

進行性筋ジストロフィー症の研究 特に電気生理学的研究

千葉大学医学部整形外科教室

鈴木 次 郎 JIRO SUZUKI	富 田 裕 YUTAKA TOMITA
立 岩 正 孝 MASATAKATATEIWA	石 田 三 郎 SABURO ISHIDA
近 藤 正 治 SEIJI KONDO	山 中 力 TSUTOMU YAMANAKA
斎 藤 篤 ATSUSHI SAITO	山 根 友 二 郎 YUJIRO YAMANE

(昭和40年9月1日受付)

I 結 言

進行性筋ジストロフィー症に関するこれまでの多くの研究は、専ら筋の生化学的および病理組織学的検索に向けられて来たように見られる⁽¹⁾⁽²⁾。かかる事実は、本症の病理学的変化が、血清酵素学的異常に基づく、筋代謝失調によるという概念に統一され、組織学的にもまた、これが支持されて来たためであろうと思われる。

しかしながら、Auerbach, Moebius, Liebermeister らの如く、本症における変化は、筋において開始され、高度に達するものであるが、にもかかわらず、その原因は、神経系の異常にあると主張するものもあつた⁽³⁾。また近年の筋電図学的手技の発達に伴つて、その変化が、一次的あるいは二次的にせよ、神経原性と思われる所見を得ておることも、否定できない事実である⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾。このような所見を、最近の病理組織学的研究に見られる、運動神経終板、末梢神経、筋紡錘の変性破壊像と考え合わせる時、本症における病変が、器質的にせよ、あるいは機能的にせよ、単に筋自体にのみ存するとは、考え難い現況である。

我々は、かかる観点より、本症を広く神経筋系全汎にわたつて、電気生理学的に追求し、病理組織学的所見との、比較検討を行つたものである。

II 筋電図学的検索

1) 検査対象

国立療養所下志津病院整形外科へ入院中の進行性

筋ジストロフィー症患者 11 名につき、検索を行つた(表1)。病型は Duchenne 型が 10 名、limb-girdle 型が 1 名で、前者は、全部男子、後者 1 名は女子である。年齢は 7 才より 17 才までで、障害の程度を、野島の分類⁽⁷⁾⁽⁸⁾(表2)に従つて分けると、2 度より 7 度までに及んでいる。

表 1. 検 査 対 象

症 例	年 令	性	型	障 害 程 度	CPK
1	13	♂	D	2	536.8
2	9	〃	〃	2	1528.4
3	14	♀	L	2	253.1
4	8	♂	D	3	774.0
5	10	〃	〃	5	268.0
6	7	〃	〃	5	590.0
7	11	〃	〃	6	752.7
8	8	〃	〃	6	567.0
9	10	〃	〃	6	558.0
10	17	〃	〃	7	182.6
11	16	〃	〃	7	186.5

表 2. 機能障害の程度 (野島)

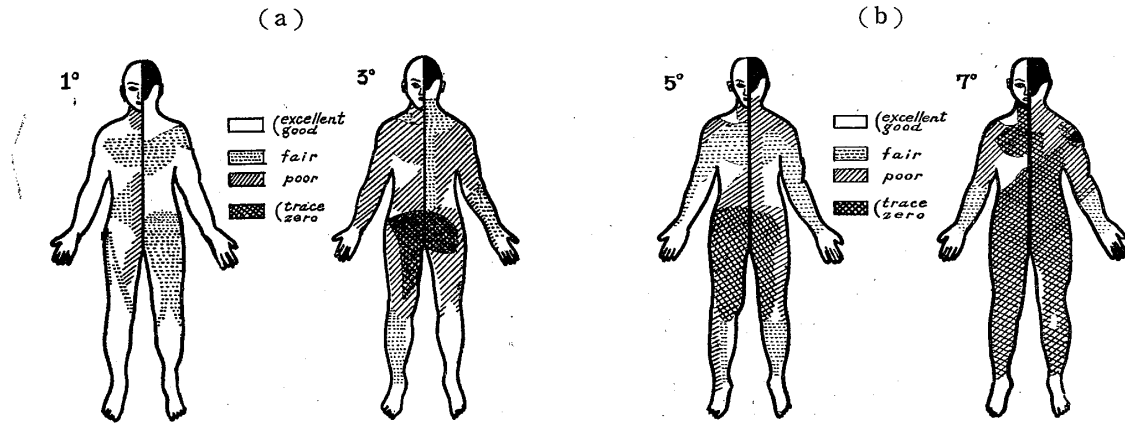
1. 動揺性歩行、著明な前彎、階段昇降可(介助不要)
2. 〃 〃 〃 (介助要)
3. 〃 〃 椅子より起立可能
4. 介補または補装具により歩行可能
5. 〃 〃 起立可能
6. 車椅子により日常動作可能、肘は重力に抗し屈曲可
7. 介補なしでは日常生活不能

大多数を占める Duchenne 型の患者に、筋力テストを施行して見ると、図 1 a, b の如く、病期の進行に従つて、殆んど一定の傾向を持つて、障害される筋が増加し、また筋力が低下して行く事が判る。従つて、この野島の分類法は、ほぼその病期および筋障害度を表わしていると解して差支えないようである。よつて、以下我々は、この分類法に従つて、病期の進行と、検査所見とを、比較対照することとした。

なお、参考までに creatine phosphokinase (C PK -江橋・杉田法による-) の血清中の量を表 1 に掲げたが、全例高値を示して居る。

筋の萎縮と共に、筋線維の数の減少がうかがわれる。その他、9 症例に complex N. M. U. voltage (B) が、1 症例に grouping voltage (C)、2 例に amplitude 2.5~3.5 mV の giant spike (D) が、観察された。かかる変化は、当然神経系に異常の存する事を示している。またこれらの所見を示す症例は、例外なく障害度は軽度ないし中等度のものであつて、重症児では、一様に前述の、low amplitude の dystrophic pattern を示すことは、注目し得る事実である。次に 3 症例にて at rest に fibrillation voltage (E) を観察しているが、かかる小児で、at rest を観察する事は、大変困難であるが、我々は、

図 1. 徒手筋力テストと機能障害



2) 筋電図検査成績

全症例における所見は、表 3 に示す如くである、その波形は、極めて多彩を示す(図 2)。先づ殆んど全例において amplitude が小さく、duration の極めて短い、いわゆる dystrophic potential が見られる(A)。normal N. M. U. voltage も混在するが、一般に interference する傾向は少なく、

fluothane 全麻を施して、数筋より、fibrillation voltage と思われる、50~150 μV の discharge を検出し、さらに curare 投与によつて神経筋接合部を遮断しても、波形に変化を来さない事より、fibrillation voltage なる事を確認した。

3) 誘発筋電図検査成績

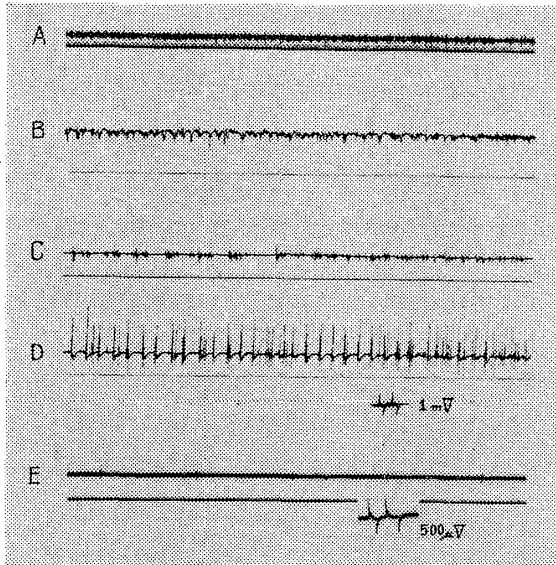
筋電図における、前述の所見は、病変が神経系に

表 3. 筋電図検査所見

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
low amplitude N. M. U. voltage	○	○			○	○	○	○	○		○
interference voltage	○								○		
spike の減少		○			○		○	○			○
complex N. M. U. voltage	○	○	○	○	○	○	○	○			○
giant spike			○ 3.5mV	○ 2.5mV							
grouping の傾向	○										○
fibrillation voltage		○		○		○					

図 2. 筋電図波形

- A. 症例 9. Sacrospinalis (L₃)
- B. 症例 3. Triceps surae
- C. 症例 11. Brachioradialis
- D. 症例 3. Tibialis anterior
- E. 症例 6. Adductor longus



及び、あるいは、その再生過程を示すものと解せられるが、これをさらに精細に分析のために、以下の如き誘発筋電図検査を行つた。

検査に当つては、刺激は膝窩部にて脛骨神経に与え、下腿三頭筋より、筋電位を誘導した。また脛骨神経興奮伝導速度は、室温 28°C において、膝窩部、

および脛骨内顆部にて刺激し、足底屈筋より誘導し、計測した。

本症患者における M 波は、一般に、誘発は容易であるが、amplitude は低い場合が多く、波形は 2 相性あるいは多相性を示して、複雑化し、duration は、可成り長いのが通例である。

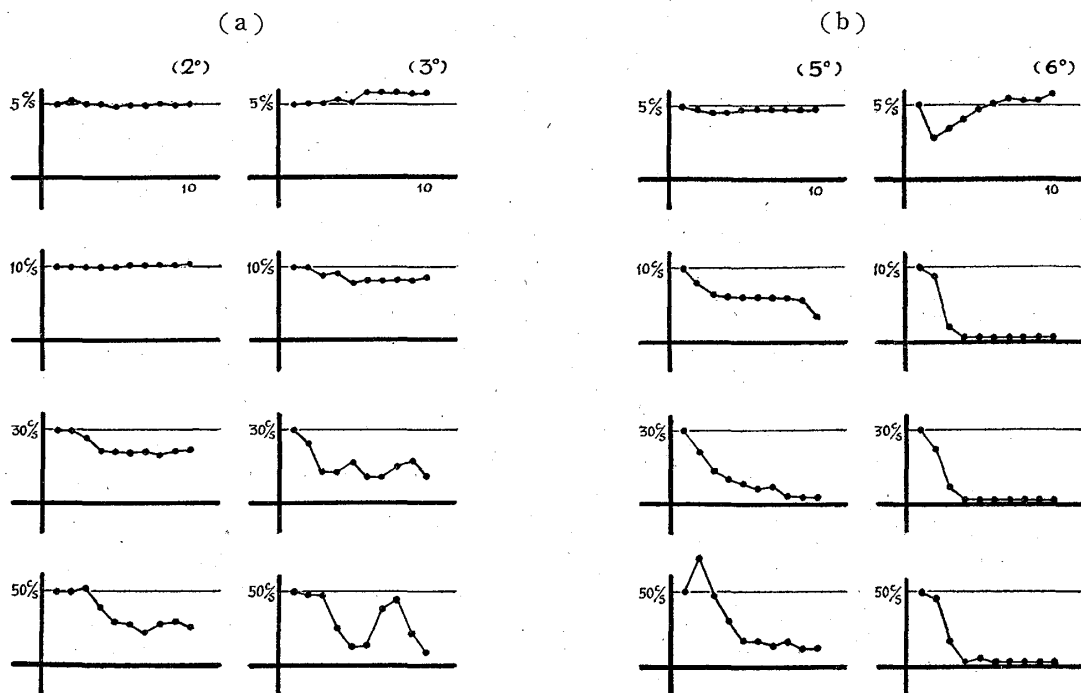
始めに、神経筋接合部の機能を調べるために、M 波反復刺激法を行つた (図 3 a, b)。各種頻度の刺激を行うと、健常人で 20c/s 前後に見られる M 波振巾の facilitation が、ここでは殆んど見られない。また健常人においては、depression は、通常 20c/s 以上の高頻度において見られるのであるが、本症患者にては、障害度 2 度で 20c/s、3 度では 10 c/s、5~6 度では 5~10 c/s と、低い頻度で、著しい振巾の減衰を示し、障害程度の進むに従い、神経筋伝達の不良となることを示している。

脛骨神経伝導速度を測定して見ると、表 4 の如くで、正常人の値 45.8 ± 4.9 m/sec (坂本)⁽⁹⁾ に比して、遅延して居る事がうかがわれる。例外的に症例 9 は、障害度 6 度にもかかわらず、伝導速度はむしろ速くなつている。

次に、H 波を指標として、脊髓機能について検索を行つた。

本症患者において、H 波は、重症になるに従つて、発現し難くなるが、誘発し得ない症例はなかつた。波高は通常低く、波形は相性を示すことが多い、11

図 3. M 波反復刺激法



例中、回復曲線および脊髄運動ニューロンプール活動曲線を描き得たもの9例であつた。

先づM波閾値に対する、H波閾値の比(H/M)を取つて見ると、表4の如く、大部分は正常人の値0.5~1.4(若山)⁽¹⁰⁾、0.6~0.8(小沢)⁽¹¹⁾に含まれているが、軽症例ではその値は小さく、重症例では大きな値を示していることが知られる。

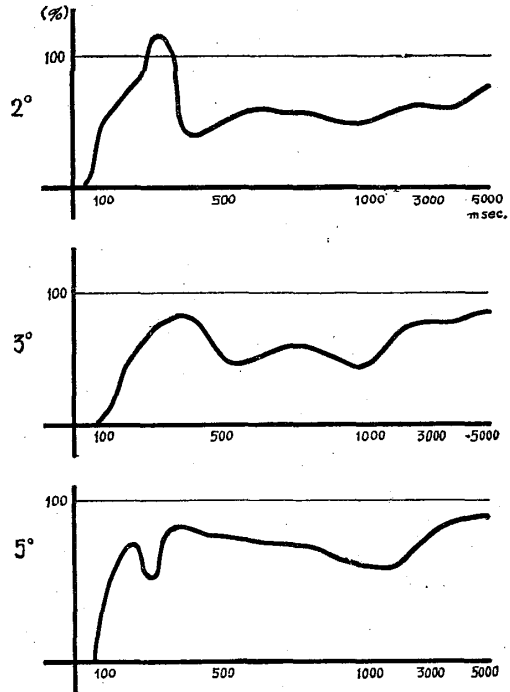
表4. 脛骨神経伝導速度およびH/M比と障害程度との関係

症例	障害程度	伝導速度	H/M
1	2	63.2m/sec	0.58
2	2	45.9	0.73
3	2	40.1	0.70
4	3	35.7	0.79
5	5	48.5	0.64
6	5	31.2	—
7	6	34.8	0.81
8	6	32.0	0.74
9	6	60.7	0.50
10	7	—	0.84
11	7	26.3	0.92

H波回復曲線においては、本症患者の脊髄シナプスにおける回復過程が、異常に遅延していることが知られた(図4)。すなわち、本症患者では、曲線の立上りは、80~90msecの附近にあつて、300msec

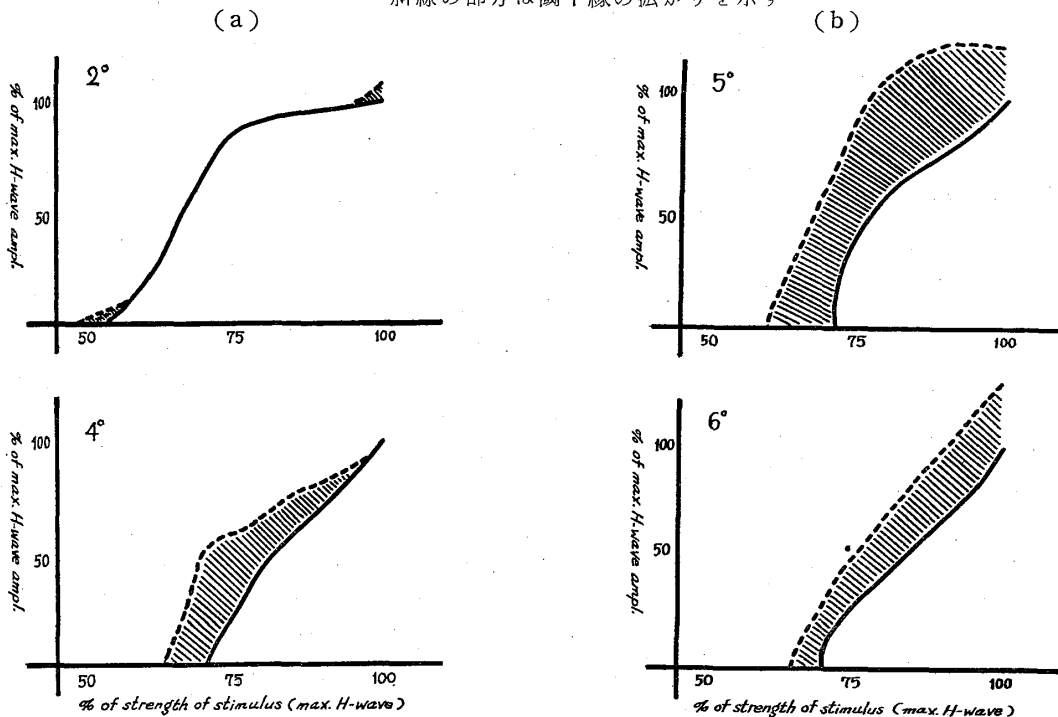
前後に過常期を見、その後再び抑制されて、5000msecに至るも、70~80%程度の回復を示すのが常で、完全なる回復は、10sec前後にまでおよんでいる。一般に重症となるに従つて、抑制を強く受け、過常期も見られなくなる傾向を示す。

図4. H波回復曲線



次に、脊髄運動ニューロンプール活動曲線⁽¹²⁾を描き、閾下縁の生成の状態を示すと(図5 a, b), そ

図5. 脊髄運動ニューロンプール活動曲線
斜線の部分は閾下縁の拡がりを示す



の発射帯と閾下縁の閾値差は、ほぼ正常範囲内にあるが、発射帯に対する閾下縁の拡がりの比に着目すると、軽症例では、閾下縁の生成が極めて少なく、重症例では、むしろ正常人よりも広がっている。閾下縁生成曲線の型より見ると、発射帯曲線とはほぼ平行した走行を示すことから、筋の disuse の場合に脊髄に見られる、運動ニューロンプールの disfunction を思わせる曲線を示す⁽¹³⁾。

3) 考按並びに小括

筋電図において、全例に low amplitude で、duration の短い dystrophic potential の見られたことは、諸家の云う如く、筋線維の萎縮、数の減少によるものであろう⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾。しかしながら、giant spike の出現することは、本症において、さらに高位の神経系にまで、病変のおよんでいることを、考えさせられるものである。かかる波形の出現が、脊髄レベルの病変に起因するか、終末部にあるかは、一概には云えないが、complex N. M. U. voltage の出現することと考え合わせれば、Marinacci⁽¹⁷⁾の云う如く、末梢における、脱神経の再生過程を意味するものと解釈するのが容易である。

fibrillation voltage の発現は、猪狩⁽⁶⁾等が1例に就き報告しているが、我々は、これを3例に就き、四肢の多数の筋において認めた。これは当然、脱神経筋の存在することを意味するものであるが、Bauwens (1956)⁽¹⁸⁾や Richardson (1956)⁽¹⁹⁾の記載する、polymyositis, dermatomyositis の場合における、筋中神経枝の病変によるものと、因を同じくするものであろうが、なお疑問の多い所である⁽¹¹⁾。

誘発筋電図学的には、M波反復誘発筋電図にて、振巾の depression を見ることは、神経筋接合部の易疲労性を示すものと思われ、化学伝達物質の測定にまで、研究を進めねばならないと考えるが、またこれら所見は、猪狩等⁽⁶⁾の云う、自発筋電図における waning と因を一にするものと思われ、抗コリンエステラーゼ剤の投与が、治療法として考えられる所以でもある。

末梢神経伝導速度の遅延の著るしいことは、脱神経の過程が、終板の変性によるのみならず、神経線維においても存在し、さらに、太い線維の病変が著るしいことを示すものではなかろうか。とするならば、脱神経は、さらに上位の、脊髄前角細胞を含めて、考えねばならなくなる。

そこで、脊髄機能に関して、H波のM波に対す

る閾値比 H/M について見ると、重症者で、この比の増大していることが見られるが、これは、H波の閾値の上昇が、M波のそれに比しさらに高い、云いかえれば、脊髄シナプスの促通の悪くなっていることを示すものと思われる。また回復曲線より見れば、不応期の延長と、それに続く、異常に長い抑制期とが、著るしい特長であつて、これらより見ても、脊髄前角細胞群における、著明なる興奮性の低下があると断ぜざるを得ない。しからば、かかる興奮性の低下が、一次的な脊髄前角の病変によるものか、あるいは、Arieff 等⁽²⁰⁾の云う病理組織所見に従つて、筋より、筋紡錘にまで変性が進み、spindle discharge の減少に起因する二次的な変化によるものか、と云う問題が提示される訳であるが、この問題に関しては、運動ニューロンプール活動曲線が、一つの示唆を与えてくれるものとする。すなわち、本症患者におけるこの曲線を見ると、軽症の時期においては、閾下縁の広がりが少なく、重症になると、かえつて、これが広がっている。また、いづれにしても、閾下縁の生成過程は、我々の経験する disuse の場合とよく似た経過を示している。かかる現われの解釈は、大いに問題があるが、軽症時既に前角細胞に変性をきたし、残つた細胞が機能を代償し、重症になるに従つて、関節拘縮、筋不全のため歩行不能となり、また筋紡錘の変性も加わつて、disuse の状態を作り、これが、病勢の進行以上に大きな意味を持つてくる、と解すれば、一応の説明が付けられる、従つて、この段階に入ると、病勢の進行と、disuse の状態が、悪循環となり得るものと、考えられ、野島⁽⁷⁾⁽⁸⁾の提唱する本症に対するリハビリテーションは、かかる悪循環を断つ意味において意義あるものと考えられる。

なお、症例3の limb-girdle 型の1例は、筋電図にて、giant spike が出現するにもかかわらず、誘発筋電図学的には、何らの異常所見を提しなかつた。この型に附いては、未だ1例に過ぎず、今後の検索を要するものである。

III 超微小電極法による筋静止膜電位

1) 検査対象

国立療養所下志津病院へ入院中の、進行性筋ジストロフィー症患者9名を対象とした。内訳は、Duchenne 型8例、limb-girdle 型は、表5における症例1の1例で、年齢は9才より、16才におよんでいる。障害度は、野島の分類にて、2度より7

度であるが、この場合は、各筋の筋力テスト⁽²²⁾により、障害程度を表わした。

2) 検査方法

Ling & Gerard の方法⁽²¹⁾による、超微小電極法を用い、教室独自の検査方法⁽²²⁾に従った。患者は、仰臥位、または腹臥位とし、検査筋の起始部および附着部における関節は、良肢位に固定したが、関節拘縮のあるものにおいては、最も楽な姿勢にて固定した。局所には、0.5%のプロカインにて麻酔し、皮膚を約5~7cm切開し、被検筋を露出した後、36°Cに加温したリングル液にて灌流しつつ、直ちに筋静止膜電位を測定した。

3) 検査成績

検査の対象となつた骨格筋の筋力は、著明な低下を示し、皮膚を切開した際の筋の色調は、肉眼的に、灰白色ないし灰白桃色を呈し、健常のそれとは、可成り異つた色調を呈する。

被検筋の静止膜電位を、表5、および図6に示す。図6の右は、対照として、健常筋のそれを示してある。筋ジストロフィー症においては、多くのものが-10mV~-50mVの間にあつて、人健常筋の値 $-80.5 \pm 8.7 \text{ mV}^{(22)}$ に比し、10%~50%しか示さぬものがほとんどである。

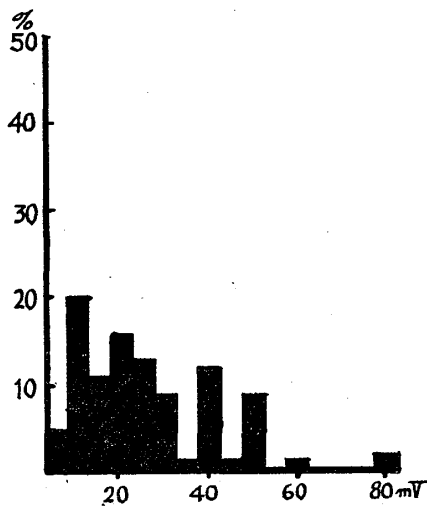
表5. 筋静止膜電位測定症例

(但し、症例番号は表1とは一致しない)

番号	年齢	性	検査筋	筋力テスト	血清電解質		経過(年)	筋静止膜電位		
					K;mEq/L	Na;mEq/L				
1	13	♀	左腕橈骨筋	4 (c)	3.4	133	2	-20mV	-24mV	-27mV
								-39mV	-50mV	
2	9	♂	左前脛骨筋	4 (a)	5.5	150	6	-20mV	-45mV	-50mV
								-63mV		
3	11	♂	左前脛骨筋	3 (c)	4.5	140	2	-5mV	-10mV	-15mV
								-20mV	-25mV	-30mV
								-40mV		
4	13	♂	右内側広筋	3 (b)	4.3	130	9	-10mV	-17mV	-25mV
5	14	♂	左腓腹筋	3 (b)	4.2	150	9	-15mV	-19mV	-22mV
								-25mV	-38mV	-41mV
								-44mV	-50mV	-81mV
6	13	♂	左前脛骨筋	3 (b)	3.5	130	4	-11mV	-17mV	-25mV
								-33mV		
7	16	♂	右腓腹筋	3 (a)	—	—	13	-12mV	-16mV	-20mV
								-28mV		
8	16	♂	左内転筋	2	—	—	7	-9mV	-20mV	
9	11	♂	左大腿直筋	0~1	4.6	130	7	-5mV	-10mV	

図6. 筋静止膜電位

罹患筋 (全9例)



健常筋 (全12例)

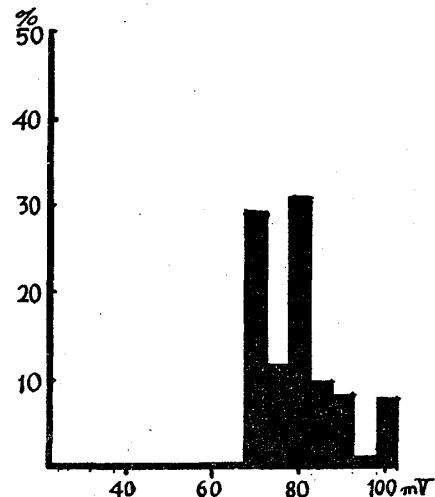
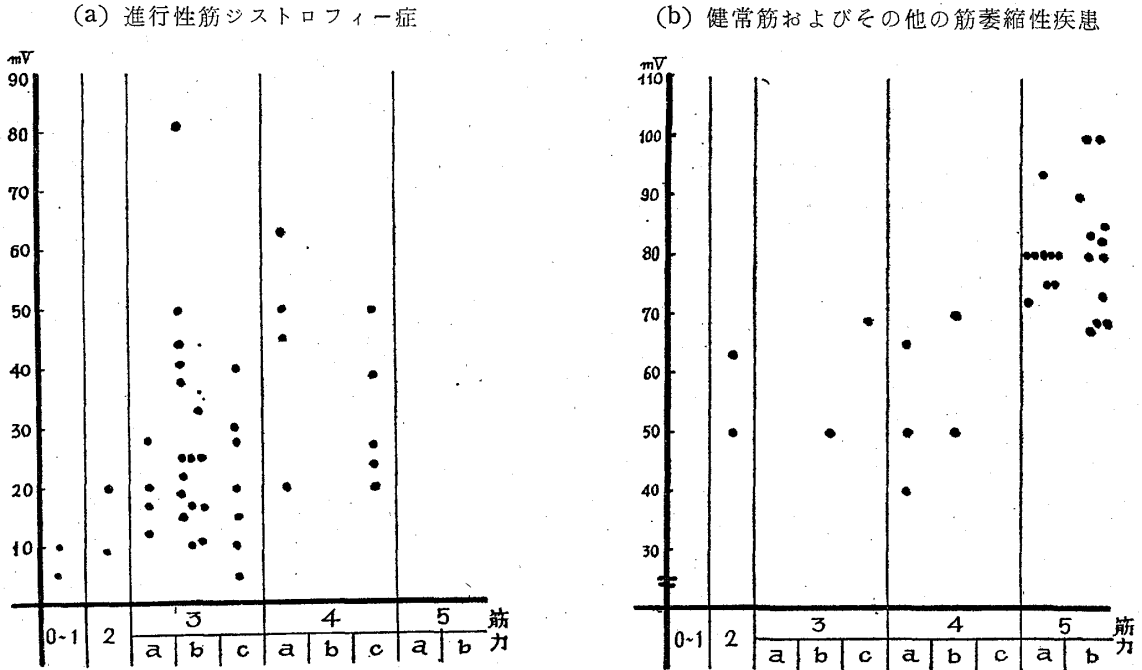


図 7. 徒手筋力テストと筋静止膜電位



ただ、進行性筋ジストロフィー症においては、病変の程度に差があり、平均値を取る事は適当でないが、筋力の各段階における静止膜電位を見ると（図 7 a, b）、本症患者においても、図 7 b に示した、対照とする萎縮筋と同様に、夫々の筋力とはほぼ平行関係を認めるが、特に、筋力に比しても異常に低電位を示すことが、著るしい所見である。また、電位のばらつきが著るしく大きく、特に筋力 3 において、標準偏差の最も大きいことは、この時期に、様々な段階の筋が混入していることが、うかがわれる。

血清電解質 K および Na と、筋静止膜電位との関係は、図 8 図 9 の如くであるが、血清中 K は、1 例を除いて、全て減少しており、また血清 Na は、膜電位の低下著るしいもの程、減少を示した。

図 8. 血清 K 濃度と筋静止膜電位

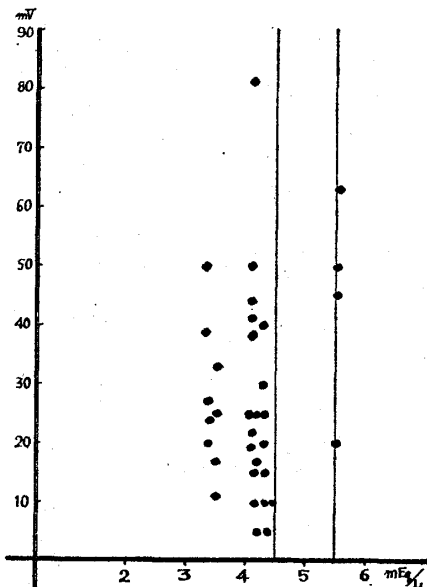
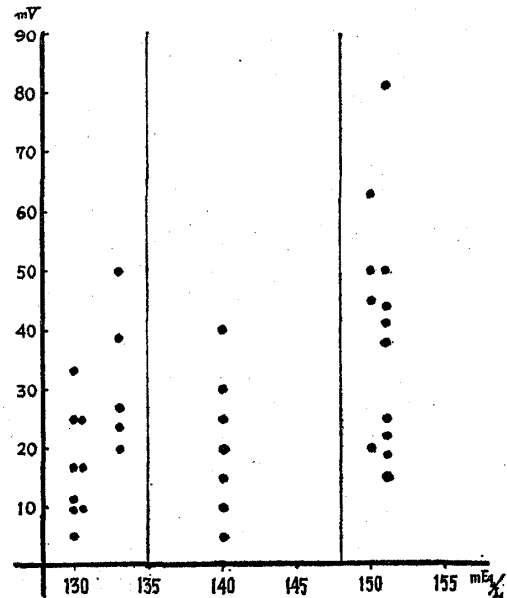


図 9. 血清 Na 濃度と筋静止膜電位



4) 考按ならびに小括

進行性筋ジストロフィー症における筋静止膜電位は、正常値に比し、著るしい低値を示した。Lenman (1963) は dystrophic mice の筋静止膜電位につき報告したが、それによれば、平均 -76 mV であ

つて、正常値の 80~90% を示した、と云っている⁽²³⁾。我々の人における成績は、対象が重症者が多い、と云うことを考えに入れても、はるかに低いと云うことが云える。

かかる低電位と、そのばらつきの大きいことが、筋線維の萎縮によると考えるのは、最も容易であるが、他の筋萎縮性疾患に見られる如き、各筋力と相關した膜電位よりも、はるかに低い値しか示さないことは、低電位の原因が、筋線維の細少化のみならず、膜の透過性、ひいては、細胞の metabolism にまで、問題がおよんでいるものと、想像される。

今回は、細胞内の電解質を計測し得なかつたが、血清中の電解質は、K および Na 共に異常値を示し、殊に K は減少著しい。血清中 K 濃度の異常に伴つて、当然、細胞内 K 濃度も異常を来している、と考えられる。静止膜電位は、主として細胞内外の K 濃度比によつて決定するわけであるが、本症において、血清中 K 濃度減少と共に、また膜の透過性に異常を来していると考えるのが、至当であろう。

この点に関しては、今後細胞膜内外の電解質の測定と共に、細胞膜微細構造の追求が、なされねばならない、と考えている。

本症患者における、筋静止膜電位のばらつきの大きいことに関しては、筋萎縮の程度が、様々であることと同時に、むしろ、肥大した線維の混在によると思われ、やはり肥大した筋線維は、機能的にも、代償的役割を果しているのではなからうか、と考えられる。

IV 総括並びに結語

以上筋ジストロフィー症の筋電図学的検索ならびに筋静止膜電位の測定を行い、次の結果を得た。

- 1) 本症においては筋の萎縮性変化のみならず、神経筋接合部、末梢神経、脊髓シナプスにおいてもその機能低下が見られる。
- 2) かかる機能低下が、一次的病変によるものが、筋萎縮による二次的なものかは、にわかに断じ難いが、一次的病変と、二次的な筋廃用による変化が、悪循環をなしているものと考えられる。
- 3) 筋静止膜電位は筋力と比較して異常に低く、また大きなばらつきを示していた。

本研究に対し、終始御協力を賜つた国立療養所下志津病院整形外科、渡辺英詩医長ならびに

諸先生方に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Pearson. C.M.: Muscular Dystrophy, Review and Recent Observations. Am. J. Med. 35. 632~645, 1963.
- 2) 中原正雄: 進行性筋 dystrophy の ATP 療法 整形外科 16. 299~389, 1965.
- 3) 呉建, 冲中重雄: 自律神経系, 各論 220~249, 1950. 日本医書, 東京,
- 4) 福山幸夫: 進行性筋異栄養症の筋電図に於ける新知見. 小児科臨床 10. 32~35, 1957.
- 5) 岡崎満雄, 小山田喜敬, 福田幸太: 進行性筋ジストロフィーの臨床と筋電図, 脳と神経 15. 750~758, 1963.
- 6) 猪狩 忠: 進行性筋ジストロフィーの筋電図と神経終末. 整形外科 16. 319~334, 1965.
- 7) 野島元雄: 進行性筋ジストロフィーのリハビリテーション. 整形外科 16. 335~349, 1965.
- 8) 野島元雄: 進行性筋ジストロフィーのリハビリテーション. リハビリテーション医学 2. 2, 1965.
- 9) 坂本博道: 人体末梢神経最大興奮伝導速度の研究. 千葉医学会雑誌 36. 1417~1437, 1960.
- 10) 若山 享: 腰部椎間板ヘルニア症の筋電図学的研究. 千葉医学会雑誌 36. 515~534, 1960.
- 11) 三木威勇治, 時実利彦編: 筋電図入門 南山堂, 東京 1965.
- 12) 本間三郎, 三浦光彦, 近藤正治: 人体運動ネウロンプール閾下縁に関する研究. 千葉医学会雑誌 40. 259~265, 1964.
- 13) 富田 裕: 脊髓運動機能に関する筋電図学的研究, 特にその臨床的知見. 第17回日本筋電図学会シンポジウム口演 1964.
- 14) Wohlfart, G., Feinstein, B. und Fex. J.: Über die Beziehungen zwischen elektromyographischen und anatomischen Befunden in normalen Muskeln und bei neuromuskulären Erkrankungen. Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift Neurologie 191. 478~492, 1954.
- 15) Kugelberg, E.: Electromyography in Muscular Dystrophies. Differentiation between Dystrophies and Chronic Motor Neurone Lesions. J. Neurol. Neurosurg. and Psy-

- chiat. 12, 129~136, 1949.
- 16) **Pinelli, P. and Buchthal, F.:** Muscle Action Potentials in Myopathies with Special Regard to Progressive Muscular Dystrophy. *Neurology* 3, 347~359, 1953.
- 17) **Marinacci, A.A.:** Clinical Electromyography 183~203. San Lucas Press, Los Angels, 1956.
- 18) **Bauwens, P.:** Variations of the motor unit. *Proc. Roy. Soc. Med.* 49, 110, 1956.
- 19) **Richardson, A.T.:** Clinical Electromyographic Aspects of Polymyositis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 49, 111, 1956.
- 20) **Arieff, A. J. and Kirschbaum, W. R.:** Clinical Histology and Electrical Studies in Muscular Dystrophies. *Neurology* 3, 35~43, 1953.
- 21) 微小電極法研究班編: 微小電極法の手引き 金芳堂, 東京 1957.
- 22) 鈴木次郎: 細胞内超微小電極法の人体骨格筋への基礎的臨床的応用 (一報). *臨床脳波* 7, 1~8, 1965.
- 23) **Walton, J.N.:** Muscular Dystrophy. *British Medical Journal* 23, 1347, 1964.
-