

筋強直性ジストロフィー(DM1)の高次機能障害 ～当院における視覚認知検査結果とこれまでの知見から～

和田 千鶴¹⁾, 田路 智子²⁾, 加藤 亜希子²⁾, 佐藤 裕美²⁾, 畠山 知之¹⁾, 小原 講二¹⁾, 阿部 エリカ¹⁾, 小林 道雄¹⁾, 豊島 至¹⁾

1) 国立病院機構あきた病院 神経内科

2) 国立病院機構あきた病院 リハビリテーション科

筋緊張性ジストロフィーの中樞神経症状の報告は、20世紀初頭に散見され、Maasら(1937年)が'Mental changes in families affected by dystrophia myotonica'の中で、知的障害、特徴的気質、多様な反応性についてまとめている。その後の研究において、これまで、成人発症の筋強直性ジストロフィータイプ1(以下DM1)では、知的障害、注意障害、アパシー、病識の乏しさ、人格障害、眠気、疲労感などに加え、表情認知の機能低下、遂行機能障害(Dysexecutive症候群)、視空間認知障害などの報告がなされており、本疾患の中樞神経障害は多様な側面から構成されていることが伺える。患者の日常生活において、視覚認知機能障害が大きく問題となっているようにはみえないが、我々のpreliminary studyでも、図形の模写課題にて、長方形の重なりを四角形の組み合わせで描く特徴的な結果が得られた。構成障害は視覚認知機能に関与しており、さらに標準高次視知覚検査と追加課題を行いDM1の視覚認知機能について検討したので今回はその結果を提示する。また、これだけ多様な中樞神経障害を持ちながら日常生活においては困惑を示さず'それなり'に過ごしている患者も多くおり、日常の身体診察では我々が症状を把握しにくいことも事実である。この背景にどのような要素が関連しているのか、患者のQOLにどの程度関連があり、どのような介入が可能であるか、また、画像所見や病理所見との対比についても個々の患者で検討していく必要があると思われる。

DMD/BMD の AD/HD 傾向評価法の予備的検討

藤野陽生¹⁾, 井村 修¹⁾, 阪上由衣¹⁾, 上野絃子¹⁾, 新垣ほのか¹⁾, 榎本聖香¹⁾,
松村 剛²⁾, 齊藤利雄²⁾, 藤村晴俊²⁾

- 1) 大阪大学大学院人間科学研究科
- 2) 国立病院機構刀根山病院神経内科

【問題】Duchenne 型, Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) 患者の中には, コミュニケーションや対人場面での社会性の問題, 衝動性のコントロールの問題を持つ患児の割合が高いとする報告がある。ステロイドの副作用として, 衝動性や情緒的問題の発生が生じる可能性も含め, 検討する必要がある。DMD/BMD の生命予後が人工呼吸器や心疾患の治療により大きく改善されたことにより, 療養生活における問題に対して, いかに支援していくかが課題となっている。本研究では, 特に筋ジストロフィー患者の注意の持続と衝動性 (AD/HD 傾向) に焦点を当てる。しかし, 筋ジストロフィー患者を対象とした, AD/HD 傾向を測定した研究はほとんどなく, 運動機能が低下しているため, 既存の評価尺度の使用が可能かどうか検討されていない。本研究では, 予備的検討として, 若年患者における評価を試みた。

【方法】調査協力者: 6-15 歳の DMD/BMD 患児 26 名 (DMD=23, BMD=3) および保護者 26 名。測定尺度: ADHD 評価スケール (ADHD-RS 家庭版), Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ: 患児の適応・困難さの評価), WISC-IV より「単語」と「行列推理」(知的機能)。アクチグラフ (A.M.I.社製マイクロ・モーションロガー) により活動量を計測。手続き: デモグラフィックな情報と ADHD-RS と SDQ は保護者が子どもについて評価を行った。患児は, アクチグラフを非利き手に装着し, WISC-IV の 2 課題を行った。

本研究は, 国立病院機構刀根山病院, 大阪大学人間科学研究科の倫理委員会より承認を得て実施された。

【結果】ADHD-RS の信頼性係数は, いずれも十分な値であった (不注意: $\alpha=.84$, 多動・衝動性 $\alpha=.85$)。ステロイドの服用有無では, ADHD-RS, SDQ の得点に差がなかった。ADHD-RS 多動・衝動性の得点は, アクチグラフの活動量と有意に相関していた。また, ADHD-RS の得点は, SDQ の総得点と強く相関していた。ADHD-RS では, 2 名の患児の得点が高く, SDQ では 4 名の患児が基準値を上回り, 適応の困難さを示した。

【考察】ADHD-RS の項目には, 運動機能に関する質問項目も含まれているが, 本尺度は DMD/BMD の患児にもある程度適用できると考えられる。今回の対象者の年齢の平均は 11 歳であり, 若年者においては, 一定の適用可能性があると考えられる。AD/HD 傾向の高い子どもの頻度は不明であるが, ADHD-RS と SDQ において, 重複して高得点を示す者がいることから, 適応上の問題を有する患児が少数ながら存在していることは確かであろう。早期の適応困難に対する支援とともに検討が必要と考えられた。

ジストロフィン異常症患者に特徴的な認知機能抽出の試み

上田幸彦¹⁾ 前堂志乃¹⁾ 諏訪園秀吾²⁾

1) 沖縄国際大学

2) 国立病院機構沖縄病院神経内科

【緒言】

ジストロフィン異常が認知機能異常と関連する可能性は従来から指摘されており (Waite, Brown & Blake, 2012)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー症児において認知機能のアンバランスが障害早期から生じていることが報告されていた (小野・藤田, 1992)。そこで我々はこれまでに、広範囲の認知機能検査の中から本症患者でも施行可能な 22 種類の認知機能検査を用いて成人のジストロフィン異常症患者にも認知機能のアンバランスが存続しているのかどうかを調べてきた。その結果、成人においても聴覚的情報の継時処理能力が低下しているが、時間に沿った処理を要しない聴覚情報・視覚情報処理、言語理解、記憶においては低下がみられないことが明らかになった (上田ら, 2012)。しかしこのように多数の認知機能検査を毎回実施することは困難である。そこで、ジストロフィン異常症患者の特徴的な認知機能を捉えるために必要な検査項目を絞りこむために今回の研究を行った。

【方法】

遺伝子診断によりジストロフィン異常症と診断された 15 名に対してこれまでにウェクスラー成人知能検査 (WAIS-III) から 10 検査、絵画完成、単語、類似、算数、行列推理、知識、理解、記号探し、語音整列、数唱。標準注意検査 (CAT) から 5 検査、聴覚性検出、シンボル・ディジット・モダリティテスト、記憶更新、PASAT、ポジション・ストループテスト。ウェクスラー記憶検査 (WMS-R) から 7 検査、論理的記憶 (I)、視覚性対連合 (I)、言語性対連合 (I)、図形の記憶、論理的記憶遅延再生 (II)、視覚性対連合遅延再生 (II)、言語性対連合遅延再生 (II)、合計 22 の認知機能検査を行った。これらすべての認知機能検査結果に対して因子分析を行った。因子抽出は重みなし最小 2 乗法を用い、回転はプロマックス回転を行った。

【結果】

5つの因子が抽出された。第1因子は「言語理解・推理能力」、第2因子は「継時的聴覚情報処理・記憶能力」、第3因子は「作動記憶・視覚情報処理能力」、第4因子は「短スパン記憶能力」、第5因子は「聴覚情報処理能力」と命名した。

【考察】

今回の結果からジストロフィン異常症患者の特徴的な認知機能を捉える検査としては「言語理解・推理能力」は単語と行列推理、「継時的聴覚情報処理・記憶能力」は語音整列と論理的記憶、「作動記憶・視覚情報処理能力」は PASAT と図形記憶、「短スパン記憶能力」は言語性対連合、「聴覚情報処理能力」は聴覚性検出、記憶更新が考えられる。

入院中のジストロフィン異常症患者における 認知機能と自閉症傾向の関連

吉村直樹¹⁾、上田幸彦¹⁾、前堂志乃¹⁾、諏訪園秀吾²⁾

1) 沖縄国際大学

2) 国立病院機構沖縄病院 神経内科

【問題と目的】ジストロフィン異常症においてある一定の割合で認知機能障害や発達障害傾向が認められている(上田ら,2012;柴田ら,2012など)。しかし認知機能障害と発達障害傾向の異同や関連は明らかにされていない。そこで本研究は認知機能と自閉症傾向との異同や関連について検討することを目的とした。

【方法】遺伝子診断により診断名が確定した入院中のDMD患者11名とBMD患者1名(平均年齢33.83歳、SD:7.33)を対象とした。2014年7月に患者の許可を得て対人応答性尺度(SRS-2 Adult Form (Relative / other Report))の回答を看護師に依頼した。認知機能は2012年に行われた神経心理学的検査の結果を使用した。神経心理学的検査はWAIS-IIIより「絵画完成」「単語」「類似」「算数」「行列推理」「知識」「理解」「記号探し」「語音整列」「数唱」、WMS-Rより「論理的記憶(直後・遅延)」「視覚性対連合(直後・遅延)」「言語性対連合(直後・遅延)」「図形の記憶」、CATより「聴覚性検出課題」「SDMT」「記憶更新検査」「PASAT」「ポジションストロープ検査」、BADsより「規則変換カード検査」「時間判断検査」を使用した。分析には相関分析と重回帰分析(ステップワイズ法)を用いた。

【結果】「言語性対連合」「視覚性対連合(遅延)」「聴覚性検出」「PASAT1秒条件」はSRS-2の合計得点や下位尺度との間におおよそ中程度の負の関連が見られた(一部は統計的に有意。 $r=-.58\sim-.79$, $p<.05$)。また、「ポジションストロープ検査」所要時間においてもSRS-2と正の相関が見られ、下位尺度の一部には統計的に有意な関連が見られた($r=.58\sim.69$, $p<.05$)。そのほか「類似」「記号探し」「SDMT」「PASAT2秒条件」などで、有意ではないが $r=-.40$ 以上の負の相関が見られる。さらに、すべての検査項目を説明変数とし、SRS-2の合計得点・下位尺度得点を目的変数とした重回帰分析では、「知識」「理解」「聴覚性検出課題」「SDMT」「PASAT2秒条件」が負の方向、「ポジションストロープ検査」所要時間が正の方向でSRS-2の合計得点や下位尺度の得点を予測していた($R^2=.43\sim.89$, $p<.05$)。

【考察】DMD患者は以前から継次処理の低下が指摘されている(吉岡,2010など)。今回、SRS-2の合計得点の予測変数に「PASAT2秒条件」も含まれていたことから、ジストロフィン異常症患者の自閉症傾向にも継次処理能力が関連している可能性が示唆された。またSRS-2の一部の下位尺度得点の予想変数として「SDMT」や「聴覚性検出課題」が選択されており、ジストロフィン異常症患者の自閉症傾向には注意力や処理速度の低下、記憶の容量なども関連している可能性がある。

ミスマッチ情報が伝える情報

今泉 敏、中村 文
県立広島大学保健福祉学部

人は複数のしばしば対立する情報を統合的に解釈しながら適切な行動を選択している。本研究発表では複数の情報がミスマッチを起こした場合に何が起こるのか、音声コミュニケーション機能と摂食・嚥下機能を対象に行った研究の結果を述べる。

音声コミュニケーション機能に関する研究では、褒め言葉を褒める口調(賞賛)または責める口調(皮肉)、責める言葉を責める口調(非難)または褒める口調(冗談)で話した短い音声を使用して、発話意図理解機能を研究した。賞賛や非難表現に対しては小学1, 2年生でも成人レベルの高い正答率であったものの、対立する情報を含む皮肉や冗談に対しては小学3年生にならないと成人レベルには達しなかった。また自閉症児では皮肉や冗談の正答率がチャンスレベルであった。上記の音声表現を用いて話者の気持ち(快か不快か)や聞き手自身が受ける気持ち(快か不快か)を判断する課題を行う時の脳活動を事象関連機能的磁気共鳴画像法によって解析した。その結果、背内側前頭前野は両判断課題とも有意に活動した。音声の言語属性(褒め言葉、責め言葉)と感情属性(褒める口調、責める口調)は話者の気持ちや聞き手自身の気持ちの判断過程で相互に干渉しあい、背内側前頭前野は両属性の統合結果に基づいて行われる話者の気持ちや聞き手自身の気持ちの推定に関与していることが示唆された。

摂食・嚥下機能に関する研究では、あらかじめ提示される音声情報と実際に摂取する飲料の種類とが一致する場合と一致しない場合の風味や摂食・嚥下運動を比較した。その結果、飲料、年齢にかかわらず、予測が成立しない場合に、飲料をおいしく感じず、主観的な飲み込みにくさが増大した。また、高齢者では、飲料の種類にかかわらず、予測が成立しない場合に嚥下反射のタイミングが変化した。音声情報によって引き起こされた先行期における認知と実際に摂取した飲料の感覚情報のミスマッチが風味や摂食・嚥下運動へ影響することが示唆された。

これらの結果は、ミスマッチを引き起こす情報に対して統合的に解釈し適切な認知行動を選択できるためには一定の条件があること、自閉症などの障害がある場合や高齢者、定型発達児でも低年齢である場合など対象によっては統合的解釈の成立が困難であることを示唆している。

筋強直性ジストロフィー1型(DM 1)における社会的認知障害

河村 満

昭和大学医学部内科学講座 神経内科学部門

筋強直性ジストロフィー1型(DM 1)は筋症状の他に多彩な症候を呈する多臓器疾患であり、脳にも病変がみられる。これまでの研究から、DM 1患者は、独特な性格や特有のコミュニケーション様式を有することが知られている。しかし、このような性格や行動の異常を引き起こしている認知基盤・神経基盤についてはほとんど検討がみられなかった。我々はDM 1の特有の性格・行動について社会的認知機能という側面から検討するため、DM 1における情動認知、および心理推測能力を検討した。さらに、これまでの研究では十分に言及されていなかった脳病変についても検討を行い、情動認知成績との関連を調べた。

情動認知機能については表情感度測定課題を用いて検討を行い脳病変の程度との相関を調べた。結果、DM 1群は、健常者群と比較して怒りと嫌悪の表情に対する感度が低下しており、嫌悪表情感度は側頭葉病変の強さと、怒り表情の感度は前頭葉、側頭葉、島の病変の強さと正の相関がみられた。

心理推測能力については心の理論機能を測る課題として、失言課題とまなざし課題を用いた。結果、DM 1群は、健常者と比較して失言検出およびその「理由」に関する成績が低下していた一方、その他の項目に関して有意差はみられなかった。また、まなざし課題においてもDM 1群は有意な成績低下を示した。

検討の結果から、筋強直性ジストロフィーの行動障害は知能低下や性格傾向、コミュニケーションの問題などが複雑に絡み合っているものと推測される。自閉症と比較して、DM 1では脳病変が観測しやすいため、自閉症的行動障害を脳科学的に検討する際の重要な手がかりとなる可能性がある。DM 1患者において観察された病変の分布は、既に報告されている研究で情動処理との関連が指摘されている領域と一致する。DM 1における社会的コミュニケーションの障害は、こうした情動処理ネットワークの病変によることが示唆された。

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

先天性筋強直性筋ジストロフィー医療管理の実態調査

担当責任者 石垣景子 東京女子医科大学 小児科講師

研究要旨

筋強直性ジストロフィーでは子世代が親世代よりも重症化しやすい表現促進現象が知られている。母親が罹患者の場合は先天性患者が生じやすく、羊水過多や仮死・呼吸障害、哺乳障害など深刻な障害により高度な医療管理を必要とする例が少なくない。分娩管理においても、子宮収縮剤による横紋筋融解症リスクなど、本症の妊娠・周産期管理には課題が多い。小児科医および産婦人科医を対象とした全国規模のアンケート調査により、本邦における先天性筋強直性ジストロフィーの医療管理実態の把握と注意喚起を図る。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィー1型は *DMPK* 遺伝子の3'非翻訳領域に存在する CTG 反復配列の延長によって生じる。延長した CTG 配列は、転写や体細胞分裂、減数分裂の際にその長さが増加することが知られている。このため、子世代は親世代よりも発症年齢が低く重症化しやすい表現促進現象が知られている。とくに、母親が罹患者の場合は母親が軽症でも、羊水過多や仮死・呼吸障害、哺乳障害など深刻な障害を持つ先天性患者が生じることが少なくない。また、子宮収縮抑制剤（リトドリン等）を本症患者に使用すると横紋筋融解症を生じる危険性が高いなど、本症患者の妊娠・周産期管理には慎重な対応が必要である。しかし、軽症例では自身の罹患に気づいていないために、対応が後手に回り、トラブル発生後に気づかれる例も少なくない

のが現実である。本研究では本症の妊娠・周産期管理における問題についての全国規模のアンケート調査により、先天性筋強直性ジストロフィー医療管理の実態把握と注意喚起を図る。

B. 研究方法

1. 小児科医対象アンケート調査

全国の小児科施設長および新生児特定集中治療施設を対象に先天性筋強直性ジストロフィーについての診療経験について一次調査を行う。一次調査の回答を元に、協力可能施設に周産期・新生児期管理の問題、運動・精神発達、予後等についての二次調査を実施する。

2. 産婦人科対象アンケート調査

全国の産婦人科病院に対して筋強直性ジストロフィー患者・先天性筋強直性ジストロフィー患者の診療経験について一次調査を

行う。一次調査の回答を元に、協力可能施設に、妊娠・周産期管理の問題、妊娠時点で診断確定例と未診断例における対応・予後の違い、未診断例が発見された経緯等について二次調査を実施する。

C. 結果

2014年度は全国アンケート調査の調査項目・方法について検討を行った。現在研究計画書を作成中で倫理審査の後に調査を実施する予定である。

D. 考察・結論

本研究により先天性筋強直性ジストロフィーの医療管理の実態が明らかになるとともに、本症についての関心を惹起しトラブルの防止につながることを期待する。

E. 健康危険情報
無し

F. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

筋ジストロフィー指定難病検討資料の作成

担当責任者 松村 剛 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長
分担担当者 高橋正紀 大阪大学大学院医学研究科 神経内科助教
久留 聡 国立病院機構鈴鹿病院 臨床研究部長
高橋俊明 国立病院機構仙台西多賀病院 神経内科医長
高田博仁 国立病院機構青森病院 副院長
石垣景子 東京女子医科大学 小児神経科講師
小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科医長
木村 円 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター
早期探索的臨床試験室長
武田伸一 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター
センター長
分担協力者 齊藤利雄 国立病院機構刀根山病院 神経内科医長

研究要旨

筋ジストロフィーの指定難病移行に向けた検討資料を作成した。遺伝学的・表現的多様性の存在、分類不能例の存在等を踏まえ、筋ジストロフィーを一単位としたファクトシートを作成した。臨床症状と遺伝学的・免疫組織学的・一般病理学的所見に基づく診断基準とし、重症度基準では運動機能障害に加え、生命予後に直接的な影響を有し運動機能障害と無関係に生じうる呼吸機能障害、心機能障害・不整脈、嚥下障害についても考慮した。

A. 研究目的

筋ジストロフィーは、これまで1964年の「進行性筋萎縮児対策要項」に基づき、全国に教育機関が隣接した専門病棟が設置され、研究班が組織されるなどの対策が施されてきたが、在宅患者との不平等性、特定疾患における医療費助成制度が受けられないなどの課題があった。2014年の「難病の患者に対する医療棟に関する法律」成立を踏まえ、日本筋ジストロフィー協会は指定難病への

移行を希望する旨機関決定した。こうした状況を踏まえ、筋ジストロフィーが指定難病に移行するための検討資料を作成する。

B. 研究方法

指定難病の対象疾患は、①発病の機構が明らかで無く、②治療方法が確立していなく、③稀少な疾病(人口の0.1%程度以下)であって、④長期の療養を必要とするもので、客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立していることが条件となる。

筋ジストロフィーの古典的分類は遺伝形式、臨床症状(発症年齢、初発罹患部位、特徴的合併症等)、病理所見等に基づいて行われていたが、遺伝性筋疾患には遺伝学的多様性と表現型の多様性があるため、古典的分類により個別疾患とした場合混乱が生じる。近年、原因遺伝子の発見が進むにつれ原因遺伝子やタンパク質に基づく分類もなされるようになってきたが、まだ原因遺伝子が不明な患者も多く、責任遺伝子や蛋白に基づく疾患単位では多くの患者が対象外となる危険性がある。このため、筋ジストロフィー全体を疾患単位として、臨床症状と、遺伝学的・免疫組織学的所見または一般病理所見による診断基準を作成することとした。筋ジストロフィーの一部においては、運動機能障害が軽度で、心不全や不整脈、嚥下障害、その他の合併症が前景となる場合がある。このため、臨床症状として特徴的な合併症も挙げた。

重症度基準では、運動機能障害に加え、生命予後に直接的な影響を及ぼす呼吸機能障害、心機能障害・不整脈、嚥下障害について考慮した基準を作成した。

本症の希少性は広く知られているところであるが、個人情報保護もあり本邦における全国的な疫学調査は長期間実施されていないため、正確な疫学的統計データは無い。このため、秋田、長野、鹿児島における調査データや過去の文献、海外の文献を元に本症の疫学的推定を行った

C. 結果

筋ジストロフィーの概念、疫学、病因、症状、治療法・医療的課題等についてまとめた筋ジストロフィーファクトシート(資料 1)を作成した。これを元に指定難病検討委員会資

料(資料 2)を作成した。

D. 考察・結論

筋ジストロフィーでは新規治療の開発が進みつつあり、欧米では限定承認を受けた薬剤も見られるようになっている。新薬の登場は患者にとって待ち望んでいるものだが、その費用負担が課題となる。また、筋強直性ジストロフィーのように、全身性の合併症を有する疾患では、これまで費用負担により検査や治療に支障を来す症例もあった。筋ジストロフィーが指定難病に入ることは、早期からの医療管理・新規治療の導入だけで無く、再生医療研究など基礎研究促進の上からも意義深い。

今回の作業は、疾患ごとに各研究班が独自に行ったため、小児慢性特定疾患や類似疾患との間で診断基準や重症度基準の統一化が不十分な懸念がある。今後疾患群における基準の調整を考慮すべきと考える。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

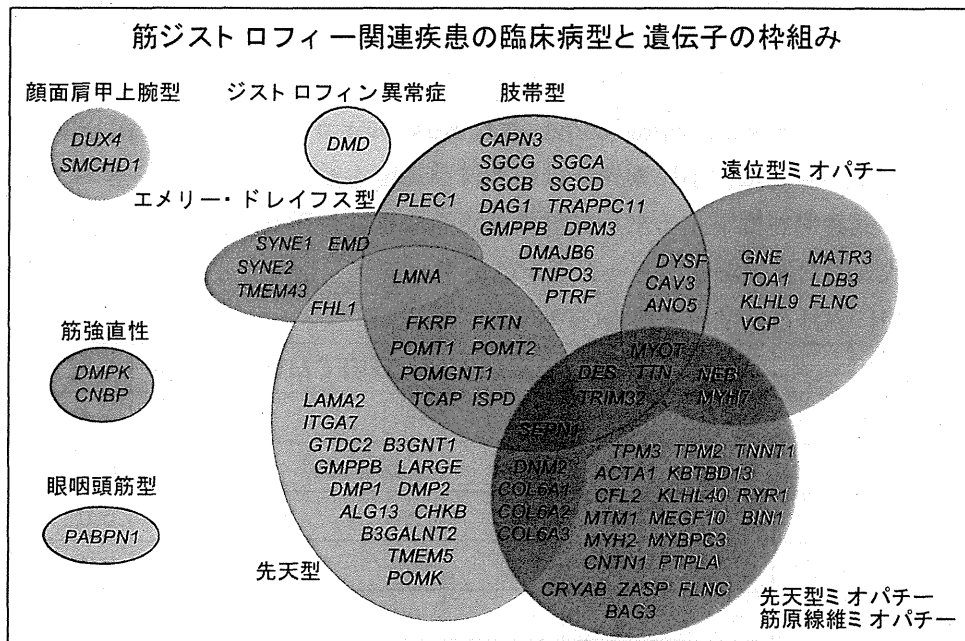
無し

(資料1) 筋ジストロフィーファクトシート

筋ジストロフィーFact sheet

■概念・定義

- ①骨格筋の壊死・再生を主病変とする遺伝性筋疾患の総称である。
- ②骨格筋関連蛋白の遺伝子変異・遺伝子発現調節機構の障害によって生じる。分子遺伝学の進歩とともに責任遺伝子・蛋白の解明が進んでいるが、責任遺伝子が未同定なもの、詳細な発症メカニズムが不明なものも多数存在する。さらに、同一遺伝子の変異でも表現型や重症度に差が見られること、異なる遺伝子の変異でも同じ表現型を示すことがあり、筋病理所見にも多様性が見られる。



③骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、拘縮・変形、呼吸機能障害、心筋障害、嚥下機能障害、消化管症状、骨代謝異常、内分泌代謝異常、眼症状、難聴、中枢神経障害等の合併症を見ることが多く、疾患により特徴を有する。

④臨床像、遺伝形式に基づく臨床病型分類と、責任遺伝子・蛋白に基づく分類がある。

⑤臨床病型は以下のように区分されるが、明確な分類が困難な場合もある。

- a. ジストロフィン異常症(Dystrophinopathy, Duchenne /Becker muscular dystrophy: DMD/BMD 等) : X 染色体連鎖(dystrophin 遺伝子変異)。近位筋優位の筋力低下
- b. 肢帯型筋ジストロフィー(Limb-Girdle muscular dystrophy: LGMD) : 常染色体優性/劣性。近位筋優位の筋力低下、1 歳以後の発症
- c. 先天性筋ジストロフィー(Congenital muscular dystrophy: CMD) : 常染色体優性/劣性、X 染色体連鎖。生後 1 年未満の発症
- d. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(Facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD) : 常染色体優性遺伝(浸透率低い)。肩甲帯、上腕、顔面優位の筋力低下

- e. 筋強直性ジストロフィー(Myotonic dystrophy: DM) : 常染色体優性遺伝。筋強直現象、遠位筋・体幹(頸部)・顔面・咬筋の筋力低下、表現促進現象
- f. エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー(Emery-Dreifuss muscular dystrophy: EDMD) : 常染色体優性/劣性、X染色体連鎖。心伝導障害、関節拘縮
- g. 眼咽頭筋型筋ジストロフィー(Oculopharyngeal muscular dystrophy: OPMD) : 常染色体優性遺伝。外眼筋、咽頭筋優位の筋力低下、高齢発症が多い
- h. 分類不能型(unclassified)

■疫学

筋ジストロフィーの疫学に影響する因子として、医療による生命予後の改善と診断技術の向上、母集団となる年齢別人口構成の変化(少子高齢化)、近親婚比率、遺伝カウンセリング・出生前診断の影響等がある。また、一部の疾患には人種差が存在し、例えば福山型先天性筋ジストロフィー(Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD)はほぼ日本人のみに見られる。さらに、小児期発症の疾患は重症度も高く受診率が高いのに比べ、成人発症の疾患は受診率が低下するため患者数の正確な把握が困難等の問題がある。海外・本邦における代表的な疫学調査のデータを下に示す。

主要臨床病型における疫学研究報告(有病率)

	DMD	BMD	LGMD	CMD(FCMD)	FSHD	DM	EDMD
全国(1979-1982) ¹	6.71	—	—	—	—	—	—
沖縄県(1989) ²	7.13	1.82	1.55	1.14(0.89)	2.03	9.13	—
Emery (1991) ³	6.3	1.4	<4.0	—	2.0	5.0	—
Hughes(1993-1994) ⁴	4.2*	1.6*	1.1	0.6	3.1	8.4	0.4
Siciliano (1999) ⁵	—	—	—	—	—	9.31	—
Norwood (2002) ⁶	8.29	7.76	2.27	0.89	3.95	10.57	0.13
Jeppsen (2002) ⁷	5.5	—	—	—	—	—	—
Mostacciolo(2004) ⁸	—	—	—	—	4.4	—	—
CDC (2007) ⁹	13-18 [#]	—	—	—	—	—	—
秋田県(2008) ¹⁰	4.99	0.77	1.17	0.81	0.45	5.86	0.09
鹿児島県(2010) ¹¹	5.64	1.63	0.47	0.41	0.29	1.41	—
長野県(2013)	3.98	3.30	0.85	0.57(0.47)	0.66	2.45	—

DMD と BMD は男子 10 万人当たりの有病率(*: Hughes は人口 10 万人当たりの有病率、#: CDC は 5-24 歳男子 10 万人あたり有病率)。それ以外の病型は人口 10 万人当たりの有病率。Emery は世界各国(欧米・豪・中東・日本)のメタアナリシス、Hughes は北部アイルランド、Siciliano はイタリア 2 州(ヴェネト、トスカーナ)、Norwood は北部イングランド、Jeppsen はデンマーク、Mostacciolo はイタリアのパドバ地域、CDC はアメリカ 4 州(アリゾナ、コロラド、アイオワ、西ニューヨーク)のデータ。長野県のデータは muscular dystrophy clinical trial network (MDCTN)施設調査データに基づく

DMD では、男児 3,500 出生当たり 1 人の発生率、男子 10 万人当たり 6.3 人の有病率³ が知られているが、最近の有病率のデータでは、北部イングランドで男子 10 万人当たり 8.3 人⁶、デンマークで男子 10 万人当たり 5.5 人⁷、アメリカで 5-24 歳の男子 10 万人当たり 13-18 人⁹等がある。日本では秋田県(2008 年)¹⁰・鹿児島県(2010 年)¹¹・長野県(2013 年)で医療機関を対象とした調査が行われており、有病率は男子 10 万人当たり 4.0-5.6 人であった。本邦における過去の報告では、1979 年-1982 年の全国調査で男子 10 万人あたり 6.7 人¹、1989 年の沖縄県での調査で男子 10 万人当たり 7.1 人²があり、生命予後の改善¹²にもかかわらず有病率の低下が示唆される。DMD 患者が子孫を残すことは稀なため、遺伝学的均衡状態では母親の遺伝子変異保有率は 2/3(患者の 1/3 は新規の突然変異で生じる)になるが、神戸大学で遺伝学的に診断された DMD 患者の母親 139 名のうち遺伝子変異を有した者は 57.6%で¹³、遺伝カウンセリング・出生前診断による発生率減少が有病率低下の一因と推測される。

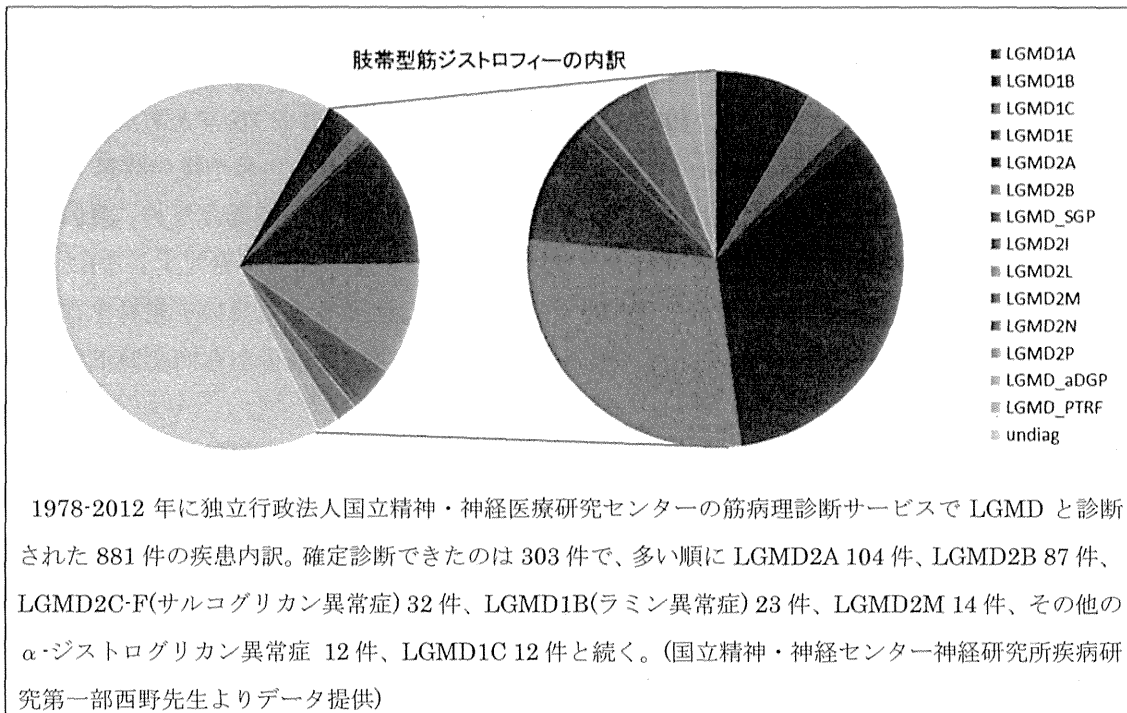
BMD は発症年齢・重症度に幅があるため患者数の把握が困難で、DMD の 1/4 程度の有病率と報告したもの^{2,4}が多かった。しかし、家系調査も行った北部イングランドでは男子 10 万人当たり 7.8 人⁶、長野県でも男子 10 万人当たり 3.3 人と DMD と遜色ない有病率を示した報告もある。BMD は DMD より生存期間が長いこと、挙児能力を有する患者が多いことから、BMD の有病率は DMD と同程度の可能性がある。

女性ジストロフィン異常症については、染色体異常等特殊な事例を除いて発症しないと考えられていた。しかし、ヘテロ接合の女性であっても高 CK 血症は 6 割程度に認められ、加齢と共に筋力低下や筋痛、心筋障害を呈する者が多い¹⁴⁻¹⁶。ヘテロ接合体の多くは患者の母親・姉妹で介護負担も大きいため、介護者保護、在宅療養維持の両面から女性ジストロフィン異常症の健康管理が大きな課題である。女性患者の有病率については北イングランドで人口 10 万人あたり 0.43 人とした報告⁶がある。

CMD は、秋田県¹⁰・鹿児島県¹¹・長野県のデータでは人口 10 万人当たり 0.42-0.81 人であった。これは 1988 年の鹿児島 0.57 人、1989 年沖縄 1.14 人²、1993 年-1994 年北部アイルランド 0.6 人⁴、2002 年北部イングランド 0.89 人⁶と概ね一致する。本邦における CMD の特徴として、FCMD がおよそ 8 割程度を占めることがある²。これは、日本人にはフクチン遺伝子の 3'非翻訳領域に SVA 型レトロトランスポゾン挿入を持つ創始者変異が約 90 人に 1 人存在するため、本邦 FCMD 患者の 90%近くが創始者変異のホモ接合体である¹⁷。

これ以外の病型は、医療機関の受診率が高くないため医療機関での患者数把握には限界がある。調査時期は古いものの、家族調査も実施した 1989 年の沖縄のデータ²では LGMD、FSHD、DM はそれぞれ人口 10 万人あたり 1.6 人、2.0 人、9.1 人であった。なお、DM2 は共通ハプロタイプを有し¹⁸、ドイツや北欧に多いこと¹⁹が知られており、本邦ではこれまでに数家系が発見されたのみである²⁰。LGMD に含まれる各疾患の割合については、独立行政法人国立精神・神経医療研究センターでの筋病理診断で 1978 年-2012 年に検索された 881 件の LGMD のうち、確定診断に至ったものは 34.4%で、LGMD2A が 11.8%、

LGMD2B が 9.9%と多く、それ以外はサルコグリカン異常症(LGMD2C-F)が 3.6%、 α -ジストログリカン異常症 3.0% (LGMD2M 1.6%、その他 1.4%)、LGMD1B(ラミン異常症) 2.6%、LGMD1C 1.4%、その他は 1%未満であった。



EDMD、OPMDは他の病型に比べ稀で、いずれも本邦での患者数は何れも500名以下と推測される。

これらを総合すると、本邦における筋ジストロフィー全体の有病率は人口10万人当たり17-20人程度(ジストロフィン異常症: 4-5, LGMD: 1.5-2.0, CMD: 0.4-0.8, FSHD: 2, DM: 9-10, EDMD, OPMD: <0.1程度)と推測される。

筋ジストロフィーは進行性の筋力低下により、ADL、QOLに多大な影響を受ける。さらに、呼吸不全、心不全、嚥下障害等を含む合併症を来すが、これらは必ずしも運動機能と相関せず、運動機能が良好な例で重篤な心不全や呼吸不全を来す場合がある等、筋ジストロフィーでは病型にかかわらず常に集学的な医療的管理を要す。国立病院機構の26施設と国立精神・神経医療研究センターの療養介護病棟は、障害者の教育保障を設立目的の一つとしていたため、以前は学童期の患者がほとんどであったが、ノーマライゼーション思想やバリアフリーなどインフラ整備、在宅医療・介護制度の充実等により若年者の療養場所は地域へ移行し、入院患者の高年齢化・重症化が進んでいる。上記27施設の入院患者データベースによると、2013年10月1日時点の筋ジストロフィー入院患者1526名のうち1067名が何らかの人工呼吸管理(非侵襲的呼吸管理、気管切開)を要し、564名が何らかの栄養管理(胃瘻、経鼻胃管、中心静脈栄養等)を受けていた。この中では、呼吸不全や嚥下障害の合併は稀とされるFSHDにおいても69名中49名が呼吸器を装着し、17名が経管栄養等の栄養管理を受けているなど、筋ジストロフィーにおいては全ての病型で重症例が存在するこ

とを示している。

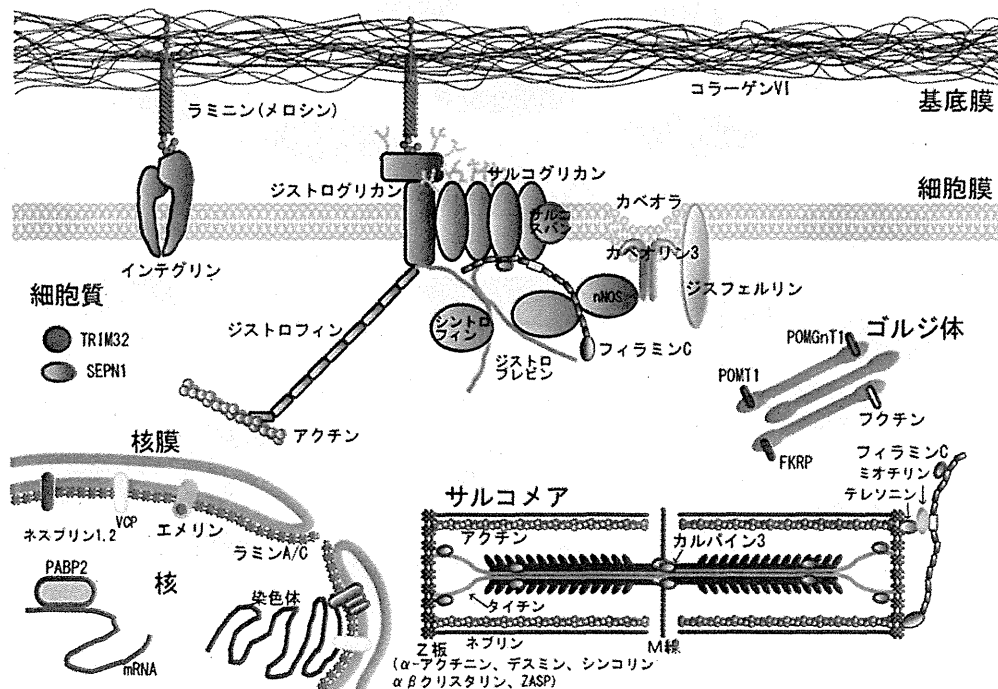
27 施設療養介護病棟入院患者の病型別呼吸・栄養管理患者数 (2013年10月1日時点)

臨床病型	患者総数	呼吸管理実施患者数	栄養管理実施患者数
ジストロフィン異常症	795	653	273
うち DMD のみ	702	610	253
LGMD	184	71	27
CMD	96	72	61
FSHD	69	49	17
DM	378	117	179
その他	14	6	7
全体	1526	1067	564

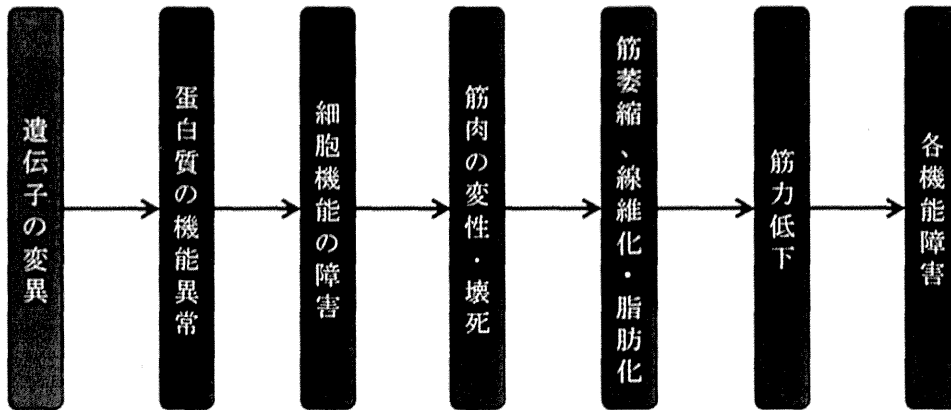
■病因

骨格筋に発現する遺伝子の変異・発現調節異常により、蛋白の喪失・機能異常が生じ、筋細胞の正常な機能が破綻して変性・壊死に至る。筋病理では壊死・再生像を呈するが、骨格筋の再生能力は上皮組織等に比べ低いため、再生能力を上回る変性壊死や脂肪変性・線維化により徐々に筋萎縮・筋力低下を来し、運動機能障害を引き起こす。なお、疾患や病期により変性・壊死を上回る再生(DMDの偽性肥大等)や弛緩(巨舌等)により筋肥大を呈することもある。

筋ジストロフィーの責任遺伝子は、細胞膜関連蛋白、基底膜関連蛋白、核膜関連蛋白、糖修飾関連蛋白、サルコメア関連蛋白等多彩であり、筋細胞が変性壊死に至るメカニズムはそれぞれ異なるが、変性・壊死以後の病的メカニズムには共通点が多い。

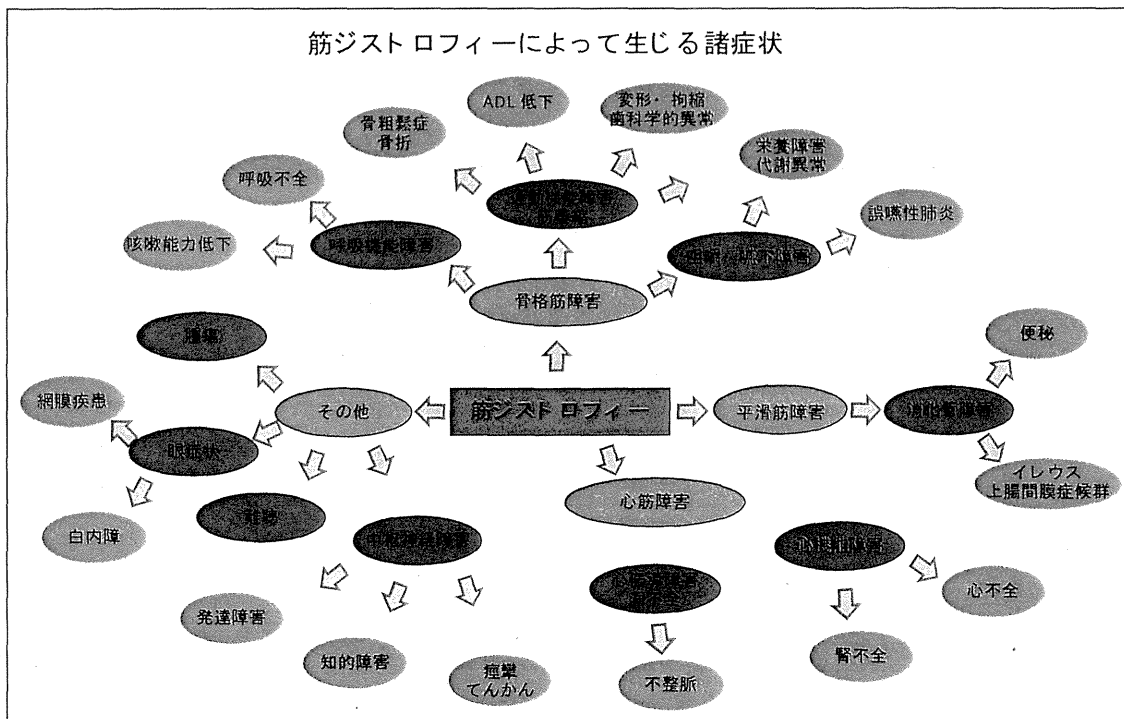


遺伝子変異から機能障害に至るプロセス



骨格筋の障害は、運動機能低下だけでなく、呼吸機能障害や嚥下機能障害、眼球運動障害等も来しうる。運動機能低下は関節可動を制限し拘縮や変形を生じる他、頭蓋の変形や高口蓋、歯列不整・咬合不全等の骨格変形も来す。また、骨格筋は最大の臓器で、糖質(グリコーゲン)や蛋白、ミネラル等の代謝・貯蔵臓器としても機能しているため、筋萎縮の著しい患者では糖代謝異常やミネラル欠乏症、骨代謝異常等も見られる。心筋や平滑筋が障害されると、心機能障害・心伝導障害・不整脈や消化管障害を来す。

疾患によっては、責任遺伝子が骨格筋以外の臓器にも発現している場合や、責任遺伝子以外の多数の遺伝子発現に異常が生じる場合があるため、中枢神経障害、眼症状、難聴、末梢神経障害、腫瘍、皮膚疾患等を合併するものもある。このため、筋ジストロフィーは骨格筋以外の多臓器が冒される全身性疾患として集学的に管理する必要がある。



■症状

筋ジストロフィーは骨格筋障害による運動機能低下を主症状とするが、前項に述べた通り様々な合併症を有し、一部では骨格筋障害よりも合併症が前景に立つこともある。初発部位や臨床経過、合併症については臨床病型や疾患によって特徴が有るため、ここでは各臨床病型の特徴を示すと共に、代表的疾患の幾つかについては個別に記載する。

各臨床病型と代表的疾患の特徴

a. ジストロフィン異常症

ジストロフィンの変異によって生じる X 染色体連鎖の筋ジストロフィーで、Duchenne 型(Duchenne muscular dystrophy: DMD)と Becker 型(Becker muscular dystrophy: BMD)および女性ジストロフィン異常症がある。

① 遺伝形式と責任遺伝子

ジストロフィン異常症は遺伝子座 Xp21 に存在するジストロフィン遺伝子の変異によって生じ、X 染色体連鎖形式をとる単一遺伝子疾患の中で最も頻度の高い疾患のひとつである。

② 発症メカニズム

ジストロフィン異常症はジストロフィン遺伝子の変異に由来する筋ジストロフィーの総称である。ジストロフィン遺伝子変異によって筋線維膜直下に存在するジストロフィン蛋白質の異常を来す。DMD の場合にはジストロフィン蛋白質が欠損、BMD の場合にはジストロフィン蛋白質の量的・質的な異常、女性ジストロフィン異常症の場合にはジストロフィン蛋白質の欠損もしくは量・質的異常を伴う筋線維と正常なジストロフィン蛋白質を有する筋線維が混在する状態である。慢性的な筋の壊死・再生の結果、筋線維の減少を来すことによる筋力低下が主な病態である。

③ 臨床経過

・DMD: 臨床的には2歳頃に下腿の偽性肥大、3~5歳に転びやすい、走れないことで気づかれることが多いが、今日の日本では乳幼児期に別の目的で実施された採血で高クレアチンキナーゼ(CK)血症が見つかって、発症前に診断を受けることのほうが多い。自然経過における運動能力のピークは5歳頃が多く、以後緩徐に運動能力が低下し10歳頃に歩行不能となる。運動能力の低下に伴って、関節拘縮や側弯の出現・進行を認めるようになる。一般に10歳以降に呼吸不全、心筋症を認めるようになるが、その発症時期や進行のスピードには個人差が存在する。呼吸管理や心筋障害治療の普及により生命予後が延長しており、最近のデータによると平均寿命は30歳を超えるようになってきている。

・BMD: DMD との鑑別が困難な重症例から、高CK血症を契機に診断をうける自覚症状の乏しい軽症例まで症例間の違いが大きい。多くは運動が苦手、走るのが遅い、運動後の筋痛などの症状を小児期から認める。軽症例では心筋症が深刻な問題となることが少なくない。

・女性ジストロフィン異常症: ホモ接合体および複合ヘテロ接合体(染色体転座等)の場合は

DMD と同等の重症度を示すことがある。ヘテロ接合体の多くは自覚症状に乏しいが、一部は若年齢から四肢体幹(非対称性のことが多い)の筋力低下や筋肉痛を認め、高齢になるにつれ運動機能や心機能低下を示す患者が増加する。心不全で発症する例も見られる。

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

筋ジストロフィーは骨格筋の壊死と再生を主な病態とする疾患であるが、疾患の進行とともに 様々な合併症を示すようになる。筋ジストロフィーは根本的な治療法が存在しないが、診断、薬物治療、リハビリテーション、整形外科、呼吸、循環器、栄養、心理社会的などの多面的な要素 に対して多職種が連携し診断時から継続して適切な医療を提供することが生命予後のみならず、QOL の向上にも大きく貢献する。このような集学的医療の標準化を図る目的で、2014 年に「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014」²¹ が発刊されている。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

高 CK 血症や筋力低下および家族歴などの症状からジストロフィン異常症が臨床的に疑われた場合には、遺伝子診断ないし筋生検によって確定診断を行うが、その際には本人や家族に対する遺伝カウンセリングを含む心理面に十分な配慮のもと望む必要がある。ジストロフィン遺伝子変異の種類はエクソン単位の欠失が約 60%、エクソン単位の重複が約 10%、点変異などの微小変異が約 30%を占める。ジストロフィン遺伝子の全エクソンの欠失・重複が判定できる MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) 法は保険適応されており、約 70%の患者で MLPA 法にて遺伝子診断が可能である。鑑別診断には、高 CK 血症や筋力低下を来す疾患が主にあげられる。代表的な鑑別診断として、筋ジストロフィーの他の病型、多発筋炎、代謝性ミオパチー、先天性ミオパチーなどがあげられる。

b. LGMD²²⁻²⁴

1 歳以後に近位筋優位の筋力低下で生じる筋ジストロフィーの総称である。

① 遺伝形式・責任遺伝子²⁵

常染色体優性遺伝形式をしめすものは LGMD1 型、常染色体劣性遺伝形式を示すものは LGMD2 型に分類されている。現在 1 型は 1A~1H の 8 型、2 型は 2A~2T の 20 型であり 1H を除いて原因遺伝子が同定されている。現在本邦では LGMD 患者の約 60%程度は責任遺伝子・タンパク質が不明であるが、近年の分子遺伝学の進歩により新しい原因遺伝子の同定が進んでおり、原因未確定例は減少することが期待されている。

LGMD の遺伝子座と遺伝子、表現的多型¹⁴

	遺伝子座	責任遺伝子	表現的多型
LGMD1A	5q31.2	<i>MYOT</i>	
LGMD1B	1q22	<i>LMNA</i>	AD/AR-EDMD
LGMD1C	3p25.3	<i>CAV3</i>	Rippling muscle disease
LGMD1D	7q36.3	<i>DNAJB6</i>	

LGMD1E	2q35	<i>DES</i>	
LGMD1F	7q32.1	<i>TNPO3</i>	
LGMD1G	4q21	<i>HNRNPDL</i>	
LGMD1H	3p23-p25.1		
LGMD2A	15q15.1	<i>CAPN3</i>	
LGMD2B	2q13.2	<i>DYSF</i>	三好型ミオパチー
LGMD2C	13q12.12	<i>SGCG</i>	
LGMD2D	17q21.33	<i>SGCA</i>	
LGMD2E	4q12	<i>SGCB</i>	
LGMD2F	5q33.2-q33.3	<i>SGCD</i>	
LGMD2G	17q12	<i>TCAP</i>	
LGMD2H	9q33.1	<i>TRIM32</i>	
LGMD2I	19q13.32	<i>FKRP</i>	MDC1C
LGMD2J	2q31.2	<i>TTN</i>	TMD
LGMD2K	9q34.13	<i>POMT1</i>	WWS
LGMD2L	11p14.3	<i>ANO5</i>	三好型様遠位型ミオパチー
LGMD2M	9q31.2	<i>FKTN</i>	FCMD
LGMD2N	14q24.3	<i>POMT2</i>	WWS
LGMD2O	1p34.1	<i>POMGNT1</i>	MEB
LGMD2P	3p21.31	<i>DAG1</i>	
LGMD2Q	8p24.3	<i>PLEC1</i>	
LGMD2R	2q35	<i>DES</i>	
LGMD2S	4q35.1	<i>TRAPPC11</i>	
LGMD2T	3p21.31	<i>GMPPB</i>	

② 発症メカニズム

これまでに報告されているLGMDの原因遺伝子産物の機能には、構造蛋白、蛋白分解酵素、糖鎖修飾酵素、イオンチャンネル等多様なものがある(各論参照)。また、同じ遺伝子の変異でも幅広い臨床像(先天性筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、筋原線維ミオパチー等)を呈する場合があります。さらには、遺伝子型と表現型に関連が見られるもの(α -ジストログリカン異常症等)と、同一家系内でも異なる表現型を示すもの(ジスフェルリン異常症、ラミン異常症等)がある。このような現象には、エピジェネティックな因子や修飾因子等、責任遺伝子以外の要素が関与している可能性がある。原因遺伝子が同定されていない疾患は元より、原因遺伝子が既に同定された疾患においても、発症メカニズムが完全に解明されたとは言えない疾患が多い。

③ 臨床症状・経過・予後

LGMD では四肢近位筋・大筋を主体とした進行性の筋力低下および筋委縮がみられる。発症年齢、病状の進行、罹患筋の分布は遺伝的サブタイプによって様々である(各論参照)。

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

LDMD に対する確立した治療法は未だ存在しないが、病状の進行と合併症を考慮した適切な一般的マネジメントにより、生存期間が延長し生活の質が向上するとされている。特に心筋症や心伝導障害をきたしやすい病型では注意深く経過観察をおこない、必要に応じ ACE 阻害剤や β -遮断薬投与、ペースメーカー植込みの検討を行う。また呼吸機能障害に対しては定期的に呼吸機能評価を行い、必要に応じて呼吸理学療法、人工呼吸管理の導入を行う。 α -ジストログリカン異常症では増悪期にステロイド投与が有効な例があることが報告されている²⁶。

⑤ 診断方法・鑑別を要する疾患

LGMD は臨床像(発症年齢、遺伝形式、罹患筋分布・進展様式等)、血清 CK 値、筋電図および筋生検(筋線維の変性・再生等筋ジストロフィーに合致する所見)から診断される。免疫染色や臨床像で疾患の特定が可能な場合には、遺伝学的検索による診断確定を考慮する。その際には、プライバシー保護や家系に及ぼす影響の甚大さに鑑み、必ず詳細な説明と患者あるいは保護者の同意をとる。常染色体劣性遺伝形式の疾患で片側アレルのみ変異が検出された場合は、疑い例(Possible)として扱う。免疫学的所見や遺伝学的検索で診断できない場合、脊髄性筋委縮症、炎症性筋疾患(多発筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎等)、他のタイプの筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、筋原線維ミオパチー、糖原病、自己食空胞性ミオパチー、先天性筋無力症候群、ミトコンドリア脳筋症等を鑑別疾患として考慮すべきである。これらには治療可能な疾患も含まれるため、電気生理検査や自己抗体測定、代謝スクリーニング検査、等十分な検索を行う。LGMD の診断フローの参考としては、the American Academy of Neurology の”Evidence-based guideline: Diagnosis and treatment of Limb-Girdle and distal dystrophies”²⁷ や Jain Foundation の”Automated LGMD diagnosis assistant”(http://www.jain-foundation.org)がある。なお、Pompe 病の責任遺伝子である α -glucosidase (*GAA*)欠損例の一部を LGMD と報告しているもの²⁵もあるが、これはライソゾーム病の枠で取り扱うものとする。

LGMD 各論

(1)常染色体優性遺伝形式

■LGMD1A

ミオチリン(*MYOT*)の変異で発症する。ミオチリンはZ線に局在し、筋原線維ミオパチーの責任遺伝子・蛋白でもある。高齢で近位筋の筋力低下で発症し、時に構音障害や顔面筋罹患を伴う。筋病理では筋原線維間網の配列の乱れと縁取り空胞が特徴的である。

■LGMD1B

ラミン A/C(*LMNA*)の変異で発症する。ラミン A/C は核ラミナの主要構成成分である。幼児期に下肢近位筋の筋力低下で発症し、しばしば腓腹筋偽性肥大を認め Becker 型筋ジスト