる。四肢では拮抗筋として伸筋が屈筋よりはやくおかされる。(表2) 実際には7、8 歳頃から筋力低下は著明となり代償動作の介入もみられる。初期では検査の協力がむつかしい。また、筋力低下も急速ではない。しかし運動機能の評価としての価値は十分ある。

- 4. 関節可動域は初期には上肢の関節では制限はみられず、むしろ肩の弛緩、動揺性、肘の反張などがみられる。通常13.4歳頃から肘屈曲拘縮が出現する。しかし、下肢では股関節、足・関節の運動制限が早くから出現する、膝関節は歩行時期には運動制限はない、股関節では腸腰筋、大腿筋膜張筋の短縮のため屈曲、外転制限が最も早く出現する。しかし案外見のがされていることがあるので注意しなければならない。また、下腿三頭筋の短縮による尖足も早くから出現し左右差をみる。在宅児でのストレッチ運動では尖足防止とともに股関節のストレッチを忘れてはならない。
- 5. 肺活量は年齢とともに増加傾向を示す。 大体 14.5 歳頃まで 増加し以後低下する。 血清 CK 値は初期から高値を示している (表3)

代表的症例を図3に示した。身体の発育過程 と同時に筋力低下がみられる。5歳頃から腸脛 靭帯の短縮による股関節の運動制限が出現し、 次第に下肢筋力低下も増強するようになる。デ



イケア外来で訓練の指導を行ってきたため運動 能力はよく維持されている症例で在宅訓練によ る効果で進行は比較的ゆるやかである。

今回の調査からみて、3、4歳頃には一応健康児と大差のないようにみえるが軽度の運動能力および筋力低下、股関節拘縮がうかがわれた。5、6歳頃では体位や筋力低下は明らかとなり、7、8歳頃ではさらに運動能力の低下が強くなり障害は進展するが、なかには運動能力の比較的よく維持されているものがある。これは家庭では訓練が一つの要因とも考えられた。

この初期段階では筋の崩壊と発達過程が共存するため的確な運動機能評価と訓練が重要な治療手段となる。訓練としては筋力維持、廃用性萎縮の防止のため起立、歩行訓練、および筋短縮による関節拘縮の防止を目的としたストレッチが重視される。とくに股関節に注目し、また、左右差の解消につとめる必要がある。上肢、脊柱、肺機能などはこの初期ではとくに問題はな

い。家庭での不断の訓練について指導し同時に 栄養に留意し体位の向上がのぞまれる。

10歳以下ではその多くは在宅児である。在宅および入院児の年齢と stage を図4に示したがstage も1~2が多い,即ち ADL からみても階段昇降が可能であり,通学も普通学校での生活ができる。デイケアでの定期的検診と指導が十分に行われることによって運動機能は自立している。Stage Ⅲ以上になると ADL に一部介助が必要となる。したがって初期の DMD 児への的確な評価にもとづいたホームリハビリテーションによって早期発見に対応すべきである。

まとめ

デュシャンヌ型 PMD の8歳以下の初期段階の10症例について運動機能を中心に検討した,運動能力,筋力,関節拘縮などからみて早期からの機能訓練の必要性を強調した。

Becker 型筋ジストロフィーにおける

膝関節・足関節の等速度運動によるトルク・出力測定

班 員 高 柳 哲 也 奈良県立医科大学神経内科

共同研究者 森 本 茂, 堀 川 博 誠, 真 野 行 生 奈良県立医科大学神経内科

要 旨

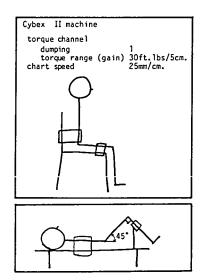
Becker 型筋ジストロフィー (BMD) におい て、 等速度運動による 筋力測定を 行い、 膝関 節・足関節でのトルクおよびパワーについて検 討した。対象は、BMD 3例ステージはⅡb2 名II c 1 名, 年令は16, 26, 28歳である。方法 は、Cybex IIを用いトルク・パワーを測定算出 する。膝関節のトルクについては、前回報告と 同様の結果である。膝関節において伸筋では速 い角速度時にトルク・パワーの低下が屈筋より 先に起こる逆転現象が見られる。足関節背屈底 屈トルク・パワーは、程度からすると膝関節よ りも保たれており、重力筋に対する抗重力筋の トルク比は膝関節の様に低下しない。等速度運 動で検討した場合,ステージⅡcがⅡbより明 らかに劣っている点は、膝関節のトルク・パワ ーではなく,足関節のトルク・パワーである。 リハビリテーションのアプローチとして股関節 膝関節は重要視しなくてはならないが以上の点 より足関節も軽視できない。

目的

筋ジストロフィーにおける筋力評価は、病勢 把握に重要であり、多くの研究がなされている が、等速度運動による研究は、ほとんど見られ ない。筋力測定には様々な方法があるが、どの 方法にしても最大作業をいかに引き出すか、四 肢体幹の固定、体と測定機器の固定、測定時の 関節角度の設定をどのように決定するのかなどの多くの問題点がある。それらの問題点を少しでも軽減するように努め、等速度運動を用い筋力評価を進めている。前年度は、膝筋力をCybex II machineを用い等速度運動によるトル

表1 対 象

Becker m	uscular dystrophy:	
case	age (year old)	stage
1	16	ΙΙс
2	28	ΠЬ
3	26	Пρ



図表 1 サイベックス **II** の条件設定および 検査肢位

ク測定を行ったが、今回は膝および足関節で、 トルク測定および単位時間当たりの出力(これ は内燃機関で言うパワーに相当する)を算出し 検討した。

対象と方法

対象は、Becker 型筋力ジストロフィー (B MD) 16, 26, 28歳の男 3 名で、ステージ分類 はそれぞれ II c、 II b、 II b である (表 1)。 正常対照は28, 30歳の男 2 名である。被検者は すべて右利きである。

方法は、膝筋力測定に関しては前回報告と同様である。足関節に関しては、被検者を臥位にし腹部をベッドにベルト固定し右股関節45°膝関節90°屈曲の膝立て位にし、下腿部をベッドから立てた支柱にベルトで固定し、足関節軸にCybex IIのダイナモ軸が一致するように、アダプターと足部をベルト固定する(図表1)。最大の力で努力するように指示し、膝関節伸展屈曲、および足関節背屈底屈をそれぞれ連続して4回

行い、その内の最大のピークトルク値を成績とする。等速度運動のスピードは、10 rpm、20 rpm、30 rpm、40 rpm で行い、症例によってはさらに細かくスピード設定をして測定する。各角速度におけるピークトルクを求めてから、トルク値と角速度の積を 秒単位時間で表しパワーとする。28歳と30歳の男2名の正常対照群(N群)においても同様の方法で測定をする。Cybex Π の torque channel は、dumping 1、torque range(gain)30 ft. 1 bs/5 cm、chart speed 25 mm/cm で行い、N群では、torque range を 180 ft. 1bs/5 cmで行う(図表1)。

結 果

- 1) 膝関節
- i)屈曲

N群では、角速度が速いほど屈曲トルクは小さくなり、パワーは角速度の上昇に伴い高値となる。

BMD では、トルクは25 ft. 1 bs 以下で低速

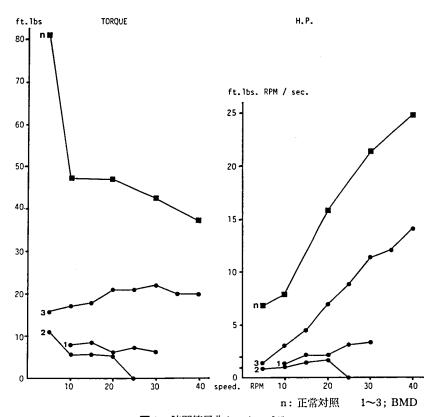


図1 膝関節屈曲トルク・パワー

角速度時においては正常の 1/10~1/5 である。パワーは、N群より低く角速度の上昇と共に上昇する例が1 例あるが、他の2 例では上昇がほとんど見られない。症例2 では25 rpm 以上で測定不能となる。ステージとの相関は明らかでない。(図1)

ii) 伸展

N群でのトルク・パワーは、角速度との関係において膝屈曲で得られた結果と同様で、BMDでは、低速角速度時においては $1/9\sim1/5$ のトルク、1/2以下のパワーである。症例1では 28 rpm. 2では 25 rpm 以上では、測定不能となる。(図 2)

iii) 伸展屈曲のトルク・パワーの関係

N群の膝伸展・屈曲のトルクは、角速度が速くなるにつれて低下するが、伸展トルクは屈曲トルクに全角速度で勝っている。 パワーは、40 rpm までは角速度が速くなるにつれて上昇

するが、トルク同様、伸展パワーが屈曲パワーよりすべての角速度で勝っている。(図3)

BMD では、30 rpm 以上で伸展トルク・パワー共に屈曲トルク・パワーより小さくなる逆転現象が見られる。症例1では、10 rpm 時においてのみ伸展トルクが屈曲トルクに勝っているが、15 rpm でその力関係が逆転し、屈曲トルクが優位となる。

症例2では,15 rpm 以下の角速度で伸展トルクが優位となり,25 rpm 以上では伸展屈曲共に 測定不能となる。

症例3では,25 rpm 以下の角速度で伸展トルクが優位であるが,30 rpm 以上で屈曲トルクが 逆転し優位となる。(図4)

2) 足関節

i)背屈

N群では20 rpm までにおいて, 角速度が速 くなるにつれてトルクは小さくなり, パワーは

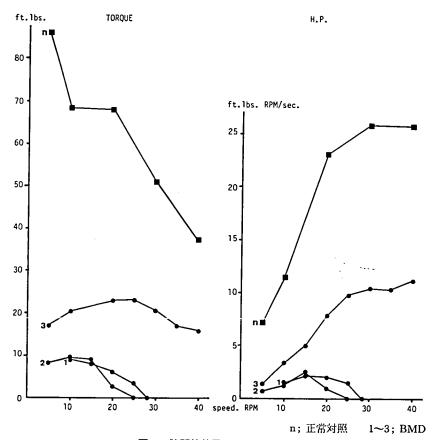
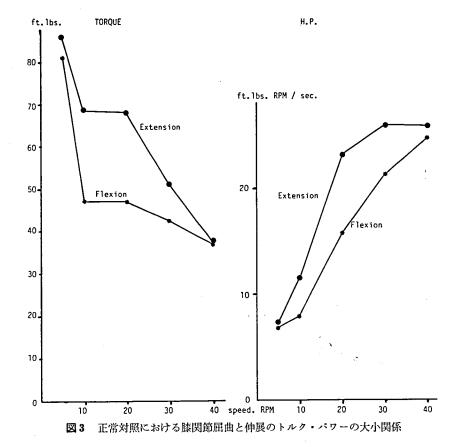
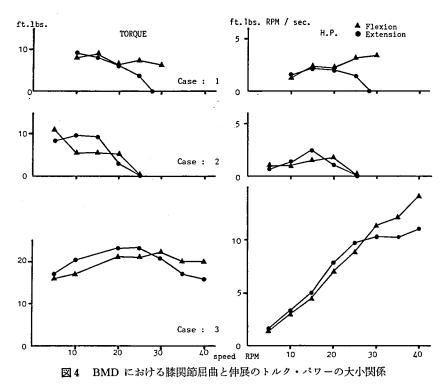


図2 膝関節伸展トルク・パワー





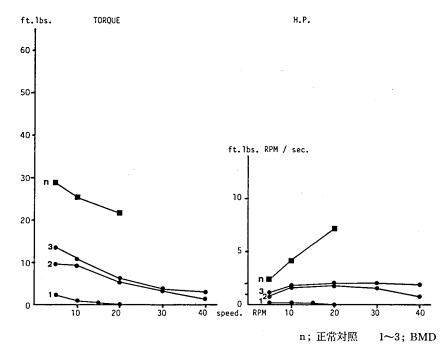


図5 足関節背屈トルク・パワー

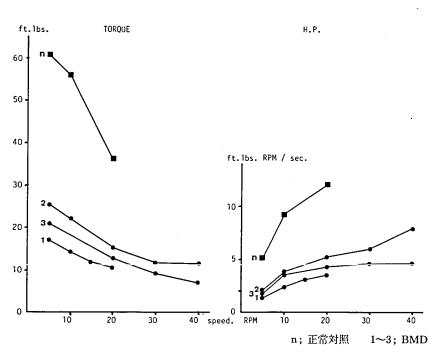


図6 足関節底屈トルク・パワー

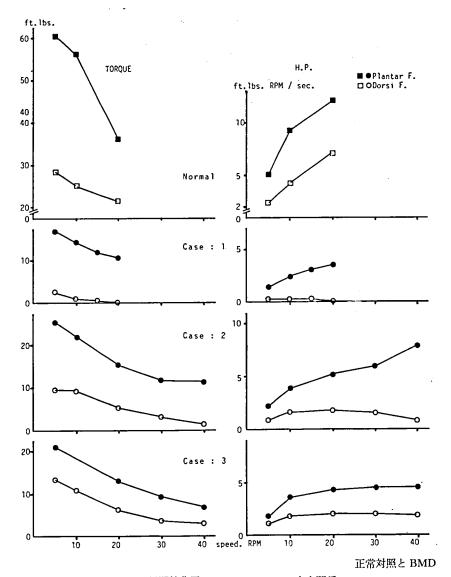


図7 足関節背屈のトルク・パワーの大小関係

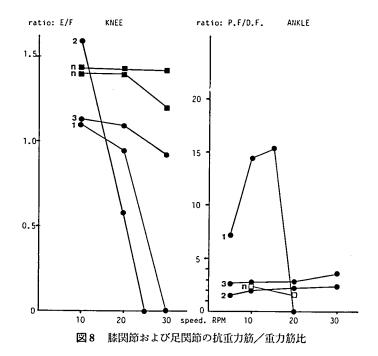
大きくなる。BMD では、低速角速度時においてN群の $1/9\sim1/2$ に低下しており、症例1を除き膝関節の場合よりその程度は著しくない。症例1では、20 rpm 以上の角速度でトルクは測定不能となる。ステージ Π bの2例は、角速度40 rpm まで測定可能である。(図5)

ii) 底屈

N群でのトルク・パワーと角速度との関係は 背屈の場合と同様である。BMD では、トルク ・パワーの低下が見られるが、その程度は正常 の1/2~1/4までに収まっており、膝伸展・屈 曲・足関節背屈のトルク・パワーの低下より保たれている。また、ステージの最も低い症例1がトルク・パワー共に最小である。しかし、症例1においても角速度20rpm までではトルク測定不能とはならない。(図6)

iii) 背屈底屈のトルク・パワーの関係

N群において、5~20 rpm の角速度では常に 底屈トルク・パワーが 背屈より 勝っている。 BMD においても底屈背屈すなわち伸筋屈筋の 力の大小関係は、N群と同じで膝関節で起こっ た逆転現象はどの症例においても見られない。



(図7)

3) 抗重力筋・重力筋のトルク比

i) 膝関節

伸展トルク屈曲トルクの比(伸展トルク/屈曲トルク)をとると、N群では、1.2から1.4の間に位置するが、BMD 群では、症例2の角速度10 rpm で1.6であるが、その他ではすべて1.2以下となっており、筋力のトルク・パワーの絶対値の低下と共に重力筋に対する抗重力筋のトルクは相対的に小さくなっている。(図8)

ii) 足関節

N群では1.5~2.5で,BMD では症例2.3 はN群と類似のパターンを呈しており,足関節においての抗重力筋,重力筋のトルクの大小関係は少なくとも膝関節よりは保たれていると言える。症例1では比が極めて大きくなっておりこれは,抗重力筋トルクが保たれているためではなく重力筋トルクが極めて小さくなっているためである。(図8)

考 察

筋ジストロフィーにおいて,四肢筋力の定量を行った研究は多いが測定時の運動の速さを考慮にいれているものはほとんど見られない。正

常者では、等速度運動の速さが速くなればなる ほどトルクの低下がおこるとされている。等速 度運動において, 低速角速度でのトルク, 高速 角速度でのトルクはそれぞれ遅筋, 速筋の筋力 を表すと考えられる。BMD では、角速度が速 くなるほど、正常で考えられるトルク低下以上 に低下が著しく, 速筋の障害がより強いと運動 学的にも考えられる。全ステージでのステージ と膝関節筋力との相関は従来より言われている が, ステージⅡの中でステージと相関関係を示 すのは、膝筋力よりも足関節底屈トルク・パワ ーと考えられる。足関節底屈トルクが保たれて いるから、ステージが維持できていると考えら れる。歩行動作に関した ADL 維持、リハビリ テーションにあたって、股関節へのアプローチ は重要であるが、我々の研究結果を踏まえて考 えると足関節底屈筋力にも十分に着目しておく ことは有益と考えられる。Cybex は計測機器で あると同時に訓練機器でもあり、筋ジストロフ ィーの筋力強化に Cybex を使用し有効との報 告もある。

まとめ

1. Becker 型筋ジストロフィー3例 (ステー

- ジII b,II c)において,Cybex II machine を用い,<u>等速度運動</u>による膝関節伸展屈曲,足 関節底屈背屈の筋力をトルク・パワーとして測 定評価した。
- 2. 膝関節において、伸筋では速い角速度時に トルク・パワーの低下が屈筋より先に起こる逆 転現象が見られる。
- 3. 足関節背屈底屈トルク・パワーは、程度からすると膝関節よりも保たれており、重力筋に対する抗重力筋のトルク比は膝関節の様に低下していない。
- 4. 等速度運動で検討した場合,ステージⅡ c がⅡ b より明らかに劣っている点は,膝関節の トルク・パワーではなく,足関節のトルク・パ ワーである。

文 献

- 大井淑雄: アイソカイネティックエキササイズの 理論と実際,第1回運動療法研究会誌,1975,p3
- 2) 後藤民男: Isokinetics と サイベックス体育の科

- 学32:715,1982
- 3) 島田 孝, 谷岡 淳ら: Isokinetic exercise の概念と exercise machine の応用. 理・作・療法 10;237,1976
- 4) 嶋田智明:等運動性訓練の理論と実際.理・作・ 療法13;515,1979
- 5) 渡辺慶寿, 大井淑雄ら: Cybex Machine を用いた Isokinetic Exercise による筋力測定. 体育学研究23; 281, 1978
- 6) 高柳哲也,森本 茂ら: 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. 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1986, p. 184
- 7) 金久博明: 筋の出力特性とトレーニング Sports sciences 2; 23, 1983
- 8) Barbara J.DE Lateur, Ruth M. Giaconi; Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy Am J Phys Med, 58; 26, 1979

CT スキャンによる筋障害の定量的評価法

第一報:正常例での検討

班 員 石 原 傳 幸 国立療養所東埼玉病院神経内科

共同研究者 里 宇 明 元¹⁾, 森 英 二¹⁾, 儀 武 三 郎²⁾ 青 柳 昭 雄²⁾, 千 野 直 一³⁾

- 1) 国立療養所東埼玉病院理学診療科 2) 同神経内科
- 3) 慶応義塾大学医学部リハビリテーション科

要旨

CT スキャンを利用して、骨格筋障害を定量的に評価する方法を確立するために、正常人46名(男 19名、女 27名、年令 20才から 59才)を対象に、種々の検討を加えた。CT スキャナーは、Hitachi CTW-500 を用い、water calibration を毎週行って、CT 値の安定性を確認した。スライス部位は、下腿最大径部とし、下腿全体、足関節背屈筋群、足関節底屈筋群各々の1)CT 値の平均と標準偏差、2)断面積、3)%断面積(正常の筋 CT 値を有する部分の全体に占める割合)を求め、方法の再現性と信頼性を検討した。各測定値の性、年令別の正常値を報告し、本方法が今後、神経筋疾患の筋障害の定量的評価法として有用な可能性について考察を加えた。

はじめに

CT スキャンを用いて、骨格筋を形態学的に

評価する方法は、従来から筋の断面積の計測、CT 値の測定、CT Index の検討、筋障害のパターン分類など、いくつか試みられてきた^{1)~6)}。しかし、筋病変の程度、分布および進展過程を定量的に評価する方法は、まだ充分確立していない。我々は、筋の CT 値と断面積の測定に加えて、筋 CT スライス面における正常の筋 CT 値を有する部分の断面積およびその全体に占める割合を定量的に評価する方法を考案した。今回は、疾患群への応用の前段階として、正常例を対象に方法の信頼性と再現性の検討を行い、さらに正常値を求めたので若干の考察を加えて報告する。

対 象

対象は、46名の健康成人で、男19名、女27名 である。年令は20才から59才の範囲で、平均 36.5才である(表1)。全例、肥満度はプラス マイナス10%の範囲にはいっていた。

MT - 1. 1 -	•	A 1.
Table	1.	Subjects

Sex Age	20-29	30-39	40-49	50-59	Total
Male	9	6	1	3	19
Female	8	8	6	5	27
Total	17	14	7	8	46

% mean age=36.5 (20-59)

方 法

CT スキャナーは、Hitachi CTW-500 を用い、撮影条件は、スライス幅5 mm、スキャン時間 6 秒、X線120 KVp、200 mA、Field of Vision(FOV)300 mm とした。測定期間中のCT 値の安定性を確認するために、水ファントムによる較正を毎週行った。スライス部位は、下腿最大径部とし、CT スキャナー内蔵のコンピューターを用いて、下腿全体、足関節背屈筋群、足関節底屈筋群各々の断面積と CT 値の平均および標準偏差を求めた。次に正常例における筋CT 値の範囲を検討したのち level detection の機能を用いて、スライス面における、正常の筋 CT 値を有する部分の断面積と、その全体に対する割合(以下%断面積と略す)を求めた。

図1に実際の方法を示す。まず、トラックボールを用いて、目的とする筋群を囲う。この操作により、関心領域内の CT 値の平均と標準偏差および断面積が表示される。次に、図に示すように、level detection を用いて、CT 値の範囲の上限と下限を指定する。これより、指定したCT 値の範囲にはいる部分の断面積と、その全体に対する割合が求められる。

さらに、本方法の再現性と信頼性を確認するために1)同一標本を10回測定した時の測定値の再現性、2)足関節の角度を中間位、最大背屈位、最大底屈位と変えた時の測定値の変化、3)スライス部位を上下1 cm ずつずらした時の測定値の変化を検討した。

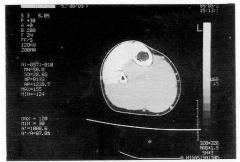


Fig 1. The Procedures

Table 2 Reproducibility of the Procedures (n=10)

	Mean ± S. D.
CT No. 'Mean	57.19 ± 0.30
No. of Points	13914.5 ± 76.97
· A ^{¾1}	4772.07 ± 26.41
$A^{1}X^{2}$	3876.03 ± 12.87
$A^{1} / A (\%)$	$81.23~\pm~0.29$

^{* 1 =} Total Cross Sectional Area

[™] 2 = Cross Sectional Area having the CT No. in the range of 30~120

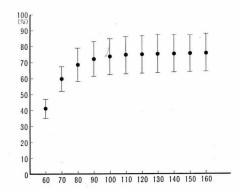


Fig 2. Level detection: Min=30, Max=varied from 60 to 160

結 果

- 1. CT 値の安定性: 6週間の測定期間を通じて、水ファントムの CT 値は-0.5から+1.9 の間にはいっており、充分安定した値を示していた。
- 2. 測定値の再現性:同一標本を日を変えて10 回測定したところ,表2に示すように各測定値 は極めてよい再現性を示した。また,足関節の 角度やスライス部位を変えても,測定値の変動 幅は,最大で CT 値が4%,断面積が3%, %断面積が1%以内であり,大きな変化はみられなかった。
- 3. 筋CT 値の範囲:正常例における筋CT 値 の範囲は,以下のプロセスで30から120の間に決 定した。
- 1) 文献的に筋 CT 値の範囲は39から110と報告されている²⁾³⁾。
- 2)本研究において,対象者1名ごとの筋 CT 値の平均,標準偏差,piexel 数から求めた46名

全体の筋 CT 値の平均値は 54.4 で標準偏差は 19.2であった。

3)以上より筋 CT 値の下限値を 30 とした。

4)次に図2に示すように, level detection の 下限値を30とし,上限値を60から160まで変化 させた時の%断面積の変化を検討した。その結 果,上限値が120を越えると %断面積は ほぼ一 定の値をとることから,上限値を120とした。

4. 正常値: 表 3 に 今回求めた筋 CT 値, 断面

積,%断面積の正常値を男女別に示す。CT 値

は、下腿全体では男が女より有意に大きかった

が, 背屈筋群と底屈筋群では, 男女差は認めら

Table 3 Normal Values

a. CT Number

	Male (n=19)	Female (n=27)	Total (n=46)	=
Leg	*111.4 ± 21.0	*1 79.1 ± 16.4	92.5 ± 24.3	- ∗i P <0.05
DF	*2 54.7 ± 8.1	*2 54.7 ± 7.3	54.6 ± 7.5	 *2 NS
PF	**8 51.3 ± 5.5	**3 51.9 ± 7.4	51.6 ± 6.7	**3 N S

^{*}DF=Dorsiflexors, PF=Plantarflexors

b. Cross Sectional Area (mm²)

	Male (n=19)	Female (n=27)	Total (n=46)	
Leg	^{*1} 9332 ± 1537	*1 8478 ± 1135	8831 ± 1368	— ^{※1} P <0.05
DF	^{*2} 2001 ± 492	**z 1441 ± 239	1672 ± 456	- *2 P < 0.05
PF	**3 5047 ± 896	**3 4106 ± 666	4495 ± 892	- **3 P < 0.05

c. % Cross Sectional Area (%)

	Male (n=19)	Female (n=27)	Total (n=46)	
Leg	*1 66.9 ± 4.9	**1 59.5 ± 5.7	62.6 ± 6.5	- *1 P<0.05
DF	*2 81.9 ± 4.5	*2 87.6 ± 6.8	87.0 ± 6.7	− _{*2} P <0.05
PF	*8 85.6 ± 7.0	**3 87.7 ± 7.3	86.9 ± 7.1	 *3 NS

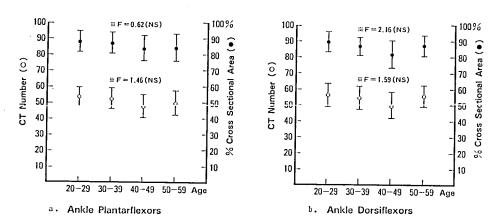


Fig 3. The Effect of Age

れなかった。また、背屈筋群と底屈筋群の間にも有意差は認められなかった(表 3a)。断面積は、すべての群で、男が女より有意に大きかった(表 3b)。%断面積は、下腿では男の方が有意に大きかった。背屈筋群では逆に女の方が大きくなっていた。底屈筋群では,男女間に有意差を認めなかった(表 3c)。

背屈筋群と底屈筋群の CT 値と%断面積を 年令別に検討したところ,両群とも40代で低い 値を示す傾向が認められたが,各年令間に統計 学的な有意差は認められなかった(図3)。

考 察

1. 方法の信頼性、再現性について:CT スキャンを用いて定量的評価を行う際には、CT スキャナーの quality control に充分意を用いる必要がある。 我々の施設では、McCullough⁷⁾ や CT 性能評価委員会の勧告 $^{8)}$ に基づいて、年に1回、定期的な性能評価を行っているが、今回は特に、Water calibration を毎週行い、CT 値の安定性を確認しながら測定した。これにより、測定値の信頼性をある程度保証するこ

とができたと考えられる。また、トラックボールで筋群を囲う操作など、測定方法自体の再現性も問題となるが、我々の検討では極めて良い再現性が得られた。さらに、足関節の角度の変化やスライス部位の上下1cm のずれも、測定値に大きな影響を与えないことがわかり、全体として、本方法の信頼性および再現性は、満足すべきものと考えられた。

2. 正常値について:今回の検討では,正常の筋 CT 値の平均は50から60の間であり,これは従来の報告とほぼ同様の値であった²⁾³⁾。また,level detection の範囲を30から120として求めた %断面積の値は,下腿全体では 60 %前後,背屈筋群と底屈筋群では 87 %前後であった。この値は,正常例において,スライス面で,脂肪や CT 値の低下した筋組織を除いた正常と思われる筋組織の占める割合を間接的に示していると考えられ,今後,疾患群での検討を行う際のひとつの指標になると思われる。

性差に関しては、下腿全体の CT 値と%断 面積が男の方が大きくなっていたが、これは女 性の方が脂肪が多いことを反映していると考え

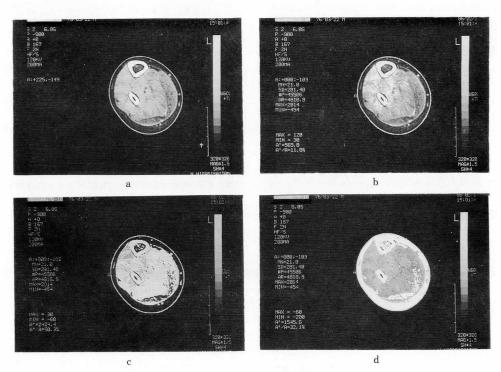


Fig 4. Application in a D. M. D. case

られる。また、背屈筋群の%断面積に男女差が みられた理由は不明で、今後例数を増やし、更 に検討する必要がある。

年令の影響は、40代で CT値と%断面積ともに低い傾向が認められたが、統計学的には有意ではなかった。しかし、Bulcke 6^2 も40代で CT 値が低くなることを報告しており、今後さらに例数を増やし、さらに、今回対象としなかった10代以下および60代以上も含めて、年令の影響を検討する必要がある。

3. %断面積を求めることの利点:筋の CT値 と断面積に加えて、今回のように%断面積を求 めることの利点は、筋CT スライス面において、 正常の筋や 脂肪組織など 各々が 占める 割合を 間接的に評価できることにある。我々の検討で は, 筋の CT 値は30から120, 脂肪は-60から -200 の範囲にはいっていたが、これを応用す れば、疾患群において次のような component analysis が可能となる。すなわち、図4に示す 症例において, level detection を行うと, 30か ら120の正常の筋 CT 値を有する部分は 11.8% (図4b), -60から-200の脂肪組織は32.1% (図4d)と求めることができる。また、30から -60の範囲にはいる部分は、変性した筋組織と 一部脂肪が含まれていると考えられる(図4)。 CT 所見がどの程度、組織所見を反映している かは、今後の検討を要するが、今回報告した方 法は, 間接的に筋障害の程度や脂肪置換の割合 を評価したり、障害の分布や進展過程を評価す る上で有用と思われる。

まとめ

1. 正常人46名を対象に,筋CTスキャンを用いて,下腿全体,足背屈筋群,足底屈筋群の1)CT 値の平均と標準偏差,2)断面積,3)%断

面積 (CT 値が30から120の範囲にはいる部分の割合)を求めた。

- 2. 測定方法の信頼性と再現性は、満足すべきものであった。
- 3. 各測定値の 性差と 年令の 影響を 検討した。
- 4. 本方法は、神経筋疾患の筋障害の定量的 評価法として、有用と思われ、今後、疾患群で の検討を行う予定である。

文 献

- Hggmark T, Jansson E, Svane B: Cross-sectional area of the thigh muscle in man measured by computed tomography. Scand J Lab Invest 38; 355, 1978
- Bulcke JA, Termote JL, Palmers Y et al: Computed tomography of the human skeletal muscular system. Neuroradiol 17; 127, 1979
- 3) 立野勝彦, 西村 敦, 山口昌夫他: 進行性筋ジストロフィー症の下肢筋群の CT パターンについて. 総合リハ10;525,1982
- 4) 岩垣克己, 堀川博誠, 小長谷正明他: 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 値との対比一.
- 5) 川井充, 国本雅也, 本吉慶史也: Ducheme 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**; 578, 1985
- 6) Grindrod S, Tofts P, Edwards R: Investigation of human skeletal muscle structure and composition by X-ray computerized tomography. Eur J Clin Invest 13: 465, 1983
- McCullough EC: Factors affecting the use of quantitative information from a CT scanner. Radiol 124; 99, 1977
- 8) CT 性能評価委員会: X線コンピュータ断層撮影 装置の性能評価に関する基準 (第1次勧告). 日本 医師会雑誌82; 1175, 1979

PMD 症における歩行分析及び下肢 CT 所見

国立療養所原病院

 共同研究者
 徐
 海
 源¹⁾, 唐
 川
 武
 典²⁾, 梅
 野
 好
 正³⁾

 伊
 藤
 宏
 司⁴⁾

- ¹⁾ 国立療養所原病院内科 ²⁾ 同小児科 ³⁾ 広島県立リハビリテーションセンター
- 4) 広島大学工学部

目 的

筋シストロフィー症は筋力の低下, 動揺性歩行, 関節変形へと進み, 歩行不能になってゆくが 今回我々は 動的な 歩行をとらえ, 併せて大腿, 下腿筋群の変性像との関連を見るため CT 像を参照して, 病態の推移を検討することを目的とした。

対象と方法

国立療養所原病院の入院患者5名,年令11~19才,病型別,性別,障害度などは表Iの通りである。

使用した総合運動計測システムは3年前に開発されたものである。床反力計4台,赤外線発光素子セルスポットを用いた三次元運動解析サブシステム、足圧分布計測サブシステムで構成されている。

尚,5名の患者は大腿中央部,下腿最大径部 を横断したCT像とした。

表 1

症	例	病型	年齢	性別	障害度
1	吉●正	В	18	男	IV a
2	住 ● 竜	В	19	男	IV a
3	笹 ● 贵	D	12	男	IV a
4	中 ● 紀	D	11	男	IV a
5	平 ● 康	Lb	12	男	II a

B: Becker 型 D: Duchenne 型 Lb: 肢带型

①CT 機種: 横河メディカルシステム社,CT/T 8600

②撮影条件:120 kVp, 200~250 mA, スライ

ス幅10 mm, スキャン時間5~

8秒

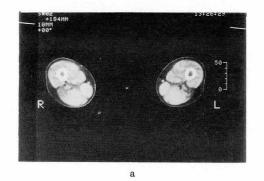
結果:例Ⅰ 吉○正○

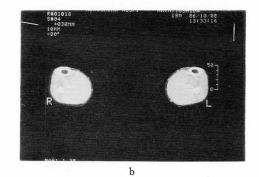
大腿中央部の CT 像では(図 I a)大腿四頭筋の中に筋と筋の間に低吸収域があり、直筋は広筋に比べてやや 保たれている。Hamstrings muscles 即ち大腿屈筋群では Biceps femorie (長頭)を除いて半腱様筋 (Semitendinous m.)及び半膜様筋 (Semimembranosus m.) もよく保たれている。 薄筋 (gracilis m.) は一番保たれている筋であった。

下腿部の CT像では (図 I b) 前脛骨筋及び 一部の後脛骨筋の CT density が低く, 腓腹筋 (Gastrocnemius m.) 及びヒラメ筋 (Soleus m.) は比較的保たれている。Selectivity pattern の初期であり, CT 所見による形態学的病期分類はA₂ に属する。

図Ic の Stick picture では最初の swing phase における膝関節の運動は意識した動作で 過屈曲運動がある。次の運動は smooth である。

図 I d の三分力波形では側方分力Fx は正常の二峰性波形となっており、内側方向に作用する小さなi,i波がある。前後分力Fy は駆動成分





KINEMATIC ANALYSIS

KINEMATIC ANALYSIS

TIM

KINEMATIC ANALYSIS

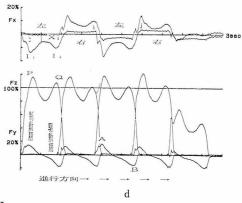
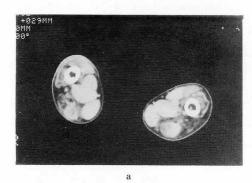
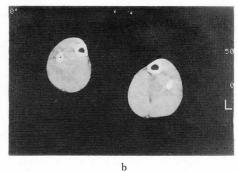


図 I





IM STICK

KINEMATIC ANALYSIS WEELBecker
Stage: N

C

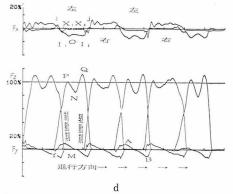


図 II

と制動成分から構成されておる。 垂直分力 Fz は正常の深い谷を持つ二峰性 PQ 波があり、 この case の波形は正常と思われる。

例2 住○竜○

大腿部の CT像では (図IIa) 四頭筋はほとんど萎縮した状態である。その代わりに薄筋、大腿内転筋、半膜様筋、大腿二頭筋の見掛は肥大している。全体に見ると筋断面積は明らかに減少し、Selectivity pattern の末期で重度の虫食い像である。

下腿部 CT 像 (図IIb) では前・後脛骨筋, ヒラメ筋の CT density が低下し, 腓腹筋は 比較的よく保たれている。A/P ratio の低下が 認められる。

図 Π c の stick picture では始めの stance phase における膝関節の屈曲角度は0° に近く伸展した状態が次の stance phase にはいると 膝関節の屈曲角度は大きすぎて,不安定な歩行を示した。

図IId の三分力波形では右足の側方分力 Fx は正常の二峰性波形を示した。左右差があるの

は左大腿骨と股、膝関節の強い変形と関係があると考えられる。前後分力Fy には制動期の最大点Aが低く、駆動期の方が正常と思われる。 体重心の上下運動はバランスがよく、Fz の波形は正常 pattern である。

例3 笹〇貴〇

大腿部 CT像では(図Ⅲa)薄筋>屈筋群> 縫工筋>直筋>広筋の順に CT density がまだ 良好である。大腿内転筋は萎縮を示した。

下腿部 CT像では (図Ⅲb), homogensity であるが全筋群の density は低く, A/p ratio も低下している。

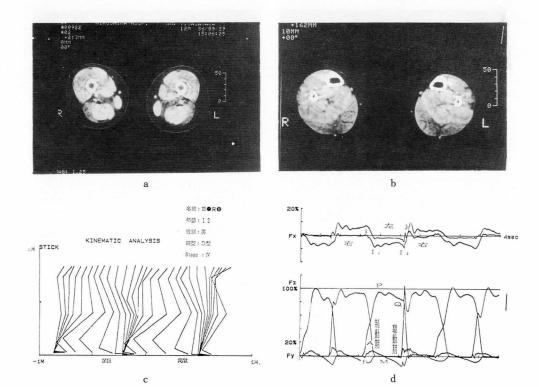
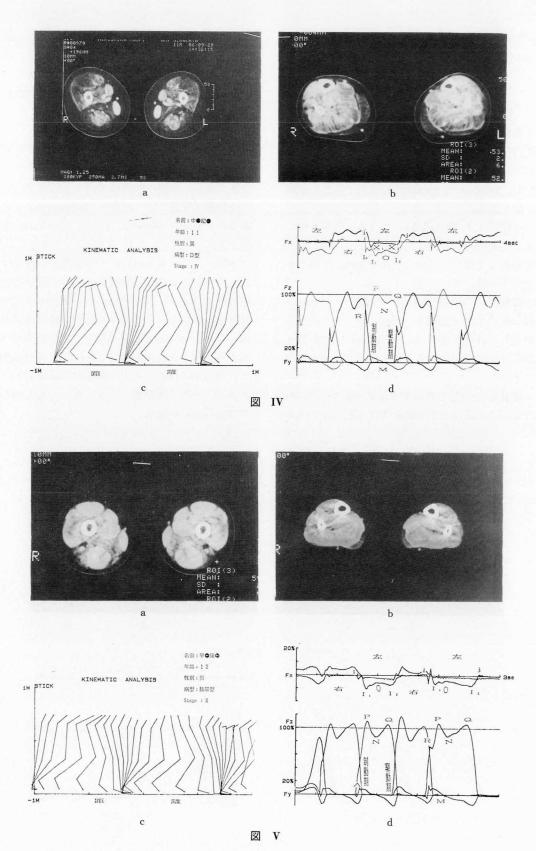


図 III



— 192 —

例4 中〇紀〇

図IVc の stick piture では各関節の動きは ダイナミックである。図IVd の三分力波形では Fx は多峰性が見え,側方不安定の波形である。Fy の制動期に notch wave が認められるので前後の移動はやや unsmooth である。垂直分力Fz ではP波の前にR波があり,これに対応してFy の前向きの小反力fとFx の外向きのi波はほぼ同位相である。この case は身体重心を上方に加速するとき,P点までの立ち上がりは unsmooth である。

例5 平〇康〇

大腿筋群の CT 像では (図Va) 大腿四頭筋中の外側広筋の CT density が低下している。 薄筋, 縫工筋及び屈筋群は well-preserved である。

下腿筋群の CT像は (図Vb) 全体的に低吸 収域を示す。

図Vc の stick picture では各関節の動きは ダイナミックである。図Vd の三分力波形は正 常の pattern と思われる。

考 察

歩行分析に対する研究は既に多数の報告がある。岩井らは force plate の臨床的応用について正常歩行の床反力の典型的パターンを作り、それと大腿義足例や片麻痺症例の歩行を行い、歩行と言う複雑な現象を客観的に評価することができるようになった。最近では畑野らは総合運動計測システムを用いて筋緊張性シストロフィー症はいくつかの型が知られているが、それぞれの型の間には筋病変の進行の速さ及び分布に差異があるので我々は同じシステムを用いてD型、ベッカー型、及び肢帯型患者の stick picture と三分力波型を検討した。更に異常歩行の原因、訓練効果の評価について下肢筋群の

CT 像を参照しながら検討した。

筋ジストロフィー症に共通な CT所見は①筋萎縮②筋脂肪化である。Selectivity pattern の所見は代償されている下肢筋群及び萎縮した筋群に混在する pattern である。即ち,虫食い像とである。一般に ADL のよく保たれる typeの筋ジストロフィー症ほど筋の代償性肥大は著明であり,とくにベッカー型は最も著明である。大腿屈筋群の中では大腿二頭筋(長頭)が早期より障害され,半腱様筋,半膜様筋及び薄筋がこの働きを代償した。大腿四頭筋の中では直筋が比較的に保たれる傾向であり,縫工筋も残りやすいのである。

下腿仮性肥大を評価する際,下腿 CT像における腓骨と脛骨の後縁に直線を引き,この線より前方と後方の面積比(A/P ratio)を求め,正常値は0.6~0.8,腓腹筋,ヒラメ筋及び後脛骨筋肥大の場合あるいは前脛骨筋萎縮の場合はA/P ratio が低下している。D型筋ジストロフィー症では初期の歩ける際に A/P ratio が低い傾向がある。

床反力の Fx, Fy, Fz はそれぞれに側方分力, 前後分力と重直分力を表しており, Fx の変動が激しいので一定なパターンをとらず, 再現性にも乏しい, 利用価値面ではマイナス効果と指摘されたが, しかし歩行中の主要な前後移動はスムースに行くようならば体重心の側方移動の安定性が微妙な影響を受ける。リズミカルな歩行を必要な微調整はFx として鋭く反映する分力であろう。

正常のFx 波形は立脚期の大部分を緩やかな二峰性波形で構成している。これは外側分力 I_1I_2 と言う。立脚初期及び終期にはごく小さな内側分力i, j波を生じ,側方安定性を確保するため,この四つの作用力は体重心が常に足底より内側に位置することが示唆される。Fy は制動期と駆動期の2つの成分から構成されるが,制動期の最初に前向きの小反力fがあり,これに対応するFx のi波,Fz のR波はほぼ同位相である。Fx は主に深い谷Nを持つ二峰性のPQ波形から構成され,第1P波の前にR波があり,P波は体重心を上方に加速する際,

Q波は下方に減速する際に生じ、PとQの間には深いNが現われる。動揺性歩行の場合には体重心の上下運動がうまくいかないので揺れるような多峰性浅い谷の波形を示すと思われる。

例2,3,4のように側方分力Fx 波形は外側の波形が多峰性である。Fyにも制動期の notch wave が多数に見えるが駆動期はまだ良さそうである。例3のFz には谷Nが浅く,前後左右上下のバランスが崩れそうな感じて,まもなく歩行不能と予測できるであろう。例1,5は正常の歩行 pattern に比べて多少差異の存在があるかもしれない,バランスがよくて三分力波形は正常と思われる。

以上の所見から考えてD型筋ジストロフィー症の進行ははやいので下肢筋力の低下によるバランスの崩壊が異常歩行の一つの大きな原因と考えられる。ベッカ型及び肢帯型はD型より下肢機能が良くて、異常歩行の出現はかなり遅いと思われる。

結 語

以上、筋ジストロフィー症の歩行分析の結果 及び下肢 CT 像を検討した。歩行の 研究に対 してシステムの開発にはまだ改良すべき点が多い。 今後私達は その方面に ついて 一層努力をし、 症例を 増大し、 それと 同時にこの症例の follow-up を経年的に行い、 異常歩行の原因及 び訓練効果の評価を行ってみる予定である。

汝 献

- 1) 岩井 昴: Force plate の臨床応用について一異 常歩行の床反力一総合リハ, **2**; 317, 1974
- 2) 奥村信二:正常歩行の床反力解析, 日整会誌, 57;309,1983
- 3) 畑野栄治: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, 筋ジス第3班昭和60年度研究報告書, 189~194,
- O' Doherty, D. S Schellinger D. et al: Computed tomographic pattern of pseudohypertrophic muscular dystrophy: preliminary results.
 J Comput Assist Tomogr. 1; 482, 1977.
- L. M. Stern D. J. Candrey. et al: Progression of muscular dystrophy assessed by Computed tomography, Developmental Medicine & Child Neurology, 1984, 26, 569-573

筋ジストロフィー症における脊柱靱帯骨化について

班 負 村 上 慶 郎 国立療養所箱根病院

共同研究者 野 ロ 隆 敏¹, 中 島 廣 志¹, 蓑 手 善 哉¹ 岡 崎 隆², 林 英 人², 馬 場 繁 二² 斉 藤 有², 豊 倉 穫³ ¹ 国立療養所箱根病院整形外科 ² 同神経内科 ³ 同リハビリ科

要旨

筋緊張性ジストロフィー症 (MD) と肢帯型 筋ジストロフィー症 (LG) の脊柱靭帯骨化につ いて比較検討した。

MD は男 9 名, 女 7 名の計16名, 平均年齢は 45.3才で, LG は男 6 名, 女 3 名計 9 名で平均 年齢は50.0才であった。

単純 X 線にて、後縦靭帯骨化 (OPLL) は、MD 4名、LG 3名にみられた。 黄色靭帯骨化 (OYL) は、MD では男8名、 女6名計14名に、LG では男4名、女2名計6名に認めた。 強直性脊椎骨増殖症 (ASH) は、MD 2名、LG 3名にみられた。

MD, LG において OPLL, OYL, ASH のいずれかが合併していた割合は, MD 16名中14名 87.5%, LG 9 名中 8 名88.8%と両疾患ともに高率に靭帯骨化傾向を有していた。

靭帯骨化と血清Ca, Pとパラソルモン (PTH) 間には、相関が認められなかった。

目 的

近年, 筋緊張性ジストロフィー症 (MD) に 脊柱韧帯骨化を合併した報告が, 散見されるようになってきた。そこで, 今回われわれは, 筋ジストロフィー症のうち MD と肢帯型筋ジストロフィー症 (LD) の脊柱靭帯骨化について比較検討した。

方 法

対象は全例入院患者で、MD は男9名、女7名の計16名、年齢は34~57才、平均45.3才で、 LG は男6名、女3名計9名で、年齢は37~63才、平均50.0才であった。

以上に対して, 頭蓋骨正側面, 頸椎側面, 全 脊椎正側面の 単純 X線撮影を 行った。 そのほ か, 血液, 生化学的検討を行った。

結 果

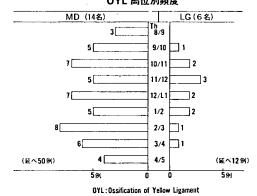
後縦靭帯骨化(OPLL)は, MD 16名中男 3

表1 OPLL

MD (16名)		LG (9名)	
1. C ₃ , C ₄ , C ₆ , 分節型, 51歳 2. C ₃ -C ₄ , 連続型, 51歳 3. L ₃ / ₄ , L ₄ / ₅ , その他, 57歳 4. L ₅ /S ₁ , その他, 39歳	M	1. C ₈ , C ₄ , C ₅ , 分節型, 56歳, 2. C ₅ -C ₇ , 連続型, 37歳, 3. C ₁ / ₂ , C ₆ , Th ₅ / ₆ , 混合型, 63歳,	M

OPLL: Ossification of Posterior Longitudinal Ligament

表 2 OYL 高位別頻度



名, 女1名計4名にみられ, 頸椎 OPLL 2名, 腰椎 OPLL 2名で, 頸椎 OPLL は, 分節型・連続型を呈していた。LG は, 男1名, 女2

名にみられ、頸椎 OPLL は分節型・連続型・ 混合型を呈し、1 例は胸椎 OPLL を合併して いた(表1)。

黄色靭帯骨化 (OYL) は, MD では男8名, 女6名計14名87.5%に認め, 発生高位は Th8/9~L4/5間にわたり, 男は延べ23例, 女は27例計延べ50例であった。LG では, 男4名, 女2名計6名66.6%に認め, Th9/10~L3/4間にみられ, 男9例, 女3例延べ12例であった。OYLの発生高位は, MD, LGともに下位胸椎から上位腰椎にかけて多い傾向にあり, MDは1例あたり約3ヶ所, LG は2ヶ所と, MD の方が1例あたりの罹患部位が多かった(表2)。

強直性脊椎骨増殖症 (ASH) は、少なくとも 隣接4椎体に及ぶ前側面像の連続した骨化像を 有し、椎間腔が保たれているものとして調べ

表3 ASH

MD (16名)	LG (19名)	
1. Th ₆ -Th ₁₂ , 51歳, M 2. Th ₁₁ -L ₃ , 57歳, M	1. (C ₇ -Th ₁), Th ₈ -Th ₁₂ , 2. (C ₅ -C ₇), Th ₄ -L ₅ , 3. Th ₁₁ -L ₂ ,	56歳, F 63歳, F 59歳, M

ASH: Ankylosing Spinal Hyperostosis () 内は隣接4椎体に及んでいない。

表 4 MD, LG の靭帯骨化頻度

	MD	LG	
OPLL	0	0	
OYL	9 (56.2)	4 (44.4)	
ASH	0	1 (11.1)	
OPLL+OYL	3 (18.8)	2 (22.2)	
OPLL+ASH	0	0	
OYL +ASH	1 (6.2)	0	
OPLL+OYL+ASH	1 (6.2)	1 (11.1)	
所見なし	2 (12.5)	1 (11.1)	
	計 16名 (%)	計 9名 (%)	

表 5 頭蓋骨の異常所見

	症例数	頭蓋骨肥厚	前頭洞の拡大	トルコ鞍架橋化
MD	16	14 (87.5)	11 (68.8)	3 (18.8)
LG	9	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2) (%)

た。その結果 MD では, $Th_6 \sim Th_{12}$, $Th_{11} \sim L_8$ に及ぶ連続した骨化像を認めた男 2 例,LG では, $Th_8 \sim Th_{12}$, $Th_4 \sim L_5$, $Th_{11} \sim L_2$ の 3 例 にみられ,全体として LG の方に発生頻度が高かったが,発生高位としては特徴がみられなかった(表 3)。

MD, LG の靭帯骨化頻度をみると, MD は 16名中14名87.5%に, LG は 9 名中 8 名88.8% と, 両疾患ともに高率に靭帯骨化傾向を有していた。なかでも OYL 単純例が, MD, LG ともに最も多く, また, OPLL, OYL, ASH 合併例も各 1 名ずつみられ, 両疾患に靭帯骨化傾向の相違がみられなかった (表 4)。

頭蓋骨の異常は, MD では頭蓋骨肥厚, 前頭 洞の拡大が LG に比し高率で, 1 例を除き, 3 項目のいずれかが合併していた(表5)。

PTH, 血清Ca, P の異常値例は, PTH が125 pg/ml と僅かに上昇した MD の1例と, 血清 Ca またはP値が低下した MD 1例, LG 2例 のみで, 靭帯骨化とは明らかな相関がみいだされなかった。そのほかの血液, 生化学的検査でも特に異常が認められなかった。

以下代表例を供覧する。

- 1) MD, 51才, 男, C₃, C₄ に分節型 OPLL が みられる (写真 1)。
- 2) LG, 37才, 男, C₅~C₇ の連続型 OPLL である (写真 2)。
- 3) MD, 39才, 女, Th₈~L₅に OYL がみられる (写真 3)。
- 4) LG, 63才, 女, Th₄~L₅ に ASH を認め

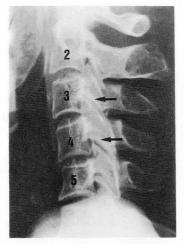


写真 1

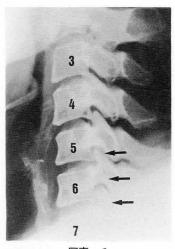


写真 2

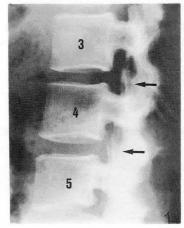


写真 3

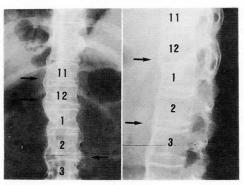


写真 4

表 6 MD に合した脊柱靭帯骨化と頭蓋骨肥厚の報告例

発表年度	報告者	症例	OPLL	OYL	OALL	頭蓋骨肥厚
1961	森田ら	41, F	C ₂ -C ₇ ?, 連続型		C ₁ -C ₆ ?	
1977	村上ら	52, M	C ₃ -C ₇ , 連続型		Th10-L4	
			Th_{12} - L_2 ?			
1985	千田ら	52, F	C ₃ -C ₇ , 分節型	L_1 - L_3		+
		61, M	C ₅ -C ₆ , 分節型			
1986	川村ら	42, F	C₅-Th₃, 混合型	+		
		40, F	C_3 -Th ₆ ?	Th ₈ -L ₅	+	+
1986	富ら	39, M	C ₃ -C ₄ , 連続型			+
1986	谷脇ら	40, F	C2-Th2, 連続型	Th ₁ -Th ₂		+

OALL: Ossific ation of Anterior Longitudinal Ligament

る (写真4)。

考 察

MD に合併した脊柱靭帯骨化については,本邦では1961年,41才男の頸椎 OPLL と前縦靭帯骨化 (OALL) 合併例を森田ら¹¹ が報告したのが初めてと思われる。以後,調べた限りでは1977年のわれわれの報告を含め8例のみであり,MD と靭帯骨化については報告が少ない(表6)。¹¹²⁾³⁽⁴⁾⁵⁾⁶⁾

今回、MD のみならず LG についても単純 X線で、 脊柱靭帯骨化 につき 調査した 結果、 OPLL は一般人の出現頻度 $2 \sim 3 \, \%$ で、 に比し、 MD の25%, LG の33.3% と両疾患ともに高率 に認められ、 更に OYL, ASH も高率に合併していた。

脊柱靭帯骨化に関し、多系統性疾患である MD については、従来より内分泌学的な素因の 関与が考えられているが、LG においても MD と同様に高率に脊柱靭帯骨化傾向を認めたこと は注目に値することと思われる。

今回,症例数も少なく,また,内分泌学的検討も不十分であり,今後更に検討を加えたいと考えている。

まとめ

- 1. MD 16名, LG 9名に対し単純 X 線 撮影に て脊柱靭帯骨化について検討した。
- 2. MD の87.5%, LG の88.8%に靭帯骨化傾

向を認めた。

3. 靭帯骨化と血清Ca, Pと PTH 間には、相 関が認められなかった。

油 文

- 森田昭之助,小林義康ら: Myotonia dystrophica 2 例の臨床的観察および内分泌学的検索。臨床神 経 1; 151, 1961
- 2) 村上慶郎,中村正敬ら:筋緊張性ジストロフィー 症に合併した後縦靭骨化症の1例.厚生省特定疾 患・後縦靭帯骨化症調査研究班・昭和51年度研究 報告書:48,1977
- 3) 千田康博, 松岡幸彦: 脊柱靭帯骨化を合併した myotonic dystrophy の兄妹例. 神経内科 22; 505, 1985
- 4) 川村力, 木下真男ら:後縦靭帯骨化症により横断 性脊髄症を呈した筋緊張性ジストロフィー. 2症 例報告. 臨床神経 **26**; 387, 1986
- 5) 富英明,向山昌邦ら:透明中隔欠損,脳室拡大, 頸椎後縦靭帯骨化を認めた先天性筋強直性ジスト ロフィーの1成人剖検例。臨床神経 26;437, 1986
- 6) 谷脇考恭,山下順章:著明な後縦靭帯骨化症を 伴った筋緊張性ジストロフィー.神経内科 24; 516,1986
- 7) 柳務ほか:後縦靭帯骨化症の疫学的臨床的レ線学的研究.厚生省特定疾患・後縦靭帯骨化症調査研究班・昭和50年度研究報告書:49,1976
- 8) 町田秀人, 黒川高秀ら:頸椎後縦靭帯骨化と胸椎 黄色靭帯骨化との関連について. 整形・災害外科 24;185,1981

筋緊張性ジストロフィーの頭頸部レントゲン所見について

 班
 員
 畑
 野
 栄
 治

 広島大学整形外科

共同研究者 升 田 慶 三, 三 好 和 雄 唐 川 武 典, 亀 尾 等 国立療養所原病院

筋緊張性 ジストロフィー (以下 MyD と略 す) は常染色体性優性遺伝形式を示し、筋肉, 脳, 水晶体, 生殖器官など多くの臓器異常を起 こす多系統疾患である。骨異常所見としては頭 蓋骨過骨 (内板肥厚),トルコ鞍架橋,トルコ鞍 狭小, 副鼻腔拡大 などが 知られている。 しか し、最近では脊柱靭帯骨化との関連性について 言及している報告が多くなってきている。脊柱 靱帯骨化を合併する症例の報告が過去にないわ けではないが、偶然に合併したものであろうな どとするものもあり、両者の関連性については 余り詳細に説明されていない。そこで、今回わ れわれは当整形外科および国立療養所原病院を 受診した16名の MyD 患者の内,頭頸部X線撮 影を行った13名の脊柱靱帯骨化像,軟部組織石 灰化像および頭蓋骨骨異常の有無について調査 を行ったので、若干の文献的考察を加えて報告 する。

I. 症例の概要

男11名,女2名であり年齢は最低17才,最高61才,平均44.4才である。機能障害度(厚生省筋ジストロフィー症研究班による)は,障害度1,2,4,5がそれぞれ7人,3人,1人,2人である。頸椎の正面および側面X線撮影は全例に,頭蓋X線撮彰は9名に行った。

II. 結果

A. 脊柱靱帯骨化について

後縦靱帯骨化(以下 OPLL と略す)のある 症例は3名に認められた。35才の症例(男性) は第5,6頸椎間での分節型 OPLL,56才の症例 (男性)は第1から第7頸椎レベルにわたる 広範囲の連続型 OPLL (症例1),そして61才 の症例 (男性)は第5頸椎レベルでの限極型 OPLL である。後環椎後頭靱帯の骨化 (以下 posterior ponticle と呼ぶ)は55才の男性 (症 例2)に認められた。また項中隔の骨化である Barsony 陰影は44才,56才,61才の男性例に観 察された。

B. 頭蓋骨の異常について

頭蓋骨の内板肥厚は9名中8名に、副鼻腔の 拡大は全例に認められた。

C. 軟部組織の石灰化腫瘤について

頭頸部の石灰化腫瘤は3例(いずれも男性) に認められた。35才の症例はほぼ頭頂部に栗豆 大,56才の症例は左後頭部に母指頭大,43才の 症例は左右の項部に小指頭大の石灰化腫瘤を持 っていた。

III. 代表的な症例

症例1.56才,男性,独身。

家族歴:甥が MyD である。

現病歴:幼少時より敏捷性に欠け,運動会ではいつもビリであった。中学校卒業後自動車工場へ勤務,28才時運動手として再就職するもハンドル操作が困難となり,30才で退職し以後無職である。31才時 MyD の診断を受け,33才より授産所に入所し,56才で歩行困難となり当院に入院。入院時,機能障害度(厚生省筋シス研究班制定)はステージ4,前頭部脱毛,鼻声,尿失禁があり 白内障の 手術を すでに 受けてい



図1. (a) 症例1.56才,男。 石灰化腫瘤.



図1. (b) 頭蓋骨側面像. 頭蓋骨内板肥厚および副鼻腔の拡大がある。

る。頭部に母指頭大の石灰化腫瘤を認める(図 1.a)。 なお知覚障害,深部腱反射亢進,病的 反射などは認められない。

検査所見: % 肺活量 20%, 血液生化学では CPK44 (正常値25以下), 中性脂肪322 mg と高値を示している 以外特に異常を認めない。 なお, 甲状腺, 糖尿病などの内分泌疾患は認められない。

X線学的所見: 頭蓋骨内板肥厚, 副鼻腔拡大 (図 1.b), C1 から C7 レベルにかけての連続型 OPLL (図 1.c), 胸椎においては 前縦靱帯骨化 (OALL) と 黄靱帯骨化 (OYL) があり bamboo spine 様の像, L3 から L5 にかけて



図1. (c) 頸椎側面像 C_1 から C_7 レベルにかけて OPLL 連続型が認められる。

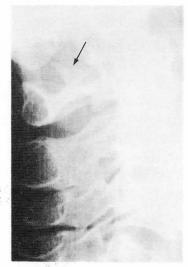


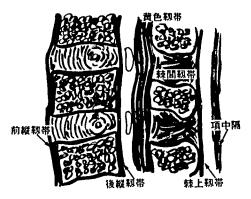
図2 症例2.55才, 男. 矢印は posterior ponticleを示す。

の OPLL そして左股関節臼蓋外縁に接して骨 化像が認められる。

症例 2.55才, 男性。

家族歴:妹も MyD であり41才で死亡。

現病歴:幼少時より運動能力,機敏性に欠けており,中学校卒業後2年間農業の手伝いをし以後塩袋の運搬作業を2年,土方を1年,鉱山に4年と職業を頻回にかえる。30才頃より転倒



脊柱靭帯骨化のいろいろ

靭 帯 → OPLL 後縦

靭 帯 → OYL 盐 色

前 縦 靭 帯 → OALL

带 → OISL 棘 間 靭

項

带 → OSSL 上靭 隔 → Barsony

中 後環椎後頭靭帯 → posterior ponticle

し易くなり徐々に歩行も困難となる。55才時授 産所より当院に入院する。入院時の機能障害度 はステージ5で、前頭部脱毛、著明な鼻声、両 眼瞼下垂, 知能低下 (WAIS での 言語性 IQ は59, 動作性 IQ は72) などを認める。

検査所見:%肺活量32%,血液生化学では電 解質, CPK などすべて正常範囲内にあり、甲 状腺や糖尿病などの内分泌機能にも異常が認め られない。

X線学的所見:環椎後弓に posterior ponticle (図2), 中部胸椎(椎)体前縁に著明な骨棘, 右座骨結節部と右脛骨外側顆下縁に接して異所 性骨化を認める。

IV. 考

MyD はなんらかの形質膜リセプターに異常 がある可能性が考えられており、臨床的には、 ①ミオトニア (筋緊張) 症状, ②筋力低下, ③ 筋萎縮, ④ミオパチー 顔貌, ⑤鼻声, ⑥白内 障, ⑦早期前頭部脱毛, ⑧知能低下, ⑨内分泌 異常、10性腺萎縮などの多彩な症状を示す多系 統疾患であり、そのほか多くの骨異常所見も指 摘されている。常染色体性優性遺伝をするとい われており、われわれの症例では5例に家族内 発症が認められた。

斎田ら¹⁾ は日本における MyD 患者の分布,

障害の現況などを把握するために全国的なアン ケート調査を昭和60年に行っているが、OPLL など骨異常所見の有無については残念ながら調 べていない。 その症例数は 764 例 (男 466, 女 295例) で患者の年齢は40才から44才にピーク があり、家系内発生は36.6%に認められたと述 べている。さらに90%の者にミオトニア、筋力 低下, 筋肉萎縮が, 41%に知能低下, 26%に視 力障害,20%に耐糖能異常,頭蓋X線異常は23 %に認められたとしている。

OPLL について:頸椎周囲には多くの靱帯 があり、それが骨化を起こしたものについては 図3のごとく特殊な名称で呼ばれているものが ある。OPLL は欧米人には少ない(Mayo ク リニックの調査では854例中1名,西ドイツマイ ンツ大学では981例中1名など)が,日本人など 東南アジアの人種には多いと言われている。本 邦においては、筋ジスと同様に厚生省の脊柱靱 帯骨化症調査研究班が組織されており、活発な 研究が成されている。 OPLL は日本人の約2 り、前縦靱帯骨化、黄色靱帯骨化なども合併す ることが多い。また OPLL は同胞では一般の 約10倍の頻度で発見されるとも言われており, その体質的素因の遺伝は強く示唆されている。 そのほか 糖尿病負荷テストを 行うと約 25 %位 に糖尿病型があるなどの報告もみられており、 OPLL など 脊柱靱帯骨化と糖代謝異常との間 にはなんらかの関連性があると思われる²⁾。 さ てここで MyD と OPLL 合併例の報告につい てみると古くは森田ら3) (1961) が41才の男性 例に,安藤ら4) (1972) は MyD の4例中2例 に(43才男性で頸椎部と胸腰椎部の OPLL, 34 才男性で頸椎部の OPLL) OPLL を認めている が、両者の関係については、OPLL は本症の病 態の一つであるのか、あるいは偶然の合併であ るのか不明であるとしている。村上ら50 (1977) の症例は52才の男性でC3からC7レベルにか けての連続型 OPLL のほかに Th12 から L2 レベルの OPLL と Th10 から L3レベルの OALL を合併しているものの、腰痛、血沈な どに対してブタゾリジンがドラマチックに効い たということで、強直性脊椎炎ではなかろうか

表1 筋緊張性ジストロフィー症に伴う OPLL の報告例

No.	報告者	報告年	性別	年齢	OPLLのレベル	その他の骨化
1	森田ら	1961	男	41	?	
2	安藤ら	1972	男	43	?	
3	安藤ら	1972	男	34	?	
4	村上ら	1977	男	52	C ₃ -C ₇ 連続型	OPLL (Th ₁₂ -L ₂), OALL (Th ₁₀ -L ₃)
5	勝島ら	1985	女	40	?	OYL
6	町田ら	1985	男	36	?	
7	町田ら	1985	男	37	?	
8	千田ら	1985	女	52	C ₃ -C ₇ 分節型	$OYL (L_1-L_3)$
9	千田ら	1985	男	61	C ₅ -C ₆ 分節型	
10	谷脇ら	1986	女	40	C2-Th2 連続型	OYL (Th ₁ -Th ₂)
11	畑野ら	1986	男	35	Cs-C。分節型	(
12	畑野ら	1986	男	56	C ₁ -C ₇ 連続型	OALL (Th ₁₀ -Th ₁₂), OPLL (L ₃ -L ₅)
13	畑野ら	1986	男	61	C ₅ 限局型	13 -137, 0-22 (23 23)

としている。1985年になると OPLL を合併し た MyD 症例の報告があいついで出されてお り, その数は実に5例に及ぶ。勝島ら6 (1985) の症例は OPLL と黄靭帯骨化による対麻痺の ために歩行不能、尿便失禁をきたしたものであ る。彼らは MyD は遺伝性多系統疾患であり頭 蓋骨過形成 などの骨障害を伴い, 一方 OPLL も遺伝性素因を有し糖尿病や Ca代謝障害を合 併する ことから, 両者の 骨障害機転の 間には Ca 代謝異常などの共通の障害因子が考えられ るとしている。町田ら⁷⁾ (1985) は MyD の 8 例中 2 例に(36才と37才の男性) OPLL の所見 を認めており、OPLLは本症の multisystemic involvement の一つであるとしている。千田 ら⁸⁾ (1985) の報告した2症例は兄妹例であり, 52才の妹例にはC3からC7レベルにかけての 分節型 OPLL とL1 からL3 レベルの OYL, そのほかに内前頭過骨症が、一方61才の兄例に はC5からC7レベルにかけての分節型 OPL Lが認められたとしている。このことより,両者 の間には遺伝的素因の基に骨障害機転上なんら かの因果関係があるのではないかと推察してい る(表1)。

posterior ponticle について:次に症例2に 観察された posterior ponticle であるが、これ は頸椎X線撮影をとると約数%に観察される⁹⁾ といわれているものの、MyD に合併している 症例報告は著者らが渉猟し得る限りおいては見 あたらない。この原因については後弓の椎骨動

脈溝そのものが foramen になったもの、上関 節突起後縁から発生した骨棘とするものあるい は脊椎動物では常在するが人間では退化、消失 したものなどの説がみられる。現在では環椎後 弓上面と大後頭孔辺縁の間を連絡する後環椎後 頭靱帯が骨化したものであるという説10)11)の方 が支持されているようである。森下らり (1982) は5607例の頸椎X線撮影を行った結果, posterior ponticle は5.9%に存在し、その頻度は男女 とも10才未満では2.4%から2.9%と低いが、10 才代から70才代では4.5%から7.6%と少し高く なり、80才代では10%以上に認められたと報告 している。このように正常の高齢者の頸椎X線 像をよく注意してみればそんなに珍しい所見で はないので、われわれの症例の posterior ponticle についてもあえて、MyD に合併したもの として特記すべきではないかも知れないが,こ れも OPLL と同様に脊柱靱帯が骨化したもの である可能性が強いのであえて述べさせて頂い た。骨化が拡大して後頭孔まで達するというこ とはないようであるが、骨化が進んだものでは 環椎外側塊後上方から椎骨動脈と後頭下神経を 囲むように 後弓上面にかけて骨性の架橋 (posterior ponticle)が観察される。骨化の形状によ り5型に分類されているが、われわれの症例の posterior ponticle は Romanus の分類¹²⁾のV 型に相当する。多くの MyD の頸椎 X線像につ いて調査すると OPLL と同様に posterior ponticle の合併頻度も高くなることが推察される。

そのほか、項中隔の骨化である Barsony 陰影は 3 例に認められ、これもOPLLと同様に通常の 頻度よりは多いと思われる。また、軟部組織の 石灰化腫瘤が 3 例も認められた。症例 2 では、座骨、腸骨、脛骨での腱付着部に骨化が観察されたが、Resnick¹³⁾(1975)は脊柱靱帯のみならず全身の 靱帯 および 腱付着部の 骨化を DISH (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis)と 呼んでおり、今後は四肢などの腱付着部についても骨化の有無を調査してみる必要があると思われる。

以上の所見は、MyDが脊柱靱帯や軟部組織の 骨化あるいは石灰化を高率に合併することを示 唆している。

引用文献

- 1) 斎田恭子, 松岡幸彦: 筋緊張性ジストロフィー症 遺伝・疫学一全国アンケート調査第一報。厚生省 神経疾患研 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。91, 1985
- 2) 寺山和雄: 脊柱靭帯骨化症。からだの科学 臨時 増刊; 173, 1986
- 森田昭之助,小林義康ら: Myotonia dystrophica
 2 例の臨床的観察および内分泌学的検索。臨床神経 1;151,1961

- 4) 安藤正, 高橋定雄ら: Myotonic dystrophy の追加症例。臨整外7;481,1972
- 5) 村上慶郎, 中村正敬ら: 筋緊張性ジストロフィー 症に合併した後縦靭帯骨化症の1例。厚生省特定 疾患・骨・靭帯異常調査研究班・昭和51年度研究 報告書。48, 1977.
- 6) 勝島聡一郎, 内田敦子ら: 靭帯骨化により paraplegia を呈した myotonic dystrophyの1 例。臨 神経 25; 227, 1985
- 7) 町田晃,下小野田嘩夫ら:整形外科を訪れる筋緊 張性シストロフィー症の臨床像について。整形外 科 36;1811,1985
- 8) 千田康博,松岡幸彦ら:脊柱靭帯骨化を合併した myotonic dystrophy の兄妹例。神経内科 22; 505, 1985
- 9) 森下益多朗, 黒木良克ら: 先天性頸椎異常について。整形・災害外科 **25**; 1225, 1982
- Schinz HR: Lehrbuch der Rontgendiagnostik, Georg. Theme, Stuttgart, 1951, p. 1433
- 11) 土井恭平, 栗原 章ら:頸椎の posterior ponticle について。整形外科 **32**; 477, 1981.
- 12) Romanus T: A variation of the atlas. Acta Radiol 2; 289, 1964
- 13) Resnick D, Shaub SR et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestiers' manifestations. Radiology 115; 513, 1975

進行性筋萎縮性疾患の骨折

班 員 畑 野 栄 治

共同研究者 升 田 慶 三, 三 好 和 雄, 徐 海 源 唐 川 武 典, 龟 尾 等 国立療養所原病院

進行性筋萎縮性疾患の患者は筋肉萎縮による 起立,座位バランスの低下などにより転倒し易 くまた,その際に軟部組織の非薄化,骨脆弱 性"などがあるために容易に四肢骨折を起こす とされている。この疾患に対して満足すべき治 療法のない現在では,四肢骨折の発生を予防 し,あるいはやむなく骨折が発生した場合は能 能的治療法を行ってできるだけ高い ADL 能力 を維持することが重要である。従って今回われ を維持することが重要である。従って今回われ われは今後の指針とすべく,国立原病院に過去 われは今後の指針とすべく,国立原病院に過去 21年間に入院した進行性筋萎縮性疾患の患者 で,四肢骨折を経験した者の骨折部位および原 因などについて調査すると共に,最近試作した 機能的ブレースについても一定の効果を確認し ているので,その一端を紹介する。

1. 症例の概要

進行性筋萎縮性疾患で四肢骨折を経験した症例の疾患別頻度は Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下 DMD と略す) 19症例26件, 福山型 先天型筋ジストロフィー症(以下 FCMD と略す) が 2 症例 6件, 脊髄性進行性筋萎縮症(以下 SPMA と略す) が 2 症例 2件, 肢帯型筋ジストロフィー症(以下 L-G と略す) が 1 症例 1 件の合計24症例35件である。

2. 結 果

A. Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨折 について

① 骨折時の年齢および機能障害度

骨折発生年齢は最低が 9 才, 最高が21才で平均13.8才である。10才以下での骨折が 3 件, 11才から15才が18件, 16才から21才が 5 件であり14才での骨折が 6 件と最多である。骨折時の機能障害度(厚生省筋ジス研究班制定)は歩行可能なステージIII, IVの時がそれぞれ 3 件, 以下ステージV, VI, VII, VIIIの時はそれぞれ 4 件, 8 件, 5 件, 3 件であり, 平均障害度はステージ 5.7 である。

② 骨折件数

骨折件数は昭和40年代の10年間ではわずかに 6件であるが、昭和51、52年の骨折件数はそれ ぞれ5件、6件と多発している。骨折した患者 は全例男性で、1回の骨折を経験した者が12症 例、2回が7症例ある。2回の骨折を経験した 7症例のうち2例は同じ障害度の時に骨折して おり、1回目と2回目の骨折の間の期間はそれ ぞれ7カ月と9カ月である。1回目と2回目の 骨折の間の最短期間は7カ月、最長期間は8年 6カ月であり、平均2年5カ月である。

③ 骨折の部位

大腿骨が12件,上腕骨が9件,脛骨が4件,中足骨が1件である。大腿骨骨折は右側が7件,左側が5件となり余り左右差がないが,骨折部についてみると全ての骨折が末梢の metaphyse で起こっている。一方,上腕骨骨折は右側がわずかに2件であるが,左側は7件もあり,これは DMD の側弯カーブの殆どが右側

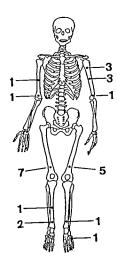


図1 骨折の部位別頻度 (Duchenne 型筋ジストロフィー症について)

凸であることと関係しているのかもしれない。 上腕骨での骨折部位は中枢端が3件,骨幹部が4件,末梢端が2件であり、上腕骨全体にわたってほぼ均等に骨折している(図1)。

④ 大腿骨骨折と上腕骨骨折の比較

上腕骨骨折と大腿骨骨折の発生年齢について みると、上腕骨骨折は車椅子が暴走したために 転落した21才の症例を除き全て9才から14才ま での若年令で起きている(平均12.4才)。しか し大腿骨骨折の発生年齢は12才から17才であり (平均14.0才),上腕骨骨折の発生年齢よりは高 い。次に上腕骨骨折と大腿骨骨折時の機能障害 度についてみると,上腕骨骨折では機能障害度 III, IV, V, VII, VIIの時の骨折がそれぞれ2, 3, 2, 1, 1件 (平均障害度4.8) となるが, 大腿骨骨折では機能障害度V, VI, VII, VIIでの 骨折がそれぞれ2, 6, 3, 1件となり(平均 障害度6.3), 障害度がより進展してからの骨折 は大腿骨骨折の方が多いことがわかる。そのほ か骨折時の体重についてみると大腿骨骨折例が 平均27.4 kg, 上腕骨骨折例が平均33.3 kg とな り、上腕骨骨折の発生年齢は大腿骨骨折の発生 年齢よりも若年であるにも拘わらず、体重は重 くなっている。骨折時の肺活量は大腿骨骨折例 が平均999 ml, 上腕骨骨折例が847 ml である。

⑤ 骨折の原因

原因で最も多いのが転倒で15件,周囲の物体

表1 骨折原因と骨折部位との関係

		上腕骨	大腿骨	脛骨	中足骨
転	倒	7	6	1	1
物と	接 触	1	2	2	0
体 位	変 換	0	3	1	0
不	明	1	1	0	0

との接触によるものが5件,体位変換が4件, そして不明が実に2件もある。障害度VIの時に 発生した骨折8件の原因中ではバランスを失っ たための転倒が6件で最多であるが、障害度VII の時期での5骨折は体位変換を原因とするもの が最多であり、 転倒によるものは一件もみられ ない。転倒を原因とする15骨折のうち、12件の 骨折はそれぞれ座位姿勢(8件)をとっている 時,歩行中(3件),あるいは起立時(1件)に バランスを失って転倒したものである。転倒を 原因とする骨折の中では上腕骨が最多で7件あ り,以下大腿骨の6件,脛骨と中足骨骨折の1 件となる。周囲の物体と接触したために発生し た骨折は大腿骨,脛骨ともそれぞれ2件ずつあ り、上腕骨は1件である。次に体位変換時に 起こった骨折の原因についてみると、大腿骨と 脛骨で それぞれ 3件と 1件あり、全ての骨折 が 下肢で起り, 上肢の骨折は 全く 見られない (表1)。歩行不能となりベッド生活に入った DMD 患児は深夜になると頻回に体位変換を要 求する。体位変換を行うときに発生した4件の 骨折中2件は深液の体位変換時に起きたもので ある。これらの DMD 児の骨折を,発生した 場所でみると病院内が21件、自宅が(外泊中) 5件である。

⑥ 骨片の転位について

最も頻度の多い大腿骨骨折12件のうち、転位がないものが5件ある。残りの7件は転位があるもののその程度は軽く、骨横径の3分の1以下の転位が5件で、骨横径以上のものはわずかに2件である。次に頻度の多い上腕骨骨折の転位についてみると、骨横径以上のものが1件、骨横径の3分の1以下のものが3件であり、転位のないものは5件であった。また、大腿骨骨折の骨折型についてみると横骨折、龟裂骨折、ちせん骨折、若木骨折がそれぞれ6件、3件、

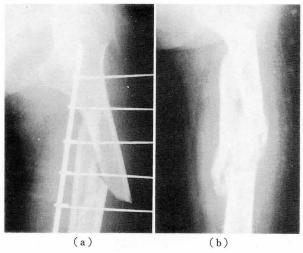


図2 24歳,女性。

脊髄性進行性筋萎縮症。昭和59年12月22日排泄の時,左大腿骨骨幹部骨折を起こす。中枢側骨片は外側に転位しており,内側には第3骨片が認められる(a)。

われわれの試作したブレースにて約2.5 カ月間固定し、良好な骨癒合を得た。図(b)は受傷後3.5カ月のレントゲンであり、外側転位していた中枢側の骨片は整復されて骨癒合している。

2件, 1件であった。

⑦ 治療法

ギプス固定を20骨折,手術を2骨折(大腿骨1例,上腕骨1例),collar & cuff(上腕骨)を1例に行い,特に処置を行わなかったものは3骨折あった。大腿骨骨折に対してのギプス固定の範囲は昭和50年代初期までは腹部から足先までであったが,それ以後は大腿上部から足先までの症例がほとんどである。なお,ギプス固定期間は平均9.1週であった。

B: そのほかの進行性筋萎縮性疾患の骨折に ついて

まず FCMD 2 例の骨折についてみると, 1 例は4回, 他の1 例は2回といずれも多数回の骨折を経験している。まず, 4回も骨折している前者についてみると, 骨折発生年齢は9歳, 11歳, 17歳, 18歳であり, その時の機能障害度はそれぞれ6, 7, 8, 8, また骨折部位は最初の2回が左大腿骨末梢の metaphyse, 3回目が右大腿骨骨幹部, 4回目がまた左大腿骨末梢部の metaphyse である。最初の2回の骨折は 自宅で外泊している時, 後の2回の骨折は病院内で発生している。4回の骨折の原因はそれ

ぞれ 弟が 後ろから 倒したため、 父が患者を抱 いている時に両側膝関節が衝突したため、機序 は不明であるが入浴の時, そして最後が体位変 換時であり、骨折はいずれも比較的軽度の外傷 で起きているようである。2回の骨折を経験し ている(12歳と17歳の時) もう一人の FCMD の骨折は、それぞれ右大腿骨末梢の metaphyse と右上腕骨骨幹部である。次に、SPMA の2 例は それぞれ 12歳と 26歳の時に 右大腿骨末梢 の metaphyse と左大腿骨骨幹部で骨折してお り, 前者はギプス, 後者はわれわれの試作した ブレースにより骨癒合を得ている(図2)。L-G の1例は15歳(障害度2)の時に起立しようと してバランスを崩し、転倒して右第5中足骨骨 折を起こしている。これら Duchenne 型以外 の進行性筋萎縮性疾患 9 症例の治療法はギプス が7件,手術が1件,ブレースが1件である。

考 察

A. DMD の骨折について

過去 21 年間に 国立原病院に入院した DMD 患者 148 名のうち約 12.8 %が 骨折を 経験した ことになるがこれは、井上ら 2 の発表している 141名の DMD 患者のうち18名(12.7%)が骨折経験者であったという頻度とほぼ同じである。このように筋ジス患者に骨折が多発する原因として、①筋力低下によりバランスを失い易く、転倒しやすいこと、②筋肉および皮下脂肪組織の萎縮のために外力に対する衝撃吸収力が低下し、そのため骨が直接に外力を受けやすいこと、③骨脆弱性(骨横径が減少する求心性骨萎縮、関節周囲の骨粗髪化³-5)など)があげられている。

骨折部位について:26骨折のうち大腿骨および上腕骨での骨折はそれぞれ12骨折(46%),9骨折(35%)あり,両者で全体の81%を占めていた。しかし,井上ら²⁾の調査によると18骨折のうち大腿骨が15骨折(83%)と圧倒的に多く,上腕骨はわずかに1骨折(6%)となっている。またわれわれの症例の大腿骨骨折はすべて顆上部のmetaphyseで起こっていたが,井上らのそれは顆上部が13骨折,そのほかの部位が2骨折となっている。

転倒について:車椅子に座っていて前方へ転倒した2症例の機能障害度は、まだ静的な座位バランスが比較的に安定しているステージVIである。しかし、ステージVIといっても重心の移動があると体幹あるいは上肢の筋力低下のためにバランスをとりにくく、そのために容易に転倒し、さらに適切な防禦姿勢をとれないので骨折を生じる。従って、遅くとも患児の障害度がVIになった時点では車椅子に安全ベルトを備えつけておく必要がある。

トランスファーについて: DMD 患児は自分の体が周囲の物体に衝突しかかっていることに気付いても,筋力の低下があるために自分では避けることができない。そのうえ,軟部組織が非薄し,骨は直撃を受けることになる。従って,患児をトランスファーする時は,周囲の物体に衝突させないように細心の注意を払う必要がある。

車椅子上での骨折について: Siegel⁶)は骨折 原因として車椅子からの転倒が最多であると述 べているが、われわれの症例では26骨折中わず かに4件であった。この理由として次のことが 考えられる。アメリカの DMD 患者は原則と して自宅療養しており、社会的生活も活発のようである。従って普通型車椅子あるいは電動車椅子を使用する機会が多い。一方、私達の病院へ入院している患者も、日中は車椅子を利用するのであるが、生活はほとんど病院内だけに限られており、しかも学校休暇中に外泊する自宅は日本特有の家屋構造であるために車椅子をほとんど使用することが出来ない。

骨片の転位について:健康な若年者に骨折が起こると,顔面は蒼白になり痛みのために悲鳴をあげることさえある。しかし DMD では骨折が起こっても筋力低下のために筋肉のスパスムが弱く,またそのために骨片の転位も少ないので,疼痛の程度は皆が予想するほどではない。われわれの症例の中には骨折を起こした日および骨折の原因がどうしてもわからない症例が2件もあった。骨片の転位がみられない12骨折のうち7骨折は,受傷日以後になって診断が下されていた。以上のことより,患児がわずかの痛みでも訴えれば一応,骨折をルールアウトするためにレントゲンチェックをしたほうが良いと思われる。

B. われわれが試作したブレースについて

骨折の治療原則は骨折部上下の関節も入れて 固定することであるが、最近では強固な内固定 や 創外固定器などの 開発に よって、 必ずしも この 原則に 固執 しなくても よくなってきてい る。進行性筋萎縮性疾患の患者は骨折などによ ってたとえ短期間であろうとベッド上での安静 を強いられると、それを契機として歩行不可能 となったり、そこまでいかなくても筋肉萎縮、 筋力低下が急速に進展する。従来よりわれわれ は骨折治療の原則に従った治療を行いつつも、 常に後ろめたい感じを抱いていた。一昨年、筋 ジス患者の大腿骨骨折のレントゲン写真を総点 検したところ、骨片の転位の程度が少ないこと を再確認したので、これならプラスチックブレ ースでも十分に固定できるのではないかという 期待を持って、 現在の ブレースを 試作し始め た。このブレースのソケットは前開き式で大腿 骨のみを固定する。中枢側は大腿義足に使う大 腿四辺形ソケット、末梢側は逆 KBM 型のソ ケット (KBM 型ソケットは下腿義足に使用す る)にして、骨折部には十分な牽引力と固定性が加わるようにした(図3)。このブレースは進行性筋萎縮性疾患で最も多く発生する大腿骨末梢側のmetaphyseでの骨折よりはむしろ大腿骨骨幹部骨折のほうが良い適応となるが、筋ジスの場合は筋力が低下しているので、metaphyseでの骨折でも使用可能である。このプラスチック装具の利点をあげてみると、①骨折部の上下の関節を固定しない、②関節拘縮、および筋力低下は従来のギプス固定ほどおこらない、③固定範囲が少ないので患者は余り苦痛でな

い, ④取外しが簡単なので大腿部の清拭が可能なことなどがある。逆 KBM 型のソケットの適合が不良であると, 負荷が加わる大腿骨顆上部の皮膚に褥創を形成するので, この部位はある程度除圧したほうがよかろう。その後, このブレースを骨形成不全症などの症例の骨折に対しても使用しているが, 現在までのところ骨片の整復位保持や, 骨癒合にも問題はみられないし, また患者および看護婦にも喜ばれているので, 症例があれば今後も使っていくつもりである。

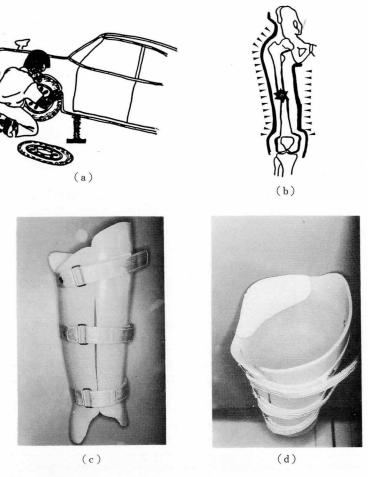


図3 われわれの試作した大腿骨骨折用のプラスチックブレース。

- (a) 自動車を持ち上げるジャッキの方法によって、骨折部に牽引を加える。
- (b) ジャッキと接触する車体に相当するのが、坐骨結節であり、ジャッキ の置かれている地面が大腿骨顆上部に相当する。全周をとり囲むプラ スチックの圧迫による軟部組織圧の上昇が骨折部を固定する。
- (c) ブレース前面。ブレース前面の下端は膝蓋骨上縁と合わす。
- (d) ブレースを上からみたところ。坐骨受けをもつ。

以上述べてきたごとく、DMD 疾患の特徴を熟 知していれば不慮の事故を除きかなりの骨折を 予防できるのではないかと思われる。

まとめ

- ① 進行性筋萎縮性疾患24症例35骨折の骨折部 位および骨折原因などについて調査した。
- ② Duchenne 型筋ジス患者での骨折部位は大 腿骨12件,上腕骨9件,脛骨4件,中足骨が1 件であり,大腿骨骨折は全て末梢の metaphyse で起こっていた。
- ③ 骨折があっても症状が軽いので、はっきりした外傷の既往が認められなくても四肢に疼痛を訴えれば一応、レントゲンチェックをして骨折の有無を確認したほうがよい。
- ④ 大腿骨骨折に対して最近われわれが試作したブレースによる治療法について紹介した。

引用文献

1) Ashby DW, Williams GEO et al: Bone dyst-

- rophy in association with muscular dystrophy. Br Med J 30: 1486, 1951
- 2) 井上満, 久保田冊子ら: DMD 児の骨折予防に関する看護研究。筋シストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究。昭和53年研究報告書: 256, 1979
- Richardson ML, Helms CA et al: Skeletal ch -anges in neuromuscular disorders mimicking juvenile rheumatoid arthritis and hemophilia.
 AJR 143; 893, 1984
- 4) Epstein BS, Abramson JL: Roentgenologic changes in the bone in cases of pseudohypertrophic muscular dystrophy. Arch Neurol & Psychiat 46; 868, 1941
- Lewitan A, Nathanson L: The roentgen features of muscular dystrophy. AJR 73; 226, 1955
- Siegel IM: Fractures of long bones in Duchenne muscular dystrophy. J Trauma 17; 219, 1977

DMD 患者の咀嚼筋機能に関する研究

一誘発筋電図でみた筋収縮機構の機能低下について-

班 員 秋 元 義 己 国立療養所岩木病院

共同研究者 石 川 富士郎, 亀 谷 哲 也, 三浦廣行 八木 實, 中野廣一, 清 野 幸 男 给 木 尚 英, 村田賢司, 金 野 吉 晃 佐藤勤一, 中野錦吾, 佐 藤 ひとみ 小 原 恵美子, 斉 藤 祐一, 永 井 雅 純 永野 弘之, 加 地 以 子, 高 山 志津子 檀上あゆみ、 朌 森 岡

岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座

要 旨

本症では、筋の収縮機構におけるアクチン、 ミオシン、トロポニン系の異常が原因となって 運動機能の障害をひきおこしていることが考え られる。

本研究では、この機構に関して、咬筋の誘発筋電図における誘発電位と筋張力の発生との時間差から検討した。その結果、立ち上がり時ならびにピーク時とも健常者に比べて時間差が大きく、また、この12カ月間に延長する傾向を示しており、これらのことは、本症の筋収縮機構に異常があることを裏付けるものと考えることができる。

一方, power spectrum 分析からは、ピーク 周波数の低域への移行が進行しており、この変 化は ADL の変化と高い相関性をもっていた。 このことはまた、収縮機構の異常により筋力発 生時に同期した筋放電が得られないことが原因 と考えられる。

はじめに

これまでの研究1~8) から、咀嚼筋を含む口腔

周囲筋の機能障害について次のような事が明ら かになっている。

即ち、咀嚼筋の等尺性筋収縮では、筋力の発生時に spike 放電の頻度が増加していた。これは筋線維の変性で静止膜電位が脱分極状態となり、spike 放電の閾値が低下しているためと考えられた。しかし、spike 放電の頻度が増加しても筋収縮力の上昇との関連性が認められないのが本症患者の特徴でもある。このことは昭和60年度の本報告書⁹で述べたように、筋の収縮機構におけるアクチン、ミオシン、トロポニン系に異常があるため、運動機能の障害をひきおこすものと解釈することができる。

そこで、本年度はこの点に注目し、とくに興 奮収縮連関の面から、筋収縮機構について誘発 筋電図法により検討した。

昭和60年度の本報告書⁶⁾ で述べたように,誘発電位発生と筋張力発生との時間差は,立ち上がり時,ピーク時とも本症思者では健常者より遅延する傾向にあることを確認したので,今回は,さらに症状の進行との関連性を明らかにするため,過去12ヵ月間(昭和60年7月~昭和61年7月)に口腔周囲筋における筋収縮機構の病

表1 ADL, 立ち上り時ならびにピーク時の時間差, パワースペクトラムの12カ月間の変化

症例番号	年齢	ADL	立ち上り時 (msec)	ピーク時 (msec)	パワースペクトラム (Hz)
98	12	26	15	33	147.5
	13	20	24	63	117.3
95	14	21	12 22		126.8
	15	19	23 60		112.7
67	16	20	30	40	124.8
	17	18	40	70	110.0
57	17	15	16	24	107.3
	18	13	20	42	95.2
51	18	28	12	21	137.1
	19	27	15	32	124.5
42	22	8	15	44	86.3
	28	7	20	75	72.5
最 大 値	_	6	11	38	30.2
最 小 値	_	1	3	11	12.1
平均値	_	2.3	7.0	26.3	16.3
標準偏差	_	1.9	3.4	9.9	6.9

表2 各項目間の積率相関係数

	ADL	立ち上り時	ピーク時	パワースペクトラム
ADL	1.00000	_	_	***
立ち上り時	-0.44154	1.00000	**	_
ピーク時	-0.27507	0.84289	1.00000	_
パワースペクトラム	-0.96348	0.39929	0.29272	1.00000

: p<0.05 *: p<0.01

立ち上がり時とピーク時の時間差の変化

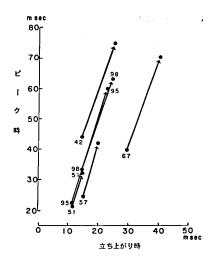


図1 立ち上がり時とピーク時の時間差の変化

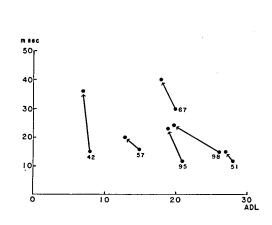


図2 ADL と立ち上がり時の時間差の変化

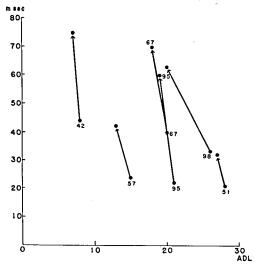


図3 ADL とピーク時の時間差の変化

的変化がどのように進行しているかについて解 析した。

研究方法

対象は国立療養所岩木病院に入所中の DMD 患者 6 名である。昨年と同様マイオモニターを 用いて咬筋神経を経皮的に刺激することによっ て咬筋の誘発電位を得た。

筋電位導出電極と刺激電極との距離は 40mm に設定し、筋張力の測定は、防水型ストレンゲージ(共和電業 KFW-2-C1-11) を上顎臼協部咬合面に装着し、顎運動として記録した。

得たデータは、誘発電位をトリガーとして10 ストロークを平均加算し、誘発電位発生と筋張力発生との時間差を、立ち上がり時とピーク時について計測した。また、チューインガム咀嚼時の咬筋筋電図について、power spectrum 分析を行いこれらと全身状態の変化(ADL)との関係について検討した。

結 果

全6症例の ADL は,表1に示すように12 カ月間に最大6,最小1,平均2.3 SD1.9 まで低下していた。筋電図上では,立ち上がり時の時間差の延長(最大11msec,最小3 msec,平均7.0 msec SD3.4),ピーク時の時間差の延長(最大38 msec,最小11 msec,平均26.3 msec SD

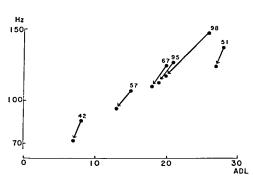


図4 ADL とパワースペクトラムの変化

9.9), power spectrum の低周波帯域への移行 (最大 30.2 Hz, 最小 12.1 Hz, 平均 16.3 Hz SD6.9) が認められた。また, これら ADL の 低下に伴う筋電図分析値の変化に関する相関関 係は表 2 に示すとうりである。

立ち上がり時とピーク時の時間差の関係は、立ち上がり時の時間差の小さい例ではピーク時の時間差も小さく、また、立ち上がり時の時間差の大きい例ではピーク時の時間差も大きい傾向にあり、立ち上がり時とピーク時の時間差との間に関連性(r=0.84289, 危険率 5%で有意)が認められた(表 1 、2 、 図 1)。

ADL の変化と立ち上がり時の時間差との関係では、ADL の値が低い例で、立ち上がり時の時間差の延長が大きい傾向にあるが、ADLの低下との間の関連性は低い(表1、2、図2)。また、ADLとピーク時の時間差との関係においても立ち上がり時の時間差と同様に、ADLの値が低い例でピーク時の時間差の延長が大きい例(症例 42)も認められるが、ADLの低下との間に関連性は低い(表1、2、図3)。一方、ADLの変化と power spectrumのピーク値の変化との関係については、表1、表2、図4に示すように、ADLが低くなるにしたがって、低周波帯域に移行してゆく傾向を示していた。その傾向は、症例42のように ADL

の既に低くなっている例では、周波数の低域への移行が急速に進行する傾向もあり、ADLの低下と power spectrum のピーク値の低域への移行との間では強い関連性(r=0.96348,危険率1%で有意)が認められた。

考察とまとめ

今回の研究結果から、誘発電位と筋張力の発生との時間差は、立ち上がり時ならびにピーク時とも個々の症例について、この12カ月間に延長する傾向を示しており、また、立ち上がり時とピーク時の時間差との間には有意の相関関係が認められた。

さらに、power spectrum 分析からは、ピーク周波数の低域化が進行しており、この変化は ADL の変化と有意に高い相関関係を示していた。

また、誘発筋電位と筋張力の発生にみられる時間差の延長は、刺激が到達するという電気現象には特に異常はない¹⁰⁾ことから、刺激に反応して生じる筋収縮という筋組織に固有のエネルギー発生機構に異常があることを裏付けるものと考えられることができる。そして、このことは筋力発生時に同期した筋放電が得られず、power spectrum が低周波帯へと移行する原因となるものと思われる。

ロ腔周囲筋の変化は、全身的にみた ADL の変化に比べて視覚的な変化としては小さく、捉え難い面があるが、これは、咀嚼運動や発声運動という生活上の基本動作として常に活動しているため、機能低下は緩徐に進行しているためと考えられる。

しかし、本研究から、12カ月という短期間においても、筋収縮機構における微細変動は、エネルギー変換の遅延現象や、筋放電の非同期によると考えられる power spectrum の低周波帯への移行現象として捉えることができた。

文 献

1) 森山武雄,石川富士郎ら:進行性筋ジストロフィ

- 症患者の咬筋機能についての研究. 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53年度研究報告書,:88-91, 1979
- 2) 木村要,石川宮土郎ら:進行性筋ジストロフィー 症患者における咬合形態と口腔機能との関連に関 する累年的研究。厚生省神経疾患研究委託費,筋 ジストロフィー症の疫学,臨床および治療に関す る研究,昭和55年度研究報告書,:208-211, 1981
- 3)木村要、石川富士郎ら:進行性筋ジストロフィー 症患者における咬合形態と口腔機能との関連に関 する累年的研究。厚生省神経疾患研究委託費、筋 ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関す る研究、昭和56年度研究報告書、:152-155、1982
- 4) 三浦廣行,中野廣一ら:進行性筋ジストロフィー 症患者における咬筋筋電図に関する研究。岩医大 歯誌, 7; 194-202, 1982
- 5) 秋元義已,石川富士郎ら:DMD 患者の歯・顎・ 顔面形態と咀嚼筋機能との関連に関する累年的研 究・厚生省神経疾患研究委託費,筋ジストロフィ 一症の疫学,臨床および治療に関する研究,昭和 58年度研究報告書,347-352,1984
- 6) 三浦廣行, **危谷哲也ら**: Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における咀嚼筋機能に関する研究, 脳波と筋電図, **13**; 81, 1985
- 7) 秋元義巳,石川富士郎ら: 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. 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,190-193,1985
- 8) 三浦廣行, 他谷哲也ら: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者の咀嚼筋機能に関する検討。臨床脳波, 28; 182-186, 1986
- 9) 秋元義已,石川宮士郎ら:DMD 患者の筋収縮機構の検討一誘発筋電図法による考察一.厚生省神経疾患研究委託費,筋ジストロフィー症の疫学,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,202-203,1985
- 10) 中川武久: 進行性筋ジストロフィー症の誘発筋電 図学的研究. 名市大医誌, **20**; 740-753, 1970

Ⅱ. 臨床病態 C. 内分泌・生化学

プロジェクト研究 I 臨床病態 II-C 内分泌・生化学

Myotonic dystrophy における内分泌異常

班 員 井 村 裕 夫 京都大学第 2 内科

共同研究者 葛 谷 英 嗣 京都大学第2内科

Myotonic dystrophy は常染色体性優性遺伝の疾患で、その原因遺伝子は第19染色体上に存在すると考えられている。骨格筋のみならずmultisystem に異常が出現する点が特徴的であり、白内障、性腺萎縮、高インスリン血症などを合併する。myotonic dystrophy の臨床症状の出現の時期は症例によって種々であるといわれ、原因遺伝子を有するものの早期発見は遺伝相談の上でも重要と考えられる。

我々はこれまで myotonic dystrophy に合併 する高インスリン血症をとりあげて, その臨床 的意義について検討を加えてきた。この高イン スリン血症はインスリンの作用障害によって起 ると考えられ、myotonic dystrophy の場合, 基礎インスリン濃度はほぼ正常であるが,ブド ウ糖に対して過剰反応のかたちであらわれる。 昨年度は myotonic dystrophy の患者の調査に より、高インスリン血症は 130 例中約 70% に 認められること, 罹病期間や疾病の重症度と高 インスリン血症の合併頻度の間には特に関係の ないことを明らかにしてきた。一方、この高イ ンスリン血症は myotonic dystrophy の患者 の家族にもみられるとの報告がある。たとえば Walsh ら1) は myotonic dystrophy の2家系 について調べ, myotonic dystrophy の臨床症 状もなく EMG でも異常を示さない 24 名の家 族のうち10名にブドウ糖負荷試験の際インスリ ンの過剰反応を認めたと報告している。同様に Barbosa ら²⁾ も患者の家族 32 名のうち,34% にブドウ糖負荷試験で過剰のインスリン反応を 認めている。これらの成績から、もしこの高イ ンスリン反応が myotonic dystrophy の原因 遺伝子と同じ遺伝子によって起っているとする と、インスリン反応の異常は myotonic dystrophy の原因遺伝子を有するものの早期発見法 として極めて有用であると考えられる。

そこで今年度は、これらの点をさらに多くの家系において検討すべく調査を行った。方法は筋ジスの班員名簿をもとに調査票を送付し、患者の家系図と家族の各々についてブドウ糖負荷試験の血糖値とインスリン濃度の成績を記入するように依頼した。また家族について白内内障や性腺機能低下の有無(血中テストステロン、LH、FSH の濃度を含む)についてもあわせてたずねた。この家系調査により、はたして高インスリン血症は myotonic dystrophy の臨床症状出現前に患者をみつけるためのマーカーとなりうるかどうか、myotonic dystrophy で高インスリン血症を伴うものと伴わないものの存在は遺伝的な heterogeneity を示すものかどうか等を明らかにすることが期待できる。

現在のところ、まだ調査票の回収状況が悪くデータを解析するに至っていない。しかし今回の調査によりもしいくつかの myotonic dystrophy の家系が得られれば、そのデータは本班のプロジェクトのひとつとして行なわれているmyotonic dystrophy の原因遺伝子の研究にも有用なものと思われる。

文 献

1) Walsh JC, Turtle JR, et al: Abnormalities of insulin secretion in dystrophia myotonica, Brain,

93; 731, 1970

 Barbosa J, Nuttall FQ, et al: Plasma insulin in patients with myotonic dystrophy and their relatives Medicine, 53; 307, 1974

Myotonic dystrophy にみられる糖代謝異常の 発生機序に関する研究

班 員 井 村 裕 夫 京都大学第2内科

共同研究者 葛 谷 英 嗣, 筧 隆 子, 小 崎 篤 志 京都大学第2内科

要旨

我々はこれまで myotonic dystrophy では, インスリン受容体の結合親和性の低下している ことを赤血球、培養皮膚線維芽細胞を用いて報 告してきた。もし、myotonic dystrophy の患 者で インスリン受容体の 親和性が 先天的 に低 下しているとすると, この異常は受容体遺伝子 の 異常に基く 可能性も 否定しえない。 そこで myotonic dystrophy の患者2名から得た EB virus transformed lymphocytes から DNA を 抽出し、種々の制限酵素 (BamH I, Ban I, Bgl II, EcoR I, Hinc II, Hind III, Hinf I, Kpn I, Pvu II, Rsa I, Sac I, Tag I) で digestion 後ヒトインスリン受容体 cDNA の EcoR I site より 3' 側の 4kb をプローブと して Southern blot analysis を行った。その結 果, 患者の DNA fragment のパターンはコン トロールのそれと変らず、myotonic dystrophy に特異的な restriction fragment length polymorphism は認めなかった。

はじめに

Myotonic dystrophy ではかなりの高頻度に高インスリン血症を伴う¹⁾。 この高インスリン血症はインスリンの作用障害に基くことを我々はこれまで glucose clamp 法を用いて報告してきた²⁾。 myotonic dystrophy でインスリン作用障害がみられるということは、本症に特徴とされる膜異常との関連において興味深い。そこ

で、我々はこのインスリン作用障害の機序を解明するためインスリン受容体の検索を行い、患者から得た赤血球、培養皮膚線維芽細胞のインスリン受容体はインスリンに対する結合親和性が低下していることを示した。一方、患者のリンパ球を EB virus で transform し、細胞膜表面に発現されたインスリン受容体を調べると受容体のインスリン結合には異常を認めなかったか。

このように赤血球のみならず、インスリン受容体に影響を及ぼす in vivo の種々環境因子をとり除いた培養皮膚線維芽細胞にても、インスリン受容体に変化を認めたことは、myotonic dystrophy では、先天的なインスリン受容体の異常が存在しインスリン作用障害の一因になっている可能性を示唆しているといえる。しかし培養リンパ球の成績はこのような考えを支持するものとはいい難い。

インスリン受容体の遺伝子も myotonic dystrophy の病因遺伝子と同様 19番目の染色体に存在するといわれている。もし、myotonic dystrophy の患者でインスリン受容体の 親和性が先天的に低下しているとすると、この異常は受容体遺伝子の異常に基いている可能性も否定しえない。 そこで 本年度は この点を 検討するため、患者の EB virus transformed lymphocyteから DNA を抽出し、種々の制限酵素で切断後、インスリン受容体の cDNA をプローブとして Southern blot analysis を行い、インスリン受容体遺伝子の解析を行った。

対 象

対象は myotonic dystrophy の患者 2 名で, 共にブドウ糖負荷試験の際、インスリンの過剰 反応を示した。また赤血球のインスリン受容体 の検索では 結合 親和性の 低下が 認められた。 DNA の解析には、細胞より Kunkel らの方 法にて DNA を抽出し, 5 µg を制限酵素で digestion した。0.7~1.0% agarose で電気泳動 後, probe と hybridize し autoradiography を行った。用いた制限酵素は BamH I, Ban I, Bgl II, EcoR I, Hinc II, Hind III, Hinf I, Kpn I, Pvu II, Rsa I, Sac I, Tag I の 12種類である。 プローブは human insulin receptor cDNA の EcoR I site より 3' 側 の 4kb を ^{32}P -dCTP にて nick translation し たものを用いた。

結果・考案

図は Pvu II, EcoR I, Bgl II, BamH I を用いて行った Southern blot analysis の結果を示す。 患者 2 名にみられる DNA fragment

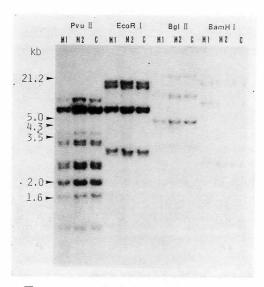


図 インスリン受容体遺伝子の Southern blot analysis M₁, M₂ は myotonic dystrophy の患者, C はコントロールを示す

のパターンはコントロールのそれと変らなかった。他の8種の制限酵素についても同様の結果であった。このように、myotonic dystrophyに特異的な restriction fragment length polymorphism は認められなかったことから、myotonic dystrophy でインスリン受容体遺伝子に大きな異常の存在する可能性に関しては否定的といえる。

Myotonic dystrophy ではインスリンの作用障害を認めるが、その機序についてはなお明らかでない点が多い。インスリン受容体に関しても、我々は赤血球と培養皮膚線維芽細胞において、結合親和性の低下を認めたが、この異常が受容体分子の異常によるか、あるいは受容体をとりまく細胞膜の異常による二次的なものかさらに検討が必要である。最近、桃井らは SV_{40} 遺伝子導入によりヒト骨格筋細胞のクローニングを報告している 50 。このような方法を用いてmyotonic dystrophy の患者の筋肉のインスリン受容体および受容体以降のインスリン作用機構の検索ができれば多くの情報が得られるものと思われる。

文 献

- 1) 井村裕夫, 高橋桂一ら: Myotonic dystrophy に おける内分泌異常 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, p. 205, 1986
- 井村裕夫, 葛谷英嗣ら: Myotonic Dystrophy の Insulin Resistance に関する研究 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 昭和59年度研究報告書 p. 205, 1985
- 3) 小川 明男, 葛谷 英嗣 ら: Euglycemic glucose clamp 法 による インスリン抵抗性 の成因の 検討 第1報 筋ジストロフィー症における検討 (糖尿病 投稿中)
- 4) 井村裕夫, 寛 隆子ら: Myotonic dystrophy に みられる糖代謝異常の発生機序に関する研究 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 昭和60年度研究報告書, p. 208, 1986
- 5) 桃井真理子,中三川晃利ら: SV40 遺伝子導入 によるヒト骨格筋細胞株樹立の試み 筋ジストロフィー症の臨床,病態と成因に関する研究,昭和60年度研究報告書,p.88 1986

筋緊張性ジストロフィー症の成長ホルモン分泌異常

班 員 高 橋 桂 一 国立療養所兵庫中央病院

共同研究者 置 村 康 彦¹¹, 千 原 和 夫¹¹ 安 田 稔²¹, 阿 部 広 己²¹ ¹¹ 神戸大学医学部第三内科 ²¹ 国立療養所兵庫中央病院神経内科

要旨

合成ヒト成長ホルモン分泌促進ホルモン hG-HRH-(1-44)-NH₂ (1 μ g/kg, iv) 投与によっ て,正常者,進行性筋ジストロフィー (PMD) 患者では血漿 GH は明らかに上昇(頂値 23.3 ± 2.8 , 20.4 ± 7.3 ng/ml (Mean \pm SE) $\downarrow t$ が、筋緊張性ジストロフィー(MD)患者では 明確な上昇は認められなかった(頂値2.9±1.0 ng/ml) MD \mathcal{C} GHRH $(3 \mu g/kg)$, ℓ - F ーパ, アルギニン刺激に対しても, 血漿 GH 反 応は減弱していた(頂値はそれぞれ 4.9 ± 2.1 , 3.4 ± 1.5 , 4.5 ± 1.5 ng/ml) が、インスリン低 血糖刺激に対して血漿 GH 値は増加 (頂値16.7 ±3.9 ng/ml) した。以上の成績から、MD で は GHRH に対する血漿 GH 反応は消失ある いは 減弱 していることが 初めて 明らかになっ た。さらに、MD では、下垂体の GH 分泌予 備能は残存していること, GH 分泌障害の原因 として somatotroph 自体あるいは GH 分泌調 節機構の異常が推定された。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー (MD) では種々の 内分泌異常を伴うことが知られている。成長ホルモン (GH) 分泌障害もその1つであり、これまで、入眠時の血漿 GH 上昇の欠如¹⁾、アルギニン刺激に対する血漿 GH 反応の減弱²⁾ が報告されている。しかし、インスリン低血糖刺激に対する血漿 GH 反応は保たれているとす る報告が多い^{8,4,5)}。これら GH 分泌異常の原因は現在のところ不明である。

近年、somatotroph に直接作用して、特異的に GH 分泌を促進する視床下部ホルモン、成長ホルモン分泌促進ホルモン (GHRH) の構造が決定された。この合成標品を用いた GH 分泌刺激テストは、GH 分泌不全の責任病巣を明らかにする上で有用である。今回、MD の GH 分泌障害の機序を明らかにする目的で、GHRH 刺激に対する血漿 GH 反応を ℓ -ドーパ、アルギニン、インスリン低血糖刺激に対するそれと比較した。

方 法

MD 患者 7名 (男 3, 女 4; 37~52歳), 進行性筋シストロフィー (PMD) 患者 6名 (男 4, 女 2; 25~41歳) および正常者10名 (男 4, 女 6; 30~58歳) を対象とした。 MD, PMD は臨床症状 (Table 1), 筋電図所見, 筋生検所見に基き診断した。

MD 患者、PMD 患者、および正常者に、合成ヒト GHRH-(1-44)-NH2 (1 μ g/kg) を静脈内投与し、経時的に採血、血漿 GH を RIAで測定した。さらに MD 患者全例に、GHRH (3 μ g/kg)、インスリン低血糖刺激(regular insulin 0.1 U/kg iv)テストを行ない、経時的に採血、血漿 GH を測定した。3名の MD 患者、4名の MD 患者では、 ℓ -ドーパ(0.5 g・経口投与)、アルギニン(0.5 g/kg、30分間で点滴)テストをも行ない、血漿 GH 反応を観察

Table 1 Clinical features of patients with myotonic dystrophy (MD) and progressive muscular dystrophy (PMD)

Patients No.	Sex	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Duration of disease	Muscular involvement ^a	Cataract	Heart involvement	Gonada failure ^b
MD									
1	F	51	148	46	15	++	+	_	+
2	F	41	155	47	5	+	_	_	_
3	F	37	160	64	5	+	-	_	_
4	F	43	148	48	10	##	+	+	_
5	M	39	166	63	9	+	_	_	+
6	M	42	163	64	26	++	+	_	+
7	M	52	156	57	12	++	+	_	-
PMD									
8c	M	37	160	57	24	+++	_	_	
9¢	M	40	173	63	19	+	_	_	-
10^{d}	F	35	158	36	25	111	_	_	
11°	F	25	145	41	20	+11+	_	_	
12 ^d	M	32	163	42	14	++	_	_	_
13°	M	41	170	36	28	##	-	_	_

a:+, muscle weakness; ++, gait disturbance, able to walk with a stick; ++, unable to walk

b : azospermia or amenorrhea

c: limb girdle type

d: facio-scapulo-humeral type

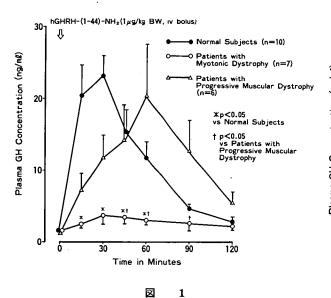
した。いずれのテストも一晩絶食後,早朝空腹 時に施行した。

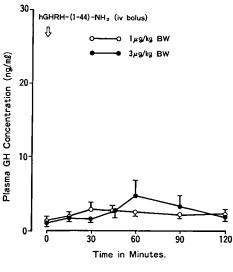
結 果

1 μg/kg の GHRH 投与によって,正常者群では血漿 GH は明らかに上昇し,投与後30分後

に 23.3 ± 2.8 ng/ml (Mean \pm SE) の頂値を示した。PMD 群でも,投与 60 分後に 20.4 ± 7.3 ng/ml まで上昇した。一方,MD 群では頂値 2.9 ± 1.0 ng/ml で, 両群に比べ有意に低値であった (Fig. 1)。

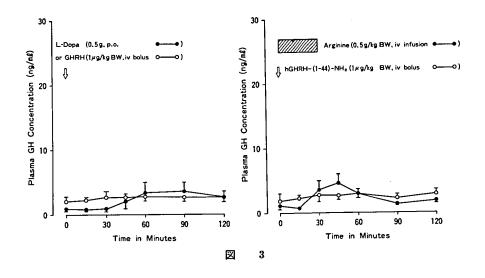
3 μg/kg の GHRH の投与に対して, 2名の

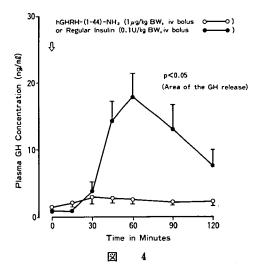




図

2





MD 患者で 10 ng/ml をこえる血漿 GH の上昇がみられたが,他の5名では明らかな上昇は認められず,頂値は $4.9\pm2.1 \text{ ng/m}l$ であった (Fig. 2)。

MD 群では ℓ -ドーパ刺激, アルギニン刺激 に対しても頂値はそれぞれ 3.4 ± 1.5 , 4.5 ± 1.5 ng/m ℓ で, 明確な血漿 GH の増加は認められなかった (Fig. 3)。

一方, インスリン低血糖刺激に対して, MD 群でも血漿 GH は明らかに上昇し, 投与60分後に 16.7 ± 3.9 ng/ml の頂値を示した (Fig. 4)。

考 察

MD 患者では ℓ -ドーパ, アルギニン刺激以

外に GHRH に対する血漿 GH 反応も著明に低下していることが、今回初めて明らかになった。 $1\mu g/kg$ の GHRH の静脈内投与は、正常者において最大の血漿 GH 分泌をひきおこし得る量 6 であるが、 $1\mu g/kg$ の GHRH 投与に対して明らかな血漿 GH 分泌がみられないばかりか、 $3\mu g/kg$ の GHRH 投与に対して MD 患者 7名中 5名で血漿 GH 反応は消失、あるいは減弱していた。一方、PMD 患者では $1\mu g/kg$ の GHRH 刺激に対して明らかな血漿 GH の増加が認められたことより、MD 患者における GHRH 投与に対する GH の分泌不全は、筋疾患に伴う二次的な異常によるとは考えにくかった。

MD 患者では、 ℓ -ドーパ、アルギニン刺激に対しても、血漿 GH 上昇は減弱していたことから、当初 somatotroph の GH 欠乏の可能性も考えられたが、インスリン低血糖刺激に対して明確な 血漿 GH の増加が認められたため、この可能性は除外された。

インスリン低血糖刺激は、中枢神経系に作用し、視床下部からの GHRH 分泌の促進、ソマトスタチン分泌の抑制、あるいはその両者を介して、somatotroph からの成長ホルモン分泌を促進すると考えられている。MD 患者では、外因性の薬理量の GHRH に対して GH 分泌亢進が明確でなかったにもかかわらず、インスリン低血糖刺激に対する血漿 GH 反応は保たれ

ていたことから、少なくとも MD 患者では、インスリン低血糖刺激は GHRH 分泌促進というより、むしろソマトスタチン分泌抑制を介して GH 分泌を促進することが 示唆された。正常人においても、インスリン低血糖刺激による GH 分泌増加にソマトスタチンが関与する可能性が報告されている^{7,80}。しかし、これらの成績は、インスリン低血糖刺激によって視床下部からの GHRH 分泌が 促進される 可能性を除外するものではない。

MD 患者において GHRH に対する GH 分 巡反応が低下していた理由として,次の2つの 可能性が考えられる。動物実験では,GHRHに 対する GH 分泌反応にソマトスタチンが 影響 を与えることが知られている^{9,10)}ので, MD 患 者では視床下部からのソマトスタチン分泌が亢 進しているとすれば,外因性 GHRH に対する 血漿 GH 反応が消失あるいは減弱していたこ とも説明可能である。しかし、MD 患者で視床 下部ソマトスタチン細胞の活動性が亢進してソ マトスタチン分泌が持続的に増加しているか否 かは不明である。もう1つは可能性は somatotroph の膜異常である。 MD では全身にわた る種々の細胞膜の異常が報告されているので, somatotroph の GHRH 受容体, あるいはこれ に連関する細胞内情報伝達系にも異常があり, このため 外因性 GHRH に対して 十分な GH 応答がなかったという可能性も存在する。この 点については、さらに詳細に検討する必要があ ると思われる。

汝 就

- Culebras A, Podolsk S et al: Absence of sleep related growth hormone elevations in myotonic dystrophy. Neurology 27; 165, 1977
- 2) Narita S, Kubo M et al: Endocrinological study

- in myotonic dystrophy. In Abstract of the 11 th World Congress of Neurology, International Congress series no. 427. ed by Hartog WA, Heijstee APJ, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford 1977, p. 320
- Bird M, Tzagournis M: Insulin secretion in myotonic dystrophy. Amer J Med Sci 260; 351, 1970
- Henriksen OA, Sundsfjord JA et al: Evaluation of the endocrine functions in dystrophia myotonia. Acta Neurol Scand 58; 178, 1978
- Mahler C, Parizel et al: Hypothalamic pituitary function in myotonic dystrophy. J Neurol 226; 233, 1982
- 6) Gelato MC, Pescovitz OH et al: Dose-response relationships for the effects of growth hormonereleasing factor-(1-44)-NH₂ in young adult men and women. J Clin Endocrinol Metab 59; 197, 1984
- Shibasaki T. Hotta M et al: Plasma GH responses to GHRH and insulin-induced hypoglycemia in man. J Clin Endocrinol Metab 60; 1265, 1985
- 8) Vance ML, Kaiser DL et al: Dual effects of growth hormone (GH)-releasing hormone infusion normal men: somatotroph desensitization and increase in releasable GH. J Clin Endocrinol Metab 62; 591, 1986
- 9) Chihara K, Minamitani N et al: Noradrenergic modulation of human pancreatic growth hormone-releasing factor (hp GRF 1-44)-induced growth hormone release in conscious male rabbits: involvement of endogenous somatostatin. Endocrinology 114; 1402, 1984
- 10) Wehrenberg WB, Ling N et al: Physiological roles of somatocrinin and somatostatin in the regulation of growth hormone secretion. Biochem Biophys Res Commun 109; 562, 1982

筋緊張性ジストロフィー症における Ca 代謝の検討

班 員 廣 瀬 和 彦 東京都立神経病院神経内科

共同研究者 高 橋 良 輔¹⁾, 小 森 こずえ¹⁾, 木 下 正 信¹⁾ 長 嶋 淑 子¹⁾, 椿 忠 雄²⁾ ホ京都立神経病院神経内科 ²⁾ 東京都立神経病院

要旨

筋緊張性ジストロフィー症 (MyD) は、従来 から骨異常を高頻度に合併することが知られ、 また最近は、後縦靱帯骨化症を合併した例も報 告され、全身の骨・石灰化異常が注目されてい る。しかしその背景病態として異常が予想され る Ca 代謝についての検討は、充分にはなされ ていない。今回我々は6例の MvD 患者に腎原 性サイクリック AMP (NcAMP) を含む Ca 代謝系の検討を行った。3例で尿中 NcAMP の低下を認めた。この3例中2例には軽度の偽 性副甲状腺機能低下症類似の病態が認められ、 基底核石灰化 や 著明な 頭蓋骨肥厚を 伴ってい た。またこの2例では FSH の高値, 糖代謝異 常,睡眠時無呼吸をも共通して認め,症状の多 彩さと 共通項の 多さが 目立った。 以上から, MyD で指摘されている種々の細胞膜の異常の 一環として, 腎尿細管 PTH 受容体機能障害を 伴い、骨・石灰化異常に加え、多彩な臨床症状 を呈する一群のあることが示唆された。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー症(以下 MyD と省略)は原因不明の遺伝性の多系統疾患であり、従来から 頭部を 中心に 頭蓋骨肥厚、 前頭洞拡大、トルコ鞍狭小化などの骨異常を高頻度に合併することが知られている。また最近は、後縦靱帯骨化症を合併した例も報告されておりり、MyD の多彩な臨床症候の一つとして全身の骨

・石灰化異常が注目されている。

しかしその背景病態として異常が予想される Ca 代謝については、血清 Ca, P, PTH-C 末端などの通常検査では異常をみることがまれである。更に詳細な検討は副甲状腺機能検査そのものが不備であったことも加わって、充分にはなされていない。

最近,副甲状腺機能の有用な指標として腎原性サイクリック AMP (NcAMP) が提唱されている 2,3,4 。

今回我々は6名の MyD 患者に NcAMP を 含む Ca 代謝系の検討を行い興味深い結果を得 たので報告する。

対 象 (表1)

対象は6名の MyD 患者(男3名,女3名,年齢21~60歳,平均41.7歳)である。症例1と2及び4と5は母子関係にある。

頭蓋骨肥厚は頭部単純写または頭部 X線 CT で全例に確認された。図1 a, b に最も著明な 頭蓋骨肥厚を呈した症例 2 の頭部単純写前後像 及び側面像を示す。前頭洞拡大,下顎突出,トルコ鞍の狭小化も認められる。

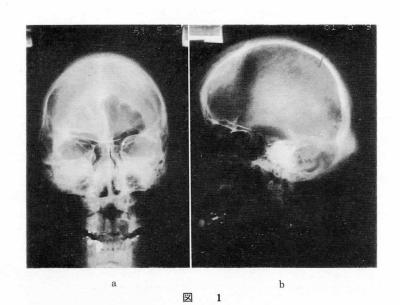
白内障もごく軽度の水晶体混濁まで含めると 全例に認めた。他の骨・石灰化異常としては症 例1に関節炎による2次的変化と思われる両股 関節の石灰沈着,症例6には年齢に不相応な大 脳基底核石灰化(図2)があった。

また症例 2, 4, 5, 6 ではう歯等の歯科的愁 訴もあった。

表1 対 象 筋緊張性ジストロフィー症患者6名 男 3 名 女 3 名, 年齢 21~60歳

	症例1	症例2	症例3	症例 4	症例 5	症例6
頭蓋骨肥厚	60歳女	38歳男	49歳女	43歳女	21歳男	39歳男
白 内 障	+	± 1	+	+	±	±
其他の骨・石灰化異常	+☆					+*

☆ 股関節包の石灰沈着 ★ 大脳基底核の石灰化



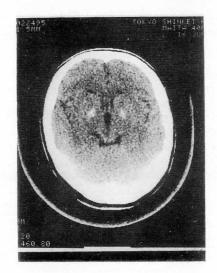


図 2

方 法

カルシウム 600 mg 前後の食事下で, 空腹時 に採血し, 血清 Ca, P, PTH-C 末端, PTH-MM, 血漿 intact PTH を測定した。血清 Ca にはアルブミン補正を加えた。

また,空腹状態で午前7時に飲水 200 ml を 行わせ、8時から10時までの2時間蓄尿中より 採尿し、尿中 サイクリック AMP (UcAMP) を測定した。ただし症例2については、これを 1日尿で代行した。この間,午前9:00に採血 し,血漿サイクリック AMP (PcAMP) を測 定した。NcAMP は total の UcAMP 排泄量 をクレアチニンクリアランスで除して GFR 補 正された UcAMP から糸球体を濾過されると

表 2

Caliculation formulas of total urinary cAMP (UcAMP) and nephrogenous cAMP (NcAMP) expressed as a function of GFR

NcAMP=UcAMP-PcAMP ("nmol/dl")
UcAMP=urinary cAMP×volume/Ccr
=urinary cAMP/cr(nmol/mg cr)×Serum cr

PcAMP: plasma cAMP, cr: creatinine

(文献 3) より引用)

考えられる PcAMP を差し引き算定された。 (表2)

なお PTH-C 末端は栄研キット, PTH-MM, intact PTH は INC キット, サイクリック AMP はヤマサのキットを用い, いずれも RIA 法で測定した。

結 果

結果を表 3 に示す。症例 2 は血清 Ca 低値、PTH-MM 正常上限、intact PTH 低値、Uc-AMP、NcAMP 共に低値を示した。症例 3 は血清 Ca、各種 PTH は正常ながら、UcAMP、NcAMP が低値であった。症例 6 は血清 Ca が正常下限、UcAMP が低値、NcAMP は正常範囲内で低値をとった。なお症例 4 では PTH-Cが低値、UcAMP は正常範囲内ながら NcAMPが唯一高値となった。

考 察

NcAMP はその算定法から理解されるように腎で生産され、排泄される cAMP である。 正常人ではその 80 % 以上が PTH の作用によることから、腎 adenylate cyclase の活性化による cAMP 反応を利用した血中 PTH の in vitro における bioassay の成績ともいえる^{2,41}。また、UcAMP も GFR 補正を行えば NcAMP 同様に副甲状腺作用のよい指標となる^{2,31}。

症例 2, 3, 6 で UcAMP は低値, NcAMP は低値または正常下限であり, PTH の腎作用 の低下, 即ち副甲状腺機能低下を示唆する所見であった。

ところが PTH は どの症例でも 低値を示さず、値の再現性に最も優れているように思われる PTH-MM は、症例 2,6 ではむしろ正常

表 3 結 果

		症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
serum Ca	(mg/d <i>l</i>)	8.8	8.4	8.9	9.3	8.8	8.8
serum P	(mg/dl)	4.1	3.7	3.7	4.2	2.9	4.3
PTH-C	(ng/ml)	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
PTH-MM	(ng/ml)	0.7	1.0	0.6	0.5	0.2	0.9
intact PTH	(pg/m <i>l</i>)	48	14	33	50		37
U-cAMP (ng/	/100 m <i>l</i> GF)	4.04	2.19	2.46	3.97	2.96	2.41
N-cAMP (ng/	/100 ml GF)	2.32	0.31	0.17	2.85	1.25	0.96

正常参考值: serum Ca (8.8~10.2) serum P (2.7~4.4)

PTH-C (0.2~1.2) PTH-MM (0.4~1.0) intact PTH (30~120)

U-cAMP (2.57~4.17) N-cAMP (0.80~2.78)

(異常值:傍線部)

表 4 内分泌校查所見

		症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
FBS	(mg/dl)	95	113	81	158	89	96
OGTT		N	BD	N	DM	N	ні
T ₃ Uptak	e index	0.99	0.93	0.96	1.02	0.93	0.87
レジン摂	取率 (%)	29.4	26.9	28.1	30.6	26.9	24.4
T ₄	(mcg/dl)	8.0	8.0	10.0	6.8	8.1	7.3
rT ₃	(ng/dl)	396	282	_	180	306	179
TSH	(mcU/ml)	4.8	1.9	5.0	1.2	3.2	3.6
LH	(mIU/ml)	55.1	52.8	85.8	_		22.8
FSH	(mIU/ml)	61.7	54.9	89.0	_	_	41.9

DM:糖尿病型 BD:境界型 N:正常 HI:インスリン過剰反応

(異常値: 傍線部)

上限かそれに準ずる値をとった。UcAMP, Nc-AMP, PTH-MM から判断する限り,症例2,6は偽性副甲状腺機能低下症,症例3もそれに準ずる病態を呈したことになる。

偽性副甲状腺機能低下症は PTH に対する標的器管の不応症であり、症例 2, 6 はその中でも PTH に対し UcAMP の反応しない Drezner の I 型類似といえる。

偽性副甲状腺機能低下症は短驅,円形顔貌,中手骨短縮(Albright 徴候)など特徴的な身体所見に加え,各種の骨・石灰化異常を呈することが知られている⁴。

MyD の身体所見はこれと異なる点が多いが、 頭蓋骨の肥厚、白内障、また今回の6例に関しては歯牙の異常が両疾患に共通して高頻度に見られ、Ca 代謝異常については臨床症候面からも 何らかの共通性が疑われるところがある。

ことに症例2では特に著明な頭蓋骨肥厚,症例6では基底核石灰化がみられ,画像診断上も偽性副甲状腺機能低下症と共通する所見を得たことは興味深い。

更にこの6例の耐糖能,甲状腺機能,ゴナドトロピンの基礎値について検討した(表4)。症例2と6は FSH の高値を示す点で共通点が見られる。また症例2は OGTT で境界型,症例6はインスリン過剰反応を示した。この2例には共に中枢性の睡眠時無呼吸も見られ,症状

の多彩さと共通項の多さがきわだっている。

MyD では従来から種々の細胞膜異常が指摘されているが、この2例は細胞膜受容体、とくに adenylate cyclase を介する受容体系の異常をもとに多彩な症状を呈する一群のあることを示唆するように思われる。

Ca 代謝の検査法については PTH の測定系に未だ満足すべきものがなく,今回検討したように,特に標的器官の反応性に問題がある場合には NcAMP が軽度の異常の検出において有用であるように思われる。

MyD の一部に偽性副甲状腺機能低下症類似の病態を呈するものがあることは既に Konagaya らが Ellsworth-Howard 試験を用いて報告している⁵⁾ が,今回我々が NcAMP を用いてこれを裏付ける成績を得,更に Ca 代謝異常が骨・石灰化異常,及び臨床症状の多彩さに関連している可能性を指摘し得たことは意義深いことと考える。

今後更に症例を重ね、MyD の偽性副甲状腺 機能低下症類似病態と臨床症状の関連性につい て研究をすすめていきたい。

まとめ

筋緊張性ジストロフィー症の6症例に Ca 代謝系の検査を行い、3名に尿中、腎原性サイクリック AMP の低下を認めた。

この3名中2名には軽度の偽性副甲状腺機能低下症類似病態が認められ、基底核石灰化や著明な頭蓋骨肥厚を伴っていた。またこの2例では FSH の高値、糖代謝異常、睡眠時無呼吸も共通して認めた。

筋緊張性ジストロフィー症で指摘されている 種々の 細胞膜の 異常の 一環として、 腎尿細管 PTH 受容体機能障害を伴い、骨・石灰化異常 に加え、多彩な臨床症状を呈する一群のあるこ とが示唆された。

文 献

1) 川村 カ、木下真男ら:後縦靱帯骨化症により横断性脊髄症を呈した筋緊張性ジストロフィー. 2

症例報告。臨床神経, 26; 387-394, 1986

- 3 (2) 孫 孝義, 弓田 滋ら:副甲状腺機能の指標としての nephrogenous cyclic AMP. 医学のあゆみ,
 115;876-878, 1980
- 3) 孫 孝義,古川洋太郎ら;血漿 cyclic AMP 測定の基礎的検討と 腎原性 cyclic AMP 測定の臨床応用. 日内分泌会誌,61;912-923,1985
- Broadus AE: Mineral Metabolism. in Endocrinology and Metabolism, ed by Felig P, Baxter JD et al, McGraw-Hill, New York 1981, p 963
- Konagaya Y, Konagaya M et al: Evaluation of Renal Parathyroid Hormone Receptor Function in Myotonic Dystrophy. J. Neurol. Sci., 70: 339, 1985

筋強直性ジストロフィー筋 CA-Ⅲ の精製とその生化学的分折

班 員 島 功 二 国立療養所札幌南病院神経内科

共同研究者 日 比 望¹⁾, 土 井 静 樹²⁾, 長 沼 睦 雄²⁾ 松 本 昭 久²⁾, 森 若 文 雄³⁾, 田 代 邦 雄³⁾

- 1) 財団法人基礎腫瘍学研究会腫瘤研究所 2) 国立療養所札幌南病院神経内科
- 3) 北海道大学脳神経外科•神経内科部門

要 旨

筋強直性ジストロフィー患者剖検筋より Carbonic anhydrase III(CA-III)を単一蛋白にまで分離精製した。精製の条件は、全て正常筋からのものと同一にした。得られたミオトニア筋 CA-III を正常筋 CA-III と比較検討した結果,比活性,等電点,分子量,抗原性などに著変を認めなかった。いわゆる Type 1 fiber atrophy の成因に対してミオトニア筋 CA-III が何等かの因子として関与する可能性は否定的に思われた。ミオトニア筋からの CA-III の収量は,正常筋からのそれよりも少なかった。これについては,筋肉内結合組織の増生の有無と関連がある可能性が示唆された。

目 的

骨格筋に特異的に多く存在する炭酸脱水素酵素アイソザイムⅢ型(以下,CA-Ⅲ)は,筋ジストロフィーをはじめとする筋疾患で血清中高値を示し新しい筋疾患マーカーとして有用であることが明らかとなった^{1,2,3,4)}。 特に Type 1 fiber に多く局在することから⁵⁾,その異常を血中に反映するマーカーとなりうるのではないかと期待されている。半面,この酵素が何故,骨格筋,特に Type 1 fiber に多く局在するのか,その生理的役割については不明な点が多くその解明が待たれている。また筋強直性ジストロフィー症の病初期において筋病理上 Type 1

fiber atrophy を認めることは衆知の事実であるが、この原因もまた不明である。一方、筋強直性ジストロフィー患者の血清 CA-III 値の検索では、血清中高値を示す頻度は他の筋肉酵素 (CK, aldolase) より高い結果を得ている 60 。

そこで Type 1 fiber atrophy と CA-III の間に何らかの因果関係が存在する可能性を考慮して、今回はミオトニア筋より CA-III を精製し、その生化学的性状、抗原性などを正常骨格筋 CA-III のそれと比較し相違の有無について検討を加えることにした。

材料と方法

頭部外傷で死亡した52歳、女性の筋強直性ジ ストロフィー患者剖検筋 (腸腰筋, 100 gm wet weight) より、既に報告したごとく Nishita & Deutsch らの方法を一部改変して CA-III を分 離精製した⁷⁾。 尚, 正常剖検筋 からの CA-Ⅲ 精製と条件設定を全て同一にして行った。すな わち2倍量の 0.01 M リン酸カリ緩衝液 (pH 6.6) とともに上述の筋をホモジェナイズし、そ の遠心上清(10,000g, 15分)をあらかじめ同 緩衝液で平衡化した CM-Sephadex (C-50) カ ラム (2.5×50 cm) に負荷した。非結合蛋白を 十分洗浄後, 0~0.2 M NaCl 550 ml の linear gradient で溶出を行った。CA 活性フラクショ ンを集め濃縮後 Sephadex G-75 カラム (2.5 ×80 cm) にかけ CA-III を単一蛋白にまで精製 した。得られたミオトニア筋 CA-Ⅲ の酵素活

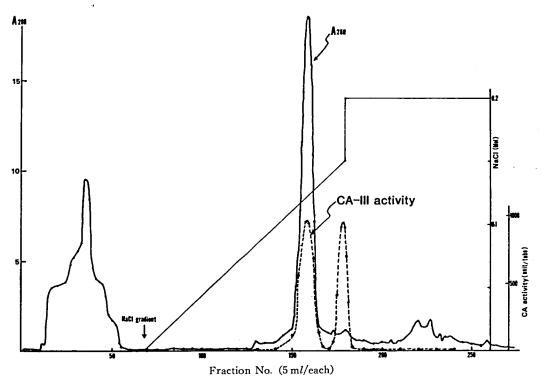


図1 CM-Sephadex Column Chromatography for Myotonic Muscle

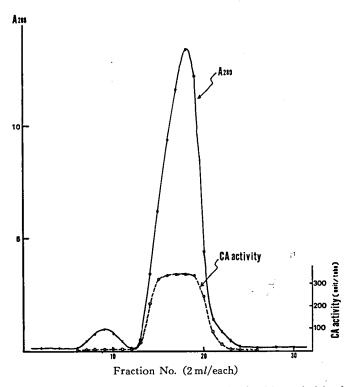


図2 Sephadex G-75 Column Chromatography for Myotonic Muscle

性は、Wilbur-Anderson 変法にて測定 8 、蛋白量を Lowry 法、Mancini 法にて測定し、CA-III の 比活性を 同じ 条件 にて 測定した 正常筋 CA-III と比較検討した。分子量の検策は SDSポリアクラミドゲル電気泳動法(SDS-PAGE)にて行い等電点については、 $pH3.5\sim10$ の範囲のアンフォライトを用いた薄層ゲル等電点電気泳動法を施行し検討した。また抗原性の異同をみる目的で寒天ゲル内沈降反応(オクタロニー法)を施行した。

結 果

図1に CM-Sephadex (C-50) にての溶出パターンを示す。CA-III 活性 peak の溶出パターンは 正常筋での それと 比較し 著変はなく、少し遅れて CA-II の活性 peak が溶出されることも 正常筋での それと 同様であった。 ただ CA-III 活性 peak 以外の各種蛋白の小 peak の数や溶出パターンには相違があり全体に単純な溶出パターンには相違があり全体に単純な溶出パターンであった。Sephadex G-75 カラムよりの CA-III の活性分画の溶出パターンにおいても正常筋でのそれと比較し著変はなかった(図2)。このステップで精製蛋白の純度をSDS-PAGE で検索したところ単一バンドを示したためカラム等電点電気泳動法は施行しなか

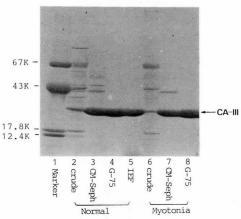


図3 SDS-PAGE による分子量の検討
Marker(12.4 K; Cytochrome C, 17.8 K;
Myoglobin, 43 K; Ova-albumin, 67 K;
Bovine serum albumin), crude; crude
muscle homogenate, CM-Seph; CM-Sephadex (C-50), G-75; Sephadex G-75,
IEF; Isoelectric focusing.

った。尚, CA-III の収量は正常筋のそれに比し約 15%少なかった。ミオトニア筋 CA-III の比活性は 223 ± 51 unit/mg protein (n=4) であり同時に測定した正常筋 CA-III のそれは 227 ± 36 unit/mg protein (n=4) で両者を比較して有意な差は認めなかった。SDS-PAGE (図3) にて正常筋 CA-III とミオトニア筋 CA-III は同じ移動度を示し分子量は約 28,000 であった。また薄層ゲル等電点電気泳動法にても両者は同じ位置に泳動され移動度の差は認めなかった(図 4)。オクタロニー法にての抗原性の検討では、ヒト正常筋 CA-III を家兎にて免疫し

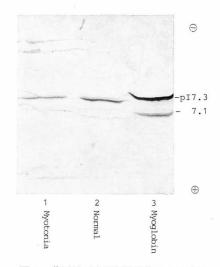


図4 薄層等電点電気泳動法による比較

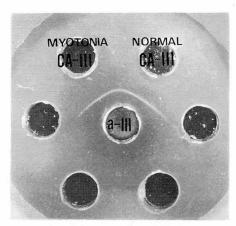


図5 オクタロニイ法による 抗原性の相違の有無 に関する検討 a-III; anti-CA-III antibody for normal muscle CA-III, 沈降線が, 完全に融合して

いるのを示す。

てえた抗 CA-Ⅲ 抗体とミオトニア筋 CA-Ⅲ との間には 一本の沈降線が出現し 正常筋 CA-Ⅲ との沈降線と完全に融合し spur 形成は認めなかった(図 5)。ミオトニア筋 CA-Ⅲ に対する抗体を用いての検索はまだなされていないので完全ではないが両者における抗原性の相違は否定的であった。

考 案

ミオトニア筋 CA-Ⅲ と正常筋 CA-Ⅲ との 間には、検索しえた範囲では、生化学的性状や 抗原性などに特記すべき相違はなく, Type 1 fiber atrophy の成因とミオトニア筋 CA-Ⅲ の 異常を想定したうえでの因果関係は否定的に思 われた。また、腸腰筋の湿重量が 100 gm とな るように正常筋の時と条件を同じにして CA-Ⅲ 精製を開始したがミオトニア筋からの CA-Ⅲ の収量は、正常筋からのそれよりも少なか った。これについては今回検索した筋強直性ジ ストロフィー患者剖検筋の光顕レベルの所見に おいて中等度の結合織の増生を認めていること から筋繊維中の CA-Ⅲ 量が減少していたと考 えるよりは、筋肉内に占める筋繊維数が相対的 に減少していた結果と考えるのが妥当と思われ る。しかし、今回の分析では、non-collagenous protein を計測して比較検討しておらず,この 点に関しては不十分なためひき続き慎重に検討 する予定である。

いずれにせよ、可溶性蛋白分画中の major band として Type 1 fiber の cytoplasm に多量に存在している CA-III がどのような生理的 役割を担っているのか、またその異常もしくは 欠損が何等かの筋肉機能の障害を起こしうるも

のか興味が持たれる。今後, ミオトニア筋のみならず除神経筋, その他の罹患筋 CA-Ⅲ についても生化学的分析を検討中である。

文 献

- Shima, K.: Human muscle carbonic anhydrase III (CA-III)-Purification, immunohistochemical localization in the human skeletal muscle and its clinical application to the neuromuscular diseases., 北海道医学雜誌, 59; 98, 1984
- 2) Hibi, N., Shima, K., et al: Development of a highly sensitive enzyme immunoassay for serum carbonic anhydrase-III., J. Neurol. Sci., 65; 333, 1984
- 3) Kato, K., Mokuno, K.: Distribution of immunoreactive carbonic anhydrase III in various human tissues determined by a sensitive enzyme immunoassay method., Clinica Chimica Acta, 141; 169, 1984
- 4) 太田光熈, 坂手真輝恵, 他: 筋疾患における血清 carbonic anhydrase Ⅲ の定量とその診断学的意 義, 医学のあゆみ, 134; 113, 1985
- Shima, K., Tashiro, K. et al.: Carbonic anhydrease-III Immunohistochemical localization in Human skeletal muscle., Acta Neuropathol (Berl), 59; 237, 1983
- 6) Mokuno, K., Riku, S. et al.: Serum carbonic anhydrase III in myotonic dystrophy., Muscle & Nerve, 9; 257, 1986
- 7)島 功二,田代邦雄,他:ヒト筋型 Carbonic anhydrase アイソザイム Ⅲ (CA-Ⅲ)の radioimmunoassay (第一報). 臨床神経, **23**;892, 1983
- 8) Wilbur, K. M., Anderson, N. G.: Electrometric and colorimetric determination of carbonic anhydrase., J. Biol. Chemi., 176; 147, 1948

筋ジストロフィー症における 血中 Myoglobin, CAⅢ, CK の比較

班 員 西 谷 裕

国立療養所宇多野病院

共同研究者 森 史 よ¹⁾, 太 田 光 照¹⁾, 太 田 潔 江¹⁾ 板 垣 真輝恵¹⁾, 板 垣 泰 子²⁾, 林 恭 三³⁾ は立療養所字多野病院臨床研究部 ²⁾ 国立療養所字多野病院小児科

8) 岐阜薬科大学薬剤

要旨

進行性筋ジストロフィー症 Duchenne 型 64 例, Congenital 型 20例, Limb-Girdle (L-G) 型 16 例について血中 Myoglobin (Mb) 量を測 定し, CK, Carbonic Anhydrase (CA) III と の比較検討を行った。CAⅢ-Mb 間には、CK-Mb, CK-CA Ⅲ 間の相関性に比して, 極めて 高い相関性が認められた。さらに1年前後の間 隔で経時的検討を行った 16 例では, CA Ⅲ, Mb が ほとんどの 症例で 並行して 変動したのに対 し、CK のみが逆変動を示すものが5例もみら れたことから、CK は Type II fiber dominant. Mb は、CA III とともに、Type I fiber dominant であることが推定された。また, Duchenne 型では3マーカーとも,低年齢群での異常高 値から加齢に従って減少し、筋荒廃の進展をよ く反映したが、Congenital 型では、CA III、Mb は、低年齢群でも CK のように著明な高値を 示さず、異なるパターンが観察され、病型間の 病態やその進行パターンの違いを裏付ける結果 と考えられた。

目 的

一昨年度より著者らは^{1~4}), 進行性筋ジストロフィー症 (PMD) をはじめとする各種神経筋疾 患患者血中の Carbonic Anhydrase (CA) Ⅲ を測定し、従来より繁用されてきた筋マーカーである Creatine Phosphokinase (CK) 活性値との比較を行った。とくに PMD においては、両酵素が高頻度、高値に検出され、また相関した挙動を示すことを明らかにしてきた。 PMD 血中では、CK、CA III のみならず、Myoglobin (Mb) の増加も指摘されているがものの、これら三者間の詳細な比較検討は未だ行われていない。そこで、今回著者らは、PMDの Duchenne、Congenital、Limb-Girdle(L-G)各病型の多数症例について、血中 Mb 量を測定し、CK、CA III レベルとの比較を行って、PMD におけるこれらのマーカーとしての意義について検討を試みた。

方 法

- ① 対象:被検血清は Duchenne 型 64 例, Congenital 型 20 例, L-G 型 16 例より得た。 溶血血清は総て除外した。各病型群の平均年齢 (SD) は, それぞれ 13.2 (4.9), 11.3 (5.6), 27.9(13.7)歳であり, Duchenne 型, Congenital 型間に有意な年齢差はなかった。
- ② CK の定量: Merkotest CPK-NAC (メルク社製) により測定を行った。正常範囲は, 男子10~80, 女子 10~70I U/l であった。
- ③ CAⅢ の定量: 既報^{1,2)} に準じて, 二抗体 RIA 法により行った。正常範囲は, 男女差

なく 10~38 ng/ml であった。

④ Mb の定量: RIA キット "第一" を用いて、ポリエチレングリコール法により行った。 正常範囲は、平均値±SD より男子 16.6~58.2、 女子 11.5~35.6 ng/ml と設定した。

結 果

① CK 陽性は, Duchenne 型 64 例中 63 例 (98.4%), Congenital 型 20 例全例 (100%), L-G 型 16 例中 15 例 (93.8%), また CA III 陽性は, 各病型全例 (100%) に認められた。これに対し Mb 陽性は, Duchenne 型 64 例中 61 例 (95.3%), Congenital 型 20 例中 17 例 (85.0%), L-G 型 16 例中 15 例 (93.8%) に認め, CK, CA III の陽性率をやや下回った。各平均値 (SD) は, CK が, Duchenne 型で 1540

(1290), Congenital 型で 1207(874), L-G 型で 1492 (1360) IU/L の値を示し、CA は同順に、748 (688), 485 (244), 581 (430) ng/ml, Mb は同順に、452 (460), 225 (166), 451 (347) ng/ml の値を示した。三種のマーカーとも、正常平均値に比して極めて異常高値を示し、Duchenne 型で最も高く、L-G、congenital の順に低い値を示した。しかし、CK、CA III では、各病型の平均値間に有意差はなかったのに対し、Mb は、Congenital 型の平均値が Duchenne型の約 1/2 と、統計学的に有意に(P < 0.05) 低い値を示し、注目される点と考えられた。

② 年齢と CK, CA III, Mb レベルの関係を 検討した結果を Fig. 1 に示す。Duchenne 型 (Fig. 1A) において, CK は, 低年齢(発症初期) 群で極めて異常高値を示し, 加齢と共に明

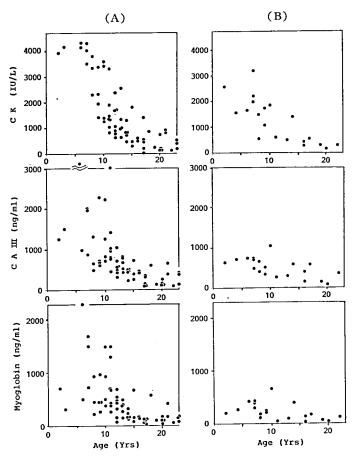


Fig. 1 Relationship between age and levels of serum markers (CK, CA III and myoglobin) in PMD-Duchenne (A) and -Congenital (B) types.

らかなレベルの減少が認められた。CA Ⅲ, Mb は,低年齢群で2~3 例の例外もあるが,共に CK とよく似たパターンを示した。これに対し Congenital 型 (Fig. 1B) においては,CK は,低レベルながらも Duchenne 型とほぼ同様の 加齢に伴う減少パターンを 示したものの,CA Ⅲ, Mb では,CK で観察されるような発症初期の高値例が認められず,明らかに CK と異なる挙動を示した。 L-G 型では 三マーカーとも,年齢との一定の関係は認められず,全体的にバラつきを示した。

③ 障害度の明らかな Duchenne 型 37 例で, 障害度と CK, CA III, Mb のレベルの関係を見 ると, 三者とも, 重症度が増すに従って減少す る傾向が認められた。同様に Congenital 11 例 についても検討を行ったが(症例数が少なく明 らかではないが), ほぼ Duchenne 型と同様の 傾向にあった。

④ CK, CA III, Mb レベル相互の相関性を検討した結果, いずれの間にも良好な正の相関性が認められた。このうち, Duchenne 型においては (Fig. 2), CK-CA III, CK-Mb 間の相関係数 R が各々 0.70, 0.69 であるのに対し, CA III-Mb 間は 0.93 とさらに高い相関性を示した。また Congenital 型においても, CK-CA III 間 R=0.68, CK-Mb 間 0.72, CA III-Mb 間 0.86, L-G 型においても, CK-CA III 間 R=0.51, CK-Mb間 0.72, CA III-Mb 間 0.85と, Duchenne 型と同様に, CA III-Mb 間で最も高い相関性が認められた。

⑤ PMD 16 例について,約一年の time span で CK, CA III, Mb レベルの経時的変化

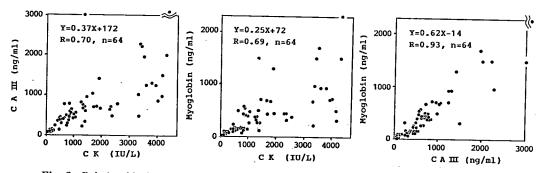


Fig. 2 Relationship between levels of CK, CA III and myoglobin in PMD-Duchenne type.

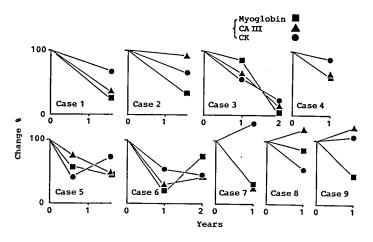


Fig. 3 Change of serum myoglobin, CA III and CK levels in PMD-Duchenne type.

を検討した。Duchenne 型における結果を Fig. 3 に示す。初期値を 100%とし各変化率でプロットした。Duchenne 型 9 例中 4 例(case $1\sim4$)で三者がよく平行して変動するのが 観察された。一方,case $5\sim7$ の 3 症例では,CK が CA III,Mb の動きに逆行するのが認められた。これに対し,CA III あるいは Mb が他の 2 者の変動と逆行するのは,各々 1 症例(case 8, 9)においてのみであった。また,Congenital 型 3 例においては 2 例で,L-G 型 4 例においては 3 例で三者が平行して変動するのが観察され,残る各々 1 例では,CK のみが他のマーカーの動きに逆行するのが認められた。

考 察

Mb は、心筋及び種々の骨格筋疾患において、筋細胞の崩壊により血中に検出され、これらの病態把握に有用とされている。PMD においては、Duchenne 型や carrier について、特に代表的筋マーカー CK との比較の面から種々の検討がなされているものの、最近注目を浴びている新しい筋疾患マーカー酵素 CA III との関係は未た明らかにされていない。

著者らは既に、PMD で CA Ⅲ が CK と比較的良好な相関性を示すことを見いだしており、今回、この両酵素に Mb を加え、三者間での検討を行った。結果、CK-Mb 間や CK-CA Ⅲ 間の 相関性に 比して、極めて高い 相関性を CA Ⅲ -Mb 間に認めた。さらに 1 年前後の間隔で経時的検討を行った 16 例では、CK のみが他の二者と逆変動を示すものが 5 例もみられたのに対し、CA Ⅲ、Mb はほとんどの症例で似た挙動を示した。これらのことから、CK が Type

II fiber dominant なのに対し、Mb は、CA III とともに、Type I fiber dominant であることが推定された。

また、PMD の中でも Duchenne 型では、CK、CA III、Mb とも、特に低年齢群での異常高値から加齢に従って減少する傾向を示し、筋荒廃の進展をよく反映していると考えられた。しかし、Congenital 型では、CK は Duchenne 型と同傾向を示したが、CA III、Mb は、低年齢群でも CK のように 著明な高値を示さず、 異なるパターンが観察された。また、L-G 型では、三者のレベルとも、年齢との間に明らかな関係は認められなかった。このような PMD 3 病型における CK、CA III、Mb の挙動の相違は、これら病型間に推定されている病態やその進行パターンの違いを裏付ける結果と考えられた。

文 献

- 西谷 裕,太田光煕ら:筋ジストロフィー患者血 清中の Carbonic Anhydrase Ⅲ について。筋ジ ス第3班昭和59年度研究報告書;223,1985
- 2) 西谷 裕,太田光照ら:各種神経筋疾患における Carbonic Anhydrase Ⅲ について。筋ジス第3 班昭和60年度研究報告書;215,1985
- 太田光煕,坂手真輝恵ら:筋疾患における血清 carbonic anhydrase Ⅲ の定量とその診断学的意 義。医学のあゆみ 134;113,1985
- Ohta M, Itagaki M et al: Serum carbonic anhydrase III in patients with neuromuscular disorders. Muscle & Nerve 9; 175, 1986
- 5) Miyoshi K, Saito S et al: Radioimmunoassay for human myoglobin: methods and results in patients with skeletal muscle or myocardial disorders. J Lab Clin Med 92; 341, 1978

先天型筋ジストロフィー症(福山型)における 血中ケトン体に関する研究

班 員 三吉野 産 治 国立療養所西別府病院

共同研究者 江 田 伊勢松,田 上 昭 人,三 渕 浩 国立療養所西別府病院小児科

要旨

福山型筋ジストロフィー症の患者の1名において食事がある程度十分に補われているにもかかわらず,尿中ケトン体が高率に認められた。この事実に着目し,DMD 児 14名と FCMD 児 10名の血中ケトンに体分画,遊離脂肪酸,血糖等を早朝空腹時に比較検討した。結果としては従来いわれている DMD 児よりも FCMD 児の方が,ケトン体分画,遊離脂肪酸の高値を示すことが多かった。この結果よりは FCMD 児の患者の中には体内糖エネルギー予備能の乏しい者の多いことが示唆された。

目 的

血中ブドウ糖,脂肪酸,およびケトン体は骨 格筋にとって主要なるエネルギー代謝物質であ り、筋ジストロフィー症患者においてそれらの動態を知ることは興味あることと思われる。事実高木らによってデゥシャンヌ型筋ジストロフィー症患者(以下 DMD と略す)には高頻度に血中遊離脂肪酸(FFA)、ケトン体の異常があることが示唆されている。今回我々は福山型筋ジストロフィー症(以下 FCMD と略す)の患者の1名がある程度食事が十分に補われているにもかかわらず、尿中ケント体が高率に認められる事実に注目し、FCMD と DMD のこれらの代謝産物の動態を検討した。

対象および方法

対象は 表1 に 示すごとく, DMD 患者 14名 と FCMD 患者 10名である。FCMD の患者の 男女のうけわけは男 4名, 女 6名である。 さら に, 各対象児の進行度別ステージのうちわけも

表1 進行ステージと総ケトン体および FFA との関連

	DMD群			CMD群	
Stage	Total KB (umol/L)	FFA (mEQ/L)	Stage	Total KB (umol/L)	FFA (mEQ/L)
	74 48 35 38 96 38 61 1060 48 51 51 46 71	0.56 0.44 0.38 0.444 0.65 0.73 0.28	64 1 1 7 7 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8	69 68 41 1181 791 198 184 208 1549	0.95 0.53 0.72 0.53 0.86 0.99 0.87 0.87

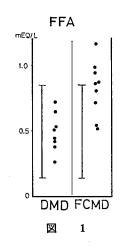
表1に示すごとくである。

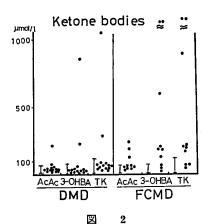
血中ケトン体分画は比色法で測定され、アセト酢酸 (AcAc), 3-ヒドロキシ酪酸 (3-OHBA),総ケトン体 (TK) にわけられた。また血中遊離脂肪酸は酵素法で測定された。さらに同時に血中ブドウ糖とテステープにより尿中ケトン体が測定された。採血は全て早期空腹時になされた。

結 果

血中遊離脂肪酸は 図1 に示すごとく、DMD 患者 8 名では全て 正常範囲であった($0.28\sim0.73\,\mathrm{meq}/l$)にもかかわらず、FCMD 患者 9 名では 5 名に上昇($0.86\sim1.17\,\mathrm{meq}/l$)を認め、両者間に有意差(P<0.05)を認めた。

一方, ケトン体 分画も 図 2 に 示すごとく, DMD 患者では 14 名のうち 2 名に高ケトン血

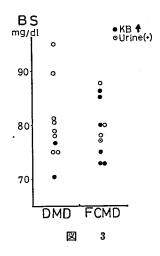




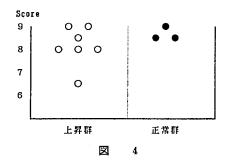
症を認めたのみであるが、FCMD では測定された10名のうち 3 名にアセト酪酸の上昇を、 7名に 3-ヒドロキシ酪酸の上昇(92~1350 μ mol/l)を認めた。総ケトン体でも同様のことが認められた

同時に測定された血糖を図3に示す。図の 黒丸は血中ケトン体の上昇していた患者であ るが、図から理解できるように、DMD 群と FCMD 群との間には血糖の差はなく、又必ず しも高ケトン血症の患者が血糖が低いわけでは なかった。

さらに表1に示したごとく,進行したステージの患者ほど血中ケトン体,遊離脂肪酸が高値を示すわけでもなかった。つまり DMD 群で高ケトン血症を示した2名はいずれもステージ6であったし、FCMD 群でもステージ6の患者がステージ7の患者よりも高値を示した。又前日の食事内容と採血日の高ケトン血症が相関するのではないかとの関連をみたのが図4であ



前日の食事摂取量との関係(FCMD)



る。前日の食事を9点満点であらわし、白丸の 上昇群7名と黒丸の非上昇群3名とで前日の食 事摂取量との相関をみたが、高ケトン血症群必 ずしも前日の食事摂取不良ではなかった。

考 案

尿中に高頻度にケトン尿をみた FCMD の1 症例をきっかけに FCMD 10名と DMD 14名 の血中あるいは尿中ケトン体の動態について検討した。DMD についてはすでに高木らの報告にみられるごとく,その原因ははっきりとは断定できないが,高ケトン血症,高遊離脂肪酸血症の存在が指摘されている¹⁾。 今回我々は,彼らの報告のごとくには高ケトン血症はみいだせなかったが,DMD にも2例の高ケトン血症が存在した。しかるに,FCMD 群においては10 名中7名に高ケトン血症の存在を認めた。この

ことは血中遊離脂肪酸からも推測されるが、単なる偶然ではなく、FCMD の方が DMD よりも体内糖エネルギー予備能が乏しいものと思われる²⁾。 このことはジストロフィー症という病態とは関係なく、患者の栄養状態と関連するのではないという立証は 今回 できなかったが、DMD よりも、より長期に、より慢性的に進むFCMD の方が容易にケトーシスになりやすいのではないかと推測させるものである。

文 献

- Takagi A, Shimada Y et al: Studies on plasma free fatty acid and ketone bodies in young patients with muscular atrophy. Neurology 20; 904, 1970.
- 2)繁田幸男,原納 優:ケトン体。日本臨床 43; 322, 1985.

人正常筋と Duchenne 型筋ジストロフィー症筋細胞の 発育に対する線維芽細胞由来の液性因子の影響

班 員 廣 瀬 和 彦 東京都立神経病院神経内科

共同研究者 高 元 喜代美¹⁾,田 辺 等²⁾ 椿 忠 雄²⁾,黒 田 洋一郎³⁾

- 1) 東京都立神経病院神経内科 2) 東京都立神経病院
- 8) 東京都神経科学総合研究所神経生化学教室

要 旨

我々は1983年 Blau らの報告による cloning technique を用い,人正常筋と Duchenne 型 筋ジストロフィー症 (DMD) 罹患筋の clonal analysis を行った。比較的早期(5~14日)の doubling time は3歳の正常筋と3歳の DMD **筋ではほぼ等しかったが,9 歳の DMD 筋では** 延長し、かつ2峰性を呈した。比較的長期(約 1ヶ月) の doubling time は, 2 例の 3 歳 DMD では正常よりも延長し、2例とも2峰性を示し た。多核筋 管細胞 形成率 は、3歳 正常例では 100%であるが、DMD では3歳例では76%と 低下し,9歳例では25%とさらに低下を示し た。以上より、DMD 筋では増殖能、分化能の 両方が障害されている可能性が示唆された。さ らに人正常筋 1 例と DMD 筋 1 例のみである が、人正常線維芽細胞由来の液性因子は、正常 および DMD 筋の発育を促進したが、DMD 線 維芽細胞由来のものでは促進しなかった。これ により DMD では 筋細胞 のみならず、線維芽 細胞にも異常のあることが示唆された。

目 的

① 筋疾患発症メカニズム解明のため従来困難であった培養法による定量的生化学研究を可能とする為の 試みとして 正常および DMD 生

検筋からの cloning を行った。

- ② clonal analysis を行い正常及び DMD 筋の growth kinetics を比較検討した。
- ③ clonal analysis を行うにあたり、正常及び DMD 線維芽細胞 発育に対して 両者のおよぼす影響を検討した。

方 法

方法は昭和59年と60年の本会議において報告 したのでここでは簡単に述べる。1981 年 Blau らにより報告された cloning technique を行い cloning を行った¹⁾²⁾。96 well plate に 1.0 cell/ well から 0.0625 cell/well の limiting dilution で plating し, monoclonal growth を開始した well のみ選び出し, 100 mm 直径 dish に約107 個 cell まで増し、freeze、stock した。その間に cell を count し約3ヶ月間における長期の増 殖を観察した。また、3種の異なった medium, すなわち正常と DMD 線維芽細胞による conditioning medium (以下 NCM, DCM) と CM を含まない medium を用いた clonal analysisを 行い, それぞれの medium が正常筋及び DMD 筋の発育に及ぼす影響を比較検討した。 5~50 cells/60 mm dish の low density になる様 plating し, それぞれの clone の細胞数を count し clone 判別可能なかぎりの 最大の 増殖をさ せた後, fusion medium で fusion させ多核筋

表1 Doubling time (clonal analysis)

		NCM(+)	DCM(+)	CM(-)	
NORMAL	3 Y (Girl)	26.2 hr n:18 S D14.7	29.5 hr n:8 S D11.5	25.3 hr n:11 S D7.4	
DMD	3 Y (Pt. 1)	23.0 hr n:27 SD 8.9 *21.6 hr *29.5 hr n:22 n:5 SD 4.4 SD19.2		35.8 hr n:34 S D23.8 *35.5 hr *36.0 hr n:12 n:22 S D60.0 S D28.2	
DMD	9 Y	39.9 hr n:18 S D23.6 *37.5 hr *41.0 hr n:6 n:12 S D31.0 S D35.7	55.9 hr n:6 S D38.1	48.2 hr n:4 S D19.8	

^{*} colonies including multinuclear myotubes

管細胞形成能のある clone を判別した。これにより 比較的早期の 増殖能を 観察 することができ,同時に分化能をも評価できる。

正常筋細胞は 3 歳女児の Hernia 手術時腹直筋から提供された。 2 例の 3 歳, 1 例の 9 歳患児の 大腿直筋からの 生検筋の 一部が 提供された。 conditioning medium は,growth medium (F 10 + 20% HS + 0.2% CEE)を,正常及びDMD 線維芽細胞の full confluence cultureに24時間暴露することにより調整した。 clonal analysis における増殖能の parameter としては doubling time を計算した。分化能の parameter としては多核筋管細胞を形成する colony の出現率を用いた。

結果及び考察

表1に示した clonal analysis における doubling time は3歳正常例と3歳 DMD 例ではほぼ等しかったが9歳 DMD では延長しかつ2峰性を示した。多核筋管細胞形成率は3歳正常例では延長し、かつ2峰性を示した。表2は多核筋管細胞を含む cloning の全 colonyに占める割合を求めた多核筋管細胞形成率である。多核筋管細胞形成率は3歳正常例では100%であり3歳 DMD では76%,9歳 DMD では25%とさらに低値であった。又、3歳正常筋はNCM、DCM、CM(-)のいずれの条件でも100%の colony が多核筋管細胞に分化したが、

DMD 筋は NCM で25 % であり DCM, CM (一) では多核筋管細胞を形成し得なかった。 colony における 比較的長期 すなわち約1ヶ月目までの doubling time を試みに計算したのが表3 である。 2 例の3 歳 DMD では正常より

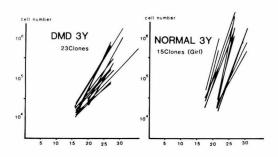
表 2 Proportion of multinuclear myotubes

		NCM (+)	DCM (+)	CM (-)
NORMAL	3 Y (Girl)	25/25 (100%)	14/14 (100%)	12/12 (100%)
DMD	3 Y (Pt. 1)	37/42 (76%)		19/54 (35%)
<i>SB</i>	9 Y	6/24 (25%)	0/11 (0%)	0/9 (0%)

表 3 Doubling time (cloning)

NORMAL	6 Y (Girl)	58.3hr (S D77.9)		
NORMINE	3 Y (Girl)	34.5hr (S D18.0)		
	3 Y	53.1 hr (S D6.3)		
DMD	(Pt. 1)	167.1 hr (S D7.0)		
DMD	3 Y	55.2 hr (S D10.3)		
	(Pt. 2)	88.7 hr (S D109.3)		

^{*} colonies not including multinuclear myotubes



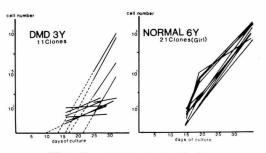


図1 Growth kinetics in cloning

も延長し、2例とも増殖の早い clone と遅い clone が存在し、図1 は cell count の実数を 示している。この表でも DMD は分裂の早い 群と遅い群に分かれた。最後に我々は clonal analysis を行うにあたり、正常及び DMD の conditioned medium とそれを用いない dish の growth medium を比較し, conditioned medium の筋の発育に及ぼす影響, または正常 と DMD の conditioned medium の作用の差 違について検討した。図2~4 はその実際の culture を行った dish である。colony 判別可 能な範囲での medium の増殖をさせ Wright-Gimsa 染色を施してある。上から3歳正常, 3歳 DMD, 9歳 DMD である。その cloning の cell count をグラフにしたのが図5である。 上段は3歳の正常例の筋肉の発育であるが、正 常は CM(-) でもある程度増殖するが NCM を用いたものほどではなく DCM では発育が悪 い。 cell yield は表4のように NCM, DCM, CM(-)の順に多かった。3歳正常で少ないの は培養の条件の差によると思われる。多核筋管 細胞形成率はすべて 100%であった。中段は3 歳の DMD の第1例である。DMD 線維芽細 胞が手に入っていない段階での実験であるので

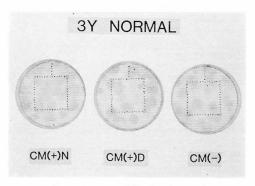


図2 Dish の写真 3Y Normal

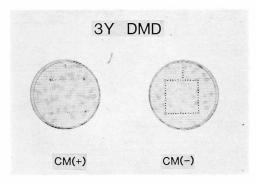


図3 Dish の写真 3Y DMD

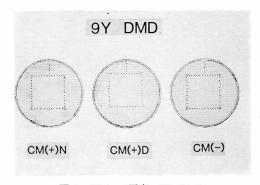


図4 Dish の写真 9Y DMD

DCM の dish がない。NCM を用いたものは CM(-) よりも増殖が著しい。doubling time は NCM 23時間, CM(-) 35.8時間。cell/yield は この場合 CM(-) の方が やや多かった。多 核筋管細胞形成率は NCM 76% CM(-)35% と CM(-) の方が低かった。下段はDCM 9 歳 例である。doubling time は NCM では 34 時間, DCM では 58 時間, CM(-) では 48.2 時間とやはり DMDで長かった。多核筋管細胞形成率は NCM で 25

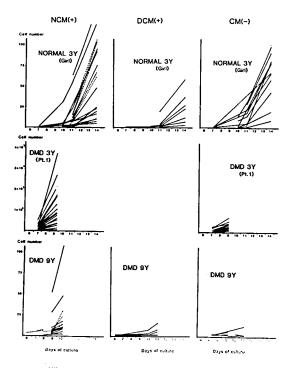


図5 Effect of CM on muscle growth

表 4 Cell yield

		NCM (+)	DCM (+)	CM (-)
NORMAL	3 Y (Girl)	368	206	177
DMD	3 Y (Pt, 1)	2062		2651
DMD	9 Y	707	324	265

(Number of Colonies/0.1 g Tissue)

%, DCM, CM(-) では 0 %であった。今回, NCM と DCM による培養の比較は正常 1 例, DMD 1 例のみであるが、少なくともこの結果からは NCM は 筋細胞の発育を促進し、DCM は促進していない。

筋組織は成熟後も、myoblast をその基底膜と sarcolemma の間に satellite cell という形で保持しており、培養系を用いて再成過程を研究するのに適している。 また、 我々の用いた Blau らのこの方法では、medium の成分の調整により fusion を control し、cell の増殖能と分化能を分離して観察することができる。今回の実

験では DMD 筋細胞では、doubling time の 長い細胞、すなわち Blau らの言う D-cell が 存在し、分裂、増殖能の障害のあることが示唆 された³)。又、多核筋管細胞形成能も DMD で 低下し、分化能にも異常のある可能性が示され た⁴)。

myoblast は 未分化中胚葉細胞からの 初期発 生の時期にその微少環境の影響下で分化におけ る "決定" (determination) を受ける。一方, 線維芽細胞は既知の,あるいは未知の液性成分 を産生し、他の細胞の発育分化、あるいは接着 等の機能に影響を与えていることが知られてい る。satellite cell はすでに成熟筋細胞になるべ く決定された myoblast である。少なくとも決 定後、筋細胞が増殖し正常に分化、成熟してい く過程においても線維芽細胞由来の液性因子が 何らかの役割を演じている可能性について検討 した。 又, 正常線維芽細胞と DMD 線維芽細 胞由来の液性因子の間で、筋の発育に対する影 響に差があるか否か、又、影響を受ける側の筋 細胞の例には、正常と DMD で差があるか否 かも比較検討した。我々が今回, NCM, DMD, CM(-) の 3 種の medium を 用い実験でき たのは3歳正常例1例, 9歳 DMD 例1例。 NCM と CM(-) の 2 種で実験できたのが 1 例のみであったが, 少なくともその実験結果で は NCM は正常筋, DMD 筋の両方の増殖分化 を促進したが DCM は促進しなかった。したが って DCM においては筋のみならず線維芽細胞 にも障害のあることが示唆された。しかし,症 例数が少ないので, 今後症例を増し, 再現性を 確認して行く必要がある。

まとめ

- 1) 3歳と6歳の正常筋からそれぞれ 15 clone と 21 clone, 2 例の 3歳 DMD 罹患筋から それぞれ 45 clone と 27 clone を採取した。
- cloning の 過程で growth kinetics を検 討し、DMD では doubling time の遅い clone が存在することが明らかとなった。
- 3) DMD では多核筋管細胞形成能が低下して おり、分化能の障害も示唆された。
- 4) 正常線維芽細胞由来液性因子は正常筋,及

び DMD 筋の発育を促進した。しかし DMD 線維芽細胞由来のものには促進作用がみられ ず, DMD においては線維芽細胞にも異常の ある可能性が示唆された。

文 献

 Blau HM, Webster C, et al: Isolation and characterization of pure population of normal and dystrophic human muscle cells. In Peason ML, Ebstein HF (ed): Muscle Development; Molecular and Cellular Control. New York, Cold Spring Harbor Labolatory, pp. 543-554, 1983

- Blau HM, Webster C.: Isolation and characterization of human muscle cells (differentiation/contractile protein synthesis). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78; 5623-5627, 1981
- Blau HM, Webster C, et al: Defective myoblasts identified in Duchenne muscular dystrophy. (Satellite muscle cells/clonal analysis).
 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80; 4856-4860, 1983
- 4) Blau HM, Webster, C, et al: Differential properties of human dystrophic muscle cells. Exp. Cell Res. 144; 495-503, 1983

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役割

第1報:正常骨格筋における細胞内局在

班 員 荒 木 淑 郎 熊本大学第1内科

共同研究者 佐 藤 宏¹⁾,福 永 浩 司²⁾,宮 本 英 七²⁾

¹⁾ 熊本大学第1内科 ²⁾ 熊本大学第1薬理

要旨

骨格筋における Ca²+ カルモデュリン (CaM) 依存性蛋白質リン酸化酵素 (CaM キナーゼ) の細胞内局在を、自己リン酸化のパターン、ラット脳上清の CaM キナーゼに対するポリクローナル抗体による immunoblotting により、検討した。その結果、骨格筋上清より精製した CaM キナーゼは、リン酸化のパターン、免疫交差性より、ラット脳上清 CaM キナーゼと同一酵素であることが示され、骨格筋筋小胞体 (SR) 膜、筋細胞 (SL) 膜中に骨格筋上清 CaM キナーゼと同一酵素 (SDS 上で 58K 蛋白) が存在することが証明された。

従来、SR において 57K あるいは 60K 蛋白か CaM 依存性にリン酸化されることが報告されているが、今回の結果から、その蛋白自体が CaM キナーゼであることが示され、本酵素が SR からの Ca^{2+} 放出に密接に関与していると思われる。

目 的

我々は一昨年来, 筋ジストロフィー症鶏骨格 筋における Ca²⁺ カルモデュリン (CaM) 依存 性蛋白質リン酸化酵素の検索を進めてきた^{1,2)}。 最近, Maclennan らは³⁾, 骨格筋筋小胞体 (SR) 分画中に, Ca²⁺ CaM 依存性にリン酸化される 分子量 6万の蛋白質の存在を報告し、SR からの Ca²⁺ 放出と密接に関係していると提唱している。しかし、これまでに SR 蛋白中に CaM 依存性 蛋白質 リン酸化酵素(CaM キナーゼ)の存在を証明した報告はみられない。本研究の目的は、細胞膜異常が考えられる筋ジストロフィー症骨格筋において SR 並びに筋細胞膜(SL)中の CaM キナーゼの局在を調べ、その膜機能における役割を検索することにある。本年度は、ウサギ骨格筋を用いて、SR と SL に CaM キナーゼの存在を証明し、細胞上清分画 CaM キナーゼと比較検討したので報告する。

方 法

ウサギ骨格筋細胞上清分画の CaM キナーゼは、福永らの方法⁴)により部分精製した。SR の調整は Scales らの方法⁵⁾により、まず骨格筋をホモジェナイズ後、遠沈し、pellet を 0.6 M KCl にて処理後、再び遠沈し、microsomal pellet をとり、さらに 28~43 % のショ糖密度勾配にて 18 時間遠沈し、SR 分画を集め、2 m MEGTA にて洗浄後、SR を調整した (図1)。次に、SL の調整方法は、Seiler らの方法⁶⁾により、骨格筋をホモジェナイズ後、遠沈し、その上清を 0.3 M ショ糖を含む溶液にて、2 回洗浄後、遠沈し、microsomal pellet を調整する。さらに 17%、23%、50% のショ糖密度勾配にて

15 時間遠沈し, 17% と 23% の境界面を集め, 遠沈後, SL を調整した(図 2)。

PREPARATION OF SARCOPLASMIC RETICULUM

OF SKELETAL MUSCLE

(Scales.D et al)

SKELETAL MUSCLE (200g)
minced and homogenized with 10% sucrose, 10mM MOPS, pH6.8

15,000g for 20 min

SUP

40,000g for 90 min
PELLET
incubated with 0.6M KCL, 10mM MOPS, pH6.8

15,000g for 20 min

SUP

40,000g for 90 min
PELLET
resuspended with 28% sucrose, 10mM MOPS, pH6.8
linear sucrose gradient (28%——43% sucrose)

68,000g for 18 hours
SR FRACTION
diluted with 2mM ECTA

100,000g for 60 min
PELLET
suspended with 0.1mM ECTA

図

1

結 果

骨格筋上清より精製した CaM キナーゼと, ラット脳上清分画より精製した CaM キナーゼ

PREPARATION OF SKELETAL MUSCLE SARCOLEMMA

(Seiler and Fleischer)

SKELETAL MUSCLE (400g)

minced and homogenized with 0.75M KCL,5mM Imidazole,pH7.4

12,000g for 20 min

SUP
homogenized with 0.3M sucrose
12,000g for 20 min

the wash procedure repeated twice

SUP
10,000g for 2 hours
MICROSOMAL PELLET
suspended with 0.6M KCL
discontinuous sucrose gradient (17%, 23%, 50% sucrose)

88,000g for 15 hours
17/23% SUCROSE INTERFACE
195,000g for 2 hours

FELLET
suspended with 0.3 M sucrose, 0.1mM EGTA

図 2

AUTOPHOSPHORYLATION OF CALMODULIN-KINASE FROM BRAIN AND SKELETAL MUSCLE A Protein staining B Autoradiograph CaM - - + - + - + - - + Origin - 200K - - - - + - - + 1:Brain calmodulin-dependent protein kinase. 2:Skeletal muscle calmodulin-dependent protein kinase.

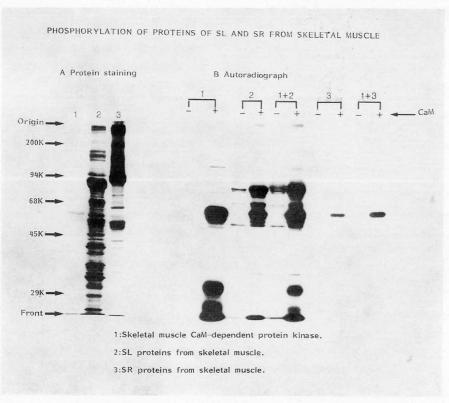


図 4

の性質について、CaM 依存性自己リン酸化のパターンについて調べてみると(図3)、Protein staining では、ラット脳上清分画 CaM キナーゼは 60K と 49K のサブユニット構造を持ち、骨格筋上清 CaM キナーゼは 58K のバンドが酵素と考えられる。CaM 依存性のリン酸化をみると、ラット脳上清 CaM キナーゼは、60K 49K のサブユニットがリン酸化され、骨格筋上清 CaM キナーゼは 58K の蛋白がリン酸化される。

次に、図 4 に骨格筋 SL, SR における CaM 依存性の内因性のリン酸化と骨格筋 SL, SR への骨格筋上清 CaM キナーゼの添加効果を示した。Autoradiography で、SL には CaM 依存性にリン酸化される蛋白が幾つか依存するが、58K 蛋白のリン酸化が主であり、CaM キナーゼの添加効果もみられる。SR では、従来より $57K^{7}$ あるいは $60K^{3}$ の蛋白がCaM 依存性にリン酸化されることが知られているが、我々の結果では58K蛋白のみがリン酸化され、CaM

キナーゼの添加効果もみられる。SL, SR 蛋白中の 58K 蛋白が骨格筋上清 CaM キナーゼと同一酵素であることが示唆される。

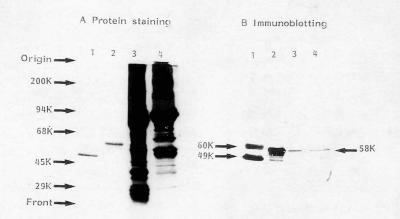
次にラット脳上清より精清した CaM キナーゼに対するポリクローナル 抗体を 用い、Western blotting 法により、 骨格筋上清 CaM キナーゼ、SL、SR における免疫交差性を調べた。 (図 5) イムノブロットでは この抗体は、脳の CaM キナーゼの 60K, 49K のサブユニットを 認識するが、 骨格筋上清 では 58K の 酵素と Cross react する。また、Cam Cam Ca

考 案

以上, リン酸化のパターン, イムノブロットより, 骨格筋上清 CaM キナーゼはラット脳上清 CaM キナーゼの isozyme であり, SR, SL 蛋白中に, 上清 CaM キナーゼと同一酵素が存在することが示された。

SR においては、58K 蛋白 (あるいは 60K

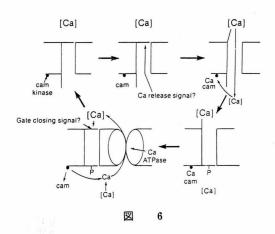
IMMUNOBLOT OF SKELETAL MUSCLE CALMODULIN-KINASE AND PROTEIN FROM SL AND SR WITH POLYCLONAL ANTIBODY AGAINST BRAIN CALMODULIN-KINASE



- 1:Brain CaM-dependent protein kinase.
- 2:Skeletal muscle CaM-dependent protein kinase.
- 3:SL proteins from skeletal muscle.
- 4:SR proteins from skeletal muscle.

図 5

A MODEL FOR THE Ca $^{2+}$ RELEASE THROUGH PHOSPHORYLATION (MacLennan, D. H, 1984)



蛋白)の CaM 依存性のリン酸化と SR からの Ca^{2+} 放出とが密接に関与しているとされ、 Maclenann らは次のような 仮説を提唱している $^{8)}$ (図 6)。 すなわち、刺激のない 状態では SR の内膜の Ca^{2+} ゲートは閉じた状態にあり、

 Ca^{2+} 放出シグナルがあるとゲートが開き, Ca^{2+} が放出される。 Ca^{2+} が放出すると SR 外膜にある 58K (あるいは 60K) 蛋白がリン酸化され, Ca^{2+} ゲートが閉じられ, 細胞質内 Ca^{2+} 濃度の上昇とともに, Ca^{2+} ATPase が働き, Ca^{2+}

が SR 内に取りこまれ、同時に何らかのシグナルが生じ、Ca²⁺ 放出チャンネルが 閉じられ、58K (あるいは 60K) 蛋白の脱リン酸化とともに SR 外膜のゲートが元の開いた状態になるとする考えである。従って、この仮説では、CaM 依存性キナーゼの SR 膜蛋白のリン酸化により Ca²⁺ の放出と取りこみが 調節されているとしている。今回の結果から、このリン酸化される膜蛋白自体が、CaM 依存性キナーゼであることが示された。

筋ジストロフィー症骨格筋においては SR からの Ca²⁺ 放出能が亢進しているとの報告が多く,本酵素との関連性に興味が持たれる。

また、SL においては、最近 Ca^{2+} ATPase の存在が報告されている⁹⁾ ことから SL においても本酵素が Ca^{2+} の mobilization に関与していることが示唆される。今後は、筋ジストロフィー症における CaM キナーゼと Ca^{2+} 動員に関連した膜機能障害について検討を加えたい。

文 献

- 1) 荒木淑郎, 佐藤 宏他: 筋ジストロフィー症骨格 筋におけるカルシウル・カルモデュリン依存性蛋 白質リン酸化酵素の検索。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」昭和59年度報告書, p. 219-222, 1984
- 2) 荒木淑郎, 佐藤 宏他:筋ジストロフィー症鶏骨 格筋におけるカルシウム・カルモデユリン依存性

- 蛋白質リン酸化酵素の検索。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」昭和60年度報告書, p. 237-240, 1985
- Campbell KP, Haclennan DH: A calmodulindependent protein kinase system from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. J. Biol Chem 257; 1238-1246, 1982.
- Fukunaga K, Yamamoto H et al: Purification and characterization of a Ca²⁺- and calmodulindependent protein kinase from rat brain J. Neurochem 39; 1607-1617, 1982.
- Scales D. Sabbadini R et al: The involvement of sarcotubular membranes in genetic muscular dystrophy. Biochim. Biophys. Acta 465; 535-549, 1977.
- 6) Seiler S, Fleischer S: Isolation of plasma membrane vesicles from rabbit skeletal muscle and their use in ion transport. J. Biol Chem 257; 13862-13871, 1982.
- Chiesi M, Carafoli E: Role of calmodulin in skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. Biochemistry 22; 985-993, 1983.
- Maclennan DH, Campbell KP et al: A calmodulin-dependent protein kinase system from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. Adv, Cyclic. Nucleotide Res 17; 393-401, 1984.
- Michalak M, Famulski K et al: The Ca²⁺-pumping ATP ase in skeletal muscle sarcolemma, J. Biol. Chem. 259; 15540-15547, 1984.

進行性筋ジストロフィーにおける赤血球 2,3-DPG に関する研究

班 員 高 柳 哲 也 奈良県立医科大学神経内科

共同研究者 柳 本 真 市¹⁾, 榎 泰 義²⁾ 飯 田 光 男³⁾, 小 西 敏 彦⁴⁾

- 1) 奈良県立医科大学神経内科 2) 奈良県立医科大学第二生理
- 3) 国立療養所鈴鹿病院
- 4) 国立療養所西奈良病院

要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 27 例, 筋緊張性 ジストロフィー 7 例の 赤血球 2, 3-diphosphoglycerate (2, 3-DPG) の定量を行い, 同時にスパイログラムと血液ガスの諸値との関係を検討した。

両疾患とも、Pco₂ が異常高値を示す症例において、2、3-DPG の赤血球内濃度は低かった。 DMD においては、%VC および血液ガスの諸値と 2、3-DPG は有意の相関を示した。赤血球 2、3-DPG 濃度の低下は、これらの疾患における慢性呼吸不全に対する代謝的代償作用と考えられた。

目 的

2, 3-DPG は赤血球内で高濃度に存在しへモグロビンの酸素に対する親和性に大きく影響をあたえ、低酸素状態が生じた場合,その濃度が変化することが知られている。一般に、筋ジストロフィー患者は、呼吸筋力の低下に胸郭変形が加わり末期に呼吸不全に陥るため、動脈血の酸素濃度の低下、二酸化炭素分圧の上昇およびpH の低下が認められる。今回、我々はこれらの疾患における赤血球の 2, 3-DPG の変動及び血液ガスとの関連を検討した。

対 象

対象は、Duchenne 型筋ジストロフィー

(DMD) 27 例 (年齢12~22 歳, 平均17 歳, 男性), 筋緊張性シストロフィー (MD) 7 例 (年齢36~48 歳, 平均42 歳, 男性) であり, 14例 (年齢22~44歳, 平均30歳, 男性) を正常対照とした。

方 法

赤血球の 2, 3-DPG 濃度の測定は, 2, 3-DPG を phosphoglycorate 存在下で phosphoglycerate mutase で処理し, 生成した無機燐を測定することにより得られる¹⁾。

被検者の血液を microhematocrit tube で 2000 rpm, 5 分間遠沈し, hematocrit を測定し た後、得られた packed red cell を 10 mM glycylglycine buffer で処理し, hemolysate を 作成し, 15000 rpm で 20分間遠沈する。得られ た上清に phosphoglycerate mutase を加えた test hemolysate を,あらかじめ 20% TCA を 加えた blank hemolysate, sample の代わりに 0.1 mM potassium dihydrogenphosphate を加 えた standard, および reagent blank と共に 25°C で15分間 incubate する。同時に standard method により Hb 濃度を測定する。 20 % TCA を加えて反応を止め,3000 rpm で5 分間遠沈する。上清を ammonium molybdate 試薬と 37°C で1時間反応させ,820 nm で吸 光度を測定する。Hemolysate の 2, 3-DPG 濃 度は, test hemolysate, blank hemolysate, phosphate standard および reagent blank の吸光

表1 症例と対照の DPG/Hb の平均と分散

	例数	平均	SD
Duchenne 型筋ジストロフィー症(Pco₂≤45 mm Hg)	9	0.900	0.068
Duchenne 型筋ジストロフィー症(Pco2>45 mm Hg)	18	0.823	0.053
筋緊張性ジストロフィー症(Pco2>45 mm Hg)	7	0.795	0.096
対 照	14	0.880	0.072

表2 DPG/Hb とスパイログラムおよび動脈血ガス分析の相関

	Duchen	Duchenne 型筋ジストロフィー症		筋緊張性ジストロ		 フィー症
	例数	相関係数	有意水準	例数	相関係数	有意水準
% VC	26	0.44	0.05	7	0.17	
FEV ₁ %	24	0.01		7	-0.47	
Po ₂	27	0.38	0.05	7	-0.25	
So ₂	27	0.36	0.10	7	-0.18	
Pco ₂	27	-0.55	0.01	7	0.46	
T _{CO2}	27	-0.52	0.01	7	0.61	
HCO ₃	27	-0.52	0.01	7	0.62	
рН	27	0.54	0.01	7	-0.07	
BE	27	-0.46	0.02	7	0.71	0.10

度をそれぞれ OD1, OD2, OD3 および OD4 とした場合, (OD1-OD2)/(OD3-OD4)×0.1 mM であたえられる。

結 果

症例と対照の 2, 3-DPG とヘモグロビン濃度のモル比 (DPG/Hb) について, DMD においては, 動脈血二酸化炭素 分圧 (Pco_2) が 45 mm Hg 以下の 9 例で, 正常対照と有意差はなかったが, 45 mmHg を超える DMD 18例および MD では, 有意に低下していた (表 1)。

DPG/Hb とスパイログラムの % 肺活量と 1 秒率, および 動脈血 ガス分析の 諸変数 との 関係では, DMD については, 1 秒率を除き有意の相関を示し, なかでも Pco_2 , $Total\ CO_2$, HCO_3 , pH および BE と高い相関を示した。 MD では, BE と有意の相関を示した (表 2)。

DMD における DPG/Hb と % VC との相

関では,% VC が低下するにしたがって,DPG/Hb の減少が認められた。同様に,動脈血酸素分圧 (Po_2) との関係では, Po_2 が低下するにしたがって,DPG/Hb の減少が見られた。DPG/Hb と Pco_2 との関係では, Pco_2 が増加するにしたがって,DPG/Hb の低下が認められ,pH とは正の相関を示した。BE の低下にともなって,DPG/Hb の増加が認められるが,MD においては DMD と異なり,正の相関が認められた(図 1)。

考察

赤血球内では、他の細胞とは異なり解糖系に おける 1、3-DPG より 3-phosphoglycerate (3-PG) にいたる部分で 1、3-DPG より 2、 3-DPG をへて 3-PG にいたる側路を有してい る。この 2、3-DPG の生理的作用は、ヘモグロ ビンの酸素に対する親和性の調節であり、赤血

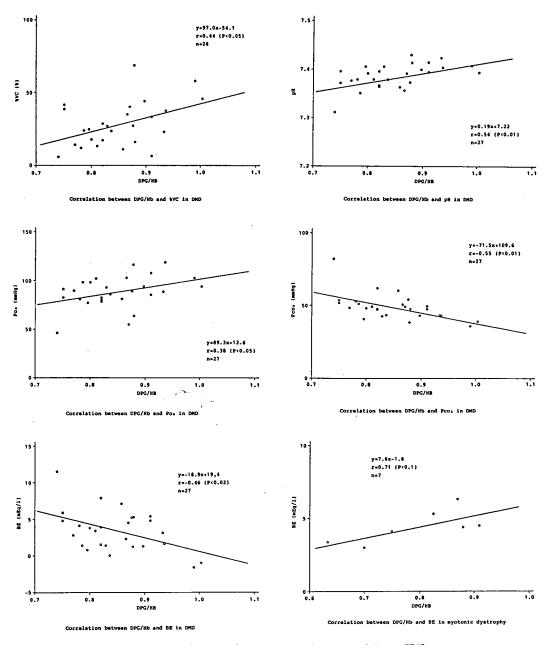


図1 DPG/Hb と % VC, pH, Po2 Pco2 および BE の関係

球内での 2, 3-DPG 濃度が低下するにしたがってヘモグロビンの酸素親和性が上昇し、赤血球の酸素解離曲線は左方移動するといわれている²⁰。

2, 3-DPG の濃度は, 1, 3-DPG 濃度, 1, 3-DPG より 2, 3-DPG への反応を触媒する酵素である DPG mutase および 2, 3-DPG よ

り 3-PG への反応を触媒する 2, 3-DPG phosphatase の活性により規定される。また解糖系の律速酵素である phosphofructokinase は pH の低下によりその活性は減少することが知られており、その結果 1, 3-DPG 濃度は低下するといわれている。 DPG mutase の活性は 2, 3-DPG および pH の低下により抑制され, 2, 3-

DPG phosphatase の活性は、pH の低下により高くなることが知られている³⁰。したがって、pH の低下は 2, 3-DPG 濃度を減少させると考えられており、今回の DMD の検討で、血液の pH と 2, 3-DPG、Hb 比が高い負の相関を示したことはこの反映と思われた。

一般に、呼吸性酸血症においては、Hb は末梢において酸素を遊離し易くなるため、内呼吸は有利な状況におかれることとなるが、肺胞において酸素を取り込み難くなり、外呼吸には不利となるい。DMD および MD においては、病気の進行により徐々に肺胞低換気の状態になるため、肺胞酸素濃度は低下し、二酸化炭素と成立、一种の二酸化炭素分圧の上昇を示した群においては、2、3-DPG のヘモグロビンに対する相対濃度が正常対照例より低値であった。両疾患における慢性呼吸不全に対しては、赤血球の 2、3-DPG 濃度を下げることによってヘモグロビンが肺胞気より酸素を取り込み易くする、代謝的代償作用が働いているものと推定された。

まとめ

 Duchenne 型筋ジストロフィーと筋緊張性 ジストロフィーの赤血球 2, 3-DPG を測定 した。

- 2. 2, 3-DPG と Hb のモル比 (DPG/Hb) は、Pco₂ の高い症例で正常対照より低下して いた。
- 3. Duchenne 型筋ジストロフィーの DPG/ Hb は、動脈血ガス分析の諸値および %VC と、筋緊張性ジストロフィーでは BE と有意 の相関を示した。
- 4. DPG/Hb の低下は,これら疾患の慢性呼吸不全に伴う代謝的代償作用と考えられた。

対 対

- Maeda N, Chang H, et al: A simple enzymatic method for the determination of 2, 3-diphosphoglyceratate in small amounts of blood. New Engl. J. Med., 284; 1239, 1971
- Benesch RE, Benesch R: The reaction between diphosphoglycerate and hemoglobin. Fed. Proc.,
 1101, 1970
- Rapoport I, Berger H, et al: pH-dependent changes of 2, 3-bisphosphoglycerate. Acta Biol. Med. Germ., 36; 515, 1977
- 4) Comroe HJ: PHYSIOLOGY of RESPIRA-TION. YEAR BOOK MEDICAL PUBLISH-ERS INCORPORATED, CHICAGO, p. 163, 1974
- 5)祖父江逸朗,西谷 裕:筋ジストロフィー症の臨 床。医歯薬出版,東京,183,1985

筋緊張性ジストロフィー症赤血球内外における Na 量の検討

班 員 桑 原 武 夫 国立療養所新潟病院神経内科

共同研究者 大 野 亨 男¹⁾,佐 藤 奈 絵²⁾,西 沢 正 豊²⁾ 湯 浅 龍 彦³⁾,宮 武 正³⁾

- 1) 新潟大学分析センター 2) 国立療養所新潟病院神経内科
- 8) 新潟大学脳研究所神経内科

要旨

Na-K pump の機能ならびに水の移動と深い 関係があると思われる, Na の動態を NMR を 用いて観察した。

材料は筋緊張性ジストロフィー症 (MyD) 患者赤血球である。ヘパリン加採血後,遠心を行ない Shift 試薬 (Dysprosium) を加え, ²⁸Na-NMR を用いて観察を行なった。

赤血球単位体積あたりの Na 量の赤血球外単位体積あたりのNa 量に対する比(Nain/Naout) は MyD においては 0.032 ± 0.003 であるのに対して対照群では 0.025 ± 0.006 と MyD 群で細胞内 Na 量が優位に高値を示した。

以上の結果は Hull らのトレーサーを用いた 実験結果と一致するものであり、Na-K pump の異常を示す所見と思われた。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー症(MyD)では筋肉のみならず、内分泌系の異常など全身の諸臓器の障害をともなっており、Systemic membrane disease としての膜の異常が注目されている。前年度の本班会談報告書では、我々は、MyD 患者赤血球膜の水透過性について検討し、本疾患においてはこれが低下することを報告した¹⁾。

本年度は、水の移動と深い関係があると思われる、Na に注目し、 MyD 患者赤血球内外のNa 量について核磁気共鳴 (NMR) 法を用いて

検討した。

材料と方法

対象は MyD 患者 7 例と同年齢対照群11例である。ヘパリン加採血後,一度 2500 rpm 10分間の遠心を行ない,赤血球 2~3 ml を採取し,等張に調整した同量のシフト試薬[Dysprosium triphosphate (DyPPPi)] 2,3 を混和した。そして,さらに,これに 2500 rpm 10分間の遠心を加え,赤血球 1 ml を直径 10 mm の NMR tube に採取し 23 Na-NMR で観測した。NMR 測定終了後、NMR tube 内容のヘマトクリット (Hct) 値を計測し、NMR スペクトルのピーク面積より単位体積あたりの Na 量を算出した。採血は早朝空腹時に肘静脈より行ない,測定まで 4° C に保存した。

²⁸Na の 測定は 共嶋周波数を 71.35 MHz と し, 90° pulse の pulse 巾を 15 μsec, 繰り返し 時間 0.1秒の 100 回加算で行なった。

測定時温度は室温とし、採血から測定までは、 全て3時間以内に終了した。

結 果

DyPPPi を加える前の赤血球より観測される ²³Na-NMR スペクトルは一本のピークが認め られるにすぎないが, DyPPPi を加えると細胞外 Na が約 35 ppm 高磁場側にシフトして細胞内 Na とは別に観測される(図1)。赤血球単位体積あたりの Na 量〔intracellular Na

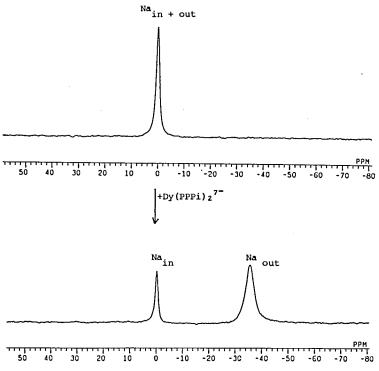


図1 ²³Na-NMR spectrum. 赤血球のみの時は一本のピークが認められる にすぎないが (上段), DyPPPi を加えると, 高磁場側にもう一本の スペクトルが出現する (下段)

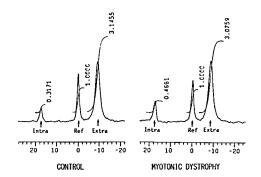


図2 赤血球の ²³Na-NMR スペクトル. 0 ppm のピークは external reference よりのもの

 (Na_{in}) 〕の赤血球外単位体積あたりの Na 量 $[extracellular\ Na\ (Na_{out})]$ に対する比 (Na_{in}/Na_{out}) は対照群 0.025 ± 0.006 $(mean\pm SD)$ であるのに対して、MyD においては 0.032 ± 0.003 であった (P<0.001)(図2, 図3)。

考 察

赤血球内 Na 量は Na⁺-K⁺ pump の作用に

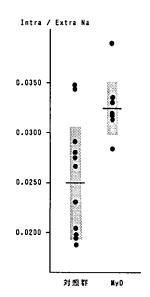


図3 単位体積あたりの赤血球内外の Na の比

よって維持されており、Na⁺-K⁺ ATPase 活性 を阻害する ouabain を投与することによって、 これが阻害され細胞内 Na が増加することが知 られている4)。

MyD 患者赤血球の Na^+ - K^+ ATPase 活性 の異常についても一定した 見解がないが 5,60 , Hull 6^{70} は tracer を用いた実験で,健常者では赤血球内外において 3 分子の Na^+ と 2 分子の K^+ の交換が行なわれているのに対し,MyD 患者の赤血球では 2 分子の Na^+ と 2 分子の K^+ の交換が行なわれている(すなわち,健常者では Na が 3 分子汲み出されるのに対して MyD では 2 分子 汲み出されるにすぎない)と言う Na^+ - K^+ pump の異常を報告している。

今回の我々の実験でも、対照群と MyD の赤血球内 Na の比が 3:2 となっており、Hull らの報告と一致するものと思われた。

生体内において、水の動態は Na の動態と深く関わっていることは周知の事実である。今回我々が示した結果は、昨年度の本報告書において示した、 MyD 患者赤血球における水透過性の低下を裏づける所見であり、 MyD 患者赤血球膜における Na⁺ -K⁺ pump の異常を示唆する所見の一つであると思われる。

まとめ

- 1. MyD 患者赤血球の細胞内 Na 量の測定を 行なった。
- 細胞外液単位体積あたりの Na 量に対する 赤血球単位体積あたりの Na 量の占める割合 (Nain/Naout) は MyD 群が対照群よりも高 値を示した。

 MyD 患者赤血球膜の Na⁺ -K⁺ pump の 機能異常の存在が示唆された。

文 献

- 1) 桑原武夫, 大野亨男 他: 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。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(班長 西谷治), 昭和60年度研究報告書, 1986, p.56
- Pike MM, Simon SR et al.: High resolution NMR studies of transmembrane cation transport: Use of an aqueous shift reagent for ²³Na. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79; 810, 1982
- 3) Gupta RK, Gupta P.: Direct observation of resolved resonance from intra- and extracellular sodium-23 ions in NMR studies of intact cells and tissue using dysprosium (III) triphosphate as paramagnetic shift reagent.
- 4) 富田忠雄, 杉 晴夫編:筋肉の生理学, 医学書院, 1986, p. 65
- Dobosz IN: Erythrocyte ghosts (Na⁺ -K⁺)
 ATPase activity in Duchenne dystrophy and
 Myotonia, J. Neurol. 214; 61, 1976
- 6) Roses AD, Appel SH: Phosphorylation of component a of the human erythrocyte membrane in myotonic muscular dystrophy. J. membrane Biol. 20; 51, 1975
- Hull JK, Roses AD: Stoichiomstry of sodium and pottasium transport in erythrocytes from patient with myotonic muscular dystrophy. J. Physiol. 254; 169, 1976

ジストロフィー鷄における脂質過酸化と その消去機構の変動について

班 員 亀 尾 等 国立療義所原病院

共同研究者 三 好 和 雄¹¹, 升 田 慶 三¹¹, 山 田 一 夫²¹ 川 崎 尚²¹, 竹 野 博 錚³¹, 青 山 茂 夫³¹ ¹¹ 国立療養所原病院 ²¹ 広島大学生化学第一 ³¹ 広島県立畜産試験所養鶏部

要旨

ジストロフィー鶏の浅胸筋は、その変性過程 において、過酸化脂質の上昇とその生成を防御 する superoxide dismutase 等の酵素の活性の 上昇が報告されている2,3,40。今回,我々はジス トロフィー鶏の浅胸筋で、孵化後の過酸化脂質 の動態と、その生成を防御する radical scavenger である内在性 α-tocopherol (α-Toc) と coenzyme Q10 (CoQ10) の動態を検討した。過 酸化脂質は、ジストロフィー鶏が、2週齢以後、 対照鶏に比べ、有意に高い値を示した。内在性 α -Toc は,孵化後 1 週齢 までは高く,その後 低下するが、どの週齢でもジストロフィー鶏が 高い傾向にあった。一方,内在性 CoQ10 は, 総量(酸化型+還元型)において,どの週齢で もジストロフィー鶏の方が高かった。また、ジ ストロフィー鶏では、還元型 CoQio は、過酸 化脂質が上昇するにつれ、逆に低下した。以上 より、過酸化脂質が増加してくるが、その防御 機構も活性化されていることが推定される。

目的

筋ジストロフィー症における筋細胞の変性の原因については、多くの知見が得られているにも拘らず、未だ解明されるに至っていない¹⁾。 ジストロフィー鶏の場合、筋細胞の変性過程に

おいて活性酸素あるいは free radical が関与し ていることを示唆する報告がある2,40。他方,活 性酸素あるいは free radical による過酸化脂 質の生成を 防御する 酵素系である superoxide dismutase, catalase および glutathione peroxidase などの活性が、ジストロフィー鶏の浅胸 筋で上昇していることが報告されている2)3)4)。 さらに、水溶性 radical scavenger である ascorbic acid がジストロフィー鶏の浅胸筋で増 加していることも報告されている50。 以上のこ とより、筋ジストロフィー鶏では何らかの原因 で過酸化脂質の増加があり、その防御機構の活 性化が考えられている2,40。一方, 生体内には水 溶性 radical scavenger の他に 脂溶性 radical scavenger も存在する。 そこで、 今回、 我々 は、ジストロフィー鶏の浅胸筋で、孵化直後よ り, 過酸化脂質 および 脂溶性 radical scavenger である α-Toc と CoQ₁₀ の動態を追うこ とにより、筋細胞の変性過程における活性酸素 や free radical の関与について検討を試みた。

方 法

ジストロフィー鶏 (line 413) および対照鶏 (line 412) を, 孵化後 0 週 (1~2 日目), 1, 2, 4, 8 週齢で, エーテル麻酔し, 浅胸筋を摘出し, 液体窒素で凍結した。例数は, ジストロフィーおよび対照鶏とも各週齢ごとに 4 羽とした。過

酸化脂質は、浅胸筋をグラスホモジナイザーで破砕後、ガーゼで濾過し、真杉・中村法 n に従って、過酸化脂質の最終 代謝産物である malondialdehyde を測定した。 α -Toc と CoQ_{10} は、浅胸筋をポリトロンで破砕後、IKenoya らの方法 8 に従って、HPLC 法で測定した。また、蛋白は Lowry 法 9 に従って測定した。

結 果

Fig. 1 に、ジストロフィーおよび対照鶏の浅胸筋における過酸化脂質の 孵化後の変動を示した。 上の図は 湿重量当りの、下の図は mg protein 当りの過酸化脂質の量を示してある。過酸化脂質は、ジストロフィーおよび対照鶏とも、孵化後 0 週齢では高く、その後低下した。対照鶏で、過酸化脂質が 2 週齢以後、ほぼ一定の値を示したのに比べ、ジストロフィー鶏では、過酸化脂質は、2 週齢以後、次第に増加した。また、2 週齢以後は、ジストロフィー鶏は

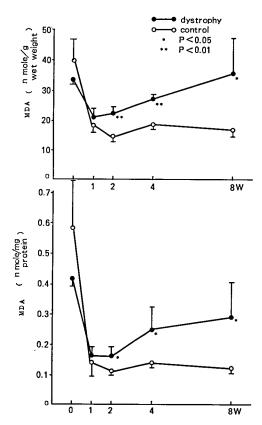


Fig. 1 Lipid peroxides in breast muscles of normal and dystrophic chiks

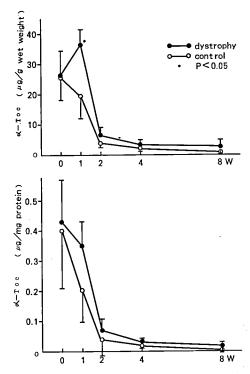


Fig. 2 Level of α -tocopherol in breast muscles of normal and dystrophic chicks

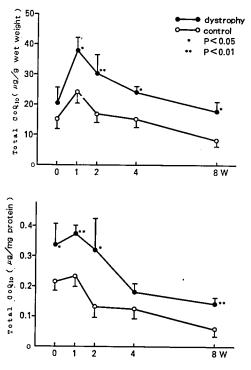


Fig. 3 Level of total coenzyme Q₁₀ in breast muscles of normal and dystrophic chicks

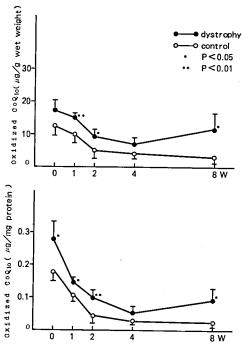


Fig. 4 Level of oxidized coenzyme Q10 in breast muscles of normal and dystrophic chicks

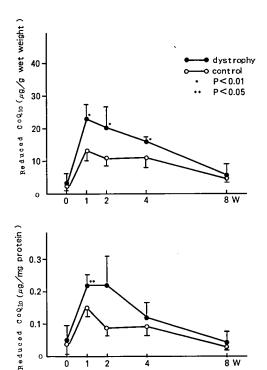


Fig. 5 Level of reduced coenzyme Q10 in breast muscles of normal and dystrophic chicks

4

0.1

対照鶏に比べ、有意に過酸化脂質が高かった。 Fig. 2 に、ジストロフィーおよび 対照鶏 の浅 胸筋における α -Toc の動態を示した。ジスト ロフィーおよび対照鶏とも, 湿重量当りあるい は mg protein 当りで比較すると α-Toc は 孵化後1週齢までは他の週齢に比べ,高く,そ の後、急速に低下した。また、有意差はないも ののジストロフィー鶏は対照鶏に比べ, α-Toc が高い傾向にあった。次に, CoQ10 の還元型, 酸化型およびその総量(還元型+酸化型)の変 動を調べた。Fig. 3 に示したように、湿重量当 りあるいは mg protein 当りで, CoQ10 の総 量は、どの週齢においてもジストロフィー鶏の 方が対照鶏より有意に高かった。また、ジスト ロフィーおよび対照鶏とも、孵化直後(0週) は、CoQ10は還元型が少なく酸化型が多かった (Fig. 4, Fig. 5)。 更に, ジストロフィー 鶏に おいては、 過酸化脂質が 上昇する 2週齢 以後 において、還元型 CoQio は、低下していった (Fig. 5)_o

考 察

過酸化脂質は、活性酸素や free radical が、 主として細胞膜のリン脂質に存在している多価 不飽和脂肪酸の二重結合を侵襲することによっ て生成する60。 そして、いったん形成された過 酸化脂質は,蛋白質と重合を起こし,酵素蛋白 の変性や膜蛋白の変性を起こすとされている60。 生体では、過酸化反応を抑止するための防御機 構が備っていて,極力,過酸化脂質の生成を防 いでいる60。 すなわち, superoxide dismutase, catalase およびglutathione peroxidase などの 酵素による防御機構と, ascorbic acid, α-Toc および CoQ10 などの radical scavenger によ る防御機構が存在しているい。

ジストロフィー鶏の浅胸筋においては、18カ 月齢で過酸化脂質が増加していることを Omaya らが報告している²⁾。また, Mizuno は, 過 酸化脂質の増加が、孵化後2週より対照鶏に比 べ有意に認められることを報告している40。 ま た、過酸化脂質の生成を抑止する酵素による防 御機構である superoxide dismutase, catalase および glutathione peroxidase などの活性の

上昇が、Omaya 6^2)、Parks 3)および Mizuno 4)により報告されている。特に、Mizuno は、孵化後1週において、既にこれらの酵素の活性が上昇していることを報告し、ジストロフィー鶏の浅胸筋の変性過程に、活性酸素が関与し、生体防御機構としてこれらの酵素の活性が上昇することを推定している 4 0。また、Perkins らは、ジストロフィー鶏の浅胸筋で、水溶性 radical scavenger である ascorbic acid が増加していることを報告している 5 0。今回の我々の結果でも、脂溶性 radical scavenger の一つである 6 0。 6 1 の 6 2 に増加していることがわかった。また、 6 2 に増加していることがわかった。また、 6 3 に増加していることがわかった。すた、 6 3 に増加傾向にあった。

以上より、シストロフィー鶏の浅胸筋では、 孵化後早期より,過酸化脂質は増加し,その防 御機構である superoxide dismutase などの酵 素の活性が上昇し、かつ radical scavenger で ある ascorbic acid や CoQ10, α-Toc も増加し ていることがわかる。従って、ジストロフィー 鶏の浅胸筋では、孵化後早期より、活性酸素や free radical の増加があり、その防御機構が活 性化されるが、防御しきれず、過酸化脂質が増 加してくることが推定される。あるいは、ジス トロフィー鶏では、生体膜に何らかの障害があ り、活性酸素や free radical の侵襲をうけやす くなっていることも考えられる。いずれにして も,活性酸素や free radical の発生の機序を含 め、過酸化脂質が増加する原因がどこにあるか 更に検討する必要がある。

まとめ

ジストロフィー鶏の浅胸筋では、対照鶏のそれに比べ、孵化早期より、過酸化 脂質が 増加し、その生成の防御機構の一つである radical scavenger の α -Toc と CoQ₁₀ も高い傾向にあった。従って、ジストロフィー鶏の浅胸筋では活性酸素や free radical が筋細胞の変性過程に何らかの関与をし、過酸化脂質の生成が亢進

しているが、その防御機構も活性化されている ことが推定される。

参考文献

- Rowland LP: Biochemistry of muscle membranes in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve 3; 3, 1980.
- Omaya ST, Tappel AL: Glutathione peroxidase, glutathione reductase and thiobarbituric acid-reactive products in muscles of chickens and mice with genetic muscular dystrophy. Life Sci, 15; 137, 1974.
- Park JH, Hill EJ et al: Mechanism of action of penicillamine in the treatment of avian muscular dystrophy. Ann. N. Y. Acad. Sci. 317; 356, 1979.
- 4) Mizuno Y: Changes in superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activities and thiobarbituric acidreactive products levels in early stages of development in dystrophic chickens. Exp. Neurol. 84; 58, 1984.
- 5) Perkins RC, Beth AH et al: Enhancement of free radical reduction by elevated concentrations of ascorbic acid in avian dystrophic muscle. Proc. Natl. Acad. Sci, 77; 790, 1980.
- 6) 八木國夫, 五島雄一郎: 過酸化脂質と疫患, 医学 書院, 東京, 1981, p. 133.
- 7) 真杉文紀,中村哲也: Sodium dodecylsulphate 可溶化による肝チオバルビツール酸値とビタミン E,薬物によるその変動。ビタミン, 51;21, 1977.
- 8) Ikenoya S, Takada M et al: Studies on reduced and oxidezed ubiquinones. I. Simultaneous determination of reduced and oxidized ubiquinones in tissues and mitochondria by high performance liquid chromatography. Chem. Pharm. Bull., 29(1); 158, 1981.
- Lowry OH, Rosebrough NJ et al: protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193; 265, 1951.

筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究

ラット骨格筋タウリン動態の発育による変化

班 員 谷 淳 吉

国立療養所東高知病院

共同研究者 姜 進¹, 岩 田 平太郎² 馬 場 明 道², 福 井 義 弘² ¹ 国立療養所刀根山病院 ² 大阪大学薬学部

要 旨

白筋である extensor digitorum longs (EDL) 筋と、赤筋である soleus (SL) 筋の taurine 動態について、その生後変化を検討した。taurine 含量は、EDL 筋と SL 筋共に、生後7日から14日目にかけて成熟ラットより低値を示した。生後21日目より taurine 含量は増加を示し、生後28日目において、SL 筋は EDL 筋の約1.5倍の値を示した。また taurine の取込みについては、生後7日後では SL 筋は EDL 筋に比べて増大し、生後28日目で SL 筋は EDL 筋の約1.5倍の約1.5倍の取り込み能を示した。

目 的

タウリンは骨格筋に高濃度存在することが知られているアミノ酸である。これまでに、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事¹⁾、また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事などが知られている²⁾。このような知見は、骨格筋においてタウリンが何らかの機能的役割をもつ事を示唆しているが、骨格筋におけるその動態については不明な点が多い。

骨格筋の病態とタウリンの関連については、 遺伝的に筋萎縮を伴う動物の骨格筋のタウリン

含量が高い事3), 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事が認められて いる4,5)。 すでに 我々は 筋ジストロフィー症の 病態と含量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 る事、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。また、骨格筋の白筋(extensor digitorum longus 筋: EDL 筋) と赤 筋 (soleus筋: SL 筋) といった筋の phenotype の違いにより taurine 含量に差があり、その取 込み能も異なっていること、また除神経による taurine 含量と取込みの増加が白筋においての み認められる事677, さらに白筋を慢性的電気刺 激することにより taurine 含量が増加する事8) を報告し, 筋におけるtaurine動態のPhenotype による違いに, 神経性の因子が関与する可能性 を示した。今回、我々はこのような神経による 筋 taurine 動態の調節機構をより詳細に知る目 的で,発育過程における taurine 動態の変化に ついて検討を行った。

方 法

- 1. 実験動物:ラット新生仔を,21日間親ラットと同一ケージ内で飼育し,以後は離乳し固形飼料により飼育した。
- 2. アミノ酸の定量: 既報の方法に従った。

3. taurine の取込み: (³H)-taurine (Amersham) を 50 μCi/kg, 腹腔内に 投与し, 24 時間後筋肉を摘出した。試料を NCS Tissue Solubilizer にて 溶解後, 試料中の 放射活性 を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

結 果

骨格筋 taurine 含量の生後変化について検討した(図1)。白筋である EDL 筋と、赤筋である SL 筋ともに 21 日令以後に taurine の増加がみられた。また21日令までは、EDL 筋と SL筋の taurine 含量に差はみられなかったが、28日令では SL 筋の taurine 含量は EDL 筋の約 1.5 倍を示した。

次に、骨格筋中の他のアミノ酸含量を検討し

た (図 2)。 serine, glycine, glutamate, alanine は taurine に比べ低い値を示し, EDL 筋と SL 筋の間に, taurine にみられたような著明な 含量の変化は認められなかった。

さらに taurine の取込みについて検討した

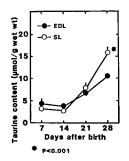


図1 骨格筋タウリン含量 の生後変化

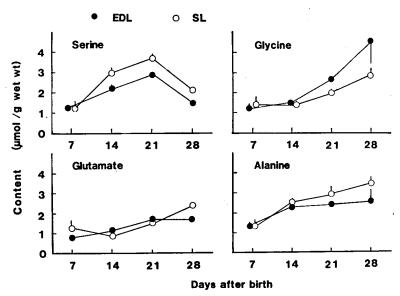


図2 骨格筋の各種アミノ酸の生後変化

表1 骨格筋のタウリン取込み能の生後変化

	[8H]-	-Taurine (dp	$m \times 10^{-8}/g$ we	t wt)		
		Days after birth				
	7	14	21	28		
EDL	17.6 ± 6.2	46.2±9.1	42.4 ± 4.0	43.9 ± 0.7		
SL .	9.4 ± 0.4	$51.3{\pm}5.0$	$58.9{\pm}5.8$	72.9 ± 2.7		
SL/EDL 100	53.4	111.0	138.9	166.1		

(表1)。EDL 筋と SL 筋の taurine 動態の 相違に注目し、(³H)-taurine の取込みの比率 (SL/EDL×100) を示した。日令とともに、SL 筋の取込みは EDL 筋と比べて相対的に高くな る事が認められた。

考 察

骨格筋には白筋・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 ていることが知られている。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、また、 除神経が骨格筋の部分的な脱分化を起こす事も 知られている⁹。 我々は、骨格筋のタウリン動 態を検討してゆく過程で、白筋の含量と取込み 活性は赤筋に比べて著明に低いこと、そして除 神経により各々の値が赤筋に近ずくという"脱 分化"が生じる事を明らかにした。さらに長 期間の赤筋型の神経刺激により、EDL筋の taurine 含量および取込み能が赤筋である SL 筋の値にまで増加することを明らかにし、白筋 における taurine 動態は 神経性 調節として長 期的抑制作用を受ける事が考えられた。

今回, 骨格筋の taurine 動態の生後変化について検討した。 生後 21日目までは EDL 筋と SL 筋の間に taurine 含量の差は認められず, 共に低い値を示した。それ以後に, 含量は増加を示し, 両筋の間にみられた含量の差も, 生後 28日目に現われた。また, taurine の取込み能も, SL 筋においては 発育に従い, EDL 筋に比べて相対的な増加を示した。これらのことから, 筋の phenotype による taurine 動態の相違は, 筋の発育過程で発現する事が示された。

すでに骨格筋 taurine 動態は特に EDL 筋に おいて神経性の調節を受ける事を強く示唆して いる。Phenotype による taurine 動態の違い は、生後発育過程において発現しており、同時 期における骨格筋の神経支配の変化と筋分化から考えても、何らかの生理的意味をもつものと 考えられる。

文 献

- Gruener R, Bryand H: Excitability modulation by taurine: Action of axon membrane permeabilities. J. Pharmacol. Exp. Ther. 194: 514, 1979.
- Huxtable R, Bressler R: Effect of taurine on amuscle intracellular membrane. Biochim. Biophys. Acta 323; 576, 1973.
- Wilson B W. Peterson D W, Lilyblade AL:
 Free amino acids of developing skeletal musculature of normal and genetically dystrophic chichens. Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 119: 104, 1965.
- 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, 臨床薬理, 12; 197, 1972
- 5) 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
- 6) Iwata H, Baba A; Specific increase of taurine in denervated sketetal muscle. In "Taurine: Biological actions and clinical perspectives, ed. by Oja S S, Aht-e L, Kontro P, Paasonen M K, Alan R Liss Inc, New York, pp. 397, 1985.
- 7)金 奉基, 馬場明道,岩田平太郎:骨格筋における taurine の挙動に対する除神経の効果,含硫アミノ酸,7:153,1984.
- 8)金 奉基,馬場明道,岩田平太郎:骨格筋における筋活動と taurine の動態,含硫アミノ酸,8:441,1985.
- 9) Margreth A, Salviati G, Ki Mauro S, Truati G: Early biochemical consequences of denervation in fast and slow skeletal muscles and their relationship to neural control over muscle differentiation. Biochem. J. 126: 1099, 1972.

シビレエイにおける 43K (CK) 蛋白について

班 員 林 恭 三

岐阜薬科大学薬剂

共同研究者 太 田 潔 江¹⁾, 太 田 光 熙¹⁾, 森 史 よ¹⁾ 西 谷 裕²⁾, 野 元 裕³⁾

- 1) 国立療養所字多野病院臨床研究部 2) 同·神経内科
- 3) 岐阜薬科大学生物

要旨

神経筋接合部の後シナブス膜に存在する分子 量 43K 蛋白の生化学的性状や、シナプス膜に おける機能を知る目的で、まず日本産シビレエ イ (Narke japonica) の魚体より筋肉クレアチ ンキナーゼ (Narke j. CK) を精製した。Narke i・筋肉 CK のアミノ酸組成は, 他種 シビレ エイである Torpedo californica 電函 CK や Torpedo marmorata 筋肉 CK から得られた組 成と、一部の差はみられるものの類似した組成 を示した。また、本酵素について気相シークエ ンサーによるN末端分析を行った結果,N末24 番目までを比較すると、他のシビレエイとは筋 肉、電凾を問わず、一カ所の置換がみられたほ かは極めて類似したアミノ酸配列を示した。ま た筋肉 CK と比較するため、電函シナプス膜 をアルカリ処理して得られる電函 CK (v2) や и(プロテインキナーゼ)について,現在精製 を進めている段階である。

目 的

神経筋接合部の後シナプス膜には、ニコチン性アセチルコリン受容体(AChR)のほかに、分子量 43,000 の蛋白(通称 43K、蛋白)の存在が知られている。この蛋白は、AChR 蛋白の精製過程で混入することが多く、またシナプス膜画分をアルカリ処理(pH11)することにより、容易に膜より脱離する特徴がある。 43K 蛋白

は、最近の研究から、二次元ゲル電気泳動を行うことにより、3種の等電点の異なった蛋白群 ν 1、 ν 2、 ν 3 に分類できることが明らかとなったい。しかも、 ν 1 は protein kinase²⁾、 ν 2 は クレアチンキナーゼ (CK)、 ν 3 はアクチンであることが同定された。。この non-receptor 蛋白 43K の一つ CK は、特に筋肉や脳に高濃度に存在しており、骨格筋特異的 MM 型アイソザイムは、筋ジストロフィー症をはじめとした疾患で異常高値を示し、筋疾患の特異マーカーとなっている。これら 43K 蛋白は、シナプスにおける生理的機能と密接に関連していると思われるが、その詳細については未だ明らかにされていない。

そこで今回著者らは、まず 43K 蛋白の一種である ν 2 (CK) について、後シナプス膜における役割を明らかにする目的で、日本産シビレエイ (Narke japonica) の筋肉及び電凾を材料として 43K CK の分離、精製を試みた。その結果、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動において蛋白化学的に、Narke j・筋肉由来 CKは、ほぼ純化され、電凾由来 CKは、90%以上精製された。分子量は共に 43,000 を示した。また、筋肉由来 CK のアミノ酸分析値および N末 24個のアミノ酸配列は、Torpedo CK と極めて高い homology を示すことが明らかとなった。

方 法

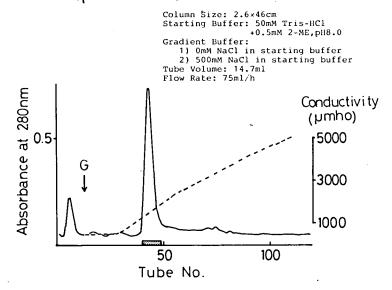
① Narke j・筋肉 CK の精製*):魚体筋肉

を 2 mM メルカプトエタノールを含む 50 mM トリスバッファーにてホモゲナイズする。遠心後, その上清に最終濃度50%になるようにエタノールを加える。さらに遠心した後, その上清に最終濃度70%になるようにエタノールを加え,エタノール(50~70%)沈澱物を得る。これを前述のトリスバッファーにて溶解後, DEAE-Sephadex イオン交換クロマトグラフィー(Fig. 1A) にて,0~500 mM の NaCl 勾配を用いて, CK 活性を持つ蛋白ピークを得た。こ

の活性画分は、pH9~6 を用いたクロマトフォーカシング (Fig. 1B) により、pH6.7~6.8 付近に活性を持つ単一ピークとして溶出され、精製筋肉型 CK とした。次に、電函 CK を精製する目的で、筋肉由来 CK に対する 抗血清を家兎により 調製し、その IgG を Sepharose 4B 樹脂にカップリングさせることにより、抗Narke j・筋肉 CK-IgG-Sepharose affinity column を作製した。

② Narke j・電凾 CK の精製:材料が小量

A DEAE - Sephadex A - 50



B Ampholyte Displacement Chromatography

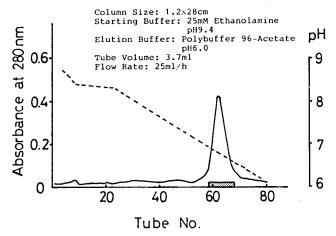


Fig. 1 Isolation of CPK from Narke japonica muscle.

のため、AChR 精製の過程で得られた画分を利用して、精製を行った。魚体電凾のホモゲネートを1% Triton X-100 にて可溶化した上清を、Cobrotoxin-Sepharose affinity column に通す。このようにして、AChR を除いた素通り画分を出発材料として、前述の抗筋肉 CK-IgG-Sepharose 4B カラムにかける。カラムに結合した画分は、1M NaCl を含むトリスバッファ

ー,次いで $50 \, \text{mM} \, \text{グリシン} \, (\text{pH 3})$ にて溶出を行ったところ,pH 3 において蛋白の溶出が見られた。この溶出液を直ちに中和後, $25 \, \text{mM}$ リン酸バッファー,pH 7.4 にて透析後,濃縮することにより電函 CK を精製した。

結 果

① Narke j・筋肉 CK のアミノ酸組成

Table 1 AMINO ACID COMPOSITION OF MUSCLE CKs

Amino acid	Narke j. muscle	Torpedo c. electroplax	Torpedo m. muscle	Chicken muscle	Rabbit muscle	Human muscle
Lys	8.22	8.18	8.18	9.17	8.57	9.8
His	3.39	3.67	3.67	4.87	4.57	4.3
Arg	5.17	5.25	5.25	5.73	4.57	5.1
Asp	12.83	12.60	12.33	10.32	12.00	11.9
Thr	4.53	4.46	4.46	4.01	4.86	4.4
Ser	4.94	4.99	4.99	4.58	6.29	5.2
Glu	10.97	9.19	6.83	12.03	11.14	12.0
Pro	1.92	4.46	4.46	5.73	5.14	2.1
Gly	13.96	9.45	9.45	8.60	9.14	9.5
Ala	4.10	3.93	3.67	4.58	3.71	3.7
Val	6.40	6.82	7.08	6.88	6.86	7.7
Met	2.62	3.15	2.89	2.87	2.29	2.6
Ile	4.40	4.72	4.72	3.44	3.14	3.1
Leu	9.86	9.45	9.45	10.32	10.29	10.9
Tyr	2.43	2.36	2.36	2.29	2.86	3.0
Phe	4.15	4.20	4.20	4.58	4.57	4.5
Cys	0.82	1.84	1.84	ND	ND	0.2

The values are expressed as mol %, ND: not determined.

N-TERMINAL AMINO ACID SEQUENCES OF MUSCLE CREATINE KINASES

Narke j.	1	10	20	24
Muscle	Pro-Phe-Gly-Asn-Thr-Hi	s-Asn-Lys-Trp-Lys-Leu-Asn-Tyr-Ser-/	Ala-Lys-Glu-Glu-Phe-Pro-Asp-L	eu-Ser-Lys
Torpedo c.	1	10	20	24
Electroplax	Pro-Phe-Gly-Asn-Thr-Hi	s-Asn-Lys-Trp-Lys-Leu-Asn-Tyr-Ser-	Ala- <u>Ala</u> -Glu-Glu-Phe-Pro-Asp-L	eu-Ser-Lys
Torpedo ■.	1	10	20	24
Muscle	Pro-Phe-Gly-Asn-Thr-Hi	s-Asn-Lys-Trp-Lys-Leu-Asn-Tyr-Ser-	Ala- <u>Ala</u> -Glu-Glu-Phe-Pro-Asp-Lo	eu-Ser-Lys
Rabbit	1	10	20	24
Muscle	Pro-Phe-Gly-Asn-Thr-Hi	s-Asn-Lys- <u>Tyr</u> -Lys-Leu-Asn-Tyr- <u>Lys</u> -S	Ser-Glu-Glu-Glu- <u>Tyr</u> -Pro-Asp-L	eu-Ser-Lys
Rat	1	10	20	24
Muscle	Pro-Phe-Gly-Asn-Thr-Hi	s-Asn-Lys- <u>Phe</u> -Lys-Leu-Asn-Tyr- <u>Lys</u> -S	<u>Ser-Glm</u> -Glu-Glu- <u>Tyr</u> -Pro-Asp-L	eu-Ser-Lys
Chick	1	10	20	24
Muscle	Pro-Phe- <u>Ser-Ser</u> -Thr-Hi	s-Asn-Lys- <u>His</u> -Lys-Leu- <u>Lys-Phe</u> -Ser-	Ala- <u>Glu</u> -Glu-Glu-Phe-Pro-Asp-L	eu-Ser-Lys

^{*} Substitutions of amino acids are shown by the shadow.

Fig. 2 N-Terminal Amino Acid Sequences of Muscle Creatine Kinases

(Table 1): 比較対照した各種 CK のうち, Torpedo californica 電函 CK や Torpedo marmorata 筋肉 CK と Glu, Pro, Gly 等に若 干の差がみられるものの, 類似したアミノ酸組 成を示した。

② Narke j・筋肉 CK の N 末アミノ酸配列 (Fig. 2):精製筋肉 CK を還元, アルキル化す ることにより S-S 結合を切断後, 気相式アミノ 酸配列分析装置にて分析を行い,N末24個のア ミノ酸配列を決定した。比較対照として,ここ 数年来 cDNA より推定されている CK の N末 付近のアミノ酸配列を示した。これらを比較対 照してみると、網かけで示したごとく、本酵素 は、Torpedo c・電凾由来 CK5) や Torpedo m・筋肉由来 CK60 とは, N 末より 16番目の Ala と Lys の置換が見られたほかは極めて類 似していた。また、家兎筋肉 CK7 およびラッ ト筋肉 CK⁸⁾ とは 5 カ所で、ニワトリ筋肉 CK⁹⁾ とは6カ所でアミノ酸残基の置換がみられた。 このように, Narke j・筋肉 CK は, Torpedo c. や Torpedo m. CK と N 末 24番目までの アミノ酸配列は極めて高い homology を示す ことが明らかになった。

③ SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 パターン (Fig. 3): Lane D は, Narke j. 電 凾より sucrose gradient にてシナプス膜を単

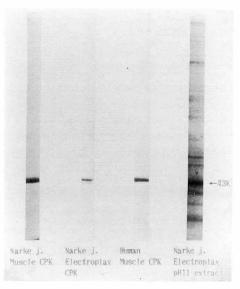


Fig. 3 Pattern of SDS PAGE (10 % gel)

離後の、アルカリ (pH 11) 抽出液の蛋白パターンで、43K が主要なバンドである。Lane C はヒト筋肉より精製した CK で、43,000 に 1 本のバンドを示す。Lane A は Narke j. 筋肉 CK で、43,000 に 1 本のバンドを示す。Lane B は Narke j. 電函 CK で、泳動像上、90%程度まで精製されていると考えられた。分子量は筋肉同様 43,000 を示した。今後、電函シナプス結合型 CK については、HPLC 等により、さらに検討していく予定である。

考 察

神経筋接合部における 43K 蛋白群の存在様式としては、図4に示すモデルが考えられる。

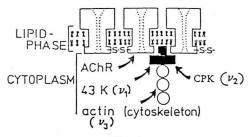


Fig. 4

AChR 分子は後シナプス膜中で transmembrane 蛋白として存在している。一方,43K 蛋 白は,シナプス膜より pH11 のアルカリ処理 により容易に溶出されることから, AChR 分子 と弱く相互作用した蛋白と考えられる。また電 凾におけるシナプス発生の過程で、機能発現が 43K 蛋白の出現と一致していることにより, 43 K 蛋白は、レセプターの裏打ち構造の役目 を持つと共に、レセプターの機能発現に必須の ものと考えられる。シナプスにおける CK(ν2) もまた、細胞内成分 cytoskeleton と結合して 存在している事が予想されており、後シナプス における ATP レベルを, 局所的に modulate することが推定される。今後著者らは、ν2の局 在についても検討し, 更に, 裏打ち構造とも密 接に関係していると思われる ν1 についても、 生化学的に検討する予定である。

文 献

1) Gysin R, Wirth M et al: Structural heterogeneity and subcellular distribution of nicotinic

- synapse-associated protein. J Biol Chem 256; 11373, 1981
- Gordon AS, Milfay D: v1, a M7 43,000 component of postsynaptic membranes, is a protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA 83; 4172, 1986
- Gysin R, Yost B et al: Immunochemical and molecular differentiation of 43,000 molecular weight proteins associated with Torpedo neuroelectrocyte synapses. Biochemistry 22; 5781, 1983
- Herman CA, Roberts R: Purification and immunological characterization of human myocardial MB creatine kinase. Anal Biochem 106;
 244, 1980
- 5) West BL, Babbitt PC et al: Creatine kinase protein sequence encoded by a cDNA made

- from Torpedo californica electric organ mRNA. Proc Natl Acad Sci USA 81; 7007, 1984
- 6) Giraudat J, Thiery AD et al: Complete nucleotide sequence of Torpedo marmorata mRNA coding for the 43,000-dalton 2 protein; Muscle-specific creatine kinase. Proc Natl Acad Sci USA 81; 7313, 1984
- Putney S, Herlihy W et al: Rabbit muscle creatine phosphokinase. J Biol Chem 259; 14317, 1984
- Benfield P, Zivin RA et al: Isolation and sequence analysis of cDNA clones coding for rat skeletal muscle creatine kinase. J Biol Chem 259; 14979, 1984
- Ordahl CP, Evans GL et al: Complete cDNAderived amino acid sequence of chick muscle creatine kinase. J Biol Chem 259; 15224, 1984

Ⅱ. 臨床病態 D. 神経・免疫 プロジェクト研究 I 臨床病態 II-D 神経・免疫

筋ジストロフィー症における中枢神経異常に関する アンケート調査報告

班 員 荒 木 淑 郎 熊本大学第一内科

共同研究者 斎 田 恭 子¹¹, 廣 瀬 和 彦²¹ 松 岡 幸 彦³¹, 佐 藤 宏⁴¹

- 1) 国立療養所宇多野病院 2) 東京都立神経病院
- 3) 名古屋大学神経内科 4) 熊本大学第一内科

要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 並びに Becker 型筋ジストロフィー症 (BMD) における知能障害, 頭部 CT 異常, 脳波異常に関する全国アンケート調査を行い, 以下の結果を得た。

1) DMD では、知能障害が明らかであり、従来の報告通り、言語性 IQ が動作性 IQ より低値であることが特徴的である。

BMD では知能障害は明らかではなかった。
2) DMD では、頭部 CT 異常が13%にみられ、その内脳萎縮が7%にみられた。脳萎縮を呈する例は、高年齢患児に多くみられた。また、CT と IQ の関係は CT 異常例が IQ 低値を示す傾向にあった。

- 3) 脳波異常は DMD において22%にみられ、 低振幅・徐波傾向が16%と最も多くみられた。 IQ と脳波との関係は明らかではなかった。
- 4) CT 所見と脳波との関連性は認められなかった。
- 5) BMD では、CT、脳波ともに検査例数が 少く、一定の傾向は解析が困難であった。

目的及び方法

本プロジエクト研究は一昨年来,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

する全国アンケート調査¹¹ 及び文献的検索²¹ を 行い,以下の結果を得た。

- (1) DMDでは、知能障害は36%にみられ、CT 異常は24.7%、脳波異常は28.4%に認められた。一次的な中枢神経障害を示唆する報告もあるが、神経病理学的には一定の異常は報告されていない。免疫系の異常は、補体系の異常を示唆する例が44%に認められた。しかし、一次的あるいは二次的異常かは解明されていない。
- (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る。免疫系の 検査はほとんど施行されていなかった。
- (3) 筋緊張性筋ジストロフィー症では中枢神経 障害と免疫系の障害が共にみられ、広範な全身 性膜異常としての病態が解明されつつある。
- (4) 上記以外の筋ジストロフィー症では、何らかの中枢神経障害、免疫系の障害を示唆する報告もあるが、明らかな異常としては報告はない。

本年度は、対象を Duchenne 型筋ジストロフィー症と Becker 型筋ジストロフィー症に絞って、知能検査、頭部 CT、脳波異常に関するアンケート調査表を作成し、各班員並びに全国医科系大学神経内科へ調査を依頼した。

結果並びに考案

全国23施設より得られた対象症例は、DMD

364例, BMD 27例であった(表1)。

DMD は男 343名, 女 2名, 性別不明 19名で, 平均年齢は14.7才, BMD は平均年齢21.5才であった。

知能検査が行なわれている 例は、 DMD で 279名, BMD 14名で, その内訳は, DMD で, WAIS 53名, WISC 75名, WISC-R 111名, その他, 鈴木・ビネー式28名, 田中・ビネー式11名, 計40名であった。 BMD 14名の内訳は, WAIS 7名, WISC 4名, WISC-R 1名, その他 2名であった。

表1 対象症例数,知能検査別の内訳

	1) Duchenne 型		2) B	ecker 型
(总数 364名 男:343名,女 不明:19名)	て:2名,	総数:27名	á
Z	P均年齢:14.	7歳	平均年齢:	21.5歳
<u>ታ</u>	印能検査 例数	279名	知能検査	例数 14名
	WAIS	53名	WAIS	7名
	WISC	75名	WISC	4名
	WISC-R	111名	WISC-1	R 1名
	その他	40名	その他	2名

DMD の知能検査について WAIS, WISC, WISC-R の各検査を検査別にまとめてみると (表2), 各検査ともに Full scale IQ が低値を示し、また言語性 IQ の方が、動作性 IQ よりも低くなっている。このことは Sherwin らの指摘³⁾ 以来認められているが、今回の結果でも言語性 IQ と動作性 IQ との discrepancy score は、いずれの検査でも負の値を示し、動作性 IQ が優位になっている。

DMD の知能検査に関する従来の報告²¹⁵¹ を みても、DMD では知能障害は明らかであり、常に言語性 IQ が動作性 IQ よりも低値を示している。一般的に脳性麻痺患者などのように四肢機能障害のある患者では、動作性 IQ が低下している例が多くみられるが、DMD では、動作性 IQ が言語性 IQ より優位である点が特徴的である。従って、DMD の知能低下は、単に 学習機会の 低下では 説明が 困難である。 DMD にみられる IQ 内容の discrepancy については、更に検討が必要と思われる。

次に, 表 3 に BMD における知能検査の結果を示す。WAIS では Full scale IQ が低値

表 2 Intellectual Functioning in Duchenne Muscular Dystrophy

Tests	N	Full scale IQ*	Verbal IQ*	Performance IQ*
WAIS	53	87.00±15.20	85.98 ± 16.32	89.45±15.74
WISC	75	84.8 ± 21.46	81.41 ± 21.81	90.39 ± 18.15
WISC-R	111	67.84 ± 19.14	69.98 ± 19.48	74.09 ± 17.94
		*: Means±	SD	
Tests	7	V-P discrepancy sco	ore	
WAIS		-3.47		
WISC		-8.98		
WISC-R		-4.11		

V-P discrepancy score=Verbal IQ-Performance IQ

表3 Intellectual Functioning in Becker Type Muscular Dystrophy

Tests	N	Full scale IQ*	Verbal IQ*	Performance IQ
WAIS	7	88.14 ± 19.29	93.29 ± 18.40	84±20.16
WISC	4	$101.15\!\pm\!22.41$	99.5 ± 22.10	$100.75\!\pm\!22.35$
		*: Means±	SD	
Tests		V-P discrepancy sco	ore	
WAIS		9.29		
WISC		-1.25		

V-P discrepancy score=Verbal IQ-Performance IQ

傾向にあるが、WISC では、ほぼ正常であり、 言語性 IQ と動作性 IQ もほぼ同じ値を示し ている。BMD においても、DMD と同様、言 語性 IQ が動作性 IQ よりも低いとの報告も あるが 4 、今回の結果では、その傾向は認めら られなかった。

DMD 及び BMD の頭部 CT 所見の結果では(表4), DMD においては 153 例, 86% は正常, 25 例 (13.5%) に何らかの異常所見が認められ, そのうち脳萎縮が 7%にみられた。BMD では例数が少いが, 22%に何らかの異常所見がみられた。

DMD の頭部 CT 所見に関しては、岡元らいは、25 例中13 例(52%)に、大沢らいは 20 例中7 例(35%)に脳萎縮を認めたと報告しており、また年齢とともに脳萎縮は進行してゆくとの報告もある。西谷らいは16 才以上の DMDでは、大部分が皮質萎縮の所見を呈していたと報告しており、今回の結果でも、脳萎縮を呈した例の平均年齢は20.5才であった。

次に、DMD 患者の頭部 CT 所見と IQ との 関係をみると(表 5),各 IQ 検査別に Full scale IQ の平均を、正常と異常 CT 所見別に 比較すると、CT 異常例に IQ の低下が認めら れる。

CT 所見と IQ の相関性について吉岡らりは IQ が低下していると報告しているが、今回の調査では脳萎縮を呈している例で、知能検査を施行している例が少く比較することは出来なかった。なお、本年度班会議において、川井らにより、DMD における頭部 CT 所見と、知能障害について詳細な報告がなされ、CT 所見と知能障害との間に関連性は認められなかったと述べている。

脳波所見についての検討では(表 6),DMD 219 例では,正常 78%,異常所見を呈したもの が22%で,その内訳は,slow α ,spike,slow wave がみられている。BMD では,正常80%,異常所見を呈するものが20%で,low amplitude,slow wave,slow α がみられている。

DMD の脳波所見については、報告者により 異なるが、10~80%に異常所見が認められ、基 礎律動異常、特に陽性棘波を示す例が多いとさ れている $^{2)}$ 。 今回の結果では、spike は6%に 認められ、 低振幅、 徐波傾向が16%にみられた。

表 4 CT findings

CT findings	Duchenne (n=178)	Becker (n=18)
Normal findings	153 (86%)	14 (78%)
cerebral atrophy	13 (7%)	1 (5%)
Ventricular dilatation	5 (3%)	3 (17%)
abnormal calcification	2 (1%)	0 (0%)
cavum Vergae	2 (1%)	
arachnoid cyst	2 (1%)	
low density	1(0.5%)	

表5 Relationship between CT findings and IQ in DMD patients

Tests	Normal CT findings	Abnormal CT findings
WAIS	92.43±15.54	83.67±17.86
WISC	(23) 73.12 ± 7.84	(6) 75
	(10)	(1)
WISC-R	64.64 ± 17.45 (58)	55.33 ± 14.19 (3)
鈴木ビネー	63.47 ± 24.71	60.25 ± 13.30
	(17)	(4)

Values: Means ± SD

表6 EEG findings

EEG	Duchenne (n=219)	Becker (n=26)
normal finding	173 (78%)	21 (80%)
abnormal finding	46 (22%)	5 (20%)
spike	12 (6%)	0
slow α	20 (9%)	1 (4%)
low amplitude	4 (2%)	2 (8%)
slow wave	10 (5%)	2 (8%)

表7 Relationship between EEG and IQ in DMD patients

Tests	Normal EEG	Abnormal EEG
	(n)	(n)
WAIS	90.13 ± 20.69	66.75 ± 12.55
	(24)	(4)
WISC	87.53 ± 21.76	79.75 ± 25.20
	(15)	(4)
WISC-R	68.67 ± 19.04	64.86 ± 18.41
	(83)	(7)

values: Means ± SD

EEG findings CT findings slow α slow wave Total spike Normal 93 13 18 124 normal findings 50 9 8 0 1 0 cerebral atrophy ventricular dilatation 3 0 1 0 4 0 2 abnormal calcification 1 0 1 10 16 18 139 Total 105

表 8 Relationship between CT findings and EEG in DMD patients

DMD の脳波所見と IQ との関係についてみると (表 7), WAIS では、脳波異常を呈する例で、IQ は低値を示しているが、WISC 及びWISC-R では差は認められなかった。この点については、今後、症例数を増し、IQ 検査を統一して、罹患年数との関係も含め再検討する必要があると思われる。

表8に DMD の頭部 CT 所見と脳波所見と の関係を示した。CT 所見の各内容と脳波所見 の内容との間に関連性を認められなかった。

以上の結果から、DMD においては、知能障害が明らかに認められ、IQ の内容では、動作性 IQ が言語性 IQ より優位であることが特徴的である。しかし、頭部 CT 所見、脳波所見と知能障害との関連性をみると、CT 異常例で IQ が低値傾向にあるものの、明らかな相関はなく、DMD の知能障害を考える上で、頭部 CT 異常、脳波異常としての器質的障害ととらえることには困難がある。また神経病理学的にも一定の異常所見は報告されていないことから、今後、機能的障害としての他の因子を考えることが必要であると思われる。

最後に、今回のアンケート調査に御協力を頂きました各施設の先生方に深く感謝いたします。

油 文

1) 荒木淑郎,斎田恭子他:筋ジストロフィー症にお ける中枢神経障害および免疫系異常に関するアン

- ケート調査報告,厚生省「筋ジストロフィー症の 疫学,病態及び治療開発に関する研究班」報告書 p. 251-257, 1984
- 2) 荒木淑郎, 斎田恭子他:筋ジストロフィー症における中枢神経及び免疫異常に関する研究. 一文献的検索を中心に一,同上,p. 255-260, 1985
- 3) Sherwin AC, McCully RS: Reactions observed in boys of various age (ten to fourteen) to a crippling, progressive, and fatal illness (muscular dystrophy) J. Chron. Dis. 13; 59, 1961
- Karagan MJ, Sorensen JP: Intellectual functioning in non-Duchenne muscular dystrophy. Neurology (NY), 31; 448-451, 1981
- 5) 飯田光男,小笠原昭彦他:筋ジストロフィーの知能に関する研究,厚生省「筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究」班昭和59年度報告書,p. 168-173, 1984
- 6) 岡元 宏, 平瀬 努他:筋ジストロフィー症の CT 像および髄液蛋白について, 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」班, 昭和54年度報告書, p. 183-189, 1980
- 7) 大沢真木子, 鈴木陽子他: 先天性筋ジストロフィー症(福山型)の遺伝・臨床・病理, 神経進歩, 24; 702-717, 1980
- 8) 西谷 裕, 板垣泰子他: 先天性筋ジストロフィー 症の中枢神経障害について, 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」 班, 昭和53年度報告書, p. 81-85, 1979
- Yoshioka M, Okuno T et al: Central neurous system involvement in progressive muscular dystophy. Arch. Dis Child. 55; 589-594, 1980

Duchenne 型筋ジストロフィー症における知能障害の検討

班 員 川 井 充 東京大学神経内科

共同研究者 中 野 今 治¹⁾, 関 谷 智 子²⁾

¹⁾ 国立療養所下志津病院神経内科 ²⁾ 国立療養所下志津病院理学療法科

はじめに

Duchenne 型筋シストロフィー症 (DMD) 患者は集団としてみた場合,一般集団より知能が低いことが知られており,その原因となるような脳の器質的病変が存在するか否かが問題となっている。脳の病理学的検索によれば,知能障害を説明できる病変があるとする報告¹⁾ とないとする報告²⁾ があり,意見の一致をみていない。近年 CT スキャンにより DMD には少なからず脳萎縮が認められることが指摘されている³⁾⁽⁴⁾⁵⁾⁶⁾。本研究はCT上の脳萎縮と知能障害の間に関係があるか否かを,CT の計測値と知能指数 (IQ) との間の相関を調べることにより定量的に検討することを第一の目的とするものである。

なお現在 DMD 患者に対して種々の知能検査が行われているが、施行された検査法により得られる IQ に大きなへだたりがあることがしばしば経験される。この点を解決せずに CT の計測値との相関を調べても無意味であるので、すべてに先立って DMD における各種知能検査の結果をまとめ、相互に比較検討する作業を行った。

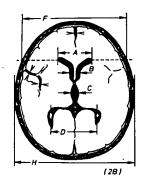
対象および方法

〔対象〕国立療養所下志津病院に1983年1月から1984年10月までの間に入院あるいは通院していた DMD 患者111名を対象とした。

〔知能検査〕上記患者に対して過去に施行され たことのある 知能検査は 以下の とおりで あっ た。

WISC(1982年 2 月以前)	54名
WISC-R(1982年 4 月以後)	24名
田中・ビネー	50名
鈴木・ビネー	14名
上記の何れも行っていない	5名
(WAIS 施行 (低IQ のため	2名)
低IQ のため	3名 ⁾

同じ検査法で複数回の検査を施行した患者につ



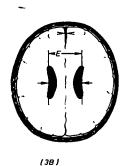


図1 CT の計測法 (Meese et al⁷⁾ による)

A: 側脳室前角間最大距離

B:尾状核頭間距離

C:第3脳室幅

D: 脈絡叢間距離

E:両側側脳室体部間距離

F:側脳室前角レベルでの前頭骨間外径

G: 側頭骨間最大内径

H:側頭骨間最大外径

I:第4脳室径

F/A: frontal horn index

A/G: Evans index

B/A: ventricular index

H/E: cella media index

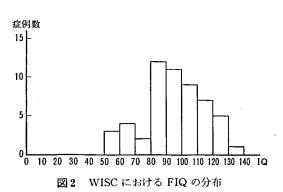
A+B: Huckman number

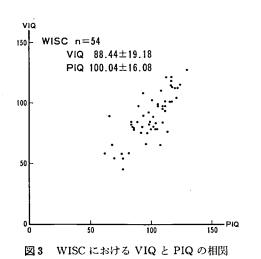
いては最もよい結果をデータとして採用した。 〔CT〕上記 111 名中65名に対して、全身用 CT スキャナー TCT-60A(東芝)を用いて頭部の CT スキャンを行った。これに対して Meese et al の方法ⁿにより脳室系の計測を行った(図 1)。得られた14のパラメータについて IQ との 相関係数を求めた。なお大脳皮質の萎縮は定量 化が困難であると考え、本研究では検討しなか った。

結 果

(1) 各種知能検査の結果の比較検討

①WISC: \pm IQ (FIQ) 93.68 \pm 19.15, 言語性 IQ (VIQ) 88.44 \pm 19.18, 動作性 IQ (PIQ) 100.04 ± 16.08 。 FIQ の分布を図 2 に示す。 80 台にピークがあるが,左右対称ではなく左側の低 IQ にあたる部分が右側の高 IQ にあたる部分と比べて著しく少ないことがわかる。 VIQ





と PIQ の相関を図3に示す。両者の間には高い相関が認められる。

②田中・ビネー:本法による IQ は72.50±19. 75 で WISC よりも低値であった。その分布を図4に示す。WISC と同様ピークは80台にあるが、WISC と異なる点は、ピークの左側すなわち低 IQ にあたる部分が右側すなわち高IQ にあたる部分より多いことである。これらの結果は、高い知能の患者には WISC を、低い知能の患者には田中・ビネー法による検査を施行する傾向があることを示唆している。この点を確認するため以下の検討を行った。

WISC と田中・ビネー法による検査の双方を行った20名の患者について両検査法による結果の相関を調べたところ、相関係数0.92という高い相関が認められた。田中・ビネー法(X)と WISC(Y)との間に Y=1.08X+6.81 なる推定式を得た(Y)。この推定式を用いて、

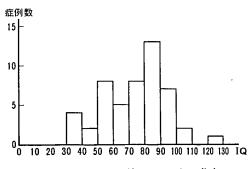


図4 田中・ビネー法による IQ の分布

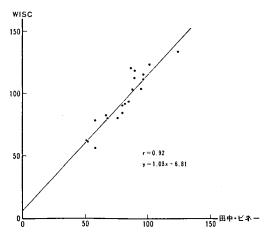


図5 WISC と田中・ビネー法による IQ の相関 .

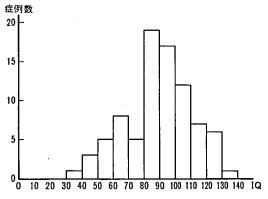


図 6 WISC と田中・ビネー法による IQ の分布 (WISC に換算)

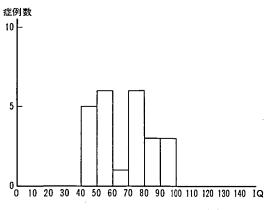


図7 WISC-R における FIQ の分布

田中・ビネー法のみで検査した30名について WISC による IQ の推定値を求め、これに WISC を施行した50名を加えた84名について (WISC に換算した) IQ を求めると88.63±20.69となった。その分布を図6に示す。図2や図4よりも左右対称性がよくなり、DMD 患者集団の IQ をより正確にあらわしていると考えられる。以上より、WISC と田中・ビネー法の結果の違いは対象とした患者の違いによるものであることが確認された。なお IQ と CT 計測値との相関の検討にはこの WISC および 田中・ビネー法による IQ (WISC に換算)を用いることとする。

③WISC-R: FIQ 65.88±17.83, VIQ 68.88±17.62, PIQ 73.54±17.79。FIQ の分布を図7に示す。症例数が少ないためか, 正規分布とは

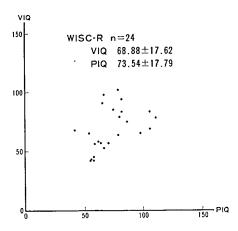


図8 WISC-R における VIQ と PIQ の相関

表1 各種知能検査の結果のまとめ

FIQ	93.68 ± 19.15
VIQ	88.44 ± 19.18
PIQ	100.04 ± 16.08
FIQ	65.88 ± 17.83
VIQ	68.88 ± 17.62
PIQ	73.54 ± 17.79
-	$72.50\!\pm\!19.75$
_	90.43 ± 13.77
	VIQ PIQ FIQ VIQ PIQ

表2 CT 計測値と IQ との相関関係(相関係数)

A	-0.258	F	-0.242	F/A	0.044
В	-0.075	G	-0.035	A/G	-0.237
С	-0.100	Н	-0.003	B/A	0.081
D	-0.202	I	-0.292	H/E	-0.228
E	0.112			A + B	-0.213

いずれも P=0.05 で有意な相関は認めない。

かなりかけはなれた分布をしている。 VIQ と PIQ の相関も WISC より低い (図 8)。 ④鈴木・ビネー:本法による IQ は 90.43 ± 13 . 77 であった。

以上の各種知能検査の結果のまとめを表1に 示す。

(2) CT 計測値と IQ の相関

CT スキャンを施行した65名の患者のうち、WISC を施行したもの および 田中・ビネー 法により WISC の推定値が得られたもの44名に対して計測値と IQ の相関を調べた。相関係数を表 2 に示す。いずれも P=0.05で有意な相関が認められなかった。

低 IQ 群 低 IQ のため W		IQ	高 IQ 群(何れかの方法		Ŀ.
氏 名	ТВ	氏 名	WISC	ТВ	SB
К. Т.	31	Н. Н.			108
J.U.	_	М. О.	120		
N. M.	33	Н. S.	133		
Y. H.	36	М. Н.	118		
К. О.	_	M. A.		105	
Т.О.	_	М. О.	120		
M. N.	32	Н. Т.	103		
M. A.	30	К. О.	110		
		М. О.	108		
	N. K.	105			
	М. Т.	121			
	К. Н.	121			
		K. Y.	118	1	115

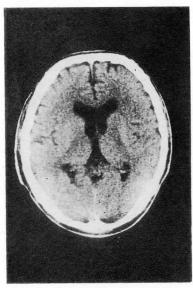


図9 高度の知能障害を示した DMD の CT 像 (表 3 における症例 K. T.)

しかし高度の知能障害を示す患者の中には図9に示すような脳室拡大のみられる患者が存在することも事実である。従って著しい知能障害を示す患者では脳萎縮が強い傾向がある可能性が残されている。これについて調べるため、高IQの患者(いずれかの知能検査でIQが100以上であったもの)13名と低IQ患者(知能障害が強くWISCが施行できなかったもの。この中には田中・ビネー法も施行できなかった3名が含まれている)8名の2群について(表3)

表4 低 IQ 群と高 IQ 群の比較(結果)

	低 IQ 群	高 IQ 群	有意差
А	35.80	30.77	P<0.01
В	13.50	12.81	NS
C	5.34	4.10	NS
D	58.33	55.02	NS
E	33.85	33.03	NS
F	109.44	106.26	NS
G	132.25	131.67	NS
Н	148.71	147.63	NS
I	13.28	11.66	NS
F/A	3.10	3.47	NS
A/G	0.266	0.234	P < 0.05
B/A	0.382	0.422	NS
H/E	4.590	4.329	NS
A + B	49.38	43.58	P < 0.01

NS: not significant

CT の 測定値に 有意差があるか否かを 検討した。結果を表 4 に示す。 14 のパラメータのうち A と A + B が P < 0.01 で A / G が P < 0.05 で 有意差が認められた。 有意差のみられたパラメータはいずれも A すなわち両側側脳室前角間距離が含まれていることが注目される。

考 察

本研究の結果,表1に示すように各種知能検査の結果に大きな隔たりがあることがわかった。いったいどれが真の DMD の知能を示しているのか大いに迷うところである。何故このような検査法による違いが生じたのかについて

考える必要があろう。 第1に 本研究の ように retrospective な調査という方法で sampling を行った場合、検査法によって患者の集団に偏 りが存在している可能性がある。事実我々の施 設では高い知能の者には WISC を, 低い知能 の者には田中・ビネー法を施行してきたという ことが本研究で明らかにとった。殆どの患者に この2つの検査法のどちらかを行ってきたこと を考えると、DMD 集団の真の IQ は両方の 検査法による結果を合わせて求められるべきも のと考える。本研究で得られた88.63±20.69と いう WISC に換算した推定値は DMD 集団 の IQ として妥当なものであろう。第2に検査 法自身に依存する結果の違いが考えられる。こ れを証明するためには、同一の患者に対して双 方の検査を施行する必要がある。本研究の結果 WISC と田中・ビネー法では前者が後者より IQ にして10から15高値になることが示された。 しかし実際上最も問題となるのは WISC と WI SC-R との間の結果の解離である。後者は前者 の改訂版として出版されたもので、我々の施設 では1982年4月以後前者にかわって後者が使用 されている。本研究では後者は前者より28も低 い IQ を示しており、同一の患者に双方の検査 を施行して確認した訳ではないが、対象とする 疾患に違いがない以上, 検査法そのものに依存 する結果の相違とみなさざるを得ない。同様の 解離は他の研究者によっても指摘されており8), 過去の WISC によるデータを無駄にしないた めにも両者の相関を厳密に検討する必要があろ う。

さて DMD では CT 上脳萎縮がしばしば認められるという報告は多い。しかし CT 上の脳萎縮と知覚障害の 関係を論じた 報告は少ない。Yoshioka et al は CT で脳萎縮を認めた症例と正常の症例を比較すると,前者で知能の低い症例が多いと述べている。。しかし脳萎縮の有無の判定の基準が定めにくく,判定に迷う症例が多いことを考えると,CT の計測にもとづく定量的研究が望まれる。本研究は脳室系の計測にもとづいており,定量的評価の難しい大脳皮質の萎縮は検討できなかったが,CT 所見と知能の関係を定量的に論じたはじめての研究

として意義が大きいと考えられる。

結果は脳室拡大を示すいずれのパラメータも IQ と無関係であった。このことは CT 上の脳 萎縮のみで DMD 知能障害を説明することは できないことを示している。しかし筆者はあえ て以下の2点を指摘したい。第1は DMD 患 者の集団と健常者の集団の CT 所見を age match させながら定量的に比較する 研究の 必 要性である。健常者の集団でも知能はかなりの ばらつきがみられるものである。健常者の間で IQ と CT の計測値は相関を示すであろうか。 現在この種のデータはないが,仮に結果が否で あっても何ら不思議はない。このように考える と, DMD 患者の間で IQ と CT の計測値の 間に相関がなくても同様に不思議なことではな いと思われる。むしろ重要なのは DMD 患者 の集団と一般集団の間の知能の相違を説明でき る CT 所見の相違が見出せるか否かであろう。 第2に高度の知能障害を示す患者は脳の器質的 病変にもとづく可能性が高いので、他の患者と 別に 詳細に 検討する 必要があろう。 本研究で は、高度の知能障害を示す患者は側脳室前角の 拡大が強い傾向が認められた。このような患者 の CT 像は図9に示すように、福山型先天性 筋ジストロフィー症にみられるような高度の脳 室周囲の低吸収域を示すことはない。しかしこ のような症例を臨床的に詳しく観察するととも に側脳室前角の拡大にどのような病理学的変化 が寄与しているかを今後追及していく必要があ ろう。

結 論

- 1. DMD における各種知能検査の結果を報告 した。
- DMD 集団における知能低下のすべてを CT 上の脳萎縮で説明することはできない。
- 3. 高度の知能障害を示す症例では側脳室前角 が拡大する傾向がある。

文 献

 Rosman, N. P. & Kakulas, B. A.: Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuropathological study, Brain, 89: 769-787, 1966

- Dubowitz, V. & Crome, L.: The central nervous system in Duchenne muscular dystrophy, Brain, 92; 805-808, 1969
- 3) 西谷 裕, 板垣泰子ら: 先天性筋ジストロフィー 症の中枢神経障害について, 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53年度研究成果報告書, 1979年 p. 232-234.
- 4)福山幸夫,大澤真木子ら:筋ジストロフィー症の 頭部コンピューター断層撮影所見,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, 1981年,p. 176-182.
- 5) 平瀬 努, 内野 誠: 著明な大脳皮質萎縮を伴っ

- た Duchenne 型筋ジストロフィーの兄弟例,神 経内科, 18; 393-395, 1983
- 6) Yoshioka, M., Okuno, T. et al: Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy, Arch. Dis. Child., 55; 589-594, 1980
- 7) Meese, W., Kluge, et al.: CT evaluation of the CSF spaces of healthy persons, Neuroradiol: 19; 131-136, 1980
- 8) 飯田光男,小笠原昭彦ら:筋ジストロフィーの知能に関する研究,厚生省神経疾患研究委託費,筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究,昭和59年度研究成果報告書,1985年,p. 168-173

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における 大脳誘発電位後期陽性成分 (P 300) の検討

班 員 井 上 謙 次 郎 国立療養所宮崎東病院

要 約

大脳誘発電位後期陽性成分すなわち P300 は 高次認知機能を客観的に評価する指標として有 用と考えられている。これまで Duchenne 型 筋ジストロフィー症は脳波異常,知能障害,短 潜時 SEP における潜時の延長などにより中枢 神経異常が考えられている。私達は Duchenne 型筋ジストロフィー症において見られる中枢神 経異常の評価を目的として,P300 潜時の測定 を行った。しかし,今回の測定結果では患児に おいて,有意な P300 潜時の延長を認めず,知 能指数との相関も認められなかった。これらの 事実より Duchenne 型筋ジストロフィー症で は軽度の知能低下は伴うが,認知機能の障害は 伴わないものと考えられた。

目 的

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) において、軽度の知能低下が認められることはよく知られている。私達は DMD の知能障害の評価, とくに認知機能の評価を目的として大脳誘発電位後期陽性成分 (P300) 潜時を測定し、検討を加えた。

対 象

DMD 恵児, 男子10例, 平均年令14歳, (11~21歳)。 対照として知能障害及び 神経学的に 異常のない気管支喘息の男子 8 例, 平均年令12 歳, (11~14歳)。 被検者の 全員には,聴力障 害を認めなかった。

方 法

刺激としては 聴覚刺激を 用い, 両側刺激と し, 1000 Hz, 2000 Hz の2種類の 70 dB tone burst を呈示間隔1秒にてランダムな順序で呈 示した。出現頻度は 1000 Hz の刺激を85%, 2000 Hz の刺激を15%とし、2000 Hz の低頻度 刺激出現時にボタンを押すように指示した。被 検者の全員は、2種類の音を区別出来、正確に ボタン押しを行うことができた。脳波記録は右 側耳朶を基準電極とし、Fz, Cz, Pz に活性電 極を置き、導出した。 周波数帯域は時定数 3.2 秒, 高域遮断周波数 500 Hz とした。加算平均 は、刺激前 75 msec から刺激後 650 msec まで の区間で行い,眼球運動による artifact を除外 するため, 同時に EOG を記録し, EEG, EOG の電位が 200 μV 以上のものは加算対象から除 外した。 以上の方法にて高頻度刺激に対し 170 回, 低頻度刺激に対し30回の加算平均を別々に 行い、波形を得た。測定は日を変えて数回施行 し、再現性を確認した上で、最も artifact の少 ないと思われる波形を採用した。

Fig. 1 は,正常な対照患児の Cz より得られた典型的波形で,高頻度刺激において N100,低頻度刺激において N100, P200, N200, P300,SW の各成分が認められた。DMD 患児においても同様に高頻度刺激に比し低頻度刺激にて明

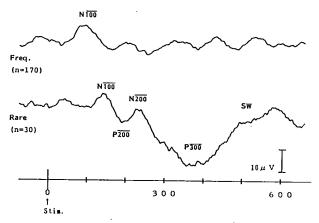


Fig. 1 正常者における典型的な誘発電位波形

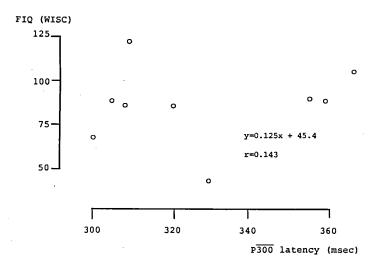


Fig. 2 Duchenne 型筋ジストロフィー症における知能指数と P300 潜時の相関

瞭となる陽性波を 300 msec 付近に認め, これを P300 としてその潜時を測定した。また P300 潜時と知能指数 (WISC) との関係において検討を加えた。

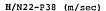
結 果

P300 の平均潜時及び標準偏差は対照群では 327.6±20.0 msec, DMD 群では 324.3±25.1 msec で 両者間 に 有意差は 認められなかった (Table 1)。 DMD 群の P300 潜時とそれぞれの 知能指数 (WISC) との相関を検討したが, 有意な相関は認められなかった (Fig. 2)。 PIQ・VIQ との相関も検討したが, やはり有意な 相

Table 1

	Control (n=		DMD (n=	t-value	
	Mean	SD	Mean	SD	
P300 latency (msec)	327.6	20.0	324.3	25.1	0.29

関は認められなかった。DMD 群において有意 に低下していると報告された 12),後脛骨神経刺 激による短潜時 SEP での身長,中枢伝導時間 比と,P300 潜時の間には,よわい r=-0.617の負の相関を認めた(Fig. 3)。



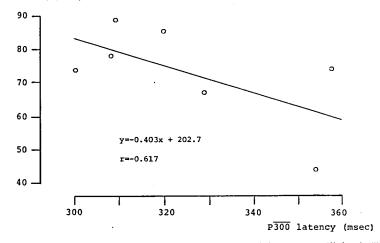


Fig. 3 Duchenne 型筋ジストロフィー症における中枢伝導時間と P300 潜時の相関

考 察

大脳誘発電位後期陽性成分即ち P300 はある刺激が被検者にとって有意であるときに、刺激後 300 msec 付近に出現する陽性電位であり、1965年に Sutton らにより刺激の不確かさに関する電位として初めて報告された¹⁰。 現在ではP300 は事象関連電位のうちでも、情報が脳に到達し、分析された後に生じる認知過程に際し出現する成分と考えられており²¹、その測定は高次認知機能を客観的に評価できる検査法として注目されている。特に、これまでに脳血管障害³¹、Huntington 舞踏病⁴¹ などの痴呆をきたす疾患、またその他の痴呆を示す疾患^{5,61} や、Parkinson病⁷¹ においてP300 潜時が、その障害度に応じ延長していることが報告されている。

又, DMD では, 脳波異常⁸⁾, 剖検例での病理組織学的異常⁹⁾, 短潜時 SEP の潜時延長^{10,12)}などにより, 中枢神経異常の存在が考えられており, 知能障害¹¹⁾もまた中枢神経異常の存在を支持する所見と考えられている。しかし, この知能障害が DMD に本質的なものかどうか未だに明らかにされていない。

私達は DMD 患児における知能障害を含む中枢神経異常の評価を目的として,年齢,知能と相関するとされている P300 潜時を測定し

た。しかし、DMD 恵児における P300 潜時は 対照者との比較において有意な延長を認めず、 知能指数 (WISC-FIQ・PIQ・VIQ) とも有意な 相関を認めることはできなかった。これらの結 果は DMD 恵児に見られる知能障害の重症度 が P300 潜時に影響を与えるほどではないため、 とも考えられるが、今回検策した症例中 FIQ が 70 以下の知能障害例 2 例においても、 P300 潜時は 300 msec、328.5 msec と全く延長傾向 を認めなかった。従って、DMD 恵児にみられ る知能障害には、P300 潜時の延長をきたすよ うな認知機能障害は伴わず、痴呆恵者にみられ る知能障害とは質的に異なるものである可能性 が示唆された。

一方,今回検査を施行した DMD 患児において,P300 潜時と後脛骨神経刺激による短潜時 SEP での身長一中枢伝導時間比¹²⁾ との間でわずかではあるが負の相関を認めた。この相関が有意なものならば、DMD において短潜時 SEP が異常をきたすような 器質的な 異常をP300 潜時が反映している可能性が考えられる。この可能性に関して今後正常例を含む症例の集積および検討が必要と思われた。

結 論

Duchenne 型筋 ジストロフィー症 患児の P300 潜時は正常対照群との比較では有意差は 認められなかった。このことより Duchenne 型筋ジストロフィー症では軽度の知能障害は認められるが、認知機能障害を伴う可能性は少ないと考えられた。しかし、今回の検索では症例数も少なく、WAIS や PIQ・VIQ に関する詳細な知能指数の検討が行われていないため、DMD における P300 と知能障害との関連については更に今後の検討が必要と思われた。

文 献

- Sutton S, Braren M et al: Evoked-potential correlate of stimulus uncertainly. Science 150; 1187, 1965
- 音成龍司,Barrett G ら:大脳誘発電位後期陽性 成分 (P300) の正常所見および加齢の影響。脳波 と筋電図 14;177,1986
- Gummow LJ, Dustman RE et al: Cerebrovascular accident alters P300 event-related potential characteristics. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 63; 128, 1986
- 4) Hoemberg V, Hefter H et al: Eventrelated potentials in patients with Huntington's disease and relatives at risk in relation to detailed psychometry Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 63; 552, 1986
- Goodin DS, Squires KC, et al: Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementias. Brain 101; 635, 1978

- 6) Goodin DS, Starr A, et al: Sequential changes in the P3 component of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illnesses. Neurology 33; 1215, 1983
- Hansch EC, Syndulko K, et al: Cognition in parkinson disease: An eventrelated potential perspective. Ann. Neurol. 11; 599, 1982
- 8) 深津 要,陸 重雄ら: Duchenne 型筋ジストロフィー患者とその carrier における脳波異常について,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,81,1983
- 9) 宮内光男, 足立克仁ら: Duchenne 型筋ジストロフィー症における知能障害―とくに, 6家系6症例の高度知能障害例―。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, 269, 1984
- 10) 井上謙次郎, 年森啓隆ら: 筋ジストロフィー症に おける中枢神経異常についての検討。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, 428, 1984
- 11) 河野慶三, 片山幾代ら: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の知能―WISC による解析, 医学のあゆみ, 97; 238, 1976
- 12) Sugimoto S, Tsuruta K et al: Posterior tibial somatosensory evoked potentials in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 64; 525, 1986

筋疾患における bizarre high frequency potential に ついての検討

班 員 中 野 今 治 国立療養所下志津病院神経内科

共同研究者 園 生 雅 弘, 下 平 雅 之, 野 原 勉 国立療養所下志津病院神経内科

要旨

各種筋疾患における bizarre high frequency potential (b. h. f. p.) にについて検討した。 対象は、筋ジストロフィー症を中心とし、多 発性筋炎,若干の神経原性疾患なども含む, 計24例である。安静時活動に重点を置いて筋電 図記録を施行し、10 Hz 以上の規則的な周期的 活動をすべて分析の対象とした。結果は,24例 中19例に b. h. f. p. の出現を認め、特に筋ジ ストロフィー症では、 Duchenne 型 7 例中 6 例, Becker 型 4 例中 4 例, 肢带型 4 例中 3 例 と高率に出現を認めた。b. h. f. p. の周波数 の一定性, 一単位の 形態に 注目すると, 周波 数の漸減を示すものや、 fibrillation, positive sharp wave 類似の単一のスパイクから一単位 が形成されるものもかなり見られた。これらの 特徴には疾患間で差が見られ, b. h. f. p. の診 断的意義について新たな視点を与える可能性が 考えられた。また, b. h. f. p. の定義をめぐる 問題も残されていると思われ、これについても 若干の考察を加えた。

Bizarre high frequency potential (以下, b. h. f. p. と略す)。とは、針筋電図で主に安静時に出現する周期的活動で、種々の神経筋疾患で出現することが知られているが、多数例を集めた報告は少ない。今回我々は、筋ジストロフィー症を中心としたいくつかの神経筋疾患における b. h. f. p. について検討を加えたので

ここに報告する。

対 象

対象は、表1 に示した24 例で、Duchenne型、Becker型、肢帯型などの筋ジストロフィー症を中心とし、多発性筋炎、若干の神経原性疾患も含んでいる。

方 法

Medelec 社 MS-6 筋電計にて、通常の同心 針電極を用い、RASTER モードで記録紙上に 記録した。安静時活動に重点を置き、一筋についておよそ数十回筋腹内での針の移動を繰り返して記録を行った。被検筋には、三角筋、上腕 二頭筋、大腿四頭筋を主に選んだが、これらの筋が全く正常と思われる場合、もしくは高度の 萎縮にてほとんど電気的活動を拾い得ない場合にはより遠位の筋など他筋も検索した。

b. h. f. p. としては、安静時、主に針の移動に引き続いて出現する、規則正しい 10 Hz 以上の周期的活動を、波形の如何を問わず採用した。

結 果

被検筋のいずれかに一つでも b. h. f. p. の 出現を見た症例は24例中の19例(79%)に及ん だ(表 1)。 特 に 筋ジストロフィー症 では, Duchenne 型 7 例中 6 例,Becker 型 4 例中 4 例,肢帯型 4 例中 3 例と高率の出現を認めた。

	症例数	b. h. f. p	. 出現率
	担任的权	症例数	被検筋数
筋ジストロフィー症			
Duchenne 型 (DMD)	7	6/7	6/12
Becker 型 (BMD)	4	4/4	9/14
肢带型(LG)	4	3/4	6/11
顔面肩甲上腕型(FSH)	1	0/1	0/4
rimmed vacuole を伴うミオパチー (RV)	1	1/1	2/3
多発性筋炎			
急性期(APM)	1	1/1	3/3
慢性期 (CPM)	1	1/1	1/3
神経原性筋萎縮			
Kugelberg-Welander 症候群 (KW)	3	1/3	1/6
Kennedy-Alter-Sung 症候群 (KAS)	1	1/1	1/3
遺伝性運動感覚性ニューロパチー (HMSN)	1	1/1	1/2
計	24例	19/24	30/61

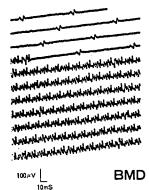


図1 Becker 型で見られた b. h. f. p. 周波数一定で一単位は複数のスパイク成分より成る。

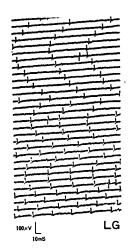


図2 肢帯型で見られた, fibrillation 類似のもの。 周波数の漸減を示す。

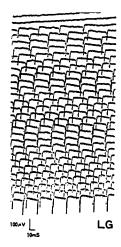


図3 肢帯型で見られた positive sharp wave 類似のもの。周波数と振幅の漸減を示し た後,突然に終止している。

図1~図5に b. h. f. p. の記録の実例をいくつか示す。

得られた b. h. f. p. を分析するに当たっては種々のパラメーターを考えることができようが、今回は後述の b. h. f. p. の定義に関係するものとして、以下の2点だけに焦点を絞って分析を行うこととした。

まず, b. h. f. p. の周波数の一定性を問題とした。得られた b. h. f. p. の大多数は、程度の差こそあれ、終了時までの間に周波数の漸減現象を示していた。そこで、最大周波数の終了

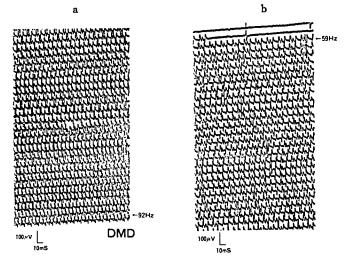


図4 Duchenne 型で見られたもの。a: 開始部 b:終結部。説明は本文参照。

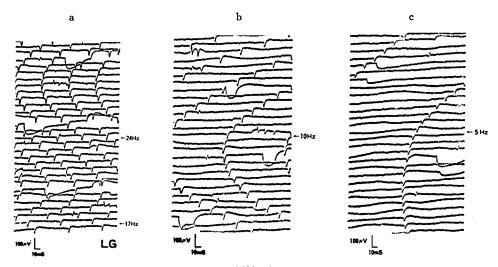


図5 肢帯型で見られた positive sharp wave 類似のもの。 a, b, c の順。当初の周波数の漸増を示した後,長期にわたって連続的な漸減を示す。

時周波数に対する比率 2 倍を一応の基準として、周波数一定型と漸減型とに分けることとした。表 2 に 各臨床型とこの基準での分類との関係を示した。これを見てわかるように、Duchenne型、Becker型では周波数一定型が多く、肢帯型ではやや漸減型が目だち、rimmed vacuole を伴うミオパチー、急性期の筋炎、遺伝性運動感覚性ニューロバチーなどでは漸減型が主体であった。表 2 の下部に示したような組合せでは、 χ^2 分布を用いた独立性の検定で有意差が認められた。

次に、b. h. f. p. の一単位の 形態に 注目した。これは、fibrillation 類似のもの(f型、図2)、positive sharp wave 類似のもの(p型、図3、5)、前二者より複雑で多相性もしくは複数のスパイクより成るように見受けられるもの(c型、図1、4)の三つに分類することができた。同じく表 2 中に疾患型との関係を示した。Duchenne型、Becker型では c型が多くみられ、肢帯型、rimmed vacuole を伴うミオパチー、急性期筋炎、遺伝性運動感覚ニューロパチーなどでは c型は少なく、f型、p型がほ

表2 b.h.f.p. の分析

	周 波	数	-	-単位の形]	態
	一定型	漸減型	f 型	p 型	c 型
DMD	19	1	5	7	8
BMD	21	3	3	9	12
LG	22	9	6	24	2
RV	2	8	3	6	1
APM	1	4	4	0	1
CPM	1	0	0	0	1
KW	1	0	0	0	1
KAS	1	1	0	2	0
HMSN	5	14	7	12	0
	p < 0.005		p < 0.005		
	DMD-RV	DMD-APM	DMD-L	G BM	D-LG
	DMD-HMSN	BMD-RV	BMD-H	MSN LG-	-APM
	BMD-APM	BMD-HMSN	P < 0.01		
	LG-RV	LG-HMSN	DMD-H	MSN BM	D-APM
	P < 0.05		p < 0.05		
	DMD-LG	LG-APM	APM-K	AS API	M-HMSN

とんどであった。有意差の得られた組合せを表 2下部に記した。

考 察

臨床的にはミオトニアを示す疾患以外でも, myotonic discharge に類似した高頻度の規則 的発射がみられることがあることは、多くの研 究者によって 気付かれていた。 この 活動 は, myotonic discharge と同一視 されたり, electromyographic myotonia¹⁾²⁾, pseudomyotonia, bizarre high frequency potential³⁾, synchronized fibrillation4) などの種々の呼び名で呼ばれ, その用語にもそれらの差す内容にも若干の混乱 を 来していた。 筋電図用語の 統一を めざした 1967年国際筋電図学会での提案50では、bizarre high frequency potential とは、①通常多相性 で、②10~150 Hz の周波数で反復する、③周 波数, 形態, 振幅の極めて一定した, ④一般に 突然に出現し突然に終止する、活動電位と定義 されている。これに対して、myotonic response は、二相性のスパイクもしくは positive wave を一単位とした高頻度の反復性発射で,振幅と 周波数が漸増漸減を示すものとされている。以 上はあくまで現象面からの定義であるが、疾患 との関連においても、myotonic response はミ オトニア性の疾患, b. h. f. p. はそれ以外の種 々の神経筋疾患に対応するという見方が一般に 受け入れられている。

しかし、これまでの種々の研究者によってpseudomyotonia あるいは b. h. f. p. として報告されているものは、必ずしも上記の b. h. f. p. の定義に当てはまるものばかりとは限らない。例えば、Emeryk ららの多数例における分析では、確かに b. h. f. p. は myotonic responseに比べて一単位が複数のスパイクから成るものが多いが、それでも約半数前後は単一の活動電位が一単位を形成するものであり、特に脊髄疾患、末梢神経疾患では、fibrillation、positive sharp wave に類似したスパイクから構成されるものが目立ったとされている。最近の神宝ら"の検討でも、単一のスパイクから構成されるものがかなり見られている。

また、周波数の一定性に関しても、Brumlik 6^{8} は、b. h. f. p. と myotonic discharge と を比較すると、前者では周波数の変化率が振幅 の変化率よりも大きい傾向があり、後者ではそ の逆であるとしている。前述の定義の方を重ん じて、周波数、振幅の漸減を示す真の myotonic response が 脊髄性筋萎縮症 9 ,低K血症性筋症 10 などの疾患で出現したとする 報告もみられるが、これらが他の著者により b. h. f. p. または pseudomyotonia と呼ばれているものと 実際上異なっているのかは問題である。

今回我々は,10 Hz 以上の規則的な周期的活

動のすべてを対象とした。 これらを すべて b. h. f. p. のタイトルのもとに論ずるのは問題が あるかも知れない。 しかし 前述のごとく b. h. f. p. の定義には混乱が残されており、どのよ うなものまでを b. h. f. p. に含めるか, また どこで myotonic response との間に線を引く かという 問題は 必ずしも 容易ではない。 例え ば、図4などは、複雑な形態で一見極めて周波 数も一定に見え, b. h. f. p. の定義に当てはま る典型的なものと見えるが, 正確に検討すると その周波数は、92 Hz から 59 Hz まで連続的に (階段状ではなく) 漸減を示しているのである。 筋電図検査の実地上では、これらはすべてその 規則性故に musical な音を呈するという点が共 通した印象的な特徴であり、ここではすべてま とめて考えることとした。

過去に b. h. f. p. の出現が報告されている 疾患は, 多発性筋炎3), 筋ジストロフィー症1), 脊髓性筋萎縮症9), Charcot-Marie-Tooth 病11), radiculopathy2) など多岐にわたる。今回 我々 が主たる検討対象とした筋ジストロフィー症に ついては、 もっとも多数例を 集めた Emeryk ら¹¹⁾は Duchenne 型で21.0%, 肢帯型で12.6 %の出現を報告している。しかし、Goodgold ら1) は36例中26例 (72%) もの出現率を示して いる。 我々の 結果もこれに 匹敵する 高率であ る。また, 前述のように, その b. h. f. p. の 特徴に関して疾患間で有意差が認められ、 Duchenne 型, Becker 型は他ときわだった特 徴を有していた。記録された b. h. f. p. の数 は十分多いものの症例数は少ないので、直ちに 結論を出すのは早計かも知れぬが、疾患間で有 意差が見られたことは, b. h. f. p. の診断的意 義に関して新しい視点を与える可能性がある。

b. h. f. p. の発生機序については様々なものが考えられているが、最近有力視されているのは、Trontelj ら¹²⁾ が single fiber EMG での検討から提唱した、ephaptic transmissionによる回路形成という仮説である。しかしながらこれは周波数の一定性の高い b. h. f. p. に関して考えられた説であり、その他のものにも適合するかどうかはさらに検討を要すると思われる。

今回は、b. h. f. p. の定義に直接関係すると思われた、周波数の一定性と一単位の形態という二つの因子だけに焦点を絞って分析の対象としたが、b. h. f, p. を特徴付けるパラメーターとしてはまだまだ多くのものが存在する。今後さらに症例数を増やすと共に、分析対象とする因子の範囲も広げて検討を進めていきたい。

文 献

- Goodgold J, Archibald KC: Occurrence of socalled "myotonic discharges" in electromyography. Arch Phys Med 39; 20, 1958
- Brumlik J, Cuetter AC: Denervation myotonia
 a subclinical electromyographic finding. Electromyography 9; 297, 1969
- Lambert EH, Sayre GP et al: Electrical activity of muscle in polymyositis. Trans Am Neurol Ass 79; 64, 1954
- Eisen AA, Karpati G: Spontaneous electrical activity in muscle: description of two patients with motor neurone disease. J Neurol Sci 12; 121, 1971
- Simpson JA: Terminology of electromyography. Electroenceph Clin Neurophysiol 26; 224, 1969
- 6) Emeryk B, Hausmanowa-Petrusewicz I: Spontaneous volleys of bizarre high frequency potentials (b. h. f. p.) in neuro-muscular diseases: part 2. an analysis of the morphology of spontaneous volleys of bizarre high-frequency potential in neuro-muscular diseases. Electromyogr Clin Neurophysiol 14; 339, 1974
- 7) 神宝知行,豊倉康夫: bizarre high frequency potentials の 臨床的意義。 臨床脳波 25; 749, 1983
- Brumlik J, Drechsler B et al: The myotonic discharge in various neurological syndromes: a neurophysiological analysis. Electromyography 10; 369, 1970
- Amick LD, Smith HL et al: An unusual spectrum of progresive spinal muscular atrophy.
 Acta Neurol Scandinav 42; 275, 1966
- 10) 森 正孝, 佐藤 聡:ミオトニー放電のみられた 甘草慢性投与による低K血症性筋症。臨床神経 25;560,1985
- 11) Emeryk B, Hausmanowa-Petrusewicz I: Spon-

taneous volleys of bizarre high frequency potentials (b. h. f. p.) in neuro-muscular diseases: part 1. occurrence of spontaneous volleys of b. h. f. p. in neuro-muscular diseases. Electro-

- myogr Clin Neurophysiol 14; 303, 1974 12) Trontelj J, Stalberg E: Bizarre repetitive dis
 - charges recorded with single fibere EMG. J Neurol Neurosurg Psychiat 46; 310, 1983

筋ジストロフィー症の T 波に関する研究

班 員 三吉野 産 治 国立療養所西別府病院

共同研究者 江 田 伊 勢 松, 田 上 昭 人 三 渕 浩, 下 村 正 彦 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患者 11名を,進行度別ステージにわけ, T波を検討し次のような知見を得た。(1) T波潜時においては, DMP 児と正常対照児との間に有意の差はなかった。(2) T波の波形にも両者間の差はないと思われた。しかし T波持続時間では正常対照群の13.2 msec に対し, DMP 群では 17.7 msec と約 4.5 msec の活動時間の延長が認められた。(3) T波の振幅は DMP 児において機能障害度が進むにつれて低くなった。

以上のことより、T波は DMP 児の臨床的な アキレス腱反射減弱の状態を知るうえで極めて 貴重な検査と思われた。

目的

アキレス腱反射は、重要な臨床神経学的所見の一つとして表現されている。その客観的評価法の一つとして活動電位記録法を用いて得られるT波の分析がある。今回我々は DMP 患者を対象にT波を実施し、正常対照群に比して若干の知見を得たので報告した。

対象及び方法

対象は臨床的にアキレス腱反射の観察できる Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下 DMP) 患者11名と,それらに対して年令を合わせた正 常対照群15名(男12名,女3名)である。DMP 患者の機能障害度の内わけは,ステージ1(1 名), 2 (2名), 3 (2名), 4 (1名), 5 (3名), 6 (1名), 7 (1名) である。

T波測定はモジュール式筋電計 MS6 (三栄)を用い、高倉ら 11 の方法に準じてなされた。測定は $22\sim24^{\circ}$ C の室温でなされ、T波の分析は最も早い、最も高い波形を対象として分析した。

結 果

正常対象群T波潜時は身長と良い正の相関を示し、身長 110 cm~163 cm で潜時は 17.5~26.0 msec であった。一方、図1に示すように DMP 患者で身長測定可能な6名のT波潜時は17.0~20.5 msec であり、正常対照群との間に 差はなかった。

さらに、図2および図3に示すごとく正常対 照群と DMP 群との間にT波の波形自体には 差はないと思われた。しかしながら、T波の活

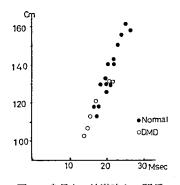


図1 身長とT波潜時との関係

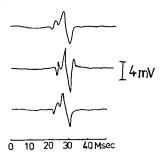


図2 正常対照児のT波の波形

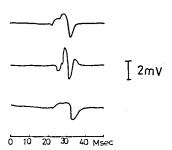


図3 DMP 児のT波の波形

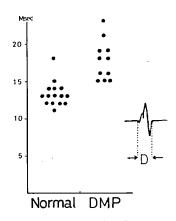


図4 T波の持続時間

動持続時間は 図 4 に示すごとく 正常対照群 の 13.2 msec に対し, DMP 患者群では 17.7 m sec と約 4.5 msec の活動時間の延長が認められた。

T波の振幅は正常対照群では約1~10 mV と極めて広いばらつきを示し、一般的に右の振幅が高かった。そして正常対照群の多くは3~5 mV の振幅を示した。一方 DMP 患者群では図5に示すごとく、階段昇降可能な stage 1~2

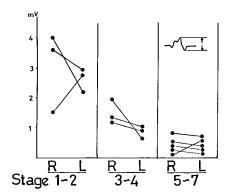


図5 DMP 児左右のT波の振幅とステテージ

の3名は1.4~4 mV, stage 3~4 の3名は0.8 -1.9 mV, 歩行不可能な stage 5~7 の5名は0.1-0.8 mV の低電位を示した。DMP 群も概して, 左足よりも右足の方が振幅が高かった。

考 案

アキレス腱反射は日常の神経学的診察において頻回に用いられているが、その強弱の判定は 医師によりばらつきがあると思われる。特に小 児においてはその判定とする客観的データは高 倉ら¹⁾ の報告までみあたらなかった。

今回我々は高倉らの方法に準じ、DMP 児の T波を検討し、上記のごとく 種々の 知見を 得 た。もちろん過去において我々のデータと比較 すべきものは調べた限りみいだせなかった。

T波の潜時が正常対照群と比較して DMP 児には差がみられなかった。この事実は従来より指摘されている末梢神経伝導速度は正常ということより考えて当然であるかもしれない。しかし DMP 児は歩行不能になると身長の測定が不可能になる症例が多く,今回の我々の検討でも11名中6名のみに身長測定不能であり,今後さらに症例数を増やす必要があろう。

今回のT波の検討で興味深かったのは DMP 児のT波活動時間が正常対照群に比較して明ら かに延長していたことである。最初,我々は針 筋電図では低電位で short duration の波が観 察されることより,T波活動時間は短縮するの ではないかと予測していたが結果は反対であっ た。恐らくこの結果はT波は一つの筋群の総合 的表面筋電図であり,筋線維から筋線維,ある いは筋線維自体の伝導速度はジストロフィー筋では低下していることを示すものであろう。

最後に DMP 児の進行にほぼ比例して、T 波活動電位の低下をみたことは、進行の目安と なる客観的資料の少ない DMP 児の進行の判 定を下すのに役立つかも知れないし、薬物治療 等における 効果判定の一助に なるかも しれな い。さらには、日常主観的に判断しているアキ レス腱反射に客観性をもたせることにもなると 考える。

文 献

1) 高倉広喜, 笠木重人ら: アキレス腱反射-T波-の正常発達および病的亢進例との比較。脳波と筋 電図 12; 190, 1984

筋疾患における M波, T波の臨床的検討

班 **員 笠** 木 **重 人** 国立療養所松江病院

共同研究者 高 倉 広 喜¹⁾, 汐 田 まどか²⁾, 安 藤 雅 史² ¹⁾ 島根整肢学園小児科 ²⁾ 国立療養所松江病院小児科

要旨

筋ジストロフィー症デュシャンヌ型患者においてM波、T波を記録し、波形の特徴の有無につき正常対照群と比較検討した。下腿三頭筋において、アキレス腱叩打時のT波と脛骨神経電気刺激によるM波を記録した。

T波, M波は最重度の患者においても記録可能であった。波形の特徴としてはT波, M波とも①振巾が低いこと, ②持続時間が長いことを認めた。①については活動筋線維量の絶対量が少ないことによると考えた。②については筋内の刺激伝導に障害がある為と考えた。次のT波のM波の振幅に対する比を, 患者群と正常群との間で比較した。患者群において有意に大であった。このことは伸張反射の機構の中で, 患者群において萎縮筋であっても筋紡錐機能が保持されていることと, γ 遠心運動系が促通されていることによると考察した。

目 的

アキレス腱反射は電気神経生理学的にT波として客観的な記録が出来る。共同研究者の高倉らりはアキレス腱を叩打した時下腿三頭筋より得られたT波を小児と成人において記録し検討した。そして乳幼児期において成人と異なる波形パターンが出現することを見出した。それへの考察として、下腿三頭筋でのM波の所見を踏まえた上で、筋自体の要因によるものと考えた。この度我々は以上の報告をもとに、筋疾患患者におけるT波の波形パターンに正常成人や

小児と異なるパターンが出現するか否か, 更に 萎縮筋の機能について何らかの所見が得られな いか検討した。その結果につき報告することを 本論文の目的とする。

方 法

対象は表1に示した如く, Duchenne 型筋ジストロフィー患者(以下 DMD と略) 14名と対照として正常成人 9名である。 DMD は年令, 9才から25才, 上田分類による運動機能障害度(以下障害度と略)は Stage 3 から8に分布していた。

方法。 T波と M波は 下腿三頭筋(Triceps surae. 以下 TS と略)より誘発した。図1の電極位置(2)に記録電極を置き,(3)に基準電極を置いた。(2)は踵部最下端と膝蓋骨上縁とを結んだ線のほぼ中点になる。安静覚醒時に仰臥位ないし側臥位の体位でアキレス腱を, DISA Type 15B01 のハンマーで叩打して波を記録した。次

表1 SUBJECTS

(1) DUCHENNE TYPE MUSCULAR DYSTROPHY

n=14 (9-25Y.) Age
STAGE (UEDA) 3; n=1 (9)
5; 2 (15, 16)
6; 5 (11, 12, 12, 13, 14)
7; 3 (16, 22, 25)
8; 3 (15, 16, 22)

(2) NORMAL CONTROL

n=9 (18-22Y.) FEMALE BODY HEIGHT m=158.3 SD=5.1 (cm)

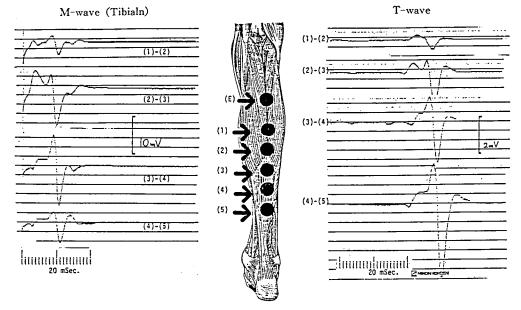


図1 正常成人, TS 波における M 波 T 波の分布。

に同じ記録電極の位置のまま膝窩部において脛骨神経を皮フ上から電気刺激し、supramaximumの刺激強さで M波を 記録した。 更に 他の 部位における 筋のM波も 比較対照と する 目的で、尺骨神経を肘部(近位 proximal)と手関節部(遠位 distal)で各々刺激し、小指外転筋(abducter digiti quinti、以下 adq と略)からのM波を記録した。 TS でのT波、M波、及び adqでのM波とも全て最大振巾を示した波形について検討した。

結 果

まず正常対照者において TS でのT波, M 波の出現様式について確認した。図1のように、T波においては記録電極を下方におくほど 得られる波形は振巾が大きくなった。一方M波においては TS の中央に記録電極をおいたとき振巾が最も大きくなった。そこで「方法」において述べたように記録電極等を常に一定の位置において記録していった。図1とは別の正常対 照者の波形を図2に示した。

DMD においては対象症例全例において、TSでのM波, T波, 及び adq でのM波は正常対照群と同様な波形で出現した。図3に障害度8の16才DMDにおける波形を示した。DMDで

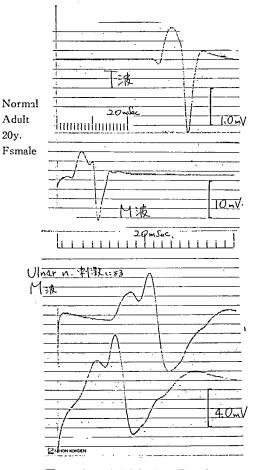
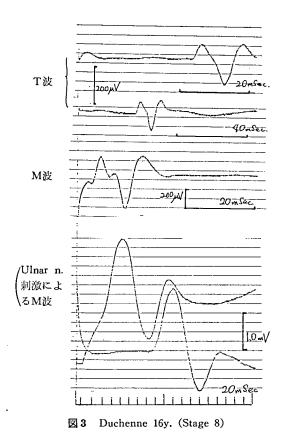


図2 Normal Adult. 20y. Female

は正常対照者に比較して誘発された波形において、振巾が低いことと波の持続時間 duration が長いことが目立った。表2に DMD と正常 対照群の各誘発波における振巾と持続時間の平均値と標準偏差を示した。各々の項目において DMD と正常対照群との間で統計学的有意差を

認めた。

図4に DMD の障害度別のT波における振 巾と持続時間の分布を示した。右端に正常対照 の分布を示した。振巾、持続時間とも障害度が 進むことにより変化を示す傾向があったが、個 々の症例における変動が大きかった。 図5は TS でのM波における振巾と持続時間である。



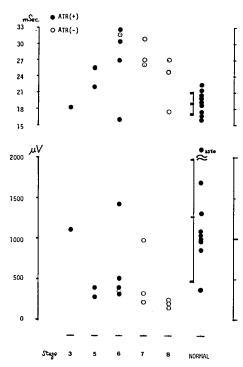


図4 下腿三頭筋より得られた T 波の振巾及び持続。 障害度との関係。

表 2 RESULTS

		DUCHENNE	NORMAL CONTROL	
T-WAVE	E Volt.	495.5 ± 392.7	1285.6 ± 817.2	(uV)
	Duration	$25.9 \!\pm\! 5.6$	$19.1 {\pm} 2.0$	(mS)
	Latency	26.9 ± 3.1	$28.1\!\pm\!1.0$	(mS)
M-Wave	Volt.	1.8 ± 1.1	11.2 ± 3.7	(mV)
	Duration	25.1 ± 3.9	18.7 ± 2.9	(mS)
	Latency	4.0 ± 0.9	4.4 ± 0.5	(mS)
Ulnar N.	(Elbow)			
	Volt.	4.2 ± 1.4	12.5 ± 1.8	(mV)
	Duration	26.2 ± 3.2	$21.8 {\pm} 2.5$	(mS)
Ulnar N.	(Wrist)			
	Volt.	$4.2 {\pm} 1.4$	11.9 ± 1.3	(mV)
	Duration	25.9 ± 3.4	20.6 ± 2.3	(mS)

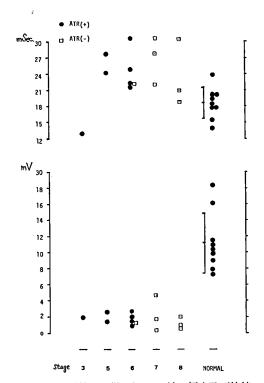


図5 下腿三頭筋より得られた M 波の振巾及び持続。 障害度との関係。

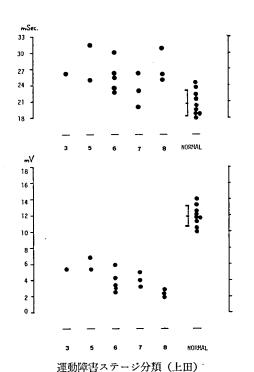


図6 N. Ulnaris 刺激 (wrist) による M 波の Voltage と Duration.

M波の場合、振巾については正常対照の分布範囲と DMD での分布範囲は、全く解離した。また特に振巾において障害度の進行と共に、わずかずつ振巾が低下していく傾向を認めた。adqにおいて誘発されたM波について、振巾では TS でのM波以上に障害度との関連を認めた。持続時間では障害度との相関は認められなかった。

次に、TS においてM波の最大振巾に対する T波の最大振巾の比を求めた。これによりT波 の出現しやすさあるいは出現しにくさを検討し た。DMD では平均値0.28、標準偏差0.14であった。正常対照群では平均値0.11、標準偏差 0.04であった。脛骨神経を Supramaximum で 刺激し TS に最大の筋収縮を生じたときのM 波に対するT波の振巾の比が、DMD では正常 対照に比べ有意に大きかった。

考 察

今回検討した TS でのT波, M波, および adq でのM波において, 実験当初に考えた波形 パターンの DMD における特徴は認めなかった。即ち高倉らが報告した小児から成人にかけ て認めた波形パターンの変化をもとに, 筋萎縮の著明な DMD 症例において特異な収縮パターンが 出現しないか 検討したが, 認め なかった。

しかし、T波、M波について全てに渡り DMD では振巾は低く、持続時間は長かった。振巾が 低いことは、活動する筋線維量の絶対的減少を 反映したものであろう。次に、持続時間が長か ったことについては、筋内の刺激伝導時間が遅 いという可能性と,末梢神経伝導速度及び脊髄 レベルでのシナプス伝達が遅いという可能性、 更に筋紡錘からの上向性の活動電位の異常ない し IA 線維群の伝導速度の遅さが原因として 考えられる。持続時間は TS において T 波の みならず M 波でも 同様に 延長していたことか ら, 筋紡錘→IA線維→脊髄→α 運動神経線維の 系に問題はないと考えた。また昭和59年度の本 研究班において我々は、DMD の α 運動神経線 維の伝導速度が太い線維も細い線維も正常対照 に比較して低下していないことを報告した²⁾。

これより α 運動神経線維の異常により持続時間が延長することはないと考えた。以上より,筋内の刺激伝導の不十分さによりT波,M波で持続時間が長くなるものと考えた。一方,筋線維長が短かい adq ではM波の持続時間に,TS ほどの変化が生じないと考えた。

次にM波の振巾に対するT波の振巾の比は,DMDで有意に大であった。このことは正常対照に比較してT波としてとらえられる伸張反射が DMD において促進されていることを反映していると推測した。その原因としては γ 遠心系が促通されていることと,筋紡錘機能が保たれていることによる為と考えた。特に伸張反射の感覚受容器である筋紡錘は,萎縮した筋内に存在するわけであるが,他の筋線維とは異なり,機能的に保たれていると考えた。

まとめ

(1)DMD では障害度が重症であってもT波, M波が出現した。 (2) T波, M波の振巾は低値であった。活動する筋線維量の減少を反映すると考えた。

(3) T波, M波の持続時間は TS 筋において, 延長することが目立った。筋内刺激伝導の異常 が存在するものと考えた。

(4) T 波の M 波に対する振巾の比は 大きかった。筋紡錘の機能が保持されていることと, γ -遠心系運動線維が促通されていることを推測した。

参考文献

- 1) 高倉広喜, 笠木重人ら: アキレス腱反射-T波-の正常発達および病的亢進例との比較検討。脳波 と筋電図 12; 190, 1984
- 2) 笠木重人,河原仁志ら: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。厚生省神経疾患研究委託費,筋ジストロフィー症の疫学,病態および治療膜発に関する研究,昭和59年度研究報告書,pp. 278,1985

各種神経筋疾患における筋線維伝播速度について

班 員 岩 垣 克 己 国立療養所西奈良病院

共同研究者 小 西 敏 彦¹⁰, 渋 谷 信 治¹⁰, 真 野 行 生²⁰ 柳 本 真 市²⁰, 森 本 茂²⁰, 高 柳 哲 也²⁰ 以 国立療養所西奈良病院 ²⁰ 奈良県立医科大学神経内科

要 旨

各種神経筋疾患における筋線維膜の状態を電気生理学的に検索する目的で、表面電極を用いて Duchenne 型筋シストロフィー症 (DMD) 10例、Becker 型筋シストロフィー症 (BMD) 1 例、肢帯型筋シストロフィー症 (LG) 3 例、chronic Werdnig-Hoffmann 病 (WH) 4 例での単一運動単位伝播速度を測定した。対照としては男12例、女 3 例の健常正常者を用いた。筋線維活動電位伝播速度の測定は上腕二頭筋および小指外転筋の二ケ所で各 10 回ずつ測定した。

DMD では健常正常者に比して上腕二頭筋, 小指外転筋の伝播速度とも1%以下の危険率で 有意に低下していた。BMD 1例では,いずれ の筋においても伝播速度は正常範囲以下であっ た。LG の上腕二頭筋では5%以下の危険率で 有意に伝播速度が低下していたが,小指外転筋 では有意差は認められなかった。WH では上 腕二頭筋が5%以下の,小指外転筋が1%以下 の危険率で伝播速度が健常者よりも増加してい た。

DMD, BMD, LG で伝播速度の低下していた 事は筋線維膜の電気的性質が変化した結果と推 測され、WH で伝播速度の非常な増加の認め られた事は、運動終板の分布範囲が広がった結 果であると考えられた。

はじめに

筋線維活動電位の伝播速度の測定は1955年の Buchthal による報告¹¹ 以来,各種の方法によって測定が試みられている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。

Single Fiber EMG により単一筋線維の活動電位伝播速度を測定したものや²⁾, 針電極により筋線維を直接刺激する事により伝播速度を測定したもの³⁾ 等が今迄に報告されている。

しかしいずれの場合においても針電極を用いるため被験者に対して侵襲を伴う。

今回我々は各種神経筋疾患における筋線維膜の状態を電気生理学的に検索する目的で、比較的短時間に行え、侵襲の少ない表面電極を用いて各種神経筋疾患の単一運動単位伝播速度を測定し、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 10例, Becker 型筋ジストロフィー症 (BMD) 1 例, 肢帯型筋ジストロフィー症 (LG) 3 例を用いた。

また神経原性変化に伴う筋線維伝播速度の変化を知るために chronic Werdnig-Hoffmann病⁶⁾ (WH) 4 例での測定も行った。WH は全例処女歩行はなく、発症は生後 0 から15ヶ月の間である。

尚対象者の機能障害の程度を示すために,厚生省筋ジストロフィー研究班によるステージ分類に準じて BMD, LG, WH のステージ分類を



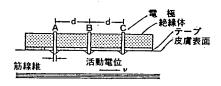


図1 单一運動単位活動電位導出法

表 1	対	象
3X I	√ 3	2X.

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS#	STAGE
1	10 y.	M	DMD	VI
2	12 y.	M	DMD	VI
3	13 y.	M	DMD	\mathbf{v}
4	13 y.	M	DMD	VI
5	15 y.	M	DMD	VI
6	16 y.	M	DMD	VI
7	16 y.	M	DMD	VI
8	16 y.	M	DMD	VII
9	17 y.	M	DMD	VI
10	17 y.	M	DMD	VI
11	17 y.	M	BMD	(III)
12	22 y.	M	LG	(VI)
13	25 y.	M	LG	(VI)
14	42 y.	M	LG	(III)
15	9 y.	M	WH	(VI)
16	23 y.	F	WH	(VI)
17	24 y.	F	WH	(IV)
18	25 y.	M	WH	(VII)

DMD: Duchenne Muscular Dystrophy BMD: Becker Muscular Dystrophy

LG: Limb-Girdle Muscular Dystrophy

WH: Werdnig-Hoffmann disease

行った (表1)。

対象として男12例, 女3例, 平均年齢11.3歳の健常正常者を用いた。

筋線維活動電位伝播速度の測定は電極が筋線 維走行にそって置く事が可能な上腕二頭筋およ び小指外転筋の二ケ所で各10回ずつ測定した。

測定方法は直径 1 mm のステンレス製表面電極を 10 mm 間隔で3本筋線維走行にそって

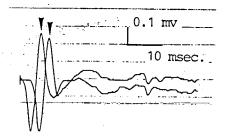


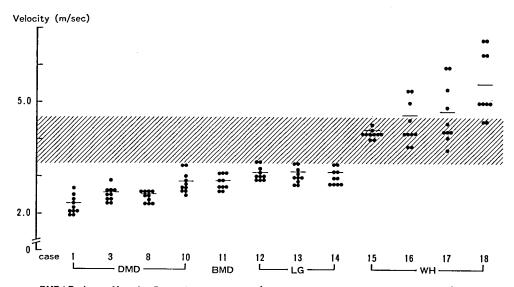
図2 単一運動単位活動電位 WH 症例15。

配置し、双極誘導によって活動電位を導出した (図1)。 得られた活動電位は僅かな潜時差を もって記録され、この潜時差より筋線活動維電 位伝播速度を算出した (図2)。

この際両者の活動電位が同一の運動単位より なるものである事を 確認してから 測定 を 行っ た。また被験者には極く軽度の収縮を行わせて 単一運動単位を誘発できる様充分な練習を事前 に行い測定誤差ができるだけ少なくなるよう配 慮した。

結 果

上腕二頭筋での筋線維伝播速度を検討したところ(図3),上腕二頭筋における健常正常者15例での伝播速度は 3.91±0.61 m/sec (平均値 ±標準偏差)であった。DMD では運動単位の参加が早く、干渉のために単一運動単位の分離が難しく10 例中 4 例でのみ 測定が可能であっ



DMD: Duchenne Muscular Dystrophy
BMD: Becker Muscular Dystrophy
LG: Limb-Girdle Muscular Dystrophy
WH: Werdnig-Hoffmann disease

図3 上腕二頭筋における筋線維活動電位伝播速度 DMD 10例中 4 例で測定可能で、測定された伝播速度は健常正常者と比較して低下していた。 同様の傾向が BMD, LG でも認められた。

WH では4例中3例で伝播速度が健常正常者と比較して増加していた。

た。測定の可能であった4例での平均伝播速度 は 2.53±0.57 m/sec で,各例とも単一運動単 位の伝播速度は正常範囲以下であった。

BMD では、1 例のみの検討であるが同様に 単一運動単位伝播速度は 2.84 m/sec で正常範 囲以下の値を示していた。

LG 3 例では、観測された伝播速度は、一部 正常範囲内のものも あったが 平均値は 3.06± 0.02 m/sec で正常範囲以下であった。

WH 4 例では case 15 から case 18 へと年齢が大きい者ほど全体のばらつきが大きく,非常に早い伝播速度を持つ運動単位が認められ,その平均伝播速度は $4.70\pm0.57\,\mathrm{m/sec}$ であり,4 例中3 例で伝播速度は正常範囲を越えていた。

小指外転筋での検討を行ったところ (図 4), 健常正常者での 伝播速度は 3.66±0.66 m/sec であった。DMD では全例とも伝播速度の測定 が可能であり、その平均伝播速度は2.77±0.49 m/sec で、10例中3 例は正常範囲にあったが 7 例で運動単位伝播速度はいずれも正常範囲以下であった。

BMD では伝播速度は 2.61 m/sec であり上 腕二頭筋での検討と同様に伝播速度の低下が認められた。

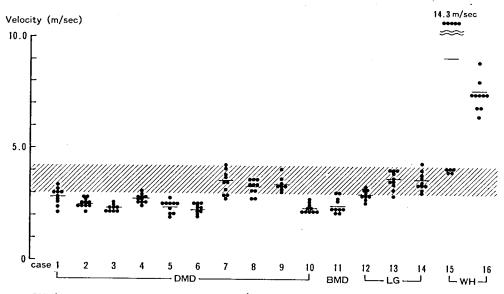
LG 3 例での検討では平均伝播速度は 3.46± 0.43 m/sec で, 1 例で正常下限であったが 2 例では正常範囲内にあった。

WH 3 例中 2 例で伝播速度が測定可能で、その平均伝播速度は 8.51±1.20 m/sec で、2 例 とも測定された伝播速度は正常範囲を越えていた。

次に各疾患別に伝播速度の違いを検討したところ(表2), DMD では健常正常者に比して上腕二頭筋, 小指外転筋の伝播速度とも1%以下の危険率で有意に低下していた。

BMD では1例での検討ではあるが、いずれの筋においても伝播速度は正常範囲以下であった。

LG では上腕二頭筋では5%以下の危険率で



DMD: Duchenne Muscular Dystrophy BMD: Becker Muscular Dystrophy LG: Limb-Girdle Muscular Dystrophy WH: Werdnig-Hoffmann disease

図4 小指外転筋における筋線維活動電位伝播速度

DMD 10例中7例, BMD 1例で伝播速度は,正常下限以下であった。

LG 3例の伝播速度は正常範囲内であった。

WH 3例中2例で測定可能で、測定された伝播速度は正常上限以上であった。

表2 上腕二頭筋および小指外転筋における筋線維伝播速度

	Propagation `	Propagation Velocity (m/sec)				
	Biceps Brachii	Abd. Digiti Minimi				
Controls	3.91±0.61 (N=15)	3.66±0.66 (N=15)				
DMD	$2.53\pm0.57**(N=4)$	$2.77\pm0.49** (N=10)$				
BMD	2.84 (N=1)	2.61 (N=1)				
LG	$3.06\pm0.02*$ (N=3)	3.46 ± 0.43 (N=3)				
WH	$4.70\pm0.57*$ (N=4)	8.51±1.20** (N=2)				

DMD: Duchenne Muscular Dystrophy

** P<0.01

BMD: Becker Muscular Dystrophy LG: Limb-Girdle Muscular Dystrophy * P<0.05

WH: Werding-Hoffmann disease

有意な低下が認められたが、小指外転筋では有 意差は認められなかった。

WH では上腕二頭筋では5%以下の,小指外 転筋では1%以下の危険率で伝播速度が健常正 常者と比して大きくなっていた。

考 察

今回我々が各種神経筋疾患における筋線維活

動電位の伝播速度を測定したところ15例の健常 正常者のものと比較して、DMD、BMD、LG では有意な低下が認められ、WH では伝播速度 のばらつきが大きくなっており、伝播速度自体 も有意に増大していた。

健常正常者での表面電極による単一運動単位 伝播速度の報告は幾つか⁴⁾⁵⁾ あるが,何れも4.0 m/sec 前後の値をとっており 今回の 我々の 検

$V = \frac{S\sqrt{a}}{C\sqrt{2RR'}}$

S:比例定数 V:伝播速度 C:膜容量 R:外部膜抵抗 R':内部膜抵抗

a:半径

図5 與恋伝導速度

興奮伝導速度は半径の平方根に比例し, 膜抵抗の平方根および膜容量に反比例する。

討とよく一致していた。

興奮性膜においては、興奮の伝播速度はケーブル解析により線維の直径に比例し、膜抵抗、膜容量の平方根に反比例することが知られている⁷⁰(図 5)。

今回の検討は単一運動単位に関するものであり、単一筋線維に対するものではないためにこの式を直ちに適用することは難しい。しかし単一運動単位活動電位は単一筋線維活動電位の複合体であるため、各種神経筋疾患における伝播速度の変化は、これら各種神経筋疾患においての筋線維膜の抵抗、容量と言った電気的性質の変化、あるいは筋線維直径の変化を表現していると考えられる。

DMD の筋線維伝播速度は健常正常者の約60 %前後であったが、DMD の筋線維直径は、大小不同は認められるが筋線維直径の平均値自体は健常正常者のものと比較して小径ではない。 事より DMD では筋線維膜の電気的性質が変化したためと推測される。

小指外転筋での検討で一部の DMD で伝播速度が正常範囲にあるものが認められたが、単一運動単位活動電位が単一筋線維活動電位の複合体である事を考慮すると、ある一定以上の障害が各筋線維におこらなければ単一運動単位伝播速度は低下しないものと考えられ、これら正常範囲にあった症例でも単一筋線維につき検討すれば、あるいは伝播速度の低下している症例も存在する可能性があるものと考えられる。また BMD, LG においても同様の機序が考えられた。

WH で伝播速度が健常者と比較して増加の認められたことは、WH の筋生検上認められる肥大筋線維,あるいは筋線維膜の電気的性質の変化による可能性もあるが、単一運動単位伝播速度が 14 m/sec と正常値の3から4倍もの値となるためには、非常な筋線維直径の変化、あるいは筋線維膜の電気的性質の変化が要求であるいは筋線維膜の電気的性質の変化が要求である。近年運動終板の分布範囲の変化により単一運動単位伝播速度が変化する事が報告がされており、健常正常者では運動終板の分布範囲は1 mm 前後であるが、何等かの原因で運動終板の分布範囲が増大すると、単一運動単位活動電位を導出した際の潜時差が乏しくなり見かけ上の伝播速度が増大する事が報告されている。

以上より WH においても運動終板の分布範 囲が広がった為, 年齢の上昇と共に伝播速度の 著名な増加が認められたものと考えられた。

文 献

- Buchthal F. Guld C et al: Innervation zone and propagation velocity in human muscle, Acta physiol scand 35; 174, 1955
- 2)吉川信嘉: Single fiber electromyography の臨 床的研究,第一編,神経筋疾患の単一線維活動電 位と伝導速度。脳波と筋電図,3;414,1975
- Troni W, Cantello R et al: Conduction velocity along human muscle fibers in situ. Neurology 33; 1453, 1983
- Nishizono H, Saito Y et al: The estimation of conduction velocity in human skeletal muscle in situ with surface electrodes. Electroenceph clin Neurophysiol 46; 659, 1979
- Hilfiker P, Meyer M: Normal and myopathic propagation of surface motor unit action potentials. Electroenceph clin Neurophysiol 57; 21, 1984
- 6) Dubowitz V: Infantile muscular atrophy. A prospective study with special reference to a slowly progressive variety. Brain 87; 707, 1964
- 7) 真島英信: 生理学, 文光堂 東京, 1974, p. 76
- 8) 田辺 等:筋ジストロフィー症における筋生検, 神経内科 **3**; 209, 1975

筋緊張性ジストロフィー症における交感神経活動

--微小神経電図法による解析---

班 員 間 野 忠 明 名古屋大学環境医学研究所

共同研究者 岩 瀬 敏¹, 斉 藤 満¹ 加 知 輝 彦², 祖父江 逸 郎² ¹) 名古屋大学環境医学研究所 ²) 国立療養所中部病院

要旨

筋緊張性ジストロフィー症の病態への交感神 経系の関与を明らかにすることを目的として, 本症における骨格筋および皮膚支配の交感神経 活動(筋交感神経活動,皮膚交感神経活動)を 微小神経電図法により導出し,直接観察した。 症例は48歳男性。主訴は上肢の筋力低下。現症 としては,全身,とくに上肢遠位筋の顕著な萎 縮,percussion myotonia, 白内障,睾丸萎縮を 認め、心音に収縮期雑音を聴取する。筋電図に myotonic discharge を、心電図に伝導障害を 認めた。本例の脛骨神経から筋および皮膚交感 神経活動を導出し、その安静仰臥位における自 発性活動と、head-up tilting に対する前者の反 応性を観察したところ、筋および皮膚支配の交 感神経の基礎活動の上昇が認められた。この結 果は本症では交感神経節後遠心線維のレベルに おいても機能異常の存在することを示唆する。

はじめに

筋緊張性ジストロフィー症は筋肉病変のほか、神経系、内分泌系、循環器系、水晶体などの広範囲な病変を伴い、その病態にはおそらく細胞膜レセプターの何かの異常が関与するものと推定されている。一方、本症の自律神経障害については、最近、嚥下障害¹⁾、睡眠時の無呼吸²⁾⁸⁾などが報告されているが、まだ不明な点

が多い。

従来、ヒトの自律神経機能を測定する方法と しては, 効果器の反応性を観察する方法がしば しば用いられてきた。これに対して、タングス テン微小電極を用いて,直接ヒトの末梢神経か ら筋支配の交感神経 (筋交感神経) および皮膚 支配の交感神経(皮膚交感神経)のインパルス 活動を 記録する 微小神経電図法 (microneurography) が開発され、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。我々はヒトの筋および皮膚支配の交感神経 活動を微小神経電図法により導出し、その活動 性を解析している。一昨年は筋交感神経活動が 静的・受動的な head-up tilting 時に傾斜角度 の正弦値と線型関係をなして増加し、動的な head-up tilting 時においても, 傾斜速度に依 存した変化を呈することを報告し、その反応性 の解析がヒトの交感神経反射機能の定量的把握 に有用であることを示した4。また、昨年度は 加齢に伴い筋交感神経の臥位安静時における基 礎活動が上昇し、起立負荷に対する反応性が低 下することを報告し、交感神経機能の定量的把 握における年齢因子の重要性を示唆した50。本 年度は本法を筋緊張性ジストロフィー症に応用 して交感神経活動を観察したところ, 同年齢の 正常者との間に明らかな差異を認めたので報告 する。

対象と方法

全身とくに上肢の筋力低下を主訴とする筋緊張性シストロフィー症1例(48歳男)を対象とした。既往歴として24歳時に副鼻腔炎の,27歳時に脊椎分離症の手術を受けている。家族歴としては,血族結婚はないが,母親,ならびに弟が筋緊張性ジストロフィー症と診断されており,母親は糖尿病のため死亡している。現病歴としては,昭和53年2月,40歳時に,発作性上室性頻拍症となり,昭和58年6月より労作時の息切れと上肢の筋力低下に気づいた。昭和59年8月17日(46歳時)にCO2ナルコーシスから意識消失状態となり,某病院に緊急入院し,治療後8月28日に国立療養所中部病院に転院し本症の診断を受けた。

現症としては、全身、とくに上肢遠位筋の顕著な萎縮、無表情な顔貌、白内障、構音障害、grip myotonia, 母指球筋・舌の percussion myotonia, 良性 甲状線腫、女性 化乳房、陰萎、睾丸萎縮、肛門周囲膿瘍、下肢浮腫を 認め、心音に 収縮期雑音を 聴取する。 また、 筋電図でmyotonic discharge, 心電図で1度の AV ブロック、完全右脚ブロックなどの心伝導障害を

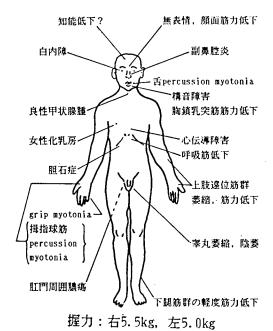


図1 本症例の現症。詳細は本文参照。

認めた。頭部 CT は正常,血液生化学では,アルカリフォスファターゼ:13.1 KAU, クレアチニンフォスフォキナーゼ:231 U/L,血糖値 79 mg/dl, IgG:1372 mg/dl, IgA:451 mg/dl, IgM:278 mg/dl。検尿正常。血液ガスはPco₂:50 mmHg,Po₂:50 mmHg,HCO₃:29 mmHg,酸素飽和度86%,呼吸機能検査で,肺活量1.4 リットル,% VC:38.8%,一秒率:97.1%であった(図1)。

事前の十分な説明と了承の後, tilting bed 上 で仰臥位を取らせ、膝窩部において脛骨神経束 内に、先端直径 $1\mu m$, インピーダンス約 $3\sim5M$ Ωのタングステン微小電極を刺入し、筋交感神 経活動,および皮膚交感神経活動を導出した。 筋交感神経活動の 同定基準は、① 筋神経束内 から導出される 遠心性活動であること、②心 拍同期性の律動的な活動で、心電図R波から約 1.1 秒前後の潜時で 発射するバースト活動であ ること, ③ 呼吸性変動を呈し, 吸期に増加, 呼期に減少すること、④ Valsalva 法や headup tilting などにより 増加することなどとし た。皮膚交感神経活動の同定基準は、① 皮膚 神経束内から 導出される 遠心性活動 で あるこ と、② 様々な発射間隔と 持続時間を有する不 規則な バースト活動であること、③ 暗算など の精神活動により誘発されること, ④ 音, 痛 覚, 光などの感覚刺激と神経幹の電気刺激に約 0.8 秒前後の潜時で反応するが、 容易に順応す ることなどとした。

これらの活動をブラウン管オシロスコープに て観察したのち、心電図、呼吸曲線とともに FM マルチチャンネル・データレコーダに記録 した。同時に血圧を自動血圧計にて記録した。

筋交感神経活動の場合には、安静仰臥位における自発性活動を観察し、1分間のバースト発射数 (burst rate) を測定して基礎活動とした。次に 10°, 20°, 40°, 60° の head-up tilting を負荷し、各角度には3分間停留して、それぞれにおける burst rate を測定した。体位傾斜角度の正弦値と burst rate の間に成立する回帰直線の傾きを筋交感神経活動の立位負荷に対する反応性と定義した。さらに頭部を 6°下げるhead-down tilting を負荷して、その際の burst

rate の変化を測定した。Burst rate と共に100 心拍毎のバースト数をも測定し、これを burst incidence と定義した。筋交感神経活動は心電図R波から一定の潜時で発射することが知られているため、心電図R波からバースト活動までの時間を筋交感神経活動の反射潜時として測定した。

同様の観察を同年齢の健常例(48歳, 男)に

おいても行い, その結果を, 本症例での結果と 比較した。

皮膚交感神経活動の場合には、安静仰臥位に おける自発性活動を観察し、次に神経幹の電気 刺激により誘発されるバースト活動の反射潜時 を測定した。その結果を健常例(31歳、男)に おける結果と比較した。

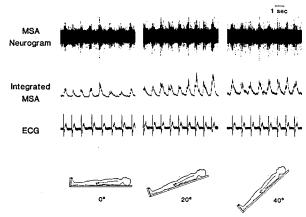


図2 筋緊張性ジストロフィー例における筋交感神経活動のニューログラム (上), その積分波形 (中), 心電図 (下)。 左から体位傾斜角度が 0°, 20°, 40° を示す。水平仰臥位状態 (0°) においても筋交感神経活動バーストは心拍毎に観察され、体位傾斜角度の増加にもかかわらず、その増加はあまり著明でない。

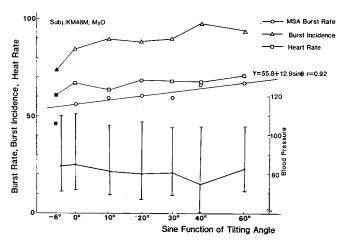


図3 本例での head-up tilting 中における筋交感神経活動の burst rate, burst incidence, 心拍数, 血圧の変化。

横軸には体位傾斜角度の正弦値がとってある。体位傾斜角度の 上昇に伴い筋交感神経活動の burst incidence, burst rate, 心拍 数共に上昇するが, その増加はあまり著明でない。血圧は最大, 最小血圧を示し, 平均血圧が線で結んであるが, 角度の上昇に伴 い, やや下降する。

結 果

1. 筋交感神経活動

筋交感神経活動の安静仰臥位における自発活動(基礎活動)は同年齢の健常例に比し、明らかに上昇した(図2左、図3、図4)。一方、head-up tilting による起立負荷を行ったとこ

ろ,その burst rate と burst incidence は心拍数と共に増加したがその反応性は顕著ではなかった(図2中・右,図3)。Head-up tilting 時における収縮期,拡張期及び平均血圧は,軽度の低下を示した(図3)。体位傾斜角度の正弦値と筋交感神経活動の burst rate との間には相関係数0.92で有意な正の相関が成立し(p<

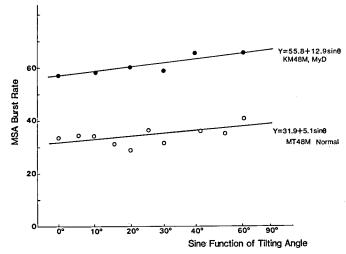


図4 本症例(●MyD) での筋交感神経活動の head-up tilting に伴う 増加を同年齢の健常例(ONormal) と比較したもの。

横軸には体位傾斜角度の正弦値、健常縦軸には筋交感神経活動の burst rate がとってある。同年齢の被験者に比し head-up tilting に対する反応性は差異を示さないが、基礎活動は明らかに高値を示す。

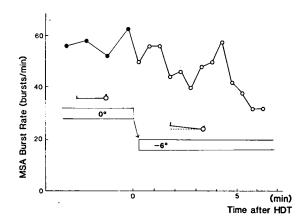


図5 本例で head-down tilting (-6°) を負荷した際の筋交感神経活動 の変化。

横軸は head-down tilting を行った後の時間変化,縦軸には筋交感神経活動の burst rate を示す。30 秒ごとのバースト数を 1 分値に変換して、水平位は ●で、−6°の head-down tilting 時のburst rate は○で示してある。−6°の head-down tilting に伴い筋交感神経活動は速やかに抑制される。

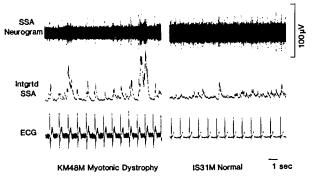


図6 皮膚交感神経活動の安静仰臥位における自発活動。

左に本症例,右に健常例の皮膚交感神経活動を示し,上より皮膚交感神経活動のニューログラム,その積分波形,心電図を表す。 本例での安静仰臥位における皮膚交感神経の基礎活動は健常例に 比し亢進を示す。

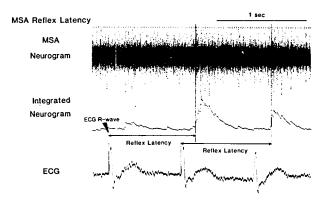


図7 本例における筋交感神経活動バーストの心電図R波からの反射潜 時。

平均 1020±30 msec と健常例におけると同様の潜時を示す。

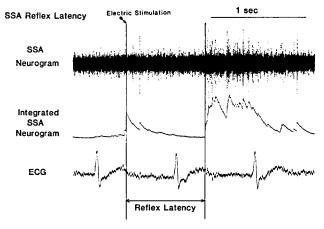


図8 本例における皮膚交感神経活動の電気刺激からの反射潜時。 平均840±40 msecと健常例におけると同様の潜時を示す。

0.05),その回帰直線の方程式は $y=55.8+12.9 \cdot \sin \theta$ であった。この回帰直線の方程式の傾き(反応性)は,同年齢の健常例との間に差異を示さなかった(図 4)。

頭部を 6°下げる, head-down tilting 時には, 筋交感神経活動の burst rate が低下し, (図 5), この反応性は健常例におけるそれと同様であった。

2. 皮膚交感神経活動

本例での安静仰臥位における皮膚交感神経の 自発活動(基礎活動)は健常例に比し亢進を示 した(図6)。

3. 筋交感神経活動と皮膚交感神経活動の反射 潜時

本症例において心電図R波からの筋交感神経活動の反射潜時を測定したところ、平均1020±30 msec であり(図7)、健常例との間に差異を認めなかった。

また、本例で神経幹の電気刺激により測定した皮膚交感神経活動の反射潜時は、平均840±40 msec であり(図8)、健常例との間に差異を認いめなかった。

考 察

一昨年,昨年と健常人における筋交感神経活動の変化について報告した。本年度は1例のみではあるが,筋緊張性ジストロフィー症において,筋交感神経活動および皮膚交感神経活動を観察し得た。

その結果、筋緊張性ジストロフィー症の1例においては、筋交感神経活動と皮膚交感神経活動の安静仰臥位における基礎活動の顕著な亢進が認められた。また、head-up tilting に対する筋交感神経活動の反応性については、同年齢の健常例との間に差異を認めなかった。

筋緊張性ジストロフィー症の自律神経異常について,鹿島ら²¹⁸⁾ は本症において周期性無呼吸が中枢性障害により発現する可能性を指摘し,同時に心電図R一R間隔の変動係数が低下することを報告している。また,栗原ら¹⁾ は本症における嚥下障害について検討を加え,食道の蠕動運動の伝達障害に起因することを報告している。

我々の症例において、筋ならびに皮膚支配の 交感神経の機能亢進が節後遠心線維のレベルで 起こっていることが確かめられたが、これらの 機序に関して2つの可能性が考えられる。

1つは、交感神経の末梢レセプターレベルにおいて、膜異常のため、末梢血管抵抗、皮膚の汗腺活動などの増加が起こらず、交感神経活動への negative feedback がかからなくなるため筋および皮膚交感神経活動が亢進するという可能性である。本症例においては体位変換時の筋交感神経の反応性は障害されていなかったにもかかわらず、head-up tilting により軽度ながら低血圧の引き起こされたことも、末梢血管の反応性の低下を示唆する。栗原らりの報告も、自律神経の伝達異常という意味では上記の障害の機序に類似する。

他の1つは、本症例では心不全のために筋お よび 皮膚交感神経活動が 亢進した 可能性であ る。Wayne ら6 は心不全患者において筋交感 神経活動の亢進と末梢血管抵抗の増加を指摘し ており, 中枢性の交感神経機能異常によるもの としている。本症例でも、たびたび呼吸不全と 心不全が発症していることから、これらにより 筋および皮膚交感神経活動が亢進した可能性も 否定できない。ただ、Wayne ら6 の報告では 頸動脈洞圧受容器反射の機能異常を指摘してい るが、本症例においては head-up および headdown tilting に伴う筋交感神経活動の反応性 には異常がなく, 圧受容器反射機能は障害され ていないと思われる。本症でこのような中枢性 の交感神経異常が推定されることは上記の鹿島 らの報告^{2) 8)} によっても支持される。

これらのことから、筋緊張性ジストロフィー症は交感神経系の機能異常を伴い得るが、その障害が何に起因するかについてはまだ明らかでなく、中枢性および末梢性の要因を考慮する必要があると思われる。

結 論

筋緊張性ジストロフィー症1例において,筋 および皮膚支配の交感神経の基礎活動の上昇が 認められた。本症における筋および皮膚交感神 経活動の亢進の原因としては,① 効果器への 伝達障害によるフィードバックの欠如,② 心不全などに伴う中枢性の交感神経機能障害が考えられる。本結果は筋緊張性シストロフィー症においては交感神経節後遠心線維のレベルにおいても機能異常の存在し得ることを示唆する。

文 献

- 1) 栗原和男,北 耕平ら:筋緊張性ジストロフィー 症における嚥下障害一造影剤透視および食道内圧 検査による検討一。第39回日本自律神経学会総会 プログラム/抄録:58,1986
- 2) 鹿島嗣一, 横山誠之ら:筋緊張性ジストロフィー 症における睡眠時無呼吸の周期性について。第38 回日本自律神経学会総会プログラム/抄録:105, 1985
- 3) 鹿島嗣一, 平田幸一ら: 筋緊張性ジストロフィー

- 症 (MD) の自律神経異常について一睡眠時の心 拍変動一, 第39回日本自律神経学会総会プログラ ム/抄録:58, 1986
- 4) 間野忠明, 岩瀬 敏:ヒトの骨格筋支配の交感神 経活動について。厚生省神経疾患研究委託費筋ジ ストロフィー症の疫学, 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:287,1985
- 5) 間野忠明, 岩瀬 敏ら:ヒトの骨格筋支配の交感 神経活動について(第2報)筋交感神経活動の加齢による変化。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:273,1986
- 6) Wayne NL Jr, Wallin BG, et al: Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. Circulation 73: 913, 1986

Ⅲ. 障害の進展過程と治療法の開発

筋ジストロフィー症患者のデータ・ベースの完成

班 員 井 形 昭 弘 鹿児島大学第三内科

共同研究者 福 永 秀 敏¹⁾, 松 家 豊²⁾, 三吉野 産 治³⁾ 高 橋 桂 一⁴⁾, 渋 谷 統 寿⁵⁾, 高 柳 哲 也⁶⁾ 福 山 幸 夫⁷⁾, 近 藤 喜代太郎⁸⁾, 西 谷 裕⁹⁾ 石 塚 降 男¹⁰⁾

- 1) 国立療養所南九州病院 2) 国立療養所徳島病院 3) 国立療養所西別府病院 4) 国立療養所兵庫中央病院
- 5) 国立療養所川棚病院
- 6) 奈良県立医大神経内科
- 7) 東京女子医大小児科
- 8) 北大公衆衛生

- 9) 国立療養所宇多野病院
- 10)医療情報システム開発センター

目 的

数年来 Duchenne(D) 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および評価である。この問 題を解決しまた先んじて共通の"土俵"を作る ことを目標に、「筋ジス第三班」のプロジェク トの一つとして全国の筋ジス病棟のカルテ(調 査票)の統一を計り、それらのカルテへの定期 的な記載を基に全国的データベースの構築を企 画した。そしてこのデータベースにより効果的 な活用を行うことで、D型患者の障害の進展過 程と治療効果のより正確な判定が可能になるは ずである。またこの試みは単一疾患の全国レベ ルでの初めてのデータベース作成であり、21世 紀へ向けての一つのステップとして、筋ジスト ロフィー症の専門家のみならず医療情報学の分 野からもあつい注目を集めている。

今回最終的な「調査票」の完成をみた訳であるが、ここでは 61年度の 経過を報告し、「調査票」を掲載する。

調査票作成までの経緯(61年度)

(1)入力項目の記載方法の確認と、筋力評価などの評価法の統一をはかるため、ワークショッ

プを開催した。各施設より理学,作業療法士の 参加を求め,活発な意見の交換を行った。

(2)各施設におけるD型患者の誕生月の調査を 行い,951名のリストアップを終了した。

(表1)

- (3)「筋ジストロフィー症調査票」の最終的な 完成を試みた(図1, 2),また同時に記載要項 も作成した。
 - (4)62年1月より調査票の配布を始めた。
 - (5)調査票の回収,集計,分析等を行う予定 実施に際しての問題点
- (1)原則的に 全国筋ジス 施設で 同時に 開始する。
 - (2)不適当な項目は適宜改善していく。
- (3)調査票の記載(送付)時期は年に2回(患者の誕生月とその後の6ヵ月目)とする。
- (4)調査票は基礎調査票と経過調査票に分かれており、基礎調査票は最初の調査時点(もし家族歴などに変更があれば追加する)に記載すればよく、その後は経過調査票のみとする。また機能障害度、筋力テスト、関節の可動域などの評価はPT、OT などに協力をお願いする。
- (5)CK 値は各施設間で測定法が異なり, 現時点では統一化は困難である。そこで暫定的に正常値を併記する。
 - (6)入力されたデータの利用法に関しては、各

表1 各施設におけるD型患者の誕生月の分布(昭和61年11月)

病防	記名	生月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	計
八		雲	9	10	7	3	1	5	5	4	8	9	2	6	69
岩		木	3	3	4	1	2	0	3	3	1	0	3	1	24
道		Л	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	4
西	多	賀	8	5	5	5	4	10	11	1	6	4	5	4	68
東	埼	洭	7	9	11	8	6	8	8	4	5	6	9	10	91
下	志	津	4	6	6	5	9	6	5	2	5	4	8	8	68
新		潟	2	4	6	7	3	5	3	2	4	5	2	4	45
箱		根	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	4
神	径セン	ター	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	7
医		\pm	4	2	2	3	6	3	4	3	1	3	3	1	35
長		良	5	5	2	0	6	3	5	3	2	2	2	3	38
宇	多	野	4	3	1	4	5	5	3	1	3	4	4	1	38
鈴		鹿	2	3	6	4	6	2	9	3	1	2	7	5	50
刀	根	Щ	5	5	4	5	4	2	7	5	5	5	6	6	59
兵	庫中		2	3	4	3	2	2	6	3	3	2	4	1	35
西	奈	良	1	2	0	0	1	2	1	2	1	1	4	1	16
松		江	1	1	2	1	2	1	1	1	1	3	2	2	18
	原		3	5	4	7	2	3	6	1	5	7	2	7	52
徳		Ľ?	0	3	4	4	2	8	4	4	5	4	7	0	45
筑		後	3	2	4	1	3	1	5	4	1	0	4	1	29
Ш		棚	2	3	1	6	0	2	0	3	5	3	2	3	30
西	別	府	3	7	5	1	6	2	5	1	1	1	3	2	39
再	春	荘	5	2	1	1	1	0	1	1	5	3	1	0	21
宫	崎	東	1	0	2	1	1	1	0	0	1	0	0	1	8
南	九	州	4	4	2	3	2	3	4	5	3	2	3	3	38
柳		凯	4	2	0	1	2	1	5	1	1	2	1	0	20
総		計	82	90	84	76	76	75	103	60	73	73	86	73	951

施設の記載者のプライオリティと患者のプライ バシーを尊重しつつ、広く活用でき易いシステ ム作りを今後考えていきたい。

おわりに

このプロジェクトで行われる全国的規模での

カルテ (記載法) の統一化とコンピューターデータベースの作成は, 我が国では前例のないものであり, 障害の進展過程や治療効果の正確な判定に極めて大きな役割を果すものと期待される。

施設名		.主 桁 BS
診療科	FI I	記入省
患者番号		記入年月日 S 第二二年 月 月 日
フリガナ	1	カルテ番号
		性 别 (M/F) 1. 入 院 2 通 院
息 者 氏 名		生年月日 S 年 月 月 日
	都道府県名()	外來受診日 S 年 月 日
患者住所	市町村名()	人院年月日 S 年 月 日
生活板式	1. た た み 3. ずり 遺い	5. 手動車いす 7. 装 具 歩 行 8. 介 助 歩 行
主角林及	2.ベッド 4.四つ這い	6. 電動車いす 9. 歩 行
父母の	父: 年 月	日父坊 以方
生年月日	(元号:昭和→S,大正→T)	
11//	母: 年 月	
血族結婚	1. あり 2. なし 3. 不 明	
	1. あり 2. なし 3. 不 明	IV
姉妹の	Ⅱ-○ (正常城) (4
CK測定	H-〇 (正常域) II
	Ⅱ-〇 (正常域) ■ 筋ジス
, m	1 せ ず 2. し た (希望内容下記	
遺伝相談	()
	(1)定 類 1.可	満 歳 月 2.末 3.不明
機 能	(2)座位確保 1.可	满 设 月 2.末 3.不明
 後 得 歴	(3)四つ這い 1.可	満
JAC PAT CALL	(4) 步 行 閉 始 1. 可	為 歳 月 2.末 3. 不 明
	(5)動揺性歩行 1.発見	. 満 歳 月 : 2. 未 3. 不 明
	(6)登はん性起立 1.発 見	a
機能	(7) 階段 好降 1.不能	: 満 歳 月 2.末 3.不 明
the st. GE	(8)步 行 1.不能	講 歳 月 2.末 3.不明
曳 失 歴	(9) 這 行 1. 不能	満 歳 月 2.未 3.不明
	(10) 座 位 保 持 1. 不能	. 滴 【 哉 】 月 2. 末 3. 不 明
1		

図 1

施 設 名	主治色
股股份 ———————————————————————————————————	記入者
患者番号	記入年月日 S 年 月 日
フリガナ	カルテ番号
患者氏名	性 別(M/F) 1. 入院 2. 通院
心有人有	生年月日 S 年 月 月 日
都道府県名()	外来受診日 S 年 月 日
市町村名()	入院年月日 S 年 月 日
坐位 1 左	
発 左右 (背部より見て)	呼心食肝嘔便下腹発し無高症皮感奇そ
生 2. 左	症
雪程度 1.高度 2.中程度	不 不 膨異や障 症 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
3.軽度 4.なし	状
仮性肥大 1.あり 2.なし	
	腹 部 5. 背 部 多部位
傷類 1. 骨折 2. 関節照日 3. 粒 挫・25. 開放創 6. 表在損傷 7. 挫 傷	
治療治療1治療	. 2 治 様 3 治 療 4
内 容	
開始年月日 S / / S /	/ 5 / / 5 / /
中止年月日 S / / S /	/ S / / S / /
1日投与量	
①なし ②軽度 ③中等度	①空度 ⑤非常に強度(要治療)
副作用()() () ()
①副作用が出現 ②他の疾患の中 止 理 由 ⑤その他	と併発 ③症状が増悪 ④著明改善
中に珪田 してい地	
①安全性に問題なし ②やや問 安全 度	題がある ③かなり問題がある
•	
①著明改善 ②中等度改訂□ 改 善 度 ⑥中等度悪化 □ ②著明悪化	等 ③軽度改善 ④不 変 ⑤軽度悪化
①きわめて行用 ②有 用 ③や ⑥好ましくない ⑦きわめて好まし	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
有用度	, ,
退院経路 1. 外来 2. 転 医 3. 終 了 4. その	
転帰 1. 治 4. 2. 軽 供 3. 宽 解 4. 不 变	5. 增 . 悪 . 6. 死亡(主) . 7. 死亡(統)

	cm 測定年月	S 年 月	作重 kg S 年 月
身 長	1. 身 長 2. ar	m span	IQ S 年 月
機 能 障 害	筋カテスト	関節の拘縮変形	臨床検査結果
S年月	S 年 月	S 年 月	族董年月 S 年 月
治 樣 No 怪過週数	治療 No 経過週数	治療 No 経過週数	治 療 № 経過過数
() — 週	<u>— ј</u>	題 一 週	
	検査者名 ()	検査者名 ()	検査者名 (
1. 機能障害度	類 屈曲 •	頚 屈曲	Α
	仲联 •	伸展	1. 胸部(CTR) ①正常 ②異常 X CTR %
2. 上肢機能		F2 D	線 2 頭部CT ①正常 ②異常
3. 起立動作	外R	ER	& ③未换 CT
4. 這行動作	石 転L	M	
A D L	版L ·	股上	1. mřt(1h) mm
S 年 月			- 2. 赤血球数 > 10°
	組R	尼R	3. 白血球数 4. Hb g/dg
治療 Na 経過週数	81 dh L	刖 曲L	5. GOT KU
一	伸R	伸R —— 展L	6 . GPO KU B 7 . LDH IU/t
検査者名 ()	段し <u>・</u>	12 L	В 7. LDH m 8. y-GTP U/t
, U. El modeo	背R	回 R·	9. ALP KAU
1. 片足で立つ	手 阻L <u>.</u>	前 内L	10. Cholesterol mg/dl
2.床からの立上り	電R	腕 回R	液 12. Na mEq/t
	旭L :	外L	13. K mEq/t
3.床からの起座	超R ·	背R	- 14. Cl mEq/t mEq/t
	股 曲上 •	手 屈し	16. P mg/dv
4. ズボンの着脱	仲R .	掌R	17. 血糖值 ①正常 ②糖尿病型 查 18. CK U/t
27 Jan 197 He4	族 L	<u>——</u> 屈L	正常值 U/t
5. シャツの着脱			- 19. 総蛋白 8/dt 20. 血清クレアチン 曜/dt
6.寝返り	冠R <u>·</u>	屈R 一 股 曲L	21. 血清クレアチニン mg/dl
	腓	伸R	22. 尿中クレアチン ng/dl
7. コップで水を飲む	服 L .	股L	23. 尿中クレアチニン
8. 歯をみがく	背R	TFL R	C 1. 心電図 ①正常 ②頻縣 ③不整縣 ④P波の異常 ⑤Q波の異常 ⑥T波の異常
	足 屈L	短縮	2 . PCO ₂ Torr
9. 箸を使って食事する	<u> </u>	屈 R	肺 3.PO ₂ Torr
10.字を書く	属L <u>-</u>	膝 出上	能 5. %VC
Total CE V	握力 R	伸R	検 6.1秒量
11.下肢装其步行	(kg) L)後 L	查 7. 肺活量 ml
1	测定器	足 膝R	D 1.
12.手動車いす移動		背 屈L	£ 2.
	利 3 手 {R L}	he er	Ø 4.
13.電動車いす	(1.)	伸上	他 5.

図 2 (つづき)

筋緊張性ジストロフィー症のミオトニア,筋力及び 赤血球異常に対するタウリンの影響について

班 員 松 谷 功

国立療養所医王病院

共同研究者 本 家 一 也¹⁾, 高 井 弘²⁾, 浅 井 謙 治²⁾ 藤 井 信 好³⁾, 油 野 民 雄⁴⁾

¹⁾ 国立掠発所医王病院・小児科 ²⁾ 同・検査科 ³⁾ 同・作業療法科 ⁴⁾ 金沢大学・核医学

要 旨

筋緊張性ジストロフィー症患者7名に抗ミオ トニア効果が報告されているタウリンを1日6 g, 5 ヶ月間経口投与し, 赤血球寿命を中心にそ の影響を検討した。赤血球浸透圧脆弱性は Ribiére 法により測定したが、タウリン投与後有 意 (P<0.005) に改善した。赤血球寿命は⁵¹Cr 標識法により6名について見かけの半寿命を測 定した。投与前は21.5±6.9日 (mean±SD) と 短縮していたが、投与後29.3±2.8日と有意 (p <0.01) に改善し、ほぼ正常化した。また、ミ オトニアについては ほぼ 全例に 改善傾向を 認 め、とくに2例でかなりの改善を認めた。運動 機能については1例に改善を認め、脱力による ような運動機能の低下はみられなかった。副作 用については自覚的にも他覚的にもとくに認め られなかった。

目的

筋緊張性ジストロフィー症(以下 MyD)は systemic membrane disease と考えられており, 赤血球に ついても 浸透圧脆弱性 の 亢進¹⁾等, 種々の 異常が 報告されている。 昨年, 我々は MyD において赤血球寿命が著明に短縮していることを報告した²⁾が,本研究では最近ミオトニア効果が報告されている³⁾ タウリンを MyD に投与し,赤血球寿命を中心にその影響を検討

した。

対象及び方法

対象患者は本院入院中の44才から57才までのMyD 7名(男性5名,女性2名)で,タウリンは1日6g,分3で5ヶ月間投与した(表1)。タウリン投与前後で赤血球浸透圧脆弱性,赤血球寿命,ミオトニア,運動機能,筋力,血漿及び尿中アミノ酸,血液ガス,一般血液生化学検査の各項目を測定した。

- 1) 赤血球浸透圧脆弱性: Ribiére 法%により溶血開始点, すなわち最小抵抗と溶血終了点すなわち最大抵抗をタウリン投与前及び投与16週で測定した。なお正常成人 4 名の赤血球を対照とした。
- 2) 自家赤血球寿命: ⁵¹Cr 標識法⁵⁾ により見かけの半寿命を投与前及び 投与 16 週で 測定した。

表1 List of patients in this study

patient No.	age (Y)	sex M/F	weight (kg)	dose (mg/kg/day)
1	55	M	44	136.4
2	50	M	54	111.1
3	57	F	45	133.3
4	52	M	56	107.1
5	45	M	7 8	77.8
6	44	M	60	100.0
7	45	F	37	162.1

表2 Effect of treatment with Taurine on erythrocyte osmotic fragility.

	saline concentration, %			
patient	minimum	minimum resistance		resistance
No.	before	taurine 16W	before	taurine 16W
1	0.52	0.46	0.40	0.34
2	0.52	0.48	0.38	0.36
3	0.52	0.48	0.38	0.38
4	0.50	0.46	0.38	0.34
5	0.52	0.46	0.40	0.34
6	0.52	0.48	0.38	0.34
7	0.52	0.48	0.40	0.36
mean \pm SD	$0.517 \pm 0.008*$	0.471 ± 0.011 *	$0.389 \pm 0.011**$	$0.351 \pm 0.016*$
control	0.445 ± 0.019		0.335 ± 0.010	

- *: P<0.005 **: P<0.005
- 3)ミオトニア:環境因子により変動することや、定量化の困難なことから、参考として開掌時間及び母指球筋の殴打による筋収縮持続時間をそれぞれ2回測定し平均値を成績とした。投与後4週毎に測定した。
- 4) 運動機能: 仰臥位及び椅子からの立ち上がり, 10 m歩行 (1 例は車椅子走行), 階段 4 段昇り降りの項目について, それぞれ3回時間を測定し, 最も短い時間を成績とした。投与後8週毎に測定した。
- 5)筋力:握力はデジタル握力計, その他はMMT により 8 週毎に測定した。
- 6)血漿,尿中アミノ酸分析:自動アミノ酸分析計(日本電子)により8週毎に測定した。

結 果

1) 赤血球浸透圧脆弱性

7名について測定したが、最小抵抗は投与前 0.517 ± 0.008 % 食塩水濃度 (mean \pm SD) で、タウリン投与16週では 0.471 ± 0.011 % と有意 (P<0.005) に改善した。また、最大抵抗も投与前は 0.389 ± 0.011 %、投与後は 0.351 ± 0.016 %と有意 (P<0.005) に改善した(表2)。

2) 自家赤血球寿命

6名について測定したが、見かけの半寿命は投与前21.5±6.9日 (mean±SD) と正常範囲28~38日に比べかなり短縮していたが、投与後16週では 29.3 ± 2.8 日となり有意 (P<0.05) に改善し、ほぼ正常化した。とくに症例 $1\sim4$ で著明な改善を認めた (表3)。

3) ミオトニア

grip myotonia については7名中4名に開掌時間の遅延を認めたが、投与後症例3、5でかなりの改善を認めた。また、percussion myotonia については全例に認めたが、投与後ほぼ全例に改善傾向を認めた。なお、ミオトニアの改善は投与後、急速には認めず、投与8週頃より徐々に認められるようになった(図1)。

4) 運動機能

観察期間が5ヶ月と短かいが、少なくとも脱力によるような運動機能の低下は認められなかった。ミオトニアでかなりの改善を認めた症例3では運動機能の改善も認められた(図2)。

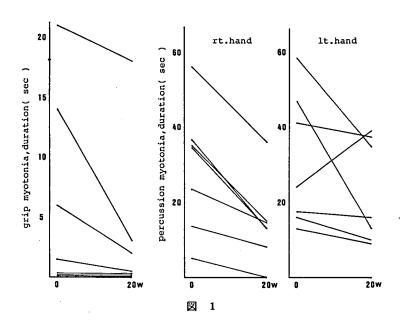
- 5)筋力、観察期間中とくに変化は認められなかった。
 - 6)血漿,尿中アミノ酸分析
- (1) 血漿タウリン値

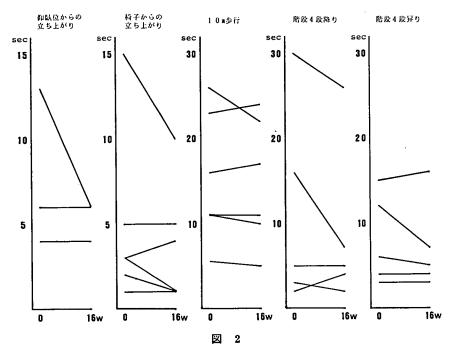
タウリン投与8週目に比べ16週目で高値を示

表 3 Effect of treatment with Taurine on 51Cr-RBC survival studies.

patient	Tl/2 51Cr (days)		
No.	before	Taurine 16W	
1	16.4	25.1	
2	20.1	26.6	
3	13.0	31.1	
4	19.9	29.2	
5	29.5	32.0	
6	29.4	31.5	
$mean \pm SD$	$21.5 \pm 6.9*$	$29.3 \pm 2.8*$	
normal range	28-38		

*:P<0.05





し、16 週目では 体重との間に 負の相関 (P< 0.05) を認めた (図3)。

(2) 尿中タウリン排泄量

1日1g~2gの排泄量を認め、体重の重い患者で排泄量の多い傾向を認めた(図4)。

(3) 血漿アミノ酸

タウリン以外の血漿アミノ酸値の変動ではグ

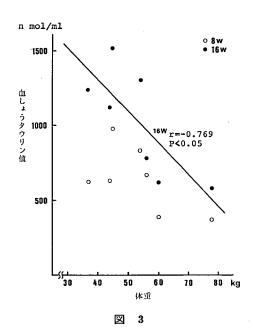
ルタミン酸が投与後、有意(P<0.05)に増加し、また、メチオニンが有意(P<0.01)に低下していた。なお、投与前のタウリン値は正常値に比べ高値を示した(表 4)。

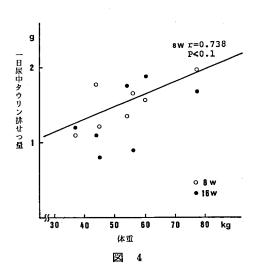
副作用については血液ガスで投与4週目にや やアチドーシス傾向を認めたが、その後改善し た。その他の血液生化学校査ではとくに異常を

表 4 Effect of treatment with Taurine on free amino acid plasma levels

		plasma levels (n mol/	ml)
amino acid	before	taurine 16W	control
	n=7	n=7	n=18
	mean	±SD	
taurine	$76.6 \pm 14.3 *$	1019 ± 364.4	50.5 ± 6.6 *
glutamine	531.3 ± 61.8	461.4 ± 79.8	568.4 ± 90.1
glutamic acid	$89.9 \pm 19.7**$	$125.1 \pm 45.8**$	34.1 ± 11.3
serine	84.7 ± 15.0	100.7 ± 16.7	120.2 ± 22.2
cystine	$37.0 {\pm} 6.5$	32.9 ± 10.8	39.4 ± 9.6
methionine	$22.9 \pm 5.8 \S$	14.1 ± 3.7 §	31.2 ± 4.8

*: P<0.005 **: P<0.05 §: P<0.01





認めず、臨床的にも異常は認められなかった。 又、ECG、心胸郭比、呼吸機能についてもとく に変化は認められなかった。

考 察

タウリンは含硫アミノ酸の一種で、体内に広く分布しており、とくに心筋、骨格筋に多量に分布している。その生体内機能については、現在ほとんど明らかにされていないが、薬理作用については神経系での細胞膜安定化作用について比較的よく検討されている。

Durelli ら3) は MyD にタウリンを投与し, その抗ミオトニア効果を報告しているが、その 機序として K^+ , Cl^- の膜透過性の増強を上げて いる。本研究ではタウリン投与により、赤血球 浸透圧脆弱性の改善及び赤血球寿命短縮の改善 を認めた。赤血球浸透圧脆弱性に関するイオン の 異常と しては 遺伝性球状赤血球で みられる Na^+ の膜透過性の 亢進 6) が まず上げられるが, 赤血球内のCa++ 濃度の上昇も報告7) されてい る。MyD 赤血球では Ca++ ATPase 活性の低 下8) や,赤血球内Ca++ 濃度の上昇9) が報告され ており、MyD 赤血球における浸透圧脆弱性の 亢進にCa++ が関与している可能性が考えられ る。一方, タウリンの膜安定化作用については K⁺, Cl⁻ の膜透過性を増す¹⁰⁾こと以外に, Ca⁺⁺ ATPase 活性の増強11)、ミトコンドリアのCa++ 放出の抑制12)などがその機序として考えられて いる。これらのことからタウリン投与による浸 透圧脆弱性の改善は赤血球内Ca++ 濃度の低下 に 基づいていることが 十分に 考えられる。 今 後, タウリン投与中の MyD 赤血球内のCa⁺⁺ 濃度や, Ca⁺⁺ ATPase 活性について検討する 必要がある。

血漿タウリン値に関しては体重と負の相関を認めたが、全例に1日6g を投与していることから当然と思われた。しかし、尿中タウリン排泄量では体重の多い患者で高い傾向を認め疑問に思われた。

タウリンの副作用については今までとくに報告されていないが、今回、必須アミノ酸であるメチオニンの低下を認め、生理的に分布するアミノ酸とはいえ、長期に大量を使用することから、やはり注意が必要と思われた。

運動機能,筋力に関しては今回ほとんど評価できなかったが,今後もタウリン投与を続行し 経過をみる予定である。

まとめ

MyD 患者 7 名にタウリンを 1 日 6 g, 5 ヶ月間経口投与した結果,赤血球浸透圧脆弱性及び赤血球寿命の改善を認めた。又,ほぼ全例にミオトニアの改善傾向,1 例に運動機能の改善を認めた。副作用はとくに認められなかった。

最後に、タウリンを提供していただいた大正 製薬に感謝いたします。

文 献

- 1)桑島核、相沢仁志ら: 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変形能について. 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」昭和59年度報告書,p 30, 1985
- 2) 松谷功,本家一也ら:筋ジストロフィー症における赤血球異常.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」昭和60年 度報告書,p233,1986
- Durelli, L, Mutani R et al: The treatment of myotonia: Evaluation of chronic oral taurine therapy. Neurol (Clev), 33: 599, 1983
- 4) 金井泉: 臨床検査提要, 金原出版 東京1975. p. VI-113
- 5) Necheles: J Lab & Clin Med, 42; 358, 1953
- 6) Jacob HS, Jandl H: Increased cell membrane permeability in the pathogenesis of hereditary spherocytosis. J Clin Invest, 43; 1704, 1964
- Lake W, Rasmussen H et al: Effect of ionophore A 23187 upon membrane function and ion movement of human and toad erythrocytes. J Membr Biol, 32; 93, 1977
- 8) Luthra MG, Stern LZ et al: (Ca⁺⁺+Mg⁺⁺)-ATPase of red cell in Duchenne and myotonic dystrophy: Effect of soluble cytoplasmic activator. Neurol (Minneap), 29; 835, 1979
- Plishker GA, Gitelman HJ et al: Myotonic muscular dystrophy: Altered Calcium transport in erythrocytes. Science, 200; 323, 1978
- 10) Okamoto K, Quastel DMJ et al: Action of amino acids and convulsants on cerebellar spontaneus action poteintials in vitro: Effects of deprivation of Cl⁻, K⁺ or Na⁺. Brain Res, 113; 147, 1976
- Huxtable R, Bressler R: Effect of taurine on muscle intracellular membrane. Biochim Biophys Acta, 323; 573, 1973
- 12) Kuriyama K, Muramatsu M et al: Modulating role of taurine on release of neurotransmitter and calcium transport in excitable tissues. in Taurine and Neurological Disoders, ed by Barbeau A, Huxtable R, Raven Press, New York 1978, p. 201

Ⅳ. 病理組織および剖検例の検討

プロジェクト研究N 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

福山型先天性筋ジストロフィー症の神経病理学的研究

班 員 向 山 昌 邦 国立精神・神経センター

共同研究者 檜 澤 一 夫¹, 石 原 傅 幸², 南 良 二³ 福 山 幸 夫⁴, 亀 尾 等⁵, 岩 下 宏⁶ 渋 谷 統 寿⁷

要 旨

1)筋ジストロフィー症剖検例の登録状況を報告した。現在総数241例である。 2)福山型 先天性筋ジストロフィー症13例について中枢神 経病変を検索し,①脳重は対照年令に比べて減 少していない,②小多脳回,厚脳回,皮質層構 造の欠如など胎児期における神経細胞の遊走障 害を思わせる所見,③錐体路の走行異常および 発達不良,④脳軟膜の肥厚,癒着,リンパ球浸 潤など感染症の所見,⑤脳室の拡大,⑥大脳白 質の染色性低下,などの所見を得た。

これらの多彩な病変をきたす原因について胎 内感染の 立場からと 遺伝病の 立場から 考察し た。

1. 剖検例の登録

本年度は新しく24例が登録された。現在の総

表1 筋ジストロフィー症剖検登録数

Duchenne 型	190例
Girl Duchenne	3
福 山 型	19
肢 帯 型	10
筋 強 直 性	8
顔面肩甲上腕型	3
その他	8
計	241例

登録数は241例で, その内訳は表1の通りである。

2. 福山型先天性筋ジストロフィー症 (FCMD) の神経病理学的研究

FCMD には病理学的に中枢神経系の種々の 奇形性病変が知られているが、これらの病変の 発現機序はまだ不明である。また本症の成因に ついては、従来の常染色体劣性形式による遺伝 疾患とする考え方に対して、外因性、とくに胎 内感染の可能性を考える学者もあり、結論は出 ていない。本研究では、当研究班に所属する諸 施設の剖検症例について、実際に病理標本を検 索した結果を報告し、考察する。

表2 参加施設および研究者名

国立精神・神経センター	向	山	昌	邦
徳島大学第一病理	枱	澤	_	夫
国療 東埼玉病院	石	原	傅	幸
国療 八雲病院	永	圀	Œ	人
国療 西多賀病院	無	江	昭	子
国療 宇多野病院	板	垣	泰	子
国療原病院	升	田	慶	三
国療 筑後病院	岩	下		宏
国療 川棚病院	渋	谷	統	寿
東京女子医大小児科	宍	倉	啓	子
旭川医大病理	藤	田	昌	宏
九州大神経病理	古	賀		誠
国立長崎中央病院中検	藤	井	秀	治

¹⁾ 徳島大学第一病理 2) 国立療養所東埼玉病院 3) 国立療養所八雲病院 4) 東京女子医大小児科

⁵⁾ 国立療養所原病院 6) 国立療養所筑後病院 7) 国立療養所川棚病院

検索対象と方法

最初に各施設から病理標本の借り出しが可能 な症例をアンケート調査した。実際に検鏡でき た症例は,表2に示した施設からのもので総数 は13症例である。内訳(表3)は男9例,女4 例。剖検時年齢は11カ月~21才である。生下時

表 3 症 例

13 例: 男9例, 女4例 年 令: 11ヵ月~21才 牛下時体重: 2,800g~4,050g

家族歴あり 両親が血縁 知能障害 4 例/11例 (36.4%) 4 例/10例 (40.0%) 11例/11例 (100.0%)

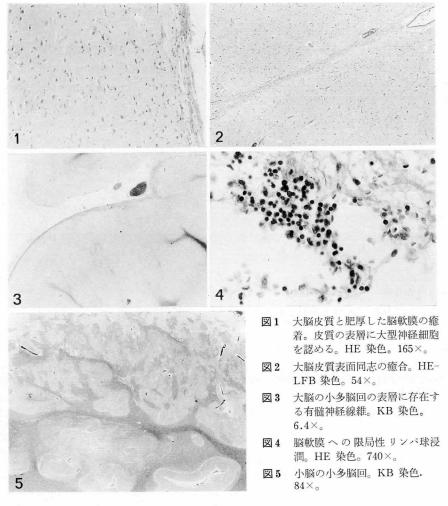
CPK値

正常値の5~36倍

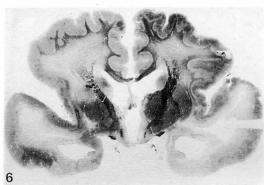
体重は $2,800 \, g$ ~ $4,050 \, g$ であり、ほぼ正常範囲である。 $2 \, 例は同胞であるが、他は孤発例である。家族歴のあるもの、両親が血縁同志のものはそれぞれ<math>36.4\%$ 、40.0%である。知能障害と血清高 CPK 値は全例で認めた。

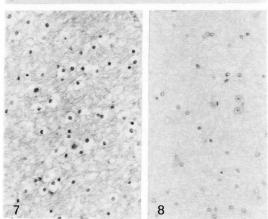
病理所見(表4)

- 1) 脳重量は1,010g~1,490g で,対照年齢の脳に比べて著明な減少はない。
- 2) 大脳の小多脳回および厚脳回,大脳皮質と軟膜の癒着(図1),皮質表面の癒合(図2),皮質表面の有髄神経線維(図3),皮質表面の大型神経細胞(図1),小脳の小多脳回(図5),錐体路の走行異常(図9~11)など多彩な奇型性病変を高頻度に認めた。

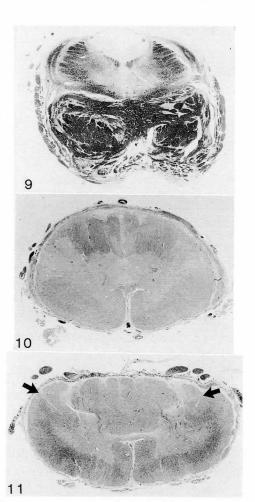


10例/13例	(76.9%)
5 例/13例	(38.5%)
12例/13例	(92.3%)
10例/13例	(76.9%)
7例/13例	(53.8%)
6 例/13例	(46.2%)
6 例/12例	(50.0%)
6 例/10例	(60.0%)
5 例/13例	(38.5%)
9 例/12例	(75.0%)
7例/10例	(70.0%)
7例/11例	(63.6%)
2例/8例	(25.0%)
6例/8例	(75.0%)
	10例/13例 5例/13例 12例/13例 10例/13例 7例/13例 6例/13例 6例/12例 6例/12例 7例/13例 9例/12例 7例/10例 7例/11例 2例/8例 6例/8例





- 図6 大脳白質の低染色性。KB 染色。1.1×。
- 図7 低染色性を示す大脳白質の強拡大。基質の 空胞が目立つ。KB 染色。660×。
- 図8 低染色性を示す大脳白質の強拡大。星形グリアの増生を認める。HE染色。660×。
- 3) 髄鞘染色で大脳白質の染色性の低い(図
- 6)症例を6例認めた。このうち2例では白質



- 図 9 橋。異所性の錐体路を橋周囲に認める。 KB 染色。4×。
- 図10 頸髄。異所性の錐体路を頸髄周囲に認める。 KB 染色。8.3×。
- 図11 頸髄。異所性の錐体路を頸髄周囲に認める。 また側索錐体路の形成不全とその外表面に切 れ込み(矢印)を認める。KB 染色。9.4×。

の基質に空胞が目立ち(図7),浮腫性病変が考えられた。他の4例ではこれを認めず、有髄神経線維が減少していた。このうち2例では星形グリアの増生(図8)を同部に認めた。

- 4) 脳軟膜への限局性のリンパ球浸潤(図4)を5例に認めた。また軟膜の肥厚を示す症例があった。
 - 5) 脳室拡大を6例に認めた。
- 6) 頸髄の側索外表面に切れ込みを有するものを4例に認めた。このうちの1例では、頸髄レベルで、錐体路と思われる有髄神経線維束を

外表面に認めた (図11)。

7) 8 例の脊髄を調べたが、脊髄の各レベルの前角では、神経細胞の数がやや減少し、神経細胞が picnotic になったものは認めたが、Werdnig-Hoffmann 病や運動ニューロン疾患の場合のような著明な病変(神経細胞の変性、脱落やグリア細胞の増生)は認めなかった。

考 察

本研究で認めた FCMD の中枢神経病変をまとめると,1)脳重は対照年令の脳に比べて著明な減少はない,2)小多脳回,厚脳回,皮質層構造の欠如など胎児期における神経細胞の遊走障害が考えられる,3)錐体路の走行異常および発達不良,4)脳軟膜の肥厚,癒着,リンパ球浸潤,皮質同志の癒合など過去に何らかの感染症を思わせる所見がある,5)脳室の拡大,6)大脳白質の染色性低下,などである。

大脳および小脳の皮質に存在した小多脳回は 多巣性,限局性であり,顕微鏡的には,皮質層 構造の規則性を認めない。これは胎生期の遊走 障害のさいに一般に認められる小多脳回とは構 造が異る。また FCMD の小多脳回では,血管 の増生や結合織の増生が目立ち,これらの血 管,脳軟膜,結合織が皮質分子層内に不規則に 進入している像を認めた。これらの所見は,単 に神経細胞の遊走障害によるというよりも,胎 生期に何らかの破壊的病変が存在した可能性が 考えられる。その上,前述の脳軟膜の肥厚,癒 着,リンパ球浸潤や脳室拡大など胎内感染を考 えさせる所見も認めた。

FCMD の中枢神経病変が胎内感染によって発現するという考え方があるが、この立場に立って、本研究で得た病理所見をふり返ってみると、1) FCMD の脳重はほぼ正常範囲であった、2) 大脳、小脳に認める多様な奇型性病変は各部位に一様に存在するのではなく、限局性であり、また多巣性であった、3) 大脳、小脳、脳幹、脊髄などの基本的構造はでき上っていた、4) 錐体路の走行異常、発達不良はあるが、一応形成されていた、5) 脳軟膜の炎症所見は限局性であり、広範な髄膜炎の形はとっていない、などの点が特異である。これらの所見は、もし胎

内感染があったとしても, それが胎生初期の一時期にのみに存在したものであり, その後の発育は割に順調であったと考えざるをえない。

しかしウィルス感染時に認める神経細胞内封 入体は、本研究でも、また今までの文献上でも 認められていない。また臨床的に患児やその母 親についての血清ウィルス学的研究で、特定の ウィルス抗体価の上昇を確認した報告は存在し ない、など FCMD の中枢神経病変の原因とし て胎内感染を考えるのに難しい点が多い。

一方,遺伝による 脳発生異常 の 立場から, FCMD の中枢神経病変を説明しようとすると, 1)小多脳回をはじめとする種々の奇型性病変 が大脳や小脳の 皮質全般には 存在せず,限局 性,多単性である,2)感染を示唆する所見が いろいろ認められる,などの難点がある。

また FCMD の中枢神経病変と筋病変が同じ 原因で発現するか否かという問題は、未だ胎内 感染の立場からも、遺伝病の立場からも解決さ れていない。

最後に大脳白質の低染色性について考察する。CT スキャン像で FCMD 患児の大脳白質にしばしば低吸収域が認められることから、その病理学的変化がどのようなものか注目されている。本研究で大脳白質に低染色性を認めた6例のうち、2例では基質の空胞が目立ち、浮腫性、または循環障害性の病変が考えられた。他の4例では空胞は目立たず、有髄神経線維が減少していた。このうち2例では、同部に星形グリアの増生を認めた。このように大脳白質の病理像が症例によって異っており、その発現には種々の原因が関与していると思われた。

以上 FCMD 13症例について病理組織学的に 検索して得た所見にもとずいて、FCMD の中枢 神経病変の原因と大脳白質の低染色性をきたす 要因について考察した。本研究からはどちらの 問題に対しても満足のゆく解答を示すことはで きなかった。将来にわたる一層の検討が必要と 考えられる。

文 献

1) Kamoshita S, Konishi Y et al: Congenital muscular dystrophy as a disease of the central

- nervous system. Arch Neurol 33: 513, 1976
- Mukoyama M, Sobue I et al: The brain pathology in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. CT and autopsy findings. Jap J Med 18: 218, 1979
- 3) Fukuyama Y, Osawa M et al: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama
- type. Clinical, genetic and pathological considerations. Brain Dev 3:1, 1981
- 4) Takada K, Nakamura H et al: Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). J Neuropath Exp Neurol 43: 395, 1984

筋生検所見データベース作製の試み

班 員 井 形 昭 弘 鹿児島大学第3内科

共同研究者 江 夏 基 夫¹⁾, ロ ザ レ ス • レ イ モ ン ド¹⁾ 納 光 弘¹⁾, 樋 ロ 逸 郎¹⁾, 福 永 秀 敏²⁾ ¹⁾ 鹿児島大学第 3 内科 ²⁾ 国立療養所南九州病院神経内科

要 旨・

パーソナルコンピュータ上で筋生検所見データベースを作製した。パーソナルコンピュータは NEC 製 PC 9800VM2 を、データベースソフトは日本アシュトン・テイト社製 dBASE3を使用した。当科筋生検症例 829 例のデータをデータベースに入力し、その疾患分類をまとめた。本データベースは簡便でかつ処理能力の高いデータベースであり、今後の神経・筋疾患研究への利用が期待できる。

はじめに

最近高性能のパーソナルコンピュータとその上で動くデータベースソフトが安価となり、データベースの構築が容易になっている。一方、当教室では1000例近い筋生検数が蓄積されており、研究上の多様な要求に応じて、いつでも迅速に利用できるように、このデータを整理しておくことが必要となっている。そこで我々は筋生検データをパーソナルコンピュータ上でデータベースとしてまとめ、有効に利用することを試みた。

方 法

入力するデータの量、簡便さ、処理能力、経済性等を考え、パーソナルコンピュータは NE C製 PC 9800VM2 を、データベースソフトは、自由なプログラミングの可能な日本アシュトン・テイト社製 dBASE3 を選んだ。

データベースの 構造は、 病理番号に 5 バイト, カルテ番号に 7 バイト, 氏名に21 バイト, 性別に1 バイト, 年齢に2 バイト, そして Fiber degeneration 等の特定の筋病理所見36項

表 1

データベースの構造

小数 감 목 ィールド PATHOL_NO CHART_NO 21 NAME SEX AGE FIB_DEGEN FIB REGEN FIB_NECR CENT_NUCL 10 INFL FIBROSIS FIB_SPLIT ANG_FIB GROUP_ATR FIB_TYPE_G TYPE_FIB_P TYPE_FIB_A
TYPE_FIB_H 18 19 OPAQUE FIB LOBL_FIB RAG_RED_F NUCL_BAG 23 24 CORE_TARG OTHER_VAC NEM_ROD CYT_BODY 28 29 30 CYT_MASS FIB HYP LIPID_EXC FIB_ATROPH PER_ATR 34 ABN MITOCH 35 36 FIL_ACCUM TUB_STR TUB_AGGR INT_NERVE MUSCLE_SP EP_INT NER EP_M_SPIN CL DIAG PAI_DIAG 40 41 文字型 文字型 42

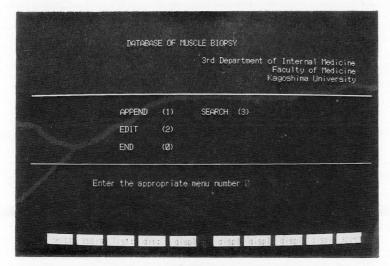


写真 1

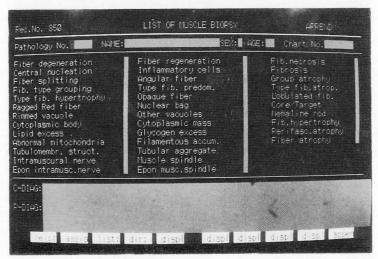


写真 2

目に、各1バイトずつあて、さらに臨床診断に146バイト、病理診断に219バイトをあてた。(表1)

写真1はデータベースの初期画面である。dBASE3のコマンドを知らない者でも、データの入力、修正、検索等の基本操作がおこなえるように、各操作をプログラム化し、メニュー選択でおこなえるようにした。さらにデータの修正、検索の処理を高速化するために、インデックス・ファイルやラムディスクを利用した。

写真1のメニュー(1), 則ちデータの新規入力を選んでみると, データの新規入力画面が表

れる(写真 2)。 カード式 データベースの利点を考え,一つの画面に収め,操作性を高めた。 入力方法は dBASE3 のフルスクリーン時のキーの扱い方と同じである。具体的には,カーソルを前進,後退させることで,任意のフィールドにカーソルを移しデータを入力することが可能である。 さらにロールダウンキー,ロールアップキーで前後のレコードを画面に表示させ,データの入力や修正を行うことも可能である。 入力を終了し初期画面に戻るには,コントロール W を押す。

データを修正したい場合は写真1のメニュー

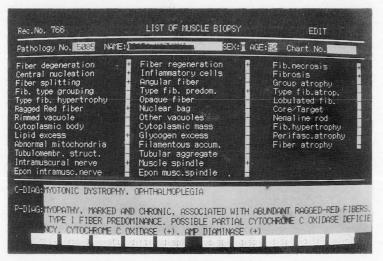


写真 3

(2)を選ぶ。病理番号をきいてくるので、必要な番号を入力する。写真3が修正画面である。入力方法は新規入力の場合と同じである。なお、このデータベースは、コンピュータによる自動診断システムを目的としたものではなく、神経・筋疾患研究のために必要なデータを迅速にかつとりこぼしなく検索するために作成した。そのために、できるだけ多くの標本をみて、各の筋病理所見が少しでもあれば(+)と入力するようにした。

結 果

829件の 筋生検データを 入力した。内訳は、ミオパチー487例、神経原性疾患186例、中枢神経系疾患67例、診断不明89例であった。(表2)ミオパチーの主なものは、筋ジストロフィー症99例、先天性ミオパチー66例、ミトコンドリア・ミオパチー27例、筋緊張性ジストロフィー13例(表3)、その他、糖原病13例、皮膚筋炎等の炎症性ミオパチー121例、周期性四肢麻痺10例、重症筋無力症31例などで、ミオパチーの総数は487 例であった。(表4)

神経原性疾患では運動ニューロン疾患108例, 遺伝性ニューロパチー16 例, 多発神経炎56 例 など,計186 例であった。(表5)

以上、今回入力したデータの集計をしめした が、このような処理もデータベースの利用でい

表2 CLASSIFICATION OF BIOPSY CASES

MYOPATHIES	487
NEUROGENIC DISORDERS	186
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES	67
UNKNOWN DIAGNOSIS	89
TOTAL	829

表3 MYOPATHIES (1)

Muscular dystrophies		99
Duchenne muscular dystrophy	15	
Benign X-linked muscular dystrophy	8	
Facioscapulohumeral muscular dystrophy	13	
Scapulo-peroneal myopathy	3	
Limb-girdle syndrome	32	
Quardriceps myopathy	3	
Distal myopathy	7	
Ocular myopathy	6	
Oculopharyngeal myopathy	3	
Other muscular dystrophies	9	
Congenital myopathies		66
Congenital muscular dystrophy	12	
Central core disease	4	
Myotubular myopathy	3	
Nemaline myopathy	10	
Other congenital myopathies	37	
Mitochondrial myopathy		27
Myotonic disorders		17
Myotonic dystrophy	13	
Myotonia congenita	3	
Chondrodystrophic myotonia	1	

表 4 MYOPATHIES (2)

Glycogen storage diseases		13
Lipid storage myopathies		9
Inflammatory myopathies		121
Polymyositis and dermatomyositis	66	
Myositis in connective-tissue disorders	20	
Inclusion body myositis	9	
Other inflammatory myopathies	26	
Endocrine myopathies		37
Periodic paralysis	10	
Thyrotoxic myopathy	5	
Hypothyroid myopathy	6	
Hypokalemic myopathy	5	
Others	11	
Myasthenia gravis		31
Myasthenic syndrome		3
Myoglobinuria or rhabdomyolysis		7
Malignant hyperthermia		8
Muscle cramp		24
Other myopathies		25
Total		487

表5 NEUROGENIC DISORDERS

Motorneuron diseases		108
Amyotrophic lateral sclerosis	38	200
Hirayama disease	1	
Kugelberg-Welander syndrome	32	
Werdnig-Hoffmann disease	11	
Kennedy-Alter-Sung syndrome	5	
Spastic spinal paralysis	5	
Others	16	
Hereditary neuropathies		14
Polyneuropathies		56
Diabetic neuropathy	7	
Collagen vascular disease	20	
PEP syndrome (Crow-Fukase syndrome)	6	
Carcinomatous neuropathy	1	
Intoxications	9	
Guillain-Barré syndrome	1	
Others or unknown etiology	12	
Other peripheral neuropathies		8
Total		186

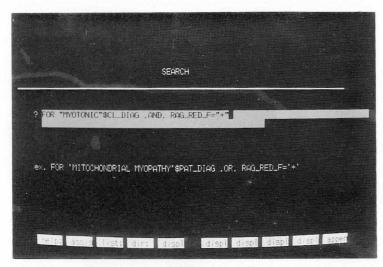


写真 4

とも簡単にできるようになった。さらに、ある疾患に特定の筋病理所見を有するものが何例あるのか、などの調査もデータベースの検索機能を使って簡単にできる。データの検索は写真1のメニュー(3)を選択する。写真4は検索画面である。検索条件は横長のカーソルの枠内にdBASE3の文法に従い入力する。写真4では、myotonic という文字を臨床診断の中に含み、かつ ragged-red fiber が(+)であるもを探せ

よ,という複合条件検索を意味する。表6は検索の結果をプリントアウトしたものである。病理番号氏名,診断,所見等と同時に,総数を出力できる。今の検索では該当するものが,829例中4例あったことがわかる。このような簡単な条件の検索や,さらに複雑な検索の場合でも約30秒で検索を終了することが可能であった。また今回は行わなかったが,疾患ごとにそれぞれの筋病理所見の出現頻度を算出することも可能

ページ番号 : 11/28/86

4752 Kao Yoo	F 31 MYOTONIC DYSTROPHY	MYOPATHY.MODERATE.ASSOCIATED WITH MARKED INCREASE OF INTERNAL NUCLEI AND OCCASIONAL
5063 Kmm Ymm	F 32 MYOTONIC DYSTROPHY (MOTHER)	"RAGGED RED FIBERS" MYOPATHY.MODERATE.ACTIVE AND CHRONIC ASSOCIATED WITH TYPE I FIBER ATROPHY AND OCCASIONAL RAGGED RED FIBERS
5085 Omma Kan	M 52 MYOTONIC DYSTROPHY, OPHTHALMOPLEGIA	MYOPATHY. MARKED AND CHRONIC. ASSOCIATED WITH ABUNDANT RAGGED-RED FIBERS. TYPE I FIBER PREDOMINANCE. POSSIBLE PARTIAL CYTOCHROME C OXIDASE DEFICIENCY. CYTOCHROME C
5105 K	F 46 MYOTONIC DYSTROPHY, OPHTHALMOPLEGIA	OXIDASE (+). AMP DIAMINASE (+) MYOPATHY. MODERATE TO MARKED. AND ACTIVE. ASSOCIATED WITH RAGGED-RED FIBERS. TYPE I FIBER ATROPHY ASSOCIATED WITH TYPE 2 FIBER HYPERTROPHY

である。

以上述べたように、本データベースは簡便でかつ処理能力も高く、今後の神経・筋疾患の研究に大いに利用できると考えられる。今後さらに機能面の充実をはかっていきたい。

まとめ

- 1. パーソナルコンピュータ上で筋生検所見データベースを作製した。
- 2. 筋生検症例829例のデータベースに入力し、その疾患分類をまとめた。

3. 簡便でかつ処理能力の高いデータベースであり、今後の神経・筋疾患研究への利用が期待できる。

参考文献

- 1) 日本語 dBASE 3ユーザーズ・マニュアル基本 編, リファレンス編, 日本アシュトン・テイト株 式会社東京1986
- 2) バインス情報センター: dBASE 3 新約バイブル 技術評論社東京1986

臨床像より検討した筋緊張性ジストロフィーの生検骨格筋病理像

班 **員 佐 橋 功 愛知医科大学第4内科**

 共同研究者
 衣
 斐
 達¹¹, 土
 星
 一
 郎¹¹

 古
 閑
 寛²¹, 松
 岡
 幸
 彦³¹

1) 愛知医科大学第 4 内科 2) 県立多治見病院神経内科 3) 名古屋大学神経内科

要旨

筋緊張性シストロフィー (MyD) の骨格筋病変を多数の成人例 (46例) において臨床像と対比検討を行ない次の結果を得た。

本症の 初期病変と しては 中心核の 増加より type 1 線維萎縮が最初に認められる。 経過と ともに 本症の 特徴的変化が 顕著となり, 中心 核, pyknotic nuclear clump, 筋線維径の大小 不同が増加し、type 1線維優位であるが全 type に萎縮がおよび、type 1 および 2A predominance, 2B deficiency の傾向となり, 間質病変も 増加してくる。肥大は若干 type 2A 線維に強 く 長期例では 肥大線維は 減少してくる。 血清 CK 値高値例では筋原性所見が全般的に増加し ていた。以上より本疾患の臨床特徴と病理像と の間に一定の相関の存在が示され、 いっぽう ragged red fiber や空胞変性もしばしば認めら れたことは本疾患におけるミトコンドリア異常 を含む筋形質内小器官自体の一次性機能障害の 存在も示唆された。

はじめに

筋緊張性ジストロフィーの臨床像は先天型を除き比較的均一であると考えられている。前年度我々は多数例における筋緊張性ジストロフィー生検筋の組織化学的定量的分析をおこなったが¹¹,本年度は本疾患における筋病理像と検討対比が可能であった臨床像について比較解析を行なった。

対象および方法

対象は筋緊張性ジストロフィー46例 (男32, 女14) であった。生検部位は大腿四頭筋28, 上 腕三頭筋8, その他10であった。生検時の年令 は40.3±10.7歳, 自覚症状発現からの平均罹病 期間は10.3±7.5年であった。生検筋病理像と 対比検討するために用いたそれぞれの症例数は 生検時の年令,罹病期間,生検部位での筋力, 生検時の血清 CK 値の各項目について以下の ように分布していた。年齢:10~20歳2,20~ 29歳5,30~39歳14,40~49歳14,50~59歳 9,60歳~1。罹病期間:0~4年8,5~10 年7,10年以上16。生検部位での筋力は明ら かな低下のない群 (minimal)10,軽度低下群 (mild)8,中等度以上の低下群 (more than moderate)13,CK 値:正常15,高値17。

方法としてホルマリン固定標本は HE と modified trichrome 染色をおこない, 新鮮 凍結標本には HE, Trichrome 変法のほか NADH-TR, ATPase 染色等の組織化学染色を行なった。さらに ATPase 標本については 筋線維の type 別に線維径を測定し百分率ヒストグラムを作成し atrophic factor (AF)²¹, hypertrophic factor (HF)²¹, variability coefficient (VC)³¹ を算出し臨床像との対比検討実施した。

結果および考察

全症例の生検筋病理像をまとめると, 一般組

織学的には本症の特徴としての中心核, pyknotic nuclear clump の増加が著明であった。既報告⁴⁾ 程多くは無かったが ring fiber や sarcoplasmic mass も見られたが necrotic fiber, basophilia は多くはなく, 神経原性変化として考えられている small angular fiber, group atrophy, core/target formation もかなりの症例に見られた。また ragged red fiber や rimm-

ed vacuole の見られる症例も認められた(図 1)。これら ragged red fiber や rimmed vacuole の存在は本症におけるミトコンドリアおよびライソゾーム系の異常代謝の存在が推察された。

定量的解析では AF が異常値となる fiber atrophy を示した症例は type 1 線維萎縮が多く, HF が異常値をとった hypertrophy を示

QUANTITATIVE ANALYSIS OF MUSCLE PATHOLOGY

ON MYOTONIC DYSTROPHY (46 CASES)

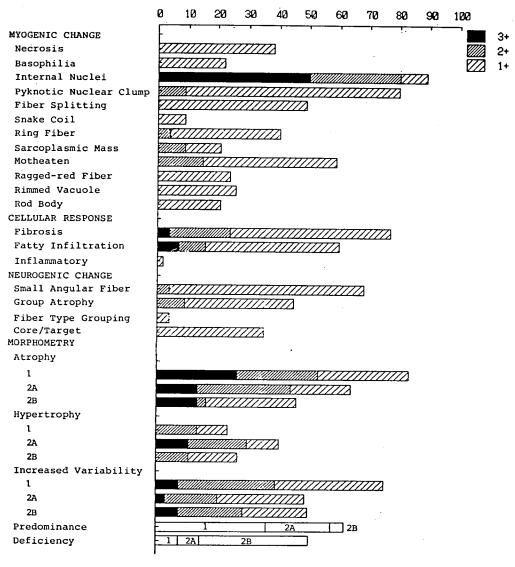
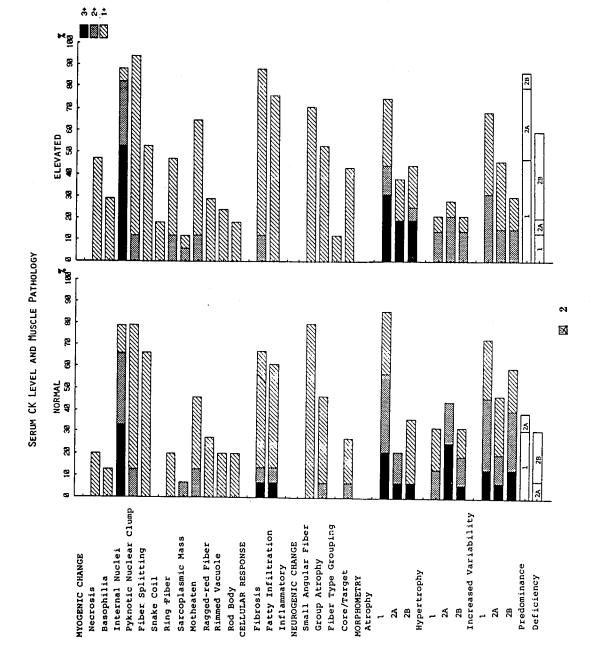


図 1



した症例は 2A 線維に若干多かった。VC が異常値をとる increased variability の症例は type 1 線維に若干多く, type 1 および type 2A predominance, type 2B deficiency の傾向があった(図1)。

次に各臨床像と筋病理像の対比をおこなう。 先ず血清 CK 値において正常群と高値群と において検討した。ただし高値群の CK 値の 上昇は正常上限の数倍までであった。一般病理 像では高値群において筋原性変化および間質反 応の各所見が全般的に増加しおり、神経原性変 化として core/target が増加していた。定量的 解析では全 fibertype において AF, HF, VC, deficiency, predominance のいずれも CK 高 値群で増加していた(図2)。統計学的にはとく に type 2B 線維の VC が高値群に有意に増加 していた(表1)。

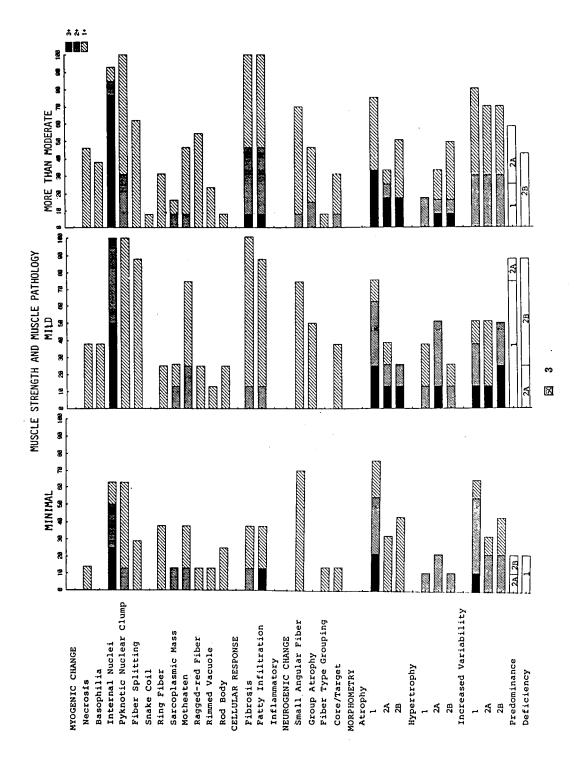
生検部位での筋力との比較では、筋力低下の進行とともに MyD の特徴である中心核、pyknotic nuclear clump に加え fibrosis, fatty infiltration, necrosis, ragged red fiber が増加していた。fiber splitting、筋原線維の走行異常を示す motheaten 様変化は mild 群で増加していたがさらに筋力が低下すると減少した。定量的解析では 2B 線維の肥大が筋力低下に伴ない増加しとくに mild 群で type 1 および2A predominance, 2B deficiency の増加をみた(図3)。中心核を持つ筋線維の頻度(正常:3%以下の出現頻度)は minimal 群では正常範囲の症例も見られ、mild 群から有意に増加した。平均筋線維径は各群で type 1 線維の萎縮がみられるが、minimal 群ですでに type 2A 線維

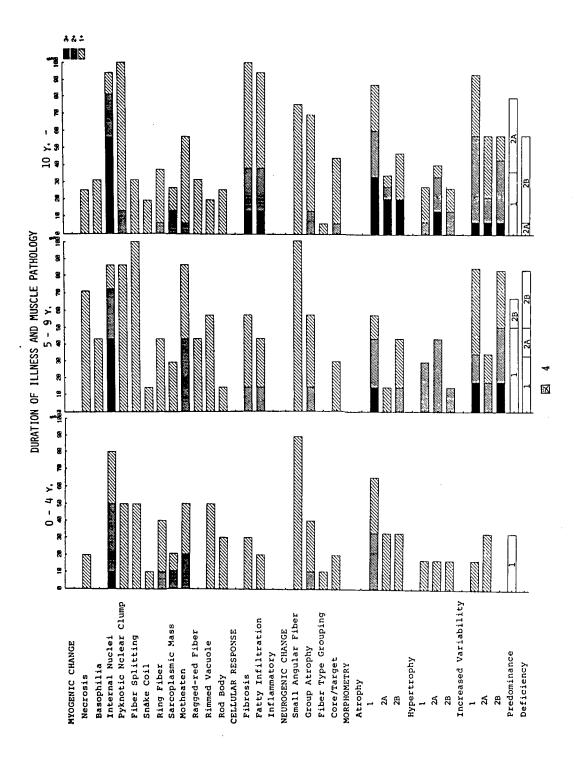
表 1

Percentage of Fibers

Percentage of

	Internal Nuclei	. 1 2A	2B
Serum CK level Normal Elevated	33, 1±26, 1 49, 0±32, 3	39, 5±20, 2 34, 7±12, 2 41, 3±28, 3 40, 4±23, 4	26. 5±14. 4 17. 4±20. 1
Muscle strength Minimal Mild More than moderate	6. 9± 5. 4] * 56. 1±13. 6] * 60. 0±18. 5	26. 4±13. 6] ±41. 3±11. 3 67. 0±25. 1] ±21. 9±21. 7 35. 0±22. 0 44. 1±20. 8	32. 3:13. 51: 10. 8:10. 91: 18. 1:12. 9
Duration (years) 0 - 4 5 - 9 10 -	17. 0 ± 23. 8 42. 3 ± 32. 8 50. 8 ± 23. 4	, 40. 7±18. 9 31. 7± 9. 5 53. 0±26. 5 29. 3±15. 8 43. 2±29. 6 39. 9±25. 1	27. 7=14. 1 17. 8=14. 8 15. 0=13. 0
Age (years old) 10 - 19 20 - 29 30 - 39 40 - 49 50 - 59 60 -	0, 5± 0, 5 54, 8±22, 7 45, 8±30, 2 53, 7±30, 2 58, 3±27, 0 62, 0	21. 0 ± 6. 0 34. 0 ± 1. 0 60. 3 ± 25. 4 27. 3 ± 20. 2 40. 1 ± 28. 9 36. 8 ± 22. 2 30. 2 ± 13. 9 45. 2 ± 11. 9 58. 1 ± 21. 3 28. 3 ± 19. 3 35. 5 61. 2	45. 0= 7. 0 11. 7= 8, 2 22. 4=22. 0 23. 3=14, 9 12. 7= 8, 2 3. 3
	Mean 1	Diameter (um) 2A 2B	Variability Coefficient 1 2A 2B
Serum CK level Norma l Elevated	43. 8±12. 7 5 46. 6±15. 2 6		309±102 257± 94 227± 58 ₁ • 351±123 283± 90 332±148 ¹ •
Muscle strength Minimal Mild More than moderate	43. 9± 9. 1 5 44. 4±15. 4 5 43. 3±15. 4 5	59. 0± 9. 5 54. 0± 7. 7 58. 0±20. 3 54. 7±13. 7 51. 1±14. 5 55. 1±16. 6	269± 85 211± 631 215± 46 355±123 280±1361 379±184 333±100 303± 65 276± 61
Duration (years) 0 - 4 5 - 9 10 -	45. 3± 5. 9 5 51. 7±14. 2 6 40. 7±14. 0 5	53. 0± 3. 8 ₁	195± 57] *212± 68 190± 38] * 292± 61] *242± 63 303±102] * 379±101 274±116 307±153
Age (years old) 10 - 19 20 - 29 30 - 39 40 - 49 50 - 59 60 -	46. 1±13. 9 6 39. 8±13. 3 9 42. 4±14. 9 9	7.0± 4.3 62.0± 5.7 51.6±14.8 57.2±12.5 55.2± 7.8 64.7±13.4	169± 13 143± 12 176± 4 321± 59 202±138 249± 91 335±141 260± 99 317±174 337± 83 305± 63 252± 52 343± 92 293± 74 303± 74 379 318 396
		* p<0.05 **	p<0.01 (meantS.D.)





に比し有意に小径化していた。各筋線維の占める比率は mild 群で type 1 predominance, 2B deficiency となった。Variability coefficent は minimal 群に比し mild 群で増加し、とくに2A 線維に有意に増加していた(表1)。

罹病期間についても一般病理所見では経過と ともに中心核, pyknotic nuclear clump, fibrosis, fatty infiltration, 群集萎縮, core/target が 増加していた。 定量的解析では 病初期 から type 1 線維萎縮の傾向があり経過と共に他の線 維の萎縮も増加してきた。肥大線維は若干 2A 線維が多く5~9年でピークとなりそれ以後は 減少した。 Variability coefficient は病初期は 軽度であり経過と共に増加し、また経過と共に type 1, 2A predominance, 2B deficiency O 傾向を見た(図4)。 中心核をもつ 線維の比率 は病初期では軽度であるが5年以後の症例に有 意に増加していた。平均筋線維径は病初期より type 1 線維が 2A 線維に比し有意に萎縮し, 5~9年では0~4年と比較し有意に 2A 線維 の 平均径が 増加していた。 Variability coefficient は全 fiber type で経過とともに増加し、 type 1 および 2B 線維で 0~4年群に比し5~ 9年の群で有意に増加していた (表1)。

生検時年令における検討で中心核は20歳以下 の2例では正常であったが、20歳以後で増加し ていた。平均筋線維径は20歳台でピークとなり 以後漸減し、variability coefficient は年齢とともに増加していた(表1)。

以上の結果より青壮年以後に発症した MyD の生検筋病理所見においては、type 1 線維萎縮が病当初より見られ、経過とともに中心核の増加や pyknotic nuclear clump などの MyD に特徴的な所見および筋線維径の大小不同その他の筋原性病変が顕著になっており臨床経過を含む臨床特徴との間には一定の相関も存在することが示唆された。

文 献

- 1) 佐橋功, 衣斐達ら: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, 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」, 班長西谷裕, 昭和60年 度研究報告書, 1986, p. 326
- 2) Brooke MH, Engel WK: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. 2. Diseases of upper and lower motor neurons. Neurology (Minneap) 19: 378, 1969
- Brooke MH: Congenital fiber type disproportion. Clinical study in myology, Exerpt Med, Amsterdam, 1973, p 147
- Dubowitz V, Brooke MH: Muscle biopsy, A modern approach, WB Saunders Co, London, 1973, p. 213

筋緊張性ジストロフィー症母子例の筋病理学的検討

班 員 福 永 秀 敏 国立療養所南九州病院神経内科

 共同研究者
 上
 村
 孝
 子
 坂
 下
 泉
 岩
 田
 真
 一¹

 中
 川
 正
 法
 納
 光
 弘
 井
 形
 昭
 弘

 今
 限
 満

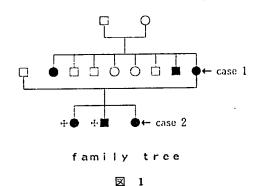
1) 国立療養所南九州病院 2) 鹿児島大学第三内科 3) 肝付郡医師会立病院

且 的

先天性および成人型の筋緊張性ジストロフィー症(以下 MyD)の筋病理変化については多数の報告がある。その特徴的所見としては、先天性では筋線維の type 異常や type 1 線維の萎縮,成人型では中心核の増加, ring fiber, type 1線維萎縮などがあげられている。ところが最近成人型の場合, ragged red fiber の存在が注目されており, 本症における multisystem disorder としての位置づけを考える時, 興味ある所見である。そこで我々は MyD の母子例についてミトコンドリア異常と筋線維の type 異常という立場から筋病理学的,生化学的検討を行ったので報告する。

症 例

症例1は31歳の女性で、両親に血族結婚は



認めず, 同 胞 8 人の う ち 図 1 のように 1 人は MyD が 確認 されている。症例 1 の子供は 3 人 であり, 症例 2 以外の子供 2 人は出生後数時間 で死亡している。

症例1は25歳頃、筋力低下と大声を出し難いことに気付いた。その後筋力は緩徐に低下し現在独歩可能であるが、走ることやしゃがみ立ちは不可能である。現症では頭髪がややうすく自内障がみられる。知能は軽度低下し眼球運動は上転が制限されている。筋力低下は頸筋と遠位筋に特徴的である。深部反射は低下している。検査所見では、CK 値は215単位(正常値80単位以下)で、筋電図では myotonic dischargeを認める。

症例 2 は37週2500 g にて出生し,直後より呼吸障害,哺乳力低下が認められた。 1 歳10カ月で呼吸不全で死亡したが,全経過蛙肢位で臥床の状態だった。表情は無欲状で眼瞼は睡眠時も完全に閉じず,口唇は逆 V 字型で常に開口している。深部反射は認められたが筋緊張はやや低下していた。筋強直現象は認めず。CK 値は258単位と上昇していたが, myotonia 現象は筋雷図でも確認できなかった。

筋生検

症例1では頸部の腫瘤摘出時に顎二腹筋, 更に 日をあらためて上腕二頭筋で筋生検を行った。症例2は前頸骨筋で筋生検を行い, また剖検時に上腕二頭筋, 上腕三頭筋, 肋間筋, 横隔

膜筋、腓腹筋、大腿四頭筋を採取した。そして 各筋について組織化学的、電顕的検討と筋の直 径と頻度に関するヒストグラムを作成した。ま た症例1の2筋では筋抽出物からミトコンドリ ア酵素活性を測定した。

症例 1: 両筋とも著明 5 中心 核 の 増 加 と motheaten 様筋線維がみられた。またトリクローム染色で筋鞘下の赤染するいわゆる "ragged red fiber" が約 1 %の頻度で認められた(図 2)。また ATPase 染色(pH4.3, 4.6, 10.4)により筋線維の type の分別を行ない,それらをもとに300個の 筋線維の 直径と頻度によるヒストグラムを作成した(図 3)。その結果, 顎二腹筋では圧倒的な type 1 線維の優位(97.0%)

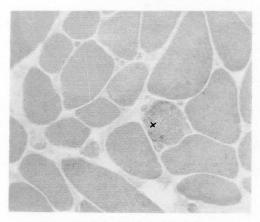


図2 筋生検像(症例1の顎二腹筋) ragged-red fiber (×)を認める。 トリクローム染色 (×50)

と type 1線維萎縮が認められ(図 4),前頸骨筋では type 1線維萎縮はみられたが,fiber type の分布はよく保たれていた。電顕的には筋鞘下を中心に巨大なミトコンドリアの集積やらせん状,格子状の 封入体が 数多く 観察された(図 5)。

また筋抽出物のミトコンドリア酵素活性を測定したが、上腕二頭筋で cytochrome c oxidase 活性が軽度低下していた (表 1)。

症例 2: 生検筋と剖検筋を合わせた 7 筋の筋 病理変化を要約すると次の様になる。異常所見 の強い変化としては, type 1線維萎縮が 7 例中 6 例,線維化 7 例中 5 例, type 1線維優位 7 例

MUSCLE FIBER TYPE	1	2 A	2 B	2 C
MEAN DIAMETER(µ≡)	42.9	54.6	0	55.0
STANDARD DEVIATION (# m)	12.0	13.2	0	3.5
PERCENTAGE OF FIBERS (%)	97.0	2.3	0	0.7

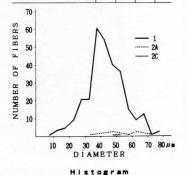


図3 症例1の顎二腹筋のヒストグラム

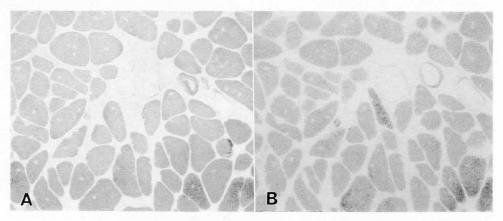


図4 筋生検像(症例1の顎二腹筋) type 1 線維優位。 ATPase 染色 pH 4.3 (A), pH 10.4 (B) (×25)

表 1 Mitochondrial enzyme activity in crude muscle extract.

Enzyme	M. biventel mandibul	M. biceps	Control (8)		
MADH dehydrogenase	48.5	20.9	42.7±9.89 ((27.3-52.3)	
NADH cytochrome c reductase	12.2	3.51	$5.91{\pm}2.63$ ((2.95-9.00)	
Succinate cytochrome c reductase	7.30	2.43	1.50 ± 0.595 ((0.690-2.43)	
Succinate dehydrogenase	1.31	0.838	1.11 ± 0.478 ((0.654 - 1.94)	
Cytochrome c oxidase	5.95	1.78	7.16 ± 3.10 ((3.64-12.2)	
Citrate synthase	14.0	6.25	8.28 ± 0.935 ((6.94-9.71)	
Carnitine acetyl transferase	4.02	1.14	2.48 ± 1.11 ((1.51-4.66)	

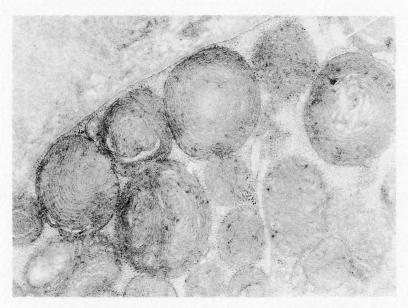


図5 電顕像(症例1の顎二腹筋)異常ミトコンドリアの集積

MUSCLE FIBER TYPE	1	2 A	2 B	2 C
MEAN DIAMETER(#m)	19.4	46.5		35.8
STANDARD DEVIATION(µm)	6.4	7.4		7.6
PERCENTAGE OF FIBERS (%)	89.3	9.7	0	1.0
90 T				
90				

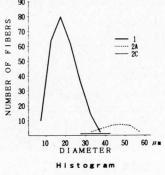


図6 症例2の前頸骨筋のヒストグラム

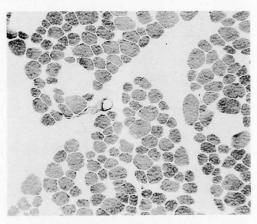


図7 筋生検像(症例2の前脛骨筋)type 1 線維の 優位と萎縮を認める。 ATPase 染色 pH 4.3 (×25)

表2 Change in distribution (%)

	1	2A	2 B	2C
M. tibialis ant.	89.3	9.7	0	1.0
M. biceps	53.3	33.3	12.7	6.7
M. triceps	67.3	28.7	4.0	0
M. gastrocnemius	52.0	42.0	6.0	0
Diaphragma	40.7	49.3	10.0	0

中2例でみられた。一方,中心核の増加や筋壊 死,ragged red fiber は全く認められなかっ た。

ヒストグラムでは type 1 線維萎縮が横隔膜以外の筋でみられた。また type 1 線維優位が前脛骨筋,上腕三頭筋で認められ,特に前脛骨筋では 89.3% を占めていた(図 6 , 7)。一方 type 2B 線維は 略全部の筋でその比率は減少しており,type 2C 線維は前頸骨筋で 1%,上腕二頭筋で 6.7% であった (表 2)。

電顕的には筋原線維はやや疎で未熟であった が、ミトコンドリアには異常封入体は認めなか った。一方筋内神経や神経筋接合部にも特に異 常はみられなかった。

老 爽

MyD の筋病理変化に関しては、従来中心核の増加、ring fiber、type 1 線維優位などがその特徴としてあげられてきたが、最近 ragged red fiber の存在も注目されている。ragged red fiber は1966年 Shy ら¹⁾によって初めて報告されて以来、いわゆるミトコンドリアミオパチーとの関連で注目をあび、最近ではミトコンドリアの電子伝達系の酵素異常まで同定された疾患もある。MyD における ragged red fiberに関しては、Carpenter²⁾、Ono³⁾ らにより報告

されているがいまだ生化学的分析はない。我々は今回筋抽出物のミトコンドリア酵素活性を検討したが、上腕二頭筋の分析で cytochrome coxidase 活性の軽度低下がみられたことは興味が持たれる。 MyD は臨床的に multisystem disorder であり、病因的にも全身の臓器にまたがる酵素異常などの可能性もあるからである。一方、先天性 MyD はいわゆる成人型のMyD の筋病理所見とは全く異っており、母親の子宮内環境、および筋線維のタイプの分化など神経性因子の影響も考えられるが、本例の多くの部位から採取した筋線維のタイプの分析では、部位により fiber type の分布など大きな差異が認められ、今後多くの症例の詳細な検討を要するものと思われる。

まとめ

先天性および成人型の MyD の筋病理学的・ 生化学検討を行い、ミトコンドリア異常とfiber type を中心に検討した。

文 献

- Shy GM, Gonatas NK et al: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. I. Megaconial myopathy. II. Pleoconial myopathy. Brain 89: 133, 1966
- Carpenter S, Karpati G: Myotonic dystrophyadult. in Pathology of Skeletal Muscle, ed by Mastaglia FL, Walton JN, Churchill, Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne 1984, p. 612
- Ono s, Kurisaki H et al: "Ragged-red" fibers in myotonic dystrophy. J. neurol Sci 74: 247, 1986

若年より肺胞低換気を呈した 先天性筋ジストロフィーと考えられた1例

班 員 石 原 傳 幸 国立療養所東埼玉病院

共同研究者 宮 川 雅 仁¹), 儀 武 三 郎¹) 青 柳 昭 雄¹), 福 田 純 也²)

¹) 国立療養所東埼玉病院 ²) 川崎市立川崎病院病理

要旨

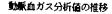
先天性筋ジストロフィーと診断され、9歳時に呼吸不全で死亡した男児を経験した。剖検では中枢神経系に異常を認めず、骨格筋はジストロフィー変化と思われた。呼吸筋にはセントラルコアが認められた。重症型 CMD に類似してはいるが若年より呼吸不全を呈した点で特異であり、新しいタイプの CMD となりうる可能性があると考えた。

先天型筋ジストロフィー(以下 CMD と略す)の分類は、現在独立した疾患単位として認められるようになった福山型先天性筋ジストロ

フィー(以下 FCMD)および Ullrich 型筋ジストロフィーの2型を除くと、明確ではない。 我々は知能障害を欠き、若年より肺胞低換気を 呈した2例を経験し、うち1例が死亡し剖検す る機会を得たので筋組織化学所見を中心に発表 する。

症 例

9歳2ヶ月で死亡した男児。妊娠・出産に異常なし。頸定は6ヶ月、寝返えりは7ヶ月、つかまり立ちは12ヶ月、独歩は不能であった。2歳時某大学病院で FCMD の診断を受け本院に受診、CMD として外来通院していたが、就学



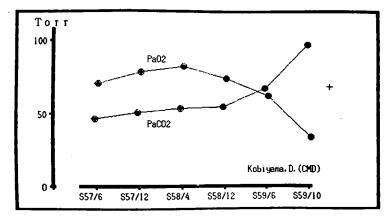


図1 動脈血ガス分析値の推移

年令に達し本院併設養護学校に入学目的で6歳 時本院に入院となる。血族結婚はなし。同胞は 他に姉一人。家族歴・既往歴には特に問題はな い。

入院時の体重は15.3 kg, 身長111 cm と体格は小さかった。歩行, いざり, 寝返えりは全く不能, 筋萎縮は顔面をも含め全身性。仮性肥大は認められなかった。筋力低下は近位筋優位で, 近位では1~2程度であった。左凸側弯症あり, 関節拘縮は足関節, 膝関節に認められた。知覚障害・病的反射なく, 腱反射も見られなかった。EMG では針筋電図でいわゆる筋原性パターン, MCV は上肢で73.7 m/sec と正常範囲内であった。血清 CK は100ないし200程度(正常60~80 IU 以下)で軽度上昇程度であった。

入院後、6歳時動脈血ガス分析を施行したところ、PaO₂ 69.7 Torr、PaCO₂ 45.8 Torr と肺胞低換気像を呈した。その後 PaCO₂ は徐々に上昇し、8歳10ヶ月でPaO₂ 61.3 Torr、PaCO₂ 66.5 Torr と PaO₂ と PaCO₂ が逆転した。この時点の AaDO₂ は7.9 Torr と正常範囲内に留まっていた。死亡前日の PaO₂ は 33.1 Torr、PaCO₂ 96.2 Torr であった。(図1)病理診断

主病変: 先天型筋ジストロフィー

骨格筋萎縮

舌筋萎縮

横隔膜筋萎縮

心筋萎縮 (175 g), 両室とも拡張

随伴病変:1.肺うっ血,慢性気管支炎

- 2. 肝うっ血,脂肪変性,中滴性中 等度
- 3. 腎うっ血、混濁腫脹
- 4. 胃腸管うっ血
- 5. 慢性膀胱炎
- 6. 慢性扁桃炎
- 7. 慢性食道炎
- 8. 腸管リンパ 織増生
- 9. 中枢神経系には特記すべき異常なし。

剖検時に舌,上腕二頭筋,腹直筋,腹斜筋, 横隔膜,第2肋間筋,第9肋間筋などを採取 し、液体窒素・インペンタンで凍結固定を施行 した。凍結連続切片を作成し組織化学染色を施 行した。

結 果

上腕二頭筋:筋線維の著しい消失,結合織と 脂肪織の増加が著明であった(図2)

腹直筋:強い脂肪織増殖がみられ筋線維は全 く認めなかった。

腹斜筋:よく筋線維が保たれていた。ATPase 染色では type 1 fiber の萎縮がみられた。 (図3)

横隔膜:筋線維は比較的よく保たれ,筋線維は円型化し結合織の増生は軽~中等度であった。

肋間筋:第9肋間筋は筋線維が非常によく保存されていたが筋線維径は小さかった。第2肋間筋では横隔膜と同様の所見であった。ATP ase 染色では第2肋間筋は殆どが type 1 fiber,

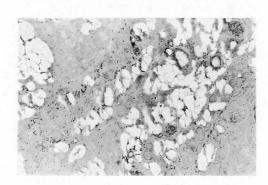


図2 上腕二頭筋 (H&E 染色, ×62倍) 著しい筋線維の消失, 結合織と 脂肪織の増生を示す。

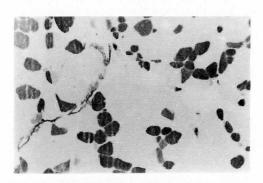


図 3 第 9 肋間筋(ATPase 染色 pH 4.3)×154倍 type 1 fiber の萎縮を示す。

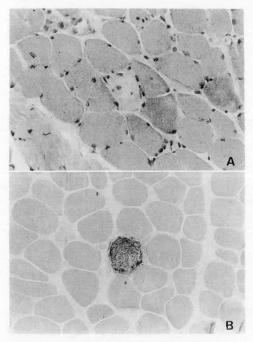


図4 A: H&E 染色 309 倍, 壊死線維を示す。 B: Al-p 染色 309 倍, 再生線維を示す。 A, B共に第9 肋間筋

- 表1 先天性筋ジストロフィーの分類 Classifacation of CMD (Nonaka & Chou. 1979)
- 1. Severe CMD including myogenic AMC.
- 2. Benign CMD without specific features.
- 3. CMD with CNS involvement: FCMD
- 4. Micellaneous CMD.

第9肋間筋では type 2 fiber もよく保たれていた。第9肋間筋では壊死・再生線維が散見され、全体としてジストロフィー変化と結論した。呼吸筋の NADH-TR 染色結果では、DMD と同様のコアが横隔膜と第2肋間筋に認められた。(図4,5)

考 案

1979年埜中の CMD 分類を表 1 に示す $^{1)}$ 。本例はこの分類の 1 の severe type とも考えられるが severe type の criteria には肺胞低換気について触れられていない。 したがって 4 の miscellaneous の中に分類されることとなる。次に1980年福山の分類を表 2 に示す $^{2)}$,subtype

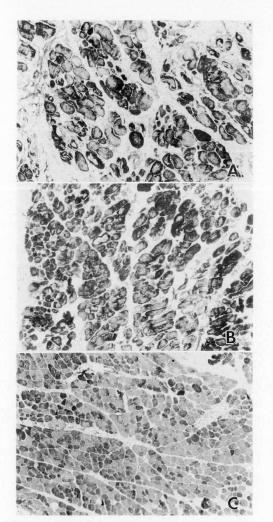


図5 A: 横隔膜, B:第2肋間筋, C:第9肋間筋。 共に NADH-TR 染色, 62倍。 横隔膜と第2肋間筋ではジストロフィー変化 とセントラルコア変化を著明にみるが第9肋間 筋ではこれらの変化が殆どみられない。

の I、Ⅲ、Ⅳ、Vは全て FCMD とその variant と考えられており、この分類をあてはめるとすれば、知能障害と仮性肥大を欠くことから Ⅲの severe CMD となる。現時点ではここに分類しておくのが妥当と考えられるが、ここで CMD 分類の criteria に肺胞低換気がとり上げられたことがないことを問題点として強調したい。

我々はすでに FCMD は肺胞低換気に陥りに くく、横隔膜は DMD と同様に障害されるが 肋間筋が保存されることがその原因であろうと

表 2 福山型先天性筋ジストロフィーの分類 Subclassification of Fukuyama CMD (Fukuyama, 1980)

Subtypes	Mental Defect	Walking Ability	Pseudohypertrophy
I	+	_	+~-
П	_		_
Ш	+ .	. +	-
IV	\pm	+	+
V	+	_	_
Our Case	_	_	-

発表した³⁾。本例の呼吸筋は横隔膜,上部肋間筋が強く障害され,下部肋間筋は大変よく保たれており,DMD や FCMD とは全く違う像を呈した。一率に肺胞低換気といっても疾患毎に全く違った病理像,臨床像を呈することは興味深い。したがって,今後各種疾患別の肺機能障害進展過程を明らかにするべきであろう⁴⁾。

文 献

1) Nonaka I, Chou SM: Congenital muscular dystrophy. In Handbook of Clinical Neurology, ed by

Vinken PJ, Bruyn GW, vol. 41, Diseases of Muscle, North-Holland Pub. Co, Amsterdam 1979, p. 29.

- 2) Fukuyama Y, Osawa M: Congenital muscular dystrophy: Clinico-nosological aspects. In Muscular Dystrophy, ed by Ebashi S, University of Tokyo Press, Tokyo, 1982, p. 399.
- 3) 石原傅幸, 儀武三郎ら:福山型先天性筋ジストロフィーの死因について臨床神経, **24:** 968, 1984
- 4) 石原傳幸, 津谷恒夫ら: Duchenne 型筋ジストロフィーの呼吸障害, 総合リハ, 14: 591, 1986

進行性筋ジストロフィー症における舌の組織学的研究

班 具 南 良 二

国立療養所八雲病院

 共同研究者
 永
 岡
 正
 人¹¹,
 若
 井
 周
 治¹¹,
 岡
 部
 稔¹¹

 亀
 田
 桂
 司¹¹,
 安
 中
 俊
 平¹¹,
 舘
 延
 忠²¹

 篠
 田
 実³³,
 雨
 宮
 章⁴¹

- 1) 国立療養所八雲病院 2) 札幌医科大学小児科
- 3) 函館医師会病院小児科 4) 北海道大学歯学部口腔病理

要 旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 3 例, 脳性麻痺 (CP) 1 例の剖検例, および, mdx マウスについて, 舌の組織学的検索を行なった。DMD の舌筋は, 他の骨格筋と同様に, 筋線維の大小不同, 変性, 壊死, 再生が見られ, また type II fiber のとった。 DMD に fiber の肥大, type II fiber の萎縮が見られたが, 筋線維タイプの分布異常は認められず, 筋線維も多く残存しており, 変性は軽度であると思われた。 mdx マウスでは, 特に再生が活発で, 中心核を有する線維が見られ, type II fiber が control よりも多かったが, 他の骨格筋よりは, 中心核を有する線維が少なく, DMD と同様に, 変性が緩慢であると思われた。

目 的

進行性筋ジストロフィー症のうち Duchenne型 (以下 DMD と略す) に舌の肥大があるがい, その成因については, 未だ解明されていない。 舌も骨格筋の一種であるが, 末期においても, その機能を果たしており, 他の骨格筋とは, 変性の程度が異なることが, 考えられる。 そこで, 今回我々は, DMD 3 例, 脳性麻痺 (以下 CP と略す) 1 例の剖検例から, 舌における組織学的検索を行ない, また mdx 筋ジスマウスと control マウスを解剖し, 舌と他の骨格筋と

の変性の違いを調べ,筋ジストロフィー症における,舌の組織学的解明を試みた。

対象および方法

国立療養所八雲病院における 剖検例から、 DMD 1 例について, 舌と 腓腹筋の 比較を, HE 染色で行なった。さらに、DMD 2例 (13 才と23才)と CP 1例(女29才)について, 死後3時間以内に舌背部の,舌尖から舌盲孔の およそ中間部位を取り出し、液体窒素で冷却し たイソペンタンで凍結後、薄切した。マウスは C57BL/10Sc-mdx の含7匹および control と して C57BL/10ScN の含2匹について、日齢 53日で体重を測定後解剖し、ヒラメ筋、長指伸 筋、咬筋、それに舌を喉頭蓋まで離断し、舌の 大きさ、 舌の重量を 測定、 同様にして 薄切し た。 染色は HE, Gomori trichrome 変法, NADH, oil red 0, ATP の各染色を行なっ た。また、組織の一部は、グルタール・アルデ ヒドとオスミウム酸の二重固定後、エポンに包 埋し電子顕微鏡による検索も行なった。

結 果

DMD の舌においては、CP に較べて結合織の 増生、脂肪浸潤、大小不同が 著明であり、opaque fiber、壊死線維なども見られ、他の骨格筋と同様な所見を示した。しかし、同一患者の腓腹筋と比較すると、舌の方が筋線維が多く

残存しており (写真1),変性が緩慢であるよう に思われた。また、ATP 染色では DMD, CP ともに、type I fiber, type II fiber がほぼ同

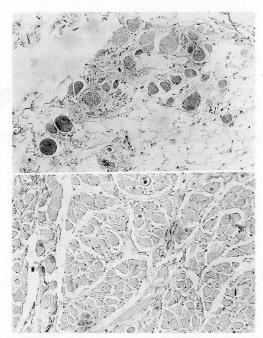


写真1 同一患者における,腓腹筋と舌の比較 上:腓腹筋 下:舌 H.E.染色 ×200

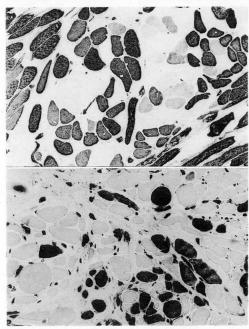


写真 2 CP と DMD の舌の比較 上: CP 下: DMD ATP 染色 (pH 10.7) ×200

数で、筋線維タイプの分布異常は見られなかったが、DMD においては、type I fiber の肥大および type II fiber の萎縮が見られた(写真2、図1)。

マウスにおいては、人に見られるような舌の 肥大は認められず(表1),組織像においても結 合織の増生、脂肪浸潤、大小不同などは著明

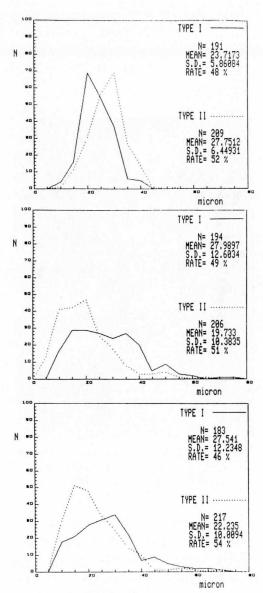


図1 人の舌筋の fiber type 別 histogram 上: C.P. ♀ 29 才 中: DMD 含 13 才 下: DMD 含 23 才 DMD において, type I fiber の萎縮, type II fiber の肥大が見られる。

表1 舌の大きさの比較 (平均値)

	人 DMD (例数)	人 control (例数)
舌の長さ (mm)	119.10 (19)	92.71 (60)
舌 の 幅 (mm)	62.30 (10)	54.68 (60)
舌の厚さ (mm)	26.00 (10)	16.61 (60)

	ネズミ mdx (例数)	ネズミ control (例数)
舌の長さ (mm)	12.43 (7)	13.25 (2)
舌の幅 (mm)	4.36 (7)	3.75 (2)
舌の厚さ (mm)	3.71 (7)	3.75 (2)
舌の重さ (g)	0.12 (7)	0.11 (2)
ネズミ体重 (g)	21.67 (7)	22.80 (2)

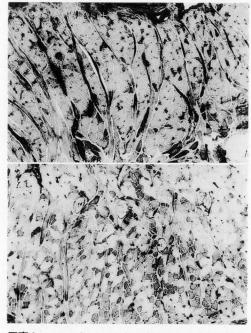


写真 3 control mouse と mdx mouse の舌の比較 上: control mouse 下: mdx mouse ATP 染色 (pH 10.7) ×200

では なかったが、中心核が 多く見られ、また control マウスの舌では type I fiber が 76% を占めるのに対し、mdx マウスでは逆に type II fiber が69%を占めた (写真 3、図 2)。 mdx マウスの中心核の出現率は、ヒラメ筋において72.4%、長指伸筋において、93.2%咬筋において79%と、日齢53日にして多くの筋線

維が再生線維で置き変わっていることが示唆さ

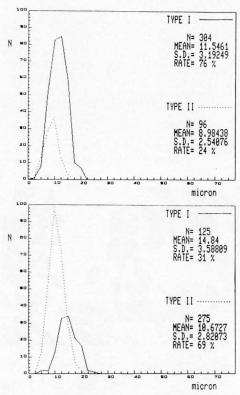


図2 マウスの舌筋の fiber type 別 histogram 上: control mouse 含 53 日 下: mdx mouse 含 53 日 mdx mouse は control mouse に較べて, type II fiber predominance である。

れるが 2), 舌においては 舌後部で35.1%, 舌中間 部で18.9%と,他の骨格筋よりは再生現象はなされてなく(表 2), 人と同様に,変性が緩慢で

表2 中心核の出現率

		ヒラメ筋	長指伸筋	咬 筋	舌後 部	舌中間部
acmtmol	中心核線維数 数えた筋線維数	3 467	25 1520	7 1255	8 485	7 586
	出 現 率	0.6%	1.7%	0.6%	1.6%	1.2%
mdx mouse	中心核線維数 数えた線維数	407 562	545 585	772 977	189 539	161 851
	出現率	72.4%	93.2%	79.0%	35.1%	18.9%

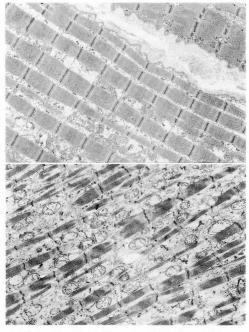


写真4 CP と DMD の舌の電顕による比較 上:CP 下:DMD ×3000 DMD において, mitochondria および 筋原線維間物質の増加が著しい。

あるように思われた。

電顕レベルでも、舌筋の壊死再生が活発に行なわれている像が見られ、DMD、mdx マウスともに、ミトコンドリアの集積および、筋線維の変性が著しかった(写真 4)。

考 察

舌は、他の骨格筋と較べて、筋線維の直径が 小さく、また部位により、結合織、脂肪の多い ところがある。また、電顕においても、ミトコ ンドリアが一般的に多く、他の骨格筋とは異な った像を呈する。

その意味では、舌は舌どうしの比較を要求さ れる。しかし、正常の舌の組織検索はほとんど 不可能であり、今回我々は、control としてCP を対象としたが、果して、CP の舌が正常の舌 と見なし得るのか、発声、摂食の不全から生ず る舌の機能低下が、舌組織に与える影響考慮し ない訳にはいかない。厳密には、DMD と筋疾 患を持たない CP の舌の比較ということにな る。また、生検ではないので、死後の変化があ る程度影響すると思われる。1986年, R. Yarom らは³⁾, Down 症候群の partial glossectomy を行ない、controlとして6名の舌の検索を行な っている。この舌の control は, 死後12時間以 上の剖検例であるが、type II A、II B の染め分 けは出来ないものの, IとⅡの染め分けは可能 であるとしており、その意味で、我々の死後3 時間以内というのは、type 分けにおいては、死 後の変化は、少ないものと思われる。

この、Yarom らの control のデータと我々の CP のデータを比較すると 30 、筋線維の直径は類似しているが、type II fiber の比率が我々の50 %に対し、 $60\sim70\%$ と多くなっている。この点に関しては果して CP による影響も考えなければならず、正常の舌の検索が要求されるところである。

一方 mdx マウスにおいては、人と異なり、脂肪浸潤、結合織の増加、大小不同は顕著ではなく、そのかわりに、中心核を有する線維が数多く見られ、再生現象が活発であると考えられる。しかし、舌においては、他のヒラメ筋、長指伸筋よりは中心核は少なく、人と同様に、他の骨格筋よりは、変性が緩慢であると考えられ

る。

また、control マウスに較べて mdx マウスでは、type II fiber が増大していたことは、再生線維によるものと思われるが、 埜中らによると 2 、30日を過ぎた mdx マウスでは極端にタイプ分けが不明瞭になるとあるが、今回我々は、incubation と preincubation の pH を色々変えることにより、分別が可能であった。

まとめ

DMD の舌筋においても、他の骨格筋と同様に、筋線維の大小不同、変性、壊死、再生が見られ、また type I fiber の肥大、type II fiber の萎縮が見られたが、筋線維タイプの分布異常は認められず、筋線維も多く残存しており、変性は軽度であると思われた。

mdx マウスでは,人に見られるような舌の肥大は,認められなかった。組織所見では,再生が活発で,中心核を有する線維が見られ,type

II fiber が control よりも多かったが,他の骨格筋よりは、中心核を有する線維が少なく、DMD と同様に、変性が 緩慢であると思われた。

文 献

- 1) 篠田 実,永岡正人ち: 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、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25,1985
- 2) 埜中征哉, 禹 満ら: 筋ジストロフィー筋の発育分化と壊死発現に関する組織学的, 組織化学的研究. 厚生省神経疾患研究委託費, 筋ジストロフィー症モデル動物の開発に関する研究, 昭和60年度研究報告書, 11, 1985
- Yarom R, Sagher U et al: Myofibers intongues of Down's syndrome. J Neurol Sci 73: 274, 1986

高分子量多機能プロテアーゼ

---骨格筋における免疫組織化学的局在---

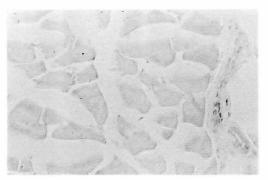
班 員 檜 澤 一 夫 徳島大学医学部第一病理

共同研究者 伊 井 邦 雄¹¹, 藤 井 義 幸¹¹ 田 中 啓 二²¹, 市 原 明²¹ 「1)徳島大学医学部第一病理 ²¹ 同, 酵素病理

目 的

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (D MD) などの種々の骨格筋疾患及び筋病変にお ける筋細胞の崩壊機序, とくに筋細胞成分の大 部分を占める myofilament を含む筋蛋白の崩 壊の機序の解明は細胞の病態生理、治療への糸 口に連なる重要な問題であるが、その多くがま だ不明である。近年 DMD における"膜異常 説" (Mokri et al. 1985, Carpenter et al. 1979 等) 以来,カルシウムによる細胞傷害,さらに カルシウム依存性中性プロテアーゼ (Dayton, 1975, 1976, 1981, Ishiura et al. 1980等) の 関与が注目されているが、実際の病変筋での局 在の 実態については その 詳細は 明らかではな い。他方、我々は数年来、細胞内の蛋白分解酵 素としては最も強力で、種々の myofilament 蛋 白の分解能をもつ Cysteine Proteinase (カテ プシンB. H. L.) 及びその inhibitor (cystatin α , β) に注目し、 種々の 筋疾患について 免疫 組織化学的に検討した結果, Rimmed vacuole 型 distal myopathy の骨格筋内空胞に一致して これら Proteinase の異常な増加を見出し、こ れら Proteinase 等による異常な"自己消化" 現象が 本症における 特異な筋細胞の 崩壊に 重 要な役割を果している ことを示した10。さらに DMD を はじめとする 種々の 筋疾患に おいて も, これら Proteinase の異常増加した筋線維

を見出し、種々の筋疾患においてもこれら Proteinaseが関与している可能性を指摘した。2)ー 方, これらライソゾーム性プロテアーゼとは別 に、非ライソゾーム性プロテアーゼについては 上述のカルシウム依存性中性プロテアーゼの他 にはまだよく知られていない。最近、肝、脾、 腎,肺,骨格筋など全身の諸組織の細胞内に広 く分布する非ライソゾーム性の中性プロテアー ゼが発見され、田中らは本酵素を精製し、その 物理化学的,酵素化学的諸特性,全身組織内含 量等を生化学的に明らかにしている^{3),4),5),6)}。 本酵素は 分子量 約75万 と プロテアーゼとして は異常に巨大分子の中性、セリン性プロテアー ゼで同一分子内に基質特異性の異る複数の触媒 活性部位をもち、通常不活性型で存在する多機 能酵素であって、高分子量多機能プロテアーゼ (HMWP) と呼ばれ (Ingensin と呼んでいる人 もいる⁷)ている。伊井らは田中らと共同して本 酵素の細胞内局在を免疫組織化学的に研究をす すめてきたが、本酵素が骨格筋細胞内にも豊富 に存在すること, 種々の筋線維蛋白等をも分解 すること等を明らかにすることができたので、 これまで我々がすすめてきた筋細胞(蛋白)の 分解機序の解明の一環として, 本酵素の病態生 理上の意義を明らかにすることを目的として, 今回はその第一段階としてその基礎的データの 一部を報告する。



長趾伸筋における HMWP の局在。 すべての筋線維にほぼ同様に陽性所見がみ られ 明らかな 筋線維型による 差は みられな い。×400, 抗 HMWP-HRP 免疫反応。



写真2 腓腹筋における HMWP の局在。

筋細胞内にびまん性に陽性で、ライソゾー ム, SR, T system を想起させるような小空 胞状あるいは管状の局在や、ミトコンドリア や筋原線維を思わせる顆粒状の局在様式を示 さない。また筋鞘核にもとくに陽性所見はみ られず、これら諸細胞小器管以外の細胞質内 に局在していることを示す。×800, 抗 HMWP-HRP 免疫反応。



写真3 ひらめ筋における HMWP の局在。 筋原線維の各帯とくにⅠ帯にやや濃染して みえる部分があるが, これは筋原線維自体の

もつ重屈析性によるものと思われ、真の局在 は筋原線維間にあると考えている。×800,

抗 HMWP-HRP 免疫反応。

材料,方法

正常ラット肝より、本酵素を精製し、家兎を 免疫して得られた抗体, IgG をペプシン消化し て Fab' とし, これにマレイミド法により西洋 わさび 過酸化酵素 (HRP) を 結合 させた 抗 HMWP-HRP 結合体を作製し、これまで我々 が行ってきた酵素抗体直接法により反応を行っ た。対象とした材料は、ラット (200-250 g, 雄)の全身諸組織(骨格筋については腓腹筋, ひらめ筋, 長趾伸筋) について, PLP 及び中性 緩衝ホルマリン固定後, 凍結切片 (7-10 µ) を 作製し、すでに発表している方法10,20により免 疫組織化学反応を行った。

結

腓腹筋, ひらめ筋, 長趾伸筋のいずれにおい ても, ほぼ同様に骨格筋細胞内に強い陽性所見 を得た。対照として抗 HMWP-HRP conjugate のかわりに正常家兎血清を 用いると 反応は 全く陰性であった。

陽性反応は筋鞘核以外の筋細胞質内にびまん 性に分布し、ライソゾーム, SR, T system を 想起させる小空胞状あるいは管状の局在、ミト コンドリアを思わせる顆粒状の局在, 筋原線維 を思わせる横断面での顆粒状, 縦断面での規則 正しい線状配列などはみられず、これら各細胞 小器管以外の細胞質内に本酵素が局在している ことを示した (写真1, 2, 3)。 また 筋線維 タイプ別を示す明らかなモザイク様のパターン はみられず、Ⅰ型、Ⅱ型筋線維のいずれにもほ ぼ同様に局在していると思われた。

考

本酵素は広く全身諸組織に分布しており、ラ イソゾーム以外の細胞質内に存在することが, 生化学的諸データからも推定されているが、今 回の骨格筋についての免疫組織化学的検索の結 果からも, ライソゾーム, 小胞体, T管, 核, 筋原線維以外の細胞質内に局在していることが 示唆された。

文 献

- Ii K, Hizawa K, Nonaka I, Sugita H, Kominami E and Katunuma N: Abnormal increases of lysosomal cystein proteinases in rimmed vacuoles in the skeletal muscle. Am J Pathol 122: 193-198, 1986
- 2) Ii K, Hizawa K, Kominami E and Katunuma N. Lysosomal cysteine proteinases and endogenous inhibitors in neuromuscular diseases-An immunohistochemical study of the skeletal muscle. Xth International Congress of Neuropathology, Stockholm, 1986
- 3) 田中啓二:細胞内蛋白質分解機構——リソゾーム 系と非リソゾーム系の機能分担。蛋白質核酸酵素 **30** (6): 441-459, 1985

- 4)田中啓二,市原 明:高分子量多機能プロテアーゼ複合体――その構造と生物学的役割――。日本応用酵素協会No. 20:1-22, 1985
- 5) Tanaka K, Ii K, and Ichihara A: A high Molecular Weight Protease in the Cytosol of Rat Liver. I. Purification, enzymological properties and tissue distribution. J Biol Chem (JBC) 261(32): 15197-15203, 1986
- 6) Tanaka K, Yoshimura T, Ichihara A, Kameyama K, and Takagi T: A High Molecular Weight Protease in the Cytosol of Rat Liver. II. Properties of Purified Enzyme. J Biol Chem (JBC) 261 (32): 15204-15207, 1986
- Ishiura S, and Sugita H: Ingensin, a High Molecular-Mass Alkaline Protease from Rabbit Reticulocyte. J Biochem 100: 753-763, 1986

筋緊張性ジストロフィー症における心筋の病理学的検討

班 負 亀 尾 等 国立療養所原病院

共同研究者 升 田 慶 三¹⁾, 三 好 和 雄¹⁾, 梶 原 博 毅²⁾

¹⁾ 国立療養所原病院 ²⁾ 広島大学第一病理

要旨

筋緊張性ジストロフィー症の2割検例の心筋 が光顕的並びに電顕的に検索された。

光顕的には、繊維化を伴なった巣状または瀰 慢性の心筋細胞の変性脱落が見られ、残存した 心筋細胞では萎縮が強かった。

電顕的には、筋原繊維の変化が見られること、とくに Z-band の拡張や streaming を伴ったものが多い。第二例では leptomere fibril がかなり多く見られた。

以上の所見から、今後、筋緊張性ジストロフィー症の心筋の変化が筋原繊維を中心に起こってくるものなのか、あるいは、これらの変化が二次的なものであるか明らかにしたい。又、leptomere fibril が増えていることがこの病変の本態と関係があるかどうかを追及したい。

目 的

Myotonic dystrophy は multisystemic disease として注目されているが、特に心臓病変の合併はかなりの頻度に見られる。しかし、心臓病変の発生機序に関しては不明な点が多く、形態学的な検索も比較的少ない。今回、潜血性心不全で死亡した myotonic dystrophy の2症例につき、その心臓を光顕的及び電顕的に検索したので報告する。

〔症例1〕42歳, 男性, 設計技師。

長女に myotonia あり。12指腸潰瘍及び尿路 結石手術の既往がある。

40歳頃から、下肢の脱力感、上肢の筋力低下

が顕著となり受診,前頭部の禿頭,筋萎縮と筋力低下,舌筋及び四肢筋の percussion myotonia がみられ,腓腹筋生検で,筋繊維の大小不同,核の中心移動,ring fiber, sarcoplasmic mass 等の異常所見を認め,筋緊張性ジストロフィーと診断された。

その後、心陰影の拡張と心不全徴候が現れ入院加療を行う。心電図では、P波の消失と左脚ブロックが認められ、UCG でも左右両室の拡張と壁の菲薄化が著明であった。

諸種の治療にもかかわらず、昭和54年7月、 心不全で死亡した。

病理解剖所見

全身の著明な浮腫と骨格筋特に四肢筋の萎縮 著明。心臓以外の病変として, 肺の欝血及び水 腫が目立ち,右肺,870g,左肺780gであった。 肝,及び,消化管にも欝血が目立つが肝臓の繊 維化は殆どみられなかった。甲状腺、副腎及び 睾丸の萎縮も目立った。腹水 2000 ml, 左胸水 570 ml であった。心臓は、重量 378 g, 心外膜 の脂肪織中等度、冠動脈は一般に直走し、左右 冠動脈に動脈硬化は殆ど認めず、その他の病変 もない。心臓を切開すると、内腔の著明な拡張 と菲薄化がみられ、後壁の一部には器質化した 血栓を認めた。左室厚は 0.9 cm で左室壁の繊 維化、特に乳頭筋及び心内腔下層の繊維化が広 範に 認められた。 繊維化は 心室中隔にも 目立 ち,右室は中等度に拡張し,乳頭筋は細く,右 室自由壁には小瘢痕が散見された。左右心房の 拡張, 心房壁の繊維化も目立った。

光顕所見

左室壁では後壁に貫通性の繊維化が見られ、 殆ど心筋細胞は脱落、消失しているが、少数の 心筋細胞が繊維性結合織内に散見された。残存 する心筋細胞では一般に萎縮が目立ち、細胞質 の hypereosinophilia とリポフスチンの増加を 認めた。これらの細胞では核はしばしば pyknotic となり、これら萎縮した細胞では空胞化を 伴ったものが認められた。右室では左室程顕著 ではないが、 巣状の 心筋脱落と 瘢痕化を 認め た。左右心房にも壁に心筋細胞の広範な脱落と 繊維化が目立った。

刺激伝導系の細胞では、洞房結節の細胞の脱落と繊維化が目立ち、結節細胞は少数残存するのみであった。房室結節は比較的良く保たれており、繊維化は目立たない。ブルキンエ細胞の変性と脱落が目立ち、残存する細胞の空胞化あるいは細胞全体のやせ細りがみられた。

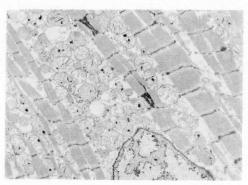


図1 筋原線維の減少と糸粒体の増加(第1例) ×5,300

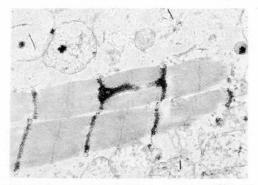


図2 Z-band の不規則な拡張と streaming (第1例) ×18,000

電顯所見

剖検時,左右両室壁の心筋細胞を電顕用に固定,包埋し,その微細構造を観察した。左右心室の心筋細胞はほぼ同様の所見を呈したが左室壁の心筋細胞に変化がやや目立った。

心筋細胞では、筋原繊維の減少と糸粒体の増加を認めるものが多く、多数の大型のリポフスチンを有していた(図1)。

筋原繊維の変化もかなり強く、特に、Z-band の不規則な拡張と streaming がみられた(図2)。 その他の細胞小器官に関しては 死後変化 が加味されているため詳細な所見は得られなかった。

症例 2 52歳 男性, 元工員

家系内発症不明, 幼児期より嗅覚障害, 17歳 肋膜炎, 肺浸潤, 37歳より聴力障害を訴える。 入院後, 心拡大と心電図異常, PQ の延長, 左 軸偏位, V1R 増高の心電図異常を認め, VCG で左室後面の起電力低下を示す。

死亡2年前から全身倦怠強く,心拡大も高度 となり,食思不振,嚥下障害で経鼻栄養とな る。誤嚥による気管支肺炎で死亡するまで寝た きりの状態であった。

病理解剖所見

体格中等度,栄養状態は比較的良い。浮腫は 殆ど認めない。心臓以外の所見では,右肺中, 下葉の欝血高度,右肺340g,左肺360g。両肺下 葉に充血と硬結を認める。肝欝血中等度,副 腎,睾丸の萎縮が目立った。胸水,右 150 ml, 左 100 ml。

心臓は重量340 g, 心外膜の脂肪織高度。冠動脈は直走し, 左右共動脈硬化は殆ど認められない。左室厚さ1.25 cm, 右室0.7 cm, 右室腔の拡張が目立つ。両室共繊維化巣の存在は明らかでない。

光顕所見

心筋繊維化の程度には左右差なく,左右両室,中隔全般に亘って認められる。特に強いのは左室乳頭筋である。又,脂肪浸潤が目立ち,特に右室に強い。組織学的には横紋の不明瞭,断裂,核内空胞形成,リポフスチンの沈着を認める。左室後壁の繊維化のある部分で,心筋細胞の不規則な配列を伴っていた。残存心筋細胞

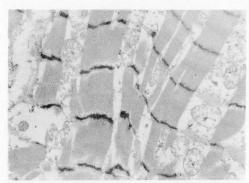


図3 Z-band の拡張 (第2例) ×1,100



図4 leptomere fibril (第2例) ×8,700

では萎縮性のものが目立った。

刺激伝導系の細胞では洞房結節の繊維化が目立った。房室結節の繊維化は軽度であった。プルキンエ細胞の繊維化は中等度であった。

電顯所見

第一例目と同様に筋原繊維の Z-band の拡張が見られた(図3)。同時に本症例では細胞質内に写真に示す様な leptomere fibril がかなり多数認められた(図4)。

考 案

筋緊張性ジストロフィー症に於ける心臓病変の合併は周知の所¹⁾²⁾ である。心電図学的異常についても多くの報告³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾が見られ、本症に見られる心電図変化の大部分は刺激伝導系、特に房室間の伝導障害であるとされる。第一例では P 波の消失と 左脚ブロックを、第二例に PQ 延長、左軸偏位と V1R 増高を認めた。第一例では病理学的に洞房結節の変性、萎縮及び脱落や繊維化を伴っていた。又、心房筋の広範

な脱落と繊維化が見られ、これらの所見は心電 図所見と良く一致した。2例共に刺激伝導系の 変化は洞房結節に最も強く、ついでプルキンエ 細胞の変性、脱落や繊維化が強く、房室結節の 障害はそれ程目立たなかった。

心筋の繊維化は第一例では左室壁特に乳頭筋及び心内膜下層の繊維化が広範に認められ、その他中隔にも目立ち、又、右室自由壁にも小瘢痕巣が散見された。第二例では両室共に肉眼的には繊維化巣が明らかでなかったが、光顕では左右両室、中隔全般に瀰漫性に見られ、特に左室乳頭筋で強かった。又、脂肪浸潤が目立ち、特に右室に強かった。

心筋細胞の電顕的な検索はこれまで極めて少なく心筋生検によるものが見られのりのある。それらによるとミトコンドリアの増加あるいは変性、小胞体の拡張、筋原繊維の配列の乱れあるいは部分的な消失や Z-band の肥厚と不規則性等が認められている。今回の症例では筋原繊維の変化が見られる事、特に Z-band の拡張や streaming を伴ったものが多く、第二例では leptomere fibril がかなりみられた。以上の所見から、今後、心筋の変化が筋原繊維を中心に起こってくるものなのか、あるいは、これらの変化が二次的なものであるかを明らかにしたい。又、leptomere fibril が増えていることがこの病変の本態とどのように関わっているかを追及したい。

文 献

- 1) 村上俊一ら:筋強直性ジストロフィーにおける心臓病変の病理組織学的研究. 「筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究」厚生省研究班, 昭和56年度研究報告書. p134, 1981
- 2) 檜沢一夫:筋強直性ジストロフィーの心筋病理を 中心に. 第24回日本神経学会総会抄録集. p. 11, 1983
- 3) Church SC: The heart in myotonica atrophica.

 Arch Intern Med 119: 176, 1967
- 4) 板原克也, 秋山巌ら:筋強直性ジストロフィー患者における心機能一心電図所見を中心として一. 「筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究」厚生省研究,昭和53年度研究報告書. p. 121, 1979

- 5)河合直樹, 外場巌ら: 心, 循環機能と評価テスト 筋ジストロフィー症の臨床, 祖父江逸郎ら編, 医 歯薬出版, 1985
- 6) 鬼頭昭三ら:特発性心筋症における骨格異常について. 日本臨床**33**: 3227, 1975
- 7) 松永宗雄, 馬場恒春ら:筋強直性ジストロフィー の心電図異常について. 「筋ジストロフィー症の 臨床病態および疫学的研究」厚生省研究, 昭和53 年度研究報告書. p. 117, 1979
- 8) 中川喬市, 加藤敏也ら:筋ジストロフィー症の心 電図所見. 心臓**3:** 458, 1971
- 9) Bulloch RT et al: Dystrophia myotonica with heart block: a light and electron microscopic study, Arch Path 84: 130, 1984
- 10) Tanaka N, Tanaka H: Cardiomyopathy in myotonic dystrophy. A light and electron microscopic study of the myocardium. Jap Heart J 14: 202, 1973

抗ミオシン抗体による人外眼筋の免疫組織化学的分類

班 員 檜 澤 一 夫 徳島大学医学部第一病理

共同研究者 藤 井 義 幸, 阿 部 潤 一 徳島大学医学部第一病理

要 旨

我々は人外眼筋における slow fiber の多様性をみるために、slow tonic fiber からなる鶏前濶背筋 (以下 ALD と略す)、slow twitch fiber からなるモルモットヒラメ筋 (以下 SOL と略す) に対する抗体 (抗 ALD 抗体,抗SOL 抗体) を 用いて 免疫組織化学的 検討を 行なった。

人外眼筋は抗 ALD 抗体,抗 SOL 抗体の反応性から4種類に分類することができた。このうち抗 ALD 抗体に反応する筋線維は人外眼筋特有の筋線維であり、その中には多重神経支配を受けた筋線維が含まれていた。

材料および方法

材料は神経筋疾患・眼球運動障害のない4割 検例より各々、上直筋、上斜筋および内側直筋 を採取し、未固定凍結切片、ホルマリン固定パ ラフィン切片を用いて検索した。

抗 SOL ミオシン抗血清の作製については、一昨年本会議にて報告した $^{\mathrm{D}}$ 。 また,抗 ALD ミオシン抗血清も同様の方法で作製したが,この抗血清はモルモット腓腹筋ミオシンで吸収を行なった。免疫組織化学的方法は ABC 法を用いて行なった。多重神経支配をみるためには,Succinic dehydrogenase (SDH) と Acetylcholinesterase (Ach-E) の二重染色により,筋線維の連続横断切片にて追跡した。

結 果

- 1) 抗体の検討:イムノブロッティング法では、抗 ALD 抗体は ALD ミオシンヘビーチェインとのみ反応を示したが、抗 SOL 抗体は SOLミオシンヘビーチェインのみならず、ALDミオシンヘビーチェインとも弱い交叉反応を示した(図1)。
- 2)免疫組織化学反応:抗 ALD 抗体,抗 SOL 抗体にそれぞれ陽性の筋線維の分布をみると,抗 ALD 抗体強陽性筋線維は眼窩側に多く認められ,中央側には少ない。一方,抗 SOL 抗体陽性筋線維は眼窩側,中央側共に認められるが,中央側により反応性が強い(図2)。なお,人一般四肢骨格筋は,抗 ALD 抗体には全く反応性を示さず,抗 SOL 抗体とのみ反応を示した。

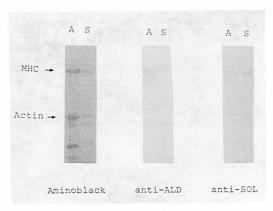


図1 MHC: myosin heavy chain

A: ALD myosin S: SOL myosin

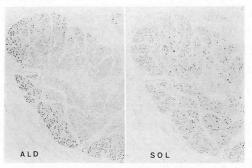


図2 上直筋パラフィン切片 左:抗 ALD 抗体反応 右:抗 SOL 抗体反応

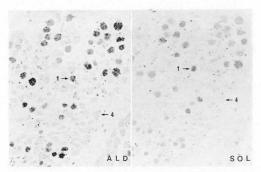


図3 上斜筋パラフィン連続切片 左:抗 ALD 抗体反応 右:抗 SOL 抗体反応 1:第1群筋線維

4:第4群筋線維

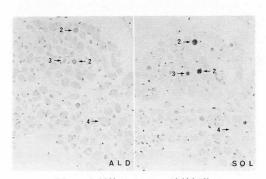


図4 上斜筋パラフィン連続切片 左:抗 ALD 抗体反応 右:抗 SOL 抗体反応

2:第2群筋線維 3:第3群筋線維 4:第4群筋線維

各抗体の反応性の強弱により、人外眼筋は、 抗 ALD 抗体強陽性、抗 SOL 抗体陽性の第 1群、抗 ALD 抗体弱陽性・抗 SOL 抗体陽性

da.	抗 ALD 抗体	抗 SOL 抗体
1群	++ **	+++
2群	+	++
3群		++
4群		

表 2

	orbital layer	central layer
group 1	23.9	1.6
group 2	3.3	9.6
group 3	0.6	4.8
group 4	71.3	83.3

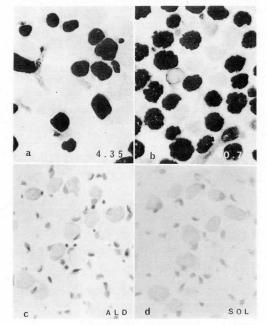


図5 上直筋連続凍結切片

a, b:ミオシン ATPase 反応

a:pH 4.35 前処置 b:pH 10.7 前処置 c:抗 ALD 抗体反応 d:抗 SOL 抗体反応

の第2群, 抗 ALD 抗体陰性・抗 SOL 抗体 陽性の第3群および抗 ALD 抗体・抗 SOL 抗 体共に陰性の第4群に分類することができた (表1,図3,4)。

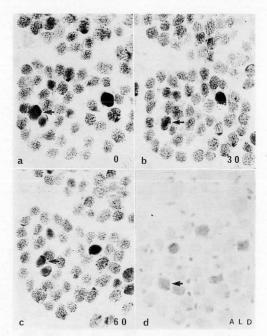


図6 上直筋連続凍結切片 a~c:SDH と Ach-E 二重染色 d:抗 ALD 抗体反応 矢印の抗 ALD 抗体陽性筋線維は a 断面 で Ach-E 活性を示し, b 断面で不活性と なり, a から 60 μm 離れた c 断面で再び 活性を示している。

各群とミオシン ATP ase 組織化学反応を対比してみると、 $1 \sim 3$ 群はすべて pH 4.3ミオシン ATP ase 陽性筋であった(図 5)。

各群の割合をみると,第4群が外眼筋の大部分を占め,中央側・眼窩側共に70~80%であった。第1群は大部分眼窩側に存在し,第2群・第3群は中央部に多く認められた(表2)。

SDH と Ach-E の二重染色では、多重神経 支配筋は抗 ALD 抗体陽性の第1群・第2群 に含まれる筋線維であった(図6)。

考 察

slow tonic fiber よりなる鶏 ALD および slow twitch fiber よりなるモルモット SOL より抽出したミオシンに対する抗体を免疫組織 化学的に応用することで,人外眼筋は 4 群に分類できた。このうちいずれの抗体とも反応しない第 4 群,抗 SOL 抗体とのみ反応する第 3 群はそれぞれ一般四肢骨格筋における fast およ

び slow twitch fiber に対応するものと考えられる。一方、抗 ALD 抗体陽性の第 $1 \cdot 2$ 群は外眼筋特有の多重神経支配筋 と 考えられるが、第 $1 \cdot 2$ 群は分布する位置の異なっている点が興味深いと思われる。

鶏筋は組織化学的に I 型,II A・II B型,III A・III B型に分類されている²⁰。ALD はIII A・III B型筋線維からなり,両筋線維とも 多重神経支配を受けた slow tonic fiber である。また,鶏 I 型線維は slow twitch fiber であるが,多重神経支配を受けている。今回我々の分類した人外眼筋の第1・2 群筋線維は,収縮の様式からは多重神経支配を受けた slow tonic fiber なのか slow twitch fiber なのか今後の検討が必要と思われる⁸⁾⁴⁾⁵⁾。

Dystrophy chicken において、fast fiber (II型) が選択的に侵され、多重神経支配を受けた slow fiber (I,III型) は障害されないことが知られている。Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者においても、四肢骨格筋が高度に障害される末期まで、臨床的には眼球運動障害はなく、組織化学的にはミオシン ATPase上 pH 4.3 前処置陽性筋の 相対的増加が認められている60。このことは DMD において、外眼筋の多重神経支配筋が何らかの障害を受けにくい因子を持っている 可能性を 示唆している。今後、今回示した結果を基礎に DMD 例の外眼筋についても slow myosin isoform の動態を検討する。

文 献

- 1) 檜沢一夫,阿部潤一ら:型特異的抗ミオシン抗体 による骨格筋の免疫組織化学.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,355-360,1985
- Barnard E. A., Lyles J. M. et al: Fiber types in chichen skeletal muscle and their changes in muscular dystrophy. J. Physiol. 331; 331– 354, 1982
- Bormioli SP., Sartor S. et al: "Slow" myosins in vertebrate skeletal muscle; An immunofluore scence study. J. Cell Biology, 85; 672-681, 1980
- 4) Shafiq A., Shimizu T. et al: Heterogeneity of

- type I skeletal muscle fibers revealed by monoclonal antibody to slow myosin. MUSCLE & NERVE, 7; 380-387, 1984
- 5) Bormioli SP., Torresan P. et al: Immunohistochemical identification of slow-tonic fibers in
- human extrinsic eye muscles. Inve. Ophthalmol. Visual Sci., March; 303-306, 1979
- 6)藤井義幸,布村進作ら: Duchenne 型筋ジストロフィー症における外眼筋病変。日本病理学会誌,74;479,1985

筋ジストロフィー症毛細血管の Morphometry

班 員 三 池 輝 久 熊本大学医学部小児発達学講座

共同研究者 杉 野 茂 人, 多 久 肇 一, 吉 岡 毅 熊本大学医学部小児発達学講座

はじめに

私達はこの数年、preclinical stage における Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下 DMD と略)の検討がその原因をさぐる上で大切であることを述べてきた。そしてこのような症例の生検筋においては、①著しく多数の再生筋線維と少数の壊死筋線維が混在すること、②Opaque 線維よりもむしろ10~20本程度のグループを形成して存在する再生筋が重要であり、時にはまた壊死筋も同様のグループを形成していることを報告した10。

このことから本症の原因病理として血管系や神経系の関与が否定できない点を強調してきた。さらに昨年(昭和60年度)の班会議では3例のPreclinical stage の DMD 患児の,生検筋中の小血管について検討し,小動脈,小静脈を含めた微小血管の内皮細胞に水腫様変化を中心とした著明な変化が高頻度にみられたこと、および血小板の付着や凝集などが観察されたことを報告し,筋組織内におけるmicrocirculation defectが本症に関わっている可能性を示唆した²。。今回は同症例の毛細血管の morphometric な分析を行い,コントロール群のそれとの比較検討を行ったので報告する。

方法と対象

preclinical stage DMD 患児3例(8ヶ月, 10ヶ月,14ヶ月)の上腕二頭筋より得た生検筋 を型通り固定,抱埋後,超薄切片を作製しウラ ニール,鉛の二重染色を行った後,電顕観察 (日立H-300) を行い毛細血管の5千倍写真を 撮影したあと2万倍のプリントとし、image analyser (Kontron, IBAS2000, Zeiss, 西独) を用いて次の3つの項目について検討した。

1)内皮細胞面積, 2)管腔面積, 3)毛細血管面積。尚電顕的観察は1ブロックについて一切片とし,血管の撮影が二重にならないようにした。筋緊張低下を主訴とした6例の nondiagnostic 生検筋をコントロールとした。(4ヶ月,7ヶ月,10ヶ月2例,15ヶ月,16ヶ月)。

結 果

preclinical stage DMD 症例において毛細血管の面積及び内皮細胞面積はコントロール群のそれに比して有意に大きくその危険率は0.01%以下であった。しかし管腔面積には有意差がな

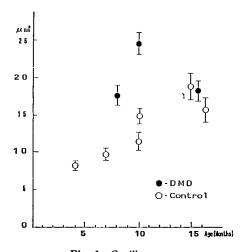


Fig. 1 Capillary area

Table 1 MORPHOMETRIC ANALYSIS of CAPILLARY DIMENSIONS

	Capillary area	Endothelial area	Endothelial fraction of capillary area per cent	Luminal area	Luminal fraction of capillary area per cent
DMD 1 (n=40)	17.68±1.26	12.28±1.04	70.8±3.37	5.40±0.63	29.2 ± 3.37
DMD 2 (n=30)	24.75 ± 1.52	17.31 ± 1.30	70.3 ± 3.10	7.44 ± 0.95	29.7 ± 3.10
DMD 3 (n=41)	18.46 ± 1.33	12.58±1.09	68.3±2.88	5.89±0.65	31.7±2.88
Control 1 (n=41)	8.26±0.59	4.69 ± 0.47	56.7±3.62	3.57 ± 0.40	43.3 ± 3.62
Control 2 (n=40)	9.91 ± 0.81	$\textbf{5.59} \!\pm\! \textbf{0.62}$	57.4 ± 3.69	4.31 ± 0.53	42.6 ± 3.69
Control 3 (n=28)	11.62 ± 1.23	6.15 ± 0.67	54.4 ± 3.31	5.46 ± 0.84	45.6 ± 3.31
Control 4 (n=23)	15.01 ± 1.07	8.49 ± 0.66	58.6 ± 3.92	6.52 ± 0.83	41.4 ± 3.92
Control 5 (n=20)	19.08 ± 1.77	6.78 ± 0.70	38.3 ± 3.97	12.30 ± 1.60	61.7 ± 3.97
Control 6 (n=18)	16.21 ± 1.68	9.12±1.10	56.3±3.23	7.08±0.85	43.7±3.23

DMD 1~3 はそれぞれ8カ月,10カ月,15カ月の症例を示す。

Control (以下 C) 1 は 4 カ月, C. 2 は 7 カ月, C. 3 及び 4 は 10カ月, C. 5 は 15ヵ月, C. 6 は 16ヵ月の症例を示す。数値は Mean ± S. E.

Table 2 STATISTIC ANALYSIS

	Capillary area	Endothelial area	Endothelial fraction of capillary area	Luminal area	Luminal fraction of capillary area
D ₁ vs C ₂	0.0001 (D ₁)	0.0001 (D ₁)	0.01 (D ₁)	N.S.	0.01 (C ₁)
D ₂ vs C ₃	0.0001 (D ₂)	0.0001 (D ₂)	0.0008 (D ₂)	N.S.	0.0008 (C ₂)
D ₂ vs C ₄	0.0001 (D ₂)	0.0001 (D ₂)	0.02 (D ₂)	N. S.	0.02 (C ₃)
D2 vs C3+4	0.0001 (D ₂)	0.0001 (D ₂)	0.0008 (D ₂)	N. S.	$0.0008 (C_{2+3})$
D ₃ vs C ₅	N.S.	0.0001 (D ₃)	0.0001 (D ₃)	$0.0009 (C_4)$	$0.0001 (C_4)$
D ₃ vs C ₆	N.S.	0.03 (D ₃)	0.007 (D ₃)	N. S.	0.004 (C ₆)
D ₃ vs C ₅₊₆	N. S.	0.0004 (D ₃)	$0.0001 (D_3)$	0.002 (C ₅₊₆)	$0.0001 (C_{5+6})$

 $D_1 \sim D_3$ は DMD. $C_2 \sim C_6$ は Control を示す。(Table $1 \otimes \mathbb{R}$) 数値は t 検定における危険率を示す。 アンターライン付きは対照例の方が有意に大きいことを示す。 () 内の文字は有意に大きい方を示す。

かった。この結果を表1,2 および図1,2 に示す。特に目立つのは DMD における内皮細胞の面積でその絶対値および fraction 共にコントロール (age-matched) に比して極めて大きいことが分った。

考 案

昨年の班会議において私達は DMD preclinical stage 3 例の生検筋中の小血管に1)内皮 細胞の水腫様変化,2)血小板付着,3)血小

板凝集などの変化が高頻度に認められることを報告し、微小循環障害が本症の筋崩壊に関わっている可能性を示唆した²¹。

1960年代後半から1970年代にかけて本症の筋組織内血管についていくつかの研究が報告されているが^{3~7)},いずれも本症において微小循環障害の存在を示唆する様な結論を得るに到っていない。この中で Jerusalem らは DMD において毛細血管がコントロール群に比して有意に大きいことと pale な内皮細胞を認めたこと,

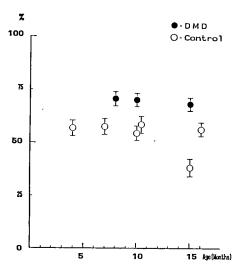


Fig. 2 Endothelial fraction

また Kochler も同様の pale な内皮細胞を認めたことを報告しているが、いずれも二次的な変化あるいは非特異的変化であるとして注意を払っていない。

Engel ら3) は1967年,本症が微小循環不全に より 起る 可能性を 示唆した後、 セロトニンや カテコールアミンを 用いた 動物実験を 行い, DMD 初期の変化に類似した筋組織の変化を作 り出すことに成功した^{8~10)}。 その後 Munsat ら¹¹⁾もセロトニンを用い動物実験を行い、壊死 と再生、再生筋のグルーピングを伴うミオパチ -を作成したが、この実験的ミオパチーの中に 血管内皮細胞の水腫様変化を認めた為にヒトの DMD の実験モデルになり得ないと結論づけて しまった。また DMD preclinical stage を認 められるような再生筋グループがセロトニンに よるミオパチーにも認められたがこの幼若細胞 の集団は癒合する前の筋線維芽細胞であり1本 の壊死筋線維より生じたものであるとしてグル - プ壊死の可能性を否定している。しかし1本 の壊死筋から複数の筋線維芽細胞が生じ癒合し て1本の成熟した筋線維になる過程を証明した 報告を私は知らない。少くともヒト DMD にお いてはすでに筋芽細胞の時期を過ぎた再生筋線 維の大きなグループが存在することは事実であ る¹⁾。

Munsat らの結論はこの2点からも疑問が残

る。この様な点をふまえた上での今回の私達の morphometric な分析では DMD preclinical stage における筋組織中の小血管がコントロー ルのそれに比し大きくなっておりその原因は内 皮細胞の腫大による面積の増大が中心であるこ とが示唆された。つまり DMD 初期の生検筋 においては壊死及び再生筋のグルーピングが認 められ, 小血管の内皮細胞は水腫状に膨れ, 血 小板の付着や凝集が認められ、毛細血管はその 大きさを著しく増しているのである。これらの 変化が末梢の血流障害を引き起しても不思議は なく、そのことにより筋線維が壊死におちいる ことも考え得ることである。これらの全てを二 次的変化または非特異的変化として捨て去るの はいかゞなものであろうか。毛細血管の面積の 増大及び pale な内皮細胞を報告した Jerusalem らの対象は3才6月から10才である4)ので 結合織の増加その他の二次的要因が多いかもし れないが私達の症例はこれまでほとんど報告の ない1才前の症例を含んでいる。上記したよう な小血管の変化が筋崩壊の原因として一次的で ないという確証はないのである。私達は結論と して次のことを述べておきたい。

- ①:これらの結果は膜説を否定するものではない。なぜなら内皮細胞の膜の異常が原因である可能性があるからである。
- ②また神経説を否定するものでもない。なぜな ら血管の異常を引き起すのは神経系の異常であ る可能性があるからである。
- ③以上のことを理解した上で今後特に preclinical stage の DMD 患者を中心に検討を進める必要があり、このことが本症の原因病理の解明に重要であると考える。
- ④また微小循環障害を考慮した上での DMD 治療についても今後考慮されるべきと考えられる。

- Miike T: Maturational defect of regenerating muscle fibers in cases with Duchenne and congenital muscular dystrophy. Muscle & Nerve, 6: 545, 1983
- 2) 三池輝久: DMD subclinical stage における毛細血管内皮細胞の変化. 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 60 年度研究報告書, 1986, p. 322
- Engel WK: Muscle biopsies in neuromuscular diseases. Pediatr. Clin. North Am., 14; 963, 1967
- Jerusalem F, Engel AG et al: Duchenne dystrophy. 1. Morphometric study of muscle microvasculature. Brain, 97; 115, 1074
- Bradley WG, O'Brien MD et al: Failure to confirm a vascular cause of muscular dystrophy. Arch. Neurol., 32; 466, 1975
- 6) Musch BC, Papapetropoulos TA et al: A comparison of the structure of small blood vessels in normal, denervated and dystrophic human muscle. J. Neurol. Sci., 26; 221, 1975
- 7) Koeler J: Blood vessel structure in Duchenne

- muscular dystrophy. I. Light- and electronmicroscopic observations in resting muscle. Neurology, 27; 861, 1977
- Mendel JR, Engel WK et al: Duchenne muscular dystrophy: Functional ischemia reproduces
 its characteristic lesions. Science, 172; 1143,
 1971
- 9) O'Steen WK, Barnard JL Jr et al: Morphologic changes in skeletal muscle induced by serotonin treatment; A light- and electron-microscope study. Exp. Mol. Pathol., 7; 145, 1967
- Parker JM, Mendel JR: Proximal myopathy induced by 5-HT-Imipramine stimulates Duchenne dystrophy. Nature, 247; 103, 1974
- 11) Munsat TL, Hudgson T et al: Experimental serotonin myopathy. Neurology, 27: 772, 1977

ヒトの筋細胞の培養と電顕的観察

班 員 福 山 幸 夫 東京女子医科大学小児科

要 旨

- 1. Rimmed vacuole myopathy (RVM) と Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) の患 者由来の骨格筋細胞を培養し、形態学的に正常 対照との差を認めた。
- 2. Creatine kinase (CK) 活性値は DMD では経時的に増加の著明な細胞クローンと軽度 のものとがあった。
- 3. RVM では、培養細胞で筋組織に見られた 空胞形成を再現することができた。
- 4. DMD では、CK 値の低い細胞クローンの存在を証明した。DMD における細胞の分化能の低下を示唆する所見を得た。

はじめに

遺伝性神経筋疾患の患者由来の筋細胞を培養し、細胞生物学的な特徴を検討することは、疾患の病態生理の解明に有用であると考えられる。ヒトの正常筋細胞や DMD 患者由来の筋細胞の培養系についての知見は各所で積み重ねられてきている^{1,2,3,4,5)}。今回我々は、正常および疾患筋由来の培養骨格筋細胞の形態学的観察と、CK 活性値の測定を行なったのでここに報告する。

対象と方法

対象は、図1のように13歳7カ月の RVM 1例、2歳3カ月の DMD 1例である。対照 として外科医の協力により外科手術時に得られた3例の正常骨格筋の細胞培養を用いた。細胞培養は、H. Blau の方法50 を一部改変して行なった(図2)。培養開始後1週間で cloning を行ない、培養筋細胞系を単離した。十分に増殖

SOURCE OF MUSCLE

	Case	Age	Diag
1	н. s.	13 y 7 m	Rimmed vacuole myopathy (RVM)
2	т. о.	2 y 3 m	Duchenne muscular dystrophy (DMD)
3	S.E.	3 y 2 m	Normal control
4	Т.М.	48 y	Normal control
5	н. ү.	29 y	Normal control

CELL CULTURE CONDITIONS

Growth medium

GM-1: Ham F-10 with 2% chick embryo extract and 20% fetal calf serum

GM-2: Ham F-10 with 2% chick embryo extract and 20% horse serum

Conditioning medium

CM: GM-2 exposed to confluent human muscle-derived fibroblast cultures for 24 hr, filtered through millipore filter, and diluted 1:1 with fresh GM-2

Fusion medium

FM: Dulbecco's modified Eagle's medium and 2% horse serum

All cells were grown at 37°C in a humidified incubator containing 5% CO₂ and 95% air.

図1 対象および筋細胞培養の条件

METHODS

Muscle sample (0.1-0.3 cm3) in Ham F10 medium at 4°C

Tissue dissociation

Trypsinization

Cell attachment technique

Maintain in CM

Cloning in GM-1

Maintain or store in liquid nitrogen

Change the medium to FM when the cells grow confluently

tion with the phase contrast microscope and assay creatine kinase the electron microscope (CK) activities

Morphological observa- Harvest the cells with 1% triton X-100 and

図2 方 法

したときに、培地を fusion medium (FM) に 変え, myotube の形成を光顕で確認し、電顕的 検討を加えた。CK 値の測定は、筋細胞を 5× 10⁴ ずつ35 mm dish にplating し、4日後に FM に変え, 経時的に 1% Triton X-100 処理 により 細胞をはがし、LKB kinetic analyser を用いて測定した。dish 当たりの蛋白質と CK 値は相関係数が 1 であるので、dish あたりの CK 値に基づき、筋細胞の分化の程度を判定し た。

結 果

正常対照,疾患筋細胞とも,培養開始後4日 目より筋細胞のコロニーが出現した(図3)。正 常対照の筋細胞は FM に変えてから2日目に fuse を開始し,数珠状に核が連なり多核の myotube となり、経時的に 成長していくのが 観察 された(図4)。横紋は認められたが、筋収縮は みられなかった。電顕では、myotube の周辺部 に myofibril が形成され、細胞質内に拡張した rough ER を有する細胞もあった(図5)。 RVM 由来の培養筋細胞では、位相差顕微鏡で 細胞質内に空胞を有する細胞を認めた (図6)。 電顕上, 図7のように, 疎な顆粒状物質で満た された空胞が筋細胞の細胞質内に散在して存在 していた。空胞は直径が $0.5 \, \mu \text{m} - 10 \, \mu \text{m}$ であ り、膜を有さないものが大半であるが、膜を有



培養開始4日目に出現した正常の筋細胞 $(\times 200)$



正常の筋細胞。clonal culture として 培養開始後15日目。 FM にかえてから 7 日目 myotube を形成している。(×200)



正常培養筋細胞の電顕像 bar=1 μm

するものも存在した。図8のように、ミエリン 様 層状構造物が 空胞内に みられるものも あっ た。DMD 由来の筋細胞では、大きく多角形に 広がり、多核を有し myotube を形成する細胞 のクローンが得られた (図9)。



図 6 RVM 由来の培養筋細胞の位相差顕微鏡像。 myotube の細胞質内に空胞を有していた。 (×200)

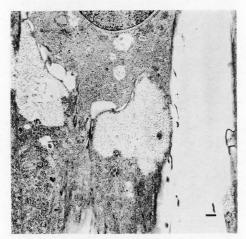


図7 RVM 由来の培養筋細胞の電顕像。 bar=1 μm



図8 RVM 由来の培養筋細胞の電顕像。 空胞内にミエリン様層状構造物がみ とめられた。bar=1 μm

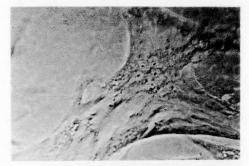


図9 DMD 由来の培養筋細胞の位相差顕微鏡像。 大きく多角形に広がり、多核を有する細胞ー すなわち altered myoblast phenotype を有 する細胞。(×200)

CK 値に関しては、RVM では、2つの細胞 クローンに関してバラツキはなく、FM に変えて後、5日から7日をピークにして増加するパターンを示した(図10)。DMD では CK 値が FM に変えてから著明に増加していく細胞クローン(2D2)と、増加が軽度のもの(2F9)とがあった(図11)。

考 察

神経筋疾患患者の筋細胞を培養する目的は以下の5点である。1)疾患筋細胞における発育と分化の異常を観察する。2)正常細胞の培養条件を変えることにより異常を再現する。3)疾患筋の組織における異常が見を培養系で再現する。4)培養系に移すことによって現われてくる異常を観察する。5)培養系を用いて治療の試みをする。

培養法も種々の改良が行なわれ、近年、DMDをはじめとして、筋疾患に関する知見が積み重ねられてきている $^{15-50}$ 。H. Blau らは1981年に satellite cell 由来の細胞を増殖させ、さらに fuse させて、多核の myotube を形成させる条件を報告した 50 。 我々はこの方法に基づき、本研究を行なった。また筋細胞の分化の程度の指標として CK 値を測定した。dish あたりの CK 値と蛋白量は相関係数が 1 である。このことから、CK 値は myoblast が fuse した後の細胞内における蛋白合成の指標と考えられ、即ち分化の程度を示している。

RVM において培養筋細胞を電子顕微鏡で観

Accumulation of CK activity in normal and RVM cell clones in culture

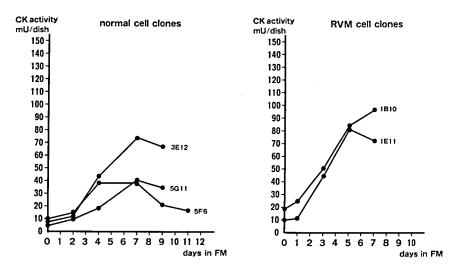


図10 RVM 由来の培養筋細胞クローンの CK 値

Accumulation of CK activity in normal and DMD cell clones in culture

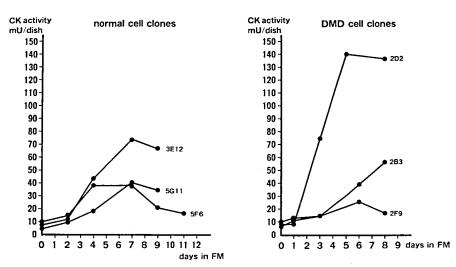


図11 DMD 由来の培養筋細胞クローンの CK 値。

察したところ空胞が認められた。また空胞内に ミエリン様層状構造物を認め、筋組織の電顕所 見と合致する結果を得た。CK 値は、RVM 由来 の 細胞クローンでは、正常と同程度(1EII)お よびそれ以上(1B10)の値を示していた。

RVM の2種の細胞クローンに関しては、分化能は障害されていないことが示唆された。本症

例で認められた空胞は A. F. Miranda らにより glycogen debrancher deficiency myopathy の患者由来の筋細胞培養において記載されている abnormal glycogen deposits の所見と類似していたっ。 Miranda らの症例は、glycogen debrancher activity が筋肉、肝臓で著明に低下しており、培養筋でも低値を示してい

た。

DMD 由来の筋細胞では、位相差顕微鏡上、 大きく平坦で多角形に広がり, 多核を有しmyotube を形成する細胞のクローンを得た。これ は、H. Blau らが altered myoblast phenotype を有する細胞と述べているものと形態学的に一 致していた⁶⁾。 彼女らによれば,筋細胞中のこ の細胞の占める割合は、正常と DMD では有 意の差があり、altered myoblast phenotype を 有する細胞は DMD の患者の年齢に従い増加 していると述べている。本研究においても,正 常および RVM の症例では、このような筋細 胞は認められなかった。CK 値は正常筋細胞に 比較して, DMD の細胞では経時的は著明に増 加するクローンと、増加がわずかのクローンが 見られたが、上昇の少ないクローン (2F9) は、 形態学的には, altered myoblast phenotype を 呈していた。即ち、2歳3ヵ月の DMD の患 者由来の細胞では、fuse 後に筋細胞の分化が著 明な 細胞クローンを 有すると いえる。 一方, altered myoblast phenotype を示す細胞クロー ンは分化能も低いということができる。

引用文献

- Askanas V, Engel WK: Normal and diseased human muscle in tissue culture. In: Handbook of clinical neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, Vol 40, North Holland Pub Co, Amsterdam 1979, p. 183
- 2) Askanas V, Engel WK: Diseased human muscle in tissue culture. A new approach to the pathogenesis of human neuromuscular disorders. In: Pathogenesis of human muscular dystrophies, ed by Rowland LP, Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, p. 856.
- Thompson EJ: Tissue culture of dystrophic muscle cells. Br Med Bull 36: 181, 1981
- Yasin R, Walsh FS, et al: New approaches to the study of human dystrophic muscle cells in culture. J Neurol Sci 58: 315, 1983
- Blau HM, Webster C: Isolation and characterization of human muscle cells. Proc Nat'l Acad Sci USA, 78: 5623, 1981
- 6) Blau HM, Webster C, et al: Defective myoblasts identified in Duchenne muscular dystrophy. Proc Nat'l Acad Sci USA 80: 4856, 1983
- Miranda AF, DiMauros, et al: Glycogen debrancher deficiency is reproduced in muscle culture. Ann Neurol 9: 283, 1981

筋ジストロフィー症における心筋細胞核 DNA の顕微螢光定量

班 員 柏 澤 一 夫 徳島大学医学部第一病理

共同研究者 桑 村 康 子¹⁾, 庄 野 正 行²⁾

¹⁾ 徳島大学医学部第一病理 ²⁾ 同総合研究室形態班

要 旨

筋ジストロフィー症例の心筋細胞核 DNA 量 を顕微蛍光測光を用いて測定した。

進行性筋ジストロフィー (PMD) 4例・筋緊張性ジストロフィー (MD) 2例および正常心 15 例・肥大心 6 例の 27 例を検討した。組織は左心室自由壁から採取・パラフィン包埋した後, 単離・染色し顕微測光した。

正常心筋細胞核 DNA の多倍体化パターンは 成長・加齢に 応じて 3 期に 大別された。 I 期 (胎生および新生児期):大部分の核が 2c (89.8 ±4.3%)で 2c-4c, 4Cが少数認められた。 II 期 (11才, 16才): 8cの核が出現 (2.6±1.3%)・2c の減少 (70±1.8%)・4c の増加がみられた。 III 期 (30才以上): さらに2cの核の減少 (60.5 ±6.9%)・4cと8c の増加がみられた。肥大心では400g をこえると16c が出現, 4cの減少・8c の増加がみられた。PMD・ MD の心臓では,萎縮あるいは正常の重量の心にも400g をこえる肥大心筋のパターンを認めた。

目 的

進行性筋ジストロフィー (PMD) や筋緊張 性ジストロフィー (MD) の心臓では心筋細胞 核の濃染・巨大化がしばしばみられ, これは心 が萎縮している時にも観察される。

肥大したヒトの心筋に大きな核が出現することは約100年前から気付かれており¹⁾, これらが4倍体・8倍体といった DNA 量が倍加した 多倍体の 核であることは, 1964年 Sandritter

and Scomazzoni²⁾ が初めて定量的に心筋細胞核 DNA 顕微吸光測光を行い明らかにした。以後,心重量の増加に従って多倍体化の進行することが認められるようになり,成長や加齢の過程および心肥大の過程において,DNA 合成による多倍体化がおこることが顕微測光法により明らかにされてきた^{8)~5)}。

しかし、筋ジストロフィー症の心臓における DNA パターンの 変化を 報告したものは 少な い⁶⁰⁷。

我々は PMD 4 例・ MD 2 例における心筋 細胞核 DNA 量を顕微蛍光测光にて定量した のでここに報告する。

材料と方法

剖検から得た左心室自由壁を用い,虚血による変化の多い心内膜下と心外膜下を除いた¹¹³。 また死後長時間経過した例,抗癌剤の投与を受けていた症例は除外した。

検索した症例は PMD 4 例 (Duchenne 型 3 例・ Limb-Girdle 型 1 例), MD 2 例の計 6 例である (表 1)。

観察した心筋部分の線維化は case 1・4・5 では肉眼的にも小灰白色病巣として明らかにみられ、case 6では顕微鏡的に数個の筋線維の拡がりに線維化がみられた。 case 2・3では使用した部分には線維化巣はないが心内膜下・心外膜下および他の左心室自由壁部分には顕微鏡的線維化巣を認めた。また相見ら8 による年齢・性別にみた平均心重量表に従うと case 1・2・3 は萎縮心、case 4 は正常重量心、case5・6は肥

表1 Autopsies of muscular dystrophies.

DMD: Duchenne type, L-G: Limb-Girdle type, MD: Myotonic dystrophy.

Case	Age	Sex	Heart Weight	Anatomical Diagnosis	Myocardial Fibrosis
1	22 y	М	140 g	DMD	+
2	15 y	M	160 g	DMD	_
3	57 y	M	220 g	MD	-
4	50 y	M	260 g	L-G	+
5	16 y	M	360 g	DMD	+
6	40 y	M	460 g	MD	\pm

表 2 Autopsied cases with normal and hypertrophic hearts.

d: day, y: year, M: male, F: female um: intra-uterine month.

Case	Age	Sex	Heart Weight	Anatomical Diagnosis
1	9 um	M	10 g	Lethal short-limbed dwarfism
2	6 d	F	20 g	Meningoencephalocele
3	11 y	F	140 g	Ornithine trancecarbamylase deficiency
4	16 y	M	270 g	Aplastic anemia
5	32 y	F	225 g	Subacute red liver atrophy
6	32 y	M	300 g	Chronic pancreatitis
7	40 y	F	320 g	MCTD
8	41 y	F	260 g	Weber-Christian disease
9	52 y	M	370 g	Liver cirrhosis
10	55 y	M	270 g	ALS
11	60 y	M	330 g	Granulomatous mycosis fungoides
12	66 y	M	260 g	Cholangioma
13	69 y	F	270 g	Parkinson's disease
14	74 y	M	325 g	Allergic granulomatous angitis
15	83 y	F	280 g	Peritonitis

Case	Age	Sex	Heart Weight	Anatomical Diagnosis
1	37 y	F	350 g	Diffuse interstitial pneumonitis
2	20 y	M	370 g	Paraquat toxicosis
3	59 y	F	430 g	Secondary amyloidosis
4	46 y	M	470 g	Heart failure
5	75 y	M	500 g	Liver cirrhosis
6	58 y	F	510 g	ITP

大心であった。

対照とした症例は循環器疾患がなく正常心重量をもつ15例,およびアミロイド・高血圧・心不全などによる肥大心6例である(表2)。

細胞単離法および染色法は高松ら⁹⁾ の方法に 従った。すなわち剖検心から得た左心室自由壁 心筋を,カルノア液で固定後,パラフィン包埋 し、 $100\sim150\,\mu$ の厚い切片を作製し、コラゲナーゼ・EDTA ・超音波を用い心筋細胞を単離した。AzocarminG 染色と acriflavine-Feulgen 染色を行い、落射式顕微蛍光測光器にて測定した。 また 同じ標本内の 線維芽細胞を 測定し、その蛍光量から 2 倍体の値(2c=2 component)を決定した。

研究結果

(1) 対照群。正常重量心の成長,加齢による DNA パターンの変化

核 DNA 量の各プロイディの百分比を年齢順に並べて比較したものを図1に示した。この図にみられるように、心筋核の多倍体化の程度によって3つの時期が区別できた。胎生9か月と生後6日から成る第 I 期は、大部分の核が2cから成り(89.8±4.3%)、4c(6.4±1.9%)、および2c~4cの間の核が僅かながらみられた。11才と16才から成る第 II 期では8cの核がみられるようになり(2.6±1.3%)、2cが減少(70±1.8%)、4cが増加(27.4±3%)していた。30才以上の第III 期では II 期に比し、2cの減少

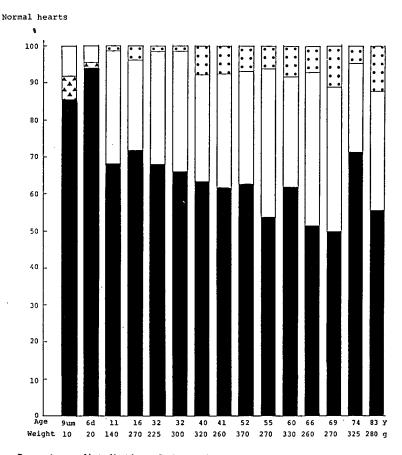
(60.5±6.9%) と4c (32.6±5.3%), 8c (6.9±3.4%) の増加を認めた。

(2) 対照群。成人肥大心における DNA パタ ーンの変化

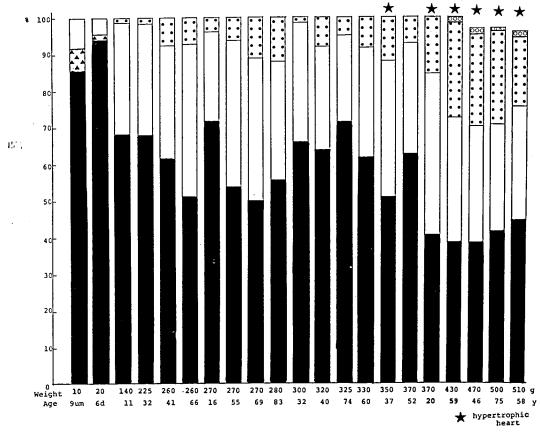
図2に正常の心および肥大心(★印)の各プロイディーの百分比を心重量の順に並べ比較した。心重量が370g までの肥大の例は正常対照群と同様のパターンをとったが、430g をこえる例では16cの核が出現し、4cの減少、8cの増加がみられた。

(3) 筋ジストロフィー症例に おける 心筋の DNA パターンの変化

図3に各プロイディーの百分比を心重量に従って同心重量・同年齢の対照群と比較した。筋ジストロフィー症の心筋では460gの肥大した



Percentages distribution of the ploidy classes of heart muscule cells in different ages and hearts weights. (■2c, ►23c, □4c, ►28c).



Percentages distribution of the ploidy classes of heart muscule cells in different hearts weights and ages.(■2c; ♣43c; □4c; ♣8c; ∞46c).

図 2

例のみならず220 g 以下の萎縮心例, 260 g の正常重量心例, 360 g の肥大心例にも16c の核を認め, 対照群の400 g をこえる成人肥大心筋にみられるパターンを示していた。すなわち筋ジストロフィー症では各例とも多倍体化が著しかった。ただし心重量460 g の例では同心重量の肥大心対照例と有意の差はなかった。筋ジストロフィー症心筋核の多倍体化の程度と心筋の線維化の程度との関係およびジストロフィー各型による差は明らかではなかった。

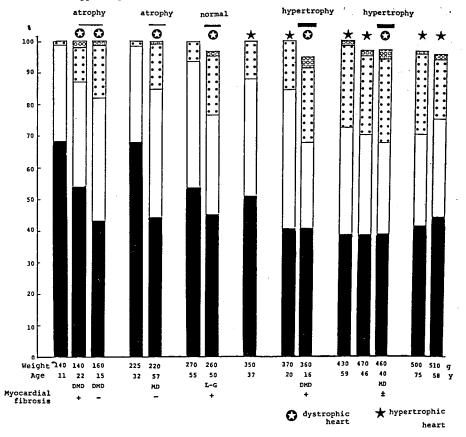
考 察

正常の心重量を示す対照群の DNA パターン をみると,新生児期と11才の間に大きな変化があり 2c-4c の核の消失・8c の核の出現・4c の

核の著しい増加が認められる。高松ら⁴ はこの変化は 9 才前後に 出現すると 報告して いる。 9 才頃に 多倍体化の 上での 転期が あることは Pfeitzer¹⁰ (2c の減少・4cの増加・8cの出現), Adler⁸ (2cと4c の逆転) の報告にもみられる。

対照とした肥大心筋の DNA パターンでは 400g を境にして16c の核が出現した。同じ現象は高松 によってもみられた。 Adler⁵⁰ は心重量が500g をこえると心筋細胞には肥大だけでなく増生もおこるとしているが、心筋に真の細胞分裂がおこるかどうかは不明であるが、いずれにしても心肥大の過程において新しい DN A合成がおこっていることが示唆される。

筋ジストロフィー症の DNA パターンでは 400g 以下の心臓の心筋にも16c の核を認め同



percentages distribution of the ploidy classes of heart muscule cells in different hearts weights and ages. (2; 4c; 4c; 64c).

図 3

心重量の対照群と比し著しい多倍体化がみられた。筋ジストロフィー症についての既報告⁶⁾⁷⁾でも同様の成績が得られているが,多倍体化の程度は異なっている。これは測光手段,測光標本の作製方法の違いが関係している。今回我々は高松ら⁶⁾の開発した新しい顕微蛍光測光法を用い,虚血変化をきたしやすい心内膜下,および虚血のみならず筋ジストロフィー症にて最も組織に変化をきたしやすい心外膜下の心筋細胞を除いて測定したことによると考えられる。

ジストロフィー各型による多倍体の程度の差 異、線維化と多倍体の関係は明らかにできなか った。

心筋細胞核の多倍体化が筋ジストロフィー症 においてなぜ促進するかは明らかでない。小児 期・成長期に発症し経過が長く,肋間筋・横隔膜などの呼吸筋の障害,胸椎弯曲など胸郭の変形が呼吸機能低下を起こし,心筋への負荷を増し心肥大をおこす以前に心筋細胞核の肥大(多倍体化)を促進しているのかも知れない。また福田ら¹¹⁾ は 特発性心筋症における 著明な 多倍体化を 報告し, 特発性心筋症には 心筋細胞核 DNA 分子に架橋損傷があるかも知れないと述べているが,筋ジストロフィー症にも同様の現象があるのかもしれない。

まとめ

PMD および MD の心筋では肥大心のみならず萎縮・正常重量心にも16c の核を認め、同心重量・同年齢の対照例と比し著しい多倍体化が

あり、これは400g をこえる肥大心筋にみられる DNA パターンと同様であった。

文 献

- Goldenberg, B.: Uber Atrophie und Hyper-trophie der Muskelfasern des Herzens. Virchows Arch. path. Anat. 103: 88, 1886
- Sandritter, W. and Scomazzoni, G.: Deoxyribonucleic acid content (Feulgen photometry) of normal and hypertriphical heart muscle fibers. Nature (Lond.) 202: 100, 1964
- 3) Adler, C. P. and U. Costabel.: Cell number in human heart in atrophy, hypertrophy, and under the influence of cytostatics. In: Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism. vol 6: Pathophysiology and morphology of myocardial cell alternation, ed. by Fleckestein, A. & G. Rona, University Park Press, Baltimore, 1975, 343.
- Takamatsu, T., K. Nakanishi, M. et al: Cytofluorometric nuclear DNA-determinations in infant, adolescent, adult and aging human heart. Histochemistry. 77: 485, 1983
- Adler, C. P. and H. Friedburg: Myocardial DNA Content, Ploidy Level and cell Number

- in Geriatric Hearts: Post-mortem Examination of Human Myocardium in old Age. J. Mol. cell Cardiol 18: 39, 1986
- 6) 近藤治男:人心筋 細胞核 の DNA 合成 と cell cycle 一個体発生とミオバチー症例における所見一. 四国医誌37:281,1981
- 7) 檜澤一夫:シンポジウム I:筋緊張性ジストロフィー症 5. 筋緊張性ジストロフィーの心筋病理を中心に. 臨床神経学23:1082,1983
- Aimi, S., S. Yasoshima, et al: Studies on the weight and size of internal organs of normal Japanese. Acta Pathol. Jpn. 2: 173, 1952
- 9) Takamatsu, T., K. Nakanishi, M. et al: Cyto-fluorometry on cells isolated from paraffin sections after blocking of the background fluorescence by azocarmin G. Histochemistry. 71: 161, 1981
- Pfeitzer, P.: Nuclear DNA content of human myocardial cells. Curr. Topics Pathol. 54: 125, 1971
- 11) 福田優,中西和夫ら:肥大心筋の DNA. 病理と 臨床1:717, 1983
- 12) 中西和夫: 2 核細胞及び多倍体細胞出現のメカニ ズム. 京府医大誌87:521, 1978

筋ジストロフィー症の神経筋接合部の構造解析

班 員 野 島 元 雄 愛媛大学整形外科

共同研究者 喜多岡 健 二¹⁾, 松 田 芳 郎¹⁾ 長 野 洋 司¹⁾, 出 崎 順 三²⁾ 1) 愛媛大学整形外科 ²⁾ 愛媛大学解剖学第 2

要 旨

mdx マウスと正常マウスの NMJ の後シナプス構造と筋線維表面構造の差異を明らかにするため、塩酸加水分解による筋内結合組織除去法を用いて走査型電子顕微鏡で観察した。

正常マウスにおける NMJ の形成は、楕円形の浅い陥凹から始まり、徐々に陥凹内に稜状の高まりが出現し、複雑な迷路状のシナプス溝となる。シナプスひだはピット状からスリット状へと変化する。mdx マウスでは、生後35日目までピット状を呈するものの割合が高く、正常マウスに比し、長期間未熟な形状を保持している。以上のことより、再生過程の筋線維のNMJ は、発生段階の後シナプス構造の分化を引き継ぎ、発生初期の形態を保持しているものと考えられる。

生後 140 日目では、筋線維の分岐や部分的な融合が観察され、以上の結果から、筋線維の再生過程の研究に mdx マウスが有用であると考えられた。

目 的

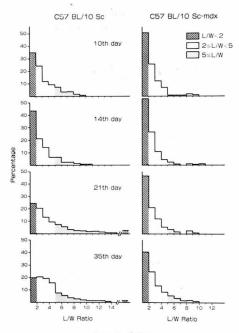
哺乳類骨格筋の神経筋接合部 (neuromuscular junction: 以下 NMJ) は、複雑に分枝吻合している終末軸索、およびその終末軸索に対応する筋表面の特殊に分化した構造から成っている。特に、NMJ の後シナプス筋表面は、シナプス溝 (synaptic groove) を形成し、その中に多数のシナプスひだ (junctional fold) を含

んでいるが、筋線維の収縮性の違い、発育過程、加齢、特に臨床的には種々の神経筋疾患や末梢神経障害などによって、これらの構造が著しく変化することが報告されており、機能と形態の関連が論じられている。

従来の研究から、PMDでみられる筋線維の 壊死の原因には、神経系の及ぼす影響は無いと 考えられている。しかしながら、形態学的に は、NMJにおいてシナプスひだの部分的な変 性や、構造の単純化などが透過型電子顕微鏡に よる観察から明らかにされて来ている。本研究 は、筋内結合組織および基底膜を塩酸加水分解 法で選択的に除去した後、走査型電子顕微鏡に よる観察を行い、正常マウスと筋ジストロフィー症のマウスの生後の発育分化過程における NMJの後シナプス筋線維表面構造、および筋 線維の形態を三次元的に観察し、両者を比較検 討し、筋シストロフィー症の病態解明の一助と することを目的とした。

実験材料と方法

筋ジストロフィー症マウス C57BL/10ScSnmdx (mdx マウス) および対照として C57BL/10ScSn (正常マウス) の長指伸筋 (extensor digitorum longus muscle) を用いた。生後1日,7日,10日,14日,21日,35日,60日,140日と各週齢毎に3~5匹づつを用い,体重1g 当り 0.05 mg の pentobarbital sodium (Nembutal) を腹腔内に注入して麻酔した後,長指伸筋を露出し、自然長のまま1側を光学顕



ヒストグラム

微鏡用標本として10%ホルマリンに浸し15分間 固定し, H-E 染色を施し, また, 他側は走査 型電子顕微鏡用標本として、3%グルタールア ルデヒドで浸し15分間固定した後、従来からの 手法を用いて処理した5)。さらに、mdx マウス と正常マウスの生後10日,14日,21日,35日の 各週齢から得られた写真をもとに、富士通 MB 25020 型 コンピューター と グラフテック DT 1000デジタイザーを用い、NMI の後シナプスひ だ (junctional fold) の数, その長さ (Length) と幅 (Width) の比 (L/W) を 計測し, シナ プスひだの形状を表す指標とし、L/W<2 を "pits", $2 \le L/W < 5$ & "short slits", $L/W \ge 5$ を "long slits" と大別しヒストグラムを作製 した。使用した筋ジストロフィー症マウス C57 BL/10 ScSn-mdx (mdx マウス) は、 X染色体 劣性の遺伝形式をとり、全ての homozygote は交配が可能で出生するマウス全てに病態が発 現するため、出生直後から発症機序の研究や、 臨床像、組織像の変遷過程の研究が可能であ る3)4)11)

結果及び考察

NMJ の形成過程については、正常マウスも

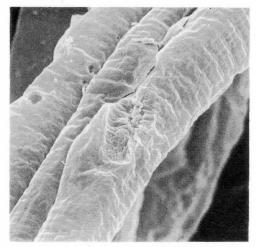


Fig. 1 筋線維表面に浅い長円形の陥凹がみられ, その中に少数のピット状の落ち込みがみられる。正常マウス生後1日目。

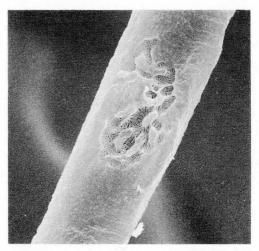


Fig. 2 シナブス溝が形成され,その中にピット状とスリット状のシナプスひだが混在してみられる。正常マウス生後14日目。

mdx マウスも同様に、生後 1 日目では後シナプス筋表面は 溝というより 単純な直径 $5\times 6\,\mu\mathrm{m}$ の楕円形の受け皿状の陥凹で、その表面に少数の直径 $0.1\,\mu\mathrm{m}$ 程度のピット状の落み込みが観察にされるにすぎない(Fig. 1)。生後 7 日目頃からその陥凹の中に筋形質の稜状の高まりが出現し、この陥凹が複雑なシナプス溝へと再構築される(Fig 2)。正常マウスと mdx マウスのNMJの、シナプスひだの数、シナプスひだの長さ(Length)と幅(Width)の比 L/W を表

TABLE 1 QUANTITATIVE ANALYSIS OF JUNCTIONAL FOLDS IN SCANNING ELECTRON MICROGRAPHS

C57 BL/10 Sc

Days after birth	10	14	21	35
Number of endplates examined	4	4 · (5)	5	4
Number of folds per endplates	177.7 ± 20.1	321.5±18.5**	415.6±57.8*	342±9*
Average L/W Ratio	3.12 ± 0.20	2.97 ± 0.01	$4.59 \pm 0.59**$	4.43 ± 0.43
% of folds with $L/W < 2$ $2 \le L/W < 5$ $5 \le L/W$	38.9 ± 3.1 43.6 ± 1.6 16.5 ± 2.7	43.6 ± 3.0 41.9 ± 3.0 14.6 ± 0.1	24.6±4.7** 43.8±3.8 31.4±6.2**	19.9±1.3 54.3±3.5** 25.0±4.0

All figures are mean values \pm SD. Significant difference, *(p<0.05) ** (p<0.01), compared to the foregoing stage (Welch's t test).

Folds with L/W < 2 are defined as pits, those with $2 \le L/W < 5$ as short slits and those with $L/W \ge 5$ as long slits.

TABLE 2 QUANTITATIVE ANALYSIS OF JUNCTIONAL FOLDS IN SCANNING ELECTRON MICROGRAPHS

C57 BL/10 Sc-mdx

Days after birth	10	14	21	35
Number of endplates examined	3	4	4	5
Number of folds per endplates	136.0±15.1	204.5±9.5**	168.7 ± 39.2	383.8±72**
Average L/W Ratio	2.69 ± 0.15	$\textbf{2.38} \!\pm\! \textbf{0.03}$	2.57 ± 0.12	$3.04 \pm 0.2**$
% of folds with L/W<2 2≤L/W<5 5≤L/W	50.4 ± 0.5 44.6 ± 1.0 5.1 ± 0.5	53.2 ± 2.4 41.7 ± 3.4 5.1 ± 1.0	51.8±1.23 38.1±1.6 10.1±1.5**	40.1±3.5** 46.3±1.5** 13.6±2.6*

All figures are mean values, $\pm SD$. Significant difference, *(p<0.05) ** (p<0.01), compared to the foregoing stage (Welch's t test).

Folds with $L/W \le 2$ are defined as pits, those with $2 \le L/W \le 5$ as short slits and those with $L/W \ge 5$ as long slits.

に示したものが Table 1 および Table 2 であ る。

正常マウス(Table 1)では、シナプスひだの数は生後21日目まで急激に増加する。一方生後10日目の NMJ は受け皿状の陥凹内に、ピット状を呈するシナプスひだが38.9%と高率にみられる。生後14日目から生後21日目にかけてシナプス溝は陥凹した状態から迷路状に発達するのに伴い、生後35日目ではピット状を呈するシナプスひだの割合は、19.9%に減少する。また、long slits の割合は生後10日目の16.5%から生後35日目では25%に、short slits は生後10日目の43.6%から生後35日目では54.3%に増加

する (Fig. 3)。

mdx マウス (Table 2) では、シナプスひだの数は生後21日目まであまり変化しないが、その後急激に増加する。また、生後10日目において pits の割合は50.4%と高く、生後35日目でも40.1%と高率に存在し、long slits の割合は13.6%と低く、short slits の割合は46.3%とあまり変化しない (Fig. 4)。これは、H・E染色にて生後14日目頃より広範な壊死がみられ、その後生後21日目頃から胞体が basophilic に染まり中心核を持った筋筒様の幼若な線維(再生線維)が増加する時期と一致している。また、シナプスひだは生後35日目でもピット状を呈す

るものが40.1%と高率に存在し、正常マウスの生後10日目と似たヒストグラムを示した。このことより、mdx マウスの NMJ の後シナプス構造は、生後35日目に至ってもあまり発育分化せず、正常マウスに比し長期間にわたり未熟な形状を保持していることが示唆される。 さらに、生後14日目頃より筋線維の壊死、その後の再生が活発に起こっていることから、再生している筋線維の NMJ は発生段階の後シナプス構造の分化を引き継ぎ、発生初期の形態を保持

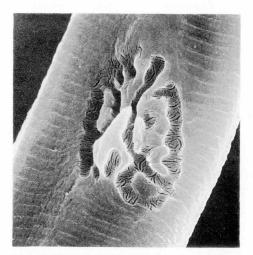


Fig. 3 発達した迷路状のシナブス溝と, その中 にスリット状をしたシナブスひだがみら れる。正常マウス生後35日目。



Fig. 4 小円形の陥凹が多数集合してシナプス溝を 構成している。mdx マウス生後35日目。

しているものと考えられる。正常状態でシナプ ス溝、シナプスひだなどの後シナプス構造分化 と, その形態の維持には支配運動神経の神経栄 養効果 (neurotro-phic effect) が深い関係を持 つことが推測されているが7,現在のところ,こ のような後シナプス側の構造分化がどのような 細胞学的機序に基づくものであるかは明らかで はない。ラットの生後発生時における筋細胞膜 の超薄連続切片による観察で、出崎らは6)、直 径 50~100 nm の coated および uncoated vesicles が多数存在し、成長中のシナプスひだ と融合する傾向にあること、電子密度の高い under-coating をもつ 0.2-0.5 µm の細胞内膜 系である vacuole の存在することを示してお り, これらがシナプスひだの成長に要求される 膜の 補塡に 関与している 可能性を 示唆してい る。筋ジストロフィー症マウスにおける特異的 な後シナプス構造分化にも, このような細胞学 的機序の障害, 欠陥が想定され, さらに詳細な 検討を行う必要があるものと思われる。

更に興味あることは、mdx マウスにおいて、 生後35日目からシナプス溝は小円形の陥凹の集 合としてみられるものが存在する。これは、生 後140日目でより顕著となった (Fig. 5)。また、



Fig. 5 小円形の集合により後シナプス構造が形成 されている。mdx マウス生後140日目。

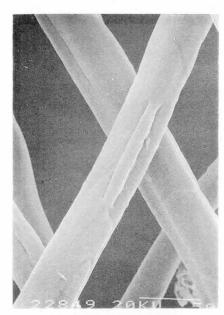


Fig. 6 筋線維表面に筋管様の分岐がみられ、 それの両端は母線維と融合している。 mdx マウス生後 140 日目。

Fahim ら⁹⁾ は、NMJ の老化に伴い、シナプス溝はU字型をしたものが多くなり、独立した島状の落込みの集合体としてみられるようになると報告している。これらのことより、再生線維のシナプス溝と、加齢によるシナプス溝の変化との間に類似の関係が存在することが推測される。

生後35日目以後の mdx マウス筋線維表面に は細胞核と思われる隆起がみられず、この時期 から、ほとんどが中心核線維に置き代わり表在 性の核が存在しないことを三次元的に示唆して いるものと思われる。さらに、mdx マウスでは 正常マウスや神経切断実験ではみられない2ヶ 所以上の筋線維の分岐や、筋線維の一部に割が 入り細い円柱状の娘線維様にみえるものなど筋 線維に関して複雑な分岐や部分的な融合などが 観察され, これらの現象は筋線維の部分的な再 生の結果生じることが示唆された (Fig. 6)。筋 線維の分岐は、1866年 Eulenberg と Cohnheim が報告して以来8), 光学顕微鏡および 透過型電 子顕微鏡的研究で、ヒト筋ジストロフィー症の Becker type や Duchenne type, および, 脊 髄性進行性筋萎縮症において多く観察されるこ とが報告されており1)2)10),これらの疾患の筋線 維の分岐などの病態解明に本実験動物の裨益するところ少なくないものと考えられる。

まとめ

mdx マウスと正常マウスの NMJ の後シナプス構造と筋線維表面構造の差異を明らかにするため、塩酸加水分解による筋内結合組織除去法を用いて走査型電子顕微鏡で観察した。

- 1. H・E染色にて、mdx マウスでは、生後21 日目から中心核線維の増加をみとめ、35日で半 数、60日で大部分が中心核線維となる。
- 2. 正常マウスにおける NMJ の形成は, 楕円形の浅い陥凹から始まり, 徐々に陥凹内に稜状の高まりが出現し, 複雑な迷路状のシナプス溝となる。シナプスひだはピット状からスリット状へと変化する。
- 3. mdx マウスでは、生後 35 日目までピット 状を呈するものの割合が高く、正常マウスに比 し、長期間未熟な形状を保持している。
- 4. 以上のことより、再生過程の筋線維の NMJ は、発生段階の後シナプス構造の分化を 引き継ぎ、発生初期の形態を保持しているもの と考えられる。
- 5. 生後140日目では、筋線維の分岐や部分的な融合が観察され、以上の結果から、筋線維の再生過程の研究に mdx マウスが有用であると考えられた。

文 献

- Bradley, W. G.: Muscle Fiber Splitting. Mucle Regeneration. ed by Mauro, A., et al., Raven Press, New York 1979, p. 215
- Bruce, H. L.: Skeletal Muscle Regeneration in Muscular Dystrophy. Muscle Regeneration. ed. by Mauro, A., et al. Raven Press, New York, 1979, p. 215
- Bulfield, G., Siller, W. G., et al.: X chromosome
 -linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse
 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 1189-1192,
 1984
- 4) Dangain, J. and Vrbova, G.: MUSCLE DEVEL
 -OPMENT IN MDX MUTANT MICE. Muscle
 & Nerve. 7: 700-704, 1984
- 5) Desaki, J. and Uehara, Y.: The overall morpho-

- logy of neuromuscular junctions as revealed by scanning electron microscopy. J. Neurocytol., 10: 101-110, 1981
- 6) Desaki, J. and Uehara, Y.: Formation and Maturation of Subneural Apparutuses at Neuromuscular Junctions in Postnatal Rats; A Scanning and Transmission Microscopical Study. Dev. Biol., submitted
- Duxon, M. J.: The effect of postsynaptic block on development of the neuromuscular junction in postnatal rats. J. Neurocytol., 11: 395-408, 1982
- 8) Eulenberg, A. V., and Cohnheim, R.: Ergebnisse der anatomischen Untersuchung eines Fa-

- lles von sogenannter Muskelhypertrophie. Verhandlungen der Beliner Medizinschen Gesllschaft, 1: 191-210. 1866
- 9) Fahim, M. A., Holley, J. A. et al.: Scanning and light microscopic study of age changes at a neuromuscular junction in the mouse. J. Neurocytol., 12: 13-25, 1983
- Hall-Craggs, E. C. B.: The significance of longitudinal fibre division in skeletal muscle. J. Neurol. Sci., 15: 27-33, 1972
- 11) Tanabe, Y., Esaki, K. et al.: Skeletal Muscle Pathology in X chromosome linked muscular dystrophy (mdx) mouse. Acta Neuropathol., 69: 91-95, 1986

運営の経過

〇昭和61年6月12日(木) 第1回幹事会

於:東京, ステーションホテル

〇昭和61年6月25日(木) 神経疾患研究委託分担研究事業申請書提出

〇昭和61年9月1日(月) 神経疾患研究委託事業の契約締結

研究課題 「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61年9月26日(金) 昭和61年度ワークショップ

第1回班員会議同時開催

於:京都,京大会館

〇昭和61年10月15日(水) 班会議発表演題および抄録提出

〇昭和61年12月4日(木) 昭和61年度研究班会議

5日(金) 昭和61年度研究班会議

第2回班員会議同時開催

於:東京、日本都市センター

〇昭和62年1月18日(日) 昭和61年度総合班会議

於:東京, 日本都市センター

〇昭和62年1月24日(土) 研究成果報告書提出

〇昭和62年2月28日(土) 決算報告書提出

昭和61年度ワークシッコププログラム

昭和61年9月26日(金) 於 京都, 京大会館

研修会

「データベースにおける臨床評価法統一のための研修」

司 会 井形昭弘,福永秀敏 講 師 松 家 豊 近藤 喜代太郎 大 沢 真木子 石 塚 隆 男

講演

「遺伝病の DNA 診断 |

司会高柳哲也

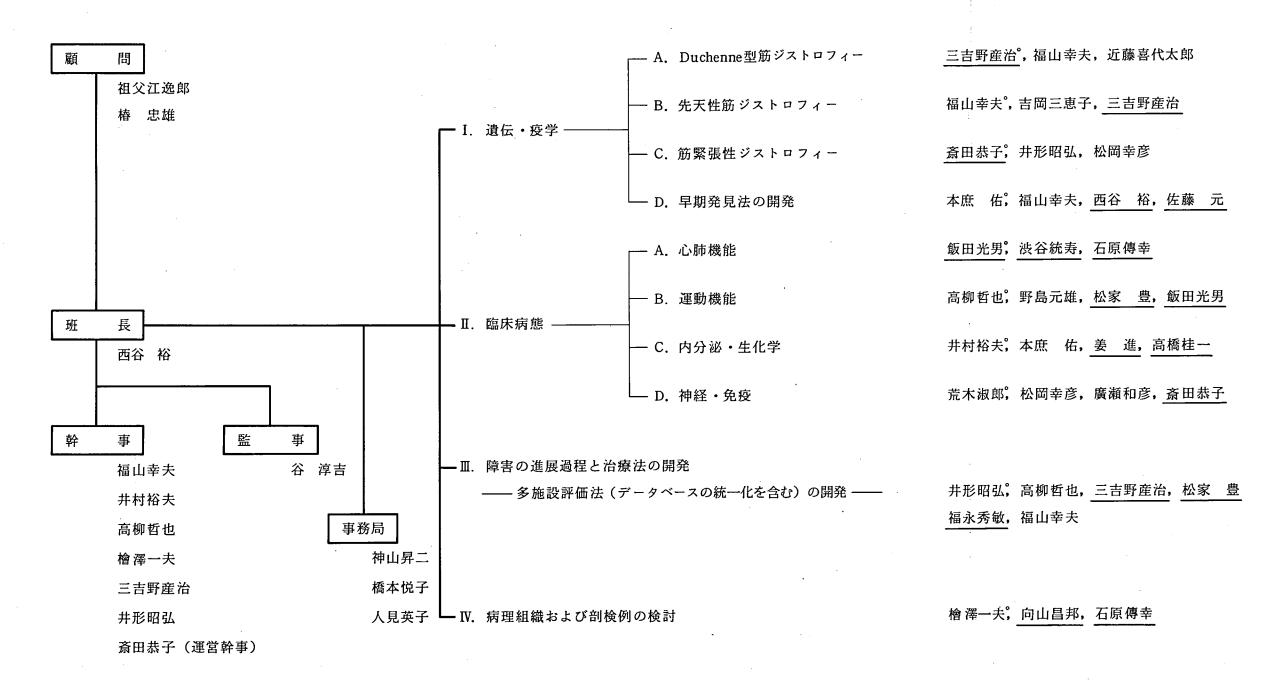
講 師 京都大学医化学教授 本 庶 佑

「神経疾患の画像診断の進歩」

司 会 西谷 裕

講 師 福井医科大学副学長 鳥 塚 莞 爾

昭 和 61 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



。曰:

プロジェクト責任者

アンダーライン: 国立療養所所属

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

•-	属におる地位	弱版	赵	数	数	赵	赋	政	瓜	财	赋	数	财	式
	形のなる	丽	数	数	数	数	窕	教	困	窓	髭	数	困	究
	台 晃 珵 惠	075-461-5121	03-353-8111	075-751-3111	07442-2-3051	0886-31-3111	0977-24-1221	0992-64-2211	075-461-5121	0888-47-0217	0166-51-3161	011-716-2111	011-596-2211	01376-3-2126
	住所所	京都市右京区鳴滝音戸山町8	東京都新宿区市ケ谷河田町 10	京都市左京区聖護院川原町 54	奈良県橿原市四条町 840	徳島市蔵本町3丁目18-15	大分県別府市大字鶴見町4548-58	鹿児島市宇宿町1208-1	京都市右京区鳴滝音戸山町8	高知市池 65	北海道旭川市花咲町 7	北海道札幌市北区15条西7丁目	北海道札幌市南区白川 1814	北海道山越郡八雲町宮園町 128
	ŀ	616	162	909	634	770	874	890	616	781 -01	070	090	061	049 -31
	所属	国立療養所字多野病院	東京女子医科大学小児科	京都大学医学部第2内科	奈良県立医科大学神経内科	徳島大学医学部第1病理	国立療養所西別府病院	鹿児島大学医学部第3内科	国立療養所字多野病院	国立療養所東高知病院	国立療養所道北病院	北海道大学医学部公衆衛生学	国立療養所札幌南病院	国立療養所八雲病院
ľ		杂	*	*	却	*	祀	77:	1	Η̈́□	1	化大郎	11	11
	谷	i	₩	椝	哲	1	展	品	# #	草	斑	喜代力	功	政
	.,,	⇔	∃	丰	뤟	费	岩野	光	田		#	攤		•
	田田	മ	妯	#	回	2	11]	#	凝	谷	敚	近	, al l	匨
	⋈	班	黄 韓	"	"	"	"	*	斯 中 中	配車	班員	"	,,	*
11 to 11 th	对担 钟究 課題番号	86-03-01	86-03-02	86-03-03	86-03-04	86-03-05	86-03-06	86-03-07	86-03-08	86-03-09	86-03-10	86-03-11	86-03-12	86-03-13

分担研究課題番号	* *		出	**	8	所。	⊩	住所	電話番号	所属にお ける地位
86-03-14	班員	数	吊	搬	ш	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	01762-4055	院長
-03-15	"	松	长	Ø₩	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
86-03-16		和	撥		比	国立療養所西多賀病院	982	仙台市鈎取字紅堂 13	0222-45-2111	院長
86-03-17	"	4	適	申	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
86-03-18	"	#	捶	৵	治	国立療養所下志津病院	284	千葉県四街道市鹿渡 934-5	0434-22-2511	医長
86-03-19	"	₩	闽	ద	半	国立療養所新潟病院	945	新潟県柏崎市赤坂町 3-52	02572-2-2126	医師
86-03-20	"	돭	괵	殿	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	院長
86-03-21	"	亱	긔	шШ	邦	国立武蔵療養所神経センター	187	東京都小平市小川東町 4-1-1	0423-41-2711	室
86-03-22	"	題	凝	柽	剏	東京都立神経病院	183	東京都府中市武蔵台2-6-1	0423-23-5111	当 堤
86-03-23	"	数	⇔		功	国立療養所医王病院	920 -01	石川県金沢市岩手町 2-73	0762-58-1180	院長
86-03-24	"	∄	Ħ	lill l	明	国立療養所長良病院	502	岐阜市長良 1291	0582-32-7574	副院長
86-03-25	*	*		糕	11]	岐阜薬科大学生物学教室	502	岐阜市三田洞東 5-6-1	0582-37-3931	教授
86-03-26	*		垂	±έ	·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
86-03-27	"	松	逗	₩	趔	名古屋大学医学部神経内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町 65	052-741-2111	助教授

分担研究 課題番号	区分		丑	袙		所属	 	住所	電話番号	所属にお ける地区
86-03-28	班員	[〔	H	米	田田	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
86-03-29	. "	*	斑	,	佑〕	京都大学医学部医化学講座	909	京都市左京区吉田近衛町	075-751-2111	教授
86-03-30	"	撇		•	票	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	困,
86-03-31	"	雪	梅	퐾	1	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
86-03-32	- 1	#10	庭	三惠子		神戸市立中央病院小児科	029	神戸市中央区港島中町4-6	078-302-4321	困点
86-03-33	*	址	闻	五	LD	国立療養所西奈良病院	630	奈良市七条町西浦 789	0742-45-4591	究
86-03-34	*	料	*	重	1	国立療養所松江病院	069	島根県松江市上乃木町 483	0852-21-6131	困、其
86-03-35	*	⊞	居	5-0	金	国立療養所原病院	738	広島県佐伯郡廿口市町原 926	0829-38-0111	邓
86-03-36	"	松	※	<u>⊸ı−ı</u>	##	国立療養所徳島病院	922	徳島県麻植郡鴨島町敷地 1354	08832-4-2161	門院長
86-03-37		垂	咀	出	棋	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
86-03-38	*	班	٠۴-	» (₩ ====================================	国立療養所筑後病院	833	福岡県筑後市大字蔵数 515	09425-2-2195	郊東
86-03-39	*	浆	谷	統	寿	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	究
86-03-40	. "	批	*	阅 1	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
86-03-41	*	斑	超	敏 E	明	国立療養所再春莊病院	861 -11	熊本県菊池郡西合志町大字須屋	09624-2-1000	院長

分担研究課題番号	X X		氏	袙		所属	H	住所	電話番号	所属にお ける地位	お白
86-03-42	班員	#	끡	謙次郎		国立療養所宮崎東病院	880	宮崎県宮崎市大字田吉 4374-1	0985-56-2311	究	展
86-03-43	"	悝	茶	秀	数	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	困	展
86-03-44	"	X	城	盛	大	国立療養所沖縄病院	901 -22	冲縄県宜野湾市字我如古 867	09889-8-2121	髭	瓦杖
86-03-45	公類田	甲	垂	**	架	広島大学医学部整形外科	734	広島市南区費 1-2-3	082-251-1111	離	铝
86-03-46	,	111	积	輝	人	久 熊本大学医学部小児科	860	熊本市本荘 1-1-1	0963-63-1111	鞍	按
86-03-47	*	III	#	17	光	東京大学医学部神経内科	113	東京都文京区本郷 7-3-1	03-815-5411	Ѭ	造
86-03-48	*	佐	檐	+ \`	也	愛知医科大学第4内科	480 -11	愛知県愛知郡長久手町 岩佐字雁又 21	05616-2-3311	助教	数
-	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瀬吾36-3	0562-46-2311	弱	展
	*	奉		平	描	東京都立神経病院	183	東京都府中市武蔵台 2-6-1	0423-23-5111	認	展

会計課長
075-461-5121 会
京都市右京区鳴滝音戸山町8
616
. 国立療養所字多野病院
1]
 者 巾
サ
経理事務 担 当 者

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 昭和61年度報告書

発行日 昭和62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 字多野病院

班長 西 谷 裕

印刷所 進行印刷出版株式会社