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
——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
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
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
——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
——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枢神経病変の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 ^{31}P-NMR spectroscopy
——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
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，
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
——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
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
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
第4報　^{201}Tl 心筋 SPECT, RI 心アンギオグラフィーによる定性的
及び定量的評価…… 160
国立療養所宮崎東病院　井上謙次郎

II-B 生化学

★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
——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ー
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
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}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^{2+} 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
シビ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
——発達的変化——…… 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　斎田恭子
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

プロジェクト III　治　療

III-A　評価法の開発

★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

III-B　治療法の開発

★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
Population Pharmacokinetic Parameters の設定…… 310
国立療養所西別府病院　三吉野 産 治

プロジェクト IV　病　理

★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ロネクチン，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　斎田恭子
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，免疫学的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（檜澤班員）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害は，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みとめた。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みとめた。

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，患家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ブとこれをはさみ込む形で2種のプローブ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ブ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。プローブ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/Mval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。特にグルコーズ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ー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，受容体をと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，副甲状腺ホルモンの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 SaO2 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才以下のヅシ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

プロジェクト研究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）

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[1]，松岡幸彦[2]，南　良二[3]
福山幸夫[4]，村上慶郎[5]，向山昌邦[6]
大城盛夫[7]

[1] 国立筑後病院　[2] 名大神経内科　[3] 国立八雲病院　[4] 東女医大小児科
[5] 国立箱根病院　[6] 精神・神経センター　[7] 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），それらはほゞ終了したため，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，それが生みだ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，自覚症状に基く受診をまっては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≦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実例である。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，遂行するのに充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

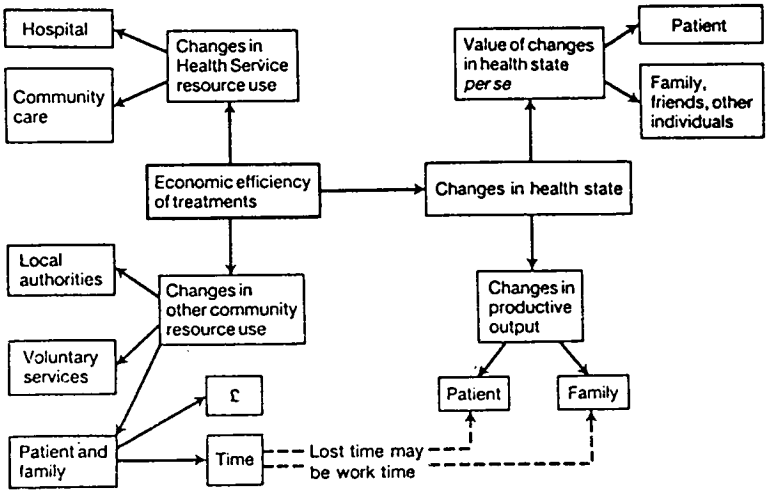


図1　医療の経済的効率と波及的影響（Drummond, 1980）

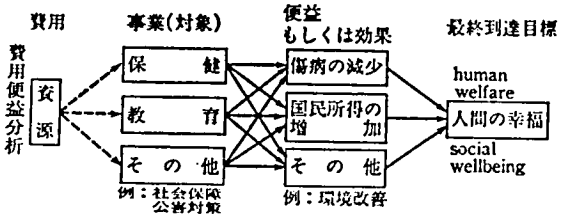


図2　費用便益分析と最終到達目標（前田，1979）

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（$=B_1$）	1,338
ヘ．ロフェミルク代	60	（狭義の便益）	
事業費用(狭義)合計（$=C_1$）	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（$=C_1+$ト）	4,973	（$=B_2$）	
……		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（132人分）	543	総便益（広義の便益）	
代謝異常発見に要した総費用（総事業費用＋チ）	5,516		

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，個別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おきたといわれている。

1）ほぼ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望まれ，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10萬当り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，本症の場合は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　斎　田　恭　子[1)]，高　橋　　昭[2)]
松　永　宗　雄[3)]，向　山　昌　邦[4)]

[1)] 国立療養所宇多野病院神経内科　[2)] 名古屋大学神経内科
[3)] 弘前大学脳研神経内科　[4)] 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，これまでにも報告してきた[1~3)]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ので，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，従来の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

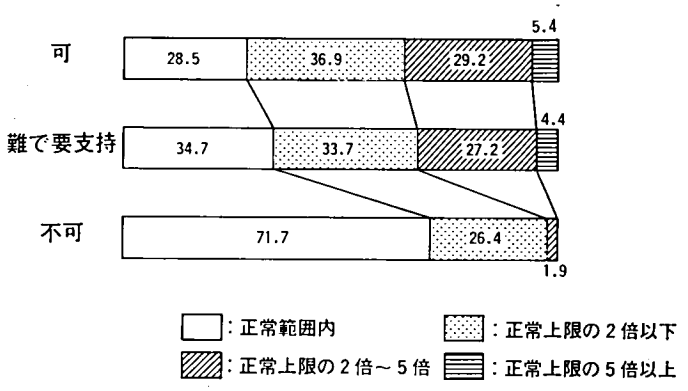


図1　平面歩行の障害度と血清 CK 値との関連。

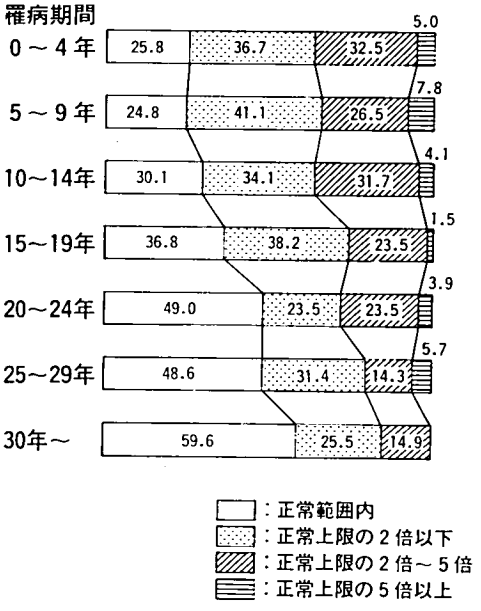


図2　罹病期間と血清 CK 値との関連。

での報告[4,5] 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[6]。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

Duchenne 型筋ジストロフィーの 遺伝対策（最終報）

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　金森雅夫[1]，NE Morton[2]，藤木慶子[3]，椿　忠雄[4]*
乘松克政[5]*・中里興文[5]*，三吉野産治[6]*，南　良二[7]
向山昌邦[8]，安田徳一[9]，桑原英明[10]，笠木重人[11]
高橋桂一[12]，亀尾　等[13]，森　健一郎[14]，安武敏明[15]
大城盛夫[16]

[1] 公衆衛生院　[2] Sloan-Kettering 癌センター　[3] 順大眼科　[4] 新大神内　[5] 南九州病院
[6] 西別府病院　[7] 八雲病院　[8] 神経センター　[9] 放医研　[10] 長良病院　[11] 松江病院
[12] 兵庫中央病院　[13] 原病院　[14] 川棚病院　[15] 再春荘　[16] 沖縄病院
* リーダー　所属は当プロジェクト加盟当時

1978年，当班の前身である「筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究」班にプロジェクトⅠがおかれ，椿忠雄，乘松克政リーダーの許に「Duchenne 型筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学」の協同研究が始まった。

この研究は本年度にすべて終了したので，既報の知見をも顧みて，最終報告を行なう。つぎはプロジェクトⅠ（1981年以降は IA）関連の報告（分担報告をふくむ）である：

1978年度。Duchenne 型筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学（計画の説明），pp. 10-14

1979年度。①同上（7施設での予備研究の報告），pp. 4-8，②分担，安田徳一，近藤喜代太郎：ジュシャンヌ型筋ジストロフィー症の統計遺伝学の疫学手法の研究，pp. 48-52

1980年度。①同上（家系資料を全施設から収集する可能性），pp. 3-4，②分担，安田徳一，近藤喜代太郎：デュシャンヌ型筋ジストロフィー症児の出生時の親年令について，pp. 32-35

1981年度。同上（遺伝問題に関する医師の意見，家系資料の収集），pp. 2-10

1982年度。①同上（患者個票621の分析結果）pp. 4-15，②分担，近藤喜代太郎，藤木慶子，逸見功：国立療養所筋ジストロフィー症施設における CPK による保因者検査の現状と問題点（予報），pp. 88-89

1983年度。①同上（遺伝対策の諸問題），pp. 86-91，②分担，近藤喜代太郎，藤木慶子，谷村雅子：Duchenne 型筋ジストロフィーの診断と家系登録の可能性，pp. 192-201，③Workshop「筋ジストロフィー症の遺伝対策」pp. 44-85

1984年度。①筋ジストロフィー症の遺伝対策（遺伝相談システム）pp. 39-41，②分担，近藤喜代太郎，藤木慶子，谷村雅子，椿忠雄，中里興文，笠木重人，桑原英明，三吉野産治，森　健一郎，向山昌邦：我国の Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝と疫学，pp. 42-45

1985年度。①同上（ガイドライン），pp. 61-65，②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，pp. 66-67

1986年度。①同上（3年間のまとめ），pp. 53-56，②近藤喜代太郎，市原　侃，南良二：Duchenne 型筋ジストロフィーの新生児ス

表1　我国の Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝形式

Hypothesis	π	p	x	x′	x^2(LR)
1. Proband sibships					
General model	0.689±0.040	0.468±0.059	0.284±0.081	−	21.57
x=0.333	0.689±0.039	0.498±0.038	(0.333)	−	21.95
p=0.5	0.690±0.039	(0.5)	0.316±0.047	−	21.82
p=0.5, x=0.333	0.689±0.038	(0.5)	(0.333)	−	21.96
2. Including maternal uncles					
General model	0.687±0.040	0.486±0.057	0.314±0.070	0.748±0.035	26.28
x′=0.5	0.656±0.041	0.486±0.054	0.458±0.037	(0.5)	62.78
x=0.333, x′=0.5	0.686±0.039	0.497±0.038	(0.333)	(0.5)	75.31
p=0.5, x′=0.5	0.657±0.041	(0.5)	0.468±0.035	(0.5)	63.41
p=0.5, x=0.333, x′=0.5	0.686±0.038	(0.5)	(0.333)	(0.5)	75.89

クリーニングと北海道における実施の可能性，pp. 60-63

なお，以上の諸研究は IA が編集し，1980年度に当班から刊行された「進行性筋ジストロフィー症の遺伝相談」とよぶ冊子に活用された。

I　材料と方法

本年度報告する遺伝疫学的研究の材料は1982年度 ① で収集した621例にその後の例を加えた675例（男666，女9）のうちの男子資料である。診断基準，収集手順，臨床的特徴などは既報にゆずる。

分析方法は1979年度 ② に詳記されているが，その要点は，分離比検定を行なうプログラム SEGRAN (Morton, 1958) により，確認の確率 π，分離比 p（男子），孤発例（母の卵細胞突然変異による孤発例）の割合 x，母系伯父が発病しない確率 x′ を最大尤定と，仮定した遺伝形式を尤度比適合度検定することである。

II　結　果

遺伝形式に関する知見を表1に一括する。資料から得た π は 0.689±0.040 である。完全滲透の伴性劣性 XR では p=0.5, x=0.333 である。まづ母方伯父を資料に入れないで（分析1），p，x を同時推計した結果 XR とよく適合し，x=0.333 とし p を推計，また p=0.5 として p を推計した場合も，適合した。母方伯父をも資料にふくめて（分析2），同様に分析した結果は適合がわるかった。

集団レベルの知見を表2に一括する。発生率（年間発生率ではなく，10万人の男子新生児中，遅かれ早かれ発症するものの割合）は29.16，突然変異率は $9\sim10\times10^{-5}$ で高いが，卵子・精子間の差がないことが示された。

III　考　察

Duchenne 型筋ジストロフィー対策は，1）既に発症した患児の治療，リハ，療育，終末ケアなど，2）遺伝相談による発生予防，がある。我国では1960年代から国立病院・療養所で1）が進み，2）もそれに付帯して行われてはいるが，1）の充実に比して遺憾な状態にあり，両者が均衡する欧米先進国と異なっている。

プロジェクトIはこの状況に配慮し，1）の施設ケアの枠組みのなかで2）を充実するために必要な学問的・技術的知見の整備に努めた。近年，本症の遺伝子レベルの研究が進み，また抗プロテアーゼ剤による治療試行もあるが，予防の意義は減じていない。

本症の遺伝相談はつぎの2つがある。

1）後向的方法。患児を生んだ母が保因者と判定され，つぎの児からが対象となる。

2）前向的方法。あらかじめ検出されていた保因者の第1児から対象となる。

このうち1）は診療の枠組のなかで実施しやすいが，1985年度 ② でのべたように，現在は同胞数が2以下で，出生間隔が短かく，兄の診断確定時には対象となる弟はほぼすべて生まれていて，1）は有名無実である。CPK によ

る新生児スクリーニングは1）の効率を高める手段であり，1986年度 ② でのべたように，ドイツでは広範に利用されている。

一方，2）では検出された保因子が将来，必要な時期・場所で，最初とは異なる医師の対応をうけることになるから，1983年度 ② にのべたような家系登録システムが必要である。

本症の予防は当面は保因者が患児を生まない，という対応のみしかないから，主としてつぎのいづれかになる。

1）子をまったく生まない
2）無差別的に妊娠中絶する
3）男子胎児のみを中絶する
4）発症する男子胎児のみを中絶する
5）夫の精子を分別し，担X精子で人工受精する

このうち2）は医師が直接に関与しない形でかなり行われているらしい。3）は実用的だが，同数の正常男子胎児が犠牲になるので4）が望ましい。臍帯血 CPK による方法は不定であったが，Lebo ら（未発表）は胎盤から得た DNA の RFLP によって直接に罹患胎児を出生前診断することに成功した。

なお，保因者診断にも家系図，血清酵素に加えて RFLP が活用できることがある。

以上のように，本症の遺伝対策に必要な種々の技術はかなり開発されているが，問題はそれらを結合し，継続的，包括的にサービスするシステムをつくることである。しかしこの問題はプロジェクト研究の範囲を超えており，多くの患家，医師がそれを必要とする時期まで待つべきものであろう。

さて，本年度の課題は遺伝形式と疫学的パラメーターの推計である。表1からみて本症が完全滲透の XR であることに疑いない。$x' > 0.5$（母方伯父の罹患が過少）なのは，遺伝病をかくす心理による過少報告で説明できる。女子例がわづかにあるのは単劣性のほか，染色体異常などが考えられる。

表2 我国の Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝疫学的特徴

Variable	Value
No. of probands[1a]	384
Ascertainment probability	0.673 ± 0.040
Population of males (1970)	$8{,}508 \times 10^3$
Prevalence rate	$6.71 \pm 0.54 \times 10^{-5}$
Incidence rate	$29.16 \pm 2.37 \times 10^{-5}$
Mutation rates in eggs	9.16×10^{-5}
Mutation rates in sperm	10.85×10^{-5}
Gene frequency in male	20.00×10^{-5}

[1a] From Hokkaido, Hokuriku, and Kyushu, Japan. $A/N = 45.1 \times 10^{-6}$. Remaining prefectures: $A/N = 6.5 \times 10^{-6}$.

一方，表2は今回と重複しない資料による Yasuda と Kondo (1980) の研究はじめ，諸外国の成績とよく一致し，本症に我が国の特殊性はないことが示された。

（追記）本報は分担研究報告の形式によったが，本来はプロジェクトIの報告である。本研究によせられた永年の御支援に感謝する。

文　献

Lebo RV, Katayama S, Monty Montano BS, Slotnick RN, Golbus MS: Duchenne muscular dystrophy carrier and prenatal diagnosis. J Am med Assoc (in print)

Morton NE: Segregation analysis in human genetics. Science **127**: 79-80, 1958

Yasuda N, Kondo K: No sex difference in mutation rates of Duchenne muscular dystrophy. J med Genet **17**: 106-111, 1980

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)：長期在宅療養と長期施設入院の成人例について

班　員　岩　下　　宏
国立療養所筑後病院

共同研究者　安　徳　恭　演，塚　本　浩　介
国立療養所筑後病院神経内科

要　旨

筋ジスの療養には，在宅療養と施設療養の2形態があるが，それぞれメリットとデメリットがある。本研究は，この筋ジス患者の療養のあり方について，医療的，社会経済的，また患者および家族の立場から，できるだけ具体的に検討し，そのより適切な療養のあり方を研究するものである。

第1報では，筑後病院筋ジス小児および成人病棟入院患者ならびに福岡県在宅筋ジス患者住所図を示すとともに，長期在宅と長期筑後病院入院療養の代表的な成人例について，そのメリットとデメリットならびにその経済面について若干の検討を加えた。

目　的

進行性筋ジストロフィー症（筋ジス）患者は，現在，筋ジスの根治療法がなく，その進行を確実に阻止する方法も知られていないので，筋ジスと診断された時点（正確には発病した時点）から，通常長期の療養生活を送ることとなる。この筋ジス患者の療養には，在宅と施設入所（入院）の両形態がある。

わが国では，いわゆる政策医療の一つとして，全国の国立療養所26箇所と精神・神経センターに総計2,500床の筋ジス患者のための病床が整備されているが，近年，利用ベッドは，2,000床を下回るといわれている。国立療養所以外の施設に長期入院する筋ジス患者もいるであろうが，少数と考えられ，かなり多数の筋ジス患者が在宅で療養生活を送っているものと考えられる。

私共は，これらの疫学的実態から，筋ジス患者の療養のあり方を，ひいては国立療養所筋ジス病棟のあり方とも関連づけて，医学的，医療的，社会経済的，また，患者・家族の立場から，検討したいと考えた。

第1報では，筑後病院における筋ジス入院患者と福岡県における在宅筋ジス患者の療養に関する実態の一部と，代表成人患者例の療養に関する希望および若干の経済面を報告する。

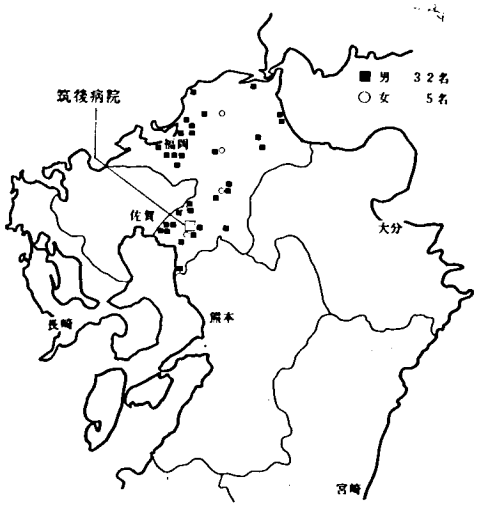
方　法

筑後病院の筋ジス入院患者は小児病棟と成人病棟に分け，昭和62年11月20日現在における患者とその住所を調査した。福岡県における筋ジス在宅患者についても昭和62年11月20日現在で調査した。

代表的な筋ジス長期在宅療養成人患者は，筑後病院の筋ジス在宅ケア研究チームが担当している患者群の中から選んだ。代表的な長期施設入院成人患者は，筑後病院筋ジス成人病棟の入院患者群から選んだ。

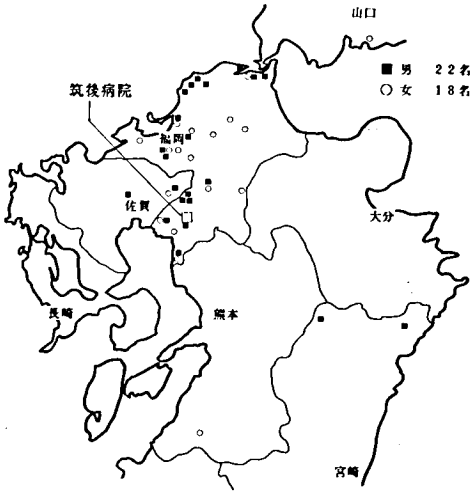
結　果

筑後病院筋ジス小児病棟に昭和62年11月20日現在で入院している，男32名，女5名，計37名



国立療養所筑後病院筋ジス小児病棟入院患者住所
昭和62年11月20日現在

図1

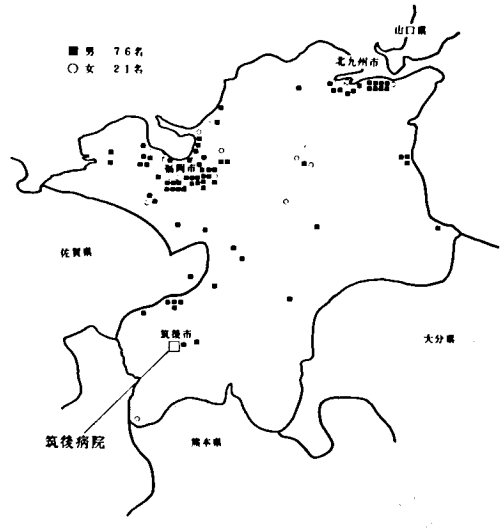


国立療養所筑後病院筋ジス成人病棟入院患者住所
昭和62年11月20日現在

図2

（デュシェンヌ型筋ジス26名，先天性筋ジス4名，脊髄性進行性筋萎縮症5名，肢帯型筋ジス1名，その他1名，年齢5～19歳，平均14.3歳）の住所は図1のとおりである。全員福岡県であり，筑後地方が多いが県内のほぼ全域から入院している。

成人病棟の男22名，女18名，計40名（筋緊張性ジストロフィー症13名，肢帯型筋ジス10名，ベッカー型筋ジス6名，デュシェンヌ型筋ジス



福岡県在宅筋ジス患者住所
昭和62年11月20日現在

図3

3名，顔面肩甲上腕型筋ジス1名，その他7名，年齢19～59歳，平均42.5歳）の住所は図2のとおりで，大部分が福岡県，一部は近県（佐賀県，熊本県，宮崎県および山口県）から入院している。

福岡県における筋ジス在宅患者男76名，女21名，計97名（日本筋ジストロフィー協会福岡県支部に入会しているもので，入院例を除く。病型は一部不明）は，図3のとおりである。人口密集地帯の福岡市，北九州市に多くなっている。

長期在宅療養成人患者

患者：O.G.58歳，男（昭和4年5月18日生れ）福岡県久留米市在住

診断：筋緊張性ジストロフィー症

臨床経過：14歳頃上下肢脱力が生じてきた。28歳で結婚，現在の障害度は段階5。妻56歳と平屋木造建の日本式一軒家屋に2人で住んでいる。歩行は妻の介助でやっとできる程度である。摂食は独力，着脱衣・トイレ・入浴は介助を要する。知能はほぼ正常で，日常会話に不自由はない。

この患者のあげた在宅療養の良い点および悪い点，希望点は表1，2のとおりである。

患者自身は，現時点で，筋ジス病棟に入院す

表1　在宅療養の良い点 —O.G.氏談—

1．自宅に住める。
2．妻が常時いてくれる。
3．プライバシーが守れる。
4．自由な時間が多い。
5．好きな物が食べられる。
6．気がねが要らない。
7．テレビなど自由に見れる。
8．自由に電話がかけられる。

表2　在宅療養の悪い点，希望点—O.G. 氏談—

1．病気のとき，受診・通院しにくい。
2．妻が病気になれば不安だ。
3．冷暖房が充分でない。
4．移動が不便。
5．家の改造ができない。(保証人いない)
6．訪問健診・看護は年に4，5回して欲しい。

る希望はないが，国（厚生省）が筋ジス患者のために，筋ジス病棟を整備したことはありがたいことで，今後もそのまま筋ジス病棟を運営維持していて欲しいと願っている。

この患者の収入は，障害基礎年金（身体障害者手帳 2級）による障害基礎年金として年額¥626,500，特別障害者手当として¥249,600計¥876,100 のほかに貸家による家賃（不明）があり，生活費には困っていない。一方，支出は，生活費（食費，衣服費，日用品費，光熱費など），医療費，税金（身体障害者として割引あり），その他がある，とのことであった。

長期入院療養患者

患者：Y.K.38歳，男（昭和24年2月4日生れ）福岡県宗像郡出身

診断：ベッカー型筋ジストロフィー症

臨床経過：12歳頃歩行障害，18歳頃歩行不能，血清 CK 値上昇，両下腿ふくらはぎ部肥大あり。弟2人に同様症候あり。

表3　病院療養の悪い点—Y.K. 氏談—

1．プライバシーが守りにくい。
2．一日中時間に制限される。
3．朝早く起こされ，夜早く寝かされる。
4．団体生活なので，我慢がいる。
5．患者，職員との人間関係に悩む場合がある。
6．飲酒できない。

筑後病院へは，10年前に入院した。現在の障害度は段階5，車椅子生活である。

この患者のあげた病院療養の悪い点，良い点，希望点はそれぞれ表3，4，5のとおりである。

表4　病院療養の良い点—Y.K. 氏談—

1．車椅子での移動が楽である。
2．入浴は介護者が多く，定期的に入れる。
3．冷暖房設備がある。
4．規則正しい生活ができるので体調良くなる。
5．食事の献立が豊富である。
6．人との交流が多くなる。
7．就寝時の体位交換が多くできる。
8．徒手訓練を定期的にされるので体に良い。

表5　病院療養の希望点—Y.K. 氏談—

1．生活に重点を置いた施設・配置にして欲しい。
2．総合病院内に建てて欲しい。
3．プライバシー守るため，2人部屋など多く造って欲しい。
4．サンルームを造って欲しい。
5．花咲く中庭を造って欲しい。
6．ある程度の飲酒を許可して欲しい。
7．買物に気軽に外出させて欲しい。
8．その他

表6　国立療養所筑後病院筋ジス成人病棟（40床）定員

病　棟			
医　師	1		
看護婦	20		
看護助手	6	29	29
保　母	1		
指導員	1		
事務室	16		
婦長室	2		
放射線科	2		
薬剤部	3		
検査部	5	59	
ボイラー	3		
外来・中材	4	(6個病棟)	9.8
給食	13		
洗濯	4		
リハビリ部	4		
管理職	3		
		計	38.8名

筑後病院筋ジス成人病棟の職員の内訳・定員は表6のとおり，38.8名が勤務している。この38.8名の62年11月の俸給総額は，ボーナス分を含んで，約¥16,631,000である。また，61年度月平均の材料費・経費は成人病棟分として¥3,470,000であり，合計¥20,101,000の支出となる。

一方，61年度の成人病棟分としての月平均患者入院収入は，¥18,397,000である。

すなわち，収入が1月あたり大まかに200万円の赤字となっている。

考　　察

近藤ら[1]は，“第3世代の疫学”をわが国における筋ジス患者の疫学的実態（施設ケアと在宅ケアの異なった療養法をとる実態）に応用して，わが国における筋ジス患者に対する既存の対策の有用性と限界を評価する極めて興味深い新しい試みを行なおうとしている。これは，わが国の政策医療の1つである“進行性筋萎縮症(筋ジス)”医療の今後のあり方にも関連する重要な研究テーマと考えられる。

本報告は，近藤ら[1]のこの研究を筑後病院での実例で検討するものである。従って，わが国の国立療養所における進行性筋萎縮（筋ジス）病棟運営の今後のあり方にも関連する要素を含んでいると考えられる。

今年度の第1報では，県内で唯一の筋ジス専門病棟有する筑後病院が所在する福岡県には，筑後病院に入院しない多数の在宅患者が，特に人口の多い都市部に多数いることが分った。

これら，在宅または筑後病院に長期療養中の患者の中から，代表的な成人例を選んで，それぞれの療養方法のメリット，デメリットを患者自身に指摘してもらった。その内容は特に新しい点はないように思われるが，患者の生の言葉として，実態をよく表わしていると考えられる。

在宅療養の代表例は，収入の道（家賃）があるため，生活費・療養費に困ることはないが，その生活の経済面を十分検討することはできなかった。

病院入院の代表として選んだ成人例が入院している筑後病院筋ジス成人病棟の収支を大まかに検討したところ，月平均約200万円の赤字であることが分った。筑後病院筋ジス病棟は他の病棟（難病病棟，結核病棟）より定員配置が多くなっており，従って他の病棟については黒字，赤字およびその幅は不明である。

しかし，筋ジス病棟運営の経済面の検討には，今回検討した以外の要素（建物・土地の費用など）もあり，今後さらに検討したい。

文　　献

1）近藤喜代太郎ほか：筋ジストロフィーの施設ケアの便益性．厚生省筋ジス研究第3班昭和62年度班会議抄録，1987年，p. 1.

Ⅰ. 遺伝・疫学

B. 遺伝相談

プロジェクト研究Ⅰ　遺伝・疫学
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——

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医大小児科

共同研究者　大　沢　真木子[1)]，三吉野　産　治[2)]，吉　岡　三恵子[3)]
[1)] 東京女子医大小児科　[2)] 国立療養所西別府病院小児科　[3)] 神戸市立中央市民病院小児科

要　旨

〔目的〕 筋ジストロフィー症へのより良い遺伝相談サービスのため，患者家族への教育材料用の，質疑応答の欄を持つ小冊子の作成。〔方法〕 本チーム内で原案を作成し，西谷班班員に，良否を尋ねるアンケートを依頼した。〔結果〕 回答は，44/47施設から得られ，遺伝相談の経験有が42施設で，病型別では Duchenne 型，先天型，肢帯型，Becker 型，顔面肩甲型，その他，相談の対象者は，患者の両親，姉妹，兄弟，父方伯父伯母，母方伯父伯母，その他であった。質疑応答欄については，実際に自分の子供や出産に関する質問は具体的に取りあげ，正しい理解を得るべきという観点から，血族からの質問は是非必要という回答が多い一方，非血族からのそれには消極的であった。原則的に病型の正しい確認，孤発例の存在，発病予測における多数の情報の総合判断の重要性，個別的な専門的判断の必要性を解き，必ず専門医に面接し充分回答を理解する必要性を強調する意見がめだった。

はじめに

本プロジェクトチームの目的は，筋ジストロフィー症に対する遺伝相談サービスの意義の確認と，より良い相談の実施を可能とすることである。そのために医師・看護婦への教育の重要性が確認され，医師向の Duchenne 型筋ジストロフィー症に関する教育用小冊子が，三吉野，近藤らにより作成され1985年3月に発行された。その後患者家族への遺伝相談サービスのための教育材料としての小冊子の必要性がうたわれ，昨年度までに主に三吉野，石原により，その作成が試みられてきた。前年度までの本プロジェクトチームのメンバーにより，主要部分はすでにできあがっている。しかしながら，遺伝という問題をあつかう性質上，小冊子は，患者家族の誤解を招かないよう，正確にしかも理解しやすく情報を提供し，なおかつ患者家族に役立ちその幸福につながるものである必要がある。そこでさらに具体的な質疑応答の欄をもうける必要が確認され，現在その作業を進めている。

目　的

質疑応答の欄の具体案の設定

〔方法：今年度の作業予定〕

1．プロジェクトチーム内での具体案の作成

プロジェクトチームで各人の遺伝相談の経験から必要と思われる項目を提案した。

2．各国立療養所で患者家族と直接接している医師の意見を聞く為のアンケート用紙（前述の如くプロジェクトチーム内で検討した具体案について賛否を尋ねる）の作成

3．アンケート実施

西谷班所属の班員48名全員に，上記作製のアンケートを依頼した。

結　果

1．プロジェクトチーム内での具体案の作成およびアンケートの作製

別紙アンケート用紙に掲げられた項目が候補として挙げられた。さらに遺伝相談の必要性の実態を把握する目的で，経験のある遺伝相談の病型，クライアントの患者との関係が問われた。

結　果

回答は，47施設中，44施設93.6％から得られた。遺伝相談の経験ありが42施設，95.5％であった。又遺伝相談の経験のある病型はDuchenne型38, Becker型13, 肢帯型27, 顔面肩甲型18，先天型29，その他21（筋緊張性ジストロフィー9，Werdnig-Hoffmann 5，その他のジストロフィー2，congenital myopathy 1，Kugelberg-Welander 2，脊髄小脳変性症1，眼筋型1）であった。また相談の対象者は，患者の父3，母40，姉・妹19，兄・弟12，父方の伯父4，伯母3，母方の伯父1，伯母2，その他10(本人5，祖父母2，詳細不明3）であった。

その他の質問についての回答は表に示す通りである。（　）内に示した数値はその回答の理由を述べた人の数であり，その数値が大きいことは各質問に対する関心が高いことが窺われる。全般的に，Ⅰの血族からの質問に是非必要という回答が75-97.7％と多いのに対し，Ⅱの非血族からの質問には是非必要という回答は52-68％と低めであった。血族からの質問であるにもかかわらず，1a, 2c, 2d, 2e, 3c, 3d, 3e, 4a, 5a, 6a, 7a, 8aについては掲載すべきでないという意見が述べられ，特にその中でも3eが9％に及ぶのは，Bayesの理論を使用したものであり，答が複雑になるためとおもわれた。

Ⅱの9-12の質問に対しても9-13.6％に掲載すべきでないという回答が述べられていた。3番以降の質問にたいしてはDuchenne型ということが明記されていないのも，掲載すべきでないという理由として挙げられていた。

その他次のような意見が得られた。

まず，患者家族に役立ち，その幸福につながる遺伝相談の原則は何かを明らかにする。

1．基本的には当事者は知っておく方がよい。

2．結婚の妨げになってはならない。

3．無用な心配をさせない。

患家の人々には遺伝子診断を含めて予防をよく知ってもらった方がよいし，そうでない人にはオーバーな解釈にならないように配慮が必要である。質問は夫々違った家族からなされるものであり，夫々の家族の考え方がありそれに則した回答が必要なので，一つのマニュアルにしてしまうのは困難ではないか。無用の心配をしている場合は心配ないことをしらせるべきであるが，あまり詳細に知らせることは弊害もあろう。まずキャリアの有無の検索を行い，発病確率を告げるのがよいと思われるが，すでに生まれた子供に対してはあまりさわがない方がよい。

共通的な注意事項として，病型の正しい確認，孤発例の存在，発病の予測には多くの情報の総合判断が必要なこと，その他個別的な専門的判断を要することが沢山あるので，必ず指定された専門医に面接して誤解のないように回答を理解するよう繰り返し強調しておくことが肝要である。「この小雑誌を読んで，すぐに結論をださないこと。必ずしかるべき医師に相談し，個別の状況をふまえた説明をうけ結論をだすこと」という，ことわり書きを最初に明記し，またあくまでも医師から受けたカウンセリングの補助的なものとする。

患家用なので，アンケートの質問のうち答の内容が明確なもので，誰が答えても同じになりそうなものは是非必要であるが，答え方の内容が何通りもあり，細かい点を掲載すると主治医の説明との間にズレが出る可能性があるものは，現場の医師の判断にまかせた方がよい。なるべく一般論についてのみ掲載し，しかも相談をうける専門医の間で何らかの方法で解答を充分徹底せしめておくことが必要である。もし掲載するとすれば，答の内容を吟味すべきである。しかし，医師用の手引書であれば是非すべて掲載すべきである。

問1～8など，実際に自分の子供についての質問や出産に関する質問は具体的に取りあげ

て，筋ジストロフィー症の正しい理解を得るべきだと思うが，問9～12の非血族からの質問は保因者の離婚問題におよぶ可能性があり掲載すべきでない。問9-a, b, 問10-a, b, 問11-a の文章が解りにくい。

Duchenne 型の遺伝相談に際し，困難なのは母に原因があると説明することであり，父親によっては，あるいは夫婦関係がもともと悪い場合，離婚にまでおよぶ可能性がある。したがって「突然変異の可能性がある」ことをぜひ掲載する必要がある。

各設問に実際の家系図をいれた方がわかりやすい。

また掲載希望項目として次のようなものも上げられた。1．全国での遺伝相談が可能な場所。2．予後・治療法について。3．CPK の検査の値がいろいろな状況により変化するので，その異常値の判定には慎重でなければいけないこと。4．CPK 以外の検査について。5．自分で型を簡単に判定できるような図をいれる。6．祖父・祖母（特に祖母）からの孫の筋ジスの遺伝に関しての相談項目。7．「筋ジス患者の血族であっても，遺伝を心配する必要のない人」のことについて。

また，広島県の血友病友の会ではサマーキャンプなどを行ない，遺伝を含め患者および家族の教育に努めており，一部の患者さんの抵抗はあるが，原則的に遺伝に関するすべての質問を受けつけ，また正確に答えている。時にはサマーキャンプで遺伝に関する知識を確認するために，家族も含め遺伝などについてのテストを行なうこともある。といった参考意見も述べられた。

さらに，Duchenne 型以外の type についても別個にガイドラインを希望する意見も数人の方から提出された。

ま と め

今回のアンケート調査からは，患家に遺伝のこと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 demerit，倫理的問題との間の dilemma が浮き彫りにされた。人間である以上誰でも何らかの病的遺伝子を数個有する。患家の各人の幸福，病気であることが判明した患児の生を受く権利などの問題などについての倫理的コンセンサスの得られないまま，片や相補正 DNA を使用しての遺伝子診断が可能となり，遺伝相談の問題は技術が先走りする形となりつつある。

今回のアンケート調査から得られた貴重な御意見を参考にし，本プロジェクトの課題である Duchenne 型の遺伝についての患家用小冊子作成作業を進める予定である。

質問 No.	是非必要	どちらでも良い	掲載すべきでない	無解答	不要
I					
1-a 総数	36 (13)	6 (4)	2 (2)	0	0
%	81.8 (36.1)	13.6 (66.7)	4.6 (100)	0	0
2-a 総数	43 (12)	1 (1)	0	0	0
%	97.7 (27.9)	2.3 (100)	0	0	0
2-b 総数	38 (9)	5 (2)	0	1	0
%	86.4 (23.7)	11.3 (40.0)	0	2.3	0
2-c 総数	36 (8)	6 (2)	2 (1)	0	0
%	81.8 (22.2)	13.6 (33.3)	4.6 (50.0)	0	0
2-d 総数	39 (5)	4 (4)	1 (1)	0	0
%	88.6 (12.8)	9.1 (100)	2.3 (100)	0	0
2-e 総数	39 (5)	4 (4)	1 (1)	0	0
%	88.6 (12.8)	9.1 (100)	2.3 (100)	0	0
3-a 総数	40 (9)	4 (2)	0	0	0
%	90.9 (22.5)	9.1 (50.0)	0	0	0
3-b 総数	40 (7)	4 (2)	0	0	0
%	90.9 (17.5)	9.1 (50.0)	0	0	0
3-c 総数	35 (6)	6 (4)	3 (1)	0	0
%	79.5 (17.1)	13.6 (66.7)	6.9 (33.3)	0	0
3-d 総数	33 (5)	8 (2)	3 (3)	0	0
%	75.0 (15.2)	18.1 (25.0)	6.9 (100)	0	0
3-e 総数	33 (7)	7 (2)	4 (2)	0	0
%	75.0 (21.2)	15.9 (28.6)	9.1 (50.0)	0	0
4-a 総数	35 (6)	7 (3)	2 (2)	0	0
%	79.5 (17.1)	15.9 (42.6)	4.6 (100)	0	0
5-a 総数	35 (6)	7 (3)	2 (1)	0	0
%	79.5 (17.1)	15.9 (42.6)	4.6 (50.0)	0	0
6-a 総数	34 (3)	8 (3)	2 (2)	0	0
%	77.3 (8.8)	18.1 (37.5)	4.6 (100)	0	0
7-a 総数	31 (2)	10 (3)	3 (2)	0	0
%	70.5 (6.5)	22.6 (30.0)	6.9 (66.7)	0	0
8-a 総数	31 (2)	10 (3)	3 (2)	0	0
%	70.5 (9.7)	22.6 (30.0)	6.9 (66.7)	0	0
II					
9-a 総数	24 (4)	13 (3)	5 (4)	1	1
%	54.5 (16.7)	29.6 (23.1)	11.3 (80.0)	2.3	2.3
9-b 総数	25 (4)	12 (3)	5 (3)	1	1
%	56.8 (16.0)	27.3 (25.0)	11.3 (60.0)	2.3	2.3
10-a 総数	29 (4)	7 (2)	6 (3)	1	1
%	65.9 (13.8)	15.9 (28.6)	13.6 (50.0)	2.3	2.3
10-b 総数	23 (3)	13 (3)	6 (4)	1	1
%	52.2 (13.1)	29.6 (23.1)	13.6 (66.7)	2.3	2.3
11-a 総数	24 (5)	12 (1)	6 (3)	1	1
%	54.5 (20.8)	27.3 (8.3)	13.6 (50.0)	2.3	2.3
11-b 総数	26 (4)	12 (2)	5 (2)	0	1
%	59.1 (15.4)	27.3 (16.7)	11.3 (40.0)	0	2.3
12-a 総数	30 (4)	8 (1)	5 (4)	0	1
%	68.3 (13.3)	18.1 (12.5)	11.3 (80.0)	0	2.3
12-b 総数	24 (3)	13 (2)	4 (2)	2	1
%	54.5 (12.5)	29.6 (15.4)	9.0 (50.0)	4.6	2.3

( ) 内はその解答にした理由の記載があったもの

アンケート　1987年度（西谷班）

プロジェクトチーム　遺伝疫学

本プロジェクトでは、患者家族への遺伝相談サービスのための教育材料としての小冊子の作成を試みております。遺伝という問題をあつかう性質上、小冊子は、患者家族の誤解を招かないよう正確にしかも理解しやすく情報を提供し、なおかつ患者家族に役立ち　その幸福につながるものである必要があります。　そこでさらに具体的な質疑応答の間をもうける必要が確認され、現在その作業を進めております。現場の先生方の実態を把握致したく、また御意見を反映致したく、アンケートにご協力下ださいますようお願い致します。

1．今まで遺伝関係の質問をうけた経験はおありですか？
　（有：約　　回，無

2．対象となった病気の型は何ですか？（尋ねられたことのあるもの全てに丸を付けて下ださい）
　（Duchenne型，　Becker型，肢帯型，顔面肩甲型，
　先天型，その他：　　）

3．質問者は患者の
　（父，母，姉妹，兄弟，父方の　伯父・伯母、
　母方の伯父・伯母、その他：　　）

4．患家向け小冊子の質疑応答間に、次の様な質問項目があがっていますが，載せるのに適当か不適当か御意見をお聞かせ下さい。

Ⅰ患者の血族からの質問

1．筋ジストロフィー症と診断されたが、病気の型がわからない（知らされていない）患者家族からの質問：

問1－a　：子供が筋ジストロフィー症と診断されたが、この病気は遺伝なのでしょうか？
（是非必要、どちらでも良い、掲載すべきでない：理由：＿＿＿

6．姉妹の息子が筋ジストロフィー症と言われた健康な男性からの質問：

問6－a：姉（妹）の息子が筋ジストロフィー症と言われましたが、自分の子供も同じ病気になる可能性はあるのでしょうか。
（是非必要、どちらでも良い、掲載すべきでない：理由：＿＿＿

Ⅰ. 遺伝・疫学

C. 遺伝子診断

プロジェクト研究Ⅰ　遺伝・疫学
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

——X連鎖プローブの RFLP 頻度——

班　員　渋　谷　統　寿
国立療養所川棚病院

共同研究者　藤　下　　敏[1]，松　本　　正[2]，新　川　詔　夫[2]
亀　尾　　等[3]，佐　藤　　元[4]，山　田　重　昭[5]
三　池　輝　久[6]，本　庶　　佑[7]，福　山　幸　雄[8]

[1] 国立療養所川棚病院　[2] 長崎大学医学部原研遺伝　[3] 国立療養所原病院
[4] 国立療養所西多賀病院　[5] 国立療養所長良病院　[6] 熊本大学発達小児科
[7] 京都大学医学部医化学講座　[8] 東京女子医科大学小児科

DMD の遺伝子診断は 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り診断せざるを得ない。しかし RFLP による遺伝子診断は常に組み換えを考慮する必要があり，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ブとこれをはさみ込む形で2種のプローブを用いて連鎖解析を行う事が望ましい。また，日本人集団と欧米人集団では allele の頻度も異なる事がある。そこで本研究では日本人での DMD 遺伝子診断の為の有効なプローブと制限酵素の組み合せを決定しプロトコールを作成することを目的とした。プローブ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。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の DNA 診断は southern blot 法により DNA 欠失が証明されれば容易であるが，DMD 遺伝子内部に局在する pERT 87, Xj シリーズのプローブを用いても DNA 欠失は約 10% の患者に検出されるにすぎない[1]。

したがって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り診断せ

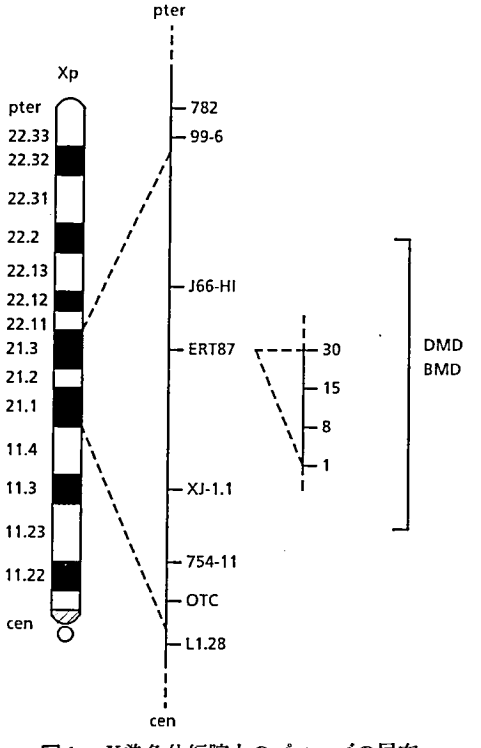


図1　X染色体短腕上のプローブの局在

ざるを得ない。このため DMD 遺伝子内部とその近傍に位置するプローブを用いて連鎖解析が行なわれる。

しかし日本人一般集団と欧米人一般集団では遺伝子の allele の頻度は異なることがある[2)]。他方，集団レベルで DMD の保因者診断，また出生前診断を行うには診断の確実性はもとより，診断に至る時間，必要経費などの診断効率を考慮することは重要である。そこで日本人にとって有用なプローブ／制限酵素の組み合せを決定しておき，いくつかの組み合せを同時に用いて検索を行う方法が良いと思われる。

本研究では，日本人一般集団での各プローブの RFLP 頻度の推定，用いるプローブと制限酵素の組合せの決定，効率的に DMD 遺伝子診断を行うためのプロトコールを作成することを目的とした。

方　法

核 DNA は全国から無作為に集められた正常女性50人の末梢血より抽出した。プローブは DMD 遺伝子内部のものとして Xj1.1, pERT 87-1, 87-8, 87-15, 87-30, J66HI, 近位側として L1.28, 754-11, 遠位側として99-6, 782を用いた（図１）。核 DNA を予備実験で多型が出やすいと予想された種々の制限酵素で切断し，0.8％アガロースゲルで電気泳動を行った後，Southern blotting にて DNA をニトロセルロース膜

表１

probe	制限酵素	多型バンド	Allele 頻度（X染色体数）		
			当施設	他施設	HGM8 他
782	EcoR I	16.0 8.0	0.38 0.62 (104)	0.39 0.61 (約40)	0.60 0.40 (200)
99-6	Pst I	22.0 13.0	0.86 0.14 (96)	1.0 (約40)	0.71 0.29 (26)
J66-Hl	Pst I	1.7 1.6	0.55 0.45 (106)		
pERT87-30	Bgl II	30.0 10.0	0.84 0.16 (70)		
pERT 87-15	Xmn I	2.8 1.6, 1.2	0.56 0.44 (108)	0.41 0.59 (70)	0.32 0.68 (≧75)
pERT 87-15	Taq I	3.3 3.1	0.07 0.93 (74)	0.15 0.85 (52)	0.33 0.67 (≧75)
pERT 87-8	Taq I	3.6 2.6, 1.0	0.67 0.33 (82)	0.62 0.38 (52)	0.26 0.74 (105)
pERT 87-1	Xmn I	8.7 7.5	0.44 0.56 (126)	0.53 0.47 (70)	0.69 0.31 (105)
pERT 87-1	Mva I	3.2 2.6, 0.6	0.45 0.55 (100)	0.48 0.52 (54)	0.65 0.35 (105)
Xj 1.1	Taq I	3.6 3.0	0.43 0.57 (76)		
754-11	EcoR I	4.2 2.4	0.76 0.24 (120)	0.56 0.44 (約40)	0.16 0.84 (50)
L1.28	Taq I	12.0 9.0	0.59 0.41 (98)	0.29 0.71 (約40)	0.68 0.32 (50)

に transfer した。そして ^{32}P でラベルした種々のプローブ DNAで HYBRIDIZATION を行ない，ニトロセルロース膜の洗浄後－80℃で AUTORADIOGRAPHY を行った。

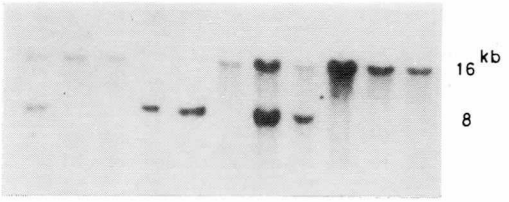
結　果

DNA 多型の出現率が高いと推定されたプローブと制限酵素の組み合せによる日本人一般集団における RFLP の頻度は表1の如くであった。(表1には比較のため本邦[2)3)]及び欧米における報告[4)5)]を併記した)。

日本人一般集団と欧米人一般集団とは多くのプローブで allele の頻度が異なっていたが多型を示さないものはなかった。

図2の如く，DNA を制限酵素 EcoRI で切断し，Region Xp22.3-22.2 のプローブ782 (DMD との組み換え率 (θ) 20％[6)]) で検索すると 16.0 Kb と 8.0 Kb に多型があり，rare allele のバンドは 16.0 Kb で頻度は0.38であった。

これまで allele の頻度が報告されていないプローブと制限酵素の組み合せの結果は，J66-HI/PstI の組み合せでは 1.7 Kb と 1.6 Kb に多型を示し rare allele バンドは 1.6 Kb で，頻度が 0.45であった。pERT 87-30/Bgl II の組み合せでは 30.0 Kb と 10.0 Kb に多型を示し，頻度がそれぞれ0.84と0.16であった。Xj1.1/EcoR I の組み合せでは，3.6 Kb と 3.0 Kb に多型がありその頻度は0.43と0.57であった。



782 / EcoRI

図2

表2　各種プローブのヘテロ接合体の頻度

プローブ	制限酵素	ヘテロ接合率 (％)	
		observed	excepted
782	EcoR I	35	47
99-6	Pst I	23	24
J66-Hl	Pst I	51	50
87-30	Bgl II	23	27
87-15	Xmn I	50	49
87-15	Taq I	14	13
87-8	Taq I	41	44
87-1	Xmn I	48	49
87-1	Mva I	54	50
Xj1.1	Taq I	42	49
754-11	EcoR I	35	36
L1.28	Taq I	37	48

各種プローブのヘテロ接合体の出現率は（表2）制限酵素 Mva I とプローブ 87-1 の組み合せが最も高く 54％ であった。制限酵素 XmnI とプローブ87-15や 87-1 の組み合せ，および制限酵素 Pst I とプローブ J66-HI の組み合せによるヘテロ接合率も約 50％ と高値を示した。87-15/Taq I や 99-6/Pst I 及び 87-30/Bgl II によるヘテロ接合率は低かったが，87-8/Taq I, Xj1.1/Taq I, 754-11/EcoRI, L1.28/Taq I の組み合せではヘテロ接合体の頻度は 35％ 以上と診断に用いうるものであった。

考　案

DMD 遺伝子内部のプローブの殆どが 50％ 前後の多型を示し連鎖解析に有用と考えられる。しかし RFLP を用いた連鎖解析では DMD遺伝子内部のプローブである pERT 87 や Xj を使用しても約 5％ の組み換えが存存する[7)]とされている。組み換えによる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ブと遺伝子の遠位側と近位側にあるプローブを用いて連鎖解析を行うことが必要である[8)]。ま

表3　連鎖解析のためのプロトコール

第一段階

プローブ	制限酵素
Xj1.1・L1.28	Taq I
87-1・87-15	Xmn I
J66・99-6	Pst I
782・754-11	EcoR I
87-1	Mva I

第二段階

プローブ	制限酵素
87-8・87-15	Taq I
87-30	Bgl II

た経済効率を考えると1つの制限酵素に対して，同時に多くのプローブを使用して HYBRIDIZATION を行なう事が望ましい。

そこで我々は上記の条件を加味しヘテロ接合率の期待値をもとにして二段階より成るプロトコールを考案した（図3）。第一段階で9種類のプローブと5種類の制限酵素の組み合せによる多型の検索を行う。これで多型が検出されなければ，第二段階の組み合せで多型を検出する。

第一段階の組み合せで遺伝子診断が可能となる確立は，いずれかのプローブの少なくとも1つがヘテロ接合体を示す確率として表現されるので99.6%となる。しかし組み換えによる危険率が5%～20%と推定されるので，99%以上の信頼性でもって診断しうる確率を求めると遺伝子内部，遠位部，近位部全てにおいてプローブのいずれかがヘテロ接合を示す確率となり36%となる。

最近骨格筋の cDNA が単離され，これをプローブとして用いると DMD 患者では50%に DNA 欠失が検出されると報告された[9]。従って RFLP を用いた遺伝子診断の対象者は DNA 欠失のない残り50%の患者である。今回作成したプロトコールによる連鎖解析では36%の診断率であるので DMD の約70%は保因者診断と出生前診断が可能である。

ごく最近の報告によると，DMD 患者は遺伝子欠失により筋タンパクの dystrophin が作られていない事が証明される[10]など遺伝子レベルからの病態解析が進められており，遺伝子診断のより一層進展が期待される。

まとめ

DMD の遺伝子診断は 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り診断せざるを得ない。しかし RFLP による遺伝子診断は常に組み換えを考慮する必要があり，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ブとこれをはさみ込む形で2種のプローブを用いて連鎖解析を行う事が望ましい。また日本人集団と欧米人集団では allele の頻度も異なる事がある。そこで本研究では日本人での DMD 遺伝子診断の為の有効なプローブと制限酵素の組み合せを決定しプロトコールを作成することを目的とした。プローブと制限酵素の組み合せは 87-1・87-15/Xmn I, 87-8・L1.28/Taq I, J66・99-6/Pst I, 754-11・782/EcoR I, 87-1/Mva I 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。

参考文献

1）K. A. Hart A. P. Monaco et al: A small deletion in the Duchenne/Becker muscular dystrophy locus-a functionally important region? Human Genetics **77**; 88-91, 1987

2）鈴木義之　新本美智枝ら：Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝子診断厚生．省神経疾患研究委託費　筋ジストロフィー症臨床病態と成因に関する研究　昭和61年研究報告書（班長　杉田秀夫）146-149

3）鈴木紘一　秋田朗子ら：多型性 DNA を用いた筋ジストロフィー症の遺伝子診断．厚生省神経疾患研究委託費　筋ジストロフィー症臨床病態と成因に関する研究　昭和61年研究報告書（班長　杉田秀夫）154-159.

4）L. M. Kunkel: Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. Nature **322**; 73-77, 1986

5）Willard H. F. Skolnick. MH et al: Report of the committee on human gene mapping by recombinant DNA techniques. Cytogenet Cell Genet **40**; 426-433, 1985

6）Willard H. F. Skolnick. MH et al: Report of the committee on human gene mapping by recombinant DNA techniques. Cytogenet Cell Genet **40**; 332, 1985

7）A. P. Monaco RL. Neve et al: Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. Nature **323**; 646-650, 1986

8）P. S. Harper N. S. T. Thomas: A Molecular Approach to Genetic Counseling in the X-Linked Muscular Dystrophies. American Journal of Medical Genetics **25**; 687-702, 1986

9）M. Koeing E. P. Hoffman et al: Complete Clon-

ing of the Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) cDNA and Preliminary Genomic Organization of the DMD Gene in Normal and Affected Individuals. Cell **50**; 509-519, 1987

10) Eric P. Hoffman C. Michael Knudson et al: Subcellular fractionation of dystrophin to the triads of skeletal muscle. Nature **330**; 754-758, 1987

Duchenne 型筋ジストロフィー患者家系を対象とした RFLP 解析

班　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院

共同研究者　吉　尾　博　之，折　居　忠　夫
岐阜大学小児科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 26家系を対象として，サザンブロッティング法を用いて Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLPs) 解析を行った。プローブは Kunkel より恵与された pERT 87-1，8，15を用い，制限酵素は BstN I, BstX I, Taq I, Xmn I を使用した。

その結果 Kunkel らの報告[1] した common allele は，著者らの本邦 DMD 家系を対象にした検索では pERT 87-1/BstN I, pERT 87-8/BstX I および TaqI, pERT 87-15/XmnI の組合わせにおいて rare allele であった。またヘテロ接合体の頻度は pERT 87-15/TaqI 以外の組合わせでは0.37～0.49であり特に pERT 87-1 および pERT 87-15 を XmnI で組合わせた場合に最も高く 75％を示した。以上のことから，これら3種類のプローブは本邦 DMD 家系を対象にした RFLP 解析でも充分有用であり，また解析を行う場合まず pERT 87-1および pERT 87-15 と XmnI の組合わせで検索を行うことがより短時間で有用な結果を得られると考えられた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) をはじめとして多くの遺伝性疾患では今尚その病因は不明で，またその保因者診断も容易でないものが多い。DNA 多型を利用した Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLPs) 解析は，そのような疾患の患者および保因者検索に対して有用であると報告されている[2]。今回著者は本邦 DMD 26家系を対象として RFLPs 解析を行った。

対象および方法

DMD 26家系（88名，内患者27名）を対象として，Gross らの方法[3] に準じ一部改変してゲノム DNA を抽出した後サザンブロッティングを行った。プローブは Kunkel より恵与された3種類の pERT87 シリーズ由来サブクローン pERT 87-1, 8, 15を用い，制限酵素は BstNI, BstXI, TaqI, XmnI を使用した。

結　果

1）DMD 家系の多型パターン

図1の家系Aは，pERT 87-1/XmnI の組合わせでは家族全員 8.7 Kb のバンドのみ認められたが，pERT 87-8/BstXI の組合わせでは母親はヘテロ接合体であり 4.4 Kb および 2.2 Kb のバンドが認められた。患者には 2.2 Kb のバンドのみ認められたのに対し，健康な男児および女児には 4.4 Kb のバンドが認められた。pERT 87-15/XmnI の組合わせでは母親，患者および健康な男児には 2.8 Kb のバンド，父親には 1.6 Kb および 1.2 Kb のバンドがそれぞれ認められた女児はヘテロ接合体を示し 1.6 Kb, 1.2 Kb および 2.8 Kb のバンドが認められた。

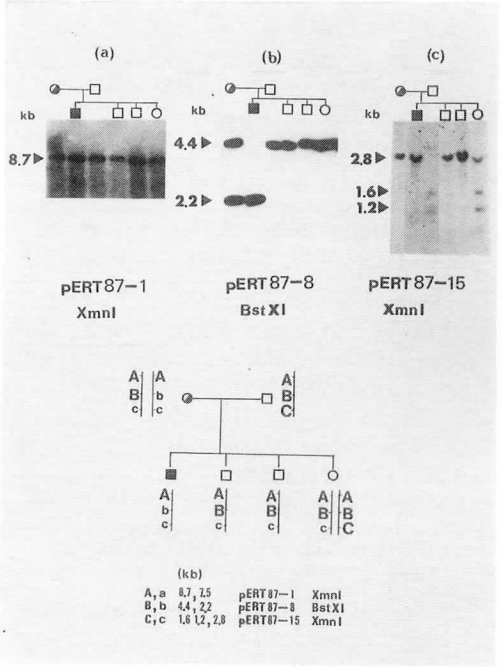


図1 DMD 家系Aについての RFLPs 解析

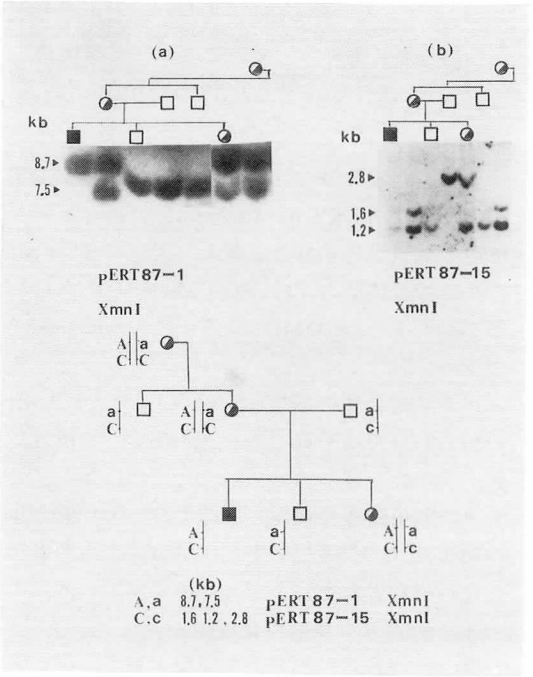


図2 DMD 家系Bについての RFLPs 解析

図2の家系Bについては，pERT 87-1/XmnI の組合わせでは祖母，母親および女児はヘテロ接合体を示し 8.7 Kb および 7.5 Kb のバンド

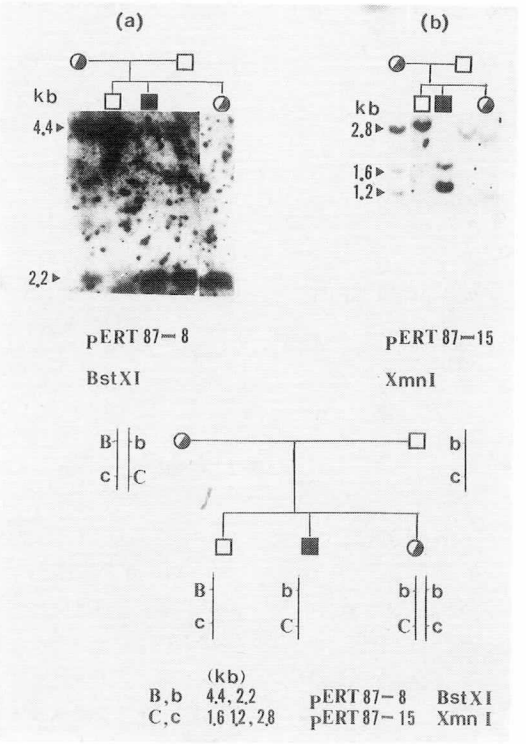


図3 DMD 家系Cについての RFLPs 解析

が認められた。患者は 8.7 Kb のバンド，健康な伯父父親および男児には 7.5 Kb のバンドが認められた。pERT 87-15/XmnI の組合わせでは祖母，母親，患者，健康な伯父および男児にそれぞれ 1.6 Kb のバンドが認められた。父親には 2.8 Kb のバンドが認められ，女児はヘテロ接合体を示し 1.6 Kb, 1.2 Kb および 2.8 Kb のバンドが認められた。

図3の家系Cは，pERT 87-8/BstXI の組合わせでは母親はヘテロ接合体であり 4.4 Kb および 2.2 Kb のバンドが認められた。健康な男児には 4.4 Kb のバンド，患者，父親および女児には 2.2 Kb のバンドがそれぞれ認められた。pERT 87-15/XmnI の組合わせでは母親，女児はヘテロ接合体を示し 1.6 Kb, 1.2 Kb および 2.8 Kb のバンドが認められた。患者には 1.6 Kb および 1.2 Kb のバンド，健康な男児および父親には 2.8 Kb のバンドがそれぞれ認められた。

2）allele 出現頻度

表1に示したごとく健康人45人（男子20人，

表1　本邦健康人を対象にした pERT 87 サブクローンによる allele 頻度

Probe	Enzyme	Allele size (kb)		Allele frequency Japanese		Kunkel et al.	
		p	q	p	q	p	q
pERT 87-1	XmnI	8.7	7.5	0.55	0.45	0.66	0.34
	BstNI	3.1	2.5/0.6	0.40	0.60	0.63	0.37
pERT 87-8	BstXI	4.4	2.2	0.43	0.57	0.60	0.40
	TaqI	2.7/1.1	3.8	0.41	0.59	0.71	0.29
pERT 87-15	XmnI	1.6/1.2	2.8	0.40	0.60	0.68	0.32
	TaqI	3.1	3.3	0.90	0.10	0.67	0.33

n=70 (number of chromosomes)

表2　DMD 患者のゲノタイプおよび家族のヘテロ接合体頻度

Probe	Enzyme	Allele size (kb)		Genotype DMD patients		Heterozygosity DMD families
		p	q	p	q	
pERT 87-1	XmnI	8.7	7.5	7	4	0.40 (0.45)
	BstNI	3.1	2.5/0.6	4	8	0.49 (0.47)
pERT 87-8	BstXI	4.4	2.2	6	13	0.37 (0.48)
	TaqI	2.7/1.1	3.8	10	5	0.40 (0.41)
pERT 87-15	XmnI	1.6/1.2	2.8	14	8	0.47 (0.44)
	TaqI	3.1	3.3	11	0	0.17 (0.44)

(　) 内は Kunkel らのデータ

女子25人）を対象として，3種類の pERT 87 プローブ，4種類の制限酵素を用いて，各プローブ，制限酵素の組合わせで認められる allele 出現頻度を Kunkel らの表示に従い検索した。Kunkel らの報告した common allele 出現頻度は，著者の検索では以下のプローブ，制限酵素の組合わせにおいて逆の結果が得られた。即ち Kunkel らの報告した common allele は，著者の検索では rare allele であった。pERT 87-1/BstNI, pERT 87-8/BstXI, pERT 87-8/TaqI, pERT 87-15/XmnI, また pERT 87-15/TaqI では rare allele の出現頻度は 0.10 と Kunkel らの報告に比べてかなり低い値が得られた。

3）ゲノタイプおよびヘテロ接合体の頻度

表2に DMD 患者家系26家系を対象として，DMD 患者のゲノタイプおよび患者家族のヘテロ接合体の頻度を示した。本邦 DMD 患者のゲノタイプの出現頻度は，表1の本邦健康人を対象にした場合の allele 頻度と比較して pERT 87-8/TaqI, pERT 87-15/XmnI の組合わせでは逆の結果が得られた。即ち，上記の2つの組合わせでは健康人では rare allele と考えられるゲノタイプが DMD 患者ではより高い頻度で認められた。

ヘテロ接合体の頻度は，pERT 87-15/TaqI の組合わせでは0.17であり Kunkel らの報告に比べてかなり低い値であった。これ以外のプローブ，制限酵素の組合わせによるヘテロ接合体の頻度は，0.37〜0.49 であり Kunkel らの報告と比べても大きな差を認めなかった。

4）pERT 87多型の有用性

表3は DMD 26家系を対象として，同一検体について複数のプローブ，制限酵素を用いて多型性を検索した時に認められるヘテロ接合体の頻度を示している。例えば pERT 87-1 プローブに対して XmnI および BstNI を組合わせて検索した場合，このどちらかの制限酵素でヘ

表3　pERT 87サブクローンの DMD 家系への適用性

Probe	Enzyme	Heterozygosity observed	%
pERT 87-1	XmnI and BstNI	11/20	55
pERT 87-8	BstXI and TaqI	10/24	42
pERT 87-15	XmnI and TaqI	16/28	57
pERT 87-,15	XmnI	21/28	75
All	BstNI, BstXI, TaqI and XmnI	26/28	93

実測値はヘテロ接合体を示す女性数／検索した女性数を示す。XmnI 切断 DNA を pERT 87-1 および pERT8 7-15 とで組み合わせた場合にはヘテロ接合体の頻度は75%と有用であることを示している。

テロ接合体になる頻度は22名中11名，55%であることを示している。この場合1種類の制限酵素の多型性で得られるヘテロ接合体の頻度は，pERT 87-1/XmnI では 40%，pERT 87-1/BstNI では 49% であり，2種類の制限酵素を組合わせた場合と比較しても大きな差は認められなかった。同様に pERT 87-8 プローブと BstXI および TaqI を組合わせた場合でもヘテロ接合体の頻度は 42% であり，それぞれ一種類の制限酵素で検索した場合の頻度と大きな差は認められなかった。他方，XmnI 切断 DNA を pERT 87-1 および pERT 87-15 の両プローブを用いて検索した場合，検出されるヘテロ接合体の頻度は 75% と他のプローブ，制限酵素の組合わせで検出される頻度に比べかなり高い値であった。このことは，このプローブ，制限酵素の組合わせが，日本人 DMD 家系を対象とした場合かなり有用であることを示している。結果として，3つのプローブと6種類の制限酵素との組合わせによる多型性の検索により，本邦 DMD 家系の93%がヘテロ接合体となり得ることが示された。

考　察

家系Aでは，患者のハプロタイプは allele Abc で健康な男児2人とは異なる allele b を有しており，この家系では疾患の原因となる遺伝子は allele b に連鎖している可能性が高い。また母親は患者としてハプロタイプを有しており保因者の可能性が高いが女児については allele ABC は父親由来，allele ABc は健康な男児と同じハプロタイプであることから保因者ではないと考えられた。家系Bおよび家系Cでは，それぞれ患者と同じハプロタイプ allele AC および allele Bc を有する祖母，母親および女児は保因者の可能性が高いと考えられた。

本邦 DMD 26家系を対象として RFLPs 解析を行った結果，現在までのところ検出されるバンドのパターンは，Kunkel らが報告[1] しているものと同じであった。しかし各プローブおよび制限酵素の組合わせで検出される allele の出現頻度は表2のごとく Kunkel らの報告と一部異なっていた。このことから，本邦において DMD 家系をはじめとして RFLPs 解析を行う際には，欧米のデータをそのまま日本人に適用することには慎重であらねばならぬが，人種による差異が存在することを充分に認識する必要があると考えられた。

またヘテロ接合体の頻度は，pERT 87-15/TaqI の組合わせの場合，0.17 と Kunkel らの報告した0.44よりかなり低い値が得られた。これは，このプローブ領域に相当するゲノム DNA の TaqI 認識部位の塩基配列には，欧米人と比べて日本人特有の配列パターンが存在する可能性を示しており，また日本人家系を対象にした場合のプローブ，制限酵素の組合わせとしては非常に不適当であると示している。この組合わせ以外で3種類のプローブと制限酵素を組合わせた場合のヘテロ接合体の頻度は 0.37～0.49であり Kunkel らの報告と大きな差は認められず，日本人家系を対象にした場合においても充分プローブとしての有用性が高いと考えられた。

表3に示したごとく，同一検体について複数のプローブおよび制限酵素を用いて多型性を検索した時に得られるヘテロ接合体の頻度は，XmnI 切断 DNA を pERT 87-1および pERT 87-15を用いて検索した場合に 75% となり，このプローブ，制限酵素の組合わせは本邦では非常に有用性が高いと考えられる。したがって pERT 87 プローブを用いて日本人 DMD 家系を対象とした RFLPs 解析を行う場合，検索の順序としてまず pERT 87-1 および pERT

87-15 と XmnI の組合わせで行い，次に pERT 87-8 と BstXI あるいは TaqI の組合わせで検索することがより短時間で有用な結果を得られると考えられた。

結　論

1．本邦健康人を対象にした検索

1）pERT 87-1/BstNI, pERT 87-8/BstXI および TaqI, pERT 87-15/XmnI の組合わせでは，Kunkel らが報告した common allele は今回の検索では rare allele であった。

2）pERT 87-15/TaqI の組合わせで認められる rare allele の頻度は0.10であり，欧米人で認められる値 (0.33) より低いものであった。

2．本邦 DMD 家系を対象にした検索

1）pERT 87-15/TaqI の組合わせで認められるヘテロ接合体の頻度は0.17と低く，この組合わせは本邦では不適当と考えられた。

2）pERT 87-15/TaqI 以外の組合わせによるヘテロ接合体の頻度は0.37～0.49であり，これらのプローブは本邦においても有用と考えられた。

3）本邦では pERT 87-1, 8, 15プローブを用いて DMD 家系の RFLPs 解析を行う場合，以下の順序でスクリーニングを行うことが望ましいと考えられた。即ち，(1) pERT 87-1 および pERT 87-15 を用いて2つの XmnI 多型を検索する。(2) pERT 87-8 を用いて BstXI あるいは TaqI 多型を検索する。

文　献

1）Kunkel, M, L. and co-authors.: Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne musclar dystrophy. Nature, **322**: 73, 1986

2）Bostein, D., White, R, L et al: Construction of Genetic Linkage Map in Man Using Restriction Fragment Length Polymorphism. Am. J. Hum. Genet. **32**: 314, 1980

3）Gross-Bellard, M., Oudet, P et al: Isolation of High-Molecular-Weight DNA from Mammalian Cells. Eur. J. Biochem, **36**: 32, 1973

女性 DMD 患者の DNA 解析：第1報

班　員　三　池　輝　久
熊本大学小児発達学

共同研究者　杉　野　茂　人[1)]，松　本　　正[2)]，新　川　詔　夫[2)]
[1)] 熊本大学小児発達学　[2)] 長崎大学原研遺伝

要　旨

臨床的に DMD と診断された女性患者3名について，DMD 遺伝子欠失の有無を，分子遺伝学的に分析した。結果は3名中2名に遺伝子欠失を検出し DMD との診断が確定した。これらの家族の筋ジストロフィー症の遺伝形式はX連鎖性と考えた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下DMDと略）あるいはDMD類似筋ジストロフィー症が，まれではあるが，女性に発症することは従来から知られており，本邦では少なくとも20数名の女性患者が存在する。その遺伝形式は，両親に血族結婚がままみられることなどから，常染色体劣性遺伝説が提唱されている。しかし，一部の患者にX—常染色体間に転座がみられるため，X連鎖性遺伝による患者の存在も確かである。この場合は non-random なX染色体不活化機構を想定しなければ説明が難しい。そこで我々は女性 DMD の遺伝的異質性を検討するために，本邦に存在する3家系について分子遺伝学的方法にて解析を行なったので報告する。

対　象

対象は DMD 或は DMD 様症状を有し臨床的に DMD と診断された女性患者3名およびその家族構成員である（図1）。今回 DNA 分析を行ったのは，家族1の男性と女性の患者2人と両親，家族2の女性患児と母親，及び家族3の女性患児と女性同胞及び両親である。各女性患者，家族1の男性患者の症状および CPK 値を表1に示す。家族1の女性患者の発症年齢は8才とやや遅く Gower 徴候もみられないこ

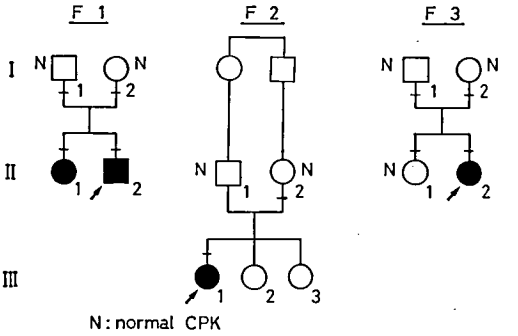


図1　3家族の家系図　－：examined　↗：proband

表1　各患者の症状

	F1 P1	F1 P2	F2 P	F3 P
年令	15	3	6	8
発症年令	8	2	3	2
筋仮性肥大	±	+	+	+
Gower 徴候	−	−	+	+
筋生検	MP→MD	MD	MD	MD
CPK	2400	3000↑	5490	9715
精神遅滞	+	+	−	+
その他				47, XXX

MD: Muscular Dystrophy　MP: Myopathy

とを除いて，全症例とも DMD が疑われる。また家族1の男性患者を除いて3家族とも患者の両親及び同胞の CPK 値は正常で，臨床的には保因者を疑わせる者はいなかった。

材料と方法

対象者全てに DNA 分析及び核型分析を行なった。核型分析は各家族員の末梢血白血球を3日間培養し，Ethidium bromide 添加による 850 バンドステージの高精度分染法で行なった。DNA 分析は，各々の末梢血白血球より核 DNA を抽出し，制限酵素 *Pst* I で切断後，サザンブロッティングを行なった。DMD 遺伝子内の7種類のクローン化 DNA と DMD 遺伝子の cDNA の一部，またハイブリダイゼーションバンドの density を比較するための内部コントロール用に Xp 22.2 に局在するクローン化 DNAD 2 をそれぞれ ^{32}Pでラベルしてプローブとした（図2）。次いで上記核 DNA とプローブ間でハイブリダイゼーションを行ない，遺伝子が1コピー（遺伝子欠失）か2コピーであるかの遺伝子量効果を densitometry にて検討した。

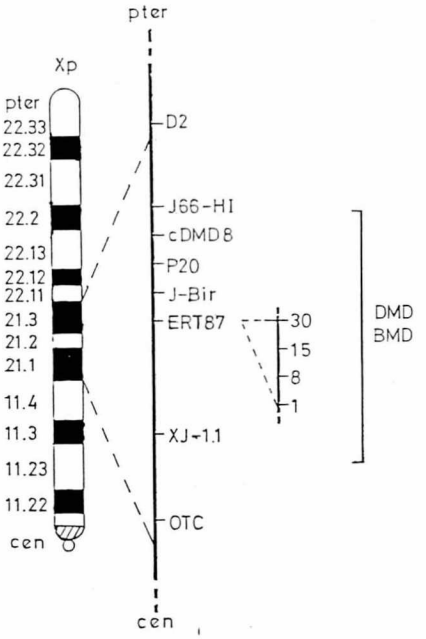


図2　X染色体短腕上のプローブの局在

結　果

核型分析の結果，いずれの症例にも染色体欠失を認めなかったが，家族3の患者は 47・XXXの核型を示した。両親及び同胞の核型は正常であった。DNA 分析の結果の一部を図3-図5に示し，全プローブによるハイブリダイゼーションの結果を表2に示す。図3は pERT 87-1 と D2 をプローブとした結果である。上の断片が87-1に，下の断片が D2 に相当する。両者のバンドの濃度比をデンシトメーターにて測定し，この比を正常対照者と比較することにより，87-1 に由来する患者 DNA のコピー数を計算した。患者／正常対照比は，欠失がなければ1，1本のX染色体に欠失があれば男性では0，女性では0.5となるはずである。87-1ではその比は全員1.0であり欠失は検出されなかった。図4は pERT 87-30 と D2をプロー

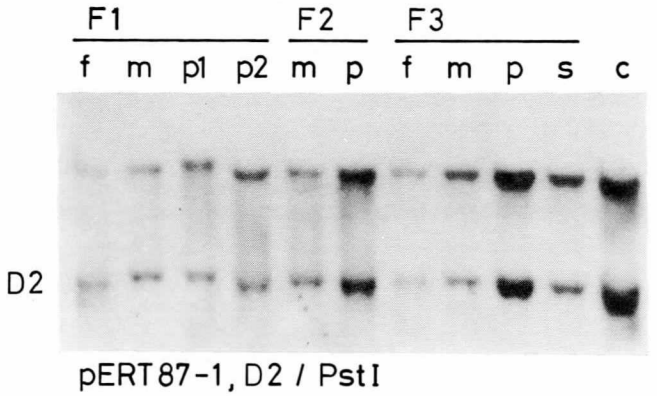


図3

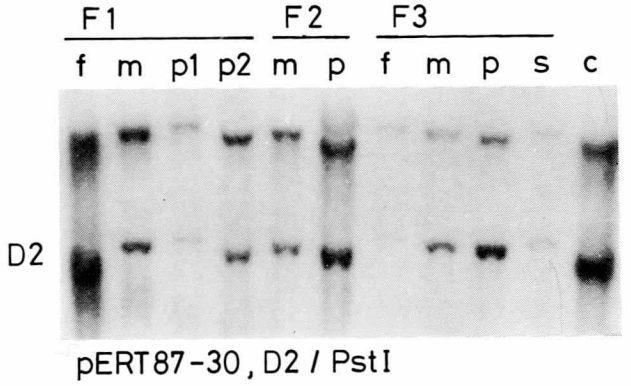


図4

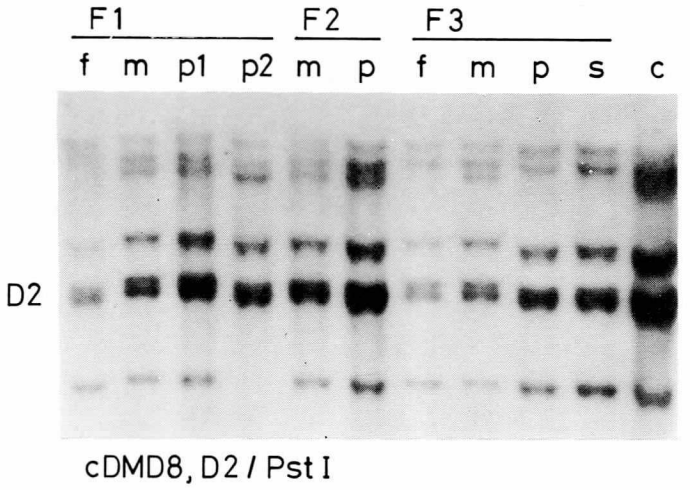


図5

表2　患者及び母親における相対的遺伝子コピー数

	F1			F2		F3		
	M	P1	P2	M	P	M	P	C
J66-HI	1.05	0.93	1.11	1.18	0.83	0.86	0.85	1.00
cDMD8	0.55	0.42	0	0.96	1.11	1.07	0.85	1.00
P20	1.05	0.95	1.14	1.13	0.95	1.07	1.07	1.00
J-Bir	1.01	0.99	1.01	0.91	0.94	1.15	0.93	1.00
ERT 87-30	1.00	1.14	0.96	1.02	1.03	0.32	0.38	1.00
87-15	0.92	1.16	1.00	1.00	1.06	1.15	1.00	1.00
87-8	0.99	1.11	1.07	0.91	1.07	1.19	1.02	1.00
87-1	0.84	0.95	1.00	0.98	0.95	1.05	0.88	1.00

数値下線は DNA 欠失を示す。Mは母；P1 は女性患者；P2 は男性患者；Cは正常対象者を示す。

ブとした結果である。同様に内部コントロールD2に由来するバンドと87-30に由来するバンドの濃度比を正常対照者のそれと比較すると，家族3の患者と母親は各々0.38及び，0.32となり欠失が考えられる。ただしこの患者は核型がtripleXであり，このデータより3本のXのうち2本に欠失があることが最も考えられるが，デンシトメトリーの誤差の問題もあり確定はできない。図5はDMDのcDNAの一部分であるcDMD8をプローブとして用いたもので，家族1の男性患者（P2）に欠失を認めた。その姉である左のレーンの女性の患者（P1）におけるデンシトメトリーの結果，このバンドの濃度比は0.42であった。即ち，この領域の遺伝子のコピー数は1.0で欠失があると考えられた。またその母親もコピー数1で欠失を認めた。表2は被検者全てにおける8種類のプローブでの結果を示す。前述の如く家族1の被検者ではcDMD 8で，家族3の母及び患者ではpERT 87-30で，欠失が疑われた。以上の結果から，今回検討した3家系中2家系の女性患者に，DMD遺伝子内部のDNA欠失を認め，少なくともこの2人は女性DMDであると診断した。従ってこの2家系では，遺伝形式はX連鎖性遺伝と考えられた。また今回欠失を検出しなかった家族2は，血族結婚のある家系であり，常染色体劣性遺伝も考えられるため現在検討中である。

考　察

今回対象とした各女性患者は，臨床的にそれぞれDMDと診断されているが，他のタイプの筋ジストロフィーも完全には否定できなかったはずである。しかし逆に，DMD遺伝子内の欠失を発見できれば，その症例はDMDと診断できるわけである。従って，女性DMDが疑われる症例でのDNA解析結果を集積することによりその遺伝形式や臨床像が明らかになるであろう。Kunkel[3]らは，DMD男性患者の約50％にDMD遺伝子の欠失を認めると報告している。女性DMDでも同じ遺伝子の異常によるものであれば，約半分の症例で遺伝子欠失を検出することで診断がつくはずである。今回はcDNAは一部分のみをプローブとして用いたが，今後は家族数を増やしてcDNAの全配列をプローブとして分析し，診断できた女性DMDの臨床症状の解析より，女性DMDの臨床像の確立，診断基準作成の試み，また欠失の部位による症状の違いなどを検討していく予定である。

今回の結果にもみられるように同じ遺伝子の欠失がある女性でも保因者となる場合と発症する場合がある。これは，non-randomなX染色体の不活化により説明可能であるが，家族3の患者のtripleXにおける不活化との関係は興味深くメチレーションパターン等も含め今後検討の予定である。

最後に，今回の研究に協力頂いた，日赤長崎原爆病院小児科馬場ちかこ先生，熊大小児科松田一郎先生，弘前大学小児科木村滋先生の諸先生に感謝致します。

文　献

1）Bash T. Darras, John F. Harper, et al.: Prenatal diagnosis and detection of carriers with DNA probes in DMD. N Engl J Med 1987; **316**: 985-992.

2）H. Isaacs, M. Badenhorst, Female carriers of DMD: a dilemma. Clin Genet 1987; **31**: 288-296.

3）M. Koenig, E. P. Hoffman, et al.: Complete-cloning of the DMD cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell 1987; **50**: 509-517.

4）Verellen-Dumoulin C, Freund M, De Meyer R, et al.: Expression of an X-linked muscular dystrophy in a female due to traslocation involving Xp21 and non-random inactivation of the normal X chromosome. Hum Genet 1984; **67**: 115-9.

5）Yvonne Boyd, Veronica Buckle, et al.: Muscular dystrophy in girls with X; autosome translocations. J Med Gent 1986; **23**: 484-490.

筋緊張性ジストロフィー症の原因遺伝子に関する研究

班　員　本　庶　　佑
京都大学・医化学教室
共同研究者　三　木　哲　郎[1)]，武　田　俊　一[2)]
久　世　幸　吾[2)]，武　本　優　次[1)]
[1)] 大阪大学医学部第4内科　[2)] 京都大学医学部医化学教室

要　旨

筋緊張性筋ジストロフィー症（以下 MyDy）の原因遺伝子の研究に関しては，幾つかのグループが中心となって研究を進めている。現在のところ，MyDy 遺伝子を中心とした遺伝子の順序は，第19染色体長腕末端—補体第3成分—動原体—MyDy 遺伝子—D19S19 (LDR152)—Apolipoprotein CII —短腕末端と考えられる。D19S19 及び ApoCII は，MyDy から数千 kb の距離にあるため，その DNA 多型（RFLPs）を利用すると出生前診断，発症前診断が可能である。個々の症例によって遺伝子異常，欠失の部位が異なると考えられるため，原因遺伝子クローニングするには多くの症例を集めて解析することが最も効率のよい方法の1つであると考える。

結果及び考察

筋緊張性筋ジストロフィー症（以下 MyDy）の原因遺伝子（以下 MyDy 遺伝子）の研究に関しては，現在までのところ Duke 大学の Roses らのグループが最も進んでいる[1)]。彼らは，MyDy 遺伝子と第19染色体上の RFLPs をもった各種 DNA マーカーとの間の遺伝子距離を算出するため，Morton の逐次検定法を使用している。MyDy 遺伝子と Apolipoprotein CII（以下 Apo C II）との遺伝子距離は $\theta_{max}=0.02$（最大の lod score 値をとる時の組み換え率が 0.02＝2 centimorgan）で，lod score 23.8である。θ_{max} の 95% 信頼限界は0.00～0.04という結果から，MyDy 遺伝子と ApoCII 遺伝子との距離は0～4000 kb（I centimorgan を1000 kb とすると）と推測される。さらに，彼ら自身でクローニングした D19S19 と MyDy 遺伝子との間では，$\theta_{max}=0.00$（これまでの解析では2つの遺伝子間に組み換えのなかったことを示している。）で，lod score＝17.29 である。θ_{mbax} の 95%信頼限界は，0.00～0.03 であることより，2つの遺伝子間の距離は0～3000 kb であると考えられる。MyDy 遺伝子と D19S19 との間には組み換えがなかったため，D19S19 は ApoCII に比べ MyDy 遺伝子により近いと考えられているが，実際は ApoCII の方が MyDy 遺伝子に近い可能性もある。これらの遺伝子の配列順序は，長腕末端—補体第3因子（以下 C3)—動原体—D19S19—MyDy—ApoC II，あるいは長腕末端—C3—動原体—MyDy—D19S19—ApoCII と考えている。D19S19 の位置が決定しないのは，MyDy 遺伝子と D19S19 との間で組み換えがなかったためである。

ロンドン大学の Williamson らのグループは[2)]，フィンランド人の家系で MyDy 遺伝子と D19S19 及び ApocII との間に組み換えを認めたことにより，遺伝子の順序を動原体—MyDy—D19S19—ApocII—短腕末端と推測している。図1に家系図とハプロタイプを示す。父親の MyDy 遺伝子を含むハプロタイプは MD 1 3

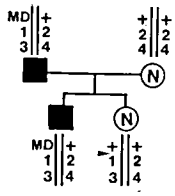


図1　フィンランド人の MyDy 家系
■は患者，Ⓝは健常人を示す MD は MyDy 遺伝子，＋は正常対立遺伝子。番号1，2はD19S19をプローブにした場合の対立遺伝子で1＝19 Kb，2＝11 Kb (PstI 消化)。番号3，4はApo CII をプローブにした場合の対立遺伝子で3＝3.8 Kb，4＝3.5Kb (TaqI 消化)。矢印の位置で組み換えが生じたと考えられる。

となる。これは，母親と患者である長男のハプロタイプから決定される。長女は健常人 (26才) であるが父親から$\overline{+13}$というハプロタイプを受け継いでいる。しかし，このハプロタイプを受け継ぐためには，MyDy と 1 (D19S19) 及び 3 (ApocII) の間で組み換えが必要となる$\overline{+\uparrow 13}$ (矢印は組み換え位置を示す)。従って，彼らは D19S19 と ApocII は，MyDy 遺伝子に対して同側であると結論している。遺伝子の順序を考える時，動原体から順に$\overline{1+3}$という可能性もあるが，この順序では$\overline{1\uparrow+\uparrow 3}$と近い距離で2回の組み換えを必要とし実際には起こりにくい。以上の考察は，26才の長女が MyDy 遺伝子を父親から受け継いでいないと仮定した場合で，MyDy 遺伝子をもっているが発症していない可能性もあり問題として残る。このように MyDy 遺伝子を中心とした詳細な遺伝子地図は次のステップに重要となる。

私たちも，日本の家系で図2に示すような結果を得た。フィンランド人の家系同様，採血時期を変えて2度白血球 DNA を解析したが，同じ結果を得たため検体の取り間違いではないと考える。両親及び長男のハプロタイプの解析より MyDy 遺伝子は$\overline{BD}$ハプロタイプに連鎖していると考えられる。従って長女（7才）は95％以上の確率で患者であるか，あるいは MyDy 遺伝子と ApocII との間で組み換えが生じたと考えられる。D19S19に関しては，父親（患者）がホモ接合体であったため情報は得られなかった。ApocII と D19S19 を使用すれば，このように 95％以上の確率で，即に他の遺伝性疾患で可能となった繊毛細胞あるいは羊水細胞の DNA を用いた出生前診断が可能である。

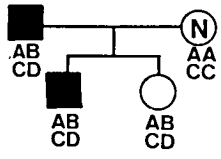


図2　本邦の MyDy 家系
■は患者，Ⓝは健常人を示す。AB は，ApoCII (cDNA) をプローブにした場合の対立遺伝子で A＝3.8 kb, B＝3.5 kb (TaqI 消化)。CDは，pSC-II (ApocII の胎児型 DNA 断片) をプローブにした場合の対立遺伝子で C＝12 kb，D＝9 kb (BglI消化)

オランダ Nijmegan 大学の Wieringa らのグループは[3]，ヒト第19染色体を1本もったマウス雑種細胞よりクローニングした D19S15, D19S16 を使って，MyDy 遺伝子との間で lod score 3以上の値を得ている。彼らの MyDy 遺伝子を中心とした遺伝子の順序は，長腕末端—C3—D19 S14—C3—動原体—(MyDy—D19 S19—ApoCII—ApoE—D19 S15—D19 S16—PM 6.7)—(CYDI—D19 S13)—短腕末端である。(　) 内の順序は決定していない。

イギリスでは，Williamson らのグループ以外に Wales 大学の Harper らのグループが13家系（430人の構成員，127人の患者を含む）を使って連鎖検定を行なっている[4]。

私たちは，日本人の家系（9家系約50人の構成員）を使って，同様に Morton の逐次検定法による連鎖検定を行っている。そして，日本人の MyDy も ApoCII, D19S19 に近いというデータを得ているが，今後家系を増して解析を続ける予定である。遺伝性疾患の原因遺伝子の heterogeneity は，成人型多発性嚢胞腎や躁うつ病の家系でも存在するため，日本人の MyDy 好発家系も注意深く解析する必要があると考える。

家系分析による連鎖検定法のみで，MyDy 遺伝子をクローニングするのは不可能であり次の段階として遺伝子 hopping 法，pulsed field gel electrophoresis 法，コスミドライブラリーの利用など多くの手技・手段を使う必要がある。こ

れまで Duchenne 型筋ジストロフィー症や網膜芽細胞腫などの原因遺伝子がクローニングされているが，これは原因遺伝子を含む大きな遺伝子の欠失が発見されたためで，MyDy の場合もこのような欠失がない限り，遺伝子のクローニングにはさらに年月を要すると思われる。

Roses らのグループは，D19S19の10～20 kb 周辺は CpG のメチル化が低下（これは CpG islands, HTF islands あるいは methylation-free islands (MFIS) と呼ばれ，遺伝子の転写活性が上昇していると考えられている　しているのに注目し，胎児・成人の筋肉，成人の肝・脳・胸腺などで発現している胎児型 DNA 断片を D19S19 の近くよりクローニングしている。[5]

Yale 大学の Benz らのグループのクローニングはNa, K-ATPase の α サブユニットの1つの遺伝子が染色体19の MyDy 座位の近くにあることが in situ hybridization の結果判明し，一時はMyDyの原因遺伝子と考えられた[6]。このαサブユニットは正常筋肉で発現し，作用機序からも原因遺伝子ではないかと注目されたが，その後 Roses のグループが好発家系を使った連鎖検定を行った結果，Na, K-ATPase の α3サブユニットは，D19S19 及び ApoCII よりも MyDy 遺伝子から遠くに位置していることが明らかとなった。現在，Benz らのグループは，MyDy症の患者の筋肉の解析を続けている。

MyDy は，筋症状以外に水晶体・脳・生殖系など多くの器官の異常を合併し，さらに臨床症状とその程度も多彩である。したがって，個々の症例・家系によって遺伝子異常・欠失の部位が異なる可能性がある。本邦でもさらに多くの症例を集める予定であるが，これらの症例は MyDy 遺伝子の最終決定に役立つものと考える。

最後に MyDy 好発家系収集に協力して頂いた鹿児島大学第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に感謝致します。

文　献

1) Pericak-Vance MA, Bartlett RJ et al: Linkage studies in Myotonic Dystrophy and chromosome 19 markers.. Cytogenet. Cell Genet in press, 1988.

2) Johnson K, Jones P et al: A recombination event in a myotic dystrophy patient that locates the two most tightly linked markers on the same side of the defect locus on chromosome 19. Cytogenet. Cell. Genet.., in press, 1988

3) Brunner H, Lambermon H et al: Multiple linkage analysis in myotonic dystrophy. Cytogenet. Cell. Genet., in press, 1988

4) Sarfarazi M, Harley HG et al: Multiple linkage analysis of myotonic dystrophy and markers on chromosome 19. Cytogenet. Cell. Genet., in press, 1988

5) Bartlett RJ, Lee JE et al: DM and the D19 S19 locus: physical mapping and analysis of potential coding regions. Cytogent. Cell. Genet., in press, 1988

6) Schneider JW, Yang-Feng TL et al: Mapping of genes for Na, K-ATPase subunits identifies candidate for myotonic dystrophy. Amer. J. Hum. Genet. **41**; A183, 1987

筋ジストロフィー症の染色体に関する研究

班　員　佐　藤　　元
国立療養所西多賀病院
共同研究者　中川原　寛一[1]，鴻　巣　　武[2]
酒　井　京　子[1]，山　本　克　哉[3]
[1] 国立療養所西多賀病院遺伝染色体検査室　[2] 国立療養所西多賀病院神経内科
[3] 国立療療所西多賀病院小児科

要　旨

通常みられる染色体は基質がとり囲み特徴のある形態を保っている。この基質をとり除くと Spiral 状（らせん）の chromonema（染色体糸）がみられる。chromonema は光学顕微鏡でみえる限界であり，今日の染色体分析で発見できなかったものを提供してくれそうな気がする。この chromonema を画像解析装置で分析するとX染色体の短腕部で Spiral の数や Spiral になぞった長さが DMD とコントロールで差のあることが観察された。

はじめに

染色体の基本物質は Spiral 状の Chromonema[1,2,3] でその周りに基質がとりまいている。この基質があるため形態的に特徴のある染色体が観察できる。しかし逆に基質があるために小さな異常が発見できないことも考えられる。そこで我々はこの基質をとり除くため Ohnuki[4] の方法に従い実験し Spiral 染色体を観察できた。昨年班会議で同様の方法で分析し DMD X 染色体短腕部に2次狭窄と思われる部位のあることを報告した[5]。今回，昨年報告した Spiral 染色体の作成では処理が強すぎて変性の恐れがあると考え染色体の基質をとり除く処理の検討を行なった。また画像解析装置（IBAS-2)を用いて Spiral 染色体の長さ及び Spiral になぞった長さの測定を行ない二，三の知見を得たので報告する。

対象と方法

健常人10名と男性 DMD 患者10名を対象とした。

1．Spiral 染色体の作成について

培地 MEM-FA に FBS 5％, PHA-M 型2％を加えたものに静脈血液を加え96時間培養した。低張処理は Ohnuki の方法を基に0.055 M KCl 4容に 0.055 M $NaNO_3$ 2容，0.055 M CH_3COONa 0.8容の割合で処理液を作り室温で15分ごとに静かにピペットで Mixing し60分間処理した。標本作成後 37°C フラン器で1週間乾燥後 2％ Giemsa 液（リン酸緩衝液 pH 7.0）で15分間染色した。

2．分析に用いた装置の概要

Zeiss-IBAS-2 を用い，2倍のオプトバールで拡大入力像としたあと Zoom で2回処理して最終的に8000倍の染色体像を作成した。計測のスケールメーターとして 10 μm のマイクロメーターを装置に組み込ませ 0.1 μm の精度で分析した。

3．細胞の分析

対象の各々について50細胞を分析した。分析の内容は基質をとり除いていない通常の染色体の長さ，腕比，および基質をとり除いた Spiral 染色体の D-MAX（最大径）と Spiral 数，それに Spiral になぞった長さについて測定した。

結　果

写真 1 に基質をとり除いた染色体像を示し

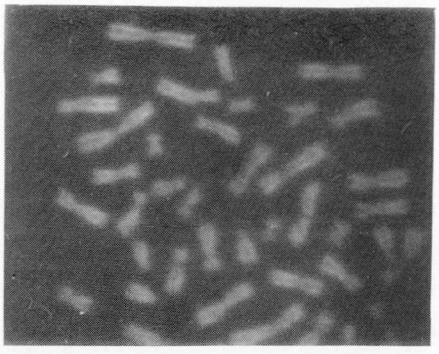


写真1．基質をとり除いた染色体像

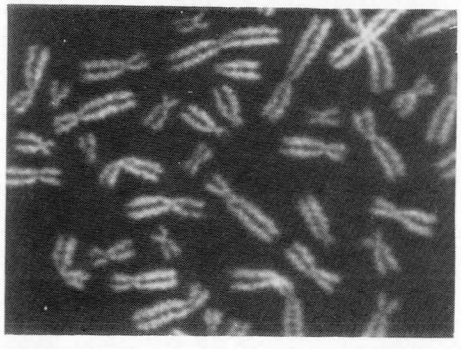


写真2．ENCON フィルターで処理した染色体像

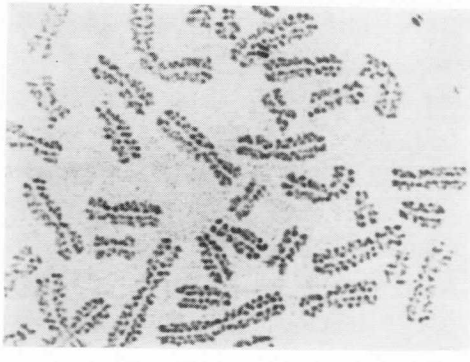


写真3．LAPLCN フィルターで処理した染色体

た。標本作成時に低張処理が強すぎないように低張処理の時間を60分間室温で行なった。この時の染色体像にはほとんど Spiral はみられなかった。このようにして得られた染色体像を明瞭な Spiral 染色体にするために IBAS 画像処理のプログラムを作成した。その結果第1に光学系のゴミ，ムラを除去する目的で Sabtration を用いた。第2に画像濃度を基に強調するため ENCON フィルターを用いた。第3に更に鮮明でない場合は高周波除去フィルターである LAPLCN フィルターを用いた。写真2に Subtraction で処理したあとの ENCON フィルターでさらに処理した染色体像を示す。ほとんど Spiral のみえなかった染色体が鮮明な Spiral 染色体として観察された。写真3は写真2の染色体像に対してさらに雑音，不要物の除去のために LAPLCN フィルターを用いて処理した染色体像である。次にこのようにして得られた Spiral 染色体を試料として分析した。表1に通常の染色体の長さ，腕比について測定した結果を示した。表2にX染色体の短腕と長腕にみられる Spiral の数を示した。このときの Spiral 数の数え方は Sister chromatid ごとの Spiral を全て数え合計したのち1本のX染色体にみられる Spiral 数として算出した。コントロールのX染色体短腕部では7.96個／1細胞でほぼ8個ぐらい，つまり，chromatid に4個づつの Spiral がみられた。長腕部では10.0個／1細胞となり，chromatid に5個づつの Spiral がみられた。一方 DMD の長腕部はコントロールと同値であったが短腕部では7.2個／1細胞となり Sister chromatid で4個の Spiral 以外に3個の Spiral のみられる場合があった。Spiral の3個の頻度は9.5％ぐらいであった。写真4は DMD の Spiral X染色体である。右の chro-

表1　LENGTH OF CHROMOSOME
(non spiralized)

	LENGTH (50 cell)	RATIO (L/S) (50 cell)
No. 1 Chr	Ave=12.0 μm	Ave=1.1
No. 2 Chr	10.6	1.65
No. 6 Chr	8.7	1.60
X-Chr	8.6	1.58
Y-Chr	3.0	3.0

*1 L=long arm,　S=short arm

表2　NOMBER OF SPIRALS
(spiralized) 50 cell/1人

	X染色体短腕	X染色体長腕
control (10人)	7.96個	10個
DMD (10人)	7.2 個	10個

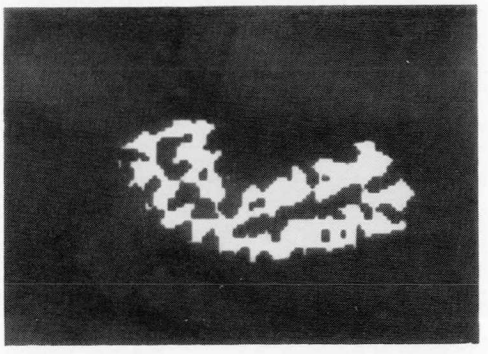


写真4. DMD の spiral X染色体 (8000×)

表3 SHORT ARM OF X-CHROMOSOME (spiralized)

	Length	D-MAX
Control	6.67 : 6.08 差 0.59 μm	3.39 : 3.08 差 0.31 μm
DMD	6.27 : 5.26 差 1.01 μm	3.36 : 2.97 差 0.39 μm

matid に3個, 左の chromatid に4個の Spiral がみられる。このため, Spiral 数が Sister chromatid で異なっている現象を調べるため, Spiral になぞって chromatid の長さを測定し Sister chromatid の比較を行なった。表3にその結果を示した。コントロールでは chromatid の長さが 6.67 μm と 6.08 μm で Sister chromatid の差は 0.59 μm であった。DMD では 6.27 と 5.26 μm でその差は 1.01 μm であった。一方 D-MAX はコントロールで 3.39 μm と 3.08 μm, DMD で 3.36 μm と 2.97 μm となり通常染色体短腕の長さとほとんど同一の値を示した。Spiral になぞった長さは得られた染色体の分裂 stage などによりさまざまである。従って長さを基準に有意差を求められなかったが Sister chromatid 間の差についてはコントールで 0.59 μm の差があり, DMD ではその2倍近い 1.01 μm の差があった。

考　察

これまで Spiral 染色体に関して多くの報告[1,2,3,4] はあるが我々の知る限り Spiral になぞった長さの測定に関した報告はみあたらない。また DMD の染色体研究においてもこの方面での報告はみあたらない。そこでまず, できるだけ自然構造に近い状態の Spiral 染色体を作成する必要があると考え, Ohnuki[4] の方法を基に実験を行なった。低張処理時間を従来の 90〜120 分とすると Spiral によじれが生じやすくなるため, 今回は処理時間を 60分にした。これにより自然構造に近い染色体は得られたものの明瞭な Spiral はみられなかった。このため, 画像処理による Spiral の抽出を試みた。より鮮明な染色体を得るには画像装置への入力像が良くなればならない。しかし通常染色体の視野周囲には Giemsa 染色の汚れや細胞質破片のゴミなどがあるための鮮明な標本を得にくい。これを除去する目的で染色体入力像からバックグランド入力像を差し引いた。(Subtraction 処理)。これにより, 入力された染色体はゴミ, ムラのない鮮明な染色体像として観察することができた。次にかすかに見えそうな Spiral を抽出することができるか否かについて画像解析を試みた。種々のエンハンスフィルターを用いたが ENCON フィルター以上の処理方法を見い出すことができず濃度強調を行なう ENCON 処理のあと LAPLCN フィルターで処理すると一層明瞭な Spiral が抽出できることも判った。このようにして得られた Spiral 染色体を試料として分析した結果 Spiral の数はコントロールで7.96個／1細胞みられた。つまりX染色体短腕の chromatid に約4個の Spiral があることになる。一方 DMD では 7.2個／1細胞みられ chromatid に4個の spiral 以外に 9.5％の頻度で3個の Spiral があった。これは Sister chromatid で Spiral 数に差のあることを示し興味ある現象である。この現象を確認するためコントロールと DMD のX染色体短腕部に関して Spiral になぞって Sister chromatid 間の長さを比較した。コントロールでは Ssister chromatid 間の差は 0.59 μm であるのに比し DMD では2倍近い 1.01 μm であった。Spiral 数の減少と Sister chromatid 間の長さに差が大きい事が何を意味するのか今後の問題である。いづれにしても MEM-FA 培地[6]

を用い脆弱性を高めた上で Spiral 染色体を作成すると 3P14 などの Common fragile[6] が激増するという成績を我々は得ている（未発表）これは染色体を形成している基質を取り除いたため脆弱部位が出現しやすくなるためと推察する。従って，今回の結果は一つの脆弱性の現れではなかろうかと考える。今後は遺伝性のはっきりした Fra (X) 症候群[7] で Xq27 の部位の fragility が増加し得るのか否かを検討して本研究を進めていきたい。

まとめ

DMD の Spiral 染色体について分析検討した。

1．変性の少ない Spiral 染色体標本作成のため処理時間を60分としたが明瞭な Spiral 染色体は得られなかった。このため画像処理に種々のエンハンスフィルターを加えることで Spiral 染色体が観察できた。

2．DMD X染色体短腕部の Spiral 数はコントロールと比較し異なっていた。

3．DMD とコントロールのX染色体短腕部全域にみられる Spiral をなぞり長さの測定をした。この結果 DMD の sister chromatid 間の長さの差はコントロールよりも2倍近いことを認めた。

文　献

1）Makino, S.: The spiral structure of chromosomes in the meiotic division of Podisma. J. Fac. Sci., Hokkaido Imp. Univ., Ser. VI. **3**: 29-40, 1936

2）Ohnuki, Y.: Demonstration of the spiral structure of human chromosome. Nature (Lond) **208**: 916-917, 1965

3）Ohnuki, Y.: Spiral structure of human somatic chromosomes. J. Cell Biol. **31**: 82A, 1966

4）Ohnuki, Y.: Structure of chromosomes. I. Morphological studies of the spiral structure of human somatic chromosomes. Chromosoma (Berl) **25**: 402-428, 1968

5）佐藤元，鴻巣武，他：筋ジストロフィー症の染色体に関する研究．厚生省精神・神経疾患昭和61年度研究成果報告書

6）Sutheriand, G. R.: Heritable fragile sites on human chromosomes I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. Am. J. Hum. Genet. **31**: 125, 1979

7）Sutherland, G. R.: The fragile X chromosome. Int. Rev. Cytol. **81**: 107, 1983

Ⅱ. 臨床病態

A. 臨床・画像診断

プロジェクト研究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

班　員　飯　田　光　男
国立療養所鈴鹿病院

要　旨

心肺機能特に心機能については，方法論の問題か，単発的な研究が多く，経時的なものが少なかったが，ここ3，4年来心エコー，核医学的検索のすすむにつれて，かなりのデーター集積がすすんで来た。班会議における発表演題数も5～10題と延びて来ている。特に最近は，最初の心不全に対するcheckの重要性も認識されて来ている。これは最近の筋ジスに対するターミナル・ケアーの肺機能補助の重要性と直結した問題である。このような観点から「心不全の管理と実際」と題して，1. 経時的変化　2. 管理に分けて手引書を作成したいと考えている。

また画像診断の問題も同様な経過をたどっており，シンチ　CT-スキャンを駆使して，筋肉に対するデーターはかなり集積されているため(発表演題も豊富)，技術部門と臨床部門を含めた手引書の作成を考えている。

目　的

筋ジストロフィー症の臨床，特にその心肺機能については，長い間よく研究され，現在もねばり強く行われている。これは患者の延命に極めて密着したものであるが，このテーマの内，方法論の容易さからか，また肺機能に関する検査法の発達のためか，特に肺機能についてはすぐれた報告[1),2)]がある。しかし一方，心機能については，ECG　についての研究が10数年前によく[3),4)]行われたが，経時的なものがなく，核医学の導入によりこの問題に僅かの光がみえはじめようとした時に，chest respirator の導入があり，3年有余にも及ぶ補助呼吸による延命効果がみられることより，心機能の check や保全のため，各種検査を経時的に行うことをここ3年間大きなテーマとして来た。

また画像診断については，CTスキャン，タリウムによるシンチグラムにより，心機能のcheckばかりではなく，筋肉の病変進行についてもよく観察されるようになり，この点についても，早期診断による治療の開始の問題などが浮かび，両者とも検査方法をはじめとする諸々の問題につき，適当な指針を作成する段階にあると考え，今後の問題分析の方向づけを行うこととした。

方　法

過去3年間における筋ジス第3班班会議における業績（演題・報告書），或は筋ジストロフィー症を入所させている諸施設での経験に合わせて，業績を整理し，更に筋ジストロフィーの治療・療育を含め，現在直面している問題点を考慮して，今後の研究面での問題点を浮きぼりにすることを目標とした。たゞ，心肺機能については，よく行われて来ているので，これを十分検討し，画像診断については別個にその問題を整理してみた。

結　果

表1には過去3年間と本年度の4ケ年間の心肺機能に関する演題の内容分類が示してある。昭和59年度[5)]において，われわれが心肺機能に

表1　班会議の発表演題内容（心肺機能）

プロジェクトII　臨床病態　　II－A心肺機能　　（臨床病態）

	昭和59年度	昭和60年度	昭和61年度	昭和62年度
演題数	16	14	15	11
*肺機能				
検査法	1	0	0	1
肺機能	0	3	2	2
血液ガス	1	1	2	0
CT像	1	0	0	0
体外式陰圧人工呼吸器	0	2	1	2
*心肺機能				
心肺機能	2	1	0	2
末梢循環	1	0	2	0
運動負荷	0	1	2	0
*心機能				
不整脈	1	1	2	0
エコー図	1	0	0	0
核医学	3	2	4	2
右心カテーテル	1	0	0	0
心不全（経年的・予後）	2	3	1	2
ジギタリス効果	2	0	1	0

表2　画像診断（心肺を除く）の発表演題

	昭和58年	59年	60年	61年	62年
演題数	1	2	5	2	11
骨格筋シンチ	1	0	0（ワークショップ）	0	0
骨格筋CT	0	2	3（ワークショップ）	2	6
骨格筋NMR	0	0	1（ワークショップ）	0	0
骨格筋エコー	0	0	1（ワークショップ）	0	1
頭部CT				0	2
頭部NMR				0	3

ついての今後の strategy を明らかにし，それについて follow することにした。すなわち，心肺機能のうち肺機能はみるべき成果があり，祖父江班の最終報告書において松尾[1] のすぐれた報告がみられ，今も呼吸不全に対する standard の一つをなしている。これに反し，心機能は10数年前よりいくたの研究が行われて来ているが，単発的なものが多く，経時的な研究は少ない。そこで心機能の経時的な研究および治療の研究により，重要なポイントを明らかにするのを目的として設定した。この点に関しては，心肺機能に関係する班員の conference により，適確に問題点をうきぼりにし，それに対して大きなエネルギーを投与して来た。それは表1で明らかであり，治療面のみならず，心電図をはじめとする核医学的な手技による心機能の経時的な追跡という取り組み方が，前面に打ち出されて来たようにみえる。これは各年度毎に共通にみられることであった。前述の呼吸機能に関しても，体外式陰圧人工呼吸器の導入が盛になって来た現況より，大きな課題となり，本研究班のみでなく，筋ジス第4班（青柳班）では患者の介護の問題点より，大きな問題となり，発表演題類も多くなっている。

また心肺機能に関する画像診断を除くものは表2に示すようであり，昭和58年度あたりより

骨格筋（筋ジス）の障害をシンチグラム或はCT スキャンにて明らかにする試みが，海外と軌を同じくして，発表演題が散見されるようになり，60年度はワークショップのため5演題が発表された。また本年度は11演題をかぞえ，頭部に関するものが5題に認められた。

両者にまたがる画像診断は，それらの実態をかなり明らかに浮きぼりにさせてくれること，或は経時的にこの変化を追跡しうることより，今後もデーターの積み重ねが必要であり，また現にかなり集積されているとも考えられる。

考　察

過去3年間（昭和59～61年）まではプロジェクトとして心肺機能グループが組み込まれていたため，比較的容易に発表演題の数，内容ともcheck しえたが，本年度は臨床・画像診断のプロジェクトに変更されたため，第2日目の生理機能にも含まれており，全てを表1に一応まとめたが，傾向としては同様ながら，少しづつ減少しつつある傾向を示し，前述のように3年前に提示した目的もかなり達したためとも考えられる。

今まで何回も述べて[5]来たように，心機能についての経時的な研究が一段落して来たとみることが出来，一度ここで心肺機能の原点に立ち戻り，心肺機能不全の管理という面より大きくとりあげるか，或は「心不全の管理と実際」という半分の面から厳しくみていってもいいと考えている。そしてこの様な表題の下に適当な執筆者を班会議班員よりえらび，1．心機能不全の経時的変化，2．心機能不全の管理の二つの主要課題の下に一つの standard となる小冊子の作成をしたいと考えている。1．では心不全の最初の check の重要性，さらにその経時的 follow-up には，現在われわれの保有している technology，例えば臨床的影響，心電図，ホルター心電図，心エコー，核医学的検索，その他などにつき，その適性，優用性などにつき，詳細な内容をもりこみたい。これがひいては，次の2．の問題に移動して来て，ジギタリス使用の問題，Q_{10}，その他の薬剤の導入に極めて重要なこととなる。

心不全の問題のある程度の解決が，現在筋ジス患者の療護の問題の中でみられる大きな特徴，心不全をのりこえて，肺機能不全の問題のみをターミナル・ケアー時に重点的にうきぼりにしていくこの傾向に完全にマッチすると考えられる。この事が筋ジスの原因的治療も極めて重要であるが，これをさておいても最近の重要課題であることは論をまたない。

さて，このような方向性は画像診断でも同様であり（心機能はのぞく），骨格筋についてのシンチ，CT 分析は筋ジスのもつミオパチーの発展・経過理解のためには極めて重要であり，膨大なデーター集積により，standard となるような，技術面，診断面についての報告書（或は手引書）も重要となってくる。この傾向は表2の過去3年間の演題数をみても，明らかな増加であり，そろそろ重要な時期にさしかかったとみてもいいであろう。

従って，私がプロジェクト・リーダーをつとめる臨床・画像診断の部門は，各班員の不断ない努力によって，かなりいい線まで行っている事は事実であり，前述のような standard をつくるような方向に問題をにつめ，リーダーの研究者ともよく相談してすゝめていき，ここ2，3年来の課題であった問題に決着をつけたいと考えている。この点は筋ジス第4班のターミナル・ケアのプロジェクトとも，共通する問題であり，各班とのコミニュケーションをよくして完成させたいと思っている。

む す び

心肺機能のうち，肺機能に比して機能変化の把握困難であった心機能解析にも，心エコー，核医学的検索など，みるべき検査法と経時的検索もすすみ，かなりのデーター集積を行われ得たと考えられるので「心機能不全の管理と実際（仮題）」などの standard（手引書）の作成をめざしていきたい。

文　献

1）松尾宗祐：デュシエンヌ型筋ジストロフィー症における呼吸不全と呼吸管理の実際．厚生省神経疾患委託費，昭和58年度研究報告書，p 602，1984.
2）中島洋明：Duchenne 型筋ジストロフィー症呼吸

不全の治療．厚生省神経疾患研究委託費，昭和58年度研究報告書，p 37, 1984.
3）中川喬市，加藤敏也他：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，三吉野産治他：DMD(Duchenne type)の心電図—その3～6年の経過について—．日児誌，**77**；112，1973.
5）飯田光男，陸 重雄他：筋ジス患者の心肺機能障害の分析と治療．厚生省神経疾患研究委託費，昭和59年度研究報告書，p 75, 1985.

筋ジストロフィー症（DMD）の仮性肥大に関する研究

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，下　村　正　彦
国立療養所西別府病院

要　旨

DMD 児20名の下腿筋仮性肥大を，神経・筋疾患のない18名を正常対照とし，比較検討をした。下腿最大周径／下腿長の比でみると，対照群は0.87～1.06の範囲にとどまっていたが，DMD 児ではばらつきが広く0.47～1.54と広汎にわたっていた。また DMD 児で軽度下腿筋仮性肥大ありと判断される者に下腿最大周径／下腿長の比が正常範囲にとどまるものが少なからず存在した。さらにどの年令層をとってみても DMD 児は正常対照に比して下腿最大周径/大腿周囲径が小さかった。

以上のことより，我々が日常 DMD 児に仮性肥大の有無を判定する時，我々は下腿最大周径の絶対値のみならず，大腿と下腿の周囲径のバランスを視覚的に判断の基準に用いているのではないかということが推測された。

目　的

進行性筋ジストロフィー症，その中でも Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）でみられる筋の仮性肥大はその発現率の高さ，その程度の強さよりみて臨床的診断には大切な一兆候であると考えられる。特にその肥大は下肢の腓腹筋等に強く認められるが，三角筋，咬筋などにもみられることがある。今回我々は DMD 児の筋の仮性肥大が年令的変化とともにどのように推移していくかに着目し，そのことにつき，若干の知見を得たので報告をする。

対象および方法

対象は6才～26才までの DMD 児20名とそれらに年令をあわせた神経筋疾患のない6才～27才までの正常対照群18名である。正常対照群は当然全て男子である。測定は表1に示すように，下腿の最大周径，下腿長，膝蓋骨より10 cm 上方の大腿周囲径，上腕長，上腕最大周囲径がなされた。下腿，上腕の周囲径は原則として，力を入れさせずリラックスした状態で測定された。又各自の身長および体重も測定したが，DMD 児で立体不能なものの身長は測定されなかった。

また表1に示すように，DMD 児の仮性肥大を臨床的に分散し軽度（＋）～重度（＋＋＋）の判定をした。

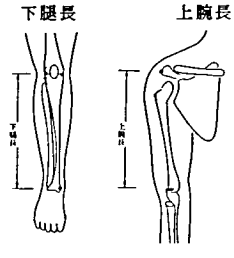
結　果

図1は正常対照群の下腿長と身長の関係をみ

表　1

（1）測定部位

①下腿最大周径
②下腿長
③大腿周囲径
（膝蓋骨10cm上方）
④上腕長
⑤上腕周囲径



（2）仮性肥大の臨床的判定

なし（－）	正常と判断できるもの
軽度（＋）	わずかに仮性肥大あり
中等度（＋＋）	明かに仮性肥大と判定できる
重度（＋＋＋）	異常に仮性肥大の大きいもの

比較対照群の身長と下腿長の関係

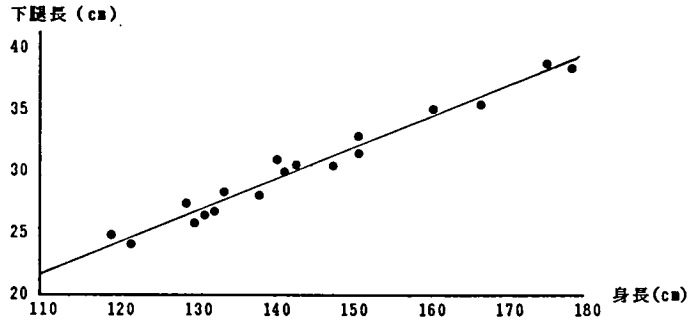


図　1

下腿最大周囲径と下腿長との関係

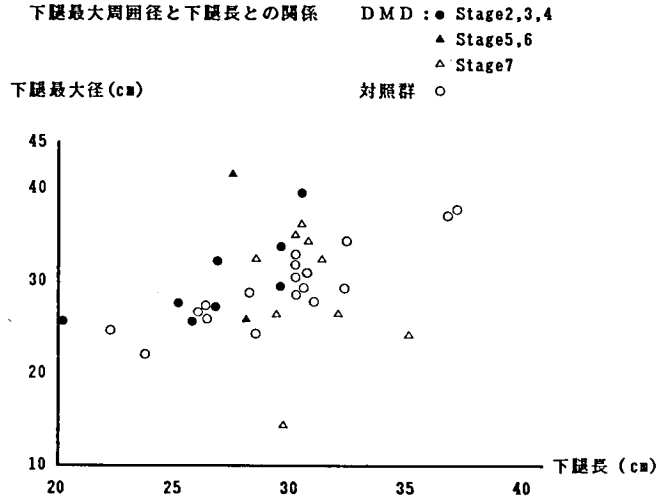


図　2

下腿最大周囲径／下腿長の比較

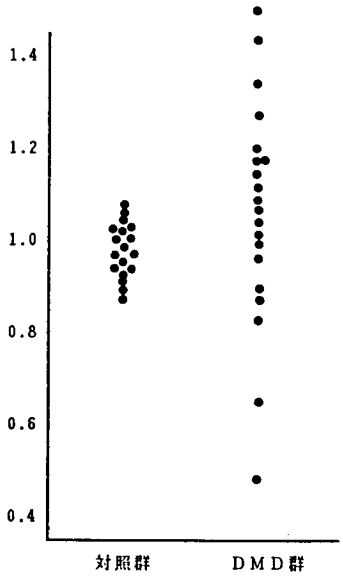


図　3

上腕最大周囲径／上腕長の比較

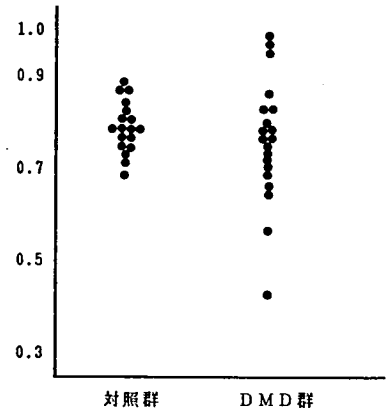


図　4

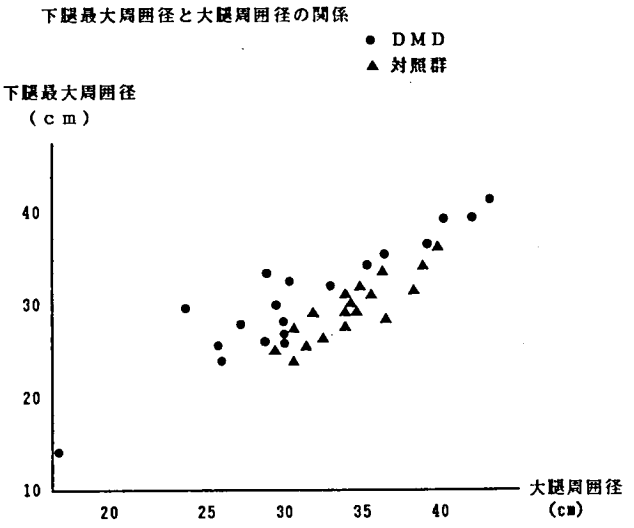


図 5

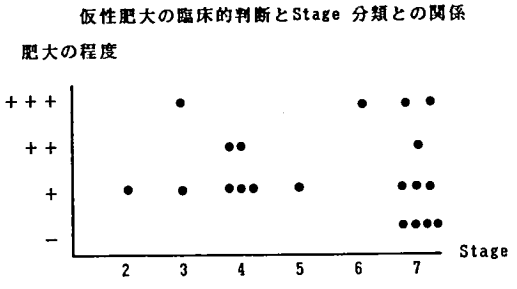


図 6

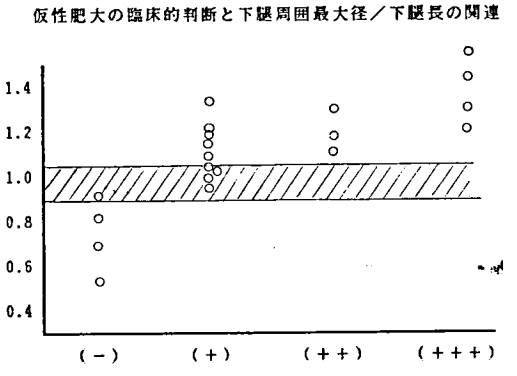


図 7

たものであり，両者はきれいな正の相関を示した。図2は正常対照群（○）とDMD児（●，▲，△）を進行ステージ別に分けて下腿最大周囲径と下腿長の関係をみたものである。正常対照群ではやはり正の相関を示しているが，DMD児はばらつきが大きく，特にstage 7（△）の児はその程度が大きい。そこで，そのばらつきの程度を比で表わしたものが図3である。この図よりみると下腿最大周囲径／下腿長の比は正常対照群は0.87〜1.06の範囲にとどまっているのに，DMD児では0.47〜1.54と極めて広汎に変動しているのがわかる。この傾向が上腕でもいえるかどうかを検討したのが図4である。やはり上腕でも下腿と同様DMD児で上腕最大周径／上腕長の比のばらつきが大きいが，下腿よりも変動は少ない。上腕での正常対照群はやはり0.8前後と一定の値を示している。さらに下腿最大周径と太腿周囲径の関係をみたのが図5である。この図よりはDMD児（●）が同年令の正常対照者（▲）に比して，その下腿最大周囲径に対する太腿周囲径が小さいことが判明した。

一方臨床的仮性肥大の判定とDMD児のステージ別進行度との関連をみたのが図6である。この表よりは，いずれのステージにいるDMD児でも仮性肥大が存在することがわかるし，ステージが進むと仮性肥大有と判定できないものが増加してくることも理解できる。またその臨床的仮性肥大の判定が先程述べた下腿最大周径／下腿長とどのような関連をもつのかを

表わしたのが図7である。この図よりいえることは視覚的に仮性肥大有と判定しても，前述の比でみると正常範囲にとどまるものが存在すること，又仮性肥大無と判定しても正常範囲に達することのあるものの存在を示している。

考　察

DMD 児の仮性肥大は臨床的に視覚的に判断される。しかしどのような基準で判断するのかについての明確な記載は，我々が知るかぎりみいだせなかった。今回我々はその点をふまえ，DMD 児の仮性肥大に対して何か客観的データーが得られないかを知るため，上記の検討を行った。今回の結果よりは次の3点が推測される。①視覚的に仮性肥大ありと判定しているDMD 児は，その仮性肥大の程度が強いもの程下腿最大周径が大きい傾向がある。②臨床的に仮性肥大ありと判定しているものの中には，下腿最大周径／下腿長の比でみると正常対照群の値の範囲にとどまるものがいる。③DMD 児の下腿最大周径に対する太腿周囲径は正常対照群に較べると小さい傾向がある。以上のことより，我々は日常診療で仮性肥大と判定する際に，下腿最大周径の大きさのみでなく，下腿に対する太腿の太さをもみているということが考えられる。しかしながら今回の計測は1点のみであり，下腿全体，太腿全体を立体的には把握しておらず，断定するのは無理があると思われる。今後は症例数を増やすとともに，他疾患との関連も含めて臨床的にいかなるものを仮性肥大と診断しているのかを検討する。

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起立動作の異常と処女歩行の遅れについて

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　内　山　　晃[1)]，川　井　　充[2)]
土　佐　千　秋[3)]，関　谷　智　子[3)]

[1)] 国立療養所下志津病院神経内科　[2)] 東大脳研神経内科　[3)] 国立療養所下志津病院理学診療科

要　旨

DMD では処女歩行が遅れることが知られているが，その原因がその時期にすでに存在する筋力低下によるものか，DMD にしばしば合併する知能障害によるものかは明らかではない。そこで我々は知能障害を合併し，処女歩行が遅延した DMD 2例で，処女歩行開始直後の起立動作を検討し，また当院の DMD 70例に知能検査を施行し，IQ と歩行開始年令との関係を検討した。起立動作を検討した2例のうち1例で腰帯筋の筋力低下を疑わせる起立動作異常を呈し，他の1例には明らかな Gowers 徴候が認められた。知能検査を施行した70例で，平均 IQ は88と軽度低下しており，歩行開始年令も平均17か月と遅れていた。IQ が低い者ほど歩行開始年令が高くなる傾向は見られたが，両者間に統計的に有意な相関は見られなかった。以上より DMD の処女歩行の遅れに精神発達遅延が関与している可能性は否定できないが，筋病変が主たる原因となっている症例も存在すると考えられた。

はじめに

従来 DMD の初発症状は，4，5才頃の歩行異常とされており，処女歩行時期の起立動作異常の有無については殆ど関心が払われていない。一方，本症では一般に処女歩行が遅れることが知られている[1)2)3)]。これは，この時期に既に存在する筋力低下によるとの考えや，DMD に通常合併する知能障害に原因が有るとの考えが成り立つが，何れも推測の域を出ない。そこで我々は歩行開始時期に起立動作異常を呈した DMD の2例を検討すると共に，当院の DMD 患者70例の歩行開始年令と知能との関係を検討した。

方　法

①〔症例1〕；3才2カ月男児。主訴は精神運動発達遅延。妊娠分娩歴に特記すべきことはなく，発達歴では定頸3カ月，坐位10ケ月，独歩1才9カ月であった。家族歴では7才になる兄が DMD と診断されている。現症として，Gowers 徴候，腰椎前彎，下腿筋の仮性肥大が認められており，遠城寺式発達テストでは，精神面が2才2カ月相当であった。検査では血清 CK 値が 22,662 U/L（正常値：24〜195 U/L）と高値を示し，以上より DMD と診断した。本例の2才1カ月時（処女歩行から3カ月後）の起立姿勢を検討した。

〔症例2〕；2才6カ月男児。主訴は精神運動発達遅延。妊娠分娩歴に特記すべきことはなく，発達歴では定頸4カ月，坐位1才，独歩2才2カ月であった。家族歴では患児のいとこ2人が DMD と診断されていた。現症として Gowers 徴候は認められたが，腰椎前彎，下腿筋

の仮性肥大は明らかではなかった。遠城寺式発達テストは，精神面が1才6カ月相当であった。検査では血清 CK 値が 12,199 U/L と高値を示し本例も DMD と診断した。また対照として，1才1カ月正常男児の起立姿勢も検討した。

②当院の DMD 70例に対して WISC 法又は WISC-R 法を用いて知能検査を行ない，WISC-R 法の結果は WISC 法に変換して IQ として表わし，IQ と歩行開始年令との関係を検討した。

結　果

正常児の起立姿勢を連続写真にて示す（図1）。四つ這い姿勢から膝関節を交互に屈曲し腰部を落とした蹲居の姿勢をとる。次いで上肢の力を借りずに膝関節，股関節を伸展することにより起立している。次に症例1の起立姿勢を示す（図2）。四つ這い姿勢から両手を床につけたまま，下肢を交互に動かし上肢に近づけ

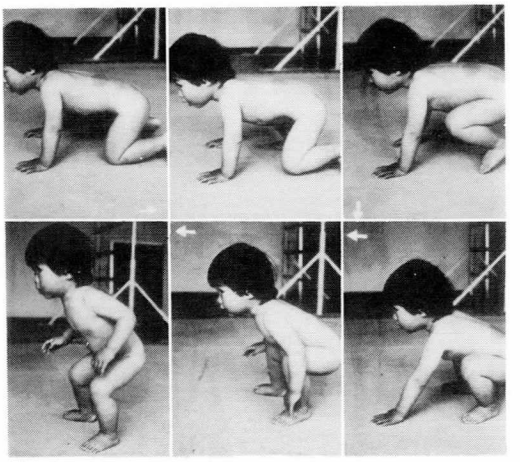


図　1

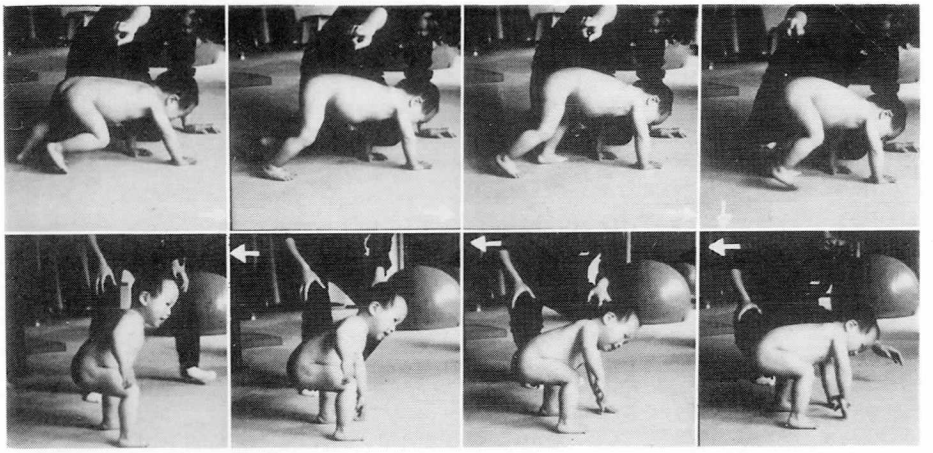


図　2

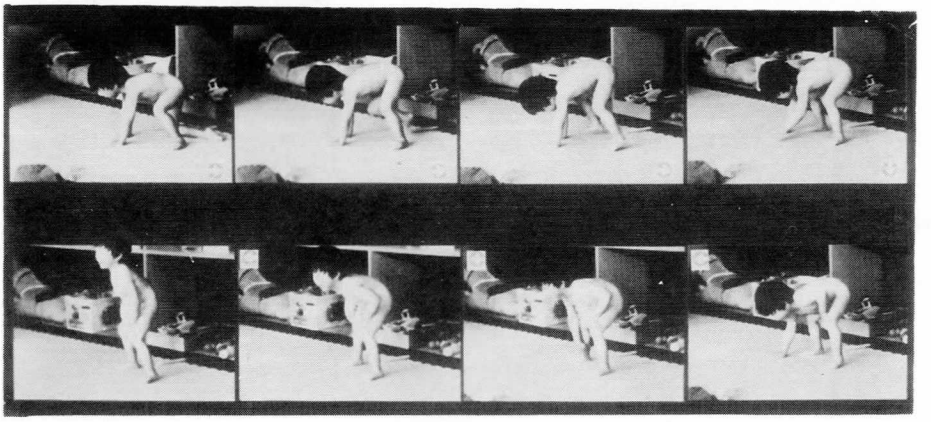


図　3

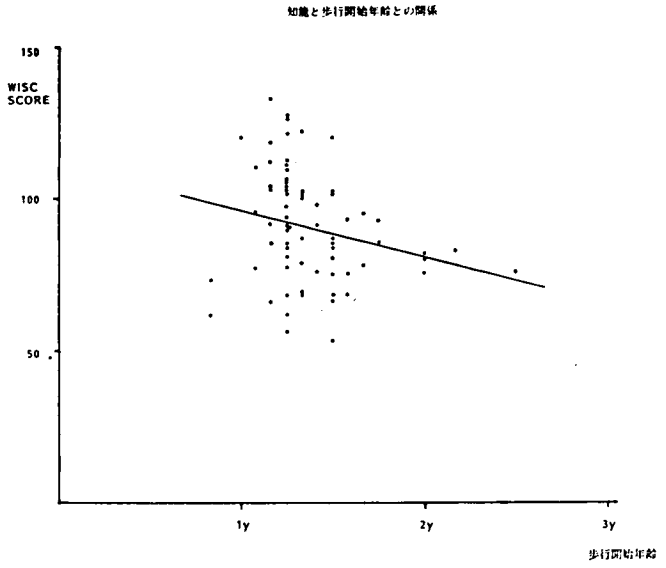


図 4

る。腰部を頂点として軀幹，頭部を前屈した姿勢をとり，次いで上肢の力を借りて上体を起こして起立している。この3か月後には明らかなGowers 徴候が認められた。症例2の起立時姿勢を図3に示す。本例では腰部を頂点として体を前屈した姿勢をとるまでは症例1と同様であるが，その後上体を起こすのに上肢が上体をよじ登っていく動作（いわゆる Gowers 徴候）が見られた。

次に知能と歩行開始年令との関係を図4に示す。縦軸に WISC 値を，横軸に歩行開始年令を表わす。IQ は平均88であり，歩行開始年令は平均17か月であった。IQ と歩行開始年令の関係をみると，−0.22という相関係数は得られたが両者間に統計的に有意な相関は認められなかった。

考　察

症例1の起立動作は典型的な Gowers 徴候ではないが，腰部を頂点とし，また膝関節の屈曲角度が小さい起立動作は正常児のそれとは明らかに異なり，腰帯筋の筋力低下による起立方法と思われた[5]。正常児の平均歩行開始年令は12カ月[6]といわれており，これに比べると今回検討した DMD の歩行開始年令は明らかに遅れている。IQ も平均88と軽度低下している。IQ と歩行開始年令の関係で平山らは両者間に有意な負の相関を認めた[1]としているが，今回我々の症例では，その傾向はあるものの統計的には有意な相関は得られなかった。

DMD では正常知能を有しても歩行開始が遅れる症例が存在する。また今回示した処女歩行時期の遅れた2症例は，歩行開始早期に腰帯筋の筋力低下を示す起立動作を呈した。これらのことを合わせて考えると，DMD の少なくとも一部では筋病変が歩行開始遅延の主原因をなしているものと推測される。

文　献

1）平山義人，大沢真木子他：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の定坐と歩行開始年令．東女医大誌，**51**；1062，1981.
2）安部治郎，清水　寛他：小児筋ジストロフィー症の自然歴と中枢神経障害．小児科臨床，**34**；1835，1981.
3）山本克哉，鴻巣　武：デュシャンヌ型筋ジストロフィー症患児の乳幼児期における身体発育と運動発達．小児科診療，**50**；2310，1987.
4）祖父江逸郎，西谷　裕：筋ジストロフィー症の臨床．医歯薬出版，東京，1985，p 180.
5）瀬川昌也：筋ジストロフィー症　治療．**57**；2370，1975.
6）中山健太郎：小児科学，文光堂，東京，1966，p 37.

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

班　員　松　家　　豊
国立療養所徳島病院

共同研究者　木　村　千代美[1)]，足　立　克　仁[1)]，坂　東　智　子[1)]
久　保　克　之[1)]，乾　　俊　夫[2)]，川　井　尚　臣[3)]

[1)] 国立療養所徳島病院内科　[2)] 国立療験所徳島病院神経内科　[3)] 徳島大学第一内科

要　旨

いわゆる肢帯型筋ジストロフィー症は，臨床症状や経過などに，症例や家系によって多様性がみられるため，現在のところ一遺伝・臨床型として確立されているとはいえない。そこで，今回は，自験のいわゆる肢帯型について，その臨床的多様性の有無を検討した。はじめに肢帯部に優位の筋萎縮を示す28家系35症例の筋萎縮症患者について，家系検索，臨床症状，血清 CK 活性値，徒手筋力テスト，EMG，筋生検などを調べ，その結果，いわゆる肢帯型筋ジストロフィー症と考えられる15家系20症例を選び，これらの症例について検討した。筋力低下と筋萎縮は，多くの例で，腰帯部，大腿部ならびに肩甲上腕部に優位に認められた。発症年齢，臨床経過，下肢から上肢への障害発現に要する期間，呼吸機能などに関して，一部の症例でかなりの違いがみられ，臨床的に多様性のあることが示唆された。

目　的

いわゆる肢帯型筋ジストロフィー症は，症例や家系によって，臨床症状や経過などに多様性がみられ，現在のところ一遺伝・臨床型として確立されているとはいえない。

我々は，本病型がさらにいくつかの遺伝・臨床型に分類されるのではないかと考えており，今回まず，自験の肢帯型筋ジストロフィー症症例について臨床的多様性の有無を検討した。

対象と方法

Duchenne 型と先天性筋ジストロフィー症（福山型）を除き，肢帯部に優位の筋萎縮を示す筋萎縮症例 28家系35症例について，臨床症状，血清 CK 活性値，徒手筋力テスト，EMG，筋生検などを検査し，この中から，Becker 型，悪性肢帯型，Kugelberg–Welander 病，代謝性ミオパチーと考えられる10例を除外した。さらに，筋萎縮部位が似ている Becker 型の混入をさけるため両親に近親婚のみられない男性病者5例を除外し，残り15家系20症例を，いわゆる肢帯型として検索した。

これら症例の年齢は，15歳から74歳，平均38.1±15.1歳で，男性8例，女性12例であった。両親の近親婚は女性例も含め13家系18例，86.7%に認められた。

結　果

1．徒手筋力テスト

対象とした肢帯型症例のうち，現在入院中の10例（Stage Ⅵ 8例，Ⅶ 2例）の徒手筋力テストを比較した。個々に多少のバラツキがみられたが，全体としては，肩，肘，股，膝などの四肢近位部において著明な筋力低下がみとめられた。これに対し頸，前腕，手足などでは筋力は

比較的よく残存していた。筋力の平均値を図1に示した。

2．骨格筋 CT 検査

現在入院中の8例に，全身用 CT スキャナー TCT 60 A（東芝）を用い，次の5レベルのスキャンを行った。1）肩関節部の高さ，2）第三腰椎椎体の高さ，3）恥骨結合の 2〜3 cm 上方，4）大腿中央部，5）下腿最大径部。撮影条件は，120 KVp，200 mA，スライス幅 10 mm，スキャン時間 9.0 秒で行った。

その内の一例（46歳，男性，発症後34年，Stage Ⅵ）の CT 像を図2に示した。肩関節部では三角筋，棘下筋，肩甲下筋に CT 値の低下を認め，腰帯部では傍脊柱筋や殿筋の CT 値の低下と大腰筋の萎縮像を認めた。大腿中央部では屈筋群，伸筋群ともに CT 値の著明な

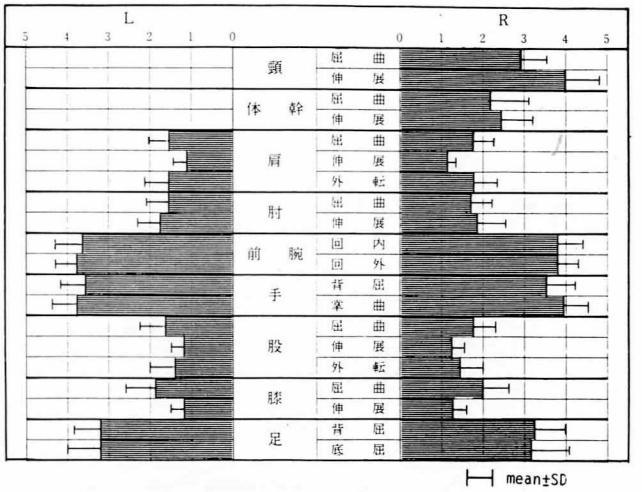


図1　肢帯型の徒手筋力テスト（n＝10，Stage Ⅵ〜Ⅶ）

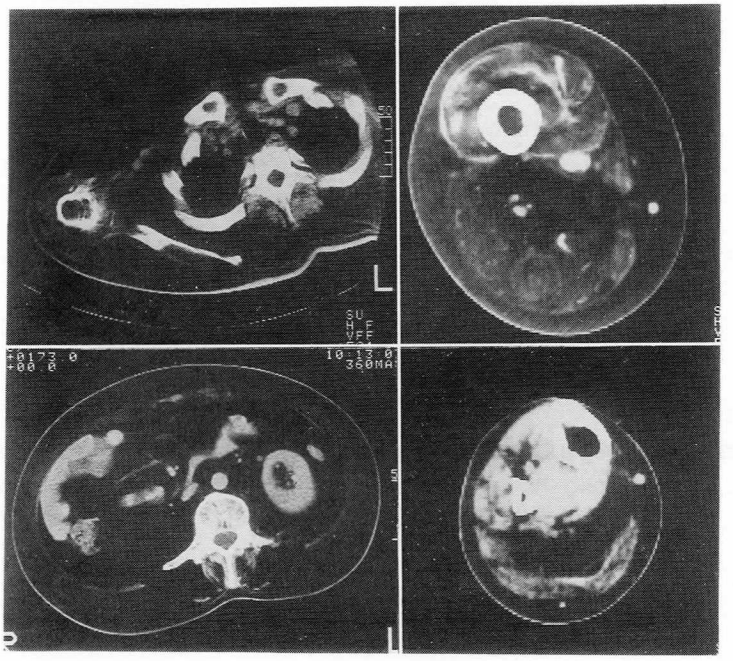


図2　S. K. 例　46歳　男性　発症後34年　Stage Ⅵ

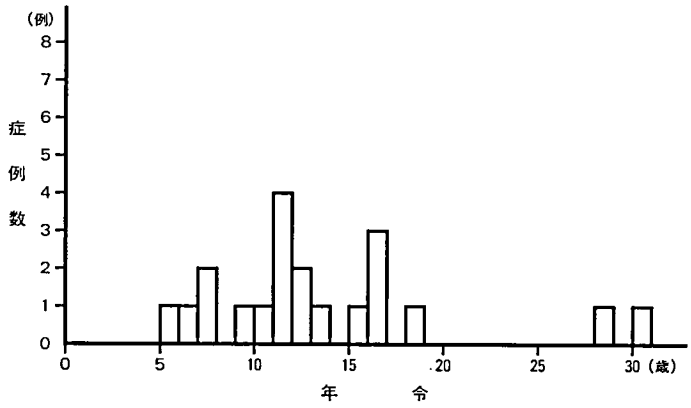


図3　肢帯型の発症年令（n＝20）

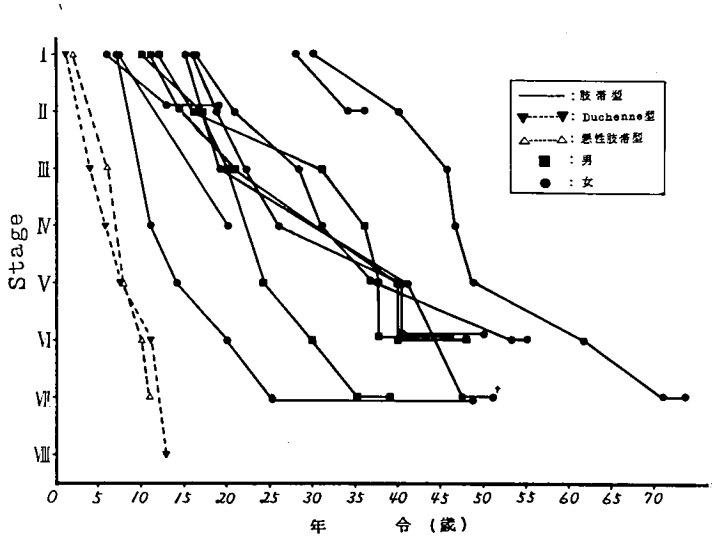


図4　肢帯型の臨床経過（n＝11）

低下を認めたが，下腿最大径部では屈筋群のCT 値の低下が著しいのに比べ，伸筋群は比較的よく保たれていた。他の7例もほぼ同様の所見を認めた。

3．発症年齢（図3）

20例の発症年齢では，20例中13例は10歳代に発症しているが，10歳以下が5例，30歳前後が2例みられた。

なお，初発症状としては，後述のごとく，転びやすい，歩きにくいなどであった。

4．臨床経過（図4）

11例の臨床経過を運動機能障害度により追った。経過の速いものでは発症から6年で歩行不能，すなわち Stage V となっていたが，逆に，もっとも経過の遅いものでは，歩行不能に至るまでに30年近くを要していた。

5．下肢と上肢の機能障害発現年齢の比較

13例について，下肢と上肢の機能障害の発現年齢を比較した（図5）。全例，転びやすい，歩きにくいなどの下肢機能障害で発症していた。下肢機能障害の発現から上肢機能障害の発現までの期間は，3年以内のものが6例と約半数を占めていたが，8～10年を要するものが3例認められた。

6．呼吸機能

呼吸機能として％VC，動脈血酸素分圧ならびに二酸化炭素分圧について検討した（図6）。検索例は6例が Stage Ⅵ，3例が Stage Ⅶ といずれもかなり進行した症例であるが，％VC は全体的に低下傾向を認めるも，必ずしも Stage の進行したものに％VC が低下しているということはなく，進行度と％VC には明かな関係は認められず，Stage Ⅶ でも未だかなりよく％VC が保たれている例があった。動脈血酸素分圧と二酸化炭素分圧では，1例を除いてほぼ正常範囲に保たれていた。この例外の症例では％VC の著明な低下に加え酸素分圧の低下と二酸化炭素分圧の上昇を認めた。この例は前述の進行の速い症例である。

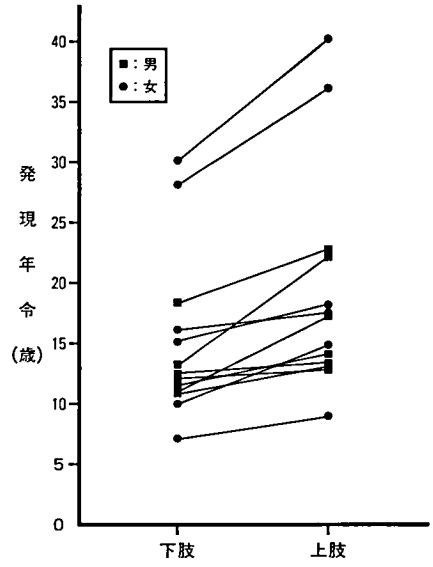


図5　下肢と上肢の機能障害発現年令の比較（n＝13）

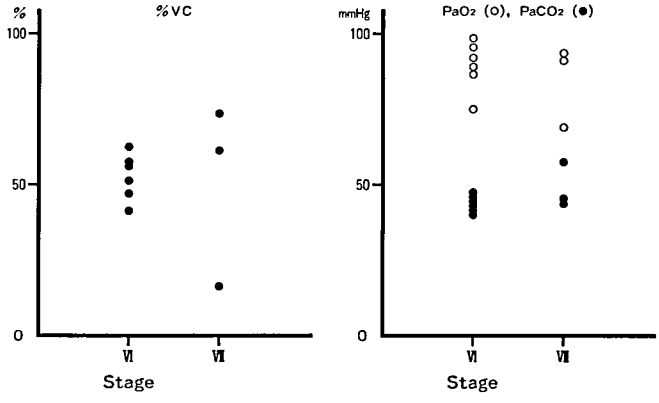


図6　肢帯型の呼吸機能（n＝9）

考　察

肢帯型筋ジストロフィー症は，1954年に Walton と Nattrass[1] によって Duchenne 型ならびに顔面・肩甲・上腕型筋ジストロフィー症から分離された。彼らは，肢帯型の特徴として，1）男女いずれにもみられ，2）通常，常染色体劣性遺伝を示し，3）顔面筋萎縮がなく，4）20歳～30歳代で発症し，5）肩甲上腕部あるいは腰帯部の筋萎縮から始まり，6）進行が遅く，歩行不能などの高度の機能障害に至るのに20年ほどを要することなどをあげた。そして，それには，Erb（1884年）の juvenile scapulohumeral 型，Leyden（1876年），Möbius（1879年）の atrophic pelvifemoral 型，そして Nevin（1936年）の a late-onset variety of dystrophy などが含まれるとした。しかし，彼らの肢帯型の定義には，肩甲上腕部より発症するものと腰帯部より発症するものとの2通りの症例が含まれていることや，肢帯型とされている症例の臨床経過が，Duchenne 型ならびに顔面・肩甲・上腕型のそれに比べて非常に幅があることなどから，一つの遺伝・臨床型とするには問題があり，欧米ではこれを症候群とする研

究者[2] もある。本邦においては，三好[3),4)] がわが国の特徴として青年腰帯型の存在を指摘している。すなわち，常染色体劣性（両親に近親のものが多い）であり，16〜20歳を中心とした青年期に発症し，初発部位が腰帯筋である型である。そして，Walton と Nattrass のいう肢帯型のうちの初発部位が腰帯であるものはこの型に他ならないと述べている。

今回，我々は上記の点に留意のうえ，肢帯部に優位の筋萎縮を示す筋萎縮症例28家系35例の中から，臨床症状，血液化学，遺伝的な面より，いわゆる肢帯型として矛盾のない症例を選び出したが，20例がこれに該当した。本文ではこれらの症例について臨床的に多様性の有無を検討した。

対象とした20例では，筋萎縮は上肢から発症したものはなく，すべてが下肢，腰帯部から発症していた。この事は，三好が，わが国では初発部位が肩甲上腕である肢帯型はほとんどみられず，主に腰帯型であるとの報告と一致している。骨格筋 CT 像では腰帯筋である傍脊柱筋，殿筋で CT 値の低下を示し，これは臨床的な腰帯型の筋萎縮，筋力低下に合致する所見である。

発症年齢では，10歳代のものが最も多かったが，10歳までのもの，30歳前後のものもあり，発症年齢にはかなりのばらつきが認められた。

臨床経過については，7歳で発症し，わずか6年で歩行不能に至るようなきわめて進行の速い例があるが，10歳代前半で発症しているにもかかわらず歩行不能に至るのに30年近くを要している例もみられ，必ずしも，発症がはやいものが進行も速いとはいえない。

下肢機能障害から上肢機能障害に至る期間については，進行の非常に速いものと非常に遅いもので特に大きな差はみられず，ともに下肢機能障害の発現から1〜3年で上肢機能障害をきたしていた。しかし，発症年齢が30歳前後と遅いものは下肢から上肢に至るのに10年を要していた。

すなわち，1）発症も進行も非常にはやい例，2）発症は比較的はやいが，進行が非常に遅い例，3）発症が遅く，下肢機能障害の発現から上肢機能障害の発現までにかなりの期間を要する例などがみられた。

このように，いわゆる肢帯型（この場合腰帯型）には臨床的経過が異なる症例が認められ，一遺伝子の異常による一疾患単位とするのはきわめて困難である。

最近，各種の遺伝性疾患の原因究明に遺伝子分析が行われており，Duchenne 型についてはすでに遺伝子解明[5] と欠損蛋白質[6] が殆ど明かとなった現在，肢帯型についても，今後の本病型の遺伝子解析のことも考え，早期に本病型のさらに細かい遺伝・臨床型を確立しておくことが必要である。今後，さらに検索例数を増やして肢帯型，とくに腰帯型について，いくつかの異なった病型から成っていることを明らかにしたい。

まとめ

1）肢帯型筋ジストロフィー症と思われる15家系20例の臨床症状，臨床所見，検査値などを比較検討した。

2）徒手筋力テストによる筋力低下と CT による筋萎縮は，多くの例で，腰帯部，大腿部ならびに肩甲上腕部に優位に認められた。

3）発症年齢，臨床経過，下肢から上肢への機能障害発現に要する期間，呼吸機能などに関して，一部の症例でかなりの違いがみられ，臨床的多様性の存在が示唆された。

文　献

1）Walton JN, Nattrass FJ: On the classification, natural history and treatment of the myopathies. Brain **77**; 169, 1954.

2）Bradley WG: The limb-girdle syndromes. in Handbook of Clinical neurology, ed. by Viken PJ, Bruyn GW, vol 40, North Holland Pub Co. Amsterdam, 1979, p 433.

3）三好和夫：進行性筋ジストロフィー症の遺伝生物学的並びに臨床的研究—本症の臨床型並びに本邦人に於ける其の特徴．精神神経誌 **48**; 116, 1944.

4）川井尚臣，足立克仁ら：常染色体性劣性型肢帯型．Clin Neurosci **3**; 292, 1985.

5）Koenig M, Hoffman EP et al: Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD)

cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell **50**; 509, 1987.

6) Hoffman EP, Knudson CM et al: Subcellular fractionation of dystrophin to the triads of skeletal muscle. Nature **330**; 754, 1987.

筋強直性ジストロフィー症の臨床経過

——耐糖能・心電図異常と罹病期間について——

班　員　松　永　宗　雄
弘前大学医学部脳研神経内科

共同研究者　奥　島　敏　美，佐　藤　達　朗，栗　原　愛一郎
弘前大学第三内科

要　旨

筋強直性ジストロフィー症（MD）は多系統にまたがる病変を呈するが，それらのうち，耐糖能異常および心電図変化について筋病変を中心にみた罹病期間との関連を検討した。

糖負荷試験に関して，血糖曲線が正常であったMD例では前，30，60，90，120分の血糖値の総和，インスリン値の総和と罹病期間との間には明らかな相関はみられなかった。Insulinogenic index は罹病期間が長くなると低下する傾向にあったが有意ではなかった。糖尿病型を呈した例では罹病期間は長く，インスリン分泌は低値で長年のインスリン過分泌から膵ラ氏島 β 細胞の疲弊を招いていると考えられた。

心電図異常は MD の70%余にみられ，A-Vブロックなど伝導異常が最も多かった。正常例は罹病年数が短い傾向にはあったが，異常例と罹病年数との相関は全くみられず，中には筋病変の発現する10数年前に心電図異常の発現した症例もみられた。

緒　言

筋強直性ジストロフィー症（myotonic dystrophy, MD）は筋症状のみならず多系統にまたがる種々の臨床症状や検査異常を呈する。それらのうち，糖尿病・心不全・内分泌異常などは，筋症状以上に患者にとって重大な障害となることも稀ではない。今回，われわれは自験MD症例の臨床経過について，特に重要と思われる合併症のうち耐糖能異常および心電図変化と罹病期間との関連を検討した。

糖負荷試験成績

初期の症例には 50 g グルコース負荷が施行されていたが，既にその成績は本班会議で報告した[1]。今回はそれらは除外し，75 g 負荷試験を対象に，負荷前，負荷後30分，60分，90分，120分の血糖およびインスリンを測定した。これを日本糖尿病学会の診断基準によって，正常型，境界型，糖尿病型に分類した。結果は正常型15例，境界型1例，糖尿病型6例であった。境界型症例を正常型に含めA群，糖尿病型をD群に分け検討した。

A群は16例で，男性11例（平均年齢42才，平均罹病期間7.8年），女性は5例で平均年齢36.5才，罹病期間は6.5年であった。A群の罹病期間と前，30分，60分，90分，120分の血糖値の総和（ΣBS）との関係をみると，罹病期間が長くなるにつれΣBSが高くなる傾向にあるが，統計学的には有意ではなかった。また同様に負荷前から120分までのインスリン値の総和（ΣIRI）と罹病期間の関係は，罹病期間が長くなるにつれΣIRIが減少する傾向を示したが，やはり統計学的に有意ではなかった。次にinsulinogenic indexを算定し，罹病期間との関連をみた。これも罹病期間が長くなるにつれ低値をとる傾向にあったが，統計学的に有意な相

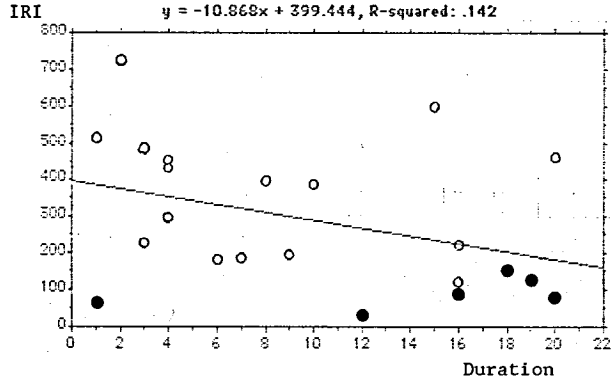


Fig. 1 75g GTT 時のインスリン分泌の総和（∑IRI）と罹病期間の関連
○正常型　●糖尿病型

Table 1 筋緊張性ジストロフィー症の心電図所見

正　常	13例	(27%)
異　常	35例	(73%)
洞房ブロック	1	
房室ブロック	15	
脚　ブロック	4	
QRS延長	7	
上室性頻拍	2	
洞不整脈	2	
心房細動	2	
心房粗動	1	
SSS	1	
洞徐脈	9	
洞頻脈	1	
軸偏位	5	
ST，T変化	6	

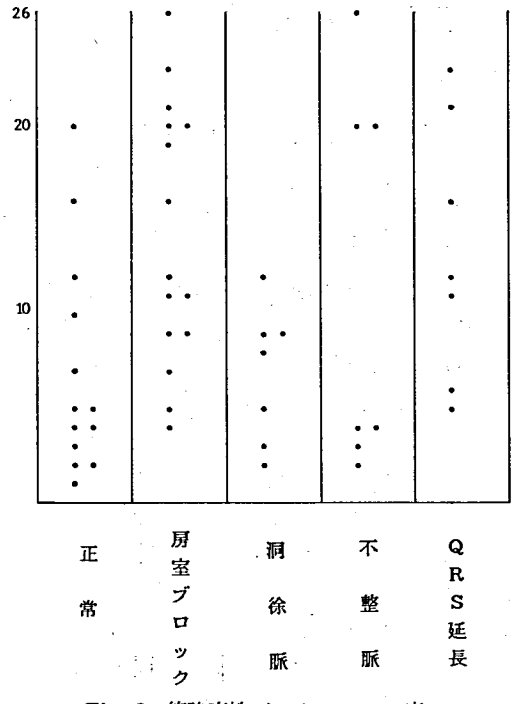


Fig. 2 筋強直性ジストロフィー症の心電図所見と罹病期間（年数）。

関は得られなかった。

糖尿病型と判定されたD群は全例男性で，平均年齢は43.2才，平均罹病期間は14.3年でA群に比し明らかに長かった。また ∑IRI はA群に比し有意に低値であった（Fig. 1）。D群の症例では，当初外因性インスリンに反応することが多いが，時間とともにコントロール不良となる傾向がみられた。

心電図所見

48症例について検討した。何らかの異常を呈したのが35例（73%）に達した。房室ブロックが15例（31%）と最多で，洞徐派，QRS 延長，脚ブロックなどがこれに続き，従来からいわれて来た如く伝導異常が多かった（Table 1）。

主な心電図異常と罹病年数との関係を Fig. 2 に示した。心電図が正常な例では，罹病期間が10年未満のものが多かった。しかし異常所見のみられた例が必ずしも罹病年数が長いとは限らず，早期から異常のみられる例も少なくなかった。また異常の種類と罹病年数の間にも一定の傾向はなかった。死亡例5例中3例が心原性と

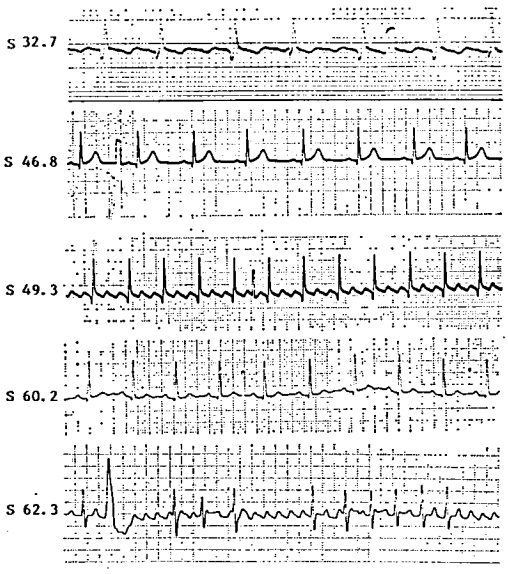


Fig. 3 症例 K.N. の心電図所見の変遷。最上段 S32.7 の記録は紙送りスピードが2段目以下と異る。

思われる急死であった。

次に MD に関する臨床症状に気付くより10数年早く心電図異常が初発した症例（K.N.）について報告する。本例は現在47才の女性であるが，17才時（昭和32年7月）に動悸を訴え弘前大学を受診した。当時の心電図（Fig. 3 の最上段，紙送りスピードは2段目以下と異る）から心房粗動が疑われ，動悸は半年間持続後に自然軽快した。当時ミオパチーを疑わせる自覚症状や筋病変はみられなかった。31才時，手を強く握ると速やかに開拳出来ぬのに気付き，さらに32才より上下肢の筋力低下と遠位筋の萎縮が出現した。当時の心電図は洞調律に戻っていた。その後47年7月（33才）突然動悸が出現し，脈拍は 140〜160/分 で心電図では上室性頻拍を呈した[2]。以後時々頻脈を伴う発作性の心房粗動と洞調律を繰り返している。現在は，心房粗動に変行性伝導を伴った多彩な不整脈を呈している。

考　按

今回のわれわれの検討からは，MD 症例における耐糖能およびインスリン分泌と罹病期間との明確な相関は引き出し得なかった。その理由の一つとして，罹病期間の決定が推定によらざるを得ないことが考えられる。すなわち，何時何らかの異常に気付くかという点で個体差があり，例えば診察時他覚的に myotonia を認めても，患者は自覚していないことがあるように，初発年齢の決定には偶然性も入っていて不正確になっている可能性がある。経年的な動向を正確に把握するためには，定期的な検査を prospective に行なうことが重要であろう。

次に糖尿病型を呈した6例のうち5例は罹病期間が少なくとも12年以上で，インスリン分泌も低値であった。MD では高インスリン血症の存在は周知のところであり，またインスリンレセプターのインスリン親和性の低下が指摘されている[3]。長年のインスリン過分泌に耐えられず，膵ランゲルハンス島 β 細胞の疲弊の結果糖尿病を発症するという，通常の2型糖尿病で想定されている機序が MD 症例にもあてはまるかも知れない。この疲弊現象が MD の発症要因と如何なる関係を有するのかは病因解明の上で重要と思われる。

心電図異常が罹病期間の長さに相関して多くなるという傾向も，今回のわれわれの症例群では指摘し得なかった。従来から伝導異常の高いことは周知のところであるが[4)5)]，他方，心筋の病理像として脂肪変性や線維症なども指摘されている。反面，臨床的には心臓発作で死亡した例においても全く心筋の変化の見られない例もあり，自験例の死亡5例中3例は心原性と思われる急死であったが，うち1例の剖検心でも心筋には所見はなかった。

最後に呈示した症例の如く，筋症状の発現する10数年前から不整脈の出現していた症例もあることは，MD の進展プロセスを考える上では貴重である。すなわち，多系統にまたがる疾患である MD において，多組織の病変は同時進行性に起こるものなのか，症例によって特定の臓器のみに限局して症状が先行するのかという疑問が生じて来る。換言すれば，従来の本症の臨床上の推定罹病期間の設定は相当に不正確なものの可能性があり，MD の進展機序に関する考察にかかる欠点が投影している危惧は免れ得ないことになる。

文　献

1）松永宗雄，増田光男ほか：筋強直性ジストロフィー症の耐糖能異常に関する臨床的再検討．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. 209

2）松永宗雄，成田祥耕：上室性頻拍を伴った myotonic dystrophy の1例．日内会誌 **65**：380，1976

3）Kobayashi M, Meek JC et al: The insulin receptor in myotonic dystrophy. J Clin Endocrinol Metab **45**: 821, 1977

4）Griggs RC et al: Cardiac conduction in myotonic dystrophy. Am J Med **59**: 37, 1975

5）松永宗雄，馬場恒春ほか：筋強直性ジストロフィー症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，昭和53年度研究成果報告書 1979，p. 117

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

班　員　佐　藤　　元
国立療養所西多賀病院

共同研究者　名　取　徳　彦[1]，中川原　寛　一[2]
[1] 国立療養所西多賀病院神経内科　[2] 国立療養所西多賀病院遺伝染色体検査室

要　旨

Fragile X が認められた非典型的デュシェンヌ型進行性筋ジストロフィー症（DMD と略す）の1例を経験したので報告した。症例は9才の男児，新生児期に哺乳力の減弱があり，定頸3.5ヶ月，坐位8ヶ月，這行12ヶ月，歩行開始1才8ヶ月，始語2才と精神運動発達の遅れがみられ，7才時 DMD と診断される。入院時現症では DMD に一致する所見にくわえて細長い顔，大きな耳，狭口蓋，歯列不正，内眼角ぜい皮，鞍鼻の特徴的な顔ぼうと猿線がみられた。染色体検査では FA-MEM 培地にて Xq 27の部位に20%の頻度で fragile X がみられ，母親にも同じ部位に fragile X がみられた。以上より本症例の DMD として非典型的な点はいずれも fragile X syndrome の症状にて説明される事から，DMD に fragile X syndrome が合併したために，DMD の臨床像が修飾された極めてまれな症例と考えた。

はじめに

デュシェンヌ型進行性筋ジストロフィー症（DMD と略す）における染色体異常の報告は，DMD 患者にて遺伝子の座と考えられているX染色体の P21 と常染色体の1，2，3，4，5，6，9，11，21番との相互転座の例が幾つかあるのみで，非常にまれである。勿論 DMD に fragile X がみられたとの報告は，現在までみあたらない。今回我々は非典型的 DMD 患者にて fragile X がみられた症例を経験したので，若干の考察を加えて報告する。

症　例

症例：S・Y，9才男児。

主訴：歩行困難。

家族歴：血族結婚，類症なく，二人兄弟で，弟にも軽度知能低下がみられるが，筋ジストロフィー症の症状はみられなかった。

妊娠分娩歴：流産の既往なく，妊娠中の経過は順調であったが，骨盤位のために在胎40週で帝王切開し，生下時体重 2,830 g で仮死はなかった。この時の母親の年齢は25才，父親は29才であった。

既往歴：生後1ヶ月で中耳炎に罹患，ケイレンの既往はなかった。

現病歴：新生児期に哺乳力の軽度減弱がみられた。定頸3.5ヶ月，坐位8ヶ月，這行12ヶ月，歩行開始1才8ヶ月，しかし歩行は遅く，走った事はなかった。始語2才で，この頃より転倒し易く，歩容の異常がきづかれたために某大学を受診，その時に精神運動発達の遅延を指摘される。その後歩行困難は次第に増悪し，7才に某大学で進行性筋ジストロフィー症と診断され，この頃より起立困難となる。8才に当院神経内科を受診。

神経学的所見：精神言語の発達遅延がみられ，IQ は鈴木ービネー式で40，性格は明るく，

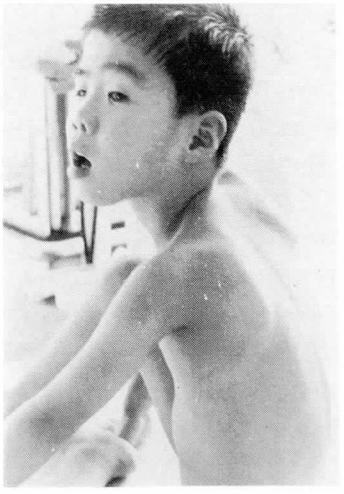


図1　患者全身像。肩甲部，上腕の軽度筋萎縮と特徴的な顔ぼうがみられる。

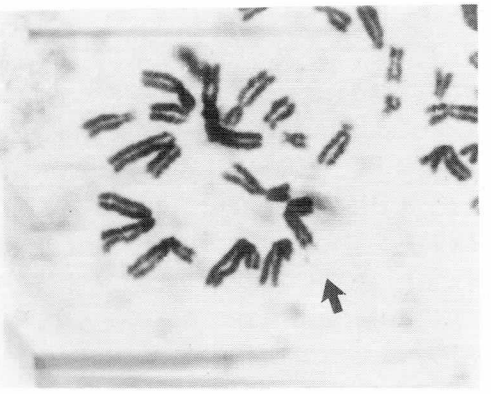


図2　Xq_{27} の部位におけるクロモゾームギャップ

自閉症の傾向はみられなかった。歩行は動揺性でガゥワァーズ徴候陽性，顔面筋と近位筋優位の筋力低下，筋緊張性低下，軽度筋萎縮がみられ，握力は右が 60 mmHg, 左が 30 mmHg であった。腓復筋の仮性肥大，膝，足関節の拘縮，アキレス腱反射を除いた深部腱反射の消失がみられたが，病的反射，排尿障害，ミオトニアはみられなかった。厚生省の機能障害度では stage 6 であった。小奇形では狭口蓋，歯列不正，猿線，内眼角ぜい皮，鞍鼻がみられた。全身像では図1の如く肩甲部，上腕の軽度筋萎縮，ミオパチ様顔ぼうがみられるが，巨大睾丸はみられなかった。顔面は細長く，大きな耳，歯列不正，内眼角ぜい皮，鞍鼻がみられた。

入院時検査所見：ESR 1時間値 8 mm, RBC $496\times10^4/mm^3$, WBC $59\times10^2/mm^3$, Hb 14.6 g/dl, Ht 41.6 %, TP 6.5 g/dl, A/G 1.17, alb 54.4 %, α_1 6.4 %, α_2 11.4 %, β 12.1 %, γ 15.9 %, Chol 139 mg/dl, Al-P 85.2 U/L, GOT 62.1 IU/L, GPT 142 IU/L, LDH 1.080 IU/L, CPK 3.382 IU/L, ALD 19.8 IU/L, Na 145.9 mEq/L, K 3.98 mEq/L, Cl 105 mEq/L, BUN 18.3 mg/dl, クレアチン 0.71 mg/dl, クレアチニン 0.156 mg/dl, IgG 909 mg/dl, IgA 104 mg/dl, IgM 128 mg/dl, C_3C 52.1, S. T. S (−), 尿蛋白 (±), 尿糖 (−), ウロビリノーゲン (±), 尿クレアチン 524 mg/day, 尿クレアチニン 227 mg/day, CK アイソザイム MM 3.037 IU/L, MB 321 IU/L, T-cell 83 %, B-cell 5 % と GOT, GPT, LDH, CPK, ALD, 尿クレアチンの著明な増加がみられ，心電図でも筋ジストロフィー症に特有な V_1 の high R と deep Q がみられた。頭蓋の計測，CTR は正常範囲内で，CT も異常なく，針筋電図では明らかな筋原性変化がみられた。肺活量の著明な低下は知能障害と顔面筋の筋力低下のため，不正確と考えられた。脳波では発作性に 5-6 Hz, 100-120 μV の高振幅徐波がみられた。筋生検では筋線維の大小不同がみられ，その周囲は線維化が著明であったが，細胞浸潤の像はみられなかった。染色体検査では末梢血 0.2 ml を葉酸の含まない 2 ml の MEM-FA 培地に牛胎児血清 5 %，PHA 2 % を加えた培地と培養終了 6時間前に BrdU 0.2 μg/ml を加えた培地との2種類の培地を用いて96時間培養した。ギャップ又は切断はそれぞれ細胞50-100個についてしらべた。本症例では MEM-FA 培地にて図2の如く Xq 27 の部位に 20 % の頻度でクロモゾームギャップがみられ，更に母親においても 1 % の頻度で同じ部位にギャップがみられた。本症例の弟，父にはギャップがみられなかった。

考　察

本症例は遺伝形式，発症年齢，臨床症状，経過，検査成績より DMD が最も近い診断と考えられる。鑑別すべき病型としては第1に小児筋

ジストロフィー症があるが，遺伝形式が常染色体劣性である事と発症年齢，顔面筋羅患の点で異なる。第2に悪性肢帯型があるが，これも遺伝形式の違い，そして進行のスピードがはやく，筋緊張低下や知能障害が認められない事から異なる。第3に非典型的福山型のⅣ型があるが，発症時期が本症例よりもはやく，知能障害も軽度であり，しかも今までに報告された症例は全て女性である事より異なると考えられる[1]。以上より本症例は DMD と考えられるが，しかし通常の DMD としては非典型的な点が幾つかみられる。それは第1に知能障害が高度である事，第2に顔面筋の羅患がみられる事，第3に顔が細長く，耳が大きい特徴的な顔ぼうをし，幾つかの小奇形がみられる事，第4に遺伝性の fragile X を合併している事である。fragile X とは X 染色体の q 27 の部位にギャップ又は切断がみられる現象で，更にこれにX連鎖性の精神薄弱がみられる場合は fragile X syndrome とよばれている[2]。その症状は運動言語発達の遅れ，巨大睾丸，大きな耳，突出した前額や顎，行動面でのおちつきのなさが特徴と考えられている。本症例の場合，遺伝形式は母親に fragile X がみられる事から X 連鎖性と考えられる。しかも精神薄弱がみられ，更に特徴的な顔ぼうを有している。巨大睾丸は思春期以降にみられる事から，本症例の DMD としては非典型的な点はいずれも fragile X syndrome の症状に一致する事がわかる。即ち本症例は DMD と fragile X syndrome の両者の特徴を有していると考えられる。fragile X syndrome が神経症状を合併する事は K. E. Wisniewski らによって報告されているが，それは自閉症とテンカンであり[3]，筋ジストロフィー症を fragile X syndrome が合併したとの報告はしらべえた限りではなかった。DMD の臨床診断は比較的容易であり，染色体異常を合併する事は非常にまれである事から，一般に DMD 患者にて染色体検査がおこなわれる事はすくないと考えられる。しかし DMD 患者にてまれには典型的でない症状がみられる事があり，特に本症例のように臨床的にも何らかの染色体異常を疑わせる特異な顔ぼう，小奇形がみられた場合には，積極的に染色体検査をおこない，その異常の有無を明らかにし，染色体異常の症例を集積していく事が，今後筋ジストロフィー症の解明にあたって重要と考えられる。

まとめ

fragile X が認められた非典型的デュシェンヌ型の極めてまれな1例を経験し，DMD の臨床像が fragile X syndrome によって修飾されている可能性がある事を推察した。

文　献

1）石川達也，清水国樹，粟屋厚子他：先天性進行性筋ジストロフィー症の6才女児例．脳と発達，1984，**16**；38-46.

2）Lubs. HA：X-linked mental retardation and the marker X, In Allan EH, Emery D, Rimoin DL (eds)：Principles and Practices of Medical Genetics, Vol New York, Churchill Livingstone, 1983, 216-225.

3）K. E. Wisniewski, M. D, PhD, J. H. French, M. D, S. Fernando, MD et al. Fragile X syndrome：Associated Neurological Abnormalities and Developmental Disabilities. Annals of Neurology, 1985, **6**；665-669.

マルファン症候群に伴うミオパチー

班　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

共同研究者　保　田　　稔[1)]，置　村　康　彦[1)]，東　門　美　代[1)]
川　口　清　子[1)]，北　沢　理　子[1)]，増　井　義　一[2)]
[1)] 国立療養所兵庫中央病院神経内科　[2)] 大阪医科大学第一内科

要　旨

Marfan 症候群に伴うミオパチーについて数例の報告があるが，一定の所見がなく，ミオパチーの発現機構も明かでない。1症例を検索した結果を報告した。症例は29歳の男性で，20歳から緩徐に進行する下肢の筋萎縮と脱力を主訴とし，母方に Marfan 症候群の家族歴がある。筋 CT では選択性がみられた。外側広筋の生検では筋線維の走行の乱れ，線維間結合織の増加，脂質の増加，II A fiber predominance，ミトコンドリアの変形と封入体がみられた。筋と骨格の不均衡，循環障害，ミトコンドリア機能異常などが推測された。

目　的

Marfan 症候群は乳幼児では先天性筋緊張低下症や arthrogryposis multiplex を合併し，より年長者ではミオパチーを伴う例のあることが報告されている。nemaline myopathy や centronuclear myopathy, multicore myopathy を伴う症例の報告があるが，筋の組織所見は一定でなく，ミオパチーの発現機構も明かではない。今回，我々は Marfan 症候群にミオパチーを合併した症例を経験し，検索したので報告する。

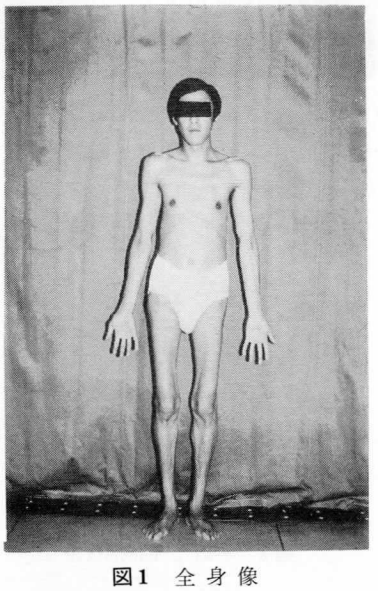


図1　全身像

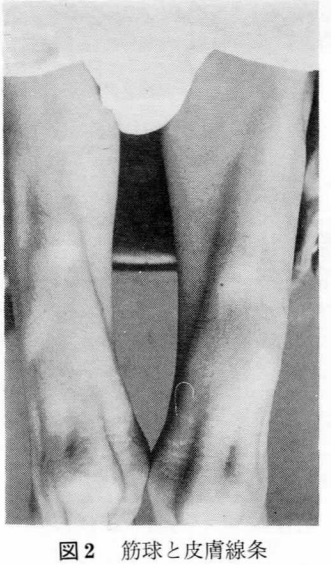


図2　筋球と皮膚線条

症　例

29歳，男性。

主訴：緩徐に進行する両下肢の筋力低下。

現病歴：20歳から両側下肢の筋力低下に気付き，階段が登りにくく，歩くと軀幹が揺れ，膝折れも時に起こるようになった。アスレチック用具を使用した筋力トレーニングに励んだが，筋力低下は徐々に進行性であり，近医を受診し，当院を紹介され，87年7月21日入院した。

家族歴：母方の血縁者に長身で痩身の者が多く，母，伯父，伯母が動脈瘤で死亡し，祖母および祖母の兄弟2人に動脈瘤の疑いがある。中学生の時に左室肥大を指摘されている。

現症：身長 187 cm，体重 52 kg，高口蓋，hammer toe があり，両側肩と大腿に皮膚線条が認められた（図1）。arm span は 195 cm で dolichostenomelia, arachnodactyly が認められた。両眼は球状水晶体であったが，脱臼はなかった。心エコーで大動脈起始部の拡大があり，Marfan 症候群と診断した。両側大腿に中等度の筋萎縮あり，一部に筋球を認めた（図2）。

検査所見：一般検血，正常。検尿，蛋白（－），糖（－），ウロビリノーゲン正常。尿

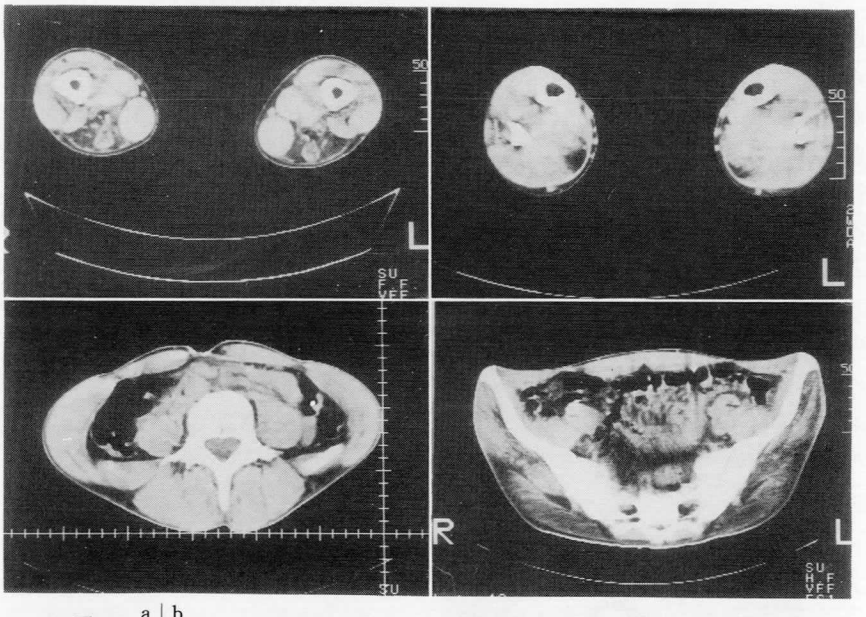


図3　$\frac{a \mid b}{c \mid d}$　a：大腿，b：下腿，c：臍の高さ，d：上前腸骨棘の高さ．所見は本文参照

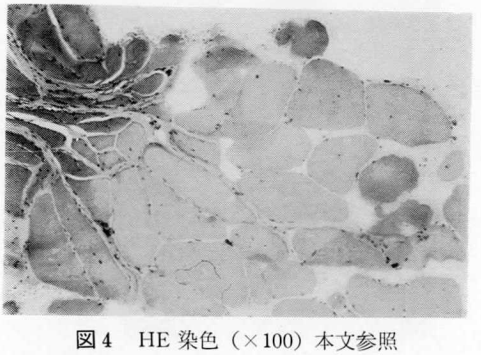


図4　HE 染色（×100）本文参照

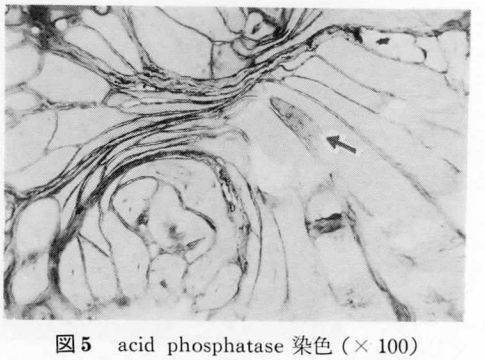


図5　acid phosphatase 染色（× 100）矢印は活性陽性の部分（本文参照）

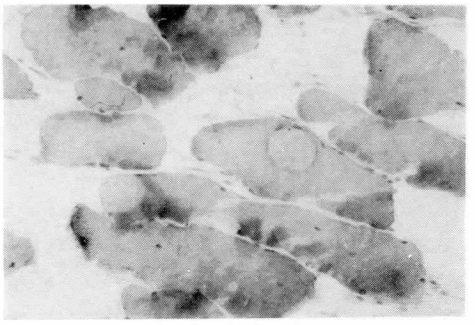


図6　Gomori's trichrome 染色（× 200）
（本文参照）

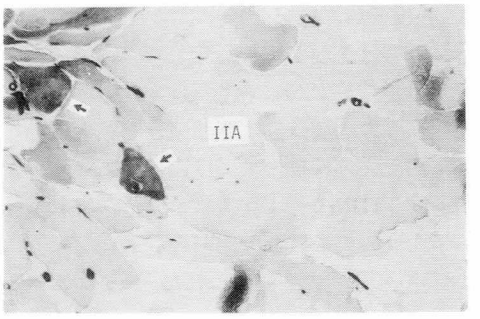


図7　ATPase 染色（pH 4.6）（× 100）
矢印は IIB 線維．大半が IIA 線維

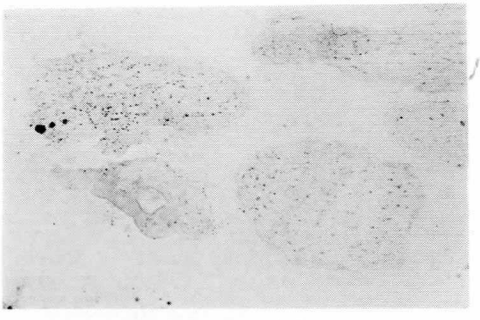


図8　Oil red O 染色（× 400）脂肪の増加がみられる．

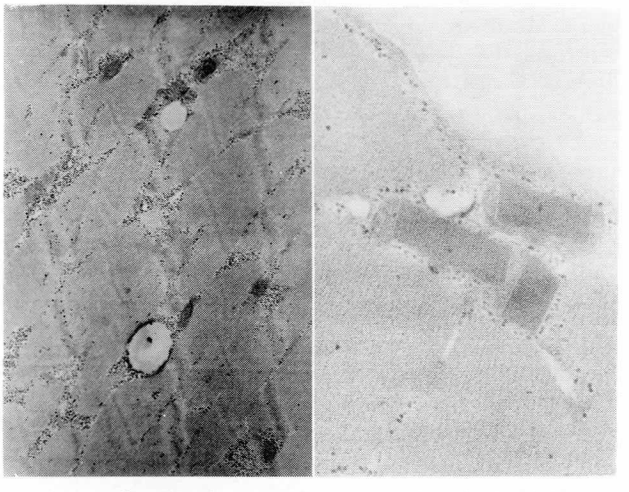


図9　a|b 電顕（a：×8000，b：×30,000）本文参照

クレアチン 40〜125 mg/日。尿クレアチニン 960 mg/日。尿中アミノ酸正常範囲。血清 CK 393 U/l（MM 90%，MB 5%，BB 1%）。LDH 480 U/l（I 25%，II 40.3%，III 21.2%，VI 8.3%，V 4.9%），前腕阻血試験正常。末梢神経伝導速度正常。筋電図 myopathic patterns（r-vastus, gluteus maximus, biceps femoris, tibialis anterior, gastrocnemius）。

筋 CT：四頭筋は萎縮し部分的に低吸収。薄筋は肥大し，半膜様筋と大腿二頭筋の長頭は極めて低吸収で，半腱様筋はやや細く中心部は低吸収化している（図 3a）。下腿では gastrocne-

mius の内側頭が低吸収を示している（図 3b)。傍脊柱筋群は著明な肥大を示した（図 3c)。臀筋群も量を減じ低吸収化を示した（図 3d)。

筋生検：左大腿直筋：脂肪変性と結合織の増生が著明で，筋線維の検討は困難であった。左外側広筋：HE 染色；筋線維の走行が乱れ，結合織により絞約された像がみられる。肥大した線維には，核の増加と中心核がみられる（図 4)。acid phosphatase 染色では一部に活性がみられるのみであった。結合織の増生による筋線維走行の乱れが明かである（図 5)。Gomori の trichrome 染色では ragged red fiber はみられず，きわめて稀だが core 様の構造がみられた（図 6)。しかし multicore が観察されやすいと報告されている NADH 染色では core はみられず，還元活性が周辺に集合する筋線維が観察された。ATPase 染色では大半の線維が IIA fiber で，fiber type disproportion が存在した（図 7)。Oil red O 染色では筋細胞内の脂肪の増加がみられた（図 8)。電顕ではグリコーゲン顆粒の増加と lipid body の増加がみられ（図 9）ミトコンドリアの変形もみられ，その一部に paracrystalline inclusion が観察された。これらの所見から筋ミトコンドリアの機能をみる目的で 15 watt, 15分の下肢運動負荷試験を施行した。血中の乳酸，ピルビン酸およびその比の上昇がみられ，ミトコンドリアの NADH 酸化障害が示唆された。

考　案

臨床症状および家族歴よりこの症例が Marfan 症候群であることは間違いない。筋球や

表 1　Histological Findings of the muscles of Marfan syndrome

Authors	Light Microscopic	Electron Microscopic	Journal
Pages et al	type I fiber predominance internal nuclei increased endomysial fat and connective tissue fiber splitting	central and peripheral cores disorganized myofibril Z line streaming	Eur Neurol 24, 170, (1985)
Jadro-Santel et al	various size of fibers cetronuclear (80%) zone free of myofibrils (PAS positive material) juxtanuclear round bodies Ringbinden	increased mitochondria increased ER lamellar bodies increased glycogen fingerprint inclusion (whorls of lamellae, 140Å)	J Neurol Sci 45, 43, (1980)
Joyce et al	Case 1 fatty infiltration variation in size central nuclei type I fiber predominance loss of cross striation Case 2 central nuclei type I fiber predominance focal area of reduced oxidative enzyme	myofibrillar disruption Z-band streaming Zebra bodies multifocal myofibrillar disorganization (PTAH stain)	Aust NZ J Med 14, 495 (1984)
Goebel et al	small round fibers (Ringbinden) striated annules parcellation heavy network (PAS)	Ringbinden structure disarray of myofibrils concentric laminated bodies enlarged mitochondria mitochondrial inclusion dense bodies	Neurology 23, 1257 (1973)

CT の所見から最初はジストロフィーが疑われた。光顕の組織所見の特徴は上述のとおりで，血管性あるいは代謝性の病因を示唆する所見であった。組織学的に検討された例を表1に示す。これまでの報告では type I fiber の比率の増加あるいは萎縮，multicore, central nuclei, nemaline body, 電顕では fingerprint inclusion, ミトコンドリアの減少，増大，封入体，sarcomere の disruption, Z line streaming, concentric laminated body, dilated T-tubules などの所見が報告されている[1~4]。

本症例は脂質の増加，結合織の増生，中心核増加などここに示した報告に似ているが，fiber typing では IIA predominance であり，これまでの報告とは異なる。上述のこの症例の組織所見から，骨と筋の発達過程の不均衡による筋線維走行の異常と，結合織の異常にともなう血管および循環障害に加えて，ミトコンドリアレベルの代謝障害が示唆された。更に上肢の運動負荷試や生検などの精査を行い本症におけるミオパチーの発現機構を解明したい。

文　献

1) Pages M, Echenne B at al: Multicore Diseases and Marfan's Syndrome: A Case Report. Eur Neurol. **24**; 170, 1985.

2) Jandro-Santel D, Grevic N et al: Centronuclear myopathy with type I fibre hypertrophy and "Fingerprint" inclusions associated with Marfan's syndrome. J Neurol Sci **45**; 43, 1980.

3) Joyce DA, Ojeda VJ et al: Familial myopathy associated with Marfanoid features and multicore. Aust NZ J Med **14**; 495, 1984.

4) Goebel HH, Muller J, DeMyer W: Myopathy associated with Marfan's syndrome. Neurology **23**; 1257, 1973.

Duchenne 型筋ジストロフィー症の心機能の経時的変化

——特に死亡例について——

班　員　飯　田　光　男
国立療養所鈴鹿病院

共同研究者　桜　井　淳　一
国立療養所鈴鹿病院

要　旨

昨年 DMD 生存例28例の ECG 所見を観察し，本年度は過去10年間の死亡例34例の入院期間中の ECG を check したが，その所見は前年のそれとほとんど変化なく，むしろ異常所見は低頻度であった。また死因よりみても，ほとんど呼吸不全例ではあったが，9例は心不全と考えられた。しかしこの9例の ECG 所見はほとんど観察されず，3例は全く正常 ECG であった。この事より，心不全の check には，ECG は既報告の如く，全く無力であり，心不全患者の分類も，自覚的・他覚的所見の立場より見直す必要があると考えられた。

しかしながら，DMD 患者の心機能保全は延命に対して，必須のものであり，最近導入され，心不全の初期の check および経時的な追従に極めて優れた核医学的手技（201 TI 心筋 SPECT, RI 心アンギオグラフィー）が，今後随分検討される問題である。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）に対する周辺特に心肺機能についての care が熟達するにつれ，疾病発症のメカニズムの不明瞭の問題はさておいて，患者の延命効果も少しづつ見られるようになって来た。特にターミナル・ケアにおける肺不全に対する体外式陰圧呼吸器の導入は，延命効果に大きな役割を持ち，現在3年に達する記録も出現しており，また介護側もいろいろの派生する問題をクリアーして来ている。そこで，この時期に多くの DMD 患者を到着させるためには，心機能の保全が極めて重要である。この点より従来の DMD に関する研究をふり返ってみると，心肺機能の研究業績の内，肺不全についてのものは，療養所というシステム上，極めて強力な background があり，従って，すぐれた報告がみられ，特に昭和58年度に祖父江班長の最終時点での報告では，幾多の優れた報告書[1] が散見され，現在もその standard 的役割は消失していない。これに反して，一方の心機能に関する業績は，十数年前に優れた研究が各地にて報告されたが，それも極めて断面的なものであって，経時的な問題の取り上げは少なかった。そこで，プロジェクト・リーダーとして，心機能の chronological study を大きなテーマとして取り上げて来た。この中より，核医学的な研究が大きな，稔りある成果をあげつつあり，筋ジス総合班会議でも報告され多大の感銘を与えた。しかし，心機能検査の基本的な原点に立ち戻る意味から，昨年度は現在 DMD 重症棟（傾斜配置による）の患者の ECG を対象として10年以上の経過観察をした所，従来よりも心電図異常が少数を占めていた。そこで本年度は約10年間さかのぼって，DMD 死亡例の ECG 所見を入院期間に亘って観察し，心電図異常の頻度，発現時期，それの発見手段に対する考察を試みた。

方　法

当院に10年以上入院し，死亡した DMD 患者を昭和55年より34例を pick-up した。その対象は表1に示すように，34例で全て障害度8であり，男：女＝33：1であった。そして死亡時年令は15〜33才までに亘り，20〜24才に一つの peak がみられた。従って3ヶ月毎に定期的に ECG 記録を行うために，極めて厖大な量の資料集積であった。そして，routine 的な ECG 測定を行い，その異常所見の出現頻度および時期を注意して，検討したが，その内容は前年度報告書[2] と同一にし，RV_1, $R/SV_1>1$, 異常性P波，異常Q波（II，III，$_aV_F$：1，$_aV_L$：$V_{5,6}$），ST 変化，右脚ブロック，洞性頻脈，心室性期外収縮などを主な対象とした。

表1　死亡年令分布

The dead cases with Duchenne type of muscular dystrophy:
34 cases (8 on the degree of severity)
Male 33 cases, Female 1 case
Age distribution during the deaths of subjects (1981-1986)

age	cases	age	cases
15Y	1	25Y	1
16	2	26	2
17	1	27	1
18	3	28	1
19	0	29	1
20	5	30	0
21	5	31	0
22	3	32	0
23	4	33	1
24	3		

結　果

表2には方法に述べた通り，異常心電図のパターンに分類して，その頻度をあらわしてある。左側のコラムには昨年に発表した生存例のそれを，右側のコラムには過去約10年間での死亡例34例の経過中における異常心電図の頻度を示してある。このグループでは Abnormal Q は35%と頻度が下り，心室性期外収縮の頻度のみや、高く（12%），全体的にはどの異常心電図の頻度も低く，最近の死亡年令の上昇に伴なうためか，低い年令層ではむしろ異常心電図の頻度（発現はや、早期）が低かった。これは常識的な DMD の経過に伴なう各種の検査結果の異常頻度の増加が考えられるにもかかわらず，ECG 異常はたゞ症例の経過を物語るにすぎないのか，この点はまだ不明瞭の点が多い。

そこでこの34例の死因について，死亡診断書，カルテを参照して検討したが，表3にその

表3　Cause of the Deaths with DMD (34 cases)

	number of case	
Pulmonary insufficiency	21	(61.8%)
Cardiac insufficiency	9	(26.5%)
Infection	4	(11.8%)
Others	0	—

表2　Chronological change of ECG finding（生存例と死亡例）

Finding	Survival Cases (28 cases)	Age of Appearance	Dead Cases (34 cases)	Age of Appearance
RV_1, $R/SV_1>1$	5 (18%)	9…19	5 (14%)	9…20
Abnormal P (height)	2 (7%)	19…22	0	…
Abnormal Q II, III, $_aV_F$	5 (18%)	8…17	2 (6%)	15…22
Abnormal Q 1, $_aV_L$	8 (29%) 19 (69%)	10…23	2 (6%) 12 (35%)	15…20
Abnormal Q $V_{5,6}$	12 (43%)	8…19	8 (24%)	6…20
ST depression	2 (7%)	19…20	0	…
RBBB incomplete	5 (18%)	12…22	4 (12%)	9…20
RBBB complete	1(3.5%)		0	…
Sinus tachycardis	13 (46%)	9…15	14 (41%)	10…20
Ventricular premature beat	2 (7%)	17…18	4 (12%)	11…26
Normal	3 (11%)		11 (32%)	

表4　ECG findings during terminal stage of cardiac insufficiency Group (9 cases)

Abnormal Q	2 cases (22.2%)
Incomplete RBBB	2 cases
Sinus tachycardia	3 cases (33.3%)
Ventricular premature beat	3 cases
Normal	3 cases

全てが示してある。呼吸不全が21例（61.8%），心不全9例（26.5%），感染症4例（11.8%）であり，この報告書の目標とする心不全は26.5%にすぎなかった。この心不全による死亡例9例の心電図の経時的変化を特に精読した所，異常率は極めて低頻度であり，正常例が3例もあり，心不全による死因とは一度には肯定し難い現状ともいえる（表4）。従って，DMD の経過における ECG の有効性，また心不全患者の分類についても，再度検討する時期に至っているとも考えられる。

考　察

DMD の ECG 異常の経時的変化が，その予後に大きな影響を与えるものではないかと考えられたので，心機能を一番容易に check しうるこの検査の細かい解明をすすめて来た。そこで昨年度報告した生存例群[2]と本報告での死亡例との年令分布は，最高年令群で数年の差がある以外はほとんど同一の分布を示した。しかし近来，DMD の死亡年令の上昇にかんがみ，各群における ECG 異常所見の差をこれに立脚して考える必要があろう。

出現する ECG 異常所見の種類は表2に示すように，2，3の差異はあるが，特に Abnormal Q の低頻度，ventricular premature beat の高頻度が目立つのみであり，本質的に差はないと考えられるが，これは前述のように全体の年令層（平均年令）の上昇が問題であろう。すなわち，経過に伴なって DMD では骨格筋と共に，心筋にも異常が進行してくることを物語っている。しかしながら，これが直接に死因に関係してくるかは極めて問題であって，表3でみるように，各種データーを基にして考えられた死因では，心不全によるもの9例（26.5%）であったが，この症例における ECG 異常所見は極めて少くなく，約30%以下のものが多かった。更に正常所見は3例であり，この死亡原因診断に疑問を感じないわけには行かない。事実過去に報告されたものの中，中川ら[3]，は ECG 異常所見の頻度をのべているが三池ら[4]，村上ら[5]は ECG 異常所見は罹病期間，障害度に変化がなく，また水野[6]らは側彎の程度に大きく関係するとのべている。これは本報告とよく類似し，死亡例と生存例とも全く同様の変化であり，ECG はその時の心変化の一断面を視察するにすぎないことが理解される。これは前述の既報告の結果と同様と言いうる。

この事より，心不全の sign として何を把握するかの問題は，原点に戻って心不全患者の分類を考えることとなる。河野[7]によれば，Ⅰ潜在性心不全期（自覚的ならびに他覚的所見なし），Ⅱ心不全急性増悪期（自律神経障害，ヨダレ，尿量の変化），Ⅲ心不全期（ジギタリス使用），Ⅳ心不全寛解期（drug なしで，症状なし）となり，心電図或は臨床症状の若干に基準をおいていることもあり，全体的な見直しが必要であり，現時点での臨床的，検査所見より，心不全分類に対して衆知の集約が不可欠である。

こゝ数年前より導入されて来た核医学的手技が，不顕性時期においても，心室壁の異常，心駆出量の変化を明らかにし，また経時的な変化を適確に表示してくれる。最近数年間にわたるデーターを集積した井上らの国療宮崎東病院グループの業績は目ざましいものがあり，201 TI 心筋 SPECT, RI 心アンギオグラフィーによる定性的・定量的評価は筋ジス総合会議にても発表され，多大の評価に立派に応えるものであった。恐らくは，初期心異常を check するには核医学的手技を抜きには語りえないであろう。今後はこの検査を如何なる時期に，また頻度など今後早急に決定されなければならない問題であろう。そして，心機能保全に対して，医療のエネルギーを向けて行くのも，DMD 患者の延命に大きく密着していく。

むすび

過去10年間の死亡例24例の入院中（長期間）の ECG 所見を check した所，その異常所見は昨年度の生存例28例の ECG 異常よりも，むしろ頻度が低く，しかも既報告より異常所見頻度が低かったことより，ECG はやはり，DMD の罹病期間，障害度とは無関係であり，心不全の check の一項目とは成りえないことが再確認された。従って心不全の分類の再考が必要となり，また心不全の初期 check には，最近導入された核医学的な手技が有効であると考えた。

文　献

1）松尾宗祐：Duchenne 型筋ジストロフィー症の呼吸不全．心肺機能臨床病態解析班編，p 24, 1983.

2）飯田光男，桜井淳一：Duchenne 型筋ジストロフィー患者の心機能の経時的変化．筋ジス第3班昭和61年度研究報告書，p 105, 1987.

3）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，三根一乗，上野留夫，原朋秀：DMD (Duchenne type) の心電図—(その3～6年の経過について)—．日児誌，**77**；112, 1973.

5）村上慶郎，里吉営二郎，井上　満：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心電図について．日本臨床，**31**；172, 1973.

6）水野美邦，大国真彦：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心電図所見について．内科，**25**；530, 1970.

7）河野慶三：筋ジストロフィー症の臨床．祖父江逸郎，西谷　裕編，Ⅶ治療，2.3 心機能障害 p 278, 医歯薬出版，1985.

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

班　員　吉　岡　三恵子
神戸市立中央市民病院小児科

共同研究者　斉　田　恭　子[1)]，板　垣　泰　子[2)]，神　谷　哲　郎[3)]
[1)] 国立療養所宇多野病院神経内科　[2)] 国立療養所宇多野病院小児科　[3)] 国立循環器病センター小児科

要　旨

Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー症は早期から出現してくる心伝導障害のために突然死の危険があり，早期治療に留意されねばならない筋疾患である。我々が今回経験したこの型の一例は，4才頃から運動障害が出現していたが，その進行は緩徐で，25才頃まで歩行可能であった。しかし，10才頃より1度の房室ブロックが認められ，17才頃には徐脈が強くなり，ペースメーカーの装着を必要とするようになった。この頃には臨床的には心伝導障害が主病変と考えられていたが，組織学的にはすでに心筋変性が存在していた。以後は徐々に心筋障害の所見が明らかとなり，26才のときに心不全のために死亡した。Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー症に対するペースメーカーの植込みは，突然死を避けるために有用であるが，心筋変性に対しては，現在も尚，有効な治療法のないことを示した。

目　的

Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー症（以下，E-D 型と略）は，1966年に Emery と Dreifuss[1)] が報告し，1979年に Rowland 等[2)] が命名した一つの疾患概念である。E-D 型では，早期から心伝導障害をきたし，放置すれば突然死の原因ともなり得るため，その早期診断・早期治療に留意されるべき筋疾患である。我国でもこれまでに10例をこえる報告[3,4)] がみられるが，その心機能障害の進展を長期にわたって観察した例はない。今回，17才でペースメーカーを装着した症例の，9才から26才までの17年間にわたる心機能の変遷を，種々の心機能検査を用いて検討したので報告する。

症　例

9才11カ月の男子。家族歴には血族結婚，神経筋疾患及び心臓疾患はない。2人兄弟の弟で，兄には著患を認めていない。個人歴では，母は患者を妊娠中，著患を知らなかった。在胎35週，1,900 g で出生した。骨盤位分娩で臍帯てん絡がみられた。新生児期には黄疸がやや強く，哺乳微弱も認められた。現病歴では，乳幼児期の運動発達は遅延し，歩行開始は2才半であったが，精神発達はほぼ正常であった。4才頃から動揺性歩行が出現し，5才頃にはよく転

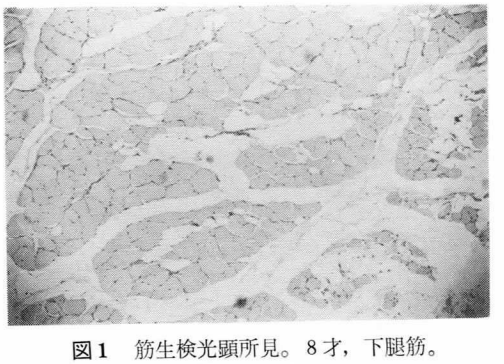


図1　筋生検光顕所見。8才，下腿筋。
H・E 染色　40倍

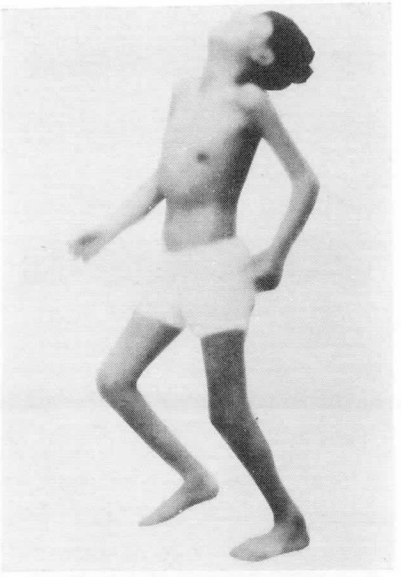


図2　患者の全身像。歩行時の特異な姿勢と上腕筋及び下腿筋の筋萎縮を示す。

倒するようになった。階段昇降も困難で，上肢挙上も肩より上には出来なかった。8才のときアキレス腱延長術と筋生検（上・下腿筋）を受けた。筋生検では，筋線維の大小不同，中心核，脂肪浸潤や線維化の所見が認められ，筋ジストロフィー症と診断された（図1）。9才11カ月のとき，運動障害のため，国立療養所宇多野病院へ入院した。

入院時現症：起立は独りでは出来ないが，前に適当な台があれば可能であった。頭部を後方へそらしながらゆっくりと歩行できるが（図2），階段昇降はできなかった。肘関節の屈曲拘縮を認め，上肢挙上は肩の高さまで可能であった。上肢近位部及び下腿の筋萎縮が強く，腱反射はすべて消失していた。入院時の主な検査成績では，血清 CPK は 123 IU/l（正常 10-50 IU/l）と軽度の上昇がみられたが，血清アルドラーゼは正常範囲内であった。又，知能指数は93と正常範囲内で，脳波，頭部 CT でも異常は認められなかった。

入院後の経過では，運動障害は特に進展せず，入院時と同様の状態が約16年間続いた。しかし，10才4カ月の時の心電図で，PQ 間隔0.20秒と1度の房室ブロックを認めた（図3）。この時，心胸郭比は44%で，臨床症状は特にな

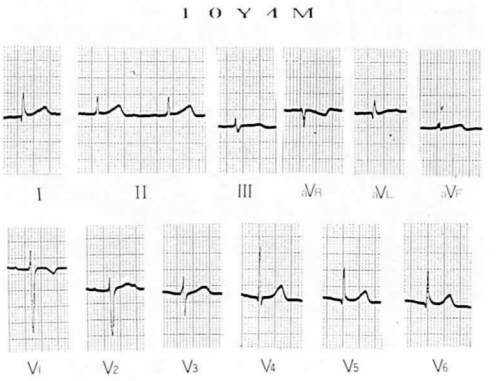


図3　10才4カ月の心電図

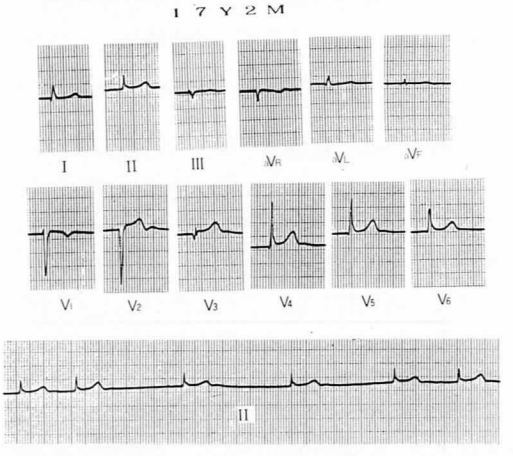


図4　17才2カ月の心電図

かった。11才頃より不整脈に気付かれるようになり，心電図でも散在性の上室性期外収縮を認めるようになった。17才頃には朝方毎分40前後の徐脈と口唇・爪床のチアノーゼが出現するようになり，この時の心電図では心房停止，結節性調律を認めた（図4）。17才3カ月のとき，心臓の精査のため，国立循環器病センター小児科に入院した。心カテーテル検査では圧及び容積データは共に正常であったが，心カテーテルによる電気生理学的検査では，sinus recovery time が 3,388 msec と著明に延長していた。この時の心エコー図では，左室後壁及び中隔の動きは共に正常で，Pombo 法で計算した左室駆出率も83%と正常範囲内であった。以上の所見から，心ペースメーカーを装着することになった。このとき行った心筋生検では，心筋線維の大小不同と一部の線維化が認められた（図5）。ペースメーカー装着後の心拍数は毎分70であ

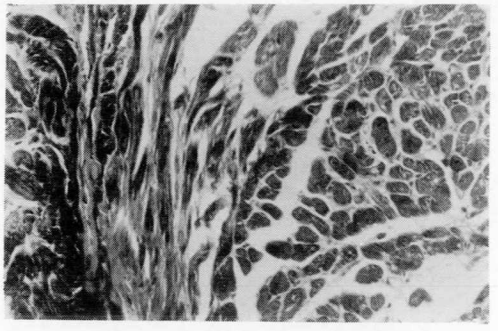


図5　心筋生検像（右心室前壁）。
アザン・マロニー染色　80倍

り，以後の経過は順調で，22才で宇多野病院を退院し，自宅から市役所に臨時職員として勤務していた。この勤務は週5日間，毎日午前9時から3時までの5時間の勤務であった。しかし，24才の冬に風邪をひき，その後心不全となり，強心剤，利尿剤及び冠血管拡張剤等の投与を受けるようになった。25才3カ月の時，ペースメーカーの電池交換のため，国立循環器病センターへ再入院した。このときの心エコー図では，左室駆出率は66％と低下してきていたが，左室壁及び中隔の動きは尚，良好であった（図6）。テクネシウム・アンギオでは，左室の拡大はあるが，壁の肥厚はなく，左室駆出率は35％であった。又，左室は全体として動きが悪く，特に心尖部は全く動いていなかった。タリウム心筋イメージングでは，心筋へのRIのとり込みは斑状で，心尖部から下後壁にかけて灌流欠損が認められた。27才6カ月にも2回目の検査を行っているが，更に灌流欠損を示す範囲が拡大していた。25才9カ月頃から悪心，食思不振，全身倦怠感が持続し，時々顔面浮腫も出現するようになった。心胸郭比も60％まで増加してきた。25才11カ月の時，右心不全及び肺炎のため，再度宇多野病院に入院した。ペースメーカーの脈膊数も毎分84まで上げられていたが，心不全は続き，腹水が貯留し，肝脾腫も強くなってきた。脈膊数は更に毎分90まで上げられた。26才7カ月の心エコー図では左室駆出率は17％と著減し，中隔の動きは不良となった（図7）。実時間二次元血流影像法では，かなり著明な三尖弁閉鎖不全と軽度の僧帽弁閉鎖不全が認められた。26才9カ月の時，心不全及び

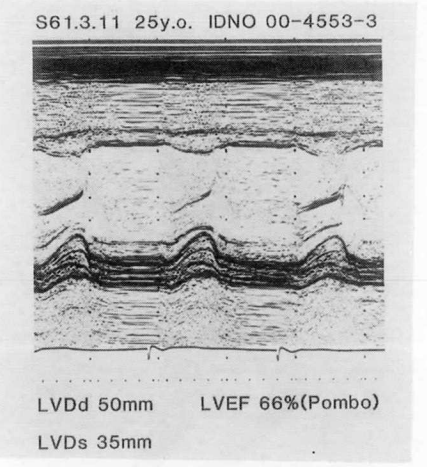


図6　25才3カ月の心エコー図。

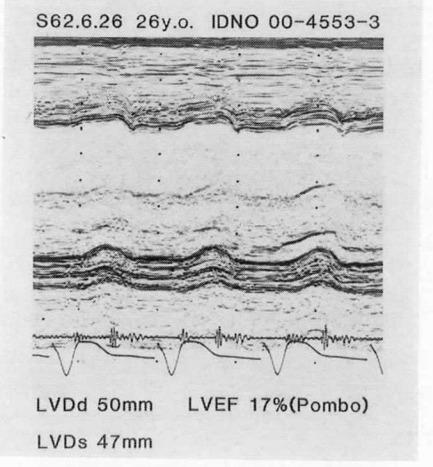


図7　26才7カ月の心エコー図。

呼吸不全のため死亡した。剖検は行い得なかった。

考　察

本症例は孤発例ではあるが男性であり，早期から肘と頸の拘縮を示し，上腕二・三頭筋及び下肢遠位筋という特徴的な筋萎縮の分布をとり，筋疾患の進行は緩徐であるが心伝導障害を伴い，E-D 型と考えられる。E-D 型の心伝導障害については以前から注目され，ペースメーカー植込み術の有効性が強調されてきた[5]。我々の症例においても，早期から心伝導障害については心電図上で確認され，注意深い経過観察が行われてきた。17才で徐脈やチアノーゼ等の臨床症状が明らかになると，直ちにペースメー

カーが装着された。この時の心カテーテル検査では圧及び容積データは共に正常で，心エコー図でも著変を認めず，心伝導障害が主病変と考えられていた。しかし，同時に行った心筋生検ではすでに心筋変性の所見が認められており，心機能検査では明らかにされていないが，組織学的にはすでに心筋変性のはじまっていることがわかる。本症例は，17才でペースメーカーを装着後，良好な経過を示し，22才で退院した後には就職も可能となっている。しかし，24才頃より時に心不全の症状が出現し，25才の心エコー図では左室駆出率は66%まで低下している。26才になって心機能は更に急激に低下し，三尖弁や僧帽弁の閉鎖不全も加わって，死亡している。この症例では弁自体の変化による閉鎖不全でなく，両側の心室拡大に伴う機能的なものと考えられている。E-D 型の心臓の剖検所見[6] では，心房系には著しい筋拡張，洞結節・房室結節を含めた心房筋のほぼ完全な脂肪組織での置換等の所見を認めているが，これと対照的に心室筋病変は多発性線維化瘢痕巣の形を取っており，特に左心室後壁から心室中隔にかけての心内膜下に強いことが報告されている。これらの所見は今回報告した症例の心機能検査で明らかにされた所見とよく一致する。一方，Duchenne 型，福山型先天性，肢帯型および筋緊張性ジストロフィー症では，心房筋，洞結節，房室結節の変化は明らかではなく[6]，E-D 型はこれらの点では他の筋ジストロフィー症と異る病像を示すことがわかる。E-D 型に対するペースメーカー植込み術は突然死を避けるために有用であるが，我々の症例では伝導障害には対応し得ても，徐々に進行する心筋変性には対処し得なかった。E-D 型の心臓所見としては心伝導障害が特徴的であることから注目されているが，心筋障害の進展については，他のジストロフィー症と類似の経過をとると考えられた。

まとめ

小児期に発症し，運動障害の進行が緩徐な筋ジストロフィー症の中に，早期から心伝導障害をきたす E-D 型が存在すること，又，心伝導障害に対しては心ペースメーカー植込み術が有効であるが，徐々に進行する心筋障害に対しては，他の筋ジストロフィー症におけるのと同様，有効な方法がないことを示した。

文　献

1) Emery AEH, Dreifuss FE: Unusualt ype of benign X-linked muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **29**; 338, 1966.

2) Rowland LP, Fetell M et al: Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Ann Neurol **5**; 111, 1979.

3) 栗山　勝，園田　健ら：Emery-Dreifuss 型筋萎縮症の1家系．神経内科，**20**; 61, 1984.

4) 小島　進，内潟雅信ら：Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー．神経内科，**25**; 49, 1986.

5) Waters DD, Nutter DO et al: Cardiac features of an unusual X-linked humeroperoneal neuromuscular disease. N Engl J Med **293**; 1017, 1975.

6) 岩下　宏，原　英夫ら：筋ジストロフィー症の心臓病変——Emery-Dreifuss 筋ジストロフィーを中心に．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班．昭和60年度研究報告書，p 169.

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

班　員　安　武　敏　明
国立療養所再春荘病院

共同研究者　冨　口　静　二[1)]，寺　本　仁　郎[2)]，直　江　弘　昭[2)]
[1)] 国立療養所再春荘病院放射線科　[2)] 国立療養所再春荘病院内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症5例で，体外式人工呼吸器使用前後での肺局所換気血流分布の変化を，^{133}Xe 換気血流シンチにて検討した。使用前に肺局所換気血流分布異常を認めたのは2例で，下肺野の換気血流分布が共に減少していた。5例全体では右下肺野に前述の異常を認め，体外式人工呼吸器使用により，これらの異常に改善傾向を認めた。また，平均通過時間は全肺野で短縮傾向を認め，肺胞低換気が改善することが示唆された。以上より体外式人工呼吸器は Duchenne 型筋ジストロフィー症の呼吸機能異常を改善すると思われた。

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症は末期に呼吸不全が出現し死亡することはよく知られている[1)2)]。呼吸不全が出現した場合の呼吸管理の一つとして体外式人工呼吸器が使用され，動脈血ガス分析等の臨床的改善を認める報告は多い[3)4)]。肺の局所換気血流分布の変化についての報告はないようなので，今回は体外式人工呼吸器の肺局所換気血流分布に及ぼす影響について核医学的検討を行なった。

対　象

対象は当療養所入所中の Duchenne 型筋ジストロフィー症5例で，年令13才～22才平均17才，全て男性である。対象の臨床データをまとめたものが Table 1 である。Stage は全て Ⅵ，Ⅶ であるが，動脈血ガス分析上明らかな呼吸不全はなく坐位は可能であった。肺機能では5例共に拘束性障害を認め，明らかな閉塞性障害は認めなかった。側彎症を認める例が4例ありCobb 法[5)] による計測では全て 10° 以下で軽度だった。

方　法

装置はガンマカメラ東芝 GCA-90B を使用

Table 1　Clinical data in 5 DMD patients

NAME	AGE	STAGE	P_aO_2	P_aCO_2	% CV	$FEV_{1.0}$%	SCOLI.
HK	15	7	97	40	28	97	+
IK	22	7	73	43	75	98	+
KU	13	6	90	36	47	100	+
HH	22	7	78	45	36	91	+
YM	13	6	87	35	56	87	−

しデータ処理は東芝 GMS55U にて行いました。対象を坐位としガンマカメラを背中に当て，換気分布は ^{133}Xe 3 mCi/l を blus 吸収させ最大吸気位で呼吸停止させ $\dot{V}$ のデータを得る。次に閉鎖回路にし，安静換気を続け平衡状態となった時点で，再度最大吸気位とし呼吸停止させ V のデータを得，以後，空気呼吸に切り替え ^{133}Xe の洗い出し曲線を得た。血流分布は ^{133}Xe 5 mCi を最大吸気位で呼吸停止させた状態で bolus 注入し $\dot{Q}$ のデータを得た。以上のデータより両側肺を上，中，下肺野に分け，それぞれの部位につき，$\dot{V}$/V（換気／気量比），$\dot{Q}$/V（血流／気量比），$\dot{V}/\dot{Q}$（換気／血流比）を求め肺局所換気血流分布の指標とした。さらに MTT（平均通過時間）もそれぞれの部位の ^{133}Xe の洗い出し曲線より算出し換気状態の指標とした。次に同様の方法で体外式人工呼吸器を使用し行い，前述の指標を算出した。体外式人工呼吸器は陰圧 −20 cm H_2O，呼吸数16回程度で条件設定し，最大吸気位に人工呼吸器を停止させデータ収集を行なった。以上より肺局所換気血流分布の指標である。$\dot{V}$/V，$\dot{Q}$/V，$\dot{V}/\dot{Q}$，MTT につき体外式人工呼吸器使用前後で比較検討した。

結　果

1．$\dot{V}$/V（換気／気量比）Fig. 1

$\dot{V}$/V の変化を示したものが Fig. 1 である。人工呼吸器使用前後で比較したものであるが，左上肺野は0.96±0.12より0.87±0.09，左下肺野は1.36±0.23より0.17±0.14と平均値では減少傾向を認めるが，生理的な勾配は保たれており有意な変化ではないと判断した。しかし右肺では上肺野0.75±0.18より0.69±0.18，下肺野0.89±0.11より1.12±0.1 と上肺野で減少及び下肺野で増加という傾向を認めた。

2．$\dot{Q}$/V（血流／気量比）Fig. 2

$\dot{Q}$/V の変化を示したものが Fig. 2 である。左肺では上肺野0.71±0.09より0.62±0.19，下肺野1.13±0.15より1.25±0.14と前後で有意な変化はないと考えられた。右肺では上肺野0.70±0.09より 0.71±0.1，下肺野は 1.15±0.21 より1.25±0.16で，下肺野で若干の増加傾向を認めた。

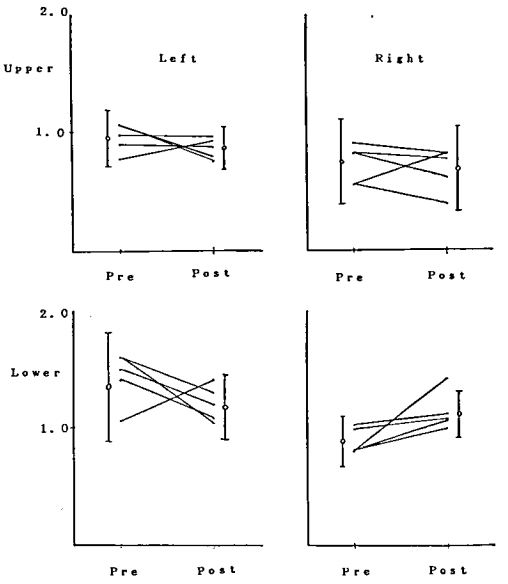


Fig. 1 Effect of body ventilator on $\dot{V}$/V

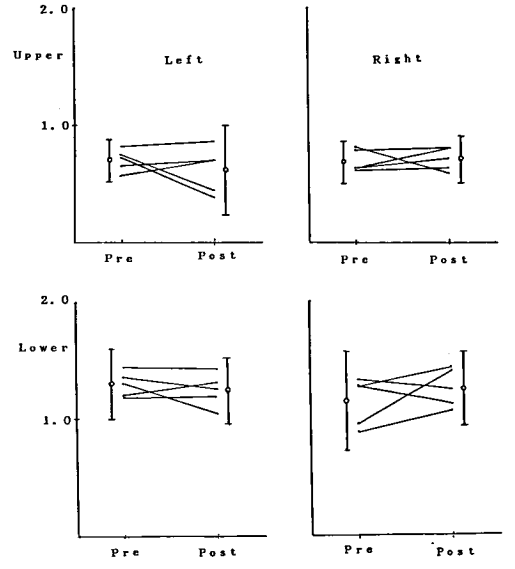


Fig. 2 Effect of body ventilator on $\dot{Q}$/V

3．$\dot{V}/\dot{Q}$（換気／血流比）Fig. 3

$\dot{V}/\dot{Q}$ の変化を示したものが Fig. 3 である。左肺では上肺野は1.37±0.16より1.49±0.36下肺野1.03±0.12より0.94±0.12と平均値でみるとやや低下傾向があるも明らかな変化はないと思われる。右肺では上肺野1.08±0.23より0.95±0.2，下肺野 0.78±0.11 より 0.91±0.14と，上肺野で低下，下肺野で増加傾向を認めた。こ

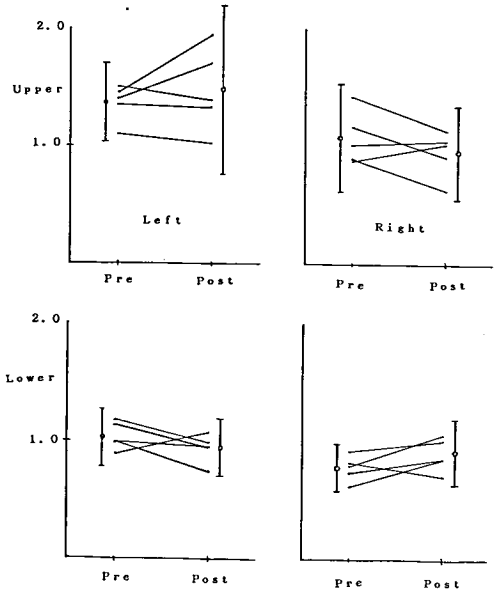


Fig. 3 Effect of body ventilator on $\dot{V}/\dot{Q}$

れは換気の変化に対し血流の変化が少なかった結果と考えられた。

4．MTT（平均通過時間）Fig. 4

MTT の変化について示したものが Fig. 4 である。左肺では上肺野 70±23 sec より 54±18 sec 中肺野 68±18 sec より 51±15 sec, 下肺野 66±20 sec より 51±15 sec と明らかに短縮傾向を認めた。右肺でも上肺野 71±24 sec より 54±17 sec 中肺野 70±21 sec より 51±15 sec, 下肺野 70±25 sec より 50±15 sec と左肺同様明らかな短縮傾向を認めた。

以上まとめると人工呼吸器使用により右下肺野の換気，血流分布，特に換気分布が改善することが示唆された。また，肺胞レベルの換気状態を表すと考えられる MTT は全肺野で短縮しており肺胞低換気が改善することも示唆された。症例毎の変化については今回示していないが，人工呼吸器使用前に肺局所換気血流分布に異常を認める例は5例中2例でありいずれも両下肺野の換気及び血流分布の低下を認め，人工呼吸器使用により，これらの異常に改善傾向を認めた。

考　察

Duchenne 型筋ジストロフィー症の肺機能に関する報告は多い[1)2)6)7)]。肺機能の異常として

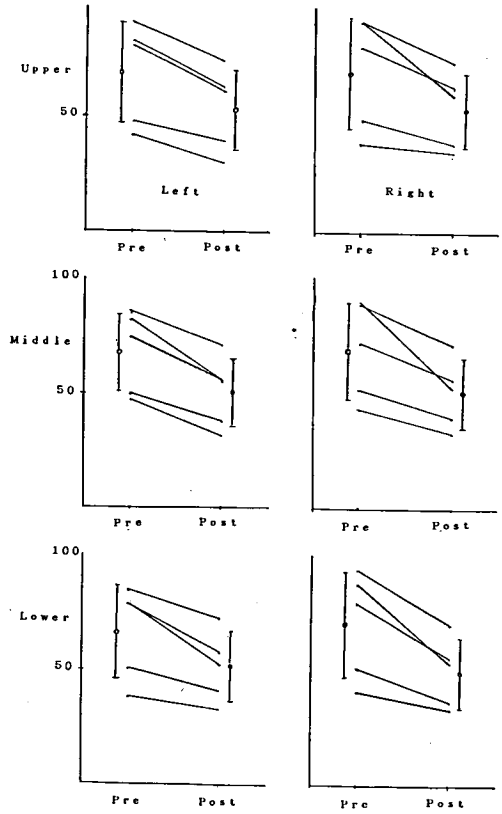


Fig. 4 Effect of body ventilator on MTT

は肺活量の低下がその特徴と考えられ[6)8)]，その原因としては，呼吸筋障害，側彎症等の胸廓の変形，胸廓の発育不全がその原因とされている[8)]。しかし呼吸不全の出現する時期は末期で，呼吸不全が出現すると予後は悪い[1)6)]。呼吸管理を行う時期について明らかな結論は出ていない。スパイロメータによる肺機能検査は臨床的に簡単で広く普及している。又動脈血ガス分析も手軽なため，スパイロメータによる肺機能や血液ガス分析が呼吸管理の指標として使われている。しかし詳細な肺機能の変化を検討するにはどうしても肺局所換気血流分析の変化を調べる必要があると考えられる。しかし核医学的手法で解析するためには，末期の呼吸不全例は無理で，坐位可能で知能障害が軽度な例にしか施行できないという限界がある。今回の検討でも明らかな呼吸不全例はなく，従って肺局所換気血流分布の異常を認めたのは5例中2例のみであった。しかし呼吸不全が出現する時期よ

りも早期に肺の局所換気血流分布に異常が出現している可能性は示唆された。肺局所換気血流分布異常が出現する原因としては，呼吸障害及び側彎症等による胸廓の変形が考えられる。側彎症は本検討例ではすべて軽度で胸廓の変形も軽度なので，呼吸筋障害がその原因と考えられる。肺局所換気血流分布異常としては，下肺野の換気血流分布の低下が疑われるが，これは肺の圧容量曲線にて坐位では上肺野に比し下肺野の方が圧変化に対する容量増加の割合が大きいため，膨らみやすく，換気及び血流共に分布が多い。しかし筋ジストロフィー症では呼吸筋力低下のため胸腔内の陰圧度は低下する。その結果，肺圧容量曲線上で上肺野及び下肺野は共に左にシフトし，正常とは逆に下肺野の方が上肺野より圧変化に対する容量変化が小さくなり，下肺野の方が膨らみにくくなり，下肺野の換気及び血流が低下する[9]。これが肺局所換気血流分布異常を認める一因と考えられる。又平均通過時間の延長は，やはり呼吸筋障害による肺胞低換気がその原因として疑われます。このような異常は体外式人工呼吸器を使用することにより改善することが示されたが，これは胸廓に陰圧をかけることで胸腔内圧がより陰圧となり，生理的状態に近づくためと思われる。今回の検討で右肺に肺局所換気血流分布異常が出現した理由は明らかでないが，左肺に比し肺気量が多いので分布異常が出現しやすいためと思われる。症例が少なく，又呼吸不全出現前のため肺局所換気血流分布異常が充分に検討できなかったが，体外式人工呼吸器が肺局所換気血流分布異常，とくに換気分布を改善することが示唆された。

まとめ

1．体外式人工呼吸器使用後に右下肺野の換気及び血流に増加傾向を認めた。

2．平均通過時間は全肺野で短縮傾向であった。体外式人工呼吸器は Duchenne 型筋ジストロフィー症の呼吸機能異常を改善することが示唆された。

文　献

1）松尾宗祐他：筋ジストロフィー症 Duchenne 型の肺機能．医療，**30**；945，1976.

2）松尾宗祐：進行性筋ジストロフィー症における呼吸不全発症の現状と，その慢性経過時の対策．医療，**34**；343，1980.

3）儀式三郎，石原傳幸他：体外式陰圧人工呼吸器を使用して，筋ジストロフィー症の療護に関する臨床及び心理学的研究．研究成果報告書，492-494，1985.

4）石原傳幸他：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．研究成果報告書，128-131，1986.

5）Cobb, JR: Out line for the study of orthopaedic surgeons Vol. 5, pp 261-275, Ann Arbor, JW Edwards, 1948.

6）Rideau, Y: Respiratory Function in the muscular dystrophy, MUSCLE & NERVE, **4**; 155-164, 1981.

7）Hapke EJ, et al: Pulmonary function in progressive muscular dystrophy. chest, **61**; 41-47, 1972.

8）Lawrence T, Kurz et al: Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy; J pediatr Orthop, **3**; 347-353, 1983.

9）West JB, Respiratory physiology: pp 35-41, pp 98, The Williams & Wilkins Company, 1974.

筋緊張性ジストロフィー症の外肛門括約筋について

班　員　坂　井　英　一
国立療養所道北病院
共同研究者　箭　原　　修[1]，木　村　　隆[2]，箭　原　典　子[2]
小野寺　壮　吉[1]，藤　田　昌　弘[3]
[1] 旭川医科大学第一内科　[2] 国立療養所道北病院　[3] 旭川医科大学附属病院病理部

はじめに

筋緊張性ジストロフィー症では，Duchenne ジストロフィー症や肢帯型ジストロフィー症と異なり，便秘や便失禁の傾向があるといわれているが，まだ充分に検討されていない。今回，我々は，筋緊張性ジストロフィー症で，便秘や便失禁の有無，anal sphincter muscle の tonus や直腸肛門内圧を検索して，肢帯型ジストロフィー症のこれらと比較し，さらにこの2つの疾患の剖検例で外肛門括約筋を病理学的に検討したので報告する。

対象と方法

対象は筋緊張性ジストロフィー症10例（平均年齢45.8±7.7歳），肢帯型ジストロフィー症9例（平均年齢43.9±9.1歳）である。いずれも bed rest でなく，歩行可能か車椅子の生活者で，リハビリーを行っている。排尿や排便は，普段座位でしている。

方法は（1）便秘，（2）便失禁，（3）anal sphincter muscle の tonus，（4）直腸肛門内圧，（5）外肛門括約筋の組織を検索した。便秘の有無については，便通が悪くかつ下剤を服用しているものを便秘とした。便失禁の有無は，ほぼ1ケ月に1度でも便失禁があるものや下着の便汚染を頻回に有するものを失禁とした。

anal sphincter muscle の tonus の評価は digital examination で行った。tonus が充分あるものを（2＋），弱い（±），その中間を(＋)とし，挿入時と随意収縮時についてこれらの tonus を検討した。

直腸肛門内圧の測定は筋緊張性ジストロフィー症の2症例に行った。これはオープンチップ法[1]により，カテーテルを直腸内に挿入し，直腸肛門管静止圧（anorectal static pressure）と直腸肛門反射（anorectal reflex）を測定した。直腸肛門管静止圧はカテーテルを直腸から肛門管まで一定の速度で引き抜くかたちで，直腸圧（rectal pressure）と肛門管圧（canal pressure）を測定した。直腸肛門反射は，直腸に挿入したカテーテルの先のバルーンに水を入れて膨らませ，直腸を伸展刺激し，その反射として肛門管の弛緩の程度を検討した。

筋緊張性ジストロフィー症と肢帯型ジストロフィー症の各々1剖検例で，外肛門括約筋を検索した。

結　果

便秘は，肢帯型ジストロフィー症では9症例中2例，筋緊張性ジストロフィー症では10症例中9例に認められ，筋緊張性ジストロフィー症は，肢帯型ジストロフィー症に比して便秘を有するものが多かった（$p<0.01$, Table 1)。

便失禁は，肢帯型ジストロフィー症では1例もなく，筋緊張性ジストロフィー症では7例に認められ，筋緊張性ジストロフィー症は，肢帯型ジストロフィー症に比して便失禁を有するものが多かった（$p<0.01$, Table 2)。

Table 1 Chronic constipation

Constipation	+	−
L-G	2	7
MyD	9	1

P<0.01

L-G : Limb girdle dystrophy
MyD : Myotonic dystrophy

Table 2 Fecal incontinence

Incontinence	+	−
L-G	0	9
MyD	7	3

P<0.01

Table 3 Anal sphincter muscle tonus at the insertion

Tonus	++	+	±
L-G	7	2	0
MyD	0	4	6

P<0.01

Table 4 Anal sphincter muscle tonus in the voluntory contraction

Tonus	++	+	±
L-G	8	1	0
MyD	0	4	6

P<0.01

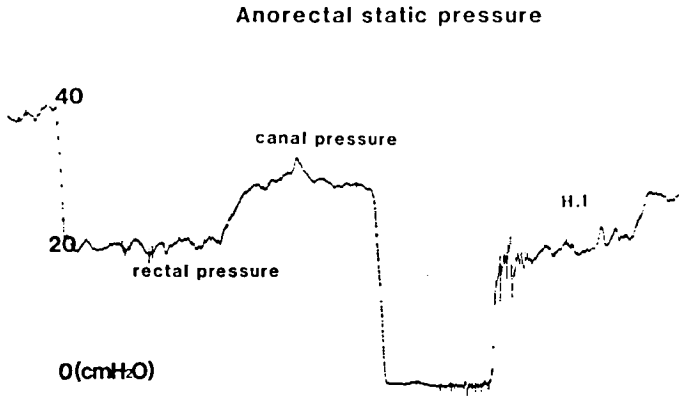


Fig. 1 Anorectal static pressure

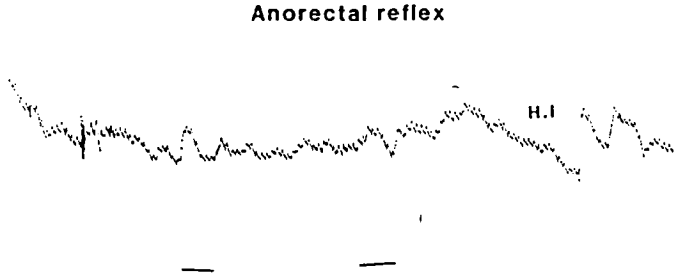


Fig. 2 Anorectal reflexia
bar is rectal distension

anal sphincter muscle の tonus は，肢帯型ジストロフィー症では，挿入時 tonus が弱いものはなく，また随意収縮をさせても tonus が充分に認めるものが大部分であった。一方筋緊張性ジストロフィー症では，挿入時に tonus が弱いものは6例，随意収縮させても tonus が低下しているのは6例に認められた（P <0.01, Table 3，4）。

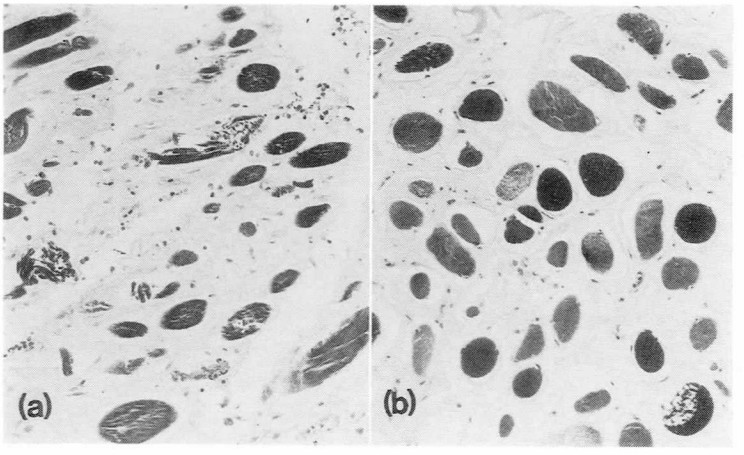


Fig. 3 Pathological findings in the anal sphincter muscle myotonic dystrophy (a) and libmgirdle (b). ×40

筋緊張性ジストロフィー症の2例に直腸肛門内圧の測定を行った。直腸肛門管静止圧では，直腸圧は 20 cm H_2O と 22 cm H_2O（正常値 10～15 cm H_2O）と高く，肛門管圧は 30 cm H_2O と 45 cm H_2O（正常値 50～80 cm H_2O）と低かった（Fig. 1：症例 H. I）。直腸肛門反射は，正常人では直腸をバルーンで伸展刺激させると，肛門管圧の低下が認められるが，筋緊張性ジストロフィー症では肛門管圧に変化がなかった（Fig. 2）。

筋緊張性ジストロフィー症と肢帯型ジストロフィー症のそれぞれ一剖検例で，anal sphincter muscle を検索した。筋緊張性ジストロフィー症の外肛門括約筋では，筋線維の大小不同，筋線維の萎縮と結合組織の増殖が著明であった。一方肢帯型ジストロフィー症でも変化が認められたが，その程度は筋緊張性ジストロフィー症より弱い（Fig. 3）。

考　察

Duchenne ジストロフィー症や肢帯型ジストロフィー症では，全身の横紋筋がおかされるが，臨床的には，直腸，尿道括約筋や肛門括約筋の障害がないといわれている。Chiu ら[2]は，筋緊張性ジストロフィー症34症例で消化器病変を検討し，食道機能障害による症状が18例（53%），嚥下障害が13例（38%），腹痛を伴う持続性下痢が12例（35%），小腸麻痺性イレウス6例（18%），嘔吐が6例（18%），胸やけが5例に認められ，筋緊張性ジストロフィー症は，他のジストロフィー症に比し消化器症状の頻度が高いと指摘しているが，便秘や失禁については，検討はされていない。

Harper[3]は，発病が若い筋緊張性ジストロフィー症例では（10歳以下の症例），慢性の便秘や便汚染が認められることがあると述べているが，詳細不明である。私どもが検討した成人の筋緊張性ジストロフィー症は，便秘や便失禁が多く認められた。便失禁は毎日失禁を有することは少なく，むしろ下着の便汚染を呈することが非常に多かった。筋緊張性ジストロフィー症では，下着の便汚染を含めた便失禁や便秘についてはあまり注目されていなかった。

便秘の原因として，器質性と機能性の便秘がある。器質性便秘は悪性腫瘍，腸管の癒着やヒルシュスプルング病に認められ，機能性便秘は腸の緊張や運動機能低下，また糞塊が進入しても排便反射が鈍くなっていることがあげられる。筋緊張性ジストロフィー症の直腸生検では，Meissner と Auer-bach 神経叢は正常であると Goldberg ら[4]が報告している。ヒルシュスプルング病にみられる直腸壁に神経節細胞が消失していると同様の病変は，筋緊張性ジストロフィー症では認められないので，便秘の原因

として器質性の可能性は少ないと思われる。

直腸肛門内圧測定は，最近ヒルシュスプルング病の診断に利用される生理的な検査方法であり[5]，排便障害を有する疾患によくもちいられている。いまだ，これをもちいてジストロフィー症について検討したものは少ない。肛門管静止圧は自然の状態での肛門の収縮力を示し，排便機能のよい指標といわれている。筋緊張性ジストロフィー症では，肛門管圧静止圧が低かったが，これは肛門の括約筋の障害によるものと思われ，便失禁の要因の一つと推測される。また直腸圧が高い理由として，便が肛門管に下りると，便失禁が生じやすいので，直腸以下に便が移動しないようにしている可能性がある。その結果便秘になりやすいと思われるが，症例数が少ないので直腸肛門管圧についての意義は今後さらに検討する必要がある。

筋緊張性ジストロフィー症では，外肛門括約筋の筋電図にミオトニーやトーヌスの低下を認めるので[6]，筋緊張性ジストロフィー症の外肛門括約筋に病変を有していることは充分考えられる。肢帯型ジストロフィー症にもその程度は弱いが，病変が認められた。宇川ら[7]はDuchenneジストロフィー症の外肛門括約筋で，臨床的にも筋電図的にも正常人と比較して異常は認めないが，この筋の病理学的な検索で，筋線維の大小不同が目立ち，核の中心移動を伴う肥大線維が著しいと述べている。今回の肢帯型ジストロフィー症では，便失禁や便秘はなく，肛門括約筋のtonusにも異常はないのに，この筋に変化を認めたが，これはDuchenneジストロフィー症に認められたものと同じと考えられる。

結　論

筋緊張性ジストロフィー症で認められる便失禁や便秘は肛門括約筋，とくに外肛門括約筋の萎縮が要因の一つと推測され，臨床的にもまた形態的にも他のジストロフィー症と異なることを明らかにすることができた。

文　献

1）葛西森夫：消化管内圧測定．医学書院，東京，1983, p 54.

2）Chui VSW and Englert E: Gastroentrology, **42**; 745, 1962.

3）Harper PS: Myotonic dystophy. W. B. Saunders, Philadelphia, 1979, p 56.

4）Goldberg HI and Sheft DJ: Esophageal and colon changes in myotonia dystrophica. Gastroentrology, **63**; 134, 1972.

5）大島宏之，佐藤綾子ら：直腸肛門内圧検査からみた小児排便障害の検討．北外誌，**30**; 17, 1985.

6）Schuster MD, Tow DE, Sherbourne DH: Anal sphincter abnomalities characteristic of myotonic dystrophy. Gastentrology, **40**; 641, 1965.

7）宇川義一，岩田　誠ら：Duchenne型進行性ジストロフィーにおける外肛門括約筋．神経内科，**19**; 258, 1983.

筋萎縮症患者における脊柱靱帯骨化について

班　員　村　上　慶　郎
国立療養所箱根病院

共同研究者　岡　崎　　隆[1)]，林　　英　人[1)]，馬　場　繁　二[1)]
斉　藤　　有[1)]，中　島　廣　志[2)]，野　口　隆　敏[2)]
池　田　全　良[2)]，八　木　鋭　二[2)]
[1)] 国立療養所箱根病院神経内科　[2)] 国立療養所箱根病院整形外科

要　旨

筋萎縮症患者における脊柱靭帯骨化について

〔目的，方法〕筋ジストロフィー症患者（MD：22, LG：11, FSH：6, Becker：2）41名（以下M群）と神経原性筋萎縮症（KW：6, ALS：2, その他3）11名（以下N群）に対して，頸椎側面，全脊椎正側面の単純X線撮影を行ない脊柱靭帯骨化の出現頻度について比較，検討した。

〔結果〕M群は男28名，女13名，年令28～73才，平均48.4才，平均罹患年数24.5年。N群は男8名，女3名，年令28～62才，平均43.6才，平均罹患年数19.7年であった。M群では，OPLL は24.4%，OYL は58.5%，ASH は14.6%，N群では，OYL は63.6%であったが，OPLL, ASH は認めなかった。

〔結論〕筋力低下を認めてからの平均罹患年数がほぼ対応するM群とN群において，OPLL, ASH の出現頻度に有意な差を認め，M群における疾患特異性が示唆された。今後，さらに内分泌，遺伝学的検討が必要と思われた。

目　的

昨年，我々は筋ジストロフィー症患者のうち，筋緊張性ジストロフィー症（以下 MD），肢帯型筋ジストロフィー症（FSH）に脊柱靭帯骨化が正常人に比し高頻度に認められることを報告した。

今年は，ジストロフィー症患者のうち顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症（FSH），Becker 型筋ジストロフィー症（Becker）を加え，これに対して神経原性筋萎縮症患者における脊柱靭帯骨化の出現頻度の検討を行なった。

対象及び方法

対象は，myogenic 群41名で，MD 22名，LG 11名，FSH 6名，Becker 2名，neurogenic 群は11名で Kugelberg-Welander 病（KW）6名，筋萎縮性側索硬化症（ALS）2名，その他3名であった。

以上に対して，頸椎側面，全脊椎正側面の単純X線撮影を行なった。

表　1

	No. of patients	M	F	Age	Ave. of age	Duration of symptomes
Myogenic	41	28	13	28～73	48.4	24.5
Neurogenic	11	8	3	28～62	43.6	19.7

表2　Myogenic　(%)

		OPLL	OYL	ASH
MD	22	5 (22.7)	14 (63.6)	3 (13.6)
LG	11	3 (27.2)	6 (54.5)	2 (18.2)
FSH	6	1 (16.7)	4 (66.7)	0
B	2	1 (50.0)	0	1 (50.0)
Total	41	10 (24.4)	24 (58.5)	6 (14.6)

OPLL: Ossification of Posterior Longitudinal Ligament
OYL : Ossification of Yellow Ligament
ASH : Ankylosing Spinal Hyperostosis
MD : Myotonic muscular dystrophy
FSH : Facioscapulohumeral muscular dystrophy
LG : Limb-girdle muscular dystrophy
B : Becker type muscular dystrophy

表3　Neurogenic　(%)

		OPLL	OYL	ASH
KW	6	0	4 (66.7)	0
ALS	2	0	2 (100)	0
Others	3	0	1 (33.3)	0
Total	11	0	7 (63.6)	0

KW: Kugelberg-Welander disease
ALS: Amyotrophic lateral sclerosis

表　4　(%)

		OPLL	OYL	ASH
Myogenic	41	10 (24.4)	24 (58.5)	6 (14.6)
Neurogenic	11	0	7 (63.6)	0

結　果

myogenic 41名の内訳は男性28名，女性13名で年令は28～73才，平均48.4才で，何らかの筋力低下を認めた時からの平均罹患年数は24.5年であった。

neurogenic 11名の内訳は男性8名，女性3名で年令は28～62才，平均43.6才で平均罹患年数は19.7年であった（表1）。

myogenic のうち MD では22名のうち後縦靭帯骨化（OPLL）は5名22.7%に，黄色靭帯骨化（OYL）は14名63.6%に，強直性脊椎骨増殖症（ASH）は3名13.6%に認められた。

LG 10名のうち OPLL は3名27.2%に，OYL は6名54.5%に，ASH は2名18.2%に認められた。

FSH 6名のうち OPLL は1名16.7%に，OYL は4名66.7%に認められたが，ASH は認められなかった。

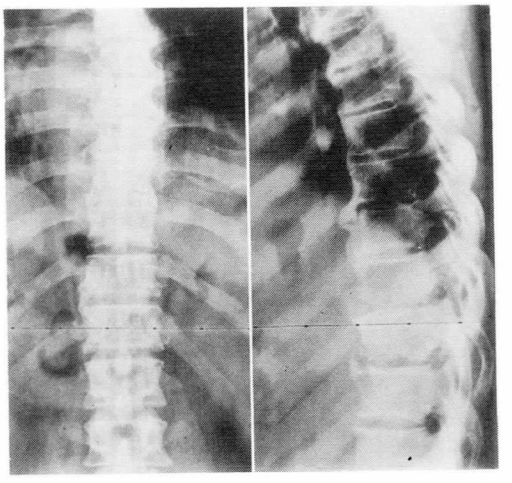
Becker 2名のうち OPLL, ASH をそれぞれ1名に認めたが OYL は認めなかった（表2）。

neurogenic のうち KW 6名では OYL を4名に認めたが，OPLL, ASH は認めなかった。

ALS 2名では2名とも OYL を認めたが，OPLL, ASH は認めなかった。

その他の家族性痙性対麻痺, Charcot-Marie-Tooth 病，良性型 Werdnig-Hoffmann 病3名

写真 1



MD. 56Y M.

写真 2

では，OYL は1名認めたが OPLL, ASH は認めなかった（表3）。

代表的な症例を示す。56才，男性の MD 患者の第3～4頸椎連続型 OPLL（写真1）同患者の第3～12胸椎 ASH（写真2）。

結　論

都築らは，剖検376例の日本人における OPLL の出現頻度は，30才代に6％，40才代以降に12.5％と報告し，以前よりの2～3％に比べかなり高率であるとした。

しかし，今回の我々の調査でも昨年と同様に myogenic 群における OPLL の出現頻度は高く，24.4％で，40才以上の患者では25％であった。対象患者が少ないとはいえかなり出現頻度が高いと思われる。しかし，罹病期間の短い ALS 2名を除くと罹患年数はほぼ対応する neurogenic 群においては，OYL が認められた以外 myogenic 群で14.6％認めた ASH も全く認めず脊柱靭帯骨化の出現は有為ではなかった（表4）。

このことは，靭帯骨化を引き起こす原因として筋力低下による microtrauma が第一義的な意味合いを持つというよりは，myogenic 群における疾患特異性が示唆される。

昨年我々は，MD, LG において糖代謝異常，カルシウム代謝異常について検討を行ない有為な結果が得られないことを報告したが，茂手木らが報告しているような estrogen を中心とした内分泌学的検討，さらに Human-leukocyte antigen 等の遺伝学的検索の必要があるものと思われる。

気管切開後の合併症対策について

班　員　秋　元　義　已
国立療養所岩木病院

共同研究者　大　竹　　進[1]，成　田　俊　介[1]，五十嵐　勝　朗[2]
黒　沼　忠由樹[2]，小　出　信　雄[2]，中　道　静　郎[3]
[1] 国立療養所岩木病院整形外科　[2] 国立療養所岩木病院小児科　[3] 国立療養所岩木病院内科

要　旨

気管切開は，筋ジストロフィー症に対して，障害の進展とともに考慮されるが，気管切開が長期になると種々の合併症を生じる。1980年以降，当院で気管切開した症例18例を対象に合併症を調査し，その対策について検討した。気管切開期間は，平均12.5カ月（1カ月―4年）であった。18例中，合併症は，気管肉芽腫による気管切開部狭窄4例，致死性の出血が3例，縦隔及び皮下気腫1例，の8例にみられた。気管切開部の狭窄に対し再手術が4例に5回行われた。気管壁の損傷は3例にみられ，1例は縦隔気腫，皮下気腫，2例は気管無名動脈瘻を形成した。1986年以降ソフトカフ付きの気管カニューレを用い，カフ圧計にて適正なカフ圧を維持するようにしている。その後は，短期間ではあるが気管壁の損傷は経験していない。また，このカニューレを用いることにより発声は可能となった。

目　的

気管切開は，筋ジストロフィー症に対して，障害の進展とともに考慮されるが，気管切開が長期になると種々の合併症を生じる。今回は，これら合併症を明らかにし，その予防および対策を検討することを目的にした。

対象及び方法

1980年以降，当院で気管切開した症例18例を対象に合併症を調査した。また，予防対策をたてた症例については，その後の結果についても検討した。

対象とした18例の病型は DMD 9例，CMD 2例，MD 2例，ALS 2例，W-H 1例，その他2例であった。

DMD の気管切開時平均年齢は，19.1才であった。

気管切開後の期間は，1カ月から4年，平均12.5カ月であった。死亡例では平均10.4カ月，生存例では14.9カ月であった。現在生存しているのが9例で最長4年である。

結果および考察

対象とした18例中，合併症は，気管肉芽腫による気管切開部狭窄4例，致死性の出血が3例，縦隔気腫及び皮下気腫1例，の8例にみられた（表1）。

気管切開部の狭窄に対し再手術が4例に5回行われた（表2）。初回気管切開後から再手術までの期間は，2カ月から37カ月で平均15.8カ月で気管切開が長期になると発生しやすくなるようであった。

縦隔気腫，皮下気腫の1例は，気管切開後6カ月で発生した。

出血の3例のうち2例では，剖検時に気管無

表1　気管切開後合併症を生じた8例

気管切開時年齢	病名	合併症	転帰	側彎の有無
23才	DMD	出血	死亡	25°
23才	DMD	出血	死亡	64°
17才	DMD	出血	死亡	28°
14才	DMD	気管肉芽腫	生存	33°
23才	DMD	気管肉芽腫	生存	25°
13才	W-H	気管肉芽腫	生存	60°
67才	ALS	皮下気腫，縦隔気腫	死亡	−
12才	Arthro-gryposis	気管肉芽腫	生存	95°

表2　気管肉芽腫の4例

症例	病名	気管切開後の経過
1	DMD	気管切開2カ月後再切開 再切開後11カ月経過中
2	DMD	気管切開13カ月後再切開 再切開6カ月後3回目の切開 3回目の切開後5カ月経過中
3	Werdnig-Hoffmann 病	気管切開37カ月後再切開 再切開後11カ月経過中
4	Arthro-gryposis	気管切開9カ月後再切開 再切開後5カ月過経中

全例生存

名動脈瘻を認めた。1例は気管切開後1カ月，もう1例は18カ月後に発生した（図1）。

気管変位をともなう無気肺は3例，側彎は12例に認められた。

1）気管切開部の狭窄，肉芽形成について

肉芽形成，狭窄の原因としては，手術方法，気管切開後の期間，感染などが考えられる。当院における気管切開は，経鼻あるいは経口気管内挿管後にあらためて行っている。気管切開がベットサイドで行われた時期もあったが，1985年以降は手術室にて行うようになり，止血も容易で，清潔で的確な気管切開ができるようになった。

さらに，手術手技では，1986年以後は，気管内壁と皮膚を縫合するようにし，さらに気管壁の切開は，H型とし上下の気管壁を上方および下方の皮膚に縫合している（図2）。術後経過期間は短いが，再手術後の経過は良好である。

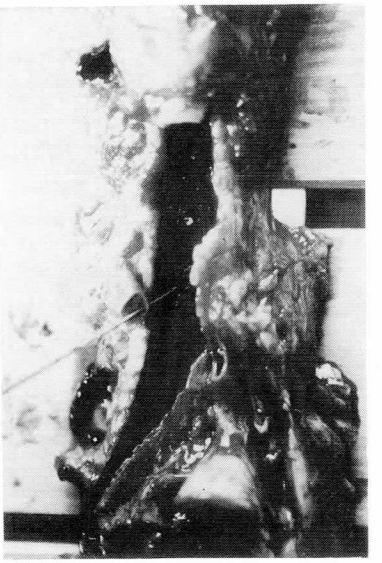


図1　気管無名動脈瘻を生じた症例

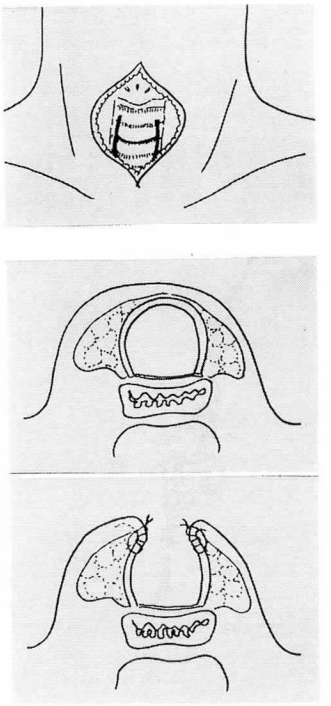


図2　気管切開時の手術法

2）気管壁の損傷について

気管壁の損傷の原因としては，カニューレの

種類，カフ圧，レスピレーターの種類，脊柱側彎や無気肺による気管の変位，感染，気管切開後の期間，などが関係すると思われる。1986年以降ソフトカフ付きの気管カニューレを用い，カフ圧計にて適正なカフ圧を維持し，レスピレーターを使用するときは，気道内圧が上がり過ぎないように注意している。側彎や，無気肺による気管の変位のあるときは，カニューレの固定には，注意を要する。また，感染については，局所での抗生剤も併用してコントロールしている。

その後は，短期間ではあるが気管壁の損傷は経験していない。

3）気管無名動脈瘻について

剖検時に気管無名動脈瘻を確認できた症例は2例あった。低位気管切開ではこの合併症が起こりやすいとされ高位で行うようにしてきた。しかし，解剖学的に無名動脈の走行にはバリエーションがあり，正確に評価するには，DSA やアンギオグラフィーによる必要がある。最近では USG を用いての評価について検討している。USG では，カフの位置を確認することはできないが，無名動脈の走行は容易に確認することができる（図3）。

気管無名動脈瘻が発生したときの応急処置については，止血と，肺内への血液の流入を防ぐ目的で，カフ圧を最大にしたり，指による圧迫止血，気管チューブに変更しカフの位置を変えたりする必要がある。

その後の根治的治療としては胸骨切開によって動脈穿孔部へ到達した後，結紮，切除，血管壁の再建術が必要となる。

現在までの報告では4年以上の生存例も報告されているが，短時間で死亡した症例もあり，我々の経験した2例は，応急処置も困難であった。いずれにしても気管壁の損傷を予防することが大切であると思われる。

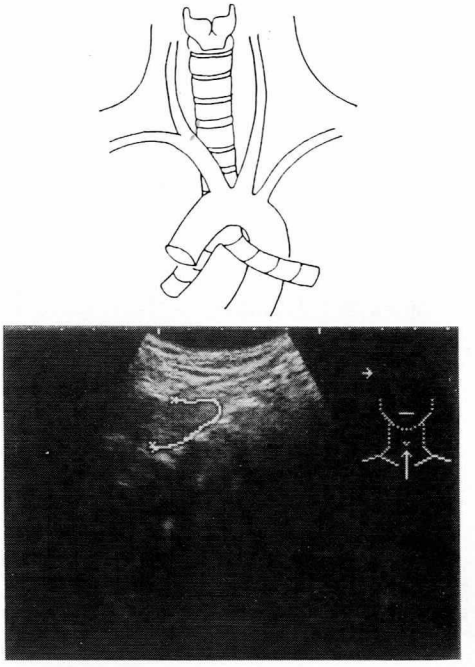


図3　超音波断層法による無名動脈の位置の確認

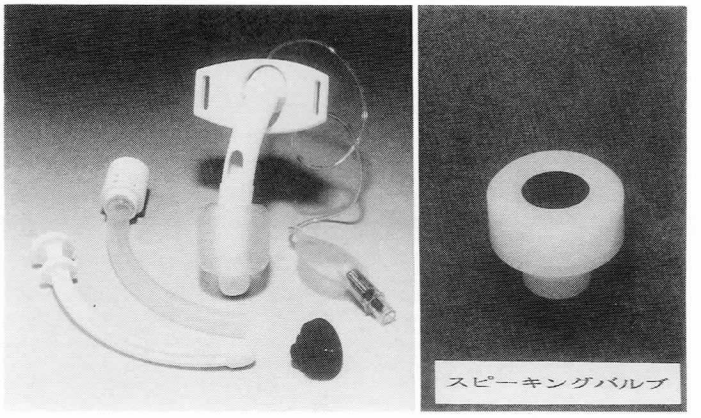


図4　発声のできるカニューレとスピーキングバルブ

4）その他の問題について

気管切開により発声できなくなったり，ベットにしばりつけになる問題は患者，家族にとって大きな問題である。

当院の気管切開患者は，一日のうち何時間かはレスピレーターから離れて車椅子に乗り，入浴も他の患者と同様に行っている。

また，最近では側孔のついた二重気管カニューレを用い，赤いボタンで気管切開孔を閉鎖することにより発声は可能となった（図4）。しかし，この方法は，死腔を増大させるため，最近では，一方弁となっているスピーキングバルブを使用して死腔を増大させずに会話ができるようにしている（図4）。もちろんこのカニューレを用いることでレスピレーター使用時も側孔を開放にしておくと発声は可能である。

まとめ

1．気管切開患者18例中，気管肉芽腫による気管切開部狭窄4例，致死性の出血3例，縦隔及び皮下気腫1例，の8例に合併症がみられた。

2．それぞれの合併症について原因を検討し，対策をたて，短期成績について報告した。

参考文献

1）成田俊介，大竹　進ら：気管切開後の合併症について．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，研究成果報告書，1988（投稿中）

2）藤尾　彰：気管腕頭動脈瘻の1救命例．胸部外科，**39**-12；990，1986.

3）菊池功次：再切除とTチューブの留置で治癒した気管吻合部の肉芽狭窄の1例．日胸外会誌，**34**-8；1169-1173，1986.

4）山田恭右，浜口　健ら：気管内肉芽腫と重篤気胸の1症例．耳喉，**44**-12；987，1972.

5）本多芳男，吉田孝一：気管切開に伴う諸問題．耳展，**11**；113，1968.

6）金田兵衛，瀬川　進ら：乳幼児長期気道管理の問題点．麻酔，**15**-12；1301，1976.

福山型筋ジストロフィー症の頭部 MRI 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[1]，日下部　隆　則[2]
大　山　秀　樹[2]，下　村　　剛[3]

[1] 国立療養所西別府病院　[2] 大分医科大学脳神経外科　[3] クッシング病院脳神経外科

要　旨

福山型筋ジストロフィー症（以下 FCMD と略す）児7名とその比較対照として Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）児4名の頭部 MRI-CT 像を比較検討した。また一部の症例はそのX線 CT 像とも対比した。X線 CT 像で FCMD 児に多く認められ所見の一つである白質低吸域は，頭部 MRI-CT の方がよりはっきりと，又X線-CT よりも高率に認められた。さらに白質・灰白質の境界も頭部 MRI の方がより明らかであったが，FCMD 児の代表的病理所見である脳表の polymicrogyria は断定するのが MRI-CT でも難かしいと思われた。DMD 児の頭部 MRI-CT 像よりは新たな知見は得ることはできなかった。

目　的

先天性筋ジストロフィー症，なかでも我が国に特異的に発生率の高い福山型筋ジストロフィー症は，重度の知能障害を示すことでよく知られてきた。病理学的には polymicrogyria をはじめとし，多彩なる中枢神経病理所見が既に報告されている。また，臨床的検査では頭部X線-CT において，脳萎縮，側脳室拡大の所見のほか，年少児に高率に側脳室周囲白質に低吸収域を認め，本症を診断する上で一つの参考となっている。しかしながら，頭部X線-CT では脳表の状態は判断しづらいことも多い。

今回我々は MRI-CT をもちい，FCMD 患者の中枢神経病変を検討し若干の知見を得たので報告をした。

対象および方法

研究対象群は FCMD 児7名であり，そのうちわけは男2名，女5名である。年令は8才～31才であり，5名にX線-CT が実施されている。比較対照群として DMD 児4名の頭部 MRI-CT も検討した。DMD 児の年令は13才～18才までであり，そのうち3名にX線-CT を実施している。

使用機種は旭 Mark J（0.1 Tesla）を用いた。スキャン方法は全ての患者に冠状断，矢状断，水平断がなされ，表1に示す条件のもとでおこなわれた。また形態的判定とは別に，灰白

表1　研究方法

(1)	MRI-CT 使用機種	旭 Mark-J	
	磁場強度	0.1 Tesla	
(2)	Scan 方法		
	冠状断	IR (1600, 350)	マルチスライス
	矢状断	IR (1000, 350)	枚数に応じて
	水平断		
	FCMD		
		IR (2000, 350)	マルチスライス
		SE (2200, 120)	マルチスライス
	DMD		
		IR (1000, 350)	single slice
		SE (1000, 40)	4エコー，single

質，白質，大脳基底核，視床，小脳，橋，脳梁などの T_1 値も計測された。また一部の症例はその頭部 CT 像とも対比され，検討された。

結　果

福山型筋ジストロフィー症（FCMD）児7名の頭部 MRI-CT 像は頭部 CT 像と同様に，全例に側脳室の拡大と脳萎縮の所見を認めた。その代表的 MRI-CT 像を図1に示す。視覚的には脳萎縮の所見は IR 像の方がわかりやすい。さらに SE 像でみられるように，大脳灰白質と白質の境界がはっきりと認められた。しかし，DMD の頭部 MRI-CT 像と比較してみると（図2），両者の灰白質および白質の厚さには視覚的に有意の差はないと思われた。ただ，FCMD 児では頭部X線 CT 像と比較して，明らかに脳表の状態がよく観察でき，一部の症例

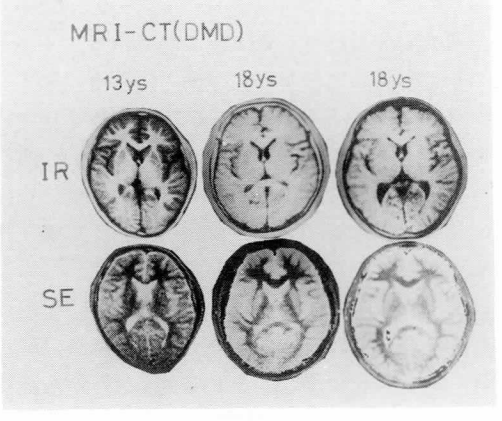


図1

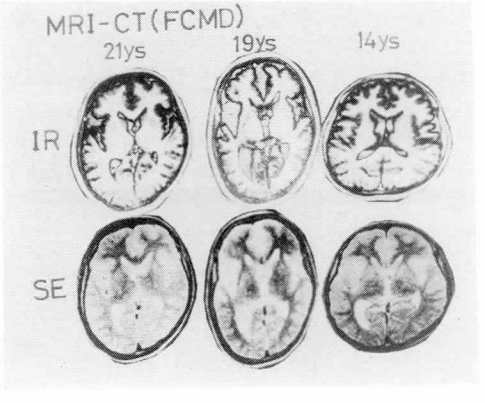


図2

表2　FCMD T1 Values（n=3）

		症例1	症例2	症例3
灰白質	前頭葉	368±14	408±9	409±9
	側頭葉	348±9	344±9	396±11
	後頭葉	332±13	348±12	363±9
白質	前頭葉	251±6	249±3	265±6
	側頭葉	233±10	263±18	242±11
	後頭葉	252±4	282±8	268±5
基底核	尾状核	364±16	−	355±10
	被　殻	306±6	347±9	327±7
	淡蒼球	−	300±7	−
その他	視　床	−	344±19	313±15
	内　包	241±19	266±16	264±7
	脳　梁	231±11	277±8	237±9
	小　脳	−	341±2	349±5
	橋　部	−	346±8	−

表3　DMD T1 Values（n=3）

		症例1	症例2	症例3
灰白質	前頭葉	401±12	437±12	389±7
	側頭葉	392±9	−	403±8
	後頭葉	377±15	345±4	363±8
白質	前頭葉	276±10	−	263±5
	側頭葉	285±9	−	251±5
	後頭葉	260±5	−	260±8
基底核	尾状核	410±11	−	−
	被　殻	370±3	−	264±3
	淡蒼球	−	−	325±6
その他	視　床	373±4	362±12	353±8
	内　包	271±11	−	−
	脳　梁	272±7	243±12	269±8
	小　脳	390±8	396±11	379±8
	橋　部	329±13	298±11	298±16

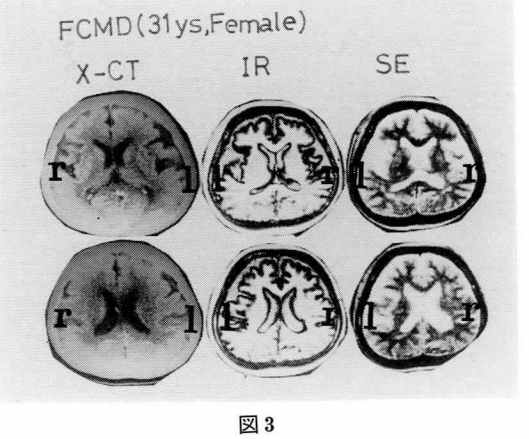


図3

では脳表の二次脳回の切れ込みが浅く，病理で報告されている polymicrogyria に相当するのではないかと思われたが，断定はできなかった。また FCMD 児の3症例では頭部 MRI-CT で白質の低吸収域が確認できたが，頭部X線-CT で確認できたのは1症例のみであった。その代表的症例を図3に示す（ただし MRI-CT と X 線-CT は画像の左右が逆になっている)。本症例は頭部 MRI-CT で明らかに右体部後半部の側脳室周囲白質と左前角前方の白質部に低吸収域を認めたが，X 線-CT でそれらを断定するのは無理があった。

又表2，表3に示すごとく FCMD 児，DMD 児の一部の症例に，それぞれ明らかに大脳灰白質と思われる部位，白質と思われる部位等を選びそれぞれの T_1 値を検討したが，両者の間に明らかな差は認めなかった。

考　案

FCMD 児の頭部 MRI-CT 像についての報告は少なく，症例数のまとまった報告は我々が最初であると思われる。今回我々の症例は国立療養所に入所中の小児であり，一般の報告と比較してその平均年令は高い。それゆえX線-CT 像で本症に多くみられる白質の低吸収域が，その年長化のためはっきりしなかったのは止むを得ない。しかしそれらの症例においても MRI-CT 像では白質低吸域ありと思われる症例が2名存在したことは，この所見の描出に関しては MRI-CT の方がX線-CT よりも優れていることを推測させるものである。最も期待をした脳表の polymicrogyria を思わせる所見は断定し得なかったが，視覚的印象からいえば，脳表，脳萎縮の所見も MRI-CT 像の方が優れているように思われた。今後は症例を積み重ね，以上の所見をより明確にする予定である。

先天性筋ジストロフィーの中枢神経病変のX線CTとMRIによる検討

班　員　高　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科学教室
共同研究者　堀　川　博　誠[1)]，小長谷　正　明[1)]
真　野　行　生[1)]，小　西　敏　彦[2)]
[1)] 奈良県立医科大学神経内科学教室　[2)] 国立療養所西奈良病院

要　旨

先天性筋ジストロフィー6例（年齢10〜23歳，男3例，女3例）の中枢神経病変をX線CTとMRIにより検討した。1例にX線CTで広範な白質の低吸収が認められ，MRIではlong SE法にてhigh intensityに，IR法にてlow intensity描出された。4例に脳萎縮がみられ，その内の1例に両側中頭蓋窩のくも膜嚢胞と側頭葉の発達不全も合併していた。残りの1例はX線CTでは正常範囲内であったが，MRIでlong SE法にて白質のlow intensity spotsがみられた。以上のように，全例に何らかの異常を認め，X線CTとMRIの併用は本症の中枢神経障害の把握に優れていると考えられた。

はじめに

先天性筋ジストロフィー（以下CMD），特に福山型先天性筋ジストロフィー（以下FCMD）は臨床的にも知能障害や痙攣発作などの中枢神経症状を伴い[1,2)]，病理学的には肉眼所見として脳回異常や水頭症，光顕所見として大脳の層構造の喪失や白質の変化などが知られている[1,3)]。CMDの頭部X線CT（以下CT）では，白質の低吸収域や脳萎縮などが高率にみられ[4~11)]，Yoshiokaらは本邦の29例のFCMDの90%に，CTで脳萎縮あるいは白質の低吸収を認めたと報告している[4)]。一方，Echenneらは10例の種々のCMDにCTを行い，7例に白質の低吸収域を，3例に脳萎縮を認めている[7)]。しかし，いずれの報告でも，骨によるartefactのため脳回異常を描出することはできなかった。

近年普及してきたMRIでは骨によるartefactはみられず，IR法あるいはshort SE法で灰白質と白質の区別が容易となり，long SE法ではCTに比べ白質の病変の描出に優れている[12)]。今回，我々はCMD 6例の白質の変化や脳回異常などの中枢神経病変を検討する目的でCTとMRIを行い，全例に何らかの異常を認めたので，若干の考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は国立療養所西奈良病院に入院あるいは通院中のCMD 6例で，年齢は10〜23歳，男3例，女3例である（Table 1）。症例1は処女歩行なく，軽度の顔面筋罹患を認めるが，知能障害は軽微で，福山らの分類ではCMD II型である[13)]。CTでは白質に対称性の広範な低吸収域が認められ，Echenneらの臨床所見とCT所見による分類に従えばCMD with normal or subnormal intelligence and hypodensity of cerebral white matter on CT scanと考えられる[7)]。なおMRI検査後，筋生検を行い，筋線維の大小不同，壊死線維，著明な結合織の増生などを認めたが，炎症性細胞の浸潤はみられ

なかった。症例2，3，4は処女歩行なく，顔面筋罹患を認め，著明な知能障害もみられ，典型的なFCMDと診断された。症例5は一時期，歩行していたが，高度な知能障害がみられる。兄が典型的なFCMDの臨床像を呈していたことから，本例は比較的良性の経過を示しているFCMDと考えられる。症例6は典型的なFCMDであるが，ファロー四徴を合併し，4歳の時手術を受けている[14]。なお全例とも，錐体路症状，錐体外路症状，中枢性の知覚障害，小脳症状，末梢神経障害を示唆する神経学的所見は得られていない。CTは横河メディカルシステム社製CT/T 8600（画像マトリックス320×320）を用い，10 mmのスライス幅で撮像した。MR-CTはPicker International社製超伝導0.5 tesla（撮像マトリックス256×256）を用い，10 mmのスライス幅で撮像した。MRIのpulse sequenceはIRでは反復時間2100 msec，反転時間600 msec（以下IR 2100/600）あるいはIR 2000/500を，SE法では反復時間1800 msec，エコー時間120 msec（以下SE 1800/120）を使用した。なおMRIはCT撮影後，2か月以内におこなった。CTとMRIの画像角度は必ずしも一致していないが，できるだけ同じ部位の画像を呈示するようにした。

結　果

症例1のCTでは，白質に広範な左右対称

Table 1 The presentation of 6 cases of congenital muscular dystrophy

Case	Age	Sex	Family history	Walking	Mentality	EEG finding
1	10 y.	F	sporadic	never walked	IQ 89	background : θ wave (5-7 Hz) spike and slow wave complex (+)
2	18 y.	F	sporadic	never walked	severely retarded	background : β wave slow wave burst (7-8 Hz) (+)
3	20 y.	M	consanguinity (+) (Parents are cousin)	never walked	severely retarded	background : α wave (8 Hz) spike (+)
4	23 y.	F	consanguinity (+) (Parents are cousin)	never walked	severely retarded	background : β wave
5	22 y.	M	The eldest brother was typical FCMD	walked from 2 y. to 8 y.	severely retarded	background : θ wave (5-7 Hz)
6	15 y.	M	sporadic	never walked	severely retarded	not done

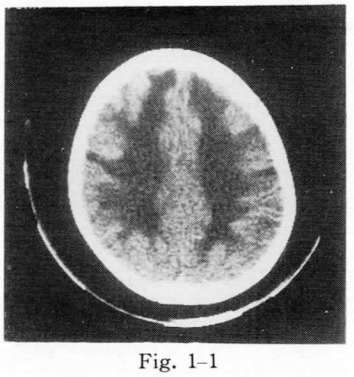


Fig. 1-1

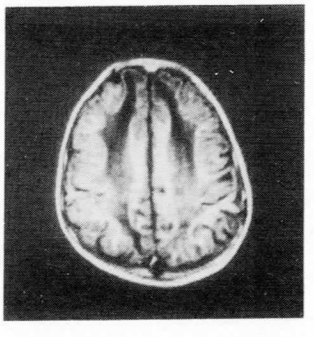


Fig. 1-2

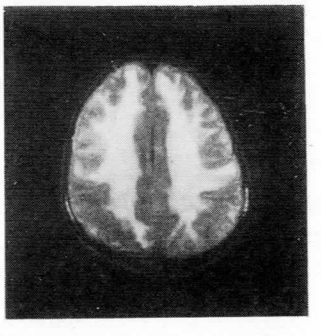
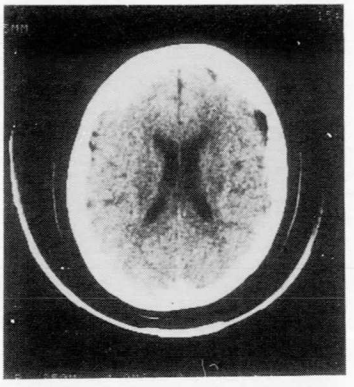


Fig. 1-3

Fig. 1-1 X-ray CT image of case 1. Symmetrical wide-spread hypodensity in the cerebral white matter is observed. Brain atrophy is not revealed.

Fig. 1-2 Inversion-recovery image (TR 2100 ms, TI 600 ms) of case 1. Abnormal low intensity area in the cerebral white matter is visualized.

Fig. 1-3 Spin-echo image (TR 1800 ms, TE 120 ms) of case 1. Abnormal high intensity area in the cerebral white matter is observed.



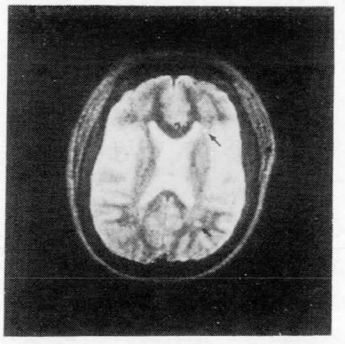


Fig. 2-1　　Fig. 2-2

Fig. 2-1 X-ray image of case 2. There are no abnormal findings.
Fig. 2-2 Spin-echo image (TR 1800 ms, TE 120 ms) of case 2. Two abnormal high intensity spots in the white matter near the left lateral ventricle (arow) is observed.

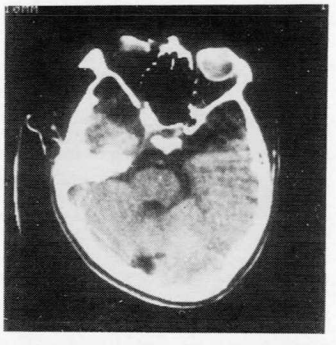


Fig. 3-1　　Fig. 3-2

Fig. 3-1 X-ray image of case 3. Mild brain atrophy and water density areas in the bilateral anterior parts of middle cranial fossa with hypogenesis of temporal lobes are observed.
Fig. 3-2 Inversion-recovery image (TR 2100 ms, TI 600 ms) of case 3. The same findings as X-ray CT and partial vanishment of diploe of the sphenoid bones are revealed.

の低吸収域を認め (Fig. 1-1), 特に半卵円中心, 前頭葉, 側脳室三角周囲部に著しかった。また側頭葉, 後頭葉の一部にも低吸収域を認めたが, 脳梁や内包には変化なく, 中脳, 橋, 小脳ではみられなかった。MRI では CT の低吸収域の部分が, IR (2100/600) にて low intensity に, SE (1800/120) にて high intensity に描出された (Fig. 1-2, 1-3)。脳溝や脳室の拡大はみられなかった。

症例2の CT では脳溝や脳室の拡大, 白質の低吸収域は認めなかったが (Fig. 2-1), SE (1800/120) にて左の側脳室の前角と三角部付近の白質にそれぞれ点状の high intensity 域がみられた (Fig. 2-2)。IR 法では motion artefact のため十分な画像の描出ができなかった。

症例3では CT にて, 軽度の脳溝や脳室の拡大がみられた。両側中頭蓋窩前部に低吸収域と蝶形骨の前方への突出および菲薄化が認められ, 両側の側頭葉の発達不全もみられた (Fig. 3-1)。IR (2100/600) では同部位は low intensity に描出され, それに面した蝶形骨の板間層

Fig. 4-1

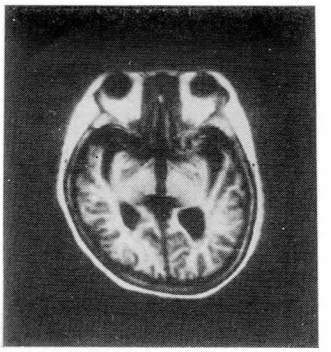


Fig. 4-2

Fig. 4-1 X-ray CT image of case 4. Moderate brain atrophy is observed.

Fig. 4-2 Inversion-recovery image (TR 2000 ms, TI 500 ms) of case 4. Moderate brain atrophy with thinness of both gray matter and white matter is revealed.

は消失していた (Fig. 3-2)。

症例4は CT にて，シルビウス裂および側脳室の中等度の拡大が認められたが，明らかな脳溝の拡大はみられなかった (Fig. 4-1)。MRI では IR (2000/500) にて，脳室の拡大に加え，皮質および白質の非薄化を認めた (Fig. 4-2)。

症例5では CT, MRI ともに軽度の脳溝や脳室の拡大を認めたが，白質の異常像はみられなかった。

症例6の CT では，軽度の脳溝や脳室の拡大を認めた。本例は MRI を行わなかった。

なお今回の MRI の検討では明かな脳回異常は指摘し得なかった。

考　察

今回我々の検討した6例では，CT にて白質の対称性の広範な低吸収が1例に，脳萎縮が4例にみられ，その内1例では両側中頭蓋窩の低吸収域と側頭葉の発達不全も伴っており，5例に異常所見が認められた。MRI では症例1の CT で低吸収になっていた白質部位が long SE 法にて high intensity に，IR 法にて low intensity に描出され，T1 と T2 の延長が示唆された。CT で異常の認められなかった症例2の白質に long SE 法にて点状の high intensity spots がみられ，T2 が延長していると考えられた。症例3では IR 法にて蝶形骨の板間層の消失が明らかとなり，くも膜嚢胞を支持する所見と考えられた。脳萎縮の著明な症例4では IR 法で皮質と白質の非薄化がみられた。症例5では CT と同様に脳萎縮を認め，MRI を行った5例全例に異常所見を得た。

症例1の CT や MRI でみられた広範な白質の異常は，adrenoleukodystrophy などの白質脳症でも報告されている[15]。Mukoyama らは CT にて白質に広範な低吸収域のみられた FCMD の剖検例で，白質の染色性の低下を認め，ミエリンの形成不全の存在の可能性を考えた[8]。Egger らは知能障害がなく CT にて白質に広範な低吸収域を認めた CMD の剖検にて，髄鞘の変性，小多脳回などがみられたと報告している[9]。一方，FCMD の脳病理でしばしば髄膜の癒着，血管の増性などみられることから，脳微小循環の障害による酸素欠乏が白質病変の一因とする考えもある[1]。Yoshioka らが CT で経過を追った FCMD の多数例では，年齢とともに白質の低吸収域が消失したり，軽減する例がみられており[4]，ミエリンの発達不全の可能性を示唆している。症例1は10歳で対象中一番年少であり，ミエリンの発達が不十分であった可能性はある。症例2では MRI で点状の白質異常像が認められたが，症例1でみられた広範な白質異常と同じ機序で生ずるか否かは，現時点では全く不明であり，今後の多数例

での検討に託したい。

CMD, 特に FCMD では中枢神経系の奇形性病変をしばしば合併するが[1]，症例3では両側中頭蓋窩のくも膜嚢胞と側頭葉の発達不全を認めた。この発症機序は，側頭葉発達不全に基づくくも膜下腔の異常によるもの，あるいはくも膜下腔の系統発生過程の異常によるものなどが想定されている[16]。また症例6では筋障害と中枢神経障害の他に，ファロー四徴を伴っていた。これらの症例は，本症が胎生期において奇形を発現させる高い potency を有していることを示唆している。

今回は，CMD に合併しやすい脳回異常も検討したが，少なくとも明らかな異常を指摘し得なかった。しかし脳回異常が存在しないとは断定できなかった。CMD にみられる脳回異常の多くは，病理的に4層構造なし正常の溝形成を有する小多脳回と区別される層構造が不完全なミクロ的変化を示す厚脳回性の小多脳回であり，磁場が 0.5 tesla で，撮像マトリックスが 256×256である MR-CT では十分に描出されなかった可能性がある。今後，磁場を高くしたり，撮像マトリックスを増やしたり，surface coil の使用などが必要と考えられる。

以上，全例に何らかの異常を認め，CT と MRI の併用は先天性筋ジストロフィーの中枢神経障害の把握に有用であった。

文　献

1）大澤真木子，鈴木暘子ら：先天型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.

2）飯沼一宇，大沼　晃ら：先天型筋ジストロフィー症における中枢神経系の障害について．脳と発達 **6**; 4, 1974.

3）小笠原嘉祐，伊藤勝三ら：先天性筋ジストロフィー症に合併した大脳・小脳の小多回（Mikropolygyrie）について．脳神経 **28**; 451, 1976.

4）Yoshioka M, Okuno T et al: Congenital muscular dystrophy (Fukuyama type) repeated CT studies in 19 children. Comput Tomogr **5**; 81, 1981.

5）Yoshioka M, Okuno T et al: Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy. Arch Dis Child **55**; 589, 1980.

6）Nogan AG: Congenital muscle disease and abnormal findings on computerized tomography. Dev Med Child Neurol **22**; 658, 1980.

7）Echenne B, Arthuis M et al: Congenital muscular dystrophy and cerebral CT scan anomalies. Results of a collaborative study of the Societe de Neurologie Infantile. J Neurol Sci **75**; 7, 1986.

8）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.

9）Egger TBE, Kendall M et al: Involvement of the central nervous system in congenital muscular dystrophies. Dev Med Child Neurol **25**; 32, 1983.

10）吉岡三恵子：先天性筋ジストロフィー症の CT．小児内科 **11**; 829, 1979.

11）玉利秀夫，三池輝久ら：先天性筋ジストロフィー症の CT 像について．小児内科 **10**; 1038, 1978.

12）町田　徹，飯尾正宏：MR の臨床応用とその限界．神経内科 **21**; 443, 1984.

13）福山幸夫監修：小児神経学アトラス，診断と治療社　東京　1986, p 318.

14）堀川博誠，小長谷正明ら：ファロー四徴を伴った福山型筋ジストロフィー．神経内科 **24**; 99, 1986.

15）Nishino H, Kodama S et al: Adrenoleukodystrophy without adrenal insufficiency and its magnetic resonance imaging. J Neurol **232**; 265, 1985.

16）林　隆士，姉川繁敬ら：中頭蓋窩クモ膜のう腫の臨床的分析．脳神経 **31**; 205, 1979.

Mitochondrial Myopathy の ^{31}P-NMR spectroscopy

——筋生検所見との対比——

班　員　川　井　　充
東京大学神経内科

共同研究者　伊　藤　正　光[1)]，岡　沢　　均[2)]，鎌　倉　恵　子[3)]
[1)] 東京大学放射線科　[2)] 国立療養所東京病院神経内科　[3)] 東京大学神経内科

要　旨

ミトコンドリアミオパチー7例(mitochondrial encephalomyopathy and lactic acidosis 2例, myoclonic epilepsy with ragged red fiber 1例, Kearns-Sayre syndrome 1例, progressive external ophthalmoplegia 3例) に対して ^{31}P-NMR spectroscopy を施行し，筋生検所見との対比を行った。1例で安静時の Pi/Pcr の低値，3例で運動負荷後の Pcr/Pi の回復の遅延を認めた。リン spectroscopy の異常は ragged red fiber の多い症例に認められる傾向があり，focal cytochrome c oxidase deficiency の5例中3例では異常は認められなかった。

はじめに

我々はこれまで全身用 NMR-CT 装置による ^{31}P-NMR spectroscopy を用いて代謝性ミオパチーのエネルギー代謝の異常を明らかにし，診断に役立てる試みを行ってきた[1-3)]。その結果，特に運動負荷後の spectrum で無機リン (Pi) とクレアチンリン酸 (Pcr) のピークの比 Pcr/Pi の低下とその回復遅延が，筋のエネルギー代謝をよく反映していることが確認された。本年度はミトコンドリアミオパチーに対して本検査を施行し，筋組織像と Pcr/Pi の異常との対応について検討し，特に cytochrome c oxidase (CCO) のモザイク状欠損を示す focal cytochrome c oxidase deficiency (FCCOD) におけるミトコンドリア酸化的リン酸化の異常について論じたい。

対象および方法

〔対象〕ミトコンドリアミオパチー7例を対象とした。臨床病型の内訳は mitochondrial encephalomyopathy and lactic acidosis (MELA) 2例，myoclonic epilepsy with ragged red fiber (MERRF) 1例，軽度のミオパチーを伴う進行性外眼筋麻痺3例，Kearns-Sayre syndrome (KSS) 1例で，男3例，女4例である。なお症例5，症例6を除いて生化学的検索を行っており，症例1と症例2は partial cytochrome c oxidase 欠損症と診断されている。患者の臨床的所見のまとめを表1に示す。なお対照として23例の健康人および前十字靭帯損傷患者（男7例，女16例，年齢24.3±6.6歳）の健側下肢を患者と同じ方法によって検索した。

〔方法〕①^{31}P-NMR spectroscopy：我々のこれまでの報告[1~3)]と同様，超電導 NMR-CT 装置 (Magnetom, Siemens 社) を用い，磁場強度 1.5 Tesla，共鳴周波数 26 MHz，表面コイル直径 8 cm，TR 2 秒，積算回数 32～128 回の条件で施行した。測定部位は大腿四頭筋。測定は安静時および可能な症例では運動負荷後経時的に行った。運動負荷は対照では 100～115 W，3分間エルゴメータを用いて行い，患者ではほぼ最大努力（全例 60 W 以下）で同様に3分間行った。得られたリンの spectrum を定量的に検

表1　臨床像，検査所見のまとめ

症　例	1	2	3	4	5	6	7
年　齢	23	18	54	40	40	30	79
性	M	F	F	F	M	M	F
病　型[1]	MELA	MELA	MERRF	PEO	PEO	PEO	KSS
家族歴	+	+	−	−	−	+	−
発症年齢	小学生	小学生	31	33	高校生	13	32
ミオパチー	+	+	+	+	+	+	+
脳卒中のエピソード	−	−	−	−	−	−	−
ミオクローヌス	−	−	+	−	−	−	−
痙攣発作および脳波異常	−	−	+	−	−	−	−
進行性外眼筋麻痺	+	+	−	+	+	+	+
心伝導障害	−	−	−	−	−	−	+
血性CK[2]	↑	N	N	N	↑	N	↑
筋電図[3]	M+N	M+N	M+N	M+N	N	M	M
乳酸アシドーシス[4]	+	+	−	NE	−	−	−
生化学[4]	p-CCO def[5]	p-CCO def[5]	negative	negative	NE	negative	NE

注）1）MELA：mitochondrial encephalomyopathy and lactic acidosis, MERRF：myoclonic epilepsy with ragged red fiber, PEO：progressive external ophthalmoplegia with myopathy, KSS：Kearns-Sayre syndrome, 2）↑：高値，N：正常，3）M：myogenic change, N：neurogenic change, 4）NE：not examined, 5）partial cytochrome c oxidase deficiency

討するため，画像解析装置 Mini-Mop (Zeiss) を用い，Pi と Pcr のピークの面積を測定し，Pcr/Pi 値を算出した。

②筋生検：症例1と症例6は上腕二頭筋，症例2は三角筋，それ以外の症例は大腿四頭筋の生検を行った。全例凍結切片に対し H.E. 染色，Gomori trichrome (GT) 染色，NADH-tetrazorium 染色，PAS 染色，ATPase 染色，CCO 染色を施し，一般的な観察を行ったほか，GT 染色における ragged red fiber (RRF) および CCO 染色における CCO 活性欠損（あるいは低下）線維の全線維に対する比率を算出した。

結　果

1．^{31}P-NMR spectroscopy

①安静時の Pcr/Pi：対照23例の値は 7.6±1.1（平均±標準偏差）で，標準偏差の2倍をとって 5.4〜9.8 を正常域と考えた。ミトコンドリアミオパチー7例の値は 6.9±1.4 で，集団としてみた場合，対照群との間に $p=0.05$ で有意差を認めなかった。しかし7例中1例（症例2）は4.5と正常域を逸脱する低値をとっていた（図1）。

②運動負荷後の Pcr/Pi：正常者3例の Pcr/Pi の推移を図2に示す。運動負荷4分後には Pcr/Pi は既に運動前のレベルに復しており，我々の方法では Pcr/Pi の低下として検出できない（図2）。ミトコンドリアミオパチー7例中6例に運動負荷を行った（症例2は疲労が著しく運動の負荷はできなかった）。6例中3例で運動負荷後4分の時点で Pcr/Pi の明らかな低下

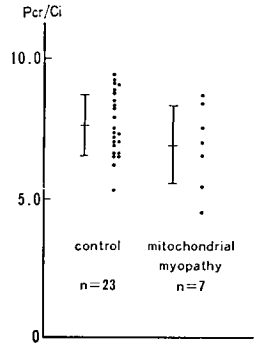


図1　安静時 Pcr/Pi.
棒線は平均±標準偏差を示す。

を認めた（図3）。

2．筋生検所見との対応

患者7例全てに ragged red fiber を認めたが，その出現率は 0.5％から 15.3％と症例により著しい差がみられた。CCO 染色では，症例1と症例2において diffuse な活性の低下を認めた以外は全てモザイク状の活性の欠損あるいは低下を示していた（FCCOD）。CCO 欠損線維の比率の 2.5％から 8.6％と様々であった。組織学的所見のまとめを表2に示す。組織

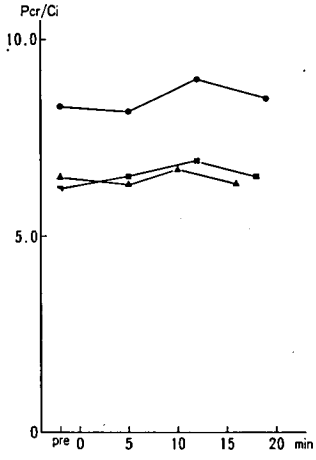


図2　対照3例の運動負荷前および後の Pcr/Pi の推移。正常者では運動負荷5分後には Pcr/Pi 負荷前のレベルに回復している。

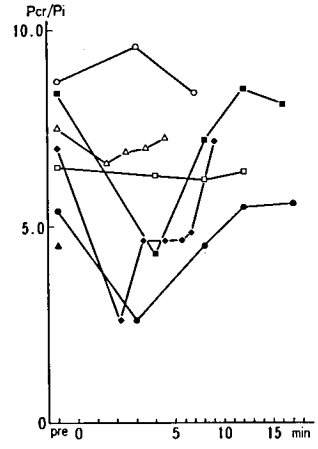


図3　ミトコンドリアミオパチーの運動負荷前および後の Pcr/Pi の推移。
● 症例1，▲ 症例2，○ 症例3，□ 症例4，■ 症例5，◆ 症例6，△ 症例7。
症例2は易疲労性が強く運動負荷ができなかった。症例1，2，5，6は運動負荷5分の時点で Pcr/Pi が負荷前のレベルに回復しておらず，異常であると判定された。

表2　筋生検所見

症　例	1	2	3	4	5	6	7
生検部位*	BB	D	QF	QF	QF	BB	QF
筋内膜増生	+	+	−	−	+	±	±
大小不同	+	+	++	++	++	+	+
中心核増多	−	−	−	+	+	−	−
壊死線維	+	−	−	−	−	−	−
myophagia	+	−	−	−	−	−	−
群集萎縮	−	−	−	−	−	−	−
small angulated fiber	+	+	+	+	+	±	+
pyknotic nuclear clump	+	+	+	+	+	+	+
fiber type predominance	−	−	−	1	−	1	−
atropohy	−	−	2	−	−	2	−
grouping	−	−	−	+	+	−	−
ragged red fiber (％)	15.0	15.3	0.5	0.6	5.3	3.9	3.5
CCO 欠損線維 (％)	dffuse	diffuse	8.6	6.7	7.3	5.5	3.1

注）* BB：上腕二頭筋，D：三角筋，QF：大腿四頭筋

学的所見の中でも特に RRF 出現率の高いものに Pcr/Pi の異常が検出される傾向が認められた。

考　察

骨格筋の ^{31}P-NMR spectroscopy は生体筋のエネルギー代謝を明らかにする上で極めて有用な検査法であり，本邦においても1986年以後我々によって臨床応用が試みられている。我々の方法は既に報告したように超電導 NMR-CT 装置を用いるもので[1~3]，欧米における TMR を用いた研究[4+5] と比較していくつかの制約がある。その第一はコイルが大きく均一な磁場が得にくいので，S/N 比をあげるために加算回数をふやさなければならないことが多く，結果として一回あたりの測定時間が長くならざるをえないこと，第二は装置の構造から上肢で運動負荷を行いながら測定することが困難であるので，運動中および運動直後の spectrum を測定できないことである。また無機リンの chemical shift の大きさを読み取るとき，症例によってはピークの位置がはっきりしないため誤差が生じやすく，筋の細胞内 pH の測定ができないことがあった。したがって本研究では筋の細胞内 pH について論じることは断念した。このようないくつかの制約があるにもかかわらず，本研究の結果はミトコンドリアミオパチーとよばれている一群の疾患におけるエネルギー代謝の異常について重要な知見を与えるものである。

本研究では，安静時の Pcr/Pi 値およびその運動負荷による低下と回復過程について検討した。Pcr/Pi はこれまでの我々の検討[2+3] および Argov らの報告[6] から筋のエネルギー代謝をよく反映する指標と考えられている。第一に明らかになった点は，安静時の Pcr/Pi は脱力が強く運動負荷が十分に行えなかった症例2をのぞいて全例正常であったことである。さらに安静時の Pcr/Pi が正常な6例のうち3例で運動負荷後 Pcr/Pi の低下が認められ，安静時のレベルに復するのに8～12分を要しているので，Pcr/Pi の回復の遅延があると判定された（健常者では運動負荷後4分で Pcr/Pi は安静時のレベルに戻るとされており[6]，我々の方法では通常 Pcr/Pi の低下は検出されない。4～5分の時点で明らかな Pcr/Pi の低下が検出されれば Pcr/Pi の回復の遅れがあると考えられ，異常と判定される）。これらの結果は，一口にミトコンドリアミオパチーといってもそのエネルギー代謝の異常の程度は症例により様々であることを示している。

これまで多数例のミトコンドリアミオパチーに対して ^{31}P-NMR spectroscopy を行った研究として，Arnold (1985)[7]，Argov ら (1987)[6] の2つがあげられる。Arnold ら[7] は12例のミトコンドリアミオパチーに対して本検査を施行し，11例に静止時の異常（phosphorylation potential の低下，Pi の高値，Pcr の低値，ADP の高値）を，運動負荷後の経過を検索できた症例の約半数に ADP の回復の遅れを認めたという。彼等はリンの spectrum から骨格筋内の Pcr, Pi, ADP の絶対的な濃度を算出しているが，これらを算出するにあたって，骨格筋の重量あたりの ATP 量は正常，異常を問わず 5.5 mmol/kg で一定であるとするなど，いくつかの不確かな仮定を用いており，Argov ら[6] はそのデータの信頼性を疑問視している[6]。Arnold らのデータはすべて絶対的な濃度として示されており，我々の報告と比較検討することは困難である。これに対して Argov ら[6] はやはり12例のミトコンドリアミオパチーに対して本検査を施行し，様々なパラメータを計算しているが，そのなかで Pcr/Pi を最も重視している。彼等は安静時の Pcr/Pi 低値を12例中10例に，運動負荷後の Pcr/Pi の初期回復速度の低値を11例に，完全に回復するまでの時間の延長を9例に認め，この3つを最も重要な指標と考えている。彼等も我々と同様にリン spectrum の所見の程度は症例により違いが大きいことを指摘し，ミトコンドリアミオパチーとよばれる一群の疾患におけるエネルギー代謝異常の多様性を反映しているものと考えた。しかし彼等の報告における異常所見の出現率が我々のそれに比して著しく高いのは何故だろうか。

この問題と関連して我々が強調したいのは，^{31}P-NMR spectroscopy の所見と筋組織学的所見の関係である。従来の研究はこの点に関して

十分な検討を行っていない。我々の検索した7症例は臨床症状も組織学所見も様々である。生化学的に異常の確認された症例1と症例2は組織学的には多数の RRF の存在と CCO 染色における diffuse な活性の低下を認めたが，うち1例では安静時に Pcr/Pi の低下，もう1例では運動負荷後の Pcr/Pi の回復の遅延がみられた。これ以外の症例はすべて CCO 欠損線維がモザイクに存在する FCCOD の症例である。これらの症例では RRF の多い症例に運動負荷後の Pcr/Pi の回復遅延がみられる傾向があった。このことから我々の検索した症例でリン spectrum の異常がみられる割合が低いのは，方法の違いによるものではなく対象とした症例の多くが筋全体としての生化学的異常を検出できない FCCOD であったためであると考えられる。FCCOD の症例の多くは慢性進行性外眼筋麻痺を主徴とするもので，酵素レベルでの生化学的異常を検出できないことが多く，通常 RRF の出現率は数%である[8]。FCCOD にみられる CCO のモザイク状欠損は，一次的病変というより二次的病変で，原因は他にある可能性があるとされている[8]。本研究で FCCOD 5例中2例に運動負荷後の Pcr/Pi の回復遅延をみとめたということは，少なくとも FCCOD の一部の症例では骨格筋ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化の異常が筋全体のレベルで存在することが確認されたわけで，このような症例の病態を理解する上で意義深いといえよう。

文　献

1）川井充，伊藤正光ら：^{31}P, ^{1}H-spectroscopy の筋疾患への応用——技術的検討．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（班長，西谷裕），昭和60年度研究報告書，1986 p. 48

2）川井　充，相沢仁志ら：糖原病Ⅲ型の ^{31}P-NMR spectroscopy．臨床神経 **27**：　，1988

3）岡沢均，川井充ら：^{31}P-NMR spectroscopy による focal cytochrome c oxidase deficiency の検討——症例報告——．臨床神経投稿中

4）Chance B, Eleff S et al: Mitochondrial regulation of phosphocreatine/inorganic phosphate ratios in exercising human muscle: A gated ^{31}P-NMR study. Proc Natl Acad Sci USA **78**: 6714, 1981

5）Ross BD, Radda GK et al: Examination of a case of suspected McArdle's syndrome by ^{31}P nuclear magnetic resonance. N Eng J Med **28**: 1338, 1981

6）Argov Z, Bank WJ et al: Bioenergetaic heterogeneity of human mitochondrial myopathies: hosphorus magnetic resonance spectroscopy study. Neurology **37**: 257, 1987

7）Arnold DL, Taylor DJ et al: Investigation of human mitochondrial myopathies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Ann Neurol **18**: 189, 1985

8）埜中征哉，古河靖敏ら：ミトコンドリア脳筋症の病理．神経進歩 **31**: 624, 1987

CT スキャンによる筋障害の定量的評価

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

班　員　石　原　傳　幸
国立療養所東埼玉病院

共同研究者　里　宇　明　元[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リハビリテーション科　[2] 国立療養所埼玉病院内科
[3] 慶応大学医学部リハビリテーション科

はじめに

我々は，昭和61年度の班研究において，正常例を対象に，下腿筋の CT 値，断面積および%断面積，すなわち正常の筋 CT 値を有する部分の全体に占める割合を求める方法を検討し，再現性と信頼性を確認した上で，性，年令別の正常値を報告した[1]。今年度は，この方法を用いて，Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）の下腿における筋障害の定量的評価を行い，筋障害の進展過程を検討したので報告する。

対　象

対象は，当院に入院もしくは外来通院中の DMD と確診された Swinyard stage 2から8までの63例で，stage 別の例数および平均年令は，表1に示すとおりである。

表1　対　象

ステージ	例　数	平均年令
2	1	7
3	1	10
4	2	11.0
5	14	11.4±2.7
6	16	13.6±3.1
7	18	15.0±2.0
8	11	17.9±5.4
計	63	

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週一回行った。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，下腿各筋（前脛骨筋，腓骨筋，後脛骨筋，腓腹筋，ヒラメ筋）の CT 値の平均値と標準偏差，断面積および%断面積を求めた。尚，%断面積は，CT 値が30から120の筋の部分と，－60から－200の脂肪の部分各々について求めた。

図1に実際の方法を示す。まず，トラックボールで目的とする筋群を囲うことにより，CT 値の平均と断面積が表示される。次に，level detection を用いて，CT 値が30から120の正常の筋 CT 値を有する部分の割合を求める。この例では，2.7% と表示されている。さらに－60から－200の脂肪の CT 値を有する部分の割合を求める。本例では，74.8% と表示されている。以上の操作を下腿各筋において行った。

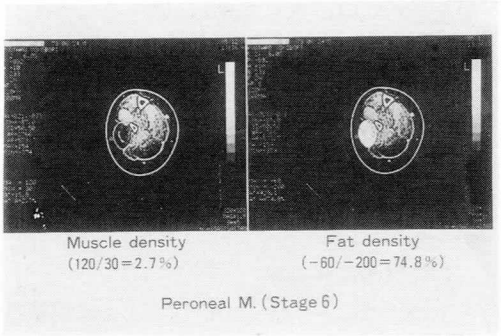


図1　測定方法

さらに同一標本の10回の測定を行い，本方法の再現性を検討した。

結　果

1．測定値の安定性および再現性

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，充分安定していた。また，同一標本の10回の測定では，各測定値の変動係数は，CT 値が4％，断面積が3％，％断面積が3％と良好な再現性を示した。

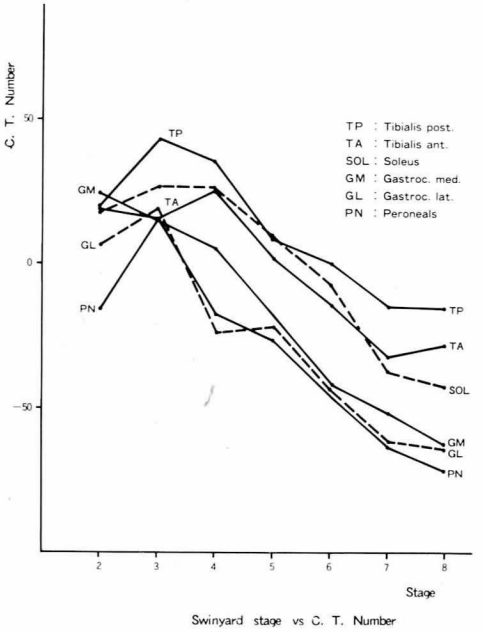
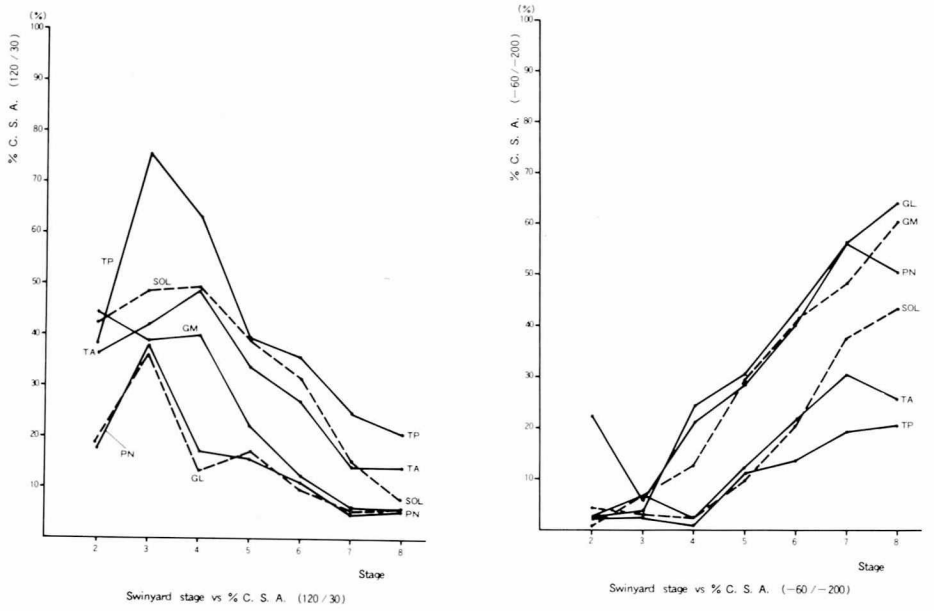


図2　Swinyard stage と C.T. 値



a．筋の％断面積　　b．脂肪の％断面積

図3　Swinyard stage と％断面積

2．Swinyard stage と各測定値の関係

図2に Swinyard stage と各筋の CT 値の平均との関係を示すが，stage の進行とともに CT 値が低下していく傾向が認められた。また，CT 値の低下の程度には各筋間に差異を認め，腓骨筋と腓腹筋は早期より低下するのに対して，後脛骨筋は比較的末期まで高い CT 値を示していた。

次に，Swinyard stage と%断面積との関係をみると，正常の筋 CT 値を有する部分の割合は，stage の進行とともに減少していくのに対して（図3a），脂肪の CT 値を有する部分の割合は，増加していく傾向が認められた（図3b）。特に，腓骨筋と腓腹筋は，他筋に比べて脂肪化が早く進む傾向が認められた。

個々の筋についてみると，図4に腓腹筋とヒラメ筋の例を示すが，同一 stage でも測定値にある程度の幅が認められた。しかし，全体的には，CT 値と筋の%断面積は stage の進行とともに低下し，脂肪の%断面積は増加していく傾向がみられた。

3．筋障害の進展過程

以上のように，stage の進行とともに筋線維部分の減少と脂肪置換が進むことが CT 上確められたが，次にどのような順序で筋障害が進展するかを検討するために，各 stage 毎に Friedman の順位検定を行った。結果を表2に示すが，CT 値，筋の%断面積，脂肪の%断面積

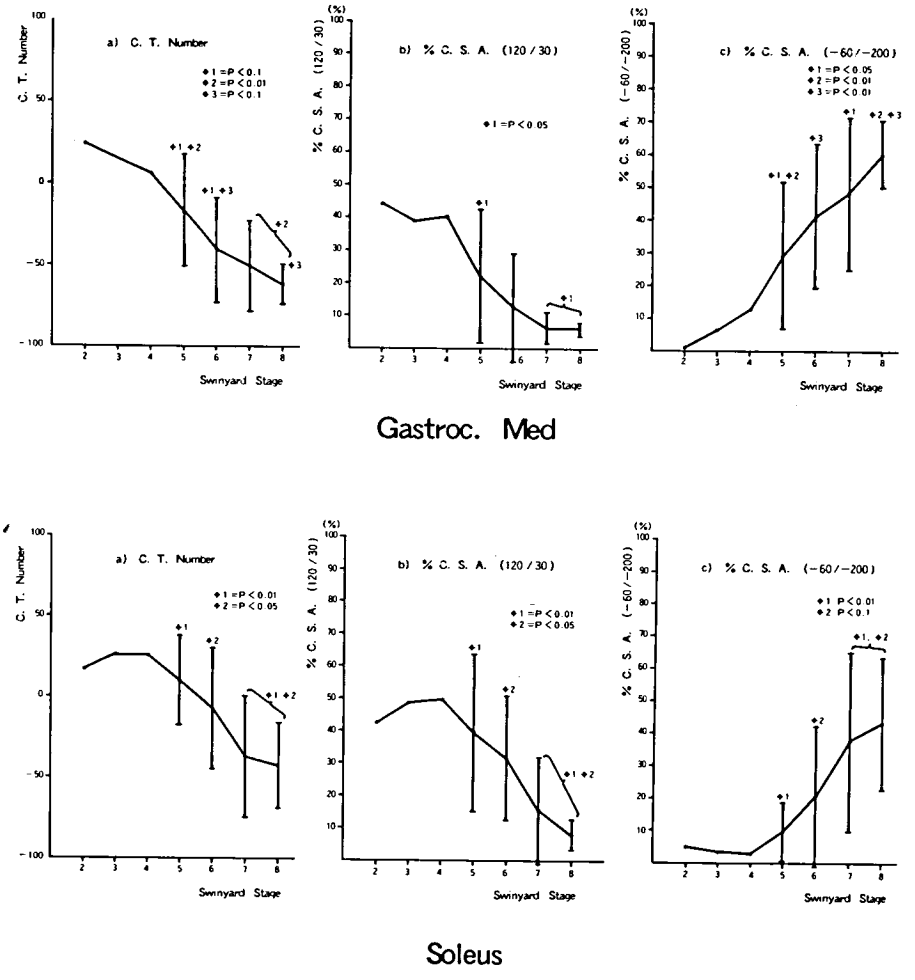


図4　Swinyard stage と各測定値との関係（腓腹筋とヒラメ筋）

表 2　Friedman の順位検定の結果

1. CT Number

Stage \ Order	1	2	3	4	5	6	P-value
Stage 5	SOL	TP	TA	G-m	G-l	PN	P<0.005
Stage 6	TP	SOL	TA	PN	G-m	G-l	P<0.005
Stage 7	TP	TA	SOL	G-m	G-l	PN	P<0.005
Stage 8	TP	TA	SOL	G-l	PN	G-m	N.S.

2. % C.S.A. (120/30)＝Muscle density

Stage \ Order	1	2	3	4	5	6	P-value
Stage 5	TP	SOL	TA	G-m	G-l	PN	P<0.005
Stage 6	TP	SOL	TA	G-m	PN	G-l	P<0.005
Stage 7	TP	TA	SOL	G-l	G-m	PN	P<0.005
Stage 8	TP	TA	SOL	G-l	PN	G-m	N.S.

3. % C.S.A. (−60/−200)＝Fat density

Stage \ Order	1	2	3	4	5	6	P-value
Stage 5	G-l	PN	G-m	TA	TP	SOL	P<0.005
Stage 6	G-l	G-m	PN	TA	SOL	TP	P<0.005
Stage 7	G-l	G-m	PN	SOL	TA	TP	P<0.005
Stage 8	G-l	G-m	PN	SOL	TA	TP	N.S.

ともに stage 8 を除いて各筋間に有意差が認められ，全体としてみると，障害は，腓骨筋，腓腹筋→前脛骨筋→ヒラメ筋→後脛骨筋の順に進展していく傾向が認められた。

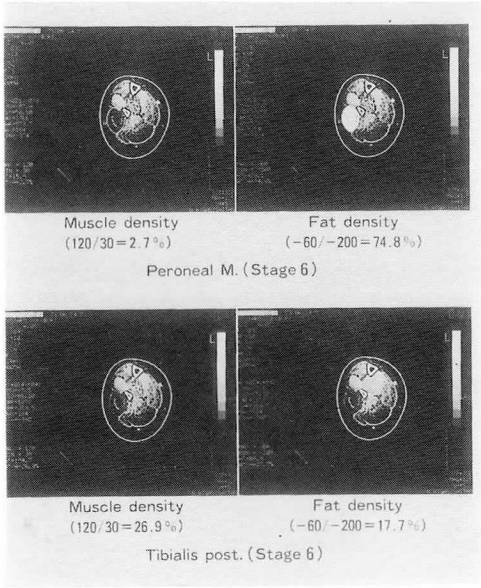


図 5　Stage 6 の症例

図 5 に実例として，stage 6 の症例を示す。最も障害の強い腓骨筋は，筋の %断面積が 2.7 %，脂肪の%断面積が 74.8 % であるのに対して，比較的残存している後脛骨筋では，筋の%断面積が 26.9 %，脂肪の %断面積が 17.7 % と，両筋に大きな差が認められている。

考　察

DMD 基本的な病態である筋障害の進展過程をみる方法として，従来，徒手筋力テストによる報告があるが[2)3)]，拘縮や変形の存在下では，必ずしも正確とはいえない。その点，CT スキャンは，筋病変を非侵襲的に評価する方法として有用であり，DMD 例においても，川井ら[4)]の筋障害のパターン分類，立野ら[5)]の CT 値の検討，堀川ら[6)]の CT Index などの報告がある。今回，我々が報告した方法は，CT 値に加えて，%断面積を求めることにより，残存する筋の割合と脂肪置換の程度を定量的に評価できるという特色があり，DMD の基本的病変の進展過程を検討する上で有用と思われた。我々の結果では，各筋間に障害の進展に関して一定

の順序があることが示唆されたが，今後，今回は例数が少なかった早期例を加えての検討，および，同一症例における縦断的追跡を行う必要がある。さらに他の部位での検討，および，筋力の推移や拘縮，変形の進展との対比を行っていく予定である。

まとめ

1．DMD 63 例の下腿筋の障害の進展過程を CT スキャンを用いて定量的に評価した。
2．ステージの進行とともに，CT 値，筋の%断面積は低下し，脂肪の%断面積は増加する傾向が認められた。
3．筋障害は，腓骨筋，腓腹筋→前脛骨筋→ヒラメ筋→後脛骨筋の順に進展する傾向が認められた。

引用文献

1）石原傳幸，里宇明元ら：CT スキャンによる筋障害の定量的評価法．第1報　正常例での検討，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 p 184
2）鈴木貞夫，浅野賢ら：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の機能障害について　理学療法と作業療法 **9**: 545, 1975
3）野島元雄，松家豊ら：リハビリテーションの観点よりみた進行性筋ジストロフィー症，上田敏編，「各種神経筋疾患」リハビリテーション医学全書 20，医歯薬出版，東京，1975，p 182
4）川井充，国本雅也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見とこれにもとづく病期分類．臨床神経 **25**: 578, 1985
5）立野勝彦，西村敦ら：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
6）掘川博誠，小長谷正明ら：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―臨床神経 **25**: 1277, 1985

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，筋力との関連について

班　員　首　藤　　貴
愛媛大学医学部整形外科

共同研究者　長尾秀夫[1)]，森本武彦[1)]，高橋　貢[1)]
羽原心治[1)]，永井宏尚[1)]，松田　博[1)]
赤松　満[2)]，上田幸介[3)]

[1)] 愛媛大学医学部小児科，[2)] 愛媛大学医学部理学療法部，[3)] 愛媛大学医学部中央放射線部

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の骨格筋における早期の CT 所見，超音波断層所見，組織学的所見を比較検討してすでに報告した。今年度は DMD 患者の筋 CT 所見と筋力の経時的変化について検討した。

対象は筋 CT 検査を1年に1回，筋力テストを1年に2回以上施行し，最低2年以上経過を観察しえた DMD の男児13例で，年齢は2歳3か月から9歳8か月であった。筋 CT 検査は肩帯，上腕，腰部，腰帯，大腿，下腿の6断面を撮影し，低吸収域の広さにより4段階に分類した。筋力は Daniels らの6段階分類を用いて表わした。

その結果，腓腹筋，ヒラメ筋，大腿四頭筋および大腿二頭筋では，筋力が正常であるのにすでに筋 CT に異常所見を示すものがあった。また筋力低下にしたがってすべての筋で筋 CT の異常が出現し，筋 CT 検査は DMD の補助診断として有用であることを示した。

目　的

著者らは Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の骨格筋における早期の CT 所見[1)]，超音波断層所見[2)]，組織学的所見[3)] についてはすでに報告した。今年度は筋 CT 所見の異常の正確な出現時期を知るために，経時的に筋 CT 検査を施行し，筋 CT の異常の出現時期と筋力とを比較検討した。

方　法

筋 CT 検査を1年に1回，筋力テストを1年に2回以上施行し，最低2年以上の経過を観察しえた症例を対象とした。症例は DMD の男児13例で年齢は2歳3か月から9歳8か月（平均5歳8か月）であった（表1）。筋 CT の記録には General Electric 8800 scanner と東芝 TCT-70A を使用し，slice 幅は 10 mm, window は原則として 500 Hounsfield Unit として写真を作製した。CT 断面は肩帯，上腕，腰部，腰帯，大腿および下腿の6断面を記録した（図1）。筋 CT 所見は筋全体の面積に対する低吸収域の占める割合によって以下の4つの stage に分類した。stage 0は正常で低吸収域を認めないもの，stage 1は軽度異常で低吸収域が筋全体の面積の 10％以下，stage 2は中等度異常で低吸収域が筋全体の面積の 10～50％，stage 3は高度異常で低吸収域が筋全体の面積の50％以上を占めるものとした（図2）。

筋力は Daniels らの stage 5（正常）から stage 0（ゼロ）までの6段階分類を用いた。stage 5と4の分類は同年齢の正常小児と比較して行った。なお三角筋，肩甲下筋は肩関節の

表1　対　　象
運動機能障害度は厚生省筋ジス班の8段階分類で示した。

Case	Age	Stage of disability		Period of follow-up	Times of CT
		at the start	at the end		
1	2y 3m	1	1	2y	3
2	3y 3m	1	1	3y	4
3	3y 3m	2	2	3y	3
4	4y 1m	1	1	3y	4
5	4y 8m	1	1	2y	3
6	5y 5m	2	4	2y	3
7	5y 5m	2	4	3y	4
8	5y 9m	2	2	3y	4
9	5y11m	1	1	2y	3
10	6y10m	2	5	3y	4
11	8y 6m	3	3	3y	4
12	9y 0m	4	7	3y	4
13	9y 8m	4	7	3y	4

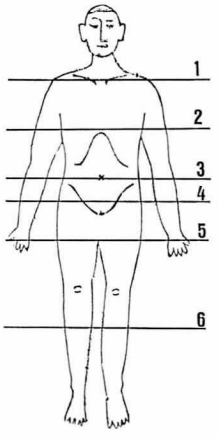


図1　骨格筋 CT 断面
1：肩帯，2：上腕，3：腰部，
4：腰帯，5：大腿，6：下腿

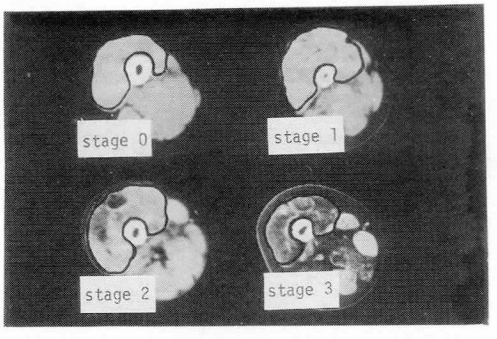


図2　骨格筋 CT 所見の stage 分類
大腿四頭筋の stage 0から3までを示す。

外転，上腕三頭筋は肘関節の伸展，大臀筋は股関節の伸展，長内転筋は股関節の内転，大腿四頭筋は，膝関節の伸展，大腿二頭筋は膝関節の屈曲，前脛骨筋は足関節の背屈，腓腹筋とヒラメ筋は足関節の底屈について筋力を測定した。

結　　果

肩甲下筋の筋力を図3の横軸に，CT stage を縦軸にとり，全例の経時的変化を示した。筋力5では大部分が CT stage 0 であったが，1例で CT stage が0から1へ移行していた。筋力が4から3へ低下すると CT stage が0から1,

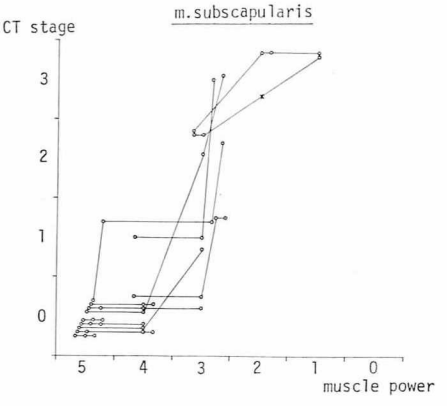


図3　棘上筋の筋力と CT stage の経時的変化

0から2へ移行するもの，筋力3の間に CT stage が0から1へ移行したものがそれぞれ1例あった。筋力3で CT 所見はほとんどが異常を示し，CT stage 3を示すものもみられ，筋力2と1ではすべて CT stage 3であった。

上腕三頭筋（図4）においては，筋力が5では全例でCT stage 0であったが，筋力が4から3へ低下すると CT stage が0から1，0から2へ移行したものがそれぞれ2例および1例認められた。筋力3の間に CT stage が0から1へ移行したものが1例あった。一方，筋力2では CT stage 3を示すものがあった。

大臀筋（図5）においては，筋力が5の間に CT stage が0から1へ移行したものが1例認められた。筋力4で2例，筋力3で1例が CT stage 0であったが，他の症例は異常を示した。また筋力2以下では CT stage 2以上であった。

大腿四頭筋（図6）においては，筋力が5および4の間に CT stage が0から1へ移行したものがそれぞれ1例，筋力が4から2へ低下すると CT stage が0から1へ移行したものが1例みられた。筋力4では大部分の症例が CT 所見の異常を示し，筋力3では CT stage 3を示すものが出現し，筋力1になると全例が CT stage 3を示した。

腓腹筋（図7）においては，筋力が5の間に CT stage が0から1へ移行したものは3例，

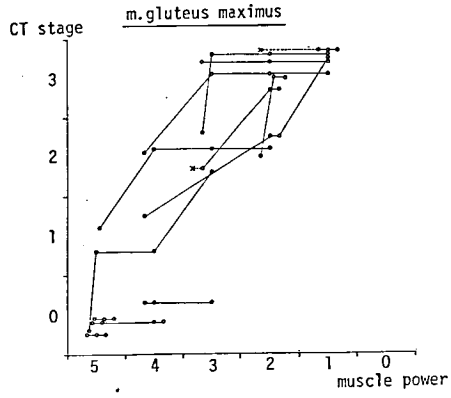


図5 大臀筋の筋力と CT stage の経時的変化

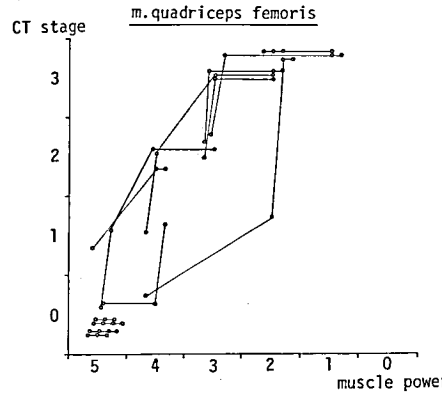


図6 大腿四頭筋の筋力と CT stage の経時的変化

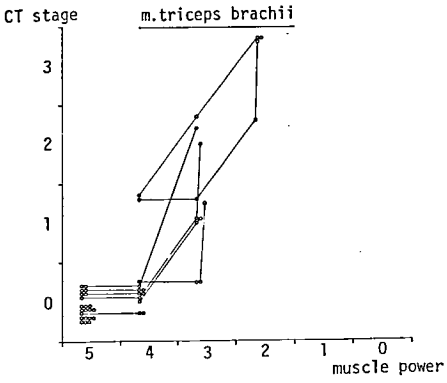


図4 上腕三頭筋の筋力と CT stage の経時的変化

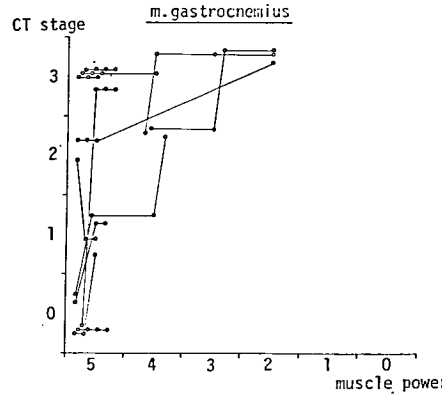


図7 腓腹筋の筋力と CT stage の経時的変化

0から3へ移行したものは1例であった。大部分の症例は筋力5ですでに CT 所見の異常を示し，しかもその異常は高度であった。筋力4以下では全例に CT 所見の異常が認められた。

図8は検討したすべての筋の筋力を横軸に，CT 所見の異常の出現率を縦軸に示したものである（図8）。各筋の下に示した（ ）内の数字は CT 所見が正常の stage 0 から異常への移行を追跡しえたものの症例数で，それらの症例における異常の出現率を closed bar で示した。open circle は上記症例数に CT 所見の異常の出現時期が明らかでないものを加えた全症例について，各筋力の stage における CT 所見の異常の出現率を示したものであるが，両者の間には差が認められなかった。即ち，筋力5ですでに肩甲下筋，大臀筋，長内転筋，大腿四頭筋，大腿二頭筋，腓腹筋およびヒラメ筋に CT 所見の異常が出現しており，なかでも腓腹筋やヒラメ筋では筋力4で全例の CT に異常所見が認められた。その他の各筋についても筋力が4から2までの間に全例で CT 所見の異常が出現していた。

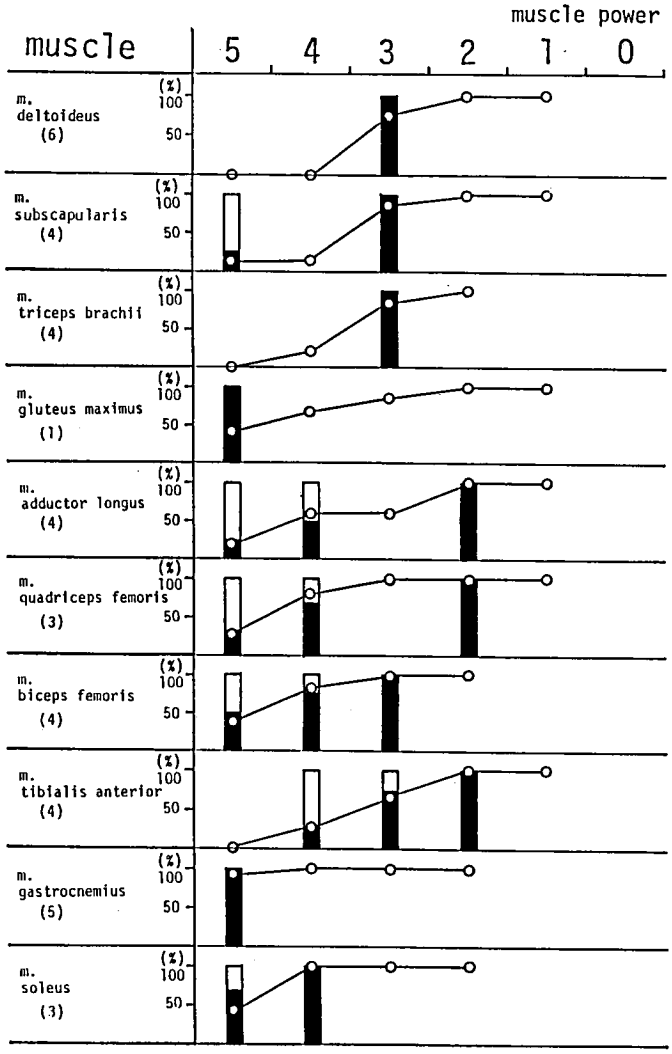


図8　各筋の筋力と CT 異常所見の出現率との関係

結　論

DMD の骨格筋 CT 所見と筋力との関連については，1983年に Grindrod ら[4] が DMD を含む各種神経筋疾患の大腿四頭筋の CT 値から脂肪含有率を推定し，脂肪含有量が増加するとともに筋力が低下する傾向があると報告した。しかし，脂肪含有量があまり増加していなくても筋力低下のみられる症例があり，筋 CT は筋力測定や筋の超音波断層法と比較すると病勢の評価の良い指標とはならないことも報告している。その後，堀川ら[5] は DMD の下肢筋の CT index (CT 値と断面積から求めた指数) と筋力を比較検討し，大腿四頭筋の CT index と膝関節の伸展力，大腿屈筋群の CT index と膝関節の屈曲力，下腿三頭筋の CT index と足関節の底屈力との間に有意な相関があり，筋 CT は病勢把握に有用であると報告している。

筋力テストの結果は各関節の運動に関与する複数の筋における筋力の総和であるが，筋 CT 所見は各関節の1～2筋についての結果である。従って，各筋の CT 所見と筋力との間に差が生じる可能性がある。また Grindrod らや堀川らのように CT 所見と筋力の定量的検討を本研究ではしていないが，大腿四頭筋については筋力低下にともなって CT の異常所見の出現率が高くなり，高度の異常所見を示す頻度も高く，彼らの報告と同様の傾向を示した。これは大腿四頭筋のみならず，検討したすべての筋について同様の結果であった。

DMD の筋 CT 所見の経時的変化についての研究は Stern ら[6] の6か月間の短期間における CT 値の変化についての報告をみるのみである。本研究では腓腹筋をはじめヒラメ筋，大腿四頭筋，大腿二頭筋などで筋力が正常であるのにすでに CT 所見に異常を示すものがあった。従って，これらの筋においては筋力テストより筋 CT 検査のほうが病変の把握には重要であり，筋 CT 検査は補助診断として有用である。

文　献

1) 長尾秀夫，高橋　貢ら：神経筋疾患の骨格筋 computed tomography (CT). 日児誌，**90**: 140-147, 1986

2) 長尾秀夫，高橋　貢ら：筋ジストロフィーの診断における骨格筋の超音波断層法の有用性——とくに超音波断層法と computed tomography (CT) との対比——. 脳と発達，**18**: 423-425, 1986

3) 長尾秀夫，森本武彦ら：神経筋疾患の骨格筋 computed tomography (CT) ——とくに骨格筋 CT 所見と組織学的所見との対比——. 脳と発達，**19**: 216-221, 1987

4) Grindrod S, Tofts P et al: Investigation of human skeletal muscle structure and composition by X-ray computerised tomography. Eur J Clin Invest, **13**: 465-468, 1983

5) 堀川博誠，小長谷正明ら：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——. 臨床神経，**25**: 1277-1283, 1985

6) Stern LM, Candrey DJ et al: Progression of muscular dystrophy assessed by computed tomography. Dev Med Child Neurol, **26**: 569-573, 1984

Duchenne 型筋ジストロフィー症の manifesting carrier

―― 2 症例の骨格筋 CT と筋生検所見――

班　員　川　井　　充
東京大学神経内科
共同研究者　国　本　雅　也[1]，鎌　倉　恵　子[1]，真　先　敏　弘[2]
中　野　今　治[2]，渡　辺　　潔[3]
[1] 東京大学神経内科，[2] 国立療養所下志津病院神経内科，[3] 東京逓信病院循環器内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症の manifesting carrier 2 例を報告した。症例 1 は40歳時歩行障害で，症例 2 は41歳時心不全で発症した。ともに CT により左右非対称で patchy な筋障害が明らかにされた。症例 1 では CT 上変化のみられる筋の生検を行なったにもかかわらず，病変は極めて軽度で，非特異的な筋原性変化を示していた。

はじめに

最近我々は Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD と略）の manifesting carrier 2 例を経験し，骨格筋 CT 所見およびこれと筋生検所見との関係において本疾患の carrier の病態を考える上で興味ある知見を得たので報告する。

症　例

〔症例 1〕Y. H. 41歳 女
主訴：歩行障害
家族歴：図 1 参照．長男は生後間もなく肺炎で死亡．次男は DMD（後述）．その他には神経筋疾患はなし．なお家系内には血族結婚は認めない。
既往歴：20-22歳，肺結核。

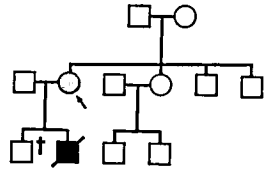


図 1　症例 1（矢印）の家系図。詳細は本文参照。

現病歴：1983年春（40歳）頃から階段を昇るのが疲れるようになり，またこの頃歩容の異常を指摘された。症状は緩徐進行性で，1984年 6 月精査のため国立療養所下志津病院神経内科に入院した。
現症：筋力低下は頸前屈，股関節伸展（右＞左），膝関節屈曲（右＞左）に軽度認められるが，筋の萎縮はみられない。両側下腿に仮性肥大軽度。腱反射はほぼ正常範囲。Babinski 徴候陰性。Gowers 徴候陰性。爪先歩行はできるが，かかと歩行はできない。知覚障害。膀胱直腸障害，協調運動障害なし。
検査所見：血清 CK 1941 IU/1. 筋電図右胸鎖乳突筋，大腿屈筋群，前脛骨筋，腓腹筋に short duration, low amplitude の myogenic pattern を認める。胸部X線写真上心拡大なし。心電図正常。染色体 46XX。
骨格筋 CT：図 2 に示すように。両側傍脊柱筋，左大腎筋，両側（左＞右）大腿四頭筋（外側広

筋)，右大内転筋，右大腿二頭筋長頭，両側長腓骨筋，左腓腹筋内側頭に脂肪化を認めるが，筋の断面積はよく保たれている。

筋生検所見：CT で一部脂肪化のみられた大腿四頭筋の生検を行った。筋構築はよく保たれ，ごく軽度の中心核増多（全線維の 5.1％）を認めるが，殆どの領域では明らかな異常はみられない。しかし図 3 に示すように標本のごく一部の領域に，筋線維の円形化，大小不同，endomysium の増生を認める。壊死線維はみられない。NADH-TR 染色でも intermyofibrillar network はよく保たれ，ATPase 染色では type predominance, type atrophy はみられない。

〔症例 1 の次男〕M. H.

処女歩行 1 歳 4 カ月。2 歳 6 カ月，走れない，高い所から飛びおりられないなどから両親が異

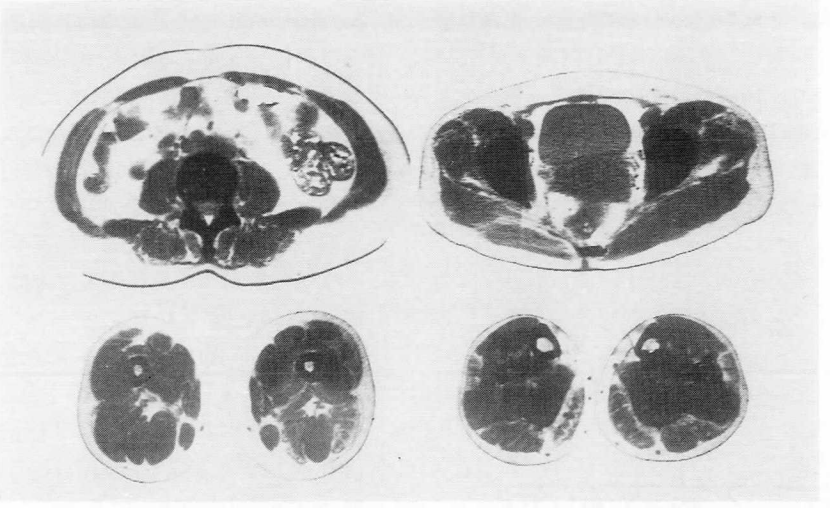
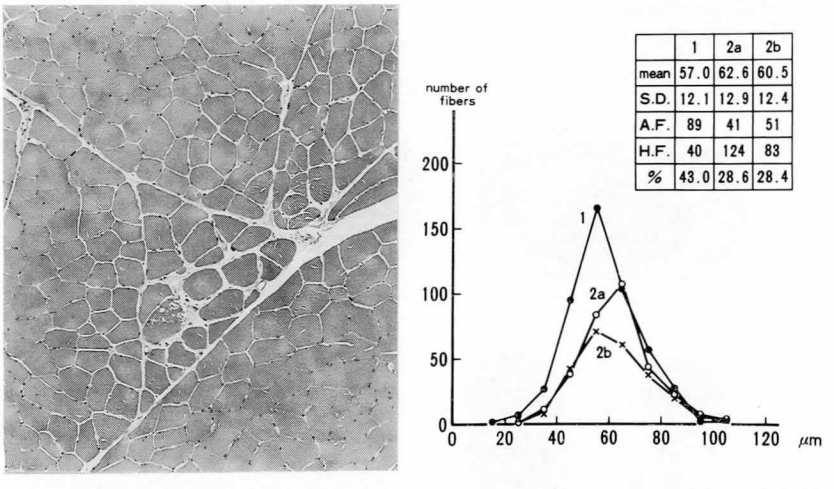


図 2　症例 1 の骨格筋 CT。左上は第 3 腰椎椎体レベル。右上は恥骨結合より 2-3 cm 上のレベル。左下は大腿中央。右下は下腿最大径部。高 CT 値を黒，低 CT 値を白となるように表示した。所見については本文参照。



	1	2a	2b
mean	57.0	62.6	60.5
S.D.	12.1	12.9	12.4
A.F.	89	41	51
H.F.	40	124	83
%	43.0	28.6	28.4

図 3　症例 1 の筋生検所見（左大腿四頭筋）。左：ホルマリン固定，パラフィン包埋切片，H.E. 染色。標本の一部に筋線維の大小不同と endomysium の増生を認める。右：凍結切片，ATPase 染色による histometry。広範囲を計測すると正常となる。

常に気付き，3歳6カ月。某大学病院小児科受診。四肢（帯）および頸部の筋萎縮と筋力低下，下腿仮性肥大，尖足，Gowers 徴候，動揺性歩行を認め，筋生検により DMD と診断された。6歳，国立療養所下志津病院に入院。8歳，歩行不能。13歳頃より心拡大進行。16歳より胸水貯留。17歳，心不全で死亡。

〔症例2〕S. N. 42歳 女

主訴：動悸，呼吸困難

家族歴：図4参照。長男は処女歩行2歳近くで遅れていた。2歳半，心不全で死亡。正確な診断はついていない。次男は DMD（後述）。兄は運動障害あり，10歳台で死亡，筋ジストロフィー症の可能性はあるが，詳細は不明。なお家系内には血族結婚は認めない。

既往歴：28歳頃肝炎の診断で入院したことがある。

現病歴：子供の頃から徒競走は遅かったが，現在に至るまで筋力低下は自覚していない。ただし小学校2年の時歩行時左ふくらはぎの激しい有痛性筋痙攣を経験したことがある。1986年7月16日（41歳），背部痛および夜間呼吸困難あり。同年8月4日，再度背部痛と夜間呼吸困難出現。動悸を訴え翌日近医を受診した。心拡大，心電図異常（aV_L, $V_{5,6}$ に Q, $V_{5,6}$ に ST 低下と陰性 T, I, aV_L に ST 上昇，心室性期外収縮）を指摘され，CK 高値より心筋梗塞の疑いで東京逓信病院循環器内科に入院した。

入院後経過および神経学的所見：low output cardiac failure の状態であったが，CK が持続的に高値であるなど経過から心筋梗塞は否定され，Duchenne 型筋ジストロフィー症の carrier であることと関連した cardiomyopathy と考えられた。1987年2月（42歳）神経内科を受診。両側大臀筋，右大腿屈筋群および右前脛骨筋に軽度の筋力低下，両側下腿仮性肥大を認めたが膝蓋腱反射，アキレス腱反射はともに正常範囲。Gowers 徴候陰性。歩行には明らかな異常を認めない。知覚障害，協調運動障害は認めない。

検査所見：筋電図は short duration, low amplitude の myogenic pattern。血清 CK 571 IU/l. 染色体46 XX。

骨格筋 CT：図5に示すように両側大腿筋，左大腿四頭筋に軽度の萎縮，左傍脊柱筋，両側大臀筋，右大腿四頭筋，右大腿屈筋群，右縫工筋，左前脛骨筋，両側長腓骨筋にごく軽度の脂

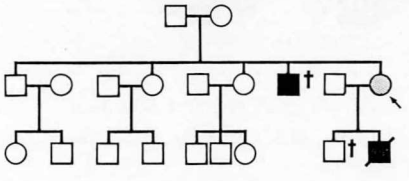


図4 症例2（矢印）の家系図。詳細は本文参照。

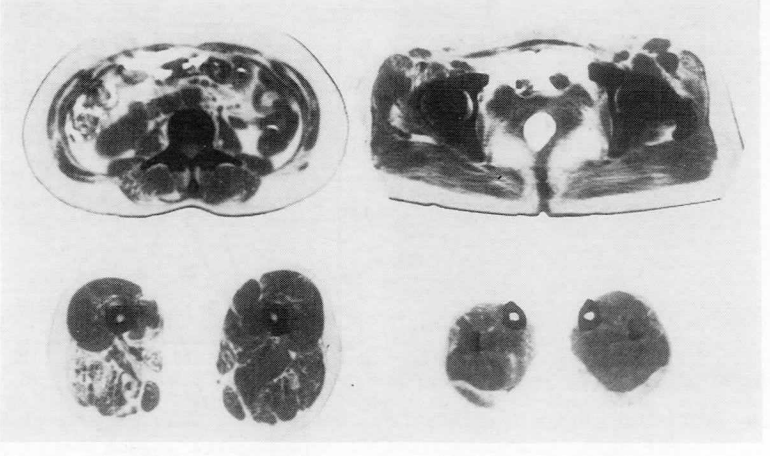


図5 症例2の骨格筋 CT。撮影レベル，表示法は図2と同じ。所見については本文参照。

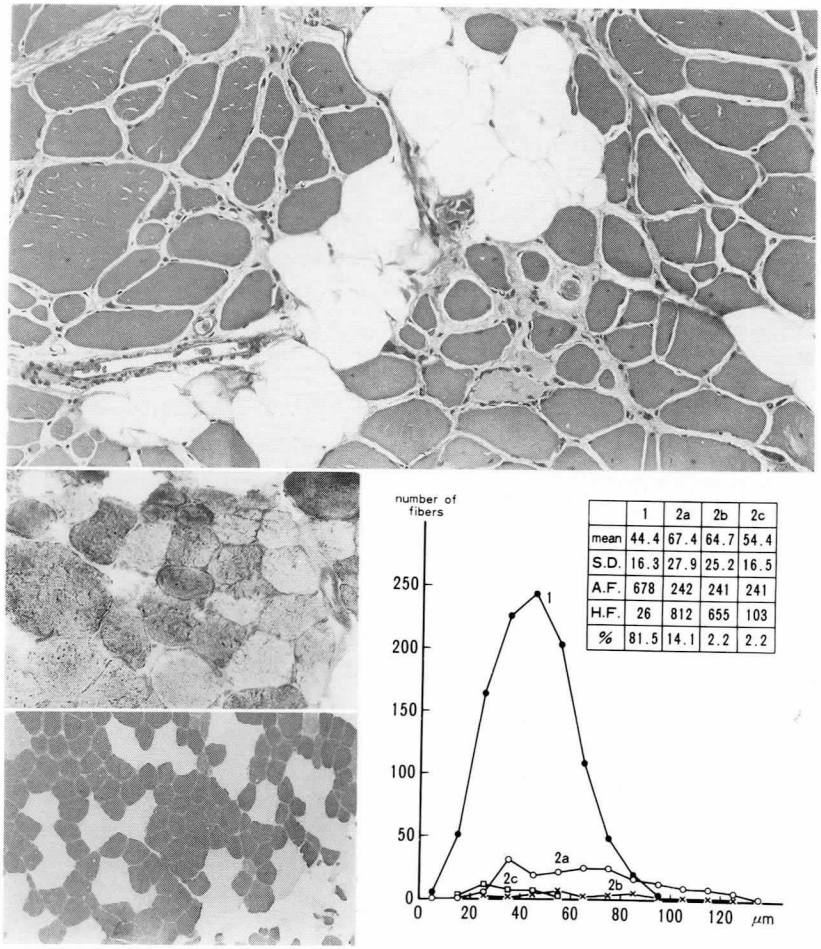
肪化，左大腿屈筋群，内転筋群，縫工筋，両側腓腹筋に明らかな萎縮および脂肪化を認める。筋生検所見：CT で変化の認められる左の前脛骨筋の生検を行った。所見を図6に示す。筋線維の大小不同，筋線維の円形化，中心核増多（全線維の 23.8％），少数の壊死線維の散在，ring fiber, endomysium の増生，脂肪細胞浸潤を認める。ATPase 染色では type 1 fiber predominance, type 1 fiber atrophy および type 2c fiber の増加がみられた。

〔症例2の次男〕K. N. 15歳

処女歩行1歳4カ月。2歳頃より転倒しやすい。4歳，ようやく走れるようになった。6歳の時運動がへたなことを主訴として某大学小児科を受診，四肢近位筋優位の筋力低下，筋萎縮，下腿仮性肥大，血清 CK 高値より DMD と診断された。7歳，国立療養所下志津病院に入院。10歳。歩行不能。なお入院後の筋生検で dystrophic change が確認されている。

考　察

症例1，2ともに①次男の DMD であるこ



	1	2a	2b	2c
mean	44.4	67.4	64.7	54.4
S.D.	16.3	27.9	25.2	16.5
A.F.	678	242	241	241
H.F.	26	812	655	103
%	81.5	14.1	2.2	2.2

図6　症例2の筋生検所見（左前脛骨筋）。左：ホルマリン固定，パラフィン包埋切片，H.E. 染色。筋線維の大小不同，中心核増多，endomysium の増生，壊死線維，脂肪細胞の浸潤。中：凍結切片，NADH Tr 染色。ring fiber を多数認める。左下：凍結切片，ATPase, pH 4.2. type 1 fiber predominance と type 1 fiber atrophy を認める。右下：凍結切片 ATPase によるhistometry。筋線維の大小不同，type 1 fiber predominance, type 1 fiber atrophy, type 2c fiber の増加を認める。

と，②他覚的な筋力低下を認めること，③血清CKが高値であることからDMDの女性発症者であると考えられる。DMDは性染色体劣性遺伝を示す遺伝性疾患で，その女性発症のメカニズムとして従来①ホモ接合体 X^dX^d での発症，②ヘテロ接合体 X^dX での発症，③Turner症候群の carrier X^dO の発症，④X染色体と常染色体との間の均衡転座の存在が考えられてきた[1,2]。症例1，症例2はともに染色体の欠損や転座を認めない。またホモ接合体での発症の可能性は完全に否定することはできないが，確率的に極めて稀であるうえに，男性DMD患者と比べて著しく症状が軽く進行が遅いことから殆ど否定的である（ホモ接合体であれば男性患者とほぼ同様の臨床像を呈すると考えられる[1]。したがって症例1，2はともにヘテロ接合体で発症した manifesting carrier と考えるのが妥当である。

DMDの manifesting carrier については1963年 Emery が2症例の臨床像および筋生検所見を記載し，その発症のメカニズムを Lyon の仮説を用いて説明して以来注目を集めるようになった[3]。同じころ Sugita らは DMD の carrier の血清 CK を測定し，正常値を示すものから高度上昇をきたすものまであり，極端な場合軽度の臨床症状を呈することを示し，この事実を Lyon の仮説で説明できるとしている[4]。1974年 Moser らは自験22例の manifesting carrier の臨床像をそれまでの報告例と合せて詳細に検討し，以下のような特徴を指摘した[5]。①definite carrier に臨床症状が発現する（manifesting carrier）割合は 7.8％である。②発症年齢および進行は DMD 男性患者に比して遅い傾向がある。③DMD 男性患者の症状の強さおよび進行の速さは症例間であまり差異がないのに対して，manifesting carrier のそれは症例による違いが極めて大きい。④下肢筋力低下または有痛性筋痙攣で発症することが多い。⑤筋力低下は下肢に強く，近位筋優位であるが，6割強の症例に症状の左右差を認める。⑥8割強の症例に calf pseudohypertrophy がみられる。⑦血清 CK は9割の症例で高値で，平均すると正常上限の10.2倍となり，asymptomatic carrier の2.3倍と比べると有意に高い（$p<0.001$）。本邦では Lyon の原理で説明される DMD の carrier 発症の報告は，古川らの2例（1965）[1]。有馬らの1例（1965）[6]。以後我々の知る範囲では我々の2例を含めて17例あるが〔迫らの症例1，2，3（1978）[7]，岩本らの2例（1979）[8]，中西らの1例（1979）[9]，Yoshiokaの3例（1981）[10]，館らの1例（1981）[11]，中西らの1例（1984）[12]，若田らの1例（1987）[2]〕，全例を通じてこの原則があてはまり，Moser らの指摘は極めて重要なものであることがわかる。

1977年 Roses らは23名の DMD carrier と2名の Becker 型筋ジストロフィー症 carrier（うち16名が possible carrier）に対して厳密な方法による徒手筋力検査を行い，possible carrier の2名を除いて何らかの筋に明らかな筋力低下を認めた[13]。その大部分は日常生活に不自由はないという。我々の症例2は明らかな筋力低下を認めるにもかかわらず，運動機能という点では日常生活には何ら支障はなく，manifesting carrier と asymptomatic carrier の違いは障害の程度と carrier 本人の障害に対する感受性の違いによるもので，厳密に区別することはあまり意味のないことかもしれない。実際のところ manifesting carrier の定義は carrier が臨床症状を呈するに至ったものと考えられているけれども，患者の自覚症状を重視するか客観的所見を重視するかについては曖昧にされており，また我々の症例2のように心筋障害で医療機関を受診するような症例を含めるかどうかはこれまで全く見解が示されていないようである。我々の報告と関連して Roses らの論文が提起する第2の問題点は DMD carrier における筋障害の分布である。彼等は高率に障害される筋として順に iliopsoas（76％），anterior neck flexors（68％），middle deltoid（60％）をあげており，近位筋が障害されやすいとしている。しかし彼等の報告を丁寧に読むと高率に障害される筋を跳びこえて別の筋が障害されている症例が少なからずあり，筋障害が必ずしも一定の順序でおこるものではなさそうである。また左右差が大部分の症例で認められるとしている点は

Moser らの指摘と同じである。はたして DMD carrier の筋障害の分布は DMD 男性患者のそれと同じで，単に程度が軽いだけなのであろうか。

近年，筋疾患における筋病変の分布を CT スキャンを用いて明らかにする研究が広く行われるようになった[14]。我々は1985年種々の病期にある多数の DMD（男性）患者に対して CT を施行し，筋病変の分布およびその出現する順序が症例間で殆ど違わず，ほぼ一定であることを明らかにした[15]。最も早期に障害されるのが大臀筋であり，ついで大腿四頭筋や大腿屈筋群の一部に萎縮や脂肪化が出現する。この結果を本論文の2例の DMD carrier の筋 CT 所見と対比することは興味深い。2例の DMD carrier の間で CT によって明らかにされた筋障害の分布は必ずしも一致していない。しかし2例に共通していえることは全身の骨格筋が patchy に障害されており，左右差がめだつことである。近位筋優位の障害という一言では表現しにくい複雑な筋障害の分布である。明らかに DMD 男性患者の初期のそれとは異なっている。この CT 所見は Roses らの論文[13]に記載されている事実を裏付けている。またこの事実は Lyon の仮説によって説明しやすい。すなわち胎生のごく初期に at random にX染色体の一方が不活化されたため，macroscopic なレベルでも障害をこうむる筋の分布が不規則になったと考えればよいのである。これまで DMD carrier の骨格筋の CT 所見の報告はいくつか知られているが[16~20]，carrier detection に際しての有用性について論じているものが大部分で，詳しい筋障害の分布について検討しているものは少ない。その中で de Visser らが3例の manifesting carrier の CT 所見を提示し，腰帯と大腿の諸筋が左右非対称に障害されているとした報告が注目される[20]。

次に DMD carrier の筋生検所見について論じたい。症例1，症例2ともに CT で軽度ながら脂肪化のみられる筋の一部分を検索した。にもかかわらず症例1では変化は著しく軽く，ごく軽度の中心核増多と標本の一部に限局した筋線維の大小不同，円形化と endomysium の増生のみであった。これは何を意味するのであろうか。DMD 男性患者であれば異常に気付かれたばかりで筋 CT に明らかな萎縮や脂肪化を殆ど認めない幼児期に筋生検を行っても，必ずといってよいほどはっきりした dystrophic change がみられるものであり，症例1のように明らかな臨床症状と全身骨格筋各所に CT 上脂肪化を認めるような症例に殆ど変化がみられないということは常識的には考えにくいことである。おそらく DMD carrier では同一の筋の中でも殆ど正常な部分と dystrophic change を呈している部分がモザイク状に配列しており，たまたま変化が軽い部分を採取したのであろうと推定される。これまでに DMD carrier の筋生検所見についての報告は多いが，多数例の検討を行った Maunder-Sewry らの論文によれば，明らかな dystrophic change を認めたのは52例中8例（definite carrier では7例中4例）にすぎなかったという[21]。筋生検が carrier detection に対して威力を発揮できないのは，異常のある部位を採取できるかどうかが偶然により支配されるためではないだろうか。

DMD carrier の臨床像は大筋においては Moser らが述べているとおりである。しかしさらに細かくみていくと，我々の2症例の CT および筋生検所見が教えるように，筋病変の分布は肉眼的レベルにおいても顕微鏡的レベルにおいても patchy focal であることがわかる。この点において DMD 男性患者のそれとは異なっているといえよう。

なお症例2の心筋障害については別に詳細に報告する予定であるので，本論文においては，DMD carrier が心筋障害で発症しうること[22]，DMD carrier に心電図異常が高率に出現することが知られていること[23,24]のみを指摘するにとどめたい。

文　献

1）古川哲雄，杉田秀夫ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の女性保因者に関する遺伝学的考察．臨床神経 **5**: 628, 1965

2）若田宣雄，内田敦子ら：晩発した Duchenne 型筋ジストロフィー症 manifested carrier の一女性例．臨床神経 **27**: 630, 1987

3) Emery AEH: Clinical manifestations in two carriers of Duchenne muscular dystrophy. Lancet **1**: 1126, 1963
4) Sugita H, Tyler FH: Pathogenesis of muscular dystrophy. Trans Assoc Am Physicians **76**: 231, 1963
5) Moser H, Emery AEH: The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. Clin Genet **5**: 271, 1974
6) 有馬正高，相沢昭ら：伴性劣性型 Duchenne 型進行性筋異栄養症の家系にみられた女子発症例. 臨床神経 **5**: 296, 1965
7) 迫龍二，森一毅ら：若年女性の筋ジストロフィー症5家系6名の遺伝的・臨床的考察. 臨床神経 **18**: 462, 1978
8) 岩本奈津，井上憲昭ら：母および娘の保因者に myopathy, 母に筋鞘核内封入体を認めた Duchenne 型筋ジストロフィー症の一家系. 臨床神経 **19**: 112, 1979
9) 中西孝雄，玉城允之ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の母子発症例. 厚生省「神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究，三好班，昭和53年度研究報告書，1979, p. 76
10) Yoshioka M: Clinically manifesting carriers in Duchenne muscular dystrophy. Clin Genet **20**: 6, 1981
11) 舘 延忠，黒沢洋一ら：女性 Duchenne 型ジストロフィー症を含む一家系について. 臨床小児医学 **29**: 365, 1981
12) 中西孝雄，小松義成ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症が疑われる女性例. 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58年度研究報告書，1984, p. 76
13) Roses MS, Nicholson MT et al: Evaluation and detection of Duchenne's and Becker's muscular dystrophy carriers by manual muscle testing. Neurol **27**: 20, 1977
14) 川井 充，中野今治：骨格筋の CT ——神経・筋疾患の新しい画像診断法—— CT 研究 **7**: 485, 1985
15) 川井 充，国本雅也ら Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見とこれにもとづく病期分類. 臨床神経 **25**: 578, 1985
16) Bulcke JA, Crolla D et al: Computed tomography of muscle. Muscle Nerve **4**: 67, 1981
17) Rott H-D, Rödl W et al: Duchenne's muscular dystrophy: carrier detection by imaging technics. J Génét Hum 32: 287, 1984
18) Stern LM, Caudrey DJ et al: Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy using computed tomography. Clin Genet **27**: 392, 1985
19) Gellerich I, Steinbicker V et al: Computertomographische Konductorinnenidentifikation der progressiven Muskeldystrophie Duchenne. Psychiat Neurol med Psychol (Leipzig) **38**: 91, 1986
20) de Visser M, Verbeeten BJr: Computed tomographic findings in manifesting carriers of Duchenne muscular dystrophy. Clin Genet **27**: 269, 1985
21) Maunder-Sewry CA, Dubowitz V: Needle muscle biopsy for carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. Part 1. Light microscopy —histology, histochemistry and quantitaion. J Neurol Sci **49**: 305, 1981
22) Pailloncy M, Citron B et al: L'électrocardiogramme chez les femmes transmettrices de la myopathie de Duchenne de Boulogne. Ann Cardiol Angéiol (Paris) **31**: 47, 1982
23) Emery AEH: Abnormalities of the electrocardiogram in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. Br Med J **2**: 418, 1969
24) Tukasik E: Electrocardiographic studies in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. J Neurol **209**: 279, 1975

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

——特に先天型筋ジストロフィー症について——

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医大小児科

共同研究者　大　澤　真木子，炭　田　沢　子，川　井　未加子
岡　田　典　子，平　沢　恭　子，新　井　ゆ　み
鈴　木　暘　子，平　山　義　人，宍　倉　啓　子
斉　藤　加代子
東京女子医大小児科

要　旨

福山型 CMD（FCMD Ⅰ型）14名，非典型 FCMD（福山分類Ⅳ型）2例と，Duchenne 型 PMD（DMD）10名，非典型 DMD 1例の下腿最大周径部・大腿中央部・第3腰椎体部の筋 CT につき FCMD Ⅰ型を中心に検討し以下の結果を得た。

1．FCMD Ⅰ型では，a）下腿・大腿・第3腰椎体の順に変化が出現していた。筋別では m. triceps surae, m. adductor magnus, paravertebral muscles の低吸収域が最も早く出現し程度も強く，m. tibialis posterior, m. gracilis, m. adductor longus, m. quadratus lumborum では低吸収域の出現は遅い傾向にあった。b）機能レベル上昇期の例でも，筋 CT 上の低吸収域は拡大していた。

2．FCMD Ⅳ型では，同年齢のⅠ型に比し変化の程度が軽く，特に m. triceps surae の変化が他のどの筋よりも先行するというⅠ型の特徴はなかった。

3．DMD では，1歳代でも大腿で軽度虫喰状陰影を認め，severe DMD 例では，2歳時すでに大内転筋の瀰漫性低吸収域を認めた。

目　的

先天型筋ジストロフィー症（CMD）の筋 CT 所見の年齢的変化を検討する。

対象と方法

当科筋外来通院中の神経筋疾患患児で筋 CT を施行した34名中，図1に示すように福山型 CMD（FCMD Ⅰ型）14名（検査15回），非典型 FCMD（福山分類Ⅳ型[2]）2例と，Duchenne 型 PMD 10名（検査11回：1，3歳各1例，5，7，8，9歳各2例，13歳1例），非典型 Duchenne 型 PMD（severe Duchenne として以前報告した型[3]：2歳）1例である。

CT scan は日立 CTW3-30（120 KV, 200 mA），日立 CT 600（120 KW, 300 mA），東芝 CT 60A を用い，スライス幅 10 mm，スキャン時間4.5秒にて施行し，第3腰椎体の高さ（L 3），大腿中央，下腿最大周径部の所見につき検討した。

結　果

筋 CT 上の変化は大きく分けて，X線吸収度の変化すなわち吸収度の低下，及び筋相当陰

影の断面積の変化であった。大腰筋は周辺部から低吸収域が出て，結果的に筋の断面積が減少するという態度をとっていた。

各症例の個々の筋または筋群の肉眼的吸収度の変化を次の5段階に分類し図1に示した。5段階とは1．正常，2．軽度虫食い状に低吸収域（筋相当部の5-10％以下）が認められるもの，3．明らかな低吸収域（筋相当部の10-50％）が認められるもの，4．恰も筋が消失したようにみえる wash out（筋相当部の面積の低吸収域が50％以上），5．筋膜のみ残存する end stage である。

各年齢群の例数が少ないので断定的なことは言えないが，まず FCMD における CT 所見を年齢別にみると，同年齢の中では機能レベルの低い例の方がより著明な変化を示していたが，年齢の近い例では，ほぼ似た所見を呈する傾向にあった。年齢および筋 CT 各レベルごとに，低吸収域の出現順と程度を検討し次の様であった。代表的所見を図2-4に示す。

1．FCMD

A．年齢別変化の進展

1）1歳未満：9か月時すでに m. soleus, m. quadriceps femoris, paravertebral muscles にごく軽度の『虫喰状』低吸収域を認めた。

2）2歳：低吸収域はより広範囲の明確なものとなり，L3 のレベルの paravertebral muscles では m. iliocostalis で最も強く外側から，m. psoas major は脊柱側から，大腿では特に m. adductor magnus に，下腿では m. triceps surae に，拡大と増強が認められた。9か月と2歳7カ月の2回検査例では，臨床的には運動機能レベルの改善がみられていたが，CT 上は前述全筋に軽度の低吸収域の拡大と増強を示し，特に下腿の m. triceps surae の変化が著明であった。

3）3-5歳：L3 のレベルの paravertebral muscles では m. iliocotsalis のみならず m. longissimus にも低吸収域が著明となり，m. quadratus lumborum にも『虫喰状』の低吸収域が出現しはじめる。m. psoas major でも低吸収域は拡大するが paravertebral muscles ほど明確には変化しなかった。また腹壁筋内部にも『虫喰状』ないし『格子状』低吸収域が出現

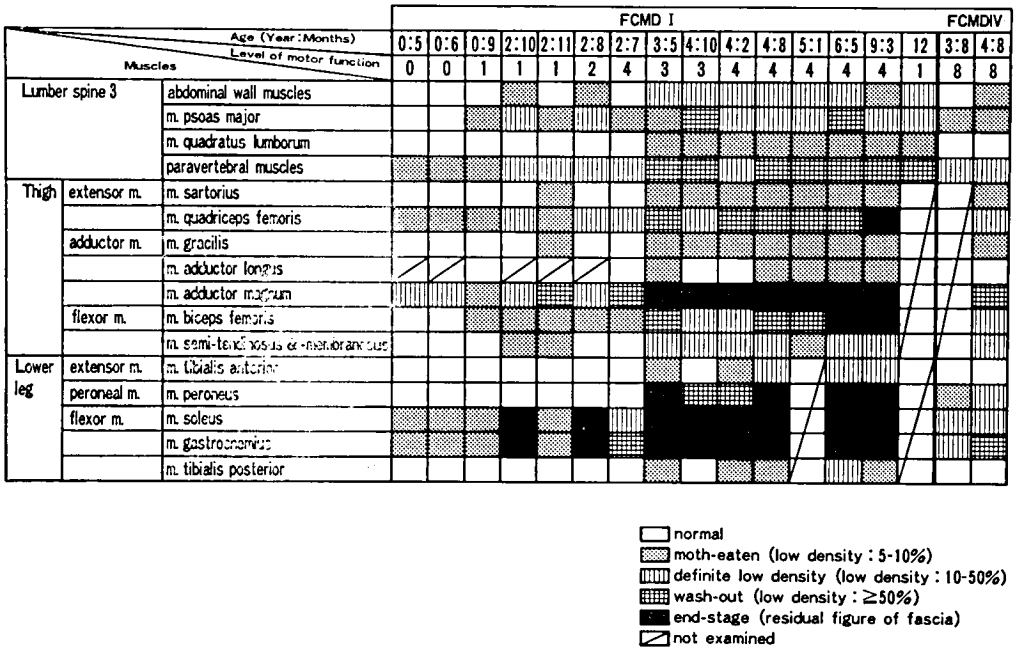


図1　FCMD I型，IV型，年齢別，ステージ別筋 CT 所見
運動機能レベルは上田分類による[1]。

する。

大腿では m. adductor magnus, m. quadriceps femoris (特に m. vastus lateralis 外側広筋), m. biceps femoris に瀰漫性中等度の低吸収域が見られるようになる。しかし, m. gracilis, m. sartorius, m. semitendinosus は良く保たれ, m. adductor longus 良く保たれている例もあった。

下腿では, m. triceps surae は全体に瀰漫性高度の低吸収域を示し僅かに筋膜を追えるのみとなり, m. peroneus にも低吸収域が目立つようになるが, m. tibialis anterior, & posterior にはみられなかった。

4) 6歳の1例: L3のレベルの paravertebral muscles では mm. multifidi の変化も目だち始め, 全体に低吸収となるが, fascia thoracolumbalis で囲まれる部分の面積は拡大する印象を受ける。m. posoas major, m. quadratus lumborum, 腹壁筋の低吸収域が拡大増強していた。

大腿の低吸収は, m. adductor magnum, m. quadriceps femoris (特に vastus lateralis & intermedius), m. biceps femoris では瀰漫性高度となり, 低吸収域の中に刷毛で掃いたように筋陰影が残存するのみだが, m. gracilis, m. sartorius, m. semitendinosus では大きめの『虫喰い状』を呈した。

下腿では, m. triceps surae, m. peroneus は『end stage』を示し, m. tibialis anterior では面積の 40% 程度, m. tibialis posterior では 30% 程度の低吸収域がみられていた。

5) 9歳例: L3 のレベルの para vertebral muscles の変化は, fascia thoracolumbalis に囲

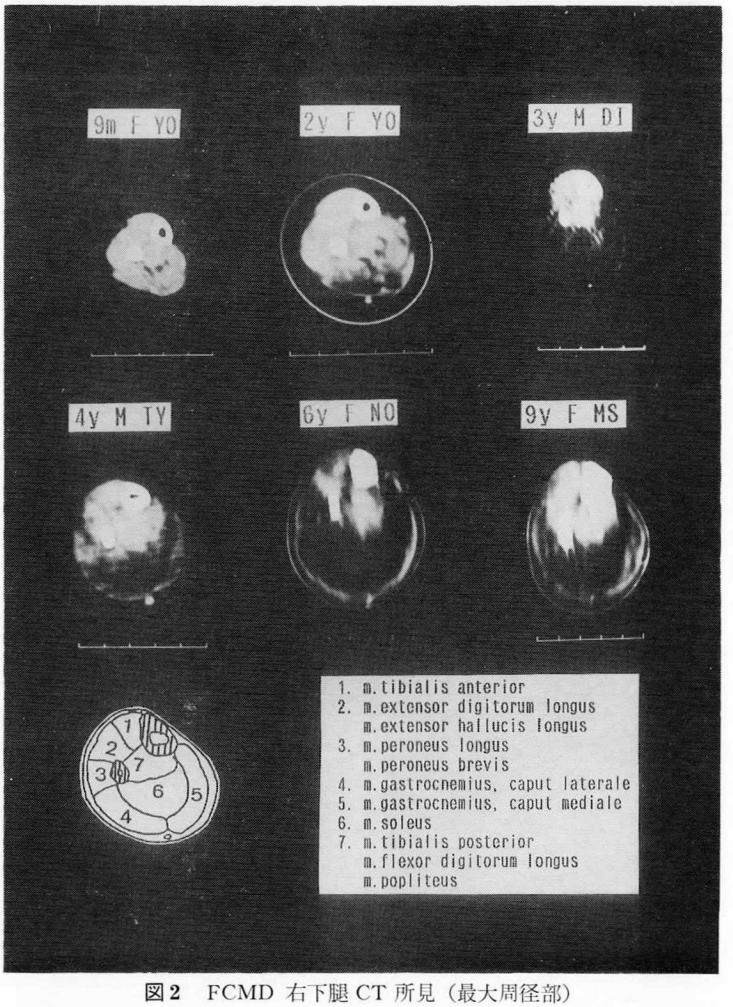


図2 FCMD 右下腿 CT 所見 (最大周径部)

まれる部分の面積の拡大も含めより顕著となった印象を受ける。また m. psoas major, m. quadratus lumborum, abdominal musclesの低吸収域が拡大・増強していた。しかし大腿および下腿の変化は6歳例と同様であった。

B．各レベル別，筋別変化の進展

1）下腿レベル：9か月例から低吸収域は存在し，m. gastrocnemius, m. soleus, m. peroneus, の順に変化が進み，m. tibialis anterior と posterior は比較的保たれていた。

2）大腿：1歳未満から変化はみられ，m. adductor magnum, m. quadriceps femoris（特に m. vastus lateralis), m. biceps femoris の順に変化が進み，一方過去の DMP についての報告[4)~9)] と同様 m. sartorius は比較的保たれ，特に m. gracilis は最後まで保たれていた。m. adductor longus が比較的良く保たれている例もあった。

3）L_3 のレベル：paravertebral muscles, m. psoas major, abdominal muscles の順に低吸収域が拡大しており，m. quadratus lumborum は良く残存していた。m. psoas major は脊柱側から低吸収域が拡大しその面積が減少するというタイプの変化が目立ち，その変化は2歳から明瞭であったが，4歳までは所見に変化なく，6歳及び9歳ではその面積の半分は低吸収域を呈していた。

2．非典型 FCMD Ⅳ型

m. adductor magnus, m. gastrocnemius には瀰漫性中等度の低吸収域が認められ，paravertebral muscles では各筋群間の低吸収域が明瞭となると同時に，外側から始まる散在性の

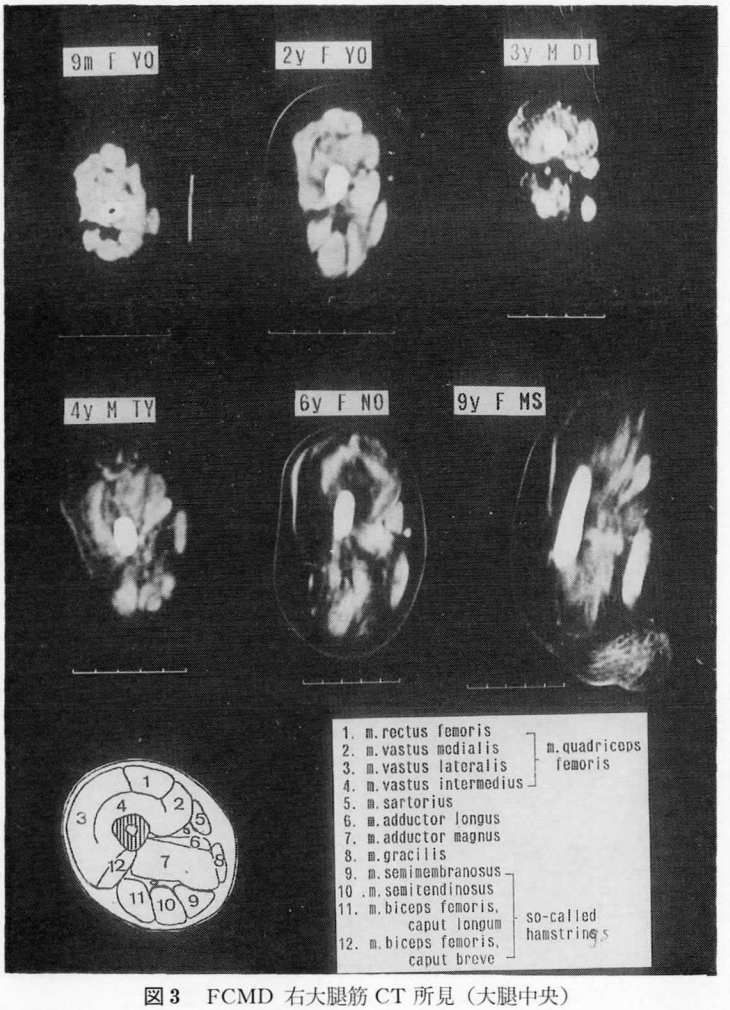


図3　FCMD 右大腿筋 CT 所見（大腿中央）

虫喰状低吸収域が認められた。いずれの変化も同じ年齢の FCMDI 型に比し軽度であり，I 型のように m. triceps surae の変化が他のどの筋よりも先行するという特徴はなかった。

3．Duchenne 型 PMD

筋陰影の残存しやすい筋については，立野ら，川井ら，西村ら，の報告とほぼ同様であった。前臨床状態の1歳の例でも大腿で軽度の『虫喰状』陰影を認めた。また severe Duchenne の1例では，2歳時すでに大内転筋の瀰漫性低吸収域を認めていた。

考　察

従来 FCMD は，floppy infant で発症して診断確定後も，4－6歳頃までは新運動機能を獲得し，臨床的改善を思わせることから，中には，本症のジストロフィー症としての性質に疑問を持つ意見も唱えられ，本症を先天性ミオパチーの中に分類する研究者がいた。我々は本症でも一定の時期を過ぎると，一度獲得した機能を再び失い筋力低下が進行性であることを示し，正常児の加齢に伴う発達と本症の機能発達の差が本症が進行していることを示しているのであろうと述べてきた[1)2)10)]。今回2回 CT 施行例では，臨床的には機能は向上しているにもかかわらず，下腿では m. triceps surae，大腿では m. adductor magnum，L3 では paravertebral muscles の低吸収域が増強しており，筋の変化の進行が確認された。さらに下腿の変化が最も著明で，L3 のそれが最も軽い傾向にあった。同一例の追跡ではない点問題が残るが，他の例の筋 CT 変化をみても，L3 の変化に比し，下腿

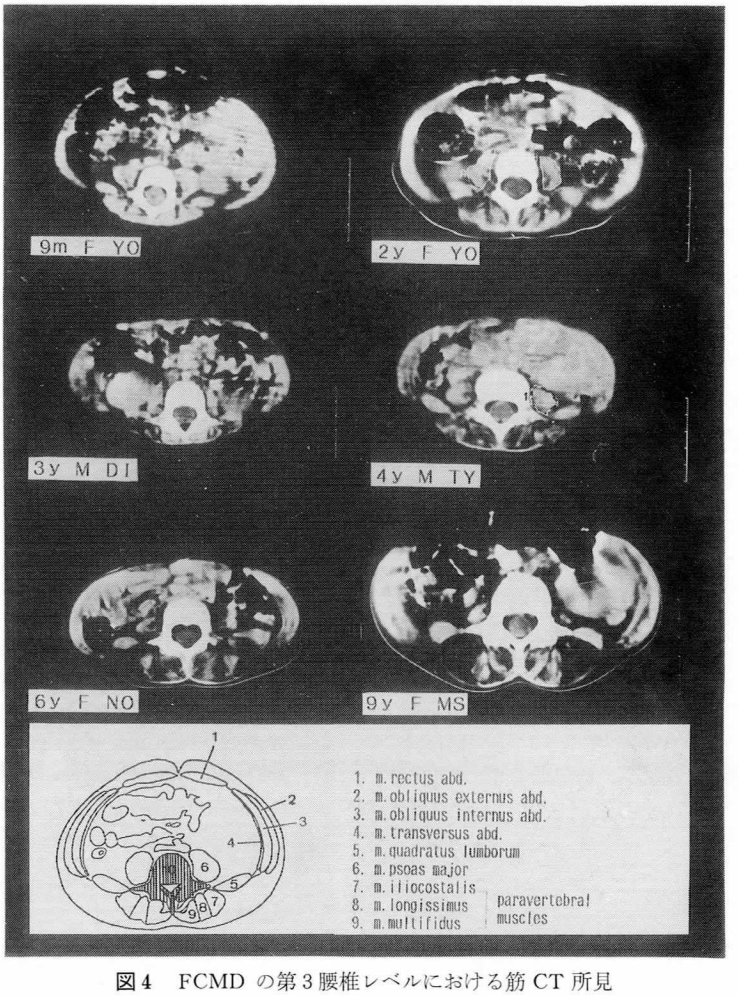


図4　FCMD の第3腰椎レベルにおける筋 CT 所見

の変化の方が早期に強く出現し，6歳では m. triceps surae が高度に低吸収を示していた。このため歩行機能は獲得不能でも，paravertebral muscles の m. multifidi や m. quadratus lumborum, abdominal muscles の変化が著明でないうちは坐位保持までの機能は獲得可能であろうことが想定される。

筋 CT 上の低吸収域につき，その病理的うらづけは確立されていないが，X線吸収度の低下から考えれば，脂肪への置換が考えられる。斎田ら[11]は3.5歳から9歳までの FCMD 患児6名につき大腿と下腿の筋病理を定量的に検討し，後者の方が前者よりも脂肪の浸潤が著明であり，一定の面積内に見られた筋線維数の数も少なく，筋障害の程度がより強く，加齢により影響はされなかったと述べている。我々の CT 所見の結果からも本症では下腿の変化が大腿より早く生ずることが確認された。

まとめ

1．FCMD の下腿最大周径部・大腿中央部・第3腰椎体部の筋 CT につき DMD のそれと比較検討した。

a．FCMD では，下腿・大腿・第3腰椎体の順に変化が出現していた。筋別では m. triceps surae, m. adductor magnus, paravertebral muscles の低吸収域が最も早く出現し程度も強く，m. tibialis posterior, m. gracilis, m. adductor longus, m. quadratus lumborum では低吸収域の出現は遅い傾向にあった。

b．機能レベル上昇期の例でも，筋 CT 上の低吸収域は拡大していた。

2．非典型 FCMD Ⅳ型では，同年齢の FCMD に比して変化の程度が軽く，特に FCMD のように m. triceps surae の変化が他のどの筋よりも先行するという特徴は見られなかった。

3．D-PMD では，1歳代でも大腿で軽度の虫喰状陰影を認め，severe Duchenne の例では，2歳時すでに大内転筋の瀰漫性低吸収域を認めた。

文　献

1）大沢真木子，鈴木暘子，ら：先天型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

2）Fukuyama Y, Osawa M, et al.: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type-clinical, genetic and pathologic considerations. Brain Dev. **3**：1, 1981

3）福山幸夫，平山義人ら：早期乳児期発症の進行性筋ジストロフィー症の分類について．厚生省筋ジストロフィー症の病因の究明に関する研究　冲中班　昭和50年度研究報告書1976, p. 126

4）立野勝彦，西村　敦，ら：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

5）豊倉康夫，川井　充，ら：骨格筋 CT スキャンによる進行性筋ジストロフィー症の下腿部仮性肥大の検討，厚生省「神経疾患研究委託費」：筋ジストロフィー症の発生機序に関する臨床的研究（三好班）昭和58年度研究報告書：1984, p. 71

6）斉藤敏郎，川井　充，ら：骨格筋 CT 所見にもとづく Duchenne 型筋ジストロフィー症の病期分類厚生省「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（班長：祖父江逸郎）．昭和58年度研究報告書：1984, p. 229

7）川井　充，国本雅也，ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見とこれにもとづく病期分類，臨床神経，**25**：578，1985

8）川井　充：神経・筋疾患の骨格筋 CT。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（班長：西谷　裕）。昭和60年度研究報告書，1986 p. 373

9）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，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，（班長：西谷　裕）昭和60年度研究報告書，1986 p. 26.

10) Osawa M, Nakada E, et al,: Natural history of Fukuyama type congenital muscular dystrophy (abst.), Abstract-12th world Congress of Neurology. Kyoto, Japan. September 20-25, 1981, IC 548, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton: 237, 1981

11) 斎田恭子，京極方久，ら：先天型筋ジストロフィー症（福山型）生検筋組織の定量的研究．臨床神経 **13**：587，1973

緩徐進行性の神経原性筋萎縮症と筋ジストロフィーの骨格筋 CT 所見の比較検討

班　員　広　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　哲　夫[1)]，椿　　忠　雄[2)]
[1)] 東京都立神経病院神経内科　[2)] 東京都立神経病院

要　旨

緩徐進行性の神経原性筋萎縮症（N群）と筋ジストロフィー（MD 群）の骨格筋 CT 所見を比較検討した。対象はN群として遺伝性運動感覚性ニューロパチー6例，脊髄性筋萎縮症4例の計10例，MD 群として筋緊張性ジストロフィー5例，Duchenne 型 PMD 2例，Becker 型 PMD 2例，肢帯型 PMD 2例の計11例，使用機種は GE CT/T 8800，スライス部位は大腿，下腿とした。両群の共通点として軽度の変化は虫喰い様の脂肪浸潤，高度の変化は筋の脂肪置換として現れる傾向があった。また下腿では前部，後部筋群に比べて深部筋群が保たれる傾向も似通っていた。両群の相違点としては，大腿屈筋群でN群では個々の筋が萎縮しながら筋周囲に脂肪が沈着する様式をとる場合が多かったのに対し，MD 群では筋の形態・面積が保たれたまま脂肪化していく傾向が強かった。また代償性肥大は MD 群に著明に多くみられた。

以上の結果より骨格筋 CT はN群と MD 群の鑑別に有用な検査法と考える。

目　的

緩徐進行性の神経原性筋萎縮症，例えばCharcot-Marie-Tooth 病や Kugelberg-Welander 病では時に診療所見のみではミオパチーと鑑別が困難で，筋生検上も神経原性変化に筋原性変化が混在することがしばしばある[1)]。そこで今回我々は緩徐進行性の神経原性筋萎縮症（以下N群）とミオパチーの代表である各種筋ジストロフィー（以下 MD 群）に骨格筋 CT 所見上どのような共通点及び差異があるか比較検討し，骨格筋 CT が神経原性筋疾患とミオパチーの鑑別においてどの程度有用であるかを考察した。

対象・方法

対象は神経原性筋萎縮症10例，すなわち遺伝性運動感覚性ニューロパチー（HMSN）6例（Charcot-Marie-Tooth 病2例，HMSN type 52例，分類不能型2例）と脊髄性筋萎縮症4例（Kugelberg-Welander 病2例，球脊髄性筋萎縮症1例，遠位型脊髄性筋萎縮症1例）及び筋ジストロフィー11例（筋緊張性ジストロフィー5例，Duchenne 型筋ジストロフィー2例，Becker 型筋ジストロフィー2例，肢帯型筋ジストロフィー2例）である。CT の使用機種は GE CT/T 8800，撮影条件は使用電圧 120 kVp，使用電流 160 mA，スライス幅 10 mm，スキャン時間11秒とした。またスライス部位は大腿（膝蓋骨上端より 15 cm 上），下腿（下腿最大径部）とし，一部の症例では骨盤部（恥骨結合中点）のスライスも行った。画像表示の条件は window 幅 150～300，window level －125～＋25 の範囲内に設定した。画像の評価は大腿では大腿四頭筋，縫工筋，長・大内転筋，薄筋，屈筋群の5種類の筋，下腿では前脛骨筋・腓骨筋を

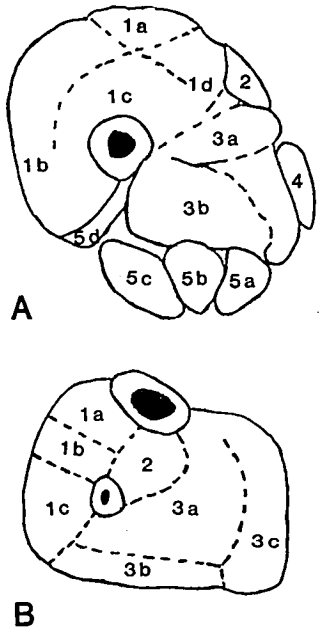


図1 評価した筋群を右大腿・下腿のスライス面の模式図上に示す（図の上が腹側，左が右側）。
A：大腿 1．大腿四頭筋／a．大腿直筋，b. 外側広筋，c. 中間広筋，d. 内側広筋，2．縫工筋，3．内転筋群／a．長内転筋，b．大内転筋，4．薄筋，5．大腿屈筋群／a．半膜様筋，b．半腱様筋，c．大腿二頭筋（長頭）d．大腿二頭筋（短頭）
B：下腿，1．前部筋群／a．前脛骨筋，b．長指屈筋・長母指屈筋，c．長・短腓骨筋，2．深部筋群／後脛骨筋・長指屈筋・長母指屈筋，3．後部筋群／a．ヒラメ筋，b．腓腹筋（外側頭），c．腓腹筋（内側頭）

含む前部，後脛骨筋を中心とした深部，下腿三頭筋からなる後部筋群の3種類の筋群で行った（図1）。なお評価は右側で行った。第一に川井らの分類[2]を参考にして図2に示すようなパターンで各筋を分類した。Aは正常，Bは虫喰い様の低吸収域の出現，C，Dはそれぞれ筋の形態は保たれながら断面積の減少する筋萎縮で，Dは筋の外の脂肪化を認めるパターンである。Eは比較的大きな低吸収域の出現を示すパターンである。筋によってこれらのパターンがいくつか重なった形で現れることがあるが，その場合は最も強く現れていると思われるパターンをその筋のパターンとした。更に変化が高度で筋を同定できなかった場合をFとした。また以上のパターン分類に加え，筋肥大のある場合をhで表した。第二に各筋において肉眼的に障害程度を正常，軽度，中等度，高度に評価分類し，筋の障害パターンとの関係を調べた。

結　果

表1に大腿でN群とMD群を対比して筋群別にそれぞれの病変パターンまたは筋肥大を呈した症例数を示す。まずN群，MD群共，どの筋でもパターンCはみられなかった。また大腿四頭筋，縫工筋，内転筋群，薄筋ではN群とMD群で目立つ差はなかったが，下線を施したように屈筋群でN群でパターンDが多く，MD群でパターンEが多いという対照的な違いがみられた。筋肥大はMD群に際立って多くみられた。筋肥大の性状は，薄筋の筋肥大で

表1 大腿での筋と筋障害パターンの関係。縦軸には図2に示したパターンの記号を，横軸には個々の筋をN群とMD群を対比させつつ表示する。表の数字は該当する筋群の数を表す。

	大腿四頭筋		縫工筋		内転筋群		薄筋		屈筋群	
	N	MD	N	MD	N	MD	N	MD	N	MD
A	1	1	1	2	0	2	3	5	0	1
B	4	3	3	5	2	2	2	1	3	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	1	0	3	0	1	0	<u>6</u>	1
E	5	7	1	1	4	6	0	1	1	<u>9</u>
F	0	0	4	3	1	1	4	4	0	0
h	(0)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(1)	(2)	(0)	(2)

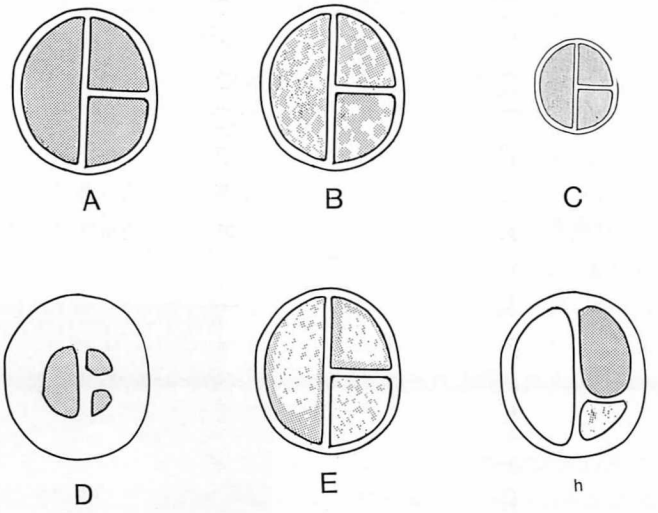


図2　筋障害パターンの模式図。Aは正常。Bは虫喰い様の低吸収域の出現。C，Dはともに筋の形態は保たれながら断面積の減少する筋萎縮で，Dでは筋外の脂肪化が著明。Eでは比較的大きな低吸収域の出現をみる。hは筋肥大だが，図は共働筋の障害を伴う代償性肥大を表す.

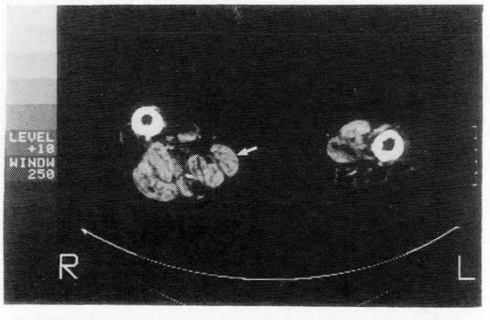


図3　Kugelberg–Welander 病（48歳男性）の大腿。右薄筋の代償性肥大（矢印）を認める。

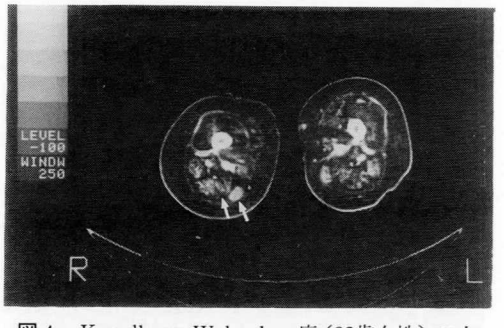


図4　Kugelberg–Welander 病（32歳女性）の大腿断面の筋全体に脂肪化著明。屈筋群では最外側の筋膜が肥厚残存するが，個々の筋が虫喰い像を伴いながら萎縮し（矢印），その周囲の脂肪化が著明．パターンDを呈している。

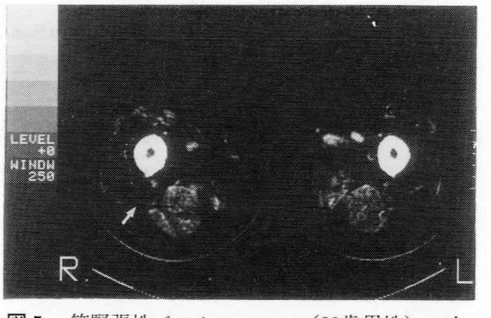


図5　筋緊張性ジストロフィー（39歳男性）の大腿。断面の筋全体に脂肪化著明。屈筋群の中で大腿二頭筋（矢印）は筋の形態・断面積は保たれたまま脂肪で置換されパターンEを示している。共働筋の半膜様筋，半腱様筋は虫喰い像を伴いながら代償性肥大を起こしている。

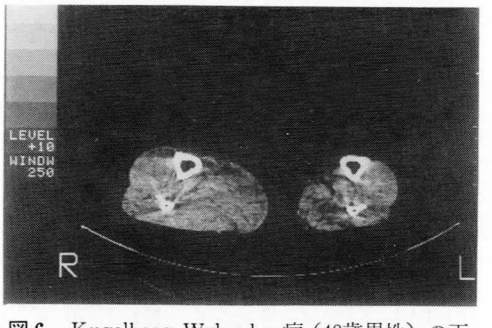


図6　Kugelberg–Welander 病（48歳男性）の下腿。右側断面全体の肥大がみられる。

は長・大内転筋の，屈筋群では同じ屈筋群に属する筋の高度の障害をどの場合でも伴っており，共働筋の障害を補うための代償性肥大と考えられた。N群で唯一薄筋の筋肥大が認められたのは Kugelberg–Welander 病（48歳男性）の例であるが，この場合も長・大内転筋の高度の障害を伴っており，代償性肥大と考えた（図3）。また縫工筋の筋肥大を認めた3例（Becke 型筋ジストロフィー2例，肢帯型筋ジストロフィー1例）でも骨盤部のスライスで共働筋である大臀筋の高度の障害がみられ，代償性肥大と思われた。

図4に示すのは Kugelberg–Welander 病（32歳，女性）の大腿である。全体として脂肪化が著明。しかし屈筋群は最外側の筋膜は残存するものの，個々の筋が虫喰い様の低吸収域を伴いながら萎縮，その周囲が脂肪化し，先に述べたパターンDと判定した。図5には MD 群の筋緊張性ジストロフィー（39歳男性）の大腿を示す。全体として筋の脂肪化が強い点，図4の症例に類似しているが，屈筋群の中で最も変化の強い大腿二頭筋は筋の形態・断面積は比較的保たれたまま脂肪で置換され，パターンEと判定した。これを補うように半膜様筋または半腱様筋が虫喰い像を伴いながら代償性肥大を呈している。

下腿でも大腿と同様の検討を行った（表2）。前部，深部，後部の筋群のパターン別変化を調べてみると前部・後部ではN群，MD 群ともにパターンEが多くみられるのに対し（下線部），深部筋群はN群，MD 群とも相対的に保持される傾向がみられた。またN群，MD 群を通じパターンDはみられなかった。筋肥大についてはN群では Kugelberg–Welander 病（48歳男性）の1例で断面全体の肥大がみられた（図6）のみ，MD 群では共働筋の変化を伴う代償性肥大が3例で，断面全体の肥大が Becker 型筋ジストロフィー（19歳男性）の1例でみられた（図

表2　下腿での筋と筋障害パターンの関係。表示法は表1と同じ。

	前部筋群		深部筋群		後部筋群	
	N	MD	N	MD	N	MD
A	1	1	3	2	1	0
B	1	1	1	5	1	2
C	3	2	1	0	1	0
D	0	0	0	0	0	0
E	5	7	5	3	7	9
F	0	0	0	1	0	0
h	(1)	(3)	(1)	(0)	(1)	(1)

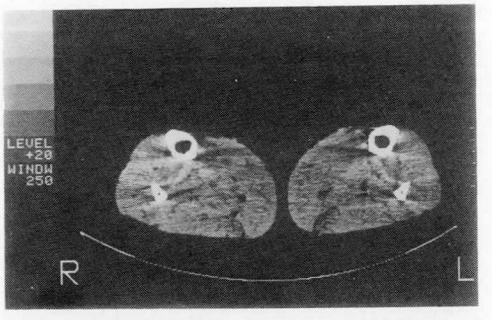


図7　Becker 型筋ジストロフィー（19歳男性）の下腿。両側断面全体の肥大がみられる。

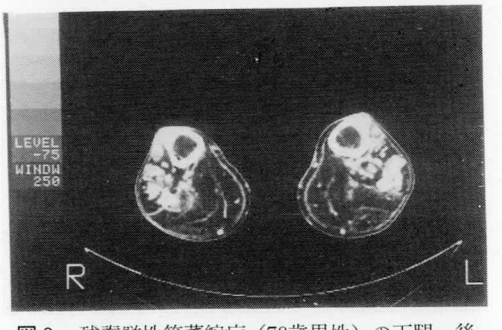


図8　球脊髄性筋萎縮症（78歳男性）の下腿。後部筋群は著明な脂肪化を示しパターンE，前部，深部は残存するものの萎縮し，パターンCを呈している。

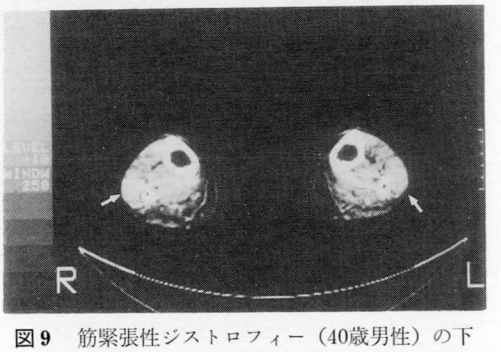


図9　筋緊張性ジストロフィー（40歳男性）の下腿。後部筋群の脂肪化は図8と似ているが，残された筋群はより良く保たれ，長短腓骨筋は長指伸筋の障害に伴う代償性肥大を示す（矢印）。

表3　筋障害様式と筋障害程度の関係。縦軸には図2で示したパターンの記号を，横軸には肉眼的な筋障害程度をN群とMD群を対比させつつ表示する。表の数字は大腿・下腿の8筋群を併せて該当する筋群の数を表す。

	正常		軽度		中等度		高度	
	N	MD	N	MD	N	MD	N	MD
A	11	14	0	0	0	0	0	0
B	0	0	12	14	4	0	1	0
C	0	0	2	2	3	0	0	0
D	0	0	2	0	4	1	4	0
E	0	0	0	2	3	10	26	31
F	0	0	0	0	0	0	8	9
h'	(4)	(1)	(0)	(4)	(0)	(5)	(0)	(1)

7)。

図8にN群の球脊髄性筋萎縮症（78歳男性）の下腿を示す。後部筋群は著明な脂肪化を呈しパターンE，前部，深部は残存するものの萎縮しパターンCと判断した。図9はMD群の筋緊張性ジストロフィー（40歳男性）の下腿である。後部筋群が著明に脂肪化する点は図8の例と似ているが，残された筋はよりよく保たれ，長・短腓骨筋は長指伸筋の障害に伴う代償性肥大を示す。

肉眼的にみた正常筋組織の減少程度から筋障害程度を正常から高度までの4段階に分類し，筋障害パターンとの関係を大腿・下腿の8筋においてN群，MD群別に検討集約して表示した（表3）。この表から分かることは以下の通りであった。まず両群の共通点として，軽度の変化に虫喰い像つまりパターンBとして現れ，高度の変化は広汎な脂肪化即ちパターンEを示す傾向があった。次に相違点としてN群ではMD群に比し大腿屈筋で示されたようにパターンDをとることが比較的多いようであった。またMD群では代償性肥大が目だって多く認められた。

考　察

神経原性疾患と筋原性疾患の骨格筋CT所見を概括的に比較する試みはあまりなされていない。Bulckeらは神経筋疾患の骨格筋CT上の一般的な障害進行様式について以下のように記している[3]。すなわちどのような神経筋疾患も初期はびまん性の斑状の低吸収域の出現で始まり，末期にはあらゆる筋が消失するendstage myopathyに至る。その過程で脊髄性筋萎縮症では筋が全般的によりボロボロになり，残存した筋が脂肪の海の中に散らばっていく一方，筋ジストロフィーではある筋は障害される一方でその共働筋は代償性肥大を示すといった選択性のある筋障害様式を示したり，また筋膜の直下から脂肪が出現し，徐徐に筋膜内のスペースを埋めていく障害様式（Bulckeらはfilling-up mechanismと呼んでいる）をとったりする。川井らは神経原性筋萎縮症では筋の内部に脂肪化が見られないのに対し，筋ジストロフィーでは筋が脂肪で置換される傾向が強いと述べている[4]。またHawleyらはNeuropathyではKugelberg-Welander病を除いて筋萎縮から始まり，densityの低下がそれに次ぐのに対し，Myopathyではdensityの低下に次いで筋萎縮が起こるとしている[5]。

今回の我々の結果はBulckeらの記載によく一致した。Bulckeらが述べた「残存筋が脂肪の海の中に散らばる」様子は我々のパターンDに該当するものであり，今回このパターンを脊髄性筋萎縮症のみならず遺伝性運動感覚性ニューロパチーにおいても確認し得た。我々の検討では大腿屈筋で特にこのパターンが多かったが，同じ病態でも筋によって現れるパターンが異なることを示す事実であり，各筋ごとに現れ易いパターンについても今後検討する必要がある。また代償性肥大，filling-up mechanism（我々のパターンEに含まれる）についてもBulckeらの指摘は概ね我々の結果に当てはまる。

我々の結果と従来の報告より，結論として，CT上の筋障害パターンからの神経原性変化と筋原性変化の鑑別は可能だが，障害程度が軽過ぎるかまたは重過ぎる場合は困難になると言えよう。

最後に急速進行性の疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）のCT所見については，大腿を含めどの筋でもパターンCを呈しやすい点で緩徐進行性の神経原性筋萎縮症とも筋ジストロ

フィーとも明確に区別される特異な CT 所見を呈することを参考までに付記する[6]。

文　献

1) Pubowitz V: Muscle biopsy/a practical approach. Bailliere Tindall, London, 1985, p. 236, 257.

2) 川井　充，国本雅也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の骨格筋 CT 所見とこれにもとづく病期分類．臨床神経**25**：587, 1985

3) Bulcke JAL, Baert AL: Clinical and radiological aspects of myopathies. Springer, Berlin, 1982, p. 83

4) 川井　充，中野今治：骨格筋 CT —神経筋疾患の新しい画像診断法．CT 研究**7**：485, 1985

5) Hawley RJ, Schellinger D, et al: Computed tomographic patterns of muscles in neuromuscular diseases. Arch Neurol **41**: 383, 1984

6) 高橋良輔，今井輝国ら：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の骨格筋 CT 所見．CT 研究（投稿中）

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

班　員　佐　藤　　元
国立療養所西多賀病院
共同研究者　佐々木　俊　明，名　取　徳　彦
国立療養所西多賀病院

要　旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー（以下 DMD と略す）患者21名および対照として口腔に異常のない他の疾患患者14名について CT スキャンを用いて DMD 患者の咬筋の障害の有無とその程度について比較検討を行った。

DMD 患者では対照者と比較して咬筋の断面積は著しく大きく，X線の低吸収域が虫食い状に，しかも広範囲に認められ CT 値は小さい値を示した。また年齢の増加に従い断面積は大きくなり，CT 値は小さい値を示した。DMD 患者のうち開咬の者は非開咬者よりも咬筋の断面積は大きい値を示した。

従って CT スキャンを利用することにより咬筋の障害の程度と形態を知ることができ有用であると思われた。

はじめに

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者の口腔の形態異常には舌の肥大，歯列弓の開大があり，咬合の異常には open bite（開咬），cross bite（反対咬合）などがある，また咀嚼機能にも異常が認められ咬合力の低下[1]，食物粉砕能力の低下[2] などの報告がある。これらは口腔周囲筋の筋力低下や舌の肥大に起因すると考えられており，咀嚼筋の病理組織学的研究[3]，舌肥大と口腔形態との関係[4]，などの報告もあるが，いまだに顎口腔形態異常の機序は明らかではない。今回我々は CT スキャンによって DMD 患者の咬筋の障害の有無とその程度について検討を行ったので報告する。

対象および方法

被検者は年齢が8歳から20歳までの男性21名の DMD 患者（以下 Duchenne 群）であり，平均年齢は 15.2±3.3 歳である。対照は口腔異常のない他の疾患患者男性5名，女性9名の合計14名（以下対照群）であり，年齢は12歳から

表1　被　検　者

Duchenne 群	N＝21
	男性　21名
	平均年齢　15.2±3.3
対　照　群	N＝14
	男性5名　女性9名
	平均年齢　16.8±3.0

表2　被　検　者

年齢	Duchenne 群	対照群
8—10	2	
11—13	3	3 (2)
14—16	8	3 (1)
17—19	7	6 (6)
20	1	2
total	21	14 (9)

(　)は女性数

図1　咬筋のスライス部位

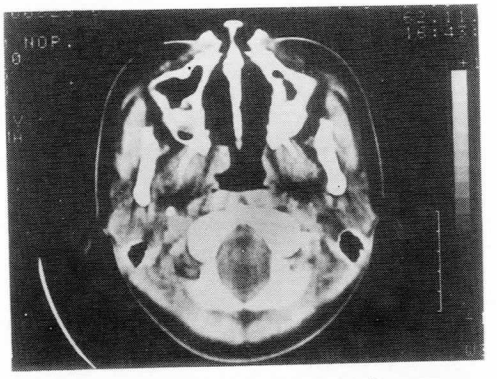


写真1　対照者の CT 写真

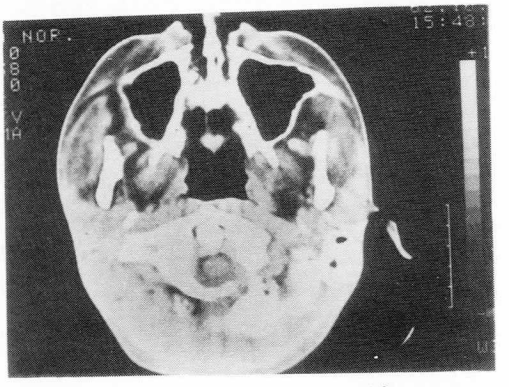


写真2　DMD 患者の CT 写真

21歳で，平均年齢は16.8±3.0歳である（表1，表2）。CT 装置は日立全身用コンピュータ処理X線断層装置 CT-W3/20 を用いた。撮影条件はX線電圧 120 KVp, 電流 200 mA, スライス幅 10 mm, スキャン時間を4.5秒とした。また画像表示の条件は window level を0，window width を300とした。今回は咀嚼筋のうち最大の閉口筋である咬筋を調べた。スライス部位は図1に示すように咬筋の中央部にあたる鼻下点と後頭骨の opisthion を結ぶ位置とし，トラックボールを用いて咬筋の周囲を囲い CT 装置内臓のコンピュータで咬筋の断面積と断面内の CT 値の平均値を求め，対照と比較検討した。

結　果

DMD 患者と対照者の典型的な CT 写真を示す。写真1は口腔異常がなく腰痛症で入院している15歳の女性の CT 写真であり，咬筋の断面積は 288.1 mm^2 で, CT 値の平均は50.6であった。写真2は14歳の DMD 患者の CT 写真である。咬筋の断面積は 650.4 mm^2 であり，CT 値は −8.4 であった。両者はほぼ同年齢であるが DMD 患者のほうが断面積は2倍以上大きく，またX線の低吸収域が広範囲に認められるため CT 値は小さい値を示した。

Duchenne 群と対照群の咬筋の断面積と CT 値の平均値および標準偏差を表3に示した。咬筋の断面積は Duchenne 群では 555.7±133.3 mm^2, 対照群では 363.9±67.6 mm^2 であり，Duchenne 群は対照群に対して危険率1％の有意の差で断面積は大きい値を示した。また CT 値は Duchenne 群は 33.1±19.7, 対照群は 48.7±6.0 であり，Duchenne 群は危険率1％の有意の差で小さい値を示した。

表3　Duchenne 群と対照群の断面積と CT 値

	Duchenne 群	対 照 群
断面積 (mm^2)	555.7±133.3 *	363.9±67.6
CT 値	33.1± 19.7 *	48.7± 6.0

Mean±SD　* P<0.01

年齢と咬筋の断面積との関係を図2，図3に示した。対照群では両者間の相関係数は0.33であり，年齢と断面積との間に相関は認められなかった。また Duchenne 群での両者間の相関係数は0.54であり，危険率2％で年齢と断面積との間に有意の相関が認められた。すなわち

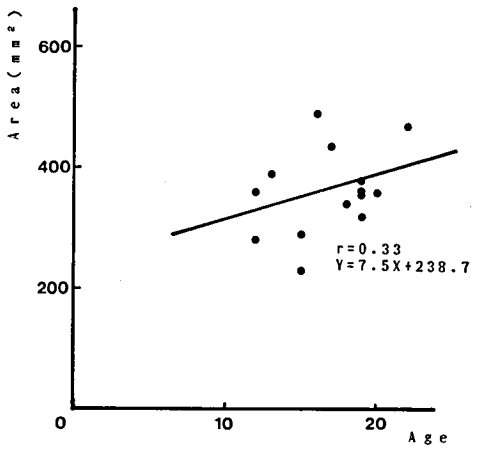


図2　年齢と断面積の関係（Duchenne 群）

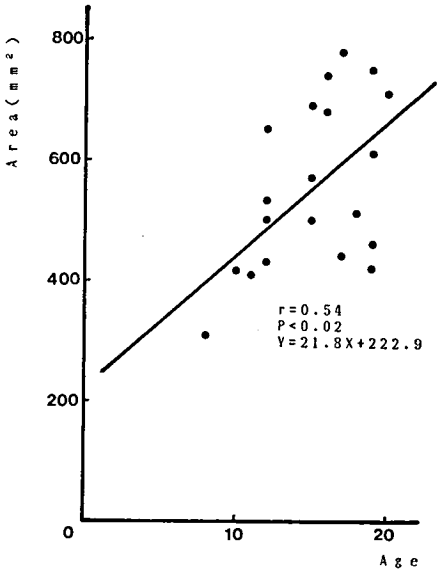


図3　年齢と断面積の関係（対照群）

Duchenne 群では年齢の増加に従い咬筋の断面積が大きな値を示した。

年齢と CT 値の関係を図4，図5に示した。対照群での両者間の相関係数は−0.14であり，年齢と CT 値の間には相関は認められなかった。また Duchenne 群での両者間の相関係数は−0.48であり，危険率5％で年齢と CT 値の間に有意の相関を認めた。すなわち Duchenne 群では年齢の増加に従って CT 値が小さい値を示した。

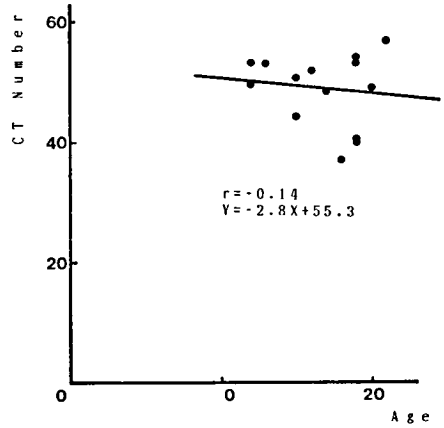


図4　年齢と CT 値の関係（対照群）

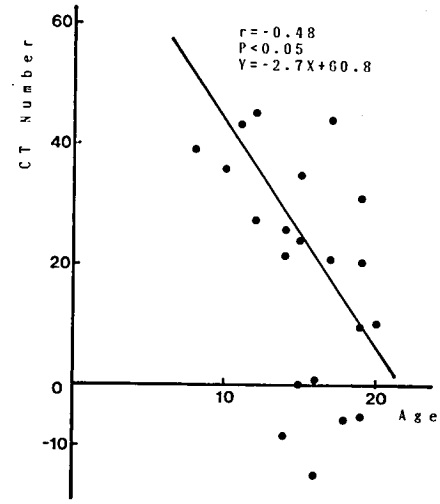


図5　年齢と CT 値の関係（Duchenne 群）

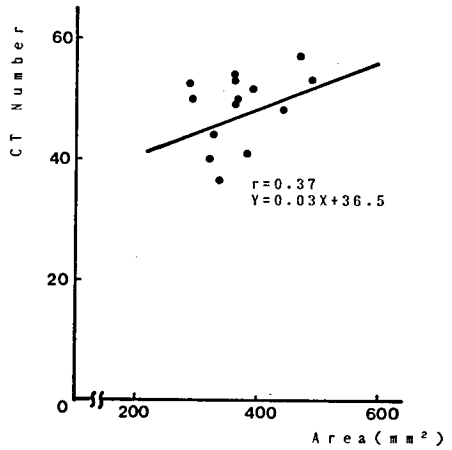


図6　断面積と CT 値の関係（対照群）

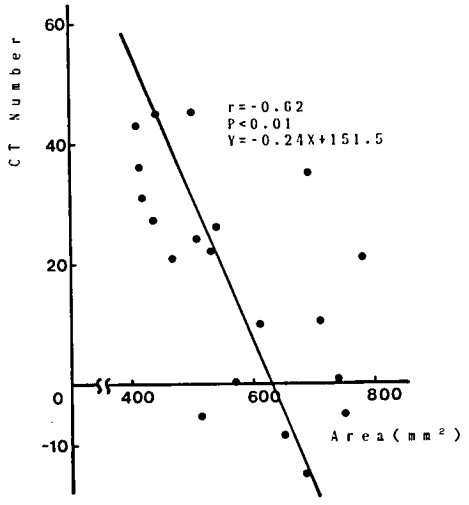


図7 断面積と CT 値の関係 (Duchenne 群)

表4 上下中切歯間距離による断面積と CT 値

中切歯間距離 L (mm)	L≦0 (n=9)	L>0 (n=12)
断面積 (mm²)	481.2±135.5 *	611.6±105.0
CT 値	28.0± 20.6	12.4± 16.1

Mean±SD *P<0.05

咬筋の断面積と CT 値の関係を図6，図7に示した。対照群での両者間の相関係数は0.37であり，断面積と CT 値との間には相関は認められなかった。また Duchenne 群での両者間の相関係数は −0.67 であり，危険率1％で咬筋の断面積と CT 値との間に有意の相関を認めた。すなわち，Duchenne 群では咬筋の断面積が大きくなるに従って CT 値が小さい値を示した。

上下中切歯間距離により Duchenne 群を2群に分け，咬筋の断面積と CT 値の平均値および標準偏差を表4に示した。中切歯間距離 L>0 より大きい群，すなわち不正咬合である開咬の群と中切歯間距離 L≦0 以下の群の咬筋の断面積の平均値および標準偏差はそれぞれ 611.6±105.0 mm², 481.2±135.5 mm² であり，L>0 の群は L≦0 以下の群に対して危険率5％の有意の差で咬筋の断面積は大きい値を示した。また L>0 および L≦0 の群の CT 値の平均値および標準偏差はそれぞれ 12.4±6.1, 28.0±20.6 であり，L>0 の群は L≦0 の群よりも小さい値を示したが，統計学的な有意差は認められなかった。

考　察

最近 CT スキャンを利用して四肢筋の障害の程度を評価する研究[5~7]が盛んに行なわれているが，これを咀嚼筋に応用した報告は著者の知るところでは未だない。今回我々は剖検時の筋所見で咀嚼筋中障害が最も高度であったとの報告のある[3]咬筋について CT スキャンを利用して障害の有無とその程度について検討を行なった。

被検者の年齢は対照群と Duchenne 群において有意差はなく，また対照群では女性を9名含んでいたものの年齢，断面積，CT 値ともに男女間における有意差は認められなかった。CT スキャンを用い DMD 患者の咬筋の障害の程度を対照と比較した結果，咬筋にも明らかに筋ジストロフィー症の変化が認められた。すなわち対照群と比較して断面積は筋の仮性肥大のため著しく大きく，X線の低吸収域が虫食い状に存在することにより CT 値は小さい値を示した。しかも Duchenne 群では加齢とともに断面積が増加し，CT 値は減少した。これらの結果は DMD 患者では病状の進行に比例して咬筋の脂肪化と結合線維の増加が起こることを示唆するものと思われた。対照群の CT 値の平均値から正常の咬筋の CT 値は 40 から 60 の間と考えられる。Duchenne 群中に CT 値が対照群の平均値 ±1 SD の値をとるものは3名あり，いずれもその咬合状態は正常であった。しかし他の者では8歳から CT 値は小さく，すでにこの年齢で咬筋の障害が起こっていると思われた。今回は閉口筋である咬筋について検討したが，今後他の咀嚼筋についても検討を行ない，顎口腔の形態および機能異常の機序を解明したいと思う。

ま と め

CT スキャンを用い DMD 患者の咬筋の障害の程度を対照と比較検討した。

1．DMD 患者の咬筋の断面積は対照者に対

し危険率1％の有意差で大きい値を示した。

2．DMD 患者の咬筋の CT 値は対照者に対し危険率1％の有意差で小さい値を示した。

3．DMD 患者において年齢と咬筋の断面積との間には危検率 2％で有意の正の相関が認められた。

4．DMD 患者において年齢と CT 値との間には危険率5％で有意の負の相関が認められた。

5．上下中切歯間距離により DMD 患者を2群に分けた間では開咬の群の断面積は危険率5％で有意に大きかった。

6．DMD 患者では8歳で対照者に比べ CT 値は小さく，すでにこの年齢で咬筋の障害が起こっていると思われた。

以上より CT スキャンによる診断は咬筋の障害の程度と形態を評価するものとして有用と思われた。

文　献

1）浜田泰三，川添和幸ら：進行性筋ジストロフィー患者（児）の最大咬合圧．広大歯誌，**7**：67-69，1975

2）亀尾　等，升田慶三ら：進行性筋ジストロフィー症患者の咀嚼機能に関する研究，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，341-346，1983

3）三吉野産治，菅　博明ら：Duchenne Muscular Dystrophy における咬合障害（開口）とその病理学的病態像，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年度研究報告書，204-207，1980

4）篠田　実，永岡正人ら：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，25-29，1984

5）川井　充：神経・筋疾患の骨格筋 CT，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，373-379，1985

6）堀川博誠，小長谷正明ら：筋 CT の臨床応用，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，380-385，1985

7）石原傅幸，里宇明元ら：CT スキャンによる筋障害の定量的評価法，厚生省神経疾患研究委託費，筋ジストロフィー症の疫学，病態および治療開発に関する研究，昭和61年度研究報告書，184-188，1986

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

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

40例の Duchenne 型筋ジストロフィー症について上下肢の骨格筋超音波断層所見の検討を行ない，CT 所見と比較した。

超音波断層法は，画像の明瞭さにおいて CT に劣るものの，簡便で頻回に利用でき，さらに，表層の筋で平均 CT 値約0以上の筋であれば，エコー輝度の差によって筋病変の程度を把握でき有用と考えられた。しかし一部の進行例では組織の均一化によると思われるエコー所見の改善がみられたため注意を要すると考えられた。

緒　言

近年，神経筋疾患における画像診断[1)2)]が注目されているが，私たちは昨年に引き続き，筋ジストロフィー症における骨格筋超音波断層所見について検討したので報告する。

対象および方法

対象は当院入院中もしくは通院中の Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）40例である。表1に対象の年令分布および機能障害度を示す。機能障害度は上田分類による粗大運動および厚生省班会議分類による上肢機能障害度を用いた。

これらの症例に対し，U-sonic RT 2600 を用いて 7.5 MHz リニア法により右大腿中央部，下腿最大径部，上腕中央部および前腕中央部横断面を，下肢においては，伸側，屈側，内側，外側の4方向より，上肢では屈側，伸側の2方向より scan した。さらに大腿，下腿については拘縮の少ない19例において，CT/T 8600 Yokogawa により同部位の scan を行ない，各筋の平均 CT 値を内臓コンピュータにより算出した。なお正常対照（20—30歳のボランティア3名）についても同様に検討した。

なおエコー所見は次のように分類した。所見1：筋膜が明瞭にみられ，筋エコーがほとんどみられない（正常所見）。所見2：筋膜は明瞭であるが，筋エコーの増強を認めるもの。所見3：筋エコーが著明に増強し，筋膜エコーが明瞭でないものとした。

結　果

正常対照における筋の平均 CT 値は40—50で，超音波断層法では，筋膜エコーは明瞭にみられ，筋肉エコーはわずかであった。（なお昨年度の報告書[3)]を参照されたい。）

図1は12歳，上田 stage 5, DMD 男児の大腿 CT 所見と超音波断層所見を対比して示すが，CT 上低吸収域が少なく，平均 CT 値0—40の間の薄筋，半膜様，半腱様筋では所見2を呈しており，CT 上低吸収域の顕著な大腿直筋，外側広筋ではエコー上所見3を示している。また縫工筋は，CT 上薄筋よりやや density が低いが，エコー上はやや輝度が高く，CT 所見とエコー所見との相関がみられた。

なお大腿，下腿では 7.5 MHz を用いた場合，

Table 1 Subjects

stage age	7↓	8—10	11—13	14—16	17—16	20—22	23↑	total
Ueda 1								
2			1	1				2
3								
4								
5			2					2
6		1	2	5	3	2	4	17
7			1		4	2	1	8
8				2		3	6	11
upper extremity								
1								
2			1	1				2
3								
4		1						1
5		1	2	1	1	1		6
6				3	1		1	5
7			1	1	3		2	7
8			1	1	2	2	1	7
9				1		4	7	12
total		1	6	8	7	7	11	45

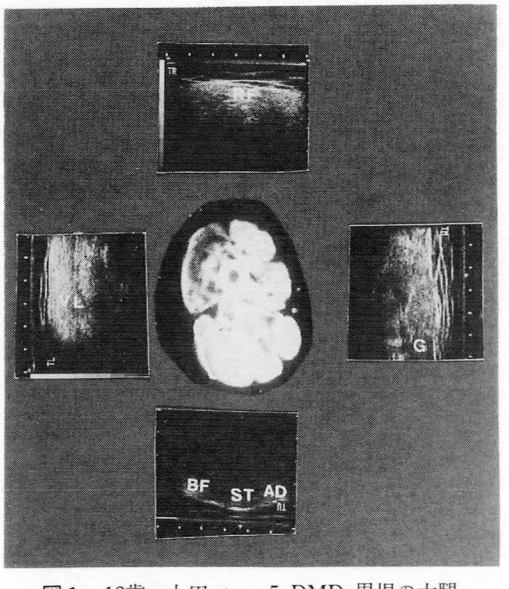


図1 12歳，上田 stage 5, DMD 男児の大腿におけるエコー所見をCT所見と対比して示す。略号は以下の諸筋を示す。RF：大腿直筋，G：薄筋，BF：大腿二頭筋，ST：半膜様筋および半腱様筋，AD：内転筋，VL：外側広筋

表層の筋のみが評価可能であった。

次に上肢に関してであるが，図2に12歳，上肢 stage 2 の症例を示す。上腕では二頭筋へ上腕筋が所見2を示し，三頭筋は所見3を示していた。前腕では深指屈筋，指伸筋および母指外転筋において所見2を呈し，なかでも長母指外転筋におけるエコー輝度が最も低く，筋病変の程度が軽いと推測された。このように筋病変の軽い早期の症例ではエコー輝度によって筋病変の程度の推測が可能であった。

これに対して一部の症例では，図3に示す如く，進行例においてエコー所見2を示す場合もみられた。図3aおよびbは，17歳上田 stage 7 の男児の大腿および下腿であるが，この症例では表層の筋はエコー上すべて所見2を示した。大腿，下腿の筋 CT 値は−100前後で体型は肥満型であった。図3c は24歳，上田 stage 8 の男性であるが，この症例では腓腹筋が所見2を示していた。なおこの症例では CT を施行しておらず，CT 値との比較はできなかった。

次に下肢の代表的筋のエコー所見と上田分類による stage との関連を表2に示す。大腿四頭

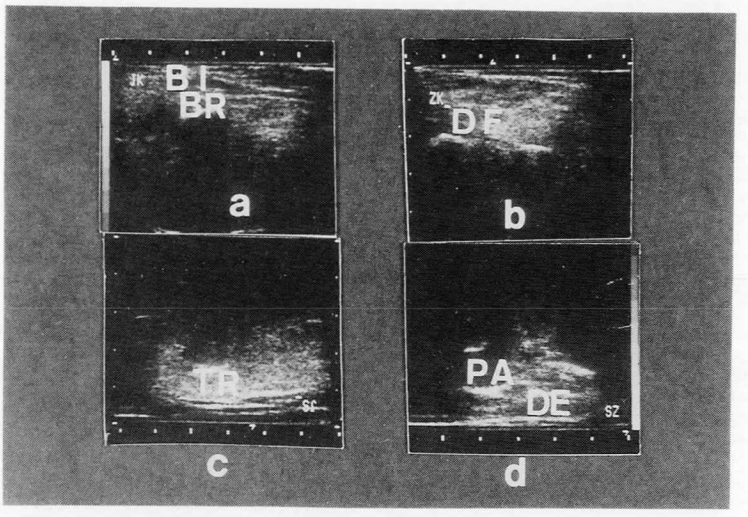


図2　12歳，上肢 stage 2 の DMD 男児の上肢エコー所見を示す。a：上腕屈側，b：前腕屈側，c：上腕伸側，d：前腕伸側を示す。略号は以下の諸筋を示す。
BI：上腕二頭筋，BR：上腕筋 DF：深指屈筋，TR：上腕三頭筋 PA：長母指外転筋，DE：指伸筋

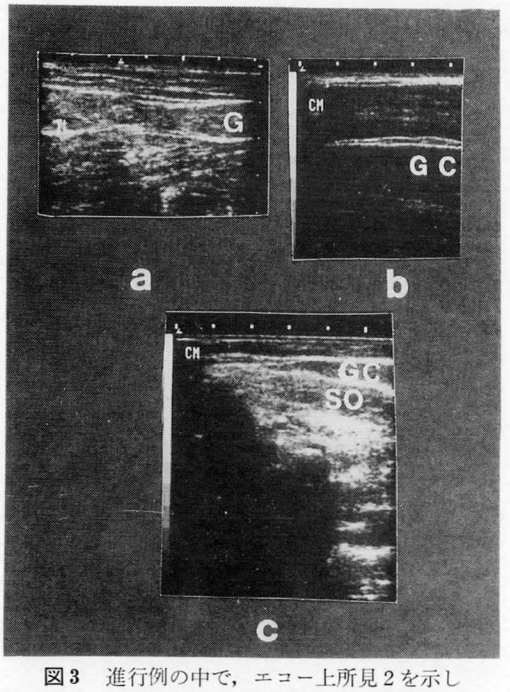


図3　進行例の中で，エコー上所見2を示した症例を示す。a：17歳，上田 stage 7 の DMD 男児における大腿内側面のエコー所見，b：同症例の大腿内側面を示す。c：24歳，，上田 stage 8 の DMD 男性における下腿内側面におけるエコー所見を示す。なお略号は以下の諸筋を示す。
G：薄筋，GC：腓腹筋，SO：ヒラメ筋

筋では，stage 2 以後の症例のほとんどが所見3を示し，早期より障害されることが示された。薄筋ではs tage 5 以下では所見2を示し，stage 6 以後では所見3を示すものが多い。

次に上肢の筋エコー所見と上肢機能障害度を表8に示したが，上腕二頭筋ではほとんどの症例で所見3を示し早期から障害され，指伸筋では stage 7 の症例の一部まで所見2を示し比較的進行が遅いことが示された。

表4は各筋のエコー所見と筋の平均 CT 値の相関を示したものであるが，所見2を呈した筋の CT 値はほとんどの場合0以上であり，進行例で所見2を呈したものの CT 値は－100前後であった。

考　案

超音波断層法の基本的な性質として次の諸点があげられる。1）簡便で頻回に施行でき，副作用なく，拘縮の有無にかかわらず利用できる。2）用いるプローベの周波数によって得られる所見が異なる。3）ビームを一定の方向，部位からいれるのは比較的困難である。

このような諸点にもとづき，今回の検討によって得られた結果は次の如くであった。

1）超音波断層法では，特に CT 値約0以上の

Table 2 Echo findings of each muscle: lower extremities

muscle	quadriceps		gracilis		gastrocnemius		case number
findings	2	3	2	3	2	3	
stage 1							
2	0	2	2	0	1	1	2
3							
4							
5	0	2	2	0	1	1	2
6	1	16	2	15	2	15	17
7	1	7	1	7	1	7	8
8	0	11	0	11	2	9	11
total	2	38	7	33	7	33	45

Table 3 Echo findings of each muscle: upper extremities

muscle	biceps		prof. digit. flexor		digit. extensor		total
findings	2	3	2	3	2	3	
stage 1							
2	0	2	0	2	1	1	2
3							
4	1	0	1	0	1	0	1
5	6	0	6	0	3	3	6
6	0	5	0	5	1	4	5
7	1	6	1	6	2	5	7
8	0	7	0	7	0	7	7
9	0	7	0	7	0	7	12
total	2	38	2	38	8	32	40

Table 4 Echo findings and CT number

muscle	quadriceps		gracilis		gastrocnemius	
findings	2	3	2	3	2	3
CT number						
40↑			2			
20—40			2			
0—20		1	2		1	1
−50—0		7		5		3
−100——50		7		4	1	8
−100↓	2	4	1	5		7
total	2	19	7	14	2	19

筋において，筋病変の程度がエコー輝度の差によって表現されうる。2）一部の進行例では，病変の進行によってむしろ筋組織が均一化し，エコー輝度が低くなる症例がみられた。

今回早期例の症例数が少なかったため，今後さらに症例を重ね，筋力テストとの相関，経過の把握における有用性などとともに検討したい。

文　献

1) O'Doherty DS, Schellinger D et al: Computed tomographic patterns of pseudohypertrophic muscular dystrophy: preliminary results. J Comput Assist Tomogr **1**: 482, 1977

2) Heckmatt, JZ, Leeman S et al: Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. J Paediatr **101**: 656, 1982.

3) 山田重昭，西村正明ら：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　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61年度報告書．p. 5

Myotonic dystrophy の脳機能

——ポジトロン CT による脳血流量および酸素消費率の研究——

班　員　向　山　昌　邦
国立精神・神経センター

共同研究者　横　井　風　児
国立精神・神経センター

要　旨

Myotonic dystrophy 患者5名の大脳の脳血流量（CBF）と酸素消費率（$CMRO_2$）を，ポジトロン CT を用いて $C^{15}O_2$ と $^{15}O_2$ の持続吸引法にて測定し，知能指数（WAIS）と比較した。

CBF と $CMRO_2$ は患者の知能，筋障害の程度に比例して低下していた。知能が正常で CT スキャン上脳萎縮のない症例の中にも両測定値が大脳皮質全体あるいは局所的に低下している例があった。この低下が大脳皮質神経細胞の数の減少によるものか，個々の神経細胞の機能障害によるものかの判定はできなかった。

目　的

筋強直性ジストロフィー（MTD）を含めた筋ジストロフィー症の筋肉については，従来，病理学的，生化学的あるいは電気生理学的に数多く検討が加えられてきており，その成果は枚挙にいとまがない。しかし MTD では，他の大部分の筋ジストロフィー症とは異なり，中枢神経系にも神経学的な異常が存在することがよく知られている。しかし，中枢神経系の病理学的検討や脳波，X線 CT 等の臨床的な検討はなされてきてはいるが，筋研究において従来得られてきた所見に比べて，中枢神経系の研究の成果は少ない。私共は，ポジトロン CT を用いて，MTD 患者の脳血流量（CBF）及び酸素消費率（$CMRO_2$）を測定することにより，臨床症状との関連を検討した。

対象及び方法

5名の MTD 患者を対象とした。5名の MTD の年令，性，罹患年数，筋萎縮の程度及び知能レベル，脳波所見を表1に記載した。

筋萎縮の程度評価では，（＋）は筋萎縮が軽度で日常動作は全て独力で可能なもの。（＋＋）は筋萎縮が中等度で，時に日常動作の中に介助が必要なもの。（＋＋＋）は筋萎縮が高度で全面的な介助を必要とし，移動は車イスを使用するものを指す。知能レベルは WAIS による評価であるが，どの症例も筋萎縮が存在するため，動作性評価は除外して，言語性検査のみで評価した。表1では，患者は WAIS 評価点の高得点のものより順番に上段から下段へと記載してある。また，被検者全員に頭部X線 CT を施行した。case 1 及び2は正常，case 3 及び4では軽度のシルヴィウス溝及び側脳室の拡大がみられた。case 5では中等度の大脳溝及び側脳室の拡大がみられた。

5名の MTD 患者に対するコントロールとして4名の正常人を測定した。方法は Frackowiak[1] らの $C^{15}O_2$ 及び $^{15}O_2$ の持続吸入法によった。CBF 及び $CMRO_2$ 値はいずれも OM line 45 mm 前後の基底核を含む大脳スライス

表1　症　　例

case	age & sex	duration (year)	muscle atrophy	intelligence (WAIS)	EEG
1	45 yo (female)	20	+	109	irregular α
2	55 yo (female)	19	+	101	irregular & slow α
3	47 yo (male)	29	+	84	irregular & slow α
4	42 yo (male)	24	++	69	irregular & slow α
5	55 yo (female)	50	+++	40	irregular & slow α

表2　測　定　値

	case 1				case 2				case 3				case 4				case 5			
	CBF		$CMRO_2$		CBF		$CMRO_2$		CBF		$CMRO_2$		CBF		$CMRO_2$		CBF		$CMRO_2$	
	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt
frontal cortex	54	52	5.3	5.1	52	50	5.0	5.0	40	38	3.4	3.2	33	35	2.9	3.1	23	29	1.9	2.3
temporal cortex	54	61	5.3	6.1	39	40	3.8	3.9	36	47	3.0	3.8	30	36	2.8	3.2	25	32	2.1	2.8
occipital cortex	39	36	3.3	3.4	32	32	3.1	3.0	35	35	3.0	2.8	29	30	2.0	2.1	22	20	1.8	1.8

正常人4名の CBF, $CMRO_2$ 値　CBF：45—62
$CMRO_2$：4.2—5.9
単位　CBF　ml/100 ml wet brain/min
$CMRO_2$　ml/100 ml wet brain/min

画像より測定した。

結　果

患者の CBF, $CMRO_2$ 値及び正常人の測定値は表2に示した。

case 1 では，知能レベルが正常であり，CBF, $CMRO_2$ とも前頭葉，側頭葉皮質では正常値を示すが，後頭葉ではやや低下傾向を示した。正常人でも閉眼状態での測定値は後頭葉で低下を示すことがあり，case 1 は CBF, $CMRO_2$ 値とも正常としてよい。case 2 では，WAIS では 100 を越えているにもかかわらず，両側前頭葉を除いて，び慢性に軽度の大脳皮質の CBF, $CMRO_2$ 値の低下を示している。case 3 は知能指数は正常下位であるが，び慢性に大脳皮質の CBF, $CMRO_2$ 値は軽度低下していた。case 4 では知能レベルは正常下限を下回るが，大脳皮質での CBF, $CMRO_2$ は軽度～中等度低下している。case 5 は最重症の症例で，知能指数も測定不能であるが，CBF, $CMRO_2$ 値もともに高度に低下していた。

考　察

CBF と $CMRO_2$ との相互関連については，従来非常に多くの基礎実験が蓄積されてきている。多くの動物実験から，正常動物では CBF と $CMRO_2$ は比例関係が保たれていることが証明されてきた。1976年，Raichle[2] らは，はじめて，正常ヒト脳についても CBF と $CMRO_2$ が比例しており，しかも CBF は $CMRO_2$ に規制されていることを証明した。細胞内における酸素消費はミトコンドリア内の電子伝達系の最終段階の化学反応（すなわち，水素原子と酸素の結合により水分子が形成される反応）に関与するのであり，$CMRO_2$ 値の低下はすなわち，ミトコンドリア内の電子伝達系の障害であり，細胞内の好気的エネルギー代謝の障害といえる。しかし，脳の局所について，正常脳あるいは病的脳における CBF と $CMRO_2$ との相互関係が明らかにされたのは PET の開発，応用以降のことである。Baron ら[3] は，PET によりヒト正常脳の CBF, $CMRO_2$ 及びグルコース消費率（CMRglc）を測定し，やはり局所 CBF の低下とともに局所 $CMRO_2$ は比例して低下

することを証明した。更に CBF の低下に伴い，metabolic rate (=$CMRO_2$/CMRglc) も比例して低下する，すなわち，CBF の低下に伴い，$CMRO_2$, CMRglc 共に低下するが，$CMRO_2$ の低下が CMRglc の低下に比してより高度であることを実証した。

今回の検討から下記の如き結果がみられた。第1に，MTD 患者の知能障害及び筋萎縮の程度に比例して CBF，$CMRO_2$ は低下しているが，脳波異常とは無関係であった。第2に，知能レベルが正常範囲内で X-CT 上脳萎縮が存在しない MTD 症例中でも，CBF，$CMRO_2$ 値が正常のもの，部分的に低下しているもの，あるいは軽度ながらび慢性に低下しているものがみられた。

MTD の中枢神経系の病理所要については種々報告がなされている[4,5]が，次のようにまとめることができよう。すなわち，① Pachygyria ② poor lamination of cerebral cortex ③ neuronal heterotopia ④ diffuse neuronal loss in cerebral cortex 等の所見である。これらの病理的所見のうち，$CMRO_2$ 及び CBF 値に影響を与える因子として④の大脳皮質における細胞数の減少があげられる。PET によって測定される CBF と $CMRO_2$ は脳の単位体積当たりの値であり，決して個々の神経細胞の機能を反映したものではない。従って，MTD 患者における CBF，$CMRO_2$ の値の低下は，大脳の単位体積当たりの細胞数の低下によるものか，あるいは個々の大脳皮質を形成する神経細胞の機能低下によるものか，今回のデータのみからは判断できない。しかし，今回の被検者の内，軽症例は X-CT 上大脳萎縮はみられず，従って，大脳皮質における神経細胞減少は非常に少ないか，あるいはないと考えられる。この点から，$CMRO_2$ の低下はミトコンドリア内の好気的エネルギー代謝の障害によるものと考えられる。CBF 及び $CMRO_2$ の低下は，代表的な中枢性変性疾患である Alzheimer 病の PET による研究でも同様に報告されており，神経細胞の変性過程に共通した一側面である可能性がある。Kark ら[6]は，わずかの症例であるが，MTD の生検筋を用いて，筋のピルビン酸酸化 (pyruvate oxidation) について検討し，MTD において pyruvate oxidation が障害されていることを報告している。ピルビン酸の酸化はミトコンドリア内でおこなわれるが，もし MTD において筋肉及び大脳の生化学的な病態が共通であるとすれば，大脳における $CMRO_2$ 値の低下はミトコンドリア内のピルビン酸代謝障害によって起こる好気的エネルギー代謝障害に基く続発的な生化学的異常とも考えられる。また，MTD の中枢神経系においては，脳血管の病理学的異常所見はみられないことも含めて考察すると，MTD 患者の CBF の低下はこの $CMRO_2$ の低下によって規制された二次的な変化と考えられる。

文　献

1) Frackowiak RSJ, Lenzi GL: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism in man, using ^{15}O and positron emission tomography: theory, procedure and normal values. J Comput Assist Tomogr **4**: 727-736, 1980

2) Raichle ME, Grubb RL et al: Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: in vivo study in man. Arch Neurol **33**: 523-526, 1976

3) Baron JC, Rougemont D et al: Coupling between cerebral blood flow, oxygen consumption and glucose utilization: its study with positron tomography. in Positron Emission Tomography, Alan R. Liss, Inc, p. 203-218, 1985

4) 富　英明，向山昌邦他：透明中隔欠損，脳室拡大，頸椎後縦靱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**: 437-442, 1986

5) 村上俊一：筋緊張性ジストロフィー症．臨床と病理**5**: 288-295, 1987

6) Kark RAP, Blass LP et al: Pyruvate oxidation in neuromuscular disease. Neurology **24**: 964-971, 1974

SPECT による Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の心機能の評価

班　員　渋　谷　統　寿
国立療養所川棚病院
共同研究者　田　村　拓　久，広　瀬　洋　一
本　村　政　勝，金　沢　　一
国立療養所川棚病院

要　旨

Duchenne型筋ジストロフィー症20例に^{201}Tl心筋SPECTを施行し，ブルズ・アイ法を用いて心筋障害の定性的解析と虚血率を算出した。また，^{99m}Tc心プールシンチグラフィー及び24時間心電図により心機能の定量的評価を行った。

全症例に左室心筋虚血を認めた。虚血は側壁，特に心尖部側に強く，多くは前壁から中隔にも及んでいた。しかし，虚血率，左室駆出率及び心室性期外収縮総数は，骨格筋機能障害度や年齢との相関はなかった。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）の多くは呼吸不全により若年で死亡する。一方，骨格筋と同様に心筋の変性により心不全で死亡する症例も存在する[1)2)]。

この心筋病変の解明に向け，多くの心機能検査が行われているが，近年，核医学の飛躍的進歩により，心筋病変を非侵襲的に描出し，多方向より解析することが可能となった。私達は，Single Photon Emission Computed Tomography（SPECT）を用いて，^{201}Tl心筋シンチグラフィーをブルズ・アイ法で解析し，立体的な心筋病変部位を平面上に投影表示することにより詳細な形態学的検討を行った。また，^{99m}Tc心プールシンチグラフィーと24時間ホルター心電図により，DMD の左心機能を評価した。

対象・方法

対象：当院に入院中の DMD 20例を対象と

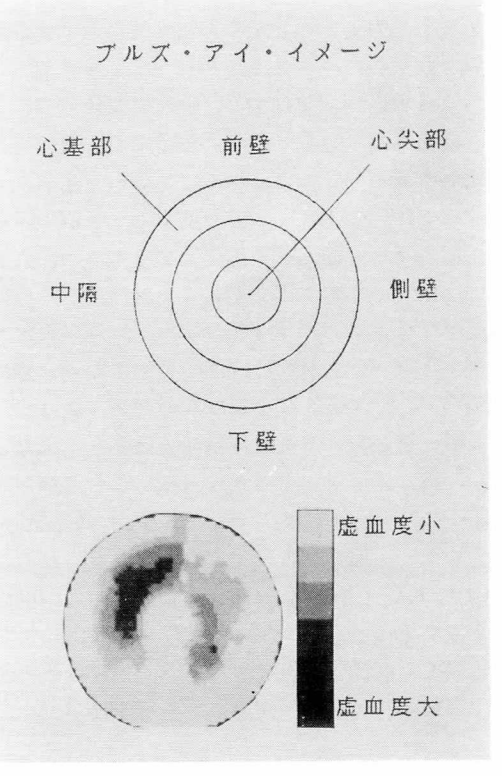


図　1

した。患者の年齢は8才—22才（平均14.0才）で，厚生省班会議分類による骨格筋機能障害度は，II—VIII度である。

方法：GE 社製 Starcam 400AC/T による RI 検査を施行した。心筋シンチグラフィーでは，安静仰臥位にて ^{201}Tl を 2 mCi 静注し，10分後より RAO 45°-LPO 45° 1方向30秒，32方向についてデータ収集を行った。ブルズ・アイ法は，体軸横断断面像よりスライス厚 6.4 mm の心筋短軸断面像を再構成し，心尖部より心基部までの全短軸断面像について circumferential profile analysis を行い，心尖部を中心に同心円上に左室を表示したものである[3]。ブルズ・アイ・イメージに対応する各左室部位及びブルズ・アイ・イメージによる虚血度の関係は図1の如く表示される。ここでは，心筋血流または viability の低下を虚血として表現した。更に，正常な血流分布に対し標準偏差 2.5 以下の領域をイメージ上にブラックアウトとして表示し，そのピクセル数をブルズ・アイ・イメージの全ピクセル数で除したものを虚血率とした。

心プールシンチグラフィーでは，ピロリン酸 10 mg 静注，20分後に ^{99m}Tc 20 mCi を急速静注し，RAO30° の方向でファーストパス法を行ない，引き続き 15 分後より，心電図同期によるマルチゲート法を用いて，左室駆出率を算出した。方向は，LAO30° −40° 頭側 10° である。1心拍につき 24ゲートに分割し，600 心拍をデータ収集した。

24時間心電図は，日本光電製 DMC3000 を用

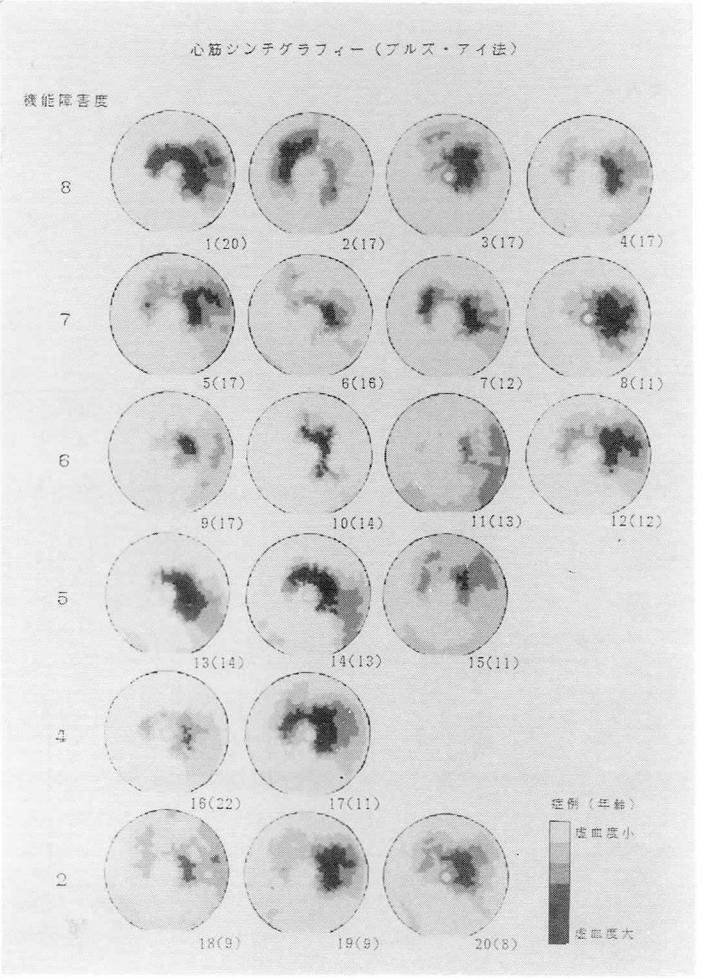


図 2

い，圧縮心電図法により心室性期外収縮（VPC）の解析を行った。

結　果

① ^{201}Tl 心筋シンチグラフィー（ブルズ・アイ法）

左室心筋虚血は全症例に認められ，すべて側壁を含んでいた。虚血は，心尖部に強く，前壁・中隔にも波及している症例もあった（図2）。強い虚血は，骨格筋機能障害度の低い症例や若年者にも存在し，虚血率と年齢や骨格筋機能障害度との相関はなかった（図3）。

② ^{99m}Tc 心プールシンチグラフィー（マルチゲート法）

左室駆出率は加齢とともに低下する傾向を

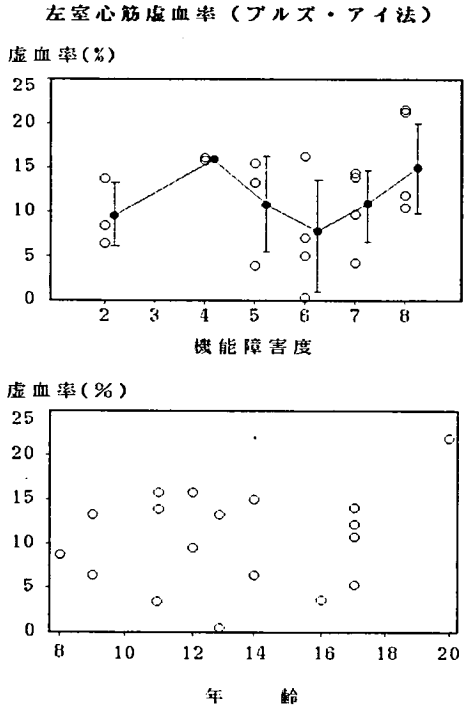


図　3

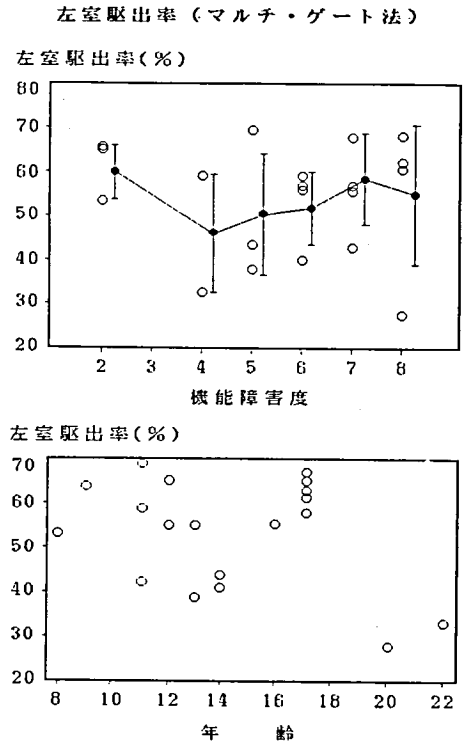


図　4

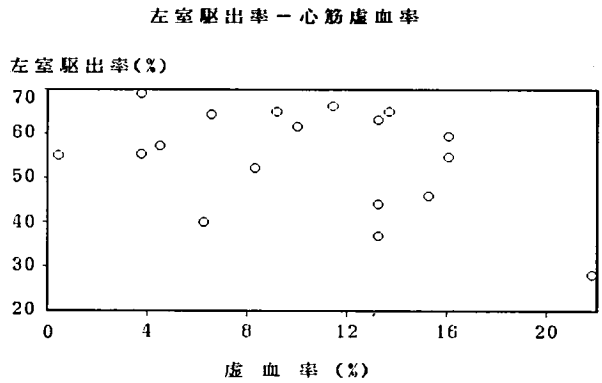


図　5

示したが，骨格筋機能障害度との関連はなかった（図4）。

しかし，虚血率が大きくなるにつれて左室駆出率は低下する傾向がみられた（図5）。

③ 24時間心電図

VPC 総数は，0-1622個と比較的少なく，骨格筋機能障害度や年齢と明らかな関係はなかった。

重症度別では，3例に連発を認め，うち1例に10連発の心室頻拍がみられた。

虚血率は，VPC 総数や重症度とに相関を示さなかった。

考　案

私達は，ブルズ・アイ法による DMD の心筋障害度とマルチゲート法による左室駆出率，24時間心電図記録による心室性期外収縮を同時に測定し，左室機能の解析を行った。

心筋虚血は全症例にあり，左室側壁，特に心尖部側に強く，多くは前壁・中隔にも及んでいることを明らかにした。これは，DMD の心筋障害が左室後・側壁より発生し，前壁・中隔に進展するという今までの報告[4)5)6)7)]とほぼ一致するものであるが，今回の解析では，より心尖部側に強い心筋障害が存在するという新しい知見も得た。また，心筋障害は骨格筋機能障害度の低い症例や若年者にも多く存在し，極めて早期より認められることは新しい所見であり，若年心不全死の一病因として注目される。

左室駆出率では，心エコー法と同様に加齢[8)]や虚血率の増大とともに低下する傾向を示した。

VPC 総数は少ない症例が多く，骨格筋機能障害度や年齢との関係は明らかではなかった。しかし，VPC 総数とは無関係に心室頻拍を有する症例も存在することは注意を要する。

心不全死の多くはより若年者であり，予後が悪いことから，心不全の早期診断と的確な早期治療は重要であるが，DMD の心筋障害の早期診断には今回私達が用いたブルズ・アイ法は極めて有用である。

まとめ

1．Duchenne 型筋ジストロフィー症の左心機能を，SPECT を用い解析した。

2．全症例に左室心筋虚血を認めたが，心筋虚血は，側壁特に心尖部側に強く，多くは前壁・中隔にも及んでいた。

3．虚血率・心室性期外収縮総数と骨格筋機能障害度・年齢との相関はなかった。

4．Duchenne 型筋ジストロフィー症における心筋障害は，ブルズ・アイ法により早期に診断可能である。

参考文献

1）宮谷信行，矢沢良光ら：比較的若年で心不全に陥った Duchenne 型筋ジストロフィーの1例．神経内科　**15**：590，1981

2）山井靖子，岩野健造ら：心不全を主症状とし，骨格筋の変化が軽度な進行性筋ジストロフィー症の1剖検例．医療　**38**：911，1984

3）久田欣一：SPECT の臨床，金原出版，1986，p. 101

4）Kenneth A. Frankel, Robert J. Rosser: The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. Human pathology　**7**：375，1976

5）上松治義，横田充弘ら：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．日内会誌　**71**：35，1982

6）弓　幸史，内山隆久ら：進行性筋ジストロフィーの心機能．日大医誌　**44**：223，1985

7）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 ^{201}Tl 心筋 SPECT．核医学　**22**：1353，1985

8）本多瑞枝：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心機能の経年的観察；死亡例と生存例の比較．千葉医学　**61**：187，1985

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

——第4報 ^{201}Tl 心筋 SPECT, RI 心 angiography による定性的及び定量的評価——

班　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院

共同研究者　長　町　茂　樹[1)]，井　上　　忍[2)]，諸　冨　康　行[3)]
[1)] 国療宮崎東病院放射線科　[2)] 国立療養所宮崎東病院小児科　[3)] 国立療養所宮崎東病院内科

要　旨

昭和59年から4年間にわたり Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD）に対して ^{201}Tl-SPECT, Rl 心 angiographyを行い左心機能及び左心形態の経年変化について検討した。

^{201}Tl-SPECT では 12, 3歳頃より低灌流域を認め加齢とともに拡大した。RI 心 angiography では15, 6歳頃より左室壁運動の異常を認めた。また同時に ^{201}Tl-SPECT では左室心筋容積（以下 LVMV), RI 心 angiography では Ejection fraction（以下 EF), Cardiac index（以下 CI), Stroke volume index（以下 SVI）を求めた。これらの検査結果の経年変化を観察する事により予後の推定および今後用いられる薬物療法の判定が可能と思われた。

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 ^{201}Tl-SPECT 及び Rl 心 angiography を用いてその有用性を検討してきた[1~3)]。本年度は4年間のまとめとして ^{201}Tl-SPECT では低灌流域の進展の程度，Rl 心 angiography では左室壁の動きを含めた左心機能の経年的な変化について評価し，また心電図所見との対比を行った。

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 患者12名で，年齢は昭和59年当時9～21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例を対象群とした。

2．検査方法

心筋 SPECT では安静時に ^{201}Tl 約 4 mCi を静注し10分後より回転型ガンマカメラ ZLC 7500を用いて撮像を開始した。撮影条件は1方向30秒，32方向 RAO 45°～LPO 45° の 180° でデータ収集し，処理はシンチパック 70A を用いた。

RI 心 angiography では first pass 法にて ^{99m}Tc-HSA20mCi を右前肘静脈より急速静注し 300 msec/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法により，左前斜位及び左側面より 30 msec/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 にて行った。

3．検討項目

1）^{201}Tl-心筋 SPECT

定性的に低灌流域の分布を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。また定量的評価には前回に用いた方法[1)3)]にて左室心筋容積（以下 LVMV）を算出した。

2）RI 心 angiography

定性的には平衡時法により左室壁運動の評価を行い，定量的には左心拍出能の指標として，first pass 法により cardiac index（以下CI），stroke volume index（以下 SVI）を平衡時法により ejection fraction（以下 EF）を求めた。

3）心電図

核医学検査と対比させる目的で核医学検査と同時期に標準12誘導心電図を記録した。

結　果

1）^{201}Tl 心筋 SPECT

定性的評価の結果を Table 1 に示した。低灌流域を軽度に認めるものを mild, 心筋全層の2分の1以下のものを moderate, 2分の1を越

Table 1 Summary of the results on ^{201}Tl-SPECT

Case	Age	Stage	Hypo-activity area					
			Apex	Sept	Ant	Lat	Inf	Post
1. S.N.	9	II						
	11	VI						+
	12	VI					+	+
2. S.T.	10	II						
	12	VI					+	
	13	VI			+	+	+	+
3. T.M.	10	II						
	12	VI	+		+		+	+
	13	VI	+		+	+	+	+
4. M.S.	10	V						
	12	VI						+
	13	VI				+		+
5. H.I.	13	V						+
	15	VI	+			+	+	++
	16	VI	+		+	++	++	++
6. K.M.	14	VI				+	+	+
	16	VII	+			+	+	++
	17	VII	+		+	++	++	+++
7. S.O.	14	VII			+	+		+
	16	VII	+		+	+		++
	17	VII	+		++	++	+	++
8. R.K.	15	VII	+		+		+	+
	17	VII	++		+	+	++	++
	18	VII	++	+	++	+	+++	+++
9. Y.S.	17	VII	+++	+++	++	+++	+++	+++
10. I.N.	20	VIII	+		++	+++	+++	+++
11. Y.K.	20	VIII	+		++	++	+++	+++
12. T.T.	20	VIII	++			++	+++	+++

+ : mild　++ : modern　+++ : severe

えるものを severe とした。軽度の変化は11〜12歳頃より始まり主に後壁，下壁に認められるが，これらが著名な変化を来すのは主に15歳以後であった。なお case 9〜12 は初回の検査後1年以内に死亡した。

LVMV の結果を Table 2 に示す。昭和59年の 165.1±41.0 ml と比較し昭和61年 185.6±32.4 ml 昭和62年 211.4±56.6 m*l* と有意差は認めないものの増加傾向を認めた。その加齢による変化を Fig 1 に示す。増加する群と殆ど変化の無い群が認められたが，20歳以上まで生存し得た3例はいずれも LVMV の値は 200 m*l* 以下であったのに対し，17歳で死亡した case 9 の LVMV は374.6 m*l* と著名な高値を示した。

2）RI 心 angiography

定性的評価では14歳以後より壁運動の異常がみられ特に後壁に認められるが，その変化が著名になるのは17歳以後であった（Table 3）．Cl, SVl, EF の3つのパラメータの値は経年的に進行性に低下し特に Cl は各年毎に有意に低下した（Table 4）．その加齢に伴う変化では増減を繰り返すもの，早期より階段状に低下するものがあり個体差がみられるが，いずれも4年間で低下を認めた（Fig. 2）．

Table 2 LVMV

parameter	control (n=8)	DMD (n=8) S. 59	S. 61	S. 62
LVMV〔ml〕	157.8±21.5	165.1±41.9	185.6±32.4	211.4±56.6

Table 3 Summary of the results on RI cardioangiography

Case	Age	Stage	Abnormal wall motion Apex	Sept	Ant	Lat	Inf	Post
1. S.N.	9	II						
	12	VI						
2. S.T.	10	II						
	13	VI						
3. T.M.	10	II						
	13	VI						
4. M.S.	10	V						
	13	VI						
5. H.I.	13	V						
	16	VI					+	+
6. K.M.	41	VI						
	17	VII					+	+
7. S.O.	14	VII				+		+
	17	VII	+		+	++	+	++
8. R.K.	15	VII	+		+			+
	18	VII	++	+	+	++	++	++
9. Y.S.	17	VII	++	++	++	++	++	++
10. I.N.	20	VIII	++	++	++	++	++	++
11. Y.K.	20	VIII	+	++	+	++	+	+
12. T.T.	20	VII					+	+

+ : hypokinesis ++ : akinesis

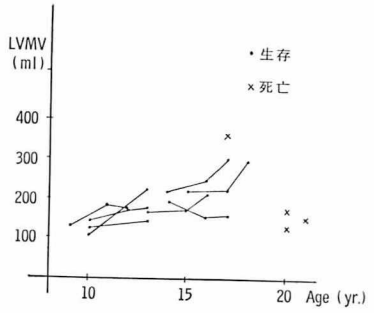


Fig. 1 LVMV の加齢による変化

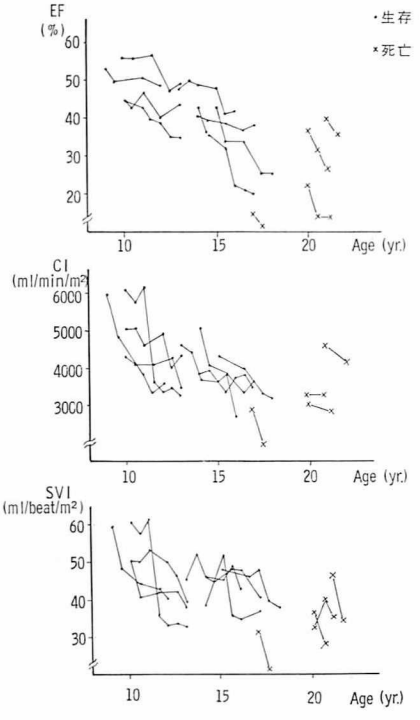


Fig. 2 EF, CI, SVI の加齢による変化

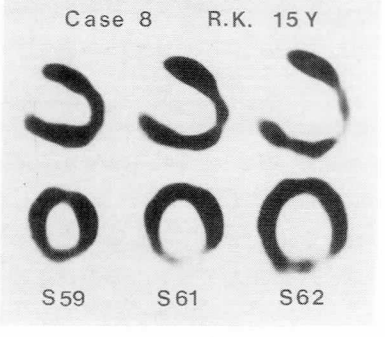


Fig. 3

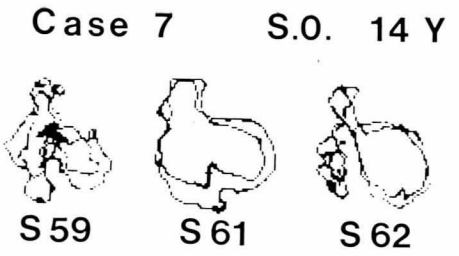


Fig. 4

3）心電図

DMD の心電図所見については多くの報告があるが[4~7]，今回は代表的な6つの所見の有無を判定した（Table 5）．後壁の灌流低下を示すと思われる V1 におけるR波の増高は全例に認めるものの側壁の病理変化を示す1，aV_L の変化や前壁の病理変化を示すV 1～4の変化は14歳以後の1部の症例のみにしか認めなかった。

4）症例

〔症例-case 8〕（Fig. 3）

18歳，stage Ⅶ→Ⅶ，昭和59年の ^{201}Tl-SPECT image では前壁，後壁，下壁及び心尖部に軽度の低灌流域を認めるが，加齢と共に広範化し昭和62年にはその変化は著しく特に後壁，下壁に著名である。

〔症例-case 7〕（Fig. 4）

17歳，stage Ⅶ→Ⅶ，昭和59年の RI 心 angiography の image では左室壁運動の低下は認めないが，徐々に収縮時と拡張時の差が無くなり昭和62年では中隔と心尖部の一部を除いてほぼ akinesis の状態である。

考　察

DMD 患者においては骨格筋障害に加え心筋にも細胞変性，線維化を主体とした障害が出現し[8~10]，その結果心不全に至る場合がしばしばみられる[10,11]。発知は DMD 患者の直接死因のうち4分の1はうっ血性心不全であり心病変が死因と何らかの関係があったものを含めると過半数に達すると報告している[10]。また心筋の変化は必ずしも骨格筋の変化の程度とは相関しないという報告もあり[12]，心筋障害の正確な評価は DMD の診療に重要な意義を持つものと

Table 4 Cl, SVI and EF

parameter	control (n=8)	DMD (n=8) S. 59	S. 61	S. 62
Cl (m*l*/min/m²)	4164±434	4900±729	4054±507	3503±414
SVI (m*l*/beat/m²)	61.0±8.3	50.8±8.2	43.8±5.7	39.2±2.4
EF (%)	55.4±6.7	46.8±4.9	39.4±12.2	37.5±10.3

† (S. 59 vs S. 61), †† (S. 61 vs S. 62), * (S. 59 vs S. 62)

n.s. (S. 59 vs S. 61), n.s. (S. 61 vs S. 62), ** (S. 59 vs S. 62)

** (S. 59 vs S. 61), n.s. (S. 61 vs S. 62), ** (S. 59 vs S. 62)

* $p<0.001$ ** $p<0.02$ † $p<0.02$ †† $p<0.05$

Table 5 Summary of the results on ECG

Case	Age	Stage	$R(V_1)$ ≧1mV	$R/S(V_1)$ ≧1mV	Q wave in I·aVL	$R(V_{5-6})$ ≦1mV	Q wave in V_{1-4}	Deep Q in V_{5-6}
1. S.N.	9	II	+	+	−	−	−	−
	12	VI	+	+	−	−	−	−
2. S.T.	10	II	+	−	−	−	−	−
	13	VI	+	−	−	−	−	+
3. T.M.	10	II	+	+	−	−	−	−
	13	VI	+	+	−	−	−	−
4. M.S.	10	II	+	−	−	−	−	−
	13	VI	+	−	−	−	−	−
5. H.I.	13	V	+	+	−	−	−	−
	16	VI	+	+	−	−	−	−
6. K.M.	14	VI	+	+	−	−	−	−
	17	VII	+	+	−	−	−	−
7. S.O.	14	VII	+	+	+	−	−	−
	17	VII	+	+	+	−	−	−
8. R.K.	15	VII	+	−	+	−	−	−
	18	VII	+	−	+	−	−	−
9. Y.S.	17	VII	+	+	+	−	−	+
10. I.N.	20	VIII	+	+	+	−	+	+
11. Y.K.	20	VIII	+	+	+	−	−	+
12. T.T.	20	VIII	+	+	+	+	−	+

+ : positive − : negative

考えられる。

現在，心筋障害の評価の手段として心電図[4~7]，心エコー[12~14]等が用いられ，その有用性が報告されているが，心臓核医学の発展に伴い心筋シンチ[15,16]，RI 心 angiography[17]による報告も散見される。

我々の施設においても昭和59年から昭和61年までの3年間に^{201}Tl-SPECT 及び RI 心 angiography を用い DMD の心筋障害を評価したが[1~3]，今回は新たなデータの蓄積に加え心電図との対比を含めた心筋障害の経年的変化を分析した。

^{201}Tl-SPECT は今回は4年前と比較して低灌流域は広範囲に分布しており，全例とも6つに分けた領域のうち2ヶ所以上に及んでいた。灌流の低下が後，下壁に始まり病変の進行につれて全周性に広がることは諸家の報告と一致するところである[8~10]。

また病理学的には心筋梗塞後の変化と異なり外層から線維化が始まるとの報告があるが[8~10]本検査においても主に外層より欠損が進行する傾向が認められた。この点 DMD における線維化のメカニズムが虚血性心疾患とは異なる可能性を示唆する所見であり，DMD に対する本検査の有用性の一つの根拠である。

LVMV については値の上昇する群と変化の少ない群があるが，この点について発知は心重量の増加した群では心重量の減少した群や変化の無い群に比して心筋の変性が著名で平均死亡年齢が低いと報告しており[10]，心重量の大部分を占める LVMV の増減は DMD の予後に影響するものと思われる。自験例においても17歳で死亡した case 9 の LVMV は 374.6 ml と極端に高く死因はうっ血性心不全であった。これに対し20歳以上まで生存し得た case 10～12 の3例の LVMV はいずれも 200 ml 以下で死因は3例とも感染症に伴う呼吸不全であった。これらの結果からも LVMV が早期に上昇する群は変化の少ない群と比較し予後不良である可能性が示唆される。

左室壁運動については現在まで超音波検査による報告がなされており，Goldberg は異常壁運動が左室後壁に最初に出現し次第に下壁に広がると述べている[18]。我々の用いた RI 心 angiography による検討でも後壁，下壁より壁運動の低下が出現し次第に前壁，心尖部へと進展する傾向が認められた。壁運動の低下の出現するのは ^{201}Tl-SPECT にみられる低灌流の出現時期よりやや遅れ14歳以後であり，形態異常が機能異常に先行するものと思われる。

EF, SVI, CI については，いずれも4年間で有意に低下し，諸家の報告と一致した[12,14,17]。大城らは進行した症例では EF の一時的に改善する例も認めたと報告しており[17]，その原因の一つとして ADL 低下による心負荷の軽減をあげている。自験例においても早期より階段状に低下する群と増減を繰り返す群があり，後者については ADL の低下に伴う末梢循環の需要の低下，心筋は萎縮傾向にある一方なお心血管系は発育し得る状態にある事等の DMD における循環機能の特殊性の影響が考えられる。

最後に心電図所見であるが ^{201}Tl-SPECT の所見と対比する必要上 Table 4 に示す6つの所見に絞って検討した。R (Vl)≧1 mV, R/S (Vl)≧1, Deep Q in V5, V6 を左室後壁病変とすると Case 1～4 は昭和59年の ^{201}Tl-SPECT 上では陰性であるが，心電図上はすでに陽性である。これに対して昭和62年の検査においては ^{201}Tl-SPECT 上前壁に線維化が及んでいると思われる所見を呈していても，心電図上は V1-4 にQ波を認めない場合が大部分にみられ前壁病変を的確に表現していない。飯田らは広範囲心筋線維化例の場合，心電図はしばしば心筋病変を過少評価する可能性を報告している[19]，我々の検討でも同様の傾向を認めた。しかしながら後壁病変については核医学検査上異常を認めない早期より心電図上異常所見がみられる場合が多々あり今後の検討を要する。

今後 digitalization を含む心庇護療法の導入にあたっての開始時期や投与量の決定，効果判定等の必要からも心電図等の従来の検査に加え心臓核医学検査を施行する意義は極めて大きいものと思われる。

まとめ

DMD 12例に対し ^{201}Tl-SPECT 及び RI 心 angiography を施行し，左室心筋低灌流域の進行性の拡大，左室壁運動の低下，左心拍出能の進行性の低下が認められた。心臓核医学検査により DMD の予後推定に有用な情報が得られた。

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—^{201}Tl 心筋 SPECT による定性的および定量的評価—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 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—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
3) 井上謙次郎，長町茂樹ら：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—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140-144, 1987
4) Perloff JK, Roberts WC et al: The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. Am J Med **42**; 179-188, 1967
5) Girlroy J, Cahalan JL et al: Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progresslve muscular dystrophy. Circulation **27**; 484-493, 1963
6) Perloff JK, De Leon AC Jr et al: The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. Circulation **323**; 625-648, 1966
7) Slucka C: The electrogardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. Circulation **38**; 933-945, 1968
8) Frankel KA, Rosser RJ: The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: Epimyocardial fibrosis. Human pathology **7**; 375-385, 1976
9) 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
10) 発知紀之：進行性筋ジストロフィー症 (DMP) の心の病理学的研究．四国医誌　**31**; 295-310, 1975
11) Berenbaum AA, Horowitz W: Heart in volvement in progressive muscular dystrophy-Report of a case with sudden death. Am Heart J **51**; 622-627, 1956
12) 吉村力也，赤星隆一郎ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の心機能—心エコー図による検討—．医療　**41**: 698-701, 1987
13) Ishikawa K, Kanemitsu H et al: Ech ocardiographic study of the Duchenne type of progressive muscular dystrophy. Jpn circ J **45**; 295-301, 1981
14) 岩田真朔，渋谷信治ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症の心機能—第一報心エコー図による検討—筋ジストロフィー症の臨床病態及び疫学的研究 昭和54年度研究報告書189-195, 1980
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) 山本秀平，外畑巌ら：^{201}Tl 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
17) 大城盛夫，末原雅人ら：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—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 145-149, 1987
18) Goldberg SJ, Stern LZ et al: Serial two dimensional echocardiography in Duchenne muscular dystrophy. Neurology **32**, 1101-1105, 1982
19) 飯田光男，印東利勝ら：^{201}Tl Emission CT による筋ジストロフィー症患者の心筋線維化病変の評価：標準12誘導心電図との対比検討—筋ジストロフィー症の疫学，病態及び治療開発に関する検討，昭和59年度研究報告書 113-116, 1985

Ⅱ. 臨床病態

B. 生化学

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
Ⅱ-B　生化学

Myotonic dystrophy における内分泌異常：インスリン抵抗症

班　員　葛　谷　英　嗣
京都大学第2内科

myotonic dystrophy は，下垂体系，性腺系，膵内分泌系，副甲状腺系など広範な内分泌系の異常を伴うことが知られている。このような内分泌系の異常がいかなる機序によっておこっているかに関する研究は，myotonic dystrophy の基本的な異常を解明する上に重要であるし，またこのような広範な内分泌異常が，myotonic dystrophy の病態や臨床症状にどのように関与しているかは極めて興味あることと思われる。

我々は，過去3年にわたるプロジェクト研究では主に myotonic dystrophy に伴う高インスリン血症をとりあげて，調査・研究をすすめてきた。そこで今年度はこれらの成績をまとめて，これからの研究の方向を明らかにした。

1．高インスリン血症の成因

1968年，Huff らによって始めて myotonic dystrophy に高インスリン血症を合併することが報告された。この高インスリン血症は，いわゆる空腹時血中インスリン濃度は正常であることが多いが，ブドウ糖負荷に対して過剰のインスリン反応を示すのが特徴である。我々の調査では，52名の患者で高インスリン血症は軽度のものを含めると約70％にみられた[1]。このように myotonic dystrophy にみられる内分泌異常のなかでも高インスリン血症はかなり頻度の高いものといえる。我々は euglycemic glucose clamp 法により，一定速度でインスリンを注入し，その際のブドウ糖代謝速度 glucose disposal rate（主に筋肉における glucose disposal rate をあらわす）を測定し，myotonic dystrophy の患者ではインスリンに対する sensitivity が低下していることを報告した[2]。このように高インスリン血症はインスリンの作用障害があるため，二次的に膵β細胞からインスリン分泌が亢進しているためといえる。

インスリンは肝・筋肉・脂肪などの標的細胞で先ず細胞表面にある受容体に結合し，その後いくつかの過程を経て始めてその作用を発現する。myotonic dystrophy ではこれらの過程のいずれかの部位で先天的あるいは後天的に異常がありインスリン作用の障害が起っている。これらの部位のうち，myotonic dystrophy では，以前から，主に患者の単球を用いてインスリン受容体の異常が報告されてきた。インスリン受容体の遺伝子も myotonic dystrophy の病因遺伝子と同じ第19番目の染色体にある。もし両者の遺伝子が互いに近隣した位置にあるなら，DNA sequence の deletion の如く異常により myotonic dystrophy とインスリン受容体の異常を同時にきたすことも考えられるわけである。myotonic dystrophy ではたしてインスリン受容体の異常があるか否か，我々は9名の患者を対象に赤血球・培養皮膚線維芽細胞，EB virus で形質変換したリンパ球を用いてインスリン結合を調べた（表1）。myotonic dystrophy では赤血球（3×10^9 cells/ml）へのインスリン結合はコントロールに比し低下しており，（5.6±0.5％ vs 8.4±0.2％，$p<0.01$），Scatchard 解析から，この結合の低下は受容体のインスリンに対する親和性の低下（$Ke=1.7\pm0.3M^{-1}$ vs $2.8\pm0.2M^{-1}$）によることが明らかとなった。同様の傾向は培養皮膚線維芽細胞でも認められた。培養細胞では in vivo の環境因子に基づくインスリン受容体の変化を除外してインスリン結合をみることが可能である。従って培養皮膚線維芽細胞でも赤血球と同様にイ

表1　Myotonic Dystrophy: Insulin Binding Studies

	Maximal ^{125}I-Insulin Binding (%)		
	RBC	Cultured Fibroblast	Cultured Lymphocyte
Patient			
M-1	5.4	0.15	4.2
M-2	4.5	0.13	6.9
M-3	4.4	0.14	3.6
M-4	8.6	0.15	6.8
M-5	4.5	—	4.7
M-6	4.0	0.18	10.4
M-7	6.9	0.17	7.3
M-8	6.7	0.21	6.9
M-9	5.5	0.18	6.5
Myotonic Dystrophy	5.6±0.5* (Ke=1.7±0.3M^{-1})	0.16±0.01* (ID_{50}=11.1±0.8 ng/ml)	7.8±0.8 (Ke=2.3±0.2 M^{-1})
Normal Control	8.4±0.2 (Ke=2.8±0.2M^{-1})	0.20±0.01 (ID_{50}= 8.5±0.5 ng/ml)	8.1±1.4 (Ke=2.3±0.3 M^{-1})

mean±SEM　*$p<0.01$

ンスリン受容体の結合親和性の低下を認めるということは myotonic dystrophy ではインスリン受容体の genetic な異常が存在していることを示唆しているといえる。我々はこの点をさらにたしかめるため，EB virus-transformed lymphocyte を用いてインスリン結合を検討した。Bリンパ球にはインスリン受容体がないが，これを EB virus で形質転換すると細胞膜にインスリン受容体が発現される。こうしたインスリン受容体は宿主の遺伝的特質をよくそなえているといわれている。表1に示すように9名の myotonic dystrophy の患者の EB virus-transformed lymphocyte のインスリン結合は，個々の例でみると低いものも見られるが，平均値はコントロールとの間に差を認めなかった。またインスリン受容体の結合親和性にもコントロールとの間に差がなかった。受容体のインスリン結合活性のみならずインスリン受容体βサブユニットのインスリンによる自己リン酸化も正常で，受容体キナーゼ活性にも異常がないと考えられた。以上のような結果から myotonic dystrophy におけるインスリン作用障害の一因として，インスリン結合の低下が関与している可能性は高いといえる。しかし，EB virus-transformed lymphocyte ではインスリン受容体に異常を認めなかったこと，個々の例でみると，これら3種の細胞のインスリン結合の低下がかならずしも平行していないことから，myotonic dystrophy では，インスリン受容体分子に genetic な異常があるというより，受容体をとりまく細胞膜の異常のため二次的に受容体の結合親和性が低下しているのではないかと考えられた。我々はさらに患者の EB virus-transformed lymphocyte から DNA を抽出し12種類の制限酵素で digestion 後ヒトインスリン受容体 cDNA (EcoR I site より3′ 側の 4kb) をプローブとして Southern blot analysis を行ったが患者の DNA fragment のパターンはコントロールと変らず myotonic dystrophy に特異的な restriction fragment length polymorphism は認めなかった。このような成績からも 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た。

今後 myotonic dystrophy におけるインスリン作用障害の機序をさらに明らかにしていく為には是非，インスリン標的組織として特に重要である筋肉を用いての検索が必要であろう。myotonic dystrophy ではインスリンに感受性を有すると考えられている Type 1 fiber が選択的に減少するといわれているが，この Type 1 fiber の減少が myotonic dystrophy のイン

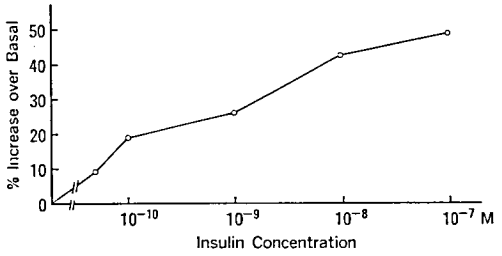


図1 ^{3}H-2-Deoxyglucose Uptake into SV-40 Transformed Myoblast

スリン抵抗性の原因となっていないかどうか。また筋肉細胞で実際インスリン受容体の異常があるのか。インスリン作用機構で受容体以降の過程で何らかの異常がないか等の検討が必要である。これらの検索に必要な量の筋肉を患者から採取することは困難であるが，もし患者から筋肉細胞の安定継代培養系が樹立されれば，インスリン作用の異常に関して，特に genetic な異常の有無に関してはかなりの検索が可能となると思われる。我々は自治医大小児科の桃井らにより SV 40 遺伝子の導入により作製されたヒト骨格筋細胞の安定培養系[3] を用いて，preliminary にインスリン作用の検索を始めているが，これらの細胞はインスリン受容体を有し，またインスリン濃度依存性にブドウ糖のとり込みが促進されることを認めている（図1）。今後 myotonic dystrophy の患者の細胞を用いてインスリン受容体やインスリンによるブドウ糖の取り込みを検索したいと考えている。

2．高インスリン血症の臨床的意義

さて次の問題として，myotonic dystrophy に伴うインスリン作用障害あるいはそれによって起こる高インスリン血症は，どのような臨床的意義を有するかがある。この点に関しては先ず，インスリン作用障害に伴う糖尿病が問題となる。我々は以前，班員へ調査票を送付する方法で myotonic dystrophy における糖尿病の頻度を調べた[1]。その結果，128名の患者のうち糖尿病と診断されているものはわずか12名（9%）にすぎなかった。このうち6名が糖尿病に対する薬物療法を必要とした。このような数値は遺伝性疾患でやはりインスリン抵抗症を伴う Werner 症候群や congenital generalized lipodystrophy の場合とくらべるとかなり低いものといえる[4]。たとえば常染色体劣性遺伝疾患で早期老化現象を特徴とする Werner 症候群では，我々の調査によると98名中56名（57%）に糖尿病の合併を認め，糖尿病患者の約48%がインスリン治療を必要とした[4]。myotonic dystrophy ではインスリン抵抗症があっても糖尿病を併発するものは少なく，また糖代謝異常の程度は軽い場合が多いのが特徴といえる。しかしインスリンはブドウ糖のみならず，蛋白質・脂質の代謝にも重要なホルモンであるので，これらの栄養素の代謝面でのインスリン作用障害がどのように myotonic dystrophy の病態に影響を及ぼしているかも検討されるべきと思われる。たとえばインスリン作用障害のため筋肉蛋白合成の低下をきたし myotonic dystrophy の筋萎縮の一因となっている可能性も考えられる。

3．他のホルモンの異常に関して

インスリン作用障害が，myotonic dystrophy の membrane defect による受容体の変化によっておこるとすると，細胞膜の受容体を介してその作用を発揮する他のペプチドホルモンのなかにも作用異常を示すものがあり，myotonic dystrophy の多種にわたる症状の一因となっていることが考えられる。このような点から最近注目されるものに副甲状腺ホルモンの異常がある[5]。本班でも myotonic dystrophy では副甲状腺ホルモンの作用障害を示唆する成績が報告されている[6]。また myotonic dystrophy にみられる骨の異常や基底核の石灰化はこのような副甲状腺ホルモンの作用障害に基づくものかもしれない。今後プロジェクト研究のひとつに副甲状腺ホルモンの異常をとりあげてその頻度や臨床像との関連について明らかにしていきたいと考えている。

文　献

1）井村裕夫，高橋桂一ら：myotonic dystrophy における内分泌異常，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，p. 205, 1986

2）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）：筋緊張性ジストロフィー症における検討．糖尿病，**30**(9)；811，1987
3）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年度報告書，p. 88，1986
4）葛谷英嗣：インスリン抵抗症　日本内分泌学会雑誌 **63**(増刊号)；1515，1987
5）Konagaya Y, Konagaya M et al: Evaluation of renal parathyroid hormone receptor function in myotonic dystrophy. J Neurol Sci **70**; 339, 1985
6）廣瀬和彦，高橋良輔ら：筋緊張性ジストロフィー症における Ca 代謝の検討，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，p. 223

筋緊張性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　熙[1]，太　田　潔　江[1]
市　村　俊　子[1]，板　垣　泰　子[2]，林　　恭　三[3]

[1] 国立療養所宇多野病院臨床研究部　[2] 国立療養所宇多野病院小児科　[3] 岐阜薬科大学薬剤学教室

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症 (MyD) 51例について，血中 myoglobin (Mb), creatine phosphokinase (CK), carbonic anhydrase (CA) Ⅲの検討を行い，進行性筋ジストロフィー症 (PMD) における結果と比較対照した。MyD における各筋マーカーの陽性率は CK 94%, CAⅢ 98%, Mb 63%であったが，PMD の様に異常高値を示す例は認められず，PMD レベルの約 1/10-1/5 と低レベルにとどまった。また，年齢，罹病期間，重症度との関係は，PMD では進行に伴なって，これらの筋マーカーレベルが明らかに減少したのに対し，MyD では何れとの間にも有意な関係は認められなかった。この結果は，両疾患における筋病変や進行の相違を反映していると共に，Mb の漏出機序の相違を示唆していると考えられた。しかし，MyD の病態把握，追跡においては，これらの筋マーカー群の有用性は小さいと思われる。また，PMD 同様 MyD でも CAⅢ—Mb 間に著しく高い相関性が認められ，Mb は CAⅢ と共に type I fiber に局在する可能性が裏付けられた。

目　的

Myoglobin (Mb) は，筋細胞の崩壊により容易に血中に逸脱することから，心筋及び種々の骨格筋疾患における筋崩壊の程度や病態把握に有用なマーカーの一つとされている。

とくに進行性筋ジストロフィー症 (PMD) では，血中 Mb 量と，従来より繁用されてきた代表的筋マーカーである creatine phosphokinase (CK) 活性間について検討がなされ，両者が類似の出現，経過を示すことが報告されている。昨年度著者らは，これら2種のマーカーに最近新しい筋マーカー酵素として確立された carbonic anhydrase (CA) Ⅲを加えた3者間での比較検討を行い，PMD では Mb は CAⅢ と特に強い相関関係を持つことを明らかにしている[3]。

今回は，未だ詳細な検討がなされていない myotonic dystrophy (MyD) 多数症例について血中 Mb 量を測定し，年齢，罹病期間，重症度との関係を検討すると共に，これら3種のマーカーレベルを比較し，PMD において得られた結果と比較対照を試みた。

方　法

①対象：被検血清は，溶血血清を除外した MyD 患者51例とした。患者群の平均年齢 (SD) は42.0 (2.2) 才，また平均罹病期間 (SD) は 13.0 (8.1) 年であった。

②CK の定量：Merkotest CPK-NAC (メルク社製) により測定した。正常範囲は男子10—80，女子10—70 IU/L であった。

③CAⅢ の定量：既報[4]に準じ，二抗体 RIA

法により行った。正常範囲に男女差は認められず，10—38 ng/m*l* であった。

④Mb 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 (n=53)，女子 11.5—35.6 (n=50) ng/m*l* と設定した。

結　果

①CK, CAIII, Mb の陽性率と平均値：各マーカーの陽性率を PMD 群と MyD 群について比較検討した (Table 1)。MyD における CK, CAIII の陽性率は，各 94.4, 97.9％であり PMD と同様，100％に近い高陽性率が得られた。しかしながら Mb は，PMD 各群の陽性率 85.0—95.3 (計 93.0) ％に対して，MyD では 63.4％とはるかに下回る値を示した。また PMD においては，CK, CAIII の平均値は，正常群の平均値の約30倍前後，Mb は約10倍前後の高レベルを示したのに対して，MyD においては CK の平均値は正常群の約4倍，CAIII は約6倍，Mb は約2 (男子)～3 (女子) 倍とかなり低レベルにとどまった。

② MyD における年齢と CK, CAIII, Mb：約30才を境として，CK ではこれ以後低下傾向を示したのに対して，CAIII, Mb は，30才以降でも高値例が多く認められる傾向にあった。

③MyD における罹病期間と CK, CAIII, Mb：CAIII, Mb の平均値は罹病期間10～19年の群 (各128, 98 ng/m*l*) で，それよりも短期 (2—9年)(各129, 66 ng/m*l*) あるいは長期の群(20—33年) (各148, 74 ng/m*l*) に比して，高い値を示したが，統計学的に有意ではなかった。また，CK の平均値間には差は認められなかった。

④MyD における臨床的重症度と CK, CAIII, Mb：CK, CAIII, Mb の平均値は中等度の群 (各 205 IU/L, 169, 96 ng/m*l*) で，軽症 (各 188 IU/L, 139, 71 ng/m*l*)，重症群 (各 106 IU/L, 139, 71 ng/m*l*) よりも高い平均値を示したが，何れも有意差は認められなかった。

⑤MyD における CK, CAIII, Mb レベル相互の相関関係：CK-CAIII 間では相関係数 R=0.55, CK-Mb 間では R=0.70 であったが，CAIII-Mb 間では R=0.91 を示し，他の2者間に比して極めて高い相関性が認められた (Fig. 1)。

Table 1 Incidence (%) and mean value of CK, CAIII and myoglobin in PMD and MyD

	Case No.	CK			CA III			Myoglobin		
		Positive No. (%)	Mean (IU/L)	SD	Positive No. (%)	Mean (ng/ml)	SD	Positive No. (%)	Mean (ng/ml)	SD
PMD										
Duchenne	64	63/64 (98.4)	1540	1290	64/64 (100)	748	688	61/64 (95.3)	452	460
Congenital	20	20/20 (100)	1207	874	20/20 (100)	485	244	17/20 (85.0)	225	166
Limb-Girdle	16	15/16 (93.8)	1492	1360	16/16 (100)	581	430	15/16 (93.8)	451	347
MyD	51	17/18 (94.4)	171	110	46/47 (97.9)	149	95	26/41 (63.4)	79	44

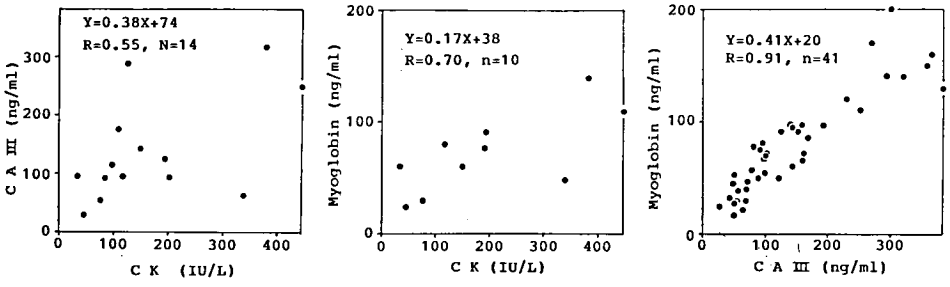


Fig. 1 Relationship between levels of CK, CAIII and myoglobin in MyD

考　察

MyD においては，CK, CAIII, Mb 何れのマーカーについても PMD で見られるような極めて異常高値を示す例は全くなく，CK は PMD 群の平均値の約 1/10, CAIII, Mb は約 1/5 の低レベルであった。さらに PMD においては昨年度報告したように，年齢，罹病期間，重症度と3種の筋マーカーレベルの間に高い負の相関性，すなわち年齢，罹病期間あるいは重症度の進むに従って各マーカーレベルの明らかな減少傾向が認められたのに対し，MyD では何れの関係においても統計学的に有意な相関性は認められなかった。このように，MyD が PMD と筋マーカーの挙動において顕著に異なったことは，両疾患における筋病変やその進行の相違を反映した結果と考えられる。また，これらのマーカーの漏出の度合には両疾患での筋細胞膜異常の程度差も関わっていることが推定されよう。しかし MyD の病態の把握，追跡においては，これらの筋マーカーは，有用性を発揮し難いと結論された。

また3種のマーカーレベル間の検討により，MyD においても PMD と全く同様に，Mb は CAIII と極めて高い相関性を示すことが明らかとなった。Mb の局在性については諸報告[5)6)]で一致をみていないが，著者らの得た結果は，Mb が CAIII と同様に，type I fiber に局在するという可能性を支持する結果と考えられた。

文　献

1）三好和夫，川井尚臣ら：ミオグロビン（含尿中），日本臨牀，**38**：524, 1980.

2）矢崎義雄，永井良三：ミオグロビン．日本臨牀，**43**：129, 1985.

3）西谷　裕，森　史よら：筋ジストロフィー症における血中 Myoglobin, CAIII, CK の比較．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61年度研究報告書；232, 1987

4）太田光熙，坂手真輝恵ら：筋疾患における血清 carbonic anhydorase III の定量とその診断学的意義．医学のあゆみ，**134**；113, 1985

5）Jansson E, Sylvén C: Myoglobin concentration in single type I and type II muscle fibers in man. Histochemistry **78**; 121, 1983

6）Kagen L J, Gurevich R: Localization of myoglobin in human skeletal muscle using fluorescent antibody technique. J Histochem Cytochem **15**; 436, 1967

CA-Ⅲ の臨床応用に関する検討

——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——

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]，藤　原　嗣　允[2]，松　本　昭　久[3]
森　若　文　雄[4]，田　代　邦　雄[4]
[1]財団法人基礎腫瘍学研究会腫瘤研究所　[2]北海道循環器病院　[3]国立療養所札幌南病院
[4]北海道大学附属病院神経内科

要　旨

CK 高値を示す急性期心筋梗塞患者において血清 CA-Ⅲ は増加しないと言う報告が多いが，経過中に増加する可能性を指摘するものもいる。この点を明白にしておくことは，CA-Ⅲのマーカーとしての特徴を吟味するうえで重要と思われる。そこで急性期心筋梗塞30例の発症より7日前後まで血清 CA-Ⅲ を経時的に追跡し他のマーカー酵素（CK, CK-MB, LDH, LDH isozyme）と比較検討した〔但し，徐細動（DC），心マッサージ，その他の骨格筋損傷を生じる処置施行例は，あらかじめ検索対象より除外した。〕血清 CA-Ⅲ の正常上限値を平均値 +2SD より 42.8 ng/m*l* とすると 208 検体中，ボーダーラインが2例で他は全て正常値を示し純粋な心筋梗塞のみでは，経時的にみても血清 CA-Ⅲ値の変動はみられなかった。血清 CA-Ⅲ の測定は，高 CK 血症の由来が骨格筋か心筋かを判断する際，骨格筋側のマーカーとして CK, LDH 各アイソザイムのデータを評価する上でも有用と思われた。

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，骨格筋中 Type I 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。一方，この酵素は骨格筋に比し心筋には，非常に少なく，その生理的意義については不明な点が多い[1)3)6)]。しかしながら，この点を利用しての臨床応用の試みとして，CK 高値を示した急性期心筋梗塞患者血清の予備的検討では，CA-Ⅲ は5例全例，正常域にあり CK と好対照をなしていた[1)]。Heath ら[7)]，また Kato ら[3)] の報告も我々の結果と同様であったが，太田らは[4)]，2例中1例（発症より3日目）でボーダーライン値を示したとし経過を追って検討する必要性を指摘している。この点を明白にしておくことは，CA-Ⅲの筋疾患マーカーとしての特徴を他のマーカーと比較し吟味するうえで重要と考えられる。今回，30例の急性期心筋梗塞患者の発症より7日前後まで血清 CA-Ⅲ を経時的に追跡し他のマーカー酵素（CK, CK-MB, LDH, LDH isozyme）と比較検討したので報告する。

材料と方法

対象患者：急性期心筋梗塞患者で血清 CK 高値を示した30例（男21，女9例，年齢 48-73才），208 検体（図1）。ただし，発症より7日

図1　検索対象となった急性期心筋梗塞30例の内訳

1）性別	男性 21例，女性 9例	
2）年齢	48～73才	
3）Killip 分類	C-I 22例，C-II 8例	
4）梗塞部位	前壁梗塞17例，下壁梗塞10例，前下壁梗塞2例，高位側壁梗塞1例	
5）各種酵素のピーク値		正常値
CK	335～1950 IU/L	(0～50 IU/L)
CK-MB	3.9～31.8%	(0%)
LDH-1	38.5～61.9%	(21～32%)
GOT	199～759 KU	(<40 KU)
※CA-III	5～42 ng/ml	(<42.8 ng/ml)

目までの臨床経過中に徐細動（DC），心マッサージ，腹膜灌流，頻回の筋肉注射など骨格筋損傷を生じる処置施行例や冠血流改善のためのPUMPING 施行による溶血を生じた症例は，あらかじめ対象より除外した。また，その他の理由で溶血した検体も検討より除外した。

血清 CA-III の測定：既に報告した我々の開発によるマイクロプレートを固相として，peroxidaseを標識酵素とするサンドイッチELISA系によった[2]。

他の血清諸酵素，CK，CK-MB，LDH，$LDH_{1\sim5}$，GPT，GOT，α-HBD，r-GTP の経時的測定；通常の方法で毎日，早朝安静時に採血し，OGYU CLINICAL TESTING LABORATORY によって測定された。また，同時に採血された残余血清は，－85°C のデープフリーザーに保存され CA-III 測定に供された。

結　果

CK は最高値が 335～1840 IU/L, CK-MB は 3.9～31.8%，LDH I は 38.5～61.9%，GOT は 199～759 K. U. の範囲で上昇していた。血清 CA-III の正常上限値を平均値 ＋2SD より 42.8 ng/ml とすると 208検体中2検体のみ 40, 42 ng/ml と正常上限値ぎりぎりのボーダーラインにあったが他は全て 5～35 ng/ml の範囲の正常値を示した（図2）。

考　案

CA-III のヒト臓器別含有量は，Jeffery[6] が最初に報告しており，骨格筋に特異的に多く(5 mg/gm tissue)，心筋，平滑筋や肺には，

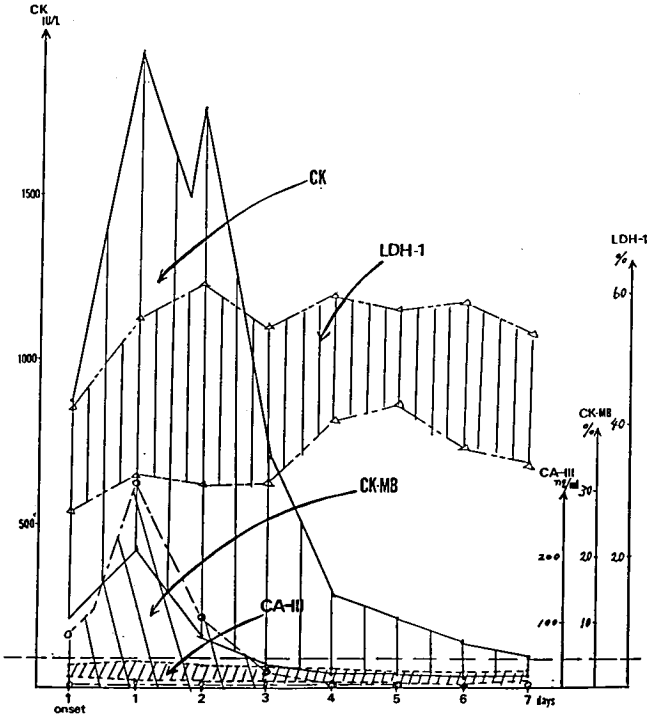


図2　急性期心筋梗塞30例の経時的諸酵素の推移

trace しか存在しないとしている。われわれや[1], Kato[3] らのデータも同様であり，とくに骨格筋と心筋との単位重量あたりの CA-III 含有量の差は，100倍以上のオーダーである。また1成人個体の骨格筋総重量と心筋重量の比も約100倍のオーダーである。従って，骨格筋と心筋との Ca-III の量比は，全体でみると 100×100，すなわち1万倍以上の差があることとなる。このことから考えても心筋損傷により血中に CA-III が正常上限値（42.8 ng/ml, mean+2SD）を越えて有意に増加する確率は低いと思われる。一方，われわれは[8]，骨格筋損傷前後の血清 CA-III の変動を検索する一環として筋生検前後の CA-III, CK 値の経時的変化を4例の患者で比較して見たが，CA-III も骨格筋損傷後増加を示した。その上昇率は CK より低く半減期は短く Myoglobin や CK-MB アイソザイムと類似していた。

従って，急性期心筋梗塞患者の発症より7日前後まで，血清 CA-III を経時的に追跡し，“心筋損傷”では血清 CA-III は上昇しないことを証明するには，心筋のマーカーである CK-MB が高値をとり心筋損傷が確実に存在する症例を対象とし，しかも骨格筋損傷をおこすような治療上の処置施行例を除外しなければならない（図3）。我々の先に報告した高 CK 血症を示した急性期心筋梗塞患者5症例の血清 CA-III は全例正常値を示したが，発症後病院に搬送された時点で採血したものであり，その意味では，この面での考慮は必要なかったと思われる。しかし，その後の経過を経時的に追跡してみると一部の患者で血清 CA-III は上昇しており，他の患者群では経時的にみても正常値にとどまるのと比べ，はっきりした相違を示した。このことがあってから各症例の臨床経過を慎重に検討してみたところ，血清 CA-III 上昇例では，心

図3 検索対象よりあらかじめ除外した症例
1）徐細動（DC）施行例
2）心マッサージ施行例
3）腹膜灌流施行例
4）筋肉注射頻回施行例
5）冠血流改善のための PUMPING 施行例

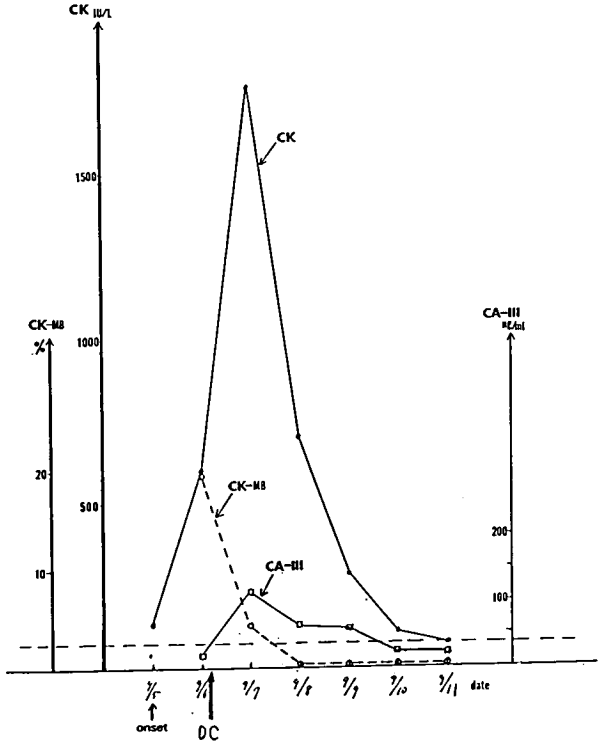


図4 急性期心筋梗塞経過中に徐細動（DC）が施行された例

室細動に対して徐細動（DC cardioversion, 電気ショック）と心マッサージが施行され，それに対応したかたちで血清 CA-III が増加していることが判明した（図4）。このような経験を考慮にいれ，今回の急性期心筋梗塞患者の経時的検討においては，この臨床経過と治療上の処置につき重点的に調査し骨格筋損傷を起こし得る処置施行例を除き対象を絞り込んでみた。従って，Killip 分類で軽症にあたる C-I 群が多くなったのは理解できると思われる（図1）。今回の測定結果からいえることは，純然たる心筋梗塞（心筋損傷）のみでは，血清 CA-III は上昇せず，正常域にとどまり従来の筋疾患マーカーである CK と好対照をなしたということである。また逆に，急性期心筋梗塞患者において CK のほかに血清 CA-III が上昇した場合は，その原因がなんらかの骨格筋損傷に由来する可能性が高いと思われる。

結　論

純然たる心筋梗塞（心筋損傷）のみでは，血清 CA-III は上昇せず，正常域にとどまり従来の筋疾患マーカーである CK と好対照をなした。血清 CA-III の測定は，高 CK 血症を示す患者においてその由来が骨格筋か心筋かを判断する際，骨格筋側のマーカーとして使用可能であり，CK, LDH 各アイソザイムのデータを評価する上でも有用と思われた。

文　献

1）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., 北海道医学雑誌, **59**; 98, 1984

2）Hibi, N., Shima, K., et al: Development of a highly sensitive enzyme immunoassay for serum carbonic anhydrase-III., J. Neuro. 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., Clin. Chim. Acta., **141**; 169, 1984

4）太田光熙，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；134113, 1985

5）Shima, K., Tashiro, K. et al.: Carbonic anhydrease-III Immunohistochemical localization in Human Skeletal muscle., Acta Neuropathol (Berl), **59**; 237, 1983

6）Jeffery, S., Edwards, Y. et al.: Distribution of CA-III in fetal and adult human tissue. Biochem. Genet., **18**; 843, 1980

7）Heath, R., Brown, I., Jeffery, S., et al.: Radioimmunoassay of carbonic anhydrase III Ievels in plasma as an index of tissue damage. Biochem. Soc., Trans., **10**; 109, 1982

8）島　功二，松本昭久，ほか：Carbonic anhydrase アイソザイムIII型（CA-III）の臨床応用について—ELISA による検討—. 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，1986, p. 226.

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の脂質代謝

班　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

共同研究者　西　尾　久　英[1)]，溝　尻　素　子[1)]，和　田　博　子[1)]
真　田　幸　昭[1)]，保　田　　稔[2)]，置　村　康　彦[2)]
梅　枝　孝　之[3)]，益　田　喜　信[3)]，森　鼻　文　朗[3)]
[1)] 国立療養所兵庫中央病院小児科　[2)] 国立療養所兵庫中央病院神経内科
[3)] 国立療養所兵庫中央病院研究検査科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症の血糖及び血清脂質について，栄養状態（ローレル指数），機能障害度（厚生省研究班8段階分類），血清 CK 値の面から検討した。栄養状態と血糖，遊離脂肪酸の間には一定の傾向を認めなかった。しかし，機能障害度が進むにつれ，また血清 CK 値が低下するにつれ，血糖が低下し，遊離脂肪酸が上昇する傾向が認められた。このことは，筋変性が糖質・脂質代謝に深く関わっていることを示唆している。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下，DMD と略す）患者において，食事摂取量も十分であるにもかかわらず尿ケトン体陽性を示す症例を屢々認める。そこで我々は，DMD 患者の血糖，血清脂質について，栄養状態（ローレル指数），機能障害度（厚生省研究班8段階分類），血清 CK 値の各方面より検討を加えた。

対象および方法

対象は，当院に入院している DMD 患者31名である。患者の年齢は8歳から18歳，機能障害度は3から8，ローレル指数は56から154に分布した。

血糖，血清脂質，血清 CK は，早朝空腹時に採血した静脈血について検査した。血清脂質は，総コレステロール，トリグリセリド，遊離脂肪酸，β-リポ蛋白，HDL-コレステロール，レシチン-コレステロール-アシルトランスファレース（LCAT），カイロミクロン，VLDL，LDL，アポ蛋白分画（A-Ⅰ，A-Ⅱ，B，C-Ⅱ，C-Ⅲ，E）について測定した。

結　果

(1) 栄養状態との関連

ローレル指数（x）とトリグリセリド（y mg/dl）の間には $y=0.95x-6.51$（$r=0.40$，$p<0.05$）の正相関を認めた。ローレル指数（x）とβ-リポ蛋白（y mg/dl）の間には $y=1.62x-124.3$（$r=0.46$，$p<0.01$）の正相関を認めた。ローレル指数（x）と LCAT（y LCA-U）の間には $y=0.45x-18.6$（$r=0.37$，$p<0.05$）の正相関を認めた。ローレル指数（x）とアポ B 蛋白（y mg/dl）の間には $y=0.30x-48.4$（$r=0.45$，$p<0.05$）の正相関を認めた。

その他の検査項目については有意の相関を認めなかった。血糖，遊離脂肪酸についても一定の傾向を認めなかった（図1）。

(2) 機能障害度との関連

機能障害度（x）と血糖（y mg/dl）の間には $y=-1.68x+98.0$（$r=0.37$，$p<0.05$）の負相関を認めた。機能障害度（x）と遊離脂肪酸（y mEq/l）の間には $y=115.9x+13.2$（r=

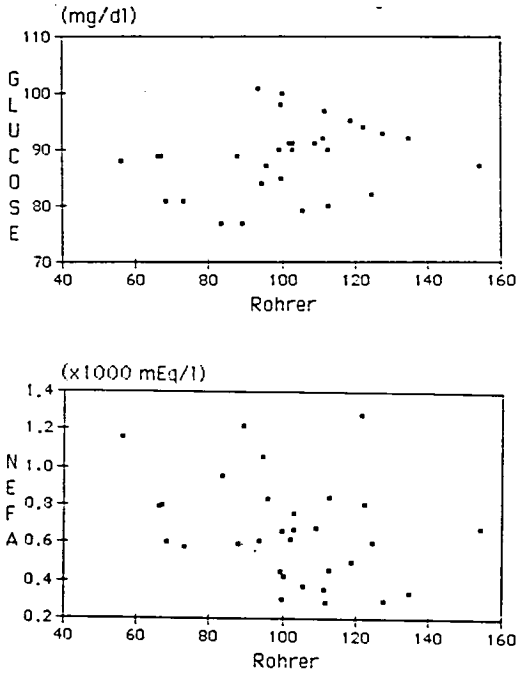


図1　ローレル指数と血糖，遊離脂肪酸の関係

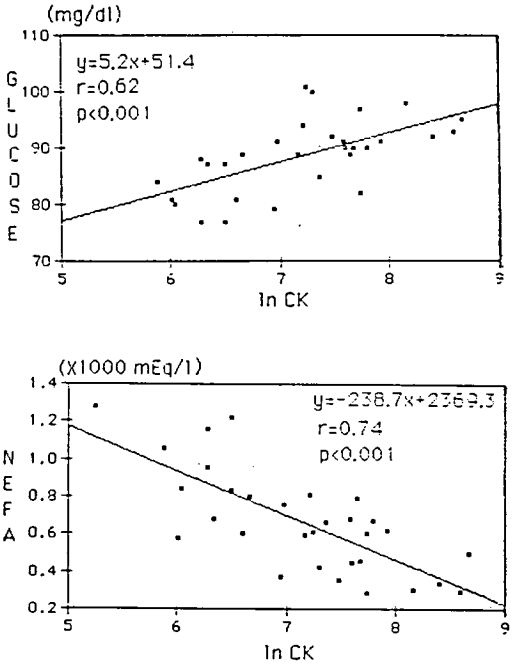


図3　血清 CK と血糖，遊離脂肪酸の関係

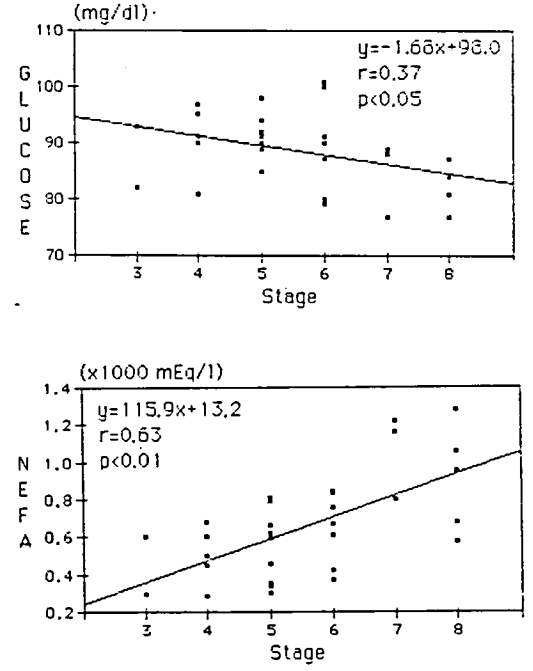


図2　機能障害度と血糖，遊離脂肪酸の関係

0.63, $p<0.01$）の正相関を認めた（図2）。機能障害度（x）と VLDL（y mg/d*l*）の間には $y=-9.8x+99.5$（$r=0.46$, $p<0.01$）の負相関を認めた。

その他の検査項目については有意の相関を認めなかった。

(3)　血清 CK との関連

血清 CK 値（U/*l*）の自然対数値を ln CK とした。ln CK（x）と血糖（y mg/d*l*）の間には $y=5.2x+51.4$（$r=0.62$, $p<0.001$）の正相関を認めた。ln CK（x）と遊離脂肪酸（y mEq/*l*）の間には $y=-238.7x+2369.3$（$r=0.74$, $p<0.001$）の負相関を認めた（図3）。ln CK（x）とカイロミクロン（y mg/d*l*）の間には $y=2.45x-8.41$（$r=0.37$, $p<0.05$）の正相関を認めた。ln CK（x）と VLDL（y mg/d*l*）の間には $y=13.7x-53.4$（$r=0.37$, $p<0.05$）の正相関を認めた。ln CK（x）とアポ A-I 蛋白（y mg/dl）の間には $y=6.41x+72.4$（$r=0.39$, $p<0.05$）の正相関を認めた。

その他の検査項目については有意の相関を認めなかった。なお，機能障害度（x）と ln CK（y）の間には $y=-9.8x+99.5$（$r=0.46$, $p<$

0.01）の負相関を認めた。また血糖（x mg/dl）と遊離脂肪酸（y mEq/l）の間には $y=-19.5x+2371$（$r=0.51$, $p<0.01$）の負相関を認めた。

考　察

1970年，高木らは，遊離脂肪酸高値，血中ケトン体高値の DMD 患者を報告している[1]。今回の我々の研究で，機能障害度が進み，血清 CK 値が低下するにつれて血糖が低下し，遊離脂肪酸が上昇することが明らかになった。またローレル指数と血糖，遊離脂肪酸の間に一定の傾向を認めなかったことより，長期的な栄養障害が血糖の低下，遊離脂肪酸の上昇に直接的な役割を果たしていないことが示された。これらの所見は，DMD においては，筋変性が糖質・脂質代謝に大きな影響を与えていることを示唆している。筋変性にともなって，肝への糖新生基質の供給が不十分となり，グルコース-アラニンサイクル等の糖節約サイクルがうまく働かず，血糖低下，β酸化亢進が生じた，という可能性もあろう。

今後，インスリン，グルカゴン，アミノ酸の動態についても検討を加え，DMD の糖質・脂質代謝を明らかにしていきたい。

文　献

1）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

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ー A23187 の影響について

班　員　西　川　二　郎
国立療養所医王病院

共同研究者　本　家　一　也[1)]，高　畠　章　司[1)]
谷内江　昭　宏[1)]，高　井　　弘[2)]
[1)] 国立療養所医王病院小児科　[2)] 国立療養所医王病院検査科

要　旨

正常赤血球では Ca ionophore 負荷により赤血球内 Ca 濃度が上昇すると赤血球浸透圧抵抗が増加することが知られているが，Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）患者赤血球では ionophore 負荷によりどのような変化が生ずるかについて検討した。Ca ionophore として A23187 を用い，赤血球浸透圧抵抗は Parpart 法により測定した結果，細胞外 Ca 濃度 0.125 mM の条件で A23187 1.0 μM 負荷により正常赤血球では有意（$p<0.01$）な浸透圧抵抗の増加を認めたが，DMD 患者赤血球では有意な変化を認めず，両者に差異を認めた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下 DMD）においては従来より種々の赤血球異常が報告されており，各種薬剤を用いた赤血球異常の検討も多くなされている。しかし，Ca ionophore を用いた検討は見あたらない。正常赤血球では Ca^{++}, Ca ionophore 負荷により赤血球の形態変化や浸透圧抵抗の亢進等の変化がみられることが報告[1)]されており，本研究では DMD 患者赤血球に Ca^{++}, Ca ionophore を負荷し正常と差異が認められるかについて検討した。

材料及び方法

当院筋ジス病棟に入院中の貧血のない患者から得た赤血球について Ca^{++} 及び Ca ionophore の影響を赤血球浸透圧抵抗の変化を指標として検討した。なお，同年代の健康小児の赤血球を対照とした。

赤血球検体はヘパリン加血液を buffer（140 mM NaCl, 5mM KCl, 10 mM Tris-HCl, pH 7.4）で3回洗浄後，ヘマトクリット 20％に調整，2 ml ずつに分注し，作製した。

赤血球浸透圧抵抗の測定は Parpart 法[2)]，すなわち赤血球検体（50 μl）を希釈食塩水を用いた溶血液（2 ml）に添加，15分後に遠心（2000 rpm, 5 min.），上清を OD 576 nm で比色し，溶血を測定することにより行った。

Ca^{++} 及び Ca ionophore（Sigma）の赤血球浸透圧抵抗に及ぼす影響は赤血球検体（2 ml）に $CaCl_2$ 及び A23187 の buffer 溶解液を 20 μl ずつ添加し，10分間の incubate 後，上記の方法で溶血度を測定することにより検討した。

結　果

1）赤血球浸透圧抵抗曲線

溶血液として食塩水希釈系列を用いて DMD 患者及び対照赤血球の浸透圧抵抗曲線を測定した結果，溶血度は食塩水濃度に対して10％から90％まではほぼ直線的に変化した。また，DMD,

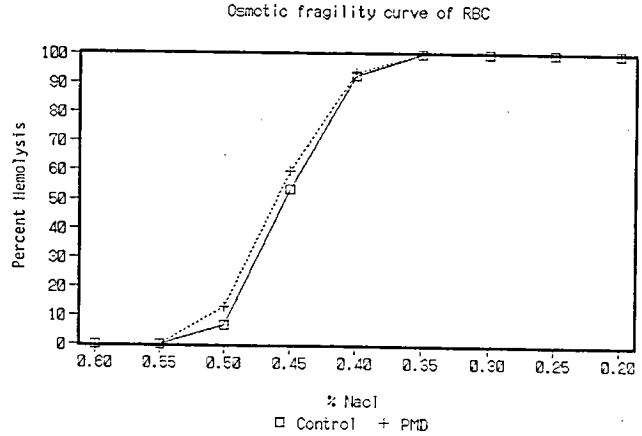

Osmotic fragility curve of RBC
Percent Hemolysis
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.60
0.55
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
% Nacl
Control
PMD

図1

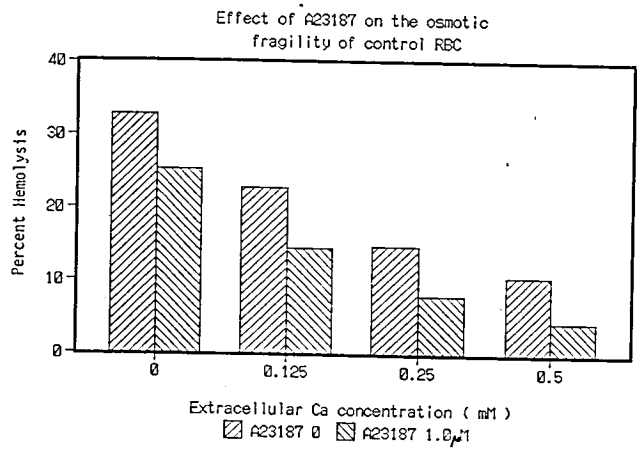

Effect of A23187 on the osmotic
fragility of control RBC
Percent Hemolysis
40
30
20
10
0
0
0.125
0.25
0.5
Extracellular Ca concentration (mM)
A23187 0
A23187 1.0μM

図2

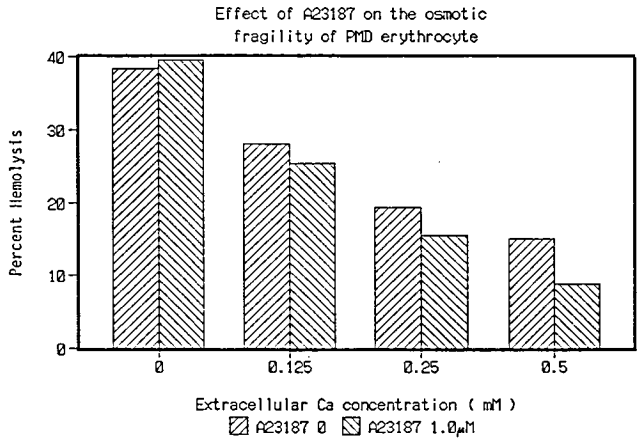

Effect of A23187 on the osmotic
fragility of PMD erythrocyte
Percent Hemolysis
40
30
20
10
0
0
0.125
0.25
0.5
Extracellular Ca concentration (mM)
A23187 0
A23187 1.0μM

図3

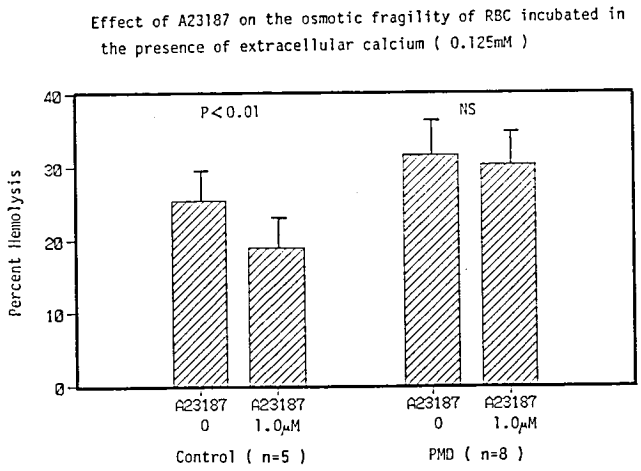


図4

対照共に食塩水濃度0.45%の溶血液を用いることで溶血度が50%から60%を示し，薬剤添加による溶血度の変化を調べるためにはこの濃度の食塩水を溶血液として用いることが適当と考えられ，以後の実験では全て0.45%食塩水を溶血液として用いた（図1）。

2）Ca^{++} 及び A23187 の赤血球浸透圧抵抗に及ぼす影響

まず，DMD，対照2名ずつの赤血球について細胞外 Ca^{++} 濃度 0, 0.125, 0.25, 0.5 mM, A23187 濃度 0, 1.0 μM のそれぞれの条件で溶血度の変化を調べた。2名の平均値を成績としたが，対照では溶血度は Ca^{++} 濃度依存的に低下したが，いずれの Ca^{++} 濃度においても A23187 添加によりさらに低下した（図2）。一方，DMD でも溶血度は Ca^{++} 濃度依存的に低下したが，Ca^{++} 濃度 0.125 mM では A23187 を添加してもそれほど変化しなかった（図3）。

そこで，DMD 8名，対照5名の赤血球で Ca^{++} 濃度 0.125 mM の条件での A23187 添加の影響についてさらに検討した。その結果，DMD で溶血度は A23187 濃度 0 で 31.7±4.6% (mean±SD), 1.0 μM で 30.2±4.9%，対照ではそれぞれ 25.3±4.4%，18.9±5.0% となり DMD では A23187 添加により有意な変化をしなかったが，対照では有意（$p<0.01$）に低下した（図4）。

考　察

DMD では筋細胞以外に赤血球についても以前より検討されており，浸透圧脆弱性の亢進等[3]の種々の異常がみられることが報告されている。一方，近年 DMD の病因に筋細胞内の Ca^{++} 異常が深く関わっていることが明らかにされつつあり，赤血球についても Ca^{++} に関する異常についての検討は重要と思われる。正常赤血球では通常細胞外の Ca^{++} は濃度が高くても細胞内へ流入することはないとされている[4]が，Ca ionophore である A23187 を作用させると，赤血球内 Ca^{++} 濃度が上昇し，浸透圧抵抗が増加すること[1]が知られている。今回の実験では，DMD 患者赤血球においては A23187 を作用させても浸透圧抵抗は変化しにくいとの結果が得られた。正常赤血球では細胞内へ Ca^{++} が流入すると膜構造蛋白が活性化されること[5]等により K^+ に対する膜の透過性が亢進し，K^+ が細胞外へ流出，浸透圧抵抗が増加すると考えられている[1]が，DMD 患者赤血球ではこれらのいずれかの段階に異常があるのではないかと考えられ，今後さらに検討していく必要がある。なお，今回 Ca^{++} のみを作用させても浸透圧抵抗が増加し，赤血球の洗浄方法や，buffer が適当でなかった可能性もあり，改良を加えたい。

まとめ

DMD 患者赤血球に対する Ca ionophore の影響を赤血球浸透圧抵抗の変化を指標として検討した結果，正常赤血球に比べ浸透圧抵抗は増加しにくく，DMD 患者赤血球では Ca^{++} の関係する何等かの異常があると考えられた。

文　献

1) Lake W, Rasmussen H et al: Effect of ionophore A23187 upon membrane function and ion movement in human and toad erythrocytes. J Membrane Biol **32**; 93, 1977.

2) 金井　泉：臨床検査提要，金原出版　東京　1975 p. VI-114

3) Fisher ER, Silvestri E et al: Increased erythrocytic osmotic fragility in pseudohypertrophic muscular dystrophy. JAMA **326**; 955, 1976

4) Schatzmann HJ: Active calcium transport and Ca^{2+}-activated ATPase in human red cells. in Current Topics in Membranes and Transport, ed. by Bronner F, Kleinzeller, vol 6, Academic Press, Inc., New York, 1975, p. 126

5) Anderson DR, Davis JL et al: Calcium-promoted changes of the human erythrocyte membrane. J Biol Chem **252**; 6617, 1977

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

班　員　岩　下　　宏
国立療養所筑後病院

共同研究者　酒　井　徹　雄，安　徳　恭　演
国立療養所筑後病院神経内科

要　旨

ヒトや動物に実験的ミオトニーを惹起するhypolipidemic drugsは細胞内小器官のペロキシゾームの脂質代謝に影響を及ぼすことが，最近の一連の研究により，明らかにされつつある。しかしながら実験的ミオトニーと同様にミオトニー現象を示す筋緊張性ジストロフィー症において，このペロキシゾーム脂質代謝に関して研究した報告はないようである。

我々は，ペロキシゾーム脂質代謝に注目し，筋緊張性ジストロフィー症患者より培養皮膚線維芽細胞を得て検索した所，①リン脂質各分画に大きな異常はないこと，②プラスマローゲン比が低下していること，③極長鎖脂肪酸レベルに大きな異常がないこと，を見出した。

目　的

現在までに筋緊張性ジストロフィー症（以下本症と略）における脂質代謝の報告は多数見られるが，明らかな確立された異常は未だないようである。clofibrateなどのhypolipidemic drugsがヒトや動物にミオトニー現象を惹起することはよく知られているが[1)2)]，その詳細なメカニズムは未だ解明されていないようである。最近の一連の研究成果により[1)3)4)5)]，hypolipidemic drugsが作用する細胞内小器官の1つはペロキシゾームであることがわかってきた。これらの薬物はペロキシゾームのfatty acyl-Co A oxidaseやプラスマローゲン生合成酵素系に影響を及ぼすことが報告されている[1)3)4)5)]。従ってミオトニー現象は，これら薬物によるペロキシゾーム脂質代謝の変化のために惹起された可能性が浮かび上ってくるのである。

最近，著者らは本症患者の赤血球膜フォスファチジールエタノラミンのプラスマローゲン比（ジアシル型に対するプラスマローゲン型の面積比）が低下していることを報告した[6)]。今回は本症患者より，培養皮膚線維芽細胞を得てプラスマローゲン代謝および極長鎖脂肪酸のレベルを測定した。

方　法

1．対象：

12名の本症患者（女性5名，男性7名で平均年齢47歳），一般内科患者（外傷，肺結核症，腰痛症，各々3名）9名，および10名の神経内科患者（脊髄小脳変性症3名，デュシェンヌ型筋ジストロフィー症，肢帯型筋ジストロフィー症，顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症，Shy-Drager症候群，シアリダーゼ欠損症，ceroid-lipofuscinosisおよび原因不明の精薄各々1名）より承諾を得，左三角筋部より皮膚を採取した。疾患対照群は計19名で女性9名，男性10名で平均年齢は44歳であった。尚，Zellweger症候群の培養皮膚線維芽細胞はHuman Genetic Mutant Cell Repository Institute for Medical Research, Copewood, New Jersey米国より得た[7)]。

2．線維芽細胞培養：

採取した皮膚は無菌的に小切片に細切後Kanamycin，10％胎児牛血清を含むEagle's

minimum essential medium を加え，CO_2 incubator（5％ CO_2, 37°C）の中で培養した。週3回新鮮な培養液と交換した。実験に用いた培養皮膚線維芽細胞は harvest の24時間前に新鮮培養液と交換した。尚，実験に用いた線維芽細胞の passage number は Zellweger 症候群（7 passage no.）以外3～5 passage を用い，PBS で3回洗浄後，－80°C に保存した[7)8)]。

3．脂質分析：

採取した培養皮膚線維芽細胞はクロロホルムとメタノールを加え，超音波破砕した[9)]。得られた総脂質を2つに分け，1方はリン脂質分画分析用，片方はプラスマローゲン分析用とした。リン脂質分析用の総脂質にエタノールを加え，高速液体クロマトグラフィーに注入した[6)]。

① プラスマローゲン分析：

Horrocks の方法に準じ，乾固した総脂質を濃塩酸に10分間爆露した[6)7)10)]。Folch らの方法により得られた[11)] クロロホルム層を窒素ガス下で乾固しエタノール液に溶解し，高速液体クロマトグラフィーに注入した。

② 極長鎖脂肪酸分析：

乾固した総脂質に塩酸アセトニトリルを加え，98°C, 45分間加水分解後，クロロホルムにて脂肪酸を抽出し，蛍光ラベル剤 ADAM を加え，1時間以上室温放置後に，高速液体クロマトグラフィーに注入した。

4．高速液体クロマトグラフィーの条件：

リン脂質および極長鎖脂肪酸の分析には，Shimadzu LC-4A, autoinjector (Shimadzu SIL-6A), system controller (Shimadzu SCL-6A) を用い，column, 移動相は既報のものと同じである[6)7)8)12)]。

結　果

1．リン脂質分画：(表1参照)

フォスファチジルコリン，フォスファチジルエタノラミン，スフインゴミエリン，フォスファチジルイノシトール，フォスファチジルセリンの各分画は，本症と対照群の間に有意の差を認めなかった。

2．プラスマローゲン比：(図1，表2参照)

プラスマローゲン比は一般内科患者9名と神

Table 1 Phospholipid classes from cultured skin fibroblasts.

Phospholipids*	MyD (n=6)	Controls (n=7)
Phosphatidylcholine	29.2 ±2.40	28.9 ±2.01
Phosphatidylethanolamine	49.3 ±2.30	49.2 ±2.12
Sphingomyelin+ phosphatidylinositol	13.6 ±1.05	13.7 ±1.02
Phosphatidylserine	6.98±1.71	7.00±1.18

*Values are expressed as area percentage (mean±SD).

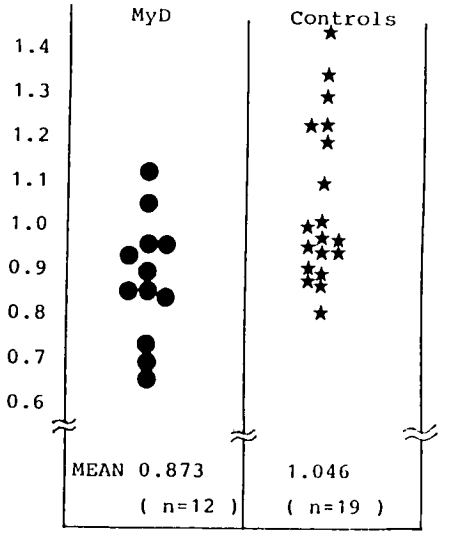


Fig. 1 Plasmalogen ratios in cultured skin fibroblasts from myotonic dystrophy (MyD) and controls. The mean plasmalogen ratios were 0.873 in myotonic dystrophy (MyD) and 1.046 in controls. The difference was statistically significant ($p<0.01$). The numbers in parentheses indicate the numbers examined.

Table 2 Plasmalogen ratios* in cultured skin fibroblasts.

MyD (n=12)	Controls (n=19)	Zellweger syndrome (n=1)
0.873±0.131†	1.046±0.184	0.292

Values are mean±SD.
†$p<0.01$.
Plasmalogen ratio was defined as the area ratio of lysophosphatidylethanolamine (the cleavage product from ethanolamine plasmalogen by exposure to HCl) to the diacyl form of phosphatidylethanolamine (resistant to HCl).

Table 3 Very long-chain fatty acids in cultured skin fibroblasts.

	C26: 0#	C26: 0/C22: 0
MyD (n=7)	0.028±0.005	0.033±0.006
Controls (n=10)	0.030±0.010	0.038±0.012

#Values are expressed as area percentage of each fatty acid to total fatty acids.

経内科患者10名の間で差を認めなかったので，合計19名を筋緊張性ジストロフィー症に対する対照群として用いた。本症におけるプラスマローゲン比の平均値は0.873，対照群のそれは1.046でその差は統計学的に有意であった（$p<0.01$）。尚，プラスマローゲンが低下していると報告されているZellweger症候群のプラスマローゲン比は0.292であった。

3．極長鎖脂肪酸レベル：（表3）

Hexacosanoic acid (C26: 0) のレベルもC26:0/C22:0の比も筋緊張性ジストロフィー症と対照群の間に有意の差を認めなかった。

考　察

プラスマローゲンは生体膜の重要な脂質であり，ペロキシゾームで生合成されている[13]。従ってペロキシゾームが欠損しているZellweger症候群では著明なプラスマローゲン低下が，種種の組織で報告されてきたし，事実今回の実験で検索した1例についても著明に低下していることが確認された[15][16]。今回の研究ではリン脂質分画と極長鎖脂肪酸については，筋緊張性ジストロフィー症と対照群の間に有意の差を認めなかったが，プラスマローゲン比は本症の培養皮膚線維芽細胞において有意に低下していた。この結果は，以前，著者らが筋緊張性ジストロフィー症患者の赤血球膜のプラスマローゲン比が低下しているという報告を支持するものである。今回の研究で，筋緊張性ジストロフィー症のプラスマローゲン代謝に異常があることが示唆されたが，著者らの知る範囲で，このような報告は他にない。

今回の研究では，プラスマローゲン低下が筋緊張性ジストロフィー症のprimaryの異常であるか否かの結論は出せなかったが，ペロキシゾーム脂質代謝異常が本症の遺伝的異常であるかもしれないことが示唆され，今後のこの方面での研究が待たれる[17]。

文　献

1) Behrens MI, Soza MA, et al: Increase of muscle peroxisomal enzymes and myotonia induced by nafenopin, a hypolipidemic drug. Muscle Nerve. **6**; 154, 1983.

2) Winer N, Martt JM, et al: Induced myotonia in man and goat. J. Lab. Clin. Med. **66**; 758, 1965.

3) Burke CL, Hajra AK: Clofibrate feeding increases activities of rat liver dihydroxyacetone phosphate acyltransferase and glycerol-3-phosphate acyltransferase. Biochem. Int. **1**; 312, 1980.

4) Lazarow PB, De Duve C: A fatty acyl-CoA oxidizing system in rat liver peroxisomes: enhancement by clofibrate, a hypolipidemic drug. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **73**; 2043, 1976.

5) Small GM, Burdett K, et al: Clofibrate-induced changes in enzyme activities in liver, Kidney, and small intestine of male mice. Ann. N. Y. Acad. Sci. **386**; 460, 1982.

6) Antoku Y, Sakai T, et al: A study on erythrocyte membrane plasmalogens in myotonic dystrophy. J. Neurochem. **44**; 1667, 1985.

7) Sakai T, Antoku Y, et al: Plasmalogen deficiency in cultured skin fibroblasts from neonatal adrenoleukodystrophy. Exp. Neurol. **94**; 149, 1986.

8) Sakai T, Antoku Y, et al: Very long-chain fatty acids in neutral lipids and glycerophospholipids of adrenoleukodystrophy cultured skin fibroblasts. J. Neurol. Sci. **71**; 301, 1985.

9) Ishizuka I, Tadano K, et al: Hormone-specific responses and biosynthesis of sulfolipids in cell lines derived from mammalian kidney. Biochim. Biophys. Acta. **541**; 467, 1978.

10) Horrocks LA: The alk-1-enyl group content of mammalian myelin phosphoglycerides by quantitative two-dimensional thin-layer chromatography. J. Lipid Res. **9**; 469, 1968.

11) Folch J, Lees M, et al: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. Biol. Chem. **226**; 497, 1957.

12) Antoku Y, Sakai T, et al: Plasmalogen analysis in erythrocyte membranes of adrenoleukodystrophy. Neurology (Ny) **35**; 1051, 1985

13) Hajra AK, Bishop JE: Glycerolipid biosynthesis in peroxisomes via the acyl dihydroxyacetone phosphate pathway. Ann. N. Y. Acad. Sci. **386**; 170, 1982.

14) Heymans HSA, Bosch Hvd, et al: Deficiency of plasmalogens in the cerebro-hepator-enal (Zellweger) syndrome. Eur. J. Pediatr. **142**; 10, 1984.

15) Goldfischer S: Peroxisomes and human metabolic diseases: the cerebrohepato-renal syndrome (CHRS), cerebrotendinous xanthomatosis and Schilder's disease (adrenoleukodystrophy). Ann. N. Y. Acad. Sci. **386**; 526, 1982.

16) Goldfischer S, Moore CL, et al: Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. Science. **182**; 62, 1973.

17) Sakai T, Antoku Y: Decreased plasmalogen ratios in cultured skin fibroblasts from myotonic dystrophy. Muscle Nerve. **10**; 626, 1987.

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についての検討

——胆石易形成性に対する一考察——

班　員　大　城　盛　夫
国立療養所沖縄病院

共同研究者　中　村　昭　範[1)]，末　原　雅　人[1)]
中　川　正　法[1)]，藤　山　二　郎[2)]
[1)] 国立療養所沖縄病院神経内科　[2)] 鹿児島大学第三内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（以下 MyD）の血清，胆汁について，胆汁酸抱合体分画，総胆汁酸，レシチン，コレステロール，及び胆道系酵素等につき検討した。MyD では，① 胆汁中コレステロール／（レシチン＋胆汁酸）比の上昇 ② 胆汁中ケノデオキシコール酸の低下 ③ リトコール酸の高値 ④ 胆嚢収縮率の低下，等の傾向が認められ，これらの多要素が，本症における胆石易形成性の原因に関与していると考えられた。又，血清のみならず胆汁中においても ALP, LAP, γ-GTP 等の胆道系酵素は高値を示し，本症では subclinical な胆道系障害が存在することが示唆された。

目　的

MyD では，従来より胆石の合併，胆道系酵素の上昇が高率に認められることが知られている[1~2)]。本症の病因をコレステロール～胆汁酸系の代謝異常とする説もあり，胆石易形成性の原因解明は興味ある問題であるが，これに対する検討は少ない。昨年度の本会議において我々は胆汁酸代謝—排泄系の異常を指摘したが[3)]，今回は，この点を更に明らかにする為に，MyD 患者における血清及び胆汁のコレステロール～胆汁酸代謝系，及び胆道系酵素について検討を行った。

対象及び方法

血清は MyD 患者7名（年令 42-62 才，男性4名，女性3名）及び正常対象群として健康正常成人5名（年令 22-29 才，男性5名）より空腹時に採血した。胆汁は胆石の合併がなく，承諾の得られた MyD 患者5名（年令 30-56才，男性4名，女性1名）及び正常対象群として健康正常成人6名（年令 22-29 才，男性6名）より空腹時に十二指腸ゾンデを用いて，胆管内胆汁（A胆汁）を採取した後，胆嚢収縮剤としてセルレチドジエチルアミン 0.2 μg/kg を筋肉注射し，胆嚢内胆汁（B胆汁），肝内胆汁（C胆汁）を採取した。

得られた血清及びB，C胆汁につき，高速液体クロマトグラフィーによる胆汁酸抱合体分画の分析，総胆汁酸，総コレステロール，レシチン，及びこれらの比，総ビリルビン，ALP，γ-GTP，LAP 等を測定し，両群間で比較検討した。

結　果

血清一般生化学データでは，MyD 群では γ-GTP, LAP 等の胆道系酵素が高値を示した（表1）。

B胆汁ではレシチン，総胆汁酸，総コレステ

表1　血清一般生化学

	MyD	control
GOT	32.7±13.2	8-50 (IU)
GPT	26.1±11.7	5-40 (IU)
LDH	418.3±69.6	250-450 (IU)
ALP	9.1± 1.7	5-12 (KAU)
γ-GTP	*127±71	<50 (IU)
LAP	*126±64	8-22 (mU/ml)
総ビリルビン	0.6±0.4	0.2-1.0 (mg/dl)
総コレステロール	198.9±29.6	120-230 (mg/dl)

表2　B胆汁

	MyD	control
レシチン	2809±1754	2135± 906 (mg/dl)
総胆汁酸	6476±3105	7076±1738 (mg/dl)
総コレステロール	271±179	172±134 (mg/dl)
レシチン/総胆汁酸	0.389±0.217	0.297±0.091
コレス/レシチン+総胆汁酸	*0.028±0.008	0.018±0.009
総ビリルビン	117±66	155±65 (mg/dl)
ALP	**2240±1132	637±522 (IU/l)
γ-GTP	635±847	81±92 (IU/l)
LAP	54±108	0 (IU/l)

*p<0.1　**p<0.01

表3　C胆汁

	MyD	control
レシチン	200±155	124±152 (mg/dl)
総胆汁酸	1196±733	1077±828 (mg/dl)
総コレステロール	54±46	40±41 (mg/dl)
レシチン/総胆汁酸	0.154±0.068	0.088±0.083
コレス/レシチン+総胆汁酸	0.039±0.017	0.034±0.013
総ビリルビン	18±13	14±14 (mg/dl)
ALP	*657±475	184±230 (IU/l)
γ-GTP	583±735	162±322 (IU/l)
LAP	125±249	82±104 (IU/l)

*p<0.1

ロール値に両群間の差は認められなかったが，総コレステロール／（レシチン+総胆汁酸）比は，MyD 群で高値の傾向を示した。又 ALP は MyD 群で有意に高く，γ-GTP, LAP 等の他の胆道系酵素もデータのばらつきが多い為有意差は認めなかったものの，高値の傾向を示していた。C胆汁においても同様の傾向を認めた（表2，3）。

血清胆汁酸分析では総胆汁酸量が，MyD 群で高い傾向を示し，又，リトコール酸の総胆汁酸量に対する比率は，対照群に比し有意に高値であった。しかし他の胆汁酸分画の総胆汁酸量に対する比率，及びグリシン抱合体とタウリン抱合体の比率は，対照群との間に差を認めなかった（表4）。

胆汁胆汁酸分析では，総胆汁酸量，各胆汁酸

表4　血清胆汁酸分析

	MyD	control
総胆汁酸（μM/l）	*2701±1441	1386±479
Gly/Tau 抱合体比	6.04±4.84	10.42±5.13
CA/TOTAL	0.277±0.161	0.148±0.105
CDCA/TOTAL	0.331±0.173	0.372±0.091
DCA/TOTAL	0.266±0.191	0.312±0.178
LCA/TOTAL	**0.018±0.016	0
UDCA/TOTAL	0.109±0.101	0.168±0.132

CA＝コール酸　CDCA＝ケノデオキシコール酸
DCA＝デオキシコール酸　LCA＝リトコール酸
UDCA＝ウルソデオキシコール酸
*p<0.1　**p<0.05

表5　B胆汁胆汁酸分析

	MyD	control
総胆汁酸（μM/l）	66750±29361	81582±21909
Gly/Tau 抱合体比	2.67±1.14	3.58±2.00
CA/TOTAL	0.374±0.084	0.320±0.055
CDCA/TOTAL	*0.367±0.063	0.467±0.083
DCA/TOTAL	0.205±0.106	0.165±0.084
LCA/TOTAL	*0.010±0.007	0.004±0.003
UDCA/TOTAL	0.044±0.031	0.044±0.032

*p<0.1

表6　C胆汁胆汁酸分析

	MyD	control
総胆汁酸（μM/l）	10065±5546	10059±5998
Gly/Tau 抱合体比	2.46±0.95	2.59±0.79
CA/TOTAL	0.397±0.090	0.381±0.095
CDCA/TOTAL	0.350±0.044	0.423±0.086
DCA/TOTAL	0.204±0.106	0.152±0.083
LCA/TOTAL	*0.011±0.007	0.004±0.008
UDCA/TOTAL	0.038±0.030	0.040±0.035

*p<0.2

分画の総胆汁酸量に対する比率，及びグリシン抱合体とタウリン抱合体の比率は両群間で有意な差を認めなかったが，MyD 群は，B胆汁でケノデオキシコール酸が低値，B，C胆汁でリトコール酸が高値の傾向を示した（表5，6）。

考　察

胆石の生成機序は，コレステロール系胆石では基本的に三つの段階が考えられている。すなわち第一段階はコレステロール過飽和胆汁（lithogenic bile）の産生，第二段階は胆汁中からのコレステロール析出，第三段階は肉眼的胆石生成に至るコレステロール結晶の成長過程であるが，第一段階の lithogenic bile の産生が前提条件であるとされている。これを規定する因子として，コレステロール／（レシチン＋総胆汁酸）比が考えられ，この比の上昇，すなわちコレステロールの増加，あるいは，胆汁酸，レシチンの減少は lithogenic bile 生成の条件となる[4~6]。今回の我々の検討では，胆汁中でコレステロール，胆汁酸，レシチン，おのおのの増加，あるいは減少傾向は認められなかったが，コレステロール／（レシチン＋総胆汁酸）比でみると，B胆汁で MyD 群が高値の傾向を示した。一方，胆汁酸の組成も lithogenic bile の規定因子となり，ケノデオキシコール酸，ウルソデオキシコール酸は胆汁中コレステロールを低下させ，又胆石溶解剤としても用いられていることは周知の事実である。我々の検討ではB胆汁において MyD 群でケノデオキシコール酸の低下傾向を認め，このことは胆石生成に影響を与え得ると考えられた。又，MyD 群のリトコール酸は，血清で有意に高く，B，C胆汁双方で高値の傾向を示したが，このリトコール酸は実験動物に胆石の生成や胆管増生をきたすことが報告され，毒性の高い胆汁酸とされている[7~8]。このリトコール酸は，硫酸抱合されることによって腸管からの再吸収が抑制され毒性も低下することも報告されているが[7)9)]，今回硫酸抱合型リトコール酸についての検討は行っておらず，今後検討すべき課題と考えられた。

MyD ではおそらくこれらの多因子によって lithogenic bile が生じ，胆石生成の一因となっていると考えられた。又昨年度の報告で，我々は MyD の胆嚢収縮率の低下を明らかにしたが[3)]，これは胆石生成の第二，第三段階における胆嚢内でのコレステロール分子の析出，及び結晶の成長を促し，やはり胆石生成の重要な因子になり得ると考えられた。

Tanaka らは，MyD 患者血清中に異常胆汁酸の出現を認め，又血清中のデオキシコール酸が著増し，胆汁中のウルソデオキシコール酸が

著減していたと報告しているが[10~11]，今回の我々の検討では明らかな異常胆汁酸の出現は認められず，デオキシコール酸やウルソデオキシコール酸も正常対象群との間に差を認めなかった。これは，Tanakaらはガスクロマトマススペクトロメトリーを用いており，測定法の違いによる感度の問題があるかも知れない。又，胆汁中ウルソデオキシコール酸に関しては，Tanakaらの報告では患者群3名（13-35才，男性1名，女性2名）に対し正常対象群1名（27才，女性）とサンプリング数が少ない点も考慮すべきと考えられた。

一方，従来よりMyDで血清γ-GTPの高値が指摘されているが[2]，今回の我々の検討ではγ-GTPのみならずALP, LAP等の胆道系酵素が血清，胆汁双方で高値であったことより，subclinicalな胆道系の障害の可能性が示唆された。

以上の結果より，MyDでは胆汁酸代謝異常，胆道系障害が存在することが明らかにされた。

コレステロール代謝異常とMyDとの関係については，コレステロール合成抑制剤によるミオトニアモデル作成の報告や[12]，本班会議においても川平らにより，20-25ジアザコレステロール投与モデルでミオトニア現象のみならず筋組織変化，多組織変化を来たしたと報告されている[13~14]。コレステロール代謝は胆汁酸によって調節されており，コレステロール～胆汁酸代謝異常と本症の病因は何らかの関わり合いがあることが推察される。

尚今回の検討では，患者群と正常対象群との間に厳密なage matching, sex matchingは行われていない。性差に関しては，患者群の中では男女差は認められず，又年齢は正常対象群が全体的に若いが，患者群の中での年齢差による傾向は認められなかった。

今後更に症例数を増すと共に，胆汁中成分の詳細な検討を行う必要があると考えられた。

参考文献

1）Roses AD., Harper PS. et al.: Myotonic dystrophy. In Handbook of Clinical Neurology edited by Vinken PL and Bruyn GW. vol. 40, North-Holland Pub. Co. Amsterdam: 485, 1979

2）Alevizos B., Spengos M. et al.: γ-Glutamyl transpeptidase elevated activity in myotonic dystrophy. J. Neurol Sci. **28**; 225, 1976

3）藤山二郎，末原雅人ら：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，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」昭和61年度研究報告書；80, 1986

4）大菅俊明：胆石の成因と生成機序―コレステロール胆石―，肝胆膵 **7**(6)：837, 1983

5）奥田九一郎：胆汁酸の生合成，抱合，排泄，代謝 vol **24**(8)；675, 1987

6）安室芳樹，東野一彌：疾患と胆汁酸代謝，代謝 **24**(8)；707, 1987

7）Palmer R. H.: Bile acids, liver injury and liver disease. Arch. Intern. Med. **130**; 606, 1972

8）伊東信行，日浅義雄：lithocholic acidの病因作用―その肝変化，特に胆石生成と発癌への影響―，代謝 **10**(9)；1115, 1973

9）牧野 勲，中川昌一：胆汁酸の抱合，排泄とくに硫酸抱合型，代謝 **10**(9)；1080, 1973

10）Tanaka K., Takeshita K. et al.: Abnormalities of bile acids in serum and bile from patients with myotonic muscular dystrophy. Clin. Sci. **62**; 627, 1982

11）Tanaka K, Takeshita K: Analysis of serum bile acids in patients with various type of muscular dystrophy. Muscle & Nerve **6**(8); 606, 1983

12）Winer N., Martt J. M. et al.: Induced myotonia in man and goat. J. Lab. Clin. Med. **66**; 758, 1965

13）井形昭弘，川平 稔ら：20-25 Diazacholesterolによる筋障害，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」昭和53年度研究報告書：307, 1978

14）川平 稔，福永秀敏ら：20-250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，病態及び治療開発に関する研究」昭和54年度研究報告書：362, 1979

筋緊張性ジストロフィー症患者赤血球の ^{13}C-NMR

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　享　男[1]，吉　野　　英[2]，山　崎　元　義[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　[3] 新潟大学脳研究所神経内科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）患者赤血球（RBC）の糖代謝を ^{13}C-NMR を用いて検討した。

その結果，glucose の消費速度は，MyD 群においては glucose 投与後 160 分までは対照群に比して有意に高く，160 分以降は両群間に差が認められなかった。

一方，乳酸産生速度は両群間に差を認めなかった。

以上の結果は，MyD の RBC 膜における無機燐の透過性の違いを反映しているのか，あるいは hexokinase や phosophofructokinase の様な律速酵素の活性の違いに起因しているのか検討を要すると思われた。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）の病因として筋肉のみならず赤血球（RBC）を含めた全身の膜の異常を示唆する報告が多い。

我々は一昨年度の本班会議において，核磁気共鳴（NMR）を用いて MyD 患者 RBC の水交換時間の検討を行ない，MyD 患者 RBC 膜の水透過性が低下している[1)2)] ことを報告した。

昨年度の本班会議においては，我々は ^{23}Na-NMR を用い，水の移動と関連が深いと考えられる Na の動態について検討を行なった。その結果，RBC 単位体積あたりの細胞内の Na 量は，MyD 患者 RBC においては対照群に比べて多いことを示した[3)4)]。この結果は Hull ら[5)] のトレーサー実験の結果と同様の傾向を示しており MyD 患者 RBC 膜における Na-K ポンプの異常を示す所見と考えられた。

今回は RBC における Na-K ポンプの唯一のエネルギー源であるグルコースの嫌気的代謝（解糖）について ^{13}C-NMR を用いて検討を行なった。

材料と方法

対象は国立療養所新潟病院入院中の MyD 患者 4 例と同年齢対照群 4 例である。ヘパリン加採血を行ない，いったん 2500 rpm 10分間の遠心を行ない，RBC 0.5 ml を採取し同量の ^{13}C-glucose 溶液と混和し測定を行なった。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。

^{13}C-glucose 溶液は 1-d-^{13}C-glucose をトリス-HCl buffer に溶解し 20 mM, pH 8.20 に調整したものを用いた。

^{13}C-NMR の測定は ^{13}C の共鳴周波数 67.80 M Hz で非連続 ^{1}H 照射（proton decoupling）によって行ない，設定温度は 35° C とした。一本のスペクトルの測定は 236 回の加算を行ない，40分ごとに 240 分まで計 6 本のスペクトルの観測を行なった。

NMR 測定後ただちに NMR tube 内容のヘマトクリット（Hct）値を計測した。NMR 計

測値は全て Hct で補正した単位 RBC 体積あたりの値で求めた。

^{13}C-glucose 溶液と血液の混和直後より測定を開始し，glucose のピークの減少量ならびに乳酸の産生率を求めた。

結　果

図－1に ^{13}C-NMR スペクトルの一例を示す。α, β-glucose, ヘモグロビン，さらに乳酸のピークが同定された。

対照群と MyD の ^{13}C-NMR スペクトルの一例を経時的に示す。（図－2 A，B）

Glucose peak の減少量は観察期間の 240 分間は対照群では常に一定であった。いっぽう MyD 群では開始後80分までは加速度的に増加したがその後一定となり 160 分以降は対照群との間に差を認めなかった（図－3）。

Lactate の増加率は対照群と MyD 群間に差が認められなかった（図－4）。

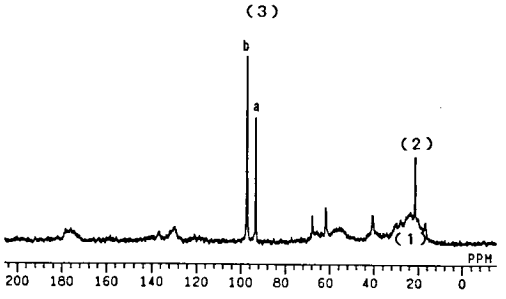


図1　赤血球の ^{13}C-NMR スペクトルを示す。ピーク1は主にヘモグロビンよりのもの，ピーク2は乳酸，ピーク3－aは α-グルコース，そしてピーク 3－bは β-グルコースからのシグナルを示す。

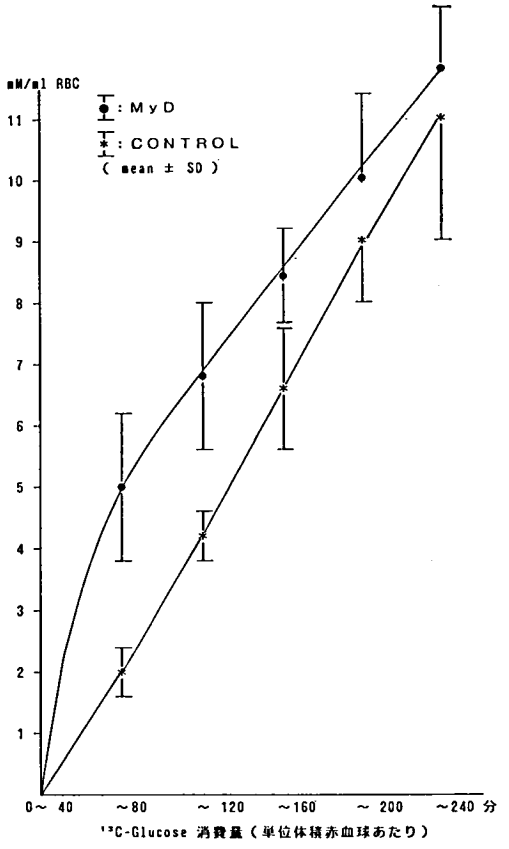


図3　グルコースの消費率の経時的変化。^{13}C-glucose 添加後 160 分までのこれの消費は MyD 群においてはこれが対照群に比し亢進していた。

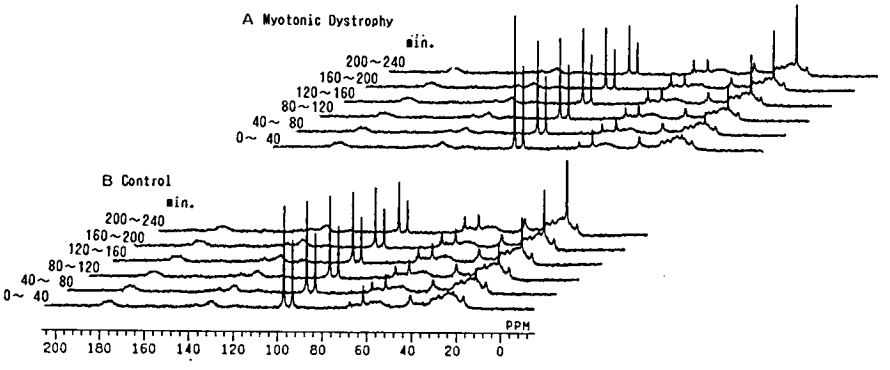


図2　赤血球の ^{13}C-NMR スペクトルの経時的変化を示す。上段（A）は筋緊張性ジストロフィー症患者，下段（B）はコントロールの一例を示す。

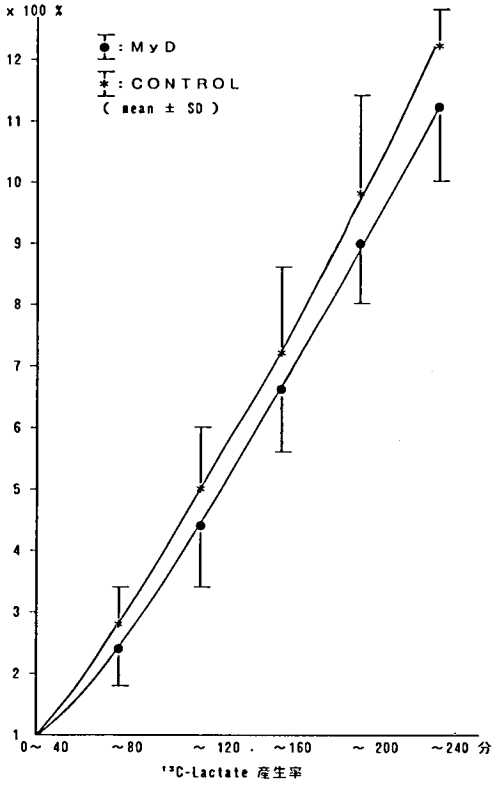


図4 乳酸の産生率の経時的変化。
乳酸の産生率については MyD 群と対照群の間に差が認められない。

考　案

グルコースの嫌気的代謝（解糖）について今回 ^{13}C-NMR を用いて ^{13}C-glucose の uptake と ^{13}C-lactate の産成について検討した結果 ^{13}C-lactate の産成には問題を見出せなかったが，^{13}C-glucose 添加後160分までのこれの消費は MyD 群においてはこれが対照群に比し亢進していることを認めた。

今回の実験のみからは両者の差異の原因は明らかにし得ない。

RBC 膜における糖の透過はインスリンの作用を介さず[6]，解糖を促進させる因子として無機リン（Pi）が存在すること，さらにアルカリ性であることが必要とされる[6]。今回の我々の結果は MyD の RBC 膜において P^+ イオンの透過性が亢進したために解糖が促進された可能性について検討が必要と思われる。しかしながら，乳酸の産生率については両者間に差が認められず，RBC 膜を取り除いた状態での検討も必要と思われる。

RBC においては乳酸以前の段階での解糖の速度を規定する律速段階は hexokinase および phosphofructokinase にあるとされる[6]。従って，今後これらの酵素活性を詳細に検討することが必要と思われる。

文　献

1）桑原武夫，大野享男ら：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筋ジス3班昭和60年度研究報告書，1986, p. 56
2）桑原武夫，大野享男ら：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，神経内科 **26**(3)：298, 1987
3）桑原武夫，大野享男ら：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，筋ジス3班昭和61年度研究報告書，1987, p. 253
4）桑原武夫，大野享男ら：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．神経内科 in press, 1988
5）Hull JK, Roses AD: Stoichiometry of sodium and potassium transport in erythrocytes from patient with myotonic muscular dystrophy. J. Physiol. **254**: 169, 1976
6）水上茂樹：赤血球の生化学．東京大学出版会，東京，1983

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

班　員　木　下　眞　男
東邦大学第4内科
共同研究者　斉　藤　栄　造，吉　田　ひとみ
東邦大学第4内科

要　旨

我々は筋緊張性ジストロフィー症（MyD）では副甲状腺機能亢進状態にあり，Ca 負荷時の iPTH 分泌抑制が減弱していることを報告してきた。今回，腎原性 cyclic AMP（Nc AMP）を中心に尿細管レベルでの PTH 作用について検討を加えた。MyD 5例，対照5例に Ca 0〜300 mg/h を経静脈的に負荷した。Ca 負荷前，負荷後の iPTH は MyD 群で有意に高かった。NcAMP 値も Ca 負荷前 MyD で高く，Ca 負荷時の抑制も低下していた。しかし症例を Nc AMP で層別化すると同じ Nc AMP 値を示した時の iPTH 値は MyD 群で有意に高かった。% TRP 値も Ca 負荷前，負荷後，MyD 群で低値を示したが両群で重複していた83〜94%のレベルでの iPTH を比較すると MyD 群で有意に高かった。Cca も MyD 群で低下していたが 1〜5 ml/min のレベルでの iPTH 値は MyD 群で有意に高値を示した。MyD では副甲状腺機能亢進状態にあったが，同時に PTH の尿細管での作用の低下，特に cAMP 産生刺激効果の低下が明らかとなった。

目　的

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）は多くの骨異常を合併することが知られている[1]。我々は既に，本症では副甲状腺機能亢進状態にあり，その機序として血清 Ca に対する副甲状腺ホルモン（PTH）免疫活性（iPTH）の分泌抑制が減弱していることを報告してきた[2)3)4)]。今回，MyD における Ca に対する副甲状腺機能の変化を腎原性 cyclic AMP（Nc AMP）を指標として明らかにするとともに，尿細管レベルでの PTH 作用についても検討を加えた。

対象並びに方法

MyD 5例（男4例，女1例，49.6±7.1才），対照群として正常人3例，MyD 以外の神経筋疾患患者2例（男3例，女2例，43.6±11.9才；オリーブ・橋・小脳萎縮症1例，筋萎縮性側索硬化症1例）を対象とした。

経静脈的 Ca 負荷試験はグルコン酸 Ca 溶液を用い，Ca として 0〜300 mg/h を段階的に濃度を上げながら負荷した。Ca 負荷前及び負荷後1時間毎に尿を採取し，尿採取5分前に採血した。血清 Ca 値は血清アルブミン値で補正した。血清 iPTH は中間部 RIA（ヤマサ PTH 測定キット）で，cAMP はヤマサ社製 RIA キットで測定した。Nc AMP は Broadus らの方法に準じ[5]糸球体濾過量で補正した。

結果および考察

① 図1に経静脈的 Ca 負荷時の血清 PTH の変動を示した。Ca 負荷前の iPTH は，MyD 群では 578.0±188.4 pg/ml と対照群の 277.8±83.3 に比し有意に（$p<0.05$）高値を示した。Ca 負荷後，MyD 群，対照群ともに血清

iPTH は低下したが，MyD 群では Ca 濃度 194.9 mg/h, 235.5 の時点において，各々 408.0 ±125.1 pg/ml, 397.4±150.5 と対照群の162.0 ±63.4, 128.6±47.8 に比し有意に（p<0.01）高値を示した。さらに対照群では投与 Ca 濃度を高めるに従い iPTH 値は低下したが，MyD 群では高濃度の時点でも高値にとどまっていた。

② Nc AMP 値も Ca 負荷前 MyD 群では 2.05±1.16 n mole/100 ml GF と対照群の 1.65 ±0.70 に比し高い傾向を示した。Ca 負荷後対照群では 0.37±0.22 まで抑制されたのに対

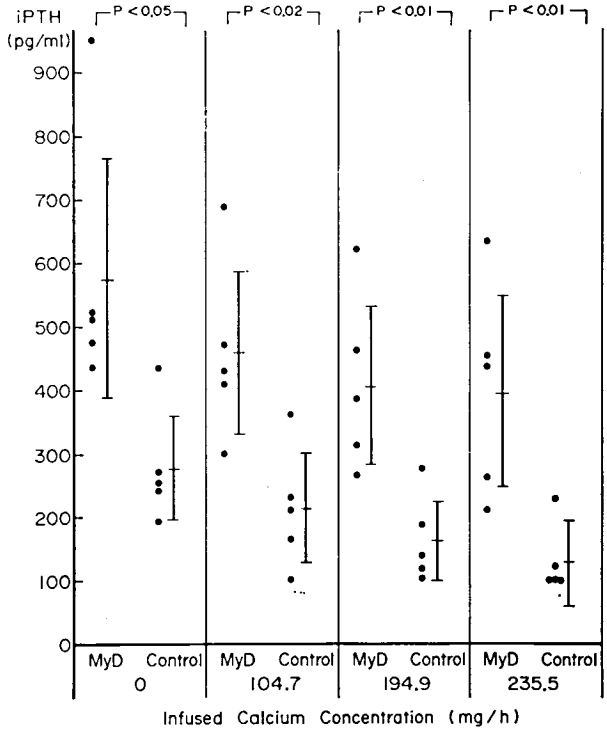


図1 Plasma iPTH Level during Calcium Infusion Test

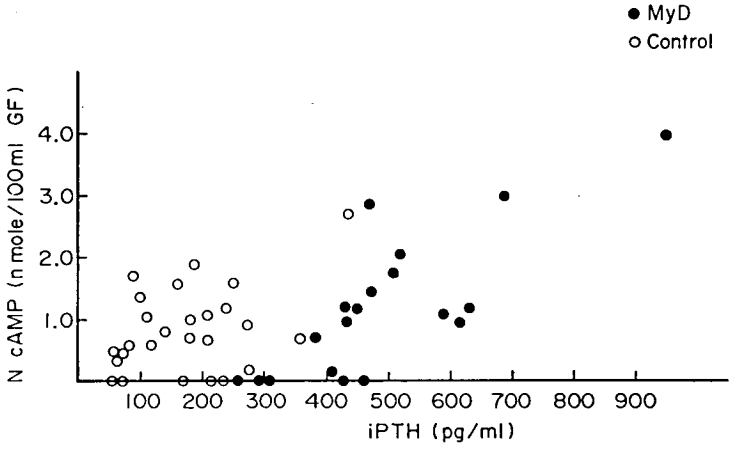


図2 Relationship between Nephrogenous cAMP and Plasma iPTH

し，MyD 群では 0.85±0.50 にとどまっていた。Ca 負荷後の Nc AMP 値の前値に対する割合は，対照群の 58.8±25.2％に比し，MyD 群では 69.6±24.2％ と抑制の低下が認められた。

③ Ca 負荷時の Nc AMP と iPTH 値との関連を図2に示した。症例を Nc AMP で層別化すると，0〜1 n mole/100 ml GF における MyD 群の iPTH 値は 382.0±111.8 pg/ml と対照群の 171.6±80.7 に比し，有意に（$p<0.01$）高値を示した。Nc AMP 値が 1〜2 n mole/100 ml GF のレベルにおいても iPTH 値は MyD 群で 514.7±71.9 pg/ml と対照群の 171.2±55.4 に比し有意に（$p<0.01$）高値であった。

④ ％ TRP 値は，Ca 負荷前 MyD 群で 85.5±3.7％ と対照群の 90.1±4.2 に比し有意に（$p<0.05$）低値であった。％ TRP と血清 iPTH との関連を図3に示した。％ TRP 値が両群で重複していた 83〜94％ のレベルでの iPTH 値は MyD 群では 483.4±174.7 pg/ml と対照群の 194.7±54.1 に比し有意に（$p<0.01$）高値を示した。同じレベルにおける Nc AMP 値は，MyD 群，対照群で各々 1.20±1.15 n mole/100 ml GF，0.95±0.67 と MyD 群で高い傾向にあったが有意差は認められなか

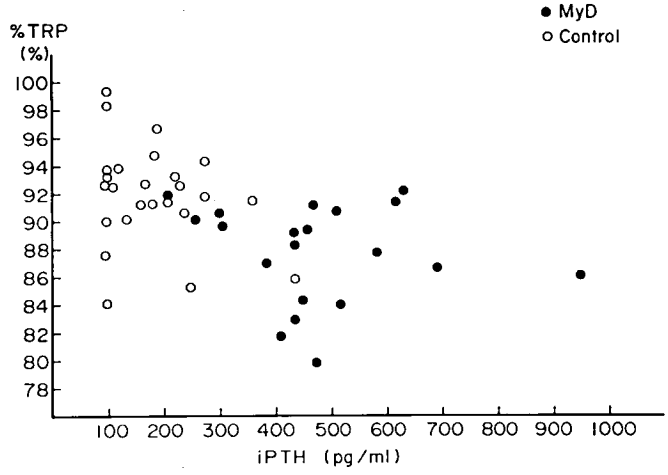


図3 Relationship between ％TRP and Plasma iPTH

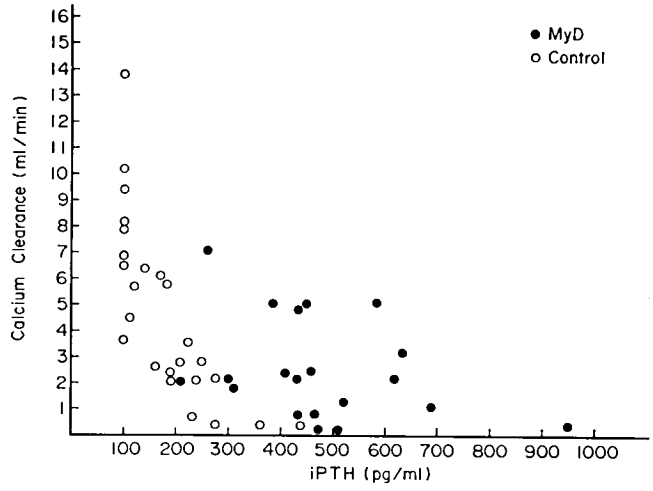


図4 Relationship between Calcium Clearance and Plasma iPTH

った。

⑤ Ca クリアランス (Cca) は Ca 負荷前 MyD 群で 0.61±0.39 ml/min, 対照群では 1.58±1.02 と MyD 群で低い傾向にあり，Ca 負荷後 MyD 群，対照群で各々 3.42±1.33, 6.08±1.46 と MyD 群で有意に ($p<0.02$) 低値を示した。Cca と iPTH の関連を図4に示した。Cca が両群で重複していた 1〜5 ml/min のレベルでの iPTH 値を比較すると，MyD 群では 456.1±143.4 pg/ml と対照群の 194.7±54.1 に比し有意に ($p<0.01$) 高値を示したが，同じレベルにおける NcAMP 値は両群で差を認めなかった。

我々は既に MyD では副甲状腺機能亢進状態にあり，Ca 上昇にともなう副甲状腺ホルモン分泌の抑制が MyD では減弱していることを明らかにしてきた[2~4]。今回の検討でも Nc AMP は Ca 負荷前高値の傾向を示し，Ca 負荷後の抑制も減弱していた。同様に MyD では % TRP, Cca も Ca 負荷前低値の傾向を示し，負荷後も低値にとどまった。これらの成績から MyD においては Ca 負荷後の副甲状腺機能抑制の低下が存在することが更に確認された。しかし同じ Nc AMP 値を示した時点での iPTH 値は，MyD 群で対照群に比較して有意に高く，% TRP, Cca についても一定の値で層別化した時の，iPTH 値は MyD 群で高かった。このことは，同一の Nc AMP, % TRP, Cca を示す時の iPTH レベルは MyD 群では高く，尿細管レベルにおける PTH の反応性が MyD で低下していることを示すものと考えられた。Konagaya ら[6] も，本症に PTH 負荷試験を行ない PTH 作用に異常のみられることを報告している。尿細管における PTH 反応性の低下の機序は不明であるが，Nc AMP の相対的低下のみられることから，adenylate cyclase 活性化以前に原因があるものと考えられ，PTH 分泌亢進状態が長期持続することによる PTH 受容体の down regulation や細胞膜異常などが予測され，今後更に検討する必要があるものと思われる。

まとめ

MyD では副甲状腺機能亢進状態にあり，その機序として血清 Ca 値に対する PTH 分泌抑制の低下が考えられた。同時に，PTH の尿細管での作用の低下，特に cAMP 産生刺激効果の低下が明らかとなった。

文献

1) Rowland, L. P. and Layzer, R. B.: Muscular dystrophies, atrophies and related disease. chap 53, 1-109, Ed. by Baker, A. B., Clinical Neurology, vol. 4, Harper & Row, Philadelphia, 1983

2) 大島久二，木下真男ら：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，腸管カルシウム吸収およびビタミンD代謝について 日内分泌会誌 **62**; 1203, 1986

3) 吉田ひとみ，木下真男ら：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 (第II報)，腎原性 cyclic AMP 及び血清副甲状腺ホルモン免疫活性について。日内分泌会誌，印刷中

4) 吉田ひとみ：筋緊張性ジストロフィー症における副甲状腺ホルモン調節機構の異常に関する研究. 日内分泌会誌，印刷中

5) Broadus, A. E., Mahaffey, J. E. et al: Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a parathyroid function test. J. Clin. Invest., **60**; 771, 1977

6) Konagaya, Y. Konagaya, M. et al: Evaluation of renal parathyroid hormone receptor function in myotonic dystrophy. J. Neurol. Sci. **70**: 339, 1985

ステロイドミオパチーの進展過程における グルココルチコイド受容体の役割

班　員　高　柳　哲　也
奈良県立医科大学神経内科

共同研究者　小長谷　正　明[1)]，小長谷　陽　子[1)]，S. R. Max[2)]
[1)] 奈良県立医科大学神経内科　[2)] Department of Neurology, University of Maryland

要　旨

後天的筋疾患のステロイドミオパチーでの筋萎縮における，グルココルチコイド受容体と，筋蛋白カタボリスムに関与するグルタミン合成酵素（GS）活性をラットを用いて検討した。デキサメサゾン（DEX）による筋萎縮は白筋に見られ，これはグルココルチコイド受容体阻害剤の RU38486 投与によって軽減された。筋の GS 活性は DEX によって上昇し，RU によってこの上昇はある程度抑制された。この結果と，我々の培養細胞を用いた実験の結果などから，ステロイドミオパチーの発現のメカニズムはグルココルチコイドが受容体と結合した後，核酸蛋白合成系を介して GS 酵素蛋白が増加し，筋のカタボリズムが昂進していることによる可能性が示唆された。

筋疾患においては，筋蛋白のカタボリズムが昂進していることが推定されるが，詳細なメカニズムは不明である。後天的筋疾患としてグルココルチコイド過剰によるいわゆるステロイドミオパチーがあり，筋萎縮は蛋白合成の低下によるとする説[1,2,3)]と蛋白分解の昂進によるという説[4,5)]の二通りある。今回，グルココルチコイド受容体阻害剤を用いて，ステロイドミオパチーの進展過程について検討を加えた。

対象と方法

CD 系雄ラットを6匹ずつ3群に分け，基剤（0.25％ carboxymethylcellulose, 0.2％ polysorbate 80 水溶液）を 0.25 ml 皮下注射し，さらに 2 ml を経口投与した第一群，Dexamethazone sodium acetate (DEX) 5 mg/kg/day と基剤を経口投与した第二群，DEX とグルココルチコイド受容体阻害剤である RU38486[6,7)] (RU)〔11β-(4-dimethylaminophenyl) 17β-hydroxy-17α-(prop-1-ynl) estra-4, 9-dien-3-one〕を投与した第三群とした。RU は DEX 投与の前日から投与を開始し，以後，毎朝同時に7日間投与し，最終投与の24時間後に断頭した。体重，下腿筋肉重量の変化，筋の非コラーゲン蛋白量，DNA, RNA 量を検索した[7)]。

また，筋細胞質中の受容体については ^{3}H-Triamcinolone acetonide を用いて検討した[7)]。更に，筋蛋白からのアミノ酸動員に関与すると考えられる Glutamine Synthetase (GS) についても検討を加えた[8)]。GS 活性測定は Smith らの方法によった[9)]。

結　果

ラット腓腹筋細胞質のグルココルチコイド受容体の検討では，RU は DEX よりも親和性が強かった（図1）。RU の経口投与によっても ^{3}H-Triamcinolone acetonide の筋細胞質受容体に対する結合を阻害し，投与2時間後に最も強かった。

図2に7日間投与での体重の変化を示す。DEX のみ投与の第二群では，対照の第一群と

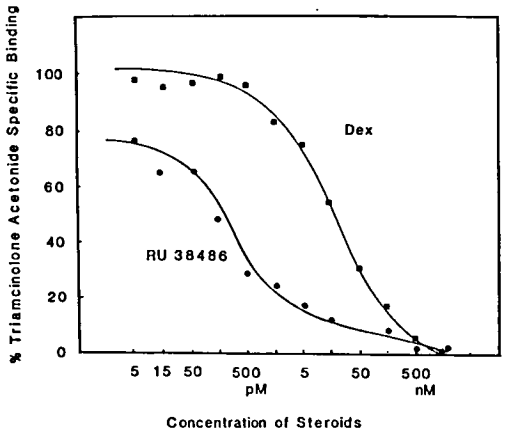


図1 DEX と RU の筋細胞質グルココルチコイド受容体に対する親和性。
RU は DEX の 100 倍の親和性を示した。

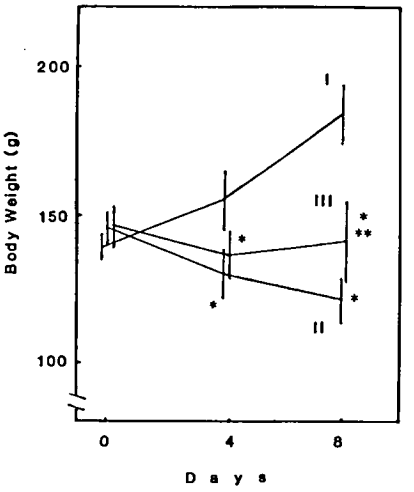


図2 体重の変化
対照のⅠ群で増加を見たのに対して，DEX のみ投与したⅡ群では減少を見た。DEX と同時にRUを投与したⅢ群ではこの減少を抑制した。

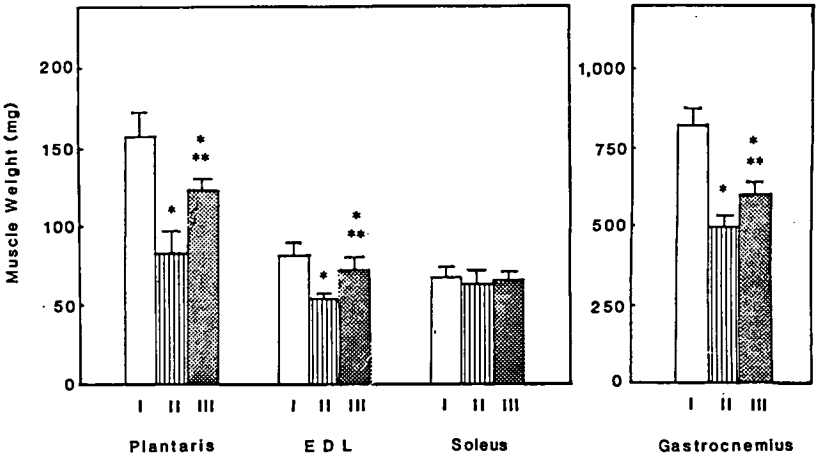


図3 下腿筋重量の変化 M±SD
*: p<0.01 compared with Group I
**: p<0.01 compared with Group II
足底筋，長趾伸筋，腓腹筋では DEX で筋重量は減少し，RU との同時投与によってこの減少は軽減された。ヒラメ筋では有意な変化は見られなかった。

比較して，体重はむしろ低下しており，DEX と RU の同時投与した第三群ではこの体重減少を有意に抑制した。図3に下腿の筋肉重量の変化を示す。DEX により足底筋，長趾伸筋，腓腹筋の筋重量は明らかに減少し，RU の投与はこの現象をある程度阻止した。一方，大部分が赤筋で構成されるヒラメ筋においては，DEX 投与によっても RU との同時投与によっても変化はなかった。筋非コラーゲン蛋白量，DNA, RNA 量は三群の間には有意な変化を認めなかった（表1）。

GS 活性は DEX 投与の期間が長くなるにつれて，上昇することが認められた。しかし，GS 活性は投与前も，投与によっても足底筋よ

表1　筋 DNA, RNA, 非コラーゲン蛋白量の変化　M±SD

Experimental group	Noncollagen protein (mg/wet wt)		RNA (mg/g wet wt)		DNA (mg/g wet wt)	
	Plantaris	Soleus	Plantaris	Soleus	Plantaris	Soleus
Control	144.5±23.7	144.9± 7.3	1.20±0.11	1.14±0.05	6.18±1.32	7.56±0.90
Dexamethasone	154.3±13.8	143.0±15.0	1.19±0.15	0.94±0.23	7.28±0.96	8.01±1.14
Dexamethasone +RU38486	158.7±29.9	154.0±15.0	1.23±0.16	0.94±0.11	6.51±0.67	7.52±1.51

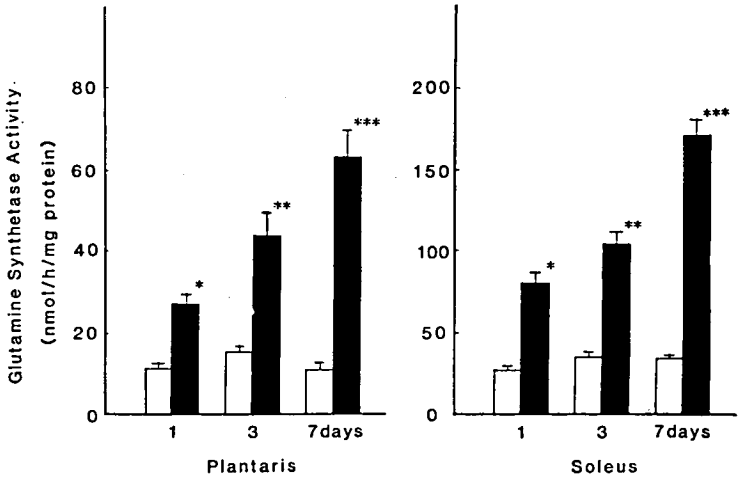


図4　DEX の投与によって，投与期間が長くなるにつれて GS 活性は増加した。

りもヒラメ筋のが高かったが，活性上昇の比率はほぼ同様であった（図4）。この DEX による GS 活性増加も，RU の同時投与によって低下した。

考　察

以上のようにグルココルチコイドである DEX の投与により，赤筋のみで構成されるヒラメ筋以外の下腿筋の萎縮が惹起されたが，RU の投与によりこの萎縮は軽減することができた。RU はグルココルチコイドとプロゲステロンのそれぞれの受容体の阻害剤であり，クッシング症候群および経口妊娠中絶剤として臨床応用が試みられている。今回の結果はいわゆるステロイドミオパチーの発現は，グルココルチコイドの受容体を介した生理的機構の活性昂進によるものであることを示唆している。既にわれわれは，培養ラット横紋筋細胞 L6 では核に主たるグルココルチコイドの結合部位があることを明らかにし[11]，ステロイドミオパチー発現には核酸・蛋白合成系を介した酵素誘導が関与している可能性を示唆して来た。

しかしながら，この筋萎縮症の生化学的機序は筋蛋白の合成低下によるのか，分解昂進によるのかは確定はしていない。今回検討した GS は，筋蛋白由来のグルタミン酸をグルタミンに変え，血中に放出し，筋蛋白のカタボリズムに深く関与しているものと考えられる。今回検討したラットにおいても，GS 活性は DEX により増加し，RU はこの活性増加を抑制した。我々の検討では，同様の結果を L6 細胞でも認めており，さらに Northern blot 解析では，DEX により GS-mRNA が増加していた[11]。GS 活性増加は，除神経筋でも認めており，この場合は RU は無効であることから，内因性のグルココルチコイドによるものとは考え難い[12]。おそらくは，ある種の筋萎縮に際しては，プロテアーゼとは異なる機構で筋蛋白の分解に関与し

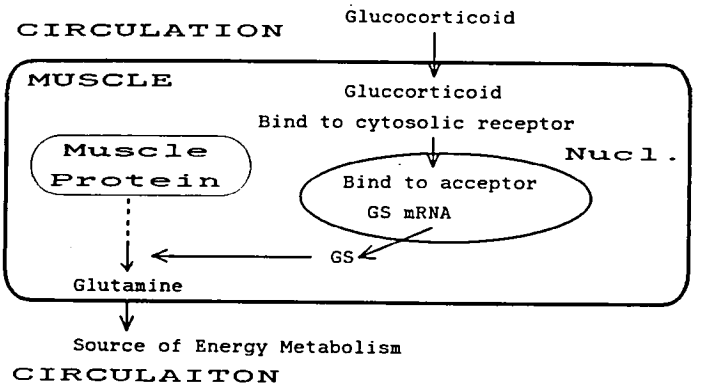


図5 グルココルチコイドと受容体，核アクセプター，GSmRNA, GS との予想模式図

ているものと考えられる。

これらの知見，今回の結果などより，グルココルチコイドは筋細胞内に入った後に細胞質中の受容体と結合し，ステロイド・受容体複合体は核内の遺伝子上のアクセプターと結合し，RNA を介して GS 蛋白合成を誘導することにより筋カタボリスムを昂進させるものと推定される（図5）。

しかしながら，ステロイドミオパチーの発現が白筋にみられ，赤筋には顕著でないのにもかかわらず，ヒラメ筋でも GS 活性が増加するなどということから，赤筋ではこれを代償する機序が存在している可能性がある。

まとめ

実験的ステロイドミオパチーを作製し，グルココルチコイド受容体，および Glutamine Synthetase の活性の変化について検討した。その結果，本症ではグルココルチコイドが受容体と結合した後，核酸蛋白合成系を介して GS 酵素蛋白が増加し，筋のカタボリズムが昂進している可能性が示唆された。

文献

1) Shoji S, Pennington RJT : The effect of cortisone on protein breakdown and synthesis in rat skeletal muscle. Mol Cell Endocrinol **6** : 159, 1977

2) Odera BR, Bates PC et al : Time course of the effect of catabolic doses of corticosterone on protein turnover in rat skeletal muscle and liver. Biochem J **214** : 617, 1983

3) Kelly FJ, McGrath JA et al : A morphological/biochemical study on the action of corticosteroid therapy : a selected on rat skeletal muscle. Muscle Nerve **9** : 1, 1986

4) Ballard FJ, Francis GL : Effects of anabolic agents on prtotein breakdown in L6 myoblasts. Biochem J **210** : 243, 1983

5) McGrath JA, Goldpink DF : Glucocorticoid action on protein synthesis and protein breakdown in isolated skeletal muscles. Biochem J **206** : 641, 1982

6) Philbert D : RU38486 ; An original, multifaceted antihormone in vivo. in Adrenal Steroid Antagonism, ed by Agrawl MK, Walter de Gruyter and Co, Berlin 1984, p. 1

7) Konagaya M, Bernard PA et al : Blockade of glucocorticoid receptor binding and inhibition of dexamethasone-induced muscle atrophy in the rat by RU38486, a potent glucocorticoid antagonist. Endocrinol **119** : 375, 1986

8) Max SR, Konagaya M et al : Dexamethasone regulates glutamine synthetase expression in rat skeletal muscles. Fed Proc **46** : 647, 1987

9) Smith RJ, Larson S et al : Regulation of glutamine synthetase and glutaminase activities in cultured skeletal muscle cells. J Cell Physiol **120** : 197, 1984

10) Konagaya M, Konagaya Y et al : Glucocorticoid receptor binding in L6 skeletal muscle cells in culture. J Steroid Biochem in press

11) Max SR, Thomas JW et al : Glucocorticoid mediated induction of glutamine synthetase in skeletal muscle cells in vitro. Endocrinol **120** : 1179, 1987

12) Konagaya M, Konagaya Y et al : Evaluation of the endogenous glucocorticoid hypothesis of denervation atrophy. J Neurol Sci **79** : 149, 1987

筋ジストロフィー鶏骨格筋におけるカルシウム・カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素の役割

第2報：筋ジストロフィー鶏骨格筋における細胞内局在

班　員　荒　木　淑　郎
熊本大学第一内科
共同研究者　佐　藤　　宏[1)]，福　永　浩　司[2)]，宮　本　英　七[2)]
[1)] 熊本大学第一内科　[2)] 能本大学第一薬理

要　旨

筋ジストロフィー症鶏及び対照鶏骨格筋小胞体膜（SR）に局在するカルシウム・カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素（CaM kinase II）の自己リン酸化，脳上清分画 CaM kinase II に対する抗体を用いたイムノブロット，^{125}I-カルモデュリン結合性のパターンを比較検討した。その結果，筋ジストロフィー鶏骨格筋 SR 中の CaM kinase II の自己リン酸化は，対照鶏骨格筋 SR に比べ，約 50％に低下していた。同様に，イムノブロットを用いた定量，^{125}I-カルモデュリン結合性においても，筋ジストロフィー鶏骨格筋 SR 中の CaM kinase II は，対照鶏に比べ，約 50％に低下していた。以上の結果から，筋ジストロフィー鶏骨格筋 SR 中の CaM kinase II は，量的に減少しており，その自己リン酸化も低下傾向にある。

目　的

筋ジストロフィー症の原因は未だ不明であるが，カルシウム（Ca^{2+}）調節機構の異常が指摘されている。一方，細胞内調節機構として Ca^{2+}-カルモデュリン（CaM）系の存在が注目されている。我々は，筋ジストロフィー鶏骨格筋における多機能性 Ca^{2+}, CaM 依存性蛋白質リン酸化酵素（CaM kinase II）の検索を進めてきた。昨年度は，骨格筋上清より精製した CaM kinase II と同一酵素が，筋小胞体膜（SR）及び筋細胞膜に存在することを証明し，SR からの Ca^{2+} 動員に CaM kinase II の自己リン酸化が関与している可能性を指摘した[1),2)]。本年度は，筋ジストロフィー鶏骨格筋及びその対照鶏骨格筋より SR を調整し，SR 膜における CaM kinase II の自己リン酸化のパターン，ラット脳上清分画 CaM kinase II に対する抗体によるイムノブロット，^{125}I-カルモデュリン結合性の比較検討を行い，若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は，筋ジストロフィー鶏（line 413），及びその対照鶏（line 412），週齢は 8 週齢。SR の調製は Scales らの方法[3)]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％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 を調製した。一部はさらに，0.5％ Triton x-100 にて可溶化後，遠沈し，その Pellet を用いた。なお，骨格筋 CaM kinase II の精製は，Woodgett らの方法[4)]によった。

結　果

図 1 に，SR 膜蛋白の組成と，カルモデュリ

ン依存性のリン酸化のパターンを比較検討した結果を示す。蛋白染色をみると，筋ジストロフィー鶏 SR (lane 1) の方が，対照鶏 SR (lane 2) に比較して，ミオシンの含量，恐らくアクチンと思われるバンドが減少しているが，他の蛋白組成は同一である。カルモデュリン依存性の SR 膜のリン酸化をみると，対照鶏 SR での 58K の CaM kinase II の自己リン酸化に比べ (lane 2)，筋ジストロフィー鶏 SR では，CaM kinase II の自己リン酸化が減弱している。

次に，SR 膜における CaM kinase II の量的な比較をするために，ラット脳 CaM kinase II の抗体を用いてイムノブロットを行った。図2に，用いた抗体の検定を示す。lane 1 は精製したラット脳上清 CaM kinase II, lane 2 は部分精製した鶏骨格筋上清 CaM kinase II, lane 3 は，ウサギ骨格筋上清 CaM kinase II である。この抗体はラット脳上清 CaM kinase II の 60K, 49K のサブユニットを認識するが，鶏，ウサギ骨格筋上清 CaM kinase II とは 58K の蛋白と交叉反応する。この抗体を用いて

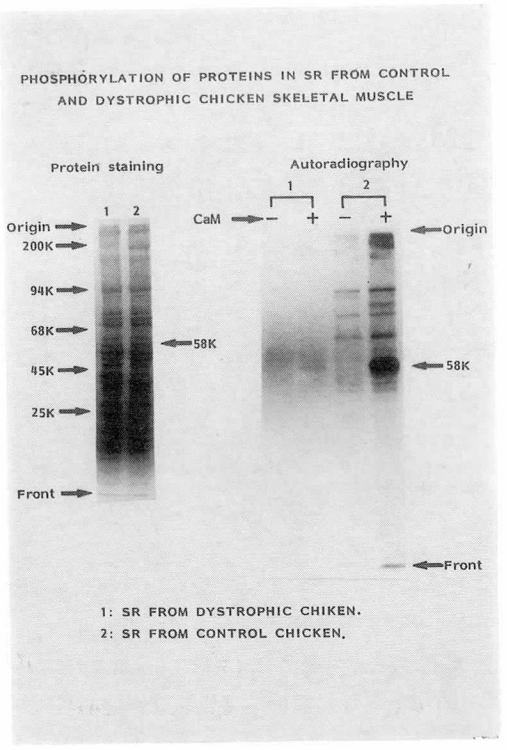


図1

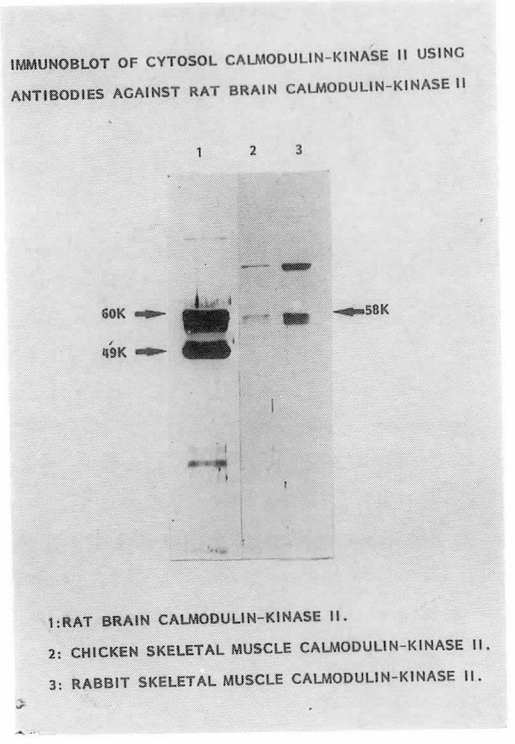


図2

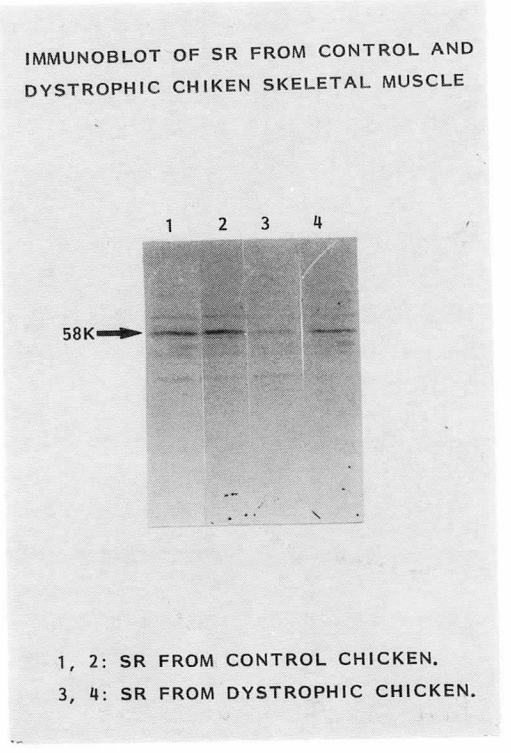


図3

表1 QUANTITATIVE ANALYSIS OF CALMODULIN KINASE II IN SR

METHOD	CONTROL SR (ARBITRARY UNIT)	DYSTROPHIC SR (ARBITRARY UNIT)
IMMUNOBLOTTING	8.3 (100%)	4.3 (52%)
^{125}I-CALMODULIN BINDING	8.1 (100%)	4 (49%)

AUTOPHOSPHORYLATION OF CALMODULIN KINASE II IN SR

CONTROL SR (ARBITRARY UNIT)		DYSTROPHIC SR (ARBITRARY UNIT)	
−CaM	+CaM	−CaM	+CaM
2 (31%)	6.4 (100%)	2.5 (38%)	3.4 (52%)

SR のイムノブロットを行うと（図3），対照鶏 SR (lane 1, 2) に比べて，筋ジストロフィー鶏 SR (lane 3, 4) では 58K 蛋白の反応性が低くなっている。同様に ^{125}I-カルモデュリン結合性も筋ジストロフィー鶏 SR で低下していた。

以上の結果を，デンシトメーターで Scan してみると，筋ジストロフィー鶏 SR の CaM kinase II では，イムノブロット，^{125}I-カルモデュリン結合性ともに，対照鶏 SR に比べ，それぞれ 52%, 49%と低下しており，筋ジストロフィー鶏 SR では，膜蛋白当りの CaM kinase II の量が，対照鶏 SR に比べ，約半分に低下している（表1）。同様に，CaM kinase II の自己リン酸化の程度をデンシトメーターで Scan してみると，筋ジストロフィー鶏 SR 中の Ca M kinase II の自己リン酸化は，対照鶏 SR に比べ，52%に減弱している。今回の結果は，筋ジストロフィー症鶏，対照鶏ともに2例ずつで行ったので，この結果から断定することは困難であるが，筋ジストロフィー鶏 SR では，Ca M kinase II が，対照鶏 SR に比べ，量的に減少し，自己リン酸化の程度も減少している可能性が示唆される。

考　察

骨格筋において筋細胞内小器管である SR は，Ca イオンの取り込みと放出の機能を持ち，筋収縮に必要な Ca イオンの細胞質における濃度調節に中心的役割を担っている。従来より，SR には 60K（或るいは 57K）蛋白質が存在し，本蛋白質のカルモデュリン依存性リン酸化反応と SR からの Ca イオン放出抑制の相関が報告されている[5,6]。我々は本蛋白質が，骨格筋上清 CaM kinase II と同一酵素であることを証明し，SR からの Ca イオン動員に CaM kinase II の自己リン酸化反応が関与している可能性を指摘してきた[1,2]。

一方，筋ジストロフィー症鶏骨格筋においては，Ca イオンの transport の異常が指摘され，特に，SR での Ca イオンの保持能力の低下，すなわち，Ca イオンが放出されやすいとの報告がみられる[3]。今回の結果から，筋ジストロフィー症鶏骨格筋 SR では，CaM kinase II が量的減少を示し，自己リン酸化反応が低下傾向にあることが示唆された。このことは，筋ジストロフィー症鶏骨格筋 SR 膜機能の異常と何らかの関連があると考えられる。今後，例数を増やしてさらに検討を加えて行きたい。

文　献

1) Sato H, Fukunaga K et al: Identification of the multifunctional calmodulin-dependent protein kinase in the cytosol, sarcoplasmic reticulum, and sarcolemma of rabbit skeletal muscle. Arch. Biochem. Biophys. **260**, 1988 in press

2) 荒木淑郎，佐藤　宏ら：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．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61年度研究報告書，p. 244-248, 1986

3) Scales D, Sabbadini R et al: The involvement of sarcotubular membranes in genetic muscu-

lar dystrophy. Biochem. Biophys. Acta **465**; 535-549, 1977

4) Woodgett, J. R, Davison, M. J. et al: The calmodulin dependent glycogen synthase kinase in rabbit skeletal muscle, subunit structure and substrate specificity. Eur. J. Biochem. **136**; 481-487, 1983

5) Maclennan, D. H, Campbell K. P. et al: A calmodulin-dependent protein kinase system from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. Adv. Cyclic. Nucleotide Res. **17**; 393-401, 1984

6) Kim, D. H, and Ikemoto, N: Involvement of 60-kilodalton phosphoprotein in the regulation of calcium release from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. J. Biol. Chem. **261**; 11674-11679, 1986

筋ジストロフィー症のカルシウム代謝に関する研究

班　員　井　上　謙次郎
国立療養所宮崎東病院

共同研究者　井　上　　忍[1)]，諸　冨　康　行[2)]，鬼　塚　黎　子[2)]
[1)] 国立療養所宮崎東病院小児科　[2)] 国立療養所宮崎東病院内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症のカルシウム代謝について検討する目的でカルシウム経口負荷を行い，血清カルシウムの変動を観察した。対照群と比し血清カルシウムは低値であったが，カルシウム経口により速やかに上昇した。この間 PTH とカルシトニンは変動を示さなかった。以上から Duchenne 型筋ジストロフィー症では腸管からのカルシウム吸収が低下していることが示唆された。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下筋ジス症）ではレ線上あきらかな骨粗鬆症の像を呈さなくても，しばしば小さい外力で骨折をきたすことは，診療上しばしば遭遇する。また筋ジス症のカルシウム代謝についての報告は少ない。そこで今回私たちは，筋ジス症患者のカルシウム代謝を検討する目的で血清及び尿中のカルシウムの変動を観察した。

方　法

筋ジス症の男児9名（年齢9～18歳）の血清カルシウム・無機リン・副甲状腺ホルモン及びカルシトニンを測定した。また同時に24時間蓄尿し尿中カルシウム，無機リンを測定した。血清，尿中カルシウムはメチル・チモール・ブルー法，無機リンはモリブデン・ブルー法を用いて測定した。PTH はヤマサ PTH キット I-125, カルシトニンは第一 RI のカルシトニン・キットを用いて測定した。

さらに3.0グラムのカルチコールを14日間経口投与し血清と尿中のカルシウム及び無機リンの変動を観察した。

また，当院入院中の気管支喘息患児で発作が3週間以上認められない者9名（年齢9～18歳）を対照とし比較検討を行った。

筋ジス症群，対照群は同一の食事メニューを摂取している。したがって1日のカルシウム摂取量は平均0.5グラムでほぼ同じであると考えられる。筋ジス症群，対照群間の有意差は t-test を行い検定した。

結　果

血清カルシウムは筋ジス症群が9.1±0.2 mg/dl（平均 ±SD, 以下同じ）に対し，対照群は9.3±0.2 mg/dl で有意差（危険率5％）が認められた。しかし血清無機リンは筋ジス症群4.8±0.4 mg/dl に対し対照群 4.5±0.5 mg/dl で差はなかった。

尿中カルシウム及び無機リンの比較は，筋ジス症群の血清，尿中クレアチニンが対照群に比べて低値であるので1日排泄量で比較した。筋ジス症群のカルシウム及び無機リンの1日尿中排泄量は，38.4±12.5 mg/day，373.4±154.1 mg/day であり，対照群はそれぞれ 60.6±29.4 mg/day，436.9±131.6 mg/day で有意差は認められなかった（表1）。

筋ジス症群にカルシウム経口負荷を行った場

表1　血清，尿中カルシウムおよび無機リンのレベル

	血清 Ca (mg/dl)	血清 P (mg/dl)	尿中 Ca (mg/day)	尿中 P (mg/day)
筋ジス症群	9.1±0.2	4.8±0.4	38.4±12.5	373.4±154.1
対　照　群	9.3±0.2	4.5±0.5	60.6±29.4	436.9±131.6

(mean±SD)

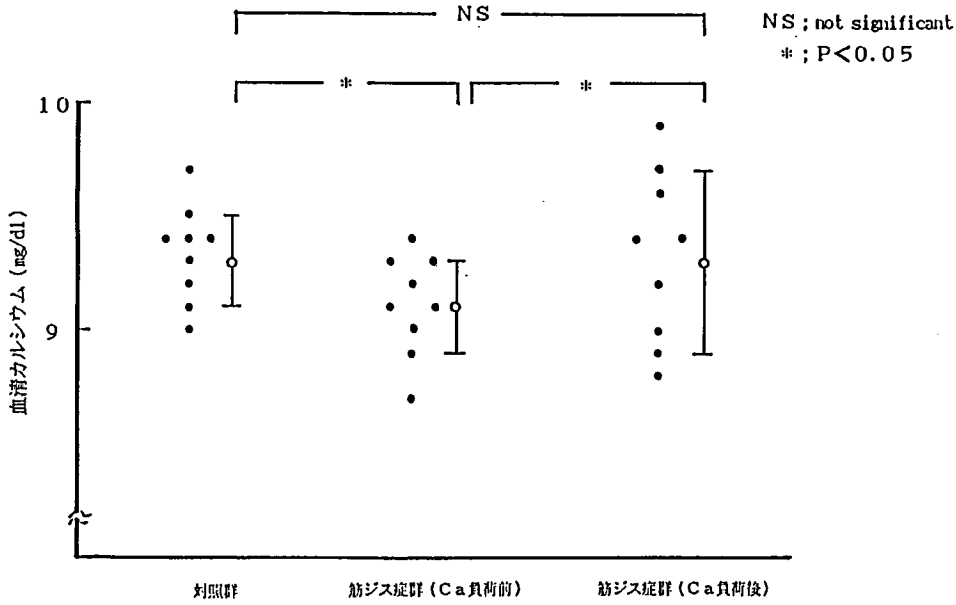


図1　血清カルシウムの変動

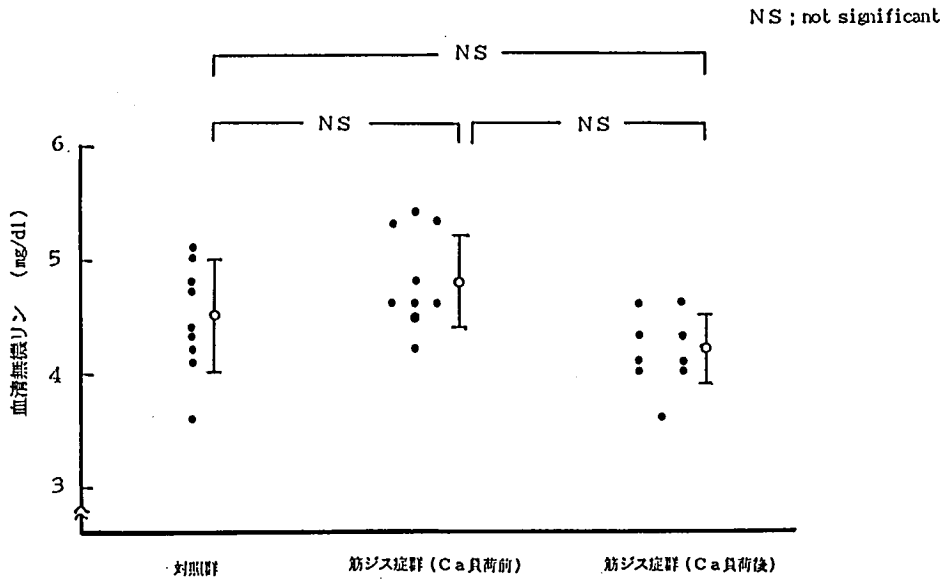


図2　血清無機リンの変動

表2　カルシウム負荷前後での血清 PTH とカルシトニン

	血清 PTH (pg/ml)		血清カルシトニン (pg/ml)	
	負荷前	負荷後	負荷前	負荷後
E. A.	250	240	46	60
M. S.	210	200	42	51
S. N.	310	260	50	60
T. M.	200	200	<25	<25
S. T.	200	180	96	81
H. I.	180	110	110	<25
K. M.	190	140	<25	76
S. O.	540	350	62	56
R. K.	180	130	31	50

合の血清カルシウム及び無機リンはそれぞれ9.3±0.4 mg/dl, 4.2±0.3 mg/dl で血清カルシウムは危険率5％で有意に上昇し対照群と差がなくなった（図1）。しかし血清無機リンは，低下傾向にあるが負荷前・後で有意差は認められなかった（図2）。血清副甲状腺ホルモン及びカルシトニンは負荷前と負荷後では有意の変化は認められなかった（表2）。

考　案

筋ジス症群で血清カルシウムが低値を示したこと。カルシウム経口負荷により速やかに血清カルシウムが上昇したこと。経口負荷前後では副甲状腺ホルモン，カルシトニンに変化を認めなかったこと。以上から筋ジス症群では腸管からのカルシウム吸収が低下していることが示唆された。

1984年に Yehuda らは筋ジス症群と対照群で血清カルシウムに差を認めなかったがビタミンD分画に差を認めたことを報告している[1]。今回，私たちの結果ではカルシウムの経口負荷により血清カルシウムは上昇し無機リンは低下傾向にあり，ビタミンD活性の低下の可能性も考えられる。今後，私たちもビタミンD分画の測定，さらに詳細なカルシウム負荷試験などを行い検討を重ねたい。

まとめ

筋ジス症群のカルシウム代謝を観察したところ血清カルシウムが低下していた。これはカルシウムの経口負荷により容易に上昇し，筋ジス症群では腸管からのカルシウム吸収が低下していることが示唆された。しかし血清 PTH およびカルシトニンの変動はみられなかった。

文　献

1）Yehuda A. Shapira, David Patz, Jacob Menczel, Lydia Schwartz, Shirley Meyer, Irving w. Frutkoff and Gideon Kidroni: Low serum 24.25 dihydroxyvitamin D in Duchenne muscular dystrophy Neurology, **34**; 1192, 1984

筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究

Ca^{2+} 除去による骨格筋収縮低下に対するタウリンの効果

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)]，鹿　野　俊　朗[2)]
[1)] 国立療養所刀根山病院　[2)] 大阪大学薬学部

要　旨

骨格筋の収縮に対する taurine の効果を，かん流液中の Ca を除去したときに見られる筋収縮の減少に対する効果により検討した。直接電気刺激による収縮が半分になる時間 (t1/2) をパラメーターとして用いた。Ca 除去により正常 EDL 筋においては比較的すみやかに収縮が減少するのにたいし，20 mM taurine を添加した場合には，収縮の減少は著明に遅延した。又，除神経後 4 日目の EDL 筋では，同濃度の taurine により Ca 除去による収縮の減少は殆ど見られなくなった。正常 EDL 筋では t1/2 は taurine により，約 2.4 倍に遅延した。一方，横隔膜，SL 筋では有意の差はみられなかった。

目　的

Taurine は，動物の骨格筋に存在する主要なアミノ酸であり[1)]，骨格筋の電気生理学的，生化学的パラメーターに影響することが知られているが，その生理学的・薬理学的役割は不明のまま残されている。骨格筋の Ca 取り込み能が taurine により増大すること[2)]，carbachol による収縮が変化すること[3)] などの知見は taurine がその機能に関与していることを示している。中枢神経系，心筋などにくらべて，骨格筋における taurine の動態は不明の点が多く，それが本組織における taurine の生理学的役割の解明が遅れていることの一つの理由になっている。

一方，骨格筋の病理と taurine の関連については，古くより，ヒト及び動物の筋ジストロフィーに於いて，筋中，尿中の taurine が増加することが知られており，筋萎縮の病理に taurine が何等かの関与をしていることが考えられている[4~7)]。これらのことを基盤に，我々は，骨格筋における taurine の役割を追求する目的で，ラット骨格筋での taurine 動態の調節について検討してきた。すなわち，taurine 含量，取り込み能は速筋である Extensor digitorum longus (EDL) 筋において，遅筋である Soleus (SL) 筋の約半分しかないこと，除神経により，EDL 筋のこれらのパラメーターは著明に増加し，SL 筋のレベルにまで達すること，また，再神経支配により正常レベルに戻ることなどを報告してきた[8~10)]。これらの知見は骨格筋において taurine の動態は神経性の調節を受けていることを示している。以上の観点から，本研究において，骨格筋の収縮と taurine の関連を検討した。

方　法

実験には，S. D. 系雄性ラットを用いた。除神経は pentobarbital-Na (40 mg/kg, i.p.) 麻酔下に，左肢の総ひ骨神経を筋の直前で切除し，その脊椎側の切断端を皮膚に結さつすることにより行った。横隔膜の除神経は，頸部にお

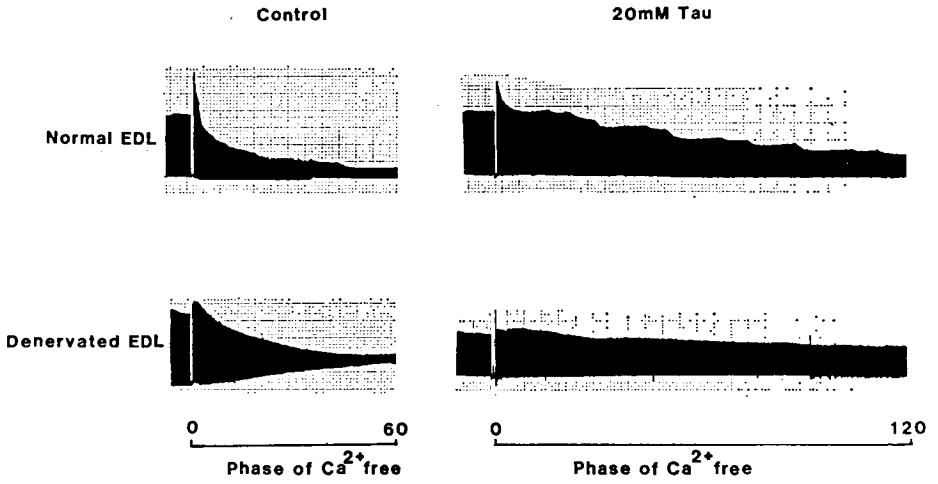


Fig. 1 Ca^{2+} 除去による骨格筋収縮力の低下に対するタウリンの効果

いて左側の横隔膜神経を切除することにより行った。

摘出筋の収縮実験は以下のように行った。筋を摘出後，Krebs-Henseleit 液にて30分間，平衡にした後，直接筋刺激による収縮をポリグラフを用い検討した。電気刺激としては，Holmberg らの方法[11]に従い，EDL 筋には 0.5 msec duration, 40 Hz の刺激を 150 msec, SL 筋には 0.5 msec duration, 10 Hz を 1 sec 与えた。

結　果

かん流液中の Ca を除去したときに見られる筋収縮の減少に対する taurine の効果を検討した。本実験においては直接刺激による収縮が半分になる時間(t1/2)をパラメーターとして用いた。Fig. 1 に見られるように正常 EDL 筋においては比較的すみやかに収縮が減少するのにたいし，20 mM taurine を添加した場合には，収縮の減少は著明に遅延した。データには示していないが，Ca 存在下の収縮に対しては taurine は殆ど影響しなかった。又，除神経後 4 日目の EDL 筋では，同濃度の taurine により Ca 除去による収縮の減少は殆ど見られなくなった (Fig. 1)。Table 2 にその結果の要約を示した。正常 EDL 筋では t1/2 は taurine により，約 2.4 倍に遅延した。一方，横隔膜, SL 筋では有意の差はみられなかった (Table 2)。

Table 1 Effect of taurine on muscle contraction in the absence calcium

Reduction of contractile force after removal of calcium (t 1/2, min)		
	Control	20 mM Taurine
Diaphragm	17.5±2.8	16.4±3.8
EDL	25.5±3.7	61.7±4.7
Denervated EDL	33.6±6.9	>120
SL	20.8±5.9	22.2±5.9

考　察

Fig. 2 に骨格筋における taurine の動態に関する我々の知見を要約した。これらの結果から言えることは，骨格筋の phenotype のうち遅筋において taurine の動態が盛んで，その取り込み活性も高い。その理由として考えられるのは，速筋においては神経性の抑制があることである。除神経，局所麻酔剤の適用，その他全ての結果がこの事により説明される骨格筋の phenotype の発現が神経性に調節されていることは，従来よりよく知られている。従って，その神経支配を遮断すること（除神経）は，筋の脱分化につながるとされている。又，その分化は生後，神経支配の確立と共に生じる。骨格筋の taurine 含量の変化も時間経過が平行していた。これらのことも，骨格筋 taurine の動態が神経性の調節を受けていることを示している。

SUMMARY Taurine dynamics in skeletal muscles

Fast-twitch muscle (EDL)		slow-twitch muscle (Soleus)
Low	Taurine level	High
↑	Denervation	±
↑	Impulse block	±
↑	Chronic 10 Hz stimulation	±
↑	Chronic 100 Hz stimulation	↓
Low	Taurine transport	High
↓	Denervation	↓
↑	Chronic 10 Hz stimulation	±
↑	Chronic 100 Hz stimulation	±
↑	Acute 10 Hz stimulation	↑
↑	Acute 50 Hz stimulation	↑

↑ Increase, ↓ Decrease, ± No effect

Fig. 2 骨格筋におけるタウリン動態

骨格筋の機能における taurine の役割については，不明の点が多いが先述のように，カルシウム代謝に関係することが考えられる。心筋においては，かん流液中のカルシウムを低下させた場合にみられる収縮力の低下を taurine が阻止することが報告されている[12]。今回，同様の結果が骨格筋についても認められた。特に，taurine の効果が EDL 筋にのみ見られること，又，除神経後の EDL 筋ではその作用は顕著になり，2時間の観察時間中殆ど収縮の減少は認められなかった。この結果は，taurine は細胞内でのカルシウム動員に関与することを示している。更に，遅筋においては除神経により taurine の取り込みが著明に増大することから，その作用は取り込みに依存していると考えられる。

文　献

1) Jacobsen JG, Smith JrLH: Physiol. Rev. **48**; 424, 1968

2) Huxtable R, Bressler R: Biochim. Biophys. Acta **323**; 573, 1973

3) Lehman A, Hamberger A: J. Pharm. Pharmacol. **36**; 59, 1984

4) Wilson BW, Peterson DW et al: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **119**; 104, 1965

5) Baskin SI, Dagirmanjian R: Nature **245**; 464, 1973

6) 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

7) 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 **13**; 759, 1973

8) Iwata H, Baba A: in Taurine: Biological actions and clinical perspectives, ed. by Oja SS, Ahtee L, Kontro P, Paasonen MK, Alan R. Liss, Inc, New York, 1985, p. 397

9) Iwata H, Obara T et al: J. Neurochem. **47**; 158, 1960

10) Kim BK, Baba A et al: Japan. J. Pharmacol. **42**; 441, 1986

11) Holmberg E, Waldeck J: J. Pharm. Pharmacol. **31**; 164, 1979

12) Franconi F, Martini F et al: Biochem Pharmacol. **31**; 3181, 1982

シビ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

班　員　林　恭　三
岐阜薬科大学薬剤

共同研究者　野　元　裕[1)]，石　川　雅　三[1)]
太　田　潔　江[2)]，太　田　光　熙[2)]
[1)] 岐阜薬科大学・生物　[2)] 国立療養所宇多野病院臨床研究部

要　旨

各種筋疾患に関する基礎的なデータを得る目的で，神経筋接合部の後シナプス膜に存在する43K 蛋白の精製と生化学的性質について検討した。材料として，系統発生的に筋肉に由来するシビレエイの電気器官を用いた。43K 蛋白のうち，今回は特に ν_1 と呼ばれる蛋白の精製と，そのアミノ酸分析や抗体の作製などを試みた。ν_1 の精製は，電気器官膜画分を二次元電気泳動後，ゲルから ν_1 のスポットを切り出し，そこから抽出することにより行った。精製した ν_1 のアミノ酸組成は，すでに報告されている値とよく似た傾向を示した。また，ν_1 をウサギに免疫して抗体を作製し，これを固定化したアフィニティカラムを用いても ν_1 蛋白を精製した。今後は，高等動物の ν_1 蛋白の検索や，筋疾患患者の筋肉中の ν_1 蛋白のレベルなどについて検討する予定である。

目　的

骨格筋特異的なクレアチンキナーゼは，筋ジストロフィー症をはじめ，各種筋疾患の特異マーカーとなっている。一方，シビレエイの電気器官は，系統発生的には筋肉に由来し，クレアチンキナーゼを大量に含み，電気器官について詳しく研究することにより，筋疾患に関する基礎的なデータが得られるものと考えられる。また，電気器官はアセチルコリン受容体を豊富に含んでいることが知られており，これまで広く研究材料として用いられているので，材料として好都合である。

電気器官後シナプス膜には，アセチルコリン受容体が主要な蛋白として存在しており，その内側には，分子量 43,000 の 3 種の蛋白質（43 K 蛋白）が存在している[1)]。それらは，クレアチンキナーゼの他にアクチンと ν_1 と呼ばれる蛋白質である。特に電気器官の膜画分に存在するクレアチンキナーゼとアクチンは，それぞれ ν_2, ν_3 とも呼ばれている（Fig. 1 参照）。これら

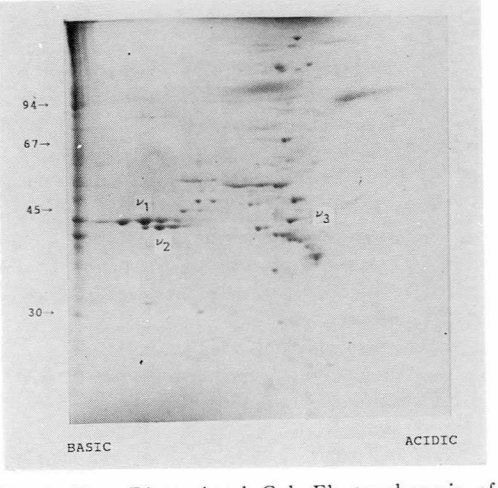


Fig. 1　Two-Dimensional Gel Electrophoresis of AChR-Rich Membrane

のうちν_1は，最も膜に強く結合しており，アセチルコリン受容体の機能に密接に関係していることが予想される。現在のところ，ν_1はプロテインキナーゼ活性を持ち，レセプターをリン酸化してその機能を調節しているのではないかと推定されているが[2]，詳細は不明である。また，ν_1 蛋白はこれまで高等動物の骨格筋などでは見つかっていなかったが，最近，免疫学的な実験からそのような蛋白が存在することが推定されており，興味が持たれている。そこで，筋ジストロフィーなどの筋疾患と ν_1 蛋白との関連や，この蛋白の機能を明らかにする目的で，シビレエイ（*Torpedo californica*）電気器官より ν_1 蛋白の精製を試み，若干の性質について調べた。

方　法

① ν_1 の精製：手順を Fig. 2 にまとめた。*T. californica* 電気器官をホモジナイズし，軽く遠心して得られる上清を超遠心して膜画分を集め，さらにしょ糖密度勾配遠心を行ってアセチルコリン受容体に富む膜画分を精製した[3]。これを2次元電気泳動法で分離し（Fig. 1），軽く染色した後，ゲルから ν_1 のスポットを切り出した。約30回程度これを繰り返してゲルを集め，そこから 0.05％ SDS を含む 0.05 M 炭酸水素アンモニウム溶液で ν_1 蛋白を抽出し，さらにゲルろ過を行い精製した。この時同様にして，ν_2 の精製も行った。

② 抗 ν_1 血清の作成とアフィニティクロマトグラフィー：数 μg の ν_1 を等量のフロイントの完全アジュバントと混合し，ウサギの皮下に2週間ごとに4回注射し，最後の注射から1

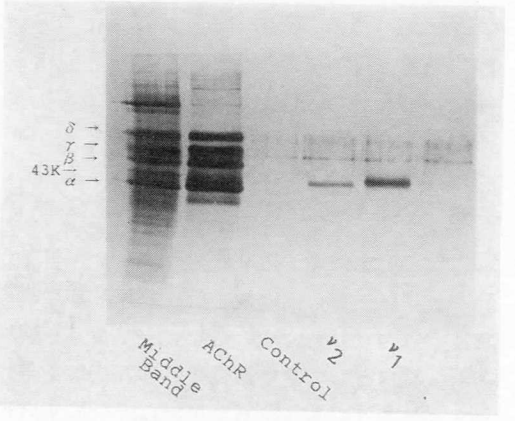


Fig. 3 SDS-PAGE of Purified ν_1 and ν_2

Torpedo californica Electroplax
↓ homogenized in 4 vol of 10 mM phosphate buffer, pH 7.4, containing 50 mM NaCl, 2 mM EDTA, 1 mM EGTA, 0.5 mM PMSF, 50 units/ml aprotinin, 5 mM N-ethylmaleimide, and 0.02% NaN_3 with Waring blender
↓ centrifuged at 1,900g for 10 min
Supernatant
↓ centrifuged at 100,000g for 1 h
Pellet
↓ suspended in above phosphate buffer
↓ added sucrose and NaCl to final concentrations of 30% (w/w) and 0.4 M, respectively
↓ layered over a gradient consisting of 50% and 35% sucrose (w/w) in above buffer containing 0.4M NaCl
↓ centrifuged with a Hitachi RPV-50T rotor at 45,000 rpm for 1 h
Middle band (AChR-rich membrane)
↓ two dimensional gel electrophoresis
↓ stained with aqueous solution containing 0.25% CBB-R250, 0.5% acetic acid, and 50% methanol and destained with the same solution without CBB
↓ excised
Acrylamide gel containing ν_1 or ν_2
↓ homogenized and incubated in 0.05 M NH_4HCO_3 containing 0.05% SDS
Supernatant solution
↓ lyophilized
↓ applied to a Ultrogel AcA 44 column
Pass through fraction (purified ν_1 or ν_2)

Fig. 2 Isolation method of ν_1 and ν_2 from *Torpedo* c. electroplax

Table 1 AMINO ACID COMPOSITION OF ν_1 FROM ELECTROPLAX OF *TORPEDO C.*

Amino acid	This experiment	Gysin et al.*	Frail et al.**
Lys	6.45	5.89	6.59
His	3.82	2.93	3.17
Arg	5.77	5.36	6.10
Asp	8.84	7.42	7.32
Thr	4.56	2.56	2.68
Ser	6.33	6.77	4.88
Glu	16.14	15.21	14.15
Pro	1.45	1.95	2.20
Gly	9.09	10.44	7.56
Ala	9.19	10.09	9.27
Val	5.10	3.65	4.39
Met	2.89	2.42	3.90
Ile	2.84	2.47	2.68
Leu	10.62	12.85	12.44
Tyr	3.16	3.46	3.90
Phe	3.21	2.30	3.17
Cys	ND	3.53	5.61

The values are expressed as mol%.
*, Biochemistry (1983) 22, 5781-5789
**, Proc, Natl. Acad. Sci. USA (1987) 84, 6302-6306

週間後に採血した。ν_2 についても，シビレエイ筋肉より精製したクレアチンキナーゼを用いて，同様にして抗血清を作製した。次にこれらの抗血清を Protein A-Sepharose カラムに通して IgG を調製し，これを BrCN-Sepharose を用いて固定化した。

結　果

① ν_1 の精製：二次元電気泳動において ν_1 とクレアチンキナーゼである ν_2 は，互いに近くに泳動し，生化学的な性質がよく似ている。そこで，この二次元電気泳動法を用いて，ゲルから相当する蛋白バンドを切り出し，ν_1 を精製した。同時に同様の方法で ν_2 も精製した。

Fig. 3 は精製した蛋白を SDS 電気泳動し，銀染色したパターンである。強く発色させたためにどのレーンにも非特異的なバンドが観察されているが，精製した ν_1, ν_2 ともに単一なバンドとなり，十分に精製されたと考えられる。

② アミノ酸分析：Table 1 に ν_1 のアミノ酸分析の結果を示す。すでに報告されている ν_1 のアミノ酸組成（Gysin et al[4]）および本研究の進行中に明らかにされた ν_1 の cDNA (Frail et al[5]) から求めたアミノ酸組成も示した。これらの結果を比較すると，スレオニン，バリンなどの値に若干のずれがみられるが，互いによく似た傾向を示している。また，表には示していないが，ν_2 のアミノ酸組成と今回求めた値とは明らかに異なっており，精製過程における ν_2 の混入はほとんどないと考えられる。

③ アフィニティクロマトグラフィー：まずウサギに作成した抗 ν_1 血清を用いてイムノブロット分析を行い，血清の純度を検定した。膜画分を SDS 電気泳動後ニトロセルロース膜に写し，抗 ν_1 血清と反応させると 43K のバンドが最も強く反応するものの，そのほかにも，うすく反応するバンドが見られた。ここで，膜画分を調製する際の超遠心の上清を利用して，それに含まれる蛋白を固定化したカラムを調製し，そこへ抗 ν_1 抗血清を通したところ，このカラムを素通りする血清は 43K のバンドのみと反応した。そこで，この精製した抗血清から IgG を調製し，それを固定化したカラムを作り，ν_1 蛋白のアフィニティクロマトグラフィー

による精製を試みた。その結果，ν_1蛋白は酸やアルカリの溶液では溶出されないが，3モルのチオシアン酸ソーダにより溶出され，電気泳動を行った結果，ν_1は単一バンドとして検出された。

考　察

哺乳動物の神経・筋接合部のモデルとしてシビレエイの電気器官を材料として，そこに比較的多量存在する 43K 蛋白の精製と生化学的性質について検討した。ν_1 は，電気泳動ゲルから抽出する方法や，抗体固定化カラムを用いるアフィニティークロマトグラフィーにより精製することができた。ただし，ν_1は抗体カラムから酸，アルカリなどでは溶出されず，これは ν_1 の疎水的な性質によると思われる。

ν_2，ν_3 と異なり特に ν_1 の機能については不明な点が多いが，電気器官を用いたシナプス発生の実験でアセチルコリンレセプターの発現と43K 蛋白の出現が一致していることが報告されており[3]，43K 蛋白，特にレセプターとの関係が最も深いと考えられる ν_1 は，レセプターの機能発現に必須の役割を持つものと考えられる。本実験で得られた抗 ν_1 抗体は，こうした ν_1 の働きを明らかにしていくうえで有用と考えられる。今後は，さらに高等動物の ν_1 蛋白の検索を進めるとともに，筋疾患患者の筋肉中の ν_1 蛋白のレベルなどを検討してゆきたいと考えている。

文　献

1) Gysin R, Wirth M et al: Structual heterogeneity and subcellular distribution of nicotinic synapse-associated protein. J Biol Chem **256**; 11373, 1981

2) Gordon AS, Milfay D: ν_1, a Mr 43,000 component of postsynaptic membranes, is a protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA **83**; 4172, 1986

3) Gordon AS, Milfay D et al: Identification of a molecular weight 43,000 protein kinase in acetylcholine receptor-enriched membranes. Proc Natl Acad Sci USA **80**; 5862, 1983

4) Gysin R, Yost B et al: Immunochemical and molecular differentiation of 43000 molecular weight proteins associated with *Torpedo* neurollectrocyte synapses. Biochemistry **22**; 5782, 1983

5) Carr C, McCourt D et al: The 43-Kilodalton protein of *Torpedo* nicotinic postsynaptic membranes: purification and determination of primary structure. Biochemistry **26**; 7090, 1987

6) Burden SJ: The subsynaptic 43-K Da protein is concentrated at developing nerve-muscle synapse *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA **82**; 8270, 1985

Ⅱ．臨床病態

C．生理機能

プロジェクト研究Ⅱ　臨床病態
Ⅱ-C　生理機能

Duchenne 型筋ジストロフィーの isokinetic contraction における膝関節伸展，屈曲トルクの検討

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[1)]，真　野　行　生[2)]，森　本　　茂[2)]
堀　川　博　誠[2)]，高　柳　哲　也[2)]
[1)] 国立療養所西奈良病院神経内科　[1)] 奈良県立医大神経内科

要　旨

isokinetic contraction（等運動性収縮）時の Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の筋力特性を検討する目的で DMD 11例の等運動性収縮下での膝関節伸展，屈曲時の筋力測定を行い，性年齢対比を行った11例の健常正常人のものと比較検討した。

角速度と膝関節伸展最大トルクとの関係では伸展最大トルクは健常正常人においては，30度／秒の時最大値を示したが，DMD では10度／秒の時に最大値をとり，その後角速度の増大とともに低下することが認められた。角速度と屈曲最大トルクとの関係では健常正常人，DMD において有意な差異を見出すことができなかった。伸展，屈曲最大トルクが出現する膝関節角度は，伸展最大トルクは健常正常人では何れの角速度下でも67度以上であったが，DMD では45度以下で出現していた。屈曲最大トルクに関しては何れの角速度下でも有意な傾向が認められなかった。角速度と伸展最大トルク／屈曲最大トルク比の関係は，健常正常人ではどの角速度下でも３以上の値を示したが，DMD では有意に比が低下しており，特にこの傾向は角速度が増大するにつれ顕著であった。機能障害度分類と膝関節伸展，屈曲最大トルクとの関係では起立歩行可能なステージ２のものと起立歩行不可能なステージ５以上の群との間に膝関節伸展最大トルクは著明な差異が認められたが，膝関節屈曲最大トルクに関しては差異を認めなかった。

目　的

筋収縮には isometric contraction, isotonic contraction と共に，isokinetic contraction（等運動性収縮）があるが，近年人為的に筋肉の収縮速度を一定に保つ事が可能となり，等運動性収縮下での筋力の測定が可能となってきた。今回我々は GGT 社製 GGT-3000 を用いて Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）11例の等運動性収縮下での膝関節伸展，屈曲時の筋力測定を行い，性年齢対比を行った11例の健常正常人のものと比較検討し若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は７才から18才迄の DMD 11例で，機能障害度分類でステージ２のもの３例，ステージ５のもの２例，ステージ６のもの４例，ステージ７のもの２例であった（表１）。対照には性年齢対比を行った11例の男児を用いた。

測定部位としては関節の運動軸と GGT 3000 のブレースがずれを生じにくい膝関節を選んだ。測定方法は被験者に GGT 3000 上に腹臥位となってもらい膝関節を固定し角速度10, 15, 20, 30, 40, 60, 80, 120 度/秒下での膝関節伸

表1　対　象

Case	Age (y.)	Diagossis*	Stage
1	7	DMD	IIa
2	8	DMD	IIa
3	10	DMD	IIc
4	11	DMD	V
5	13	DMD	VI
6	14	DMD	VI
7	14	DMD	V
8	16	DMD	VI
9	17	DMD	VII
10	18	DMD	VII
11	18	DMD	VI

* DMD: Duchenne muscular dystrophy

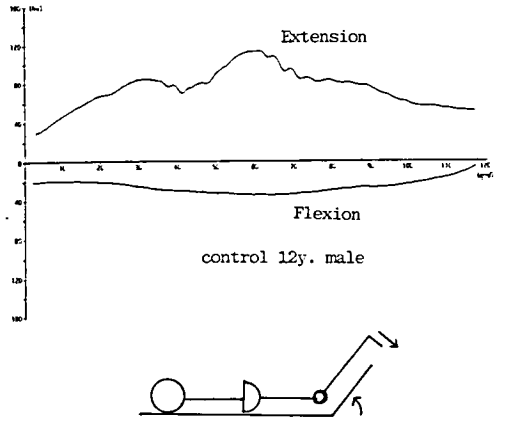


図1　方　法

展，屈曲運動時の筋力を測定した（図1）。

等運動性筋力には遠心性筋力および求心性筋力の別があるが，今回我々は遠心性筋力を測定した。遠心性筋力の測定を行うため GGT 3000 のブレースが屈曲する時にはブレースに抗する膝関節伸展トルクを，また GGT 3000 のブレースが伸展する時にはブレースに抗する膝関節屈曲トルクを測定した。

各試行の毎に被験者には掛け声をかけ全力を出すよう努めさせ，膝の軸と GGT 3000 のブレースがずれを生じないように注意をした。

結　果

健常正常人での角速度と膝関節伸展，屈曲最大トルクとの関係を検討したところ（図2）伸展最大トルクは10度/秒時より徐々に増大し，30度/秒の時最大値に達し，その後角速度の増大とともに最大トルクは低下することが認められた。特に30度/秒下での膝関節伸展最大トルクは10度/秒のものと有意な差異が認められた。

屈曲最大トルクと角速度との間には有意な関係は認められなかったが，膝関節伸展最大トルクと同様に30度/秒の時に最大値となる事が認められた。

次に DMD 11例での角速度と膝関節伸展，屈曲最大トルクとの関係を検討したところ（図3），健常正常人とは異なり伸展最大トルクは10度/秒の時を最高に，角速度の増大とともに低下することが認められた。屈曲最大トルクは40度/秒時に最小値を示した。膝関節伸展，屈曲最大トルクが出現する膝関節角度につき検討したところ（表2），伸展最大トルクに関しては健常正常人では何れの角速度下でも67度以上であったが，DMD では45度以下で有意な差異が認められ，DMD では健常正常人より膝関節角度がより伸側で伸展最大トルクが出現することが

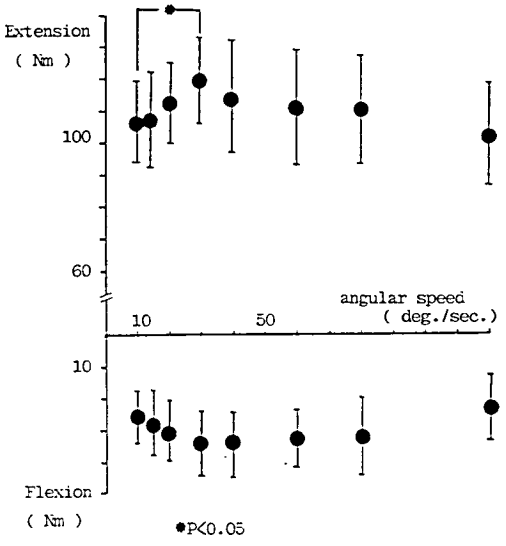


図2　健常正常人における角速度と膝関節伸展，屈曲最大トルクの関係
伸展最大トルクは10度／秒時より徐々に増大し，30度／秒の時最大値に達し，その後角速度の増大とともに最大トルクは低下していた。
屈曲最大トルクと角速度との間には有意な関係は認められなかった。

表2　各角速度下での膝関節伸展，屈曲最大トルクが出現する膝関節角度
伸展力に関しては健常正常人では何れの角速度下でも67度以上であるが，DMD では45度以下で有意な差異が認められ，DMD では健常正常人より膝関節角度がより伸側で伸展最大トルクが出現することが認められる。
屈曲力では健常正常人，DMD 間で有意な差異が認められない。

Speed (deg./sec.)	Extension (deg.)		Flexion (deg.)	
	control	DMD**	control	DMD**
10	67.1±12.0	42.3± 7.1*	60.6±18.6	66.3±18.1
15	67.7± 9.5	43.1± 7.6*	77.3±14.6	69.3±12.1
20	68.1± 8.1	42.3± 7.6*	72.8±17.4	72.1±16.8
30	67.4± 7.5	42.5± 7.2*	74.3±14.3	76.1±12.3
40	67.3± 5.6	45.3± 9.1*	71.8± 9.5	73.1± 8.9
60	67.1±11.3	43.2± 8.5*	61.6±17.9	63.7±11.2
80	67.2±12.1	43.3±12.1*	64.5±14.6	69.2±10.2
120	67.2±12.1	42.1±13.2*	69.2±13.5	68.3±11.2

*$p<0.01$
**DMD: Duchenne muscular dystrophy

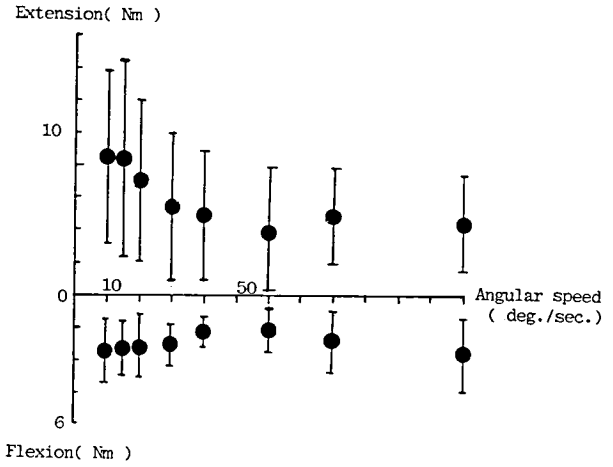


図3　DMD 11例での角速度と膝関節伸展，屈曲最大トルクとの関係
健常正常人とは異なり伸展最大トルクは10度／秒の時を最高に，角速度の増大とともに低下することが認められる。
屈曲最大トルクは40度／秒時に最小値を示した。

認められた。

屈曲最大トルクに関しては健常正常人でも DMD でも何れの角速度下でも有意な差異が認められなかった。

屈曲最大トルクに対する伸展最大トルクの比（伸展最大トルク/屈曲最大トルク）を検討したところ（表3），健常正常人ではどの角速度下でも3以上の値を示し，角速度の増大と共に比の値は低下してゆく傾向を示したのに対して DMD では何れの角速度下でも健常正常人に対して有意に比が低下しており，特にこの傾向は角速度が増大するにつれ顕著であった。

機能障害度分類と膝関節伸展，屈曲最大トルクとの関係につき検討したところ（図4），起立歩行可能なステージ2のものと起立歩行不可能なステージ5以上の群との間に膝関節伸展最大トルクは著明な差異が認められたが，膝関節屈曲最大トルクに関しては差異を認めなかった。

表3 角速度と伸展最大トルク／屈曲最大トルク値との関係

健常正常人ではどの角速度下でも3以上の値を示したが，DMD では3以下で健常正常人に対して有意に比が低下しており，特にこの傾向は角速度が増大するにつれ顕著であった。

Speed (deg./sec.)	Ext./Flex. Ratio control	DMD***
10	4.26±1.04	2.61±1.01*
15	4.03±1.10	2.62±0.71*
20	3.83±0.65	2.58±0.94*
30	3.67±1.17	2.31±0.97*
40	3.84±1.76	2.24±1.02*
60	3.70±1.27	2.01±0.88*
80	3.50±1.05	1.13±0.87**
120	3.41±1.10	1.10±0.81**

*$p<0.01$
**$p<0.001$
***DMD: Duchenne muscular dystrophy

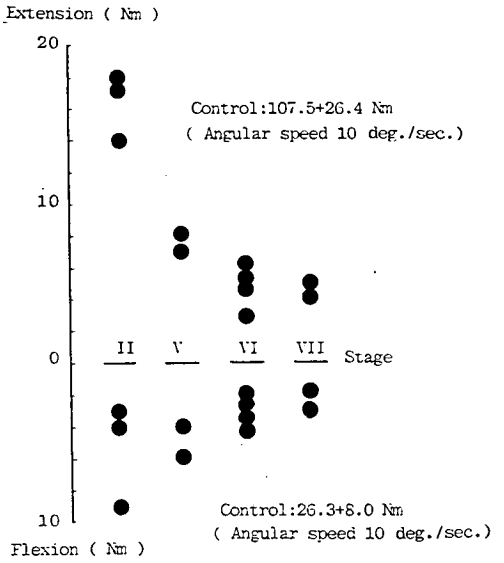


図4 機能障害度分類と膝関節伸展，屈曲最大トルクとの関係

起立歩行可能なステージ2のものと起立歩行不可能なステージ5以上の群との間に膝関節伸展最大トルクは著明な差異が認められるが，膝関節屈曲最大トルクに関しては差異を認めなかった。

また起立歩行可能群においても健常正常人膝関節伸展最大トルクが 107.5±26.4 Nm であるのに比して DMD の伸展最大トルクは1/5以下に低下しており，屈曲最大トルクでは健常正常人膝関節屈曲最大トルクが 26.3±8.0 Nm であるのに比して DMD の屈曲最大トルクは1/2以下に低下していた。

考　察

DMD における筋力の検討は幾つかあるが，いずれも握力計や徒手筋力テストによる筋力測定で，瞬発的な一時的最大筋力の検討であり，筋力測定時の筋収縮速度，関節角度などは考慮されていない。今回我々は DMD 筋力の検討を膝関節の伸展屈曲運動を等運動性収縮下で行わせる事により，最大筋力を生ずる膝関節角度，膝関節伸展屈曲角速度，および膝関節伸展，屈曲トルク比を検討し，機能障害度との関係も検討した。

筋ジストロフィーにおける等運動性収縮下での筋力を測定した報告は少なく，Becker 型筋ジストロフィーにおける膝関節伸展屈曲最大トルクの検討が報告[1] されているのみである。

今回の DMD における膝関節伸展屈曲最大トルクの出現様式の変化が DMD 特有のものであるか，筋力低下を示すものに共通して認められる非特異的な変化であるかは今後の検討が必要である。しかし DMD では幾つかの徒手筋力テストによる筋力測定の報告[2)3)] にあるように，筋力減弱の程度は筋により不均一性があり，早期より筋力低下をきたしやすいもの，きたしにくいもののある事が認められている。画像診断においても個々の筋により障害の程度が一様でないことが報告[4)] されている。

今回の我々の検討で DMD と健常正常人の膝関節伸展屈曲最大トルクとを比較したところ，最大トルク出現膝関節角度は屈曲力に関しては相違を認めなかったが，伸展力では健常正常人より膝関節角度がより伸側で出現することが認められ，屈曲トルクに対する伸展トルクの比では健常正常人に比して DMD では何れの角速度下でも有意に比が低下しており，特にこの傾向は角速度の増加に伴って著明に認められた。機能障害度の点からも歩行可能群では膝関節伸展最大トルクが比較的保たれていることが認められた。

これらの結果は既に Becker 型筋ジストロフィー症における検討で報告[1] されているように DMD でもより phasic な膝関節伸展力が低下していることを示していると考えられた。また機能障害度の点からも歩行の不可能なものでは膝関節伸展最大トルクが著明に低下していることはバネ付き装具で膝関節伸展力を補ってやることにより DMD が歩行可能となる事と合致するものと考えられた。

文　献

1）高柳哲也，森本　茂ら：Becker 型筋ジストロフィー症の等速度運動における膝関節伸展屈曲の筋力測定．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

2）Vignos JP：Rehabilitation in progressive muscular dystrophy, Rehabilitation and Medicinece edited by S. Licht：584～641, Wavery Press Incorporated, 1968, Bailtimore.

3）野島元雄，首藤　貴ら：運動機能障害の解析．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，1987，p. 161

4）岩垣克己，堀川博誠ら：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―．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. 181

The large joint tester GGT 3000 の筋緊張定量測定に関する精度の検討

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[1)]，真　野　行　生[2)]，小　西　敏　彦[3)]
[1)] 奈良県立医大リハ部　[2)] 奈良県立医大神経内科　[3)] 国立療養所西奈良病院神経内科

要　旨

筋緊張は様々な神経疾患で重要な所見の一つである。従来筋緊張の評価としてH波，表面筋電図，ストレンゲージなどが用いられていたが，定量性には欠けていた。今回我々は，等速運動による筋力測定器 GGT 3000 の筋緊張測定能に着目し，その精度，特性について検討した。Calibration は，1回行うことで initial base line は 1 Nm 以下の誤差で得られ，calibration は，繰り返すことにより正確な initial base line が得られることがある。Initial base line は，角速度 30〜60°/sec. で記録された場合，X軸にほぼ一致するが，角速度 5〜15°/sec. では，X軸から 1 Nm 以下の範囲でずれが生じる。常に約 30 Hz のゆらぎが記録されるが，角速度 60〜120°/sec. ではゆらぎの振幅が大きく記録の解読に注意が必要である。低速角速度測定時には，base line は高速時よりずれやすい。以上の本機器の特性，精度を理解した上で使用すれば，筋緊張定量に有用性が高いと考えられる。

はじめに

筋緊張は，さまざまな神経疾患で異常が見られ，その疾患の病態，病勢を判断する際にも経過を観察する際にも，重要な徴候の一つである。従来筋緊張を評価するものとしてH波，表面筋電図などが中心になされてきているが，定量性には欠けていた。最近 GGT Medizin-Electronic systemeGmbH で開発された筋力測定機器 the large joint tester GGT 3000[1)] は，isokinetic movement での筋力測定という点では新しさはないが，isokinetic passive movement による筋緊張の定量が可能であり有用性が期待される。しかしながら，その筋緊張測定に関した精度については明らかでなく，今回我々は，その精度と calibration により定められた initial base line の維持精度について検討する。

方　法

The large joint tester GGT 3000 を国立西奈良療養所 day-care 棟（体育館仕様）の板床の上に設置し，夜間 day-care 棟に検者以外の者がいなく，床に人為的振動が加わらない状態で計測を進めた。機器の運転及び計測はすべて右上肢用アームを用いた。検討した項目は以下に示す。

1）Calibration 回数と角速度 30°/sec. における initial base line の精度。

Calibration を1回，2回，3回，4回，5回と行い，そのつど角速度 30°/sec. 0°〜120° の範囲で base line を記録しX軸とのずれを検討する。

2）Calibration 回数と角速度 5°/sec. における base line の精度。

Calibration を1回行った場合と，5回行っ

た場合とでの initial base line と，角速度 5°/sec. における base line とのずれを 0°～120° の範囲で測定する。

3）Calibration 施行後の各角速度における base line の精度。

連続5回の calibration を行い，角速度 30°/sec. 0°～120° の範囲で initial base line を記録し，その直後に 5°/sec., 15°/sec., 30°/sec., 60°/sec., 120°/sec. の各角速度の isokinetic movement で base line を記録し，initial base line とのずれを検討する。

4）測定運転後の initial base line の維持精度。

2回の calibration 後，initial base line を角速度 30°/sec. で記録する。上肢固定アームの回転軸から 20 cm の所に 1 kg の重りを固定し，5°/sec., 15°/sec., 30°/sec., 60°/sec., 120°/sec. の各角速度の isokinetic passive movement を5回ずつ，0°～120° の範囲で，肘関節でいう屈曲伸展運動に相当する運転を行い，その後再度角速度 30°/sec. で base line を記録し，initial base line とのずれを比較検討する。

結　果

1）Calibration 回数と角速度 30°/sec. における initial base line の精度（図1）

30°/sec. の速さの isokinetic passive movement で initial base line を記録すると，1回目から3回目の calibration では，10°～70° の範囲で屈曲方向に 0.5 Nm 以下の誤差が生じる。4回目，5回目の calibration 後は，base line はほぼX軸に一致する。

2）Calibration 回数と角速度 5°/sec. における base line の精度（図2）

(i) Calibration を1回行った場合，角速度 30°/sec. で記録した initial base line と，引き続いて直ぐに行った角速度 5°/sec. での base line とを比較すると，後者の base line は屈曲伸展共に伸展方向に 0.7 Nm 偏位する。

(ii) Calibration を5回連続行い initial base line を記録し，引き続き角速度 5°/sec. で base line を記録すると，calibration 1回の時と同様に，後者の base line は屈曲伸展共に伸展方向に 0.8 Nm 偏位する。

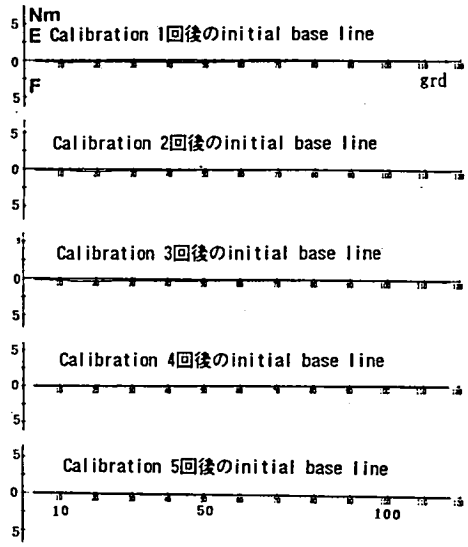


図1　Calibration 回数と角速度 30°/sec.における initial base line の精度

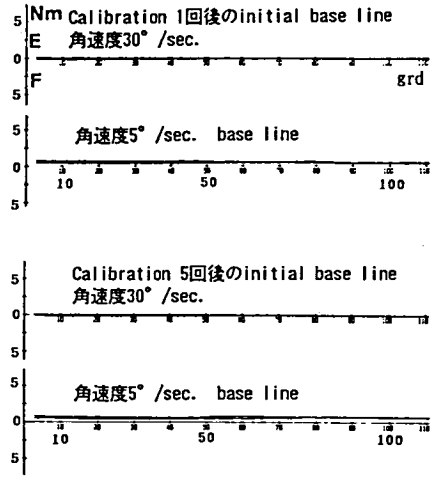


図2　角速度 5°/sec. における Calibration 回数と initial base line の精度との関係

3）Calibration 施行後の各角速度における base line の精度（図3）

(i) 5°/sec.: Base line は，屈曲伸展共に 5°～115° の範囲で，伸展方向に 0.7 Nm 以下の誤差が生じる。80° 以上の部位では，伸展時は屈曲より誤差は小さい。

(ii) 15°/sec.: Base line は，屈曲時 20°～25°, 50°～85° で 0.3 Nm 以下の誤差，伸展時 70° 以上で 0.3 Nm 以下の誤差が生じる。5°/

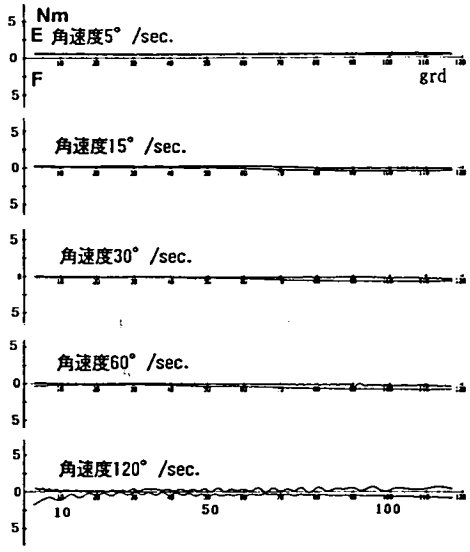


図3　Calibration 施行後の各角速度における base line の精度

sec. のbase line のずれよりは全体に小さい。

(iii) 30°/sec.: Base line は，ほぼX軸に一致しており，initial base line の精度は保たれている。

(iv) 60°/sec.: 伸展時 5° 以下で 0.5 Nm のずれが見られるが，ほぼ伸展屈曲共にX軸に一致している。しかし，約 30 Hz のゆらぎが生じてくる。振幅は屈曲時により大きく，0.5 Nm である。

(v) 120°/sec.: ゆらぎは 60°/sec. の時よりさらに大きくなり，振幅は最大で 1 Nm となり，部位は屈曲時では 70° 前後で伸展時では 20° 前後である。ゆらぎは，約 30 Hz で屈曲時でも伸展時でもほぼ同様であり，屈曲時の 10°～30° では約 45 Hz である。Base line からのずれは，屈曲時では 90° までは 0.7 Nm 以内で，90° 以上では 0.7～0.9 Nm であり，伸展時では 20° 以下の範囲で 0.5～1 Nm で，20° 以上の範囲で 0.5 Nm 以下である。

4）測定運転後の initial base line の維持精度

(i) 5°/sec.: Base line は，屈曲時では 60° 以上で伸展方向への偏位，伸展時では 50° 以上で伸展方向への偏位が起こりだし，角度が大きくなるほど偏位は大きくなり最大で 1.9 Nm のずれが生じてくる。

(ii) 15°/sec.: Base line は，70°～115° の範囲で屈曲伸展共に，0.8 Nm のずれが伸展方向に生じてくる。

(iii) 30°/sec.: Base line は，屈曲時で 90°～115° の範囲で伸展方向に，伸展時で 70°～115° の範囲で伸展方向に 0.5 Nm の偏位が見られる。

(iv) 60°/sec.: Base line は，ほぼ initial base line に一致している。

(v) 120°/sec.: Base line は，ほぼ initial base line に一致している。

考案・結論

神経筋疾患では，筋緊張は重要な所見の一つである。表面筋電図，H波，ストレンゲージなどで，筋緊張の状態，種類，性質，強弱の測定の研究が多くなされてきているが，抵抗をトルクで表す方法は Cybex を用いたものの他には，多くはなされていない。GGT-3000 は，任意に設定した角速度の isokinetic passive movement により筋緊張をトルクとして計測ができ，今回その精度を検討した。Calibration を 1 回行うことにより，initial base line は 1 Nm 以下の誤差で得られ，calibration は，繰り返すことでより正確な initial base line が得られる場合がある。低速角速度での計測では，calibration 回数を増やしても base line の精度を向上させることは困難である。すべての角速度の記録で約 30 Hz のゆらぎが認められるが，角速度 60～120°/sec. ではゆらぎの振幅が大きく，歯車様固縮との鑑別が必要である（表 1）。この機器の精度，再現性等の特性を十分理解した上で使用すれば，筋緊張の定量測定に有用性は高く，拘

表1　GGT 3000 使用上の注意

1．1 Nm 程度の精度で筋力を測定したり，筋緊張を測定したりする場合は，Calibration を 3～5 回行うのが望ましい。（健常な筋力の測定には，その必要はあまりない。）
2．角速度 15°/sec. 以下，60°/sec. 以上で筋緊張を測定する場合は，base line のずれを考慮しておかなくてはならない。
3．角速度 60°/sec. 以上で測定する場合は，約 30 Hz の揺らぎに注意が必要である。

縮[2] の初期の出現経過などは定量的にとらえられると考えられる。

文　献

1）武田薬品工業株式会社　医用機器部：GGT 研究会，発表要旨，1987

2）野島元雄，松家　豊，松田芳郎，恒石澄恵：筋ジストロフィー症の臨床，祖父江逸郎，西谷　裕編，関節機能障害，脊柱運動障害，恥骨機能障害，拘縮について．88～106，医歯薬出版，1985，東京

横隔膜筋電図の周波数分析—Frequency spectrum analysis of diaphragmatic EMG

班　員　安　武　敏　明
国立療養所再春荘病院内科

共同研究者　河　野　　修[1)]，本　田　　泉[1)]，宇　山　英一郎[1)]
杉　本　峯　晴[1)]，安　藤　正　幸[1)]，荒　木　淑　郎[1)]
寺　本　仁　郎[2)]

[1)] 熊本大学医学部第一内科　[2)] 国立療養所再春荘病院内科

要　旨

1．正常者及び進行性筋ジストロフィー症をはじめとする神経筋疾患患者を対象として肺気量，% PIMAX, H/L 比を測定した。

2．神経筋疾患群では IC/VCp %，% VC は正常群に比し有意に低下しており，% RV は有意に増加していた。

3．神経筋疾患群では，% PIMAX が正常群に比し有意に低下しており，IC/VCP %，% VC，% TLC の低下と有意に相関していた。

4．神経筋疾患群では，H/L 比は正常群と有意差を認めなかったが，呼吸筋疲労をおこしていない安静換気時にも，H/L 比が低下しているものがあり，筋疲労に伴い H/L 比変動のメカニズム解明の一助となる可能性が示唆された。

はじめに

近年，Macklem らは，健常者において一般の骨格筋と同様に呼吸筋にも筋の疲労現象が生じることを証明し[1)]，呼吸筋疲労の Predisposingcondition の中に神経筋疾患をとりあげている[2)3)]。この呼吸筋疲労の定量的評価法として横隔膜筋電図周波数解析（以下スペクトル分析），最大吸気筋力（以下 PIMAX）の測定などが行われている[4)]。今回，我々は，進行性筋ジストロフィー症をはじめとする神経筋疾患患者を対象として，これらの測定を行ない興味ある知見を得たので報告する。

対象及び方法

対象　正常者は14例全例男性で年齢は24〜29歳（平均25.5歳）であった。神経筋疾患は神経学的所見，筋電図，筋生検により診断された17例で臨床的に呼吸困難感なく，その年齢は9〜75歳（平均35.6歳）で男性3例，女性9例であった。疾患別には進行性筋ジストロフィー症6例（全例 Duchenne 型）を含めて表1のとおりであった。

方法　肺気量：FRC computer COMF 100（フクダ）により測定した。肺活量（VC），全肺気量（TLC），機能的残気量（FRC），残気量（R

表1　対　象

正　常　者：14例（全例男）	
平均年齢25.5歳（24〜29）	
神経筋疾患：17例（男8，女9）	
平均年令35.6歳（9〜75）	
進行性筋ジストロフィー症（PMD）	
全例 Duchenne 型	；6例
重症筋無力症（MG）	；4例
多発性筋炎（PM）	；1例
Motor Neuron Disease（MND）	；5例
Guillain-Barré症候群（GBS）	；1例

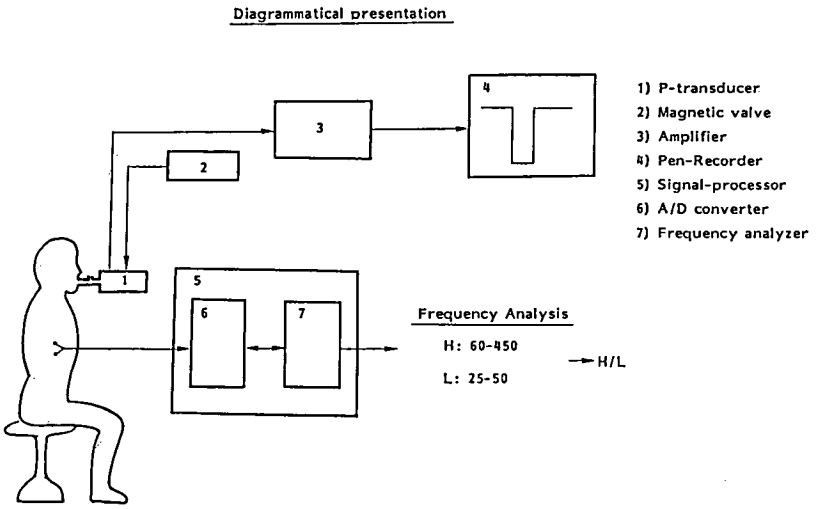


図 1

V）については性，年齢等の影響を考慮して予測値に対する%値としてあらわした。また，最大吸気量（IC）と PIMAX との相関をみるために IC を予測肺活量（VCp）で除した IC/VCp %なる値を設定した。

PIMAX：図1のごとく，Fleish 型気流計（日本光電）を電磁弁で閉鎖し，被検者に残気量位より，この閉鎖回路に向かって最大吸気させ，発生した陰圧をペンレコーダーにより記録した。また，顔面筋及び声門閉鎖による影響を最少限とするため，Black らの方法にならい，口腔と気流計の間に Small leak を設置した[5]。測定は各被検者について3回実施し最大値を採用した。肺気量と同様に測定した値は予測値に対する%値（以下 % PIMAX）としてあらわした[5]。

横隔膜筋電図（以下 Edi）：被検者の第6～8肋間に双電極を置き最大吸気させて記録した。そのスペクトル分析はシグナルプロセッサー（日本電機三栄）を用いて行なった。周波数0～1000 Hz を分析の対象とし，60～450 Hz を High frequency（H），25～50 Hz を Low frequency（L）とし H/L を求めた。

成　績

肺気量：1秒率，% TLC, % FRC については正常群と神経筋疾患群との間に有意差を認めなかった。しかし，IC/VCp%，% VC は神経筋疾患群では有意に低下しており，（それぞれ $p<0.01$：$p<0.05$），逆に % RV は有意に増加していた（$p<0.001$）。筋ジストロフィー症と他の神経筋疾患の間の比較では一秒率及び各肺気量に有意差を認めなかった（図2）。

% PIMAX 及び肺気量との相関：% PIMAX は

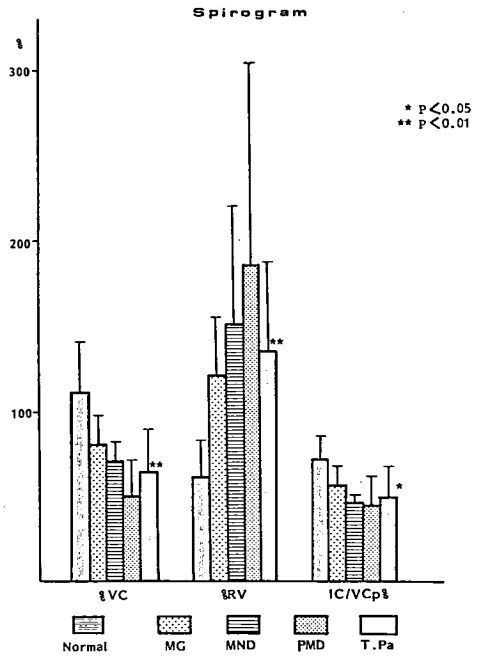


図 2

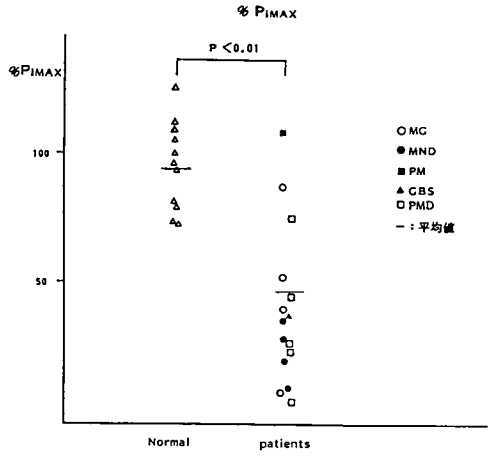


図 3

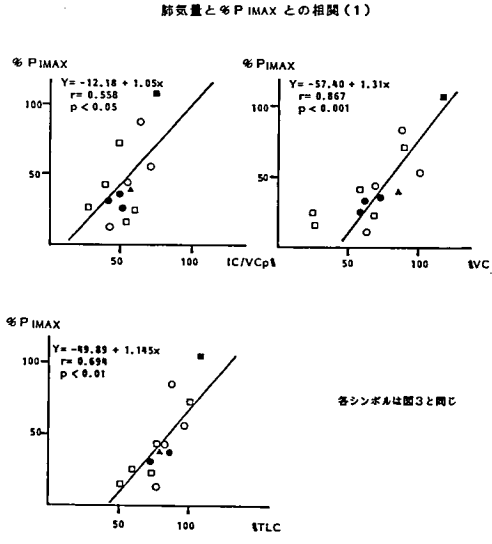


図 4

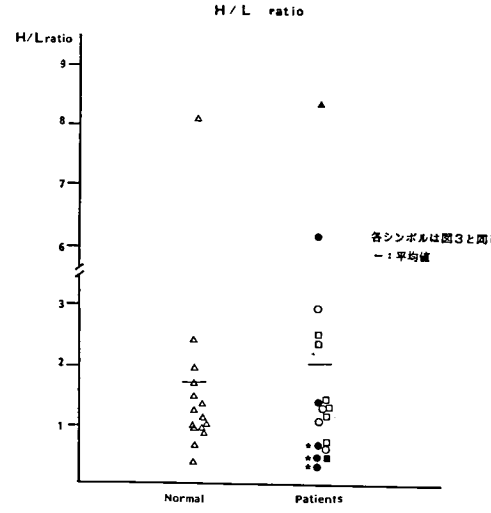


図 5

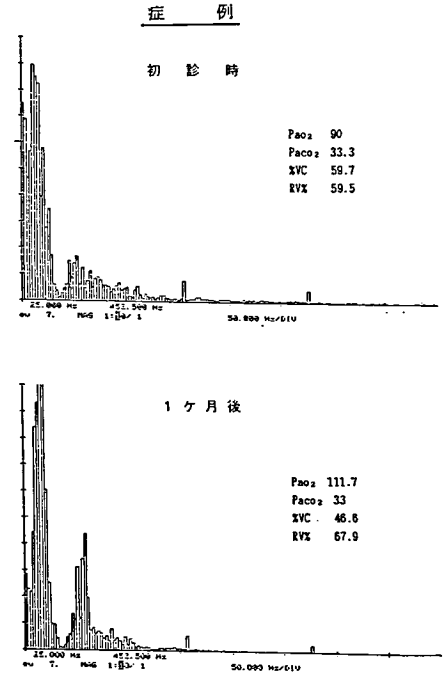


図 6

正常群では平均 94.23±16.18％であったのに対し，筋ジストロフィー症を含めて神経筋疾患群では平均 44.37±30.53％と有意に低下していた（$p<0.001$）（図3）。肺気量と％PI MAX との相関をみると％PI MAX は IC/VCp％（$r=0.558$, $p<0.01$），％VC（$r=0.867$, $p<0.001$），％FLC（$r=0.694$, $p<0.01$）と有意な正の相関を示した（図4）が，一秒率，％FRC，％RV との間に有意な相関を認めなかった。

Edi のスペクトル分析（H/L 比）：H/L 比は正常群では平均 1.68±1.85，神経筋疾患群では平均 2.17±2.19 で両者の間に有意差を認めなかった（図5）。しかし，Motor Neuron Disease 5例中下位運動ニューロン障害が著明で予後が不良であった筋萎縮生側索硬化症[6] 3例（図5中 *印で示す）では H/L 比が低値をしめしていた。このうち H/L 比を経時的に測定できた1症例を示す（図6）。図6の上段は初診時，下段は後1カ月後のスペクトル分析図で

あるが，いずれの時期も呼吸困難の訴えはなく，臨床的には安定していた。両者の分析図を比較すると下段では高周波成分が減少し，低周波成分が増加している事が明らかであり，H/L 比は著明に低下していた。本患者はこののち10日目より呼吸困難を訴えるようになり急速に呼吸不全におちいった。本症例は経時的に H/L 比を追う事により早期に呼吸筋の異常を検出しうる可能性を示唆した貴重な症例と考えられた。

考　案

Macklem らは Ventilatory Pump failure なる概念を提唱し換気不全の主な原因として，1）呼吸中枢からの out put の異常，2）Kyphoscolosis などの胸郭の異常，3）換気の原動力である呼吸筋の疲労を挙げている[3]。このうち筋ジストロフィー症をはじめとする神経筋疾患では3）の因子が重要であると考えられ，呼吸不全発症との関連において呼吸筋の異常を定量的に評価することは，臨床的に意義深いものと思われる。

今回，我々の得た成績で肺気量については，神経筋疾患群では正常に比し，IV/VCp %，% VC が有意に低下しており，% RV は有意に増加していた。しかし，1秒率，% TLC，% FRC については両者の間に有意差は認められなかった。Fallat らは Motor Neuron Disease 218 例の肺機能成績を報告し，努力性肺活量（FVC）の低下と RV の増加が認められ，FRC，TLC はほぼ正常の値を示したと述べている[7]。Inkley らは Duchenne 型筋ジストロフィー症38例について同様の検討を行ない，RV の増加は例外なく認められ，FRC は正常範囲にとどまる傾向にあったとしており[8]，我々の成績とほぼ一致している。

% PIMAX の成績では，神経筋疾患は正常群に比し有意に低下していたが，これは従来の各種神経筋疾患を対象とした報告と一致していた。一方，今回我々の成績では，% PIMAX の低下は，IC/VCp %，% VC，% TLC の低下と有意な相関を示していた。Braun らは種々のミオパチー患者において，呼吸筋力の低下と% VC の低下との間に有意な相関が認められ，% RV の増加は最大呼気筋力（PEMAX）の低下と相関したと述べている[9]。今回，我々は呼気筋力の測定は行なっていないが，% RV が増加していたことより神経筋疾患群では呼気筋力の低下も伴なっていることが予想される。更に，今回の成績では各種神経筋疾患の間で % PIMAX に差が認められなかったが，これに対し，Vincken らは種々の神経筋疾患患者に呼気筋力に関して，その低下はニューロパチーよりもミオパチーに顕著であったと報告している[10]。また，彼らは一般の骨格筋力の低下，及び罹患期間と呼吸筋力の低下との関連についても検討し両者の間に有意な相関を見い出せないことより神経筋疾患では直接呼吸筋力を測定する必要があるとしている。一般に骨格筋においてはその最大発生張力とそれに対する負荷量の比が大である程，筋疲労に陥り易いことが知られている[2)4]。我々の成績で神経筋疾患患者における % PIMAX の低下は吸気筋群の最大発生張力の低下を意味していると考えられ，何らかの負荷が加わった場合，これらの患者では容易に呼吸筋疲労をきたすことが予想される。以上のように，諸外国においては，神経筋疾患患者の呼吸筋力を直接測定し，定量的に評価しようとする試みがなされているが，我が国においては，我々の知るかぎりこのような報告はなく今後，検討を重ねる必要があろう。

Edi のスペクトル分析より求めた H/L 比については神経筋疾患群と正常群との間に有意差を認めなかった。この方法は Gross によってはじめて横隔膜に応用されたものであるが，彼は Edi のスペクトル分析より，High frequency 成分と Low frequency 成分の比を H/L として横隔膜疲労の定量化を試みている[11]。Cohen らは H/L 比の低下は呼吸不全の場合，$Paco_2$，PIMAX の低下よりも早期に出現すると報告しているが，その変化の開始時点の時間的ずれは数時間であった[12]。我々の提示した症例でも H/L 比の低下は，呼吸不全発症に先んずること，10日前後であり，より早期に呼吸筋の異常を検出しうる方法の開発が期待される。

最後に，筋疲労に伴なう H/L 比変動のメカニズムについては未だ不明である。今回，我々

の成績で Motor Neuron Disease 5例のうち3例は横隔膜の非疲労時にも H/L 比が低下していた。その意義については不明であるが，これらの患者では筋収縮時，筋内における High frequency 成分と Low frequency 成分の分布，その量などが安静換気において，すでに変化している可能性が推測された。

参考文献

1) C. S. Roussos, P. T. Macklem: Diaphragmatic fatigue in man. J. Appl. Physiol **43**; 189, 1977

2) C. Roussos: The Failing Ventilatory pump. Lung **160**; 59, 1982

3) C. Roussos, P. T. Macklem: The Respiratory Muscles N. Engl. J. Med **23**; 786, 1982

4) 森　成元：呼吸筋疲労の臨床，日本胸部臨床 **46**; 522, 1987

5) L. F. Black, R. E. Hyatt: Maximal respiratory pressure: Normal Values and relation to age and sex. Am. Rev. Respir. Dis **99**; 696, 1969

6) 西垣恵光，安藤一也ら：筋萎縮性側索硬化症の Forme Pseudopolynèrritique. 臨床神経 **13**; 377, 1972

7) Robert J Fallat et al: Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol **36**; 74, 1979

8) Scott. R. Inkley et al: Pulmorary function in Duchenne muscular dystrophy related to stage and sex. Am. J. Med **56**; 297, 1974

9) Norma MR. Braun et al: Respinatory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. Thorax **38**; 616, 1983

10) Walter Vinken et al: Determinants of respiratory muscle weakness in stable chronic neuromuscular disease. Am. J. Med. **82**; 53, 1987

11) Gross et al: The EMG pattern of diaphragmatic fatigue. J. Aeppl Physiol **43**; 1, 1979 12. Carol A Cohen et al: Clinical manifestation of inspiratory muscle fatigue. Am. J. Med. **73**; 308, 1982

12) Carol A Cohen et al: Clinical manifestation of inspiratory muscle fatigue. Am. J. Med **73**; 308, 1982

Duchenne 型筋ジストロフィー症における体性感覚誘発電位

——発達的変化——

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，槇　永　剛　一，階　堂　三砂子
国立療養所刀根山病院神経内科

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 35名を対象に，その中枢神経系の発達状況を知る事を目的として，右正中神経刺激による短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP) を導出した。DMD では，年齢のみを考慮した場合，SSEP 上中枢神経系は，学童期頃までに一定の発達をすると考えられた。また，年齢に身長まで考慮した場合は，その中枢神経系の発達は，思春期頃まで続けられると考えられた。この結果は，同時に施行した健常小児7例での SSEP の結果や，文献上の報告とは明らかな差異は認められず，本来 DMD には SSEP で検出し得る異常は認められないであろうと考えられた。

また，他の小児の場合と同様に DMD においても SSEP の評価上，年齢のみでなく，身長という要因も考慮する必要があると考えられた。

目　的

短潜時体性感覚誘発電位 (Short Latency Somatosensory Evoked Potentials: SSEP) が，中枢神経系の機能を評価する上での一つの有用な指標であることは，成人ばかりでなく小児神経疾患や筋ジストロフィー症においても認められている[1)2)3)]。また小児における SSEP の評価には，年齢・身長といった発育による影響を考慮する必要があるとされている[1)4)5)6)]。今回我々は，Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) を対象に SSEP を導出し，発育による影響を検討の上，DMD における中枢神経系の発達状況を知ろうと試みた。また，少数の対照例および文献上の報告を参考にし，DMD における SSEP の異常の有無について検討した。

対　象

対象は当院入院または外来通院中の DMD 患者35名（年齢3歳8ヶ月～18歳11ヶ月，身長0.91m～1.52m，全例男子）とし，また患者の健康な同胞その他7名（年齢4歳5ヶ月～10歳6ヶ月，身長1.02m～1.40m，全例男子）を対照とした。

方　法

刺激は，右正中神経を手根部にて表面電極により，持続 0.2 msec の矩形波で拇指が軽度 twitch する程度の電気刺激を行い，3 Hz の頻度で512回（一部1024回）加算した。導出の記録モンタージュとしては，次の4チャンネルを用いた（図1）。

1）右 Erb 点一左手背（または左 Erb 点），
2）第七頸椎棘突起上 (Cv_7) -Fpz 点（10-20法）
3）第三頸椎棘突起上 (Cv_3) -Fpz（10-20法）
4）左側頭皮上感覚野（10-20法 C_3' 相当部）-Fpz 点（10-20法）

刺激，記録には DISA1500 EMG システムを用

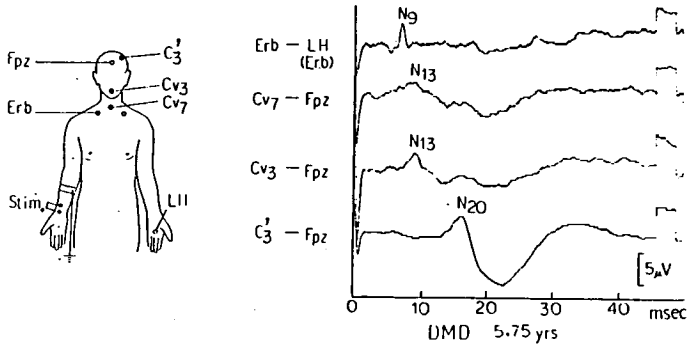


図1 SSEP の導出モンタージュと 5.75歳（5歳9ヶ月）DMD 男児における SSEP の実例

いた。

得られた誘発電位において，成人における N_9, N_{13}, N_{20} に相当する波を同定し[2)3)]，各頂点潜時（N_9, N_{13}, N_{20} とする），N_9-N_{13} の頂点間潜時（N_9-N_{13} とする）と中枢伝導時間（CCT＝$N_{13}-N_{20}$ とする），ならびにこれらの単位身長当りの値（N_{13}/H, N_{20}/H, N_9-N_{13}/H, CCT/H とする）を求めた。身長は，仰臥位で踵より正中線を体軸に沿って頭頂部までを計測した。全例薬物による睡眠導入は行なわず，室温にて測定した。

結　果

DMD において，身長は13歳〜16歳頃までは年齢に相関して増加する（$Y=0.045X+0.814$, $r=0.95$, $p<0.01$: Y ; m, X ; years）が，以後はほぼ横這いもしくはやや減少傾向となった（図2）。

頂点潜時の N_9, N_{13} は3歳以降13歳〜16歳頃まで直線的に増加し（N_9 : $Y=0.18X+6.00$, $r=0.81$, $p<0.01$, N_{13} : $Y=0.28X+7.27$, $r=0.95$, $p<0.01$; Y msec, X years），以後ほぼ横這いで $N_9=8.5\pm0.4$（平均値±2SD）msec, $N_{13}=11.3\pm0.4$（平均値±2SD）msec となった。N_{20} は7歳までやや漸減後，13歳〜16歳頃まで漸増し（$Y=0.29X+13.20$, $r=0.86$, $p<0.01$: Y msec, X years），以後一定で $N_{20}=17.2\pm0.4$（平均値±2SD）msec となった（図3）。しかし単位身長当りの潜時でみると，N_{13}/H は7歳頃までは漸減傾向にあり，以後横這

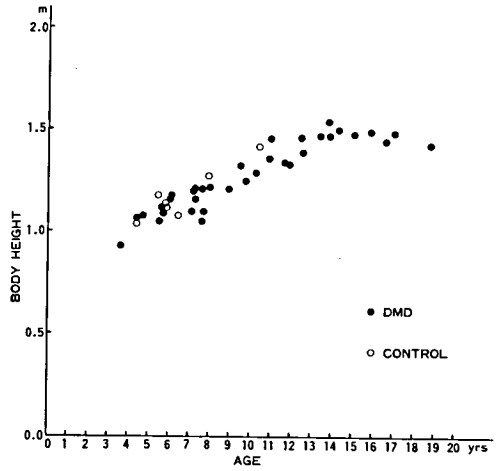


図2 年齢に対する身長の変動

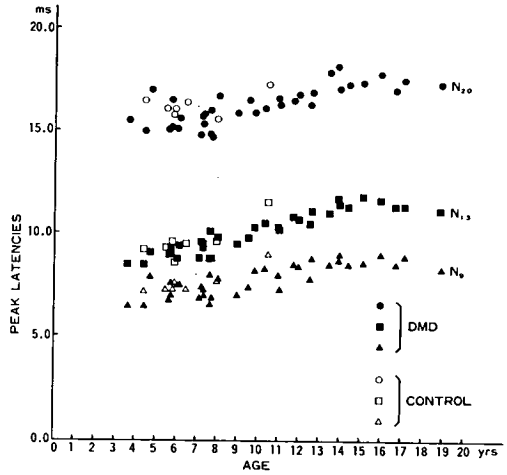


図3 年齢に対する各頂点潜時の変動

いで $N_{13}/H=7.9\pm0.6$（平均値±2SD）msec/m となり，N_{20}/H は13〜16歳までは年齢と相関して漸減し（$Y=-0.35X+16.35$, $r=-0.85$, $p<0.01$: Y msec, X years），以後 $N_{20}/H=12.0\pm0.3$（平均値±2SD）msec/m に落ち着いた（図4）。

頂点間潜時 N_9-N_{13} は，7歳頃まではややばらつきが大きいが，7歳〜16歳頃までは年齢とともに漸増し（$Y=0.11X+1.22$, $r=0.93$, $p<0.01$: Y msec, X years），以後 $N_9-N_{13}/H=2.6\pm0.3$（平均値±2SD）msec 前後となった（図5）。しかしその対身長比である N_9-N_{13}/H は7歳以降は年齢と関係なく一定で，$N_9-N_{13}/H=1.8\pm0.3$（平均値±2SD）msec/m であった（図6）。

これに対し中枢伝導時間 CCT は8歳前後まで年齢とともに漸減傾向にあり（$Y=-0.31X+8.30$, $r=-0.65$, $p<0.01$: Y msec, X years），以後 $CCT=6.1\pm0.8$（平均値±2SD）msec とほぼ一定値をとったが，一例で 6.9 msec と延長傾向が見られた（図7）。その対身

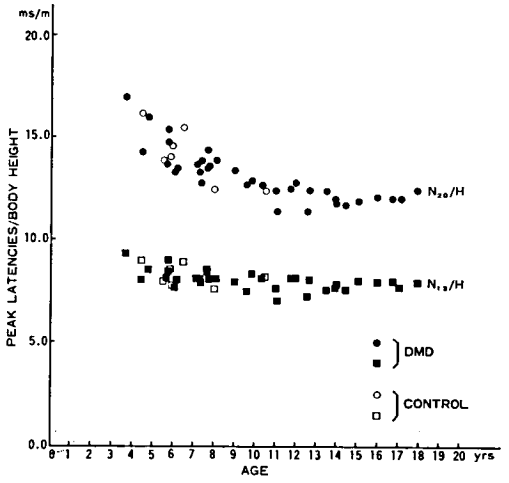


図4　年齢に対する単位身長当りの各頂点潜時の変動

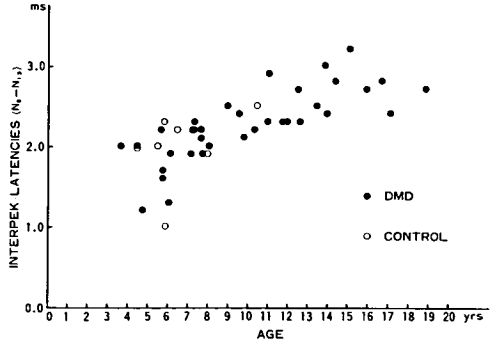


図5　年齢に対する頂点間潜時（N_9-N_{13}）の変動

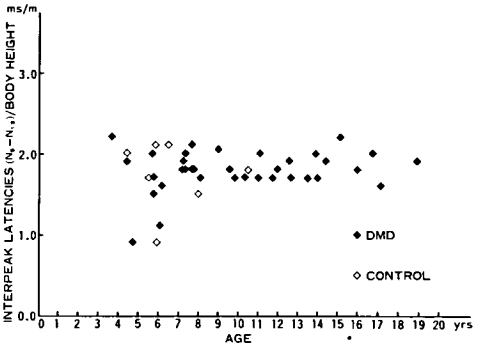


図6　年齢に対する単位身長当りの頂点間潜時（N_9-N_{13}）の変動

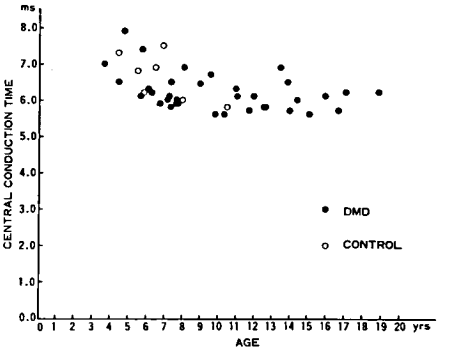


図7　年齢に対する中枢伝導時間（$CCT=N_{13}-N_{20}$）の変動

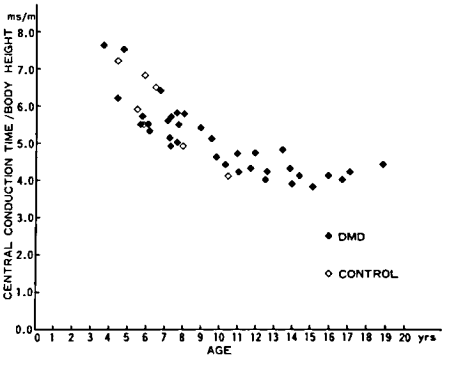


図8　年齢に対する単位身長当りの中枢伝導時間（CCT/H）の変動

長比 CCT/H は12, 13歳頃まで年齢と相関して漸減し（Y＝−0.32X＋7.95, r＝−0.86, p＜0.01：Y msec/m, X years), 以後は CCT/H＝4.2±0.6（平均値±2SD）msec/m であった（図8）。年齢に対する身長・頂点潜時・頂点間潜時およびそれらの対身長比の結果はコントロール群とそれに対応する同年齢の DMD 群との間では危険率1％でも明らかな差は認められなかった。

考　案

SSEP 上 DMD においては，年齢のみを考慮すると各頂点潜時および N_9-N_{13} の頂点間潜時は思春期頃に一定の値に達するが，これに対し中枢神経系の機能を表すと考えられる CCT は8歳以降にはほぼ一定の値となった。従って，年齢のみを考慮した場合には中枢神経系は末梢神経系より早く8歳前後までに一定の発達をするものと考えられた。しかしながら，身長という要因も考慮した場合には，末梢神経機能の発達と相関すると考えられる N_{13}/H, N_9-N_{13}/H は7歳前後でほぼ一定の値に達し，CCT/H は13歳以降一定となった。従って，SSEP 上では DMD の中枢神経系の機能としては，末梢神経系より後れて思春期頃までにほぼ完成するものと考えるのがより正確であろう。

SSEP は小児においてもさかんに検討されるようになってきており，Desmedt らは N_{20} の解析より正常小児の SSEP は8歳頃に成熟パターンとなると述べている[4]。また，Tomita らは正常小児での検討で，SSEP の頂点潜時は11歳ないし15歳までに成人値に達し，発育の指標として頭囲を考慮した場合の頂点潜時は，7歳ないし10歳以降に成人値に達するとしている[6]。さらに吉永らは小児科における神経生理学的発達段階のなかで，生後2ヶ月，6ヶ月，3歳および12歳に SSEP 頂点潜時の短縮がみられるとしている[7]。これらの報告と今回の DMD における SSEP の結果には，測定・解析方法その他に相違はあるが，明らかな差があるとは考えられなかった。

年森らは DMD をはじめとする7歳から20歳の筋ジストロフィー症で SSEP を施行し，DMD 13例中2例に CCT の延長傾向を認めたと報告しており[3]，我々の結果でも一例で CCT が 6.9 msec と延長傾向にあった。しかしながら，年森らの7歳から12歳の正常小児での N_9-N_{13}, CCT の結果[3] と今回の DMD 7歳から12歳におけるそれとの平均値・標準偏差ともに統計学的に危険率1％では差は認められなかった。

以上のことより，本来 DMD には SSEP で検索し得る中枢神経系の異常はないであろうと考えられた。さらに，筋ジストロフィー症においても，SSEP 検査に際しては，年齢・身長という発育による影響を考慮すべきであると考えられた[1)4)5)6)]。

まとめ

1．DMD 35名，健康な対照7名に正中神経刺激をおこない，短潜時体性感覚誘発電位（SSEP）を得た。

2．DMD では，年齢のみを考慮した場合，SSEP 上中枢神経系は学童期頃までに一定の発達をすると考えられた。

3．DMD では，年齢に身長も考慮した場合 SSEP 上中枢神経系は思春期までにはほぼ一定の発達をするものと考えられた。

4．SSEP 上，DMD では健康な小児と比べ明らかな差は認められず，本来 DMD には SSEP で検索し得る中枢神経系の異常は認められないであろうと考えられた。

5．他の小児の場合と同様に，DMD においても SSEP の評価上，年齢・身長という発育的要因を考慮する必要があると考えられた。

文　献

1）橋本俊顕，田山正伸ら：小児神経疾患における短潜時体性感覚誘発電位．臨床脳波，**25**；676, 1983

2）藤原哲司：筋電図マニュアル，金芳堂，京都，1984, p. 85

3）年森啓隆，栗原照幸：筋ジストロフィー症における短潜時 SEP の検討．祖父江逸郎，西谷　裕（編）筋ジストロフィー症の臨床，医歯薬出版株式会社，東京，1985, p. 190

4）Desmedt JE, Brunko E et al: Maturation of the somatosensory evoked potentials in normal

infants and children, with special reference to the eary N_1 component. Electroenceph clin Neurophysiol **40**; 43, 1976

5) Hashimoto T, Tayama M et al: Short latency somatosensory evoked potential in children. Brain & Devolopment **5**; 390, 1983

6) Tomita Y, Nishimura S et al: Short latency SEPs in infants and children: Developmental changes and maturational index of SEPs. Electroenceph clin Neurophysiol **65**; 335, 1986

7) 吉永治美，小林勝弘ら：新しい分析法による小児脳波の発達．小児医学，**20**; 868, 1987

筋疾患における T 波，M 波の臨床的検討（第二報）

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

種々の筋疾患において下腿三頭筋を被験筋としてT波とM波を記録し，萎縮筋における電気生理学的病態特徴について検討することを目的とした。昭和61年度においてデュシャンヌ型筋ジストロフィーにおいて検討し，末期に至るまで筋紡錘機能が保たれること，筋内の刺激伝導の遅延があることを考察した。今年度はその他の筋疾患においてT波とM波を記録した。

福山型筋ジストロフィーでは障害度がすすむとT波は出現しなくなり，M波は著明に振巾が低値となった。筋萎縮がかなり進むことを意味すると考えた。またM波の持続時間は短縮し，これは筋内で残存し機能し得る筋線維が部分的にしか存在しない為と考えた。次に分類不明の先天性筋ジストロフィー兄妹例では，T波の出現につき差違があり同胞間の病態の違いを示唆した。T波・M波により萎縮筋の病態特徴を現わしていけると考えた。

目　的

S.61年度の本研究班において，我々はデュシャンヌ型筋ジストロフィー（以下 DMD）におけるT波とM波の検討を行なった。そしてDMD において筋紡錘機能が保たれていること，筋内刺激伝導の障害があることを考察した。今回，DMD 以外の筋疾患においてT波とM波を記録し，その出現様式から種々の筋疾患における筋の電気生理学的特徴を明らかにしたいと考え，本研究の目的とした。

対象と方法

対象は当院入院中の DMD 以外の筋疾患患者10名とした（表1）。全員臨床的にアキレス腱反射は認めなかった。病的対照群として，昨年度報告した DMD 14症例，及び正常対照群としては18才から22才の健康女性 9 例について，同じ検査を行ない対照し検討した。

方法は昨年度とほぼ同様とした。下腿三頭筋を被験筋とした。T波はアキレス腱を DISA Type 15 B 01 のハンマーで叩打し刺激した。M波は膝窩部において後脛骨神経を経皮的に電気刺激し記録した。下腿三頭筋においては記録電極の置かれた位置により出現する波形が異なる為，図1の②に記録電極を置き，③に基準電極を置いて記録することとした。なお電極部位の②は膝蓋骨上縁と踵部の下縁との距離の中点にあたる。次にT波やM波への末梢神経機能からの影響を考える目的で，被験筋を支配する後脛骨神経の最大運動神経伝導速度も併せて記

表1　対　象

先天性筋ジストロフィー	福山型	5
	Ullrich 型	1
	分類不明	2（同胞例）
筋ジストロフィー	顔面肩甲上腕型	1
筋強直性ジストロフィー	先天型	1
	小計	10
筋ジストロフィー	Duchenne 型	14
正常対照群（18-22才）		9
	計	33

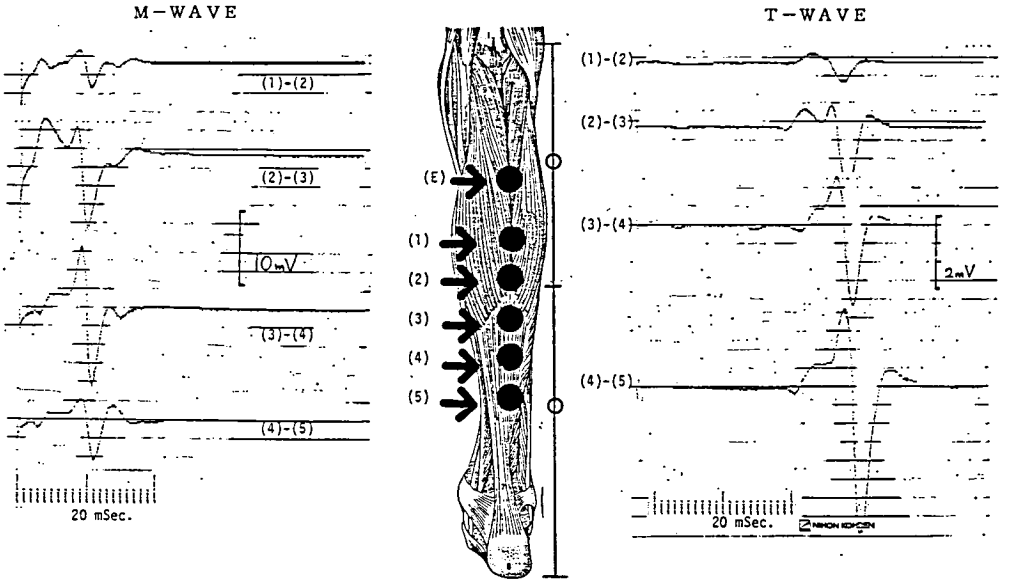


図1　記録電極部位，及び，正常成人でのT波，M波。(下腿三頭筋)

録した。得られたT波とM波について各々，最大振巾と最大持続時間を計測した。次に，M波の振巾に対するT波の振巾の比を計算した。

結　果

正常対照群及び DMD 群におけるT波，M波については，昨年度の研究報告書に報告したので，波形について図示し説明することは省略する。DMD では最重症例においても全員T波は出現した。表2，表3にまとめたように，T波，M波ともに振巾は低く，持続時間は延長していた。

福山型先天性筋ジストロフィー(以下FCMD)では対象とした5例の内，年令が最も若く機能障害度が最も軽い症例①においてのみ，T波が出現した。振巾は低く，持続時間は短縮していた（図2)。M波は5例全例に認めたが，振巾は全例低く，持続時間は短縮していた。振巾の

表2　RESULT (1)

		age	St.	T-Wave Amp. (μV)	T-Wave Dur. (msec)	M-Wave Amp. (μV)	M-Wave Dur. (mse)	Tamp/Mamp	MCV (Tib.) (m/sec)
FCMD	①	7	6	280	15.5	1200	6.2	0.233	—
	②	15	8	0	0	220	22.2	0	51.9
	③	21	8	0	0	280	7.0	0	40.0
	④	23	8	0	0	150	6.8	0	36.4
	⑤	23	8	0	0	250	8.9	0	46.8
DMD		n＝14		496 ±393	25.9 ±5.6	1800 ±1100	25.1 ±3.9	0.28±0.14	—
正常対照		n＝ 9		1286 ±817	19.1 ±2.0	(mV) 11.2 ±3.7	18.7 ±2.9	0.11±0.04	—

St.：運動機能障害ステージ（上田）

表3　RESULT (2)

	age	St.	T-Wave Amp. (μV)	T-Wave Dur. (msec)	M-Wave Amp. (μV)	M-Wave Dur. (mse)	Tamp/Mamp	MCV (Tib.) (m/sec)
Ullrich	25	7	660	14.4	3900	18.3	0.169	44.1
CMD 兄	17	7	0	0	4300	33.3	0	41.9
CMD 妹	15	7	1150	18.3	3200	17.8	0.359	40.2
FSH	18	2	500	18.9	5600	30.0	0.089	—
Myot. D Cong.	13	2	1000	22.2	4200	23.3	0.238	38.4
DMD	n＝14		496 ±393	25.9 ±5.6	1800 ±1100	25.1 ±3.9	0.28±0.14	—
正常対照	n＝9		1286 ±817	19.1 ±2.0	(mV) 11.2 ±3.7	18.7 ±2.9	0.11±0.04	—

St.：運動機能障害ステージ（上田）

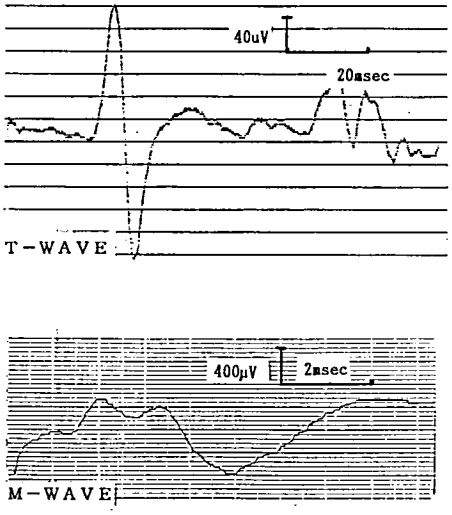


図2　FCMD①（7Y Stage 6）でのT波，M波

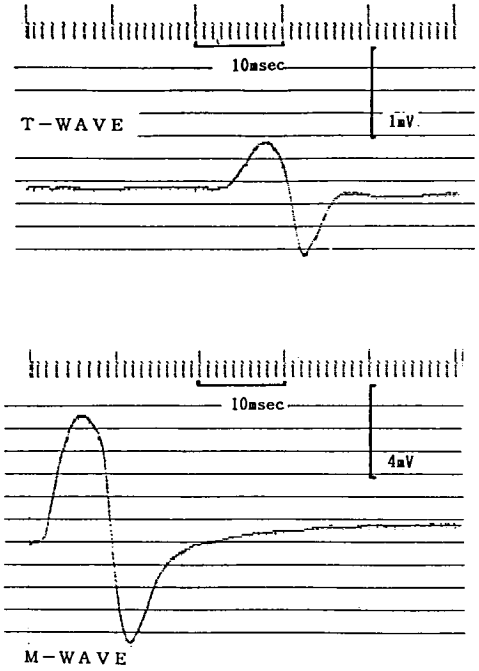


図3　CMD（妹）のT波，M波

低さは DMD の同一障害度の症例と比較しても著明であった。持続時間は DMD は正常対照群より延長していたが，FCMD では逆に短縮した。

Ullrich 型先天性筋ジストロフィーではT波，M波ともに出現した。どちらも振巾，持続時間ともに DMD よりも正常対照群に近い値を示した。この症例は，上田による機能障害度分類ではステージ7に該当するが，遠位筋群の運動機能は比較的残存しており，足関節の底背屈を利用し床を蹴ることによって，車椅子利用が可能であった。

分類不能の先天性筋ジストロフィー（以下CMD）の兄妹例において，T波は妹で出現したが（図3）兄では出現しなかった。運動機能障害の状態としては同じステージ7に分類されるものの，車椅子移動機能や下肢の筋力では兄の機能のほうがよく保たれていた。兄妹間で以

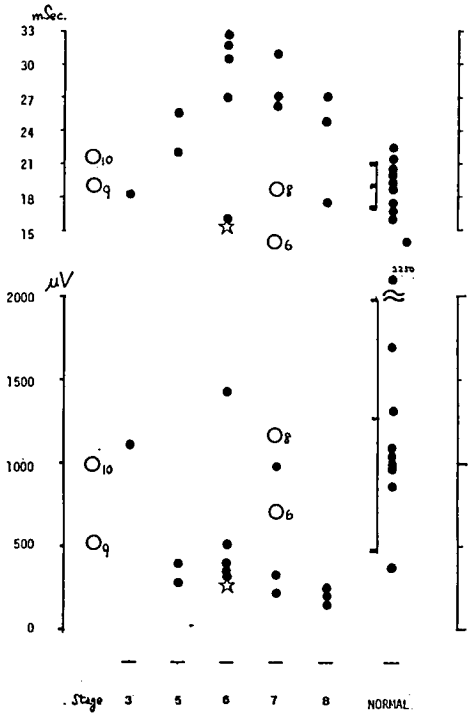


図4　下腿三頭筋より得られたT波の振巾及び持続。障害度との関係。
● DUCHENNE　★ FUKUYAMA CMD
○ OTHERS

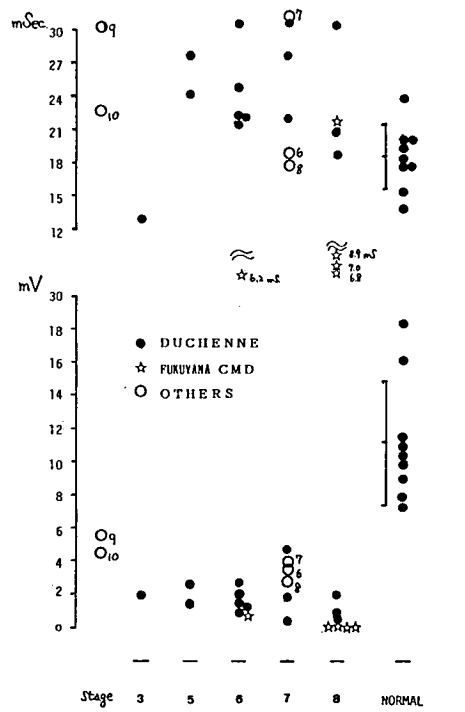


図5　下腿三頭筋より得られたM波の振巾及び持続。障害度との関係。

上のように臨床症状とT波の出現について差違を認めた。

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーと筋強直性筋ジストロフィー先天型では，いずれもT波は出現し，T波とM波の所見は正常対照群に比較すると DMD に類似した結果を示した。

以上T波とM波の振巾，持続時間につき，障害度分類別にまとめた結果を図4，図5に示した。

次にT波の出現しやすさを現わすパラメーターとして，M波の最大振巾に対するT波の最大振巾の比（以下 Tamp/Mamp）を求めた。DMD では正常対照群よりこの比が高値であった。DMD 以外の対象症例でT波出現を認めた症例においては顔面肩甲上腕型を除き全例，DMD と同様に Tamp/Mamp は正常対照群より高値を示した。

考　察

FCMD では運動機能障害がすすむとM波は著明に低振巾となる。T波は出現しなくなる。またM波の持続時間は短縮した。DMD ではM波の持続時間は延長する症例が多く，全く逆の結果となった。この結果はT波が出現しないという結果から，高度に筋萎縮がすすんでいることを反映していると考えたい。あるいは FCMD においては下腿三頭筋の中で，機能している筋線維は一部分の筋腹にしか存在しないということも推測する。比較的下腿三頭筋の筋力が保たれている7才ステージ6の症例でもM波の持続時間が著明に短縮していることから，そのように考えたい。今後下腿三頭筋のM波を Topographical に調べる中で検討して行きたい。

分類不能の CMD 兄妹例において，障害程度の軽い兄でT波出現せず，障害の重い妹においてT波が出現するという差違を生じた。後脛骨神経の最大運動神経伝導速度では兄妹ともほぼ同値であり正常範囲内であった。このことから，兄に筋紡錘機能の障害が存在する可能性を考えたい。遺伝的に同じ背景を有すると考えら

れる同胞例において，表現型が異なることは生じ得ることであり，本兄妹例においては筋紡錘機能障害がその表現型の差違として存在するのではないかと考えたい。

Tamp/Mamp の検討から，筋疾患でT波が出現する場合，全んどの症例において筋紡錘機能は保存されており，伸展反射機能は促進されてはいても障害は受けていないであろうと考える。またT波を調べることにより病態生理機能の差違を簡単に表現出来ると考える。

M波については筋の中で残存し機能する筋線維量の客観的パラメーターとして臨床応用出来るように更に検討をすすめたい。

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，高倉広喜ら：筋疾患におけるM波，T波の臨床的検討。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61年度研究報告書，pp. 292，1987

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

班　員　広　瀬　和　彦
東京都立神経病院神経内科

共同研究者　時　信　　弘[1]，小　森　哲　夫[1]
田　辺　　等[2]，椿　　忠　雄[2]
[1] 東京都立神経病院神経内科　[2] 東京都立神経病院

要　旨

筋電図における神経原性変化と筋原性変化の混在の意義を検討する端緒として，72例の筋電図所見と筋生検所見を対比した。筋電図診断と組織診断の一致したものは全体では45例（63％）であったが，混在性変化に関しては筋生検が混在性の15例のうち筋電図所見との一致は2例（13％），筋電図が混在性の5例のうち筋生検所見との一致は2例（40％）と低値であった。筋電図所見と筋生検所見の相反する例は認められなかった。筋生検で異常を呈するにもかかわらず筋電図が正常の場合が12例認められた。混在性変化の筋電図には同一筋内の異なる部位で各々神経原性変化と筋原性変化を示す場合と同一部位で弱収縮から強収縮になるにしたがって筋原性変化から神経原性変化へと変化する場合があった。後者に関しては fiber type による discharge 閾値の差，fiber type 別の直径の差等が関係しているかもしれないが，その機序については不明であり，今後多面的に検討を加えていく必要がある。

目　的

筋生検において神経原性変化，筋原性変化が混在することは，Kugelberg-Welander 病等の慢性の経過をとる脱神経状態や封入体筋炎等の一部の筋疾患では広く知られているが[1)2)3)]，筋電図における混在性変化に関しては頻度，出現病態等について従来殆んど検討されていない。そこで筋電図における混在性変化の意義を検討する端緒として筋生検所見と筋電図所見を対比した。

方　法

対象は当院入院患者のうち筋生検，筋電図を共に施行した72例である。両検査は同一筋または同一病態と考えられる筋で行なった。筋生検における神経原性変化は，小群集萎縮の多発，大群集萎縮，極度の萎縮線維の群集または多発，小角化線維の散在，fiber type grouping 等とし，筋原性変化は横断面円形化を示す萎縮・正常大・肥大線維の散在，endomysium の開大，中心核の増加等の複合所見で判定した。尚，fiber type atrophy のみの場合は神経原性変化，筋原性変化のいずれとも決められない為，対象から除外した。筋電図における神経原性変化は，随意収縮時の motor unit potential (MUP) 数の減少，high amplitude, long duration MUP の存在とし，筋原性変化は，低振幅 spike 数の増加した干渉波形，low amplitude, short duration MUP の存在とした。混在性変化は，両変化が共に認められるものとした。

結　果

表1は筋電図所見と筋生検所見のまとめを示したものである。その結果として，1．筋電図診断と組織診断の一致したものは神経原性33例，筋原性10例，混在性2例の計45例で一致率は63％であった。2．筋電図が神経原性かつ筋生検が筋原性，またはその逆の組合せを呈する例は認められなかった。3．筋生検が混在性を示した15例のうち筋電図も混在性であったものは2例で一致率は13％，筋電図が混在性を示した5例のうち筋生検所見も混在性であったものは2例で一致率は40％と低値であった。4．筋生検が異常を呈するにもかかわらず筋電図が正常所見を呈したものが12例に認められた。次に筋電図上の特徴的混在性所見を示した症例を提示した。症例1は rigid spine syndrome の26歳女性で，強収縮時の筋電図で同一筋内の異なった部分でそれぞれ筋原性変化，神経原性変化が記録されている（図1A）。弱収縮時の個々の MUP 波形は myogenic MUP である（図1B）。また同じ部分でも弱収縮時の MUP は筋原性変化であり，収縮を強めるにしたがい MUP の振幅が増大し，強収縮では神経

表1　72症例の筋電図所見と筋生検所見

		筋電図所見				計
		神経原性	筋原性	混在性	正常	
筋生検所見	神経原性	33	0	2	8	43
	筋原性	0	10	1	3	14
	混在性	6	6	2	1	15
計		39	16	5	12	72

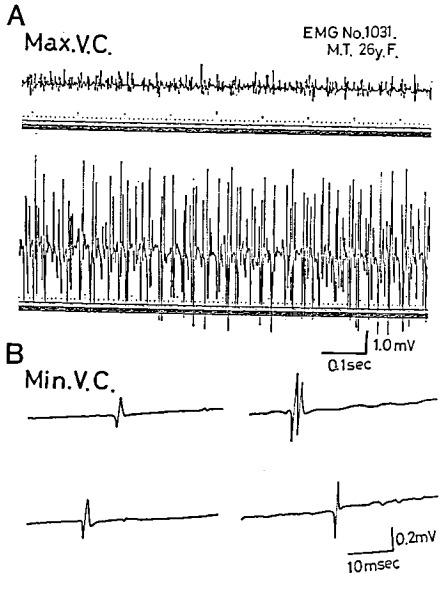


図1　症例1　rigid spine syndrome 26歳女性
強収縮時に同一筋内の異なった部位から記録された筋原性変化（A上段）と神経原性変化（A下段）および弱収縮時の myogenic MUP.

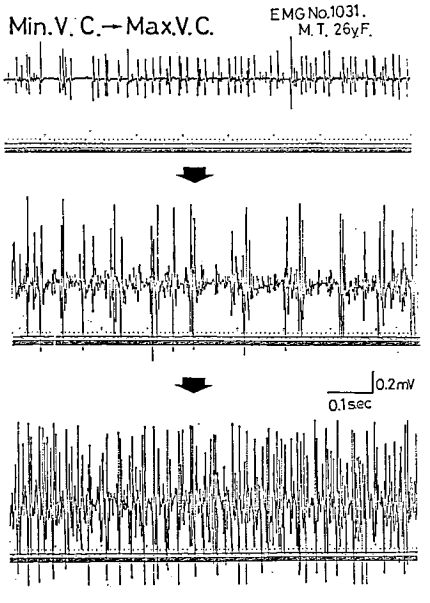


図2　症例1　rigid spine syndrome 26歳女性
同一部分で収縮を強めるにしたがい弱収縮時の筋原性変化から強収縮時の神経原性変化へと移行する.

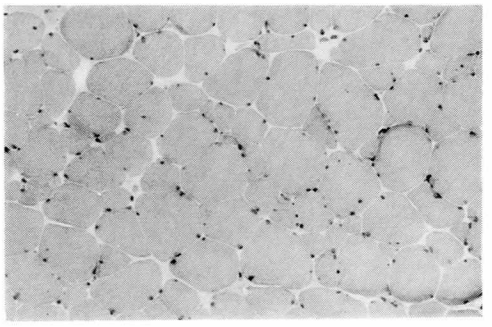


図3　症例1　rigid spine syndrome 26歳女性（HE 染色 200倍）
横断面が円形化し筋線維直径の大小不同を示す筋原性変化.

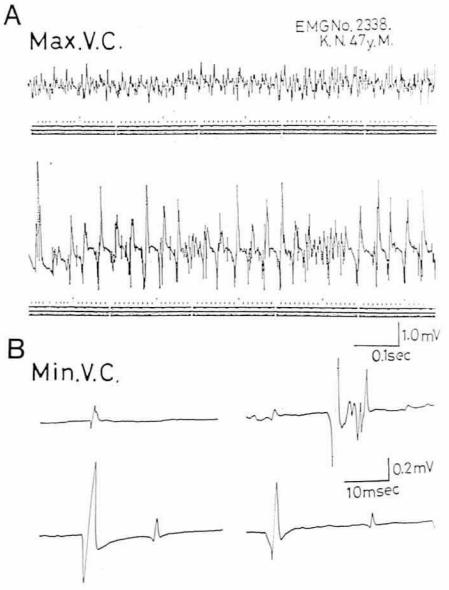


図4　症例2　pseudohypoparathyroidism 47歳男性
強収縮時に同一筋内の異なった部位から記録された筋原性変化（A上段）と神経原性変化（A下段）および弱収縮時の myogenic MUP, neurogenic MUP, satellite potentials.

原性変化を示す減弱干渉となる特徴的な recruitment pattern を示す場合もある（図2）。筋生検所見は横断面が円形化した筋線維直径の大小不同を示す筋原性変化で（図3），筋電図所見と筋生検所見の不一致例である。症例2は pseudohypoparathyroidism の47歳男性で[4]，筋電図では強収縮時に同一筋内の異なった部分でそれぞれ筋原性変化，神経原性変化が認められる（図4A）。また弱収縮時の個々の MUP 波形で

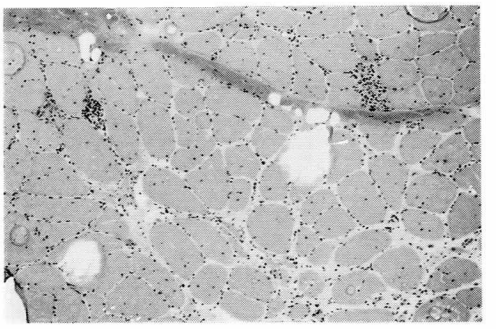


図5　症例2　pseudohypoparathyroidism 47歳男性（HE 染色 100倍）
小角化線維の散在，小群集萎縮を示す神経原性変化と筋線維直径の大小不同，中心核の増加. endomysium の増加を示す筋原性変化の混在.

も筋原性変化，神経原性変化，satellite potentials が認められる（図4B）。筋生検所見は，小角化線維の散在，小群集萎縮を示し神経原性変化を呈する部分と，筋線維直径の大小不同，中心核の増加，軽度の endomysium の増加を示し筋原性変化を呈する部分が混在し（図5），筋電図所見と筋生検所見の一致例である。

考　察

1960年代以降，臨床所見，筋電図所見，筋生検所見を対比した報告が散見されるが，筋電図所見と筋生検所見の一致率はだいたい 65-85％であり[5)6)7)8)9)]，我々の 63％という結果もほぼこれに一致するがやや低い傾向があった。これは筋生検で異常を示すにもかかわらず，筋電図が正常という場合が12例あったことと，筋生検が混在性を示した15例のうち，筋電図が混在性を示したものは僅か2例しかなくそのために一致率がやや低くなったものである。筋生検で異常が認められるにもかかわらず筋電図が正常であったものが12例も認められたことは，両検査の本質的な感度差に関係しているものと思われる。また両検査結果に異常を引き起こさせる病理的な機序が必ずしも同一のものではない可能性を示唆し，我々の症例の中には認められなかったが，筋電図所見と筋生検所見が相い反する症例の記載や[7]，混在性変化における一致率の低さ，特に筋生検が混在性の場合の筋電図との

一致率の低さはこれを裏付ける傍証であるかもしれない。筋電図における混在性変化については具体例に提示したように，同一筋内の異なる部位において筋原性変化と神経原性変化が認められる場合と，同一部位において収縮の程度が強くなるにしたがい筋原性変化から神経原性変化へと変化する場合があり，後者においては type 1 fiber と type 2 fiber の discharge の閾値の差や各々の平均値径と関係があるかもしれないが，その機序については不明である。筋電図における神経原性変化と筋原性変化の混在については従来殆んど検討されておらず，今後筋電図における混在性変化について多面的に解析を加え，両検査の相互補完性を含めその意義について検討を加えていく必要があると考えられる。

参考文献

1) Carpenter S, Karpati G et al: Inclusion body myositis. A distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. Neurology **28**: 8, 1978

2) Danon MJ, Reyes MG et al: Inclusion body myositis. A corticosteroid-resistant idiopathic inflammatory myopathy. Arch Neurol **39**: 760, 1982

3) Rowland LP, Fetell M et al: Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Ann Neurol **5**: 111, 1979

4) 木下正信，小森哲夫ら：副甲状腺機能異常に筋萎縮，筋力低下を伴い興味ある筋電図所見を呈した一例. 臨床脳波 **29**: 691, 1987

5) Humphrey JG, Shy GM: Diagnostic electromyography. Arch Neurol **6**: 339, 1962

6) Brusa A, Loeb C et al: A comparison of histologic and electromyographic findings in various neuromuscular disorders. Neurology **13**: 630, 1963

7) Black JT, Bhatt GP et al: Diagnostic accuracy of clinical data, quantitative electromyography and histochemistry in neuromuscular disease. A study of 105 cases. J Neurol Sci **21**: 59, 1974

8) 広瀬和彦，佐橋　功ら：定量的筋電図法の研究（第5報）生検筋組織所見との対比（抄）. 臨床神経 **16**: 953, 1976

9) Buchthal F, Kamieniecka Z: The diagnostic yield of quantified electromyography and quantified muscle biopsy in neuromuscular disorders. Muscle Nerves **5**: 265, 1982

PMD 症患者における呼吸系コンプライアンスの測定

班　員　亀　尾　　等
国立療養所原病院
共同研究者　徐　海　源，唐　川　武　典
国立療養所原病院

目　的

呼吸筋力を評価する指標の一つは筋の長さ-張力関係に基づく呼吸筋による圧-肺気量の関係がある。即ち，呼吸系コンプライアンスとしては力学的な圧縮率を表すのである。今回，我々は筋ジストロフィー症患者は胸部の変形及び呼吸筋力の低下により呼吸系コンプライアンスがどのように変化したかを検討した。この PMD 患者及びほぼ同年令健康者を対象群として，最大吸気位から最大呼気位までの口腔内圧—肺気量関係を検討した。

対象及び方法

当院に入院中の DMD 症16例，先天性筋ジストロフィー症２例，肢帯型１例の患者群19名で年令10～20才，全て男性・正常群は本院近くの小学校六年生徒，男性11名，女性10名である。

方法：日本光電会社が開発した電気・光・音刺激装置と連結した肺気量口腔内圧記録計で行った。被験者は坐位で行い，それぞれのデータを測定した。

P_{Tvi} : Pressure in inspiratory T. V.
(安静吸気口腔内圧)

P_{Tve} : Pressure in expiratory T. V.
(安静呼気口腔内圧)

P_{FRC} : Pressure in FRC.
(FRC 位の最大口腔内圧)

P_{TLC} : Pressure in total L. C.
(TLC 位の最大口腔内圧)

それにより平均値を取って各々肺気量位のコンプライアンス (C_{Tvi}, C_{Tve}, C_{TLC}) を算出した。

結　果

図II，IIIにみる如く安静吸気時平均口腔吸気内圧の割合は正/患＝12.2/8.8 (cm H_2O) に対して安静換気量の割合は 正/患＝0.62/0.43 (l) で，C_{Tvi} は 正/患＝0.068/0.073 である。

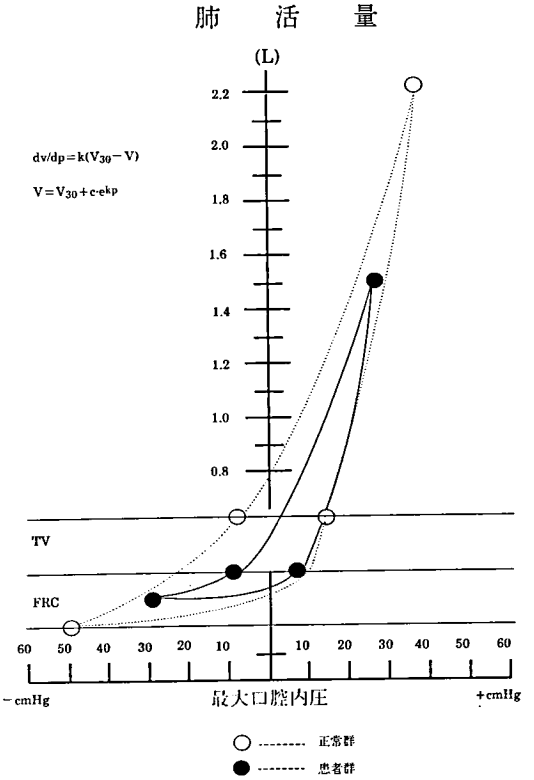


図 I

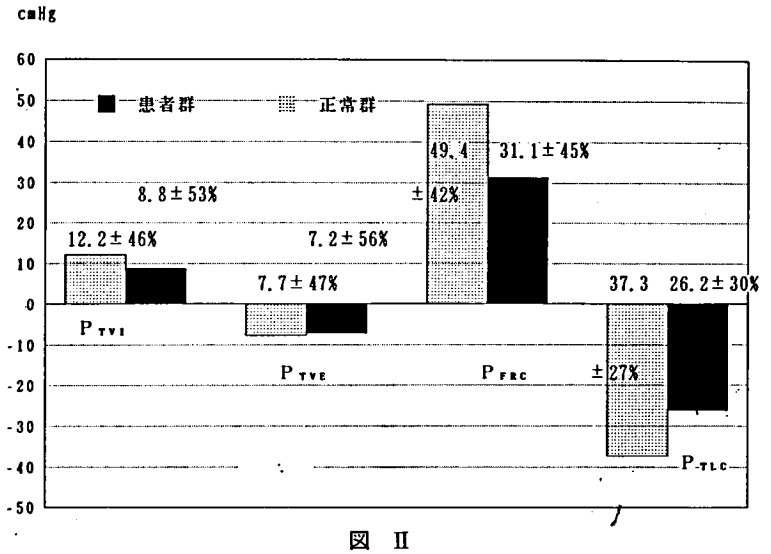


図 II

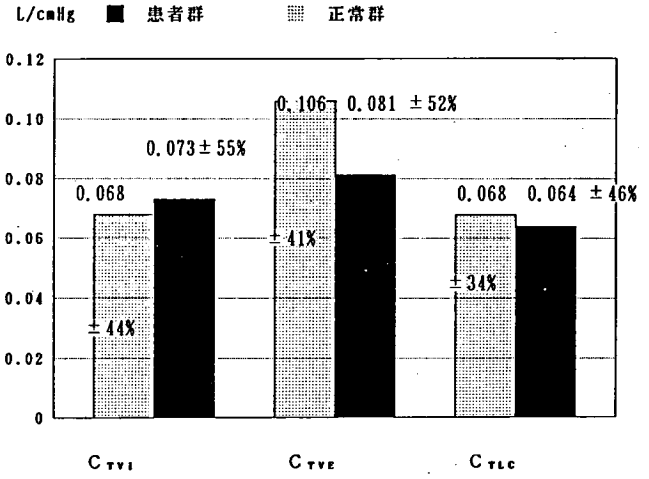


図 III

患者群は平均安静換気量が正常群の方より少ない，平均口腔吸気内圧は正常群の方が高いのでそのコンプライアンスには両群がほぼ同じで，有意な差を認められなかった。

次に全肺気量位には最大口腔呼気内圧が 正/患＝37.3/26.2 (cmH_2O)，肺活量は 正/患＝2.19/1.51 (l) で，そのコンプライアンスはほぼ同じで，有意な差を認められなかった。正/患＝0.068/0.064 (l/cmH_2O)。

安静呼気時平均口腔呼気内圧は 正/患＝－7.7/7.2 (cmH_2O)，〔吸気相＝(+)，呼気相＝(-)〕そのコンプライアンスを換算して，正/患＝0.106/0.081 (l/cmH_2O) で，患者群の方は正常群に比して小さい。筋ジストロフィー患者は呼気群に比して小さい。筋ジストロフィー患者は呼気時に内圧により産生した換気量の効率が正常群の方より悪いと考えられる。呼気相にコンプライアンスの低下が一つの原因であるが，その他いろいろな因子が考えられ，胸部変形も一つの因子と考えられる。図Ⅲで見ると正常群と患者群のコンプライアンスの差はあまり大きくなかったが図Ⅵ～Ⅷで見ると正常群及び患者群

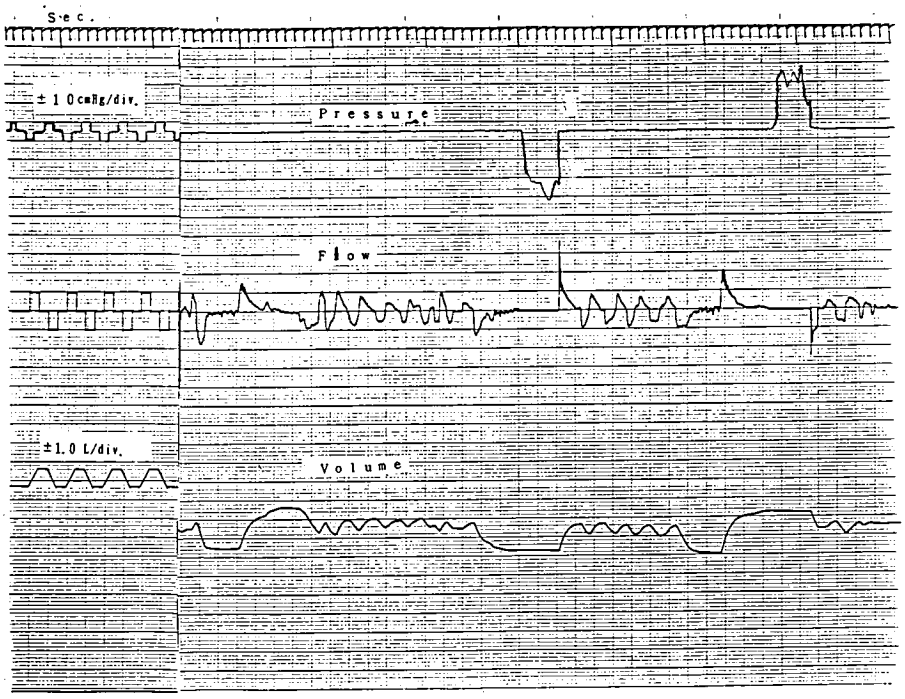
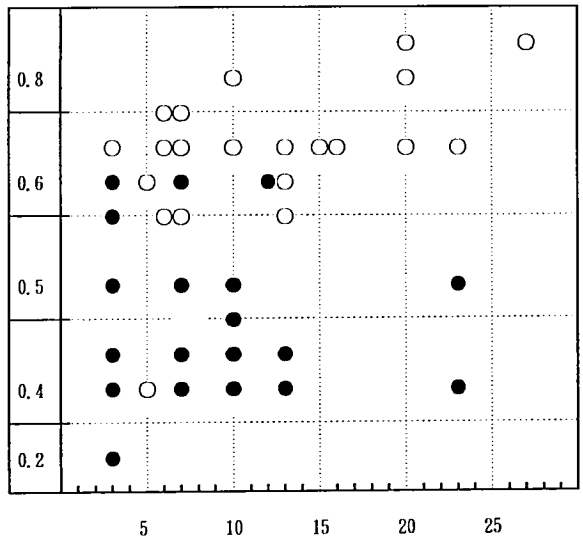


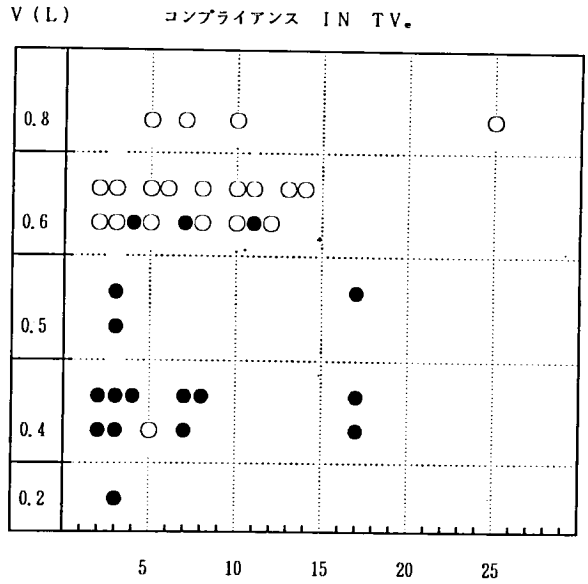
図 Ⅳ



○・・・・正常群 (0.068± 44%)

●・・・・患者群 (0.073± 55%)

図 V

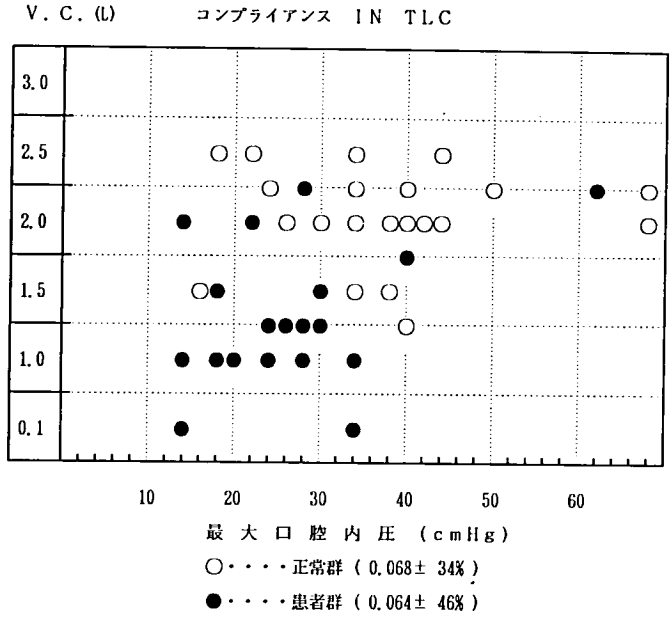


最大口腔内圧 (cmHg)

○・・・・正常群 (0.106± 41%)

●・・・・患者群 (0.081± 52%)

図 VI



最大口腔内圧 (cmHg)

○・・・・正常群 (0.068± 34%)

●・・・・患者群 (0.064± 46%)

図 VII

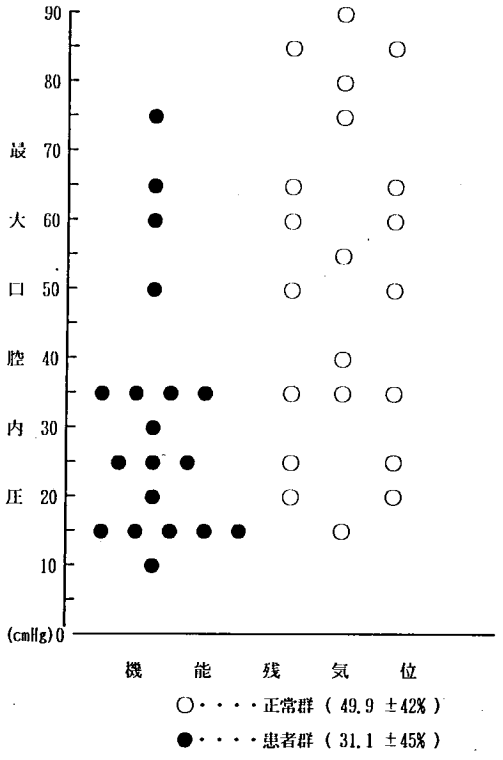


図 Ⅷ

のコンプライアンスの二次元分布では有意な差がある。まとめの図Ⅰで吸気相では両群にコンプライアンスの変化はほぼ同じ，呼気になると正常群の方が患者群の方より高い。

機能残気量位の平均口腔吸気内圧は 正/患＝49.4/31.1 (cmH_2O)，正常群は患者群よりやや上回っている。FRV の測定はしなかったのでコンプライアンスが算出できなかった。

考　察

コンプライアンスは気流のない状態の肺か胸部かの圧・量関係から求められる。肺気量を圧が平衡するまで一定に保った状態を求めた静コンプライアンスである。(Static Compliance) 及び換気 cycle 中に吸気位と呼気位（気流＝0）の圧・量関係は動コンプライアンス (Dynamic compliance) である。従ってコンプライアンスは肺気量に依存して変化する一方，換気の周波数にも影響をうける。

実際に測定するとき，図Ⅳに見る如く1番目は時間単位秒，2番目は圧曲線，校正波形（±10 cmH_2O/div)，呼気相：下向き，吸気相：上向き，3番目は気流曲線，気流＝0時に圧を量る。4番目は volume 曲線で，校正波形＝（±1.0 L/div.)。それぞれの測定値を得て平均値を算出した。偏差率が大きいのでは被測定者の理解度，精神状態あるいは正確に指示に従うかどうか？かなり影響をうけた。そのため，この装置でコンプライアンスを測定する時上述の因子を考えなければならない。

最後に，疲労は発生圧の低下として定義したが呼吸筋による発生圧を測定することが呼吸筋疲労の評価となる。疲労はあくまでも reversible な変化であり，この点は irreversible な変化である筋ジストロフィー症により圧の低下つまり張力の低下を区別する必要がある。

文　献

1）菊池喜博：呼吸筋力の指標，呼吸 **3**(10)；1283-1288, 1984

2）Esau SA, Bellemrre F, Grassint A, Permertt S. Roussos C, Rardy RC: Change in relation rate with diaphragmatic fatigue in humans. J. Appl physiol **54**; 1353-1360, 1983

3）Cook CD, Mead T, Orzalasic MM. Static-Volume-pressure system during maximum effort. J. Appl. Physiol **19**; 1016-1022, 1964

4）Glaister DH, Schroter, RC, Sudlow, MF, and Milic-Emili, J,: Bulk elastic properties of excised lungs and the effect of a transpulmonary pressure. Gradient. Respir. Physiol. **17**; 347, 1973

DMD 呼吸不全末期における肺梗塞の重要性

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)]，五　味　慎太郎[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)] 川崎市立川崎病院検査科病理

はじめに

近年，DMD の呼吸不全が大きく注目され我々は末期の病態として肺高血圧症から右心不全に至り死亡していくことを明らかにしてきた。最近，人工呼吸器治療が導入され，著明な効果をあげているが，呼吸不全死は DMD 死因の3/4以上を占めており，現在でも治療の効なく多数の死亡者を経験している。

最近，末期呼吸不全患者で剖検にて，肺梗塞が死因と考えられる急死例を経験した。これまで末期の死因として肺梗塞は注目されておらず，今後の治療法の展開につき重要な所見と考え研究を行った。

症　例

症例は21才男性。1才半より動揺性歩行，4才頃より，下腿の仮性肥大を認め，転倒し易くなった。6才時より，両腓腹部痛を訴えるようになり，近医で DMD と診断され，当院入院

表1　動脈血ガス分析の推移

DATE	PO_2	PCO_2	$AaDO_2$
'85. 7. 9	84.3	50.0	9.7
'86. 4. 9	73.6	58.4	5.3
'86. 8.28	65.7	65.2	5.1
'87. 1.12	60.2	73.6	0.5
'87. 2.26	49.2	78.2	6.0
'87. 2.28	30.3	80.2	22.5

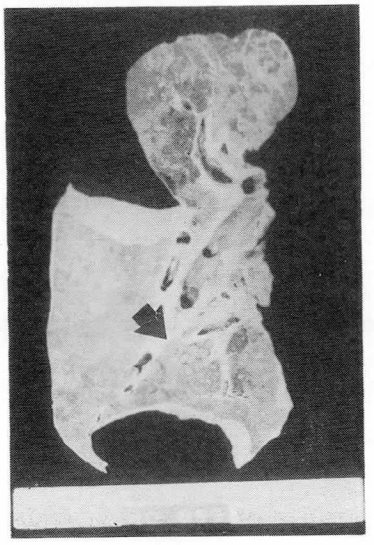


写真 1

写真 2

表2　対象および結果

No	NAME	Age	SD	PO_2	PCO_2	CR	P. I.
1	M.Q.	20	8	46.2	72.7	+	+
2	S.T.	17	8	47.4	67.1	−	++
3	M.S.	15	8	58.5	55.3	−	+
4	S.N.	14	7	43.5	72.7	−	+
5	H.K.	23	7	26.6	88.3	+	−
6	M.O.	22	8	38.8	97.6	−	−
7	M.F.	21	8	49.3	95.0	+	+
8	Y.N.	17	8	—	—	−	+
9	S.V.	15	8	42.0	89.3	−	+
MEAN		18.2	7.8	44.0	79.8	/	/

となった。昭和62年2月26日より，呼吸困難を認め，意識状態も低下したため，用手呼吸及び体外式呼吸器を使用した。治療にても著効はなく，2月28日死亡した。

表1に動脈血ガス分析の推移を示す。60年7月には PO_2 84.3 Torr, PCO_2 50.0 Torr, $AaDO_2$ 9.7 Torr で中期呼吸不全であった。経時的に動脈血ガスの増悪を認めた。62年2月28日には，PO_2 30.3 Torr, PCO_2 80.2 Torr, $AaDO_2$ 22.5 Torr と $AaDO_2$ が開大し肺実質障害の合併が考えられた。

剖検にて右下葉に巨大肺梗塞を認め（写真1），これが死因に大きく関与していると考えられた。以上の所見から呼吸不全死例における肺梗塞の合併の頻度を調査した。

対象および方法

対象（表2）は，昭和61年5月より62年3月までに当院で死亡した呼吸不全患者連続9例とした。平均年齢18.2才，平均障害度7.8であり，内3例に体外式人工呼吸器治療を施行していた。この9例の肺病理所見を検討した。

結　果

1例に巨大出血性肺梗塞を，6例に小出血性肺梗塞が認められた。写真2は症例3でみられた左下葉の小出血性肺梗塞である。

考　察

末期呼吸不全患者の 80％に何らかの肺出血性梗塞巣が認められたことから，呼吸不全末期には塞栓や血栓が起こり易い状態になっていると考えられる。従来より腎梗塞巣を伴う症例も経験しており，DMD 呼吸不全末期には肺のみではなく全身性に梗塞病変が起こり易いと思われる。肺梗塞の原因としては，臥床，血液成分の異常，血管因子やホルモンの関与等が考えられるが，今後の検討が必要である。

また肺梗塞の合併は，臨床的には呼吸困難の突発と動脈血ガス分析による $AaDO_2$ の開大が目安となると思われる。肺梗塞が発生した場合 DMD では手術的治療は困難であり，その発生予防が重要と思われる。しかし現時点では前述の多因子の関与が考えられ効果的な予防法については不明である。

結　語

1．10例の DMD 呼吸不全患者で，剖検肺を検討した。

2．死因と思われる巨大出血性梗塞巣が，2例に認められた。

3．6例には小出血性梗塞巣が認められた。

4．今後，肺梗塞の成因及び治療を検討していく必要がある。

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——

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　中　倉　滋　夫[1)]，板　垣　泰　子[2)]，西　谷　　裕[3)]
[1)] 国立小倉病院循環器内科　[2)] 国立療養所宇多野病院小児科　[3)] 国立療養所宇多野病院

要　旨

Duchenne 型筋ジストロフィー症の予後は，心肺機能により大きく左右される。心肺機能の特徴についても，ホルター24時間心電図記録を用いて，24時間の，更には夜間心拍数の増加がとりあげられて，呼吸機能低下の反映が心拍数増加により示されると考えられてきた。我々は，24時間ホルター心電図の全圧縮波型と必要な部分の拡大波型を用いた検討により，本症の心調律上の特徴は単なる心拍数の変化でなく，夜間に出現する比較的徐脈とひき続く頻拍の繰返しであり，stage の進行に伴って，その繰返しは頻発する様になる事，更には respirator 装着例では，これら夜間発現の心調律異常が全く消失，ないしは著しく軽減する事から，夜間睡眠中に発現する心調律異常は呼吸異常に由来するものすなわち，無呼吸の持続による比較的低心拍と，無呼吸直後の過呼吸の一過性頻拍との繰返しが考えられる。今後心調律と呼吸調律の同時記録を行う予定である。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMP）は全身に及ぶ進行性の筋萎縮と変性を主病変とするもので，その結果，骨格筋機能障害と共に心肺機能障害が発生して，これが予後を大きく左右する因子である事が知られている。この内でも特に心機能低下が大きくとりあげられて検討が進められているが，我々は，補助呼吸を応用する事によって，本症の予後が大きく改善されている事実から，呼吸筋減退を伴う本症で，呼吸異常（無呼吸）を生ずることが，心肺機能不全の本態であるとの見解を強めた為，本症の進展による心調律の特徴を知ると共に，artificial respiration の心調律異常に及ぼす影響を検討して，本症での夜間心調律異常は呼吸不全の結果，二次的に招来されるものである点を明らかにしようと試みた。

対　象

国立療養所宇多野病院に入院中の DMP 19例であり，stage 別の内訳は，stage 6 の4例，7の6例，8の9例であり，stage 8 での respirator 装置は5例である。心調律の解析には，24時間ホルター心電図の圧縮心電図全波型と異常部分の拡大波型を用いたが，記録器装置によるストレスが心調律に及ぼす影響を除く為に，記録開始は装置の翌日に行った。本研究での主な検討項目は，1）stage の進展に伴なう異常心調律の出現 pattern について，2）respirator 装置の心調律異常に及ぼす影響について，の2点である。

表1　症例　1群の心調律

No.	氏名	年令	障害度	覚醒時		夜間睡眠時			
				心拍数/分	期外収縮	基本心拍数/分	低心拍/分	頻拍/分	期外収縮
1	TN	22	6	75～120	VPC	50～55	(−)	90	(−)
2	HT	15	6	80～120	VPC	60～70	(−)	110	VPC
3	TD	13	6	70～110	APC, VPC	50～60	(−)	90	(−)
4	TN	24	7	100～140	VPC	75～80	(−)	120	VPC
5	KM	14	7	80～130	APC, VPC	75～80	(−)	125	(−)
6	KN	25	7	70～110	VPC	55～60	(−)	100	VPC

表2　症例　2群の心調律

No.	氏名	年令	障害度	覚醒時		夜間睡眠時			
				心拍数/分	期外収縮	基本心拍数/分	低心拍/分	頻拍/分	期外収縮
7	YM	14	6	75～120	(−)	75	50	115	(−)
8	KK	19	7	75～130	VPC	80	65	115	(−)
9	HT	16	7	70～130	VPC (Couplet)	75	55	115	VPC
10	TY	15	7	80～130	VPC (Triplet)	75	60	115	(−)
11	YN	18	8	75～140	APC	80	60	115	(−)

結　果

A．期外収縮を除いた心調律の日内変動

I）各ステージの心調律の日内変動

stage の進展に伴なう異常調律の pattern について第1群の特徴は，stage 6 から7にかけてみられる夜間睡眠中の一過性頻拍の出現であった。図1に示す症例は，stage 6 の13才の男子で，本症の圧縮心電図には，毎分50～60の基本調律の中に毎分約 110 の頻拍が10秒から20秒間出現する事を示したが，この様な夜間睡眠中の一過性頻拍は6割に見られて，stage 6 の3例，7の3例であった（表1）。

症例3　T.D　16才♂　Stage 6

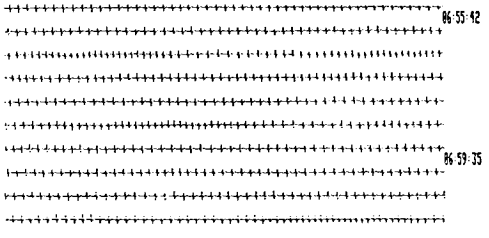


図　1

第2群として stage 7 から8にかけての特徴は，夜間睡眠中，低心拍と頻拍の繰返しが見られる事であった。図2に示す症例は stage 7，14才の男子で，毎分約75の基本調律の中に50の

症例7　Y.M　14才♂　Stage 6

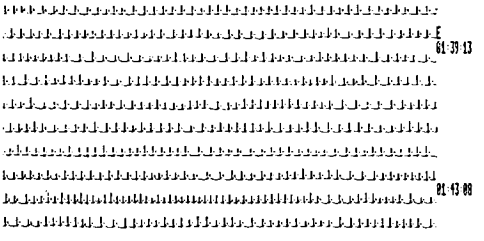


図　2

症例14　K.K　17才♂　Stage 8

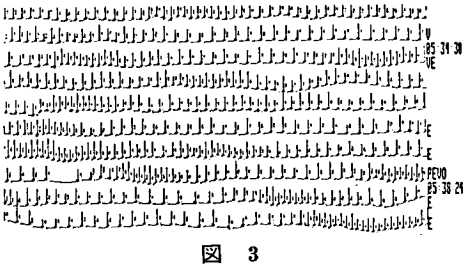


図　3

表3　症例　3群の心調律

No.	氏名	年令	障害度	覚醒時		夜間睡眠時			
				心拍数/分	期外収縮	基本心拍数/分	低心拍/分	頻拍/分	期外収縮
12	GS	17	8	60～120	APC, VPC	?	40	100	(−)
13	YO	14	8	100～150	(−)	?	80	130	(−)
14	KK	17	8	80～120	(−)	?	80	120	(−)

表4　症例　Respirator 装着群の心調律

No.	氏名	年令	障害度	覚醒時		夜間睡眠時			
				心拍数/分	期外収縮	基本心拍数/分	低心拍/分	頻拍/分	期外収縮
*15	HY	16	8	90～120	VPC	75～100	(−)	(−)	VPC
16	YI	19	8	100～120	VPC	100～120	(−)	(−)	(−)
17	KN	21	8	70～100	APC, VPC	45～ 50	(−)	80	(−)
18	TF	19	8	70～120	(−)	?	50	90	(−)
19	YH	24	8	70～100	APC, VPC (卅)	?	45	90	VPC

＊夜間のみ装着

表　5

群	No.	氏名	年令	Stage	動脈血ガス分析						
					PH	PO_2 (mmHg)	PCO_2 (mmHg)	BE (mEq/l)	HCO_3 (mEq/l)	TotalCO_2 (mEq/l)	O_2Sat. (%)
I	1	TN	22	6	7.41	123	42	+2.1	26	27	98
	2	HT	15	6	7.39	108	42	+0.6	25	26	98
	3	TD	13	6	7.40	89	44	+2.3	27	26	97
	4	TN	24	7	7.33	91	59	+3.1	30	32	95
	5	KM	14	7	7.37	117	44	± 0	25	26	98
	6	KN	25	7	7.37	140	59	+6.3	33	35	98
II	7	YM	14	6	7.35	101	45	−0.7	25	26	97
	8	KK	19	7	7.37	89	51	+2.8	29	30	96
	9	HT	16	7	7.36	72	49	+1.6	27	29	93
	10	TY	15	7	7.38	107	44	+0.5	25	27	98
	11	YN	18	8	7.36	100	49	+1.3	27	28	97
III	12	SG	17	8	7.37	109	48	+2.0	27	29	98
	13	YO	14	8	7.33	73	63	+5.0	33	34	93
	14	KK	17	8	7.32	65	66	+5.3	33	35	90
respirator 装着	15	HY	16	8	7.42	106	52	+7.6	33	34	98
	16	YI	19	8	7.34	72	63	+6.2	34	35	93
	17	KN	21	8	7.37	107	45	+1.3	26	27	98
	18	TF	19	8	7.52	138	25	−0.1	20	21	100
	19	YH	24	8	7.38	87	48	+2.2	27	29	96

表6　障害度別の夜間心調律異常

障　害　度	異常なし（例数）	1群（例数）	2群（例数）	3群（例数）	計（例数）
6		3	1		4
7		3	3		6
8			1	3	4
8（Respirator 装着）	2	1		2	5
					19

低心拍と115の頻拍との繰返しが見られて，低心拍は数秒から数分間，頻拍は10〜20秒持続する。この様な pattern は5例見られて，stage 6 1例，7の3例，8の1例であった（表2）。

第3群の pattern は明らかな基本調律が見られないままに，低心拍と頻拍を繰返すものである。図3に示す症例は stage 8 の17才の男子で，毎分約50の低心拍と約120の頻拍との繰返しが見られて，低心拍は10から数分間，頻拍は10秒から20秒間持続する。この様な症例は，総て stage 8 の3例であった（表3）。

以上，stage の進展に伴なう心調律上の特徴は，夜間睡眠中の異常調律であり，stage 6 から7では一過性頻拍，stage 7 から8では，基本調律の上に時々繰返される低心拍と頻拍の繰返し，stage 8 では明らかな基本調律のないまゝに，低心拍と頻拍とを休みなく繰返すという pattern の出現であった。

II）respirator 装着中の心調律の日内変動

第4群としての respirator 装着例は，総て stage 8の5例（症例15は夜間のみの装着）であった。本群の心調律は，体動の少ない昼間の心拍レベルは抑えられる事，夜間睡眠中の異常調律については全く消失した2例，一過性頻拍のみの1例，基本調律がないままに頻拍と低心拍を繰返した2例であるが，頻拍の程度は低くて毎分90程度であった（表4）。

B）各ステージの期外収縮

全症例を通じて期外収縮は覚醒時にはかなりの出現を見たが，睡眠中には軽減ないし消失した。

C）早朝覚醒直後の動脈血ガス濃度

早朝覚醒直後で，離床活動開始までの時刻に行った結果を各群間で比較した（表5）。

ガス分析の項目は PH，PCO_2，PO_2，BE，HCO_3，Total CO_2，O_2Saturation の7項目とした。その結果，PO_2 の明らかな低下例は心調律異常の進展例に多い様に思われるが，他の指標での群間の有意差はない様に思われる。これは10〜20秒間の頻拍時に，過呼吸で血中ガス濃度の補正が行なわれていて，覚醒後の採血法では睡眠中の血中ガス濃度は把握し難いものと思われて，今後，睡眠中の血中ガスのモニタリンが望まれる。

結　語

DMP における心調律の日内変動の特徴は夜間睡眠時での異常調律出現であり，stage の進展と共に増悪複雑化するが，respirator 装着によって，異常調律は消失ないしは軽減する（表6）。この事実より，睡眠中の異常心調律は，呼吸調律の異常によって招来されると考えさせられるが，同時に，睡眠中の異常調律が，就眠直後と覚醒直前に多くみられた事から，心調律異常の発生には迷走神経緊張の関与が考えられ，この条件では呼吸筋の衰弱した本症で，無呼吸を生ずる事は容易に考えられる事である。更には，低心拍と頻拍の繰返しが洞不全症候群でみられるものと異なって，本症での心調律異常は洞性不整脈であり，呼吸不整脈，即ち，長い呼気での呼吸中止による洞性徐脈と，引き続く過呼吸による洞性頻拍との繰返しが考えられて，健常児との夜間心調律との対比と共に，更に呼吸調律との同時記録を行って，本症における心調律と呼吸調律との相関を検討したいと考える（以上）。

文　献

1）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，p. 79, 1985

2）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，p. 152, 1986

3）渋谷統寿，森　秀樹ら：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），昭和61年度研究報告書，p. 124, 1987

4）橋場邦武ら：進行性筋ジストロフィー症の心肺機能と24時間総心拍数の検討，p. 284,

体外式人工呼吸器の効果について

——夜間の経皮酸素飽和度モニターによる検討——

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　網　谷　浩代子[1)]，北　島　　勲[1)]，坂　下　　泉[2)]
[1)] 国立療養所南九州病院神経内科　[2)] 現鹿児島大学第三内科

要　旨

DMD 患者での体外式陰圧人工呼吸器の効果について，経皮酸素飽和度モニターを用いて，desaturation (<90 %) time の10カ月間の推移で検討した。その結果，夜間呼吸器使用時間帯での desaturation time が抑えられており，体外式呼吸器は夜間の desaturation に対してある程度有効であった。しかし従来の陽圧式呼吸器と違い，効果が不確実であった。その要因として，体外式呼吸器使用中の呼吸器との fighting や気道の obstruction が問題であり，今後それらについての検討対策が必要である。

はじめに

我々は昨年度，pulse oxymeter を用いて DMD 患者の夜間の酸素飽和度低下（以下 desaturation）について報告した[1)]。今回は夜間 desaturation に対する体外式陰圧人工呼吸器（以下，呼吸器と略す）の効果について検討した。

対象および方法

対象は当院 DMP 病棟入院中の DMD 患者15例，18～24歳。方法は，21時から翌朝7時までの10時間，pulse oxymeter (Biox III) で経皮酸素飽和度をモニター，記録し，90%未満となった時を有意の desaturation とし，のべ時間で表わした。これを昭和62年1月と11月に施行，その推移について検討した。

また呼吸器使用中の desaturation の要因について，胸郭運動と気流のモニター，胸部レ線などで解析を試みた。

結　果

昭和62年1月に早朝の $PaCO_2$ が 50 Torr 未満であった6例は，全例11月までに呼吸器を要する程の悪化はなく，5例（平均 44 Torr）は10カ月後の11月にも desaturation を殆ど認めず安定していた（図1）。しかし $PaCO_2$ が 49 Torr だった1例は，$PaCO_2$ が 54 Torr に悪化し desaturation time が4分から28分に増加した。

昭和62年1月以降11月までに，呼吸状態悪化のため体外式呼吸器を夜間の一部時間帯に使用するに至った4例（図2）では，早朝の $PaCO_2$ が 50～60 Torr（平均 55 Torr）から10カ月後

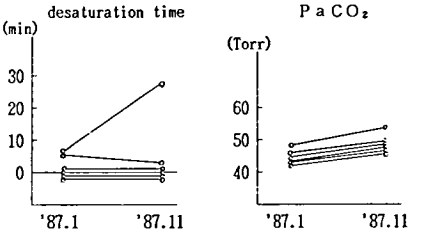


図1　'87. 11 までに呼吸器の適応とならなかった患者（6例）の desaturation time（左）と $PaCO_2$（右）の10カ月間の推移について示す。

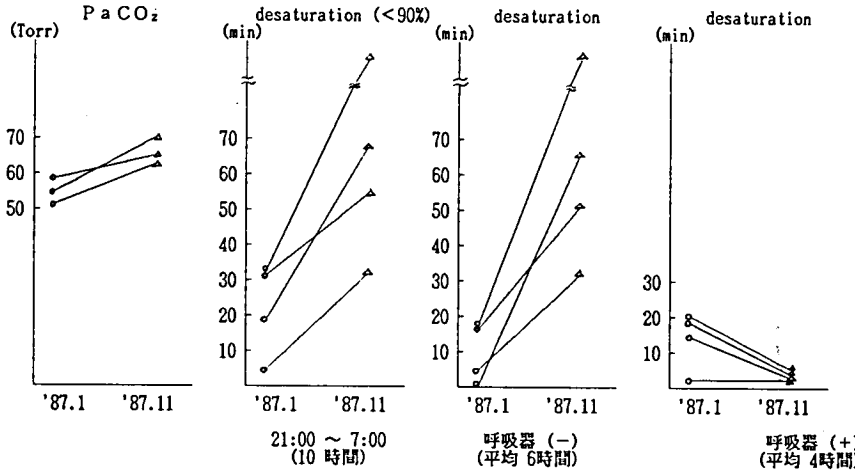


図2 '87. 1 から '87. 11 までの間に夜間の一部時間帯で呼吸器を使用しはじめた4例の推移（○導入前，△一部導入後）。呼吸器非装着時間帯―呼吸器(－)―での desaturation 増加と装着時間帯―呼吸器(＋)―での desaturation の減少を示す。

には 60～70 Torr（平均 63 Torr）と悪化し，夜間の desaturation time は5～32分（平均22分）から，30～170分（平均80分）に増加した。11月の時点での呼吸器装着時間は3.0～5.5時間（平均4時間）で，その時間帯は症例毎に異なっていた。そこで各症例毎に装着時間帯と非装着時間帯を区別し desaturation time を求め，1月の同時間帯のそれとを比較した。非装着時間帯では0～19分（平均11分）から30～170分（平均79分）へ大巾に増加したが，装着時間帯では，2～20分（平均16分）から0～5分（平均1分）に減少し，改善が見られた。尚，呼吸器装着中も自覚的には良く眠れたとのことだった。また体位交換要求の増加もなかった。

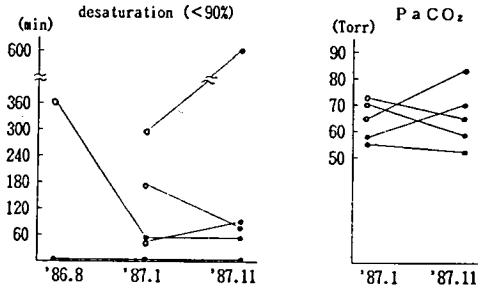


図3 夜間モニタ中の全時間帯で呼吸器を装着している5例の経時的推移（○導入前，●導入後）。

次に，11月現在夜間モニターの全時間帯に呼吸器を装着している5例を調べた（図3）。そのうち2例は昭和62年1月以前より使用開始していた。特に1例は2年以上前からほぼ全日装着したままだが，経過良好である。

この10カ月間に装着を開始した症例は3例

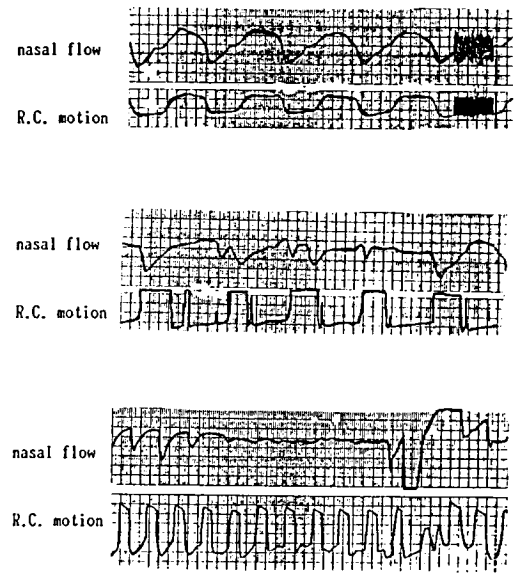
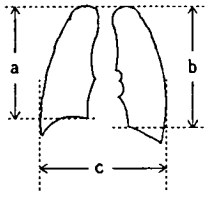


図4 体外式呼吸器使用中の呼吸パターン。上段は有効換気時，中段は呼吸器との不整合（ファイティング）時，最下段は ALS 症例でみられた上気道閉塞による無呼吸を示す。



症　例	吸 － 呼	(mm)
Ⅰ	(a+b)／2	5.5
(コ)	C	1
Ⅱ	(a+b)／2	9
(コ)	C	1
Ⅲ	(a+b)／2	1.5
(コ)	C	2
Ⅳ	(a+b)／2	10
(ポ)	C	10

図5　体外式呼吸器使用中の胸郭運動について吸気時と呼気時の胸部レ線より計測した。
a，b：左右の横隔膜の移動幅（mm），
c　：胸郭横径の変動幅（mm），
コ　：コルセット式，
ポ　：ポンチョ式装着者。

で，そのうち2例ではかなり有効であった。装着開始時点の desaturation time が5時間以上だった1例では，呼吸器使用後もその増加を抑えきれなかった。しかし，この症例は日中は呼吸器を外しており，21時の装着時 SaO_2 は76％で，早朝7時には 86％ と改善が見られた。これは夜間呼吸器使用の効果と思われた。

夜間呼吸器使用の効果が不確実だった症例について，鼻の気流と胸郭運動のモニターで検討した。その結果，desaturation 時，気流の低下だけでなく，胸郭運動の失調もみられ閉塞型の睡眠時無呼吸とは異なっていた（図4）。

図5は呼吸器装着中の胸郭の動きについて吸気時と呼気時に胸部レ線を撮り検討した結果である。呼吸器と特に良くあっていた症例Ⅱ とⅣ は胸郭の動き，特に横隔膜の動きが良かった。

考　察

夜間の desaturation time を経時的にみると $PaCO_2$ が50未満の症例群では10カ月間の悪化は殆ど無かった。50以上の群では著明に悪化したが，呼吸器装着中は desaturation が抑えられていた。この事実より体外式呼吸器の有用性が実証された。しかし従来の陽圧式の呼吸器に比し，その効果が不確実な場合が見られた。その原因として，従来上気道の閉塞が知られているが，胸郭運動のモニターによって，呼吸器との fighting も問題であることが分かった。我々はこの問題に対し酸素吸入や安定剤投与の併用を試み，良い結果が得られている。この点については更に症例を重ねて後日報告したい。また呼吸器装着中の胸郭運動に就いて，胸部レ線を用いて検討し，横隔膜の運動が重要であることが分かった。これはコルセット作成時に留意すべき事と思われる。またこのように胸部レ線で患者と呼吸器およびコルセットとの maching を検討することは有用と思われた。

文　献

1）福永秀敏，坂下　泉ら：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，昭和61年度西谷班研究報告書，113-116，1987

筋収縮時の疲労感覚と筋交感神経活動

班　員　間　野　忠　明
名古屋大学環境医学研究所第6部門

共同研究者　斉　藤　　満，岩　瀬　　敏
名古屋大学環境医学研究所第6部門

要　旨

筋の随意収縮における交感神経の役割を明らかにする目的で，静的随意掌握運動に対する筋交感神経活動の基本的な反応を健常成人において観察した。筋交感神経活動は筋収縮張力の増大に伴い高まり，一定の筋収縮張力の発揮に際しては，活動筋の疲労感覚の上昇に伴い高まった。これに対し，高い筋収縮張力から随意的に張力を低下すると，筋交感神経活動は一過性に減少した。本結果から，筋の随意収縮時における筋交感神経活動の亢進とその持続には，筋内の化学受容器からの求心性入力による反射性亢進と共に，活動筋の疲労に拮抗するための上位中枢からの運動努力（下行性活動）が関与すると思われる。筋交感神経活動は，血圧，筋血流，筋収縮張力，代謝などの調節作用により，筋運動の遂行を支援する重要な働きをなすと考えられる。

はじめに

骨格筋支配の交感神経（筋交感神経）は，筋血管だけでなく，錘外筋，錘内筋にも終末を形成し[1]，循環調節だけでなく，運動の調節[2]，あるいは筋線維細胞膜の機能的調節にも関係することが示唆され[3)4)]，筋ジストロフィー症の病態にも交感神経系が関与する可能性が考えられる。我々は，先に，微小神経電図法を用いて観察した筋緊張性ジストロフィー症例の筋交感神経活動が，健常者に比し，安静時に高い傾向にあるが，その起立負荷に対する反応性は健常者と同様に観察されることを報告した[5]。筋緊張性ジストロフィー症例において安静時の筋交感神経活動が亢進する機序はまだ明らかでないが，その一つには，筋緊張の変化が関係する可能性も考えられる。さらに，筋緊張性ジストロフィー症例では，随意運動時における易疲労性が観察されるだけでなく，運動能自体が著しく低下する。交感神経活動が運動機能の促進作用や，抗疲労作用を示すことは古くから報告され[6]，また，筋ジストロフィー症の発症に対しても何等かの影響を及ぼすことが示唆されている[7]。しかし，骨格筋に及ぼす交感神経のこれらの直接的な関係については殆ど明らかにされていない。本研究では，筋ジストロフィー症例の随意運動に対する筋交感神経活動の役割を理解するため，その基礎資料を得る目的で，まず，健常人において，随意運動時において，筋交感神経活動がどのような反応を示すかを検索した。

対象と方法

臨床的に異常のみられない健康な男子大学生を対象とし，事前に十分な説明を行ない，了承を得た後，下記の測定を行なった。

ベッド上で仰臥位を取らせ，膝窩部において，先端直径約1 μm，インピーダンス3〜5 MΩのタングステン微小電極を無麻酔・経皮的に脛骨神経束内に刺入し，下腿三頭筋支配の交感神経活動を導出した。

こ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，掌握張力，前腕筋電図と

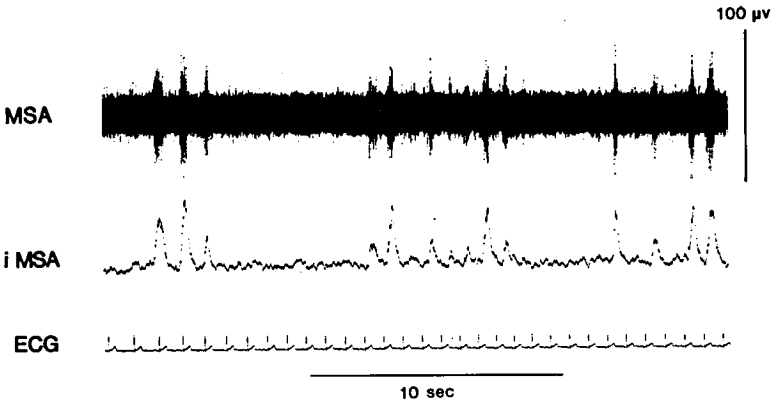


図1　筋交感神経活動原波形，全波整流積分波形及び心電図。

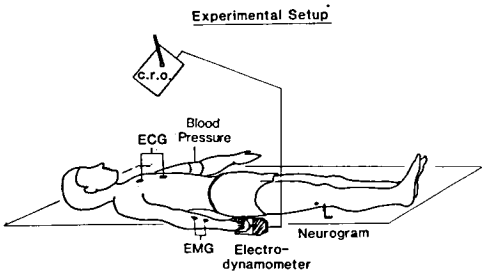


図2　測定時の姿勢と測定項目。
c. r. o.　：オシロスコープ，
ECG　：心電図，
EMG　：筋電図，
Neurogram：筋交感神経活動。

表1　活動筋疲労感覚（きつさ感覚）評定基準

10	
9	疲れの限界である
8	
7	非常に疲れた
6	
5	かなり疲れた
4	
3	疲れた
2	
1	疲れを感じる
0.5	
0	疲れがない

共に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測定，記録した。

筋交感神経活動は，全波整流積分波形（時定数0.1秒）としてペンレコーダに記録，波形のピークを数え，1分間のバースト発射数（MSA-BR）として，定量的に表した（図1）。

負荷運動は，静的随意掌握運動とし，背臥位にて電気式握力計の出力をオシロスコープでモニターしながら，定められた張力を発揮させた（図2）。なお，測定時の張力は，同様の姿勢であらかじめ測定した随意最大握力の相対値（%MVC）で表わした。

静的掌握運動に対する筋交感神経活動の反応を次の3種類について観察した。

1）異なる筋収縮張力に対する筋交感神経活動の比較

随意最大握力の10, 30及び45%の張力を2分間持続した際の筋交感神経活動を比較した。

2）一定張力を維持した際の筋疲労感覚と筋交感神経活動の関係

随意最大握力の20～25%の張力を維持できなくなるまで発揮した際の活動筋疲労感覚を0～10の12段階（表1）で評定させ，定められた張力を維持できなくなるまで30秒毎に口頭で報告させた，同時にこの時の筋交感神経活動のバースト発射数を30秒毎に分析し，疲労感覚と筋交感神経活動との関係を解析した。

3）随意的に掌握張力を変化させた際の筋交感神経活動の反応

40% MVC の張力を1分間維持した後，20% MVC 張力を1分間持続した際の筋交感神経活動のバースト発射数の変化を観察した。

結　果

1）異なる筋収縮張力に対する筋交感神経活動の比較

最大張力の10, 30, 45％の張力を2分間持続した際の2分間の平均MSA-BRを7名の平均値と標準偏差で図3に示す。筋収縮張力が高くなるに従い，平均 MSA-BR は高まった。

2）一定張力を維持した際の筋疲労感覚と筋交感神経活動の関係

図4に 20％ MVC の張力を維持できなくなるまで掌握運動を行った際の心拍数，血圧，筋疲労感覚，筋交感神経活動変化の一例を示す。定められた張力を維持できなくなるまで掌握運動を維持する状態では，時間の経過に伴い活動筋の疲労感覚は高まり，同時に筋交感神経活動も高まった。血圧も筋交感神経活動とほぼ同様に上昇したが，心拍数の増加は僅かであった。

図5に示すごとく，筋疲労感覚と筋交感神経活動との間には有意の関係が成立した。

3）随意的に掌握張力を変化させた際の筋交感神経活動の反応

筋収縮張力を随意的に40から20％ MVC に変化させた際の張力，心拍数，前腕筋電図とその積分値，及び筋交感神経活動変化の一例を図

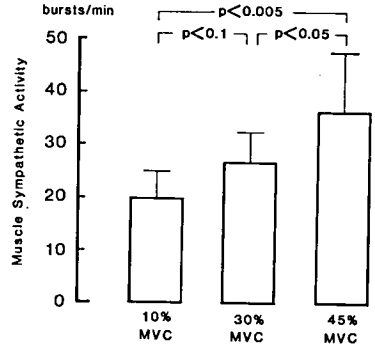


図3 最大握力の10, 30, 45％張力を2分間発揮した際の筋交感神経活動の平均バースト発射数の比較。
7名の平均値と標準偏差を示す。

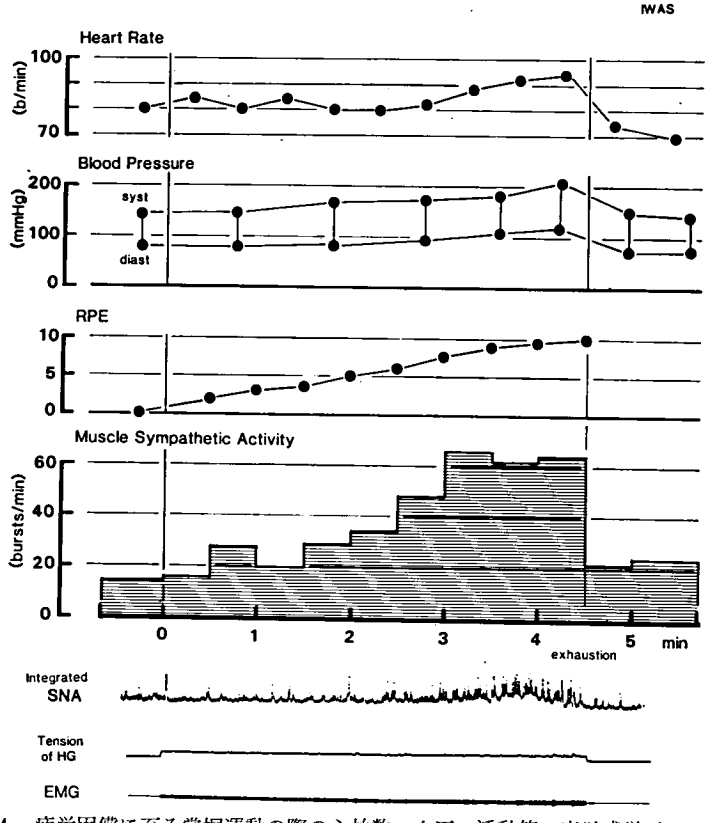


図4 疲労困憊に至る掌握運動の際の心拍数，血圧，活動筋の疲労感覚（RPE）及び筋交感神経活動の一例。下段の図は上図に対応した筋交感神経活動積分波形(Integrated SNA)，掌握張力（Tension of HG)，前腕筋電図（EMG）の測定記録を示す。

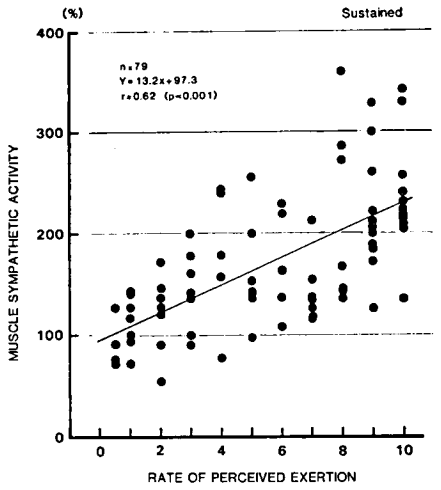


図5 活動筋の疲労感覚と筋交感神経活動との関係。筋交感神経活動は掌握運動前の安静値を基準として変化率（%）で示す。

6に，MSA-BR の変化を8名の平均値として図7に示す。MSA-BR は運動の開始から高まったが，張力を随意的に低下させると MSA-BR は一過性に減少した。この後，筋交感神経活動は再び高まったが，最初の 40% MVC 張力発揮の1分目の MSA-BR 値にまでには達しなかった。

考　察

筋収縮に伴い筋交感神経活動が亢進する原因の一つには活動筋内の化学受容器からの求心性入力の増加が挙げられている[8)9)]。筋収縮張力の上昇に伴い MSA-BR の高まった原因の一つには，筋収縮張力に上昇に伴い活動筋の代謝が高まったためと考えられる。また，筋収縮張力の上昇は活動筋内圧を高め血管を機械的に閉塞

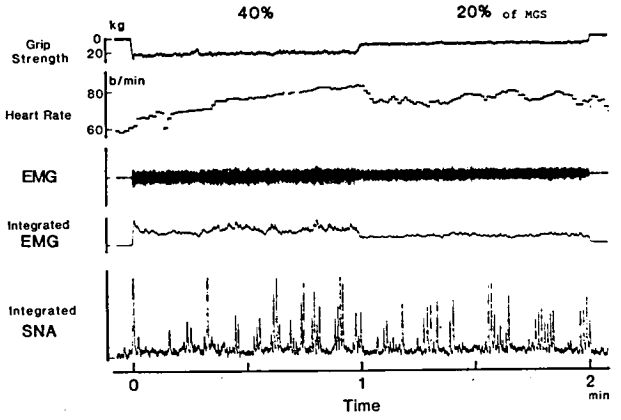


図6 掌握張力を 40% MVC から 20% MVC に低下した際の掌握張力，心拍数，前腕筋電図，筋電図積分波形および筋交感神経活動変化の一例。

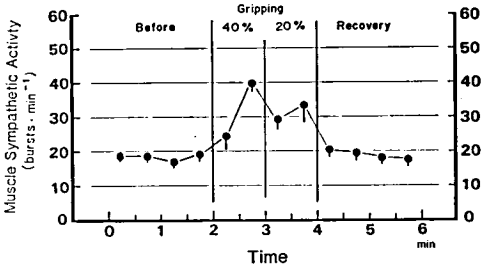


図7 掌握張力を 40% MVC から 20% MVC に変化した際の筋交感神経活動の変化（10名の平均値で示す）。

し，血流量の低下をもたらす。このことは活動筋での代謝産物の蓄積を高める原因となり，筋内の化学受容器を刺激する要因となる。

本研究では，20～25% MVC の比較的低い張力ではあるが，一定張力の持続に伴い MSA-BR が高まり，筋の疲労感覚と正の相関関係を示した。筋の疲労感覚は，末梢の各種感覚受容器からの求心性活動によって感知されると考えられるため，筋疲労感覚の増大には，末梢感覚受容器からの求心性入力の増加が関係したと考えられる。ここでは一定の張力を負荷したことか

ら，筋紡錘や Golgi 腱器官からの求心性線維であるⅠ群及びⅡ群線維の活動は運動中，一定と仮定できる。したがって，筋疲労感覚亢進の主たる原因はより小径のⅢ群またはⅣ群求心線維活動の増加が関係したと推察できる。しかしながら，3）の結果において，筋収縮張力を随意的に変化させた際には一過性に筋交感神経活動が低下し，しかもこの反応が極めて速やかに引き起こされたことから，運動中の高い筋交感神経活動の維持には上位中枢からの持続的な下行性活動と共にⅠ・Ⅱ群線維の活動も関係するかも知れない[10]。しかし，この可能性についてはさらに検討を要する。

定められた張力の維持に伴う疲労感覚の増大は，末梢の疲労に拮抗する上位中枢，とくに大脳皮質レベルでの運動努力を意味するから，疲労感覚の増大は，運動努力の増大と同義と考えられる。したがって，随意的な筋収縮運動の際の筋交感神経活動の増加とその維持には末梢感覚受容器からの求心性活動の増加とともに，皮質からの運動努力が重要な役割を果すと考えられる。

まとめ

健常成人において静的筋収縮時の筋交感神経活動を微小神経電図法により観察し，同時に活動筋の疲労感覚を分析した。この結果，随意筋収縮により，筋交感神経活動は高まるが，これが疲労感覚，すなわち，運動努力と密接な関係にあることが明らかとなった。この筋交感神経活動の亢進及び持続には，筋内の感覚受容器からの神経活動の増加とともに上位中枢からの下行性神経活動が重要な役割を果すと考えられる。

これらの結果を踏まえ，筋ジストロフィー症例の随意筋収縮時における筋交感神経活動と疲労感覚との関係を検索して，本症と交感神経系の機能変化との関連をより明確にしたい。

文　献

1）Barker D and Saito M: Autonomic innervation of receptors and muscle fibers in cat skeletal muscle. Proc. R. Soc. Lond. B 121, 317, 1981

2）間野忠明：運動の神経制御．総合臨床 **36**; 1891, 1987

3）Akaike N., Oomura Y et al: Na-pump regulation by autonomic nervous system in hypokalemic rat skeletal muscle. In Emotions, Ed. Y. Oomura. Karger Tokyo, 313, 1986

4）大村　裕，赤池紀生，片渕俊彦ら：視床下部―自律神経を介する Na-K 能動輸送の解析，神経難病の発症機序(Ⅱ)，昭和60年度研究業績集，豊倉康夫編，456, 1986

5）間野忠明：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―．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61年度報告書，302, 1987

6）Orbeli LA: Die Sympathetische Innervation der Skeletmuskeln. Izv. Petrog. Nauch. Inst. PF. Lesgafta, **6**; 187, 1923

7）沖中重雄，中尾喜久，古川政己：進行性筋ジストロフィー症，自律神経と臨床，第6版，170, 1964

8）Horeyseck G and Jänig W: Reflexes in postganglionic fibers within skin and muscle nerves after noxious stimulation of skin. Exp. Brain. Res. **20**; 125, 1974

9）Mark AL, Victor RG: et al: Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. Circ. Res. **57**; 461, 1985

10）Sato A and Schmidt RF: Somatosympathetic reflexes: afferent fibers. central pathways, discharge characteristics. Physiol. Rev. **53**; 916, 1973

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——

班　員　姜　　進
国立療養所刀根山病院神経内科
共同研究者　階　堂　三砂子[1)]，塚　本　美　文[1)]
槇　永　剛　一[1)]，近　藤　祥　伸[2)]
[1)] 国立療養所刀根山病院神経内科　[2)] 国立療養所刀根山病院薬剤科

要　旨

筋緊張性ジストロフィー症（MyD）患者に45度 head-up tilting の負荷を与え，その際の交感神経活動を血漿 norepinephrine（NE）濃度を指標に評価し，MyD 病態への交感神経系の関与を検討した。対象は運動機能障害度が軽度な男性 MyD 患者11名で，対照としてほぼ age-match させた健常男性8名を検索した。対照群では傾斜直後から血漿 NE 濃度，拡張期血圧・平均血圧は速やかに上昇し，臥位に戻すといずれも速やかに baseline に下降した。ところが，MyD 群では傾斜直後から血漿 NE 濃度は対照群に比し高値で，傾斜45分後では $p < 0.05$ で有意に高かったが，拡張期血圧・平均血圧の傾斜後の上昇は対照群に比し明らかに遅延しており，NE に対する末梢血管の反応性低下を示した。交感神経節後神経と標的器官（末梢血管）の間における伝達障害を示唆しており，末梢血管 α 受容体レベルの機能異常が想定される。

目　的

1986年，間野ら[1)]は筋緊張性ジストロフィー症（myotonic dystrophy, 以下 MyD と略）において交感神経節後線維レベルの機能異常が存在しうることを微小神経電図法を用いて示した。今回，われわれは血漿ノルエピネフリン（norepinephrine, 以下 NE と略）濃度を指標として，MyD 患者における安静臥位および傾斜負荷時の交感神経活動を観察し，興味ある知見を得たので報告する。

方　法

対象は検査時年令が36歳から57歳（平均年令43.7歳）の MyD 男性患者11名で，罹病期間は2年10カ月から29年（平均13年3カ月）であった（表1）。全例が起立時のめまいや失神の既往はなく，運動機能障害度も手すりをもてば階段昇降が可能で軽度であった。高血圧症，心不全，重篤な不整脈を呈した患者はなかった。検査当時の服薬内容については，diphenylhydantoin（1日量 200～300 mg）3例，CoQ_{10}（1日量 30 mg）6例，diphenylhydantoin（250 mg）と CoQ_{10}（30 mg）の併用1名，服薬なし1名であり，交感神経系に影響を及ぼしうる薬剤を投与された患者はなかった。対照として，36歳から58歳（平均年令46.3歳）のほぼ age-match させた健常男性8名を調べた。

傾斜負荷試験に先立ち，MyD 患者および健常者に目的・意義について充分説明し，承諾を得たのち試験を実施した。

傾斜負荷試験；試験は当日朝絶食させ，午前中に行った。被験者に電動式 tilt table 上で20分間仰臥位で安静をとらせた後，毎秒1度の速度で tilt table を傾斜させ，45度傾斜位で45分

表1 対象患者

Patient No.	Sex and Age (y)	Duration of Symptoms (y, m)	Orthostatic Symptoms*	Family History
1	M, 36	8	−	+
2	M, 37	19	−	−
3	M, 37	17	−	+
4	M, 39	2, 10	−	+
5	M, 40	3, 8	−	+
6	M, 40	29	−	−
7	M, 43	13	−	+
8	M, 45	15	−	+
9	M, 47	18	−	+
10	M, 50	10	−	−
11	M, 57	10	−	+

*Dizziness or fainting with standing

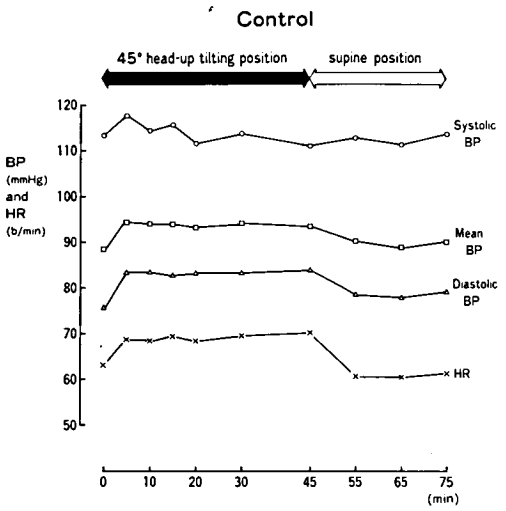


図1 傾斜負荷中の血圧，心拍数の変化（対照群）

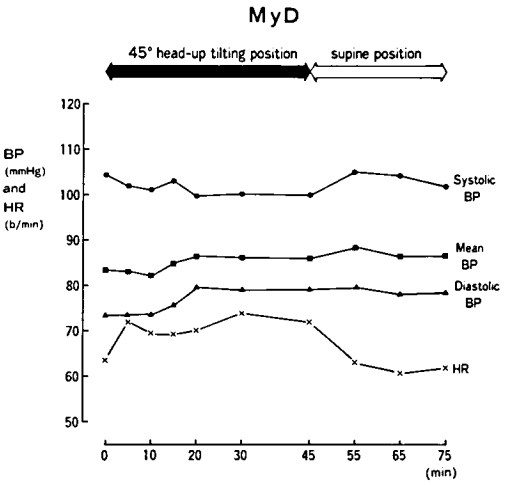


図2 傾斜負荷中の血圧，心拍数の変化（MyD 群）

間被験者を保持し，その後再び tilt table を水平位に戻し，30分間被験者に仰臥位をとらせた。心拍数および血圧は経時的に測定した。血液は試験開始20分前に前腕静脈に挿入したヘパリン処置のカテーテルから経時的に採取し，血漿 NE は HPLC に高感度 ECD を組み合わせた系で測定した。

結　果

図1は健常男性8名の収縮期，拡張期および平均血圧，心拍数の平均値を経時的に示したものである。平均血圧は収縮期血圧と拡張期血圧の差の3分の1に拡張期血圧を加えて算出した。心拍数の baseline は 63.1/分 であるが，傾斜5分後には 68.6/分 で速やかに増加し，ほぼ plateau に達し，仰臥位に戻した後は速やかに元の baseline に戻った。血圧については，収縮期血圧は一定の傾向はみられないが，拡張期血圧，平均血圧は一定の傾向を示した。平均血圧についてみると，baseline では 88.5 mmHg であるが，傾斜5分後では 94.8 mmHg でほぼ plateau に達し傾斜中は一定であり，仰臥

表2　安静時および傾斜負荷時の血漿 nornephirine 濃度

Plasma Norepinephrine (ng/ml)

Case No.	45° head-up tilting position						supine position			
	0′	5′	10′	15′	20′	30′	45′	55′	65′	75′
1	0.112	0.217	0.238	0.221	0.235	0.294	0.346	0.176	0.164	0.178
2	0.243	0.384	0.451	0.478	0.524	0.585	0.621	0.258	0.256	0.256
3	0.237	0.457	0.441	0.512	0.444	0.448	0.434	0.254	0.260	0.291
4	0.170	0.251	0.289	0.256	0.312	0.288	0.300	0.193	0.184	0.185
5	0.103	0.259	0.283	0.280	0.286	0.289	0.335	0.109	0.108	0.118
6	0.262	0.386	0.458	0.473	0.497	0.503	0.525	0.333	0.339	0.342
7	0.228	0.592	0.635	0.619	0.582	0.673	0.684	0.283	0.269	0.318
8	0.273	0.480	0.547	0.594	0.550	0.585	0.602	0.280	0.311	0.295
9	0.310	0.522	0.614	0.599	0.632	0.694	0.697	0.307	0.320	0.337
10	0.285	0.423	0.474	0.480	0.497	0.523	0.601	0.329	0.388	0.330
11	0.499	0.706	0.688	0.883	0.808	0.822	0.833	0.539	0.474	0.463
mean	0.248	0.425	0.465	0.490	0.488	0.518	0.543	0.278	0.279	0.283
SD	0.107	0.150	0.150	0.191	0.166	0.178	0.172	0.110	0.104	0.095
Control (8)										
mean	0.224	0.380	0.388	0.409	0.396	0.400	0.392	0.237	0.234	0.243
SD	0.061	0.124	0.128	0.125	0.134	0.124	0.123	0.063	0.062	0.063

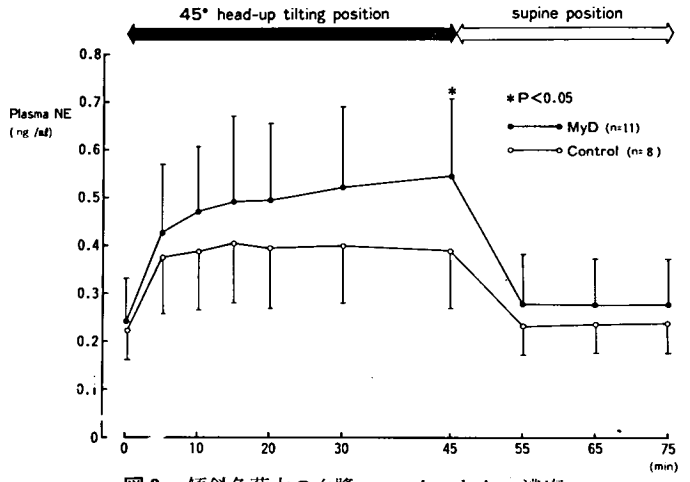


図3　傾斜負荷中の血漿 norepinephrine 濃度

位に戻すと速やかに元のレベルに下降した。健常者では傾斜負荷に対する末梢血管の反応は拡張期血圧や平均血圧に忠実に反映されていることを示すものである。

MyD 群について傾斜負荷中の血圧，心拍数の経時的変化をみたのが図2である。心拍数の baseline は 63.7/分 であるが，傾斜負荷5分後では 72.2/分 で対照群同様，速やかに増加し，仰臥位に戻すと速やかに減少した。ところが血圧についてみると，拡張期血圧や平均血圧が上昇するのは傾斜15分後で対照群より遅れており，さらに仰臥位に戻した後も，拡張期血圧や平均血圧は baseline に戻ることなく，血圧上昇はしばらく続いており，対照群とは明らかに異なる pattern を呈した。

血漿 NE 濃度に関する成績を表2に示す。

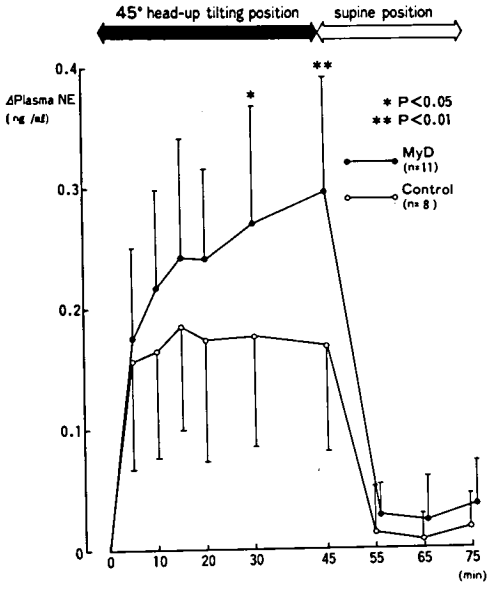


図4 傾斜負荷各時期における血漿 norepinephrine の変化量

対照群8名の baseline の血漿 NE 濃度は 0.224±0.061 ng/ml であった。傾斜5分後の血漿 NE 濃度は 0.380±0.124 ng/ml で速やかに plateau に近づき，仰臥位に戻すと 0.237±0.063 ng/ml となりほぼ baseline まで下降しており，血漿 NE 濃度をみる限り傾斜負荷中の交感神経活動はほぼ一定であることを物語っている。

一方，MyD 群では baseline の血漿 NE 濃度は 0.248±0.107 ng/ml で対照群に比し若干高値であり，傾斜後は対照群よりも上昇し，症例3，4，11を除き8例では傾斜45分後に血漿 NE 濃度は頂値をとった。

図3は MyD 群，対照群の血漿 NE 濃度の平均値 ±SD を経時的に図示したものである。傾斜45分後において $p<0.05$ で MyD 群の方が有意に高値であった。

仰臥位安静時（baseline）の血漿 NE 濃度を基準値とし，傾斜負荷中の各時期における血漿 NE 濃度の変化量をみたのが図4である。傾斜30分後では $p<0.05$ で，傾斜45分後では $p<0.01$ で，MyD 群で血漿 NE 濃度は有意に増量していた。

傾斜負荷試験中に trouble はみられず，45度は安全な傾斜角度であった。

考　察

仰臥位から head-up tilting position あるいは upright position に体位変換したとき，心臓より下位の部分に血液の pooling がおこり，心臓への静脈還流の減少，さらには心拍出量の減少を来たす。そして carotid sinus や aortic arch に存する baroreceptor が刺激され，舌咽神経や迷走神経を介して延髄の vasomotor center に興奮が伝わり，遠心性の vagal influence が抑制される一方，遠心性の sympathetic influence が活性化される。遠心性の sympathetic influence の活性化は交感神経節後神経末端から NE を分泌させ，末梢血管の収縮をもたらし，拡張期血圧や平均血圧を維持，時には上昇させ心臓への静脈還流の改善，心拍出量の維持につながる。健常者では以上のような一連の機構が作動し，循環動態が保持されている。ところが MyD 群では体位変換後，遠心性の sympathetic influence の活性化がおこり，対照の健常人に比較し NE 分泌が亢進しているにもかかわらず，拡張期血圧や平均血圧の上昇が遅れるなど NE の標的器官である末梢血管の反応性低下を示した。交感神経節後神経と標的器官（末梢血管）の間における伝達障害を示唆する成績である。末梢血管 α 受容体レベルの障害が考えられるが，今後の検討課題にしたい。間野ら[1] は head-up tilting に対する筋交感神経活動の反応性については，同年令の健常人との間に差異を認めておらず，今回のわれわれの成績と一致しないが，これは用いた交感神経活動の指標が異なったことによるのであろう。

文　献

1）間野忠明，岩瀬　敏ら：筋緊張性ジストロフィー症における交感神経活動―微小神経筋電図法による解析，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，302，1987

長期観察を行った DMD 患者の咬合変化について

班　員　秋　元　義　已
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
鈴木尚英，天野昌子，金野吉晃
佐藤勤一，佐藤ひとみ，中野錦吾
猪股恵美子，斉藤祐一，永井雅純
永野弘之，岡田あゆみ，加地以子
小早川志津子，森岡　尚
岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座

要　旨

咀嚼筋群に現われる病変に伴う機能障害が，歯顎顔面頭蓋の成長に及ぼす影響について累年的に検討してきた。

その結果，咀嚼筋筋電図で判定される下顎運動機能の低下と，顎骨形態のうち下顎角の開大との間に，一方，舌の増大と歯列の側方拡大との間に比較的高い関連性が認められた。さらに，歯軸の唇側傾斜と，前歯被蓋の減少あるいは開咬との間に関連性が認められた。

長期観察の可能であった12症例を通して，顎顔面部の機能と形態との関連がある程度裏づけられたものと考えられる。

はじめに

DMD 患者では四肢筋と同様の障害が咀嚼筋を含む口腔周囲筋にも及ぶ所見が認められている[1~11]。

本研究は，発達期における咀嚼筋群の機能障害が，歯顎顔面頭蓋の成長にどのような影響を及ぼすのかについて累年的に検討を行ったものである。

方　法

対象は，昭和51年から61年まで国立療養所岩木病院に入院中の DMD 患者のうち，とくに発達期にかけて5年以上継続して資料の得られた12名（初診時年齢6～19歳）である。

歯顎顔面の形態は，頭部X線規格写真と口腔模型を用い通法に従い分析した。咀嚼筋機能の分析には咀嚼筋表面筋電図を用いた。

結　果

資料を得た12症例の筋機能の変化と歯顎顔面形態の変化は，ほぼ同様の経過を示していたが，中でも特徴的と思われる2症例を呈示する。

第1例は，6歳9カ月から14歳8カ月まで経過観察を行った男児である。初診時の顔貌では，咬筋の仮性肥大は，まだ認められない。口腔内写真に見られるように，永久歯咬合への交代期で右側の中切歯は萌出中で，前歯部は正常被蓋を呈している。14歳8カ月時の顔貌では，頬部の膨隆が認められ，咬筋の仮性肥大を伺わせる。舌も大きい傾向を示すと思われ，永久歯咬合は完成しているが，前歯部は開咬の状態で，歯列の側方への拡大も認められる。また上下歯列の間から舌が溢出しており，この点からも舌の肥大があることが認められる（図1）。

頭部X線規格写真の所見からは，前歯歯軸は唇側に傾斜しているため，前歯被蓋が浅いこ

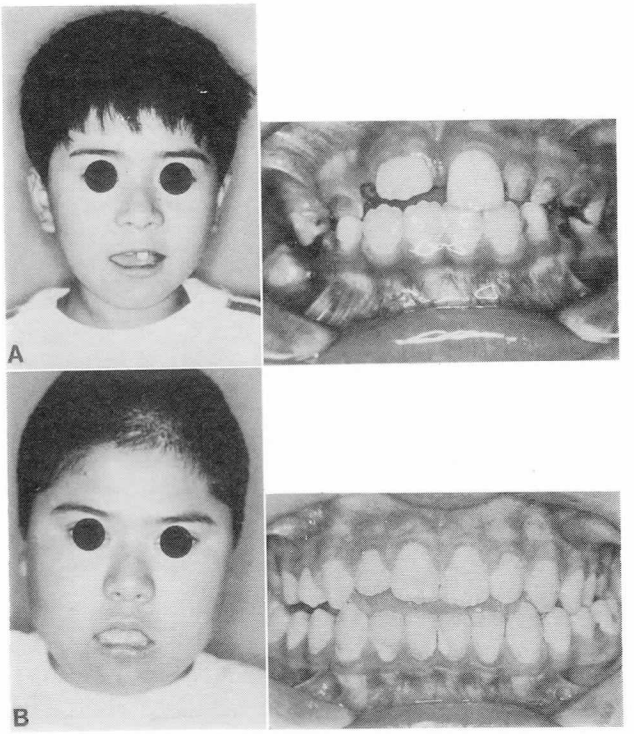


図1　症例1　A：6歳9カ月，　B：14歳8カ月

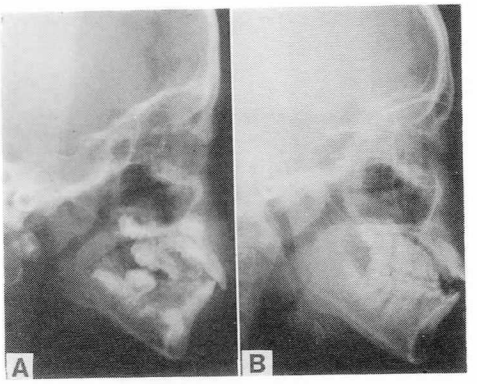


図2　症例1の頭部X線規格写真　A：6歳9カ月，B：14歳8カ月

と，また，下顎角はわずかに開大する傾向が見られ，顎骨の形態変化は歯槽部に止まらず，顎骨全体に及んでいることが認められる（図2）。

第2例は，14歳3カ月から20歳4カ月まで経過観察を行った男児である。初診時すでに口腔内は開咬状態である。20歳4カ月時の顔貌では，咬筋の仮性肥大が認められる。14歳時に比べて開咬の度合が強くなってきており，また歯列の側方への拡大に伴い歯間空隙も拡大してきている（図3）。頭部X線規格写真の所見からは，第1例同様，前歯歯軸の唇側傾斜と，浅い前歯被蓋が見られる。また，下顎角はわずかに開大する傾向にあり，形態変化はこの例でも，顎骨全体に及んでいることが認められた（図4）。

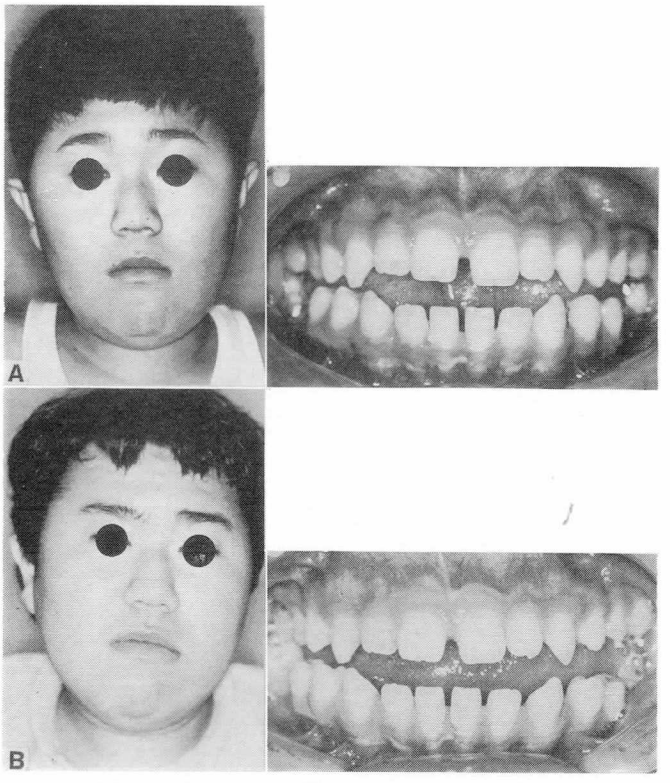


図3　症例2　A：14歳3カ月，B：20歳4カ月

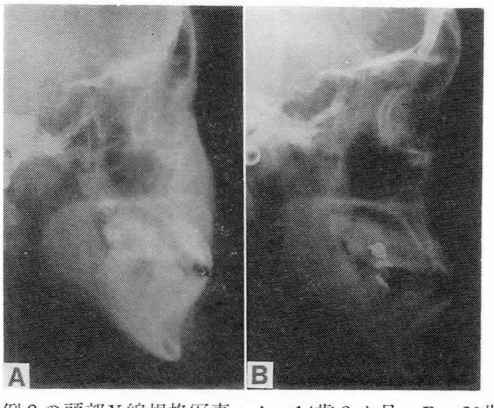


図4　症例2の頭部X線規格写真　A：14歳3カ月，B：20歳4カ月

考察とまとめ

以上の2症例に見られる機能と形態の変化の中から，筋ジストロフィー患者に特に現われ易い項目の経時的変化を図5に示す。これら2症例では，下顎角の開大，前歯の唇側傾斜，歯列の側方への拡大，舌の大きさなどに殆ど共通した変化が認められる。一方，このような形態変化の直接的な原因と考えられる咀嚼筋群の機能変化を咬筋表面筋電図のパワースペクトラム分析でみると，ピーク周波数帯の低下が認められた。また，2症例の比較ではあるが，これらの変化は，第1例より高い年齢の第2例に顕著に現われており，筋機能の低下の影響が加齢とと

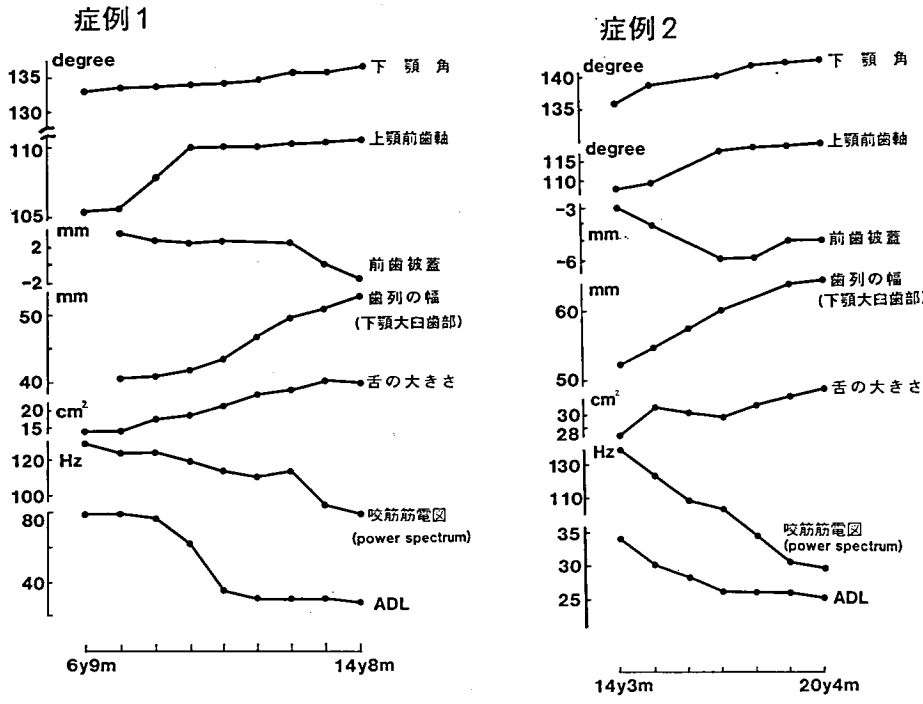


図5 咬合系の機能と形態に現われた加齢変化

表1 計測項目間の積率相関

	A 1	A 2	A 3	A 4	A 5	A 6	A 7
A 1	1.000					*	
A 2	0.055	1.000	*				*
A 3	−0.252	−0.601	1.000				
A 4	0.058	0.018	−0.138	1.000	*		
A 5	−0.049	0.503	−0.159	0.664	1.000		**
A 6	0.589	0.097	−0.218	0.227	0.170	1.000	
A 7	0.144	−0.668	0.229	−0.477	−0.890	−0.129	1.000

*: $p<0.05$　　**: $p<0.01$

A 1: 下顎角の開大　　A 2: 前歯歯軸の唇側傾斜
A 3: 前歯被蓋の減少　　A 4: 歯列の側方拡大
A 5: 舌の増大　　A 6: 咀嚼筋機能の低下
A 7: ADL の減少

もに強く現われてくることが示唆される。さらに，ADL の低下から見ると，この機能変化は，全身的にも現われていると解釈される。

これらの機能と形態の関係を12例について，形態計測，筋電図など7項目の分析結果から得た変化量の相関行列は表1に示す通りである。咀嚼筋機能の低下（A6）と下顎角（A1）との間に，また，舌の増大（A5）と歯列の側方拡大（A4）との間に比較的高い関連性が認められた。さらに，歯軸の唇側傾斜（A2）と前歯被蓋の減少（A3）すなわち咬合が浅くなることとの間に関連性が認められ，長期観察の可能であった12症例を通して，先に述べた機能と形態との関連がある程度裏づけられるものと考えられる。

文　献

1）森山武雄，石川富士郎ら：進行性筋ジストロフィー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，岩手医大歯誌，**7**；194-202, 1982

5）秋元義巳，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，347-352, 1984

6）三浦廣行，亀谷哲也ら：Duchenne 型筋ジストロフィー症患者における咀嚼筋に関する研究，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，亀谷哲也ら：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）秋元義巳，石川富士郎ら：DMD 患者の筋収縮機構の検討—誘発筋電図法による考察—，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）秋元義巳，石川富士郎ら：DMD 患者の咀嚼筋機能に関する研究—誘発筋電図でみた筋収縮機構の機能低下について—，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61年度研究報告書，210-213, 1986

11）三浦廣行：Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者における咀嚼筋機能，並びにその累年変化に関する研究，岩手医誌，**40**：4号掲載予定，1988

Ⅲ.治療

A. 評価法の開発

プロジェクト研究Ⅲ　治　療
Ⅲ-A　評価法の開発

筋ジストロフィー症患者のデータ・ベースの活用

班　員　井　形　昭　弘
鹿児島大学

共同研究者　福　永　秀　敏[1]，松　家　　豊[2]
福　山　幸　夫[3]，石　塚　隆　男[4]

[1] 国立療養所南九州病院神経内科　[2] 国立療養所徳島病院　[3] 東京女子医科大学小児科
[4] 医療情報システム開発センター

要　旨

昭和59年度より全国の筋ジス病棟に入院中のDuchenne 型筋ジストロフィー症患者を主対象として，データベースの構築を企画してきた。62年度は，62年1月より開始された各施設の調査票をもとに，医療情報システム開発センターで集計された結果の一部を提示する。なおデータの出力内容は，(1)月報出力，(2)随時検索，(3)年報出力，(4)各施設間データ集計，解析出力などを考えている。

はじめに

我々は昭和59年度より全国27個所の国立療養所筋ジス病棟に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー症患者を主対象として，患者カルテを基にしたデータベースの構築を企画した。そして61年度にデータベースの基になる基礎調査票及び経過調査票を完成させ，62年1月より全国の筋ジス施設で調査票の記載が開始され，医療情報システム開発センターでその集計，分析がなされつつある。今年度は調査票の記載やデータベースの活用に伴う諸問題と全体統計（年報）の一部について報告する。また63年2月に開催されたデータベースに関する検討会（於鹿児島）の意見も追加した。

I. 実施に際しての問題点

1．調査票のなかで不明確な項目や追加要望項目については63年度の新しい調査票で改訂を行う。

2．この調査票は全国の27筋ジス施設での実施をめざしている。現在登録件数は基礎調査票，373例，経過調査票，276例（62年11月現在）である。

3．参加各施設へのデータの還元は重要な課題であり，順次実施していく。そのうち，自施設のデータに関しては入力項目の随時検索は自由であるが，多施設間に及ぶデータの集計，解析出力は原則的には入力した施設の諒解を必要とする。この点に関しては尚検討中である。

II. データの出力内容（案）

1．月報出力

(1)　経過調査票対象患者一覧表。既に基礎調査票が登録されている各施設の生存患者について，誕生月及びその半年後の前月に出力し各施設に送付する。主な出力項目は，患者番号（カルテ番号），性別，年齢，前回治療内容である。

(2)　患者別月別検査結果一覧表。データベースに蓄積された患者の全検査結果について，時系的な推移を把握することを目的として出力する。

2．随時検索

検索範囲は，自施設のデータに限定し大半の入力項目について条件検索を可能とする。検索は依頼票の送付により行うものとし，検索した結果は患者リスト，クロス集計表，及びフロッ

表1　生活様式別年齢階級別患者数

生活様式区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総計	777	0	0	0	4	6	50	244	246	149	46	6	26
1. たたみ	22	0	0	0	2	3	1	0	11	5	0	0	0
2. ベッド	340	0	0	0	0	1	21	97	105	72	26	4	14
3. ずり這い	25	0	0	0	0	0	0	12	11	2	0	0	0
4. 四つ這い	32	0	0	0	0	0	4	22	3	3	0	0	0
5. 手動車いす	146	0	0	0	0	0	4	79	44	12	1	0	6
6. 電動車いす	153	0	0	0	0	0	0	8	67	54	19	1	4
7. 装具歩行	14	0	0	0	0	0	1	9	3	1	0	0	0
8. 介助歩行	7	0	0	0	0	0	3	4	0	0	0	0	0
9. 歩行	38	0	0	0	2	2	16	13	2	0	0	1	2

表2　機能獲得時年齢階級別患者数

機能獲得区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
(1) 定頸	291	156	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
(2) 座位確保	176	89	7	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0
(3) 四つ這い	130	60	18	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
(4) 歩行開始	351	1	285	38	3	2	0	0	0	0	0	0	0

表3　機能喪失時年齢階級別患者数

機能喪失区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
(1) 動揺性歩行	261	0	15	41	62	52	81	3	0	0	0	0	0
(2) 登はん性起立	229	0	14	14	40	35	119	5	0	0	0	0	0
(3) 階段昇降	223	0	0	3	4	4	126	68	4	0	0	0	0
(4) 歩行	301	0	1	0	0	0	98	184	13	0	0	0	0
(5) 這行	301	0	0	0	0	0	15	110	32	7	0	0	0
(6) 座位保持	301	0	0	0	0	0	0	35	47	18	2	0	0

表4　脊柱側彎・仮性肥大・症状別年齢階級別患者数

症状区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総計	277	0	0	0	2	3	16	80	79	60	19	1	17
脊柱側彎	176	0	0	0	0	0	1	43	67	45	10	0	10
背部より見て右	120	0	0	0	0	0	0	28	48	28	7	0	9
背部より見て左	56	0	0	0	0	0	1	15	19	17	3	0	1
高度	46	0	0	0	0	0	0	5	23	11	3	0	4
中程度	57	0	0	0	0	0	0	11	24	18	4	0	0
軽度	78	0	0	0	0	0	1	26	20	21	4	0	6
なし	87	0	0	0	2	3	15	35	11	8	8	1	4
仮性肥大	141	0	0	0	2	3	15	53	32	23	4	1	8
呼吸不全	48	0	0	0	0	0	0	0	15	22	8	0	3
心不全	19	0	0	0	0	0	0	0	4	11	3	0	1
食欲不振	29	0	0	0	0	0	0	6	9	9	3	0	2
肝腫大	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
嘔吐	6	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	1
便秘	74	0	0	0	0	0	1	12	24	27	5	0	5
下痢	7	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	0	1
腹部膨満	25	0	0	0	0	0	0	3	12	5	3	0	2
発汗異常	6	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	2
しもやけ	10	0	0	0	0	0	0	6	2	1	0	0	1
嚥下障害	8	0	0	0	0	0	0	0	3	4	0	0	1
高口蓋	10	0	0	0	0	0	0	2	3	3	1	0	1
痙攣	6	0	0	0	0	1	0	1	1	2	0	0	1
皮膚症状	25	0	0	0	0	0	0	7	5	7	3	0	3
感染	10	0	0	0	0	0	0	1	3	4	1	0	1
奇形	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
その他	20	0	0	0	0	1	1	3	7	6	1	1	0

表5　上肢機能別患者数

上肢機能区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総計	277	0	0	0	2	3	16	80	79	60	19	1	17
1　500g以上直上挙上	19	0	0	0	2	3	5	6	1	0	0	0	2
2　500g↑70〜90°	11	0	0	0	0	0	3	6	1	1	0	0	0
3　重量0で直上挙上	13	0	0	0	0	0	5	6	1	0	0	0	1
4　重量0で70〜90°	15	0	0	0	0	0	1	11	2	0	0	0	1
5　重量0で肘関節屈曲	29	0	0	0	0	0	1	14	10	3	0	0	1
6　肘伸展・手の水平移動	53	0	0	0	0	0	0	18	17	12	2	1	3
7　体幹反動肘伸展手の移動	24	0	0	0	0	0	0	9	8	4	1	0	2
8　体幹反動手の運動・移動	31	0	0	0	0	0	0	4	10	12	3	0	2
9　手の運動・手の前方移動	51	0	0	0	0	0	0	3	17	17	11	0	3

表6　起立動作・這行動作区分患者数

動作区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
起立動作	159	0	0	0	2	3	13	57	45	31	4	1	3
1　手をつかわずはずみ＋−	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
2　手で膝を押えて片手両手	7	0	0	0	2	3	2	0	0	0	0	0	0
3　手を床で頭ではずみ＋−	9	0	0	0	0	0	3	5	0	0	0	0	1
4　捉って立上れる	10	0	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	0
5　捉っても立上れない	111	0	0	0	0	0	2	34	40	28	4	1	2
6　その他	20	0	0	0	0	0	0	13	5	2	0	0	0
這行動作	47	0	0	0	2	3	12	25	3	1	0	0	1
1　指前方	25	0	0	0	2	3	5	13	1	1	0	0	0
2　指外方	16	0	0	0	0	0	6	8	1	0	0	0	1
3　指外方　90°以上後方	6	0	0	0	0	0	1	4	1	0	0	0	0

表7　ADL 別年齢階級別患者数

ADL 区分		合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総数		277	0	0	0	2	3	16	80	79	60	19	1	17
1 片足で立つ	可	13	0	0	0	1	3	3	6	0	0	0	0	0
	難	12	0	0	0	1	0	6	5	0	0	0	0	0
	不可	223	0	0	0	0	0	5	57	75	54	16	1	15
2 床からの立上り	可	15	0	0	0	2	3	8	2	0	0	0	0	0
	難	13	0	0	0	0	0	3	8	0	0	0	0	2
	不可	221	0	0	0	0	0	3	59	75	54	16	1	13
3 床からの起座	可	38	0	0	0	2	3	10	17	3	0	0	0	3
	難	15	0	0	0	0	0	2	10	2	1	0	0	0
	不可	197	0	0	0	0	0	1	43	70	53	17	1	12
4 ズボンの着脱	可	58	0	0	0	2	3	11	34	5	1	0	0	2
	難	29	0	0	0	0	0	2	14	6	2	1	0	4
	不可	176	0	0	0	0	0	2	29	65	53	17	1	9
5 シャツの着脱	可	60	0	0	0	2	3	10	33	7	1	0	0	4
	難	24	0	0	0	0	0	3	10	5	4	0	0	2
	不可	176	0	0	0	0	0	1	32	64	51	18	1	9
6 寝返り	可	61	0	0	0	2	3	13	31	8	1	0	0	3
	難	24	0	0	0	0	0	1	15	5	1	0	0	2
	不可	177	0	0	0	0	0	0	31	63	54	18	1	10
7 コップで水を飲む	可	116	0	0	0	2	3	13	57	18	11	1	0	11
	難	59	0	0	0	0	0	1	11	26	13	7	0	1
	不可	84	0	0	0	0	0	0	7	31	32	10	1	3
8 歯をみがく	可	134	0	0	0	2	3	12	61	29	15	1	0	11
	難	64	0	0	0	0	0	2	9	26	16	8	0	3
	不可	61	0	0	0	0	0	0	5	20	25	9	1	1
9 箸を使って食事する	可	142	0	0	0	2	3	14	64	30	16	2	0	11
	難	86	0	0	0	0	0	0	12	37	24	9	1	3
	不可	36	0	0	0	0	0	0	2	9	16	8	0	1
10 字を書く	可	172	0	0	0	0	0	13	70	43	27	5	1	13
	難	60	0	0	0	0	0	1	7	25	16	9	0	2
	不可	28	0	0	0	0	0	0	1	9	13	5	0	0
11 下肢装具歩行	使用	16	0	0	0	0	0	1	11	3	0	0	0	1
	否	225	0	0	0	2	1	12	53	73	53	17	1	13
12 手動車いす移動	使用	105	0	0	0	0	0	3	56	30	11	0	0	5
	否	129	0	0	0	2	1	10	15	37	40	15	1	8
13 電動車いす	使用	100	0	0	0	0	0	0	5	42	34	11	1	7
	否	118	0	0	0	2	1	13	54	21	17	5	0	5

表8　機能障害度別患者数

障害度区分	合計	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5−9	10−14	15−19	20−24	25−29	30−34	35歳以上
総計	277	0	0	0	2	3	16	80	79	60	19	1	17
1　階段昇降可能	4	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
1−a　手の介助なし	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
1−b　手の腰おさえ	3	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
2　階段昇降可能	18	0	0	0	2	1	6	8	0	0	0	0	1
2−a　片手手すり	4	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
2−b　片手手すり，ひざ手	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2−c　両手手すり	13	0	0	0	1	0	5	6	0	0	0	0	1
3　椅子から起立可能	4	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
4　歩行可能	4	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0
4−a　独歩で5m以上	3	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
4−b　物に捉まれば歩ける	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4−b−1　歩行器	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4−b−2　手すり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4−b−3　手びき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5　歩行不能、四つ這い可能	17	0	0	0	0	0	2	12	2	0	0	0	1
6　四つ這い不能ずり這い可	68	0	0	0	0	0	1	34	17	12	0	0	4
7　座位保持可能	62	0	0	0	0	0	0	9	24	17	6	1	5
8　座位保持不能	75	0	0	0	0	0	0	4	32	25	12	0	2

表9　ADL 別機能障害度別患者数

ADL 区分		合計	機能障害度																	
			1	1a	1b	2	2a	2b	2c	3	4	4a	4b	/1	/2	/3	5	6	7	8
総数		277	2	0	0	26	0	0	0	37	32	0	0	0	0	0	53	21	20	14
1 片足で立つ	可	13	0	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	0	0	0	4	0	1	1
	難	12	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4	2	0	1
	不可	223	2	0	0	23	0	0	0	36	24	0	0	0	0	0	42	14	16	12
2 床からの立上り	可	15	0	0	0	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	4	1	0	1
	難	13	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4	1	0	1
	不可	221	2	0	0	22	0	0	0	37	22	0	0	0	0	0	42	14	17	12
3 床からの起座	可	38	0	0	0	4	0	0	0	4	7	0	0	0	0	0	10	1	1	4
	難	15	0	0	0	2	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	4	1	1	1
	不可	197	2	0	0	20	0	0	0	31	21	0	0	0	0	0	37	14	15	9
4 ズボンの着脱	可	58	0	0	0	6	0	0	0	4	9	0	0	0	0	0	15	5	4	6
	難	29	0	0	0	3	0	0	0	3	5	0	0	0	0	0	4	3	1	0
	不可	176	2	0	0	17	0	0	0	30	18	0	0	0	0	0	34	12	13	8
5 シャツの着脱	可	60	0	0	0	7	0	0	0	5	9	0	0	0	0	0	16	3	4	6
	難	24	0	0	0	1	0	0	0	5	5	0	0	0	0	0	3	1	0	0
	不可	176	2	0	0	18	0	0	0	27	18	0	0	0	0	0	34	13	14	8
6 寝返り	可	61	0	0	0	5	0	0	0	3	11	0	0	0	0	0	15	5	2	6
	難	24	0	0	0	4	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0	6	2	2	0
	不可	177	2	0	0	17	0	0	0	30	17	0	0	0	0	0	32	12	14	8
7 コップで水を飲む	可	116	0	0	0	10	0	0	0	16	18	0	0	0	0	0	21	8	8	7
	難	59	1	0	0	4	0	0	0	11	9	0	0	0	0	0	8	6	6	3
	不可	84	1	0	0	12	0	0	0	10	5	0	0	0	0	0	24	3	4	4
8 歯をみがく	可	134	0	0	0	12	0	0	0	23	20	0	0	0	0	0	23	8	8	8
	難	64	1	0	0	9	0	0	0	9	10	0	0	0	0	0	8	6	7	4
	不可	61	1	0	0	5	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0	22	3	3	2
9 箸を使って食事する	可	142	0	0	0	11	0	0	0	26	20	0	0	0	0	0	26	9	8	8
	難	86	2	0	0	10	0	0	0	7	10	0	0	0	0	0	22	8	9	5
	不可	36	0	0	0	5	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0	5	3	3	1
10 字を書く	可	172	1	0	0	14	0	0	0	26	18	0	0	0	0	0	38	14	9	10
	難	60	1	0	0	9	0	0	0	7	9	0	0	0	0	0	7	5	9	3
	不可	28	0	0	0	3	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0	5	2	2	1
11 下肢装具歩行	使用	16	0	0	0	4	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	3	2	1	0
	否	225	2	0	0	17	0	0	0	34	29	0	0	0	0	0	45	14	18	14
12 手動車いす移動	使用	105	0	0	0	11	0	0	0	13	12	0	0	0	0	0	20	8	9	4
	不可	129	2	0	0	9	0	0	0	19	17	0	0	0	0	0	29	9	11	7
13 電動車いす	使用	100	1	0	0	10	0	0	0	17	12	0	0	0	0	0	17	8	10	5
	否	118	0	0	0	5	0	0	0	10	16	0	0	0	0	0	32	8	8	7

表10　機能障害度別筋力テスト平均スコア

障害度区分	合計	頸		肩				肘				手				股				膝				足			
		屈曲	伸展	外転 R	外転 L	伸展 R	伸展 L	屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	背屈 R	背屈 L	掌屈 R	掌屈 L	屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	屈曲 R	屈曲 L	伸展 R	伸展 L	背屈 R	背屈 L	底屈 R	底屈 L
総計	277	0.5	1.6	0.5	0.4	0.3	0.3	0.8	0.8	0.6	0.7	1.5	1.5	1.5	1.5	0.2	0.2	0.3	0.2	0.4	0.5	0.4	0.4	0.8	0.8	1.3	1.3
1　階段昇降可能	4	2.7	3.7	3.9	3.9	3.9	3.9	4.2	4.2	3.9	3.9	3.7	3.7	3.7	3.7	3.9	3.9	3.6	3.6	3.9	3.9	4.2	4.2	3.9	3.9	4.7	4.7
1－a　手の介助なし	1	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	5.0	5.0	4.0	4.0	5.0	5.0
1－b　手の腋おさえ	3	2.6	3.6	3.9	3.9	3.9	3.9	4.3	4.3	3.9	3.9	3.6	3.6	3.6	3.6	3.9	3.9	3.5	3.5	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	4.6	4.6
2　階段昇降可能	18	2.1	3.1	2.9	2.8	2.2	2.2	3.2	3.2	3.2	3.0	3.4	3.4	3.4	3.4	2.4	2.3	2.1	2.1	3.0	3.0	2.4	2.4	3.1	3.1	3.6	3.6
2－a　片手手すり	4	2.2	3.7	3.4	3.4	3.2	3.4	3.7	3.7	3.9	3.7	3.9	3.9	4.2	4.2	3.4	3.4	3.2	3.2	3.7	3.7	3.4	3.7	3.7	3.7	4.4	4.2
2－b　片手手すり，ひざ手	1	4.0	4.0	3.0	2.0	3.0	2.0	3.0	3.0	4.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	4.0	4.0	5.0	5.0
2－c　両手手すり	13	1.9	2.9	2.7	2.7	1.9	1.9	3.1	3.1	2.9	2.9	3.2	3.2	3.2	3.2	2.1	2.0	1.8	1.8	2.9	2.9	2.1	2.1	2.9	2.9	3.3	3.3
3　椅子から起立可能	4	2.4	3.4	2.9	2.9	2.7	2.7	3.0	3.0	3.0	3.0	3.4	3.4	3.7	3.7	2.2	2.2	1.2	1.2	3.2	3.2	1.9	2.2	2.9	2.9	3.9	3.9
4　歩行可能	4	1.9	3.6	2.3	2.3	1.6	1.6	3.0	3.0	2.6	2.6	3.0	3.0	3.0	3.0	1.9	1.9	1.3	0.9	2.6	2.9	1.9	2.3	1.6	1.9	2.6	2.6
4－a　独歩で5m以上	3	2.0	4.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	2.5	2.5	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	1.5	1.0	2.5	3.0	1.5	2.0	2.0	2.0	2.5	2.5
4－b　物に捉まれば歩ける	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－1　歩行器	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－2　手すり	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－3　手びき	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5　歩行不能、四つ這い可能	17	1.9	3.1	2.2	2.1	1.6	1.6	2.8	2.8	2.4	2.4	3.1	3.1	3.4	3.5	1.8	1.6	1.2	1.2	2.5	2.5	1.5	1.5	2.3	2.3	2.9	2.9
6　四つ這い不能ずり這い可	68	1.7	2.6	1.1	1.1	0.9	0.9	1.8	1.8	1.6	1.6	2.5	2.5	2.5	2.5	0.9	0.9	0.8	0.7	1.2	1.2	0.9	0.9	1.5	1.5	2.2	2.2
7　座位保持可能	62	1.3	2.3	0.8	0.9	0.8	0.8	1.3	1.2	1.2	1.2	2.2	2.2	2.3	2.3	0.9	0.9	0.8	0.9	1.0	1.0	0.8	0.8	1.2	1.2	1.6	1.6
8　座位保持不能	75	1.1	1.9	0.8	0.8	0.8	0.8	1.1	1.1	0.9	0.9	1.7	1.7	1.8	1.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.1	1.0	1.3	1.3

表11-1　機能障害度別関節の拘縮変形平均スコア（1/2）

障害度区分	合計	頸		肩				肘				前腕				手			
		屈曲	伸展	屈曲R	屈曲L	伸展R	伸展L	屈曲R	屈曲L	伸展R	伸展L	回内R	回内L	回外R	回外L	背屈R	背屈L	掌屈R	掌屈L
総計	277	1.4	2.4	2.0	2.0	2.4	2.4	2.3	2.3	1.5	1.6	1.8	2.0	1.7	1.5	1.8	1.9	1.8	1.7
1　階段昇降可能	4	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.7	3.7	3.7	3.9	3.9	3.7	3.7
1－a　手の介助なし	1	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
1－b　手の腰おさえ	3	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.6	3.6	3.6	3.6	3.9	3.9	3.6	3.6
2　階段昇降可能	18	3.5	3.9	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.8	3.8	3.8	3.4	3.7	3.7	3.6	3.8	3.8	3.6	3.5
2－a　片手手すり	4	3.9	3.9	3.9	3.9	3.7	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
2－b　片手手すり，ひざ手	1	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
2－c　両手手すり	13	3.4	3.9	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.8	3.7	3.7	3.3	3.6	3.6	3.5	3.7	3.7	3.5	3.4
3　椅子から起立可能	4	3.7	3.9	3.9	3.9	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.9	3.7	3.7	3.9	3.9	3.7	3.7
4　歩行可能	4	3.7	3.7	3.7	3.7	3.9	3.9	3.7	3.7	3.9	3.2	3.7	3.7	3.4	3.7	3.9	3.9	3.4	3.2
4－a　独歩で5m以上	3	3.6	3.6	3.6	3.6	3.9	3.9	3.6	3.6	3.9	2.9	3.6	3.6	3.3	3.6	3.9	3.9	3.3	2.9
4－b　物に捉まれば歩ける	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－1　歩行器	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－2　手すり	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－3　手びき	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5　歩行不能、四つ這い可能	17	3.1	3.6	3.7	3.6	3.7	3.7	3.8	3.8	3.3	3.5	3.3	3.5	3.5	3.2	3.7	3.8	3.6	3.6
6　四つ這い不能ずり這い可	68	2.4	3.5	3.1	3.0	3.4	3.5	3.3	3.3	2.3	2.3	3.0	3.0	2.7	2.6	3.0	3.1	2.9	2.9
7　座位保持可能	62	1.7	3.5	2.9	2.9	3.4	3.4	3.2	3.3	2.3	2.4	2.7	3.0	2.1	1.9	2.6	2.8	2.6	2.4
8　座位保持不能	75	1.1	3.2	2.3	2.3	3.0	3.0	3.0	3.0	1.6	1.8	2.1	2.3	2.0	1.8	1.9	1.9	2.1	2.1

ピーディスクファイルの形で検索依頼者に返送する。

3．年報出力

基礎調査票，経過調査票の各項目のなかで，加入施設全体との比較のニーズが大きく，本システムの主旨に添うデータについて，平均，標準偏差等の集計を行い，各施設個別の集計と併せて各施設に送付する。

4．各施設間データ集計・解析出力

研究班として，多施設のデータをもとに，薬効や治療効果の判定を行うための基礎資料としての集計を行う。分散分析や有意性の検定（多重比較）等の統計解析手法による利用も可能とする。

III. 全体統計（年報）

1．生活様式別年齢階級別患者数（表1）
2．機能獲得時年齢階級別患者数（表2）
3．機能喪失時年齢階級別患者数（表3）
4．脊柱側彎，仮性肥大，症状別年齢階級別患者数（表4）
5．上肢機能別患者数（表5）
6．起立動作・這行動作区分別患者数（表6）
7．ADL 別年齢階級別患者数（表7）
8．機能障害度別患者数（表8）
9．ADL 別機能障害度別患者数（表9）
10．機能障害度別筋力テスト平均スコア（表10）
11．機能障害度別関節の拘縮変形平均スコア（表11-12）

IV. データベースに関する検討会

1．現在の登録状況とデータの入力に関して。現在未登録の施設が9カ所あり，今後種々の方法で登録施設を増やすように努力する。具体的には，①調査票の入力の簡略化．②対象

表11-2　機能障害度別関節の拘縮変形平均スコア（2/2）

障害度区分	合計	股 屈曲R	股 屈曲L	股 伸展R	股 伸展L	TFL短縮 R	TFL短縮 L	膝 屈曲R	膝 屈曲L	膝 伸展R	膝 伸展L	足背屈 膝屈R	足背屈 膝屈L	足背屈 膝伸R	足背屈 膝伸L
総計	277	2.2	2.2	1.0	0.9	2.0	2.0	2.2	2.2	1.0	1.1	0.6	0.6	0.4	0.4
1　階段昇降可能	4	3.9	3.9	3.2	3.2	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.2	3.2
1－a　手の介助なし	1	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0
1－b　手の膝おさえ	3	3.9	3.9	2.9	2.9	4.0	4.0	3.9	3.9	4.0	4.0	4.0	4.0	3.3	3.3
2　階段昇降可能	18	3.7	3.5	3.1	3.1	3.1	3.1	3.7	3.7	3.3	3.4	2.5	2.7	2.2	2.3
2－a　片手手すり	4	3.9	3.9	3.7	3.7	3.6	3.6	3.7	3.7	3.7	3.7	3.2	3.2	3.0	3.0
2－b　片手手すり，ひざ手	1	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0
2－c　両手手すり	13	3.6	3.4	2.9	2.9	2.9	2.9	3.7	3.7	3.2	3.4	2.3	2.5	2.0	2.1
3　椅子から起立可能	4	3.7	3.7	3.4	3.4	2.9	2.9	3.7	3.7	3.4	3.4	3.2	2.9	2.9	2.7
4　歩行可能	4	3.7	3.4	2.4	2.9	3.5	2.6	3.7	3.7	3.2	2.4	2.2	1.7	1.9	1.9
4－a　独歩で5m以上	3	3.6	3.3	1.9	2.6	4.0	2.5	3.6	3.6	2.9	1.9	2.3	1.6	1.3	1.3
4－b　物に捉まれば歩ける	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－1　歩行器	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－2　手すり	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4－b－3　手びき	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5　歩行不能、四つ這い可能	17	3.5	3.5	2.1	2.2	2.5	2.5	3.6	3.6	2.6	2.7	2.2	2.2	1.8	1.8
6　四つ這い不能ずり這い可	68	3.3	3.2	1.5	1.5	1.7	1.7	3.2	3.2	1.8	1.9	1.3	1.3	1.1	1.1
7　座位保持可能	62	3.1	3.2	1.8	1.8	1.4	1.4	3.0	3.0	1.8	1.8	0.9	1.0	1.0	1.0
8　座位保持不能	75	2.9	2.9	1.2	1.1	1.8	1.8	3.1	3.1	1.4	1.5	0.8	0.8	0.8	0.9

のうち，知能低下やレスピレーター装着者の問題，また最も労力を要する筋力評価や関節可動域の測定のためのマニュアルを配布する。②協力謝金の検討，④モデル出力を行ない利用者のメリットを示す。⑤厚生省に対して新薬の治験などのデータとしても考慮してもらうように働きかける。

2．多施設間データの出力。出力の基準はプロジェクト担当者および班会議などで随時検討するが，入力に協力した国立療養所筋ジス施設関係者を優先する。また今後，興味あるテーマに関するデータのサンプル出力を行なう。例えば CK の季節変動，南北間での症状進展度の比較，IQ の推移，筋萎縮の比較など。

3．今後の方向性，厚生省の担当者にこのプロジェクトの意義について理解してもらい，継続性を考えて厚生省の実務レベルでの実施を検討していく。また連絡のための施設責任者を明確にする。

おわりに

筋ジストロフィー症を対象とした全国的規模でのデータベースの構築は，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。

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

班　員　畑　野　栄　治
広島大学整形外科

共同研究者　升田慶三[1)]，三好和雄[1)]，徐　海源[1)]
唐川武典[1)]，亀尾　等[1)]，片山昭太郎[2)]
黒瀬靖郎[2)]，水関隆也[2)]，堀田恵司[2)]
伊藤宏司[3)]

[1)] 国立療養所原病院　[2)] 広島県立リハビリテーションセンター　[3)] 広島大学工学部

目　的

進行性筋ジストロフィーに対しての訓練や薬効などの評価のためには妥当性のあるかつ定量的な評価法が必要である。我々は歩行分析から得られた計測データを定量的に表示したりあるいは臨床の場において理解しやすい形式で表現するための歩行分析支援システムを開発してきたが，現在，床反力についてのみそれが可能となったので報告する。

方　法

歩行分析のためのデータの測定法は，昭和60年度第3班班会議ですでに報告した方法と同じである[1)]。計測に際しては患者に床反力計4台（圧電材料として水晶の円板をもちいたKistler社製のフォースプレートを使用）の上を出来るだけ自然に左右5回の連続歩行をさせ，水平分力（Fx），前後分力（Fy），垂直分力（Fz）のデータを収録した。

これらの測定データから，著者らが開発したプログラムによって以下の歩容パラメータを定量的にレポートする。1．距離因子（歩幅，ステップ），2．時間因子（歩行速度，立脚期，遊脚期，両脚支持期），3．力学的因子（床反力各成分の最大，最小値，制動力ピーク，駆動力ピーク，制動力積分値，駆動力積分値）。また定量化した歩容パラメータの臨床的解説も，行えるようになったので，代表的な症例を供覧してその概要を説明する。

対象とした症例

今回解析を行った症例の内訳はDuchenne型筋ジストロフィー（以下DMDと略す）8例，筋緊張性ジストロフィー（以下MyDと略す）5例の合計13例である。

結　果

A．代表的症例

症例1：34歳，男性，MyD。機能障害度2。主訴：尖足位歩行。

プラスチック短下肢装具（AFOと略す）の効果を評価するために床反力による歩行解析を行った。図1は従来の歩行解析結果であるが，このような専門家にしか読めないアナログ波形では，AFO装着による歩行改善度が分からない。今回開発したプログラムにより出力したデータを図2，表1で示す。AFO装着により下肢の左右対称性はほとんど全項目に渡って，改善していることが分かる。

なお，臨床家にわかりやすい形式で歩行解析結果を出力できるようになったので，その一端

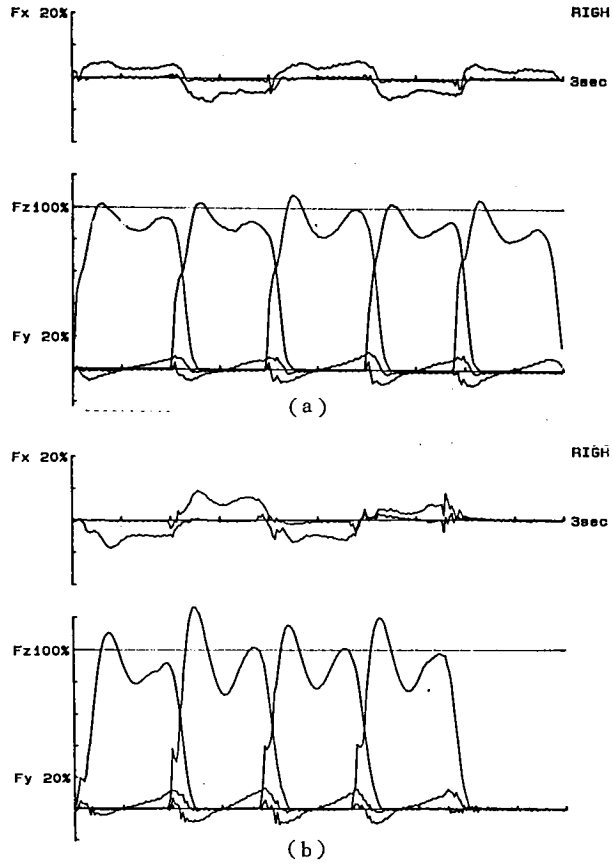


図1　従来の床反力測定結果
（a）AFO 装着前，（b）AFO 装着後。

を次の症例で紹介する。

症例2：55歳，男性，筋緊張性ジストロフィー症，Stage Ⅳ（図3）。床反力のアナログ波形上に四角で囲む Phase の歩行解析結果を出力している。この Phase の異常歩行は『床を押す力，重心の前方への移動が共に小さく，床に対して，外から内向きに接地している。』で，推定原因は『股関節の可動域が狭い』ことであると出力されている。

B．Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行解析結果

①床反対力について（図4）

Fx は右足の方が小さくなっており，左右の足で非対称であった。Stage が進むと Fy, Fz が減少する傾向にあるものの，顕著な相関性は認められなかった。

②Stage と立脚期，遊脚期の関係（図5）

Stage が進むと立脚期時間が増加し，遊脚期時間が減少する傾向にあった。

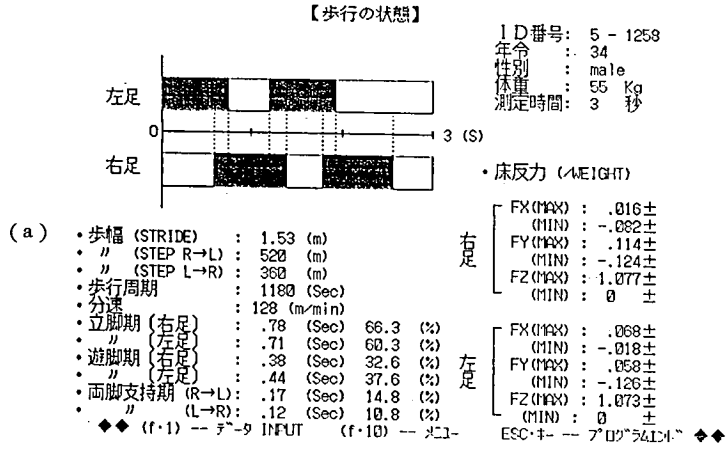
C．筋緊張性ジストロフィー症の歩行解析結果

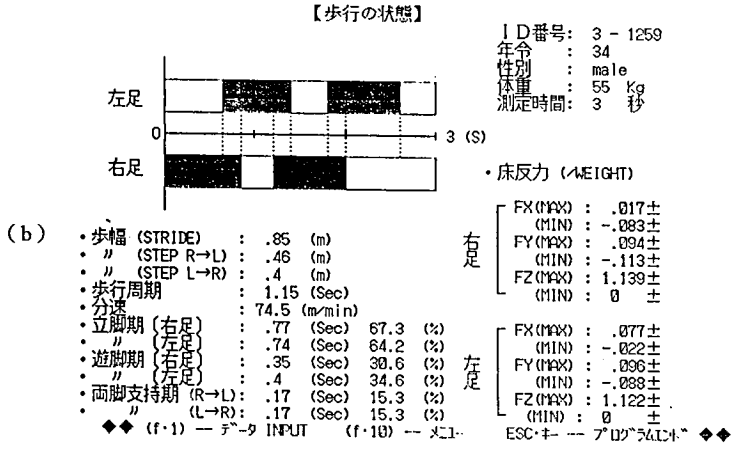
DMD での結果と同様，Fx は右足の方が少さい。しかし，Fy, Fz については左右の足での違いは認められない。Fz は Stage と共に増加する傾向を示した。

考　察

本システムでは，床反力データより時間距離因子，床反力3方向成分について種々の歩容パラメータを読み取る。次にデータベース作成システムにおいてコンサルテーションシステムおよびカルテ作成システムを通して患者データベースを作成するものである。土屋[2] は歩行解析システムのチェックポイントとして，①異常歩行の原因を体系化出来るか，②診断の正確さ，

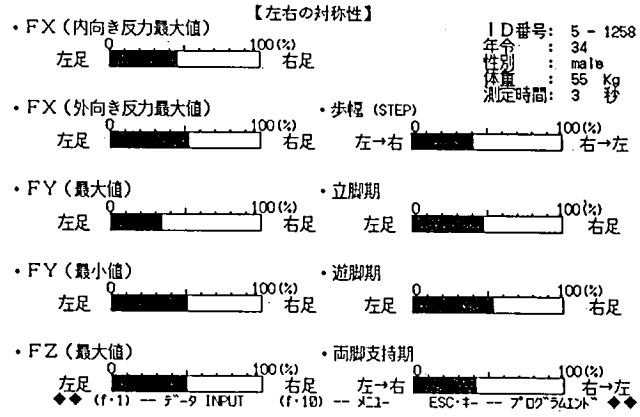
表1 (a) AFO 装着前，(b) AFO 装着後



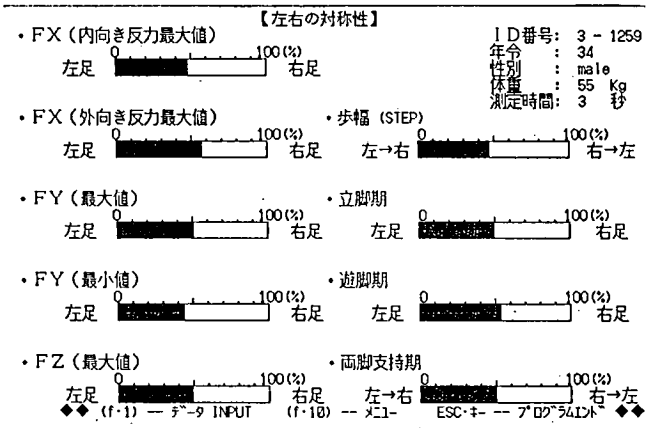


③訓練効果の評価，④全国的な同一レベルで比較が可能かどうか，⑤カルテとしての記録のしやすさはどうか，⑥システムの維持が容易かどうかを挙げている。私達の総合運動計測システムでも設備が非常に高価であることなどまだ問題がないわけではない。しかし，従来ではアナログ処理され X-Y プロッターによりグラフとして表記されていた床反力３分力波形が定量的なデータとして出力できるようになった利点は大きい。従って，とられた結果を客観的に評価し診断や異常歩行の正確な評価に結び付けることがある程度まで可能となったが，しかし同一被験者でも環境や歩行スピードなどの変化によってデータのばらつきが大きくなるなどの問題点は残っている（歩行解析を臨床に応用しようとする場合，永久につきまとう問題であるが)。

さて，ここで MyD と DMD の歩行特徴について検討するが，症例数が少ないので結論は出せない。MyD は筋原性疾患であるが，どちらかといえば四肢末梢の筋力が有意に低下する特徴を有しており，臨床的には前脛骨筋の筋力低下のために，尖足位で歩行している患者が多い。筋ジス患者を安易に装具固定すると代償動作が障害され，それまで可能であった動作が不可能になることがあるので，装具処方には慎重であることが多い。しかし，今回の解析によって尖足位歩行に対する AFO の有効性を確認することが出来た。



（a）



（b）

図2　現在の床反力測定結果
（a）AFO 装着前，（b）AFO 装着後。

次ぎに，DMD の歩行特徴についてみると，特に Fy が Stage の進行と共に低下する傾向にあった。また，立脚時間は Stage の進行と共に増加し，遊脚時間は Stage の進行と共に減少する傾向にあった。

DMD, MyD とも Fx は大きい傾向にありこれは側方安定性獲得の表現と見なすことが出来る。左足の Fx が右足の Fx よりも大きい原因は，不明であるが，右脳に空間感覚があることあるいは側彎のカーブのパターンなどと関係があるのかもしれない。症例数を増やして検討する予定である。

今後，知識ベースを拡充してゆき，本論で記述した床反力だけでなくリサージュ波形，スチックピクチャー，3次元空間変位波形，関節角度変化，筋電図波形スチックピクチャー，関節座標値，EMG などを含めた総合的分析を行ってゆく必要がある。

結　論

代表的症例で示したように，装具による歩行改善の程度を床反力についてのみ定量的に評価した。また，定量的に出力した歩行解析結果に臨床的解説を加えることが出来るようになった。

文　献

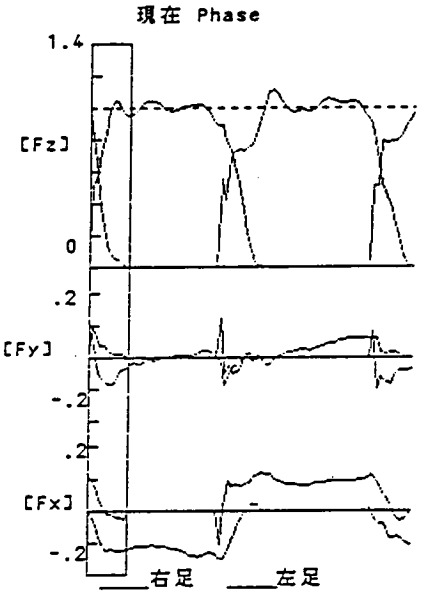
1）畑野栄治，升田慶三ら：総合運動計測システムを使用した筋ジストロフィー症患者の歩行解析。厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の臨

推論結果　【Phase 分析】 【右足：Phase 1】

ＩＤ番号	931
検査日	s60_10_7
実験回数	1
性別	男
年齢	55
体重	54Kg
測定時間	4秒

特徴	評価	値	正常値
立ち上がり時間	：正常	94 msec	80～120
第１ピーク	：小	104.5 %	105～130
制動力ピーク	：小	-8.5 %	-20～-13
接地方向	：外向き	外向き	内向き

床を押す力、重心の前方への移動が共に小さく、床に対して外から内向きに接地している。
推定原因、及び、カルテ記載関連項目は、以下の通りです。
推定原因［1/3］
　股関節の可動域が狭い。
関連項目
　（1）股関節の可動域が狭い。



"←" 前のPhaseへ，<RETURN> or "→" 次のPhaseへ
g　右　左　phase1　phase2　phase3　phase4　value　result　NEXT　why ?　終了

図３　現在の床反力測定結果
定量的に表示した結果に，臨床的解説を加えている。

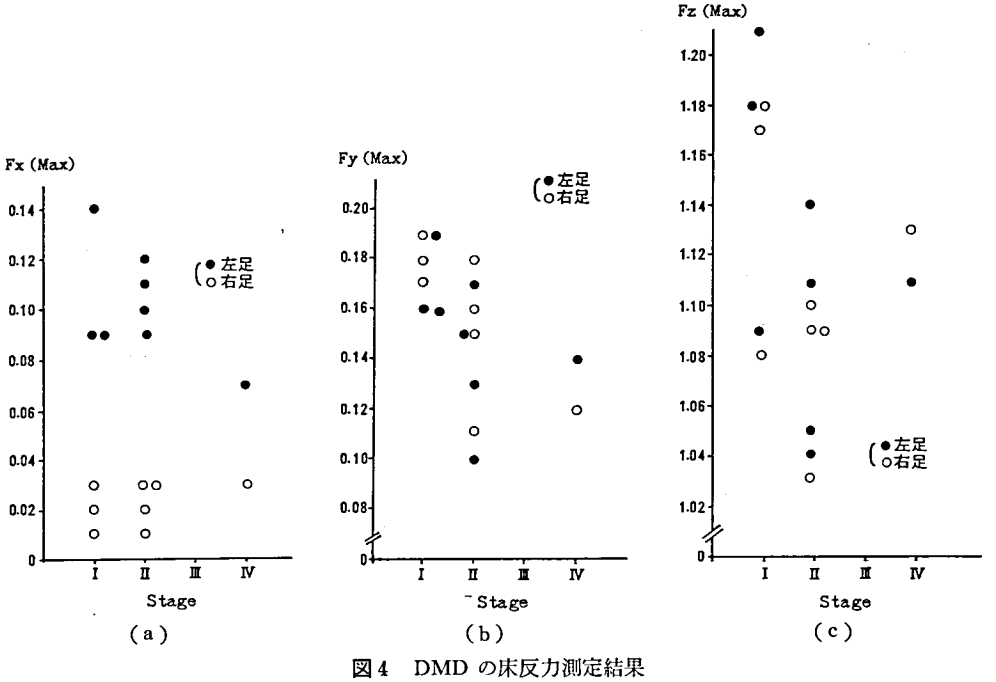


図４　DMD の床反力測定結果
縦軸には床反力３分力波形，横軸には機能障害度（stage）を取っている。

床病態および疫学的研究。昭和60年度研究成果報告書：189-194.

２）土屋和夫：義肢装具のチェックポイント。医学書院　東京，1977，p. 180.

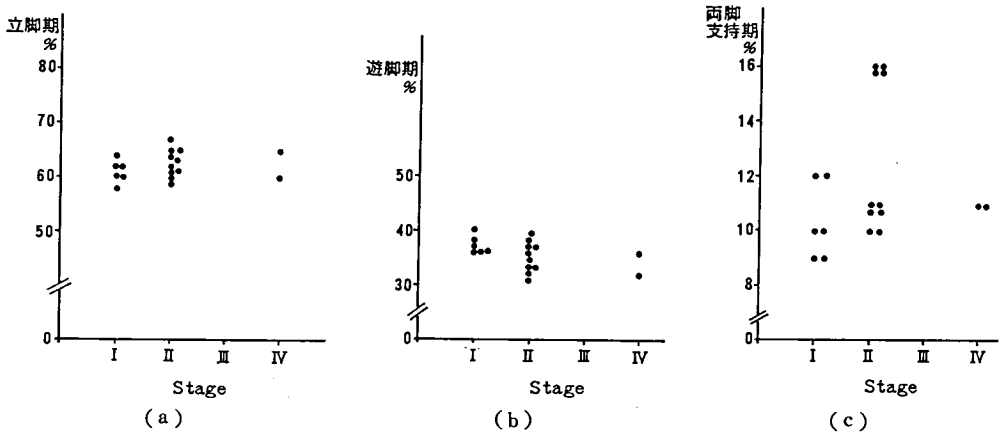


図5　DMD の時間，距離因子の結果

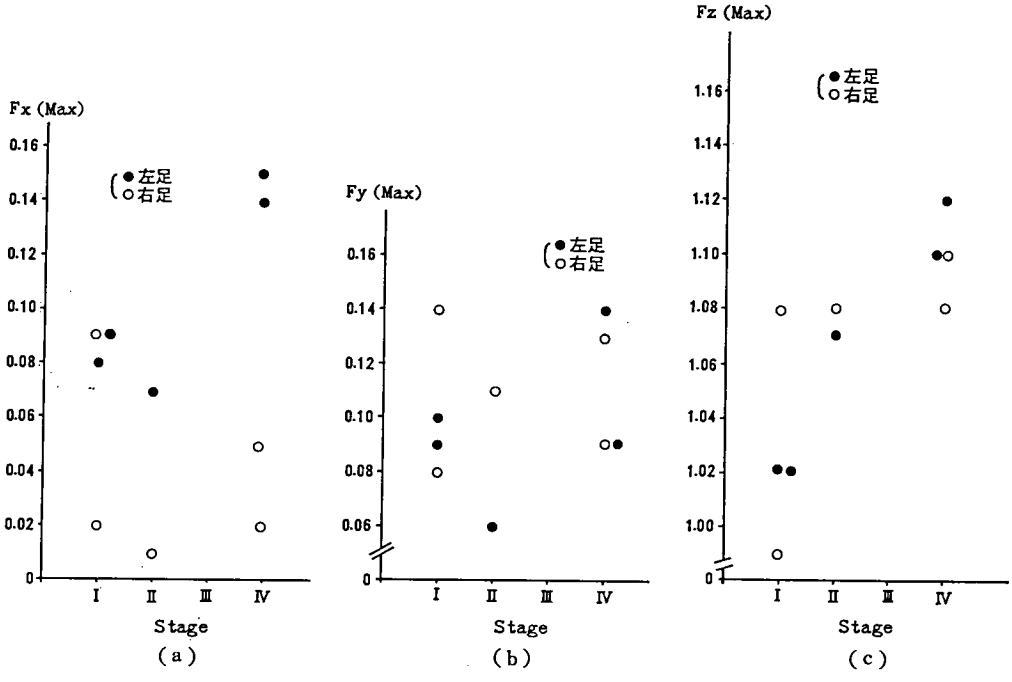


図6　MyD の床反力測定結果

進行性筋ジストロフィー症の上肢機能の評価法

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，徐　海源
唐川武典，亀尾　等
国立療養所原病院

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（以下 DMD と略す）の下肢は末期になると遠位筋まで著しく侵されて自動運動がほとんど不可能になる。しかし，上肢機能は比較的によく保たれるので，食事動作や書字は死の直前に到るまで可能であることが多い。この上肢機能を表す分類法には Price 法[1]，上田法[2]，水平法[3)4)]，9段階法[5]などがあるが，前の三方法については手技の容易さ，再現性などの面でいくつかの問題点が指摘されてきている。一方，9段階法[5]は松家らにより水平法に上田法をミックスした評価法として1981年に発表されて以後，全国の国立療養所筋ジス施設において徐々に使用され始めている。しかし，9段階法に関する他施設からの研究報告は全くみられないので，著者らは今後の指針とすべく9段階法と前述した3方法の比較検討を行った。

1．調査対象とした症例の概要

国立原病院へ入院中の DMD 患児51名の上肢機能を Price 法，上田法，水平法，9段階法によって評価し，それぞれの方法による障害段階と年齢，一般機能障害度（厚生省8段階分類，主として下肢と体幹の機能の評価），握力およびピンチ力との相関を求めた。なお症例の年齢は最低8歳，最高30歳で平均は16.3±4.8歳となる。機能障害度は障害度1，2，3，4，5，6，7，8がそれぞれ 2，3，1，3，4，19，9，10名で平均障害度は5.9±1.9である。

2．結　果

① 各上肢機能評価法と年齢との関係

9段階法，Price 法，上田法，水平法の順番で年齢との相関が高くなっており，相関係数はそれぞれ0.6296，0.6290，0.6224，0.6085であった（$p<0.01$）（図1）。

② 各上肢機能評価法と一般機能障害度との関係

Price 法，9段階法，上田法，水平法の順番で一般機能障害度との相関が高くなっており，相関係数はそれぞれ0.7474，0.7360，0.7218，0.7054であった（$p<0.01$）（図2）。

③ 各上肢機能評価法と握力との関係

握力との関係では右手および左手とも Price 法，9段階法，水平法，上田法の順番で相関が高くなっており，相関係数はそれぞれ，右手では −0.7030，−0.6679，−0.6649，−0.6447，そして左手では −0.7284，−0.6704，−0.6658，−0.6558となった。いずれの評価法においてもわずかではあるが，右手よりも左手の握力との相関の方が高くなっていた（$p<0.01$）（図3）。

④ 各上肢機能評価法とピンチ力との関係

Price 法，水平法，9段階法，上田法の順番で右手のピンチ力との相関が高くなっており，相関係数はそれぞれ −0.6367，−0.5815，−0.5518，−0.5200であった。一方，左手のピンチ力との関係についてみると Price 法，9段階法，上田法，水平法の順番で相関が高くなっており，相関係数はそれぞれ −0.7216，

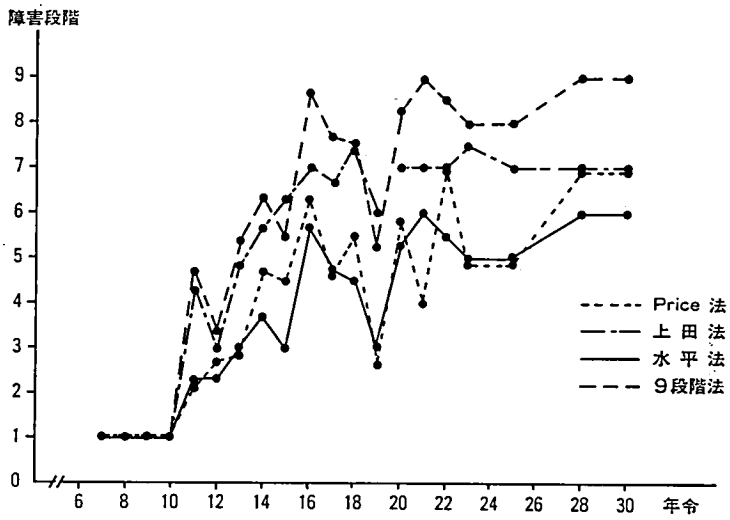


図1　各上肢機能評価法と年齢との関係

障害度＼Price 法	1	2	3	4	5	6	7
1	●●						
2	●●●						
3	●						
4	●	●		●			
5	●●		●	●			
6	●●		●●● ●●	●●● ●●● ●	●●●	●	●
7	●				●	●●● ●	●●●
8				●●		●●	●●● ●●

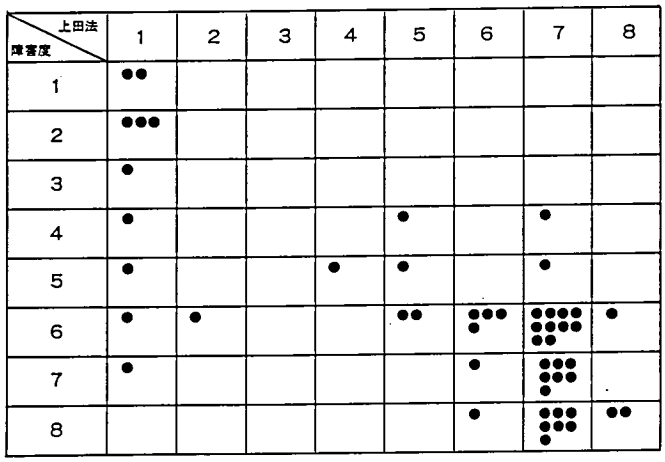
$r = 0.7474$

図2　(a)　Price 法との関係

障害度＼9段階分類	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	●●								
2	●●●								
3	●								
4	●				●		●		
5	●			●	●		●		
6	●	●●			●●	●●	●●● ●●●	●●● ●	●●
7	●						●	●●	●●● ●●
8						●	●	●	●●● ●●● ●

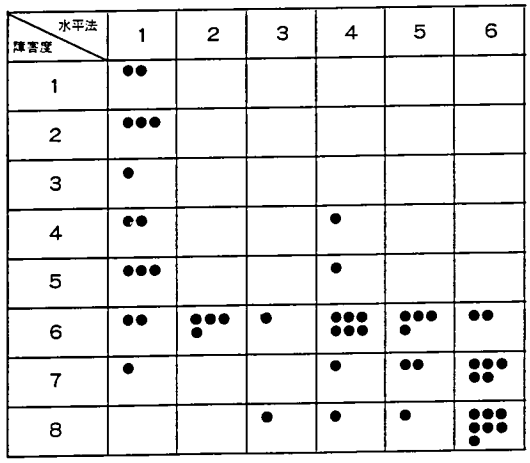
$r = 0.736$

図2　(b)　9段階法との関係



$r=0.722$

図2 (c) 上田法との関係



$r=0.705$

図2 (d) 水平法との関係

図2 各上肢機能評価法と一般機能障害度との関係

−0.6721, −0.6571, −0.6373 であった（$p<0.01$）（図4）。

⑤ 9段階法とそのほかの上肢機能評価法との関係

9段階分類法と相関の高い順番に並べると水平法，上田法，Price 法となり相関係数はそれぞれ 0.9384, 0.9047, 0.8806（$p<0.01$）であった。

3．考　察

体幹および下肢の機能障害は3～4才頃から出現し，以後それらの機能は進行性に低下し末期になると運動能力はほとんど消失する。従って，主として体幹および下肢機能を評価している一般機能障害度では末期の障害度はどちらかといえば雑になりがちであり，詳細な障害分類は困難である。しかし，上肢の機能は歩行不能に陥る頃から出現し，その中でも手指を中心とした機能は末期に至るまでよく温存される。従って，上肢機能の評価を行えば一般機能障害度での末期を細かく分類することが可能となる。その手始めとしてまず，Price 法，上田法，水

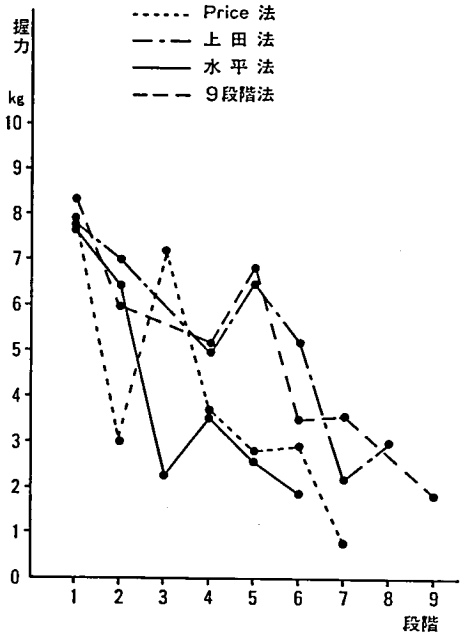


図3　各上肢機能評価法と右手握力との関係

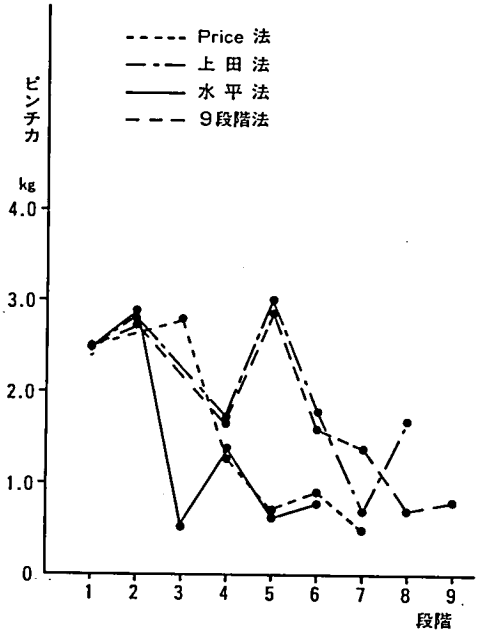


図4　各上肢機能評価法と右手ピンチ力との関係

平法，9段階法の比較検討を年齢，一般機能障害度，握力，ピンチ力などについて行った。その結果，Price 法，9段階分類法は一般機能障害度との相関が高いが，水平法と上田法の相関は少し低い結果となった。Price 法は障害度3と4の区別が困難である，テスト遂行上の動作にかなりの個人差がある，また積木を持ち上げる動作は肘関節に屈曲拘縮がある方がむしろ容易であることなどがあり，本当の上肢機能を反映しているとは言え難い面もあるが，握力およびピンチ力との相関は最も高いという結果になった。松家[5]は Price 法によるテスト結果は関節の可動性，特に拘縮，変形などの影響を大きく受けるので日常生活の習慣などを考慮しなければならないと述べているが同感である。次に上田法による8段階分類法はどちらかといえば抗重力テストに基ずいたものであり，体幹や他側の上肢の代償運動が介入する余地は殆どない良い方法である。しかし，上田法では18歳位ですでに7段階に達するので，その後の生存期間を考えると7以後の分類がもうすこし詳しくなされてもよいのではないか。また，年齢，一般機能障害度，握力，ピンチ力との相関も Price 法，9段階法と比べると小さい傾向にあった。

水平法はテストへの慣れの影響が少なくしかも簡単な方法であるが，Price 法，9段階法と比較すると年齢や一般機能障害度との間だけでなく握力やピンチ力との相関もそんなに高くはなかった。一方，9段階法は初期は上田法に，後期は水平法に準じた段階分類法であり，障害がすすむと体幹機能の代償動作が入るので段階7，8の中に体幹の代償動作をとりいれている。年齢との関係では9段階法が最も相関が高く，そのほかの項目との関係においても Price 法に次いで相関が高い傾向にあった。また，9段階法は上田法および水平法をミックスした評価法であるので，9段階法と上田法，水平法の相関係数は Price 法と比べるとかなり大きくなっていた。松家[5]は，9段階法の特徴として残存筋力を最大限に使ったときの能力の限界を的確に把握する，日常生活動作である基本的 ADL ときわめて密接な関係がある，そして簡単な動作テストとして客観的に表示できることなどをあげている。彼[5]の調査では9段階法と一般機能障害度，年齢および握力との相関係数はそれぞれ 0.911, 0.751, 0.633（$p<0.01$）であったとしており，一般機能障害度，年齢については今回のわれわれの結果と比較するときわめて高い

相関になっている。しかし，握力との関係についてみると，段階5の時にむしろ大きめの値となっており，この所見は著者らの研究でも同様であった。原因として，段階5と6で評価法の質が異なっている（段階5までは抗重力筋テストであるが，段階6からは動作テスト）ことなどが考えられる。

本研究においてはPrice法と9段階法は何れも年齢，一般機能障害度，握力，ピンチ力などとの相関が高い結果になった。Price 法は手間がかかるので，簡単な検査法であるという点においては，9段階法の方が実用的であると考える。今後は，さらに ADL，筋力などとの関係についても研究を行って行きたい。

文　献

1）Price A：Regeneration of function in pseudo-hypertrophic muscular dystrophy. 寺山久美子他訳，上田　敏監訳，医学書院，東京，1974.

2）上田　敏：目でみるリハビリテーション医学，大阪，武田薬品，1969，70-72

3）西庄武彦，松家　豊ら：PMD の上肢運動パターン，厚生省心身障害研究報告書，東京，1976，14-15

4）松家　豊：日常生活動作，医歯薬出版，東京，1978，245-255

5）松家　豊：筋ジストロフィー症の臨床，医歯薬出版，東京，1985，107-118

Ⅲ.治療

B. 治療法の開発

プロジェクト研究Ⅲ　治　療
Ⅲ-B　治療法の開発

筋ジストロフィー症の治療法の開発に関する研究

班　員　高　橋　桂　一
国立療養所兵庫中央病院

共同研究者　木　下　真　男[1]，斉　田　恭　子[2]，姜　　進[3]
三吉野　産　治[4]，秋　元　義　巳[5]，福　山　幸　夫[6]
笠　木　重　人[7]，村　上　慶　郎[8]

[1] 東邦大学医学部第四内科　[2] 国立療養所宇多野病院　[3] 国立療養所刀根山病院
[4] 国立療養所西別府病院　[5] 国立療養所岩木病院　[6] 東京女子医科大学小児科
[7] 国立療養所松江病院　[8] 国立療養所箱根病院

目　的

筋ジストロフィー症に対する治療法の開発は患者および家族にとって極めて切実な問題であり，プロジェクトにより，あるいは各個のユニークな研究をさらにプロジェクト体制で支援することにより治療法の開発の成果をあげることを目的とする。

方法，経過

本年度は二つの具体的なプロジェクトが発足した。

1）ベスタチン（NK 421）の二重盲検試験

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）に当研究班が全面的に協力するように西谷班長の要請があり，本プロジェクトとして協力することになった。江橋班（前梅沢班）のプラセボーを対照薬とした比較試験の結果，5歳以下の症例で臨床的に有用と思われる成績が得られたことに基いて，5歳以下の症例を対象に二重盲検試験が行なわれることになった。5歳以下の症例となると全国規模で行なう必要がある。E64の治験が別に行なわれているので，重複を避けて，北海道，東北，関東，中部，関西，中国山陽，中国山陰，四国，九州の各地区に分けて世話人をお願いした。62年9月より発足したので目下症例の登録の段階である。登録受付は62年9月から64年8月の2年間で，3歳以下60例，4～5歳60例の計120例を目標とした。各施設の協力をお願いした。

2）ジギタリスの有効濃度について

ジギタリス剤は末期患者にとって必要な薬剤であるが，本疾患に見られる心筋変性や骨格筋の脂肪変性に伴う病的状態の影響を受けるので，適切なジギタリス血中濃度の決定や，動力学的解析が不可欠である。三吉野班員を中心に本プロジェクトが発足した。中間報告がなされ，別に報告が記載される。

3）その他

筋緊張性ジストロフィー症に対するタウリンの効果，テストステロン療法，運動療法や呼吸訓練の基礎的研究，装具や機器の開発，食餌や治療に関する生化学的検討など治療面でのユニークな研究を期待しており，プロジェクトにより一層成果をあげることが期待される場合は，当プロジェクトに要請されればプロジェクトを発足することを呼びかけた。

結　果

1）ベスタチン（NK 421）二重盲検のための患者登録について。

63年1月20日現在で登録された患者数は表1の通りである。これは里吉部会長よりの報告で

表1　症例登録（NK 421）

地　区	登録症例数		
	～3歳	4～5歳	計
北海道	1	5	6
東　北	5	7	12
関　東	12	15	27
中　部	2	7	9
関　西	8	12	20
山　陽	5	2	7
山　陰	3	3	6
四　国	3	4	7
九　州	3	5	8
計	42	60	102

昭和63年1月20日現在

表2　筋ジストロフィー症の治療

原因療法
　遺伝子操作
　予防：遺伝相談
対症療法
　運動療法
　外科，整形外科的治療
　装具，機器による療法
　呼吸器に対する療法
　心臓血管系に対する治療
　消化器に対する治療
　自律神経に対する療法
　栄養学的治療
　ケアー，看護
　精神，心理学的療法
　薬物治療

表3　筋ジストロフィー症の薬物治療

1）酵素抑制剤
　proteinase inhibitor
　　EST, leupeptin, bestatin
　aldose reductase inhibitor
2）酵　素　剤
　superoxide dismutase
3）補　酵　素
　CoQ_{10}
4）Antioxidants
　Vit E, deferoxamine
5）Ca 拮抗剤
　nifedipine, flunaridine, verapamil
6）無機化合物
　selenium, selenium ＋ Vit E
7）d-Penicillamine
8）Steroids
　glucocorticoid : prednisolone
　androgens : testosterone, methyltestosterone
　anabolic stroids : methandrostenolone, methandriol
　estrogens : diethylstilbesterol
9）ホルモン，抑制剤
　somatotropin,
　GH inhibitor : mazindol
10）抗セロトニン剤
　methysergide, pizotyline
11）核酸関連
　adenylsuccinate, ATP, ADP, AMP, ribose allopurinol
12）アミノ酸，分技鎖ケト酸
　leucine
　α-ketoanalogues : α-keto-β-methylvaleric acid
　　α-keto-isovalerate

あり，4～5歳の登録はこの時点で終了し，更に3歳以下の症例18例の登録の協力が要請された。これまでの班員及び協力班員各位の御協力に感謝するとともに，さらに御協力をお願いしたい。

2）ジギタリスの有効濃度について

“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”と題して11施設の参加による結果の中間報告が西別府病院　三吉野産治班員によってなされた。別に報告される。

3）治療の考え方

筋ジストロフィー症の治療に関する最近の文献を review し，治療のあり方，考え方を高橋が述べた。特に精神及び身体に対する各分野の学際的な協力体制が重要である。表2には治療の概括を，表3に最近の文献から試みられている薬物療法をまとめた。

4）その他

当班の他のプロジェクト関連の演題として発表されたが，治療に関連する演題としては II-A-10 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（再春荘病院　安永敏明ら），II-A-10 気管切開後の合併症対策について（岩木病院　秋元義己ら），II-C-10 体外呼吸器の効果について（南九州病院　福永秀敏ら）が注目された。

Kearns-Sayre 症候群への idebenone 投与の試み

班　員　佐　橋　　功
愛知医科大学第四内科
共同研究者　土　屋　一　郎，衣　斐　　達，中　尾　直　樹
愛知医科大学第四内科

要　旨

Kearns-Sayre 症候群の2例に idebenone の経口投与を試みた。症例1：29歳，男。進行性外眼筋麻痺，神経性難聴，心伝導障害，白質脳症，末梢神経障害，腸管蠕動亢進，原発性性腺機能低下症などを示す。CoQ_{10}（60 mg/日，9ケ月間），ascorbate（750 mg/日，7ケ月間）単独投与の効果は不明。Idebenone 90 mg/日 投与数ケ月後より眼瞼下垂，感情易変性，異常腸管運動が軽減，検査所見（前→6ケ月後）では髄液蛋白（mg/dl, 73→49），自転車運動負荷後血中乳酸/ピルビン酸比（46.5→29.2），感覚神経伝導速度（m/s, 左正中神経 27.2→64.2, 腓腹神経 26.2→34.4），聴力，不完全右脚ブロック，脳波異常が改善。症例2：25歳，男。進行性外眼筋麻痺と体重減少，神経性難聴，心伝導障害などを示す。Idebenone 180 mg/日 投与数ケ月後より眼球運動，体重，聴力，心電図所見が改善。Idebenone は本疾患に対し副作用なく常用量で有効であり，dose-dependent の効果も期待される。

はじめに

Kearns-Sayre 症候群は，脳，骨格筋を含むほぼ全身諸臓器の細胞内ミトコンドリア呼吸連鎖の異常による代謝異常症とされ，いわゆる MELAS や MERRF などとともにミトコンドリア脳筋症の一型をなす疾患と考えられている。本症の治療としては，近年 CoQ_{10} の有効性が指摘されているが，我々は本症候群の2例にそれと類似した構造式をもち，おもに中枢神経細胞内のミトコンドリア機能を賦活する薬剤として開発された idebenone の経口投与を試み，臨床所見の一部改善を観察し得たので，その治療経過を述べ，本薬剤の治療的意義につき考察を加えて報告する。

症　例

患者1．M. S. 29歳，男性（既報告[1]）

主訴：下痢，難聴，痩せ

既往歴，家族歴：特記事項なし

現病歴：14歳時排便，排尿回数が増加，両側聴力低下に気づき，19歳時両側耳鳴が出現した。22歳時には眼球運動障害による複視と眼瞼下垂が生じ，24歳時体重減少が現れ，当科を受診した。26歳には両側の乳腺腫大と疼痛が生じた。

現症（26歳時）：身長 172 cm，体重 47 kg。体格は細長で Marfan 様であり，皮膚は菲薄で，皮下脂肪に乏しい。女性様発声，女性化乳房など男性化徴候不全を認めた。神経学的所見は感情は不安定で知能は正常（WAIS：言語性92，動作性102，総合98）。眼底は異常なく，中等度以上の両側眼瞼下垂，高度の全方向性眼球運動制限，および両側神経性難聴（骨導 −40〜60 dB, 0.25〜8 kHz）を認めた。四肢筋力，筋トーヌスは正常で，運動失調はない。感覚系は正常。深部反射は全体に低下ないし消失し，病的反射は陰性。腸雑音亢進，頻尿，四肢冷感などの自律神経症状を示した。なお，腸管蠕動亢進は抗コリン剤，次硝酸ビスマス，タンニン酸

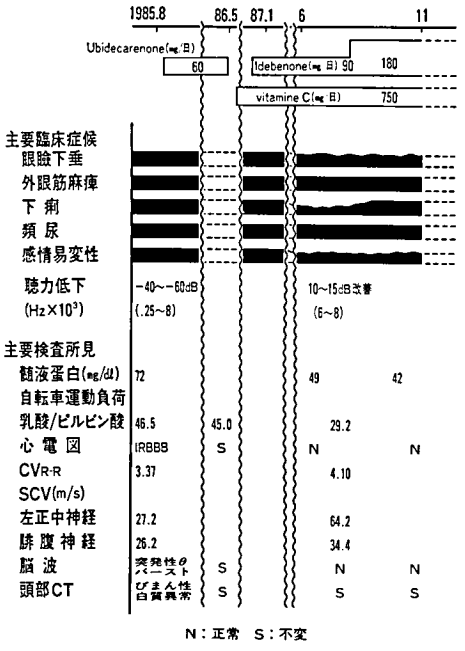


図1 臨床および治療経過（M. S. 29歳男性）

アルブミン，リン酸コデインなどの薬物治療に抵抗性を示してきた。

検査所見：26歳時より idebenone 使用前までのおもな検査所見を記す。血液生化学では血清 CK 値は 122～1126 mU/m*l*（正常 20～130）と上昇し，葉酸は正常。自転車の運動負荷（15 WATT, 10分）前後の血中乳酸（LA, n: 3.3～14.9），ピルビン酸（PA, n: 0.30～0.94）値（mg/d*l*）および LA/PA 比は各々 8.1→77.2, 0.46→1.66 および 17.6→46.5 と高度の上昇を示した。内分泌学的には原発性性腺機能低下症を示した。染色体は正常。心電図上不完全右脚ブロックをみた。髄液蛋白は 72 mg/d*l* と上昇。脳波上突発性徐波バースト，頭部 CT, MR-CT ではびまん性大脳白質異常を認めた。針筋電図は下肢で高振幅電位を示し，運動神経伝導速度は正常であったが，感覚神経伝導速度（m/s）は左一正中神経，腓腹神経で各々 27.2, 26.6 と低下していた。左外側広筋で施行した筋生検では ragged red fiber と神経原性変化を認めたが，ミトコンドリア呼吸連鎖についての生化学的分析は実施し得なかった。その他 pilocarpine 点眼試験で過敏性縮瞳，心電図 R-R 間隔変動係数（CV_{R-R}）の低下（3.37），チストメトリーで脱抑制性神経因性膀胱などの自律神経機能検査異常を認めた。

臨床および治療経過（図1）：本症例に対しまず CoQ_{10}（ubidecarenone）60 mg/日 を9ケ月間，次いで ascorbate（vitamine C）750 mg/日 を各々単独投与したが，この間の臨床症状はほぼ不変で，また運動負荷後の LA/PA 比，心電図，脳波所見などにも改善はみられなかった。この間の髄液検査は施行し得なかった。次に同量の ascorbate の継続投与に加え，idebenone 90 mg/日 を投与し，8ケ月後より 180 mg/日 に増量した。投与約3ケ月後より下痢，眼瞼下垂，感情易変性が軽度にではあるが自他覚的に明らかに改善傾向を示した。しかし眼球運動障害，頻尿は不変で，また下痢は8ケ月後より再び増悪している。投与6ケ月後に施行し得た検査所見の変化は，聴力は audiometry 上高音域で軽度改善し，髄液蛋白（mg/d*l*, n: 45 mg/d*l* 以下）は49に減少，運動負荷前後の血中 LA および PA（mg/d*l*）の変動は各々 11.1→12.0, 0.55→0.41 と正常化し，LA/PA 比は 29.2 に低下した。心電図上の不完全右脚ブロックは消失し，CV_{R-R} は 3.37 から 4.10 に増加，感覚神経伝導速度（m/s）は左一正中神経，腓腹神経で各々 64.2, 34.4 と著明に改善した。脳波では突発性徐波バーストの消失を示したが頭部 CT 所見はほぼ不変であった。薬剤増量（180 mg/日）2ケ月後に行った髄液検査で蛋白は 42 mg/d*l* と正常化したが，臨床症状のより以上の改善は増量5ケ月後の時点では認められていない。

患者2：T. H. 25歳，男性，会社員

主訴：物が見にくい

既往歴，家族歴：特記事項なし

現病歴：21歳時物の見にくさを自覚，眼瞼下垂，開散眼位を指摘され，この頃より体重減少が進行し，25歳時当科を受診した。

現症：身長 172 cm，体重 49 kg。細長な体格で，皮下脂肪が乏しい。温和な性格で積極性に乏しい。眼底は異常なく，高度の両側眼瞼下垂，外斜位を示す外眼筋麻痺および神経性難聴（骨導 0～－35 dB, 0.25～5 kHz）を示した。深部反射は全体に低下し，病的反射は陰性。

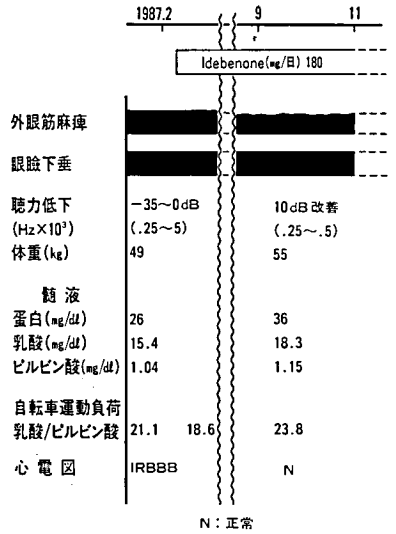


図2 臨床および治療経過（T. H. 25歳男性）

女性化徴候，四肢筋力低下，運動失調，感覚障害，自律神経異常はなかった。

検査所見：血液生化学では血清 CK 値は 80〜287 と軽度上昇し，葉酸は正常。自転車の運動負荷前後の LA, PA および LA/PA 比は各々 11.4→20.9, 0.65→0.99 および 17.5→21.1 と上昇を示した。内分泌検査は異常なかった。髄液中の蛋白（mg/d*l*）は26と正常，LA, PA (mg/d*l*) は各々 15.4, 1.04 と軽度高値を示し，葉酸は正常であった。血漿，髄液アミノ酸分析は異常なし。心電図上不完全右脚ブロックを示した。脳波，頭部 CT，聴性脳幹反応，電気網膜図は正常で，針筋電図は顔面筋で筋原性変化を示した。末梢神経伝導速度は運動・感覚神経ともに正常範囲で，右外側広筋における筋生検で ragged red fiber の著明な出現を認めた。ミトコンドリア呼吸連鎖についての生化学的分析は現在実施中である。自律神経機能検査としてチストメトリーは正常所見であった。

臨床および治療経過（図2）：本症例に対しては診断確定後より idebenone 180 mg/日 を投与した。投与後3ヶ月後より眼球運動障害が軽度改善傾向を示したが，眼瞼下垂は11ヶ月後の現在まで明らかな変化はみられていない。聴力は audiometry 上軽度改善を示した。体重は常に進行性であった減少傾向が，投与約2ヶ月後より改善し始め，7ヶ月後までに 6 kg の上昇を示した。また約3ヶ月後より活動的となり積極的に勤務にあたるようになった。髄液中の蛋白，LA, PA は不変であり，運動負荷による血中 LA/PA 比も 21.1→18.6〜23.8 と明らかな変化はなかった。7ヶ月後の心電図にて不完全右脚ブロックは消失していた。

なお，症例1，2ともに副作用は身体所見上も検査所見上もまったく認められなかった。

考　案

Kearns-Sayre 症候群ではミトコンドリア内呼吸連鎖（電子伝達系）の異常が想定されているが，自験2症例では生検筋による生化学的分析は未だ実施されておらず，そのいずれの部位に異常が存在するかは不明である。文献的にも本症候群の原因は大多数例において未だ不明とされ，確立された治療法もないのが現状である[2]。治療の試みとしては Lou[3] は thiamine 投与，Allen ら[4] は葉酸，DL-carnitine, methionine の投与を行い各々症状，検査所見の改善を報告しているが，いずれも効果の詳細な作用機序は不明である。

我々が当初行った CoQ_{10} 療法は松原ら[5]，Ogasawara[2)6)7)] らにより試みられた方法で，とくに Ogasawara らは本症候群の骨格筋で電子伝達系の構成成分である CoQ の含有量が低下していることを見出し，一日量 150 mg までの大量投与を試み，数ヶ月後より臨床上，検査所見上有効な結果が得られたと述べている。効果の発現機序としてはおもに CoQ_{10} 補充により電子伝達系活性が賦活されるためとしている。CoQ_{10} の過酸化脂質除去作用の関与については，本症の筋組織中過酸化脂質含有量が対照と差がないことから可能性が低いと述べている。最近では MELAS に使用した報告がみられる[8]。Asocorbate (vitamine C) は Eleff ら[9] が類縁疾患である complex III deficiency に対し menadione (vitamine K_3) とともに投与しその有効性を指摘したものである。自験例は CoQ_{10} の投与に明らかな反応を示さなかったが，これは投与量が少なかったためである可能性が高いと考えられた。

さて idebenone は CoQ_{10} に類似の構造式を

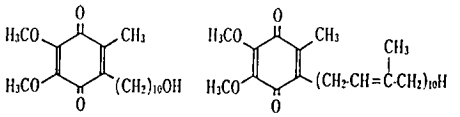


図 3

もち（図3），電子伝達系においてそれと同様の役割をもつと考えられているが，非天然型で，実験的にミトコンドリア呼吸活性賦活作用がより強力な誘導体であることが示されている[10]。また側鎖の分子量が小さいことより脳内への移行がより良好であることが推察される。

我々が行った本剤の使用結果では通常の使用量で症例1では運動負荷後の骨格筋代謝，感覚神経伝導速度，心伝導障害，感情易変性，髄液蛋白，脳波所見など，症例2では心伝導障害，体重減少傾向などが明らかに改善し，その組織内の呼吸活性賦活作用が強力であることが示唆された。また症例1の髄液蛋白や脳波所見の改善および症例2の積極性の獲得は中枢神経内病変の改善を示す臨床的反映と考えられ，その脳内移行が良好であることが伺われた。以上自験例では通常使用量の idebenone により一部臨床所見の改善を認めたが，通常使用量では副作用が認められないことより使用しやすく，大量投与でさらに効果が期待できると考えた。しかし一方で臨床症状の改善は現時点では概ね軽度に止まり，その長期投与効果の評価についてはなお慎重な経過観察が必要と考えられた。

文　献

1）土屋一郎，佐橋　功ら：腸管蠕動亢進を主徴とし，多彩な臨床所見を呈した Kearns-Sayre 症候群，臨床神経 **27**; 733, 1987

2）西川嘉郎，小笠原三郎ら：ミトコンドリア・ミオパチーの治療—とくに coenzyme Q_{10} 療法について—．神経内科 **24**; 246, 1986

3）Lou HC: Correction of increased plasma pyruvate and plasma lactate levels using large doses of thiamine in patients with Kearns-Sayre syndrome. Arch Neurol **38**; 469, 1981

4）Allen RJ, DiMauro S et al: Kearns-Sayre syndrome with reduced plasma and cerebrospinal fluid folate. Ann Neurol **13**; 679, 1983

5）松原四郎，安田厚子ら：Oculocraniosomatic neuromuscular disease with "ragged-red" fibers の1例，臨床神経 **24**; 221, 1984

6）Ogasawara S, Nishikawa Y et al: Treatment of Kearns-Sayre syndrome with coenzyme Q_{10}. Neurology **36**; 45, 1986

7）西川嘉郎，高橋光雄ら：ミトコンドリア・ミオパチーの治療—とくに coenzyme Q_{10} 療法について—．神経進歩 **31**; 685, 1987

8）山本光利，氏家　寛：ミトコンドリア脳筋症（MELAS 型）における coenzyme Q_{10} 療法の経験．神経内科治療 **4**; 417, 1987

9）Eleff, S, Kennaway NG et al: ^{31}P NMR study of improvement in oxidative phosphorylation by vitamin K_3 and C in a patient with a defect in electron transport at complex III in skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci **81**; 3529, 1984

10）Okamoto K, Matsumoto M, et al: Effect of 6-(ω-substituted alkyl)-2, 3-demethoxy-5methyl-1, 4-benzoquinones and related compounds on mitochondrial succinate and reduced nicotinamide adenine dinucleotide oxidase systems. Chem Pharm Bull **33**; 3745, 1985

筋ジストロフィー症患者の循環動態への Juvela N の効果

班　員　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]，成　田　俊　介[3]
吉　村　教　皞[4]，二　唐　東　朔[5]

[1] 国立療養所岩木病院小児科　[2] 国立療養所岩木病院内科　[3] 国立療養所岩木病院整形外科
[4] 弘前大第二病理　[5] 弘前大医短

要　旨

筋ジストロフィー症（筋ジス）患者が非筋ジス患者に比較し拡張期血圧，総末梢抵抗が有意に上昇しており，そのうえ筋ジス患者では経年的に総末梢抵抗が上昇していることを報告してきた。微小循環系に賦活効果があるといわれている Juvela N を経口投与し，循環動態に対する効果を非観血的に検討した。対象は国立療養所岩木病院に入院している筋ジス患者16名である。患者を背臥位で安静にして脈波・コロトコフ音記録計で動脈血圧，総末梢抵抗などを測定した。Juvela N 200-300 mg/day を連日，約1年間投与した。得られたデータは平均値で検討した。その結果，Juvela N 投与後，拡張期血圧と総末梢抵抗は有意に上昇しなかった。このことから Juvela N が血管平滑筋に有効に作用し拡張期血圧の上昇を抑制したことが推察された。しかし拡張期血圧には機能訓練なども影響するため ADL の変化ともあわせて今後も検討していく。

はじめに

筋ジストロフィー症患者（筋ジス患者）が非筋ジス患者に比較して循環動態面で拡張期血圧，総末梢抵抗が有意に上昇しており，そのうえ，筋ジス患者は経年的に総末梢抵抗が上昇していくことを昭和61年度の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で報告した。その理由として筋ジス患者では非筋ジス患者に比較して細動脈に器質的な変化がより早期から起こるためではないかと推論した。そこで微小循環系に賦活効果即ち細動脈の血管径を拡張させ，血流を促進させるといわれている Juvela N（ニコチン酸トコフェロール）を経口投与し，循環動態に対するその効果を非観血的に観察すると共に，今後の使用について検討した。

対　象

国立療養所岩木病院に入院し，いずれも3年以上観察することができた筋ジス患者16名である。

方　法

測定条件はこれまでと同じように，すなわち患者を背臥位で安静にして脈波・コロトコフ音記録計で動脈血圧，心拍出量，一回拍出量，総末梢抵抗などを測定した。また測定時期，測定時間は前回とほぼ同じにした。

Juvela N の散を用い 200-300 mg/day を1986年より連日経口投与した。投与期間は1986年からで約1年間続けた。そのほかの血管作用薬剤の併用投与はしなかった。日常生活はこれまで通りとし，特に機能訓練は同じように継続した。

得られた成績はそれぞれ平均値で検討した。従って1985年から1986年は Juvela N の投与前であるためコントロールと見なした。

成　績

1）収縮期血圧（systolic pressure, SP mmHg）

1985年が 112 であったが 1986 年が 121, 1987 年が 125 mmHg で1986, 1987年では有意差はなかった。

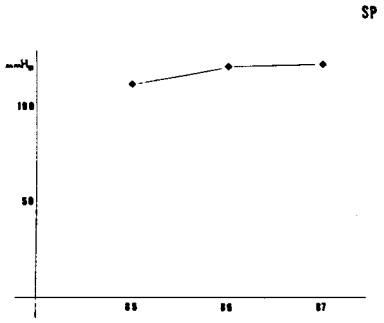


Fig. 1 収縮期血圧
1985年が 112, 1986年が 121, 1987年が 125 mmHg

2）拡張期血圧（diastolic pressure, DP mm Hg）

1985年が73, 1986年が79, 1987年が 80 mmHg であった。これも1986, 1987年では有意差はなかった。しかし相変わらず非筋ジス患者に比較し高い値で推移した。

3）心拍数（heart rate, HR t/min）

1985年が74, 1986年が74, 1987年が73と 3 年間殆ど変化はなかった。

4）1回拍出量（stroke volume, SV m*l*）

1985年が58, 1986年が61, 1987年も 61 m*l* であった。1986, 1987年に差はなかった。

5）心拍出量（cardiac output, CO *l*/min）

1985年が4.50, 1986年が4.32, 1987年が4.25 *l*/min であった。これは年々減少傾向にあったが, しかし1986, 1987年に有意差はなかった。

6）総末梢抵抗（total peripheral resistance, TPR dyne/sec/cm^{-5}）

1985年が1650, 1986年が1761, 1987年が1780

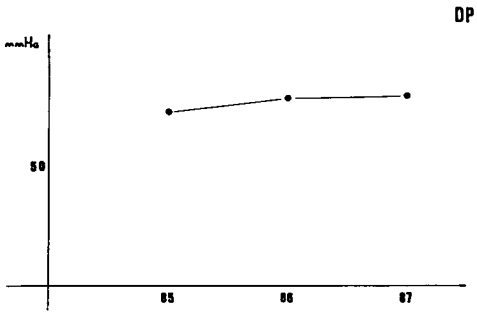


Fig. 2 拡張期血圧
1985年が 73, 1986年が 79, 1987年が 80 mmHg

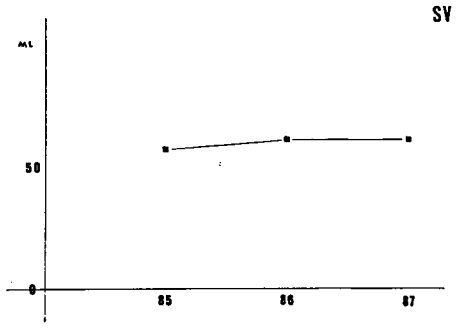


Fig. 4 一回拍出量
1985年が 58, 1986年が 61, 1987年が 61 m*l*

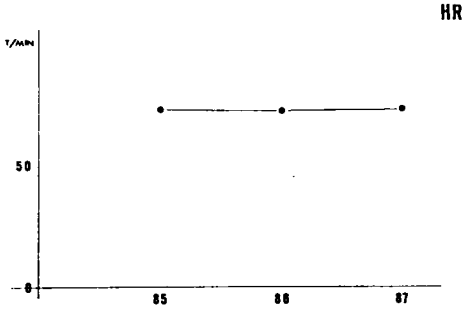


Fig. 3 心 拍 数
1985年が 74, 1986年が 74, 1987年が 73.

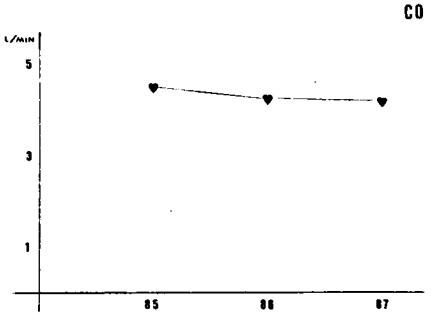


Fig. 5 心拍出量
1985年が 4.50, 1986年が 4.32, 1987年が 4.25 *l*/min

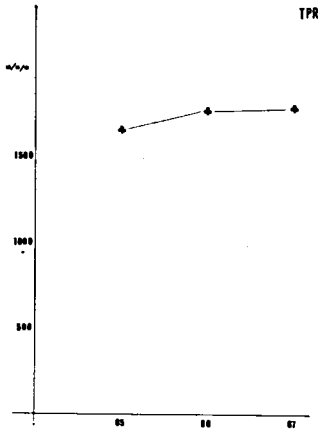


Fig. 6 総末梢抵抗
1985年が 1650, 1986年が 1761,
1987年が 1780 dyne/sec/cm^{-5}

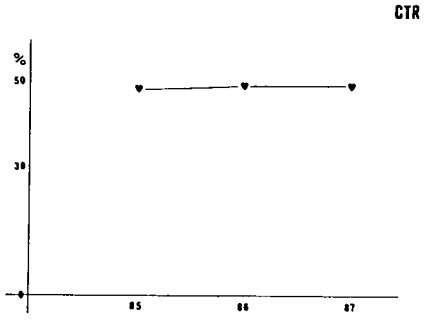


Fig. 7 心肺係数
1985年が 47, 1986年が 48, 1987年が 47%

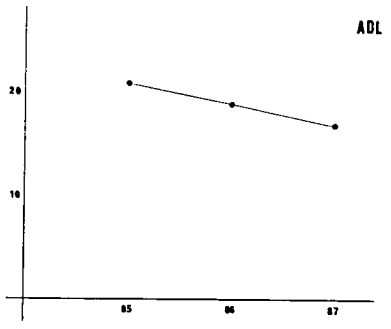


Fig. 8 ADL
1985年が 21, 1986年が 19, 1987年が 17.

dyne/sec/cm^{-5} であった。1986, 1987年に殆ど差はなかった。

7）心肺係数（cardiothoracic ratio, TPR %）

1985年が 47, 1986年が 48, 1987年が 47 %と殆ど変化はなかった。

8）ADL

1985年が21, 1986年が19, 1987年が17と低下の一途をたどった。

考　察

Juvela N については（1）平滑筋増殖因子を抑制する，（2）平滑筋に作用して血管拡張を起こす，（3）微小血管を賦活させる，（4）血管強化作用があるなどが挙げられている。

この3年間，対象となった筋ジス患者は日常生活において機能訓練を含め大きな変化はなかった。1985年から1986年の Juvela N 投与前と1986から1987年の Juvela N 投与後を比較すると，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍出量，総末梢抵抗については投与前では増加あるいは減少と変動がみられたが，投与後では殆ど変動はみられなかった。とくに Juvela N 投与後，総末梢抵抗の有意な上昇がみられなかったということは Juvela N が血管平滑筋に有効に作用し拡張期血圧の上昇を抑えたことが推察される。しかし，そのほか総末梢抵抗を上昇させない要素として機能訓練などによる筋肉を動かすことなどが挙げられる。従って厳密にはそれらを区別しなければならない。一方 ADL が年々低下しているのも事実である。ADL の程度と心機能の程度は必ずしも平衡しないが，心不全が著明になってくると ADL も低下することは臨床で経験するところである。この3年間対象例において心不全の徴候はみられなかった。しかし総末梢抵抗が上昇すれば前負荷（preload）となり，そのため次第に心臓に負担がかかり心不全に陥ることが予想される。これらを考えても総末梢抵抗をこれ以上増大させないことは循環動態を管理するには非常に重要なことである。

Juvela N が器質的変化を起こしてしまった血管にまで効果があるということに疑問はあるが，投与後総末梢抵抗が投与前に比較し有意に上昇していないということからその効果を否定することはできない。しかし今後は投与量，投与期間などの基本的な検討も残されている。とくに来年もこれ以上拡張期血圧や総末梢抵抗が上昇しなければ Juvela N の効果はかなり有力である。これからも続けて検討していく。なお

Juvela N 投与による副作用はなかった。

まとめ

1）1986年より16名の筋ジス患者に Juvela N 200-300 mg/day を経口投与した。

2）投与前の1985年に比較し1986年は収縮期，拡張期血圧，総末梢抵抗は上昇傾向にあったが，投与後の1986年，1987年の比較でこれらに有意な上昇はなかった。

3）ADL は年々低下した。

4）以上から Juvela N が血管平滑筋に作用していることが示唆された。

文　献

1）五十嵐勝朗他：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，昭和61年度筋ジス3班研究報告書，

2）田中正信他：サーモグラフィー，深部体温計を応用した老人患者末梢循環障害患者への vasodilator の影響，Proceeding of Kawashima Conference on Vitamin E, p. 407-412, 1987

Duchenne 型節ジストロス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[1)]，江田伊勢松[1)]，下村正彦[1)]
小池勇一[2)]，海老原昭夫[2)]，朝野芳郎[3)]
森下亘通[3)]，中川正法[4)]，矢嶋茂裕[5)]
徐　浦源[6)]，酒井素子[7)]，福永秀敏[8)]
西尾久英[9)]，五十嵐勝朗[10)]，渋谷統寿[11)]

[1)] 国立療養所西別府病院　[2)] 大分医大　[3)] エーザイ　[4)] 国立療養所沖縄病院　[5)] 国立療養所長良病院
[6)] 原病院国立療養所　[7)] 国立療養所鈴鹿病院　[8)] 国立療養所南九州病院　[9)] 国立療養所兵庫中央病院
[10)] 国立療養所岩木病院　[11)] 国立療養所川棚病院

目　的

Population pharmacokinetics という手法を用いて，一度 population pharmacokinetics parameters を設定しておけば，Bayesian feedback 法あるいは population parameters を用いたノモグラムを利用し，個々の患者については，薬物血中濃度のデータの一点からでも患者固有の薬物動態値が求められ，この薬物動態値を用い患者個々の最適投与計画が可能となる。

研究目的は，DMD 患者における digoxin の最適投与計画のための population pharmacokinetic parameters と薬物動態値に影響を与える諸因子の設定にある。今回は10月13日現在までに集った国立療養所8施設のデータ集計から得た母集団の特徴を報告する。

結　果

施設数8施設，患者数21名，年令11～32才，体重 17.0 kg～54.2 kg，年令と体重との間の相関係数は $\gamma=0.300$, $n=21$ であった。digoxin 服用による副作用の有無では，有：1名，無20名，digoxin 服用による心改善の有無では，有：15名，無：3名（記載なし3名），心電図所見では，正常4名，異常17名，Stage は5～8，digoxin の剤型は末剤2名，錠剤8名，散剤11名，腎機能は正常が18名，低下1名（記載なし2名），甲状腺機能正常13名，低下3名，不明5名（記載なし3名），合併症では呼吸不全7名，慢性気管支炎2名，洞不全症候群1名，高尿酸血症1名，肺炎1名，心不全18名（NYHA において1：7名，2：7名，3：3名，4：1名）合併症なしが5名であった。

考　察

今後の研究において digoxin 血中濃度を測定し，コンピュータプログラム NONMEM によって解析して，population pharmacokinetic parameters の算出および，parameters に対する諸因子（年令，体重，併用薬，Stage，腎機能，肝機能など）の影響率を設定する。それにより最適投与計画が可能になると思われる。

Ⅳ．病理

プロジェクト研究Ⅳ
病　理

Duchenne 型筋ジストロフィー症剖検例の臓器重量について

班　員　檜　澤　一　夫
徳島大学医学部第一病理

共同研究者　森　内　　幹，藤　井　義　幸，香　川　典　子
徳島大学医学部第一病理

要　旨

DMD 188 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有意に減少していた。肝は著しい重量減少を示す例が年齢とともに多くなり，体重の減少と平行しているように思われた。なお，萎縮肝においても肝細胞の大きさは正常と変わらず，DMD にみられる肝の萎縮は肝細胞の減少によるものと思われた。脳では有意な萎縮はみられなかった。

目　的

進行性筋ジストロフィー症，特に Duchenne 型筋ジストロフィー症（DMD）には，種々の合併病変に伴って，各臓器の重量に著しい変動がみられる。その中には，原因の不明な萎縮，肥大が少なくない。特に，心の萎縮と筋ジストロフィー症の結びつきについて，また，肝の著しい低重量は，萎縮か，発育不良なのか区別できない。今回，これらの実体を明らかにするために，本研究班に登録された194症例を用い，心，肝，脳の重量を，正常例と比較検討し，また，心，肝については，実質細胞の大きさを測定し，検討したので報告する。

対象および方法

本研究班に登録された DMD 194 症例中，年齢，体重，主な臓器の重量，病変，死因などの記録のある188症例を用いた。

表1　DMD 剖検例の年令分布

年　齢	症例数
0～ 9	0
10～14	27
15～19	101
20～24	44
25～29	14
30～34	2
35～	0
total	188

症例（表1）は15才から19才が最多で，10才台が大多数を占めている。この症例の心，肝，脳の重量を，正常例と比較しながら，年齢別の推移を検討した。重量の正常値は相見ら[1]の日本人のデータにより，正常範囲平均値の上下20％までとした。また，心（DMD 7例，対照1例）と肝（DMD 12例，対照2例）では，実質細胞の大きさをコンピューターディスプレイ上に投影して測定した。

結果および考察

1．心重量について

図1は心の重量を示したもので，●印が各年齢における重量正常範囲内の症例であり，▲印が正常範囲を逸脱した肥大，萎縮症例である。各年齢にわたって，100 g 台から 600 g に到る著しい重量のばらつきが見られる。

これを数値で示すと（表2），182症例中，萎

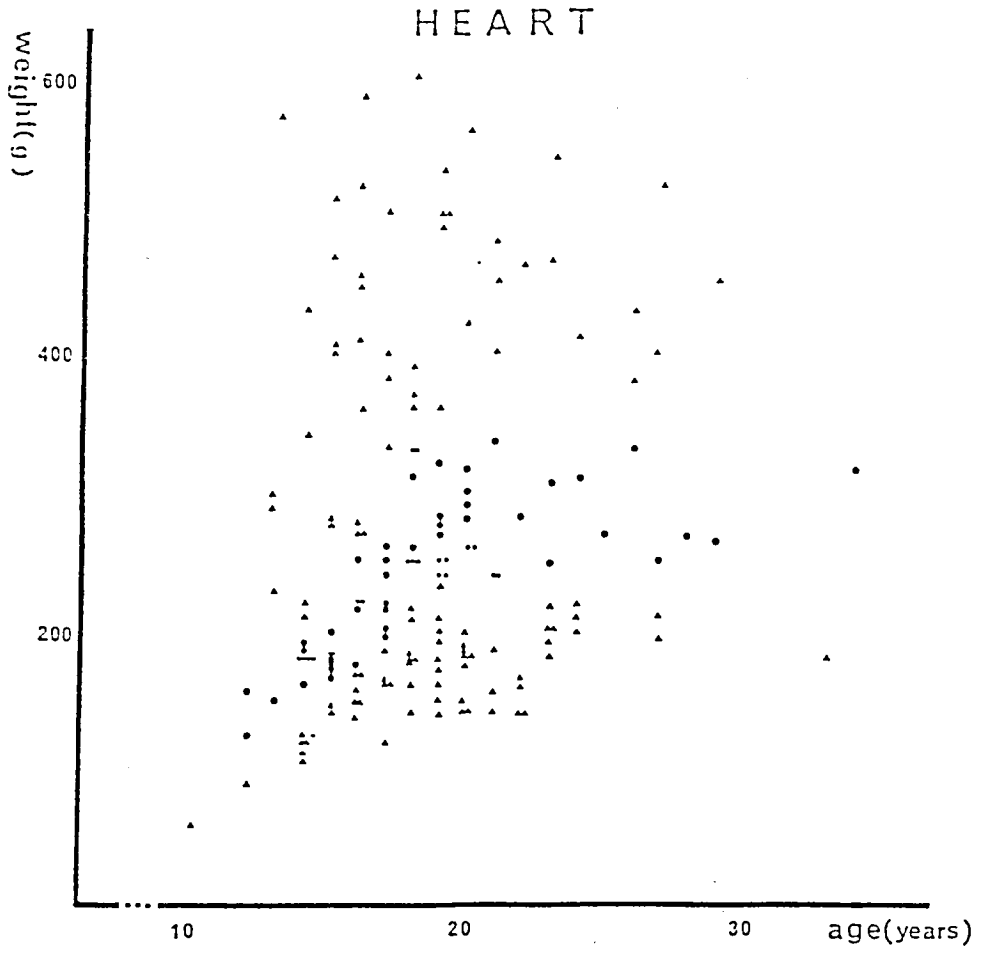


図1　DMD 剖検例の心重量

表2　DMD 剖検例の年齢と心重量

age	atrophy (%)	normal (%)	hypertrophy (%)	total
10～14	5 (18.5)	6 (22.2)	16 (59.3)	27
15～19	33 (34.0)	42 (43.3)	22 (22.7)	97
20～42	26 (61.9)	9 (21.4)	7 (16.7)	42
25～29	2 (14.3)	7 (50)	5 (35.7)	14
30～34	1 (50)	1 (50)	0	2
total	67 (36.8)	65 (35.7)	50 (27.5)	182

縮は67症例，正常範囲内は65症例，肥大は50症例で，それぞれ全症例のほぼ1/3づつを占めていた。萎縮，正常，肥大の比率は，各年齢層ごとに異なっていて，萎縮は20才から24才までの年齢層で61.9％，肥大は10才から14才までの年齢層で 59.3％ と多くなっているが，今回はまだ症例数が少なく，その意義について十分な検討はできなかった。

また，心肥大の原因の1つとして，心に対する負荷の増大，心不全にあると考え，肥大，正常，萎縮の各群における末期の心不全の合併の割合をみると，肥大群では66.0％，正常群では

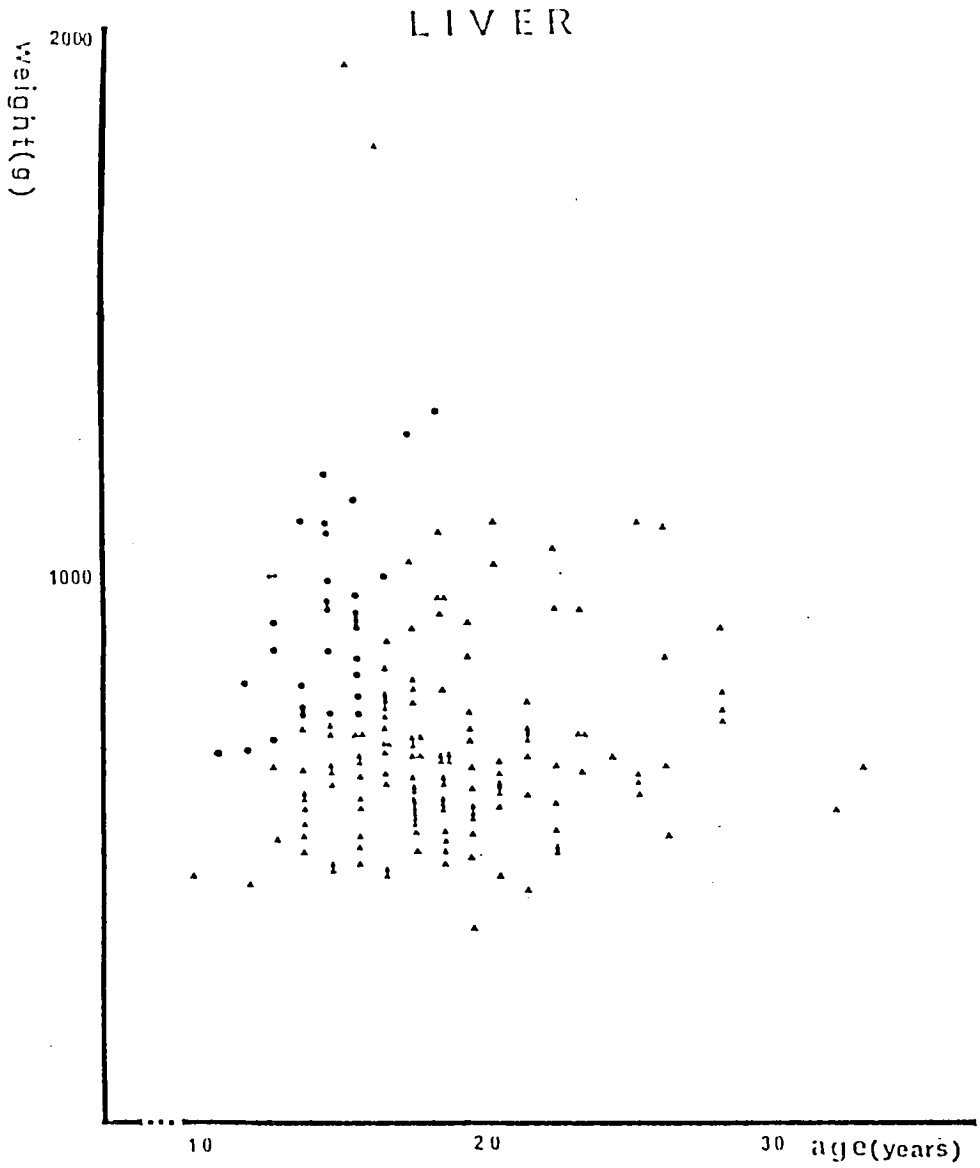


図2　DMD 剖検例の肝重量

表3　DMD 剖検例の年齢と肝重量

age	atrophy (%)	normal	enlargement	total
10～14	12 (50)	12	0	24
15～19	77 (77.8)	20	2	99
20～24	40 (100)	0	0	40
25～29	13 (100)	0	0	13
30～34	2 (100)	0	0	2
total	144	32	2	178

43.1％，萎縮群では 28.4％であった。肥大群と正常群，肥大群と萎縮群との間には有意差が認められた（$p<0.01$）。

2．肝重量について

図2は，肝の重量を示したものである。図1と同様に，●は正常範囲例，▲は正常範囲外の症例である。肝の重量の場合も著しいばらつきがみられるが，心と異なり，大部分が正常値以下であり，重量の増加は2例のみである。

すなわち表3にみられるように，178症例中萎縮例が144症例と圧倒的に多く，その比率は年齢とともに増加し，20才以後は全例が萎縮していた。正常例は32症例で，この割合は16才までが多く，17才以後は急激に減少している。このことは，肝が，初めから小さいのではなく，病気の進行に従って年齢相応の増量が遅くなるか，または，停止することを示していると考えられる。

図3は体重と肝の重量の関係を示したものであるが，体重と肝の重量は，ほぼ正比例をして

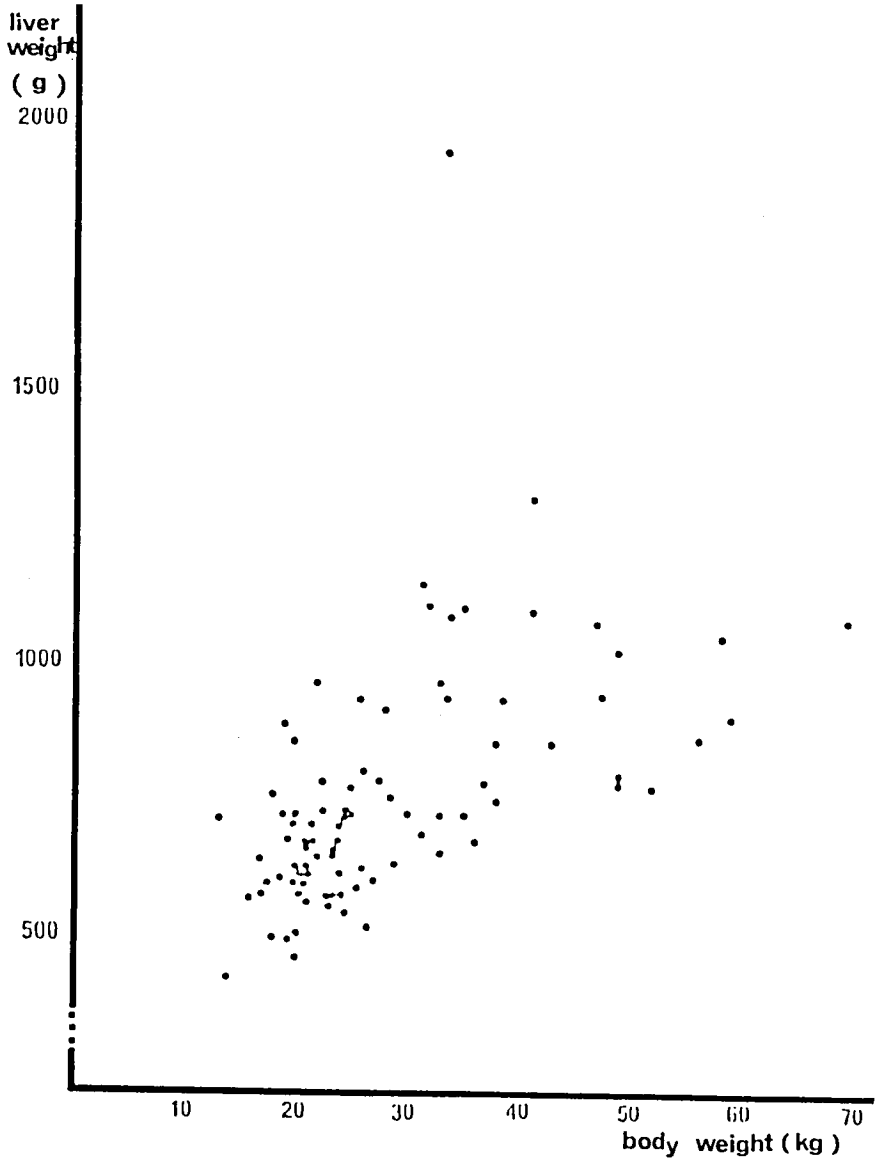


図3　DMD 剖検例の体重と肝重量

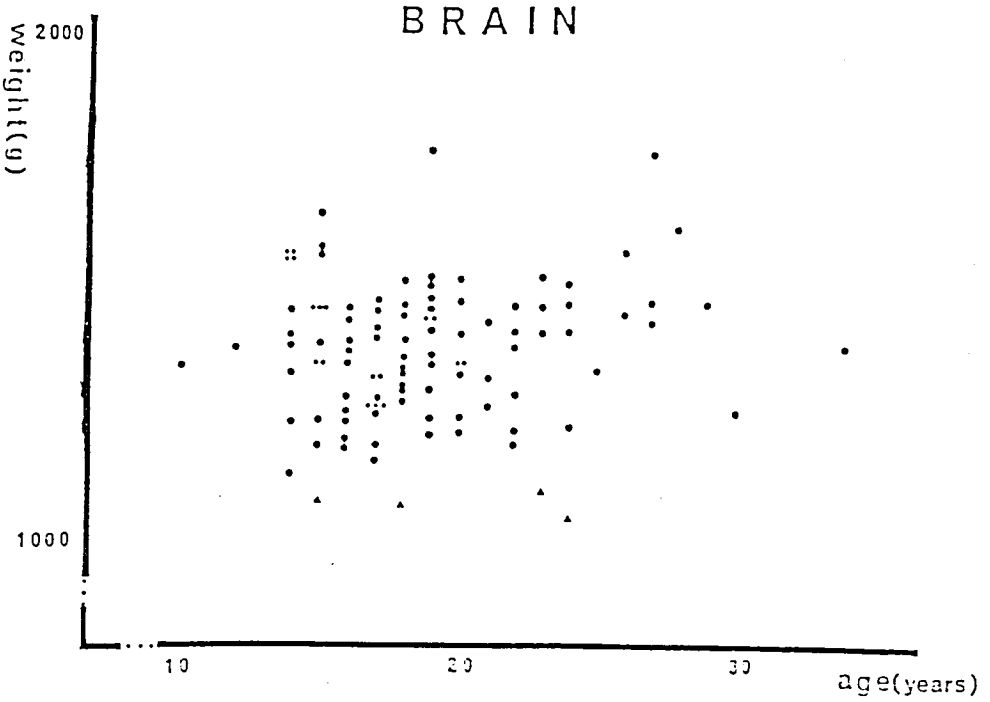


図4　DMD 剖検例の脳重量

おり，肝の増量停止は，体重のそれと関係があると考えられる。

3．脳重量について

図4に示した脳の重量は，心や肝と違って，変動は少なく，107症例中，103症例が正常範囲内にある。重量減少と判定した4症例もその程度は軽く，DMD では脳の重量に，著しい変化はみられないと考えられる。

4．心重量と心筋線維の大きさについて

心の萎縮，肥大と実質細胞の変化をみるために，心筋線維の横断面の短径の測定を行った。

図5は対照例（27才，男性，胃ガン，心重量300 g）の心筋線維径のヒストグラムである。横軸に心筋横径（μm），縦軸に心筋細胞の個数を示した。心筋径は 5 μm から 20 μm ぐらいまでの間に正規分布を示し，11 μm から 12 μm に，ピークを認めた。

図6は20才台で萎縮を示した DMD 3症例の心筋径である。心筋径は 2 μm から 19 μm の間に分布，5 μm から 10 μm にピークがあり，対照と比べると，細い方に偏位している。

図7は肥大を示した13才から26才までの

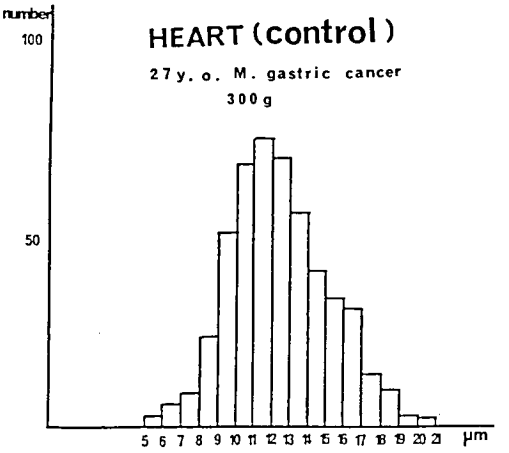


図5　心筋線維径の分布

DMD 4症例である。心筋径のばらつきが広く，対照と比べると，全体が太い方に偏位している。萎縮群の平均心筋線維径は，8.67 μm と細く，肥大群は 16.82 μm と萎縮群の約2倍になり，萎縮群と肥大群の間には有意差が認められた（$P < 0.05$）。心筋も骨格筋同様，進行性筋ジストロフィー症，特に DMD において，

HEART (atrophy)

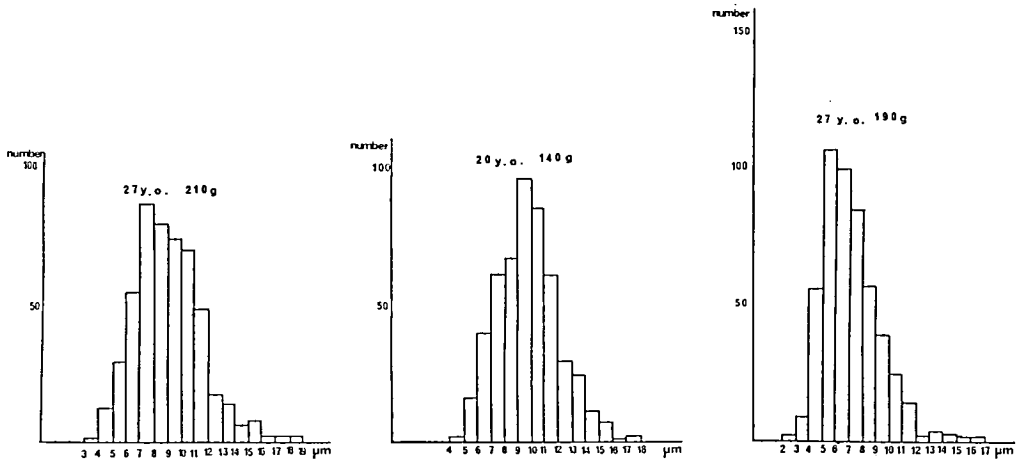


図6　DMD 心筋線維径の分布

HEART(hypertrophy)

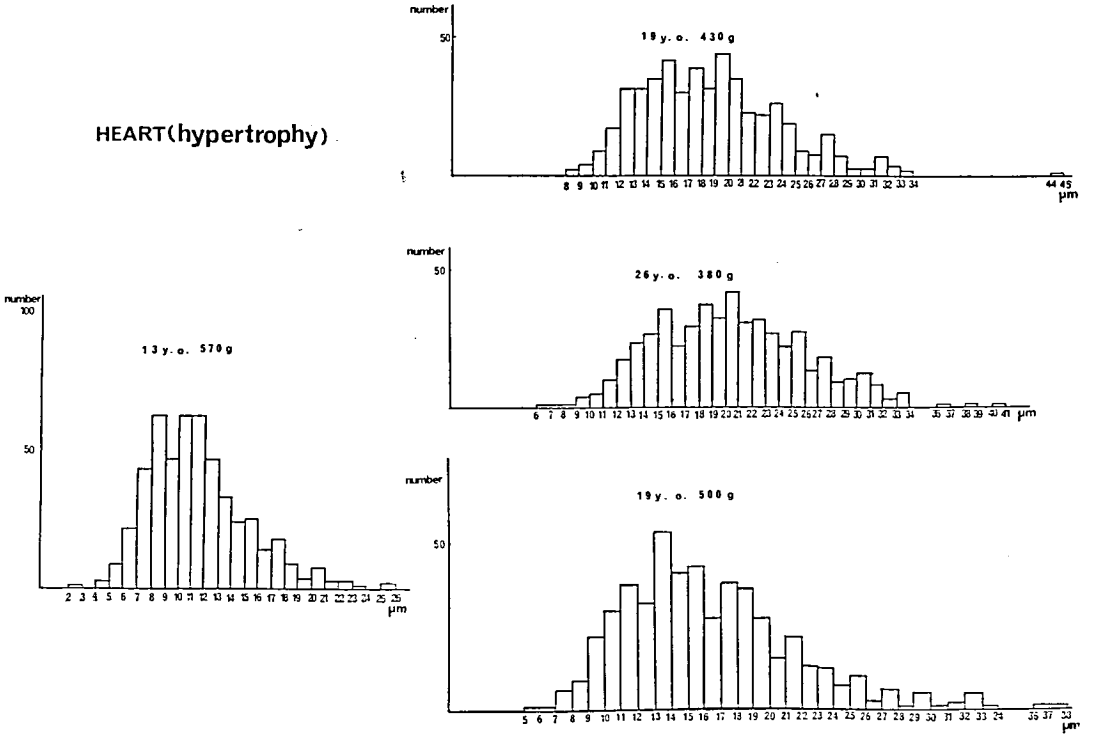


図7　DMD 心筋線維径の分布

変化がおこると以前から考えられているが，変性萎縮の実体については，なお不明の点が多く残されている。今回の検索でみられた心筋の萎縮には，骨格筋と同様のジストロフィー機転が加わっているのかもしれない。

5．肝重量と肝細胞の大きさについて

表4　DMD 剖検例の肝重量と平均肝細胞径

	肝細胞径 (μm)
対照2例，DMD 正常重量1例	11.12
DMD 萎縮 11例	11.06

DMD 11症例の萎縮肝と，肝重量が正常範囲内の3症例（DMD 1例；胸膜中皮腫，27才，男性；膵ガン，37才，男性）の平均肝細胞直径（表4）は，それぞれ，11.06 μm, 11.12 μm で差が認められなかった。このことより，DMD では肝が小さくても，心筋と違って，肝細胞の大きさには変化がなく，むしろ，肝の萎縮は肝細胞数の減少に起因していると考えられた。

結　語

1．DMD 188剖検例の各臓器の重量を検討し，脳を除く各臓器に著しい変動を認めた。このうち，心，肝の変動パターンは，DMD における心筋ジストロフィー，心不全の合併，体重減少などと関連していると思われた。

2．心重量に関しては，萎縮，正常，肥大の3群がほぼ同数づつ認められた。DMD における心萎縮は，個々の心筋線維の萎縮に基づくものであり，これは心筋のジストロフィー性変化の1表現である可能性も考えられた。肥大は，心不全などの負荷に対する適応の結果生じたと思われる。

3．肝は，対照に比し，著しい重量減少を示す例が多く，これは年齢と共に，高率となり，15才までは，年齢相応の肝重量の症例が50%を占めるが，20才以後は，全例萎縮を示した。しかし，肝のこのような萎縮は，肝細胞の萎縮を伴ってはいなかった。DMD 患者の肝は，初めは，正常に発育するが，病気の進行と共に体重と平行して増量が遅延ないし，停止すると考えられた。

4．DMD では，脳の萎縮を伴わないと考えられる。

文　献

1）Aimi S, Yasoshima S, Sugai M, Sato B, Sakai T, Nakajima Y: Studies on the weight and size of internal organs of normal Japanese, Acta Pathol Jpn. **2**; 173-200, 1952

2）発知紀之，檜沢一夫：進行性筋ジストロフィー症（DMP）の心の病理学的研究，Duchenne 型 DMP 60剖検例の検討，四国医学雑誌，**31**; 295-310, 1975

女性 DMD の Barr 小体に関する研究

班　員　木　下　眞　男
東邦大学第4内科

共同研究者　仁　科　牧　子[1)]，池　田　　憲[1)]，斉　藤　深美子[2)]
[1)] 東邦大学第4内科　[2)] 東京医科歯科大学難治疾患研究所細胞遺伝部門

要　旨

特異なX染色体の数的異常を示した女性DMDを経験し，その生検筋の Barr 小体に注目して本例の筋細胞における染色体異常の検索を試みた。〔対象〕1．女性 DMD 患者。53歳。染色体分布にて 45XO/46XX/47XXX とX染色体に数的モザイクを認める。2．対照群は運動ニューロン疾患，7例，粒液水腫3例，平均年齢50歳である。〔方法〕大腿四頭筋より得た生検筋の H-E 染色の縦断切片を1000倍にて鏡検し，(1) 無作為に選択した筋細胞核2000個における Barr 小体の検出数。(2) 一線維内の200個の核における Barr 小体の検出数。(3) 本例では変性線維と正常線維の Barr 小体の検出数を各々検討した。〔結果〕(1)，(2)のいずれにおいても本例の方が対照群より低い検出率を示し，さらに変性線維は正常線維に比し極めて低い検出率であった。〔結論〕今回の結果より，45XO/46XX/47XXX の女性 DMD では 45XO の Karyotype をもつ筋細胞が存在し，それが DMD 病変の主体をなしている可能性が考えられた。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（以下DMD と略す）は，伴性劣性遺伝で主として男児に発症するが，女性発症者もみられ，染色体レベルにおいてその研究も広く行われている。その発症には，① ホモ接合体の発症，② Turner 症候群とそのモザイク，③ ヘテロ接合体で，正常X染色体が不活化された場合，④ X/A 染色体転座保有者での発症の4つが考えられている。

今回，我々は特異なX染色体の数的モザイクを合併した女性 DMD の1例を経験し，その生検筋における Barr 小体に注目し，筋細胞に関する染色体異常の検索を試みてみたので報告する。

対　象

1．症例：女性 DMD 患者

53歳，乳幼児期の運動発達は正常。32歳時に transaminase 高値を指摘されている。52歳時より近位筋の脱力にて発症。初診時には四肢近位筋の軽度筋力低下および腓腹筋の仮性肥大が軽度認められた。検査所見では血清 CPK が高値を示し，CPK isozyme では MM 型優位であった。針筋電図では，上下肢近位筋に low voltage, short dulation, polyphasic potential の筋原性変化を認めた。大腿四頭筋より施行した筋生検では，部分的に筋線維の大小不同，間質結合織の軽度増加を認めた。PHA 末梢血リンパ球培養法による染色体分析では，160個の細胞のうち，45XO 8（5％），46XX 152.（95％）とX染色体に数的モザイクが認められた。皮膚線維芽細胞の染色体分析では，63細胞中，15.9％に 45XO, 71.4％ に 46XX, 12.7％に 47XXX のKaryotype が見られた（表1）。

図1に家系図を示す。長男は DMD と診断

表1　染色体分析結果

	No. of cells observed	chromosome constitution 45XO	46XX	47XXX
Lymphocytes cultured with PHA	160	8 (5%)	152 (95%)	0 (0%)
Fibroblast cultures	63	10 (15.9%)	45 (71.4%)	8 (12.7%)

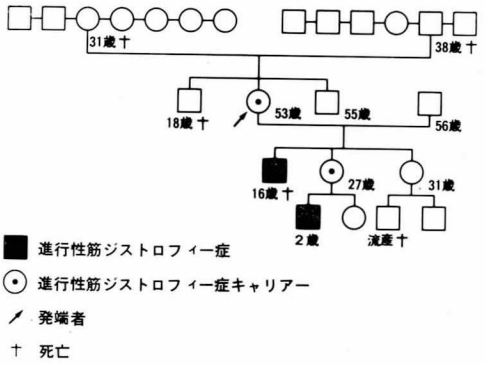


図1　家系図

され16歳で死亡。次女は asymptomatic carrier と思われ，その長男は DMD と診断されている。

2．対照群

運動ニューロン疾患　7例

粒液水腫　3例

いずれも女性で，平均年齢は50歳である。

方　法

大腿四頭筋で行った筋生検の Hematoxyline-Eosine 染色の縦断切片を1000倍にて鏡検し，図2に示すような，核小体を有しほぼ正中を切断していると思われる核の核膜に近接する Barr 小体に注目し，以下の項目について検討を加えた。

(1)　無作為に選択した筋線維核2000個における Barr 小体の検出数。

(2)　同一筋線維内の200個の核における Barr 小体の検出数。

(3)　本症例での変性した筋線維および正常と思われる筋線維における Barr 小体の検出数。

図2　Barr 小体

結　果

核2000個あたりの Barr 小体の検出数は，本例で94 (4.7%)，対照群では，運動ニューロン疾患 238.6 (12%)，粒液水腫 248 (12.4%)，全体で 241.4±86.37 で，本例の方が有意に低値を示した。

同一線維内核 200 個あたりでも同様に，本例で 15 (7.5%) に対し，運動ニューロン疾患 28.7 (14%)，粒液水腫 21 (10%)，対照群全体で 26.4 ±11.57 で，本例の方が有意に低値だった。

一方，約2%を占める本例の変性線維における検出数は，8 (4%) と正常筋線維に対し低値を示し，対照群に対しても有意差を認めた (表2)。

表2　Barr 小体の検出数

	核2000個あたり	同一線維内 核 200 個あたり
症　例	94***	正常線維　15* 変性線維　8**
対 照 群	241.4±86.37	26.4±11.57

* $p<0.05$
** $p<0.01$
*** $p<0.001$

表3　女性 DMD 発生メカニズム

POSSIBLE EXPLANATIONS OF OCCURENCE OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (DMD) IN A FEMALE BY SEVERAL GENETIC MECHANISMS

1. HOMOZYGOUS FOR DMD GENE TO THE MUTATION IN FATHER AND CARRIER MOTHER (X^dX^d)
2. TURNER'S SYNDROME (X_1O AND MOSAICS)
3. HETEROZYGOUS FOR DMD GENE (X^dX); RANDOM X INACTIVATION RESULTS IN MOSAICISM
4. X-AUTOSOME TRANSLOCATION AND PREFERENTIAL INACTIVATION OF NORMAL X (X/A)

表4　数的モザイクを伴う女性 DMD 報告例

Case	Age	Chromosomal constitution	Clinical evidence of Turner synd.
Ferrier et al. (1965)	7 y	45XO/46XX	+
Jalbert et al. (1966)	6 y	45XO/46XX/47XXX	+
Berg et al. (1974)	?	45XO/46XX	?
	?	45XO/46XX/47XXX	?
Bortolini et al. (1986)	4 y	45XO/46XX/47XXX	− (R-M-K-Hsynd.)*
Tsukagoshi et al. (1986)	23 y	45XO/46XX	−
Uchida et al. (1987)	?	45XO/46XX	−

* Rokitansky-Mayer-Küster-Hauser synd.

考　按

女性 DMD の発症には，前述したように表3に示す4つのメカニズムが考えられている。今回の症例では，Turner 症候群とそのモザイクによるもの，あるいはヘテロ接合体で，正常X染色体が Lyon の学説に基き不活化されて発症したものの両者の可能性が考えられる。

X染色体に数的モザイクを認めた女性 DMD は，我々が検索した範囲では内外に7例の報告があり（表4）[1~6]，中でも塚起ら[5]，内田ら[6] の例では，Turner 症候群の臨床的特徴をもたない，一見正常な女性の DMD 発症者で，X染色体の数的異常を示しており，今までヘテロ接合体による発症と考えられていた中にモザイクを有する可能性もあり，両者の区別が問題となることが指摘されている[7]。

今回の結果では，45XO/46XX/47XXX を有した本症例で，対照群に比して Barr 小体の検出率が低く，さらに変性線維における Barr 小体が正常線維に比して非常に低値であったことを考え合わせると，45XO の Karyotype をもつ筋細胞が存在し，それが本例での DMD 病変の主体をなしている可能性の方が，正常X染色体の不活化によるものより大きいと思われる。

今までに，筋細胞における Barr 小体に関しては，Jalbert ら[2] がモザイクの女性 DMD 例で，さらに Pena ら[8] がヘテロ接合体の女性 DMD で記載はしているが，詳細に検討しているものは見当らない。

今回，我々が試みた方法は，筋細胞が多核細胞であり，Barr 小体の分布などさらに検討を要するが，モザイクによる発症と正常X染色体の不活化による発症の区別の一助になるものと考える。

今後，DNA 診断や詳細な細胞遺伝学的検索を加えるとともに，症例を重ねて検討していきたい。

文　献

1) Ferrier P, Bamatter F et al: Muscular dystrophy (Duchenne) in a girl with Turner's syndrome. J Med. Genet. **2**; 38, 1965

2) Jalbert P, Mouriquand CL, et al: Myopathie progressive de type Duchenne et mosaique

XO/XX/XXX: Conidérations sur la genèse de la fibre musculaire striée. Ann. Genet. (Paris) **9**; 104, 1966

3) Berg BO, Conte F et al: Duchenne muscular dystrophy in a female with a structurally abnormal X chromosome. Neurology **24**; 356, 1974

4) Bortolini ER, da Silva DM et al: Duchenne muscular dystrophy in a girl with a 45, X/46, XX/47, XXX chromosome constitution. Am. J. Med. Genet. **25**; 239, 1986

5) 塚起　廣，佐野元規ら：X染色体に数的モザイクの認められた女性 Duchenne 型筋ジストロフィーの1例，厚生省筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究（杉田班）昭和61年度研究報告書，121, 1987

6) 内田智子，満留昭久ら：染色体異常（45X/46XX）を認めた Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者の1例.（会）脳と発達，**19**; S236, 1987

7) 斉藤深美子，外村　晶：女性筋ジストロフィー患者における細胞遺伝学的研究，厚生省，筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究（杉田班）昭和61年度研究報告書 124, 1987

8) Pana SDJ, Karpati G et al: The clinical consequences of X-chromosome inactivation: Duchenne muscular dystrophy in one of monozygotic twins. J. Neurol. Sci. **79**; 337, 1987

下咽頭収縮筋の酵素組織化学的検討

班　員　檜　澤　一　夫
徳島大学医学部第一病理

共同研究者　田　村　公　一[1)]，藤　井　義　幸[2)]
[1)] 三菱神戸病院耳鼻咽喉科　[2)] 徳島大学医学部第一病理

要　旨

嚥下において重要な役割を果たす下咽頭収縮筋について，一般骨格筋と比較した特徴・甲状咽頭筋と輪状咽頭筋との間にみられる生理機能の相違を説明すべく，酵素組織化学的検討を行なった。

下咽頭収縮筋の構成筋線維は，type 1 fiber と type 2a fiber とに大別された。筋全体では，酸化還元系酵素活性が高く，解糖系は低く，筋疲労抵抗性を示した。

輪状咽頭筋では，甲状咽頭筋に比べ，type 1 fiber の分布比率が高く，type 1 fiber の線維径が小さく，神経筋接合部が多く認められ，同一筋線維上に複数個の神経筋接合部をもつものもみられた。これらの形態的相違は，甲状咽頭筋と輪状咽頭筋との間における生理機能的相違を説明しうるものであり，輪状咽頭筋を特徴づけているのは，type 1 fiber であることが推察された。

目　的

筋ジストロフィー症において，一般骨格筋と咽頭筋とでは，その障害の程度に差が認められる。筋ジストロフィー症の多くの患者では，咽頭筋が侵されるのは，一般骨格筋が侵されるのより遅く，早期に嚥下障害をきたすことは少ない。これに対し，眼・咽頭筋型筋ジストロフィー症では，咽頭筋は外眼筋とともに強く侵され，早期より嚥下障害をきたすことが知られている。

嚥下障害の中心となるのは，嚥下第2期であり，この時期において重要な役割を果たす下咽頭収縮筋は，甲状咽頭筋と輪状咽頭筋とから構成されている。解剖学的位置関係から同一範疇におかれている両筋の間には，生理機能面において，明らかな相違が観察されている。そして嚥下障害患者のうち一部のものは，輪状咽頭筋の切断が有効であるということが，臨床的に知られている。

今回著者らは，一般骨格筋と比較した下咽頭収縮筋の特徴，甲状咽頭筋と輪状咽頭筋との間にみられる生理機能の相違を説明すべく，下咽頭収縮筋に対して，酵素組織化学的検討を行なった。

材料および方法

材料は，咽頭病変ならびに神経筋疾患を有しない10剖検例（35～72歳）より採取した下咽頭収縮筋（甲状咽頭筋・輪状咽頭筋）と，比較のために取り出した舌骨咽頭筋である。

筋肉は，筋腹において 1 cm の幅で舌骨咽頭筋から輪状咽頭筋まで帯状に取り出したが，切片作製上の理由から，いくつかのブロックに分割した。包埋後，液体窒素で冷却したイソペンタンで凍結し，厚さ 10～15 μm および 30 μm の連続切片を作製した。

筋収縮系酵素として，myosin ATPase 反応を pH 4.35, 4.55, 4.60, 10.7 前処置にて行ない，構成筋線維のタイプ分類を行なった。酸化

還元系酵素として，NADH-TR, SDH, MAG, グリコーゲン含有量の指標として PAS 反応，嫌気的解糖系酵素として phosphorylase，神経筋接合部に対し ACh-E（Karnovsky 法）の各酵素組織化学染色を施行した。

画像計測システムを用い，筋周囲長より算出した等価円直径を，筋線維径とした。

ACh-E と SDH との二重染色を行なった連続切片上で，神経筋接合部を検索した。

結　果

1．構成筋線維

下咽頭収縮筋の構成筋線維は，myosin ATPase 活性を基準に，pH 4.35 前処置で高活性・pH 10.7 前処置で低活性の筋線維Ⅰと，pH 4.35 で低活性・pH 10.7 で高活性の筋線維Ⅱとに分類された。筋線維Ⅱは，pH 4.60 前処置によっても低活性を示したままであった。

筋線維Ⅰは，NADH-TR，SDH で高活性，MAG で低〜中等度活性，phosphorylase で無〜低活性，PAS 反応で無〜低反応を示した。筋線維Ⅱは，NADH-TR, SDH で中等度活性，MAG で高活性，phosphorylase で中等度活性，PAS 反応で中等度反応を呈した。筋線維は，全体的に酸化還元系酵素活性は高く，嫌気的解糖系酵素活性は低かった。

2．筋線維分布比率

各筋につき平均 10,000本の筋線維を数え，構成筋線維の分布比率を求めた。

筋線維Ⅰの分布比率は，舌骨咽頭筋25.1±6.6（14.8〜37.8）%，甲状咽頭筋 23.5±2.4（19.5〜26.8）%，輪状咽頭筋 77.1±8.2（58.2〜87.6）%であった。舌骨咽頭筋と甲状咽頭筋とでは，分布比率において有意差を認めないのに対し，輪状咽頭筋では筋線維Ⅰの分布比率の著しい増加が認められた。甲状咽頭筋と輪状咽頭筋との

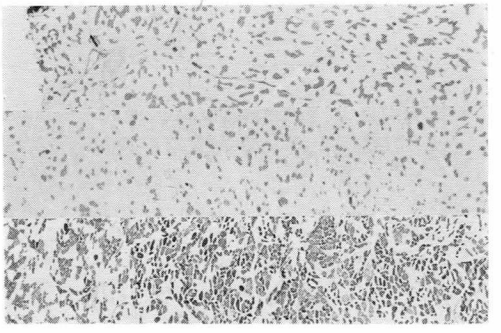


写真 1　筋線維Ⅰの分布状態
上段より，舌骨咽頭筋，甲状咽頭筋，輪状咽頭筋

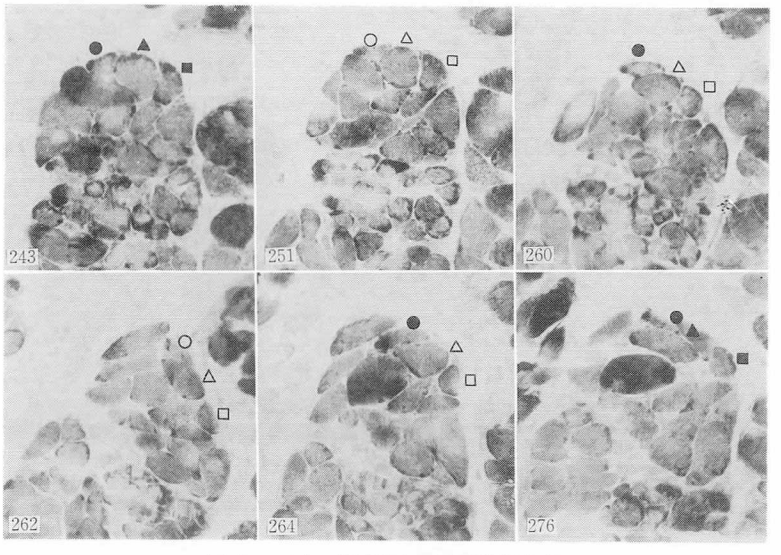


写真 2　同一筋線維上の神経筋接合部
数字は切片番号切片の厚さは 30 μm
●▲■：神経筋接合部（＋）
○△□：　〃　（－）

境界部においては，分布比率の段階的変化を示す症例と急激な増加を示す症例の両方が観察された。

3．筋線維径

各筋につき，筋線維型別に100本ずつ線維径を計測した。

舌骨咽頭筋では，筋線維Ⅰは 36.3±8.9 μm，筋線維Ⅱは 46.7±8.4 μm であり，甲状咽頭筋では，38.4±8.8 μm，47.4±7.4 μm，そして輪状咽頭筋では，33.2±8.4 μm，47.5±8.3 μm であった。

各筋とも，筋線維Ⅰは筋線維Ⅱより小さかった。筋線維Ⅱは，3筋の間で有意差を認めないのに対し，筋線維Ⅰは，輪状咽頭筋において他の2筋より小さいことが認められた。

4．神経筋接合部

甲状咽頭筋と輪状咽頭筋との境界部において，神経筋接合部は，輪状咽頭筋側に多く分布していた。輪状咽頭筋では，複数個の神経筋接合部を持つ筋線維が観察されたが，舌骨咽頭筋・甲状咽頭筋では，検索範囲においてこのような筋線維を見つけることはできなかった。

考　察

嚥下運動は，多くの筋群の巧妙な協調運動により達成されている。安静時の下咽頭収縮筋部では，輪状咽頭筋部は持続的収縮状態にあり，筋電図上持続放電が認められ，陽性内圧を生み出しているが，甲状咽頭筋部においては，このような状態は認められていない。嚥下第2期になると，甲状咽頭筋の収縮により飲食物が送られ，輪状咽頭筋は弛緩し，食道入口部を通過すると，強く収縮した後，再び持続的な収縮状態になる。死後も輪状咽頭筋の強直状態が続くことから，その括約筋様の性質が指摘されてはいたが，付着部位を異にしながらも両筋は下咽頭収縮筋として同一範疇にまとめられ，生理機能にみられる相違を説明しうる形態学的特徴は明らかにされていない。そこで著者らは，正常例における下咽頭収縮筋を組織学的に検討した。

下咽頭収縮筋の構成筋線維は，myosin ATPase 活性を基準に，筋線維ⅠとⅡとに分類され，一般骨格筋における分類を適用すると，筋線維Ⅰは type 1 fiber に，筋線維Ⅱは type 2a fiber に相当する。下咽頭収縮筋は，一般骨格筋に比べ酸化還元系酵素活性が高く，解糖系は低かった。このことは，下咽頭収縮筋が急激なエネルギー消費を伴う激しい運動には適さず，緩徐で持続的な収縮に適し，運動に対する疲労抵抗性を示すわけであり，機能面から見れば，合目的である。

輪状咽頭筋切断術を行なった嚥下障害例の咽頭筋の組織所見では，筋線維の萎縮と間質組織の増加が認められている。眼・咽頭筋型筋ジストロフィー症においても，同様の所見が得られており，甲状咽頭筋の収縮力の低下・輪状咽頭筋の弛緩の制限が，嚥下障害を引き起こしたものと考えられる。

輪状咽頭筋は甲状咽頭筋と比べ，slow fiber である type 1 fiber の分布比率が高く，type 1 fiber の線維径が小さく，神経筋接合部が豊富であった。筋疲労抵抗性を示す type 1 fiber が，主として輪状咽頭筋の tonic な収縮を担い，多数の神経筋接合部および同一筋線維における複数個の神経筋接合部が，収縮状態を持続させ，筋電図上の持続放電として観察されるのだと考えられる。そしてこれらのことは，輪状咽頭筋に甲状咽頭筋とは異なる slow motor unit が存在することを示唆するものと思われる。

形態学的に，甲状咽頭筋と輪状咽頭筋とは区別され，甲状咽頭筋は舌骨咽頭筋に近く，輪状咽頭筋を特徴づけているのは，type 1 fiber であると推察される。

参考文献

1）笠　誠一：下咽頭収縮筋の酵素組織学的研究，耳鼻 **27**：43-59, 1981

2）室伏利久，永雄裕美子ら：嚥下障害例における輪状咽頭筋の病理組織学的検討，日気食会報 **38**；283-289, 1987

3）Cruse JP, Edwards DA et al: The pathology of a cricopharyngel dysphagia Histopathology **3**; 223-232, 1979

先天型筋ジストロフィー症の血管病変

班　員　三　池　輝　久
熊本大学医学部小児発達学

共同研究者　杉　野　茂　人，吉　岡　　毅，多　久　肇　一
熊本大学医学部小児発達学

要　旨

福山型筋ジストロフィー症（FCMD）の生検筋組織内小血管の電顕的観察および毛細血管の morphometric analysis (m-a) をおこなった。電顕的には小血管内皮細胞の水腫様膨化，血小板の凝集，m-a では毛細管面積の増大，内皮細胞面積の増大，周囲細胞面積の増大など，すでに発表した DMD preclinical stage における血管の変化とほぼ同様の所見が得られた。本症において微小循環になんらかの障害が起こっていることが示唆され今後，筋崩壊など原因病理としての関わりについて検討されるべきであることが示唆される。

目　的

我々は筋ジストロフィー症の筋病理について，その初期変化は，散在する opaque fiber ではなくグループを成して存在する壊死及び再生線維が中心であることに注目してきた[1]。つまり血管病変や神経系の関与を否定できないと考え，DMD 生検筋組織内毛細血管の変化について検討し，内皮細胞の膨化等の著しい血管病変の存在を報告してきた[2]。今回は，筋病理上類似点の多い福山型先天性筋ジストロフィー症（FCMD）の生検筋組織について電顕的な観察と毛細血管の Morphometric analysis を行ない筋組織崩壊の機序を知る手がかりにしたいと考えた。

表1　対　象

FCMD	Controls	W-H
Caes	Case	Case
1.　8 mo. F	1.　4 mo. M	1.　2 mo. M
2. 10 mo. M	2.　7 mo. M	2.　6 mo. M
3. 12 mo. M	3. 10 mo. F	
4. 16 mo. F	4. 10 mo. M	
5. 19 mo. F	5. 15 mo. F	
6. 24 mo. F	6. 16 mo. M	
	7. 39 mo. F	
	8. 48 mo. M	

対　象

FCMD 患児6例（8カ月，10カ月，12カ月，16カ月，19カ月，24カ月）の生検筋を用いた。診断が確定できなかった運動発育遅延児8例（4カ月～48カ月），Werdnig-Hoffmann 病2名をコントロールとした（表1）。

方　法

上腕二頭筋より得た生検筋を型通り固定包埋した後，超薄切片を作成しウラニール，鉛の二重染色を行った後，電顕（日立 H-300）で観察し，それぞれの毛細血管の5000倍写真を撮影しさらに20000倍のプリントとした後，画像解析装置 IBAS-2000 を用い，血管面積・血管内腔面積・内皮細胞面積・周細胞面積を測定し検討した。

結　果

電顕的な観察では，内皮細胞の浮腫状膨化を中心として DMD preclinical stage の患児に認められたと同様の血管の変化が FCMD 生検筋中にも認められ，その頻度は観察した血管の14〜31.5％に及んだ（図1）。また DMD に認められたと同様な小血管（直径 25 μm 程度）における血小板の凝集を観察した。

毛細血管の morphometric analysis では，FCMD の血管面積・内皮細胞面積・周細胞面

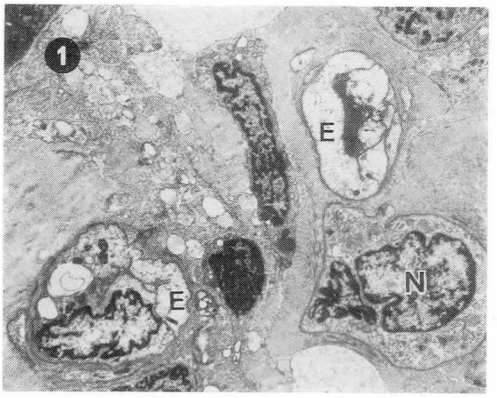


図1　FCMD：ほとんど結合織で占められた中に未熟な中心核（N）を持つ筋線維と水腫様に膨化した蒼白な内皮細胞（E）を持つ毛細血管が2本認められる。

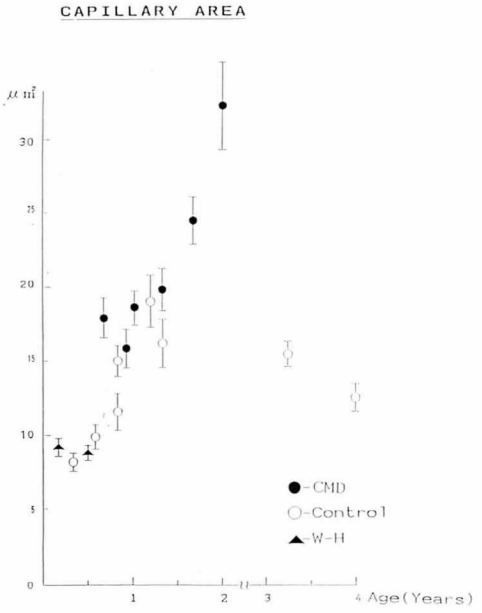


図2　毛細血管面積：コントロールでは1歳頃をピークとその後の面積の増大は見られないが FCMD ではさらに増大傾向を示す。

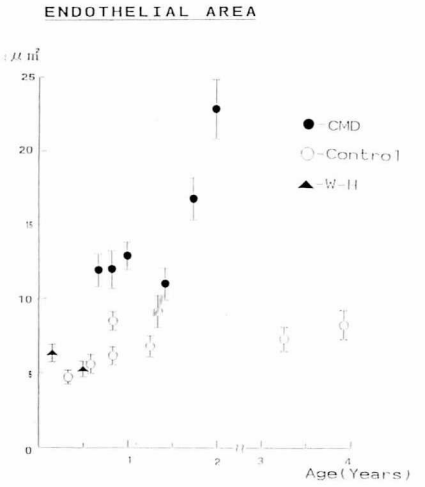


図3　内皮細胞面積：W-H 病，コントロールでは年齢ごとに大きな差はなく 5-10 μm² の範囲にあるが，FCMD ではその2－3倍の値を取り著しく増大している。

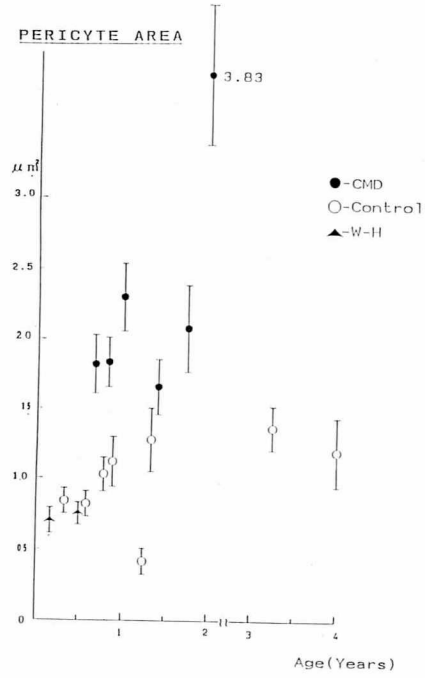


図4　周細胞面積：FCMD では1歳前に既に著明な増大傾向が見られる。

表2　MORPHOMETRIC ANALYSIS OF CAPILLARY DIMENSIONS

	Capillary area μm^2	Endothelial area μm^2	Endothelial fraction of capillary area Percent	Luminal area μm^2	Pericyte area μm^2
FCMD (n=159)	21.65±0.81	14.88±0.68	68.5±1.55	6.76±0.40	2.25±0.13
Control (n=238)	12.78±0.41	6.78±0.28	54.3±1.34	6.00±0.29	1.01±0.05
W-H dis. (n=59)	9.10±0.44	5.87±0.40	64.6±2.49	3.22±0.28	0.72±0.06

* Values indicate mean±S.E.
* Observations for capillaries obtained from 8 children with hypotonia, 6 patients with Congenital muscular dystrophy and 2 patients with Werdnig-Hoffmann disease.
* Capillary area represents the sum of the endothelial and luminal areas.

積がコントロール群に比して著しく大きいことが分かった。しかし血管内腔面積は FCMD—対照間で有意差を認めなかった（表2）。各症例別にグラフに表してみると ① 血管面積では，対照例が1才半ばまで加齢とともに増大しているのに対して，FCMD 症例は1才以前からかなり大きい（図2）。② 内皮細胞面積は，FCMD 症例が対照例より各月齢で明らかに広い（図3）。③ 周細胞面積は，FCMD の方が著しく広い（図4）。以上の結果より FCMD においても DMD と同様の血管の変化が早期より起こっていることが明らかとなった。

考　察

これまで私達は DMD preclinical stage において生検筋中の小血管が ① 内皮細胞の水腫様の膨化，② 毛細血管面積の増大，③ 血管周囲細胞面積の増大，④ 血小板の凝集，などさまざまな変化を示すことを報告した[2]。今回 FCMD においても DMD とほぼ同様の小血管の変化が認められることが明らかとなったが FCMD において特に内皮細胞面積と周細胞面積がコントロールに比して極めて大きいのが特徴的である。しかもこの変化が1歳前の患児にすでに著しい点は注目されるべきであると考えられる。これまで筋ジストロフィー症の原因病理として血管の異常による微小循環障害をあげた論文は多い[3~5]がいずれもこの説を支持する確かな証拠を得るに至っていない。また血管の形態学的異常を認めたとする報告もその変化を二次的なものとして注目しなかった[6,7]。今回の私達の研究は筋ジストロフィー症における微小循環の問題を再度注目すべきであることを示唆していると思われる。その裏付けとして筋ジストロフィー症において，これまで私達が述べてきたように FCMD および DMD の初期筋病理像がグループ壊死・再生であることに加え，DMD において血管内凝固に対する線溶系の関与が示唆される plasminogen の異常が認められること[8]や血管内皮細胞にも筋細胞同様に多くの収縮蛋白が認められそれらはミオシンやアクチン線維などに類似していること[9]をあげなければならない。最近 Kunkel ら[10]は DMD において dystrophin という蛋白の欠損がその本体であろうことを報告したが，カルシウムにより regulate され筋小胞体部に存在し筋収縮の引き金的役割をもつと想像されるこの蛋白の欠損がどのように筋崩壊につながるのかの理解はまだ解決されたとは言えない。もしこの収縮蛋白が小血管の内皮細胞にも含まれているとすればどうであろうか。これまで筋組織の崩壊と血管の変化は実験的セロトニンミオパチーで認められており[11]，私達も実験を行い筋組織崩壊と血管変化が DMD preclinical stage における筋および血管変化と極めて類似していることを確認した[12]。たとえ筋ジストロフィー症における血管の変化が何かによる二次的変化だとしても微小循環障害が筋の再生・成熟に及ぼす影響を否定することはできない。今後血管作動性物質の働きや血管内皮細胞における収縮蛋白への組織化学的アプローチ等を通して筋ジストロフィー症発症への微小循環系の役割について更に研究が必要と考える。

文　献

1) Miike T: Maturational defect of regenerating muscle fibers in cases with Duchenne and congenital muscular dystrophies, Muscle Nerve **6**; 545-552, 1983

2) Miike T, Sugino S, Ohtani Y, Taku K, Yoshioka K: Vascular endothelial cell injury and platelet embolism in Duchenne muscular dystrophy at the preclinical stage. J Neurol Sci **82**; 67-80, 1987

3) Engel WK: Muscle biopsies in neuromuscular diseases. Pediatr Clin N Am **14**: 963-995, 1967

4) Mendell JR, Engel WK, Derrer EC: Duchenne muscular dystrophy: functional ischemia reproduces its characteristic lesions. Science **172**; 1143-1145, 1971

5) Parker JM, Mendell JR.: Proximal myopathy induced by 5-HT-imipramine simulates Duchenne dystrophy. Nature **247**; 103-104, 1974

6) Jersalem F, Engel AG, Gomez MR.: Duchenne dystrophy. I. Morphometric study of muscle microvasculature. Brain **97**; 115-122, 1974

7) Koehler J.: Blood vessel structure in Duchenne muscular dystrophy. I. Light and electron microscopic observations in resting muscle. Neurology **27**; 861-868, 1977

8) Shomura I, Nagao N, Sawada Y.: Plasma plasmin inhibitors in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. Biochem Med **33**; 350-361, 1985

9) Drenckhahn D, Wagner J.: Stress fiber in the splenic sinus endothelium in situ: Molecular structure, relationship to the extracellular matrix, and contractility. J Cell Biol **102**; 1738-1747, 1986

10) Hoffman EP, Michael-Knudson C, Campbell KP, Kunkel LM.: Subcellular fraction of dystrophin to the triads of skeletal muscle. Nature **330**; 754-758, 1987

11) Munsat TL, Hudgson T, Johnson MA.: Experimental serotonin myopathy. Neurology **27**; 772-782, 1977

12) 三池輝久，鳴神　浩，吉岡　毅：実験的セロトニンミオパチー，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62年度研究報告書.

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

班　員　福　山　幸　夫
東京女子医大小児科

共同研究者　岡　田　典　子[1)]，大　沢　真木子[1)]，鈴　木　暘　子[1)]
宍　倉　加代子[1)]，斎　藤　啓　子[1)]，笠　島　　武[2)]
[1)] 東京女子医大小児科　[2)] 東京女子医大第二病理

要　旨

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）24例の筋組織内浸潤細胞の免疫組織化学的検索を生検筋組織を用いて試みた。その結果，leucocyte common antigen（LCA），MT-1 陽性細胞は24例中19例にみられた。免疫グロブリン陽性細胞を有する例は22例中4例，補体・補体レセプターは検索した4例全例のリンパ球や細網細胞表面に陽性であった。コントロール筋では細胞浸潤はなく，多くの反応は陰性であった。FCMD においては，筋組織内にリンパ球，細網細胞やマクロファージの浸潤細胞が存在する症例があり，病期の進行につれて炎症性組織表現が消退していくものと考えらる。

はじめに

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）は常染色体性劣性遺伝性疾患である。本症の病因として炎症を主張する立場から，胎内感染説があるが，生検時の筋組織内には炎症反応をみないとする報告が多い。そこで，本症患者筋組織内浸潤細胞の有無を確めるために，形態学的ならびに免疫組織化学的に検索した。

検索症例

1972年から1987年までの間に，東京女子医科大学小児科で FCMD と診断された24例（典型例17例，非典型例7例）の生検筋を検索した。生検時年齢は5カ月から8歳5カ月で，男児9例，女児15例であった。コントロールとして，明らかな筋病変を認めえなかった4例（3カ月から3歳8カ月）の生検筋組織を用いた。筋組織の採取部位はすべて大腿四頭筋である。

検索方法

1．形態学的検索

凍結組織とし，通常の方法で，H-E 染色を行ない，光顕的に観察した。ホルマリン固定組織も同様に検索した。また，電顕的にも観察をおこなった。

2．免疫組織化学的検索

1）パラフィン切片による検索

モノクローナル抗体である leukocyte common antigen；LCA，pan T；MT-1，monocyte・granulocyte；Leu M1 を用い，酵素抗体間接法にて免疫染色した。または heavy-chain 及び light-chain の免疫グロブリンと lysozyme の局在をそれぞれのポリクローナル抗体を用い PAP 法，ABC 法により免疫染色した。

2）凍結切片による検索

モノクローナル抗体（pan B；B1，Pan T；Leu 1，suppresor/cytotoxic T；Leu 2a，helper/inducer T；Leu 3a，NK；Leu 7，OK Ia，HLA-DR），補体成分，補体レセプターを一次抗体として，酵素抗体間接法で検索した。ま

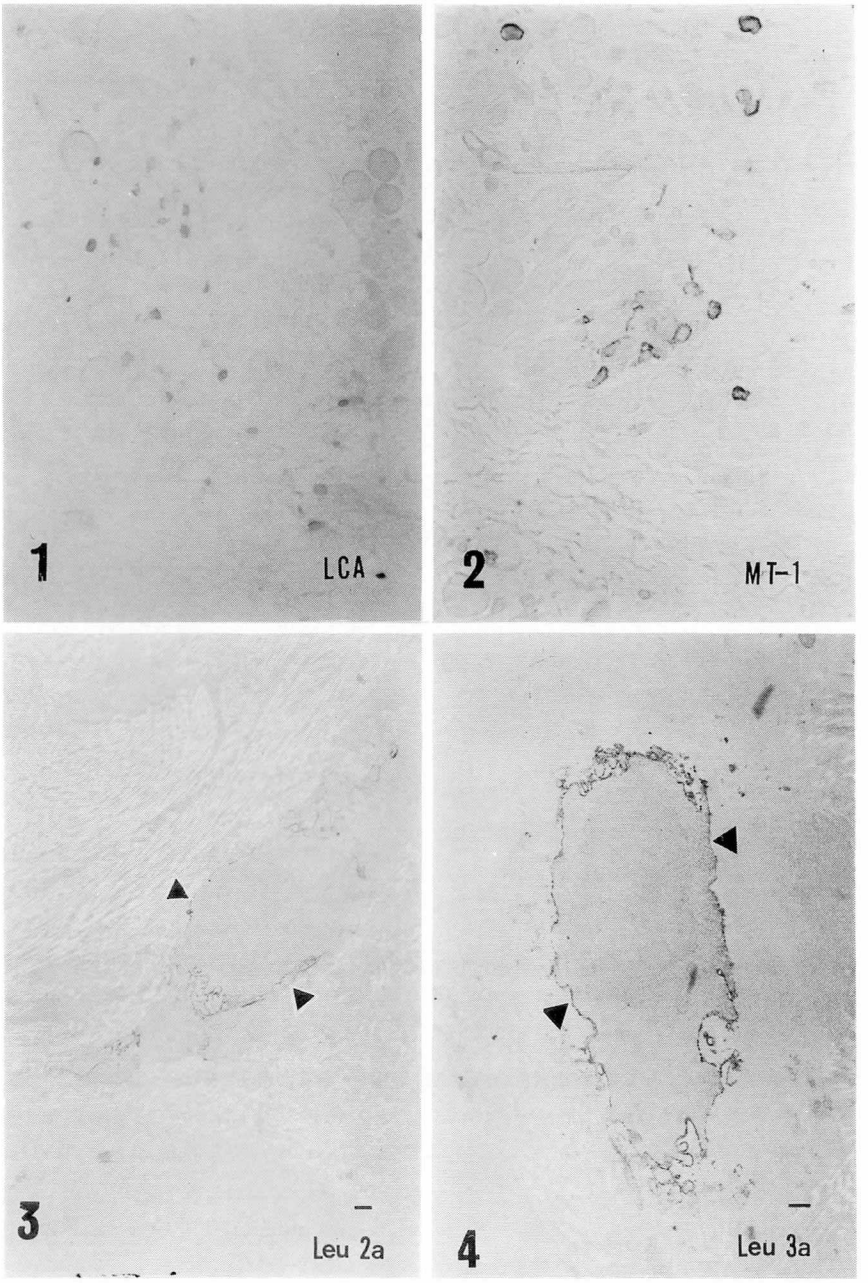
た，免疫電顕的にも観察した。

血清及び抗血清の特異性については，すでに報告したごとく確かめられている。

結　果

1．形態学的検索

FCMD において，H-E 染色にてリンパ球と思われる細胞の結合織への浸潤をみたものは，標本では24例中21例であった。うち7例では，変性した筋細胞の核と必ずしも区別し難いものであった。細胞浸潤のはっきりしない3例では，筋線維がほとんど消滅し，結合織および脂肪組織によって置換されていた。電顕的には，結合織内にリンパ球，細網細胞やマクロファージ等



Figure

の細胞が認められた。コントロール筋には，浸潤細胞は認められなかった。

2．免疫組織化学的所見

LCA 陽性細胞（Figure 1）あるいは MT-1 陽性細胞（Figure 2）のいずれかが陽性であった症例は，2歳未満例により多く，Leu 1 は2歳未満全例にみられ，B1 細胞に比し多い傾向を示した。Leu 2a と Leu 3a 陽性細胞は数に著しい差は認められなかった。浸潤細胞は endomysium や perimysium にわずかに散在し，一部は集族してみられ，筋炎で一般にみられるような著明な所見ではなかった。免疫電顕的には，Leu 2a (Figure 3), Leu 3a (Figure 4), Leu 7, B1 そして OKIa は，いずれも浸潤するリンパ球表面に陽性反応を呈した。免疫グロブリンは，筋組織内に存在するリンパ球と形質細胞様細胞に陽性な反応を示したが，その細胞数は少なく，陽性例も2歳未満の3例のみであった。C1q, C4 などの補体は，一部の症例にみられたが，必ずしも全て均一な反応をしめさなかった。二次的経路成分は，ほとんどみとめられなかった。しかし，生後3ケ月の最年少例では，補体成分がもっとも多く証明された。コントロールにおいては，ほとんどすべての抗体に陰性の反応を示した（Table)。

考　察

今回，著者らは FCMD 筋組織への炎症性細胞浸潤の有無およびそれらの細胞性格について，免疫組織化学的に検索した。光顕的には変性筋線維細胞と，リンパ球・細網細胞・マクロファージ等の浸潤細胞との鑑別は，必ずしも容易ではなかった。免疫組織化学的には，増生した endomysium の結合織に，円形細胞が比較的少数ながら分布していること，そしてそれらの中には，モノクローナル抗体に対する反応性や形態からみて，Bリンパ球あるいはTリンパとしての性格を表現する細胞が存在することが確かめられた。

森ら[1]は，組織学的に炎症性細胞の存在を認めた特異な FCMD の2同胞例を報告した。Arahata ら[2]は，筋疾患における浸潤細胞について検索し，Duchenne 型筋ジストロフィーにも炎症性細胞を認める報告をしている。

FCMD では，年少例の筋組織内に浸潤細胞がより明瞭にみとめられる傾向を示し，年を追うとともに筋線維の変性消失は著しくなり，炎症性細胞は見出だし難くなる。FCMD における炎症に関連した免疫応答の有無を確かめる目的で，補体と補体レセプターの存在を調べたが，一部の例で結合織内で補体を介した免疫反応があることが考えられた。しかし，これらは2歳未満の FCMD であった。FCMD において，リンパ球・マクロファージ系での相互関係が，免疫グロブリン産生に関与している可能性，あるいは筋障害に補体が関与している可能性は否

Table Result

	LCA	MT-1	Leu 7	Leu 1	Leu 2a	Leu 3a	B1	OKIa
FCMD:	⧻	⧻	+	⧻	++	++	±	++
<2Y	9/12	4/8	5/6	6/6	5/6	5/6	3/4	6/6
≧2Y	5/10	4/11	*	*	*	*	*	*
Control:	0/4	0/3	0/4	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2

	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD	κ	λ	HLA-DR
FCMD:	+	+	+	+	+	+	+	±
<2Y	3/11	3/10	3/11	3/11	3/11	4/11	3/11	4/4
≧2Y	0/11	0/11	0/11	0/11	1/11	0/11	0/11	*
Control:	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	0/4	0/4	1/2

±: rare, +: mild, ++: moderate, ⧻: many in a positive case
number of positive cases/number of examined cases
*: not examined

定できない。

以上，FCMD 病因は依然として不明であるが，少なくとも一部の症例では，発症・経過のいずれかのなかで炎症あるいは免疫応答が存在したことを示す所見が認められた。これらの所見が全例ではなく，一部の例にのみ認められたことから，本症における炎症・免疫過程の関与のしかたが均一でないと考えることもできるし，また本症が原因を異にし表現型が同一である異質な症候群と考えることもできよう。しかし筋の炎症性あるいは免疫応答性所見の陽性例は2歳未満例に多く，2歳以上の例には概して少ない傾向をみることは，炎症過程が病初期にのみに活発であり，加齢とともに減弱し，組織学的には筋線維の退行変性と結合織の置換のみが前面に表れると考えられる。これらのことは，今後，同一症例について経時的に検索することができれば，より明らかになるだろう。

参考文献

1）森　秀生，小国弘量，大沢真木子ほか：CT スキャンで広汎な大脳白質低吸収域と非典型的な筋生検を呈した先天型筋ジストロフィー症（福山型）の2同胞例，脳と発達　**12**：544-553, 1980

2）Arahata K, Engel AG: Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. Ann Neurol **16**; 193-208, 1984

「呼吸筋セントラルコア」の電顕的研究

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，五　味　慎太郎
儀　武　三　郎，　青柳　昭　雄
国立療養所東埼玉病院

1979年にDMDの横隔膜に「呼吸筋のセントラルコア」を発見して以来，横隔膜および肋間筋の組織化学的検討を行ない発表してきた。その結果，このコア構造は横隔膜だけではなく，肋間筋にもみられ，さらには他の神経筋疾患呼吸筋，そして一般呼吸不全患者呼吸筋にも同様の構造を認め発表してきた[1,2]。今回は13例の神経筋疾患および呼吸不全患者の横隔膜を電顕的に観察し若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

対象はDMD 9例（平均年均は 18.7±2.6歳），ネマリンミオパチー（1歳女児），肺線維症（58歳女），肺結核（71歳男），肺化膿症（86歳男）の計13例の剖検横隔膜である。何れも何らかの呼吸不全が死因となった。方法は，剖検時に採取した横隔膜小片を2.5％グルタルアルデヒドにて固定し，2％オスミウム酸で後固定後エポン樹脂に包埋した。超薄切片を酢酸ウラニルとクエン酸鉛にて染色後，Hitachi 600Aにて観察した。

結　果

同時に採取した組織化学標本では全例に「呼吸筋のセントラルコア」が観察された。コア構造は神経肺疾患と他疾患では組織および組織化学的に同一の性質を有していた。

電顕検索では，全例に図1に示すようなコア構造が観察された。図は22歳で死亡したDMDの横隔膜コアである。横断面を示している。図2には16歳で死亡したDMDの横隔膜コア縦断面を示す。図を見れば理解できるように，コア部は一様の物質ではなく，amorphousな物

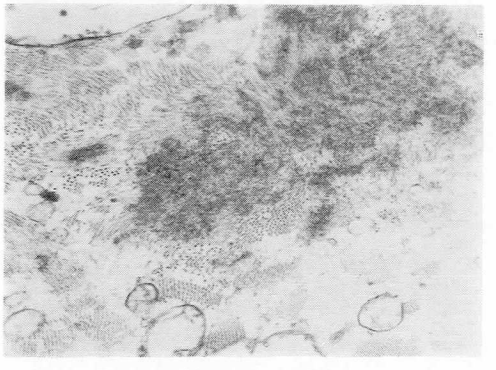


図1　21歳DMDの横隔膜コアの横断面を示す。

図2　16歳DMDの横隔膜コアの縦断面を示す。

図3　16歳 DMD の横隔膜
コアとZ帯の連続性が認められた。

図4　19歳 DMD の横隔膜
T管中にランタンが入っているが，コア部には認められない。(矢印はT管)

図5
上段は悪性症候群の上腕二頭筋，下段は DMD (図2，3と同一症例) Z Band streaming を示す。

質で満たされており，それらはZ帯と同様の電子密度を持つ場合が多かった。図2におけるコア辺縁部を詳細に観察すると，コアの起点または終点はZ帯であることが推定された。図2と同じ症例の他部分でも図3のように同様の所見を得ることができた。

次に tracer としてランタナムを固定液中に入れ，T管を鑑別しやすくして観察すると図4のようにコア部ではT管を欠いていた。

考　案

すでにわれわれは，杉田，清水らと協同で免疫組織学的にコア部を検討し，ミオシンやアクチンのモノクロナール抗体では染色されないが，α-actinin，Z蛋白，デスミンなどのZ帯物質に対する抗体では染色性が保たれていたことを報告した[3]。今回の電顕観察でもコア部はZ帯と同様の電子密度を持っており，免疫組織化学的研究結果と一致すると考えられる。その他，コア部にはミトコンドリア，T管，また nonspecific estrase 活性を欠くところからおそらく筋小胞体をも欠いていると思われた。

コアの形成過程は，Z帯からZ帯へとサルコメア単位で進行することが推定されるが，これは四肢骨格筋でよく観察される Z band streaming の所見に酷似していた。図5は，悪性症候群患者の上腕二頭筋にみられた Z band streaming であるが基本的には図2や図3でみられた所見と同一であり，コアはこの streaming が集合して出来上がるのではないかと考えられる。

またコア内の物質はZ帯物質が増加した結果の集積物なのか，ミオシンやアクチンが消失した結果Z帯物質のみが残存したという2つの可能性が考えられる。元来，Z帯はミオシンやアクチンに比べると破壊されやすい場所であるこ

とを考慮すると前者の考え方が正しい可能性が強いが確証はまだない。

結　論

13例の呼吸不全死亡例（DMD 9例，他にネマリンミオパチー，肺結核，肺線維症，肺化膿症1例づつ）で剖検時採取した横隔膜を電顕的に検討した。その結果，従来より報告してきた「呼吸筋のセントラルコア」は電顕的にZ帯と同じ電子密度を持つ構造であり，他疾患に観察されるZ band streaming の所見と酷似しており，コアの形式はサルコメア単位のZ band streaming が集合し成長して行くことによるのではないかと想定された。

文　献

1）石原傳幸，井上　満ら：横隔膜筋に core 構造を認めたDuchenre型筋ジストロフィーの1例，神経内科　**12**；495，1980

2）石原傳幸，宮川雅仁ら：筋疾患と呼吸筋，呼吸 **6**；1356，1987

3）石原傳幸，清水輝久ら：呼吸不全における呼吸筋病理．一組織化学および免疫組織化学的所見一，日本胸部臨床　投稿中．

Distal myopathy with rimmed vacuole の末梢神経病理所見

班　員　松　岡　幸　彦
名古屋大学神経内科
共同研究者　今　村　一　博，古　池　保　雄，本　田　　仁
杉　村　公　也，高　橋　　昭
名古屋大学神経内科

要　旨

今回経験した distal myopathy with rimmed vacuole の2症例で両下肢遠位部に中等度の振動覚低下を認め，また筋電図で neurogenic pattern が四肢筋に diffuse に認められた。生検腓腹神経の形態計測分析では，2症例とも有髄線維の減少，小径有髄線維の軸索萎縮，大径有髄線維の髄鞘の菲薄化が軽度ながら認められた。ときほぐし線維法では，2症例とも segmental remyelination の割合が増加していた。1例では axonal degeneration の所見も認められた。この所見は軽度であるが axon の障害とそれによる secondary segmental demyelination の所見と考えられる。もし同様の病変が motor neuron にも存在すると仮定すると，それが筋電図，筋生検所見での neurogenic な要素に反映されているとも考えられる。

はじめに

1978年水澤ら[1]によって提唱された distal myopathy with rimmed vacuole（以下 DMRV と略す）は，その臨床像と筋生検所見から distal myopathy と呼ばれる疾患群の中でも特異な一群を形成している[2]。この DMRV に筋電図及び筋生検所見で neurogenic な要素がみられることはすでに数多くの報告がなされているが[2)3)]，その機序を明確に説明したものはないように思われる。今回，DMRV の2症例を経験し，末梢神経障害の病態を検討するために腓腹神経生検を施行したのでその病理組織所見を報告する。

症　例

症例1　34歳，男性。（名大 149-971-8）

主訴：歩行障害。

家族歴：両親はいとこ結婚であるが，家族内に類似疾患を認めない。

現病歴：26歳頃から走りにくいのに気付く。27歳から下肢脱力が進行し，30歳頃には階段が昇りにくくなり，33歳から steppage gait となる。

現症：知能正常。脳神経に異常なし。深部反射は両側 biceps -3, triceps -2, PTR 0, ATR 1。病的反射なし。知覚障害は両下肢遠位部で振動覚中等度低下。筋萎縮は頸筋，両側肩甲部，手指，大腿屈側，下腿に認められ，同部に筋力低下も認める（図1）。

検査所見：血清 CK 326 IU/l（20～100）。乳酸 21。ピルビン酸 1.0。EMG では収縮時に high amplitude potential を，安静時に positive sharp wave を四肢筋に diffuse に認めた。NCV は正常範囲。SEP, ABR, VEP, EEG はいずれも正常。下肢 CT では大腿部で屈筋群に著明な筋萎縮を認め，伸筋群との間に筋萎縮の解離がみられた。下腿では屈筋群，伸筋群ともに障害されていた（図2）。筋生検では Gomorimtrichrome 変法において筋線維の大小

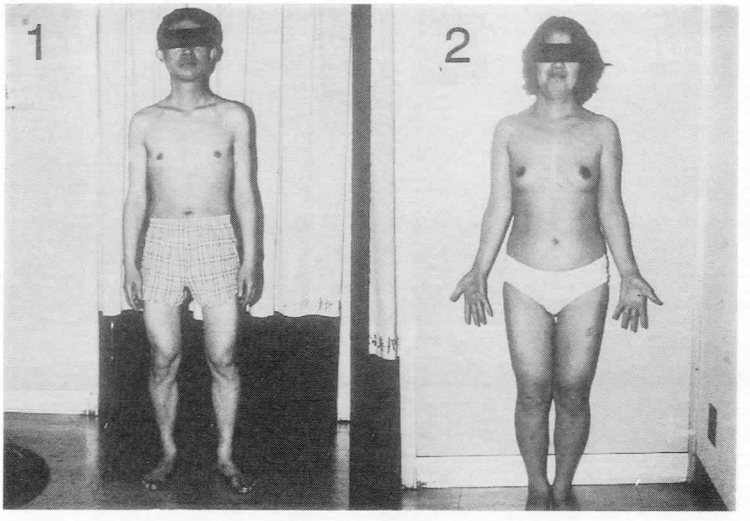


図1　症例の全身像
1：症例1　2：症例2

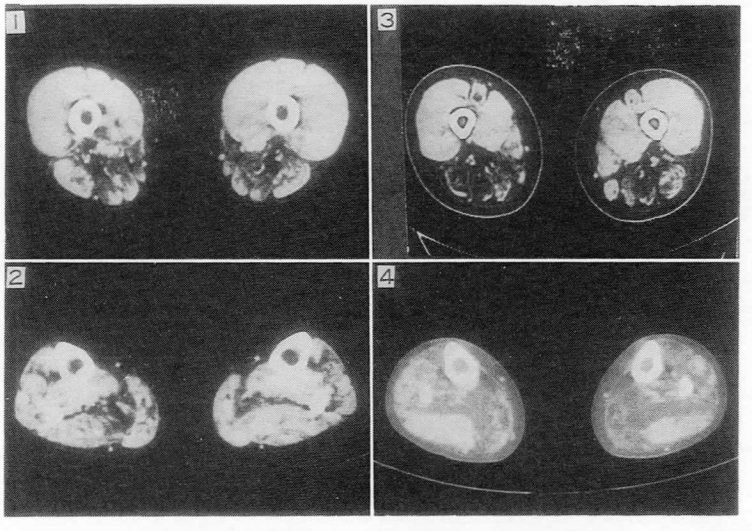


図2　下肢 CT 像
1：症例1．大腿中央部　3：症例2．大腿中央部
2：症例1．下腿部　4，症例2．下腿部
2症例とも大腿部で屈筋群に著明な筋萎縮を認め，伸筋群との間に筋萎縮の解離がみられた。下腿では屈筋群，伸筋群ともに障害されていた。

不同，中心核増多，多数の rimmed vacuole を，NADH-TR 染色では type I fiber atrophy を認めた（図3）。

症例2　34歳，女性。（名大 161-845-8）

主訴：歩行障害。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：27歳頃から下肢遠位部脱力で発症。しだいに下肢近位部も障害され，31歳頃から階段が昇りづらくなる。32歳からは両手の脱力，筋萎縮も出現。33歳からすり足歩行の状態となる。

現症：知能正常。両側感音性難聴あり。深部反射は両側とも biceps -3, triceps -3, PTR -1, ATR -3。病的反射なし。知覚障害は両下

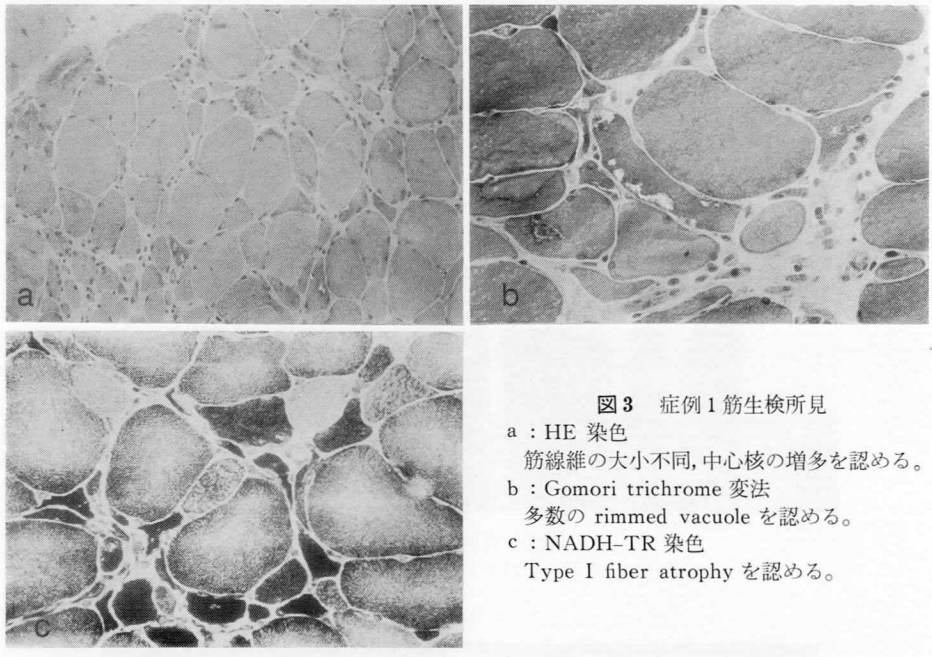


図3　症例1筋生検所見
a：HE 染色
筋線維の大小不同，中心核の増多を認める。
b：Gomori trichrome 変法
多数の rimmed vacuole を認める。
c：NADH-TR 染色
Type I fiber atrophy を認める。

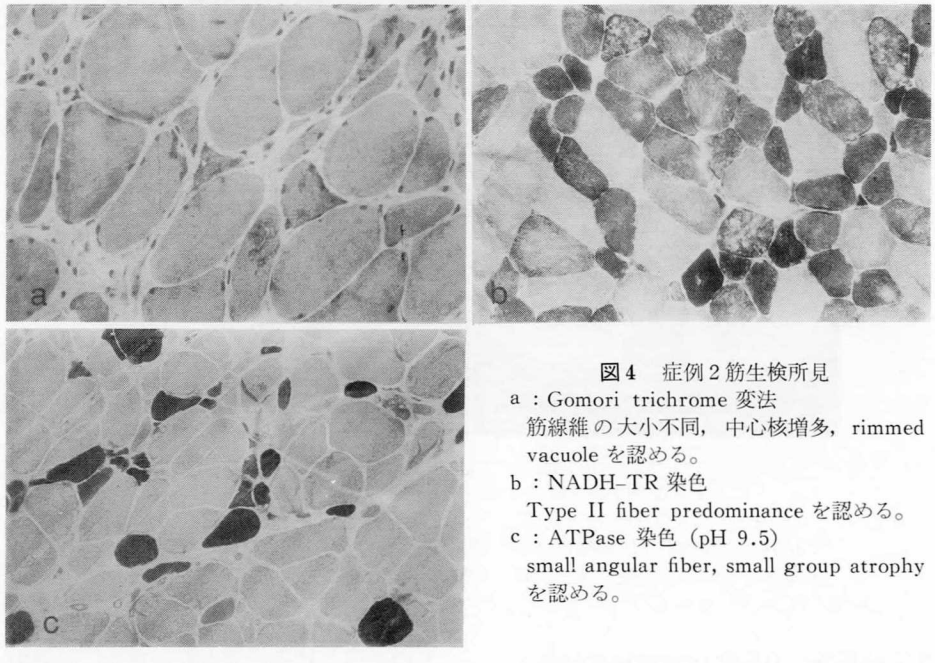


図4　症例2筋生検所見
a：Gomori trichrome 変法
筋線維の大小不同，中心核増多，rimmed vacuole を認める。
b：NADH-TR 染色
Type II fiber predominance を認める。
c：ATPase 染色（pH 9.5）
small angular fiber, small group atrophy を認める。

肢遠位部で振動覚中等度低下。筋萎縮は頸筋，両側上肢遠位部，大腿屈側，下腿に認められ，同部に筋力低下を認めた（図1）。

検査所見：血清 CK 193 IU/l。乳酸 27。ピルビン酸 0.4。EMG では症例1と同様の所見を四肢筋に diffuse に認めた。NCV は正常範囲。SEP, VEP, EEG はいずれも正常。ABR では両側性に末梢性の障害が示唆された。下肢 CT 像では症例1と同様に，大腿部では屈筋群と伸筋群の間に筋萎縮の解離がみられ，下腿筋

は屈筋群，伸筋群ともに障害されていた(図2)。筋生検では Gomori trichrome 変法において筋線維の大小不同，中心核の増多，rimmed vacuole の存在に加えて grouped atrophy, small angulated fiber が認められた(図4)。rimmed vacuole の電顕像では，Fukuhara ら[4]の報告と同様に myeloid body を認めた。

末梢神経病理所見

対象および方法：孤発性 DMRV であるこの2症例に対して腓腹神経生検を施行し，形態計測分析を行なった。さらにときほぐし線維法による検討，電顕的検索を行なった。

結果：生検腓腹神経の Epon 包埋 toluidin blue 染色による組織像を図5に，有髄神経線維直径ヒストグラムを図6に示す。2症例とも大径，小径有髄線維の減少を認めた。又，小径有髄線維では軸索萎縮が，大径有髄線維では髄鞘の菲薄化が認められた。Schwann cell 胞体内の π-granule も相対的に増加していた。

形態計測分析の結果を図7に示す。図7-A は横軸 (R_1) に線維直径を，縦軸 (C_2) に軸索の真円率を示す。2症例とも小径線維で軸索の真円率の低下，すなわち軸索萎縮が認められた。図7-B は横軸 (R_1) に線維直径を，縦軸 (D_1) に髄鞘の厚みを示す。大径線維にわずかに髄鞘の菲薄化が認められた。

表1にこの2症例のときほぐし線維所見を示す。いずれも segmental remyelination の割合が増加していた。症例2では axonal degeneration の所見も軽度に認められた。

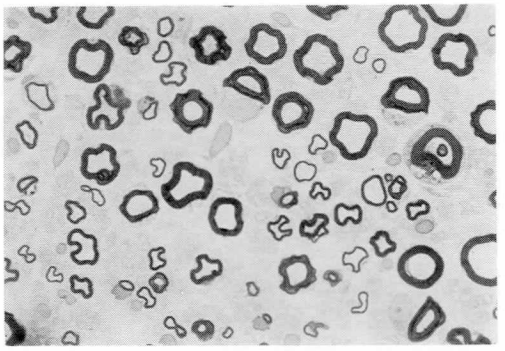


図5 生検腓腹神経組織像（Epon 包埋 toluidin blue 染色）
小径有髄線維の軸索萎縮及び大径有髄線維の髄鞘の菲薄化を認める。

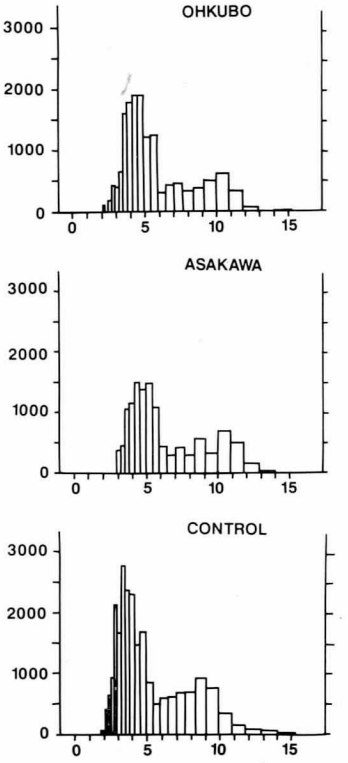


図6 有髄神経線維直径ヒストグラム
2症例とも軽度であるが，有髄神経線維の減少を認める。

表1 ときほぐし線維所見
2症例とも segmental remyelination の割合が増加していた。
一部 axonal degeneration の所見も認められた。

	Normal appearance %	Axonal degeneration %	Axonal regeneration %	Segmental demyelination %	Segmental remyelination %	Segmental de-&remyelination %
H. A.	74	2	0	1	23	0
M. O.	83	0	0	0	17	0
CONTROL	>90	0.5	0	0	6	0

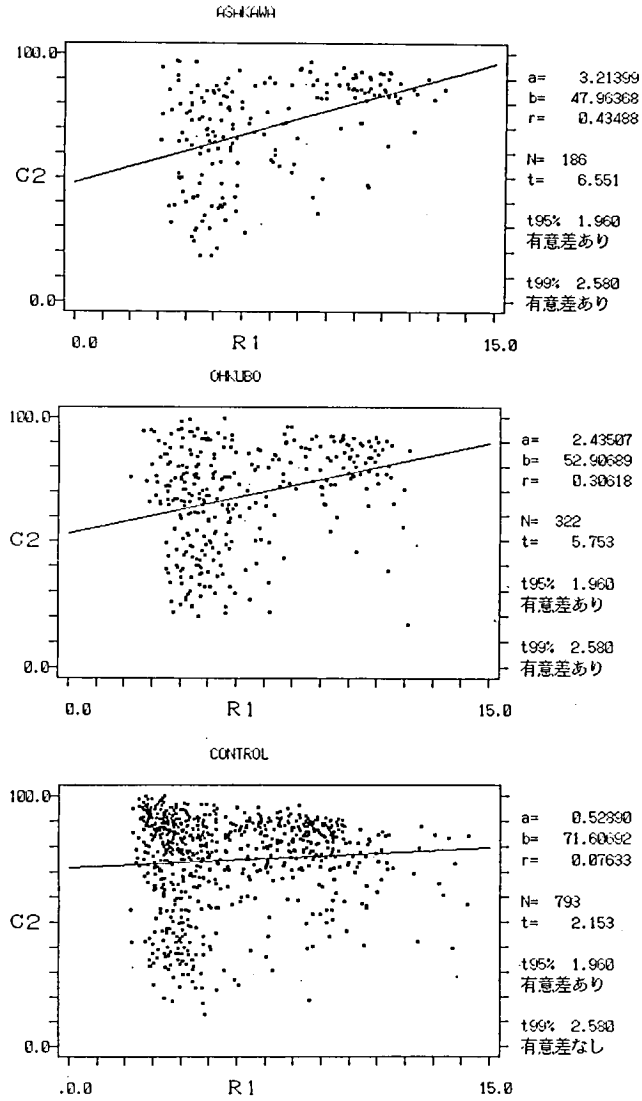


図7-A　末梢神経形態計測分析
横軸（R1）に線維直径を，縦軸（C2）に軸索の真円率を示す。
2症例とも小径線維で軸索の真円率の低下，すなわち軸索萎縮が認められた。

末梢神経の電子顕微鏡所見では，Schwann cell 内の π-granule は正常でも認められる "zebra body" と形態的な相違は認められなかった（図8）。

考　察

DMRV に筋電図及び筋生検で neurogenic change が認められることはすでに数多くの報告がある。Duchane 型筋ジストロフィー症，多発性筋炎など他の筋疾患でも denervation, reinnervation の所見が筋電図上指摘されている。Desmedt ら[5] は筋線維上に focal necrosis が生じ，end plate を含まない distal 部分が除神経に陥り，fibrillation potential, positive sharp wave などの自発放電を生ずることを実験的に証明している。DMRV でもこの focal necrosis と同様の機序が起こっている可能性は否定できない。一方，福原ら[6] は DMRV の神

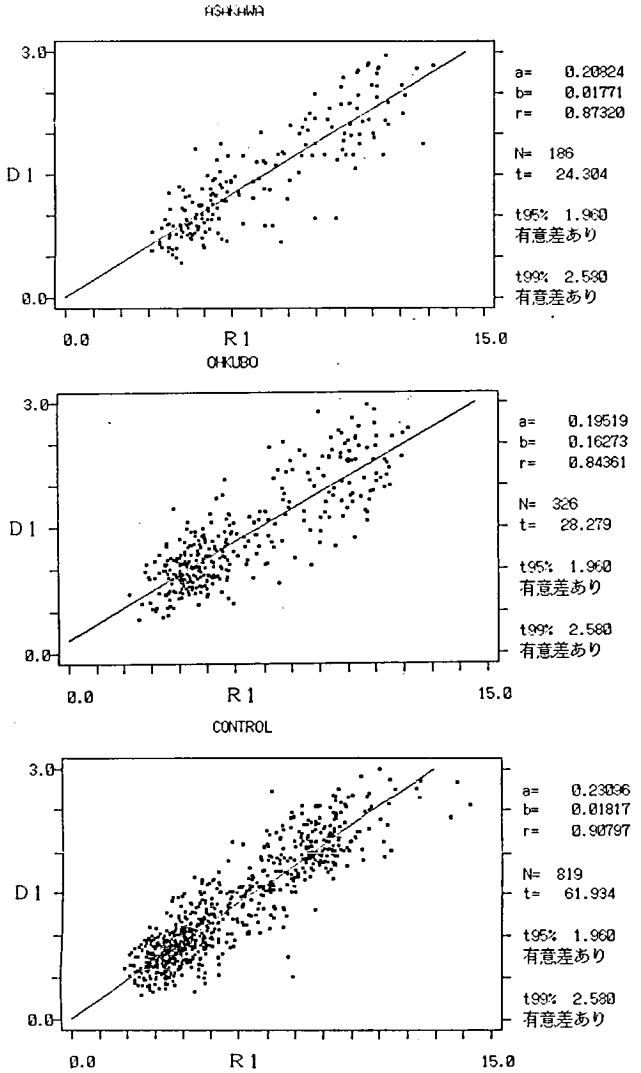


図 7-B 末梢神経形態計測分析
横軸（R1）に線維直径，縦軸（D1）に髄鞘の厚みを示す。
2症例とも大径線維にわずかに髄鞘の菲薄化を認めた。

経筋接合部を電顕的に観察し，形態計測分析を行なったところ，軸索終末の腫大，post synaptic area の減少などを認め，その発症機序に神経性因子が関与していることを示した。一方，知覚系に関しては，最近 Borg ら[7] は Welander 型 distal myopathy 11例全例に温覚障害を中心とした知覚障害を認め，この疾患に peripheral sensory neuropathy が存在する可能性を示唆している。我々が経験した DMRV 2 症例は，表在覚に明らかな異常は認められなかったが，ともに両下肢遠位部で中等度の振動覚低下を示していた。そこで末梢神経障害の病態を検討するために腓腹神経生検を施行したところ，形態計測分析では2症例とも軽度の大径，小径有髄線維の減少，小径有髄線維の軸索萎縮，大径有髄線維の髄鞘の菲薄化が認められた。ときほぐし線維法でも2症例とも segmental remyelination の割合が増加しており，1例には axonal degeneration の所見も認められた。この所見は軽度ではあるが axon の障害と

図8　末梢神経電顕像
Schwann cell 胞体内に“zebra body”の増加を認める。

それに伴う secondary segmental demyelination の所見と考えられる。このような所見の場合，neuronal soma である ganglion cell に primary の病変があるのか，axon に限局した障害があるのかは断定できないが，axon を含めた ganglion cell の障害が存在することも否定できない。さてこの2症例はともに筋電図上 neurogenic change が強く，1例では筋生検所見でも neurogenic と考えられる所見が混在していた。もし腓腹神経で認められたと同様の病変が motor neuron にも存在すると仮定すると，前角細胞の障害が予想され，それが筋電図，筋生検所見での neurogenic な要素に反映されているとも考えられる。

文　献

1）水澤英洋，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

2）水澤英洋，豊倉康夫：遠位性ミオパチー，神経内科 **20**；555，1984

3）吉良潤一，藤井直樹ら：筋線維に著明な空胞変性を伴う distal myopathy の一病型，自験6症例の検討，臨床神経，**22**；594，1982

4）Fukuhara N, Kumamoto T et al.: Rimmed vacuoles, Acta. Neuropathol. (Berl.), **51**; 229, 1980

5）Desmedt J & Borenstein S: Relationship of spontaneous fibrillation potentials to muscle fiber segmentation in human musclar dystrophy, Nature, **258**; 531, 1975

6）福原信義，熊本俊秀，高守正治：遠位型ミオパチーにおける神経筋接合部の電顕的，形態計測的研究，厚生省「神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究，昭和60年度研究報告書，189，1986

7）Borg K, Borg J et al: Sensory involvement in distal myopathy (Welander), J. Neurol. Sci., **80**; 323, 1987

神経筋疾患骨格筋生検標本における中心核の出現頻度

班　員　佐　橋　　功
愛知医科大学第四内科

共同研究者　衣　斐　　達[1]，土　屋　一　郎[1]
古　閑　　寛[2]，松　岡　幸　彦[3]

[1] 愛知医科大学第四内科　[2] 藤田学園保険衛生大学医学部神経内科　[3] 名古屋大学神経内科

要　旨

神経筋疾患生検筋952筋について中心核の疾患別出現頻度および各疾患の罹病期間などの臨床所見とを対比検討し次の結果を得た。

Centronuclear myopathy および MyD では疾患特異的な中心核の高度の増加を示した。

中心核の出現頻度は PM では罹病期間と DMD では年齢と正の相関を示した。

平均罹病期間と中心核の平均出現率とは筋疾患，神経原性疾患にかかわらず正の相関を示し，中心核の増加は各疾患の慢性進行性の臨床経過を反映するものと考えた。

中心核の出現頻度の正常上限は2％が妥当であると考えられた。

目　的

筋生検標本において中心核の出現は通常筋原性変化の指標とされ，myotonic dystrophy (MyD), centronuclear myopathy (myotubular myopathy) では著明に中心核が増加する。いっぽう球脊髄性筋萎縮症（BSMA）のように慢性進行性に経過する神経原性の筋萎縮症においても MyD や centronuclear myopathy に比しその頻度は軽いが中心核の増加が見られる[1]。今回我々は952例の筋生検標本を観察して，中心核の出現を定量化することを目的とし，各神経筋疾患における出現頻度の算出をより多数症例間で比較し，また臨床所見として生検までの罹病期間および生検時の年齢などとの相関を比較検討した。

対象および方法

対象は過去20年間のおもに愛知医科大学第四内科および名古屋大学神経内科研究室での筋生検標本952筋について，各標本につき横断面の顕微鏡拡大下にて200本以上の筋線維にしめる中心核を持つ筋線維の比率を算出した。検索した神経筋疾患の症例数の内訳は筋原性疾患として多発性筋炎（PM）75, MyD 45, 肢帯型進行性筋ジストロフィー（LG）27, Duchenne 型進行性筋ジストロフィー（DMD）22, 低カリウム性ミオパチー（Hypo K）14, Kearns–Sayre 症候群（KSS）14, rimmed vacuole を伴う遠位型ミオパチー（Dist M RMV）13, 急性横紋筋壊死（Acute Rhabdo）13, 甲状腺機能亢進症に伴うミオパチー（Hyperthyroid）10, 先天性筋ジストロフィー（Cong PMD）10, 甲状腺機能低下に伴うミオパチー（Hypothyroid）9, 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSH）8, centronuclear myopathy 5, 神経原性疾患として筋萎縮性側索硬化症（ALS）70, BSMA 20, 多発性神経炎（PN）22, 脊髄性筋萎縮症（SPMA）16, CS Amyotrophy 12, 結節性動脈周囲炎（Periarteritis Nod）11, 若年上肢一側性筋萎縮症（JUMA）9, Guillain–Barré 症候群（GBS）9, その他として脊髄小脳変性症（SCD）38, 重症筋無力症（MG）27, 先天

性 hypotonia 20, 強皮症 (PSS) 6, DMD 家族 6, Sjögren 症候群 (SjS) 5 などであった。そして生検時の年齢および罹病期間が判明した症例については中心核の頻度との相関を疾患別に検定し，さらに各疾患の平均罹病期間と中心核の平均出現頻度との相関を検討した。

結　果

各神経筋疾患での各症例間の中心核の出現頻度（図1～3）では筋原性疾患のうち centronuclear myopthy, MyD において各々 63.6 および 47.0%と他疾患と比較して危険率5%以下で有意に増加していた。しかし MyD 初期例では中心核の頻度が正常範囲3%以内の症例も見られた。また，慢性に経過する LG, FSH, Dist M RMV においても各々 23.8%, 10.8%, 18%と中心核が増加しており，いっぽう急性経過をとった Hypo K, Acute Rhabdo ではその出現は各々 4.9%, 2.2%と軽微であった（図1）。

次に神経原性疾患についてみると BSMA, SPMA, CMT 等の慢性進行性の経過をとる疾患において中心核が各々28.8%, 22.9%, 13.5%, と増加しており，いっぽうそれらと比較し経過の速い ALS や GBS では生検時期と無関係に中心核は約3%と軽度であった（図2）。

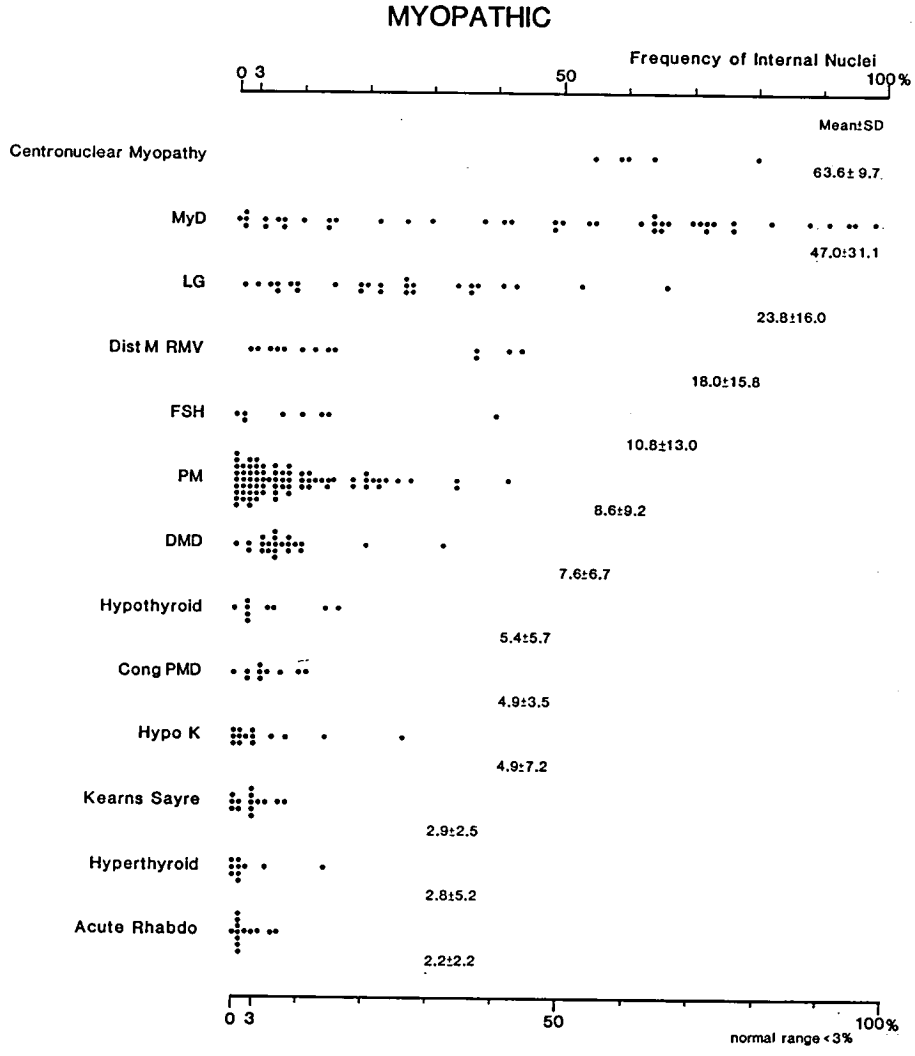


図1　筋疾患における中心核の出現頻度

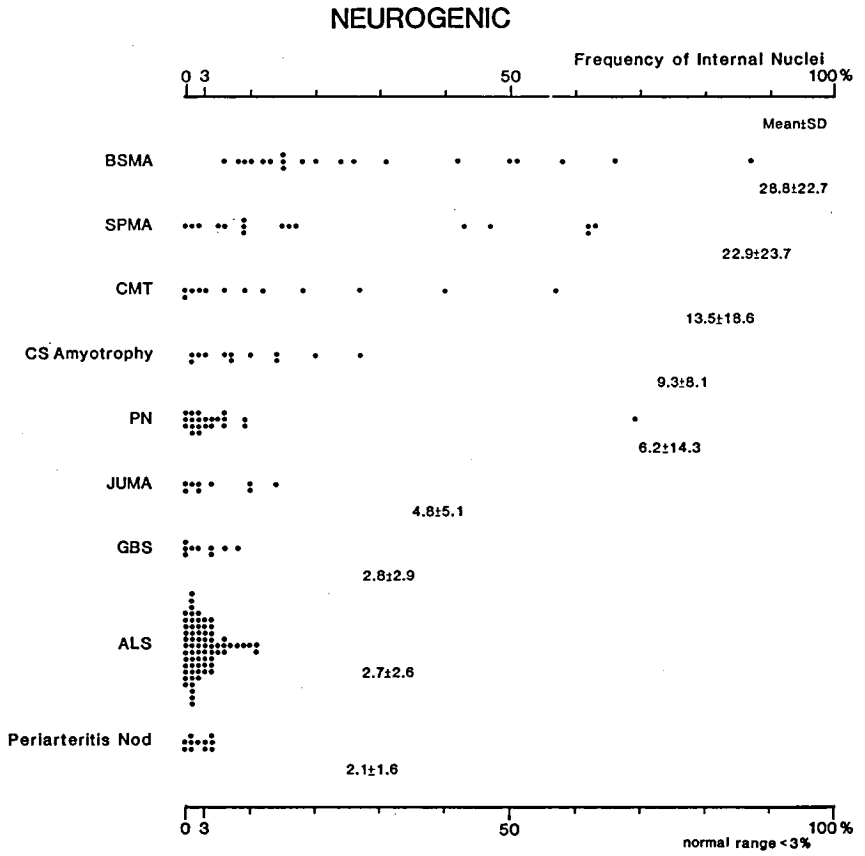


図2　神経原性疾患における中心核の出現頻度

その他の生検材料における疾患として，SLE や SCD, MG では中心核の増加はほとんど見られなかった（図3）。

疾患別に中心核の出現頻度と，年齢および罹病期間との相関を検討した。年齢との検討では DMD においては相関係数 r=0.7 と1％以下の危険率で有意の正の相関を認めた（図4）。

罹病期間との検討では PM において相関係数 r=0.34 と5％以下の危険率で正の相関を認めた（図5）。そのほか ALS, MyD, SPMA, KSS で各々 0.26, 0.26, 0.8, 0.5 と正の相関係数が得られたが有意差は認められなかった。

次に各疾患の中心核の平均出現頻度と，平均罹病期間とを比較した（図6）。相関係数 r=0.79 と1％以下の危険率で有意に正の相関を示し，筋原性・神経原性を問わず慢性進行性の経過をとる疾患では中心核が増加する傾向を示した。また MyD および centronuclear myopathy の出現頻度は回帰直線より明らかに上方へ偏位していた。

考　察

中心核の増加は筋原性変化の指標とされているが，慢性の経過をとる神経原性疾患においてもその増加は知られており[1]，本研究においても確認された。筋原性疾患の中では MyD, centronuclear myopathy では他の筋原性疾患と比較しても有意に増加しており，本疾患の disease hallmark であると考えられる。中心核は筋の再生過程として出現するともされている[3]が，筋原性疾患において急性経過を取る Hypo K, Acute Rhabdo では中心核の増加が見られず，他疾患と比較して再生線維が多数見られる PM においても，慢性に経過するミオパチー（MyD, LG など）より低頻度であるということは，中心核の出現には再生以外の何らかの要

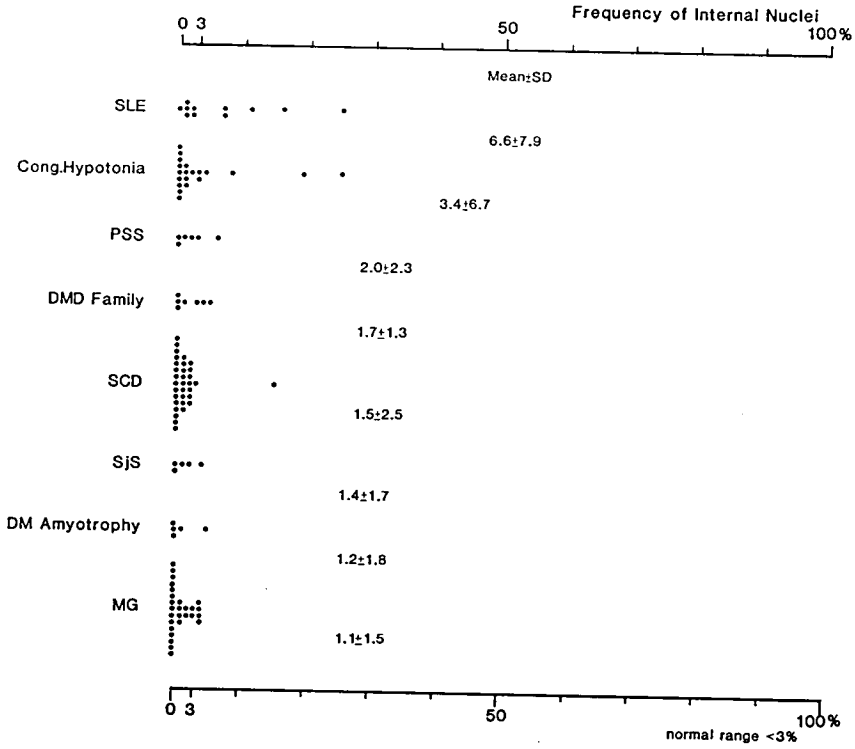


図3　その他の疾患における中心核の出現頻度

因の関与が示唆される。また DMD においては年齢と，PM においては罹病期間と正の相関を示し，疾患別平均罹病期間と中心核平均出現率とは有意の正の相関を認めたことより中心核の増加は各疾患の骨格筋に対する慢性進行性の経過を反映するものと考えられた。

なお中心核の出現頻度の正常上限は Greenfield ら[2] により3％と設定されているが，諸家により2％～10％とさまざまである[1~3]。本研究においての SCD, MG などでは平均1％であり，2％が妥当であると考えられた。

ま と め

神経筋疾患生検筋952筋について中心核の疾患別出現頻度および各疾患の罹病期間などの臨床所見とを対比検討し次の結果を得た。

Centronuclear myopathy および MyD では疾患特異的な中心核の高度の増加を示した。中心核の出現頻度は PM では罹病期間と DMD では年齢と正の相関を示した。

平均罹病期間と中心核の平均出現率とは筋疾患，神経原性疾患にかかわらず正の相関を示し，中心核の増加は各疾患の慢性進行性の経過を反映するものと考えた。

文　献

1）Dubowitz V: Muscle Biopsy. A Practical Approach, 2nd ed, Bailliere Tindall, London 1985, p 100

2）Greenfield JG, Shy GM et al: An Atlas of Muscle Pathology in Neuromuscular diseases, Edinburgh & London, Livingstone 1957

3）Harriman DGF: Muscle. in Greenfield's Neuropathology, 4th ed, ed by Adams JH, Corsellis, JAN et al, Edward Arnold, London 1984, p. 1043

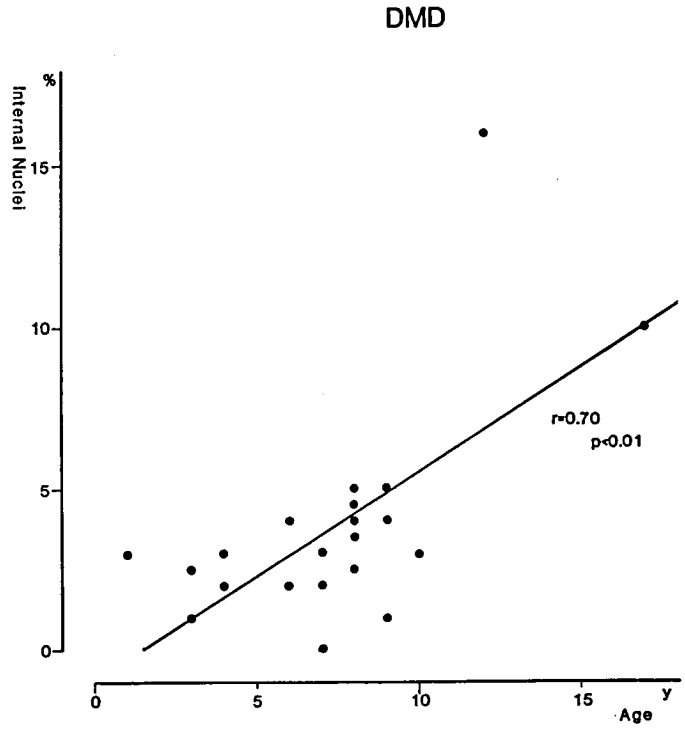


図4　DMD における中心核の出現頻度と生検時の年齢

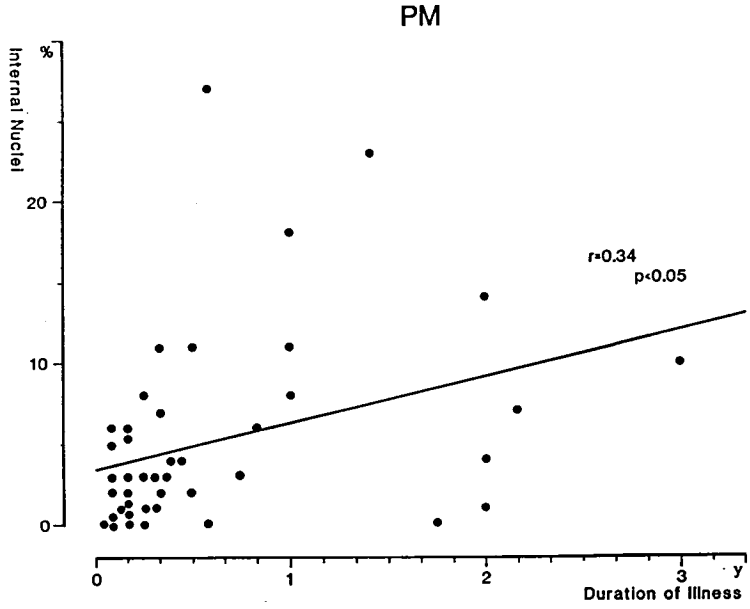


図5　PM における中心核の出現頻度と罹病期間

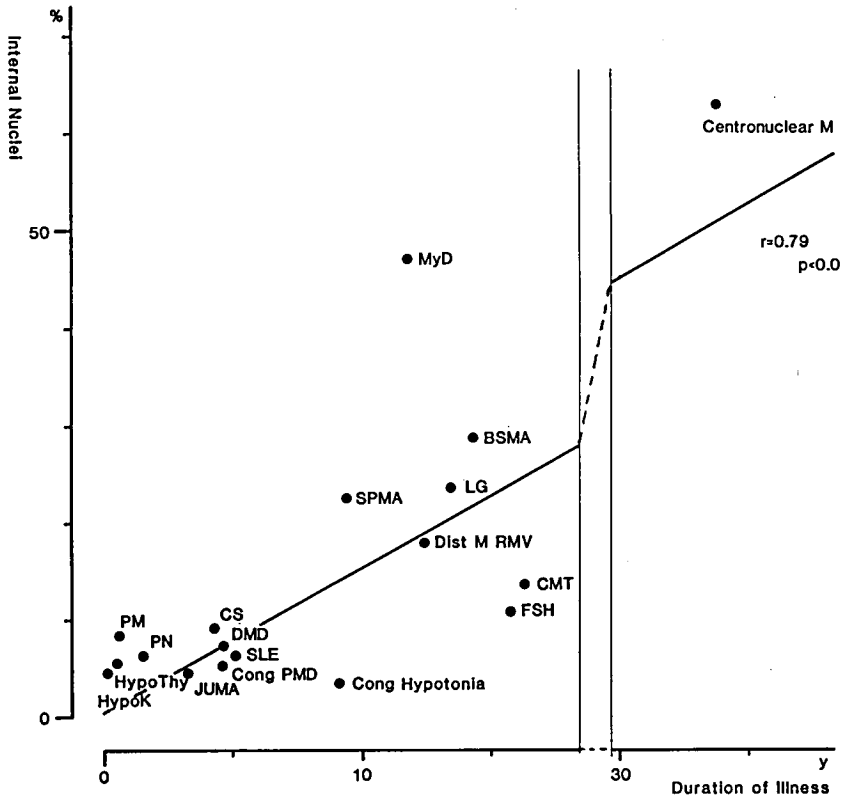


図6　各疾患における中心核の平均出現頻度と平均罹病期間

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）

班　員　井　形　昭　弘
鹿児島大学

共同研究者　樋　口　逸　郎[1)]，江　夏　基　夫[1)]，ロザレス・レイモンド[1)]
ロザレス・ミラ[1)]，福　永　秀　敏[2)]，納　　光　弘[3)]
[1)] 鹿児島大学医学部第三内科　[2)] 国立療養所南九州病院神経内科
[3)] 鹿児島大学医学部第三内科

要　旨

当教室では約1000例の筋生検数が集積されており，これらのデータを整理，分析することは神経・筋疾患研究を進める上で重要となっている。昨年より我々はパーソナルコンピュータ上で筋生検データをデータベースとしてまとめ，研究に有効に利用することを試みている。

昨年までの829件の筋生検データに，本年度さらに168件のデータを追加し総数997件とした。本年度追加例はミオパチー115例，神経原性疾患26例，中枢神経系疾患12例，診断不明15例であった。

データベースの容量をひろげ，さらに高速の処理を可能とするために，システムにハードディスクを追加しこれまで以上に大多数のデータを高速で扱えるようになり，神経・筋疾患研究への利用が容易になった。

目　的

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比較的安価に手に入るようになり，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例近い筋生検数が集積されており，これらのデータを整理，分析することは神経・筋疾患研究を進める上で重要となっている。昨年より我々はパーソナルコンピュータ上で筋生検データをデータベースとしてまとめ，研究に有効に利用することを試みている。

方　法

入力するデータの量，簡便さ，処理能力と速度，経済性等の条件を満たすものとしてパーソナルコンピュータはNEC 9800シリーズVX2を，データベースソフトにアシュトンテイト社製dBASEⅢを選んだ。データベースの構造は，症例番号，氏名，年令等に各数バイト，臨

表1　CLASSIFICATION OF BIOPSIED CASES

MYOPATHIES	602 (115)
NEUROGENIC DISORDERS	212 (26)
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES	79 (12)
UNKNOWN DIAGNOSIS	104 (15)
TOTAL	997 (168)

床診断，病理診断にそれぞれ146バイト，219バイト，さらに36の特定の病理所見の有無に各1バイトをあて，1レコードあたり438バイト割り当てた。また処理速度を上げるためにイン

表2　MYOPATHIES (1)

Muscular dystrophies		144 (33)
Duchenne muscular dystrophy	20 (5)	
Benign X-linked muscular dystrophy	11 (3)	
Facioscapulohumeral muscular dystrophy	18 (5)	
Scapulo-peroneal myopathy	4 (1)	
Limb-girdle syndrome	40 (8)	
Quadriceps myopathy	3 (0)	
Distal myopathy	8 (1)	
Ocular myopathy	7 (1)	
Oculopharyngeal dystrophy	3 (0)	
Congenital muscular dystrophy	16 (4)	
Other muscular dystrophies	9 (0)	
Congenital myopathies		59 (5)
Central core disease	4 (0)	
Myotubular myopathy	3 (0)	
Nemaline myopathy	10 (0)	
Other congenital myopathies	42 (5)	
Mitochondrial myopathy		40 (13)
Myotonic disorders		22 (5)
Myotonic dystrophy	17 (4)	
Myotonia congenita	4 (1)	
Chondrodystrophic myotonia	1 (0)	

表3　MYOPATHIES (2)

Glycogen storage diseases		15 (2)
Lipid storage myopathies		13 (4)
Inflammatory myopathies		148 (27)
Polymyositis and dermatomyositis	89 (23)	
Myositis in connective tissue disorders	22 (2)	
Inclusion body myositis	10 (1)	
Other inflammatory myopathies	27 (1)	
Endocrine myopathies		43 (6)
Periodic paralysis	12 (2)	
Thyrotoxic myopathy	8 (3)	
Hypothyroid myopathy	7 (1)	
Hypokalemic myopathy	5 (0)	
Others	11 (0)	
Myasthenia gravis		35 (4)
Myasthenic syndrome		3 (0)
Myoglobinuria or rhabdomyolysis		9 (2)
Malignant hyperthermia		10 (2)
Muscle cramp		26 (2)
Other myopathies		35 (10)
Total		602 (115)

デックスファイルを活用し，初心者にも使えるように各操作はプログラム化し，メニュー選択式とするなどの工夫をおこなった。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，各々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

本年度は新たに168件の筋生検データを入力した。内訳はミオパチー115例，神経原性疾患26例，中枢神経系疾患12例，診断不明15例であった（表1）。表のカッコの中の数字が本年度追加したデータ数である。

表2，表3にミオパチーの分類を示すが，本年度は筋ジストロフィー33例，先天性ミオパチ

表4　NEUROGENIC DISORDERS

motorneuron disease		127 (19)
amyotrophic lateral sclerosis	44 (6)	
Hirayama disease	1 (0)	
Kugelberg-Welander syndrome	39 (7)	
Werdnig-Hoffmann disease	12 (1)	
Kennedy-Alter-Sung syndrome	5 (0)	
spastic spinal paralysis	5 (0)	
others	21 (5)	
hereditary neuropathies		17 (3)
polyneuropathies		58 (2)
diabetic neuropathy	8 (1)	
collagen vascular disease	21 (1)	
Crow-Fukase syndrome	6 (0)	
carcinomatous neuropathy	1 (0)	
intoxications	9 (0)	
Guillain-Barré syndrome	1 (0)	
other or unknown etiology	12 (0)	
Other peripheral neuropathies		10 (2)
Total		212 (26)

表　5

5114	MO KA	M 35	postpoliomyelitic amyotrophy	myopathy, moderate associated with multiple nuciei, hypertrophy and probable "raggedred fibers". neurogenic atrophy moderate active and chronic associatedwith fiber type grouping
5047	NA, YO	F 0	SAH	myopathy, moderate, active associated with ragged red fibers
3115	HI KA	F 32	scapulo-peroneal type muscle atrophy	myopathy, chronic, associated with "lobulated fibers" and "ragged red fibers"
2082	NI KE	M 41	unclassified myopathy	appendhy with inflammatory reactions probable glycogen storage disease
検索条件	for "mitochondrial myopathy"			$PAT_DIAG. OR RAG_RED_F. ="+"
総　数	73			

ー5例，ミトコンドリアミオパチー13例，筋緊張性疾患5例，炎症性筋疾患27例などが追加されミオパチーの総数は602例となった。最近ミトコンドリアミオパチーの生検例が増加しており，現在40例に達している。

表4に神経原性疾患の分類を示す。全般的に生検数は減少傾向にあるが，運動ニューロン疾患19例，各種ニューロパチー7例が追加され総数が212例となった。

本データベースを用いると，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，あるいは，ある病理所見がどのような疾患に認められるのか，などの調査が約30秒で検索可能である。表5はミトコンドリアミオパチーの病理診断がつけられている症例，あるいは筋病理所見で ragged red fiber が認められた症例を検索し，プリントアウトした最後の部分であるが，997例中73例あることがすぐに判明する。このように，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・筋疾患の研究に不可欠なものになりつつある。

以上のように，筋生検病理所見のデータベースに本年度さらに168件のデータを追加し総数997件となった。また，ハードディスクを追加しこれまで以上に大多数のデータを高速で扱えるようになった。現在このデータベースを用いて筋生検所見の詳細な統計的解析を行いつつある。

参考文献

1）日本語 d BASE 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：d BASE 3 新約バイブル，技術評論社，東京，1986

3）井形昭弘，江夏基夫ら：筋生検データベース作成の試み，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61年度研究報告書，p. 324，1987

神経筋疾患培養筋細胞におけるファイブロネクチン，ラミニンの transmembrane control について

班　員　斎　田　恭　子
国療宇多野病院神経内科

共同研究者　板　垣　泰　子[1)]，岩　村　京　子[2)]，中　嶋　三智子[2)]
[1)] 国立療養所宇多野病院小児科　[2)] 国立療養所宇多野病院臨床研究部

要　旨

デシャンヌ型 PMD 4例，クーゲルベルグ・ベーランダー病2例，筋炎2例において生検筋より培養を行い，得られた筋細胞に対し FN, LA を染色し細胞の接着・癒合の状態を観察した。筋細胞表面は FN, LA にて一様に染色されたが，細胞周辺の基質との接着部位および細胞中央部には一定方向に走行するスジ状の cable があり，FN, LA に強い染色性を有していた。この cable の内容は，6〜7 nm のアクチン繊維束であり，いわゆる stress fiber であると思われた。細胞に癒合にさいしては，細胞本体の癒合の前に相互の stress fiber が，まず接触し，stress fiber 内のアクチン繊維の連絡が起こることが認められた。FN, LA がアクチン繊維の配向に強く作用し，細胞の方向性を一定化するのに重要な役割を持つものと考えられた。細胞の成熟とともに中央の stress fiber は消失し両端の stress fiber のみが残るのが観察され，FN, LA は基底膜成分として一層に配列していた。これらの FN, LA の細胞本体および stress fiber における染色性，また細胞癒合の機序に筋ジスと他疾患とで差異は認めなかった。

はじめに

ファイブロネクチン（FN）は，血液中，基底膜および細胞表面に存在する高分子糖蛋白質であり，細胞の癒合，接着，形態の保持，移動，食作用，走化性など細胞の持つ多様な生理機能を細胞外から調節している。その作用は少なくとも transmembrane control であり，細胞骨格の一つであるアクチン繊維の配向を引き起こすことが重要なステップであると言われている。ラミニン（LA）も基底膜成分として存在する高分子糖蛋白で細胞の接着，形態の保持等に FN と同様の作用を有すると言われているが，未だ不明の部分も多い。我々は各種神経筋疾患患者の生検筋より培養した筋細胞において，FN, LA を染色することにより，筋細胞の接着および癒合におけるそれらの状態を観察し，各種疾患での異同の有無を検討した。

対象は，デシャンヌ型筋ジストロフィー症4例，クーゲルベルグ・ベーランダー病2例，多発筋炎1例，ウィルス性筋炎1例の計8例である。

対象と方法

方法は，組織片を実体顕微鏡下に結合織，脂肪等を出来る限り除去した後細切し，プラスチックシャーレにて培養した。培養液は 20％胎仔牛血清を含む Dlbecco 液を使用した。7〜10日後，十分な細胞の遊走があり，かつ癒合前にトリプシンとコラゲナーゼを作用させた。50 μm, 20 μm の2層のメッシュにて得られた濾液を differetial adhesion にて myoblast rich な液とし，subculture を行った。2，3日後癒合を促進するため 10％馬血清を含む Dalbecco 液に培養液を代え，十分な癒合を認めた

時点で1％ gultaldehyde にて固定し，Sternberger の方法にて FN, LA に対する染色を行った。位相差顕微鏡にて光顕的観察を行った後，電顕包埋を行った。実体顕微鏡下に適切な部分を薄切し，無染色にて電顕観察を行った。

結　果

光顕での観察では FN は細胞表面に一様に薄く染色性を有していた。細胞表面は平滑ではなく数多くのスジ状のもの（cable）が認められた。この cable は主として細胞周辺に存在するものと，細胞中央に存在し，ほぼ一定方向に走向するものとに区別され，FN は中央の cable に特に強い染色性を有していた（図1）。LA での染色では，細胞表面に染色性を持つものと，不染の細胞とが区別され，これらはそれぞれ myoblast と fibroblast であると考えられた（図2）。また LA においても FNと同様に一定方向に走行する cable に染色性を認めた。

電顕による観察では，細胞表面はフェルト状に FN, LA にて覆われ数本の cable が表面上を走行するのが認められた（図3）。これら cable の内容は6～7 nm の microfilament の集合束即ち細胞内の表面下を走行するアクチン繊

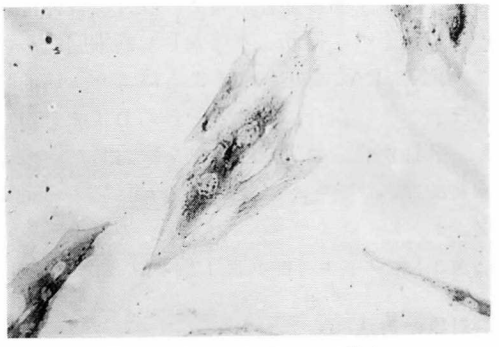


図1　抗 FN 抗体による染色

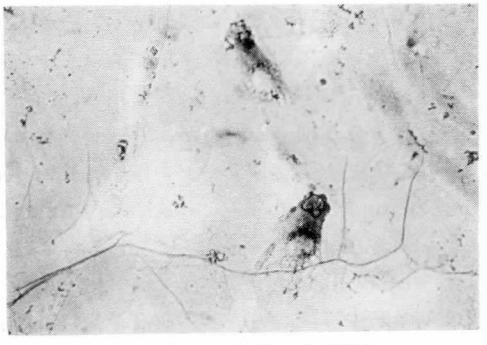


図2　抗 LA 抗体による染色

図3　細胞表面の電顕像
A，FN（×25,000）　B，LA（×4,000）

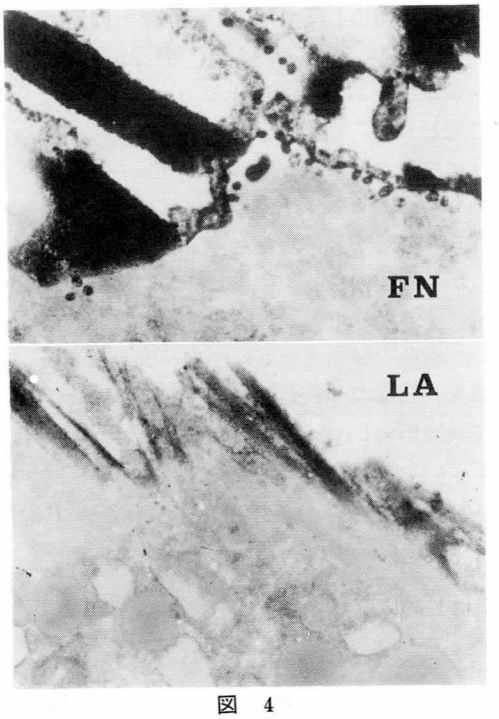


図　4
A，FN（×17,000）　B，LA（×12,000）

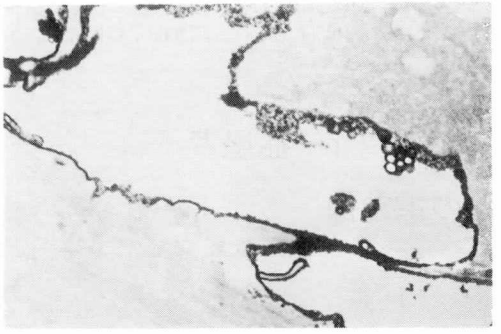


図5　FN（×8,000）

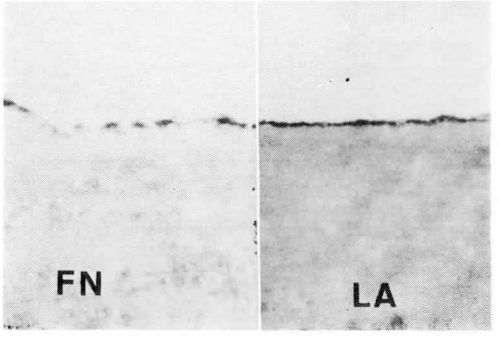


図6　FN（×30,000）　LA（×12,000）

維の束であり，いわゆる fibroblast 等にて言われている stress fiber と同じ物であると考えられた（図4）。

癒合に際しては，細胞本体の癒合の前にまず stress fiber が接触を行う状態が観察された(図5)。電顕像では，まず細胞本体の癒合に先立って stress fiber 内で相互の細胞の microfilament の連絡が有ることが認められた。細胞本体の癒合が開始された部分より stress fiber および膜表面の FN, LA は消失した。

細胞の成熟とともに中央部の cable は両端の stress fiber のみが残るようになり，フェルト状に存在した表面の FN は消失し，基底膜構成分子として一層に点状に配列しているのが観察された（図6）。以上の FN, LA の細胞本体および stress fiber における染色性，また stress fiber による細胞の癒合の機序に，筋ジスと他疾患とで差異は認められなかった。

考　察

筋細胞では，主として二種類の stress fiber が観察され，周辺部のそれは細胞と基質との接着や移動に対し，中央部のそれは細胞の方向性を一定化するのに重要な役割を担っているのではないかと考えられ，細胞骨格であるアクチン繊維の配向に強く作用していると思われた。細胞の癒合には双方の stress fiber が関与し，それらは FN, LA に強く陽性であり，癒合前に stress fiber 内のアクチン繊維の配向を整えて後，細胞本体の癒合が生じるものと思われた。我々の結果からは，FN による transmembrane control の状態は，筋ジス児で特に異常を認めなかった。しかし Tompson らは Duchenne 患児生検筋のクローン培養において，他疾患に比し筋芽細胞の癒合に伴う配向状態に異常を認めたと報告している。また Fibroblast の培養では，継代していくと FN が消失していくことは良く知られている。筋ジス児においても，数多くの再生を繰り返すうちに FN に変化がおこり，アクチン繊維の配向状態に異常を生ずる可能性も否定は出来ないと考えられる。Dlugosz らの報告では，stress fiber における microfilament 束即ち actin bundle は，成熟に伴い myofilament に移行する事が示されており，筋ジス再生筋において認められる異常に何等かの関係を持つことも有り得るのではないかと考えられた。

文　献

1）Weatherbee JA: Membranes and cell movement: Interactions of membranes with the proteins of the cytoskeleton. Int Rev Cytol Suppl **12**; 113, 1981

2）Singer I: Fibronexus formation is an early event during fibronectin-induced restoration of more normal morphology and substrate adhesion patterns in transformed hamster fibroblasts. J Cell Sci **56**; 1, 1982

3）Couchman JR, Höök M et al: Adhesion, growth, and matrix production by fibroblasts on laminin substrates. J Cell Biol **96**; 177, 1983

4）Tompson EJ, Yasin R et al: Myogenic defect in human muscular dystrophy. Nature **268**; 241, 1977

5）Dlugosz AA, Antin PB et al: The relationship between stress fiber-like structures andnascent myofibrils in cultured cardiac myocytes. J Cell Biol **99**; 2268, 1984

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

班　員　南　　良　二
国立療養所八雲病院

共同研究者　若井周治[1)]，亀田桂司[1)]，岡部　稔[1)]
永岡正人[1)]，東舘義仁[2)]，富田　英[2)]
舘　延忠[2)]
[1)] 国立療養所八雲病院　[2)] 札幌医科大学小児科

要　旨

4例の心機能に異常を認めない Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（DMD）に右室心内膜心筋生検を施行し，電顕的検索を行なった。DMD 患児の生検心筋の電顕像では，ミトコンドリアの増加，グリコーゲン顆粒の増加，筋小胞体の拡大，核の変化，Z-band の異常などが共通の所見として認められた。最も特徴的な所見は，核近傍における residual body の増加を全例に認めたことである。これらの電顕像から，DMD では心症状が出現する以前にすでに心筋に強い消耗状態が存在する可能性が示唆された。

目　的

Duchenne 型筋ジストロフィー症（Duchenne muscular dystrophy, 以下 DMD）に高率に心筋障害を合併することは，心電図，心エコー図，心筋シンチなどにより常に指摘されている[1~3)]。しかし，DMD 患者の心臓における生検筋の病理学的検討については現在まで報告がない。今回，著者らは，DMD 患者に心筋生検を施行し，電顕的検索を行ったので報告する。

対象と方法

対象は心機能に異常を認めない6歳から13歳までの DMD 4例と18歳の肩甲腓骨型筋ジストロフィー症（以下 SPMD）1例であった。

以上の各対象に Cordis のカテーテルを使用し，右室心内膜心筋生検を施行した。

電顕試料は通常の固定，脱水，Epon 包埋を経て，semithin section を作成し，トルイジンブルー染色により，光顕的に検索部位を決定した後，電顕的観察をした。

また，死亡した DMD 患者4例，年齢13歳から34歳の剖検心も同様に検索し比較した。

結　果

Table 1 に心筋生検時の年齢，CTR, 心エコーによる心室機能の評価を示した。CTR, ejec-

Table 1 The cardiothoracic ratio (CTR) on chest films and echocardiographic evaluation of patients at biopsy

Patient No.	1	2	3	4
Diagnosis	DMD	DMD	DMD	DMD
Age at biopsy	6yr	10yr	11yr	13yr
CTR (%)	45.0	46.7	44.2	44.8
EF	0.58	0.51	0.62	0.53
PEP/LVET	0.28	0.23	0.36	0.31
PEP/RVET	0.21	0.23	0.31	0.21

EF=ejection fraction, PEP=pre-ejection phase, LVET=left ventricular ejection time, RVET=right ventricular ejection time

tion fraction, 左室および右室の Weissler index は全例正常範囲であった。

DMD の生検心筋の電顕所見を Table 2 にまとめた。DMD 患者心臓では，心機能に異常を認めない段階ですでに，ミトコンドリアの増加，クリスタの変化，Z-band の異常，グリコーゲン顆粒の増加，sarcoplasmic reticulum の拡大，核の変化などが認められた。最も特徴的な所見は，DMD 患者心では，若年者にもかかわらず，全例，residual body の増加を認めたことである。今回の生検筋では，特発性心筋症で高率に認める myofibril の錯綜配列は確認し得なかった。

症例1，6歳男児，DMD の生検心筋の電顕像では，6歳という低年齢にもかかわらず，核の近傍に residual body を多数認めた。また同症例の transverse section では，ミトコンドリアの著明な増加を認めた (Fig. 1A, B)。症例2，10歳の DMD の電顕像では，症例1同様，ミトコンドリアの増加，residual body の存在を認め，さらに sarcoplasmic reticulum の拡張と思われる種々の大きさの空胞を認めた (Fig.

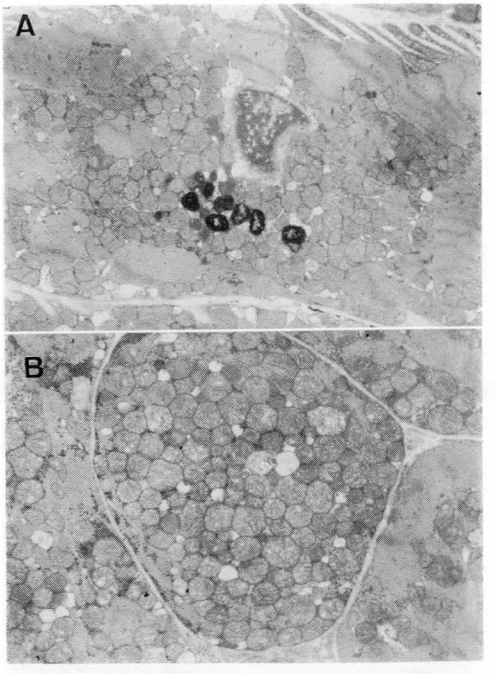


Fig. 1 症例1，6歳男児 DMD の生検心筋
A：核の近傍に residual body を認める (×5100)。
B：ミトコンドリアの著明な増加を認める (×8000)。

Table 2 Summary of electron microscopic findings of biopsied cardiac muscles in patients with DMD

Patient No.	1	2	3	4
Diagnosis	DMD	DMD	DMD	DMD
Age at biopsy	6yr	10yr	11yr	13yr
Mitochondriosis	+	++	++	+++
Mitochondrial changes				
size variation	++	++	++	++
changes of cristae	+	+	+	+
Myofibrils				
contraction bands	−	+	+	+
z-band abnormalities	++	+	+	++
fragmentation or sparsity	+	−	−	+
disarray	−	−	−	−
Dilatation of sarcoplasmic reticulum	++	++	++	++
Glycogen deposition	+	+	++	+++
Residual body (lipofuscin granule)	+	+	+	++
Changes of intercalated disc	+	+	+	+
Intracellular lipid droplet	+	+	+	+
Nuclear changes	+	+	+	++
Capillary changes	−	−	−	−

−＝n.p.　＋＝mild　＋＋＝moderate　＋＋＋＝severe

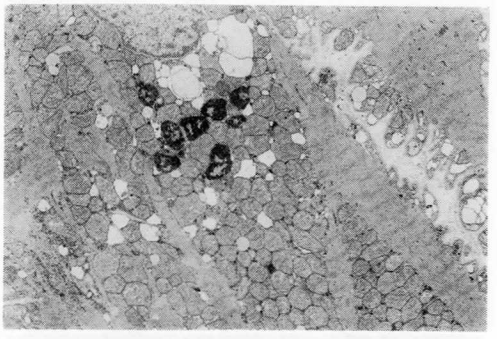


Fig. 2 症例2，10歳男児 DMD の生検心筋
ミトコンドリアの増加，residual body の存在，sarcoplasmic reticulum の拡張を認める（×5100）。

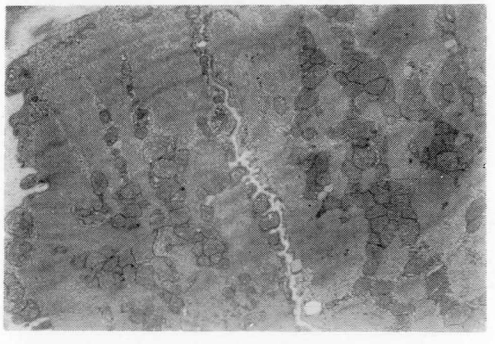


Fig. 3 18歳，SPMD の生検心筋
DMD と比較して myofibril の配列が整で，sarcoplasmic reticulum の拡張が少ない。

Fig. 4 急性心不全による突然死した13歳 DMD の剖検心筋
A：myofibril の粗鬆化，ミトコンドリアの増加，クリスタの変化を認める（×7500）。
B：ミトコンドリア内に高密度の桿状構造物を認める（×3000）。

Table 3 Summary of ultrastructural changes of autopsied cardiac muscles in patients with DMD

Patient No.	1	2	3	4
	T. N.	T. T.	K. H.	T. O.
Diagnosis	DMD	DMD	DMD	DMD
Age at autopsy	13yr	14yr	34yr	18yr
Mitochdnoriosis	+++	++	+++	+++
Mitochondrial changes				
size variation	+++	++	++	++
changes of cristae	+++	++	++	+++
Myofibrils				
contraction bands	+++	−	−	+
z-band abnormalities	++	+	+	+
sparsity	+++	++	+++	+++
disarray	−	−	−	−
Residual body	++	+++	+++	++
Changes of intercalated disc	+	+	++	+

−＝n.p.　＋＝mild　＋＋＝moderate　＋＋＋＝severe

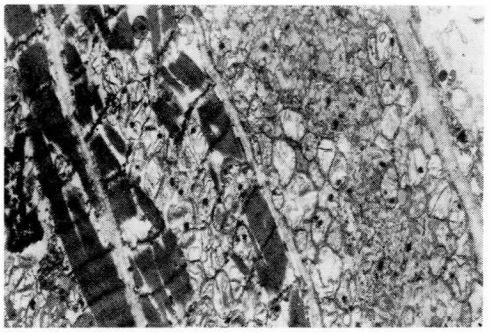


Fig. 5 18歳，DMD の剖検心筋。著明なミトコンドリアの増加を示す線維を認める。

2)。一方，症例5，18歳の SPMD では，症例中最年長にもかかわらず，DMD と比較して，myofibril の配列が整っており，sarcoplasmic reticulum の拡張が少ないように思われた(Fig. 3)。

次に，4例の剖検心筋の電顕所見を Table 3 にまとめた。ミトコンドリア，Z-band の異常，residual body の増加など生検心筋とほぼ同様の所見を認めたが，生検心筋と比較して剖検心筋の電顕像では，intercalated disc の蛇行が強く，また死後変化の修飾が大きいと思われた。

急性心不全により突然死した13歳 DMD の剖検心筋の電顕像では，顕著な myofibril の粗鬆化，ミトコンドリアの増加，クリスタの変化を認めた。ミトコンドリアの拡大像では，マトリックス内に高密度の桿状構造物を認めた（Fig. 4 A, B)。心不全症状の増悪と寛解をくり返し，遂に死亡した18歳の DMD の剖検心筋では，著明なミトコンドリアの増加を示す線維を認めた（Fig. 5)。

考　察

DMD の心筋病変に関する報告は，1883年の Ross の報告[4] 以来多くの文献があるが，その多くは，心電図，心エコー図などの異常所見に関するものである[1~3]。心筋の組織学的異常を示す報告も全て剖検心によるもので[5~7]，生検心筋に関する報告は著者らの調べた限りではない。

今回，DMD における生検心筋の電顕による検索により Table 2 に示したような種々の所見が得られたが，中でも最も注目すべき所見は核近旁の mitochondrial cone に認めた residual body の増加である。Residual body はミトコンドリアなどの変性物質由来であるとされ[8]，一般には，性，人種などに関係なくヒト心筋では，10歳以下ではみられず，加齢の指標と考えられている[9]。また比較的若年者でも消耗性疾患などでみられる心筋の褐色萎縮は residual body の増加によることが知られている。今回の自験例では6歳から13歳という若年齢にもかかわらず，全例 residual body の増加および写真に示したような種々の所見を認め，臨床上未だ心機能に異常を認めない段階ですでに心筋に強い消耗を来たしていることが示唆された。

Sanyal ら[7] は剖検心の組織学的検索により，心筋線維の変性と線維化は心基部後部および左室側壁に最も著明であると報告している。また Frankel ら[6] は，剖検心おける右房，右室の線維化はそれほど強くはないと述べている。今回の自験例では全例右室より心筋生検を施行した。それゆえ，著者らの症例の左室の組織学的変化は今回示した右室の所見よりもさらに強いものと想像される。

最近，著者らは，terminal stage 以前の DMD で臨床上明らかな呼吸不全および心不全を認めない患者が軽い感冒を経期に急性心不全を呈して死亡した症例を数例経験している。今回，著者らが示した所見は，心症状において，pre-clinical な段階の DMD 患者の病態を把握する上で重要な知見と考える。

ま と め

1）DMD 患者の生検心筋では，ミトコンドリアの増加，グリコーゲン顆粒の増加，筋小胞体の拡大，核の変化，Z-band の異常などが共通の所見と認められた。

2）さらに，特徴的なことは，若年者にもかかわらず residual body の増加を認め，DMD では心症状が出現する以前にすでに心筋に強い消耗状態が存在する可能性が示唆された。

3）剖検例も含めた DMD 患者では，筋原

線維の錯綜配列は認めず，この点で特発性心筋症の病理像と異なっていた。

参考文献

1) Farah MG, Evans EB et al: Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenné's muscular dystrophy. Am J Med **62**; 248, 1980

2) Hunsker RH, Fulkerson PK et al: Cardiac function in Duchenne's muscular dystrophy. Results of 10-years follow-up study and noninvasive tests. Am J Med. **73**; 235, 1982

3) Hunter S: The heart in muscular dystrophy. Br Med Bull **36**; 133, 1980

4) Ross J: On a case of pseudohypertrophic paralysis. Br Med J **1**; 200, 1883

5) Perioff JK, Roberts WC et al: The distinctive electrocardiogram of Duchenne's muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. Am J Med **92**; 179, 1967

6) Frankel KA and Rosser RJ: The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy; Epimyocardial fibrosis. Hum pathol **7**; 375, 1976

7) Sanyal SK, Warren WJ et al: An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's muscular dystrophy. circulation **57**; 1122, 1977

8) 河合祥雄，岡田了三：循環器の加齢（心臓）. 医学のあゆみ **135**; 622, 1985

9) Strehler BL, Mark DD et al: Rate and magnitude of age pigment accumulation in the human myocardium. J Gernitol **14**; 430, 1959

運営の経過

○昭和62年5月27日（水）	第1回幹事会開催 於：東京，日本都市センター
○昭和62年8月28日（金）	第1回班員会議およびワークショップ開催 於：東京，全共連ビル
○昭和62年7月10日（金）	「精神・神経疾患研究委託分担研究事業申請書」提出
○昭和62年9月1日	精神・神経疾患研究委託事業の契約締結
○昭和62年10月7日	研究費の配分
○昭和62年10月16日（金）	研究班会議発表演題および抄録提出
○昭和62年12月3日（木）	研究班会議開催
4日（金）	〃 於：東京，日本都市センター (第2回幹事会および班員会議同時開催)
○昭和63年1月17日（日）	総合班会議開催 於：東京，日本都市センター
○昭和63年1月30日（土）	研究報告書提出
○昭和63年2月29日（月）	決算報告書提出

ワークショッププログラム

1） 医療におけるコンピュータ化の現状

講　師　　医療情報システム開発センター

石　塚　隆　男

2） 医療情報のコンピュータ化の現状と展望

講　師　　鹿　児　島　大　学　　井　形　昭　弘

鹿児島大学医療情報室　　熊　本　一　朗

昭和62年度厚生省精神・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班（筋ジス第3班）組織図

顧　問

祖父江逸郎

野島元雄

班　長

西谷　裕

幹　事

福山幸夫

高柳哲也

三吉野産治

井形昭弘

檜澤一夫

高橋桂一

飯田光男

斎田恭子（運営幹事）

監　事

谷　淳吉

事務局

吉田侑司

橋本悦子

プロジェクトリーダー

- Ⅰ．遺伝・疫学
  - A．疫　学 …… 近藤喜代太郎°，岩下　宏，松岡幸彦
  - B．遺伝相談 …… 福山幸夫°，三吉野産治，吉岡三恵子
  - C．遺伝子診断 …… 渋谷統寿°，本庶　佑，三池輝久，佐藤　元
- Ⅱ．臨床病態
  - A．臨床・画像診断 …… 飯田光男°，石原傳幸，中野今治，井上謙次郎
  - B．生化学 …… 葛谷英嗣°，高橋桂一，林　恭三，島　功二
  - C．生理機能 …… 高柳哲也°，荒木淑郎，廣瀬和彦
- Ⅲ．治　療
  - A．評価法の開発 ―データ・ベース― …… 井形昭弘°，福永秀敏，松家　豊，福山幸夫
  - B．治療法の開発 …… 高橋桂一°，木下真男，斎田恭子，姜　進
- Ⅳ．病　理 …… 檜澤一夫°，向山昌邦，石原傳幸

°印：　プロジェクト責任者

アンダーライン：国立療養所所属

62指一3　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班（筋ジス第3班）
昭和62年度研究者リスト

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
62指-3-01	班長	西谷　裕	国立療養所宇多野病院	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121	院長
62指-3-02	幹事	福山幸夫	東京女子医科大学小児科	162	東京都新宿区市ケ谷河田町8-1	03-353-8111	教授
62指-3-03	幹事	高柳哲也	奈良県立医科大学神経内科	634	奈良県橿原市四条町840	07442-2-3051	教授
62指-3-04	幹事	檜澤一夫	徳島大学医学部 第1病理学教室	770	徳島市蔵本町3-	0886-31-3111	教授
62指-3-05	幹事	三吉野産治	国立療養所西別府病院	874	大分県別府市大字鶴見町4548-58	0977-24-1221	院長
62指-3-06	幹事	井形昭弘	鹿児島大学	890	鹿児島市郡元1-21-24	0992-54-7141	学長
62指-3-07	幹事	飯田光男	国立療養所鈴鹿病院	513	三重県鈴鹿市加佐登町658	0593-78-1321	院長
62指-3-08	幹事	高橋桂一	国立療養所兵庫中央病院	669-13	兵庫県三田市大原1314	07956-3-2121	副院長
62指-3-09	運営幹事	斎田恭子	国立療養所宇多野病院 神経内科	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121	医長
62指-3-10	監事	谷　淳吉	国立療養所東高知病院	781-01	高知市池65	0888-47-0217	院長
62指-3-11	班員	坂井英一	国立療養所道北病院	070	北海道旭川市花咲町7	0166-51-3161	院長
62指-3-12	〃	島　功二	国立療養所札幌南病院 神経内科	061-22	北海道札幌市南区白川1814	011-596-2211	医長
62指-3-13	〃	近藤喜代太郎	北海道大学医学部 公衆衛生学教室	060	北海道札幌市15条西7丁目	011-716-1161	教授

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
62指-3-14	班員	南　良二	国立療養所八雲病院	049-31	北海道山越郡八雲町宮園町128	01376-3-2126	院長
62指-3-15	〃	秋元義巳	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	0172-62-4055	院長
62指-3-16	〃	松永宗雄	弘前大学医学部附属脳卒中研究施設	036	弘前市在府町5	0172-33-5111	教授
62指-3-17	〃	佐藤　元	国立療養所西多賀病院	982	仙台市鈎取本町2-11-11	022-245-2111	院長
62指-3-18	〃	石原傳幸	国立療養所東埼玉病院第3内科	349-01	埼玉県蓮田市大字黒浜4147	0487-68-1161	医長
62指-3-19	〃	中野今治	国立療養所下志津病院神経内科	284	千葉県四街道市鹿渡934-5	0434-22-2511	医長
62指-3-20	〃	桑原武夫	国立療養所新潟病院神経内科	945	新潟県柏崎市赤坂町3-52	0257-22-2126	医長
62指-3-21	〃	村上慶郎	国立療養所箱根病院	250	神奈川県小田原市風祭412	0465-22-3196	院長
62指-3-22	〃	木下真男	東邦大学医学部第4内科	153	東京都目黒区大橋2-17-6	03-468-1251	教授
62指-3-23	〃	向山昌邦	国立精神・神経センター神経研究所	187	東京都小平市小川東町4-1-1	0423-41-2711	室長
62指-3-24	〃	廣瀬和彦	東京都立神経病院	183	東京都府中市武蔵台2-6-1	0423-23-5111	部長
62指-3-25	〃	西川二郎	国立療養所医王病院	920	石川県金沢市岩手町2-73	0762-58-1180	院長
62指-3-26	〃	山田重明	国立療養所長良病院	502	岐阜市長良1291	0582-32-7574	副院長
62指-3-27	〃	林　恭三	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

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地位
62指-3-28	班員	間野忠明	名古屋大学環境医学研究所 第6部門	464	名古屋市千種区不老町	052-781-5111	教授
62指-3-29	〃	松岡幸彦	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
62指-3-30	〃	本庶佑	京都大学医学部医化学 第1講座	606	京都市左京区吉田近衛町	075-751-2111	教授
62指-3-31	〃	葛谷英嗣	京都大学医学部第2内科	606	京都市左京区聖護院川原町54	075-751-3182	助教授
62指-3-32	〃	姜進	国立療養所刀根山病院 神経内科	560	大阪府豊中市刀根山5-1-1	06-853-2001	医長
62指-3-33	〃	吉岡三恵子	神戸市立中央市民病院小児科	650	神戸市中央区港島中町4-6	078-302-4321	医長
62指-3-34	〃	岩垣克己	国立療養所西奈良病院	630	奈良市七条二丁目789	0742-45-4591	院長
62指-3-35	〃	笠木重人	国立療養所松江病院小児科	690	島根県松江市上乃木町483	0852-21-6131	医長
62指-3-36	〃	亀尾等	国立療養所原病院	738	広島県佐伯郡廿日市町原926	0829-38-0111	院長
62指-3-37	〃	松家豊	国立療養所徳島病院	776	徳島県麻植郡鴨島町敷地1354	0883-24-2161	副院長
62指-3-38	〃	首藤貴	愛媛大学医学部整形外科	791-02	愛媛県温泉郡重信町志津川	0899-64-5111	助教授
62指-3-39	〃	岩下宏	国立療養所筑後病院	833	福岡県筑後市大字蔵数515	0942-52-2195	院長
62指-3-40	〃	渋谷統寿	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	0956-82-3121	院長
62指-3-41	〃	安武敏明	国立療養所再春荘病院	861-11	熊本県菊地郡西合志町大字須屋	096-242-1000	院長

分担研究課題番号	区分	氏名	所属	〒	住所	電話番号	所属における地区
62指-3-42	班員	荒木淑郎	熊本大学医学部第1内科	860	熊本市本荘2-2-1	096-344-2111	教授
62指-3-43	〃	三池輝久	熊本大学医学部小児発達学教室	860	熊本市本荘1-1-1	096-344-2111	教授
62指-3-44	〃	井上謙次郎	国立療養所宮崎東病院	880	宮崎市大字田吉4374-1	0985-56-2311	院長
62指-3-45	〃	福永秀敏	国立療養所南九州病院神経内科	899-52	鹿児島県姶良郡加治木町木田1882	0995-62-2121	医長
62指-3-46	〃	大城盛夫	国立療養所沖縄病院	901-22	沖縄県宜野湾市字我如古867	09889-8-2121	院長
62指-3-47	顧問	祖父江逸郎	国立療養所中部病院	474	愛知県大府市森岡町源吾36-3	0562-46-2311	名誉院長
62指-3-49	顧問	野島元雄	愛媛県庁保健環境部医療技術短大設置準備室	790	松山市一番町	0899-41-2111	技監
62指-3-50	公募班員	畑野栄治	広島大学医学部整形外科	734	広島市南区霞1-2-3	082-251-1111	助手
62指-3-51	〃	佐橋功	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	助教授
62指-3-52	〃	川井充	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	医師
62指-3-53	協力班員	山田満	国立療養所道川病院	018-13	秋田県由利郡岩城町内道川字井戸ノ沢84-40	01847-3-2002	院長

経理事務担当者		吉田侑司	国立療養所宇多野病院	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121	会計課長

おわりに

今年度，筋ジス第３班はプロジェクト編成などに多少の手直しをお願いして，第２期の１年目のスタートを切りました。この班が筋ジストロフィーの研究，療養のすべての分野で力強く前進し，諸先生が活躍されつつあることを心から喜んでおります。

ただ一つ残念なことは，本班の顧問として御指導いただいていた都立神経病院々長椿忠雄先生が1987年10月20日に急逝されたことであります。椿先生は極めて謙虚な研究者であられましたが，スモンのキノフォルム説の確立や阿賀野川の水銀中毒の発見などの際には臨床医の社会的責任を果すために毅然たる姿勢を貫かれました。

とくに社会的に最も難しい遺伝の調査研究を本研究班で円滑に進めることができましたのは先生の真情により筋ジストロフィー協会や親の会の協力を得られたことが大きな力となったものと考えております。

日本神経学会の理事長という御多忙な公務の中でも，門下生のみならずすべての勉学の徒に公平な励ましと暖かい眼ざしを注がれたことは，先生に接することのできたすべての人々の感じていたことでした。

先生のあまりにも突然の御他界に深い哀悼の意を捧げるとともに先生の御冥福を心から祈ります。

（西　谷　記）

厚生省精神・神経疾患研究
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

発行日　昭和63年３月31日
発行所　厚生省精神・神経疾患研究
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班
京都市右京区鳴滝音戸山町８
国立療養所宇多野病院
班長　西　谷　　裕
印刷所　進行印刷出版株式会社