

《原 著》

Duchenne 型筋ジストロフィー症における筋変性の NMR-CT による定量的評価法について

池平 博夫* 青木 芳朗** 松村喜一郎*** 福田 信男*
 山根 昭子* 篠遠 仁* 松本 徹* 遠藤 真広*
 飯沼 武* 館野 之男*

要旨 進行性筋ジストロフィー症、特に Duchenne 型筋ジストロフィー症(以下 DMD と略す)の筋変性的程度を非侵襲的に簡便に判定することを目的とした。

そこで NMR-CT を用いて臀部、大腿部および下腿部の各筋肉における緩緩和率(R_1)を測定し、さらに、病初期における自由水の相対的増加と進行期における脂肪変性的程度を推定するために、含水率および脂肪化率という2種の変性度を示すパラメータの算出を試みた。

DMD 症例 21 例、正常男子 15 例、正常女子 10 例および DMD carrier 19 例を対象として本法を適用したところ、病初期における含水率の異常高値と進行病期に対する各筋肉における脂肪化率変化の違いと特徴を明瞭に把握することができ、さらに早期診断の可能性をも示唆された。ただし今回の検討では緩和時間による carrier 群の分離はできなかった。

I. はじめに

進行性筋ジストロフィー症、特に DMD については組織診や筋力測定などが基本的診断法として行われ、生活能力などにより進行度による病期分類が利用され、画像診断法としては X 線 CT などが使用されているが、筋組織自体の変性程度の客観的指標となるような、組織内に炎症などによって生じる自由水の増加や進行期に段階的に生じる脂肪変性の経過を、非観血的に簡便に実測あるいは定量的に測定する方法はこれまで確立されていない。

そこで今回われわれは NMR-CT により非観血

的に各筋組織の変性程度を測定する方法を考案し、上田による病期進行度(Table 1)¹⁾ および年齢との比較検討を行って、早期診断、病期分類および経過観察などに有効であるという示唆が得られたのでここに報告する。

II. 対象と方法

上田分類による preclinical stage から stage 7 の DMD 症例 21 例(1歳から 14 歳の男子)、DMD carrier 19 例(30 歳から 55 歳の女子)と対照例 25 例(3 歳から 47 歳の健康な女子 10 例)を対象とした。ただし DMD 症例の構成は preclinical stage 1 例、stage 1, 4 例、stage 2, 6 例、stage 3, 4 例、stage 4~7, 6 例であり carrier の構成は definite carrier 4 例、probable carrier 4 例、possible carrier 11 例であった。

NMR-CT は 0.1 Tesla 旭 Mark-J を使用し、測定には飯沼らの分類でいう T_1 ($T_d=300$ mm 秒, $Tr=1,000$ mm 秒) 系列を用いた²⁾。測定部位は川井³⁾ らの方法に準じて、臀部、大腿中央部および

* 放射線医学総合研究所臨床研究部

** 同 病院部

*** 国立病院下志津療養所神経内科

受付：61年6月25日

最終稿受付：61年9月1日

別刷請求先：千葉市穴川4-9-1 (番 260)

放射線医学総合研究所臨床研究部
池 平 博 夫

Table 1 The disability stages in Duchenne type muscular dystrophy by Ueda (1968)¹⁾

Stage 1	Climbs stairs without assistance.
Stage 2	Needs support for stairs.
Stage 3	Cannot climb stairs, but can stand up from a standard chair.
Stage 4	Cannot stand up from a standard chair, but able to walk.
Stage 5	Cannot walk, but still able to move around indoors on all fours.
Stage 6	Cannot crawl on all fours, but still able to move by squatting-sliding.
Stage 7	Cannot move around, but can maintain a squatting position without back support.
Stage 8	Cannot maintain a Squatting position without back support.

下腿部各1スライスとし、大臀筋内側部(gluteus maximus以下glu.)、大腿四頭筋(quadriceps femoris以下quad.)、内転筋群(adductors以下add.)、縫工筋(sartorius以下sar.)、薄筋(gracilis以下gra.)、腓腹筋(gastrocnemius以下gas.)について、それぞれ筋肉の大きさに応じて定型的ROI(region of interest)処理を行って、T₁値の測定を行い、下記の方法により算出した筋変性パラメータを用いて、上田の病期分類および年齢との比較を行い、病理所見の変化について文献的に考察を加えた。

筋変性パラメータの算出法は、組織の緩和率R₁(1/T₁)は、その組織を2成分系と仮定した場合、それぞれの成分個有のR₁値の含有率による

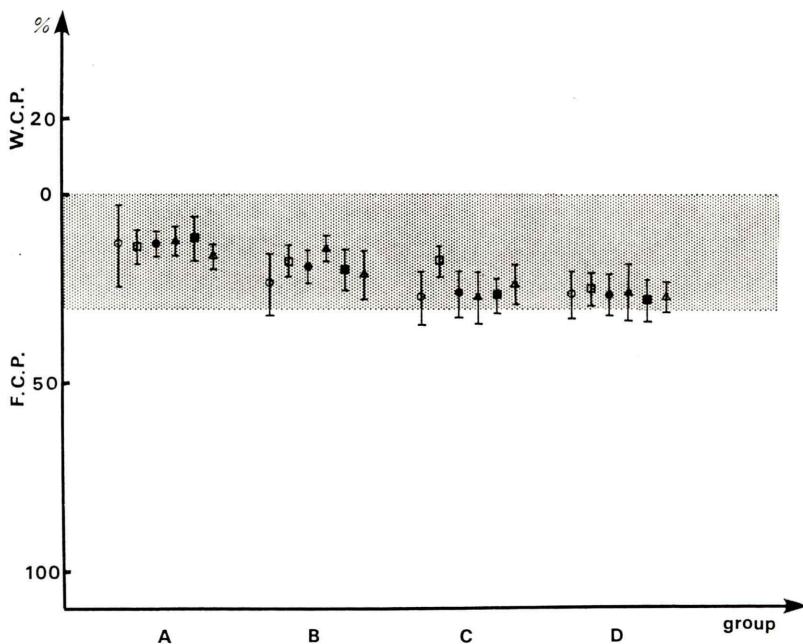


Fig. 1 Muscle degeneration parameter values of normal male control groups, W.C.P. is the water concentration parameter F.C.P. is the fat concentration parameter. Screen tone shows normal range that is F.C.P. 0 to 30%. Group A is the 3 to 6 year old group n=4, group B is the 7 to 10 year old group n=4, group C is the 11 to 14 year old group n=4, group D is the 29 to 47 year old group n=3.

As same as other figures |○| is the gluteus maximus (glu.), |□| is the quadriceps femoris (quad.), |●| is the adductors (add.), |→| is the sartorius (sar.), |■| is the gracilis (gra.) and |↗| is the gastrocnemius (gas.).

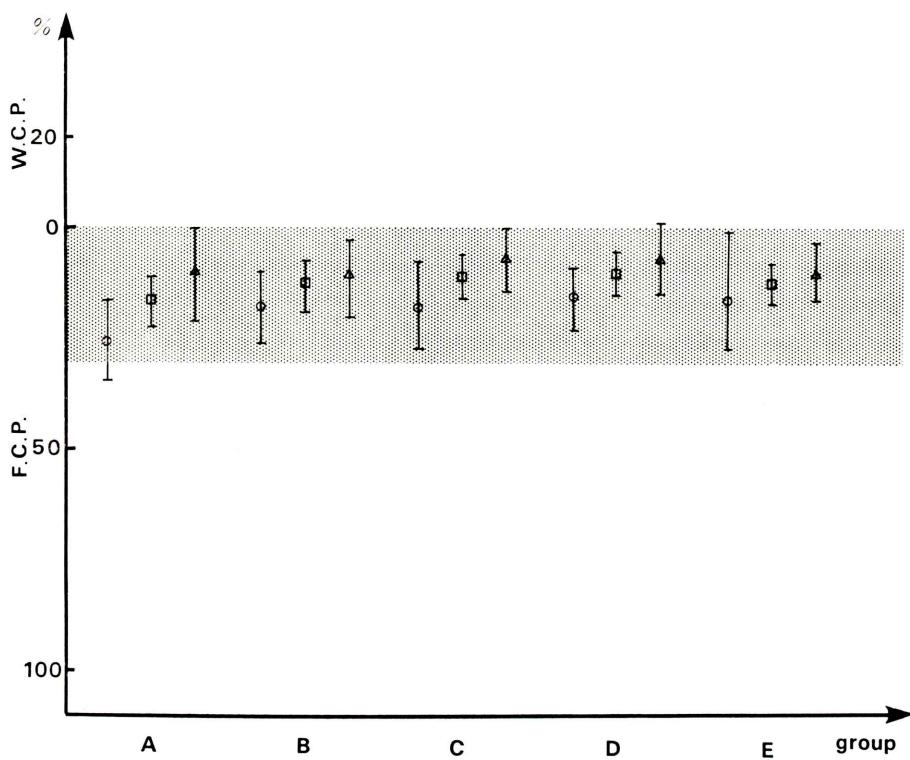


Fig. 2 Muscle degeneration parameter values of normal and Duchenne type muscular dystrophy (DMD) carrier female. Their parameter values are almost within normal range.

Group A is the normal 39 ± 12 year old female group $n=10$, group B is the definite or probable carriers 42 ± 7 year old female group $n=8$, group C is the possible carriers 42 ± 5 year old female group $n=11$, group D is the carriers with high creatine kinase (CK) group 44 ± 7 year old female $n=8$, group E is the carriers with normal CK values 41 ± 5 year old female $n=11$.

加重平均として近似することができるので、成分 a の R_1 値を R_a 、含有率を α 、成分 b の R_1 値を R_b 、含有率を β とし、測定した組織の R_1 値を R_t とするとそれぞれの R_1 値が Fullerton のいわゆる fast exchange model に概当する組織の場合には次式が成立する⁴⁾.

$$R_t = \alpha \cdot R_a + \beta \cdot R_b \quad (\text{A1})$$

ただし

$$\alpha + \beta = 1 \quad (\text{A1})$$

である。

また完全に exchange のない組織の混合の場合にも、本法で用いている T_1 値の 1 点測定法では

A1 式による近似が可能である。すなわち、組織成分含有率と測定値とは 1 対 1 対応がとれると考えられ、少なくとも小さい R_1 の成分が多い組織における R_1 値は、それが少ない組織の R_1 値よりも大きくなることは事実上あり得ない。

そこで、われわれの装置により得られた正常骨格筋の R_1 値のうち最も小さな値は約 $1/0.3 (\text{sec}^{-1})$ であるので、 $R_t < 1/0.3 (\text{sec}^{-1})$ の場合は、成分 a を筋組織とし $R_a = 1/0.3 (\text{sec}^{-1})$ 、成分 b を自由水成分とし $R_b = 1/2.7 (\text{sec}^{-1})$ ⁵⁾ として β を計算しそれをパーセント表示して、これを含水率パラメータ (water concentration parameter, 以下 W.C.P.),

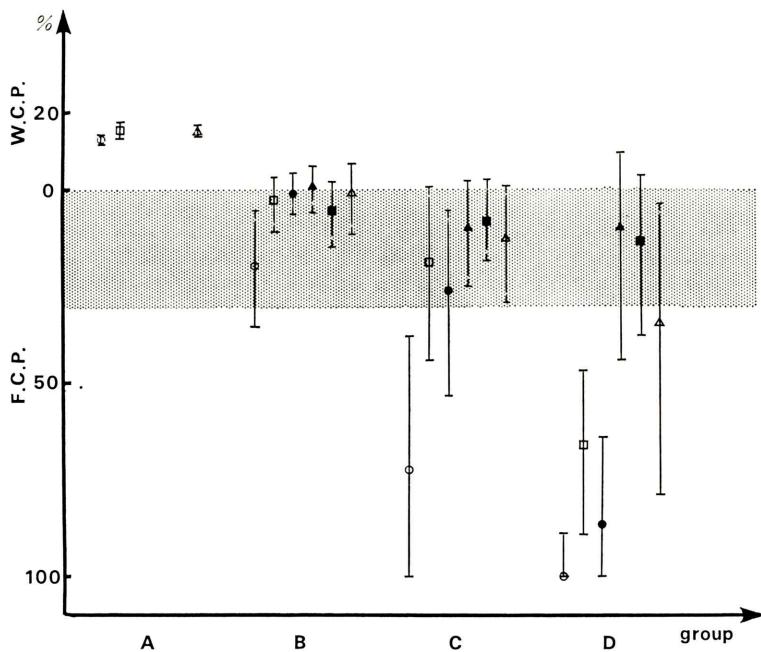


Fig. 3 Muscle degeneration parameter values of the DMD patients by the age. Group A is the one year old male n=1, group B is the 3 to 6 year old male group n=4, group C is the 7 to 10 year old male group n=10, group D is the 11 to 14 year old male group n=5. With these parameters the progressing muscle degeneration pattern on the age indicated clearly.

同様にして $Rt > 1/0.3 (\text{sec}^{-1})$ の場合は成分 b を脂肪組織として、われわれの装置による正常皮下脂肪の R_1 値より $Rb = 1/0.19 (\text{sec}^{-1})$ として β を計算しそれをパーセント表示して、これを脂肪化率パラメータ (fat concentration parameter, 以下 F.C.P.) とした。ただし $Rt = 1/0.3 (\text{sec}^{-1})$ の時はいずれのパラメータもともに 0% とし、 $Rt \geq 1/0.19 (\text{sec}^{-1})$ の場合には F.C.P. を 100% としたが、各データの平均値の計算は R_1 値で求めたものを本パラメータ算出に用いた。

III. 結 果

算出した筋変性指数 (W.C.P. および F.C.P.) について、平均値と標準偏差を Figs. 1~4 に示した。Fig. 1 は正常対象群男子につき年齢群別に示したものである、Fig. 2 は正常対象群女子および DMD carrier 群について、Fig. 3 は DMD 症例

群を年齢別に、Fig. 4 は同じく上田分類による病期別に示したものである。各筋肉の表示は白丸が glu., 白四角が quad., 黒丸が add., 黒三角が sar., 黒四角が gra. そして白三角が gas. を示している。

正常対象群では Fig. 1 に示すように、いずれの筋組織、いずれの年齢においても、F.C.P. が 0 から 30% に分布し、特に各筋組織間に大きな差がないことと、筋変性パラメータが W.C.P. を示す傾向がないという 2 点が特徴であった。このことから今回測定の対象とした 6 種の筋組織について、正常範囲を F.C.P. 0~30% と設定し、各 Figure にスクリーントーンで示した。

Figure 2 の正常および DMD carrier 群の女子については、glu., quad., gas. の 3 種の筋肉について測定を行ったが、いずれの群も筋変性パラメータは正常範囲であった。

Figure 3 の年齢別分布では、1 歳児で W.C.P.

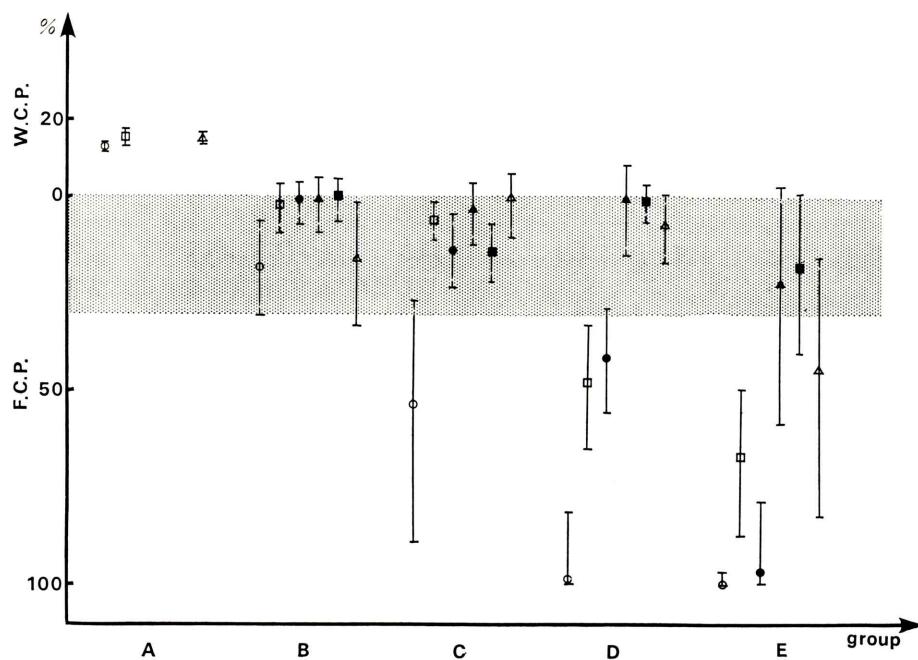


Fig. 4 Muscle degeneration parameter values of the DMD patients by Ueda's disability stage. Group A is the preclinical stage n=1, group B is the stage 1 n=4, group C is the stage 2 n=3, group D is the stage 3 n=4, group E is the stage 4 to 7 n=6. These degeneration parameters indicates more typical and clearer pattern of the muscular degeneration with Ueda's disability stage than with patients' age.

が全ての筋で12~17%と異常値を示し、3歳~6歳のBグループでもF.C.P.は小さくglu.以外は全体にW.C.P.値として異常値を示す筋肉が出現する傾向があり、7歳~10歳のCグループでは各筋組織のパラメータの分布が広がり、特にglu.のF.C.P.が大きくなる、次に11歳~14歳のDグループではglu.とともにquad., gas.についてもF.C.P.増大の傾向を示した。

Figure 4の病期別分類ではpreclinical stageのAグループでW.C.P.として自由水増加傾向を示し、stage 1のBグループではglu., gas.は正常範囲にあるが、他筋はW.C.P.値として異常値を示すかF.C.P.値の減少を示す傾向にあり、stage 2のCグループではglu.のF.C.P.の増大を認めるが、他筋は正常かW.C.P.値をわずかに示して自由水増加傾向にある。stage 3のDグループではglu., quad., add.のF.C.P.増大を示すが、他筋は

W.C.P.を示す傾向を保っている。ところがstage 4以上のEグループではglu., quad., add.とともにgas.のF.C.P.の増加が明らかで、stage 3まで正常かW.C.P.値を示し自由水増加傾向を保っていたsar., gra.についてもF.C.P.増大の傾向を示した。

IV. 考 察

DMDに関する研究は今日まで数多く行われてきたが、未だにその進行を停止させ、あるいは治癒をもたらす確実な治療法のみならず、病因の確定にも至っていないのが現状である。しかし、臨床的病理学的研究については、生活障害度による進行度の評価や、筋肉の病理組織学的変性過程の検討が十分に行われ、いずれも対症療法の指標や病因解明の手がかりとして利用されている^{6~9)}。

今回われわれが試みた非侵襲的定量的評価法は、従来生活障害度や筋生検によっていた進行度の指

Table 2 The scheme of histological changes in muscular dystrophy by Pearson (1962)⁵⁾

Original biochemical lesion
↓
Efflux of sarcoplasmic constituents including enzymes
↓
Increase in rate of muscle protein turnover
↓
Hyaline change with swelling of some fibers
↓
Due to cumulative effects of some fibers
↓
Partial or segmental necrosis of some fibers
↓
Regeneration of new fibers from viable fragments of necrotic ones
↓
Progressive numerical loss of muscle fibers and replacement by fat and connective tissue
↓
Clinical muscular weakness appears
↓
Advanced weakness and loss of muscle tissue

標を、病理組織化学的側面から捉えてより客観的にかつ非侵襲非観血的に、筋変性の程度を半定量的に測定したものである。

そもそも DMD では臨床症状が出現する以前からすでに筋肉の病理組織学的变化は始まっており、基本的には筋線維の変性壊死が進行しているものであるがその原因は不明である^{6,9)}。

また DMD においては、このような筋変性の進行に筋肉群選択性があり、近位筋より始まり遠位筋に至るが、一部筋群すなわち薄筋や縫工筋などは進行後期まで良く機能が保たれるという特徴を有する³⁾。

ところがこのような筋変性の進行経過は Table 2 に示すように⁶⁾、いずれの筋肉においても進行度の違いによる病変の量的な差こそあれ、質的な差は少なく病理学的特徴には個体差がほとんどない。所見としては過度に収縮した線維と活発な貧食反応を受ける壊死線維、筋線維の大小不同、中心核線維の増加と結合組織や脂肪組織の増加および再生線維などである^{6~9)}。

以上のことから変性の始まった筋組織内では初

期には筋線維の変性壊死と再生が活発に繰り返され、次第に結合組織や脂肪組織が増加して行くことがわかる。言いかえれば初期には筋組織中の自由水が増加し、進行期には脂肪組織の増加が基本的に生じていることになる。またこのような病理学的变化は、加齢とともに進行するものであるが、個人差があるのは当然である。このことから必ずしも組織の脂肪含有率や自由水含有率を正確に測定できるとは限らないが、A1 式における Ra, Rb の定義は DMD 症例の筋変性が定型的に生じている場合には、組織中の脂肪成分の多さや自由水成分の多さの大ざっぱな傾向を実用的に推定することは可能であると考えられる。

そこでわれわれの算出した筋変性パラメータ、W.C.P. と F.C.P. の値を見ると、Fig. 3 では年齢別による筋変性パラメータの変化を示し、加齢とともに進行する筋変性との相関を明瞭に認識できるが、やはり進行パターンの個人差により各筋のパラメータの分散が大きくなっている。ところが上田分類との比較を行った、Fig. 4 では、Fig. 3 に比べてパラメータの分散が小さく、より明らかな病期進行度との対応を示している。さらに Fig. 4 では preclinical stage において、測定した全ての筋肉でほぼ一様に W.C.P. 高値を示し、これは病変の進行が遅い筋群においても例外ではない。このことは乳児期においてすでに筋変性が生じ、しかも変性は近位筋遠位筋の別なくほぼ同時に開始することを示していると考えられるので、本法はおそらく胎生期よりすでに生じていると考えられる筋変性を、非侵襲的に捉え得る可能性を示唆していると考えられる。

次に stage 1 では全体に W.C.P. 値をわずかに示すものもあるが、いずれの筋肉もほぼ正常範囲の F.C.P. 値を示しており、この時期には階段の昇降に全く支障はない。ところが階段昇降に手助けが必要な stage 2 では、特に glu. の F.C.P. 値上昇が明らかとなり、stage 3 ではさらに add. や quad. などの F.C.P. 値上昇も認められる、stage 4 以上では gas. などの変性も進行していることが推定された。

このようなstage分類はX線CTによる水を0点とするCT値により行うよりも、NMRのR1値による解析が定量性と非侵襲性にすぐれていると考えられる。

のことから本法は生活障害度に非常に対応した筋群の変性パターンを、自由水の増加(W.C.P.)と脂肪変性の程度(F.C.P.)という基本的な病理組織学的变化を、特に水素の化学シフト法を用いなくともより実際的な正常筋組織と自由水あるいは脂肪組織による2成分系モデルにより、実用的に捉えることが可能であることを示している。もともこれらパラメータはいずれもT₁値より算出されたものであるので、T₁値そのものによる分類も当然可能であるが、T₁値そのものより定量性を出し、より筋変性の程度を理解し易くすることを目的とした所に意義があると考えている。

よって本法によりDMD症例の非侵襲的客観的病期進行度分類が可能である、しかし今回行ったDMDcarrier群については、筋変性パラメータは全く正常範囲にあり、少なくとも緩和時間の変化をきたすような組織化学的变化は生じていないものと考えられ、本法によるDMDcarrierの検出はできなかった。

しかしこのような低磁場で、DMD症例の筋変性(脂肪化の程度)が評価し得ることは現在行われている手法、すなわちX線CTや羊水穿刺、あるいは高磁場装置によるケミカルシフトを必ずしも用いなくとも、より非侵襲的手段により判定し得る可能性を示した点で、意義があると考えられた。

V. まとめ

DMDに関してNMR-CTによる非侵襲的かつ定量的筋変性パラメータ算出法を考案し、DMD症例と対照群およびDMDcarrier群について臨

床的有効性の評価を行い、以下のような結論を得た。

1. 本法による筋変性パラメータは、生活障害度分類との対応が明らかであり、客観的病期判定法としての有効性が示唆された。
2. 0.1 Teslaという低磁場の装置で、X線CTなど他の手法よりさらに非侵襲的な方法でDMD症例の筋変性の定量的判定と胎生期における早期診断の可能性が示唆された点に有効性を認めた。
3. 本法ではDMDcarrier群の検出はできなかつた。

文 献

- 1) 上田 敏：進行性筋ジストロフィー症のリハビリテーション。理学療法と作業療法 2: 14-23, 1968
- 2) 飯沼 武、館野之男、遠藤真広、他：プロトン(H)NMR映像法におけるRFパルス系列の定義——。映像情報 Medical 15: 200-203, 1983
- 3) 川井 充、国本雅也、本吉慶史、他：Duchenne型筋ジストロフィー症の骨格筋CT所見とこれにもとづく病期分類。臨床神経 25: 578-590, 1985
- 4) Fullerton GD, Potter JL, Dornbluth NC: NMR relaxation of protons in tissues and other macromolecular water solutions. Magnetic resonance imaging 1: 209-228, 1982
- 5) Fullerton GD, Cameron IL, Ord VA: Frequency dependence of magnetic resonance spin-lattice relaxation of protons in biological materials. Radiology 151: 135-138, 1984
- 6) Pearson CM: Histopathological features of muscle in the preclinical stage of muscular dystrophy. Brain 85: 109-120, 1962
- 7) Hudgson P, Pearce GW, Walton JN: Preclinical muscular dystrophy: histopathological changes observed on muscle biopsy. Brain 90: 565-576, 1967
- 8) Bradley WG, Hudgson P, Larson PF, et al: Structural changes in the early stages of Duchenne muscular dystrophy, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 35: 451-455, 1972
- 9) 垣中征哉、杉田秀夫：進行性筋ジストロフィー症の筋病理——Opaque線維を中心として——。神經進歩 24: 718-728, 1980

Summary

The Quantitative In Vivo Analysis of the Muscle Degeneration in Duchenne Type Muscular Dystrophy Using NMR-CT

Hiroo IKEHIRA*, Yoshio AOKI**, Kiichiro MATSUMURA***, Nobuo FUKUDA*,
Teruko YAMANE*, Hitoshi SHINOTOH*, Toru MATSUMOTO*, Masahiro ENDO*,
Takeshi IINUMA* and Yukio TATENO*

*Division of Clinical Research, **Division of Hospital,
National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan
***Department of Neurology, Shimoshizu National Hospital, Chiba, Japan

In order to develop a simple noninvasive method to determine progressive stages of Duchenne type muscular dystrophy (DMD), we proposed two muscular degeneration parameters calculated from NMR-CT data. The parameters are W.C.P. (water concentration parameter) and F.C.P. (fat concentration parameter). We examined 15 normal male and 10 normal female volunteers, 19 carrier females and 21 DMD patients. The normal value indicated 0 to 30% F.C.P., while the results of DMD pa-

tients showed abnormally high W.C.P. at the early stage and increased F.C.P. corresponding to the clinical stages (Ueda's disability stages). But there was not any difference between the DMD carrier's data and the control data. The present study suggested the possibilities of clinical stagings and early detection of DMD with the parameters.

Key words: Duchenne type muscular dystrophy, NMR-CT, Clinical staging, Fatty degeneration, Muscle degeneration parameter.