

- 内反足など肢位異常
- 呼吸不全

検査

過去に DM1 の診断に用いられていた非分子遺伝学的検査は、現在確定診断上の意義は低下しており、*DMPK* の分子遺伝学的検査が正常で他の筋疾患が疑われる場合に用いられる。その検査には以下のものがある

- 筋電図:発症成人患者では針筋電図によりミオトニー放電と筋原性変化が遠位筋優位にみられる。ミオトニー放電は新生児期には通常みられないが、ミオトニー放電に似た単線維放電の高速発射が見られることがある。
- 血清 CK 値:筋力低下のある症例では血清 CK 値が軽度高値を示すことがあるが、非発症例では正常である
- 筋生検:筋生検での異常所見として、中心核鎖(貨物列車が連なったように見える)、輪状線維、sarcoplasmic mass、type 1 線維優位および萎縮、線維化、脂肪浸潤、著明な錘内線維増加などがある。

分子遺伝学的検査

遺伝子 *DMPK* は DM1 を引き起こす唯一の遺伝子である。ほぼ 100% の DM1 患者で *DMPK* 遺伝子の CTG 繰り返し配列の反復回数増加(伸長)を認める。

アレルのサイズ

アレルサイズは 1999 年の第 2 回 international myotonic dystrophy consortium (IDMC) で定められた [IDMC2000]。検査の技術的標準や検査ガイドラインは [Prior, et al 2009] 参照。

- 正常アレル:5-34 CTG 反復
- 変異がおきやすい正常(前変異)アレル:35-49 CTG 反復。前変異領域の CTG 延長をもつ人が症状を呈した例はないが、その子供はより大きな繰返し配列を受け継ぎ症状を呈するリスクが高くなる [Martorell et al 2001]。
- 完全浸透アレル:>50 CTG 反復。完全浸透アレルは疾患の症状に関連する。

臨床的検査

- 標的変異検索:*DMPK* の CTG 繰返し回数の定量的検索は 100-150 回の CTG リポートを確実に検出できる PCR を用いて行う。さらに大きな CTG 延長ではサザンブロットを用いる。

Table 1. DM1 で用いられる分子遺伝学的検査の概要

遺伝子記号	検査法	検出される変異	変異検出頻度	利用可能性
<i>DMPK</i>	標的変異検索	CTG 繰返し配列延長	100%	臨床

検査の利用可能性については、Gene Tests Laboratory Directory 参照のこと。Gene Review では US CLIA-licensed laboratory もしくは non-US clinical laboratory によって Gene Tests Laboratory Directory に記載されている場合のみ、分子遺伝学的検査は臨床的に利用可能と位置付けている。GeneTest は検査機関の提供情報の正確性を確認したり、検査機関のライセンスや実績を保障していない。臨床家は直接検査機関に問い合わせ、情報の正確性について確認しなければならない。

検査手順

発端者の診断。筋強直現象を有する患者の診断アルゴリズムは Moxley & Meola [2008] が作成。

- *DMPK* の分子遺伝学的検査が DM1 の診断の基本
- 過去に DM1 の診断確定に用いていた非分子遺伝学的検査の診断的価値は低下しており、*DMPK* の遺伝子検査で CTG 繰返し配列の反復回数増加が認められなかった時に主に用いる。

リスクのある非発症成人家族に対する発症前検査には、家系内の発症者で疾患の原因となる変異が同定されていることが必要。リスクのある妊娠に対する出生前診断および着床前診断には、家系内の発症者で疾患の原因となる変異が同定されていることが必要。

遺伝学的に関連する疾患

DMPK の変異が関連する他の表現型は知られていない。

臨床所見

自然経過

DM1 の臨床症状は軽症から重症まで連続的に幅がある。臨床病型は多少の重なりはあるものの 3 つの病型(軽症例、古典型、先天型)に分類され、一般的に CTG 反復回数と相関する(Table 2)。Table 2 における各病型の CTG 反復回数には重なりがあり、CTG 反復回数から重症度を推測するには注意が必要である。[Gharehbaghi-Schinell et al 1998, IDMC 2000, Harper 2001, Moxley & Meola 2008]。

Table 2 筋強直性ジストロフィー-1 型の臨床病型と CTG 繰返し配列長の関係

臨床病型	臨床症状	CTG 反復回数 ^{1,2}	発症年齢	平均死亡年齢
前変異段階	無し	35-49	適用不能	適用不能
軽症型	白内障 軽度筋強直現象	50-~150	20-70 歳	60 歳~正常
古典型	筋力低下 筋強直現象 白内障 禿頭 不整脈 その他	~100-~1000	10-30 歳	48-55 歳
先天型	幼児期筋トーンス低下 呼吸不全 知的障害 成人例で見られる典型的症状	>2000 ³	生下時から 10 歳	45 歳 ⁴

Die-Smulders et al 1998, Mathieu et al 1999, IDMC 2000

1. CTG 反復回数は病型間で重なりがある
2. 正常の CTG 反復回数は 5-34 回
3. Redman et al 1993 は、繰返し回数が 730 から 1000 の先天性 DM1 の少数例を報告した
4. 新生児期死亡例は含まない

軽症型 DM1

軽症 DM1 症例は、白内障、軽度の筋強直現象や糖尿病のみを呈することがある。軽症例は生涯活動的な人生を送り、正常かわずかに短い寿命を全うする[Arsenault et al 2006]。

古典型 DM1

この領域の CTG 繰返し配列長は臨床症状と大まかな相関を呈する。CTG 繰返し回数が 100 から 1000 の範囲では、通常古典型 DM1 になり、筋力低下・萎縮、筋強直現象、白内障としばしば心伝導障害を呈する。

DM1 の発症年齢は古典型では 20 代から 30 代で、稀に 40 歳以上になる。しかし、古典型 DM1 は小児期から軽度のミオトニー顔貌や筋強直現象などの症状を呈することがある。

骨格筋

古典型 DM1 症例の主な症状は遠位筋の筋力低下で、これにより下垂足/歩行障害と手先の巧緻性が必要な作業の困難さが生じる。特徴的な顔貌は主に顔面筋と上眼瞼挙筋の筋力低下によって生じる。筋強直現象は工具や家具、ドアノブの使用といった生活動作に影響を及ぼすことがある。把握ミオトニーと筋力は筋収縮を反復することで改善することがある(ウォームアップ現象という)[Logigian et al 2005]。ウォームアップ現象により発声も改善することがある[de Swart et al 2004]

易疲労性が頻繁に見られる[Kalkman et al 2005]

心筋

様々な程度の心伝導障害が高頻度に見られる。ある研究では、90%の症例で伝導障害が認められた。伝導障害は DM1 の早期死亡原因として重要であり、突然死と関連することがある。心筋障害も低頻度に認められる[Bassez et al 2004, Chebel et al, Dello Russo et al 2006, Sovari et al 2007, Gagnon et al 2007, Breton & Mathieu 2009, Morner et al 2010]

消化管

平滑筋障害により嚥下障害、便秘、偽性腸閉塞や下痢が生じうる[Bellini et al 2006]。眼筋麻痺や開鼻声を伴う構音障害を認める症例もある。

胆嚢括約筋の緊張亢進により胆石が生じやすい。

原因不明の理由により肝機能検査(トランスアミナーゼなど)が上昇していることが多い。

高次脳機能および中枢神経

軽度の高次機能障害が見られる症例があるが、それ以外の症例でも茫洋とした顔貌の印象により知的に低いと見られがちである。成人例では加齢に伴う高次機能の低下も報告されている。[Modoni et al 2004, Gaul et al 2006, Sansone et al 2007, Modoni et al 2008]
前頭側頭葉障害が報告されている[Sistiaga et al 2010]

回避的性格、強迫症的性格、受動攻撃性格が報告されている[Delaporte 1998, Winblad et al 2005]。

不安やうつもしばしば見られ、全般的な QOL が強く障害されることがある[Antonii et al 2006]。

日中過眠症、睡眠時無呼吸は遅れて発現するよく知られた合併症である[Rubinsztein et al 1998, Laberge et al 2009]。

脳 MRI で皮質の軽度萎縮、白質の異常が見られることがある

剖検で脳の神経細胞にタウ関連神経原線維変化が見られることがある。[Maurage et al 2005, Oyamada et al 2006]

末梢神経

軸索性末梢神経障害が筋力低下に影響することがあるが、まれである [Krishnan & Kieman 2006, Bae et al 2006]

眼

白内障は、細隙灯検査で多色のクリスマスツリー様の外観として観察され、発症者のほぼ全例で認められる。白内障は視力障害をどの年齢でも引き起こすが、通常 30-40 歳ごろである。

内分泌

臨床的に大きな問題とはなりにくいが、高インスリン血症、糖尿病、精巣萎縮、成長ホルモン分泌異常などの内分泌障害がみられる。不妊症はそれ以外に症状のない症例でも生じうる。[Garcia de Andoin et al 2005, Matsumura 2009]

皮膚

毛母腫と上皮腫が、主に頭皮に見られることがあり、皮脂嚢胞と混同されやすい[Geh & Moss 1999, Cigliano et al 2005]。

疾病経過

発症後数十年を経て、車いす生活となる患者も稀にある。横隔膜の筋力低下/筋強直現象と誤嚥しやすさは、進行例において呼吸器合併症のリスクを増大させる[Roses 1997]。

幾つかの研究で DM1 の死因と生存期間が調査されてきた(Table 2)[de Die-Smulders et al 1998, Mathieu et al 1999]。代表的な死因は肺炎/呼吸不全、心血管疾患、突然死/不整脈、腫瘍である。de Die-Smulders et al[1998]らの報告では、DM1 症例の 50%は死の直前には部分的・完全車いす依存状態でであった。ベオグラードでの 15 年間生存の累積確率は 50%であった[Mladenovic et al 2006]。

妊娠

女性 DM1 患者は妊娠において、自然流産や早産、遷延分娩、遺残胎盤、前置胎盤、産褥性出血のリスクが高い[Zaki et al 2007, Argov & de Visser 2009]。先天性 DM1 妊娠に関わる合併症としては、胎児運動低下や羊水過多がある。

先天性 DM1

世代間のアレレル継代におけるひずみのため、親の世代より大きな CTG 配列が子に受け継がれる場合が多い[Dean et al 2006]。より大きな反復配列が受け継がれるのはほとんどの場合母親からであるが、父親からでも同様の事例が報告されている[Zeesman et al 2002]。大きな繰返し配列の存在は、発症年齢の低年齢化と重症化を引き起こすことがあり、先天性 DM1 として知られる[De Temmerman et al 2004, Rakocevic-Stojanovic et al 2005]。

先天性 DM1 はしばしば、羊水過多や胎動減少など出生前に発症する。

出産後の主な症状は、全身の筋力低下、筋トーン低下や呼吸不全である。典型的な患児は逆 V 字型(“テント状”または“魚様”)上口唇を呈し、顔面筋の高度の麻痺を特徴的に示す。呼吸不全による死亡率が高い。

乳児期を生き延びると、運動機能は徐々に発達する。患児は多くの場合歩行能を獲得するが、その後古典型と同様の進行性筋障害が生じる[Harper 2001]。

知的障害は先天性 DM1 患児の 50-60%に見られる。知的障害の原因は不明だが、大脳萎縮と脳室拡大が生下時からしばしば見られる。知的障害は初期の呼吸不全と脳における *DMPK* 変異の直接的作用の併発によって引き起こされている可能性がある[Spranger et al 1997, Ashizawa 1998]。自閉症スペクトラムの疾患も見られる[Ekstrom et al 2008]。

DM1 の患児は視力低下や遠視、乱視を認めることがある[Ekstrom et al 2010]。

遺伝子型と臨床型の関連

一般に CTG 反復回数が増大すると、発症年齢は低下し重症化する[Logigian et al 2004](Table 2)。軽度の伸張(50-99)では軽症・無症状例が多い[Arsenault et al 2006]。

DMPK の CTG 繰返し配列長は、DM1 患者では細胞分裂時に不安定である。この不安定さのため、CTG 配列長には体細胞モザイシズムがしばしば認められる。このため、ある組織の CTG 配列長と疾患の重症度が相関しないことがある[Moxlet & Meola 2008]。

1260 回と 60 回の CTG 繰返し配列を持つ複合ヘテロ接合体の患者で脳の異常が報告された[Cerghet et al 2008]

浸透率

本症のわずかな症状も見逃さずに注意深く調べられた場合の浸透率は高い(50歳まででほぼ100%)。しかし、軽症例(たとえば白内障のみを認める症例)では見落とされる場合がある[Moxley & Meola 2008]。

促進現象

DMPK の CTG 繰り返し回数が 34 回以上のアレルは不安定で、減数分裂時にその長さが伸びることがある。リスクのある子供は親よりも長い繰り返し配列を引き継ぐ可能性がある。この現象は世代を経ることで重症化や発症年齢の低年齢化を生じる表現促進現象を引き起こす。

若年発症の重症 DM1(すなわち先天性 DM1)は、多くの場合母から伸長した *DMPK* アレルを受け継いでいる[Harper 2001, Rakocevic-Stojanovic et al 2005, Martorell et al 2007]。表現促進現象は母から子への受け継ぎで典型的に認めるものの、父からの継代でも生じうる[Harper 2001, Moxley & Meola 2008]。

頻度

DM1 の推定有病率は日本のある地域での 1/10 万人からアイスランドでの 1/1 万人までの範囲があり、世界全体では概ね 1/2 万人程度とされている。

ケベック地方など特定の地域では創始者効果により有病率が高いとされている。[Yotova et al 2005]

鑑別診断

DM1 と他の遺伝性ミオパチーとの鑑別は *DMPK* の CTG 反復回数の検査によってなされる。

筋強直性ジストロフィー type 2(DM2)は筋強直現象(発症者の 90%)、筋障害(筋力低下、筋痛、こわばり)(82%)とこれより低頻度で心伝導障害、虹色の後嚢下白内障、インスリン抵抗性 2 型糖尿病や精巣障害を呈する。筋強直現象は 10 歳未満でも報告されているが、発症は典型的には 20 歳代で、変動するまたは一時的な体力を消耗しうる程度の筋痛、頸部屈曲や手指屈曲の筋力低下が最も高頻度に見られる。続いて筋力低下は肘伸展、股関節屈曲・伸展でも見られる。顔面筋力低下や足首の背屈低下は少ない。高度の筋強直現象は稀である。DM1 と DM2 の詳細な比較が報告されている[Turner & Hilton-Jones 2010]。

CNBP (ZNF9)が、DM2 を引き起こす唯一の遺伝子である。CNBP のイントロン 1 に複雑な繰り返し配列(TG)_n(TCTG)_n(CCTG)_n が存在する。CCTG 繰り返し配列の伸長が DM2 を引き起こす。伸展アレルの CCTG 繰り返し回数は概ね 75 回から 11000 回以上で、平均は約 5000 回である。CNBP の CCTG 伸長の検出率は、通常の PCR とサザンブロット、PCR repeat assay を組み合わせた場合 99%以上である。

遺伝形式は常染色体優性遺伝である。

これ以外に多臓器を冒す筋強直性ジストロフィーを引き起こす遺伝子は、その存在の可能性はあるものの、これまでに同定されていない。IDMC は新たに多臓器を冒す筋強直性ジストロフィーが発見された場合は、筋強直性ジストロフィーの病型として連続的に命名することに同意している。

DM3 として報告された家系[Le Ber et al 2004]は VCP の変異によって生じた、Paget 病と前側頭型認知症を伴う封入体筋炎(IBMPTD)の非典型例であることが判明した[Udd et al 2006]。

DMPK の CTG 配列長が正常範囲で、DM2 も CNBP の分子遺伝学的検査により否定された場合は、しばしば EMG、血清 CK や筋生検が他の筋疾患との鑑別診断に必要となる。

遺伝的遠位型ミオパチーで鑑別疾患に挙げられるものに封入体筋炎(IBM)、遺伝性ミオフィブリラーミオパチー(MFM)、遠位性筋ジストロフィー(三好型、埜中病、Welanders 病、Markesbery-Griggs 病)や肢帯型筋ジストロフィーがある。

筋強直現象を伴う他の遺伝性疾患としては、*CLCN1* の変異によって生じる先天性ミオトニー(Thomsen 病、Becker 病とも呼ぶ)、*SCN4A* の変異で生じる先天性パラミオトニーとその類縁疾患、*SCN4A* の変異で生じる高カリウム性周期性四肢麻痺がある。

時に DM1 は運動ニューロン病(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症の項参照)、脳性麻痺、非特異的知的障害と誤診される。また、表情の乏しさや動きの緩慢さからパーキンソン症候群とも混同されることがある。

臨床医への注釈:この疾患に関連した患者特有の同時診療(simultaneous consult)には SimulConsult(R)、患者の症状に基づいた鑑別診断を行う双方向性の診断支援ソフト(登録か組織のアクセスが必要)を訪れること

臨床的マネジメント

最初の診断後における評価

先天性 DM1 との診断を受けた小児例では、疾患の程度を明らかにするため、以下の検査が勧められる

- ベースラインの神経学的検査

- ベースラインの眼科的検査
- 運動能力評価
- 知的能力評価

古典型 DM1 との診断を受けた成人例では、疾患の程度を明らかにするため、以下の検査が勧められ

ベースラインの神経学的検査

- DM1 の虹色の後囊下白内障を熟知した眼科医によるベースライン眼科的検査
- 甲状腺機能検査
- 心電図、Holter 心電図、心エコー(失神、動悸や他の心臓由来と考えられる症状を評価)
- 筋力評価[Whittaker et al 2006]
- 知的能力評価
- 空腹時血糖検査

症状に対する治療

DM1 患者の進行性の筋力低下に対する特別な治療法はない。

リハビリテーション専門医、作業療法士や理学療法士は患者の進行に応じた短下肢装具、車いすや他の補装具の必要性を評価することができる。筋骨格変形のある患児では整形外科的手術も有効である[Canavese & Sussman 2009]。

DM1 の筋力低下は甲状腺機能低下症や高脂血症治療薬(スタチン)によっても増悪することがあるため、これらの要因を取り除くことで筋力が若干回復することがある。

DM1 の筋強直現象は一般に軽度から中等度で治療を要することは稀である[Ricker et al 1999]。メキシレチンやカルバマゼピンが有効であった報告もある。Logigian ら[2010]はメキシレチン 150-200mg2 回/日(TID)が筋強直の治療に有効かつ安全であったと報告した。

一部の DM1 では疼痛治療が重要である。種々の薬剤や薬剤の組み合わせが有効な症例があるが、常に有効な薬はない。これまで用いられてきた薬剤にはメキシレチン、ガバペンチン、非ステロイド抗炎症剤(NSAID)、低容量の甲状腺剤、低容量ステロイド、三環系抗うつ剤がある。包括的疼痛管理プログラムの一部として使用する場合は、低容量の鎮痛剤も有効である。

DM1 では致死性の不整脈が他の症状に先駆けて生じることがあるため、心症状や心電図で不整脈が見られる場合は循環器専門医に相談する。より高度の侵襲的な心臓電気生理学的検査が必要なことがある[Sovari et al 2007]。

白内障は、視力に影響を及ぼす場合は手術で除去可能である。手術後の再発も報告されている[Garrott et al 2004]。

男性患者で血清テストステロン濃度が低値の患者では、臨床症状があればホルモン補充療法を要する。

多数例では、毛母腫とその周囲の正常組織を含めた切除が推奨される[Cigliano et al 2005]。

精力的なレビューでは通常精神刺激薬の過眠症に対するエビデンスは認めなかった[Annane et al 2006]。

経過観察

以下の項目が求められる。

- 無症状の心伝導障害を検索するために年 1 回の心電図。施設によっては心症状のない DM1 患者に年 1 回の 24 時間ホルター心電図を実施する[Sa et al 2007, Sovari et al 2007, Cudia et al 2009]。組織ドップラー検査も推奨される[Parist et al 2007]。
- 年 1 回の空腹時血糖、HbA1c を行い糖尿病が疑われる場合は治療する[Matsumura 2009]
- 白内障評価のため 2 年毎の眼科的検査
- 咀嚼や摂食障害を含めた栄養状態に注意する[Motlagh et al 2005, Engvall et al 2009]。
- 睡眠障害の睡眠ポリグラフ[Kumar et al 2007]

回避すべき薬物/環境

コレステロール低下のために用いるスタチンは筋肉痛や筋力低下を起こすことがある。

Mathier ら[1997]は「DM1 では数多くの周術期合併症が報告されている。チオペントン、スキサメニウム、ネオステグミンやハロタンの使用と合併症の関連が指摘されている。Chicoutimi 病院で最初に全身麻酔下での手術を受けた 219 例の DM 患者の周術期合併症に関する後方視的検討がなされた。全体の合併症頻度は 8.2%(18/219)であった。ほとんどの(16/18)合併症は呼吸器系で、呼吸器管理を要す急性呼吸不全が 5 例、無気肺が 4 例、肺炎が 3 例であった。多変量解析により、周術期呼吸器合併症は上腹部手術と近位筋力低下を伴う筋障害の強い症例が多かった。周術期合併症と特定の麻酔薬との関連は認めなかった。周術期呼吸器合併症リスクが高いため、術後早期からの注意深いモニタリング、上気道保護、呼吸理学療法、精力的な肺活量評価が全ての有症状 DM 患者に必須で、筋障害の強い患者や上腹部手術例では特に重要である。」と述べている。

DM1 でバクロニウムを用いた麻酔中に悪性高熱が起きたことが報告[Nishi et al 2004]されているが極めてまれである[Kirzinger et al 2010]。(悪性高熱感受性参照)

DM1 の 1 例でリンパ腫治療にアドリアマイシンを基本とする積極的化学療法で突発性の心房細動が引き起こされた[Montella et al 2005]。

リスクのある血縁者の検査

リスクのある成人の血縁者には早期診断と心合併症、糖尿病や白内障の早期治療を可能にするため、分子遺伝学的検査を勧めることが適切である。

リスクのある血縁者の検査に関連する遺伝カウンセリングの問題については、遺伝カウンセリングの項を参照のこと。

妊娠管理

DM1 の女性で妊娠中の特別な検査には、超音波検査、前置胎盤の評価、羊水過多症、分娩遷延や帝王切開の必要性などの予測がある[Argov & de Visser 2009]。

研究中の治療法

筋強直現象に対する治療の試みはほとんど無く、丁寧に実施されているものもない[Trip et al 2006]。

新しい薬物治療の考案は Wheeler[2008]によりレビューされている。

Heatwole ら[2011]は組換えヒトインスリン様成長因子(IGF)のパイロットスタディーでは筋力の増加が得られなかったが、より大規模なコントロールスタディーを勧めている。

広範囲の疾患に対する臨床研究の情報にアクセスするには ClinicalTrials.gov を検索せよ。

患者登録

任意の患者登録への連絡先が GeneReviews のスタッフから提供されている。(本邦には 2011 年 3 月現在なし)

National Registry of Myotonic Dystrophy & FSHD Patients and Family Members

電話: 888-925-4302

Email: dystrophy_registry@urmc.rochester.edu

National Registry of Myotonic dystrophy and FSHD

その他

中等度の強度の筋カトレーニングには危険性はないが、利益をもたらすかどうかは不明である[van der Kooi et al 2005]。

遺伝の専門科が配置された遺伝クリニックは患者や家族に自然経過や治療、遺伝形式、他の家族への遺伝リスクだけでなく、利用可能な民間の情報資源に関する情報を提供できる。GeneTests Clinic Directory 参照。

本疾患に対する疾患特異的または包括的支援組織に関する民間の情報資源を参照。これらの組織は患者と家族に情報、支援、他の患者への連絡情報などを提供するために設立されてきた。

遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質、遺伝、健康上の影響などの情報を提供し、彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである。以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価、遺伝子検査について論じる。この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし、遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない。」

遺伝形式

DM1 は常染色体優性遺伝形式で伝わる。

患者家族のリスク

発端者の両親

ほとんど全ての DM1 患者は、伸長した CTG アレルを変異範囲(>34 CTG 反復)のアレルを持つ片親から引き継いでいる。

- 新規突然変異—正常アレル(≤34 CTG 反復)が変異範囲まで伸長すること—は稀である。
- DM1 と診断された患者の多くは明らかに発症している親がいるが、そうでない者もいる。軽症の DM1 症状に無自覚で非発症例に見える場合や、異常であっても CTG 伸長程度が軽度なために無症状の場合がある。
- 発端者の両親が無症状の場合は、他の家族への遺伝カウンセリングのため DMPK の分子遺伝学的検査を勧めることが望ましい。この場合、発症前診断に関連した遺伝カウンセリングの問題を考慮する必要がある(遺伝カウンセリングに関連した問題 発症前診断参照)。

発端者の同胞

- 発端者の同胞のリスクは、両親の遺伝的状況による。
- 片親が伸長した DMPK アレルを持つ場合は、各同胞のリスクは 50%となる

発端者の子

- 変異したアレル(>34 CTG 反復)を持つ患者の全ての子供は、50%の確率で変異アレルを引き継ぐ。
- 変異アレルは配偶子形成過程で更に伸長する可能性があり、より長い CTG 繰り返し配列が受け継がれ、親よりも発症年齢の低下や重症度の悪化を生じることがある。

他の血縁者

他の血縁者のリスクは、発端者の親の状況による。もし親も発症者もしくは異常な CTG 伸張(>34CTG 反復)を持っていれば、その血縁者もリスクがある。

遺伝カウンセリングに関連した問題

リスクのある血縁者の早期診断・治療のための検査に関する情報は臨床的マネジメント リスクのある血縁者の検査を参照。

明らかに新生突然変異と考えられる家系

発端者の両親が無症状で変異範囲(>34 反復)の CTG 延長を認めない場合、非医学的な理由としては代理父、秘せられた養子縁組などの可能性がある。

家族計画

遺伝学的リスク評価や出生前検査の可否などについての議論は妊娠前に行うのが望ましい。

若い成人発症例や発症リスクのある例に対しては遺伝カウンセリング(子供や生殖各選択肢で考えられるリスクについての議論を含む)を勧めることが望ましい。

先天型 DM1 の経験的リスク

ある特定の CTG 繰り返し長を持つ母親がどの程度の CTG 繰り返し長や症状の子供を持つかについてのデータは再発可能性についてのカウンセリングに有用である。利用できるデータには信頼限界があり、特定のリスク予想は困難である。

- Redman ら[1993]は、100 以上の CTG 反復を持つ女性において、変異アレルを引き継いだ子供が 730 以上の反復(従って先天性 DM1)を持つリスクは 62%と報告した。Martorell ら[2007]も母由来の変異を持つ胎児 49 例(母の変異アレルは CTG 反復 65 から 1333 回)のうち 31 例が 1000 以上の CTG 反復であり、その頻度は 63%と上記報告と同程度であったと報告した。
- Cobo ら[1995]は、CTG 反復が 300 未満の女性では、変異アレルを引き継いだ子供が先天性 DM1 になるリスクは 10%で、300 以上の CTG 反復を持つ女性では、変異アレルを引き継いだ子供が先天性 DM1 になるリスクは 59%と報告した。Martorell ら[2007]も同様の相関を示したが、統計学的解析はなされなかった。

家族スクリーニングにおける軽症者の診断

軽症 DM1 患者は多くの場合無自覚で、より重度な発症血縁者の診断過程で診断される。このことは、CTG 反復回数が 100 未満の無症状の母親が CTG 反復長が数千の先天性 DM1 患児を出産した時によく見られる。

発症前診断

無症状のリスクのある成人の検査

リスクのある無症状成人の発症前診断は、分子遺伝学的検査の項で記述した方法により実施可能である。この検査は、発症年齢や重症度、病型や進行する確率などの予想には適さない。非特異的・曖昧な症状をもつリスクのある無症状例のルーチン検査は予測検査であって、診断検査ではない。リスクのある症例の検査においては、家系内の発症者の検査を先に実施し分子遺伝学的な診断確定がなされるべきである。

リスクのある無症状成人では、育児や経済的問題、職業計画などについての決定を行うために発症前診断を求めることがある[Smith et al 2004]。他の動機、たとえば単純に「知りたい」という欲求を持つ者もある。リスクを持つ成人血縁者の発症前診断では、通常検査前面接が行われ、検査を必要とする動機、本症についての知識、検査結果によって生じる肯定的・否定的影響、神経学的状態などが評価される。発症前診断を求める者は、彼らが直面する可能性のある健康や人生、身体障害保険、雇用・教育差別、社会・家族関係の変化等の問題についてカウンセリングを受けるべきである。それ以外に考慮すべき問題として、対象者以外のリスクのある血縁者に及ぼす影響がある。インフォームドコンセントが必要で、記録は秘密にされなければならない。陽性の結果が出た症例には長期にわたるフォローアップと評価の準備が必要である。

無症状のリスクのある未成年(18 歳未満)の検査

18 歳未満で成人発症疾患のリスクを持つ無症状の未成年に対して発症前診断は行うべきでないというのがコンセンサスである。このような症例における発症前診断に反対する主な理由は、本人の知る・知らない権利を奪うこと、家族や社会環境の中で烙印を押す可能性があること、教育や職業選択に深刻な影響を与える可能性があることなどがある。18 歳未満の発症者では、通常診断を確定することで

利益がある。The National Society of Genetic Counselors resolution on genetic testing of children や the American Society of Human Genetics and American College of Medical Genetics points to consider:子供や青年の遺伝子検査における倫理的、法的社会的問題を参照のこと

DNA バンキング

DNA バンクは主に白血球から調製した DNA を将来利用することを想定して保存しておくものである。検査技術や遺伝子、変異、あるいは疾患に対するわれわれの理解が将来さらに進歩すると考えられるので、DNA 保存が考慮される。

出生前診断

もともと高リスク

DM1 のリスクが 50%の妊娠における出生前診断は、通常妊娠およそ 15-18 週で行われる羊水穿刺かおよそ 10-12 週で実施される絨毛膜生検で得られた胎児細胞から抽出した DNA の解析で行われる。出生前診断の前に発症血縁者で伸長した *DMPK* アレルが見られることを確認しておくことが必要である[Martorell et al 2007]。

注意事項:(1)検査結果が異常でも、3 病型と関連する CTG リポート長には重複があることや CTG 繰り返し配列長の体細胞性モザイクの可能性があるため、発症年齢や疾患の重症度を予想することはできない。しかし、CTG 反復回数が 730-1000 回以上の場合は先天性 DM1 が多い[Redman et al 1993, Martorell et al 2007]。(2)妊娠第 1 期-第 2 期(妊娠 6 か月まで)の超音波検査で、胎児運動の低下や羊水過多が認められ、先天性 DM1 の可能性が示唆されることがある。(3)妊娠週齢は最終正常月経の初日からの週数もしくは超音波測定にて表される。

もともと低リスク

DM1 のリスクが高いと考えられていない胎児の場合、妊娠第 3 期の超音波検査で羊水過多や胎児運動低下が見られた場合に羊水穿刺で得られた胎児細胞から抽出した DNA の分子遺伝学的検査が考慮される。

着床前診断は病気を引き起こす変異が確認されている場合に利用できる[Kakourou et al 2008]

78 組(女性 54 例、男性 24 例)の DM1 で着床前診断において 3 塩基繰り返し長は繁殖成績に影響しなかった[Verpoest et al 2010]。これらの症例では CTG 繰り返し回数は 50 回から 1330 回で平均は 410 回であった。累積出産率は 205 サイクルで 46%であった。(訳注:本邦では着床前診断に対応可能な施設は極めて少なく、個別の倫理審査が必要など利用には障害が多い)

筋強直性ジストロフィー2型 (Myotonic Dystrophy Type 2 (DM2))

Gene Review 著者: Joline C Dalton, MS; Laura PW Ranum, PhD; John W Day, MD, PhD.

日本語訳者: 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法開発に向けた基盤整備のための研究班

Gene Review 最終更新日: 2007.4.23. 日本語訳最終更新日: 2011.02.03.

原文 [Myotonic Dystrophy Type 2](#)

要約

疾患の特徴

筋強直性ジストロフィー2型(DM2)は筋強直現象(90%の患者でみられる)、骨格筋機能低下(筋力低下、筋痛、こわばり:82%の患者でみられる)、より低頻度ではあるが心伝導異常、虹色の後嚢下白内障、インスリン抵抗性2型糖尿病、精巣不全を特徴とする。筋強直現象(弛緩遅延をとまなう不随意的筋収縮)は10歳以前にみられると報告されているが、通常20歳代で変動するあるいは、一時的な筋痛および頸部や手指の屈筋の筋力低下で発症する。筋痛により筋力が衰えることもある。それに引き続き、肘関節の伸筋、股関節の屈筋、伸筋の筋力が低下する。顔面筋や足首の背屈筋の筋力低下はより少ない。筋強直現象により重症となることは稀である。

診断・検査

*CNBP(ZNF9)*遺伝子は筋強直性ジストロフィー2型と関連する唯一の遺伝子である。*CNBP*遺伝子のイントロン1は複合したリピートモチーフ(TG)_n(TCTG)_n(CCTG)_nを持つ。CCTGリピートの伸長がDM2を引き起こす。伸長したアレルではCCTGリピート数は約75から11000以上であり、平均すると約5000である。*CNBP*遺伝子のCCTGリピートの検出率は、通常のPCR法、サザンブロット解析、PCRリピートアッセイを組み合わせると、99%以上となる。

臨床的マネジメント

マネジメントには以下のことが含まれる:筋力低下に対する必要性に合わせて短下肢装具・車いすその他の装具、不整脈のある患者では除細動器の埋め込み、視力に影響を及ぼすレベルの白内障の切除、男性の性腺機能低下症に対するテストステロン補充、コレステロール低下薬内服中の患者において筋力低下増悪が見られた際に、内服を中断させること。筋強直現象が治療を要することは少ない。通常の身体活動は筋力の維持や筋痛のコントロールに役立つと考えられる。筋痛に対して一定の効果が報告されている薬剤にはメキシレチン、ガバペンチン、非ステロイド系消炎鎮痛薬、低用量甲状腺ホルモン補充、低用量ステロイド(5mg プレドニゾロン隔日 etc)、三環系抗うつ薬がある。経過観察としては心伝導障害の検索、経過観察のため年一回の心電図、年一回の空腹時血糖、HbA1c測定、男性患者に対する二、三年に一度の性腺機能低下症に対する検査である。

遺伝カウンセリング

筋強直性ジストロフィー2型は常染色体優性遺伝である。今のところ、生物学的両親の分子遺伝学的検査を行ったすべての患者で一方の親が*CNBP*遺伝子のリピート伸長をもっており、新規突然変異は報告されていない。*CNBP*遺伝子のリピート伸長をもつ個人(患者)の子は、それぞれ50%の確率でリピート伸長を受け継ぐ。異常アレルの大きさや検出可能な異なるリピート伸長の合計から病気の程度や発症年齢、臨床症状を予測することはできない。*CNBP*遺伝子のリピート伸長の存在が変異を持つどちらかの親で特定されていれば、50%のリスクのある妊娠に対して出生前診断は可能である。

診断

臨床診断

次の臨床所見があるとき、筋強直性ジストロフィー2型(DM2)を疑う。

- 筋力低下:病初期には徒手筋力テストにて、認められる頸部屈筋、手指屈筋の筋力低下。進行期には筋力低下はしばしば殿筋、腰帯筋におよび、階段の上りや椅子からの立ち上がりが困難となる。
- 筋強直現象(持続的筋収縮):10歳以前に把握ミオトニー(強く握ったこぶしを素早く開けない現象)、叩打ミオトニー(ハンマーで筋を叩打した後に現れる筋の持続的収縮)、あるいはミオトニー放電(筋電図で見られる反復性自発性放電)として観察される。
- 後嚢下白内障:直接検眼鏡検査において非特異的な小胞や混濁として、細隙灯顕微鏡検査において赤色あるいは緑色の特徴的な後嚢下虹色混濁として認められる。
- 心伝導障害、進行性心筋症:心伝導障害は通常的心電図検査で房室ブロックや様々な心室内伝導障害として、進行性心筋症は心エコー検査で拡張型心筋症として認められる。

- 低 γ グロブリン血症:血清蛋白電気泳動における γ グロブリン分画の減少や免疫電気泳動におけるIgG, IgMの低下として認められる。これらは筋強直性ジストロフィー1型、2型患者の75%で認められるが、臨床症状とは関連しない。
- インスリン抵抗性:血清中のインスリン濃度は正常あるいは上昇しているにもかかわらず、ブドウ糖負荷試験において血糖値の回復が障害される。これにより高血糖、糖尿病がおこりやすくなる。
- 男性の原発性性腺機能不全:血清のテストステロン値の低下、FSH値の上昇、精子減少症、および不妊がみられる。

検査

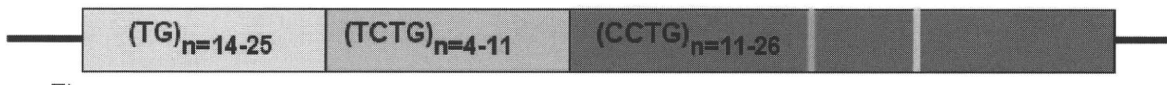
筋生検 筋線維の萎縮、濃縮した核(pyknotic nucleus)をもった高度に萎縮した筋線維の散在、中心核を持つ筋線維の著明な増加などがみられる。これらの所見は筋強直性ジストロフィー1型(DM1)と共通しており、これらの所見から病理学的に両者を鑑別することはできない。

- タイプ1線維の萎縮は先天性のDM1でよくみられ、DM2と区別される。
- タイプ2線維優位の筋萎縮はDM2でよくみられる。

分子遺伝学的検査

遺伝子 DM2に関連しているとされているのは核酸結合蛋白をコードする*CNBP(ZNF9)*遺伝子のみである。*CNBP*遺伝子のintron 1は複合したリピートモチーフ(TG) $_n$ (TCTG) $_n$ (CCTG) $_n$ を持つ。CCTGリピートの伸長がDM2を引き起こす。

アレルのサイズ(Figure1)



図の解説:

(1)正常のアレルではCCTG部分は一般に11~26の4塩基リピートを持ち、典型的には0から2個の4塩基による中断(図では| |の縦線で示されている)をCCTGリピート内あるいはモチーフ内に持つが、多くはCCTGリピート部分にGCTCやTCTGによる中断が別々に存在する。

(2)異常アレルではCCTGリピート部分のみが中断なく伸長し、全体のリピート長が75~11000である純粋なCCTGリピートとなる。

Figure 1. DM2における複合リピート構造。TG, TCTG および CCTG のそれぞれが様々な数の繰り返しを持ち、全体の繰り返し数を規定する。

正常アレル リピートを構成する3つの要素(TG, TCTG, CCTG)のくみあわせは、正常アレルにおいても、異常アレルにおいても存在する。また正常アレルのCCTGリピート配列では、1個以上のCCTGと異なる4塩基(TCTGあるいはGCTG)による中断がみられる。正常アレルの全体のリピート部分の長さは104-176塩基対である。TGとTCTGリピート数は非常にばらつきが大きいので、アレルの大きさは、塩基配列決定による正確なCCTGリピート数ではなく、通常の分子遺伝学的検査により決定されるこの部位全体の塩基数で報告される。

24の正常アレルの塩基配列を解析した研究からは以下のようなことが分かっている。

- 中断されないCCTGリピート数は最高9である。(ただし変異がおきやすい正常アレルという例外(後述)もある)
- 正常におけるGCTGやTCTGの中断を含んだ4塩基(CCTG)リピートの長さは11~26リピートである。
- 正常人の85%では2つのアレルで複合したリピート部分の長さが明らかに異なり、PCR解析でその違いが検出される。

変異がおきやすい正常アレル(中間あるいは前変異アレルともいう) 177~372塩基対(27~74CCTGリピートに相当する)の大きさの*CNBP*遺伝子アレルは報告されていない。さらに、正常アレルのうち、ある大きさの範囲にあることや特別な塩基配列をもつことが、病的な大きさへの伸長と関連があるのかは、不明である。正常アレルのCCTG配列の中に通常見出される塩基配列の中断は*CNBP*アレルの病的なCCTG伸長の中に見つけることができない。正常アレルにあるこうした中断がないことが、次の世代において不安定性を増し、リピート伸長しやすい傾向があるのかもしれない。こうした不安定性は他の疾患で確認されているが、DM2では今のところみられていない。しかしながらこの仮説に一致して、すべての患者で認められるものと同じハプロタイプ上に中断のない20CCTGリピートを認める非発症者が報告された。この人のリピートは子供の世代への継代過程では伸長しなかったが、将来の世代では中断のないことが伸長につながる可能性もある。正常の中でもより長い*CNBP*リピートが病的な範囲に伸長することは確認されていないので、177-372塩基対は、正確には前変異というより境界域とされる。

完全浸透(異常)アレル 塩基配列を調べられたより短い病的アレルの中で、複合リピートのCCTG部分だけが伸長することが報告されている。より大きな伸長では、正確に塩基配列を調べることができないが、372塩基対(75CCTGリピートに相当する)以上のアレルは完全に浸透し、DM2の症状を引き起こす。病的なアレルの大きさは372から44000以上の塩基対(75-11000CCTGリピートに相当する)におよび平均は約20000塩基対(約5000リピート)である。

CCTGリピートには以下のような性質がある。

- **体細胞不安定性** CCTG リピートは年齢によって増大する。患者の25%以上は末梢血中に検出される二つ以上の大きさの CCTG 伸長を持つ。この体細胞における CCTG リピートの不均一さのため病的な閾値の確立は困難である。例えば一つのアレルで検出される最も小さい CCTG リピート伸長(約 75CCTG リピートあるいは約 300 塩基対)を持つ患者が、11000CCTG リピートあるいは 44000 塩基対以上の非常に長い CCTG リピート伸長を含んだアレルを持つこともある。この伸長したアレルの片方あるいは両方が病気をおこしえる。
- **世代間の不安定性** 次の世代への遺伝において、CNBP 遺伝子リピート長は急激に減少することがある。父親、母親どちらから遺伝するかによって、この減少の程度に明らかな差異は認められない。しかしながら著明な体細胞不安定性とリピート長の年齢による増大があるため、この現象の解釈は複雑である。

臨床的有用性

- 診断的検査
- 予測検査
- 出世前診断
- 着床前遺伝子診断

臨床的検査

変異解析 CCTG 伸長のサイズが大きいこと、体細胞不均一が存在することから異常な CNBP アレルの検出は困難である。CNBP の CCTG リピート検出率は、通常の PCR 法、サザンブロット解析、PCR リピートアッセイの組み合わせにより 99%以上となる。

- 通常の PCR 分析ではリピートの伸長を増幅することができないため、正常サイズのアレルは検出できるが、異常サイズのアレルは検出できない。

もし二つの正常サイズアレルが明確に分離できた場合は、PCR 解析だけで DM2 の診断を除外することができる。

PCR 解析で一つの正常サイズアレルしか見られなかった場合(正常者の 15%およびすべての DM2 患者)、同じ大きさの正常サイズアレルであるのか、伸長したアレルを持ちその長さのために PCR によって増幅できないのかを区別するために、サザンブロット解析と PCR リピートアッセイの両者を行う必要がある。

- サザンブロット解析はリピート伸長の約 80%を検出できるが、伸長の程度が大きいこと、体細胞不均一性があることなどから結果の解釈は難しい。
- PCR リピートアッセイは CCTG リピート増幅の検出を容易にするために開発された。このアッセイでは、伸長した CCTG リピート近接部位およびリピート内にプライマーを作ることによって、伸長したアレルはさまざまなリピートサイズを持つスミアとして、正常アレルは個別のバンドとして検出することができる。PCR リピートアッセイ産物は特異性を確保するため、内部プローブで検出する必要がある。

塩基配列解析 近接する TG,TCTG リピートの大きさの多様性、CCTG リピート中にある中断数の多様性のため、CCTG リピート数は塩基配列解析により決めなくてはならない。患者におけるリピート複合の中の CCTG 部分のみが伸長していることを示すためには、いくつかの伸長したアレルの塩基配列を決めることが必要であったが、多くの伸長部分は塩基配列を決めるための反応を行うには長すぎるため、塩基配列解析による正確な CCTG リピート長決定は、診断目的としては有用ではない。

表1. 筋強直性ジストロフィー2型の診断のための分子遺伝学的検査法

検査方法	変異の検出	検査法による変異検出頻度	検査の有用性
変異解析	CNBP 遺伝子のイントロン1での CCTG4塩基リピート伸長	99% ¹	臨床レベル

1. 検出率は検査法により異なる。通常の PCR 解析、サザンブロット解析、PCR リピートアッセイを組み合わせで行った場合、変異検出率は99%以上となる。

検査結果の解釈

- 二つの正常サイズアレルが明確に分離できる場合は、PCR 解析だけで DM2 の診断を除外することができる。
- ゲノム DNA のサザンブロット解析を行うことにより、80%以上の患者でアレルの伸長を検出できるが、CCTG 伸長の体細胞不安定性および近接する病的ではないリピートの大きさの多様性のため、伸長の大きさは推測する必要がある。

PCR リピートアッセイは病的範囲に延長したアレルの存在を確認できるが、全体の伸長の長さを決定することはできない。

検査手順

PCR解析で一つのバンドしか見られなかった場合、一つの正常サイズアレルの存在(正常者の15%およびすべてのDM2患者)を意味し、被検者は同じ大きさの正常サイズアレルをもつのか、伸長したアレルを持ちその長さのためにPCRによって増幅できないのかを区別するために、サザンブロット解析とPCRリポートアッセイの両者を行う必要がある。

遺伝学的に関連する疾患

CNBP遺伝子の変異に関連した他の疾患は知られていない。

臨床所見

自然経過

筋強直性ジストロフィー2型(DM2)は筋強直現象(90%)、骨格筋機能不全(筋力低下、筋痛、及び筋のこわばり)(82%)、および以下に示すような一見無関係な臨床的特徴の一貫した組み合わせによって特徴づけられる:心伝導異常(19%)、虹色の後囊下白内障(36%—78%、年齢とともに増加)、およびインスリン抵抗性(25%—75%、年齢とともに増加)、精巣機能不全(29—65%)を含む一連の特異な内分泌異常。

DM2患者は20歳台で、最も一般的な症状である筋力低下や筋痛で発症することが多い。しかしながら10歳以前に筋強直現象が見られることも報告されている。筋強直性ジストロフィー1型では成人後に変性疾患として発症したり、乳児期あるいは小児期に様々な重症先天型として発症することがあるのに対し、DM2は発育異常とは無関係であり、小児期には重い症状は示さない。DM2家系のどの患者も発育障害を示さないということは、信頼性があり、臨床的に重要な、DMの二つの病型の違いである。

骨格筋機能低下 DM2患者は筋力低下、筋痛、筋強直現象のためしばしば治療対象となる。病初期には頸部屈筋と手指屈筋が障害される。続いて筋力低下は肘関節伸筋、股関節屈筋、伸筋においてもみられるようになる。30%の患者では股関節筋の筋力低下は50歳以降で出現する。

顔面筋と足関節の背屈筋の筋力低下がみられることもあるが、頻度はより少ない。

筋強直現象、(すなわち筋肉の易興奮性による不随意的筋収縮および弛緩の遅延)はほとんどすべてのDM2患者で認められるが、ごく一部の患者でしか重度の症状を呈さない。

変動するあるいは一過性の筋痛は大多数の患者で報告されており、それにより患者が筋力が衰える場合がある。

多臓器疾患としての特徴 虹色の後囊下白内障は細隙灯検査で早ければ10歳代に認められる。報告されている白内障摘出年齢は28から74歳である。

DM2患者での心症状はDM1より軽症のようであるが、DM2患者では房室や心室内の伝導ブロック、不整脈、心筋症、突然死と関連する可能性がある。

麻酔の合併症はDM2患者では報告されておらず、おそらくDM1より合併症の頻度は低い。DM1では手術中および手術後の不整脈、呼吸抑制および不十分な気道確保が、有意に高い合併症発生率と死亡率の原因と考えられている。

DM2患者で記載されている内分泌異常にはインスリン非感受性2型糖尿病および男性不妊の原因となる性腺不全がある。DM1患者と同様DM2患者はIgGおよびIgMの両者の低下を伴う低ガンマグロブリン血症の頻度が高い。しかしながらそれに関連する臨床的な問題は報告されていない。

DM2患者で報告されている中枢神経系の異常には、MRIでみられる白質変化、PETでみられる前頭、側頭部の血流低下がある。このような解剖学的変化は認知機能、行動、人格に何らかの影響を及ぼすと思われるが、DM1と違いDM2では精神遅滞は認められない。過度の眠気は一部のDM2患者で認められているが、睡眠の問題につきDM1とDM2で厳格に比較あるいは対比した報告はない。

DM2の女性患者において、妊娠中、症状が悪化することがある。DM1の特徴とされている羊水過多はDM2患者では報告されていない。

遺伝子型と臨床型の関連

CCTGリポートの大きさと筋力低下の発症年齢や疾患の重症度の他の指標(白内障切除術の年齢など)との間に統計学的有意な相関関係は認められない。両方のCNBPアレルにCCTGリポート伸長を持つ患者の臨床型は、片方のアレルにCCTGリポート伸長を持つ兄弟や両親と重症度が変わらないことが報告されており、CCTGリポート数は臨床経過に影響しないと考えられる。

DM2患者のリポートの大きさとリポートが調べられた時の年齢の間には相関関係があり、リポート長が年齢に従い増加することが示唆される。

浸透率

疾患の浸透率は、患者が自らの症状をどの程度自覚できるかと医師が疾患の兆候を正確に特定し解釈できるかによって決まる。患者の家系と医師はDM2の臨床的特徴をより認識できるようになるため、浸透率は100%近くになる。

経験のある医師による診察 経験のある複数の医師が 18 歳以上の成人 234 人を診察した研究によると、一人を除いてすべての DM2 患者を正確に診断した。(50 歳男性の患者をおそらく不十分な診察の結果、正常であると分類した。)

家族歴によって以下のことが明らかになった。

- 両方のアレルに異常を持つ患者の親は必ずどちらかのアレルに異常を持つが、この親のうち、経験のある医師によって診察されていなかった人(患者)は、40 歳代、50 歳代では診断されなかったか、しばしば「リウマチ」、線維筋痛症、関節リウマチ、炎症性ミオパチー、非典型的運動ニューロン疾患、代謝性ミオパチーと誤って診断された。

若年発症の白内障、精巣機能不全、心臓不整脈などの骨格筋以外の症状はしばしば気付かれるが、それが DM2 の症状であると認識されない。

促進現象

最初の DM2 の特徴を決定する際に観察された家系において、世代を経るに従って症状が悪くなることが報告されている。このデータによると、症状の増悪は確認の際の先入観(不注意のためより若い世代の重症患者をその研究に含んでしまうこと)によるのではなく、表現促進現象によると考えられる。しかしながら DM1 において表現促進現象の存在を確立した先天型の DM1 に相当する先天型の DM2 は存在しないことが、分子遺伝学的検査から明らかにされている。さらに疾患の重症度と CCTG リピート長が相関しないことは、世代間のリピート長の変化が必ずしも疾患の重症化をもたらすわけではないという結論を支持する。このことは、CAG リピートの増大が疾患の重症度と相関するポリグルタミン病と DM2 の遺伝が異なることを示している。リピート伸長アレルをホモで持つ患者とヘテロで持つ兄弟は、臨床的に区別できないという観察によっても、リピート長と疾患の重症度との間に相関がないという事実は支持される。

学術名

国際筋強直性ジストロフィー協会(The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC) とオンライン版ヒトメンデル遺伝 (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)) の両者は DM2 と近位筋強直性ミオパチー (proximal myotonic myopathy (PROMM)) は同一の疾患を指すとしている。PROMM の患者は初め DM1 のいくつかの特徴を持つが DMPK の特異的三塩基リピートの伸長を持たないものとして記載された。PROMM と DM2 の家系では臨床的な記載が異なることから、DM2 と PROMM は当初臨床的に別の疾患と考えられていた。しかしながら PROMM の家系のほとんどが現在では DM2 患者に特徴的な CNBP 遺伝子の伸長を持つことが示されている。

注意:原因遺伝子変異が不明であり、こうした臨床型を示す場合に PROMM という用語は依然用いられることもある。しかし CNBP の分子遺伝学的検査で診断が確定した場合には、より正確な DM2 という用語が推奨される。

多臓器を侵す筋強直性ジストロフィーの DM1,DM2 以外の遺伝的原因の存在は指摘されているが、確立されていない。国際筋強直性ジストロフィー協会は新たに確立された多臓器を侵す筋強直性ジストロフィーに対して筋強直性ジストロフィーの新しい病型として順に番号を割り当てるとしている。

DM3 であるとされた家系は後に家族性封入体筋炎を持ったパジェット病の珍しい表現型であったことが示された。この疾患はパジェット病、前頭側頭型認知症を伴った封入体筋炎としても知られ、VCP 遺伝子の変異によっておこる。

頻度

筋強直性ジストロフィーは成人で最も多い筋ジストロフィーであり、全世界で約 8000 人に一人であると推定されている。DM1 と DM2 の割合は明らかではない。

しかしながら、浸透率はそれぞれの地域によって異なるとおもわれる。しかし、信頼のおける人口統計学上の研究はほとんどなされていない。DM2 の浸透率はドイツとポーランドで高く、ドイツ系、ポーランド系の人々で高いことが知られている。DM2 はアフガニスタンやスリランカで報告されているが、中国、日本、サハラ以南のアフリカでは報告されていない。(訳注:日本では1家系のみが報告されている。)

鑑別診断

多臓器を侵す筋強直性ミオパチー 現在明らかに筋強直性ジストロフィーの症状の原因となるのは DMPK 遺伝子の 3' 非翻訳領域にある翻訳されない CTG リピート伸長(筋強直性ジストロフィー1型、DM1)と CNBP 遺伝子のイントロン1の CCTG 伸長(DM2)のみである。この二型の筋強直性ジストロフィーの最終診断は分子遺伝学的検査を元に行われる。

通常の臨床評価で筋強直性ジストロフィーを特定することは可能であるが、真に成人発症である場合、DM1 と DM2 という二つの病型を臨床診断基準のみで信頼性を持って区別することは不可能である。DM1 と DM2 の患者の白内障を区別することはできない。DM1 と DM2 の最も大きな違いは内反尖足、新生児期の筋力低下および呼吸不全、精神発達遅滞、頭蓋・顔面異常、小児期の筋緊張低下および筋力低下が DM1 患者では報告されているが、DM2 患者では報告されていないことである。それ以外に、おそらくこれらの新生児期に受ける影響のため、DM1 の成人患者は DM2 の成人患者と比べしばしばより重症の筋力低下、筋強直現象を呈する； DM1 患者では顔面および球筋の筋力低下、筋萎縮、心障害、中枢性過眠を含む中枢神経症状がより顕著である傾向がある。

家系内のある患者で CNBP CCTG 伸長があることがわかり、DM2 であることが確認された後、DM1 および DM2 の遺伝子座と関連しない多臓器を侵す筋強直性ジストロフィー(すなわち非 DM1,非 DM2 の PROMM 症例)とした過去の報告は撤回されている。それでもなお、それ以外の遺伝的原因は存在するかもしれない。新しい多臓器を侵す筋強直性ジストロフィー(DM3)を持つとされた家系は DM1、DM2 に共通するいくつかの特徴(白内障、筋強直現象)を有していたが、まったく異なる神経系の異常(運動ニューロン病と海綿状脳症)を呈した。この家系の症状は当初筋強直性ジストロフィーと酷似していると考えられたが、現在では VCP の変異によって起こるパジェット病を伴う家族性封入体筋炎によるもので、DM とは異なる疾患であったと考えられている。

遺伝性遠位型ミオパチー 遺伝性遠位型ミオパチーの鑑別診断には遺伝性封入体筋炎 (inclusion body myositis, IBM)、遺伝性ミオフィブリンミオパチー (MFM)、遠位型筋ジストロフィー (例えば三好型 (ジスフェルリノパチー参照)、埜中型、Welander 型、Markesbery-Griggs 型、Udd 型)、一部の肢帯型筋ジストロフィーが含まれる。IBM と MFM は孤発例もあることを留意する必要がある。

表2 遠位型ミオパチー

	平均初発年齢	初期に障害される筋	血清 CK 値	筋生検	遺伝	染色体座	遺伝子記号
Welander 型遠位型ミオパチー	>40歳	上肢の遠位筋 (手指および手根伸筋)	正常あるいはやや上昇	縁取り空胞	常染色体優性	2p13	不明
Udd 型遠位型ミオパチー	>35歳			縁取り空胞+/-		2q24.3	<i>TTN</i>
Markesbery-Griggs 型遅発性遠位型ミオパチー	>40歳	下肢の前面筋		空胞性		2q31	不明
Laing 型小児型遠位型ミオパチー (childhood-onset distal myopathy, MPD1)	<20歳	下肢の前面筋および頸部屈筋	中等度上昇	筋線維の萎縮とタイプ不均等		14q12	<i>MYH7</i>
埜中型早期成人型遠位型ミオパチー	15-20歳	下肢の前面筋	<正常の10倍	縁取り空胞	常染色体劣性	9p12-p11	<i>GNE</i>
三好型早期成人型ミオパチー		下肢の後面筋	>正常の10倍	筋原性変化		2p13.3-p13.1	<i>DYSF</i>
声帯および咽頭兆候を伴う遠位型ミオパチー (Distal myopathy with vocal cord and pharyngeal signs, MPD2)	35-60歳	左右非対称の下腿筋、手内筋および発声困難	1-8倍	縁取り空胞	常染色体優性	5q	不明
凹足と腱反射消失を伴う遠位型ミオパチー	15-50歳	前面および後面の下腿筋、発声困難、嚥下困難	2-6倍	ジストロフィーとしての変化、縁取り空胞		19p13	
新規フィンランド型遠位型ミオパチー (New Finnish distal myopathy, MPD3)	>30歳	手内筋もしくは下腿前面筋	1-4倍	ジストロフィーとしての変化、縁取り空胞、好酸球浸潤		8p22-q11 および 12q13-q22	

Udd & Griggs [2001]

筋強直現象 電気的ミオトニーは様々な状況で起こるが、家系の中の複数の例で筋強直現象の存在が認められる場合、診断は DM か非ジストロフィー性筋強直 (クロライドおよびナトリウムチャンネル遺伝子の変異によって起こる先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、高カリウム性周期性四肢麻痺) に絞られる。これらは DM1 や DM2 の特徴である筋ジストロフィーとしての変化や多臓器疾患としての特性を示さず、そのために臨床的に区別することができる。

その他 DM2患者は非典型的運動ニューロン疾患、炎症性ミオパチー、線維筋痛症、関節リウマチ、代謝性ミオパチーと誤診されることがある

臨床的マネジメント

最初の診断後における評価

筋強直性ジストロフィー症2型 (DM2) と診断された患者の症状の程度を明らかにするため、以下の内容について評価することが勧められる。

- 通常の診療での筋力および機能の評価
- DM の虹色後囊下白内障に精通した眼科医による検査 (基準を一定にするため)

- 少なくとも以下の内容を含む初期の心機能評価
 - 後の比較のため基準を一定にした心電図記録
 - 患者に症状がある場合や通常的心電図で明らかな不整脈や伝導障害がある場合のホルター心電図や侵襲的電気生理学的検査
- インスリン抵抗性や糖尿病の有無を評価するための空腹時脂質分析、血糖および HbA1c 濃度を含むベースラインの血清学的検査
- 生殖機能を評価するための思春期以降の男性に対するテストステロンおよび FSH 検査
- 甲状腺機能検査。甲状腺機能低下は DM2をおこす変異と関連するかははっきりしていないが、どのような原因であっても甲状腺機能低下症は DM2 患者での筋力低下その他の症状の悪化に関連する。
- CK,トランスアミナーゼ(AST,ALT)、 γ GTP。AST,ALT, γ GTPの異常は、肝細胞由来か筋由来かは不明であるが、それらの値は DM2患者でしばしば上昇する。基準となる異常トランスアミナーゼおよび γ GTPの値を知ること、不必要な肝臓の検査を避けることができる。

DM2患者では、血清蛋白電気泳動と免疫電気泳動において γ 分画の減少が、IgGおよびIgMの低下により、しばしば認められるため、これらの値の個々の患者における基準を決めるための測定が必要となる。これらの変化の臨床的問題との関連はないが、DM2患者での異常な免疫グロブリンの値を知ることで個々の患者の基準を定め、将来低グロブリン血症を示す検査結果に対する誤った解釈を避けることができる。

症状に対する治療

リハビリテーション医、作業療法士、理学療法士は、病気の進行に伴い、短下肢装具、車いす、その他の補助器具の必要性の決定に際し、助言することができる。

通常の身体活動は筋力と持久力を保つ、あるいは骨格筋の疼痛管理に役立つと思われる。

筋強直現象は通常軽度であり、まれにしか治療を必要としない。しかしメキシレチンはある種の筋強直現象に対しては非常に有効であり、一部のDM2患者の疼痛管理に有用である。

個々の薬物及び薬物の組み合わせにより、疼痛管理に対する効果は様々である。一つの薬剤が一定して有効であることはない。ある程度有効であった薬剤としてはメキシレチン、ガバペンチン、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、低用量甲状腺ホルモン補充、低用量ステロイド(例:5mgプレドニゾン隔日投与)、三環系抗うつ薬がある。麻薬性鎮痛薬は、包括的疼痛管理プログラムの一環として使われた場合有用であるかもしれないが、耐性が生じ、容量が増える可能性がある。

心臓の症状がある患者や心電図上不整脈の所見がある患者では、他の症状が出現する以前に致死性の不整脈が起こる可能性があるため、心臓専門医へのコンサルテーションが強く勧められる。心電図、ホルター心電図、心エコーは、失神、動悸その他の心臓由来の症状を評価する際に用いられる。より進んだ方法として、侵襲的心臓電気生理学的検査が必要な場合がある。

明らかな不整脈があるDM2患者では除細動器の埋め込みが有効であるというエビデンスが増えてきているが、無症状の患者に対するペースメーカー、除細動器の役割については、はっきりとした結論は出ていない。

視力障害を起こす場合に、白内障を取り除くことができる。視力の変化は嚢下混濁の数だけではなく、その部位によって決まるため、典型的な高齢者の核性白内障と比べ、直接検眼鏡検査あるいは細隙灯検査を用いても、DM2患者での白内障の機能的重症度を過小評価することができる。

テストステロン補充療法は症状のある性腺機能不全に有効なことがある。

DM2での特徴的な胃腸症状は明確にはされていないが、一部の患者は食後の腹痛、腹部膨満、便秘、下痢などを訴える。筋強直性ジストロフィー1型でみられるように、一部の患者ではメクロプロミド(商品名プリンペラン)、テガセロド(商品名ゼルノーム: 訳注日本未発売)などの消化管運動促進薬が有効である。

主要症状の進行抑制

DM2患者の進行する筋力低下に対する特異的治療はない。

二次的合併症の予防

DM2患者の筋力低下が進行する甲状腺機能低下とある種の高脂血症治療薬の投与に関連するので、もし甲状腺機能低下症を治療した場合やスタチン型高脂血症治療薬を中止すれば筋力が改善することがある。

注:DM2のすべての患者がスタチン製剤に副作用を示すわけではないので、DM2患者にこれらの薬剤を使うことは絶対的禁忌ではない。

経過観察

無症状のまま進行する心伝導障害を検索するために年1回の心電図が推奨される。

施設によっては心症状のないDM1患者に年1回の24時間ホルター心電図を実施する。

年1回空腹時血糖、HbA1cを評価すべきである。

男性患者で、疲労感の増悪や性的活力の低下がある場合には性腺機能不全を検査すべきである。補充療法により効果がみられるかを判断するため、2-3年に一度は症状がなくても検査をおこなう。

研究中の治療法

広範囲の疾患に対する臨床研究の情報に調べる場合には ClinicalTrials.gov を検索すること。

注:本疾患に対する臨床試験はされていない可能性がある。

その他

遺伝クリニックでは、患者や家族は、本疾患の自然経過や治療、遺伝形式、他の家族への遺伝リスクだけでなく、利用可能な民間の情報資源に関する情報を、遺伝の専門家より得ることができる。GeneTests Clinic Directory 参照。

本疾患に対する疾患特異的または包括的支援組織に関する民間の情報資源を参照。これらの組織は患者と家族に情報、支援、他の患者への連絡情報などを提供するために設立されてきた。

遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質、遺伝、健康上の影響などの情報を提供し、彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである。以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価、遺伝子検査について論じる。この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし、遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない。」

遺伝形式

筋強直性ジストロフィー2型は優性遺伝形式で遺伝する。

患者家族のリスク

発端者の両親

- 現在の所、生物学的両親の遺伝子検査が行われたすべての発端者は両親のどちらかが CNBP 遺伝子の伸長を持つ。
- 新規突然変異を持つ発端者は報告されていない。
- CNBP 遺伝子の伸長は世代間および体細胞内で不均一性を示す。一般に、リピートの長さは次の世代に伝わる際に短縮し、個人の中で年齢を経るにつれて伸長する。母親由来、父親由来による伸長、短縮に関する一定の傾向はない。

発端者の同胞

- 発端者の同胞の危険性は両親の遺伝学的状況による。
- 両親の片方が伸長した CNBP 遺伝子の伸長を持つ場合は、各同胞は 50%の可能性でその伸長を引き継ぐ

発端者の子

- CNBP 遺伝子の伸長を片方のアレルで持つ患者の子供は、それぞれ 50%の確率で遺伝子の伸長を引き継ぐ。
- CNBP 遺伝子の CCTG リピートは次の世代に遺伝する際、短縮し、個人の中で年齢を経るにつれて伸長する傾向にある。

他の血縁者

他の血縁者のリスクは、発端者の親の状況による。もし親も発症者であれば、その血縁者もリスクがある。

遺伝カウンセリングに関連した問題

測定されたリピートの大きさと疾患の重症度との間に相関関係はない、そのため発症年齢や臨床経過を分子遺伝学的検査から推測することはできない。

体細胞内不安定性 CNBP 遺伝子の CCTG リピート伸長は非常に不安定であり、年齢を経るに従い増加する傾向にある。異なる血液サンプルを使って複数回検査を行った場合、伸長の程度が異なることがある。さらに一回の末梢血サンプル中にも、サザンブロット解析で検出できる複数の伸長したアレルサイズが含まれている。一回のサンプルの中で主たるアレルの大きさからも、検出可能な異なる伸長の合計からも疾患の重症度、発症年齢、臨床症状を予測できない。

無症状のリスクのある成人の検査 無症状のリスクのある成人の検査は、分子遺伝学的検査の項で記述した方法により実施可能である。予測検査を行うことによって、被検者が CNBP 遺伝子の伸長を持っているかすなわち被検者が発病するリスクがあるかどうかを判定することができる。リピートの大きさから、発症年齢、重症度、臨床症状を予測することはできない。リスクのある家系の複数の人に検査の提案をする前に、症状のある人の遺伝子検査をして、その家系で本当に CNBP 遺伝子の伸長があるかを確認する必要がある。分子遺伝学的検査の限界と予測検査に関連するリスクを理解するため、それぞれの被検者は、予測検査の前に遺伝カウンセリングを受けべきである。

無症状のリスクのある小人の検査 本疾患は成人発症であり、病気を阻止したり、転帰を改善させたりする有効な治療法がないことから、無症状のリスクのある小人の検査は勧められない。症状のある小人に対して遺伝子検査をすることは、診断を確立するという利点がある。the National Society of Genetic Counselors resolution on genetic testing of children や the American Society of Human Genetics and American College of Medical Genetics points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents (Genetic Testing; pdf).を参照のこと

家族計画

遺伝学的リスク評価や出生前検査の可否などについての議論は妊娠前に行うのが望ましい。同様に、リスクのある無症状の家族に対する遺伝学的検索も妊娠前に行うべきである。

DNA バンク

DNA バンクは主に白血球から調製した DNA を将来利用することを想定して保存しておくものである。検査技術や遺伝子、変異、あるいは疾患に対するわれわれの理解が将来さらに進歩すると考えられるので、DNA 保存が考慮される。

出生前診断

DM2の50%のリスクのある妊娠について出生前診断が技術的に可能である。DNA は胎生 15-18 週に採取した羊水中細胞や 10-12 週*に採取した絨毛から調製する。成人発症型疾患の出生前診断の希望に対しては注意深い遺伝カウンセリングを必要とする。出生前診断を行う以前に、DM2の診断を確認するために、罹患している家族において CNBP 遺伝子伸長が同定されている必要がある。

DM2のような通常成人発症で知能障害をきたさない疾患に対する出生前診断の依頼はよくあることではない。発症前診断の施行に関して将来的なことを評価できる能力が、医療従事者と家族内で異なる。特に初期の診断というより中絶の目的で、検査を行うと考える場合、その差は顕著である。多くの医療施設では、両親が出生前診断を受けるかどうかを選択するとしているが、これらの問題に対する十分な議論を行うことが望まれる。

注: 胎生週数は最終月経の開始日あるいは超音波検査による測定に基づいて計算される。

着床前診断 (Preimplantation genetic diagnosis, PGD)は罹患している家族において病因となる遺伝子変異が同定されている場合に利用できることがある。(訳注: 本邦では着床前診断に対応可能な施設はきわめて少なく、個別の倫理審査が必要など利用には障害が多い。)

