

# 1) 先天型進行性筋ジストロフィー症の臨床遺伝学的、疫学的、疾病分類学的研究

- I. 先天型進行性筋ジストロフィー症の臨床遺伝学的研究
- II. 先天型進行性筋ジストロフィー症の診療実態調査
- III. 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

福山幸夫\*

研究協力者 平山義人\* 鈴木陽子\*  
鈴木まきる\* 横田淳子\*  
大沢真木子\*

## I. 先天型進行性筋ジストロフィー症の臨床遺伝学的研究

### 目 的

先天型進行性筋ジストロフィー症（以下CMDと略）の遺伝形式については、男女両性共等しく罹患すること、累代発生が無く、同胞罹患率が高いこと、家系に血族結婚が高率に認められること、などにより、常染色体性単純劣性遺伝様式が推定されてきた<sup>1) 2)</sup>。しかし、常染色体性単純劣性遺伝にしては、分離比が理論値0.25に比し低値であるという報告もある<sup>3) 4)</sup>。そこで著者らは、より正確な遺伝学的分析を行うため、診断確実な本症患者をもつ家系に対し、詳細な家族歴聴取と戸籍の裏付けによる正確な資料収集に努め、その遺伝学的分析を行ったので報告する。

### 対 象

東京女子医科大学小児科、東京大学医学部小児科、国立小児病院神経科を受診した本症患者および共同研究者の近藤が前回報告した症例である。症例の重なりがないよう患者氏

名、生年月日、本籍地により確認を行い重複例は一方を除いた。

### 結 果

#### (1) 血族結婚

43家系、27%に認められた。その内訳は、いとこ—25家系、いとこ半—2家系、半いとこ—1家系、またいとこ—12家系、またいとこ半—1家系、みいとこ—1家系、いとことよんいとこの重複—1家系であった。また近交係数は0.0120688で、一般集団におけるそれよりも高値を示していた。

#### (2) 性比など

男女比は1.2:1で、男子にやや多い傾向があるが、有意ではなかった。また累代発生も認められず、同胞発生が高率に認められた。（同胞数2人以上の家系102家系中28家系—27.5%）。しかし、異父または異母兄弟姉妹には本症の発生は認められなかった。また双生児例は2組あり、1組は卵性不明で、一方は生後6ヶ月で死亡、本症に罹患していたかどうかは不明である。しかし、一卵性であった他の一組は、本症罹患に関し一致していた。

#### (3) 分離比 (P)

\*東京女子医科大学小児科学教室

血族結婚陽性例と同陰性例の2群に分け、両群における分離比を別々に求めた。なお分離比Pは、N、T、Rをそれぞれ家系数(ただし、同胞数2人以上)、同胞総数、患児総数とすると、次の式で求められる。

$$P = \frac{R - N}{T - N}$$

その結果、血族結婚陽性群で、総同胞数2人以上の家系Nは31、発端者を除く同胞数(T-N)は49、そのうち罹患者(R-N)は12で、分離比Pは24.50±6.14%となる。血族結婚陰性群は71家系よりなり、発端者を除く同胞数は104、そのうち罹患者が22で、分離比は、21.15±4.00%となる。また両群合わせて分離比を求めると、22.22±3.36%となる。いずれの値も理論値25%との差は有意ではない。また3者それぞれの間の差も有意ではなかった。

#### (4) 遺伝子頻度 (q)

Dahlberg (1929) によると、kを本症のいとこ婚率、cを一般集団におけるいとこ婚率とすると、遺伝子頻度qは次の式で求められる。

$$q = \frac{e(1-k)}{16k - 15c - ck}$$

今泉 (1975) によると、本邦の1957~1962年に結婚した夫婦のいとこ婚率は1.28%、1962~1967年のそれは0.68%、1967~1972年のそれは0.86%である。本資料の1957~1972年に結婚した夫婦のいとこ婚率は、19.05%である。そこで、一般集団のいとこ婚率を0.68%と仮定すれば、 $q = 1.9 \times 10^{-3}$ 、1.28%と仮定すれば、 $q = 3.5 \times 10^{-3}$ となる。すなわち、140~260人に一人の割合で本症の保因者が存在することとなる。

#### (5) 患者発生率 (x)

Fを一般集団における平均近交係数、cを一般集団におけるいとこ婚率とすると、患者発生率xは次の式で求められる。

$$x = q^2 + Fpq$$

$$= q^2 + \frac{c}{16}q$$

ここで $q = 0.0019$ とすると $x = 4.2 \times 10^{-6}$ 、 $q = 0.0035$ とすると $1.5 \times 10^{-5}$ となり、患者発生率は約10万人に1人前後ということになる。

#### (6) 突然変異率 (μ)

fを患者の適応度とすると、一世代一遺伝子座位における突然変異率μは次の式で求められる。

$$\mu = x(1-f)$$

本症の場合、患者が自分の子供をもつことはあり得ないので、 $f \approx 0$ となる。したがって突然変異率も、 $0.4 \sim 1.5 \times 10^{-5}$ となる。

#### (7) 患者の両親のCPK値

NADPH法により患者の両親のCPK値を測定した。父13名、母19名にこいて測定したが、父親2名で108mu/ml、153mu/mlという高値を示したが、その他の者は全員正常値16.1~94.3mu/mlという範囲の値を示していた。(ただし正常値は、正常者142名のCPK値検査より求めた)。したがって、今回の検索では、保因者としての明らかな陽性所見は得られなかった。

## 考 案

CMDの遺伝形式については、男女両性にほぼ等しく発病すること、明らかな累代発生がなく、同胞罹患者率が高いこと、家系に血族結婚が高率に認められることなどから常染色体性劣性遺伝であろうことがいわれてきた。しかし、常染色体性単純劣性遺伝と仮定した場合の分離比の理論値25%に比し、観察値がやや近すぎることが問題とされ、特に非血族結婚群で低く、非血族結婚群の孤発例には非遺伝性のphenocopyが含まれる可能性があるとも述べられている。しかし今回の我々の検討では、観察された分離比と理論値25%との差は非血族結婚群でも有意ではなかった。また非血族結婚群における観察値と、血族結婚群におけるそれとの差も有意ではなかった。したがって本症の遺伝形式は常染色体性単純劣性遺伝と考えて差し支えないと思われる。しかし個々の例の診断にあたっては慎重に行い、確実な例のみに対し遺伝相談上常染色体性劣

性遺伝という遺伝形式を考える必要があると思われる。

#### ま と め

CMD患児をもつ家系159家系につき、遺伝学的分析を行った。患者に性差なく、累代発生も認められず、高率(27.04%)に血族結婚があり、近交係数も一般集団におけるそれより高値であった。また分離比は、血族結婚陽性群で24.50%、血族結婚陰性群で21.15%、全体で22.22%で、いずれも常染色体性劣性遺伝と仮定した場合の分離比の理論値25%との差は有意ではなかった。また3者間それぞれの差も有意ではなかった。以上より、本症は常染色体性劣性遺伝と考えられた。さらに、本症の遺伝子頻度は $1.9 \sim 3.5 \times 10^{-3}$ 、患者発生率は $0.4 \sim 1.5 \times 10^{-5}$ 、一世代一遺伝子座位ごとの突然変異率は、 $0.4 \sim 1.5 \times 10^{-5}$ であった。

#### 参考文献

- 1) Fukuyama Y, et al: Paediat. Univ. Tokyo, 4: 4, 1960.
- 2) 瀬川昌也: 脳と発達, 2: 4, 1970.
- 3) 福山幸夫, 他: 人類遺伝学雑誌19: 42, 1974.
- 4) 近藤喜代太郎, 他: 昭和48年厚生省心身障害研究費補助金研究課題「進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究」, 冲中班分担研究報告書, 1974, 3. p 60~61.
- 5) 田中克己: 基礎人類遺伝学, 第13版, 裳華房, 東京, 1975, p 174.
- 6) 今泉洋子, 他: 人類遺伝学雑誌, 20: 91, 1975.

#### II. 先天型進行性筋ジストロフィー症の診療実態調査

##### 目 的

CMDは、諸外国からの報告が極めて少ないのに対し、我国では高率に発見されている。しかるに、Duchenne型筋ジストロフィー症に比し、その知識の普及率は低く、症例数は

まだ把握されていない。そこで、我々は、本症の患者の実態を把握する1手段として、二次に亘るアンケート調査を行ったのでその結果につき報告する。

#### 対 象

全国大学病院小児科77カ所、小児神経学研究会会員所属の国立療養所22カ所、ならびに同じく一般病院小児科133カ所に対し、昭和40年から昭和50年6月迄に各科を受診したCMDとDuchenne型筋ジストロフィー症の診療状況に関する二次に亘るアンケート調査を行なった。CMDとDuchenne型の両者に関し報告のあった施設についての一次回答率は、大学病院小児科では37.7%、国立療養所では40.9%、一般病院小児科では34.6%であった。そして、それらの施設に対する二次調査の回答率は順に86.9%、100%、81.6%であった。またCMDまたDuchenne型のどちらか一方についても回答のあったものを含めると、前述の回答率は、順に第一次では40.3%、50.0%、34.6%、第二次では80.4%、60.0%、81.0%であった。

#### 結 果

##### (1) CMDとDuchenne型の相対頻度

両者についての回答があった施設においてCMDとDuchenne型の相対頻度を求めると $192:321=1:1.67$ であった。

##### (2) CMD患者の出生年度別数

今回の調査により得られた発端者総数は217例であった。その内訳としては、アンケート調査により得られた各科を昭和40年以後に受診した症例58例、Iで報告した症例159例(昭和40年以前受診の症例も含む)である。また患者氏名、生年月日、本籍地より同一症例の重なりがないように確認を行ない、一方をアンケート調査症例より除いた。

それらの症例を出生年度別にみると図1のごとくであった。昭和23年以後昭和33年頃までは、各年に出生した患者数は増加しているが、それ以後出生した患者数は毎年ほぼ同数

である。

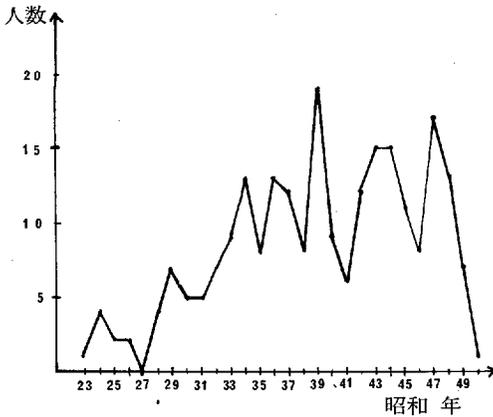


図1 出生年度別CMD患者数

(3) 現住所による県別患者数

図2に示すごとく、東京が52例で最も多く、次で埼玉が20、神奈川17、新潟と千葉が各13、宮城10、長野、群馬、静岡の各県が各々9、栃木、福岡が各々7、石川、島根、三重、熊本、が各々4、北海道、山形、愛知、大阪、兵

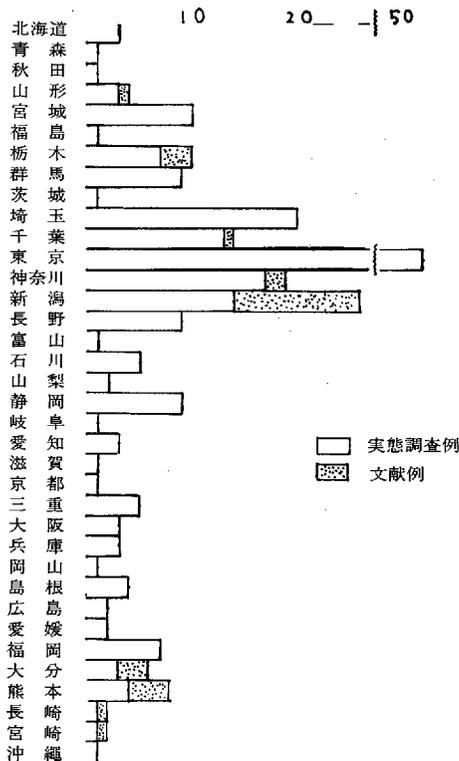


図2 CMD現住所別患者数

庫、大分が各々3、青森、秋田、福島、茨城、富山、岐阜、滋賀、京都、岡山、長崎、宮崎、沖縄の各県が1、岩手、奈良、香川、高知、徳島、鹿児島各県が0名であった。

またさらに文献例をひろい著者在籍施設の県を患者現住所と考えると、山形1、栃木3、千葉1、神奈川2、新潟12、大分3、熊本4、長崎1、宮崎1名であった。

アンケート調査およびIで報告した自験例と文献例の間に重複がないように、アンケート調査に協力頂いた施設と著者在籍施設が同一でないことを確認した。

まとめ

小児科を中心にして、CMDのアンケートによる診療実態調査を行った。その結果CMDとDuchenne型筋ジストロフィー症の相対頻度は1:1.67であり、CMD発端者数は217例で意外に多く思われた。

III. 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

目的

新生児期あるいは早期乳児期 (early infancy, すなわち6ヵ月未満) に発症する進行性筋ジストロフィー症 (以下PMDと略) としては、従来先天型筋ジストロフィー症 (いわゆる福山型CMD) が知られていた。福山型CMDは特有な臨床症状、経過、病理組織像を有し、典型例のそれらはstereotypicとも表現してよいほど、症例間変異が少なく、それら症例の遺伝分析によれば、Mendel型の常染色体性劣性遺伝仮説と完全に一致する一独立臨床・遺伝疾患単位とみなしてよい。

しかるに、新生児期あるいは早期乳児期に発症するPMDの中に、上記福山型CMDとは合致しない諸特徴を有する症例がまれに経験され、散発的に報告、記載されているが、それらと福山型CMDとの異同についての議論はまだ不十分であった。換言すれば、これら非典型例は福山型CMDの範囲内の辺縁に位置する症例なのか、あるいは福山型CMD

とは nosological に異なる疾患単位であるのか、全く不明であった。

そこで、われわれは自験例の詳細な検討と文献との比較を通じて、この問題へのアプローチを試みた。

#### 対象および方法

対象は、東京女子医大小児科で診察した福山型 CMD 32 例、非典型例 10 例、Duchenne 型典型例 30 例である。

方法は、これら各症例について、家族歴、発症年齢および経過、臨床症状、生検筋の組織学的・組織化学的検査を含む各種検査所見を詳細に検討し、福山型 CMD および Duchenne 型 PMD の典型像を浮彫りにし、非典型例がいかなる点で典型像から偏移しているかを分析した。また内外の文献報告例と自験例との比較を行ない、その異同を検討するとともに、病型分類を試みた。

#### 結果

福山型 CMD の特徴は、1) 8 ヶ月未満で発症、2) 主症状は全身筋の左右対称性筋力低下、筋緊張低下、自発運動過少、運動発達遅延(発達指標到達のおくれ)からなり、3) 診察により顔筋罹患、腱反射消失があり、下腿筋仮性肥大をやく半数の例に認め、4) 知的発達、言語発達遅延は必発、てんかん発作が半数の例にみられ、5) 検査上血清 CK 値の中等度上昇、生検筋のジストロフィーの変化が高度に認められることなどである。

これら典型像を呈する福山型 CMD は、家系分析の結果、常染色体性劣性遺伝様式をとるとみなしてよいことは、別報の如くである。

以上に対し、非典型例は、その非典型的な面によって次の 4 型に分けられた。CMD の範疇に入るが、福山型には入らない 3 型 (A, B, C) と、CMD に類似するが Duchenne 型の範疇に入れた方がよいと考えられる非典型的 Duchenne 型である (表 1)。

表 1 CMD および Duchenne における典型例と非典型例の比較

病型 臨床	CMD				Duchenne	
	typ	at A	at B	at C	at	typ
性	MF	MF	MF	MF	M	M
発症年齢	<0:8	0:0	>0:9	<0:6	<0:8	2~4
筋力低下	##	##	##	##	+	+
顔 罹 患	+	+	+	±	+	-
関節拘縮	+~+	-	+	+	~+~+	~+~+
仮性肥大	~+~+	-	-	##	##	+
歩 行	-	-	+	+	+	+
最高運動到達 レベル(上田)	4	3	7	7	II	正常
知能障害	##	-	##	+	##	~+~+
日常生活介助	全面	部分	部分	部分	不要	不要
経 過	緩	緩	より緩	より緩	やい進行	進行性
遺 伝*	A-R	A-R	A-R	?	X-R	X-R

\* A-R : 常染色体性劣性, X-R : 伴性劣性

CMD の非典型例中の A 型は、①知能障害が全くなく、②運動機能的には独立歩行不能であり、③仮性肥大が全くない点が特有である。

この群に属すると思われたのは 5 才 6 ヶ月女子と 3 才 2 ヶ月男子の 2 例であった。推定発症年齢は、生後間もなく、および生後 3 ヶ月であり、定額はそれぞれ 11 ヶ月、9 ヶ月であった。hypotonia と筋力低下が全身性であり、筋力テストでは全般に 2<sup>+</sup> と評価され、顔面筋罹患も明らかに認められた。最高到達運動機能レベルは、上田の分類による 4 (いざり這い可能) に止まり、つかまり立ちもできない。しかし IQ は 125, 117 と平均以上のよい知的発達を示していた。

同じく CMD の非典型例中の B 型は、①知能障害はかなりあるが、典型例よりはやや軽症であり、②歩行可能であり、③仮性肥大はない。B 型に属すると思われた例は 3 例 (男 1 例、女 2 例) があった。推定発症年齢はそれぞれ 3 ヶ月、7 ヶ月、6 ヶ月であり、定額は正常児と同じく 3~4 ヶ月で完成した。独坐

以後の運動発達が徐々におくれ、近位・遠位の差のない全身性筋萎縮、筋力低下、多発性関節拘縮、顔面筋罹患がある。しかし徐々ながら精神運動発達が進行し、2例では独立歩行が3才0ヵ月、2才0ヵ月でそれぞれ可能となり、他の1例でも装具着用により3才0ヵ月から歩行できるようになった。また言語理解、会話力、社会性、日常生活の独立性もかなりよい。

次にC型の特徴は、①知能障害は著しく軽く、②独立歩行がおそいながらも可能となり、③仮性肥大が下腿筋のみならず、上肢帯諸筋、大腿筋など広汎かつ顕著に認められることである。この型に属する例は3才6ヵ月男子の1例であった。

最後に非典型的 Duchenne 型としたのは4例あった。男子のみが発生し、肩帯筋より腰帯筋が強くおかされ、仮性肥大が目立つ、などの点で Duchenne 型に属すると考えられるが、典型的 Duchenne 型と比べると、①運動発達指標獲得とおくれが目立ち、発症時期が8ヵ月以前にあるとみられること、②顔面筋が明らかにおかされ、*facies myopathica*を示し、流涎、知的活動の遅鈍と相まって、典型的 CMD の顔貌と全く同一であること、③仮性肥大が広汎かつ顕著なこと、④知能障害

が高度で I Q が34から52の間に分布すること、⑤進行性がより緩徐なことなどの CMD としての臨床特徴を併有しており、Duchenne 型と CMD との中間に位置する特異な症例群と思われる。しかし、今のところ患者は全例男性であって X 染色体性劣性遺伝の可能性が高く、運動機能も自立歩行が極く容易に可能な点では CMD とかけはなれており、むしろ Duchenne 型の範囲に入れて、その変異とみなした方がよいと考えた。

### 考 按

乳児期に発病する PMD に関する記載は、諸外国では極めて少ないが、Zellweger (1971) のそれが最も明確である。彼は *congenital muscular dystrophy* を "severe type" と "benign type" に分類した。Becker (1954)、Lelong ら (1962) など諸外国では、この2型への細分類に従う人が多い。

これに対し埜中ら (1972) は、"先天性筋ジストロフィー症" を、(1)severe type、(2)福山型、(3)milder type、(4)infantile type、(松本)、(5)Ullrich 型の5型に分けた。

今回われわれは、自験例を詳細に検討した結果、いわゆる福山型 CMD をかなり *ste-reotypic* な臨床症状・経過を示し、遺伝的に

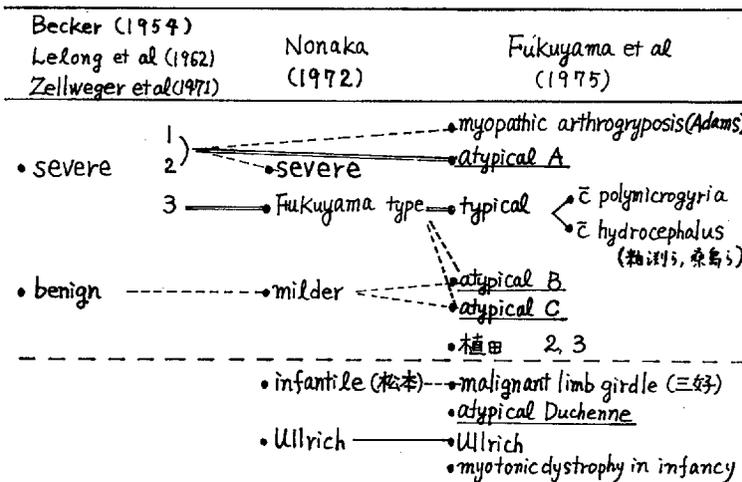


図1 Trials of Subclassification of "CMD"

も単純なメンデル型常染色体性劣性遺伝様式をとる明確な疾患単位としてとらえたのち、これと種々の点で異なるCMDの3亜型(A, B, C型)およびCMDとの類似症状をもつ非典型的Duchenne型の4型を鑑別した。今回われわれが初めて独立せしめた諸亜型と、従来の細分類との異同を関係づけたのが図1である。

さて、文献を広く展望すると、自験例と一致しない症例、あるいは自験例との異同について結論を出せない症例の記載がある。その1つはAdams(1975)のmyopathic arthrogryposisであり、他は植田ら(1970)の症例2と症例3である。また発病が早く、CMDとの鑑別を要する疾患として、三好教授の悪性肢帯型、乳児期発症のmyotonic dystrophy、およびわれわれの非典型的Duchenne型がある。Ullrichのatonisch-sklerotische Muskel-dystrophieの独立性については、われわれにはまだ語る資格がない。

## 結 語

福山型CMD32例、Duchenne型PMD30例、非典型例10例について、臨床像、検査所見を詳細に検討した結果、非典型例は、次の4亜型に分類するのが適当と思われた。

1) CMDの亜型A(2例)。知能発達はよく、仮性肥大がない。

2) CMDの亜型B(3例)。知能障害、運動障害がかなり軽症で、歩行可能となる。

3) CMDの亜型C(1例)。知能障害、運動障害はさらに軽く、歩行可能であるが、仮性肥大が広汎かつ顕著である。

4) Duchenne型PMDの非典型例(4例)。発病が早く顔面筋罹患、知能障害あり、仮性肥大が高度な点で典型的Duchenne型と異なる。

自験例に基づいて以上の4亜型を新しく分離独立せしめたのち、これらと文献記載例と対比させ、CMDの細分類の体系化を検討した。なお今後多くの努力が必要である。



## 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



. 先天型進行性筋ジストロフィー症の臨床遺伝学的研究

### 目的

先天型進行性筋ジストロフィー症(以下 CMD と略)の遺伝形式については,男女両性共等しく罹患すること,累代発生が無く,同胞罹患率が高いこと,家系に血族結婚が高率に認められること,などにより,常染色体性単純劣性遺伝様式が推定されてきた 1)2). しかし,常染色体性単純劣性遺伝にしては,分離比が理論値 0.25 に比し低値であるという報告も 3)4)ある.そこで著者らは,より正確な遺伝学的分析を行うため,診断確実な本症患者をもつ家系に対し,詳細な家族歴聴取と戸籍の裏付けによる正確な資料収集に努め,その遺伝学的分析を行ったので報告する.