



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るようになった。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、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、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 サブグループ

ブ(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数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±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±標準偏差)はそれぞれ 114.9 ± 10.7 cm、 115.9 ± 9.9 cm 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±標準偏差)はそれぞれ -1.08 ± 0.08 SD、 -0.27 ± 0.16 SD 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 $-0.58 \sim 0.03$ SD 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の瘦が鑑別に挙がり、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±標準偏差)はそれぞれ 0.06 ± 0.07 SD、 0.15 ± 0.15 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(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った($p = 0.58$)。

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ったため、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った($p = 0.080$)。

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 スコアの間には有意な関係を認めなかった。-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、単一施設後の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はなっていない。Dp71 の異常が細胞周期の異常につながるもの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。

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 小川 琢 Chief Examiner 副 査 錦織 千佳子 Vice-examiner 副 査 南 康博 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 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る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±10.7cm、115.9±9.9cm であり、SD スコア(平均±標準偏差)はそれぞれ-1.08±0.08SD、-0.27±0.16SD であった。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く、BMD 患者の身長 SD スコアの 95%信頼区間は-0.58～0.03SD 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の痩が鑑別に挙がり、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±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しないと考えられた。

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～-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かった Dp71 欠損と身長との関係を明らかに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。