特 集

進 行 性 筋 ジ ス ト ロ フ ィ ー

Progressive muscular dystrophy

高 橋 系 一*

KEIICHI TAKAHASHI, M. D.

筋緊張低下や、筋弱力を呈する小児期の神経筋疾患は、他の遺伝性ないし先天性の疾患群とともに、近年注目されてきている。通常これらは、下部運動ニューロンの障害に基づく神経原性筋萎縮症(neurogenic muscular atrophy)と、筋自体の疾患であるミオパチー(myopathy)に分類される。進行性筋ジストロフィー(以下DMPと略す)は、ミオパチーの中では最も頻度の高い、特徴のある遺伝性疾患で、主要症状は四肢近位筋を主として冒す進行性の筋萎縮と筋力低下である。

1868年 Duchenne が明確に pseudohypertrophic muscular paralysis と記載したのに始まり、1876年 Leyden & Möbius は肢帯部の筋萎縮のみられた肢帯型の症例を、1884年 Erb は肩甲上腕型(juvenile type)を、Landouzy & Déjerine は顔面肩甲上腕型を、1902年 Gowens は遠位型ミオパチーを報告した。また1955年 Walton⁷⁾が発病が遅く進行が緩徐な伴性劣性遺伝型の進行性筋ジストロフィー(良性 Duchenne 型)を報告している。

進行性筋ジストロフィーの症例

次に私たちが経験したてんかんを伴う良性 Duchenne 型 DMP の一例を示す。

症例：S. F. 12才1カ月，男児(初診6才8カ月)
主訴：歩行障害，痙攣発作

家族歴：同胞2人。血族結婚はない。家系内に筋疾患は認めない。

現病歴：妊娠は40週で正常分娩，生下時体重

3,000g，仮死なく，黄疸は正常，新生児期・乳児期に異常なく，歩行開始は1才4カ月である。1才6カ月には排尿排便を母親に教え，単語を話したのは2才であった。2才6カ月頃より夜，主として睡眠時眼球を上転し，四肢の間代性痙攣がみられるようになった。発作は短時間で以後てんかんの診断で服薬を受けている。6才頃より軽度の歩行障害が出現した。すなわち，歩行中ころびやすくなり，動揺性であることに気づき，当科を受診した。

入院時所見：身長125cm，体重23kg，頭囲50.5cm，胸囲60.5cm，体格中等度，栄養状態はやや不良，図1のごとく，腰と膝を曲げ，腕を伸ばして手を膝の上に置き，手で身体を上へ押し上げるような形で起き上がる登はん性起立があり，また動揺性歩行を認める。全身の筋緊張はやや低下，深部腱反射は減弱しているが，病的反射はみられない。筋萎縮および筋弱力は軀幹近位筋群を中心にみられるほか前胸筋，肋間筋に認め，下腿両腓腹筋には図2のように仮性肥大がみられる。握力は弱い，触覚，温・痛覚の異常はみられない。脳神経系の異常も認められない。

検査所見：表2に示すごとく，末梢血液検尿には異常がなく，尿代謝スクリーニングテストもすべて陰性である。血液生化学でCPKは840Uと高値を示し，LDH 1154U，HBD 521U，Aldolase 7.1U，LAP 192Uと上昇がみられた。なお両親のCPKは正常範囲内であった。尿中 creatine の排泄量は増加し，creatinine は減少している。

筋電図では随意収縮時における電位差の低下，Motor unit の duration の減少など myopathic

* 順天堂大学医学部助手(小児科学)

Department of Pediatrics, Juntendo University
School of Medicine.

[Apr., 4, 1974 受付]

図 1 進行性筋ジストロフィーの登はん性起立

表 1 Classification of Progressive Muscular Dystrophy (Walton)⁷⁾

1. Duchenne type muscular dystrophy
 - (1) sex linked recessive variety
 - a. severe
 - b. less severe of later onset
 - (2) autosomal recessive variety
2. limb-girdle muscular dystrophy
 - (1) autosomal recessive variety
 - (2) sporadic occurrence
3. facio-scapulohumeral muscular dystrophy
autosomal dominant (rarely recessive)
4. distal myopathy
5. ocular myopathy
6. congenital muscular dystrophy

図 3 前頭極中心に2~3 c/s 不規則性棘徐波結合が出現

図 2 進行性筋ジストロフィー
腓腹筋の仮性肥大

図 4 左頭頂部中心に棘波が出現

表 2 Laboratory findings

Blood			
RBC	408×10 ⁴	St	1
WBC	3,900	Seg	47
Hb	11.9 g/dl	Eo	3
Ht	35.6%	Mo	0
Platelet	19×10 ⁴	Ba	0
ESR	8/1h, 22/2h	Ly	49
Blood Chemistry			
GOT	60u	CPK	840I. U
GDT	37u	ALD	7.1U
LDH	1154u	Chol-T	164mg/dl
HBD	521u	Urea-N	8mg/dl
LAP	192u		
Creatinine	0.4mg/dl	T. P.	8.8g/dl
Creatine	1.0mg/dl	AL	68.4%
Na	143mEq/l	Gl α ₁	0.5%
K	4.5 "	α ₂	10.5%
Cl	109 "	β	9.2%
ASO	100T. U	r	11.8%
ASK	80倍以下	rG	1000mg/dl
CRP	(-)	rA	250mg/dl
		rM	100mg/dl
Blood sugar tolerance test			
前	75mg/dl		
30'	95 "		
60'	75 "		
90'	70 "		
120'	55 "		
Urinalysis			
Glucose (-)	Protein (-)		
Sediment	Red cells (-)		
White cells (-)	Casts (-)		
	排 泄 量	係 数	
Creatinine	336mg/day	15(18.1~20.1)	
Creatine	224mg/day	10 (2.5~2.7)	
Stool occult blood (-)			
parasite (-)			

pattern がみられた。心電図は正常で、初診時脳波は図3のごとく基礎波形は8~10 c/s, 後頭部優位の持続の悪い α wave と 5~7 c/s θ 波で覚醒時より前頭極中心に中心・頭頂部に及ぶやや左側優位の不規則 2~3 c/s 棘・徐波結合, 鋭・徐波結合が頻発した。図4の1年後の脳波では左頭頂部中心に棘波が散発したが, 所見の改善がみられている。筋生検では筋線維に大小不同があり, 一部の筋線維に変性がみられ, 結合組織の浸潤がみられた。

本症例の発症は, 比較的遅く6才頃と推定される。以後6年間の症状の進行が緩徐であり, 12才の現在なお歩行可能で停滞性の状態にある。家系の中で DMP の症例は認めないが, Becker, Zellweger らのいう良性型 Duchenne 型 DMP とと思われる。本症例のてんかん(大発作)の合併, 脳波異常については後で述べる。

考 按

進行性筋ジストロフィーの分類

本症の分類に関しては, Tyler, Becker, Mun-sat, Zellweger らの報告があるが, Walton & Nattrass⁴⁾の分類が最も広く用いられており表1に示す。

1) Duchenne 型筋ジストロフィー

小児期に最も多い型で, 福山⁵⁾によれば DMP の76%を占めている。遺伝形式は伴性劣性遺伝で, 突然変異率は高い。女性の保因者(carrier)で血清中各種酵素(血清 creatinine phosphokinase など)の異常な高値が時にみられる。患児発症の防止の為に, 保因者の検索が必要である。

(a) 重症型(severe type)

患児の乳児期初期の発育は正常であるが, 健康な小児に比して歩行開始が遅れる。発症は2~3才頃で, 歩行がぎこちない。ころびやすい。起き上がるのが困難であるなどの症状を両親が気づくことが多い。

主要症状は骨盤帯, 腰帯, 大腿筋の筋力低下と筋萎縮で, 歩行時は腹部を突き出し, また, 著明な腰推前彎を伴う。次第に筋力の低下は肩甲部にもみられるようになり, 胸筋の萎縮は Duchenne 型筋ジストロフィー症の典型的所見である。隆起した仮性肥大は腓腹筋に最も多く見られるが, その他臀筋, 三角筋にも見られる。この型ではすべての症状は DMP 中もっとも進行性で4~5才で歩行が困難となり, 両手を膝や家具の上に置く起き上がり(登はん性起立), 床の上で坐位をとって立ち上ることがみられる。8~9才ではやっと起立歩行ができる程度であり, 移動は車椅子によって行なうように制限されるが, すぐに上肢の

筋力の低下によりそれも不可能となる。小筋群にも筋弱力、萎縮が出現し、関節拘縮が膝股関節部にあらわれる。10才代になると床につくことが余儀なくされ、肺炎、尿路感染症などの合併が多くなる。近年感染に対しての治療が進歩したため、20才前後で心筋変性が死因となることが多い。

(b) 良性型 (Becker type)

1955年 Becker⁶⁾ および Walton⁷⁾ は伴性劣性遺伝をする DMP で、発病が遅く、緩徐な良性の経過をとる症例を報告した。発症は多くは6~19才であるが成人での発病もあり、腰帯筋および大腿筋を侵し、5~10年後肩帯の筋および上腕筋がおかされる。Zellweger⁹⁾ は本型の発病年齢は5才以前には11%と悪性型の69%に比し少なく、70%は7才以後の発病であると述べ、15才でも全例歩行可能であり、20才以上まで生存している症例が98%であると報告している。

(c) 常染色体劣性遺伝型

本型は女兒にも発症し、より良性の経過をとり、発病年齢も高く進行も緩徐で、心筋障害の合併も少ない。胸筋の萎縮や仮性肥大などは伴性劣性型

と同様である。

2) 肢帯型筋ジストロフィー症

本型は常染色体劣性遺伝で、学令期前より成人初期に発病し、初発症状は腰帯、近位肢腿筋、肩帯で一般に筋の仮性肥大はみられない。また顔面筋は侵されない。経過は緩徐で成人になってから重篤となり、予後は Duchenne 型より良好である。

3) 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症

常染色体優性遺伝で本型の診断には家系を調べて優性遺伝を確かめる必要があろう。発症は小児期であるが、緩徐である為、発症時期は不明確である。症状は軽く、初発は顔面の異常に気づかれる。患者は眼瞼を閉じられない、口笛が吹けない、ストローで吸えないなどの症状を示す。筋力低下、萎縮は緩徐に進行し、肩帯から上腕へひろがると患児は上肢の挙上や重いものが持てなくなるが、生命の危険は少ない。

4) 眼筋型筋ジストロフィー症

本型も常染色体優性遺伝とされ、すべての年齢に発病する。初発症状は眼瞼下垂であり、次に眼

表 3 Floppy infant の鑑別診断

血清 CPK	EMG	組 織	診 断
上	昇	筋原性変化——異	常——先天性 DMP
		筋弛緩遅延——正	常——多発筋炎
	常	神経原性変化——神経原性変化	——先天性甲状腺機能低下
		筋原性変化——異	——Werdnig-Hoffmann 病
正	常	——多発神経炎	——ポリオ (胎児性・乳児性)
		——中心核病	——Nemaline myopathy
	異	——Megaconial myopathy	——糖原病 (Pompe)
		——その他	——その他
	正	——良性先天性筋緊張低下症 (Walton)	——先天性全身性筋低形成症 (Krabbe)
		——先天性重症筋無力症	——先天性靱帯弛緩症
	常	——先天性全身性筋低形成症 (Krabbe)	——先天性重症筋無力症
		——先天性靱帯弛緩症	——先天性靱帯弛緩症

球運動の障害をきたす。これらの症状は数年間に徐々に進行する。ある症例においては筋力低下は顔面筋や肩甲筋へ進むが生命への影響は少ない。

5) 遠位型ミオパチー

1951年 Welender により, myopathia distalis tarda hereditaria と記載され, 優性遺伝であり初発症状は手の筋群からで発症は成人になってからである。小児期発症した遠位型ミオパチーでは, 初発は足の筋からとの報告が多い。

6) 先天性筋ジストロフィー症

乳幼児期の floppy infant を呈する疾患には, Werdnig Hoffmann 病を中心に数多くみられるが, 先天性筋ジストロフィー症もその1つである。福山¹⁰⁾は, 血清 creatine phosphokinase, 筋電図を中心に floppy infant を表3のごとく分類している。

先天性筋ジストロフィー症の一般的特徴は, 発症が新生児または乳児期の初期で性差はなく, 病変の分布が比較的全身性であることなどであるが, 先天性筋ジストロフィー症の分類¹⁴⁾については混同が多く明確となっていない。Zellweger¹¹⁾¹²⁾は severe type と benign type に分類し, severe type¹¹⁾では生下時より筋力減弱, 筋緊張低下がみられ, しばしば先天性拘縮や関節拘縮が早期に現われ, 腱反射は消失し, 知能障害を伴うことも多く, 障害部位としては頸筋が最も強く, 脳神経支配領域の筋も障害されていると述べた。福山・瀬川¹³⁾らは congenital cerebro-facial type of muscular dystrophy は生後6カ月以内に発症し, 筋力低下・筋緊張低下の病変分布は全身性で, 顔面筋罹患や早期の関節拘縮が高頻度にみられ, 中枢神経症状として知能障害がほぼ全例にみられ, 有熱あるいは無熱性の痙攣や脳波異常が高頻度にみられる症例をまとめて報告した。benign type¹²⁾は新生児期および乳児期早期に筋緊張低下が出現し, 筋萎縮ははっきりしないものもあるが, あっても軽度で, ほとんどの例が歩行可能となっている。経過はきわめて遅く改善するものもあり, 腰帯と頸筋が侵され, 関節拘縮や筋の仮性肥大はみられない。

進行性筋ジストロフィーにおける血清 creatine phosphokinase について

1949年 Sibley & Lehninger は DMP 患者の血清中に aldolase 活性が異常高値を示すことを報告したが, DMP においてはそのほか GOT (glutamic oxalacetic transaminase) GPT (glutamic pyruvic transaminase) LDH (lactic dehydrogenase) PHI (phosphohexoisomerase) が高値を示す。1959年 Ebashi¹⁶⁾らにより DMP 患者の70%において creatine phosphokinase (以下 CPK) が著明に増加すると報告された。CPKの約90%は骨格筋に含まれ, 骨格筋では最も多い酵素の1つである。一部は心筋と脳に分布している。CPKは次の反応を触媒する酵素である。

CPK

$$\text{ATP} + \text{creatine} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{creatinephosphate}$$

測定法は可逆反応の最終産物である ATP, creatine, ADP, creatinephosphate のいずれを測定するかにより4種の方法に分けられる。CPKの正常値は一般には0~19Uで, borderline は20~24Uで異常値は25U以上とされているが, 正常者においては年令の若い者ほど高い傾向があり, 杉田¹⁷⁾らの報告によると6才未満では平均 $12.1 \pm 0.75\text{U}$ と6才以上の $8.5 \pm 0.42\text{U}$ に比して高値である。DMP においては Duchenne 型が正常の約80倍と最も高値を示し次に肢帯型であり, 先天性 DMP も正常の約20倍の高値を示す。一般に発病初期ほど高値を示し, 症状の経過につれて次第に低下する。DMP の家族における CPK の測定は保因者の発見に有効であるといわれている。CPK 上昇の機序について古川¹⁸⁾らは, CPK は小胞体を含む筋細胞膜になんらかの変化をきたしたときに罹患骨格筋より遊出するものであるとし, 家兎に実験的ミオパチーを作り証明している。

進行性筋ジストロフィーの知能と脳波について

DMP の知能障害および脳波異常については, 特に Duchenne 型において高頻度の合併が報告されてきた。Zellweger ら¹⁹⁾は図5のごとく, DMP の

本態を Inborn error of metabolism によるものすなわち酵素欠損によるものと考え、筋組織では筋萎縮、中枢神経系では機能異常として発現するとした。

知能低下について、Allen & Rodgin²⁰⁾は DMP 患児30人の50%において知能低下を認め、IQの平均は82であり、IQと運動障害や症状の発症年令との関係はないと述べている。Worden & Vignos²¹⁾は Duchenne 型 DMP 患児 38人中26人において対照に比し著明な知能低下を認めた。IQの平均は83で、特に読解力・数学的領域における障害が著しかった。知能障害は進行性ではなく、また DMP の重症度や罹病期間と、IQ の相関は認めなかった。患児の兄弟の IQ は118と正常であり、また、他の患性疾患の1つである糖尿病や重症の運動障害をもつ amyotonia congenita の患児での IQ は兄弟で差がないと述べた。知能障害の成因については、Worden²¹⁾らは次のように考えている。すなわち筋肉症状の出現前に酵素の上昇がみられることがあり、保因者にも酵素の上昇することがあることから、筋における代謝異常が早期にあることを思わせ、この時に生じた変性筋の代謝産物が、乳児期の中枢神経系に大きな影響を与える。事実、知能障害は幼児早期からみられ、その後の病気の重症度とは関係がないとの仮説を述べている。

Fukuyama ら²²⁾は Duchenne 型での知能障害は42%で大部分は IQ 60~90の間であったといい、先天性 DMP では程度の差はあるが全例に知

能障害がみられたという。

脳波異常について、Winfield ら²³⁾の報告が最切である。彼らは12例の小児を検索し9例に6~14 c/s positive spike を、1例に generalized slow を、他の1例では左側頭部に棘波を認めた。彼らは inborn metabolic fault として骨格筋の障害のみでなく全身的障害を考え、6~14 c/s positive spike の出現は Gibbs らのいう thalamic-hypothalamic の機能異常の為と考えた。6~14 c/s positive spike の報告は以来多く Perlstein²⁴⁾らは DMP 患児62例中28例に脳波異常を認め、異常症例22例、約80%が6~14 c/s positive spike だと述べており、Zellweger¹⁹⁾らは29例中16例に、朝長²⁶⁾らは80例中14例に認めている。次に DMP の脳波は年令に比して徐波化の傾向が強いとの Di-gruttola, Terao, 朝長²⁶⁾らの報告は DMP 患児の脳波上の maturation が不十分であることを示すと考えられる。棘波、鋭波、棘徐波結合などの発作波の出現は少なく、Winfield²³⁾, Perlstein²⁴⁾, Banwick²⁵⁾, Zellweger¹⁹⁾らは少数例に認めた。朝長²⁶⁾らはかなり高頻度に認めているが diffuse metabolic な変化に起因すると考え、臨床的発作を伴うことは少ないと述べている。しかし福山⁵⁾は先天型13例の6例、47%に棘波、棘・徐波などの発作波をみている。その他の脳波異常として瀬川¹³⁾は extreme spindle を先天型の38%に認めている。

私どもの症例では前頭極中心に左側優位に不規則な2~3 c/s 棘・徐波、鋭・徐波結合を認め、臨床的には大発作型のてんかん発作が DMP 症状の出現前よりみられているが、このような症例は脳の機能障害と考えるより器質的な病変の存在を疑わせる。DMP の脳の神経病理学的検索により知能低下例における脳重量の低下や、中枢神経系の developmental defect の存在を示唆する報告もある²⁷⁾。また、先天型で脳波異常、知能障害、脳室拡大が高頻度に存在する事実は本症例が大発作型てんかんを合併した DMP 症例であると考えるのが妥当であると思わせる。

む す び

私たちが経験したてんかんを伴う良性 Duchenne 型 (Becker 型) 進行性筋ジストロフィー (DMP) の症例をあげ、DMP の血清 CPK, 知能障害, および脳波異常について考察を行なった。

(加藤英夫教授のご校閲を感謝致します)

文 献

- 1) Gamstorp, I.: *Pediatric Neurology*. Meredith Co., New York, 171, 1970
- 2) 鈴木昌樹, 進行性筋ジストロフィー症, 現代小児科学大系, **9B**, 19, 中山書店, 東京, 1969
- 3) 篠田実: 進行性筋ジストロフィー, 季刊小児医学, **2**, 256, 1969
- 4) Walton, J. N. & Nattrass, E. J.: On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain*, **77**, 169, 1954
- 5) 福山幸夫: 小児科領域の筋疾患, 臨床神経, **1**, 409, 1961
- 6) Becker, P. E. & Kiener F.: Eine neue X-chromosomale Muskeldystrophie. *Arch Psychiat Nervenkr* **193**, 427, 1955
- 7) Walton, J. N.: On the inheritance of muscular dystrophy. *Ann. Hum. Genet.* **20**, 1, 1955
- 8) 糸賀勲子他, Early onset の良性 Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の一家系, 脳と発達, **5**, 287, 1973
- 9) Zellweger, H. & Hanson, J. W.: Slowly progressive muscular dystrophy. (Type 3b) *Arch. Intern. Med.* **120**, 525, 1967
- 10) 高津忠夫, 福山幸夫: 先天性ミオパチーの臨床, 神経進歩, **9**, 407, 1965
- 11) Zellweger, H. et al: Severe congenital muscular dystrophy. *Am. J. Dis. Child.* **114**, 591, 1967
- 12) Zellweger, H. et al: Benign congenital muscular dystrophy a special form of congenital hypotonia. *Clin. Pediat.* **6**, 655, 1967
- 13) 瀬川昌也: 先天性筋ジストロフィー症, 脳と発達, **2**, 439, 1970
- 14) 埜中征哉他: 先天性筋ジストロフィー (良性型) の 1 例, 脳と発達, **4**, 316, 1972
- 15) 浜崎豊他: Congenital Dystrophy の 3 症例, 小児科, **12**, 165, 1971
- 16) Ebachi, S. et al: High creatine phosphokinase activity in sera of progressive muscular dystrophy. *J. Biochem.* **46**, 103, 1959
- 17) 杉田秀夫他: クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK). 日本臨床, **27**, 1073, 1969
- 18) 古川哲雄: 神経筋疾患診断の問題点. 生化学的検査, 酵素学的検査. 日本臨床, **27**, 97, 1969
- 19) Zellweger, H. & Niedermeyer, E.: Central nervous system, manifestation in childhood muscular dystrophy. *Ann. Paediat.* **205**, 25, 1965
- 20) Allen, J. H. & Rodgin, D. W.: Mental retardation in association with progressive muscular dystrophy. *Ame. J. Dis. Child.* **100**, 208, 1960
- 21) Worden, D. K. & Vignos, P. J.: Intellectual function in childhood progressive muscular dystrophy. *Pediatrics*, **29**, 968, 1962
- 22) Fukuyama, Y. et al: A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. *Paediat. Univ. Tokyo*, **4**, 5, 1960
- 23) Winfield, D. L. et al: EEG findings in pseudohypertrophic muscular dystrophy. *Sth. Med. J.* **51**, 1251, 1958
- 24) Perlstein, M. A. et al: EEG and myopathy. *J. A. M. A.* **173**, 1329, 1960
- 25) Banwick, D. D. et al: EEG studies in hereditary myopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **28**, 109, 1965
- 26) 朝長正徳他: 進行性筋ジストロフィー症の脳波. 臨床神経学, **8**, 13, 1968
- 27) Rosman N. P. & Kakulas B. A.: Mental deficiency associated with muscular dystrophy. *Brain*, **89**: 768, 1966