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 1.1 版

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
第 1.1 版　2022 年 7 月　7 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）
久留 聡*　（国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科，2 章図 2S）
中山貴博　（横浜労災病院脳神経内科，2 章図 2S）
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）
杉江和馬　（奈良県立医科大学神経内科，2 章図 2S）
濱野忠則　（福井大学第二内科・認知症医学推進講座，2 章図 2S）
木村　円　（アステラス製薬，2 章図 2S）
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 α-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 α-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 α-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. 次世代シークエンサーで何ができるか 11
1-5-3-1. FCMD 及び α-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 α-ジストログリカノパチーの原因遺伝子 16

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） 17
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 α 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
図 2S 筋画像検査を中心とした診断チャート 28

第 3 章 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） 41
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） 41
3-2. DM2 の疾患概念 41
3-3. DM2 の臨床的特徴 41
3-3-1. 筋ジストロフィーとしての特徴 41
3-3-2. 全身疾患としての筋疾患 42
3-3-3. 鑑別が難しい筋疾患 42
3-4. DM2 の診断精査の前提として必要な情報 42
3-4-1. 臨床症状 42
3-4-2. 家族歴 42
3-4-3. 随伴症状 42
3-4-4. 針筋電図でのミオトニー放電 42
3-5. 遺伝子解析 42
3-5-1. DMPK 遺伝子 CTG リピート解析 42
3-5-2. CNBP 遺伝子 CCTG リピート解析 43
3-5-3. その他の遺伝子解析 43
3-5-3-1. ミオトニアがある場合 43
3-5-3-2. ミオトニアがない場合 43

3-6.　おわりに　43
文献　43
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　45

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[1]，「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」[2]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）[3]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ち，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）に特徴的な臨床上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[4]。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 pathologischanatomische 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[2,3]．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[3]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．

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理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 [1)2)]，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，α-ジストログリカノパチーの順に多いが，本邦では α-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[3)]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 atrohpy，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 [1)2)]。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，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 α7），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 α-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 α-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潜性(劣性)遺伝性疾患で日本人に最も頻度が高く[4]，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[5]。

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[6]。*FKTN*遺伝子産物はα-ジストログリカン（α-dystroglycan: α-DG）の糖鎖修飾に関与する酵素と考えられ[7]，α-ジストログリカノパチー（α-dystroglycanopathy）と呼ばれる筋ジストロフィーの一群に属する[8]。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 α-DG の糖鎖修飾に異常を来たす。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「α-ジストログリカノパチー」と呼ばれるようになった。α-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 α-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）[9]。その遺伝子は α-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 α-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，α-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[10]，欧米に頻度が高く日本では稀である。ラミニン α2 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[11]。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[12]。

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[13)14)]。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α1, α2, α3 の 3 種のα鎖が複合体を形成しており，各α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α鎖のいずれの遺伝子変化によっても生じうる[13)]。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α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[15)]

エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー2 型（EDMD2，常染色体顕性(優性)遺伝）および同 3 型（EDMD3，常染色体潜性(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[16)]

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 *SEPN1* 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[1)2)]。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 α-ジストログリカノパチー[4)]

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みられる例もある。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%，歩行可能の軽症型は 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。

α-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。α 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[10)]

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[13)14)]

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）[17]，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 [18]。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 α-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，通常の値の 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 [19]。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 αDG 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 α2）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 α2）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 [20]。

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

2022 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、直接シークエンス検査のみである。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

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，研究ベースが主体である。ただし、ウルリッヒ型と同じコラーゲン VI 関連ミオパチー軽症型のベスレムミオパチーは、*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* 遺伝子解析が、保険適応で検査可能である。臨床病型が未定なコラーゲン VI 関連ミオパチーが疑われる場合は「ベスレムミオパチー疑い」として遺伝学的検査の実施を検討する。

1-5-3. 次世代シークエンサーで何ができるか

1-5-3-1. FCMD 及び α-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 α-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 α-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 α-dystroglycan and therapeutic research for the treatment of α-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 SEPN1 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.

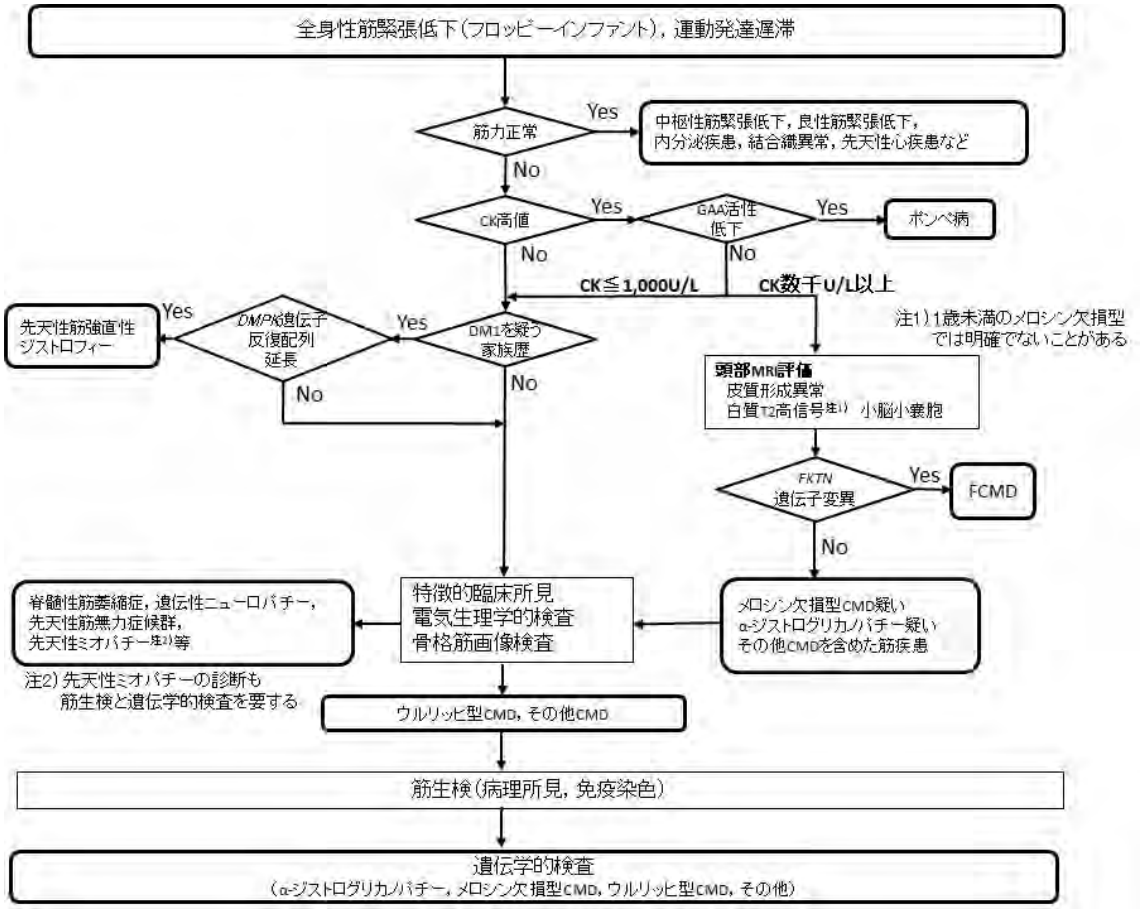


図 1-1　先天性筋ジストロフィー（CMD）を疑う患者の病型診断を進める際のフローチャート.

CK：クレアチンキナーゼ，GAA：酸性 α 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.

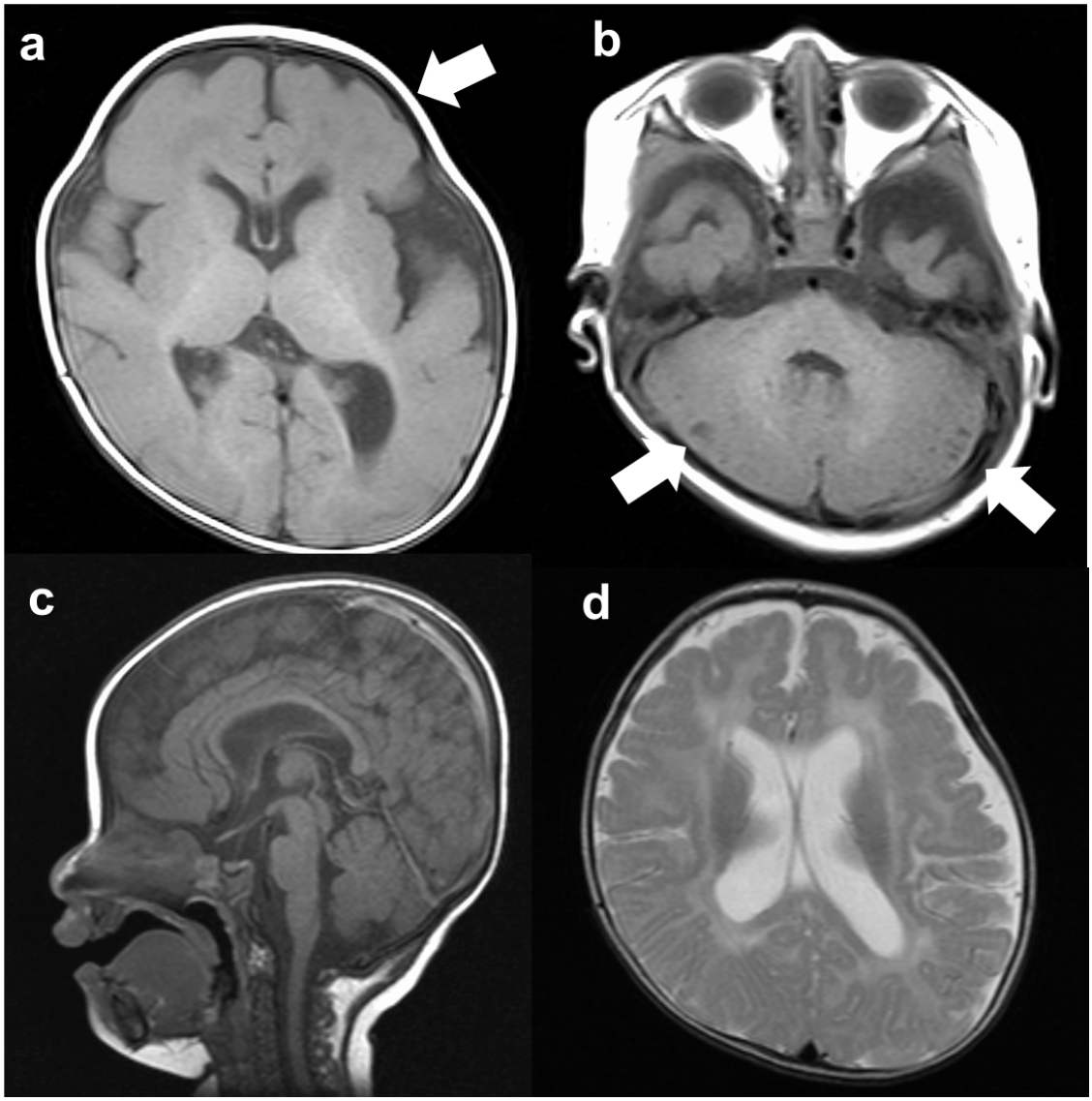


図 1-2　福山型先天性筋ジストロフィー 6 か月女児の脳 MRI 画像.

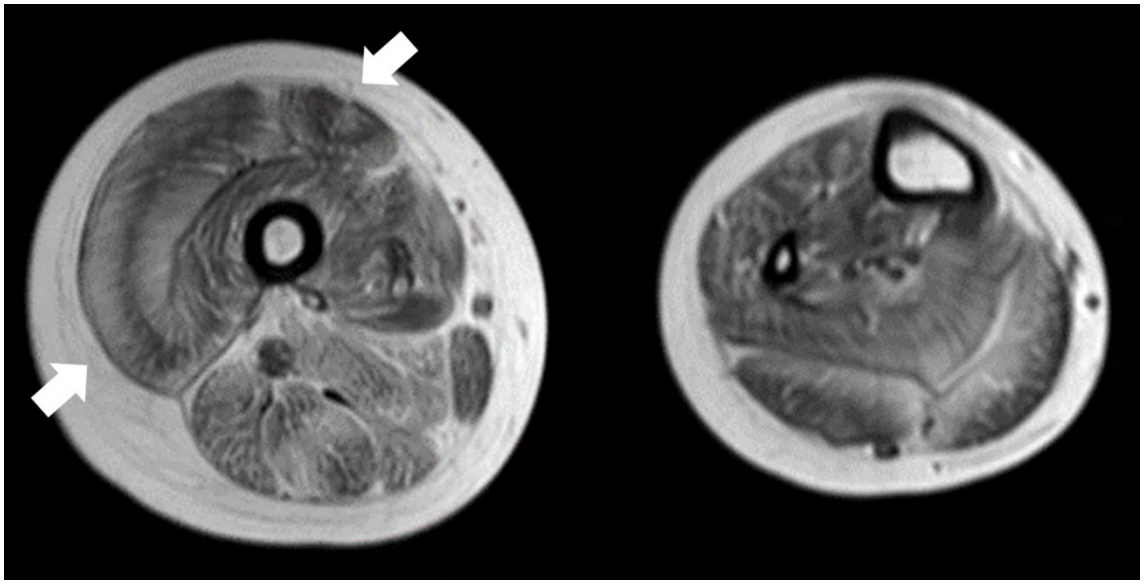


図 1-3　ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー 10 歳男児の大腿 MRI 画像.

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

表 1-1　α-ジストログリカノパチーの原因遺伝子.

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）

2-1. 肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）の疾患概念

肢帯型筋ジストロフィー（limb-girdle muscular dystrophy，LGMD）という疾患概念の提唱は比較的遅く，「上肢帯や腰帯から始まる筋力低下を呈し，発症と経過が比較的遅く，通常は常染色体潜性(劣性)遺伝をとるもの」として，1954 年に Walton と Nattrass により発表された[1]。その後，常染色体顕性(優性)遺伝をとるものも同じ病型として報告されるようになったため，多様で異質な病態を含むこととなり，一時は waste basket と扱われていた。ジストロフィン単離以降の分子遺伝学的研究により，多くの LGMD は筋細胞膜近傍でジストロフィンと関連するタンパクの欠損ないし機能低下であることが解明されている。常染色体顕性(優性)の病型として LGMD1A～LGMD1H が，常染色体潜性(劣性)の病型として LGMD2A～LGMD2Z が報告されている[2~6]（表 2-1）。2018 年に LGMD の病型に関する新たな命名法が提唱されたが[7]，まだ十分に整理されていない。本稿では従来の病型名称を用いる。

2-2. LGMD の臨床的特徴

2-2-1. 筋ジストロフィーとしての特徴

ほとんどの LGMD は，腰帯や四肢近位の筋力低下で発症し，徐々に筋力低下と筋萎縮が進行する。従って，多くの症例で「立ち上がったり階段を上ったりするのが大変」という症状で初発する。しかし，LGMD2B の原因遺伝子であるジスフェルリンの変異は三好型遠位型ミオパチーも呈しうることからわかるように，遠位優位の筋力低下を呈する症例もありうるので注意を要する。筋骨格系の特徴的所見を呈しやすい病型を表 2-2 にまとめた。

心不全や不整脈，呼吸不全といった生命予後を左右する症状は，病型により傾向に差がある（表 2-3）。

2-2-2. 鑑別が難しい筋疾患

筋ジストロフィーに含まれる他の病型は当然鑑別診断の対象となる。また，先天性ミオパチーにも青年期から成人期にかけて症状が顕在化する症例があり，筋力低下が四肢近位に強い場合は LGMD との鑑別が難しいことがある。その他，自己免疫性筋疾患（免疫介在性壊死性ミオパチー，皮膚筋炎，多発筋炎，封入体筋炎），代謝性筋疾患（筋型糖原病），ミトコンドリア病，神経筋接合部疾患（先天性筋無力症候群，重症筋無力症，ランバート・イートン症候群）といった疾患は，LGMD との鑑別が難しい症例があることが知られる。

筋ジストロフィー以外の疾病や LGMD 以外の筋ジストロフィーを鑑別し，正しい LGMD の病型診断を得ることは，的確な病状評価と適切な医療提供という日常診療に役立つだけでなく，病態解明や新たな治療開発にもつながる[8]。

とくに，自己免疫性筋疾患や神経筋接合部疾患，筋型糖原病であるポンペ病や，ミトコンドリア病である MELAS は，薬物療法による治療が可能であり，その鑑別は重要である（表 2-4）。

LGMD を疑う患者の病型診断を進める際のフローチャートを図 2-1 に示す。以下は，このフローチャートに沿って論ずる。

なお本邦では，「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」と「重症筋無力症診療ガイドライン」が発刊され，「封入体筋炎診療の手引き」「筋チャネル病（遺伝性周期性四肢麻痺，非ジストロフィー性ミオトニー症候群）診療の手引き」および，縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー，ウルリッヒ病，ベスレムミオパチー，マリネスコ・シェーグレン症候群，眼咽頭遠位型ミオパチー，三好型ミオパチーの各診断基準が作成されており，さらに「自己貪食空胞性ミオパチー診療の手引き」が編集中である。日本神経学会のガイドラインウェブサイトで閲覧可能であり [9]，診療の参考になる。

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

2-3-1. 家族歴

筋ジストロフィーの定義に「遺伝性疾患」であることが含まれるので，家族歴は診断に極めて重要である [10]。どのような遺伝形式が想定されるかによって，鑑別診断の内容が左右される。

家系内発症者の臨床および遺伝情報は，遺伝カウンセリングを受ける際には不可欠であるし，別の家系内発症者の診断に重要な情報となるが，その情報を得るためには家系内発症者本人の同意が必要であることは論を俟たない。

2-3-2. 筋変性の分布

筋変性の分布は，筋萎縮や筋力低下といった診察によってわかる臨床像と，骨格筋画像検査により知ることができる。病型により筋変性の分布と進行パターンに特徴がみられ，それらを検出できる骨格筋画像検査は診断に際して有用である [11]。

2-3-3. 心不全・不整脈・呼吸不全・嚥下障害等の随伴症状

これらは，病型診断に役立つばかりでなく，生命予後を左右する治療の導入に直結する。筋疾患が疑われる症例は，一度は心機能と呼吸機能を評価することを勧めたい。

2-3-4. 血清クレアチンキナーゼ

筋ジストロフィーにおけるクレアチンキナーゼ（creatine kinase, CK）の上昇は，杉田らにより 1959 年に報告された [12]。しかし，筋疾患で必ず CK が上昇するとは限らない。また球脊髄性筋萎縮症のように CK が 1,000IU/L 程度まで上昇する神経原性筋萎縮もある。血清 CK 値だけで筋疾患かどうかを判断するのは難しい。LGMD の中でも，CK 上昇の程度は病型により様々である（表 2-5）。筋萎縮が極度に進行すると CK 値が低下することにも留意を要する。

2-4. 筋生検の前に実施しておきたい検査

LGMD との鑑別が難しい筋疾患（とくに治療が可能な疾患）を念頭に，筋生検の前に実施しておきたい検査を挙げる。

2-4-1. 骨格筋画像検査

骨格筋の炎症性変化は MRI で T2 高信号像を呈するので，自己免疫性筋疾患の鑑別に役立つばかりでなく，筋生検部位の決定に有用である。X 線 CT は，四肢・体幹を全般的に評価するのに適するほか，CT 値が一意に定義されるので長期的に変性を追跡するのに適する。

なお、筋画像検査を中心とした診断については図 2S を参考にされたい。

2-4-2. 筋炎関連抗体

LGMD とされていた症例の中に，高齢発症で進行が緩徐な免疫介在性壊死性ミオパチーがあることが報告されている[13]。皮膚筋炎や多発筋炎，封入体筋炎も，LGMD と類似の経過と病像を呈することがある。これらの自己免疫性筋疾患も，診断には筋病理所見が必要であるが，精査にあたり筋生検に前後して筋炎関連抗体の提出が望まれる（表 2-6）[14]。

2-4-3. 酸性αグルコシダーゼ活性の乾燥濾紙血スクリーニング

ポンペ病（糖原病 2 型）は，ライソゾーム酵素である酸性 α グルコシダーゼ（GAA）の活性低下により，全身とりわけ筋におけるグリコーゲン代謝障害をきたす常染色体潜性(劣性)の遺伝子疾患である。症状が比較的軽い成人発症の症例は，LGMD と臨床的に鑑別が難しいことがあるが，乾燥濾紙血により GAA 活性が簡便にスクリーニングできる。ポンペ病は酵素補充療法が実用化されており，鑑別が重要である。乾燥濾紙血で GAA 活性が低下していなければポンペ病を否定できるが，スクリーニング陽性でも酵素偽低下を呈する遺伝子多型（偽欠損：pseudodeficiency）が日本人には多いので，ポンペ病の診断確定にはリンパ球・筋組織・線維芽細胞等での GAA 酵素活性測定や *GAA* 遺伝子解析といった精査を要する。スクリーニング実施施設は，日本先天代謝異常学会ウェブサイト「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof.html）を参照のこと。

2-4-4. 乳酸・ピルビン酸（血液，髄液）

ミトコンドリア病では，脳卒中様発作やてんかんといった中枢神経の発作性徴候を呈することが多いが，まれに筋病変を主体とする症例があり，LGMD との鑑別を要することがある。ミトコンドリア病の診断は，脳 MRI での T2 高信号病変や筋病理所見，遺伝子解析等により多角的に行われるが，血液や髄液の乳酸・ピルビン酸が上昇することが多く，診断の参考になる。ミトコンドリア病の一病型である MELAS の脳卒中様発作に対し，本邦でタウリンが 2019 年 2 月に薬事承認されたことから，鑑別が重要である。

2-4-5. 反復刺激筋電図

重症筋無力症，ランバート・イートン症候群，先天性筋無力症候群といった神経筋接合部疾患は，症例によっては易疲労性や症状の日内変動が目立たず，緩徐進行性の筋力低下や筋萎縮を呈することがある。これらの場合，反復刺激筋電図が鑑別に役立つ。

ランバート・イートン症候群では，強収縮による筋力回復が，臨床的にも筋電図検査でも認められる。

先天性筋無力症候群は，日内変動よりも，数日～数週の単位で易疲労性や倦怠感が変動する日差変動をみることがあり，鑑別に役立つ。

2-4-6. 針筋電図でのミオトニー放電

筋強直性ジストロフィー2 型（Myotonic dystrophy type 2, DM2）のように，筋強直症候

群でLGMD類似の臨床像を呈する病型がある。ミオトニー放電が目立つ場合の診断手順は，第3章を参照されたい。

2-4-7. 健康保険適用の遺伝学的検査

健康保険適用の遺伝学的検査のうち，検査会社が受託している筋ジストロフィーの検査は，ジストロフィン遺伝子解析(MLPA法、直接シークエンス法)，筋強直性ジストロフィー1型（Myotonic dystrophy type 1, DM1）の *DMPK* 遺伝子3'非翻訳領域CTG反復配列伸長に係る解析, 福山型先天性筋ジストロフィー(Fukuyama congenital muscular dystrophy, FCMD）の *FKTN* 遺伝子解析(3kb SVA型レトロトランスポゾン挿入解析、直接シークエンス)の3つである（2022年4月現在)。

ベッカー型筋ジストロフィー（Becker muscular dystrophy, BMD）や女性ジストロフィン症はLGMDと鑑別が難しいことがある。Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification（MLPA）法によるジストロフィン遺伝子解析は，79個のエクソンをそれぞれPCR法で増幅して検出する方法である。2つ以上の連続したエクソンの欠失や重複が認められれば，ジストロフィン症の診断を確定できる。しかし，MLPA法だけで診断を確定できるような変異を持つジストロフィン症患者は全体の約60%に過ぎないことが知られており，それ以外のジストロフィン症では生検筋による免疫染色等のジストロフィン蛋白発現解析が診断に必要である。ジストロフィン遺伝子の単独エクソン欠失や，MLPA法でジストロフィン遺伝子の変異を同定できなかった症例の骨格筋免疫染色でジストロフィン蛋白発現の低下ないし欠損を認めた場合には，直接シークエンス法により遺伝子変異を検索できる。直接シークエンス法は，かずさDNA研究所が保険適用検査として受託する[15]他，患者登録希望者は神経・筋疾患患者登録 Remudy[16]での実施が可能である。健康保険による遺伝学的検査は「原則として患者1人につき1回算定できる」こととされており，「2回以上実施する場合には，その医療上の必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載する」必要がある。

2-5. 筋生検

生検で得られる筋組織はおもに，病理所見の評価と，蛋白発現の分析に用いられる。

2-5-1. 筋病理所見[17]

ジストロフィー性変化では，壊死線維や再生線維，間質の増生を認める。LGMD2Aにおける分葉線維のような特徴的所見を呈する病型がある。筋病理所見は，後述の網羅的遺伝子解析におけるパネル選択に影響する。また，網羅的遺伝子解析で検出されたバリアントの病原性を評価する際に，筋病理所見が有用となることがある。

2-5-2. 蛋白発現の分析：免疫染色，ウエスタンブロット

適切な抗体を用い，できるだけ網羅的に，安定した分析を実施する施設に依頼することが望ましい。例えば国立精神・神経医療研究センターでは，図2-1に挙げた蛋白の生検筋における発現分析が行われている。

2-6. 網羅的遺伝子解析

次世代シークエンサー（next generation sequencer，NGS）により，遺伝子解析の効率は飛躍的に向上した。その手法として，既知の疾患原因遺伝子を対象とする解析と，未知の遺伝子を対象とする解析に大別できる。

2-6-1. ターゲットリシークエンシング

遺伝性筋疾患の原因遺伝子は既に約 200 が同定されている。筋疾患すべてを網羅する遺伝子パネルでは診断の効率と精度がかえって低下する。国立精神・神経医療研究センターでは，筋病理所見に応じた遺伝子パネルが作成されている。このように，NGS を用いたターゲットリシークエンシングには，臨床情報と筋病理所見が欠かせない。

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

全ゲノムから，エクソン領域や転写産物を網羅的に解析する技術が開発されている。病的意義を確認するためには，血縁者の同意を得て家系解析をする必要もあり得る。適切な情報に基づいた前章までの解析で診断が確定しない場合は，未診断疾患イニシアチブ（IRUD）への解析依頼を検討してもよいかもしれない[18]。

文献

1) Walton JN, Nattrass EJ. On the classification, natural history and treatment of the myopathy. *Brain* 1954;77:169-231.
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) Bonne G, Rivier F, Hamroun D. The 2018 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord*. 2017;27:1152-1183.
4) Kaplan JC, Hamroun D. Genetable of neuromuscular disorders. http://www.musclegenetable.fr/（2018 年 12 月 1 日閲覧）.
5) Pestronk A. Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) syndromes. Neuromuscular Disease Center. http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/lg.html（2018 年 12 月 1 日閲覧）.
6) Online Mendelian Inheritance in Man（OMIM）. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim（2019 年 3 月 1 日閲覧）.
7) Straub V, Murphy A, Udd B, LGMD workshop study group. Limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification. *Neuromuscul Disord* 2018;28:702-710.
8) Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D, et al. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies. 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* 2014;83:1453-1463.
9) 日本神経学会 ガイドライン. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/（2019 年 3 月 1 日閲覧）.
10) 「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.
11) Straub V, Carlier PG, Mercuri E. Pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI. *Neuromuscul Disord* 2012;22:S42-53.
12) Ebashi S, Toyokura Y, Momoi H, Sugita H. High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy. *J Biochem* 1959;46:103-104.
13) 久留 聡, 鈴木 重明, 尾方 克久, 他. 診断未確定慢性ミオパチーにおける壊死性ミオパチー関連抗体スクリーニング. 臨床神経 2017;57:562-566.
14) 尾方 克久. 筋疾患の診かた：診察室でわかること. 日本神経学会第 9 回専門医育成教育セミナーテキスト, 2017.
15) 公益財団法人かずさ DNA 研究所 かずさ遺伝子検査室. https://www.kazusa.or.jp/genetest/（2019 年 1 月 21 日閲覧）.
16) ジストロフィノパチー. 神経・筋疾患患者登録 Remudy. http://www.remudy.jp/dystrophinopathy/index.html（2018 年 12 月 1 日閲覧）.
17) 西野 一三. 筋病理の基本. 臨床神経 2011;51:669-676.
18) IRUD 未診断疾患イニシアチブ. https://www.irud.jp/（2018 年 3 月 20 日閲覧）.

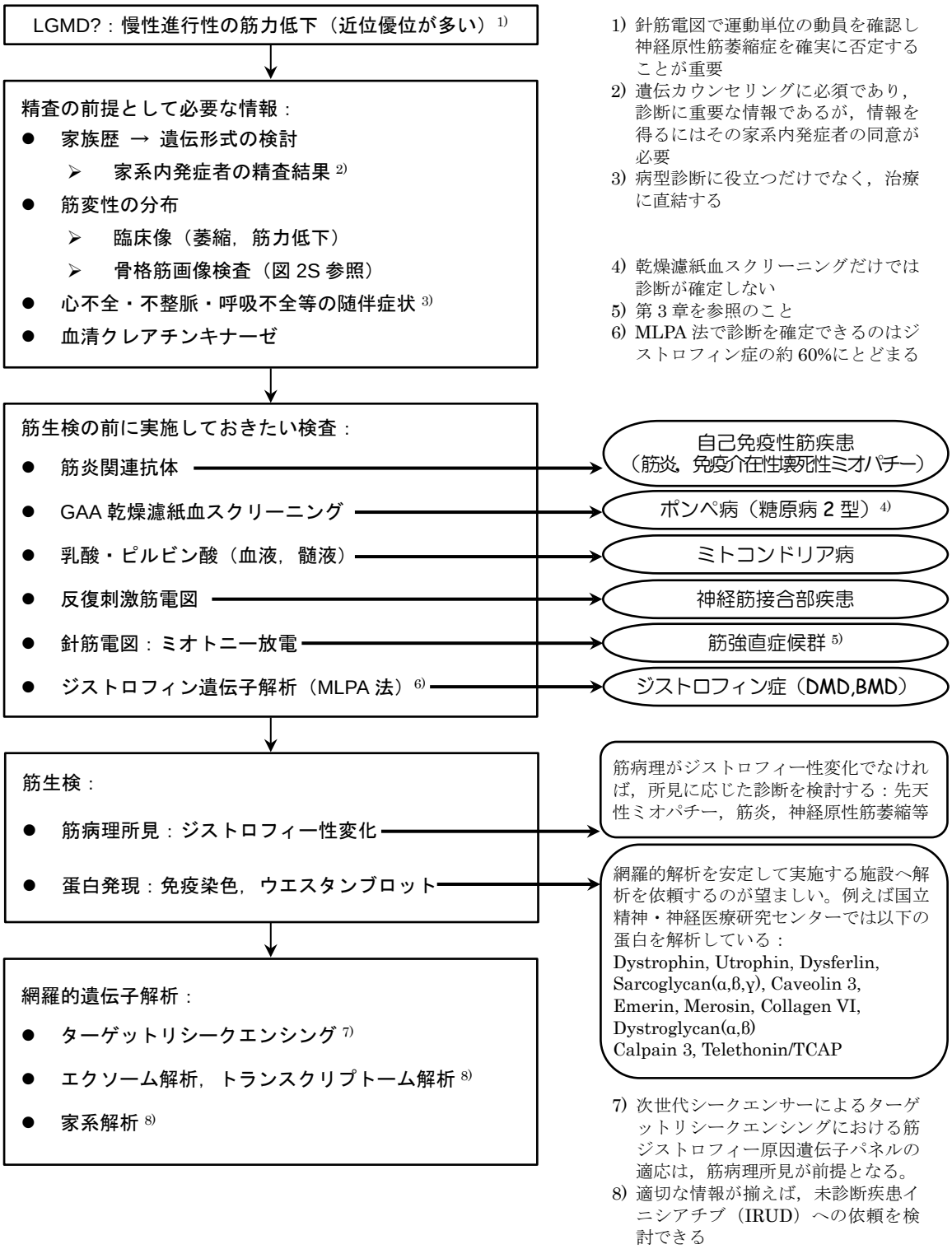


図 2-1　肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）を疑う患者の病型診断を進める際のフローチャート.

DM2 : 筋強直性ジストロフィー2 型，MLPA : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification，GAA：酸性 α グルコシダーゼ，DMD：デュシェンヌ型筋ジストロフィー，BMD：ベッカー型筋ジストロフィー.

旧名称 [3)]	OMIM 番号	新名称 [6)]	OMIM 番号	原因遺伝子	OMIM 番号
常染色体顕性(優性)遺伝					
LGMD1A	159000	MFM3	609200	*MYOT*	604103
LGMD1B	159001	EDMD2	181350	*LMNA*	150330
LGMD1C	607801	RMD2	606072	*CAV3*	601253
LGMD1D	603511	LGMDD1	603511	*DNAJB6*	611332
LGMD1E	602067	MFM1	601419	*DES*	155660
LGMD1F	608423	LGMDD2	608423	*TNPO3*	610032
LGMD1G	609115	LGMDD3	609115	*HNRNPDL*	607137
LGMD1H	613530	-	-	-	-
LGMD1I	618129	LGMDD4	618129	*CAPN3*	114240
BTHLM1	158810	BTHLM1	158810	*COL6A1*	120220
		(LGMDD5)		*COL6A2*	120240
				COL6A3	120250
常染色体潜性(劣性)遺伝					
LGMD2A	253600	LGMDR1	253600	*CAPN3*	114240
LGMD2B	253601	LGMDR2	253601	*DYSF*	603009
LGMD2C	253700	LGMDR5	253700	*SGCG*	608896
LGMD2D	608099	LGMDR3	608099	*SGCA*	600119
LGMD2E	604286	LGMDR4	604286	*SGCB*	600900
LGMD2F	601287	LGMDR6	601287	*SGCD*	601411
LGMD2G	601954	LGMDR7	601954	*TCAP*	604488
LGMD2H	254110	LGMDR8	254110	*TRIM32*	602290
LGMD2I	607155	MDDGC5	607155	*FKRP*	606596
		(LGMDR9)			
LGMD2J	608807	LGMDR10	608807	*TTN*	188840
LGMD2K	609308	MDDGC1	609308	*POMT1*	607423
		(LGMDR11)			
LGMD2L	611307	LGMDR12	611307	*ANO5*	608662
LGMD2M	611588	MDDGC4	611588	*FKTN*	607440
		(LGMDR13)			
LGMD2N	613158	MDDGC2	613158	*POMT2*	607439
		(LGMDR14)			
LGMD2O	613157	MDDGC3	613157	*POMGNT1*	606822
		(LGMDR15)			
LGMD2P	613818	MDDGC9	613818	*DAG1*	128239
		(LGMDR16)			
LGMD2Q	613723	LGMDR17	613723	*PLEC*	601282
LGMD2R	615325	MFM1	615325	*DES*	125660
LGMD2S	615356	LGMDR18	615356	*TRAPPC11*	614138
LGMD2T	615352	MDDGC14	615352	*GMPPB*	615320
		(LGMDR19)			
LGMD2U	616052	MDDGC7	616052	*ISPD*	614631
		(LGMDR20)			
LGMD2V	-	GSD2	232300	*GAA*	606800
LGMD2W	616827	MDRCMTT	616827	*PINCH2*	607908
LGMD2X	616812	CARICK	616812	*BVES*	604577
LGMD2Y	617072	MRRSDC	617072	*TOR1AIP1*	614512
LGMD2Z	617232	LGMDR21	617232	*POGLUT1*	615618
UCMD1	254090	UCMD1	254090	*COL6A1*	120220
		(LGMDR22)		*COL6A2*	120240
				COL6A3	120250
(MDC1A	607855)	LGMDR23	618138	*LAMA2*	156225
MDDGC8	618135	MDDGC8	618135	*POMGNT2*	614828
		(LGMDR24)			

表 2-1 LGMD の病型 [3,6)]．新名称のうち，複数の名称を有する病型は，OMIM 番号の見出しに採用された名称を上の行に，その異称として挙げられた名称を下の行に括弧内で，併記した．新名称の LGMDR23 は，MDC1A より軽症の別病型とされ，正確には相当する旧名称がない．旧名称の LGMD1H は原因遺伝子が同定されていなかったため，新名称を与えられなかった [7)]．新名称にある GSD2 はポンペ病である．

筋骨格系の特徴的所見	病型（”LGMD”は省略）
筋偽性肥大	1B, 1C, 1D, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2I, 2K, 2M, 2N
関節拘縮	1A, 1B, 1G, 2A, 2M, 2R, 2Y
脊椎硬直	1B, 2A, 2M, 2Y
顔面筋罹患	1A, 2A, 2H, 2R
rippling	1C

表 2-2　筋骨格系の特徴的所見を呈しやすい LGMD の病型.

	病型（”LGMD”は省略）
心不全	1B, 1E, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2I, 2K, 2M, 2N, 2O, 2R, 2Y
不整脈	1B, 1C, 1E, 2R, 2X
呼吸不全	1A, 1E, 1F, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2M, 2R, 2V, 2Z
嚥下障害	1D, 1F

表 2-3　心筋・呼吸・嚥下の障害を呈しやすい LGMD の病型.

疾病	鑑別のポイント	治療
自己免疫性筋疾患	筋炎関連抗体	副腎皮質ステロイド
（皮膚筋炎，多発筋炎，免疫介在性壊死性ミオパチー）	筋病理	免疫抑制剤 免疫グロブリン
ポンペ病（糖原病 2 型）	GAA 活性 （乾燥濾紙血スクリーニング）	酵素補充療法 （アルグルコシダーゼ アルファ）
ミトコンドリア病	乳酸・ピルビン酸（血液，髄液） 筋病理 脳 MRI	タウリン（MELAS の脳卒中様発作に対して）
重症筋無力症	易疲労性，症状の日内変動 反復刺激筋電図での漸減現象 抗 ACh 受容体抗体 抗 MuSK 抗体 抗 LRP4 抗体	副腎皮質ステロイド 免疫抑制剤 抗コリンエステラーゼ薬 免疫グロブリン 血液浄化療法
ランバート・イートン症候群	易疲労性 強収縮で筋力・腱反射増強 末梢神経伝導検査でM波振幅低下 高頻度反復刺激で漸増現象 抗 VGCC 抗体	3,4-ジアミノピリジン 腫瘍合併例ではその治療
先天性筋無力症候群	易疲労性，症状の日内変動 反復刺激筋電図での漸減現象	抗コリンエステラーゼ薬等 （病型により異なる）

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．GAA：酸性α グルコシダーゼ，ACh：アセチルコリン，MuSK：筋特異的チロシンキナーゼ，LRP4：LDL 受容体関連タンパク 4，VGCC：電位依存性カルシウムチャネル．

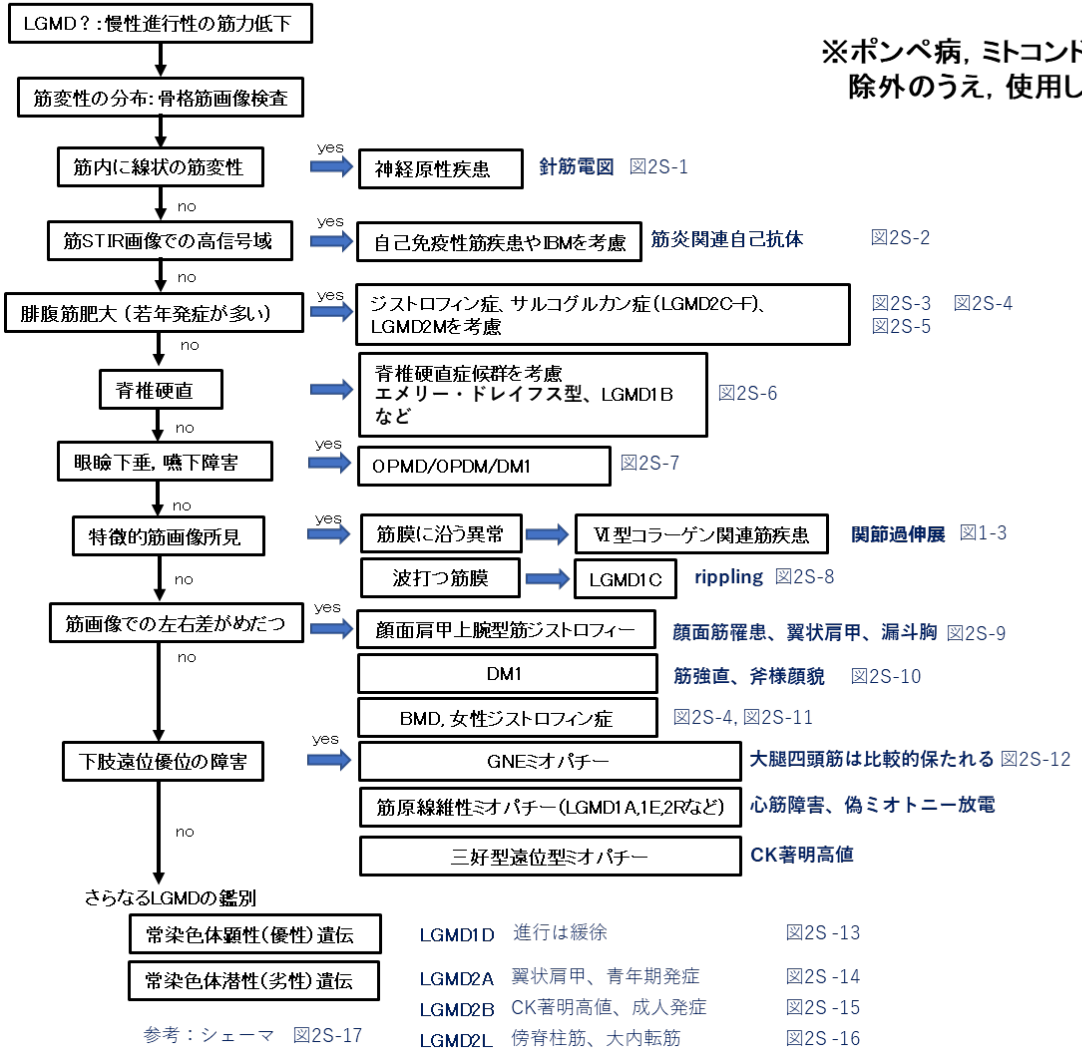
血清 CK	病型（”LGMD”は省略）
高度上昇（～1000IU/L）	1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2P, 2Q, 2T, 2U, 2V, 2W, 2X
中等度上昇（500～1000IU/L 程度）	1E, 2G, 2H, 2S
軽度上昇（200～500IU/L 程度）	1A, 1B, 1D, 1F, 1G, 1H, 2A, 2O, 2R, 2Y, 2Z

表 2-5 LGMD の病型による CK 上昇の傾向．あくまでも傾向であることに留意．

疾病	抗体
皮膚筋炎・多発筋炎	抗アミノアシル tRNA 合成酵素（ARS）抗体[注] 抗 Jo-1 抗体(His)*，抗 PL-7 抗体(Thr)*，抗 PL-12 抗体(Ala)*， 抗 EJ 抗体(Gly)*，抗 KS 抗体(Asp)*， 抗 OJ 抗体(Ile)，抗 Zo 抗体(Phe)，抗 Ha 抗体(Tyr) 抗ミトコンドリア M2 抗体*，抗 MDA5 抗体*，抗 TIF1γ抗体*， 抗 Mi-2 抗体*，抗 NXP-2 抗体，抗 SAE 抗体
免疫介在性 壊死性ミオパチー	抗 SRP 抗体*，抗 HMGCR 抗体*
封入体筋炎	抗 NT5C1A 抗体

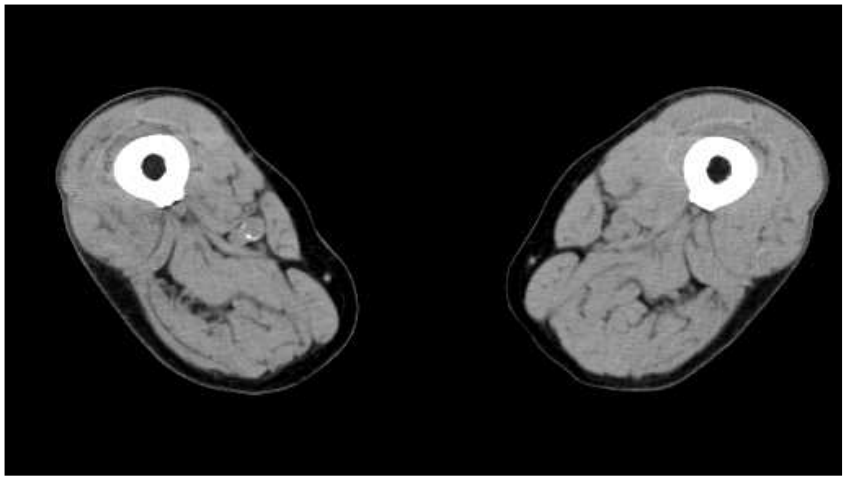
表 2-6 筋炎関連自己抗体．下線は健康保険適用，*は受託検査会社がある検査（いずれも 2018 年 12 月現在）．注：抗 ARS 抗体は 8 種類が同定され，抗体名の後ろの括弧内はその抗体が対応するアミノ酸を示す．受託検査会社での「抗 ARS 抗体」検査は抗 Jo-1 抗体，抗 PL-7 抗体，抗 PL-12 抗体，抗 EJ 抗体，抗 KS 抗体の 5 種類を同時に測定する．別に抗 Jo-1 抗体の単独測定も健康保険適用で検査会社が受託している．

図2S 筋画像検査を中心とした診断チャート

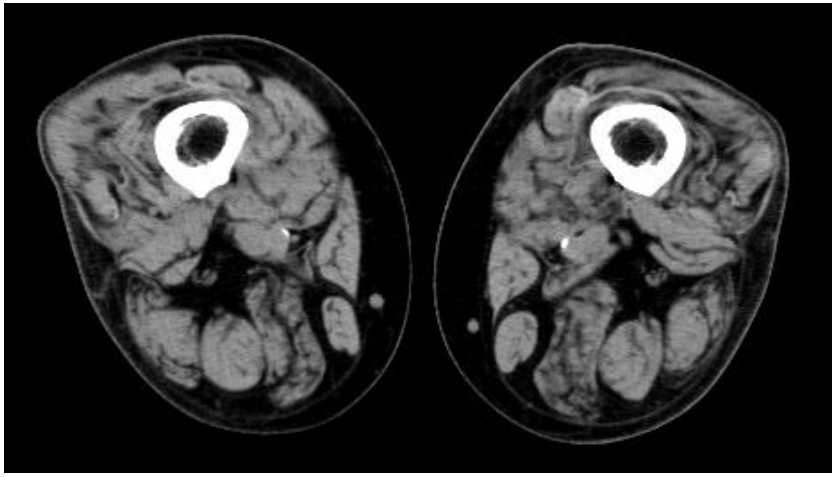


※ポンペ病，ミトコンドリア病，筋無力症は除外のうえ，使用して下さい．

LGMD：limb girdle muscular dystrophy
OPMD：oculopharyngeal muscular dystrophy
OPDM：oculopharyngodistal myopathy
DM1　：myotonic dystrophy type 1
BMD　：Becker muscular dystrophy



筋萎縮性側索硬化症



球脊髄性筋萎縮症

筋内に線状の低信号域が混入する
筋萎縮性側索硬化症では左右差が見られることが多い
障害分節・神経の領域に変性が見られる

図 2S-1　神経原性筋萎縮症

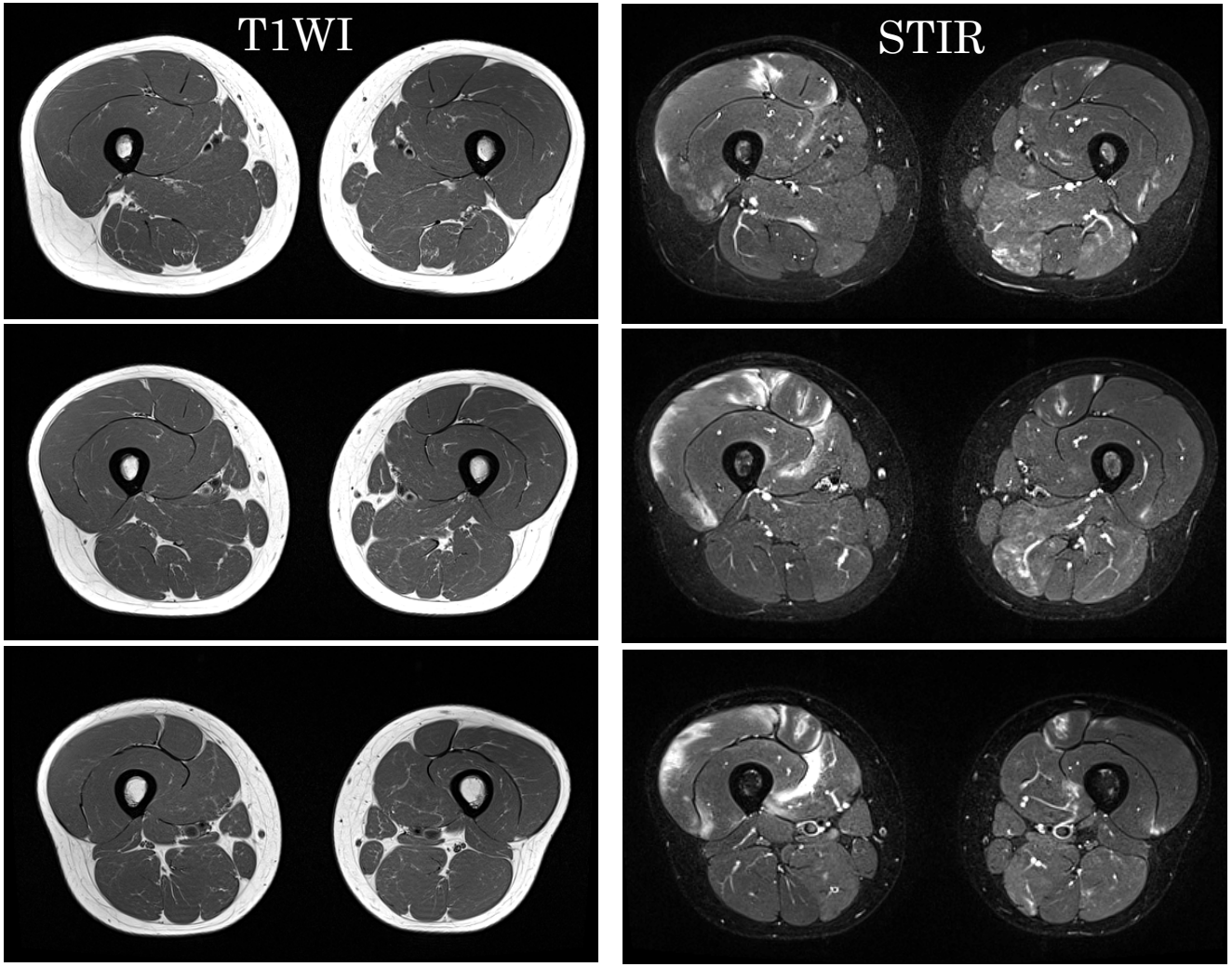


図 2S-2 抗 SRP 抗体陽性壊死性ミオパチー

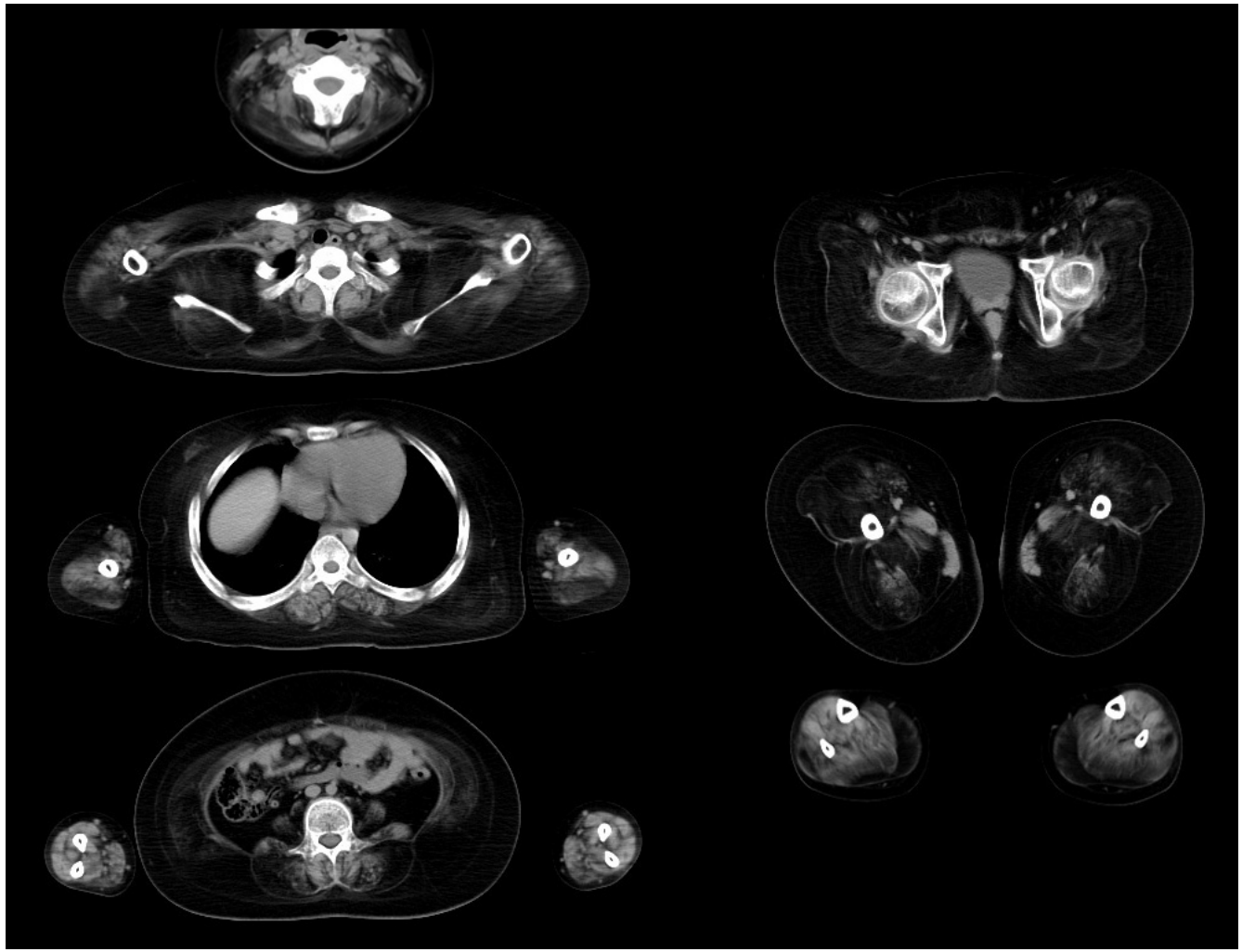
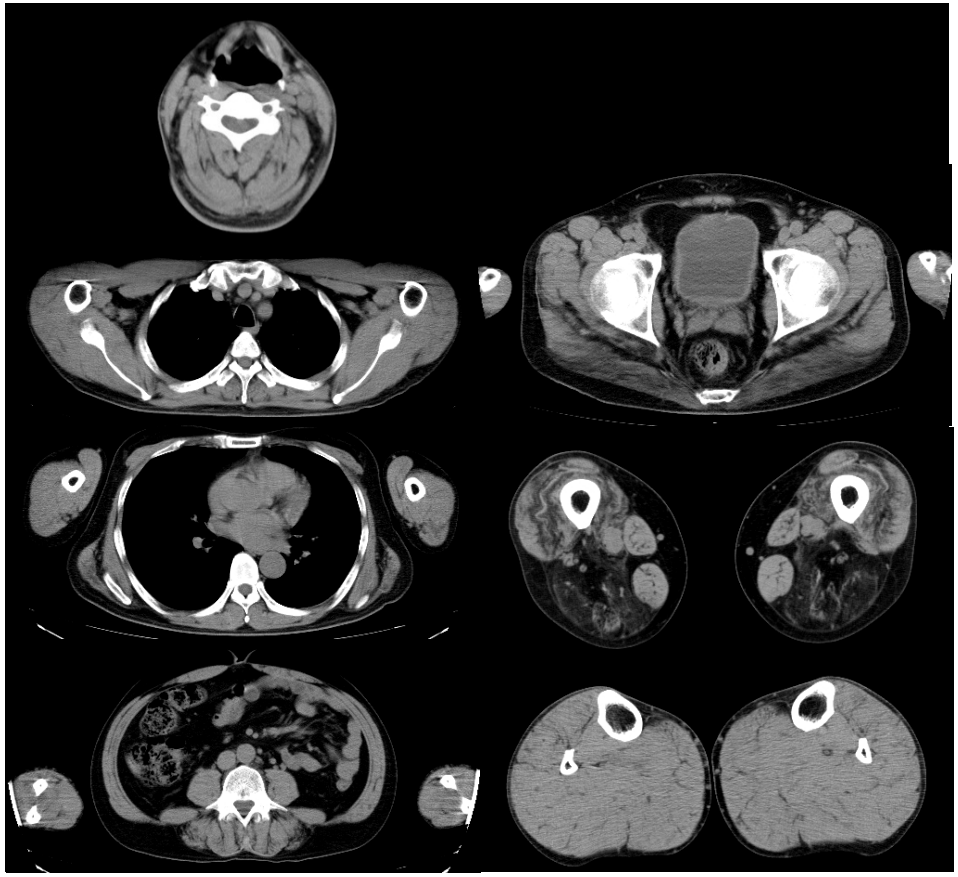
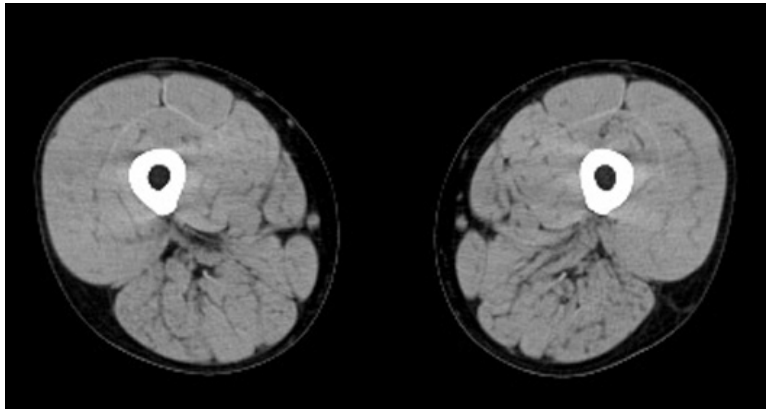


図 2S-3　デュシェンヌ型筋ジストロフィー



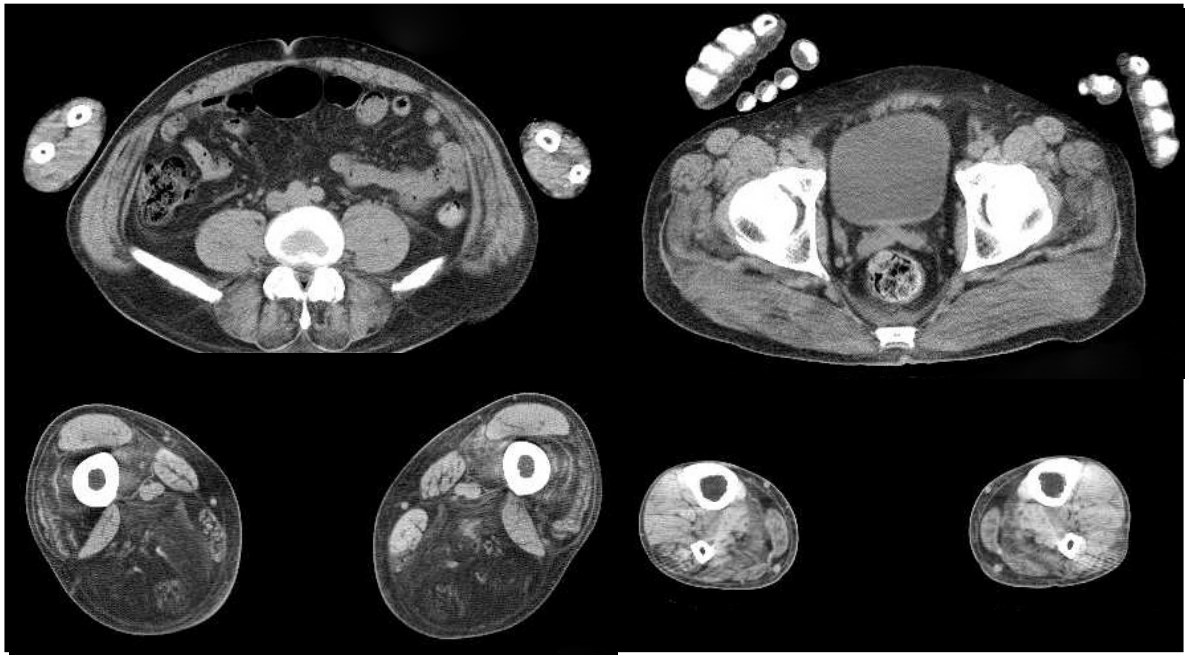
臀部・大腿の筋障害が目立つ.
左右差があることもある.
腓腹筋の肥大を認める

図 2S-4 ベッカー型筋ジストロフィー



大内転筋の萎縮

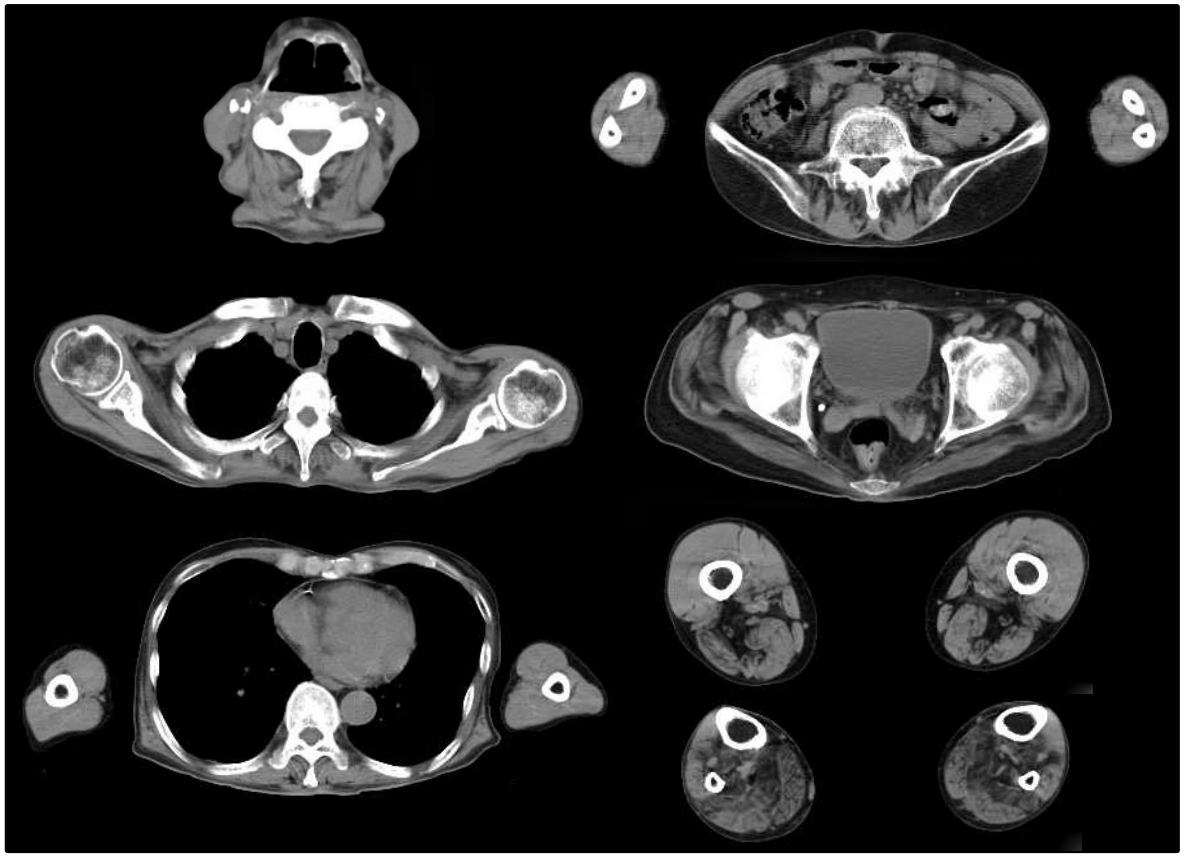
図 2S-5 肢帯型筋ジストロフィー2M
(LGMD2M)



大腿屈筋群，大腿直筋を除く大腿四頭筋，腓腹筋，ヒラメ筋，傍脊柱筋に脂肪置換がみられやすい

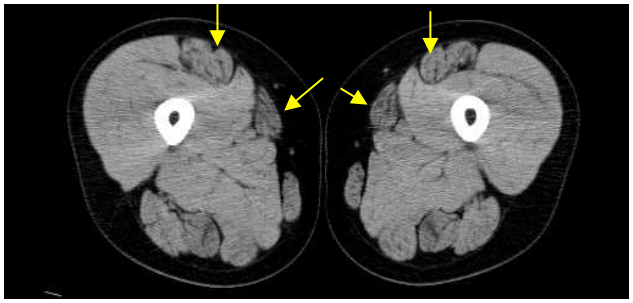
1B, 2A, 2M, 2Y でも脊椎強直の報告があり

図 2S-6 エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー



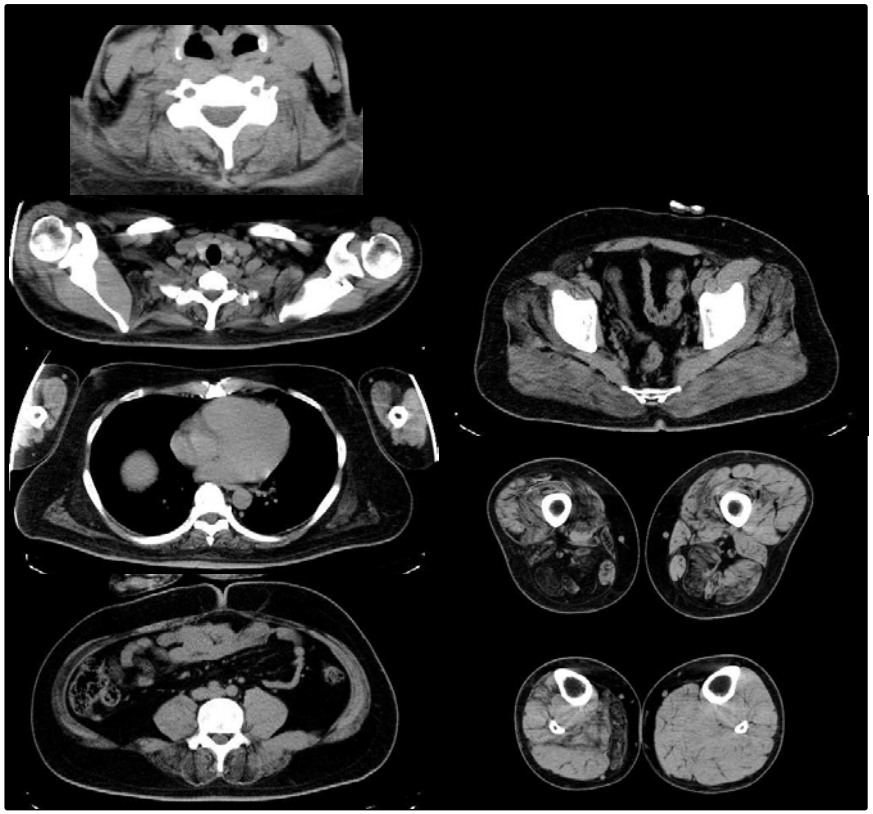
眼瞼下垂，嚥下障害がある．大腿二頭筋，半腱様筋，ヒラメ筋，腓腹筋内側頭，腓骨筋群，臀部筋群に脂肪置換がみられやすい．

図 2S-7　眼咽頭型筋ジストロフィー



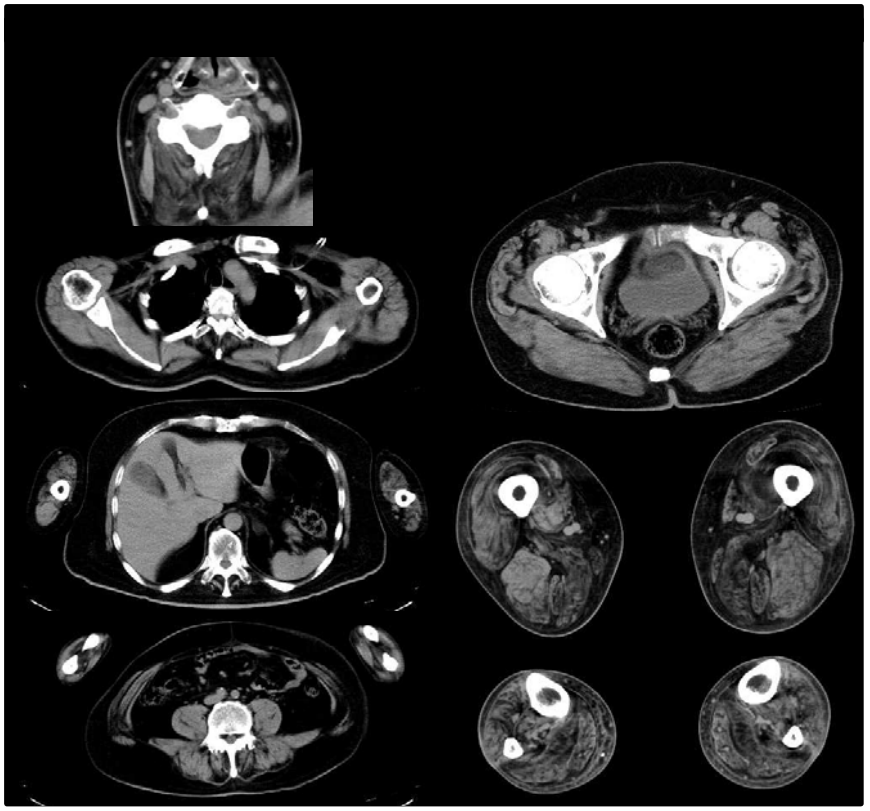
波打つ筋膜
(Wrinkled Shape)

図 2S-8 肢帯型筋ジストロフィー１C
(LGMD1C)



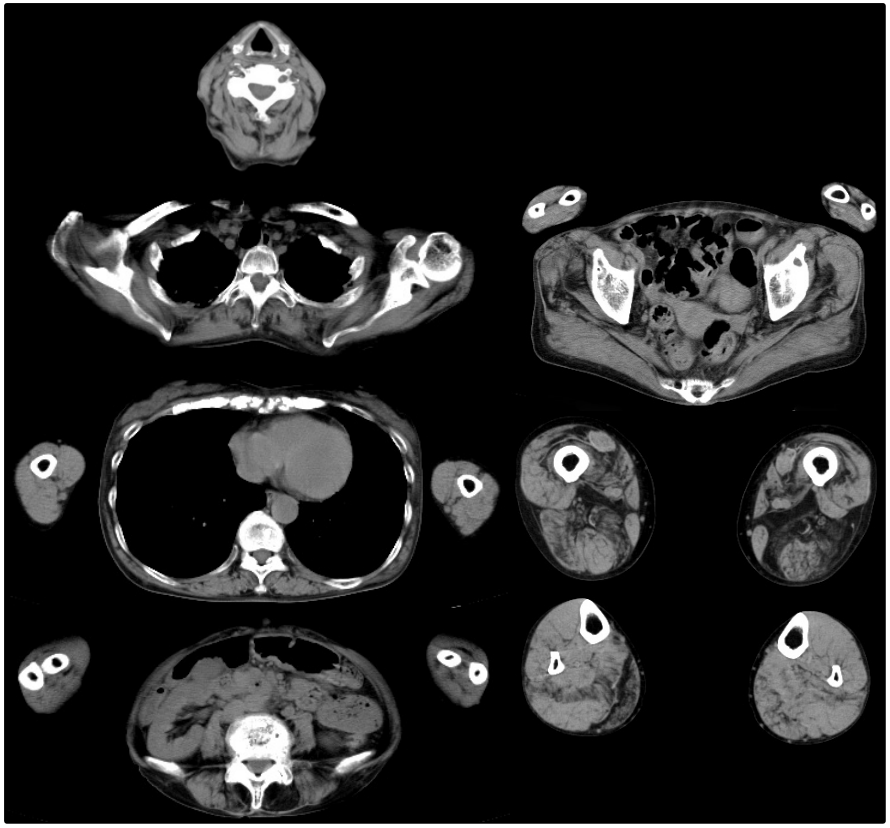
上腕，肩甲骨周囲，大腿，下腿，腰部傍脊柱筋が障害されやすい.

図 2S-9　顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー



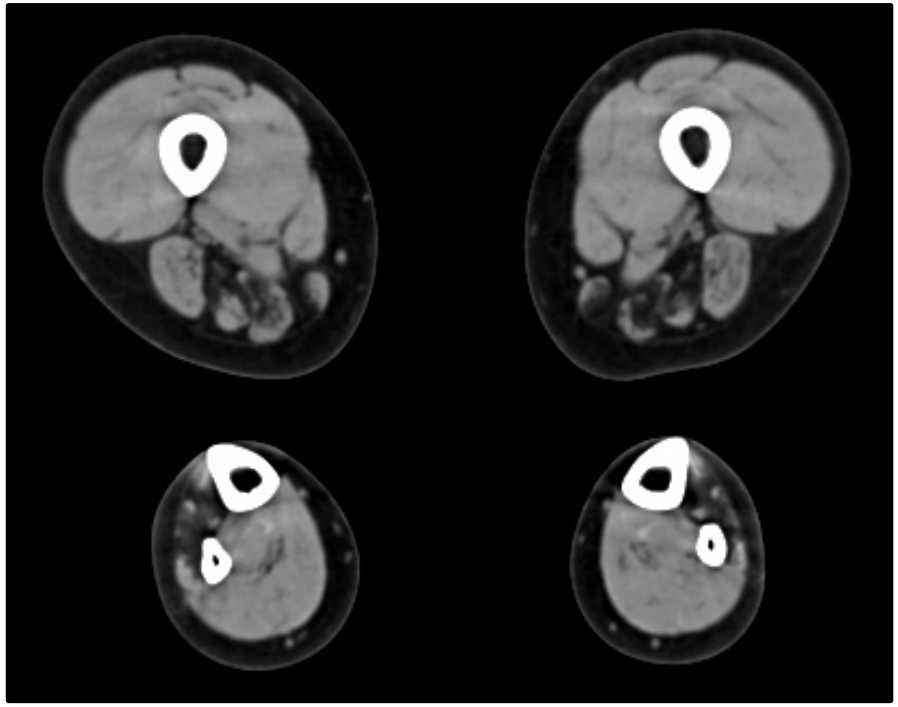
胸鎖乳突筋，傍脊柱筋群，前腕筋群，中間広筋，腓腹筋が障害されやすい.

図 2S-10　筋強直性ジストロフィー1 型



各断面で左右差が目立つことがある.
近位・遠位ともに障害される.

図 2S-11 女性ジストロフィン症



※　前脛骨筋，大腿後面の障害
※　20-30 代に症状が進行

図 2S-12　GNE ミオパチー

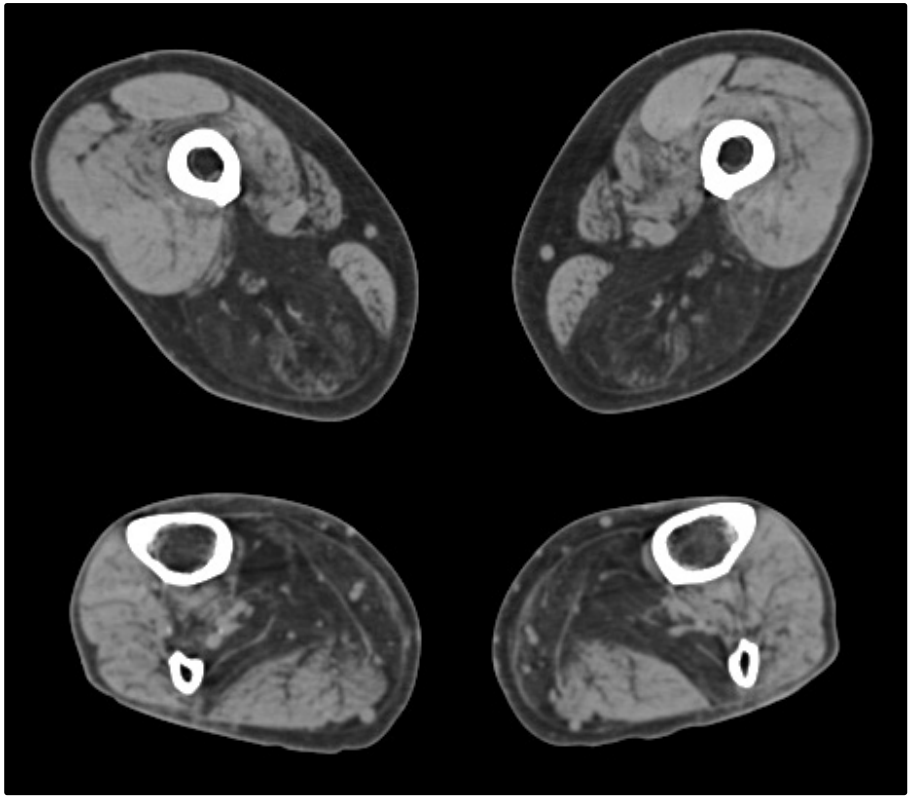
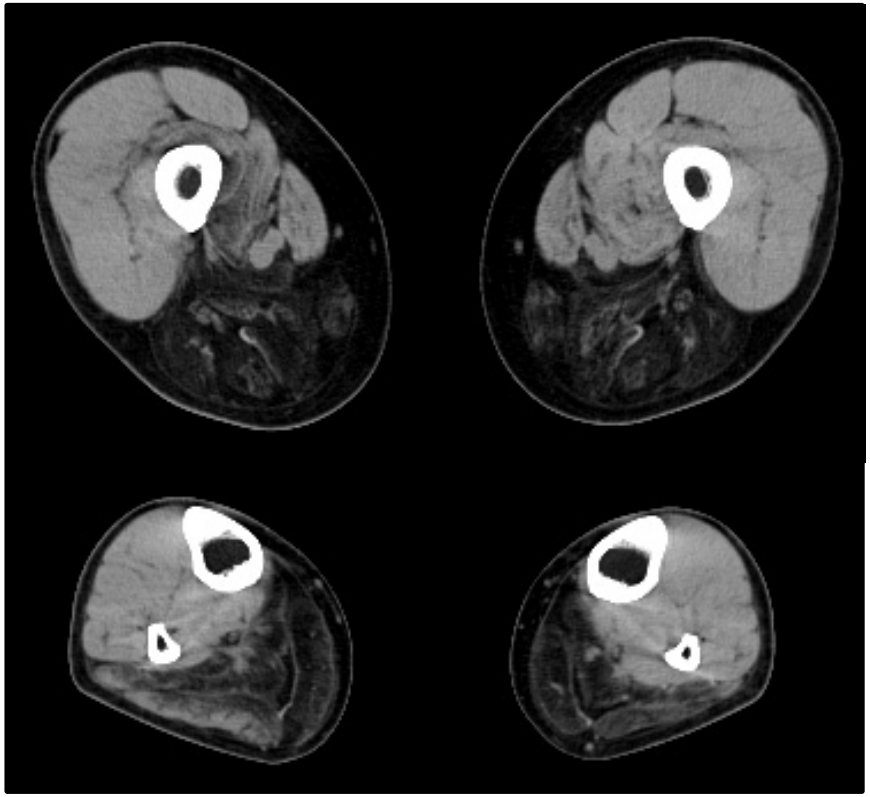
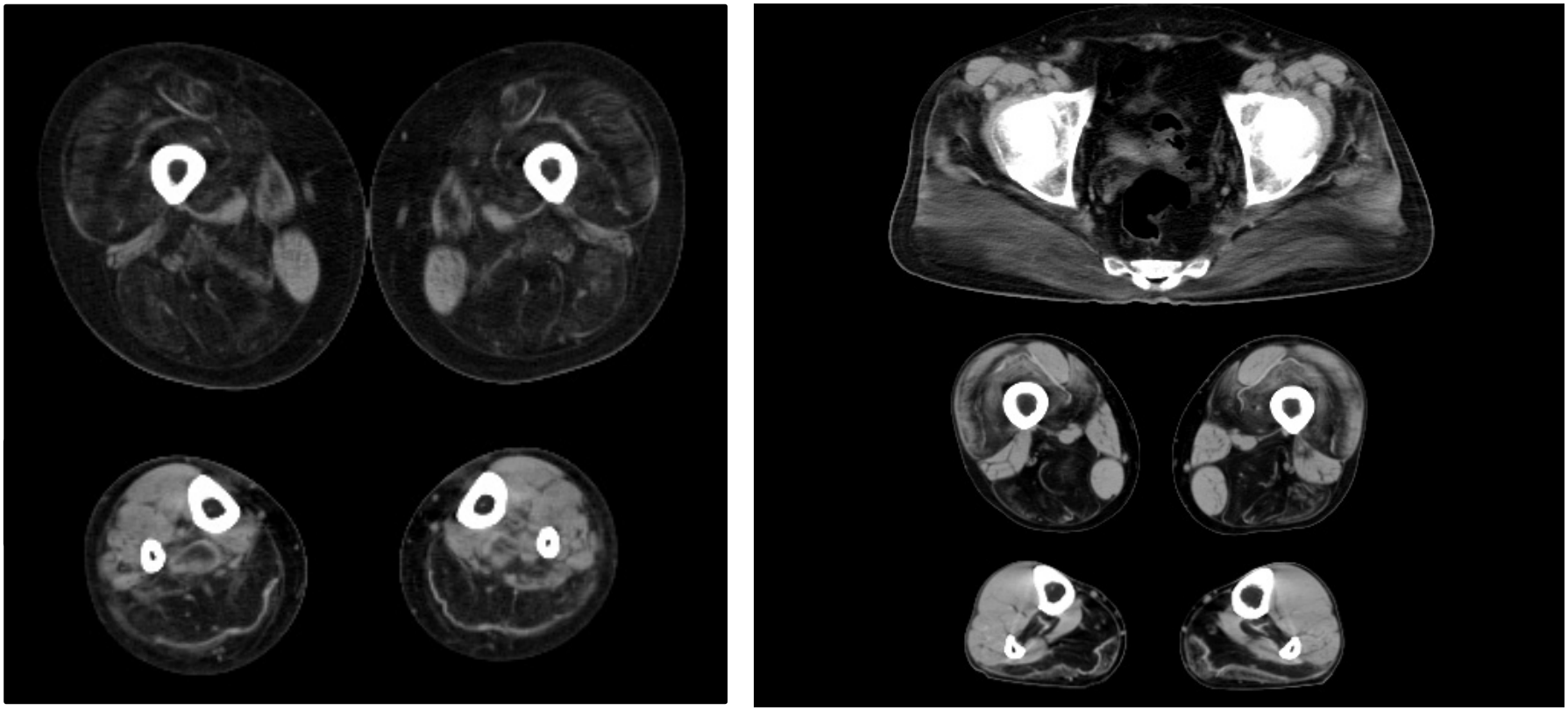


図 2S-13 肢帯型筋ジストロフィー1D
(LGMD1D)



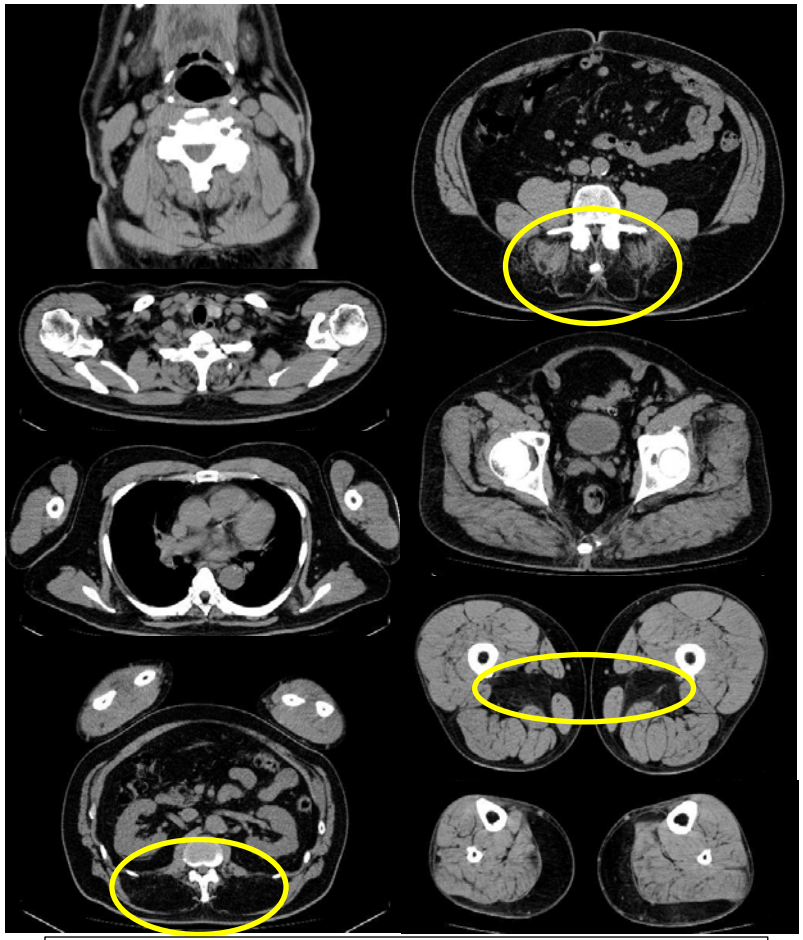
大腿、下腿ともに後面筋優位の障害
※　翼状肩甲がある場合もあり
※　心筋障害が見られない

図 2S -14 肢帯型筋ジストロフィー2A
(LGMD2A)



大腿、下腿ともに後面筋優位の障害
大臀筋、大腿直筋、薄筋、縫工筋が残存しやすい
※　比較的高齢発症
※　CK 著明高値、進行は比較的速い
※　下腿浮腫が生じやすい

図 2S-15 肢帯型筋ジストロフィー2B(LGMD2B)



傍脊柱筋と大内転筋の障害が目立つ

図２S-16　肢帯型筋ジストロフィー２L（LGMD2L）

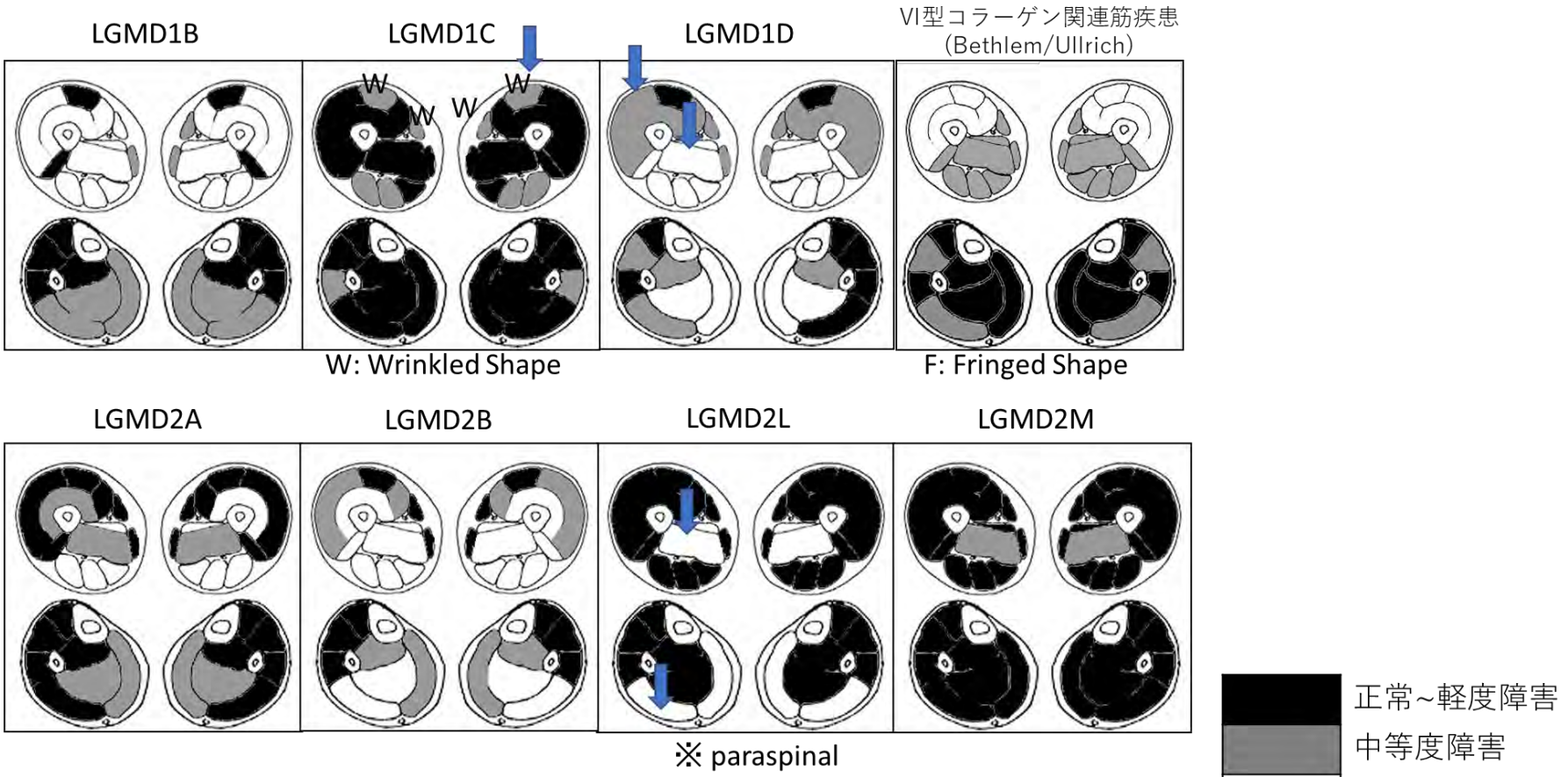


図2S-17 筋障害パターンのシェーマ

第 3 章　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）

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）

筋強直性ジストロフィー（myotonic dystrophy, DM）は，成人筋ジストロフィーの中で患者が最も多く，その主症状は筋強直および筋ジストロフィー（筋萎縮と筋力低下）である。常染色体顕性(優性)遺伝形式をとり，患者により症状の重篤度や発症年齢はさまざまである。

遺伝学的に 2 つの病型が知られているが, 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（myotonic dystrophy type 1）である。DM1 は，発症年齢から成人型，幼（若）年型，先天型に分けられ，先天型は生下時より著明な筋力低下を示すことが多い。さらに，多臓器症状を合併する全身疾患であるという特徴がある。代表的なものに，白内障，不整脈，呼吸障害，嚥下障害，糖尿病，高次脳機能障害，消化器症状，良性・悪性腫瘍の合併等がある。本邦では *DMPK* 遺伝子解析が健康保険適用の検査であり，進行性の筋萎縮と筋強直を呈する患者ではまず *DMPK* 遺伝子解析により DM1 の鑑別を行う。

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。本邦ではきわめて稀とされる DM2（myotonic dystrophy type 2）[1]の診断手順が，その解決に役立つ。本稿では，DM を疑われるものの *DMPK* 遺伝子に CTG 反復配列の伸長を認めなかった場合の鑑別診断の手引きとして, おもに DM2 に焦点を当てて解説する。

3-2. DM2 の疾患概念

DM2 はミオトニア現象，骨格筋機能低下（筋力低下，筋痛，こわばり），心伝導異常，虹色の後嚢下白内障，インスリン抵抗性 2 型糖尿病，精巣不全等を特徴とする常染色体顕性(優性)遺伝性の多臓器疾患である [1]。1994 年に近位筋優位の筋力低下，ミオトニア，白内障といった筋強直性ジストロフィーの特徴を持ちながら，第 19 染色体の CTG 繰り返し配列の伸長がみられない疾患群（myotonic dystrophy with no CTG repeat expansion）として最初に報告された [2]．また，別のグループから，筋力低下が主に近位筋優位にみられたことから， Proximal myotonic myopathy（PROMM）[3]あるいは Proximal myotonic dystrophy（PDM）[4]としても報告された．1999 年に，ドイツ人家系の連鎖解析で遺伝子座が第 3 染色体長腕に決定され，続いて 2001 年に cellular retroviral nucleic acid binding protein（*CNBP*）遺伝子の第 1 イントロンの CCTG リピート伸長が原因遺伝子変異であることが発見されて [1]，DM2 の臨床遺伝学的な概念が確立された。

3-3. DM2 の臨床的特徴 [5]

3-3-1.　筋ジストロフィーとしての特徴

DM2 患者の発症年齢の多くは 30～50 歳台で，最も一般的な症状である四肢近位筋優位の筋力低下や筋痛で発症することが多い。DM1 では乳児期あるいは小児期に様々な先天型として発症したり，成人後に変性疾患として発症したりすることがあるのに対し，DM2 は発育異常とは無関係であり，小児期には重い症状は示さない。ミオトニア現象，すなわち筋肉の易興奮性による筋収縮および弛緩の不随意な遅延は，ほとんどすべての DM2 患者で認められるが，一部の患者に認めないこともある。

3-3-2. 全身疾患としての筋疾患

DM1 と同様，多臓器が障害される可能性があるが，一般的にその程度は DM1 に比べ軽い。

大多数の DM2 患者に，後嚢下白内障を認めることが多い。心症状は，房室や心室内伝導ブロック，不整脈，心筋症として発症する。DM2 患者で記載されている内分泌異常にはインスリン非感受性 2 型糖尿病および男性不妊の原因となる性腺不全がある。IgG および IgM の両者の低下を伴う低ガンマグロブリン血症の合併頻度も高いが，それに関連する臨床的な問題は報告されていない。DM2 患者に合併する中枢神経系の異常には，脳 MRI でみられる白質変化，PET でみられる前頭～側頭部の血流低下がある。このような変化は認知機能，行動，人格に何らかの影響を及ぼすと思われるが，DM1 に比べ DM2 は認知機能低下やパーソナリティ障害が目立たないことが多い。

3-3-3. 鑑別が難しい筋疾患

近位筋優位の筋萎縮・筋力低下や筋痛・筋のこわばりを呈する筋疾患は，鑑別の対象となる。筋ジストロフィーに含まれる他の病型の中では，特に肢帯型筋ジストロフィー（limb-girdle muscular dystrophy, LGMD）との鑑別が難しい症例があることが知られる。DM2 を疑う患者の病型診断を進める際のフローチャートを図 3-1 に示す。以下は，このフローチャートに沿って論ずる。

3-4. DM2 の診断精査の前提として必要な情報

3-4-1. 臨床症状

診察により，ミオトニア現象，近位筋優位の筋萎縮・筋力低下を共に認めることは，DM2 診断の端緒となる。

3-4-2. 家族歴

筋ジストロフィーの定義に「遺伝性疾患」であることが含まれるので，家族歴は診断に極めて重要である [6]。常染色体顕性(優性)遺伝を思わせる家族歴は，DM2 を疑わせるものであるが，その症状が軽度なため，家族歴がはっきりしないこともあることに注意する。

3-4-3. 随伴症状

筋強直性ジストロフィー特有の顔貌，白内障，糖尿病，心伝導障害，IgG 低値等の合併症の存在は重要である。

3-4-4. 針筋電図でのミオトニー放電

針筋電図でミオトニー放電や刺入時活動亢進を確認することは重要である。DM1 と DM2

の電気生理所見の違いを論ずる報告もある。臨床的にも電気生理学的にもミオトニーを認めない LGMD 類似の DM2 症例も報告されているので注意を要する [7]。

3-5. 遺伝子解析

3-5-1. *DMPK* 遺伝子 CTG リピート解析

本邦の DM の殆どは DM1 であるので，DM2 診断の前に DM1 を遺伝学的に確実に除外することが望ましい。健康保険適用の遺伝学的検査であるので，検査会社が受託している *DMPK* 遺伝子解析を参照されたい。

3-5-2. *CNBP* 遺伝子 CCTG リピート解析

DM2 診断に必須の検査であるが，本邦で受託している検査会社はない。Athena（https://www.athenadiagnostics.com/）等の海外の検査会社では，DM2 診断を受託解析している。

3-5-3. その他の遺伝子解析

3-5-3-1. ミオトニアがある場合

非ジストロフィー性ミオトニー症候群が鑑別となる。詳細は「筋チャネル病診療の手引き」[8]を参照されたい。

3-5-3-2. ミオトニアがない場合

LGMD，ベッカー型筋ジストロフィー（Becker muscular dystrophy, BMD）や女性ジストロフィン症は，ミオトニアのない DM2 と鑑別が難しいことがある。網羅的遺伝子解析や，ジストロフィン遺伝子解析（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification，MLPA 法）が，鑑別に威力を発揮しうる。詳細は第 2 章（2-4-5，2-6）を参照されたい。

3-6. おわりに

DM2 の多くは 中高年発症で，その遺伝形式は常染色体性顕性(優性)遺伝を示す。DM2 では DM1 のような先天型や若年発症を認めない。DM2 は近位筋優位の筋力低下を示し，その分布は遠位筋優位の DM1 と異なることが示されている。筋症状の分布からは DM1 との類似性よりも LGMD との類似性が高いことに注意が必要である。筋痛を訴えることが多いが，DM1 と異なり，ミオトニア現象は目立たず，重症の筋力低下，中枢神経症状を呈することも少ない。DM2 が他の病気と誤診されることも多く，診断が遅れる問題点を指摘されている [9]。26%の患者が慢性疲労症候群，肢帯型筋ジストロフィー等と誤診されており，初発症状から正しい診断がつくまでの時間は，DM1 の 7.3 年に対して DM2 は 14.4 年と，2 倍かかるとしている。DM2 の臨床症状は，DM1 に比べ軽症であるので，見落とされている DM2 の数は無視できないものと思われ，本邦においても DM2 が存在することを念頭に診療をおこなうことが重要である [10-12]。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) Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864-867.
2) Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT 3rd. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol* 1994;35:269-272.
3) Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994;44:1448-1452.
4) Udd B, Krahe R, Wallgren-Pettersson C, et al. Proximal myotonic dystrophy--a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes? *Neuromuscul Disord* 1997;7:217-228.
5) Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003;60:657-664.
6) 「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.
7) Young NP, Daube JR, Sorenson EJ Milone M. Absent, unrecognized, and minimal myotonic discharges in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2010;41: 758-762.
8) 厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業 「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班. 筋チャネル病（遺伝性周期性四肢麻痺，非ジストロフィー性ミオトニー症候群）診療の手引き. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/syounin_03.pdf（2018年12月1日閲覧）.
9) Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol* 2013;260:2497-2504.
10) Saito T, Amakusa Y, Kimura T, et al. Myotonic dystrophy type 2 in Japan: ancestral origin distinct from Caucasian families. *Neurogenetics* 2008;9:61-63.
11) Matsuura T, Minami N, Arahata H, et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is rare in the Japanese population. *J Hum Genet* 2012;57:219-220.
12) Nakayama T, Nakamura H, Oya Y, et al. Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2. *J Hum Genet* 2014;59:129-133.

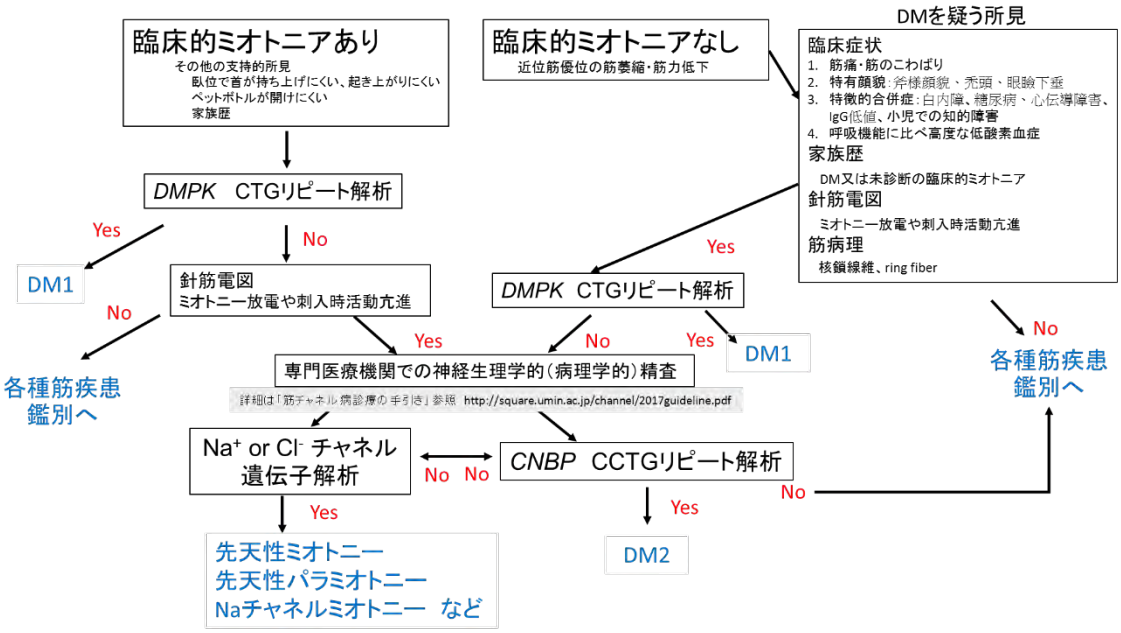


図 3-1　筋強直性ジストロフィー2 型（DM2）を疑う患者の病型診断を進める際のフローチャート.

DM1：筋強直性ジストロフィー1 型.