



Patients with Duchenne muscular dystrophy are significantly shorter than those with Becker muscular dystrophy, with the higher incidence of short stature in Dp71 mutated subgroup

Matsumoto, Masaaki

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7469号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007469>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Patients with Duchenne muscular dystrophy are significantly shorter than those with Becker muscular dystrophy, with the higher incidence of short stature in Dp71 mutated subgroup

Duchenne型筋ジストロフィーの身長に関する検討：

Becker型筋ジストロフィーより背が低く、
Dp71に異常を有する例で低身長が多い

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

小児科学

(指導教員：飯島一誠教授)

松本 真明

1. 緒言

Duchenne/Becker型筋ジストロフィー(DMD/BMD)は、ジストロフィン遺伝子変異により発症する進行性の筋萎縮症である。ジストロフィン遺伝子はXp21上に存在し、DMD/BMDは男子にのみ発症する。小児期より発症するDMDは骨格筋ジストロフィンが欠損しているのに対し、成人期以降に発症するBMDでは質的・量的に異常を認めるがジストロフィンの発現が認められる。

ジストロフィン遺伝子は79のエクソンからなり、ジストロフィン遺伝子内に存在する異なるプロモーターによって異なるアイソフォームが作られる。Dp427m、Dp427c、Dp427p、Dp260、Dp140、Dp116、Dp71といったアイソフォームが存在し、組織・発達特異的に発現する。DMD/BMDでは筋肉に存在するDp427mの障害が認められる。またDp71は全身の組織に発現する。

DMDでは筋力低下のみならず、精神発達遅滞や不整脈、赤緑色覚異常、網膜電図異常などの多臓器に渡る障害が見られる。近年のDMDの生命予後の改善とともにこうした筋以外の症状が注目を集めようになった。DMDは-1~-2SD程度の低身長を来すことが報告されており、ジストロフィンのアイソフォームの一つであるDp71と低身長の関連も示唆する報告も存在する。これらの報告からジストロフィンの異常が低身長につながる可能性が考えられた。

今回我々は、ジストロフィンの異常と低身長との関連を調べるために、DMD/BMD患者の身長について、当院小児科の筋疾患患者のデータベースを用いて後方視的に検討を行った。

2. 方法

2.1. 対象

1992年6月から2016年4月までの間に当院のデータベースに登録されたDMD患者425症例とBMD患者104症例のうち、ステロイド使用歴あり・歩行不能・4歳から10歳の間の身体データなしを除いたDMD患者179症例とBMD患者42症例を解析対象とした。

DMDとBMDの診断は、ジストロフィン遺伝子変異の同定結果、ジストロフィンmRNAの解析結果に基づいて行った。同一の患者で4歳から10歳の間に複数回身体計測データが存在する場合は、重複を避けるために6歳に最も近い年齢で得られたデータを代表値として使用した。

2.2. DMD患者のサブグループ分類

身長に対するジストロフィンアイソフォームがもたらす影響を調べるために、DMD患者を変異部位から予測される影響アイソフォームごとに分類した。ジストロフィン遺伝子のexon1~29の領域に異常を有する49症例をDp427サブグループとした。同様にexon30~44、exon45~55、exon56~62、exon63~79に異常を有する症例をそれぞれDp260サブグル

プ(25症例)、Dp140サブグループ(78症例)、Dp116サブグループ(9症例)、Dp71サブグループ(18症例)と分類した。

2.3. 身体計測方法

身長と体重は1mm単位で、体重は0.1kg単位で計測を実施した。

2.4. 身長SDスコアとボディマス指数(BMI)SDスコアの計算法

身長と体重からBMIを計算した。身長のSDスコアとBMIのSDスコアを日本小児内分泌学会ホームページの体格指數計算ソフトを用いて算出した。

2.5. 統計解析

統計解析をunpaired t-test、D'Agostino-Pearson normality test、simple linear regression、Fisher's exact probabilityを用いて実施した。統計学的有意水準を $p<0.05$ とした。

3. 結果

3.1. 症例提示：低身長を伴ったDMD患者

低身長を伴ったDMD症例を提示する。ジストロフィン遺伝子のexon 8-16の重複によるDMD患者で、2歳0ヶ月時点での身長が76.2cm、身長SDスコアが-3.1SDであった。5歳5ヶ月時点での身長が94.1cm、身長SDスコアが-3.4SDであった。身長と関連する成長ホルモン、甲状腺ホルモンに異常を認めなかった。本症例がDMD患者の低身長に着目する契機となった。

3.2. DMD/BMD患者の背景

本コホート研究に登録されたDMD患者、BMD患者の身体計測時の年齢(平均土標準偏差)はそれぞれ6.8±1.6歳、6.9±1.6歳であった。年齢の有意差は認めなかった。

遺伝子変異の種類は、DMDでは1つまたは複数のエクソンの欠失/重複が最も多く、60.9%(109症例)を占めていた。ついで、ナンセンス変異が25.1%(45症例)と多かった。BMDでは1つまたは複数のエクソンの欠失/重複が最も多く、76.2%(32症例)を占めていた。

3.3. DMD患者における低身長

DMD患者、BMD患者の身長(平均土標準偏差)はそれぞれ114.9±10.7cm、115.9±9.9cmであった。各症例の測定時の年齢から身長SDスコアを計算した。DMD患者、BMD患者の身長SDスコア(平均土標準偏差)はそれぞれ-1.08±0.08SD、-0.27±0.16SDであった。それぞれ正規分布を示した。DMD患者の身長SDスコアの95%信頼区間は-1.23~-0.93SD

であり、日本人健常男性よりも有意に低かった($p<0.0001$)。BMD患者の身長SDスコアの95%信頼区間は-0.58~-0.03SDであり、日本人健常男性と比較して低い傾向はあったが有意ではなかった($p=0.078$)。DMD患者はBMD患者よりも身長SDスコアが低かった($p<0.0001$)。

低身長の原因としている痩が鑑別に挙がり、DMD患者、BMD患者のBMI SDスコアを調べた。DMD患者、BMD患者のBMI SDスコア(平均土標準偏差)はそれぞれ0.06±0.07SD、0.15±0.15SDであった。DMD、BMDともに一般集団と有意差を認めなかつた(それぞれ $p=0.30$ 、 $p=0.36$)。またDMD患者、BMD患者間でもBMI SDスコアに有意差を認めなかつた($p=0.58$)。

3.4. 年齢と身長SDスコア

今回4~10歳と幅のある年齢層から身長データを集めてきており、また加齢に伴う運動機能の低下が身長に影響を与える可能性が否定できなかつたため、年齢と身長SDスコアの関連を調べた。4歳時と10歳時の身長SDスコアはそれぞれ-1.31SD、-0.50SDであった。年齢と身長SDスコアとの間に相関は認められなかつた($p=0.080$)。

3.5. Dp71サブグループにおける低身長の高率な合併

Dp427サブグループ、Dp260サブグループ、Dp140サブグループ、Dp116サブグループ、Dp71サブグループの身長SDスコア(平均(95%信頼区間))はそれぞれ-0.92(-1.22~-1.66)、-0.91(-1.33~-0.49)、-1.16(-1.38~-0.93)、-0.69(-1.58~-0.20)、-1.62(-2.18~-1.07)であった。サブグループと身長SDスコアとの間には有意な関係を認めなかつた。
-2.5SD以下の低身長の割合はアイソフォームDp71を欠損した群(Dp71サブグループ)では27.8%であった。Dp71に障害をもたない群(Dp427、260、140、116サブグループ)では7.5%であった。Dp71の欠損によって低身長の合併率が有意に上昇した($p=0.0017$)。

4. 考察

本検討では歩行可能でステロイド投与歴のない4歳から10歳のDMD患者とBMD患者の身長を、单一施設後ろ向きコホート研究で検討した。本邦のDMD患者の身長SDスコアは一般集団と比較して有意に低いことが明らかになった。本検討では全患者が歩行可能であり、ステロイド未投与で、BMI SDスコアも正常であったことから、低身長の原因が運動機能喪失、側弯症、ステロイド投与、食欲不振とは無関係だと考えられた。DMDモデルマウスであるmdxマウスにおいても、大腿骨が対照群と比して短いという報告があり、本検討でDMD患者において身長SDスコアが低下するということと一致するものであった。西半球においてDMDの低身長が報告されており、低身長はDMD患者の合併症として考えられる。ドイツでDMD患者34症例の身長に関する検討が行われた結果、平均身長SDスコアは-1.0SDであった。これは今回得られた日本人の平均身長SDスコア-1.08SDと類似

した結果であった。このことからジストロフィン異常が身長に一定の影響を与えることが示唆された。本検討ではBMDにおいても身長に対する検討を実施した。これまでBMDの身長に関する検討は行われておらず、今回初めてジストロフィン蛋白の完全欠損であるDMDにおいて、ジストロフィン蛋白の異常発現であるBMDよりも背が低いこと、またBMDにおいて低身長傾向であることが示された。これはジストロフィン蛋白の成長への関与という新たな機能を示唆するものである。

DMD患者において低身長を起こすメカニズムとして、従来は成長ホルモン分泌不全、身体活動低下、Xp21上に存在する他の成長遺伝子の同時欠損などが考えられていた。しかし、これまでにDMD患者において血中インスリン様成長因子1やインスリン様成長因子結合蛋白3型が正常であったということが報告されている。また運動機能低下出現以前からDMD患者の身長の成長率が低下するという報告や、他の神経筋疾患では身長は正常であるというという報告が存在する。またDMD患者でジストロフィン以外の領域に異常が存在する患者はごく一部のみである。そのため従来の仮説ではDMD患者の低身長を十分には説明できない。DMDの病態にミトコンドリアの機能障害が関与するという報告が存在することから、我々はDMDの低身長にミトコンドリア機能障害が関連する可能性を考えた。

本検討でDp71の障害が低身長と関連することが示された。Dp71は全身に存在するが、その機能は十分には明らかになっていない。Dp71の異常が細胞周期の異常につながることが細胞培養実験で示されている。そのためDp71による細胞周期の異常が低身長につながる可能性が考えられた。

またDp71の異常がミトコンドリア機能障害につながる可能性が考えられた。Mdxマウスのミトコンドリア機能障害にDp71が関与することが指摘されている。そのためDp71がミトコンドリア機能を介して低身長に関与している可能性が考えられた。

本研究のリミテーションとして、後方視的検討であること、BMD症例数が少ないことが挙げられた。

5. 結語

歩行可能でステロイド未使用のDMD患者が低身長であることが示された。BMDは正常よりも低身長傾向であることが示された。これらのことから、ジストロフィンの発現の程度が低身長と関連することが示唆された。Dp71を欠損する群で低身長の発生率が高いことからDp71が成長に関与することが考えられた。

神戸大学大学院医学(系)研究科 (博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2868号	氏名	松本真明
論文題目 Title of Dissertation	Patients with Duchenne muscular dystrophy are significantly shorter than those with Becker muscular dystrophy, with the higher incidence of short stature in Dp71 mutated subgroup Duchenne型筋ジストロフィーの身長に関する検討: Becker型筋ジストロフィーより背が低く、Dp71に異常を有する例で低身長が多い		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 小川 博 副査 Vice-examiner 錦織 千佳子 副査 Vice-examiner 菊 康博		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

Duchenne/Becker型筋ジストロフィー(DMD/BMD)は、ジストロフィン遺伝子変異により発症する進行性の筋萎縮症である。小児期より発症するDMDは骨格筋ジストロフィンが欠損しているのに対し、成人期以降に発症するBMDでは質的・量的に異常を認めるがジストロフィンの発現が認められる。DMDは-1~-2SD程度の低身長を来すことが報告されており、ジストロフィンのアイソフォームの一つであるDp71と低身長の関連も示唆する報告も存在する。これらの報告からジストロフィンの異常が低身長につながる可能性が考えられる。本研究は、DMD/BMD患者の身長について検討を行ったものである。

本研究は、1992年6月から2016年4月までの間に神戸大学病院のデータベースに登録されたDMD患者425症例とBMD患者104症例のうち、ステロイド使用歴あり・歩行不能・4歳から10歳の間の身体データなしを除いたDMD患者179症例とBMD患者42症例を解析対象とし、6歳あるいは、6歳に最も近い年齢で得られたデータが代表値として使用された。

DMD患者、BMD患者の身長(平均±標準偏差)はそれぞれ $114.9 \pm 10.7\text{cm}$ 、 $115.9 \pm 9.9\text{cm}$ であり、SDスコア(平均±標準偏差)はそれぞれ $-1.08 \pm 0.08\text{SD}$ 、 $-0.27 \pm 0.16\text{SD}$ であった。DMD患者の身長SDスコアの95%信頼区間は $-1.23 \sim -0.93\text{SD}$ であり、日本人健常男性よりも有意に低く、BMD患者の身長SDスコアの95%信頼区間は $-0.58 \sim 0.03\text{SD}$ であり、低い傾向はあったが有意ではなかった。低身長の原因として筋萎縮が鑑別に挙がり、DMD患者、BMD患者のBMI SDスコアが検討された。DMD患者、BMD患者のBMI SDスコア(平均±標準偏差)はそれぞれ $0.06 \pm 0.07\text{SD}$ 、 $0.15 \pm 0.15\text{SD}$ であった。DMD、BMDともに一般集団と有意差を認めなかった。またDMD患者、BMD患者間でもBMI SDスコアに有意差を認めなかった。このことから、DMD患者、BMD患者の低身長は栄養状態とは関係ないと考えられた。

DMD/BMDにおけるジストロフィン遺伝子の変異部位と低身長の関係を明らかにするため、それぞれのジストロフィン変異部位別に分けたサブグループでの検討が行われた。Dp427サブグループ、Dp260サブグループ、Dp140サブグループ、Dp116サブグループ、Dp71サブグループの身長SDスコア(平均(95%信頼区間))はそれぞれ $-0.92(-1.22 \sim -1.66)$ 、 $-0.91(-1.33 \sim -0.49)$ 、 $-1.16(-1.38 \sim -0.93)$ 、 $-0.69(-1.58 \sim -0.20)$ 、 $-1.62(-2.18 \sim -1.07)$ であった。サブグループと身長SDスコアとの間には有意な関係を認めなかった。一方、 -2.5SD 以下の低身長の割合はアイソフォームDp71を欠損した群では27.8%、Dp71に障害をもたない群では7.5%であり、Dp71の欠損により低身長の合併率が有意に上昇することが明らかとなった。

本研究は、Duchenne/Becker型筋ジストロフィーにおける低身長とジストロフィン遺伝子の変異部位との関係を検討したものであり、従来ほとんど知られていないDp71欠損と身長の関係を明らかとした初めての報告である。本研究はDuchenne/Becker型筋ジストロフィーの臨床的特徴について新規かつ重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。