

図 23-5 フロッピーインファントの鑑別診断

フィー, 代謝性ミオパチー(ミトコンドリア異常症, 糖原病 II 型)などがある. Ehlers-Danlos 症候群のような結合組織の異常では, 関節の過伸展によりからだは軟らかいが筋力低下は認めない. 脳性麻痺や変性疾患(Krabbe 病, 異染性白質ジストロフィー, 乳児神経軸索ジストロフィー, Zellweger 症候群)などの中枢神経障害でも筋緊張低下を示す時期がある.

2 線維束性収縮 fasciculation

脊髄性筋萎縮症(SMA)において認められる. SMA I 型の場合, 舌に認める. 手指の細かい振戦 tremor も I, II 型で観察される. 静止状態で皮膚表面から筋腹の一部が速やかに収縮することが観察される. その筋を支配する脊髄前角細胞の障害により出現し, 特に病変の活動が盛んなとき

の徴候とされる. 病変が活動期を過ぎると目立たなくなる.

3 筋肥大, 仮性肥大 pseudohypertrophy

先天性筋強直症(Thomsen 病, Becker 病)において, 筋肥大が生じ, 筋の体積 muscle bulk が増すことがある. **DMD, Becker 型筋ジストロフィー** Becker muscular dystrophy(BMD)では, しばしば下腿, 肩帯, 前腕に仮性肥大を認める(図 23-6). これは真性肥大とは異なり, 筋生検で一部肥大筋線維は認められるが, 筋組織への脂肪浸潤と置換, 結合織の増生の結果である. 下腿の腓腹筋を触れると, ゴム毬のような触感で弾力のある固さである. 仮性肥大に伴って, アキレス腱の短縮による足関節の背屈制限と尖足がみられ

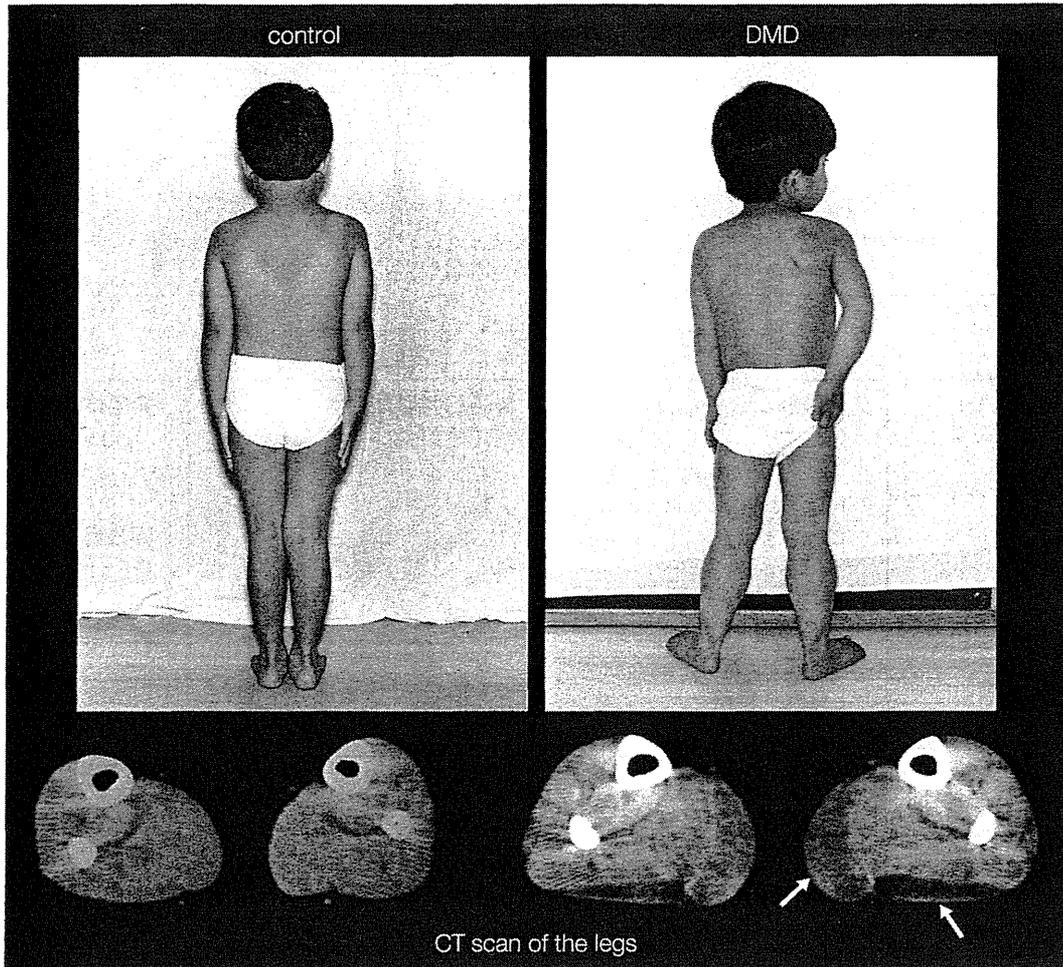


図 23-6 DMD と正常対照の下腿筋の比較

上段：正常対照と DMD 4 歳男児の起立像。DMD 児(右)では，下腿の仮性肥大が認められる。下肢を開いて起立している。

下段：正常対照と DMD 4 歳男児の骨格筋 CT。DMD 児(右)では，腓腹筋(矢印)の虫喰い状の低吸収域が認められる。

る。福山型筋ジストロフィーにおいても，坐位保持もしくは坐位にて移動が可能な幼児期に腓腹筋の仮性肥大を認める。

4 筋強直(ミオトニア) myotonia

骨格筋が収縮したあと，すぐに弛緩できない現象を筋強直(ミオトニア)という。筋強直性ジストロフィーや先天性筋強直症(Thomsen 病, Becker 病)で見られる。先天性パラミオトニアでも筋強直は認められるが，寒いと増強する特徴がある。

5 呼吸筋罹患

乳児期発症の重症な神経筋疾患では，呼吸筋の筋力低下が問題となる。SMA I 型では肋間筋が

冒されるが横隔膜の障害が弱いため，横隔膜と腹筋を使った呼吸となる。吸気時に胸郭が陥没し，腹部が膨隆し，呼気には逆になる。これを奇異呼吸，シーソー呼吸という。先天性ミオパチーや先天型筋強直性ジストロフィーでは横隔膜が冒されやすい(図 23-7)。

D 検査

1 血液検査

血清クレアチンキナーゼ(CK)値が高値の場合には，筋線維の壊死のプロセスがある疾患，すなわち筋ジストロフィー，筋炎を疑う。糖原病やミトコンドリア病などの代謝性疾患でも軽度～中等

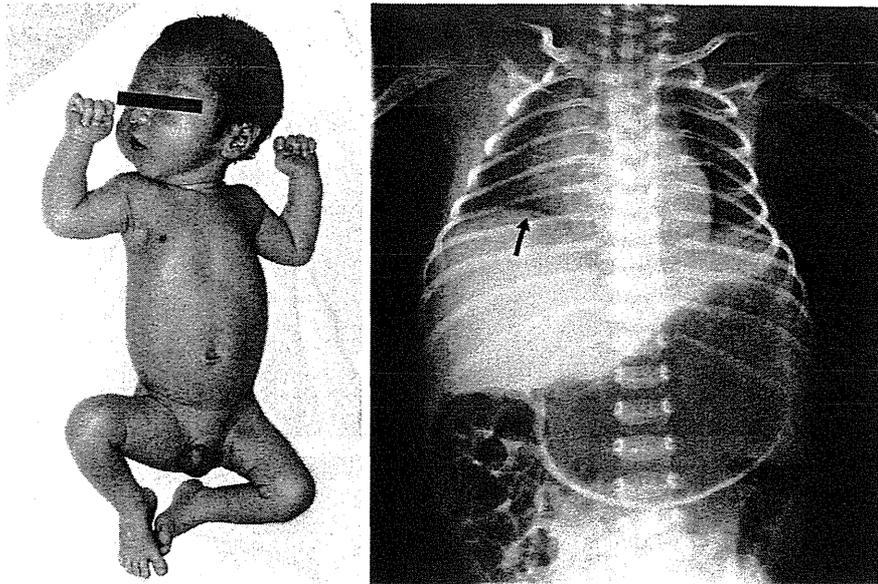


図 23-7 先天性筋強直性ジストロフィー
a: フロッピーインファントである。b: 横隔膜の挙上(矢印)。

度上昇を認める。CK 値が上昇する筋疾患では、AST, ALT, LDH などの値も上昇するため、肝疾患や肝機能障害と誤診をしないように留意すべきである。

乳酸、ピルビン酸の上昇はミトコンドリア病を考える。血清では上昇していなくても髄液で高値を示すこともある。筋痛やミオグロビン尿を示す場合には、阻血下運動負荷試験を行い、乳酸値の上昇の有無を調べる。糖原病では乳酸の上昇は認めない。

2 筋電図, 末梢神経伝導速度

針筋電図では針電極を用いて運動単位の状態を評価する。安静時所見, 随意収縮所見, 最大収縮所見を観察する。SMA のような神経原性疾患では、高電位, 高振幅 (high voltage, long duration) の giant spike がみられる (表 23-1)。

末梢神経伝導速度は、Charcot-Marie-Tooth 病などの遺伝性ニューロパチー, 末梢神経病変を示す中枢神経疾患 (Krabbe 病, 異染性白質ジストロフィー) で遅延する。

3 画像検査 (CT, MRI 検査)

筋 CT 検査では、骨格筋の変性, 萎縮などの変化を四肢・体幹の深部の筋の状態まで描出するこ

とができる。図 23-6 に示すような下腿の CT 所見で DMD の確定診断ができる。筋炎においては、筋 MRI 検査で炎症の強い領域の T_2 強調画像で高信号域として示される。

脳の MRI 検査は福山型筋ジストロフィー Fukuyama type congenital muscular dystrophy (FCMD) では特異な所見を示す。図 23-8 のように大脳の厚脳回, 無脳回, 小多脳回, 白質の髄鞘化遅延による T_2 強調画像での高信号域, 小脳内の小嚢胞などの所見が認められ, FCMD の運動機能や知能の重症度と MRI の重症度が相関している。メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーでは、図 23-9 のように、頭部 CT において白質の低吸収域を、頭部 MRI の T_2 強調画像では高信号を認める。

4 筋生検

神経筋疾患において、骨格筋の生検による病理組織学 (図 23-10), 免疫組織化学, 生化学的な診断が確定診断になることが多い。筋炎における炎症細胞浸潤や線維化などの間質の変化, 糖原病における筋原線維の変性やグリコーゲンなどの蓄積, 先天性ミオパチーにおけるネマリン小体, 中心核, コアなどの特異的構造物の存在, 表 23-2, 23-3 に挙げたジストロフィン, サルコグリカン, ジスフェルリン, メロシンなどの抗体を用いた免

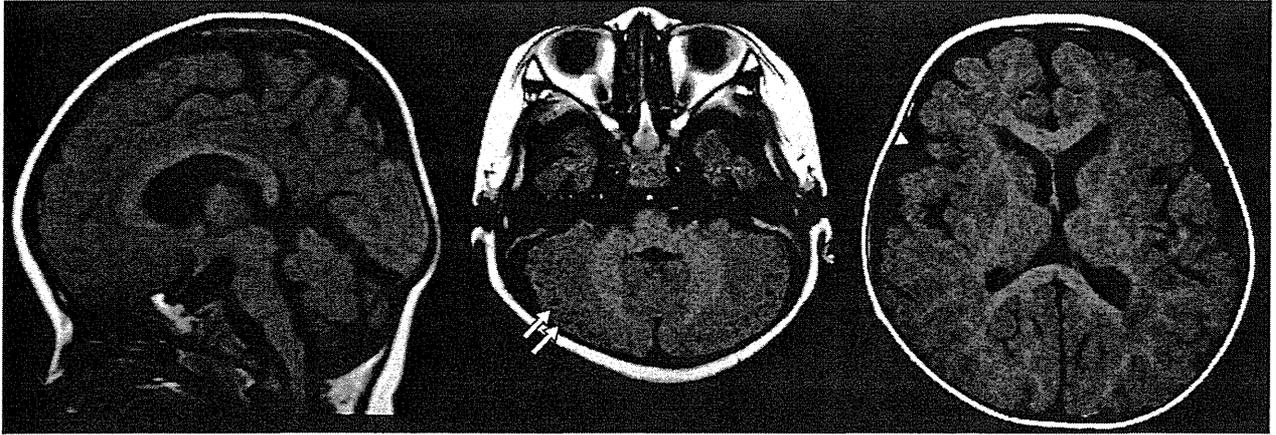


図 23-8 福山型筋ジストロフィー(FCMD)の頭部 MRI(T₁ 強調画像)(0 歳 9 か月, 女兒)
矢状断にて脳幹部の低形成, ドーム型の脳梁, 水平断にて小脳における小多脳回による小嚢胞様構造(矢印)が多発, 厚脳回, 弁蓋の低形成(矢頭).

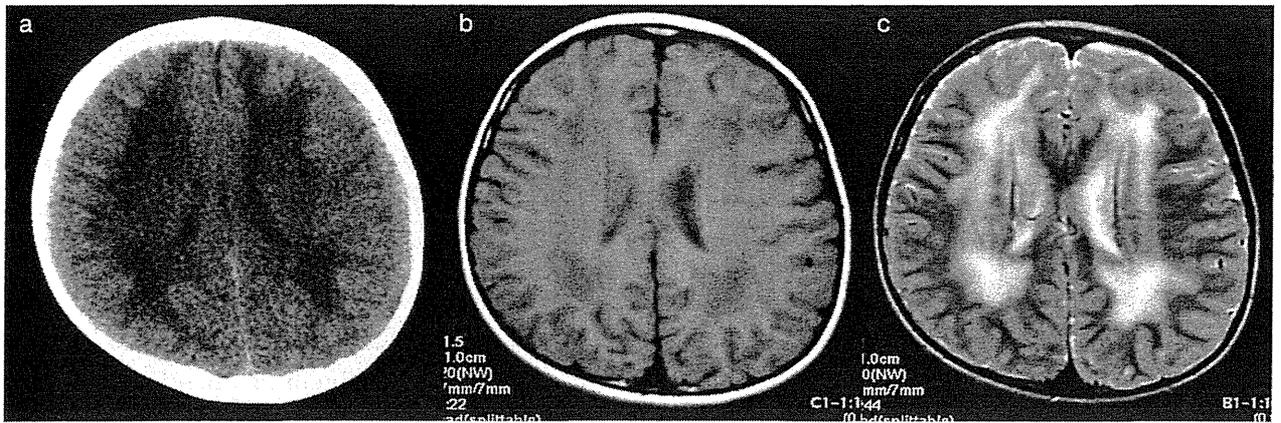


図 23-9 メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーの頭部 CT と MRI
a: CT: 白質の低吸収域. b: MRI T₁ 強調画像: 白質に一部低吸収域. c: MRI T₂ 強調画像: 白質の高信号.

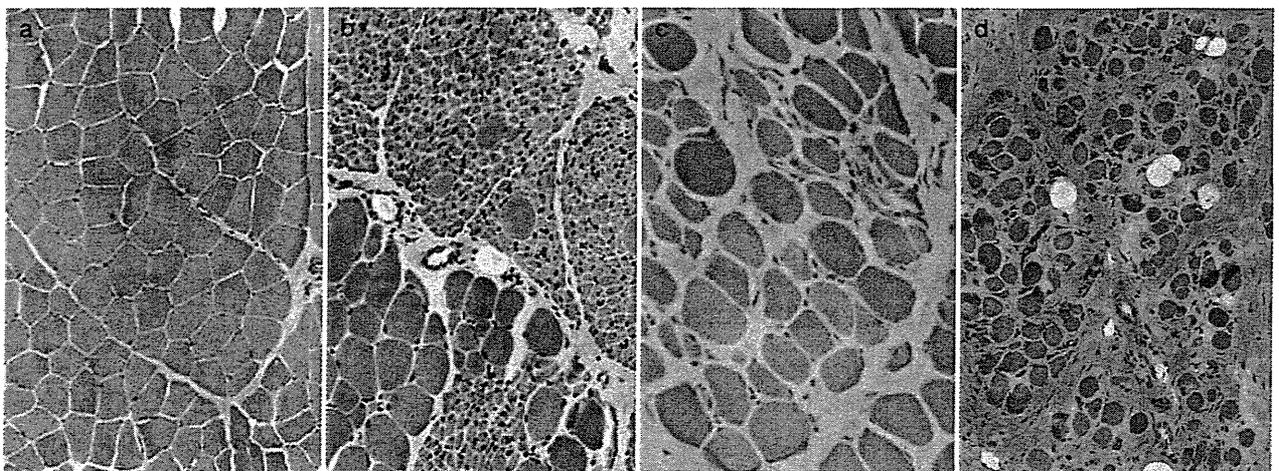


図 23-10 骨格筋の筋生検による病理組織学(HE 染色)
a: 正常. b: SMA II 型, 小径萎縮筋線維の群萎縮. c: DMD, 筋の大小不同, 壊死再生線維の存在がある. d: FCMD, 未熟な小径の筋線維, 結合織の増生, 筋線維の壊死再生.

疫組織化学的手法で証明される物質の欠損(図 23-11), ミトコンドリア異常症における筋材料を用いた遺伝子検査, 糖原病における筋組織におけ

る酵素の定量など, 確定診断に役立つものが多い。

表 23-3 主な筋ジストロフィーの分類

型	原因蛋白質	遺伝子座	遺伝形式	発症	罹患筋	臨床的特徴	血清 CK 値の高値	進行	
Duchenne 型	ジストロフィン	Xp21.2	X連鎖劣性	2~3 歳	近位筋特に腰帯筋→ 肩帯筋→全身	仮性肥大, Gowers 徴候, 心筋障害, 知能障害合併あり	高度	急速, 20 歳代: 人工呼吸 管理, 30 歳代にて生 存可	
Becker 型	ジストロフィン	Xp21.2	X連鎖劣性	5 歳~成人	近位筋特に腰帯筋	下腿の筋痛, 仮性肥大, 心筋障害	中等度	緩徐	
肢帯型	ミオチリン ラミン A/C カベオリン-3 など	5q31 1q21.2 3p25 など	常染色体優性	10 歳~成人	近位筋特に腰帯筋	心筋症の合併例あり	中等度	緩徐	
	カルパイン-3 ジスフェルリン サルコグリカン-γ サルコグリカン-α サルコグリカン-β サルコグリカン-δ など	15q15.1 2p13.2 13q12 17q21.33 4q12 5q33 など	常染色体劣性	2~20 歳	近位筋特に腰帯筋	同一家系内でも症状の幅がある	中等度	緩徐~急速	
顔面肩甲上腕型	D4Z4 反復配列欠失	4q35	常染色体優性	10~20 歳	近位筋特に肩帯筋, 顔面筋	感音性難聴, 網膜の血管異常の合併 あり	軽度~正常	緩徐	
先天型	福山型	フクチン	9q31	常染色体劣性	乳児期	近位筋, 顔面筋	運動発達遅滞, 早期から関節拘縮, けいれんを高率に合併, 知能障害, 脳回の異常, 心筋障害	中等度	乳児~幼児期死亡あり, 10 歳代: 人工呼吸管理, 30 歳代にて生存可
	Walker- Warburg 症候 群	プロテイン-O-マン ノシルトランスフェ ラーゼ	9q34.1 14q24.3	常染色体劣性	乳児期	近位筋, 顔面筋	運動発達遅滞, 重度の知能障害, 脳 回の著明な異常, 小脳低形成, 網膜 低形成, 小眼球症	軽度~中等度	乳児死亡
	筋眼脳病	O-マンノースβ1,2- N-アセチルグルコ サミニルトランス フェラーゼ	1p34-p33	常染色体劣性	乳児期	近位筋, 顔面筋	運動発達遅滞, 重度の知能障害, 脳 回の異常, 網膜低形成, 網膜剥離	軽度~中等度	乳児~幼児期死亡あり, 10 歳代: 人工呼吸管理, 30 歳代にて生存可
	メロシン欠損型	ラミニン α2 鎖 (= メロシン)	6q22.33	常染色体劣性	乳児期	近位筋, 顔面筋	関節拘縮, 脊柱変形, 頭部 CT にて 白質の低吸収域, 知能障害なし	中等度	乳児~幼児期死亡あり, 10 歳代: 人工呼吸管理, 30 歳代にて生存可, 部 分欠損では軽症
Emery-Dreifuss 型	エメリン	Xq28	X連鎖劣性	5~20 歳	上腕筋, 腓骨筋	アキレス腱短縮, 肘伸展制限, 脊椎 前屈制限, 不整脈	軽度	拡張型心筋症, 不整脈, 突然死もあり	
	ラミン A/C	1q21.2	常染色体優性	5~20 歳	上腕筋, 腓骨筋	アキレス腱短縮, 肘伸展制限, 脊椎 前屈制限, 不整脈, 突然死もあり	軽度	拡張型心筋症, 不整脈, 突然死もあり	



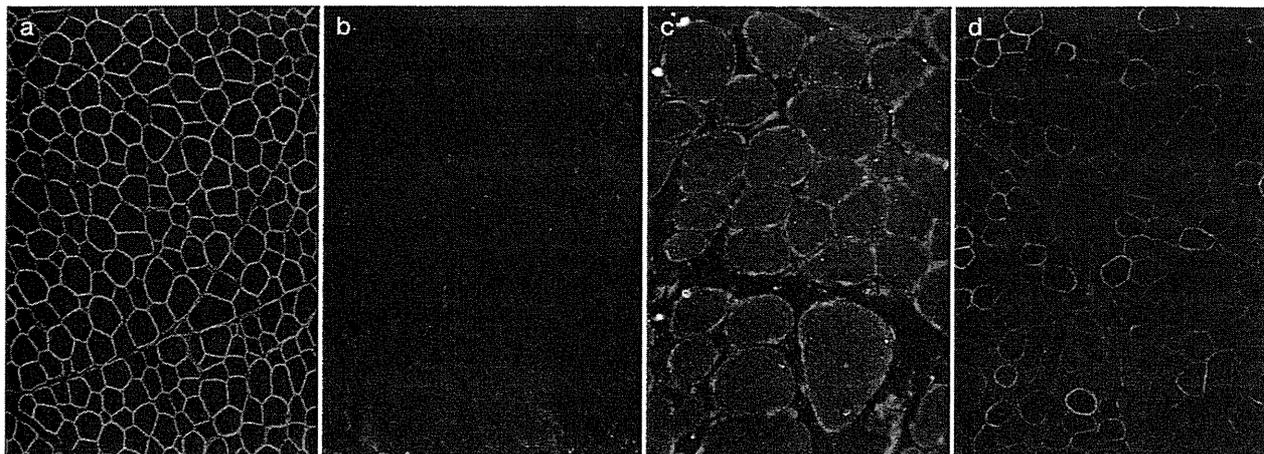


図 23-11 抗グリコゲン抗体を用いた骨格筋の免疫組織化学染色

a: 正常, 筋細胞膜に一致して, 抗グリコゲン抗体で陽性に染色される. b: DMD, 筋細胞膜は抗グリコゲン抗体で染色されない. c: BMD, 筋細胞膜は抗グリコゲン抗体で部分的に染色される. d: DMD の保因者女性, 筋細胞膜は抗グリコゲン抗体で染色される細胞と染色されない細胞がモザイク状に混在する.

5 遺伝子検査

分子遺伝学の進歩により, 神経筋疾患においても, 表 23-2, 23-3 に示すような原因遺伝子の DNA 配列が明らかになり, その配列を調べる遺伝子検査が確定診断として実施されるようになった. 採血により早期に正確な診断が下せる時代へと変わってきている. 遺伝子変異の状態により, 臨床的な重症度の判定を下し, 適切な治療や療育の方針を立てることも可能となりつつある. 一方で, 家族の保因者診断, 出生前診断, 発症前診断に関連する倫理的事項も考慮する必要があり, 遺伝カウンセリングの重要性が認識されてきている. 図 23-12 に DMD と FCMD の遺伝子検査の実例を示す.

E 治療

1 薬物治療

神経筋疾患には根本治療がないものが多く, さまざまな薬物療法が試みられてきた. DMD では副腎皮質ステロイドは唯一, 進行抑制に効果的な結果を示すが, 永続的なものではない. DNA の配列に直接影響を与える薬剤の開発研究がなされている. 疾患特異的な薬物治療は各論に述べる.

2 理学療法

神経筋疾患では, 筋力の進行性低下を示し, 不均衡な筋力低下のための関節拘縮が生じる. 可動域を良好に保ち, 関節拘縮を予防するための理学療法(リハビリテーション)が重要である. 四肢関節, 脊柱, 呼吸筋の可動域を確保し, 運動することで廃用性の筋力低下を予防, 機能維持する.

3 呼吸管理

神経筋疾患において, 特に SMA I, II 型の一部, 先天性ミオパチーの一部, そして進行した DMD では, 呼吸筋の筋力低下により呼吸不全が生じ, 誤嚥に対する効果的な咳が困難となり呼吸器感染を繰り返す. さらに, 睡眠時呼吸障害, 進行すると覚醒時にも低換気が進行し, 高 CO₂ 血症, 低 O₂ 血症となり生命の危険が生じる. 人工呼吸管理として, 鼻マスクなどを用いた非侵襲的陽圧換気療法(NIPPV), 進行すると, 気管内挿管や気管切開人工呼吸管理が必要となる.

F 脊髄性筋萎縮症 spinal muscular atrophy (SMA)

概念

脊髄の運動神経細胞(脊髄前角細胞)の病変によって起こる筋萎縮症であり, 運動ニューロン病

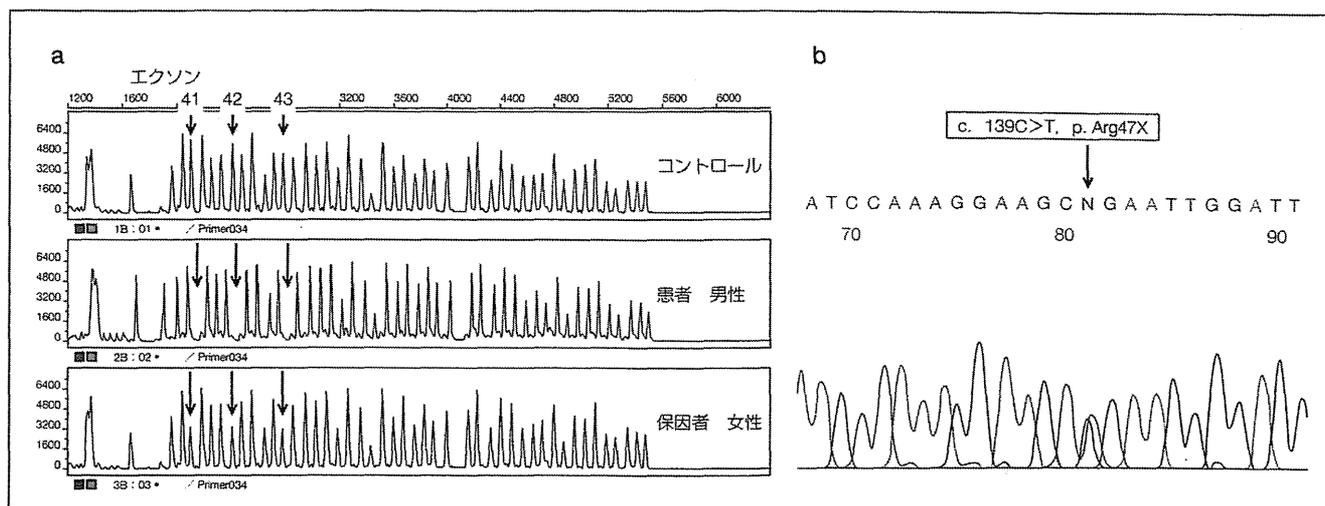


図 23-12 遺伝子検査

a : Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)における multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法による遺伝子検査。

上 : コントロール. 中 : DMD 遺伝子のエクソン 41, 42, 43 の欠失を示す DMD 患者, 男性. 下 : DMD 遺伝子のエクソン 41, 42, 43 の半量欠失を示す保因者, 女性.

b : FCMD における塩基配列同定法(シーケンス法)による遺伝子検査. DNA 配列の 139 番目の C(シトシン)の T(チミン)への置換が生じた結果, 47 番目の R(アルギニン)が X(ストップコドン)となった.

の 1 つである。体幹、四肢の近位部優位に筋力低下と筋萎縮を示す。発症年齢と重症度によって小児では I、II、III 型に分類される。成人発症は IV 型としている(⇒663 ページも参照)。

病因

運動ニューロンは、大脳皮質運動野から脊髄に走行する上位運動ニューロンと、脊髄内の前角細胞から走行して、筋肉を支配する下位運動ニューロンがある(図 23-1)。SMA は脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。常染色体劣性遺伝形式を示す。原因遺伝子は *SMN1* (survival motor neuron) 遺伝子であり、第 5 染色体長腕 5q13 に存在し、同領域に向反性によく似た配列の *SMN2* 遺伝子が存在している。I 型、II 型では 95% 以上、III 型 40~50% に *SMN1* 遺伝子の欠失変異を示す。

臨床症状

近位筋優位の筋力低下を示す。上肢より下肢の障害が重く、体幹を支持する筋力も弱い。

[I 型(図 23-13a) : 重症型, 急性乳児型, Werdnig-Hoffmann(ウエルドニヒ・ホフマン)病]

発症は生後 6 か月まで。生涯坐位保持不可能。人工呼吸器を使わずに 2 歳以上生存できることはまれ。全身性であり、フロッピーインファントを

示す。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥没する奇異呼吸を示す。定頸の獲得がなく、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失し、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形の wrist drop が認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均 6~9 か月である。

[II 型(図 23-13b) : 中間型, 慢性乳児型, Dubowitz (デュボヴィッツ)病]

発症は 1 歳 6 か月まで。生涯起立、歩行は不可能。乳児期早期に死亡することはまれ。支えなしの起立、歩行ができず、坐位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。II 型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

[III 型 : 軽症型, 慢性型, Kugelberg-Welander(クーゲルベルグ・ウェランダー)病]

発症は 1 歳 6 か月以降。自立歩行の獲得をする。次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状が出る。後に上肢を挙げることも困難となる。

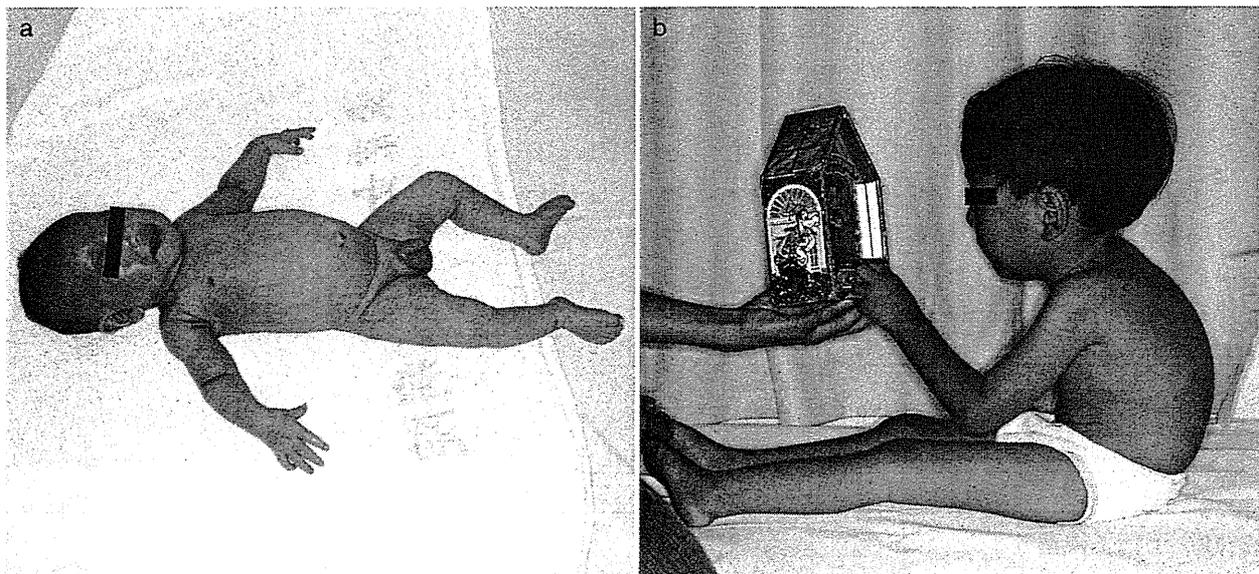


図 23-13 脊髄性筋萎縮症

a: I型. フロッピーインファント, 体幹と四肢の抗重力運動がない. 上肢は外転外旋し, 左手関節は末梢神経障害による wrist drop を示す. 大腿の外転外旋, 下腿の外側を床につけている.
b: II型. 膝を伸展させ長坐位を取っている. 脊柱は後屈し亀背の状態, 骨盤は前屈して, 仙骨を坐面としている.

検査

I, II型は, *SMN* 遺伝子検査で, *SMN1* 遺伝子のホモ接合性欠失を示すことにより確定診断を行う. 遺伝子検査で変異の同定ができなかった場合に, 筋電図検査, 筋生検を実施する.

[筋生検]

特徴的な筋組織所見は, 小径萎縮筋線維(5~10 μm 以下)の群萎縮 group atrophy である(図 23-10b). 萎縮筋線維は円形で, I型, II型線維両型から成り, 未熟なタイプ IIc 線維の増加も認められる. さらに, 年齢, 月齢相当の筋線維径より大径の肥大線維の存在も共通所見である. 神経再支配の結果, 肥大線維は I型のみから成り, 単一から大集団を成すまで, さまざまな存在形態を示す. 一般に, 年齢が長じ経過年数が長いほど, 肥大線維は大集団化する傾向がある. また, I型のごく幼若例では, 肥大線維が認められず, 小, 中径線維のみで占められることも多い.

[筋電図]

針筋電図では神経原性のパターンを示す. 脱神経を示す異常 **denervation potential** が現れる. これは表面陽性の振れをもつ一相性の発射で, 50~60 μV , 1秒間に1~3回の頻度で出現する. 高電位(high voltage)で, 幅が広い(long duration)いわゆる giant spike が認められる.

治療

根本治療はいまだない. I型, II型では, 経管栄養が必要な場合がある. I型のほぼ全例で, 救命のためには気管内挿管, 後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる. II型においては非侵襲的陽圧換気療法(=鼻マスク陽圧換気療法)は有効と考えられる. すべての型において, 筋力に合わせた運動訓練, 理学療法を行う. III型では歩行機能の長期維持や関節拘縮の予防のために, 理学療法や装具の検討が必要である. I型やII型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある. II型の脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる.

G 遺伝性ニューロパチー, 遺伝性運動感覚性ニューロパチー(HMSN), Charcot-Marie-Tooth 病

概念

遺伝性の末梢神経疾患で, 慢性の運動および感覚神経障害を示す. 大腿の下1/3から下腿の筋萎縮により, 逆シャンペンボトル型の下肢と凹足変形が特徴である. 髄鞘(ミエリン)障害が主因の1型, 軸索障害が主因の2型, 混合性で重症な先天型(Dejerine-Sottas 病)の3型, 軸索障害と二次

的な髄鞘変化を示す X 連鎖性遺伝を示す X 型などに分類される(→664 ページも参照)。

病因

末梢神経の髄鞘を構成する蛋白質である *PMP22*, *P0* の遺伝子変異が 1 型に, 軸索輸送関連蛋白質の *KIF1B* 遺伝子の変異が 2 型に, *connexin 32* の変異は X 型に証明されている。1 型では髄鞘に高度の節性脱髄がみられ, onion bulb の形成が顕著であるが, 2 型では軸索再生像がきわめて高度である一方, onion bulb はなく, 軸索輸送に関わるモーター蛋白の異常が想定されている。

臨床症状

1 型, 2 型は学童期に歩行異常(鶏歩, 垂れ足)で発症する。緩徐に進行する下肢の筋力低下, 筋萎縮, 凹足変形, 深部腱反射の消失, その後の驚手変形, 手袋靴下型の感覚障害が特徴である。

検査

1 型では運動神経伝導速度(MCV)の遅延がみられる。2 型では MCV はわずかに低下か正常であるが, 感覚神経伝導検査で誘発電位の消失が認められる。1 型, 3 型では MRI で, 仙髄神経根, 馬尾の肥厚がみられる。髄液蛋白上昇を認める例もある。近年, 遺伝子診断が可能になってきている。

治療・予後

根本治療はない。生命予後は良好である。緩徐に進行するため, 理学療法や足の変形に対する装置の使用や外科的治療が行われる。

H Guillain-Barré 症候群 (GBS)

第 22 章「神経疾患」(→644 ページ)参照。

I 重症筋無力症 myasthenia gravis

概念

神経筋接合部のシナプス後膜に存在する主にアセチルコリン受容体や筋特異的チロシンキナーゼに対する自己免疫疾患で, 反復する運動により容易に筋疲労を来し, 筋力低下を示す疾患である。本症は女兒に多く, 症状は日内変動を示すことが特徴である。

病因

自己免疫機構により血清アセチルコリン受容体に対する抗体の上昇が認められる。神経筋接合部(NMJ)において, 骨格筋細胞膜のアセチルコリン受容体に対する抗体が反応して, 受容体の変性し数が減少する。神経末端(終板)から分泌されたアセチルコリンに対して受容体が反応できず, 筋力低下を生じる。胸腺腫, 胸腺過形成が合併することがある。胸腺摘出により症状の改善がみられることから, 胸腺の免疫学的な関与があると考えられる。

臨床症状

眼筋型と全身型があり, 小児では眼筋型の頻度が高い。運動の反復により筋の易疲労性がみられ, 休息により改善する。症状の日内変動がみられ, 夕刻になると易疲労性が増し, 筋脱力が強くなる。眼瞼下垂, 複視, 眼球運動障害, 閉眼困難などの眼症状は必発である。全身型では, 球症状として, 嚥下困難, 発語の障害がみられる。近位筋の症状が出現しやすく, 上肢挙上困難, 動揺性歩行が認められることがある。

[一過性新生児型重症筋無力症]

重症筋無力症に罹患している母親から出生した児に, 筋緊張低下, 哺乳力低下, 眼瞼下垂, 呼吸困難などの症状を生下時から認めることがある。抗コリン薬, チューブ栄養, 補助呼吸が必要なこともある。生後 1 か月以内に自然治癒する。

[クリーゼ]

本症の経過中に感染, 外傷, ストレスなどが誘因で, 急激に全身の筋肉が麻痺し, 特に呼吸筋麻痺のため人工呼吸器管理が必要となる。これには, 病気自体が増悪したときにみられる筋無力性クリーゼと治療に用いられる抗コリンエステラーゼ薬の過剰投与で起こるコリン作動性クリーゼがある。

検査

臨床症状で診断が可能であるが, 確定診断のためには以下の検査を行う。

[エドロホニウム(アンチレクス®)試験]

抗コリンエステラーゼ薬(アンチレクス®; エドロホニウム塩化物)はアセチルコリンの分解を阻害する薬剤であり, その静脈注射により筋無力症状の改善をみる検査である。眼瞼下垂, 複視, 筋力低下などが改善した場合, 重症筋無力症と診

NO やってはいけないこと

重症筋無力症の症状を悪化させたり、クリーゼとさせる薬剤として、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬(セルシン[®]、デパス[®])、抗てんかん薬(リボトリール[®])、抗パーキンソン薬(アーテン[®]、アキネトン[®])、排尿障害治療薬(バップフォー[®])などがある。

断される。効果のない場合は陰性とする。副作用として一過性の流涙、顔面紅潮、悪心、腸蠕動の亢進などが生じる。

[血中抗アセチルコリン受容体抗体]

重症筋無力症の多くの例に陽性で診断に有用である。特に胸腺腫例、若年発症例で高値を示し、高齢発症例や眼筋型では低い値を示す。抗体陰性群が存在する。

[Harvey-Masland 試験(誘発筋電図)]

筋の表面に電極を置き、その筋を支配する末梢神経を電氣的に反復刺激して誘発される筋の活動電位を測定する検査である。反復神経刺激(特に低頻度1~5 Hz)で誘発される活動電位が次第に減衰するのが特徴である。これを漸減現象 waning という。

[胸部 X 線検査, 胸部 CT 検査, 胸部 MRI 検査]

胸腺を調べる検査である。胸腺は前縦隔に位置している。病理組織学的には、腫瘍性と胸腺過形成がある。

治療

副腎皮質ホルモンの大量投与(ステロイドパルス療法)、ピリドスチグミン臭化物(メスチノン[®])、アンベノニウム塩化物(マイテラーゼ)などの抗コリンエステラーゼ剤投与を行う。小児に多い眼筋型では、これで寛解に入る例も多い。全身型では発症より2~3年以内の早期の拡大胸腺摘出術が有効の場合がある。血漿交換(免疫吸着)は、球症状を伴う症状の急性増悪時、クリーゼ、胸腺摘出の術前や術後、副腎皮質ステロイドが使用できない例などに対して行う。胸腺摘出や副腎皮質ステロイド薬で効果が十分でない場合、免疫抑制剤(アザチオプリン)を用いる。

J 筋ジストロフィー
muscular dystrophy**1** Duchenne 型筋ジストロフィー

Duchenne muscular dystrophy (DMD),
Becker 型筋ジストロフィー Becker
muscular dystrophy (BMD) (表 23-3)

概念

DMD は小児期発症の筋ジストロフィーにおいて、最も頻度が高く進行が早い。男児出生 3,500 人に 1 人の頻度で認められる。

病因

DMD, BMD はともに筋細胞の細胞膜下に存在する巨大な蛋白質ジストロフィンの異常によって起こる(図 23-3)。X 染色体短腕 Xp21.2 に存在するジストロフィン遺伝子変異により生じる X 連鎖性劣性遺伝病であり、2/3 は母親が保因者であるが、1/3 の症例では新生突然変異による。DMD はジストロフィンが合成されず、BMD は異常なジストロフィン合成や合成量の減少による。女性も X 染色体の不活化(ジストロフィン遺伝子のメチル化)の程度により、骨格筋において、ジストロフィン発現がある細胞とない細胞のモザイクとなり(図 23-11)、症状を示す場合がある。

臨床症状

DMD では、2~3 歳で、運動発達の遅れ、歩行開始の遅れ、転びやすい、段差があっても飛び降りない、階段昇降を嫌がるなどで気づかれる。下腿腓腹筋の仮性肥大(図 23-6)が著しく、運動後に筋痛を訴えることが多い。床からの立ち上がりにおいて、登攀性起立(Gowers 徴候)を示す(図 23-14)。近位筋の筋力低下により、両足間の幅を取りそれぞれの足に重心をかけて体幹を揺らす動揺性歩行を示すようになる。12 歳までには車イスとなる。腰椎前彎、脊柱側彎、足、股、膝関節、肘、手関節の拘縮が進む。15 歳を過ぎると心筋障害が生じてくる。20 歳前後で呼吸不全と心不全が進行してくる。DMD では知能障害を認めない例から知能障害を認める例まであり、自閉的傾向を示す例もある。

BMD では発症年齢も進行の程度も DMD より遅いが、症状の程度には DMD に近い臨床像を示

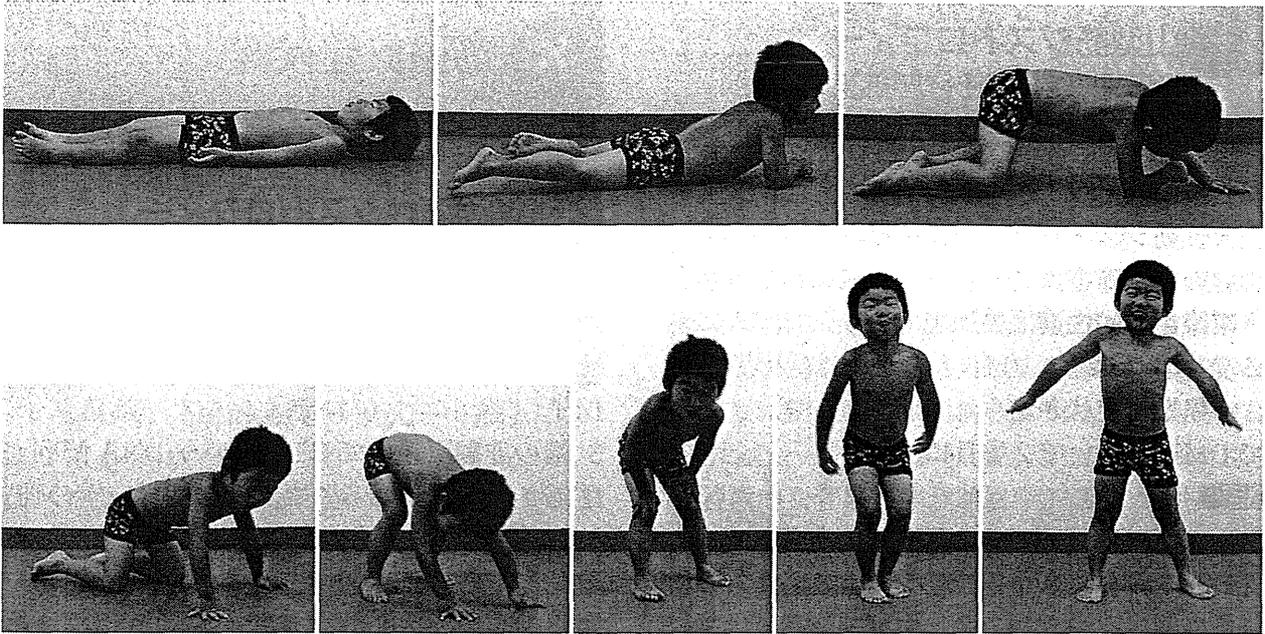


図 23-14 DMD における Gowers 徴候(6歳男児)

床からの立ち上がりにおいて、床に四つ這い姿勢となり、腰を挙げながら両手を床から膝に移動させ、膝を押し出すようにして、股関節を伸展させて体幹を伸展させる。

症状が進行してくると、膝に両手をつく姿勢から、大腿部に手を移動させつつ体幹を伸展させて起こしていく。

す例から筋力低下を示さず単に筋痛のみの症例や拡張型心筋症だけを示す例まで幅がある。歩行不能になる年齢は16歳以上である。

検査所見

[血液検査]

歩行可能年齢では血液検査で著しい高CK血症(正常の数十倍)を示すが、歩行不可能になると次第に低下する。無症状の乳児期に採血にてCK, AST, ALTの高値で診断されることもある。肝機能障害として検査・治療がなされてしまう例もあるので注意が必要である。

[筋CT検査]

図 23-6 に示すように、下腿は同年齢の対象より大きい。筋CT検査では腓腹筋の虫喰い状の低吸収域が認められる。

[遺伝子検査]

DMD や BMD ではジストロフィン遺伝子の欠失、重複、点変異を示し、約 60% はエクソン単位の大きな欠失である。図 23-12 に示すような遺伝子増幅法や塩基配列同定(シーケンス)法を行う。DMD では、変異の塩基数がアミノ酸の構成のコドン単位である 3bp の倍数ではないためフレームシフト変異により終止コドンができ、翻訳停止によりジストロフィン蛋白は合成されな

い。BMD では変異の塩基数が 3bp の倍数であるため、インフレーム変異となり、短くなったジストロフィン蛋白が合成される。

[筋生検]

病理組織染色(HE 染色)では、筋の大小不同、壊死再生線維の存在がみられる。抗ジストロフィン抗体を用いた免疫組織化学染色(ジストロフィン染色)で、図 23-11 のように DMD では筋細胞膜が染色されない。BMD では部分的に染色され、DMD の保因者女性では染色される細胞と染色されない細胞がモザイク状に混在する。

鑑別診断

肢帯型筋ジストロフィーではジストロフィン染色で筋細胞膜が染色される。脊髄性近位萎縮症では近位筋筋力低下、Gowers 徴候がみられるが、仮性肥大がなく神経原性である。

治療

呼吸不全に対して、近年の鼻マスクによる非侵襲的な体外式人工呼吸の導入によって気管切開の時期を遅らせ、生命予後は延長している。心不全に対する薬物治療を行う。理学療法により関節拘縮の防止を行う。

2 福山型筋ジストロフィー

Fukuyama type congenital muscular dystrophy (FCMD) (表 23-3)

概念

先天性筋ジストロフィーに胎児期からの中枢神経細胞の遊走障害による大脳・小脳の形成障害を伴う常染色体劣性遺伝性疾患であり、日本人における発生率は高く、約 80 人に 1 人は保因者であり、小児期に症状がみられる筋ジストロフィーの中で DMD に次いで 2 番目に多い。

病因

FCMD では、フクチン蛋白質の欠損により、図 23-3 に示すような α -ジストログリカンの糖鎖修飾の障害を引き起こし、中枢神経系では神経細胞遊走障害を生じる。骨格筋細胞ではラミニンなどの細胞膜の蛋白質との結合ができない。

臨床症状

運動発達遅滞を示す。症状の発現は緩慢であり、発症時期はとらえにくい。新生児期に呼吸不全、哺乳力微弱を認めることもある。初発症状は、自発運動が少ない、体がやわらかいなどが挙げられる。フロッピーインファントの場合も多い。全身性左右対称性に筋緊張低下、運動減少を認める。6~12 か月ごろから股や膝関節が屈曲して硬くなる。下腿筋の仮性肥大、顔面表情筋の罹患(ミオパチー顔貌)に気づかれる。関節の拘縮、変形は徐々に増強し、ミオパチー顔貌の程度も強くなる。中枢神経症状が特徴的であり、知能発達遅滞を認め、言語発達遅滞を認める。有熱時、無熱時のけいれん発作は半数以上にみられる。本症では、大部分は坐位をとるが、坐位にての移動に止まり、つかまり立ち以上の起立歩行機能を獲得する例はまれである。近視・遠視、網膜の形成異常、白内障、小眼球症を合併する場合もある。

検査

血液検査では骨格筋逸脱酵素(CK, AST, ALT, LDH, アルドラーゼなど)の値が上昇する。頭部 MRI 検査では、厚脳回、側脳室の拡大、髄鞘化の遅延により、T₂ 強調像における白質の高信号、脳幹の低形成、小脳の多症脳回による小嚢胞(図 23-8)などの特徴的な所見を示す。遺伝子検査ではフクチン遺伝子変異を示す(図 23-12)。

K 筋強直症候群 myotonic syndrome

1 筋強直性ジストロフィー

骨格筋、平滑筋、眼、心臓、内分泌、中枢神経が障害される。わが国では 10,000 人に 1~5 人で認められる。染色体 19q13 に存在する *DMPK* 遺伝子(ミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子)の 3' 端の非翻訳領域で CTG という DNA 配列が繰り返されて長くなること(CTG リピートの伸長)による。症状は軽症から重症まで存在し、重症度と発症年齢、CTG リピート数は関係がある。表現促進現象がみられ、母親が筋強直性ジストロフィーの場合には、児が先天型筋強直性ジストロフィー(図 23-7)になることがある。成人発症でミオトニーと白内障のみを示す軽症型、小児期から成人発症を含む古典型、生下時からの発症の先天型に分類される。

A 古典型筋強直性ジストロフィー

側頭筋、胸鎖乳突筋、四肢遠位優位の筋力低下と萎縮を示す。発症が早い例では精神運動発達遅滞を示す。手を強く握ったり、診察用ハンマーで母指球を叩打した時のミオトニー(筋強直現象)が特徴である。心伝導障害、心筋障害、中枢神経症状、眼症状(白内障、網膜変性症)、内分泌異常(耐糖能障害)などを示す。顔が細く、ミオパチー顔貌を示す。筋電図では、ミオトニア放電 myotonic discharge が認められ、骨格筋に針の刺入時に急降下爆撃音がとらえられる。ミオトニーに対して、フェニトインかカルバマゼピンが有効である。

B 先天性筋強直性ジストロフィー

出生前には羊水過多を示し、生後すぐに呼吸障害、筋緊張低下、哺乳力低下、顔面筋筋力低下などのフロッピーインファントを示す(図 23-7)。先天性筋強直性ジストロフィーをもつ子どもを出産してはじめて母親が筋強直性ジストロフィーと診断される例もある。新生児期の呼吸障害の危機を乗り越え、運動機能を獲得し、歩行可能となる場合も多い。特徴的なミオパチー顔貌を示し、上

NO! やってはいけないこと

筋強直性ジストロフィーではバルビツール系、脱分極性筋弛緩剤(スキサメトニウム)は禁忌である。

口唇が逆 V 字である。精神運動発達遅滞を示す。呼吸管理を必要とすることが多い。

2 先天性筋強直症(Thomsen(トムゼン)病, Becker(ベッカー)病)

先天性筋強直症は、手を握ったら開かない、目をつぶると開眼が困難になる、などの筋強直(ミオトニー)を呈する非進行性遺伝性疾患である。痛みを伴わず、軽い運動やウォーミングアップによって改善する。常染色体性優性遺伝形式をとる **Thomsen 病** と常染色体性劣性遺伝形式をとる **Becker 病** がある。Becker 病は全身性である。膜のイオンチャネルの異常が原因であり、クロールチャネル(*CLCN1*) 遺伝子の変異の同定により診断をする。抗不整脈薬のメキシレチンや、抗けいれん薬のフェニトイン、カルバマゼピンが筋強直に効果を示す。

Advanced Studies

ミオトニアは先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、周期性四肢麻痺、Schwartz-Jampel 症候群などの疾患において認められる。これらの疾患において、イオンチャネルの異常が関係している。先天性筋強直症(Thomsen 病, Becker 病)では、骨格筋細胞膜の Cl イオンチャネルの遺伝子変異により、Cl イオンの透過性が減少することが病因である。遺伝子は *CLCN1* と呼ばれる。Na イオンチャネルの変異により、先天性パラミオトニア、高 K 血性周期性四肢麻痺、正 K 血性周期性四肢麻痺が生じる。Thomsen 病と Becker 病の遺伝子は 7q35 に局在し、T-cell-receptor beta (TCRB) locus と連鎖する。また、先天性筋強直症では Cl イオンの透過性の低下のみならず、Na チャネルの re-opening も病因であることがわかった。

L 先天性ミオパチー
congenital myopathy

出生時または乳児期早期からフロッピーイン

ファント(図 23-4, 23-5)として発症し、呼吸障害や哺乳障害を呈することもある。筋力低下、筋緊張低下が続き、運動発達遅滞を示す。非進行性または緩徐進行性であるが、新生児期から乳児期早期に死亡する重症例もある。痩せてきゃしゃな体格で、細長い顔、ミオパチー顔貌、テント状の上口唇(fish-like mouth)、眼瞼下垂、眼球運動制限を示すこともある。高口蓋、側彎、股関節脱臼、漏斗胸などの骨格の異常を伴う。腱反射は減弱または消失する。血清 CK 値は正常か軽度高値を示す。

特徴的な骨格筋病理組織学的所見から、ネマリンミオパチー、ミオチューブラーミオパチー、セントラルコア病などが診断される。

1 ネマリンミオパチー
nemaline myopathy

先天性ミオパチーの中で最も頻度が高く、原因遺伝子により複数の型が発見されている。病理組織学的に Gomori-trichrome 変法染色で筋線維内に紫色のネマリン小体 rods という構造物が認められ、微細構造は Z 帯と同様である。呼吸障害や哺乳障害を示す重症例から、遅い発症の軽症例まで存在する。

2 ミオチューブラーミオパチー
myotubular myopathy

胎生期に発症し、胎動の減少・羊水過多を、新生児期には嚥下・哺乳障害を示し、眼瞼下垂・眼球運動制限を認め、乳児期に死亡する重症型がある。病理組織学的に、筋線維の中心に核を認め発生途中の筋管細胞 myotube に類似している。遺伝形式は X 連鎖性劣性、常染色体性劣性、常染色体性優性があり、原因蛋白質はミオチューブラリンという。

3 セントラルコア病
central core disease

ハロセンなどの全身麻酔下で高熱、筋強直、呼吸性・代謝性アシドーシスを示す悪性高熱症の原因遺伝子、リアノジン受容体遺伝子の変異を示

NO! やってはいけないこと

セントラルコア病はリアノジン受容体の異常により生じる疾患である。ハロセンなどの全身麻酔下で、悪性高熱症として高熱、筋強直、呼吸性・代謝性アシドーシス、ミオグロビン尿症を引き起こす。

し、常染色体性優性遺伝を示す。悪性高熱のリスクを有しており、患者の直系の家系の者は全身麻酔時に厳重な注意が必要である。筋線維の中心部に筋小胞体やミトコンドリアがなく酸化酵素染色(NADH-TR など)で中央部が果物の芯(core)のように染色されないのが特徴である。

M 代謝性ミオパチー
metabolic myopathy**1** 糖原病

第9章「先天性代謝異常」(→179ページ)を参照。

2 ミトコンドリア脳筋症

第22章「神経疾患」(→661ページ)を参照。

3 脂質代謝異常**A** カルニチン欠損症

長鎖脂肪酸がミトコンドリア内に入るときにカルニチンが必要である。カルニチン欠損症では、脂肪蓄積性ミオパチーを示す。筋型カルニチン欠損症では進行性の筋力低下を示す。全身型カルニチン欠損症では、筋症状とともにReye症候群様の脳症、ジカルボン酸尿、肝と筋への脂肪の蓄積を示す。L-カルニチン治療が有効である。

B カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)欠損症

長鎖脂肪酸はカルニチンと結合してアシルカルニチンとなり、アシルカルニチンはCPTによってミトコンドリア内膜を通過する。CPT欠損症では長時間の運動、飢餓により、筋力低下、筋

痛、ミオグロビン尿を来す。そのとき、血清CK値は高値となる。高糖質、低脂肪、頻回の食事、運動時の糖質の補給がミオグロビン尿の予防法である。

4 周期性四肢麻痺

突然、一時的に筋力低下と麻痺が出現する。自然に回復するが、発作は反復することが特徴である。発作時の血清K濃度により、低K血性周期性四肢麻痺、正K血性周期性四肢麻痺、高K血性周期性四肢麻痺に分類される。甲状腺機能亢進症に合併して出現する場合もある。低K血性周期性四肢麻痺、高K血性周期性四肢麻痺とも常染色体性優性遺伝である。イオンチャネルの異常による。

A 低K血性周期性四肢麻痺

Caチャネル遺伝子(CACNAIS)の遺伝子変異または、Naチャネル遺伝子(SCN4A)の遺伝子変異による。発症年齢は5~20歳。運動、寒冷、感染などが誘因で、炭水化物を多く含んだ食事を摂った後に発作性の弛緩性麻痺、筋力低下を起こす。食後数時間で起こることもあれば、翌日に起こることもある。炭水化物を摂取した後に激しい運動を行ってエネルギーを消費すると、Kが糖とともに細胞に取り込まれる結果、血中K濃度が低下して生じると考えられる。

数時間から数日間にわたって顔面、呼吸筋を除く下肢に強い全身の弛緩性麻痺を生じる。発作を繰り返し永続的な筋力低下を示すこともある。発作時に心電図異常(不整脈)を生じることもある。甲状腺機能亢進症の合併がある(甲状腺中毒性周期性四肢麻痺)。

B 高K血性周期性四肢麻痺、正K血性周期性四肢麻痺

Naチャネル遺伝子(SCN4A)の遺伝子変異を認める。10歳までに発症する。運動の後の休息、Kの多い食事、空腹などが誘因で発作性に筋力低下が起こる。起床直後の激しい運動、寒冷、ストレスも誘因である。発作性に筋力低下を生じ、四肢の麻痺を生じる。麻痺の持続時間も短く程度も軽いが、しばしば筋強直(ミオトニー)を伴う。

治療

血液の pH を変化させるアセタゾラミド(ダイアモックス®)はすべてのタイプの周期性四肢麻痺の発作の予防に有効である。低 K 血性周期性四肢麻痺では、発作の時に K の経口投与、糖を含まない輸液に KCl を加えたものを点滴する。発作の間欠期に低塩食として糖質の制限をする。高 K 血性周期性四肢麻痺では、炭水化物の多い食事を頻回に摂取することで予防する。

5 ミオグロビン尿症 myoglobinuria, 悪性過高熱 malignant hyperthermia, 横紋筋融解症 rhabdomyolysis

ミオグロビンは骨格筋に多く存在するヘモグロビンと似た構造のヘム蛋白である。筋細胞の融解・壊死により血中に遊離し、尿から大量に排泄される状態をミオグロビン尿症という。腎障害を合併することがある。呼吸性アシドーシス、代謝性アシドーシス、体温上昇、筋硬直を生じ、尿はコーラのような赤褐色を呈し、潜血反応は陽性になるが、尿沈渣に赤血球が認められず、血清の CK, ALT, AST, LDH が上昇する。

原因は、糖原病 V 型(筋ホスホリラーゼ欠損による McArdle 病)、糖原病 VII 型(ホスホフルクトキナーゼ欠損による Tarui 病)、全身麻酔に使用される薬(揮発性吸入麻酔薬、ガス麻酔薬、神経筋遮断薬スキサメトニウム)による悪性高熱症などがある。リアノジン受容体遺伝子を原因遺伝子とする先天性ミオパチー(セントラルコア病)では、全身麻酔で悪性高熱を生じる体質である。DMD や FCMD などの筋疾患においては、ウイルス感染症に引き続き、ミオグロビン尿症が生じることもある。治療として直接リアノジン受容体に働き、カルシウムの放出を阻害する筋弛緩薬であるダントロレン投与を行う。

低下と易疲労性が生じる。呼吸筋の筋力低下によって息切れや補助換気が必要とする呼吸不全を起こすこともある。筋痛もしばしば認められる。血清 CK, AST, LDH は正常か低値を示す。腱反射は正常または弛緩期の短縮を認める。重症筋無力症の合併がある。甲状腺ホルモンにて筋力低下は改善する。

2 甲状腺機能低下性ミオパチー

甲状腺機能低下症において、近位筋の筋力低下、易疲労性、緩慢な動き、反射の遅延、筋痛、筋けいれん、筋肥大をみることがある。筋腹をハンマーで叩打することによって、筋の局所的な膨隆を観察することがあり、これを **mounding** 現象という。血清 CK 値は上昇する。

3 副腎皮質ステロイドミオパチー

副腎皮質ステロイドの投与によって、筋力低下と易疲労性を生じることがある。骨格筋の蛋白の合成の低下と分解の亢進、糖の代謝におけるグリコーゲンの蓄積が起こる。主にタイプ 2 線維が障害される。

○ 炎症性ミオパチー、皮膚筋炎、多発性筋炎

第 14 章「リウマチ性疾患」(→310 ページ)を参照。

N 内分泌障害に伴うミオパチー

1 甲状腺中毒性ミオパチー

甲状腺機能亢進症において、主に近位筋の筋力

日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査

¹東京女子医科大学医学部小児科学（主任：大澤真木子教授）²東京女子医科大学附属遺伝子医療センターイトウマ ユリ^{1,2}・ サイトウカ ヨコ²・ オオサワ マキコ¹
伊藤万由里^{1,2}・ 斎藤加代子²・ 大澤真木子¹

（受理 平成24年12月20日）

Clinical Epidemiological Investigation of Spinal Muscular Atrophy in Japan

Mayuri ITO^{1,2}, Kayoko SAITO² and Makiko OSAWA¹¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

No clinical epidemiological investigations of spinal muscular atrophy (SMA) have been carried out in Japan. We performed a population-based study of SMA to survey the number of patients visiting the departments of pediatrics and internal medicine and to clarify clinical features. Simultaneously, we studied the clinical features and laboratory findings of 110 individuals from whom informed consent had been obtained. The number of patients visiting the hospital was estimated to be 0.5-1 per 100,000 people. The male to female ratio was 1 to 1.14. As to the maximum motor functional level, severity varied among SMA subtypes. Eighty-seven percent of patients with type I demonstrated poor head control. More than half of type II patients could sit unsupported at the same point. All patients with type III were able to walk. Patients with all types of SMA showed the same pattern of muscle weakness, with proximal and upper limb dominance. However, there were some patients showing atypical symptoms. Although most SMA patients have homozygous deletion of *SMN1*, the range of clinical severities is broad. We will continue with additional study to elucidate the disease mechanisms in both typical SMA patients and atypical individuals.

Key Words: spinal muscular atrophy (SMA), clinical investigation, maximum motor functional level, muscle weakness, epidemiology

緒 言

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) は、脊髄前角細胞、脳神経核の変性・脱落により、進行性の神経原性筋萎縮を示す常染色体劣性遺伝性疾患である。1891年に Werdnig により最初の臨床例が報告されて以来、現在に至るまで病態解明のために様々な基礎研究が重ねられている。根本的な治療法はいまだに確立されてはいないが、各国で臨床研究が進められている。

SMA の臨床症状は多様であり、近年まで定義が統一されていなかった¹⁾²⁾。1992年、International SMA Consortium により、診断基準と分類が確立された³⁾。I型 (Werdnig-Hoffmann 病) は、生下時から

6ヵ月までの発症で坐位保持は不可能、人工呼吸管理をしなければ2歳までにほとんどが亡くなる重症型である。II型は、1歳6ヵ月頃までに発症し、起立または歩行が不可能であるが、2歳以降も生存可能な中間型とされている。III型は、小児期から成人期に発症し、歩行が可能な軽症型である。臨床的重症度は、それぞれの病型のなかでも多様性が認められ²⁾、III型は発症年齢により、IIIa型、IIIb型に分類されることもある⁴⁾。神経内科では、診断基準を満たす SMA のみならず、下位運動ニューロンが障害される病態を広く SMA として認識していることが多く、診断が曖昧であることもあった。成人発症で、進行は緩徐であり、呼吸障害や嚥下障害をほとんど

認めない例は脊髄性進行性筋萎縮症と診断していたが、国際的な分類に合わせて2009年より脊髄性筋萎縮症IV型とされた。わが国では、2009年に、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班において、SMAの認定基準が作成された⁹⁾。同年、特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されたことにより、SMAにおいて医療社会福祉的な環境は改善されつつある。

SMAは、ほぼ全身の臓器に存在する蛋白質であるsurvival motor neuron (SMN) 蛋白質の欠損あるいは機能障害によって生じる。SMN蛋白質はsurvival motor neuron (SMN) 遺伝子 (SMN1) によりコードされており、主にSMN1の欠失によりSMAが発症する。SMN遺伝子 (SMN1) は5番染色体長腕5q13にあり、向反性に重複したコピー遺伝子 (SMN2) も存在する⁹⁾。また、SMN遺伝子の近傍には、neurological apoptosis inhibitory protein (NAIP) 遺伝子も存在し、重症度に関与するといわれている。SMAの遺伝子診断は、SMN1とSMN2のexon 7とexon 8の領域における塩基配列の5塩基の相違を利用して行われる⁷⁾。

欧米では、その発症頻度は約10,000出生に1人とされ、保因者頻度は約50人に1人といわれている。わが国においては、1978年に福山、大澤らが81家系101例について臨床遺伝学的研究を行ったが⁸⁾、それ以降、本格的な臨床調査は実施されることがなかった。我々は、SMAの特定疾患治療研究事業の対象疾患への認定を目標として、2003年に臨床調査を施行した。今回は、その結果に基づき、患者数、病型別の臨床症状、などについて分析したので報告する。

対象および方法

1. 推定患者数調査

東京女子医科大学倫理委員会の承認のもと、2003年に郵送によるアンケート方式で疫学調査を施行した。対象は、全国の国公立（当時）病院・療養所、大学病院、療育施設および無作為に抽出した全国の主要病院の小児科、内科または神経内科などで、総施設数は2,620であった。病床規模別にみた施設数は、500床以上は720、200～499床は1,455、199床以下は283、無床は162であった。一次調査として、まず、各施設における患者の有無を尋ねた。一次調査で返信のなかった医療機関へは、一次追加調査として同内容のアンケートを送付した。その結果を、橋本らの「難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定」⁹⁾の方法に基づいて解析し、その時点でのわが

国における通院中の患者数を推定した。

2. 臨床症状調査

一次調査、または一次追加調査で「患者あり」と返信のあった施設（科）に対して、二次調査としてアンケート方式の質問票を郵送した。質問票には、臨床病型、診断方法、最高到達運動機能（生涯で獲得し得た最高の運動能力）、筋力低下の状態、筋線維束性収縮の有無、中枢神経障害の有無、遺伝子検査所見などの質問項目を設けた。遺伝子検査に関しては、SMN遺伝子およびNAIP遺伝子の欠失について調査した。最高到達運動機能は、大川らの「Werdnig-Hoffmann病における運動機能レベル」¹⁰⁾を用いて、0（定額不可能）、1（定額可能）、2（坐位保持可能）、3（坐位保持可能かつ、その場まわり可能）、4（坐位での移動可能）、5（立位保持可能）、6（介助ありで歩行可能）、7（介助なしで歩行可能）、8（介助なしで階段昇降可能）と評価した。さらに、国際SMA協会による診断基準⁹⁾では、筋力低下の特徴を左右対称・近位筋優位・下肢優位・体幹筋罹患としていることから、筋力低下の評価についてはこれらを質問項目に入れた。

結 果

1. 推定患者数調査

質問票の発送総数は2,620、返信数は888であり、無効（廃院、統合などにより返却）の数を除いて計算すると、回答率は34%となった。各施設から報告された患者総数は455例で、診療科別には、小児科365例、内科81例、整形外科5例、不明が4例であった。橋本らの「難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定」の方法により、患者実数をもとにして、その時点での患者総数を求めた。対象の医療機関を病床数で分類して検討すると、2003年当時、通院中の国内の推定患者数は741～1,391人となった。総務省によると、2003年のわが国の総人口は127,619,000人であることから、SMAの患者数は100,000人当たり0.5～1人と概算できる。

2. 臨床症状調査

二次調査で報告された患者総数455例のうち、臨床調査の項目別アンケートの返信があった110例について検討した。病型別で分類すると、I型は39例、II型は46例、III型は21例、不明は4例であった。男女比は全体では1:1.14で、各臨床病型別ではI型が1:1.43、II型が1:1.14、III型が1:0.75であった。SMAの発症に男女差はないとされているが、今回の調査でも有意な差異は認めなかった。

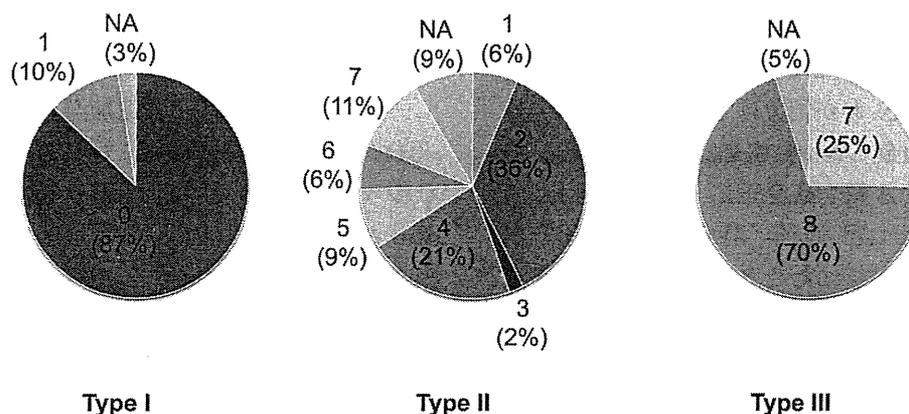


Figure Analysis of maximum motor functional level

The maximum motor functional level represents the patient's peak motor functional abilities. Motor functional level 0: designated as no head control, 1: head control feasible, 2: being able to sit, 3: being able to sit and turn on buttocks, 4: being able to shuffle on buttocks in sitting position, 5: standing with support, 6: walking with support, 7: walking unaided, 8: climbing up stairs without support. NA: (information) not available.

診断方法としては、遺伝子診断が64例(58%)、筋生検による病理診断が33例(30%)、電気生理学的診断が4例(4%)、臨床診断のみが2例(2%)、記載なしが6例であった。遺伝子診断は、72例(65%)において施行され、病型別では、I型は31例(74%)、II型は29例(63%)、III型は11例(52%)であり、診療科別では小児科においての実施が多かった。SMN遺伝子はI型の27例(遺伝子検査を施行したI型例の90%)、II型の24例(同II型例の86%)、III型の6例(同III型例の75%)に欠失を認めた。SMN遺伝子欠失例のうち、exon7,8欠失はI型で80%、II型で71%、また、exon7のみ欠失はI型で10%、II型で14%であった。NAIP遺伝子はI型の11例(37%)、II型の2例(7%)に欠失を認め、III型での欠失例はなかった。NAIP遺伝子欠失例は全例SMN遺伝子欠失を伴っていた。

最高到達運動機能についての結果をFigureに示す。I型では、定頸不可能例は34例(87%)、定頸可能例は4例(10%)であった。II型では、坐位保持可能まで到達した例が16例(36%)と最も多く、介助なしで歩行まで可能であった例は5例(11%)であった。III型では、介助なしで階段昇降まで可能であった例が15例(70%)と多数であり、歩行は全例で可能であった。

筋力低下の状態については、左右の対称性・遠近の優位性・上下肢の優位性・体幹筋罹患の有無を調査した。筋力低下が左右対称であるのは、I型で34例(87%)、II型で37例(80%)、III型で18例(86%)

に認めた。筋力低下が左右非対称であるのは、I型で4例(10%)、II型で9例(20%)、III型で3例(14%)に認めた。筋力低下が左右非対称で、かつ、SMN遺伝子欠失のある例は、I型で3例(8%)、II型で5例(11%)、III型で2例(10%)存在した。近位筋優位の筋力低下はI型では23例(59%)、II型では26例(57%)、III型では15例(71%)に認め、遠位筋優位の筋力低下はI型で2例(5%)、II型で5例(11%)、III型で4例(19%)存在した。I型、II型では遠近の優位性が不明瞭な例はともに30%程度認めた。遠位筋優位の筋力低下を認め、かつ、SMN遺伝子欠失のある例は、I型で2例(5%)存在した。II,III型で遠位筋優位の筋力低下を認めた例では、筋生検による病理診断で確定診断されていた。筋力低下が下肢優位か否かについても検討したところ、I型は17例(44%)、II型は23例(50%)、III型は13例(62%)と大多数が下肢優位であり、上肢優位の症例もI型で1例(3%)、II型で5例(11%)、III型で1例(5%)存在した。上肢優位の筋力低下を認め、かつ、SMN遺伝子欠失のある例は、I型で1例(3%)認めた。体幹筋罹患は、I型で37例(95%)、II型で42例(91%)、III型で12例(57%)に認めた。また、顔面筋の罹患は、I型で17例(44%)、II型で2例(4%)にみられた。顔面筋罹患のある例は、I型では全例、II型では1例が人工呼吸管理を受けていた。舌の筋線維束性収縮は、I型で28例(72%)、II型で25例(54%)、III型で2例(10%)に認められた。中枢神経系障害は、I型では8例(21%)に認

められ、低酸素性脳症1例、顔面神経麻痺1例、球麻痺1例、詳細不明が5例であった。II型では中枢神経系障害を1例(2%)に認めたが詳細は不明であり、III型では認められなかった。

考 察

SMAの発症頻度は、欧米では約10,000出生に1人とされ、保因者頻度は約50人に1人とされている¹¹⁾。2003年当時の総人口を基にして検討すると、わが国の推定患者数は100,000人当たり0.5~1人となった。今回の調査方法では、発症頻度や保因者頻度を算出するのは困難であったため、この結果は概算値にとどまる。諸外国から、発症率あるいは患者数が報告されているが^{12)~18)}、調査方法や対象は統一されておらず、数値にも若干の違いがある。民族による発症率の差はないとされてきたが、近年では、その差異を示唆する報告例も散見される。今後、新しい認定基準を踏まえた上で、再度、わが国における患者数調査を施行することは意義のあることと考える。

SMAの診断方法としては、今回の調査では遺伝子診断が58%、筋生検による病理診断が30%、電気生理学的診断が3.6%、臨床診断のみが1.8%という結果となり、遺伝子診断が多かった。これは、2003年当時の結果であり、2008年にSMN遺伝子検査が保険収載されたことを考慮すると、現在では遺伝子診断の比率はさらに増加しているものと考えられる。遺伝子検査は、確定診断をする上では必須であるが、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。

診断基準を満たすSMAは、SMN遺伝子の欠失を認めることが多い。わが国では、I型の98%、II型の95%、IIIa型の52%、IIIb型の42%、IV型の15%にSMN遺伝子欠失を認めている¹⁹⁾。本調査では、I型の90%、II型の86%、III型の75%にSMN遺伝子の欠失を認めた。前述のSMN遺伝子欠失率より、I、II型の欠失率が低いのは、各施設におけるSMAの診断そのものが若干曖昧であった可能性も示唆される。NAIP遺伝子はI型の37%、II型の7%に欠失を認め、III型での欠失例はなかった。NAIP遺伝子欠失例は全例SMN遺伝子欠失を伴っていた。一般に、SMN遺伝子とその近傍遺伝子(NAIP遺伝子など)の欠失範囲が広いほど、重症であることも明らかになっている²⁰⁾。また、本調査において、SMN遺伝子exon7のみの欠失を認めた例は、I型では10%、II型では14%存在した。SMN遺伝子(SMN1)

exon7のみの欠失を認める例の中には、SMN1からコピー遺伝子であるSMN2への遺伝子変換を示す例も含まれる可能性もある。SMN1からSMN2への遺伝子変換を示す例では、臨床症状が軽症になる傾向もあることが示唆されている²¹⁾ことから、今回は未施行であるが、今後、このようなSMN遺伝子exon7のみの欠失を認めた例において更なる臨床像の分析を進めていくことは有意義である。

SMAの運動機能の評価法として、2003年の調査時は、大川らの「Werdnig-Hoffmann病における運動機能レベル」¹⁰⁾を用いた。このレベル0からレベル8までの分類により、病型別の大まかな臨床像をみることは可能である。今回の調査でも、各病型の最高到達運動機能を分析し、I型は坐位保持不可能、II型は起立または歩行が不可能、III型は歩行が可能、という診断基準にほぼ合致する結果を得た。現在では、評価者(医師や理学療法士など)による判定の相違を少なくするために、「Hammersmith運動機能評価スケール(Modified Hammersmith Functional Motor Scale)」²²⁾を用いてSMAの運動機能を評価することが試みられている。

SMAはその臨床病型の範囲が幅広く、前述のI型からIV型のほかに、胎児期発症の最重症例を0型とすることもある。SMN遺伝子欠失があっても非典型的な症状を示す例や、SMN遺伝子欠失(あるいは同定困難なSMN遺伝子変異)がなくてもほぼ典型的な症状を示す例も存在する²⁰⁾²³⁾。今回の調査において、筋力低下という臨床症状に限って検討しただけでも、SMN遺伝子欠失があり、かつ、上肢優位、あるいは、遠位筋優位の筋力低下を示す非典型例の存在も明らかとなった。これらの非典型例の存在からも、SMAの病態の複雑さが示唆される。

遺伝子検査では診断できず、臨床診断により確定する例は成人発症例に多い²³⁾。特定疾患治療研究事業の対象疾患としての認定を受けるためにも、臨床診断は非常に重要といえる。呼吸や嚥下機能障害、側弯症などの合併症へ早期に対応するためにも、早期診断は重要である。現在、SMAの治療法開発に向けて治験の開始準備も進められている。その一環として、希望者が罹患者リストに登録するシステムも構築されつつある。SMAおよびその周縁疾患の臨床像を分析することは非常に重要であり、今後も継続していく予定である。

結 論

2003年当時のわが国におけるSMAの推計通院

患者数は0.5~1人/100,000人であり、諸外国からの既報告例と概ね同様であった。発症者数、保因者数などについては、引き続き検討を要する。今回の調査では、SMAの確定診断には遺伝子検査を用いた例が半数を占めることが明らかとなった。最高到達運動機能を検討すると、I型では定額不可能例が、II型では坐位保持可能例が最も多く、III型では歩行は全例で可能であった。臨床症状については多様性が認められた。罹患年齢が幅広いSMAの臨床像の分析は、複数の診療科による協力が不可欠である。診断基準を満たす例のみではなく、SMAの周縁疾患の範疇にある例も含めて、今後も臨床研究を進めていく必要がある。わが国でも統一基準をもって多施設共同研究が可能となるような基盤ができれば、医療的ケアの充実、治療法開発に向けての研究が今後も進展していくと思われる。

本研究は、平成15年度文部省科学研究費基盤研究(課題番号B12470173)の助成によって開始され、平成20年度本学女性医学研究者支援室の助成を受けて進められた。現在は、平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「神経変性疾患に関する調査研究班」(研究代表者 中野今治, 分担研究者 齋藤加代子), および、平成22-24年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「脊髄性筋萎縮症の臨床実態の分析、遺伝子解析、治療法開発の研究」(研究代表者 齋藤加代子)において継続して行われている。

本研究の臨床実態調査を施行するに当たり御指導頂きました東京女子医科大学公衆衛生学教室 小島原典子先生に深謝申し上げます。また、アンケートにご回答を頂きました全国の医療機関の先生方にも深謝申し上げます。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Osawa M, Shishikura K: Werdnig-Hoffmann disease and variants. In Handbook of Clinical Neurology, vol 15 Disease of the Motor System (Virken PJ, Bruyn GW eds), pp51-80, Elsevier, Amsterdam New York (1991)
- 2) Dubowitz V: Chaos in the classification of SMA: a possible resolution. *Neuromuscul Disord* 5: 3-5, 1995
- 3) Munsat TL: Workshop report. International SMA Collaboration. *Neuromusc Disord* 1: 81, 1991
- 4) Wirth B, Brichta L, Hahnen E: Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol* 13: 121-131, 2006
- 5) 齋藤加代子: 脊髄性筋萎縮症(SMA)とは。「脊髄性筋萎縮症診療マニュアル」(SMA診療マニュアル編集委員会編), pp1-5, 金芳堂, 東京(2012)
- 6) Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al: Identification and characterization of a spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* 80: 155-165, 1995
- 7) Van der Steege G, Grootsholten PM, van der Viles P et al: PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 345: 985-986, 1995
- 8) 福山幸夫, 大澤真木子, 原田淳子ほか: 小児脊髄性進行性筋萎縮症の臨床遺伝学的研究。「厚生省筋ジストロフィー症の病因に関する研究. 昭和52年度研究報告書」, pp201-205 (1978)
- 9) 橋本修二, 福富和夫, 永井正規ほか: 難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定. *日本公衛誌* 11: 880-883, 1991
- 10) 大川弥生, 江藤文夫, 上田 敏: Werdnig-Hoffmann病(慢性経過型)の障害経過についての検討. *リハ医学* 23: 115-120, 1986
- 11) Ogino S, Wilson RB: Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 110: 301-307, 2002
- 12) Mostacciolo ML, Daniell GA, Trevisan C et al: Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology* 11: 34-38, 1992
- 13) Thieme A, Mitulla B, Schulze F et al: Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). *Hum Genet* 91: 295-297, 1993
- 14) Burd L, Short SK, Martsof JT et al: Prevalence of type 1 spinal muscular atrophy in North Dakota. *Am J Med Genet* 41: 212-215, 1991
- 15) Zaldivar T, Monteio Y, Acevedo AM et al: Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy in the Cuban population. *Neurology* 65: 636-638, 2005
- 16) Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J et al: Incidence of spinal muscular atrophy in Poland-more frequent than predicted? *Neuroepidemiology* 34: 152-157, 2010
- 17) Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK et al: A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatrica* 98: 865-872, 2009
- 18) Mailman MD, Heinz JW, Papp AC et al: Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 4: 20-26, 2002
- 19) 齋藤加代子: 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断. *神経内科* 69: 528-532, 2008
- 20) Saito K: Clinical features and molecular genetics in spinal muscular atrophy. *J Tokyo Wom Med Univ* 70: 2-9, 2000
- 21) Ito M, Saito K, Du J et al: Phenotype-genotype correlation in Japanese spinal muscular atrophy patients: Analysis of DNA and mRNA of the SMN gene. *J Tokyo Wom Med Univ* 74: 167-178, 2004
- 22) Krosschell KJ, Maczulski JA, Crawford TO et al: A modified Hammersmith functional motor scale