

## 7) Duchenne 型筋ジストロフィー症の 女性発病者とその胎児

三好和夫\*

研究協力者 川井尚臣\* 日下香苗\* 八木田正聖\*  
平良章\* 福永恵一\* 高田泰治\*  
仁木伸二\*

### はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症の臨床症状の発現は、0～3才であるが、本症の発症が生後であるのか、あるいは、すでに胎生期に発症しているのかを知ることは、本症の病因を究明する上で重要である。

私達は、今回、長年経過観察してきた Duchenne 型筋ジストロフィー症の女性発病者とその胎児（男性、5ヶ月）を検索する機会をえたのでそれについての成績をのべる。

### 症 例

A. B., 34才, 女性 Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) 女性発病者(母)とその5ヶ月(20週)胎児である。母例は、10年前に当科入院、このとき DMD 女性発病者と診断し、その後経過観察中であつた。

家系内には母例の兄と甥に DMD の病者がある(図1)。母の両親に近親婚はない。

母例：11才頃より他の子供に比べ走るのが遅かった。20才頃より、腰部の筋力低下をきたし、29才には、歩行は困難で、登はん性起立を行なうようになった。その後も筋萎縮や筋力低下は徐々に進行し、現在(34才)は、下肢近位筋に強い筋萎縮と筋力低下があり、

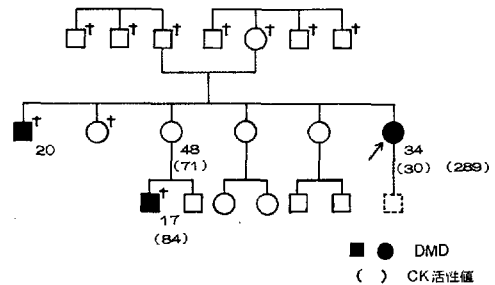


図1 A. B. 家系図

腓腹筋に仮性肥大を認め、起立は困難で、壁に手をつけて何とか可能である。血清CK活性値は、10年前は289単位と高く、現在は30単位とかなり下がっている。

昭和52年8月、妊娠5ヶ月となり、当科に再入院、優生保護法にもとづき人工妊娠中絶をうけた。

胎児：胎生5ヶ月である。男性、筋の発育状態は普通である。外見上奇形はなく、皮膚皮下脂肪なども発育よく、大きさ(身長24cm, 体重300g, 頂尾長17.5cm, 頭囲6.2cm)などからも普通の発育をした5ヶ月胎児である。この胎児の血清CK活性値は97uであつた。

この母と胎児の骨格筋あるいは母の子宮筋について筋組織像, creatine kinase (CK), adenylate kinase (AK), (CKは無機リン

\* 徳島大学医学部第一内科

酸法, AKはATP, ADPを基質とし, 生じるADPをDPNHの減少にかえて測定する方法, zymogramは両者ともテトラゾニウムの還元発色法によった), new serine protease(勝沼信彦教授測定)の検索を行い, さらに母の手術麻酔中の血中ミオグロビンを測定した(ラジオイムノアッセイ法).

## 結 果

### 筋組織像

母の骨格筋生検組織像:手術時えた腹直筋のバラフィン包埋切片において筋細胞の大小不同, 硝子様変性, 間質の増加がみとめられ, しかし間質の細胞浸潤はなく, 明らかに筋ジストロフィー所見であった(図2).

母の平滑筋(子宮筋):子宮の大きさは小児頭大で妊娠5ヶ月に相当, 子宮筋の発育も正常であった. 組織学的には, 全体に肥大した筋細胞がみられ, また所々に染色性の不均一性が見られた. これは妊娠子宮の所見と考えられ, 積極的に筋ジストロフィー症の変化

というべき所見は見られない.

胎児の骨格筋組織像:胎児の骨格筋は成人にくらべ筋細胞は細い. しかし, 筋細胞にまで発育している. 筋細胞に著しい大小不同(variation)が認められ, 中に径の大きい(20 $\mu$ )細胞も認められた. この所見は, 大腿四頭筋に最も著明であった. 筋細胞の明らかな変性や壊死などは認められなかった(図3).

### Creatine kinase (CK) および adenylate kinase (AK)

CKの成績:母例において骨格筋で総活性値は115.9U/g wet wt.であり, アイソザイムパターンではMB型がやや増加していた. 平滑筋(子宮筋)では総活性値28.3U/g wet wt. アイソザイムパターンは健常人平滑筋型であった.

胎児では骨格筋で活性値は24.4U/g wet wt.で対照の健常胎児骨格筋と同じレベルであった. またアイソザイムパターンではMMとMBがほぼ同量にあり, 対照5ヶ月胎児と同じパターンであった.

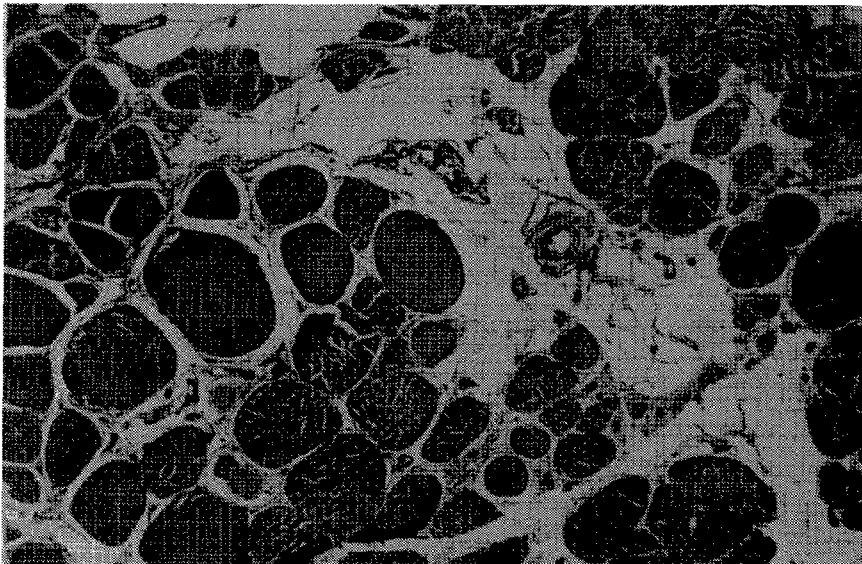


図2 母例の腹直筋組織像(H. E. 染色, 200倍)

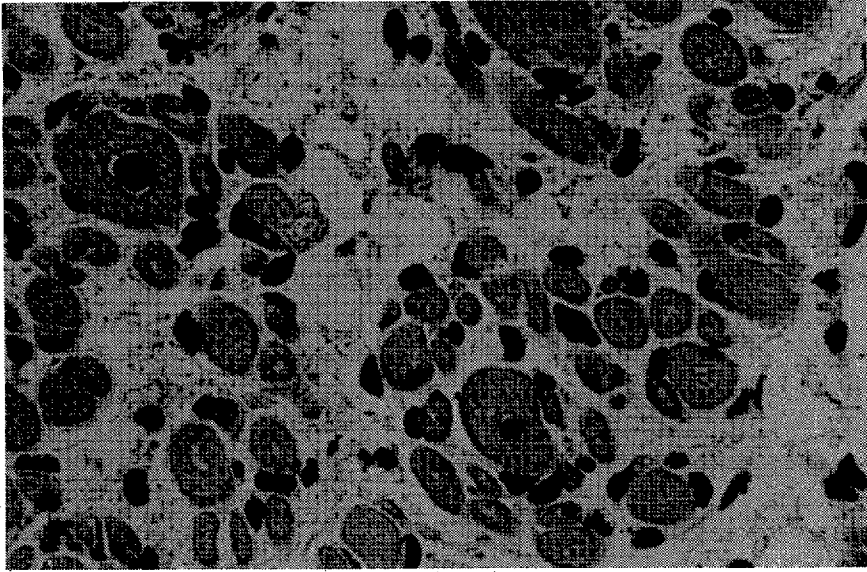


図3 胎児(5ヶ月)例の大腿四頭筋組織像(H. E. 染色, 770倍)

A Kの成績:母例において骨格筋で総活性値は61.5U/g wet wt.と健常人並みであり,アイソザイムパターンは健常人と同じパターンを示した.平滑筋(子宮筋)では総活性14.3U/g wet wt.であり,アイソザイムパターンは,平滑筋型であった.

胎児では骨格筋の総活性は54.5U/g wet wt.で,健常5ヶ月胎児なみ,アイソザイムパターンは成人なみであった.

New serine protease (勝沼教授の測定による)

DMDの骨格筋でこの酵素が著しく上昇していることは勝沼らによってすでに発表されているところである.母の骨格筋(生検腹直筋)では,この酵素は25.5U/mg/hrと男性のDMDの24.0と同程度の著しい上昇が認められた.また母の子宮筋(平滑筋)でも17.8U/mg/hrと著しく高い値を示した.これ自身興味ある所見である.しかし,胎児の骨格筋(大腿四頭筋)には活性は認められなかった(表1).

表1 A. B.例(母)およびその胎児(5ヶ月)骨格筋 new serine protease (勝沼酵素)活性値

	検索筋	New serine protease
健常人	腸腰筋	< 0.5 u/mg/hr
DMD骨格筋(N.S.)	外側広筋	24.0 "
A. B. 例(母)	腹直筋	25.5 "
	子宮筋	17.8 "
A. B. 例5ヶ月胎児	大腿直筋	< 0.5 "

母の手術麻酔時の血清ミオグロビン(Mb)の変動パターン

母の人工妊娠中絶手術麻酔時に経時的に血清Mbの経過を追って測定した. Succinyl choline chloride (SCC)投与後血中 Mb は急激に上昇し, 5時間後最高7,400ng/ml と著しい高値となり, その後急速に下降, 24時間後にはほぼ前値にもどった. 健常成人ではS C C麻酔手術時にも血清 Mb の上昇は軽度で最高200ng/ml レベルまでの上昇しか認めなかった(図4).

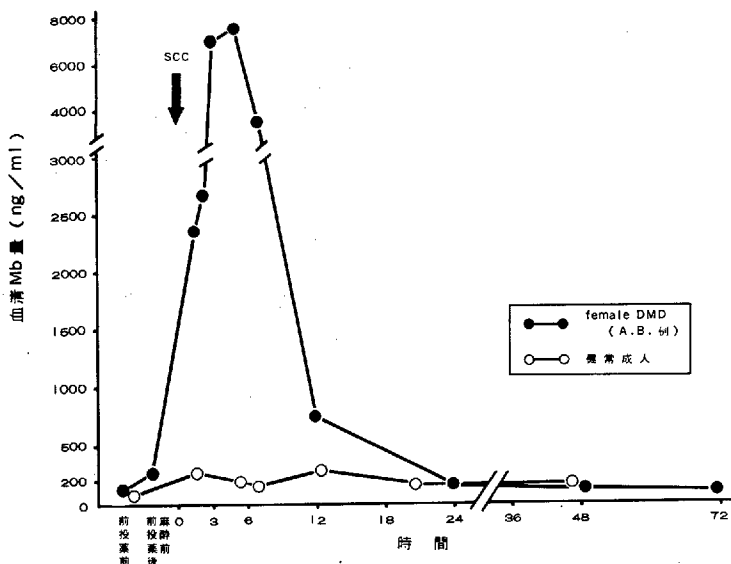


図4 手術麻酔時の血清ミオグロビン量(A. B. 例)

母例は SCC によって血清 Mb が著しく上昇し、薬剤に特異な感受性を示すことが推定された。

### 考 察

1974年、Emery らは DMD 女性保因者 (possible carrier 3例, definite carrier 1例) の胎生16~21週の胎児の骨格筋組織像を調べ、そのうちの一例に対照例と比較して筋線維の著しい大小不同 (variation) がみられ、平均直径も大きく、hyaline 化した細胞も少数 (2~3%) みられる例があり、これらの所見が先に Pearson ら (1962年)、Bradley ら (1972年) の報告した preclinical stage の DMD 症例のものに似ていることから、DMD はすでに母体の中で発症しているとのべている。

私達の、DMD 女性発病者の5ヶ月(20週)胎児において骨格筋では、筋線維の径に相当の大小不同が認められ、この点は Emery らの症例と似ている。しかし、hyaline 化した細胞はみられなかった。この胎児が DMD であるとはなお決め難いと思う。

勝沼らは Duchenne 型筋ジストロフィーではその骨格筋中の new serine protease が上昇するとの成績を報告している。胎児骨格筋ではこの酵素の上昇はみられなかった。しかし、本酵素が胎児の DMD 筋においてどのような態度を示すかは未だ明らかでなく、この胎児が本症でないかと断定することはできない。

CKやAKでは、CKのMB型が母の骨格筋に増加していること以外は健常人の成績に類似しており胎児が DMD であるかどうかの手がかりにはならなかった。わずかに胎児の臍帯血CK値が満期産胎児の臍帯血の上限の値 (97 u) であったのは興味深い。

母の腹直筋で筋ジストロフィー症と同程度の new serine protease (勝沼) の活性上昇がみられた。また、子宮筋組織には妊娠子宮の所見が認められ、本酵素が明らかに増加していた。病的な場合のみならず妊娠という生理的な現象でも本酵素が上昇することが推定され、これ自体興味深いことである。本酵素の妊娠子宮での成績は未だなく、今後の研究を計画している。

母の手術麻酔時に SCC 投与後血中 Mb が著しい上昇を示したが、このことは筋ジストロフィー症の骨格筋が特殊の薬剤に対して特異な感受性を有することを推定させ、今後筋ジストロフィー症における筋障害の機序を研究する手がかりの一つになりうると考える。

#### ま と め

1) DMD の女性発病者の 5 ヶ月男性胎児において骨格筋組織像で筋細胞に相当の大小不同を認めたが筋ジストロフィー性変化とは決定できなかった。骨格筋 new serine protease (勝沼) の活性は検出できなかった。

2) 母の腹直筋で明らかな筋ジストロフィー性変化をみとめた。また、子宮では組織学的に妊娠時の所見がみられ new serine protease が明らかに増加していた。しかし子宮に筋ジストロフィー性の変化をみることはできなかった。

3) 母は妊娠中絶手術麻酔時に SCC によって血清 CK, Mb が著しく上昇し、薬剤に特異な感受性を示すことが推定された。

#### 文 献

- 1) Toop, J. and Emery, A. E. H. : Muscle histology in fetus at risk for Duchenne muscular dystrophy. Clin. Genet. 5 : 230-233, 1974.
- 2) Vassilopoulos, D. and Emery, A. E. H. : Muscle nuclear changes in fetus at risk for Duchenne muscular dystrophy. J. Med. Genet. 14 : 13-15, 1977.
- 3) 勝沼信彦, 真田幸弘 : 筋ジストロフィー症とプロテアーゼ, 医学のあゆみ, 100 : 927-934, 1977.
- 4) Katunuma, N., Yasogawa, N., Kito, K., Sanada, Y., Kawai, H. and Miyoshi, K. : Abnormal expression of a serine protease in human dystrophic muscle. J. Biochem. 83 : 625-628, 1978.
- 5) 三好和夫, 平良章, 宇賀茂敏, 金沢孝治, 八木田正聖, 他 : 人各種臓器の Adenylate Kinase. 健常人および Duchenne 型筋ジストロフィー症における成績. 第 19 回日本神経学会総会, 発表予定, 1978.

↓  
**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります  
↓

はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー症の臨床症状の発現は,0~3 才であるが,本症の発症が生後であるのか,あるいは,すでに胎生期に発症しているのかを知ることとは,本症の病因を究明する上で重要である.

私達は,今回,長年経過観察してきた Duchenne 型筋ジストロフィー症の女性発症者とその胎児(男性,5 ヶ月)を検索する機会をえたのでそれについての成績をのべる.