

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63年度研究報告書

班長 西 谷 裕

平成元年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	5
北海道大学公衆衛生 近藤喜代太郎	
★Duchenne 型筋ジストロフィーの施設ケアの便益性	7
名古屋大学神経内科 松岡幸彦	
Duchenne 型筋ジストロフィーの障害進展過程の検討 ——とくに施設入院患者と在宅療養患者の比較について——	11
名古屋大学神経内科 松岡幸彦	
筋ジストロフィーの施設ケアの便益性 ——国立療養所沖縄病院における検討——	14
国立療養所沖縄病院 大城盛夫	
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2報)：施設ケアにおける保護者の実態	17
国立療養所筑後病院 岩下 宏	
国立療養所八雲病院の Duchenne 型入院患者の家族の意見調査	20
北海道大学公衆衛生 近藤喜代太郎	
沖縄県における先天性筋ジストロフィー症の疫学および臨床病態の検討	23
国立療養所沖縄病院 大城盛夫	
HTLV-1 と筋疾患について	27
鹿児島大学 井形昭弘	
I-B 遺伝相談	
★Duchenne 型筋ジストロフィー症患者向け遺伝教育冊子について	31
東京女子医大小児科 福山幸夫	
遺伝子診断技術の遺伝相談への応用の可能性	34
東京女子医大小児科 福山幸夫	
I-C 遺伝子診断	
★Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝子診断：保因者診断と出生前診断	41
国立療養所川棚病院 渋谷統寿	
筋緊張性ジストロフィー症の原因遺伝子に関する研究	45
京都大学医化学 本庶 佑	
Duchenne 型および Becker 型筋ジストロフィーの遺伝子診断	48
国立療養所八雲病院 南 良二	

筋ジストロフィー症家系における DMD 遺伝子領域の欠失	51
神戸市立中央市民病院 吉岡三恵子	
女性 DMD 患者の DNA 解析：第 2 報	54
熊本大学小児発達学 三池輝久	
Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の RFLP 解析 (第 1 報)	58
国立療養所原病院 亀尾等	
DMD 遺伝子欠失と臨床像	62
国立療養所川棚病院 渋谷統寿	
デュシャンヌ型筋ジストロフィー症保因者における心電図および骨格筋 CT 所見について	65
国立療養所下志津病院神経内科 松村喜一郎	
慢性進行性外眼筋麻痺におけるミトコンドリア DNA の部分欠失	69
愛知医科大学第 4 内科 佐橋功	
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心機能異常とその治療	73
国立療養所鈴鹿病院 飯田光男	
各種筋ジストロフィー症における心機能の経過	76
国立療養所鈴鹿病院 飯田光男	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における経時的核医学的検討： 第 5 報 digoxin 投与前後の心機能の核医学的評価	79
国立療養所宮崎東病院内科 井上謙次郎	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者の左室機能の評価	85
国立療養所川棚病院 渋谷統寿	
筋ジス患者の心調律の日内変動と呼吸調律との相関について 第 2 報 心調律と呼吸調律の相関と respirator 装着の影響について	91
国立療養所宇多野病院 西谷裕	
DMD 呼吸不全に対する体外式陰圧人工呼吸器治療成績	94
国立療養所東埼玉病院 石原傳幸	
進行性筋ジストロフィー症における舌咽呼吸法の検討 ——呼吸生理学的評価——	96
国立療養所西奈良病院小児科 岩垣克己	
筋緊張性ジストロフィー症における夜間低酸素血症について	100
国立療養所道北病院 坂井英一	
筋ジストロフィー症における運動機能の解析ならびに筋病態に関する画像解析	105
愛媛県立医療技術短期大学 野島元雄	
CT スキャンによる筋障害の定量的評価 第 3 報 Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における大腿筋の障害の進展過程	107
国立療養所東埼玉病院 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の有用性 ——骨格筋 CT の客観的評価と筋力との関連において——	112
愛媛大学整形外科 首藤貴	

筋電図上神経原性・筋原性の混在性変化を呈した筋ジストロフィーの 骨格筋 CT 所見	117
都立神経病院神経内科 広瀬和彦	
X線 CT によるデュシャンヌ型筋ジストロフィー症の咬筋障害の検討	123
国立療養所下志津病院神経内科 松村喜一郎	
福山型先天性筋ジストロフィー症の骨格筋 CT について	127
東京女子医科大学小児科 福山幸夫	
神経筋疾患における骨格筋超音波断層法の検討	134
国立療養所長良病院 山田重昭	
MELAS の脳循環代謝病態について —Positron emission tomography による定量的検討—	138
弘前大学脳研・神内 松永宗雄	
Early-onset benign autosomal dominant limb-girdle myopathy with contractures の母子例	143
札幌医科大学小児科 舘延忠	
FSH 様筋所見を呈し、心筋障害、肝腫大、血清乳酸値上昇を伴う ミオパチーの 1 例	149
弘前大学脳研・神内 松永宗雄	
特異な眼所見を呈した福山型先天性筋ジストロフィー症の一例	152
神戸市立中央市民病院 吉岡三恵子	
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	155
国立療養所徳島病院 松家豊	
Phosphorylase b kinase 低下を認めた周期性四肢麻痺の一学童例	160
東京女子医科大学小児科 福山幸夫	
筋緊張性ジストロフィー症患者における聴力障害	163
国立療養所箱根病院 村上慶郎	
II-B 生化学	
★Myotonic dystrophy における内分泌異常	167
京都大学第 2 内科 葛谷英嗣	
Myotonic dystrophy 症における Ca 代謝 —Ellsworth-Howard 試験による検討—	169
都立神経病院神経内科 廣瀬和彦	
後縦靭帯骨化症を合併した Myotonic Dystrophy 同胞例の Ca 代謝	173
国立療養所宇多野病院神経内科 斉田恭子	
進行性筋ジストロフィー症患児における骨代謝についての検討	178
国立療養所宮崎東病院内科 井上謙次郎	
Duchenne 型筋ジストロフィー症における骨代謝の研究 —活性型ビタミン D 投与による骨代謝改善作用—	180
国立療養所南九州病院 福永秀敏	
筋強直性筋ジストロフィー先天型における Hyperinsulinism の検討	184
国立療養所松江病院小児科 笠木重人	

筋ジストロフィー症における血漿 α -hANP について	187
国立療養所宇多野病院 西谷 裕	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症におけるヒト心房性ナトリウム 利尿ペプチドの血漿濃度について	190
国立療養所八雲病院 南 良二	
筋緊張性ジストロフィー症における脂質代謝について	196
国立療養所医王病院小児科 西川 二郎	
筋緊張性ジストロフィー症患者における血中 apolipoprotein CII 濃度	202
国立療養所西多賀病院 鴻巣 武	
Myotonic Dystrophy リンパ球核 T_3 受容体の検討	205
奈良医科大学神経内科 高柳 哲也	
神経筋疾患における血清抗 CA-III 抗体の存否について	207
国立療養所札幌南病院 島 功二	
type II C 線維の生化学的特徴について	211
東邦大学第4内科 木下 真男	
骨格筋におけるジストロフィン蛋白の局在	216
熊本大学第1内科 荒木 淑郎	
デュシャンヌ型ならびにベッカー型筋ジストロフィー症におけるコネクチンの 分解過程について：モノクローン抗体による研究	220
国立療養所下志津病院神経内科 松村 喜一郎	
ヒト神経成長因子 (hNGF) の酵素免疫測定法 (EIA)	225
岐阜薬科大学 林 恭三	
筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究： Na^+ - Ca^{2+} 交換反応に対するタウリンの効果	229
国立療養所東高知病院 谷 淳吉	
II-C 生理機能	
★筋力評価機器の全国調査	233
奈良医科大学神経内科 高柳 哲也	
筋ジストロフィー症における求心性および遠心性筋収縮時の肘関節屈曲力の検討 (第1報) 健常正常者における検討	235
奈良医科大学神経内科 高柳 哲也	
DMD 患者における咀嚼筋機能と咬合形態との関連に関する累年の研究	239
国立療養所岩木病院 秋元 義巳	
筋ジストロフィー症患者の心不全の早期発見の指標の検討	242
国立療養所岩木病院 秋元 義巳	
進行性筋ジストロフィー症における sympathetic skin response (SSR) の検討	246
国立療養所沖縄病院長 大城 盛夫	
DMD 児の継時的 T波に関する検討	250
国立療養所西別府病院 三吉野 産治	
デュシャンヌ型筋ジストロフィーにおける H波の研究	254
国立療養所松江病院小児科 笠木 重人	

筋緊張性ジストロフィー症における Critical Frequency of Photic Driving (CFPD) の変化	258
国立療養所八雲病院	南 良 二
筋緊張性ジストロフィー症における事象関連電位	261
国立療養所刀根山病院	姜 進
ラット横隔膜筋細胞内カルシウムイオン濃度の測定 ——カルシウム選択性微小電極法による——	264
宮崎医科大学第3内科	大 井 長 和
低カリウム血症性ミオパチーにおける筋交感神経活動	269
名古屋大学環研6部	間 野 忠 明

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 (2)	275
鹿児島大学	井 形 昭 弘
神経筋疾患の肩関節動揺性	289
広島大学整形外科	畑 野 栄 治
体格と死亡年齢の関係について	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1988年	297
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における digoxin 至適投与設計のための Population Pharmacokinetic Parameters の設定	302
国立療養所西別府病院	三吉野 産 治
筋ジストロフィー症におけるセファランチンの効果	306
国立療養所兵庫中央病院	高 橋 桂 一
DMD 呼吸不全患者に対する NIPPV および NCPAP の試み	309
国立療養所岩木病院内科	秋 元 義 巳

プロジェクト IV 病 理

★Becker 型筋ジストロフィー症の2剖検例について	313
徳島大学第1病理学	檜 澤 一 夫
呼吸筋セントラルコアの研究	317
国立療養所東埼玉病院	石 原 傳 幸
福山型先天性筋ジストロフィー症の大脳白質病変に関する研究	320
国立精神・神経センター	向 山 昌 邦
神経筋疾患骨格筋細胞における dystrophin の局在 (免疫組織化学的研究)	323
徳島大学第1病理	檜 澤 一 夫
ジストロフィンの局在	327
熊本大学小児発達学	三 池 輝 久

抗 dystrophin 抗体による筋ジストロフィー症生検筋の染色性とその性状について.....	334
国立療養所宇多野病院神経内科 齋田 恭子	
mdx mouse 及び control mouse における dystrophin の局在および	
組織特異性について	337
国立療養所再春荘病院 寺本 仁郎	
女性 DMD の Barr 小体に関する研究 (第2報)	341
東邦大学第4内科 木下 真男	
非定型的コア形成に関する免疫組織化学的検討: 抗骨格筋構造蛋白	
モノクローン抗体による研究	344
国立療養所下志津病院神経内科 松村 喜一郎	
Duchenne 型筋ジストロフィー症に合併した上腸間膜動脈症候群について	350
国立療養所新潟病院神経内科 山崎 元義	
筋緊張性ジストロフィー症の末梢神経病変	353
国立療養所筑後病院 岩下 宏	
運営の経過	357
班員名簿	361

総括研究報告書

班 長 西 谷 裕

国立療養所宇多野病院

厚生省精神・神経疾患研究委託費による「筋ジストロフィー症の遺伝，疫学，臨床及び治療開発に関する研究班」（通称筋ジス第3班）は、昭和59年から発足した3年間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の継続として認められたものである。筋ジストロフィーに関連した班の中で「遺伝」という課題が入っているのは筋ジス第1班（野々村班）が最初であり、臨床関連の3つの筋ジスの班としては、この班のみである。これはもちろん最近の遺伝子工学の進歩により、遺伝の問題を避けては臨床も進まないとの認識によるものであるが、ここに至るまでの、多くの先輩の根気強い患者、家族への説得と筋ジス協会の良識によるもので、ここに改めて敬意を表する。この班の前身は、昭和53年からの「筋ジストロフィー症の臨床，病態及び疫学に関する研究班」、ついで「同疫学，臨床及び治療に関する研究班」（祖父江班，計6年）で、この6年間に現在の班の土台がつけられた。さらにさかのぼるとこの班は、沖中重雄先生が組織された「進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究班」の中で臨床班として、徳島大学整形外科の山田憲吾先生の下で国立療養所の筋萎縮病棟を核にしてスタートしたものであり、その特色は現在も生かされている。

現在、わが国の医療システムの中で、国立医療機関は不採算的な慢性難治性疾患の広域医療を分担することが要請されている。それは結核に始まり、重心、筋ジス、小児慢性、神経難病、脳卒中などが次々と対象となってきた。

その中でも、筋ジストロフィーは全国の療養

所27施設の大きなしかも均質性の高いフィールドであり、ここでの筋ジストロフィーの研究は、国立医療機関における慢性難治性疾患医療のモデルとしても極めて大きな意義を持ちつつある。

しかし、それが単なる収容施設に墮落してしまわないためには、そのフィールドに根を下ろした多くの若い研究熱心な医師達の参加が不可欠である。一方、また、筋ジス第2班（杉田班）と関連の深い大学及び第一線の研究機関とも人的及び技術的交流を活発に行って、国療施設の医療レベルを高度化し、神経科学の急速な進歩をフォローしなければならない。

また、筋ジストロフィー、特にジジャンヌ型患者は発育期に症状が進行するために、学習、思春期の諸問題、卒業後どうするのか、福祉の施設とどう連携するのか、ターミナルケアにおける身体的及び心理的問題など、実に多くの学際的な co-medical staff との共同作業を必要とする分野である。これらの点では、筋ジス第4班（青柳班）とも密接に関係するが、本班ではできるだけ現場の若手医師による主体的な研究に重点をおくべきと考えている。

さて、このような目的のために、この班ではプロジェクト制を中心にして、各プロジェクト毎の独自性のあるによる調査、共同研究を進めて頂くようお願いした。その結果、毎年約50名の班員から80題を越えるプロジェクト研究及び各個研究が報告されている。過去5年間の班会議における研究の発表数を課題別にみると（表1）、最近の遺伝子工学の進展により、遺伝、疫学に関するテーマが増えてきた。とくに、

表1 「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」研究課題の経年的変遷

研究課題名 (プロジェクト別)	59年度	60年度	61年度	62年度	63年度
<u>遺伝・疫学</u>	<u>9</u>	<u>11</u>	<u>10</u>	<u>12</u>	<u>18</u>
ツシャンヌ型筋ジストロフィー	3	2	3	5	8
先天性筋ジストロフィー	1	4	1	0	1
筋緊張性ジストロフィー	2	2	3	4	1
早期発見法の開発	3	3	3	3	7
その他					1
<u>臨床・生理・NMR</u>	<u>8</u>	<u>11</u>	<u>10</u>	<u>19</u>	<u>14</u>
<u>臨床病態</u>	<u>48</u>	<u>40</u>	<u>46</u>	<u>32</u>	<u>36</u>
心肺機能	16	14	15	7	8
運動機能	9	6	9	4	4
内分泌・生化学	14	13	14	14	17
神経・免疫	9	7	8	7	7
<u>評価法・治療法の開発</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>7</u>	<u>7</u>
<u>病理</u>	<u>10</u>	<u>9</u>	<u>13</u>	<u>11</u>	<u>11</u>
合 計	81	75	81	81	86

本年度は遺伝子診断に関する研究が急増している。また臨床面で画像解析が多方向で応用される傾向にある。臨床病態では心肺機能・運動機能については、かなり詳細に検討がなされ完成期に入ったせいか演題数がやや減っている。

一方、内分泌・生化学は筋緊張性ジストロフィーの multimembrane disorder としての多彩な解析が進み病理関係ではジストロフィンの発見を中心にして新たな研究の進展が注目されておりその面での演題数が急増してきた。

ここでは、これらの全てには触れられないので主としてプロジェクト研究の紹介を中心とし対象をツシャンヌ型に限定しその中でも遺伝、疫学、筋の CT、評価法、治療法に限って総括する。

I 疫学

疫学については、古典的な疫学データはほぼ出尽している。一方、20年間にわたる国立療養所の筋ジストロフィー対策そのものが社会思潮および医療経済の変動の結果、より合理的な改善策をとることが迫られている現状である。そのためにはまず施設ケアの便益性と在宅ケアの比較が取り上げられた。

筋ジス施設ケアの一人当たりのコストの算出が試みられ、その結果は鈴鹿・沖縄及び八雲病院のいずれでも一人当たり年間約1200万円と算定された。

一方、利用者側の換金できない便益性については、鈴鹿病院の場合、入院希望のもっとも大きな理由では「通学困難」が大多数を占め在宅での「看護困難」を上回っていた。その他、これらの回答を分析すると在宅ケアよりも現在の筋ジス専門施設における遺伝対策やターミナルの充実を望む意見が多かった。また、もし患者が在宅した場合、介助、看護、通院のために家族が費す時間については1日5—10時間と計算されている。

松岡らは過去10年間の筋ジスの経年的検診の結果から在宅では6才から12才までの障害度の進展が急速であり、18—19才で寝たきりになるのに対して、入院ではそれらの進展がゆるやかであることを明らかにした。また、死亡年齢についても約2年間の有意差があることを明らかにした。これは入院環境とりわけ機能訓練およびターミナルケアの完備によると推定される。

II 遺伝相談

本研究班では1985年に、すでに医師及び全国の児童相談所向けの「筋ジストロフィーの遺伝相談」用小冊子を発行している。その後、患者家族への遺伝相談サービスの冊子の発行の要望が強いため、福山、大沢、石原が中心となって精力的な作業が続けられ、本年度、一応の原案を得た。これはまず班員のアンケート調査を基に具体的な質疑応答欄を作り、患者・家族の誤解を招かぬよう細心の配慮と手続きを重ねており、来年度発行を目指している。

III 遺伝子診断

ヅジャンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の DNA 診断は Southern blot 法により DNA の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。従って、この場合には DNA 多型 (RFLP) を用いた連鎖解析によらざるを得ないが日本人と欧米とでは遺伝子 allele の頻度が異なる可能性がある。そこで渋谷らは昨年度より日本人にとって有用なプローブと制限酵素の組合せを決定して、いくつかの組合せを同時に用いて検索を行う方法を検討してきた。その結果、日本人に有効なプローブと制限酵素からなる二段階プロトコルを考案した。本年度は全国より集められた DMD 患者及び家系を対象として連鎖解析を行った。一方、プローブ cDMD1 から14を用い32名の DMD 及びベッカー型 MD の遺伝子欠失を検索したところ34名中14名、39%にこれを認めた。欠失のサイズと頻度は cDMD 2 と 8 に多く 8 近傍の欠失は短く同じ部位に集中していた。

さらに、渋谷らは cDMD の欠失群と非欠失群とに臨床像及び予後に差異があるかどうかを検討した。両群で年齢を一致させて各年齢毎の ADL, 身長, 体重, VC, 予後などの項目について検討した。12才のステージで予後を判定すると欠失群の方が非欠失群よりも不良であり20才以上ではその生存例数にも差異がみられた。

吉岡らは、女性 MD, およびベッカー型 MD

についてその一部に男性 DMD と同様の欠失を確認しているが、その散発例では欠失の頻度は低いことを認めている。この領域でのわが国の研究はなお米国のそれを追隨する形であるが、現実に全国の筋ジス施設では日々、筋ジストロフィー及びその家族から家族設計を含めて深刻な相談を受け対応を迫られており、第1, 第2班に属する大学及び研究機関との密接な協力指導の下に研究を進めていかなければならない。

IV 臨床画像診断

画像解析には特に四肢筋の CT が既に実用化され、そのハンスフィールド・ナンバーによるヅジャンヌ型の Stage の分類が可能になってきた。福山は先天性筋ジストロフィーの下腿筋について CT 濃度と年齢との相関を認めており、先天性筋ジストロフィーでも年齢と共に筋障害は進行することを示した。この方法は一方では全身障害筋の分布及び病理像との関連においても興味があり一方では治療の領域と関連して、一つの客観的な評価法として採用されることになるだろう。

V データベース

井形、福永らにより昭和59年度より全国の筋ジストロフィー病棟に入院中のヅジャンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としてデータベースの構築が計画された。一年度にカルテに代わるものとしての基礎調査票及び経過調査表を完成させ、医療情報システム開発センターでその集計、分析をルーチン化することができるようになった。現在全国患者のほぼ半数がこれに参加しておりパラメディカルを含んで世界的にもその規模は最大と思われ、今後の活用が望まれる。このシステムにより種々のルーチン項目の検索が可能となり、今後の新しい治療法についてもこのデータベースの活用が望まれる。

VI 治療

高橋は1988年におけるジストロフィーの治療の現況を明らかにするために各施設の主治医52名にアンケートを送り、77.4%の回収率を得

た。それによると薬物療法が第1位で第2位には呼吸管理、装具の使用などが、さらについて心不全に対するケアという順であった。

ターミナルケアの調査では気管切開を受けている患者は総数89名であり、気管切開の決定は患者、家族、医療チームの意見を総合して医師が決定するという意見が32回答中22名で大半の意見であった。

しかし、「ターミナルの受容」に関する教育を行っている施設は6カ所で大多数の施設では特に行っていない現状であった。

とくにレスピレーターについては最近体外式レスピレーター (CR) がかなり普及しこれは簡便性、気管切開不要などの点で有力である。石原らは5年間にわたる追跡的観察の結果 CR 使用と不使用で生存率に明らかな差異を認めた。

VII 病 理

ヅジャンヌ型筋ジスに於けるジストロフィンの蛋白の欠損が、本症の成因と密接であることが明らかとなったために、本班でもこれに関連した興味ある演題が発表されている。檜澤らは、種々の神経筋疾患について抗ジストロフィン抗体を用いて、Avidin-Biotin peroxylase complex (ABC) 法による染色を行った。

ヅジャンヌ型 (8例) の生検筋では病変のない筋線維を含めて、ほぼ完全にジストロフィン反応は欠落していたが、再生筋では細胞質まで濃染していた。ベッカー型 (1例) では欠落が

不完全で陽性筋線維が混在していた。福山型 (1例) では、部分的に反応の弱い、あるいは欠如する線維がみられた。その他の筋疾患ではジストロフィンの局在が証明された。ジストロフィンが欠落していても、組織学的に正常構造に見える筋線維の多いことは、ジストロフィンの欠落、減少が直ちに筋壊死に結びつくものではないことを示唆している。

斎田らはベッカー型 PMD 6例の生検筋でジストロフィンの染色性を横断切片で総計2010個の筋線維について検討した。ジストロフィンが筋線維周囲の80%以上に陽性のもの (27.7%)、80-20%に陽性 (45.6%) および20%以下に陽性のもの (26.7%) の3群に分し各群毎の壊死、核内方転位、splitting の出現率及び線維直径を検討した。その結果、20%以下の染色性の群には necrosis が多く (30個/477個) みられ、80-20%の群には splitting (21個/954個) が多かった。さらに80%以上の染色性を有する群では直径 30μ 以下のものが246個/558個と小径の線維が多かった。寺本らも mdx マウスとコントロールマウスの諸臓器に於けるジストロフィンの局在を ABC 法を用いて検索している。コントロールでは骨格筋及び心筋の筋表面膜に全周性に陽性であり、腸においても神経細胞の表面膜が染色される傾向がみられた。また肺、腎、胃、膀胱の血管にも抗体の沈着を認めた。これに対して mdx マウスではいずれの臓器でも、抗体の沈着がみられなかった。

I. 遺伝・疫学

A. 疫学

筋ジストロフィーの施設ケアの便益性

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⁾ 国立療養所筑後病院 ²⁾ 名大神経内科 ³⁾ 国立療養所八雲病院 ⁴⁾ 東女医大小児科
⁵⁾ 国立療養所箱根病院 ⁶⁾ 国立精神・神経センター ⁷⁾ 国立療養所沖繩病院

プロジェクト I A の目的は、昭和62年度研究報告書 pp. 1-4 でのべたように、メンバーが各個人に疫学的研究を進めるとともに、共通課題として表記の問題を追求することである。

I. 昭和63年度の共通課題の研究範囲

共通研究課題の意義と背景は同報告書でのべたが、本年度は、

- 1) Duchenne 型 (D型) 患者 1 人当り年間費用の概算
- 2) メンバーが関係する国療筋ジス施設に入院中の D 型患者の両親の意見調査

の 2 点を行うこととした。

II. 患者 1 人当り年間費用

「費用便益分析」における「傷病費用」とは、
A. 直接費用、予防・治療・リハビリなど、その傷病の対策のために生ずる費用

B. 間接費用、罹患・死亡などによって逸失した「得べかりし所得」

A は国立公衆衛生院・前田信雄博士 (医療経済学) の示唆によって、つぎのように概算する。

A (年間) = [(その施設の経常収入 - 外来収入) + (経常支出) ÷ 患者数]

「経常収入」(入院分) は D 型の場合、ほとんどが、法・予算措置に基く公費負担で、施設にとっては収入でも国からみれば D 型の施設ケアに伴う費用であり、これと施設を運営するための

「経常支出」とを合せた額が D 型患者を施設ケアするため必要な最小費用となる。ただし、これらの金額を D 型のみについて求めることは困難であるため、他型の筋ジストロフィー、要すれば重症心身障害など、他疾患と混じったままの総額を総患者数で除することとした。

なお、B は事故補償などで用いられる Hoffman 方式による「生涯所得」に従い、D 型の平均寿命を 24 才として 1 年当りの損失を「生涯所得」の 1/24 として求める。B は患者のケアをどうするかとは関係のない一定値となる。

III. 両親の意見調査

各施設の D 型入院患者全員の保護者にアンケートを送付し、記入を求め、回収した。アンケートは原案を全メンバーが検討して修正し、計 56 問から成る最終案を共用したが、その内容は分担報告書にゆずる。

IV. 共同研究課題の結果と今後の方針

II. III の手順による共同研究に参加したのは、八雲病院、鈴鹿病院、筑後病院、沖繩病院であった。それぞれの詳細は分担研究報告にゆずるが、II の方法で求めた「費用」(年間 1 人当り) は 4 院とも 1 千万円余りであった。またアンケートの結果は現行の施設ケアをつよく支持するものであった。鈴鹿病院において、在宅患者に比べて入院患者の寿命延長が立証された

ことは、本症の施設ケアの有用性を直接に示したものとして、きわめて注目された。

次年度に推進すべき課題は、班会議における発言内容にも配慮すると、主につぎのような点であると考えられる。

- 1) D型患者の施設ケアによる換金可能の便益
- 2) 地域内で新たに発症したD型患者の受療動向
- 3) 在宅のD型患者とその両親の意見
- 4) メンバーによる討論と共同提言

このうち1)はその患者が在宅した場合との差について概算すべきであるから、ⅢのアンケートのⅦ章の設問（患児が在宅だったとすると介護などに平均何時間必要か）に準拠し、それに伴う逸失利益を概算する方法が考えられる。

2) はきわめて困難であるが、ひとつの可能性として、都道府県立「児童相談所」を訪ねた

D型患児のその後の受療動向を追跡できれば国療筋ジス施設がどのように活用され、また一部の患家にはどのような理由でそれが活用されず、代って何が求められたかを把握できるかもしれない。3) の意見調査もこの追跡調査の過程で行えるかもしれない。

4) は次年度の研究会議に先立って少くとも郵便による討論と起草を行ないたい。

V. 共同研究課題以外の疫学的研究

本年度はつぎの2題であったが、詳細はそれぞれの分担報告にゆずる。

- 1) 大城盛夫ら：沖縄県における先天性筋ジストロフィー症の疫学および臨床病態の検討。
- 2) 井形昭弘ら：HTLV-1 と筋疾患について。

Duchenne 型筋ジストロフィーの施設ケアの便益性

班 員 松 岡 幸 彦
名古屋大学神経内科

共同研究者 野 尻 久 雄¹⁾，岡 森 正 吾¹⁾
飯 田 光 男¹⁾，近 藤 喜 代 太 郎²⁾
¹⁾ 国立療養所鈴鹿病院 ²⁾ 北海道大学公衆衛生学

目 的

本研究班の疫学プロジェクトチームでは、「施設ケアの便益性」を共通課題として研究を進めている。本年度は 1) 費用便益分析，2) 換金できない便益性を在宅ケアと対比した分析，を各自で行うこととなったので，われわれの施設における結果を報告する。

方 法

費用便益分析の「費用」としては，表 1 に示すような統一した計算式に基づいて計算し，筋ジスケア 1 人当りの年間費用を求めた。

換金できない便益性を在宅ケアと対比した分析は，患者家族へのアンケート調査に基づいて行った。アンケートは国立療養所鈴鹿病院入院中の Duchenne 型 PMD 51 名の家族より回収した。

表 1 費用の計算式

筋ジス施設ケア
1 人当り費用(年) = $\frac{[(\text{経常収入} - \text{外来収入}) + \text{経常支出}]}{\text{患者数}}$ ÷ 患者数
(国立公衆衛生院前田信雄先生のご教示による)

結 果

1. 筋ジス施設ケア 1 人当りの年間費用は，国立療養所鈴鹿病院の昭和62年度の場合，12,306,000円であった。
2. 患者家族に行ったアンケートの粗分析の

表 2 国療鈴鹿病院入院までに筋ジスで通院した病院の概数

0	8
1	14
2	13
3~	7
計	42
不回答	9

表 3 主な通院方法 (重複選択)

バ ス	12
タクシー	1
鉄 道	9
自家用車	21
計	43
不 回 答	9

表 4 通院所要時間

~ 1 時間	15
2	12
3	1
4	1
5	0
6~	3
計	32
不回答	19

表5 国療鈴鹿病院入院以前に入院した病院の数

0	33
1	6
2	2
3	0
4	1
計	42
不回答	9

表6 幼稚園入園

しない	1
した	49
計	50
不回答	1

表7 小学校入学

入院前に普通校へ入学	42
入院前に養護学校へ入学	1
入院後併設校へ入学	7
計	50
不回答	1

表8 国療鈴鹿病院へ入院した年齢

5歳	2
6	5
7	10
8	5
9	7
10	7
11	7
12	2
13	1
14~	5
計	51
不回答なし	

表9 入院の理由（複数回答あり）

通学困難	41
在宅での看護困難	22
その他	3
計	66
不回答なし	

その他の内容：医療・治療が良いと聞いたので早目に入院。他の病気にかかった場合の処理

表10 入院して患者本人が良かったこと（複数回答あり）

良い医療・リハビリ	25
規律のある生活	28
医療と勉学の両立	42
おなじ障害の仲間ができた	40
計	135
不回答なし	

表11 入院して家族が良かったこと（複数回答あり）

介助・看護のための労力・時間が減少・不要	25
専門施設にまかせて安心	43
併設校で勉強できる	38
経済的負担が軽くなった	2
計	108
不回答なし	

表12 入院して患者本人が困ったこと（複数回答あり）

家族と離れた	33
病気の子とだけ生活するようになった	10
束縛が増した	9
その他	1
計	53
不回答なし	

その他の内容：帰省で自宅へ帰っても友達がいらない

表13 入院して家族が困ったこと（複数回答あり）

子供と離れた	33
慣れない環境で規律に縛られ不慣れだ	9
遠方の病院で面会がむづかしい	9
計	51
不回答なし	

表14 入院前に次のものはあったか

かかりつけの病院	28
ケースワーカーのサービス	3
在宅での生活・運動訓練などの指導	7
遺伝対策などの指導	4
福祉制度などの指導	15
不回答	4

表15 国療鈴鹿病院のような筋ジス専門施設についての意見（複数回答あり）

1. 患者がもっと長く家庭で生活できるような「在宅ケア」に力を入れてほしい	13
2. 筋ジスの患者だけでなく、種々の障害の患者と一緒にした施設の方がよい	0
3. 筋ジスの専門施設は専門スタッフの手で筋ジスの特性を最大限に考えて、医療・生活・勉強が一元的に行われていて、筋ジス独自の施設としては理想的である	35
4. 発病後の対策だけでなく、予防とくに遺伝対策を筋ジス専門施設で充実させてほしい	27
5. 「在宅ケア」が望ましいが、筋ジスの場合は障害が進んだ場合、最終的にはやはり専門施設が頼りになる	29
6. 障害者も正常者と同じように家庭・社会生活を送るのが良く、行政はそれを支援すべきで、筋ジス患者を施設に閉じこめるのは好ましくない	12
7. 社会参加といっても、筋ジスの場合重い障害が進行し、合併症の恐れもあるので、専門スタッフのもとで「施設ケア」を充実するのが正しい方針だと思う	23

表16 もし国療鈴鹿病院のような筋ジス専門施設がなかったとしたら

患者の医療・生活	
在宅でできるだけ介助・看護したと思う	32
他の種類の施設へ入院させたと思う	1
わからない	2
父の職業への影響	
ないと思う	26
あると思う	11
母の職業への影響	
ないと思う	19
あると思う	19
兄弟姉妹の進学への影響	
ないと思う	22
あると思う	6

結果を表2～17に示した。

考 察

患者家族アンケートの分析結果を国療八雲病院のもの¹⁾と比較してみると、施設入院以前に通院していた病院までの所要時間（表4）は1時間以内がもっとも多く、八雲病院では1時間以内はむしろ非常に少なく、3～4時間のものがかなり多いのと対照的であった。これは東海地方と北海道という地域差を反映しているとも考えられた。

入院して患者本人が良かったことでは、「医療と勉強の両立」がもっとも多く、「良い医療

表17 昨年1年間もし患児が在宅したと仮定して、介助・看護・通院などのため、1日平均何時間が必要であったと思うか。

～1時間	0
2	1
3	3
4	2
5	3
6	6
7	1
8	1
9	0
10	7
11	0
12	5
16	3
16	3
18	2
24	3
計	37
不回答	14

平均 8.08時間
（ただし20時間以上棄却）

・リハビリ」などを上回った。これと入院の理由で「通学困難」が「在宅での看護困難」をかなり上回っていたことを考え合わせると、患者家族は施設に対し勉強するのによい環境を求めていることがうかがわれた。逆に入院して患者本人が困ったことでは「家族と離れた」が、家族が困ったことでは「子供と離れた」が圧倒的に多く、施設ケアの場合には、患児が家族の一員として親や兄弟と常に一緒に暮らすことができないことが最大のそしてほとんど唯一の難点であると考えられた。

筋ジス専門施設に対する意見（表15）のなかでは、施設ケアを支持するものが多く、在宅ケアを充実させるべきとの意見は少なかった。しかし、今回のアンケートは現在施設ケアを受けている患者家族よりのものであることを考慮する必要がある。今後在宅ケアの患者家族よりも意見を聞き、両者を総合して判断の材料にする必要があると思われる。

もし患児が在宅していたとしたら、介助・看護・通院などのため1日平均何時間が必要であったかという問い（表17）は費用便益分析を行

うにあたって非常に重要なものである。しかし、看護に要する時間などの解釈にはそれぞれの個人によってかなりの差違があるとも考えられ、その結果の解析は慎重でなければならない。われわれの結果は八雲病院のものと比較すると3～5時間が比較的少なく、10時間が7名、12時間が5名と多かった。そこで20時間以上を棄却した平均をとっても、八雲病院では平均5.53時間であったのに対し、8.08時間と2時間以上も長かった。この差違が患児の障害度の違いに

よるものか、あるいは何か別の要因によるものか今後検討する必要がある。

ま と め

今回各施設で得られたこのような成績を今後持ち寄ってまとめ、筋ジストロフィーの費用便益分析を進めなければならない。

文 献

- 1) 近藤喜代太郎：私信。

Duchenne 型筋ジストロフィーの障害進展過程の検討

——とくに施設入院患者と在宅療養患者の比較について——

班 員 松 岡 幸 彦

名古屋大学神経内科

共同研究者 高 橋 昭¹⁾，酒 井 素 子²⁾，飯 田 光 男²⁾

¹⁾名古屋大学神経内科 ²⁾国立療養所鈴鹿病院

目 的

昭和40年代の前半から，全国各地の国立療養所に筋ジストロフィー病棟が開設されてきている。それから20年以上を経た今日では，全国の筋ジストロフィー患者，とくに多くの Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患児がこれらの専門施設に入院して医療を受け，併設されている小・中学校で教育を受けるいわゆる「施設ケア」の対象となっている。しかし，一方では，養護学校などに通学しながら家族で療養しているいわゆる「在宅ケア」の DMD も少なくない。

「施設ケア」と「在宅ケア」にはそれぞれ一長一短があって，その優劣を単純に比較することは困難であるが，本班の疫学プロジェクトでは共同研究として「施設ケアの便益性」を取り上げ，種々の角度からこの点についての検討を進めている。そこでもし施設入院患者と在宅療養患者の間で，疾患の経過，予後に差があるとすれば，それは「施設ケアの便益性」を考える上で一つの重要な要素となるものと考えられる。

このような目的からわれわれは，機能障害度の経年的推移，死亡年齢などを両群間で比較し，若干の知見を得たので，その成績を報告する。

方 法

対象は1978年以降に少なくとも年1回づつ，専門の医師または理学療法士によって機能障害度の評価を引き続き受けている DMD で，かつ歩行不能の病期まで観察しえた 101 症例である。このうち56例は国立療養所鈴鹿病院に入院している「施設ケア」の患者で，45例は愛知県筋ジストロフィー協会に加盟し，家庭で療養している「在宅ケア」の患者である。

機能障害度としては上田式¹⁾のⅠ～Ⅷ度の分類を用い，経年的な推移を検討した。また歩行不能に陥った年齢，途中で死亡したものについては死亡年齢を調査し，両群の間で比較を行った。

結 果

まず施設入院患者と在宅療養患者で，各年齢における障害度を平均±標準偏差で表わし，比較したものを図1に示した。在宅患者では6歳から12歳まで障害度はかなり急速に進行し，12歳でⅥ度を越えた。12歳以降は進行がゆるやかとなり，17歳まではⅦ度前後を推移した。18歳以降はねたきり状態であるⅧ度に非常に近接した。

一方，入院患者では，7歳から15歳まで障害度は着実に進行したが，その進行度は在宅患者に比較してゆるやかであり，15歳ではじめてⅦ

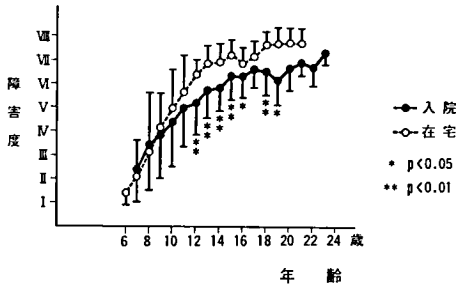


図1 年齢による障害度推移の在宅患者と入院患者での比較

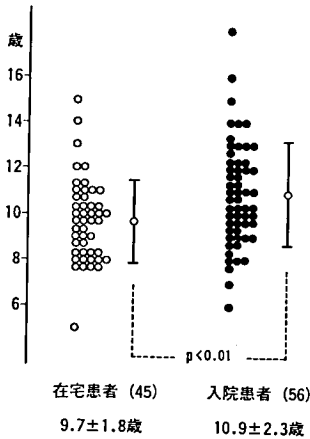


図2 歩行障害に陥った年齢の在宅患者と入院患者での比較

度を越えた。15歳以降はほぼ横這いに近い状態となってVI～VII度を推移しており、23歳になってはじめてVII度を越えた。

各年齢で両群間の比較を行ってみると、12～16歳、18歳、19歳では、在宅患者の方が入院患者に比べ有意(12～15歳、18歳で $p < 0.01$ 、16歳、19歳で $p < 0.05$)に障害度が高かった。

歩行不能に陥った年齢を両群で比較すると図2に示すようであった。すなわち、在宅患者では平均 9.7 ± 1.8 歳、入院患者では 10.9 ± 2.3 歳であり、入院患者の方が平均 1.2 歳遅くまで歩行できるとの結果であった。両群の間には有意差 ($p < 0.01$) が認められた。

途中で死亡した在宅患者19例と入院患者33例について死亡年齢を比較してみると図3に示すようであった。すなわち、在宅患者では平均 18.3 ± 3.8 歳、入院患者では 20.4 ± 3.6 歳であり、

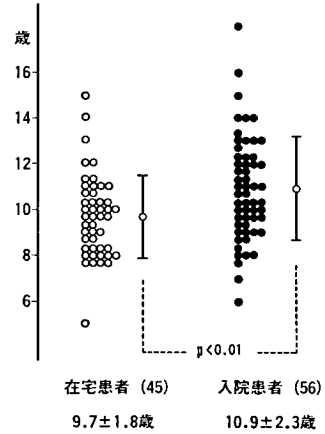


図3 死亡年齢の在宅患者と入院患者での比較

入院患者の方が平均約 2 歳長く生存するとの結果であった。両群の間には有意差 ($p < 0.05$) が認められた。

考 察

DMD の機能障害進過過程に関する研究としては、高柳ら²⁾ (1979) のものがよく知られている。それによると、7～11歳で障害度の進行が速く、12～16歳ではややゆるやかとなり、18歳以降では障害度はほぼ不変となるとしている。われわれの今回の結果で入院患者と在宅患者を総合すれば、彼らのデータにほぼ類似すると思われるが、彼らは両群に分けた検討は行っていない。そのほかにも DMD の機能障害の進行度を入院患者と在宅患者に分けて比較した報告はみられない。その原因として在宅患者の実態が十分に把握されていない現状があると考えられる。われわれは愛知県筋ジストロフィー協会の協力を得て、過去20年以上にわたって在宅筋ジストロフィー患者の集団検診および訪問検診を毎年実施しており、それが今回の成果に繋がったものと考えている。

このような機能障害の進行速度に影響を与える因子としては、個体側の要因、環境要因など種々のものが考えられるが、入院患者と在宅患者の比較という観点からみた場合には、当然環境要因の方を重視すべきであろう。とくに機能訓練を受ける機会の有無とその内容がもっとも

大きい比重を占めると考えられる。螺良ら³⁾は79例の在宅患者について機能訓練の施行状況を調査したところ、いずれかの機関で受けているものは20%にすぎず、家庭で自分で行っているものが13%であり、まったく行っていないものが2/3を占めたとしている。在宅患者に対し、今後デイ・ケアなどを通じて、機能訓練を受ける機会をもつと考える努力が必要であることが痛感される。

DMDの死亡年齢については、螺良ら⁴⁾がわれわれが検討したのと同様時期である1977～86年の10年間に死亡した入院患者と在宅患者での比較を行っている。それによると、在宅患者22例では平均17歳7カ月、入院患者29例では平均20歳1カ月であり、その差は2年半であった。これはわれわれの成績とほぼ類似している。入院患者が在宅患者に比べ有意に長く生存した要因としては、とくに末期における医療や看護の影響が大きいものと考えられる。近年末期DMD患者の治療は飛躍的に進歩しており、死亡年齢が最近になるほど高くなっている⁵⁾⁶⁾のは、このことに起因すると考えられている。在宅患者は自在で息を引きとるものが大部分であり、なかには末期に救急病院に入院して治療を受けるものもあるが、それら病院の医師が必ずしもDMDの治療に精通していないことも多い。在宅のDMD患者が末期にいつでも入院でき、専門医による治療が受けられるような医療体制の整備が望まれる。

ま と め

DMDのうち専門施設入院の56例と在宅療養

の45例の間で、機能障害の進展過程、予後を比較した。その結果、1)各年齢での機能障害度をみると、12～16歳、18歳、19歳で、在宅患者の方が入院患者より有意に高かった。2)歩行不能に陥った年齢は約1.2歳、死亡年齢は約2歳入院患者の方が高く、この差はいずれも有意であった。このような差違が生じた原因として、機能訓練および末期の治療を受ける機会の違いが考えられ、このデータはDMDの「施設ケア」の利点を支持するものであった。

文 献

- 1) 上田 敏：進行性筋ジストロフィー症のリハビリテーション。理・作・療法，2：14，1968
- 2) 高柳哲也，野々垣嘉男ら：PMD (Duchenne type) の経過からみたADLと障害度。厚生省筋ジス第3班昭和53年度報告書，1979，p. 83.
- 3) 螺良英郎，姜 進ら：筋ジス在宅患者の療養実態調査。厚生省筋ジス第4班 昭和60年度報告書，1986，p. 209.
- 4) 螺良英郎，姜 進ら：在宅療養実態調査—死亡例の検討—。厚生省筋ジス第4班 昭和61年度報告書，1987，p. 189.
- 5) 向山昌邦，檜沢一夫ら：Duchenne型筋ジストロフィー症の寿命，死因，病理解剖所見に関する研究—15施設124剖検例の検討—。神経内科，20：377，1984
- 6) 向山昌邦，檜沢一夫ら：筋ジストロフィー症剖検登録と福山型症例の神経病理学的研究。厚生省筋ジス第3班昭和60年度報告書，1986，p. 315.