

<総説>

脳性麻痺(4)：筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，  
代謝性ミオパチ

田巻義孝<sup>1</sup> 関西福祉科学大学教育学部  
堀田千絵 関西福祉科学大学教育学部  
宮地弘一郎 信州大学学術研究院教育学系  
加藤美朗 関西福祉科学大学教育学部

キーワード：デュシェンヌ型筋ジストロフィ，肢帯型筋ジストロフィ，福山型先天性筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

1 はじめに

本稿の主題は，前稿（田巻ら，投稿中）にひき続いて，脳性麻痺の関連障害としての筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチについて概観することである。これらの筋原性疾患を本稿で扱った理由は，2015年度全国特別支援学校（肢体不自由）在籍児童病態別調査によれば，脳性麻痺と分類不能に次いで，筋原性疾患が原因の第3位を占めているためである（全国特別支援学校肢体不自由教育校長会，2015）。これ以外の問題意識や問題提起などは前稿（田巻ら，投稿中）に述べた。

2 筋ジストロフィ

筋ジストロフィ（別名，進行性筋ジストロフィ）の旧称を筋異栄養症といった。これは，筋肉が栄養を摂取できないために筋発達が異常であるものと考えられていたことを示す。現在では，筋原性で（筋繊維の変性・脱落により），進行性の筋力低下と筋萎縮をもたらす病態と捉えられている。つまり，筋ジストロフィの発病初期に一部の筋繊維が肥大して体積が増えたとしても，筋繊維の変性に伴って筋肉量が徐々に減少することで骨格筋の伸張性（筋収縮に先立った伸張）を喪失し，関節の可動域も次第に小さくなる。また細胞膜が損傷され，クレアチンキナーゼ<sup>注1</sup>などが細胞外に漏出して血中濃度が上昇する。

筋ジストロフィといわれて思いつくものは，デュシェンヌ型筋ジストロフィである。この生命予後は極めて不良である。自然の経過による生命予後は10歳代後半であった。しかし，人工呼吸装置の改善や脊柱変形の予防に加えて，病状の進行に伴って夜間睡眠時から終日の適用となる人工呼吸療法（例，非侵襲的陽圧換気）の導入などにより，1990年代の10年間で平均寿命は7～8歳ほど延びた。現在では30歳以上の生存者が多くなっただけでなく，呼吸不全による死亡が減少し，心不全（例，二次性拡張型心筋症）による死亡が増加している。また，デュシェンヌ型はX連鎖劣性遺伝病であるため，患者は男子に

---

<sup>1</sup> 信州大学名誉教授

表1. 筋ジストロフィの分類

疾患名		遺伝様式	発病年齢	侵襲される主要部位
ジストロフィン症候群	デュシェンヌ型	XR	5歳未満	肢帯・四肢近位
	ベッカ型		5～25歳	肢帯・四肢近位
肢帯型筋ジストロフィ †		AR など	幼児～50歳代	肢帯・四肢近位
先天性筋ジストロフィ		AR	新生児～乳児期早期	肢帯・四肢近位
エメリ・ドレフェス型筋ジストロフィ †		XR など	通常, 2～10歳	肩胛帯, 心筋(心臓)
顔面肩胛上腕型筋ジストロフィ		AD	通常, 10～20歳代	顔面・肩胛帯・上腕
遠位型筋ジストロフィ †		AR など	主に, 青年期以降	四肢遠位
筋強直性ジストロフィ ‡		AD	新生児～成人期	呼吸筋, 四肢遠位

注†. 遺伝的にヘテロな症候群(表記した主な遺伝様式以外の遺伝様式で発病するものを含むこと)で, 臨床的な多様性に富む。

注‡. 通常, トリプレット・リピート病でもある筋強直性ジストロフィは成人期に発病する。しかし, 表現促進の現象により, 新生児期か乳児期に発病することがある。成人期の発病では, 主に四肢遠位筋が侵される。より早期に発病する場合, 主に呼吸筋が侵されて呼吸障害をきたす。

ほぼ限られる。これらのことから, 筋ジストロフィに対して男子が罹患し, 死に至る病いであるといったステレオタイプが付与されている。

しかし, 筋ジストロフィは単一の筋原性疾患でない。表1に示すように, 遺伝様式, 発病年齢, 罹患筋の分布などの観点に基づいて, 筋ジストロフィは複数の疾患単位に分類されている。すなわち, 筋ジストロフィにはさまざまな病態があるので, 一概にはいえないが, 筋力低下と筋萎縮が緩徐に進行することで動きが少なくなり, 運動すればすぐに息が切れるようになる。このため, だるさや胸痛を訴えたり, 動悸や不整脈などを示したりすることがある。これらを踏まえて, 全ての人々と同じく人生の浮沈, 明暗, 悲喜などのさまざまな経験を重ねて享受するために, また活動と社会参加を実現するために, 生涯を見通した治療計画が必要となる。そのような治療計画の立案・実施を担当する主治医とパラメディカル・スタッフの集団に, 教師も参画することが望まれる。

それでは, 多様な筋ジストロフィをどう理解すればよいのかということになる。この基本は, デュシェンヌ型筋ジストロフィの症状, 経過と転帰/予後を把握することである。そうすれば, 肢帯型筋ジストロフィ, 先天性筋ジストロフィなどとの違いが明らかになるだろう。すなわち, デュシェンヌ型は特徴的な症状を示し, ほぼ一様な経過と転帰をたどることから, 診断に困らないといわれている。一方, 肢帯部の筋力低下がみられても, 診断(注. デュシェンヌ型を想定)に結びつくような特徴を欠いた筋ジストロフィが少なからず存在する。これらは, 一括して肢帯型筋ジストロフィと診断されてきた。

肢帯(ないし腰帯)という用語は上肢の基部である肩胛部と下肢の基部である腰部をいう。そこで, 肢帯型筋ジストロフィの場合, デュシェンヌ型と同じく, 筋力低下や筋萎縮は近位部(体幹, 上腕, 大腿)から始まり, 遠位部(前腕と手指, 下腿と足趾)へ緩徐に進行するが, デュシェンヌ型のような一様な経過や転帰を示さずに不均質である。また,

## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

フロッピー・インファント症候群（先天性筋ジストロフィ）や房室ブロック（エメリ・ドレフェス型）を起こさない。いいかえれば，フロッピー・インファント症候群を示せば先天性筋ジストロフィ，房室ブロックを伴えばエメリ・ドレフェス型筋ジストロフィと捉えることができる。さらに，エメリ・ドレフェス型では肩胛・胸郭上部が主に侵される。顔面肩胛上腕型，遠位型筋ジストロフィの場合，優先的に侵襲される身体部位は近位部でない。この点で，デュシェンヌ型，肢帯型，先天性筋ジストロフィと顔面肩胛上腕型，遠位型筋ジストロフィは相違する。

なお，眼咽頭型筋ジストロフィ<sup>注2)</sup>も存在する。しかし，眼咽頭型筋ジストロフィは筋ジストロフィの定義を充足せず，慣習的に筋ジストロフィと呼ばれているだけである。

### 2.1 ジストロフィン症候群

1987年に，デュシェンヌ型筋ジストロフィの病原遺伝子が発見された。次に，この遺伝子産物が特定され，ジストロフィンと命名された。遺伝子産物に準じて，デュシェンヌ型の病原遺伝子はジストロフィン遺伝子（遺伝子座はXp21.2）と名づけられた。

ジストロフィンは，骨格筋（正確に言えば，筋繊維）のアクチン系を細胞膜に繋ぎとめている細胞骨格タンパク質であることが判明した。すなわち，ジストロフィンには骨格筋の細胞膜を内側から支える構造体（裏打ち構造体）としての役割がある。アクチン系は骨格筋の収縮を司るモータータンパク質である。いいかえれば，アクチン系が収縮するたびに骨格筋の細胞膜に機械的ストレス（アクチン系の伸長と収縮に同調して細胞膜も伸び縮みすること）が加わるが，裏打ち構造体としてのジストロフィンの機能はアクチン系と細胞膜の連携を保つことによって細胞膜を補強し，細胞膜の構造を安定化させることである。しかし，デュシェンヌ型筋ジストロフィではジストロフィンを欠くことから，アクチン系の伸長と収縮に同調して細胞膜が伸びて縮むことは起こらないと考えられている。たとえば，収縮する前にアクチン系が伸長している（ひっぱっている）のに細胞膜が伸びないことを頻発すれば，細胞膜はダメージを受ける。骨格筋の細胞膜が損傷されて断裂すれば，クレアチンキナーゼなどの細胞内容物が細胞外に漏出する。この結果，収縮機能に必要な物質を喪失した骨格筋（筋繊維）は変性して脱落する。骨格筋の脱落は萎縮（筋肉量の減少）という現象を指す。なお，骨格筋の細胞膜などには弾性がある。

また，デュシェンヌ型筋ジストロフィに亜型が存在する。この亜型をベッカ型筋ジストロフィという。ベッカ型の病原遺伝子はデュシェンヌ型と同一のジストロフィン遺伝子であることが判明した<sup>注3)</sup>。そこで，デュシェンヌ型とベッカ型はジストロフィン症候群に一括されるようになった。

なお，次のようなデュシェンヌ型とベッカ型の旧分類が提唱されていた。しかし，遺伝子診断（一部，健康保険適用）が可能になった現在，旧分類は使用されなくなった。

- デュシェンヌ型筋ジストロフィ：12歳までに歩行不能になるもの
- ベッカ型筋ジストロフィ：16歳以降に歩行不能になるもの
- 中間型：13歳から16歳までの間に歩行不能になるもの

#### (1) デュシェンヌ型筋ジストロフィ

デュシェンヌ型は全ての筋ジストロフィの36%を占め(埜中, 2009), 筋ジストロフィを代表する。この出現率は1/3,200~5,000男子, 有病率は3~4/100,000男子と報告されている。発病に関して, 患者群の2/3は突然変異(1/3は生殖細胞形成時, 1/3は受精卵[罹患男子胎児]の卵割時)に由来すると推定されている。ちなみに, 卵形成時の突然変異率は1/10,000回といわれている(清水, 2004)。卵の遺伝子(雌性前核)に突然変異が起こっても受精に与らない可能性, 受精したとしても流産に帰結する可能性がある。

デュシェンヌ型の患者が多いことも関係して臨床像(症状, 経過と転帰/予後)は明確である。表2に臨床像を示し, その要点を次に引用する(Emery, 2001; 清水, 2004; 他)。

- 下肢から出現する(近位筋優位の)筋力低下, 筋萎縮
- 腰部前彎の増悪と開脚した起立位で足関節に早くから拘縮を生じて尖足となり, 特徴的な動揺歩行を示す。また, 起立時に手を使う特徴的な立ち上がり(注: ガワーズ徴候)の時期を経て, 11歳頃までに歩行不能になること
- 発病初期に, 腓腹筋, 前腕諸筋, 三角筋, 咬筋, 舌筋などは筋繊維肥大を呈するが, 病状の進行に伴って腓腹筋などの変性・脱落が再生能力を凌駕して, 腓腹筋などでも

表2. デュシェンヌ型筋ジストロフィの臨床像(Emery, 2001; 清水, 2004; 他)

乳児期	通常, 異常なし ○ ときに軽度の発育遅延をきたす(例. 30~50%で, 歩行開始が1歳6ヵ月以降)。
3~5歳頃 (初期症状)	転びやすい, 走れない, 階段の昇れないことなどで, 親が我が子の発病に気づく。また, 腓腹筋などでは筋萎縮がみられず, 肥大(のちに, 仮性筋肥大)を示す。 ○ 筋力低下 → 下肢帯筋, 大腿筋で目立つ。このため, 腰部前彎が増悪して, 蹲踞(ソソキョ)姿勢から臀部を高くあげ, 次に上半身を起して立ちあがる。 ○ 筋力低下の進行 → ガワーズ徴候(別名. 登坂性起立), 動揺歩行 ○ 筋萎縮の進行 → 骨格筋の伸展性の減弱, 関節可動域の低下, 関節拘縮の増悪 ○ 関節拘縮 → 足関節から拘縮があらわれて, 尖足で歩くようになる。
10歳前後	歩行不能(車椅子による移動) ○ 歩行機能の喪失 → 脊椎側彎(70%以上)か脊椎前彎 同時に, 膝関節と股関節の拘縮, 上腕の関節拘縮, 翼状肩胛を示す。
15歳前後	坐位の保持が困難になり, 寝たきりの状態になる。 ○ 顔面筋 → 初期には侵されないが, 徐々に侵されて咬合異常を示す。 ○ 四肢遠位筋 → 侵されにくいので, 手指を使うことができる。 ○ 呼吸筋の筋力低下 → 低換気症候群に伴う夜間の高二酸化炭素血症(のちに終日)低換気症候群の症状に, 朝の頭重感, 注意集中の低下, 不機嫌, 倦怠感, 焦燥感や不安, 食欲不振, 傾眠などがある。 ○ 腹筋の筋力低下 → 排痰(タン)ができなくなる。 筋ジストロフィでなく, 脳血管障害による片麻痺の事例(多田, 2007)であるが, 痰が絡み, 痰を切れないことの不快感や苦痛, 焦燥感などが告知されている。
25歳前後	非侵襲的陽圧換気療法の導入は生命予後を改善したが, 呼吸不全で死亡する。 ○ 脊椎変形(側彎は気管支狭窄, 後彎は気道狭窄の原因になる), 排痰困難(痰の貯留は気道の狭窄や閉塞をきたす)は呼吸管理にとってキー・ポイントになる。 ○ 心不全(二次性拡張型心筋症)への対応が喫緊の課題となっている。

## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

筋肉量が徐々に減少すると共に，繊維性脂肪組織の増殖による仮性筋肥大を示すこと  
(注．大腿筋，殿筋，上腕筋は初期から萎縮性で，仮性筋肥大をもたらす)

なお，発病初期に太くなった腓腹筋を握ればゴムのような感触を受け，筋痛をきたす。

- 緩徐進行性に経過して，最終的には残存筋組織は著しく減少すること
- 病状が進行すれば，微弱な電気刺激を提示しても筋収縮が誘発されないこと
- 発熱，感覚障害，膀胱直腸障害はいずれも陰性である（認められない）こと

次に，デュシェンヌ型筋ジストロフィに係る精神面の転帰について述べる。

デュシェンヌ型をもつ男子の約 30 %は軽度知的障害を示し，動作性 IQ に比して言語性 IQ が低い傾向にある（石原, 1999 ; Marini et al., 2007）。また，IQ の分布は正常か低下かという 2 峰性ではなく，全体として低い側に偏っている。その際，年齢（経験不足）や機能低下の進行により，二次性に IQ が低下する可能性は否定されている。この根拠に，デュシェンヌ型筋ジストロフィに類似した症状と経過を示すウェルドニッヒ・ホフマン症候群などの認知機能は正常に保たれていることがある。なお，ジストロフィンとは正常な脳組織にもごく微量存在する（Lidov et al., 1990）。そこで，脳に局在するジストロフィンの欠損が IQ の低下に関与していることも考えられるが，ジストロフィンの精神機能に及ぼす影響はまだ解明されていない。

アメリカ・マサチューセッツ州で，デュシェンヌ型をもつ男子の 3.8 %（6/158 人：Wu et al., 2005）が自閉性障害を示したことが報告されている。しかし，一般男子人口の有病率（1.6/1,000 人）との間に有意差がなかったので（ $p = 0.06$ ），デュシェンヌ型は自閉性障害を（有意に）合併するということができない。

### (2) ベッカ型筋ジストロフィ

ベッカ型筋ジストロフィはデュシェンヌ型の亜型で，全ての筋ジストロフィの 20 %を占めるといわれている（埜中, 2009）。ベッカ型の重症度は症例ごとにばらつき，デュシェンヌ型に近似の重症型から軽症型まで分布する。

ベッカ型の主な初期症状に，運動時に疲労を訴え，腓腹筋の筋肥大を示し，走ることが遅いことがある。また，初期症状が心筋症である場合もある。主症状は，尖足歩行，動揺歩行，脊椎前彎などである。歩行不能移行年齢は 13～70 歳といわれている。生命予後は比較的良好であるが，発病から 25～30 年後にしばしば死亡する（平均死亡年齢 40 歳頃，分布 17～71 歳：竹島・松尾, 2009）。

## 2.2 肢帯型筋ジストロフィ

肢帯型筋ジストロフィは全ての筋ジストロフィの 19 %を占める（埜中, 2009）。発病年齢は幼児期から 50 歳代まで分布する。初発症状は，上腕を挙上できない，転びやすいなどの近位部（特に肢帯部）の筋緊張低下や筋萎縮である。その後，階段昇降困難，運動時の息切れや胸痛，排痰困難などを示す。ガワーズ徴候を認めることも多い。原則として発病から 10～30 年後に歩行不能に移行するが，病状の進行は症例ごとに異なる。遅発性に発病すれば緩徐に進行する。また，呼吸筋や心筋も侵されるが，呼吸不全や心不全は起こりにくい（小牧, 2008 ; 他）。これらは，ジストロフィン研究を含む分子生物学が進歩

するまでの肢帯型筋ジストロフィに関する一般的な見解であった。

現在では各種の肢帯型筋ジストロフィの病原遺伝子と遺伝子産物が特定され、肢帯型④と先天型筋ジストロフィの一部、肢帯型⑤とエメリ・ドレフェス型筋ジストロフィの一部、肢帯型⑥と遠位型筋ジストロフィの一部の発病原因はそれぞれ同じ遺伝子産物を欠損していることが明らかになった。このことは、筋ジストロフィに係る現在の疾病概念が解体され、肢帯型筋ジストロフィを中心として（遺伝子産物と発病メカニズムに基づいて）再分類されるべきことを明示している（松村, 1996b）。しかし、機能未知の遺伝子産物があることなどから、疾病概念の整理や再分類を協議する国際会議などは開催されていない。

筋ジストロフィの原因となる遺伝子産物はジストロフィンで代表され、ジストロフィン研究の進歩に伴って筋細胞膜の分子構造が解明されつつある（Kierszenbaum, 2002）。たとえば、ジストロフィンとジストロフィン結合タンパク質（ジストログリカン、サルコグリカン、シントロフィン）が直接・間接に結合することでジストロフィンの機能は発揮されることが判明した（小沢, 1999）。また、肢帯型の一部の発病原因はサルコグリカンの欠損であることもわかった（注. サルコは筋肉物質を意味し、グリカンは多糖の別称である）。サルコグリカンの欠損による肢帯型はサルコグリカノパチ（常染色体劣性遺伝）と名づけられた（川井, 1999）。また、カルパイン3欠損症（常染色体劣性遺伝）、ジスフェルリノパチ（常染色体劣性遺伝：別名. ジスフェルリン異常症）、カベオリン3欠損症（常染色体優性遺伝）なども報告された（埜中, 1999；他）。カルパイン3はカルシウム・イオン依存性のタンパク質分解酵素で、骨格筋の細胞膜に局在する。ジスフェルリン、カベオリン3はシントロフィンに結合する機能未知の膜タンパク質である。

現在では、常染色体劣性遺伝様式をとるものを肢帯型筋ジストロフィ2型、常染色体優性遺伝様式をとるものを肢帯型筋ジストロフィ1型に分類した上で、遺伝子座の確定順にアルファベット1文字を付した分類法が使用されている。たとえば、カルパイン3欠損症は肢帯型筋ジストロフィ2A、ジスフェルリノパチは肢帯型筋ジストロフィ2B、サルコグリカノパチは（後述するサブタイプ別に）肢帯型筋ジストロフィ2C～2Fである。カベオリン3欠損症は肢帯型筋ジストロフィ1Cである。このように肢帯型筋ジストロフィの概念は大きく変貌し、分類も複雑になった（富永・沖永, 2009）。

### (1) サルコグリカノパチ

実は、サルコグリカンに $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ の4つのサブタイプがある（埜中, 1999）。これらの中、 $\alpha$ サルコグリカンの旧称をアダリン（注. アラビア語で筋肉の意味）といった。すなわち、 $\alpha$ サルコグリカノパチとアダリン欠損症は同じ疾患である。 $\alpha$ サルコグリカノパチは全サルコグリカノパチの34%を占めて、北アフリカに居住するアラブ人に多発する。ときに、日本人、ヨーロッパ人などの非アラブ人も発病することがある（松村, 1996a）。

サブタイプ（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ ）のいずれが欠損してもサルコグリカノパチ（別名. サルコグリカン異常症）と診断される。同一家系内でも症状などにはかなりの幅はあるが、デュシェンヌ型筋ジストロフィよりも概して軽症である（埜中, 1999）。このため、男子患者ではベッカ型筋ジストロフィの病者、女子患者ではデュシェンヌ型の顕性保因者であると疑

## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

われることが多かった。呼吸筋や心筋も侵されるが、生命予後は不明である。知的障害の合併は報告されていない。なお、デュシェンヌ型の症状の一部を有する女子保因者を顕性保因者という。女子保因者全体の約 10% でみられる。

### (2) カルパイン3欠損症

カルパイン3欠損症は全肢帯型筋ジストロフィの約 25~30% を占める。また、同じ家族の患者であっても、発病年齢や症状などはばらついている（反町ら，1999；埜中，1999）。

小児~成人期中期に発病して、近位部優位の筋力低下を示す。50歳以降も歩行可能であったという報告がある。心筋が侵されにくいことから、生命予後は良好である。

### (3) ジスフェルリノパチ

ジスフェルリノパチは、全肢帯型筋ジストロフィの約 20% を占める（埜中，1999）。発病年齢は 20~30 歳代であり、近位筋（例．大腿四頭筋，腸腰筋）の筋力低下，筋肉痛を示す。進行すれば，腓腹筋の仮性筋肥大を示す。歩行不能移行年齢は 40 歳代と推定されている。また，心肺機能が障害されにくいため，生命予後は良好である。

分子生物学の進歩により，ジスフェルリノパチと三好型遠位型筋ジストロフィの病原遺伝子と遺伝子産物の欠損は同一であることが報告された（平林，1996）。三好型は古くから周知され，全ての筋ジストロフィの 2% を占める（埜中，2009）。

三好型遠位型筋ジストロフィは 15~40 歳（好発年齢 15~20 歳）に発病する。初期症状は，遠位筋優位の筋力低下と筋萎縮である。つまり，下腿後面筋（特に腓腹筋）の筋力低下（例．つま先立ちの獲得が遅れる），腓腹筋の仮性筋肥大を示す。一方，上肢の遠位部（前腕，手指）の筋力低下は目立たないことが多い。進行するにつれて，近位筋も侵され，肢帯型筋ジストロフィの様相（近位筋優位）を呈するようになる。また，発病から 10~15 年後に歩行不能になる。生命予後は，ジスフェルリノパチと同じく良好である。しかし，ジスフェルリノパチと三好型で表現型（例．近位部と遠位部）が異なる。表現型の違いは修飾遺伝子の関与によると考察されているが，その詳細は不明である（埜中，1999）。

### (4) いわゆる肢帯型筋ジストロフィ

いわゆる肢帯型筋ジストロフィは，孤立例が多い（または症例数が限られている）ため，疾患単位として確立しがたいものを総称する。全肢帯型筋ジストロフィの 35~50% か，これ以上を占める。特徴的な所見がみられず，発病時期も小児期から成人まで分布し，進行にも幅がある。通常，筋力低下と筋萎縮は近位部優位で，脊柱前彎を伴う。下肢の仮性筋肥大はみられないことが多い（埜中，1999；他）。

## 2.3 先天性筋ジストロフィ

先天性筋ジストロフィにおける先天性という用語は，乳幼児期に（典型例では，胎生期を含む出生直後から）筋緊張低下と筋力低下をきたして，フロッピー・インファント症候群を例外的に呈することを意味する。

表 3 に示すように，伝統的に福山型と非福山型（現在，メロシン欠損型）に類別されている。これらの中で発生率に人種差が認められる。非福山型の場合，欧米諸国では筋ジストロフィ全体の 1/3 を占めるが，我が国では 1/30 である。一方，福山型先天性筋ジスト

表3. 福山型, 非福山型先天性筋ジストロフィの相違

病型	疾患名	遺伝様式	遺伝子座	脳奇形	精神運動 発達遅滞	発生率	
						日本	欧米諸国
福山型	福山型	AR	9q31 ~ q34	+	+	多発	稀
非福山型	メロシン欠損型		6p2	-	-	稀	多発

ロフィは我が国で多発し、脳奇形と精神運動発達遅滞をもたらす点で、特異的である。

肢帯型筋ジストロフィの場合と同じく、分子生物学の進歩に伴って先天性筋ジストロフィの原因となる新たな病原遺伝子と遺伝子産物が発見されている。これらの新知見に基づいて、先天性筋ジストロフィは10種類に再分類されている(池谷, 2009)。本稿では、福山型先天性筋ジストロフィ、ウォーカ・ワールブルグ症候群、メロシン欠損型先天性筋ジストロフィ(旧称、非福山型先天性筋ジストロフィ)の概要を述べる。

### (1) 福山型先天性筋ジストロフィ

前述したように、福山型先天性筋ジストロフィは我が国で多発する。つまり、我が国の全ての筋ジストロフィの18%が福山型である(埜中, 2009)。出現率は6.2~11.3/100,000、有病率は2.1/100,000と報告されている(戸田, 1999; 他)。有病率に比して出現率が高率であることは出生しても死亡する新生児や乳児が多く、10歳代から専門病棟の入院患者が多くなるためである。これら以外の福山型の特徴に、重篤な脳奇形、精神運動発達遅滞(中度~重度)を示すことがある。脳奇形は滑脳症2型<sup>注4)</sup>で代表されるが、厚脳回性小多脳回<sup>注5)</sup>(別名、丸石様皮質異形成)と記述されることがある。

福山型の発病原因はフクチンと呼ばれている遺伝子産物の欠損である。フクチンの機能は、ジストログリカン<sup>注6)</sup>の特定部位に糖鎖(単糖類が直鎖状に結合したもの)を付加することである。この糖鎖の異常により、ジストログリカンとラミニン2(基底膜)は結合できないと考察されている。

表4に、福山型の臨床像(症状と経過, 転帰/予後)を示す(戸田, 1999; 埜中, 1999; 斎藤, 2009)。出生前を含む新生児期に発病するが、我が子の発病に親が気づく時期は生後6~12ヵ月頃であるといわれている。このことに加えて、合併症としての眼症状(主に、斜視, 屈折異常; 他に、網膜剥離, 緑内障など)を併発する。

### (2) ウォーカ・ワールブルグ症候群

ウォーカ・ワールブルグ症候群(別名、HARD ± E症候群, 脳・眼異常・筋ジストロフィ症候群)は、福山型先天性筋ジストロフィとの鑑別を要する重篤な奇形症候群である。福山型の病原遺伝子の遺伝子座は9q31 ~ q34, ウォーカ・ワールブルグ症候群では9q34, 14q24.3である(池谷, 2009)。出現率における人種差は福山型の場合と異なり、欧米諸国で多発する一方、我が国では稀である。また、水頭症 hydrocephalus, 無脳回症 agyrtia, 網膜異常 retinal dysplasia の頭字語から HARD 症候群とあったが、脳瘤 encephalocele の合併も起こりうるので HARD ± E 症候群に変更された。その後、先天性筋ジストロフィが主症状に追加された(吉岡, 1998)。この理由に、生命予後不良(通常、生後4~9ヵ月頃



## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

表 4. 福山型先天性筋ジストロフィの臨床像（戸田，1999；埜中，1999；齋藤，2009）

（胎児期）	母が，胎動微弱を訴える場合がある。
新生児期	近位筋優位の筋力低下，発育の遅れ（ときに，吸啜不良や嚥下障害，呼吸障害）
乳児期早期	股関節や膝関節の屈曲拘縮（徐々に増悪） 無熱性けいれんか，熱性けいれん（約 50 % がてんかんに移行する） フロッピー・インファント症候群，精神運動発達遅滞（IQ/DQ 50 以下）
乳幼児期	定頸（平均 8 ヶ月），坐位，いざり移動 → 可能 vs. 立位以上の歩行機能 → 困難 ○ 歩行可能（10 % 程度，歩行可能期間は 2～3 年間：注. ほぼ，女子に限られる） ○ 指・肩関節への拘縮の波及，脊椎側彎，顔面筋罹患に伴う高口蓋 ○ てんかん（60～70 %） ○ 顔面筋罹患により，咬合異常を生じて開口し，流涎することが多い。頬筋の仮性筋肥大による（ふっくらとした頬と目が輝いて見える）ミオパチ顔貌を示す。
10 歳頃	寝たきりの状態になる。 ○ 経管栄養が適用されるようになるが，口腔・咽頭筋の筋力低下による嚥下障害，原因疾患の症状に含まれる食道平滑筋の蠕動低下に注意する必要がある。
20 歳頃	死亡年齢は 1 歳未満から 20 歳代まで，ばらつく（死亡原因は呼吸器感染，心不全）。 ○ 人工呼吸療法の進歩により，30 歳以上の生存が期待できるようになった。

に死亡)であるので，乳児期早期の筋力低下に気づかれにくかったことがある。

福山型との鑑別を要するが，出生前を含む新生児期に発病し，重度の脳奇形と精神運動発達遅滞を示すという類似点がある。脳奇形に，水頭症，滑脳症 2 型，脳幹低形成，小脳奇形や低形成，脳瘤，二分脊椎（後頭蓋窩のクモ膜嚢胞）などがある。眼症状に，網膜異常（例．網膜低形成，網膜剥離），白内障，角膜混濁，強度近視，小眼球などがある。また，てんかん，口唇・口蓋裂などもみられる。生命予後は不良であるが，5～10 %は発育遅延の程度が軽く，5年以上の生存者も報告されている（吉岡，1998；他）。

### （3）メロシン欠損型先天性筋ジストロフィ

メロシン欠損型先天性筋ジストロフィは脳奇形と精神運動発達遅延を欠く非福山型を代表し，日本人の発病は稀であることは前述した。また，アクチン系の伸長と収縮に同調して細胞膜と表皮は伸縮するが，メロシンは表皮の最下層である基底層の主成分である。現在，メロシンはラミニンに名称変更され，生化学的な性質の異なる 15 種類のラミニンが発見されている。筋ジストロフィに関係するものはラミニン 2 である。つまり，メロシン欠損型の発病原因はラミニン 2 の欠損である。このため，アクチン系と基底膜（表皮）の“協調性”を欠き，アクチン系と表皮が同調して伸縮できないようになるのだろう。

発病時期は出生前を含む新生児期で，新生児期に近位筋（顔面筋を含む）優位の筋力低下がみられる。乳児期早期にフロッピー・インファント症候群，運動発達遅滞を示す。吸啜不良や嚥下障害のため，経管栄養を必要とすることがある。乳幼児期早期以降に近位部優位の筋力低下が明らかになる。定頸，坐位，四つ這い，立位（掴まり立ち）は獲得できるが，歩行の獲得はむずかしい。歩行困難に伴って，多発性関節拘縮，脊椎側彎が顕在化する。関節拘縮は運動能力の低下，脊椎側彎は呼吸障害の原因になる。しかし，これらの症

状の重症度は基本的にラミニン2の欠損程度に依存する。たとえば、ラミニン2の部分欠損であれば、良性に経過する（例．思春期以降に発病して、30歳代後半まで歩行可能）といわれている。また、認知機能は正常に発達することがメラニン欠損型の特徴であるといわれてきたが、ときに知的障害やてんかんが報告されることもある。なお、早期の死亡例もあるにはあるが、生命予後は不詳である（小林治, 1999；池谷, 2009；他）。

#### 2.4 エメリ・ドレフェス型筋ジストロフィ

エメリ・ドレフェス型筋ジストロフィは遺伝的にヘテロな症候群で、X連鎖劣性型、常染色体優性型、常染色体劣性型が報告されている。X連鎖劣性型をエメリ・ドレフェス型筋ジストロフィ1型という。常染色体優性型と常染色体劣性型はエメリ・ドレフェス型筋ジストロフィ2型として一括されている。また、エメリ・ドレフェス型の占有率は全ての筋ジストロフィの1%であるが（桗中, 2009）、この主体は1型が占める。2型の内、優性型は少数、劣性型は稀である。なお付言すれば、優性遺伝型の遺伝子発現は、一般に、突然変異によって新しい機能を獲得した遺伝子産物が産出されたことに由来すると理解されている。一方、劣性遺伝型の場合、突然変異は既に存在する遺伝子産物の喪失（欠損）に向かわせる。同一疾患において優性遺伝型と劣性遺伝型が共存することは矛盾する遺伝子発現をひき起こす可能性がある。そこで、エメリ・ドレフェス型の優性遺伝型では、正常な遺伝子産物の機能や活性を阻害する（新しい）遺伝子産物が産出されると考えれば、その矛盾は解決するだろう。この機能喪失型変異は優性ネガティブ効果と呼ばれている。

臨床的に1型と2型は区別できないといわれているが（荒畑, 1999）、エメリ・ドレフェス型筋ジストロフィ1型は、主に小児期（2～10歳）に発病する。この三主徴に、①肘関節、アキレス腱、後頸部筋の早期拘縮、②上腕腓骨型の筋力低下、筋萎縮、③重篤な伝導障害を伴う心筋症がある。①項は発病初期からあらわれる。②項は、主に上腕二頭筋、上腕三頭筋、前脛骨筋、腓骨筋が侵され、次第に肩胛上部、下肢帯（下肢の基部）、下腿に及ぶ。①項と②項により、罹患者は首を前屈できないし、前腕は完全に伸展せずに肘で半屈位をとり、尖足歩行を示す。③項は遅発性に（15～30歳頃に）、心伝導障害（例．徐脈性不整脈、完全房室ブロック）、心筋自体の変性による不整脈原性右室心筋症をひき起こす。完全房室ブロックはペースメーカー埋込みの適用となる心疾患である。なお、女子保因者が成人期以降に心不全をきたすこともある（永野・荒畑, 1996；林, 2009）。

エメリ・ドレフェス型における筋症状の進行は緩徐であり、骨格筋の仮性筋肥大はみられない。また、生命予後を左右する心臓系突然死の可能性は40%以下と報告されている。いいかえれば、完全房室ブロックに関する早期診断、ペースメーカーの埋込みなどの治療は生命予後を改善する。

#### 2.5 顔面肩胛上腕型筋ジストロフィ

顔面肩胛上腕型筋ジストロフィは全ての筋ジストロフィの4%を占める（桗中, 2009）。顔面肩胛上腕型の主症状は、顔面、肩胛帯、上腕の筋力低下と筋萎縮である。また、表現度がばらつき、車椅子の生活を余儀なくされる場合もあれば、顔面や肩の筋肉の極めて軽い筋力低下を示すだけの場合もある（荒畑, 1996；中川・樋口, 1999）。

## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

通常，10～20歳代に発病する。それでも，5歳までに発病すれば，知的障害，てんかんを併発することがある。この初期症状に，顔面筋と上腕筋が侵されることから，ストローで吸えない，口笛を吹けない，高い所に物を持ちあげられないなどがある。10～20歳代では，下肢の筋力低下が明らかになり，足をもちあげられないので階段などでつまづきやすくなる。また，骨盤周辺の筋肉も侵され，動揺歩行や脊椎前彎を示す。20～30歳代になれば，西洋斧様顔貌を示して，閉眼や口笛を吹くことができない。顔面筋の筋力低下が進行すれば，さらに下顎を突き出すようになる。また，肩胛骨周辺に生じた筋力低下と筋萎縮により，翼状肩胛を生じて上腕を挙上することができない。しかし，前腕や指の筋群は侵されない。

合併症に，感音難聴，網膜血管の走行異常がある。陰性症状に，外眼筋，咽頭筋，舌筋，心筋は侵されにくいことがある。生命予後は，一般に良好である。稀に，呼吸不全や不整脈によって死亡することが報告されている（中川・樋口，1999）。

### 2.6 遠位型筋ジストロフィ

遠位型筋ジストロフィの特徴は，筋ジストロフィの一般的な特徴（近位筋優位の筋力低下と筋萎縮）と異なり，遠位筋が優先的に侵されることである。また，遺伝的にヘテロな症候群であり，常染色体優性型（別名．遅発型），常染色体劣性型（別名．若年型）に大別されている。いずれも緩徐進行性で，生命予後も良好である（平林，1996；埜中，1999）。

常染色体優性型は40～50歳代に発病し，初発部位によってヴェランダ型（小手指筋，前脛骨筋）とマークスベリ型（前脛骨筋）に細分される。常染色体劣性型は，20歳代に発病する埜中型，ジスフェルリノパチの項に述べた三好型に分けられる。埜中型は，遺伝子変異が詳細に分析された結果，縁取り空胞を伴うミオパチ<sup>注7)</sup>と遺伝子座異質性の関係にあることが明らかになった（中野，2015；他）。

### 2.7 筋強直性ジストロフィ

筋強直性筋ジストロフィは，筋強直性ジストロフィ1型（遺伝子座は19q13.3），筋強直性ジストロフィ2型（遺伝子座は3q21）に分けられている。どちらもトリプレット・リピート病（遺伝様式は常染色体優性遺伝）である。また，出現頻度に人種差が認められ，我が国の2型の報告は1例だけである（笹川・石浦，2009）。一方，ドイツ，ポーランドでは2型の方が多い。トリプレット・リピート病の解説は田巻（2014）に委ねる。

筋強直性筋ジストロフィ1型の主症状はミオトニ<sup>注8)</sup>（筋強直），進行性の筋力低下と筋萎縮であるが，白内障，心疾患，消化器異常などの身体各部の機能不全をきたす多系統疾患である。その際，1人の患者が全ての症状を示すことは稀である。また，20～30歳代に好発する古典型（80%），新生児期か乳児期（ときに幼児期）に発病する先天型（20%）に分けられている。より早期の発病は表現促進の現象に依存している。つまり，トリプレット・リピート病は表現促進をもたらすことがある。古典型の頻度は成人期の筋ジストロフィの中で最も高い（小林高義，1999；笹川・石浦，2009）。

古典型の症状に，①ミオトニ（叩打性ミオトニ，把握性ミオトニの検査により，診断できる），②遠位筋優位の筋力低下と筋萎縮（特に胸鎖乳突起筋の萎縮），③顔面筋萎縮によ

る西洋斧様顔貌，嚥下障害，構音障害，発声障害，④平滑筋の障害による腸管の拡張と蠕動運動の低下，⑤横隔膜の挙上に由来する呼吸障害（睡眠時無呼吸症候群），吸啜不良や嚥下障害による誤嚥性肺炎，慢性的な気道感染がある。次に，これら以外の症状を述べる。

- 白内障（90％）：水晶体の周辺部被膜下に，観察の角度によって多彩な色に変化しながらキラキラ輝く大小の点状・斑状物がみられること
- 心疾患（80％）：不整脈（例．心房細動，心房粗動），心電図異常など
- 消化管異常：慢性的な下痢，便秘，原因不明の胃痛，胆石など
- 内分泌異常：睾丸萎縮，不妊（男子），月経異常，卵巣萎縮など（女子）
- 中枢神経系：軽度の知能障害，意欲の低下，注意の障害など
- 骨病変：頭蓋骨肥厚，トルコ鞍狭小化，前頭洞拡大，高口蓋など
- 腫瘍：子宮筋腫，卵巣嚢腫（女子），甲状腺腫など
- その他：易疲労性，熟睡できないこと，日中の過度な眠気など

表現促進による先天型では，胎生期に（胎児が羊水を飲み込めないためか）羊水過多症を呈することがある。出生すれば，フロップ・インファント症候群を示す。これら以外の症状は古典型に類似するが，知的障害を伴う。ミオトニは3歳以降，白内障は10歳以降に発現する。なお，古典型も先天型も生命予後は不明である。

### 3 先天性ミオパチ

ミオパチ（筋肉が侵される疾患）は，原因疾患の種類により，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチに大別されている。

先天性ミオパチは，出生時か1歳以内の運動機能発達の遅れ，筋力低下と筋緊張低下を主症状とする筋原性疾患（つまり，骨格筋の特有な形態学的異常に起因する運動ニューロン疾患）を総称する。患者から採取された筋生検<sup>注9)</sup>の病理所見（組織化学的特徴）に基づいて，ネマリンミオパチ，セントラルコア病，中心核ミオパチ，先天性繊維タイプ不均等症などに分類されている（埜中，1999）。いずれも稀な疾患で，ネマリンミオパチを除いて頻度は不明である。ネマリンミオパチの出現率は2/100,000と推定されている。

先天性ミオパチを構成する上記の4つの疾患は臨床単位として確立しているが，臨床所見，筋病理所見に共通点が多い。この共通症状に，出生時か乳児期早期からの脱力，筋緊張低下，フロップ・インファント症候群，顔面筋と頸屈筋，呼吸筋（肋間膜，横隔膜筋）の筋力低下がある。特に呼吸筋の筋力低下により，先天性ミオパチは呼吸障害，吸啜不良，嚥下障害，食道胃逆流をひき起こす。これらの内，呼吸障害が原則として生命予後を支配している。その理由は心筋障害を起こしにくいためである。低酸素虚血性脳症を起こさなければ，認知機能は正常に保たれる。また，中心核ミオパチを除いて，乳児重症型，良性先天型，成人発症型に類別されている。表5に，それぞれの概要を示す。

表6に，ネマリンミオパチ，セントラルコア病，中心核ミオパチ，先天性筋繊維タイプ不均等症における遺伝様式と遺伝子座の一覧を示す。一部に，遺伝子座特異性（例．1q42.1，19q13.1）が認められるが，このことは解明されていない。また，埜中（1999），松村（2004），

## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

表5. 先天性ミオパチにおける乳児重症型，良性先天型，成人発症型の概要（埜中，1999；他）

乳児重症型	<p>新生児期から呼吸障害，嚥下障害をひき起こし，人工換気や経管栄養を必要とすることがある。顔面筋を含めて全身の筋力低下を示し，多くは1歳までに死亡する。</p> <p>● 主な死亡原因：呼吸不全，くり返す呼吸器感染か肺炎</p>
良性先天型	<p>大半の症例は良性先天型である。乳児期に発達の遅れ，筋緊張低下で発病に気づかれる。歩行開始は1歳6ヵ月頃と遅れることが多い。その後も，走れない，転びやすい，階段の昇り降りが困難といった歩行に関する障害が持続する。</p> <p>● 特に顔面筋，咽頭筋，頸屈筋が侵されるが，筋力低下は全身性である。しかし，近位筋優位（遠位筋優位）のこともある。筋力低下は，原則的に緩徐進行性である。</p> <p>● 尖足を含む関節拘縮，脊椎側弯などは比較的早期から出現する。高口蓋を呈することが多く，深部腱反応は低下か消失し，眼球運動が制限され，鼻声もみられる。</p> <p>● 身体つきはきゃしゃで，顔は細長い。顔面筋罹患のため，表情に乏しい。</p>
成人発症型	<p>次のどちらかに起因する。</p> <p>① 発育や発達の遅れがなく，筋力低下が極めて軽度であることから，過去に気づけなかった。しかし，大人になって良性先天型が急速に進行し，筋力低下が明らかになったものである。良性先天型と同じく，細長い顔，高口蓋を示す。</p> <p>② 先天性ミオパチの筋病理所見を伴うが，他の原因疾患を成人期に発病したもの</p>

石川（2009）などに基づいて，それぞれの症状などを概観する。

### 3.1 ネマリンミオパチ

ネマリンミオパチ（別名．桿状体ミオパチ）の特徴は，筋生検で採取したサンプルを組織染色法の1つの技法で染色すれば，骨格筋繊維にネマリン小体（別名．桿状体小体：赤色の糸状の構造物）がみられることである（林，1996）。ネマリンという用語は“糸状の”nemaline（*G. nema* : thread → nem- [connective] -ine : having the form of threads）を意味する。

乳児重症型の特徴は，出生時か乳児期早期に近位筋優位（主に顔面筋，頸屈筋，呼吸筋）の重篤な筋力低下を示すことである。呼吸障害のために人工換気，吸啜不良や嚥下障害のために経管栄養を必要とする。筋萎縮はセントラルコア病よりも著明である。生命予後は

表6. 遺伝様式と遺伝子座一覧 [石川（2009）から作表]

ネマリンミオパチ		セントラルコア病		中心核ミオパチ		先天性筋繊維タイプ不均等症	
遺伝様式	遺伝子座	遺伝様式	遺伝子座	遺伝様式	遺伝子座	遺伝様式	遺伝子座
AD	1q21 ~ q22	AD	19q13.1	XR	Xq28	AD	1q21.1
AR	2q22 ~ q22			AD	19q13.1	AD	1q42.1
AD	1q42.1			AR	2q14	AR	1q36
AD	9p13.1						
AR	19q13.4						
AD	15q21 ~ q24						
AR	14q12						

不良であるが、緩徐に回復して11歳までの生存例も報告されている。

先天良性型の特徴に、先天性ミオパチの中で最も多いことがある。筋力低下は、加齢により四肢遠位筋にも及び、下垂足を示す。細長い顔（西洋斧様顔貌）、脊椎変形（後彎か側彎）、胸郭変形、関節拘縮、内反足、高口蓋などがみられる。また、動揺歩行、深部腱反応の低下、運動発達の遅れ（微細運動の発達は正常であるが、粗大運動は緩徐に発達する）、構音障害などがある。なお、筋力低下は緩徐進行性（ときに、非進行性）であるが、急速に進行することもある。このため、罹患児の一部は思春期頃に車椅子生活が余儀なくされることもある。また、呼吸不全に突然陥ることがあるので、注意する必要がある。

一方、ネマリンミオパチの陰性症状に、正常な心機能を示すことがある。この理由は、心筋においてネマリン小体が認められないためである。それでも、心筋症を稀に引き起こすことがあると報告されている。

### 3.2 セントラルコア病

セントラルコア病の特徴は、筋生検で採取したサンプルを組織染色法の変法で染色すれば、骨格筋繊維の末梢部分は正常に赤染されるが、筋繊維の中央部分は青染され、あたかも果物の芯のように抜けてみえることである（佐橋, 1996）。このことは、骨格筋の中央部分に分布するミトコンドリアを欠くことに由来すると考察されている。また、セントラルコア病は乳児重症型と先天良性型に細分されている。

乳児重症型の特徴は、乳児期の発達の遅れ（例. 歩行開始 3～4歳）を主訴とすることである。乳児期に死亡するという報告はなく、どちらかといえば軽症である。

先天良性型の特徴は、近位部（特に脊柱起立筋）が強く侵されることから、胸郭変形、脊椎変形（後彎か側彎）、斜頸を示すことである。また、深部腱反応の低下、中等度の運動による筋肉痛や筋肉の硬直、股関節脱臼、凹足、扁平足などを示す。ときに、ほとんど無症状で、軽度の筋力低下や脊椎変形などだけを呈する場合もある。

また、セントラルコア病と悪性高熱症（市原・菊池, 2009）のそれぞれの病原遺伝子は同一であることが報告されている。しかし、セントラルコア病と悪性高熱症の関係は複雑である。

### 3.3 中心核ミオパチ

中心核ミオパチ（別名. ミオチューブラルミオパチ）は体幹と四肢の骨格筋の発生と密接に関わっている。そこで、体幹と四肢の骨格筋の発生を概観する。胎齢2週末に、これらの原基である体節（背索〔神経管〕に接する背方部の沿軸中胚葉が分節化したもの）が発生する（注. 頭頸部の骨格筋の原基は、頭部や咽頭弓の神経堤由来の間葉である）。胎齢3週末に、体節は推板（将来の体幹と四肢の骨格）と皮筋板（将来の体幹の皮膚、体幹と四肢の骨格筋）に分化する。皮筋板の筋板から筋性前駆細胞が発生して増殖し、それぞれの筋形成領域に移動する。その筋形成領域で、筋性前駆細胞は筋芽細胞に分化する。筋芽細胞は細長く伸長して、多数の筋芽細胞が融合する（Slack, 2006）。癒合した結果、それぞれの筋芽細胞の細胞膜は分解されて消滅し、多数の細胞質は1個の細胞質になり、共通の細胞質に（筋芽細胞由来の）多数の核と筋原繊維<sup>注10</sup>を備えた骨格筋（筋繊維）に成熟

## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

する。各々の骨格筋が収縮して（骨格筋本来の機能である）負荷された荷重を持ちあげられるように多数の筋芽細胞が融合して1個の細長くて太い筋繊維になるというメカニズムは未解決であるが、筋細胞の分化と成熟が遺伝子レベルで精密に制御されていることは解明されつつある。この例に、MyoD, Myf15などの物質が発見されたことがある。

中心核ミオパチの特徴は筋繊維が細く、癒合した筋芽細胞の中央に核が存在して（通常、胎齢10週以降に癒合した筋芽細胞の周辺に核は移動する）、胎生期の骨格筋の発生過程であられる筋細管 myotube の構造に似ていることである（木下, 1996）。

中心核ミオパチの病型は、他の先天性ミオパチと異なり、重症型（X連鎖劣性遺伝）と軽症型（遺伝様式は不明）に二分される。重症型は、羊水過多を伴って新生児期に発病し、生命予後は不良で、乳児期に主に呼吸不全で死亡することが多い。羊水過多は、咽頭筋の筋力低下により、胎児が羊水を飲み込めないことに起因する。このことも関わり、出生時からの全身の著しい筋力低下（特に顔面筋）、筋緊張低下を示す。他の症状に、細長い顔、呼吸障害、吸啜不良や嚥下障害、細い肋骨、股関節・膝関節の拘縮、腫れたような眼瞼、眼瞼下垂や眼球運動の制限、停留睾丸（男子）などがある。

軽症型の症状は、非進行性の筋力低下、運動発達遅滞（軽度）がある。他の先天性ミオパチに比して、中枢神経症状（知的障害、てんかん）を合併することが多い。また、遺伝子診断が確定した55例の内、64%（35例）は1年以上の生存（最長27歳）を示した。この生存例（64%）の内、28例は人工呼吸器を使用（終日か夜間のみ）、7例は人工呼吸器不要であった。

また、中心核ミオパチの合併症（重症型か軽症型かは不問）に、幽門閉鎖、球状赤血球症、胆石、胃ガン、ビタミンK反応性出血傾向、肝機能異常、骨年齢の加齢化、副腎皮質機能の未熟性がある。

### 3.4 先天性筋繊維タイプ不均等症

先天性筋繊維タイプ不均等症の特徴は、白筋繊維<sup>注11)</sup>の構造な異常を伴わずに、15%以上の赤筋繊維に萎縮が観察できることである。ときに、白筋繊維の完全ないし部分的な欠損による赤筋繊維優位がみられることもある。

先天性筋繊維タイプ不均等症の症状は報告ごとに異なり、一定していない。それでも、全身性の筋力低下、フロッピー・インファント症候群、多発性関節拘縮、低身長、細長い顔（西洋斧様顔貌）などが報告されている。他の先天性ミオパチと同じく、呼吸筋の選択的な罹患が惹起されるため、呼吸障害（呼吸器感染を含む）を示すことが多い。また、筋力低下は、成長につれて改善（軽快）することもあるといわれている。

## 4 代謝性ミオパチ

代謝性ミオパチは生化学的異常に起因する。主に、糖原病性ミオパチ、内分泌性ミオパチ、ミトコンドリア性ミオパチに区分されている（大澤, 1997）。

### 4.1 糖原病性ミオパチ

糖原病性ミオパチに、糖原病2型（ポンペ病：中村, 1982；乾, 1995；河野, 1995）、糖

原病 3a 型（フォーブス・コリ病：嶺尾・垂井, 1995），糖原病 4 型（アンダーソン病：杉江, 2009），糖原病 5 型（マッカドール病：浦風, 2009），糖原病 7 型（垂井病：中島・垂井, 1995）がある。紙幅の関係で、これらの概要は生化学領域の専門書に委ねることとする。

## 4.2 内分泌性ミオパチ

内分泌性ミオパチ（内分泌異常によるミオパチ：大澤, 1997）に、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全などに伴うもの（ステロイドミオパチ）がある。

### (1) 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症は、甲状腺ホルモン（伊藤, 1980）の過剰な分泌をもたらす病態をいい、バセドウ病ないしグレーブス病で代表される。K.A. von Basedow よりも、R.J. Graves の方が 5 年早く症例を報告したので、アメリカ医学界ではグレーブス病と呼ばれている。

バセドウ病/グレーブス病は、15～50 歳代に好発し、女子優位（男子：女子 = 1：4）である（森, 2009）。この三主徴は、甲状腺腫（瀰漫性肥大）、頻脈（心房細動を含む）、眼球突出である。また、体温の上昇、手指の振顫（シンセン）、発汗過多・皮膚湿潤、瘦身（多食しても痩せていること：若年者では体重増加もありうる）、下痢（注. 激しい下痢や高熱は甲状腺クリーゼをきたす）、深部腱反応の亢進などを示す。筋症状は、近位筋優位の筋力低下、筋萎縮である。

なお、バセドウ病/グレーブス病の場合、甲状腺刺激ホルモン受容体に対する抗体が産出される。そして、この抗体が（甲状腺刺激ホルモンに代わって）甲状腺刺激ホルモン受容体を過剰に刺激することから、甲状腺ホルモンが過剰に合成・分泌されるようになると考えられている。つまり、バセドウ病/グレーブス病は自己免疫疾患とみなされる。

### (2) 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症は甲状腺ホルモンの欠乏による病態をいい、クレチン症で代表される。クレチン症は、新生児集団スクリーニングの対象疾患である。この三主徴は、低身長、知的障害、骨年齢低下である。他の症状に、精神活動の低下（無気力、易疲労感、傾眠、動作緩慢、感情鈍麻、記憶障害、言語緩慢）、心機能低下（徐脈、心不全）、消化管の蠕動低下（食欲不振、便秘、イレウス [腸閉塞]）、皮膚症状（カサカサした皮膚、冷感、手足黄染 [カロチン黄疸]）、脱毛（毛髪の乾燥や脱毛、眉毛外側 1/3 の脱落）、冷たい手足、クランプ、筋肉痛・しびれ感、深部腱反応の低下、女子患者での月経過多などがある（中島, 1989；新美, 1981, 1993；高須, 2009）。筋症状は、ミオパチとの関係は乏しいが、四肢筋の緩徐な動作緩慢と筋力低下を主体とする。つまり、クレチン症では筋力低下（軽度）や筋痛が高頻度で観察される。しかし、その大部分はクレチン症に特有な症状であり、必ずしもミオパチの合併を示唆するものではない。

### (3) ステロイドミオパチ

ステロイドミオパチは、副腎皮質刺激ホルモン分泌の慢性的な過剰ないし低下に伴うミオパチを総称する。過剰によるものにクッシング症候群、低下によるものにアジソン病がある。なお、副腎皮質刺激ホルモンはステロイドホルモンの 1 つである。

クッシング症候群は、副腎皮質の腫瘍などに由来して副腎皮質からのコルチゾールの過



## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

剰分泌に起因し，筋肉タンパク質の分解と体脂肪の再分布によって特徴づけられる

(Tortora & Grabowski, 2003)。この症状に，丸い満月様の顔貌，ひよろ長い上肢や下肢，背中が“水牛のこぶ”のようになること，腹部の垂れさがり，顔の紅潮，腹部に皮膚線条の出現などある。また，コルチゾールの濃度上昇により，糖尿病，骨粗鬆症，疲労感，高血圧，易感染性，ストレスへの抵抗の減弱，気分の変動などがひき起こされる。ときに，出血斑を生じやすく，創傷の治りが遅れることもある。筋症状として，筋力低下，易疲労性を訴えることがある。

アジソン病（別名．慢性副腎皮質不全症）は，副腎皮質からの糖質コルチコイドと電解質コルチコイドの分泌低下に起因する。アジソン病の大部分は自己疾患疾患に属するが，他の原因に副腎皮質ホルモン合成酵素の阻害をもたらす遺伝的欠損，ある種の病原体（例．結核菌）による細胞破壊などがある。その際，副腎皮質の90%が破壊されるまで，アジソン病の症状は発現しないといわれている（Tortora & Grabowski, 2003）。

アジソン病の症状に，体重減少，全身倦怠感，起立性低血圧，皮膚と粘膜へのメラニン色素沈着（ブロンズ色：日焼けと誤解），食欲不振，低血糖，吐気，嘔吐などがある。女子患者の場合，体毛の脱毛，月経異常，体重減少，低血圧，低血圧などを示す。筋症状に，近位筋優位（下肢優位）の筋力低下，筋萎縮がある。

アジソン病に対して適切な処置を怠れば，急性の副腎皮質機能低下に陥ってアルドステロンが欠乏することがある。アルドステロンの欠乏は，低ナトリウム血症，高カリウム血症，尿細管性アシドーシスを起こして，ときに死に至ることがある。

### 4.3 ミトコンドリア性ミオパチ

ミトコンドリアは，好気性条件下でエネルギー（アデノシン3-リン酸）の産出を担っている細胞内小器官である。身体を構成する全細胞（赤血球を除く）の細胞質に存在する。特に，エネルギー需要の高い神経細胞と筋細胞に多い。たとえば，ミトコンドリアは正常な骨格筋容積の4%を占めるといわれている（埜中, 1999）。このため，ミトコンドリアの機能障害はミオパチ（筋力低下，易疲労性）の原因になる。そこで，このミオパチをミトコンドリア・ミオパチと呼ばれた。しかし生命科学の進歩に伴って，ミトコンドリアの機能障害は骨格筋症状に加えて，主に中枢神経症状（例．精神運動発達遅滞，てんかん）を惹起することが明らかになった。現在，ミトコンドリア・ミオパチはミトコンドリア脳筋症と総称されている。なお，ミトコンドリア脳筋症の全貌は明らかになっていない（後藤, 2009）。この事由に，好気性条件下のエネルギー代謝の障害だけでなく，ミトコンドリアに局在するタンパク質（酵素）が活性酸素を産出したり，カルシウムイオンを貯蔵したりすることがある。これらのことが，生体活動に及ぼす影響は未だに解明されていない。

全貌が判明していないことを断った上で，ミトコンドリア脳筋症の三大疾患に，<sup>メラス</sup>MELAS（乳酸アシドーシスと脳梗塞性発作をもつミトコンドリア脳筋症），<sup>マーフ</sup>MERRF（赤色ぼろを伴ったミオクローヌステんかん），慢性進行性外眼筋麻痺症候群（略記．CPEO）がある。これらの内，MELASは最も起こりやすいミトコンドリア脳筋症で，全てのミトコンドリア脳筋症の約30%を占める。三大疾患以外に，カーンズ・セイヤー症候群，ピアソン脊

髄・脾臓症候群などがある。また生化学的異常の観点から、脂肪酸酸化異常症（例．中鎖アシル補酵素 A 脱水素欠損症）、カルニチン回路異常症（例．原発性カルニチン欠乏症）、酸化リン酸化異常症（ルフト病）などがミトコンドリア脳筋症とみなされることもある。さらに、代謝性ミオパチ（ミトコンドリア脳筋症ではない）をもたらす先天代謝異常症も含まれる。この例に、有機酸代謝異常症（例．プロピオン酸血症，メチルマロン血症）などがある。それぞれの概要は田巻（2014）に委ねる。

## 注

注1 クレアチンキナーゼ（旧称．クレアチンホスホキナーゼ）：筋収縮に必要なエネルギーが枯渇すれば、ホスホクレアチン（別名．クレアチンリン酸）の分解によってエネルギーが補給される。この反応を触媒する酵素がクレアチンキナーゼである（Nelson & Cox, 2008）。補足すれば、ホスホクレアチンがクレアチンに分解されるとき、ホスホクレアチンから1分子のリン酸基結合が切り離されてエネルギーが迅速に放出される。このエネルギーが筋収縮に使用される。これとは逆に、クレアチンキナーゼの可逆的な触媒を受けて、クレアチンはアデノシン3-リン酸（略記．ATP）と反応してホスホクレアチンに変換されることがある。この変換により、ホスホクレアチンは（筋収縮のための）エネルギー供給源となる。なお、平滑筋、脳、腎臓に比して、正常な骨格筋のホスホクレアチン濃度は3~6倍ほど高いといわれている。しかし、赤筋繊維と白筋繊維のどちらに（または双方に）多いかはわからない。

筋ジストロフィやミオパチにおいて、筋細胞（筋繊維）の変性に伴って細胞外に漏出することで、クレアチンキナーゼ（略記．Ck）の血中濃度は上昇する。患者の活動性に応じてCk濃度は変化し、運動で容易に上昇する。しかし、Ck濃度と筋生検によって判定される筋組織の障害程度とは必ずしも相関しない。デュシェンヌ型筋ジストロフィの場合、Ck濃度に個人差はあるが、発病初期には基準値の10~25倍になる。また、幼小児期でCk濃度は最も高く、10歳以降は進行性に低下して（残存筋組織が減少するためか）末期にはほぼ基準値になる（「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会編, 2014）。

注2 眼咽頭型筋ジストロフィ（常染色体優性遺伝）：成人期中期以降に眼筋、咬筋、咽頭筋が侵されて、眼瞼下垂で発病し、外眼筋麻痺、嚥下障害、構音障害、発声障害を示す。1962年に眼咽頭型筋ジストロフィと名づけられたが、筋繊維の変性や萎縮は報告されていない。

注3 デュシェンヌ型筋ジストロフィの遺伝子変異はフレームシフト変異（1つ以上の塩基の欠失や挿入により、下流の読み枠〔コドン〕がずれること）、ベッカ型ではインフレーム変異（コドン単位の欠失や挿入）である。どちらも、ジストロフィン（遺伝子産物）の欠損をもたらす。

注4 滑脳症2型：大脳皮質の層構築異常によって脳回・脳溝の形成が障害されて、小多脳回を示すものをいう。典型例は、福山型先天性筋ジストロフィでみられる。実は、滑脳症は平滑脳（スベスベした脳）を意味し、滑脳症1型が該当する。滑脳症2型の場合、小多脳回を呈する脳表面は肉眼的に顆粒状（イボ状の凹凸）で、平滑でない部分が多い。脳回・脳溝の形成不全（滑脳症1型と共通）が小多脳回の原因であると考えられることを滑脳症という用語で表しているだけである（森松・佐藤, 1992；他）。したがって、丸石様皮質異形成 *cobblestone cortical dysplasia* という別名を用いるべきだろう。

小多脳回という用語は、短く浅い脳溝で区切られた小さな脳回が多数密接していることをいう。

## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

注5 厚脳回性小多脳回：脳溝形成が妨げられて、組織学的に厚脳回にみえた部分でも脳回は細かく不規則に分かれており、前頭葉・頭頂葉優位の小多脳回を示すことをいう。なお、福山型先天性筋ジストロフィの場合、小脳（好発部位は背側面/上・下半月小葉）も小多脳回を示すが、その程度はさまざまである。

注6 ジストログリカン：ジストログリカンは膜貫通タンパク質である。骨格筋の細胞膜を貫通して細胞内に突出しているジストログリカンの一端にジストロフィンが結合している。ジストログリカンの他端は細胞外にあるが、他端の特定部位に付加された糖鎖にラミニン2（基底膜）が結合している。つまり、骨格筋の細胞内外において、アクチン系-ジストロフィン-ジストログリカンの糖鎖-ラミニン2という構造が形成される。なお、アクチン系とジストロフィンの結合が破綻して細胞膜が一部損傷されればカルシウムイオンの細胞内流入が促進され、筋繊維はダメージを受けやすくなるという報告がある（Kumar et al., Eds., 2013）。

サルコグリカンは、ジストログリカンの膜貫通部分に近接して局在する膜貫通タンパク質である。ジストロフィン<sup>1</sup>はジストロフィンの末端部分に付着している機能未知の筋タンパク質である。実は、ジストロフィンの構造は、①アクチン系と結合する部分（一端）、②本体部分、③ジストログリカンとの結合部分、④末端部分（他端）に区分されている。④項にジストロフィンが付着するが、他の機能単位（例、ジスフェルリン、カペオリン<sup>3</sup>）も関与して、ジストロフィンの他端は間接的に細胞膜に繋ぎとめられていると推測されている（竹島・松尾, 2009；他）。

福山型先天性筋ジストロフィの原因候補物質であるフクチンは、ジストログリカン（他端）の特定部位に糖鎖を付加する（ジストログリカンと糖タンパク質複合体の結合を担っている）ことも前述した。フクチンの欠損により、ジストログリカンの糖鎖の構造的・機能的異常を生じて筋細胞膜の脆弱性をもたらすことが考えられる。また、非福山型（メロシン欠損型）と異なり、福山型が重篤な脳奇形を呈することはジストログリカンが脳表層に分布するグリア細胞の細胞膜にも存在しているため、グリア細胞膜構造の破綻が脳奇形を誘発する可能性があると考えられている（斎藤, 2009）。

注7 縁取り空胞を伴うミオパチ（常染色体劣性遺伝）：筋繊維の変性により、縁取り空胞（筋繊維の一部に生じた空胞が顆粒状の物質でとり囲まれているように見えるもの）を主な病変とする。発病年齢は15～40歳で、前脛骨筋の筋力低下（このため、初発症状はスリッパが抜けやすい、段差でつまづきやすいなど）を示す。他に、頸部咀嚼筋、傍脊柱筋なども侵されやすい。進行すれば、腓腹筋とヒラメ筋、上肢筋も侵されるが、大腿四頭筋は比較的保たれる。稀に、心筋が侵されて心不全をひき起こすこともある。発病から平均12年で歩行不能になると推定されている（西野, 2009；他）。

注8 ミオトニ（筋強直）：筋に機械的な刺激を加えたり、随意的に筋を収縮させたりしたあと、刺激ないし収縮の必要がなくなっても筋収縮が長く続いて、円滑に弛緩されにくいことをいう。この例に、叩打性ミオトニ、把握性ミオトニがある。叩打性ミオトニや把握性ミオトニの有無を調べることで、筋強直性疾患を診断することができる。

叩打性ミオトニ<sup>コウダ</sup>は、母指球筋をゴムハンマーで強く叩けば、母指は内転するが、もとに戻るのに時間がかかることをいう。舌筋の中央部分を叩打すれば、舌の辺縁から始まってクローバの葉状に舌が収縮する現象もみられる。

把握性ミオトニは、手を強く握らせて唐突に開くように指示したとき、患者の手がパアッと開くこ

とが遅くなることをいう。

注9 筋生検：罹患筋のごく一部を穿刺針などによって採取し、筋組織に生じた器質的ないし機能的な変化を観察して組織病理学に診断することをいう。これにより、画像検査や血液検査では入手できない情報（例．異常な細胞の有無，異常な物質の蓄積，炎症の程度，組織の線維化の程度）を入手することができる。採取される罹患筋は，上腕二頭筋（適用例の80%以上），大腿直筋（生化学検査のために多くの筋量を必要とするとき）が多い。上腕二頭筋が選ばれる理由は，①皮下脂肪が少ないため，②筋繊維タイプの分布が均一であり，筋繊維タイプの分布異常を判定しやすいため，③末梢神経，神経・筋接合部，筋紡錘を含むため，④腱成分が少ないので組織標本を作成しやすいため，⑤筋生検後に，歩行に影響を与えないためである。なお，筋生検の適応は先天性ミオパチだけに限らない。たとえば，筋生検と関連する臨床化学検査の所見により，肢帯型筋ジストロフィと思われていたがムコ多糖蓄積症2型（ポンペ病）であったり，ウェルドニヒ・ホフマン症候群が疑われていたがミトコンドリア脳筋症であったりすることが報告されている（埜中，1999）。

注10 筋原繊維（別名．ミオフィブリル）：骨格筋の細胞内収縮構造をいう。本稿では，アクチン系と記述していることがある。直径約1μmの円筒状で，筋繊維の長軸方向に平行して多数の筋原繊維が束ねられている。また，それぞれの筋原繊維はZ膜と呼ばれている複数の単位構造（サルコメア：別称．筋節）に仕切られている。Z膜は筋原繊維を仕切る膜状構造，サルコメアは骨格筋の収縮構造で

付表1．赤筋繊維，白筋繊維，タイプ2C繊維の性状等

種類	色調	直径	収縮速度	収縮持続	疲労性
赤筋繊維	暗赤色	細い	遅い/緩慢	長い	疲労しにくい
	[性状のまとめ] 何分間～何時間にわたって，収縮力と持久力を持続する。 ●エネルギー源 → 主にミトコンドリア（マトリックス）のクエン酸回路，これと共役する電子伝達系・酸化リン酸化によって産出されるアデノシン3-リン酸， —— ミトコンドリアは数多く存在し，毛細血管も豊富である。 ●ミオグロビン含有量が多いことから，酸素は迅速に赤色繊維に供給される。 [萎縮の要因] ギブス固定，微小重力（例．宇宙空間），先天性ミオパチ，筋強直性ジストロフィなど				
白筋繊維	白み	太い	速い	短い	疲労しやすい
	[性状のまとめ] 2,3秒から約1分間，極限のパワーを発揮する。 ●エネルギー源 → 主に解糖系（グルコースの分解）によるアデノシン3-リン酸 —— 酸化的（エネルギー）代謝の必要性は二次的で，ミトコンドリアが乏しく，血液供給も少ない。 ●カルシウムイオン（筋収縮の開始にとって必要）を迅速に放出する筋小胞体が豊富に存在する。 ●組織化学的特徴に基づいて，タイプ2A，タイプ2Bに細分されている。 [萎縮の要因] 運動ニューロン障害による廃用性萎縮，低栄養，加齢，ステロイドミオパチなど				
タイプ2C繊維	未分化で，胎児筋，再生途上の筋，脱神経による神経再支配を受けつつある筋繊維をいう。 ●タイプ2C繊維は，再生の活発な筋炎，筋ジストロフィで観察されることが多い。				

## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

ある筋原繊維の単位構造をいう。

注11 白筋繊維：筋繊維のタイプ（つまり骨格筋の種類）は，付表1に示すように，主に赤筋繊維（別名．タイプ1繊維，遅筋繊維）と白筋繊維（別名．タイプ2繊維，速筋繊維）に分けられる。ヒトの場合，純粋に赤筋繊維ないし白筋繊維で構成されている骨格筋は少ない。通常の骨格筋では赤筋繊維と白筋繊維がさまざまな比率で混在して，モザイク状に配列しているといわれている（Guyton & Hall, 2006；埜中, 1999；他）。

## 文 献

- 荒畑喜一 1996 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー．垂井清一郎，多田啓也編「遺伝子病マニュアル，下巻」．中山書店（*Molecular Medicine*, 33 卷．臨時増刊号），16-17.
- 荒畑喜一 1999 Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー．筋ジストロフィー研究連絡協議会編「筋ジストロフィーはここまでわかった，PART 2」．医学書院，162-173.
- 「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会編 2014 「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.
- Emery, A.E.H. 2001 *The muscular dystrophy*. Oxford University Press. (貝谷久宣訳 1996 「筋ジストロフィー：いま筋ジストロフィー患者の生活と治療を見直す」．かまわぬ書房.)
- 後藤雄一 2009 ミトコンドリア病．『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」．東京医学社（小児内科，41 卷．増刊号），937-942.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. 2006 *Textbook of medical physiology*, 11th ed. Elsevier. (御手洗玄総監訳 2010 「ガイトン生理学」．エルゼビア・ジャパン.)
- 林由紀子 1996 ネマリンミオパチ．垂井清一郎，多田啓也編「遺伝子病マニュアル，下巻」．中山書店（*Molecular Medicine*, 33 卷．臨時増刊号），26-27.
- 林由起子 2009 Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー．『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」．東京医学社（小児内科，41 卷．増刊号），887-889.
- 平林久吾 1996 三好型遠位型筋ジストロフィー．垂井清一郎，多田啓也編「遺伝子病マニュアル，下巻」．中山書店（*Molecular Medicine*, 33 卷．臨時増刊号），12-13.
- 市原靖子，菊池博達 2009 悪性高熱症．『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」．東京医学社（小児内科，41 卷．増刊号），955-960.
- 池谷紀代子 2009 非福山型先天性筋ジストロフィー（メロシン欠損症，メロシン陽性例）．『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」．東京医学社（小児内科，41 卷．増刊号），902-908.
- 乾幸治 1995  $\alpha$ -グルコシダーゼ欠損症（Pompe 病）．中込弥男，岡田伸太郎，湯浅保仁，倉田毅編「臨床 DNA 診断法」．金原出版，384-385.
- 石原傳幸 1999 デュシェンヌ型，ベッカー型，筋ジストロフィー．筋ジストロフィー研究連絡協議会編「筋ジストロフィーはここまでわかった，PART 2」．医学書院，73-83.
- 石川悠加 2009 先天性ミオパチ．『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患

- 診療のための病態生理」. 東京医学社 (小児内科, 41 卷. 増刊号), 914-921.
- 伊藤眞次 1980 「内分泌学, 第2版」. 理工学社.
- 川井尚臣 1999 サルコグリコカノパチー. 筋ジストロフィー研究連絡協議会編「筋ジストロフィーはここまでわかった, PART 2」. 医学書院, 107-124.
- Kierszenbaum, A.L. 2002 *Histology and cell biology: an introduction to pathology*. Mosby. (内山安男監 2006 「組織細胞生物学」. 南江堂.)
- 木下真男 1996 ミオチューブラーミオパチー. 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 下巻」. 中山書店 (*Molecular Medicine*, 33 卷. 臨時増刊号), 24-25 頁.
- 小林治 1999 非福山型. 筋ジストロフィー研究連絡協議会編「筋ジストロフィーはここまでわかった, PART 2」. 医学書院, 96-106.
- 小林高義 1999 筋強直性ジストロフィー. 筋ジストロフィー研究連絡協議会編「筋ジストロフィーはここまでわかった, PART 2」. 医学書院, 174-185.
- 小牧宏文 2008 筋ジストロフィー. 加我牧子, 稲垣真澄編「小児神経学」. 診断と治療社, 371-377.
- 河野典夫 1995  $\alpha$ -グルコシダーゼ欠損症 (糖原病II型). 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 上巻」. 中山書店 (*Molecular Medicine*, 32 卷. 臨時増刊号), 28-29.
- Kumar, V., Abbas, A.K., & Aster, J.C. Eds. 2013 *Robbins basic pathology*, 9th ed. Elseviers.
- Lidov, H.C., Byrus, T.J., Watkins, S.C., Kunkel, L.M. 1990 Localization of dystrophin to post-synaptic regions of central nervous system cortical neurons. *Nature*, 348, 725-728.
- Marini, A., Locusso, M.L., D'Angelo, M.C., Civati, F., Fabbro, F., Bresoli, N. 2007 Evaluation of narrative abilities in patients suffering from Duchenne Muscular Dystrophy. *Brain and Language*, 102, 1-12.
- 松村喜一郎 1996a アダリン欠損症. 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 下巻」. 中山書店 (*Molecular Medicine*, 33 卷. 臨時増刊号), 4-5.
- 松村喜一郎 1996b 筋ジストロフィ. 高倉公明, 宮本忠雄監「最新 脳と神経科学シリーズ, 第1巻: 遺伝子異常からみた神経疾患」. メディカルビュー社, 110-117.
- 松村喜一郎 2004 先天性ミオパチー, 内分泌性ミオパチー. 萬年徹, 金澤一郎編「神経内科学書, 第2版」. 朝倉書店, 852-857.
- 嶺尾郁夫, 垂井清一郎 1995 グリコーゲン分枝酵素欠損症, グリコーゲン脱分枝酵素欠損症. 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 上巻」. 中山書店 (*Molecular Medicine*, 32 卷. 臨時増刊号), 16-17.
- 森昌明 2009 甲状腺機能亢進症. 高久史廣, 緒方悦郎, 黒川清, 矢崎義男監「新臨床内科学, 第9版」. 医学書院, 773-778.
- 森松義雄, 佐藤順一 1992 母斑症 (神経皮膚症候群). 朝長正徳, 樋田理喜編「神経病理学—基礎と臨床—, 普及版」. 朝倉書店, 431-443.
- 永野敦, 荒畑喜一 1996 Emery-Dreifuss 筋ジストロフィー. 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 下巻」. 中山書店 (*Molecular Medicine*, 33 卷. 臨時増刊号), 14-15.

## 筋ジストロフィ，先天性ミオパチ，代謝性ミオパチ

- 中川正法, 樋口逸郎 1999 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー. 筋ジストロフィー研究連絡協議会編「筋ジストロフィーはここまでわかった, PART 2」. 医学書院, 138-152.
- 中島博徳 1989 先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症). 成瀬浩, 松田一郎編「新生児マススクリーニングハンドブック」. 南江堂, 100-109.
- 中島弘, 垂井清一郎 1995 ホスホフルクトキナーゼ欠損症. 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 下巻」. 中山書店 (*Molecular Medicine*, 33 巻. 臨時増刊号), 18-19.
- 中村了正 1982 全身性糖原病. 小林登, 多田啓也, 藪内百治責任編集「新小児医学大系, 7 巻 D: 出生前小児科学IV」. 中山書店, 29-37.
- 中野智 2015 筋疾患遺伝子診断のエッセンス. 秋口一郎, 岡伸幸, 中野智「神経筋の検査と症例診断」. 金宝堂, 103-106.
- Nelson, D.L., Cox, M.M. 2008 *Lehninger Principles of biochemistry*, 5th ed. W.H. Freeman and Company. (山代郁夫, 川寄敏祐監 2010 「レーニンジェの生化学 [上], 第 5 版」. 廣川書店.)
- 新美仁男 1981 甲状腺機能低下症. 小林登, 多田啓也, 藪内百治責任編集「新小児医学大系, 20 巻 C: 小児感染病学III」. 中山書店, 159-179.
- 新美仁男 1993 新生児マス・スクリーニング—甲状腺機能低下症—. 小児科診療, 56, 649-654.
- 西野一三 2009 遠位性ミオパチー. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」. 東京医学社 (小児内科, 41 巻. 増刊号), 890-894.
- 埜中征哉 1999 「臨床のための筋病理, 第 3 版増補」. 日本医事新報社.
- 埜中征哉 2009 筋ジストロフィー. 高久史廣, 緒方悦郎, 黒川清, 矢崎義男監「新臨床内科学, 第 9 版」. 医学書院, 1246-1266.
- 大澤真木子 1997 神経・筋疾患. 前川喜平, 辻芳朗, 倉繁隆信編「標準小児科学, 第 3 版」. 医学書院, 569-581.
- 小沢鉄二郎 1999 “新”細胞膜障害または sarcolemmopathy —筋ジストロフィ本態研究における事実と憶測. 筋ジストロフィー研究連絡協議会「筋ジストロフィーはここまでわかった, PART 2」. 医学書院, 7-39.
- 佐橋功 1996 セントラルコア病. 垂井清一郎, 多田啓也編「遺伝子病マニュアル, 下巻」. 中山書店 (*Molecular Medicine*, 33 巻. 臨時増刊号), 22-23.
- 斎藤義昭 2009 福山型先天性筋ジストロフィー. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」. 東京医学社 (小児内科, 41 巻. 増刊号), 895-901.
- 笹川昇, 石浦章一 2009 筋強直性筋ジストロフィー. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」. 東京医学社 (小児内科, 41 巻. 増刊号), 909-913.
- 清水輝夫 2004 デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー. 萬年徹, 金澤一郎編「神経内科学書, 第 2 版」. 朝倉書店, 818-847.
- Slack, J. 2006 *Essential developmental biology*, 2nd ed. Blackwell Publishing. (大隈典子訳

- 2007 「エッセンシャル発生生物学, 改訂第2版」. 羊土社.)
- 反町洋之, 小野弥子, 鈴木紘一 1999 その他 (骨格筋特異的カルパイン異常). 筋ジストロフィー研究連絡協議会編「筋ジストロフィーはここまでわかった, PART 2」. 医学書院, 125-137.
- 杉江秀夫 2009 代謝性ミオパチー. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」. 東京医学社 (小児内科, 41 巻. 増刊号), 926-930.
- 多田富雄 2007 「寡黙なる巨人」. 集英社.
- 高須信行 2009 甲状腺機能低下症. 高久史廣, 緒方悦郎, 黒川清, 矢崎義男監「新臨床内科学, 第9版」. 医学書院, 780-785.
- 竹島泰弘, 松尾雅文 2009 Duchenne 型/Becker 型筋ジストロフィー. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」. 東京医学社 (小児内科, 41 巻. 増刊号), 868-875.
- 田巻義孝 2014 「発達障害ハンドブック, 第2版」. 文理閣.
- 田巻義孝, 堀田千絵, 宮地弘一郎, 加藤美朗 2017 脳性麻痺(3): 脳性麻痺に係る包括概念と関連障害. 信州大学教育学部研究論集, 10, 157-170.
- 戸田達史 1999 福山型. 筋ジストロフィー研究連絡協議会編「筋ジストロフィーはここまでわかった, PART 2」. 医学書院, 84-95.
- 富永康仁, 沖永剛志 2009 肢帯型筋ジストロフィー. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理」. 東京医学社 (小児内科, 41 巻. 増刊号), 876-882.
- Tortora, G.J., Grabowski, S.R. 2003 *Principles of anatomy and physiology*, 10th ed. John Wiley & Sons. (大野忠雄, 黒澤美枝子, 高橋研一, 細谷安彦共訳 2004 「トートラ 人体の構造と機能」. 丸善.)
- 浦風雅春 2009 先天性糖質代謝異常症. 高久史廣, 緒方悦郎, 黒川清, 矢崎義男監「新臨床内科学, 第9版」. 医学書院, 699-704.
- 吉岡三恵子 1998 Walker-Warburg syndrome. 診断と治療, 86 (増刊号: 症候群事典), 167.
- Wu, J.Y., Kuban, K.C., Allred, E., Shapiro, F., Barras, B.T. 2005 Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *Journal of Child Neurology*, 20, 705-710.
- 全国特別支援学校肢体不自由教育校長会 2015 「全国特別支援学校(肢体不自由)児童生徒病因別調査(平成27年5月1日現在)」. 全国特別支援学校肢体不自由教育校長会発行.

(2016年11月 2日 受付)  
(2017年 1月17日 受理)