

前半では一般の方々のために病気の解説をします。

後半では医学関係の方々のために筋病理の概説をします。

# 筋肉の病気

東京都立神経病院

松原四郎

## 目 次

筋肉の病気.....	4
第1章 筋肉の働きとその障害.....	4
I. 筋の病気でおきる症状.....	4
II. 筋の病気の主な種類.....	5
第2章 筋疾患のアウトライン.....	6
I. 神経原性筋萎縮.....	6
II. ミオパチー（筋症）.....	6
III. 神経筋接合部の病気.....	12
第3章 筋疾患の診察と検査.....	14
I. 病歴の聴取.....	14
II. 診察.....	14
III. 筋疾患の検査.....	16
第4章 骨格筋病理検査総論.....	17
I. はじめに.....	17
II. 筋の生検と検体処理についての留意点.....	17
III. 正常筋.....	18
IV.筋病理総論.....	19
1. 神経原性筋萎縮.....	19
2. 筋原性筋萎縮（ミオパチー）.....	20
第5章 遺伝性ミオパチー.....	21

<b>I. 筋ジストロフィー</b> .....	<b>21</b>
1. Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD).....	21
2. Becker 型筋ジストロフィー(BMD).....	23
3. Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー.....	24
4. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSH).....	25
5. 肢帯型筋ジストロフィー.....	26
6. 眼咽頭型筋ジストロフィー.....	31
7. 筋強直性ジストロフィー.....	32
8. 先天性筋ジストロフィー.....	33
<b>II. 先天性ミオパチー</b> .....	<b>36</b>
1. ネマリン・ミオパチー (nemaline myopathy).....	36
2. セントラルコア病 (central core disease).....	37
3. 中心核ミオパチー.....	37
4. 先天性ファイバータイプ不均等.....	38
5. 管状凝集体ミオパチー myopathy with tubular aggregate (MTA).....	38
<b>III. ミトコンドリア脳筋症</b> .....	<b>39</b>
1. Kearns-Sayre 症候群.....	39
2. MELAS.....	40
3. MERRF.....	40
4. Leigh 脳症.....	40
5. mtDNA 涸渇症候群.....	41
6. その他の病態.....	41
<b>IV. 先天代謝異常によるミオパチー</b> .....	<b>42</b>
1. 糖代謝異常 (糖原病) .....	42
2. 脂質代謝異常.....	43
3. 自己貪食空胞性ミオパチー.....	45
<b>V. その他の遺伝性ミオパチー</b> .....	<b>46</b>
1. 遠位型ミオパチー.....	46
2. 筋原線維性ミオパチー.....	47
<b>第6章 非遺伝性ミオパチー</b> .....	<b>50</b>
<b>I. 感染性炎症性ミオパチー</b> .....	<b>50</b>
1. 寄生虫性筋炎.....	50

2. 細菌性および真菌性筋炎 .....	52
3. ウイルス性筋炎 .....	52
<b>II. 非感染性炎症性ミオパチー.....</b>	<b>53</b>
1. 多発（性）筋炎 (polymyositis).....	54
2. 皮膚筋炎 (dermatomyositis).....	55
3. 抗合成酵素抗体関連筋症 .....	55
4. オーバラップ症候群および非特異的筋炎 .....	55
5. 悪性腫瘍合併筋炎 .....	56
6. 免疫関連壊死性筋症 .....	57
7. 封入体筋炎 ( Inclusion body myositis : IBM ).....	57
8. その他の炎症性筋症 .....	58
<b>III. 内分泌疾患に伴うミオパチー .....</b>	<b>59</b>
1. 甲状腺疾患 .....	59
2. 副腎皮質疾患 .....	60
<b>文 献.....</b>	<b>61</b>

# 筋肉の病気

東京都立神経病院 脳神経内科 松原四郎

## 第1章 筋肉の働きとその障害

全身の筋肉をあわせると、筋肉は人体で一番大きな臓器です。人は筋肉を使って移動し、呼吸し、飲食します。筋肉の働きは脳から末梢神経にいたる神経系に制御されていますが、私たちの生活の大切な部分を筋肉が支えています。筋肉には骨格筋と平滑筋と心筋がありますが、このページでは主に骨格筋の病気について述べます。以下、骨格筋のことを”筋”とよびます。

### I. 筋の病気でおきる症状

筋の病気では、普通は力が弱くなり、筋がやせてきます。しかし日常生活で筋に特別に注意をしている方は少ないので、次のような症状が出現してはじめて異常に気づくのが普通です。

まず脚の筋のなかでも、体の中心に近い筋（近位筋）、つまり腰や大腿の筋が障害されると、立ち上がりや階段の昇降が不自由になりがちです。床や低い椅子からや、トイレなどで立ちあがるとき、あるいは駅の階段昇降やバスの乗降の時に、困難が生じます。他人からみると、一步一步左右の腰を交互に上下に揺らせて歩くような歩行がみられます。一方、遠位筋すなわち膝より下の筋の力が落ちると、足が垂れ下がるために、足先がわずかな突起に引っかかりやすく、また階段を昇る時足先が垂れ下がった分だけ膝を高く上げなければならなくなります。さらにつま先立ちがしにくくなり、転びやすくなります。

腕の近位筋、つまり肩の付近の筋力が低下すると、重いものを持ち上げにくくなります。布団の出し入れや上にある棚への物の上げ下げが不自由になり、また女性では髪の手入れの間、腕を挙げていられないなどの症状が出ます。

一方、腕の遠位筋、すなわち手の筋力が落ちると、手に持った物を取り落とす、缶詰や瓶のふたを開けられない、タオルを絞れないなどの症状が出て、手の場合は筋が萎縮して手の甲に一本一本骨が浮き出て見えるようになったと気づく方もあります。

さらに、顔や首、背骨の周辺の筋が弱くなる疾患もあります。また目を動かす筋の障害による物が二つに見える（複視）が起きることがあります。

筋にはやせと力の低下以外に、筋に痛みが出たり、少数ですが局所的に肥大したり、また

収縮後に弛緩しにくくこわばるなどの症状が出ることがあります。筋が部分的にびくびく収縮することは必ずしも異常ではありませんが、頻繁に起きる時には病的なこともあります。

## II. 筋の病気の主な種類

筋の病気の中には大きく分けると筋自身に病気の原因があるものと、筋を動かす作用をしている神経系に原因があるものがあります。筋自身に原因のある病気をミオパチーまたは筋原性筋萎縮症、あるいは筋症と呼んでいます。一方、神経に起因するものは神経原性筋萎縮症と総称します。

1. **神経原性筋萎縮症**は、脊髄にあつて運動をつかさどる神経細胞である二次（下位）運動ニューロンが主に障害される**運動ニューロン疾患**と、それより末梢の神経が障害される**末梢神経障害**の二つに大別できます。運動ニューロン疾患の代表は筋萎縮性側索硬化症(ALS)ですが、この病気については別項でくわしく述べられていますのでご参照ください。末梢神経障害の原因は多岐にわたります。運動ニューロン疾患か末梢神経障害かを見分けることは臨床的に非常に重要で、このために電気生理学的検査と総称される針筋電図や末梢神経伝導検査などの検査その他の検査が行われます。

2. **ミオパチー**の主なものには筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、炎症性ミオパチー（筋炎）および代謝性ミオパチーなどがあります。筋ジストロフィーと先天性ミオパチーは遺伝性の疾患で、とくに進行性が明瞭なものを**筋ジストロフィー**、それほど進行が目立たないものが**先天性ミオパチー**とおおまかに分類しています。

### 3. 神経原性筋萎縮と筋原性筋萎縮（筋症またはミオパチー）の区別

この二つの筋萎縮症を診察から確実に区別することはできませんが、次のような傾向があることから、ある程度は推測することができます。

(1) 神経原性萎縮では手足の先のほう（遠位部）のやせが目立つことが多い、それに対しミオパチーの場合は手足のつけねに近い（近位部）に症状が強いことが多い。

(2) 神経原性萎縮とミオパチーをくらべると、神経原性では筋萎縮の程度にくらべて筋力が保たれている傾向がある。

(3) 神経原性筋萎縮では、神経障害を示すほかの症状と一緒にみられることがある。その症状には、感覚障害（しびれや痛み、感覚の鈍い部位など）、筋の緊張の異常、反射の異常などがある。筋の一部が細かく引きつるよう動く現象やふるえがみとめられることもある。

これ以外に、筋電図などの電気的な検査や、血液中に筋から移行するタンパク質を測定すると、より正確に区別ができます。まれにはこの二つの原因の両方が関与している場合があります。

## 第2章 筋疾患のアウトライン

### I. 神経原性筋萎縮

脊髄の運動ニューロン（脊髄の前角にある運動性神経細胞）または脊髄から出る末梢神経の障害により筋が萎縮する（やせる）状態を神経原性筋萎縮と呼びます。運動ニューロンが障害される病気（運動ニューロン疾患）の代表は筋萎縮性側索硬化症(ALS)ですが、それ以外にも、脊髄性進行性筋萎縮症(SPMA)と総称されるまれな疾患群があります。

脊髄性進行性筋萎縮症は胎児から成人まで広い年齢で発症し、一般に若く発症した時には進行が速いという傾向はあるものの、進行性、重症度には個人差があります。この中には遺伝的素因のある病気が多いと考えられています。

脊髄性進行性筋萎縮症と症状や病態のうえで共通点が多い疾患に球脊髄型筋萎縮症(BSMA)があります。この病気の特徴は舌や喉の筋の萎縮が目立つ点です。また比較的早期から手指のふるえがみられ、しばしば男性にもかかわらず女性のような乳房（女性化乳房）を伴うことも指摘されています。この病気はX染色体性劣性遺伝形式をとるため、原則として男性のみにおこります。

運動ニューロン疾患とならんで神経原性筋萎縮症をおこすのは末梢神経障害です。成人で頻度的に多い末梢神経障害に糖尿病性末梢神経障害や、アルコールや薬剤などによる中毒性末梢神経障害、各種の圧迫や外傷による末梢神経障害があります。また、そのほかに免疫的な異常にもとづく末梢神経障害（ギラン・バレ症候群や慢性炎症性脱髄性根神経炎）、遺伝性末梢神経障害（シャルコー・マリー・トゥース病、家族性アミロイドニューロパチーなど）、膠原病などの内科疾患に伴う末梢神経障害、さらに悪性腫瘍にともなう末梢神経障害などがあります。

### II. ミオパチー（筋症）

上に述べたように、筋ジストロフィーは遺伝的な原因でおこる進行性のミオパチーです。遺伝的というのは、親から子供に必ず遺伝するという意味ではありません。もっと広く、遺伝子の異常が病気の発生に関与しているという意味で、遺伝性というより遺伝子の異常、言い換えればDNAの異常が病気の発生に関与していることを意味しています。進行性というのは相対的なもので、個人差がありますので、次の先天性ミオパチーの一部の病気でも見られる進行といつも区別ができるわけではありません。先天性ミオパチーも同じく遺伝的な原因で起こりますが、筋ジストロフィーよりも進行性がめだたない病気がこの中に分類されています。

代謝性ミオパチーは筋が何らかの代謝障害によって障害を受ける状態をいいます。その代謝障害には、糖代謝や脂肪代謝にかかわる酵素の先天性異常や、ミトコンドリア DNA の異常など、遺伝的な代謝障害があり、これらは代謝性の先天性ミオパチーともいえるグループです。その他に遺伝的な要素が無い、甲状腺や副腎などの内分泌疾患によって引き起こされる非遺伝性のミオパチーもあります。非遺伝性のミオパチーにはこの他、筋内に炎症が起こる病気である炎症性ミオパチーがあります。その方がわかりやすいので以下筋炎と呼びます。広い意味の筋炎には外から細菌などが感染して起こるものも含まれますが、実際に頻度が多く重要なのは膠原病のグループに属する多発性筋炎や皮膚筋炎などです。

## (1)筋ジストロフィー

筋ジストロフィーには多くの種類があります。遺伝形式や、障害されやすい筋の分布、発見者名、随伴症状などにもとづいて分類・命名されており、歴史的な経緯もあってやや複雑ですが、代表的なものに以下のような病型があります。

- a. 性染色体性劣性遺伝型筋ジストロフィー（デュシェンヌ型、ベッカー型）
- b. 先天性筋ジストロフィー（福山型および非福山型）
- c. 肢帯型筋ジストロフィー
- d. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー
- e. 筋強直性ジストロフィー
- f. その他の比較的稀な筋ジストロフィー：眼咽頭型筋ジストロフィー、エメリー・ドライフェス型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィー

### a. X 染色体劣性遺伝型筋ジストロフィー（デュシェンヌ型、ベッカー型）

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因となる遺伝子はX染色体上にあり、劣性遺伝形式を示す男児の疾患です。女性は2本のX染色体のうちの1本に異常があれば保因者となります。出生男児のほぼ4000人に1人に発生し、その3分の1が突然変異によるものといわれています。2歳から5歳頃に起立、歩行の不安定性が目立つようになり、診察をうけるきっかけになることがあります。具体的には、同世代の子供と比べ、かけっこが遅い、ジャンプができない、頻繁にころぶなどの症状が初期にみられます。診察では、手足のつけねに近い部分、すなわち近位筋の筋力低下がみられ、特に腰の周辺の筋力低下の症状として、立ち上がるときに膝などに手をつく（登攀性起立）、歩行時に足を挙げる方の骨盤が引き上げられるために、一歩ごとに骨盤が揺れるように見える（動揺性歩行）などの症状がみられやすいです。大腿部に筋萎縮がある一方、ふくらはぎは、やや大きく見え、しかもさわった感じがほかの筋に比べてやや固い感じがすることが多く、仮性肥大と呼ばれています。腕の近位筋の筋力低下もみとめられます。肩胛骨周囲の筋萎縮により、肩胛骨が浮き上がるように見え、腕を前に上げるとそれが目立ちます。このとき肩胛骨がちょうど背中についた羽根のように

見えるので翼状肩甲とよばれています。さらに症状が進行するにつれて関節の動きが固くなり制限されるようになります（関節拘縮）。足関節ではこのため踵が床に着きにくくなり、常につま先立ちの状態となって姿勢の不安定性に拍車をかける結果になることがあります。症状は次第に進行し、10歳代の中盤で移動に車いすを使用する必要がありますが出てきます。10歳代の後半には呼吸筋の障害のために呼吸不全となりやすいです。また程度は様々ですが、心筋障害による心不全や不整脈を合併する例があります。またごく一部の患児では脳の発達の遅れがみられることがあります。

ベッカー型筋ジストロフィーでは、デュシェンヌ型と同じ遺伝子に異常が存在しますが、変異の仕方に違いがあり、症状の性質は類似していますが程度は軽いのです。発症は青年期のことが多く、進行は遅く、車椅子を必要とする時期も成年以降であることが多い。

## b. 先天性筋ジストロフィー

我が国で発生する先天性筋ジストロフィーの大部分は福山型と呼ばれる病型で、これに対して欧米では異なる病型が一般的です。福山型にも重症度の面でかなりの多様性があることが明らかになっています。しかし多くの例では生まれた時から筋力低下が明らかで、歩行に至るまでの運動発達がはみられないことが多い。これに伴ってしばしば関節拘縮を早期からみとめます。また脳の先天的な形成過程の異常を伴うことが多いため、知能障害の頻度が高く、けいれん発作を伴うものも少なくありません。男女ともにみとめられ、常染色体性劣性遺伝を示します。

## c. 肢帯型筋ジストロフィー

肢帯型筋ジストロフィーは単一の疾患ではなく、類似の症状を呈する多数の疾患からなる疾患群です。症状とは主として青年期から成人に発症する近位型の筋萎縮で、緩徐に進行性です。しかし例外も多く、幼児期から発症する比較的重症例から、血清CK値の高値を示すのみでほとんど無症状の例まで中高年にいたる例まで、きわめて多様です。肢帯型には、現在までにある程度病気の成り立ちがわかっているものだけでも約40にのぼる異なる疾患があります。遺伝的には常染色体性劣性遺伝のものが大部分ですが、少数の優性遺伝型のものが我が国でも報告されています。劣性遺伝形式の中で頻度的に多いのはカルパイン3の遺伝子異常と関連づけられている2A型とジスフェルリンの異常を伴う2B型で、この二つの病型で過半数をしめるといわれています。ジスフェルリンの異常を伴うものの一部に遠位型を主とする筋萎縮を示す例があり三好型遠位型筋ジストロフィーと呼ばれています。

## d. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー

この病型では主に顔面筋と腕の肘から肩にかけての上腕の諸筋、および肩胛骨周辺の筋萎縮と筋力低下が見られます。進行すると下肢にも筋力低下が及びます。常染色体性優性遺伝を示しますので、親子間の遺伝がみられます。

## e. 筋強直性ジストロフィー

筋強直現象というのは収縮した筋の弛緩が素早くできないため、手足の動きが障害される現象です。一番わかりやすいのは手を握ってげんこつを作った後、急に手を開こうとしても、時間がかかってしまう現象がみとめられる時です。筋強直性ジストロフィーでは、この筋強直現象と筋萎縮、筋力低下が同時に見られ、患者さんの動作を障害します。それに加えて本症では全身にいろいろな異常が合併しやすい特徴があります。それは糖尿病や胆石、白内障、心臓の不整脈、前頭部のはげやすい傾向などです。筋萎縮は徐々に進行します。この病気も常染色体性優性遺伝を示し、また親よりも子供で発症する年齢が若くなる傾向がある事が知られています。

## f. その他の特殊な筋ジストロフィー

頻度が低く一般的には見られない筋ジストロフィーには以下のようなものがあります。眼咽頭型筋ジストロフィーでは名前の通り眼と喉の筋が障害され、眼瞼下垂、眼球運動障害、嚥下や発語の障害が見られます。常染色体性劣性遺伝と、同優性遺伝の家系が知られています。エメリー・ドライフェス症候群はX染色体性劣性遺伝をとり、骨格筋の萎縮と、肘や首の関節拘縮、および心臓の不整脈（心伝導障）をおこします。

### (2) 先天性ミオパチー

骨格筋を組織化学的な方法や電子顕微鏡によってくわしく調べることができるようになって以来、特徴的な病理所見を示すミオパチーの存在が次々に明らかになりました。代表的なものには、筋内にネマリン小体と呼ばれる構造の出現するネマリンミオパチー、筋線維に内在核が多く出現する中心核ミオパチー、セントラルコア病などがあります。一般的には小児期から発症する、進行が目立たないミオパチーが多いのですが、大人になってから症状が明らかになる例も少なくありません。

### (3) 炎症性ミオパチー（筋炎）

筋内に炎症が起こる病気が炎症性ミオパチーです。そのほうがわかりやすいので以下**筋炎**と呼びます。筋炎には外から細菌などが感染して起こる感染性のものも含まれますが、臨床で実際に頻度が高く、重要なのはリウマチなど膠原病とよばれる病気のグループに属する多発(性)筋炎と皮膚筋炎などです。筋炎の中には他の膠原病の症状の一部として発生するものがあります。混合性結合織病や全身性強皮症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、およびいろいろな血管炎に合併する筋炎が知られています。さらに、皮膚筋炎が悪性腫瘍に合併しやすいことから、悪性腫瘍にともなう筋炎を別な種類の筋炎として分類しています。まれな筋炎の中にウイルス感染に伴うものがあり、H I V感染に伴うものや、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(H T L V 1)感染に伴うものも知られています。

### a. 多発筋炎（または多発性筋炎）

英語で **polymyositis** ですが、日本語訳として多発筋炎と多発性筋炎の両方が使われています。成人で発症する筋力低下で明らかな遺伝性のない患者では、常に多発筋炎の可能性を考えて検査を進める必要があります。この病気の始まり方は様々で、一般的には数ヶ月の経過で徐々に近位筋の筋力低下が起きる例が多いのですが、発病後数週間のうちに歩行が困難になり、呼吸さえ困難になる急性型から、数年にわたりゆっくり進行する慢性型まであります。一部の例では関節痛や発熱などの全身症状をとまいません。嚥下障害を伴う例があり、また病初期から筋痛が強い例もあります。血液検査では障害された筋から血液に漏れ出すタンパク質の一つである血清 **CK** 活性の増加が明らかな例が多く、高い例では1万国際単位をこえ、このような例では褐色尿を示す場合もあります。極めて重症の例では呼吸不全に至って、補助呼吸を必要とする場合があります。

### b. 皮膚筋炎

筋症状については多発筋炎と本質的な差はありませんが、様々な皮膚症状を伴うものを皮膚筋炎と呼んでいます。症状にこのような共通点はあるものの、病気の成り立ちについては本質的な差があると考えられています。皮膚症状の典型的なものとして、上まぶたにすみれ色を帯びた赤色の着色がみとめられることがあり、これをヘリオトロープ疹とよんでいます。また、指先や、指の関節の背面、肘や膝の伸側に小さな水疱をとまなう赤みを帯びた皮膚変化が出現し、時間がたつとともに黒みを不規則に伴う場合があります。これをゴットロン兆候と呼びますが、いずれも本疾患に高頻度にもとめられ、診断的に重要です。

皮膚筋炎には全身疾患の側面があります。高頻度に間質性肺炎と呼ばれる肺病変を合併し、これを早期に発見して適切な治療を開始することは、生命予後の観点から重要です。間質性肺炎はしばしば重篤な経過をたどり、短時日のうちに呼吸不全をきたして致命的な結果に至る場合があるからです。また皮膚筋炎ではしばしば悪性腫瘍の合併がみられることがあります。

### c. 封入体筋炎

中年から高齢者に発生する炎症性筋症では、しばしば筋炎に対する一般的な副腎皮質ステロイドなどによる免疫治療が無効です。このような例の筋組織を観察すると、筋線維の中に空胞がみとめられ、さらにその空胞の近傍に線維構造を示す封入体と呼ばれる異常な構造が認められます。この疾患の本態は十分解明されていませんが、他の筋炎では有効な免疫治療が無効である例が多いという意味で、早期に正確な診断をつける必要がある疾患です。

#### (4)代謝性ミオパチー

筋が何らかの代謝障害によって障害を受けた結果発生するミオパチーを代謝性ミオパチーと呼びます。

##### a. 先天性代謝障害によるミオパチー

**糖原病**は先天的な酵素欠損により組織にグリコーゲンが蓄積される病気の総称です。現在 8 つの病型が一般的に知られていますが、そのうちの II 型（アルファグルコシダーゼ欠損：ポンペ病）、III 型（デブランチング酵素欠損）、V 型（筋ホスホリラーゼ欠損：マッカードル病）、VII 型（筋ホスホフルクトキナーゼ欠損：垂井病）、VIII 型（ホスホリラーゼキナーゼ筋サブユニット欠損）で筋の症状がみとめられます。II 型では小児型と成人型ともに筋ジストロフィーに類似した進行性筋力低下、嚥下障害と呼吸困難を示します。V, VII 型では運動時の筋痛や易疲労性による運動不耐性が見られます。V 型では運動中に急に症状の軽減するセカンドウインドと呼ばれる現象が知られています。VII 型ではこの現象は見られませんが、溶血の亢進がみとめられます。

**ミトコンドリア**は細胞のエネルギー産生をになう重要な細胞内小器官ですが、独自の DNA を有し、この DNA は核 DNA とは別に母子遺伝することがあります。このミトコンドリア DNA の変異と多様な神経・筋症状を結びつけて確立された疾患グループが**ミトコンドリア脳筋症**です。ミトコンドリアの分布の広さを反映して、ミトコンドリア脳筋症の病型は多様です。なかでも代表的なものとして、進行性外眼筋麻痺、ケアンズ・セリア症候群、メラス (MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode の略称)、マーフ (MERRF : myoclonus epilepsy with ragged-red fibers の略称) などがあります。症状は多岐にわたりますが、ミオパチー、眼の動きの障害、手足の失調症、てんかん発作、脳血管障害に類似した麻痺などが認められます。検査として、筋内に異常なミトコンドリアが観察できることがあり、筋生検でこれを探したり、ミトコンドリア DNA の解析をすることで診断できます。

##### c. 周期性四肢麻痺

元気だった人で突然手足の力がはいらなくなり、歩くことができなくなる病気はいくつかありますが、周期性四肢麻痺はそのうちで代表的な病気です。日本で発生するものの大多数は低カリウム血症をともなう低カリウム性周期性四肢麻痺です。さらにそのなかでも多いのは、甲状腺機能亢進症に伴うもの、アルコール多飲や漢方薬、利尿剤によるもの、さらに食物の摂取不足や下痢によるものなどです。欧米では高カリウム性、正カリウム性、低カリウム性の周期性四肢麻痺に家族性のものがかかなり報告されていますが、日本では比較的頻度が低くなっています。

## (5) 内分泌疾患に伴う筋障害

### a. 甲状腺疾患

甲状腺は筋疾患とは密接な関連があります。先にのべた甲状腺機能亢進症に伴う低カリウム性周期性四肢麻痺以外にも、甲状腺機能亢進症にともなうミオパチー、甲状腺機能低下症に伴うミオパチーが知られています。後者では血清 CK 活性が高値を示すことがあります。また慢性甲状腺炎に多発筋炎や重症筋無力症が合併することがあります。

### b. 糖尿病

糖尿病にはいろいろな神経症状が合併しやすいのですが、筋に関しては糖尿病性筋萎縮症がおきることがあります。これは主として神経原性の筋萎縮により発生し、さらに代謝性の筋障害が加わった状態と考えられます。

### c. そのほかの内分泌疾患

クッシング病やクッシング症候群では筋萎縮を合併することがあります。

## III. 神経筋接合部の病気

末梢神経の興奮を筋に伝えて、筋収縮をおこす情報を伝達する役割を果たすのが神経筋接合部です。具体的には、神経の終末からアセチルコリンが放出され、それが筋の表面にあるアセチルコリン受容体に結合することによって筋内のカルシウムを介した筋収縮の機構が働きます。神経筋接合部が主に標的となる疾患に重症筋無力症と筋無力症候群などがあります。

### a. 重症筋無力症

本疾患では一般に筋の疲れやすさが目立ちます。つまり、ある運動をしていても異常に早く筋力が低下してしまうのです。特に症状が起りやすいのは目を動かす眼筋で、症状としては物が二つに見える症状、複視がおきやすい。これは左右の目の動きの共同性が失われるためにおこります。上まぶたが下がってくる眼瞼下垂という症状も起きやすいです。顔や喉、首、手足の筋にもこの易疲労性がみられ、食物のかみにくさ、のみこみにくさが生じたり、首が下がったり、起立・歩行に不自由になるなどの症状がおきます。さらに重症になると呼吸筋の障害のため、生命にかかわる事態に至ります。本症では症状が短時間で変動することが特徴の一つで、午前より夕方に症状が強いなど一日の中での変動が見られることが多いのです。呼吸障害についても短時間に発生して悪化することがあり、この点は注意が必要です。本症は自己免疫疾患の一つで、神経と筋の間の伝達をする神経伝達物質であるアセチルコリンの、筋側にある受容体に結合して、伝達を邪魔する自己抗体が出現することが原因です。最近はこのアセチルコリン受容体に対する抗体ではなく、MuSK 抗体とよばれる抗体、その他の抗体が検出される例が見いだされるようになってきました。本疾患は症状に加えて、これらの自己抗体を検出したり、筋を電氣的に反復刺激し、疲労しやすさを証明する、あるいは疲労しやすさを一時的に防ぐ注射の効果を確認することなどで診断します。治療として

は、この自己免疫の状態を緩和するための、様々な免疫的な治療が主に実施されています。具体的には、副腎皮質ステロイド、血液浄化による抗体除去、免疫グロブリンの大量静注、免疫抑制剤、胸腺摘除などが行われています。一部の患者さんでは胸腺腫が合併しており、この場合は胸腺摘除が必要です。

#### **b. 筋無力症候群(ランバート・イートン症候群)**

この病気では、神経筋接合部においてアセチルコリンが末梢神経の終末から分泌されるのを阻止する働きをもつ自己抗体が出現します。下肢の腱反射の減弱をともないやすいなど、いくつか点では差があるものの、症状は重症筋無力症と類似しており、すぐに疲労して力が弱くなる症状(易疲労性)が見られることが多いのです。電気生理学的な検査では、刺激により誘発される電位が低く、反復刺激を受けると、重症筋無力症とは逆に、電位の増加が観察されるので、この点から両疾患を鑑別できます。一方、この病気では悪性腫瘍、特に肺の小細胞癌とよばれる種類の癌の合併率が高いことが知られています。このため、診断とともに悪性腫瘍の有無に関する検査が診療の初期には重要な課題となり、予後や治療方針もこの悪性腫瘍の有無に大きく左右されます。

#### **c. 先天性筋無力症**

まれな疾患ですが、アセチルコリン受容体を構成するタンパク質をコードする遺伝子の変異のために、易疲労性などの筋無力症状をおこす先天性異常として知られています。

\*\*\*\* 以下の章は主に医療関係者の方々のための記事です \*\*\*\*

## 第3章 筋疾患の診察と検査

手足の運動の異常に気づいて病院を訪れる人を速やかに診断し、適切な治療に結びつけるには、基本的ステップを遵守する一方、無駄を避けて症状に応じて方法を変える柔軟性の両方が必要である。また既知の病気の概念と知識で全てを解決しようとせずに、まず個々の患者の症状や検査結果をありのままに、細心に解析することも重要である。

### I. 病歴の聴取

筋疾患はしばしば乳幼児期、時にはもっと遡って胎児期からはじまる。注意深い母親は、胎児の動きが少ないことに気づくことがある。小児の患者ではもちろんだが、たとえ成人の発症であっても、周産期の状況や学齢期の運動能力を確認することが必要である。運動会のかけっこの順位はどうだったか、跳び箱は跳べただろうか、鉄棒の逆上がりや懸垂はできたか？これらは子供時代の思い出として、大人になっても誰もが覚えている信頼度の高い情報である。

各年代にどの程度の筋力があつたのかを正確に知ることは難しいが、スポーツや登山などの経験、従事した仕事の体力的な要求度などを聞くことは参考になる。いつ頃から足の階段がづらくなったのか、またゴルフのスコアが急に悪くなったのは何時かなどの、具体的な情報が役立つ。

日常生活の中の、筋力が要求される動作を具体的に聞くことも参考になる。トイレからの立ち上がり、布団の上げ下ろし、髪の毛の手入れで腕を挙げる動作、瓶や缶を開けることなどについての質問からも有用な手がかりを得られる。

こうして、いつ頃筋力低下がはじまったのか、最初の筋力低下の部位は上肢か、下肢か、そして遠位筋か、近位筋かが分かれば診察以前に疾患のあらましが明らかになることが多いので、十分に時間をかける価値がある。

### II. 診察

病院を訪れる患者さんには、たいてい、医師に先ず診察して欲しいところがあるのではないだろうか。腹痛に苦しむときはまずお腹を診てもらいたいのが人情である。そこで、順序はともかく、患者さんご本人の注意の焦点となっているところをまず診ることから診察を開始することは、有意義だと思われる。そこが医学的に一番重要な部位かどうかは別問題だ

が、とりあえず、自分がこれから患者さんのどういった問題に取り組もうとしているのかを大づかみすることができる。それから型どおりの全身の診察を行う。この診察は決して省略してはならない。特に筋疾患では甲状腺、肺、心臓、皮膚、リンパ節などについての診察が重要である。

## (1) 神経学的所見

筋疾患の中でも特に神経原性筋萎縮症を診断するためには、神経所見を正確に把握することが不可欠である。神経所見は自己流を避け、指導者や教科書からオーソドックスな方法を学んで、十分修練して経験を積むことが大切と考える。異常な所見を呈する症例を診察することはむろん勉強になるが、もっとも勉強になるのは正常な人をできるだけ多く、丁寧に、できれば繰り返し診察することである。こうすることによって、自分のなかに正常人についての量的・質的に十分なデータベースを培うことができ、また同一人でも変動する範囲があることがわかる。

## (2) 筋の診察

筋の診察に際して着目すべき3つの要素がある。それは筋のボリューム、筋力そして随伴する筋の諸症状である。筋のボリュームを外見から診察するには慎重さが必要である。皮下脂肪の多くない人では視診で十分だが、肥満の方では筋力検査の時に触診して収縮時に固くふれる部分を確認するのが確実である。背面を見ることも参考になる。必要なら陪席者をおいて、状況の許す限り全身を診て、全体のバランスから萎縮部位を判断する。ここでも多くの正常者の診察をして、正常のイメージをつかんでいることと、患者の生活、特に労働や運動の具体的な内容と量を聴取していることが判断の助けになる。

徒手筋力検査の詳細は略するが、常に教科書に基づいた一定の方法で行う習慣をつくることが推奨される。筋力は被検者の姿勢や検査時の筋長、すなわち関節の角度によって変化するからである。また筋力の程度によって診察の仕方を変えることも求められる。筋力低下がある場合は、重力の影響を除いた水平面内での間接の動きを検査するので、患者に側臥位などの姿勢をとってもらふ必要がある。また患者さんの協力が必要な検査なので、どの程度全力が出されているのかも注意しておくことが必要となる。この検査では、不自然に筋力が途中で抜けてしまうなど、心因性を疑わせる要素を見いだすヒントが得られることもある。

筋の随伴症状には様々なものがあり、その時可能性のある疾患に随伴する症状を重点的に見ることになる。視診に際して、神経原性筋萎縮に伴いやすい線維束性収縮や、振戦その他の不随意運動の有無に注意する。筋ジストロフィーでは仮性肥大の有無、筋緊張性ジストロフィーでは筋緊張現象の有無を、甲状腺機能低下症ではマウンディング現象、筋炎では筋痛や皮膚症状、先天性ミオパチーではいろいろな小奇形の合併や脊椎の可動性、遺伝性ニューロパチーでは足の変形などに注目する。

### III. 筋疾患の検査

骨格筋についての血液検査で重要なのは筋細胞の異常により細胞内から血液中に移行するいわゆる筋逸脱酵素で、その代表がクレアチン・キナーゼ(CK)である。その他にはアルドラーゼやアラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)などがあるが、特異性や感度の面で血清 CK 活性が最も重要視されている。外来で測定した CK 値が微増の場合は、採血前の運動状況を確認することが望ましい。血液検査：膠原病や内分泌疾患、代謝疾患に合併する筋疾患ではそれぞれの疾患に関する検査が行われる。特に筋炎(炎症性筋症)に関しては筋炎特異的抗体 (MSA) とよばれる自己抗体の有用性が、病型の決定や病因の解析に際して、増している。その中には限られた研究機関でのみ測定可能なものもあるので、可能であれば採血に際しては少量の血清を別途凍結保存しておくことが望ましい。

筋の画像検査には骨格筋CTが広く使われている。筋が萎縮とそれに伴う脂肪組織への置換が画像化できる。筋内の炎症などの変化は骨格筋MRIが有用で、炎症に伴う浮腫と脂肪化を区別するために必要に応じて脂肪抑制画像を併用する。

電気生理学的検査として重要なのは誘発電位と針筋電図であるが、前者には末梢神経伝導検査として運動および感覚性神経伝導速度、F波誘発試験など多くの種類がある。重症筋無力症をはじめとする神経筋接合部の疾患に対しては、連続刺激試験や単一筋線維筋電図が行われている。針筋電図検査では、安静時と随意収縮時の筋からの放電を記録する。神経原性筋萎縮では、随意収縮時に運動単位脱落にと、それに続く残存運動単位の代償的な拡大を反映して、運動単位活動電位の放電頻度の減少とともに、電位自体の増高と持続時間の延長を認める。また安静時には、特に前角細胞を障害する運動ニューロン疾患では、自発的な放電が出現しやすい。一方、筋原性筋萎縮すなわちミオパチーでは筋線維自体の萎縮と変性を反映して、運動単位活動電位の減高と持続時間の短縮、および弱収縮を試みた段階で全線維の活動が動員される、早期リクルートメントがみとめられる。しかし、自發放電も出現することがある。

筋ジストロフィーをはじめとする遺伝性筋疾患のなかで、血液や筋組織から分離した核酸を材料とする遺伝子解析が診断上欠かせない疾患が増加している。患者さんのみの解析についてご本人の同意が得られている場合は実施に問題は少ないが、保因者や家族の解析については、十分な慎重さが要求される。ケースバイケースの判断が必要であるが、胎児診断などの特殊な場合を除き、未成年者や症状のない方の解析は原則として行っていない。

## 第4章 骨格筋病理検査総論

### I. はじめに

筋肉の小さな断片を手術的に採取して、顕微鏡などで観察するという直接的な検査が筋生検である。筋生検は診断のために病理学的な確認が必要な時に実施される。筋生検において重要なことはまず、検査が必要な症例を厳密に選択すること、次に疾患に特徴的な病理変化を観察しやすい部位を選択すること、そして採取した筋を十分な水準で検査できる態勢をあらかじめ整えることである。

筋の萎縮が高度になって、あまり筋線維が残存していない部位は検査には不向きで、軽度から中等度の萎縮、筋力低下が認められる部位では、疾患特異的な病変を観察しやすい。生検された筋組織はホルマリン固定、パラフィン包埋の後に HE 染色などのルーチン病理検査を行うという方法のみでは十分な解析できない。凍結標本作製し、クリオスタットで薄切切片について組織化学的な検査と、免疫組織化学的な検査を行うことが必要である。また、可能な限り、電子顕微鏡検査のためのプラスチック包埋を行う。さらに筋組織から分離した DNA や RNA が診断に重要な場合がある。もちろん、これらの検査については、あらかじめ患者さんへの十分な説明をして、十分納得を得た上で、文書での同意を頂くことが必要である。実施する以上は、得られた検体から最大限の所見をえることができるように、検体処理、検査方法、所見の取り方に配慮が必要である。その一助となればと考え、実際的な点を中心に以下述べる。

### II. 筋の生検と検体処理についての留意点

生検部位の選択は検査の成否を左右するので慎重におこなう。筋力などの症状、筋電図、筋 CT や MRI の所見を参考にして決めるが、筋力低下が軽度から中程度の部位が、病的に特徴のある所見を示すことが多い。最近筋電図で針を刺入した部位をさける。筋腹を選択すれば筋内神経束や筋終板が観察できる可能性が増す。筋炎やサルコイドーシスが疑われるときは MRI で炎症や結節の部位を予測することが推奨される。

成人は局所麻酔で、小児は全身麻酔下で生検を行う。筋ジストロフィー患者への全身麻酔に際しては、予め麻酔医に想定している病名を伝え、悪性高熱の可能性の有無を伝えておく。一般的には針生検 (needle biopsy) よりも、切開による生検 (open biopsy) の方が良好な検体が確実に採取できる。後者でも条件がよければ小さな切開で可能である。皮膚と筋膜の麻酔は十分行うが、採取する筋自体への局所麻酔は行わない。筋線維の走行に沿って縦に長い短冊状の筋

を切除して、検体処理に際して方向が常に明確になるようにする。若干の出血はさけられないが、切除中の筋が血液に浸ることをなるべくさける。切除後移送するときは、硬く絞った生食ガーゼで軽く包んで乾燥を防ぎ、4℃で移送する。電子顕微鏡（電顕）のためには別に isometric clamp を使用し、筋を軽い伸展位で固定した状態で切除、直ちに固定液に投入する。皮膚縫合は、ナイロン糸で真皮内縫合をするなどの形成外科的縫合を実施して瘢痕を最小限にする。

検体は切除端を除いた部分を、(1)凍結用と(2)パラフィン包埋用にわけ、別に採取した(3)電顕用とあわせた3系統で処理する。凍結ブロックからクリオスタットで8μm厚の切片を切り、我々は以下の染色をルーチンに実施している。Haematoxylin-eosin、Gomori trichrome 変法、NADH-tetrazolium reductase、PAS 反応、succinic dehydrogenase、non-specific esterase, choline esterase, acid phosphatase, cytochrome C oxidase, myosin ATPase. Myosin ATPase 活性像はpH 10.4で反応させる routine 法に加えて、pH 4.2, 4.6で切片を反応させている。これに加えて筋炎と筋ジストロフィーに関する免疫組織化学的検査を実施している。

電顕はグルタルとオスミウムの二重固定後エポン包埋する通常の方法であるが、包埋に際しては筋線維に対して正確な横断面と縦断面が観察できるように方向に配慮する。

### III. 正常筋

正常筋の横断凍結切片では、筋束内で筋線維の形は円みを帯びた角のある敷石状で、間質を除き、ほぼすまなく配列する(Fig.1)。各線維の核は筋鞘に接しているものが大部分で、筋形質内部にあるもの(内在核または中心核)は3%以下である。筋線維の横径の差は少なく、大部分は40から60μmだが、年齢差や性差がある。間質は筋束を取り巻く筋外鞘(perimysium)と筋束内の筋線維間に存在する正常ではわずかのスペースである筋内鞘(endomysium)に大別できる(Fig.2)。筋外鞘には大小の血管と筋内神経束や脂肪、筋紡錘がみられることがある。筋内神経束の近傍の筋線維上には神経筋接合部が存在することがある(Fig.3a,b)。筋紡錘は筋の長さとその変化を感知する機械的受容体(mechanoreceptor)で、被包内に nuclear bag 1 fibre (核袋1線維), nuclear bag 2 fibre (核袋2線維), nuclear chain fibre (核鎖線維)の3種類の錘内線維(intrafusal fibre)を収納している(Fig.3c)。

組織化学的所見として重要なものに fibre type に関するものがある。正常筋では主に type 1 fibre (ほぼ遅筋または赤筋に相当)と type 2 fibre (速筋または白筋)がみられ、後者には type 2A と type 2B fibre が含まれている。この分別は myosin ATPase の反応の前処置を異なった水素イオン濃度でおこなうことにより、酵素活性の失活の度合いが異なることで明らかにできる。Type 1 fibre は酸性側では失活しないが、アルカリ側(pH 9.4~10.4)では活性が低下する。一方、アル

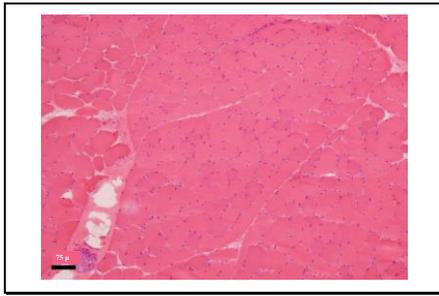


Fig.1 凍結切片横断面のHE染色では筋束を形成し隙間ない敷石状に筋線維がみられ、間質には血管、筋内神経束、脂肪織などが見られる。筋線維には赤みの強い赤筋 (type 1 fibre) と白っぽい白筋 (type 2 fibre) がある。

Normal muscle (frozen section, HE stain)

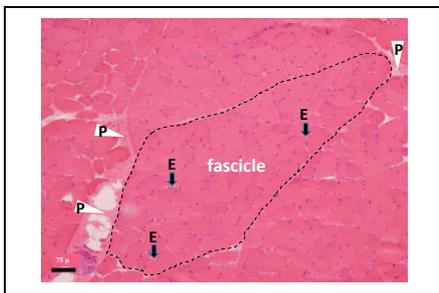


Fig.2 筋束(fascicle)と、その周囲の間質である筋外鞘 (perimysium:P)、および筋束内の筋線維間にある筋内鞘 (endomysium:E)。正常筋では筋内鞘はきわめて狭い。

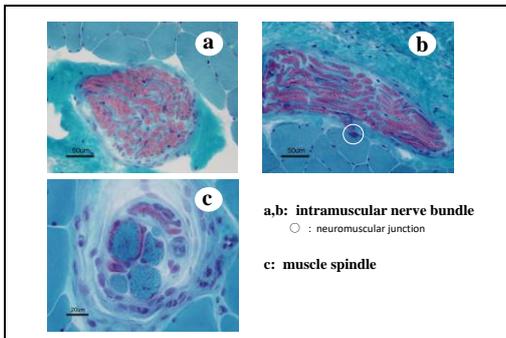


Fig.3 a,b: 筋内神経束 (円内は神経筋接合部)

c: 筋紡錘

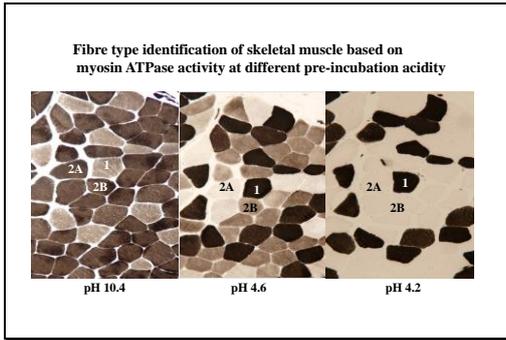


Fig.4 凍結切片で行う組織化学検査の一つである myosin ATPase 活性像でファイバータイプをより詳しく同定できる。Type 1とtype2線維は入り交じってチェッカーフラッグパターンを呈する。反応直前に切片が置かれていた液のpHによって、活性が異なり、pH10.4のアルカリ液中での反応がルーチン検査としてtype1と2線維の判定に用いられる。酸性側(pH4.2)では両type線維での酵素活性が逆転する。正常筋では見られないが、酸性側では再生線維などは中間の活性をもつtype 2C線維となる。中間のpH4.6ではさらにtype2A とtype2B線維が区別できる。

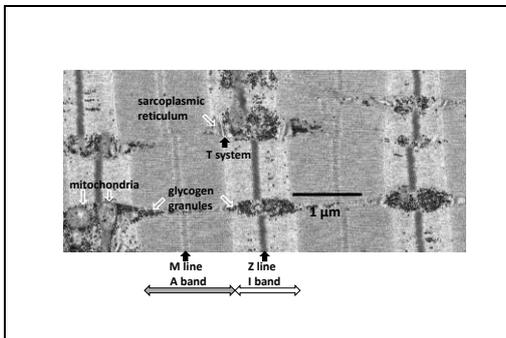


Fig.5 Electron micrograph of normal skeletal muscle

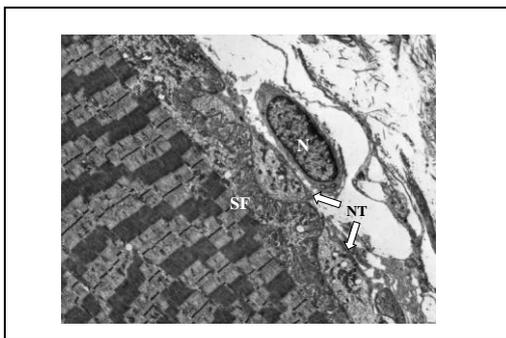


Fig. 6 Ultrastructure of neuromuscular junction  
N: nucleus of a schwann cell, NT: nerve terminal, SF: synaptic folds

カリ側では強い活性をもつ type 2A,B fibre は pH4.2 の酸性前処置では失活する。しかし type 2B fibre は pH4.6 の前処置後では弱い活性を維持している (Fig.4)。

電子顕微鏡 (電顕) で観察すると、筋線維内には myofibrils があり、その中に thin myofilament と thick myofilament が、それぞれ z-disk と M line を伴って規則正しく配列する (Fig.5)。その傍らには T system と筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum)、mitochondria などが見られる。筋鞘は形質膜 (plasma membrane) とその外側の基底膜 (basal lamina) をともない、付近には筋核とゴルジ装置 (Golgi apparatus) やグリコーゲン顆粒 (glycogen granule)、さらに限られた部位では 衛星細胞 (satellite cell) や神経筋接合部 (neuromuscular junction) (Fig.6) が観察できる。

## IV.筋病理総論

観察の基本的な着目点としては、筋線維の大きさ (横径) の変化とその分布、個々の筋線維の形態的变化、組織化学的变化、血管を含む間質の変化、筋内神経束や筋紡錘の変化などがある。さらに、これらの基本的所見に基づいて選択して実施する免疫組織学的検査と超微形態的観察が重要な役割を果たす。

### 1. 神経原性筋萎縮

脊髄前角の運動ニューロンから末梢神経に至る病変でおきるのが神経原性筋萎縮である。その特徴は萎縮線維が群集を形成する群集萎縮 (group atrophy)を呈することであるが、同時に個々の萎縮線維が角張った輪郭を示す角化線維 (angulated fibre) がしばしばみられる。群集の大きさはさまざまで、10 線維ほどの小規模なものから (Fig.7a)、百本単位の大規模なもの (Fig.7b) まである。運動ニューロン疾患の初期には小規模な群集萎縮が散在することが多いのに対し、前根や末梢神経の障害あるいは進行した運動ニューロン疾患では大規模な群集萎縮になることが多い。群集萎縮の所見を呈する背景にある本質的な変化は、同一運動単位に属する筋線維が同じ程度に萎縮し、周辺に均一な非萎縮線維が残る事、すなわち局所的に萎縮線維と非萎縮線維が2つのサイズの線維グループに分かれることにある。これに比べると、萎縮線維の輪郭は本質的ではなく、角化することが多いのは事実であるが、これには周囲の線維の萎縮の程度や間質の広さなどの、いろいろな要素が影響して変わりうる。従って、角化しないこともあり、例えば小児の運動ニューロン疾患では萎縮線維も円形の輪郭を示すことが多い (Fig.8)。

NADH-tetrazolium reductase という主にミトコンドリアにある酵素の活性像では、神経原性変化の一つとして筋線維の一部が低活性で抜けて見え、その周縁に高活性部の縁がある target fibre や、縁が不明瞭な targetoid fibre が出現することがあるが、両者の間に本質的な差はない (Fig.9)。急性または亜急性の脱神経を来す病態で出現することが多い。

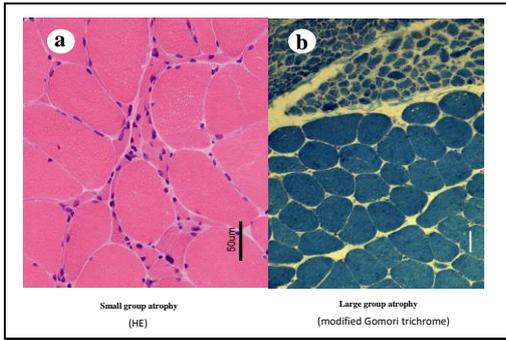


Fig. 7 神経原性筋萎縮では萎縮線維と非萎縮線維の差が明瞭になる。萎縮線維は(a)の小群集から(b)の大群集のように大小いろいろな規模のグループを形成する。萎縮線維は、(b)のようにしばしば輪郭がかどぼって、小角化線維の群集を呈する。左のように周囲に間質の隙間がなく非萎縮線維が多数存在する時に、萎縮線維が角化する傾向が強い。

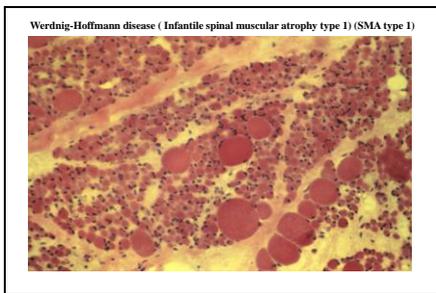


Fig.8 萎縮線維は角化するとは限らない。この小児の脊髄性進行性筋萎縮症1型であるWerdnig-Hoffmann 病の生検像では、萎縮線維の角化は見られない。神経原性筋萎縮の重要な所見は、萎縮線維と非萎縮線維の差が明瞭で中間径の線維が乏しい点にある。

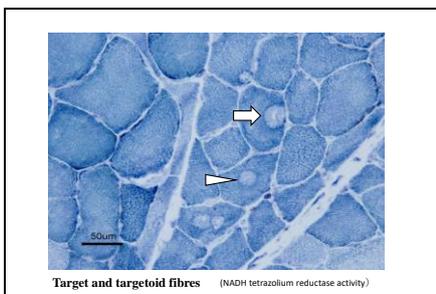


Fig.9 NADH-tetrazolium reductase という主にミトコンドリアにある酵素の活性像では、神経原性変化の一つとして筋線維の一部が低活性で抜けて見え、その周縁に高活性部の縁がある target fibre (矢印) や、縁が不明瞭な targetoid fibre (矢頭) が出現することがある。

運動単位の脱落が徐々に進行する過程では近隣の運動単位による神経再支配が起こり、運動単位の規模が大きくなる。この場合、筋萎縮はまだ目立たない時期からすでに、同一 fibre type の線維が集中する fibre type grouping (Fig.10)がみられる。神経原性の変化が長期間持続すると、中心核の増加や筋線維内部構築の異常など、ミオパチーに類似した変化が二次的に起きることが多い。

神経原性筋萎縮をきたす疾患には運動ニューロン病、頸椎症などによる根障害、および各種の末梢神経障害がある。筋病理学的にこれらを明瞭に鑑別することは困難であるが、上記の組織化学的な所見を参考にすれば、病変の程度や経過の長さ、神経再支配の有無などをある程度推測できる。

## 2. 筋原性筋萎縮 (ミオパチー)

ミオパチーには多数の病態があるとはいえ、その筋病理には共通点が多く、以下の特徴がある。

(1) 筋線維の横径は正常または肥大して大きなものから、萎縮して小さなものまで、ほぼまんべんなく存在し、神経原性萎縮で見られるような萎縮線維と非萎縮線維に分かれる傾向はない。しかし、注意しなければならないのはミオパチーではあっても、fibre type に関連した萎縮が存在する場合で、fibre type atrophy においては、特定の fibre type の線維のみがほぼ同様に萎縮することがある。この時は萎縮線維と非萎縮線維が 2 群に分かれ、通常の HE 染色などでは神経原性筋萎縮と見かけ上類似した状態を呈する。

(2) 筋線維の横断面は一般的に円形化しやすい。ただし、筋線維の断面の形状を決定する因子は筋線維のみにはなく、隣接する筋線維を含む、周辺の組織の状態が大きく影響するので、必ず円形化するとは限らない。萎縮線維の数が非萎縮線維に比べて少なく、間質が開大していないときには、円形化した線維に一部角化した線維が混在し、注意が必要である。

(3) 内在核 (中心核) の頻度が高い。ミオパチーの一般的傾向として内在核が多くなる。しかし、その頻度は疾患により差が大きい。特に多いのは筋強直性ジストロフィーと centronuclear myopathy (myotubular myopathy と記載されることがある)である。また、再生線維には大型のクロマチンに富んだ核がみられる。また神経原性筋萎縮においても慢性化すると内在核が増加し、また nuclear clump が発生しやすい。

(4) 筋線維間の間質 (筋内鞘 endomysium) は開大し、しばしば線維化や脂肪組織の増加を見る。換言すれば、単位組織面積あたりの筋線維数と筋線維が占める面積が減少する。ミオパチーが進行すれば、最後にはわずかの数の筋線維が島状に組織の中に点在する病理像になる、しかし、この段階ではもはや進行した神経原性筋萎縮との区別は困難である。

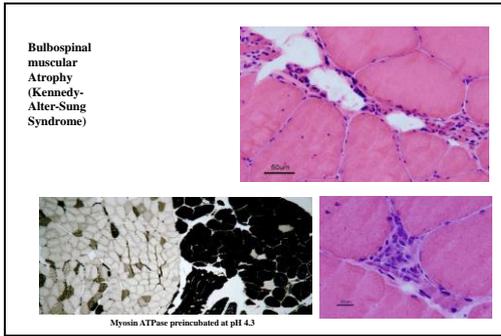


Fig.10 球脊髄性筋萎縮症のような慢性の神経原性筋萎縮症では、極度に萎縮した線維の群集にくわえ、非萎縮線維の一部は肥大し、中心核の増加などミオパチー類似の変化を伴っている。また一見萎縮線維のない部位でも、組織化学的にはファイバータイプの分布がチェッカーフラッグパターンではなく、同じファイバータイプの線維が集合するファイバータイプグルーピングが見られることがある。一つの脊髄前角細胞の支配する筋線維は同じファイバータイプになる。このグルーピングは運動単位の脱落と神経再支配が進むに従って、一運動単位の支配域が大きくなることによる。

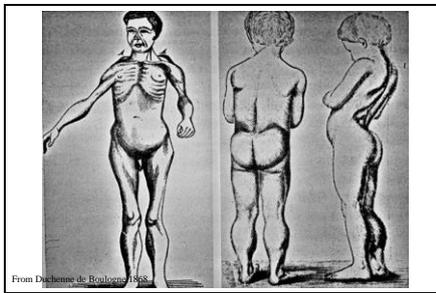


Fig.11 Duchenne によるイラストでは近位筋萎縮、仮性肥大、翼状肩甲、脊椎の前弯が強調されています。

# Duchenne's original case, showing marked calf enlargement and lumbar lordosis.

(From Arch. Cén. Méd. Vol. 11, p. 8 (1868))

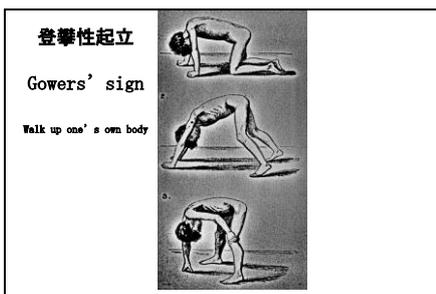


Fig. 12 幼児の診察に役に立つ登攀性起立とよばれる、自分自身によじ登るような起立の仕方、Gowers兆候。

# Sir William Richard Gowers (1845-1915)

以上のような神経原性と筋原性変化の特徴も、筋萎縮が進行し、脂肪沈着と線維化が強い間質の中に残存する筋線維の小集団が散在する段階至ると不明瞭となり、いずれとも区別ができない状態となる。

## 第5章 遺伝性ミオパチー

### I. 筋ジストロフィー

ミオパチーのなかでも遺伝性で進行性があきらかなものを筋ジストロフィーと呼んでいる。しかし、後述する遺伝性でありながら進行性がめだたない疾患群である先天性ミオパチーとの境界は必ずしも明確ではない。筋ジストロフィーの中にも進行の遅いものもあれば、先天性ミオパチーの一部には症例によっては進行性がめだつものが存在するからである。

#### 1. Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD)

##### (1) 病態

ジストロフィンとは筋細胞膜の裏打ち蛋白の一つで、細胞膜直下に存在する 427KDa の蛋白質である。ジストロフィンをコードする遺伝子は X 染色体短腕 (Xp21) にある 2.4 メガベースという巨大遺伝子で、79 のエクソンを持っている。筋細胞、脳皮質神経細胞、小脳プルキンエ細胞、グリア細胞、シュワン細胞など細胞により異なるアイソフォームがある。筋細胞で、ジストロフィンとは細胞膜の内側にあるが、一様ではなく、コストメアの中でも I 帯の近傍に多く分布する。ジストロフィンの N 端は F-アクチンに結合し、これを介して収縮蛋白を細胞膜に結合させる構造の一部を形成している。ジストロフィンの C 端はいわゆるジストロフィン結合蛋白複合体 (dystrophin associated protein complex) に結合し、これを介して細胞膜貫通蛋白と基底膜指示蛋白にいたる、いわゆるジストロフィン軸 (dystrophin axis) を形成する。これらの構造は、筋細胞表面の形状を保って保護し、収縮と弛緩により力を発生させ、骨・関節に効率的に伝えるという筋細胞本来の作用のために重要な役割を果たしている。ドゥシャンヌ (Duchenne) 型筋ジストロフィー (DMD) およびそのアレリックな病態 (同じ遺伝子の異常による異なる病態) であるベッカー (Becker) 型筋ジストロフィーでは、ジストロフィンのそれぞれ欠損および部分欠損または不完全形成により、細胞膜の脆弱性が生じ、そのため破綻しやすい。細胞膜破綻による細胞外液の流入による細胞内環境の変化、特にカルシウムの流入による異常な筋収縮や蛋白分解の亢進が惹起され、筋細胞の変性・破壊が続くと考えられている。

## (2) 症状

2歳ないし4歳で発症する。立位と歩行ができるようになった後、転倒しやすい、ジャンプができないなどの症状に気づかれることが多いが、処女歩行の時期の遅延や乳児検診における運動能力の発達不良として早期に発見されることもある。その後進行して10歳台の前半で歩行不能、同後半で呼吸障害があきらかになり、20歳前後で呼吸不全となる例が多い。心筋障害には個人差が多いが、予後に大きな影響がある。また一部に知能障害を合併することがある。症状は四肢近位筋および躯幹筋の筋萎縮と筋力低下で、翼状肩甲 (Fig.11)、登攀性起立 (Gowers 徴候) (Fig.12)、腰椎前弯、動揺性歩行、下腿筋の仮性肥大、アキレス腱の短縮などの症状がみられる。

検査成績は血清中の筋逸脱酵素 (クレアチンキナーゼ: CK、アルドラーゼその他) の異常高値をみとめる。筋電図では筋原性の変化がみられる。遺伝子解析で DMD の約 80% に異常を見いだす。

## (3) 診断

上記の特徴的な発症のしかたと症状から、通常診断は容易であるが、定型的な例でもインフォームドコンセントを得た上で、診断確定と難病申請や将来の遺伝子治療のためのデータベース登録などにそなえて遺伝子解析を行う。また非定型的な点があり、診断に疑のあるときには筋生検のうえ、ジストロフィンテスト (後述) で免疫組織化学的にジストロフィンの欠損または BMD の例では減少が見られるか否かを証明する。母や女性の同胞・親族に関する保因者診断は、診察、血清 CK 活性、筋電図、遺伝子解析やジストロフィーフィンテストなどで、かなりの精度で可能であるが、実施にあたっては、慎重な倫理的配慮が必要である。

## (4) 筋病理

ミオパチーの所見、すなわち筋線維横断面の円形化、内在核の増加、間質の開大がみられる。また間質の線維化および脂肪沈着が強いことが多い (Fig.13)。壊死線維、再生線維ともに多数見られる。HE 染色やトリクローム変法染色 (TC) で筋形質が強染する横断面が円形の線維が散見されるが、これは **opaque fibre** と呼ばれる過収縮状態の線維である。進行した例では筋線維の変性とともに筋線維数と筋線維の占める面積が著しく減少し、数本の線維が、線維化と脂肪化に伴って開大した間質の所々に離ればなれの島状に残存するのみの状態となる。

組織化学的には虫食い状線維 (**moth-eaten fibre**) やミトコンドリア酵素の筋鞘下の高活性 (**subsarcolemmal hyperactivity**) などの非特異的な筋線維の内部構築の異常が時に見られるが、筋ジストロフィーの他の病型や他のミオパチーに比較するとむしろめだたない。Fibre type に関しては **type 1 fibre predominant** が見られることが多い。また再生線維を主とする **type 2C fibre** が出現する一方、**type 2B fibre** は同定しにくくなる例が多い。

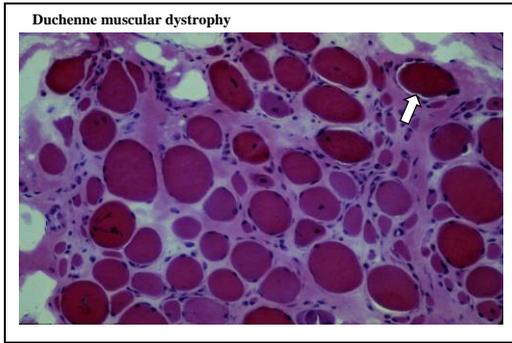


Fig.13 Duchenne型の筋ではミオパチーの所見、すなわち筋線維の大きさが小さいものから正常なものまでみられ、筋線維の横断面は円形化し、内在核が増加し、間質がひろくなり、そこに線維化と脂肪沈着が見られる。またDuchenne型ではよく過収縮、hypercontraction、を起こして濃く染まる opaque fibre (矢印)が見られる。

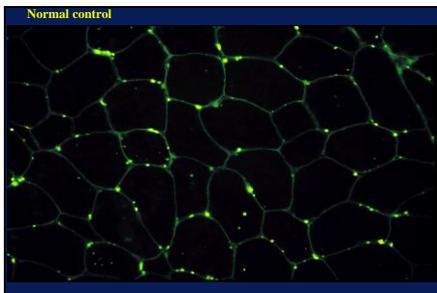


Fig. 14 正常筋ではジストロフィン染色で筋線維表面に蛍光が見られる。

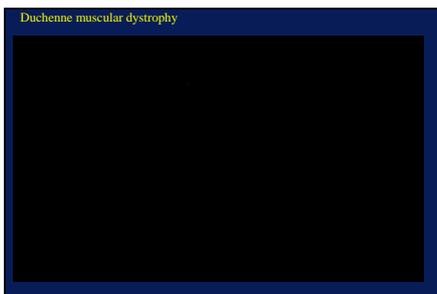


Fig. 15 Duchenne型の患者では殆ど蛍光はみられず、ジストロフィンが欠損していることがわかる。

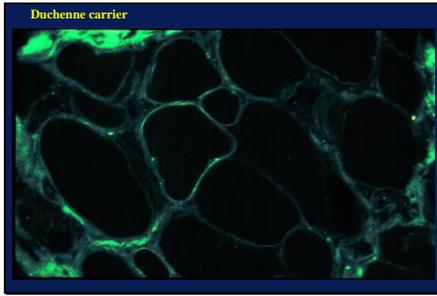


Fig. 16 保因者の女性では正常なX染色体が産生するジストロフィンが部分的にみられます。ジストロフィンが欠損している部分の筋核では、Lyon 現象により、正常なジストロフィン遺伝子を持つX染色体の発現が抑制されている。

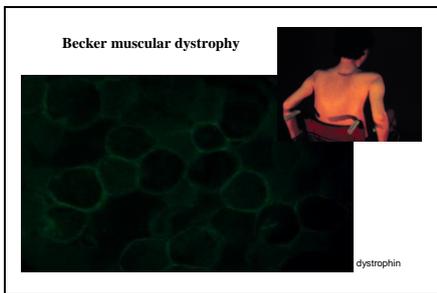


Fig. 17 Becker型筋ジストロフィーでは、正常より小さいサイズのジストロフィンが、正常と比べて少ない量生成されるため、ジストロフィンの染色性は抗体の認識部位により異なるが、一般に著しく低下する。

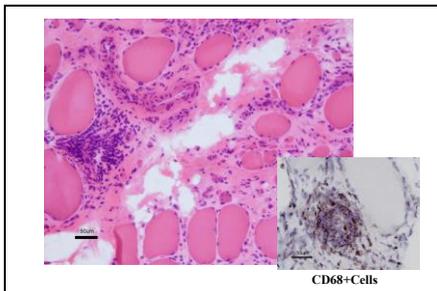


Fig. 18 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 局所的に細胞浸潤をみとめる。この例ではCD68+のマクロファージが主体である。非萎縮線維の多くは肥大線維である。また、内在核は比較的少ない。

## (5) 免疫組織化学

ジストロフィン遺伝子は巨大な遺伝子であるため、免疫組織化学的な検査の精度を上げるため、異なるドメインに対する 2 ないし 3 種類の抗体を使って検査するのが一般的である。方法に関してはテクニカル・データの章を参照。正常ではすべての筋線維の表面が染色される (Fig. 14)。一方 DMD では染色されない (Fig.15)。わずかに revertant fibre と呼ばれる線維が染色性を示すことがある。Revertant fibre は一部の少数の細胞でいったん頓挫した reading frame が回復しうる小規模な deletion など、異常ながら少量のジストロフィン様蛋白が出現しうる分子遺伝学的機構が働いたためと考えられている。保因者ではジストロフィンが不規則で細胞表面の一部のみに発現している線維が観察される (Fig.16)。しかし、欠損の程度は症例により、また部位により異なるので、ほぼ正常に発現しているからといって、保因者であることを完全には否定できない。特に無症状の保因者ではジストロフィン欠損線維は少数にとどまることが多い。一方、他の筋疾患で筋変性が強い場合は、ジストロフィンの染色性も低下または消失することが多いので、結果の解釈には、隣接切片の他の筋表面蛋白染色結果と対比するなどして、慎重を期す必要がある。ユートロフィンは、ジストロフィン欠損部位に発現していることが多い。

## 2. Becker 型筋ジストロフィー (BMD)

### (1) 病態

ジストロフィン遺伝子上の変異が DMD で起きるようなジストロフィンの完全欠損をもたらすことなく、reading frame が変異部以降も保持されるなどの機序で、アミノ酸構成やサイズの点で正常とは異なるものの、不完全なジストロフィンが筋膜に発現する状態が BMD の臨床像を呈する分子遺伝学的背景である。Western blot 解析では rod domain に対する抗体で検査した場合、正常の 35 から 80% のジストロフィン量が検知される。また分子量も異常であることが多い。

### (2) 症状と診断

BMD の症状は多様で、DMD との中間型といわれる "outlier" では DMD 類似の経過となる一方、もう一方の極には無症状の高 CK 血症を呈する例まで、幅広く存在する。しかし多くは 1 歳台の前半に起立歩行障害で発症し、緩徐に進行する。歩行困難となる年齢は個人差が大きいが平均 30 歳台である。近位筋の筋力低下が主症状で、下腿筋の仮性肥大がしばしばみられる。予後判断とともに遺伝子相談の観点からも肢帯型筋ジストロフィーとの鑑別がとくに重要だが、遺伝子検査とジストロフィンテストが有用である。DMD に比較すれば低頻度ながら、心筋障害や知能障害がみられる。

### (3) 筋病理と免疫組織化学

筋病理は基本的に DMD と共通の変化を示すが、変化の程度は DMD より穏やかなことが多い。ジストロフィンの免疫組織化学については DMD の項で概要を述べた。抗体の標的とするエピトープと患者のジストロフィンの欠損部位によって様々なパターンがある。全体に染色性の低下する例が多いが、モザイク様の染色パターンを示す例もある (Fig.17)。

### 3. Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー

早期から肘や脊柱の関節拘縮があり、上肢近位筋と下肢遠位筋を主とする筋萎縮と心伝導障害をきたす進行性ミオパチーは今世紀初頭から報告されていた。その多くが X 染色体性劣性遺伝を示すものの、DMD とは異なる疾患として 1966 年に Emery と Dreifuss によって記載された。この Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー以外に類似の症候の常染色体優性遺伝をとる疾患 (AD-EDMD) が見いだされた今日、両方を含めた Emery-Dreifuss 症候群という病名を使用する場合もある。

#### (1) 病態

X 染色体型 EDMD は核膜の裏打ち蛋白であるエメリンの遺伝子変異と関連づけられている。常染色体性優性遺伝をとる AD-EDMD は同じく核膜の内側に存在する蛋白ラミン A/C 遺伝子の変異と関連づけられている。この 2 つの類似した部位にある蛋白の異常が、臨床的に共通点の多い症候を示す機序は明らかにされていない。

#### (2) 症状

X-EDMD では筋力低下が明らかになる以前から肘関節や足関節、および頸部脊椎の関節拘縮がしばしば見られる。頸部は屈曲が制限されるため、強く伸展するにともない、胸椎は前屈する例が多い。初期には上腕と下腿の筋萎縮がめだつが、やがて下肢近位筋の筋力も低下する。心伝導障害は時に心筋障害も伴い、しばしば突然死の原因となる。

AD-EMMD は X-EDMD とほぼ同じ症候を示す例がある一方、関節拘縮を伴わず、肢帯型筋ジストロフィーの症状に心伝導障害を伴う病型を呈することがある。ラミン A/C の遺伝子異常の臨床症候はさらに多様で、心伝導障害のみの例や、リポジストロフィー、早発老化などの例が報告されている。

X-EDMD では非特異的ながらジストロフィー一般に見られる壊死線維、再生線維、内在核の増加、split fibre や moth-eaten fibre などの内部構築の異常がみられる。Fibre type に関する特異的な変化はない (Merlini 1986)。

AD-ED では非特異的なミオパチーの所見があるが、変化は一般的に軽い傾向がある。

#### (3). 筋病理

X-EDMD では非特異的ながらジストロフィー一般に見られる壊死線維、再生線維、内在核の増加、split fibre や moth-eaten fibre などの内部構築の異常がみられる。Fiber type に関する特異的な変化はない (Merlini 1986)。

AD-EDMD では非特異的なミオパチーの所見があるが、変化は一般的に軽い傾向がある。

#### (4). 免疫組織化学

X-EDMD では抗 emerin 抗体を組織切片に反応させると、正常筋で見られる核膜にたいする反応が見られない。一方、AD-EDMD では lamin A/C にたいする免疫組織化学的な反応は通常の方法で観察すればほぼ正常保たれている。しかし、電子顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡などで詳細に検討すると、異常をみとめる (Matsubara 2004)。後者の診断には遺伝子解析が必要である。

### 4. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSH)

#### (1). 病態

特徴的な分布の筋萎縮を示すこの病型は、Landouzy-Dejerine 型筋ジストロフィーとも呼ばれるが、最初の記載者は Duchenne (1868) であるといわれている。一般に有病率は 5/10 万人とされているが、地域差が大きい。常染色体性優性遺伝を示し、関連遺伝子は 4q35、すなわち第 4 染色体長腕端付近にある。ここで D4Z4repeat の欠失および、さらに末端側の 4q35 に存在するアリの異常がみとめられる (Deak 2007)。

D4Z4 はその中に DUX4 遺伝子を含んでいる。D4Z4 は正常では 10~100 の反復配列を示すがメチル化されており、その抑制効果によって DUX4 遺伝子は体細胞では発現しない。しかし D4Z4 の繰り返し配列が短縮する変異が起きると抑制は緩み DUX4 遺伝子が翻訳され、発現する。この遺伝子の発現と関連しておきる筋細胞の障害が FSH1 型の病態と考えられている。さらに 18 染色体 SMCHD1 (structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1) 遺伝子におきる点変異が SMCHD1 蛋白の減少をおこすと、第 4 染色体長腕末端に D4Z4 繰り返し配列の短縮がなくても DUX4 が発現し FSH2 型が起きる事が明らかになった。すなわち SMCHD1 は epigenetic に DUX4 の発現を修飾することにより疾患をおこす (Sacconi 2015, Daxinger 2015)。また小血管の形成に関与するタンパク合成が亢進していることが報告されている (Osborne 2007)。FSH 1 型と 2 型の間に症状などの臨床的特徴に差があるか否かはまだ明らかになっていない。

#### (2) 症状と診断

多くの場合、患者が症状を自覚するのは、上肢の前方および側方挙上（それぞれ肩関節の屈曲および回外）が困難となった時点である。しかし、この時点で診察すると顔面筋の萎縮が明らかである。従って、真の発症時期は明らかではないことが多い。一般的には顔面の筋力低下の発症は幼児期で、上肢帯の症状を自覚するのが青年期であるが、中年になって、初めて発見される例も多い。おそらく、生涯無自覚の軽症例も存在すると推定される。初発症状である顔面筋萎縮は、眼輪筋、口輪筋、頬骨筋に起こりやすく、側頭筋、咬筋、外眼筋などは初期には障害されにくい。上肢帯の筋のなかでも、僧帽筋、菱形筋、前鋸筋、広背筋な

ど、肩甲骨を胸壁に固定する筋を中心に障害されやすい。肩甲骨は胸壁から遊離したようにその輪郭がめだつようになり、あたかも上側方に移動したかのように見える。これに伴い頸部の外縁を形成する僧帽筋外縁が側方に広がり、首の下部が広がったように見える。病初期には比較的筋力の保たれる棘上筋と三角筋の働きで腕を水平までは側方挙上（外転）できるが、それより上に上げることは、肩甲骨が安定しないためにできない。さらに下肢の諸筋、特に前脛骨筋の筋力低下を示す例がある。少数だが不整脈を伴う例がある。一部、呼吸不全に至る例が存在する。また網膜の血管異常（Coats 症候群）や難聴の合併例が報告されている（Wulff 1982, Taylor 1982）。

### (3) 筋病理

ミオパチーにしばしば炎症が加わる (Fig18)。ミオパチーは DMD などに比較して変性の程度が軽い傾向があり、それに伴って再生線維もめだたない。具体的には、筋線維横径の大小不同は著しいが、その原因は萎縮線維とともに肥大線維が多いことにある。萎縮線維の一部は輪郭が角化しているが、群集を形成する傾向は見られない。内在核は存在するが他の筋ジストロフィーに比較して少ない。

## 5. 肢帯型筋ジストロフィー

肢帯型筋ジストロフィー (limb-girdle muscular dystrophy:LGMD) は、少なくとも 27 をこえる異なる疾患を類似する症状に基づいて寄せ集めた疾患群である。その概念は Walton と Natrass (1954) を中心に 1950 年代に形成されたが、その後、変遷を遂げている。初期の概念は"小児期 (1 歳台の後半) から成人まで、ときに中年で、下肢帯または上肢帯の筋力低下で発症するもので、大多数は常染色体性劣性遺伝を示す。通常は緩徐進行性で、ときに高度の障害や死をもたらす"疾患であった。しかし、症例の蓄積とともに概念の境界は拡大し、1995 年の ENMC LGMD consortium では四肢近位筋を主とする筋力低下をきたし、CK が高く、ジストロフィー変化を筋病理で示す病態と再定義されるに至った(Bushby 1995)。従って常染色体性優性遺伝の例も含まれている。主な肢帯型筋ジストロフィーのリストを表 (Tab.1) にまとめた。

### (1) 病態

代表的な病型の遺伝子座、関連する蛋白質、発症年齢と臨床的特徴などを表にまとめた。

### (2) 筋病理

肢帯型筋ジストロフィーにおける筋病変は個々の病型によって違いはあるが、全般的な共通点もある。本節でまず共通的な所見を述べて、次項で各病型の特徴について述べる。

共通して見られるのは慢性に結果するミオパチーの所見である(Fig.19)。筋線維横径の著しい大小不同は、萎縮線維とともに肥大線維もあることによる。肥大線維は fibre splitting を起こすことがある。内在核は増加し、しばしば内在核を一端に持つ、あるいは内在核を通過する fibre splitting を見ることがある。

筋型	遺伝子	変異	臨床的特徴	筋型
筋型				
LGMD1A	5q21	Myl7	筋萎縮、筋力低下	myofibrillar myopathy
LGMD1B	17q11-q21	Lamin A/C	筋萎縮、筋力低下、心臓病	LMN1, LMN2, limb-girdle myopathy, cardioskeletal myopathy
LGMD1C	2q35	Cavin3	筋萎縮、筋力低下	rigid muscle disease, distal myopathy
LGMD1D	7q	Dysferlin	筋萎縮、筋力低下	
LGMD1E	6q22	SH3BP1	筋萎縮、筋力低下	
LGMD1F	7q21-q22	Transferrin	筋萎縮、筋力低下	
LGMD1G	6q21	TRIP11	筋萎縮、筋力低下	
LGMD1H	5q13-q21	未知	筋萎縮、筋力低下	
筋型				
LGMD2A	15q15	Caprin-1	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2B	2q12	Dysferlin	筋萎縮、筋力低下	Miyoshi myopathy, distal myopathy
LGMD2C	17q12	P1-triacylglycerin	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2D	17q12-q21	$\alpha$ -triacylglycerin (adhalin)	筋萎縮、筋力低下	SCARBO
LGMD2E	6q22	$\beta$ -triacylglycerin	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2F	5q22-q4	$\beta$ -triacylglycerin	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2G	17q11-q12	TRIP11	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2H	9q21-q4	TRIP12	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2I	17q12-q21	Futolin-related protein	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2J	2q24-q3	Fitin	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2K	2q24-q3	POW	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2L	17q12-q21	Alcortin-3	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2M	9q21	Futalin	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2N	4q24	POW12	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2O	10q2	POW11	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2P	8q21	$\alpha$ -triacylglycerin (LMN1)	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2Q	8q4	Plachin	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2R	10q2	Desmin	筋萎縮、筋力低下	
LGMD2S	8q21	TRIP11-11	筋萎縮、筋力低下	

Tab.1 主な肢帯型筋ジストロフィー

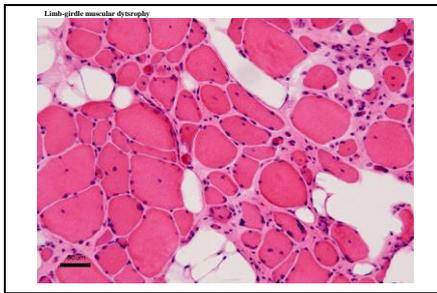


Fig. 19 肢帯型の1例の筋生検. 筋線維の横断面は円形化し、横径に大小不同が見られる。極度に萎縮した線維から正常径、さらに肥大線維まで偏りなく存在する。内在核が高頻度で見られ、また間質の開大と線維化をみとめる。白く抜けた空間が目立つのは脂肪沈着の部位。いずれも慢性のミオパチーを示す所見である。

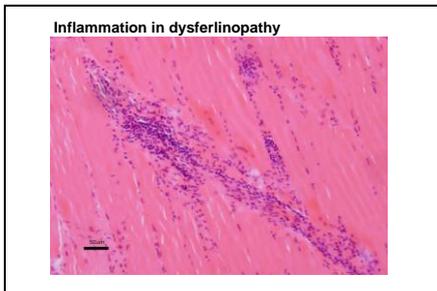


Fig.20 LBMD2Bの一例:ミオパチーの変化に加えて軽度の細胞浸潤が見られる。

### (3) 症状と筋病理各論

我が国で頻度の多い病型について臨床的特徴を要約するとともに各病型における筋病理と免疫組織化学の所見について述べる。

#### i) LGMD1A

ミオティリンはZ帯に存在し、他のZ帯形成蛋白と結合しながらアクチン線維の構造を維持するために重要な役割を果たしている。染色体5q31に位置するミオティリン遺伝子の変異によりLGMD1Aとmyofibrillar myopathyが起きる(Salmikangas 1999, Selcen D 2004)。その臨床症状は40歳台以降に起こる遠位筋または近位筋の筋力低下または運動に誘発される筋痛で発症し、緩徐に進行して全身に広がり、一部に呼吸筋を障害する。遠位型の一部に声帯と咽頭筋を障害するものがある(Salmikangas 1999)。時に心筋障害や末梢神経障害をともなう(Olive 2005)。

筋病理学的にはrimmed vacuoleを含む空胞形成をともなうmyofibrillar myopathyの所見で、超微形態はZ line streamingなどの局所的筋原線維変性と空胞形成が主要所見である(Carisson, 2007)。免疫組織では局所的にmyotilinが量的に増加している。ただし、myotilinの増加は疾患特異的ではなく、nemaline myopathyやcentral core diseaseでも報告されている(Schroder 2003)。

#### ii) LBMD1B

ラミンA/Cは核膜を構成する蛋白の一つで、核骨格蛋白としての働きばかりでなく、蛋白合成などに関与すると考えられている。遺伝子は1q11-23にあり、その変異に伴って見られる病態は多系統に及び、近位型筋萎縮を主徴とするLGMD1B(Kitaguchi 2001)、常染色体優性遺伝型エメリー・ドライフェス症候群(Bonne 1999)、拡張型心筋症、心伝導ブロック(Sinagra 2001)、家族性局所性リポジストロフィー(Cao 2000)、下顎先端異形成症(Novelli 2002)、ハッチンソン・ギルフォード早老症(Kirschner 2005)、軸索型シャルコー・マリー・トゥース病2C型(Goizet 2004)、その他である。

LGMD1Bの筋病変は比較的穏やかなミオパチー変化にとどまる例が多い。電顕では核膜の変化が見られることが多い(Matsubara 2004)。しかし、免疫組織学的にはラミンA/Cの変化は通常の方法では異常を検知することは困難である。

#### iii) LGMD1C

カベオリン-3(caveolin-3: CAV3)は筋細胞膜にある50-100 nmの陥凹部を構成する蛋白で、細胞膜を通過する物質の輸送とシグナル伝達に役割を果たすと考えられている。またジスフェルリンをはじめとする細胞膜蛋白と密接に関連する。ヒトのCAV3遺伝子は3p25にあり、その変異はLGMD1C(Minetti 1998)の他に本態性高CK血症とrippling muscle disease(Betz 2001)を起こす。

LGMD1C の臨床症状は小児期に起きる近位筋の筋痙攣や筋萎縮のことが多い。遠位型筋萎縮を示すこともある。Rippling muscle disease では筋線維の被刺激性がまし、軽い叩打などの刺激で局所の筋線維が収縮し、わずかな隆起が周囲にされさざ波のようにその筋の辺縁に向かって広がる現象がみられる。

筋病理学的には非特異的なミオパチーの所見があるが、免疫組織学的には筋線維表面に CAV3 が検出できない。しかし CAV3 の量の減少は LBMD2B でも二次的に観察される。

#### iv) LGMD1D,E,F,G

LDMD1D は 2q35 に位置するデスミン遺伝子の変異と関連している (Greenberg, 2012\*)。デスミンは中間径フィラメントを形成する細胞骨格蛋白で、骨格筋では Z 帯に主に分布する。LDMG1D は較的若い成人に緩徐進行性の近位筋筋力低下で発症し、拡張性心筋症と心伝導障害を伴う。遺伝性心筋症 (CMD1F) を主徴とする家系も知られている。筋病理学的には cytoplasmic inclusion がみられ、顆粒線維性の封入体が出現する。

LGMD1E はまれな疾患で、7q36 にある DNAJ subfamily B member6 (DNAJB6) 遺伝子の変異を伴う。DNAJB6 は熱ショック蛋白 40 ファミリーの属する J 蛋白の一種で Z 帯に分布し、分子シャペロンとして蛋白の結合や折りたたみなどの過程に関与すると考えられている。

LGMD1E では成人発症で緩徐進行性筋力低下が下肢からはじまり、軽度の血清 CK 活性高値を示す。時には遠位型筋力低下を示す。筋病理学的には自己融解空胞と蛋白凝集体を伴う myofibrillary myopathy を呈する (Sarparanta 2012)。

LGMD1F では 7q32.1-7q32.2 にあるトランスポルチン (transportin:TNPO) 3 遺伝子に変異がある。この蛋白は核膜に存在しタンパク質の核内への移行に関与する。臨床的には発症は乳児から中年までと巾があり、普通は下肢の筋力低下から発症し、その分布は近位筋と遠位筋のいずれの優位もある。少数だが翼状肩甲、眼瞼下垂、呼吸不全などを伴う例がある。筋病理学的にはミオパチー性の筋変性像にくわえて筋核内に横径 10-20 nm の線維性封入体が見られ、同時に rimmed vacuole が観察された。

LGMD1G は南米で少数例が報告されたのみのまれな病態で 4q21 に位置する HNRPDL 遺伝子の変異によるとされている。この蛋白はリボ核蛋白ファミリーに属し mRNA 合成や代謝に関与する。臨床的には成人発症の下肢から始まる近位筋萎縮が主症状で、白内障と 2 型糖尿病を合併しやすい。筋病理学的には軽度のジストロフィー変化、すなわち筋壊死や間質線維化をとまなうミオパチーで、HNRPDL は筋核周囲に染色されるが、患者では正常より強く染まりやすいと報告されている (Vieira 2014)。

LGMD1H はイタリア人 1 家系の 11 例で報告された。30 歳以降には発症、緩徐進行性の近位筋萎縮で、一部下腿筋肥大を伴う。関連遺伝子は 3p23-25.1 の部位と推測されているが、遺伝子自体は同定されていない。ミトコンドリアの異常の可能性が示唆されている (Bisceglia 2010)。

## v) LGMD2A

発症年齢の幅は広いが、多くは10から15歳で、腰帯筋とくに内転筋群と大殿筋の筋力低下で発症する。大腿外転筋群（小殿筋、中殿筋、梨状筋など）が比較的保たれることが多い。走ることで階段の昇降が不自由となり、動揺性歩行が見られるようになる。翼状肩甲がおこりうる。下肢近位筋の筋力低下が進行するが、下腿筋の肥大がある例は少数で、あっても程度は軽い。一方、足関節の拘縮が見られることは多い。血清CK活性は高いが、LGMD2Bほど高くはない。重症度にはおおきな個人差があるが、多くは30歳前後に車いすを必要とする。心筋障害はまれで、知能障害はない (Fardeau 1996)。

筋病理では壊死線維と再生線維があり、筋内鞘に線維化をとともなう間質の開大がおきる。Type 1 fibre predominance が見られるのが普通で、筋線維には多くの lobulated fibre が含まれる。免疫組織化学では dystrophin, utrophin, sarcoglycan は正常に筋線維表面に局在する。Calpaine 3 は他の筋ジストロフィーの原因蛋白のように筋膜や核膜に分布する構造蛋白ではなく、筋形質に分布する不安定な酵素蛋白であるため、抗体による免疫染色を使つての診断は確立しておらず、実施しても結果の解釈に困難がある。診断は主に immunoblotting によって行われている。

## vi) LGMD2B

ジスフェルリン異常症の症状は多様で、肢帯型の例もあるが、遠位型の分布を示す三好型筋ジストロフィーの病型をとるものもある。十歳台で非常に高い血清CK活性を示し、本態性高CK血症として検査を受ける例が多く、その後年齢と共に次第に下肢筋力低下が明かになる経過をたどる。肢帯型の病型を示す患者でも遠位筋に萎縮が見られる例が多く、下腿筋の仮性肥大は見られない。20歳台から少しずつ筋力低下が目立ち始める例が多いが、進行速度と重症度には個人差が大きい。まれに高齢発症例が報告されている (Klinge 2008)。

筋病理ではミオパチーの変化が見られるが、高CK血症のみの段階では筋変性は比較的軽度である。しかし、しばしば局所的に炎症像が散見される例があり (Fig.20)、炎症性筋症との鑑別が問題となる。筋病理像から肢帯型と三好型を区別することはできない。免疫組織化学では、抗 dysferlin 抗体に対する筋表面の染色度合いは、染まらない例が多い (Fig.21)。正常筋でも比較的淡い染色しか得られない抗体が多いことと、筋ジストロフィーをふくむ他の筋疾患でも二次的に dysferlin の染色性の低下がおきることもよくあるので、判断には慎重さが求められる。一般に免疫染色はスクリーニング検査と考え、確定診断のためには遺伝子解析が必要である。

遺伝子異常に関しては LGMD2B と三好型遠位型筋ジストロフィーの異常に差はなく、同じ遺伝子異常でもいずれも起こりうるとされている (Illarioshkin 2000)。遺伝子解析で compound heterozygote が確認できる例が 66%、一つの病的アリルが確認できた例が 22%との報告がフランスからある (Krahn 2009)。保因者の病態については十分確認されていないが、筋の dysferlin タンパクが半減していたとの報告がある (Fanin 2006)。

### vii) LGMD2C, D, E, F

サルコグリカン (sarcoglycan) は  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  の 4 サブユニットの複合体である。サルコグリカンはジストロフィン糖タンパク複合体 (dystrophin glycoprotein complex) の一部を形成し、筋膜下の細胞骨格蛋白と細胞表面のマトリックスを結ぶ重要な役割を担っている。サルコグリカン異常による LGMD は他の病型 (2A, 2B など) と異なり、臨床症状で下腿筋の仮性肥大が 85% と高頻度にみられ (Eymard 1997)、時に巨舌をみるなど、ジストロフィン異常症と類似した点があり、Severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy (SCARMD) とも呼ばれ、 $\alpha$  サルコグリカンノパチー (Adhalinopathy) は本邦では筋ジストロフィーの約 2% に存在すると報告されている (Hayashi 1995)。

生検筋では一般に変化は LGMD2A, 2B と比較して強いことが多く、壊死再生が活発であるのに対して、lobulated fiber の頻度は比較的 low、type 1 fibre predominance は比較的弱い。免疫組織化学的検査では、抗アダリン ( $\alpha$ -sarcoglycan) 抗体に対して、反応性が失われたものが 53% あった一方、残る 47% では反応の減弱が見られた (Eymard 1995)。このようにどのサブユニットに変異があっても、他のサブユニットの染色性も低下することが多いが、当該のサブユニットの低下が最も激しい。

### viii) LGMD2G, H, I, J, K, L, M

LGMD2G はテレトニン (teletonin) 遺伝子の変異で発生する (Vanizof 2002)。Teletonin は Z 線に存在する 19-KD の蛋白で titin を Z 帯に固定する役割があるといわれている。LBMD2G は常染色体劣性遺伝 LGMD の約 2.7% を占め、症状は近位筋または遠位筋萎縮を呈し、翼状肩甲と下腿の筋肥大を伴いやすくとともに下垂足を呈することもある。LGMD2G 患者骨格筋では免疫組織化学的には抗体に全く反応しないか、きわめて弱い反応をする (Francis 2014)。

LGMD2H は E3-ubiquitin ligase である tripartite motif containing protein (TRIM32) gene の point mutation によって起きる (Frosk, 2002\*)。1976 年にカナダ在住のフッター派の人々に見られた LGMD の特徴が報告され、1998 年にはその遺伝子座が 9q31-33 にあることが、さらにそれが TRIM32 遺伝子の変異によることが明らかになった。変異のみられる NHL ドメインはユビキチン化の標的蛋白との結合部位と推定されている。TRIM32 は LGMD2H の他にアメリカのフッター派住民 (Jerusalem 1973) と南ドイツ住民で報告されていた sarcotubular myopathy の原因遺伝子であることも明らかになった。LGMD2H の主症状は緩徐進行性の近位筋萎縮で、しばしば顔面筋を障害し、翼状肩甲や腓腹筋の肥大と足関節拘縮を伴うことがある (Shieh 2011)。顔面肩甲上腕型の分布を示す例も報告されている。血清 CK 活性の増加は比較的軽度である。筋電図では筋原性と神経原性変化が混在し、筋病理学的にはミオパチーであるが、vacuolar myopathy を呈し、fiber type grouping を伴うことがある。一部の保因者の筋に vacuolar myopathy がみられといわれている。

LGMD2I、LGMD2K および LGMD2M はそれぞれ fukuchin related protein (FKRP), protein-O-mannosyl transferase 1 (POMT1) および fukuchin 遺伝子の変異によるもので、いずれも筋表面の細胞骨格蛋白である  $\alpha$ -dystroglycan (ADG)の糖鎖形成 (glycosylation) に必要と考えられる蛋白である。それらの変異のため細胞表面の基底膜の形成が障害され、筋細胞の脆弱性がおきると考えられており、この一群の疾患は  $\alpha$ -dystroglycanopathy と総称されている(Muntoni, 2008)。

LGMD2I はアジアでは比較的まれであるが、欧米では頻度の高い LGMD である。フランスの報告では (Bourteel 2009) 幼児期から 20 歳台までに、平均年齢 9 歳で運動時筋痛や易疲労性で発症し、その後下肢近位筋の筋力低下を主徴とし、上肢近位筋も障害され、一部で翼状肩甲を示した。進行性で平均 20 歳ごろ車椅子を要した。その後大多数の例で呼吸不全が 30 歳頃から出現し、発症平均 16 年で一部に夜間 NIPPV を使用するに至った。少数例で心筋障害や不整脈が見られた。筋病理ではジストロフィーの変化で、免疫組織学的には  $\alpha$ -dystroglycan の染色性が低下しているか、または斑状(patchy)であった。

LGMD2J は Z 線に存在する蛋白質である titin の遺伝子変異による稀な疾患で、このため筋構造蛋白の異常をきたす筋原線維ミオパチー (myofibrillar myopathy) (別項) の一つでもある。Titin 遺伝子異常症には LGMD の病型ばかりではなく、フィンランドでは前脛骨筋萎縮を主徴とする tibial muscular dystrophy (Udd myopathy) の病型も知られている。

LGMD2M の原因である fukutin 遺伝子異常および LGMD2K の原因である POMT1 遺伝子異常については先天性筋ジストロフィーの項で述べる。なお LGMD2K については同じ遺伝子異常による先天性筋ジストロフィーである Walker-Warburg syndrome よりも臨床症状の比較的軽い、知能障害を伴ったトルコ人の例が報告されている (Dincer 2003, Balci 2005)。Fukuchin 遺伝子の異常は、最初重篤な運動障害と知的障害をともなう福山型先天性筋ジストロフィー(後述)で見いだされた。しかし、その後次第に多様性が明らかとなった。すなわち知的障害や大脳形成異常をともなわず、骨格筋症状が比較的軽症で肢帯型筋ジストロフィーの病像を呈するか、あるいはほとんど目立たない状態で、拡張性心筋症が主症状、ときには唯一の症状である例が見いだされるようになった。このような状態を LGMD2M と呼んでいる (Murakami 2006, Godfrey 2006)。

## 6. 眼咽頭型筋ジストロフィー

この病気では、眼瞼下垂を主とする外眼筋と咽頭筋、球筋の筋力低下に加えて、四肢近位筋に症状が見られる。球症状は嗄声や舌萎縮、嚥下困難として現れやすい。中高年になってから発症し、緩徐進行性で、高齢になって歩行困難になる患者が多い。大多数の患者で初発症状となる眼瞼下垂のため、それを補正するために首を伸展する姿勢がよく見られる。常染色体性優性遺伝形式をとるため、先祖の写真を見せていただくと眼瞼下垂の方を見いだすことがある。

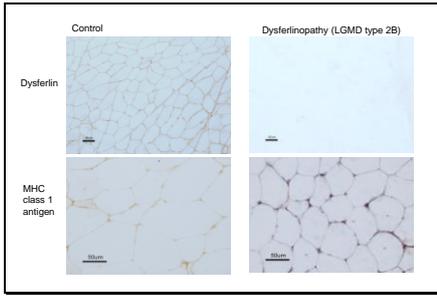


Fig. 21 肢帯型の病型特定には免疫組織化学と遺伝子解析で試みられる。このLGMD2Bの例ではジスフェルリンの欠損が推定され、遺伝子検査でもtype2Bと確認された。この病型は、下段の様にMHC class I 抗原が軽度に異常発現することがある。

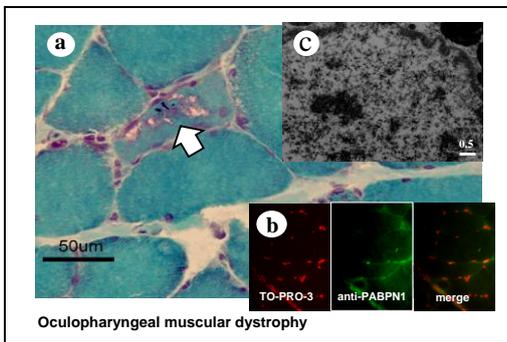


Fig.22 眼咽頭型筋ジストロフィーは優勢遺伝形式をとり、polyA binding protein nuclear 1(PABPN1) の遺伝子異常によりおきる疾患である。筋病理では縁取り空胞(矢印)をもつ萎縮線維が散見され、その核の一部にはPABPN1の増加が見られ(b)、電子顕微鏡で10nmのpolyA binding protein を含む線維性封入体が観察される(c)。



Fig. 23 筋強直現症は収縮した筋の弛緩に時間がかかる現象で、強く握った指をほどくのが遅れるgrip myotoniaが見られる。

遺伝子異常はカナダ・ケベック州のフランス系住民で見いだされた染色体 14q.11.1 の polyadenylate binding protein nuclear 1(PABPN1)遺伝子にある GCG repeat の伸張である。

筋病理学的には比較的軽度のみオパチーで、小角化線維のように一見みえる萎縮線維にしばしば縁取り空胞がみとめられる (Fig.22a)。一部の核は大きく中央に染色の薄い部位を有し、電子顕微鏡ではこの部分に横径 10 nm とやや細い線維性封入体がみられることがある。この封入体は PABPN1 を含んでおり、この線維は複雑な網目状の配列を示す(Tome 1989)(Fig.22b,c)。

## 7. 筋強直性ジストロフィー

筋収縮が遷延し、弛緩が遅延する現象で、筋電図で myotonic discharge が検出されるのが筋強直現象である (Fig.23)。本邦では筋強直現象 (myotonia) を伴う筋ジストロフィーは大多数筋強直性ジストロフィー1型 (MD1) であるが、欧州で報告された2型 (MD2) もごく少数存在する。

### MD type 1

発症年齢は胎児から高齢まで広く、世代が下がるにつれて早くなる傾向 (anticipation) を示す。筋萎縮は顔面、頸部、四肢遠位筋に特に目立つ。心筋障害、心伝導異常、白内障、禿頭、および糖尿病など多臓器の異常が合併しやすい。また軽度の知能障害を合併することがある。血清 CK は軽度から中等度に増加する。

染色体 19q の dystrophin myotonia protein kinase 遺伝子(DMPK) の非翻訳領域にある CTG 反復配列の延長があり、これが転写されてできる pre-mRNA の CUG 反復配列が、以下のような様々な蛋白生成にスプライシング異常を起こすと推定されている。CLCN1 (voltage sensitive chloride channel 1), RYR1 (ryanodine receptor 1), MTMR1 (myotubularin-related protein 1), INSR (insulin receptor), TNNT2 (troponinT2), GDI1 (NMDA receptor subunit 1), APP (pre-amyloid beta A4), MAPT (microtubule-associated protein tau)。このような多種の蛋白合成に影響を与えることが、他臓器に障害を引き起こす背景にあると推定されている。

筋病理学的にはみオパチーで、内在核が増加し、ring fiber や split fibre などの筋線維内部構築異常が見られやすい。また type 1 fiber atrophy をみとめる (Fig.24)。

### MD type 2 (proximal myotonic myopathy)

DM1 と比較して発症年齢がやや遅く、先天性や若年性は見られない。Anticipation の傾向はあるといわれているが、めだたない。近位筋力低下優位で proximal myotonic myopathy (PROMM) とも呼ばれ、このため LGMD などと誤診されやすい。また筋痛が起きやすい。筋強直現象は一般に弱く、みとめないこともあるが、筋電図では記録できる (Ricker 1994)。Type 1 同様、心筋障害、心伝導異常、白内障、禿頭、および糖尿病など多臓器の異常が合併しやすい (Ricker 1995)。

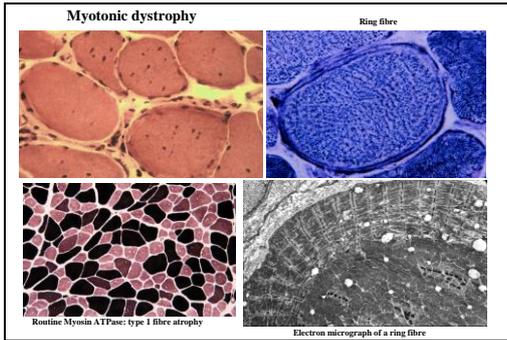


Fig. 24 筋強直性ジストロフィーの筋はミオパチーの変化を示す。内在核が極端に増加し、リングファイバーとよぶはちまき様の構造が観察できる。これは筋原線維の一部が筋鞘下で走行方向の異常を来すためにおきる。また type 1 fibre 萎縮がみられる。

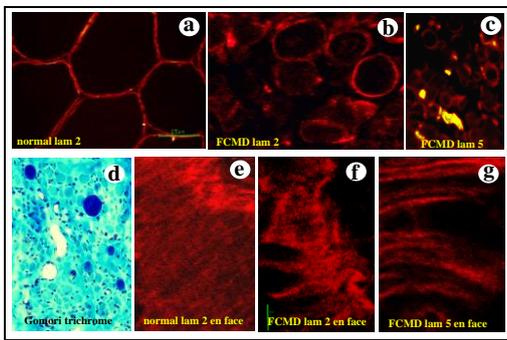


Fig.25 筋細胞基底膜に結合するラミニンを染色すると正常では細胞全周に染まりますが、福山型では欠損部位が目立ちます。a:正常対照 ラミニン2、b:FCMD ラミニン2、c:FCMD ラミニン 5、d:FCMD Gomori trichrome  
E: 正常対照 ラミニン2 en face 像、 f:FCMD ラミニン2 en face 像、 g:FCMD ラミニン5 en face 像

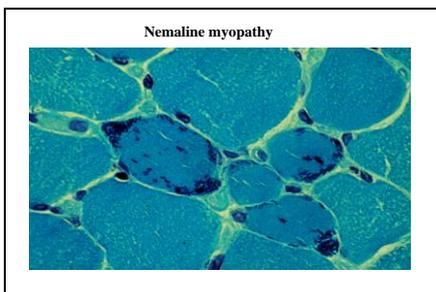


Fig. 26 ゴモリトリクローム染色で青黒く染まる小さな紡錘状の構造であるネマリン小体 (nemaline rod)の出現を主要所見とするミオパチーがネマリンミオパチーである。

遺伝学的には染色体 3q21 の ZNF9 (CNBP) 遺伝子の非翻訳領域にある CCTG 反復配列の延長があり、これが転写されてできる mRNA の CCUG 反復配列が様々なタンパク生成にスプライシング異常を起こすと推定される(Raheem 2010)。

筋病理所見は MD1 と共通点が多いが、type 2 fiber atrophy をみとめることが多いと報告されている。

## 8. 先天性筋ジストロフィー

これまでは出生時に症状が明瞭な筋ジストロフィーを先天性筋ジストロフィーと呼んできた。しかし、分子遺伝学的な知見が深まるとともに、先天性筋ジストロフィーと、生後一定期間をおいて発症する肢帯型筋ジストロフィーや先天性ミオパチーの境界は不明瞭になりつつある。現在なおこのカテゴリーを維持する意味は、頻度は少ないものの、筋症状が重篤であるだけでなく、しばしば中枢神経系や目の異常を伴うこの疾患群が、臨床的にきわめて重要であることであろう。以下に米国神経学アカデミー (AAN) の分類に基づいて述べる。

### (1) コラーゲン異常症

筋線維間に存在する膠原線維は筋の機能発現のためには不可欠な存在と考えられている。その主な構成成分であるコラーゲン VI の変異により起きる CMD が重篤なウルリッチ型 CMD と比較的軽症のベスレムミオパチー (Bethlem myopathy) である。両者はもともと別疾患と考えられていたが、両者の中間的な症状を示す例も存在し、同一遺伝子 COL6A の異常による病態であることが明らかになった。ウルリッチ型 CMD が AR と AD の遺伝形式をとるのに対し、ベスレム型は AD をとる。

ウルリッチ型 CMD では生下時より下肢帯などの近位関節に拘縮がある一方、手指などには関節の過伸展がみられる。成長とともに筋力低下、脊柱側弯などが目立つようになり、呼吸不全となる例がある。また皮膚に癬痕ができやすい。ベスレムミオパチーでは生下時の症状は足の変形や足関節拘縮、斜頸など軽症で、しかもその後一旦軽快することがある。しかし 10 歳頃から足や肘関節などの拘縮と、近位筋を主とする筋力低下が出現する。筋力低下は 30 歳以降に進行が目立つようになり、60 歳頃には歩行困難となる例が多い。症状は個人差が大きく、一部の患者では軽度の呼吸不全が生ずる。

筋病理では両病型ともに非特異的なミオパチーの所見を示すが、ウルリッチ型では病初期には type 1 fiber atrophy と predominance を示し、fiber type disproportion の状態を呈しやすいという報告がある (Schessl 2008)。ウルリッチ型の免疫組織化学では抗 collagen VI 抗体に対する反応が消失する AR 例がある (Higuchi 2001) 一方、AD の例では間質に collagen VI は検出されるものの、二重染色法で正常対照のような筋線維基底膜との共存が見られない例がある (Pan 2003)。しかし、ベスレムミオパチーでは、この二重染色法でも判断が困難な例があるといわれている。

## (2) メロシン欠損症とインテグリン $\alpha 7$ 欠損症

メロシン欠損症は欧米に多いCMDで、臨床症状は生下時からの筋緊張低下、筋萎縮、関節拘縮、呼吸不全が見られるが、心筋障害や知能障害は原則としてみられない。

筋病的にはジストロフィーに共通な変性・壊死と再生を伴うミオパチーの変化があり、間質の線維化が高度である。Type 1 fiber atrophyが見られやすい。免疫組織学的には laminin- $\alpha 2$  (merosin)が筋細胞表面に欠損している (Tome 1994)。ただし、FCMDでも二次的な欠損が部分的に見られることがある。本邦では、 $\alpha$ -dystroglycan とともに筋細胞の laminin 受容体である integrin  $\alpha 7$  の遺伝子異常において CMD が発見されており (Hayashi 1998)、これについても免疫組織学的な検査が可能である。

## (3) $\alpha$ -ジストログリカノパチー

骨格筋の収縮蛋白から筋細胞膜に連なり、筋を覆う基底膜にいたるジストロフィン軸の中で、 $\alpha$ -ジストログリカンは特に基底膜を安定的に保持するために重要な役割を果たしている。その保持に重要な糖鎖部分の形成に異常が生じた場合、骨格筋の異常ばかりでなく中枢神経や眼の異常もともなう病態が発生する。この病態を総称して $\alpha$ -ジストログリカノパチーと呼んでいる。

### i) 福山型先天性筋ジストロフィー

日本で診療の対象となる先天性筋ジストロフィーの大多数は福山型筋ジストロフィー (FCMD) である。生下時に筋萎縮、関節拘縮がみられ、中枢神経の発達異常による知能障害がみられ、生後さらに呼吸障害などの合併症が進行する。さらに眼球運動障害、皮質盲、網膜剥離など、視力に関する異常を呈する例が約半数ある。しかし、遺伝子診断の発達により、比較的症状が軽く進行が遅い例もあることが次第に認識されるようになり、このような例の診断も重要となっている。

常染色体性劣勢遺伝形式をとり、原因遺伝子は 9q31 にあるフクチン(Fukutin) 遺伝子である。その 3'領域の noncoding region に 3kb の retrotransposon の挿入がみられる例が多いが、その他の変異もある (Toda 1999)。フクチン蛋白の機能と局在は十分解明されていないが、細胞外に分泌され (Kobayashi 2001)、筋細胞膜と基底膜の結合を安定化する機能を持つと推定されている。

筋病理ではジストロフィーの所見である。免疫組織学的には基底膜の成分である laminin、なかでも laminin  $\alpha 2$  の分布が不規則で断続的になり、全体量が減少する (Fig.25)。電顕では基底膜の連続性が失われ、欠損部位が広く観察できる。欠損部位の筋細胞膜が不明瞭になるなど変性がみられる (Matsubara 1999)。

### ii) Muscle eye brain disease (MEB)

本症ははじめにフィンランドから報告された CMD だが、糖鎖形成にかかわる glycosyltransferase である protein O-mannose  $\beta$ -1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1

(POMGnT1) 遺伝子に種々の異常が見いだされた後、その臨床症状が多様であることと、日本を含む世界各地に患者が存在することが明らかになった (Taniguchi 2003)。大多数の例は生下時から筋緊張が低下し、臥床状態で、成長しても起立することは困難である。また視力障害が高度で知能発達も障害され、てんかん発作を有する例もある。目は高度の近視、視神経低形成や網膜の剥離や色素沈着がみられる。脳には小脳と大脳に形成異常がある。POMGnT1 活性の低下が報告されている。

筋病理はジストログリカノパチーに共通点が多く、免疫組織化学的なラミニンや $\alpha$ ジストログリカンの局在については、抗体の認識部位による差があるなど鑑別には困難があるため、診断は遺伝子解析が必要である。

### iii) Walker-Warburg syndrome (WWS)

脳回欠損症、水頭症、クモ膜嚢胞などの中枢神経形成異常にともなう CMD として報告されていた WWS と福山型 CMD や MEB の異同について検討されてきた結果、WWS では $\alpha$ ジストログリカンに糖鎖形成に作動する protein O-mannosyltransferase 1(POMT1) 遺伝子に異常を持つ家系が見いだされた。さらにその他に POMT2, POMGnT1, Fukitin, FKRP, LARGE 遺伝子の変異例も発見され、その多様性が明らかになっている。しかし典型例とされる報告例に関する限り、中枢神経の異常は他疾患とは異なっていて、水頭症やクモ膜嚢胞など特徴的な変化が含まれている。筋病理については MEB と類似の所見である。

### iv) その他

Fukutin related protein (FKRP) 遺伝子変異は肢帯型筋ジストロフィー、LGMD2I (既述) の原因となるが、CMD1C の原因でもある。FKRP はジストログリカンの糖鎖形成に関与すると推定され、ゴルジ装置に分布する。FKRP 遺伝子異常はときに MEB や WWS の表現型をとるなど、単一の遺伝子変異としてはきわめて多彩な症状を現す特徴がある。FKRP 遺伝子異常による CMD と LGMD では、骨格筋症状とともに心筋や中枢神経の障害が起きうる。LGMD2I の筋病理ではジストロフィーの所見で特異性に乏しいが、免疫組織学的には laminin- $\alpha$ 2 の染色性は不定だが $\alpha$ -dystroglycan の染色性の低下する例が多いと報告されている。

ヒトの LARGE 遺伝子は第 22 染色体にあり、ヒトでは 5 番目に大きな遺伝子である。LARGE 蛋白には $\alpha$ -glycosyltransferase の機能があると推定されている。マウスに自然発生した中枢神経異常を伴う筋ジストロフィーの一つに LARGE 遺伝子に欠失があるものがあることから、神経障害を伴うヒト CMD 遺伝子をスクリーニングした結果 1 例が発見された (Longman 2003)。

#### (4) Rigid spine with muscular dystrophy と Multiminicore disease

脊椎強直 (rigid spine) は特異的な症状ではないが、それを伴う CMD は従来より Dubowitz らにより一疾患として提唱されてきた。それをうらづけたのは selenoprotein 遺伝子に確認された変異 (Moghadaszadeh 1998,1999) である。Selenoprotein は主に小児で骨格筋などの小胞体に分布する蛋白で、筋の成長発達に関与すると推定されている。生下時より筋の発達が悪く、

rigid spine とともに脊柱側弯、亀背などがあり、重症例では呼吸不全が合併することがある。症例間で重症度に大きな差があり、他の遺伝的素因の関与も推定されている(Moghadaszadeh 1998)。筋病理学的には非特異的なジストロフィーの変化と報告されているが、同じ遺伝子に変異を持つ例の中に筋線維の内部構築以上の一つである *multiminicore* や *Mallory body* を呈するものが報告され、*serenoprotein related myopathy* という疾患群名も提唱されている (Ferreiro 2004)。

## II. 先天性ミオパチー

従来遺伝性ミオパチーのなかで筋ジストロフィーに比べて進行が激しくないものを先天性ミオパチー (*congenital myopathy*) と呼んできた。しかし、その中にも進行の早い病型が少なからず見いだされるために、筋ジストロフィーとの境界は不明瞭となっている部分がある。さらに、先天性ミオパチーの中には筋病理学的な所見を中心に病名がつけられているものが多数あり、症例の蓄積に伴い、同じ病理変化を呈する成人発症例が明らかになってきたことも、先天性ミオパチーの範囲を曖昧にさせている要素の一つである。

### 1. ネマリン・ミオパチー (*nemaline myopathy*)

ネマリン小体は筋形質に短い糸くず状に見える構造で、とくにゴモリトリクローム染色で青紫に染まり見分けやすい(Fig. 26)。電子顕微鏡では、Z帯と同じ電子密度の紡錐形の小体がZ帯と連続して観察されることがある (Fig. 27)。この小体が出現することを特徴とする先天性ミオパチーをネマリン・ミオパチーと呼んでいる。この疾患は先天性ミオパチーの中では最も頻度が高いが、その中には少なくとも6つの異なる疾患が存在する。しかもネマリン小体の出現は炎症性筋症(筋炎)をはじめとして、他のミオパチーでも珍しくないため、慎重に診断しなければならない。以下に原因遺伝子変異ごとに概要を記述する

*Neblin* (NEB) はアクチン線維の構造蛋白の一つである。その遺伝子異常は *nemaline myopathy* の約50%と最も頻度が高く、典型的な先天性の例で、良性のものから重症のものまである。常染色体性劣性遺伝(常劣)をとる。

*ACTA1* (*actin alpha 1*) は頻度が約20%で、新生児重症型から軽症型までであるが、比較的重症例が多いといわれている。おもに小児期に発症し、常染色体性優性遺伝(常優)をすることが多い。

*Kelch-like family member* (KLHL) 40 と 41 は前者が約5%の頻度で、常劣、新生児に起きやすい。

*Tropomyosin* (TPM) 3 と 4 遺伝子の異常はそれぞれ約2%の頻度、常優または常劣。比較的軽症型の報告がある。

*Ryanodine receptor 1* (RYR1) は常劣の遺伝形式をとる。

*Leimodin* (LMOD) 3 は少数の報告例があり、常劣の遺伝形式をとる。

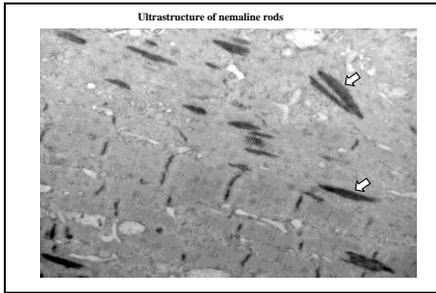


Fig. 27 Nemaline rod (arrows) は電子顕微鏡ではZ線とほぼ同じ電子密度の構造で、一部Z線と連続していることから、それに関連するものであることがわかる。

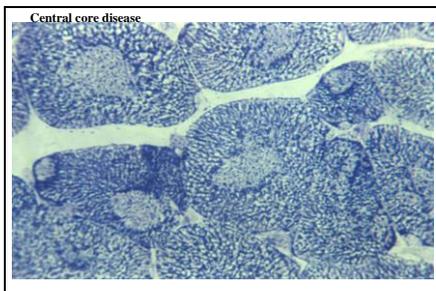


Fig. 28 NADH-TR活性像などで筋線維に活性低下部位がみられるのがcentral coreで、type 1 fibreで出現する。形態的には神経原性変化で出現することのあるtarget fibreと類似しているが、central coreは筋線維の全長にわたり存在し、神経原性の変化を伴うことはない。



Fig. 29 ミオパチーで内在核は普通にみられるが、きわめて高頻度で、縦断面でも核が長い連鎖形成を示す特徴を示す先天性ミオパチーが centronuclear myopathyである。従来この病態に使われたmyotubular myopathyの病名が最近では乳児重症型に主に使われている。

先天性ネマリン・ミオパチーの臨床症状で比較的共通性の高いものは、顔面、頸部、四肢近位および遠位筋の萎縮と筋力低下がみられる。顔はミオパチー顔貌で、テント状の上唇、高口蓋、下顎後退がみられる。良性先天型では歩行可能な例が多いが、中途から呼吸不全が徐々に加わる例がしばしばある。通常血清CK値は正常である。

新生児重症型は筋緊張低下によるフロッピー・インファントの状態を示し、哺乳困難、呼吸不全となる。在胎中に死亡する例もある。

成人発症型ネマリン・ミオパチーは先天性ミオパチーが遅れて発症したと思われる、顔面などの変化を伴う例がある一方、それらがなく、複数の異なる病態からなる症候群ととらえるのが適切と思われる疾患群が存在する。その一つが、M蛋白血症を伴う比較的急性発症のミオパチーで (Engel 1966)、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、自己末梢血幹細胞移植などによる治療が有効であった例が報告されている (Doppler 2013)。

## 2. セントラルコア病 (central core disease)

筋病理で筋線維の中心部にコアとよばれるミトコンドリア酵素の活性低下部をみとめる病態で、ほとんどの例でリアノジン受容体の遺伝子異常がある (Fig. 28)。コアは type 1 線維にみられる。Target fiber と異なり、コア周辺に部分的な縁取りをみることはあるが、第2層として酸化酵素が濃く染色する第二層がみられない、また筋線維の縦軸方向にかなりの長さにならないうえ、多くの意見では線維全長にわたり、存在するなどの差違が指摘されている。電子顕微鏡ではコアではミトコンドリアがみられず、筋原線維は保たれてはいるもののZ線の乱れが見られることが多い。

T管に伝えられた電氣的興奮を電位依存性Caチャンネルから筋小胞体に伝えるのがリアノジン受容体I (ryanodine receptor I) である。それをコードする遺伝子 *RYR1* のイオンチャンネル孔部をコードするC端に変異が存在するとセントラルコア病が起きやすく、よりN端側の変異では悪性高熱になりやすいと言われている。

疾患は乳幼児期から近位筋下肢優位に筋萎縮がみられ、運動発達は遅れるが歩行は可能な例が多い。脊椎側弯や先天性股関節脱臼などの骨格異常を伴うことがある。常染色体性優性遺伝をとる。

マルチミニコアは酸化酵素の活性低下範囲が5から20nmの小さなコアが多数 type 1 と type 2 線維に出現するものである。筋病理学的には非特異的な所見であるが、これが主な病理変化として出現する先天性ミオパチーにセレノプロテイン (*SEPNI*) 遺伝子異常症がある。先天性筋ジストロフィーの項で述べたように、rigid spine や関節拘縮を伴いやすく、一部に呼吸不全に至るものがある。*RYR1* 遺伝子異常症にもマルチミニコアを示すものがある。

## 3. 中心核ミオパチー

成熟した筋細胞の核、筋核は95%以上が筋線維の表面、筋鞘の直下に存在するが、多くのミオパチーでは中心核(内在核)の比率が増加する。また神経原性筋萎縮でも慢性の経過をたどると中心核が増加する。このように中心核の増加は非特異的な筋病理所見である。一方、

ここで取り上げる先天性ミオパチーの一つ中心核ミオパチー (centronuclear myopathy:CNM)では、きわめて高頻度の中心核の出現が、筋変性などの他の変化に比べて突出して目立った所見である(Fig. 29)。縦断面で見ると中心核が筋線維の長軸に沿って連なる、連鎖形成をみることも珍しくない。

中心核ミオパチーを起こす原因遺伝子には、最も重篤な乳児型である X 連鎖性ミオチューブラーミオパチーの原因である *MTM1* (myotubularin をコード)、常染色体性優性遺伝 (常優) で若年発症の CNM の原因である *DNM2* (dynamin 2)、常染色体性劣性遺伝 (常劣) または常優で青年期発症の多い *BINI* (amphiphysin 2)、常劣で学童期発症の *CCDC78* (coiled-coil domain containing protein 78) のほか、最近従来の病型に加えて常劣で CNM の病型もとることが報告された *RYR1* (ryanodin receptor 1) と *TTN* (titin) 遺伝子異常などがある。このことから、他の先天性ミオパチーと CNM の境界が必ずしもはっきりしなくなりつつある。なお、これらの遺伝子異常が中心核増加を引き起こす共通の機序は不明であるが、その多くが膜を介する物質輸送やオートファジーに関与する蛋白であることと、T 管と SR からなる triad や核において機能する蛋白であることが指摘されている (Jungbluth 2014)。

#### 4. 先天性ファイバータイプ不均等

Congenital fiber type disproportion (CFTD)は他の多くの先天性ミオパチーと同じく筋病理所見からつけられた病名で、type 1 線維の選択的萎縮としばしば type 1 線維優位をとともなう病理像を主所見とするミオパチーである。ただし、これらの所見は先天性ミオパチーにひろく見られことの多い変化であることから、筋変性像などほかの病理所見が比較的目立たないことも診断的には重要である。この病理像を呈する遺伝子異常には *ACTA1* ( $\alpha$ -skeletal actin) と *TPM3* ( $\alpha$ -tropomyosin) および強直性脊椎症を伴う *SEPN1* (serenoprotein) 、さらに *RYR1* (ryanodin receptor 1) が知られている。

臨床的には非進行性の近位筋を主とする筋力低下を呈し、側弯や強直性脊椎症、関節拘縮などの骨格異常を伴いやすい、血清 CK は正常などが共通の症候である。しかし、一部に呼吸障害、精神発達遅延などの重篤な症例も報告されている。

#### 5. 管状凝集体ミオパチー myopathy with tubular aggregate (MTA)

管状凝集体 (tubular aggregate) は凍結切片の HE、トリクローム染色で細胞質に青黒く染まる局面をつくり、NADH-TR 活性像では強い活性を示すが、succinic dehydrogenase (SDH) の活性は示さない (Fig.30)。これはこの構造がミトコンドリアではなく小胞体に由来することを示唆している。実際小胞体に分布するリアノジン受容体抗体に親和性を示す (Fig.31)。管状凝集体の出現を主な病理所見とする先天性ミオパチーを myopathy with tubular aggregate または tubular aggregate myopathy と呼んでいる。しかし、管状凝集体は低カリウム性周期性四肢麻痺や多発筋炎をはじめとするミオパチーで出現が報告されていて、疾患特異性はない。

先天性管状凝集体ミオパチーには(1)筋力低下のみまたはそれに筋痛を伴う病型と、(2)筋力低下と筋無力症状を伴う病型 (Furui, 1997) が知られている。(1)には筋小胞体にあるカルシウ

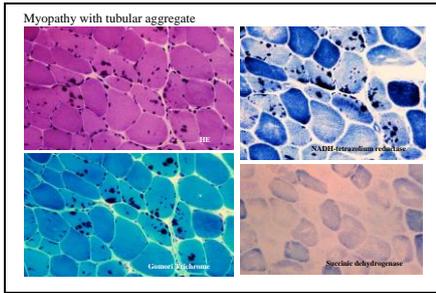


Fig.30 姉妹で筋無力症状と近位型筋萎縮を示した例。筋病理では主に type 2 fibre にHE、トリクローム、NADH-TRで黒く染まる一方、SDHでは染まらない構造がある。これは蓄積しているのが管状構造凝集体 tubular aggregate であることを示唆している。

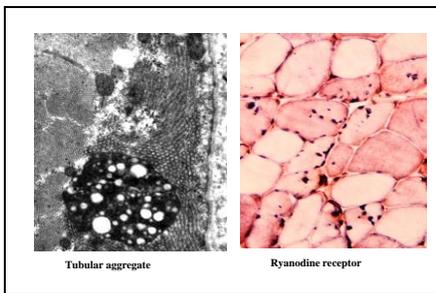


Fig. 31 電顕では管状構造物の凝集体 tubular aggregate があり、抗ryanodine receptor抗体で染色された。筋無力症状をともなう病型では小胞体のカルシウムセンサーであるstromal interaction molecule 1 (STIM1)のほか数種類の遺伝子変異が報告されている。

#### ミトコンドリア病(脳筋症)の主な病型

- 慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)
  - Kearns-Sayer 症候群(眼症状、網膜色素変性、心伝導障害、他)
  - 大多数にmitDNA欠失。外眼筋麻痺を主徴とする。
- MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)
  - 3,243番目や3,271番目のTC変異、母系遺伝
- MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibre)
  - ミオクローヌスてんかん、全身性てんかん発作をともなう
  - 8,344番目のAG変異、母系遺伝
- Leigh脳症
  - 大脳基底核、脳幹の左右対称の壊死性病変
  - 乳児期に発症する。筋力低下、知的障害、発達停止
  - 多因性。チトクロームC酸化酵素、ビルビン酸脱水素酵素複合体などの欠損、mitDNAの異常の例とSURF1などの核DNA異常の例がある。

Tab.2 ミトコンドリア病(脳筋症)の主な病型

ムセンサーである stromal interaction molecule 1 (STIM1)(Bohm 2013)と、その刺激を受けて細胞膜上で細胞外カルシウムを取り込む (store-operated calcium entry) カルシウムチャネルの構成蛋白 ORAI1 の遺伝子変異 (Endo 2015)などによって発生する。(2)は筋小胞体で蛋白の糖鎖修飾に必要な酵素 GFPT1 (Senderek 2011)と DPAGT1 (Belaya 2012)の遺伝子異常により起きることが報告されている。

### III. ミトコンドリア脳筋症

ミトコンドリアは真核生物の細胞中で好気性エネルギー産生にかかわっている。具体的には細胞質で行われた解糖系でえられたピルビン酸と NADH を取り込み、クエン酸回路を介してミトコンドリア内膜の5つの呼吸鎖酵素複合体 (電子伝達系) の作用で ATP を産生する。また細胞質の脂肪酸はミトコンドリア外膜で活性化され、アシル CoA としてカルニチンシャトルにより内膜を通過し、マトリックスでβ酸化の過程を経てアセチル CoA となり、電子伝達系に入る。

ミトコンドリアはミトコンドリア DNA が存在し、核 DNA とともにミトコンドリア内の酵素をはじめとする蛋白合成にかかわっている。ミトコノドリア DNA の構造は細菌などのそれに似ていて、短く、転写の仕方も単純である。ヒトのミトコンドリアは約 16Kb のサイズで 37 の遺伝子を含んでいる。一つのミトコンドリアには 2 から 10 の DNA があり、それらが同一の DNA ではないこともある。さらに一つの細胞には複数のミトコンドリアが存在するので、ヘテロプラスミー (異質なミトコンドリアの共存状態) が普通になっている。また精子にはミトコンドリアはなく、胎児のミトコンドリアは卵子に由来することから、ミトコンドリア遺伝子異常の母性遺伝が一部の疾患にある。

ミトコンドリア遺伝子異常および一部は核遺伝子の異常によるミトコンドリア脳筋症が多数知られている。主な病型を表にまとめ、代表的のものについて述べる (Tab.2)。

#### 1. Kearns-Sayre 症候群

眼球運動障害と眼瞼下垂をきたす慢性進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive external ophthalmoplegia : CPEO) は本来症候名であるが、ミトコンドリア脳筋症にしばしば見られ、その一病型名となっている。CPEO が単独で起きることもあるが、CPEO が症状の中核で、他の臓器障害をともなうのは Kearns-Sayre 症候群 (KSS) とよばれ、難聴、網膜色素変性、知能障害、小脳失調、心伝導障害、糖尿病などをともなう。乳幼児期に鉄芽球性貧血と腓外分泌不全で発症する例 (Pearson 症候群) も知られている。

CPEO 例の過半数、KSS の大多数でみられるのはミトコンドリア DNA の欠失で、その多くは一種類の欠失 DNA が正常 DNA と混在する単一欠失の状態だが、一部に多種類の欠失 DNA が混在する多重欠失例がある。後者は DNA の複製や修復にかかわる変異をともなうものと推定されている。また核 DNA 異常にともなう CPEO 例が報告されている。

筋病理学的には ragged red fibre がみられ、cytochrome C oxidase (COX) 活性の低い線維が散在する (Fig.32)。Ragged red fibre の COX 活性は高いものから低いものまで多様である。電子顕微鏡では変形したミトコンドリア内に結晶様封入体が観察される (Fig.33)。しかし、この封入体に疾患特異性はない。

## 2. MELAS

Mitochondrial myopathy encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) は名前のとおり筋力低下と知能障害や脳卒中様症状があり高乳酸血症をとまなうミトコンドリア異常症である (Fig.34)。このほか痙攣、頭痛、難聴、心伝導障害、低身長、糖尿病などをともなうことも多い。約 80%にミトコンドリア DNA のうちロイシン transfer RNA 遺伝子内 3243 に点変異をみとめるが、その他にも点変異が少数知られている。ヘテロプラスミーがみられ、母性遺伝例があるが、母に上記点変異があっても発症者が少ないのはヘテロプラスミーで変異遺伝子の割合が低いことによると考えられている。

筋病理学的には ragged red fibre がみられ、COX 活性の低い線維がみられ、また strongly SDH-reactive blood vessel (SSV) が間質に観察されることがある (Fig.35)。

## 3. MERRF

Myoclonic epilepsy associated with ragged red fibre (MERRF) ではミトコンドリア異常にミオクロヌステんかんを主症状とし、筋力低下、小脳失調、知能障害、難聴、心筋症など他のミトコンドリア病と共通が症状がみられる。約 80%にミトコンドリア遺伝子 8344 の A→G 点変異がみられるが、他にもいずれもリジン tRNA 遺伝子内の点変異が報告されている。

筋病理学的には ragged red fiber がみられ (Fig36)、COX 活性低下線維がめだち、ragged red fiber の多くで同活性低下が見られる。MELAS との合併例が報告されている。また、脂肪腫を合併する例があり、Ekbom 症候群とよばれる。

## 4. Leigh 脳症

Leigh (1955) は生後 6 週から発達が止まり、傾眠、難聴、視神経萎縮、錐体路症状を呈し、亜急性に退行しながら意識障害が悪化し、月齢 7 ヶ月で死亡した男児を報告した。病理学的には脳幹、視床、基底核、脊髄後索を主とする壊死が見られ、原因は不明であった。その後の症例に積み重ねにより、乳幼児に亜急性に出現する同様の病変分布の疾患群を Leigh 脳症とよび、ミトコンドリア異常がその多くで原因と考えられている。現在までミトコンドリア DNA と核 DNA の異常をあわせると約 60 にのぼる遺伝子の異常が報告されており、母性遺伝、常染色体性劣性遺伝、X 染色体性劣性遺伝のいずれもが知られている。最も多いのは mtDNA でコードされた呼吸鎖複合体 V の ATPase 6 の変異であるが、その他に核 DNA でコードされるピルビン酸脱水素酵素にも変異例がある。筋病理学的には COX 活性の低下線維など非特異的所見を呈するものがあるが、異常を呈さない例も多い。

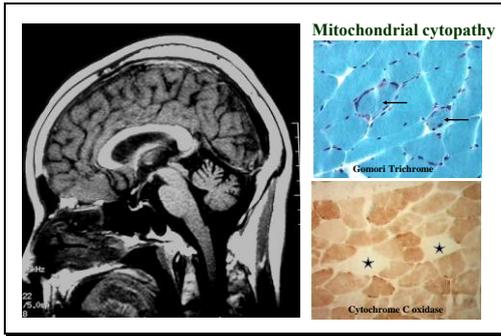


Fig.32 Kearns-Sayer 症候群:外眼筋麻痺と失調性歩行の患者で、MRIは小脳萎縮を示し、筋には ragged red fibre (矢印)とcytochrome C oxidase 活性の低い線維 (星印)が見られた。

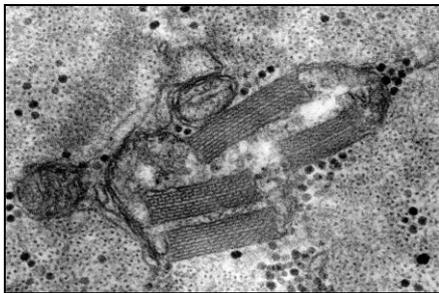


Fig. 33 筋内ミトコンドリアにはしばしば形態の異常と結晶様封入体が観察される。

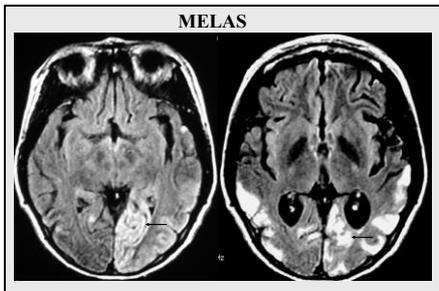


Fig. 34 MELASのストローク様エピソードに際してはしばしば後頭葉に病変を認めます。

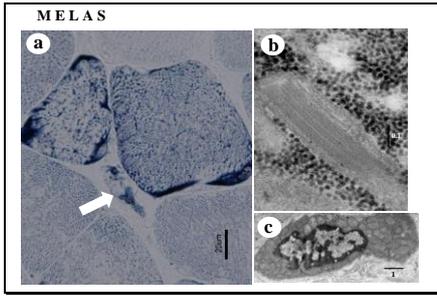


Fig. 35 MELASでは血管にsuccinic dehydrogenase (SDH)の高い活性が認められることがある(a:矢印)。電子顕微鏡では、筋細胞内の結晶様封入体(b)に加えて、本例では筋内小血管のペリサイトにはミトコンドリアで充満している(c)。

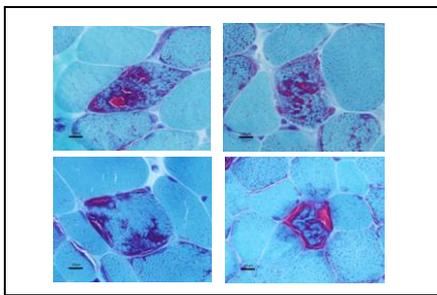


Fig.36 MERRF の1例に見られた ragged red fibres

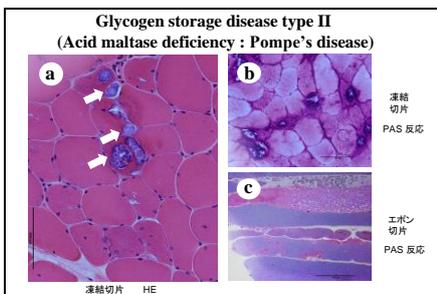


Fig. 37 成人型Pompe病の1例。顆粒状物質を含む空胞(a)が見られ、内容はPAS反応陽性(b)であった。空胞の中身が染色中に脱落しやすいですが、エポン包埋した切片(c)では比較的保持が良い。

## 5. mtDNA 涸渇症候群

ミトコンドリア DNA (mtDNA) がその複製と維持の機構の障害のために減少し、細胞の機能障害を招く疾患群を mtDNA 涸渇症候群 (MTDPS) とよぶ。その多くは核遺伝子異常に起因するが、脳筋型と脳幹型がある。前者は運動発達遅延、ミオパチー、呼吸障害などを示すことが多く、後者は肝障害、精神発達遅滞などを示しやすい。いずれにもまれな疾患が多数分類されているが、ここでは代表的な疾患について述べる。

### (1). 脳筋型 MTDPS

ミトコンドリア神経胃腸脳症 (mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy MNGIE) は消化管運動障害、末梢神経障害に外眼筋麻痺や白質脳症を伴うもので、チミジンを分解する thymidine phosphorylase の欠損のため、ミトコンドリア内でチミジンを分解する経路である thymidine kinase 2 に過重な負担がかかり、ミトコンドリア内のヌクレオチド代謝が攪乱されるために mtDNA 合成が障害されると考えられている。末梢神経、小腸、大脳白質などにチミジンの蓄積が見られる。

### (2). 脳肝型 MTDPS

乳幼児に出現し、てんかん、脳症 (精神運動退行)、肝障害を主徴とする Alpers 症候群は、核染色体 (15q) にある POLG 遺伝子の変異により起きる。この遺伝子がコードする DNA polymerase  $\gamma$  は mtDNA の複製と修復を行うため、その変異により mtDNA に変異、欠失、量的減少が起きる。本病型は常染色体劣性遺伝形式をとる。なお、POLG 遺伝子異常は Alpers 症候群以外に、重症から軽症にわたる多数の病態の責任遺伝子異常であることが知られている。

## 6. その他の病態

従来知られてきたミトコンドリア脳筋症の枠を越えて、ミトコンドリア異常症のより広い存在を示唆する病態について述べる。

### (1). Transient infantile respiratory chain deficiency

新生児期にはフロッピーインファントで、この時期の筋生検では ragged red fiber があり、筋線維内にミトコンドリア(M)、脂肪(L)、グリコーゲン顆粒(G)の蓄積がみられ MLG 病 (Jerusalem, 1973\*) と以前言われた所見を呈しながら、数ヶ月後から改善し、筋組織でも改善が見られる。この病態では mtDNA のグルタミン酸 transfer RNA をコードする 14674 の点変異が発見された。成長とともに改善する機序は不明であるが、核遺伝子の影響が関与する可能性が考えられている。この病型で見ると mtDNA と核遺伝子の関係は決して単純でないことが推定される。

## (2). Mitochondrial myopathy with episodic hyper-CKemia

一過性に筋痛や軽度の筋力低下とともに高 CK 血症が見られる病態は、これまで薬剤やウイルスなどの感染性などの疑いとして検査されてもなお原因が不明となる例が多かった。このような例の中に mtDNA の single nucleotide polymorphism (SNP) が関与するものがあると報告されている。家族歴のある例で検討されて結果、関与の可能性があるとされた 16 塩基置換のうち 14 は東アジアに多い mtDNA タイプで、この病態は我が国に多い可能性が示唆されている (Okamoto 2011)。これまでは検討されたことのない病態で、今後の症例の蓄積が待たれる。

## IV. 先天代謝異常によるミオパチー

### 1. 糖代謝異常 (糖原病)

解糖系酵素異常は、細胞のエネルギー供給を破綻させ、代謝を阻害された物質の蓄積による細胞障害を引き起こす。糖原病の多くでミオパチーが発生することが報告されているが、頻度が高いものは限られており、以下代表的な疾患についてのべる。

#### (1). Pompe 病 (糖原病 II 型)

リソゾーム酵素である acid  $\alpha$  glucosidase (GAA, 別称 acid maltase) はグリコーゲンを分解してグルコースを産生する。この酵素の欠損による疾患である Pompe 病は常染色体性劣性遺伝を示し、臨床症状は重症の乳児型から、小児型、比較的軽症の成人型まで多様である。骨格筋、心筋、肝、神経細胞などにグリコーゲンが異常に蓄積するが、それ自体が細胞を破壊するのではなく、リソゾームの機能異常による障害が主と考えられている。乳児型の重症例はフロッピーインファントで、早期から呼吸不全の状態、心不全を伴う。遅発型の小児型と成人型では筋症状が主体で呼吸不全を伴うことがあるが、心不全は比較的少ない。血清 CK 活性は軽度から中等度増加している。遅発型は肢帯型などの筋ジストロフィーとの鑑別が重要である。近年酵素補充療法が可能となった。

筋病理では空胞を伴うミオパチーの所見が見られ、PAS 反応で強反応を示す線維が多数あり、特に空胞内に強い反応を示すものがある (Fig.37)。しかし、空胞の多くでは切片処理の段階で内容が脱落し反応が見られぬものも多く、特にパラフィン包埋切片では空胞の内容はほぼ空虚である。プラスチック包埋された標本では内容にグリコーゲンが残るものが多い。酸フォスファターゼ活性像では陽性を示す局面を示す線維が多数見られる。電顕では筋形質内に膜で限界されないものとされたものの両方の状態でグリコーゲン顆粒の集積が見られる。

筋症状を主症状とする糖原病には Pompe 病以外に、グリコーゲン脱分枝酵素 (debrancher enzyme) の欠損による糖原病 III 型とグリコーゲン分枝鎖酵素 (branching enzyme) 欠損による糖原病 IV 型) がある。いずれも肝腫大を伴うことが多い病型だが、頻度はまれである。

## (2). McArdle 病 (糖原病 V 型)

グリコーゲンを分解してグルコース 1 リン酸を生成し、解糖系をすすめる律速酵素のひとつである筋フォスホリラーゼの欠損により起きるのが McArdle 病である。同酵素をコードする *PYGM* 遺伝子の変異によるもので、常染色体性劣性遺伝をとる。臨床症状は易疲労性、運動中の筋痛、筋痙攣 (クランプ)、一過性の脱力などで、いずれも休息で回復する。運動中に筋痛が生じて、運動を継続するか、短時間休憩するだけで、筋痛などが改善し運動を続けられる現象 (second wind) があれば診断に役立つ。診察では筋力低下は目立たない。運動後に横紋筋融解をおこし赤褐色のミオグロビン尿を経験した病歴があることがある。筋病理学的には筋線維にグリコーゲンが異常に蓄積はするが筋線維の破壊像は乏しい。組織化学的に筋フォスホリラーゼの活性低下が確認できれば診断できる。

## (3). 垂井病 (糖原病 VI 型)

解糖系でフルクトース 6 リン酸を ATP 依存性にリン酸化し、フルクトース 1,6 リン酸を合成する酵素が phosphofruktokinase (PFK) である。PFK には遺伝子座の異なる 3 つのアイソザイムがあり、筋 PFK は心筋、赤血球にも存在する。この酵素の欠損によって起きる垂井病の症状には McArdle 病と共通点が多いが、溶血性貧血を合併しやすいこと、しばしば高尿酸血症を合併すること、second wind が見られないことが、差異としてあげられている。

## 2. 脂質代謝異常

先天的脂質代謝異常症の種類は多いがミオパチーを起こす疾患は限られており、また頻度は一般に低い。ミオパチーに関連する脂質代謝異常症を表にまとめ、以下にその内重要なものについて述べる (Tab.3)。

### (1). カルニチン関連蛋白異常症

カルニチンは長鎖脂肪酸と結合してそれを、細胞質からミトコンドリア外膜と内膜を通過し、ミトコンドリアのマトリックスに輸送する。この過程で必要なのは carnitine transporter、carnitine palmitoyl transferase (CPT) I と II、carnitine acyl-carnitine translocase である。このカルニチンとその関連蛋白のうち、変異によるミオパチーを通常起こすのは全身性カルニチン欠乏症と CPT II 欠損症である。

#### i). 全身カルニチン欠乏症

全身カルニチン欠乏症は細胞膜でのカルニチン輸送体である organic cation/carnitine transporter 2 のコード遺伝子 *SLC22A2* の変異によるもので、主に乳幼児に重篤な肝と心筋障害を起こすが、小児と成人発症型では比較的軽症で、心筋症に脂肪蓄積ミオパチーを伴う例がある。血清 CK は小児発症型で高いが、成人の症例では正常な例が多い。血中カルニチンの低値となる。筋組織では主に type 1 fibre で多数の脂肪滴の沈着を認める。

骨格筋の脂質代謝異常症

1. 原発性カルニチン欠損症
2. カルニチン・パルミトイルトランスフェラーゼ (CPT)欠損症
  - 2.1. CPT1 欠損症
  - 2.2. CPT2欠損症
3. 極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD) 欠損症
4. ミトコンドリア三機能性タンパク質 (MTP)欠損症
  - 4.1. 長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症
  - 4.2. MTP 欠損症(複合酵素欠損症)
5. 中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD) 欠損症
6. マルチプルアシルCoA脱水素酵素欠損症
  - 6.1. リボフラビン非感受性マルチプルアシルCoA脱水素酵素欠損症
  - 6.2. リボフラビン感受性マルチプルアシルCoA脱水素酵素欠損症
7. その他の脂肪酸化酵素欠損症
  - 7.1. カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症
  - 7.2. 短鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症
  - 7.3. 中鎖3-ケトアシルCoAチラーゼ欠損症
  - 7.4. 短鎖L3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症
  - 7.5. 2,4-ジエノイルCoA還元酵素欠損症
8. その他の脂肪蓄積性ミオパチー
  - 8.1. 筋エンゲイムQ10欠損症
  - 8.2. シナリン・ドルファン病(多系統トリグリセリド蓄積症)
  - 8.3. ミオパチーを伴う中性脂肪蓄積症

Tab. 3 骨格筋の脂質代謝異常症

脂肪蓄積性ミオパチー  
(ミオパチーを伴う中性脂肪蓄積症)

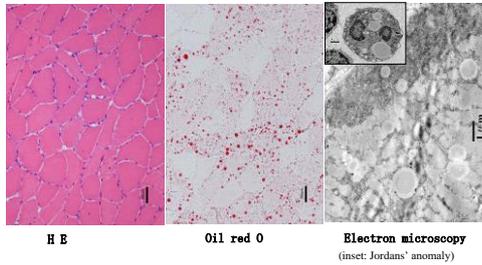


Fig. 38 トリグリセリド蓄積症の一型であるミオパチーを伴う中性脂肪蓄積症の生検像。脂肪染色(oil red O)と電顕では大小多数の脂肪滴がある。また多角白血球の細胞質に脂肪滴がみられる Jordans anomaly が観察できる (EM像左上の挿入写真)。

Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia with mutation of valosin containing protein gene (IBMP1)

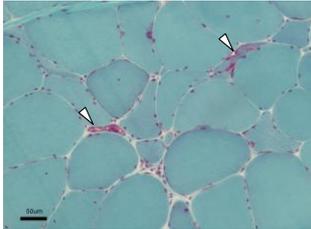


Fig. 39 骨パジェット病と前頭側頭型認知症をともなう封入体筋症は valosin containing protein (VCP) 遺伝子の異常を伴う疾患である。筋病理として、ミオパチー変化に加えて、縁取り空胞(矢頭)が見られる。また小角化線維があり、神経原性変化が伴うことが多い。疾患の表現型として運動ニューロン疾患やパーキンソン症候群も知られている。

## ii). カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症

CPT 2 は長鎖アシルカルニチンから長鎖アシル CoA を生成する。欠損症のうち新生児型と乳児型は重篤だが、筋型は主に小児から青年期に発症するが、成人や中年発症の例もある。症状は筋痛や横紋筋融解の発作が繰り返されるのが普通で、間欠期には無症状で血清 CK 値も正常なことが多い。発作は運動、飢餓、寒冷、薬剤などに誘発されやすい。筋生検で見られる変化は、普通正常か軽度のミオパチーのみである。血中アシルカルニチン分析がスクリーニングに行われるが、診断には組織の酵素活性測定が必要となる。

## (2). $\beta$ -酸化関連酵素異常

### i). VLCAD 欠損症とミトコンドリア三頭酵素欠損症

アシル CoA の  $\beta$ -酸化ではミトコンドリア内膜にある極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) とそれに続くミトコンドリア三頭酵素 (TFP) が機能する。これらの先天の欠損症は筋症状を呈するが、TFP 役割の一つである長鎖 3 ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素 (LCHAD) のみの機能欠損例もある。VLCAD 欠損症では心筋、骨格筋障害、低血糖、脳症などを起こす重篤な新生児乳児型と、成人の骨格筋型があり、後者では横紋筋融解、筋痛、筋力低下などが見られる。これら欠損症の新生児乳児および小児では肝腫大を伴う。筋組織では軽度で非特異的なミオパチーのみか、あるいはそれに加えて軽度の脂肪滴の増加が見られる。

TFP 欠損症 (Schaefer 1996, Purevsuren, 2009, Wajner 2015) では重篤な脳症などを伴う乳児型、中間型 (肝臓型)、遅発型 (骨格筋型) の三型があり、末梢神経障害 (Bertini 1992)、網膜症、副甲状腺機能低下症 (Dionii-Vici 1996)などを伴うことがある。筋病理像の報告はごく限られているが、慢性神経原性の変化である fibre type grouping が記載されている (Di Donato 2004)。

三頭酵素の一つである長鎖 3-hydroxy-acyl CoA dehydrogenase の単独欠損症 (LCHAD) では乳幼児突然死症候群を示す例や患児の胎生期に母体に妊婦急性脂肪肝 (AFLP) 症候群 や溶血・肝酵素上昇・血小板減少 (HELLP) 症候群が発生する例が欧米で報告されている。

### ii). グルタル酸血症 II 型

電子伝達フラビン蛋白 (electron transfer flavoprotein : ETF) はミトコンドリア内膜にあり、 $\beta$ -酸化経路、分枝鎖アミノ酸代謝経路などの複数の脱水素酵素から電子を受け取り、ETF 脱水素酵素 (ETFDH) にそれを伝達することで、電子伝達系の中で重要な機能を果たしている。ETF または ETFDH の欠損による病態がグルタル酸血症 II 型、別名 multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency、である。上記の複数の脱水素酵素の活性が低下し、臨床症状として重症の新生児型では筋緊張低下、呼吸障害、低血糖がみられ、一方、遅発型では運動後などに遅発型の筋痛、横紋筋融解などが起きる。筋病理では type 1、2 線維ともに脂肪蓄積が見られるが、他に特異的变化に欠ける。リボフラビンが治療に有効である。

### (3). 中性脂肪分解酵素関連酵素異常

#### i). リピン欠損症

リピンは細胞質にあってはホスファチジン酸経路のトリアシルグリセロール（旧名トリグリセリド）合成を促進する一方、核内因子としてその分解を促進する。リピンをコードする遺伝子の一つである *LIPINI* 変異があると反復性の横紋筋融解が起きるが、それを誘発するのは運動ではなく感染や発熱が多い。間欠期の筋病理では正常か、脂肪蓄積を見ることがある。

#### ii) 中性脂肪蓄積病

トリアシルグリセロールの分解に関連する酵素欠損により起きるまれな病態が Neutral lipid storage disease (NLD) (Fig. 38) であるが、現在同定されているのは魚鱗癬を合併する NLSDI (Chanarin-Dorfman syndrome) とミオパチーと心筋症を起こしやすい NSLDM (ミオパチーを伴う中性脂肪蓄積症) である (Schweiger 2009)。前者では comparative gene identification-58 (*CGI-58*)、別称  $\alpha/\beta$ -hydroxylase domain-containing protein 5 (ABHD5)、をコードする遺伝子に異常があり (Lefevre 2001)、また後者では adipose triglyceride lipase (ATGL) をコードする patatin-like phospholipase domain containing 2 (*PNPLA2*) に変異が見られる (Fischer 2007)。CGI-58 は ATGL を活性化する作用があると考えられている。いずれの病態も常染色体性劣性遺伝を示し、上記の症状に加えて、難聴、脂肪肝をとまなうことがあり、また多核白血球に脂肪滴が観察される (Jordans' anomaly; Fig.33, inset)。

### 3. 自己貪食空胞性ミオパチー

真核細胞の維持のために細胞内蛋白の分解は不可欠な機能である。自己貪食はその重要な経路の一つで、最初の段階として ATG 遺伝子と呼ばれる遺伝子群によって自己貪食空胞 (autophagic vacuole) が形成される。自己貪食空胞が筋内に過剰に出現することを特徴とする先天性ミオパチーが自己貪食空胞性ミオパチー (autophagic vacuolar myopathy) である。自己貪食空胞は、二重膜構造で標的となる細胞質成分を包み込み、次の段階でリソソームと結合し、オートリソソームとなる。リソソーム膜には膜蛋白 lysosome associated membrane protein (LAMP) 1 と 2 があり、LAMP 2 はリソソームが自己貪食空胞と融合するのに必要であることがわかっている。

#### (1). Danon 病

*LAMP2* 遺伝子は X 染色体長腕にあり、その変異により起きる (Nishino 2000)。X 染色体性劣性遺伝を示し、男性にはミオパチー、肥大型心筋症、精神遅滞をおこす一方、女性保因者では心筋症を起こす。心筋症では不整脈が起りやすく、突然死に至ることがある。末梢神経障害を伴う例も知られている。筋病理では筋形質に空胞がみられるが、その壁に筋表面蛋白

であるジストロフィンなどが発現していることが特徴で、autophagic vacuoles with surface features (AVSF) と呼ばれている。

## (2). XMEA (過剰自己食食を伴う X連鎖性ミオパチー)

X染色体性劣性遺伝をとり、筋には AVSF が見られるミオパチーを呈するものの心筋障害や精神遅滞などの中枢神経障害を伴わない疾患が XMEA で、女性保因者は無症状である。成人例も幼小児例も存在する。原因遺伝子は X染色体長腕の vacuolar membrane ATPase activity 21 (*VMA21*) である。VMA21 は vacuolar ATPase の構成に関与する assembler chaperon の一つである。Vacuolar ATPase は細胞のプロトンポンプ複合体で、その機能低下はリソソームの pH が上昇し、自己食食能が低下することによる。自己食食能の低下はリサイクルされて得られる細胞内アミノ酸プールの低下を招くため、細胞の機能はますます低下して自己食食空胞が増大すると考えられる。筋病理像は Danon 病と共通点が多いが、補体成分 C5b-9 からなる membrane attack complex (MAC) の沈着が一部の筋線維と空胞に見られることが報告されている (Charbrol 2001)。

## (3). IBMPFD (パジェット病と前頭側頭型認知症を伴う封入体筋症)

Inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia は valosin containing protein (VCP) をコードする遺伝子 (*VCP*) の変異により発生し、常染色体性優性遺伝をとる (Watts 2004)。*VCP* の変異は IBMPFD 以外に家族性筋萎縮性側索硬化症、Charcot-Marie-Tooth 病、痙性対麻痺、パーキンソン症候群などを起こすと報告されている。VCP は AAA-ATPase family の一つで、蛋白の分解、細胞増殖その他の機能を持っている。臨床症状は主に中年に発症する近位筋に始まる筋力低下で、骨パジェット病を伴うことがある。年余にわたって緩徐に進行し、一部で前頭側頭型認知症を合併する。骨パジェット病は病的骨折などを来す疾患で、レントゲン上の変化や血清アルカリフォスファターゼの高値で検知できる。筋病理学的には縁取り空胞があり、時に ragged red fibre などのミトコンドリアの変化や、神経原性萎縮の要素を伴うミオパチーの所見で (Fig. 39)、電子顕微鏡でいろいろな形状の封入体を核内と細胞質にみとめる (Matsubara 2016)。

## V. その他の遺伝性ミオパチー

### 1. 遠位型ミオパチー

筋病理所見に名付けられた疾患が多い先天ミオパチーの中で、罹患部位にもとづく名称である遠位型ミオパチーのカテゴリーに属する疾患が少数ある。

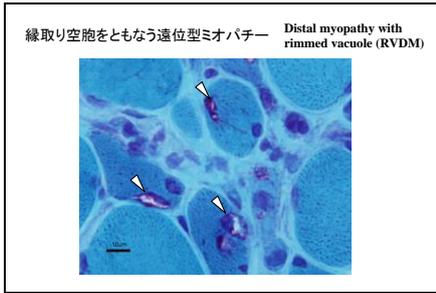


Fig. 40 縁取り空胞(矢頭)を伴う遠位型ミオパチーの一例。

# Mutation in UDP-*N*-acetylglucosamine 2-epimerase/*N*-acetylmannosamine kinase gene (GNE) is present.

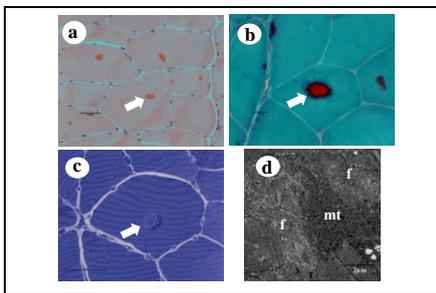


Fig.41 Myofibrillar myopathy (desminopathy の疑い) a: HE エオジン好性の局面を筋形質内に見る (arrow)。 b: Gomori trichrome 変法 赤い中心を持つ紫の局面 (arrow) を見る。 c: エポン包埋 toluidine blue 染色 横紋構造が中断した局面 (arrow) を見る。その周縁に濃紫色の部分がある。

d: 電顕では走行が乱れた筋原線維からなる局面 (f) の辺縁にミトコンドリア (mt) の集積が見られる。

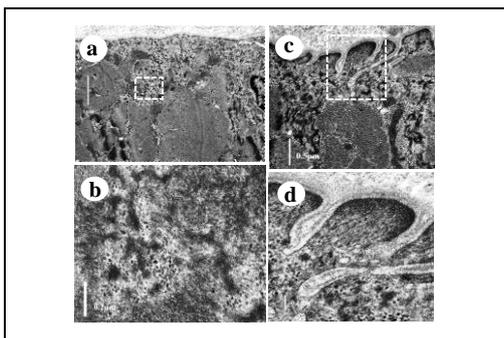


Fig. 42 Myofibrillar myopathy (desminopathy の疑い) (a) Granulofilamentous structure in the subsarcolemmal region. The granules have similar electron density as the Z lines. (b) Higher magnification of the square area in fig.a. (c) Prominent intermediate filaments underneath the sarcolemma. (d) higher magnification of the square area in fig. c.

### (1). ウェランダー型遠位型ミオパチー

歴史的には北欧で早くから記載されて遠位型ミオパチーで、成人発症で、上肢遠位筋の萎縮が目立つ(Welander 1951)。常染色体性優性遺伝を示す。関連遺伝子 *WDM* は 2p13 にあるが、同じ領域にマップされる *dysferlin* 遺伝子よりセントロメア側にある別の遺伝子である RNA binding protein T-cell intracellular antigen-1 (*TIA1*) に変異がみられる。すべての患者が同じハプロタイプと点変異を持ち、創始者効果が見られることが報告されている。この蛋白は細胞のストレス耐性に関与するといわれている。筋病理学的には rimmed vacuole をともなうミオパチーで、電顕で tubulofilamentous inclusion が観察されている。

### (2). 三好型遠位型筋ジストロフィー

遠位型筋萎縮とくに下腿後面、腓腹筋の萎縮が目立つ点を除くと、肢帯型筋ジストロフィー 2B 型との共通点が多い。筋病理および遺伝学的にも共通の変化が見られる。

### (3). *GNE* ミオパチー (縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー)

*GNE* ミオパチー、または Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) では通常 10 歳台 30 歳ごろまでに下肢遠位筋、とくに下腿前面の前脛骨筋などに萎縮と筋力低下が出現し、上肢遠位筋にも加わり、緩徐に進行する。常染色体性劣性遺伝を示し、遺伝子異常は中東のユダヤ人家系でみられる hereditary inclusion body myopathy (AR-hIBM) で発見された UDP-N-acetylglucosamin-2-epimerase /N-acetyl mannosamin kinase (*GNE*) と同一であることが確認された (Eisenberg 2001, Kayashima 2002)。この酵素は細胞のシアル酸合成に関与する。

筋病理学的には rimmed vacuole をともなうミオパチーで、電顕で tubulofilamentous inclusion が観察される (Fig. 40)。

## 2. 筋原線維性ミオパチー

筋原線維の走行の乱れをふくむ変性像と、それにともなう他の細胞内小器官の変性像を主な形態変化とする一群の遺伝性ミオパチーを筋原線維性ミオパチー (myofibrillar myopathy) と呼んでいる。その一部では変異を示す遺伝子とそれがコードする蛋白が同定されているが、その多くは Z 線を構成する蛋白またはそれに関連する蛋白である。一疾患群とはいえ、それぞれ異なる疾患であり、また未だ原因が明らかになっていない例もある。

臨床症状は緩徐進行性のミオパチーが主徴で、心筋症、不整脈、末梢神経障害などを伴う疾患がある。常染色体性優性遺伝をとる疾患が多いが、同劣性遺伝や X 染色体性劣性遺伝をとるものもある。筋病理ではトリクローム染色で異常が検出されやすく、赤紫色の局面が筋形質にみられ、cytoplasmic body や nemaline rods が時に観察される。大小の空胞もしばしば見られる。また硝子様の局面を見ることもある。壊死線維が散見され、軽度の細胞浸潤を伴うことも少なくない。組織化学的には筋線維内部の構築異常が顕著で、fiber splitting が見られる時がある。時にミオパチーに加えて、神経原性変化が併存することがある。電子顕微鏡で

は筋原線維の走行異常、Z線のストリーミング、**nemaline rod**、空胞変性、ミトコンドリアの形態異常、核の変性、線維性や顆粒状の封入体沈着などの多くは非特異的な所見が見られる。以下に現在原因が確認されている疾患を述べる。

### (1). デスミノパチー

デスミンは骨格筋、心筋、平滑筋に存在する横径約 10 nm 中間径線維で、骨格筋では Z 線に近接して筋鞘下に豊富にあり、他の中間径線維とともに、筋原線維と筋鞘、核、ミトコンドリアなどとの構造的結合を保持する。

デスミノパチーは臨床的には小児から成人発症の慢性進行性筋萎縮を示し、萎縮の分布は多様で、遠位型、肢帯型、肩甲下腿型、顔面型などが報告されている。不整脈と心筋症を合併する頻度が高い。嚥下障害や呼吸不全を合併する例がある。多くは常染色体性優性遺伝をとるが、少数だが劣性遺伝もあり、また孤発例も多い。病理学的には筋原線維の配列異常が見られる(Fig.41)。また、デスミンの蓄積が筋形質内、とくに筋鞘下に見られることが多い。電顕では筋原線維の動向の乱れ、**cytoplasmic body** などの筋原線維ミオパチーに共通してみられる変化がみられるが、加えて主に筋鞘下に顆粒線維状の蓄積物を観察することが多い(Fig.42)。

### (2). $\alpha$ B-クリスタリノパチー

$\alpha$ -クリスタリンは **heat shock protein** の一つで、可溶性のオリゴマーを形成する。その機能は、変性した蛋白と結合して、異常な凝集体形成を防ぎ、細胞をストレスから守ることにあると言われている。なかでも  $\alpha$ B-クリスタリンは骨格筋、心筋、眼の水晶体などに存在する。

$\alpha$ B-クリスタリノパチーは成人に発症し、骨格筋の萎縮を主徴とするが、白内障や心筋障害を伴うことが多く、常染色体性優性遺伝をとる。筋病理学的には筋原線維性ミオパチーに共通の所見に加えて、デスミノパチーと類似した筋鞘下の顆粒線維様構造の蓄積を認めることが多い。

### (3). ミオティリノパチー

ミオティリンは Z 帯関連蛋白の一つで、Z 帯を形成する  $\alpha$ -アクチニンおよびフィラミン C に結合している。ミオティリン遺伝子の変異は肢帯型筋ジストロフィー1A と分類されているように、40 歳以降に発症する近位筋萎縮が普通であるが、後に下肢遠位部が加わることも多く、また構音障害や、心筋症、末梢神経障害も合併しうる。常染色体性優性遺伝を示す。筋病理では筋原線維ミオパチーの所見の中でもミオティリンばかりでなくデスミンや  $\alpha$ B-クリスタリンなどの凝集体がみられ、電顕では空胞や線維性封入体が目立つ (Olive 2005)。

#### (4). ザスポパチー

Z-band alternatively spliced PDZ motif-containing protein (ZASP) は骨格筋と心筋にあり、Z帯を形成する $\alpha$ -アクチニンと結合している。ZASP 遺伝子の異常によるザスポパチーは50歳以降に近位筋または遠位筋の筋力低下で発症することが多いが、中には原因不明の高CK血症として発見される例もある。心筋症や末梢神経障害を合併する例がある。常染色体性優性遺伝を示す。筋病理では筋原線維性ミオパチーの所見の中でも、小空胞が筋形質にみられることがある。Desmin,  $\alpha$ B-crystallin の他に、gelsolin, dystrophin などの凝集体がみられる。また電顕で thin filamentous inclusion を認める (Selcen 2005)。

#### (5). フィラミノパチー

フィラミンCは骨格筋と心筋に発現しており、アクチン線維のほかにミオティリンなどのZ帯関連蛋白およびサルコグリカンと結合している。フィラミンC 遺伝子異常によるフィラミノパチーの家系がドイツや米国で発見されている。成人発症の、主として近位筋の筋萎縮で、呼吸障害を来すことがあり、また心筋症、末梢神経障害を伴う例がある。常染色体性優性遺伝を示す。筋病理では筋原線維の配列の乱れなどの筋原線維ミオパチーの所見があるが、縁取り空胞は少なく、また filamin C, desmin, myotilin, Xin, dystrophin, sarcoglycan の凝集体がみられる。電顕では tubulofilamentous inclusion が観察されるが、デミノパチーで観察されるものとの判別は困難と報告されている (Kley 2007)。

#### (6). Bag3 異常症

Bcl-2 associated athanogene 3 (BAG3) は CAI stressed-1 と呼ばれ、HSP70 や抗アポトーシス蛋白 Bcl-2 その他と結合してシグナル伝達、抗アポトーシス、蛋白分解などに関与している。BAG3 は骨格筋と心筋に多く発現している。BAG3 異常症は小児で進行性筋萎縮を来とし、心筋症を合併し、呼吸不全にいたる重篤な症状を呈する。また末梢神経障害を合併し、rigid spine を有する例がある。常染色体性優性遺伝を示す。筋病理では筋原線維性ミオパチー共通の所見に加えて、電顕でアポトーシスを起こした核が高頻度に観察される (Selcen 2009)。

## 第6章 非遺伝性ミオパチー

### I. 感染性炎症性ミオパチー

#### 1. 寄生虫性筋炎

原虫類 (protozoa)

トキソプラズマ

マラリア

条虫類 (cestoda)

有鉤条虫 (*taenia solium*) と 囊尾虫症 (*cysticercosis*)

無鉤条虫 (*taenia saginata*)

孤虫症 (*sparganosis*)

線虫類 (nematode)

旋毛虫 (*trichinella spiralis*)

蛔虫 (*ascaris lumbricoides*) と *visceral larva migrans*

鉤虫 (*ancylostoma*) と *cutaneous larva migrans*

#### (1) トキソプラズマ

*Toxoplasma gondii* に感染しシストや栄養型 (タキゾイトとよばれる急増虫体) の虫体を含んだ、またはそれらに汚染された未調理の食肉、野生動物・ネコなどの家禽の糞便や体液が経口感染の原因となるが、感染した母体から胎児への経胎盤感染もある。終宿主であるネコの糞便にオーシストという有性生殖で形成された虫体が排出される時期がある。オーシストは糞便中に数ヶ月間生存するので注意が必要である。

骨格筋の感染が起きると、急性または亜急性の筋炎の症状をとるのが普通で、通常発熱やリンパ節腫脹を伴う。心筋など他臓器の症状にも注意が必要である。また皮疹を伴い皮膚筋炎との鑑別が必要な例もある。AIDSをはじめとする免疫不全状態では発生頻度が高まる。診断には病歴とともに血清学的検査が重要だが、骨格筋内にシストが見られることがある。間質の浸潤細胞は主に CD4+細胞とマクロファージで、非感染性の多発筋炎とは異なっていた (Matsubara 1990)。

#### (2) マラリア

かつては本邦でも三日熱マラリア原虫 (*p.vivax*) を主とする感染例がみられたが、現在では専ら海外で感染した例に遭遇することがある。マラリア感染にともなう筋力低下や筋痛がま

れではないと報告されているが (Miller 1988)、正確な筋炎の発生頻度は不明である。重症度は原虫の種類によるとの説があり、熱帯熱マラリア原虫 (*plasmodium falciparum*) の感染では横紋筋融解などの重症例が報告されている (DeSilva 1988, Knochel 1993)。骨格筋障害の機序は不明だが、赤血球凝集の異常などによる虚血性の筋細胞壊死との説がある (Taylor 199\*)。

### (3) 有鉤条虫と有鉤囊虫症

ブタ肉などの中にある有鉤囊虫の摂取によるヒトへの感染が多い。その後成虫は小腸に寄生し、消化管症状、腹膜炎や貧血を起こす。ヒトが誤って虫卵に汚染された食物や患者の手などから虫卵を摂取すると、腸内で孵化し、腸壁に侵入、血流とリンパ流を介して体内の諸臓器に移行しそこで発育し有鉤囊虫となる。脳や骨格筋、心筋などが多い。糞便検査、末梢血の好酸球増多の有無などのほか、血清学的検査がきわめて重要である。また病変部の特定にはCT、MRI、超音波などの画像検査が有用である。筋には囊胞が見られ、周囲には炎症反応と圧迫された筋線維が観察される。

### (4) 孤虫症

擬葉類 (裂頭条虫科) は二つの中間宿主を必要とし、第一中間宿主はミジンコなどの水棲生物、第二中間宿主は魚類、両棲類、爬虫類である。ヒトが裂頭条虫の幼虫 (プロセルコイド) に感染したミジンコを摂取すると、幼虫は腸壁を穿通し、全身の皮下や筋に移行してさらに成長してプレロセルコイドとなる。第二中間宿主の肉を食した場合も感染する。経口以外に皮膚や傷口から感染する可能性も指摘されている。

### (5) 旋毛虫症

成虫は小腸に、幼虫は筋に寄生する線虫で、欧米では加熱不十分な豚肉などでの感染例がある。本邦では北海道などでの熊肉による感染例が少数報告されている。幼虫が筋に移行する時期に発熱と筋痛がみられる。

### (6) 蛔虫と幼線虫移行症

蛔虫の第二期幼虫を擁する虫卵が嚥下されると、腸管内で孵化した幼虫は腸壁を穿通し、腹腔に入り、肝臓や横隔膜を通過して胸腔内に至り、肺で発育する。一部は門脈を介するといわれている。その後気管から喉頭を経て、再び腸管に至って成虫となる。腸管内で産卵された虫卵は、普通、素のまま排出されるが、腸に潰瘍などがあると血行性に肝や脾、その他の臓器に移行し、肉芽腫性病変を形成する。筋においても病変が形成される。このとき発熱と筋痛を伴う。幼線虫は20~400 $\mu$ mの大きさで肉芽腫を形成し、リンパ球と組織球の浸潤を伴う。

## (7) 鉤虫症

我が国ではズビニ鉤虫とアメリカ鉤虫が存在する。形態は似ているが、後者はやや小さく東部の形態に差異がある。いずれも幼虫の経皮と経口感染があるが、ズビニ鉤虫は経口、アメリカ鉤虫は経皮感染が多いといわれている。また両者とも感染後肺臓に移動し、再び小腸に達し、粘膜に咬着する。感染が続くと貧血が起きるが、ほとんど無症状で持続感染する例もある。筋では幼虫が見られ、周囲に炎症と変性した筋線維が見られたと報告されている。

## 2. 細菌性および真菌性筋炎

一般細菌による筋炎は皮膚などの組織からの波及や外傷に起因するものを含めるとまれではない。とくに免疫不全状態では発生しやすく、かつ回復も遅れがちである。起因菌は、黄色ブドウ球菌、A群溶連菌、大腸菌など一般的なものが頻度として多く、通常は重篤な状態に陥ることはまれである。しかし、一部にはクロストリジウムによるガス壊疽や、非クロストリジウム性ガス壊疽のように、急速に発症し重篤化するものがあり、警戒を要する。マイコプラズマ感染では筋をふくめ同時に多臓器に感染が波及することがある。局所の発赤、変色、腫脹、疼痛や触診所見などの局所症状とともに、発熱などの全身状態にも注目し、早期に病態を把握して対応することが望ましい。

真菌による筋炎は免疫不全状態でおきることが多く、クリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルスなどの感染が多く、全身の真菌感染症の一部であることが殆どである。

## 3. ウイルス性筋炎

### (1) Mixovirus と paramyxovirus 性筋炎

Orthomyxovirus であるインフルエンザウイルス感染に関連すると思われる筋炎の報告例は小児が主だが、成人にもある。ほとんどがインフルエンザ A または B 感染であるが、benign acute childhood myositis の報告が多く、腓腹筋やヒラメ筋などの下腿後面の筋痛とそれによる起立歩行困難が主な症状である。男児に多いという報告がある。普通予後はよく、1週間ほどで回復する。しかし、高齢者の例や、横紋筋融解を伴う例が報告されている。Mumps virus などの paramyxovirus 感染でも筋炎や心筋炎の合併報告がある。

### (2) レトロウイルス性筋炎

ヒトに炎症性筋症をおこしうるレトロウイルスに HIV と HTLV-1 があるが、いずれについても病態に不明な点が残っている。

#### (i) HIV (human immunodeficiency virus) 関連炎症性筋症その他の筋病態

HIV にともなう筋病態は多彩である。HIV 関連炎症性筋症には多発筋炎、封入体筋炎があるが、少数の壊死性筋症とネマリン・ミオパチーが知られている。さらに神経原性筋萎縮を伴うものがあり、その一部は運動ニューロン疾患様の症状を呈する。このほかミオグ

ロビン血症や筋無力症状を示すもの、および悪液質、不動性筋萎縮があり。合併病態として zidovudine (AZP) などの治療薬によるとされる筋症、および免疫不全症状としての一般細菌などによるレトロウイルス以外の感染性筋炎が知られている。

このうち多発筋炎と封入体筋炎は非感染性のものと筋病理学的に明らかな差異が見いだしがたい。免疫学的な解析でも、広範な筋線維膜上の MHC class I 抗原の発現、非壊死筋線維への CD8 陽性 T 細胞の密着など多発筋炎と封入体筋炎でみられる所見が観察される。一方、HIV ウイルスは in-situ hybridization で炎症性浸潤細胞には検出できるが、筋線維内には証明されていない。

#### (ii) HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1) 関連炎症性筋症

HTLV-1 は成人型 T 細胞リンパ腫以外に熱帯性瘧疾対麻痺と HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の原因であることが知られている。これらの病態と合併して、または単独に多発筋炎と封入体筋炎が発生することが日本の九州・沖縄やカリブ地方で報告され、これらの地域では多発筋炎の発生率が HTLV-1 感染者で、非感染者より高いとされている。しかし、多発筋炎および封入体筋炎の筋病理学的には感染者と非感染者の間に明らかな差異は見いだされておらず、ウイルスの存在は浸潤細胞にみられるものの、筋線維内では証明されていない。

HIV および HTLV-1 における多発筋炎と封入体筋炎の病態は、これらのウイルスによる感染性筋炎という視点にとどまらず、両筋炎の病因を知る上で重要な手がかりを与える可能性がある。

### (3) その他のウイルス性筋炎

少数の Coxsackievirus をはじめとするエンテロウイルス感染に合併した筋炎の報告がある。いずれも筋細胞内のウイルスは確認されていない。

C 型肝炎ウイルスはフラビウイルス科の RNA ウイルスで、肝炎以外に一部クリオグロブリン血症をとともなう血管炎やニューロパチーを伴うことが知られているが、筋炎 (多発筋炎 (Villanova 2000)、皮膚筋炎、封入体筋炎 (Warabi 2004, Uruha 2016) の合併が報告されている。しかし、筋細胞にウイルスが確認された例はない。

## II. 非感染性炎症性ミオパチー

病原体以外の原因で発生する炎症性ミオパチーには免疫性、薬剤性、中毒性などがある。非感染性炎症性ミオパチー (冗長を避けるために、この項では以下、非感染性と断らず炎症性ミオパチーと記載する) の中核をなすのは多発筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎であるが、それらの病態の少なくとも一部に免疫学的機序が関与すると考えられている。免疫性炎症性ミオパチーの中にはそのほか、膠原病、アレルギー疾患、肉芽腫性性疾患、悪性腫瘍に伴うものなどが含まれる (Matsubara 2016)。

表 炎症性筋症の分類	
1. Polymyositis (PM): 多発筋炎	
2. Dermatomyositis (DM): 皮膚筋炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amyopathic dermatomyositis: 無筋症型皮膚筋炎</li> <li>• Childhood dermatomyositis: 小児皮膚筋炎</li> </ul>
3. Anti-synthetase syndrome induced dysimmune myopathy: 抗合成酵素抗体関連筋症	
4. Overlap syndrome: オープラップ症候群	
5. Non-specific myositis: 非特異的筋炎	
6. Cancer associated myositis: 悪性腫瘍合併筋炎	
7. Immune-mediated necrotizing myopathies: 免疫介在性壊死性筋症	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-signal recognition particle (SRP) antibody associated necrotizing myopathy: 抗SRP抗体関連壊死性筋症</li> <li>• Anti-HMGCoA reductase (HMGCR) antibody associated necrotizing myopathy: 抗HMGCR抗体関連壊死性筋症</li> </ul>
8. Inclusion body myositis (IBM): 封入体筋炎	
9. Other inflammatory myopathies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomatous myopathies including sarcoid myositis</li> <li>• Focal myositis</li> <li>• Eosinophilic myositis</li> <li>• Myositis due to graft versus host disease</li> </ul>

Tab. 4 非感染性炎症性筋症の分類



Fig. 43 筋炎の組織学的診断にあたっては炎症のある部位を補足することが重要なので、我々はMRI-orientated muscle biopsy (MOMB)を実施している。脂肪抑制 T2weighted image上で炎症を示唆する高信号部位をあらかじめ計測して、体表上で場所を同定して、その部位を生検する。

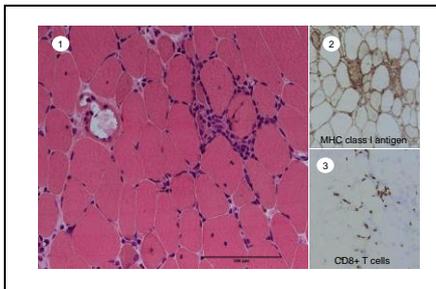


Fig. 44 多発筋炎では筋束内で筋線維を取り囲むような細胞浸潤が観察され、MHC Class I抗原の aberrant expression が筋線維表面に広く認められる。浸潤細胞にはCD8+T細胞が出現している。  
① HE ,② MHC class I antigen, ③ CD8+ cells

炎症性ミオパチーの分類は現在なお流動的だが、表にまとめ(Tab.4)、主なものについて述べる。

## 1. 多発（性）筋炎 (polymyositis)

1975 年以来使われてきた Bohan and Peter (1975a,b) の分類では、皮膚症状の有無にしたがって皮膚筋炎と多発筋炎 (PM) が区別される。しかし皮膚症状を欠く炎症性筋症の病態の多様性が明らかになるに従って PM の概念は変わる必要が生じた。現在いろいろな意見があるが、本項では主に病理学的な所見に基づく PM について述べる。

Arahata and Engel (1986) の観察に端を発して、Dalakas and Hohlfeld (2003) の診断基準 (Tab. 5, 6) と欧州神経筋カンファレンス(ENMC) (2004) trial design に引き継がれている基本概念は、細胞障害性 T 細胞が MHC class I 抗原を細胞膜に異常表出した筋細胞を障害する病態が PM であるという見解である。それに基づく診断基準では、PM の確定診断のために当然筋生検とその免疫組織化学的な解析を必須とした (Tab.5)。このため、一般のクリニックでの実施が従来に比べて困難なものとなった。たとえ検査態勢が整っていても、通常の筋生検の方法では細胞浸潤のある部位が観察される頻度が低いこともあり、PM の確定診断例は少数に限られる結果になった。免疫組織学的な所見が PM と封入体筋炎 (IBM) で共通点が多く、臨床的にも病理学的にも両者の鑑別が困難な例が生じたことも課題として残っている。これに対して我々は筋生検前に MRI でできる限り炎症の局在部位を推定し、その部位を生検する MRI-orientated muscle biopsy (MOMB) を実施している (Fig. 43)。

PM では炎症細胞浸潤とともに、筋線維の壊死をふくむ変性と再生がみられる。炎症細胞浸潤は筋内鞘 ( エンドミジウム ; endomysium ) とよぶ筋束内に主に見られ、筋線維表面に密着して取り囲むような像や、筋線維内に入り込んでいる像がしばしば観察される (Fig.44)。診断基準では非壊死線維に CD8+T 細胞が密着していることと、同時に筋細胞表面に MHC class I 抗原の異常発現 (aberrant expression) がみられること (CD8/Class I complex) が重要とされている。MHC class I 抗原の異常発現 (aberrant expression) は PM では通常殆どすべての筋線維に瀰漫性に強く見られるので、二重染色で CD8 と class I を調べる必要はないが、CD8+細胞が密着しているのが壊死線維か否かは判断が難しい例がある。まして CD8+細胞が非壊死線維に侵入していることを厳密に証明するには電子顕微鏡の免疫組織検査が必要である。これは研究室レベルでも容易ではない。現実的には隣接切片の HE 染色像やマクロファージの筋線維内の浸潤から壊死線維と判断するが、完璧な方法ではない。電子顕微鏡では浸潤細胞が筋基底膜と形質膜の間に侵入するのか、さらに形質膜下の筋形質に侵入するのかの差は重要だが (Fig. 45)、光顕のレベルでこの区別は不可能である。

浸潤細胞には CD8+細胞、マクロファージ以外に CD4+細胞も含まれていることが多い。CD4+細胞の多寡について診断基準は規定していない。CD4+細胞は T 細胞の制御をするもので、Th1 と Th2 細胞のいずれをも含んでおり、その多寡のみで病態を論ずることは困難である。

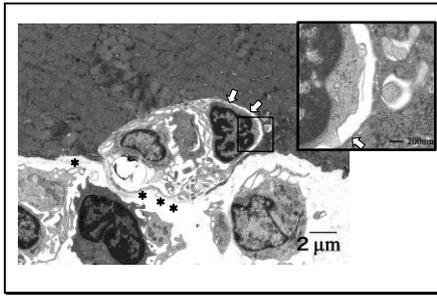


Fig 45. 多発筋炎の電顕像：単核細胞が筋細胞の基底膜（\*）の内側に浸潤し、筋細胞に形質膜（矢印）に密着している。

S140220Takei Shoko PM 66F A8515/A8519

Dalakas と Hohlfeld による炎症性筋症の診断基準 (2003)

診 断	多 発 筋 炎	
	確 実	疑
ミオパザーによる筋力低下	あり	あり
筋電図	筋原性	筋原性
筋原性酵素	高（ときに正常の50倍におよぶ）	高（ときに正常の50倍におよぶ）
筋生検	CD8/MHC-I複合を伴う一次性炎症があり、空胞はない	広範なMHC-Iの発現があるが、CD8陽性細胞浸潤や空胞はない
皮膚病変または石灰化	なし	なし

CD8/MHC-I 複合：CD8陽性細胞浸潤とMHC-I発現を認める状態（後脚部）

Tab. 5 DalakasらのPMの診断基準では細胞性免疫による細胞障害の証拠としてCD8+細胞とMHC class I抗原発現の存在が重要視されている。

Dalakas と Hohlfeld による炎症性筋症の診断基準 (2003)

診 断	皮 膚 筋 炎		痒ミオパザー型皮膚筋炎
	確 実	疑	
ミオパザーによる筋力低下	あり	あり	なし
筋電図	筋原性	筋原性	筋原性 または非特異的変化
筋原性酵素	高（ときに正常の50倍におよぶ）または 正常	高	高（ときに正常の10倍におよぶ）または正常
筋生検	筋束周囲・血管周囲細胞浸潤、perifascicular atrophy	筋束周囲・血管周囲細胞浸潤、perifascicular atrophy	非特異的変化または皮膚筋炎の徴候 (subclinical myopathy)
皮膚病変または石灰化	あり	検知されず	あり

Tab. 6 DalakasらのDMの診断基準では皮疹にくわえて細胞浸潤とperifascicular atrophyの存在が重要視されている。

## 2. 皮膚筋炎 (dermatomyositis)

皮膚筋炎の皮膚病変にはヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹をふくむゴットロン兆候、シヨール兆候、Vネック兆候など多彩だが、一定の疾患特異性を持つものが多い。また潰瘍形成に達するものは悪性腫瘍に合併する例が多いともいわれている。いずれも物理的刺激を受け続けると病変が形成されるケプネル現象と解釈できるともいわれている。

筋病理学的には細胞浸潤は主に筋外鞘 (ペリミジウム; perimysium) とよばれる筋束間の間質にみられ、とくに血管周囲にめだつ。筋線維の萎縮と変性、壊死および再生が見られるが、とくに筋束周囲におきやすい傾向 (perifascicular atrophy) (Fig.46) があり、診断基準でもその所見が重要視されている (Tab.6)。このほか重症例で観察されやすいのは筋束全体が高度の変性に陥った壊死線維の集簇が散見される状態である。免疫組織学的には間質の浸潤細胞の主体はCD4+細胞である。CD20+細胞も多数出現することがある (Fig.47)。壊死線維ではこれにマクロファージが動員されている。MHC class I 抗原の異常発現は亢進しているが、PMにおけるそれのように一様ではなく、筋束周囲に強い傾向がある。組織化学的には筋束周囲の萎縮線維では type 2C 線維の頻度が高く、このことは再生過程にある筋線維が多いことを示唆している。

皮膚筋炎では筋内の血管内細胞に電子顕微鏡で顆粒状管状封入体 (granulotubular inclusion) が出現することがあることが古くから報告されている。また筋内毛細血管の減少も定量的な検討で認められている (Emslie-Smith 1990\*)。しかし、皮膚筋炎における筋線維の変性・壊死と細胞浸潤と血管病変の関係は十分に解明されていない。

## 3. 抗合成酵素抗体関連筋症

これまで抗合成酵素抗体を伴った筋炎は皮膚筋炎、多発筋炎などに分類されながら、同時に抗合成酵素症候群として解析されてきた。従来これらの患者では間質性肺炎の合併率が高く、またメカニックスハンド (mechanic's hand; 機械工様の手) と呼ぶ、手指とくに第1,2指の側面や掌面に肥厚、ひび割れ、色素沈着などを伴う皮疹おきやすいなどの特徴が指摘されてきた。さらに、最近 Stenzel ら(2015)はこの患者群では高率に筋核内にアクチンを含む封入体が検出され、また筋束周囲の筋線維の壊死を含む変性がめだつことなどから、他の筋炎と異なる病態である報告した。Mescam-Mancini ら(2015)は Jo-1 抗体陽性例では筋束周囲で壊死線維が高頻度で見られ、炎症が強く筋束周囲筋炎 (perifascicular myositis) の状態が見られることから、perifascicular atrophy が見られる DM とは異なる病態であるとしている (Fig. 48)。

## 4. オーバラップ症候群および非特異的筋炎

膠原病に筋炎が合併することがあることは古くから知られている。とくに混合性結合織病 (MCTD)、全身性強皮症、SLE、関節リュウマチ、シェグレン症候群などで比較的多く発生の報告がある (Trojanov 2005)。しかし、これら膠原病の症状の重さと筋炎の程度の比重は様々で、筋症状の程度や検査成績の異常の程度にも症例により差がある。膠原病の症状が主体であるものが多く、その治療でよい例が多い一方、中には筋炎の症状が主体で、筋炎として治療するべきと思われる例もある。前者では筋病理学的には間質に軽度の細胞浸潤がみられ、

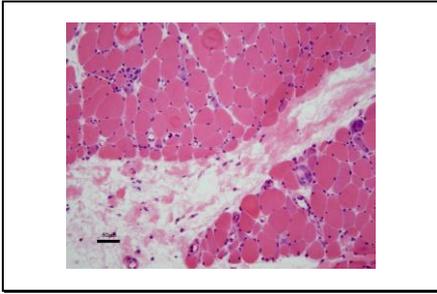


Fig. 46 皮膚筋炎では筋束周縁の筋線維に萎縮がみられる perifascicular atrophy が見られる。

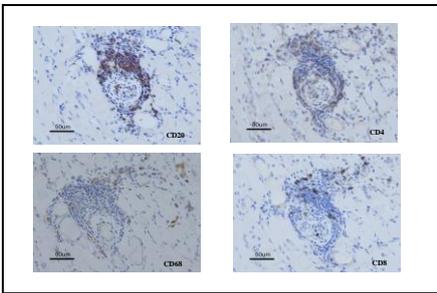


Fig. 47 間質の血管周囲の浸潤細胞にはB cell, CD4+Tcell, macrophage などが主にみられる。

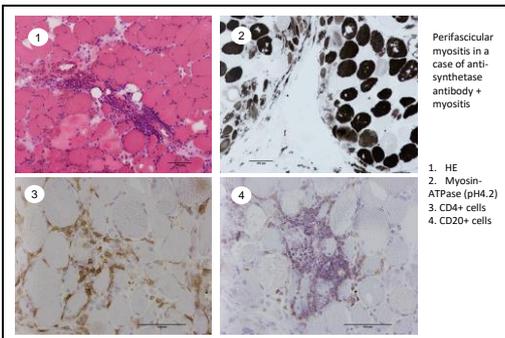


Fig.48 抗アミノシルt-RNA合成酵素抗体陽性筋症では perifascicular myositis と名付けられた筋束周囲の炎症がしばしば見られる。

変性筋線維が散在する程度のもが多い。浸潤細胞は少数の CD4+細胞が主体であることが通常である。シェーグレン症候群のように形質細胞が出やすいものもある。まれに *perifascicular atrophy* が見られるが、むしろそのときは DM 合併の可能性も考慮する必要がある。

膠原病が合併していない筋炎の疑われる症例の生検筋で同様の所見が得られることが少なくない。診断基準では非特異的筋炎と病理診断されることになるが、この中には膠原病合併筋炎またはそれに類似する病態が存在する可能性がある。

## 5. 悪性腫瘍合併筋炎

DM に悪性腫瘍の合併率が一般人より高いことは、くりかえし疫学的に確かめられてきた。対象とする症例によって差があるが最近の報告も含めると 9~42%の合併率が報告されている。一方、多発筋炎 (PM) については明らかな差がないとされることが多かった。しかし、一部の統計では PM についても一般人よりは高いと報告されており (Sigurgeirsson 1992)、合併率は 5~18%とされている。これまでの調査中で高いのはオーストラリアからの筋生検で確認した PM 例を対象とする統計で (Buchbinder 2001)、悪性腫瘍の頻度は一般人の 2.0 (1.4~2.7) 倍であった。台湾の報告でも PM で高いとされ (Huang, 2009\*)、鼻咽頭癌合併の頻度が高いとされている。小児皮膚筋炎について十分な疫学的調査はされていないが、悪性腫瘍の合併はまれと考えられている。封入体筋炎 (IBM) については悪性腫瘍の合併例が散発的に報告されており、頻度が増加しているとの少数の報告があるが一般には明らかな差は確認されていない。

以上述べた疫学的な解析にも課題がある。既調査の大部分で DM と PM の診断は Bohan and Peter (1975a,b) の診断基準によっている。

疫学的に DM で悪性腫瘍の合併率の高くなる臨床的な因子がこれまで多数指摘されている (危険因子)。複数の調査で報告された因子として、高齢であること、男性であることが挙げられる。また皮膚症状が高度で皮膚の壊死、潰瘍があり、治療に抵抗性であること、病理学的に白血球貪食現象を伴う血管炎の所見があることがある。筋症状から見ると、遠位筋や呼吸筋が障害され、嚥下障害を伴い、治療抵抗性であることが挙げられている。

逆に、存在すると悪性腫瘍合併の確率が低くなる所見 (非危険因子) として、間質性肺炎、関節炎などの関節症状、レーノー現象、心筋障害、発熱、抗核抗体、リンパ球減少症など、全般に膠原病との合併を示唆する所見が列挙されている (Zahr 2011)。

筋病理所見から CAM と非癌合併筋炎を区別することは困難である (Fig.49)。しかし癌合併 DM の中に細胞浸潤が目立たない例が少なからず存在する。Targoff ら(2006)は CAM 患者で 155kDa 蛋白に対する抗体がみられ、その蛋白が *transcriptional intermediary factor-1 gamma* (TIF1 $\gamma$ )であることを報告した。この抗体は現時点で筋炎における悪性腫瘍のマーカーとして最も重要なものである。Trallero-Araguas ら(2012)による 6 報告 312 例の成人 DM 例についての集計では、抗 155kDa 抗体の CAM 検出の感度は 78%、特異度は 89%であった。次に重要なのは従来 MJ 抗体と呼ばれたもので、抗原が *nuclear matrix protein 2* (NXP2)、別名 *microorchidia3* (MORC3) と判明した抗体である。米国からの報告では癌合併皮膚筋炎患者で抗

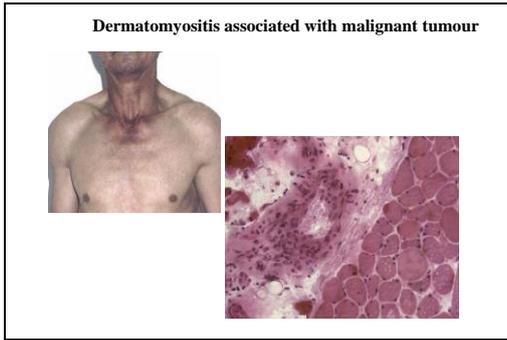


Fig. 49 V neck 領域に強い発赤と色素沈着を伴う皮疹がある。筋病理では細胞浸潤は比較的弱い。

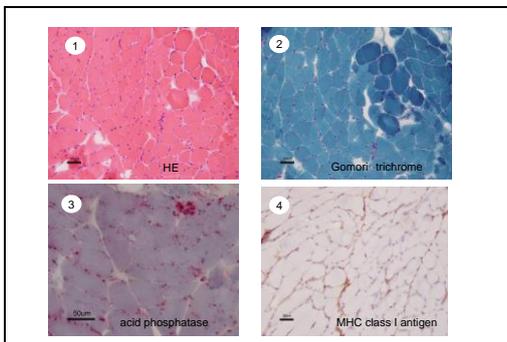


Fig. 50 抗 Signal recognition particle (SRP) 抗体陽性の患者に見られる壊死性筋症の筋生検像:壊死線維が単独または小グループで散在する。細胞浸潤は一般に無いか、あるとしても、弱い。また同様に MHC Class I抗原の aberrant expression も無いか、あるとしても弱い。

① HE, ② TC, ③ acid phosphatase, ④ MHC class I ag.

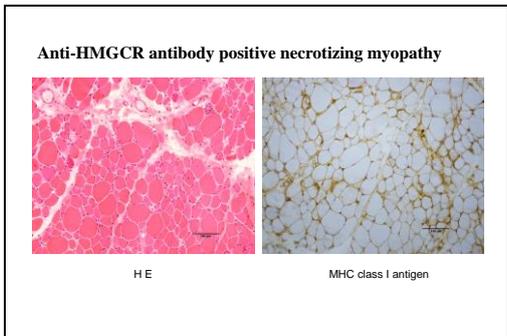


Fig. 51 抗 HMG CoA reductase 抗体陽性壊死性筋症の生検像:細胞浸潤はほとんどなく、抗体が確認されるまでは、MHC class I抗原の異常発現を唯一の筋炎を疑う根拠としていた例。

TIF1 $\gamma$ 抗体陽性が38%にたいし、抗NXP2抗体は17%の陽性率であった (Fiorentino 2013)。本邦ではDMとPM患者での抗NXP2抗体の陽性率は1.6%で、DMの陽性患者での癌合併率は29%であった (Ichimura 2012)。抗SRP抗体と抗HMGCAR抗体陽性壊死性筋症でも癌合併率が高いことが報告されている。

## 6. 免疫関連壊死性筋症

### (1) 抗 signal recognition particle (SRP) 抗体関連壊死性筋症

SRPは小胞体に分布し、蛋白の移送や分解過程に関与する多機能性蛋白である。このユビキタスな蛋白に対する抗体が筋炎の患者の4~8%の血清に検出され(Targoff 1990\*, Suzuki 2008\*)、しばしば通常の免疫療法に反応が不十分なこと、筋病理学的には壊死線維が散在し、炎症細胞浸潤は弱く、筋細胞表面のMHC class I抗原の aberrant expression は弱いが見られない例が多いことが明らかになった (Fig.50)。膠原病の併発例は少ない。血清CK活性は1000IUを超える高値を示すものが多い。一部に大量免疫グロブリン静注療法 (IVIg) が奏功する例がある。悪性腫瘍合併の頻度が高いとの報告がある。

### (2) 抗 HMGCoA reductase (HMGCR) 抗体関連壊死性筋症

Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase は小胞体の膜にあり膜貫通ドメインをもっている。メバロン酸経路の律速酵素の一つで、コレステロール等の合成に重要である。HMGCRの阻害剤であるスタチンの副作用の一つとして筋障害が知られていたが、筋障害を起こす患者の中に休薬後も進行性経過をとる患者がおり (Neeham 2007)。さらにHMGCCRに対する抗体を有する例があることが明らかになった(Mammen 2011)。その後、スタチンの服薬歴のない患者で筋力低下や高CK血症を示す例の中に抗HMGCR抗体が見いだされるようになった (Mohassel 2013)。いずれも筋病理学的には壊死性筋症で、炎症細胞浸潤は弱いが、筋線維上のMHC class I抗原の aberrant expression があるものが多い (Chung 2015) (Fig.51)。また悪性腫瘍の合併例が多いと報告されている (Limaye 2015, Tsujikawa 2016)。

## 7. 封入体筋炎 ( Inclusion body myositis : IBM )

封入体筋炎は中高年におきる炎症性筋症で、典型例では前腕筋、とくに指屈筋と、大腿四頭筋などの大腿前面の筋が障害されやすい。緩徐だが慢性進行性で、免疫療法の効果がない例が多い。

筋病理学的には筋線維の変性・壊死と再生が見られるが、同時に一部の筋線維に縁取り空胞が観察される (Fig.52)。細胞浸潤は筋束内に見られやすく、しばしば非壊死線維に密着している。免疫組織学的には浸潤細胞にはCD8+細胞、マクロファージ、CD4+細胞が見られやすく、筋細胞表面にMHC class I抗原の aberrant expression が広くみとめられる (Fig.53)。縁取り空胞を擁する線維ではしばしばTDP-43、p62、アミロイド陽性物質、ユビキチン陽性物

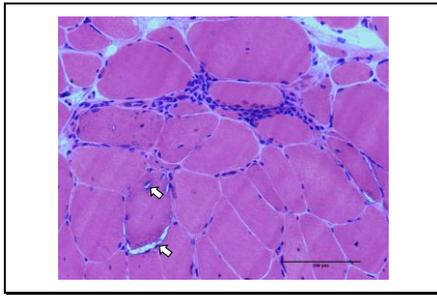


Fig. 52 封入体筋炎の筋生検像では、筋線維横径の異常な大小不同と内在核の増加などのミオパチーの変化に加えて、大小の縁取り空胞（矢印）と筋束内の筋線維を取り囲むような単核細胞の浸潤が観察される。

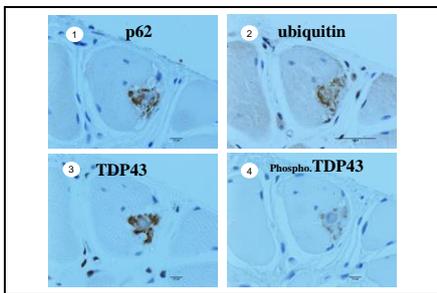


Fig. 53 縁取り空胞がある線維では p62, ubiquitin, TDP43,リン酸化 TDP43 など多数のタンパクの異常な蓄積がみられる。

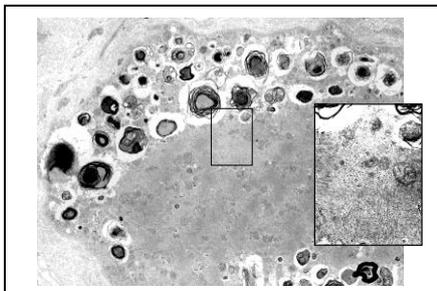


Fig. 54 縁取り空胞はmyelin figure とよばれる脂質を含む筋変性産物といわれる構造をなかによする空胞で、その近傍には直径約20nmの線維性封入体が多くの場合存在する。

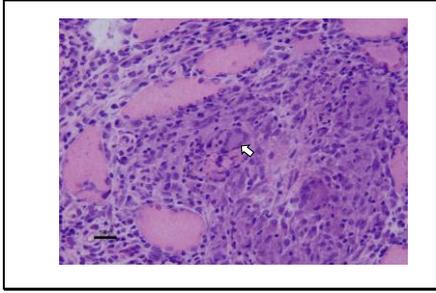


Fig. 55 サルコイド結節を示す肉芽腫性筋症例: Langhans型巨細胞(矢印)と多数の類上皮細胞が非乾酪性肉芽腫を形成している。筋細胞がその間に残存している。

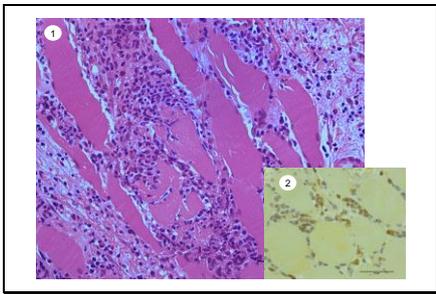


Fig. 56 GVHDに見られた筋炎：強い細胞浸潤と筋線維の変性像をみる。浸潤細胞には比較的CD8陽性T細胞が多数観察される。

① HE, ② CD8+ cells

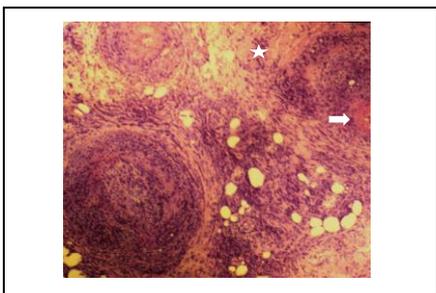


Fig. 57 血管炎に伴う筋病変：結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa）の筋内の血管には血管壁の肥厚、変性、細胞浸潤とともに血管腔の狭窄が見られる。筋線維（star）は変性と萎縮を示す。fibrinoid degeneration（arrow）

質、そのほか多くの異常蛋白が検出できる。封入体は電子顕微鏡では横径約 20 nm の管状または線維状の構造で、主に変性産物を中に含む空胞の近傍や一部の核内に見られる (Fig.54)。

## 8. その他の炎症性筋症

### (1) 肉芽腫性筋症 ( Granulomatous myopathies including sarcoid myositis )

巨細胞をともなう非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を全身に形成するサルコイドーシスの一分症として筋に発生するものをサルコイド筋炎または筋症と呼ぶ一方、筋のみに肉芽腫を形成し他臓器に認めない例は狭義の肉芽腫性筋炎または筋症と呼ぶ。筋病理学的には両者を区別できないので、ここでは肉芽腫性筋症と表題を掲げた。

肉芽腫性筋症の病理像と臨床像は一樣ではなく、肉芽腫とその周囲の限局的な炎症に限られる変化がある群と (Fig. 55)、強い炎症と筋線維の変性を伴う群に大別できる。前者では全身のサルコイドーシスに伴う例で多く、変性筋線維は肉芽腫の周辺に見られる程度だが、後者では筋炎におけると同様炎症細胞により広い範囲で筋変性を示す所見がある。後者の筋炎型にも急性・亜急性の経過のもの、慢性の例があり多発筋炎の病像と共通点が多く鑑別が必要となる。

### (2) 局所性筋炎 ( Focal myositis )

局所性筋炎の病因は様々だが、中核となるのは側頸部をはじめとする頭頸部や四肢の、時に有痛性の腫瘤形成とともに発熱などの全身症状をともなう病態である (Cain 1998)。成人が主だが、小児にも発生しうる。筋病理学的には、筋線維の変性と再生に加えて、マクロファージとリンパ球の局所の浸潤がみられ、間質の線維化を伴うことがある。ステロイドが奏功する例が多い。少数だが、好酸球の浸潤を見る例や、神経原性の変化を伴う例が報告されている (Auerbach 2009)。また局所から始まり、後に多発筋炎を発症する例が報告されている (Heffner 1981)。高齢者で首下がりがおきる後頸部の筋力低下にはいろいろな原因が知られているが、筋生検で炎症が見いだされたことから局所性筋炎として報告されている例がある (Kastrup, 2008)。寄生虫をふくむ感染性筋炎や腫瘍との鑑別が必要である。

### (3) 好酸球性筋炎 ( Eosinophilic myositis )

好酸球の筋内への浸潤を伴うミオパチーには多数の種類があり、様々な病態の集合である (Kaufman, 1993\*)。寄生虫感染、薬剤などの中毒、筋内にはあるが筋線維とは異なる血管炎や筋膜炎、などの原因が特定できるものを除外したものを本態性好酸球性筋症と呼ぶ。全身の好酸球増多症候群 (HES) を伴うものと、伴わないものがある。また局所筋炎の形をとる比較的良性の経過をとるものが少数報告されている (Kobayashi 2001)。Eosinophilic polymyositis には HES と発熱などの全身症状に、筋痛と筋力低下を伴い、末梢神経や心筋障害をともなう亜急性の経過をとる病態 (Layzer 1977) がある一方、血管炎をふくむ膠原病に合併するものも含まれるなど多様な病態があり、除外診断が重要である (Selva-O'Callaghan 2014)。

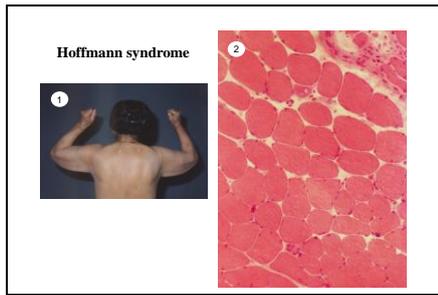


Fig. 58      ホフマン症候群

① 甲状腺機能低下症の患者に筋の仮性肥大が見られたが、筋力は軽度に低下していた。

② 筋生検では筋線維横径の異常な大小不同、一部の線維の変性、および間質の開大が見られた。

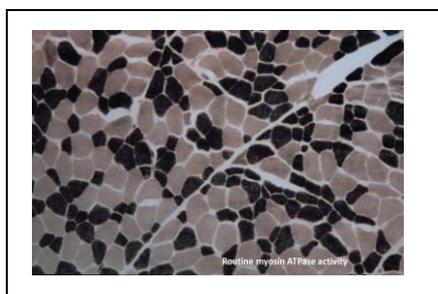


Fig. 59 ステロイドミオパチー myosin ATPase activity (pH 10.2)

type 2 fibre (黒色) が全般に萎縮している。

#### (4) 移植片対宿主病 ( Myositis due to graft versus host disease )

筋炎と筋膜炎は同種造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病の中で発生頻度は比較的低いとは言え、移植の絶対数の増加に伴い、重要な臨床的課題である。本邦の調査では欧米よりもさらに少なく、移植後5年以内の発生率が筋炎と筋膜炎ともそれぞれ約0.55%であった (Oda, 2009\*)。筋炎と筋膜炎は併発することがあり、筋膜炎による皮膚の肥厚、オレンジ色の変色、関節拘縮などを認識することが必要である。筋炎は前腕などが障害されやすいなどの違いはあるものの、多発筋炎と類似する点が多い (Fig. 56)。特に筋病理学的に筋線維周辺にCD8+T細胞が浸潤することを含めて類似性が高いことが指摘されている (Parker 1996, Stevens 2003)。診断には、他のGVHDの徴候の有無はもちろん重要であるが、筋炎が単独で発生することもある (Parker 1996)。MRIと、その所見で疑われる部位の筋および筋膜の生検が確定診断には有用である。治療としては早期に発見、診断して、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤等を使用することが試みられている。

#### (5) 血管炎症候群 ( muscle change in vasculitis syndrome )

血管炎には古典的結節性多発動脈炎 (PN)、顕微鏡的PN、関節リウマチなど他の膠原病に伴う血管炎に加えて、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) や Wegener 肉芽腫症などの肉芽腫性血管炎があり、さらに側頭動脈炎や高安病などの巨細胞性動脈炎など多種類がある。このうち筋生検で観察する機会が多いのはPN、顕微鏡的PN、AGAなどである。

血管炎にともなう筋病変 (Fig.57) は多要素的で、阻血によると思われる時に筋束全体におよぶ壊死または高度の変性、血管炎周囲の筋線維にみられる変性、重篤な消耗性疾患や副腎皮質ステロイド治療の影響でおきる非特異的な type 2 fibre atrophy および、神経支配する末梢神経障害による神経原性筋萎縮が観察されやすい。炎症部位に隣接する筋線維の変性は、炎症細胞の放出する cytokine や続発する線維化による、いわゆる by stander の障害の可能性が考えられる。

### III. 内分泌疾患に伴うミオパチー

#### 1. 甲状腺疾患

##### (1) 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症では高頻度に軽度の筋萎縮と筋力低下が見られる。筋力低下は主に近位筋に見られ、長期間罹患している患者におきやすいといわれている。筋病理の報告は古いものが多いが、ミトコンドリアの数の増加 (Engel 1966b\*)、type 2 fibre の数の増加 (Ianuzzo 1977\*)、横紋構造の消失、nuclear clump 形成、巨大ミトコンドリア、空胞変性、リポフスチン沈着 (Korenyi-Both 1981\*)などの断片的で非特異的な所見が報告されている。機序として過剰な甲状腺ホルモンによるミトコンドリア機能の亢進や酸化的リン酸化の異常など諸説が提

起されている。東洋人の男性患者に多い低カリウム性周期性四肢麻痺も甲状腺機能亢進症の重要な筋合併症である。遺伝的な素因の関与が明らかになりつつあるが、近年欧米などでも症例報告が増加している。筋の  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$  の機能亢進と  $\text{K}^+$  排出機構 (inwardly rectifying potassium channel: Kir 2.6) の機能低下による低カリウム血症が主な原因と考えられている (Falhammar 2013)。

## (2) 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症にともなうミオパチー (hypothyroid myopathy) は筋力低下、筋痛を主症状とすることが多いが、診察では近位筋筋萎縮とともに、マウンディング現象 (ハンマーの先端で軽く殴打すると、局所が短時間隆起する) を認めることがある。軽いグリップミオトニア様の手指の伸展障害が見られることもある。明らかな筋の仮性肥大をともなうことがあり Hoffmann 症候群と呼ばれる病状を呈する (Fig. 58)。小児でクレチン病と共に筋肥大をともなう状態は Kocher-Debre-Semelaigne 症候群と呼ばれている。

Modi (2000) によれば、生検筋では高頻度にコアがミトコンドリアの増加を認めた。間質には glycosaminoglycans とコラーゲンが沈着し myoedema の状態となっている。

## 2. 副腎皮質疾患

### 副腎皮質機能亢進症

副腎皮質ホルモン (グルココルチコイド・コーチゾル・副腎皮質ステロイド) の過剰症は、クッシング症候群またはクッシング病で、下垂体からの ACTH 分泌過剰に反応しておきるものと、それによらず副腎皮質の腫瘍などによる自立的分泌過剰によるものがある。加えて薬剤性の過剰症も高頻度に発生している。クッシング症候群は骨格筋でステロイドミオパチーをおこす。その病態は一様ではなく、蛋白の異化作用をおこし、インスリン利用を低下させてエネルギー代謝を障害など多様である。蛋白異化作用は、具体的にはアミノ酸の骨格筋への動員を低下させ、同時にユビキチンプロテオゾーム系とライソゾーム系の活性化により、筋蛋白の異化を促進する。この時に筋蛋白合成の初期に重要な酵素である mTOR を抑制し、さらに局所の筋成長因子の一つである insulin-like growth factor 1 (IGF-1) を抑制する。またコルチゾルには筋の再生と分化を抑制する因子である myostatin の生成を増強する作用がある (Schakman 2008)。

筋病的には type 2 fibre atrophy が主要な所見である (Fig. 59)。ステロイドミオパチーでおきる極度の type 2 fibre atrophy では、一見萎縮線維と非萎縮線維が 2 群にわかれ、しかも萎縮した type 2 fibre が角化して見えることがあるため、神経原性筋萎縮に似た所見を呈することがある。

## 文 献

- Arahata, K and Engel, AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. III: Immunoelectron microscopy aspects of cell-mediated muscle fiber injury. *Ann Neurol.* 1986; 19:112-125.
- Auerbach, A, Fanburg-Smith, JC, Wang, G, et al. Focal myositis: a clinicopathologic study of 115 cases of an intramuscular mass-like reactive process. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33:1016-1024.
- Balci, B, Uyanik, G, Dincer, P, et al. An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the POMT1 gene. *Neuromuscul Disord.* 2005; 15:271-275.
- Belaya, K, Finlayson, S, Slater, CR, et al. Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates  
1. *Am J Hum Genet.* 2012; 91:193-201.
- Bertini, E, Dionisi-Vici, C, Garavaglia, B, et al. Peripheral sensory-motor polyneuropathy, pigmentary retinopathy, and fatal cardiomyopathy in long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1992; 151:121-126.
- Bisceglia, L, Zoccolella, S, Torraco, A, et al. A new locus on 3p23-p25 for an autosomal-dominant limb-girdle muscular dystrophy, LGMD1H. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18:636-641.
- Bohan, A and Peter, JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292:344-347.
- Bohan, A and Peter, JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292:403-407.
- Bohm, J, Chevessier, F, Maues De, PA, et al. Constitutive activation of the calcium sensor STIM1 causes tubular-aggregate myopathy  
1. *Am J Hum Genet.* 2013; 92:271-278.
- Bonne, G, Di Barletta, MR, Varnous, S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1999; 21:285-288.
- Bourteel, H, Vermersch, P, Cuisset, JM, et al. Clinical and mutational spectrum of limb-girdle muscular dystrophy type 2I in 11 French patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80:1405-1408.

- Buchbinder, R, Forbes, A, Hall, S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2001; 134:1087-1095.
- Bushby, KM. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC Consortium on Limb-Girdle Dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 1995; 5:71-74.
- Cain, AJ, Michie, BA, Davis, BC, et al. Focal myositis of the sternocleidomastoid muscle. *J Laryngol Otol.* 1998; 112:687-689.
- Cao, H and Hegele, RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2000; 9:109-112.
- Carlsson, L, Yu, JG, Moza, M, et al. Myotilin: a prominent marker of myofibrillar remodelling. *Neuromuscul Disord.* 2007; 17:61-68.
- Chabrol, B, Figarella-Branger, D, Coquet, M, et al. X-linked myopathy with excessive autophagy: a clinicopathological study of five new families  
1. *Neuromuscul Disord.* 2001; 11:376-388.
- Chung, T, Christopher-Stine, L, Paik, JJ, et al. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy  
28. *Muscle Nerve.* 2015; 52:189-195.
- Dalakas, MC and Hohlfeld, R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003; 362:971-982.
- Daxinger, L, Tapscott, SJ, and van der Maarel, SM. Genetic and epigenetic contributors to FSHD. *Curr Opin Genet Dev.* 2015; 33:56-61.
- Deak, KL, Lemmers, RJ, Stajich, JM, et al. Genotype-phenotype study in an FSHD family with a proximal deletion encompassing p13E-11 and D4Z4. *Neurology.* 2007; 68:578-582.
- Di Donato, S and Taroni, F. Disorder of Lipid Metabolism. In: Engel A, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology.* 3 ed. New York: McGrawHill, 2004:1587-1621.
- Dincer, P, Balci, B, Yuva, Y, et al. A novel form of recessive limb girdle muscular dystrophy with mental retardation and abnormal expression of alpha-dystroglycan  
1  
64. *Neuromuscul Disord.* 2003; 13:771-778.

- Dionisi-Vici, C, Garavaglia, B, Burlina, AB, et al. Hypoparathyroidism in mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Pediatr.* 1996; 129:159-162.
- Dionisi-Vici, C, Garavaglia, B, Burlina, AB, et al. Hypoparathyroidism in mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Pediatr.* 1996; 129:159-162.
- Doppler, K, Knop, S, Einsele, H, et al. Sporadic late onset nemaline myopathy and immunoglobulin deposition disease. *Muscle Nerve.* 2013; 48:983-988.
- Eisenberg, I, Avidan, N, Potikha, T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet.* 2001; 29:83-87.
- Emslie-Smith, AM and Engel, AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol.* 1990; 27:343-356.
- Endo, Y, Noguchi, S, Hara, Y, et al. Dominant mutations in ORAI1 cause tubular aggregate myopathy with hypocalcemia via constitutive activation of store-operated Ca(2)(+) channels  
1. *Hum Mol Genet.* 2015; 24:637-648.
- Engel, AG. Electron microscopic observations in thyrotoxic and corticosteroid-induced myopathies. *Mayo Clin Proc.* 1966; 41:785-796.
- Engel, AG. Late-onset rod myopathy (a new syndrome?): light and electron microscopic observations in two cases. *Mayo Clin Proc.* 1966; 41:713-741.
- Eymard, B, Romero, NB, Leturcq, F, et al. Primary adhalinopathy (alpha-sarcoglycanopathy): clinical, pathologic, and genetic correlation in 20 patients with autosomal recessive muscular dystrophy. *Neurology.* 1997; 48:1227-1234.
- Falhammar, H, Thoren, M, and Calissendorff, J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects. *Endocrine.* 2013; 43:274-284.
- Fanin, M, Nascimbeni, AC, and Angelini, C. hoinnsha Muscle protein analysis in the detection of heterozygotes for recessive limb girdle muscular dystrophy type 2B and 2E. *Neuromuscul Disord.* 2006; 16:792-799.
- Fardeau, M, Eymard, B, Mignard, C, et al. Chromosome 15-linked limb-girdle muscular dystrophy: clinical phenotypes in Reunion Island and French metropolitan communities. *Neuromuscul Disord.* 1996; 6:447-453.

- Ferreiro, A, Ceuterick-de, GC, Marks, JJ, et al. Desmin-related myopathy with Mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein N gene. *Ann Neurol.* 2004; 55:676-686.
- Fiorentino, DF, Chung, LS, Christopher-Stine, L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:2954-2962.
- Francis, A, Sunitha, B, Vinodh, K, et al. Novel TCAP mutation c.32C>A causing limb girdle muscular dystrophy 2G. *PLoS One.* 2014; 9:e102763.
- Frosk, P, Weiler, T, Nylen, E, et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2H associated with mutation in TRIM32, a putative E3-ubiquitin-ligase gene. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:663-672.
- Furui, E, Fukushima, K, Matsubara S, et al. Familial limb-girdle myasthenia with tubular aggregates 1. *Muscle Nerve.* 1997; 20:599-603.
- Godfrey, C, Escolar, D, Brockington, M, et al. Fukutin gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy 1. *Ann Neurol.* 2006; 60:603-610.
- Goizet, C, Yaou, RB, Demay, L, et al. A new mutation of the lamin A/C gene leading to autosomal dominant axonal neuropathy, muscular dystrophy, cardiac disease, and leuconychia. *J Med Genet.* 2004; 41:e29.
- Greenberg, SA, Salajegheh, M, Judge, DP, et al. Etiology of limb girdle muscular dystrophy 1D/1E determined by laser capture microdissection proteomics. *Ann Neurol.* 2012; 71:141-145.
- Hayashi, YK, Mizuno, Y, Yoshida, M, et al. The frequency of patients with 50-kd dystrophin-associated glycoprotein (50DAG or adhalin) deficiency in a muscular dystrophy patient population in Japan: immunocytochemical analysis of 50DAG, 43DAG, dystrophin, and utrophin. *Neurology.* 1995; 45:551-554.
- Heffner, RR, Jr. and Barron, SA. Polymyositis beginning as a focal process. *Arch Neurol.* 1981; 38:439-442.
- Higuchi, I, Suehara, M, Iwaki, H, et al. Collagen VI deficiency in Ullrich's disease 2. *Ann Neurol.* 2001; 49:544.
- Huang, YL, Chen, YJ, Lin, MW, et al. Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol.* 2009; 161:854-860.

- Ianuzzo, D, Patel, P, Chen, V, et al. Thyroidal trophic influence on skeletal muscle myosin. *Nature*. 1977; 270:74-76.
- Ichimura, Y, Matsushita, T, Hamaguchi, Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:710-713.
- Illarioshkin, SN, Ivanova-Smolenskaya, IA, Greenberg, CR, et al. Identical dysferlin mutation in limb-girdle muscular dystrophy type 2B and distal myopathy. *Neurology*. 2000; 55:1931-1933.
- Jerusalem, F, Engel, AG, and Gomez, MR. Sarcotubular myopathy. A newly recognized, benign, congenital, familial muscle disease  
1. *Neurology*. 1973; 23:897-906.
- Jungbluth, H and Gautel, M. Pathogenic mechanisms in centronuclear myopathies  
2. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6:339.
- Kastrup, A, Gdynia, HJ, Nagele, T, et al. Dropped-head syndrome due to steroid responsive focal myositis: a case report and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2008; 267:162-165.
- Kaufman, LD, Kephart, GM, Seidman, RJ, et al. The spectrum of eosinophilic myositis. Clinical and immunopathogenic studies of three patients, and review of the literature  
12. *Arthritis Rheum*. 1993; 36:1014-1024.
- Kayashima, T, Matsuo, H, Satoh, A, et al. Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene (GNE). *J Hum Genet*. 2002; 47:77-79.
- Kirschner, J, Brune, T, Wehnert, M, et al. p.S143F mutation in lamin A/C: a new phenotype combining myopathy and progeria. *Ann Neurol*. 2005; 57:148-151.
- Kitaguchi, T, Matsubara, S, Sato, M, et al. A missense mutation in the exon 8 of lamin A/C gene in a Japanese case of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and cardiac conduction block. *Neuromuscul Disord*. 2001; 11:542-546.
- Kley, RA, Hellenbroich, Y, van der Ven, PF, et al. Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients  
13. *Brain*. 2007; 130:3250-3264.

- Klinge, L, Dean, AF, Kress, W, et al. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. *Neuromuscul Disord.* 2008; 18:288-290.
- Knochel, JP and Moore, GE. Rhabdomyolysis in Malaria. *N Engl J Med.* 1993; 329:1206-1207.
- Kobayashi, K, Sasaki, J, Kondo-Iida, E, et al. Structural organization, complete genomic sequences and mutational analyses of the Fukuyama-type congenital muscular dystrophy gene, fukutin  
4. *FEBS Lett.* 2001; 489:192-196.
- Kobayashi, Y, Fujimoto, T, Shiiki, H, et al. Focal eosinophilic myositis. *Clin Rheumatol.* 2001; 20:369-371.
- Korenyi-Both, A, Korenyi-Both, I, and Kayes, BC. Thyrotoxic myopathy. Pathomorphological observations of human material and experimentally induced thyrotoxicosis in rats. *Acta Neuropathol.* 1981; 53:237-248.
- Krahn, M, Beroud, C, Labelle, V, et al. Analysis of the DYSF mutational spectrum in a large cohort of patients. *Hum Mutat.* 2009; 30:E345-E375.
- Layzer, RB, Shearn, MA, and Satya-Murti, S. Eosinophilic polymyositis  
1. *Ann Neurol.* 1977; 1:65-71.
- Lefevre, C, Jobard, F, Caux, F, et al. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome  
1. *Am J Hum Genet.* 2001; 69:1002-1012.
- Limaye, V, Bundell, C, Hollingsworth, P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy  
30. *Muscle Nerve.* 2015; 52:196-203.
- Longman, C, Brockington, M, Torelli, S, et al. Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan  
4. *Hum Mol Genet.* 2003; 12:2853-2861.
- Mammen, AL, Chung, T, Christopher-Stine, L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy  
55. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:713-721.

- Matsubara, S. Polymyositis and dermatomyositis. In: Pamham M, ed. *Compendium of Inflammatory Diseases*. 1 ed. Basel: Springer, 2016:1-16.
- Matsubara, S and Kitaguchi, T. Pathological changes of the myonuclear fibrous lamina and internal nuclear membrane in two cases of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbance (LGMD1B). *Acta Neuropathol.* 2004; 107:111-118.
- Matsubara, S, Shimizu, T, Komori, T, et al. Nuclear inclusions mimicking poly(A)-binding protein nuclear 1 inclusions in a case of inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia with a novel mutation in the valosin-containing protein gene 1. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26:436-440.
- Matsubara, S, Takamori, M, Adachi, H, et al. Acute toxoplasma myositis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Neuropathol.* 1990; 81:223-227.
- Matsubara, S, Mizuno, Y, Kitaguchi, T, et al. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy: close relation between changes in the muscle basal lamina and plasma membrane  
1. *Neuromuscul Disord.* 1999; 9:388-398.
- Merlini, L, Granata, C, Dominici, P, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Report of five cases in a family and review of the literature. *Muscle Nerve* 9, 481-485. 1986.  
Ref Type: Generic
- Mescam-Mancini, L, Allenbach, Y, Hervier, B, et al. Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis  
1. *Brain.* 2015; 138:2485-2492.
- Minetti, C, Sotgia, F, Bruno, C, et al. Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1998; 18:365-368.
- Modi, G. Cores in hypothyroid myopathy: a clinical, histological and immunofluorescence study. *J Neurol Sci.* 2000; 175:28-32.
- Moghadaszadeh, B, Desguerre, I, Topaloglu, H, et al. Identification of a new locus for a peculiar form of congenital muscular dystrophy with early rigidity of the spine, on chromosome 1p35-36  
2. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:1439-1445.
- Moghadaszadeh, B, Topaloglu, H, Merlini, L, et al. Genetic heterogeneity of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome  
1. *Neuromuscul Disord.* 1999; 9:376-382.

- Mohassel, P and Mammen, AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies  
46. *Muscle Nerve*. 2013; 48:477-483.
- Muntoni, F, Torelli, S, and Brockington, M. Muscular dystrophies due to glycosylation defects.  
*Neurotherapeutics*. 2008; 5:627-632.
- Murakami, T, Hayashi, YK, Noguchi, S, et al. Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness  
2. *Ann Neurol*. 2006; 60:597-602.
- Needham, M, Fabian, V, Knezevic, W, et al. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy  
1. *Neuromuscul Disord*. 2007; 17:194-200.
- Nishino, I, Fu, J, Tanji, K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease)  
1. *Nature*. 2000; 406:906-910.
- Novelli, G, Muchir, A, Sangiuolo, F, et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C  
54. *Am J Hum Genet*. 2002; 71:426-431.
- Oda, K, Nakaseko, C, Ozawa, S, et al. Fasciitis and myositis: an analysis of muscle-related complications caused by chronic GVHD after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43:159-167.
- Okamoto, Y, Higuchi, I, Sakiyama, Y, et al. A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-creatine kinase-emia  
1. *Ann Neurol*. 2011; 70:486-492.
- Olive, M, Goldfarb, LG, Shatunov, A, et al. Myotilinopathy: refining the clinical and myopathological phenotype  
1. *Brain*. 2005; 128:2315-2326.
- Osborne, RJ, Welle, S, Venance, SL, et al. Expression profile of FSHD supports a link between retinal vasculopathy and muscular dystrophy. *Neurology*. 2007; 68:569-577.

- Pan, TC, Zhang, RZ, Sudano, DG, et al. New molecular mechanism for Ullrich congenital muscular dystrophy: a heterozygous in-frame deletion in the COL6A1 gene causes a severe phenotype 1. *Am J Hum Genet.* 2003; 73:355-369.
- Parker, P, Chao, NJ, Ben-Ezra, J, et al. Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Medicine (Baltimore).* 1996; 75:279-285.
- Purevsuren, J, Fukao, T, Hasegawa, Y, et al. Clinical and molecular aspects of Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab.* 2009; 98:372-377.
- Raheem, O, Olufemi, SE, Bachinski, LL, et al. Mutant (CCTG)<sub>n</sub> expansion causes abnormal expression of zinc finger protein 9 (ZNF9) in myotonic dystrophy type 2. *Am J Pathol.* 2010; 177:3025-3036.
- Ricker, K, Koch, MC, Lehmann-Horn, F, et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts 2. *Neurology.* 1994; 44:1448-1452.
- Ricker, K, Koch, MC, Lehmann-Horn, F, et al. Proximal myotonic myopathy. Clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy 1. *Arch Neurol.* 1995; 52:25-31.
- Sacconi, S, Salviati, L, and Desnuelle, C. Facioscapulohumeral muscular dystrophy 1. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852:607-614.
- Salmikangas, P, Mykkanen, OM, Gronholm, M, et al. Myotilin, a novel sarcomeric protein with two Ig-like domains, is encoded by a candidate gene for limb-girdle muscular dystrophy. *Hum Mol Genet.* 1999; 8:1329-1336.
- Sarparanta, J, Jonson, PH, Golzio, C, et al. Mutations affecting the cytoplasmic functions of the co-chaperone DNAJB6 cause limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet.* 2012; 44:450-452.
- Schaefer, J, Jackson, S, Dick, DJ, et al. Trifunctional enzyme deficiency: adult presentation of a usually fatal beta-oxidation defect. *Ann Neurol.* 1996; 40:597-602.
- Schakman, O, Gilson, H, and Thissen, JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy 1. *J Endocrinol.* 2008; 197:1-10.

- Schessl, J, Goemans, NM, Magold, AI, et al. Predominant fiber atrophy and fiber type disproportion in early ullrich disease  
1. Muscle Nerve. 2008; 38:1184-1191.
- Schroder, R, Reimann, J, Salmikangas, P, et al. Beyond LGMD1A: myotilin is a component of central core lesions and nemaline rods. Neuromuscul Disord. 2003; 13:451-455.
- Schweiger, M, Lass, A, Zimmermann, R, et al. Neutral lipid storage disease: genetic disorders caused by mutations in adipose triglyceride lipase/PNPLA2 or CGI-58/ABHD5  
1. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 297:E289-E296.
- Selcen, D and Engel, AG. Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy. Neurology. 2004; 62:1363-1371.
- Selcen, D and Engel, AG. Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans  
1. Ann Neurol. 2005; 57:269-276.
- Selcen, D, Muntoni, F, Burton, BK, et al. Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy  
1. Ann Neurol. 2009; 65:83-89.
- Selva-O'Callaghan, A, Trallero-Araguas, E, and Grau, JM. Eosinophilic myositis: an updated review  
2. Autoimmun Rev. 2014; 13:375-378.
- Senderek, J, Muller, JS, Dusl, M, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect  
1. Am J Hum Genet. 2011; 88:162-172.
- Shieh, PB, Kudryashova, E, and Spencer, MJ. Limb-girdle muscular dystrophy 2H and the role of TRIM32. Handb Clin Neurol. 2011; 101:125-133.
- Shieh, PB, Kudryashova, E, and Spencer, MJ. Limb-girdle muscular dystrophy 2H and the role of TRIM32. Handb Clin Neurol. 2011; 101:125-133.
- Sigurgeirsson, B, Lindelof, B, Edhag, O, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med. 1992; 326:363-367.
- Sinagra, G, Di, LA, Brodsky, GL, et al. Current perspective new insights into the molecular basis of familial dilated cardiomyopathy. Ital Heart J. 2001; 2:280-286.

- Stenzel, W, Preusse, C, Allenbach, Y, et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy  
1. *Neurology*. 2015; 84:1346-1354.
- Stevens, AM, Sullivan, KM, and Nelson, JL. Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42:34-39.
- Suzuki, S, Satoh, T, Sato, S, et al. Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies  
38. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:1539-1542.
- Taniguchi, K, Kobayashi, K, Saito, K, et al. Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease  
1. *Hum Mol Genet*. 2003; 12:527-534.
- Targoff, IN, Mamyrova, G, Trieu, EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis  
7. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3682-3689.
- Targoff, IN, Johnson, AE, and Miller, FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis  
83. *Arthritis Rheum*. 1990; 33:1361-1370.
- Taylor, DA, Carroll, JE, Smith, ME, et al. Facioscapulohumeral dystrophy associated with hearing loss and Coats syndrome. *Ann Neurol*. 1982; 12:395-398.
- Taylor, WR and Prosser, DI. Occult ischemic necrosis of skeletal muscle. *BMJ*. 1990; 301:610.
- Toda, T and Kobayashi, K. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy: the first human disease to be caused by an ancient retrotransposal integration. *J Mol Med (Berl)*. 1999; 77:816-823.
- Tome, FM, Askanas, V, Engel, WK, et al. Nuclear inclusions in innervated cultured muscle fibers from patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurology*. 1989; 39:926-932.
- Tome, FM, Evangelista, T, Leclerc, A, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency  
1. *C R Acad Sci III*. 1994; 317:351-357.
- Trallero-Araguas, E, Rodrigo-Pendas, JA, Selva-O'Callaghan, A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis

32. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:523-532.

Troyanov, Y, Targoff, IN, Tremblay, JL, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients

1. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84:231-249.

Tsujikawa, K, Hara, K, Muro, Y, et al. HMGR antibody-associated myopathy as a paraneoplastic manifestation of esophageal carcinoma

2. *Neurology.* 2016; 87:841-843.

Uruha, A, Noguchi, S, Hayashi, YK, et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology.* 2016; 86:211-217.

Vainzof, M, Moreira, ES, Suzuki, OT, et al. Telethonin protein expression in neuromuscular disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1588:33-40.

Vieira, NM, Naslavsky, MS, Licinio, L, et al. A defect in the RNA-processing protein HNRPDL causes limb-girdle muscular dystrophy 1G (LGMD1G)

2. *Hum Mol Genet.* 2014; 23:4103-4110.

Villanova, M, Cudai, C, Sabatelli, P, et al. Hepatitis C virus infection and myositis: a polymerase chain reaction study. *Acta Neuropathol.* 2000; 99:271-276.

Wajner, M and Amaral, AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Biosci Rep.* 2015; 36:e00281.

Walton, JN and Nattrass, FJ. On the classification, natural history and treatment of myopathies. *Brain* 77, 169-231. 1954.

Ref Type: Generic

Warabi, Y, Matsubara, S, Mizutani, T, et al. [Inclusion body myositis after interferon-alpha treatment in a patient with HCV and HTLV-1 infection]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2004; 44:609-614.

Watts, GD, Wymer, J, Kovach, MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet.* 2004; 36:377-381.

Welander, L. Myopathia distalis tarda hereditaria; 249 examined cases in 72 pedigrees. *Acta Med Scand Suppl.* 1951; 265:1-124.

Wulff, JD, Lin, JT, and Kepes, JJ. Inflammatory facioscapulohumeral muscular dystrophy and Coats syndrome. *Ann Neurol.* 1982; 12:398-401.

Zahr, ZA and Baer, AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13:208-215.