

## 第1章 先天性筋ジストロフィー（乳児～小児筋ジストロフィーの病型診断を念頭に）

### 1-1. はじめに

先天性筋ジストロフィー（Congenital muscular dystrophy, CMD）は、典型的に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遺伝性筋疾患である。病型や重症度によっては、乳児期ではなく、幼児期から小児期にかけて、運動発達遅滞、筋力低下等から診断に至るものもある。欧米のガイドラインでは、「出生時に発症する稀な筋ジストロフィー。先天性ミオパチーと病的に明確に区別される。発症年齢は一般的に2歳未満、通常は1歳未満」とするものや、「早期発症の筋疾患で、筋病理がジストロフィー変化を示し、他の神経筋疾患の組織学的特徴を伴わない」とされているが<sup>12)</sup>、実際には病理上、ジストロフィー変化がないものもあれば、*RYR1*や*SEPN1*遺伝子のように、CMDと先天性ミオパチーをまたぐ臨床スペクトラムを示すものもある。下記に記すように、原因遺伝子とその遺伝子産物の機能によって、CMDは分類されるが、欧米と本邦とではその発症頻度が大きく異なる。欧米ではコラーゲンVI関連ジストロフィー（ウルリッヒ型CMD、ベスレムミオパチー）、メロシン欠損型CMD、 $\alpha$ -ジストログリカノパチーの順に多いが、本邦では $\alpha$ -ジストログリカノパチーの一つである福山型先天性筋ジストロフィー（Fukuyama congenital muscular dystrophy, FCMD）の頻度が圧倒的に高く、続いてウルリッヒ型CMDであり、メロシン欠損型CMDは非常に稀である。

この手引きの作成にあたり、小児慢性特定疾病の対象であるFCMD、メロシン欠損型CMD、ウルリッヒ型CMDの主要な3つのCMD<sup>3)</sup>に焦点をあて、病態、診断に関して詳細に記した。メロシン欠損型CMDやウルリッヒ型CMDはまだ一般に浸透しておらず、特にウルリッヒ型CMDは未診断例が多く存在すると推測されるため、疾患啓発を行うことを企図した。また、FCMDは本邦で頻度が高い病型であり、遺伝学的検査も保険適用とされているが、いまだに筋生検が行われている例も少なからずあり、その適切な診断手順を普及させることも目標とした。

この手引きでは、CMDにおいて最も多い主徴である、筋緊張低下、運動発達遅滞から、各CMDへの診断手順をフローチャートにして示している（図1-1）。このフローチャートは、①不要な筋生検を避けるため、i) CMDと誤診されやすい中枢性筋緊張低下や脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy, SMA）を鑑別し、ii) 遺伝学的検査にて診断可能な疾患である先天性筋強直性ジストロフィーとFCMDを適切な手順で診断すること、②治療可能な疾患であるポンペ病を見逃さないことを目的として作成した。

### 1-2. 疾患概念

CMDは典型的には出生時、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遺伝性筋疾患であるが、臨床的、遺伝学的かつ生化学的にも不均一である<sup>12)</sup>。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・再生といった筋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ていたが、オーバーラップすることも多く、分類はより複雑化している。主に、原因遺伝子、蛋白の局在とその機能により、 $\alpha$ -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  $\alpha 7$ ）、細胞外基質蛋白の異常（メロシン、コラーゲン VI）、核膜蛋白の異常（ラミン）、小胞体の異常（セレノプロテイン N）に分類できる。ここでは、小児慢性特定疾病の疾病名に従い、(1)FCMD と  $\alpha$ -ジストログリカノパチー、(2)メロシン欠損型 CMD、(3)ウルリッヒ型 CMD、(4)その他の CMD に分けて述べる。

#### 1-2-1. FCMD と $\alpha$ -ジストログリカノパチー

1960 年に福山らに報告された常染色体劣性遺伝性疾患で日本人に最も頻度が高く<sup>4)</sup>、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が特徴である<sup>5)</sup>。

1990 年代に 9 番染色体長腕上の遺伝子座(9q31-33) 同定に引き続き、原因遺伝子 fukutin (*FKTN*) が報告された<sup>6)</sup>。*FKTN* 遺伝子産物は  $\alpha$ -ジストログリカン ( $\alpha$ -dystroglycan:  $\alpha$ -DG) の糖鎖修飾に関与する酵素と考えられ<sup>7)</sup>、 $\alpha$ -ジストログリカノパチー ( $\alpha$ -dystroglycanopathy) と呼ばれる筋ジストロフィーの一群に属する<sup>8)</sup>。FCMD では、*FKTN* 蛋白の機能喪失型の変異により、ジストロフィン関連糖蛋白複合体である  $\alpha$ -DG の糖鎖修飾に異常を来す。そのため、基底膜成分であるラミニンとの結合能が低下し、基底膜と細胞骨格の関係が破綻し、筋ジストロフィーを発症する。類縁疾患の筋眼脳病 (muscle-eye-brain disease, MEB)、ウォーカー・ワールブルク症候群 (Walker-Warburg syndrome, WWS) でも同様の機序により CMD を発症することがわかり、これらの疾患群は総称して「 $\alpha$ -ジストログリカノパチー」と呼ばれるようになった。 $\alpha$ -DG の糖鎖が低下する MEB、WWS や肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) は日本だけでなく世界中に患者が存在し、現時点において  $\alpha$ -ジストログリカノパチーの原因となる遺伝子は 18 種類もみつかっている (表 1-1)<sup>9)</sup>。その遺伝子は  $\alpha$ -DG の糖鎖構造の骨格を作る転移酵素であったり、その基質であったりすることが明らかにされた。それぞれの原因遺伝子の変異がもたらす  $\alpha$ -DG の糖鎖修飾の障害の程度、変異した蛋白の細胞内局在の変化、糖転移酵素活性の変化の程度等の様々な要因から、 $\alpha$ -ジストログリカノパチーの臨床症状には先天性の重度の筋ジストロフィーから、成人発症の比較的軽症の LGMD まで、幅広い表現型があることが近年わかってきている。その重症度は幅が広く、genotype-phenotype correlation は証明できないといわれている。

#### 1-2-2. メロシン欠損型 CMD

メロシン欠損型 CMD は 1994 年に Tomé らにより報告され<sup>10)</sup>、欧米に頻度が高く日本では稀である。ラミニン  $\alpha 2$  鎖をコードする *LAMA2* 遺伝子により、ラミニン 211 (メロシン) の完全または部分欠損により生じる<sup>11)</sup>。非福山型 CMD に分類され、脳 MRI で白質異常信号を示すものの、知能は多くは正常から境界域である<sup>12)</sup>。

#### 1-2-3. ウルリッヒ型 CMD

筋力低下に加えて、手指等の遠位関節が柔らかく過度に伸展し、脊柱や頸部等の近位関節が拘縮するという特徴をもつ疾患である<sup>13)14)</sup>。1930年にUllrichがcongenital atonic-sclerotic muscular dystrophyとして初めて報告した。日本ではFCMDの次に頻度が高いCMDである。原因は細胞外蛋白であるVI型コラーゲンの異常による。VI型コラーゲンは $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$ の3種の $\alpha$ 鎖が複合体を形成しており、各 $\alpha$ 鎖は21番染色体上のCOL6A1とCOL6A2、2番染色体上のCOL6A3遺伝子によってコードされている。3種の $\alpha$ 鎖のいずれの遺伝子変化によっても生じうる<sup>13)</sup>。ウルリッヒ型CMDより進行が緩徐なベスレムミオパチーも同様に3種の $\alpha$ 鎖のいずれかの遺伝子変異が原因であり、両者を合わせてより広い疾患概念であるVI型コラーゲン関連ミオパチーと分類されている。

#### 1-2-4. その他のCMD

いずれも稀な疾患ではあるが、下記のような合併症や特徴があるため、鑑別に注意すべきCMDである。特に、ラミン関連CMDに関しては、本邦においても報告が増えている。

##### 1-2-4-1. ラミン関連CMD<sup>15)</sup>

エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー2型(EDMD2, 常染色体優性遺伝)および同3型(EDMD3, 常染色体劣性遺伝)の原因遺伝子である、A型ラミン遺伝子(LMNA)変異により生じるCMDである。1歳未満に体幹の強い筋力低下、特に選択的な頸部筋の萎縮と筋力低下のため頭部下垂(dropped head)を来すことが特徴であるが、より重症型も存在する。血清クレアチンキナーゼ(creatine kinase, CK)値は例外なく上昇する。幼児期に急激に呼吸障害が進む例があり、注意を要する。経過とともにエメリー・ドレイフス型としての特徴を呈するようになり関節拘縮や心伝導障害などの心合併症を呈する場合があるので、特に心伝導障害に対し慎重な経過観察が必要である。

##### 1-2-4-2. セレノプロテインN関連CMD<sup>16)</sup>

筋の発達段階で筋細胞増殖や再生に関与する、セレン含有の小胞体糖蛋白セレノプロテインN(selenoprotein N)をコードしているSEPNI遺伝子の変異により生じる。臨床症状は新生児期より始まる顔面、頸部、体幹の筋力低下、脊椎や胸郭の拘縮を特徴とする。乳児期には側彎の進行と横隔膜筋力低下から時に人工呼吸管理を必要とする。運動発達遅滞は明らかだが、最終的には独歩に至る例が多いのも特徴である。血清CK値はほぼ正常である。

### 1-3. 臨床的特徴

#### 1-3-1. 筋力低下の評価：中枢性筋緊張低下や全身性疾患の鑑別

全身性筋緊張低下(フロッピーインファント)を呈する患児は、筋力低下を伴うか否かで鑑別が異なる。筋力低下を伴うフロッピーインファントは、いわゆる狭義のフロッピーインファントと定義され、その主体は神経筋疾患である。一方で、筋力低下に乏しいフロッピーインファントの場合、染色体異常、中枢性筋緊張低下や良性筋緊張低下、内分泌疾患や結合織疾患といった全身性疾患、先天性心疾患のような神経・筋以外の臓器の疾患を考えなくてはならない。乳児において、筋力低下の有無を評価することは難しいが、臥位

での四肢、頸部の抗重力運動、処置や診察など嫌なことをした場合の逃避、拒否する動きの力強さ、泣き声の大きさ、または哺乳力などで判断をする。ただし、染色体異常症の一種であるプラダー・ウィリー症候群では筋力低下を伴う場合が多く、かつ腱反射も減弱から消失することから、時に判断は難しい。

### 1-3-2. 筋疾患としての特徴：類似病態をとる神経原性筋萎縮との鑑別

CMD は典型的には、乳児期から認める筋緊張低下、運動発達遅滞、筋力低下を主症状とする。しかし、軽症例では乳児期に異常に気付かれず、幼児期にかけて独歩の軽度の遅れ、易転倒性、階段昇降不得手、走行不可といった異常に気付かれることがある<sup>12)</sup>。先天性ミオパチーや先天性筋強直性ジストロフィーと異なり、周産期に呼吸障害などの異常を伴うことは、むしろ非典型的であることに留意する。重症例では乳児期早期からの哺乳不良、体重増加不良が受診の契機となることがある。一方で、感染症等の際に行った血液検査で偶然に高CK血症に気付かれることもある。一般的には、乳幼児健診で頸定の遅れ、もしくは坐位の遅れとともに、フロッピーインファントであることを指摘され、医療機関への受診に至る。同様に運動発達遅滞、フロッピーインファントを来す神経原性疾患として遺伝性ニューロパチーやSMAがあげられる。鑑別点として、CMDの腱反射は減弱するものの完全に消失する例は少ないのに対し、これらの神経原性疾患では受診時に腱反射が消失している例が多い。また、遺伝性ニューロパチーでは遠位の筋力低下が主体であるが、CMDでは近位筋力より低下する。SMAは神経原性でありながら、近位筋優位の筋力低下を示すが、舌線維束攣縮、特異な肢位（手の尺側偏位、垂れ手）、奇異性呼吸等の特徴的な所見があれば鑑別は難しくない。

### 1-3-3. 筋ジストロフィーとしての特徴

#### 1-3-3-1. FCMDと $\alpha$ -ジストログリカノパチー<sup>4)</sup>

FCMD 典型例では乳児期に全身性の筋力低下と、哺乳力低下、体重増加不良、発達遅延等により約8か月までに気付かれる。典型例では平均的な頸定は6か月、座位保持は1歳半、ずり這い移動は3歳、運動機能のピークは5~6歳とされ、それ以降は緩徐に進行し、10歳代で寝たきりとなるとされる。歩行可能な例は約5~15%とされるが、やはり運動機能のピークを過ぎると、全例が歩行不能となる。筋力低下は全身性であり近位筋優位である、偽性筋肥大が腓腹筋や前腕で見られる例もある。上肢の筋力は弱く、上肢は肩より上に挙げられない。顔面筋罹患も特徴的であり、1歳以降で頬がふっくらしたミオパチー顔貌を呈し、口輪筋の筋力低下により開口している。舌肥大も徐々に見られる。顔面筋罹患は6歳以降では筋萎縮により顎の尖った細長い顔が次第に特徴的となる。FCMDではさらに、膝関節と足関節に早期から拘縮がみられることも特徴である。診断時にすでに膝関節の拘縮が見られるケースが多い。拘縮は足・膝関節だけでなく股関節、上肢、指と全身に及ぶ。股関節の亜脱臼もしばしば見られるため股関節の評価も重要である。脊柱側彎症や胸郭変形も体幹筋の筋力低下が原因でしばしばみられ、適切な時期に装具や手術による矯正が必要となる。FCMD患者では手指の運動機能は比較的保たれるため、電動車椅子走行を自身で行うことができる患者がしばしばみられる。典型例では15歳までに支持なしでの座位が

不能となり、完全臥床となる。合併症である呼吸機能低下、誤嚥性肺炎、窒息、心不全等により死亡する。平均寿命は 17.6 歳とされるが、最近では、鼻マスク式人工呼吸の早期導入やカフアシストの導入、脊椎側彎症のコントロール、胃瘻造設による栄養管理等により、寿命は延びているのではないかと考えられる。

臨床症状としての典型例は全体の約 75%、歩行可能な軽症型は 15%、頸定不能例の重症例は約 10%とされる。典型例や軽症型はホモ型に多い。しかし個人差も大きい。FCMD のうち、挿入変異をホモ接合体（両方のアリル）にもつ患者が約 85%を占めている。片アリルが挿入変異で、もう片アリルが点変異である複合ヘテロ接合体といわれる患者が残りの 15%である。挿入変異でないほうのアリルの *FKTN* 遺伝子上での変異の内容により、水頭症や重い眼病変を合併する WWS を呈する重症型や、歩行可能で知的にもほぼ正常で心筋症のみの軽症例も存在する。挿入変異を持たない複合ヘテロ型の FCMD は現時点では日本では数例の報告しかないが、その場合は重症型となり WWS の臨床症状を呈する。

$\alpha$ -ジストログリカノパチーの中で、WWS は一般的には 1 歳までに合併症等で他界することが多いとされる最重症型であり、MEB は FCMD の最重症型と類似する症状をもつ。 $\alpha$ -ジストログリカノパチーで LGMD タイプは成人発症で、中には心筋症のみを呈する軽症患者も存在する。

眼病変を半数以上に認め、屈折異常（近遠視）、異常眼球運動（斜視）を伴う。異形成、網膜剥離など網膜病変もよく認める。脳奇形の合併が特徴で、中等度以上の知能障害が多い。けいれんは 50%以上の症例で合併し、発熱に伴うけいれんを 2~4 歳頃に発症し、頻回に繰り返す。10 歳を過ぎてからてんかん発作を発症する例も多く、発作型では部分発作が多い。脳 MRI（図 1-2）は診断において非常に重要で、特異的な所見として、側頭から後頭にかけての丸石様皮質異形成（旧滑脳症 II 型）、前頭葉優位の多小脳回、厚脳回（図 1-2a）、小脳嚢胞様所見（図 1-2b）があり、平坦な脳幹（図 1-2c）、透明中隔嚢胞も参考所見として有用である。低年齢では T2 強調・FLAIR 画像で白質に高信号を認めるが（図 1-2d）、発達に伴い軽減することから、髄鞘化遅延を反映していると考えられている。

### 1-3-3-2. メロシン欠損型 CMD<sup>10)</sup>

完全欠損型の臨床症状は重症で、出生時よりの哺乳困難、啼泣微弱、著明な筋緊張低下、筋力低下、顔面筋罹患、多関節拘縮を認める。出生時より呼吸障害を呈することがあるが、換気補助を必要とするほどの呼吸障害は乳幼児期に発症する。最高運動到達は通常独坐か支え立位で、歩行可能例は少ない。進行性に関節変形、拘縮、側弯が生じる。腱反射は比較的早期に消失する。部分欠損例は発症が遅く、LGMD に類似した緩徐進行性の筋力低下を示す。心合併症は非常に稀である。脳 MRI では、白質の高信号が特徴であり、診断の一助となる。約 30%にてんかんの発症を認め、知能は多くは正常から境界域である。

### 1-3-3-3. ウルリッヒ型 CMD<sup>13)14)</sup>

筋力低下は生後早期から運動発達の遅れとして気づかれる。症状に気づかれる平均は 1 歳前後である。半数は歩行可能である。その後、平均 11 歳で車椅子移動となる。換気不全が 10 歳過ぎから顕著になる場合があり注意が必要である。心筋障害は少ない。精神発達に

は問題はない。

ウルリッヒ型 CMD では筋力低下以外に、関節と皮膚の症状が特徴的である。関節所見としては、指関節等の遠位関節が柔らかく過伸展する。逆に肘等の近位関節が拘縮する。その他に斜頸、踵骨の突出、股関節脱臼、強直脊椎がみられることもある。皮膚は創傷治癒に時間がかかり、ケロイド形成する傾向にある。このような関節症状や皮膚症状の合併は他の筋ジストロフィーでは少なく、この病型に特徴的である。

ウルリッヒ型 CMD では大腿 MRI において、外側広筋の中心部の障害の程度が軽く、辺縁部が強い (tigroid sign) と大腿直筋の中心部の高信号 (central shadow, concentric shadow rectus) が特徴的であり (図 1-3a) <sup>17)</sup>、診断に有用である。下腿では、腓腹筋とヒラメ筋が接する側の辺縁が強く障害されると報告されている (図 1-3b)。また、骨格筋 CT 画像では、早期から大腿屈筋や大腿四頭筋に萎縮や脂肪置換の所見を認める一方、薄筋、縫工筋、大内転筋は比較的保たれる。

#### 1-3-4. 鑑別が難しい筋疾患 (CMD や LGMD であれば筋炎やポンペ病、筋強直性ジストロフィーであればミオキミア、等)

CMD の鑑別は、(i) 数千～数万 U/L の CK 高値を伴うか、(ii) 数百～二千 U/L 程度、(iii) 正常～数百 U/L 程度の上昇で異なる。(i) では、運動発達遅滞やフロッピーインファントを伴わず、偶然見つかった高 CK 血症の場合はデュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー (ジストロフィン症) を考慮する。特に、デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは数千～数万 U/L と高値である傾向にあるが、CMD で数万 U/L ほどの上昇を示すことは少ない。(ii) での鑑別で重要になるのは、自己免疫性筋疾患とポンペ病である。重症例では時に二千 U/L 以上になることもあるが、数百から数千程度が多い。自己免疫性筋疾患 (壊死性ミオパチー、筋炎等) は非常に稀であるが、副腎皮質ステロイド等の免疫修飾療法が奏功するので、その鑑別が重要である。詳細は本書 2-4-2 節を参照のこと。ポンペ病の最重症型である乳児型は早期診断、早期治療として酵素補充療法を始めない限り、乳児期に死亡するため、鑑別として非常に重要である <sup>18)</sup>。現在では濾紙血の酵素活性測定を行うことで容易に診断に至ることができる。乳児期の筋炎は非常に稀である。(iii) は、先天性ミオパチー、先天性筋無力症候群等が対象となる。SMA III 型では軽度の CK 値上昇を認めることがある。

### 1-4. 検査

#### 1-4-1. 生化学的検査：クレアチンキナーゼ

##### 1-4-1-1. FCMD と $\alpha$ -ジストログリカノパチー

CK 値は著明に上昇する (数千～数万 U/L) が、完全臥床となると下降傾向となり、10 代後半では正常化することもある。福山型に特有とされる咽頭炎後の横紋筋融解症では、通常値の 10 倍以上に上昇する。

##### 1-4-1-2. メロシン欠損型 CMD

CK 値は著明に上昇する (通常値の 10～150 倍)。

#### 1-4-1-3. ウルリッヒ型 CMD

CK 値は正常か軽度上昇する。

#### 1-4-1-4. その他の CMD

正常から上昇するものまで様々である。

### 1-4-2. 電気生理学的検査（筋強直性ジストロフィーでは重要）

#### 1-4-2-1. FCMD における電気生理学的検査所見の基本

筋電図は筋原性変化を呈する。末梢神経伝導速度は遅延しない。

#### 1-4-2-2. メロシン欠損型 CMD

脱髄性の末梢神経障害を生じ、運動神経優位だが感覚神経も障害され、生後 6 か月以後に末梢神経伝導速度遅延が認められることが多い<sup>19)</sup>。視覚誘発電位や体性感覚誘発電位の遅延も認める。

#### 1-4-2-3. ウルリッヒ型 CMD

筋電図検査では筋原性変化を認める。視覚誘発電位や体性感覚誘発電位は正常である。

### 1-4-3. 筋病理検査（CMD と LGMD では重要）

#### 1-4-3-1. CMD における筋病理所見の基本

乳幼児早期から高度の筋ジストロフィー所見に加え、間質の結合組織増生、脂肪置換がみられる。筋線維は円形で極小であり、幼弱なタイプ 2C 線維が多い。免疫染色では  $\alpha$ DG の糖鎖を染色する抗体に対する反応性が著しく低下する。

#### 1-4-3-2. メロシン欠損型 CMD

筋ジストロフィー所見に加えて、強い結合組織増生を呈し、免疫組織化学染色でメロシン（ラミニン  $\alpha$ 2）の欠損あるいは著減を認める。皮膚生検にて、基底膜の免疫組織化学染色でメロシン（ラミニン  $\alpha$ 2）の欠損を認めることも診断根拠となる。

#### 1-4-3-3. ウルリッヒ型 CMD

筋線維の大小不同、間質の結合組織増生、脂肪組織の増加がみられる。壊死線維や再生線維は認めるが少ない。免疫組織化学染色で VI 型コラーゲンの完全欠損（筋組織内で完全に欠損している）または筋鞘膜特異的欠損（筋鞘膜に特異的に欠損している）を認める。

## 1-5. 遺伝学的解析

確定診断目的の遺伝学的解析の実施にあたっては、遺伝情報及び遺伝子診断の持つ意義や留意点等を十分理解した上で、適切な説明ないし遺伝カウンセリングをおこなうことが必要である<sup>20)</sup>。

### 1-5-1. 現在、健康保険適用で受託検査会社がある遺伝子検査

2018 年現在、健康保険適用の CMD 遺伝子検査は、FCMD の *FKTN* 遺伝子 3kb SVA 型レトロトランスポゾン挿入に係る解析のみである。FCMD の可能性があれば、まず実施する。

### 1-5-2. 健康保険適用がない遺伝子検査

#### 1-5-2-1. FCMD

3kb 挿入変異以外（1塩基置換等の微小変異）の *FKTN* 遺伝子解析は、自費あるいは研究ベースとなる。

#### 1-5-2-2. メロシン欠損型 CMD, ウルリッヒ型 CMD

いずれも、遺伝学的検査は健康保険適用ではなく、研究ベースとなる。

#### 1-5-3. 次世代シーケンサーで何ができるか

##### 1-5-3-1. FCMD 及び $\alpha$ -ジストログリカノパチー

遺伝子検査で挿入変異が見つからなかった場合、他の  $\alpha$ -ジストログリカノパチーである可能性があり、エクソーム解析で診断に至ることもある。しかしその際は、骨格筋免疫組織化学染色等で  $\alpha$ -DG の糖鎖認識抗体の反応性が低下していることを確認する必要がある。

##### 1-5-3-2. メロシン欠損型 CMD

*LAMA2* 遺伝子は 64 のエクソンを有し、明らかなホットスポットもないことから、遺伝子変異の検索は時に難しく、とくに部分欠失では困難である。

##### 1-5-3-3. ウルリッヒ型 CMD

*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* の 3 遺伝子を検査する必要がある。

## 文献

- 1) Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, Graham RJ, et al. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2015;84:1369-1378.
- 2) Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:289-311.
- 3) 小児慢性特定疾病情報センター, 11.神経・筋疾患, 17.筋ジストロフィー. <https://www.shouman.jp/disease/search/group/list/11/神経・筋疾患/#17> (2018年12月1日閲覧)
- 4) Ishigaki K. Fukuyama congenital muscular dystrophy: clinical aspects. In: Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y, Mori-Yoshimura M, editors. Translational research in muscular dystrophy. Tokyo, Springer. 2015. p.1-19.
- 5) Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H, Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type: clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* 1981;3:1-29.
- 6) Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998; 394:388-392.
- 7) Kanagawa M, Kobayashi K, Tajiri M, et al. Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep*



- 2016;14:2209-2223.
- 8) Toda T, Kobayashi K, Takeda S, et al. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) and alpha-dystroglycanopathy. *Congenit Anom (Kyoto)* 2003;43:97-104.
  - 9) Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Iijima K, et al. Mechanistic aspects of the formation of  $\alpha$ -dystroglycan and therapeutic research for the treatment of  $\alpha$ -dystroglycanopathy: a review. *Mol Aspects Med* 2016;51:115-124.
  - 10) Tome FM, Evangelista T, Leclerc A, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci* 1994;317:351-357.
  - 11) Helbling-Leclerc A, Zhang X, Topaloglu H, et al. Mutations in the laminin alpha-2 chain gene (LMNA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nat Genet* 1995;11:216-218.
  - 12) Philpot J, Cowan F, Pennock J, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromusc Disord* 1999;9:81-85.
  - 13) Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Handb Clin Neurol* 2011;101:81-96.
  - 14) Yonekawa T, Nishino I. Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:280-287.
  - 15) Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bönnemann CG, et al. *De novo* LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;64:177-186.
  - 16) Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, et al. Mutations in SEP1N1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nat Genet* 2001;29:17-18.
  - 17) Mercuri E, Lampe A, Allsop J et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005;15:303-310.
  - 18) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 ライソゾーム病（ファブリ病を含む）に関する調査研究班（監修）. ポンペ病診療ガイドライン 2017. 診断と治療社, 2017.
  - 19) Shorer Z, Philpot J, Muntoni F, et al. Demyelinating peripheral neuropathy in merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *J Child Neurol* 1995;10:472-475.
  - 20) 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会(編). 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009.

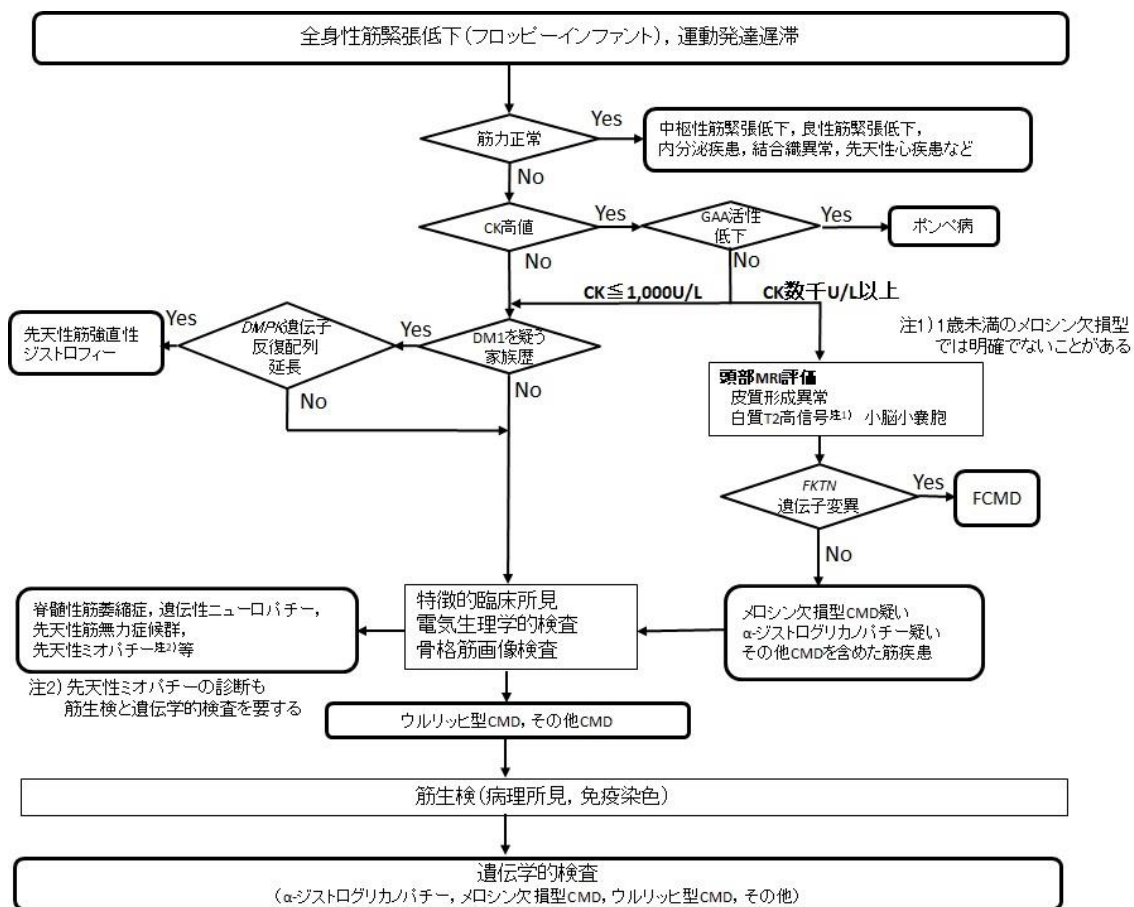


図 1-1 先天性筋ジストロフィー (CMD) を疑う患者の病型診断を進める際のフローチャート。  
 CK : クレアチンキナーゼ, GAA : 酸性  $\alpha$  グルコシダーゼ, DM1 : 筋強直性ジストロフィー1型, FCMD : 福山型先天性筋ジストロフィー。

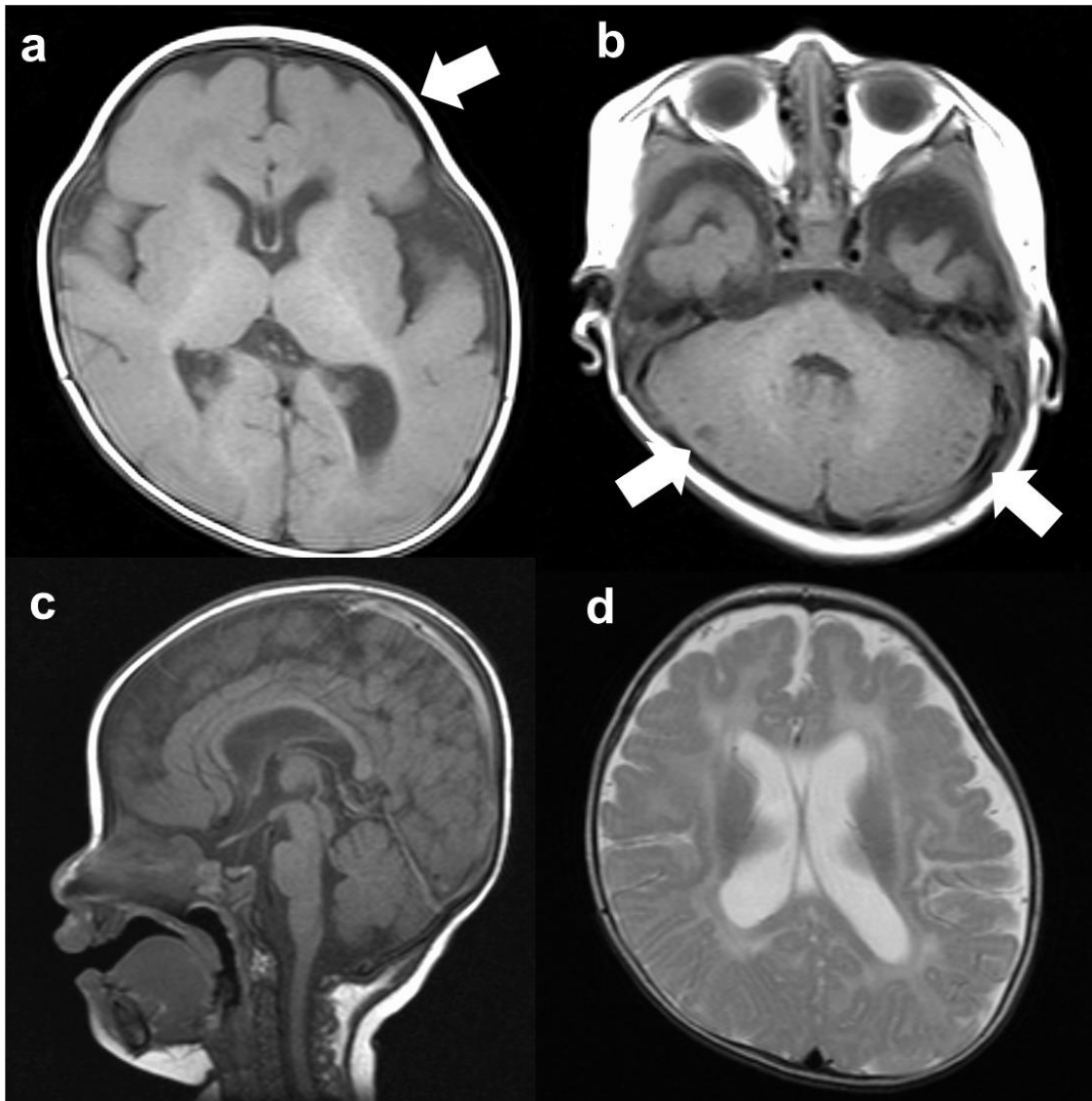


図 1-2 福山型先天性筋ジストロフィー 6 か月女児の脳 MRI 画像.

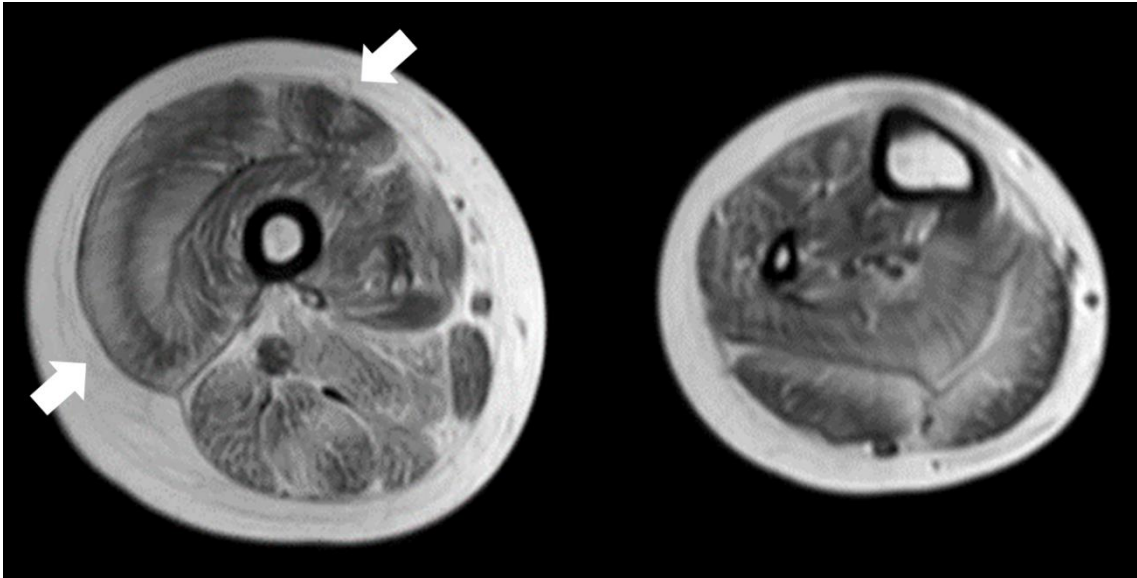


図 1-3 ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー 10歳男児の大腿 MRI 画像.

MDDG/CDG types	遺伝子名	OMIM 番号	機能
MDDG1	<i>POMT1</i>	607423	POMT2 と共に O マンノースの転移酵素
MDDG2	<i>POMT2</i>	607439	POMT1 と共に O マンノースの転移酵素
MDDG3	<i>POMGnT1</i>	606822	N-Acetylglucosaminil 転移酵素
MDDG4	<i>FKTN</i>	607440	Rbo5P 転移酵素
MDDG5	<i>FKRP</i>	606596	Rbo5P 転移酵素
MDDG6	<i>LARGE</i>	603590	Xylosyl and glucuronyl 転移酵素
MDDG7	<i>ISPD</i>	614631	$\alpha$ cytidine diphosphate ribitol 合成酵素
MDDG8	<i>POMGNT2</i>	614828	N-Acetylglucosaminil 転移酵素, POMK 関連のリン酸化促進
MDDG9	<i>DAG1</i>	128239	$\alpha$ ジストログリカン蛋白
MDDG10	<i>TMEM5</i>	605862	キシロース転移酵素
MDDG11	<i>B3GALNT2</i>	610194	N-Acetylglucosaminil 転移酵素, POMK 関連のリン酸化促進
MDDG12	<i>POMK</i>	615247	O-mannosyl glycan リン酸化酵素
MDDG13	<i>B3GNT1</i>	605517	N-Acetylglucosaminil 転移酵素
MDDG14	<i>GMPPB</i>	615320	GDP-Mannose 生合成
CDG1E	<i>DPM1</i>	603503	Dolichol phosphate mannose 生合成
CDG1U	<i>DPM2</i>	603564	Dolichol phosphate mannose 生合成
CDG1O	<i>DPM3</i>	605951	Dolichol phosphate mannose 生合成
CDG1M	<i>DOLK</i>	610746	Dolichol phosphate 生合成

表 1-1  $\alpha$ -ジストログリカノパチーの原因遺伝子.