

54

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54年度研究成果報告書 *

班長 祖父江 逸郎

昭和 55 年 3 月

ま え が き

本研究班で取り扱っている進行性の筋ジストロフィー症の歴史は極めて古く、最初は1852年 Meryon が脊髄や神経に障害がなく、筋原性と考えられる進行性の筋萎縮と筋力低下を呈した小児例を報告したことに始まり、ついで1855年 Duchenne が今日彼の名前を冠した Duchenne 型の筋ジストロフィー症を発表した。したがって本症に関しては約130年の歴史があり、この間実に多くの研究者により、すぐれた研究成果が発表され、臨床病態としてはかなりまとめが行われてきた。しかし、難病中の難病といわれるようにまだ原因が明らかにされておらず、したがって適確な治療法もないのが現状です。本症はミオパチーの中でも代表的な疾患であり、わが国でも古くから多くの有名な学者により基礎、臨床両面からの研究が行われてきたが、昭和53年度からは、さらに厚生省神経疾患研究委託費により4つの研究班が構成され、これまでにない大々的な規模で研究が推進されているが、昭和54年度からはさらに実験動物に関する研究班が加えられ、5つの研究班となり、全国的レベルで多数のすぐれた研究者が参加し、種々の分野から多面的な研究が行われている。その中でも本研究班は「筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究の面を分担しており、43名の研究者により鋭意その解明に努力している。今年度は第2年目であるが、初年度に引き続き、各班員の分担研究と共に、各班員のチームによるプロジェクト研究とワーキングテーマを共通課題として共同的な研究を推進している。今年度の成果は昨年にくらべ、さらに一段と飛躍的に発展しており、プロジェクトテーマ、ワーキングテーマ、その他の分担テーマを含め実に80題におよぶ報告が行われた。その内容はいづれもユニークなものであり、筋ジストロフィー症の臨床病態の解明に有益なものばかりで、患者さんの治療の実際に直ちに利用するものも多く、治療や看護面に大きな意義をもっているものと解信するものである。これらの内容のまとめについては班長の総括報告および各プロジェクト研究やワーキングテーマのリーダーによるまとめの中に記載されており、また各個班員の貴重な研究成果は本報告書に詳しく記載されている。本研究班ではプロジェクトテーマやワーキングテーマとして重要な課題をとりあげ、班員の共同研究により成果をあげていることはこれまでにないユニークなもので、着々とその実績が積み重ねられつつあり、本症のペールが次第にはがれ、その全貌が明らかになりつつあることは喜ばしいことである。ことに新しい治療についての種々の挑戦も試みられており、その実態が報告されたことは実に貴重なもので、さらに今後に対する問題点を明らかにした点でも大きな意義があると考えられる。また昨年度からの努力により剖検例の登録が本研究班で行われるようになったことは、筋ジストロフィー症の研究の発展に対し貴重な資料を提供するものであり、その意義は大であると思われる。以上のような点も含めて、今回ここに昭和54年度分の研究成果を刊行することになった。このような運びに到るまでには各班員の絶大なご努力、ご協力によることは勿論であるが、事務局のご苦労も大へんなものであり、また刊行にあたって国立神経センタ

一、厚生省医務局療養所課の各位のご指導、ご支援によることも大である。ここに深甚の謝意を表するものである。

ここに集録された数々のすぐれた研究成果が何らかの意味で、本症に悩んでおられる患者さんのために役立つことを期待するものである。

昭和 55 年 3 月

班長 祖父江 逸郎

総括的報告

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
祖父江 逸郎	

プロジェクト 1.

筋ジストロフィー症の疫学的研究 Duchenne 型の疫学および遺伝学	4
新潟大学脳研究所神経内科	椿 忠雄
国立南九州病院	乗松 克政
国立松江病院	笠木 重人
国立新潟療養所	近藤喜代七郎
国立長良病院	素原 英明
国立西別府病院	三吉野 産治
国立川棚病院	森 一毅
国立神経センター	向山 昌邦
国立南九州病院	中島 洋明
放医研	安田 徳一

プロジェクト 2.

国立療養所入所中の筋ジス患児の実態調査。特に機能障害（昭和50年10月）	9
東京女子医大小児科	福山 幸夫
名大第一内科	高柳 哲也
国立西多賀病院	湊 治郎
愛媛大学整形外科	野島 元雄
鹿児島大学第三内科	井形 昭弘
国立徳島療養所	松家 豊
東大リハビリテーション部	上田 敏
国立刀根山病院	堀 三津夫
東京女子医大小児科	大沢 真木子

プロジェクト 3.

筋ジストロフィー症の病理組織学的研究	28
徳島大学医学部第一病理	桧澤 一夫
愛知医大中検病理	林 活次
国立神経センター	向山 昌邦
名大第一内科	高柳 哲也
国立八雲病院	篠田 実

国立療養所原病院	和田正士
国立療養所再春荘病院	小清水忠男

プロジェクト 4.

東北大学脳疾患研究施設脳神経内科	板原克哉	30
国療川棚	松尾宗祐	
国療岩木		
武部幸侃	福士明	
国療西多賀	山田満	
国療箱根	村上慶郎	
国療松江	中島敏夫	
国療西別府	三吉野産治	
国療赤坂	小林卓郎	
国療赤江	北野正二郎	
国療再春	岡元宏	
国療南九州	中島洋明	

プロジェクト 5-1

筋ジストロフィー症の新しい症候		41
国立療養所西別府病院	三吉野産治	
鹿児島大学医学部	井形昭弘	

プロジェクト 5-2

筋ジストロフィーの新しい治療		44
鹿児島大学医学部第三内科	三吉野産治	

共同(協力)研究者名	板原克哉	吉田富久
徳臣晴比古	真野行政	井上満
福山幸夫	森山武雄	林栄治
松永宗雄	飯田政雄	西谷裕
湊治郎	松本勇	藤井舜輔
村上慶郎	川平稔	宮内光男

ワーキングテーマ

筋ジストロフィー症剖検例の検討および剖検例の登録		46
徳島大学医学部第一病理	桧澤一夫	

愛知医大病院中央検査部 林 活次
 国立療養所西多賀病院 湊 治郎

各分担研究報告

疫学的研究

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の統計遺伝学・疫学手法の研究 48

放射線医学総合研究所遺伝研究部

安田 徳一

新潟大

近藤 喜代太郎

筋ジストロフィーにおける保因者の発見 53

国立療養所西多賀病院

湊 治郎 山田 満

機能障害の進展過程に関する研究

Duchenne 型筋ジストロフィー症の長期観察 58

ー血清酵素の推移ー

名古屋大学医学部第一内科	高柳 哲也	向井 栄一郎
水野 恵介	河野 慶三	小林 秀樹
小長谷 正明	祖父江 逸郎	平山 幹生
飯田 光男	高橋 昭	祖父江 元
向山 昌邦	室賀 辰夫	加知 輝彦
松岡 幸彦	加藤 寿雄	榊原 敏正
真野 行正	岡本 俊子	陸 重雄
山本 紘子	三橋 勝博	寺本 純
杉村 公也	村上 信之	
足立 皓岑	若山 吉弘	

Duchenne 型PMD長期生存例の血清酵素活性 65

国立療養所鈴鹿病院 林 栄治

国立赤江療養所 北野 正二郎

宮崎医科大学 安達 寛

筋ジス患者の血清酵素学的研究（アロプリノール投与時の変化）..... 69

国立赤江療養所 林 栄治

国立赤江療養所 北野 正二郎

宮崎医科大学 安達 寛

PMDの病勢進行に伴う筋電図学的変化	74
国立療養所再春荘	小清水 忠 夫
岡 元 宏	永 田 仁 郎
熊本大学病院中央検査部	永 木 讓 治
表面電極を利用した定量的筋電図によるPMD患児の経過観察(第3報)	78
国療東埼玉病院	井 上 満
田 村 武 司	石 原 伝 幸
Duchenne型筋ジストロフィー症の脊柱変形の経時的変化に関する検討	80
国立療養所下志津病院	飯 田 政 雄
東京大学人類学教室	足 立 和 隆
国立療養所下志津病院	斎 藤 篤
茨城大学保健体育学教室	服 部 恒 明
東京農工大学体育学教室	伊 藤 金 得
PND患者の脊柱変形、その経時的変化	87
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	
奥 田 勲	膳 棟 造
筋ジストロフィーの脊柱側弯に関する研究	91
徳島療養所	松 家 豊
	八 木 省 次
兵庫中央病院	牛 窪 滋 樹
	山 本 幸 男
筋ジフトロフィーの上肢機能に関する研究	95
徳島療養所	松 家 豊
八 木 省 次	奥 村 建 明
小 山 義 一	鈴 木 和 恵
小 林 計 二	白 井 陽 一 郎
協調運動機能の定量分析による進行性筋ジストロフィー症の病態把握	98
国立犀潟療養所神経内科	神 田 武 政
	若 林 允 甫
同 リハビリテーション科	宮 野 佐 年
同 情報処理室	岡 田 美 保 子
国立新潟療養所	高 沢 直 之
各種筋萎縮症患者のトラッキング動作について	102
Myotonic Dystrophyを中心に	
国立岩木療養所	森 山 武 雄

稲 永 光 幸

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
累年の研究 106

国立岩木療養所 森 山 武 雄
岩手医科大学歯学部歯学矯正学講座
石 川 富 二 郎 亀 谷 哲 也
田 中 誠 三 痛 行
伊 藤 修 酒 井 百 重
中 野 広 一 八 木 実
久 保 活 身 新 山 龍 治
近 野 茂 安 菅 原 美 樹
清 野 幸 男 大 沢 俊 明
本 田 和 男 湯 山 幸 寛

病理組織学的研究

F S H型筋障害分布を示す神経筋疾患 110

国立神経センター 向 山 昌 邦
高 田 邦 安 東 条 恵
埜 中 征 哉 里 吉 宮 二 郎
昭和大学藤が丘病院 若 山 吉 弘
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

萎縮筋の病理学的研究

マウスの神経原性筋萎縮について 115

国立療養所下志津病院 飯 田 政 雄
東京大学医学部病理学教室 村 上 俊 一

Duchenne 型筋ジストロフィー症における筋罹患重症度の分布について 119

国立赤坂療養所 藤 井 舜 輔
国立赤坂療養所 細 川 晋 一
国立赤坂療養所 石 本 進 士
九州大学脳研神経病理 大 田 典 也

脱神経筋の組織化学的所見 122

国立療養所東埼玉病院 井 上 満
石 原 伝 幸
国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部
埜 中 征 哉

Friedreich 病の末梢神経障害について 125

国立療養所八雲病院	篠田 実	
館 延 忠	城 守	
札幌医科大学小児科	館 延 忠	
進行性筋ジストロフィー症病型別組織像の検討		134
徳島大学医学部第一病理学教室		
桧 沢 一 夫	森 住 啓	
津 田 進 作	香 川 典 子	
野 村 日 出 夫	伊 井 邦 雄	
進行性筋ジストロフィーにおける心臓の病理組織学的検索		140
愛知医科大学付属病院 中央臨床検査部		
林 活 次	杉 浦 浩	
花之内 基 夫		
Duchenne型筋ジストロフィーの心筋病理所見		145
国立療養所東埼玉病院	井 上 満	
川崎市立川崎病院病理	福 田 純 也	
国立療養所東埼玉病院	石 原 伝 幸	
	吉 村 正 也	
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		149
徳島大学医学部第一病理学教室		
野 村 日 出 夫	桧 沢 一 夫	
生検骨格筋の同一ブロックによる、光顕、酵素組織化学、電顕の検索の試み		
PLP固定、JMD包埋の検討		156
徳島大学医学部第一病理学教室		
桧 沢 一 夫	伊 井 邦 雄	
布 村 進 作	桧 沢 一 夫	
心肺機能に関する研究		
筋ジストロフィー症の心電図およびHis束心電図		161
東北大学脳疾患研究施設脳神経内科		
板 原 克 哉	秋 山 巖	
佐 藤 元		
PMD患児24時間心電図とその経過		166
国立療養所西別府病院小児科		
三吉野 産 次	松 岡 輝 樹	
九 大 温 研		
矢 永 尚 士	大 塚 邦 明	

筋ジストロフィー症ベクトル心電図の定量的解析（重症度との対比および非観血的心機能指標との対比）.....	169
--	-----

徳島大学医学部小児科

宮尾益英	植田秀信
松岡優	佐藤登

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症における心臓病理所見と心電図、ベクトル心電図所見との相関	175
---	-----

名古屋大学医学部第一内科 祖父江逸郎

外畑 巖	林 博史
沢田 健	横田充弘
山内一信	二村良博
永田和彦	石川真一
近藤照夫	石川富久
野村英雄	稲垣春夫
上松治儀	河合直樹

国療鈴鹿病院 深津 要

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の心筋シンチ所見	183
-------------------------------------	-----

名古屋大学医学部第一内科 祖父江逸郎

外畑 巖	林 博史
沢田 健	山内一信
二村良博	横田充弘
永田和彦	石川真一
近藤照夫	石川富久
野村英雄	稲垣春夫
上松治儀	河合直樹

Duchenne型筋ジストロフィー症の心機能

—第1報 心エコー図による検討—	189
------------------------	-----

国立療養所西奈良病院

岩田真朔	渋谷信治
飯田泰子	高橋幸博

天理よろず相談所病院小児循環器科

田村時緒

Duchenne型筋ジストロフィー症の心機能

—第2報 心電図による検討、特にT波平低化の意義について—	196
-------------------------------------	-----

国立療養所西奈良病院

岩田真朔

国立療養所西奈良病院小児科 渋谷信治 高橋幸博 飯田泰子

天理よろづ相談所病院小児循環器科	
田村時緒	三浦靖徳
奈良病院小児科	小川浩史
DMPの心肺機能障害についてPEFR・血液ガス分析を中心にして	202
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1内科	吉田正男
末期Duchenne型PMD患者の呼吸動態	210
国立療養所鈴鹿病院	深津要
小世谷正明	河野慶三
宮崎光弘	野尻久雄
小笠原昭彦	
名古屋大学第一内科	古池保雄
Duchenne型筋ジストロフィー症の呼吸機能	212
-特に呼吸抵抗について-	
国立療養所西奈良病院	岩田真朔
国立療養所西奈良病院小児科	
渋谷信治	高橋幸博
Duchenne型筋ジストロフィー症の呼吸運動と胸郭変形	217
国立療養所西奈良病院	岩田真朔
国立療養所西奈良病院小児科	渋谷信治
高橋幸博	飯田泰子
国立療養所西奈良病院小児科	
藤木淳一郎	秋山弘之
筋ジス症における、胸腔内圧等の変動に関連する心機能の研究 第II報	
-呼吸運動負荷に対する循環系機能の変動-	224
国立療養所西多賀病院	飯田政雄
東京女子医大第二病院内科	原田健司
高宮将子	金子二郎
脊椎胸郭変形の計測と肺機能及び死因との関連	227
国立療養所西多賀病院	
湊治郎	山田満
筋ジストロフィー症の臨床病態像の解析	
筋ジストロフィー症悪性肢帯型の青年期における臨床像の特徴	233

国立徳島療養所	宮内光男	
今井幸三	金沢孝治	
亀山和人		
徳島県大学医学部第一内科	日下香苗	
川井尚臣	三好和夫	
Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の顔面筋罹患		239
東京女子医科大学 小児科学教室		
福山幸子	斉藤加代子	
大沢真木子	鈴木陽子	
落合恵久子		
埼玉県小児保護センター・東京女子医大		
小児科学教室	平山義人	
筋ジ症の臨床神経学的研究		
ー平衡機能について(予報)ー		244
国療兵庫中央病院	新光毅	
雨森良幸	高尾尚	
森島尚子	小西保夫	
筋ジ症の脳神経学的研究		251
国立療養所兵庫中央病院	新光毅	
雨森良幸	小西保夫	
(研究担当者)	森島尚子	
現兵庫県立淡路病院	幸地芳郎	
筋ジストロフィー症の姿勢保持と筋電図学的所見について		255
国立療養所長良病院	古田富久	
桑原英明	杉本春夫	
Duchenne型筋ジストロフィー患者の傾斜反応および歩行能・立位能		257
国立神経センター	真野行生	
豊島英得	松井京子	
安藤一也		
東医歯大医器研	宮崎信次	
東埼玉病院	石原伝幸	
鈴鹿病院	河野慶三	
	小長良正明	
長良病院	桑原英明	
名大第一内科	祖父江逸郎	
筋ジストロフィー症における胃拡張の成因について		265

国立療養所東埼玉病院	井上 満	
石原 伝幸	田村 武司	
今泉 順吉	半谷 満太郎	
吉村 正也		
川崎市立川崎病院	福田 純也	
筋ジストロフィー症における消化管機能について		267
熊本大学医学部第一内科	徳臣 晴比古	
竹川 博之	出田 透	
国立療養所再春荘	永田 仁郎	
岡元 宏	小清水 忠夫	
進行性筋ジストロフィー症の腓機能について		270
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三内科	横峰 涼子	
	吉田 義弘	
Duchenne 型筋ジストロフィーの筋血流量		277
国立療養所東埼玉病院	井上 満	
石原 伝幸	田村 武司	
吉村 正也		
慶応大学神経内科	田中 耕太郎	
進行性筋ジストロフィー症のBリンパ球に関する研究		280
国立療養所長良病院	古田 富久	
杉本 公行	桑原 英明	
Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症保因者に於ける血小板粘着能について		282
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 健一郎	森 一毅	
渋谷 統寿		
長崎大学第一内科	井手 芳彦	
進行性筋ジストロフィー症に対するインフルエンザワクチン接種HIによる抗体		283
国立療養所西別府病院	三吉野 産治	
石津 棟暎	大谷 宣伸	
上原 哲	上木原 由美子	
九大 温研	横井 忠滋	
九大 内科	加地 正郎	

神経筋促通手技によるPMD患者の咀嚼機能改善に関する研究	286
国立療養所原病院	和田 正 士
小林 誠	川添 和 幸
浜田 泰三	山田 早 苗
升田 慶三	平木 康 彦
生富 和天	小出 俊 江
佐々木千恵子	
Progressive Muscular Dystrophy への腓エキスの効果 (第4報)	287
国立療養所川棚病院	中 沢 良 夫
森 一 毅	森 健一郎
渋谷 統 寿	
デュシャンヌ型筋ジストロフィー症におけるプロテアーゼインヒビターの使用経験	290
鹿児島大学医学部第三内科	井 形 昭 弘
	今 隅 満
国立療養所南九州病院	谷 口 博 康
	中 島 洋 明
Duchenne 型筋ジストロフィー症患者へのペノプラント投与効果	296
国立神経センター	向 山 昌 邦
国立療養所鈴鹿病院	木 寺 よし子
松田 りと	曾 根 妙 子
野尻 久雄	
名古屋市立大学病院理学療法部	
	野々垣 嘉 男
Duchenne 型DMPへのEG 626の長期使用経験	299
国立新潟療養所	高 沢 直 之
川瀬 康裕	白 井 邦 夫
滝沢 敬介	
新潟大学脳研究所神経内科	佐 藤 修 三
筋ジストロフィー症におけるアプリノール投与効果について	303
国立療養所松江病院	加 藤 典 子
	黒 田 憲 二
鳥取大学脳神経小児科	竹 下 研 三
Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) に対するAllopurinol 投与の影響について	306
国立療養所川棚病院	中 沢 良 夫
森 一 毅	森 健一郎

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	前 田 定 秋	
筋ジストロフィー症および保因者における血中ミオグロビン値の動態		334
熊本大学第一内科	徳 臣 晴比古	
植 川 和 利	上 野 洋	
出 田 透	安 藤 正 幸	
国立療養所再春荘	永 田 仁 郎	
筋疾患におけるミオグロビン微量定量について		338
国立療養所宇多野病院	西 谷 裕	
	板 垣 泰 子	
京都大学附属病院小児科	吉 岡 三恵子	
京都大学附属病院放射線科	高 坂 唯 子	
進行性筋ジストロフィー症のフィブリノーゲン代謝異常について		
Plasmin nondependent fibrinogenolysis の可能性		344
国立療養所南九州病院	乗 松 克 政	
鹿児島大学医学部第三内科	今 隅 満	
	丸 山 征 郎	
国立療養所南九州病院	谷 口 博 康	
金 久 禎 秀	中 島 洋 明	
Duchenne 型筋ジストロフィー症における赤血球膜異常について		349
新潟大学脳研究所神経内科	椿 忠 雄	
	長 野 泰 甫	
Division of Neurology , Duke University		
Medical Center , U. S. A.		
	Ailen D. Roses	
筋ジストロフィー症とHLAについて		352
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	
国立療養所宇多野病院小児科	板 垣 泰 子	
進行性筋ジストロフィー症とA B O式血液形の関連		358
国立療養所西奈良病院	岩 田 真 朔	
同 小児科	渋 谷 信 治	
高 橋 幸 博	飯 田 泰 子	
調査協力施設		
国立療養所道北病院		

国立療養所八雲病院
 国立岩木療養所
 国立療養所西多賀病院
 国立療養所下志津病院
 国立武蔵療養所
 国立療養所箱根病院
 国立療養所医王病院
 国立療養所長良病院
 国立療養所鈴鹿病院
 国立療養所宇多野病院
 国立療養所兵庫中央病院
 国立療養所松江病院
 国立療養所原病院
 国立徳島療養所
 国立療養所赤坂病院
 国立療養所川棚病院
 国立療養所再春荘
 国立療養所赤江病院
 国立療養所沖縄病院

20-25 シアザコレストロールによる多臓器障害 362

国立療養所沖縄病院 川平 稔
 鹿児島大学第三内科 福永 秀敏
 井形 昭弘

ジストロフィー筋細胞の分化と筋特異的酵素の発現パターンについて 365

弘前大学医学部第三内科 松永 宗雄
 弘前大学医学部第二生化学 佐藤 清美
 畑山 一郎 北原 明夫

筋の発生分化過程における筋組織のエネルギー代謝の異常 371

愛媛大学医学部 野島 元雄
 愛媛大学医学部生化学第二 奥田 拓道
 澄田 道博
 愛媛大学医学部衛生学 浜田 稔
 渡辺 孟

愛媛大学医学部共同研・分析部門
 岡 敬三

筋肉疾患の解糖系におけるプリンヌクレオチドサイクルの調節的意義について 375

愛媛大学医学部整形外科	野島元雄	
愛媛大学医学部小児科	長尾秀夫	
貴田嘉一	松田博	
ジストロフィーチキン筋の組織培養		380
広島大学第三内科	鬼頭昭三	
岡山	糸賀叡子	
岸田健伸	山村安弘	
福山型天性筋ジストロフィー症の脳病変の成り立ちについての一考察		385
国立療養所下志津病院	飯田政雄	
東京大学脳研神経内科	岩田誠	
国立療養所下志津病院	板東充秋	
国立療養所東京病院	栗崎博司	
筋強直性ジストロフィー症における終夜睡眠脳波について		388
弘前大学医学部第三内科	松永宗雄	
成田祥耕	馬場正之	
小森哲夫	柏村英明	
武部和夫		
Oculopharyngeal Myopathy と鑑別を要した限局性筋炎の一症例		392
熊本大学第一内科	徳臣晴比古	
上野洋	植川和利	
出田透	安藤正幸	
アカバネウイルスの胎内感染による筋病変		396
東京女子医科大学小児科	福山幸夫	
齋藤加代子	大沢真木子	
鈴木陽子	平山義人	
国立予研ウイルス部	緒方隆幸	
	大谷明	



経過	403
----	-----

昭和54年度研究班組織一覧	404
---------------	-----

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

祖父江 逸 郎

I 本研究班の目的とその意義

筋ジストロフィー症(PMD)の研究はこれまで永い歴史をもち、尠大な研究成果があげられているが、まだ成因は不明であり、治療法も確立されていない。本研究班では、PMDの病態について運動機能、咀嚼機能、心肺機能、内分泌自律機能、免疫機能、ホメオスタシス、細胞膜機能、など多面的な立場から追究すると共に、自然経過、発達段階などの観点からも検討し、さらに疫学、遺伝などの側面についても包括的に追求することにより、成因や治療に対する新しい面を開発しようとするものである。このように広汎な立場から、最近の新しい技術をとり入れながらPMDの病態について全体的、総合的にとらえようとする研究はこれまでになく、したがってこのような意図にもとづく成果は実際の臨床面に役立つことが多く、その意義は大である。

II 研究班の構成と成果の概要

上記した目的を達成するために本研究班は昨年度に引きつづき全国各地の療養所、研究教育施設からの研究班員43名(うち1名は公募班員)により構成し、それぞれの分担研究を行うと共に班全体として5つのプロジェクトテーマと1つのワーキングテーマを設定し、班員のチームワークによりそれぞれの目標に向かって研究を推進し、成果をあげた。これらの成果は12月6日(木)、7日(金)に行われた研究班会議において報告された。研究報告は各プロジェクト、ワーキングテーマに関連するものに分け、まとめて行われ、さらにこのほか一般分担課題の一部として、生化学、免疫、組織培養などに関するものが行われた。全体としての報告課題数は80で、このうち、プロジェクト、ワーキングテーマに関連するものが63、その他の分担課題に属するものが17であった。各プロジェクトテーマ、ワーキングテーマに関するものの詳細はそれぞれ各チーム毎にまとめて報告されるので、ここでは概括的なことを述べることにした。

1. プロジェクト1、PMDの疫学的研究：

PMDの遺伝の実態はまだ十分明らかにされていない。プロジェクト1では遺伝疫学的立場から種々の課題について検討が進められている。7施設から得られた268例について63項目に及ぶ詳細な調査が行われ、貴重な資料を蒐集し、整理された。さらに6つの課題について予備的分析

が行われた。①実態については診断や患者の背景ことに療養所入所をめぐる様々の問題点が明らかにされた。②遺伝機構では両親の近親婚の率、分離比などが示された。③女子例について検討された。④保因者のCPK検査の実態が明らかにされた。⑤双生児例による研究については2組の一致性例が得られた。⑥集団遺伝学的検討として有病率について新生男児10万対17~21.2の値が得られた。などの成果があげられた。なおこのプロジェクトの中で、統計遺伝学的検討が行われ、Duchenne型PMDの突然変異率は 6.3×10^{-5} /世代であり、日本におけるDuchenne型PMDの男子は 2430 ± 17 と推定された。

2. プロジェクト2、PMDの機能障害の進展過程に関する研究：

このプロジェクトでは主として自然経過、経過に伴う血清酵素値の消長、脊柱変形の経過による実態、筋電図による四肢筋力の定量的観察、咀嚼機能の推移、経過によるADLの変化などの点について詳細な分析が行われた。50年10月現在の療養所入所中の患児1591名について、分別に種々の機能状態が検討されたが、このような多数例でのあらゆる角度からの解析は本症の理解に対し大いに役立った。またCPKなどの血清酵素値の推移が病勢進行度に関連していることが指摘された。

3. プロジェクト3、PMDの病理組織学的研究：

このプロジェクトでは①病型別組織像の相違と病型内組織像の均一性、心筋の変性の2つのテーマについて検討が行われた。①の課題はPMDの病理組織学的診断の面から重要な課題であり、この点についていくつかの研究報告が行われた。FSH型をとりあげてもその内容は多様性があることが指摘された。Duchenne型PMDでは身体部位による罹患筋の障害度が明らかにされた。②の心筋変性に関しては左室壁中層の後壁から側壁にかけて選択的に障害されており、また組織学的には変性萎縮が高度で、間質線維化は種々の程度のものがみられた。Duchenne型PMDの刺激伝導系が検索されたが、症例により種々の異常がみられた。刺激伝導系障害はmyotonic dystrophyではかなり認められることが指摘されているが、Duchenne型PMDについても今回障害があることが明らかにされた。

4. プロジェクト4、心肺機能に関する研究：

PMDの心肺機能についてはこれまでも多くの研究成果があるが、本研究班では昨年引き続き、最近開発された新しい技術をとり入れ、より詳細に検討してきており、心筋ソノチや心エコー図においても種々の異常所見を認めている。これらの方法により剖検所見とよく一致した所見を臨床的にとらえることが可能で、有用な検査法であることが確認された。またベクトル心電図は心筋の線維化瘢痕化が左室後壁と側壁に頻発すること、胸廓変形による心の解剖学的位置の変化、などをよく反映していることが明らかにされた。PMDでは呼吸機能の低下があることが

種々の臨床的指標で明らかにされ、胸廓変形の影響もかなり著しいことが指摘された。

5. プロジェクト5、臨床病態像の解析：

このプロジェクトでは今年①従来注目されていなかった新しい症候、②従来注目されていなかった新しい治療法の2つのテーマがとりあげられ、多数の班員から多くの課題が提出された。①の中、顔面筋、胸鎖乳突筋罹患、平衡機能障害ことに固有受容系障害、安静起立時の体重心の前方偏位、胃拡張、消化管運動能の低下、ガス像の多いこと、便秘、吐気の多いこと、腓外分泌機能低下、Bリンパ球の低値、血小板粘着能の上昇などいくつかの新しい症候や病態がとりあげられた。これらのものは一次性的なものか、二次性的のものかについて種々の論議が行われた。②については種々のことが問題にされた。咀嚼機能障害について神経筋促通手技を利用することで効果があるとされ、TVRやtonic neck reflexなどを利用すべきであるとされた。膝エキスの有効性、cetraxate hydrochloride、trans AMCHA投与の試み（明確な効果はない）、E G 626 Coenzyme Q、アロプリノールなどについても治療効果が検討されたが、著明な影響は認められなかった。

6. ワーキングテーマ、解剖例の検討：

剖検例の登録に関し、昨年来準備が進められてきたが、今年は登録の手続、内容などが検討され、登録票の原案が作製された。先天性筋ジストロフィー症の剖検例が報告された。Pachygyric micropolygyriaを認めた例がみられた。先天性筋ジストロフィー症の心筋でも心筋線維の変性、消失、線維化が認められた。

7. その他の分担研究：

以上のプロジェクトテーマ、ワーキングテーマについての研究のほか、分担研究として、ジストロフィーマウス骨格筋ホスホチシルコリンの分析、PMD患者の含硫アミノ酸代謝、PMD患者および保因者での血中ミオグロビン高値、PMD患者のフィブリノーゲンの軽度低下、PMD患者の赤血球膜異常、spectrin extractabilityの低下、HLA typing、PMD病型とABO式血液型との関連、PMD細胞の分化と筋特異酵素の発現パターン、ジストロフィーチキン筋の組織培養による検討、培養筋の維持に対する神経因子の関与、先天性筋ジストロフィー症の脳病変における静脈周囲性破壊病変の指摘、PMDでのREM睡眠の軽度減少、アカパネウイルスの胎内感染による筋病変など、多彩な研究成果が報告された。

プロジェクト 1.

筋ジストロフィー症の疫学的研究 Duchenne 型の疫学および遺伝学

新潟大学脳研究所神経内科	椿 忠雄
国立南九州病院	乗松 克政
国立松江病院	笠木 重人
国立新潟療養所	近藤 喜代太郎
国立長良病院	桑原 英明
国立西別府病院	三吉野 産治
国立川棚病院	森 一毅
国立神経センター	向山 昌邦
国立南九州病院	中島 洋明
放医研	安田 徳一

〔目 的〕

我国の筋ジス対策は療育、リハビリを中心に高い水準を保っているが、患家の悩みである遺伝の問題への対応は十分でない。当プロジェクトはこの面での将来の活用を考え、国療筋ジス施設の Duchenne 型症例を用いて実態、疫学、遺伝の問題を検討する。しかし本研究は規模が大きく、また昨年度内に各施設と十分に協議する時間がなかったため、本年度は予備調査を行った。

〔研究の対象、方法および経過〕

1. 対象疾患

本研究の対象は国療筋ジス施設に入所中の Duchenne 型筋ジストロフィー症である。その診断は Walton と Gardner - Medwin (1974) の基準によった¹⁾。

2. 予備調査の方法

国療筋ジス施設は全国に20余りあるが、今回は本研究に関心をもつ若干の施設の研究者がチームをつくり、所属施設の資料を共同利用し、研究を数個の課題に分割して、その各々を分担して予備的に研究することにした。

3. 予備調査の経過

昭和54年4月20日、プロジェクトリーダー椿、乗松は研究の目的と計画を説明した文書をすべての国療筋ジス施設長に送り、予備調査への参加希望を募った。これに応じた10施設のうち、希望研究内容が当プロジェクトに適していた7施設が予備調査に参加することになった。

6月30日、参加施設の担当者が集まり、つぎの手順を決定した： 1) 研究を6課題に分け必要な情報の項目を決めるが、今回は原則として病歴から得られる情報にとどめる、2) 必要

項目を網羅した共用の調査票と記載手引きをつくる。3) 各担当者は自施設の症例を調査し、リーダーに提出する。4) リーダーは全調査票のコピーを全担当者に送り、担当者は必要項目を任意に用いて分担課題を分析し、技術的問題点を明らかにする。本研究の助言者として安田徳一が協力班員になった。

10月26日、担当者が集って予備調査を総括し、今後の問題点を検討した。

12月6日、乗松は第3班の総会で予備調査の結果を報告し、同日にすべての筋ジス施設の代表が集まり、次年度以降の方針を討議した。また、1月20日の総括班会議で、乗松は同じ報告を行った。

〔 結 果 〕

はじめに得られた資料とその質に触れ、ついで6つの分担研究課題の分析結果の要点をのべる。

1. 得られた資料

表1に示した7参加施設から計268例が得られた。我国のDuchenn型の生存患者数は2,400～2,500で現在、約1,000名が入所中とされるので、この資料はその27%標本であるが、抽出には参加施設の所在地による地域的偏りがあった。調査項目は、1) 家庭、診断、入所過程 2) 臨床的特徴、検査、死亡 3) 家系資料、に関する計63問であったが、1例の記載には平均20分を要した。記載の質は多くは良好であったが、項目によっては、記載もれ、不明が多い。設問方法がやゝ不適當、記載方法が手引きに合わない、などの例があり、今後の改良の手懸りが得られた。

血清CPK値はDuchenne型の診断、経過の指標、保因者診断に重要であるが、表2のように施設によって測定方法が異なるため、そのまゝでは相互比較できなかった。そこで今回はもっとも多く用いられていた江橋・杉田法の正常上限に他法のそれを合せるように直線換算した値を分析に用いた。

2. 実態(長良病院 桑原英明)

本課題では患者の家庭状況、診断決定、入所の過程、入所後の状況などを検討した。1) 患家：保護者の職業、家庭の社会経済状況には特別な点はなかった。2) 診断：発病は平均約3才、DMPの診断は同6才で76%が大学、国公立病院で確定していたが、集団検診でも3%が診断されていた。3) 入所：年齢は9才を最頻値として3～25才に分布し、動機の60%は通学または看護困難であり、入所を考えた人は80%が家族、11%が本人であった。またその時の障害は独歩29%、歩行困難27%、歩行不能35%であった。4) 入所後：疾患自体から当然に生ずる困難を別にすると、70%の患者には特別な問題はなかった。

3. 遺伝機構(南九州病院 中島洋明)

本課題では遺伝の問題を扱うが、女性発症、保因者、集団レベルの問題は別課題にゆずる。本症には伴性劣性型XRと単劣性型ARとがある。1) 両親の近親婚：XR(母方に罹患男子をもつ男子患者)では2.9%で我国の平均とほぼ一致したが、AR(女子を混ざる同胞性発症)で

は25%であった。2)分離比：XRの男子は 0.450 ± 0.056 、年齢訂正すると0.474で、XRの理論比0.5と一致した。女子での値はゼロであった。AR群の値は例数が少なくて得られなかった。

4. 女子例(川棚病院 森一毅、森健一郎)

本症の女子発症の機序には、1) AR 2) XRではLyon原理によるか弱い発症、半接合となる場合(Turner症候群との合併)およびホモになる場合の3つがあるが、ホモの実例は知られていない。本課題では女子例を集めて、種々の面から分析する。

これまでDuchenne型と認められる5例を表1の施設から得たが、これは全体の1.9%に当たっていた。

5. 保因者(新潟療養所 近藤喜代太郎)

保因者の検出は遺伝相談の前提である。1)CPK検査の状況。検査率は一般に低く、父16.0%、母38.0%、兄弟2.7%であり、注目される姉妹の検査率は3.2%にすぎなかった。2)CPK値の分布。XR群の母は确实保因者だが、57.1%にCPK上昇をみた。

6. 疫学と集団遺伝学(松江病院 加藤典子・笠木重人)

本課題では、1)本症の有病率、新生男児集団での発生率、それらの地域または年次変動、2)遺伝子頻度、突然変異率などのパラメーターの推定を行う。しかし予備調査の性格上、悉皆資料が得られず、最終的分析は今後の問題となった。患者がほぼ完全に集められたと考えられる地域での最小発生率(新生男児10万当)は新潟県17.0、鹿児島県21.2であった。

7. 双生児例(西別府病院 三吉野産治)

双生児資料は発病における遺伝と環境の役割を知るのに有用である。本課題ではDuchenne型の一一致性(双方発病)および不一致性(片方発病)双生児を集め分析する。

これまで2組の一致性例を得たが、これは263男児患者に対し2に当たっていた。

[考案と次年度以降の問題]

本研究はDuchenne型対策としては外国に例のない国療筋ジス施設網の症例を標本として、本症の諸特徴を歪みなく推計しようとして企画された。本研究と比肩できる規模、構成、分析の深度をもつ本症の研究はこれまで行われていない。

以下、まず分担課題ごとに若干の考察を加え、最後に本研究が次年度以降に当面する問題点をのべる。

1. 各分担課題

本年度の研究は予備的であり、その結果よりも資料の収集と分析に関する問題点を知ること重点があった。

実態の分析は相当の成果を得たので、今後は焦点をしばって、よりふかい検討を加えたい。

遺伝機構の決定は本研究の核心である。従来、本症はXRとされ、多くの傍証に支持されているが、臨床的に酷似した疾患がARに従う事例があることも確かである。今後、全国の悉皆資料を得、電算機を用いて厳密な遺伝分析を行い、XR、AR群の存在を確認し、表現型の相異を

表1 Duchenne型入院数と予備調査数

施設	入院数			予備調査数		
	男(うち双生児)	女	計	男(うち双生児)	女	計
新潟	75	非定型2	77	46	0	46
神経センター	6	0	6	6	0	6
長良	58	0	58	40	0	40
松江	28	0	28	29	0	29
川棚	52	1	53	56	1	57
西別府	95(2)	0	95	39(2)	0	39
南九州	52(2)	4	56	47(2)	4	51
計	366(4)	7	373	263(4)	5	268

表2 各施設のCPK測定法と江橋・杉田法への換算

施設	期間	方法	正常域	換算係数*
新潟	43.10～	江橋・杉田法	0～25	—
神経センター	53.3～	Behringerキット	12～75	0.33
長良	～51.2	UV法	0～95	0.26
〃	51.2～	Tetrazolium法	8～80	0.31
松江	46.6～51.11	Fiske-Suballow法	0～20	—
〃	51.12～	酵素法	0～100	0.25
川棚	47.4～	江橋・杉田法	0～25	—
西別府	全期間	〃	〃	—
南九州	48.5～52.7	〃	〃	—
〃	52.7～	シノテストキット	8～80	0.31

*測定値にこれに乗じて、江橋・杉田法に換算する。

も検討すべきである。

女子例はその例数を増し、各発症機序ごとの頻度、症状、経過CPK値、できればCT像、染色体、剖検所見などをも検討し、女子Duchenne型の本態を明らかにしたい。保因者についてはAR群のヘテロはCPKで検出できないが、XR群の女性ヘテロには種々の接近ができる。保因者の疑いの動機には後向的(例:母)と前向的(患児の女性近親、特に未婚の姉妹)な場合があり、遺伝相談による発症予防にとくに有効なのは前向的検出である。しかし姉妹の検査率がきわめて低い点に将来改善すべき問題がある。さらに、検出された保因者への対策(告知の可否、方法、時期、遺伝相談、要すれば胎性決定など)はほとんど立てられていない。

疫学と集団遺伝学は遺伝機構とともに本研究のかなめであるが、その遂行には悉皆資料がどうしても必要である。近年、臨床家の間にDuchenne型が減じつつあるとの印象があるが、その当否、もし事実ならその原因を知ることもこの分担課題のテーマである。

双生児例は、卵性診断を行った上で種々の問題を検討すべきであるので、次年度は本研究の枠内で症例を集めてから、個別的に入院中の施設と協同して分析を加えたい。

2. 次年度以降の問題点

本研究は、できれば国療筋ジス施設の全体に拡大し、すでにのべたような問題を解決したいが、この予備調査はその際の問題点を検討したものである。その結果、種々の問題が明らかになり、様々の技術的注意点が得られた。しかし基本的には調査、集計、分析は実行可能であり、病歴記載のみを用いても研究目的をはば達し得ることが判った。

本研究を全施設に拡大できる場合、問題になるのはつぎの各項である：1) 施設間の協力態勢。研究成果の発表方法、資料の共同利用、研究に新しく参加希望する施設への対応など、2) 症例抽出枠の設定。調査の対象となる入所患者（母集団）からの標本であり、後者から前者を推計できるように選択すべきである、3) 新調査票の製作。予備調査の経験に基き、項目と設問を改良、精選する。

次年度はこれらを解決して調査を全施設に拡大し、それ以降は研究の結果をいかに筋ジス対策にとり入れるかを検討したい。

[文 献]

- 1) Walton JN, Gardner-Medwin D: Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorders, In Walton JN(ed) Disorders of Voluntary Muscle, Livingstone, Edinburgh, 1974 p.567