

⑤3

厚生省 神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究

昭和53年度研究成果報告書

班長 祖父江逸郎

昭和54年3月

目 次

筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究..... 1	
総括的報告	祖父江 逸 郎
プロジェクトまとめ	
Duchenne 型筋ジストロフィー症の疫学および遺伝..... 10	
椿 忠 雄	
国立療養所南九州病院	乗 松 克 政
近藤喜代太郎	
進行性筋ジストロフィー症の機能障害の評価法および機能障害度分類法..... 15	
東京女子医科大学小児科学教室	
福 山 幸 夫	
名古屋大学医学部第一内科学教室	
高 柳 哲 也	
生検骨格筋の同一ブロックから組織学的および組織化学的観察を行う方法の検討..... 20	
徳島大学医学部第一病理	桧 沢 一 夫 ・ 篠 田 実 ・ 河 野 七 郎
小清水 忠 夫 ・ 向 山 昌 邦 ・ 高 柳 哲 也	
林 活 次	
進行性筋ジストロフィー症における呼吸不全の臨床的研究..... 23	
東北大学医学部	板 原 克 哉
国立療養所川棚病院	松 尾 宗 祐
国立岩木療養所	武 部 幸 侃
国立療養所西多賀病院	山 田 満
国立療養所下志津病院	原 田 健 治
国立療養所箱根病院	村 上 慶 郎
国立療養所兵庫中央病院	新 光 毅
国立療養所松江病院	中 島 敏 夫
国立療養所西別府病院	三 吉 野 産 治
国立療養所赤坂病院	小 林 卓 朗
国立療養所再春荘	岡 元 宏
国立療養所松江病院	北 野 正 二 郎
国立療養所南九州病院	中 島 洋 明
筋ジストロフィー症の臨床病態像の解析—従来の知見と今後の問題点—..... 29	
鹿児島大学第三内科	井 形 昭 弘

国立療養所西別府病院 三吉野 産 治

ワーキングテーマのまとめ

筋ジストロフィー症剖検例の検討—剖検例の登録についての検討— 35

徳島大学医学部第一病理 松 沢 一 夫 ・ 林 活 次

国立療養所西多賀病院 湊 治 郎

疫学・実態 35

鹿児島県下5地区における進行性筋萎縮症全域調査 37

国立療養所南九州病院 乗 松 克 政 ・ 中 島 洋 明 ・ 谷 口 博 康

金 久 禎 秀

鹿児島大学医学部第3内科 中 川 正 法 ・ 今 隈 満 ・ 福 永 秀 敏

納 光 弘

1. 徳島療養所における筋ジストロフィー症患者の実態 41

2. 四国四県における筋萎縮症患者の疫学的調査（主として行政面での現状把握について
の調査）

国立徳島療養所 宮 内 充 男 ・ 今 井 幸 三 ・ 日 下 香 苗

金 沢 孝 治

大阪府下における在宅患児（者）の実態調査

国立療養所刀根山病院 谷 淳 吉 ・ 香 川 務 ・ 白 神 潔

広島県を中心とする中国地方における筋ジストロフィー症の疫学的研究 45

広島大学医学部 鬼 頭 昭 三 ・ 糸 賀 叡 子 ・ 山 村 安 弘

岸 田 健 伸 ・ 神 谷 研 二

遺伝・分類 51

Duchenne型遺伝と病像との関連 51

国立療養所西多賀病院 湊 治 郎 ・ 山 田 満

PMD（L-Gtpe と FSHtype）の型別単一性に関する検討 55

名古屋大学医学部第一内科

高 柳 哲 也 ・ 水 野 恵 介 ・ 祖 父 江 逸 郎

飯 田 光 男 ・ 高 橋 昭 ・ 向 山 昌 邦

室 賀 辰 夫 ・ 松 岡 幸 彦 ・ 加 藤 寿 雄

真 野 行 生 ・ 三 橋 勝 博 ・ 山 本 紘 子

河 野 慶 三 ・ 村 上 信 之 ・ 杉 村 公 也

若 山 吉 弘 ・ 向 井 栄 一 郎 ・ 小 林 秀 樹

榊 原 敏 正 ・ 平 山 幹 生 ・ 小 長 谷 正 明

祖 父 江 元

機能障害・経過	61
進行性筋ジストロフィー症における脊柱変形	61
国立療養所刀根山病院	堀 三津夫
国立療養所刀根山病院整形外科	膳 棟造・奥田 勲
筋ジストロフィーの脊柱変形に関する研究	62
徳島大学整形外科	松家 豊
国立徳島療養所	片岡 正春
PMD (D型) 脊柱変形と諸因子との関連性	65
国立療養所医王病院	松本 勇・葛葉 晋
筋ジストロフィーの上肢機能に関する研究	69
徳島大学整形外科	松家 豊
国立徳島療養所	片岡 正春
徳島大学理学療法部	小松 忠雄
筋萎縮症の手動制御について	72
国立療養所箱根病院	村上 慶郎・稲永 光幸
Duchenne 型筋ジストロフィー症の歩行能・立位能について	77
国立神経センター	真野 行生・豊島 英徳・向山 昌邦
	安藤 一也
国立鈴鹿病院	河野 慶三
国立長良病院	桑原 英明
名古屋市大診療部	野々垣 嘉男
名古屋大学第一内科	祖父江 逸郎
PMD (Duchenne) の経過からみたADLと障害度	83
名古屋大学医学部第一内科	高柳 哲也・祖父江 逸郎・飯田 光男
	高橋 昭・向山 昌邦・室賀 辰夫
	松岡 幸彦・加藤 寿雄・真野 行生
	三橋 勝博・山本 紘子・河野 慶三
	村上 信之・杉村 公也・若山 吉弘
	水野 恵介・向井 栄一郎・小林 秀樹
	榊原 敏正・平山 幹生・小長谷 正明
	祖父江 元
名古屋市立大学理学療法部	野々垣 嘉男

咀嚼機能	88
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	88
国立岩木療養所	森山武雄・石川富士郎・亀谷哲也 三浦廣行・田中誠・伊藤修 中野廣一・八木實・酒井百重 久保活身・新山龍治・清野幸男 近野茂安・菅原美樹
進行性筋ジストロフィー症患者の顎顔面形態に関する累年の観察	92
国立岩木療養所	森山武雄・石川富士郎・亀谷哲也 三浦廣行・田中誠・伊藤修 中野廣一・八木實・酒井百重 久保活身・新山龍治・清野幸男 近野茂安・菅原美樹
神経筋促通法を利用した進行性筋ジストロフィー症患者(者)の咀嚼機能改善に関する研究 1. 顎口腔系における神経筋促通法について	97
国立療養所原病院	和田正士・生富和夫・小出俊江 平木康彦・小出滋江・升田慶三
広島大学歯学部歳科補綴学第二講座	川添和幸・小林誠・浜田泰三 山田早苗
神経筋促通法を利用した進行性筋ジストロフィー症患者(児)の咀嚼機能改善に関する研究 2. 顎口腔系における神経筋促通法の効果判定について	102
国立療養所原病院	和田正士・生富和夫・小出俊江 平木康彦・小出滋江・升田慶三
広島大学歯学部歯科補綴学第二講座	小林誠・川添和幸・浜田泰三 山田早苗
心 肺 1.	108
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症と神経原性筋萎縮症の心機図所見における差異について(第1報)	108
国立療養所東埼玉病院	井上満・田村武司・石原伝幸 半谷満太郎・今泉順吉
進行性筋ジストロフィー症の心機能及び心時相の検討	111

愛媛大学医学部整形外科	野島元雄	
愛媛大学小児科	吉田哲也・松田博・宮崎正章	
	武内克郎	
筋強直性ジストロフィー症の心電図異常について……………		117
弘前大学第3内科	松永宗雄・馬場恒春・成田祥耕	
	武部和夫	
弘前大学第1内科	百川健	
筋ジストロフィー症患者における心機能—心電図所見を中心として— ……		121
東北大学脳疾患研究施設脳神経内科		
	板原克哉・秋山巖	
仙台市立病院内科	伊藤明一	
体表表面心臓電位図による筋ジストロフィー症の心電図、ベクトル心電図異常の発現機序の 解明……………		126
名古屋大学医学的第一内科		
	祖父江逸郎・林博史・上松治儀	
	石川富久・和田正敏・渡辺佳彦	
	安井昭二	
名古屋大学病院中央検査部	外畑巖	
国立療養所鈴鹿病院	谷村英彦	
進行性筋ジストロフィー症のベクトル心電図の検討—非観血的心機能指標との対比—…		133
徳島大学医学部小児科	宮尾益英・植田秀信・湯浅安人	
	中津忠則・大野秀夫・中野修身	
	幸地佑	
心 肺 2……………		137
心電図及び心エコー図によるジストロフィー心の研究 第1報 心電図による研究…………		137
国立療養所西多賀病院	湊治郎・大波勇	
東北大学医学部附属病院放射線医学教室		
	高橋恒夫	
Duchenne型進行性筋ジストロフィー症における循環器系病態の核医学的検討……………		141
名古屋大学医学部第一内科		
	祖父江逸郎・安井昭二・外畑巖	
	渡辺佳彦・山内一信・二村良博	
	横田充弘・石部義孝・稲垣春夫	
国立療養所鈴鹿病院	深津要・谷村英彦	

国立名古屋病院	河合直樹	
筋ジストロフィー症の心肺機能障害について —死亡年令よりみたCPK・体重の推移—		148
国立療養所原病院	和田正士・平木康彦・佐々木千恵子 升田慶三・生富和夫・小出俊江	
広大第一内科	桑原宗男・松下弘・鈴川睦男	
筋ジストロフィー症に於ける「胸腔内圧等の変動に関連する処肺機能」の研究（第一報）		
肺活量計の創案		153
国立療養所下志津病院	飯田政雄・原田健司	
東京女子医大第二病院	高宮将子・渡辺晴雄	
東京大学附属病院第三内科	金子二郎	
Duchenne型筋ジストロフィー末期患者の心不全治療の実態		156
国立療養所鈴鹿病院	深津要・河野慶三	
病態（自律機能、内分泌）		160
進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能 —一定量の自律神経機能検査法による—		160
国立療養所南九州病院	乗松克政・中島洋明・谷口博康 金久禎秀	
鹿児島大学医学部第3内科	今隈満・福永秀敏	
鹿児島大学霧島分院	田中信行	
筋強直性ジストロフィー症における神経内分泌学的研究 —各種負荷試験成績—		165
弘前大学第三内科	松永宗雄・成田祥耕・木村健一 小林正資・貴田岡正史・中園誠 武部和夫	
進行性筋ジストロフィー症の細胞性免疫に関する研究		172
国立療養所長良病院	古田富久・田口徹彦・桑原英明 杉本公行	
筋ジストロフィー症の筋血流測定法		174
国立療養所東埼玉病院	井上満・石原伝幸・田村武司	
慶応大学神経内科	田中耕太郎	
筋電図		177
表面電極を使用した定量的筋電図によるPMD患児の経過観察（第2報）		177
国立療養所東埼玉病院	井上満・田村武司・石原伝幸	
筋ジストロフィー症における末梢神経伝導速度 —Collision Methodによる検討—		180

国立療養所東埼玉病院	井上 満・石原伝幸・田村武司 半谷満太郎・今泉順吉	
筋疾患におけるEKGへの筋電図混入所見の差異について—神経原性か筋原性かの鑑別への応用—		182
国立療養所東埼玉病院	井上 満・田村武司・石原伝幸 半谷満太郎	
脳神経障害		185
筋ジ症の脳神経学的研究		185
国立療養所兵庫中央病院	新光 毅・雨森良幸・幸地芳朗 高尾 尚	
Duchenne型DMPにおける中枢神経病変		187
東京大学医学部病理	村上俊一	
国立療養所下志津病院	飯田政雄	
女性筋ジストロフィー症のCT所見		193
国立新潟療養所	江川三二・文田明仙・高沢直之	
血液・血球異常		197
筋ジストロフィー症における血中フィブリノーゲンの代謝		197
国立療養所南九州病院	乗松克政・中島洋明	
鹿児島大学第三内科	今隈 満・丸山征郎	
筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究		201
国立療養所刀根山病院	谷 淳吉	
大阪大学薬学部	岩田平太郎・馬場明道・山上 悟	
筋ジストロフィー症赤血球膜の研究		203
国立赤坂療養所	藤井舜輔・小林卓郎	
九州工大、保健管理センター	馬渡志郎	
九州大学、健康科学センター	伴規須英輝	
筋ジストロフィー症の赤血球膜表面の観察		205
国立療養所宇多野病院	西谷 裕	
京都大学医学部小児科	吉岡三恵子	
筋ジストロフィー症の赤血球機能に関する研究		207
国立療養所松江病院	中島敏夫・加藤典子	
島大脳神経小児科	吉野邦夫	
DMP患児における血清免疫グロブリン(IgC、IgA、IgM、IgE)のレベルについて		210
国立赤江療養所	林 栄治・北野正二郎・鬼塚 子	

先天型筋ジストロフィー症	214
CTスキャンでの広汎な大脳白質低吸収域と非典型的な筋生検所見を呈した先天型筋ジストロフィー症(福山型)類似の2同胞例	214
東京女子医科大学小児科 福山幸夫・森秀生・大沢真木子 原田淳子・鈴木陽子・平山義人	
福山型筋ジストロフィー症の言語障害について	219
国立療養所箱根病院 村上慶郎・三宅孝子	
失天型筋ジストロフィー症(福山型)における血清ウイルス抗体価	225
東京女子医大小児科 福山幸夫・小川加代子・大沢真木子 鈴木陽子・平山義人	
国立予防衛生研究所 緒方隆幸・米山悦子・大谷明	
失天型筋ジストロフィー症児の病態生理学的研究(II)	
一精神機能・脳波・CTscan像との関連について一	230
国立療養所再春荘 小清水忠夫・岡元宏・山村善教	
失天型筋ジストロフィー症の中樞神経系障害について	232
国立療養所宇多野病院 西谷裕・板垣泰子	
大阪市立大学 坂本吉正	
京都大学附属病院 吉岡三恵子	
失天型筋ジストロフィー症の一部検例	235
国立療養所八雲病院 篠田実・城守・舘延忠 吉村英敦・永岡正人・安中俊平	
旭川医科大学第1病理 佐藤利宏・藤田昌宏	
失天型筋ジストロフィー症の病理組織学的研究	238
国立療養所下志津病院 飯田政雄・原田健司	
国立療養所東京病院 栗崎博司	
東京大学神経内科 鎌倉恵子	
病理組織(筋病変)	243
Duchenne型PMD保因者骨格筋の病理組織学的研究	243
国立武蔵療養所神経センター	
向山昌邦・真野行生・安藤一也	
国立療養所鈴鹿病院 河野慶三	
名古屋大学第一内科 祖父江逸郎	
骨格筋の針生検法の臨床応用に関する検討(第2報)	247
東京女子医科大学小児科 福山幸夫	

東京女子医科大学小児科学教室

鈴木 陽子 ・ 平山 義人 ・ 大沢 真木子
原田 淳子 ・ 小川 加代子

DMP患者骨格筋の電顕像とMyosin ATPaseの電顕組織化学—実験的神経原性萎縮筋との対比—…………… 254

徳島大学医学部第一病理 松沢 一夫 ・ 伊井 邦雄

神経筋疾患における運動終板の形態学的変化およびAcetylcholine receptorの局在について—光顕的電顕的検討—…………… 261

国立療養所川棚病院 中沢 良夫

国立療養所川棚病院神経内科

迫 龍二 ・ 森 一毅

長崎大学第1内科 辻 畑 光宏

Myotonic dystrophyの生検筋における組織学的所見について…………… 266

国立療養所八雲病院 篠田 実 ・ 城 守 ・ 館 延忠

吉村 英敦 ・ 永岡 正人 ・ 安中 俊平

旭川医大第一病理 藤田 昌宏

筋強直症の組織化学的、電顕的研究…………… 272

新潟大学脳研究所神経内科

椿 忠雄 ・ 福原 信義 ・ 熊本 俊秀

湯 浅 龍彦

malignant hyperpyrexiaの生検筋の形態学的研究…………… 277

広島大学第3内科 鬼頭 昭三 ・ 岸田 健伸 ・ 糸賀 叡子

山村 安弘 ・ 神谷 研二

広島大学麻酔科 盛生 倫夫 ・ 大谷 美奈子 ・ 弓削 孟文

病理組織(剖検)…………… 284

DMPの病理学的研究 心病変と心機能、臨床所見との関連…………… 284

国立療養所原病院 和田 正士 ・ 升田 慶三 ・ 平木 康彦

佐々木 千恵子 ・ 生富 和夫 ・ 小出 俊江

伊関 勝彦

国立療養所広大第3内科 山村 安弘

国立療養所広大第1内科 吉田 正男

広島県衛研 海佐 裕幸

Duchenne型筋ジストロフィー症の刺激伝導系の病理組織学的研究…………… 290

徳島大学医学部第一病理学教室

松沢一夫・野村日出夫

Duchenne 型筋ジストロフィー症剖検例の心臓病変に関する研究 一心電図所見との
対比— 294

国立武蔵療養所神経センター

向山昌邦・安藤一也・真野行生
横山基子

国立療養所鈴鹿病院 深津要・河野慶三・谷村英彦

名古屋大学第一内科 祖父江逸郎

愛知医科大学中検 林活次

進行性筋ジストロフィーにおける肺の組織学的検索 298

愛知医科大学附属病院中検

林活次・杉浦浩・花之内基夫

治療 300

進行性筋ジストロフィー症への「腓エキス」の効果 300

国立療養所川棚病院 中沢良夫・森一毅・迫龍二
渋谷統寿

ミオトニアの薬物治療の試み 304

国立赤坂療養所 藤井舜輔・細川晋一・小林卓郎
九州大学神経内科 伊規州英輝

実験的研究 307

20-25 Diazacholesterol による筋障害 307

鹿児島大学医学部第三内科

井形昭弘・川平稔・福永秀敏
四元美晴

実験的脱神経筋とVitamin E欠乏rat - における運動終板の形態学的変化および

Acetylcholine veceptor の局在について - 光顕的電顕的観察 - 311

国立療養所川棚病院 中沢良夫

国立療養所川棚病院神経内科

森一毅

長崎大学第1内科 辻畑光宏

筋ジストロフィー症における生体膜の生化学的研究 316

国立療養所刀根山病院 谷淳吉・藤原正晴・野田庸二郎
大阪市立大学医学部刀根山結核研究所

楠瀬恵美 楠瀬正道

正常及びDMP発症マウス由来筋芽細胞の剖養について.....	319
国立療養所西多賀病院 湊 治郎・中川原寛一	
ヒトおよびラット筋剖養細胞における筋特異酵素に関する研究.....	320
弘前大学医学部三内 松永宗雄	
弘前大学医学部生化二 佐藤清美・今井房子・畑山一郎	
佐藤 剛	
鶴胚筋細胞におけるアセチルコリンリセプターの合成.....	325
国立療養所下志津病院 飯田政雄・斉藤 篤	
千葉大医学部解剖学第一講座	
熱海佐保子・嶋田 裕	
筋の発生分化過程における筋組織の胎肪代謝系酵素の異常（特にDuchenne型進行性筋	
ジストロフィー症の血清アデニレートキナーゼアイソザイムについて）.....	329
愛媛大学医学部整形外科 野島元雄	
愛媛大学医学部生化学第2 奥田拓道・永井克也	
浜田 稔・渡辺 孟	
筋の発生過程における変化 -特に筋ジストロフィーチキンにおける横細管系について-	
.....	336
熊本大学第一内科 徳臣晴比古・上野 洋・植川和利	
安藤正幸・出田 透	
経 過.....	344
昭和53年度研究班組織一覧.....	345

総 括 報 告

プロジェクト (1,2,3,4,5) のまとめ

ワーキングテーマのまとめ

総 括 報 告

筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究

班 長 祖 父 江 逸 郎

筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究を推進する本研究班ではまず研究の目標を設定し、その方向に向ってより効果的に成果をあげるよう研究の方向づけを行った。

その結果、5つのプロジェクト研究と、1つのワーキングテーマを設定すると共に、それぞれのチームを編成した。このようなチーム研究を推進すると共に、本研究班の研究目的に応じた有益な分担研究は各班員において実施することにした。このような体制によりできるだけ班員の有機的連けいを保ちながら研究を進めるようにした。分担研究、プロジェクト研究、ワーキングテーマについて、それぞれ今年度に得られた成果の概略を以下にまとめた。

I 分 担 研 究

本研究班の目的にそって各班員はそれぞれ研究課題を分担し、その成果を報告したが、そのテーマは71の多きに達した。そのうちわけは疫学、実態調査4、遺伝 病型分類2、機能障害、経過7、咀嚼やく機能4、心肺機能11、自律神経障害、内分泌異常4、筋生理3、中枢神経異常3、血液、血球異常5、先天性筋ジストロフィー症7、生検筋の筋病変7、剖検例の心肺病変4、治療2、実験的研究8、であった。次にこれらの各項目毎に成果の概要をまとめた。

1. 疫学の実態調査

今年度は各地区の筋ジストロフィー症（PMD）の実態を明らかにするため、鹿児島、徳島四国、広島、大阪地区における疫学調査結果が報告された。全域調査の行われた鹿児島地区で有病率の特に高い地区があり、離島では高率であることが確められた（乗松ら）。

四国地区では、行政面からの調査結果が示され登録されている筋萎縮症患者の大半がPMDであるとされた（宮内ら）。大阪府下の在宅患児の調査から親子を分離させることに伴う不安のため入所ができない患児が約1/2存在することが明らかにされた（谷ら）。広島を中心とした中国地方におけるPMDの分布が検討された（鬼頭ら）。

各地区で断面的な実態が明らかにされたが、さらに木目細かな立場から調査を行い、総合的に把握する必要があり、今後に残された課題も多い。

2. 遺伝、病型分類

筋ジストロフィー症の遺伝については、本研究班では別にプロジェクトを組み共同研究が行われている。湊らが報告した分担研究課題では遺伝と病像との関連がとりあげられ、carrier を軸にして、発現したDuchenne 型患者の種々の形質比較、兄弟例での比較などから遺伝の濃厚さが病像の発現に深い関連があることが指摘された。PMDの中でF S HとL G type の病型について種々の立場から比較検討が行われた（高柳ら）。経過に伴うC P K値の変動はF S Hでは10年以上では高値を示すものはほとんどみられなかったが、L Gでは15年以後でも軽度亢進を示す例がみられた。F S Hは長年にわたり進行は停止性であったがL Gでは進行性であり、また経過に伴う分析からL Gは単一型ではなく、少なくとも2群が含まれていることが示された。

3. 機能障害、経過

PMD-Dの機能障害のうち、脊柱変形の問題が分析された。脊柱変形の進行にも症例により急速のもの、緩徐なものがあり、急速なものでは程度も強く、早く歩行不能に陥ることが示され、これらに対応する予防対策の必要性が強調された（松家ら）。脊柱変形の高度なもの程肺機能障害も高度であり、利き手と側弯の凸方向との関連性が指摘された（松本ら）。PMDの上肢機能の分析はリハビリテーションの立場からも重要である。松家らは上肢の動作分析を行うため、3次元運動測定装置を開発し、予備テストによる成績を示し、またADLにおける諸筋の活動と関与の仕方を筋電図的に解析した。上肢機能を分析するため tracking 動作の解析にもとづいて手動制御の特徴をとらえる検討が行われた（村上ら）。強直性筋ジストロフィー症ではPMDやKugelberg - Welander 病にくらべゲインが小さく、低周波領域で特にそれがみられるという特徴的な結果が得られている。PMD-Dでは歩行能や立位能が極めて重要である。PMDの歩行足跡の検索で重心が前方にあり、下肢の内旋位をとるものが多いことが明らかにされた（真野ら）。PMDでは static な状態では正常とそれ程変わらないが、外乱刺戟を加えたdynamic な状態では重心動揺や歩行パターンで正常との差が明らかにみられた（真野ら）。ADLと障害度の比較検討はこれまでも種々の検討がなされてきているが、高柳らは190例のPMDを対象に年齢推移によるADLと障害度の関係を検討し、ADLは7-10才で1年毎に約10%、12-16才で4.1%の低下がみられ、障害度は7-11才で1年毎に0.75度、12-16才で0.5度の低下がみられることを明らかにした。C P K、体重の経年による推移についてはこれまでも種々検討されているが、和田らは死亡年令との関連でこれらの値の推移を調査し興味ある結果を得ている。

4. 咀嚼機能

四肢、躯幹筋と同様にPMDでは咬筋の機能障害も日常生活の上から重要である。今回は

PMDの咀嚼機能について種々の立場から検討された。森山らは筋電図による累年の調査によりPMDでは咀嚼筋の機能低下が発現することを明らかにし、このことが顎、顔面の骨形態の変化に影響していることを推察している。咀嚼機能を改善するのに、咬筋筋腹に振動刺激(周波数110 Hz、持続5分)を与え緊張性振動反射を利用することが有効であることを示した(和田ら)。効果の評価については咀嚼値、voltage/tension curve ; silent period および jaw-jerk 反射出現までの潜時などを指標として行われた(和田ら)。

5. 心肺機能

心肺機能の異常はPMDのリハビリテーションの立場や治療の面からも重要な課題であり注目されている。したがって本研究班でもこの問題はプロジェクトテーマの一つとしてとりあげ全体の共通課題として詳細な検討を進めることになっているが、分担研究としてとりあげられた成果も多く、ここではそれらをまとめることにした。PMDの心電図異常所見は約85%にみられるが、経過年数や障害度との間には有意な相関はみられなかった(湊ら)。

Werdnig-Hoffman 病(W-H)とPMD-Dにおける心電図所見が比較されたが、PMD-DではW-HにくらべPEPc、PEP/ETは増加していることが判明した(井上ら)。心機能を評価する指標についての検討は重要であるが、近年この方面の研究が進展しているので、非観血的方法による多くの指標をとり入れることによりかなり正確に心機能の障害程度を把握しうることが明確にされた(野島ら)。松永ら、板原らは筋強直性ジストロフィー症の心筋内伝導異常について心電図およびHis束心電図所見により検討した。最近体表面心臓電位図が開発され、臨床応用が行われているが、PMDに応用し従来から行われている心電図、ベクトル心電図で得られない情報を拾い上げPMDの心臓電気現象の異常の解明に役立った(祖父江ら)。宮尾らはPMDの心機能についてベクトル心電図による検討を行っているが、T環の変化には心筋の変性以外にも胸郭の扁平化が何らかの影響を及ぼしている可能性があるとした。Thallium-201による心筋シンチグラフィによる摂取率低下部位は大体剖検でみられた病変部位、分布とよく符合していた(祖父江ら)。PMDの肺機能の測定と評価は临床上重要な問題であるが、飯田らは正確な肺活量を測定するため、種々の条件をそなえた肺活量計を創案したが、これにより障害度8度で全面介助を要する患者でも肺活量の測定が可能になった。心不全の治療はPMDでは絶対必要なことで、延命につながる重要課題である。死亡例11例について心不全治療の実態が調査され、示された(河野)。急性心不全の予防と適切な治療の必要性が強調された。

6. 自律機能障害、内分泌異常

PMDでは自律神経障害が存在することはこれまでも指摘されているが、系統的に行われた研究は少ない。乗松らが調べた成績では、PMD-D、K-Wにおいて β -sensitivity の

亢進、 β -secretion の低下、すなわち denervation hypersensitivity に近似する所見が得られており、 β 交感神経節後線維の障害のあることが確められた。Xe 法により PMD の筋血流量が測定されたが、従来いわれていたよりも高値がみられた。年齢や障害度との間には相関はみられなかった（井上ら）。PMD 患者の免疫能は興味ある課題であるが、これまでにそれ程多くの成果が得られていない。古田らは細胞免疫についてリンパ球の subpopulation を調査しヒッジ血球ロゼット陽性細胞の低値、補体結合性リンパ球の高値を認めた。筋強直性筋ジストロフィー症では種々の内分泌異常のあることが古くから指摘されている。アルギニン刺戟に対する GH、IRI の分泌動態の異常は患者以外の家系内健常者にもみられ、また筋萎縮の程度や罹患期間とは無関係で、これらの障害は一次性障害の可能性が考えられるが、これに対し TRH に対する TSH 反応性は経年的に変化を示し一次的障害とは考えにくいことが指摘された（松永ら）。また LH、FSH は LHRH に対して良好な反応を示し下垂体予備能の低下はなく、したがって筋強直性ジストロフィー症にみられる性腺機能障害は原発性であることが示唆された。

7. 筋生理

筋力低下の経過を観察するのにどの筋が最も適しているかを決めておくことは評価の点で重要である。井上らは種々の部位の筋について検討した結果三角筋がこの目的に適しているとした。井上らはさらに心電図に混入する筋電図を分析することにより筋原性筋萎縮症か神経原性筋萎縮症かの鑑別が可能であるとした。後者では前者にくらべ高振幅的な混入がみられる。PMD の尺骨神経について最大伝導速度の測定結果が井上らにより報告されたが、PMD では正常者にくらべやや低下していた。最小伝導速度では有意に低下していた。このことから PMD でも神経幹の機能異常が存在することが示唆された。

8. 中枢神経異常

PMD ではどの程度の中枢神経病変が認められるかということも病態の一つとして重要な問題であり、今年も種々の立場からこの課題について検討が加えられた。新光らは PMD 30 例について脳波による検討をしているが、安静覚醒時脳波、抑制期脳波、過呼吸刺戟時脳波いづれも正常範囲内であるが、光刺戟では広い範囲で同期するものを 32% に認め、一例では境界領域の異常波出現を認めた。若年女性の PMD の CT 像について検討した結果、著明な萎縮、脳室拡大を示すもの、軽度の脳室拡大を示すもの、正常のものなど様々であるが、非定型例では CT 像が鑑別診断の助けになることが強調された（江川ら）。PMD-D16 例の剖検脳の病変がまとめられた（飯田、村上）。これらの症例では生前 IQ の低下や脳波異常がみられたものが少なくないが、剖検脳の組織学的検索で皮質分子層内の異所性有髄線維が比較的高頻度に見られた。延髄下オリブ核の著明なグリオオーゼが多数例に見られたが、興味があると考えられる。

脳病変は一般に軽度なもので、PMDとどれだけ本質的な関連があるかどうかについてはさらに今後の検索が必要であるとされた。

9. 血液、血球異常

PMD患者の血液学的検索も最近活発に行われ、興味ある成果が報告されているが、今年本研究班でもこの方向に関するいくつかの研究が行われた。血中のフィブリノーゲン代謝が検討されたが、PMD-Dの多くの症例ではFDPの上昇、plasmin 活性の亢進、フィブリノーゲンの低下、Ⅱ因子活性の低下などがみられ、巨大分子量のフィブリノーゲンが認められた(乗松ら)。臨床的には血栓症やDICはみられなかった。赤血球機能については、膜異常に関し種々の成果があげられた(藤井ら、西谷ら、中島ら)。赤血球膜のシアル酸、hexose, acetylcholinesterase などは control にくらべ差異はみられなかった(藤井ら)。フリーズフラクチュア法で膜内顆粒の分布が調べられたが、EF面で control にくらべ顆粒数の減少がみられた(西谷ら)。赤血球の fragility について中島らは coil planet centrifuge 法を用い種々の条件下で測定したが、正常対照との間に有意差を認めなかった。

10. 先天性筋ジストロフィー症

先天性筋ジストロフィー症(CMD)はPMDとの対比において検討され、その特徴が浮き彫りにされているが、本研究班でも病態についての検討がなされた。福山らはCMDに類似しているが、CPK値、顔面筋の罹患程度、特異なCT像、筋生検像などの点で異なる特異な症例を報告した。PMD-D、CMDの言語障害を比較検討した結果、レベルの差はあるが、両者とも発達のおくれ、咬合異常の存在、舌背、舌尖突出調音などの異常調音などが共通のものとして認められた(村上ら)。PMD-D、CMDのCT像の比較で、脳室拡大のみられる程度はPMD-Dに低く、また軽度であり、両型いづれにも大脳白質のX線透過性亢進はみられなかった(小清水ら)。西谷らもCT像を調べたが、CMD10例中9例に皮質萎縮、脳室拡大などの異常がみられ、2例には白質の低吸収減を認めた。PMD-Dでも24例中15例(62%)に何らかのCT異常を認めたが、CMDにくらべ軽度であった。脳波異常はCMD10例中9例に、PMD-Dでは24例中6例(25%)にみられた。PMD-Dでも経過と共にCT像で脳室拡大脳萎縮がみられ、脳波異常も高度になった例がみられた。CMD患児および母親について各種血清ウイルス抗体価が調査されたが、胎内感染を裏付けるようなデータは得られなかった(福山ら)。CMDの剖検例で小多回脳 micropolygria が大脳前頭部、頭頂前部、側頭部、小脳山山頂部などに強くみられ、組織学的には大脳の層構造が失われていた(篠田ら)。飯田らはCMDの2剖検例で脳幹部の形成異常を認めたが、それは橋、延髄部の錐体路の走行異常と、橋核の形成異常で、胎児4ヶ月頃の出来事が原因であろうと推定している。

11. 生検筋の筋病変

PMDの筋生検は診断、病態の把握にとって重要なもので、筋生検による組織学的所見については種々の立場から詳細な検討が行われているが、本研究班でもいくつかの成果が報告された。福山らは日本トラベノール社製のbiopsy needleを使用し、針による生検法を検討した。この方法では検体量が少ないため処理操作がむづかしく、筋線維直径のヒストグラム作成などには不適當であるが、開放生検にくらべ、手技が簡単で、患者に対する肉体的、心理的、経済的負担が少なく、合併症も少ないなど多くの利点をもっていることが強調された。PMD保因者8例についての筋生検所見が報告された(向山ら)。患者とほぼ同じ性質の筋病変がみられたが、程度は軽度であった。血清C P K値の高値や遺伝形式から判定されたdefinite carrierほど著明であるという傾向はみられなかった。電顕による検索では光顕で変化のみられない時期からすでに小脳体の拡張、筋原線維束のほぐれ、限局性のZ帯のstreamingなどが初期変化としてみられた(桧沢ら)。CMDとPMD-Dでは壊死性変化はCMDにより強く、肢帯型ではより少なかった。PMDと脱神経萎縮の筋生検像への比較では、障害程度や質的な内容でも差がみられた。myosin ATPase活性は著しい変性筋線維においてもそれら断片に一致して活性が認められた(桧沢ら)。中沢らは種々の筋萎縮性疾患についてAch-receptorの局在をしらべ、ALSの神経筋終板では活性の低下はみられなかったとしている。筋強直性ジストロフィー症の筋生検所見では、乳児型の場合type I、IIともに萎縮は著明でなく、成人型11例ではtype I線維の萎縮5例、type IおよびII線維の萎縮4例、type II線維の萎縮2例に認めた(篠田ら)。椿らの筋強直性ジストロフィー症筋生検所見ではtype I線維の萎縮とtype II線維の肥大するものが多く、CMD、PMD-Dにくらべsecondary synaptic cleftの数が有意に多くみられた。鬼頭らは悪性高熱症の4症例について筋生検所見をまとめ、この疾患では本来筋に形態的異常のあることを確認した。電顕観察によって得られた筋内膜構造物はCa代謝異常の観点からも注目すべきものであるとしている。

12. 剖検例の心、肺病変

剖検例での心、および肺の病変はこれまでも報告されているが、臨床所見との対比をしながら、病変の特徴、などがまとめられた。和田らは剖検12例を対象に心病変を検討しているが線維化、瘢痕病巣は全例にみられ左室後側壁に最も高度に認めた。心筋でも骨格筋と同様の病変がみられたが、限局性に心筋線維脱落のみが残存し虚脱に陥っているのが注目された。向山らもPMD剖検15例を検討し、和田らの所見とほぼ同じ結果を得ている。さらに病変の局在と生前の心電図所見から想定される心病変の分布はほぼ一致していることを認めた。桧沢らはPMD-D13例の剖検例の心における刺戟伝導系を検索した。脂肪が房室結節周辺にみられ特殊心筋内にも入り込んでいるのがみられた。線維化についても特殊心筋内に入り込んでいる例がみられた。左右脚、Purkinje fibersについては13例中8例に変性線維化がみられた。林らは

13例のPMD-Dの剖検例の肺病変を検討した。肺の変化は急性循環不全に伴う肺うつ血および出血がみられたが、慢性の無気肺、肺胞壁の線維化、肺胞上皮の立方状の化生などはみられず、臨床検査でみられる拘束性の換気障害は肺実質の障害によるものでなく、呼吸筋の障害および胸郭の変形に由来するものと考えられた。

13. 治療

PMDの適切な治療法を開発することは最も望まれているところであるが、現在までのところ特に際立った成果はみられていない。本研究班でもこの問題は重要な課題としてとりあげ、分担研究が行われている。腓エクスに関してはこれまでも種々の検討がなされてきた。中沢らは41例のPMDについて、強弱の腓エクスを3年6カ月使用したA、B₂群に分けて効果を検討したが、CPK、LDH、GOT、GPTではB群の推移差がA群にくらべ高値の傾向であったが、有意ではなかった。全体として運動機能と平行してCPK、LDH、GOT、GPTなどは徐々に低下した。筋強直性ジストロフィー症では細胞膜透過性の異常が示唆されているので、膜のstabilizerとしての作用をもっているtaurineが本症に使用された(藤井ら)。taurineは15g/日から始め6.0gまで増量し経口時に1カ月使用されたが、明らかな効果はみられなかった。

14. 実験的研究

本研究班においても臨床例を対象とした研究以外に種々の観点からの実験的研究がなされ、みるべき成果があげられた。

脱コレステロール剤によるミオトニア現象出現の機序を知るために20~25days cholesterolをラットに投与する実験が行われ、ミオトニアと共にCPKの上昇が認められ、組織学的にも筋に異常が認められた(井形ら)。中沢らは脱神経後の変化を観察し経時的におこる神経終板の形態的变化、ChE活性の時期的な変化、Ach-Rの変化を追究した。Ach-Rは神経切断による影響は軽微で筋萎縮が著明となる30日後でもその活性は十分保たれていた。70日後には低下していた。急性脱神経の条件でみられたこれらの変化はヒトにみられる運動ニューロン疾患にみられる変化とはかなり異っていた。ビタミンE欠乏ラットでは白筋より赤筋に著明な変化がみられたが、神経終板の変化は軽度でありterminal axonの障害はみられなかった。この変化はPMDでの神経終板の変化と類似していた。湊らは正常およびPMD発症マウス由来の筋芽細胞の培養を行い筋線維までの過程を観察したが、ほとんど形態的な差異を見なかった。松永らはヒト筋疾患患者からの筋培養細胞の形態的分化に対し、グリコーゲンホスホリラーゼ(Ph)、クレアチンキナーゼ(CK)、アルドラーゼ(ALD)、ピルビン酸キナーゼ(PK)などの筋特異的酵素活性が低いことをみているが、今回ラット胎児筋のmyoblastからmyotubeに分化する過程でPh、CKの酵素について胎児型から筋型への変化を確認した。

これらの酵素のアイソザイムパターンの変化は生化学的分化の指標となり得るとした。飯田らは鶏胚筋細胞の培養を行いながら Ach-R の合成を追跡し、細胞内のゴルジ装置を経て細胞表面に運ばれることが推定される所見を報告した。野島らは PMD-D 血清中にアデニレートキナーゼ活性の増加を認め、さらに肝型アイソザイムの存在を確認した。また PMD-D 血清酵素の基質に対する K_m 値は正常のその 2 倍高いことも明らかにした。PMD の筋における横細管系の異常が注目されているが、徳臣らはジストロフィーチキンの胸筋、後広背筋、前広背筋の Tsystem を発達から変性に至るまでの過程を検討した。Tsystem の変化は筋原線維 Z 帯などの変化が出現する以前より認められた。

Ⅱ プロジェクト研究

本研究班では研究の総合的目的をより効果的に推進するために 5 つのプロジェクト研究を設定し、プロジェクトチームにより共同的に研究を進めることにしている。プロジェクト研究のテーマおよびプロジェクトリーダーは下記のものである。

- 1) 筋ジストロフィー症の疫学的研究 (椿忠雄、乗松克政)
- 2) 筋ジストロフィー症患者における機能障害の進展過程に関する研究 (福山幸夫、高柳哲也)
- 3) 筋ジストロフィー症の病理組織学的研究 (桧沢一夫)
- 4) 筋ジストロフィー症の心肺機能に関する研究 (板原克哉)
- 5) 筋ジストロフィー症の臨床病態の解析 (井形昭弘、三吉野産治)

これらのプロジェクト研究については夫々さらに詳細な計画が立てられプロジェクトチームの中で、あるいはさらに多くの班員の参加を得て研究が進められることになっているが、本年度は時間的關係もあり、具体的な成果が十分に得られていないプロジェクトもあるが、さらに継続的に行われることになっている。筋ジストロフィー症の疫学的研究では、まず PMD-D 症例の疫学と遺伝学をとりあげ調査研究の企画、調整、実施の詳細な原案、その中で取り扱う課題として実態、臨床的問題、遺伝形式、女性の発症、保因者、疫学および集団遺伝学、遺伝相談などの項目をあげ、それぞれについて詳しい内容分析を行った。これらのことについて予備的調査を計画した。筋ジストロフィー症患者における機能障害の進展過程に関する研究では種々のことが問題とされるが今年度は機能障害の評価法、機能障害度の分類に関しこれまでの研究成果を展望した。筋力テストとしては徒手筋力検査法、機器による筋力測定などに分けて整理し、関節可動域テスト、日常生活動作テストなどについてもこれまでの方法をまとめてみた。

さらに機能障害度についても種々の方法が報告されているので、これらを比較検討した。PMD-D についてはこれまでもすでにすぐれた研究が行われており、かなり有用なものが作られているが、他の病型についてさらに検討を要することが述べられた。筋ジストロフィー症の病理組織学的研究でとりあげるべき諸問題が整理されているが、今年は組織学的観察方法の

改良に関する問題がとりあげられ成果をあげた。酵素組織化学を実施するにあたり、固定、包埋方法による影響などを検討した。筋ジストロフィー症の心肺機能に関する研究ではPMD-Dの呼吸不全に至る過程について経年的推移を多数例を材料にして追究した。このことをより詳細に分析的に検討するために、胸椎側弯、胸郭化、心胸部比、換気機能、血液ガス、心電図などの項目についてしらべた。筋ジストロフィー症の臨床病態像の解析についての研究では、今年度はまず従来成果をいくつかのカテゴリーに分けて整理分類した。そのまとめに応じて今後問題とすべき項目を整理し12項目をあげた。

Ⅱ ワーキングテーマ

ワーキングテーマとしては筋ジストロフィー症剖検例の検討をとりあげ、桧沢、林、湊班員が中心となり世話することになった。剖検例はいづれにしても貴重な材料であるので、十分活用するように配慮することが重要である。このような意味もありワーキングテーマとしてこの課題がとりあげられることになり、今年度はまずPMD剖検例の登録を企画しその方法を詳細に検討することになり、ある程度の試案を作成した。

プロジェクト 1.

Duchenne 型筋ジストロフィー症の疫学および遺伝学

新潟大学脳研究所神経内科	椿 忠 雄
国立療養所南九州病院	乗 松 克 政
名古屋大学・医・第一内科	祖父江 逸 郎
鹿児島大学・医・第三内科	井 形 昭 弘
東京女子医大・小児科	福 山 幸 夫
国立療養所西別府病院	三吉野 産 治
国立療養所刀根山病院	谷 淳 吉
東北大学・脳研・神経内科	板 原 克 哉
熊本大学・医・第一内科	徳 臣 晴比古
広島大学・医・第三内科	鬼 頭 昭 三
愛媛大学・医・整形外科	野 島 元 雄
徳島大学・医・病理	桧 沢 一 夫
徳島大学・医・小児科	幸 地 佑
名古屋市立大学・医・病理	林 活 次
徳島大学・医・整形外科	松 家 豊
名古屋大学・医・第一内科	高 柳 哲 也
国立神経センター	向 山 昌 邦
国立神経センター	真 野 行 生
国立療養所八雲病院	篠 田 実
国立療養所岩木療養所	森 山 武 雄
国立療養所西多賀病院	湊 治 郎
国立療養所東埼玉病院	井 上 満
国立療養所下志津病院	飯 田 政 雄
国立療養所箱根病院	村 上 慶 郎
国立療養所新潟病院	江 川 三 二
国立療養所長良病院	古 田 富 久
国立療養所鈴鹿病院	深 津 要
国立療養所宇多野病院	西 谷 裕
国立療養所刀根山病院	堀 三津夫
国立療養所兵庫中央病院	新 光 毅
国立療養所松江病院	中 島 敏 夫

国立療養所原病院	河野七郎
国立徳島療養所	宮内光男
国立療養所川棚病院	中澤良夫
国立療養所再春荘	小清水忠夫
弘前大学・医・第三内科	松永宗雄
国立療養所医王病院	松本勇
国立療養所西奈良病院	岩田真朔
国立赤江療養所	林栄治
国立赤坂療養所	藤井爵輔

〔目 的〕

当研究グループは、プロジェクト研究Ⅰ、筋ジストロフィー症の疫学的研究に当る。このため、共同で解決すべき色々の大きな問題を負っている。この課題の一つとして、筋ジストロフィー症患者の大部分を占めるDuchenne型症例の疫学および遺伝学をとりあげる。患者の大きな悩みである遺伝の問題への対処を最終目的とするが、班員より提出された派生する諸問題も取り上げる。

〔方 法〕

当グループが目標に至る迄、各班員の間広い共同研究を行うことを計画し、次のような案を作成し、研究班会議に提案した。

1. 調査研究案の企画、調製、実施

本プロジェクトグループの構成員がチームをつくり、リーダーのもとに企画等の担当者をおき、プロジェクト研究から派生する個々の分担研究ごとに調査、分析、発表の担当者を定め、これらが協同してプロジェクト研究を円滑に推進する。

1. プロジェクト・チームの構成

リーダー（椿、乗松）

企画、調整、連絡などの担当者（近藤）

各分担課題の担当者（希望者をグループ内から募集）

2. 対象疾患、研究の範囲、分担課題の確定

臨床的にDuchenne型と診断できる症例に限定する。

3. 本プロジェクト研究における診断・判定基準の統一的設定

4. 調査票および調査手引き

研究に必要な情報の項目を確定し、それらをプレコード化選択肢とし、電算機による集