

62

厚生省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の遺伝,疫学,  
臨床および治療開発に関する研究

昭和62年度研究報告書

班長 西谷 裕

昭和63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  |                   |    |
| プロジェクト I 遺伝・疫学  |                   |    |
| I-A 疫 学   |                   |    |
| ★筋ジストロフィーの施設ケアの便益性 (予報) .....                                   |                   | 5  |
|   | 北海道大学公衆衛生 近藤 喜代太郎 |    |
| ★筋緊張性ジストロフィー全国調査アンケートの解析<br>——第4報 重症度と臨床徴候, 血清 CK 値との関連—— ..... |                   | 9  |
|   | 名古屋大学神経内科 松岡 幸彦   |    |
| Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝疫学 (最終報) .....                             |                   | 13 |
|   | 北海道大学公衆衛生 近藤 喜代太郎 |    |
| 進行性筋ジストロフィー症の療養のあり方に関する研究 (第1報) .....                           |                   | 16 |
|   | 国立療養所筑後病院 岩下 宏    |    |
| I-B 遺伝相談  |                   |    |
| ★筋ジストロフィー症に対する遺伝相談サービス——患者家族教育—— .....                          |                   | 21 |
|   | 東京女子医科大学小児科 福山 幸夫 |    |
| I-C 遺伝子診断   |                   |    |
| ★Duchenne 型筋ジストロフィー症の DNA 診断法の確立<br>第1報: X連鎖プローブの RFLP 頻度 ..... |                   | 27 |
|   | 国立療養所川棚病院 渋谷 統寿   |    |
| Duchenne 型筋ジストロフィー患者家系を対象とした RFLP 解析 .....                      |                   | 32 |
|   | 国立療養所八雲病院 南 良二    |    |
| 女性 DMD 患者の DNA 解析: 第1報 .....                                    |                   | 37 |
|   | 熊本大学小児発達学 三池 輝久   |    |
| 筋緊張性ジストロフィー症の原因遺伝子に関する研究 .....                                  |                   | 41 |
|   | 京都大学医化学 I 本 庶 佑   |    |
| 筋ジストロフィー症の染色体に関する研究 .....                                       |                   | 44 |
|   | 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 臨床・画像診断  |                   |    |
| ★筋ジストロフィー症の臨床および画像診断研究に対する展望 .....                              |                   | 49 |
|   | 国立療養所鈴鹿病院 飯田 光男   |    |
| 筋ジストロフィー症 (DMD) の仮性肥大に関する研究 .....                               |                   | 53 |
|   | 国立療養所西別府病院 三吉野 産治 |    |

|   |     |
|---|-----|
| Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (DMD) 児における処女歩行時の<br>起立動作の異常と処女歩行の遅れについて.....            | 57  |
| 国立療養所下志津病院神経内科 中野 今治  |     |
| 肢帯型筋ジストロフィー症における臨床像の多様性に関する研究.....  | 60  |
| 国立療養所徳島病院 松家 豊  |     |
| 筋強直性ジストロフィー症の臨床経過<br>——耐糖能・心電図異常と罹病期間について——.....                                | 66  |
| 弘前大学脳研神経内科 松永 宗雄  |     |
| Fragile X が認められた非典型的デュシェンヌ型筋ジストロフィー症の 1 例.....                                  | 70  |
| 国立療養所西多賀病院 佐藤 元   |     |
| マルファン症候群に伴うミオパチー.....   | 73  |
| 国立療養所兵庫中央病院 高橋 桂一   |     |
| Duchenne 型筋ジストロフィー症の心機能の経時的変化<br>——特に死亡例について——.....                             | 78  |
| 国立療養所鈴鹿病院 飯田 光男   |     |
| Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー症における心機能障害の経年的変化について.....                               | 82  |
| 神戸市立中央市民病院小児科 吉岡 三恵子  |     |
| Duchenne 型筋ジストロフィー症における体外式人工呼吸器の有用性の核医学的検討.....                                 | 86  |
| 国立療養所再春荘病院 安武 敏明  |     |
| 筋緊張性ジストロフィー症の外肛門括約筋について.....  | 90  |
| 国立療養所道北病院 坂井 英一   |     |
| 筋萎縮症患者における脊柱靭帯骨化について.....   | 94  |
| 国立療養所箱根病院 村上 慶郎   |     |
| 気管切開後の合併症対策について.....  | 97  |
| 国立療養所岩木病院 秋元 義巳   |     |
| 福山型筋ジストロフィー症の頭部 MRI に関する研究.....   | 101 |
| 国立療養所西別府病院 三吉野 産治   |     |
| 先天性筋ジストロフィーの中樞神経病変の X 線 CT と MRI による検討.....                                     | 104 |
| 奈良県立医科大学神経内科 高柳 哲也  |     |
| Mitochondrial Myopathy の <sup>31</sup> P-NMR spectroscopy<br>——筋生検所見との対比——..... | 109 |
| 東京大学神経内科 川井 充   |     |
| CT スキャンによる筋障害の定量的評価<br>第 2 報 : Duchenne 型筋ジストロフィー症における下腿筋の障害の進展過程.....          | 114 |
| 国立療養所東埼玉病院神経内科 石原 傳幸  |     |
| 筋ジストロフィー症 (Duchenne 型) における筋病態に関する画像診断,<br>筋力との関連について.....                      | 119 |
| 愛媛大学整形外科 首藤 貴   |     |
| Duchenne 型筋ジストロフィー症の manifesting carrier<br>——2 症例の骨格筋 CT 所見と筋生検所見——.....       | 124 |
| 東京大学神経内科 川井 充   |     |

|   |     |
|---|-----|
| 筋ジストロフィー症骨格筋病変の CT による評価に関する研究<br>特に先天型筋ジストロフィー症について  | 131 |
| 東京女子医科大学小児科 福山 幸夫   |     |
| 緩徐進行性の神経原性筋萎縮症と筋ジストロフィーとの骨格筋 CT 所見の比較検討   | 137 |
| 東京都立神経病院神経内科 広瀬 和彦  |     |
| Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における咀嚼筋の CT スキャンによる検討   | 143 |
| 国立療養所西多賀病院 佐藤 元   |     |
| 進行性筋ジストロフィー症における骨格筋超音波断層所見の検討   | 148 |
| 国立療養所長良病院 山田 重昭   |     |
| Myotonic dystrophy の脳機能<br>ポジトロン CT による脳血流量および酸素消費率の研究  | 153 |
| 国立精神・神経センター 向山 昌邦   |     |
| SPECT による Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の心機能の評価  | 156 |
| 国立療養所川棚病院 渋谷 統寿   |     |
| Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における経時的核医学的検討<br>第4報 $^{201}\text{Tl}$ 心筋 SPECT, RI 心アンギオグラフィーによる定性的<br>及び定量的評価 | 160 |
| 国立療養所宮崎東病院 井上 謙次郎   |     |
| <b>II-B 生化学</b>   |     |
| ★Myotonic dystrophy における内分泌異常：インスリン抵抗症  | 167 |
| 京都大学第2内科 葛谷 英嗣  |     |
| 筋緊張性ジストロフィー症における血中 myoglobin, CA III, CK の比較  | 171 |
| 国立療養所宇多野病院 西谷 裕   |     |
| CA-IIIの臨床応用に関する検討<br>——急性期心筋梗塞多数例における経時的血清 CA-III値の検討——   | 174 |
| 国立療養所札幌南病院神経内科 島 功二   |     |
| Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の脂質代謝  | 178 |
| 国立療養所兵庫中央病院 高橋 桂一   |     |
| Duchenne 型筋ジストロフィー症患者赤血球に対するイオノフォア<br>A 23187 の影響について   | 181 |
| 国立療養所医王病院 西川 二郎   |     |
| 筋緊張性ジストロフィー症におけるペロキシゾーム脂質代謝   | 185 |
| 国立療養所筑後病院 岩下 宏  |     |
| 筋緊張性ジストロフィー症における胆汁中および血清中胆汁酸抱合体分画<br>についての検討  | 189 |
| 国立療養所沖縄病院 大城 盛夫   |     |
| 筋緊張性ジストロフィー症患者赤血球の $^{13}\text{C}$ -NMR   | 193 |
| 国立療養所新潟病院神経内科 桑原 武夫   |     |
| 筋緊張性ジストロフィー症におけるカルシウム代謝異常に関する研究   | 196 |
| 東邦大学第4内科 木下 眞男  |     |

|  |     |
|--|-----|
| ステロイドミオパチーの進展過程におけるグルコルチコイド受容体の役割……………           | 200 |
| 奈良県立医科大学神経内科 高柳 哲也                               |     |
| 筋ジストロフィー鶏骨格筋におけるカルシウム・カルモデュリン依存性蛋白質<br>リン酸化酵素の役割 |     |
| 第2報：筋ジストロフィー鶏骨格筋における細胞内局在……………                   | 205 |
| 熊本大学第1内科 荒木 淑郎                                   |     |
| 筋ジストロフィー症のカルシウム代謝に関する研究……………                     | 209 |
| 国立療養所宮崎東病院 井上 謙次郎                                |     |
| 筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究：                        |     |
| Ca <sup>2+</sup> 除去による骨格筋収縮低下に対するタウリンの効果……………    | 212 |
| 国立療養所東高知病院 谷 淳吉                                  |     |
| シブレエイ電気器官に存在する43Kタンパクの精製と性状について……………             | 215 |
| 岐阜薬科大学薬剤 林 恭三                                    |     |

## II-C 生理機能

|  |     |
|--|-----|
| ★Duchenne 型筋ジストロフィー症の isokinetic contraction における<br>膝関節伸展，屈曲トルクの検討……………         | 219 |
| 国立療養所西奈良病院 岩垣 克巳   |     |
| ★The large joint tester GGT 3000 の筋緊張定量測定に関する精度の検討……………                          | 224 |
| 奈良医科大学神経内科 高柳 哲也   |     |
| 横隔膜筋電図の周波数分析……………  | 228 |
| 国立療養所再春荘病院 安武 敏明   |     |
| Duchenne 型筋ジストロフィー症における体性感覚誘発電位<br>——発達的变化——……………                                | 233 |
| 国立療養所刀根山病院神経内科 姜 進   |     |
| 筋疾患における T 波，M 波の臨床的検討（第二報）……………  | 238 |
| 国立療養所松江病院小児科 笠木 重人   |     |
| 筋電図所見における神経原性変化と筋原性変化の混在に関する検討……………  | 243 |
| 東京都立神経病院神経内科 広瀬 和彦   |     |
| PMD 症患者における呼吸器系コンプライアンスの測定……………  | 247 |
| 国立療養所原病院 亀尾 等  |     |
| DMD 呼吸不全末期における肺梗塞の重要性……………   | 252 |
| 国立療養所東埼玉病院 石原 傳幸   |     |
| Duchenne 型筋ジストロフィー症における心調律の日内変動と呼吸調律との<br>相関について——心調律の日内変動と人工呼吸器装着の影響について——…………… | 254 |
| 国立療養所宇多野病院神経内科 齋田 恭子   |     |
| 体外式人工呼吸器の効果について……………   | 259 |
| 国立療養所南九州病院神経内科 福永 秀敏   |     |
| 筋収縮時の疲労感覚と筋交感神経活動……………   | 262 |
| 名古屋大学環境医学研究所 間野 忠明   |     |
| 筋緊張性ジストロフィー症における交感神経機能——傾斜負荷による検討——……………   | 267 |
| 国立療養所刀根山病院神経内科 姜 進   |     |

|   |         |
|---|---------|
| 長期観察を行った DMD 患者の咬合変化について .....  | 271     |
| 国立療養所岩木病院   | 秋 元 義 巳 |
| <b>プロジェクト III 治 療</b>   |         |
| <b>III-A 評価法の開発</b>   |         |
| ★筋ジストロフィー症患者のデータ・ベースの活用 .....   | 277     |
| 鹿児島大学   | 井 形 昭 弘 |
| 歩行分析支援システムを使用しての進行性筋ジストロフィー症の歩行解析 .....   | 287     |
| 広島大学整形外科  | 畑 野 栄 治 |
| 進行性筋ジストロフィー症の上肢機能の評価法 .....   | 293     |
| 広島大学整形外科  | 畑 野 栄 治 |
| <b>III-B 治療法の開発</b>   |         |
| ★筋ジストロフィー症の治療法の開発に関する研究 .....   | 299     |
| 国立療養所兵庫中央病院   | 高 橋 桂 一 |
| Kearns-Sayre 症候群への idebenone 投与の試み .....  | 302     |
| 愛知医科大学  | 佐 橋 功   |
| 筋ジストロフィー症患者の循環動態への Juvela N の効果 .....   | 306     |
| 国立療養所岩木病院   | 秋 元 義 巳 |
| 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<br>Population Pharmacokinetic Parameters の設定 ..... | 310     |
| 国立療養所西別府病院  | 三吉野 産 治 |
| <b>プロジェクト IV 病 理</b>  |         |
| ★Duchenne 型筋ジストロフィー症剖検例の臓器重量について .....  | 311     |
| 徳島大学医学部第 1 病理   | 檜 澤 一 夫 |
| 女性 DMD の Barr 小体に関する研究 .....  | 318     |
| 東邦大学第 4 内科  | 木 下 眞 男 |
| 下咽頭収縮筋の酵素組織化学的検討 .....  | 322     |
| 徳島大学第 1 病理  | 檜 澤 一 夫 |
| 先天型筋ジストロフィー症の血管病変 .....   | 325     |
| 熊本大学小児発達学   | 三 池 輝 久 |
| 福山型先天性筋ジストロフィー症における免疫組織化学的検討 .....  | 329     |
| 東京女子医大小児科   | 福 山 幸 夫 |
| 「呼吸筋セントラル・コア」の電顕的研究 .....   | 333     |
| 国立療養所東埼玉病院  | 石 原 傳 幸 |
| Distal myopathy with rimmed vacuole の末梢神経病理所見 .....   | 336     |
| 名古屋大学神経内科   | 松 岡 幸 彦 |
| 神経筋疾患骨格筋生検標本における中心核の出現頻度 .....  | 343     |
| 愛知医科大学  | 佐 橋 功   |
| コンピュータを用いた筋生検病理所見のデータベースによる統計的解析 (第二報) .....  | 349     |
| 鹿児島大学   | 井 形 昭 弘 |

|   |     |
|---|-----|
| 神経筋疾患培養筋細胞におけるファイブネクチン，ラミニンの transmembrane control について ..... | 353 |
| 国立療養所宇多野病院神経内科 齋田 恭子  |     |
| Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者における生検心筋の電顕像 .....                    | 356 |
| 国立療養所八雲病院 南 良二  |     |
| 運営の経過 .....   | 361 |
| 班員名簿 .....  | 363 |

## 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 院長

筋ジス第3班は昨年度までの3年間(昭和59年度～61年度)にわたるプロジェクトチーム制をさらに発展させて、他の筋ジス第2および4班との協力下に新たな班を編成した。遺伝・疫学(疫学、遺伝相談、および遺伝子診断)、臨床病態(臨床・画像診断、生化学および生理機能)、治療(評価法の開発—データベース—、および治療法の開発)および病理の4つの面に研究を集中することにより、この遺伝性疾患の解明、治療にあたることを目的として第2期目のスタートを切ることになった。

とくに昭和39年より国立療養所に筋ジストロフィー病棟が開設されてから20年が経過して、関係各病院に筋ジストロフィーの研究者が育ちつつあり、これが全国の研究諸機関と密接な共同研究体制を形成して、ユニークな筋ジストロフィー研究のフィールドとして育ちつつある。この大きなフィールドに立脚した研究として「患者および家族の遺伝相談」、「筋ジス患者の病院ケアと在宅ケアの比較検討」、「遺伝子診断」、「筋疾患の画像診断」、「心肺機能の経時的追跡研究」、「体外式人工呼吸器の研究」、「運動機能の評価法」、「呼吸機能異常とその補助法」、「誘発電位の電気生理学的研究」、「筋緊張性ジストロフィーの生化学、免疫学および内分泌学的研究」、「筋ジストロフィーの全国的データベースの開発」、「治療法の開発と全国的試行」、「全国の筋ジス剖検例のライブラリー化」などの継続的研究はそれぞれ独自性があり、我が国の臨床筋ジストロフィー研究の基礎的な部分をささえるものといえる。

本年度は、①筋ジストロフィーの施設ケアの便益性(近藤班員)、②筋緊張性ジストロフ

ィー全国アンケートの解析(松岡班員)、③筋ジストロフィー症に対する遺伝相談サービス—患者家族教育—(福山班員)、④ Duchenne Muscular Dystrophy の DNA 診断法—特に連鎖プローブの RFLP 頻度—(渋谷班員)、⑤筋ジストロフィー症の臨床および画像研究(飯田班員)、⑥ Myotonic dystrophy における内分泌異常：とくにそのインスリン抵抗症の病態解明(葛谷班員)、⑦ The large joint tester を用いた Duchenne 型筋ジストロフィー症の isokinetic contraction における膝関節伸展、屈曲トルクの検討(岩垣班員)、筋緊張度の精度に関する検討(高柳班員)、⑧筋ジストロフィー患者のデータベースの活用(井形班員)、⑨筋ジストロフィー症の治療法の開発に関する研究(高橋班員)、⑩ Duchenne 型筋ジストロフィー症剖検例の臓器重量の検討(槍澤班員)などについて各プロジェクトリーダーからの報告があった。以下にこれらの調査研究と今後の発展の方向を述べる。

### I 遺伝・疫学

#### I-A 疫学

近藤班員らは、最近の「第3世代の疫学」という概念に立脚して、筋ジストロフィー症の施設ケアの便益性の評価を行うべきであると提唱している。従来の筋ジスの疫学的研究は、1)頻度調査 2)地域での実態調査 3)遺伝疫学的研究と進んできた。今後は施設ケアと在宅ケアとのそれぞれの特色を生かして保健、教育などの多面的な検討を試みることにより、筋ジストロフィーに対してより包括的なケアを求める



患者家族のニーズに適合して選択の巾を広げ、筋ジストロフィー対策の経済的効率とその波及的影響を検討しようとするものであり、その研究は時宜を得たものと考えられる。

松岡班員らは全国アンケート調査データを用いて、筋緊張性ジストロフィー患者を重症度によって3群に分けそれぞれに於けるミオトニア、筋力低下、筋萎縮、ミオパチー様顔貌、白内障、早期頭髪脱毛、知能低下の7つの臨床症状の発現頻度を検討した。

その結果、ミオトニア、筋力低下、筋萎縮は3群のいずれでも90%以上の症例にみられたが白内障は、軽症群で50.5%、中等度群で67.9%、重症群で71.0%と重症例ほど高頻度であり、脱毛、知能低下でも同様の関係を見とめた。ただ血清CK値はADL障害度が高いもの程上昇の程度が小さくなる傾向を見とめた。

### I-B 遺伝相談

本班では一昨年度医家向けの筋ジストロフィー症に関する教育用小冊子を作成したが、その経験の中で、さらに具体的な質疑応答の欄の設定の必要性を認めた。そこで本年度は、患者、家族と直接接している医師に対するアンケートを班員全員に送付して47施設中44施設93.6%からの回答を得た。

その結果、遺伝相談の経験ありが42施設(95.5%)であった。本アンケート調査の結果は、患者に遺伝について知らせることの重要性とそこから派生する可能性のある現場での具体的諸問題が浮き彫りにされており、極めて重要なデータが得られた。これを反映して小冊子の改訂版の発行が望まれる。

### I-C 遺伝子診断

DMD 遺伝子診断は Southern blot 法により欠失が証明されない場合はDNA多型(RFLP)を用いた連鎖解析によらざるを得ない。そこで誤診の危険性を少なくするためには、DMD 遺伝子内部のプロープとこれをはさみ込む形で2種のプロープを用いて連鎖解析を行うことが望ましい。また日本人では、欧米人集団とは allele 頻度を異にする可能性がある。

そこで渋谷らは、日本人でのDMD 遺伝子診断のための有効なプロープと制限酵素の組み合わせを決定しプロトコールを作成することを試みた。プロープと制限酵素の組み合わせは87-1・87-15/XmnI, 87-8・L1・28/TaqI, J66・99-6/PstI, 754-11・782/EcoRI, 87-1/MvaI であった。以上を用いるとDNA欠失の証明されないDMD患者の36%が遺伝子診断が確実となる。

## II-A 臨床、画像診断

筋ジストロフィーの心肺機能、とくに心機能については、従来より本研究班で多くの報告があったが、最近では特に心エコー、核医学的検索が経時的に数多くなされてきた。さらに飯田班員は画像診断についてもCT、MRI、核医学などの知識の集積されつつある現状を分析して、なんらかの診断治療のマニュアルの作成が今後の方向であることを指摘している。

## II-B 生化学

本班では、過去3年間、筋緊張性ジストロフィーの内分泌異常について精力的な研究を行ってきた。

葛谷班員らはとくに本症に伴う高インシュリン血症を取り上げて調査研究を進めてきた。特にグルコースクランプ法により一定速度でインシュリンを注入した際のブドウ糖代謝速度の測定によって筋緊張性ジストロフィーではインシュリンに対する感受性が低下していることを明らかにした。さらに患者の赤血球、皮膚線維芽細胞、リンパ球を用いてインスリン結合能を調べ本症では赤血球へのインスリン結合がコントロールに比べて低下しており、それが受容体のインスリンに対する親和性の低下によることを明らかにした。しかし、皮膚線維芽細胞およびリンパ球では、この傾向は明確でないことから、葛谷らは本症ではインスリン受容体分子の遺伝的な異常よりも、受容体を取りまく細胞膜の異常により二次的に受容体の結合親和性が低下したものと推定している。今後は、本症にみられる骨の異常、石灰化の傾向などから、副甲状腺ホルモン異常について研究の進展が期待

される。

## II-C 生理機能

高柳班員および岩垣班員らは large joint tester (GGT 3000) を用いて等運動性収縮下での膝関節進展曲時の筋力測定および筋緊張度などの定量的測定を報告した。従来の筋力測定法に比して、本法では等運動性収縮下での筋力、トルクおよび筋緊張の測定が可能となり、今後の新しい計測法として注目される。また体外式人工呼吸器が導入され長期間に亘る比較検討が行なわれ、それぞれ SaO<sub>2</sub> モニターおよび核医学的検討と合わせて本機器の有用性が示された。

## III 治療

### III-A 評価法の開発

井形班員らにより Duchenne 型筋ジストロフィーを対象としたデータベースが昨年度まで3年間をかけて完成したことは、今後の長期的フォロー、全国的ネットワークの評価法の開発の手段として極めて意義が大きい。これについては全国27箇所の国立療養所の全面的な支援とさらに全国の神経小児科の専門分野よりの協力、援助が必須的条件であるがその面での厚生省療養所課のバックアップが得られる見通しとなった。今後はさらにこのデータベースの活用のための検討委員会のような機構が必要とな

り、そのためには筋ジス第4班の先生方の御協力をお願いしていきたい。

### III-B 治療法の開発

高橋班員により NK 421 の二重盲検試験の途中経過が報告された。これは低分子酵素阻害物質による難病治療薬の開発研究班 NK 421 臨床部会（部会長：里吉栄二郎，事務局 木下真男）との共同作業であり、4～5才以下のヅジャンヌ型を対象として治療研究は進行中であり、結果が注目される。

また三吉野班員ら11班員が参加してジギタリス濃度について population pharmacokinetic parameters の設定についての中間報告がなされた。

## IV 病理

檜澤班員らは、本研究班に登録された DMD 194 例中記載の明らかな 155 例の剖検例の心、肝、脳の重量を検討した。心は萎縮、正常、肥大の3群に分けられ萎縮群では心筋線維の直径が他の群よりも有意に減少していた。肝は著しい重量減少を示している例が、年齢と共に多くなり、体重減少と平行する傾向があった。また萎縮肝の肝細胞の大きさは正常と変わらず、DMD にみられる肝萎縮は肝細胞の減少によるものと思われる。脳では有意な萎縮はみられなかった。

# I. 遺伝・疫学

## A. 疫学

## 筋ジストロフィーの施設ケアの便益性 (予報)

班 員 近 藤 喜代太郎

北海道大学医学部公衆衛生

共同研究者 岩 下 宏<sup>1)</sup>、松 岡 幸 彦<sup>2)</sup>、南 良 二<sup>3)</sup>  
福 山 幸 夫<sup>4)</sup>、村 上 慶 郎<sup>5)</sup>、向 山 昌 邦<sup>6)</sup>  
大 城 盛 夫<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> 国立筑後病院 <sup>2)</sup> 名大神経内科 <sup>3)</sup> 国立八雲病院 <sup>4)</sup> 東女医大小児科  
<sup>5)</sup> 国立箱根病院 <sup>6)</sup> 精神・神経センター <sup>7)</sup> 国立沖縄病院

当班は本年度の新発足に当り、体制を一部改め、プロジェクト I 「遺伝・疫学」の A が「疫学」となり、別に IB 「遺伝相談」、IC 「遺伝子診断」がおかれた。従来の IA は遺伝疫学的方法と遺伝相談の基礎となる知見を整えたが（本報告書 pp. 13～15）、それらはほぼ終了したため、実践段階としての IB に移譲された。

筋ジスの疫学的研究には 1) 頻度調査、2) 地域での実態、3) 遺伝疫学などがあり、Duchenne 型 (DMD) を中心に、当班内外で多くの報告がある。IA ではメンバーがこれらの課題を推進することを歓迎するが、IA の共同課題としては表記の課題を選んだ。この課題は近藤が発議し、「リーダー」である岩下、松岡との協議を経て IA のメンバーの賛成を得たものである。

以下は本研究課題の概要である。

### I 第3世代の疫学、医学判断学、費用便宜分析

疫学は集団内の疾病事象を記述（頻度、実態など）し、「相関」を手懸りとして病因を解明し、予防を試みる学問であるが、その手法が保健対策の評価に有効であることが示され、「第3世代の疫学」として注目されている。第1世代の疫学は感染症対策で開発され、その方法論が他の疾患対策にも応用されて第2世代の疫学が展

開されたが、第3世代の疫学では、保健対策を「原因」として健康水準向上という「結果」がおこる状況を集団レベルで疫学的に検討し、対策の有効性、今後の問題点などについて、具体的な回答を得る。

「1人の命は地球より重い」というが、地球にはほかに数十億の命が載っている。保健医療は最善の理想と、経済行為としての制約の接点に成立するものであるが、近年、ある保健医療システムが患者、医師、行政、医療費支払い者などに受容され、存続するためには、この点を検討し、そのシステムの社会的費用と、それが生み出す社会的便益とを対比し、その存在意義を示す必要が高まっている。

胃がんの集団検診は1950年代、自覚症状に基づく受診をまわって患者を救命できないことを憂えた臨床家の努力でできた1次スクリーニング体制である。その御蔭で「命拾い」した事例はこのシステムの便益性を逸話的に支持するものではあるが、1例の救命のために数千名をレ線暴露する問題があり、また、このシステムでは全体として胃がん死亡率はあまり変わらないことが明らかとなり、一方において、生活環境の激変で胃がんの発生率が減じたことなど、検診のような「2次予防」よりも危険要因管理による「1次予防」がより有用な対策であることが示された。厚生省は「胃集団検診効果の評価に関

する研究班」を昭和55年から開始し、「費用便益分析」などの方法でこの問題を分析した。

ある企業活動の費用とその効果を対比することは資本主義下では当然の原理であるが、その考え方が保健医療システムの評価に導入されたのは1960年の米国においてであった。すなわち、「傷病費用」とは、「病気になるれば医者代が要り、稼ぎも減る」という素朴な損失感を社会レベルで計量化した概念で、Rice (1966)によって体系化された。ある集団にある疾患がおこることに起因する費用は、

- A 直接費用 (予防・医療・リハなど)
- B 間接費用
  - 1 罹患による所得損失
  - 2 死亡による所得損失

この費用の一部は患者が負担するが、のこりの部分は保健制度、一般財源からの公費支出を介して結局、集団が負担する。

一方、Aによって1次予防(発症防止)、2次予防(重篤化・死亡の阻止)、3次予防(良好な社

会復帰)が達成され、ひいてはBが節約される。もし $A \leq$ 節約額の関係があれば、その医療保健投資は、金銭に換算できない「人間の幸福」に貢献しただけでなく、純経済的にも傷病費用を節約した点で有利であったことになる(図1, 2)。

実際の事例でこの点を分析するにはどんな事項項目をどのように定量化するかに多大の問題がある。表1, 2は項目の例および先天代謝異常スクリーニング事業に応用された事例である。後者によれば、この事業が開始された当初でさえ、費用と便益はほぼ釣衡しており、重大な疾患から救われる患者の幸福を考えれば、遂行するのに十分に値する事業であることがよく示された。

一般に「費用便益分析」では、1) 罹患を放置し、または現対策にとどめた場合の傷病費用、2) 新対策の経費、3) それで節約できる傷病費用などを比較し、新対策の正当性を経済面から検討し、複数の対象がある場合はそれら

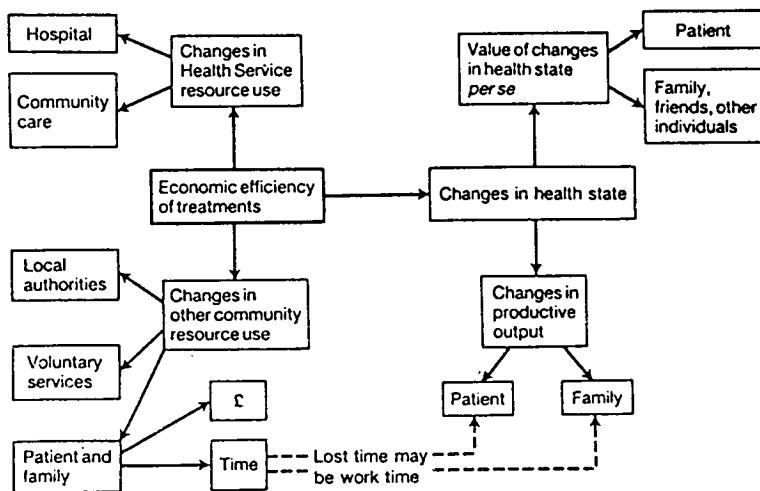


図1 医療の経済的効率と波及的影響 (Drummond, 1980)

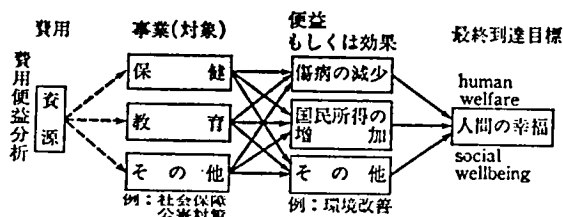


図2 費用便益分析と最終到達目標 (前田, 1979)

表1 費用Cと便益Bの項目の対比

| C. 費用    | B. 便 益                |
|----------|-----------------------|
| イ. 施設建設費 | I. 直接便益               |
| ロ. 施設運営費 | I-1. 対人保健サービス支出分      |
| ハ. 人件費   | (1) 入院費節約分            |
| ニ. 物件費   | (2) 外来費用分             |
| ホ. 材料費   | ⋮                     |
| ヘ. 光熱水費  |                       |
| ト. 借 料   | I-2. 養成・建設支出分         |
| チ. 研修教育費 | (1) 職員養成費用分           |
| リ. 研究開発費 | (2) 建設費               |
| ⋮        | ⋮                     |
|          | I-3. 生活・教育援助のための支出節約分 |
|          | (1) 障害者教育費            |
|          | (2) 老人施設費             |
|          | ⋮                     |
| (イ) 健診費用 | II. 間接便益              |
| (ロ) 診断費用 | II-1. 罹患による所得損失の防げた分  |
| (ハ) 指導費用 | II-2. 死亡による所得損失の防げた分  |
| (ニ) 治療費  | III. 物的損害で防げた分        |
| ⋮        | IV. その他の便益            |

前田 (1979)

表2 日本における先天代謝異常症スクリーニング事業の費用便益分析, 1977年

| C. 費 用                           |       | B. 便 益                         |       |
|----------------------------------|-------|--------------------------------|-------|
| イ. 代謝異常検査費                       | 1,189 | I. 直接便益                        | 1,038 |
| ロ. 検査技術研修費                       | 24    | II. 間接便益                       |       |
| ハ. 精度管理費                         | 4     | II-1. 18人の発見者の所得損失             | 63    |
| ニ. 備品購入費                         | 168   | II-2. 18人の母親の所得損失              | 237   |
| ホ. 発見児の検査治療費                     | 13    | PKU 症発見便益合計 (=B <sub>1</sub> ) | 1,338 |
| ヘ. ロフェミルク代                       | 60    | (狭義の便益)                        |       |
| 事業費用(狭義)合計 (=C <sub>1</sub> )    | 1,458 | ⋮                              |       |
| ト. 採血料(個人支払分)                    | 3,515 | ヒスチジン血症発見便益合計                  | 2,973 |
| 総事業費用(広義)合計 (=C <sub>1</sub> +ト) | 4,973 | (=B <sub>2</sub> )             |       |
| ⋮                                |       | PKU とヒスチジン血症発見                 | 4,311 |
| チ. ヒスチジン血症検査治療費                  | 543   | 総便益(広義の便益)                     |       |
| (132人分)                          |       |                                |       |
| 代謝異常発見に要した総費用                    | 5,516 |                                |       |
| (総事業費用+チ)                        |       |                                |       |

単位百万円, 前田 (1979)

の利点を経済面をふくめて比較する。

この考え方は母子保健対策, 成人病予防など, 対象者が限定されず, 数が多く, システムが大規模な場合はきわめて有用であり, 多くの研究がある。しかし少数の特定者を対象とす

る, 特殊性, 個性のつよい対策の場合は必ずしもこの考え方が適切ではなく, 事実, 既報の研究の数がきわめて少ない。また, 費用が便益を越した場合, どのような原理でその解釈をすべきかの問題も確立されていない。

## II 筋ジストロフィー対策をめぐる最近の動き

幼小児期の筋疾患は事実上、無対策の状況にあったが、DMD 児の父、徳田篤俊氏の主張で、空床が増していた結核療養所の転用が図られて現在の療病態勢がつくられた。これは典型的な「施設ケア」であり、国療筋ジス病棟で1)生涯にわたる生活、2)診断・治療・リハビリ、3)教育が有機的に結合され、患者は全国に分布する20数ヶ所の施設のどれでも無料で利用できる。

これは外国に例をみない高度・総合的な態勢であり、昭和30年代の患者、患家を悩ました多大の問題が解決されたが、その反面、近年、つぎのような問題点が起きたといわれている。

1) はばおなじ程度に重篤な他疾患の対策とかならずしも整合しない。

2) 同一の進行性疾患のみを集めた専門的施設ケアであるため、医師、職員とも一般診療とはやや異なる使命感が生まれ、志気の維持に特別な努力が必要である。

3) 同じ理由で、患者や家族にも種々の心理的問題がおき、他疾患と混合した施設での療育を希望するケースがある。

4) 障害者も対等に社会参加すべきであるとする最近の思潮に反する。

5) DMD は男児10万当り20~25人発生するが、最近の産児数の減少で患者の実数が減り、3)、4)の影響もうけて一部の施設では空床が漸増している。

6) すべての行政分野が効率の面から見直される現在の状況と、1)、5)に掲げた傾向のために、筋ジスの施設ケアの便益性、とくに我が国の国民性、社会経済的特性からみて、当初考えられていた通りに本症に適した施策であることを再確認する必要があるかもしれない。

7) 近年、DMD の分子レベルの研究がいちぢるしく進み、本症自体の治療はとにかく、保

因者診断、出生前診断など遺伝対策の基盤となる技術が従来とは異なる原理に立脚する可能性がたかいが、「施設ケア」はその母体となる有効な枠組である。

## III 筋ジストロフィーの施設ケアの便益性

上記のような情勢に配慮して、プロジェクト I では表記の課題を検討するが、どのような方針で、どんなモデルに従い、どんな項目を取りあげるか未定である。「費用便益分析」の適用もひとつの手段であるが、その結果をどんな原理に照して解釈するかも未定の重要問題である。

ただ、現時点でも確言できることは、本症の特性からみて、昭和30年代の状態に逆行することはあり得ず、

1) 施設ケアは診療、リハ、教育、生活維持などの多岐にわたる問題を一元的に解決し得た、きわめて優れた対策であること。

2) 在宅ケアは、本症の場合、施設ケアと対等に並ぶ選択肢にはならず、進行性経過のなかのある期間に、個々の患者、家族の考えやおかれた状況のもとに選択されるものであり、終末ケアをふくむ総合的対策に代り得ないこと。

である。その意味で、本症の場合施設か在宅かという選択ではなく、施設を中心に体系化されている現行対策のなかに、在宅ケアまたは専門施設以外の施設ケアを関連させ、患者にとってよりよい体制をつくるのが大切であると思われる。

## 文 献

- 1) Drummond MF: Principles of economic appraisal in health care. Oxford Univ Press, Oxford, 1980
- 2) 前田信雄: 保健の経済学, 東大出版会, 東京, 1979
- 3) Rice DP: Estimating the Cost of Illness, US Department of Health, Education and Welfare, Washington DC, 1966

## 筋緊張性ジストロフィー全国調査アンケートの解析

### ——第4報. 重症度と臨床徴候, 血清CK値との関連——

班 員 松 岡 幸 彦

名古屋大学神経内科

共同研究者 齋 田 恭 子<sup>1)</sup>, 高 橋 昭<sup>2)</sup>

松 永 宗 雄<sup>3)</sup>, 向 山 昌 邦<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 国立療養所宇多野病院神経内科 <sup>2)</sup> 名古屋大学神経内科

<sup>3)</sup> 弘前大学脳研神経内科 <sup>4)</sup> 国立精神・神経センター

#### 要 旨

昭和60年に実施した全国アンケート調査で集計された筋緊張性ジストロフィーについて、ADL障害度と各種臨床徴候の発現頻度との関連および血清CK値を検討した。その結果、ミオトニア、筋力低下、筋萎縮はほとんど全例でみられたが、平面歩行が「不可」の群の約5%にミオトニアを欠く例があり、また「可」の群の約9%に筋萎縮を欠くものがあった。ミオパチー様顔貌、早期頭髪脱毛、白内障、知能低下はいずれも、ADL障害度が高い症例ほど発現頻度が高かった。

血清CK値は、正常範囲内のものが1/3、正常上限の2倍までの上昇を示すものが1/3強を占めていた。しかし、正常上限の5倍以上というかなりの上昇を示す例も約5%にみられた。ADL障害度が高い例ほど、また罹病期間が長い例ほど、血清CK値の正常なものが多くなる傾向があった。

#### はじめに

本班では昭和60年に筋緊張性ジストロフィー(MyD)の全国アンケート調査を実施した。その結果については、これまでも報告してきた<sup>1-3)</sup>が、今回はADL障害度と各種臨床徴候の発現頻度との関連、および血清CK値に

ついて、解析した成績を報告する。

#### 対象および方法

1) ADL障害度と臨床徴候発現頻度の関連の解析にあたっては、調査表にADL障害度の記載が完全になされていた男450例、女276例の計726例のMyD患者を対象とした。ADLとして今回は平面歩行を選び、それが「可」の群558例、「難で要支持」の群106例、「不可」の群62例に分け、それぞれについてミオトニア、筋力低下、筋萎縮、ミオパチー様顔貌、白内障、早期頭髪脱毛、知能低下の7項目の臨床徴候の発現頻度を求めた。

2) 血清CK値の検討にあたっては、調査表にその記載がなされている男384例、女227例の計611例を対象とした。CKの測定法や正常値は施設によって異なっているため、絶対値をそのまま比較することは意味がない。そこで、患者の測定値がその施設での正常範囲の上限の何倍であるかを、上昇度のめやすとした。すなわち、CK値が正常範囲内にある群、正常上限の2倍以下の上昇を示す群、2~5倍の上昇を示す群、5倍以上の上昇を示す群の4群に分け、性、罹病期間、ADL障害度との関連を検討した。



## 結果および考察

### 1) ADL 障害度と臨床徴候発現頻度の関連 (表1)

表1 平面歩行の障害度と各種臨床徴候発現頻度(%)との関連。

|            | 平 面 歩 行 |       |       |
|------------|---------|-------|-------|
|            | 可       | 難で要支持 | 不可    |
| ミオトニア      | 98.7%   | 99.1% | 95.2% |
| 筋力低下       | 98.2    | 98.1  | 100   |
| 筋萎縮        | 90.7    | 97.2  | 100   |
| ミオパチー様顔貌   | 79.0    | 84.9  | 98.4  |
| 早期頭髪脱毛 { 男 | 72.5    | 84.6  | 94.1  |
| { 女        | 15.2    | 30.0  | 50.0  |
| 白内障        | 50.5    | 67.9  | 71.0  |
| 知能低下       | 38.7    | 50.0  | 64.5  |

まず MyD の三大徴候であるミオトニア、筋力低下、筋萎縮についてみると、当然のことながら、平面歩行「可」の群、「難で要支持」の群、「不可」の群のいずれにおいても、ほぼ全例がこれらを有していた。しかし、詳細に検討してみると、ミオトニアでは平面歩行「可」の群の98.7%、「難で要支持」の群の99.1%の症例がそれを有していたのに対し、「不可」の群では95.2%と、5%弱の症例でミオトニアを欠いていた。これは、筋力低下、筋萎縮が著明で、臥床を余儀なくされるような重症例では、かえってミオトニアが認められなくなること、floppy infantの病像を示すいわゆる先天型、幼小児発症例では、ミオトニアを欠くことを反映していると考えられた。

一方、筋萎縮では、平面歩行「不可」の群の100%、「難で要支持」の群の97.2%がそれを有していたのに対し、「可」の群では90.7%であった。このことは、全体の症状がまだ軽症で、ADLの障害も軽い症例のなかには、一部筋萎縮の認められない例が含まれることを示していた。ミオパチー様顔貌は、顔面筋とくにその下半分の萎縮、口輪筋などの筋力低下により生ずるが、その発現頻度は、平面歩行「可」、「難で要支持」、「不可」の群で、それぞれ79.0%、

84.9%、98.4%であり、下肢の筋力低下、筋萎縮とほぼ平行して、顔面のそれも顕著となる傾向を示していた。

以上の骨格筋症状からその他の全身症状に目を転じると、まず早期頭髪脱毛は男女間で発現頻度に大きな差があるので、これを分けて検討した。しかし、男性においても、女性においても、平面歩行の障害度が高くなるほど、その発現頻度も高くなることが明らかであった。とくに女性では、平面歩行「可」の群ではわずか15.2%、「難で要支持」の群では30.0%であったのに対し、「不可」の群では50.0%と、半数の例で早期頭髪脱毛がみられたことが注目された。白内障はMyDに合併することの多い徴候としてよく知られているが、これも平面歩行「可」、「難で要支持」、「不可」の群で、それぞれ50.5%、67.9%、71.0%の発現頻度であり、ADL障害度が高いほど伴いやすいことが示された。知能低下も3群でそれぞれ38.7%、50.0%、64.5%の発現率であり、障害度の高い症例の方で高頻度にみられた。

このように、骨格筋以外の全身徴候でも、ADL障害度が重度の例の方でより伴いやすいという傾向は、従来成書にも記載がなされており、日常われわれもなかば常識として受け取っている面がある。しかし、このように多数の症例について、実際の数値で明らかに示したのは、これが最初であると思われる。この事柄がどのような機序で生じているものかは、十分明確ではないが、MyDの病態として推測されている細胞膜の異常なり何なりが、重症例ほど程度が強く、そのために全身性の異常もより顕著に現われているということも、一つの推定として成り立つ。また障害度が高い症例は概して罹病期間が長く、年齢も高いので、白内障、知能低下などの発現に加齢の影響が加わっていることも考えられる。

### 2) 血清 CK 値

血清CK値をまず全体でみると、正常範囲内にある例が33.2%と1/3を占め、正常上限の2倍までの上昇を示す例が35.5%、2~5倍の上昇を示す例が26.5%、5倍以上の上昇を示す例が4.8%であった。すなわち、これま

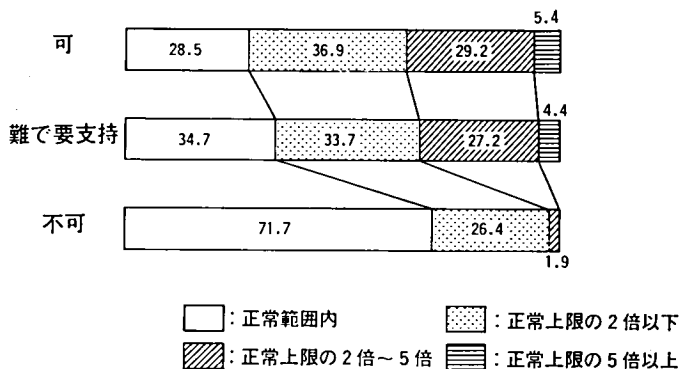


図1 平面歩行の障害度と血清 CK 値との関連。

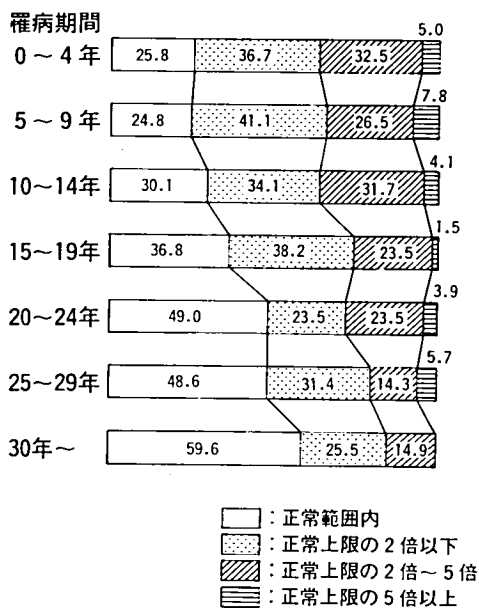


図2 罹病期間と血清 CK 値との関連。

での報告<sup>4,5)</sup>にも述べられているように、正常またはごく軽度の上昇を示す例が多く、中等度以上の上昇を示す例は少なかった。男女に分けて検討しても、この点に関してはまったく差がなかった。

ADL 障害度との関連をみるために、先程と同様に平面歩行の障害度に基づいて、症例を3群に分けて検討した。その結果は図1に示すようであり、平面歩行が「可」の群に比較して、「難で要支持」の群ではCK値が正常範囲内にあるものがやや多かったが、全体の傾向に両群で大きな違いはなかった。しかし「不可」の群

では、正常範囲内にあるものが71.7%と大部分を占め、正常上限の5倍以上の上昇を示す症例はなく、2～5倍の上昇を示すものもわずか1.9%となっていた。

また罹病期間を5年ごとに分け、血清CK値との関連を検討すると、図2に示すようであった。すなわち、罹病期間が長くなるほど、血清CK値の上昇する例は少なくなり、正常範囲内のものが多くなる傾向があった。このような傾向は、罹病期間が14年までの例ではあまり明確ではないが、15年を過ぎると次第に明らかとなる印象であった。

このように、障害度が高くなるにつれて、あるいは罹病期間が長くなるにつれて、血清CK値が低下することは、Duchenne型筋ジストロフィーなどで以前から指摘されている<sup>6)</sup>。その理由として、発病早期には全身の骨格筋量もまだ多く、筋線維の崩壊現象も活発であるが、重症になると筋萎縮が進んで、崩壊すべき筋線維そのものも乏しくなってしまうことが挙げられている。同じような機序がMyDにも当てはめうるかもしれない。さらに血清CKは、同じ個体でも運動などの負荷により、かなり上昇することが指摘されている。したがって平面歩行「不可」の群では、一般にこのような負担がかかりにくく、そのため血清CK値が上昇する例が少なかったとも推測しうる。その点今回のデータには、外来患者、入院患者が混在しているので、採血時の条件はまちまちであると思われる。今後、採血時間やその他の条件を一定

にした上でのデータに基づく比較が重要になると考えられる。

一方、逆の意味で注目されるのは、罹病期間30年以上の群では1例もないが、29年までの各群では、いずれをみても、血清CK値が正常の5倍以上というかなりの上昇を示す症例が、おおむね5%程度にみられたことである。なかには正常上限の10倍以上の値を示す例もあった。このような血清CKの異常高値を示すMyD例が、どのような臨床特徴を有するかは興味深い点で、われわれは発病年齢や各種臨床徴候の有無との関連を検討してみたが、明確な傾向をつかみえなかった。この群が通常のMyDとは若干特徴の異なる一亜型を形成するものか否かは、今後筋生検の所見なども考え合わせないと、判断はできないであろう。

## 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——全国アンケート調査第I報。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
- 2) 斎田恭子, 東理ら: 筋緊張性ジストロフィー症の遺伝・疫学 第II報——重症度と糖代謝異常, 発病年齢, 罹病期間の関連——。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, 71, 1987
- 3) 松岡幸彦, 古閑 寛ら: 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——。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, 75, 1987
- 4) Goto I, Peters HA et al: Creatine phosphokinase in neuromuscular disease. Arch Neurol 16: 529, 1967
- 5) Danowski TS, Sabeh G et al: Serum CPK in muscular dystrophy and myotonia dystrophica. Metabolism 17: 808, 1968
- 6) 小長谷正明, 河野慶三ら: Duchenne型筋ジストロフィー症長期観察例の血清CPK活性値の推移——機能障害および体重の推移との関連性——。臨床神経 21: 150, 1981

