

## 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年度研究成果報告書

班 長 祖父江 逸郎

昭 和 56 年 3 月

林

活次

向山昌邦

愛知医大中検病理

国立神経センター

	名大第	1内	科			高	柳	哲	也					
	国立八	雲病	院			篠	Œ		実					
	国立療	養所	原病	院		和	Œ	Œ	±					
	国立療	養所	再春	在病	院	小	清水	忠	. 夫					
プロジェク	h 4.													
心肺機能に関	する研究	<b>一総</b>	括報	告	•••••	•••••	•••••	•••••	••••••	•••••	•••••	•••••	••••••	9
	国立療													
プロジェク	<b>-</b> 5.													
臨床病態像の	解析 …	• • • • • • •	•••••	•••••	••••••	•••••	•••••	•••••	•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	••••	•••••	••••••	10
	鹿大医	学部第	第三	内科		井	形	昭	弘					
	国療西	別府制	<b>声院</b>			三百	吉野	産	治					
						•			•					
	共同(t	盘力)	研	究者名	名	高	柳	哲	也	徳	臣	晴	比古	
		深	津		要	宮	内	光	男	福	山	幸	夫	
	.*	岡	元	1	宏	笹	瀬	博	次	中	沢	良	夫	
		乗	松	克	政	木	村		要	和	田	Æ	±	
		井	上		満	野	島	元	雄	井	形	昭	弘	
		西	谷		裕	古	H	富	久	篠	田		実	
		村	上	慶	郎	岩	下		宏	中	島	敏	夫	
		松	永	宗	雄									
					-									
フーキングテ														
ガジストロフィ	ィー症剖核	食例の	検討	j	••••••	••••••	••••	•••••	••••••	••••••	•••••	••••	•••••	13
	徳島大学	医学	部第	手一邦	<b>同理学</b> 都	室								
						桧	澤	_	夫					
	共同(協	(九	研究	者名	,	林		活	m	法		جين	ηń	

## 各分担研究報告

### 疫学的研究

鹿児島県におけ	る Ducher	nne	型筋	ジス	トロフ	ィー症	の路	床	2学的	研究・	• • • • • •	•••••	•••••	16
	国立療養	所南	可九州	N病®	完	乗	松	克	政	ф	島	洋	明	
		中	Л	Œ	法	金	久	禎	秀					
	鹿児島大	学医	三学音	邓内和	4	納		光	弘	井	形	昭	弘	
SCEを指標と	したPM	D患	者の	染色	体試験	••••	•••••	• • • • • •	•••••	••••••	• • • • • • •	•••••	•••••	22
	国立療養	所西	多智	<b>資病</b> 院	元	佐	藤		元	中	川原	寛	_	
		酒	井	京	子									
優性遺伝形式で	S. FSH	の筋	萎縮	分布	を示すれ	申経原	性節	萎縮	症の	一家系	••••	·····	•••••	29
	国療沖縄	病院	Č			]]]	平		稔	井	上	脩	士	
	鹿児島大	学第	三卢	科		中	里	興	文					
デュシャンヌ型	!筋ジスト	ロフ	<b>ィ</b> ー	症児	出生時の	の親年	令に	つし	て・	••••••		•••••	•••••	32
	放射線医	学終	合品	<b>F</b> 究所	· 遺伝研	究部				安	H	徳	_	
•	新潟大学	脳研	f究列	<b>斤神紅</b>	圣内科	近廊	<b>*</b> •	<b>多代</b> に	太郎					
														•
機能障害の進	展過程に	関す	- るを	开究										
先天型筋ジスト	ロフィー	症の	自然	歷	•• •••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	36
	東京女子	医科	大学	学小児	見科学教	室								
		福	山	幸	夫	大	澤	真	木子	足	立	未	加子	
		中	H	恵ク	く子	鈴	木	晹	子	平	山	義	人	•
筋ジストロフィ	一症患者の	の機	能障	害の	経年的	推移お	まよび	機能	<b></b> と障害	度(国想	ま方式	<b>(</b> )		
& A D	Lの関係	につ	いて	•	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•••••	•••••	• • • • • •	•••••	•••••	• • • • • •	• • • • • •	•••••	42
	国立療養	所原	病防	老		和	田	Æ	<b>±</b>	畑	野	栄	治	
		平	木	康	彦	亀	尾		等	升	田	慶	三	•
	広島大学	整刑	外科	4		安	達	長	夫					
Duchenne 型筋	<b>デジストロ</b>	フィ	-の	上肢	運動機能	能障害	子の分	類和	こつい	て …	• • • • • •	• • • • • • •	•••••	50
	国立療養	所領	总島病	肓院		松	家		豊	八	木	省	次	
		森	本	訓	明	奥	村	建	明	白	井	陽	一郎	
		小	山	義	_	鈴	木	和	恵	小	林	計	次	
Duchenne 型筋	<b>ジストロ</b>	フィ	一症	の筋	力の評値	価につ	いて			•••••	•••••	•••••		55
	国立療養	所很	島病	院院		松	家		豊	八	木	省	次	
		森	本	訓	明	奥	村	建	明	白	井	陽-	一郎	

		小	Ш	莪		鈴	木	和	恵	小	林	計	次
進行性筋ジス	トロフィー	-症の	)姿勢	好人	寺と筋電図	所見	れっ	ついて	(その	2)			
立位位	本重心動抗	揺の₤	圣時的	的変化	とについて	· ·			•••••	•••••	•••••	•••••	
	国立療行	養所長	夏夏病	院		•	•						
		古	田	富	久	桑	原	英	明	杉	本	春	夫
Duchenne 型角	筋ジストロ	コフィ	7 一痘	Ĕの¥	<b>多勢保持</b> の	機能	も低し	下の着	<b>客観的</b> 評	·価·		•••••	
	国立療養	養所门	下志清	病防	克	飯	田	政	雄	斉	藤		篤
-	東京大学	学理学	学部人	類的	学教室	遠	藤	萬	里	足	立	和	隆
		趣	佐	裕	子	高	橋	秀	雄				
Duchenne 型角	筋ジストτ	コフィ	r 一뒲	Eの¥	<b>学柱変形</b> の	)経	<b>寺的</b> 多	变化的	と関する	検討	(その	02)	•••••
	国立療	養所门	下志清	病院	<b>元</b>	飯	田	政	雄	斉	藤		篤
	東京大学	<b>学理</b> 学	学部人	類勻	学教室	足	立	和	隆				
	茨城大学	学教主	<b>を部位</b>	育学	学研究室	服	部	恒	明.				
PMD患者のす	<b>脊柱変形、</b>	<b>そ</b> 0	D経明	的多	を化	• • • • •	• • • • •	•••••	• • • • • • • • • •	•••••	•••••	•••••	
	国立療行	養所フ	<b>刀根山</b>	病院	₹	堀		三酒	夫	奥	H		勲
		~	•		-								
筋ジストロフ /	ィー症の動	协作作	き性の	研乳	2、体幹達	動の	解材	F		•	•••••	•••••	••••••
	国立療養	養所和	首根系	院		村	上	慶	郎	稲	永	光	幸
		林			人		崎		隆				
CPK活性の扌													
	名古屋>				-内科				也			恵	介
		河	野一		三		<b>译</b>	Œ				逸	郎
		飯	田	-	男		橋		昭			昌	邦
		室	賀	辰	夫		岡	•	彦		藤	寿	雄
		真	野	行					子		本		子 ·
	•		橋	勝				公	_	村			
					弘				-郎			輝	
			林						正		·Ш	幹	生
		陸	٠.		雄		江		元		本		純
	همام در ۱۳۱۱				昌				生		斐		達
表面電極を使用						ノ患り	己の系	全過額	現祭(第	34報)	****		
	国立療養			:柄り			<b>.</b> .	<b>-</b>	_	-	-	<i>,</i>	-4-
		开	上		満	田	柯	武	司	石	原	伝	辛

Duchenne 型筋	ジストロフィ	一症	の予	後に影	響する	要因	. (予	報)…	•••••	• • • • • • •	•••••	•••••	85
	国立新潟療養	<b>£</b> 所			高	沢	直	之	宮	谷	信	行	
	矢	沢	良	光	原	山	尋	実	登れ	kΠ		進	
	新潟大学脳研	开究所	<b>斤神紅</b>	圣内科	湯	浅	龍	彦	近	藤喜	手代太	郎	
筋ジス患者にお	ける機能障害	の進	展過	程に関	する研	究	••••		•••••	• • • • • •	•••••	•••••	88
	東女医大小児	1科			福	山	幸	夫					
	名大第三内科	4			高	柳	哲	也					
	愛媛大整形タ	料			野	島	元	雄					
	国立徳島療養	<b>€</b> 所			松	家		豊					
	東大リハビリ	部			上	田		敏					
	福島整肢療認	園		-	湊		治	郎					
	鹿大第三内科	4			井	形	昭	弘					
	国立刀根山和	<b>肓院</b>			堀		三津	建夫					
病理組織学的	的研究												
病理学的組織学	的研究(subo	linic	al ~	early	stage	のD	МD	における	る筋生	検所	見と		•
follow	up study)					•••••		•••;•••••	•••••			• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	91
	国立療養所西	互别乐	病防	总小児科	}								
	三言	宇野	産	治	三	池	輝	久	中	村	宏	志	
	ウェストヴァ	・ジニ	- ア州	N立大神	経病理	į S	• N	1 Chou					
Duchenne 型筋	ジストロフィ	一症	にお	ける横	隔膜の	組織	化学	所見 ・	•••••	•••••	•••••	••••	98
	国立療養所東	<b>夏埼</b> 王	病防	·	•								
	井	上		満	石	原	傳	幸	吉	村	Œ	也	
	国立武蔵療養	能所神	経せ	ュンター	疫病研	<b>F究第</b>	<b>美一</b> 音	ß	埜	中	征	哉	
Hypothyroid N	Myopathy に	おけ	る筋	病変の	組織化	学的	、生	化学的机	<b>负</b> 討		•••••		102
	国立療養所南	有九州	病防	₹	乗	松	克	政	中	Л	Œ	法	
	中	島	洋	明	金	久	禎	秀					
	鹿児島大学第	第三卢	羽科								•		
	中	里	興	文	納		光	弘	井	形	昭	弘	
wobbler マウス	の脊髄前角神	経細	胞の	組織計	測およ	び細	胞内	RNA	量の定	量		•••••	108
	国立療養所	不志津	病防	ŧ	飯	田	政	雄					
	東京大学医学	全部好	擂箱	<b>i院分院</b>	中央格	音音	ß		村	Ŀ	俊		

剖検時採取した骨格筋	の組織	職化	学的	倹討	••••••	••••	•••••	•••••	•••••	• • • • • • •		•••••	113
徳島大	学医	学部第	第一	<b>病理学</b>	教室								
	桧	沢	_	夫	布	村	進	作					
		•											
心肺機能に関する				- <b>-</b> -	<b>&gt; =#</b>								
Duchenne 型進行性筋													
との対比 …												••••••	·· 119
<b>名</b> 占座				_	祖分				•	畑		巌	
		· ·	• •	史				弘		,内			
			照			Ш			稲	垣	春	夫	
			治		吉			己	河	合	直	樹	
			春	紀	谷		直	樹					
国療鈴					•	津		要				-	
Duchenne 型筋ジスト										•••••	•••••	••••••	124
国立療		•						茂	渋	谷	信	治	
					盾環器和	•			-	村	時	緒	
Duchenne 型筋ジスト	ロフィ	r — 15	Ĕの ^	ベクト	ル心電図	351	心機能	能の相	関 …	•••••	•••••	••••••	· 125
国立療	養所西	京奈瓦	良病的	老	福	井		茂	渋	谷	信	治	
天理よ	ろづ村	目談京	<b>万病</b> 防	記小児行	盾環器科	4			田	村	時	緒	
Duchenne 型筋ジスト	ロフィ	7 一痘	Ĕの心	で 電図 の	と心機能	ŧ	•••••	•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•••••		•••••	126
国立療	養所西	东	東病院	ŧ	福	井		茂	渋	谷	信	治	
天理よ	ろづ札	目談所	<b>斤病</b> 防	小児和	盾環器科	‡			田	村	時	緒	
心尖拍動normalized v	reloci	ty R	こよる	進行的	生筋 ジス	ረ <b>ት</b> ፫	ワノ	ィー症	患児の	心機	能の評	平価	127
徳島大	学医学	部기	<b>小児科</b>	‡	宮	尾	益	英	湯	浅	安	人	
	中	津	忠	則	松	岡		優	植	田	秀	信	
Duchenne 型進行性筋	ジスト	07	7ィ-	症には	おける古	室星	きの居	引所異	常運動	につい	いて	•••••	130
新潟大	学脳研	<b>F究</b> 列	<b>「神経</b>	的科	椿		忠	雄	湯	浅	龍	彦	
国立新	舄療養	手所内	科										
	矢	沢	良	光	高	沢	直	之	宮	谷	信	行	
Duchenne 型進行性筋	ジスト	ロフ	7 1 -	症患者	皆の心音	図剤	俔						
一僧帽弁逸脱紅	定候群	を中	心心	:- ··		•••••	•••••	•••••	•••••		• • • • • •	•••••	140
国立療	養所東	埼王	病院	Ē	井	上		満	田	村	武	司	
					今	泉	順	吉	半	谷	満メ	の	
	Ш	本	邦	彦									

PMD (D型) の	)心電図異常	と側	彎の	関連性に	つい	て.	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	143
Ē	国立療養所含	3城和	院		板	原	克	哉					
. [	国立療養所西	多質	3病防	己	秋	Ш		巌					
筋ジス症における	、胸腔内圧	等の	変動	に関連す	る心	• 肺	機能	、の研究	第	Π報	•••	••••••	144
<b>[</b>	国立療養所丁	下志清	槟族	ž	飯	田	政	雄	原	田	健	司	
	高	宮	将	子	金	子	=	郎					
PMD患者の肺機	能に関する	一考	察		•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	145
. 5	国立療養所西	多質	買病院	₹ .	佐	藤		元	山	田		満	
·	五十	上嵐	俊	光	門	間	勝	弥	伊	藤	英	=	
筋ジストロフィー	症の心肺機	能障	害に	ついて									
一血液ガ	ス所見を中	心心	して	·			•••••	••••••	•••••	•••••	•••••		152
<u> </u>	国立療養所原	原病院	完		和	田	正	士	平	木	康	彦	
	佐久	₹木	千息	点子	伊	関	勝	彦	升	H	慶	Ξ	
	生	富	和	· 夫	小	出	俊	江	亀	尾		等	
DMD患者にみら	れる early	Moı	ning	cyanosi	is &	上 血 油	をガス	スの日内変	を動		••••		156
E	国立療養所西	5別7	5病	元	三言	与野	産	治	穴	井	孝	信	
	陳	野	吉	広	上	原	真理	里子					
臨床病態像の	解析												
Duchenne 型PM	ID保因者の	血清	ミオ	グロビン	値	••••			••••		••••		162
á	<b>名古屋大学</b> 第	<b>第</b>	内科		高	柳	哲	也	小县	谷	正	明	
	小县	谷	陽	子	祖乡	江	逸	郎					
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	ピン	′値の動態	(第	2 報	)		166
A	<b>熊本大学医学</b>	学部 第	第一卢	內科									
	徳	臣	晴上	七古	植	Щ	和	利	上	野		洋	
	,内	野		誠	出	H		透	安	藤	īE	幸	
種々の筋ジストロ	フィー症に	おけ	る血	清ミオグ	ם צ	ン値	の日	内変動	•••••	• • • • • •	•••••	•••••	167
	国立療養所針	<b>令鹿病</b>	有院		深	津		要	小	<b>長谷</b>	Œ	明	
	陸		重	雄	浅	野	武	_					
. 4	名古屋大学第	第一P	内科		高	柳	哲	也					
筋ジストロフィー	症における	血清	ミオ	グロビン	の日	内変	動	•••••	• • • • •	• • • • •	•••••		170
<u> </u>	国立療養所領	恵島 症	病院		宮	内	光	男	今	井	幸	Ξ	,
	色		£n	,	盐	++-	21	<b>.</b>	=	揷	唐	Wr.	

### 徳島大学医学部第一内科

岩	朝		勝	Ш	井	尚	臣					
筋ジストロフィー症の頭部:	コンi	Ľa-	- ター断層	<b>多撮</b> 界	<b>影</b>	₹ .	•••••		•••••	•••••		176
東京女子医科	大	学小り	<b>見科学教室</b>	Ē.				福	山	幸	夫	
大	澤	真才	卡子	中	田	恵久	久子	鈴	木	暘	子	
平	山	義	人	丸	Ш		博	宍	倉	啓	子	
斉	藤	加化	子									
筋ジストロフィー症のCT伯	象おる	よび値	雄液蛋白に	こつし	て		••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	• • • • •		••••••	183
国立療養所				岡	元		宏					
			努		武		明			_		
熊本大学第- 植		<sup>评</sup> 和	 Ætl		崎臣		一郎 七古	今	村	重	洋	
16 筋ジ症の病態評価一脳波・2					_			その2				
筋ジ症者のインピ-												189
国立療養所具	兵庫 ロ	中央紀	<b>房院</b>	笹	瀬	博	次	雨	森	良	幸	
吉	本	祥	生	岩	崎	順	治	ф	村	Œ	文	
小	・西	保	夫	藤	田	美科	口子					
DMD患者に於ける末梢神綿	圣の身	电套性	±					•••••		· • • • • •		197
国立療養所以	川棚茅	芽院		中	澤	良	夫					
-				森		健一	-郎	渋	谷	統	寿	
進行性筋ジストロフィー症に	ており	ナる.É	自律神経機	能一	一定量	配的自	自律神	#経機能	食査法	まによ	<b>さる</b>	
(第2報)	•••••	•••••	••••••	•••••	•••••	•••••	• • • • • •	••••••	•••••	• • • • • •	•••••	199
国立療養所	有九ヶ	州病院	<b>元</b>	乗	松	克	政	中	Ш	Œ	法	
中	島	洋	明	金	久	禎	秀					
鹿児島大学領	第三 P	内科		井	形	昭	弘					
Duchenne Muscular Dystr	ophy	にま	さける咬合	言氧合	子 ()	月口)	とそ	の病理学	<b>学的</b> 和	有態傷	₹ ······	204
国立療養所	5別8	守病防	え	三吉	野	産	治	菅		博	明	
新別府病院新	<b>方理</b> :			重	永	孝	治					
進行性筋ジストロフィー症息	ま者に	ており	する咬合形	態と	二口座	空機能	との	関連に関	目する	5		
累年的研究	• • • • • • •		••••••	•••••	• • • • • •			•••••	•••••	•••••	•••••	208
国療岩木病院	完			木	村		要					
岩手医科大学	学歯学	学部 雄	科矯正学	講座	Ĕ			石	Ш	富士	郎	
亀	谷	哲	也	Ξ	浦	廣	行	田	中		誠	
伊	藤		修	中	野	廣	_	八	木		實	
酒	井	百	重	近	野	茂	安	清	野	幸	男	

	大	沢	俊	明	本	田	和	雄	湯	山	幸	寛	
	久的	果田	誠	_	笹	尾	昌	子	鈴	木	尚	英	
	谷	本		淳	結	城	真理	里子					
Kugelberg —Weland	er 病患	者の	咀嚼	機能改	善に関	する	治療	用装置	の試作	:	•••••	•••••	212
国療	原病院												
	和	田	iΕ	士	升	Ħ	慶	Ξ	亀	尾		等	
広島	大学歯等	学部			小	林		誠	浜	田	泰	Ξ	
Duchenne 型筋ジス	トロフィ	一症	の筋	血流量	•••••	••••	• • • • • •		•••••	• • • • • •	• • • • • •	••••••	217
国立	療養所東	東埼3	E病®	完									
	井	上		満	石	原	傳	幸	吉	村	Œ	也	
慶応	大学神紀	圣内科	<b>¥</b>		田	中	耕ス	大郎					
進行性筋ジストロフ	ィー症患	者に	おけ	る自然	気胸の	発生	につ	いて	•••••		• • • • • •	•••••	220
国立	療養所針	<b>令鹿</b> 病	院		深	津		要	陸		重	雄	
	小县	<b>長谷</b>	Œ	明	上	松	治	儀					
名古	屋大学的	医学部	₿第-	一病理	橋	詰	良	夫					
進行性筋ジストロフ	ィー症	耳小	骨筋	の検討	•••••	••••	• • • • • •	•••••	•••••	•••••	•••••	••••••	224
国立	療養所原	京病院	<del></del>										
	和	田	Œ	士	升	田	慶	Ξ	岸	田	昭	憲	
広大	耳鼻科				原	H	康	夫					
筋ジストロフィー症し													
関する研究	••••••		•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	••••••	••••	• • • • • •	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•••••	• • • • • •	•••••	••••••	231
愛媛	大学医学	常部			野	島	元	雄	長	尾	秀	夫	
	貴	田	嘉		松	田		博					
Duchenne 型進行性類													
について ・								• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•••••	• • • • • •	• • • • • •	••••••	234
愛媛	大学医学	学部第	第2日	医化学	野	島	元	雄	奥	H	拓	道	
					澄	Ē	道	博	渡	辺		孟	
					濱	田		稔	岡		敬	三	
筋ジストロフィー症に	ておける	シア	ン代	謝 …	•••••	•••••	• • • • • •		•••••	• • • • •	•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	242
	島大学第					形		弘					. *
	水俣病研		マンク	<b>7</b> —	吉		義	弘					
도 <b>(주</b>	出す それ	岩陰			ı <del>tı</del>	良	洋	88					

筋ジストロフィ	-症における	る骨値	化謝	•••••				• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •				•••••	245
	国立療養所具	を庫に	中央症	院	笹	瀬	博	次	吉	本	祥	生	-
	岩	崎	順	治	<b>华</b>	窪	滋	樹	山	本	幸	男	
	神戸大第三P	内科			藤	田	拓	男	筒	泉	Æ	春	
	深	見	隆	則	今	井	康	雄	阿	部	多惠	京子	
筋ジストロフィ	一症患者に	おける	る尿中	ロジメチル	レアル	レギニ	ニンド	こついて	••••		•••••		246
	国立療養所	字多	野病防	₹	西	谷		裕	板	垣	泰	子	
	大阪市立大学	学児園	<b>童保</b> 優	ŧ	平	野	久美	<b>美子</b>	坂	本	吉	Œ	
進行性筋ジスト	ロフィー症に	ており	ナる Ε	3 リンパ類	形質	膜膜	こつし	いての研究	눈	•••••	•••••		249
	国立療養所担	長良和	病院		古	Ħ	富	久	桑	原	英	明	
	杉	本	春	夫	斉	藤	Œ	彦	田	П	徹	彦	
	山	田	重	昭									
進行性筋ジスト	ロフィー症和	ラ棟 (	ており	ける水痘卵	毒生	ミワク	<b>ァチ</b> ン	/接種 …			• • • • • •		251
	国立療養所力	(雲紀	<b></b>		篠	H		実	城			守·	
	黒	沢	洋										
	札幌医科大学	かり か	見科		熊	谷	卓	司	千	葉	靖	男	
myotonic dys	trophy の手動	协制征	卸的研	<b>f究</b>	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •			•••••			• • • • • •	•••••	256
	国立療養所有	育根系	<b>有院</b>		村	上	慶	郎	稲	永	光	幸	
筋緊張性ジスト	ロフィー症に	ており	ナる1	-gluta	myl	tra	nspe	tidase ··		•••••	• • • • • •		257
	国立赤坂療養	脈			岩	下		宏	石	本	進	士	
	安	徳	恭	演	村	岡	重	信	原	田	政	吉	
	塚	本	浩	介									
筋強直性ジスト	ロフィー症の	рфä	を型に	に関するの	啎	••••		• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		·····	• • • • • •	•••••	260
	国立療養所	公江和	芽院		中	島	敏	夫	加	藤	典	子	
	鳥取大学脳神	申経/	ト児科	4	竹	下	研	Ξ	H	中		薫	
筋強直性ジスト	ロフィー症の	D終	友睡即	民パターン	⁄ 及び	睡眠	民依有	7性ホルモ	シング	泌重	態		264
	弘前大学医学	学部第	第3卢	科	松	永	宗	雄	倉	橋	幸	造	
	成	田	祥	耕	小	森	哲	夫	柏	村	英	明	
	遠	藤	勝	実	武	部	和	夫					
Duchenne 型進	行性筋ジスト	٠ <u>-</u> -	フィー	-症患者に	対す	<sup>-</sup> るA	llop	urinol a	)投与	·効果	į		270
	国立療養所配	可别用	守病防	ŧ	三吉	野	産	治					
	熊本大学小児	科			玉	利	秀	夫	大	谷	宜	伸	
	#/\	ш		郎	£/1	♠		<b>≟</b> .£	杏	藤	<del>ታ</del>	<b>±</b>	

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)	• • • • • •	• • • • • •	• • • • •	•••••	275
	国立療養	所宮崎	東病院	完	林		栄	治	北	野	正二	郎	
	宮崎医科	大学			安	達		寛					
進行性筋ジスト	ロフィー	症患者へ	\の	「膵エキス	.」の	効果	(第	5報)	•••••	•••••	•••••		276
	国立療養	所川棚	病院										
		中 沢	良	夫	森		健-	一郎	渋	谷	統	寿	
ワーキングテ	ーマ	剖検例	の検	Ħ									
Duchenne 型お	よび先天	性筋 ジス	ストロ	フィー症	の育	髄前	角お	よび前根	につ	いて	の検	討 …	279
	国立療養	所下志	津病	完	飯	田	政	雄					
	国立療養	所東京	病院社	<b>神経内科</b>	粟	崎	博	司					
	東京大学	脳研神	経内和	4	高	津	成	美					
進行性筋ジスト	ロフィー	定におり	ける心	臓の病理	組織	学的	検索	(第2報	)	•••••	•••••	•••••	285
	愛知医科	大学附	属病院	完中央臨局	<b>卡検</b> 望	全部							
•		林		次									
進行性筋ジスト	ロフィー	の心理症	<b>有理所</b>	·見 ······	• • • • • •	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	••••••	294
	国立療養	所東埼	玉病	完									
		井 上		満	石	原	傳	幸	吉	村	E	也	
	北里大学	医学部	病理等	学教室	花	H	徹	野	高	山	俊	政	
•		古賀	平	太	西	山	保						
	川崎市立	川崎病	院病理	里 . 、	福	Ħ	純	也					
Duchenne 型進	行性筋ジ	ストロフ	フィー	症の刺激	導系	の病	理組	織学的研	究	•••••	•••••	•••••	297
	徳島大学	医学部	第一病	<b>有理学教</b> 望	Ē								
		桧 沢	_	夫	野	村	日日	夫					
先天性筋ジスト	ロフィー	定(福山	[型)	の二剖検	例	•••••	•••••	••••••	•••••	•••••	•••••		303
•	国立療養	所宇多!	野病院	元	西	谷		裕	板	垣	泰	子	
	京都大学	医学部	小児和	4	吉	岡	三息	原子					
	京都大学	病理学	教室		大	月		均		•	•		
	兵庫医科	大学精	神科		林		Ξ	郎					
先天性筋ジスト	ロフィー	定(福山	山型)	の三剖検	例								
一中枢	神経病変に	てついて	<b>5</b> —		• • • • • •	•••••	••••		•••••	•••••	••••		308
	国立療養	所八雲:	病院										
		10°F 1111		47	<del>let</del> :			<del></del>	-F-	177	π.	į,	

### 旭川医大第一病理

薜	田	昌	宏	佐	藤	利	宏	下	田	晶	久	
進行性筋ジストロフィー	症に	おける	る肺病変、	til	び消	化管	平滑	筋の変	Ľ			
―20剖検例の病	理組	織学的	内検索一	••••	· · · · · ·	•••••	• • • • • •		•••••	•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	313
徳島大学医	学部	第一種	<b>財理学教室</b>	Ē								
桧	沢	_	夫	伊	井	邦	雄	森	住		啓	
関連症例 Lipid storage myopat	hy の	一例	•	•••••			•••••			•••••		320
国立療養所	西别	府病院	完									
Ξ	吉野	産	治	中	村	宏	志	Ξ	池	輝	久	
若年型 Quadriceps Myo	path	у	•••••	• • • • •	• • • • •	• • • • • •	•••••	• • • • • • • • • •	•••••	•••••	•••••	326
国立武蔵援	養所	神経・	センター	真	野	行	生	春	原	経	彦	
杓	本		治	向	山	昌	邦	埜	中	征	哉	
Kugelberg -Welander	<sub>あとV</sub>	Verdn	ig –Hof	fmar	ni f	気の側	存し	た1家	系·	•••••	•••••	327
国立神経も	ンタ	_		向	山	昌	邦	春	原	経	彦	
真	野	`行	生	里	吉	営.	二郎					
国療西多質	病院	•		大	波		勇	無	江	昭	子	
Rigid spine 症候群と思	われ	る症	列	•••••	•••••	• • • • • •	• • • • • • •		•••••	•••••	•••••	328
東京女子医	科大	学小!	<b>尼科学教</b>	뤁				福	山	幸	夫	
म्	上山	義	人	鈴	木	暘	子	大	沢	真才	大子	
	<b>3 H</b>	恵	久子	小	Л	加力	子	宍	倉	啓	子	
<b>実験的研究</b> 筋ジストロフィー症に*		#- H+-1	増かせかる	<u>፡</u> ፡ ሱ/ ፲	II str							337
												301
国立療養所						淳		楠	瀬	恵	美	
大阪市立力	-					良	<b>*</b> *			正	道	
筋ジストロフィー症にお	-	<b>A</b> #						楠				338
助シストロフィー症に* 国立療養所												330
			元					馬	ŧΒ	88	峇	
大阪大学教			H.	_		-		χŧσ	场	1973	但	
」 培養ジストロフィーニワ			悟			元公托		T Drotos				
培養シストロフィーニリ Inhibitor の交	-											341
			-					紐			隆	041
国立療養所出軍大学的											-	
ルモハチロ	<b>√</b> + n1	ノーコグギ		1#	71	/444	76		711	$\sim$		

ジストロフィー筋成長と増殖に関する研究	•••••	• • • • •		•••••	• • • • •	• • • • •	•••••			345
広島大学医学部第三内科	鬼	頭	昭	三		糸	賀	叡	子	
岡 山 勁	井	上		亘					•	
ラット脳の筋芽細胞成長因子について		• • • • • •	•••••		•	••••	•••••	•••••	•••••	353
弘前大学医学部三内	松	永	宗	雄						
弘前大学医学部生化二										
畑 山 一 郎	北	原	明	夫		佐	藤	清	美	
筋ジストロフィーチキンの胸筋におけるCa <sup>2</sup>	+調節機	幾能の	研到	七 …	•••••	••••	•••••			358
愛媛大学医学部	野	島	元	雄				•		
愛媛大学医学部第2医化学	奥	田	拓	道		澄	H	道	博	
愛媛大学医学部衛生学	濱	田		稔						
大阪大学蛋白研蛋白代謝	永	井	克	也						

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

班長 祖父江 逸 郎

#### 1. 研究目標

筋ジストロフィー症(PMD)の成因についてはまだ明確にされておらず不明のままであり、 したがって治療についても見るべきものがない。しかしこれまでの多くの研究によって少しづつ でもその解明に近づきつつある。

成因解明の方法には様々のものがあるが、その中で当研究班では病態および遺伝疫学の面から 追求しようとするものであり、最新の手技を駆使し、厖大な症例を対象として、運動機能、心肺 機能、内分泌自律神経機能、免疫機能、ホメオスタージス、細胞膜機能、自然経過、遺伝生化学 など多くのテーマについて、巾広い立場から全体的総括的にとらえようとするものである。この ような方法によって得られた成果は成因の解明に役立つばかりでなく、臨床の実際面に適用して も有用なものも多く、その意義は大である。

#### Ⅱ 研究班の構成と班研究の経過、成果の概要

上記した研究目標を達成するために、本研究班では本年度も昨年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名により構成し、それぞれの分担研究課題、および共同研究テーマを中心に研究を進めることにした。全体の研究をより一層有機的に結びつけ、できるだけすぐれた成果をあげるように各研究分担者の連繋を密にする機会としてそれぞれの研究会を設定した。そのうちの一つとして本年度は「筋ジストロフィー症における機能障害の臨床評価」をテーマにしたワークショップを昭和55年7月12日(土)に名古屋で開催し多大の成果をおさめた。

このワークショップでは心肺機能、CPKなどの生化学的測定値、運動機能、ADL、平衡機能を中心とした神経筋の電気生理学的測定など種々の立場からPMDの担っている機能障害面をどのように臨床評価しうるかを検討したもので、できればこれらを総合して、機能障害テストとその表現の標準化をはかることを目的とした。この会合では次のような話題が提供された。

- 1. DMP症呼吸不全の臨床的研究(松尾宗祐)
- 2. Duchenne 型PMDのCPK動態(小長谷正明、河野慶三、高柳哲也、祖父江逸郎)
- 3. Duchenne 型における治療効果判定と血清CPK値(近藤喜代太郎)
- 4. 運動機能障害からみた評価に関して、とくに上肢、躯幹について(松家豊)
- 5. 効果判定のためのADL面からの検討についての基礎的問題(野島元雄)

- 6. 日常生活動作能力の自然経過とそれにもとづく評価法について (上田敏)
- 7. 平衡感覚検査成績よりみた筋ジストロフィー症およびその類縁疾患の病態評価について (雨森良幸)

全体的に総合評価しうるようにまとめることはなかなかむづかしく、さらに継続した研究を続けうることになった。

また各個研究およびプロジェクト研究の成果については、12月6日(土)、7日(日)の2日 間東京において行われた研究発表会において報告された。研究報告ではPMDの疫学的研究に関 するもの3、PMD患者における機能障害の進展過程に関するもの11、PMDの病理組織学的研 究に関するもの5、PMDの心肺機能に関するもの12、PMDの臨床病態像の解析に関するもの (治療中含む) 28、PMDの剖検を中心にしたもの7、PMDの関連疾患に関するもの4、実験 的研究6、でこのほかに疫学、進展過程、病理組織、心肺機能、臨床病態像、剖検などのプロジ ェクト研究、ワーキングテーマについての総括的報告が行われた。以上のように本研究班では大 体プロジェクトテーマ、ワーキングテーマの柱を中心にそれぞれの課題に関しより深く検討を進 めると共に、それらの各課題間の連繋をとりながら全体としての調和を保つように研究の展開を 行っている。これらの各プロジェクトおよびワーキングテーマの成果についてはそれぞれ各チー ム毎にまとめられているので、ここでは詳細にはふれない。遺伝疫学についてはその実態調査が 急がれており、すでにかなり正確な数字による成果が得られているが、さらに多くの対象例を中 心に全施設による検討が行われつつある。得られた成果は貴重なもので、PMDの実態を把握す る上に有用なものと考えられる。PMDの進展過程については運動機能、ADL、胸廓、脊柱変 形、CPK、ミオグロビンなどの生化学的検査値の変動などに関し分析が細かく行われており、 運動機能障害、上肢機能障害のステージ分類、評価法、などを検討し、調査用紙を作成し、巾広 い活動を開始している。病理組織学的研究では具体的なテーマをかかげて検討し、組織化学的所 見についてのまとめが行われた。

心肺機能では心電図、ベクトル心電図、心機能などの所見と、心臓の剖見所見との対比がなされかなりの相関があることが指摘された。心臓の電顕学的検索も行われ新しい知見が整理された。肺機能に関しても呼吸についての諸検査成績が細かく分析され、しかも臨床経過と対比し一定の傾向があることが明らかにされた。臨床病態像の解析では今年度も新しいテーマが沢山とり入れられ、CT所見、咬合異常、自然気胸の発生、耳小骨筋の異常、骨代謝異常、シアンなどの代謝異常、免疫機能の異常、睡眠中のGH分泌異常など種々の所見が指摘された。これらのことは臨床的取扱いの上にも注目すべき点であり、今後さらに検討を要する課題でもある。治療に関しては今年は昨年に引きつづき allopurinol の効果が検討され、また膵ェキスの効果も報告された。

薬剤による治療法に関し、全般的事項として臨床評価のとりあげ方などが問題にされた。剖検例についてはPMDの脊髄前根の所見、心臓所見がまとめられ、ことに刺戟伝導系の特殊心筋に

も病変がみられることが指摘された。今回、消化器病変の平滑筋細胞で好酸性の増加していることが報告され注目をひいた。

先天性筋ジストロフィー症の大脳所見が細かく検討され、神経細胞の変化や細胞構築の乱れなどが指摘された。PMD関連症例としては lipid storage myopathy や rigid spine 症候群など珍しい興味ある症例が報告され、また実験的研究では筋ジスマウスでタウリンの取り込みの促進、培養筋ジスチキン筋細胞の筋収縮蛋白の分析、筋ジスチキン胸筋のSR Ca 能動輸送機能の著しい低下など興味ある所見が得られた。

#### プロジェクトI

課題名:筋ジストロフィー症の疫学的研究

所 属:新潟大学脳研究所神経内科、国立南九州病院

分担研究者名:プロジェクトリーダー 椿 忠雄、乗松克政

共同(協力)研究者名:笠木重人、近藤喜代太郎、桑原英明、三吉野産治、森 一毅、向山昌邦中島洋明、安田徳一(ABC順)

我国の筋ジス対策は療育、リハビリを中心に高水準を保っているが、患家の悩みである「遺伝」への対応は充分でない。当プロジェクトではこの面への活用を考え、国療筋ジス施設の Duchenne 型症例を用いて実態、疫学、遺伝の問題を検討している。本研究は最終的には国療筋ジス全施設の全症例に拡大することが望ましいが、これに先立ち昨年度から予備調査を行った。

#### 1. 予備調査の結果

この点は昨年度の当班の研究業績集に報じられているが、その要点は、

- 1) 全施設に参加を呼びかけ、それに応じた7施設でチームを作り、その施設の Duchenne 型の資料を集めることになった。
- 2 設問方法、調査票の構成、調査手順、記載、回収などに関する技術的問題点を検討し、通 常の病歴記載のみを用い、最小限の負担で全施設調査の目的を達する方法を得た。
- 3 7施設に上記の資料のコピーを配布し、それぞれの分担研究課題を研究した。その成果は 昨年度の業績集にゆずるが、全施設に拡大して調査すべきものと、予備調査で一応の結論を 得たものとがあった。

#### 2. 国療筋ジス全施設の Duchenne 型家系資料の収集

昭和55年7月12日、ワークショップの席上、班長は本調査を全施設に拡大することとした。プロジェクトリーダーはこの結果を全施設に報告し、新規の分担研究課題を募り、また、予備調査チーム内で、種々の準備を進めた。

10月9日、予備調査チームは東京で会合し、つぎの各点を申し合わせた。

- このための調査票は極力簡略にし、病歴に通常記載されている範囲の事項に限って質問する。
- 2 症例報告を求める範囲は「過去10年分」とするが、これは昭和45年1月1日現在入所中だった患者とその後の新患者を合わせたものを指す。
- 3 記載手引きを製作する。
- 4 昭和56年2月末を目標に調査票を回収する。

#### 3. 次年度の方針

次年度は当班の最終年度なので、上記の資料の分析に加え、国療筋ジス施設における、本症の 遺伝に関する施策を充実させるための具体的問題を検討していきたい。

このために、上記の分析に基づいた学問的知見の他に、つぎの2課題を推進したい。

- 遺伝と遺伝相談についての家族の考え方の調査:この点には微妙な問題が多いので、画一的なアンケート調査ではなく、これまでの予備調査チームに参加している施設で、主治医が母親と面接した機会に「遺伝」をあまり強調しないように質問調査することにする。
- 2 全施設における「遺伝」の扱いの現状の把握:この問題の重要性が指摘され、全施設長の 諒解を得て、協力の得られる筋ジス担当医の御意見や、実際の扱いなどを調査することにし たい。

#### 4. 分担研究課題

当プロジェクトから派生する諸問題はつぎのように分担して、研究を進めているが、詳細は省 く。

実態(長良病院)、遺伝機構(南九州病院)、女子における発症(川棚病院)、保因者(新潟療養所)、疫学と集団遺伝学(松江病院)、双生児例(西別府病院)

#### プロジェクトエ

課題名:筋ジス患者における機能障害の進展過程に関する研究

所 属:東女医大小児科、名大第一内科

分担研究者名: 福山幸夫、高柳哲也

共同(協力)研究者名:野島元雄(愛媛大整形外科)、松家豊(国立徳島療養所)、上田敏(東 大リハビリ部)、湊治郎(福島整肢療護園)、井形昭弘(鹿大第三内科)、堀三津夫( 国寮刀根山病院) 本プロジェクトチームでは、患児の障害の実態とその経年的変化(自然歴)を把握し、合併症予防、機能障害進展過程の特徴づけを行なうことを目的とし、機能障害のより客観的、より簡易かつ正確な評価方法の検討を行ない、各施設共同研究用の調査用紙の作成に努めてきた。昭和55年度は、9月22日に検討会を開催し、運動機能障害・上肢機能障害のステージ分類、評価法、通過時間などに検討を加え、一応最終的な調査用紙を作成した(当日配布)。当面この用紙を用いて、本チームのメンバーの施設について調査を開始し、やく半年後に集計して再検討したのち他の祖父江班員にも配布して協力を求めたいと考えている。

この調査用紙が、従来厚生省国立療養所から配布されたものと大きく異る点は、機能障害度分類、およびADLである。

機能障害度分類については、以下の如く歩行可能期をより詳細に評価するために、障害度 I および II をそれぞれ a · b および a · b · c に細分した。また歩行不能後のステージを生活様式別に評価するようにした。病初期の機能障害度を詳細に評価することは、薬効評価の上からも重要なことと思われる。

#### 〔機能障害度分類〕

	I	階段昇降可能、手すり不要								
de.	I — a	手の介助なし								
步	I — b	手のひざおさえあり								
行	П	階段昇降可能、手すり要								
可.	II — a	片手手すり								
能	II — b	片手手すり・ひざ手								
	п — с	両手手すり								
期	Ш	   椅子からの起立可能								
	IV	歩行可能								
	v	四つ這い可能	v	車椅子上ADL独立						
步				(含移動動作)						
行	VI	四つ這い不能	VI.	車椅子上ADLに介助要						
不		いざり可能	,							
能	VII	坐位保持可能	VII	車椅子作動可なるも遅い。						
期				姿勢悪く、背部支持要						
	VIII	坐位保持不能	VIII	寝たきり、全介助						

ADLについては、上肢と、下肢・躯幹とに分け簡略し、計20項目に統合整理した。また各項目の評価は可・難・否の3段階で行なうことにした。すなわち従来の点数評価法では、各ADL項目の重みづけの点で問題があるので、これら各次目別に、年齢別、機能障害度別に評価を加えその妥当性を検討する予定である。

〔ADL評価項目〕

	上 肢	下 肢 • 躯 幹
1.	ズボン着脱	1. 走 る
2.	手拭しぼり	2. 片脚で立つ
3.	シャツ着脱	3. 床から立ち上る
4.	車椅子を5メートル以上とげる	4. 立上りに介助要
5.	車椅子の方向転換可能	5. 装具步行 a、長 b、短
6.	水の入ったコップを口までもってゆ	6. 起上って坐る
	<	
7.	顔を拭く	7. ベッドから車椅子へ移動
8.	歯を磨く	8. 車椅子をこぐ
9.	箸を使う・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	9. 寝返り
10.	字を書く	10. 頸の安定性あり

松家ら(国立徳島療養所)は、Duchenne 型患者の上肢運動機能障害の段階分類について詳細な研究を行なった。すなわち従来考察されていた3種の上肢機能運動障害度分類一すなわち Price 法(1965)、上田法(1969)、松家法(1976)—の各々を35例の Duchennc 型患者に重複施行し、分類法別に評価結果の一致・不一致性を検討したところ、3法間に基本的相異はなかったものの、上田法では段階7への移行が他の2法に比べて早期に生ずることが分った。

さらに松家は、類似あるいは重複をさけ、簡便かつ再現性があり、上肢のリーチと手指機能までとり入れた動作の新しい段階分類を作成した。これは肩、上腕、前腕一手指の各筋(群)の機能をよく反映するもので、9段階に分けたものである(詳細略)。

和田ら(国立療養所原病院)は、国立療養所の機能障害度分類(従来のもの-10段階方式)による機能障害の経年的推移、機能障害度と上肢ADL、下肢ADLの関係、さらに上肢ADL、下肢ADL、体幹機能の経年的推移について調査した。この結果、国立療養所の機能障害度分類は上肢および下肢のADLを良く示していることが分った。

松家ら(国立徳島療養所)は、徒手筋カテストの有用性と限界を指摘したのち、新しく考案したデジタル力量計を用いて握力測定を41例の Duchenne 型患者に行なった。その測定値は、若年者では13歳頃まで増加し、以後次第に低下する。年令と握力、障害度と握力、CPK値と握力

肺活量と握力は、それぞれ1%危険率にて相関々係が認められた。

福山ら(東女医大小児科)は先天型進行性筋ジストロフィー症59例の自然歴、とくに運動機能 障害度および関節拘縮、血清 C P K 値の経年的変化を明らかにした。

その他、古田ら(国療長良病院)、飯田ら(国療下志津病院)は、Duchenne 型患者の姿勢保持の客観的評価について詳細な研究を報告した。また脊髄変形の経時的変化について飯田ら(国療下志津病院)堀ら(国療刀根山病院)の研究があり、CPK活性の推移について、高柳ら(名大第三内科)の報告がなされた。また高沢ら(国療新潟病院)は、Duchenne 型患者の中に、急速に進行して青年期に死亡する例と、経過が緩慢で成人に達してもADLがかなり保たれる良性例があることを注目し、種々の特徴を比較検討した。

#### プロジェクトⅡ

課題名:筋ジストロフィー症の病理組織学的研究

所 属:徳島大学医学部第一病理学教室

分担研究者名: 桧澤一夫

共同(協力)研究者名:林 活次、向山昌邦、高柳哲也、篠田 実、和田正士、小清水忠夫 今年度も昨年に引き続いて下記の2つの主題について研究をすすめた。

# 1. 筋ジストロフィー症および類縁疾患の病型別組織像の相違と病型内組織像の均一性

三吉野産治班員(三池輝久、中村 宏)はDMDの早期に、いわゆる opaque 線維が高率に 見出され、過収縮をきたした変性状態であって、人工産物ではなく類縁他疾患との鑑別上重要な 所見であることを示した。

向山昌邦班員(春原経産、真野行生、里吉営二郎、大婆 勇、無江昭子)は Kugelberg - Welander 病と Werdnig - Hoffmann 病の併存した一家系を報告し、両疾患の近縁性を認めた。

真野行生班員(春原経彦、村木 治、向山昌邦、埜中征哉)は若年型 Quadriceps myopathy の2例を検討し、若年発症例は稀なタイプであり、病理組織像、筋電図とも主体は筋原性病変であることを示した。

川平稔班員(井上脩士、中里興文)はFSH型筋萎縮分布を示し、優性遺伝形式をとる神経原性筋萎縮症の一家系を報告、FSH型症候群の解明に新たな知見を加えた。

上記の各報告を通じて、各症例間の筋組織像の関連や異同について種々の討議が交され、今後 の検討に問題が残された。

#### 2. 心筋の変性

林活次班員(杉浦浩、花之内基夫)は心筋各部の瘢痕化の分布、重症度を定量化して検討し、 心筋線維化は側壁後側、後壁側壁側の外層から中間層にわたって強いことを示し、従来の観察結果に数量的客観性を与えた。しかし線維化の分布や密度は心尖側と基底側に有意の差がみられ、 心筋の構築、走行などの要因を加えて考慮する必要があるとしている。

井上満班員(石原傳幸、吉村正也、福田純也、花田徹野、高山俊政、西山保一)は、剖検心筋の電顕的観察を行い、変性は骨格筋におけると同様、横管系、小胞体つづいて筋原線維にみられるが、骨格筋にくらべてミトコンドリヤの著しい増加があることを報告した。

桧澤一夫班員(野村日出夫)はDMD患者の末梢刺激伝導系線維に、好酸性亢進、物質化、硝子様変性、膨化など骨格筋の変性に相当する所見がみられることを報告した。

心筋変性についてはすでに多くの研究がなされ、その症状や分布は概略が判明している。今年 度は病巣分布の定量的な観察、電子顕微鏡的観察が加えられた。しかしながら心筋変性の本態、 すなわち骨格筋ジストロフィー病変との関連や、ジストロフィー症以外の心筋症との相違につい ては今後の研究に残された問題である。なお心筋の変性は福山型筋ジストロフィー症にも高率で あることが剖検例の検討によって示唆されている。

#### 3.その他

上記の主題以外に次のような研究が各班員によって行われた。

乗松克政班員(中川正法、中島洋明、金久禎秀、納光弘、井形昭弘)は Hypothyroid myopathy 3例の検討を行い、グリコーゲン合成酵素、 Phosphorylase 活性、グリコーゲン量の減少など嫌気的解糖系の障害を示唆する所見を認めた。

井上満班員(石原傳幸、吉村正也、埜中征哉)は標隔膜の組織化学的検討を行って、DMD、 先天性筋ジストロフィー症、FSH筋ジストロフィー症、ALS、SPMA患者に core 様構造 を見出した。

桧澤班員(布村進作)は剖検時採取した骨格筋に組織化学的検討を加え、通常の病理解剖の死後時間以内ならば NADH-TR、Myosin AT Pase などによる線維型の識別は可能であり、生検にては観察し離い深部の骨格筋に応用し得ることを示した。

飯田政雄(村上俊一、栗崎博司、高津成美、高宮将子)は Wobbler mouse の頸髄前角細胞の異常は、細胞体の増大、核の縮少、細胞体内RNA減少であることを明らかにした。また先天型および Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊髄前角および前根に髄鞘形成の異常を見出した。

#### プロジェクト™

課題名:心肺機能に関する研究一総括報告

所 属:リーダー 国立療養所宮城病院

分担研究者名: 板原克哉

進行性筋ジストロフィー症の病態の進展は全身の骨格筋の変性に平行して運動能力の低下をきたし、末期には呼吸不全及び心不全徴候を呈して若くして死に至ることが最も普通な自然的予後とされてきた。

本年度は引続きてれらについての総合的且つ詳細な検討が続けられた。剖検時の心筋組織の線維化の程度から6群に分類した研究では、生前のベクトル心電図および標準肢誘導心電図所見と対比しつゝ、心筋の線維化が広汎な群で最大Tベクトルはより小さくなり、しかも位置的には前方へ偏位していた。最大QRSベクトルでみても右前方偏位は明らかであり、その大きさは正常もしくは減少していた。

本チーム結成以来の研究で、標準肢誘導およびベクトル心電図所見から得られた結論は、DM Pにおいては心電図上心筋に器質的および機能的異常を80%以上の高率に認め、なかでも心電気軸は右前方に偏位することが Duchenne 型の場合の心不全の特徴であり、ベクトルにおいてのT環の大きさ特に左方成分の減少が機能低下のパラメーターを表わすと考えてよかろう。

一方興味をひくのは筋緊張性ジストロフィー症の場合で、 Duchenne 型に比して刺激伝導系の障害所見がはるかに早期且つ重度に存在することが His 東心電図の結果でも証明された。 両症の成因もしくは病態進行過程のちがいを示唆するものである。

また心尖拍動図、超音波エコー図などを利用して、心前壁は勿論のこと側壁、後壁などの相互の運動、局所的な異常運動などの解析が昨年度に引続き行われた。そして駆出前期、駆出率など心電図からは得られないパラメーター、 $Max\ dA/dt/A$ など、また心電図T波の平低化とくにTV $_6$ 波高がパラメーターとして利用され得ることが示された。

Duchenne 型DMPでは右側彎が左側彎に比して約2倍も多いが、これに基づく胸廓異常(胸廓変形)と心電図異常との関連性は検討の結果著明ではなく、また僧帽弁逸脱症候群が多いという外国の報告が心音図で追試されたが、それ程多いものではないとの結果が出された。

呼吸不全に関しては、従来から活動をはじめていた呼吸不全共同研究班(国療11施設代表:国療川棚病院松尾宗祐)は、ワークショップ臨床評価「DMP症呼吸不全の臨床的研究」で述べられた。 その結論を要約すれば、154例のDuchenne 型DMPの男性例について2年間の連続追跡が行われた。成長期にある身体条件に筋萎縮が加わるという相反した過程が同一個体で起るため複雑化することは止むを得ないが、換気諸量のうち肺活量、MVVの低下を主体とする肺機能障害の経過は%VCの変動に最も集約的効果をみることができると結論している。

一方血液ガスは年代の進行、即ち病勢の進行と共に PaCO2が増加し、PaO2 が低下する肺

胞低換気の像を示す。これからみても肺胞低換気の指標となる PaCO<sub>2</sub> の変動に肺機能障害の 推移は集約できると考えられる。しかしながらこの検討は著者らの云う如く同一人を経年的に検 査した期間が2年間でしかないという批判は免れ得ない。今後の継続研究と検討が望まれる。

#### プロジェクトV

課題名:臨床病態像の解折

所 属:鹿大医学部第3内科 西别府病院

分担研究者名:井形昭弘、三吉野産治

共同(協力)研究者名:高柳哲也、徳臣晴比古、深津 要、宮内光男、福山幸夫、岡元 宏、

笹瀬博次、中沢良夫、乗松克政、三吉野産治、木村 要、和田正士、井上 満、

野島元雄、井形昭弘、西谷 裕、古田富久、篠田 実、村上慶郎、岩下 宏、中島敏夫 松永宗雄

昭和54年に引続き、第一線の臨床にたずさわる者にとっては、重要な進行性筋ジストロフィー および近縁疾患に関する病態像の解折が行われ、昨年と同様、A. 従来注目されていなかった新 しい症候、B. 従来注目されていなかった新しい治療のテーマで研究発表が行われた。

A. 従来注目されていなかった新しい症候血清ミオグロビンに関する報告が4題みられた。DMD保因者について検討し、CPKと運動負荷後のミオグロビンの測定を組合せる事によって保因者の検出精度が高まることが期待出来るとし、運動負荷による変動はCPKよりも動きが早くしかもより高く上昇すること、日内変動があり運動との関連がみられ、これは stage の軽い者に負の変動が大きく advanced の例ではより少なくなっている。疾患別ではFSH、MDではPMDより変動少なく、多発性筋炎におけるステロイド投与の効果は、ミオグロビンよりもCPKの方がより減少する。今後臨床上従来注目されていなかった酵素に匹適する応用が考えられる。主にPMDの頻部CT所見について2題の報告がありFCMD、OCMD、BMD、DM、L.G.FSHなどについて検討が加えられ、頭蓋骨の左右非対称、脳空拡大、くも膜下腔の拡大は、FCMD、OCMD、DMDの順で高率にみられ特に白質の Iow density はFCMDとOCMDのみに見られた。DMDでは透明中隔嚢胞を1例にまた大脳皮質溝の拡大を特徴とする所見があり、髄液ではアーグロブリンの減少を伴っていたと言う。CMDの白質における Iowdevrity は年令的な差は follow した側では見られなかったとし、これが demyelination と関係があるのか若年者に強く、年長になるにつれて成熟化するのかについては不明で、剖検側のつみ重ねが必要であろうと言う討議がなされた。

筋ジス患者の耳鼻科学的検討により、インピーダンスオジオメトリー法で耳小骨筋反射潜時の 左右差が大で、健康者との間に差がありこれが何等かの筋ジス患者の中枢の異常が関与している のではないかと言う。これは先に述べたDMDのCT所見の異常と合わせて、興味ある問題が提 起されたものと考えられる。

DMD患者の末梢神経における膜の機能を興奮性の面から検討し、誘発された一対の神経電位より絶対不応期および相対不応期をも正常者と比較し差がなかった。

自律機能については昨年に引き続き  $\alpha$  月 交感神経刺激剤を使用し、その tone Sensitivity を 算出し(田中法)同時に心拍出量と指尖脈波を記録し、DMDでは  $\alpha$  刺激剤に対する昇圧効果の 低下は、二次性の心拍出量低下が主要原因であると推定される報告があった。

咀嚼障害に関する報告がみられた、すなわち開咬のみられる患者の剖検側から病理組織学的に前側頭筋、咬筋、愕二腹筋の筋のジストロフィー性の変化は咬筋に著しく、ついで前側頭筋にみられ、愕二腹筋はほとんど変化がみられず筋電図学的検討においても咀嚼運動時に咬筋より側頭筋が優勢を示し、開口筋群と閉口筋群とのバランスでは閉口筋群が優勢であった。このバランスの不均衝が、本症患者に特有な愕形態、顔面形態の成立に関与しているであろうと言う新しい知見が報告された。またKーWにみられる開口に歯科学的に検討を加え、愕性因子によるよりも歯芽因子によるもので治療用の義歯を応用した1例の報告もあった。

水素クリアランス法による筋血流量測定結果について、昭和50年より継続されているが今回は ある程度進行した段階では残有筋関量の減少と共に単位重量あたりの筋血流量は増加してゆくよ うである。DMDにおける微少循環異常説に対する興味ある報告であった。

自然気胸の発生について54年度東埼玉の報告に続くものでDMD4例、L.G.型1例、計5例につき検討された結果、気胸の発症に伴う症状が軽微で経過の長い例に多く、しかも胸郭変形が比較的軽い例にみられると言う。そのうちの1剖検例でブラの存在が認められた。これについては追加報告があり、全国的なレベルでの症例の集積と、解析が今後も追求されて良い問題であろう。

本症の耳小骨筋の病理組織学的研究についてもこれ迄に引き続き研究されて来た。今回は聴力 検査で年長者ほど低音域に軽度の聴力損失が大きく、耳小骨反射の面では反射の起ちあがりは、 コントロールと著しい差はなかったが、もとのレベルに復帰するまでの時間の延長がみられる。 しかし病理組織学的所見では、他の部位の骨格筋と比較して軽微であったと言う。走査型電顕に よる観察の結果でもその変化の程度は軽かった。

本症に関する諸種の代謝異に注目した発表が5題みられ、本症が multisystemic な疾患としての多面性を有するもの(一次性か二次性かはおくとして)との考え方に立つような報告すなわち、ラット険経筋の purine nucleotide cycle のAMPからIMPへの反応を触媒するAMP ー diaminase 活性は、正常コントロールと差がなく、神経原性筋萎縮と筋原性筋萎縮とでは、その奉動が異なるものであろうとし、またDMD血清中存在する adenylate Kinase isozymeの aberrant form についての基礎的な研究の開発により、抗肝酵素抗体は肝酵素活性のみを特異的に阻害し、DMD血清や赤血球酵素活性はむしろ抗骨格筋酵素抗体により強く阻害され ab-

errant form は酵素化学的には肝型であるが、抗原性の点では骨格筋型であると推定され、またシアン代謝についても報告があり、本症とシアン、ALSとの間に正常コントロールと有意の差がなかったと言う。骨代謝につき、骨共振振動法による骨強度の測定 bone mineral analyser による骨鉱質量の測定、マイクロデンシトメトリーによる骨萎縮度の測定から骨の横軸発育不全と求心性の骨萎縮があり bone mineral content のかなりの低下が示された。尿中ジメチルアルギニンについての報告はDMDで正常者の最高値 1.4 以上の者が33%にみられたが、0.4~3.2 と巾、バラつきが多く、CPKとは逆相関し、腎機能などの他の要因が検討されつつある。いずれも今後更に追求してゆきたい本症の病態像解折へのテーマと考えられる。

本症の臨床的予後に関する問題としていわゆる感染予防特に院内流行の咀止について、水痘弱 毒性ワクチンにより水痘の流行咀止に十分な効果を認めた報告があった。

本症の類縁疾患として myotonic dystrophy に関する報告が4題みられた。まず体幹の左右の動きによって行うトラッキングで本症では gain phase のバラつきが正常人のそれと比らべて大きいと言う、血清 r - G P Tが検討され、A L S、 P M D で上昇しないにもかかわらず本症に上昇し、血液型に関する研究として遺伝学的に本症の遺伝子座位は血液型の分泌型座位と連鎖しており、山陰地区の6家系25名につき分泌型、非分泌型を調査し、疾患因子等による血液型分布の偏りはなかった。また健康な片親が非分泌系、病者の親が分泌型である場合、その子が非分泌型なら本症の遺伝子は持たないと推定、一部の家系では出生前診断も可能である。本症の睡眠パターンと睡眠依存性ホルモン分泌動態について、睡眠パターンはコントロールと差はなかったが、成長ホルモン分泌が不十分、またプロラクチン分泌も増加しない例があり、以上M D の病態像の本質的な多面性が新しい観点から追求された。

新しい治療に関するテーマに対しては、わずかに2題をみるだけであった。まずアロプリノールの効果について、2年間二重盲検法で投与を行い、血液生化学、筋ATP含量ADL(100点法)にて評価したが、非投与群と投与群との間に有意差はなく、効果は否定的であったと結論された。膵エキスについても、膵エキスの生物学的力価を強、弱二種類に分け、DMD、L.G.、FSH、女性DMDをA群・B群に分けADL、CPK、LDH、GOT、GPT、 Aldolase 尿のクレアチンをパラメーターにして評価したところ、A群よりB群の測定値の低下が一部認められたが、その他では有意差はなかった。治療に対しては本症DMDの疾患経過が慢性であることから進行に対する自然歴、二重育検法、対象としては3~4~5才の幼児期に使用し、評価法の吟味を行ない、最も適切なADLの検討、生化学的パラメーターの解釈、応用など効果判定のための適切妥当な方法が研究班の大きな今後に残された、しかも急を要するテーマである。

#### ワーキングテーマ

課題名:筋ジストロフィー症剖検例の検討

所 属:徳島大学医学部第一病理学教室

分担研究者名: 桧澤一夫

共同(協力)研究者名:林 活次, 湊 治郎

#### 1. 筋ジストロフィー症剖検例の登録

ここに掲げた登録票に基づいて班員所属の国立療養所を中心とした登録が行われることとなった。本票には臨床経過の概略と、剖検所見の重要事項を記載し、今後の集計検討の資料とする。 この試みは長く続けて後はじめて効果があげられると考える。

#### 2. 剖検例の検討

先天性筋ジストロフィー症(福山型)は昨年に続いて5例の報告がなされた。西谷裕班員(板垣泰子、吉岡三恵子、大月 均、林 三郎)は本症2例の骨格筋、心筋の変性を中心に篠田実班員(藤田昌宏、佐藤利宏、下田晶久、城守、永岡正人)は脳病変を中心に3例の報告を行った。本症にみられる脳の奇形と骨格筋の進行性の変性をめぐって討議がなされた。

桧澤一夫班員(伊井邦雄、森住 啓)は進行性筋ジストロフィー症の死因として頻度の高い吸呼機態不全の形態学的基礎をしらべる目的で肺の検索を行った。肺の弾性線維や平滑筋には有意な変性所見を見出せなかった。2次的な病変として循環障害、肺炎などが多かった。

	簱	ジ	ス	トロ	フ	ィ-	一五	定義	別検	登	録	票				登 番	録号					登 銭 年月日			
登施		Ł												_	Ī		設		_			1/31	- 1		
患	、 老	[	5.5 <i>t</i> 氏名				••••		•	男女	1		年	J.	]	日生	- 1	住所			B道 F県	区市郡		n 1	番地
	床病					•					1			診院		年年		 月 月		日日	病歴番号				
$\vdash$	往歷	+-			_								<u>.                                    </u>		1_				T :			↓ 	 (i)		
現病歷概要	步動起寝	が揺ること	性なる	伏始歩く不		才		オレ オレ	頁.	) 登 步 坐	は/ 行	7	「自	立 E	才		7	月頃) け頃、 け頃、							
	l	t į v	れん	ሪ 	有	Î :	無		I	Q		∄	こな	治	寮										
筋							躯	幹	筋			四月	支近	(位)	筋		, 	<b>遠位</b> 筋	<b>5</b>		顔	筋	その	の他	
萎縮			(初 亡	診) 時	专				34 34					3 4				2 3			+ -				
変						頸	椎		脑	椎		膄	椎		A	匈廊		腹部	;	ĮĮ.	肢拘	縮	仮性肌	艺大	
形		院		診) 時	ŧ																				
心電図		月	B	脈抖	專数		P		<b>実常</b>	異	!常	Q	波	S	T	偏位		Γ平但	下	V	1のF	R/S	その	他の	異常
肺機能	V	С		1	ml				14	摔						%	V	2		胸部		——— 年	月日日	<u> </u>	日)
ſШ	青C	ΡI	к	年月	日															X 線 像			}{		
値	推	Ŧ.	多	単位	<b>(</b> ]	E常	値	)														V		7	
内:	分泌	, 1	免疫	E学的	]																•				
そ	の他	の	<b>负</b> 查	成績	ŧ																				
筋		年	F	E	1 (			J	〈学	<b>,</b>	际	È	:	番)			年	月	Е	(		大学,	病院	1	番)
生																									
検							(						ĵ	筋)							(			ĵ	窈)

剖	検	所	見	部番	検号	(	病院	Ē, ;	大学)	4	剖 年月	検目日					資存	料施	保設		
剖檢診断					•										1						
外表				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·									列	三 医	I  				 体 重		<b>.</b>
所見 胸 腔	左右	胸 水			癒着			そ の 他	<u>.</u> )		腹腔	腹水			癒 -	+ -				_ そ の 他	kg
舌	肌		-	萎縮	+	· <u> </u>	その他			1	垂液腺										
心		8	肥大	+	_	拡張	+.	_	血栓	+	-		般 良	+	_	そ の 他	; }	ï			
肺	左右	8 8	浮 腫	++	_	出血	++	_ _	梗塞	+	-		肺炎	+		無気		<u>-</u>	-	そ の 他	
消化管	食道			胃			小腸			結腸				直腸							
肝		д		牌	-	8			月月	-		Я				腎			8		
下垂体		9		甲状肠	1	Я			副			8 8				性腺			-		
リン パ節																胸腺		-	8		
脳		д														脊髄				_	
病理組織	骨格筋・舌・横隔膜			•																	
学的	心筋									平滑筋	-  -								•		
所見	その他の										-		1	57% A	2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	1					
	他の臓器													金配記	录票 載者						

# 各 分 担 研 究 報 告

# プロジェクト 1

疫 学 的 研 究

### 鹿児島県におけるDuchenne型 筋ジストロフィー症の臨床疫学的研究

#### 国立療養所南九州病院

乗 松 克 政 中 島 洋 明 中 川 正 法 金 久 禎 秀 鹿児島大学医学部内科

納 光弘 井形昭弘

#### (目 的)

筋ジストロフィー症の本那の各地区における疫学調査は、1960年代を中心に福岡市(1958)  $^{1}$ 、新潟市(1958)  $^{2}$ 、和歌山市(1961)  $^{3}$ 、愛知県(1958  $^{4}$ 、1966  $^{3}$ )、名古屋市(1961) と相ついで報告がなされ、その間の有病率は  $2.7 \sim 3.5$  でありほぼ一定した値を示している。

本症が遺伝性疾患であることを考えると、本症の疫学調査の精度を高め、得られた資料を細く分析することは、遺伝性疾患としての病態像を明らかにする上で、あるいは遺伝相談を行う上で重要な意義があると考えられる。我々は、昭和48年度より毎年県下の筋ジストロフィー症の疫学調査を行い、その発掘調査が、ほぼ終了したと考えられるので、今回はDuchenne muscul ar dystrophy (DMD) についての調査結果を報告する。

#### 〔方 法〕

身体障害者手帳台帳、特別児童扶養手当台帳、県内主要病院カルテ調査、県医師会員へのアンケート調査、小、中学級担任へのアンケート調査、患者家族・保健婦・民生委員・区長・町内会長等からの遂時情報により得られた患者情報をもとに全例、外来診察、在宅訪問検診を行った。10昭和47年から昭和55年までの調査期間中、県内の一勢検診は昭和47~48年の2ケ年にわたり行った。死亡や転出は住民票、戸籍謄本を全例参照することにより確認した。小・中学級担任へのアンケート調査にもとづく学童検診は、昭和48年度に引き続いて、今回は昭和54年度に同様の方法5で行った。得られた資料より、有病率、分離比、突然変異率、女性例の頻度、地域変動、趨勢変動、平均死亡年令を調査し、従来報告された資料との比較を行った。

#### 〔結果〕

小・中学級担任へのアンケート調査結果では、県内8,047名の学級担任のうち7,843名(97.5%)より回答があり、その中より34名の患者情報を得た。この34名を全員診察し、可能な限りCPK測定、筋電図、筋生検を行った結果15名が筋肉疾患であり、その中で新規患者

は8名であった。その内訳は表1に示した。

なお congenital myopathy は今回の方法により発見されたもので、筋病理組織学的検索の結果、典型的な multicore disease の同胞3例であった。なおこの調査方法による筋肉疾患の発見率は79%(19例中15例)であり、4例がアンケート調査から漏れていた。このうち3例はすでに我々が今回の学童検診以前に診察しており、残り1例が学童検診以後に鹿児島大学病院を受診してDMDの診断を受けたものである。

DMDの疫学調査の推移をみると(表 2)、現在45例が生存中である。これをみると新規患者数と死亡患者数とのバランスがとれておらず後者が少い。昭和48年~55年のDMD患者を mapping すると図1の如くである。地域変動をみると、市部(12市)と郡部(離島の市部2市を含む)を比較すると前者は2.39、後者は2.66と大差はないが、鹿児島市のみでは、1.58と低値であった。離島のみ(熊毛郡、大島郡、西之表市、名瀬市)では、4.17と高値であった。

表1 アンケート調査をもとに発掘した患者 図1

	昭和48年	昭和54年
Duchenne muscular dystrophy	. 2	2 (3)
limb girdle dystrophy		(1)
Kugelberg-Welander disease	3	(3)
congenital myopathy		3 (3)
unclassified myopathy	3	3 (5)
·• ·	8	8 (15)

Duchenne muscular dystrophy in KAGOSHIMA
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-1980
1973-

表2 鹿児島県におけるDMDの疫学調査の推移

	新規患者	死 亡	実 数			
昭和50年	•		37			
51	1		38			
52	2	2	38			
53	4	3	39			
. 54	5	2	42			
55	5	2	45			

鹿児島県における有病率は 2.5 5 (昭和55年12月末日現在)、同胞発現率は 1 4.3 %、近親結婚率は 7.1 %で、すべてまた従兄結婚であった。一卵性双生児は一家系みられた。

分離比は、N: 同胞群数、T: 同胞総数、R: 患者総数とすると、 $\hat{p}=R-N/T-N$   $V\hat{p}=\hat{p}(1-\hat{p})/(T-H)$  より求められ、家系数45、同胞総数 126、男子同胞数 76、患者数 55 より分離比は  $0.3226\pm0.0840$  となる。 突然変異率は、X は男子のなかでの D M D の頻度、 f は D M D の相対増殖率とすると、 $\mu=\%$  (1-f) X'で求められる。 D M D の増殖力は O と考えられるので、 $\mu=\%$   $(1-50/218886)=76.1\times10^{-6}$  となる(表 3)。

なおDMDに類似した女性筋ジストロフィー症は 2 家系 3 例(注:迫ら  $^{\eta}$  の報告による family  $\blacksquare$ 、 $\mathbb{N}$  に該当する)あり、いづれも近親結婚を有し、遺伝型式は単劣性と考えられる。有病率は  $0.1.7 \times 1.0^{-5}$  で、伴性劣性と単劣性型の比は 2.1:1 となる。

DMDの有病率が近年どのように変化しているかは興味のあるところであるが、本那で今まで報告されたものをみると(表 4)大差はなく、多くは 3.0 前後であるが、鹿児島県の今回の成績は、最も低値である。新潟市(1958) と鹿児島市を比べると前者は 2.97、後者は 1.58 で  $X^2$  検定上有意差はないが、鹿児島は低い傾向を示している。昭和35年から昭和49年まで15年間に出生した DMDを 5 年毎に 0 才男子人口 1 0 万人当りの頻度でみてみると(表 5)、昭和40~44年をピークに最近 5 年間では減少傾向を示している。total では、頻度は  $2.8\times10^{-5}$  となり、Emery  $^{8}$  の集計による  $21.2\pm1.2$  Yasuda  $^{8}$  Kondo 21.7  $^{9}$  Takeshita 20.8  $^{9}$  に近似する。昭和55年10月 1 日国勢調査(該数)によると、鹿児島県男子数 39.294人で、DM Dの頻度は  $5.36\times10^{-5}$ 、日本男子数 57.593,0 74 人より推定される患者数は、3.088 人である。一方今回の調査から、死亡例のうち 10 例を存宅で死亡した群と筋ジストロフィー病棟に入院して死亡した群に分けて、そのlife span をみると、前者は、10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50 10.50

#### [考察]

今回我々が行った疫学調査は、主要病院カルテ調査以外に、各種の調査方法を駆使した事と、一勢検診のみでなく、年2回以上の一市もしくは2ヶ町村の全域調査や保健所を中心とした検診を、7年間にわたり行った点に従来の報告にない特徴がある。この結果精度の高い全県レベルの調査が得られた。この資料は、本那の推定患者数、趨勢変動や患者の予後調査を行う上で有用となる。小・中学級担任へのアンケート調査は、学童検診に有用であるが、その理由は、入学時にDMDの場合、確実に症状が出現していることと、普通学校もしくは養護学校の訪問教育を受けており、学童児は100%就学していることによる。

この調査では、DMDの学童児の80%が確実に発掘でき、かつ全国の調査も不可能でない点が注目される。今回の我々の調査では、幼児期のDMD特に昭和50年以降に出生したものが発掘されておらず、この点については、別な調査方法(幼稚園児の検診、3才児・乳児検診)が必要と

考えられる。

1960年代の一連の調査と我々の調査を比べてみると誤差の範囲内にしてもやや減少傾向を示しており、この点を少し掘り下げるために、有病率を変化させる要困を検討してみた。近年出産力が低下してきており、鹿児島県の特殊出生率は全国平均よりやや高い傾向にあるも、年々減少しており、出生数の減少は、DMD数の減少をきたすと考えられる。今回の調査では、0才男子10万人当りのDMDの発病率は、近年減少してきており、これがもし遇然によるものでなければ、出生率低下以外に何らかのDMD出生への抑制効果(例えばcarrier が出産を抑制している等)も加っていると推定される。また近親婚の著るしい減少がみられるが、これは単劣性型のDMDを減少させる。他方筋ジストロフィー病棟の開設により、入院患者の著るしい life span の延長がみられており、これは鹿児島県における疫学調査での新規患者数と死亡患者数の不均衡を生じた一つの原因となっており、この現象は、DMDの有病率を押し上げる効果をもっと考えられる。

勿論、一連の疫学調査の行われた1960年代には、筋ジストロフィー病棟は殆んど存在しない時代であった。このようにいくつかの因子が重さなりあった結果として減少傾向を示すものと思われるが、これが真の減少につながるのか、遇然によるものか、今後更に、全国資料による多数例の検索が必要と思われる。

#### 表3 鹿児島県のDMDの疫学調査

DMD患者数	4 5 名
家系数	4 2 家系
同 <b>胞</b> 発現	6家系(14.3%)
家系内発症	10家系(23.8%)
近 親 婚	3 家系 (7.1%)
有 病 率	2.5 5
死 亡 率	0. 1
近交係数	0.0014
分 離 比	$0.3\ 2\ 2\ 6\pm0.0\ 8\ 4\ 0$
突然変異率	$7.6.1 \times 1.0 - 6$

#### 〔ま と め〕

- 即 昭和47年より55年まで鹿児島県の筋ジストロフィー症の検診を行い、県下の全域調査を終了した。
- 2 我々の方法による学童検診は、DMD発掘調査として有用で、検出率79%と高率であった。
- 3 鹿児島県のDMDは現在45名で、有病率は2.55×10<sup>-5</sup>、突然変異率は76.1×10<sup>-6</sup>であった。女性例の有病率は0.17×10<sup>-5</sup>であった。

- 4 DMDの予後調査では、筋ジストロフィー病棟入院群が在宅群に比し、平均5年のlife span の延長がみられた。
- り DMD患者数の減少傾向がみられ、これには、複数の因子の関与が推定された。

表4	本郡(	本郡におけるDMDの有病率			
	福岡市	3.81*	(1958)		
	新潟市	2.97	(1958)		
	愛 知 県	3.20	(1958)		
	和歌山市	2.98	(1961)		
	破 年11月	2.70*	( 1966 )		

(1980)

\* LーG,FSHを含む

## 表5 鹿児島県におけるDMDの趨勢変動

2.55

鹿児島県

年 度	0 才男子人口	患者数	頻 度
S 35 ~ 39	86,072	19	22.1
S 40 ~ 44	69,101	19	27.5
S 45 ~ 49	63,713	12	18.8
total	218,886	50	22.8

### (対 献)

- 1) 宮崎 募:筋ジストロフィー症の疫学的、臨床的研究、福岡医学雑誌、54:1007、 昭和38年
- 2 大塚 顕:新潟市における数種の慢性神経疾患の疫学的研究、神経研究の進歩、8:903、 1964
- 3 荒木淑郎、祖父江逸郎:ミオパチー、神経疫学(黒岩義五郎、近藤喜代太郎編)、医学書院 東京、1976、P319より引用
- 4 梅村典裕:愛知県における神経一筋肉疾患の疫学的研究、名古屋医学、80:2039、1 959

- 5 納 光弘、有馬寛雄、川平 稔:学級担任アンケート調査による筋萎縮性疾患学童児の調査 第29回国立病院療養所総合医学会、昭和49年
- 6 Engel, A. G., Gomez, M.R. & Groover, R. V.: Multicore disease: A recently recognized congenital myopathy associated With multifocal degeneration of muscle fibers, Mayo Clin. Proc., 46:666, 1971.
- 7 迫 龍二、森 一毅、渋谷統寿、中沢良夫、辻畑光弘:若年女性の筋ジストロフィー症 5 家 系の遺伝的、臨床的考察、臨床神経、18:462、1978
- Alan, E. H. Emery,: Genetic considerations in the X-linked muscular dystrophies.

  In "Pathogenesis of Human Muscular Dystrophies" edited by Lewis, P. Rowland.

  Excerpta Medica, Amsterdam Oxford, 1977, P 42.
- 9 近藤喜代太郎: Duchenne 型筋ジストロフィー症の遺伝と日本における実態、神経研究の進歩、24:693、1980より引用
- 10 乗松克政、中島洋明、谷口博康、金久禎秀、納 光弘: 鹿児島県下 5 地区における進行性筋 萎縮症全域調査、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 P37、昭和54年

## SCEを指標としたPMD患者の染色体試験

#### 国立療養所西多賀病院

 佐藤
 元
 中川原 寛 一

 酒井京子

#### (目 的)

Progressive muscular dystrophy(以下PMDと略す)の遺伝型式は、常染色体優性遺伝(顔・肩・上腕型)、常染色体劣性遺伝(肢帯型)、伴性劣性遺伝( Duchenne type )に通常分けられている。

PMDの染色体での研究報告例として mosaic 10 20 30、 translocation 20 5 などあるが、PMD Duchenne type の成因に関する特徴的な染色体異常の報告例はいまだ見ない。我々はDNAの合成が主に細胞分裂時に起り、この時DNAの合成中に Thymidine の代りに構造上も極めてこれに類似している、5-Bromo 2 deoxy. uridine (以下 Brdu と略す)がDNAにのみ取り込まれるということに注目し、Sister Chromatid Exchange (以下SCEと略す) を指標とする染色体試験を行い、PMD、特に Duchenne type 患者とSCE頻度の関係について検討した。

#### 〔材料・方法〕

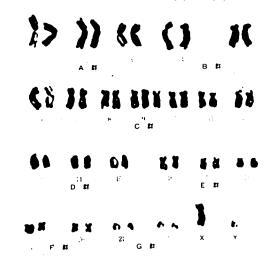
- 1) Brdu 作成に際して、溶解は Brdu の分解を起こさないようにするために、50℃以上の液温にならないようにした。 Brdu は粉末状態では光・温度に対して安定であるが、水溶液状態では不安定なので、Brdu 作成時にあたっては暗所で溶解し 0.2 μのミリポアメンブランフィルターで濾過滅菌した。
- 2 被験者は Duchenne type 患者 4 名で control として当施設職員20才代2名、30才代1名 40才代1名の計4名について実施した。
- 3 採血は空腹時にヘパリン採血を行ない、使用直前まで冷暗所に保存しておいた。(1~3時間)
- 4 培地はPPMI-1640 (GIBCO社製) Fetal bovin serum-20% (GIBCO社製)、PHA-M2% (DIFCO社製) の割合で調整したものを使用した。
- 9 培養方法は、採血した血液を培地 2mに対して、21G注射筒にて静かに10滴、滴下し、5% 炭酸ガス培養器で24時間培養後、 $30 \mu$ g/ml の BrdU 存在下で、さらに48時間培養し、二細胞周期を過ぎた metaphase の染色体上で染色分体間の乗り換えを分染しDNA上の傷害を定量的に観察する。なお、コルセミドの処理は採取する 2 時間前に $4 \mu$ g/ml のコルセミド液を $0.02 \sim 0.04 m$ l 加えた。

6 SCE分染は、標本を Flame dry で行った後、恒温室内で24時間乾燥した標本を80℃の I M・Na<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub> (pH 8.8) 中で 2~10分間処理後、十分に水洗(25℃~30℃) し、5 %ギムザ液( Sorensen buffer pH 6.8) で10分間染色する。水洗、乾燥後カバーグラスで封入した標本を100倍の対物レンズにより検鏡した。

#### 〔結果〕

1) 通常ギムザにおける染色分析

分裂中期像を $20\sim30$ ケの細胞について、染色体数異常を調べて記録し、デンバーおよびロンドン会議により取り決められた配列法にもとづいて相同染色体を番号順にならべ、異常がどのグループにあるかを調べた。多くの例は特に異常が認められなかったが、その中でPMD (Duchenne type) 患者、46XY/47XY+Comosaic が1例あったので図1.に示す。

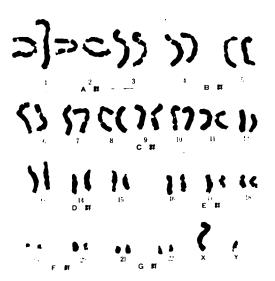


(図 1.) 通常ギムザ法 →
mosaic 46 X Y / 47 X Y + C
(47 X Y + C の例)

#### 2 染色体の分染法

染色体を濃淡の縞模様に染め分ける種々の分染法があるが、手技は簡単なトリプシンギムザム分染法 <sup>678</sup>を用いて調べているが、まだ異常例はない。図 2.に PMDの染色体に異常が見つからなかった1例を示す。

(図 2.) Gバンド法 → (46X Yの例)



3 SCE分染を指標とする染色体試験Duchenne type 患者のSCE分染による核型分析を行って、その結果を図3 a, 3 b, 3 c, 3 d に示した。

control として正常人のものを図4 a, 4b, 4c, 4dに示した。

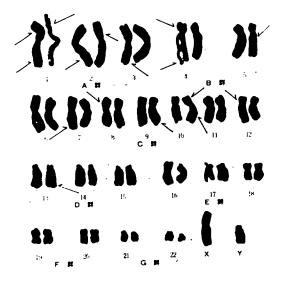
なお図4d,4bのSCE分染核型分析から、SCE切断個所の拡大を図5 a,5bに示した。

てれらのSCE数を4例について平均 すると Duchenne type 患者  $10.0\pm0.72$  cell で control  $8.8\pm0.98$  / cell となり、有異差と思われる成績 を得た。また、これら細胞のSCE出 現場所についても調べてみた。

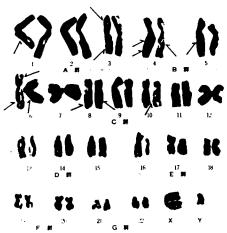
図 6 に示すように A群, B群, D群, E群, F群, G群は control と大差がなかった。しかし C群においては Duchenne type 患者の方が S C E 切断出現数が明らかに多く、興味ある成績を得た。



(図3a) PMD ( Duchenne type ) SCE分染 核型分析 (SCE数 8個例) G・E 9 old Female



(図3b) PMD ( Duchenne type ) SCE分染 核型分析 (SCE数 16個例) N•H 8 old Male



SCE分染 核型分析 (SCE数 13個例) K·Y 9 old Male

(図3c) PMD (Duchenne type) (図3d) PMD (Duchenne type) SCE分染 核型分析 (SCE数 15個例) N · K 11 old Male

(図4a) Control SCE分染 核型分析 (SCE数 14個例) M • S 34 old Male



Lusc 15 11 (1)

(図4b) Control SCE分染 核型分析 (SCE数 8個例) ← N•K 28 old male



th the beath by

(図4c) Control SCE分染 核型分析

> (SCE数 6個例) K • T 28 old Male

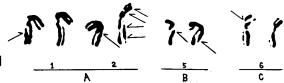
(図4d) Control SCE分染 核型分析

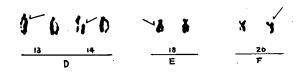
(SCE数 3個例)

E • S 44 old Male

(図5a)

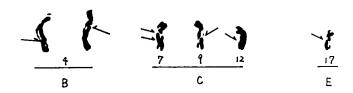
図4aのSCE切断部位の拡大図

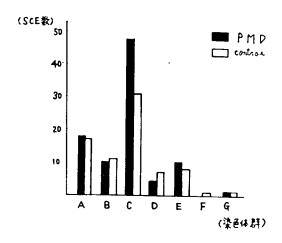




(図5b)

図4bのSCE切断部位の拡大図





(図 6.) S C E 切断出現場所

#### 〔考察〕

SCEの分染法には』Fluorescence-plus Gimsa method 2 Goto らの方法の蛍光色素と ギムザ液の併用、3 Korenberg. Freedlender 9 らの方法のようにギムザ液だけのものとが ある。同一検体をSCE分染法とバンド法との数種を同時に行なう場合に、比較的簡便に処理で きるなどの点から Korenberg. Freedlender らの方法にもとづいて行っている。 Brdu 存 在下の metaphase 染色体上で染色分体間の乗り換えを分染し、DNA上の傷害を定量的に観察 し Duchenne type 患者、control のSCE頻度を比較した結果、Duchenne type 10.0 ± 0.72 /cell、control 8.8 ± 0.98/cell となり、実験例は少ないが有意と思われる差を生じた。また SCE出現場所については、C群に多く見られるなど、SCE頻度と Duchenne type 患者の間 に何らかの関係があるように思われる。だが、例数の不足やSCE分染の機構についても Brdu のような塩基類似体は通常の塩基に比較して互変異性やイオン化を起こしやすいので、DNA鎖 中に取り込まれている状態においても、素材として細胞中に存在する場合に転移型突然変異を誘 発しやすいことなどから、SCE頻度が指標になり得ることについては言及できない。しかしな がら、SCE分染は染色体内DNA合成過程の解明、染色体分体交換等、細胞遺伝学的に興味深 い応用面があるほか、染色体構造の研究においても重要な問題を含んでいると思われる。今後S CE分染の例数を増やすと同時に、酵素染色などを含めて細胞遺伝学的な領域へ研究を進めてゆ きたいと思う。

#### 〔結 語〕

PMDの成因として、染色体に明らかな異常がまだ見い出されていないがSCEを指標として 染色体試験を行ない、PMD患者4例について定量的に検討し、SCE頻度で有意と思われる差 を認めた。またSCE出現場所ではC群に多く見られた。以上の点から Brdu 存在下で、細胞培 養を行うことによりその染色体に異常が明らかとなった。しかしてれは、突然変異率が高くなりおもにC群染色体に control より多い傾向に現われるのではないかとも思われた。またDNA合成中に Brdu が取り込まれていくことから、DNA複製時期に突然変異が起こりやすい状況があるのではないだろうかとも考える。

今後、さらに例数を重ねるとともに、細胞遺伝学的な実明が必要と考え、これがPMD成因の 解明の1つにつながる可能性もあると思われる。

#### (対 献)

- 1) Ferrier P, Bamatter F, Klein D. J Med Genet 2: 38 46 1965.
- 2 Berg G, Conte F. Neurology 24: 356 1974.
- 3 Gomez, M. R., Engel, A. G., Dewald G and Peterson, H. A., Neurology 27: 537 54 1 June 1977.
- 4 Lindenbaum, R.H., Clarke G, Patel C, Moncrieff M and Hughes, J.T., J Med Genet 16: 389 - 392 1979.
- So Canki Nina, Dutrillaux B, Tivadar Ivica., Ann. Genet, 22. n-1 35 39. 1979.
- 6 Wang, H. C. and Federoff, S, Nature New Biol, 235. 52 53 1972.
- 7) Seabright, M. Lancet 2: 931. 1971
- 8 Kato, H. and T. H. Yoshida Chromosoma 36. 272 280. 1975.
- 9 Korenberg, J.R., Freedlender F.F., Chromosoma 48, 355 360, 1974.

## 優性遺伝形式で、FSHの筋萎縮分布を 示す神経原性筋萎縮症の一家系

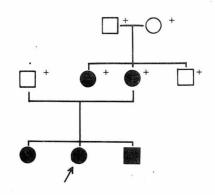
#### 国療沖縄病院

川 平 稔 井 上 脩 士 鹿児島大学第3内科 中里興文

#### (目 的)

今回われわれは、優性遺伝形式をとり、筋萎縮分布が顔面肩甲上腕型を示し、成人期に発症し た神経原性筋萎縮症の一家系を経験したので報告する。(図 1.)

(図1.)



#### 〔症 例)

症例 I (発端者) は54才の女性(国療沖病55 - 506)。主訴は、四肢運動障害で家系内に血 族結婚は認めない。既往歴としては、3年前に十二指腸潰瘍を指摘されている。現病歴として、 17年前から転倒傾向に気づき、このころより上肢挙上困難も自覚している。症状は進行性であり

現在、車椅子を使用している。入院時所見とし て、一般内科的に軽度貧血を認める以外に、特 記する所見はない。神経学的には、知能は正常 四肢深部反射は消失し、知覚障害は認めない。 眼輪筋、口輪筋の筋力低下があり、閉眼時軽度 の lagophthalmos を認める。構音障害は存在 するが口唇音の障害のみで嚥下障害は認めない。 舌には、fasciculation がみられるが萎縮は存 (写真 1.) Lagophthalmos を認める。

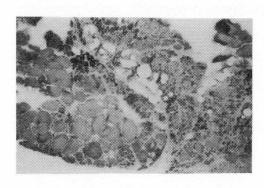


在しない。四肢においては近位筋優位の筋萎縮分布を示す。(写真1.)

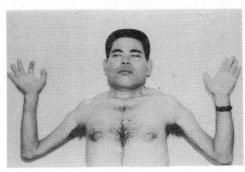
検査所見としてはCPK軽度上昇の他、末梢血、血液生化学において異常所見は認めない。 内分泌学的検査では50gGTTは正常反応を示し、尿中してOHCS、17KS、そしてT<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> も正常。心電図、胸部レ線も異常所見を認めない。筋電図においては定例2と同じく典型的な神 経原性変化を示した。右上腕二頭筋の生検では一部筋原性変化を混在する神経原性萎縮の所見を 示した。(写真2.)

症例 2 は、症例 1 の弟で47才男子。現病歴として 14.5 年前より上肢の脱力を認め、筋力低下が徐々に進行しているが、下肢の障害は自覚していない。又時期は不明であるが、閉眼が困難となっている。一般内科的には特記することはなく、神経学的には知能は正常で、眼輪筋口輪筋の筋力低下がみられ、閉眼時 lagophthalmos がみられる。口唇音の障害は認めるが嚥下障害は存在しない。筋萎縮は顔面筋以外では胸鎖乳突筋、肩甲筋群、三角筋、上腕二頭筋、三頭筋、腕枕骨筋において著明に認められるが、下肢においては認められず、筋力も正常である。本例は、典型的な顔面肩甲上腕型の筋萎縮分布を示すものである。(写真 3.)検査所見として C P K 軽度上昇を認めるのみで他に異常所見はなく、筋電図所見として三角筋筋球部において、典型的な神経原性変化を認めた。(写真 4.)

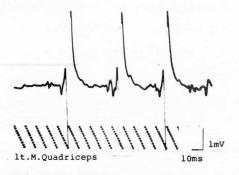
症例3は、症例1の姉で、57才。現病歴として4年前より階段昇降が因難となり、転倒傾向が出現している。1年前より上肢挙上困難も自覚しているが、症状は次第に増悪している。一般内科的には特記する所見はなく、神経学的には登はん性起立、動揺性歩行を認める。筋萎縮は肩甲上腕、大腿において軽度認めるのみで顔面筋障害は、みられない。すなわち、近位筋優位の筋萎縮を認め、いわゆる肢帯型筋萎縮を示すものである。検査所見では、CPKは軽度上昇し、筋電図では、先の2症例と同じく、神経原性変化を示した。



(写真 2.) 症例 1 の右上腕二頭筋生検 (HE染色 20X)



(写真3.) 症例2 三角筋に筋球を認める。



(写真 4.) 三角筋筋球部における筋電図



(写真 5.) 症例 3. 肢帯型筋萎縮を示し、顔面筋 障害は認めない。

家族歴において、上記3症例の母親も30才ごろより四肢筋力低下が出現し、60才で死亡するころには歩行不能となっていたとのことであるが、顔面筋障害の有無については不明である。更に母親の姉も四肢筋力低下がみられ、同様の経過をとったとのことであるが、詳細は不明である。

#### 〔考察〕

1956 年 Kugelberg と Welander は常染色体性劣性遺伝形式をとり、近位筋優位の筋萎縮を示す神経原性筋萎縮症の家系について検討し、これを新しい症患単位として報告したが、以来神経原性筋萎縮症として遺伝形式、発症年令、筋萎縮分布等で Kugelberg らの報告と幾分異なる症例の報告が多くなされており、これらの位置づけが、問題とされるようになった。これらの中で 1967 年 Fenichel らは優性遺伝形式をとり、筋萎縮分布が顔面肩甲上腕型を示す神経原性筋萎縮症のまれな家系について報告している。1976 年、古川らも同様の家系について報告し、神経原性筋萎縮における顔面筋障害については疾患の経過中に出現し得るものであり、初期には臨床的に認められなくとも、末期には出現する可能性があるから経過を追うことが必要とのべている。今回の、われわれの症例においては母親及びその姉においては、顔面筋障害の詳細については不明であるが、症例1および2においては顔面筋障害が比較的初期から認められ、特に第2例においては典型的な顔面肩甲上腕型の分布を示しているものである。第3例については、現在肢帯型の分布を示しているが、古川らのいうように経過によっては顔面筋障害が出現し得るものと考えられる。今後、本症家系について更に詳しい検索を行い、神経原性筋萎縮症における顔面肩甲上腕型筋萎縮の位置づけについて検討を行なうことが必要であると考える。

以上、優性遺伝形式をとり、顔面肩甲上腕型筋萎縮を示す神経原性筋萎縮症の一家系について 報告した。

#### (対 献)

1) Furukawa, T. & Toyokura, Y.: Chronic spinal muscular atrophy of facioscapulohumeral type. J. Med. Genet., 13: 285, 1976.

- 2 Fenichel, G. M., Emery, E. S. & Hunt, P.: Neurogenic atrophy simulating facioscapulohumeral dystrophy. Arch. Neurol., 17: 257, 1967.
- 3 Kugelberg, E. & Welander, L.: Heredofamilial juvenile atrophy simulating muscular dystrophy. Arch. Neurol. Psychiatry., 75: 500, 1956.
- 4 古川哲雄: 脊髄性進行性筋萎縮症の分類と Kugelberg Welander 病: 神経内科、12:319、1980.
- 5 古川哲雄:神経筋疾患における遺伝学的問題点 神経進歩 23: 1197, 1979.

## デュシャンヌ型筋ジストロフィー症児 出生時の親年令について

放射線医学総合研究所遺伝研究部 安 田 徳 一 新潟大学脳研究所神経内科 近藤 喜代太郎

#### (緒言)

ディシャンヌ型筋ジストロフィー症(以下DMDと省略する)はその大部分が伴性劣性の遺伝 障害で、その突然変異率も世代あたり10万配偶子あたり 6.3 と高く、我国でも約 2400 人の男児 がり病していると推定される。昭和54年度の報告でDMD遺伝子の突然変異率は男女に差のない ことを示した。今年度は親の年令の影響を調べ、昨年度の報告を確認し、DMD男児が 1 人っ子 の症例では家族歴の有無にかかわらず母年令が若いことを見出した。

#### (目 的)

DMDを用いて突然変異率への親年令の影響を調べたのは次の遺伝仮説を検討するためである。

- 1. 「突然変異は細胞分裂の際、遺伝子が正しく複製されないことによる」。
- 2. 「突然変異は細胞分裂にかかわりなく生ずる」。

仮説 1.が正しければ突然変異率に男女差がみられよう。これはヒトの配偶子形成における性差から、突然変異は父親の加令と共に増加し、母親年令には依存しないからである。仮説 2.が正し

ければ、突然変異に性差はみられないであろう。

#### (方 法)

昭和54年度報告に詳細を述べたので省略するが、昭和40年から昭和50年にかけて国立療養所に入所した514名のDMD男児発端者の出生時の両親の年令、両親出生時の祖父母年令を各人の生年月日を戸籍で調査することで確認した。

DMD発端者は一人っ子(Uniplex)、兄弟はあるが他にDMDがいない(Simplex)、兄弟にもDMDのいる(Multiplex)に分類される。さらに発端者の母方おじを中心として兄弟以外にDMDの有無を調べ、家族歴あり、なしを定めた。結局、発端者は Uniplex 出、simplex 出に分類される。(内の+は家族歴あり、一は家族歴なしを示す。

Uniplex (一)、Simplex (一)は「母に生じた突然変異に由来する」のか「母方祖父母か、その祖先に生じた突然変異に由来する」のかは区別できない。CPK活性の調査が普遍的になり、母親がヘテロ保因者かどうかが判別つくようになれば、この区別も出来よう。今回の調査資料には母親のCPK活性値が含まれていないので、このグループを「母親に生じた突然変異に由来する」可能性の高いものとして処理した。DMD児出生時の母の平均年令が一般集団のそれよりも高ければ、母年令が突然変異に影響をおよぼしていると考える。

Multiplex (一) は「DMDの母方祖父に生じた突然変異に由来する」のか「たまたま母方の家系に正常男子のみ出生したか、あるいはDMDの調査もれがあった」のかのどちらかである。 DMD出生時の母方祖父の年令の平均が、対照群としての Multiplex (+) のそれより高ければ「突然変異に細胞分裂が関与している」と云えよう。

#### 〔結果〕

DMD発端者出生時の両親の年令、親出生時の祖父母の年令の各平均値、標準誤差を示したのが表 1.である。

母年令の効果。 DMDを産んだ母親の平均年令は家族歴の有無にかかわらず Uniplex (26才) は Simplex (28 才)、 Multiplex (29 才) と有意に若い (P < 0.025)。 また Uniplex (一)、 Simplex (一) の母平均年令 27.73 ± 0.24 は昭和40年の日本全国平均 26.95 (厚生省人口動態統計、昭和50年、54頁) と有意な差はない。

母方祖父年令の効果。 Multiplex (+) の母出生時の祖父(母方祖父)の平均年令は33.75 ± 1.03 で、対照とみられる Multiplex (一) の母方祖父の平均年令34.39 ± 0.81 との間に有意な差はみられない。

MEANS AND STANDARD ERRORS OF AGES OF ASCENDANTS OF PROBANDS (表 1.)

				z	61	61	28	28	27	27	
	lex	y of DMD	+	Age at Birth	9.1	0.6 2.4	3.7	1.0 9.1	(1.31)	1.7	1.2
		History	<b>1</b>	z	175	175	82	82	81	82	
	Mı			Age at Birth	8.59	0.39)	4.3	0.8	33.93	20.0	9
		History of DMD	+	Z.	37	37	37	37	37	37	_
Family	Simplex			Age at Birth	5.	0.6	2.5	0.0	35.27	4.0	σ.
of Fa				Z	308	307	302	307	300	303	
Type o				Age at Birth	7.9	0.2	3.2	8.9	(0.37) 33.31	9.4	0.3
		Uniplex History of DMD	of	z	7	7	7	7	7	7	
	ıiplex			Age at Birth	0.9	0.0	$\frac{2.1}{1.7}$	2.5	(1.50) 41.00	5.4 6.4	3,3
				z	41	36	39	41	35	36	
ū	Ü,			Age at Birth	4.	.2	w. 4.	4· C.	(1.19) 33.94	.7.	⁻:
<u>l</u>	<u> </u>						ather	other	ather	other	
							Grandfather	Grandm	Grandf	Grandm	
					Mother	Father	Maternal	Maternal Grandmother	Paternal Grandfather	Paternal Grandmother	

N = Number of Sibships \* Standard error

#### (考 察)

以上の結果は、第2仮説「突然変異は細胞分裂に依存しない」に適合する。昨年度の報告で述べた「突然変異率に性差のない」という仮説とも矛盾しない。しかしDMDには常染色体劣性遺伝子によるものもあり、いわゆる遺伝的異質性がある。分子レベルでの遺伝子突然変異と表現型としてのDMDとの間の複雑な過程はほとんどわかっておらず、したがってこの調査結果から、突然変異と細胞分裂との間に関連がないとするのは早計であろう。統計的に有意な差が得られなかったということで一作業仮説を示すものと考えられる。

Uniplex (土) の母年令が平均して 2才若いのは母親の子供を産む意志が多分に関与しているようにも考えられる。

#### (ま と め)

DM D男児 514名を発端者として、出生時の両親の年令及び親出生時の祖父母の年令を調べた。 これより「突然変異率に男女差がない」という仮説と矛盾しない結果を得た。

一人っ子DMDの出生時母年令が若干若いことが見出されたが、これは母親の子供を産む意志が関与しているものと思われる。

#### (域 文)

- 1. 厚生省 人口動態統計(昭和50年)
- 2. 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の統計遺伝学・疫学手法の研究 「昭和54年度筋ジストロフィー症の臨床態および疫学的研究」研究成果報告書

# プロジェクト 2 機能障害の進展過程に関 する研究

## 先天型筋ジストロフィー症の自然歴

#### 東京女子医科大学小児科学教室

福山幸夫 大澤真木子

足 立 未加子 中 田 恵久子

鈴 木 陽 子 平 山 義 人

#### (目 的)

今世紀初めHoward により先天型筋ジストロフィー症(以下CMD)という名称が使われはじめていらい、多くの例がCMDとして報告されている。しかしその疾患概念に疑問をもつ学者もあり、とくに「進行性か否か」という点が問題とされている。本邦では「顔面筋罹患、知能障害、関節拘縮を伴うcerebromuscular dystrophyともいうべきCMD(以下FCMDと略)」の存在が提唱され、以来数多く報告され、その疾患の独立性は疑う余地がない。

FCMDの患者は、1歳前後では筋力低下、筋緊張低下は著明だが、顔面筋罹患や筋萎縮は余り明瞭ではなく、加齢とともに顔面筋罹患、筋萎縮、関節拘縮が著明となり、臨床的には病像が年齢とともに変化する。しかしその自然歴についての客観的データーの報告はまだない。現時点でFCMDの自然歴を明らかにしておくことは、今後治療の開発をすすめる上で、本症が進行性か否かと考える上で、そしてCMDの亜型分類を行う上での基礎資料として重要と考え、報告する。

#### (対 · 象)

東京女子医大小児科を昭和46年1月から55年10月までに受診したFCMD48例(症例1~48)、 非典型例(以下OCMD)11例(症例a~k)である。

#### 〔結果〕

1. 体重の加齢による変化(図1)

#### a, FCMD

3歳頃までは健康児の体重増加カーブと余り差がないが、3歳以後体重は横ばい傾向を示し、 とくに女児でこの傾向は明瞭であった。

#### b. OCMD

OCMDは臨床的にもheterogeneous なものを含んでいると思われるが、体重の面からみると、FCMDと同様に4歳以後体重増加をみない例と、ある程度正常児に近い増加カーブを示す例があった。

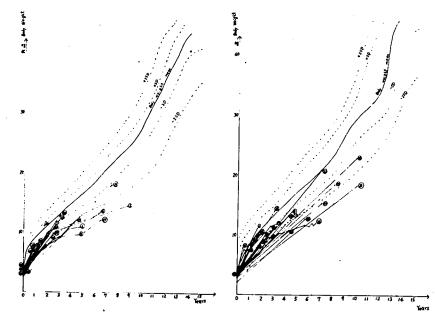
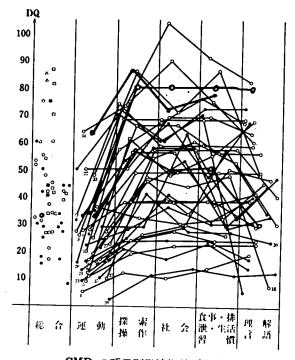


図1 FCMDにおける体重の経年的変化、a、女児 b、男児

## 2. 知的発育(図2、3):



CMD の項目別発達指数(津守稲毛式)

図 2

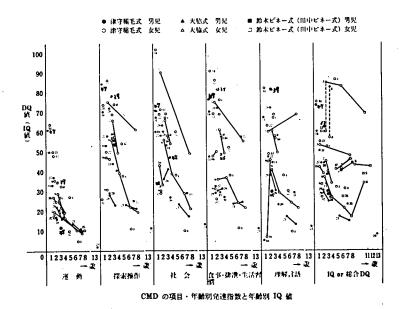
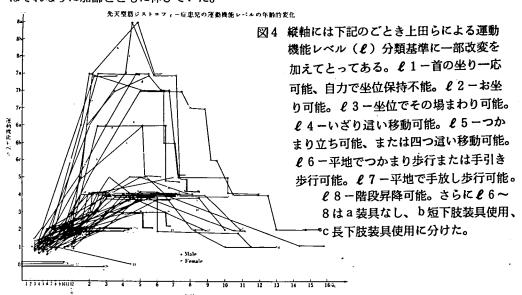


図3 1~48はFCMD、a~kはOCMD

FCMDでは知能障害は必発で、津守、稲毛式発達テストの結果を項目別にみると、特に運動、 理解、言語(特に表出言語)の分野で低値を示す症例が多くみられた。

発達指数 (DQ) ないし知能指数 (IQ) の経年的変化をみると、3 歳未満では50以上の値を示す例もあるが、以後はFCMDのIQ (DQ) は1例を除き全例50以下である。全体にIQ (DQ) 値としては低下傾向を示していたが、社会性と食事・生活・習慣、理解・言語の分野では上昇傾向を示す例もあった。またDQ (IQ) 値としては低下していても、個々の例についてはそれなりに加齢とともに伸びていた。



### 3. 運動機能の加齢による変化(図4)

a、FCMD(症例1~48)定類は4カ月末~12カ月、独座保持は8カ月~3歳、いざり這いは1歳半~6歳までに、四つ這いは3歳~6歳までに可能となり、以後加齢とともに機能レベルが低下していた。FCMDの中には、定類もない症例があるが、多くの例は徐々に機能を獲得し、2歳~8歳時に患児なりの最高運動機能(「いざり」または「四つ這い」)を呈していた。8歳を過ぎると運動能力は徐々に低下しはじめ、それ以後により高度の運動機能を獲得する例はなかった。

#### b、OCMD (症例a~k)

一方OCMDでは、2歳までに「四つ這い」が可能、もしくは3歳までに「つたい歩き」が可能となっており、7例は一定期間装具なしで独歩可能( $\ell-7$  a以上)となったが、6歳頃より急速運動機能が低下し歩行不能となった。

## 4. 関節拘縮の加齢による変化(図5)

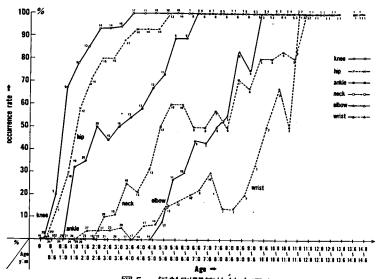


図5 年齡別関節拘縮出現率

各年齢群別に、各関節拘縮の出現率 (%) をあらわした。各ポイントにおける数は、該当年齢にその関節拘縮の有無をチェックし得た患者数である。

図5に、FCMD48例の各年齢別にみた各関節拘縮出現率を示した。拘縮は下肢の方が上肢より早く出現し、近位関節により早い傾向があった。足関節と手関節は幼少時には過屈曲性を示す傾向にあったが、足関節は6歳までに、手関節は11歳までに全例に拘縮が出現していた。肩関節はloose shoulderを示し、拘縮は1例にも認めなかった。

OCMDは heterogeneous なものを含むので関節拘縮の出現も一様ではなかったが、「一定期間独歩可能なOCMDで、著明な仮性肥大を伴う例」では、足関節の内反足が先行し歩行不能となり、その後膝・股関節の拘縮が出現する傾向があった(図6)。



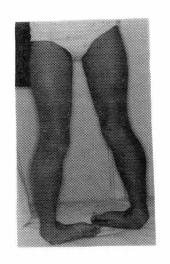


図 6 沼〇直〇例歳女児 一定期間歩行可能であり、著明な仮性肥大を伴っていたOCMDの一 亜型、 a 顔貌(頬筋の仮性肥大); b 下肢(内反足が著明なため歩行不能、下腿・大腿にも仮性 肥大著明)

## 5. 血清 C P K 値の加齢による変化 (図7)

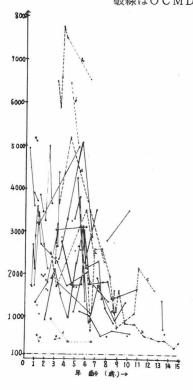
新生児期から追跡し得た症例が無いので、いつの 時点で最高値を示すか不明であるが、FCMDでは、 運動機能低下がおこる6歳以後には低下する傾向が あった。

OCMDではFCMDに比し低値を示す例もあるが、前述の「仮性肥大著明な歩行可能例」では(図7:d,h,j)、高い傾向にあった。

#### 〔考 察〕

FCMDは、「顔面筋罹患、知能障害、関節拘縮を伴うcerebromuscular dystrophy)ともいうべき疾患」であり、福山らがその原著で予言した通り、脳に著明な奇形性病変が存在することが明瞭となった。この奇形性病変が注目を浴び、中には「本症は一奇形性疾患であり、生下時にはすでに病像が完成しており"進行性疾患"ではないであろう」という意見も聞かれる。実際患者の運動機能は発達に応じて生後より6~8歳頃まではむしろ改善傾向にあり、決

図7 CMDの年齢別血清CPK値 (NADPH法、正常100mu /ml以下)実線はFCMD、 破線はOCMD



して臨床的な病像は"進行性"とは見えない。その後は運動機能は低下傾向を示すが、患者の最高運動機能は「いざり」ないし「四つ這い」であるので、Duchenne 型筋ジストロフィー症(D型)のように進行は目立たない。しかしながら、D型でも新生児期から血清CPK値は高値であり、この時点ですでに発病していると思われるが、その進行のスピードと運動発達のスピードの相対的関係の結果、ほぼ正常に運動が発達しているようにみうけられる。本症に熟知した人が注意深く観察すれば1歳未満でも診断はつくといわれるし、また事実処女歩行が遅れる例は多く、「走る」、「跳ぶ」などの能力は獲得しないまま、6歳頃より明らかな運動機能低下が起こりはじめる。また10歳を過ぎると血清CPK値はどんどん低下する。

FCMDで一時的に運動機能が上昇するのも、このD型の場合と同様と考えられる。ただFCMDでは生下時にすでにおこっている筋肉の破壊がD型より著明であるため、正常児との差がより目立ち、乳児期早期より発病していることが明らかである。そしてその後運動機能の改善があるので、「病像が一見進行性でない時期があるのは、進行性疾患としてはおかしい」と考えられるであろう。FCMDでも運動神経等の発達が大体終了したと思われる7、8歳には、より高度の運動機能の獲得はみられず低下する一方である。また個々の筋肉の筋力低下の進行は6歳頃より目立ちはじめ、血清CPK値もこの頃より低下傾向を示す。このことはD型におけると同様、もはやCPKが漏出する筋組織が少くなったことを意味すると思われる。以上よりFCMDの筋病変は進行性であろうと推測する。

D型ではある年齢以後るい痩を示す症例よりも肥満傾向にある症例の方が運動機能の予後が良い傾向にあるという報告があり、FCMDでも多少その傾向がみられたが、例数が少く結論的なことは言えない。

著者らは<sup>3)</sup>以前、CMDの中には、FCMDの他に、次の3つの亜型があることを提唱した。

A型: 1)知能障害が全くない、2筋力低下が強く独立歩行は不能、3仮性肥大が全くない。

B型: 1)知能障害はかなりあるが、典型例よりはやや軽症、2歩行可能、3仮性肥大はない

C型: 1)知能障害は軽い、2筋力低下が軽く歩行可能、3仮性肥大が下腿筋のみならず、上腕筋、大腿筋、顔面筋などに認められ、その程度が強い。

今回の研究で、A型ではCPK値がFCMDより低値であること、C型では関節拘縮の出現の仕方が異ること、CPK値がFCMDより高値であることが明らかになり、この2型がCMDの亜型であろうことを再確認した。東大病院から報告 (4)5)6)されているKF例もこの群に属すると考えられる。

#### (ま と め)

- 1. CMDの体重、知能、運動機能、関節拘縮、血清CPK値の加齢による変化を示した。その結果本症の筋症状は進行性であると考えた。
  - 2. 本邦のCMDの中には、FCMDの他に次の2亜型があることを確認した。』FCMDに

比し、仮性肥大著明、CPK高値、歩行可能期があり知能やや良好な型、2筋力低下は著明だが、知能正常、CPKやや低値な型、である。

#### (场 文)

- 1) Fukuyama, Y., et al: A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen cases. Pediatria Universitatis Tokyo, 4:5, 1960.
- 2) Kamoshita, S., et al: Congenital muscular dystrophy as a disease of central nervous system. Arch. Neurol., 33: 513, 1976.
- 3)福山幸夫,他: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、沖中重雄(編)筋ジストロフィー症の病因に関する研究、昭和50年度円究報告書、1976年3月 P 126~129。
- 4) 菊地延子: いわゆる非定型タイプの先天性筋異栄養症児の歩行不能になるまでの過程-2例のケースの検討より、理学療法と作業療法 8:749, 1974.
- 5) 上田敏、他: 先天性筋ジストロフィー症(福山型)のリハビリテーション-50例についての 臨床分析、総合リハビリテーション、3:51, 1975.
- 6) 瀬川昌也: 先天性筋ジストロフィー症. 神経進歩. 20:68, 1976.

筋ジストロフィー症患者の機能障害の経年的推移および機能障害度(国療方式)とADLの関係について

#### 国立療養所原病院

和 田 正 士 畑 野 栄 治

平木康彦 亀尾 等

升田慶三

広島大学整形外科

安達長夫

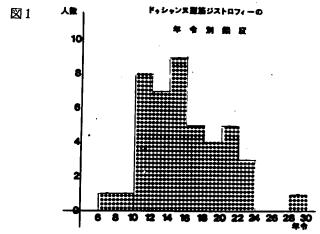
#### (目 的)

進行性筋ジストロフィー症Duchenne 型の分類法にはSwinyard 法、Vignos 法、Ruskー

Deaver 法、厚生省基準によるものなどがあり研究者の好みにより様々な分類法が用いられている。我が国においては日本的生活様式に適した上田の障害度分類が使用されることが多いが、今回私達は国立療養所の機能障害分類(10段階)を用いて機能障害の経年的推移また機能障害度とADLの関係について検討した。なお現在、厚生省基準による障害度分類(上田)についての検討も行なっている。

#### 〔方 法〕

国立療養所に入院中のDuchenne 型ジストロフィー症の患児44名の機能障害、ADLの経年的推移及び機能障害度と上肢、下肢、体幹のADLの関係について追究した。調査時の患児の年令は図1に示す如く10才から15才が最も多く全体の約55%を占めており、平均年令は14.9 才となる。

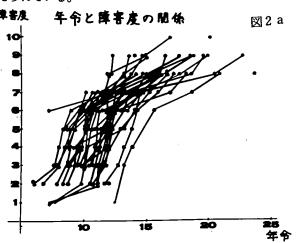


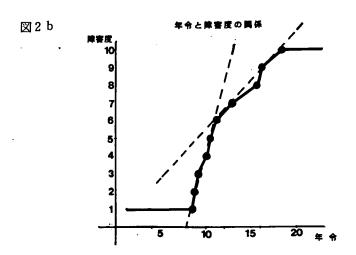
観察期間は最短 4 ケ月、最長 13 年 6 ケ月、平均 5 年 6 ケ月である。尚、ADL評価には厚生省筋ジストロフィー症研究班のものを使用した。すなわち ADLは 25 項目からなり、それぞれの項目は可能性の程度に応じて 0 ~ 4 点が与えられている。

ADLのうちわけは体幹が7項目 28点、上肢が5項目20点、下肢が 13項目52点で合計100点となる。

#### 〔結果〕

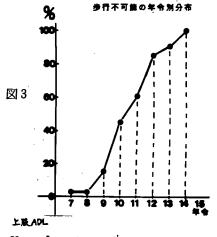
各症例ごとに障害度の経年的推移についてみるとおよそ8才から14才にかけて急速に進展していることがわかる(図2a)。次に図2bのごとく、障害度ごとに平均年令をとると、8.4才から11.3才





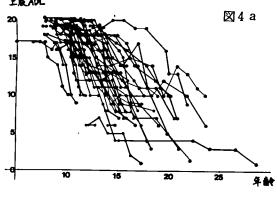
にかけて急に進展しており、障害度は2から6に移行している。13才以後は緩徐な進展を示し、18.5才で障害度10に達して全介助の状態になっている。

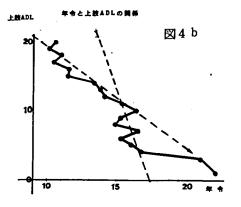
障害段階が6以上すなわち歩行不可能の患児の割合を年令別にみると9才で15%、10才で45%、11才で61%、12才で85%、14才で全患児が歩行不能になっている。特に9才から10才の間で歩行不能になるものが多いことがわかる(図3)。



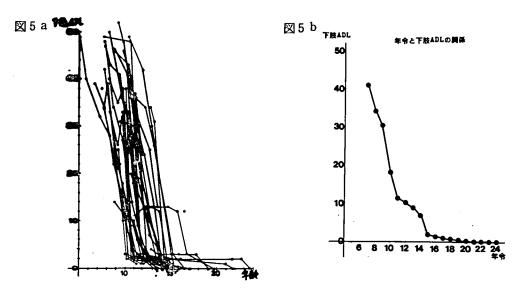
ADLの中の上肢ADLの経年的推移について みると、各症例によりばらつきがあるもののおよ そ10才から17才にかけて著しく低下している

(図4 a)。 年令ごとの平均上肢ADLをみると、14才から17才にかけて特に低下が顕著であり、17才から21才にかけては点数が低いもののほぼ平衝状態を保っていることがわかる(図4 b)。

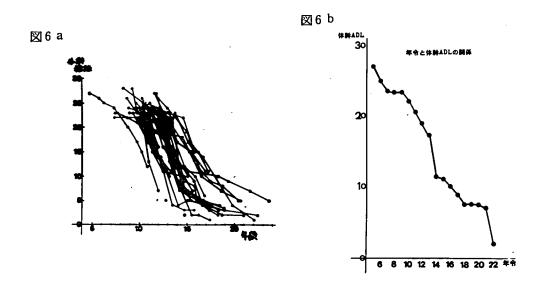




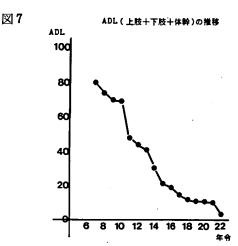
下肢 ADL の点数を経年的にみると 9 才から14 才にかけて特に減少が著明であり15 才以降では 殆どの症例が 4 点以内である(図 5 a)。図 5 b は年令ごとに下肢 ADL の平均点数をとったグラフである。点数の低下は 7 才から11 才にかけては急で、11 才から15 才にかけては比較的に緩徐である。そして15 才以降の ADL の点数は殆ど 0 点である。



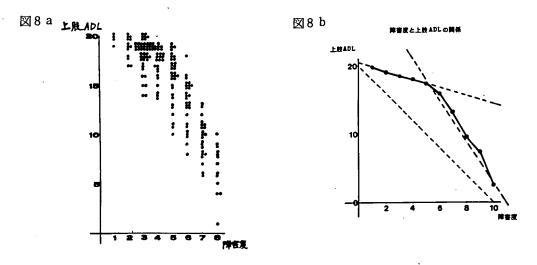
体幹機能のADLの点数は13、14才において特に著明に低下している(図 6)。



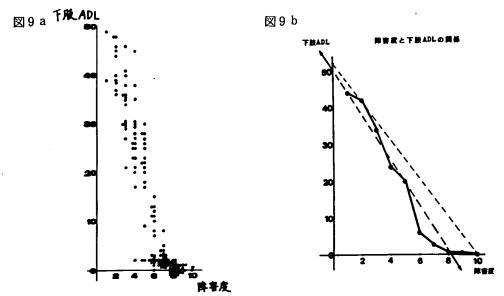
上肢、下肢、体幹の全ての機能を含む全ADLの経年的推移についてみるとほぼ年令に相関して低下していることがわかる。11才で約50%、15才で約20%、19才で約10%のADLが残っている(図7)。



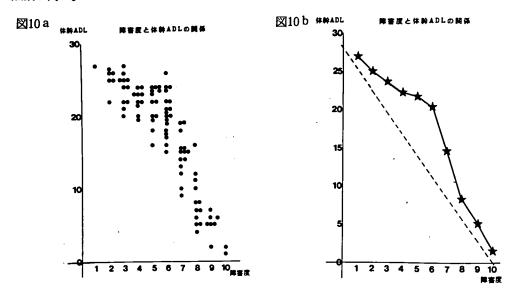
障害度と上肢、下肢或いは体幹ADLの関係についてみると次のような結果が得られる。先ず上肢ADLとの関係を各症例ごとにプロットすると図8aのようになり1%以下の危険率で有意の負相関が認められる( $r= \mid -0.8325 \mid > 0.1888$ )。しかし図8bのごとく障害度ごとに上肢ADLの平均点数をとってみると、障害度に比べて上肢ADLの点数が高い傾向にあることがわかる。上肢ADLの低下は障害度1から5の間においては比較的に緩徐であるが、歩行不能後の障害度6から10にかけては顕著である。



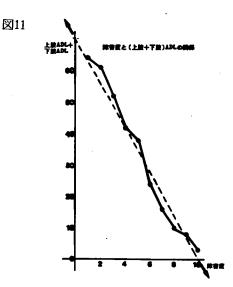
下肢 ADL と障害度の関係は図 9 a が示すように障害度 7 から10にかけては殆どの症例が 4 点以内の低い ADLである。尚、両者の間には 1 %以内の危険率で有意の負相関が認められる(r = |-0.8981| > 0.214)。障害度ごとに下肢 ADL の平均点数をとってみると、前述した上肢 ADL との関係とは全く逆になっており、すなわち下肢 ADL の点数が低い傾向にある(図 9 b)。



各症例ごとの体幹ADLの点数と障害度の関係は図10aのようになり、1%以内の危険率で有意の負相関が認められる(r=|-0.927|>0.283)。障害度ごとに平均の体幹ADLの点数を算出してグラフにしたものが図10bであるが、上肢ADLと同様、障害度に比べて体幹ADLの点数が高い。



上肢と下肢のADLの合計点数と障害度の関係をみると、前述した上肢あるいは下肢ADL単独との関係よりもより密接な負相関関係を示す( $r= \mid -0.971 \mid > 0.253$ 、危険率 1%)(図11)。



上肢、下肢、体幹のADLを加えた全ADLと障害度の関係についても同様に高い負相関関係を示す  $(r=1-0.971\ 1>0.2551$ , 危険率1%) (図12)。

図12

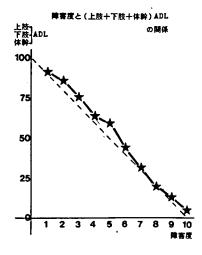
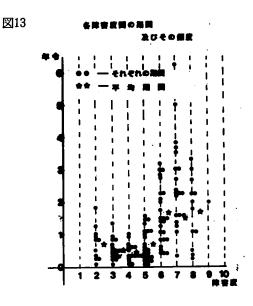


図13は各障害度間の期間の頻度を示し横軸は障害度、縦軸は期間(年)を表す。歩行可能群すなわち障害度5以下のものは全て平均8ヶ月以内で次の障害度に進展している。障害度6、8の期間は平均1年8ヶ月であり最も長い。障害度2の期間は平均8ヶ月、3は6ヶ月、4は最短1ヶ月、最長1年で平均5ヶ月となる。



#### 〔考察〕

44名のDuchenne typeのPMDのADL、機能障害度について最短4ヶ月、最長13年6ヶ月、 平均5年6ケ月追跡して検討した結果ADLは発症後7才頃までは徐々に低下するが7才から15 才にかけて急速に低下し15才以後の低下は緩徐であった。ADLの機能は11才で約50%、15才で 約20%、19才で約10%残存していた。7才から15才にかけては平均7.6%/年のADLの低下が 認められその中でも特に10才から11才の間では21% / 年もの低下が認められた。野々垣らは名市 大、鈴鹿式ADL評価法を用いて115症例の患児のADLの経年的推移について検索した結果10 才で45.4 ± 22%、15才で12.9 ± 7.7%の機能が残存していたと報告しており、また高柳らはさ らに症例を積み重ねてその結果10才代では約50%、15才では約13%、18才以後では約10%のAD Lとなって横ばい状態になったと述べている。一方、障害度の年令推移では8~11才にて1.4度 / 年、11才~18才にかけて 0.5 度 / 年の進展を示したが、高柳は上田の障害度段階を用いて 7~ 11才で 0.75度 / 年、12~16才で 0.5 度 / 年の段階の進展があったと述べている。上田は階段昇降 はほとんど歩行が可能な限りは可能であり、階段昇降が不能になることがほとんど同時に歩行不 能になることを意味すると述べており我々はこの問題を検索するためにある障害度段階から次の 段階に到るまでの期間を求めた。すなわち障害度3から4に要する期間は平均6ヶ月、障害度4から5は平 均5ヶ月であり、他の期間と比較すると短かかった。17例中9例は4ヶ月以内で障害度4から5へ進展して いた。我々の調査では階段昇降不能と平地歩行不能の時期が全く同じではなかったが、階段昇降不能から平 地歩行不能になるまでの期間は他の障害段階移行の期間と比べて短期間であった。

障害度とADLの関係では上肢、下肢、体幹ADLとも同様に1%以内の危険率で有意の負相関が認められたが、CO中では下肢ADLが障害度と最もよい相関を示した。しかし上肢と下肢のADLの点数を加えたものあるいは上肢、下肢、体幹のADLの点数を加えた全ADLと障害度との負相関関係はさらに高くなり1%以内の危険率で相関係数はそれぞれ-0.9705、-0.9708であった。

#### (ま と め)

国立原療養所に入院中の44名のDuchenne 型PMDのADL、機能障害度(国立療養所の障害度分類)の経年的推移及びADLと機能障害度の関係について検討した。その結果機能障害度と上肢、下肢あるいは体幹ADLの間には有意の負相関関係があった(危険率1%以下)。上肢と下肢あるいは上肢、下肢と体幹のADLを加えるとさらに障害度との負相関関係は大きくなった。

# 〔煉 杖〕

- 野々垣 嘉男:進行性筋ジストロフィー症 (Duchenne type)の各年齢におけるADL・ Stage と肺機能の検討・総合リハ・8巻4号: 289 - 294, 1980.
- 2. 上田 敏:筋ジストロフィー症のリハビリテーション・リハビリテーション医学. Vol 9 Na 4 : 286 291.

3. 高柳 哲也ほか:PMD (Duchenne type)の経過からみたADLと障害度、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.83~87.

## Duchenne 型筋ジストロフィーの上肢運動機能障害の 分類について

## 国立療養所徳島病院

松家豊八木省次森本訓明與村建明白井陽一郎小山義一 鈴木和恵小林計次

進行性筋ジストロフィー(PMD)の上肢運動機能は末梢部が比較的温存されて手指でのAD Lが不十分ながらも維持されている。また、上肢運動の複雑であるために見過されてきたきらい がある。しかし、上肢運動機能障害の進行過程の分析は診断、治療への応用、PT. OTの評価・ リハビリテーションプログラムに対して重要なことである。

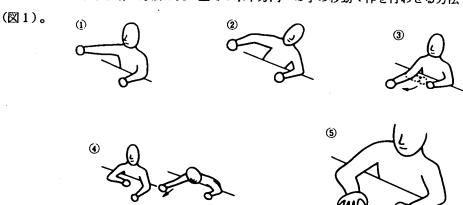
私たちはすでに 1976 年、上肢の水平移動パターンによる機能障害段階の分類を行い利用している。従来、上肢運動機能障害の段階分類はPrice (1965)による「積み重ねテスト」があり数年来追試している。また、上田 (1969)による分類があり利用してきた。

今回、これらの上肢運動機能障害の段階分類について比較検討するとともに実用的な新しい段階分類を試みた。

#### 〔方法および結果〕

1. Price の方法は stacking test として有名で、7段階に分類されている,大変すぐれた方法である。障害能力に応じた一連の持ち上げ動作である。(A. Price :上田敏監訳、進行性筋ジストロフィー、55頁、医学書院)代償動作、両手動作がとり入れられているので、やや複雑でとくに段階3、4、5においてみられるこれらの動作は日常動作として頻度が比較的少なく、テストとして理解や要領が必要である。

- 2. 上田法は抗重力的動作をとり入れた極めて簡単で実用的な方法である。しかし、筋力テスト的要素があって障害のすすんだものでは用いづらい点がある。
  - 3. 私たちの水平移動の方法は机の上での水平方向への手の移動々作を行わせる方法である



- ① 屑屈曲, 肘伸展 ② 編幹側相の代償をともなう
- ③ 肘伸展によるスライド ④ 軀幹前屈の代償と反動を利用
- ⑤ 前腕回旋、手関節・手指の屈伸(図1) 進行性筋シストロフィー上肢の水平移動へターン

Price の持ち上げ動作に対して水平移動々作である,この方法は椅子に坐り肘の高さの机の上で手指を前方へ最大の努力で到達さす、リーチと手指運動を含めた動作である。当初5段階の分類であったが、のち段階5を細分化し6段階にした(後述)。この方法の特徴は簡単で、場所をとらず測定時間も短い。患者の協力が得られやすい、知能の影響も少ない、慣れによる影響がない。日常のデスクワークはほとんどこの水平動作であるため実際的である。

4. 水平移動パターン(水平法)の段階分類(図1)

段階 1. 体幹の代償をともなわないで手を上肢挙上(肩屈曲)で前方へ移動する。

段階 2. 体幹の側屈(代償動作)をともない1の動作を行う。

段階 3. 前腕を前方に肘伸展で机上をスライドさせる。

段階 4. 3 に体幹前屈の代償動作が加る。

段階 5. 前腕以下の運動で「尺とり虫」様運動で前進する。

段階 6. 手指を主としたローリング運動で前進する。

これらの動作は3次元動作分析による運動軌跡(図2)、動作筋電図(課題8の表2),徒手筋カテスト(課題8、表1)などによって分類の意味づけを行った。

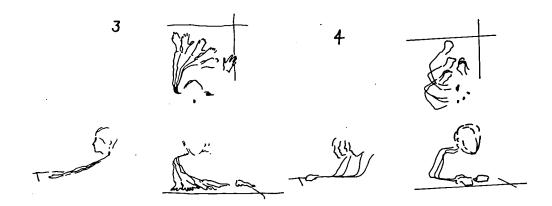


図2 水平移動動作パターンによる分類3、4段階の3次元動作分析図

5 上田法、Price 法、水平法の3者の比較、 表1に示したように筋機能の面からみて、 上田

## 上肢機能の段階分類 (上田)

- 7. 5008以上の重量を両手にもつて外転→直上挙上
- 2 5008以上の重量を両手にもつて外転位保持
- |3.| 重量なしで両手を外転→直上挙止
- 44. 重量なしで両手を外転保持
- |3.|| 3008以上の重量を片手にもつて前腕水平位保持
- 6. 重量なしで片手の前腕水平保持
- Extrinsicsの一部に3-以下ありIntrinsics はすべて3以上
- 8. Extrinsics.Intrinsics 共に 3-以下あり

表 1

上肢機能障害の

段階分類

#### 上肢積み重ねテスト (Price)

- 7. 正常に片手を上げる:肩屈曲で肘を上げる
- 2. 代償運動によつて片手を上げる
- 33. 両手で上げる、他側の腕で肘を持ち上げる
- |4|| 代償運動によつて両手を上げる
- **ふ」 挙上範囲に制限あり両手で上げる**
- 「石」 前腕で押す、机上に使う肘を置き
- 【2】 限られた範囲を前腕で押す:机の端を支点にして

#### 上肢の水平移動パターン

- 7. 屑屈曲、肘伸展
- 2 軀幹偏屈の代債をともなう
- 3. 肘伸展によるスライド
- 幺 軀幹前屈の代償と反動を利用
- [5] 前腕回旋・手関節・手指の屈伸

法  $1\sim4$ 、Price 法 1、2、水平法 1、2 の各段階は何れも肩の筋の強さを示す。上田法 5、6 Price 法 3、4、5 水平法 3、4 の各段階は上腕の筋の強さを示す。上田法 7、8 Price 法 6、7 水平法 5、6 は前腕以下手関節、手指の筋の強さを示す。

動作からみると、上田法は屈筋力が主力で代償動作を除き、抗重力動作を加えている。Price 法は同じ屈筋力でも代償動作、両手動作がはいっている。水平法は1、2段階をのぞき伸筋力で代償動作が組入れられ重力をのぞいた方法である。このように筋の強さを示す部位は同じであっ

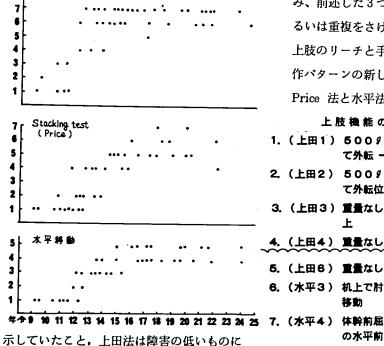
てもテストの手段がことなっている。

この3つの方法を35例に行った結果では表2にみられるようにPrice 法と水平法ではほど同数 例であった。

Price	水平	上 田	
Stage	Stage	Stage	
1 ) 6	1 ) 4	1 1	表 2
3 \	3	$\begin{pmatrix} 1\\2\\3\\4 \end{pmatrix}$ 4	上肢機能障害ステー
$\binom{3}{4}{5}$ 22	<sup>3</sup> ) 22	4 -	ジと対象者(35例)
•	<sup>5</sup> ) 9	<sup>5</sup> <sub>6</sub> ) 13	
<sup>6</sup> <sub>7</sub> ) 7	6 / <del>3</del>	<sup>7</sup> ) 18	

年齢別にみた上肢機能の段階分類は図3に示したが、Price 法と水平法はよく似た分布を示し、 上田法は段階7への移行が早くみられる。

図3



上肢機能の段階分類

適していることなどから上田法に水平法をと

り入れたものを作った。表3にかかげてある

が次のような9段階に分類した。

(上田)

6 新しい上肢機能障害の段階分類の試 み、前述した3つの方法を検討し、類似あ るいは重複をさけて、簡単で再現性があり、 上肢のリーチと手指機能までとり入れた動 作パターンの新しい段階分類を行った。

Price 法と水平法は結果的に同じレベルを

上肢機能の段階分類(案)

- 1. (上田1) 500 9以上の重量を両手にもつ て外転 → 直上学上
- 2. (上田2) 500 / 以上の重量を両手にもつ て外転位保持
- 3. (上田3) 重量なしで両手を外転 → 直上挙
- 4. (上田4) 重量なしで両手を外転保持
- 5. (上田6) 重量なしで片手の前腕水平保持
- 6. (水平3) 机上で肘伸展による手の水平前方
- 7. (水平4) 体幹前屈の反動で肘伸展を行い手 の水平前方移動(机上)
- 8. (水平5) 前腕回旋、手関節、手指の屈伸に よる前方水平移動(机上)
- 9. (水平6) 手関節、手指の運動による前方水 平移動(机上)

段階1 (上田法1) 500 9以上の重量を両手にもって外転→直上挙上する。

段階2(上田法2)500 年以上の重量を両手にもって外転位保持する。

段階3 (上田法3) 重量なしで両手を外転 →直上挙上する。

段階4(上田法4) 重量なしで両手を外転保持する。

段階5(上田法6)重量なしで片手の前腕水平保持する。

段階6(水平法3)机上で肘伸展による手の水平前方へ移動する。

段階7(水平法4)体幹前屈の反動で肘伸展を行い手の水平前方へ移動する(机上)

段階8(水平法5)前腕回旋、手関節、手指の屈伸による前方への水平移動(机上)

段階 9 (水平法 6) 手関節、手指の運動による前方への水平移動(机上)

段階  $1 \sim 4$  は肩の筋の強さを示す。Price 法 1、 2 水平法 1、 2 に相当する。段階 5、 6、 7 は上腕の筋の強さを示す。Price 法は複雑であって日常生活動作でも実用的ではない。

また、Price 法を水平法は結果的に同じ対象者であったということから単純化するために水平 法を採用した。段階 8、9 は前腕以下手指までの筋の強さを示す。Price 法は両手動作で複雑で ある。上田法は徒手筋力テストを利用しているため簡単で実際的な水平法をとり入れた。なお、 段階 7、8の区分、8、9の動作などは代償動作がどの程度介入されるか、また、拘縮の程度に よる影響などが考えられるのでこれらの動作分析を十分に行い標準的な評価となるよう調査追跡 をする。この9 段階分類は一つの試案で今後多くの症例について実際に用い追跡しながら検討 し、より実用的なものにする。

#### (ま と め)

進行性筋ジストロフィー、D型の上肢機能障害の段階分類について、現在用いられている上田 法、Price 法、水平法のそれぞれの特徴を比較検討した。35例の分類結果をふまえ新しい9段階 分類の試案を作った、機能障害進展過程の分析をすすめるにあたって上肢機能の評価の基準を作 っていきたい。

# Duchenne 型筋ジストロフィー症の筋力の評価について

## 国立療養所徳島病院

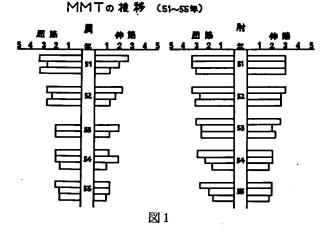
松 家 豊 八木省 次 森 本 訓 明 村 奥 建 明 白 井 陽一郎 小 山 義一 鉛 木 和 恵 小 林 計 次

#### (目 的)

進行性筋ジストロフィー症(PMD)の運動機能障害を評価する手段としてADLテスト、筋力テストが一般に利用されている。筋力テストとしては従来、徒手筋力テストのほかにバネ秤り筋力テスト、握力検査などがある。PMDのように進行する筋病変の量的変化を筋の強さでもって表示することはむつかしい。筋は静的、動的にすなわち固定として運動として、また、共同的、拮抗的に活動しつねに変化している。したがって解剖学的、生理学的、力学的な面から評価することは複雑である。しかし、臨床的実際面では主観的方法である徒手筋力テストとか客観的方法である力量計を用いた方法で数量的に表示されている。今回、上肢の徒手筋力テストおよび力量計による測定の評価について、その実際と問題点について検討を加えた。

## 〔方法と結果〕

- I 徒手筋力テスト (MMT) について
  - Daniels の方法で11段階分類を用いた。
  - 1. PMDの自然経過におけるMMTは筋のバランス関係を十分とらえることができる。
  - 図1に示したように屈筋、伸筋の差をよみとることができる。MMTと筋力低下の進行過程に



ついては段階的な推移を把握できる。図1は3例の4年間の経年的変化を示したものである。なお、1年間の短期間でも数量的にその推移をとらえることが可能であった。

2. MMTと障害ステージとの関係については表1に各年齢の上肢の徒手筋力テストを示して

年	<del>†</del>	8	13	1 2	9	12	22	18	25	
Ŧ	田	2	2	3	3	6	7	7	8	
Price		1	1	2	2	4	5	6	7	
*	苹	1	1	2	2	3	4	5	6_	·
僧帽筋	(上)	4	4+	4	4	4	3+	3+	3	表 1
青柱起	立筋	4-	4-	3	3	2	2	1	1	4
三角筋	(前、中)	4	3+	4-	4-	2+	1+	1+	1	徒手筋力テスト
上腕二	頭筋	4+	3+	3+	4+	3	2-	2-	1+	· · · · · · · · · · · · · · · · · ·
上胸三	頭筋	4	3	3+	3+	3	2	1+	1+	(Daniels 法
四外	筋	4+	4	5-	4	4	3	2+	2+	
回内	筋	4+	4	5-	4-	3+	3	3	2	
手模	粗筋	4	4	5—	4	4-	3	3	3—	
手模	神筋	4	4	6-	4	4	3	3	3-	
厚生省	ステージ	2	6	4	2	4	7	8	8	

ある。筋力低下は中枢側から末梢にむかって進行し、その過程がうかがわれる。上田法、Price 法、水平法などの上肢ステージとMMTとは平行的な関係を示していることがわかる。しかし年齢とは必ずしも一致しているとは限らない。厚生省ステージと年齢とはほぼ平行的であるが、これはADL能力を中心としたものでとくに下肢の機能を重視している。

3. MMT測定上の問題点について、ステージが高くなり筋力が3以下になると測定上問題がみられる。すなわち筋萎縮の程度のほかに関節の拘縮および筋の短縮、関節や脊柱の変形などの出現によって運動範囲や方向の制約をうけること、また、運動に際しての代償運動(トリック動作)が介入することなどのために測定時の肢位(測定フォーム)を正確に保持しがたくなる。したがって分離した筋の測定が困難となってくる。一般には筋力2までが正確な測定の限度であると思われる。このように障害がすすんでくると2次的な障害因子をともなうために臨床上実際には総合的筋力である動作全体でとらえることの方が障害の程度を知るのに有用なことがある。

Age	Stage	Trap.	Delt.	Bicep.	Tricep.	Ext.	Flex.
13	H 1 P 1 W 2	± + #	# #	+ ± +	± ± +		EMG بریر
9	H 2 P 2 W 3	+ + +	# <del> </del> # <del> </del>	+ + + +	± ± +		60↓⊕ 125 ± 250 +
12	H 3 P 4 W 6	+++++	+ + <del>(</del>	± + #	± ± ±	н	500 ++ 5001+++ : Horizonta
22	H 4 P 5	± -	+	± ±	±	P W	: Preice : Weta
18	H 5 P 6			$\oplus \oplus$	<b>⊕</b>	± ±	±
25	P 6			<b>(1)</b>	<b>(1)</b>	±	<b>⊕</b>
		-t+ 0	<b>351 11</b>	W 255 CT 2			

表 2 動作筋電図

筋力が低下してくると動作において主動作筋とともに残存した筋が共同的に活動することが考えられる。この点については筋電図を用い動作筋電図から筋活動の様相を眺めることができる。表2は上肢ステージの水平法(H)、Price法(P)、上田法(W)の3つの動作についてその筋電図の振幅を示したものである。障害度がすす

むと振幅は小さくなる。しかし、筋力が弱いはずの中枢側の筋放電の大きい場合は代償または共 同運動としての努力性の筋活動といえる。これに反して末梢側の筋放電の小さい場合は十分な筋 力があるために目的動作に対して最大の努力を必要としないためと考えられる。肩の筋群はつね に固定筋として活動していることがわかる。また、主動作筋とともに拮抗筋も活動していることは固定または代償作用とみられる。このように動作筋電図から共同または代償的な筋活動を判断することができる。一方、筋電図は筋障害の経時的変化を追跡できる。

今後これらの問題の関連性について検討を重ね PMDの徒手筋力テストにおける測定フォームやデータの正確性を高めることにつとめる。

### Ⅱ 機械を用いた筋力測定について

上肢末梢側の筋群は比較的温存される。そこで握力は手指の総合的筋力として末期まで評価することができる。

1. 従来のスメッドレー型握力計は筋力低下がつよくなると使用できない。そこでテニスボールに血圧計をつけた水銀握力計(図2)を用いてきた。しかし、これも障害がすすんだものでは

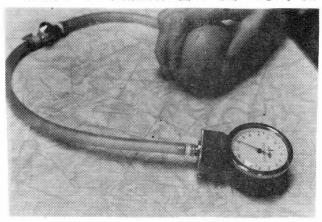


図2 テニスボール型握力計

握り方が不自然となる。押え、つ まみといった動作が介入する。ま た、測定者によるバラツキもあっ て正確性に欠ける場合がある。

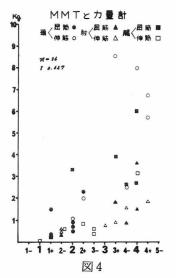
2. すでに第4班の木村はデジタル式の力量計(dynamometer)を用いた握力計で筋ジ患者の握力測定を行っている。その精度は10 タ感度であるため末期患者にも利用ができる。また、瞬発力のみな

らず筋の持久力も測定可能である。握力以外に特別なアタッチメントを用いて体幹や四肢の筋力 測定もできる。私たちも力量計(竹井機器)によるテストを行った。頸、肘、膝の筋力測定を試

みた。図3は肘屈筋の張力アタッチメントを用いた測定である。これらの筋の筋力(最大)の値と徒手筋力テストとの関係は図4に示したが5%危険率で相関々係がみられた。



図3 デジタル力量計による肘屈筋測定



MMTは抗重力テストであるが力量計は重力を除いた肢位でのテストであるため測定時の肢位にちがいがある。例えば頸は側臥位、肩はO肢位、膝は股関節90度膝関節90度屈曲位で力量計の筋力測定をした。また、この場合の肢位の固定のしかたが障害がすすんだものでは介助者を必要とし簡単には測定できない。身体の部位や筋の種類によって筋組織の絶対量が異り、筋力の程度も差異がある。また、徒手筋力テストの項でも述べたが筋力低下にともなった拘縮、変形などの二次的障害あるいはトリック動作を考慮しなければならない。筋ジ患者はトリック動作の習得によって上手にADLを逐行しているからである。

このように力量計を用いた四肢、体幹筋の筋力測定については測定条件である測定フォーム、 運動範囲、運動方向およびアタッチメントやその固定用具などについて、なお十分検討すべき問 題が残っている。

3. デジタル力量計による握力測定については、PMD、D型41例の測定結果を第4班で報告した。13才頃まで握力は増加するがそれ以後は低下してくる。年齢、障害度、CK値、肺活量などと握力はそれぞれ5%危険率で相関々係がみられた。テニスボール型の握力計とデジタル力量計の握力値は5%危険率で相関々係があった。この握力測定は再現性とか長期追跡のために統一された械械で一定の肢位での測定が必要である。MMTとともに特に障害のすすんだ者に対して用いることができるので筋力評価の一手段として有用である。長期または短期評価にも適している。

#### 〔ま と め〕

進行性筋ジストロフィー、D型の上肢を主とした筋力評価について徒手筋力テストと力量計による測定の問題を検討した。

- 1. 徒手筋力テストは自然歴における筋力評価として十分実用的である。しかし筋力の低下がつよい場合は二次的障害因子が加わりその信頼性が低くなる。
- 2. 筋力低下がつよくなると力量計を用いた握力測定が徒手筋力テストに代る手指の総合的筋力評価として有用である。
- 3. 力量計による四肢、体幹筋の筋力測定については徒手筋力テストと相関がみられた。しか し測定条件についてなお検討が必要である。

# 進行性筋ジストロフィー症の姿勢保持と筋電図所見について (その2) 立位体重心動揺の経時的変化について

## 国立療養所長良病院

古 田 富 久 桑 原 英 明 杉 本 春 夫

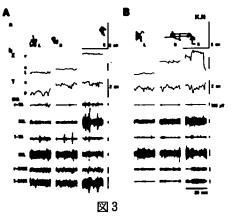
今年は、これらの患児につき以後毎月1回同様 検査を行いその経時的変化をみたので報告する。

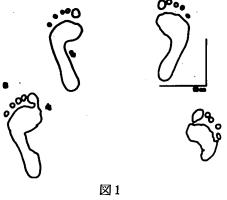
図(1)は、12才男児の安静起立時の足跡とその時の体重心の位置を示したものである。

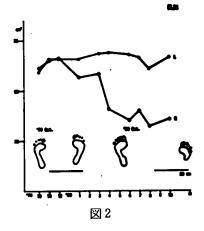
Aが昨年,Bが今年のもので両方とも重心は左に偏っているが、 Bでは両足間距離は拡大し、更に前方に移動している。

図(2)は この起立時の足跡と足底接地面積 の推移を示したものである。

荷重側では 殆んど変化なくぴったり接地しているのに、対側は 尖足位となって面積が経時的に減少していくことが分る。







図(3)は 安静起立位から 左右へ体重心を移動したときの重心の位置及び、前脛骨筋(TA)、腓腹筋(Soleus) 腰部(Back)での筋放電をみたものである。

左Aの昨年度の状態は、正立位で左腓腹筋の放電が優位で左足荷重傾向を示すものと思われるが、左右への移動でそれぞれの側の腓腹筋が優位に働いている様であるが1年後では、足間距離の拡大にかかわらず移動範囲がせまく右足荷重時にも左腓腹筋が強く緊張していることを示している。

また右方移動時にも左腰部の筋群の緊張がみられ、上体を無理に倒して荷重しようとしてることがうかがえる。

更にもう1例でも同様傾向をみとめている。この様なことより、安静起立時と歩行時では重心の位置、移動パターンは異なるが安静時での片側足底面積の減少によって示される片足荷重傾向の増強と、体重心移動時にみられる対側腓腹筋の緊張が示す重心移動の不完全さは、歩行、起立能力を予知する有力な指標となるものと思われ、今後更に検討を重ねたい。

# Duchenne 型筋ジストロフィー症の姿勢保持の機能低下の 客観的評価

#### 国立療養所下志津病院

飯 田 政 雄 斉 藤 篤 東京大学理学部人類学教室

遠 藤 萬 里 足 立 和 隆 諏 佐 裕 子 高 橋 秀 雄

## (目 的)

筋ジストロフィー症の姿勢保持の機能低下を客観的に評価するために、床反力測定器(フォースプレート)を用いて測定した、患児と健康対照児の体重合力着力点の動揺の差を分析した。臨床への応用を考慮に入れ、床反力測定器一式は、病院への搬入が可能な小型のものを試作し、また解析方法もできるだけ簡単でかつ有効な結果を導くことができる様な方法を選んだ。

一般に床反力測定器を用いて測定した重心点動揺といわれている内容は、実際にはみかけの重 心点の水平動揺であり、厳密には姿勢保持中の身体の外的合力着力点の動揺である。したがって 本研究では、一般にいわれている重心点動揺という用語を使わずに、「着力点動揺」と呼ぶこと にする。

### 〔対象及び方法〕

対象は下志津病院に通院または療養中の、年令が7歳から14歳のStage 1と2のDuchenne 型 患児2人、Stage 1のBecker型患児1人、そしてStage 2のLimb-girdle 型患児1人と、この 他にコントロールとして同年令代で、身長と体重の似かよった健康児4人である。

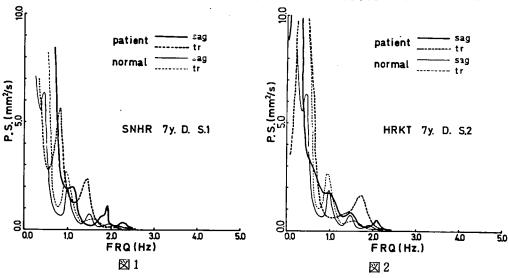
方法は、床反力測定器の上に被験者を両足を完全に揃えて楽な姿勢で直立させ、その時の床反力測定器下のロードセルにかかっている重さをペンレコーダーに記録した。次にこの記録の中から任意の16秒間について、パターンアナライザー(自動座標読み取り装置)を用いて、その記録波形を自動的に読みとらせ、コンピューターによって着力点の動揺の分析を行なった。まずその周波数解析法として、Powerーspectrum 法(最大エントロピー法による)を用い、さらには比較的簡単な着力点動揺評価法として、着力点の移動速度について計算を行ない検討した。

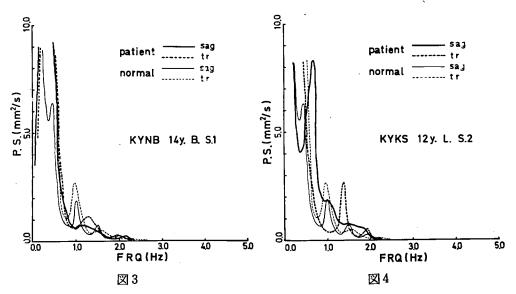
### (結果)

## a) Power - spectrum 法による検討

着力点動揺の周波数解析において、0.5 Hz (周期2秒) より遅い周波数については非常に多くの研究者が解析を試みており、この様な遅い周波数は本人の習慣、くせ、心理的状態によって容易に変化し、また本人の意志によっても変えることができるために、0.5 Hz より速い周波数のみに着目した。

4人の患児各々について求められた着力点動揺の前後方向成分と左右方向成分のパワースペクトルを図1から図4に示した。各図共、横軸は周波数、縦軸はパワースペクトルを示しており、太い実線は患児の前後方向成分のパワースペクトル、太い点線はその左右方向のパワースペクトルを示し、細い実線は4人の健康児の着力点動揺の前後方向成分のパワースペクトルの平均、細い点線はその左右方向のパワースペクトルの平均を示している。健康児では、パワースペクトル





のピークが、前後方向成分、左右方向成分共に1Hz 付近に出現した。

図1は7歳のStage 1のDuchenne 型筋ジストロフィー症児の場合であるが、前後方向成分では1.2 Hz 付近と1.9 Hz 付近に小さいピークがみられ、左右方向成分では0.8 Hz 付近と1.4 Hz 付近にピークがみられる。これらを健康児の場合と比較すると、患児の方が速い周波数側へパワースペクトルのピークがずれていると考えられる。

図2は7歳のStage 2のDuchenne 型筋ジストロフィー症児の場合であるが、前後方向成分では1.0 Hz 付近、1.5 Hz 付近、2.1 Hz 付近に小さいピークがみられ、左右方向成分では、1.7 Hz 付近にピークがみられる。特に左右方向成分において、健康児の場合よりも速い周波数側へピークがずれていると考えられる。

図3は14歳のStage 1のBecker型筋ジストロフィー症児の場合であるが、前後方向成分では顕著なピークがみられず、左右方向成分では、ピークはあまり大きくないが、1.3 Hz 付近にみられ、健康児のそれよりも速い周波数側へピークがずれていると考えられる。

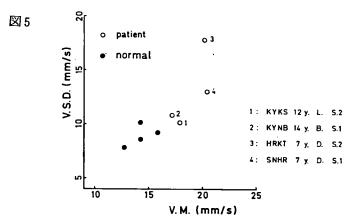
図4は12歳のStage 2のLimbーgirdle 型筋ジストロフィー症児の場合であるが、前後方向成分では0.8 Hz 付近にかなり高いピークがみられ、その他には顕著なピークはみられない。また左右方向成分では、1.4 Hz 付近に高いピークがみられ、この場合は明らかに健康児の場合よりも速い周波数側へピークがずれていると考えられる。

以上のことから一般的にみて、筋ジストロフィー症児の体重合力着力点動揺のパワースペクト ルのピークは、健康児に比べて、より速い周波数のところに出現することが判明した。ただしピークの高さは様々である。

## b) 着力点の移動速度の検討

次に比較的簡単な動揺特性評価法として、着力点の移動速度について計算を行なった。着力点

の移動速度の平均を横軸に、移動速度の標準偏差を縦軸としてプロットしたものを図5に示した。



白ぬき丸は患児を示し、1は12歳のStage 2のLimb-girdle 型筋ジストロフィー症の場合、2は14歳のStage 1のBecker型筋ジストロフィー症の場合、3は7歳のStage 2のDuchenne 型筋ジストロフィー症の場合、4は7歳のStage 1のDuchenne 型筋ジストロフィー症の場合である。また黒丸は4人のコントロールの健康児を示している。この図をみると、患児と健康児との間には明らかに有意な差がみられ、特にDuchenne 型の2例ではStage のより進行したものの方が健康児の範囲からさらに離れた位置にある。

この他、着力点の移動範囲についても調べた結果、筋ジストロフィー症児の方が、健康児より もやや狭くなる傾向もみられたが、あまり大きな差ではなかったので、ここでは言及しない。

#### 〔考 察〕

Power-spectrum 法による検討において、本研究では 0.5 Hz より速い周波数に注目したのは、 0.5 Hz より速い周波数ではNeuro-Muscular-Control が多くなり、随意的なコントロールが少なくなると考えたからである。 この様にすると、起立姿勢保持の平衝反射機能の低下の客観的評価を一応行なうことができると考えられる。

一般に健康成人では、パワースペクトルのピークが前後方向成分、左右方向成分共に 0.8 Hz 付近に出現するという結果が出ているので、今回は同年令代で身長と体重の似かよった児童をコントロールとした。

筋ジストロフィー症児のパワースペクトルのピークが健康児のそれよりも速い周波数のところに出現したという事は、筋ジストロフィー症児では、起立姿勢を保持するために、姿勢保持筋群 (抗重力筋群)の作用が健康児に比べて急激に変化しているという事を示唆している。

しかし、このPower-spectrum 法は非常に煩雑な計算を要し、また結果も、起立姿勢保持のコントロール能力の低下の有無のみしか示さず、どの程度それが低下しているかという事に関しては検討できないという欠点がある。そこで、次に着力点の移動速度の検討を行なった。この方法の利点は、まず解析に必要な計算が単純であり、測定装置を工夫すれば、測定後数分以内に、

図5に示した様な図を示すことができることであり、そしてまた、コントロール能力の低下の段階づけも、今回は例数が少ないためにできなかったが、将来例数を増やせば、かなり客観的に行なえるということである。このためにはまず、健康児の例数を増やしてその棄却限界を求める必要があるが、これについては次年度に行なう予定である。

さて、図5をみると、筋ジストロフィー症児の方が健康児に比べて、着力点の速度とその標準 偏差が共に大きくなっている。このことは、Power-spectrum 法のところでも触れた様に、や はりコントロール能力の低下を意味しており、起立姿勢保持のためにより大きな仕事率(パワー) 言い換えると、エネルギーが消費されていることになる。

#### (ま と め)

発病初期の筋ジストロフィー症児の姿勢保持の機能低下を客観的に評価するために、床反力測定器を用いて測定した、患児と健康対照児の体重合力着力点の動揺を、まずPower — spectrum 法によって、次に着力点の移動速度の平均と標準偏差とを求める方法によって分析した。その結果、発病初期の筋ジストロフィー症児では、明らかに起立姿勢保持のコントロール能力が低下しており、着力点の移動速度の平均と標準偏差とを求めることによって、その能力の低下を段階別に分類することが可能であるということが判明した。

### 〔関連文献〕

- 進行性筋ジストロフィー症の姿勢保持と筋電図所見について国立療養所長良病院 古田富久ら 54年度厚生省神経疾患研究委託費、筋ジ研究第3班、プログラムNa 42
- 。同上

55年度厚生省神経疾患研究委託費、筋ジ研究第3班、プログラムNa 9

# 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(その2)

国立療養所下志津病院

飯田政雄 斉藤 篤東京大学理学部人類学教室
足立和隆

茨城大学教養部体育学研究室

服部恒明

## (目 的)

Duchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱変形の経時的変化を検討するために、脊柱形状を水平面に投影した「水平面形状図」を作製し、この図を基に脊柱彎曲の方向の分類と、4年間の彎曲方向の移行経過を年令層別に数種類に分類した。なお、2年間の経時的変化については、昭和54年に報告したが<sup>注</sup>い本研究では、その同じ被験者群のさらに2年後の水平面形状図も加えた、4年間の経時的変化を検討した。

## 注1) "関連文献"を参照

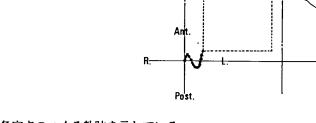
#### (対象)

対象は、下志津病院に療養中の5歳から26歳のDuchenne 型筋ジストロフィー症児で、そのX線撮影人数は、1976年度が59人、1978年度が59人、1980年度が75人である。また、このうちすべての年度でX線撮影をうけ、4年間の経時的変化を検討できたのは53人である。なお、X線撮影は、すべて座位において行なった。

#### 〔方 法〕

◎水平面形状図の作製(初期の方法と改良された方法)

a) 初期の方法;①被験者の座位における前後、左右の 2 方向から撮影した 2 枚の X 線撮影像から、各椎体の輪郭をトレーシングペーパーに写しとり、この図を光学的に 2 分の 1 に縮小して、ポリエチレンコートされた、収縮率の極めて小さい印画紙に焼きつける。②この縮図上の椎体前方上縁の中点を定点として、図 1 に示した様に、前後像と左右像から、第 1 胸椎(T 1)から第 5 腰椎(L 5)に至る各々 17個ずつの定点の座標をデジタイザー  $^{t2}$ )で読みとり、座標値をコンピューターに入力する。③この入力座標値を基に、L 5 の定点に垂直に立てた軸から各椎体の定点までの水平距離を計算させる。④この軸を原点として、左右方向は左右方向座標、前後方向は上下方向座標とした座標系上に、プロッター  $^{t3}$ )を用いて各定点の位置をプロットさせる(図 1 左下)。この方法によって作製した水平面形状図は、脊柱を会陰方向から見上げた時の、



各定点のつくる軌跡を示している。

Ant.

Post.

- 注3) 自動作図装置で、コンピューターの指令に従って様々な図を描かせることができるよう になっている。
- b) 改良された方法;初期の方法では、X線撮影時の体幹の傾き方の違いによって、同一被験者であっても、その水平面形状図は様々な形状を呈し、脊柱自身の形状の特徴のみを明確に表わしていないので、他個体との脊柱形状の比較はもとより、同一被験者における脊柱形状の経時的変化を的確に把握することは不可能であった。

そこで上記の方法を改良して、第1胸椎(T1)の定点と第5腰椎(L5)の定点とを結んだ 直線を新たな垂直軸と仮定し、その軸から各定点までの水平距離を計算させてプロットさせたものが図2の左下の図である。これが改良された方法による水平面形状図であり、原点はT1とL5の定点となっている。図2では、わかりやすくするために、脊柱の前後像、左右像においてすでにT1とL5の定点を結んだ直線を垂直に描いてあるが、実際には、初期の方法で入力した座標値を基に、座標変換公式を用いた計算によって、この軸から各椎体の定点までの水平距離を算出した。

図 2

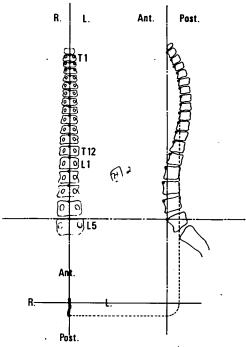
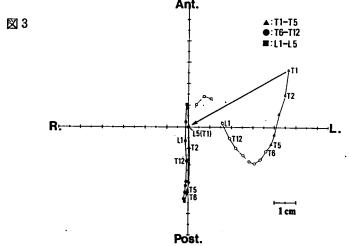


図3に、上記の2つの方法によって作製した同一被験者の水平面形状図を示した。白ぬき印を

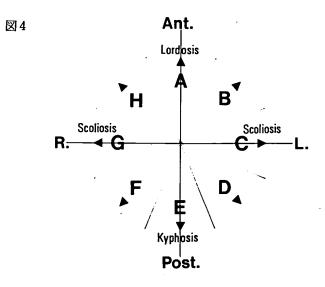


結んだものが図1で示した「初期の方法」による水平面形状図、黒ぬり印を結んだものが図2で示した「改良された方法」による水平面形状図である。なお△印は第1胸椎(T1)から第5胸椎(T5)、○印は第6胸椎(T6)から第12胸椎(T12)、□印は第1腰椎(L1)から第5腰椎(L5)の各定点を示している。改良された方法による水平面形状図では、T1とL5の定点が原点となっている。1目盛は5 mを示し、上が前方、下が後方、右が左方で左が右方を示している。この改良された方法で、すべての被験者について水平面形状図を作製し、脊柱彎曲の方向の分類と、同一個体における脊柱彎曲の方向の4年間の移行経過について検討を行なった。

## 〔結果〕

### I 脊柱彎曲の方向の分類

作製された水平面形状図について脊柱彎曲の方向を分類するために、図4の様な分類基準を設定した。まず前方から時計回りに45°ずつ8等分し、AからHの記号をつけた。そして各々の水



平面形状図上の定点の軌跡のつくる多角形の重心が、AからHのどの方向にはいるかという基準に従って分類した。ただし、その重心が原点にかなり近いものは、不規則型 (Ir.)と直線型

(St.) の2つのカテゴリーに分類した。不規則型は、定点の軌跡のつくる多角形の重心が原点

表1 次元

			Т	ype	of d	irec	tion	s			
Age	A	В	¢	D	E	F	G	н	Ir.	St.	Total
5 - 10	-	-	-	1	17	2	-	-	1	-	21
11 - 15	1	-	-	3	12	4	1	-	5	-	26
16 - 26	2	-	-	-	3	2	1	3	1	-	12

1978

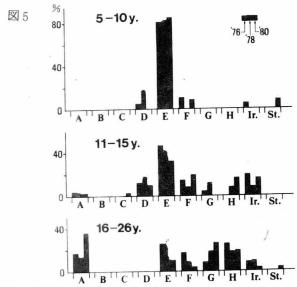
	Type of directions										
Age	А	В	С	_ D	Е	F	G	Н	lr.	St.	Total
5 - 10	-	-	-	2	9	-	-	-	-	-	11
11 - 15	1	-	-	5	11	2	3	2	2	-	26
16 - 26	3	-	-	-	7	2	4	4	2	-	22

1980

Type of directions											
Age	λ	В	¢	D	Е	F	G	Н	Ir.	St.	Total
5 - 10	-	-	-	-	11	1	-	-	-	1	13
11 - 15	1	-	1	3	10	6	-	5	5	-	31
16 - 26	11	-	-	-	3	1	8	6	1	1	31

に近いが、定点のちらばり方の大きいもの、直線型は、その重心は原点に近く、定点のちらばり方の小さい、すなわち脊柱が直線に近いものである。表1は、この様にして各年度ごとにその被験者を、5歳から10歳、11歳から15歳、16歳から26歳の3つの年令層に分けてその脊柱彎曲の方向を分類したものである。

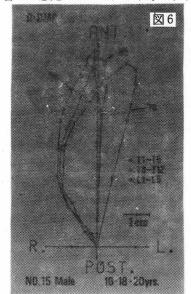
また、この表の人数の割合を、各年令層 の人数合計を100%として%表示に直して グラフとしたものが図5である。



Ⅱ. 4年間の脊柱の彎曲方向の移行経過の分類

被験者群のうちで、4年間の経時的変化を検討できたのは53人である。

各々の患児において、2年毎の水平面形状図を1つの図に合成した。その1例を図6に示す。



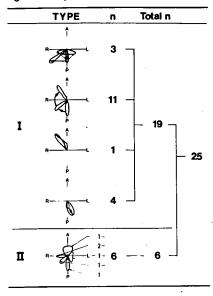
の程度ある いは方向が 著しく変化 したもので、 II は水平面 形状図がほ

とんど変化

しなかったものを示している。" TYPE" は水平 面形状図の移行パターン例で、I では矢印の方向 に移行したことを示し、II では水平面形状図の変 化しなかった例がどの様なものであるかということを示している。また、" n " はそれぞれのパターンの個体数を示している。

ここでも、1976年の時点における年令をもとに、5歳から10歳、11歳から15歳、16歳から26歳の3つの年令層に分け、各年令層別に彎曲方向の移行パターンを分類した。表2から表4にその結果を示した。これらの表において、Iは4年間に水平面形状図がかなり変化した、すなわち彎曲の程度ある Age: 5-10 years

Age:11-15 years



Age:16-26 years

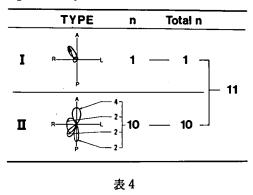


表 3

表2は、5歳から10歳の例で、Iにおいて最も上のパターンは後彎の強くなったもので6例、2番目のパターンは後彎から右凸側彎を経て前彎へ時計回りに移行したもので5例、3番目のパターンは後彎から急に前彎へ移行したもので3例、4番目のパターンは一度後彎が強くなったが、4年後には後彎が弱くなり、少し側彎の強くなったもので1例であった。IIではE型の後彎のまま4年間変化しなかったもので2例であった。

表3は、11歳から15歳の例で、Iにおいて最も上のパターンは後彎から著しい右凸側彎あるいは S字型側彎へ移行したもので3例、2番目のパターンは表2の2番目のパターンと同じで11例、 3番目のパターンは軽い前彎が右凸の強い側彎をともなった前彎へ移行したもので1例、4番目のパターンは後彎と側彎が弱くなったもので4例であった。IIでは側彎を伴った前彎のまま4年間変化しなかったものが1例、右凸の側彎のまま変化しなかったものが2例、左凸の弱い側彎(不規則型に分類)のまま変化しなかったものが1例、右凸の側彎を伴った後彎のまま変化しなかったものが1例、後彎のまま変化しなかったものが1例の計6例であった。

表4は、16歳から26歳の例であるが、Iのものは1例しかなかった。Iでは表3のIと同様に計10例において水平面形状図の変化がほとんどみられなかった。

## 〔考 察〕

本研究で行なった水平面形状図による脊柱形状の評価法は、従来の正面のみ、あるいは側面の みのX線撮影像に対して行なわれてきた評価法よりも、脊柱形状を立体的に捉えているという点 ではるかに優れている。この水面形状図は、解析装置の発達した今日では非常に簡単に作製する ことができるが、実際に多人数において脊柱の水面形状図をつくり、検討した研究は全くなく、 本研究が初めてである。

しかし、本研究の水平面形状図では、各椎体の定点をX線撮影像上の椎体前方上縁の中点としたために、脊柱変形において重要な、脊柱のねじれを知ることができない。そこで将来は、脊柱のねじれも同時にわかる水平面形状図を作製するために、様々な方法を検討していく考えである。

### 1. 脊柱彎曲の方向の分類(表1、図5)

図5をみると、1976年、78年、80年のすべてにおいて、各型の全体に占める割合がよく似ているということから、5歳から10歳では、健康児と同じ後彎のみのE型であるのが、11歳から15歳の間では様々な方向に脊柱が彎曲変形をおこし、16歳以上では後彎から右凸側彎、前彎に一様に分布して、その変形が保持、固定化されるという事がわかる。このことは、11歳から15歳にかけておこる日常生活姿勢の変化、すなわち体幹支持及び運動機能の低下による、2足歩行あるいは四つばい歩行といった様な左右対称な生活姿勢から、いざり移動あるいは車いすに座るといった様な左右非対称な生活姿勢への変化によって、脊柱変形が極端に進行するという事を示していると考えられる。

なお、各年度において左凸側彎を示すB型、C型がほとんどみられないという現象は、非常に 興味あることだが、その原因は今のところ不明である。

Ⅱ. 4年間の脊柱の彎曲方向の移行経過の分類(表2から表4)

表 2 と表 3 中で特に脊柱の変形の大きいパターンは、そのほとんどが 1976 年の時点で、9、10、11歳の患児であった。このことは I. で述べた、11歳から15歳にかけておこる日常生活姿勢の変化によって脊柱変形が極端に進行するという現象を、各個人において証明したことになる。

また表4をみると明らかな様に、16歳以上では脊柱形状が極端に変化する事はまれであるということから、16歳以上ではもはや日常生活姿勢の指導による脊柱の矯正はむずかしいということがわかる。

以上のことからDuchenne 型筋ジストロフィー症の脊柱変形は、11歳から15歳にかけて最も大きいので、この時期にあたる患児の姿勢矯正は念入りに行なう必要があると思われる。また後彎から時計回りに前彎へ移行した患児は予後が悪いが、後彎から直接前彎へ移行した患児は比較的予後が良いということから考えて、後者に多くみられる四つばい歩行に代表される左右対称の日常姿勢を積極的に指導することが、脊柱の良好な支持性をもたらすのではないかと思われる。

#### (頻速文献)

- 。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 国立療養所下志津病院 飯田政雄ら54年度厚生省神経疾患研究委託費、筋ジ研究第3班、 プログラムNa 9
- 斉藤 篤ほか: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の脊柱変形 臨床整形外科 13:728、1978

。斉藤 篤ほか:Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の脊柱変形 —— その水平面形状図について ——

整形外科 31:1115 、1980

• Hindmarsh, J. et al (1980) Analysis of changes in the scoliotic spine using a three-dimensional radiographic technique. J. Biomechanics 13, 279 - 290.

# PMD患者の脊柱変形、その経時的変化

国立療養所刀根山病院

堀 三津夫 奥田 勲

膳 棟 造

PMD脊柱の変形、その進行様式や予後についての検討は、多くなされて来ている。我々は昨 (昭和54) 年度報告例47名についての経時的変化を追せきし、若干の検討を加えて報告する。

## (結果と考察)

①側彎度(Cobb 法)を縦軸に、歴年令を横軸にとり、3~4年の経過をあらわしてみると、10 才未満児でもすでに車椅子使用者で20度レベルの側彎をもち3年後に急激な進行を示す者。側彎度ゼロでも3年後、4年後と漸次著明な進行をとる者。これら2名以外は変化、進行はほとんど見られなかった。(10才未満7名)

②Kyphotic Index (以後K.I.)と側彎度との関係を見ると、10才未満例 (7名)では、K.I. がゼロ以下即ちLordosisの例はなく、先に述べた進行例 2名をのぞいて、20度以下の側彎で垂直 ~軽度後彎型をとっているのである。10才未満で、全例矢状面形態が垂直 ~軽度後彎をとるということは、撮影に坐位をとらせる点に由る所が大きいのであるが、著明増悪例を含むことから、脊柱支持能力低下による後彎という点は当然含んでいるのである。

③10~15才未満群(22名)を見る場合、著明に脊柱変形増悪例、中程度の増悪例そしてほとんど 増悪を示さない例に分かれるのは、多くの報告のとおりである。K. I. と側彎度との関係を見 ると、特徴的な現象に気付く。@20度~30度の側彎度以下にとどまる進行のほとんどない例及び中 程度の群ではK. I. は横軸を左方へ移動するのである。即ち垂直型や前彎型へ矢状面形態変化 をとるのである。この場合次の様に云えるのではないか。前増悪期~増悪期を経るプロセスを、 脊柱を起きあがらせつつ側彎も軽~中程度に保っている像である。 ①著しい増悪を示す群も、K. I. の移動は左方へ、即ち前彎~過伸展を形成する群と後彎を増強させる群とに分かちうる。 前者のタイプは、胸腰椎型前彎が多く、側彎タイプは J型ーC型であった。この年令群にあって は、脊柱過伸展が脊柱安定性に良好という様には、必らずしも言えないのであって、注意深い観 察や、予防的訓練などが必要と思われる。

●15才以上群(18名)の観察では、10才未満群-10~15才未満群を引き継ぐ様に、大きな彎形群と、30度レベル以下の側変彎群とに分かれているのであるが、K. I. と側彎度との関連を見るといずれもその経時的変化は横ばいであり、進行度としては、ほとんど軽徴であることが判る。100度以上の側彎になると、内臓ー脊柱そのものによる変形の限界という問題もあると考えられるが、高度側彎(150度)1例をのぞきK. I. の左方移動、即ち起きあがり傾向を示すのである。たゞ内に、19才という骨成長の終了期後でも増悪を見る例もある。30度レベル以下の群では、わずかの脊柱変化であり、前彎を示す場合には胸腰椎型であった。

⑤ダブルカーブ例(9例)についてはいずれも、Stable spineを示していた。以上PMD脊柱変形についての観察を若干検討し報告した。

筋ジストロフィー症の動作特性の研究、体幹運動の解析

### 国立療養所箱根病院

村 上 慶 郎 稲 永 光 幸 林 英 人 岡 崎 降

#### (目 的)

各種筋萎縮症患者の運動機能障害の特徴を合目的動作であるTracking 動作の解析を通して検討してきたが、上肢の動作において、Myotonic Dystrophyに、Myotony 現象と思われる特徴的な結果がみられた。この点を、さらに大きな動作について検討したので報告する。

#### 〔方 法〕

基本的には従来通りで、Compensatory Tracking 事態を用いた。即ち、ブラウン管上に静止

点と左右に動く点があり、患者は、動く点を可能な限り静止点に近づけておくように操作を行なう。今まで、目標入力、操作部、操作方法に様々な条件を加えてきたが(目標入力としては①regular なsine wave ②random wave, random waveとしては 0.2 Hz cut. 0.5 Hz cut, 1.0 Hz cut. 操作部、操作方法としては①つまみによる指先での操作、肘の伸展による操作)、今回はさらに大きな動作、体幹を左右に傾ける(左右に約25°) ことによって生じるブラウン管上の変位(左右20cm)でTracking を行なわせた。目標入力は 0.3 Hz cut の random wave。体幹の左右の傾きは、平衡機能計(三栄測器 1 G 0 2型)上に台座をのせ、その上に座って、体幹を左右に倒すことによって生じる重心の移動によって得られる。対象は、Myotonic Dystrophy(MD)、Progressive Muscular Dystrophy(PMD)、Kugelberg-Welandar Disease(KW)の3 群とNormal 群である。台座に座わって体幹を倒すことのできるということで、各群ともStage 6 より軽い者たちである。

## (結果)

体幹の重心移動によるBody Trackingは、従来行なってきた指先、肘によるものと比べ極めて困難な動作であった。 0.3 Hz cut の入力に対するgainは大部分が負であり、しかもphase は Normal も含め全てが 180°以上の遅れを呈した。 このことは制御理論から求められるパラメーター、安定度(stability)を表わす位相余裕が負になることを意味し、この運動系が不安定であることを示す。 その程度安定性という点で、各群とも不安定であるという結果になったが、他の点をみると、これまで行なってきた指先、肘の結果と同様の傾向がみられた。即ち、MDにおいて、成積が一番悪く、しかも歩行可能群において著しい。 このことは、指先や肘ばかりでなく、体幹を用いる動作にもやはりMyotony 現象と思われるものが存在することを示唆するものである。

表 1

~ -				
sine wa	ave		0.975Hz	open loop
	st	age	gain	phase
MD	1	2	- 9.4	- 248.9°
	2	2	- 3.2	- 305.3°
	3	2	+ 1.3	- 290 7°
	4	5	+ 4.9	- 226.7°
PMD	1	2	+ 5.1	- 263.7°
KW	2	2	+ 6.5	- 267.4°
	3	2	+ 1.3	- 247.3°
	4	5	+ 1.9	- 263.0°
Normal	1		+ 4.1	- 244.3°
	2		+ 4.1	- 259.7°
	3		+ 4.7	- 270.6°
	4		+ 7.7	- 267.5°

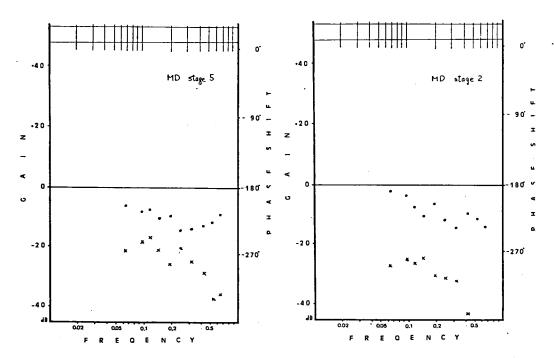


Fig 1 GAIN AND PHASE SHIFT VS. FREQENCY — OPEN LOOP—

Fig 2 GAIN AND PHASE SHIFT vs. FREQENCY
— OPEN LOOP—

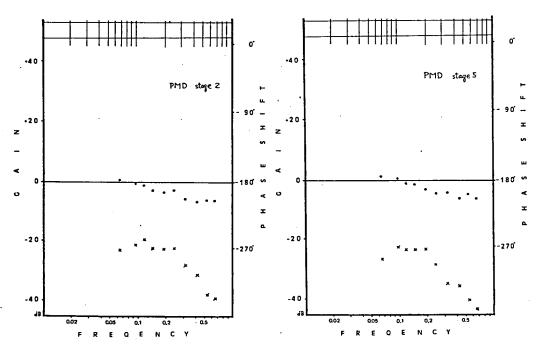


Fig 3 GAIN AND PHASE SHIFT VS. FREQENCY — OPEN LOOP —

Fig 4 GAIN AND PHASE SHIFT VS. FREQENCY —OPEN LOOP—

## CPK活性の推移よりみたPMDの病態

## 名古屋大学医学部第一内科

河 野 慶 水 野 恵 介 柳 埑 也 男 正 明 祖父江 逸 郎 飯 田 光 小長谷 夫 昌 室 賀 辰 高 橋 昭 向 Ш 邦 岡 幸 彦 加 藤 寿 野 行 生 松 俊 子 孑 橋 勝 博 山 本 纊 岡 本 若 吉 弘 公 也 之 山 村 村 上 信 杉 栄一郎 輝 彦 小 林 秀 加知 向 井 平 山 生 陸 重 雄 榊 原 敏 正 禧 祖父江 寺 本 絊 茂木 昌 元 明生 衣 斐 達 村

### (はじめに)

CPK活性推移の分析は、PMDの病態の推移の把握および治療効果の指標として甚だ重要と考えられる。我々は昭和44年度より毎年愛知県下を中心に筋ジストロフィー症検診を行っており、昭和46年度より検診時にCPK活性の測定も行っている。このPMDの長期追跡調査の結果より、我々はPMDの病態を明らかにする目的で、CPK活性推移の分析を試み、昭和53年度(FSH<sup>#</sup>型、L-G型)と昭和54年度(Duchenne型)の当研究班でその成果を報告した。

今回はその後の追跡調査を含めて、さらに、Duchenne 型、FSH型およびL-G型に先天型と女性Duchenne 型を加え、それぞれの型についてのCPK活性推移を明らかにし、型別の比較検討を行ったので報告する。

#### 〔対象と方法〕

昭和46年度より昭和55年の10年間、筋ジストロフィー症と名大第一内科受診者のうちのPMD 152例であり、大部分の症例は在宅患者である。症例の内訳はDuchenne 型61例、女性Duchenne 型7例、先天性21例(男13例、女8例)、FSH30例(男19例、女11例)、L-G型33例(男14 例、女19例)で、型別の平均年令はそれぞれ8.0 才、9.9 才、6.0 才、29.3 才、34.2才であり、発症平均年令は3.9 才、3.7 才、0 才、17.0才、18.1才であった。(図1、2)

CPKの測定は無機リン酸法で行い、正常は25単位以下である。CPK活性値は型別に年令、 経過年数との関連で分析され、Duchenne型と先天型は2才および2年毎の平均値、FSH型と L-G型は5才および5年毎の平均値とそれぞれの標準誤差を調べた。

## [結果]

1. 先天型のCPK活性推移と年令。。

3~4才、5~6才、7~8才、9~10才、11~12才の平均値は、それぞれ 1111、1650、

## 進行性筋ヂストロフィー症159例

型別の	平均年令	さと発症	定年令平	<sup>2</sup> 均(才)
-----	------	------	------	-------------------

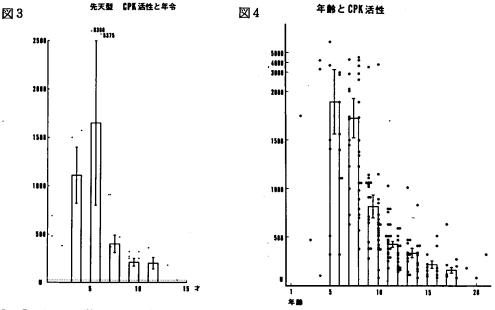
1 - m - · · · · · · ·	/IL   U L  /3			
B 1 TH		悡	平均年令	発症年令平均
Duchenne 型	61 例	Duchenne 첫	8.0	3.9
女性Duchenne 型	7例	女性 Duchenne 型	9.9	3.7
		先天型	6.0	
先天型	21 例	男	4.9	
男女比 13: 8		<b>★</b>	7.6	
顔面肩甲上腕型	30 例	鎮面層甲上腕型	29.3	17.0
	נילו טכ	男	29.7	17.4
男女比 19:11	·	<b>女</b>	28.6	16.3
肢帯型	33例	技帯型	34.2	18.1
男女比 14:19		男	37.1	20.6
2222 14.10		<b>女</b>	32.1	16.3
図 1				_
· POI -			図り	

図 2

401、211、203 単位で、平均の最高値は5~6才にあったが、個々のCPK活性値はかなり のばらつきを示した。5才以後平均値は年令とともに低下し、活性推移は5~8才の間で著しか ったが、9~10才と11~12才の平均はほぼ同じであった。(図3)

### 2. Duchenne 型のCPK活性推移と年令。

5~6才、7~8才、9~10才、11~12才、13~14才、15~16才、17~18才の平均値は、それ ぞれ 1897 、 1734 、 823 、 426 、 337 、 222 、 161単位で、平均の最高値は 5 ~ 6 才にあっ た。5才以後平均値は年令とともに低下し、活性推移は7~12才の間で著しかった。(図4)

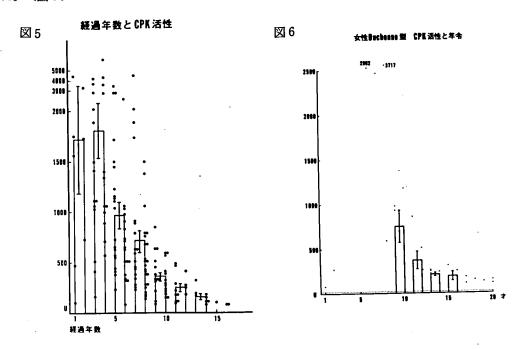


## 3. Duchenne 型のCPK活性推移と経過年数。

経過1~2年、3~4年、5~6年、7~8年、9~10年、11~12年、13~14年の平均値は、 それぞれ 1721 、 1813 、 972 、 719 、 359 、 250 、 164単位で、平均の最高値は 3 ~ 4 年に あった。3年以後平均値は経過年数とともに低下し、活性推移は3~6年の間で著しかった。 (図5)

4. 女性Duchenne 型のCPK活性推移と年令。

9~10才、11~12才、13~14才、15~16才の平均値は、それぞれ712、369、207、193 単位で、9年以後平均値は年令とともに低下したが、13~14才と15~16才との平均の差は小さかった。(図6)

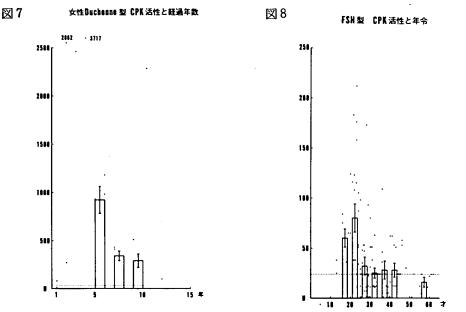


5. 女性Duchenne 型のCPK活性推移と経過年数。

経過 $5\sim6$ 年、 $7\sim8$ 年、 $9\sim10$ 年の平均値は、それぞれ922、335、289単位で、5年以後平均値は経過年数とともに低下した。(図7)

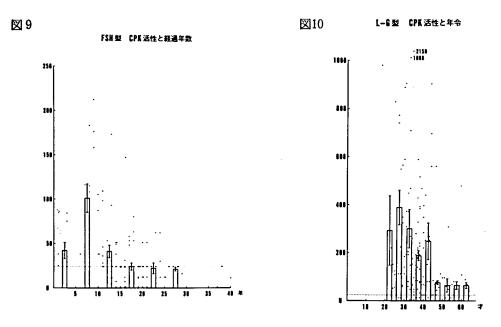
## 6. FSH型のCPK活性推移と年令。

 $16\sim20$ 才、 $21\sim25$ 才、 $26\sim30$ 才、 $31\sim35$ 才、 $36\sim40$ 才、 $41\sim45$ 才、 $56\sim60$ 才の平均値は、それぞれ60、80、32、26、28、28、16 単位で、平均の最高値は $21\sim25$ 才にあった。21 才以後平均値は、年令とともに低下する傾向がみられたが、 $26\sim45$  才の平均は30 単位前後でほとんど同じで、 $56\sim60$  才の平均値は正常範囲であった。活性推移は $21\sim30$  才の間で比較的著明であり、個々のCPK 活性値についても、26 才以下では正常範囲を示すものはほとんどなかったが、26 才以後では正常範囲を示すものがあり、その割合は年令とともに増加した。(図 8)



## 7. FSH型のCPK活性推移と経過年数。

経過1~5年、6~10年、11~15年、16~20年、21~25年、26~30年の平均値は、それぞれ42、101、41、24、22、21単位で、平均の最高値は6~10年にあった。6年以後平均値は経過年数とともに低下し、16年以後の平均値は正常範囲を示した。活性推移は6~15年の間で比較的著明で、個々のCPK活性値についても、10年以下では正常範囲を示すものはなかったが、10年以後では正常範囲を示すものがあり、その割合は年令とともに増加した。(図9)



### 8. L-G型のCPK活性推移と年令。

21~25才、26~30才、31~35才、36~40才、41~45才、46~50才、51~55才、56~60才、61~65 才の平均は、それぞれ 287 、 385 、 300 、 188 、 245、76、64、65、64型、単位で、平均の最高値は26~30才にあった。26才以後平均値は年令とともに低下する傾向を示したが、36~40才の平均は 188単位で、41~45才の平均 245単位と比べて低い値を示した。51才以後の平均は65単位前後でほぼ同じであった。活性推移は41~50才の間で著明であり、個々のCPK活性値についても、45才以下ではかなりのばらつきがみられた。25才以後正常範囲の活性を示すものが少数に認められた。(図10)

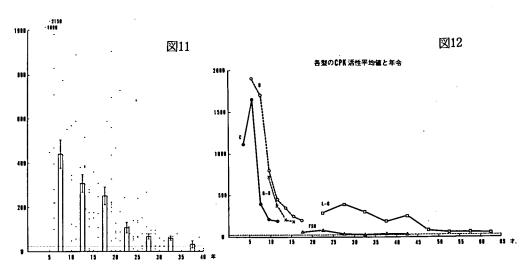
## 9. L-G型のCPK活性推移と経過年数。

経過6~10年、11~15年、16~20年、21~25年、26~30年、31~35年、36~40年の平均は、それぞれ439、310、256、109、70、57、35単位で、平均の最高値は6~10年にあった。6年以後平均値は経過年数とともに漸次低下した。活性推移は16~25年の間で著明であった。個々のCPK活性値については、20年以下ではかなりのばらつきがみられ、13年以後正常範囲の活性を示すものが少数に認められた。(図11)

## 10. 各型の C P K 活性平均値と年令。

Duchenne 型、女性Duchenne 型および先天型とFSH型、L-G型の2つのグループに大別され、前者の3型はCPK活性推移の態度も類似しており、同様の傾向を示したが、Duchenne 型と先天型を比べると、Duchenne 型の方が全体に高い活性値を示し、 $7\sim10$ 才の間では明らかであった。FSH型とL-G型については、L-G型の方が全体に高い活性値を示し、推移の様式も二峰性を呈し、平均値は61才以後でも正常範囲内へ移行しなかったが、FSH型では26才以後平均値はほぼ正常範囲内へ移行した。(図12)

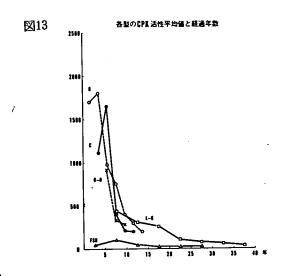
L-G型 CPK活性と経過年数



- 80 -

## 11. 各型のCPK活性平均値と経過年数。

経過3~4年では、Duchenne 型>先天型、5~6年では、先天型>Duchenne 型≥女性 Duchenne 型、7~8年では、Duchenne 型>L-G型≥先天型≥女性Duchenne 型>FSH型、9~10年では、Duchenne 型≥L-G型>女性Duchenne 型≥先天型>FSH型、11~12年では、L-G型≥Duchenne 型≥先天型>FSH型であった。先天型は経過4年と7年でDuchenne 型、9年で女性Duchenne 型と交叉した。L-G型は7~8年で先天型と女性Duchenne 型とほぼ同じ平均値であったが、10年でDuchenne 型と交叉した。(図13)



### 〔考察〕

以上の結果より、年令と経過年数の観点からPMD各型のCPK活性推移が明らかとなった。 機能障害とCPK活性推移との関連についてはすでに当研究班で報告したので、PMD各型のC PK活性推移の全貌がほぼ明確にされたものと考える。

各型のCPK活性平均値の推移と年令、経過年数(図12、13)をみると、先天型とDuchenne型は発症年令が異なるにもかかわらず、最高平均値は両者ともに5~6才にあった。FSH型とL-G型は発症年令はほぼ同じであったが、最高平均値はそれぞれ21~25才、26~30才であった。一方経過年数では、平均値の最高はDuchenne型で3~4年、先天型は5~6年で、Duchenne型の方が先天型より早い時期に最高値へ至ることが注目された。FSH型とL-G型はともに6~10年にあり、CPK活性は年令と経過年数との間では推移態度が異なっている。したがってCPK活性推移よりPMDの病態を考察する時には年令や病期ばかりではなく、筋の生長または再生、機能の発達段階および障害段階などの種々の要素も考慮されるべきことであると思われる。

#### 〔ま と め〕

Duchenne 型61例、女性Duchenne 型7例、先天型21例、FSH型30例、L-G型33例のPM D152例についてのCPK活性を分析し、年令、経過年数との関連で、各型のCPK活性推移を

明らかにし、各型の比較検討を行った。

### (文献)

- 1. 高柳哲也、水野恵介、祖父江逸郎他: PMD(L-G型type とFSH型type) の型別単一性に関する検計。厚生省特定疾患筋ジストロフィー症臨床病態および疫学的研究班 昭和53年度研究報告書 P•P 55
- 2. 高柳哲也、水野恵介、祖父江逸郎他: Duchenne 型筋ジストロフィー症の長期観察―血清 酵素の推移― 同上 昭和54年度研究報告書 P•P 58

# 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4報)

## 国立療養所東埼玉病院

井 上 満 田 村 武 司 石 原 伝 幸

我々は既に昭和53年及び54年度筋ジストロフィー症研究班会議において、表面電極及び積分計を使用した定量的筋電図検査は筋の随意的収縮における電気的活動状態の把握に役立ち、筋ジストロフィー患児の筋の病的状態を客観的にとらえるための有用な検査法と思われると云うことを発表し、更に検査結果に影響を与えると考えられる諸因子について考察を加えた。

今回は表面筋電図積分値と徒手筋力テスト(以下M.M.T.)との相関及び皮下脂肪の厚さ との関係について検討したので報告する。

#### (対象び方法)

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患児40名の三角筋に対してMedelec モジュール式筋電計 MS6、積分モジュールI6及び表面電極を使用して、1000μV~500μV/divの感度、100 resets/sec/divのオートリセットモード時定数、20cm/sec の紙送り速度の条件で得られた鋸歯状出力波形のmV.sec. を測定した。この際、患児に仰臥位を取らせ且つ上肢を体側に置かせて、側方挙上方向に最大収縮を行わせ、これに対して検者は患児の肘関節附近に抵抗を加えて、体側におかれた上肢をそのまゝの位置に固定するようにした。

三角筋のM. M. T. d Daniels 等の方法に従って行い、運動範囲の $\frac{1}{2}$ 以下しか動かせない時

には一段下の表示にプラス符号をつけて記録し、 $\frac{1}{2}$ 以上動かせるが最終まで動かせない時には一段上の表示にマイナス符号をつけ、この結果に基いて更に $0\sim10$ 点迄のスコアをつけた。(表 1)

表 1 Grading of Muscle Strength

м. м. т.	Score
0	0
1	1
1 •	2
2 -	3
2	4
2 •	5
3 -	6
3	7
3 •	8
4	9
5	10

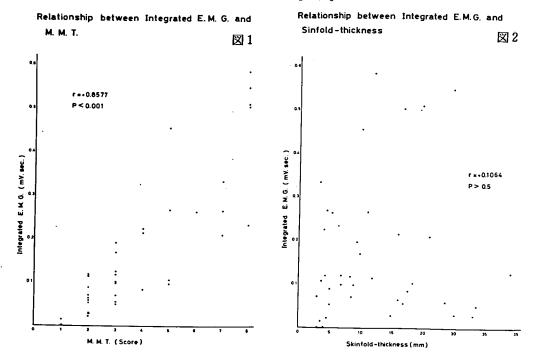
M.M.T. denotes manual muscle testing.

皮下脂肪の厚さは肩峰突起と肘頭との中間の皮膚を皮下脂肪と共につまみ、栄研式皮下脂肪計 を用いて2回計測し、その平均値を測定値とした。

図 1 に示す如く三角筋の表面筋電図積分値と、そのM. M. T. との相関係数 r は + 0.8577、P < 0.001 であった。

図 2 に示す如く三角筋の表面筋電図積分値と皮下脂肪の厚さとの相関係数 r は + 0.1064、P 0.5 と有意な相関はなかった。

皮下脂肪の厚さによる影響を取り除いた時の表面筋電図積分値とM. M. T. との相関係数、即ち部分相関係数 r 12・3 は + 0.8560、P < 0.001であった。



### (考 按)

筋電図積分値に影響する因子として種々なものが考えられる。この点については昨年度の本研究班会議においても少しく触れたが、主なものとして次の三つのことが云えるのではないかと思われる。①検査に際して、患児が最大収縮に協力するか否かと云うこと。②発育期にある患児の筋肉の発達、③表面電極と筋肉との距離、換言すれば皮下脂肪の厚さが検査結果に影響するのではないかと云うことである。"協力を得る"ことについては、予め患児に検査目的をよく説明すること、1~2回練習させること、検査時筋電図音を聞かせて励みとすることにより大凡、解決出来ると考える。今回の我々の成績では三角筋の表面筋電図積分値と上腕の皮下脂肪の厚さとの間に有意な相関はなかったが、皮下脂肪の厚さによる影響を取り除いた時の筋電図積分値とM. M. T. との相関係数、即ち部分相関係数は+0.8560と、そうでない時の両者の相関係数、即ち全相関係数+0.8577とほぼ同じ相関を示したことから考えて、極度の肥満、或いは極度のるい痩は別として皮下脂肪の筋電図に対する影響はあまり大きくないと考えられる。又発育期にある患児を対象としているだけにFollow up study をしている時には、筋の発達過程と筋病変の進行とが微妙にからみ合ってくることが考えられ、今後この点につき検討の必要がある。

## 〔結 語〕

40名のDuchenne 型進行性筋ジストロフィー症患児の三角筋を対象として、その表面筋電図積分値とM.M.T.及び皮下脂肪の厚さとの関係を検討し次の結論を得た。

- ①表面筋電図積分値とM. M. T. との相関係数は + 0.8577、P < 0.001 であった。
- ②皮下脂肪の厚さによる影響を取り除いた時の表面筋電図積分値とM. M. T. との部分相関係数は + 0.8560、P < 0.001 であった。

# Duchenne 型筋ジストロフィー症の予後に影響する要因 (予報)

## 国立新潟療養所

高 沢 直 之 宮 谷 信 行 矢 沢 良 光 原 山 尋 実 登木口 進

新潟大学脳研究所神経内科

湯 浅 龍 彦 近藤喜代太郎

当療養所でのDuchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下DMDと略す)の生命予後には、 均等なケアを行なっても、思春期前後に死亡する例から、比較的経過が緩徐で成人に達しても、 ADLのかなり保たれている例まであるように思われる。そこで我々は、DMD患者の予後を 早期に推定する事を目的として、各種の臨床指標と予後との関係について検討した。

## 〔方 法〕

当所に入院したDMD患者のうち、14才から18才までに死亡した15例をA群、23才以上で現在生存中の7例をB群とし、遺伝歴、臨床経過、ADL、肺活量、脊柱側彎度(Cobb 法による<sup>1)</sup>)血清CPK値(無機リン法:正常値 20単位以下)、血清クレアチン値、心電図を比較した。すなわち、多数例から予後の特に悪い群と、特に良い群を選択し、これらの諸点を対比し、予後と関係のある要因をみいだそうとした。

#### (結果)

- 1)発症年令とADL、両群の発症年令に差はなかったが、早期に死亡したA群ではB群に比べて若い年令から急速にADLが低下していた。(図1)
- 2) 肺活量。 加令と共に増加したが、A群では12才頃から急速に減少の方向に転じた。 (図2)
- 3) 脊柱側彎度. Cobb 法によってレ線写真より計測すると、A群では12才前後から急速に 側彎の進展がみられた。
- 4) CPK. CPKは指数関数的に低下し、A群ではその傾きがB群に比して急であった。 (図3) ただし、CPKとADLには高い相関が認められ、両群の差はADL低下の速度の差に対応していると考えられた。
- 5) 血清クレアチン。 年令と共に増加し、同じ程度のADLの群を比較すると、B群の方が高い傾向にあった。

6) 心電図. 経過の良い B 群において、 $V_6$  の deep Qの頻度が高く、かつ加令と共にその深さが増す傾向にあった。(図 4)

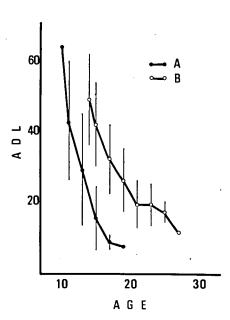


図 1 A D L の経年変化 正常を 100 とする)

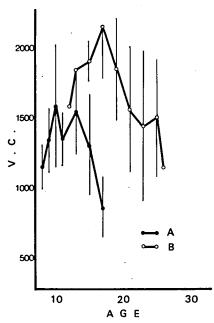


図2 肺活量の経年変化

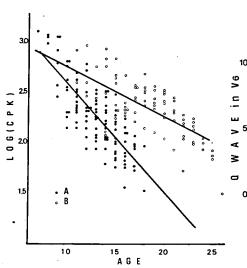


図3 CPKの経年変化

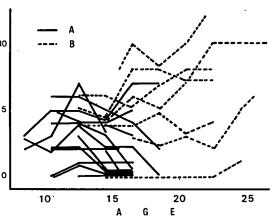


図4 心電図V6: Q波高の経年変化

7)推定される遺伝機構。 家族性発生を、11母方女子を通じて発端者と近縁関係のある罹患 男子が存在し、伴性劣性の疑われるもの、21両親は近親婚で、発端者の他に患者があっても発端 者の同胞に限られ、単劣性が疑われるもの、31これらに属せず、遺伝機構の不明確なものにわけ てみると、A群には伴性劣性、B群には単劣性が多いように思われた。(表1)

表 1 遺伝機構の比較

	Α	В	ā†
伴性劣性	9	1	10
単劣性	2	2	4
不明	4	4	8
ā†	1 5	. 7	22

〔行 察〕

本症を早期に死亡した群と、長期生存した群にわけると、前者ではADLの低下がより急速であり、肺活量低下の開始時期が早く、側彎の進展度、CPK下降速度がより顕著であった。しかし、これらは両群における筋萎縮の進展速度の違いをそれぞれの尺度でみたものに相当すると考えられた。

心電図異常について、三好らは障害度が進むとdeep Q の出現頻度が増す<sup>2)</sup>と報告しているが、本研究では経過緩徐な群で、Q波の頻度、深さともまさっていた。早期死亡例では経過中Q波の浅くなる例もあり、予後と関連して診療上重要と思われた。

遺伝歴については資料不足のため十分な事は言えないが、予後の良否によって人為的にわけた 2 群において、家族性発生に差のみられた事は興味深い。近藤は、症例を伴性劣性と単劣性にわけた後、歩行不能年令を比較し、単劣性例は経過が良いと報告しているが<sup>3)</sup>、予後観察の方から 出発した本研究でも同様の傾向がみられ、今後さらに症例数を増して検討する必要があると思われた。

## (油 文)

- 1) Cobb, J.R.: Outline for Study of Scoliosis. Instruct. Lect. Amer. Acad. Orthop. Surg., 5:261, 1948.
- 2) 三好和夫、原田武彦、松岡崇人、ほか:進行性筋ジストロフィー症の心所見 とくに Duchenne 型とCardiopathic muscular dystrophy (いわゆるNorris 型) について、厚生省進行性筋ジストロフィー症研究業績集(II)、1974、p31
- 3) 近藤喜代太郎: 進行性筋ジストロフィーの臨床と遺伝-- Duchenne 型を中心に一. 小児神経学の進歩 第7集、診断と治療社、東京、1978、p1

## 筋ジス患者における機能障害の進展過程に関する研究

東女医大小児科 福山幸夫 名大第三内科 高柳 哲 也 愛媛大整形外科 野島 元 雄 国立徳島療養所 松家 豊 東大リハビリ部 H. ⊞ 敏 福島整肢療護園 凑 治郎 鹿大第三内科 井 形 昭 弘 国立刀根山病院 堀 三津夫

本プロジェクトチームでは、患者の障害の実態とその経年的変化(自然歴)を把握し、合併症予防、機能障害進展過程の特徴づけを行なうことを目的とし、機能障害のより客観的、より簡易かつ正確な評価方法の検討を行ない、各施設共同研究用の調査用紙の作成に努めてきた。昭和55年度は、9月22日に検討会を開催し、運動機能障害・上肢機能障害のステージ分類、評価法、通過時間などに検討を加え、一応最終的な調査用紙を作成した(当日配布)。当面この用紙を用いて、本チームのメンバーの施設について調査を開始し、約半年後に集計して再検討したのち、他の祖父江班員にも配布して、協力を求めたいと考えている。

この調査用紙が、従来厚生省国立療養所から配布されたものと大きく異る点は、機能障害度分類、およびADLである。

機能障害度分類については、以下の如く、歩行可能期をより詳細に評価するために、障害度 I および II をそれぞれa・b および a・b・c に細分した。また歩行不能後のステージを生活様式 別に評価するようにした(表 1)。 病初期の機能障害度を詳細に評価することは、薬効評価の上からも重要なことと思われる。

ADLについては、上肢と、下肢・躯幹とに分け、簡略化し、計20項目に総合整理した。また各項目の評価は可・難・否の3段階で行なうことにした(表2)。 すなわち、従来の点数評価法では、各ADL項目の重みづけの点で問題があるので、これら各項目別に、年齢別、機能障害度別に評価を加え、その妥当性を検討する予定である。

松家ら(国立徳島療養所)は、Duchenne 型患者の上肢運動機能障害の段階分類について詳細な研究を行なった。すなわち従来考察されていた3種の上肢機能運動障害度分類一すなわち Price 法(1965)、上田法(1969)、松家法(1976) 一の各々を、35例のDuchenne 型患者に重複施行し、分類法別に評価結果の一致・不一致性を検討したところ、3法間に基本的な相違は

## 表1 〔機能障害度分類〕

步行可能期	I I — a I — b II — a II — b II — c II — c	階段昇降可能、手す 手の介助なし 手のひざおさえあ 階段昇降可能、手す 片手手すり、ひざる 両手手すり 椅子からの起立可能 歩行可能	ゥ り り要	要
步行不能群	V VI VII	四つ這い可能 四つ這い不能 いざり可能 坐位保持可能 坐位保持不能	V VI VII	車椅子上ADL独立 (含移動動作) 車椅子上ADLに介助要 車椅子作動可なるも遅い。姿勢悪 く、背部支持要。 寝たきり、全介助

## 表2 〔ADL評価項目〕

	上 肢		下肢・躯幹
1	ズボン着脱	1	走る
2	手拭しぼり	2.	片脚で立つ
3	シャツ着脱	3	床から立ち上る
4	車椅子を5メートル以上こげ る	4	立上りに介助要
5	車椅子の方向転換可能	5	装具步行 a、長、b、短
6	水の入ったコップを口までも ってゆく	6	起上って坐る
7	顔を拭く	7	ベットから車椅子へ移動
8	歯を磨く	8	車椅子をこぐ
9	箸を使う	9	寝返り
10	字を書く	10	頸の安定性あり

なかったものの、上田法では段階7への移行が、他の2法に比べて早期に生ずることが分った。 さらに松家は、類似あるいは重複をさけ、簡便かつ再現性があり、上肢のリーチと手指機能ま でとり入れた動作の、新しい段階分類を作成した。これは肩、上腕、前腕-手指の各筋(群)の 機能をよく反映するもので、9段階に分けたものである(詳細略)。

和田ら(国立療養所原病院)は、国立療養所の機能障害度分類(従来のもの-10段階方式)による機能障害の経年的推移、機能障害度と上肢ADL、下肢ADLの関係、さらに上肢ADL、下肢ADL、体幹機能の経年的推移について調査した。この結果、国立療養所の機能障害度分類は上肢および下肢のADLを良く示していることが分った。

松家ら(国立徳島療養所)は、徒手筋力テストの有用性と限界を指摘したのち、新しく考案したデジタル力量計を用いて握力測定を41例のDuchenne 型患者に行なった。その測定値は、若年者では13歳頃まで増加し、以後次第に低下する。年令と握力、障害度と握力、CPK値と握力、肺活量と握力は、それぞれ1%危険率にて相関々係が認められた。

福山ら(東女医大小児科)は先天型進行性筋ジストロフィー症59例の自然歴、とくに運動機能 障害度および関節拘縮、血清のCPK値の経年的変化を明らかにした。

その他、古田ら(国療長良病院)、飯田ら(国療下志津病院)は、Duchenne 型患者の姿勢保持の客観的評価について詳細な研究を報告した。また脊椎変形の経時的変化について飯田ら(国療下志津病院)堀ら(国療刀根山病院)の研究があり、CPK活性の推移について、高沢ら(名大第三内科)は、Duchenne 型患者の中に、急速に進行して青年期に死亡する例と、経過が緩慢で成人に達してもADLがかなり保たれる良性例があることを注目し、種々の特徴を比較検討した。

# プロジェクト 3

病理組織学的研究

# 病理学的組織学的研究 (subclinical ~ early stage のDMD における筋生検所見と follow up study)

## 国立療養所西別府病院小児科

三吉野 産 治 三 池 輝 久 中 村 宏 志 ウェストヴァ**ジ**ニア州立大神経病理 S・M・Chou

#### (はじめに)

ドウシャンヌ型筋ジストロフィー症(以下DMDと略)では明らかな壊死線維とともに、H&E、ゴモリトリクローム変法をはじめ多くの凍結切片組織化学染色法で濃染する、周囲の筋線維よりや、大きい、正円形の線維が多数認められる。これは opaque 線維又は dark 線維と呼ばれており、パラフィン包埋標本切片中にもすでに古くから気付かれておりDMDに比較的特異的にしかも早期よりみられる為、その病理発生的な意味で重要な所見と考えられてきた。 1234 しかし、このような線維は多発性筋炎をはじめ、筋に全く異常がないと思える症例にさえ認められることがあるので人工産物か、DMDに特異的な、意味のある所見かをめぐって議論がなされている。著者らは今回7例のDMD患者生検筋を観察する機会を持ち opaque 線維に関しての若干の知見を得たので報告する。

加えて生検筋にランタナム染色を行い下管の態度を電子顕微鏡的に観察したところ、下管と筋小 胞体(以下SRと略)の間に吻合が存在することを観察し、Mokri 3、Engel 4 らのいわゆる leaky membrane 説と違った側からの、肉類酵素漏出機構の可能性を示唆するものと考え同時 に報告したい。

#### 〔対象及び方法〕

3才から11才までのDMD男児7名。筋生検は主に biceps あるいは vastus medialisより行った。生検筋の一部は液体窒素で冷却したアイソペンタンにて凍結、クリオスタットにて凍結切片作製し組織化学用とし、一部は4%グルタルアルデヒドで45分固定し、この一部を実体顕微鏡下で筋線維ときほぐし法に用い、残りの一部は1.3%硝酸ランタナム及びオスミウムを含んだs-collidine buffer 液で後固定し、T管系の電子顕微鏡的観察用とした。脱水包埋後ウルトラトームにて作製した、 $1\mu$ の厚い切片は光顕用に、 $0.25\mu\sim0.3\mu$  の薄い切片は無染色のまゝ、また超薄切片はウランと鉛の二重染色をした後電子顕微鏡的に観察した。

尚年令的にマッチした症例で筋生検上、変化が軽微な症例、あるいは確定診断できなかった25

例をT管観察のコントロール群とした。同時に同様の成人例30例を加えて筋肉ときほぐし法のコントロールとした。

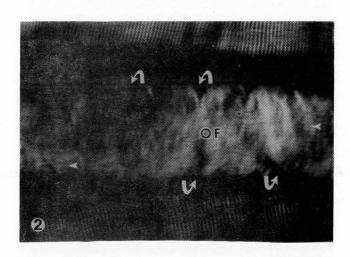
## 〔結果〕

#### 筋線維ときほぐし法:

夫々の症例について直径約1 mm、長さ3 mm~7 mmの標本を実体顕微鏡下で、眼科用蛍光染料を用いてあるいは暗視野法を用いて、繊細なピンセット、針で1本1本の筋線維を全長にわたり取り出した。手技にはやゝ熟練を要するがDMDでは全例に、丸っこくて大径の、他の線維と明らかに異った光沢をみせる線維を見出すことができる。これらの線維は全長にわたり同様の態度を示しており、偏光顕微鏡で観察すると、正常線維のような横紋は観察できず(図1)、細胞内は無構造、均一な様相を呈しており、所々に delta lesion と呼ばれる三角形の欠損部が認められる。しかしこの delta lesion 部にも膜は損傷なく残っているのが確認できる。この opaque線維は大変モロく、ピンセットで取り出す際にポロポロと折れてしまうことがしばしばあるが、一本の線維中、途中で引きちぎられたかのような分断部がみられることがある。これらの断端は丸みをおびており、断端と他の断端の間は空虚であるが、膜はやはり残っており、くびれを示しながら連結されている。分析された線維は夫々の全長にわたり opaque 線維の特徴を示している。さて高倍率の偏光顕微鏡でみると、正常のサルコメアに比し著しく短いが、横絞に似た横に走る縞を確認できる。(図 2.)



(図1) 線維全長に及び過収縮を示す opaque 線維(下) と横紋構造が認められる正常筋線維(上)



(図2)正常な筋線維2本にはさまれた opaque 線維。著しく狭い間隔で みられる横紋構造( arrow head )と delta lesion(arrow) が特徴的である。

これらのことより opaque 線維は筋線維全体の過収縮状態であろうと思われる。

コントロール群約50例に同様の検索を行い、DMDにみられた opaque 線維と同じものが存在するか否かについて調べてみたが、ついに1本も発見できなかった。しかし数例に夫々数本の筋切断部の部分的な過収縮を思わせるふくらんだ部をもつ線維、及び線維の中央に部分的な過収縮を示す線維が散見された。この部分的な過収縮は、ごく短い部分のみであり、隣接する両端は、逆に過伸展像を示しているのが特徴的である。くり返すがコントロール約50例中には、筋線維の全長におよぶ過収縮を示す線維は1本もみることはなかった。

#### 〔光顕所見〕

H&E、ゴモリトリクロム変法をはじめ、多くの組織化学で濃染する、いわゆる opaque 線維を全症例に多数認めたが、詳細は別の機会にしたい。

#### 〔電子顕微鏡的所見〕

電顕的に opaque 線維は、筋線維が過度に収縮したものであることが確認できる。①サルコメアの長さは正常の 4分の 1以下に短縮され②核は筋鞘膜下に圧排され、細長くのびており、③ $\mathbf{Z}$ 帯は density を失い、巾が広くなりボンヤリとしていて、④ thin filament も認め難い、⑤コントロール群中にみられた、人工産物と思われる部分的過収縮部では逆に過伸展した部が両端に隣接しているが、 opaque 線維では一様に過収縮を示す。⑥ランタナムによるT管の染色が不可能である。

#### [La染色によるT管系の観察]

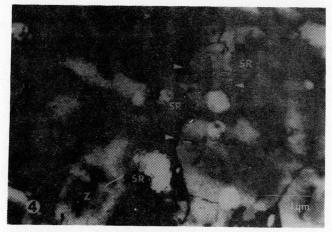
ランタナムで満されたT管はウランや鉛の染色無しでも densityの高い像としてはっきりと観察で

察できる。弛緩状態にある正常筋線維ではT管はA-I接合部に-致して整然と並んで観察できる。(図 3.)また縦に走るT管も少数ながら筋原線維に平行に走っているのがみられる。

これらのT管はお互に連続しており、筋細胞外界と連絡している。DMD筋ではT管の走行は著しく不規則となり、縦に走るT管の増殖が目立ち、その中には不規則にしかも著明に拡張した部を持つものも増加してくる。また窓状構造を示すものもあり、これらは筋小胞体であることが強く疑われる。さらには honey comb 像を示すものも出現し、ついにはこの筋小胞体と思われる構造物は嚢状にふくれ上り(図4)、周囲の筋組織、特にZ帯はその densityを失う傾向にある。これらのことはT管系とSRは吻合をもっておりランタナムがその吻合を通ってSRに侵入したものと考えられる。



(図3) ランタナム染色された、正常筋線維。ほA-I 接合部に一致して整然と並んだT管(T)と少数の縦に走るT管(L)がみられる。 $0.3~\mu m$ :無染色切片



(図4) 著しく拡張し、**嚢状**となったSRと densityの低下を示すZー帯 (arrow)に注意。 arrow head はT管系

#### [考察]

DMDに opaque 線維が高頻度にみられることは Boxler  $^{5}$ 、Bodensteiner  $^{6}$  らの報告でも明らかであるし、またこの線維が過収縮を起したものである  $^{7}$  ことも疑いのないところであろう。しかし同様の線維が種々の神経筋疾患や時には正常筋にもみられると云われており、その意義については議論があることは先に述べた。

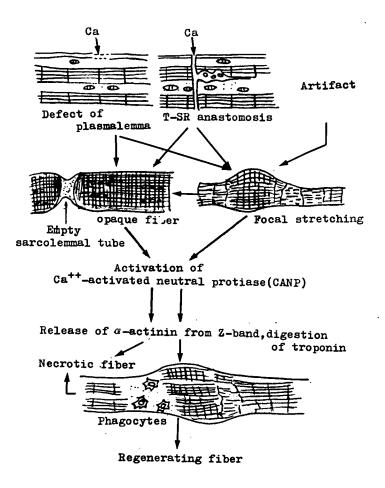
我々は先に、 opaque 線維が剖検例にもみられることを報告し、その意義を強調したが  $^{8}$ 、その後生検直後の未固定筋にも opaque 線維が存在することを確認し、固定による人工産物の可能性も否定的となった。今回著者らは $10~\mu$ m の切片ではなく、筋線維全体を $3\sim7~\mu$ mの長さに渡って観察したが、DMDにおける opaque 線維は、少くともその標本の全長に及ぶ過収縮であり、コントロール群にはこのような線維は1本も見出せなかった。しかしながらコントロール群中にも、もしも $10~\mu$ m の切片を作製したならば opaque 線維と同様の所見を示すであろうと思われる線維を散見し得た。それらは筋肉断端部の部分的な過収縮であり、また筋線維中の部分的な過収縮であった。後者は恐らく膜の機械的損傷によるものと考えるが長さも数百 $\mu$ m を越えることはなかった。これらのことから著者らは、電顕的にもいくつかの特徴をもつDMDの opaque 線維がこの疾患に特異的な意義のある所見と確信するに至った。またDMDにおいて膜系に何らかの異常があることが指摘されてきたが、 $Mokri~^{2}$ らを初め多くの研究者が筋細胞形質膜の欠損があると報告し、近接する、いわゆる delta lesion は、その欠損部より胞体成分が流出した結果だとした。これに対し著者らは、同じ膜系の異常ではあるが下管とSRの吻合説  $^{9}$   $^{10}$  を主張してきた。今回著者らは $0.3~\mu$ m の比較的厚い切片を観察し、より明らかに下管に接続するSRと思える嚢状構造を確認した。

SR中には多くの酵素が高濃度に存在していることが報告されており  $\mathfrak{D} \sim \mathfrak{14}$ 、T-SR の合部 よりの肉類酵素漏出の可能性は十分に考えられるし、逆に細胞外 Ca が高濃度に流入して筋の変性を来すことも説明できる。

以上より著者らは埜中らの図を参考にして(図5)のごとく模式化してみた。

#### (ま と め)

DMDにおける opaque 線維は少くとも数 以上の過収縮状態であり、この疾患に特異的なものである。数百  $\mu$ m 以下の部分的過収縮は人工産物の可能性が強い。 DMDにおける筋病理の中核は形質膜の欠損よりむしろT-SRの吻合ではないかと考えられる。



(図5) Hypothetical scheme of the pathophysiology of DMD

# 〔参考文献〕

- Bradley, W. G., Hudgson, P., Larson, P. F., Papapetropoulos, T. A. and Jekison M: Structural changes in the early stages of Duchenne muscular dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 35: 451 455, 1972.
- Mokri, B., and Engel, A.G.: Duchenne dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. Neurology 25: 1111 1120, 1975.

- 3 Cullen, M. J. and Fulthorpe, J. J.: Stages in fiber breakdown in Duchenne muscular dystrophy. An electron-microscopic study. J. Neurol. Sci. 24: 179 200, 1975.
- 4 Engel, A.G., Mokri, B., Jerusalem, F., Sakakibara. H. and Paulson, O.B.: Ultrastructural clues in Duchenne dystrophy. In Pathogenesis of Human Muscular Dystrophy, ed by Rowland, L.P., Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, P 310 - 324.
- Boxler, K. and Jerusalem, F.: Hyperreactive (hyaline, opaque, dark) muscle fibers in Duchenne dystrophy. A biopsy study of 16 dystrophy and 205 other neuromuscular disease cases and controls. J. Neurol., 219: 63-72, 1978.
- Bodensteiner, J.B. and Engel, A.G.: Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies: A study of 567,000 muscle fibers in 114 biopsies. Neurology (minneap.), 28: 439-446, 1978.
- カ 埜中征哉, 杉田秀夫:進行性筋ジストロフィー症の筋病理
  - opaque 線維を中心として 神経進歩 24:718 727, 1980.
- 8 Chou. S.M., Miike, T., Crosby, T.W. and Amato, S.: Ultrastructure of "opaque fibers" (OFs) in Duchenne muscular dystrophy (DMD).

  Neurology (Minneap.), 29: 594, 1979.
- 9 Chon, S. M., Miike, T., Crosby, T. W. and Gutman L.: Anatomic substrate for enzyme leakage in Duchenne muscular dystrophy (DMD). Neurology. 28: 386, 1978.
- Oguchi, K. and Tsukagoshi, H.: An electronmicroscopic study of the T-system in progressive muscular dystrophy (Duchenne) using lanthanum.

  J. Neurol. Sci. 44: 161-168, 1980.
- Ebashi, S. and Lipman F: Adenosine triphosphatelinked concentration of calcium ions in a particulate fraction of rabbit muscle.
   J. Cell. Biol. 14: 389 400, 1962.
- Fahimi, H.D., Karnovsky, M.J.: Cytochemical localization of two glycolytic dehydrogenase in white skeletal muscle. J. Cell. Biol. 29: 113-128, 1966.
- Aloisi, M., Margreth, A.: The question of glycolytic enzymes localization in the skeletal muscle fiber and its bearing upon certain aspects of muscle disease, in Milhorat, A.T. (ed): Expeoratory Concepts in Muscular Dystrophy.
  - I. Amsterdam. Excerpta Medica, 1967, PP 305 317.

14 Khan, M. A., Holt, P. G., Papadimitriou, J. M., Knight, J. O. and Kakulas, B. A.: Histochemical localization of creatine kinase in skeletal muscle by the tetrazolium and the incubation film-lead precipitation techniques, in Kakulas, B. A. (ed): Basic Research in Myology.

Amsterdam, Excerpta Medica, 1973, PP 86 - 101.

# Duchenne 型筋ジストロフィー症に おける横隔膜の組織化学所見

国立療養所東埼玉病院

井 上 満 石 原 傳 幸 吉 村 正 也 国立武蔵療養所神経センター疫病研究第一部 埜 中 征 哉

1965 年 Shy と Magee がcentral core 病を記載して以来、筋疾患は主に組織化学的所見により分類されてきた。我々は Duchenne 型筋ジストロフィー(以下DMDと略す)や筋萎縮性側索硬化症(以下ALSと略す)などの神経筋疾患患者の剖検時に採取した横隔膜筋に central core 病様構造が高率にみられたので報告する。

#### 〔対象および方法〕

表1の通り1979年8月より1980年10月までに国立療養所東埼玉病院で死亡した神経筋疾患者が対象である。DMD7例、運動ニウロン疾患3例、顔面肩甲上腕型症候群1例の計11例。 剖検時間は死後1から6時間、平均2.3時間であった。剖検に際し上腕二頭筋、舌筋、上部食道筋、横隔膜筋を採取後直ちに凍結固定し、-25℃で厚さ10μの連続切片を作成し、H&E染色、Gomoriのトリクローム変法、PAS染色、oil red O染色、NADH-TR染色、menadionelinked α-glycerophosphate dehydrogenase染色、ATPase 染色、nonspecific esterase 染色、acetylcholine esterase 染色、酸およびアルカリフォスファターゼ染色を施行した。また2

例のDMDでは右側横隔神経を採取、2.5% グルタールアルデヒド、1%オスミウム酸にて固定、エポン包埋標本より thick section を作成し、トルイジンブルー染色、観察した。

(表1)

Autopsy Na	Name	Age	Diagnosis
438	HN	44	ALS
439	AN	15	DMD
441	MU	14	κw
4 42	TT	20	DMD
445	KW	14	DMD
4 4 6	TS	17	DMD
448	N M	17	DMD
451	Y M	61	FSH
4 5 2	YS	19	DMD
453	MW	17	DMD
4 5 4	HA	68	SPMA

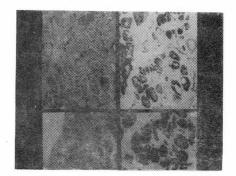
DMD	
<u>Atrophies</u>	3
FSH	1

#### . 〔結 果〕

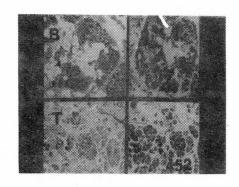
図1は解剖番号 452、19歳で死亡した DMDでみられた横隔膜筋である。左上がH&E染色、右上が NADH-TR染色、左下が Gomori トリクローム変法、右下は pH 4.6で preincubation したATP ase 染色である。殆どの筋線維が type 1 fiber であり、H&Eと Gomori トリクローム変法で筋線維の中心部に均一に染色された部分が NADH-TR染色で central core 様に観察され、ATP-ase 染色でもこの部は陰性であった。図2は同一症例で採取した他の筋の染色結果を示す。上段に上腕二頭筋、下段に舌筋を標示する。 core の構造はみられない。DMD 7例では程度の差こそあれ全例にこのような core 構造がみられ、上腕二頭筋、上部食道筋には全く認められなかった。図3には解剖番号 439 DMD(14歳)の横隔膜筋縦断面を示す。 core 様構造はかなりの長さにわたっていることが判明する。この構造は図4にみるように時には標的線維様にも、又右図のように moth-eaten 様にも観察されることがある。

代表的神経原性疾患であるALSの一例(解剖番号 438)でも図5の如く横隔膜筋に core 様構造物がみられた。 Kugelberg- Welander 病の一例(解剖番号 441)では横隔膜筋萎縮が強く core 様構造はみられなかった。 spinal progressive muscular atrophy の一例(454)では軽度の core 構造が認められた。図6は61歳で死亡した顔面肩甲上腕型症候群(451)の横隔膜である。図の通り core がみられる。

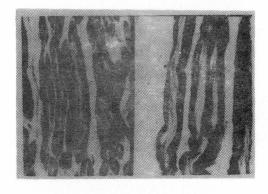
(図1)



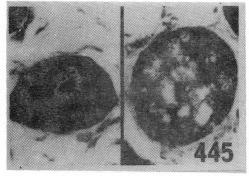
(図2)



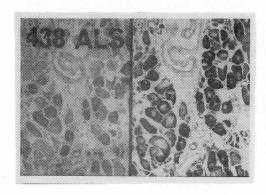
(図3)



(図4)



(図5)



(図6)

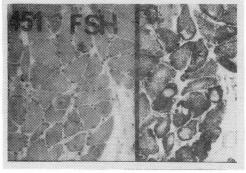
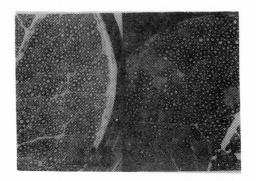
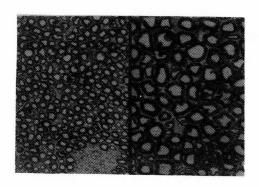


図 7 には 2 例の DM D (448, 453) で検索した横隔神経のトルイジンブルー染色標本である。 図 8 は症例 453 の高倍率の写真であるが、異常所見はない。

(図7)



(図8)



#### 〔考 察〕

1978年 Bethlem らは central core の診断基準として、① core の部分では oxidative enzyme と phosphorylase の活性が著しく低下又は消失し、時には core の周辺部で活性上昇をみる。②ATP ase 活性は正常又は低下する。③ core の長さは少くとも 150  $\mu$ 、時には筋線維の全長にわたることなどを挙げている。今回剖検横隔膜筋にみられた構造物はこれらの基準を満足し、core と呼んでもよいと思われる。 central core 病は先天性ミオパチー中で最初に分離された疾患ではあるが、core の特異性については近年疑問が投げかけられている。例えば①運動後筋けいれんを呈する症例に core がみられたこと。② nemaline myopathy の症例にもcore を合併することがある。③実験的腱切断後にも core が発生することなどであり、core そのものには疾患的特異性が乏しいとされるに至っている。今回呈示した症例のようにDMDとALSの両者の横隔膜筋に core がみられたことも core の特異性に疑問があることをうらづけているともいえよう。

神経筋疾患患者の横隔膜筋に高率にみられる core 様構造の発生機序としては、以下に述べる可能性が考えられる。①横隔膜筋・横隔神経の特異な関係が関与している可能性が第一に挙げられる。横隔膜筋は絶えず動いている tonic muscle で組織化学的には赤筋優位筋であり、生理学的には横隔神経は赤筋支配ニウロンでありながら発火後の過分極時間が短かく白筋的であり、反回抑制がないなどの特徴があるとされており、病理学的には Werdnig - Hoffmann 病では横隔膜が侵されないこともよく知られた事実である。②としては W.K. Engel のいうように神経原性因子により core の生じた可能性。 これには DMDで横隔神経に形態学上は異常をみなかった点、 神経原性筋萎縮症よりもDMDでより著明に core が観察されたことなど否定的である

と考える。③としては W.K. Engel とは逆に筋原性因子により core が出現した可能性、今回 呈示したALSには少くとも臨床的には筋原性因子は全くみられなかった。 いずれにせよ central core の発生機序を考える上で貴重であると思われる。

#### 〔結 語〕

11例の神経筋疾患患者(DMD7例、神経原性筋萎縮症3例、顔面肩甲上腕型症候群1例)で 剖検時骨格筋を採取し組織化学的に検索した結果、横隔膜筋に central core 様構造を高率にみ とめたが、他筋にはこの所見がみられなかった。

# Hypothyroid Myopathy における 筋病変の組織化学的、生化学的検討

# 国立療養所南九州病院

 乗 松 克 政
 中 川 正 法

 中 島 洋 明
 金 久 禎 秀

 鹿児島大学第三内科
 中 里 興 文 納 光 弘

 中 形 昭 弘

#### (目 的)

内分泌障害による筋疾患の1つである Hypothyroid myopathy (HM)において、筋肉内解糖系酵素、特に acid maltase 活性の変動について論議がなされている。 Hurwitz らり Mc Daniel らりは、acid maltase 活性が低下していたと報告し、一方、Koster らりは、この活性低下と甲状腺機能障害とは直接には関連していないと報告している。

今回、我々は、3例のHMを検索し、その筋病変について組織化学的、生化学的検討を行ない 解糖系酵素活性の変動について考察を加えた。

#### 〔対象及び方法〕

対象は、3例とも女性例で、年令は37才から55才である。臨床症状としては、全身倦怠感、脱毛、心肥大等の甲状腺機能低下に伴う一般的症状の他に、筋症状として、第1例では、階段昇降

困難、上肢挙上困難、首さがり現象等の近位筋優位の筋脱力を示し、また、 mounding 現象を を認め、腱反射は低下していた。

第2例では、全身の myxoedema を呈し、筋力低下は軽度であるが四肢の筋けいれんを認めた。

第3例は、階段昇降困難であり近位筋優位の筋脱力と軽度の筋萎縮及び筋けいれんを認めた。 腱反射は、弛緩時間の延長を認めた。

内分泌学的には血中T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>値の低値及びTSH高値を認め、TRH負荷で全例過剰反応を示し原発性甲状腺機能低下症であった。血中 CPK、LDH、GOT は高値であった。第2、3例には、甲状腺生検を行ない病理学的には橋本病であった。尚、第2例において、血中 ACTH高値を認めたが、甲状腺ホルモン治療に伴って正常化した。(Tab 1.)

(Tab 1.)症例

Case	Age	Sex	T <sub>3</sub> (0.60-1.80)	T. (3.7-12.1	TSH ( 101 )	CPK ( 25 )	Remarks
1	55	F	0.59	2.0	66.9	111	weakness
2	<i>3</i> 7	F	0.45	0.7	294.0	142	mild muscle weakness Hashimoto dis. ACTHT
3	51	F	0,35	0.1	55.6	198	moderate muscle weakness Hashimoto dis.

これらの3例に対して、空腹時に筋生検、及び前腕阻血運動負荷試験を行なった。筋生検は、 上腕二頭筋で行なった。

組織化学的には、NADH-TR. ATPase. Trichrome 変法、PAS. HE の各染色法にて検討した。また、ヒストグラムを作製した。

生化学的には、生検筋を直ちに液体窒素で凍結し、glycogen 合成分解に関する以下の酵素について活性を測定した。glycogen synthase 活性は、<sup>14</sup>C - UDP - glucose の glycogen へのとりこみをろ紙スポット法にて測定した。 phosphorylase 活性は、逆反応を用いて、<sup>14</sup>C-glucose - 1 - P の glycogen へのとりこみをろ紙スポット法にて測定した。。

Phosphofructokinase 活性は、Fructose - 6-P を基質にし、Fructose - 1, 6 - dip を測定した。 acid maltase 活性は、4 - Methyl umbelliferyl -  $\alpha$ -D-glucopyranosideを基質として測定した。  $\beta$  の  $\beta$ 

前腕阻血運動負荷試験は、右上腕部を駆血し、3分間阻血運動負荷 10 を行ない、前、3、5

10、15分毎に肘静脈より駆血せずに採血し乳酸を測定した。 control として、中年女性3名に対して、同様の負荷試験を行なった。

#### 〔結果および考察〕

100

組織化学的には、HE染色及び Trichrome 変法染色では、筋構築は保たれているが、軽度の大小不同を認め、necrotic fiber を散見する。NADH-TR染色では、酸化酵素活性の局所的な減少像を認めた(Fig 1.) 中心核増加、 targetoid または target fiber、ragged red fiber等は認めなかった。ヒストグラムでは、第3例において、Type II Fiber atrophy を認めた。

前腕阻血運動負荷試験は、前値を 100 % として乳酸値の変化を見ると、患者群は最高  $171\pm45\%$ の上昇率であり、 Control 群  $495\pm121$  % と比較して明らかに低反応を示した。( Fig2) 甲状腺ホルモン治療前後で比較してみると治療開始後 6 カ月以上を経た場合には、最高値で見ると、 155 % から 254 % への改善が見られた。 この事は、嫌気的解糖系の異常が可逆的なものであることも推定させるものである。 ( Fig3.)

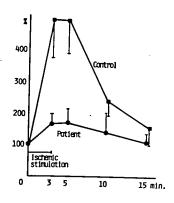
生化学的には、Glycogen synthase の活性は、全活性では第2、3例で著明に低下し、第1例でも低下傾向にあった。しかし、活性型は第1例では正常より高値を示した。

Phosphorylase 活性は、活性型、全活性及び活性型/全活性の比率ともに低下していた。

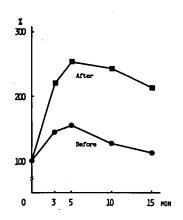


(Fig 1) 酸化酵素活性の局所的な減少像を認める (NADH ×50)

(Fig 2)前腕阻血運動負荷試験



(Fig 3)甲状腺ホルモン治療による前腕阻血 試験の改善(症例1)



一方、c-AMPは、第1、2例において測定したがともに高値を示していた。 これらの事は phosphorylase 活性化機構にも異常があることを示唆するものである。 phoshofructokinase 活性は、第1、3例において低下し、第2例では正常であった。 glycogen 含量は、全例 とも低値を示した。 さて、acid maltase 活性は、全例で低下しており、対照として測定した acid phosphatase 活性は、第2例でやや低値を示したが、control と比較して有意差を認めなかった。 (Tab 2.)

ョウ素スペクトル分析では、standard gly $\infty$ gen のピーク 480 nm と3例ともピークが一致しており構造異常をきたしていない事を示した。 (Fig 4)

(Tab 2.)

# 筋肉内酵素活性及びcーAMPレベル

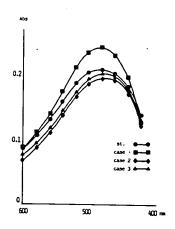
Case Enzyme	1	2	3	control
Glycogen 1) synthase I	4.99	0.80	0.71	2.39
Glycogen 1) synthase I+D	9.04	1.69	1.91	11.62
Phosphorylase a 1)	32.5	4.5	10.3	80.6
Phosphorylase a+b 1)	65.5	21.9	20.8	122.3
a/a+b (%)	49.6	20.6	49.6	65.9
Phosphofruct- kinase 1)	450.0	920.0	104.6	840.4
2) Acid maltase	2.0	2.1	1.2	6.0
Acid 1) phosphatase	6.6	5.9	8.2	7.1
Glycogen <sup>3)</sup> content	2.7	1.6	2.1	5.5
c-AMP <sup>4)</sup>	1128	1108	•	564

<sup>1)</sup> n moles/mg.protein/min.

n moles/mg.protein/h.
 mg/g.wet.wt.

<sup>4)</sup> p moles/g.wet.wt.

(Fig 4.) ヨウ素スペクトル



甲状腺機能低下症に伴う筋障害については Nickel ら、Astrom らによれば、筋力低下は28~70%に存在し、下肢近位筋に強いとされている。筋組織は、筋原性の変化を示し、電顕による検索でもミトコンドリアの変性等が認められている。また、血中CPKの著明な上昇は、筋変性が存在することの生化学的側面でもある。筋病変の原因についても、筋収縮機構の異常、筋組織内の水分の増加、細胞内K濃度の低下、血浆 Mg の増加等、今日まで多くの報告が見られる。一方筋肉内酵素異常という面では、Hurwitz らはり、 著明な筋けいれんを呈したHMの1例において、筋肉内 acid maltase 活性のみが低下し、治療後の rebiopsy で、acid maltase 活性が正常化したと報告している。また、 McDaniel 2 らは HMに前腕阻血運動負荷試験を行ない乳酸上昇の低反応及び空腹時低血糖、遊離脂肪酸低下、乳酸値低下を報告し、生検筋においてacid maltase 活性の低下を報告している。一方、acid maltase 欠損症である Pompe 病の患者では、阻血負荷試験は正常であり、乳酸上昇反応低下が acid maltase 活性の低下では説明出来ないことを示している。

今回の我々の結果は acid maltase 活性の低下のみでなく、glycogen 合成分解に関する主な酵素活性が全て低下していた。その中でも特に、acid maltase 活性及び phosphorylase 活性の低下が著明であり、この結果は、阻血負荷試験による乳酸上昇の低反応をよく説明しうるものである。しかも、甲状腺ホルモン治療後に乳酸反応が改善している事は、これらの酵素活性低下が可逆的なものと推定される。筋肉内 c - AMP レベルの増加が認められたが、荻野ら 10 は、甲状腺機能低下状態ラットにおける組織内 c - AMP レベルには明らかな変化を認めなかったがphosphodiesterase 活性が、80%程度に低下していたと報告しており、今回の結果がphosphodiesterase 活性の低下による可能性も考えられる。 またc - AMP の増加に比して、活性型と全活性の比率が低下しており、この事は phosphorylase 活性化機構にも障害がある事を示唆し

ている。以上のような酵素活性の低下の機序は不明であるが、一般に甲状腺機能低下状態では代謝全体の turn over が低下すると言われており、酵素の合成と分解速度のアンバランスによる結果であることも考えられる。

一方、組織化学的には NADH-TR 染色で、酸化酵素活性の低下を認めている。従来よりミトコンドリア異常の報告は多く、最近ミトコンドリアや細胞核におけるT3 レセプターの存在が示されており、HMの原因との関連を示唆する所見であった。また、第3例では Type II fiber atrophy を認めたが、一般に解糖系酵素は主に Type II fiber に存在しており今回の酵素活性の低下が、Type II fiber atrophy と関連している事も考えられる。ちなみに、Type II fiber atrophy をきたす steroid myopathy に関する圧司ら 12 の報告では glycogen synthase 活性と glycogen 含量の増加及び phosphorylase 活性は正常であるとされており、今回の結果とは一致しなかった。したがって、HMにおける酵素異常が Type II fiben atrophy の結果であるとは、一概には言えないと考えられる。

また、今回の検討の中で、glycogen 含量の低下を見たが、これは、glycogen synthase 活性の低下による事が考えられるが、第1例では glycogen synthetase活性の低下は著明ではなく、glycogen 含量の低下の原因は他の要素もあるものと考えられる。

#### (ま と め)

- 1. Hypothyroid myopathy に、阻血運動負荷試験を行ない乳酸上昇の低反応を認めた。この 反応は甲状腺ホルモン治療後改善した。
  - 2. 生検筋の組織化学的検索では、NADH染色で、酸化酵素活性の局所的な減少像を認めた。
- 3. 生化学的には glycogen 合成分解に関する主な酵素活性の低下及び glycogen 含量の低下を認めた。また、c-AMPレベルの増加を認めた。

以上、HMにおいて glycogen 代謝異常が存在する事を示した。しかし、症例間での酵素活性 低下の差も大きく、また臨床症状と酵素活性低下の関連を見る時、必ずしも一定した傾向を示し ておらず、今後更に多くの症例について検討したい。

## 〔参考文献〕

- 1) Hurwitz L., McCormick D.and Allen I; Lancet I:67,1970.
- 2) McDaniel H., Pittman C., Oh S. and DiMauro S; Metabolism 26: 867, 1977.
- 3) Koster J.F.; Lancet I: 1187, 1977.
- 4) Thomas J.A., Schlender K.K.and Larner J.;
  Anal Biochem 25: 486,1968.

- 5) Wang P.and Esmann V.; Anal Biochem 47: 495, 1972.
- 6) Vora S., Seaman C., Durham S., and Piomelli S.;
  Pro Natl Acad Sci 77: 62, 1980.
- 7) Soyama K., Ono E., Shimada N., Tanaka K. and Kusunoki T.; Clin Chim Acta 77: 61, 1977.
- 8) Walter k., Schutt C; Methods of Enzymatic Analysis. New York, Academic Press, 1974 pp 495.
- 9) Lowry OH., Rosenbrough N.J.; J B C 193: 265,1951
- 10) McARDLE B.; CLIN SCI 10: 13, 1951.
- 11) 荻野泰道 水流弘道 重井達朗 : 第50回日本薬理学会総会(会)287,1977.
- 12) 庄司進一 : 神経進歩19:357, 1975.

# wobbler マウスの脊髄前角神経細胞の 組織計測および細胞内 RNA 量の定量

国立療養所下志津病院 飯 田 政 雄 東京大学医学部附属病院分院中央検査部 村 上 俊 一

#### (目 的)

脊髄性進行性筋萎縮症のモデル動物としての wobbler マウスの脊髄前角神経細胞の組織計測 および細胞内のRNAの定量を行い、神経細胞の形態的変化、RNA代謝の変化および motor

neurondiseases の発症機構について考察を行う。

#### 〔対象と方法〕

2 ケ月令の 2 匹の雄の wobbler マウスおよび同月令同性の 2 匹の正常対照マウスを 4 % paraform aldehyde in 0.1 M phosphate buffer にて潅流固定後、脊髄(C 5 の高さ)の横断ブロックを作製し、 8 μの厚さのパラフィン切片に azure B 染色を行い、以下の研究を行った。

- 1. 前角神経細胞の細胞体、核および核小体の表面積 (surface area,  $\mu^2$ ) の計測
- 2. microspectrophotometry (Leitz MPV microspectrophotometer を使用して吸収率 %の測定による前角神経細胞内RNA量の定量。

# (結果)

wobbler マウスの異常神経細胞は、細胞体の大きさは著明に増加し、核の大きさは著明に減少していた。核小体の大きさは、正常対照マウスのそれとの間に有意差はなかったが、増大傾向を示した(表 1.)。

		Wobbler mic	e
Surface area (µ²)	Normal littermates (174)	Normal neurones (143)	Abnormal neurones (12)
Cellular	151.2 <u>+</u> 6.6	125.2 <u>+</u> 4.9	522.4 <u>+</u> 117.6
		(P<0.02)	(P<0.002)
Nuclear	56.8 + 1.7	41.9 + 1.1	38.5 + 4.8
		(P<0.001)	(P<0.001)
Nucleolar	, 4.78 <u>+</u> 0.18	4.28 + 0.13	6.10 + 0.74
	_	(P<0.05)	(P>0.05)

(表 1.) wobbler マウスと正常対照マウスの脊髄(C5の高さ)前角神経細胞の細胞体、核および核小体の表面積(surface area,  $\mu^2$ ; 平均値士標準誤差)。 括孤内の数字は計測の対象となった神経細胞の数。P値は student の t 検定を用いて計算。 また、wobbler マウスの組織学的に著変のない神経細胞も、細胞体、核および核小体の大きさの減少を示した。

細胞内RNA量については、wobbler マウスの異常神経細胞は、前角内全神経細胞を対象とする時、正常対照マウスとの間に有意差を示さなかったが、 $\alpha$ 運動神経細胞の大部分を含むと考えられる大型神経細胞( surface area  $\geq 200~\mu^2$  )のみを対象とする時、RNA量の明らかな減少を示した(表 2.)。

wobblerマウスの組織学的に著変のない神経細胞のRNA量は、正常対照との間に必ずしも有意差を示さなかった。

		Wobbler mice		
RNA content	Normal	Normal	Abnormal	
	littermates	neurones	neurones	
All neurones	19.0 ± 0.8 (141)	16.1 <u>+</u> 0.8 (97) (P < 0.02)	16.6 <u>+</u> 2.9 (12) (P > 0.10)	
Neurones	31.1 • 1.6 (37)	28.9 ± 2.9 (10)	17.1 <u>+</u> 3.1 (11)	
≥ 200µ <sup>2</sup>		(P>0.10)	(P < 0.001)	

(表 2.) wobblerマウスと正常対照マウスの脊髄(C 5 の高さ)前角神経細胞内RNA量( microspectrophotometer の吸収率 %; 平均値±標準誤差)。 括孤内の数字は計測の対象となった神経細胞の数。Pは Student の t 検定を用いて計算。

次に細胞内RNA量と組織計測の結果との相関を求めた。正常対照マウスの神経細胞および wobbler マウスの組織学的に著変のない神経細胞の細胞体、核および核小体の大きさと細胞内R NA量は、それぞれの組合せにおいて有意な相関を示した。一方、wobbler マウスの異常神経細胞は、細胞体および核の大きさとRNA量との間には相関を示さず、核小体とRNA量との間に 有意の相関を示した。

	normal littermates	wobbler mice		
		normal neurones	abnormal neurones	
NA — . ell surface rea	0.8878	0.7807	0.3299	
NA uclear urface area	0.8591	0.6208	0.1909	
RNA — nucleolar surface area	0.8030	0.5849	0.7036	

(表3.) wobbler マウスと正常対照マウスの脊髄(C5の高さ)前角神経細胞内にRNA 量と細胞体、核および核小体の表面積との間の相関係数。

## 〔考 察〕

motor neuron diseases の発症メカニズム、病変の進展等について、英国の Mann らは成人の motor neuron diseases 剖検例の脊髄および脳内神経細胞の組織計測および細胞内D NAおよびRNA量の定量のデーターをもとにして、非常にユニークな仮説を提示した。 即ち motor neuron diseases の病因となるものは、先ず神経細胞の核に損傷(先天的または

脚ち motor neuron diseases の病因となるものは、先す神経細胞の核に損傷(先大的または後天的)を与え、核の大きさの減少をきたし、次いで核小体の大きさの減少をきたす。核小体はリボゾームRNAの生産工場である故、細胞質内RNAの大部分を占めるリボゾームRNAの減少をもたらす。他方、メッセンジャーRNAおよび転移RNAについても核の大きさの減少と共に、それらの核内産生は減少する。これらの細胞内RNA代謝障害は、必然的に細胞内蛋白質合成能の低下をもたらす。蛋白質代謝は細胞の活動の基本となるものであるから、これの障害は細胞合体の活動性の低下をまねき、ひいては細胞死を引起す 123。

てれらの仮説の内容は、かなり大胆なものであり、motor neuron diseases の疾患モデル動物としての wobbler マウスについても、同様のことが言えるかどうかは非常に興味深いところであった。今回の実験結果では、先ず wobbler マウス神経細胞の組織計測において、異常神経細胞の大きさは増大し、核は小さくなり、一方核小体は正常対照マウスとの間に有意差を示さなかったが、増大傾向を示した。この中で第一義的で最も重要な変化は、核の大きさの有意な減少であろう。 Mann らも motor nenron diseases の発症機序を考える上で核の変化を最も重要視していた。3。

次に核小体の大きさの変化に注目してみる時、Romen らによると、核小体の大きさが増加す

る原因として、核小体の機能亢進と核小体から細胞質へのリボゾームRNAの移動の障害の2点があげられると言う。 wobbler マウスの場合、このいずれでも説明が困難なようであり、たとえ後者の可能性が考えられるにしても、充分な実験的裏付けが必要であろう。

wobbler マウス神経細胞内RNA量については、 異常細胞は明らかな減少を示しており、一方 wobbler マウス神経細胞内RNA産生については、RNA前駆物質投与後早い時期での核内RNA産生の減少が指摘されている <sup>4</sup>。 このことは、異常神経細胞内RNA量の減少と密接な関係があるだろう <sup>2</sup> <sup>4</sup>。

神経細胞の組織計測と細胞内RNA量の相関をみる時、正常対照マウスおよび wobbler マウスの組織学的に正常な細胞は、細胞体、核および核小体とRNA量との間に有意な相関を示した。一方、wobblerマウスの異常神経細胞は、細胞体および核とRNA量との間に相関を示さず、核小体とRNA量との間に相関を示した。もっとも、相関はあると言ってもRNAの絶対量は少くしかもこの相関は、異常神経細胞のRNA量が殆ど核小体のそれに依存していることによるのではないかと考えられた。

以上、wobbler マウスのデータと Mann らの提示したヒトの motor <u>neuron</u> diseases 剖 検例のデータとの間には、細胞体の大きさ、核の大きさなどにおいて相違がみとめられるものの 核の大きさ、RNA量等についてはかなりの共通点がみられた。

#### (ま と め)

wobblerマウスの脊髄前角神経細胞の組織計測上の異常は核に際立っており、且つ異常神経細胞は細胞内RNA量の減少を示した。 motor neuron diseases の発症にはRNA代謝の異常が深く関与していると考えられた。

#### (参考文献)

- 1. Barondes, S.H.: Protein metabolism in the regulation of nervous system function. In "Basic Neurochemistry", edited by **S**iegel, G.J., Albers, R.W., Katzman, R. and Arganoff, B.W., Little, Brown and Company, Boston, 1976, pp.329-341.
- 2. Mahler, H.R.: Nucleic acid metabolism. In "Basic Neurochemistry", edited by Siegel, G.J., Albers, R.W., Katzman, R. and Arganoff, B.W., Little, Brown and Company, Boston, 1976, pp.342-361.

- 3. Mann, D.M.A. and Yates, P.O.: Motor neurone disease: the nature of the pathogenic mechanism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37:1036-1046, 1974.
- 4. Murakami, T. and Mastaglia, F.L.: Abnormal RNA turnover in wobbler mouse motor neurones. IRCS Medical Science, 7:146, 1979.
- 5. Romen, W. and Altmann, H.-W.: Die Struktur des funktionsgestörten Nukleolus. Klin. Wschr. 55:563-567, 1977.

# 剖検時採取した骨格筋の組織化学的検討

徳島大学医学部第一病理学教室 桧 沢 一 夫 布 村 進 作

#### (目 的)

骨格筋の組織化学は病理組織診断に不可欠な方法であるが、部位によっては生検の困難もしく は不可能な筋肉もある。そこでわれわれは死後、剖検時に採取した筋肉を用いて、組織化学を行 ない、反応性の検討、外眼筋や横隔膜筋の検索を試みた。

## 〔材料及び方法〕

非筋疾患および筋疾患患者の剖検時、外眼筋、横隔膜、肋間筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、三 角筋、外側広筋、前径骨筋、ひ腹筋などを採取した。

1) 筋疾患: ①ALS、48才 男。死後17時間。②DMD、17才 男。死後17時間。

2) 非筋疾患群 ③腫腫瘍。64才 女。死後4時間。④AML、59才 女。死後8時間⑤激症肝炎 65才 男。死後6時間。

採取した筋肉はドライアイスとアセトンにより冷却したイソペンタンにて凍結後、薄切しmyosin ATP ase (pH 4.3 4.6 9.4 10.8)、NADH-TR の検出を行なった。

#### 〔結果〕

#### 1) 非筋疾患患者の一般骨格筋

Preincubation pH 4.6 では1型線維、II A、II B線維はそれぞれ容易に区別された。NADH - TR 反応でも1型線維、II 型線維の区別は容易であった。しかし通常の pH 9.4 における反応では I、II 型線維の区別が困難な切片も認められ、 pH 9.4 での Preincubation 時間を延長すれば改善された。同様に死後筋肉では pH 10.4  $\sim$  10.8 で前処理すれば、I 型、II 型線維の反応の差が増強された。これは死後、筋肉が緩慢な収縮をおこし、pH は低下し、 $5\sim$ 15時間、平均10時間で  $6.1\sim6.4$  (正常では  $7.0\sim7.3$ ) と最低になり 4 その結果、剖検時の通常 pH 9.4 での型分類を困難にしている重要因子のひとつ思われる。これには、前処理時間を延長するか pH を  $10.4\sim10.8$  に変えることによって、生検に匹敵する像が得られると判明した。

#### 2) 筋疾患患者の一般骨格筋

#### 1) DMD

筋線維の脱落、萎縮が著しく残存している筋線維の断面は円形、仰円形を示している。

NADH-TR、ATPase 反応ともに筋線維型分別が困難であったが、一方でII C型に相当する 線維の増加が目立っていた。このような筋線維型の不明化は生検筋と同様であり、ジストロフィーの結果とみなされる。

#### 2 ALS

Large group atrophy が認められ、type I 線維による target fiberの集簇が目立っていた。一方、Small angular fiber はほとんど認められず、これは脱神経が長期におよんだためと思われた。

- 3) 非筋疾患患者の外眼筋(外直筋、内直筋、上直筋)
  - 1) 形態 外眼筋は横断面が丸く、直径は 5 μから40 μにおよび、25 μ前後のものが、もっとも多かった。内・外直筋では眼球付着側の筋線維直径が眼窩付着側のそれより大きかった。しかし上直筋では両部位間に有意な差は認められず、中央部において、特に大きな筋線維が目立っていた。外眼筋では筋線維間結合織(endomysium) の巾が一般骨格筋のそれより広かった。

#### 2) 筋線維型

NADH - TR反応で3種類の区別が可能であったが図1に示すように、一般骨格筋のI型線維にみる蜂巣状構造を示すものは認めなかった。内・外直筋では眼窩付着側の最表層の筋線維

が高活性を示すものが多かった。上直筋では、眼球、眼窩側ともに最表層の筋線維が高活性を示していた。

一方 ATP ase 反応は図 2.3 に示したようなパターンを呈し、この ATP- ase 反応で筋線維型を分類してみると表 1 のごとく 6 型に分けられる。最も多い線維は一般骨格筋の II Bに相当する 5 型で、次いで II Aに相当する 4 型、 II Cに相当する 6 型の順である。このようにNADH-T R反応をふくめ、外眼筋では一般骨格筋のそれとは異なる筋線維型が分類された。

Histochemical classification of human musculus rectus (bulbi) superior

ATP-ase type	pH 4.3	pH 4.6	pH 9.4	%
1	0	0	0	2
2	0	•	0	2 .
3	•	•	0	2
4	0	0	•	18
5	0	•	•	62
6	•	•	•	14

● : high activity, ○ : low activity

(表1) 上直筋の myosine ATP ase による分類

Histochemical classification of human diaphragm

type ATP-ase	pH 4.3	pH 4.6	pH 9.4
1	0	0	0
2	0	0	•
. 3	0	•	•
4	•	•	•

● : high activity, ○ : low activity

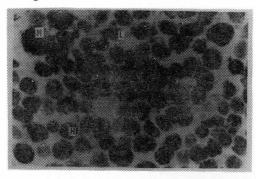
(表 2) 横隔膜の myosine ATPase による分類

# 4) 非筋疾患患者の横隔膜

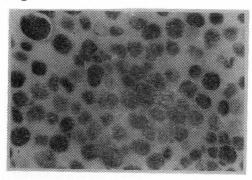
1) 形態 筋線維は一般骨格筋と同様、多角形を示すものから円形、桿棒状、三カ月状のものと多様であった。筋線維直径は $12\mu\sim75\mu$ であり、 $12\sim13\mu$ の断面が小型円形の線維も多数認められた。この小形円形線維は対象が剖検例であるため、種々の程度の萎縮が加わっているためかも知れないが、今後さらに検討する。

2 筋線維型 横隔膜筋は myosine ATP-ase 反応態度で分類すると、表 2 の様にわけられる。図  $4 \sim 6$  に示すように、小径線維は一般骨格筋の II Aに相当する 2 型、もしくは II Bに相当する型線維がもっとも多く 大形線維は一般骨格筋の II Cに相当する 4 型がもっとも多かった。一方酸性、アルカリ性両域で、ATP-ase 活性の弱い、一般骨格筋では認められない筋線維も混在していた。(表 2 の 1 型としたもの)。

(Fig 1)



(Fig 2)



(Fig 3)

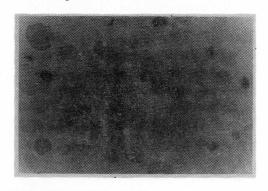


Fig1~3 上直筋の連続切片

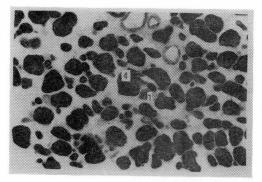
Fig 1 NADH-TR反応

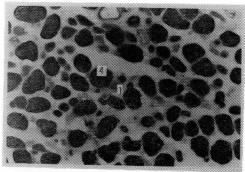
H. M. Lと示す3種類の区別が可能である

Fig 2 ATP ase pH 4.6

Fig 3 同 pH 4.6

pH 4.3 では大半の線維は低活性を示している。





(Fig 6)

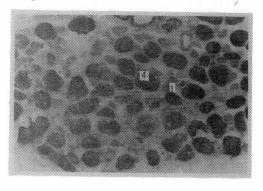


Fig 4~6 横隔膜の連続切片

Fig 4 ATP-ase 反応 pH 9.4

Fig 5 同

pH 4.6

Fig 6 同

pH 4.3

大径線維の大半は4と示す、アルカリ性、酸性両域で高活性を示しているが、 1と示す両域で低活性を示す線維も認められる。

#### [総 括]

一般骨格筋、外眼筋、横隔膜ともに、筋疾患、非筋疾患を問わず死後 1 日以内の剖検例であれば、酵素活性は保持され、筋線維型の分別は可能であった。 Eriksson 等 1 は、剖検時採取した筋肉を使って、4  $\mathbb{C}$  冷蔵では NADH - TR 活性は  $2 \sim 3$  月、ATP - ase 活性は 10 月近く保持され筋線維型の分類は可能であると報告しており我々の結果も同様であった。外眼筋の組織化学的筋線維分類は Hoogenraad 等 2 、木下 3 等によって試みられている。木下らの生検外眼筋検索も 6 型が区別されているが、内容はわれわれの結果と若干異なり、本報告の 2 型に相当する筋線維がなく、代りに別種の線維型が分類されている。横隔膜とともに今後、症例を重ねて検討を加えたい。

- 1) Per-Olof Eriksson , Anders Eriksson , Margareta Ringqvist, and Lars-Eric Thornell: The Reliability of Histochemical Fibre Typing of Human Necropsy Muscle. Histochemistry 65, 193-205 (1980)
- 2)T.U.Hoogenraad , F.G.I.Jennekens ,and K.E.W.P.Tan: Histochemical Fibre Types in Human Extraocular Muscles, an Investigation of inferior Oblique Muscle. Acta Neuropathol.(Berl) 45, 73-78 (1979)
- 3) 木下真男:外眼筋の組織学的、組織化学的研究、筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究 第二班 昭和54年度研究報告書 27-30(1980)
- 4) 折野耕造;筋肉の死後変化に関する研究 四国医誌 19,1-10 (1963)

# プロジェクト 4

心肺機能に関する研究

# Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心臓病理所見と 心電図、ベクトル心電図との対比

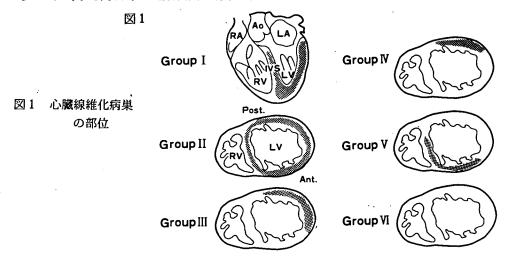
# 名古屋大学医学部第一内科

祖父江 逸 郎 外 畑 巌 史 横田 弘 林 博 充 山内一信 夫 近藤照 稲垣春 夫 石 川富久 己 上 松 治 儀 吉田麗 河合直樹 小島春紀 谷口直樹 国療鈴鹿病院 深津 要

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下PMD)は病期の進行とともに骨格筋のみならず、心筋をも侵襲し、心電図に特徴的所見をもたらす。最も高頻度にみられる所見は右側胸部誘導R波の増高および左側胸部誘導の深いQ波であり、これらの所見の発現機序について種々の説明がなされている。1)-8)本研究では30例のPMD患者の剖検心から得た病理学的所見を生存時Frank 法ベクトル心電図(VCG)と対比することにより、心電図異常所見出現機序についての解明を試みた。

## 〔対象並びに方法〕

対象は国立療養所鈴鹿病院にて剖検した30例の男性PMD患者(年令14~22才、平均17.2才)であった。対象を肉眼的に心筋線維化病変の分布部位に基づいて図1の如く6群に分類した。



Ⅰ群:左室全周から心尖部におよぶ線維化、Ⅱ群:心尖部を除く左室全周の線維化、Ⅲ群:左室 後側壁に限局した線維化、Ⅳ群:左室後壁のみの線維化、Ⅴ群:左室前壁および中隔の線維化、 およびVI群:線維化病巣がほとんど認められないものであった。PMD患者の胸郭変形度の指標 として乳頭のレベルで計測した胸郭の前後径、左右径および胸郭比(前後径 / 左右径)を求めた。 VCGは死亡前6カ月以内で、臨床的に心不全症状のみられない時期に記録したものを採用した。 VCGの分析はX、Y、Z軸スカラー心電図を磁気テープに記録後、JEC-6型電子計算機に 再生入力して、空間および3投影面QRSおよびTベクトル環諸量を求めて行なった。

#### 〔結 里)

各群の内訳は表1の如く、Ⅰ群:8例(死亡年令の平均値および標準偏差18.8 ± 2.5 才)、Ⅱ

表1	Group	Region of Degeneration(LV)	No. of Cases(%)	Age (Mean±SD)yrs
	I	Total Involvement	8*(27)	18.8±2.5
	II	Total Involvement excluding Apex	7 (23)	18.8 ± 2.0
	III	Posterior Wall	5 (17)	16.2±1.3
	IA	Antero-Septal Wall	4 (13)	$15.0 \pm 1.2$
	V	Postero-Lateral Wall	2 (7)	14, 16
	VI	No Degeneration	4 (13)	16.2 ± 1.5
		Total	30 (100)	17.2 ± 2.4

表 1

対象各群の内訳および年令分布 \*1例に右室後側壁の線維化あり

群:7例(同18.8 ± 2.0才)、II群:5例(同16.2 ± 1.3才)、IV群:4例(同15.0 ± 1.2才)、V 群: 2例(14才および16才)、VI群: 4例(同16.2 ± 1.5才)であった。胸郭変形度に関して、 Ⅰ、Ⅱ群は他群に比して胸郭比、前後径が大きく、胸郭偏平化の程度は少なかった。VCGの各 計測値の比較は全剖検例中16例(Ⅰ群5例、Ⅱ群5例、Ⅲ・Ⅳ群6例)の3群間で行なった。水 平面\*、左矢状面\*\*の最大QRSベクトルの大きさは、Ⅰ、Ⅱ群で、Ⅲ・Ⅳ群に比し有意に大き く(\*P<0.05、\*\*P<0.02:図2)、水平面\* および左矢状面\*\*の方向は、I、Ⅱ群でより前 方にむかった(\* P < 0.01、\*\* P < 0.005 :図 3 )。P M D 各群の空間および 3 投影面の最大 T ベクトルの大きさは正常人に比し著しく小さかったがPMD3群間には水平面、左矢状面で有意 差はなく、前額面のみにおいてI群がもっとも小さかった(P<0.05 :図4)。また水平面\* 、 左矢状面\*\*の最大Tベクトルの方向はI群においてもっとも前方にむかった(\* Pく0.005、 \*\*P<0.001 :図5)。 初期20msec 、30msec QRSベクトルは、図6に示す如く、Ⅰ、Ⅱ群

においてもっとも前方に張りだし、左後方成分は減弱した。 I 群の40msec ベクトルは他群のそ

-120 -

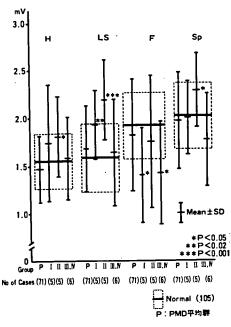
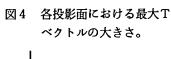
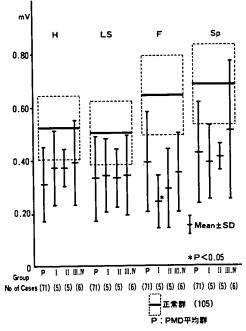


図2 各投影面における最大QRS ベクトルの大きさ





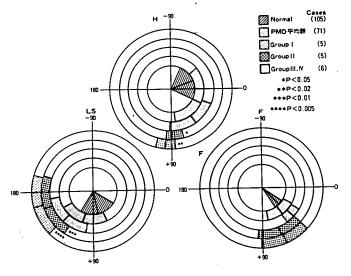


図3 各投影面における最大 QRSベクトルの方向

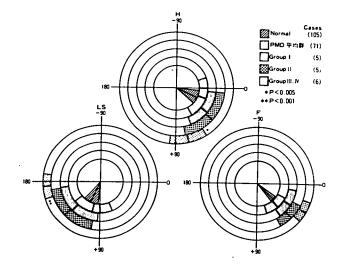
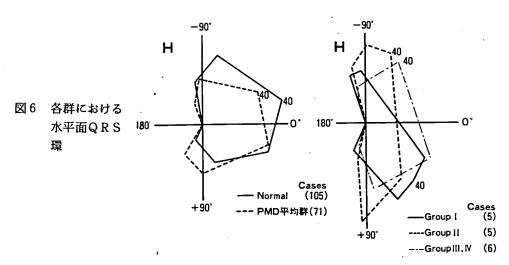


図5 各投影面における最大T ベクトルの方向



れが左後方に位置したのに対し、左前方にむかった。

## 〔考 察〕

心電図上、 $RV_1$  の増高、R/S ( $V_1$ )の増大、 $V_{5,6}$  の異常 Q 波などの PMD に特徴的所見は  $1^{1)-5}$  、本研究で得られた QRS 環初期ベクトルの右前方への張り出し、左後方成分の減少に対応すると考えられ、この VCG 所見は左室壁広汎にわたる線維化を示す I 、II 群に特徴的であった。従来より、これらの心電図変化は左室後側壁の限局した線維化、右室および中隔肥大、さらには胸郭の偏平化による心臓周囲の電気的フィールドの変化等によって説明されてきた。 $6^{5}$  しかし本研究の剖検心では右室、中隔の肥大は認められなかったこと、さらに PMD に特徴的 VCG 所見を示す I 、II 群では胸郭扁平化の程度が少なかったことから後 2 者の心電図変化に及ぼす影響は少ないと考えられる。 PMD 患者の心筋線維化は当初左室側壁の心外膜に生じ、次第に

前壁中隔に拡がるため<sup>9)</sup>、左室全体に線維化の存在する I、II 群でも、左室後側壁がもっとも強く変性していると考えられる。故に左室後側壁を主体とする左室心筋の繊維化、退行性変化によって生ずる左室起電力の低下、およびそれに伴う右室、左室前壁中隔の心起電力の相対的優位による影響が心電図変化にもっとも強く関与していると考えられた。

# (ま と め)

Duchenne 型PMD患者30例の剖検例について心臓病理所見を心筋線維化の部位別に6群に分類し、生存時の標準12誘導心電図、ベクトル心電図所見との対比検討を行なった。

- 1) 心電図所見:心筋線維化が左室自由壁全体におよぶ群でRV<sub>1</sub> 増高、R/S (V<sub>1</sub>) 増大、RV<sub>5</sub>、RV<sub>6</sub> の減高を示し、II、II、aV<sub>F</sub>、V<sub>5</sub>、V<sub>6</sub> でQ波が深くなる傾向を示した。
- 2) ベクトル心電図所見:3投影面および空間最大QRSベクトルは、やはり同様の群で増大 し、より右前方にむかう傾向を示した。また最大Tベクトルは、これらの群でより小さくなり前 方へ偏位した。

これら特徴的心電図所見のメカニズムは、心臓周囲の電気的フィールドの変化および右室、中隔肥大より、むしろ広汎な左室心筋線維化による左室心起電力の低下、それに伴う右室起電力の相対的優位による影響がもっとも強く考えられた。

### (油 文)

- 1)中川喬市、加藤敏也、岡本進、後藤浩、山本耕平、村木寛政:筋ジストロフィー症の心電図 所見。心臓、3:138、1971.
- 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.
- 3) Weisenfeld, S. and Messinger, W.J.: Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy. Amer. Heart J., 43:161, 1952.
- 4) Perloff, J.K., Roberts, W.C., de Leon, A.C., and O'Doherty, D.:

  The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive
  muscular dystrophy. Am. J. Med., 42:179, 1967.
- Perloff, J.K., de Leon, A.C., and O'Doherty, D.: The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. Circulation, 33:625, 1966.
- 6)谷村英彦、石部義孝、奥村満磨、岡島智志、志野友義、石川征雄、小池斌碩、横田充弘、河野慶三、向山昌邦、渡辺佳彦、外岡巌、深津要、安井昭二、祖父江逸郎、進行性筋ジストロフィー症(Duchenne型)のベクトル心電図、心臓、8:1209、1976.
- 7) Schott, J., Jacobi, M. and Wald, M.A.: Electrocardiographic patterns in the differential diagnosis of progressive muscular dystrophy. Amer. J. Med. Sci., 229:517, 1955.

- 8) Slucka, C.: The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. Circulation, 38:933, 1968.
- 9) 藤田昌宏、宮川明、城 守、篠田実、進行性筋ジストロフィー症剖検例の病理学的検討 一心変化を中心として一、医療、33: 245、1979.

# Duchenne 型筋ジストロフィー症のベクトル心電図

# 国立療養所西奈良病院

福 井 茂 渋 谷 信 治 天理よろづ相談所病院小児循環器科 田 村 時 緒

#### (目的)

ベクトル心電図は、左右心筋の収縮に伴う起電力の総和が立体的に反映されるので障害部位やその程度が推察でき、他の諸検査にない利点があると考えられる。我々は既にDMDの心エコー図と心電図について報告してきたが、この度ベクトル心電図について報告する。

#### (方 法)

当療養所に入院中のDMD23例(年齢8~17歳)を対象とし、フクダ電子製VA-3Dを用いてフランク誘導ベクトル心電図を記録した。運動機能障害度1~4度をⅠ群、5~6度をⅡ群、7~8度をⅢ群として対照群29例と比較した。

## 〔成 積〕

QRS環は、進行例で不規則で、それぞれの群に比較的特徴的なパターンを呈したので、次の4型に分類した。正常型:正常またはやや前方に偏位しているもの。中間型:後方と左側方より圧排され、その程度は中等度のもの。側壁型:左側方より高度に圧排されているもの。後壁型:後方より高度に圧排されているもの。正常型はI群に多く、中間型はII群に多く、側壁型と後壁型はII群に多かった。最大QRSベクトルはどの群でも右前方偏位が明らかで、大きさは正常であった。最大Tベクトルの方向は、II群、II群ではばらつきが前方に偏位する例があり、大きさは進行するほど減少する傾向であった。QRS-T爽角は、どの群でも大きい例があった。

#### (結論)

ベクトル心電図は、DMDの心筋病変の多様性を把握するのに有利である。次に、心機能と対比して検討を加えたい。

### Duchenne 型筋ジストロフィー症のベクトル心電図と 心機能の相関

国立療養所西奈良病院 福 井 茂 渋 谷 信 治 天理よろづ相談所病院小児循環器科 田 村 時 緒

### 〔目的と方法〕

当療養所に入院中のDMD23例につき、心エコー図、心機図、心電図、ベクトル心電図を同日に記録し、心機能を検討してきた。心電図と心機能については、Tv6 波高と心機能が良く相関するという結果を得た。この度、ベクトル心電図のパラメーターと心エコー図から求めた左室駅出率(EF)並びに心機図から求めた左室収縮時間のうちPEP/ETの各々について相関関係の有無を検討した。

### 〔成 績〕

ベクトル心電図のパラメーター23項目のうちEF及びPEP/ETの両者共にP<0.05 の相関を示したものは、X 軸方向のR 波高(左方成分)、T 環 $\sqrt{X_m^2 + Y_m^2 + Z_m^2}$  の大きさ、前頭面最大T ベクトルの大きさ、X 軸方向のT 波高(左方成分)の 5項目であり、T 環の大きさ特に左方成分の減少が本症の心機能低下を示唆する知見を得た。

### (結論)

この所見は、既に報告した心電図の Tv<sub>6</sub> 波高と心機能との相関を裏付けるもので、今後心電図 と共にベクトル心電図の臨床上の評価に有用と思われる。

### Duchenne 型筋ジストロフィー症の心電図と心機能

### 国立療養所西奈良病院

福 井 茂 渋 谷 信 治 天理よろづ相談所病院小児循環器科 田 村 時 緒

### (目 的)

近年、病理組織学的検索や諸心機能検査が行われるようになり、心電図も新たな意味付けが可能となった。我々も諸心機能検査を行い、心エコー図については昨年の班会議に報告したが、この度近年の組織学的検索の成果を踏まえ、心機能検査との関連においてDMDの心電図を検討したので報告する。

### 〔方 法〕

当療養所に入院中のDMDの男23例(年齢8~17歳)について、心電図、心機図、心エコー図の記録を同じ日に行った。心電図の判定基準については、概ね水野・大国の基準に従ったが、波高については天理よろづ病院小児循環器科を受診した健常児 671名(年歳6~17歳)より  $R_{V1}$ 、 $S_{V1}$ 、 $R_{V6}$ 、 $Q_{V6}$ 、 $T_{V6}$  の正常範囲を定めた。

### (成 積)

異常所見で頻度が高かったものは、 1 R 波の分裂(特に右側胸部誘導)、 2 T 波平低化、 3 Q T c 延長、 4 深い Q 波、 5 Rv 1 波増高等であった。そのうち、 T 波平低化は運動機能障害度が進行したものほど多かった。

心電図の各指標( $Rv_1$  波高、 $Sv_1$ の深さ、 $Qv_6$  の深さ  $Tv_6$  波の高さ、 $QT_c$ )と心エコー図による駆出率(EF)及び心機図による駆出前期(PEP)との相関を検討したところ、 $Tv_6$  波高が最も両心機能の指標と良い相関を示した。(EFとはr=0.774、P<0.005、PEPとはr=-0.597、P<0.005)

### 〔結論〕

T波平低化特にTv<sub>6</sub>波高は、DMDの心電図における心機能低下の良い指標であり、その臨床的意義は大きい。

### 心尖拍動 normalized velocity による 進行性筋ジストロフィー症患児の心機能の評価

### 徳島大学医学部小児科

尾 益 湯 浅 安 Y 英 中 津 忠 則 松 岡 優 秀 植 田 信

#### (目 的)

心尖拍動図(ACG)の立ち上り曲線が左室内圧のそれと類似していることより、従来、左心 機能の評価によく用いられてきた。しかしACGは電気的にfloat しており0-level が無いた め、amplitude の定量化については工夫が必要となる。我々はECGのR波をtrigger として、 ACGの立ち上り点を心拍毎にclamp するlevel shifter を試作し、ACGに基線(0-level) を設定する方法を用いた。そのACGのnormalized velocity (dA/dt/A) をanalog 演算し、 最大値 max (dA/dt/A) を求めた。

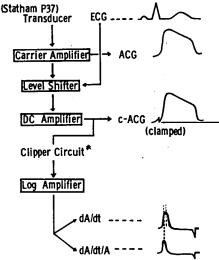
すでに行なった動物実験では、max(dA/dt/A) が左室内圧から求めたmax(dp/dt/P) とよ く相関し、また左心収縮力を反映するとされているQ-peak dA/dt,(peak dA/dt)/Aとも 有意の相関を示すことを報告した。

今回はmax (dA/dt/A) の臨床応用を試み、Duchenne 型筋ジストロフィー症(DMD)患児 での左心機能について検討した。

#### 〔方 法]

図1に原理を示した。level shifterにより 0-level の設定された心尖拍動図(C-A CG) は、一応V(ボルト)であらわされ、 その一次微分波はV/secとなって、normalized velocity (dA/dt/A)  $dV/sec \div V = sec^{-1} \ge$ いう単位を有することになる。その最大値が max (dA/dt/A) で、 単位はsec-1である。

図1 Block diagram ---0 -level より陰性の成



分をcut し、0 - level に +20 mV の上のせをする。

なお条件を一定にするために 100㎜Hg を2Vとし、ACGのamplitude を収縮期血圧とほぼ等 しくなるように調整して記録した。

0-level のわずかな動揺による誤差を除くために、まずc-ACG の立ち上りが正しく0level になっている心拍を一次微分曲線 (dA/dt )を参考にして選び出した。そしてanalog 演 算した dA/dt/A の最大amplitude を計測し、calibration の補正値を乗じて max (dA/dt/A) を求めた。また、peak dA/dt の時相におけるdA/dt/A の amplitudeを計測し、calibration の 補正値を乗じて (peak dA/dt)/A の値を求めた。さらに先行RR間隔およびECGのQ波か らpeak dA/dt までの時間 (Q-peak dA/dt ) を計測した。

ACGの記録は安静仰臥位で右肩甲部に枕をあて、半呼気停止位でおこなった。日本光電社製 8チャンネルポリグラフにミンゴグラフ 800を組合せ、paper speed 100 ㎜/sec で記録した。 max(dA/dt/A) は呼吸により若干変動するので、呼吸停止のできない症例ではそのまま記録 し、ACGおよびECGの呼吸性変動を参考にして呼気相での心拍を選んだ。いずれも3心拍の 平均値を求めた。

対象は4~14才の健康小児12名と国立療養所徳島病院に入所中の7~15才のDuchenne 型筋ジ ストロフィー症(DMD)患児14名で、厚生省障害度分類のStage 2が2名、Stage 3が1名、 Stage 6が7名、Stage 7と8がそれぞれ2名ずつである。

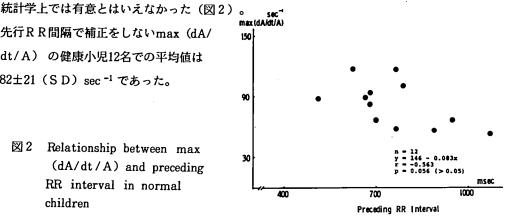
#### (結 果)

### 1)健康小児12名についての検討

 $\max (dA/dt/A)$ と (peak dA/dt)/Aとはr = 0.598 (P<0.05) で相関し、回帰式はY =23.2 + 1.25 Xであった。max (dA/dt/A) とQ-peak dA/dtとはr = -0.673 (P<0.05) で負の相関を示し、回帰式はY=136 -0.823 Xであった。健康小児におけるmax(dA/dt/A) と先行RR間隔との関係はY=146 - 0.083 ×、r=-0.563 であったがP=0.056 (>0.05)で、

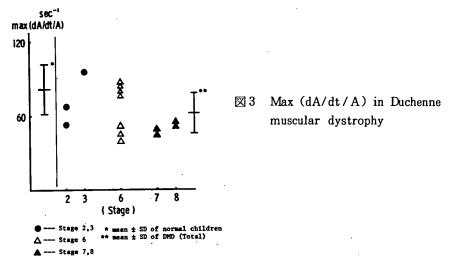
先行RR間隔で補正をしないmax (dA/ dt/A) の健康小児12名での平均値は 82±21 (SD) sec<sup>-1</sup> であった。

Relationship between max 図 2 (dA/dt/A) and preceding RR interval in normal children



### 2) DMD患児14名についての検討

先行RR間隔で補正をしないDMD患児14名でのmax(dA/dt/A)の平均値は $63\pm17(SD)$  sec  $^{-1}$  で、健康小児群の値より有意に(P < 0.05)低値を示した(図 3)。



#### 〔考察〕

心尖拍動のnormalized velocity であるmax (dA/dt/A)が、①左室内圧より求めたmax (dp/dt/P)と相関すること、②左心収縮力を反映するQ-peak dA/dt と負の相関をし、 (peak dA/dt )/A と正の相関をすること、③先行RR間隔とはゆるいながらも負の相関をすること、 については動物実験ですでに報告した。

今回は $\max(dA/dt/A)$ の臨床応用を試みた。健康小児においても $\max(dA/dt/A)$ はQ-peak dA/dt と負の相関を示し、(p-peak dA/dt )/A とは正の相関を示した。先行RR間隔とは有意の相関がみられず、先行RR間隔での補正をおこなわずに検討した。

DMD群全体としてはmax (dA/dt/A) が健康小児群に比し低値を示し、DMD群での左心収縮力の低下が示唆された。症例数が14と少ないので断定はできないが、障害度の進んだDMD 患児では常に左心機能障害が存在すると考えてよいように思われる。またStage 6 までは骨格筋の障害と心筋障害とが必らずしも並行せず、Stage の進んでいない症例の中にも心機能障害を伴う例が存在しうる点は、本症患児の経過観察の上で注意すべきことであると考えられる。

### (ま と め)

①Stage 7以上の症例では全例に左心収縮力の低下がみられた。②Stage 6 までの症例では骨格筋の障害と心機能の障害とが一致しない場合があり、骨格筋障害の少ない例でも心機能障害を伴うことがある。③我々の試作したlevel shifter を用いて求めたACGのnormalized velocity (dA/dt/A) は、左心収縮力の非観血的な一指標となりうる。

## Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症における左室壁の 局所異常運動について

### 新潟大学脳研究所神経内科

椿 忠雄 湯浅龍彦

国立新潟療養所内科

矢 沢 良 光 高 沢 直 之

宮 谷 信 行

### (はじめに)

デュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー症(Duchenne progressive muscular dystrophy、DMD)では心機能の異常がみられ、うっ血性心不全を併発して死亡する例が多いことはよく知られている。 $^{1\sim 9)}$  また心臓の病理組織および心電図からは心筋の病変の局在や分布に特徴的な所見が報告されている。 $^{1)}$   $^{4)}$   $^{6)}$   $^{9)}$   $^{\sim 18)}$  近年心エコー法の応用で非侵襲的に左心機能の判定が行なわれ、さらに左室壁の局所機能の評価が可能となってきた。 $^{19\sim 22)}$ 心電図からの研究を除いては今迄にDMDの患者で左心機能の低下が進行していく過程を左室壁をいくつかの局所に分けて、その各々の局所の機能から検討した報告はみられない。従ってこの研究の目的はDMDで 1) 左室壁の局所の動きが障害される機序を解析し、2 さらに最近繁用されているMモード心エコー図のこの疾患に対する有用性を検討することであった。

### 〔対象並びに方法〕

入院中の76名の神経筋疾患患者を検討し、その中から 1)心機能の低下(左室内径短縮率 fractional shortening が 0.25以下、または左室収縮時相systolic time interval で駆出前期 pre-ejection period と駆出時間 ejection time の比が 0.4以上)を認め、さらに 2 リアルタイム超音波心断層図にて左室壁の運動の異常が認められたデュシャンヌ型進行性筋ジストロフィー症(DMD)の17例を対象として選んだ。臨床診断は生化学、筋電図、骨格筋・ソオプシー等の検査を合わせて神経内科医により確定された。全例ともに男性で年令は平均17才でその範囲は 9 才から26才であった。厚生省班会議による障害度段階分類では II 度 1 名、V度 1 名、VI度 7 名、VI度 4 名、VI度 4 名であった。心電図では全例洞調律を示した。

心エコー装置は東芝社製SSH-11Aを用いてビデオテープおよび連続記録用紙に超音波心断層図とMモード心エコー図を記録した。患者は仰臥位または左半側臥位で記録を行なった。リアルタイム超音波心断層図の分析はVTRで行ない、原則として動態画像から左室局所壁の動きを判定し、トレース像を参考にした。左室壁の局所の分析のため心断層図は長軸断層図(long --

axis view)、心基部側の僧帽弁下レベルおよび乳頭筋レベルでの短軸断層図(short—axis view)、さらに心尖部からの断層図を記録した。左室壁はHegar JJ, Feigenbaum H らの方法 <sup>22)</sup>に従い図1の様に9 segments に分類した。左室壁の動きはその障害の程度により normal 、hypokinesia 、akinesia 、paradoxical motion に分け、記録のできなかった部位と分析不可

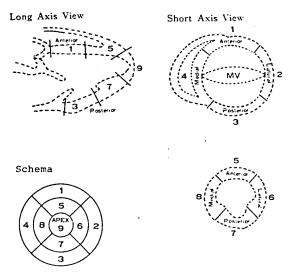


Figure 1: Left ventricular wall segments by real time, two-dimensional echocardiogram (after Feigenbaum H).

Left top) Long-axis view. Right top) Short-axis view at basal region. Right below) Short-axis view at midventricular region.

能であった部位は undefined とした。また**嚢**状に膨らみ paradoxical motion または akinesia を呈したものを心室瘤(ventricular aneurysm)の形成と判定した。心断層図は 2 人の心臓専門 医が分析し、結果が一致しない部位はさらに検討して動きの程度を決めた。Mモード心エコー図 はエコービームが segment 1 と 3 を通る方向で記録し、前壁側の心室中隔(IVS)と左室後壁(LVPW)の振幅を計測した。

#### 〔結果〕

図2から図4に19才の症例の超音波像を示した。図2は長軸断層図とそのシェーマおよびMモード心エコー図である。後壁のsegment 3のparadoxical motion とsegment 7のakinesia が認められ、それぞれの方向で記録されたMモード心エコー図からも明らかであった。心基部側の僧帽弁下レベルでの短軸断層図、シェーマおよびMモード心エコー図を図3に、そして乳頭筋レベルでのそれらの像を図4に示した。segment 3のparadoxical motion,segment 7 およびsegment 2、4、6、8 の後壁寄りの一部にakinesiaを認めたが、他の全てのsegment は

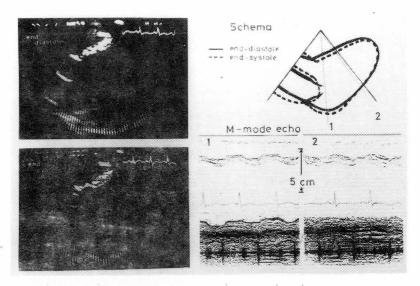


Figure 2: 14 y.o., male. Long-axis view of real time, two-dimensional echocardiograms (left) and their schema (right top), and M-mode echocardiograms. Typical paradoxical motion was seen in segment 3.

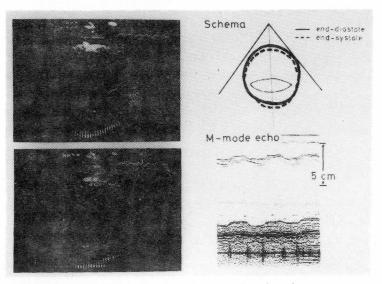


Figure 3: Same case in Fig. 2.

Short-axis view of real time, two-dimensional echocardiograms at basal region and an M-mode echocardiogram showing paradoxical motion in Segment 3.

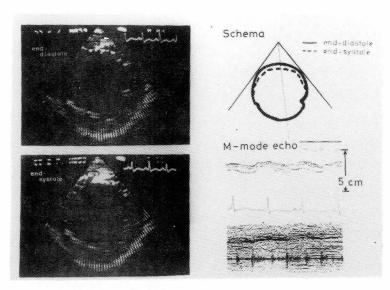


Figure 4: Same case in Fig. 2 & 3

Short-axis view of real time, two-dimensional echocardiograms at midventricular region and an M-mode echocardiogram showing akinesia in Segment 7 and posterior parts of Segment 6 & 8.

hypokinesia を呈した。segment 3 は嚢状に膨らみ心室瘤と判定した。 左室壁の局所の動きをまとめて図 5 に示した。高度な障害の paradoxical motion は後壁の

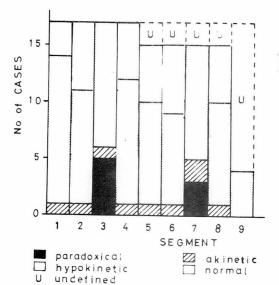


Figure 5: Classification and distribution of left ventricular wall motion in each segment.

segment 3と7にのみ認められた。akinesia はsegment 7では2例に認められ、心尖部を除く他の各 segment に1例ずつ認めた。hypokinesia、akinesia および paradoxical motion の全てを合わせると後壁のsegment 3では全例に、segment 7では記録されなかった1例を除く全例に壁運動の異常が存在した。内側壁のsegment 4、8と外側壁の segment 2、6 の動きの差異は明らかではないが、心基部側では心尖部側に比して動きの低下が強い傾向を示した。しかし心尖部では記録が困難な例が多くみられた。心室瘤の形成は5例にみられ、3例は segment 3 に限局し、2例は segment 3 から7に広がっていた(図6)。さらに segment 3と7が paradoxical motion を呈したが、他の部位も akinesia または高度の hypokinesia を認め嚢状の形でないため心室瘤と判定しなかった1例を認めた。

### ANEURYSM

5 cases { 3 cases : Segment 3 } 2 : 3& 7

# NON ANEURYSMAL 7 PARADOXICAL MOTION

### 1 case

Figure 6: Localization of ventricular aneurysm and paradoxical motion.

Mモード心エコー図で前壁側の心室中隔 (segment 1)と左室後壁 (segment 3) の動きを定量的に計測したが、paradoxical motion をはじめ高度の障害は左室後壁に多く認めた (図7)。

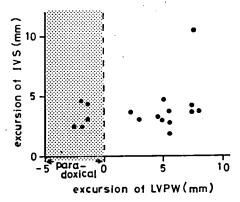


Figure 7: M-mode echocardiographic excursions of interventeicular septum (IVS, Segment 3) and of left ventricular posterior wall (LVPW, Segment 7).

### (考 按)

DMDにおいては多くの例で心電図をはじめ心所見に何らかの異常がみられることは周知の事実である。心臓の病変については病理学的所見からは心筋の変性や線維化がみられ、左室壁が主に障害され、その中でも左室後壁および側壁に高度の変化が報告されている。 9)~12)心電図、ベクトル心電図からも左室の後壁側を中心とする心筋の変性を示唆する特徴的な所見が報告されている。 1),4),6),13)~18)

非侵襲的な左心機能の評価には左室収縮時相(systolic time interval )が有用な一方法であり、 $^{23)}$  この疾患にも臨床的に広く用いられている。 $^{6)}$   $^{-8)}$ 

心エコー法が臨床応用されてからDMDの左心機能の評価に対しても報告がなされているが、Mモード心エコー図による検討のみである。 $^{4)}$   $^{6)}$   $^{24)}$   $^{25)}$  それらによれば左室後壁の収縮および拡張期の運動速度が早期から有意に低下し、特に拡張期の左室後壁後退速度が著しく低下するといわれている。 $^{4)}$   $^{6)}$   $^{24)}$   $^{25)}$  収縮期の指標の駆出率(ejection fraction)、左室内径短縮率(fractional shortening)、左室周囲平均短縮速度(mVcf)が低下するという報告と $^{4)}$   $^{6)}$  、逆に低下しないという報告 $^{25)}$ の両者がみられるが、その理由は対象のとり方がそれぞれの報告で異なるためと考えられる。ことに心機能の障害と必らずしも比例しない骨格筋の障害度により患者の分類がなされ検討されたことによると思われた。

既にリアルタイム超音波心断層図により左心機能、特に左室壁局所の動きの解析がなされてその有用性について報告されている。 21) 22) 我々はHegar JJ, Feigenbaum Hら22) の提唱した左室の局所分類を用いて検討したが、断層像の記録が容易でありまた同じ断層面の決定のための指標の設定が明らかであり優れた方法と考えられた。殆んどの報告が虚血性心臓病に対するものであり、今迄にDMDで左室壁の局所異常運動について検討した報告はみられない。我々の結果からは心機能の低下を呈した例では左室後壁の動きが早期から障害され、また他の部位に比してより高度であった。 重症な症例ほど左室壁全体の動きが低下するが、左室後壁では心室瘤を形成する例がみられ、末期になるとかなりの頻度でみられる所見であることが疑われた。これらの所見は既に報告されている病理組織や心電図の変化に相当するものと考えられた。

超音波心断層図による左室壁局所の動きの判定は左室全体の動きが加わった像で行なっているが軸補正などを行なってもそれぞれの方法での問題点もあり単純には解決が困難な問題である。 右室、右房、左房は著明な拡大は認めず、それらからの影響はほとんどなく左室そのものの動きを判定していると考えられた。

我々もMモード心エコー図による前壁側の心室中隔と左室後壁の動きの解析を行なったが、その目的はMモード心エコー図のこの疾患に対する有用性を検討し、さらに客観的に定量的な動きの評価のためであった。今回の結果が示す様に左室後壁が高度かつ高頻度に障害されることが明らかとなり、従ってMモード心エコー図はそれらの程度を定量的に容易に評価が可能であること

から左心機能の経過観察にも有益であると考えられた。しかしMモード心エコー図をどのエコービームの方向で得られたものかを知った上で記録することは正確な評価には不可欠である。この研究の結果が示す様に局所的な壁運動の異常があり、さらに胸郭の変形のための第5、第6肋間から適当なエコービームの方向が得られる症例も多く、リアルタイム心断層図をモニターとして用いることにより正確な心機能の評価が可能と考えられた。

### 〔結 語〕

DMDの超音波診断法による検討では

- 1. 左室壁の局所の動きの低下は後壁側で早期に出現し、さらに動きの低下は同部位で最も高度であった。
- 2. 17例中5例では心室瘤の形成を認め、いづれも後壁に存在した。
- 3. Mモード心エコー図は障害の高度な左室後壁を記録しており、その定量的な判定はこの疾患 の心機能を把握しさらに経過の観察を行なう上で極めて有用であると考えられる。

### (煉 文)

- 1.Perloff K,,deleon AC Jr, O'Doherty D; the cardiomyopathy of progressive muscular dystropy. Circulation 33;625-648, 1966
- 2.Gailani S, Danowski TS, Fischer DS; Muscular dystrophy.
  Catheterization studies indicating latent congestive heart
  failure. Circulation 17; 583-588,1958
- 3.Gilory J.Cahalan JL, Berman R, Newman M; Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy.

  Circulation 27; 484-493, 1963
- 4. Heymsfield SB, McNish T, Perkins JV, Felner JM; Sequence of cardiac changes in Duchenne muscular dystrophy, Am Heart J95; 283-294 1978
- 5.Farah MG, Evans EB, Vignos PJ Jr; Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. Am J Med 69;248-254, 1980
- 6. Tanaka H, Nishi S, Katanasako H: Natural course of

- cardiomyo pathy in Duchenne muscular dystrophy. Jap Circ J 43: 974-984,1979
- 7.Matsuda M, Akatsuka N, Yamaguchi T, Saito T, Takahashi H,

  Tomomatsu K, Tamura T, Furukawa T, Murakami T: Systolic time
  intervals in patients with progressive muscular dystrophy of
  the Duchenne type. Jap Heart J 18:638-651,1977
- 8. Nomura M, Hisada s, Mizuno Y, Mochizuki K, Tachibana T, Ichie
  Y, Futamura Y, Takeuchi S, Yasui Fukazu K: Systolic time
  intervals in patients with progressive muscular dystrophy.J
  Cardiography 7: 201-208, 1977(in Japanese with English abstract)
- 9.Demany HA, Zimmerman HA: Progressive muscular dystrophy.

  Hemodynamic, angiographic and pathologic study of a patient with myocardial involvement. Circulation 40: 377-384, 1969
- 10.Frankel KA, Rosser RJ: The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy, epimyocardial fibrosis.Human Pathology 7: 375-386,1976
- 11 藤田昌広、宮川 明、城 守、篠田実、進行性筋ジストロフィー症剖検例の病理学的検討。 一心病変を中心として一 医療 33:245 - 252, 1979
- 12.Sanyal SK, Johnson WW, Thapar MK, Pitner SE:An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy Circulation 57: 1122-1129, 1978
- 13. Slucka C: The elextrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. Circulation 38: 933-940, 1968

- 14.Perloff JK,Roberts WC, deleon AC Jr, O'Doherty D: The distictive electrocardiogram of Duchennes's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. Am J Med 42: 179-188, 1967
- 15. Ishikawa K, Yanagisawa A, Ishihara T, Tamura T, Inoue M:

  Sequential changes of orthogonal electrocardiograms in

  progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. Am

  Heart J 98: 73-82, 1979.
- 16 寺井武雄、三木勝治、香川 務、谷 淳吉、矢野郁也、福山興一、小川弥栄、小倉克彦。 進行性筋ジストロフィー症の心電図と心筋の変化について。心臓 1:1271 - 1274 1969、
- 17 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 - 151 、 1971
- 18 谷村英彦、石部義孝、奥村満磨、岡島智志、志野友義、小池斌碩、横田充弘、河野慶三、 向山昌邦、渡辺佳彦、外畑 巌、深津 要、安井昭二、祖父江逸郎 進行性筋ジストロフィー症(Duchenne型) のベクトル心電図。心臓 8:1209 - 1216 1976.
- 19. Pombo JF, Troy BL, Russel RO: Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. Circulation 43: 480-490, 1971
- 20.Fortuin NJ, Hood WP, Craige E: Evaluation of left ventricular function by echocardiography. Circulation 46: 26-35, 1972
- 21.Kissilo JA, Robertson D, Gilbert BW, VonRamm O, Behar VS:
  A comparison of real time, two-dimensional
  echocardraphy and cineangiography in detecting left

- ventricular asynergy. Circulation 55:134-141, 1977
- 22.Hegar JJ, Weyman AE, Wann LS, Dillon JC, Feigenbaun H:

  Cross-sectional echocardiography in acute myocardial

  infarction: Detection and localization of regional left

  ventricular asynergy. circulation 60: 531-538, 1979
- 23.Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD: Systolic time intervals in heart failure in man. Circulation 37: 149-159, 1968
- 24.Kovick RB, Fogelman AM, Abbasi AS, Peter JB:

  Echocardiographic evaluation of posteror left ventricular wall motion in muscular dystrophy. Circulation 52: 447-453, 1975
- 25.Ahmad M, Sanderson JE, Dubowitz V, Hallidie-Smith KA:

  Echocardiographic assessment of left ventricular function
  in Duchenne's muscular dystrophy. Brit Heart J 40: 734740. 1978

### Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者の心音図所見 ――僧帽弁逸脱症候群を中心に――

### 国立療養所東埼玉病院

 井 上
 満
 田 村 武 司

 石 原 伝 幸
 今 泉 順 吉

 半 谷 満太郎
 山 本 邦 彦

1979 年にSanyal 等は Mitral Valve Prolapse Syndrome in Children With Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy の題名で論文を発表し20例の Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症患者(以下PMD)の内11例に僧帽弁逸脱症候群(以下MVP)と考えられる心エコー図所見を認め、更にこの内7例にクリック等の心音図所見を見出したと報告している。

今回、我々はMVPの心音図所見と云われている収縮期クリック、収縮後期雑音及び全収縮期 雑音の3所見に焦点を絞ってその出現頻度を追求し、更に正常対照例のその出現頻度と比較検討 したので報告する。

### 〔対象及び方法〕

55例のPMD患者及び50例の正常男子を対象としてMingograf 62、 9 段階切換え心音増幅器 EMT22B、心音マイクロホンEMT25Cを用いて 100 mm/sec. の速度で心尖部、左II、III、IV 肋間の胸骨左縁及び右II 肋間の胸骨右縁で心音図を記録し、MVPの心音図所見と云われている前述3所見の有無を検討した。 Age Distribution of Patients with P.M.D.

表 1 の如く、対象とした 表 1 and Normal Male Subjects

症例はPMD患者群では8 才から21才に亘り、正常対 照群では8才~18才であった。

対象としたPMD患者の運動 機能障害度は2~8度であり、 この内歩行不能者が49例で全体 55例の中の89.1%を占めており、 殊に7度は22例と最も多かった。

Age (yrs) ·	No. of Patients	No. of Normal	
8	2	4	
9 .	2	7	
10	4	8	
11	0	8	
12	5	5	
13	. 8	3	
14	3	3	
15	2	4	
16	. 5	5	
17	5	2	
18	9	1	
19	2	0	
20	5	0	
21	3	0	
Total	55	50	

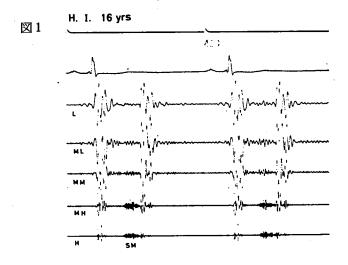
### 〔結果〕

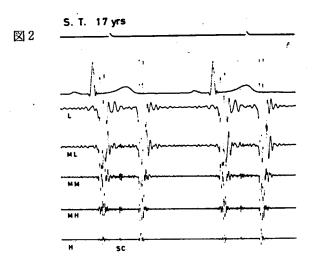
表2の如く、全収縮期雑音はPMD患者、正常者何れにも認められず、収縮後期雑音はPMD患者群に1名(1.8%)認めたが正常者群には見られず、収縮期クリックはPMD患者群に3例(5.5%)、正常者群に1例(2%)認めた。

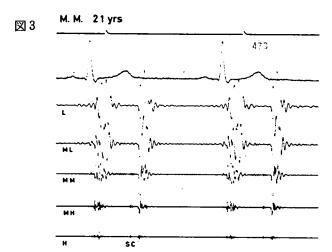
図1の症例は16才のPMD患者で運動機能障害度7度であり、収縮後期に明らかな心雑音を認める。

図2の症例は17才のPMD患者で運動機能障害度であり、収縮中期に明らかなクリックを認める。

図3の症例は21才のPMD患者で運動機能障害度6度であり、収縮後期にクリックを認める。 図4の症例は18才のPMD患者で運動機能障害度6度であり、収縮期クリックを僅かに認める。







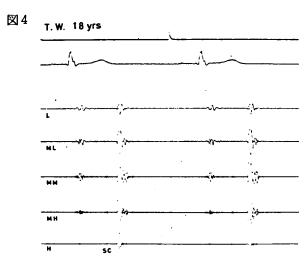


表2 Comparison of P.C.G. findings associated with

M.V.P. in Patients with P.M.D. and Normal Subjects

	P.M.D. (55)		Normal(50)	
	No. of Cases	% of Total	No. of Cases	% of Total
Holosystolic Murmur	0	0	0	0
Late Systolic Murmur (Late systolic accentuation)	1	1.8	0	0
Systolic Click	3	5.5	1	2

<sup>•</sup> M.V.P. denotes mitral valve prolapse.

<sup>••</sup> P.M.D. denotes progressive muscular dystrophy of Duchenne type.

<sup>•••</sup> Figures in parentheses denote total number of cases.

### 〔考 案〕

Sanyal はPMD患者20例中7例(35%)にnonejection click、又1例(5%)に全収縮期雑音を見出し、更に心エコー図では11例(55%)の患者にMVPと思われる所見を認め、PMD患者ではその出現率が高いと強調している。今回の我々の成績ではPMD患者群の収縮期クリックの出現率は5.5%であり、正常対照群の2%に比較すればやや高頻度ではあるがSanyal の云う35%に遠く及ばなかった。此の差異は症例の違いによるものかも知れないが今後更に症例を重ねて検討する必要があると思われる。又超音波断層心エコー図による検査が必要であり、従来行われて来たMモード心エコー図のみでは誤診を招く心配があり不充分と考える。

Sanyal はPMD患者に見られるMVPの原因として心筋変性に基く Papillary muscle dysfunction 或いはleft ventricular asynergy、更には胸郭背柱の変形を挙げている。これ等は注目すべき意見であり今後の検討が待たれる。

### 〔結 語〕

55例のPMD患者及び50例の正常男子を対象として心音図検査を行い、MVPの心音図所見と云われている収縮期クリック、収縮後期雑音及び全収縮期雑音の3所見に焦点を絞ってその出現頻度を検討し、PMD患者群では収縮期クリック3例(5.5%)、収縮後期雑音1例(1.8%)に認め、正常対照群では収縮期クリックを1例(2%)にのみ認めた。

### PMD(D型)の心電図異常と側彎の関連性について

国立療養所宮城病院 板 原 克 哉 国立療養所西多賀病院 秋 山 巌

### 〔目 的〕

胸郭変形が心肺機能に悪影響を及ぼすことは知られている。われわれはDuchenne 型PMDで 高頻度に認められる心電図異常と側彎との関連性について検討した。

### 〔方 法〕

症例は18~30才の41例で、右側彎と左側彎に分け、Cobb 氏法により測定し、30度未満を軽度 側彎、30度以上を高度側彎とした。

### 〔結果〕

心電図異常は28例 (68%) 、Q波異常は22例 (54%) 、右軸偏位が21例 (51%) と高頻度に認められた。また側彎に関しては右側彎が21例 (51%) で、軽度のものが11例 (27%) 、高度のものが10例 (24%) にみられ、左側彎は11例 (27%) で、軽度のものが5例 (12%) 、高度のものが6例 (15%) にみられ、右側彎が左側彎の1.9倍多く認められた。9例 (22%) では側彎が認められなかった。

心電図異常と側彎が14%、高度左側彎が14%、側彎のない例が27%みられ、側彎の程度に はる差はなく、また症例全体の右側彎と左側彎の比率をも考え合わせると、右側彎、左側彎との 関連性も否定的である。また高い右側R波のある症例においては軽度右側彎が25%、高度右側彎が21%、軽度左側彎が11%、高度左側彎が14%、側彎のない例が29%みられ、程度の差、左右側 彎の差とも認められない。次に右軸偏位を示した例では軽度右側彎が1%、高度右側彎が24%、 軽度左側彎が10%、高度左側彎が19%、側彎のない例が29%みられ、側彎の程度、左右側彎による差とも認められない。

## 筋ジス症における、胸腔内圧等の変動に関連する 心・肺機能、の研究 第Ⅲ報

### 国立療養所下志津病院

飯 田 政 雄 原 田 健 司 高 宮 将 子 金 子 二 郎

### (目 的)

筋ジス症に於ける呼吸動態と循環動態との関連は、重要である。臨床像の把握のためにも対症療法に万全を期するためにも、その解明が望まれる。

今回は、呼吸運動負荷の定量化を前提に、その分析を試みた。

### 〔方 法〕

Duchenne 型筋ジス症24例に於て、呼吸運動を自動的に定量的圧パターン乃至定量的換気パターンの条件に置く装置を考案して使用した。今回は主として、呼気運動に要する圧を、それぞれの症例の"生理的"・平常状態より、出来るだけ定量的に増大せしめる様に、負荷を与え、心拍之数等を自動的に記録した。心拍数の平均及び変動範囲等を、負荷前と後に於て比較し、病態・重症度などと総合して分析した。

### 〔結 果〕

重症度の高い群では、心拍数変動の著明7症例から極めて軽度の症例に至るまでその分布の巾がひろい。即ち、自律神経的反射の、亢進乃至比較的減弱等の広範な個体差が、重症群において特徴的である。

呼吸運動に関する機能の異常と、循環機能の異常の関連を、重症度だけで予測することは困難 である。

### 〔考 案〕

どうき・息苦しさ等の自覚症状への対策については、重症度の高い群ほど、各症例の個々の自 律神経学的条件を考慮した工夫が必要と想定される。

### PMD患者の肺機能に関する一考察

### 国立療養所西多賀病院

 佐藤
 元
 山田
 満

 五十嵐
 俊光
 門間勝弥

 伊藤英二

### 〔目 的〕

我々はPMDの死に至る経過中におこる様々な出来事の中で躯幹筋の萎縮およびそれによる躯幹の変形が肺機能に対してマイナスの要因の一つであると考え調査検討したので報告する。

### 〔対象および方法〕

53年1月の時点で17才から19才となった Duchenne 型PMD死亡例および生存例各々16例を選び、入院時および死亡時(生存例にあっては53年1月時)における、体重の推移、躯幹変形の程度、肺機能の推移について追跡調査し死亡例と生存例について比較検討した。尚、躯幹変形の程度については、脊柱側彎を有しないものをマイナス、側彎角 Cobb 法30度以内のものを+、45度以内のものを+、45度以内のものを+、45度以上のものを+、として区分した。また、肺機能については、入院時および死亡時(生存例53年1月時)における肺活量(以下FVCという)
%肺活量(以下%FVCという)1秒量(以下%FEV1.0という)最大換気量(以下MVVという)最大換気率(以下%MVVという)等について追跡調査した。

### 〔結果〕

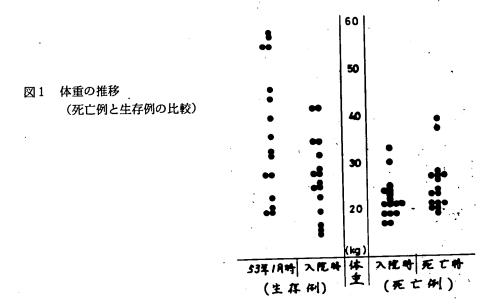
1) 躯幹変形の程度 脊柱変形の推移を入院時と死亡時(生存例は53年1月時)で比較してみると死亡例では入院時16例中3例に側彎を認め、死亡時には1例を除く全例に側彎を有するに至った。それも14例に30度以内の側彎変形であった。これに対して生存例では入院時1例、(53年1月時6例)に軽度側彎を認めたのにといまっている。また、側彎変形の型としては右後側彎が最も多く、左後側彎がこれにつぎ、左右の前側彎は比較的少く全体の25%にすぎなかった。(表1)

### 脊柱 竞 形 の 程 度 □□→入院時 □ 死亡時 2 k 53年/月時

	毛	t	:	#1			生	存		494
左後	左线	左前侧	友質	正常		正常	左射	左前側弯	お後	左後
				13	-	<u>15</u> 5				
			1	-	+		1		1	3
3	1	1	1		#			2		
1	6		1		##			1		2

表 1 脊柱変形の程度(死亡例と生存例の比較)

2) 体重の推移と躯幹変形 体重の推移を入院時と死亡時(生存例53年1月時)で比較してみると、死亡例では入院時平均21.9 kg、死亡時平均25kgと3.1 kgの増加であった。これに対して生存例では入院時27.2 kg、53年1月時平均36.9 kgと9.7 kgの増加をみている。(図1)また、これを脊柱変形との関連についてみると、入院時においては死亡例、生存例の間に大きな



差異はみられないが死亡時(または53年1月時)では、体重の少い者程、脊柱変形の程度は重度 化の傾向を示し、比較的体重の重い例では変形はマイナスか軽度変形にといまっている傾向にあっ

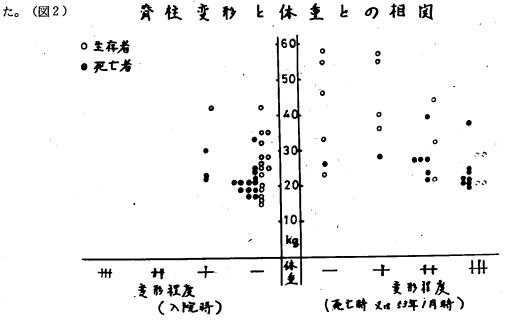
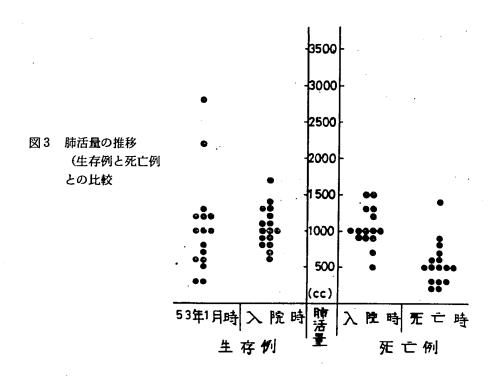


図2 脊柱変形の程度と体重との相関 (生存例と死亡例との比較)



また、これを脊柱変形の程度との関連についてみると側彎の程度が重度化するに伴いFVCは著 減の傾向を示した。(図4)

次に50年5月時と52年12月時における死亡例および生存例各5例についての脊柱変形の推移と 肺機能検査の結果についてのべる。まず、脊柱変形については50年5月時で死亡例ではすでに5 例中4例に30度以上の側彎を認め、更に52年12月時または死亡時では全例が45度以上の側彎を認 めるに至っていた。これに対して生存例では50年5月時、52年12月時共に1例に30度以内の側彎 を認められたが他4例は側彎を認めていなかった。

% F V C については死亡例では50年 5 月時で 3 例が10%以下と低値を示し、さらに52年12月時または死亡時には全例10%以下という低値を示した。これに対して生存例では全例が30%以上の数値を保持していた(図 5)。 F E V $_{1.0}$ については死亡例では50年 5 月すでに 5 例中 4 例が 500  $\alpha$ 以下、52年12月または死亡時には全例が200 $\alpha$ 以下と著減値を示した。これに対して生存例では50年 5 月時、52年12月時共に全例 1000  $\alpha$ 以上の値を示した。(図 6)

# 脊柱変移と肺治量との相関

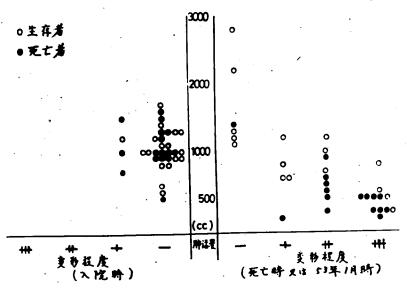


図4 存柱変形の程度と肺活量との相関 (生存例と死亡例との比較)

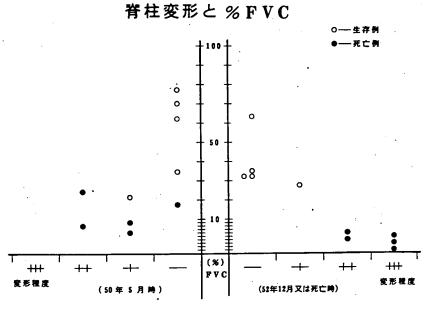


図5 脊柱変形の程度と%FVCとの相関 (生存例と死亡例との比較)

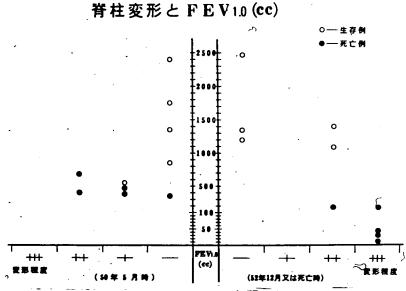


図6 存柱変形の程度とFEV1.0との相関(生存例と死亡例との比較)

 $\mathscr{S}$ FEVについては50年5月時では死亡例、生存例共に80FEV $_{1.0}$ ,  $\mathscr{S}$ 前後の数値を示したが、 **52年12月時または**死亡時におけるそれは死亡例 2 例において30FEV $_{1.0}$  %と著減値を示した。それも脊柱側彎45度以上の重度な群にみられた。(図 7)

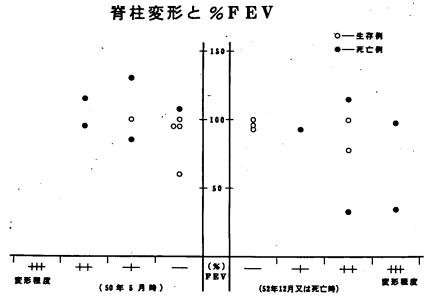


図7 存柱変形の程度と%FEV<sub>1.0</sub>との相関 (生存例と死亡例との比較)

また、MMVについては死亡例では50年5月時、すでに全例20 (lit/mm) 以下であった。これに対して生存例で50年5月時、52年12月時共に30 (lit/mm) 以上で期間内における数値の変化はみられなかった。(図8)



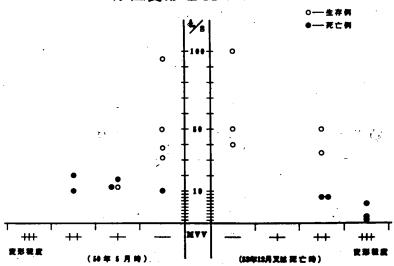


図8 脊柱変形の程度とMVVとの相関 (生存例と死亡例との比較)

 $\mathcal{S}_{MVV}$  については、死亡例、生存例共に存柱変形の程度が重度な症例ほど低値を示す傾向にあった。(図 9) **脊柱変形と\mathcal{S}\_{MVV}** 

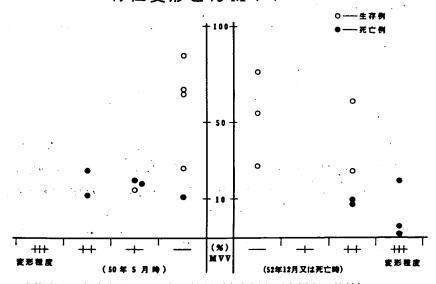


図9 脊柱変形の程度と%MVVとの相関(生存例と死亡例との比較)

### 〔考察とまとめ〕

以上のことから我々の今回の調査結果では、躯幹等の変形(特に脊柱側彎)が重度化するに伴い、体重の減少や肺機能低下が目立ってくるという事実を知ることが出来た。しかしながら、躯幹変形の発生機序や、体重の減少、肺機能の低下等の相関については、現段階において裏付けすることは困難であった。ただ、PMD患者では疾病の性質上、病勢の自然進展に伴う躯幹筋等の筋萎縮が顕著となり筋力低下と相俟って、日常生活における同一姿勢の長時間化、その他の要因により、脊柱側彎等の躯幹変形を招来し、それに伴う肺機能の低下を促がすものと考える。

今回の調査では脊柱側彎を中心に肺機能との関連について検討してきたが、今後さらに筋力と 躯幹変形、さらには肺機能とのかゝわりについて研究を進めていきたい。

### 筋ジストロフィー症の心肺機能障害について ――血液ガス所見を中心にして――

### 国立療養所原病院

 和 田 正 士
 平 木 康 彦

 佐々木 千恵子
 伊 関 勝 彦

 升 田 慶 三
 生 富 和 夫

 小 出 俊 江
 亀 尾

### (目 的)

進行性筋ジストロフィー症(以後PMDと略)の血液ガス所見については、いくつかの報告があるが、ほとんどが動脈血に関するものである。一方PMDの多くは、病状の進行と共に、移動方法は、歩行→手動車イス→電動車イス→全面介助となり、末期には手指のみを使用できる生活となる。そこで今回は、前腕部での動脈・静脈の血液ガスを比較することによって、前腕部での酸素消費の推測を試みた。

### 〔方 法〕

日常生活の場で、橈骨動脈と同側の肘部上腕皮静脈、又は、橈骨動脈と外頸静脈で前後して採血し、すぐに $PO_2$ , $PCO_2$ ,pH,Hbを測定した。 $HCO_3$ , $SO_2$ はノモグラムより求め、

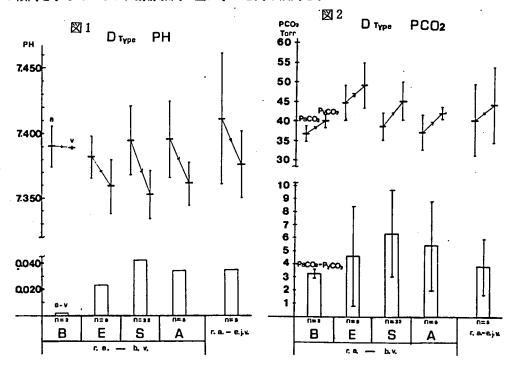
 $C_aO_2 \cdot C_vO_2$  は、 $C_aO_2 = 1.39 \times H_b \times S_aO_2 \cdot \frac{1}{100} + 0.003 P_aO_2$  で計算により求めた。 対象は、当院入院中の Duchenne 型PMD43人で、男性、7才から29才、平均15才であった。

### (結果および考察)

図における、aは動脈血、vは静脈血、nは対象人数、Bはベット群、Eは電動車イス群、S、は手動車イス群、Aは歩行群、r.a.は枕骨動脈 b.v.は上腕皮静脈 e.J.v.は外 頸静脈を表わす。

pH(図1)は、動静脈血ともに ほぼ正常範囲にあった。動静脈間の pHの差は、手動車イス群が一番大きく、ベット群が最少であった。

 $PCO_2$  (図2)は、動静脈血ともに、電動群、手動群、歩行群の順に低下して、pHとは逆の傾向を示しているが、動静脈間の差はpHと同じ傾向を示した。



 $PO_2$  (図3),  $P_aO_2$ は、今までの報告より類推できるように、歩行群、手動群、電動群の順で低下していたが、 $P_vO_2$  は、手動群が最低を示していた。動静脈の差は、歩行群、手動群、電動群、ベット群と順に減少した。

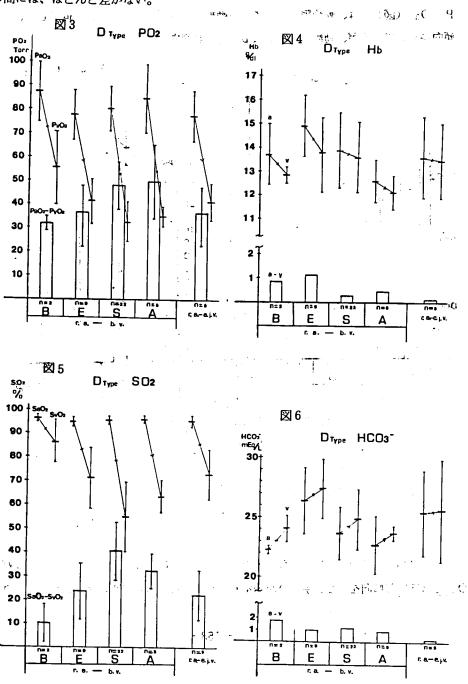
 $H_b$ (図4)は、木村の報告にあるように加令と共に高くなる傾向を示したが、電動群、ベット群において、動静脈間で、19近い差がみられ、外頸静脈群では、ほとんど差がみられなかった。

 $SO_2$  (図5),  $S_aO_2$  は、全群正常範囲で、各群間に差はみられなかったが、 $SVO_2$  は  $P_V$   $O_2$  とほぼ同じ傾向を示し、手動群が一番低下していた。動静脈間の差は、 $PO_2$  と違い、手動

THE STATE OF THE S

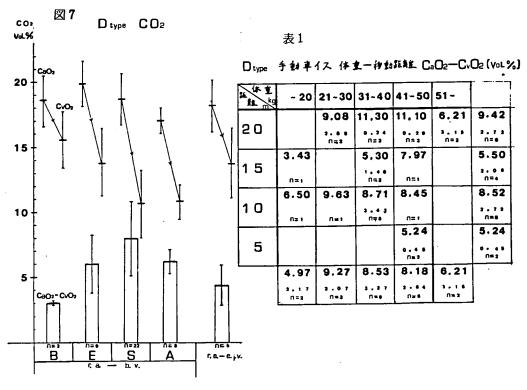
群で一番大きかった。

 $HCO_3$  (図 6) は 動静脈血とも  $PCO_2$  と同じ傾向を示し、電動群、手動群、歩行群の順に減少していた。動静脈の差も、電動群、手動群、歩行群ほぼ同じであったが、外頸静脈と桡骨動脈の間には、ほとんど差がない。



 $CO_2$  (図7),  $C_aO_2$  は  $P_aO_2$  と逆の傾向を示し、電動群、手動群、歩行群の順に低下していたが、 $C_VO_2$  は  $P_VO_2$  と同じ傾向を示し、手動群が最低となっていた。動静脈間の酸素含量の差が、前腕部での酸素消費を推測させるものと考えると、手を一番使うと考えられる手動群が一番差が大きく、次いで、歩行群と電動群がほぼ同じ差で、ベット群が一番差が少 なく、 ほぼ予想と一致した。

次に、手動群について体重と、ひと息に車イスをこぐ事のできる距離による動静脈間酸素含量の差を検討してみた(表 1)。 各群の症例数が少ないので、 はっきりした傾向はわからないが、20m以上一気にこぐことの出来る体重30kgから体重50kgの群が一番酸素含量の差が大きいように思われた。距離・体重それぞれでは、特別な傾向はみられなかった。



(ま と め)

前腕部での酸素消費は、手動群で一番大きく、ベット群で一番少なかった。

 $PaO_2$  と  $CaO_2$  は逆の傾向がみられ、加令と共に $H_b$  の増加がみられるが、 $H_b$  の増加によって心肺機能の低下を補っているものと思われた。

### DMD患者にみられるearly Morning cyanosis と 血液ガスの日内変動

### 国立療養所西別府病院

 三吉野 産 治
 穴 井 孝 信

 陳 野 吉 広
 上 原 真理子

### (はじめに)

進行性筋ジストロフィー症(以下DMD)は、全身の骨格筋が進行性に変性崩壊してゆくものであり、それに伴って様々の機能障害をきたすものである。肺機能の障害もまた、最も重要な生命維持に関わるものであり、慢性の進行を示し、terminal stage には呼吸不全を呈してくる。すなわち呼吸筋の萎縮、消失・胸郭の変形等による呼吸運動の低下がおこり、拘束性換気障害をきたすことは諸家の報告の通りであり、DMDの呼吸管理の面からも重要なテーマである。呼吸不全、換気機能低下を血液ガスの面から追求した報告は、1974 年、三池ら<sup>1)</sup>の報告以来、1976年、Vignos<sup>2)</sup>の報告がある。

我々は、臨床上、早朝しばしば cyanosis を呈する患者があり、起床後約1~2時間で消失する例があることを経験し、その病態について血液ガスの日内変動、その他について測定し、文献的考察を加えて報告する。

### (対象)

表1

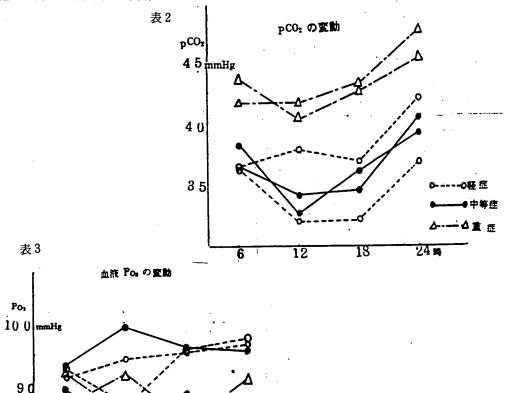
氏名	障害度	年令	% <b>∀</b> C	FEV	CPK
Y.K.	<b>I-2</b>	114	67.0	1.04	915
M.A.	<b>I-2</b>	97	31.4	0.64	570
H.Y.	II-6	114	51.4	0.16	400
Y.S.	II-8	15	242	0.80	130
Y.M.	I-8	20 <sub>y</sub>	342	1.36	168
M.S.	II-8	21 <sub>y</sub>	31.4	0.72	65

### 〔測 定 法〕

- ① 血液カスの日内変動の測定を (Instrumentation Labolatory pH/Blood gas Analyser 813) を用いて、1日4回、午前6時、正午、午後6時、午前0時の4回、動脈血の採血し、P co 2 Po2、HCO3-、Base Excess (以下BE)、pH、および呼吸数について測定した。
- ② 呼吸機能については、Anima 社製、Pulmocorder Model R-1950 を用い、表1に示す項目について測定した。

### 〔成 績〕

表 2 に示すように、午前 0 時の $Pco_2$  は、全例、正午、午後 6 時の値より上昇しており、午前 6 時にはそれよりや、低値を示していた。すなわち、通常測定されること多い昼間の値は、全例 45mmHg 以下の正常範囲内にあった。 $\triangle-\triangle$ の重症例では午前 0 時で、45mmHg をこすものがあり、これは、午前 3 時~ 4 時頃にも測定を実施すれば、もっと高い値を示したかも知れないと思われる。 $Po_2$  の変動は、表 3 に示すように、1 例の重症例のみ、正常下限の80mmHg を示したが、他の 5 例は正常範囲内で変動していた。



24

12

6

表 4 に血液の $HCO_3$  の変動を示す。 $HCO_3$  の変動は、重症の 1 例、中等症の 1 例で、正午の値がかなりの低値を示したほかは、著しい変動はなかったが、全体として  $23\sim28$   $mE_q/L$  の範囲をこえて低値を示した。

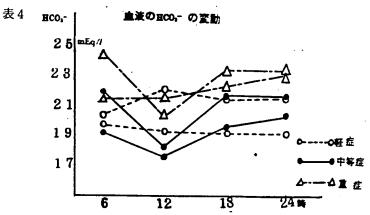
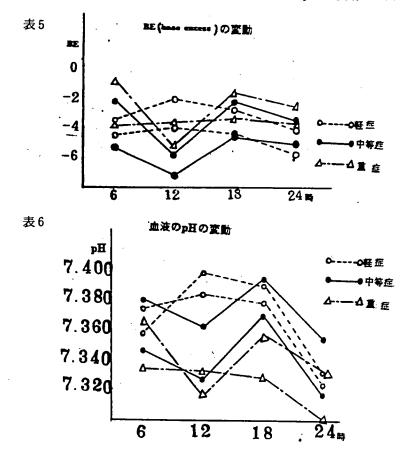
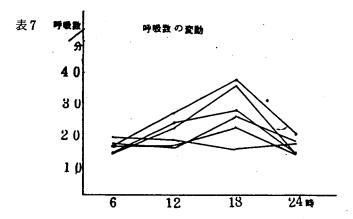


表 5 に B E の変動を示す。 これも  $HCO_3$  ー と同様の変動、すなわち重症の 1 例、中等症の 2 例が、正午の測定でかなりの低値を示したほかは、ほぼ平行線を辿り、 p H の変動は、表 6 に示すが、



正午での中等症の2例、重症の1例で低値を示した。全体としては、午前0時の値は、午前6時の値より低値を示しているが、pH7.34以下のacidosisを示すものは、中等症の1例を除く5例で、うち重症の1例は、全測定を通してpH7.34以下であった。表7に呼吸数の日内変動を示す、安静時呼吸数を1分間測定し、毎回3回測定した平均値をもって各測定時間毎の値とした。



すなわち午前6時には、平均14~20回/分であり、正午には20回/分以下が3例、14~20回/分以上30回/分が3例、午後6時では5例に増加が著しく、最高30~40回/分が2例、20~30回/分が3例であったが、午前0時には、殆どの例が14~20回/分と減少を示した。表8に腎機能について示すように、全例正常範囲内にあり、腎機能に異常はなかった。

表8

# 腎機能

氏名	障害度	年齢	BUN	Cr	Ccr
Y.k.	I-2	11 y	12.1mg	, <b>0.5</b> <sub>mg/d</sub>	
M.A.	I-2	qy	14.6	0.7	42
H.Y.	<b>I</b> I-6	11y	12.1	1.4	21
Y.S.	II-6	15 y	13.6	1.0	43
Y.M.	II-8	20y	14.7	0.6	101
M.S.	II-8	21 <sub>y</sub>	13.1	0.7	67

### 〔考察〕

我々の症例でも、上述の報告と同様、昼間における値でみる限りでは、大差のない成績と思われ、かつ我々の重症の 2 例においても、表 2 に示すように、昼間のPco 2 の値は45mHg を 2 でいなかった。しかし日内変動をみると、とくに午前 2 時の睡眠中の値は 2 例共に45mHg を 2 す値を示しており、これをさらに、午前 3 時ないしは午前 4 時頃に測定すれば、あるいはもっと高い値を示したかも知れないと思われ、これが先きに述べた日常臨床上にみられる早期のチアノーゼ発作の原因と関連づけられるのではないかと推察する所以である。そして患者が午前 6 時30分~午前 7 時の起床後、睡眠より覚醒し、表 7 に示すように、呼吸数を増すことにより、このいわゆる early morning cyanosis の消失と回復が行われているのではないかと考えているところである。

従って、このような(early morning cyanosis )呼吸障害に対しては、少くとも夜間の、とくに深睡眠にも血液ガスその他のチェックが行われる必要がありはしないか、そして慢性に進行する呼吸障害の早期発見と同時に、呼吸管理の方法としての補助呼吸をいつ、どの位の時間施行するかについての目やすがつけられるのではないかと考える。

ただ、今回の報告は、例数も少く、極めて不十分な点も多く、血液ガスの諸成績に影響を与える多くの他の因子についても、今後、さらに追求していきたい。

### 〔結 語〕

- ①Terminal stage の患者に、時に early morning cyanosis と言う所見があること。
- ② これらの患者の大部分は、昼間の血液ガスの成績は、ほぼ正常範囲内であること。
- ③ しかし、血液ガスの日内変動では、とくに夜間から早朝に、少くとも Paco₂ 45 mHg をこえる時間が存在するであろうこと。
  - ⑨ 呼吸管理の面から、起床後直に、補助呼吸を積極的に行う必要があること。以上について報告した。

### (油 文)

- 1) 三池 輝久、他、進行性筋ジストロフィー症の血液ガス所見:小児科臨床、27、940~944、1976.
- 2) Vignos, P. J. Jr.: Respiratory function and pulmonary infection in Duchenne muscular dystrophy. S. Karger., Edit., Gordon, C. Robin, et al., 123 130, 1976.
  - 3) 松尾 宗祐、DMP呼吸不全の臨床的研究、医療、34、27~35、1980.

# プロジェクト 5

臨床病態像の解析

## Duchenne 型PMD保因者の血清ミオグロビン値

### 名古屋大学第一内科

高 柳 哲 也 小長谷 正 明

小長谷 陽 子 祖父江 逸 郎

#### (はじめに)

Duchenne 型筋ジストロフィー症(DMD)における女性保因者発見の試みは種々の方法でなされているが 1、広く普及している血清中の creatine phosphokinase (CPK)活性測定においても definite carrierで70%程度の検出率であり充分な精度ではない 2。

今回、我々はDMD<sup>30000</sup>血中に高濃度に検出されるミオグロビン濃度測定をDMD患児の 母親で実施し、同時に測定したCPK活性値と併せて検出率の上昇の可能性をみた。また、運動 負荷による血清ミオグロビンの変動についても検討した。

### 〔対象と方法〕

以下の各項目について血清ミオグロビン値は <sup>125</sup> I-ミオグロビンを用いた 2 抗体法で (エイケンキット)、CPKはオリヴァー変法で測定した。

### 1) 血清ミオグロビン値の正常域の設定

血清ミオグロビン値の正常域を設定する為に82例の健康者の血清ミオグロビン値を測定した。 男性43名、女性39名で、年齢は2~63歳迄で、平均37.3 ± 12.0 歳(M±SD)である。

### 2) DMD患児母親の血清ミオグロビン値およびCPK活性値の測定

国立療養所鈴鹿病院に入院中のDMD患児の母親および愛知県筋ジストロフィー協会のDMD 患児母親あわせて51例(平均年齢43.4 ± 7.0 歳)について血清ミオグロビン値およびCPKを測 定した。これらの母親の内訳は Known carrier 17例(definite carrier 9例、probable carrier 8例)および possible carrier 34例である。採血は日中の外来時に行ない、とくに条件は設定しなかった。

### 3) DMD患児母親の運動負荷による血清ミオグロビン値の変動

Known carrier 11例(平均年齢  $43.0 \pm 6.6$  歳)(definite carrier 6 例 + probable carrier 5 例)と possible carrier 14例(平均年齢  $42.2 \pm 6.9$  歳)および対照の健康成人女子10 例 (平均年齢  $38.2 \pm 6.4$  歳) 70Wにて 3 分間の ergometer 負荷を行ない、血清ミオグロビン値の経時的変化を観察した。被験者には負荷前に充分休養をとらせ、負荷後も座位にて安静を保たせた。採血は負荷直前、負荷後10分、30分、60分および 180 分の計 6 回行なった。

(図1.)

1) 血清ミオグロビン値の正常域の設定

82名の正常者の血清ミオグロビン値の平均値は  $6.7 \pm 5.8 \text{ ng}/\text{ml}$ であった。その分布は 0から 27 ng/ml 迄であったが、多くは 10 ng/ml以下であった。以下に述べる検討ではM+3 SD = 24 ng/ml以下を正常範囲と設定した。

2) DMD患児母親の血清ミオグロビン値およびCPK活性値の測定

Known carrier 17例中12例 (70.6 %)で血清CPK値は高値を示し、血清ミオグロビン値は12例 (70.6 %)で高値であり、両者同時測定では13例 (76.5 %)の検出率であった。(図2)

Possible carrier 34例中9例 (26.5%) で

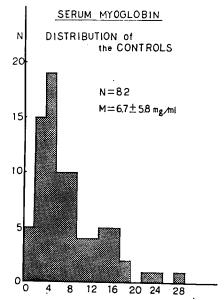
血清 C P K が 9 例 (26.5 %)でミオグロビン値(図2.) が高値を示した。3 例では血清 C P K のみ、3 例ではミオグロビン値のみが高値であり、結果として両者の測定の組合わせで34例中12例(35.3 %)の検出率となった(図3.)。

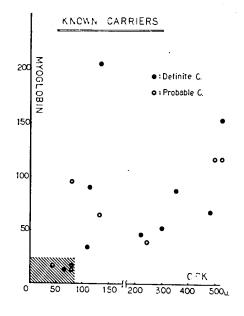
 3) DMD患児母親の運動負荷による血清ミオ グロビン値の変動(図4. 図5.)

70W3分間の ergometer 負荷によるCPK とミオグロビンの血清血の変化は対照群では有意なものではなく、いずれも正常範囲内の変動であった。

DMD患児母親ではCPKの変動はほとんど 認められなかった。

Known carrier 11例中8例 (72.3%) でC P K活性値は高かった。血清ミオグロビン値は

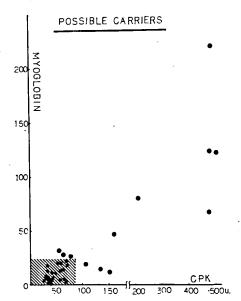




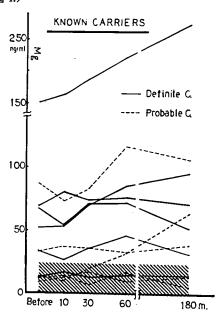
7例(63.6%) で負荷前に高値を示した。運動負荷により5例で上昇がみられ、うち1例は運動負荷前には低値を示していた。 Known carrier に対する運動負荷を組合わせた血清ミオグロビン値による検出率は結局11例中8例(72.3%)であった。

Possible carrier 14例中2例 (14.3%) で血清CPK値が高かった。血清ミオグロビン値は





(図4.)



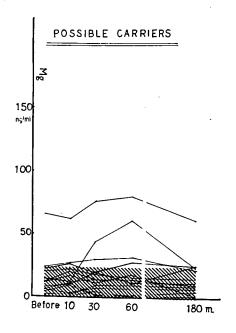
(図5.)

運動負荷前には1例(7.1%)で高値を示した。 運動負荷により4例(28.6%)で血清ミオグロ ピン値が上昇し、そのうちの3例は負荷前には低 値を示しており、結局検出率は11例中4例(28.6 %であった。

なお、運動負荷後60分に血清ミオグロビン値の 上昇ピークを示す症例が多かった。

### (考察)

近年、radioimmuno assay 法の進歩により血清ミオグロビン値の測定が可能となり、心筋障害の急性期<sup>78</sup>や筋ジストロフィー症が高値を示すことが報告されている。しかしながら、血清ミオグロビン値の正常値は諸家によって様々であり<sup>9</sup>同一方法によってもキット間で異った正常域を設



定している。今回の検討に際しては82名の健康対照の血清ミオグロビン値を測定し、M+3SD の24 ng  $/m\ell$  以下を正常域として、検索を行なった。

DMDの carrier の検出法としては血清CPK活性測定が広く行なわれているが、definite carrier での陽性率は70%前後であり、十分ではない。CPK活性測定以外にも種々の血清酵素

活性測定、赤血球膜の生化学的検討、筋生検、筋電図等で carrier 検出の試みがなされているが 1)2、単独で確度の高い方法はなく、種々の検出法の組合わせにより検出率の向上が企てられている。 Myoglobin を用いた carrier 検出の試みは Adornato ら 6 らによってなされており、 Defirite carrier 16例中9例に高値を認め、更に1例で前腕阻血運動負荷後に上昇がみられ、C P K 測定との組合わせにより結局16例中15例の検出がなされた。 Ando 10 らは14例の carrier においてC P K 単独上昇 64.3 %、両者の組合わせで 78.6 % の検出率であったとしている。

我々の今回の検討結果では Known carrier 17例においては、CPK、ミオグロビンいずれも単独では 70.6 % の検出率であったが、両者の測定を組合わせることにより、 76.5 % にの検出率が上昇した。また、 possible carrier 34例での検討ではCPK単独で 9 例(26.5 %)、ミオグロビン測定との組合わせで12例(35.3 %) と検出率は高上した。

一方、DMDにおいては血清ミオグロビン値は運動負荷後に上昇することは既に我々は報告しており 10.00。 Lyonisation により carrier の筋は正常筋の要素とDMD筋の要素とのヘテロな状態が考えられることから 20、DMD患者と同様に運動負荷により血清ミオグロビン値が上昇することが考えられる。事実、我々の今回の検討結果によれば、多くの例で運動負荷後の血清ミオグロビン値の上昇がみられ、 Known carrier の1例および possible carrier の3例では運動負荷前には低値をとっていたことが注目される。血清ミオグロビン値と運動負荷との組合わせにより、carrier 検出の更なる確度上昇が期待される。

#### (ま と め)

DMD患児母親の血清CPK値、ミオグロビン値を測定し、両者の測定より carrier 検出率の上昇がみられた。また、運動負荷と血清ミオグロビン値測定により、検出率が更に上昇する可能性を論じた。

#### [参考文献]

- 1) Lane, R.J.M., et al.: J. Neurol. Sci., 43: 377, 1979.
- 2) 近藤喜代太郎:神経進歩, 24:693, 1980.
- 3) Hische, E.A.H.: J. Neurol. Sci., 43: 243, 1979.
- 4) 三好和夫, 他: 日本臨床, 35: 3891, 1977.
- 5) Ando, T., et al.: Clin. Chim. Acta, 85: 17, 1978.
- 6) Adornato, B. T., et al.: Lancet, 499, 1978.
- 7) Jutzy, R. V. et al.: Amer. J. Cardiol., 35: 147, 1975.
- 8) Miyoshi, K., et al.: J. Lab. Clin. Med., 92: 341, 1978.
- 9) 三好和夫, 他:日本臨床, 38: 524, 1980.
- 10) Ando, T. et al.: Brain Develop., 2: 87, 1980.
- 11) 小長谷正明, 他: 臨床神経

# 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(第2報)

### 熊本大学医学部第一内科

 徳 臣 晴比古
 植 川 和 利

 上 野
 洋
 内 野
 誠

 出 田
 透
 安藤正幸

筋ジストロフィー症、その他の神経筋疾患およびD型保因者について、昨年同様、CPKその他の血清酵素活性と血中ミオグロビン値の関連およびミオグロビンの体内での動態について検討した。

### 〔結果〕

- ① 神経筋疾患における血中ミオグロビン値とCPK活性、LDH活性との相関関係は、ほぼ第 1報と同じく正の相関関係を示した。
- ② ミオグロビン値および CP K 活性の保因者に対する異常率は、前者が 5 例 / 26例中 (19.2%)、後者が12例 / 26例中 (54%) と低率であった。
- ③ ミオグロビン値およびCPK、LDH、GOT、GPTなどの酵素活性の日内変動については、ミオグロビン値のみに有意の変化が得られたが、血清酵素には有意差はなかった。
- ④ 血中ミオグロビンの尿中への移行は 0.3 %以下であった。
- ⑤ 多発性筋炎7例について、steroid 投与の効果をミオグロビン値、CPK活性についてみたが、CPK活性の減少率がミオグロビンの減少率に優っていた。

### 〔考察〕

筋肉から遊離されたミオグロビンは、実際の測定に用いられる free の形で存在する量はわずかで、血清蛋白( $\alpha$ 、 $\beta$  – globulin ) との結合、尿中排泄、筋肉内への再移行等のいろいろな修飾された代謝経路を取っている。また、筋肉からのミオグロビン漏出には、疾患特異性は特別には認められず、運動、薬物等の影響を他の血清酵素より受けやすく、ミオグロビンは保因者発見の示標としては検討すべき点があると考える。

# 種々の筋ジストロフィー症における 血清ミオグロビン値の日内変動

### 国立療養所鈴鹿病院

 深 津
 要
 小長谷 正 明

 陸
 重 雄 浅 野 武 一

 名古屋大学第一内科

 高 柳 哲 也

### (はじめに)

進行性筋ジストロフィー症では血清ミオグロビン値が高値を示すことが知られている 10 3 。 我々は既に Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) においては CPKと比較して血清ミオグロビン値の変動が日内でおいても非常に大きいことを報告している 6。

今回はDMDとともに他の諸型の筋ジストロフィー症の血清ミオグロビン値の日内変動について検索した。

### 〔対象と方法〕

対象とした患者は本院に入院中の以下の諸型の筋ジストロフィー症計36例、および対照の20歳台健康成人男子6例である。

DMDは計20例で、8段階法にて歩行可能な1から4度迄の機能障害度にある5例、5,6度の7例および7,8度の8例である。 Becker型筋ジストロフィー症(BMD)は7例でうち2例は歩行可能である。肢帯型筋ジストロフィー症(LG)は5例、うち2例は歩行可能な状態にある。顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症(MD)も2例であり、いずれも歩行は可能である。

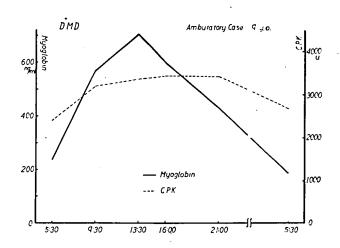
採血時間は第一日目の5:30(起床前安静時)、9:30、13:30、16:00、21:00(就寝直後) および第二日目の5:30である。 $DMDの1\sim6$  度迄の計12例は学童で、日中は養護学校に通学しているが、とくに行動の制限は加えなかった。

ミオグロビンは二抗体法を用いた radio-immuno assay で、CPKはオリヴァー変法を用いて測定した。

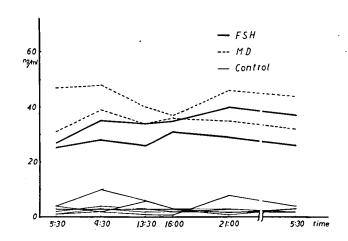
### 〔結果〕

DMD、BMD、LGの3型はCPKと比較してミオグロビンの日内の変動は大きかった。 図ー1に9歳の歩行可能なDMDの1例におけるミオグロビンとCPKの日内変動を示す。これ に対してFSH、MDはミオグロビン濃度の絶対値自体もさ程高値を示さず、また日内の値の変 動も乏しかった。





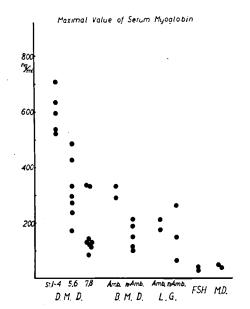
### (図-2)



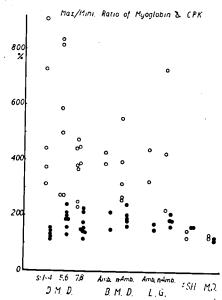
ミオグロビン値の日内における最高値を各型の筋ジストロフィー症間で比較するとDMDの歩行可能な  $1 \sim 4$  度群が最高であり、次いでDMD 5、6 度群およびBMD歩行群、DMD 7、8 度群とBMD歩行不能群およびLG群となり、これらに比較してFSMおよびMDは極めて低値である。DMDとBMDではいずれも歩行可能な、あるいは進行していない群のが高値であった。LGでは症例数が充分でない為に、歩行可能群と不能群との間には有意差はみられなかった(図-3)。

CPKとミオグロビンの日内変動における最大値/最小値比をとると図ー4の如くなる。 DMD、BMD、LGともにミオグロビンは平均で400%以上の変動を示していたが、CPKは大部分が200%以内の変動があった。また、この変動は各型の筋ジストロフィー症においては症状の進行あるいは歩行可能か否かでは明らかな差はみられなかった。FSHおよびMDではミオグロビンの変動はCPKとほぼ同程度であり、著明な変動はみられなかった。





### (図-4)



### [考 察]

今回の我々の結果はDMD、BMD、LGでは著明にミオグロビンの血清値が上昇していること、およびCPKと比較して著しい日内変動がみられることを示している。これら筋疾患においてはCPKもミオグロビンもともに骨格筋より遊離して血中濃度が上昇するものと考えられる。進行していない症例ほど両者の血清値が高いのは、それだけ残存している筋が多いことによるものと考えられる。

しかし、両者の日内変動はミオグロビンの方が著しく大きく、早期安静時は低値、日中活動時は高値を示している。すなわち、ミオグロビンの方のが筋の活動により敏感に反応して血清値の変動をもたらすことが示唆されている。この理由としてはCPKとミオグロビンの筋肉環内からの遊離機構および血中からの消褪機構の差によるものと考えられる。とくにミオグロビンでは血中から腎への排泄、およびヘモペキシン等の carrier proteinとの結合などが急速に行なわれ、その為に半減期が短かいことと思われる。今後、ミオグロビンの生体内での代謝過程について更に検討を要する。

FSH、MDは上で述べた筋ジストロフィー症とは異なり、CPKもミオグロビンも軽度の上昇がみられたのみであり、また、ミオグロビンの日内変動も小さかった。このことはこの両疾患の筋病態がDMD、BMDやLGとは異なることを反映していると思われる。

とくにFSHについては様々な神経筋疾患が類似した臨床症状を示し、そのような名前の臨床診断を下されている可能性もあり、今後多数例での検討が必要と思われる。

### [ま と め]]

DMD、BMD、LG、FSH、MDの血清ミオグロビン値の日内変動を検索した。DMD、BMDとLGは早朝安静時には低値を示し、日中活動時には著明に上昇した。MD、FSHは比較的低値であり、日内変動も顕著ではなかった。これらの点について若干の考察を行なった。

### (坊 文)

- 1) Hische, E. A. H.: J. Neurol. Sci., 43: 243, 1979.
- 2) 三好和夫, 他:日本臨床, 35: 3891, 1977.
- 3) Adornato, B. T. et al.: Lancet, 499, 1978.
- 4) 小長谷正明, 他: 臨床神経, 21: 188, 1981.

# 筋ジストロフィー症における 血清ミオグロビンの日内変動

### 国立療養所徳島病院

 宮内光男
 今井幸三

 亀山和人
 藤井弘子

 三橋信次

 徳島大学医学部第一内科

岩朝 勝 川井尚臣

### (はじめに)

筋ジストロフィー症では血中ミオグロビン(Mb)が高値を示すことは既に知られているところである。今回、本症 Duchenne 型(DMD)患者の血清 Mb が著しい日内変動を示し、これが運動によるものであることを明らかにした。加えてDMD女性保因者に運動を負荷し、運動後の血清 Mb の上昇による carrier detection の可能性についても検討を行った。

### 〔対象と方法〕

対象は、当病院入院中の、それぞれ運動機能障害度の異なるDMD4症例(7才 stage 2、11 才 stage 3、13才 stage 5、18才 stage 7)と、 limb - girdle 型1症例 (28才 stage 7)。

ならびにDMD症例の母親4症例(33~42才)である。

方法は、DMD4例と limb-girdle 型1例の合わせて5例について1日2回(午前9時10分~10時までの50分、午後3時40分~4時までの20分)の運動機能訓練を行い、6、10、13、1620時と翌朝6時に採血し、それぞれの血清Mb値、血清クレアチン・キナーゼ(CK)活性値を測定した。訓練(運動負荷)の内容は、歩行可能症例に対しては歩行訓練を、歩行不能症例に対しては上肢機能訓練を主として行った。また、対照としてDMD症例のうち2例(7才 stage 211才 stage 3)を終日安静にし、6、10、20時の血清Mb値、CK活性値を測定した。

DMD女性保因者の運動負荷は、病院の1階から8階までの階段を早足で3回往復させ、運動前、直後、1時間、3時間後(1例は6時間後、12時間後)の血清 Mb を検索した。

血清 Mb の測定は徳島大学第一内科で開発したラジオイムノアツセイ(RIA) なによった。正常値は30ng /ml以下である。また、血清 C K は江橋・杉田法によった。正常値は25U / ml以下である。

### 〔結果〕

1. DMD症例の運動負荷による血清 Mb の変動

図1に運動機能訓練日の血清 Mbの日内変動を示した。カッコ内にはミオパチー研究班による下肢機能障害度(stage)を示してある。運動機能障害の比較的軽いDMDの3例(stage 2、3、5)では訓練前の午前6時の血清 Mb はそれぞれ 185, 110, 55 ng/ml であったが、50分間の訓練直後の10時には 675, 850, 750 ng/ml と前値のほぼ4~14倍の上昇がみられた。その後やや下降し、午後の短い訓練直後の16時には2例で軽度の上昇をみとめたが、1例は上昇をみとめなかった。20時には950, 430, 380 ng/ml であったが、翌朝6時には180, 145, 155 ng/ml とほぼ前値にまで下降した。これに対して、stage 7のDMD症例では6時に56ng/ml、20時に100 ng/ml と最高値になったが運動負荷による変動は軽度であった。また、同じく stage 7の1 imb-girdle型の症例では負荷前は27ng/ml、午前の負荷後は52 ng/ml と最高値になったがやはり変動は軽度であった。なお、健常人では通常の日常生活ではMbの日内変動はみられなかった。

DMDの安静時における 6 時、10時、20時の血清 Mb は、stage 2 の症例では 360, 480, 400 ng /ml また、stage 3 の症例では 300, 440, 250 ng /ml であり(図 2)、運動負荷時に較べその変動は軽度であった。

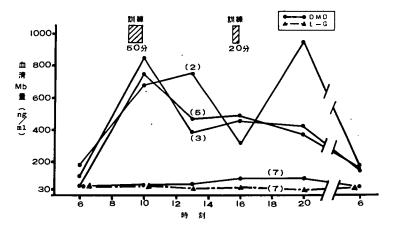
また、運動負荷における血清 C K 活性値は、DMD 4 例と 1 imb - girdle 型 1 例では、それぞれ  $614 \sim 900 \text{ U/ml}$ 、  $315 \sim 502 \text{ U/ml}$ 、  $190 \sim 400 \text{ U/ml}$ 、  $26 \sim 70 \text{ U/ml}$ 、  $9 \sim 34 \text{ U/ml}$  であり血清 Mb に較べ変動は軽度であった(図 3.)

2. DMD女性保因者の運動負荷による血清 Mb の変動

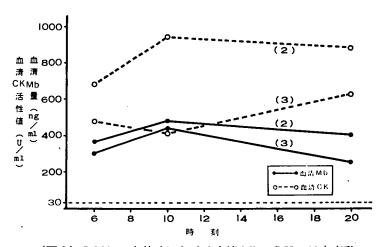
運動負荷を行ったDMD女性保因者4例の内わけは、definite carrier 2例とpossible carr-

1.1.

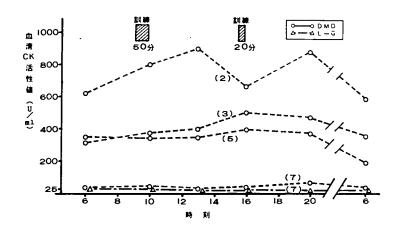
ier 2 例である。これらのうち、血清 C K の上昇がみとめられたのは possible carrier の1 例のみであった。この症例( biochemical carrier ) の血清 Mb は負荷前、直後、1 時間後 3 時間後ではそれぞれ 135, 160, 435, 230 ng /ml であり、負荷後の最高値は前値の約 3 倍の上昇がみられている。一方、血清 C K はそれぞれ28、40、35、42 U /ml と、負荷後上昇がみられたものの軽度であった。これに対し運動負荷前 Mb の上昇のみられなかった他の 3 例は 負荷後も Mb 値の上昇はみられず、正常範囲内であった。また、C K 値についても Mb 値と同様であった(図 4.)。



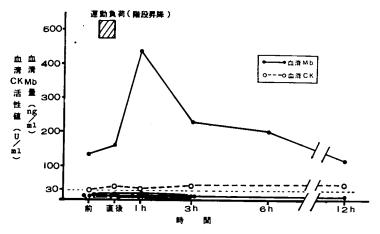
(図1.) 筋ジストロフィー症における血清 Mb の日内変動



(図2.) DMDの安静時における血清 Mb, CKの日内変動



(図3.) 筋ジストロフィー症における血清CK活性値の日内変動



(図 4.) DMD女性保因者の運動負荷による血清 Mb 、 C K活性値の変動

### 〔考察〕

Mbは主として骨格筋、心筋に存在し、筋の崩壊、融解時には血中に遊出する。そしてこの量が多い場合には尿中にも排泄される。このため各種ミオパチーならびに心筋梗塞などでは血中Mbの上昇が捉えられる。著者らはすでにRIAを用いてこれら疾患の血中ならびに尿中Mbの成績を発表してきた 1/2。

今回は、DMD症例において運動負荷による血清 Mb の著明な上昇を明らかにし、運動負荷後の Mb 上昇を指標とした DMDの carrier detection についても検討を加えた。

独歩ならびに車椅子などの比較的機能障害の軽いDMD3例(stage 2、3、5)で日常行う機能訓練によって血清Mbの著しい上昇(前値の $4\sim14$ 倍)がみられたが、障害度の重い1例(stage 7) では殆んど上昇はみられなかった。

従って、DMDの血清 Mb は日常の運動機能訓練によって著明な日内変動を示すため、血清Mb 測定のための採血は一定の時間に行う必要がある。

DMDにおける運動負荷による血中 Mb 流出の機序についての詳細は不明であるが、筋細胞の変性、崩壊があることに加えて、運動による筋血流量の増加、ならびに運動による筋細胞からの機械的な圧出などが考えられる。

一方、血清 C K は Mb に較べ変動は少ない。運動負荷における両者の変動の違いは、分子量の差 ( Mb は 17500, C K は 82000 ) や、筋細胞中の両蛋白のあり方の違いなどと関係があるものと考えられる。

DMDの carrier detection については従来血清CKが主として用いられてきたが、最近 Mi-yoshi ら <sup>2</sup>、 Hische ら <sup>4</sup>は血清 Mb も有用であると発表している。

今回著者らはDMD症例に運動を負荷することにより血清 Mb が著明に上昇する事実を知り、Mb やC K の上昇のみられない DMD女性保因者においても運動負荷により血清 Mb やC K が上昇するのではないかと考え研究を行った。検索した 4 例の DMD 保因者のうち、負荷前にすでに血清 Mb とC K が高値を示した 1 例のみに負荷後の血清 Mb の上昇を認めたが、負荷前に上昇しなかった 3 症例では正常値であった。

従って、今回検索した症例のみでは運動負荷が carrier detection に有用であるとの結論はえられないが、検索症例を増やせば、負荷前には正常値であった血清 Mb が、負荷後には上昇する症例を見出しうる可能性があるものとおもわれる。

文献には Adornato ら  $\S$  は、DMD女性保因者にforearm ischemic exercise test を行い、 definite carrier , possible carrier ともにテスト前には正常値であった血清 Mb が、テスト後 に上昇する例がみられ、本テストを用いて血清 Mb を測定することは carrier detection に有用 であると報告している。しかし、彼等の Mb の測定法は補体結合反応で感度が低く( 150 ng / ml)、女性保因者のテスト前の血清 Mb 値の上昇例の Mb 値は  $0.2 \sim 1.0 \ \mu\text{g} / \text{ml}$  と著しく高値 なものが多く、Mb が正しく測定されているとは考え難く再検討を要するものと思う。

著者らも2例の definite carrier に forearm ischemic exercise を行ったが、Mbの上昇はみられなかった。

### (ま と め)

- 1) DMD患者(独歩、車椅子) 4 例の血清 Mb は早朝安静時 200 ng /ml 以下であったが、運動負荷によって急速に 1,000 ng /ml レベルにまで上昇し、翌朝には前値に復した。
- 2) 運動による血清 Mb の上昇は運動機能障害の軽いものほど著しい。

- 3) 血清 Mb 測定のための採血は、一定の時間に行うべきである。
- 4) 血清CK活性値の運動による変動は Mb にくらべ少ない。
- 5) DMD女性保因者の運動負荷後の血清 Mbの測定は、保因者の検出に有用かもしれない。 〔参考文献〕
- 1. 三好和夫 川井尚臣,佐々木尚子,岩朝勝,八木田正聖,伊勢浩,近藤彰,日浅光春:筋ジストロフィー症の遺伝・臨床型と生化学的指標としてのクレアチン・キナーゼとミオグロビン.日本臨床,35:3891,1977
- Miyoshi, K., Saito, S., Kawai, H., Kondo, A., Iwasa, M., Hayashi, T., and Yagita, M.: Radioimmunoassay for human myoglobin: methods and results in patients with skeletal muscle or myocardial disorders. J. Lab. Clin. Med., 92: 341, 1978.
- 3. 三好和夫,川井尚臣,岩朝勝,近藤彰,今井幸三,虫本光徳,八木田正聖:血液尿化学検査 ーその数値をどう読むかー、ミオグロビン(含・尿中),日本臨床,38:524,1980.
- 4. Hishe, E. A. H. and Van der Hern, H. J.: The significance of the estimation of serum myoglobin in neuromuscular disease. J. Neurol. Sci., 43: 243, 1979.
- Adornato, B.T., Kagen, L.J. and Engel, W.K.: Myoglobinemia in Duchenne muscular dystrophy patients and carriers: A new adjunct to carrier detection Lancet, II: 499, 1978.

# 筋ジストロフィー症の頭部 コンピューター 断層撮影所見

### 東京女子医科大学小児科学教室

福 山 幸 夫 大 澤 真木子 中 田 恵久子 鈴 木 陽 子 平 山 義 人 丸 山 博 宍 倉 啓 子 斉 藤 加代子

### (目 的)

筋ジストロフィー症の頭部CT所見につき検討する。

### (対象ならびに方法)

福山型先天型筋ジストロフィー症(以下FCMD)24例、その他のCMD(以下OCMD)5例、Duchenne型(以下D型)20例、Becker型(以下B型)2例、顔面肩甲上腕型(以下FSH)1例、筋強直性ジストロフィー症(以下DM)1例、計53例であり、これら症例に延べ61回のCTスキャンを施行し、その所見を宮尾らによる年令別正常値と比較検討した。

### 〔結果〕

### 1. 病型別CT所見(表1)

病型別にCT所見を100分率で表わした。頭蓋骨左右非対称はD型よりFCMD、OCMDで高率にみられた。脳室(側脳室、第3・第4脳室)拡大、クモ膜下腔(脳溝、大脳縦裂、シルヴィウス裂)の拡大はFCMD、OCMD、D型の順で高率にみられた。ただし水頭症を思わせるような脳室拡大を示した例はなかった。

### CT findigs in each type of PMD

### (表 1.)

_	$\overline{}$	type	FCMI	)	0	CMD	Duche	nne	Beci	(er	FSH	Myotonic dystrophy
CT	finding	3	n=24	n=24 %		%	n=20	%	n=2	%	n=1 %	n=1 %
As	ymme	try of skull		75		80		50		0	0	100
	rease lodensi	in M ty of WM S		44	20 40	60		0		0	0	
	2	lateral		58	Γ	40		35		0	0	. 100
	ventricles	III rd		38		40		15		0	0	10
Ė	20	IV th	n=20	30		20		0		0	0	
Diatation	18	S C	n=18	42		20	n=18	11		0	0	100
ž	8.	LCF		45		40		35		0	0	10
		S F		92		60	n=19	26		50	. 0	10
	incisula cerebelli p.		n=14	29	n=3	0	n=17	0		0	0	
Ca	YUM \$	epti pellucidi		4		40		5		0	0	

WM: white matter, SC: suici cerebri, LCF: longituditional cerebral fissure, SF: sylvian fissure

白質部に一致した X線低吸収域(以下 low density )は、肉眼的にびまん性で著明なもの(図 1.)、びまん性でも軽度なもの、限局性のものとがあり、前者をM( marked )と後 2 者をS( slight )として分けてみた。いずれも F C M D および O C M D でみられたが、他型では全く認められなかった。

後小脳切痕部の拡大(図2)はFCMDのにみられ、透明中隔のろ胞はOCMDで最も高率に 認めた。

B型では1例で Sylvius 溝の拡大を認めた他は異常なく、FSHでは正常であった。

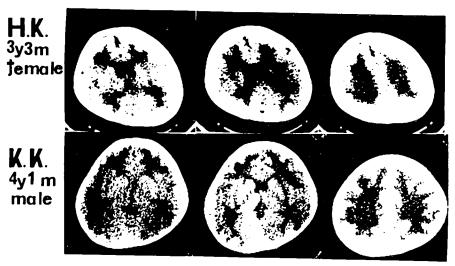
DMでは脳室および7亡膜下腔の拡大を認め、脳溝の拡大は他の病型に比しより著明であった。 また同一症例で2度検査を施行したが、脳溝の拡大は加齢によりより著明となっていた。

### 2. 白質に一致した X 線低吸収域の C T number

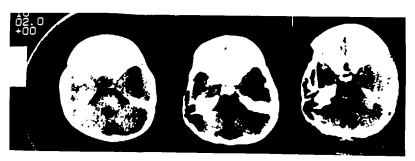
肉眼的に low density と判定した所見をより客観的に評価するため、本所見を呈した例のうち、日立CT-H 250により検査し、記録の残っている5症例、延べ6例につきCT number(空気-500、骨+500)をコンピューターで算出し、コントロール値』と比較した。計算に際しては松果体部位を通る水平断面で、脳白質として側脳室前角前方の前頭葉部分を、灰白質としては尾状核頭部と視床を選んだ(図3.)計算面積は白質部分が44 mm²(36画素)、灰白質部分が24 mm²(20画素)で、CT内蔵コンピューターにより平均値と標準偏差を求めた。

側脳室前角前方の前頭白質部における CT number は、図 4.に示すごとく肉眼的に low density 著明と判断した例では  $9.9\pm2.9\sim12.1\pm2.4$  、 軽度と判断した例では  $13.4\pm2.0$ を示し、いずれの場合も対照群に比し低値であった。

これに対し、灰白質部のCT number はコントロールと差がなかった。



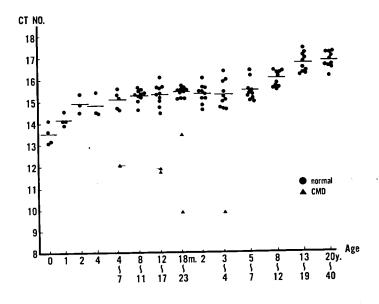
(図 1.) びまん性著明な白質に一致した low density を示す。上段はFCMDで脳室拡大も伴う。 下段はOCMDで、知能正常、筋力低下著明、血清CPKやや低値な症例である。



(図2.) 後小脳切痕部の拡大を示す。 全例FCMD、左から順に2歳2カ月男児、4歳8カ月男児、 8歳9カ月女児所見である。



(図 3.) C T number 計測部位。 左より側脳室前角頭葉部分(白質)尾状核頭部、視床(灰白質)



(図 4.) 側脳室前角前方白質部におけるCT number

灰白質と白質のCT number の差(絶対値)は図5.のごとくであり、視覚的に著明なlow density ととれる例の灰白質と白質の差は5以上、軽度例では4であった。

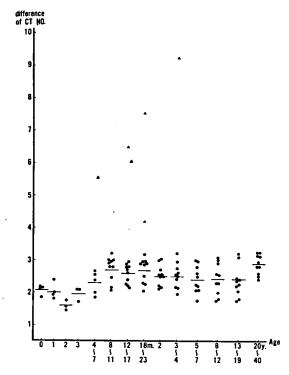
3. FCMDの low density 著明例、軽度例、陰性例の臨床像の差(表 2.)

FCMDの中で著明な low density を示す例、軽度に示す例、陰性例について臨床像を比較してみた。検査時年令は、著明例では 5 カ月~3 歳 3 カ月(平均 1 歳 6 カ月)軽度例では 9 カ月~7 歳 10 カ月(平均 3 歳 1 カ月)、陰性例では 11 カ月~11 歳 8 カ月(平均 5 歳 2 カ月)であり、著明例では発症が早く、検査時年齢が幼少例に限られる傾向があった。

家族歴では血族結婚または同胞発症がいずれのグループでも陽性であった。知能、末梢運動神経伝導速度、髄液蛋白量、視神経萎縮の有無では差がなかったが、けいれんと脳波異常が low density 群でやや多く、最高運動機能レベルが著明例で低い傾向があった。

- 4. FCMDにおける年齢別low density 所見陽性率 (図 6.) 4歳以下で検査した場合に本所見が陽性になる率が高かった。
- 5. CMDにおけるCTの経時的変化(図7.)

CMD例をCT所見別に分類し、各検査時年齢別にプロットしてみた。これをみてもわかるように、FCMDでは5例に、OCMDでは1例でCT検査を2回以上反復施行したが、特にその所見上経時的変化があるという結果は得られなかった。



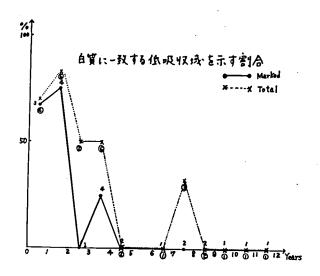
(図 5.) 灰白質と白質のCT number の差

(表 2.)

Clinical features of CMD TES low density in

_				<del></del>	
	w density	+,,5	上土	_	
Sex	M:F	2:3	1:3	5:9	
<u> </u>	CT small	53,3-	9-~7,10	11_~11,8.	
Age of	~ 3 m	_80 ×	25 ×	57 %	
Omeat	~6m	2.0	25	14	
U#34.4	∼ly	-0	50	29	
Consan	quinity	25	0	2 1	
Affected	siblings	75	25	0	
	~ 25	20	25	29	
IQ	~50	40	50	57	
(DA)	~75	40	25	7	
	~100	0	0	7	
Conva	leion	60	75	36	
E E G	beckgr.	60	75	43	
abnom	parosysm	40	75	29	
МС	V	normal	normal	norma	
CSFP	rotein	normal	normal	norma	
Optic N	· atrophy	-	_	_	
Haximum ab:1:	ty (上田)	1~2	4~5	2 ~ 6	

(図 6.) FCMDにおいて、白質 に一致する低吸収域を示 す割合(年齢別変化)



(図7.) 先天型筋ジストロフィ 一症のCT所見別年齢 別布

CIME + M (A)	)
LD+CA+VD+C+A	2 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 <b>.</b>
LD+CA+VD	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
LD+CA	m' 44 *
LD	
CA+VD	
CA+VD+CHA	• • •
CA+CAA	•
CA	:
CHA	•
Norm	•
LD-B質依吸収表 CA=	度質革縮 VD=程度拡大

CHA=小腿低形发 •0 界型均1 — 44非典型4

### 〔考察〕

古くは「D型筋ジストロフィー症は、筋肉の進行性病変をもたらす疾患であり、中枢神経系の関与はほとんどない」と思われていた。しかしながら、たとえばD型でも知能障害の合併が比較的高率にみられ、また平均 I Q値が一般人口のそれよりも低値にあることが Dubowitz らにより指摘されてきた。また知能障害の強いものでは病理学的に異常があることも指摘されている。今回我々の検査結果でも、D型に脳室拡大、クモ膜下腔拡大をかなりの頻度で認めた。またこの異常所見は必ずしも知能とは相関せず、知能正常で脳室拡大を認める例もあった。このように本症で中枢神経系の異常がみられることは、D型遺伝子のもつ pleiotropism の傍証と考えられる。

DMでは古くから知能障害、精神障害が存在することが知られている。我々の対象としたのは 父方祖父と父が患者である3歳11カ月男児例であり、臨床的には軽度筋力低下と軽度知能障害が 認められた。2度(2年間隔)にわたるCTスキャンで、1回目より2回目の方が脳溝の拡大が 目立ってきたことは留意すべき点と思われる。

例数は少ないが、B型、FSHでは、一部を除き、ほとんど異常がみられなかった。

FCMDは、別名 cerebro muscular dystroply ともいわれ、その中枢神経系の病変は重要 な位置を占める。本症のCTスキャンで特異と考えられた所見は、以前にも報告 2 したように自 質部に一致した low density である。同様の所見は玉利ら³、文田ら♪、 Mukoyama 吉岡らੳ、西谷ら7によっても報告されている。小清水ら8らは4例でCT検査をし本所見は認 めなかったという。吉岡ら <sup>6</sup>の報告では、白質の low density 所見がより高頻度に認められ、幼 少例で多く、加齢とともに本所見を示す例が少なくなると述べている。本研究においても、本所 見が著明に認められた例では平均検査年齢が低く、また年齢別本所見陽性率は4歳以下で高かっ た。しかし Mukoyama ら<sup>5</sup>の報告では、同胞で年長例に本所見陽性、年少例に陰性となって いる。著者らの同胞例1組は両者とも本所見陽性となっており、筋生検所見がやや特異であった。 木下ら9も同様に、白質のひ漫性透過性亢進を示し、筋組織所見にて変性所見に加え著しい炎症 性細胞浸潤を示した例を先天性多発性筋炎として報告している。本所見に対する病理学的裏付け としては、Mukoyama らりはミエリンの発達障害あるいは低形成によるものであろうと述べて いる。またすでに 1955 年 Jervis 👊 により、一度は歩行可能となる小児期PMD1例で、剖検 上大脳白質の広汎な脱髄を認めたという。一方 Mori ら 🗓 は、水頭症患児で前頭葉を中心に perivent ricular lucency を認めると述べ、実験的に脳室上衣細胞下の海綿状および浮腫状変 化を認めたと述べている。白質の病理について今後の検討が待たれる。

本研究において、白質部の low density 所見が幼少例でより高率にみられたことは、本所見が加齢をともに変化し消失してゆくものであろうことを示唆する。一方経年的に変化を追ってみた症例では特に本所見に変化がみられなかったことは、本所見陽性例と陰性例が本質的に異った疾患単位であろうことを示唆する。結論を下すのは、今後の多数例の集積結果をまってからにし

たい。

### (ま と め)

- 1. CMD、D型、B型、FSH、MDの頭部CT所見につき検討したところ、FSHを除く全 病型に何らかの異常が認められた。
- 2. CMDに特異的な白質部の low density につき客観的にCT number で評価し確認した。
- 3. FCMDの low density 所見陽性群と陰性群につき臨床像を比較したところ、陽性群では発症がより早く、幼少時にCT検索が行なわれている傾向があった。
- 4. CMD 6 例で 2 回以上の C T 検査を施行しその所見の変化を検討したが、経年的に変化する という所見は得られなかった。

#### 〔参考文献〕

- 1) 土屋節子,他:頭部CTにおける脳白質,灰白質のX線吸収度の年齢的推移,CT研究2:581,1980.
- 2) 福山幸夫,他:先天型進行性筋ジストロフィー症の中枢異常に関する神経放射線学的検討、 冲中重雄(編)筋ジストロフィー症の病因究明に関する研究。昭和51年度研究報告書。 1977年3月、P116-118.
- 3) 玉利秀夫, 他: 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.
- 4) 文田明仙, 他:福山型 Congenital muscular dystrophy におけるCTと mycoplasma 感染の可能について。神経内科 9:49, 1978.
- 5) Mu Koyama, et al: The brain pathology in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Jap. J. Med. 18: 218, 1979.
- 6) 吉岡三重子, 他: 先天性筋ジストロフィー症(福山型)のCT所見、CT研究3: 341, 1980.
- 7) 西谷裕, 他: 先天型筋ジストロフィー症の中枢神経系障害について。祖父江逸郎((班長): 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 1979 年 3 月 pp 232 234.
- 8) 小清水忠夫,他:先天型筋ジストロフィー症児の病態生理学的研究(Ⅱ)。同上 PP 230-231.
- 9) 木下真男,他:先天性多発性筋炎 「福山型筋ジストロフィー症」の発症機序に関する 一考察。臨床神経学 20:911,1980.
- 10) Jervis, G. A.: Progressive muscular dystrophy with extensive demyelination of the brain. J. Neuropath. Exp. Neurol. 14: 376, 1955.
- 11) Mori, K., et al: Periventricular lucency in computed to mography of hydrocephalus and cerebral atrophy. Journal of Computer Assisted Tomography

4 : 204, 1980.

## 筋ジストロフィー症のCT像および髄液蛋白について

国立療養所再春荘 岡元 宏 平 瀬 努 安 武 敏 明 熊本大学第一内科 一川 崎 渉一郎 今 村 重 洋 植 川 和 利 徳 臣 晴比古

### (目 的)

筋ジストロフィー症における中枢神経系病変に関する報告』は、数多くなされているが、詳細については不明な点が多い。最近は頭部CT scan による観察報告もいくつか行なわれているが我々も各型筋ジストロフィー症におけるCT像についての観察を行ない、同時に、従来報告の少ない髄液の検索もあわせて行なった。

### (方法)

対象は、先天型筋ジストロフィー症 4名、 Duchenne 型28名、Limb-Girdle 型11名、FSH型 4名、 Becker 型 1名、 myotonic dystrophy 4名の合計52名、および対照例39名である。

検索方法は、東芝EMI scanner を用い、OM line に平行に、10 m の slice 幅でスキャンし、最大頭蓋横径(内径)に対する各部の百分率を求める事で計測を行ない、各年代別対照群と比較した。ただし、第四脳室面積は、測定の便宜上、三角形と仮定して算出した。

髄液蛋白分画は、アクリルアミドゲルを支持体とする Disc 電気泳動法により、蛋白分画濃度 測定は、DENSTRON 20 M JOOKOO スリット幅 0.5 mm、送り速度 200 mm / M の自動記録式電気泳動用濃度計を用いた。免疫グロブリンは、LASER - NEPHELOMETER PDQTMで定量した。

### (結果)

CT所見について:大脳半球脳溝拡大は、Duchenne 型では25例中13例(52%)にびまん性 に認められたが、中には前頭葉内側面の萎縮が強い傾向のものも認めた。その他、びまん性大脳 半球脳溝拡大を認めたものは、Limb-Girdle 型10例中5例(50%) FSH型4例中2例(50%) 先天型4例中3例(75%)、筋緊張型では、4例中4例(100%) に認め、筋緊張型では特に 著明であった。側脳室、第三及び第四脳室拡大は、Duchenne 型28例中4例(14%)、Limb-Girdle 型10例中1例(10%)、先天型4例中2例(50%)、筋緊張型4例中4例(100%)に 認め、筋緊張型では、大脳皮質の萎縮に比し、さらに高度の脳室系の拡大を認めた。

CT scan 各部の計測は、橋横径比、橋縦径比、中小脳脚部比、小脳橋角部比、第四脳室横径比、第四脳室面積、小脳谷比、前橋槽縦径および側脳室前角間比について筋ジストロフィー症各型と各年代別対照群に行ない、比較検討した。橋横径比では、筋緊張型に(23.7 ± 0.9 %、対照は30.5 ± 4.4 %)、橋縦径比では、先天型(17.8 ± 2.5 %、対照は21.1 ± 2.4 %)、筋緊張型(18.0 ± 1.8 %、対照は22.9 ± 3.0 %)に、中小脳脚部比では、Duchenne型、先天型(10.5 ± 1.8 %、対照は14.2 ± 2.1 %)、筋緊張型(10.9 ± 2.8 %、対照は14.7 ± 1.4 %)に統計上有意に低値を示し(表1.)小脳橋角部比では、Limb-Girdle型(8.6 ± 1.7 %、対照は5.3 ± 1.6 %)、FSH型(7.3 ± 1.3 %、対照は5.3 ± 1.1 %)に、第四脳室面積は、先天型に(7.8 ± 2.0 mm²、対照は2.6 ± 1.1 mm²)、側脳室前角間比では、筋緊張型(33.2 ± 4.0 %、対照は26.1 ± 3.3 %)に(表2)、各年代別対照群との間に、有意に高値を認め、各部の拡大を示唆した。(P<0.05)

先天型における、白質のX線透過性亢進(低吸収域)所見は、4例すべてにみられなかったが 後小脳切痕の拡大は2例にみられた。

(表 1.)

第ジストロフィー症各種におけるCTscan各部の計画値の比較

<b>型</b>	在何款	横横连比(%)	精 観 径 比 (%)	中小監體部比 (%)	小脳編角部比 (%)
Duchenne					
10 才以下	5	227 ± 1.7	17.4 ± 3.2	11.2 ± 3.8	67 ± 22
10 # 17	20	231 ± 41	199 ± 34	11.9 ± 30	7.1 ± 30
20 / ft	2	27.4 ± 42	220 ± 28	126 ± 0.6	88±30
L - G	·				
10 2 15	3	233 ± 1.9	18.1 ± 1.8	98±30	86 ± 1.7
20 / ft	3	225 ± 13	207 ± 48	141 ± 1.0	68 ± 22
30 # ft	4	27.0 ± 22	228 ± 22	143 ± 1.9	80 ± 12
FSH					
40 7 ft	4	261 ± 22	243 ± 23	165 ± 43	7.3 ± 1.3
CMD					
10 才代	4	242 ± 22	17.8 ± 25	105 ± 1.8	64 ± 09
myotonic dystrophy					+
50 / ft	4	237 ± 09	180 ± 1.8	109 ± 28	6.5 t 1.1
K W					•
10 / ft	2	236 ± 04	19.1 ± 1.9	124 ± 1.8	5.6 t t.5
Control					•
10 F ft	10	268 ± 29	21.1 ± 24	142 ± 21	53 t 16
20 / ft	7	282 ± 1.9	21.4 ± 3.3	144 ± 08	54 t 10
30 / ft	13	291 ± 34	224 ± 1.7	150 ± 20	56 † 12
40 / fc	9 ;	305 ± 44	229 ± 30	147 ± 1.4	53 + 11

髄液の蛋白分画について:髄液の総蛋白量は、すべて正常範囲内にあった。

Disc 電気泳動法による筋ジストロフィー症各型患者、および対照例の髄液泳動像の各分画の名称は、陽極値より prealbumin (pre)、albumin (alb)、 $\alpha$ -lipoprotein ( $\alpha$ L)、 $\alpha$ '-globulin ( $\alpha$ ')、transferrin (Tf)、 $\beta$ '-globulin ( $\beta$ ')、 $\gamma$ '-globulin ( $\gamma$ ')、低速 $\alpha_2$ -globulin ( $\alpha$ 2) であり、各々比較検討した。

筋ジストロフィー症各型の髄液蛋白分画では、 prealbumin が、 Duchenne 型で、  $10.3\pm1.8$  %、筋緊張型で、  $11.1\pm0.5$  %、対照は、  $7.3\pm1.5$  % であり、ともに10%を越え増加、 7'-globulin が、 Duchenne 型で、  $9.6\pm3.4$  %、対照は、  $13.6\pm1.9$  % と減少を認めた(表3.)。 髄液免疫グロブリンは、 Duchenne 型で 1gG が、  $1.61\pm0.98$  mg / dl 、 1gM が 0.04 6  $\pm0.017$  mg / dl と減少を認めた。

Duchenne 型の各年代別では、髄液蛋白分画と免疫グロブリンに、特に差は認めなかった。

Duchenne 型の I Qと髄液蛋白分画および免疫グロブリンとの間には、 I Q76以上の群で r'-globulin が  $10.2\pm3.0$  %、 IgG  $1.98\pm1.04$  mg /dl、 IgG %  $10.03\pm4.31$  であり、 T Q 51 -75の群で、 r'-globulin  $6.8\pm2.3$  %、 IgG  $0.86\pm0.4$  mg /dl、 IgG %  $5.63\pm1.98$  と両者の間で、有意差を認めた(P < 0.05)。 (表 4.)

Duchenne 型でのCT正常群とCT異常群では、各々の  $\gamma'$ - globulin は、  $10.3\pm3.8~\%$  と  $8.3\pm2.7~\%$ で、免疫グロブリンにも異常群に減少傾向を認めた。(表 5.)

(表 2.)

筋ジストロフィー症各型におけるCTscan各部の計劃値の比較

	P		星何散	等門額事業任比 (%)	等門監查 直截	小 縣 谷 比	Prepontine Cintern	前 門 間 比 (%)
Duche	nne					·		-
10	1	U F	5	101 ± 42	36 ± 20	1.1 ± 25	33 ± 1.0	238 ± 31
10	,	ft	20	106 ± 26	50 ± 29	02 ± 09	29 ± 1.3	260 ± 25
20	1	ft	2	66 ± 01	26 ± 1.6	0	23 ± Q4	245 ± 21
L-G								
10	1	ft.	3	63 ± 05	L9 ± Q5	0	37 ± 32	261 ± 05
20	1	ft	3	94 ± 07	56 ± 18	0	27 ± 0.8	262 ± 09
30	*	ft	4	7.4 ± 1.1	30 ± Q8	0	1.6 ± 1.1	249 ± 1.9
FSH							1	
40	1	ft	4	104 ± 41	33 ± 25	0	23 ± 06	265 ± 14
CMD	_						·	
		14	4	11.9 ± 1.6	7.8 ± 20	23 ± 45	41 ± 1.9	251 ± 27
nyoton dystr		y	··				•	
50	ŧ	ft	4	99 ± 1.8	28 ± 09	0	1.9 ± 0.8	332 ± 40
K W							•	
10	ł	ft	2	84 ± 07	1.4 ± Q.5	0	40 ± 21	255 ± 07
Control			•				•	
10	ŧ	ft.	10	131 ± 1.0	26 ± 1.1	11 ± 14	08 ± 11	256 . 3"
20	ŧ	1¢	7	143 ± 21	28 ± 1.8	0.7 ± 1.1	. 0	258 1 10
30	ł	u.	13	134 ± 14	26 ± 1.7	03 ± 07	22 † 13	258 : 31
40	ŧ	R.	9 .	125 ± 24	32 ± 12	05 ± 09	22 1 09	261 1 33

(表 3.)

筋ジストロフィー症各型における髄液蛋白分画

Types	T. P.	Pre	Alb			Globuli	n (%)		
ı ypes	( <b>4</b> /dt)	(%)	(%)	- L	• '	Tſ	,	, ,	S = 2
Duchenne	2 1.9	103	465	3.6	4.2	1 7.0	7.4	9.6	1.4 2
(n = 23)	±148	± 1.8	± 7.2	±1.4	±1.2	±25	±1.6	±34	± 1.47
L - G	239	8.9	4 3.8	4.0	48	16.5	;   7.6	127	1.3
(n = 11)	± 87	± 1.4	± 6.5	±08	±09	±37	±20	±28	± 0.9
FSH	3 1.7	8.7	430	5.6	3.8	161	6.6	129	2.8
(n=3)	±194	± 28	± 20	±22	±1.3	±3.0	±0.4	± 1.5	± 1.1
СМЪ	2 9.6	8.1	449	5.3	3.7	181	8.8	10.8	•
(n = 2)	± 7.1	± aı	± 04	±QI	±0.1	±0.7	±0.1	±0.8	-
nyotonic dystrophy	309	1 1.1	3.4.1	5.3	4.5	192	5.7	1 5.7	4.1
(n = 4)	± 5.8	± 0.5	± 22	±0.9	±1.1	±1.0	± 0.9	±20	: t.4
Control	2 9.6	7.9	5 3 3	3.4	5.5	9.4	4.2	136	2.8
(n - 34)	t 9.3	± 1.5	± 4.7	±0.8	± 1.0	±1.0	±0.9	± 1.9	: 0.8

(表 4.)

D型のIQと離液蛋白分割および免疫グロブリン

	T. P.	Рге	Alb			Globul	in (%)		
	( <b>⇒</b> ∕ dℓ)	(%)	(%)	• L	•,	Tſ	•	,,	S = 2
I Q 76 —	1 9.4	100	141	3.7	4.5	1 7.3	82	102	. 1.4
( n = 13)	± 7.6	±1.8	±5.7	±1.1	±1.2	±21	±1.2	±30	±1.2
I Q51-75	15.2	108	   5 l. l	3.0	44	163	6.7	6.8	0.8
(n = 6)	± 3.3	±27	±85	5 ±1.1	±09	±25	±1.6	±23	±0.9
	I g G (■/dt)	lgG	85	I g A (4/4)	IgA	<b>%</b>	I g M (マ/出)	IgM	1%
IQ 76 —	1.9 8	100	3	0.17	1.0	,	. 0047	. 02:	.,
(n = 13)	±1.04	±43		±005	±0.7	- 1	±0015	±000	
I Q51-75,	0.86	5.6	3	016	1.1	1	0044	0.25	0
(n 6)	±040	±1.9		±0.05	±0.3	<b>,</b>   .	±0020	±013	

D型の頭部CTと**髄液蛋**白分画および免疫グロブリン

	$T \leftarrow P +$	Pre	Alb			Globulin	(%)		
	( <b>*9</b> dl)	(%)	(%)	αL		Τſ	β	r '	Sa2
AbnormalCT	2 0.3	1 0.1	4 6.5	4.1	4.2	1 7.8	7.3	8.3	0.7.8
( n - 10 )	± 9.1	± 2.5	± 6.7	±1.4	±1.1	±2.7	$\pm1.5$	±27	± 0.82
NormalCT	1.8.1	1 0.1	4 5. 5	3.5	4.5	1 6.8	7.8	1 0.3	1.5
(n 12)	± 7.3	± 1.7	± 7.6	± 1.4	±1.1	±22	$\pm1.7$	$\pm3.8$	± 1.1
	I g G (≈g / dℓ)	IgG	96	I g A	I gA9	5	g M	1 g M	<b>&amp;</b>
AbnormalCT	1.53	7.16	5	0.16	0.91	0	039	0.21	4
(n 10)	±0.96	± 1.73	3 :	± 0.0 5	± 0.4 4	±0	015	± 0.09	6
NormalCT	246	1 0.4 3		0.22	1.11	0.	050	0.27	3
(n 12)	± 1.8 3	± 4.5 9		0.15	+ 0.7 5	± 0.	016	+0.21	6

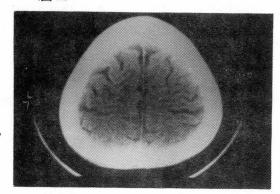
### 〔考察〕

筋ジストロフィー症の中枢神経障害に関しては、知的発達遅延、神経系の構造上の異常、末梢神経および脳波に関する電気生理学的異常等の報告<sup>1)</sup>がある。

最近では、コンピューター断層撮影の普及にともない、筋ジストロフィー症でも新知見が得られるようになり、頭部CT異常が報告されている。西谷ら<sup>21</sup>は、先天型筋ジストロフィー症と Duchenne 型についてCT scan を行ない、16才以上の Duchenne 型患児では、大部分が皮質 萎縮の所見を呈し、先天型 Duchenne 型とも筋肉病変だけでなく中枢神経障害も進行性の変化をたどっていると結論している。我々も、現在までの報告同様、高頻度に中枢神経障害を示唆する頭部CT異常像を認めたが、そのなかで注目すべき点としては、高度の大脳皮質萎縮を伴った

兄弟例 (図 1.) を含む Limb-Girdle 型の 50%に、大脳半球脳溝拡大を認めた事があげ られる。

CT scan 各部位の計測値については、筋 緊張型において、大脳皮質の萎縮の他に、橋 中小脳脚部の萎縮及び側脳室、第三脳質の拡 大による間脳の萎縮を示唆する所見を認めた。 その他の筋ジストロフィー症では、各型とも それぞれの部位で異常値を示した(表 1. 2.) が、一定の変化を認めるものはなく、各部位 (図1.)



での異常値の意義については、今後さらに検討が必要である。

髄液蛋白分画および免疫グロブリンの測定に関しては、その測定値と各神経疾患の病態との関連から或る程度 histological classification が行なわれ、疾病の病因解明の手がかりとして、有効な手段となっている。筋ジストロフィー症各型の髄液蛋白分画では、Duchenne 型および筋緊張型は、Prealbumin 増加型を示し、しかも Duchenne 型では、r'- globulin の減少を認めたが、IgG % は正常範囲内にとどまっている。

髄液蛋白分画中 Prealbumin 分画値の変動の意義は、10%以上が異常増加とみなされており 10%以上を示す疾患には、脳萎縮性疾患、脳腫瘍、てんかん、中枢神経変性疾患があり、これらの事より、なんらかの機転によって脳の萎縮、変性崩壊過程が行なわれる状態にあると説明されている 3。

又、Duchenne 型の Prealbumin 分画の増加、 r'-globulin 分画の減少の型は、高瀬らの報告 3 している分類中 I 群 (変性疾患群) に近い像を示している。

Duehenne 型においてIQ76以上の群に比し、IQ51-75の群で r'-globulin 値が有意に低下し、CT異常群でも同様の傾向を認めた事は、Duchenne 型でも、これら異常群においては、さらに変性疾患群の髄液 pattern に近づいている事を示している。

これらの事は、これまで報告されているCT像、IQでの異常と考えあわせ、Duchenne 型にもかなりの中枢神経障害が存在する事を示唆する。

又、髄液蛋白分画の変動は、 Duchenne 型で Prealbumin 分画増加、 r'-globulin 分画の減少を認めたが、筋緊張型では、 Prealbumin 分画の増加を認めただけで、 r'-globulin 分画の減少は認めなかった事は、頭部 C T 上 Duchenne 型は、大脳皮質の萎縮が主であり、筋緊張型は脳室の拡大が主であるので、その違いにより髄液蛋白分画にも差が出た可能性もあり興味深い。

他の型の筋ジストロフィー症については、髄液には特に異常は認めなかったが、 Limb-Gir-dle 型、FSH 型にも中枢神経障害の可能性を示す CT像を認め、今後さらに検討を要すると考えられる。

### (ま と め)

- (1) 筋ジストロフィー症各型においてCT像、IQ、髄液蛋白について検索を行なった。CT における萎縮像は Duchenne 型、先天型 Limb Girdle 型、FSH型では大脳皮質を主とし、筋緊張型では脳室を主として認めた。 Becker 型には異常は認めなかった。 IQは Duchenne 型、先天型、筋緊張型に低下を認め、 Limb Girdle 型の30%に軽度低下を示し、FSH型 Becker 型には低下は認めなかった。
- (2) 髄液蛋白分画では Duchenne 型、筋緊張型に Prealbumin の増加を認め、 Duchenne 型で r'- globuline の減少を認めた。 Limb- Girdle 型、 FSH型、Becker 型に異常なく、先 天型については、症例が少なく比較出来なかった。

(3) Duchenne 型、筋緊張型における蛋白分画の変動は、脳の萎縮、変性崩壊過程のあらわれと考えられる。

### 〔参考文献〕

- 1) Dubowitz, V.: Involvement of the nervous system in muscular dystrophies in man. Ann NY Acad.Sci., 317: 431, 1979.
- 2) 西谷裕, 坂垣泰子, 坂本吉正, 吉岡三重子: 先天型筋ジストロフィー症の中枢神経系障害について。筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究祖父江班,

昭和53年度研究報告書, 1979. p.232 - 234

3) 高瀬貞夫,吉田紀明,飯島圀碩、板原克哉:髄液免疫グロブリン。日本臨床,31:1005 - 1024, 1973.

筋ジ症の病態評価 — 脳波・X線CT・ インピーダンスメトリー その2 筋ジ症者のインピーダンスオージオメトリーについて (第一報)

### 国立療養所兵庫中央病院

笹瀬博次雨森良幸吉本祥生 岩崎順治中村正文 小西保夫藤田美和子

### (はじめに)

PMDの脳波については第34回国病国療総合医学会において第一報を発表(1979)、X線CT については現在研究続行中である。さらに加えて筆者らはかねてより臨床神経生理学的立場から PMDへの中枢の関与の有無について探索のいとぐちを得るためPMDの平衡感覚についての研究も続行中(予報として昭和54年度報告書に記載)であるが、同様の立場から今回は人体最小の 骨格筋である耳小骨筋とくにアブミ骨筋の音響性反射を示標としてPMDの病態を観察した結果

新しい知見を得たので第一報として報告する。

#### 〔研究方法〕

インピーダンスオージオメトリーとはまったく異なり、中耳伝音系の物理学的特性の客観的測定と、音響性アブミ骨筋反射 stapedius reflex (SRと略す) の生理学的時系列的測定のふたつに大別される検査法である。筆者らは後者つまりSRが下位脳幹経由の反射であることに着目し、一側耳(ipsiと略)および対側耳(contraと略)にそれぞれ同種同質の音響刺激を加えた場合の latency を記録し、PMDと健康正常人とを比較検討することを企てた。 被験者の年令構成はPMD群にあわせたのでおよそ6才から28才となる。被験者数は後述する。

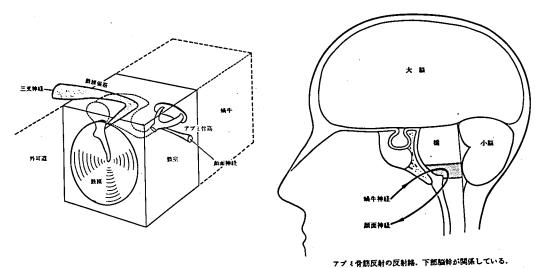
第一図(a)は中耳解剖のイラスト、(b)はSRの反射路、(c)は反射経路のシェーマである。この図で耳小骨筋には鼓膜張筋が含まれているが、音響性反射としてはアブミ骨筋が主役であり、若干の異論もあるが耳小骨筋反射はアブミ骨筋反射と同義として扱ってよいというのが通説である。成書においても耳小骨筋反射の英訳語は stapedius reflex (SR) となっている。

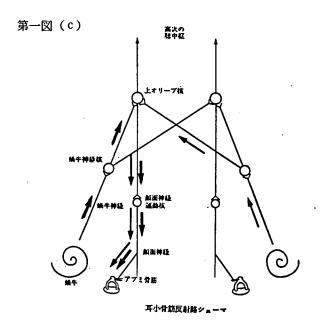
以上を要約するとSRの求心路は第八神経、遠心路は第七神経、経路は下位脳幹である。この 反射の生理学的意義は音響受容器の感度調整の遠心性制御であり、筋伸展受容器内封筋に対する 脳幹経由の遠心性御と同種のメカニズムという点にある。

さて一側耳において ipsi、contra それぞれからの sifnal に対する SR-latency は健康 正常人ではおおむね contra > ipsi であるが latency とは第二図に示す  $L_1$  を第三図の直記グラフ上において目視計測するわけである。なおインピーダンスオージオメーターは Madsen 社製  $ZO_{72}$ である。

第一図(a)

第一図(b) 耳小骨筋反射の反射路

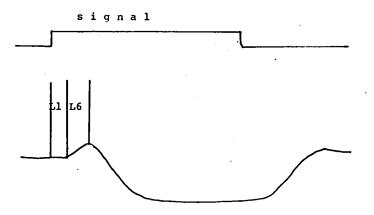




IPSILATERAL
CONTRALATERAL

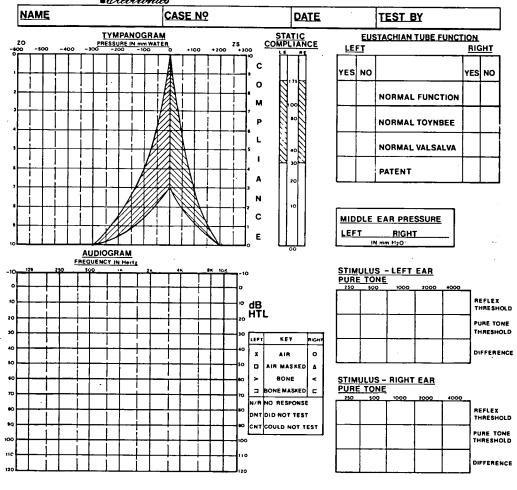
神崎,野村:インピーダンスオージオメトリー,中外医学社刊 より引用・ ただしシエーマは一部改変した。

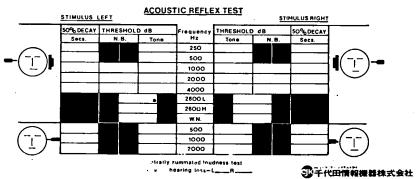
### 第二図



L1: initial reflex response
L6: precontraction response

# Madsen AUDIOLOGICAL REPORT FORM

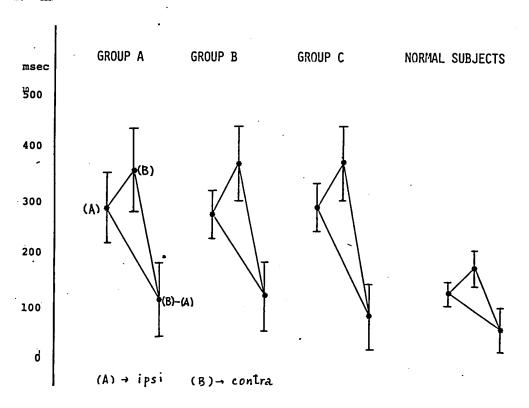




### 〔検査成績〕

計測することができた PMD31名46耳の成績を第一表に示す。No.11が FSH型、他はすべて DMDである。第二表上段に示すように標準偏差で表わすと ipsi、contra いずれにおいても正常者に対し PMD群が高値を示している。つまり SR-latency は PMD群において明らかに大きいのであるが、それだけでは PMDに SRの遅延がありその原因は latency の延長にあるらしい、ということしか判明しないので第二表中段のように PMDを年令別に A、B、Cの3群に細別して統計処理を行ったが相互に有意の差はみとめられなかった。第二表下段は同年令層の結核群で streptomycin 使用者の成績を参考までに示したものであるが、streptomycin が第八神経毒であることを裏書きするように SR-latency のいちじるしい延長がみられる。第四図は SR-latency の標準偏差の各値を図示したもので、A群、B群、C群、正常群のそれぞれ左からipsi (A)、contra (B) および (B)-(A)であり 変を結ぶ三角形は年令依存性を明らかに否定している。正常群の三角形との差異も注目に値する。なお PMDのステージによる分類は当然ながら無意味であった。

### (第四図)



(第一表)

<del></del>			SR-laten	cy (mSec)		TEST	TON		Γ			
NO	INITIAL	SIDE		contra.(B)	(B) - (A)	(dB)	(Hz)	TYMPANOGRAM	Zx	SEX	AGE	мемо
9	нч.	R	200	250	50	90	1K	WNL	n	M	14	
10	т,	R	150	200	50	90				M	19	
11	T. S.	R	400	600	200	85				M	26	FSH
13	D. M.	R	400	750	350	90				M	12	
13	D. M.	L	400	450	50	90				M	12	
14	т. І.	R	175	450	275	90				M	11	
14	T. I.	L	150	200	50	90				M	11	
16	K. M.	R	200	250	50	100				M	12	
16	K. M.	L	375	325	<del>-</del> 50	90				M.	12	
20	A. N.	L	225: 1	300	75	95				M	8	
22	D. S.	R	300	350	50	90				M	14	
22	S. D.	L	350	425	. 75	90				M	14	
23	н. о.	R	250	400	150	90				M	12	
23	н. о.	L	300	600	300	85				M	12	
24	T. U.	L	175	225	5 <b>50</b>	95				M	17	
26	Y. S.	R	250	250	0	90				M	13	
26	Y. S.	L	300	250	-50	95				M	13	
27	K. N.	L	250	250	0	95				M	14	
29	T. N.	R	100	200	100	100				М	12	
29	T. N.	L	300	250	-50	100		•		M	12	
30	м. н.	R	300	275	25	80				M	15	
31	T. M.	L	250	350	100	90				M	15	
32	s. s.	R	150	200	50	85				M	16 16	
32	s. s.	L	200	750	550	85				M M	16	
34	M. T.	L	250	350	100	90				M	17	
35	к. т.	L.	350	450	50 100	90 90				M	15	
36	T. S.	L	250	350 500	150	90				M	1.7	
37	A. K. A. K.	R L	350 275	500	325	90				M	17	
37 40	S. A.	R	350	200	-150	85		•		H	21	٠.
40	S. A.	L	325	200	-150	85				м	21	-
42	K. F.	R	200	400	200	90		•		M	24	
42	K. F.	L	400	600	200	90				M	24	• .
43	N. K.	R	225	350	125	95				M	18	
43	n. K.	L	350	300	` -50	95				M	18	
44	N. T.	R	350	475	125	95				M	17	
44	N. T.	L	200	300	100	95				M	17	
45	K. F.	L	.300	450	150	90				F	19	
47	N. M.	L	400	525	125	85				M	28	
48	N. K.	L	150	275	125	90				M	22	
49	н. І.	R	400	500	100	85			•	M	23	
	· Y. M.	L	600	300	300	90				F	12	•
	s. Y.	R	225	350	125	90				M	23	
52	s. Y.	L	375	500	125	90				M	23	
55	s. v.	R	175	125	-50	90				M	28	
55	s. v.	L	200	350	150	90				M	28	

(第二	表)	ipsi (A)	contra (B)	(B)—(A)
	TOTAL (PMDCASES)	287土 53	366 <del>±</del> 73	101 ± 65
	(NORMAL SUBJECTS)	124±22	176±36	54 土 40
				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	GROUP A (AGE 613) (14 CASES)	288 ± 64 max 600,min 100	355 <u>±</u> 81 max 750,min 200	111±71
	GROUP B (AGE 1417) (16 CASES)	277 <del>上</del> 41 max 350,min 150	372 <u>±</u> 69 max 750,min 200	119 <del>±</del> 68
(	GROUP C (AGE 1828) (16 CASES)	289 土 49 max 400,min150	370±74 max 600,min 125	80 ± 59
	(TB-PATIENTS)	330 ±76	455 <del>±</del> 49	 125±50

### ☆ 数値の単位12 mSec.

### 〔考察とまとめ〕

PMDにおけるSR-latencyに年令依存性がまったくみとめられないこと。 しかしながら正常者との比較においては明らかにPMDに latency の延長がみられる。 以上ふたつの事実は、少くとも

- ① アブミ骨筋の反射性収縮のおくれ。
- ② 第八神経末梢受容器におけるおくれ。
- ③ 蝸牛神経節、上オリーブ核、下位脳幹などにおけるおくれ。

を考えねばならない。しかしながら上記①が原因であるとすればPMDの病態から程度の多少はあっても年令依存性がみられるはずである。もしそうでないとすればPMDは発病時からすでにアブミ骨筋機能低下が存在することになり非現実的発想である。上記②については、PMDの病態としての難聴がみられず、また実生活上は稀な耳性合併症以外には難聴を来たさない、という経験的事実から否定的である。とすれば上記③が原因であるとせねばならない。SRの時系列

パタンを第五図に示すが、正常群とPMD群との間 (第 図) にみるべき差がないことも、PMDにおけるSRlatency の延長はPMDの特徴である、つまり中枢 の関与を示唆するものと考える。

升田(1979) はPMDの耳小骨筋の病理組織学 的所見が意外に乏しいことを記しているが、その観 察対象がPMDの進行によって死の転帰をとった症 例であることを考えあわせれば、年令依存性を否定 する筆者らの成績とともにSR-latency の延長が アブミ骨筋の変性によるものではないことになる。

アブミ骨筋反射の潜時をEMGで測定すると約10 ~20 msec (Perlman and Case, 1939.) である が、インピーダンスオージオメトリーではその約10 倍の値を示す、といわれる。この遅れは音刺激が脳 幹および脳幹一耳小骨筋反回回路を経て耳小骨連鎖 ・鼓膜にいたってインピーダンスの変化として表れ るまでの時間であるとされている。正常群における 筆者らの得た成績も同様の値を示しているが、PM D群におけるSR-Iatency は正常群の3倍強である。

PMD CASES



NORMAL SUBJECTS



以上からPMDにおけるアブミ骨筋反射潜時の大巾な延長はPMDでは脳幹シナプス関連の伝 達障害があることを示唆するものである。

#### 〔参考文献〕

- 1) 升田慶三, 原田康夫: 進行性筋ジストロフィー症と耳小骨筋反射 日耳鼻82; 175~180, 1979.
- 2) Perlman, H.B & Case, T.J.: Latent period of the crossed stapedius reflex in man. Ann. Otol., 48; 663 ~ 675, 1939.

# DMD患者に於ける末梢神経の興奮性

国立療養所川棚病院 中澤良夫 森 健一郎 渋谷統寿

Duchenne型筋ジストロフィー症の病因については未だに不明であるが、近年 筋細胞形質膜の研究により膜異常説が注目されている。今回我々はDMD患者の末梢神経に於ける膜の機能を二重刺激法を用いて、神経興奮性の面から検討した。

## 〔方 法〕

対象は当院入院中のDMD患者18名。年令は12才より30才で平均17.4 才。 対照群は22才より32才の正常人男女計10名で平均27才。

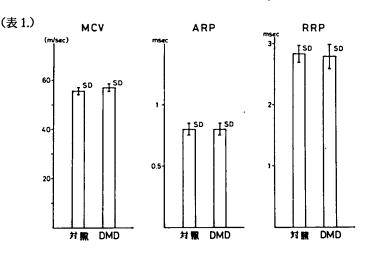
方法は正中神経への二重刺激により施行した。刺激部位は手関節部で、導出電極は肘関節部、不 感電極は導出電極より3cm中枢側に設置した。導出電極と刺激電極間は一定とした。

二重刺激の各々の刺激は持続時間 0.1 m second の矩形波で刺激強度は supramaximal intensity とした。 二重刺激間隔は 0.1 m second から開始し、以後 0.1 m second 毎に 4 m second 迄延長した。以上の方法で得られた一対の神経電位より絶対不応期及び相対不応期を測定した。 絶対不応期は二発目の刺激に対して神経電位が得られる最初の刺激間隔時間とし、相対不応期は二発目の刺激に対する神経電位の誘発時間が一定となる最初の刺激間隔時間とした。 同時に正中神経の運動神経伝導速度を測定した。 検査中は heat lamp で皮膚温を34~35℃に保った。

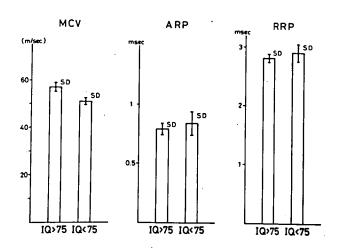
不応期の変化に関与する血清 K 濃度は全例 3.5 ~ 4.9 m Eq / ℓ の正常範囲である事を確認した。

以上から得られた結果を DMD群と対照群、DM D群についてはWISC 知能検査でIQ75以上群 と75以下群とで比較した。

(表 1. 表 2.)







# 〔結果〕

DMD群と対照群の比較では、正中神経運動伝導速度(MCV)は、DMD群 55.66 ± 6.0 m / sec (mean ± SD以下同じ)対照群 56.84 ± 4.63 m / sec 、絶対不応期(ARP)はDM D群 0.8 ± 0.2 msec 、対照群 0.8 ± 0.15 msec 、相対不応期(RRP)は DMD群 2.83 ± 0.28 msec 、対照群 2.79 ± 0.32 msec でいづれも推計学的有意差はなかった。

DMD群でのIQ75以上群と75以下群の比較では正中神経運動伝導速度はIQ75以上群 56.87 ± 6.05 m/sec 、IQ75以下群 55.83 ± 2.65 m/sec 、絶対不応期はIQ75以上群 0.79 ± 0.19 msec 、IQ75以下群 0.84 ± 0.34 msec 、相対不応期はIQ75以上群 2.81 ± 0.27 msec 、IQ75以下群 2.90 ± 0.34 msec で、いづれもIQ75以下群がIQ75以上群に比し低値ないし延長を示したが、推計学的有意差はなかった。

#### 〔考案及びまとめ〕

ジストロフィー筋線維に於ける電気生理学的検索では形質膜異常にもとづく静止膜電位の低下及び筋線維に於ける伝導速度の低下が報告されている。一方末梢神経病変については、 Maco-

mas らの報告を始めとして種々の電気生理学的検索が行なわれているが明らかな異常は今だ確立されてない。今回、我々は二重刺激法を用いてDMD患者の末梢神経障害の有無を膜の興奮性の面から検討したが、正常との差は認められなかった。以上からDMD患者に於ける末梢神経の膜の機能は、本法でみる限り正常と考えられた。

# 進行性筋ジストロフィー症における自律神経機能 一定量的自律神経機能検査法による(第2報)

# 国立療養所南九州病院

乗 松 克 政 中 川 正 法 中 島 洋 明 金 久 禎 秀 鹿児島大学第三内科 井 形 昭 弘

# (目 的)

昭和53年度本班会議において Duchenne muscular dystrophy (以下DMD) で、β交感神経系の dener vation hypersensitivity と intrinsic heart rate の亢進の存在を指摘したが リその際、α刺激剤による昇圧効果が低い点も同時に報告した。今回、この点を解明するために田中式自律神経機能検査、色素稀釈法による心拍出量計及び指尖容積脈波計を用いDMD患者におけるα交感神経系の心血管系に対する機能を検索した。

## 〔方 法〕

対象はDMD19例、Kugelberg - Welander 病(以下KW) 6 例、Control 5 例の計30例について行なった(Tab 1.) 方法は、田中の方法  $^2$  により行った。すなわち ① 0.04 啊 /  $k_B$   $\alpha$  atrophine を 2 分間で静注し、心拍数が一定化した際の心拍数増加量を parasympathetic tone とする。②次に 0.25 啊  $\alpha$  atropine を含む 0.005  $\mu$  g /  $\alpha$  /  $\alpha$  min  $\alpha$  isoproterenol を 3 分間定速静注し、一定化した心拍数増加量より  $\beta$  - sensitivity を算出する。③ isoproterenol 効

果がほぼ消失した時点で、0.5 m atropine を含む 0.2 m/kg の Propranololを 5 分間で定速静注し、一定化した時の心 拍数低下量より β — sympathetic tone を求める。⑥次に 0.8 μg/kg/min の Phenylephrine を 5 分間定速静注し、一定化した収縮期圧の増加量より、α — sensitivity を求める。⑤ Phenylephrine 効果が完全に消失したら 0.2 mg/kgの Phentolamine を 30秒で注入し、最大の収縮期血圧低下量より α — symp-

( Tab 1.)

# SUBJECTS

	<u> </u>		CASE	AŒ
CC	)NTR	OL.	5	13.0 ± 2.0
K		W	6	19.8 ± 5.1
D	M	D	19	13.6 ± 2.1

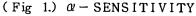
athetic tone を求める。更に以上の手順の各々の一定値及び最大値を示した時の心拍出量及び 左示指における指尖容積脈波を記録した。

#### 〔結果及び考察〕

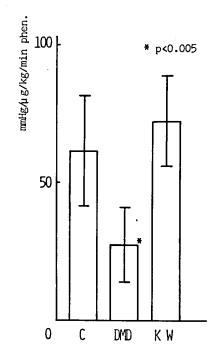
 $\beta$ 交感神経系は、前回の報告と同様にDMD群において $\beta$  – sensitivity の増加と、intrinsic heart rate の亢進を示し、 $\beta$ 交感神経系における denervation hypersensitivity の存在を再確認した。今回の主目的である $\alpha$ 交感神経系については $\alpha$  – sensitivity は前回の報告と同様に DMD群では Control 群に比し有意(P<0.005)に減少していた。(Fig 1.)尚、 $\alpha$  – sympathetic tone は、3群において有意差を認めなかった。

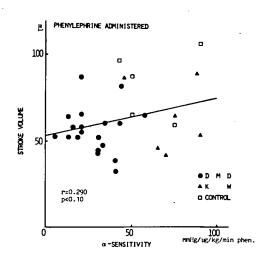
一般に、収縮期血圧は Poiseuille の法則により、拍出量と循環抵抗の積に比例すると考えられる。そこで、DMDにおける $\alpha$  – sensitivity 低下の原因を考察するにあたり、まず心拍出量と $\alpha$  – sensitivity の相関を見た。対象全例について、 $\alpha$  – sensitivity と Phenylephrine 投与時における心拍出量の相関を見ると、r=0.290 と若干の相関が見られた。(Fig 2.) 次に各群毎に心拍出量の各薬剤投与時における変化を見た。今回の検討では心拍出量が全体として、やや高値に出たが、DMD群では Phenyphrine 投与により Propranolol 時に比較して1回心拍出量の有意の低下(P<0.005)を示した。 Control 群、KW群ではほぼ不変であった。

(Fig 3.)





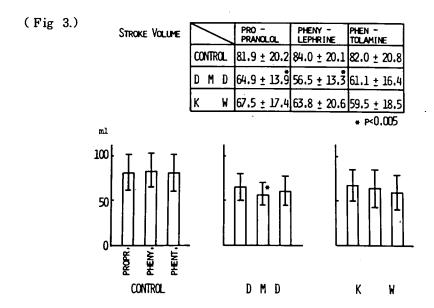


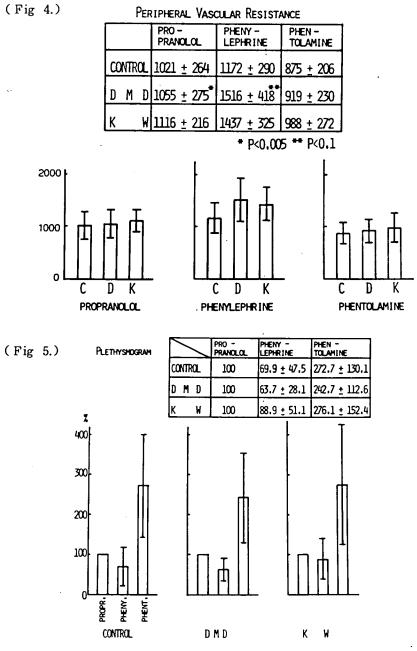


次に、末梢血管抵抗とαーsensitivity の相関について検討した。末梢血管抵抗は Barratt-Boyes の方法 3 により、1回拍出時間と平均圧との積を1回拍出量で除した値で示した。DM D群では Phenylephrine 投与により末梢血管抵抗が有意に増加し(P < 0.005)、また Control 群に比較しても若干の増加を示した。(Fig 4.)

また、指尖容積脈波の変化について Propranolol 投与時を100 %ととして 変化率を見ると DMD群では Control 群に比較して、変化が大きい傾向にあるものの有意差は認められなかった。この点については、指尖脈波の波高をもっとも強く規定する因子が、指尖細動脈壁の性状にある点などの関与も考えられる。また、測定上の問題もあり、今後更に検討を要する。(Fig 5) 次に、心拍出量と末梢血管抵抗との相関を見ると、DMD群では Control 群、KW群と比較して心拍出量の変化に対する末梢血管抵抗の変化がより大きくなっており、この事は、DMD群では心拍出量の変化が血圧に対して大きく影響することを示唆した。(Fig 6.)

一般に、血圧に影響する因子として心収縮力、脈管の抵抗、血液量、血液粘稠度等があり、神経支配としては交感、副交感神経によって control されている。今回 atropine により副交感神経作用をブロックした状態において、各種α交感神経作用剤投与下における血圧の変動、心拍出量、末梢血管抵抗を記録しDMDにおけるα交感神経系の機能について検討した。結果はDMD群ではα刺激剤に対する末梢血管抵抗の有意の増加を見ており、これは denervation hypersensitivity に近似する所見であり、節後神経障害の存在を示唆するものである。





一方、心拍出量についてみると、DMD群ではα刺激剤投与による末梢血管抵抗の増大に伴なって、1回心拍出量の低下を見たが、KW群、Control 群では不変であった。一般に、1回心拍出量は、Starling の法則に従い心収縮力と左室容積に関係し、大動脈球及び頸動脈球にあるbaro-recepter を介して、末梢血管抵抗による血圧の変化に対応している。今回の方法のように atropine で副交感神経をブロックした状態では、 baro-receptor を介しての調節作用はブロックされていると考えられる。また、今回使用した Phenylephrine は、末梢血管抵抗増大に

よる昇圧作用が主であり、心筋自体への作用は、反応性の徐脈であり、これは atropine で block される 4。したがって今回の方法のように atropine で副交感神経自体の収縮力に影響するものと推定される。

DMDにおける心筋病変に関する報告は 1883 年 Ross 以来多くの報告があるが DMDにおける a 刺激剤に対する昇圧 反応の低下は、末梢血管抵抗の増大に伴って、心拍出量が低下するためであり、 これは DMD における心筋障害の反映であると推定された。

#### (ま と め)

DMD患者及びKW患者に対し、田中 式自律神経機能検査、心拍出量計及び指 尖容積脈波計を用いα交感神経系の機能 について検索し、以下の結論を得た。

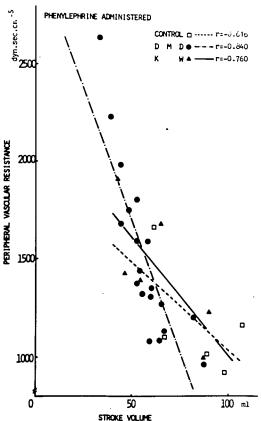
 DMD群では、α刺激剤に対する昇 圧効果が、KW群及びControl 群に比し有意に低下していた。

- 2) DMD群では、α刺激剤により末梢血管抵抗が Control 群に比して有意に上昇し節後神経 障害による denervation hypersensitivity の存在を示唆した。
- 3) DMD群では、 $\alpha$ 刺激剤により心拍出量の有意の低下を見た。KW群及び Control 群では不変であった。
- 4) 以上より DM D群における α 刺激剤に対する昇圧効果の低下は、末梢血管低抗増大に伴う心 拍出量の低下が主要原因であると推定された。

#### (対 献)

- 1) 乗松克政、中島洋明ほか:昭和53年度第三班々会議報告書 160
- 2) 田中信行ほか:自律神経14巻2号:58. 1977.
- 3) Barratt-Boyes, B. G. et al : J.Lab.& Clin. Med., 51: 72, 1958.
- 4) Goodman. L.S. Gilman. A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, FIFTH EDITION pp. 503, 1975.

(Fig 6.)



# Duchenne Muscular Dystrophy における咬合障害(開口) とその病理学的病態像

国立療養所西別府病院

三吉野 産 治 菅 博明

新別府病院病理

重 永 孝 治

#### (はじめに)

Duchenne Muscular Dystrophy (以下DMD) は、原則として、他のジストロフィーの病型と異なり、顔面筋の罹患はないとされているが、顔面筋のうち咬筋の肥大や萎縮、口輪の脱力を示すものがあり、特に咀嚼筋の関支する咬合に異常を示すものが多くみられ、1939 年、

Futterman<sup>1)</sup> によるOpen bite の報告、Brown<sup>2)</sup> らの報告、1954 年、White<sup>3)</sup> らの報告がある。本邦では、1970 年、1971 年、三吉野ら<sup>4)</sup> 、1971 年、岩淵<sup>5)</sup> らの報告、ついで1972 年、三吉野らは、我国における筋ジス施設の全国調査による発表がある。1976 年以後、浜田ら<sup>6)</sup> による一連の歯科学的立場からの報告が行われ、顔面、顎成態、咀嚼筋群を含むDMDの咬合についての異常の存在が指摘されてきた。

しかしながら、まだ顔面筋、特にその主要な部分を占める咀嚼筋群の病理学的な検討を加えた報告はみられず、1973年、凑ら<sup>7)</sup>の咬筋、前側頭筋についての報告がみられるにすぎず、これも開口にあずかる筋については触れられていない。我々は、今回5例のDMD剖検例より、前側頭筋、咬筋、顎二腹筋を採取し検討を加えることができたので報告する。

#### 〔対 象〕

表1に示すように、昭和54年12月から昭和55年3月までに死亡した5例について剖検を行った。 全例DMD、死亡時年令は15~26才におよぶ、障害度は全例Ⅲの8(厚生省筋ジス研究班による)。 入院期間は平均10年、入院時年令7才~14才、CPK値(杉田、江橋法)は、入院時1400単位

		( 3	1 )	対	銋				
<u></u>	氏 名	年令	障性度	入院時年令	入院前C P K	入院期間	<b>ЖЕТИК РК</b>	死 因	114 [1
	s ·s	15	I 08	7 <del>7</del>	//30	7年7ヶ月	45	呼吸不全	<b>あり</b>
2	s · m	21	<b>I</b> 08	9 オ	1470	/ /年8ヶ月	25	呼吸不全	あり
3	N · S	25	108	/ 4 オ	910	/ 0年9ヶ月	40	心肺不全	J5 ()
4	к в	26	108	15 7	860	/ 0年8ヶ月	80	呼吸不全	J, 1)
5	к • о	2/	<b>1</b> 08	// オ	670	/ 0年3ヶ月	70	心不全	なし

を示していた。死亡時、全例80単位以下であった。死因は、呼吸不全3例、心肺不全1例、心不全10例、そのなかでOpen bite を示していたものは40例、なかったもの10例であった。

#### 〔結果〕

# 1. 肉眼的所見

全身の骨格筋のうち、採取し得た筋のジストロフィー性変化の強い順に述べると、大腿直筋、 三角筋、胸鎖乳突筋、横隔膜筋、肋間筋は、第7肋間筋に強く、第2肋間筋に軽く、咀嚼筋群で は、咬筋、前頭筋、最も軽いものは顎二腹筋であり、骨格筋の崩壊変性、脂肪化は一様ではなく、 筋の種類、部位によって著しい差異がみられた。

**咀嚼筋群に**ついては、まず肉眼的所見では上述のように、閉口にあずかる咬筋の脂肪化が最も強く、ついで前側頭筋で、開口にあずかる顎二腹筋は殆ど変化がなく、正常に近い肉眼的所見を呈していた。

# 2. 組織学的所見

H&E、Van Gieson による染色所見で比較すると、写真1のように、咬筋の脂肪化が著しく、

写真 1. 咬筋

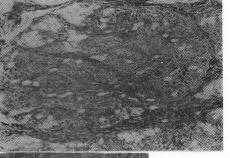
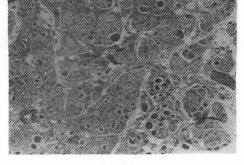


写真 2 前側頭筋

写真3 顎二腹 腹筋



結合織の増生も極めて目立っており、筋線維の小径化が著しい。ついで、 写真2のように、前側頭筋の変化は、 前者に比らべてなお全体としては変 化はやや軽い。ところが、開口にあ ずかる顎二腹筋は、写真3に示すよ うに、筋線維の数も多く、直径もほ ぼ正常に近く、結合織の増殖も軽度 であり、脂肪化は殆どみられない。 さて大腿直筋の所見は、全く結合織 と脂肪織のみであり、筋線維は殆ど みられないか、あっても極めて稀に しか存在しなかった。

以上の所見を、大腿直筋の変化を ##として、その程度を主観的にまと めたのが表2である。すなわち、開 口のある4例は、全て咬筋が ## 、 ついで前側頭筋 #であり、顎二腹筋 は殆ど正常に近いように思われる所 見であり、興味あることは、開口の

( 表2 ) 筋の肉眼的所見

	症	例	前側頭筋	咬 筋	顎二腹筋	大腿直筋
/	S	• M	++	##	+	441-
2	S	• т	+++	+++-	-4	-++++-
3	N	٠ς	<del>yl f</del> a	-##-	+	++++-
4	K	• В	41+	+++-	-+	<del>-{i {-</del>
5	K	• 0	+-	+	-	-1111-

ない1例では咀嚼筋群の変化は殆ど一様であり、大腿直筋と比較しても大体、大腿直筋と比較して、 : +の所見を呈していた。

# [考 案]

我々が、1972 年に全国の筋萎縮症収容施設15カ所に行ったアンケート調査では、DMD 684 例中 63.6 %に何等かの咬合障害がみられたが、その障害の最も多く存在したのは、Open bite であり、DMDの 53.1%にみられた。

開口度を上下の切歯間距離で測定すると、77.5%が $4\sim5$  mmの開きを示していた。 1939 年、Futterman は一般の人々の 150 例についてOpen bite の保有率を調査し、0.5%の割合であったとしており、本症のOpen bite 53.1%と比較してみるとき、驚くべき数字であることがわかる。また彼は、5 例のDMDの全例にOpen bite を認めており、Brownは5 例中4 例にOpen bite があり、しかも巨舌があったとし、このことから、巨舌と口輪筋による歯芽への圧迫に差が生じた結果、Open bite が招来され、また歯列弓の拡大が起ったのであろうとした。White もまた 7 例のDMDで、5 例にOpen bite を認め、その原因については同様の考察をしている。一方、我国においては、浜田らによる一連の報告があり、表面筋電図上、咬筋、前側頭筋のPattern のちがい、頭部レントゲン写真による顎形態の検討から、下顎角の拡大の存在を指摘した。図1 は、

図1

1)側頭筋 24外側 翼突突筋 31咬筋 4)顎二腹筋 51舌 骨下筋 (咬合の生理とリ

(咬合の生理とリ ハビリテーション 沖野、P48より引 用)



咀嚼筋群のシエマで、図のように、閉口にあずかる筋は、前側頭筋、内外翼突筋、咬筋であり、従来の報告は、専らこれら閉口筋についてのみ検討されているが、開口にあずかる筋についての組織学的報告はない。我は、このOpen biteのメカニズムについて、図1に示す ①②③だけでなく、開口にあずかる筋群④⑤にも注目し、特に③の咬筋と④の顎二腹筋の筋の変性崩壊の程度の差を組織学的、肉眼的に明らかにし、

Open bite は、開口筋群と閉口筋群の筋張力均

衝の差によるものであることを知った。しかし、なお残された問題として内外翼突筋についての 観察はできておらず、また巨舌がどのように関与しているかについても、組織学的な観察が必要 であり、今後検討してゆきたい。

#### (ま と め)

- 1) DMD部検例につき、四肢筋、咀嚼筋等の採取を行ない検討した。
- 2) 肉眼的所見において、骨格筋にも部位差を認めた。
- 3) 咀嚼筋群については、開口のあるものでは、咬筋の変性萎縮が強く、ついで前側頭筋で、 顎二腹筋は殆ど正常に近い所見を呈していた。
  - 4) 開口のないものでは、あまり差異がなかった。
- 5) 従って、Open bite、特に下顎角の拡大は、恐らく、閉口群と開口筋群の筋張力の不均衝によるものであろうと推察した。

#### (油 文)

- 1) Futterman, M, J,: Dental anomalies assossiated with pseudhyper-trophic muscular dystrophy., The Dental outlook, 27; 73-78, 1940.
- 2) Brown, J.C. and Losch, P.K.: Dental ocuiusion in pation with Muscular dystrophy. Am. J. Orthodont. & Oral. Surg., 25; 1040-1046, 1939.
- 3) White,R.A. and Sackler,A.M.:Effect of progressive muscular dystrophy on occlusion.,J.Am.Dent.Associat.,49; 449-456, 1954.
- 4) 三吉野産治、他:進行性筋ジストロフィー症児にみられた咬合異常について、医療、24、481、1970. 医療、25; 440、1971、医療、26; 504, 1972.
- 5) 岩淵 武介、宗久 章、医療、24、439、1971.
- 6) 浜田 泰三 他: PMDの咀嚼機能に関する基礎的研究一第1報~第3報、厚生省心身障害研究、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究(山田班)昭和50年度成果報告書14-23、1976.
- 7) 湊 治郎、大東 章:ジュシアンヌ型DMPの筋障害の推移について、進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和48年度研究成果報告書、17-18、1974.

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

## 国療岩木病院

木 村 要 岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座 行 Ш 富士郎 谷 哲 也 浦 廣 中 誠 伊 藤 修 中 野 廣  $\mathbf{H}$ 野 茂 安 八 木 實 井 重 近 酒 百 野幸 男 本 田 清 沢 俊 明 和 雄 大 湯 山 幸 寬 久保田 誠 笹 尾 昌 孑 英 鈴木 尚 谷 本 淳 結 城 真理子

## (目 的)

進行性筋ジストロフィー症患者では、四肢筋に現われると同様の障害が咀嚼筋を含む口腔周囲の筋にも及んでいることが指摘されている<sup>1)</sup>。本研究は、この口腔周囲に発現する筋障害が、顎、顔面頭蓋の成長発育にどのような影響を及ぼすのかについて、昭和51年度より継続して行っているもので、頭部X線規格写真にみられる構造上の変化と、筋電図による筋機能の変化の両面から検索しようとするものである。

#### 〔方 法〕

国療岩木病院に入所中の患者を対象に調査を行った。顎、顔面頭蓋の形態は、69名について頭部 X 線規格写真によって検索した。一方、筋機能は、16名について、咬筋、側頭筋および顎二腹筋の筋電図によって検索した。筋電図の 録には 4 ∮の銀塩化銀表面電極を用い、咬筋では筋腹中央部、側頭筋は前腹と後腹、顎二腹筋では前腹からそれぞれ単極誘導で導出した。筋電図の分析は、チューイングガムを20回咬んだ時の最大波高値および積分分析を行い、開口筋(顎二腹筋)と閉口筋(咬筋、側頭筋)の筋活動の調和について検討してみた。

#### 〔結果および考察〕

昭和51年度よりの継続した調査によって報告してきたように<sup>1)</sup>、DMD患者の咀嚼筋機能に低下が認められる。これは、今回の調査においても、最大電位(波高値)の平均値が、咬筋 201.0 μV (SD 93.45μV)、側頭筋前腹 367.6μV(SD 105.9μV)、側頭筋後腹 354.6μV (SD 112.09μV)、顎二腹筋前腹 292.6μV (SD 93.85μV)で、この値は、健康者のもの (300 ~ 1000μV)と比べて著しい低下を示すものであった。

そこで、本症患者の咬合の形態と機能の関係について検討するため、とくに本症患者に特有の 開咬と、筋電図より得た分析結果を表のようにまとめてみた。すなわち、開咬の認められる場合 を+、認められない場合を - 、切端咬合の状態を土で示した。また、開口筋と閉口筋の調和につ いては、開口筋のひとつである顎二腹筋前腹筋前腹と、閉口筋群の咬筋および側頭筋の筋電図分析で得た積分値と波高値それぞれについて、(閉口筋)/(開口筋)の比率をとり、閉口筋が優勢の場合を+とし、開口筋が優勢の場合を-とした。また、閉口筋のなかで、咬筋と側頭筋についても比率を検討し、側頭筋が優勢の場合を+で表わした。

今回筋電図を採録した16例中9例に開咬がみられたが、そのうち6例は、最後臼歯のみ接触している開咬であった。

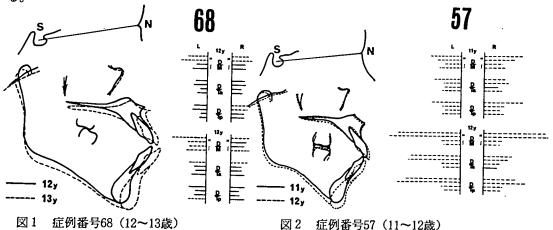
筋電図の分析結果からは、全例において、側頭筋が咬筋より優勢であった。また開口筋と閉口筋の関係では、開口筋が閉口筋(咬筋)よりも優勢を示したのは14例であった。しかし、側頭筋についてみると、開口筋が優勢を示したのは2例のみであった。

これら筋電図上の所見と、咬合状態の所見を合わせて検討してみると、症例番号44を除いて、 閉口筋(咬筋)が開口筋(顎二腹筋)に比べて劣勢な場合、開咬もしくは、切端咬合となってい た。すなわち、本症患者に特有な開咬は、開口筋と閉口筋の不均衝と何らかの関係があるものと 思われる。

また、昨年度から引続いて開口筋と閉口筋の筋電図を得ることのできた 8 例のうち、 3 例について、2 の 1 年間における変化をみてみた。(図 1 、2 、3 )

図1~3には、頭部X線規格写真から得た側面咬合位の2ヵ年間の重ね合わせ図(S原点、SN平面基準)と閉口筋群(咬筋、側頭筋前腹、後腹)と開口筋(顎二腹筋前腹)との比率(D/M、D/Ta、D/Tp) を示した。線の長さは、比率の大きさを示し、開口筋が閉口筋に比べ優勢を示す場合を破線で、閉口筋が優勢を示す場合を実線で示した。

図1に示す症例番号68は、障害度 I - 2の男児である。この症例では、12歳から13歳にかけて、 顎二腹筋に比べて咬筋、側頭筋前腹、後腹が弱まり、開口筋優勢型に変化しつつある。頭部 X 線 規格写真からみた顎態変化では、とくに、前歯歯軸の変化によると思われる開咬が強くなってい る。



**- 209 -**

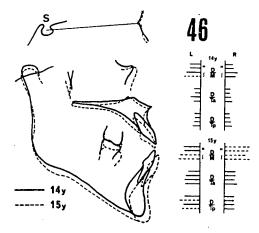


図3 症例番号46(14~15歳)

これは、舌と口腔周囲筋との筋圧の不均衝により歯槽部を外方に押し出す力が作用するためにお こると考えられ、本例では、咀嚼筋群の変化にもとづくと考えられる顎骨形態の変化は認められ ない。

図 2 に示す症例番号57は、障害度 II-7 の男児である。開口筋と閉口筋群の比率の検討から、明らかに閉口筋の弱化が認められ、11 歳時に比べて、12 歳時にはさらにその傾向が強くなってきている。

顎態の変化では、開咬状態が悪化してきているが、これは主として下顎骨の微細な形態的変化 によるもので、筋電図分析から得た閉口筋の弱化との関連性をうかがわせるものがある。

図3に示す症例番号46は、障害度 II - 7の男児である。筋機能の面では、14歳から15歳にかけて、閉口筋群、とくに咬筋の弱体化が進行したものと考えられ、開口筋である顎二腹筋の方が優勢となってきていることが認められた。本症例の開咬状態は、主に、下顎骨の形態的変化によると考えられる骨格型の要因が強く認められる。

昭和51年度以降の4カ年にわたる累年的な調査結果から、本症患者に特有の開咬の成因については、2つに大別して考えることができる。ひとつは歯槽部に限局された開咬で、主に、上下顎前歯歯軸の変化による。これは若年者に多くみられ、舌の行動型によると考えられる。すなわち、舌圧と口輪筋を含む口腔周囲筋群との筋圧の不均衝が、歯槽部を外方に変形させるためと考えられる。顎の成長発育という面からは、まだそのpotentialityが強く存在しており、そのため顎骨形態の明らかな変形を示すにはいたっていないものと解釈している。

他のひとつは、顎顔面の成長のスパートを過ぎたと考えられる時期から強く現われてくる開咬で、下顎骨の後下方回転と、下顎前歯の強い舌側傾斜、さらには、上顎歯槽基底前方部の下方移動が加わって開咬の状態が悪化してゆく骨格型の要因が強いものである。

一方、今回行った筋電図の分析結果からみると、全症例とも側頭筋の優勢型であった。また、

開咬状態を示すほとんどの例で、顎二腹筋が優勢であり、咬筋の機能的劣勢が、筋の付着部位である下顎角部の骨形成あるいは、骨改造機転に影響を与え、本症特有の顎骨形態を呈してくるのではないかということが推察される。

とくに、2カ年間における閉口筋群と開口筋の平衝関係の検討からは、11歳頃より開口筋に比べて閉口筋が弱くなってゆく症例があり、これらの症例では、開咬状態の悪化も認められた。

しかしながら、単に咀嚼筋機能の変化が直ちに顎骨形態の変化に影響するという解釈についてはまだ検討の余地はあるが、顎運動における筋機能の不調和が、個体のもっている顎発育のpotential の影響が弱まってくる頃に、下顎骨の形態的変化に作用してくるのではないかということが考えられる。

これら咀嚼筋群をはじめとする口腔周囲の筋機能と、顎、顔面形態の変化との関連性については、今後さらに継続した調査によってより明らかにしてゆきたいと考えている。

case	No.	48	70	66	57	51	68	50	33	44	45	46	42	34	29	30	15
age		7	9	11	12	13	13	14	14	15	15	15	17	19	21	21	31
open	bite	+	<u> </u>	<u>+</u>	+	<u> </u>	+	+	+	-	+	+	<u>+</u>	+	<u>+</u>	<u>+</u>	+
		LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR
Ta/	ſ	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
M	Р.Н.	++	++*	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Tp/	ſ	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
M	P.H.	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
M	S						-+				+-		++			-+	
D	P.H.							+-			++	+-	++	-+			-+
Ta	ſ	-+	++	++		-+	++	++	++		++	++	++	-+	++	-+	++
<u></u>	P.H.	-+	++	++		++		++	++		++	++	++	++	++	++	++
Tp/	ſ	-+	++	++			++	++	++		++	++	++	++	++	-+	++
<b>/</b> D	Р.Н.	++	++	++		++	++	++	++		++	++	++	++	++	++	++

表 開咬状態と筋電図の関係

[Ta:側頭筋前腹、Tp:側頭筋後腹、 M:咬筋 D:顎二腹筋前腹、 ∫:Integral, P.H.:Pulse Height)

#### 〔参考文献〕

1) 木村恒、矢野文雄、石川富士郎、亀谷哲也、三條勲、三浦廣行、森山武雄 PMDの歯牙の咬合と咬合圧に関する研究、厚生省心身障害研究、進行性筋ジストロフィー 症の成因と治療に関する臨床的研究、昭和52年度研究成果報告書:40-42、1978

# Kugelberg – Welander 病患者の咀嚼機能改善に関する治療 用装置の試作

# 国療原病院

和 田 正 士 升 田 慶 三 亀 尾 等 広島大学歯学部 補綴 Ⅱ 小 林 誠 浜 田 泰 三

# 〔緒 言〕

PMDの顎口腔系において、不正咬合である開咬が多数認められるという報告は多い<sup>17~7)</sup>。 本Kugelberg - Welander病(以後K - W病と略す)患者においても開咬が認められ、歯列弓形態もPMD患者と類似していた。そこで、この開咬による咀嚼機能不全の改善の一方法として補綴処置を試みた。すなわち、上下歯牙の間隙に対して治療用装置の試作を重ね、咀嚼能率、咀嚼回数について検討を行った。

# 〔被 験 者〕

国立療養所原病院に入院中のK-W病患者(19才、男性)1名、IQ(WISC式)120、体重47kg、厚生省筋ジス研究班による機能障害度はI-8であった。

口腔内所見としては、上下顎ともに欠損歯はなく、ウ蝕歯はアマルガム等の小充填により処置されている。歯周組織にも著明な変化は認めなかった。歯列弓はPMD患者と類似し側方に拡大された形態を示した。いわゆる咬頭嵌合位では図1に示すごとく、上下大臼歯だけが接触し、小臼歯部より前方の上下歯牙は全く接触していない。また、前歯部では上下中切端間距離は5.4 mm(図2)。

#### 図 1

研究用模型 習慣性咬合時での 上下歯牙の接触部 を黒で印記

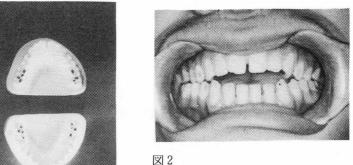


図 2 習慣性咬合時の正面像 上下中切歯切端間距離は 5.4 mm

K-W病患者の開咬の特性については、神山ら<sup>8)</sup>の頭部X線規格写真撮影を利用した開咬分析 法に従い分析した。

その結果、図 3 に示すごとく、上下顎骨性には開咬傾向は認めず、上下歯牙因子に開咬傾向を認めた。すなわち、F. H. 6-Ul、Ans-Ar-Ul、F. H. 6-Ll、Dn-Ar-Llに開咬傾向を認めた。

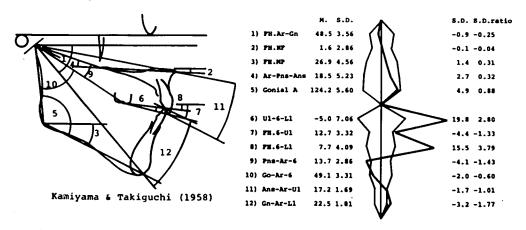


図 3

神山・滝口(1958)、による頭部X線規格写真分析法による分析結果 左図(1~12)は計測項目を示し、ポリブラフ中、黒太線がK-W病の計測値を示す。

神山・滝口 (1958)による頭部 X 線規格写真分析法による分析結果 左図 (1~12) は計測項目を示し、ポリグラフ中、黒太線が K - W病の計測値を示す。

#### 〔観察方法〕

Skeletal open bite の根本治療は外科的処置以外は困難であると考えられているが、本症例のごとく、dentoalveolar open bite は一般に矯正処置による改善の可能性が考えられる。

しかし、本疾患の特殊性および現在の諸状況を考慮に入れると、歯科矯正処置の適用は困難と考えられる。そこで、可逆的な装置を用い、咀嚼の訓練を行い経過を観察することとした。すなわち、垂直的顎間距離を変えずに、上下歯牙の間隙に対して治療用装置を装着し、上下歯牙の咬合接触面積を増加させることとした。治療用装置は計3回作製した。初回の治療用装置(以下Aとする)および2回目の治療用装置(以下Bとする)は、レジン歯、レジン床を用いて作製した。Aの装置床縁は付着歯肉付近までとし、装置の維持は、床が歯牙を覆うことによって得られることとした。Bの装置床縁は歯牙の最大豊隆部より上方に止め、装置の維持は装置床縁からクラスプを歯牙のアンダーカット部に入れるように設計した。3回目の治療用装置(以下Cとする)は、治療用装置というものに患者も改善点を検討し、できるだけ異物感を少なくするため、Co-Crによる金属床の装置を作製した。装置床縁は歯牙の最大豊隆部より上方にとめ、装置の維持として1バーを6446部4ケ所に設定した。前歯部人工歯は硬質レジンを用い、臼歯部はCo-Cr

床に咬合面形態を付与し作製した(図4)。

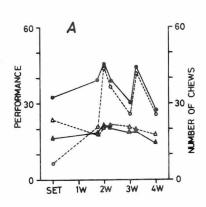


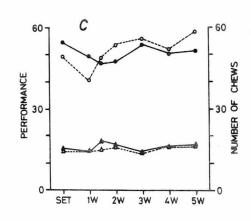
図 4 口腔内に装着された治療用装置

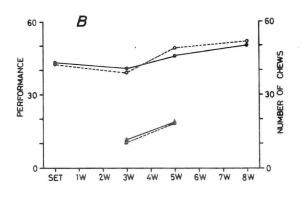
咀嚼の機能を直接把握するためには、咀嚼に関与する個々の機能解析を行うことも重要であるが、実際に食物を咀嚼させてその粉砕の程度を調べることも有用である。そのための方法、試験食品等研究者ごとに工夫が加えられているが、ここでは現在もっとも広く用いられているManlyら<sup>9)</sup>の方法に準じて咀嚼値の測定を行った。咀嚼回数については、39のピーナツを自由に咀嚼嚥下させた時の回数で示した。

# 〔結果〕

治療用装置A、B、C装着後の咀嚼値および咀嚼回数の変化を図5に示す。







# 図 5

治療用装置装着による咀嚼値、咀嚼回数の変化。黒丸が治療用装置を装着していない状態、白丸が治療用装置を装着した状態の咀嚼値を示す。 黒三角が治療用装置を装着していない状態、白三角が治療用装置を装着した状態の咀嚼回数を示す。

左縦軸に咀嚼値を%で示し、右縦軸 に咀嚼回数を示す。

横軸に装置装着(SET)後の経過 日数を週単位で示す。 図5から、Aでは装着後、咀嚼値にかなりの変動を認めた。しかし、咀嚼回数についてみれば、治療用装置を装着しても、装着しなくても著しい変化を認めなかった。Bについては、治療用装置装着後の咀嚼値および咀嚼回数の測定回数が少ないが、咀嚼値は治療用装置を装着した時も、装着しない時もいずれもAに比較して上昇している。また治療用装置装着5週間後からは、治療用装置を装着した時が、装着していない時よりやや咀嚼値が上昇した。咀嚼回数は、治療用装置を装着しても、装着しなくても著しい変化を認めなかった。Cについては、治療用装置装着10日後から治療用装置を装着した時の方が、装着しない時より咀嚼値がやや高い値を示した。咀嚼回数はA、Bと同様、治療用装置を装着しても、装着しなくても著しい変化を認めなかった。

A、B、Cと装置の改変、日時の経過につれ、全体的に咀嚼値は増加し、咀嚼回数はやや減少していることがわかった。また、装置装着による歯周組織の変化、ウ蝕、その他の変化は認めなかったのみでなく、むしろ食後ごとのうがいの励行を習慣づけられた点で効果があった。

## (考 察)

本K-W病患者においてもPMD患者に多数認められた不正咬合の1つである開咬が認められた。

開咬に対しての根本的な処置としては、歯科矯正学、口腔外科学などの方法が考えられるが、本疾患の特殊性および療養所に入院していることなどから、根本治療は困難と考えられるので、対症療法により機能回復をはかることを試みた。処置は可及的、可逆的なものでなくてはならないと考え、可撤式の装置を作製し垂直的顎間距離を変える処置は行わなかった。治療用装置の改善を重ねるにつれわずかずつではあるが咀嚼機能の改善を認めた。しかし、問診の結果、異物感を訴えたり予期した程の食物粉砕効果もみられなかったが、これは患者の悪習慣(tongue – thrust、異常嚥下癖)を放置していることが最大の原因と考えられる。

今回K-W病の1名について治療用装置の試作を重ね咀嚼機能の変化を観察した結果、本症例のごとく、1)咀嚼の悪習慣が著明、2欠損歯がなく、3開咬も中程度、4知能は正常なものは、そのまま補綴処置を試みても著明な効果は上らないことが判明した。咀嚼訓練後は咀嚼の能率は改善されるとの報告<sup>10)</sup>があるが、A、B、Cと装置装着につれ、また経目的に咀嚼値は明らかに上り、咀嚼回数もわずかではあるが減る傾向がみられたことは、本患者において治療用装置そのものによる効果よりも咬むことによる訓練効果のあることを示していると考えられる。そして、ことことは筋力低下を考慮し過ぎるあまり、一般に軟い食餌にかたよりがちであるが、日常生活の中で食餌管理の面から適度に硬(固)いものをよく咬ませることが、咀嚼の機能改善、保全のためにも重要であろうと考えられる。

# (対 献)

- Brown, J.C. and Losch, P.K.: Dental occlusion in patients with muscular dystrophy, Am. J. Orthodont. & Oral Surg., 25: 1040-1046, 1939
- Futterman, M.J.: Dental anomalies associated with pseudohypertrophic muscular dystrophy, Dental Outlook 27: 73-78, 1940
- white,R.A. and Sackler,A.M.: Effect of progressive muscular dystrophy on occlusion, J. Am. Dent. Assoc., 49: 449-456, 1954
- Cohen, M.M.: Congenital, genetic, and endoclinologic influences on dental occlusion, Dent. Clin. North

  Am., 19: 449-514, 1975
- Hamada, T., Yamauchi, K. Yamada, S., Ito, K. and Tabe, T.

  : Roentgen-cephalometric analysis of open-bite in
  patients with progressive muscular dystrophy, Hiroshima J. Med. Sci., 26: 161-165, 1977
- 6) 三吉野産治:進行性筋ジストロフィー症、特にDuchenne 型の咬合障害、医療、26:504 ~ 505、昭和47、1972
- 7) 岩淵武介:進行性筋ジストロフィー症患者に見られる咬合異常について、共済医報、24: 50~57、昭和50、1975
- 8) 神山光男、滝口弘毅:頭部 X 線規格写真法による開咬の分析、日矯歯誌、17:31~40、昭和33、1958
- 9) Manly, R.S. and Braley, L.C.: Masticatory performance and efficiency, J.Dent. Res., 29: 448 462, 1950
- 10) 覚道幸男:床義歯の生理学、学健書院、東京、42、昭和51、1976

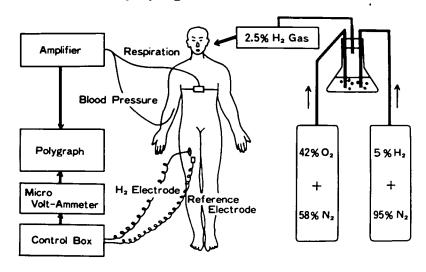
# Duchenne 型筋ジストロフィー症の筋血流量

Duchenne 型筋ジストロフィー(以下DMDと略す。)の原因は依然として不明であり種々の 説が提唱されているところである。W.K. Engel やDemosらの血管原説に対し、Paulson、Braー dleyらは否定的な見解を発表している。我々は本症の病因としての血管原説の妥当性を検討する ために、DMD患者で臥位安静時筋血流量(以下MBFと略す。)を測定し、各種臨床検査所見 との関係につき発表してきた。今年度はこれまでに測定しえたDMD33名の安静時MBFと各種 臨床検査所見との関係につき報告し、さらにDMD8名で得られた過呼吸荷前後でのMBFの変 化について報告する。

#### 〔対象および方法〕

対象は国立療養所東埼玉病院入院中のDMD患者33名、平均年令は15.9 歳、障害度3度1名、 5度6名、6度6名、7度15名、8度5名である。方法は図1の通り、水素ガスクリアランス法

Schematic Diagram of Entire Assembly Measuring MBF 
☑ 1 by Hydrogen Method



によりMBF測定を施行した。電極は直径  $500\mu$  の白金線で先端 1 mmを白金黒化したものである。電極を大腿直筋に刺入し、等量混合し水素 2.5%としたガスを  $7\sim10$ 分間吸入させ、 250 K $\Omega$  の回路抵抗に加わる電位差を連続記録した。同時に呼吸用ピックアップで呼吸曲線を記録し、検査中血圧測定を継時的に行ない、呼吸曲線が不規則な記録は除外した。なお臥位安静を $20\sim30$ 分間保たせた後にMBF測定を行なった。混合ガスを  $7\sim10$ 分間吸入させ、吸入中止後 2 分以降 5 分間の脱飽和曲線の半減期から入 =1 とした 1 分間、筋肉 100% あたりのMBFを算出した。

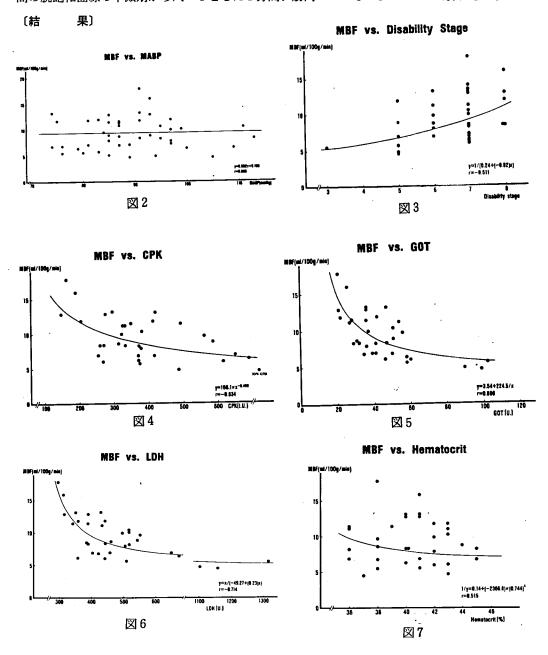
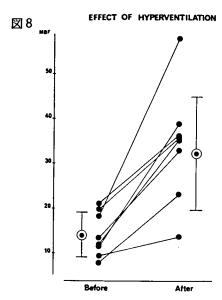


図2はMBF測定時の平均動脈血圧(MABP)を横軸に、MBFを縦軸にとり両者の関係を みたものである。MABP74から113 mmHg の間でMBFは4.5~17.8ml/100g/minの値(平均 9.3 ± 3.2 ml/100 g/min)を示したが図のように特に両者の間には相関は認められなかった。図3 は8度分類で表示した患者の重症度を横軸に、MBFを縦軸にとり両者の関係をみたものである。 図の如くReciprocal 曲線で表される相関が得られ重症になる程MBFが高値となって行くことが 明らかとなった。即ち、MBFの平均値は5度で7.1、6度で7.5、8度で11.4ml/100g/min と 計算され直線回帰分析でも有意の正の相関が得られた。しかし歩行児は1名のみであるため性急 な結論づけは出来ず、今後の検討にまちたい。次に本症患児の残存筋肉量を表わすよい指標とさ れる血清CPK、GOT、LDH各値とMBFの関係について検討した。図4はCPK測定値と MBFの関係をみたものである。図のようにPower曲線で示される明らかな負の相関がCPK 149~1376単位の間でみられた。図5は同様にMBFとGOT測定値の間の関係をみたもので ある。CPKとMBFの両者関係と同じような相関関係がみられた。図6はMBFとLDH測定 値との関係を検討したものであるが、この場合もRational 曲線で示される負の相関がみられた。 以上の三種の酵素値とMBFの間には直線回帰でもそれぞれ1%以下の危険率で有意の負の相関 が得られた。図7は血液粘度と密接な関係にあるとされる静脈血へマトクリット値とMBFの相 関を検討したものである。図のように曲線回帰分析ではヘマトクリット値の低下と共にMBFが 若干増加する傾向を認めた。しかし直線回帰分析では有意の相関は得られなかった。なおこれら 各種臨床検査所見および年令を独立変数、MBFを従属変数として変数選択分析を行なった結果 ヘマトクリット、年令、MABP、重症度の寄与率は 0.001 より 0.012 と小さく、血清酵素では 0.4と大きくMBFは残存筋肉量との間に相関があることが示唆された。図8は8例で測定し得



た過呼吸負荷前後のMBFの変化を図示したものである。過呼吸前では平均14.1ml/1009/min より負荷後32.3ml/1009/minと著明な増加がみられた。

# 〔考察〕

主に歩行不能児を中心に測定した今回の結果では、MBF平均9.3 ± 3.2 ml/100 g/min とかなり良く保たれ、残存筋肉量の減少と共に単位重量あたりのMBFは有意に増加してゆくことが明らかとなったが、歩行可能児は1名のみであり、歩行可能児についての性急な判断はさけるべきであろう。しかしMBFがかなり保たれていること、また過呼吸負荷に対する反応性が保たれていることは少くとも中等度以上のDMDの筋肉にはactive

に進行する虚血性病変は存在しないものと考える。1980 年 Mishra らは我々と同じ方法でMB Fを測定して正常ヒト安静時MBFは26.0±5.2 ml/100 g/min としている。彼らが正しいとすれば DMDのMBFは正常より低下していることになるが、実際のカーブや計算方法などが記述されておらず我々の結果と比較できない。

#### (結論)

33名の DM D患者でMBFを測定し各種臨床的パラメーターとの関係につき検討した。

- ①少くとも歩行不能児では重症になる程安静時MBFが増加する。
- ②血清酵素(CPK、GOT、LDH)とMBFの間には有意の負の相関がみられた。
- ③過呼吸負荷によりMBFは著明に増加する。

# 進行性筋ジストロフィー症患者における自然気胸の 発生について

# 国立療養所鈴鹿病院

 深 津
 要
 陸
 重 雄

 小長谷 正 明
 上 松 治 儀

 名古屋大学医学部第一病理

 橋 詰 良 夫

#### (はじめに)

進行性筋ジストロフィー症(以下PMD)患者の心肺機能障害に関しては、患者の予後を考えるうえで重要な意味を持つため、精力的に研究がなされてきた。<sup>1)2)</sup> しかしながらPMDにおける自然気胸の発生については、これまでほとんど注目されていない。我々は昭和52年入院中のPMD患者に発生した特発性自然気胸の1例を経験し、その後現在までに合計6例の患者を検討する機会を得た。自験6例を分析した結果、PMDに発症する気胸には種々の問題点が存在し、今後注目していく必要があると思われるので報告する。

# 〔症例の概要と臨床特徴〕

我々が検討した特発性自然気胸6症例の要約と特徴を述べる(表1)。 PMDの病型は症例1

Case	Туре	Age of	Sage 5	Pneumothorax					
	,,	onset	J	Date	Age	Stage	Subj. Symp.	Treatment	
K.H.	D	3 y	16 y	52.9.26	20 y	ó	(-)	Rest	
2 K.Ya.	D	5–6 y	13 y	53.2.24	27 y	8	(+)	Rest	
3 H.S.	D	5 y	17 y	53. 9. 26	29 y	7	( ± )	Tub. Dr.	
4 M.T.	D	4 y	10 y	55.4.16	13 y	7	( - )	Rest	
5 K.Yo.	LG	5–7 y	16 y	53.9.1	31 y	6	( - )	Rest	
6 K.N.	CD	7 y	16 y	55.10.21	24 y	7	( ± )	Tub. Dr.	

表 1 6症例の 要約

D: Duchenne type

LG: Limb-girdle type CD: Childhood mus. dyst.

y : years-old Tub. Dr. : Tube drainage

~4がDuchenne 型(D)、症例5が肢帯型(LG)、症例6がchildhood muscular dystrophy (CD)であった。既往歴では、症例4の小児喘息以外、特記すべきことはなかった。PM Dの発症年令は3~7歳で、歩行不能(障害段階5)となったのは10~17歳、気胸の発生は昭和T 52年が1例、以下53年3例、55年2例で、患者の年令は20~31歳、その時の障害段階は8段階法 で6~8であった。気胸の部位は左側3例、右側2例、両側1例(図1)。

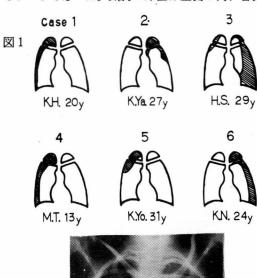


図 1 気胸を生じた例の胸部X線所見 (模式図)

症例4、右側に軽度の気胸を認 図 2 める(2a)。 症例3は両側性で左肺はほとん ど虚脱している(2b)。

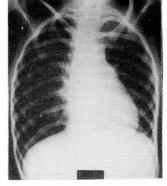
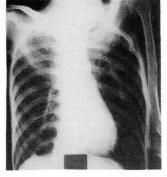
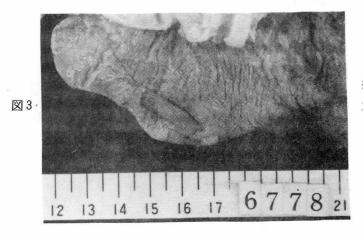


図 2 a





気胸の程度は軽重様々であるが(図2a、2b)、自覚症状は概して軽く、4例(症例1、4、5、6)は定期の胸部 X 線検査で発見された。他覚的にも呼吸不全、チアノーゼ、バイタルサインの異常などは認められなかった。胸部 X 線写真上、断層撮影も含め、ブラや活動性病変は見られず、さらに心電図の変化は、気胸をおこさなかった他の患者と比べ、特に変った所見を認められなかった。症例 2 は気胸を生じた 5 ケ月後に死亡したが、その剖検肺で右下葉底面と左上葉外側前面にそれぞれアズキ大のブラ、米粒大のブラ(図3)が存在していた。



症例2の剖検肺、米粒 大のブラを認める。 (矢印)

# 〔考 按〕

自然気胸の発生率は、Wynn-Williams によれば、英国の人口15万の都市で年間7人、米国では人口10万に対し特発性4.3人との報告がある。<sup>4)</sup> これらの頻度と比較すると、当院のPMD入院患者数が常時90名前後であるところに、最近4年間で6例の特発性自然気胸患者が発生したという事実は重大で、単なる偶然とは考え難い。そこで本症に発生した気胸の臨床上の問題点と気胸に罹患した患者の特徴を分析し、どのような関連があるのか考えてみたい。

PMD患者に発生した自然気胸の自覚症状は軽く、多くは偶然に発見されており、発症の時期を推測することは困難であった。この事実は、さらに多数の気胸患者が存在しても、それを発見できず放置する結果となり得ることを示している。自験例では重篤な経過をとった症例はないが、余後の悪い例の報告もあり<sup>5)</sup>、注意を要する。PMDの患者の多くは慢性の心肺機能不全の状態にあるため、発見が遅れ気胸が悪化したり、または合併症を生ずることによって代償不全に陥ると致死的となる可能性がある。さらに本症の患者は、高度の筋萎縮や骨格の変形があるために、一定の体位を長時間保つことが著しく苦痛で、また容易に褥瘡や喀痰の排出困難を生じ、運動させないことによる機能障害の進行が著しいなど、症状が軽い場合であってもその管理には慎重な対応が要求される。

次に気胸の発生した患者を調べてみると比較的共通した特徴があることに気付く。気胸の発症 した年令は20~30歳前後で、障害度の進行した時期に好発しており、Duchenne 型でも典型例で はなく、経過の遅い非定型例が多かった。これは患者の体型にも現われており、通常のDuche - nne 型患者がしばしば高度の側彎をはじめとする体幹の変形を伴うのに対し、気胸を発生した患者の胸郭は細長で扁平である以外、ほとんど変化がみられなかった。この臨床的特徴は青年男子に好発する特発性自然気胸患者の特徴と類似しており、興味深いものがある。現時点ではPMDと気胸の発生をどのように関係づけるべきか全く未解決であるが、特発性自然気胸の発生を考えるうえでも、またPMDの骨格筋以外の障害という点に検討を加えるためにも、示唆に富む問題であると思われる。

## (ま と め)

PMD患者に発生した特発性自然気胸の6例(1 剖検例を含む)について報告した。PMD患者に生じた気胸の臨床上の特殊性を明らかにし、また気胸に罹患した患者に一定の傾向のあることを指摘した。気胸の発生は、剖検肺でブラが認められており、その破裂に起因するものと思われた。PMDと気胸の関係については今後の検討が必要であろう。

## (域 文)

- 1) 三木勝治、谷淳吉他:進行性筋ジストロフィー症患者の心肺障害に関する調査研究、医療27 : 705、 1973.
- 2)松尾宗祐:DMP症呼吸不全の臨床的研究(第1報). 医療34:343 、1980.
- 3) Wynn-Williams, N: A ten years' study of spontaneous pneumothorax in a community. Thorax 12: 253, 1957.
- 4) Melton II, L. J., Hepper, N.G.G. et al.: Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted Country, Minnesota: 1950 to 1974. Am. Rev. Respir. Dis. 120: 1379, 1979.
- 5) 石原傳幸、井上満他:自然気胸を併発した筋ジストロフィー症の2例、第35回病院療養所総 合医学会講演抄録集、1980、p. 470.

# 進行性筋ジストロフィー症 耳小骨筋の検討

国立療養所原病院

和 田 正 士 升 田 慶 三

岸田昭憲

広大耳鼻科

原田康夫

#### (緒言)

中耳腔内に存在する耳小骨筋即ち鼓膜張筋及び鐙骨筋は人体最小の骨格筋である。

これらの筋は外眼筋と同様に、他の部位の性格が異っていると考えられる。

我々は進行性筋ジストロフィー症(以下DMPと略す)において、耳小骨筋が生理学的および 病理組織学的にどのような変化をうけるかについて関心をもった。

生理学的変化を推定する手段として、オージオメーターによる聴力検査およびインピーダンス 法による耳小骨筋反射の出現状態を検討した。

病理組織学的な変化は、DMP剖検例の側頭骨より耳小骨筋を採取し、光顕的に検索し、更に 走査電顕を用い観察した。

今回はこれらについて、これ迄得られた所見を総括的に報告する。

#### 〔実験方法〕

対象は国立療養所原病院入院中のDMP患者である。生理学的検査はDuchenne 型患者について行い、対照は当院職員及び入院中の、耳科的に異常のない一般慢性小児疾患患者とした。病理学的検索は、DMP剖検例中、Duchenne 型の8例、先天性福山型の3例につき行った。

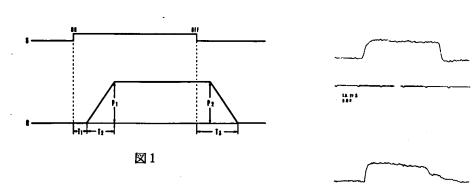
聴力検査はトリオオージオメーターAS19を用い、トリオ聴力検査モデルMS206防音室内で施行した。Duchenne型患者の多くは自力にて信号用押ボタンを押すのが困難であるため、介助者がボタンを握り、患者は指で介助者の手に触れ、同時に介助者がボタンを押して、聴覚の確認の信号を検査者に送ると云う方法をとった。対照例はすべて通常の方法により聴力検査を行った。全員気導及び骨導検査を施行した。

耳小骨筋反射はインピーダンス法により、Grason-Stadtler社製1720 B オトアドミタンスメーターを用い、刺戟音としては最高90dbのオージオメータによる純音を用いた。

はじめに片耳に刺戟音を与え、耳小骨筋反射の出現する最小の刺戟音で閾値を測定し、次にこれより10db 強い音でこの反射を起させ、紙送り式レコーダーに記録した。

描記した耳小骨筋反射のパターンは図1、2の如くで、刺鼓開始より反射の出現迄の潜時丁」、





反射出現より振幅が最高に達する迄の時間 $T_2$ 、刺戟の反復による反射パターンの変化、刺戟終了より耳小骨筋が完全にはじめの位置にもどる迄の時間 $T_3$ を測定した。

病理解剖学的検索はDMP剖検例を開頭、脳摘出後、頭蓋底錐体部に電気鋸を入れ、側頭骨錐体部を外耳、中耳腔を含めて摘出し、10%ホルマリンに固定し、鼓膜張筋および鐙骨筋を摘出し、光顕標本を作製、観察した。・

走査電顕の標本は固定した耳小骨筋をEvan ら9方法により塩酸およびコラーゲナーゼで処理し、エタノール脱水後乾燥し、試料を作製した。

# 〔成 績〕

Duchenne 型45名の聴力検査所見は表1の通りである。縦軸に聴力損失の程度、横軸に周波数

b H	125	250	0. 5k	ık	2k	4k	8k
- 5	5	11	13	12	20	13	20
0	6	12	17	14	11	16	11
+ 5	9	9	10	10	11	11	8
+10	4	5	1	5	ı	1	0
+15	10	6	4	3	2	3	2
+20	5	1		1		ı.	0
+25	6	1					2
+30							2

寿 2 D.M.P. 表表の年齢と助力

	例數	年 🕌	125Hz 150db以上
Control	12	15~25歳	0
D.M.P. 🙀 🛍	14	12歳以下	2
中等質	E 14	13~16歳	0
€ 5	E 14	16~24歳	9
左耳			
Control	12	15~25歳	1
D.M.P. 軽 🕏	£ 14	12歳以下	3
中等知	E 14	13~16歳	4
		16~24建	11

をとり、各周波数における最小可聴々力を示した者の人数を枡回内に記入した。

125Hz で 15db以上の聴力損失を示すものは、表 2 の如くで、Duchenne 型42例を年令により軽症、中等症、重症の 3 群に分け、対照の12例と比較したが、年令の上昇と共に、 125Hz の聴力損失者の出現が増加する。

Duchenne 型45名につき、耳小骨筋反射の測定の結果、 $1~\rm KHz$  90dbで 右目43名、左耳37名の高率に耳小骨筋反射の出現が見られたが、他の周波数ではその出現にかなりのばらつきが見られた。結果は表3の如く、軽症、中等症、重症の $3~\rm H$ の左右耳における潜時 $T_1$ 、反射開始後最高に達する迄の時間 $T_2$ 、刺戟終了後耳小骨筋がはじめの位置に復する迄の時間 $T_3$  の各群の平均値は、 $T_1$ 、 $T_2$  では各群間に著明な変化は見られないが、 $T_3$  では、重症群において、軽症

妻 3 D. M. P. 患者の耳小骨筋反射パターンの変化

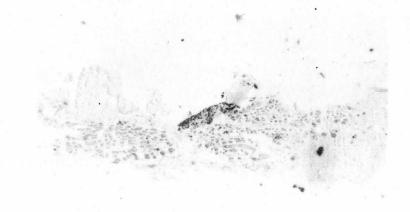
1 kHz		T <sub>1</sub> msec	T <sub>2</sub> msec	T <sub>1</sub> msec
Control	12	347.2	384. 4	496. 4
D.M.P. 軽症	14	387.2	378.8	594.0
中等症	14	322.0	388.8	601.2
重症	15	357.6	394.8	988.8

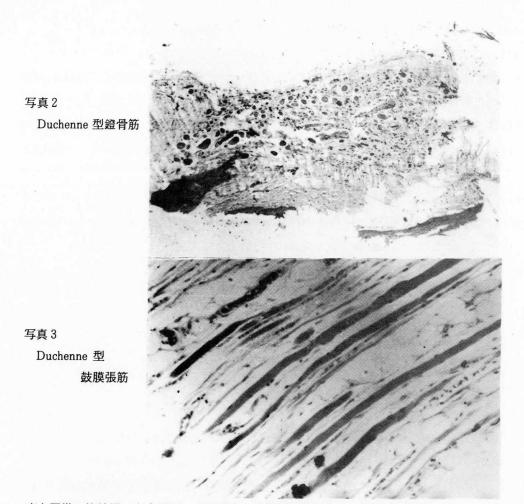
左耳					
1 kHz		T <sub>1</sub> msec	T <sub>2</sub> msec	T <sub>3</sub> msec	
Control	10	354. 4	388. 4	470.0	
D.M.P. 軽 症	13	354. 4	347.2	530. 0	
中等症	13	322.0	396.8	587.6	
重症	11	357.6	346.4	1141.2	
	1 kHz Control D.M.P. 軽 症 中等症	1 kHz Control 10 D.M.P. 軽 症 13 中等症 13	1 kHz     T₁ msec       Control     10     354.4       D.M.P. 軽症     13     354.4       中等症     13     322.0	1 kHz     T₁ msec     T₂ msec       Control     10     354.4     388.4       D.M.P. 軽能     13     354.4     347.2       中等能     13     322.0     396.8	

群より時間の延長が明らかに認められる。中等症群は両者の中間の値を示した。

病理組織学的検査では、検索し得たDuchenne 型8例、先天性福山型3例を通覧すると、写真 1、2、3の如く、Duchenne 型においては鼓膜張筋、鐙骨筋共に、他の部位の骨格筋の初期病

写真1 正常鐙骨筋





変と同様、筋線維の大小不同、変性消失、筋鞘核の増加と中心移動、結合織および脂肪織の増加を認めるも、その程度は全般的に軽く、又各症例間にも差が見られ、筋線維も殆んど正常に近い所見を示す軽症のものから、筋線維の大半が変性、消失したもの迄ある。鐙骨筋では筋線維の数および大きさも、鼓膜張筋に比し小さいが、病理組織学的所見では、病変の程度は大体平行している。福山型においても、Duchenne型と同様の変化は認められるも、死亡年令、性等の関係で、病変の程度には、ばらつきが見られる。

耳小骨筋の走査電顕による所見は、写真 4 、5 、6 の如く、筋線維の大きさは10  $\mu$  前後、一部 のものは横紋が見られ、運動終板もブドウ房状の小終末の如く見られる。

写直7、8はモルモットの耳小骨筋を凍結の上、筋線維の割断したものであるが、筋原線維、横管などが見られる。他の筋線維に比しミトコンドリアが少いようである。

写真 4 Duchenne 型鼓膜張筋×750

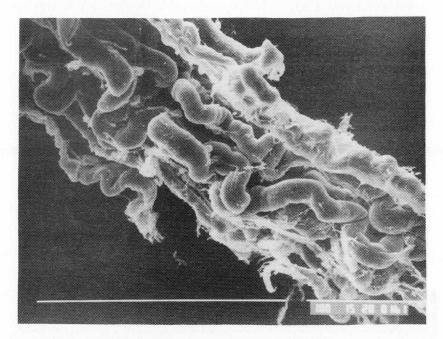


写真 5 Duchenne 型鼓膜張筋× 3,000

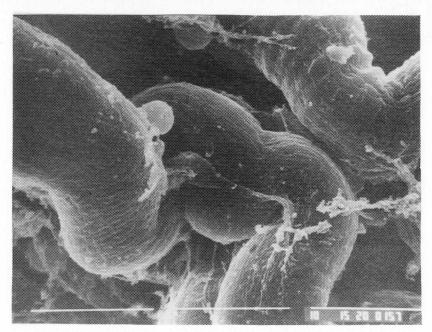


写真 6 Duchenne 鼓膜張筋×10,000

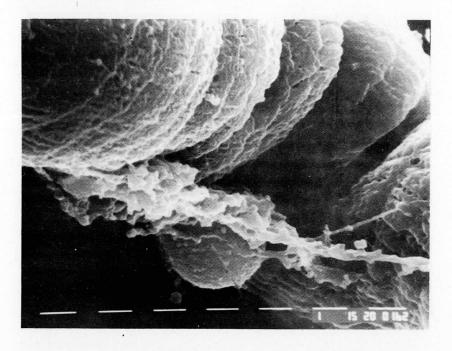


写真7 モルモット鼓膜張筋× 5,000

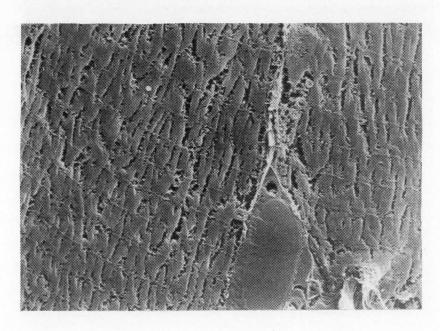
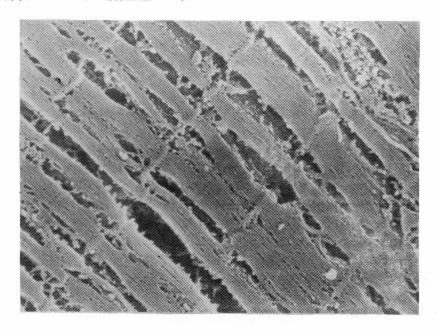


写真8 モルモット鼓膜張筋×20,000



#### 〔考按とまとめ〕

耳小骨筋の機能については、Intensity control theory、Frequency selection theory、Labrinthine pressure theory、Fixation theory 等があるが、現在ではprotection theory をも含めたIntensity control theory が一般的に支持されている。

中耳の伝音機構の中で、耳小骨筋のみが選択的に侵されていると考えられるDMP患者において、これより生ずる中耳機能の変化を調べることにより、耳小骨筋の存在意義を更に追求できる可能性がある。

我々のDuchenne 型患者の聴力検査および耳小骨筋反射での検索は、明らかな機能の低下を認めた。一方病理組織学的に見た耳小骨筋の病変は軽く、筋肉のdystrophicな病変の初期像とも考えられる。

以上より、今後の追求の方向は、11 耳小骨筋の機能低下の程度が、全身病状の進展と共に、これと平行して他覚的にとらえ得ないか。21 耳小骨筋々線維の病変を詳細に観察することにより、筋線維のdystrophic病変の初期の変化を明らかに出来ないか。31 耳小骨筋の中、鼓膜張筋、鐙骨筋のそれぞれが担う生理的役割について明らかに出来ないか等につき検索を続けたい。

#### 〔汝 献〕

1) Metz, O.: Studies on the contraction of the Tympanic as indicated by changes

in the impedance of the ear, Acta Oto-laryngol., 39: 397 - 405, 1951

- 2) 中田将風:音響性耳小骨筋反射に関する研究,日耳鼻.,71: 34-47、1951.
- 3) 升田慶三他:進行性筋ジストロフィー症と耳小骨筋反射, 82: 57 62、1979.

# 筋ジストロフィー症におけるpurine nucleotide cycle と解糖系との相互調節機構に関する研究

# 愛媛大学医学部

野島元雄 長尾秀夫貴田嘉一 松田 博

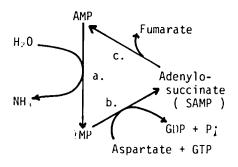
著者らは、昨年、正常ラットの骨格筋におけるpurine nucleotide cycle のoscillation について報告した。

purine nucleotide cycle は図1の如くAMPからIMP、さらにAdeny losuccinate を経てAMPにかえる反応系である。このAMPからIMPへの反応を触媒するのがAMP deaminase である。生体内分布において、骨格筋に特異的な酵素であるAMP deaminase は進行性筋ジストロフィー症患者、ジストロフィーチキン、ジストロフィーマウスの骨格筋で活性低下が認められたと報告されている。

Purine nucleotide cycle

# 図 1

Reaction : Aspartate + GTP + H₂O → Fumarate + GDP + P; + NH₃



- a. Adenylate deaminase
- b. Adenylosuccinate synthetase
- c. Adenylosuccinase

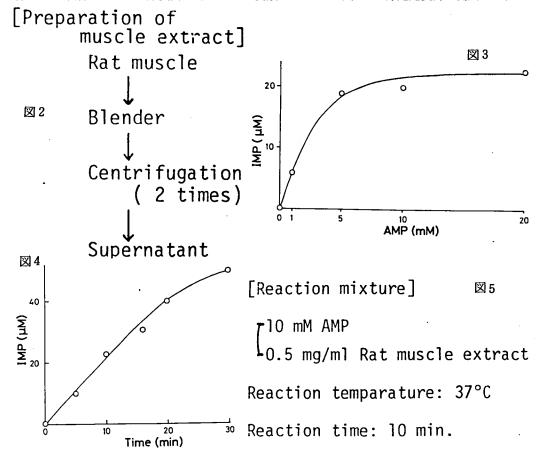
今回、著者らは除神経ラットにおける筋のAMP deaminase 活性と筋ジストロフィー症のそれとを比較検討する目的で、除神経ラットの骨格筋についてAMP deaminase 活性を測定し、若干の知見を得たので報告した。

#### 〔方 法〕

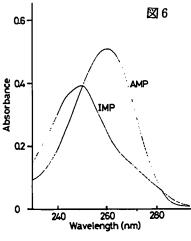
28週令の雌HLAウイスターラットを用い、エーテル麻酔下で一側の坐骨神経経を1 cm切除した。1 カ月後に腓腹筋を含む下腿筋を採取し、5 倍量のリン酸緩衡液を加えてblend し、homogenate を作成した。それを80,000 9 で遠沈し、上清部分をとりだしmuscle extract として使用した。(図 2)

反応液のmuscle extract の蛋白質濃度は  $0.5 \, \text{m} / \, \text{m}$ にし、AMP濃度を  $0 \, \text{から} 20 \, \text{m}$ Mまで変えると  $5 \, \text{m}$ MでほぼVmaxになっている。(図 3)反応液のmuscle extract は同じく、AMP濃度を  $10 \, \text{m}$ Mとすると、反応時間が約20分まで反応は直線的に進む。(図 4)

以上の結果より、図5の反応条件を設定した。即ち、muscle extract の蛋白質濃度は0.5 mg/ml、AMP濃度は10mM、反応時間は10分とした。反応温度は37 に保持した。反応前後の検体は過塩素酸に注入して除蛋白を行こない、炭酸カリウムで中和して分光光度計で測定した。



35 μMのAMP、IMPを230 n meter から290 n meter までの波長についてscan (図6) AMPとIMPの差が顕著である 262.5 n meter と両者が交叉している 282 n meter に ついて1mMの減弱係数を計算した。表1で波長が262.5n meteにおいて、AMPとIMPの差 が8.4 であることから下段の計算式が成立する。即ち、反応前後における 262.5 n meter の波長 での吸光度の差を測定し、8.4で割ると反応したAMP量が算出できる。それによりAMP deaminase 活性をあらわす。



[Spectrophotometric measurements of AMP, IMP consentrations |

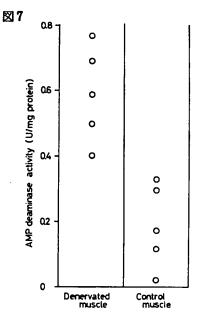
Millimolar extinction coefficients:

Substance	C 2 8 2	£262.5
AMP	1.7	14.3
IMP	1.7	5.9
AMP - IMP	0	8.4

[Calculation of AMP]  $\Delta AMP = \Delta A_{262.5} / 8.4$ 表1

[結 里)

deaminase 活性は正常ラットの腓腹筋では 0.20±0.10 U/mg protein であり、除神経 ラットでは 0.59±0.15 U/mg protein であった。除神経筋においては正常筋の約 3 倍の活性をも



ち、P < 0.005 で明らかな有意差があった。(図7) 下腿筋総重量は除神経筋で 1.50±0.23 %、正常筋で

3.88±0.18 9であった。また、筋肉重量あたり抽出され る蛋白質量は除神経筋と正常筋の間に有意な差はなかっ た。蛋白重量相当のAMP deaminase 活性は除神経筋で 0.59±0.15U/mg protein、正常筋で 0.20±0.10 U/mg protein であった。従って下腿筋におけるAMP deaminase の総活性は除神経筋で180±68 U、正常筋で

158±86Uとなり有意差なかった。(表 2) 表 2

muscle	muscle weight	AMP deaminas	e activity
	(g)	U/mg protein	total U/muscle
denervated muscle	1.50 ±0.23	0.59 ±0.15	180 ±68
control muscle	3.88 ±0.18	0.20 ±0.10	158 ±86

#### 〔考 按〕

AMP deaminase は筋ジストロフィー症患者の骨格筋において、杉田によれば 1/2 ~ 3に減少し、この酵素と筋ジストロフィー症との関連が問題になっている。しかも筋ジストロフィー症患者の血中にはこの酵素の上昇がみられないことも CPK などと異なり興味深いことである。

筋ジストロフィー症の実験モデルであるジストロフィーマウスではPennington によればAMP deaminase の活性は $1/2\sim4$  に減少しており、またジストロフィーチキンでもClark らによれば1/2 に減少していると報告されている。このように筋ジストロフィー症の骨格筋ではAMP deaminase 活性が低下し、除神経筋ではAMP deaminase活性が上昇し、下腿筋の総活性には変化がなかった。従って、このAMP deaminase 活性の低下が筋ジストロフィー症に特異的なものである可能性があり、病因論的にも非常に興味深いところである。

今後、AMP deaminase 活性についてジストロフィーチキンの比較をおこない、さらに両者における purine nucleotide cycle のoscillation の変化、解糖系の oscillation への影響について研究をすすめてゆきたい。

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症血清 Aberrant Adenylate Kinase Isozyme について

#### 爱媛大学医学部

 野島元雄
 奥田拓道

 澄田道博
 渡辺

 濱田
 稔岡

 敬三

#### (研究目的)

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(DMD)の成因究明を目的に、生細胞のエネルギー転換やアデニンヌクレオチドプールの平衡(  $MgATP^{2-}$  +  $AMP^{2-}$   $v_r^{t}$   $MgADP^{1-}$ 

- + ADP<sup>3-</sup> ) に最も密接な関係を有するadenylate kinase を指標としてその病態時における酵素化学的動態を明らかにすることにより、とどまることなく萎縮変性の一途を辿る骨格筋線維細胞のエネルギー産生糸の異常を解明したい。また、それによって直接成因にかかわる治療や予防のための手がかりを得ようとするものである。これまでにDMD患児ならびに患者血清中creatine kinase 同様に、(1)血清adenylate kinase 総活性の増大が認められ、しかも
- creatine kinase 同様に、(1)血清adenylate kinase 総活性の増大が認められ、しかも、(2)Agarose gel電気泳動上、正常血清adenylate kinase isozyme の他に明らかな"aber-rant enzyme"の存在が確認された。さらに、(3)このaberrant enzyme は電気泳動による電気的移動度では正常肝酵素のそれに一致し、(4)肝酵素に特異的な阻害剤ジアデシンペンタホスへート、PEP;ホスホエノールピルビン酸)による inhibition patternや、DTNB、PCMBなどthiol 基阻害剤に対して比較的insensitive であること、さらに熱安定性が高いことで酵素化学的特性の類似性がみられることなどを見出し報告した。従って、このDMD血清中に存在するadenylate kinase aberrant enzymeの由来、肝酵素との異同、さらには、この現象を胎児型から成人型への"switch off"機構の異常にもとずくmutational eventとすると、胎児酵素との異同なぞを明確にすることひいては本症成因の究明に何らかの手がかりを与えるものと思われる。そこで、今回は、正常ヒト肝酵素の分離精製ならびに諸性質を明らかにし、精製肝酵素に対して得られた抗肝酵素抗体と抗原であるadenylate kinase との相互作用について検索を試み、いくつかの知見を得たので報告する。

#### (方 法)

- 1. 酵素活性測定法ならびに動力学解析はHamada、Kuby の方法 1)2) に従って行った。
- 2. Agarose gel 電気泳動はHamada らの報告<sup>3)</sup> と同じ条件で行った。Subunit 検出は Weber, Osborn の方法に依った。
- 3. 肝酵素の分離精製法 4) : 当大学病院における病理解剖時に寄贈をうけた凍結ヒト正常肝組織 (5 kg) より出発し、10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> の30%磨砕液のpH 4.6 上清を得て、Zn分画、酸処理、Sephacryl S-300 カラムクロマト、phosphocellulose カラムクロマト、最後にAgarose He-xane ATPアフィニティカラムクロマト操作を経て精製した。
- 4. 沈降定数、分子量測定:日立分析用超遠心機(Model 282) において、RA 60HC ローター、ダブル吸収セルを用いて 60,000rpm、25℃で吸収走査法で行い、沈降平衡法による分子量測定はRA 72T ローター、ダブル吸収セルを用い 12,000rpm、12℃で吸収走査法で行った。
- 5. アミノ酸分析:酵素タンパク質酸水解物のアミノ酸分析は島津全アミノ酸分析システム (Isco 9/S 2504、4 m ∮× 25cm) を用い、55°C、step gradient 溶出によりo-phthalaldehyde ポストラベル法で定量を行った。
- 6. 肝酵素特異抗体の調製:精製肝酵素およびBoehringer Manheim社結晶性ブタ骨格筋酵素それぞれ8gを同容量のFreund's complete adjuvant で乳化後、家兎のfootpad その他の部位に

部位に皮内注射し、1ヶ月後、inhibition assay 5) による活性が最高になった時点で心穿刺による採血を行い、その血清の硫安 0.65飽和画分を免疫グロブリン画分として用いた。

#### 〔結果および考察〕

表 1

1. ヒト凍結正常肝組織より上記各種の精製段階を経て初めてadenylate kinase を 1,360 倍にまで純化することに成功し、比活性で 280 umoles ATPFormed /min / mgが得られた。表 1 に初回の精製過程を示しているが、 2 回目からは30%以上の好収率で精製できるところまで方法を確率した。

Purification of Normal Human Liver Adenylate Kinase

Fraction No.	Vol ( ml)	Total Protein (mg)	Activity (Units)*		Purification	Recovery of Activity (%)
I. pH4.6 Supernatant from Homogenate in 10mM Na-HPO <sub>4</sub>	4,500	29,370	6050.2	0.206	(1)	(100)
II. Zn Fractionation	590	2,668	877.7	0.329	1.59	14.5
III. Acid Denaturation of Innert Protein Followed by Precipitation with 90% Saturated Am <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> and Dialysis	19.0	874.0	550.6	0.630	3.06	9.1
IV. Sephacryl S-300 Gel Filtration	34.2	235.6	391.5	1.66	8.06	6.5
V. Phosphocellulose Chromatography Followed by Precipitation with Saturated Am <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1.6	12.9	347.4	26.93	130.7	5.7
VI. Agarose-Heiane ATP Affinity Chromatography Followed by Precipitation with Saturated Am <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1.5	1.2	336.3	280.19	1,360.1	5.6

<sup>(\*</sup> One Unit = 1 µmole/min by spectrophotometric (coupled-enzyme) procedure.)

図1

(図1)。

そのsubunit 分子量は 26,500 であった

Bovine Serum Albumin

7-Globulin (H)

Gvalbumin

Chymotrypsinogen

Apoferritin

Cytochromec

1

0.2

0.4

0.6

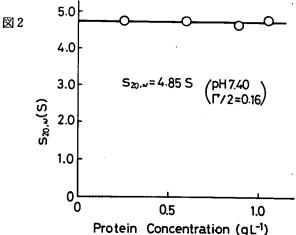
0.8

1.0

Relative Mobility

3. 超遠心分析結果からも単一のピークが確認され、沈降定数4.9 S と算出され濃度依存性は低

い。



図には示さないが、沈降平衡法による分子量測定では 52,800 dalton が算出されたことによって、さきのsubunit 組成の結果と考察すると、本酵素はnative な場合において分子量 26,500 の同一のsubunit 2 個の分子集合で形成されたdimer 酵素である可能性が示唆されたものと考えられる。しかし尿素、塩酸グアニジン共存下における沈降平衡法において分子量 26,500 のmonomer から 79,000のtrimer、106,000のtetramer 成分も観察されるなど容易に凝集を起すためさらに検討を重さねている。

4. 基質ならびに基質アナログとの反応性:表2に示すように本酵素はATP-AMP或いは2

表 2 Reactivity for Substrate and its Analogs

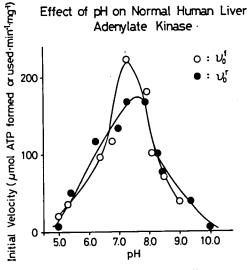
Substrate Pair -	Relative	Activity
Substrate Pair -	Liver A Kase	Muscle A Kase
[v <sub>0</sub> ']		
ATP : AMP	100	100
UTP : AMP	0	
CTP : AMP	0	
GTP : AMP	0	
ITP : AMP	0	
Ado-5'(3-thioPPP): AMP	70	97
ATP-3'PP : AMP	0	0
ATP : Ado-5 (thio P)	95	56
ATP : AMP-3PP	86	57
Ado-5'(3thioPPP): Ado-5'(thi	oP) 0	0
[ኒኒ]		
ADP	100	100
Ado-5'(2thioPP)	0	0
ADP-3'PP	0	0

Liver Enzyme  $\begin{cases} \text{Km for MgATP}^{2-} &= 1.20 \times 10^{-5} \text{M } (V_{\text{max}}^{1} = 1.0 \times 10^{3} \\ \text{Km for AMP}^{2-} &= 5.60 \times 10^{-5} \text{M} & \mu \text{mol·min}^{1} \text{mg}^{4}) \\ \text{Km for MgATP}^{2-} \text{S} &= 5.71 \times 10^{-5} \text{M } (V_{\text{max}}^{1} = 7.2 \times 10^{2} \dots) \\ \text{Km for AMP}^{2-} \text{S} &= 1.86 \times 10^{-4} \text{M } (V_{\text{max}}^{1} = 4.1 \times 10^{2} \dots) \end{cases}$ 

ADP基質pairに特異性が高く、他のトリヌクレオチドーAMPにおけるリン酸移を触媒しないところから、本質的にNodaらが報告したウシ肝ミトコンドリアGTPーAMPtransphosphorylaseとは異なるものと考えられる。しかし、ATP、S(Ado-5'〔3-thio P〕はATPに比較してかなりよいリン酸donerであり、DMD血清中の部分精製aberrantenzymeもATPSをリン酸donorとして利用することから肝型酵素の存在が強く示唆される。また、Ado-5′〔thio P〕、AMP-3 PなどのAMPアナログもリン酸のacceptorとして基質となることが判明した。さらにADPのアナログは全く基質とはならなかった。同時に部分精製ヒト骨格筋酵素による反応性とも対比したが、基質アナログとの反応性において肝酵素のそれと若干異なっていた。肝酵素の基質、基質アナログとの親和性、最大反応速度はさきにHamadaら¹)が報告した仔ウシ肝酵素のそれに類似していることが判明した。

5. 至適pH:精製肝酵素の至適pH を調べたところ、図 3 にみられるように、正反応(V of )で pH 7.4、逆反応(V o  $^{\Gamma}$ )のそれでpH 8.1 であることがわかった。

図3



6. アミノ酸分析: 5.9 N塩酸水解物のアミノ酸分析ならびに分光光学的なTyr、Try の定量、half - cystine のcysteic acid またはDTNB、ジチオジピリジンによる測定結果を表 3 にまとめた。Markland ら<sup>6)</sup>がすでに報告しているウシ肝酵素のそれと対比するとかなり異なるが、Try が含まれない家兎骨格筋酵素とも異り、Try は 1 subunit 当り 2 mol 検出された。また、4 mol のHis、4 mol のTry、4 mol のhalf - cystine が存在するところはウシ肝酵素のそれ

表 3

Amino Acid Composition of Human Liver
Mitochondrial Adenylate Kinase

	Nearest Integral Number of Residue				
Amino Acid	Human (per 26.500g) protein	Bovine <sup>®</sup> (per 21,500g) protein			
Aspartic Acid	18	18			
Threonine	12	9			
Serine	20	11			
Glutamic Acid	22	20			
Proline	13	13			
Glycine	23	15			
Alanine	22	17			
Valine	15	13			
Methionine	5	5			
I sol eucine	6	9			
Leucine	15	20			
Tyrosine	4 <sup>a)</sup>	5			
Phenylalanine	4	7			
Half-Cystine	4 b)	4			
Lysine	12	15			
Histidine	4 .	4			
Arginine	12	10			
Tryptophan	2 <sup>a)</sup>	2			
Total	215	197			
(Integral Number o Residues) x(Subuni Molecular Weight)	f t 26,349	21,744			

a) Calculated by the spectral method of Goodwin and Morton.

Based of the determination of cysteic acid.
 Markland,F.S. & Wadkins,C.L., J.Biot. Chem., 241, pp. 4124-4153 (1966)

に同じ組成であった。特にthiol 基に関しては本酵 1 subunit 当り 4 mol 検出され、しかもさき に報告したように $^{70}$ 、DTNB、pCMB、AgNo<sub>3</sub> に対して本酵素がinsensitive であるところから、ヒト肝酵素には 1 subunit 当り 2 mol のdisulfide が存在するものと考えられる。アミノ酸分析より算出された偏比容は 0.73 ML/gであった。

7. 動力学解析:すでに報告した家兎骨格筋、仔ウシ骨格筋、肝酵素のそれと同一条件で比較するためにHamadaら の方法で解析を行ったところ、正逆両反応においてMg chelated nucleotide とunchelated nucleotideの2基質に対する無順序型反応機序によることが判明した。

(Scheme 1) それらの実験から得られたkinetic parameters を表-4に示したが、仔ゥシ肝酵素のそれ<sup>1)</sup>によくによく類似していることが判明した。とくにVmax ≫ Vmax となっている Postulated Kinetic Mechanism of ATP-AMP Transphosphorylase

$$K_{1} = \frac{K_{1}}{MA} \times \frac{K_{3}}{MA} \times \frac{K_{9}}{V_{max}/Et} \times \frac{E\cdot MC \cdot D}{K_{7}} \times \frac{K_{7}}{MC} \times \frac{K_{7}}{E\cdot B \cdot MA} \times \frac{V_{max}/Et}{V_{max}/Et} \times \frac{E\cdot MC \cdot D}{K_{8}} \times \frac{K_{7}}{E\cdot B \cdot MC} \times \frac{K_{8}}{K_{9}} \times \frac{E\cdot MC \cdot D}{K_{8}} \times \frac{K_{1}}{K_{1}} \times \frac{K_{2}}{K_{1}} \times \frac{K_{1}}{K_{1}} \times \frac{K_{2}}{K_{1}} \times \frac{K_{1}}{K_{1}} \times \frac{K_{2}}{K_{2}} \times \frac{K_{1}}{K_{1}} \times \frac{K_{2}}{K_{2}} \times \frac{K_{2}}{K_{$$

Values for Derived Kinetic Parameters at pH7.4, 30°C and 0.16 (1"/2) for ATP-AMP Transphosphorylase from Human Liver

表 4

Defined kinetic parameters	Defined equilibrium	Defined intrinsic dissociation constant	Value (M)
K <sub>1</sub>	E · MA == E + MA	( K <sub>MQATP</sub> 2-)*	1.1 <sub>9</sub> x 10 <sup>-5</sup>
K <sub>2</sub>	E·B <del>===</del> E+B	( KATP2-)	5.60 × 10 <sup>-5</sup>
K <sub>3</sub>	E-MA-B === E-MA +	B (KAMP2-)	2.35 × 10 <sup>-4</sup>
K <sub>4</sub>	E-MA-B = E-B+1	MA (KMQATP2-)*	5.0 <sub>0</sub> × 10 <sup>-4</sup>
K <sub>6</sub>	E · C ← E + C	( K <sub>ADP</sub> 3-)	1.6a × 10 <sup>-5</sup>
K,	E·MC == E + MC	(R <sub>MgADP</sub> 1-)	5.2 <sub>5</sub> × 10 <sup>-5</sup>
K <sub>8</sub>	E-MC-C E-C+1		3.1 <sub>8</sub> × 10 <sup>-5</sup>
Κg	E-MC-C E-MC +		1.0 <sub>2</sub> × 10 <sup>-5</sup>
V <sup>forward</sup> /Et	E·MA·B ⇌ E·MC·C		1.04(±0.04) x10 <sup>3</sup> µmol · min <sup>-1</sup> ·mg <sup>-1</sup> ;1.3 <sub>6</sub> x10 <sup>4</sup> mol min <sup>-1</sup> (mol protein) <sup>-1</sup> 2.3 <sub>0</sub> x10 <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>
V <sub>mex</sub> / Et	E·MC·C		6.3y(±0.03) x10 <sup>2</sup> µmol· min <sup>-1</sup> · mg <sup>-1</sup> i 8.4sx10 <sup>3</sup> mol min <sup>-1</sup> (mol protein) 4.2 <sub>3</sub> x10 <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>

 $_{s}$  Ks: Dissociation constant of the particular substrate from the binary complex Ks: Dissociation constant of the particular substrate from the ternary complex

事実はmitochondria 二重膜構造のinterspace に局在する本酵素が予じめADP生成に利する構造を保持し、ATPの除去とADP生成による酸化的リン酸化への基質供給などでmitochondria における生理的役割を有している可能性が考えられる。

8. 特異抗体と抗原の相互作用:図4に示したように抗肝酵素抗体は肝酵素を特異的に失活させるが、DMD血清ならびにDMD赤血球酵素は全く影響されず、一方、抗ブタ骨格筋酵素は肝酵素とは交又しないが、正常ならびにDMDの血清、赤血球酵素と交又するところから、DMD血清酵素の殆んどが抗原性の点では骨格筋型ないし骨格筋由来であることが推察される。これらの阻害実験は免疫電気泳動法においても同様の結果が確認された。最後に表5にまとめたように、事実、DMD患者の赤血球および血清酵素に対する抗骨格筋酵素抗体によるinhibitionの度合か

## Titration of Adenylate Kinase with Antibody

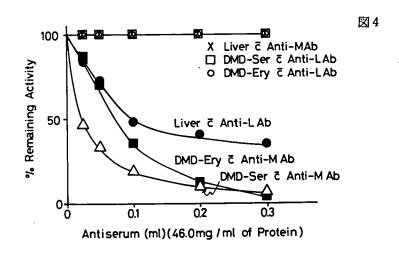


表 5 Anti-Enzyme Assays of Dystrophic Serum and Erythrocyte Adenylate Kinase

Ad	Adenylate Kinase in Red Cell		Ader	nylate Kinase	in Serum
Patient	AK(U/mg Hb)	% Inhibition by Anti-muscle-type AK	AK(U/ml serum)	protein (U/mg)	% Inhibition by Anti-muscle-type AK
E.S.	0.171	98.5 %	0.062	1.1 x10 <sup>-3</sup>	95.1%
R.N.	0.193	96.0	0.169	2.2 x 10 <sup>-3</sup>	96.9
w.s.	0.133	98.5	0.078	1.1 x 10 <sup>-3</sup>	96.1
E.C.	not det'd.	not det'd.	0.115	2.3 x 10 <sup>-3</sup>	97.7
G.R.	0.170	94.0	0.122	1.8 × 10 <sup>-3</sup>	96.7
B.C.	not det'd	not det'd.	0.051	7.9 x 10 <sup>-4</sup>	95.0
C.C.	0.190	98.4	not det'd.	not det'd.	not det'd.
Control	s:				
musc	U of le-type in test	100.0			
	) U of -type in test	0.0			

らみてもわかるように97-99%は抗骨格筋酵素抗体で阻害されるため、DMD血清中に電気泳動的に30-40%の存在が認められるaberrant enzyme の殆んどが抗原性の上からは骨格筋由来と考えることができる。

これらの事実から、DMD血清中に出現するadenylate kinase のaberrant enzyme は電気的 荷電、酵素化学的特性は肝型であるが、免疫化学的には骨格筋由来ということになりDMD血清 中の本酵素aberrant formと骨格筋組織さらに胎児骨格筋酵素との異同をさらに詳細に究明する必要がある。

#### (ま と め)

- 1. ヒト肝adenylate kinaseを純化し、比活性で 280 units /min/kg の単一な酵素標品を得た。
- 2. 精製肝酵素の分子量は 52,800、そのsubunit 分子量は 26,500、 沈降定数は 4.9 S で、同種のsubunit 2 個の分子集合よりなるdimer 酵素であることが示唆された。
- 3. 基質との反応性は極めて特異性が高く、基質アナログのうちATP SがATPとほぼ equivalent なリン酸donor であり、AMPアナログのうちAdo-5' (thiop ) AMP-3'pp も よいリン酸受容の基質とした。また、binary complex としての基質との dissociation constant は  $\overline{K}_{MgATP}^{2-}=1.19\times10^{-5}_{M}$  、  $\overline{K}_{MgADP}^{1-}=5.25\times10^{-5}_{M}$  、  $\overline{K}_{ADP}^{3-}=1.68\times10^{-5}_{M}$  、 さらに  $V_{max}^{forward}=1.04\times10^{3}_{\mu mole}$  min  $V_{max}^{reverse}=6.37\times10^{2}_{M}$  ル かのしき min  $V_{max}^{reverse}=6.37\times10^{2}_{M}$  ル であった。
- 4. 至適pH は正反応においてpH 7.4 また逆反応においてpH 8.1 であった。
- 5. アミノ酸組成は 1 subunit 当り総残基数 215、 His 、 Try 残基は 4 mole 、 Try は 2 mole で、 2 mole の disulfide 基を含み、遊離のthiol 基は検出されなかった。本成績をもとに算出した偏比容は 0.73ML/9であった。
- 6. 本酵素反応はMg chelated nucleotide とunchelated nucleotide の2基質に対する無順序型の反応機作に依った。
- 7. 抗酵素特異抗体と酵素の相互作用の検索により、DMD血清ならびに赤血球adenylate kinase は抗肝酵素抗体でなく、抗骨格筋酵素抗体によってのみ失活されることがわかった。
- 1) Hamada, M. & Kuby, S.A., Arch. Biochem. Biophys., 190(2), 772-792 (1978)
- 2) Hamada, M. et al., Arch. Biochem. Biophys., 195(1), 155-177 (1979)
- 3) Hamada, M. et al., Arch. Bioehem. Biophys., in press (1980)
- 4) Hamada, M. et al., J. Biol. Chem., in submitting (1981)
- 5) Kuby, S.A. et al., Arch. Biochem. Biophys., 187(1),34-52(1978)

#### 筋ジストロフィー症におけるシアン代謝

鹿児島大学第三内科 井 形 昭 弘 国立水俣病研究センター 吉 田 義 弘 国療南九州病院 中 島 洋 明

#### (目 的)

筋萎縮性側索硬化症(ALS)における血中、尿中、唾液中のシアンの高値が最近指摘されている。<sup>(1)</sup> これが、ALSの成因と直接関係があるのか、又は、筋肉の萎縮による二次的なものかを検討するため、われわれは、Duchenne Dystrophy(DD)及びKugelberg - Welander 病、ALSの血中全シアンを測定した。

#### 〔対象および方法〕

#### (結果)

まず、蒸留時間を設定するため、正常者血液で時間をおって測定してみた。沸騰した時点を 0 分とし、 5 分、10分、15分、20分、25分と時間を設定し、 0.1 N NaOH に吸収されているシアンを測定したところ、10分以後は一定値に達することが判明したので、蒸留時間として、沸騰後 15分と設定した。 (表 2) 又、同じ血液につき 4 回測定を行いい再現性をみたが一定値が得られ、再現性があることが判明した。 (表 3) 正常対照群として、非喫煙者 6 名と喫煙者 2 名を測定すると、非喫煙者は、39±20ng/ml (平均±標準偏差)を示し、喫煙者は、量や、喫煙する時間と採血する時間との関係によって異るが、全般に高値を示した。 Duchenne Dystrophyでは、年令の関係もあり、喫煙者はいないが、メチル B12投薬群と非投薬群とに分けると、非投薬群19名は、

表 1		RELATIONSHIP E	ETWEEN AMOUNT OF CIT	-
Procedure of Method		DISTRATIO	N TIME	— <u> </u>
BLOOD	5.0 ML	min.	NG/ML	
SODIUM ULTRAPOLY	_	0 .	2.6	
		5	2 2	
ACID	5.0 g	1 0	4 8	
WATER	6 0 ML	15	4 6	
As <sub>2</sub> 0 <sub>3</sub> 10 <sub>6</sub> /10 %	NAOH 100ML	2 0	4 9	
- •	2.0 ML	2 5	4 9	表 3
PARAFFIN LIQUID	1 0 ML	( Human Blood ;	REPRODUCIBILITY	OF METHOD OF CN
Distration			DETERMINAT	ION
100°C 15 m	IN.		D	<del></del>
ABSORPTION			BLOOD	NG/ML
0.1N N <sub>A</sub> (	OH 5.0 ML		1	5 0
COLORIMETRY			2	5 2
PYRIDINE-PIL	AZOLONE METHOD		3	50.

 $44\pm17$ ng/ml、 投薬群 6 名は $39\pm10$ ng/ml で共に差がなく、非喫煙正常者群との間に有意の差がなかった。ちなみに、Kugelberg - Welander病では、すべてが非喫煙者であるが、メチルB $_{12}$ 非投薬群 6 名で、 $28\pm13$ ng/mlで、正常対照群と差がなかった。また、無投薬の筋萎縮性側索硬化症は、症例が少いが、非喫煙群 2 名では正常範囲を示し、喫煙群 2 名では、非常な高値を示す者が存在した。(図 1)

5 3

#### AMOUNT OF CYANID

	<del></del> -	10 20 30 40 50 60 70 80 90 1	00 NG/ML
NO CIGARET		• • • • •	3 9 ± 2 (
CONTRO	CIGARET	•	•
	NO DRUG		4 4 ± 1 7
D.D.	METHYCOBAL	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	3 9 ± 1 0
K.W.	NO DRUG	• • • • •	2 8 ± 1 3
N.R.	METHYCOBAL	•	
A.L.S.	NO CIGARET	•	
M.L.S.	CIGARET	•	•

図1

#### 〔考 察〕

DDにおいて、血中全シアンを測定したところ、正常者との間に差を認めなかった。今回報告したこれらの成績は、全シアン測定は、蒸留法により行ったものであるが、(213)われわれが測定した全シアンとは、pH 2以下にリン酸を用いて低下させ、100 でで蒸留して遊離したシアンをさすものであり、稲田らのConway 血を使用して測定するシアン(遊離シアンと呼ぶ)とは若干異るものである。遊離シアンは、シアン中毒の際上昇した時は速かに血中から消失し、(4)ミトコンドリアのRhodaneseでチオシアンに代謝されるか、ヘモグロビンの鉄と結合する(5)ので、われわれは、遊離シアンよりも血中金属と結合しているシアンを含めた全シアンを測定する方が、シアンの代謝をみる上で、より良い指標となると考えて 今回測定を行った結果、DD、KWにおいては、血中全シアンは正常対照群と差がなく、正常範囲を示していた。筋萎縮の高度のこれらの患者群で正常であった事は筋萎縮そのものと血中シアンは無関係であるということを示している。一方、無投薬のALSでは、稲田らの云う如き血中全シアンの高値は得られなかった。ただ、症例も少いので結論的な事は断定出来ず、今後、測定方法の問題を含めて更に検討が必要とされよう。

#### (ま と め)

Duchenne Dystrophy25名、Kugelberg-Welander病7名の血中全シアンを測定したところ、正常対照群と差がなく、筋萎縮と血中全シアンは直接の関係がないことが示された。

#### (対 献)

- 1) 亀山正邦、稲田雅美、加藤智信、他:「筋萎縮性側索硬化症におけるシアン代謝」変性性神 経疾患調査研究班 1979 年度研究報告書 1979 P 281.
- 2) シアンイオン: JIS工場排水試験方法 JIS KO 102、日本工業標準調査会、日本規格協会発行 1974 P 90
- 3) シアンイオン: JIS 工場排水試験方法解説 JIS KO 102日本工業標準調査会、日本 規格協会発行 1974 P 141
- 4) 平瀬文子 斉藤銀次郎、永田正博他:高速クロマトグラフィーによる青酸中毒ウサギの臓器中の青酸量の測定、東女医大誌、49:370、1979.
- 5) Dominck A. Labianca: On the Nature of Cyanide Poisoning, J. Chem. Educat. 56: 780, 1979.

## 筋ジストロフィー症における骨代謝

#### 国立療養所兵庫中央病院

笹瀬博次 吉本祥生岩崎順治 牛窪滋樹

山 本 幸 男

神戸大第三内科

藤田拓男筒泉正春深見隆則今井康雄

阿 部 多恵子

筋ジストロフィー症の本態は、遺伝的因子による筋萎縮で、同患者の運動機能障害は、筋力低下に起因する。しかし同時に支持母体である骨の萎縮も認められる。従来、病態評価は、主として、筋力、血清酵素レベルで論ぜられてきたが、今回我々は、骨代謝の面から、アプローチすることを試みた。方法としては、1970年、Juristらが開発し、我々が改良した骨共振動法による骨強度の測定、bone mineral analyzerによる骨鉱質量の測定、マイクロデンシトメトリー法による骨萎縮度の測定を約40例の筋ジストロフィー患者について行ない、健常対照群との比較、病型、段階評価との対比につき、検討した。

## 筋ジストロフィー症患者における尿中ジメチ ルアルギニンについて

#### 国立療養所宇多野病院

西谷 裕 板垣泰子

大阪市立大学児童保健

平 野 久美子 坂 本 吉 正

筋組織の崩壊減少する進行性筋ジストロフィー症(以下筋ジスと略する)では、筋自体のみな 。 らず、血液さらには尿のアミノ酸レベルにも変化がおこると予想され、筋ジスにおける尿中アミ ノ酸については、いくつかの報告があるが、その成績に関しては一定していない。

近年、筋ジス患者では N<sup>G</sup> N<sup>G</sup> - dimethylarginine (以下DMAと略する)の尿中排泄量が正常者の約2倍量と増加し、一方、N<sup>G</sup> N<sup>G</sup> dimethylarginine (以下DM'Aと略する)の排泄量が正常者と殆んど変わらないためにDM'Aと略する) に対するDMAの比が高値を示すと報告されている。 <sup>(1) (2) (3)</sup>

しかし、DMA、DM'Aの排泄は量的かつ連続的に変化するため、個体差、それに加えて同一個人の日差変動があるものと考えられる。

本研究では、DMAとDM'Aの尿中排泄比が筋ジスにおける臨床経過および神経筋疾患との鑑別に利用できるかどうかを検討するための一つの手掛りとして、DMAとDM'Aの尿中排泄 比の個体差、およびその結果と他の要因との関連について検討した。

その他に、筋ジスの尿中アミノ酸に関する従来の報告では、グリシン、 $\beta$ -アミノイソ酪酸、タウリンの排泄が増量する $^{7}$  ことが認められているので、今回、グリシンと $\beta$ -アミノイソ酪酸の排泄についても検討した。

#### 〔対象および試料〕

筋ジスおよび神経筋疾患30名(Duchenne 型24名、その他6名)と対照として正常者77名(男35名、女42名)である。筋ジスのうち20名については1日尿を、残りの患者と正常者については早朝尿を用いた。

#### 〔方 法〕

DMAとDM'Aの尿中排泄比:総クレアチニン10g相当量の尿をイオン交換樹脂でメチルアルギニンを含む分画に分け、次いで二次元ペーパークロマトグラフィーを行ないニンヒドリン法で発色検出した。DMAとDM'Aのスポットをそれぞれ切り抜き、50%メタノール液で抽出した液を分光光度計により580mμで吸光度を測定した。それぞれの吸光度からDM'Aに対する

DMA比を求めた。

尿中グリシンの定量:二次元ペーパークロマトグラフィーを行ない、ニンヒドリン発色で検出 したグリシンのスポットの抽出比色法4 によった。

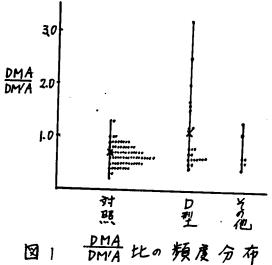
β-アミノイソ酪酸の検出、:二次元ペーパークロマトグラフィーを行ない、ニンヒドリン発 色でスポットが検出されるか否かで判定した。

#### 〔結果および考察〕

DMAとDM'Aの尿中排泄比の平均値はDuchenne 型およびBeckers 型、Limb-girdle 型ではそれぞれ1.13、1.17、1.34 であり、この値はCongenital 型や神経筋疾患、ならびに正常者の0.53、0.73、0.68 と比較して高値であった。

また、今回対照とした正常者の年令(1-12才)では男女差はみられなかった。

DMAとDM'Aの個体差については、図1の頻度分布で示したように、正常者では 0.2 から



1.3 までで、0.6 をピークとして約70%のものが、0.5 から0.8 の間に集中していた。これに対してDuchenne 型では正常者の分布図と異なり、0.4 から3.2 と巾が大きくばらつきがみられた。また正常者の最高値である1.3 以上の者が約25%ほどみられた。これらの中には年令の高い者が多く含まれていた。そこで年令別にDMAとDM'Aの尿中排泄比を検討した結果、筋シスでは年令の高い者が低い者にくらべて高値を示し、年令差がみられた。一方、対照群では年令が高い者ほどむしろ低下の傾向を示し、Duchenne 型と対照群との差が大きくなった。

筋ジスでは病気の経過は進行性のため、年令が高いことと病気が進行していることとが一致するので、次に障害度別にDMAとDM'Aの尿中排泄比をみた。その結果は表1に示したように障害度7、8の重症群ほど高値を示し、一方、障害度2、3の軽症群では対照群と殆んど差がなかった。このことから前述したDuchenne型でDMAとDM'Aの尿中排泄比の平均値が正常者に比し高値を示したことの意義は、筋病変あるいは筋蛋白減少を反映したものであり、一次的な

## 表! 障害度別DMA 比おはびCPK

障害度	何数	平均\$仓 (才)	平均 <u>DMA</u> DM/A 比	平均 C P K (1. u.)
2	1	8	0.74	3100
3	2	8.5	0.69	2150
5	5	11.4	0.71	1817
6	5	14.8	0.85	1348
17	1	22	1.27	331
8	5	17.4	1.99	400

病因というよりは二次的な現象であると思われる。

CPKは障害度の高い7、8群ほど低値を示し、DMAとDM'Aの尿中排泄比はCPKとは逆傾向であった。

グリシンの排泄量については、筋ジスでは 258.0  $\mu$ g /総クレアチニンmg で正常値  $^{4)}$  103  $\mu$ g / 総クレアチニンmg よりも約 2 倍に増量していた。グリシンは筋肉中に高濃度に含まれるアミノ酸である  $^{5)}$  ことから筋蛋白崩壊亢進と関連があるのではないかと考えられる。

また、 $\beta$ -アミノイソ酪酸の検出率については、Duchenne 型では83.3%で東洋人の検出率が40から45%といわれる $^{4)}$ のに対し、かなり高率であった。 $\beta$ -アミノイソ酪酸はDNAの構成成分であるチミンの代謝産物であることから、この結果は何かPNAの機能と関係し細胞の破壊と関係があるのではないかと考えられる。

#### (ま と め)

DMAとDM'Aの尿中排泄比の平均値は、Duchenne型筋ジス患者が正常者にくらべて約2倍ほど高値を示した。この値は、障害度の高い重症群ほど高い傾向を示し、CPKとは逆傾向を示した。

また尿中グリシンの排泄量、および尿中β-アミノイソ酪酸の検出率はDuchenne 型筋ジス患者が正常者にくらべて高値を示した。

#### (カ 文)

- 1) 柿本泰男・佐藤勝・井上良一・三宅正治・稲田浩・向井玲二:松山赤十字病院医学雑誌 3、9-18(1978)
- 2) Ryoichi Inoue, Masaharu Miyake, Akira Kanazawa, Masaru Sato and Yasuo Kakimoto: Metabolism 28, 801-804 (1979)

- 3) Marjorie F. Lou: Science 203, 668 670 (1979)
- 4) 平野久美子:三重医学 17、288 305 (1974)
- 5) 吉野佳一、茂在敏司:臨床神経 12:197 204 (1972)
- 6) Sutton, H. F., et al: Am. J. Phys. Anthro. 13, 53 (1955)
- 7) 厚生省 進行性筋ジストロフィー症研究班業績集(Ⅰ)(Ⅱ) 1973、1974

## 進行性筋ジストロフィー症におけるBリンパ球形質膜 についての研究

#### 国立療養所長良病院

古田富久 桑原英明 杉本春夫 斉藤正彦田口徹彦 山田重昭

筋ジストロフィー症を全身的な細胞膜の異常による疾患としてとらえようとする考え方は古くにさかのぼり、筋肉以外の組織、赤血球等についてもすでに多くの研究報告がなされている。 Verill , Pickard らもBリンパ球表面での抗原抗体複合物の凝集、すなわちCap formationが膜の流動性の差異を示すものとして種々神経筋疾患につき検討している。

私たちは一昨年の本研究会においてD型PMP(DMD)における表面免疫グロブリン陽性細胞の光は正常であることを報告し、昨年は更にこのBリンパ球表面での抗原抗体複合物の凝集、すなわち Cap formation について追試報告した。今回は昨年度症例に更に新症例を加えてこれを検討したので報告する。

#### 〔対 象〕

正常人 10例 DMD 9例 carrier 5例で同時にCPKについても検査した。

#### 〔方 法〕

表 1の如くであるがヘパリン加採血した末梢に 顆粒球ならびに単球を除くため iron powder を $\frac{1}{10}$ 量加え室温に30分間置したのちフィーコールコンレイによる比重遠沈を行った。

#### 〔結果〕

各症例におけるcapping の%は表2に示す如くである。

正常人のcapping は44~88%の中で平均 62.3%であったのに対し、DMDでは 7~21% 平均 14.7%であり carrier と思われるものでは 7~18%で平均 13.4%であった。

#### 〈方法〉

- (1) 未構血をヘパリン加採血
- (2) フィーコールコンレイ比重追沈法でリンパ球分離
- (3) PBSで3回洗條し細胞数を2X10%に調整
- (4)リンツ球浮遊液と抗とト党疫クロアリン蛍光抗体を等量加える
- (5) 4°Cで30分間反応後 PBSで3回洗係
- (6) 37°C7°30分間放置
- (7) 表面免疫プロプリン陽性細胞のうちで Cappingを起している細胞のルセント耳定

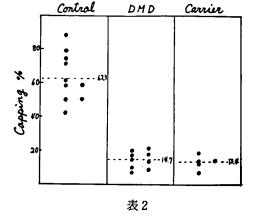


表1

表3は CPK値との関係についてみたものであるが capping の%との間に相関はみられなかった。carrier でも(112)は2人以上の患児をもつprobable carrier (3)は同胞と子供に患児をもつ definite carrier (415)は同胞に患児をもつpossible carrier であるが、いづれもCPK値正常

表3

#### (ま と め)

まだ少数例でありはっきりしたことは云えないが、 DMDではcapping の割合いは異常低値を示し、 carrier と思われるものでもCPK値は正常ながら capping は低値を示した。この様なことが膜のどの ような異常によるかは不明であるが、この様なこと が確かとすれば、CPK値が患者carrier いづれに おいても年令的に変化すること、また採血時の条件 にかなり影響されることを考えるときこの capping につき検討することはcarrier の発見、ひいては疾 病の発生予防といった疫学上有意義なことと考える。

でありながら capping は患児と同じく低値を示している。

	Capping (%)	CPK (mysel302)
	(1) /4	640
	(2) 10	1535
	(3) 20	1539
14	(4) 7	/200
\$	(5) /5 (6) /8 (7) /7 (8) 2/	1325
3	(6) /8	714
ď	(7) /7	22/
	(8) 21	725
	(9) 9	370
	(1) <sub>B</sub> /3	3/
3	(2) <sub>Pr</sub> /8	37
1.3	(3)4 /4	\$\$
ફિ	(4) <sub>Po</sub> 7	37
Ľ	(5)Po 14	37

今回この様なBリンパ球の性質の差異につき、形態的、物理化学的な面からアプローチを試み たが、ここにそのデータを示すに至らず今後更に検討を重ねたい。

## 進行性筋ジストロフィー症病棟における水痘弱毒 生ワクチン接種

国立療養所八雲病院

篠 田 実 城 守

黒 沢 洋 一

札幌医科大学小児科

熊 谷 卓 司 千 葉 靖 男

水痘は健康小児においては比較的軽症な感染症であるが、免疫能力の低下した基礎疾患を有する患者では重症化することがある。また、極めて伝染力が強い事から、小児病棟に侵入した場合、感受性者の多くが発症し、対策は困難である。

当院は進行性筋ジストロフィー症児ならびに重症心身障害児が各々120名づつ入院している。 水痘の院内流行は現在までに3回認められ、多数の患者が罹患し、数次に亘る続発感染をおこし、 初発より終熄まで約3カ月間を要し、看護、機能訓練、日常生活指導、学校教育など多くの支障 をきたした。

最近、阪大徽研高橋教授らにより水痘ワクチンが開発され、水痘の流行阻止に極めて有効であることが知られるようになった。<sup>1)</sup>

今回、われわれは筋ジス病棟において、水痘が発症した際、この水痘ワクチンを緊急接種し、 感染防止に効果を認めたので報告する。

#### (方 法)

使用したワクチンは岡株水痘弱毒生ウイルスワクチンで、年令、体重、性別に関係なく700~750 P F U [plaque forming unit]を皮下に接種した。

水痘皮内反応は高橋教授らの開発した水痘皮内テスト抗原を前腕に 0.2 ml接種した。

ワクチン接種患者から接種前および接種後、週を追って採血し、リンパ球幼若化反応(LTF) による水痘特異的細胞性免疫<sup>2)</sup>の推移を検討した。

#### 〔結 果〕

表1に、筋ジスA、B、Cの3個病棟に入院中の患者は115名で、疾患、年令および水痘の罹患既往の有無を示す。水痘の罹患既応のない者および不明の者は70名で、これらの患者を未罹患者とした。

初発患者はA病棟の8歳、Duchenne 型男子で昭和55年8月20日に発症した。

A病棟の未罹患者中15歳未満のもの10名は22日にワクチンを接種した。A病棟の15歳以上の未

表 1 水痘 催 患 既 往 の 有 無

疾	患	催力	患既往のす	5 無
疾 患	年 令	有	無	不明
P M D	15歳未満	2 1	1 4	8
1 M D	1 5 歲以上	1 0	9	1 3
他疾患	15歳未満	4	1 1	5
13 % /3	1 5 歳以上	1 0	6	4
小 計	15歲未満	2 5	2 5	1 3
.1. 11	1 5 歲以上	2 0	1 5	1 7
	it	4 5	4 0	3 0

罹患者およびB、C病棟の未罹患者は水痘皮内反応を行い、36時間後に判定した。反応が5 m以下の患者を陰性として21名にワクチンを23日に接種した。(表 2)

表 2 水痘の罹患既往のない者又は不明な者 皮内 反 応

		3 6 時間	後の反応	
年令	5 m m 未満	15mm未満	15mm以上	
	-	+	#	+++
1 5 歳未満	1 9	1	1	3
15歳以上	3	5	2	1 6
小 計	2 2	6	3	1 9
, 計	2 2		2 8	

図1に示すように、初発患者HKは7月28日自宅外泊の際、7歳の妹が水痘に罹患していた。 帰院後、約3週目の8月20日に発症した。本児の有熱期間は5日間で最高39°であった。全身に 無数の発疹が認められ30日に痂皮形成をした。

症例2は保護者との連絡が取れずワクチン接種が23日となった患者である。発熱は全経過を通じて認められず、発疹数は50~60個であった。

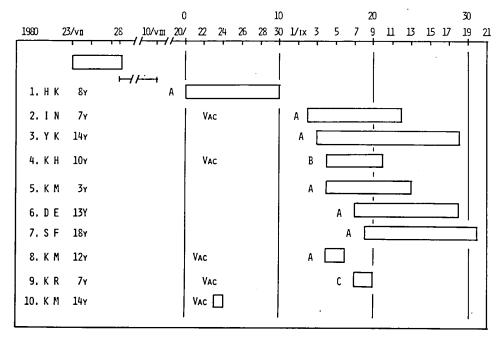


図1 水痘流行とワクチン接種

症例3は母親の記憶違いでワクチンを接種しなかった未罹患者であった。

症例4はB病棟の患者で機能訓練室で感染したものと思われる。

症例 5 および 7 は保護者がワクチン接種を拒否した例であった。なお、皮内反応は症例 5 が陰性、症例 7 が 6 mであった。

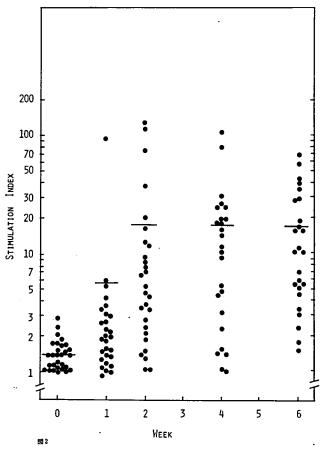
症例6は4人姉妹の第2子で4歳時に、第4子、第3子と遂次水痘に罹患し、本児も引き続いて感染したという。従って、ワクチンを接種しなかった。有熱期間は3日間で最高38.9℃で全身に無数の発疹を認めた。

症例 8 および 9 はワクチン接種後それぞれ12日および15日後  $37.0^{\circ}$ C台の発熱、 $10\sim20$ 個の紅丘 疹と  $1\sim2$  個の水疱が認められた。 1 名に接種の翌日に接種部の軽度発赤腫脹が認められた。本 児は接種前の L T F が 92.8 で水痘の免疫を有していたことが後日判明した。

22日にワクチンを接種したA病棟のステロイド投与中のネフローゼ症候群の患者および9ヵ月の小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群の患者を含めて10名全員が水痘の発症を免れた。

ワクチン接種者で免疫を有していた 4 例および発症した 2 例を除く28例についてLTF反応で follow up した。(図 2) 各症例のLTF活性および経時推移には大きな個人差が認められるが、接種 1 週後にstimulation index が 3.0 以上の陽性を示したものが 7 例あり、全体としては 2 週後までに陽性化するものが多く認められた。全経過を通じて陰性のものが 1 例認められたが、他は反応のピークに達した後漸次低下するパターンを示した。

ワクチン接種後の皮内反応は3週目および6週目に行った。3週目では28名全員が陽性であっ



RESULTS OF LYMPHOPROLIFERATIVE ACTIVITY BEFORE AND AFTER LIVE VARICELLA VACCINATION

たが、6週目では26名中19名(73.1%)が陽性であった。

現在まで当院では3回の水痘流行が認められた。筋ジス病棟で昭和46年8月29日より逐次5名が発症し、終熄まで89日間要した。重障児病棟で昭和48年10月7日より40名中9名が78日間、また昭和51年2月1日より40名中12名が68日間に亘って発症した。

#### (考察)

水痘は免疫抑制剤を使用している症患児や急性白血病児においてはしばしば重篤となり死の転帰をとることも稀ではない。

水痘の予防あるいは治療として帯状疱疹の回復期患者より分離したimmunoglobulin が用いられることがあるが、大量には入手困難のため、その適応が制限される。また、DNA合成阻害剤である cytosine arabinoside やadenine arabinosideが用いられ、ある程度の効果をあげているが、副作用等に問題がある。

小児病棟において、水痘、麻疹、流行性耳下腺点等の感染症が流行した場合、その疾患の軽重 も燃る事ながら、軽症疾患であっても看護、機能訓練、教育など集団生活に多大なる影響を及ば す。従って、これら感染症の蔓延を効果的に阻止する必要性がある。

大阪大学微生物研究所で開発された水痘ワクチンは、ネフローゼ症候群、腎炎、精神遅滞、急性白血病、MCLS、重症筋無力症、ダウン症候群、てんかん等種々の基礎疾患をもった小児に接種した結果、効果的に且つ、重篤な副作用の発現もなく流行を阻止した実績をもっている。

われわれの成績も同様の結果を得た。すなわち、水痘発症より48時間以内にワクチンを接種した未罹患者は全員発症しなかった。3日目に接種した群では21名中、2名に発症をみたが、発熱および発疹の程度は軽度であった。また、副作用として接種部の腫脹、発疹、発熱が認められたが軽度であった。これらの点から、筋ジスおよび重障児病棟など小児病棟において水痘の発症に際して早期にワクチンを接種することにより流行を阻止することが確められた。

水痘ワクチン接種に関していくつかの問題点3-4)が指摘されている。

- 1. 水痘は比較的軽症な感染症であるから、ワクチンを接種する必要性があるのかどうか。
- 2. ワクチン接種により将来起こすかもしれない帯状疱疹の程度と発生率が不明である。
- 3. 水痘ウイルスはヘルペス群ウイルスに属するので腫瘍原性との関連性についてがあげられている。

筋ジス児および重障児は長期に入院しているため外界との接触が少く、水痘、麻疹、流行性耳下腺炎など罹患する機会が少い。従って、院内流行に出会うまで罹患しない可能性がある。これらの疾患は年長児ほど重篤化したり、合併症を併発することが多い。また、前述の如く病院のみならず学校等集団生活に長期に渡り多大の影響を及ぼす。

帯状疱疹および腫瘍発現については不明の点もあり、今後長期の経過により明らかとされるべきものと考えられる。しかし、帯状疱疹については自然感染群とワクチン群とでは差のないという報告50 もある。

従って、水痘ワクチンは今後に残された問題点はあるにしても、水痘の流行を効果的に阻止し、 副作用の少い有用な予防法といえよう。

#### (斌 献)

- 1. 高橋理明:小児医学、13:396、1980
- 2. Kumagai T et al : 141 : 7, 1980
- 3. 高橋理明:感染炎症免疫、10:71、1980
- 4. Brunell PA: Pediatrics, 59:1, 1977
- 5. 神谷斉:臨床とウイルス、7 : 239 、 1979

## myotonic dystrophy の手動制御的研究

#### 国立療養所箱根病院

村 上 慶 郎 稲 永 光 幸

#### (目 的)

各種筋萎縮症患者の運動機能障害の特徴を合目的的動作であるTracking 動作の解析を通して検討してきたが、上肢の動作において、Myotonic Dystrophyに、Myotony 現象と思われる特徴的な結果がみられた。この点を、さらに大きな動作について検討したので報告する。

#### 〔方 法〕

基本的には従来通りで、Compensatory Tracking 事態を用いた。即ち、ブラウン管上に静止点と左右に動く点があり、患者は、動く点を可能な限り静止点に近づけておくように操作を行なう。今まで、目標入力、操作部、操作方法に様々な条件を加えてきたが(目標入力としては①regular なsine wave ②random wave、random wave としては 0.2 Hz cut、0.5 Hz cut、1.0 Hz cut . 操作部、操作方法としては①つまみによる指先での操作、肘の伸展による操作)、今回はさらに大きな動作、体幹を左右に傾ける(左右に約25°) ことによって生じるブラウン管上の変位(左右20cm)でTracking を行なわせた。目標入力は 0.3 Hz cut のrandom wave . 体幹の左右の傾きは、平衡機能計(三栄測器 1 G O 2 型)の上に台座をのせ、その上に座って、体幹を左右に倒すことによって生じる重心の移動によって得られる。対象は、Myotonic Dystrophy(MD)、Progressive Muscular Dystrophy(PMD)、Kugelberg —Welandar Disease(KW)の 3 群と Normal 群である。台座に座わって体幹を倒すことのできるということで、各群とも stage 6 より軽い者たちである。

#### 〔結果〕

体幹の重心移動によるBody Tracking は、従来行なってきた指先、肘によるものと比べ極めて困難な動作であった。0.3 Hz cut の入力に対する gain は大部分が負であり、しかもphase はNormal も含め全てが 180°以上の遅れを呈した。このことは制御理論から求められるパラメータ、安定度(stability)を表わす位相余裕が負になることを意味し、この運動系が不安定であることを示す。その程度は、MDが最も大きく、Normal と歩行可能な KW、PMD群ではほぼ同様の値となっている。同レベルの障害度でかなり gain phase にバラつきがみられる。これを両者の関係でみると、gain の低い者の中に phase の遅れが小さい者がおり、gain の高い者にphase の遅れが大きい者がおり、この困難な事態において、従来の条件下では顕著な姿をみせなかった動作のstratgy が明らかになったためと思われる。即ち、①左右に大きく体幹を動かし

ているとスピードについていけないので、スピードを犠牲にするやり方と、②スピードはあきらめてともかく大きく動かそうとするやり方である。

以上のように今回のBody Tracking においては、はじめて安定性が負になるという結果になったが、全体の傾向としてみると、従来の条件下と同様にMD群において顕著なgain の低下がみられ、上記のstrategyを考慮に入れると、phase の遅れも大きいと言える。更にMD群の中で、歩行可能な者と不可能な者を比較してみると、歩行不能のMDの例が少ないので断定はできないが、従来の結果と同様に歩行可能の者の方が値が悪くなっている。

系が不安定になっているので、もっと簡単な条件で同様のBody Tracking を行なわせた。それは目標入力をregular な 0.1Hz (実際には 0.975Hz ) の sine waveにした事態である。ところが、ここでも phase はNormal を含め各群ともに 180°以上の遅れを示してしまい。やはり不安定系であることが示された。このことからBody Tracking の random wave 入力では安定した動作を行なうには極めて困難な事態であることがわかる。この regular な sine wave 0.1Hz においても、MDは最も悪い結果となっており、従来の指先、肘による結果と同様の傾向を示している。

#### 〔考 察〕

体幹を左右に傾けることによって生じる変位に基づいてTracking をするという、Body Tracking を行なったところ、運動系の安不性という点で、各群とも不安定であるという結果になったが、他の点をみると、これまで行なってきた指先、肘の結果と同様の傾向がみられた。即ち、MDにおいて、成績が一番悪く、しかも歩行可能群において著しい。このことは、指先や肘ばかりでなく、体幹を用いる動作にもやはりMyotony 現象を思われるものが存在することを示唆するものである。

# 筋緊張性ジストロフィー症における血清 r ー glutamyl transpetidase

#### 国立赤坂療養所

岩下宏石本進士安徳恭演村岡重信原田政吉塚本浩介

#### (はじめに)

血清r-glutamyl transpeptidase (r-GTP) は、胆汁うっ滞性疾患、肝障害、心筋硬塞、

てんかん等で上昇を示す酵素として知られている $^{1\cdot 2}$ 1976年、Alevizosら $^{2)}$ は筋緊張性筋ジストロフィー症(MTD)でも血清r-GTPが上昇すると報告している。

Alevizos らのこの報告以後、MTDの血清r-GTPについて検討した報告はほとんどない。 今回私共はMTDのほか、いくつかの神経筋疾患における血清r-GTPについて検討したので 報告する。

#### 〔対象と方法〕

MTD7例(男5名、女2名、33歳から58歳、平均48歳)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)7名、進行性筋ジストロフィー症(PMD)56名(デュシェンヌ型30名、肢帯型26名)、Kugelberg - Welander 病2名、およびCharcot - Marie - Tooth 病2名について、早朝空腹時に採血、日立716形自動分析装置によりオーロフスキー変法により血清r-GTPを測定した。

血清アーGTPアイソザイムをセルロゲル法で行った。

#### 〔成 績〕

血清r-GTP上昇がみられた 2 名は、上昇を示さない他の 5 例より障害度(Stage)が高くなっている(Table 1)。上昇を示す男性例(症例 1)はアルカリフォスファターゼ(AP)の、

Table 1 Y-GTP & OTHER ENZYMES IN MYOTONIC DYSTROPHY

	Age	Sex	Duration of disease	Stage	<b>V-</b> GTP	GPT	GOT	·· LAP ·	LP	LDH
1. T.A. 2. E.I. 3. H.K. 4. S.H. 5. F.S. 6. Y.K. 7. K.H.	58 52 50 53 33 55 38	M " . " . " .	15 (years) 10 26 7 19 20 25	7 2 4 2 2 4 2	114* 35 34 33 15 79* 20	22 15 25 15 15 34 14	20 27 31 25 20 25 15	248 159 145 171 143 288* 148	16.6* 3.4 9.1 5.7 2.3 9.4 3.2	208 323 297 252 258 428* 272
	Norma	al ·			0-60	0-35	0-40	86 -240	.2.7. -10	150 -400

#### \* elevated

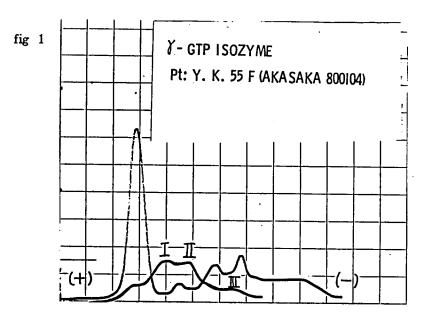
女性例(症例 6)はロイシンアミノペプチターゼ(LAP)とLDHの軽度の上昇を伴っている。 症例 1 を経時的に調べると、r-GTPとAPは常に上昇し、時折LAPの上昇も伴っている。 (Table 2) 症例 6 ではr-GTP、LAP、LDHがほぼコンスタントに上昇している。 (Table 3)

#### PT: T. A. 58 (AKASAKA 790720)

PT: Y. K. F (AKASAKA 800104)

	7-GTP	GPT	GOT	LAP	AP	LDH		<b>¥</b> -GTP	GPT	GOT	LAP	AP	LDH
80.10.27	112*	18	16		14.6*		80.10.27	93*	20	15	302*		466*
8. 7	114*	22	22		16.6*		10. 6	79*	34	25	288*	9.4	428*
6.16	69*	6	_6	195		241	8. 6	68*	23	34	290*	9.0	519*
4. 7	114*	19	17		16.3*		6. 6	71*	9	13	280*	9.4	436*
2.12	117*	20	20		13.3*		4. 8	53	13	13	253*	7.5	546*
79.12.13	75*	10	10	199	11.8*			_			0.5		150
10.3	91*	19	19	236	13.2*	244	Normal	0			86	2.7	150
Normal	.0.			∙86	2.7	•	•	-60			-240	-10	-400
,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	-60			-240	-10								
* elevate	ed								Table	3			

Table 2



〔考 案〕

r-GTPは細胞膜結合酵素の1つで、r-glutamyl peptide を加水分解すると共に、r-glutamyl 基を他のpeptide やアミノ酸に転移させる酵素とされている。r-GTPは多くの組織で細胞膜間のアミノ酸輸送に重要な役割を演じるといわれている。

今回の私共の検討では、MTD 7名中 2名に上昇がみられ、Alevizos ら $^{20}$ の報告に比し、上昇の頻度が低かった。しかし、筋萎縮・脱力が著明であるALSやPMDで血清r-GTPの上昇がみられず、MTDでのみ本酵素の上昇を認めたことは、本酵素とMTDの病態との関連を示唆して興味深い。

症例6でみられた血清アーGTPアイソザイムIIは、正常では出現しないといわれているので、 この点もさらに検討すべきと考えられる。

#### (結論)

MTD7名、ALS7名、PMD56名、Kugelberg - Welander 病、Charcot - Marie - Tooth 病各2名のうち、MTD2名のみに血清τ-GTPの上昇を認めた。これら2例はコンスタントな上昇を示し、非上昇例に比し重障度が高かった。上昇例の1例におけるセルロゲルアイソザイム分析で、τ-GTPアイソザイムⅢの出現がみられた。

#### (油 文)

- 1. 藤沢 渕、川口陽太郎、田中健一ほか: r ー グルタミールトランスペプチターゼ ー その数値をどう読むかー、日本臨床 (1973 年度増刊、血液・尿化学検査) 31: 1862 1868、1973
- Alevizos , B., Spengos , M., Vassilopoulos , D., Stefanis , C.: r-glutamyl transpeptidase . Elevanted activity in myotonic dystrophy .
   J. neurol . Sci., 28 : 225 231 , 1976 .

筋強直性ジストロフィー症の血液型に関する研究

国立療養所松江病院

中島 敏夫 加藤典子鳥取大学脳神経小児科

竹下研三 田中 薫

#### 目 的

筋強直性ジストロフィーの遺伝子座位は、血液型の分泌型座位と連鎖している(Renwick、

1971)。その組換え率は8%で男女間に差はない。遺伝性疾患に連鎖するこの指標形質の利用は、発病の予後を診断する手段となる。この事は胎児の分泌型状態が羊水から決定される点で出生前診断への応用も可能となる(Harper, 1971)。我々は山陰における筋強直性ジストロフィー症患者14名を含む6家系25名について、分泌型・非分泌型調査を、下記の3項目を目的として行なった。

- (1) 家系調査に基いて、出生前診断の可能性について検討する。
- (2) 分泌型・非分泌型血液型分布に、病者と健康者の間で 差があるか調べる。
- (3) 一方の親が病者である両親の組合わせにおいて出現する子供の分泌型・非分泌型血液型分布 に、一般の両親の組合わせの場合と比較して、差があるか調べる。

#### 〔方 法〕

ABO式血液型判定は、抗血清使用説明書に従った。唾液中のABH血液型物質の検査は、マイクロタイター法による凝集反応阻止試験で行なった。なお、分泌型・非分泌型の確認のために、オルソ社製の抗ルイス a・抗ルイス b 血清を使用して、ルイス式血液型判定を行なった (Grubb, 1948)。

#### 〔結 果〕

- (1) 今回、我々が観察した家系を図示し、その内で血液型が調査できた者について、ABO式血液型を上に、分泌型血液型を下に併記してある(Fig.1)。 夫婦の血液型が判って家系調査が成立した例が6家系で、7番は本人と片親だけ、8番は本人だけを調べる事ができた。調査対象の内、1番と2番の家系では、健康な片親が非分泌型、病者の親が分泌型である。この家系では、筋強直性ジストロフィの遺伝子座位はsecretory—positive gene と連鎖しており、次回妊娠時出生診断も可能である事が判った。
- (2) 調査対象は親子関係にあるので、親と子を分けて各について、健康者の分布と病者の分布との間の有意差を $X^2$  検定にて検討した。親の場合( $Table\ I-i$ )、子の場合( $Table\ I-ii$ ) 共に危険率 5 %以下で有意差はなかった。
- (3) 今回観察された家系の内、2家系は両親共に分泌型で、4家系は片親が分泌型、他方の親が非分泌型である。非分泌型同志の両親の組合わせはなかった。子供の分布については、患児を含む全員の数を示した横に括弧で患児数を示し、それらの両親の組合わせから期待される子供の分布を下に併記した。(Table II)。子供の期待値については、日本人系列についての小松の報告に基いた(小松、1936)。この期待される集団と観察された集団とをX<sup>2</sup> 検定すると、被検者全員の場合も、患児のみの場合も、危険率5%以下で有意差はなかった。従って、調査対象の子供の分布は、ランダムな集団でも起こりうる分布で、疾患因子等による、分泌型・非分泌型血液型分布の偏りは見られなかった。

#### Figure 1. PEDIGREE OF FAMILIES WITH MYOTONIC DYSTROPHY

The family pedigree shows the secretor - phenotypes (Sel.) or, genotype (Selse, selse): of available family members. Members affected with myotonic dystrophy- are denoted in black.x

Secretor genc types were inferred from examination of sibs, parents, or children.

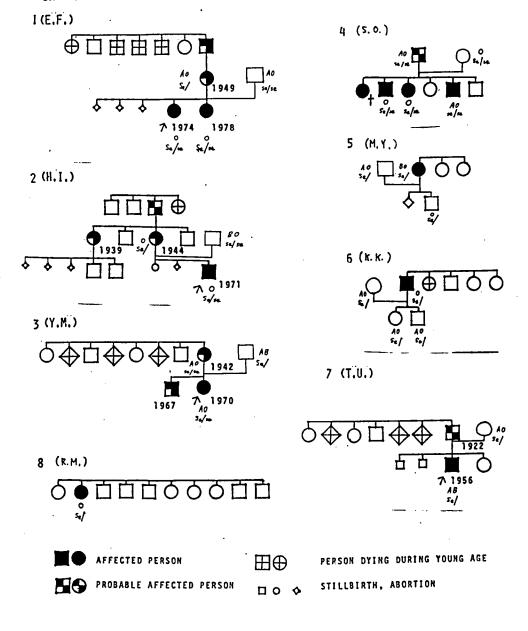


Table I. The distribution of secretors and non-secretors between non-affected persons and patients with myotonic dystrophy.

	Secr	etors Non-	secretors
Non affected pares	it 5	3	3
( Affected parent	) (	5)	(1)
Non affected child	ren 3	}	0
(Affected childre	rn) (7	7)	(1)
i) case of	parents	•	
	Secretors	Non-secretors	Total
Non-affected	5	3	8
Affected	5	1	6
Total	10	4	14
χ <sup>1</sup> = 1	0.066	0.75 < P< 0.80	0
(ii) case of a	Aildren		
	Secretors	Non-secretors	Total
Non-affected	3	0	3
Affected	.7	1	8
Total	10	1	11
χ² =	0.104	0.70 < P < 0	.75

Table II. Observed mating types and observed and expected progeny distribution of secretors and non-secretors.

(figures within parentheses are affected child (children)'s numbers and the expected numbers are shown below in the space of progeny types. S and NS are the abbreviations of secretor and non-secretor, respectively. Chi-square test was examined.)

Kamber Mating of	Vanter	Progeny		- 1 a/2	1.0	D			
Mating types	families	S	NS	Total	χ·	d.f.	<i>P</i>		
_			0(0)	3 (0)	2 (-2	3 (0)		1 (2)	
SIS	2	2.66	0.34		0.386 (0)	1 (0)	> 0.50		
- JC	,,	6(6)	1(1)	7 (=)	110 ()	. , .			
SINS	4	4.64	2.36	7 (7)	1.19 (1.19)	1 (0)	70.20		
Total	6	9(6)	1(1)	10(7)	1.576 (1.19)	2 (0)	70.30 (>0.20)		

#### 〔考察・まとめ〕

山陰における筋強直性ジストロフィ症患者14名を含む6家系25名の分泌型・非分泌型の分布は、一般頻度と差はなく、発症家系内で、筋強直性ジストロフィ遺伝子と分泌型遺伝子の連鎖に矛盾するものはなく、発病者と正常者との間に差はなく、子供の分泌型の分布も一般頻度と差はなかった。一部の家系、即ち一方の片親が非分泌型、他の片親が分泌型の組合わせにおいては発病予測、出生前診断も可能であることがわかった。

筋強直性ジストロフィー症の終夜睡眠パターン及び 睡眠依存性ホルモン分泌動態

#### 弘前大学医学部第3内科

 松 永 宗 雄
 倉 橋 幸 造

 成 田 祥 耕
 小 森 哲 夫

 柏 村 英 明
 遠 藤 勝 実

 武 部 和 夫

#### (緒 言)

筋強直性ジストロフィー症(myotonic dystrophy、以下MDと略)の責任病巣を考える時、単に筋肉や内分泌器官の末梢レベルの病変では、種々の症候が説明困難である。例えば、本症における知能低下<sup>1)</sup>、脳波異常<sup>2)</sup>、視床ニユーロンの封入体の証明<sup>3)</sup>などは中枢神経病変の存在を示唆する。

われわれはMD患者の終夜睡眠ポリグラフィを記録し、その1部は昭和54年度の本班会議において既に報告した。その後例数を増やすとともに、睡眠内容を正常対照群と定量的対比をした。また同時に夜間経時的に採取した血漿中の睡眠依存性ホルモン(成長ホルモン、プロラクチン)の分泌動態を若干例で検索したので報告する。

#### 〔対象および方法〕

弘前大学第3内科に入院した7例のMDについて終夜睡眠ポリグラフィを記録した。年令は36~56才(平均43.3才)の男2例、女5例である。正常コントロールとして健常者6名(平均年令

44.7 才) について検索した。

終夜ポリグラフィはRechtschaffen および Kales の方法 いに準じて記録した。その具体的方法 については昨年度報告と同じである。原則として 2 夜の終夜ポリグラフィを記録し、うち 1 夜ではは同時に採血を行なった。すなわち、肘静脈にベニューラ針を刺入固定し、睡眠段階を見つつ 平均30分毎に経時的にヘパリン採血し、直ちに氷を詰めたアイスボックスに保存した。これを 0 で、3000 回転で 5 分間遠沈し、血漿を-20 でに凍結保存し、成長ホルモンおよびプロラクチン の測定に具した。なお採血に際し、被検者の身体に触れて睡眠を妨げることのない様 x クステンションチューブにつないだ。従って採血時に被検者の睡眠段階に変化を来すということはなかった。

睡眠段階の判定基準は以下の様にした。(1)覚醒(W):記録の50%以上がα波で占められている場合。(2)stage 1 (St 1): 主として2~7 Hz の比較的低電位でさまざまな周波数の波からなる場合。(3)stage 2 (St 2): 比較的低電位で紡錘波や K-complex の出現する時期。(4)stage 3 (St 3): 2 Hz 以下で75μν 以上の高振巾徐波が全体の20~50%の時期。(5)stage 4 (St 4): 記録の50%以上が2 Hz 以下、75μν 以上の高振巾徐波で占められる場合。(6)R EM:St 1 でみられる様な比較的低電位のさまざまの周波数の脳波と同時に、速い不規則な眼球運動が出現し、筋緊張は低下して筋電図が低電位になる時期。

判定は1分毎とした。次の諸項目について検討を加えた。すなわち、(1)全就床時間:電極の装着が終り消灯して記録を開始してから、翌朝完全に覚醒し検査を終了する迄の時間。(2)延べ睡眠時間:上記のうちSt1~4およびREMの統計。(3)各睡眠段階率:各段階の時間/全就床時間×100。(4)就眠率:延べ睡眠時間/全就床時間×100。(5)入眠潜時:消灯してから最初に入眠するまでの時間。(6)REM潜時:消灯してから最初のREMの出現するまでの時間。(7)睡眠周期:入眠から最初のREMの終りまでを1周期とし、次のREMの終りまでを順次それぞれの睡眠周期とした。

#### 〔結果〕

MD患者の夜間睡眠のパターンは正常コントロールと著しい差はみられなかった。入眠潜時のみはMDで長く(P<0.05)、記録時にMDの方が寝つきが悪いことを示している。しかし就眠率、各睡眠ステージの構成比、REM潜時などは有意差はなかった(表1)。また睡眠周期にも大きな乱れはないが、症例によってREMが細切れになっている場合があった。また1例にsleeponset REMがみられた。全就床時間および延べ睡眠時間はMDの方が長い傾向がみられたが、有意ではなく、各睡眠段階率で表わすとMDと正常コントロールのパターンはより近似する。

#### (図1、2)

ホルモン分泌動態に関しては、経時採血が終夜を通して可能であり、かつその夜徐波睡眠、R EM睡眠が出現した症例のみを検討対象とした。成長ホルモンは、男女各2例について測定し得た。そのうち36才女子および41才男子の2例では、睡眠時頂値が各8.4 ng/ml、8.2 ng/ml とほ

表1 終夜睡眠ポリグラフィ成績

		MD (n=7)	Control (n=6)	
述《睡眠 時前份》 就眠率(%)		519±63.9	446±61.6	
		87.0±7.7	92.8±3.4	
腫	W	65.9±37.1(13.0± 7.7)	33.5±18.1( 7.2± 3.4)	
睡眠ステージ	Stl	64.4±32.4(12.6± 6.9)	56.7±19.8(12.4± 2.8)	
テ	St2	229.7±77.2(43.8±11.6)	219.3±36.4(49.7± 9.6)	
ジ	St3	65.3±17.3(12.5± 2.9)	50.7± 8.2(11.6± 2.7)	
1	St4	26.1±19.0( 5.2± 4.2)	32.3±24.8( 7.0± 4.8)	
(%)	REM	67.4±28.5(12.8± 4.9)	55.2±18.5(12.3± 3.9)	
入眠	替時份)	20.4±17.3	1.7± 2.0	
REM	诸峰(分)	116.4 <b>±</b> 53.2	140.3±52.1	

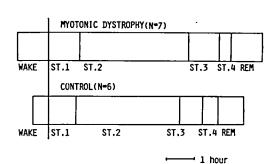
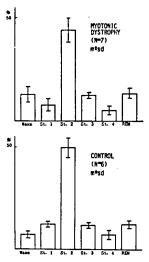


図1 睡眠段階別睡眠時間



M±SD

図2 全就床時間に対する各睡眠段階 の構成比(%)

ぼ正常の分泌がみられた。36才女子例の睡眠パターンと成長ホルモン値を図3に示した。

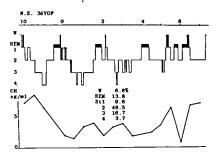


図3 睡眠パターンと経時的成長ホルモン値 (成長ホルモン分泌亢進のみられる例)

一方、37才男子例と46才女子例の2例では睡眠後の成長ホルモンの血中への分泌はみられず、平 担な血中濃度を示した。37才男子例について図4に示した。すなわち4例中2例では徐波睡眠が 得られたにもかかわらず、成長ホルモンの血中濃度はほとんど上昇しなかった。またプロラクチ

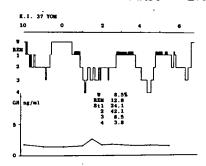


図4 成長ホルモン分泌が平担なパターンを示す症例

ンは、上記のうち女性 2 例について結果が得られ、成長ホルモン同様に 1 例では全く血中濃度は 上昇せず平担なパターンを示した。更に症例を増やし検索中である。

#### (考 按)

筋強直性ジストロフィー症(MD)患者は日中でもよく眠る例が多い。頭書にも述べたように、MDでは知能低下<sup>1)</sup>、脳波異常<sup>2)</sup>、脳室拡大<sup>5)</sup>(大脳萎縮)などもよくみやれ、中枢神経系の病変の存在を裏付けている。その他、hypersomnia に関しては、1961 年 Phemister ら<sup>6)</sup>が記載して以降種々の角度より検討が試みられて来た。われわれも昨年の本班会議で日頃からhyperーsomnia の目立つ3例のMDの終夜ポリグラフィについて、その睡眠パターンはほぼ正常であることを報告した。すなわち、日中に相当時間眠っていても、夜間の睡眠は量的にも、質的にも余り影響を受けず総じてよく眠ることを意味している。例えば Pickwick 症候群などで言われている様な<sup>7)8)</sup>、夜間の睡眠が浅く細切れであるため日中もうとうとしているという状態ではない訳である。MDでは知能低下の強い例に hypersomnia も顕著な例が多く、精神機能の低下がhypersomnia の一翼を担っている可能性がある。また甲状腺機能低下を伴う例はそのこともhypersomnia を増強しているであろう。しかし中には知能も甲状腺機能も正常でありながら著しいhypersomniaを呈す例もあり、上述以外の因子も関与していることを示唆する。

今回、同一年代の健常人を同一条件で記録してMD患者と比較してみた。その結果、MDの夜間睡眠は、睡眠時間は長い傾向(日中にも眠っているにも拘らず)にあるが、総じて正常コントロールと差が余りなく、昨年度の成績を再確認する結果になった。横山ら<sup>9)</sup>はMDの7例の終夜睡眠ポリグラフィを記録し、睡眠時の呼吸異常について報告した。彼らの7例中5例に昼間のhypersomnia をみており、夜間の覚醒時間がやや多いと述べているが、平均睡眠時間、構成比などはわれわれの結果と大差ない。睡眠中の呼吸異常も含め中枢神経性の障害を示唆している。

次に睡眠・覚醒サイクルに影響を与えたり、あるいは影響を受ける種々の物質のうちホルモン

系では下垂体ホルモン、中でも成長ホルモン(GH)、プロラクチン、黄体形成ホルモンなどが重要である。GHは睡眠前半の徐波睡眠期に分泌亢進が起こるとされている10。Curebras ら11)はMDでは徐波睡眠が出現していても、GH分泌亢進がみられないと報告し、重症度と相関すると述べた。われわれの検索した4例中2例は、夜間のGH分泌パターンは平担であった。例数が不十分で断定は出来ないが、重症度と平行しているとは言えなかった。ただ徐波睡眠期に分泌されたGHが、REM睡眠発現に影響するといわれている事実に従えば、GH分泌不良例ではその後のREMが減少することが予測される。しかしわれわれの例では、分泌不良であった2例でもREMは、大差なく出現していた。今後例数を増し、また採血時間を種々試みてみなければ結論的なことは断じ得ないが、MDにおける種々の神経内分泌学的異常は、間脳・視床下部・下垂体系に広く起因するものと推定される。

#### (ま と め)

7 例の筋強直性ジストロフィーの終夜睡眠ポリグラフィを記録し、同年代の健常者と比較した。 また成長ホルモンおよびプロラクチンの夜間分泌動態を検索した。

- 1) MDの夜間睡眠パターンは質的にも量的にも健常者と大差なかった。延べ睡眠時間はやや延長し、REMの細切れになりがちであったが著しい変化ではなかった。
- 2) 成長ホルモン、プロラクチンは半数の例で、徐波睡眠期にも分泌が亢進せず、平坦な分泌パターンを呈した。

#### (油 文)

- 1) Rosman, P.N. & Kakulas, B.A.: Mental deficiency associated with muscular dystrophy. Brain, 89:769, 1966.
- 2) Barwick, D.D. et al.: Electroencephalographic studies in hereditary myopathy. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat., 28: 109, 1965
- 3) Curebras, A. et al.: Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy. J.Neurol.Sci., 19:319, 1973.
- 4) Rechtschaffen, A. & Kales, A.: A manual of standerized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington, 1968.
- 5) Refsum, S. et al: Pneumoencephalographic changes in dystrophia myotonica. Acta Psychiat. Scand., 34:98, 1959.
- 6) Phemister, J.C. & Small, J.M.: Hypersomnia in dystrophia myotonica. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat., 24:173, 1961.

- 7) Drachman, D.B. & Gumnit, R.J.: Periodic alteration of consciousness in the "Pickwickian" syndrome. Arch. Neurol., 6:471, 1962.
- 8) Gastaut, H. et al.: Polygraphic study of the episodic diurnal and nocternal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. Brain Res., 2:167, 1966.
- 9) 横山誠之ほか: 筋緊張性ジストロフィー症における睡眠中Cheyne Stokes 呼吸について、 臨床神経、20: 1160、 1980.
- 10) 高橋康郎、高橋清久:睡眠物質とホルモン――下垂体、視床下部、松果体ホルモンの睡眠-覚醒機序への関与――代謝、17:693.1980.
- 11) Curebras, A. et al: Absence of sleep-related growth hormone elevations in myotonic dystrophy. Neurology, 27:165, 1977.

# Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 患者に対する Allopurinol の投与効果

## 国立療養所西別府病院

三吉野 産 治

## 熊本大学小児科

 玉 利 秀 夫
 大 谷 宜 伸

 東 明 正 松 田 一 郎

 松 倉 誠 遠 藤 文 夫

#### (目 的)

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症(以下DMD)患者では、尿中尿酸排泄量が減少しており、Xanthine oxidase の阻害剤である Allopurinol を投与すると、筋機能が回復するという報告がある。我々はこの報告に基づきDMD患者に対する Allopurinol の効果について検討した。

#### (方 法)

## ① 尿中尿酸値について

8 才より22才のDMD患者24名及び対照として 7 才より12才の喘息患児12名について 3 日間連続蓄尿し、尿酸、クレアチニン、クレアチンを測定した。

## ② Allopurinol について

7 才より13才のDMD患児14名(7才の2例は双生児)のうち7名に Allopurinol、7名に Placebo を2年間にわたり二重盲検法にて投与した。投与量は7才より9才200 %、10才より12才250 %、13才以上300 %で分一あるいは分二とした。臨床的効果は、日常生活動作(ADL)を指標として、同時に血中ATP、CPK、GOT、GPT、尿酸、クレアチン、クレアチニンと、尿中尿酸、クレアチニン、クレアチニンを1ヶ月おきに測定した。

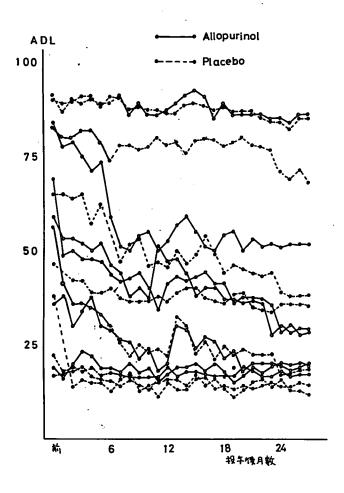
又 Allopurinol 投与対象者 3 名を含む 4 ケ月より 7 才の P M D 10名 ( Duchenne 型 7 名、 先天型 3 名)、対照として Kugelberg - Welander 病 3 名、良性筋炎 1 名、floppy infant 2 名について筋肉内 A T P 含量を測定した。筋生検は良性筋炎の一例を除いてすべて大腿直筋よ り行った。筋肉内 A T P 含量は、採筋後直ちに液体窒素内で凍結し、ドライアイスでよく冷し たステンレス管中で粉砕して冷凍遠沈し、上澄を酵素学的に測定した。非コラーゲン蛋白 ( N C P) は筋肉量の十分な症例について Lillienthal の変法により求めた。

## 〔結果〕

- ① 尿中尿酸はDMD患児 0.34 ± 0.09 g / day (平均値±標準偏差), 喘息患児 0.39 ± 0.09 g / day であり、平均値はDMDの方が低いが平均値検定では有意差はなかった。クレアチンはDMD児 0.56 ± 0.22 g / day、喘息患児 0.21 ± 0.09 g / day であり、DMDの方が 1 %以下の危険率で有意に高く、クレアチニンはDMD患児 0.19 ± 0.07 g / day 、喘息患児 0.48± 0.14 g / day であり、DMD患児の方が 1 %以下の危険率で有意に低かった。
- ② 投与後2年3ヶ月のADLの変化を表1.に示した。ADL90前後の双生児例では、Allopurinol 投与者、Placebo 投与者ともにADLの上昇あるいは低下ともにみられなかった。ADL50~80の患児では Allopurinol 投与者でもADLが低下しており、これを阻止することはできなかった。ADL20前後の患者では Allopurinol 投与者、Placebo投与者ともにADL変化に差を認めなかった。

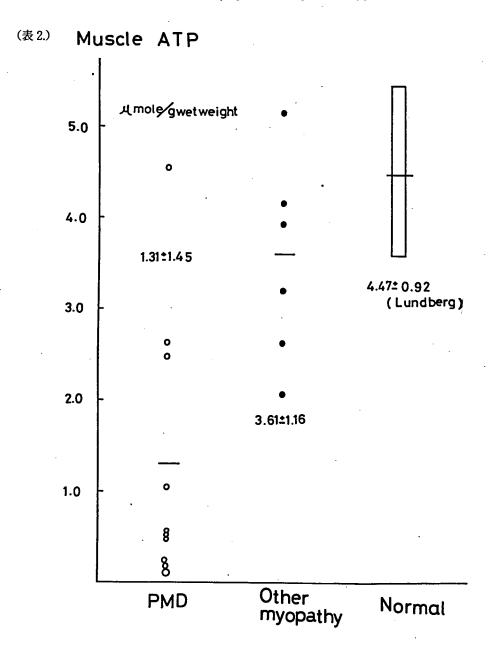
血中ATP、CPK、GOTなどの指標には特定の変化を認めなかった。又副作用も1例にもみられなかった。

(表 1.)

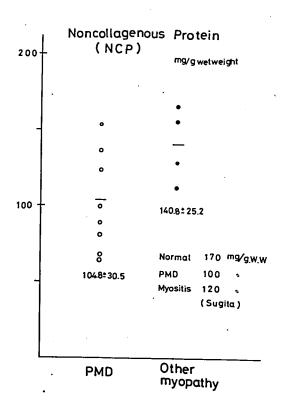


筋肉内ATP含量の平均値は、PMD患児 1.31  $\mu$  mole /g wet weight・その他の筋疾患患児 3.61  $\mu$  mole /g wet weight であった。 (表 2.)

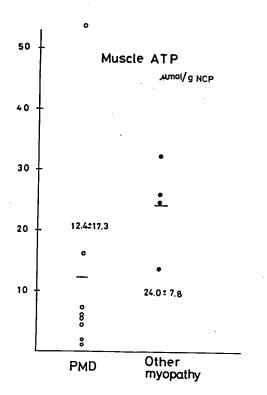
NCPの平均値はPMD患児 104.8 mg/g wet weight、その他の筋疾患患児 140.8 mg/g wet weight であり(表 3.)、NCP 1 g あたりのATP含量はPMD患児 12.4  $\mu$  mole/g NCPであった。(表 4.)



(表 3.)



(表 4.)



#### 〔考察〕

1976 年 Thomson らは進行性筋ジストロフィー症患児の尿中尿酸排泄量の減少していることより、筋肉内 adenine nucleotide の不足があると考え、Allopurinol を投与した。その結果、臨床的には Gowers sign が消失し、階段も昇れるようになった。生化学的にも、筋肉内ATP含量は6ヶ月後には1.5 倍、1年後には2倍になったと報告している。この報告以来、1977 年の筋肉内に Xanthine 結石が蓄積する可能性があるので慎重であるべきだという意見( Victor Dubowitz ),1979 年の無効であったという報告(P.Bakouche ),1980 年の3才のPMD患児2人が投与後筋力がもとにもどり、 Gowers sign,仮性肥大も消失したという報告がある。

我々の研究では、尿中尿酸排泄量は Thomson らの報告とは異なり、対照が喘息患児ではあるが、PMD患児の方が平均値は低いが統計学的に有意差はなかった。

Allopurinol 投与の効果は、2年3ヶ月にわたり二重盲検法にて投与したが、ADLの向上した症例、Gowers sign の消失した症例とも認められず無効と考えられる。文献上効果のあったという報告は3才から5才までの幼児である。我々も本研究対象とは別に4才より Allopurinol を投与している患児では、両親・医師ともに筋力が増強していると考えられるステージがあった。従ってこの年令では、成長に伴う筋力の増加との鑑別を慎重にすべきだと考えられる。

筋肉内ATP含量は、PMD患児では Lundberg らによる正常小児の値及び我々のその他の筋疾患患児に比べても著しく低値であった。この値は脂肪や結合繊を除いた非コラーゲン蛋白あたりで比較しても同様であった。症例数は少ないが、年令別にみると 2 才児では 4.5  $\mu$  mole  $\sqrt{g}$  wet weight、3 才児 1.4  $\mu$  mole  $\sqrt{g}$  wet weight であった。PMD患児がひとり歩きできなくなるのは 6 才より 7 才以後であるので、PMD患児においては、大腿直筋のATP含量はひとり歩きできなくなる以前よりかなり低下していることがわかった。 Allopurinol 投与により、 臨床的効果があれば、投与後の筋肉内ATP含量についても検討する計画であったが、効果がみられなかったので中止した。

筋肉内ATP含量に関しては1980年、JR Griffiths は、ジストロフィーマウスに Allopurinol を投与し、筋肉内ATP含量の変化をみてみた。しかし Allopurinol を投与しても筋肉内ATP含量は増加していなかった。その中で彼らは Thomson らの報告ではATPの Precursor であるAMPは増えていないのでPMD患児で筋肉内ATP含量が低いのは Precursorが少ない為ではないこと及び Kelley らの Data より Allopurinol は、Purin nucleotide の Salvage だけでなく synthesis も抑制すると述べており、このことより Allopurinol の効果を否定している。

以上のことより、少なくとも7才以後のPMD患児には Allopurinol の投与は無効であるという結果を得た。

#### (ま と め)

- ▶ PMD患児では喘息患児より尿中尿酸排泄量は減少しているが、統計学的には有意差はなかった。
- 2 PMD患児ではその他の筋疾患患児に比べて筋肉内ATP含量は有意に低下しており、これはNCPで表わしても同様であった。また筋肉内ATP含量はひとり歩きできなくなる以前より低値を示した。
- 3 Allopurinol 投与者と Placebo 投与者には効果において有意の差を認めなかった。

# 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)

国立療養所宮崎東病院

林 栄治 北野正二郎

宮崎医科大学

安達 寛

#### (目 的)

筋ジス患者に対してアロプリノールを投与し、その血清学的変化とその効果について研究、昭和54年度研究として報告したが、その後昭和55年もつづいて研究したので報告する。

## 〔方 法〕

対象は入院中の8名で投与量についても前回報告と同様である。

検査は毎月1回、採血時間を一定として採血後直に検査した。

#### 〔結果〕

1. LIPID PEROXIDE

投与前に比し全例低下をみとめたが、数値が不安定であり真の低下と考えがたいと考える。

2. \(\beta - \text{GLUCURONIDASE}\)

前、後とも有意の差をみとめなかった。

3. URIC ACID

投与後全例に低下をみとめた。

## 4. HEMATOCRIT

多くの症例に高値であり、投与後も変動はみとめなかったが、高値である事と筋ジスとの関係に ついては尚追求したい。

## 5. SERUM PROTEIN

前、後に特に変化をみとめなかった。

#### 6. ADL について

握力が好転したもの2例、首のすわりが好転2例みとめられたが、訓練による上達とも考えられ薬物の効果とは考えがたい。

## [結論]

筋ジス患者にアロプリノールを毎日1年間投与し、血清学的観察及びADLについてみたが、 一定の結果は得られなかった。

# 進行性筋ジストロフィー症患者への 「膵エキス」の効果(第5報)

## 国立療養所川棚病院

中 沢 良 夫 森 健一郎 渋 谷 統 寿

## (目 的)

我々は、昭和50年6月以来高岡らにより抽出精製されている膵エキスを Duchenne 型を中心 に筋ジストロフィー症患者に臨床治験を続行しているがその経過につき前年度に引き続き報告する。

#### 〔方 法〕

対象をA群(強エキス投与群)とB群(生物学的検定法で強エキス群の約50%の力価を有するエキス投与群)に分けた。A群の構成は Duchenne 型11名、L-G型2名、女性筋ジストロフィー症2名でB群は Duchenne 型13名、L-G型2名、FSH型2名、女性筋ジストロフィー

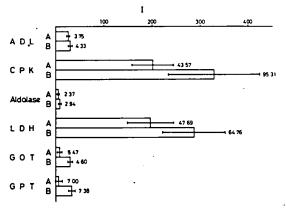
症2名から成る。投与法はA・B両群に強又は弱エキスを1 W/日で投与した。毎月、運動機能の示標としては Achivity of daily livings (ADL)を検査ではCPK、LDH、GOT、GPT、Aldolase 及び3日間平均クレアチン排泄量を測定しA・B両群で病勢の進行を比較検討した。

#### 〔結果〕

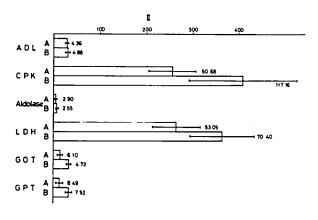
表 1.は $A \cdot B$ 両群全体の比較を示す。棒グラフは昭和50年 6 月と昭和55年12月の値の差の平均を示し、数字はそのS E を示す。いずれの場合もA 群の低下の程度がB 群の低下に比し軽度を示したがG O T (P < 0.01) 及びG P T (0.01 < P < 0.02) 以外推計学的有意差はなかった。

表 2.は Duchenne 型のみでの A・B両群の比較を示す。表 1.と同様に A 群の低下の程度が B 群の低下に比し軽度を示したが G O T (0.02 < P < 0.05) 及び G P T (0.05 < P < 0.01) 以外推計学的有意差はなかった。

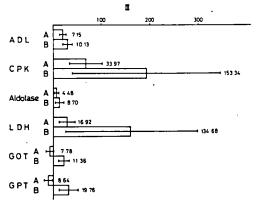
表 3.は Duchenne 型以外でのA・B両群の比較を示す。全体の傾向は表 1.及び表 2.と同様であるがGOT(0.05 < P < 0.1) 以外は推計学的有意差はなかった。



(表 1.) A · B両群全体の比較



(表 2.) Duchenne 型のみでのA・B両群の比較



(表 3.) Duchenne 型以外でのA・B両群の比較

#### 〔考案及びまとめ〕

筋ジスマウスへの延命効果、蛋白合成促進を示唆する Fibroblast に対する <sup>3</sup> H-uridine のとり込み促進等の報告より、現在迄5年間にわたり膵エキスの治験を重ねてきた。現在迄のところGOT、GPTは強エキス群が弱エキス群に比し有意に低下の程度が緩徐であったが、臨床経過を示す上で重要なADL及びCPKについては両群間で有意差を認める迄には至ってない。GOT、GPTの差については筋由来以外の isozyme の変動の可能性があり、これのみで有効との判断は慎重を要する。今後より敏感に病態を反映する指標、又投与量から有効性の判定を検討していく予定である。

# ワーキングテーマ

剖 検 例 の 検 討・

そ の 他

関 連 症 例

実 験 的 研 究

# Duchenne 型および先天型筋ジストロフィー症の 脊髄前角および前根についての検討

国立療養所下志津病院 飯 田 政 雄 国立療養所東京病院神経内科 栗 崎 博 司 東京大学脳研神経内科 高 津 成 美

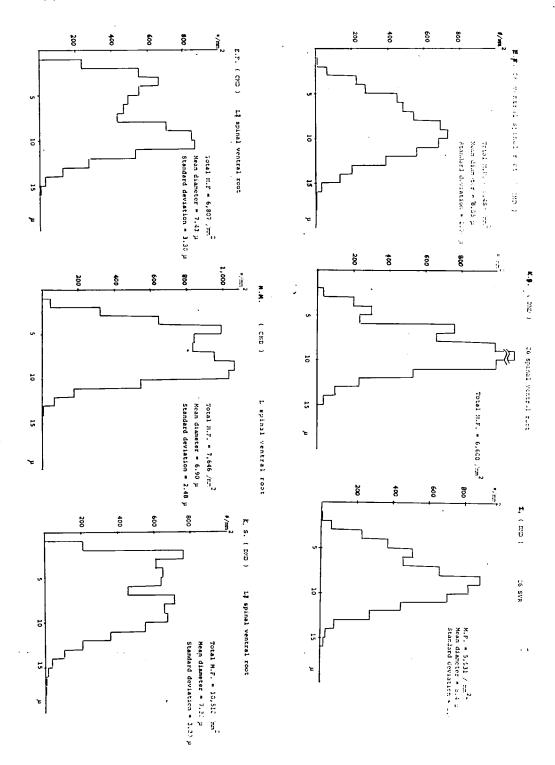
#### (はじめに)

先天型筋ジストロフィー症(福山型)(以下CMD)は、筋の変化とともに中枢神経系にも特異な病変を有する。我々は先に、本症にみられる錐体路の異常につき検討し、本班会議において報告した。この錐体路の異常はCMDの中枢病変の特徴の一つであるが、この異常が筋病変とどのような関係をもつかは明らかではなく、その検討の為には下位運動ニューロンの異常の有無を明らかにする必要がある。従来の報告では、脊髄に関しては記載のないものも多く、記載されているものでも、脊髄前角細胞に変性が認められるというものと <sup>1) 2 3</sup>、変化がない <sup>4</sup>、というものがあり又、脊髄前根に関しては、ほとんど検索はされていない。このように脊髄前角の変化に関して報告が一致していない原因の一つは、定量的検討がなされていない事にあると考えられるが、我々は前角細胞の定量的変化を知る一つとして脊髄前根有髄線維の定量的検討を行った。同時に、前根の形態学的変化についても検討した。

## 〔対象および方法〕

CMD症例は 2 例で、臨床症状及び主要病理像は先の班会議で、すでに報告した。両症例とも 脊髄前角の病理学的な変化は認められなかった。 CMD-1 (14才男子、H.M.)では腰髄前根 (レベルは不明)、CMD-2 (20才男子、E.F.) では  $C_6$  及び  $L_1$  前根を検索した。対照 は Duchenne 型筋ジストロフィー2 例 (共に20才男子)で、DMD-1の $C_6$  及び  $L_1$  前根、DMD-2の  $C_6$  前根を検索した。

前根は、剖検時採取後直ちに 2.5 % glutalaldehyde 0.1 M cacodylate buffer にて固定、 2% osmium 酸にて後固定後、脱水、 Epon 包埋した。 Toluidin blue 染色 semi-thin section より、約 670 倍写真を作成し KONTRON 社、 MOP— AMO 3 による morphometrical study を行った。又、同標本より thin section を作成し、電顕にて観察した。



#### 〔結果〕

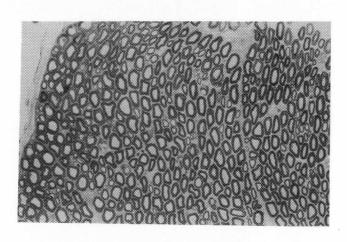
Morphometerical study : 計測結果を図1.に示す。 頸髄又は腰髄において、単位面積当り 有髄線維数及び平均直径共にCMDと対照のDMDの間に有意差は認められない。有髄神経直径 分布でもCMDで二峰性分布を示し、DMDとは差が認められなかった。

根の形態学的変化: Toluidin blue 染色 semi-thin section における特徴的な根の変化は軸索に比し、髄鞘のうすい、あるいは全く髄鞘を有しない軸索がみられる事である(図 2)。 このような線維は、全有髄線維の数パーセントを占め、ほぼ全直径にわたって分有する。

Longitudinal section では、軸索の正中部で切れている場合は、髄鞘のうすくなっている部分が Paranodal に広がり、nodal gap の拡大している状態が観察できる。 Node の部分では軸索が細くなる為に、正中で切れていない線維では髄鞘が一時終止し、その先で菲薄な髄鞘が始まっている像が見られる。(図3.)

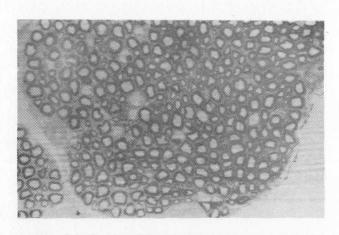
電顕では、髄鞘のうすい軸索でも髄鞘の崩壊、変性などはみられず正常の層構造を示す。しかし、軸索内には Myeloid bodies や neurofilament, neurotubulus の偏在が認められるものもある。 Paranodal では、髄鞘は end loop をつくって軸索の膜、あるいは loop 同志で終止している像がみられる。

Nodal gap では軸索のむき出しの部分が長く続くがSchwann 細胞におおわれており、basement membrane も認められる。

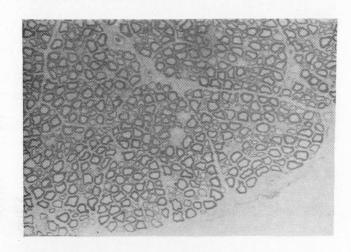


(図2A) 対象 (DMD-1 K.S 20才 L1前根 Toluidin blue 染色 Epon 包埋,×440)

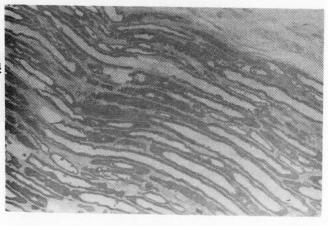
(図2B) CMD-2 (E.F.)
L1 脊髄前根 Toluidin
blue 染色、Epon 包埋、
× 440



(図2 c) CMD-1 (H.M.)
L前根 Toluidin blue
染色、 Epon 包埋、
× 440



(図3) CMD-2 L1脊髓前根 Longitudinal section. Toluidin blue 染色 Epon 包埋、× 440



#### 〔考察〕

CMDにおける中枢神経の病変と筋の病変とは独立のものであると考えられているが、その根拠は、筋の形態学的変化あるいは生理学的な検査所見であり、下位運動ニューロンに異常があるか、についての検索は殆どなされていない。従来の剖検例についてみても、脊髄前角細胞に異常があるというものと 1 2 3 、ないというものがある 4 。異常があるという場合には筋の変化との関係が問題となるが、説明はされていない。又、異常があっても変化は軽度である。このような場合には、脊髄前角細胞の変化の有無を決定するには、一枚の切片だけでは困難な事が多く、連続切片による定量的な検索が必要となってくる。我々が今回行ったのは、直接に前角細胞を計測したのではなく、間接的にその定量的な変化を知る為の脊髄前根有髄線維の計測である。計測結果はCMDと対照のDMDとの間には差を認める事ができず、以前に報告した脊髄前角には変化が認められない、という病理所見と共に、CMD前角細胞は定量的にも形態学的にも変化がない、と結論できる。

これに対し、興味ある所見は脊髄前根で認められた有髄神経の形態学的変化である。

Cross section でみられる髄鞘が軸索に比して非薄となっている軸索は longitudinal section の髄鞘がうすくなっている paranodal の部分にあたる。このような異常な有髄線維は一断面では全有髄線維の数パーセントにすぎないが longitudinal section では、直径 $10\mu$ 程度の線維では、 $40\sim50\mu$  即ち internodal length の $4\sim5\%$ である事を考えれば、殆どの有髄線維で、このような異常があると考えられる。即ちCMDでは大部分の有髄線維が nodal gap の拡大及び paranodalの髄鞘の形成不全を有すると考えられる。

根におけるCMDと類似の変化をもち、筋にも同様の所見が認められるのは dystrophic mouseである。Dystrophic mouseは筋ジストロフィー様の筋病変を有するが 1973 年 Bradley がによって脊髄根にも異常のある事が発見された。 Dytrophic mouse の根には、多数の髄鞘も basement membrane も有しない軸索 (amyelinated fiber)や異常に髄鞘の非薄な線維 (abnormaly thinly-myelinated fibers)を有する。このような線維は根以外部分では有髄線維 に移行するが、その境界部では node の一例にのみ髄鞘がみられ髄鞘が途切れてしまう像がみられる。又、根で髄鞘を有する神経線維でも paranodal での髄鞘の形成不全が認められる。 6 7

CMDでは dystrophic mouse にみられるような、大量の amyelinated fibers はみられないが paranodal での髄鞘形成不全、nodal gap の拡大が認められる点で dystrophic mouse とは基本的に同様の変化を有すると考えられる。CMDにおけるこのような根における髄鞘形成異常が、どのような原因によるかが問題となる。Dystrophic mouse に関しては Aguayo & による根の移殖や Bradlay <sup>9</sup> による axonal flow の検索などから、むしろ軸索の異常が原因として考えられている。CMDにおいても nodal では neurofilament や neurotubulus の乱れがみられ、 axonal flow に異常がある可能性が考えられる。一方、我々は先にCMDにおける

錐体路異常について検討し、CMDにおける中枢神経系の異常が胎生4ヵ月頃の異常によってお こる可能性を示したが、また、この時期は軸索と Schwann 細胞との関係が出来る時期でもあり 根における髄鞘の形成異常も中枢神経系にみられるのと同一の発生異常である可能性も考えられる。

CMDにおける根の異常と筋の変化に関しては、筋に対する神経の trophic factor が何かわかっていない現在は、関連を説明する事は更に困難である。むしろ、このような根の変化をもとに、筋の変化を再検討してみる事が必要ではないだろうか。

#### (ま と め)

- (1) CMD 2例と、対照として DMD 2 例の morphometrical study 及び 微細構造的検討を行った。
- (2) Morphometrical にはCMDとDMDの間には差は認められなかった。
- (3) 形態学的にはCMDの根では、髄鞘のうすい有髄線維がみられ、これは nodal gap の拡大 paranodal での髄鞘の菲薄化によるものである事が示された。
- (4) Dystrophic mouse との類似性を検討した。

#### (対 献)

- 1) 小西ユミ子、青山正征ら:知能障害、顔面筋罹患を伴う関節拘縮型先天性筋ジストロフィー症(福山型)の一剖検例 ・ 脳と発達 6:320,1974
- ② 塚越広、豊倉康夫ら:福山型先天型筋ジストロフィー症の一剖検例、厚生省進行性筋ジストロフィー症研究班業績集(Ⅱ) (沖中重雄編) 1973, P 25
- 3 糸賀叡子,鬼頭昭三ら:福山型先天型筋ジストロフィー症の一剖検例(抄) 神経進歩、 21:602.1977.
- 4 三宅捷太,後藤彰子ら:水頭症と後頭部皮膚祠を伴った先天性筋ジストロフィー症の一例、 脳と発達 9: 212, 1977.
- 5) Bradley, W.G. & Jenkinson, M.: Abnormalities of peripheral nervous in murine muscular dystrophy. J. Neurol. Sci., 18:227,1973.
- 6) Stirling. C.A.: Abnormalities in Schwann cell sheath in spinal roots of dystrophic mice. J. Anat. 119:169, 1975.
  - 7) Bradley, W.G. Jaros, E. et al.: The node of Ranvier in the nerve of mice with muscular dystrophy. J Neuropathol. Exp. Neurol., 36:797,1977.

- 8) Aguayo, A.J., Bray, G.M. et al: Axon-Schwann cell relationships in neuropathies of mutant mice. Ann. N.Y. Acad. Sci. 317:512,1979.
- 9) Bradley, W.G. & Jaros, E.: Involvement o peripheral & central nerves in murine dystrophy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 317:132,1979.

# 進行性筋ジストロフィー症における 心臓の病理組織学的検索(第2報)

愛知医科大学付属病院中央臨床檢查部 林 活 次 杉 浦 浩 花之内 基 夫

## (目 的)

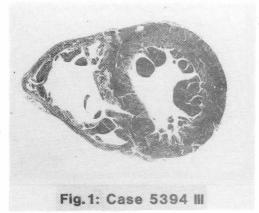
Duchenne 型筋ジストロフィー症(PMD)における心臓の病変は、1883 年 Ross が心筋の萎縮と斑状の間質結合織の増加を報告して以来、多数の報告がみられる。心臓にみられる特徴的な線維化は、左室後壁から側壁に強いことが知られているが、その成因については明らかでない。今回、この線維化を心室壁における局在とその程度を定量化して、その特徴を知ることから、線維化の要因を追求したいと考え次の方法で検索した。

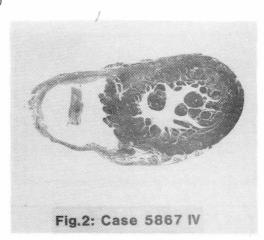
#### 〔材料及び方法〕

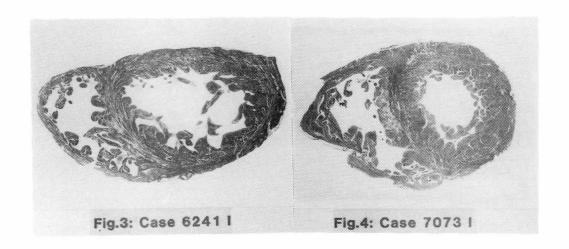
Duchenne 型13例の心臓を心尖から基底側まで2ないし4個の全割水平断してH.E、Azan-Mallory 染色を行なった。線維化の程度を定量的に測定する方法として、昭和54年度の本班研究報告においてドッテイングによる方法を用い、側壁、後壁に線維化率の高いことも示した。今回ドッテイングに替えて芝電カラーデータシステム1200を用いて、さらに詳細に測定した。

(Fig 1:症例 5394 Ⅲ、Fig 2:症例 5867 Ⅳ、Fig 3:症例 6241 Ⅰ、Fig 4:症例 7073 Ⅰの全割切片の Azan-Mallory 染色)各切片について心室壁及び乳頭筋の輪郭と線維化部分をできるかぎり忠実にトレースする。これを左室前壁、側壁、後壁、中隔、左室乳頭筋・右室壁、右室乳頭筋に区分し、さらに左室壁については各区分の心室壁中央の長さで二等分し又心室外縁との巾を三等分にして、外層(external layer)、中間層(intermediate layer)内層(internal layer)とに区画した。

(Fig 5, 6, 7, 8, は Fig 1, 2, 3, 4,の切 片をそれぞれトレースした後、各区画に区分した図を示す。)次に同一区画内の面積と線維化面積をカラーデータシステムで測定して、百分率で表現した。(Fig 9:区画面積をカラーデータシステムで測定、Fig 10:同一区画における練維化部分の面積を測定するところ)。







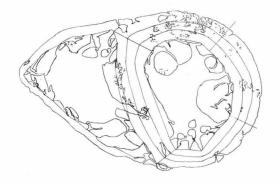


Fig.5: Case 5394III

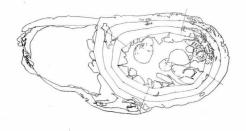


Fig.6: Case 5867 IV

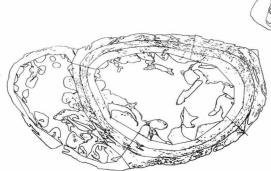
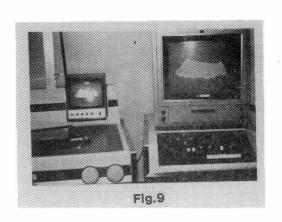


Fig.7: 6241 I



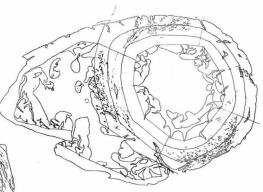
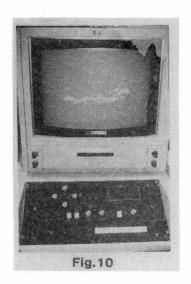


Fig.8: 7073 |



#### 〔結果〕

Table 1.は全切片の細分画した区画における線維化率を示す。各症例の I、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳは切片の番号で I は心尖側、Ⅲ ないしⅣは基底側を示す。この表には各切片の平均線維化率や症例毎の平均線維化率は示していない。症例 4483 では心尖側切片 I の平均線維化率が高く、I の中では中間層の方が外層よりやや高いが、Ⅱでは外層の方が高く、Ⅲでは外層の前側壁側は低いが中隔側後壁では高い。内層はいずれの切片においてもかなり低い。

症例 4854 では I から II、 II と基底側に近い方の線維化率が低くなり、 II では線維化のみられない部分が多い。症例 4854、5394、5485、5867、5868、において線維化率 0 の区画がかなり目立っている。線維化率 0 は線維化が全くみられないのではなく 0.04 % 以下であることを示す。症例 5187 切片 II の平均線維化率が高く、 II の前壁には線維化がみられないが、外、中間層の側後壁に強い線維化がみられる。症例 394 は症例 4854 と同様に基底側の方が線維化率が低い。 又線維化のみられない部分も多い。 I、 II を比較すると II では側後壁の中間層、内層で線維化率が高い。次に全症例の心尖側切片と基底側切片との区画別の平均線維化率(Fig 11、12)をみると心尖側では外層全体に広く線維化率の高い部分がみられるのに対して、基底側では外層の側後壁と中間層の側壁に限局している。全切片を合計した区画別の平均線維化率(Fig 13)は外、中間層の側壁後壁側 ½ と後壁側壁側 ½ に強い線維化がみられる。次に層別の線維化率(Fig 14)をみると外、中間層はほぼ同程度であるのに対し内層は明らかに低いことを示している。

Fig. 11 Average of the apical plices

0.3 14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

14.7

15.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

16.8

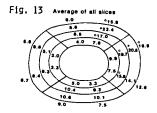
16.8

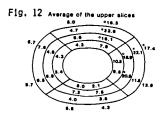
16.8

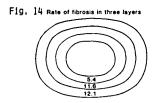
16.8

16.8

16.8







LEFT VENTRICLE RIGHT VENTRICLE														
			Ant	erior	Lat wal	erai I	Pos wall	terior	Inte sep		Average	Papillary muscle		Papillary muscle
4483	ļ	Internal layer	-	50.5	47.8	44.0	46.2	17.9	8.8	37.0	35.0			
•		Intermediate I layer	56.1	56.4	43.6	59.0	20.5	30.8	24.2	46.7	42.5	17.6	1.2	5.8
		External layer	27.8	38.5	26.5	33.3	33.3	8.3	13.3	26.9	26.4			
		Internal layer	29.6	45.5	41.3	46.5	36.7	23.6	39.0	17.8	34.0			
	ı	Intermediate layer	33.3	21.4	29.3	46.3	26.9	25.5	30.8	38.6	31.2	10.1	3.8	5.9
		External layer	17.5	6.7	18.0	25.6	8.3	7.0	5.4	12.8	12.7			
	-	Internal layer	20.0	17.1	28 0	40.5	54.5	42.4	42.0	36,6	20.1			<del>                                     </del>
	H	Intermediate layer	1	25.6	1	34.6	44.4		30.2	25.0	36.1 36.7	6.0	5.8	10.8
		External layer	18.2	10.6	29.4			18.8	7.3	11.9	16.3	6.0	3.0	10.5
	-	Internal	-		<del></del>		<del>-</del>		<del> </del>		1			<u> </u>
485⁴	_	layer Intermediate	21.6		10.3				0	35.0	22.9			
	ı	layer External	4.0	13.0	24.0		33.3		0	15.8	15.4	0.8	1.5	1.3
		layer Internal	0	0	0		0	0	0	<u> </u>	0			
		layer	'	0	0	27.3	27.5	4.3	2.1	1.9	6.1			
	11	layer External	i	0	5.9	16.7	38.2	8.0	0	2.1	7.5	5.5	0.5	2.6
	_	layer	<u> </u>	0	6.7	3.6	3.3	0	0	0	1.5			
		internal layer	(	ס	3.0	14.0	11.3	0		0	3.4			
	m	Intermediate layer	(	•	15.2	15.8	2.2	0	'	0	3.5	1.5	0	0
	_	External layer	-	<b>)</b>	0	6.3	0	0	(	0	0.7			
4890	-	Internal layer	18.9	59.6	49.3	26.9		20.8	18.2	34.5	34.4			
4000	ı	Intermediate layer	29.5	32.7	38.3	42.0	18.9	28.9	10.7	11.5	29.2	21.1	7.4	15.6
•	•	External layer	7.7	5.0	16.0	33.3	21.2	14.3	0	8.0	14.5			
	-	Internal layer	28.6	29.4	19.4	17.0	114	23.2	14.7	26.1	22.2			
	n	Intermediate layer	22.8		i	26.1		31.8	10.3		23.4	12.5	1.4	3.8
	••	External layer	11.5	9.1		19.5	20.0	14.0	5.7	17.1	12.7	12.5	1.4	3.6
	-	Internal	_	_										
	111	layer Intermediate	0	9.1	37.5		39.3	0	24.6	9.6	17.7			
	111	layer External	19.6 5.4	9.6	24.5	47.2 32.4	25.0	3.2	11.2	11.4	16.0	13.8	7.3	13.3
	=	layer	3.4		10.4	32.4	12.8	13.2	6.3	7.7	9.7			<u> </u>
5187		Internat layer Intermediate	22.4	0	8.5	21.3	32.4	3.8	4.5	11.8	15.1			
	ı	layer	8.5	7.0	14.6	18.8	21.0	1.5	1.8	2.2	10.3	2.8	1.3	2.3
	_	External layer	6.5	2.7	2.1	1.9	3.6	2.0	·	)	2.2			ļ
		Internal layer	27.3	2.8	6.6	41.1	42.4	5.3	15.8	25.9	19.7			
	II	Intermediate layer	23.1	1.7	9.2	36.8	33.9	6.6	6.9	14.6	15.9	5.9	0.5	2.7
	_	External layer	6.8	1.9	15.6	17.3	17.0	1.5	1.6	6.1	8.3			
		internal layer	0	,	7.6	29.9	22.7	3.8	6.6	11.0	9.4			
	111	Intermediate layer	0	,	27.7		17.0	16.4		15.9	12.9	3.8	0.3	3.1
		External layer	0	.	11.6	15.9	18.4	2.0	15.2	10.0	10.1			
	_									1		1		<u> </u>

(Table	1.) Cotinu	ıed	LEFT VE	NTRICLE				RIGHT VI	ENTRICLE
		Anterior wall	Lateral wall	Posterior wall	Inter septum	Average	Papillary muscle	Wall	Papillary muscle
5394	Internal layer	23.3 15.6	0	0	0	4.9			
	Intermediate Layer	26.1 0	3.7 0	Ö	٥	3.4	0.5	0	0
	External layer	6.3 0	o	0	o	0.6			
	internal layer	0	0	26.2 2.2	7.3 0	5.0			
	II layer	0	0	23.7 2.6	0 0	3.3	4.0	0	2.0
	External layer	0	0	0 0	0 0	0			
	internal layer	0	4.9 4.1	43.5 5.2	13.8 2.0	9.9			
	intermediate layer	0	15.4 2.3	23.1 15.6	0 10.4	8.5	2.6	1.5	3.4
	External layer	0	5.6 2.8	12.1 9.1	0 0	3.4			
	Internal layer	o	12.8 25.0	40.9 18.0	4.3 0	12.2			
	N intermediate	0 9.1	38.5 7.9	18.6 34.3	14.5 11.5	16.6	2.4	0.4	1.0
	External layer	0 3.6	23.5 18.2	23.5 18.2	14.3 3.4	12.8		·	
5485	Internal layer	0	,0	0	0	0			
	Intermediate I layer	0	0	0	0	,o	0	0	0
	External layer	0	o	0	0	0			
	Internal layer	0	0 10.2	12.2 0	0	2.4			
	II layer	0 .	0 2.2	8.7 0	0	1.3	0.5	0.8	2.1
	External layer	0	0 0	0	0	0			
 5867	Internal layer	0	0 4.4	0	0 4.0	1.1			
	Intermediate layer	o	2.6 23.3	3.2 0	0	3.8	0	0	0.5
	External layer	0	0	0	0	0			
	internal layer	0	0 2.6	0	0	0.3			
	Intermediate Il layer	0	7.9 6.3	0.	· 0	2.0	4.0	0	0
	External layer	0	3.7 7.7	0	0	1.4		_	
	internal layer	0	0 15.4	0	0	1.6			
	Intermediate III layer	0	7.7 16.7	0	0	2.4	3.7	0	0
	External layer	0	3.7 3.6	0	0	0.7			
	internal layer	0	2.1 34.1	15.4 1.8	o	6.1			
	V layer	0	7.5 21.6	5.7 0	0	4.1	6.4	2.8	0
	External layer	0 3.1	40.0 26.7	0	0	7.7			<u> </u>
5868	Internal layer	0	0	0	0	0			
	Intermediate Layer	0	0	0	0	0	8.9	4.3	1.7
	External layer	0	0	0	0	0			
	Internal layer	0	0	0	0	0			
	Intermediate Il layer	0	0	0	0	0	3.9	0.9	0.6
	External layer	0	0	0	0	0			
	internal layer	0	0	0	0	0			
	Intermediate	0	0	0	0	0	5.7	0.5	0.9
	External layer	0	0	0	0	0			<u></u>

(Table 1.) Continued

	LEFT VENTRICLE								ı	RIGHT VE	NTRICLE		
	1	Antei	rior	Lateral wall		Posterior wall		Inter Av		Average	Papillary muscle	Wall	Papillary muscle
6144	Internal layer	18.6	7.3		19.5	_	2.6	0	14.3	10.3			
•	Intermediate I layer	16.7	5.8	10.3	14.9	9.3	12.7	30.1	15.8	12.1	4.5	4.9	11.1
	External layer	5.9	1.6	4.2	3.2	4.0	6.6	9.1	0.	4.2			
	Internal layer	9.3	8.0	16.9	25.4	12.1	3.5	8.7	10.0	11.5			
	Intermediate Il layer	19.6	11.1	15.3	16.9	12.5	6.5	8.7	9.7	12.5	4.0	2.3	3.3
	External layer	4.5	2.9	1.4	5.0	6.6	2.5	2.4	0	3.3			
	Internal layer	1.6	7.3	20.9	19.7	4.2	0	1.3	9.8	7.7			
	Intermediate	9.5	5.9	20.3	16.9	13.0	4.3	1.4	1.4	8.7	5.7	0	2.0
	External layer	3.2	1.6	11.9	9.4	7.2	3.6	1.4	1.6	4.9			
6241	Internal	22.0	30.0	16.5	23.3	29.3	5.0	26.4	17.1	21.1			<u> </u>
0241	layer Intermediate I layer	8.2	15.1	17.5	25.8	20.4	13.3	21.7	13.0	16.9	16.5	2.3	8.4
	External layer	1.8	5.7	1.5	6.3	8.5	3.9	9.1	2.1	4.7			
	Internal layer	15.7	5.7	5.1	22.8	16.7	7.0	13.1	5.1	10.6			
	Intermediate Il layer	15.0	16.1	15.2	17.0	26.9	2.6	4.2	5.2	11.2	7.4	2.4	5.8
	External layer	0	0	1.7	5.9	6.1	1.4	1.7	3.8	2.4			
6770	Internal	15.7	1.8	29.7	29.8	25.6	2.6	6.0	11.3	13.8	<u> </u>		
6778	layer Intermediate	4.9	3.8	8.3	22.4	14.0	0	0	6.5	7.3	3.9	6.4	6.6
	l layer External layer	3.4	4.2	0	7.1	6.7	2.2	0	0	2.9			
	Internal	1.6	0	9.6	29.0	36.2	3.6	0	8.0	10.0		-	
	layer Intermediate Il layer	2.2	1.6	14.5	17.9	29.4	6.1	2.3	6.0	9.3	6.8	6.6	13.8
	External layer		0	1.9	1.7	12.0	3.4	2.9	3.7	2.7			
	Internal	47.0	400	-		18.6	3.1	25.0	6.6	12.4	<del>-</del>	-	+==
7073	layer Intermediate	17.4	19.0 14.8	1.8	0	11.9	12.0	2.7	8.1	7.5	1.7		3.3
	l layer External	0	2.1	1	0	I	0		0	0.3	""		
	layer Internal			├		20.0		-	8.1	9.8	<del> </del>		<del>                                     </del>
	layer " intermediate	1.6	6.2 21.8	14.8	18.6 23.8	30.8 17.7	1.7	5.3	5.1	12.8	5.7	1.6	1.6
	ll layer External	19.7	9.3	1	16.7	1.7	2.5	2.0	0	6.3	J.,		
	Internal			<del> </del>		<del> </del>		<u> </u>		<del></del>	<del> </del>	<u> </u>	+===
394	layer Intermediate	1	43.2	1	41.0	36.0	1.9	13.3		30.7			
	l layer External	2.9		1	32.4 10.3		4.7 2.6	7.7 5.0		15.6	3.4	2.1	3.8
	Internal	2.9	3.0	3.7		├	2.0					<del>                                     </del>	-
	layer Intermediate	0		0			0	2.2		3.9			
	Il layer External	i	0		32.6			1	0	9.3	10.2	1.5	3.7
	layer	-	0	16.7	26.8	13.6	8.5	<b> </b>	0	7.1	<u> </u>	<del> </del>	<del> </del>
	Internal layer Intermediate	1	0	٥	5.6				0	3.7			
	Ill layer External		0	0	10.5	l		·	0	2.5	3.2	0.6	3.2
	layer	<u> </u>	0	2.5	1.8		0	<u> </u>	0	0.5		1	J

#### 〔考 察〕

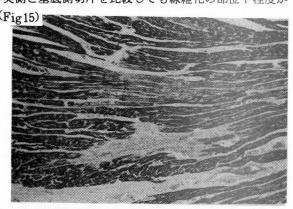
線維化の程度を定量的に表現することによって、個々の症例や位置による線維化の程度を明確にすることができた。しかし全切片を合計すると後壁、側壁に強い線維化がみられるものの個々の症例によって線維化の拡がりや強さは種々である。心尖側と基底側切片を比較しても心尖側に線維化の強いもの5例、基底側に強いもの2例、全体にほぼ同じ程度のもの3例、左室壁にはほとんど線維化のみられないもの1例など、一定した所見は得られない。線維化部位が限局している症例は、線維化率の低い3例のみで、その他の例ではいずれかの切片あるいは全切片で左室全周性の線維化がみられる。又同一症例の心尖側と基底側切片を比較しても線維化の部位や程度が

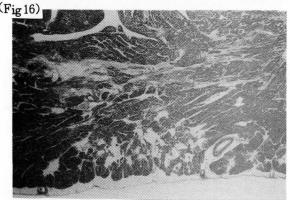
かなり相違している。線維化巣を組織学 (Fig 15) 的に観察すると大部分は膠原線維ないし 硝子化を示すが、一部には早期の心筋病 変がみられる。Fig 15は心筋線維の顆粒 状変性した部分と心筋線維が消失し既存 の毛細血管と格子状線維が残って網目状 の構造の部分がみられる。この様な心筋 線維の消失した部位は、毛細血管と線維

芽細胞の増生により線維化へと移行する。(Fig 16) 又心筋線維の萎縮や消失に伴って脂肪織 の浸潤がみられる。(Fig 16)。

筋束内の線維の走行にそった変性や線維 化の拡がりの中には断裂して残った筋線 維がまだらにみられる所見も多い(Fig 17)。さらに束状の線維化巣(Fig 18) 壁内層から乳頭筋へ行く筋束の線維化

(Fig 19),乳頭筋内の不規則に拡がる線維化(Fig 20)等がみられる。以上の如く線維化巣は三次元的な拡がりを持っており、これらを理解するには心筋線維束の複雑なラセン状の走行を立体的に考える必要がある。一切片のみから線維化の程度と部位を示すことは正確ではない。今回、血管系の変化と線維化との関連についての検索は行なっていないが、冠状

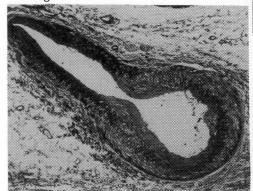


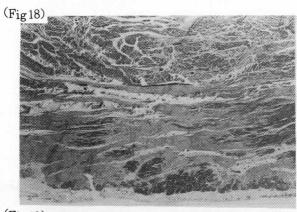


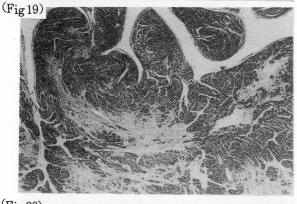


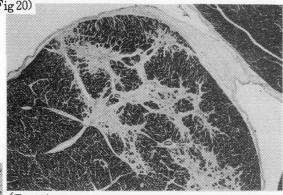
動脈内膜の線維性肥厚 (Fig 21) や血管 \_ (Fig 18) 壊死とも考えられる変化 (Fig 22)、乳\_ 頭筋内の小血管の内腔の狭窄、及び線維 化巣によくみられる毛細血管の著しい拡 -張 (Fig 23)等があり、血管系と線維化 との関係を追求する必要がある。筋ジス トロフィーにおける心筋線維化の要因を -考える時、特発性心筋症においても心外 膜側 ½に高度の線維化と心外膜側の脂肪 浸潤がみられるという極めて類似した所一 見から、両疾患の関連性を指摘する論文 もみられ、今後両者の異同を明らかにす る必要を感ずる。先に述べた種々の所見」 から、筋ジストロフィー心臓の線維化の 要因を一元的に考えることは困難でmyo-7 pathy としての心臓自体の要因の他に、 呼吸筋の障害に基づく呼吸不全の心臓に 対する影響、血管系の変化による心室壁 <sup>† (Fig 20)</sup> 内の血流循環、あるいは心室壁の部位に 🚽 よる張力の働き方、刺激伝導系の関与な ど、種々の要因を考えなければならない 1 と思う。

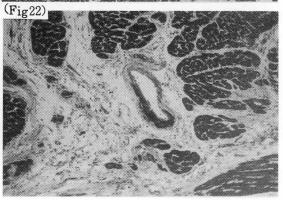
(Fig 21)

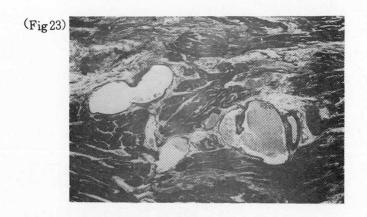












## 進行性筋ジストロフィーの心筋病理所見

国立療養所東埼玉病院

井 上 満 石原傳幸

吉村正也

北里大学医学部病理学教室

花 田 徹 野 高 山 俊 政

古賀平太 西山保一

川崎市立川崎病院病理

福田純也

## (はじめに)

われわれは、国立療養所東埼玉病院において昭和50年8月より55年3月までに剖検された進行性筋ジストロフィー症(Duchenne型、12~20才、全例男子)の16症例を検索している。日本病理学会第68回総会で、本疾患の心病変について肉眼的・光顕的に検討した結果を心筋層の線維化の発現進展様式を中心に報告し、本疾患における心病変の理解がその治療上重視すべきことを強調した。

今回は2症例につき主として心筋層線維化に先立ってみられる心筋細胞の諸変化を電顕的に検

索し、2~3の知見を得た。

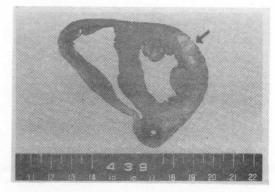
## 〔検索方法〕

写真1, 2,の←印部より資料を採取し、 グルタールアルデヒド、カコジレート緩衝 液、オスミック酸で型通り固定し脱水、エ ポキシ樹脂包埋、薄切、ウラニール、鉛の 二重染色後、日立H・S-9及びH-12型 電子顕微鏡で観察した。

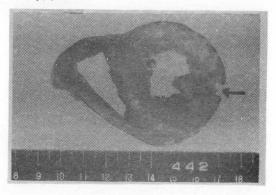
## 〔結果及び考察〕

進行性筋ジストロフィー症における心筋 細胞の変性、萎縮過程はT-systen あるい は筋小胞体の変性→ thin filament の乱 れ、減少→ Z 帯の蛇行、断裂→筋原線維の 細小化、乱れ、消失→ミトコンドリアの増 加→筋細胞内の空胞出現→ sarcolemma の 乳頭状突出、破壊→ミトコンドリアの流出 周囲膠原線維の増加の順に進展すると思わ れ、骨格筋の場合にいわれている形式とほ

(写真 1.)



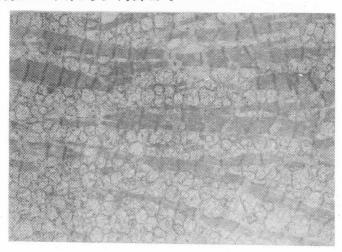
(写真 2.)



ぼ同様であると考えられる(図 1)。 しかしながら心筋細胞の変性、萎縮では骨格筋のそれと比較して筋原線維の細小化がより顕著である。ただし走行の乱れは比較的少ない。またミトコンドリアの増加が著明などの特徴的所見が認められた(写真 3.)。なおミトコンドリアの流出、周囲 膠原線維の増加に伴なって、間質内におそらく変性・膨化したミトコンドリアと考えられる円形の小胞が認められたが、その意義はなお不明である(写真 4.)。

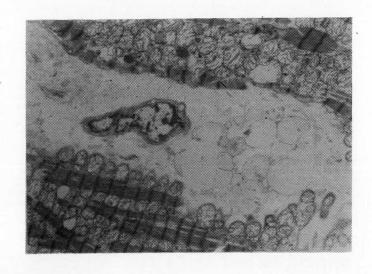
## (写真 3.)

心筋電顕像(× 7,700)筋原線維の細小化とミトコンドリアの著明な増加がみられる。

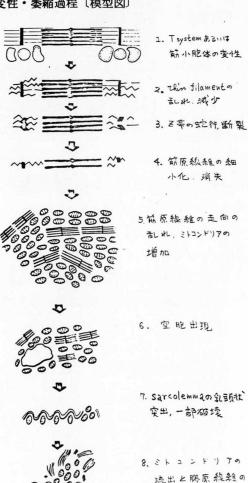


## (写真 4.)

心筋電顕像(× 7,700) ミトコンドリアの流出 と膠原線維の増加がみ られる。



## (図 I ) 心筋細胞の変性・萎縮過程〔模型図〕



增加

以上T-system より始まる筋線維の一連の lytic な変化は、最近注目される Ca-influx の 関連とも併せ、今後さらに電顕・組織化学的検討が必要とされる。

# Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の 刺激伝導系の病理組織学的研究

## 徳島大学医学部第一病理学教室 桧 沢 一 夫 野 村 日出夫

#### (目 的)

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (DMD) の一般心筋における病的変化についてはすでに多くの報告があるが,刺激伝導系の組織学的病変については知見に乏しい。

われわれはDMD剖検例の心の刺激伝導系(洞房結節、房室結節、His 束および末梢伝導系)の観察を行い、多くの例の末梢伝導系に線維化、脂肪浸潤を見出した。しかし洞房、房室結節などには、時に脂肪浸潤、線維化を認める程度で組織学的変化は少なかった。

線維化や脂肪浸潤はいわば特殊心筋病変の間接証拠である。今回は特殊心筋自身の病変について検索をすすめた。

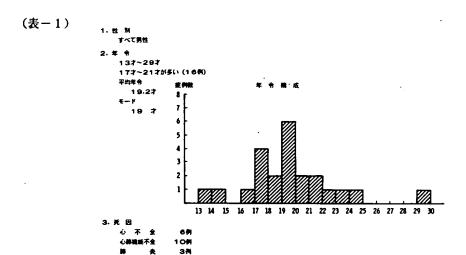
#### 〔材料〕

徳島大学医学部病理学教室および国立療養所西別府病院において剖検され、DMDと診断の確定した23例の心を用いた(表-1)。死因は以下のごとくである。(各項の説明は前報に記した)

- 1. 心肺機能不全 10例
- 2. 心 不 全 6例
- 3. 肺 炎 3例
- 4. 肺 出 血 4例
- 5. 気胸・無気肺 1例

(なお心不全と肺炎は1例重複)

心電図学的所見としては、全例になんらかの所見があり、主なものを挙げると表のごとくである。 (表-2)



(表-2)

## 心電図所見

心筋障害(異常Q波,低電位)	10例
虚血性変化(ST—T変化)	6例
頻 脈 (洞性頻脈)	8例
不完全右脚ブロツク	7例
心室性期外収縮	<b>4</b> 例
右室肥大	6例
左室肥大	1例

#### (方 法)

左脚を主に観察対象とした。左心室内膜下の末梢伝導系を縦断および横断標本とし、一部は連続切片を作製、H・E、Elastica - Masson、PAS、PTAH、コンゴーレッド染色を行い光学顕微鏡的に観察した。なお一部の症例では右脚も観察された。

#### 〔結果〕

伝導系線維の組織学的変化を好酸性増強、膨化空胞化、細小線維その他に分類し、さらに好酸性 増強は、筋原線維構造は残したもの;染色性の異常。筋原線維の不明瞭となったもの;均質化。 細胞質の崩壊したもの;硝子様変性に分けた。膨化空胞化線維は、細胞体が高度に腫大淡明化し たもの。細小線維は、萎縮細小化し、暗調になった線維とした。その他の所見として、胞体の好 塩基性、核濃縮などがみられた。これらの変化をまとめると表のごとくなる。(表 - 3, 4) 伝導系線維の組織学的変化

好酸性線維	CHE TO MENT 9 - 1 & 10
染色性異常	筋原線維構造は残る
均質化	筋原線維構造不明瞭
硝子模变性	細胞質の崩壊
膨化空胞化	細胞体の高度の膨化、浚明化
細小線維	暗調, 細い
その他	好塩基性, 核濃縮

染1	色性の	異常	13例
均	質	化	8例
硝	子様多	で性	2例
膨化	化空船	包化	6例
細	小線	維・	10例
線	維	化	11例

3例

脂肪浸潤

まとめ

## 〔考察〕

1. DMDでは、末梢伝導系の特殊心筋そのものにも病変がみられ、その病変像は骨格筋の硝子 様変性、膨化空胞化に相当すると考えられる。しかし、その病変の頻度は骨格筋、一般心筋に くらべはるかに少ない。

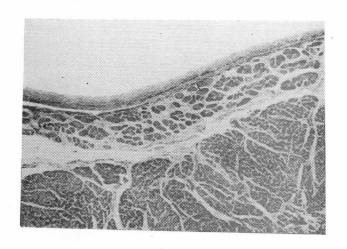
これらの病変は分布が散在しており、線維化のない所にも見出される。したがって、特殊心筋の変性は線維化に先行すると考えられる。洞房結節、房室結節の特殊心筋線維には、変性とみなしうる組織学的変化は見出されなかった。これらの部位の特殊心筋は径が細く、形態学的には一般心筋との類似性が少ない。これに反して、末梢伝導系線維は細胞質でグリコーゲンに富むことを除くと、筋原線維や横紋構造は明瞭で一般心筋とよく似た形態を示す。刺激伝導系線維のうち、筋線維としての性格がより明瞭な末梢伝導系のみに、一般心筋ひいては骨格筋に相当するジストロフィー病変が見出されることは興味が持たれる所である。

血管病変はほとんどとらえられなかった。年令とは必ずしも病変の進行とは一致しなかった。 病気の時期とは関連ずけられなかった。

2. 心電図の律動、伝導障害と病変との関係は、今回の検索で一致するものもあったが、多くの 症例で病変と律動、伝導障害とは一致しなかった。これはまだこれらの病変が小さく伝導系全 体でしめる範囲も小さく、臨床的にとらえられるほどの異常になっていなかったと考えられる。

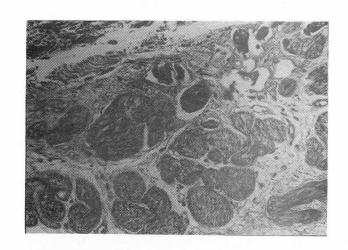
## (写真-1.)

22才,心肥大の心の末梢伝導系 心内膜下を走る左脚の染色性の 異常が見られる。



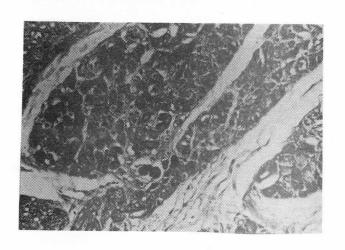
## (写真-2.)

19才, 200g の心の末梢伝導系 染色性が亢進し、筋原線維構造 が不明瞭になって来ている。 (均質化)



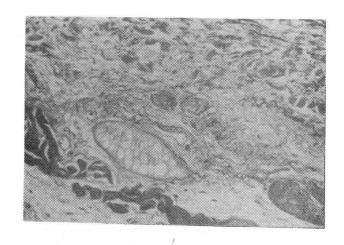
## (写真-3.)

19才, 170gの心の末梢伝導系 細胞質の構造がくずれている。 (硝子様変性)



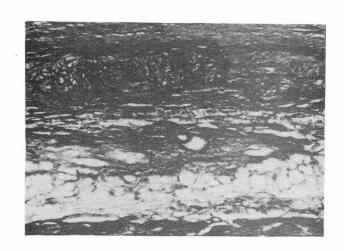
## (写真-4.)

17才, 200g の心の末梢伝導系 胞体が淡明化、腫大した細胞が 見られる。(膨化空胞化) 周囲 では線維化は少ない。



#### (写真-5.)

490g の心の末梢伝導系 強い線維化、脂肪浸潤とともに 胞体の淡明となり、腫大した細 胞が見られる。(膨化空胞化)



#### 〔参考文献〕

- 1. 高島康治、洞房結節の病理組織学的研究、四国医学雑誌 33: 185-194, 1977
- 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、四国医学雑誌31(4)
   : 295 310, 1975.
- George K. Massing and Thomas N. James, Anatomical configuration of the His Bundle Branches in the Human Heart Circuration 53: 609 - 621, 1976.
- Takagi T., Pathological studies on atrioventricular conduction disturvances Acta
   Path. Jap. 28 (6): 815 842, 1978.
- 5. Perloff, J, K., Roberts W. C., DE Leon, A. C. and O' Doherty, D, the distinctive electrocardiogram of Duchenne's Progressive muscular dystrophy Am. J. Med.,

- 42: 179, 1967.
- 6. Perloff, J. K., de Leon, A. C., and O' Doherty, D. The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy, Circuration, 33: 625, 1966.
- 7. 谷村英彦ほか、進行性筋ジストロフィー症 ( Duchenne 型 ) のベクトル心電図、心臓 8 (12): 1209 1216, 1976.
- 8. 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(3): 530 - 536, 1970.
- 9. 松尾博司 進行性筋ジストロフィー症の心電図変化 内科14(6): 1147 1150, 1964.
- 10. 三木勝治ほか 進行性筋ジストロフィー症患者の心肺障害に関する調査研究 医療 27 (8) : 51 - 58, 1973.
- 11. 村上慶郎ほか Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の患児及び保因者の心肺機能についての研究 医療 27 : 31 37, 1973.
- 12. Kenneth A. Frankel and Robert J. ROsser, The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy; Epimyocardial Fibrosis Human Pathology 7: 375, 1976
- 13. J.C. Demoulin and H.E. Kulbertus Histopathological examination
  Of concept of left hemiblock British Heart Journal 34:807-814,1972
  14. J.C. Demoulin and H.E. Kulbertus Histopathologic Correlates of
  Left Posterior Fascicular Block Am. J. Cardiology 44: 1083,1979

# 先天性筋ジストロフィー症(福山型)の二剖検例

国立療養所字多野病院 西谷 格京都大学医学部小児科 吉 岡 三恵子京都大学病理学教室 大 月 均 兵庫医科大学精神科 林 三 郎

板 垣 泰 子

先天性筋ジストロフィー症福山型(以下福山型CMDと略)は、その臨床形態やCPK高値等他のいわゆる先天性ミオパチーとは多くの点で異なる事が指摘されている。その原因については、中枢神経系の奇形性病変に関連を求める意見が有力であるが、いまだ定説を見ていない。又それら中枢の一次病変と筋障害の関連についてはなお不明である。

我々も2例の本症例を剖検する機会を得たので、その所見について報告する。

#### (症例)

症例1:13才女児

家族歴:両親は従兄弟結婚。父方のいと子に同病者あり。

妊娠、分娩歴:妊娠中異常なく満期安産にて出産、生下時体重3200gr で仮死はなし。

現病歴:新生児期哺乳微弱あり。頸定6ヶ月、座位10ヶ月、這行4才で歩行は不能。

臨床所見:DQはP-Vにて2程度、眼底所見異常なく、CTscan にて軽度の脳萎縮を認める。CPKは $300 \sim 750 \, \text{IU/L}$ で、痙攣発作は認めていない。

#### 〔剖検所見〕

中枢所見:脳重量 1225 f。 脳膜、脳室系に変化なく脳回の形成もほぼ正常と思われたが、前頭葉の一部に不規則な凹凸を認めた(写真 1 )。

組織学的には、その小隆起に一致する部分において、線維性の増殖と円形細胞の浸潤がみられ、 不規則な一層の陥入と血管増生が認められた。その部分では層構造は乱れていた(写真 2)。

他の部分では、ほぼ正常の層構造を保っていると考えられたが、部分的にいわゆる切線線維の 残存する部分が認められ、その部位では一層が厚くなっていた。大脳白質、基底核は正常で、小 脳、脳幹、脊髄及び末梢神経にも変化を認めなかった。

筋組織所見:全身の骨格筋においては、筋線維は殆んど変性脱落し、線維化、脂肪織化は高度 であったが、食道、横隔膜は比較的軽度であると思われた。心筋においても筋線維の変性、消失、 線維化を認め、特に左室後壁に著明であった(写真3)。

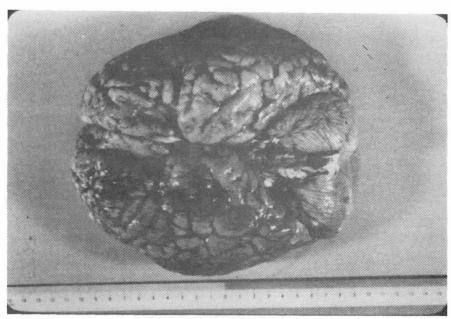
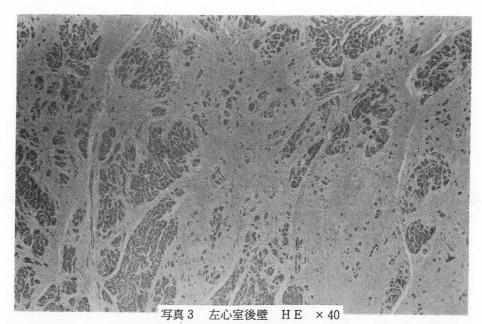


写真1 症例1。脳重量1225 %



写真 2 前頭葉。 HE × 40



症例 2:13才女児

家族歴:血族結婚なく、近親者に神経筋疾患を思わせるものはいない。

妊娠、分娩歴:妊娠中異常なく満期安産にて出産。生下時体重 2510 **タ** で仮死なく、哺乳微弱 も認めず。

現病歴:頸定、座位はほぼ正常であったが歩行は不能で、痙攣発作が9才頃よりあり、投薬を 受けるも1日1~2回程度の発作を認めていた。

臨床所見:DQはP-Vにて10程度、眼底は視神経萎縮あり、CT scan にて脳萎縮と左右脳室の非対称を認む。脳波では左側頭葉を中心に棘波の出現あり。CPK値は $300 \sim 1300 \, \text{IU/L}$ であった。

#### 〔剖検所見〕

中枢所見:脳重量は 1250 f で、 前頭葉、頭頂葉、側頭葉に小多脳回を認め(写真 4 )、割面では左側脳室の拡大を認めた。

組織学的には小多脳回の部分で軟膜は肥厚し、線維成分が分子層と共に陥入し、谷の部分では血管の増生が目立ち、偽の脳回を形成していた(写真 5)。同様の変化は後頭葉でも部分的に認められた。後頭葉の比較的変化の少い健全な所では、6層まで保たれているが、一層がやや厚く粗鬆化している部分が認められた。

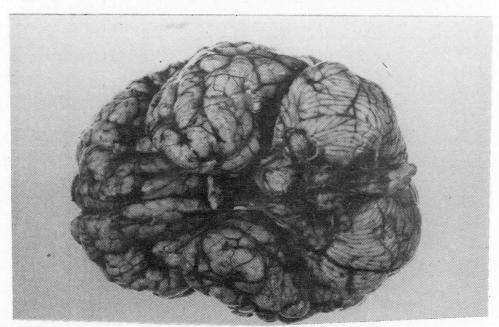


写真 4 症例 2。脳重量 1250 8



写真 5 前頭葉 HE × 40

小脳では四角小葉に限局して小多脳回を認め、その部分のみ軟膜は肥厚していた。

大脳白質、基底核には変化を認めなかった。橋、延髄では錐体路はやや淡明化していたが脱髄 は認めなかった。又脊髄においても髄鞘は全体的に淡明化していた。

神経節、末梢神経には変化を認めなかった。

その他の臓器所見:全身の骨格筋は症例1と同様高度の線維化、脂肪織化を呈したが、心筋線維は変化が少くほぼ正常と思われた(写真6)。その他の臓器においては、特異な変化は認められなかった。

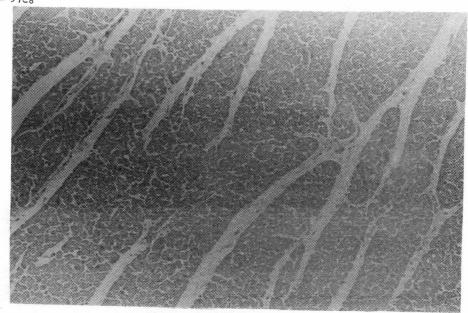


写真 6 左心室後壁 HE × 40

## 〔考 察〕

福山型CMDは現在まで約20例の剖検報告がなされている。しかし筋病変に比し、その中枢病変における変化は多様で、脳回異常及び細胞構築異常、左右半球の癒着、大脳白質:脳室系・脳膜・血管の異常、錐体路及び脊髄前角の変化等が報告されているが、これらの合併は症例により一定せず、藤井らの症例のように脳回異常と層構造の乱れのみを示すものから、高田らの症例のように広範囲の変化を伴うものまでさまざまである。今回の我々の症例では、特に従来までの報告に比し、特異な所見は得られなかったが、症例1は部分的な status verrucosus を示すのみで、今までの報告例の中では一番軽度ではないかと考えられる。しかし痙攣発作はなかったものの、知能障害は高度であり、従来の報告例を見ても中枢病変と臨床形態との間に厳密な相関はないように思われる。

筋病変に関しては、剖検例では殆んど変化が高度なため、特異な所見は得られてないが、本2 症例においても高度の病変を呈しており、従来の報告例からも特に中枢病変と筋病変との間に相 関はないと思われ、本疾患が primary myopathy の範疇に入ると考えてさしつかえないように

## 思われる。

心筋変化に関しても、現在までの報告では正常2例、異常4例と一定しておらず、我々の症例でも1例は高度の心筋線維の変性消失と線維化を認めているのに比し、他例では殆んど変化に乏しかった。

このように病理像と臨床像が必らずしも相関していない点、今後更に剖検例の集積と検討が必要と思われる。

## (対 献)

- 1) 小笠原嘉祐他:脳と神経、28:451 457、1976.
- 2) 鴨下重彦:日本臨床、35: 3929 3935、1977.
- 3) 高田邦安他:神経進歩、22:582 583、1978.

# 先天性筋ジストロフィー症(福山型)の三剖検例 ---中枢神経病変について——

## 国立療養所八雲病院

篠田 実 城 守 永岡正人 旭川医大第一病理

藤田昌宏 佐藤利宏 下田晶久

## (目 的)

福山型先天性筋ジストロフィー症に共通する中枢神経病変は現在までの報告から小多回脳とされているが、形態像でも各症例により若干の差異がみられ、またその成因はいまだ不明で、症例を蓄積すべき段階にある。我々はこれまでに三例の剖検例を検討することができたのでその中枢神経病変の病理学的検索結果について報告する。

## 〔方 法〕

三例いずれにも全身解剖を行い、各臓器や骨格筋の組織切片作成とともに、脳について詳細な

病理解剖学的、組織学的検索を行った。大切片作成を含めて各部位を切出し、HE染色、LFB 染色、Bodian 染色、 Holmes 染色、 Gallein 染色を行い、一部大脳、小脳において連続切片法 で検索した。

## 〔結果〕

### (1)臨床経過

症例 1 12才男性。家族歴、妊娠歴に異常なく生下時体重 3,560 gr. 新生児黄疸軽度で新生児期の哺乳力微弱や啼泣微弱は認めなかった。生下時より両拇指内転拘縮を認め、生後 6 カ月頃に両膝関節屈曲拘縮、両股関節の開排制限に気付いた。 8 カ月頃強直性けいれん発作が 5 ~ 6 回出現したが抗けいれん剤投与でその後の発作は抑制されていた。 2 才 7 カ月頃から頸定、坐位保持可能となったが、寝返り、這行は出来なかった。臨床的に本症と診断された後で12才 8 カ月の時、自宅外泊中に食物を誤嚥し窒息により死亡した。知能指数25以下で C P K、 L D H、 Aldolase 、 G O T、 G P T などの中等度上昇が認められた。

症例 2 20才男性。妊娠、出生時に著変なく、生下時体重は 4,050 gr . 生後発育遅延があり、 頸定は 1 才で坐位 2 才、つかまり立ち 3 才、歩行は不能であった。腱反射は消失していたが病的 反射は認められず、本症と診断された。 C P K、 L D H、Aldolase なども中等度上昇をみた。 18 才頃から心不全徴候が出現し、 digitalization を行っていたが、その後食欲不振、倦怠脱力感な ど増強し、徐々に呼吸不全、心不全著明となり死亡した。

症例3 20才男性。妊娠、出生時に著変なく、頸定3カ月で生後4カ月頃までは発熱や下肢を動かさないため急性脊髄前角炎を疑われたこともあった。その後徐々に、股、膝、足関節拘縮が認められPMDを疑われた。11才の入院時全身の筋萎縮が高度で咬合不全や開口障害もみられ、関節拘縮強く、高度の知能障害もあり本症と診断された。12才頃からは発語障害も加わった。17~8才頃から心不全徴候が出現し、次第に呼吸不全、心不全が増強し、20才で死亡した。

#### (2)病理学的所見

①筋病変:三症例のいずれにおいても骨格筋は脂肪織で置換されている部分が多く、残存筋には種々の筋ジストロフィー性変化が認められた。

#### ②脳病変:

a) 肉眼像:脳重量は第1例で1,300gr.第2例で1,200gr.第3例で1,300gr.であり、年 令相応の重量を示していた。三症例いずれにも髄液、髄膜の異常はなかったが脳回、脳溝の異常 が高度であった。即ち脳回は広く細かいしわによる偽脳回形成、及び2次溝、3次溝の形成不全 が認められた。また割面で白質が細い糸状を呈して表面へ伸びる像がみられた。これらの変化は 第1例では前頭部、頭頂部、側頭部に強く、後頭部へ向うにつれて程度が軽くなっていた。小脳では半球表層部で同様の変化が著明に認められた。第2例、第3例でも第1例と類似の分布で病

変がみられ、前頭部に高度の変化を認めた。即ちこれら三例の脳の肉眼像はいずれもmicropolygyriaとして記載されている像に一致していた。(図1、2、3)

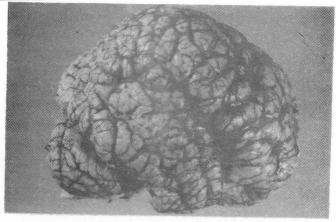


図1 症例1

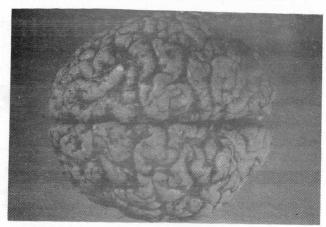


図2 症例2

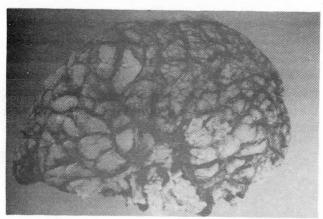


図3 症例3

b)組織像:三例はいずれも質的に同様の変化を示していたので一括して記載する。 大脳では広い脳回表面に多数の小隆起が認められたが脳溝形成は認められず(図4),同部皮質

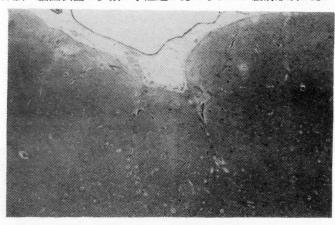


図4 大脳・脳回表層

の正常 6 層構造は全く失われ、本来の第 I 層ないし第 I 層の間に第 I 層が入り込む部分がみられるなど高度の乱れが認められた。また一部皮質下の髄質内に多数の神経細胞集団が島状にみられたり、分子層の上にもう一層神経細胞が存在する状態などが認められた。この分子層の上に存在する神経細胞集団の一部は、時に側方のある程度層構造をとる神経細胞集団と連続しているように思われた。この関係を図 5 で考えてみると、大脳皮質の谷の部分で中央部の神経細胞群の突出部 A は左右にわかれて右側では右上方に向い、神経細胞は水平位をとり、右上方の水平位をとる神経細胞群 B と連続する可能性が示され、この B 部分を直角方向面でみると島状にみえてくることになる。即ち島状に浮遊している神経細胞群は配列が乱れてはいるが見せかけの姿であることが推測された。軟膜下では多数の軸索がみられる部があり、これらの一部はその下層の神経細胞

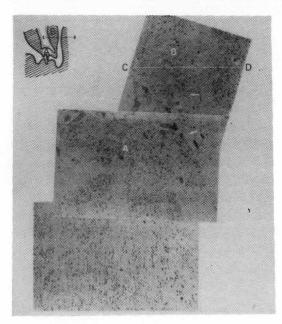


図5 大脳皮質

層を連続していて、軟膜直下を有髄せんいが横走する像や皮質表層に高度なgliosis をみる部分 も存在した。

小脳でも半球の一部で脳回異常が認められたが一般に病変は表層近くで強い傾向がみられた。 病変部は正常の脳溝形成はなく、分子層内に顆粒層が不規則に島状に浮遊している如くにみえ、 かつこの浮遊する顆粒層はプルキニエ細胞を伴い、分子層、プルキニエ細胞、顆粒層という三者 の関係を保っていた。これらの部のプルキニエ細胞の突起は少く、方向も不規則なものが多かっ た。また分子層へ向ってプルキニエ細胞群の微小な突出像がみられ、同時にその部には外顆粒細



胞の下降不全像が認められた(図6)。



以上大脳・小脳の病変はいずれもいわゆる小多回脳の像に一致し、かつ室伏らのいう厚回性小 多回脳に相当していた。また三例とも中枢神経系の感染症を明確に実証しうる所見は認められな かった。

c) 大脳皮質における神経細胞群の部分的突出や側方移動を示唆する像を考えて大脳皮質の島 与状神経細胞群を連続切片で追ってみた。すると図7で示すように神経細胞群Nはa、b、c、 d で下方の神経細胞群と連続していることが判明した。同様にして小脳の連続切片で浮遊する島 状顆粒層を追ってみると図8で1、2、3部分は互に連続していることが判明した。

#### 〔考察〕

今回検索した三例はいずれにも小多回脳が認められ、従来の報告と一致するものであり、室伏らのいう厚回性小多回の像が示された。小脳の小多回については、小出、松山らは一切片では島状にみえる分子層、顆粒層、白質は連続性を保ち、その位置関係も保たれていると報告(1979)しているが更に今回大脳においても一切片では島状に分離している神経細胞群は他部の神経細胞群と連続性を有していることが判明した。また大脳で部分的な神経細胞群の突出や他部分への側方遊走現象がみられ、小脳でもプルキニエ細胞の分子層への突出とその部の外顆粒細胞の下降不

全がみられたことから我々はこの脳病変の形態発生(morphogenesis )として非感染性の神経細胞遊走障害説を支持したいと思う。またその原因に関しては今後更に検討を続けていきたいと考えている。

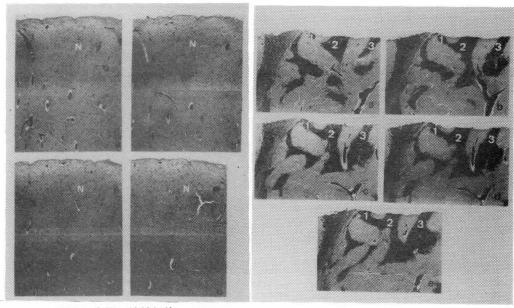


図7 大脳、連続切片

図8 小脳、連続切片

進行性筋ジストロフィー症における肺病変、および消化管 平滑筋の変化

---20剖検例の病理組織学的検索---

徳島大学医学部第一病理学教室

桧 沢 一 夫 伊 井 邦 雄 森 住 啓

進行性筋ジストロフィー症患者は、全身の骨格筋組織の崩壊、消失とともに、末期には呼吸困 難をきたして死亡するものが多い。

また、本症患者の平滑筋の組織学的変化については、骨格筋の変化に比して、不明の点が多い。

そこで我々は、本学で剖検された20症例の本症患者の肺病変を病理組織学的に検索し、その背景となった病態について考察するとともに、消化管平滑筋の変化を組織学的に検索した。

#### 、〔材料、及び方法〕

対象は、Duchenne 型18、FSH型1、福山型1の計20症例の肺、及び消化管で、各例の年令、 性別、発症年令、及び、末期の血清CPK値の代表値はTable 1の通りである。

Tal	hle	1	CARAC

c	256	Keme	Age	Sex	Type	Onset	CPK(<25 w)
1.	264	A. H.	19	ĸ.	Duchenne	7y.	•
2.	972	K. N.	19	M.	Duchenne	ly.64.	368
3.	1109	K. I.	29	M.	Duchenne	1y.2m.	278
4.	1274	A. I.	23	Ħ.	Duchenne	1y.7m.	134
5.	1357	н. о.	29	H.	Duchenne	1y.9m.	56
6.	1363	0 S.	13	M.	Duchenne	ly.7m.	215
7.	1397	Y. M.	20	M.	Duchenne	Ży.	196
8.	1571	I. N.	18	M.	Duchenne	1y.6m.	238
9.	1677	Y. N.	17	Ħ.	Duchenne	Ży.	610
10.	1716	т. н.	21	Ħ.	Duchenne	ly.6m.	247
11.	1742	D. S.	17	H.	Duchenne	1y.9m.	944
12.	1805	s. F.	19	H.	Duchenne	2y.	167
13.	1859	н. м.	21	×.	Duchenne	1y.4n.	243
14.	1904	H. T.	17	H.	Duchenne	5y.	953
15.	1921	M. K.	24	M.	Duchenne	ây.	165
16.	1948	M. I.	11	ĸ.	Fuksyama	3m.	275
17.	1956	R. M.	50	Ħ.	FSH	20y.	-
18.	1985	H. M.	18	M.	Duchenne	1y.6m.	. 38
19.	2014	Y. H.	14	M.	Duchenne	4y.	147
20.	2064	K. M.	18	N.	Duchenne	1y.4s.	1957

肺については、肉眼的観察後、両肺各葉の1~3ヶ所から切片を作成する一方、代表的症例についいては、片肺全体、あるいは1肺葉全体の大切片を作成して、それぞれHE、PTAH、AzanーMallory・Elasticaーvan Gieson、ElasticaMassonの各染色、及び鍍銀を行い光学顕微鏡的に検索した。消化管については、食道、胃、小腸、結腸、及び直腸の各部からの代表的部分の切片のHE、及びPTAH染色標本について、光学顕微鏡的に観察した。

さらに、病変の解釈に当って、正確を期すため、 本症以外の疾患で剖検された、17才から29才まで の症例の消化管各部の切片を対照として比較した。

#### 〔結果および考察〕

#### I 肺病変について

20症例の病理解剖結果に基づく死因を調べたところ、呼吸不全によるもの:40%(8/20)、呼吸不全、及び心不全の合併によるもの:35%(7/20)、心不全によるもの:20%(4/20)、消化管出血によるもの:5%(1/20)であって、心不全との合併定例をも含めると、全症例の75%は、呼吸不全をきたして死亡しており、本症患者の死因として、肺病変が、きわめて重要であることが示された。

病理組織学的検索の結果はTable 2にまとめて示した如くであった。すなわち、最も高頻度なものは、循環障害として一括できる病変で、急性、及び慢性の鬱血:95%、出血:55%、浮腫:50%、出血性梗塞:25%から成っていた。次に多かったのは肺炎:65%で、気管支肺炎:9、大葉性肺炎、就下性肺炎、間質性肺炎、及び嚥下性肺炎、各1例から成っていた。次いで多かったものは胸膜炎:35%、及び胸水貯溜:35%であった。さらに、無気肺:15%、肺気腫:10%がみられた。尚、これら各病変は、いずれも量的に、ある程度以上の範囲を占めていて、呼吸困難の

原因となったと思われたものである。

次に、これらの各病変を、臨床症状および主要な検査成績と対比しつつ、その背景となった原 因について検索、考察した。結果はTable 3 にまとめた如くである。すなわち、これら肺病変は、

Table 2 Histopathologic Findings of Lung(20 cases)

Congestion acute	(%) 19(95.0)
chronic	
Edema	10(50.0)
lenorrhage	11(55.0)
Hemorrhagic infarction	5(25.0)
Pneumon1a	13(65.0)
broncho	9
	•
acute acute and chronic chronic dema lemorrhage lemorrhagic infarction Preumonia broncho lobar hypostatic interstitial engorgement Atelectasis Emphysema	1
Atelectasis	3(15.0)
Emphysema	2(10.0)
Pleuritis	7(35.0)
	7(35.0)

Table 🕏	Factors	which	<b>CBUSE</b>	pulmonary changes

Respiratory insufficiency	(x) 15(75.0) 11(55.0) 10(50.0)		
as the cause of death Dyspnea Abnormal X-P			
1. Changes of lung congestion and edema 20(100) pneumonia and pleuritis 16(80.0)	20(100)		
Changes of muscles for respiration (diaphragm, intercostal muscle) slight 4 moderate 8 severe 8	20(100)		
3. Changes of heart muscle abnormal E C G 18(90.0) cardiac symptomes 14(70.0) cardiac fallura 9(45.0)			
4. Deformity of thorax scoliosis 8 lordosis 1	9(45.0)		

臨床的には、呼吸困難症状:55%、胸部レ線異常:50%などとして把えられていたが、病理解剖 結果に基づき、呼吸困難が死因とみられた症例:75%より少なく、必ずしも全例が臨床的に把え られないことを示している。

次に、肺病変をきたした背景あるいは原因として重要な因子としては上述した肺および胸膜の病変の他に、本症においては、呼吸筋自体の病変が重要である。その裏付けとして我々は、全症例の横隔膜と肋間筋の組織像を調べ、変性、壊死、萎縮によって、破壊、消失した筋線維と、残存している筋線維との比を、横断面の面積から判定し、両者がほぼ同等程度の病変を示すものを#、より高度なものを#、より軽度なものを+としてまとめてみたところ、Table 3の如く、#以上の症例が80%を占めた。次に重要と思われた因子は心病変である。今回は、組織学的検索は行っていないが、Table 3に示したごとく、心電図異常のみられたものが90%、心症状を示したもの:70%、心不全症状を示したものが45%にみられたことは、肺病変が心機能に影響を及ぼす可能性の他に、心病変自体が肺病変、とくに循環障害性病変の形成に重要であると考えられた。さらに考慮すべき因子としては、本症患者の胸廓の変形で、45%の症例にみられた。

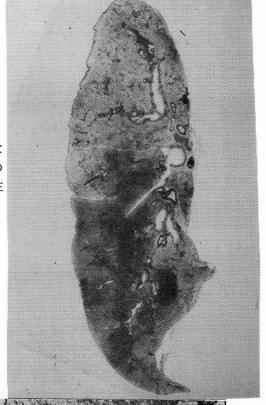
以上の代表的病変を写真に示す。Fig 1 は左肺全体の大切片で、上葉下部から下葉全体にかけての広範囲に及ぶ、出血を伴う著しいうっ血、浮腫、気管支肺炎の混在した病巣を、Fig 2 は太動脈血栓(左半部)と出血性梗塞巣(右半部)を、Fig 3 は横隔膜の筋線維の著明な消失を示している。

また、上記の各肺病変のみられない部分の肺胞壁、気管支壁、血管壁を含む間質の組織自体に、

本症に特有の何らかの組織学的異常がないかについても検索したが、特記すべき異常所見は見出

されなかった。

Fig 1:上葉下部から下葉全体に及ぶ、出血を伴う著明なうっ血、浮腫、気管支肺炎の混在した病巣。 (症例4、左肺大切片、PTAH染色)



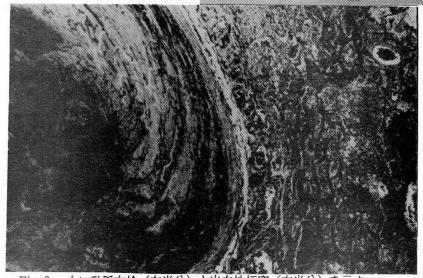


Fig 2 太い動脈血栓(左半分)と出血性梗塞(右半分)を示す。 (症例18、PTAH染色×50)

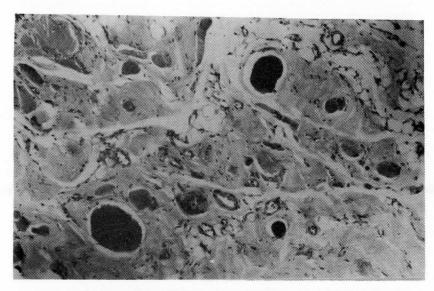


Fig 3 筋線維の著明な減少、線維化と脂肪細胞による置換を示す。 (症例4、横隔膜、HE染色、× 120)

## Ⅱ 消化管平滑筋の変化について

各症例の消化管各部の平滑筋においてみられた病変を、平滑筋細胞の胞体の好酸性の増加 (Fig4), 低下、空胞化 (Fig5) および核濃縮の4つに分けまとめて示したものがTable 4である。

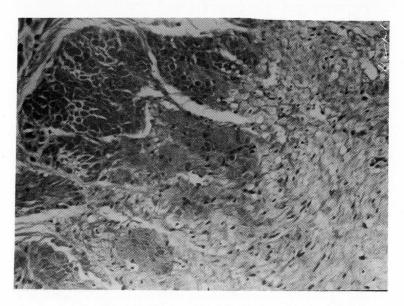


Fig 4 平滑筋細胞の胞体の好酸性の増加(左半分)と核濃縮 を示す。(症例20、直腸筋層、H E染色、× 240)

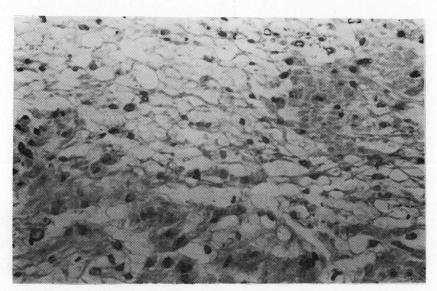


Fig 5 平滑筋細胞の胞体の空胞化、核濃縮を示す。(症例17、結腸、 H E 染色、× 480)

Table♣ Histologic Findings of Smooth Muscle in Alimentary Tract

	Increased eosinophilia				Decreased eosinophilia			Vacuolation				Pyknosis				
	E	S	SI	LI	E	S	SI	LI	E	S	SI	LI	Ε	S	SI	LI
264											1					
972	+		+	+				+				+	+		+	+
1109	++				++				++				++			
1274	+			+												+
1357	++	+			++							+	+	+		
1363			+	+											+	+
1397			++	++				+				+				
1571	+			+	+							++				+
1677																
1716	++		++		++		+									
1742	+	+	+	+		+	+						+	+		+
1805		+												+		
1859		+	++	+		+	+				++					+
1904		++							+	++	i			+	+	
1921		+	+			+	+				++				+	
1948	-			+								+	+	+		+
1956	1			++	++	1	+	++	1		1	+	+		+	+
1985	+	++								+			++	++		
2014		+					+	+				1		+		+
2064		+		++	N.		+	+			1	+		+		+

(Eは食道、Sは胃、SIは小腸、LIは結腸および直腸を示し、病変の比較的軽度なものを+、より著しいものを+として示した。) さらにこれを、部位および病変の強弱を問わずに、病変のみられた症例を、各病変別にまとめ、本症患者と、対照例とを比較したものがTable 5 である。 4 病変のいずれもが、本症患者においてずっと高頻度にみられたことを示しており、これら病変

Table 5 Histologic Findings of Smooth Muscle in Alimentary Tract

	D M P (20 cases)	Control (10 cases)
Increased eosinophilia	(%) 18(90.0)	(%) 4(40.0)
Decreased eosinophilia	12(60.0)	0(0)
Vacuolation ·	12(60.0)	1(10.0)
Pyknosis	16(80.0)	1(10.0)

が、本症に本質的なものか、二次的なものかの判定は、今後さらに詳しい検索が必要とは思われるが、留意すべき所見と考えられた。臨床像と対比してみると、腹部膨満:20%(4/20)、便秘:10%、腹水5%、および腹痛:5%などの腹部症状を呈した症例がみられた。

#### (ま と め)

- 1)進行性筋ジストロフィー症患者の20剖検例の死因の75%を占めた呼吸不全死の本態を知る目的で、肺病変を病理組織学的に検索し、臨床像と対比して、本症患者における呼吸困難、肺病変およびその背景となった因子、病態について考察した。肺病変は、循環障害性病変、肺炎、胸膜病変、肺気腫および無気肺などから成り、これらをもたらす背景因子として、肺および胸膜自体の病変の他、呼吸筋の病変、心病変、胸廓変形などが重要であると考えられた。肺胞壁、気管支壁、血管壁を含む間質など、肺組織そのものには、本症に特有と思われる組織学的変化はみられなかった。
- 2)本症患者の消化管平滑筋には、胞体の好酸性の増加、低下、空胞化、核濃縮などの組織学的変化が、対照群よりもずっと高頻度にみられ、留意すべき所見と思われた。

## (文 献)

- Siegel, I.M.: Pulmonary problems in Duchenne muscular dystrophy.
   Diagnosis, prophylaxisis, and treatment. Phys. Ther. 55: 160 162, 1975.
- Vignos, P.J. JR.: Respiratory function and pulmonary infection in Ducenne muscular dystrophy. Isr. J. Med. Sci. 13: 207 - 214, 1977.

- Huvos, A.G., and Pruzanski, W.: Smooth muscle involvement in primary muscle disease. II. Progressive muscular dystrophy. Arch. Path. 83: 234 - 240, 1967.
- Simpson, A.J., and Khilnani, M.T.: Sastrointestinal manifestations of the muscular dystrophies. A review of roentgen findings.
   Am. J. Roentrenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 125: 948 - 955, 1975.

# 関連症 例

Lipid storage myopathy の一例

## 国立療養所西別府病院

三吉野 産 治 中 村 宏 志 三 池 輝 久

## (はじめに)

Lipid storage myopathy は、脂質の代謝過程の障害により筋肉内に脂質の蓄積を起こす疾患で、1970 年頃より多くの症例が報告されている。我々は血中脂質の増加を伴った Lipid storage myopathyの一例を経験したので現在までの検査結果などをまとめ若干の考察を加え報告する。

症例

患児 4才の女児

主訴 筋緊張低下、步行障害、精神発達遅延

家族歴 両親には高脂血症はみられない。同胞は他にない。

既往歴 妊娠中異常なく正常分娩で生下時体重は 2420 g であった。仮死はなく、黄疸遷延があった。生後 4 ケ月時に大量の下血を起こし、Vit. K欠乏症と診断され、輪血を受けた。この輸血中に痙攣がおこり、頭蓋内出血の診断を受け抗痙攣剤の内服を始めた。精神運動発達は笑い始め 2 ケ月、頸定 3 ケ月、寝返りお坐り11ケ月、つかまり立ち18ケ月、歩行 3 才、単語11ヶ月と発

達の遅れがみられた。

現病歴 生後9ヶ月時に痙攣がコントロールできない為当院を受診した。この時痙攣は、tonic convulsion より tonic spasms 様となり1日10~20回おこり、EEGにてperiodic slow wave が出現し、Infantile spasms の診断で入院し、ACTH療法を受け以後痙攣は殆んどみられなくなった。1才6ヶ月頃より筋肉の柔らかいことに気付かれると同時に運動発達がみられない為、リハビリテーションを受け1才6ヶ月でつかまり立ち、3才頃歩き始めた。言葉は11ヶ月より単語が出始めたが、現在も会話はできない。

入院時現症 体格は小で-2 S Dの下限。顔貌は周囲に対し無関心でマスク様顔貌。眼球運動、深部腱反射は正常で、病的反射はみられない。筋緊張は低下しており、passibité extensibilité 共に亢進し、scarf's sign、heel to ear test、後肩巾寄せいずれも陽性。筋力の低下は、-2 程度。筋萎縮はほぼ全身性にみられる。歩行は、歩巾広く不安定で走ることはできない。 Gower's sign、反張膝がみられる。その他眼底所見で視神経萎縮が軽度みられる。cherry red's spot はみられない。

検査所見 一般検査所見を表1に示す。軽度の血糖値の低下を認める。肝機能、CPK等は正常である。血清脂質全般の高値を示し、以後に行なった検査結果も同様に示した。また生後9ヶ月時に入院していた時も乳び血清がみられ、TG、リン脂質の上昇がみられていた。血液ガスは異常なくアシドーシスはみられない。甲状腺ホルモンも正常範囲である。EEGは single spike が数ケ所にみられる。CTで軽度の脳室拡大とcortical atrophy を認める。手根骨は約1年の

表 1 一般検査成績

```
検血
   RBC
            3 7 5 X1 0
                                         CPK
                                                    1 0 U
                                                    7 6
                                                       γ/d 1
                                         N Ha
   HЪ
           11.8g/d1
   Нt
            33.8%
                                         血糖
                                                    7.6 \, mg/d \, 1
                                         総コレステロール
   ₩ B C
            9000
                                                           3 2 0 mg/d 1
                                         . Дリポ蛋白
   P1 ts
            11.9 \times 10
                                                           3 . 2 mm
                                         リン脂質
出血凝固時間
            正常
                                                           178 mg/d I
                                         遊離脂肪酸
検尿
            正常
                                                           0 . 5 7 mEq /1
                                      血液ガス分析
ウリテスト
            正常
尿生化学
                                         PH
                                                    7 . 4 4 5
   クレアチニン 0.2g/d1
                                         P<sub>02</sub>
                                                     108
                                                            mmHg
               0.44g/d1
                                         PCO<sub>2</sub>
                                                    30.2 mmHg
   クレアチン
                                         T-C02
                                                    2 1 . 1 mEq /1
血液化学
                                         Ac-HC 03
                                                    20.2 mEq /1
            7 . 6 g /d 1
7 6 . 5 %
2 . 5 %
   Тp
                                         ВВ
                                                     43.8 mEp /1
     A 1 b
                                         B E
                                                     -2 \cdot 2 \text{ mEq } / 1
     α
                                      甲状腺ホルモン
            11.3%
     α
                                         T S H
                                                    4 . 8
                                                           uU / ml
     ß
                                         Тз
                                                           ng / ml
                                                    0.9
     γ
              4.6
                                         T4
                                                           ug / ml
                                                    5 . 3 9
  GOT
           3 2
                Ħ
                                     筋電図所見
  GPT
           2 2
                U
                                         正常パターンを示す
  L D H
           3 7 8 U
                                     神経電導速度 (尺骨神経)
  ALP
           17.9K.AU
                                         正常範囲
  尿酸
           5 . 8 mg/d 1
  クレアチニン
              0.87 \, mg/d \, 1
  クレアチン
              1 . 3 1 mg/d 1
```

遅れがみられる。DQは低く精神発達遅延がみられる。

筋生検所見 H&E染色、gomori trichrome 変法でType I fiberに空胞を認めるが、rod body. ragged red fiber は認められない。AT Pase 染色では、Type I fiber predomin—ancy を示し、Type II B fiber を認める。NADH染色ではType I fiber で空胞に一致すると思われる部位に点状の陽性物質を認める。Oil red O染色では、Type I fiber に脂質の沈着がみられる(図1)。PAS染色では、Glycogen の増加は認められない。

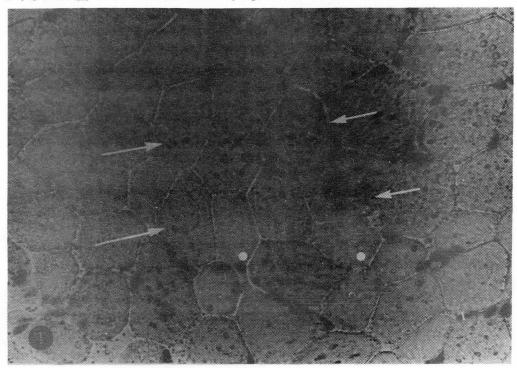


図1:Oil red 0染色. Type I Fiber (矢印) に脂質の蓄積を認め、 Type II fiber (○印) には脂質の蓄積を認めない。(× 800)

血清、尿、筋肉中のカルニチンの定量は、表2に示す通りであり、Total 及びfree carnitine

表 2 Carnitine Level

		7
	Free	Total
Serum	43.8	67.3
Urine umole/L	30.0	204.1
Muscle uno/e/g pot	0.56	2.75

## は正常範囲にある。

GTTの結果を表3に示す。血糖、IRI、乳酸、ピルビン酸、コレステロール、TG、NEF Aの動きをみたものである。血糖、IRIの上昇が悪く糖の吸収がないように思われるが、TG、NEFAの動きをみると体内での吸収はあったと考える。また乳酸、ピルビン酸は漸減している。この傾向は、最初に行なったGTTでもみられた。

		•	•	
	o'	30′	60'	120'
BS m8/d1	91	90	94	93
IRI "	, 5	. 5	5	5
T-ch mg/dl	529	519	505	526
TG m8/41	285	299	316	358
NEFA mEq./L	1.88	1.02	0.48	0.43
Pyr mg/al	0.87	0.81	0.81	0.77
1 ac m2/.	130	12.0	120	12.0

27時間飢餓試験の結果を表4に示す。NEFAが上昇するにつれ、血中アセトンは漸増し2時間後の値より20倍強に増加しておりケトン体の産生は正常に行なわれていると考える。

₹ 4 FASTING

	2 hr	20 hr	27 hr
BS mg/dl	77	53	34
T-Ch.mg	350	384	435
TG mg di	672	534	686
NEFA mEg	0.43	0,73	0.92
S-Acetone 48	5以下	50	115

## [考 案]

1973 年A. G Engel <sup>1)</sup> らがカルニチン欠損によるLipid storage myopathyを報告して以来、カルニチン欠損が Lipid storage myopathy中で大きな位置を占めるに至っている。<sup>2) 3) 4)</sup>

我々の症例でも、Type I fiber への脂質の蓄積を認めたが、血中及び筋肉中のカルニチンレベルは正常範囲であり、カルニチン欠損症は否定できる。

また、carnitine palmityltransferase 欠損症でも脂質の筋肉内蓄積がおこるが、その程度は 著明でないといわれる。この臨床症状は、発作性有痛性筋攣縮、発作性ミオグロビン尿が主徴で あり、検査所見でも、飢餓試験にてケトン体産生は低下するといわれている。また部分欠損症で は、臨床症状は完全欠損と同じでもケトン体産生は正常であるという報告がみられる。5)6)我々 の症例では、carnitine palmityltransferase の測定は行なっていないが、臨床所見、検査所見 上否定的ではある。しかし飢餓試験の結果のみでみる限りは完全には否定できず carnitine palmityltransferase の測定が必要と思われる。その他pyruvate decarboxylase 欠損症でも脂質の筋肉内蓄積がおこるが、乳酸の高値やアシドーシスまたGTTにて乳酸、ピルビン酸の上昇がみられない為異なっていると考える。

以上主なLipid storage myopathy について述べてきたが、我々の症例でこれらと異なる最も特徴的なことは、血清脂質の上昇を伴っている点である。今迄このような症例の報告は稀であり、我々の知る限り家族性高脂血症に伴なったLipid storage myopathyの報告 <sup>7)</sup>及び TG, βーlipoprotein の増加を伴った症例 <sup>8)</sup>がある。しかし、我々の症例は弧発例であって家族歴はなく脂質全般の著明な増加を呈している点が前者とは明らかに異なっている。むしろ後者の症例に近いと思われるが、この症例はカルニチンなどが測定されておらず検討できない。

この高脂血症の合併が筋肉内の脂質代謝障害による二次的なものか、高脂血症自体が筋肉内へ脂質の蓄積を引き起こしたのか、また偶然に合併してきたものか現在のところはっきりしないが、我々は筋肉内脂質代謝障害つまり脂肪酸の β 酸化の過程での障害があるのではないかと推測している。

この症例は、以前Infantile spasms の診断でACTH療法を受けているが、steroid myo-pathy でも筋肉内脂質蓄積がおこるとされている。しかしこの疾患は可逆性でありこの患児の経過より考えにくい。

また、カルニチン欠損症では、Reye 症候群と同様の症状を呈することがある<sup>9)</sup>といわれるが、 この患児にみられる痙攣や精神発達遅延がこの症例における Lipid storage myopathy とどうい う関係があるのかはっきりしない。

現在のところまだ充分な検索がなされておらず、今後電顕的検索や、carnitine palmityltransferase 活性の測定を行なっていく予定であり、できればβ酸化の過程に働く諸酵素活性、Pyruvate dehydrogenase complexについても検討していきたい。

#### 〔結 語〕

我々は、今迄報告されたLipid storage myopathyとは異なった高脂血症を伴なったLipid storage myopathyを経験したので現在までの検査所見並びに若干の考察を加えてここに報告し

最後にカルニチンの測定をしていただいた名古屋市立大学医学部小児科の杉山成司先生に深謝 いたします。

## (対 献)

- V Engel A.G., Angelini C: Carnitine deficiency of human
  Skeletal muscle with associated lipid storage
  myopathy: A new syndrome Science 179:899-502,1922.
- 2) Karpotif, Carpenter S, Engel A.G., et ol: The syndrome of systemic carnitine deficiency. Neurology 25:
- 3) Boudin G, Mikol J, Guillard A, et al: Fatal systemic carnitine deficiency with lipid storage in skeletal muscle, heart, liver and Ridney. J Neurol Sci 30: 313-325, 1976.
- 4) Carroll J.E., Brooke HH, Devivo DC., et al: Carnitine deficiency": Lack of response to carnitine therapy.

  Neurology 30:618-626, 1986.
- 5) Hostetler K.Y., Hoppel CL., Romine JS., et al: Partial deficiency of muscle carnitine palmityltransferase with normal ketone production. N. Engl., J. Med 198: 553-557, 1978.
- 6) Layzer RB, Havel RJ, McIlroy MB: Partial deficiency of carnitine palmity Hransterase: Physiologic and biochemital consequences. Neurology 30: 627-633, 1980.
- の木下真男ら: 確复る積役ミオハチー, 件以カルニチン代謝の関連にフいて。 文部 当特定研究「難病」班報告。 246-249, 1978.
- 8) Pinelli P., Poloni M., Nappi G., et al: A case of late onset Lipid storage myopathy. Europ. Neurol 13: 273-284, 1975:
- 9) Glasgow AM, Eng G., Engel A.G.: Systemic carnitine deficiency stimulating recurrent Reye syndrome.

  J., Rdit 96: 889 891, 1980.

# 若年型 Quadriceps Myopathy

## 国立武蔵療養所神経センター

真野行生春原経彦村本治向山昌邦埜中征哉

#### (目 的)

主に大腿四頭筋に萎縮をきたす疾患はいくつかあり、鑑別診断に苦労することがある。今回若年発症Quadriceps Myopathyの2症例(32才男、27才男)を報告し、我々が検索し得た類似疾患との対比を試みた。

### 〔方 法〕

Quadriceps Myopathy 2症例の要約:両症例共に小児期で発症し、両側大腿四頭筋の著明な萎縮、筋力低下、筋球を認め、両側腓腹筋には仮性肥大を認めた。血清CPK、アルドラーゼ値は高値を示した。電気生理学的検索では筋電図検査した上下肢筋では、筋原性所見を認めた。大腿四頭筋で、2症例とも静止時に頻繁にfibrillation potential やpositive sharp wave が出現する部位があり、long duration polyphasic potential も認めた。high amplitude NMUは認められなかった。運動神経伝導速度は正常であった。筋生検所見では、上腕二頭筋、大腿四頭筋で筋原性変化を示し、炎症細胞浸潤はなく、壊死線維はごくわずかであった。大腿四頭筋ではタイプII線維のtype grouping やangular 様線維、群集萎縮様所見を認める部位があった。類似疾患であるpolymyositis 1例、limbーgirdle 筋ジストロフィー症2例。KugelbergーWelander病2例、若年性近位型脊髄性筋萎縮症2例に同様な検査を行い対比検索した。

## 〔考察・結論〕

Quadriceps Myopathy として報告されている症例では、本症例の如く若年発症症例はどくわずかである。本症の鑑別診断には詳細な上下肢筋の筋電図学的検索と二箇所以上の筋での生検検索が役立つと思われた。

本症では筋原性変化を主体とし、神経原性変化は二次的変化であると考えられた。

# Kugelberg-Welander 病とWerdnig-Hoffmann 病の 併存した1家系

国立神経センター

向 山 昌 邦 春 原 経 彦

真 野 行 生 里 吉 営二郎

国療西多賀病院

大波 勇 無江昭子

最近Kugelberg - Welander 病 (KW) やWerdnig - Hoffmann 病 (WH) の筋病変や発現機序の異同について、種々議論されているが、演者らは同一家系内にKWとWHを認めた1家系を経験したので報告する。

症例 1:19才男 KW 胎生期、乳幼児期は異常なし、4才時より両下肢の筋力低下出現、緩徐進行性、13才より両上腕の挙上困難、15才階段の昇降不能。(検査所見)四肢筋とくに近位筋に著明な筋萎縮と筋力低下あり。fasciculationを認める。腱反射低下、感覚正常、脊柱の変形あり、血清 C P K値 92 ~ 114 単位(正常12~75単位)、筋電図:神経原性変化、筋生検:group fiber atrophy. fiber type grouping.

症例2:15才男、WH 症例1のいとて 胎生期、新生児期に異常なし、生後4ヵ月で両下肢筋力低下、座位の獲得なし、8才からは手でさじをもつ力も消失。(検査所見) 脊柱、胸廓の変形、全身筋はhypotonic 手指をわずかに動かすのみ、臥位生活、CPK値27~64単位、筋電図:神経原性変化.

症例3:死亡時7才女、WH 症例2の姉、胎生期、新生児期に異常なく、生後5カ月でつかまり立ちが可能、その後筋力低下が出現し、立位不能、4才座位不能、臥位生活。CPK値12単位、筋電図:神経原性変化、筋生検:group fiber atrophy、筋線維はすべて小径.

# Rigid spine症候群と思われる3症例

## 東京女子医科大学小児科学教室

 福山幸夫
 平山義人

 鈴木陽子
 大沢真木子

 中田恵久子
 小川加代子

宍 倉 啓 子

Dubowity <sup>1)</sup> は、脊椎前屈制限を特徴とする比較的進行の遅いミオパチーを、rigid spine 症候群と命名し報告した。彼の当初の報告例は、いずれも男性で、血清CPKは中程度上昇し、筋生検では筋原性変化が強い結合織の増加を伴ってみられた。

我々は脊椎運動制限に代表される臨床像から、本症候群と思われる三症例を経験したので、既 報告例の文献的展望と共に報告する。

## 症例1 6歳 男子

主訴:筋ジストロフィー症の精査

家族歴:血族結婚はなく、特記すべきことなし。

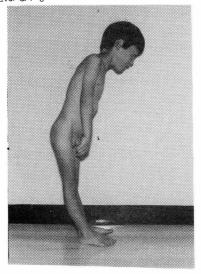
胎生期~周生期:特記すべきことなし。

現病歴:1歳3カ月で独歩可能となるまでの精神運動発達に問題なし。間もなく転び易いことに気付かれ、2歳9カ月時に筋ジストロフィー症と診断されている。3歳頃よりヤセが顕著となり、頸部前屈制限に気付かれた。入学前に上記主訴で初診したが、幼稚園では同級生に比し知的な遅れは無いが、軽い運動でも疲れ易かった。筋炎を疑わす既往はない。

現症(写真 1):患児は元気で、協調性がある。小柄〔身長  $106.3 \, \mathrm{cm} \, (-1.2 \, \mathrm{SD})$ 体重  $14.0 \, \mathrm{kg} \, (-2.3 \, \mathrm{SD})$ 〕で全身のヤセが目立ち、局所的な筋萎縮を指摘できない。筋力は  $3+\sim 4+$ で、近位筋優位の低下がみられた。顔面筋は萎縮しているように見えるが、筋力低下は認められなかった。仮性肥大、fasciculation、

myotonia は認められず、腱反射はすべて消失していた。脊柱は軽度の側彎を示し、脊椎は高度の前屈制限、中等度の側

(写直 1.) 症例 1 が脊柱前 骨を試みているが、頸椎、胸があり、胸間 相限があり、のの は後方さない。



屈制限を呈した。また足関節の背屈制限がみられた。Gowers' sign があり、動揺性歩行であるが、長距離の歩行は可能である。脳神経障害は認められない。

検査成績:血清CPKは280mu/ $\ell$  (正常 $5\sim60$ )、GOT 44 Ku (8-40)、LDH 2358 U ( $150\sim350$ )、 $7\nu$ ドラーゼ11.4mu ( $0.5\sim3.1$ )といずれも高値を示した。骨X線では、脊椎骨の融合はみられなかった。筋電図では、short duration、polyphasic NMUを認めた。運動神経伝導速度は右正中神経で53.4 m / $\Phi$ 、右後脛骨神経で52.4m / $\Phi$ と正常だった。大腿四頭筋の筋生検では、筋線維径の大小不同、時に中心核を有する線維がみられたが、necrosis やphagocytosis を起こしている線維は無った。間質への結合織の増加は部位により軽度認められた(写真2)。ATP ase 染色(写真3)では、Type I 線維の平均直径はType II 線維に比し

## (写真 2.)

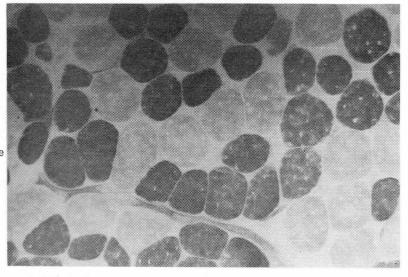
症例1の大腿四頭筋 組織像。筋線維径の 大小不同が認められ るが、肥大線維はみ られない。

Endomisium に結 合織が軽度増加して いる部位もある。 Masson-Trichrome

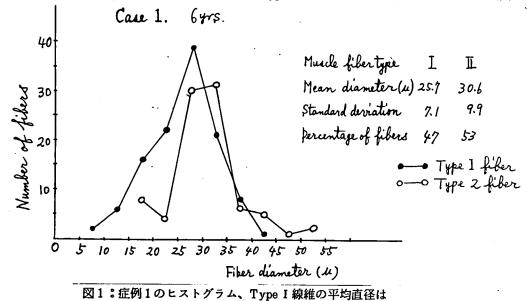
染色。100倍。



# (写真 3.) 症例 1 の大腿四頭筋 組織像。pH 4.3 の A T P ase 染色で、濃 染している方が T ype 1 線維である。 200 倍。



16%小径だった。Type I線維は全体の47%、Type I線維は53%と比率は正常であった (図1)



I Qは 105。脳波にも異常がみられず、同時に記録されている心電図にも不整脈は認められなかった。眼底に異常なし。

Type II 線維より16%小径であった。

### 症例 2 11歳 男子

主訴:步行障害

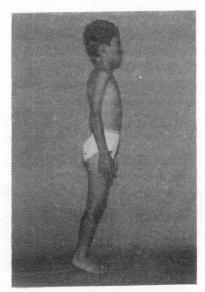
家族歴:特記すべきことなし。

胎生期~周生期:特記すべきことなし。

現病歴:1歳0カ月で独歩可能となり、2歳になるまでの発達は順調だった。2歳過ぎてから転び易いことに気付かれ、3歳頃から階段が登りにくいなり、Gowers' sign がみられるようになった。4歳の時、頸部前屈制限に気付かれた。入学以後の運動能力はほとんど変化していないようで、現在平担な道では自転車に乗れる。筋炎を疑わす既往はない。

現症(写真 4、5):小柄〔身長 129.0 cm(- 1.8 SD)、体重 20.8 kg(- 2.4 SD)〕な協調性 のある男児で、全体的なヤセがあり、特定部位の筋萎縮を強調することは出来ない。顔面筋の罹 患なし。頸部前屈筋群、胸銷乳突筋、肩関節と股関節の屈伸と内外旋筋群の筋力は 3~4 で、遠 位筋に比し筋力低下が強かった。仮性肥大、fasciculation 、myotonia は認められず、腱反射 はすべて消失していた。脊椎は軽度の側彎を示し、高度の前屈制限、中程度の側屈制限を呈した。Gowers'sign があり、動揺性歩行がみられる。脳神経障害、知覚異常は認められなかった。

検査成積:血清CPKは194mu/L、GOT 20.0 ku、LDH 239 u、アルドラーゼ 8.0 mu と、CPKとアルドラーゼの上昇がみられた。骨X線では、脊椎骨の融合はみられなかった。筋電図



(写真 4.) 症例 2 の立位側面。全身性のヤセが みられ、足関節に拘縮があるため尖足位をと っている。



(写真 5.) 症例 2 が頸椎前屈を試みている状態 で、頸椎前屈筋群の緊張が認められるが垂直位 から 5°以上の前屈は出来ない。

ではlow amplitude、short duration NMUを認めた。運動神経伝導速度は左尺骨神経で51.4 m/秒、左後径骨神経で56.3m/秒 と正常だった。大腿四頭筋の筋生検では、筋径の大小不同と中心核線維の増加endomysiumやperimysium への結合織と脂肪織の増加がみられた。組織化学染色ではringed fiber、nemaline rodなどみられなかった。ATPase 染色ではType I線維径の平均直径はType II線維より22%小径で、またType I線維は全体の57%をしめ、Type I線維の軽度のpredominanceが認められた(図2)。IQは99。眼底は特変みられず。

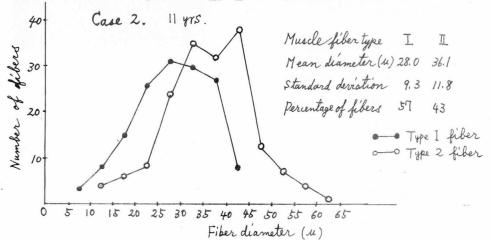


図2:症例2のヒストグラム、Type I線維の平均直径は Type 2線維より22%小径で、またType 1線維の しめる割り合いは全体の57%で、軽度のfiber type predominance を認めた。

## 症例3 6歳 男子

主訴:歩行障害と頭の後屈

家族歴:特記すべきことなし。

胎生期~周生期:満期膣産なるも、Ⅱ度の仮死がみられた。

現病歴:1歳0ヵ月で独歩可能となったが、2歳になる前に、尖足位歩行に気付かれた。3歳から 頸部前屈制限が出現し、以後加令とともに頭部後屈が著明となり、脊柱前彎が加わり、特異な姿勢をとるようになった。3歳の時に、アキレス腱延長術を受けている。

現症(写真 6):小柄な〔身長 104.6 cm (-1.6 SD)、体重 15.0 kg (-1.8 SD)〕な、協調性のある男児。顔を除く全身性のヤセが著明で、胸鎖乳突筋の萎縮が一番強いという以外、一定部位の筋萎縮を強調することは難かしい。顔面筋以外の骨格筋全てに筋力低下(3~4)を認めるが、近位筋優位の低下がみられた。

(写真 6.) 症例 3 の立位側面。顔を上向きに床と 平行になるまで頭部を後屈させ、胸椎 を前彎、膝関節には伸展制限があり、軽 度屈曲させてバランスをとっている。 歩行中はこの姿勢に尖足位が加わる。



足、指節間、手、膝、股関節の順に強い、関節拘縮が認められた。

脊柱は側彎し胸椎前彎が著明で、頚椎の前屈は垂直位より-10°以上は不能、同部の側屈も左15°、右5°以上は出来なかった。

仮性肥大、fasciculation、myotonia はみられず、アキレス腱反射は減弱、その他の腱反射は消失していた。

Gowers' sign 陽性で、立位では頭部後屈が強く、歩行に際しては、写真6にみられるような奇妙な姿位でバランスをとった。

脳神経障害や知覚異常の合併はなかった。

検査成績: 血清CPKは66mu/ℓ(正常20以下)。GOT 129.0 K.U., GPT 58.0 K.U., LDH 490.0 u といずれも上昇していた。筋電図では明らかな異常を指摘できなかったが、筋原性

変化が疑われた。運動神経伝導速度は、左尺骨神経で 49.1 m/秒、 左後脛骨神経で 62.4 m/秒 といずれも正常であった。大腿四頭筋の筋生検では筋径の大小不同があり、また中心核線維、phagocytosis、necrosis、ringed fiber、whorl fiber など変性筋線維が認められた。また少数ではあるが、small angulated fiber が散在していた。splitting fiber が多いこと、高度の肥大線維がみられない点から、同年令のDuchenne 型筋ジストロフィー症の所見とは異なっていた。 髄液検査に異常なく、脊椎の X線にも特変はみられなかった。 I Qは 119。 脳波と心電図に異常なく、眼底には所見は認められなかった。

### 〔考察〕

Rigid spine 症候群という用語が、最初に使用されたのは 1973 年 1) と思われるが、その後の症例を含め本症候群あるいはそれを疑われて報告 2) ~8) された症例の総数は15例以上に達する。このうち詳細の解っている11症例と自験例の主要な臨床像と検査成績を表 1 に示した。11例の性別は8:3の割り合いで男性に多かった。しかしDubowitz 6) も女性例を経験し、Dunn 3) はVan Dyke 等が女性例を 4 例報告していると述べており、性差があるとは言いきれない。初発症状についての記載があった既報告10例中の 6 例の発症は 4 歳までで、動揺性歩行、歩行不安定など歩行開始後に気付かれたものが多かった。3 例は 7 歳か 8 歳の時にrigid spine で発症し、残りの 1 例は10歳の時尖足歩行とかがみこみが難かしいという症状で発症している。これより本症候群の発症は、乳幼児期に歩行障害あるいは運動発達遅滞として発現する群と、学童期に主としてrigid spine で発現する群に分類可能と思われる。

Rigid spine に気付かれた年令は、幼少時から16歳までと一定していなかったが、6歳から8歳の間に気付かれた例が多く、自験例のように3歳あるいは4歳で気付かれた例は少なかった。

脊柱側彎は、既報告8例にみられた。関節拘縮は6例に報告されており、いずれも肘関節に拘縮をみている。2例では関節拘縮が無いと報じられている。自験例では、3例全でに足関節拘縮を認めたが、肘関節の拘縮は皆無であった。

血清CPKは自験例を含め12例に知られているが、11例で高度から軽度上昇していた。Dunn<sup>3)</sup> の報じた症例1の母親には臨床症状は無ったが、CPKは軽度上昇していた。なおこの症例の母方の祖母が、症例2として報告されている。Van Dykeの報告でも、家族内発症があった。

筋電図所見につき記載のみられた報告例では、いずれもmyopathic pattern と報じられているが、Dunn 3) の報告例では fibrillation potential を合併していた。神経伝導速度は、4例で正常、1例でmotor—sensory polyneuropathy ありと報じられている。

筋萎縮の分布について記載のみられたのは8例で、全身性が3例、右ふくらはぎに限局、胸鎖 乳突筋と全身に軽度、胸鎖乳突筋に強く四肢筋にもある。頸筋と胸鎖乳突筋と四肢近位筋、肩帯筋 と上肢筋にありとするものが各1例づつ報告されている。

筋力低下部位について、報じられているのは6例であるが、いずれも筋萎縮部位と一致する傾

表1:既報告例および自験例の臨床像と検査所見の概要

		トかん			肺炎で死亡	在心室限大?	50歳から単イス 休月	財政行はい路	· .			い成る動像化				<b>系明/1</b> 段扩泛压
		九八杯	(tariphy	1						+			+	+	.   1	
	月	十八工同 即由一届 700 1884年	Prede War	11	1					+		1	1	+	+	-
	E	A THE PARTY OF THE	+	++	#	Myopithy	Musular destrorby	Neurmyopathy	1 1		‡+	+	1	+	+	+
- 1	類	1 4	+	- + +	+	ohill	Muralar	Neur	++	+	++	+	+	+	+	+
	相	<b>数</b>	仙棘筋	上版一個新工程的工程	大阪四郎第	三角筋			上段二周拓大联囚机经	上胶二頭新	白 群 器 第	上胶-頭筋	大腿四頭筋	全月性 大腿四頭	大眼面頭筋	大呕回颈的
	4417	一的冬稻	全身性	全身性	全身性				鱼带两	即建的一系統 上脱三頭筋	右かべらまず、一仏教節	阿針以政新国政		全身性	全身佐	<b>企</b> 9 位
	公田口	五部四三五四四三五四四三五四四四三五四四四四四四四四四四四四四四四四四四四四四	Σ			Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ	Σ
	世里		360		091	503~643		180~08	208	16 (40±20)	105~380	102 (ZOLKF)	1048 24~148)	280 (76WF)	194 70.47	(0Z~0)
1	開節	花稿	蓝	赶	股,縣	时,足			用	(		时,陈(整发)	1	民	叫	展,张
14	产在	鱼鸡	‡	#	+				+	+	+	軽度	整度	+	+	+
ニスタン	初於近次之  存在  関節	_	<b>動搖性水</b>	幼児期から発養を	頭音の固定が困難が困難	10歲時火時行上が次事が困難。		rigid some	4歲時 動搖性歩行	rigid spine	rigid spine	る旅時 走るのが遅い	步行不安定	南田東以易い	2歳時 転び易い	一歲時 尖足歩行
Ļ	#	1 23	↔	↔	\$	\$	아	아	€	€0	€	↔	어	\$	€0	€0
4 4 4	茶花型	称微	۱۲	23	5	1298	53	40.	17	8	149	91	24	9	=	9
ı	おびたが	- 1	Dulowitz (1973)	","他	(1973)	Dann (1976)	(1976)	(9461)	Goelel,他 (1971)	Seay 1th	Dubounts (1978)	2020、有	(1979) (1979) (1979)	福弘,他	(1980) 12	(0861)

向があり、要約すると躯幹筋と四肢近位筋に強く、頚部前屈筋群と胸鎖乳突筋の筋力低下がより 強い例があるといえる。この所見は自験例でも一致していた。

病気の進行性については緩徐といえそうで、Dunn 3) の1例で50才の時車イスを使用するようになったと報じられている他は、歩行している。

生検筋あるいは剖検時に採取された筋肉の一般組織所見を筋線維径の大小不同と間質 組織の 増加の2つと分けてまとめると、大小不同は記載のある9例全てに認められている。間質組織増 加は6例にみられ、2例のみ増加が無いと報告されている。組織化学的な特異な所見として、8 例中3例にType I組織のatrophy あるいはhypoplasia がみられ、また8例中2例にType I 線維の predominance が認められ、この 2 例はいずれも atrophy を合併していた。 Dunn 3) の報 告した3例には詳細が書かれていないが、一例は myopathic change 、一例は筋ジストロフィー 症、一例はneuromyopathy と報告されている。以上、骨格筋の組織所見をまとめると、 Dubowitz 1) 2) 6)の症例にみられるような、間質の結合織あるいは脂肪織の強い浸潤を示し、筋 線維径の大小不同が著明で、necrosis やphagocytosisあるいは細胞浸潤を合併するが、組織化学 染色で特異な変化を認めない様、大小不同や同質の増加があっても軽度で組織化学的検索でも異 常をみない群、Type I線維のatrophy かhypoplasia とpredominanceを合併する群、神経疾患 と筋疾患の両所見を同時にもつ群の4群に分類された。また詳細は不明であるが、Dunn 3) によ ると、Van Dyke らの例ではsmall group atrophyとtype Ⅱ線維の predominance があると報 じられており、ニューロパチーとしての組織像が予想される。自験の症例1と症例2は、両者き わめて類似した所見を呈し、組織学的にはSeay ら5 $^5$ 、Goebel ら4 $^4$ 、豊倉ら $^8$ 0 の報告に近いもの と思われる。症例3の組織は、前2者とは異なり dystrophic な変化が主体であったが、ノイロ パチーとしての変化が加味していることは否定できなかった。

・その他の症候として、Goto ら<sup>7</sup>)の症例では、心電図で右軸偏位を、Goto Oto Ot

自験では全例年令に比し、低身長であったが、 $Dunn^{3)}$  の 2 症例でも同じ所見が報告されている。

本症候群の最も特徴的なrigid spine の原因について、Dubowitz 6 は筋力低下を伴なわない 脊椎伸展筋の短縮あるいは拘縮によると推定している。この推論の是否については、同筋の組織 的検索がDubowitz 自身以外にはなされておらず、追証はない。

以上既報告例の臨床像ならびに検査所見を検討したが、自験 3 症例は肘関節に拘縮がみられず、また頚脊前屈制限が早期に発見されたという点を除くと、多くの点で症候が一致していた。しかし症例 3 の立位での強い頭部の後屈は、自験の 2 例および既報告  $^{1)}$   $^{2)}$   $^{4)}$   $^{-7)}$  の 7 症例の写真が示す所見とは全く異なっており、rigid spine というentity に入れてよいものか疑問がもたれる。

#### (ま と め)

Rigid spine 症候群と思われる3症例の臨床像と検査所見を報告した。また既報告例の文献的に展望したが、臨床的には歩行障害あるいは運動発達の遅れで幼乳児期に発症する群と、rigid spine を初発症状として学童期に発症する群がみられた。脊柱側彎が全例に認められ、既報告例では肘関節に拘縮をみた。検査所見としては、1例を除き血清CPKの上昇がみられた。筋電図と神経伝導速度の検索ではミオパチーを示す症例が多かったが、ニューロパチーとの合併を示す例もあった。筋生検では、非特異的なミオパチーを示す群、Type I線維に特異的な変化を示す群、ミオパチーとニューロパチーの混合所見を示す群、ニューロパチーを示す群と一致しなかった。

以上の所見から、本症候群は、単一の疾患 entityではないように思われる。なお自験の症例3では、強い頭部後屈がみられ、脊椎の前屈制限は強いのであるが、本症候群としてよいものか疑問がもたれた。

#### 〔参考文献〕

- (1) Dubowitz, V. :Rigid Spine Syndrome : a muscle syndrome in search of a name.
  Proc. roy. Soc. Med., 66 : 219 ~ 220, 1973.
- (2) Dubowitz, V. and Brooke, M. H.: Muscle Biopsy: a Modern app roach. London and Philadelphia: W. B. Saunders, 1973.
- (3) Dunn, H. G: The rigid spine syndrome (Dubowitz). Can J Neurol Sci 3:155, 1976.
- (4) Goebel, H. H., Lenard, H. G., gorke, W., et al: Fiper disproportion in the rigid spine syndrome. Neuropadiatrie, 8: 467 ~ 476, 1977.
- (5) Seay, A. R., Ziter, F. A., Petajan, J. H.: Rigid spine syndrome. a type 1 fiber myopathy. arch. Neurol., 34: 119-122, 1977.
- (6) Dubowitz, V.: Muscle disordersin childhood. London, Philadelphia and TorontoW. B. Saunders, 1978.
- (7) Goto, I., Nagasaka, S., Nagara, H. et al : Rigid spine syndrome. J. Neurol.
  Neurosurg. Pschiatry, 42: 276 ~ 279, 1979.
- 8) 豊倉康夫、北村久美子、高津成美 他:脊椎運動制限、Type I 筋線維萎縮中心核を呈する 先天性ミオパチー、筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究、第二班(三好班)、昭和54 年度研究報告書、91 ~ 94 、 1980 .

# 実 験 的 研 究

# 筋ジストロフィー症における生体膜の生化学的研究

## 国立療養所刀根山病院

谷 淳吉

大阪市立大学医学部刀根山結核研究所

楠瀬恵美 平山 明船江良彦 楠瀬正道

阿部は、PMD発症マウスの肝ミクロゾームにおけるベンツピレン水酸化およびアミノピリン脱メチル化反応の活性が正常マウスに比べて著明に高い事実をみとめ、この原因として膜の脂質代謝異常によるリゾレシチンの増加によるものと推定した。また我々は、PMD発症マウスにおいて、骨格筋のみならず肝臓においてもホスファチジルコリンの分子種の組成が未発症マウスに比べ変化することを見出した。

今回、我々はPMD発症マウスの肝ミクロゾームにふくまれるチトクロームP-450の分子種の変化について検討を加えた。発症および未発症マウスの肝ミクロゾームをエマルゲン911で可

溶化後、陰イオン交換シリカカラムを装着した液体クロマトグラフィーで分析した。 417nm に 吸収を示す 6 つのピークの中、いづれのマウスにおいても、33~36%はチトクローム b5 であった。次にチトクローム P - 450の吸収を示す 4 つのピーク(1~4)のうち、ピーク 2 は、未発症マウスの場合14~19%であるのに対して、発症マウスではピーク 3 に前置するショルダーとなってピークとしてはみとめることが出来なかった。肝ミクロゾームの有する種々の水酸化活性の 変動との関連を研究中である。

# 筋ジストロフィー症における含硫アミノ酸代謝の研究

## 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 木村元彦

#### (目 的)

前回、我々は筋ジストロフィー症の病態発現と含硫アミノ酸代謝の関連性を知る目的で、筋ジストロフィーマウスにおける含硫アミノ酸代謝主に組織内タウリン量、タウリンの生合成酵素 (システインスルフィン酸脱炭酸酵素)活性について検討を加えた。その結果、筋ジストロフィーマウス前および後肢筋におけるタウリン量の減少をみとめた。

タウリンの臓器内含量は、その生合成機構<sup>1)</sup>のほか、生体内輸送機構<sup>2 3)</sup>、すなわち組織内取り込み、turnover rate などによって規制されている。そこで今回、我々は、タウリンの負荷実験より、筋ジストロフィーマウスにおけるタウリンの組織内取り込みについて検討した。

## 〔方 法〕

実験には、C57BL/6J-dy/dy 雄性筋ジストロフィーマウスならびに対照群として ddY雄性マウスを用いた。タウリン 300 mg/kg を腹腔内に投与し、0、1、3 時間後に屠殺、組織内タウリン量を測定した。タウリンの定量は、前回報告した様に、島津高速液体クロマトグラフアミノ酸分析システムを用い、pH 3.25 のキャリアー液で行なった。

### 〔結果〕

図1に、300 째/ ㎏のタウリン負荷後の組織内タウリン量の経時変化を示した。血清については、0時間目において筋ジストロフィーマウスのタウリン量の減少がみられたが、タウリン負荷後の経時変化は、ddYマウスのそれと類似していた。

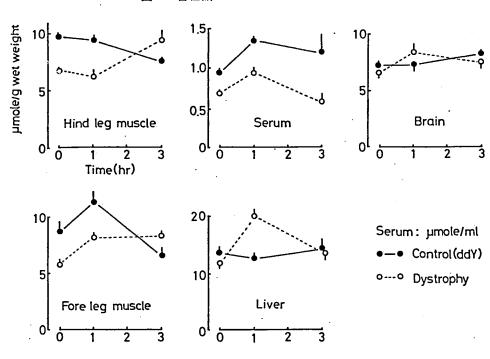


図1:各組織へのタウリンの取り込み

前肢筋においても、血清の場合と同様なタウリン量の変動がみとめられたが、タウリン負荷後3時間目でも筋ジストロフィーマウスのタウリン量増加が持続していた。一方、後肢筋では、筋ジストロフィーマウスのタウリン量が0時間目でddYマウスに比べて減少していたが、3時間目においてタウリン量の増加がみとめられた。

脳および肝タウリン量については、他の組織の場合と異なり、ddYマウスと筋ジストロフィーマウスとの0時間目におけるタウリン量の差はみとめられなかった。しかし、筋ジストロフィーマウス肝タウリン量は、タウリン負荷後1時間で増加し、その増加は3時間で消失した。

### [考察]

我々は今回、筋ジストロフィーマウスを用い組織へのタウリンの取り込みについて検討した。 組織におけるタウリンの輸送機構あるいは代謝系については未だ明確でない面もあるが、一般に、 心筋、骨格筋などは turnover も遅く $^{2)}$ 、その合成系の存在もきわめて少ないとされ、 $^{1)}$  一方、肝 はその代謝系の活性も高く $^{1)}$ 、turnover も速いと云われている $^{2)}$ 。事実、前回報告した様、我々 は、タウリンの合成酵素であるシステインスルフィン酸脱炭酸酵素活性は心筋、骨格筋で検出されないことをみとめた。

今回、筋ジストロフィーマウス後肢筋においてddYマウスとは異なり、タウリンの取り込みがみとめられた。筋ジストロフィーマウス後肢筋内タウリン量の著明な低下を考えると、この低下を補充するために負荷タウリンの後肢筋内取り込みが促進されているものと考えられる。筋ジストロフィーマウス前肢筋におけるタウリン負荷後3時間目でのタウリン量増加の持続も又、後肢筋の場合と同様、タウリン量の低下を補充するためと思われる。

後肢筋と同様、肝においてもタウリンの取り込み促進がみとめられた。先の報告で、筋ジストロフィーマウス肝におけるシステインスルフィン酸脱炭酸酵素活性が低下しているにもかかわらず、タウリン量に変化はみとめられなかった。この一因として今回のタウリンの肝内取り込みの促進が考えられる。

筋ジストロフィーマウスにおいて、筋、肝の生合成系、生体内輸送系を含めたタウリン代謝の 異常がみとめられたが、この異常が筋ジストロフィー症の病態発現に直接関係しているか否かに ついては現在のところ不明である。このことに関しては、今後、タウリン代謝を人工的に変化さ せ、その際に何らかの病態が生ずるか否かについての検討が必要であると思われる。

### (炫 献)

- 1) Awapara, J.: In Taurine, ed. by Huxtable, R. and Barbeau, A., Raven Press, New York, pp 1-19 (1976)
- 2) Donald, G. S. and Donald, L. S.: J. Nutr., 104, 179 186 (1974)
- 3) 馬場明道、松田敏夫、山上悟、岩田平太郎、含硫アミノ酸 1、145 152 (1978)

# 培養ジストロフィーニワトリ筋細胞の筋収縮性蛋白 分析(特に Protease Inhibitor の効果について)

国立療養所箱根病院神経内科

村 上 慶 郎 岡 崎

林 英人

北里大学医学部内科

横 井 風 児 古 和 久 幸

隆

### (はじめに)

近年筋ジストロフィー症の成因として、Ca activating neutral protease (CANP)の関与が注目されてきている。すなわち筋ジストロフィー症においては、その筋細胞膜の機能異常の為、細胞外より細胞内へ高濃度のCa が入りこむことにより 細胞内 (CANP) が活性化され、筋内の筋収縮性蛋白を分解する。その結果として筋の萎縮変性をもたらすという考え方である。この考え方に基けば、筋ジストロフィー症の治療にプロテアーゼ阻害剤が効果的であろうと想定され、事実ロイペプチンを始めとする種々のプロテアーゼ阻害剤のdystrophy model への応用実験がおこなわれてきている。

#### (目的)

プロテアーゼ阻害剤であるロイペプチンのジストロフィーニワトリ培養筋原細胞の筋収縮性蛋白に対する影響を検討する。 (Fig 1)

#### 〔方 法〕

筋培養法は、Moscona 1)の 方法に沿っておこなった。具 体的手順は、Fig 1 の如くジ ストロフィーチキンの11-13 胚の胸部骨格筋より筋細胞を 分離、細切。 0.25%Trypsin にて筋細胞分離、Trypsin を 洗浄除去した後10<sup>6</sup> cells/ml の濃度で60mをのCollagen coated dish を用いて培養し た。 Fig. 1)

#### 細胞培養

- ① ジストロフイーチキン (line 413)、同対照チキン (line 412)の11~13日胚の骨格筋より筋原細胞を分離、細切。
- ② Tyrode 液及び CMF 液で各々 2 回洗浄。
- ③ CMF 液を加え、38°C,10分間 incubate o
- CMF 除去後 0.25%Trypsin を加え、37°C、25分 incubate c
- ⑤ Trypsin除去後CMFで3回洗浄、Culture mediumで1回洗浄。
- ⑥ Culture mediumを加えピペット (口径0.75mm) で disperseo
- ⑦ 10<sup>6</sup> cells/mlの濃度で、60mm径 dish (Collgen Coated) を用いて培養 (5%CO2-air下)

培養液は、Embryo Extract、馬血清、MEM及び抗生剤を混合し、Bicarbonate にてpH 7.2 - 7.3 に調製した。 (Fig. 2)

又、ロイペプチンは日本化薬より提供されたものを用い、ロイペプチン溶液を下記の如く調整した。すなわちロイペプチンを培養液に溶解、 $500~\mu g/m l$  になるよう調製。これを培養液を用いて10倍希釈し、 $500~\mu g/m l$ 、 $50~\mu g/m l$ 、 $5~\mu g/m l$  の濃度にして使用した。なお上記の如く調製した培養液は $2~\rm HC~1$  回の割で交換した。

この様な方法で7日間培養した後、0.05% Trypsin 液を用い、5-10分 incubate することにより、シャーレ底面より培養筋原細胞をはく離した。はく離した筋原細胞を homogenize した後、SDS-polyacrylamide Gel 電気泳動法 <sup>2) 3) 4)</sup> により分離した。具体的にはFig 3の如く筋原細胞の homogenate にTris−HCl Buffer、EDTA、SDS、DTTを加え、100°C 1分間加熱。その後、Pyronin−Y グリセリン液を加える。泳動は、上段 4.5% Acrylamide Gel、

下段7.5% Acrylamide Gel

の2段 Gelを用いて行なった。 染色は、0.25% Coomassie brilliant blue にて行い、 脱色後 Densitometer にて計測 (Fig 3)。

7日間培養後dishの成より 培養形象細胞をはがし 50mM NaCl+ 5mM Na phosphate Buffer (pH70) を用いて、homogenate. Tris HCl Buffer, EDTA, SDS, DTTを加え、最終機像を 1番 SDS 10mM Tris HCl 1mM EDTA 40mM DTT となる映画家。 100°C, 1分間な無。

(Fig 3)

b) #x

1%SDS, 2mM EDTA, 25mM Tris acetate Buffer (pH 7.4)

上段 45% Acrylamide Gel 下段 75% Acrylamide Gel

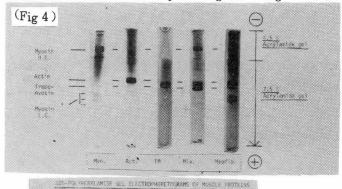
Img/ml Pyronin Y グリセリン衣を1/10 単加える。

- c) 乗 色 0.25%Coomassie brilliant blue. (Coomassie brilliant blue 1.25g, 50% methanol 454ml. aceticacid 46ml) にて、2~10時間染色。
- d) 設 色 税色液(aceticacid 75mi, methanoi 50mi, H2O 875ml)
- e) Densitometer にて、計劃o

なお培養筋原細胞の electrophoretogram を分析するにあたり、我々の研究室にて、発育した 正常ニワトリの骨格筋より Myosin、Actin 及び Tropomyosin を抽出し、これらの electrophー oretogram と比較して、筋収縮性蛋白の同定を試みた。Myosin、Actin 及びTropomyosin の 抽出方法は、各々 Kielley & 、Braddle 5) 、Spudish & Watt 6) 及び江橋 7) の方法を用いた。

### 〔結

上記方法にて得られた electrophorectogram を Fig 4に示す。



ジストロフィーニワトリの培養筋原細胞及び

Myosin , Actin , Tropomyosin o

電気泳動像

Myo : Myosin

Act : Actin

: Tropomyosin

・ 三者の混合

H C : Heavy Chain

L C : Light Chain

左の4本のelectrophoretogram は発育した正常ニワトリより抽出した Myosin、Actin、 Tropomyosin 及びこれら3者を混合したものを示す。右端のelectrophoretogram は培養筋原 細胞のものである。このelectrophoretogram は種々のBand に分離されており、4.5% Acrylamide Gel の部分に Myosinのheavy chain が、7.5% Acrylamide Gel の部分に Actin のBand が見られる。しかしTropomyosin に相当する明確なBand は見られなかった。

Densitometer を用いて、ジストロフィーニワトリの培養筋原細胞のelectrophoretogram の Myosin heavy chain 及びActin 分画を計測した結果をFig 5 に示す。数字の内 (a)列及び(b)列

(Fig 5)

	(a)	(b)	(c)
	Myo (%)	Act (%)	Act/Myo
D ( 0)	0.86	6.58	7.60
D ( 5)	3.21	7,22	2.24
D ( 50)	2.19	8.93	4.08
D (500)	1.23	7.71	6.26

electrophoretogram より計測された全蛋白分画に対する

Myosin, Actin 分画の積分比

(0),(5),(50),(500) は培養液のロイペプチン濃度1

D は Dystrophy cicken を示す

は Densitometer にて計測された electrophoretogram の全蛋白分画に対する Myosin、Actin分画の積分比(単位%)を示し、数字の内に例は Myosin 分画に対する Actin 分画の比を算出したものである。(0)(5)(50)(500)は培養液のロイペプチン濃度を示す。

### (考 察)

上記の結果からは、筋ジストロフィーニワトリの培養筋原細胞内の Myosin 量は培養液のロイペプチン濃度の変化に伴い、変化している様に見えるが一定の傾向が見られない。一方 Actin 量は、ロイペプチン濃度が変化しても、変化は少ない様に思われる。本実験からは、ジストロフィーニワトリの培養筋原細胞の収縮蛋白の内、Myosin はロイペプチンにより、その量が変化する可能性が示唆されるが、実験結果にバラツキが見られ、現時点では明確な結論は得られていない。バラツキの見られる主なる原因として培養液中の蛋白成分が充分除去されていない可能性があること、dish 底に coating してある Collagen が混入している可能性があること等が考えられる。これらの問題点を取り除くべく、現在実験継続中である。

### (ま と め)

ジストロフィーニワトリの培養筋原細胞のミオシン量に対して、ロイペプチンは影響を与える 可能性があるが、さらに検討を加える必要がある。

### (油 文)

- Moscona A: Cell suspensions from organ rudiments of chick embryos, Exp Cell Res, 3:535,1952.
- 2. Fairbanks G, Steck TL & Wallach DFH: Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocyte membrane, Biochem , 10: ,1971.
- 3. Weber K & Osborn M: The reliability of molecular weight determinations by dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, J Biol Chem. 244: 4406-4412,1969.
- 4. Nakamura T , Yanagisawa T & Yamaguchi M ; Studies on the subunits of myosin from muscle layer of ascaris lumbricoideus suum , Biochem et Biophys Acta , 412: 229-240 , 1975.

- 5. Kiellev WW & Bradley LB: The relationship between sulfahydryl groups and the activation of myosin adenosinetriphosphatase, J Biol Chem, 218: 653-659,1971.
- 6. Spudich JA & Watt S: The regulation of rabbit skeletal muscle contraction, J Biol Chem, 246: 4866-4871.1971.
- 7. Ebashi S & Ebashi F: A new protein component participating
  in the superprecipitasion of myosin B, J Biochem, 55:

  604-613, 1964.

# ジストロフィー筋成長と増殖に関する研究

### 広島大学医学部第三内科

鬼 頭 昭 三 糸 賀 叡 子 岡 山 勁 井 上 亘

### (目 的)

筋細胞の増殖、維持に関与する物質は数多くのものがあげられているが、それらの物質の役割 について検討してゆくことは進行性筋ジストロフィーの治療を考える上で重要である。

私共は組織培養法を用いてジストロフィーチキン筋、コントロールチキン筋の各々の単層分離 培養ならびに器官培養をおこない細胞増殖と深い関連を有するポリアミンのうちspermidine を 添加し、その影響を検索した。また孵化したジストロフィーならびにコントロールチキンに spermidine をin vivo で投与しその影響をフリップテストを用いて観察したので報告する。

#### 〔方 法〕

材料は筋ジストロフィーチキンおよびコントロールチキン胚の13日胚の大胸筋と脊髄を用いた。 単層分離培養は 0.25 % トリプシン処理をおこないイーグルMEM溶液中で機械的分離をおこなった。器官培養は細切した筋と脊髄を交互に培地においた。培養液はすべて20% fetal calf serum in Eagle's MEMを用いた。又、培地はカーボンコーティングしたスライドガラス上に collagen をかけたものを用いた。spermidine 投与はKremzner がマウス筋で測定した生理量の  $0.3\,\mu\mathrm{mol}$  を指標とし、その児童である  $0.15\,\mu\mathrm{mol}/m\ell$ 、3 倍量である  $0.9\,\mu\mathrm{mol}/m\ell$  medium を 添加した。Spermidine 投与の試料としては dissociated cell culture のもので均一な標本がえられなかったため以下の器官培養のもので観察した。すなわち、私共は昨年の本班会議でコントロールチキン、ジストロフィーチキン筋いずれにおいても脊髄の薄切片を同時に培養することに より、筋単独培養の場合よりもより筋管細胞の発育がよいことを観察しているので筋と脊髄を同時に器官培養した標本を用いた。

Spermidine の in vivo の投与は孵化後19日のジストロフィーチキン4 羽ならびにコントロールチキン3 羽に  $0.3 \, \mu \mathrm{mol}/9$  の塩酸 spermidine を 5 日間筋注連続投与し、2 日間投与中止しその周期を 4 回くりかえした。フリップテストは30秒以上経過しても起きあがらないものを陽性とし、10回検査した際の陽性の回数をもって経過を観察した。尚ジストロフィーチキン 2 羽については Spermidine 注射のかわりに生理的食塩水の投与をおこない同様にフリップテストを施行した。

### 〔結果〕

培養した筋細胞は単層分離培養でコントロール、ジストロフィーいずれの筋においても24時間 以内に隔合し3日目までに多核の筋管細胞の形成が全体にみとめられる(図1、2)

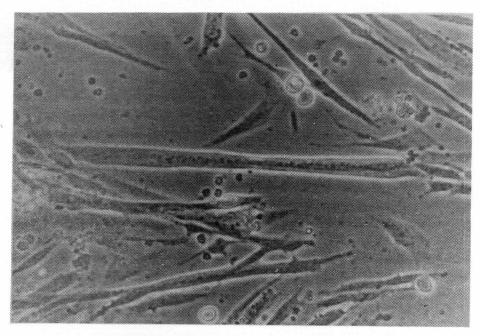


図1 単層分離培養をおこなったコントロールチキン筋、培養3日目。 myotube の形成をみとめる。位相差顕微鏡 100 倍

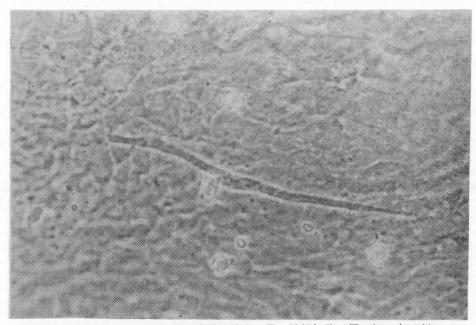


図2 筋ジスチキン筋の単層分離培養3日目、筋管細胞の径の細いものが 多く観察される。位相差顕微鏡 100 倍

ジストロフィー筋の筋管細胞は図2に示すようにコントロール筋と比較し直径の細いものが多く みとめられる。器官培養をおこなったものは図3のようにコントロール筋ではexplant の周辺に

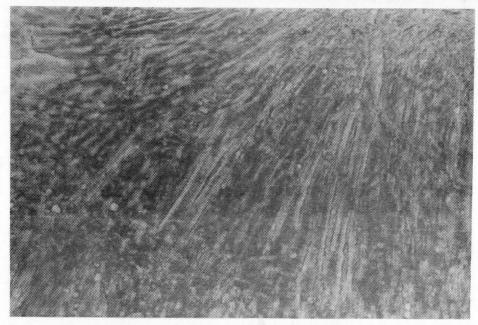


図3 コントロールチキン筋の器官培養、培養4日目、 位相差顕微鏡 100 倍

放射状に伸び出した筋管細胞が規則正しく観察されるのに対し、筋ジスチキン筋では走行が乱れており筋管細胞の伸びも遅い傾向がみとめられた。また筋管細胞の径も細いものが単層分離培養と同様に多くみられた(図 4 )。器官培養をおこなった際、ジストロフィー,コントロールチキンいずれにおいても自発収縮は5日から8日の間にみられその $1\sim2$ 日後、横紋形成が遅れて観察される。

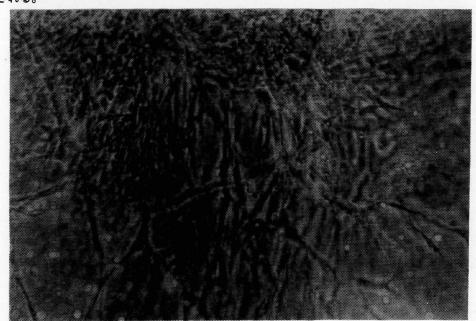
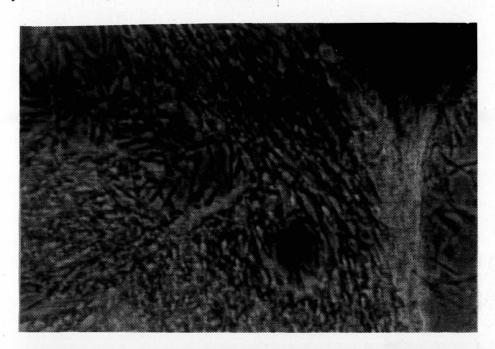


図4 筋ジスチキン筋の器官培養4日目、不規則な筋管細胞の配列をみとめる。

spermidine の添加をおこなったものは図5に示されるようにジストロフィーチキン筋に 0.15  $\mu$ mol/ml medium 添加をおこなったものが無添加のジストロフィー筋と比較し筋管細胞の直径、走行の規則性においてコントロールチギン筋(図6)に近い形態をとっていた。しかし、0.3  $\mu$ mol/ml 添加のジストロフィー筋では図7のような空胞の形成が培養8目目、spermidine 添加後4日目のもので観察され、また  $0.9 \mu$ mol/ml 添加したものは図8のように変性した筋管細胞が急激に増加してくることが観察された。

In vivo の spermidine 投与は図 9 に示したようにコントロールチキンは孵化後21目からフリップテスト陽性の出現率が 0 となってくるがジストロフィーはスペルミジン投与例も非投与例いずれも孵化後40日以上で50%以上の陽性率が出現してくる。ジストロフィーチキンはspermidine 投与とフリップテストを 5 日間連続しその後 2 日間休止期間をおいた。その後再び spermidine 連続投与およびフリップテストを 5 日間おこなう。この周期を 4 回くりかえしその成績を示したものが図 9 である。全例で 5 日間の連続投与の終りの日に近づくに従ってフリップテストの陽性回数が低下し 2 日間の休止期間をおいた後再び上昇する。 spermidine を投与していないジスト

ロフィーチキンでもこの傾向がみられるのは検査による訓練の影響もあるものと考えるが4周期の検査を通じてspermidine 投与ジストロフィーチキンにおけるフリップテスト陽性率の低下はspermidine を投与していないそれよりも顕著であった。



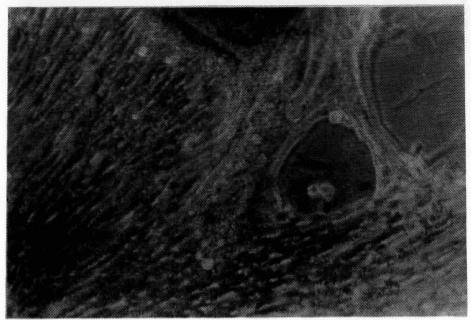


図5 ジストロフィーチキン筋培養10日目、上はspermidine 無添加で下はspermidine 0.15 \( \mu\) mol / ml 添加開始後6日目のもの

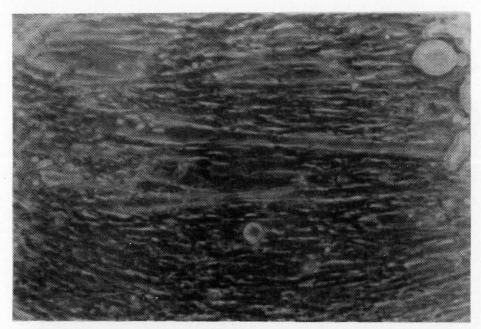


図 6 コントロールチキン筋培養10日目 位相差顕微鏡 100 倍

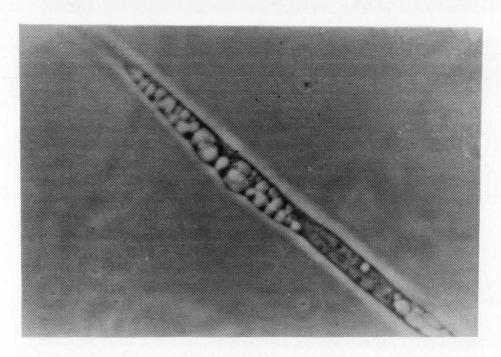


図7 ジストロフィーチキン培養8日目、培養4日目より spermidine  $0.3 \, \mu \text{mol} / m \ell$ を medium 中に添加したものである。

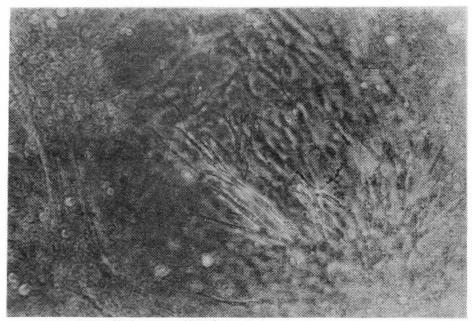


図 8 筋ジスチキン筋培養10日目 spermidine 0.9 µmol/ml添加後4日目のもの 位相差顕微鏡 100 倍

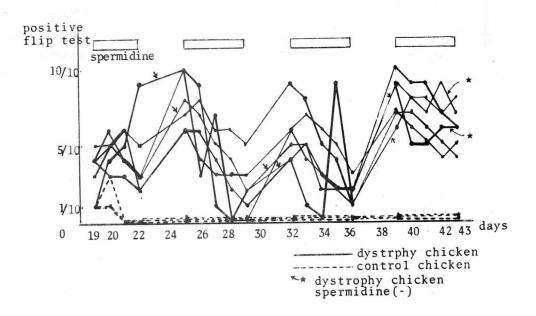


図9 横軸の日はふ化後何日を経過したかを示す。4週間のうち5日間の連続 spermidine 投与をおこなって2日間休止している。 縦軸はフリップテストを10回おこなったうちの陽性回数である。

### [考 察]

Kremzner らはヒトのジストロフィー筋ならびにジストロフィーマウスの筋でspermidine が増加していることを指摘した。1)一方 spermidine を含む polyamine が DNA、RNAに直接関与し細胞増殖を促進していることも知られている。2)「今回、著者らが行った培養系にspermidineを添加し、その影響を観察した成績からは低濃度の生理量のspermidine の投与はdystrophy筋の維持に影響を与え得ることが推定された。培養系にspermidine を添加しその影響をみる試みはBagdadeらが対照例ならびに尿毒症患者の腎動脈の平滑筋を用いておこなっている。Bagdadeらは筋細胞の増加量を指標としており、尿毒症例の腎動脈で透析例すなわちpolyamine の少ない条件の平滑筋でspermidine を添加するとコントロール筋に近い増殖を示してくることを数量的にあきらかにしており、著者らの観察方法の他に数量的比較のマーカーをさがしていく必要があると考えた。しかし、尚、添加条件は検討されるべき問題と考える。また、in vivo 投与の成績からも spermidine 投与の影響が観察された。また spermidine 投与をおこなったジストロフィーチキンで投与開始後、翌日に死亡したものが2羽あり、投与方法、心筋への影響がやはり検討されるべきと考える。

### (域 文)

- 1) Kremzner, L.T. et al.: Polyamine metabolism in normal, denervated and dystrophic muscle. In: Advances in polyamine research. ed. Campbell, R.A. et al. Raven Press, New York, 1978, pp.241-256.
- David, E. et al.: Nuclear DNA synthesis and levels of ornithine decarboxylase, putrescine, and polyamines in the liver of the intact rat. In: Advances in polyamine research Vol. 2, ed. Campbell, R.A. et al. Raven Press, New York, 1978, pp. 111-121.
- 3) Bagdade, R. et al.: Effects of polyamines on human arterial smooth muscle cells in tissue culture. In: Advances in polyamine research. ed. Campbell, R.A. et al. Raven Press, New York, 1978, pp. 345-349.

# ラット脳の筋芽細胞成長因子について

弘前大学医学部三内

松 永 宗 雄
弘前大学医学部生化二

畑 山 一 郎 北 原 明 夫
佐 藤 清 美

### (目 的)

Gospodarowiczにより、ウシ脳において、Fibroblast Growth Factorとは異なり、筋芽細胞のコロニー形成を促進する未同定因子の存在が報告されている。そこで、われわれは正常筋のみならずジストロフィー筋の分化発達にとっても、極めて重要であると考えられる筋芽細胞の増殖・分化促進物質の部分精製をラット脳より試みた。

### (方 法)

SDラット新生児から大腿部筋肉を細切し、Dulbecco のMg <sup>††</sup>、Ca <sup>††</sup>除去PBS液中でトリプシン処理後、コロニー形成を観察する場合には 300 細胞 / 60 m シャーレ、増殖度及び融合率(Fusion Index ) 測定の場合は 5 × 10 <sup>4</sup> 細胞 / シャーレを播種した。培地は、Eagle のMEM(日水製薬)に10%仔牛血清の他、バクトペプトン、ピルビン酸、Lーセリン、グリシンを加えた強化培地を使用した。図1は、ラット脳の筋芽細胞成長因子の部分精製法であるが、Brain Extract (最初の遠心上清)の調整は、文献 1 )によった。次の硫安分画で回収される活性画分は、以下 2nd ppt として記載する。

PURIFICATION STEP

図 1.<u>筋芽細胞成</u> 長因子の精製法 (使用するラット 脳からはあらかじ め脳下垂体を除去 してある)。 Brain homogenate in 0.15 M (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

pH to 8.5

left for 120 min at 4°C

23000 x g, 45 min

fractionated with (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> ( 35-73% sat. )

23000 x g, 20 min

ppt

dissolved in cold water

DE 52 column chromatography (10mM Tris-HCl,pH 7.4)

eluted with 0-0.5M NaCl

fraction at 0.4M NaCl

Sepharose 6B gel filteration (0.1M Tris-HCl,pH 8.5)

### 〔結 果〕 コロニー形成促進効果;

図 2 に示すように 9 日間培養、ギムザ染色した Standard Culture (2A) ではコロニー形成はほとんど見られないが、一方、Extract (8 濃度 100  $\mu$  g /m  $\ell$   $\ell$ 0 添加系 (2B) では、強いコロニー形成促進効果が観察された。また、2 E0 のように同濃度の E0 E1 では、ならに強い効果が見られ、コロニーは筋管細胞(E1 のものものものものを添加しても同程度のコロニー形成が見られることから、シャーレへの接着因子(例えば E1 のものものを示唆している。

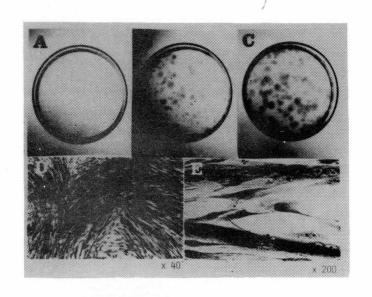


図2 筋芽細胞コロニー形成に及ぼすBrain Extract, 2nd ppt の影響

<u>形態的・生化学的分化の促進効果</u>; 5×10<sup>4</sup> 細胞播種後の細胞数の経時的変化(図3)を見るとExtract、2nd ppt 添加系で、未添加系に比較しどの時点においても高い値を示した。同様にFusion Index も添加系で高値を示した(成績省略)。

In vitro における筋分化の指標酵素であるクレアチンキサーゼ 2)は、培養 7 日目で未添加系に比して、Extract 添加系で 3 倍、 2nd ppt 添加系で 5 倍の活性上昇を示した(表 1)。アガールゲル電気泳動によるイソ酵素解析からも、添加系における筋型(MM)酵素の強い発現が証明された(成績省略)。グリコゲンホスホリラーゼ 3)に関しても、同様に活性上昇と筋型(MM)イソ酵素の発現が見られた(成績省略)。

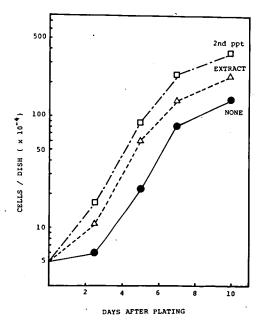


図3 細胞増殖に及ぼす Brain Extract、 2nd ppt の影響

Additions		CK Activ	ity
		mU/mg prot.	mU/dish
None (	) a	112.8 ± 25.2 <sup>b</sup>	17.7 ± 8.2
Extract (	5)	342.5 ± 83.9	62.5 ± 25.7
2nd ppt ( 4	<b>i</b> )	522.7 ± 60.7	81.2 <u>+</u> 22.7

a Numbers in parentheses, number of exp.

表1 クレアチンキナーゼ活性の変化

筋芽細胞成長因子の部分精製;図 4 は 2nd ppt のD E 52イオン交換カラムクロマトグラフィー( $0-0.5\,\mathrm{M}$  NaCl 濃度匂配)による、蛋白の溶出パターンを示す。未吸着の蛋白を含め、 $5\,\mathrm{con}$  3 つの蛋白のピークが得られ、 $5\,\mathrm{con}$  4 細胞播種後  $5\,\mathrm{con}$  5 日目の細胞数と Fusion Index は  $0.4\,\mathrm{M}$  NaCl で溶出されるピーク Vの画分を添加した系で最も高く、且つコロニー形成促進能も同画分で顕著に強かった。そこで、この画分の Sepharose  $6\,\mathrm{B}$  によるゲルろ過を行ったところ(図  $5\,\mathrm{Con}$  3 はいコロニー形成を有する物質の分子量は、 $\mathrm{PK}$  3 、 $\mathrm{HK}$  6 の溶出位置から、 $\mathrm{Con}$  3 の万と推定された。なお、当物質は、 $\mathrm{70}^\circ\mathrm{C}$  5 分間処理でかなり安定であった。

b Mean ± S.E.

図4 DE52による溶出パターン

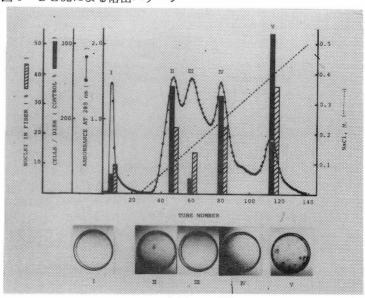
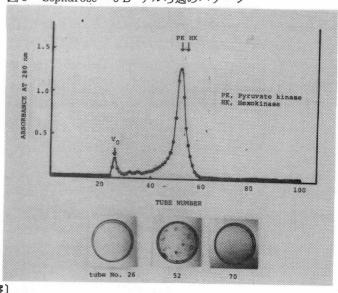


図5 Sepharose 6B ゲルろ過のパターン



〔考察〕

脳に存在する当因子に加えて、ラット血清中に、Sephadex G-200 ゲルろ過により、分子量10万と算定される筋コロニー形成促進能を有する物質が確認された。今回報告した当因子と、分子量的に小沢ら4)の Muscle Trophic Factor (8万よりやゝ大きい)と近似しているこの血清因子との異同は現在究明中である。また、当因子のジストロフィー筋培養細胞への影響を検討中である。

#### (ま と め)

ラット脳より抽出した物質はラット筋芽細胞のコロニー形成を顕著に促進した。細胞増殖及び 形態的分化の促進に加えて、クレアチンキナーゼを指標とした場合の生化学的分化も著明に促進 された。この物質は、硫安35-73%飽和の沈澱画分に回収され、DE52イオン交換クロマトグラ フィーでは 0.4 M NaCl で溶出され、Sepharose 6 B によるゲルろ過のパターンから分子量20 ~30万と推定された。

本研究は昭和55年度第53回日本生化学会総会(東京)で発表された。5)

### (油 文)

- Gospodarowice , D., Weseman , J., Moran , J.
   Nature , 256 , 216 219 (1975) .
- 2. Shainberg, A., Yagil, G., Yaffe, D.

  Develop, Biol., 25, 1-29 (1971).
- 3. 畑山一郎,佐藤清美,生化学,51(8)(第52回日本生化学会大会抄録号)899頁(1979).
- 4. Ozawa, E., Kohama, K. Muscle & Nerve, 1, 314 319 (1978)
- 5. 畑山一郎,佐藤清美,生化学,52(8)(第53回日本生化学会大会抄録号)917頁(1980)

# 筋ジストロフィーチキンの胸筋に おける $C_a^{2+}$ 調節機能の研究

愛媛大学医学部

野島元雄

愛媛大学医学部第2医化学

奥 田 拓 道 澄 田 道 博

愛媛大学医学部衛生学

濱 田 稔

大阪大学蛋白研蛋白代謝

永井克也

### (目 的)

筋ジストロフィー症(以下筋ジスと略す)において筋収縮系のタンパク質の構造異常や細胞膜や筋小胞体膜(SR)の構造変化が電顕像解析や組織化学的方法を用いて報告されている。また骨格筋では筋収縮に直接関わる  $Ca^{2+}$ 動態が SRの  $Ca^{2+}$ 制御機能に依存している事から、膜構造の変化による,その機能障害が考えられ、その障害と組織破壊を伴う本症との強い関係が予想される。そこで本報告では SRの  $Ca^{2+}$ 制御機能に注目し、 SR膜における  $Ca^{2+}$ 能動輸送やこれを行なう酵素、  $Ca^{2+}$ ,  $M_g^{2+}$ , -ATP ase (E) の性質を動物モデルとして筋ジスチキンの胸筋を用いて、本病態との関係を明らかにし、その病因を探る事を目的とした。

### 〔方 法〕

筋ジスチキンおよび正常対照チキンは東大医学部薬理学教室配分のニューハンプシャー種の各 受精卵を入手し、ブロイラー用飼料で飼育した。SRは成鶏の胸筋をホモジナイズし遠心分離法 によりミクロソーム画分として得た。(文献 1.)

SRに存在するEのリン酸化中間体(EP)形成およびATP分解活性は〔 $_{7}$ - $^{32}$ P〕ATPを基質として図 2.3.4 中に記述した各条件下で反応を行ない、トリクロル酢酸の添加により反応を止めた。SRの変性タンパク質に結合した  $^{32}$ PからEP量を、また遊離  $^{32}$ Pi からATP加水分解量を決定した。EP形成の遷移状態( $^{4}$ ~200 msec)での側定はフローリッヒらの考案したクエンチフロー装置を用いた(文献 2.)反応液の  $^{2^{+}}$  濃度はEGTAを用いて決定した。(文献 3.)

#### 〔結 果〕

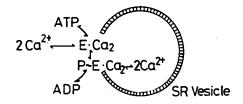
図 1. では S R による  $Ca^{2+}$  輸送の反応機構を骨格筋、心筋から得られた結果に基づいて 最も簡単なモデルで示した。図のように S R に存在する酵素 E に基質 A T P と 2 分子の  $Ca^{2+}$  が S R の 障

外で結合し、リン酸化中間体EPおよびADPが形成される。この反応に共役して結合したCa<sup>2+</sup>が膜外から内部へと輸送される。EPはその後Eと反応産物Piへと分解される。

図2.は正常および筋ジスチキンから得たSRにATPを加えた時の定常状態(15秒後)でのEP形成量を示す。横軸の Ca 濃度に依存してEPが形成され、正常(○)に比べて筋ジス(●)ではEP形成の最大量は約兆と著しく少なかったが、その Ca 2+ 濃度依存性は一致していた。この結果から筋ジスでは筋組織中のSRやEの存在量あるいはその活性の低下が考えられるが、

### (図1.)

Schematic Representation of Ca<sup>2+</sup>Translocation of SR Vesicle



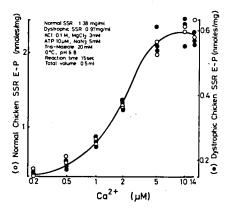
Ca<sup>2+</sup>に対する親和性には変化の無い事が示唆された。

図3.にはクエンチフロー装置を用いて  $Ca^{2+}$ とインキュベートした  $Ca^{2+}$ 結合(+  $Ca^{2+}$ ) SRに ATPを加えた時のEP形成の時間経過を示す。正常、筋ジス共にEP形成最大量の%の形成時時 ( t ½ ) が 20 msec と一致し、その形成反応各段階での速度は等しかったが、定常状態(  $100 \sim 200 \, \mathrm{msec}$  )での形成量は筋ジスが約%と低く、図  $200 \, \mathrm{msec}$  )での形成量は筋ジスが約%と低く、図  $200 \, \mathrm{msec}$  )での形成量は筋ジスが約%と低く、図  $200 \, \mathrm{msec}$  )

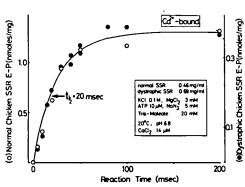
図 4.には図 3.と同様の実験条件下でS R を E G T A とインキュベートした  $Ca^{2+}$  フリー  $(-Ca^{2+})$  S R に  $(ATP+Ca^{2+})$  を加えて E P 形成を開始した。正常、筋ジス共にt ½ は 40 m sec と一致し 図 3.の 20 m sec に比べて著しく遅れた。

(図 2.)

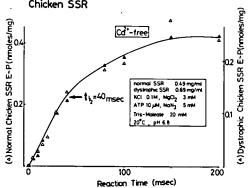
Ca<sup>2</sup>-Dependency of <sup>3</sup>P-Incorporation in Normal and Dystrophic Chicken Breast SR Proteins



E~P Formation of Normal and Distrophic Chicken SSR



E~P Formation of Normal and Dystrophic Chicken SSR



### 〔考察〕

すでに我々は正常動物を材料とした実験でウサギや犬の骨格筋と心筋とから単離したSRについてその $Ca^{2+}$ 調節機能を調べ、その結果組織特異的に心筋では骨格筋に比べて $Ca^{2+}$ 能動輸送および $Ca^{2+}$ 輸送を行なう $Ca^{2+}$ , $Mg^{2+}$ ,一ATPas 活性が低い事を明らかにしたが、さらにその反応をクェンチフロー装置を用いて遷移状態で解析して心筋では本酵素 $EoCa^{2+}$ に 対する親和性が低く、 $Ca^{2+}$ 結合の反応ステップが著しく遅い事を見出した。(文献 3) このようにSRでの $Ca^{2+}$ 調節能力の低い事が骨格筋に比べて心筋の遅い筋収縮速度の原因の一つとなる可能性 を示したが、本研究では筋ジス症の病態に対して正常と比べた時の病変やその原因についても同様のSRの膜系の $Ca^{2+}$ 調節機能の低下が認められる事を明らかにした。すなわちSRの $Ca^{2+}$ 州Beta の活性やEe中間体の形成およびこの反応に共役したEe かり込みは認められるがその生成量は%~%と著しく低下していた。また各活性のEe かり込みは認められるがその生成量は%~%と著しく低下していた。また各活性のEe が実的な変化は認められない事が明らかになった。今後これらの知見に基づき、定量的に筋ジス骨格筋におけるSRのEe 調節機能が低下した原因は何か、またこの低下がどのように筋ジスの病因と関連しているかを明らかにしたい。

### (ま と め)

筋ジストロフィー症のモデルとして筋ジスチキンを用い、骨格筋組織で $C_a^{2+}$ 調節機能を行なう筋小胞体(S R)を単離して、その $C_a^{2+}$ 取り込みと $C_a^{2+}$ 、 $M_g^{2+}$ ・-ATPase(E)の性質を調べた。その結果筋ジスでは正常に比べて各活性が%~¼へと定量的に低下したが、 $C_a^{2+}$  濃度依存性やEの $C_a^{2+}$ に対する親和性などの定性的な変化はみられなかった。 従って筋ジスにおける病変は、骨格筋と心筋との比較で認められたEの $C_a^{2+}$ に対する親和性の相違というアイソザイムにみられるような変化でなく、S R や E の組織内での存在量が低下したためであろうと結論され

## た。

## (文献)

- 1. Sumida, M. & Sasaki, S., J. Biochem. (1975) 78, 757.
- 2. Frohlich, J. P. et al., Anal. Biochem, (1976) 73, 33.
- 3. Sumida, M. et al ., J. Biol . Chem (1978)  $\underline{253}$ , 8772.

経 過

昭55.	6.	30	昭和55年度	神経疾患研究事業申請書提出方通	知(期限昭和55年7月8日)
	7.	12	"	ワークショップ	(名古屋商工会議所)
	"	"	"	幹事及びプロジェクトリーダー会	( ")
	7.	30	"	神経疾患研究事業申請書提出	
	10.	16	ワークショッ	<ul><li>プ発表内容の抄録報告書提出方通</li></ul>	知(期限昭和55年10月31日)
	"	"	班会議案内及	なび研究発表プログラム、研究発表	予稿集作成のため資料提出方
			通知(期限的	3和55年10月31日)	
	10.	23	研究費配付を	きうく	
	11.	25	研究プログラ	<b>・ム、抄録予稿集送付</b>	
	12.	6	研究班会議開	月催 (全共連ビル)	
		7	幹	事、プロジェクトリーダー会	時開催
			玫	H員会議	可用准
	12.	24	研究成果報告	音書提出方通知(期限昭和56年3月	7日)
昭56.	1.	18	昭和55年度	「筋ジストロフィー症」総合研究班	会議(日本都市センター)

2.14 研究委託費残額配付をうく

# 昭和55年度研究班組織一覧

昭和55年度「筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究」研究班組織一覧

区分	珉		岔	用	Œ	任	電話番号	所属に おける 位
班長	祖父江		逸郎	名古屋大学医学部第一内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町 65	052-741-2111	教授
静事	奉	n4	母	新潟大学脳研究所神経内科	951	新潟市旭町通一番町 757	0252-23-6161	教授
*	井	悉	昭弘	鹿児島大学医学部第三内科	890	<b>鹿児島市宇宿町 1208 - 1</b>	0992-64-2211	教授
*	個山	T I	奉	東京女子医科大小児科	162	東京都新宿区市谷河田町 10	03-353-81111	教授
*	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 4548	0977-24-1221	副院長
車車	徐	KL	草	" 刀根山病院	560	豊中市刀根山 5 - 1 - 1	06-853-2001	展展
監事	板原	原引	克 哉	" 宫城病院	982	宮城県亘理郡山元町高瀬字合戦原 100	02233-7-1131	系 · 域
班員	徳田	田田	晴比古	態本大学医学部第一内科	860	熊本市本荘2-2-1	0963-63-1111	教
*	鬼	頭	11 <b>1</b> 図	広島大学医学部第三内科	734	広島市霞 1-2-3	0822-51-1111	教授
"	量 猛	島戸	元 雄	愛媛大学医学部整形外科	791 -02	愛媛県温泉郡重信町大字志津川	089964-5111	教授
*	ðā EE	數	#K	徳島大学医学部病理	770	徳島市蔵本町 2 - 50	0886-31-3111	数
,,	宮尾	尾星	群 英	徳島大学医学部小児科	770	<b>徳島市蔵本町2-50</b>	0886-31-3111	数极

五	4			照	B	住所	电話番号	所属における地位
活 次 愛知医科大学付属病院中央検査部	*		爱知医科大学付属病	院中央検査部	480	爱知県愛知郡長久手町大字岩作雁又 21	05616-2-3311	教授
家 豊 国立徳島療養所	国立徳島	国立徳島	国立徳島療養所		776	徳島県麻植郡鴨島町敷地 1354	08832-2-2161	副所長
柳 哲 也 名古家大学医学部第一内科	也名古家大	名古家大		-内科	466	名古屋市昭和区鶴舞町 65	052-741-2111	助手
山 昌 邦 国立武蔵療養所神経センタ	邦		国立武蔵療養所神経セ	- 87	187	東京都小平市小川東町 2620	0423-41-2711	時 発 究 成
野行生"	生		*		187		0423-41-2711	至
田 実 国立療養所八雲病院	国立療養	国立療養			049 -31	北海道山越郡八雲町宮園町 128	01376-3-2126	院成
村 要 国立岩木療養所	国立岩木	国立岩木	国立岩木療養所		038 -13	青森県南津軽郡浪岡町大字女鹿沢字平野 155	017262-4055	所長
藤 元 国立療養所西多質病院	国立療養	国立療養			982	宮城県仙台市約取字紅堂 13	0222-45-2111	究或
上 満 国立療養所東埼玉病院	国立療養	国立療養	国立療養所東埼玉病院		349 -01	埼玉県蓮田市大字黒浜 4147	0487-68-1161	院展
田 政 雄 国立寮養所下志津病院	雄国立療養	国立療養			284	千葉県印旛郡四街道鹿渡 951	0434-22-2511	究
上 慶 郎 国立療養所箱根病院	郎国立療養	国立療養			250	神奈川県小田原市風祭 412	0465-22-3196	副院長
沢 直 之 国立新潟療養所	こ 国立新潟	国立新為	国立新潟療養所		945	新潟県 崎市赤坂町3-52	02572-2-2126	所長

区分	田	_	<i>√</i> 4	绐	所属	H	詽	所	電話番号	所属に おける 地 位	にる位
班員	10	-⊞	一	X	国立療養所長良病院	502	岐阜県岐阜市長良 1291		0582-32-7574	窕	所
"	跃	典		強	国立療養所鈴鹿病院	513	三重県鈴鹿市加佐登町 658		0593-78-1321	窕	耳杖
"	桕	谷		格	国立療養所字多野病院	616	京都市右京区鳴滝音戸山町8		075-461-5121	副院長	以
"	理		三律夫	法	国立療養所刀根山病院	260	豊中市刀根山5-1-1		06-853-2001	窕	邢
"	钳	凝	蟶	K	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	踩	加
"	#	畠	敏	*	国立療養所松江病院	069	島根県松江市上乃木町 483		0852-21-6131	況	政
"	和	Ħ	띰	+1	国立療養所原病院	738	広島県佐伯郡甘日市町 926		0829-38-0111	窕	赋.
*	ĮШ	43	米	町	国立徳島療養所	776	徳島県麻植郡鴨島町敷地 1354		08832-2-2161	洰	耳杖
"	#	. 數	斑	*	国立療養所川棚病院	859 -36	長崎県東彼杵郡川棚町大字下組郷 2005	郷 2002 — 1	09568-2-3121	踩	퍼苁
"	題	卍		¥	国立療養所再春荘病院	861 -11	態本県菊地郡西合志町大字須屋 2659	2659	09624-2-1000	凩	耳
"	崇	松	克	. 郊	国立療養所南九州病院	889 —52	鹿児島県姶良郡加治木町木田 1882	882	09956-2-2121	踩	展
"	数	长	1)K	類	弘前大学医学部第三内科	036	弘前市在府町 5		0172-33-5111	糖	虚

区分	五		"	名	所属	Œ	住所所	電話番号	所お地	形 は は な な な な な な な な な な な な な は な は な
班員	#10	田	珆	נח	国立療養所医王病院	920 -01	石川県金沢市岩出町2-73	0762-58-1180	琛	京
*	碑	#		赵	国立療養所西奈良病院	630	<b>奈良県奈良市七条町</b>	0742-45-4591	弧	麻
*	*		₩	犯	国立療養所宮崎東病院	880	宮崎県宮崎市大字田吉 4374 - 1	0985-56-2311	踩	麻
*	攤	#	梅	丰	国立赤坂療養所	833	福岡県筑後市大字蔵数 515	09425-2-2195	压	邢
*	≡	<del> }</del>		47.	国立療養所冲縄病院	901 22	沖縄県宜野港市我如子867	09889-8-2121	展	成
*	斑	Ħ	頟	1	放射線医学総合研究所遺伝研究部	260	千葉市穴川4-9-1	0472-51-2111	13H	蓝
"	ম	田		剱	東京大学医学部附属病院リハビリ テーション部	113	文京区本郷7-3-1	03-815-5411	糖	串

	_
06-853-2001	
大阪府豊中市刀根山5-1-1	
260	
国立療養所刀根山病院內科 《加勒·加勒·加勒·加勒·加勒·加勒·加勒·加勒·加勒·加勒·加勒·加勒·加勒·加	
吉穂	
草和	
₩	
中山	
甲相当者	

事務局

大阪府豊中市刀根山5丁目1番1号 国立療養所刀根山病院 会計課 気付

兵庫県多紀郡丹南町大沢新 115 国鉄福知山線篠山口駅前 森本誠文舎印刷所納 電話丹南 07959 ④ 1151 番代