

ロフィーとの鑑別を要する。血清 CK 値は 2000IU/L 以下のことが多い。不整脈を伴う心筋症の合併が本症の特徴である。LMNA 変異はエメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー (EDMD)、家族性拡張型心筋症、リポジストロフィー、早老症候群、Charcot-Marie-Tooth 病の原因でもある。ミスセンス変異では EDMD となり、より軽症の LGMD1B は truncating mutation と関係する。

■LGMD1C²⁸

カベオリン 3 (CAV3) の変異で発症する。カベオリン 3 は筋細胞膜蛋白であり膜小胞輸送に関与する。発症機序にマイオスタチンのシグナル伝達系の関与が示唆されている。臨床症状は多彩で、遠位筋に障害が強いもの、筋痛が強いもの、rippling muscle disease を呈するものなどがある。CAV3 変異はほかに QT 延長症候群を引き起こす。

■LGMD1D

DNAJB6 の変異で発症する。DNAJB6 は Z 線に局在し、分子シャペロンとして様々な役割を果たす。25~50 歳で発症し、生涯歩行可能な例も存在する。筋病理では自己貪食空胞と蛋白凝集が特徴である。

■LGMD1E

デスミン (DES) の変異で発症する。10~20 代で発症し、進行性の近位筋の筋力低下と心伝導障害、心筋症をきたす。DES 変異は、ほかに筋原線維ミオパチーや LGMD2R を起こす。

■LGMD1F

トランスポーチン 3 (TNPO3) の変異で発症する。

(2) 劣性遺伝型

■LGMD2A^{29, 30}

カルパイン 3 (CAPN3) の変異が原因で、わが国で確定診断された LGMD の中では LGMD2B とともに頻度が高い。通常思春期以降に発症し進行性の筋力低下をきたすが、偶然に高 CK 血症で発見される例もあり臨床的なスペクトラムは広い。カルパイン 3 は筋特異的プロテアーゼであり、筋原線維においてタイチンと M 線および N2A 領域で結合する。C129S ノックインマウスを用いた研究などによりカルパイン 3 はサルコメア伸長時には M 線から N2A へ局在が変化すること、局在変化はプロテアーゼ活性に依存することが示されている。N2A 領域においてカルパイン 3 は MARP2 などを経たストレス下のシグナル応答を調節すると考えられている。カルパイン 3 はこのようなセンサーとしての機能を有し、その変異によりストレス応答不全が起こり筋変性につながると考えられている。カルパイン 3 は心筋には発現しないため心筋障害はみられない。

■LGMD2B^{31, 32}

ジスフェルリン (DYSF) の変異で発症する。三好型ミオパチーが allelic disease である。わが国の原因がわかっている LGMD のなかでは LGMD2A とともに頻度が高い。ジスフェルリンは筋細胞膜に局在し膜修復に関与していると考えられている。通常思春期以降に下肢の筋力低下で発症し進行する。初期はほとんどが 1,000IU/L 以上の高 CK 血症を呈する。

骨格筋の画像検査では初期から下腿の屈筋も障害されている。心筋はあまり障害されないが、進行すると呼吸障害が出現する。生検筋の免疫染色が診断に役立つ。

■LGMD2C~2F(サルコグリカン異常症)

LGMD2C~Fは、骨格筋サルコグリカン複合体の4つの構成成分である α -、 β -、 γ -、 δ -サルコグリカンの遺伝子変異により発症する。いずれのサルコグリカンの欠損によっても複合体全体の減少ないし欠損をきたし筋細胞膜の脆弱性を生ずると考えられている。小児重症型(SCARMD)とよばれるDuchenne型類似の症状を呈するものから、Becker型類似の成人発症のものまで重症度は様々である。呼吸障害、心筋障害をきたし血清CK値は正常値の10倍以上の高値を示す。生検筋の免疫染色により診断が可能である。

■LGMD2G

テレスニンの変異で発症する。テレスニンはZ線に局在しタイチンや他のZ線蛋白と結合する。成人発症で、下肢近位筋から筋力低下が始まり遠位におよぶ。本邦からの報告はない。

■LGMD2H

*TRIM32*の変異で発症する。*TRIM32*はE3-ユビキチンリガーゼである。高齢発症で顔面筋罹患を呈することがある。稀な疾患で本邦からの報告はない。

■LGMD2I, K, L, M, N(α -ジストログリカン異常症)

α -ジストログリカンは糖鎖を介して基底膜のラミニンと結合する。この糖鎖修飾に関与する*FKRP*、*POMT1*、*FKTN*、*POMT2*、*POMGnT1*の変異がそれぞれLGMD2I, K, L, M, Nの原因である。ほかに*FKRP*はMDC1C、*POMT1*と*POMT2*はWWS、*POMGnT1*はMEBの原因遺伝子でもある。*FKTN*は日本に多い福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)の原因遺伝子でもある。日本人のFCMDでは、3kbのSVA型レトロトランスポゾン挿入変異のホモ接合が多く、SVA挿入変異とミスセンス変異のヘテロ接合は重症となることが多いが、より軽症でLGMDの表現型を呈する例があることが報告されLGMD2Mに分類された。拡張型心筋症を主症状とし、骨格筋障害は比較的軽度で中枢神経障害や眼症状はきたさない。血清CK値は正常値の10~50倍に上昇する。ステロイド投与による改善がみられる場合がある。

■LGMD2J

タイチン(*TTN*)の変異で発症する。タイチンはZ線とM線を一分子でつなぐ巨大タンパク質である。*TTN*変異は遅発性前脛骨筋ジストロフィーの原因でもある。本邦からの報告はない。

■LGMD2L

アノクタミン-5(*ANO5*)の変異で発症する。アノクタミン-5はCa²⁺依存性Clチャンネルである。北ヨーロッパでは最も頻度の高いLGMDであり10~20%を占めるとされる。浸透率が不完全であり、女性が男性より少ない。成人発症であり歩行可能例も多い。罹患筋は大腿四頭筋優位で非対称性である。血清CK値は正常値の5~20倍に上昇する。拘縮、心筋障

害、呼吸障害は通常みられない。*ANO5* の変異は三好型様遠位型ミオパチーの原因でもある。

c. CMD(先天性筋ジストロフィー : congenital muscular dystrophy)

生後 1 年未満の筋力低下で発症する筋ジストロフィーの総称である。

①責任遺伝子と遺伝形式

CMD は臨床的、遺伝学的かつ生化学的にも不均一な遺伝性筋疾患である。各病型は特徴的な臨床症状と免疫学的検索による責任蛋白欠損の証明により分類されていたが、各々オーバーラップする部分も多いことが分かってきた。責任遺伝子、蛋白の局在とその機能により (1) α -ジストログリカンの糖鎖修飾異常(フクチン等)と膜受容体欠損(インテグリン α 7)、(2) 細胞外基質蛋白の異常(メロシン、コラーゲン VI)、(3) 核膜蛋白の異常(ラミン A/C)、(4) 小胞体の異常(セレノプロテイン N)、(5) その他、に分類される。

CMD の原因遺伝子、蛋白が毎年次々と同定され報告されているが、いまだ分類不能な CMD も多数存在する。 α -ジストログリカン糖鎖修飾異常、すなわち α -ジストログリカン異常症の中でも、福山型先天性筋ジストロフィー(Fukuyama congenital muscular dystrophy; FCMD)は日本人に多く、日本では小児の筋ジストロフィーの中で Duchenne 型筋ジストロフィーに次いで多い³³。なお、*COL6A1*~*COL6A3*による Ullrich 型 CMD、Bethlem ミオパチーに関しては、筋ジストロフィーとは別の疾患枠で取り扱われていることを付記する。

病型	遺伝形式	責任遺伝子
(1) α -ジストログリカンの糖鎖修飾異常と膜受容体欠損		
福山型先天性筋ジストロフィー	常染色体劣性	<i>FKTN</i>
Walker-Warburg 症候群	常染色体劣性	<i>FKTN, POMT1, POMT2, FKRP, POMGNT1, ISPD, GTDC2, B3GNT1</i>
Muscle-eye-brain (MEB)病 (筋眼脳病)	常染色体劣性	<i>POMGNT1, FKRP, POMT2, GMPPB</i>
その他の α -ジストログリカン糖 修飾異常を伴う CMD	常染色体劣性	<i>FKRP, LARGE, DPM1, DPM2, B3GALNT2, GMPPB, TMEM5, POMK(=SGK196)</i>
	X 染色体劣性	<i>ALG13</i>
インテグリン α 欠損型 CMD	常染色体劣性	<i>ITG7</i>
(2) 細胞外基質蛋白の異常(メロシン、コラーゲン VI)		
メロシン欠損型 CMD(MDC1A)	常染色体劣性	<i>LAMA2</i>
Ullrich 型 CMD	常染色体劣性	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A3</i>
Bethlem ミオパチー	常染色体優性	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A3</i>
(3) 核膜蛋白の異常(ラミン A/C)		
ラミン欠損型 CMD	常染色体優性	<i>LMNA</i>

(4) 小胞体の異常(セレノプロテイン N)		
強直性脊椎症候群	常染色体劣性	<i>SEPN1</i>
(5) その他		
強直性脊椎症候群	常染色体劣性	<i>FHL1</i>
ダイナミン 2 欠損型 CMD	常染色体優性	<i>DNM2</i>
テレソニン欠損型 CMD	常染色体劣性	<i>TCAP</i>
ミトコンドリア異常を伴う CMD	常染色体劣性	<i>CHKB</i>

②発症メカニズム

いずれの病型も責任遺伝子変異による蛋白欠損により、筋細胞膜または細胞内器官の機能・構造異常を生じるため発症する。 α -ジストログリカン α はジストロフィン関連糖蛋白(dystrophin associated glycoprotein: DAG)複合体の重要な構成成分である。DAG 複合体の膜貫通部分を成す β -ジストログリカンは細胞外側では α -ジストログリカンと結合し、細胞内側ではジストロフィンと結合している。 α -ジストログリカンはその糖鎖を介してメロシン等の細胞外蛋白と結合し、細胞外基質と細胞骨格を結ぶ連結軸として、筋細胞膜の安定化に役立っている。 α -ジストログリカンは翻訳後に様々な修飾を受けるが、中でも O-マンノース型糖鎖修飾は重要な過程であり、この異常により α -ジストログリカン異常症と呼ばれる CMD の一群を生じる。FCMD の原因遺伝子である *FKTN* は 10 個のエクソンと長い 3'非翻訳領域を持ち、FCMD 患者では、この 3'非翻訳領域に SVA 型レトロトランスポゾン(以降 SVA)の挿入を持つことが知られている^{34,35}。SVA 挿入配列内に存在する強力なスプライシング受容部位が、タンパク質をコードする最終エクソン内の潜在的なスプライシング供与部位を新たに活性化(エクソントラッピング)するために生じた異常スプライシングが FCMD の原因であることが証明されている³⁶。

③臨床症状・経過・予後

典型的には出生時または乳児期早期から認める筋緊張低下(フロッピーインファント)、運動発達遅滞、進行性筋力低下を特徴とする。血清 CK 値はメロシン欠損型 CMD、 α -ジストログリカン異常症のように数千単位の高値を示すものから、数百程度の軽度上昇まで様々である。

α -ジストログリカン異常症は重度の筋ジストロフィー、神経細胞遊走障害による脳奇形と高頻度の眼合併症を特徴とするが^{33,37,38}、その表現型は最重度の Walker-Warburg 症候群(WWS)から、知的障害を伴わない LGMD まで幅広い。いずれの病型も、脳奇形に伴い知的障害・けいれんを高頻度に合併する。最重症型の WWS は丸石様皮質異形成(滑脳症 II 型)を初めとする重度脳奇形、前・後眼房両方の奇形を伴う眼症状を特徴とし、精神運動発達はほとんどみられず、通常 2~3 歳で死亡する³⁸。FCMD の血清 CK 値は通常数千単位で、新生児、乳児期早期より顔面筋を含む全身性筋力低下、筋緊張低下を認め、体重増加不良、発達遅滞で気付かれる^{33,39}。偽性肥大を下腿、大腿四頭筋、舌に認め、6 歳以後は筋萎縮が目立つようになる。開口位、ふっくらとした頬(頬部偽性肥大)、長い睫毛等特有の顔貌を

示す。関節拘縮は早期より認められ、乳児期に手首背屈時の PIP、DIP の伸展制限から始まり、足関節底屈制限、股・膝・肘関節の伸展制限を認めるようになる。中枢神経系の発達に伴って 5~6 歳頃がピークとなる運動発達を認め、典型例での最高運動到達能は座位保持またはいざり這いである。以後は筋萎縮進行に伴い退行しベッド臥床となる。10 歳前後より呼吸筋力低下による呼吸不全、拡張型心筋症による心不全、嚥下障害が進行し、これらが原因で平均 20 歳前後に死亡する。

メロシン欠損型の多くは、知能は正常である。完全欠損型の臨床症状は例外なく重症で、出生時よりの著明な筋緊張低下、筋力低下、多関節拘縮、遅れて乳幼児期に呼吸障害が認められる。最高運動到達能は通常独坐か支え立位で、歩行可能例は少ない。部分欠損例は発症が遅く、緩徐進行性の筋力低下を示す。

強直性脊椎症候群を示す一群の CMD では、新生児期より顔面、頸部、体幹の筋力低下を認め、進行するにつれ明らかとなる脊椎の前屈制限と重症な側彎を特徴とする。

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

現時点で根治的な治療は存在せず、対症療法と合併症の管理にとどまる。理学療法は早期の導入が必要であり、早期は発達促進、進行後は装具や車いすの処方、拘縮予防が主体となる。 α -ジストログリカン異常症では、神経細胞遊走障害の合併症として、けいれんが高率に認められ、FCMD では 50%以上に合併する⁴⁰。発熱に伴うけいれんは 2~4 歳頃に発症し、時に重積化する。てんかん発作は、10 歳前後の発症が多く、部分発作がほとんどである。眼病変を多くに認め⁴¹、屈折異常、異常眼球運動、網膜剥離等の網膜病変、白内障、緑内障、視神経低形成等様々であるが、WWS、Muscle-eye-brain 病(MEB)では FCMD より病変が強く進行性であり、小眼球、球状角膜、牛眼等高度な奇形も合併する。FCMD では、エンテロウイルス、コクサッキーウイルス等のウイルス感染後高率に、血清 CK 値の異常上昇、致死的な重度の筋力低下を生じることが知られており、ウイルス感染に伴う横紋筋融解症と考えられている⁴²。FCMD では 10 歳前より拡張型心筋症⁴³、嚥下障害、呼吸筋力低下による呼吸不全が進行する。心筋症に関しては、早期より定期的な心エコー評価が必要である。嚥下障害は重度で、窒息や誤嚥性肺炎を繰り返し、時に致死性である。早期の経鼻胃管、胃瘻導入が有効ではあるが、後に唾液誤嚥が問題となる。このため、呼吸不全に対しては、非侵襲的陽圧換気(NPPV)が導入されるが、最終的に喉頭分離、気管切開となる例も少なくない。多くの CMD では、進行性の重度の側彎が問題となるため、継時的に評価を行い適切な時期に矯正術等の外科的介入を行う。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

CMD の筋病理所見は何らかの筋原性変化は示すが、必ずしも壊死・再生といったジストロフィー所見を伴うわけではない。各病型は、特徴的な臨床症状と免疫染色による固有の蛋白欠損の証明により分類される。

メロシン欠損型、 α -ジストログリカン異常症では、血清 CK 値が数千単位で上昇し、頭部 MRI で特有の変化を示すことから、臨床診断はそれほど難しくはない。FCMD の頭部 MRI

画像では丸石様皮質異形成、多小脳回、厚脳回、小脳嚢胞様所見、平坦な脳幹、透明中隔嚢胞や、低年齢患者での T2 強調・FLAIR 画像における白質の高信号が特徴的である⁴⁴。WWS では、水頭症、脳梁欠損、脳幹小脳低形成、後頭部脳瘤、Dandy-Walker 奇形等の高度な奇形を合併する。メロシン欠損型では、生後 6 カ月以後に白質に広範な T2 強調画像で高信号、T1 強調画像で低信号の領域を認めこれは生涯消えることがない⁴⁵。

FCMD は、*FKTN* の 3' 非翻訳領域における SVA 挿入変異の解析が検査会社で可能(保険適応)であるため、診断に筋生検は必須でない。FCMD 患者の 3/4 は挿入変異のホモ接合性であり、この方法により確定される。ヘテロ接合性は保因者との鑑別が必要であるため、本来は片側アレル上の遺伝子変異(点変異等)の同定が必要であるが、解析実施可能施設が限られるため、実際には臨床症状が典型的であり、FCMD の特徴と一致する場合は疑い例(Probable)とし、非典型例では可能例(Possible)として扱う。

FCMD 以外の α -ジストログリカン異常症では、筋病理の免疫組織化学染色により、 α -ジストログリカンの糖鎖に対する抗体で染色性低下を証明後、専門機関に遺伝子解析を依頼する。メロシン欠損型では、筋病理の免疫組織化学染色でメロシンの染色性の欠損あるいは著減、または、皮膚生検で基底膜の免疫組織化学染色でメロシンの染色性欠損を証明した上で、ラミニン $\alpha 2$ (*LAMA2*) 遺伝子変異解析⁴⁶を専門機関に依頼する。

そのほかの CMD では、少なくとも一般筋病理により鑑別疾患を除外した上で、可能であれば免疫染色による固有の蛋白欠損、または遺伝子変異の同定が望ましいが、限られた専門研究機関でしか行えない難点がある。

鑑別疾患には、乳児型 Pompe 病をはじめとした代謝性ミオパチー、先天性ミオパチー、先天性筋無力症候群、脊髄性筋萎縮症、ミトコンドリア異常症、染色体異常症等があげられる。特に乳児型 Pompe 病は乾燥ろ紙血により簡便に酵素活性測定が可能であり、酵素補充療法により治療可能であることから、早期に鑑別すべきである。

d. FSHD(顔面肩甲上腕型ジストロフィー : facioscapulohumeral muscular dystrophy)

顔面・肩甲・上腕筋を優位に冒す常染色体優性遺伝の筋ジストロフィーである。

①遺伝形式・責任遺伝子

患者の 95%程度が FSHD1 だが⁴⁷、2012 年に FSHD2 の責任遺伝子⁴⁸が見つかった。

FSHD1: Ch.4q35 領域に存在する D4Z4 リピートの短縮;常染色体優性遺伝(浸透率は低い)

FSHD2: structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1: *SMCHD1* (18p11.32); 常染色体優性遺伝

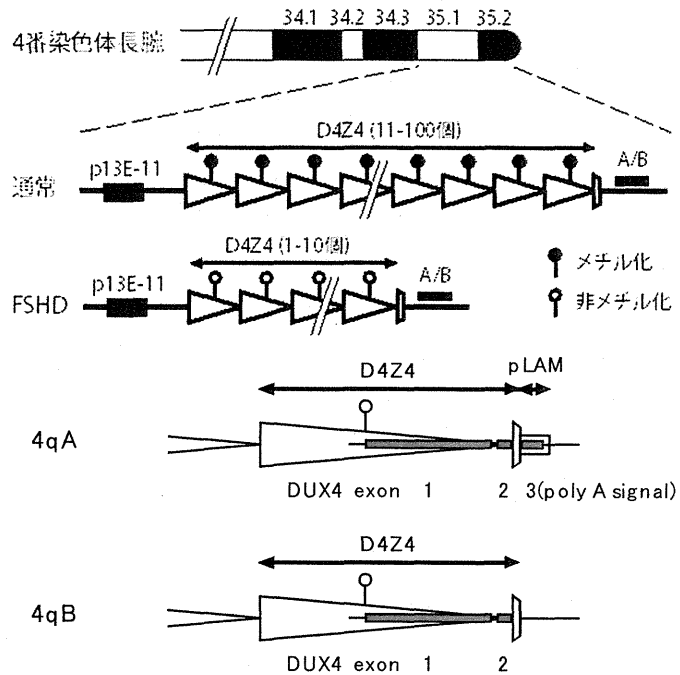
②発症メカニズム

FSHD1 では以下の(1), (2)の条件が重なった場合、FSHD2 では *SMCHD1* の変異と(2)の条件が重なった場合に発症し得る。

(1) 4 番染色体長腕(4q35)に存在する 3.3kb 繰返し配列(D4Z4)(通常は 11-100 回の繰返し)が短縮する(健常者では繰返し回数は 11 回以上、患者では 1-10 回)⁴⁹。

(2) D4Z4 のテロメア側の配列が 4qA タイプである ⁵⁰

この理由は以下のように考えられている。各 D4Z4 には *DUX4* 遺伝子の exon 1, 2 が存在するが、4qA 配列にのみ polyA シグナルをコードする *DUX4* の exon 3 が存在する。染色体のテロメアは通常メチル化により遺伝子発現が抑制されているが、D4Z4 リピートが短縮することでメチル化が低下し *DUX4* 遺伝子が発現する ⁵¹。 *SMCHD1* はメチル化を制御する遺伝子で、変異があるとメチル化が低下し遺伝子が発現しやすい状態となる。このような条件の下で 4qA タイプのテロメアを有すると、*DUX4* が発現する ⁴⁸。



しかし、FSHD1 では D4Z4 リピート数と重症度に緩やかな相関を認める ⁵² もの、同じリピート数でも症状には幅が大きい。同一家系内・一卵性双生児であっても症状には差を認めること ⁵³ があり、また、D4Z4 リピート数が 10 個以下に減少していても無症状な例も多い ⁵⁴。従って上記のメカニズムのみで全てを説明することはできない。まだ不明な点が多いが、代表的な説には以下のようなものがある。

(1) D4Z4 リピートが短縮することで、D4Z4 の近傍遺伝子の染色体上の位置が変化し発現に異常を生じる(位置効果)⁵⁵。

(2) D4Z4 内に遺伝子発現制御因子が含まれており、D4Z4 リピートの短縮でこの抑制が低下し *DUX4* や D4Z4 近傍に存在する他の遺伝子の発現が活性化する ⁵⁶。

③臨床症状・経過・予後

典型例では、思春期以後に顔面・肩甲帯の筋力低下で発症するが発症年齢や重症度には幅があり、筋力の左右差も多い。本症の特徴的症状には以下のようなものがある。

顔面筋力低下：閉眼困難(睫毛徴候)、口とがらせ不良、口笛困難、横笑い、下口唇肥大・下垂、表情の乏しさ

肩甲帯：上腕挙上困難、翼状肩甲(上肢前方挙上で頭在化)、ポパイの腕(肩甲帯・上腕上部の萎縮に比べ、上腕下部以遠の萎縮が目立たない)、手指の筋力は保たれやすい。

発症前の運動機能は正常なことが多く、アスリートとして活躍した経験を持つ患者もいる。このような患者では懸垂困難、投てき能力低下等が初発症状のこともある。また、軽症例では顔面筋罹患が目立たない場合もある。

本症に特徴的な合併症として、滲出性網膜炎(Coats'病)や難聴がある。臨床経過は比較的緩やかで天寿を全うする例も多い。呼吸不全や心不全は稀とされているが、呼吸不全で呼吸器を装着する患者も見られる⁵⁷。QT 延長症候群⁵⁸を合併した報告もある。

D4Z4 リピート数が 1-2 個の場合、乳児期から発症し、けいれんや知的障害等中枢神経症状を伴うこともある⁵⁹。

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

現時点で、本症に有効な治療法はない。筋病理で炎症細胞浸潤を認めることが多く⁶⁰、ステロイド治療を受ける患者もあるが有効性は報告されていない⁶¹。β 刺激薬が有効とする報告⁶²もあるが確定していない。医療管理の基本は過用防止のための生活指導、適切な装具処方等リハビリ的介入による ADL 維持になるが、心肺機能障害を呈する患者もいるため、定期的な全身検索が必要である。

肩甲骨固定術で上肢挙上が改善する症例もある⁶³が、効果は一時的で美容的意義が大きい。滲出性網膜炎は、網膜周辺から進行するため早期に視覚障害を来す例は稀だが、光凝固療法が有効であり定期的な眼科受診を勧める。補聴器が必要な難聴例では、耳鼻科受診により適切な処方を受ける。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

FSHD の診断は臨床症状を有する患者で、4q35 の D4Z4 リピートの短縮(FSHD1)または *SMCHD1* の変異(FSHD2)を確認することで行う。D4Z4 リピートの短縮があっても臨床症状を認めない場合は、発症しない可能性があるため⁵⁴FSHD とはみなさない。FSHD1 の遺伝子診断は専門研究機関に依頼可能だが、FSHD2 については 2014 年時点で国内に遺伝子解析を通常引き受けている機関は無く、専門研究機関と個別に協議する必要がある。D4Z4 リピートの短縮を認めない場合、FSHD 以外の疾患の可能性も考慮する。鑑別を要する疾患は、ジストロフィン異常症⁶⁴、LGMD⁶⁴、EDMD⁶⁴や肩甲骨型ミオパチー、先天性ミオパチー⁶⁵、Pompe 病⁶⁶、抗 SRP 抗体陽性壊死性ミオパチー⁶⁷、皮膚筋炎⁶⁸、先天性筋無力症候群⁶⁹、神経原性筋萎縮症等多彩で、治療可能な疾患も含まれる。従って、遺伝子変異を認めない場合は電気生理検査や筋病理、代謝スクリーニング、自己抗体検査等鑑別診断を十分に行うことが大切である。

e. DM(筋強直性ジストロフィー : myotonic dystrophy)

筋強直現象、遠位筋・側頭筋や胸鎖乳突筋優位の筋力低下を示す常染色体優性遺伝の筋ジストロフィーで、多彩な合併症を有する。

①遺伝形式・責任遺伝子⁷⁰

1 型 (DM1) と 2 型 (DM2) の二つのタイプが存在する。本邦ではほとんどが DM1 であり、19 番染色体に存在するミオトニプロテインキナーゼ(*DMPK*)遺伝子の 3' 非翻訳領域に存在する CTG 反復配列の異常な伸長が原因である。反復回数 35 回以下が正常、50 回以上が異常とされる。常染色体優性遺伝であるが、下の世代のほうがより症状が重くなる、

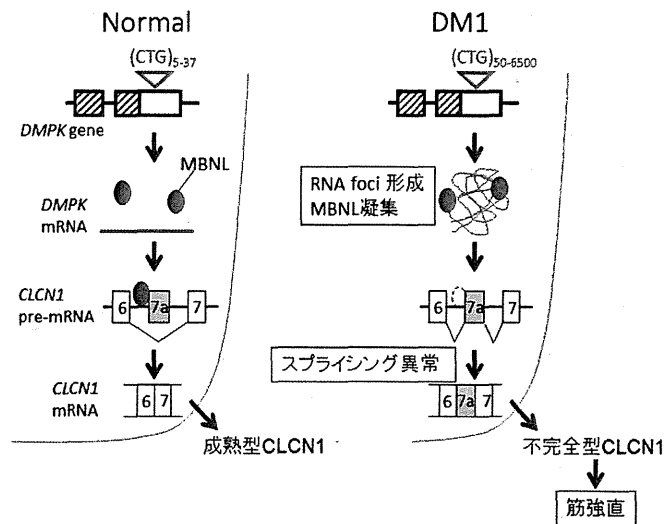
いわゆる表現促進現象を認めるため、遺伝性と気づかれていないこともしばしばである。発症年齢から成人型、幼(若)年型、先天型に分けられ、先天型は出生時より著明な筋力低下を示す。CTG リピート長は発症年齢と逆相関し、先天型で最もリピートが長く、数千以上と非常に増加している。

一方、DM2 の原因は *CNBP* 遺伝子のイントロン1 上の4塩基(CCTG)反復配列の異常伸長である。DM1 と異なり先天型は存在しない。欧米では頻度は高いが、本邦ではまだ数家系しか見出されていない²⁰。

②発症メカニズム⁷¹

DM で異常伸長しているリピートはいずれも蛋白に翻訳されない領域に位置しており、生成される蛋白自体に異常はなく、これら異常伸長したリピートをもつ遺伝子から転写された異常 RNA が病態の中核をなす。転写された異常 mRNA は、伸長したリピートがヘアピン構造をとり、細胞質に輸送されなくなり核内で RNA 凝集体を形成する。こうして核内に蓄積された凝集体に、pre-mRNA の選択的スプライシングを制御している MBNL 等の蛋白と一緒に蓄積する。その結果、核内で正常に機能する MBNL が枯渇し、様々な mRNA のスプライシング異常が引き起こされる。たとえば、骨格筋型塩化物イオンチャンネル (*CLCN1*) のスプライシング異常

により、チャンネル電流の減少するため筋細胞膜の興奮性上昇が生じ筋強直現象が引き起こされる⁷²。またインスリン受容体のスプライシング異常が、耐糖能異常の原因となる。その他 20 以上のスプライシング異常が見出されているが、進行性筋力低下・筋萎縮の原因となるスプライシング異常はまだ確定しておらず、様々なスプライシング異常が複合的に関与している可能性も考えられる。



③臨床症状・経過・予後

側頭筋・胸鎖乳突筋や四肢遠位筋優位の筋力低下や萎縮を示す。筋強直現象は、手を強く握った時や(把握ミオトニー)、診察用ハンマーで筋腹(母指球等)を叩打した時に(叩打ミオトニー)生じる。多臓器疾患で、心病変(心伝導障害、心筋障害)、中枢神経症状(認知症状、性格変化、傾眠)、眼症状(白内障、網膜変性症)、内分泌異常(耐糖能障害、高脂血症)等を示す。軽症例では、筋症状が目立たず、白内障・耐糖能異常のみを示すことがある。西洋斧様の顔貌、前頭部脱毛は診断に役立つ特徴である。

呼吸筋力低下に加え、呼吸中枢の障害も加わり、呼吸不全を来しやすい。誤嚥しやすく

肺炎を合併しやすい。呼吸・嚥下障害による呼吸不全・肺炎と心伝導障害による致死性不整脈が生命予後に最も関与する。突然死による死亡も多い。種々の良性・悪性腫瘍も合併しやすい。不妊症・早産・死産等の周産期異常も認めやすい。本症に気づかないまま全身麻酔・手術を受け、抜管困難等の術後合併症を契機に本症が判明することもある。

筋強直性ジストロフィーの多臓器症状

臓器	症状
骨格筋	筋強直現象(ミオトニー)、進行性筋萎縮(遠位筋より始まる)
心臓	心伝導障害、致死性不整脈(徐脈、心室頻拍)、心筋症
消化管	嚥下障害、便秘、イレウス、巨大結腸、胆石
呼吸器	肺泡低換気、呼吸調節障害(睡眠時無呼吸・中枢性換気障害)
中枢神経系	無気力・無頓着、認知機能障害、日中過眠、大脳白質病変、精神発達遅滞(先天性)
内分泌系	耐糖能障害、高インスリン血症、高脂血症、甲状腺機能障害、性腺ホルモン異常、不妊
眼	白内障、網膜色素変性症
耳	感音性難聴
骨格系	頭蓋骨肥厚、後縦靭帯骨化症
腫瘍	大腸癌、甲状腺腫瘍、脳腫瘍等の悪性腫瘍、子宮筋腫等の良性腫瘍
その他	前頭部禿頭、低IgG血症

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

現時点では根治的な治療は存在せず、対症療法と合併症治療にとどまる。筋力低下については装具や車いすの使用、拘縮予防のためのリハビリテーションを行う。適切な合併症治療が予後改善、突然死の予防につながるため、軽症例を含め合併症に対する定期的検査が重要である。心電図・ホルター心電図、呼吸機能(肺活量、終夜 SpO₂ モニター)、嚥下機能評価、血液検査による耐糖能(血糖、HbA1c)、眼科での白内障チェック等が必要である。不整脈については積極的なペースメーカーや植え込型除細動器(ICD)の適用が突然死減少につながるという海外の報告がある⁷³。呼吸障害に対しては非侵襲的陽圧換気(NPPV)が第一選択である。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

針筋電図では刺入時のミオトニア放電が特徴的である。典型的な症例は、遠位筋優位の筋力低下、筋強直現象等の臨床症状、若年性白内障等の病歴、家族歴等から容易に診断できる一方で、軽症例は見逃されやすい。若年者では脳性麻痺、知的障害、ADHD 等と誤診されていることがある。質問表による簡易なスクリーニングも開発されている⁷⁴。

患者血液での遺伝子解析により診断確定する。DM1 についてはサザンブロッティングによるリピート長解析が、各種検査会社で可能(保険適応)であるが、家系内の他のメンバーに与える影響等も考え、発症者であっても十分な説明のうえ行うべきである。DM2 については専門研究機関へ依頼する。

鑑別疾患に挙げられるものに遠位型ミオパチー、肢帯型筋ジストロフィー、筋原線維ミオ

パチー、慢性に経過する多発筋炎、封入体筋炎等がある。筋強直現象を示す疾患として、*CLCN1* 変異による先天性ミオトニー(Thomsen 病、Becker 病)、*SCN4A* 変異による先天性パラミオトニー等がある。

f. EDMD(エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー: Emery-Dreifuss muscular dystrophy)

筋力低下、関節拘縮、心伝導障害を特徴とする筋ジストロフィーである。

①責任遺伝子と遺伝形式

以下の7病型が報告されている。

病型	遺伝形式	責任遺伝子(その産物)
EDMD1	X染色体連鎖	<i>EMD</i> (エメリン)
EDMD2	常染色体優性	<i>LMNA</i> (ラミンA/C)
EDMD3	常染色体劣性	<i>LMNA</i> (ラミンA/C)
EDMD4	常染色体優性	<i>SYNE1</i> (ネスプリン1)
EDMD5	常染色体優性	<i>SYNE2</i> (ネスプリン2)
EDMD6	X染色体連鎖	<i>FHL1</i> (<i>SLIM1, SLIMMER, KyoT2</i>)
EDMD7	常染色体優性	<i>TMEM43</i> (LUMA)

②発症メカニズム

FHL1 以外の原因遺伝子はいずれも核膜関連蛋白をコードする⁷⁵⁻⁷⁷。いずれの病型も詳細な発症機構はわかっていない。浸透率は家系により様々との報告があり⁷⁸、臨床的には家族歴がない症例は少なくない。

③医療管理上の留意点(特有の合併症等)

(1) 筋ジストロフィーの臨床像に加え、(2) 関節拘縮(とくに肘関節や足関節、脊柱に目立つ)、(3) 心伝導障害を伴う心筋症、を臨床的3主徴とする⁷⁹。骨格筋症状は肩甲帯・上腕や下腿に強いことが多いが、病初期から腰帯・下肢近位も障害されることがある。乳児期から運動障害や強い炎症性筋病理像を呈する症例もあれば、骨格筋症状の発症が遅く軽症の症例もあり、経過・分布とも多彩である。関節拘縮による関節症や脊椎強直症候群、心筋症による不整脈や心不全が前景に立つ症例もある。心筋症とくに致死的不整脈が予後を左右し、突然死が稀でない。血清CK値は正常の2~5倍程度と中等度の上昇を呈することが多い。

④医療管理上の留意点

完全房室ブロック、洞不全症候群、心室頻拍といった致死的不整脈を呈するため、定期的な心機能評価とくに電気生理学的評価が重要である⁸⁰。関節可動性や姿勢の維持を目的とするリハビリテーションの早期導入と継続が望ましい。呼吸筋筋力低下によるII型呼吸不全に対して呼吸リハビリテーションや人工呼吸療法が行われる。筋ジストロフィー、骨格異常、心筋症が併存するため、関連診療科(神経内科・小児神経科、整形外科、循環器科)の連

携が望ましい。

⑤診断方法、鑑別を要する疾患

前述の臨床的 3 主徴から本症を疑い、筋病理像から骨格筋病変を確認する。EDMD1 は免疫組織染色で核膜におけるエメリン蛋白欠損が確認されれば診断が確定する。その他の病型の診断確定は遺伝子診断による。

骨格筋病変が強い症例は筋炎や肢帯型筋ジストロフィーとの鑑別が難しいことがある。

原因不明の肘・足関節拘縮や脊椎強直症候群、もしくは不整脈が前景に立つ心筋症をみたときは、本症を鑑別の念頭に置き臨床的 3 主徴の有無を確認すべきである。

g. OPMD⁸¹⁻⁸⁵ (眼咽頭筋型筋ジストロフィー: oculopharyngeal muscular dystrophy)

眼瞼下垂、咽頭筋力低下を主症状とする、主に中年以後に発症する筋ジストロフィーである。

①責任遺伝子と遺伝形式

常染色体優性遺伝形式と常染色体劣性遺伝形式が知られている。ともに責任遺伝子は *PABPN1* である。

②発症メカニズム

PABPN1 遺伝子は 14q11.2-q13 に存在し、Polyadenylate-binding protein nuclear 1 をコードする。*PABPN1* 遺伝子のエクソン 1 の GCG 反復配列は正常では 6 リピートであるが、8-13 リピートの変異が起これると常染色体優性遺伝形式で、7 リピートの正常多形では常染色体劣性遺伝形式となる。7 リピートの正常多形は日本では全人口の 1-2% に存在すると推定されている。臨床症状はリピート数が多いほど若年発症で、重症となる傾向がある。GCG 反復配列の増加によりポリアラニンが伸長し、核内に封入体を形成する可能性が示唆されている。この封入体が細胞毒性を持つことから筋線維の変性が起こると考えられているが、発症メカニズムには結論が出ていない。

③臨床症状・経過・予後

臨床症状は(1) 眼瞼下垂、(2) 咽頭筋の筋力低下による構音障害と嚥下障害を主症状とし、眼瞼下垂を初発症状とすることが多い。

多くは 50 代以降の発症で、上記の症状が緩徐に進行する。徐々に外眼筋麻痺や複視が出現し、さらに進行すると全身の筋力低下を呈する。多くの症例は杖歩行や歩行器での歩行となるが、車いす使用となることもある。

大半の症例で、血清 CK・アルドラーゼは正常範囲内であり、増加しても軽度にとどまる。病理学的には、筋線維の大小不同・細胞核の増加・中心核を認める。一方で骨格筋の壊死・再生像あるいは炎症細胞浸潤は少ない。縁取り空胞がしばしばみられる点が、本疾患の最大の特徴である。電子顕微鏡では筋細胞の核内に外径 8.5nm の tubulofilamentous inclusion がみられる(封入体筋炎では外径 16nm 程度)。

④医療管理上の留意点 (特有の合併症等)

本症の根本的な治療は開発されていない。眼瞼下垂が進行し日常生活動作に影響がある場合には、眼瞼挙上術がおこなわれることがある。

嚥下障害による誤嚥性肺炎が死因の大半を占めており、嚥下機能評価・呼吸リハビリテーションは有用である。

一方、四肢の筋力低下に伴い易転倒性が出現するため、骨折予防が重要である。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

前述の臨床症状と家族歴から本症を疑い、筋病理像で縁取り空胞がみられれば本症の可能性が高い。確定診断は遺伝子診断による。

家族歴が明らかでない場合には、鑑別診断として眼瞼下垂・嚥下障害を呈する疾患(眼頭筋遠位型ミオパチー、筋強直性ジストロフィーや多発筋炎等)があげられる。本症では大半の症例で初発症状が眼瞼下垂となることや、他の症状が乏しいことから鑑別可能なことが多い。

眼筋型重症筋無力症で抗コリン薬への反応が低い場合や、抗アセチルコリン受容体抗体が陰性の場合には、鑑別が困難となる。

■治療法

現時点で、全ての筋ジストロフィーに根本的な治療法はない。

しかし、ステロイド⁸⁶等の薬物治療、リハビリテーションは進行の抑制や生活レベル維持に一定の効果があり、呼吸ケア、心筋障害治療等は生命予後の改善をもたらした¹²。筋ジストロフィーでは運動機能障害が軽度でも呼吸不全や心不全を合併することがあり、耐糖能障害や眼症状、難聴等の合併症が運動機能障害発現に先行する例があること、知的障害や発達障害等の中枢神経障害が社会生活に影響を及ぼす例があることなど、多彩な医療的課題に対し集学的かつ予見的に対応することが重要である。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が発刊された。本ガイドラインはDMDを対象としているが、DMD以外の疾患においても参考になる部分が多い。

■予後

病型、疾患により異なる。筋力低下・運動機能障害はADL、QOLに大きな影響を与えるが、生命予後に強い影響を及ぼすのは呼吸不全、心不全、嚥下障害等である。DMやEDMDでは不整脈等による突然死が多い。また、筋ジストロフィーの責任遺伝子の一部は心筋症の責任遺伝子としても知られており、運動機能が良好で心不全で発症する例もある。定期的な機能評価・合併症検索と適切な介入が生命予後を左右する。

■参考文献

1. Kanamori M, et al. *Genet Epidemiol* 1987; 4: 425-432
2. Nakagawa M, et al. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 185-191
3. Emery AE, et al. *Neuromusc Disord* 1991; 1: 19-29
4. Hughes MI, et al. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 69-73
5. Siciliano G, et al. *Clin Genet* 2001;59:344-349
6. Norwood FLM, et al. *Brain* 2009; 132: 3175-3186
7. Jeppesen J, et al. *Neuromusc Disord* 2003; 13: 804-812
8. Mostacciolo ML, et al. *Clin Genet.* 2009;75:550-555.
9. Centers for Disease control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1119-1122
10. Kobayashi M, et al. *J Akita National Hosp* 2012; 1: 23-26
11. 園田至人 精神・神経疾患研究開発費遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築値電子診断システムの確立に関する研究平成 23-25 年度総括研究報告書 2006; p25-28
12. 松村 剛ら *臨床神経* 2011; 51: 743-750
13. Lee T, et al. *J Hum Mol Genet* 2014; 59: 46-50
14. Politano L, et al. *JAMA* 1996; 275: 1335-1338
15. Hoogewaard EM, et al. *Lancet* 1999; 353: 2116-2119
16. 足立克仁 *医療* 2006; 60: 603-609
17. Kobayashi K, et al. *Nature* 1998; 394: 388-392
18. Bachinski LL, et al. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 735-848
19. Day JW, et al. *Neurology* 2003; 60:657-664
20. Matsuura T, et al. *J Hum Genet* 2012; 57: 219-20
21. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014 南江堂 東京 2014
22. 反町 洋之ら. *生体の科学* 2011; 62: 95-99
23. 林 由起子. *神経内科* 2009; 71: 345-353
24. Bushby KM. *Brain.* 1999; 122: 1403-1420.
25. Nigro V, et al. *Acta Myol.* 2014; 33: 1-12
26. Godfrey C, et al. *Ann Neurol.* 2006; 60: 603-610
27. Narayanaswami P, et al. *Neurology* 2014; 83: 1453-1463
28. Ohsawa Y, et al. *Acta Myol.* 2008; 27: 19-24.
29. Ojima K, et al. *J Clin Invest.* 2010; 120: 2672-2683.
30. Ojima K, et al. *J Biol Chem.* 2007; 282: 14493-14504
31. Bansal D, et al. *Nature.* 2003; 423): 168-72

32. Takahashi T, et al. *J Neurol Neurosurg Pshichiatry*. 2013; 84: 433-440.
33. Osawa M et al. In: Fukuyama Y, Osawa M, Saito K (Eds). *Congenital muscular dystrophies*. Amsterdam: Elsevier, 31-68, 1997
34. Kobayashi K et al. *Nature* 1998; 394:388-392
35. Watanabe M et al. *Am. J. Med. Genet.* 2005;138:344-348
36. Taniguchi-Ikeda M et al. *Nature* 2011;478:127-131
37. Santavuori P, et al. *Brain Dev* 1989;11:147-153
38. Dobyns WB et al. *Am J Med Genet* 1989; 32:195-210
39. Fukuyama Y et al. *Brain Dev* 1981; 3:1-30
40. Yoshioka M et al. *Brain Dev* 2008; 30:59-67
41. Hino N et al. *Brain Dev* 2001; 23:97-107
42. Murakami T et al. *Brain Dev.* 2012;34:293-297
43. Nakanishi T et al. *Pediatrics*. 2006;117:e1187-e1192.
44. Aida N et al. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:605-613
45. Philpot J et al. *Neuromusc Disord* 1999; 9:81-85,
46. Helbling-Leclerc A et al. *Nature Genet* 1995; 11:216-218
47. Upadhyaya M, et al. *J Med Genet* 1997; 34: 476-479
48. Lemmers RJ et al. *Nat Genet* 2012; 44: 1370-1374
49. Wijmenga C. et al. *Nat Genet* 1992; 2: 26-30
50. Lemmers RJ. et al. *Nature Genet* 2002; 32: 253-236
51. Lemmers RJLF, et al. *Science* 2010; 24: 1650-1653
52. Goto K, et al. *Neuromuscul Disord* 1995; 5: 201-208
53. Griggs RC, et al. *Muscle Nerve* 1995; S2: S50-S55
54. Goto K, et al. *J Med Genet* 2004; 41: e12
55. Hewitt JE, et al. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1287-1295
56. Cabianca DS, et al. *Cell* 2012; 149: 819-831
57. Nakagawa M, et al. *Intern Med* 1997; 36: 333-339
58. 木村卓ら *臨床神経学* 1991; 37: 1878-1881
59. Funakoshi M, et al. *Neurology* 1998; 50: 1791-1794
60. Arahata K, et al. *Muscle Nerve* 1995; S2: S56-S66
61. Tawil R, et al. *Neurology* 1997; 48: 46-49
62. Kissel JT, et al. *Neurology* 1998; 50: 1402-1406
63. Jakab E, et al. *J Pediatr Orthop* 1993;13: 749-751
64. Yamanaka G, et al. *J Neurol Sci* 2004; 219: 89-93
65. Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 413-418
66. 大矢 寧ら *臨床神経* 2001; 41: 390-396

67. 三橋佳奈ら 臨床神経 2013; 53: 247
68. 大矢 寧ら 臨床神経 2001; 41: 289-295
69. 西川敦子ら 臨床神経 2014; 54: 561-564
70. Kamsteeg EJ, et al. Eur J Hum Genet. 2012;20:1203-1208.
71. Cooper TA, et al. Cell 2009;136:777-793.
72. Mankodi A, et al. Mol Cell 2002;10:35-44.
73. Wahbi K, et al. JAMA. 2012 307:1292-1301.
74. Matsumura T, et al. Neurol Clinical Neurosci. 2014 in press
75. Bonne G, et al. Handb Clin Neurol 2013; 113: 1367-1376.
76. 林由起子. 筋疾患診療ハンドブック. 中外医学社, 東京, 2013, pp.160-164.
77. 林由起子. 小児筋疾患診療ハンドブック. 診断と治療社, 東京, 2009, pp.120-124.
78. Vytopil M, et al. Neuromusc Disord 2002; 12: 958-963.
79. Astejada MN, et al. Acta Myol 2007; 26: 159-164.
80. Hermans MC, et al. Neuromuscul Disord 2010; 20: 479-492.
81. Brais B, et al. Nat Genet 1998; 18: 164-167
82. Brais B. Neurobiol Dis 2009; 34: 397-405
83. Tomé FM, et al. Neuromuscul Disord 1997; 7: S63-S69
84. Tomé FM, et al. Acta Neuropathol 1980; 49: 85-87
85. Brais B, et al. Myology (eds: Engel AG, et al) -third edition. p1147-1161. McGraw-Hill, New York, 2004.
86. Manzur AY, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD003725

1-3 筋ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

骨格筋の壊死・再生を主病変とする遺伝性筋疾患で、50 以上の原因遺伝子が解明されてきている。骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、関節拘縮・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、中枢神経障害等を合併することも多い。すなわち筋ジストロフィーは骨格筋以外にも多臓器が侵され、集学的な管理を要する全身性疾患である。代表的な病型としてはジストロフィン異常症(デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー)、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー、眼咽頭筋型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどがある。

2. 原因

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。分子遺伝学の進歩とともに責任遺伝子・蛋白の同定が進んでいるが、発病に至る分子機構については十分に解明されていない。また、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。

3. 症状

運動機能低下を主症状とするが、病型により発症時期や臨床像、進行速度には多様性がある。ジストロフィン異常症や肢帯型は動揺性歩行などの歩容異常、階段昇降困難、易転倒性といった歩行障害で発症する。顔面肩甲上腕型では上肢挙上困難、筋強直性ジストロフィーはミオトニア現象や握力低下などで発症する。先天性筋ジストロフィーでは出生早期からフロッピーインファントや運動発達遅滞を呈するが、殊に福山型では知的発達障害、けいれん発作、網膜剥離などの眼合併症を認める。病型によっては眼筋障害による眼瞼下垂や眼球運動障害、顔面筋・咽頭筋障害による摂食・嚥下機能障害、運動後の筋痛などの症状を呈する。筋強直性ジストロフィーでは消化管症状、インスリン耐性、白内障、前頭部禿頭などの多彩な症状がみられる。

一般に病気の進行に伴い傍脊柱筋障害による脊柱変形や姿勢異常、関節拘縮や変形を伴うことが多い。歩行機能の喪失、呼吸筋障害や心筋障害による呼吸不全・心伝導障害・心不全の合併は ADL、QOL や生命予後に大きく影響する。

4. 治療法

いずれの病型においても根本的な治療法はない。デュシェンヌ型に対する副腎皮質ステロイド薬の限定的効果、リハビリテーションによる機能維持、補助呼吸管理や心臓ペースメーカーなどの対症療法にとどまる。

5. 予後

病型により予後は異なる。生命予後に強い影響を及ぼすのは呼吸不全、心不全、不整脈、嚥下障害等である。定期的な機能評価・合併症検索と適切な介入が生命予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数:
約 25400 人(推定)
2. 発病の機構:
不明(骨格筋関連蛋白質の機能異常とされているが詳細は未解明)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(対症療法のみである)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準有り)
6. 重症度分類
研究班により作成された重症度分類で A-C のいずれかに該当する症例を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究委託費 障害者対策総合研究事業「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」

研究代表者 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長 松村 剛

<診断基準>

A. 症状

1. 慢性進行性の筋力低下

注意: 幼小児期発症の筋ジストロフィーでは一定の年齢まで運動機能発達を認めるが、健常者に比べその獲得速度が遅く獲得機能の程度も低い。

2. 当該疾患特有の症状・合併症の存在(運動機能障害が軽度な場合に診断の手がかりとなる症状・合併症)

1. 臨床病型の特徴	特徴的症状・合併症
ジストロフィン異常症	偽性肥大(下腿等)、関節拘縮(足首、股関節等)、心不全、発達障害・精神発達遅延
顔面肩甲上腕型	翼状肩甲、ポパイの腕(肩甲帯筋萎縮)、顔面筋罹患、非対称性の骨格筋罹患、滲出性網膜炎(Coats' 病)、難聴
筋強直性	筋強直現象、斧様顔貌、前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機能障害、眼瞼下垂・兔眼、白内障・網膜色素変性症、難聴、心伝導障害・不整脈、低酸素血症、睡眠時無呼吸症候群、耐糖能障害・高インスリン血症、高脂血症、骨肥厚、低 IgG 血症
エメリー・ドレイフス型	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)
眼咽頭筋型	眼瞼下垂・外眼筋麻痺、構音障害・嚥下障害
2. 個別疾患(群)の特徴(肢帯型等)	
ミオチリン異常症	構音障害、顔面筋罹患
ラミン異常症	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)、偽性肥大(下腿等)、リポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth 病、早老症
カベオリン異常症	rippling、QT 延長症候群
デスミン異常症	心伝導障害・不整脈、心不全、呼吸不全
サルコグリカン異常症	偽性肥大(下腿等)、心不全
αジストログリカン異常症	心不全

B. 家族歴(遺伝学的情報)

1. 同一家系内に遺伝学的または免疫学的検索で診断の確定した類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない
2. 同一家系内に一般病理学的所見で診断された類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない

C. 検査所見

1. 血清 CK 値高値(既往を含むが一過性の上昇は除く)

注意: CK 値上昇の程度は疾患によって異なる。進行例では筋萎縮に伴い血清 CK 値が低下するため、血清 CK 値が正常でも筋ジストロフィーを否定できない。

2. 電気生理学的検査(筋電図等)による筋原性変化、疾患特異的所見

例: DM におけるミオトニア放電

D. 一般病理学的所見(凍結筋病理検体による検索)

ジストロフィー変化(骨格筋の壊死・再生像等)や当該疾患に特徴的な病理所見(例: LGMD2A

における筋原線維の乱れ、OPMD における縁取り空胞等)など当該疾患(病型)を示唆する所見

E. 責任遺伝子の変異、蛋白の発現異常の確認

1. 遺伝学的検索による責任遺伝子の遺伝子変異

遺伝子座の確認(遺伝子座のみ確定している疾患)も含む

2. 免疫学的検索による責任蛋白質の欠損・異常タンパク質発現の確認

F. 他の類縁疾患(下記鑑別疾患参照)が明らかな場合は除く

○遺伝学的診断・免疫学的診断が見つからない場合に考慮すべき疾患

代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)

炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)

筋チャネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)

筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)

内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)

薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)

先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)

筋原線維ミオパチー

遠位型ミオパチー(GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

神経原性疾患(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、その他)

※責任遺伝子の変異、蛋白発現異常が確認できない時は、上記疾患の鑑別のため一般病理検査、電気生理検査、自己抗体測定、代謝スクリーニング検査、内分泌機能検査、運動負荷試験、画像検査、薬剤使用歴聴取等を適宜実施すること

診断レベル: 確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする

確実例(Definite)

1. A のどれかと、E の 1, 2 どちらかと F を満たす(責任遺伝子・蛋白同定)

常染色体劣性遺伝形式の疾患で片側アレルのみで変異が検出され、対側アレルの変異が確認できない場合は「疑い例」として扱う

2. A のどれかと、D と F を満たす(一般病理学的診断)

疑い例(Probable)

3. A の 1 と、B の 1、F を満たす

4. A の 1、および B の 2 と C のいずれか、F を満たす

可能例(Possible)

5. A の 1 と B の 2 または C のどれかを満たす

6. A の 2 と B および C のどれかを満たす

7. A の 1 と 2 をともに満たす

8. B のどれかと E1 を満たす

9. C の 1 と B のどれかを満たす

10. C の 1 と D または E の 2 を満たす