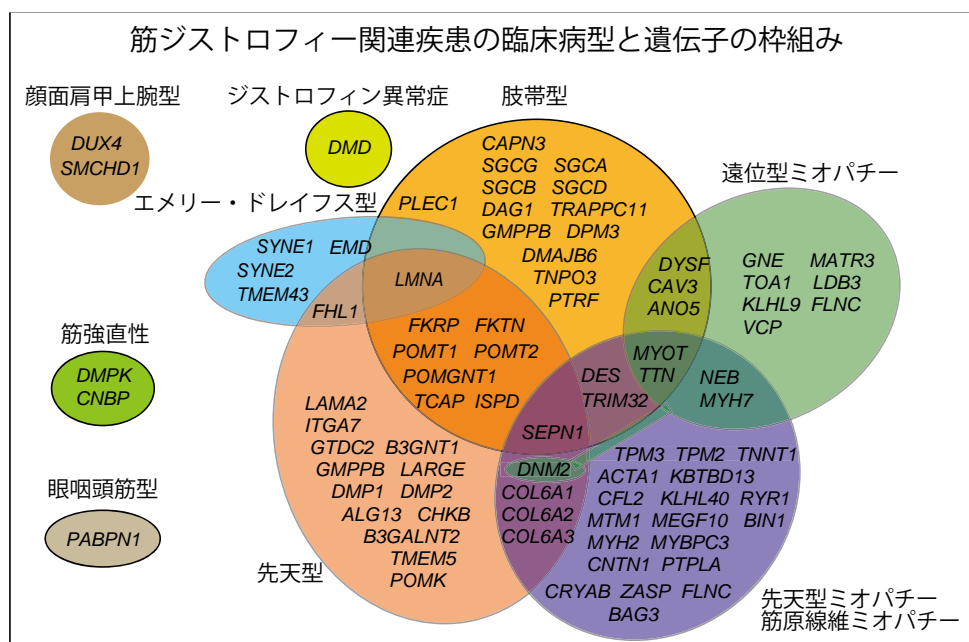


筋ジストロフィーFact sheet

■概念・定義

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



- ③骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、拘縮・変形、呼吸機能障害、心筋障害、嚥下機能障害、消化管症状、骨代謝異常、内分泌代謝異常、眼症状、難聴、中枢神経障害等の合併症を見ることが多く、疾患により特徴を有する。
- ④臨床像、遺伝形式に基づく臨床病型分類と、責任遺伝子・蛋白に基づく分類がある。
- ⑤臨床病型は以下のように区分されるが、明確な分類が困難な場合もある。
 - a. ジストロフィン異常症 (Dystrophinopathy, Duchenne /Becker muscular dystrophy: DMD/BMD 等) : X 染色体連鎖(dystrophin 遺伝子変異)。近位筋優位の筋力低下
 - b. 肢帯型筋ジストロフィー(Limb-Girdle muscular dystrophy: LGMD) : 常染色体優性/劣性。近位筋優位の筋力低下、1 歳以後の発症
 - c. 先天性筋ジストロフィー(Congenital muscular dystrophy: CMD) : 常染色体優性/劣性、X 染色体連鎖。生後 1 年未満の発症
 - d. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(Facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD) : 常染色体優性遺伝(浸透率低い)。肩甲帯、上腕、顔面優位の筋力低下

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

■疫学

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

主要臨床病型における疫学研究報告(有病率)

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

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

muscular dystrophy clinical trial network (MDCTN)施設調査データに基づく

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

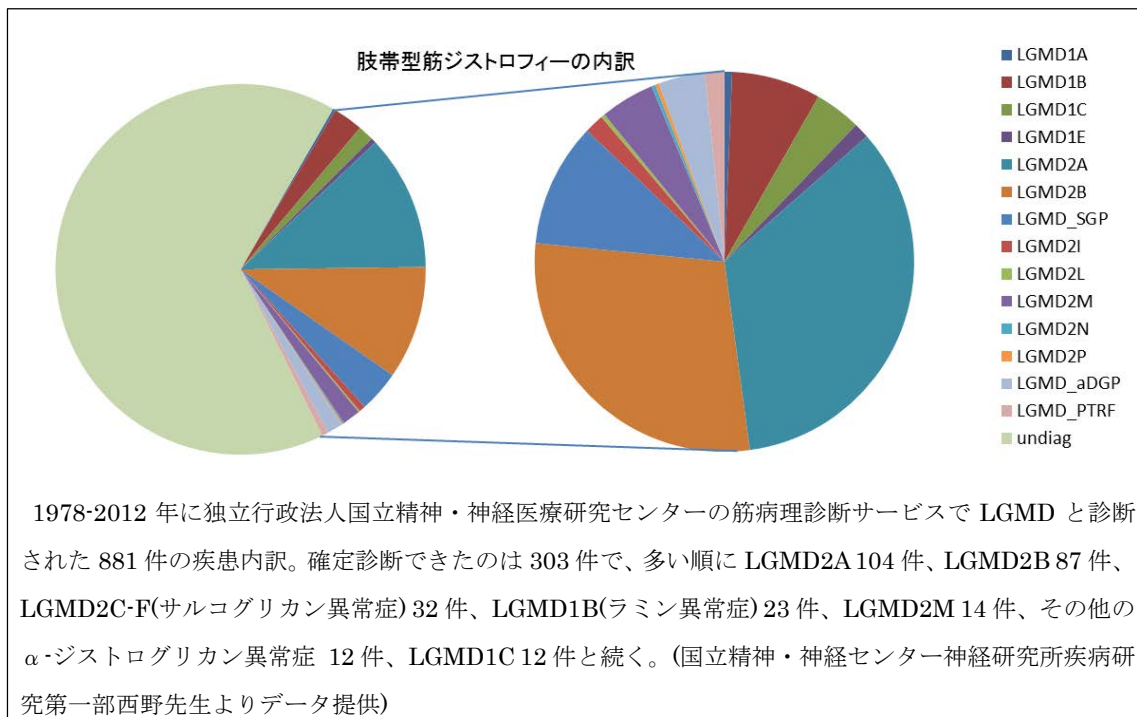
BMD は発症年齢・重症度に幅があるため患者数の把握が困難で、DMD の 1/4 程度の有病率と報告したもの²⁻⁴が多かった。しかし、家系調査も行った北部イングランドでは男子 10 万人当たり 7.8 人⁶、長野県でも男子 10 万人当たり 3.3 人と DMD と遜色ない有病率を示した報告もある。BMD は DMD より生存期間が長いこと、挙児能力を有する患者が多いことから、BMD の有病率は DMD と同程度の可能性がある。

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

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

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

881 件の LGMD のうち、確定診断に至ったものは 34.4%で、LGMD2A が 11.8%、LGMD2B が 9.9%と多く、それ以外はサルコグリカン異常症(LGMD2C-F)が 3.6%、 α -ジストログリカン異常症 3.0% (LGMD2M 1.6%、その他 1.4%)、LGMD1B(ラミン異常症) 2.6%、LGMD1C 1.4%、その他は 1%未満であった。



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

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

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

を受けているなど、筋ジストロフィーにおいては全ての病型で重症例が存在することを示している。

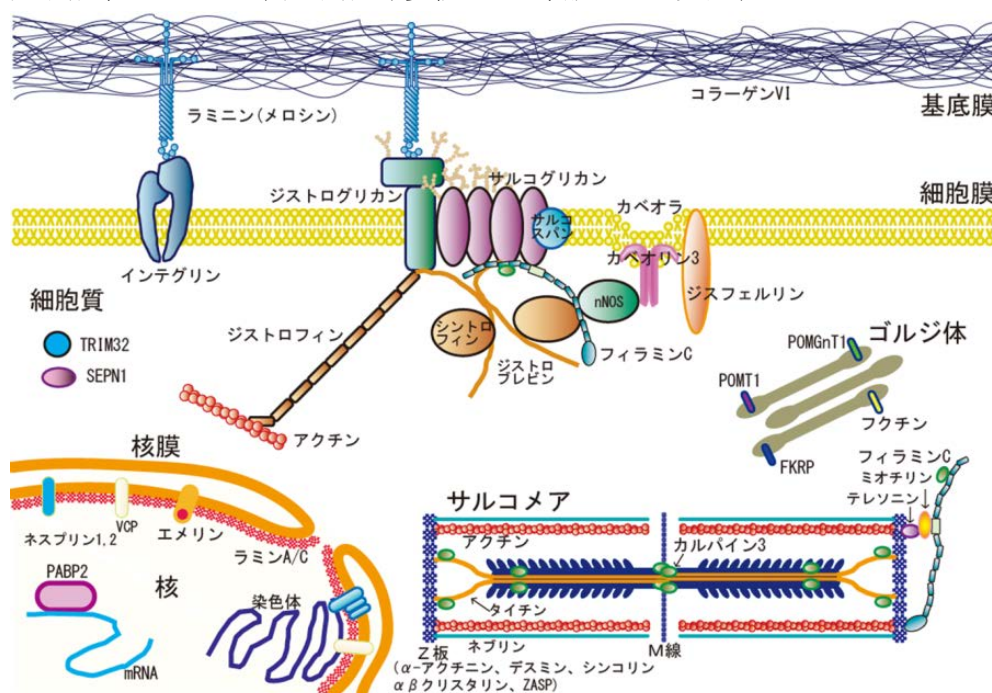
27 施設療養介護病棟入院患者の病型別呼吸・栄養管理患者数 (2013 年 10 月 1 日時点)

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

■病因

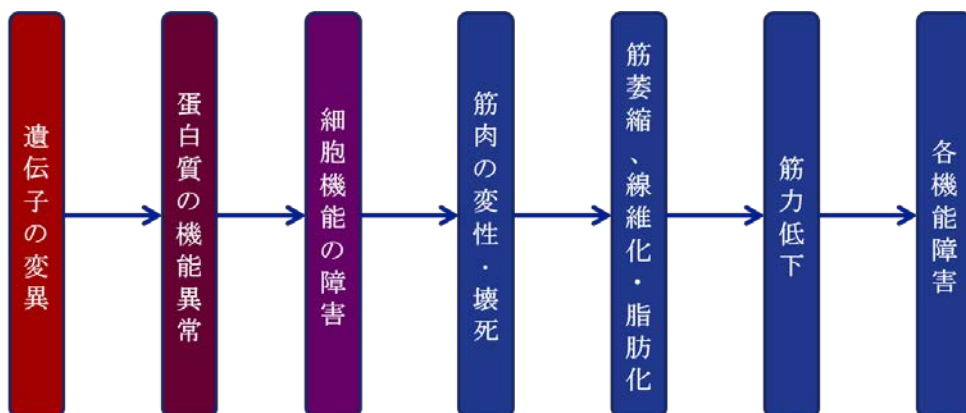
骨格筋に発現する遺伝子の変異・発現調節異常により、蛋白の喪失・機能異常が生じ、筋細胞の正常な機能が破綻して変性・壊死に至る。筋病理では壊死・再生像を呈するが、骨格筋の再生能力は上皮組織等に比べ低いため、再生能力を上回る変性壊死や脂肪変性・線維化により徐々に筋萎縮・筋力低下を来とし、運動機能障害を引き起こす。なお、疾患や病期により変性・壊死を上回る再生(DMD の偽性肥大等)や弛緩(巨舌等)により筋肥大を呈することもある。

筋ジストロフィーの責任遺伝子は、細胞膜関連蛋白、基底膜関連蛋白、核膜関連蛋白、糖修飾関連蛋白、サルコメア関連蛋白等多彩であり、筋細胞が変性壊死に至るメカニズムはそ



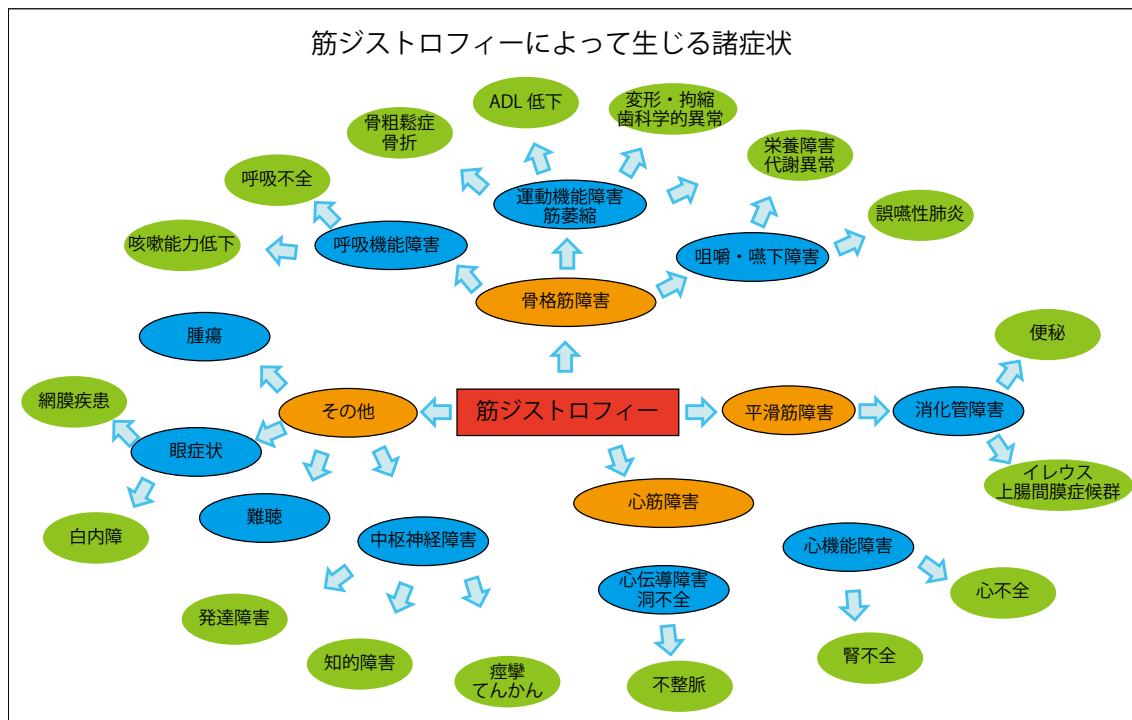
それぞれ異なるが、変性・壊死以後の病的メカニズムには共通点が多い。

遺伝子変異から機能障害に至るプロセス



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

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



■ 症状

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

各臨床病型と代表的疾患の特徴

a. ジストロフィン異常症

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

① 遺伝形式と責任遺伝子

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

② 発症メカニズム

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

③ 臨床経過

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

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

い。

・女性ジストロフィン異常症：ホモ接合体および複合ヘテロ接合体(染色体転座等)の場合は DMD と同等の重症度を示すことがある。ヘテロ接合体の多くは自覚症状に乏しいが、一部は若年齢から四肢体幹(非対称性のことが多い)の筋力低下や筋肉痛を認め、高齢になるにつれ運動機能や心機能低下を示す患者が増加する。心不全で発症する例も見られる。

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

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

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

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

b. LGMD²²⁻²⁴

1 歳以後に近位筋優位の筋力低下で生じる筋ジストロフィーの総称である。

① 遺伝形式・責任遺伝子²⁵

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

LGMD の遺伝子座と遺伝子、表現的多型^{L4}

	遺伝子座	責任遺伝子	表現的多型
LGMD1A	5q31.2	<i>MYOT</i>	
LGMD1B	1q22	<i>LMNA</i>	AD/AR-EDMD

LGMD1C	3p25.3	<i>CAV3</i>	Rippling muscle disease
LGMD1D	7q36.3	<i>DNAJB6</i>	
LGMD1E	2q35	<i>DES</i>	
LGMD1F	7q32.1	<i>TNPO3</i>	
LGMD1G	4q21	<i>HNRNPDL</i>	
LGMD1H	3p23-p25.1		
LGMD2A	15q15.1	<i>CAPN3</i>	
LGMD2B	2q13.2	<i>DYSF</i>	三好型ミオパチー
LGMD2C	13q12.12	<i>SGCG</i>	
LGMD2D	17q21.33	<i>SGCA</i>	
LGMD2E	4q12	<i>SGCB</i>	
LGMD2F	5q33.2-q33.3	<i>SGCD</i>	
LGMD2G	17q12	<i>TCAP</i>	
LGMD2H	9q33.1	<i>TRIM32</i>	
LGMD2I	19q13.32	<i>FKRP</i>	MDC1C
LGMD2J	2q31.2	<i>TTN</i>	TMD
LGMD2K	9q34.13	<i>POMT1</i>	WWS
LGMD2L	11p14.3	<i>ANO5</i>	三好型様遠位型ミオパチー
LGMD2M	9q31.2	<i>FKTN</i>	FCMD
LGMD2N	14q24.3	<i>POMT2</i>	WWS
LGMD2O	1p34.1	<i>POMGNT1</i>	MEB
LGMD2P	3p21.31	<i>DAG1</i>	
LGMD2Q	8p24.3	<i>PLEC1</i>	
LGMD2R	2q35	<i>DES</i>	
LGMD2S	4q35.1	<i>TRAPPC11</i>	
LGMD2T	3p21.31	<i>GMPPB</i>	

② 発症メカニズム

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

は言えない疾患が多い。

③ 臨床症状・経過・予後

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

④ 医療管理上の留意点(特有の合併症等)

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

⑤ 診断方法・鑑別を要する疾患

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

LGMD 各論

(1)常染色体優性遺伝形式

■LGMD1A

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

■LGMD1B

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

テレソニンの変異で発症する。テレソニンは 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 Ca^{2+} 依存性 Cl チャネルで

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³⁴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³⁵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

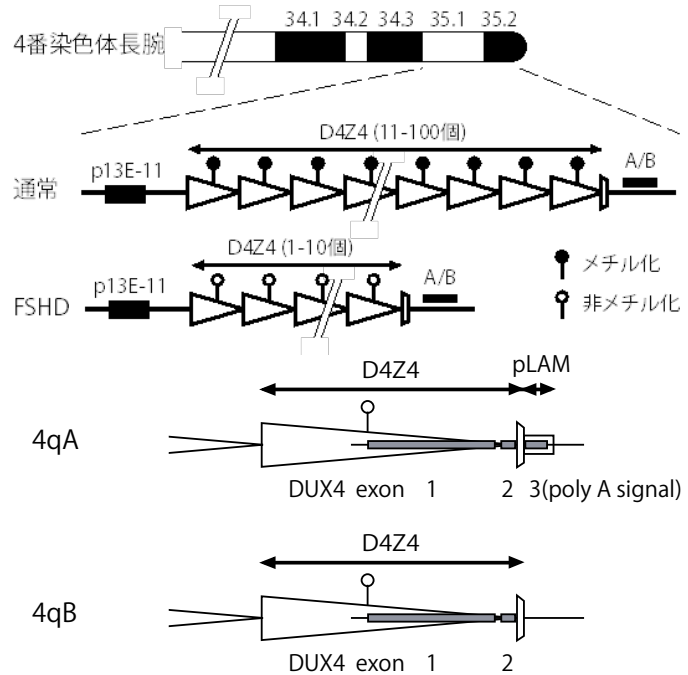
②発症メカニズム

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。本症の特徴的症狀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(上肢前方挙上で顕在化)、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peat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peatの短縮(FSHD1)または *SMCHD1* の変異(FSHD2)を確認することで行う。D4Z4 リpeat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peat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や肩甲腓骨型ミオパチー、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。

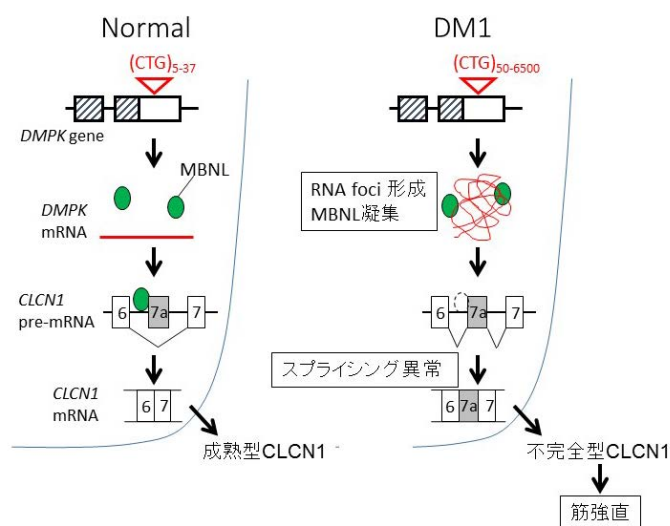
①遺伝形式・責任遺伝子⁷⁰

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(先天型)
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、HbA_{1c})、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> (SLIM1, SLIMMER, KyoT2)
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でき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(眼咽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樞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。

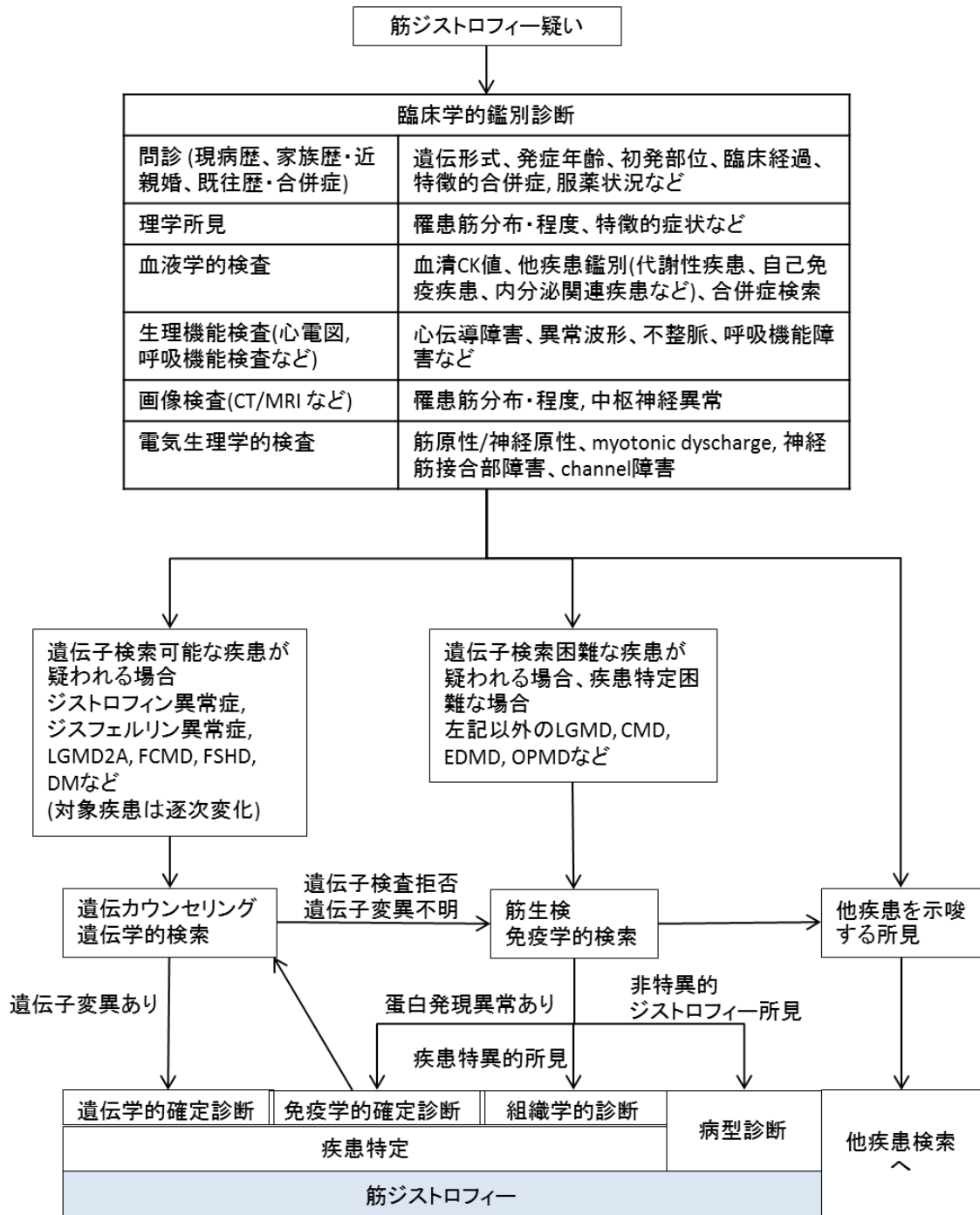
■参考文献

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. Jeppsen 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

筋ジストロフィー診断フローチャート



各病型の臨床的特徴

病型	遺伝形式	責任遺伝子	発症時期	四肢体幹筋力低下(初発部位)	四肢以外骨格筋障害	呼吸・心筋障害	筋外症状	血清CK	特徴的筋病理所見	対立形質
ジストロフィン異常症										
DMD			幼児期	近位筋優位(腰帯筋)、偽性肥大	巨舌			高度上昇		
BMD	X染色体連鎖	DMD	幼児期～成人	(下腿、etc.)		呼吸不全、心不全	関節拘縮(足首、股関節、etc.)、側弯、発達障害・精神発達遅滞	正常～高度上昇	炎症細胞浸潤、opaque線維	拡張型心筋症(CMD3B, XLCM)
女性ジストロフィン異常症										
肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)										
全般の特徴	常染色体優性/劣性		1歳以上	近位筋優位				正常～高度上昇		
疾患別特徴										
LGMD1A	常染色体優性	MYOT	成人	近位筋	顔面、構音障害	呼吸不全	関節拘縮(足首)	正常～軽度上昇	筋原線維間網乱れ、縁取り空胞	筋原線維ミオパチー(MFM3), spheroid body myopathy
LGMD1B	常染色体優性	LMNA	小児～成人	近位筋、頸筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心伝導障害・不整脈、心不全	関節拘縮(肘・足首・脊椎、etc.)、リボジストロフィン、Charcot-Marie-Tooth病、早老症	正常～中等度上昇		エメリー・ドレイフス型(EDMD2/3), 先天性筋ジストロフィー(L-CMD), 心筋症(CMD1A), Charcot-Marie-Tooth病(CMT2B1), 早老症(HGPS), リボジストロフィー(FPLD2), 下顎末端異常形成(MADA), restrictive dermopathy
LGMD1C	常染色体優性	CAV3	小児期	近位筋、rippling、偽性肥大(下腿、etc.)		QT延長症候群		中等～高度上昇		遠位型ミオパチー、高CK血症, rippling muscle disease (RMD2), 心筋症(CMH), QT延長症候群
LGMD1D	常染色体優性	DNAJB6	成人	近位筋、偽性肥大(下腿)	嚙下障害			正常～軽度上昇	自己貪食空胞、蛋白凝集	
LGMD1E	常染色体優性	DES	思春期～成人	近位筋		心伝導症候群・不整脈、心不全、呼吸不全		中等度上昇	筋原線維網乱れ、細胞内封入体	デスミン関連ミオパチー、筋原線維ミオパチー(ARDV7), 肢帯型(LGMD2R), 先天性筋ジストロフィー
LGMD1F	常染色体優性	TNPO3	幼児～成人	近位筋、クモ指	嚙下障害			正常～軽度上昇		
LGMD1G	常染色体優性	HNRNPDL	思春期～成人	近位筋、手指・足屈曲制限		呼吸不全	関節拘縮(指)、糖尿病、白内障	正常～軽度上昇	自己貪食空胞	
LGMD1H	常染色体優性		小児～成人	近位筋				正常～軽度上昇		
LGMD2A	常染色体劣性	CAPN3	思春期～成人	近位筋	顔面		関節拘縮	軽度～中等度上昇	筋原線維間網乱れ	
LGMD2B	常染色体劣性	DYSF	思春期～成人	下肢後面筋		呼吸不全		中等度～高度上昇	炎症細胞浸潤	遠位型ミオパチー(MM, DMAT)
LGMD2C	常染色体劣性	SGCG								
LGMD2D	常染色体劣性	SGCA	幼児期～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		呼吸不全、心不全		高度上昇		
LGMD2E	常染色体劣性	SGCB								
LGMD2F	常染色体劣性	SGCD								
LGMD2G	常染色体劣性	TCAP	思春期～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全		中等度上昇		心筋症(CMD1L)
LGMD2H	常染色体劣性	TRIM32	成人	近位筋	顔面			中等度上昇		先天性筋ジストロフィー、心筋症(CMD1N)
LGMD2I	常染色体劣性	FKRP	小児～成人	近位筋		心不全		高度上昇		sarcotubular myopathy
LGMD2J	常染色体劣性	TTN	思春期～成人	近位筋				高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS3, MDDGA5, MDDGB5)
LGMD2K	常染色体劣性	POMT1	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全	脳奇形、精神発達遅滞	高度上昇		心筋症(CMD1G, CMH9), 早期呼吸不全を伴う遺伝性ミオパチー(HMERF), tibial muscular dystrophy (TMD)
LGMD2L	常染色体劣性	ANO5	思春期～成人	大腿四頭筋、非対称性罹患				正常～中等度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDDGA1, WWS)
LGMD2M	常染色体劣性	FKTN	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全、呼吸不全	関節拘縮	高度上昇	炎症細胞浸潤	遠位型ミオパチー(MM3)
LGMD2N	常染色体劣性	POMT2	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全	精神発達遅滞	中等度～高度上昇	炎症細胞浸潤	α-ジストログリカン異常症(FCMD, WWS, MDDGB4, MDDGA4), 心筋症(CMD1X)
LGMD2O	常染色体劣性	POMGNT1	小児～成人	近位筋		心不全		軽度～中等度上昇		α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS, MDDGA2)
LGMD2P	常染色体劣性	DAG1	幼児期	近位筋				高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDEBS), myasthenic syndrome with plectin defect
LGMD2Q	常染色体劣性	PLEC1	幼児期	近位筋				中等～高度上昇		デスミン関連ミオパチー、筋原線維ミオパチー(ARDV7), 肢帯型(LGMD1E), 先天性筋ジストロフィー
LGMD2R	常染色体劣性	DES	思春期～成人	近位筋、翼状肩甲	顔面	心伝導症候群・不整脈、心不全、呼吸不全	関節拘縮(足首、etc.)、精神発達遅滞	正常～軽度上昇		
LGMD2S	常染色体劣性	TRAPP31	小児期	近位筋			失調、精神発達遅滞	中等度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDDGA14, MDDGC14)
LGMD2T	常染色体劣性	GMPPB	幼児～成人	近位筋			脳奇形、精神発達遅滞	中等度～高度上昇		
先天性筋ジストロフィー(CMD)										
全般の特徴			1歳未満	近位筋、筋緊張低下(フロッピーインファント)						
福山型	常染色体劣性	FKTN, FKTN, POMT1, POMT2	乳幼児							
Walker-Warburg症候群	常染色体劣性	FKRP, POMGNT1, ISPD, GTDC2, B3GNT1, POMT2	乳幼児							
Muscle-Eye-Brain病	常染色体劣性	FKRP, POMGNT1, GMPPB	乳幼児	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)	巨舌、嚙下障害	呼吸不全、心不全	脳奇形、精神発達遅滞、痙攣、眼異常、関節拘縮(四肢)、側弯	高度上昇		

その他のαジストログリカン異常症	常染色体劣性	FKRP, LARGE, DPM1, DPM2, B3GALNT2, GMPPB, TMEM5, POMK	乳幼児						
インテグリンα欠損型	X染色体連鎖	ALG13	乳幼児	近位筋		呼吸不全	精神発達遅滞	軽度上昇	
メロシン欠損型	常染色体劣性	ITGA7	乳幼児	近位筋		呼吸不全	白質脳症、関節拘縮、側弯	中等度～高度上昇	
Ullrich型	常染色体劣性	LAMA2	乳幼児	近位筋		呼吸不全	関節拘縮(近位、脊椎)、過伸展(遠)	正常～軽度上昇	
ラミン異常症	常染色体優性	COL6A1-3	乳幼児	近位筋	嚙下障害	呼吸不全、心伝導障害・不整脈、心不全	関節拘縮(遠位、脊椎、etc.)、早老症	軽度～中等度上昇	炎症細胞浸潤
強直性脊椎症候群	常染色体劣性	LMNA	乳幼児	近位筋、頸筋(頭部下垂)	嚙下障害	呼吸不全、心不全	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)、側弯	正常～軽度上昇	
ダイナミン2欠損型	X染色体連鎖	SEPN1	乳幼児	近位筋	嚙下障害	呼吸不全、心不全	関節拘縮(脊椎、etc.)、側弯	軽度上昇	reducing body
テレスニン欠損型	常染色体優性	FHL1	乳幼児	近位筋		呼吸不全	関節拘縮、脳・網膜出血		
ミトコンドリア異常を伴うCMD	常染色体劣性	DNM2	乳幼児	近位筋、偽性肥大(下腿)、翼状肩甲		呼吸不全	関節拘縮(足首)、過伸展(上肢遠位)	軽度～中等度上昇	
筋線維周囲巨大ミトコンドリア欠損	常染色体劣性	CHKB	乳幼児	近位筋		心不全	精神発達遅滞、脳奇形、痙攣		筋線維周囲巨大ミトコンドリア、筋線維中心部ミトコンドリア欠損
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)									
FSHD1	常染色体優性	DUX4	乳幼児～成人	肩甲帯・上腕(翼状肩甲、ホバインの腕)、非対称性罹患	顔面(閉眼困難、横笑い、口とがらせ不良、下口唇肥大)	QT延長症候群	滲出性網膜炎(Coats'病)、難聴	正常～中等度上昇	炎症細胞浸潤
FSHD2	常染色体優性	SMCHD1	乳幼児～成人	肩甲帯・上腕(翼状肩甲、ホバインの腕)、非対称性罹患	顔面(閉眼困難、横笑い、口とがらせ不良、下口唇肥大)	QT延長症候群	滲出性網膜炎(Coats'病)、難聴	正常～中等度上昇	炎症細胞浸潤
筋強直性ジストロフィー(DM)									
DM1	常染色体優性	DMPK	乳幼児～成人	遠位筋(DM2では近位筋発症も)、胸鎖乳突筋、体幹筋、筋強	側頭筋・咬筋(斧様顔筋)、眼瞼下垂・兔眼、嚙下障害	心伝導障害・不整脈、低酸素血症、睡眠時無呼吸症候群	前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機能障害、白内障・網膜色	正常～中等度上昇	中心核連鎖、輪状線維、sarcoplasmic mass、タイプ
DM2	常染色体優性	CNBP	乳幼児～成人	遠位筋(DM2では近位筋発症も)、胸鎖乳突筋、体幹筋、筋強	側頭筋・咬筋(斧様顔筋)、眼瞼下垂・兔眼、嚙下障害	心伝導障害・不整脈	前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機能障害、白内障・網膜色	正常～中等度上昇	中心核連鎖、輪状線維、sarcoplasmic mass、タイプ
エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー(EDMD)									
EDMD1	X染色体連鎖	EMD	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇	
EDMD2	常染色体優性	LMNA	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇	
EDMD3	常染色体劣性	LMNA	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇	
EDMD4	常染色体優性	SYNE1	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇	
EDMD5	常染色体優性	SYNE2	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇	
EDMD6	X染色体連鎖	FHL1	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇	
EDMD7	常染色体優性	TMEM43	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇	
眼咽頭筋型筋ジストロフィー(OPMD)									
眼咽頭筋型筋ジストロフィー(OPMD)	常染色体優性/劣性	PABPN1	中年～	近位筋	眼瞼下垂、外眼筋麻痺、構音・嚙下障害			正常～軽度上昇	縁取り空胞