

＜シンポジウム (3)—5—4＞神経内科医にとっての筋強直性ジストロフィー診療上の盲点

2型筋強直性ジストロフィー

木村 隆

(臨床神経 2012;52:1267-1269)

Key words : 2型筋強直性ジストロフィー, DM2本邦例, 臨床症状, 顔面筋罹患, 近位筋障害

はじめに

筋強直性ジストロフィーは、ミオトニアを主徴とする遺伝性筋疾患で、1909年にSteinertらにより最初に記載された。遺伝形式は常染色体優性遺伝で、成人型の筋ジストロフィーではもっとも頻度が高い。

2型筋強直性ジストロフィー(以下DM2)は、1994年に近位筋優位の筋力低下、ミオトニア、白内障といった筋強直性ジストロフィーの特徴を持ちながら、第19染色体のCTG繰り返し配列の伸長がみられない疾患群として最初に報告された¹⁾。筋力低下が近位筋優位にみられたことから、近位型筋強直性ミオパチー(Proximal myotonic myopathy : PROMM)あるいは近位型筋強直性ジストロフィー(Proximal myotonic dystrophy : PDM)、CTG繰り返し配列の伸長のみられない筋強直性ジストロフィー(myotonic dystrophy with no CTG repeat expansion)などと呼ばれていた。2001年に3番染色体(3q21)におけるCCTG繰り返し配列の異常伸長が明らかとなり²⁾、DM2として確立した疾患となった。本稿では、DM2とこれまで知られていた筋強直性ジストロフィー(1型筋強直性ジストロフィー:DM1)の臨床症状の特徴を比較する(Table 1)。

疫 学

DM2の有病率は、明らかとはなっていないが、欧米ではDM1とほぼ同等かむしろ多いとされている。発病年齢は30歳~60歳で、DM1よりやや遅い。遺伝形式は、常染色体性優性遺伝を示す。DM2ではDM1のような先天型や若年発症はみられない。軽度であるが、世代間促進現象もみられる。

臨床症状

1) 骨格筋障害

DM2の筋力低下は近位筋優位にみられることが多い。とくに、顔面筋、頸部屈筋群、上腕、深指屈筋、腸腰筋での筋力低下がめだつ³⁾。顔面筋の筋力低下はDM1にくらべ軽度である。また、DM2では側頭筋は比較的保たれ、DM1でみられる

斧様顔貌を呈することは少ない。胸鎖乳突筋の筋力低下は、DM1と同様にみられ、頸部の前屈は困難となる。四肢の筋力低下は、殿部の屈曲および伸展、大腿にみられることが多い。進行にともない、肘の伸展などの筋力低下が加わるが、肩の外転や足の背屈が障害される頻度は少ない⁴⁾。

ミオトニアは、DM2症例の約75%の例でみられるが⁴⁾、DM1ほど顕著にはみられない。筋痛は、DM2ではDM1にくらべ比較的高頻度(56%)にみられる。筋痛は、近位と遠位で差はみられないが、上腕や大腿に多い。

2) 眼症状

DM1およびDM2ともに白内障は高頻度にとめられる。その特徴は、ともに水晶体の多色性混濁と後部皮質の混濁がみられる。

3) 心症状

DM2では、DM1同様に心伝導障害や心筋病変がみられる。その頻度は、DM1ほど高くないという報告と同様とする報告がみられる。DM2に安静心電図でみられる心伝導障害は脚ブロックがもっとも多く、次に房室ブロックである。QT時間は正常である。上室性不整脈の頻度も高く、もっとも多くみられたのは心房細動である。

4) 呼吸器症状

DM1では、呼吸筋障害に基づく拘束性換気障害がしばしばみとめられるが、DM2ではこのような呼吸筋障害が問題となることは少ない。

5) 内分泌異常

糖尿病はDM2において23%にみられ、インスリン抵抗性は75%とされ⁴⁾、DM1とその頻度は同等であった。性腺機能低下は、DM1およびDM2ともに高率にとめられる。DM2では少数例で性腺萎縮がみられ、FSHの上昇や甲状腺機能低下を示す例はDM1とほぼ同等⁴⁾であるとされる。

6) 消化管症状

消化管機能障害は、DM2で高頻度に見られ、嚥下障害や腹痛、便秘が多い。この頻度は、DM1とほぼ同等だった。大腸通過時間も遅延している。DM2では嚥下障害は高頻度で見られるものの、その程度はDM1にくらべ軽度と考えられる。

7) 中枢神経障害

精神発達遅滞もふくめDM1では、種々の異常が報告され、認知障害、とくに視空間認知障害や前頭葉機能障害がみられ

Table 1 DM1 と DM2 の症状の比較.

	DM1	DM2		DM1	DM2
骨格筋障害			内分泌異常		
筋力低下	遠位>近位	近位>遠位	甲状腺異常	+	+
顔面筋	+++	+	糖尿病	+	+
眼瞼下垂	+++	+	性腺萎縮	++	+
側頭筋	+++	+	性ホルモン異常	++	+
胸鎖乳突筋	+++	++	消化管症状		
頸部前屈筋	++	++	嚥下障害	+++	++
指屈筋	+++	+	便秘	++	++
腸腰筋	+	+++	中枢神経障害		
ミオトニア	遠位	近位>遠位	認知障害	+++ , MR	+
筋痛	+	++	行動異常	++	まれ
仮性肥大	-	+	視空間認知障害	++	まれ
ミオトニア放電	+++	++	過眠	++	+
CK 上昇	++	++	その他		
眼症状			前頭部禿頭	++	++
白内障	++	++	多汗	まれ	+
外眼筋麻痺	+	-	臨床検査		
心症状			CK 上昇	++	+
伝導異常	+++	+	γGTP 上昇	+	++
心筋症	+	+	高コレステロール血症	+	++
			低γグロブリン血症	+	+

DM2 の症状は、全般的に DM1 より軽症である。筋力低下の分布は、発症時には、DM1 では遠位に、DM2 では近位に強いことが多い。DM2 の特徴として筋力低下は腸腰筋にめだつ。中枢神経障害はまれである。γGTP の上昇や高コレステロール血症が多い。多汗症がみられる。

るとされる。また、アパシーやパーソナリティーの異常もみられるとされる。DM2 でも DM1 同様に視空間認知障害や実行機能障害などの前頭葉機能障害が報告されている。精神発達遅滞は、DM2 ではほとんどみられない。

検査成績

1) 臨床検査

DM2 では血中 CK 上昇は高頻度にみられるが、その程度は軽く正常の5倍未満とされている⁴⁾。γGTP も正常上限の2~3倍程度と軽度に上昇する。中等度の高コレステロール血症もみられる。また DM1 と同様、IgG や IgM の低値を示す例がある。男性例の多くで性腺機能低下があり、FSH の上昇やテストステロンの低下がみられる。

2) 筋電図

臨床的には、ミオトニアの頻度は高くはないといわれており、針筋電図においてもミオトニア放電は DM1 とくらべその頻度は低い⁵⁾。その分布は DM1 と同様で、背側骨間筋や前頸骨筋などの遠位筋に多い。ミオトニア放電は、DM1 のばあい漸増漸減パターンでみられるが、DM2 では漸減パターンでみられることがあり、診断上有用と考えられている。少数例で、ミオトニア放電のみみられない例も存在し、注意が必要である。

3) 筋病理

DM2 の筋病理所見は、DM1 とほぼ同様の所見を示すとされる。ほとんどの症例で筋線維の大小不同、小角化線維をみると、多くの例で中心核や pyknotic nuclear clump をみとめる。

4) 筋画像所見

DM2 の筋画像所見は、DM1 にくらべ軽度といわれている。Kornblum らは15例の DM1 患者と14例の DM2 患者に対し筋 MRI を施行した⁶⁾。DM1 では全例に異常所見がみられたのに対し、DM2 で異常がみられたのは5例にすぎなかった。DM2 では脊柱起立筋や大殿筋が高度に冒され、大腿直筋や薄筋は比較的残存する。

5) 脳 MRI

DM2 の脳 MRI は、テント上の両側性散在性の白質病変がみられ、その程度は DM1 より軽度である。さらに、DM1 で典型的にみられる、側頭局や島回周囲の皮質下病変は DM2 ではみられない。

おわりに

DM2 は近位筋優位の筋力低下を示し、その分布は DM1 とややことなることが示されている。筋症状の分布からは DM1 との類似性よりも肢帯型筋ジストロフィーとの類似性が高いことに注意が必要である。われわれが経験した本邦 DM2 例⁷⁾⁸⁾では、欧米で報告されてきた DM2 の臨床像と類似していたが、比較的顔面筋罹患が顕著であり、筋強直性ジストロフィーとして特徴的だった。しかしながら、DM2 の臨床症状は多彩であり、本邦においても DM2 が存在することを念頭に診療をおこなうことが重要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. Proximal myotonic myopathy: A new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994;44:1448-1452.
- 2) Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864-867.
- 3) Schara U, Schoser BG. Myotonic dystrophy type 1 and 2: A summary on current aspect. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:71-79.
- 4) Day JD, Ricker K, Jacobsen JF, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003;60:657-664.
- 5) Logigian EL, Ciafaloni E, Quinn LC, et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharge are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007;35:479-485.
- 6) Kornblum C, Lutterbey G, Bogdanow M, et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy type 1 and 2-A Whole body highfield MRI study. *J Neurol* 2006;253:753-761.
- 7) 木村 隆, 齊藤 司, 榎本博之ら. 本邦 DM2 例の臨床像. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究平成 18 年度班会議 抄録集. 2006. p. 117.
- 8) Saito T, Amakusa A, Kimura T, et al. Myotonic dystrophy type 2 in Japan: ancestral origin distinct from Caucasian families. *Neurogenetics* 2008;9:61-63.

Abstract

Myotonic dystrophy type 2

Takashi Kimura, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, National Hospital Organization, Asahikawa Medical Center

Myotonic dystrophies (DMs) are autosomal dominant disorders with multisystemic clinical features. DMs are categorized as DM1, caused by a (CTG)_n expansion mutation in 19q13, and DM2, caused by a (CCTG)_n expansion mutation in 3q21. Clinical feature of DM2 are diffuse and proximal dominant weakness, wasting, myotonia, cardiac problems, cataracts, insulin-resistance. DM2 is considered to milder form than DM1. Here We compared clinical feature in both DMs. We identified a Japanese patient with DM2 and showed clinical features same as a past report. But DM2 is clinically variable, further investigation of Japanese patients is needed in order to confirm these findings in Japan.

(Clin Neurol 2012;52:1267-1269)

Key words: Myotonic dystrophy type 2, Japanese DM2 patient, clinical feature, facial involvement, proximal involvement