

[原著] Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の心機能の経年的観察；死亡例と生存例の比較

本 多 瑞 枝*

(昭和59年11月6日受付)

要 旨

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (DMP) の心機能を3年間にわたって観察し、生存例と死亡例を比較検討した。対象は DMP 35例 (平均年齢16歳、骨格筋運動機能障害 stage V~Ⅷ) で、観察期間中10例 (28.6%) が死亡した。その死因は、心不全 (6例) と呼吸不全 (4例) であった。これらに原則として年1回心機図および心超音波検査を行ない、駆出時間と前駆出期の比 (ET/PEP)、左室拡張末期径、平均左室後壁収縮速度 (mPWV)、最大左室後壁拡張速度 (maxDPWV) を計測し、心超音波断層像より左室局所壁運動を観察した。

死亡前の検査では、死亡例は生存例より ET/PEP, mPWV, maxDPWV の低下と左室拡張末期径の増大を示した。特に心不全死例は心機能障害が著明であった。

3年間の心機能の経過をみると、生存群では ET/PEP, mPWV, maxDPWV などが軽度低下した。心不全で死亡した症例は、死亡の2~3年前は生存群と区別が困難であった。しかし、その後心機能障害が急激に進行し、死亡前には著明な心拡大と広範な左室壁運動低下をみとめた。剖検所見は高度の心筋線維化を示した。これに対し、呼吸不全で死亡した症例の経過は心不全死例に比べ緩徐であった。呼吸不全死例はいずれも骨格筋病変が重症で、著明な肺機能障害を特徴とした。

このように DMP では心筋病変と骨格筋病変の進展は必ずしも並行せず、心機能障害が急速に進行する場合がある。しかも、心不全症状は死亡直前まで明らかでないことが多い。しかし、心超音波法と心機図を併用して、心機能を経年的に観察することにより心不全の早期発見が可能であり、これらは DMP の治療上有用な検査法と考えられた。

Key words: Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症,
Systolic time intervals, Echocardiography, 心機能

略語一覧: DMP: Duchenne's progressive muscular dystrophy. STI: Systolic time intervals. 2-DE: Two dimensional echocardiography. ET: ejection time. PEP: pre-ejection period. LVDd (c): left ventricular diastolic dimension corrected for body surface area. mPWV: mean left ventricular posterior wall velocity. maxDPWV: maximal diastolic left ventricular posterior wall velocity. Ps: systolic blood pressure. Pd: diastolic blood pressure. HR: heart rate. VC: vital capacity

I. はじめに

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (DMP) は

骨格筋病変を主体とした遺伝性変性疾患で、その死因の大半は、肺炎、呼吸不全、窒息などの呼吸器障害と、心不全、心筋層内出血などの心障害である¹⁾。特に、近年

* 千葉大学医学部第三内科学教室

Mizue HONDA: Sequential Observations of the Cardiac Function in Patients with Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy (DMP): Comparative Studies on the Surviving and Dying Patients. Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.
Received for publication, November 6, 1984.

呼吸器障害に対する治療法の向上に伴い心障害による死亡の比率が高くなり、心不全の有無が予後を大きく左右するようになってきた。しかし、本疾患患者は身体活動が制限されるため、心不全が潜在化しやすく^{2,5)}、心不全症状を見きわめにくいことが治療上の問題となっている。従って、今回心不全の早期発見およびその進行過程の観察が DMP の治療上大きな意味をもつものと考え、心機能および心超音波法などの非観血的方法を用い、経時的に心機能の評価を行なった。特に経過中の死亡例に対しては、心不全によって死亡した群と、呼吸不全によって死亡した群について、心機能障害の進行過程を比較検討した。

II. 対象と方法

対象は、1980年から1984年に国立療養所下志津病院に入院中の DMP 患者35例（全例男性）である。これら症例の年齢は10~28歳、平均16.1歳であり、厚生省班会議制定の運動機能障害（表1）stage V~Ⅷに属した。一方、対照群として同年代の健常男子35名を選び、DMP 群との比較を行なった（表2）。

DMP 群は、1980年10月から1984年5月にかけて経時的に臨床経過を観察し、原則として年1回心機能検査を

表 1. 厚生省筋萎縮症児収容施設研究班制定の機能障害度

	stage	
歩行可能	I	階段昇降可能、手の補助不要
	II	“ 手の補助必要
	III	坐位（床上）から起立可能
	IV	歩行可能
歩行不能	V	這行（四つ這い）可能
	VI	這行（いざり、ずり）可能
	VII	坐位保持可能
	VIII	坐位保持不能

表 2. 対 象

			死 因	年 齡	stage			
					V	VI	VII	VIII
DMP (n=35)	生 存 群 (n=25)			15.9± 1.0 (10~28)	7	7	10	1
	死 亡 群 (n=10)	D _R 群 (n=4)	呼吸不全	平均 17.5 (16~18)	0	0	0	4
		D _C 群 (n=6)	心 不 全	平均 17.2 (15~21)	0	2	1	3

表 3. 心機能指標

STI：収縮期心時相分析

ET：駆出時間 $ET_c = ET + 1.54 \times HR$

PEP：前駆出期

ET/PEP

Mモード心エコー図

LVDd(c)：体表面積で補正した左室拡張末期径

mPWV：平均左室後壁収縮速度

maxDPWV：最大左室後壁拡張速度

2-DE：心超音波断層法

左室局所壁運動の分析

施行した。観察期間中の死亡例は10例あり、これを死亡群とし、25例の生存例を生存群とした。また、死亡群をその主な死因に基き4例の呼吸不全群（D_R 群）と、6例の心不全群（D_C 群）にわけ、各群を比較した。

心機能検査は、安静時に仰臥位ないし軽度左側臥位で血圧、心電図、心音図、頸動脈波、Mモード心エコー図、心超音波断層法（2-DE）を同時記録し、表3に示した各種指標を計測した。すなわち、心電図、心音図、頸動脈波より収縮期心時相分析（STI）を行ない、駆出時間（ET）を心拍数で補正したET_c、前駆出期（PEP）、ET/PEPを計測した。Mモード心エコー図より、体表面積で補正した左室拡張末期径（LVDd(c)）、平均左室後壁収縮速度（mPWV）、最大左室後壁拡張速度（maxDPWV）を計測した。2-DEから左室局所壁運動を分析し、壁運動異常の程度より、normal, hypokinesia, akinesiaに分類した。なお、死亡例のうち6例については剖検を行なった。

III. 成 績

(1) DMP 群と対照群の比較（表4）

DMP 群の初回検査値と対照群の血圧、心拍数、心機能を比較した。

表 4. DMP 群と対照群の比較

Ps: 収縮期血圧, Pd: 拡張期血圧, HR: 心拍数, ETc: 心拍数で補正した駆出時間, PEP: 前駆出期, LVDd(c): 体表面積で補正した左室拡張末期径, mPWV: 平均左室後壁収縮速度, max-DPWV: 最大左室後壁拡張速度

	Ps	Pd	HR	ETc	PEP	ET/PEP	LVDd(c)	mPWV	maxDPWV
対 照 群 (n=35)	128.8 ±2.3	78.5 ±2.6	72.5 ±2.5	390.6 ±3.2	85.8 ±1.9	3.3 ±0.08	38.7 ±0.7	40.4 ±1.8	124.6 ±5.5
DMP 群 (n=35)	119.1* ±3.8	78.7 ±3.5	90.7* ±2.5	383.5* ±2.1	86.7 ±2.4	2.9* ±0.08	37.9 ±1.3	32.1* ±1.1	64.9* ±4.9

*: p<0.001

表 5. DMP 生存群と死亡群の年齢分布

	平均年齢	10~14歳	15~18歳	19~28歳
生 存 群 (n=25)	15.9±1.0	10	10	5
死 亡 群 (n=10)	16.9±0.7	0	9	1

表 6. DMP 生存群と死亡群の比較

	Ps	Pd	HR	ETc	PEP	ET/PEP	LVDd(c)	mPWV	maxDPWV
生 存 群 (n=25)	121.4 ±4.8	79.9 ±3.3	85.9 ±2.7	378.6 ±3.2	94.4 ±2.7	2.6 ±0.08	38.1 ±1.3	31.1 ±1.4	70.5 ±3.7
死 亡 群 (n=10)	114.3* ±4.8	78.0 ±3.8	90.6* ±3.7	363.5* ±4.2	108.0* ±4.2	2.1* ±0.12	51.8* ±4.1	17.6* ±2.5	35.2* ±5.7

*: p<0.001

DMP 群は対照群に比べ収縮期血圧が低く頻脈であった。

STI では, DMP 群は ETc が短縮し, PEP は差がなかった。ET/PEP は平均2.9で, 正常範囲にあるものの, 対照群に比べると有意に低値を示した。

LVDd(c) は両群に差がなかった。mPWV, max-DPWV は, DMP 群が低値を示した。特に max-DPWV は, 対照群 (平均124.6mm/sec) と, DMP 群 (平均64.9mm/sec) との差が大きかった。

2-DE による左室局所壁運動の分析は, 記録良好な DMP 群34例のうち17例 (50%) に壁運動の異常をみとめた。

すなわち, hypokinesia, akinesia を, 主として後側壁に認めたものが15例, 後側壁から前側にかけ広範囲に認めたものが2例あった。

<小括>

DMP 群は収縮期血圧が低く, 頻脈であった。左室拡大の傾向はなかったが, 左室後壁の収縮および拡張障害を示した。また, 左室後側壁に局在性を有する壁運動低下を半数に認めた。

(2) DMP 群の生存群, 死亡群の比較

(a) 年齢および stage の分布 (表5)

最終検査時の生存群と死亡群の各々の年齢分布を表5に示した。観察期間中の死亡率は, 28.6% (10/35) であるが, そのほとんどは15~18歳の年齢層に集中している。また, 死亡群の運動機能障害の stage 分布をみると, 3例は stage V~VI に, 7例は stage VII~VIII に属し, 重症例の死亡率が高かった (表2)。死亡群をさらに死因別にみると, 死亡時の平均年齢は Dc 群17.2歳, Dr 群17.5歳で, 両群に差がなかった。運動機能障害は, Dc 群ではVI, VII, VIIIの各 stage に分布していたが Dr 群では全例が stage VIII と, より進行した状態にあった。

(b) 血圧, 心拍数, STI (表6, 図1)

最終心機能検査時点において, 死亡群は生存群より収縮期血圧が低く, 頻脈であった。また ETc は短縮, PEP は延長していた。死亡時の ET/PEP は平均2.1と低値を示し, 生存群に比し心機能障害の進行が示唆された (表6)。次に Dc 群と Dr 群を比較すると, 両群は ET/PEP 2.2を境にして明瞭に区別され, Dc 群は重篤な心機能障害を示した。

(c) LVDd(c), mPWV, maxDPWV (表6, 図2, 3)

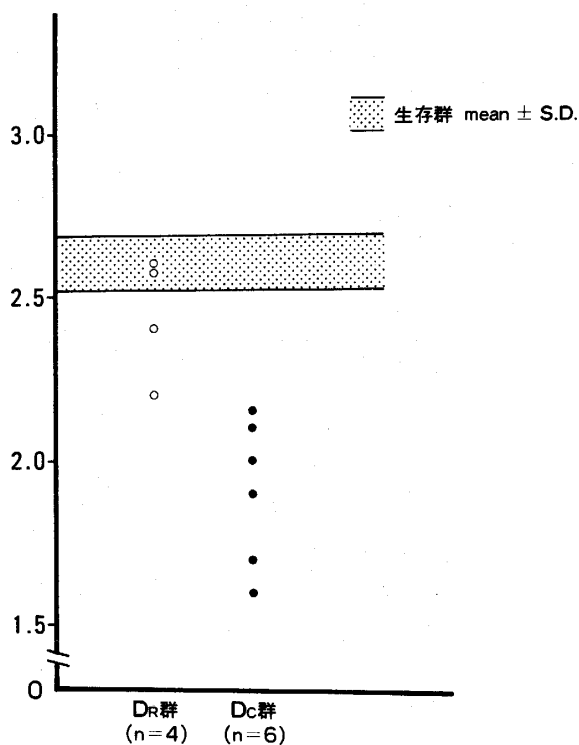


図 1. 最終検査時の ET/PEP
死亡前 Dc 群の ET/PEP は、2.2以下であった

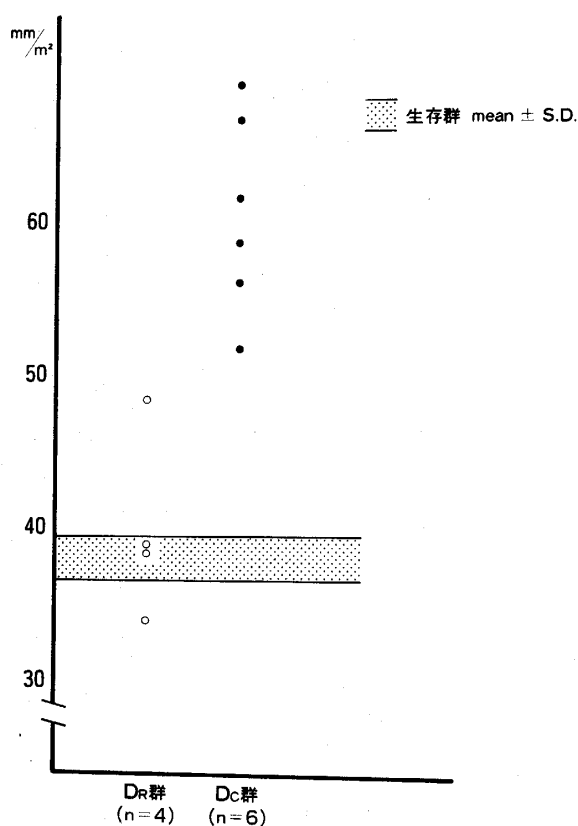


図 2. 最終検査時の LVDd (c)
死亡前 Dc 群の LVDd (c) は、50mm/m² 以上であった

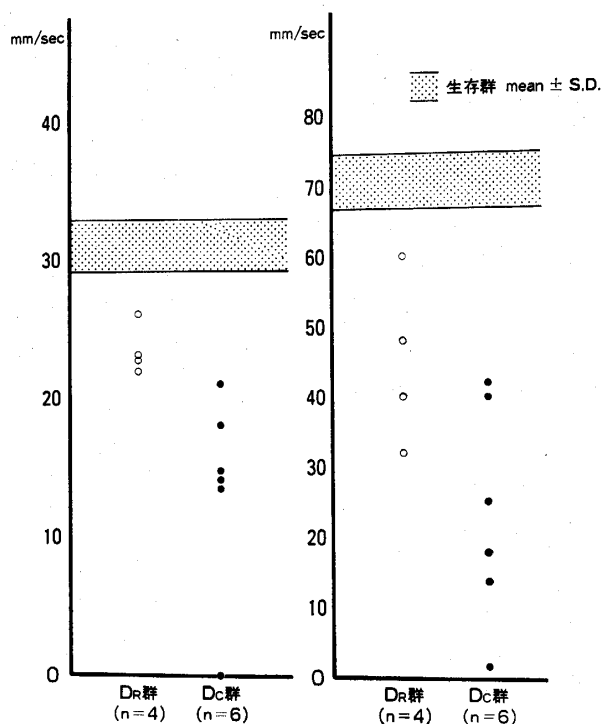


図 3. 最終検査時の mPWV, maxDPWV
図左は mPWV, 右は maxDPWV を示す

死亡群の LVDd(c) は平均51.8mm/m²と生存群に比べて有意の左室拡大を示した。Dc 群と Dr 群を比べると、両群の LVDd(c) は50mm/m²をもって区別され、Dc 群ではいずれも心拡大が進行していた(図2)。

死亡群の mPWV, maxDPWV は、生存群より有意に低値を示したが、Dc 群は Dr 群よりさらに低値をとり、左室後壁の収縮および拡張障害が強いことが示唆された(図3)。

(d) 左室局所壁運動(表7)

生存群と死亡群の左室局所壁運動を比べると、生存群では判定可能な24例中9例が正常運動を示し、15例

表 7. 左室局所壁運動異常

局所異常	(-)	(+)				
生存群 (n=24)	9	12	2	0	1	
Dr 群 (n=4)	0	2	0	1	1	
Dc 群 (n=6)	0	0	2	0	4	



表 8. 心電図異常

	生存群 (n=25)	D _R 群 (n=4)	D _C 群 (n=6)	DMP 群 (n=35)
RV ₁ 増高	13 (52%)	2 (50%)	1 (16.7%)	16 (45.7%)
IRBBB	6 (24%)	2 (50%)	0 (0%)	8 (22.9%)
CRBBB	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	3 (8.6%)
異常 Q 波	5 (20%)	1 (25%)	5 (83.3%)	11 (31.4%)
RV ₅ 減高	3 (12%)	2 (50%)	3 (50%)	8 (22.9%)
ST-T 異常	15 (60%)	3 (75%)	6 (100%)	24 (68.6%)

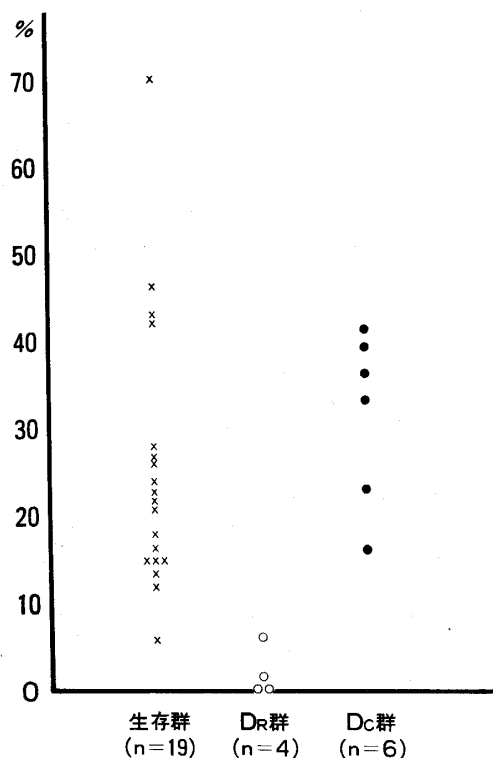


図 4. % Vital Capacity (% VC)
D_R 群は, % VC が10%未満であった

(62.5%) が何らかの壁運動異常を示したが, その殆ん
どは左室後側壁に局限した運動低下であった。これに対

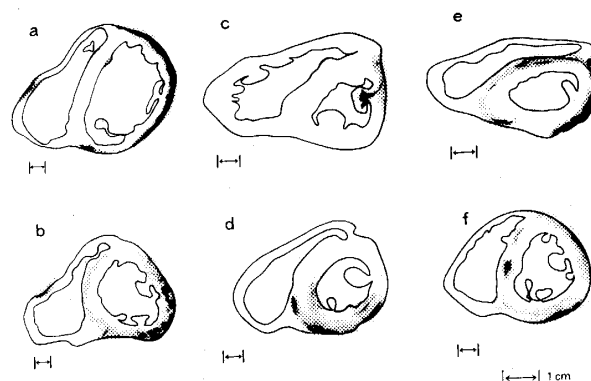


図 5. 心筋線維化の分布

a, b は D_C 群, c ~ f は D_R 群の剖検心の
線維化病巣の分布を示す。D_C 群の線維化は,
広範囲かつ高度であった。(a: 症例 1, b:
症例 2, c: 症例 3, d: 症例 4, e: 症例
5, f: 症例 6)

し, 死亡群は全例が左室壁運動異常を示し, その範囲も
生存群に比べて広範囲なものが多かった。死因別にみる
と, D_R 群では 2 例が後側壁に, 1 例が前側壁に hypo-
kinesia が局限し, 広範囲に及ぶ壁運動低下を示したも
のは 1 例 (25%) のみであった。D_C 群では 4 例 (67%)
が広範囲の壁運動低下を示し, 後側壁, 心尖部などの
akinesia を全例にみとめた (表 7)。

(e) 心電図 (表 8)

表 9. 剖検所見

	群	年齢	stage	心重量	左 室	右 室	心 筋 線 維 化	壁の線維化病巣			
								前壁	側壁	後壁	中隔
症例 1	D _C	16	VI	390 g	拡張	拡張	高 度	++	+++	+++	+
症例 2	D _C	21	VIII	230 g	拡張	拡張	高 度	++	+++	++	+
症例 3	D _R	18	VIII	155 g	軽度拡張	拡張肥	軽 度	±	+	+	-
症例 4	D _R	16	VIII	155 g	軽度拡張肥	拡張	軽~中等度	±	+	+	±
症例 5	D _R	18	VIII	225 g	軽度拡張肥	拡張	中等度	++	++	++	+
症例 6	D _R	18	VIII	180 g	軽度拡張肥	拡張	中等度	+	++	+	+

生存群でも RV_1 の増高, 不完全右脚ブロック, ST 上昇および低下, T 波平低化, 異常 Q 波, RV_5 の減高などの心電図異常をみとめた。D_R 群も生存群とほぼ同様の所見であった。しかし Dc 群は, 前 2 者に比べて完全右脚ブロック, 異常 Q 波を高率にみとめ, 全例で高度の ST-T 異常をみとめた。

(f) Vital Capacity (%VC) (図 4)

生存群, D_R 群, Dc 群の % VC を図 4 に示す。Dc 群は生存群と差がないのに対し, D_R 群はいずれも % VC が 10% 未満で, 重篤な呼吸機能障害を示した。

(g) 剖検所見 (図 5, 表 9)

Dc 群 2 例, D_R 群 4 例の剖検成績を表 9 に示した。両心室の拡張がみられたが, 特に症例 1 (Dc 群) では心拡大が著明であった。また, 心筋の線維化を全例にみとめた。線維化は, 主として左室後側壁を中心とした局在性を示したが, その程度は個人差が大きかった。図 5 に, 乳頭筋を含む断面での心筋線維化病巣の分布を示した。Dc 群の 2 例では, 左室後側壁を中心とした高度の線維化をみとめた (症例 1, 2)。D_R 群は Dc 群に比べ線維化の程度は軽度であった。なお, 心筋線維化病巣は, 2-DE の局所的左室壁運動低下部位とほぼ一致していた。

<小括>

死亡群は, 死亡時の年齢が 15~18 歳の年齢層に集中し, 運動機能障害が重篤な例が多かった。また, 生存群に比べて死亡群は, 左室後側壁を中心とした壁運動低下, 左室拡大, 心ポンプ機能低下を示し, その心機能障害はより重篤であった。更に死因別にみると, 呼吸不全群は全例運動機能障害が高度で, % VC が著しく低かった。しかし, その心機能障害は心不全群より軽度であった。一方, 心不全群は, 運動機能および呼吸機能は比較的保たれていたが, 重篤な心機能障害を示した。剖検成績では心不全群に高度の心筋線維化をみとめた。

(3) DMP の心機能障害の進行について

1 年以上の間隔で心機能を検査しえた DMP 33 例 (生存群 25, Dc 群 4, D_R 群 4 例) につき, その経過を検討した。死亡例の最終検査は死亡する 1~8 カ月前に行なったものであり, 心機能の経過観察期間は, 1 年間で 3 名, 2 年間で 3 名, 3 年間で 2 名である。

(a) ET/PEP の経過 (図 6)

生存群の ET/PEP は, 3 年間で平均 3.1 から 2.6 に低下した。Dc 群では, 死亡の 2~3 年前には生存群と殆んど差がなかったが, 死亡前 2 年以内に著しく低下し, 心機能障害の進行が急速であることを思わせた。これに対し D_R 群では, 死亡前 1 年間の ET/PEP の低下は著

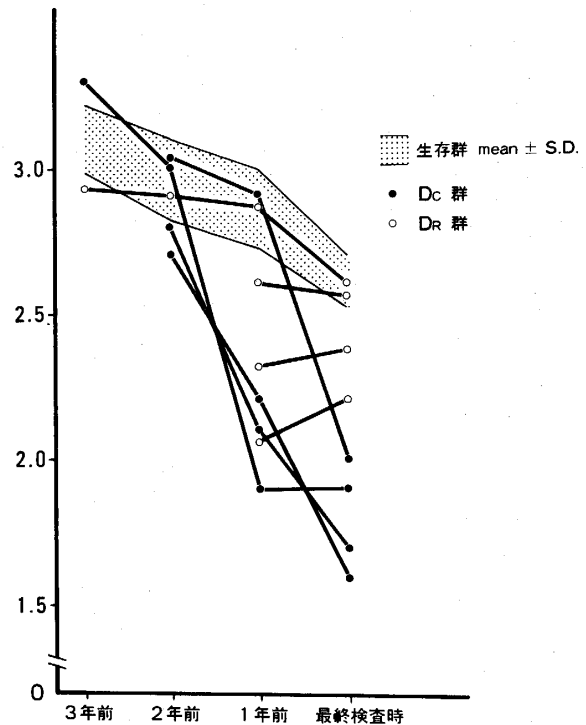


図 6. ET/PEP の経過

Dc 群の ET/PEP は, 死亡の 2~3 年前は生存群と差がなかったが, その後急激に低下した

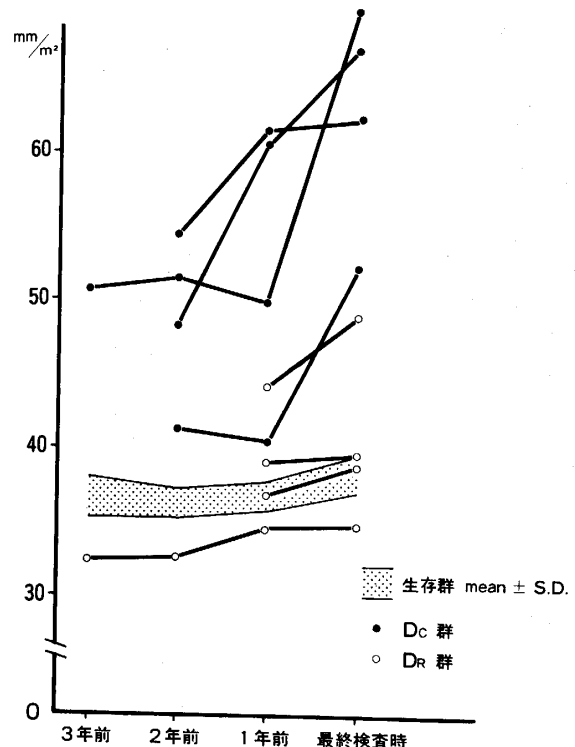


図 7. LVDd (c) の経過

Dc 群の LVDd (c) は, 死亡前急激に増大した

明ではなかった。

(b) LVDd(c), mPWV, maxDPWV の経過 (図 7, 8)

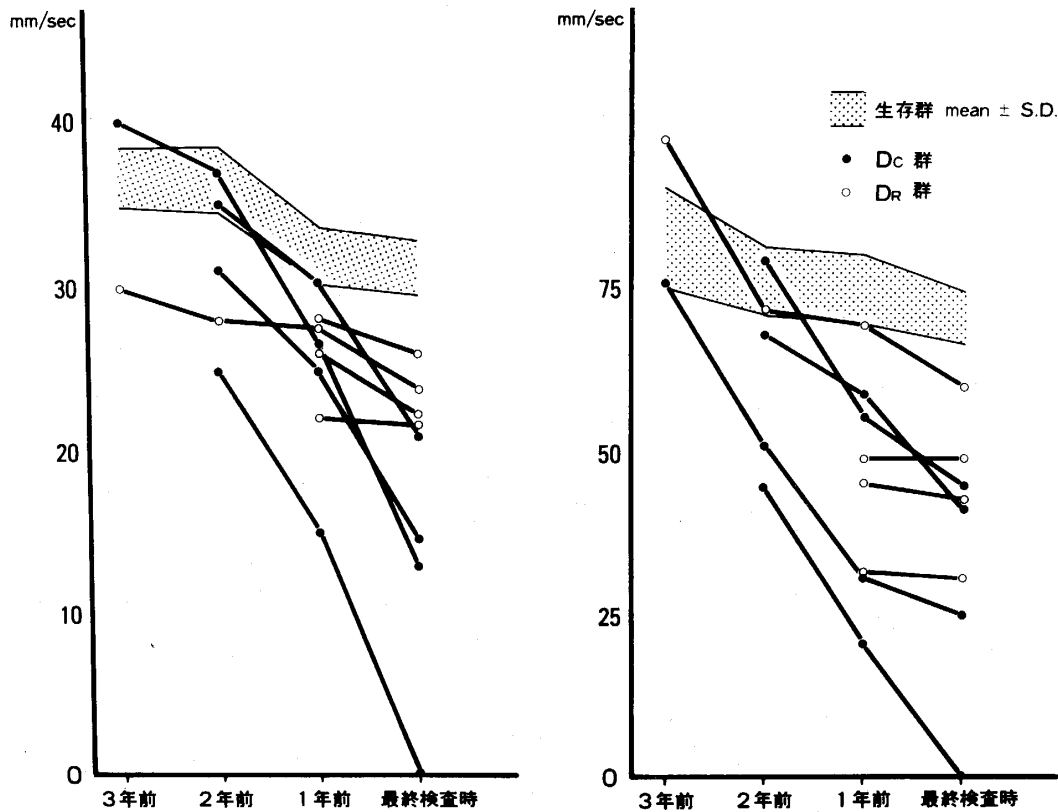


図 8. mPWV, maxDPWV の経過

図左は mPWV, 右は maxDPWV の経過を示す。Dc 群は、死亡前 2～3 年間に mPWV, maxDPWV が進行性に低下した

生存群の LVDd(c) は、3 年間で平均 1.5mm/m^2 増大した。Dc 群では、ET/PEP と同様に死亡前の 1～2 年間の増大が急激であった。これに対して Dr 群では LVDd(c) に一定の傾向はなく、急激な心拡大もみられなかった (図 7)。

生存群の mPWV は、平均 36.7mm/sec から 31.1mm/sec に、また maxDPWV は、平均 82.4mm/sec から 70.5mm/sec に、3 年間で軽度の低下を示した。Dc 群では mPWV, maxDPWV ともに ET/PEP と同様の経過を示したが、maxDPWV の低下はより早期に出現するように思われた。これに比べて Dr 群では、両値とも生存群より低値を示したが、Dc 群にみられた急激な低下はみられなかった (図 8)。

(c) 左室局所壁運動異常の進行

生存群のうち、初回検査時に左室壁運動が正常だった 16 例中 7 例に、左室後側壁の hypokinesia が新たに出現した。また hypokinesia を示した部位に akinesia が出現した症例が 2 例あり、生存群全体で 9 例 (37.5%) に左室壁運動異常の進行をみとめた。

死亡例のうち Dr 群では、新たな akinesia の出現を 4 例中 2 例 (50%) にみとめた。Dc 群は 4 例中 3 例が hypokinesia の範囲の拡大を、全例が新たな akinesia

の出現を示し、壁運動異常の進行は他の 2 群に比べて著明であった。

(d) % VC の変化

Dr 群の % VC は、死亡の 2 年前に全例が 20% 未満 (14～19%) で、死亡の 1 年前には半数が 10% 未満となり、死亡前 2 カ月以内には全例が 5% 未満であった。このように、Dr 群では % VC が進行性に低下し、重篤な肺機能障害を示した。一方、Dc 群の % VC の経過は生存群と差がなく、Dr 群のような著明な低下はみられなかった。

<小括>

各群の心機能障害の進展過程を比較すると、生存群では 3 年間で ET/PEP, mPWV, maxDPWV などが徐々に低下したが心拡大の傾向は示さなかった。また、左室後壁運動異常の進行は約 1/3 にみられた。Dc 群では、死亡前 2 年前後の時点から、心ポンプ機能が著しく低下し、心不全が急速に進行することが示唆された。局所壁運動の進行もこの間に著明であった。一方、Dr 群では心機能障害の進展は Dc 群より緩徐であったが、% VC が進行性に低下し呼吸機能障害が重篤で、Dc 群とは対称的な経過を示した。

(e) 代表例 (図 9, 10)

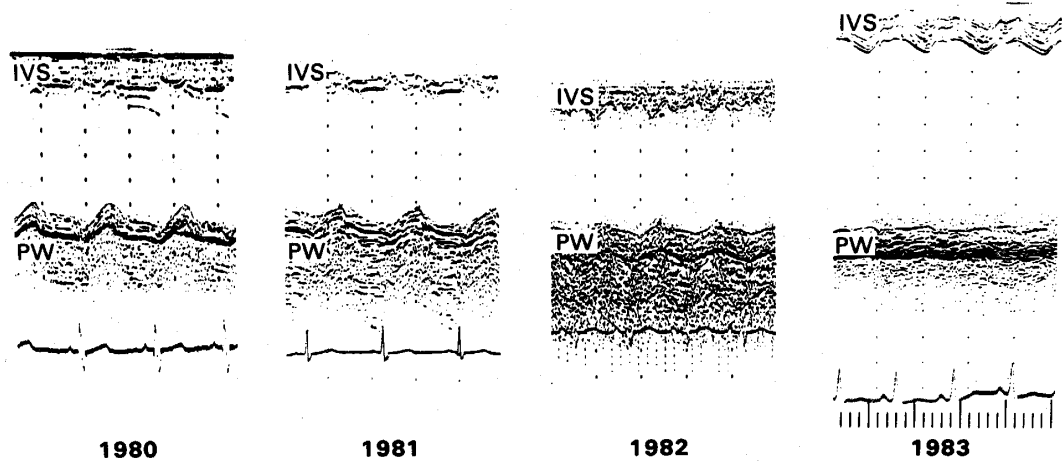


図 9. Mモード心エコー図の経過 (症例 1, 16歳)

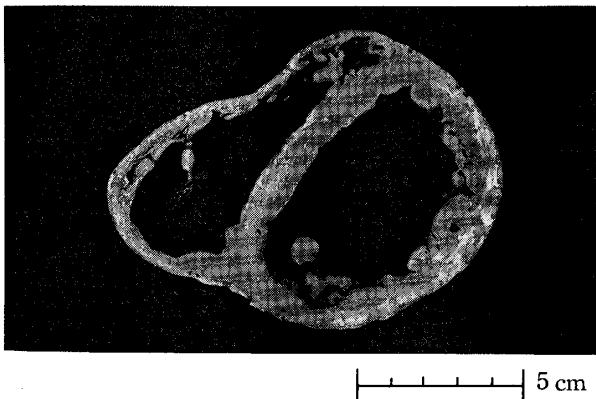


図 10. 剖検心の断面写真 (症例 1, 16歳)

症例 1 (16歳, stage VI)。1981年から82年にかけて、体動時に時々息切れを訴えるようになった。1983年10月に、うっ血性心不全症状が出現し、以後軽快、増悪をくり返しながら1984年3月に死亡した。図9はそのMモード心エコー図の経過を示す。左室後壁の運動障害が進行し、1983年には後壁の収縮はほとんどみとめられない。また、1982年から83年にかけて、左室径は52mm から72mm へと著しく拡張している。ET/PEP は、81年には3.0であったが、82年には1.9に低下し、この間に心ポンプ機能障害が明らかとなっている。

図10は剖検心を示す。心重量は390g と増大し、両心室は拡張している。心筋の線維化は広範囲かつ高度で、左室後側壁の心外膜側に著明であった (図10)。

IV. 考 案

DMP は古くから二次性心筋症の原因疾患として知られており、本症の心電図変化や心機能障害に関する報告²⁻¹⁸⁾ も多い。しかし、その殆んどは、ある一時点でDMP 群全体を年齢や stage 別に比較したものであり、

個々の症例の心機能障害の進展過程について、経時的な検討は充分なされていない。今回の検討でも、初回検査時の DMP 群全体例での心機能障害の特徴は、従来の諸家の報告²⁻¹⁸⁾ の如くであった。本研究で注目すべきことは、DMP 群の生存群と死亡群を比較し、更に死亡群をその病態に基き、Dc 群と Dr 群に分けて経時的に観察したことによって、その心機能障害の進展過程に明瞭な差異が認められたことである。

生存群では、3年間で ET/PEP, mPW V, maxDPWV が徐々に低下し、約1/3に左室局所壁運動低下が新しく出現した。これは、DMP の心筋病変が進行性であることを思わせた。しかし、この群の経過は Dc 群に比べて緩徐であるため、経過中その心機能障害は代償されていた。

一方、Dc 群は心機能障害の急速な進行が特徴的であった。最終検査時から2年前の時点では、Dc 群は生存群に比し明らかな心機能障害を示さなかった。しかし、その後左室後側壁を中心とした広範囲な壁運動低下、心ポンプ機能低下、および心拡大が進行し死亡前には著明な心機能障害を認めた。最終検査時の心機能を Dc 群と Dr 群で比較すると、両群は ET/PEP 2.2, LVDd(c) 50mm/m² を境界として明瞭に区別された。また、Dc 群は広範囲な左室局所壁運動低下を示し、Dr 群より心筋病変が高度であると考えられた。従来の病理学的検討¹⁹⁻²²⁾ によれば、DMP では骨格筋とほぼ同様の変性が心筋にも認められ、心筋の線維化は左室後側壁に強く、心室中隔や右室壁には軽度であるとされている。今回の剖検所見では、心筋線維化病巣は Dr 群では軽度ないし中等度であったが、Dc 群では広範囲かつ高度であり、病態により心筋病変に差があることが示された。

症例1の経過は Dc 群の典型例であり、DMP の予後

判定上の問題点を示しているものと思われた。すなわち、この症例は死亡の約半年前までは自覚症状が軽度であり、運動機能障害は stage V であった。最終検査の2年前(1981年)の時点では、生存群に比し maxDP-WV が低く、LVDd(c) は大であったが、他の検査成績には差がなく、これらからその後の急激な心機能障害の進行は予測しえなかった。しかし、1981年から82年にかけて、ET/PEP が3.0から1.9へ低下し、その変化が急速であることから、重症心不全の出現を予測しえた。一方、この間の骨格筋機能障害の stage は不変で、従来用いられている stage 分類に基く重症度評価のみからは予後を推測しえなかった。

以上の如く、Dc 群は骨格筋機能障害に比して心機能障害の進行が特に急速である。しかし、早期には心不全症状が明らかでない場合が多く、一時点での心機能評価から予後を予測することは困難である。従って、心機能障害の進展経過の観察が不可欠である。そして、急速な心機能低下を認めた場合には、自覚症の有無や年齢、stage の重症度にかかわらず、心不全の誘発因子の除去につとめ、呼吸管理、薬物および理学療法などを適切に行なって、重症心不全の出現に対処する必要があると考えられた。

一方、Dr 群の経過は Dc 群と異なり、死亡の1~2年前の心機能の変化は僅かであった。この群は、骨格筋病変が重篤で、著しい肺機能障害を示した。DMP では、呼吸筋のジストロフィー病変のため呼吸予備力が低下し^{24,25)}、また肺機能障害は骨格筋病変の重症度と並行する。胸郭の変形や気道感染とともに、心機能障害はその増悪因子として働き、終末像として呼吸不全が出現する²⁴⁾。従って、Dr 群においても、心機能障害の重症度評価とその対策が必要と考えられる。

DMP の死亡年齢を、1972年以前と1977年以降とで比較した成績¹⁾によると、その最頻値は14.5歳から19.5歳へと寿命の延長を示しており、これは DMP の管理が向上し、合併症に対する治療法が改善した成果と考えられている。とくに、近年死因の中で呼吸器障害の占める割合が減少し、心障害の比率が高くなってきており、今後心不全対策が予後をより向上させるものと思われる。今回の検討より、心不全の早期発見には一時点での心機能評価では必ずしも充分でなく、経時的な観察が不可欠であると考えられた。特に、心機図と心超音波法の併用は、非観血的にベッドサイドで繰り返し行うことができ、DMP の日常訓練や生活規制を含めた長期の治療方針決定に、きわめて有用であった。

V. ま と め

DMP 35例について、3年間にわたり心機能の経過を観察した。

1. 観察期間中10例(28.6%)が死亡した。6例の死因は心不全(Dc 群)で、4例の死因は呼吸不全(Dr 群)であった。

2. 初回検査時において、DMP 群では左室後壁運動の低下を認めたが、心機能障害は心拍数増大により代償されていた。

3. Dc 群の心機能は、死亡の2~3年前は生存群と区別が困難であった。しかし、その後 ET/PEP の低下、左室壁運動障害、心拡大が急速に進行し、死亡前には重篤な心機能障害を認めた。剖検心は高度の線維化病巣を示した。

4. Dr 群は、骨格筋運動機能障害が重症で、著しい肺機能障害を示した。しかし、Dc 群に比べ心機能障害は明らかでなく、剖検心の線維化病巣は軽度であった。

DMP の心筋病変は、骨格筋病変重症度と必ずしも並行せず、心機能障害が急激に進行し、しかも死亡直前まで心不全症状が明らかでない場合が多い。しかし、心超音波法と心機図を併用した心機能の経過観察により、心不全の早期発見が可能であり、これら検査は DMP の治療上有用な方法と考えられた。

稿を終えるにあたり、多大な御指導、御校閲を賜りました千葉大学医学部第三内科学教室稲垣義明教授、ならびに終始御指導、御教示いただきました増田善昭講師、宿谷正毅講師、千葉市立海浜病院内科平井 昭博士(非常勤講師)に深謝いたします。また、種々の御協力をいただきました千葉大学医学部第2病理学教室菅野勇先生、国立療養所下志津病院神経内科、および千葉大学第三内科の諸先生方に心より感謝いたします。

本研究の一部は厚生省神経筋疾患研究委託費により行なわれた。本論文の内容の一部は、第45回日本超音波医学会に発表した。

本研究は審査学位論文である。

SUMMARY

Comparative cardiodynamic studies were performed on surviving and dying patients suffering from Duchenne's progressive muscular dystrophy (DMP) with special reference to the progression of cardiac deterioration developing during a 3 year observation period.

Thirty five male patients whose mean age was 16 years were selected for the study, and their

physical disabilities were classified into grades of V to VIII. During the observation period, ten patients died; 6 due to heart failure and 4 respiratory failure. Echocardiographic and STI studies were performed on all cases once a year as a rule. The following parameters were used for the assesment of left ventricular function; the ratio of ejection and pre-ejection period (ET/PEP), left ventricular endodiastolic diameter (LVDd), mean posterior wall contraction velocity (mPWV) and maximal posterior wall relaxation velocity (maxDPWV). Segmental wall motion was assessed with two dimentional echocardiography.

Initially, both surviving and dying groups were not clearly differentiated based on their cardiac functions. During the next three years, the former revealed only gradual progression of cardiac impairment and the latter, especially those associated with heart failure, however, showed rapidly accelerated progression of cardiac deterioration characterized by decreased ET/PEP, mPWV, maxDPWV and increased LVDd. Those patients also showed remarkable cardiac enlargement and diffusely decreased LV wall motion shortly before death, and autopsy disclosed severe myocardial fibrosis. On the other hand, the dying group with respiratory failure due to severe skeletal muscular dystrophy revealed slow progression of cardiac deterioration.

Thus, there was discrepancy between the progression of cardiac and skeletal muscular lesions in DMP, and cardiac deteriorations were often manifested suddenly just prior to death. Therefore, sequential follow-up studies with echocardiography and STI were useful in the detection of accelerated progression of heart failure in DMP.

文 献

- 1) 筋ジストロフィー症剖検登録票の集計：厚生省神経疾患研究委託・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究。昭和57年度研究成果報告書（班長 祖父江逸郎）。61-67, 1983.
- 2) Wahi, P. L., Bhargava, K. C. and Mohindra, S.: Cardiorespiratory changes in progressive muscular dystrophy. *Br. Heart J.* **33**, 533-537, 1971.
- 3) Wahi, P. L.: Cardiac changes in myopathy. *Am. Heart J.* **66**, 748-754, 1963.
- 4) Leth, A. and Wulff, K.: Myocardiopathy in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Acta Paediatr. Scand.* **65**, 28-32, 1976.
- 5) Gilroy, J., Cahalan, J. L., Bermal, R. and Newman, M.: Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* **27**, 484-493, 1963.
- 6) 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.
- 7) 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**, 530-536, 1979.
- 8) Sanyal, S. K., Johanson, W. W., Thapar, M. K. and Pither, S. E.: An Ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* **57**, 1122-1129, 1978.
- 9) Leth, A., Sigurd, B. and Christoffersth, J.: Cardiac involvement in Duchenne progressive muscular dystrophy, Clinical and electrocardiographic findings in 23 cases. *Daishi Med. Bull.* **20**, 137-140, 1973.
- 10) 三原謙郎: 進行性筋ジストロフィー症における心臓障害: 非観血的方法による検討. *鹿児島大学医学* **29**, 273-297, 1977.
- 11) Demany, M. A. and Zimmerman, H. A.: Progressive muscular dystrophy; Hemodynamic, angiographic, and pathologic study of a patient with myocardial involvement. *Circulation* **40**, 377-384, 1969.
- 12) Ronan, J. A., Perloff, J. K., Bowen, P. J. and Mann, O.: The vectrocardiogram in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Am. Heart J.* **84**, 588-596, 1972.
- 13) Matsuda, M., Akatsuka, N., Yamaguchi, T., Saito, T., Takanashi, H., Furukawa, T. and Murakami, T.: Systolic Time Intervals in Patients with Progressive Muscular Dystrophy of the Duchenne Type. *Jpn. Heart J.* **18**, 638-651, 1977.
- 14) Tanaka, H., Nishi, S. and Katanasako, H.: Natural Course of Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy: *Jpn. Circ. J.* **43**, 974-984, 1979.
- 15) Kovick, R. B., Fogelman, A. M., Abbasi, A. S.: Echocardiographic Evaluation of posterior left ventricular wall motion in muscular dystrophy. *Circulation* **52**, 447-454, 1975.
- 16) William, C. R., Robert, G., Navin, C. N., Kenneth, T. and Raymond, G.: Echocardiographic Evaluation of Cardiac Abnormalities in Duchenne's Dystrophy and Myotonic Dystrophy, *Arch. Neurol.* **37**, 273-277, 1980.
- 17) 矢澤良光, 宮谷信行, 高沢直之, 朱 敏秀, 田村康二, 柴田 昭: 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 (第1報), *超音波医学* **8**, 300-304, 1981.

- 18) Farah, M. G., Evans, E. B. and Vignos, P. J.: Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. *Am. J. Med.* **69**, 248-254, 1980.
- 19) Frankel, K. A., Rosser, R. J.: The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy, epimyocardial fibrosis. *Hum. Pathol.* **7**, 375-386, 1976.
- 20) 杉浦 浩, 花之内基夫, 福島昭治, 白井智之, 立松正衛, 高橋道人, 林 活次, 加藤敏也: 進行性筋ジストロフィー (D. M. D.) の病理組織学的検査. *最新医学* **30**, 2054-2062, 1975.
- 21) 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; 心病変を中心として. *医療* **33**, 245-252, 1979.
- 22) James, T. N.: Observation on the cardiovascular involvement, including the cardiac conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am. Heart J.* **63**, 48-56, 1962.
- 23) 本多瑞枝, 福田 薫, 宮崎 彰, 西本良博, 下浦敬長, 宿谷正毅, 増田善昭, 稲垣義明, 村木登, 平井 昭: 亜硝酸アルミ負荷法による虚血性心疾患および進行性筋ジストロフィー症の左心機能評価. *J. Cardiogr.* **12**, 915-928, 1982.
- 24) DMD 症心肺機能障害における total O₂ delivery について: 厚生省神経疾患研究委託・筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究, 昭和57年度研究報告書 (班長 祖父江逸郎), 38-43, 1983.
- 25) Davis, J. N.: The respiratory system in muscular dystrophy, *Br. Med. Bull.* **36**, 135-138, 1980.

扁平上皮癌に

抗腫瘍性抗生物質

ブレオ

注射用塩酸ブレオマイシン

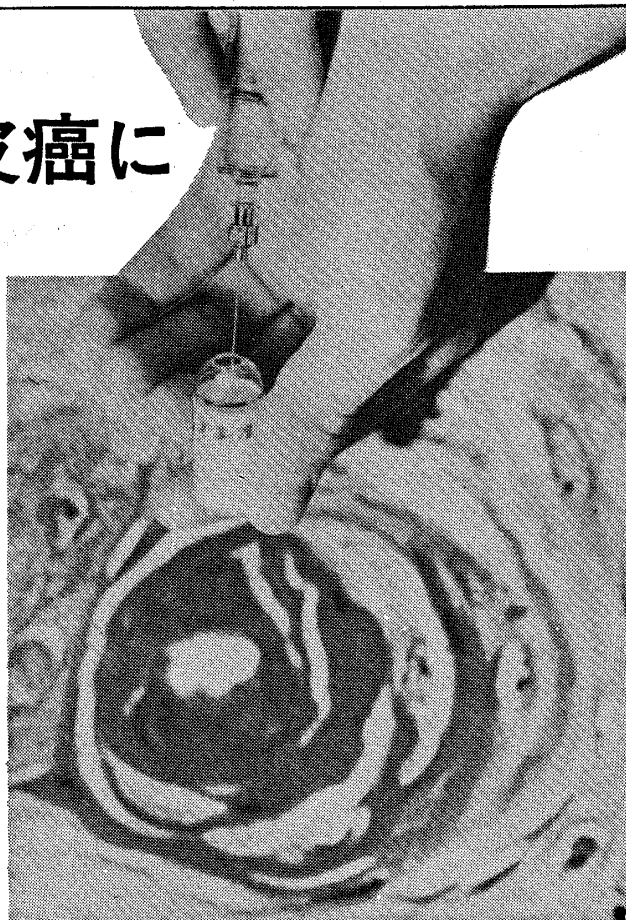
〔薬価基準〕

5mg(カ価) 1A 3,000円

15mg(カ価) 1A 8,500円

30mg(カ価) 1A 16,000円

日本化薬



適応症

皮	膚	癌
頭	頸部	癌
食	道	癌
肺		癌
子宮	頸	癌
悪性リンパ	腫	
神経	膠	腫