

# 筋ジストロフィーの病型診断を 進めるための手引き

(肢帯型・先天性・筋強直性ジストロフィーを念頭に)

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」班 編

筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き（肢帯型・先天性・筋強直性ジストロフィーを念頭に）

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」班 編

第1版 2019年5月22日

監修	松村 剛**	(国立病院機構大阪刀根山医療センター 臨床研究部/脳神経内科)
執筆者	池田(谷口) 真理子	(藤田医科大学病院 臨床遺伝科, 1章)
	石垣 景子*	(東京女子医科大学 小児科, 1章)
	尾方 克久*	(国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部/神経内科, 序章・2章)
	白石 一浩	(国立病院機構宇多野病院 小児神経科, 1章)
	松浦 徹*	(自治医科大学 神経内科, 3章)
協力者	井上 道雄	(国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部, 2章)
	角谷 真人	(防衛医科大学校 神経抗加齢血管内科, 2章)
	木村 隆	(国立病院機構旭川医療センター 脳神経内科, 3章)
	鈴木 幹也	(国立病院機構東埼玉病院 神経内科, 2章)
	高橋 正紀*	(大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 機能診断科学, 3章)
査読者	久留 聡*	(国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科)

(五十音順, 敬称略)

\*\* 厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」班 研究代表者

\* 同 研究分担者

上記の全員について、この手引きの作成にあたり開示すべき利益相反はありません。

## 目次

序章	この手引きの使いかた	1
0-1.	筋ジストロフィー病型診断の重要性	1
0-2.	先天性筋ジストロフィーと肢帯型筋ジストロフィー	1
0-3.	筋強直症候群	1
0-4.	この手引きのねらい	2
	文献	2
	表 0-1 筋ジストロフィーのおもな病型	3
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）	4
1-1.	はじめに	4
1-2.	疾患概念	4
1-2-1.	FCMD と $\alpha$ -ジストログリカノパチー	5
1-2-2.	メロシン欠損型 CMD	5
1-2-3.	ウルリッヒ型 CMD	5
1-2-4.	その他の CMD	6
1-2-4-1.	ラミン関連 CMD	6
1-2-4-2.	セレノプロテイン N 関連 CMD	6
1-3.	臨床的特徴	6
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	6
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	7
1-3-3.	筋ジストロフィーとしての特徴	7
1-3-3-1.	FCMD と $\alpha$ -ジストログリカノパチー	7
1-3-3-2.	メロシン欠損型 CMD	8
1-3-3-3.	ウルリッヒ型 CMD	8
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）	9
1-4.	検査	9
1-4-1.	生化学的検査：クレアチンキナーゼ	9
1-4-1-1.	FCMD と $\alpha$ -ジストログリカノパチー	9
1-4-1-2.	メロシン欠損型 CMD	9
1-4-1-3.	ウルリッヒ型 CMD	10
1-4-1-4.	その他の CMD	10
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）	10
1-4-2-1.	FCMD における電気生理学的検査所見の基本	10
1-4-2-2.	メロシン欠損型 CMD	10

1-4-2-3. ウルリッヒ型 CMD	10
1-4-3. 筋病理検査 (CMD と LGMD では重要)	10
1-4-3-1. CMD における筋病理所見の基本	10
1-4-3-2. メロシン欠損型 CMD	10
1-4-3-3. ウルリッヒ型 CMD	10
1-5. 遺伝学的解析	10
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	10
1-5-2. 健康保険適用がない遺伝子検査	10
1-5-2-1. FCMD	10
1-5-2-2. メロシン欠損型 CMD, ウルリッヒ型 CMD	11
1-5-3. 次世代シーケンサーで何ができるか	11
1-5-3-1. FCMD 及び $\alpha$ -ジストログリカノパチー	11
1-5-3-2. メロシン欠損型 CMD	11
1-5-3-3. ウルリッヒ型 CMD	11
文献	11
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	13
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	14
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	15
表 1-1 $\alpha$ -ジストログリカノパチーの原因遺伝子	16
<b>第 2 章 肢帯型筋ジストロフィー (小児~成人筋ジストロフィーの病型診断を念頭に)</b>	<b>17</b>
2-1. 肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) の疾患概念	17
2-2. LGMD の臨床的特徴	17
2-2-1. 筋ジストロフィーとしての特徴	17
2-2-2. 鑑別が難しい筋疾患	17
2-3. 筋ジストロフィーの診断精査の前提として必要な情報	18
2-3-1. 家族歴	18
2-3-2. 筋変性の分布	18
2-3-3. 心不全・不整脈・呼吸不全・嚥下障害等の随伴症状	18
2-3-4. 血清クレアチンキナーゼ	18
2-4. 筋生検の前に実施しておきたい検査	18
2-4-1. 骨格筋画像検査	18
2-4-2. 筋炎関連抗体	19
2-4-3. 酸性 $\alpha$ グルコシダーゼ活性の乾燥濾紙血スクリーニング	19
2-4-4. 乳酸・ピルビン酸 (血液, 髄液)	19
2-4-5. 反復刺激筋電図	19

2-4-6.	針筋電図でのミオトニー放電	19
2-4-7.	健康保険適用の遺伝学的検査	20
2-5.	筋生検	20
2-5-1.	筋病理所見	20
2-5-2.	蛋白発現の分析：免疫染色，ウエスタンブロット	20
2-6.	網羅的遺伝子解析	20
2-6-1.	ターゲットリシークエンシング	21
2-6-2.	エクソーム解析，トランスクリプトーム解析，家系解析	21
	文献	21
図 2-1	肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）を疑う患者の 病型診断を進める際のフローチャート	23
表 2-1	LGMD の病型	24
表 2-2	筋骨格系の特徴的所見を呈しやすい LGMD の病型	25
表 2-3	心筋・呼吸・嚥下の障害を呈しやすい LGMD の病型	25
表 2-4	LGMD との鑑別が重要で，薬物療法があるおもな筋疾患	26
表 2-5	LGMD の病型による CK 上昇の傾向	27
表 2-6	筋炎関連自己抗体	27
<b>第 3 章</b>	<b>筋強直性ジストロフィー（1 型が否定された場合の病型診断を念頭に）</b>	<b>28</b>
3-1.	筋強直性ジストロフィー1 型（DM1）と筋強直性ジストロフィー2 型（DM2）	28
3-2.	DM2 の疾患概念	28
3-3.	DM2 の臨床的特徴	28
3-3-1.	筋ジストロフィーとしての特徴	28
3-3-2.	全身疾患としての筋疾患	29
3-3-3.	鑑別が難しい筋疾患	29
3-4.	DM2 の診断精査の前提として必要な情報	29
3-4-1.	臨床症状	29
3-4-2.	家族歴	29
3-4-3.	随伴症状	29
3-4-4.	針筋電図でのミオトニー放電	29
3-5.	遺伝子解析	29
3-5-1.	DMPK 遺伝子 CTG リpeat 解析	29
3-5-2.	CNBP 遺伝子 CCTG リpeat 解析	30
3-5-3.	その他の遺伝子解析	30
3-5-3-1.	ミオトニアがある場合	30
3-5-3-2.	ミオトニアがない場合	30
3-6.	おわりに	30

文献	30
図 3-1 筋強直性ジストロフィー2型 (DM2) を疑う患者の 病型診断を進める際のフローチャート	32

## 序章 この手引きの使いかた

### 0-1. 筋ジストロフィー病型診断の重要性

筋ジストロフィー (muscular dystrophy, MD) は Erb により 1891 年に提唱された疾患概念で<sup>1)</sup>、「筋線維の壊死・変性を主たる病変とし、臨床的には進行性の筋力低下が生じる、遺伝性疾患」と定義される。

本邦の指定難病における「概要・診断基準等」<sup>2)</sup>や、米国における筋ジストロフィー対策基本法 (Muscular Dystrophy Community Assistance, Research and Education Amendments of 2001, MD-CARE Act)<sup>3)</sup>において、筋ジストロフィーは概ね表 0-1 の 8 病型に大別される。

これらの病型は、遺伝形式を含めた臨床像を基に確立されてきたが、1987 年にデュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因遺伝子としてジストロフィン遺伝子が同定されたことを皮切りに、多数の筋ジストロフィー原因遺伝子が報告され、それを基に病型分類が細分化されてきた。

臨床研究や患者登録事業 (レジストリ) の発展に伴い、筋ジストロフィーの病型ごとの臨床像の特徴が明らかにされている。また、原因となる遺伝子や蛋白に着目した新規治療の開発が進展しつつある。このような背景から、筋ジストロフィーの診断においては、「筋ジストロフィーである」という診断に留まらず、どの病型に該当するかを臨床的、病理学的、遺伝学的に追求する「病型診断」が、患者の診療に直接有益であるとともに、治療開発の進展等を通じ医療の向上に資するようになった。

このような精緻な知見が得られるまでは、類縁疾患である先天性ミオパチーや脊髄性筋萎縮症等とともに「進行性筋萎縮症」に対する医療・福祉上の支援制度が、1964 年以来本邦で整備されてきた。類似の用語が、異なる場面において異なった概念で用いられることがあるので、注意を要する。

### 0-2. 先天性筋ジストロフィーと肢帯型筋ジストロフィー

先天性筋ジストロフィー (congenital muscular dystrophy, CMD) と肢帯型筋ジストロフィー (limb-girdle muscular dystrophy, LGMD) は、分子病態が未解明であった時代からその語が暫定診断のように用いられることがあり、また現在はそれぞれが多数の病型を包含するようになった。そこで、CMD の病型診断手順は新生児～乳幼児期に発症する筋ジストロフィーの診断に役立つ、また LGMD の病型診断手順は青年～成人期に発症する筋ジストロフィーの診断に役立つと思われる。いずれの病型も、発症年齢や重症度に幅があることから、幼小児期の患者では CMD と LGMD 双方を考慮することが望ましい。

### 0-3. 筋強直症候群

筋強直 (ミオトニー) は、成人筋ジストロフィーで患者が最も多い筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy, DM) に特徴的な臨床および筋電図上の所見である。本邦の

DM のほとんどは *DMPK* 遺伝子 3'側非翻訳領域の CTG 反復配列が異常伸長した DM1 である。しかし、筋強直が目立つ筋ジストロフィーで *DMPK* 遺伝子の変異を認めなかった場合は診断に苦慮する。この手引きは、その解決に役立つと思われる。

#### 0-4. この手引きのねらい

以上を背景として、指定難病 筋ジストロフィー研究班では、筋ジストロフィーの診療向上を図るため、CMD, LGMD, DM の診断手順を提唱する手引きを作成することとした。

病型診断は診療のゴールではない。病態解明の進歩や遺伝子解析技術の発達、病型毎の臨床的知見の蓄積により、的確な病型診断は患者の治療戦略策定の確固たる基盤となった<sup>4)</sup>。逆に、的確な病型診断に基づく患者の治療を進めれば、臨床的知見や新たな治療の開発に役立つ。この手引きが、筋ジストロフィー医療の向上に役立つことを祈念する。

#### 文献

- 1) Erb W. Dystrophia muscularis progressive. Klinische und pathologisch-anatomische Studien. *Deut Zeits Nervenheilk* 1891;1:173-261.
- 2) 難病情報センター. 筋ジストロフィー. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4523> (2018年12月1日閲覧).
- 3) Public Law 107-84. <https://www.congress.gov/107/plaws/publ84/PLAW-107publ84.pdf> (2017年11月15日閲覧).
- 4) 小野寺 理. 遺伝子検査の出し方, 読み方. 日本神経学会第7回専門医育成教育セミナーテキスト, 2016.

---

デュシェンヌ型筋ジストロフィー  
ベッカー型筋ジストロフィー  
肢帯型筋ジストロフィー  
先天性筋ジストロフィー  
筋強直性ジストロフィー  
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  
眼咽頭型筋ジストロフィー

---

表 0-1 筋ジストロフィーのおもな病型<sup>2,3)</sup>。デュシェンヌ型とベッカー型をあわせて、ジストロフィン症と呼ばれる。MD-CARE Act<sup>3)</sup>では筋ジストロフィーの病型の1つとして遠位型を挙げているが、その一部は本邦の指定難病において遠位型ミオパチーに含まれることがある。