

## 顕著な左右非対称性の下肢遠位優位の筋萎縮を呈した ネマリンミオパチーの2症例

水野由輝郎<sup>1)2)</sup> 森 まどか<sup>1)\*</sup> 大矢 寧<sup>1)</sup>  
西川 敦子<sup>3)</sup> 西野 一三<sup>3)4)</sup> 高橋 祐二<sup>1)</sup>

要旨：症例は37歳と35歳男性である。2例共に左右差を示す下肢遠位側優位の筋萎縮を幼小児期より認め、筋生検よりネマリンミオパチーと診断し、nebulin (NEB) に複合ヘテロ接合性変異が疑われた。後者では心筋及び呼吸障害を認めた。ネマリンミオパチーは一般的に心筋障害が少なく、左右対称性で近位側優位の筋萎縮・筋力低下を呈する。遠位側筋萎縮を示すネマリンミオパチーの報告は少数のみで、顕著な左右差を示す症例は過去に報告がなく、貴重な症例と考え報告する。

(臨床神経 2017;57:691-697)

Key words：ネマリンミオパチー, nebulin (NEB), 下肢遠位優位筋萎縮, 著明な左右差, 心筋障害

### はじめに

ネマリンミオパチーは先天性ミオパチーの中で最も頻度が高く、近位側優位で左右対称な筋障害の分布を呈する。発症年齢は新生児～成人で、臨床症状も幅広い<sup>1)</sup>。遠位側筋萎縮を示すネマリンミオパチーの報告はnebulin (NEB) 変異による成人型で少数のみ報告があり、顕著な左右差を示す症例は報告がない。今回、左右差を示す下肢遠位側筋萎縮を認め、NEB に複合ヘテロ接合性変異が疑われた2症例を経験した。

### 症 例

症例1：37歳男性

主訴：右足を内側にひねりやすい

既往歴：30歳 双極性感情障害。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：出生発達に異常なし。3歳頃、平地で転びやすく、6歳、かけっこは下位で平泳ぎの足の動作が苦手だった。10歳、右膝から下が細いことを自覚した。13歳、走るのが遅く、右足関節を背屈しても直角より上げられず、転びやすいために整形外科で右アキレス腱延長術を受けたが改善はなかった。症状は進行せずに経過した。ミオパチーが疑われ、37歳時当科に入院した。

入院時現症：身長164 cm, 体重74.0 kg, 血圧124/95 mmHg, 脈拍76回/分, 体温36.6°C, 神経所見：意識清明, 大脳高次機能異常なし, 顔面筋罹患, 高口蓋は認めず, 脳神経系に異常なし, 運動：筋トーンは右下肢のみで低下し, 徒手筋力テストは上肢と下肢近位は正常, 下肢遠位は左側では正常だが, 右側は足関節底屈2, 背屈1, 足関節内・外反2, 母趾・足趾底屈・伸展1に低下していた。四肢腱反射は消失し, 病的反射は認めず, 右側下肢筋萎縮(下腿周囲径:右25 cm, 左35.5 cm)を認めた(Fig. 1A, B)。歩行は安定して可能で, しゃがみ立ち, 小走り可能であり, 凹足は認めなかった。

入院時検査所見：血液生化学でCK 83 IU/lと正常で, 電解質・甲状腺機能も正常であった。呼吸・心機能検査は正常で, 神経伝導速度検査は異常なく, 針筋電図では安静時自発電位は認めず, 右側第1背側骨間筋・前脛骨筋は易干渉であり, 多相性で, 前脛骨筋は低振幅電位であった。

骨格筋CT所見：右側下腿で筋量低下, 広範囲の低吸収域を示し, 両側上腕二頭筋の軽度萎縮, 両側大腿屈側や左側下腿にも低吸収域を認めた(Fig. 2A)。

胸部CT所見：肺野及び横隔膜に異常所見なし(Fig. 2C)。

筋病理(生検部位：左前脛骨筋)所見：筋線維の大小不同あり, 壊死・再生所見は認めなかった。ゴモリ・トリクローム変法ではネマリン小体を含む筋線維を認め(Fig. 3A), 縁取り空胞を含む筋線維が少数存在した。ATPase染色で全ての線

\*Corresponding author: 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 [〒187-8551 東京都小平市小川東4-1-1]

<sup>1)</sup> 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

<sup>2)</sup> 横浜旭中央総合病院神経内科

<sup>3)</sup> 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

<sup>4)</sup> 国立精神・神経医療研究センターメディカル・ゲノムセンターゲノム診療開発部

(Received March 16, 2017; Accepted August 14, 2017; Published online in J-STAGE on October 26, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001024

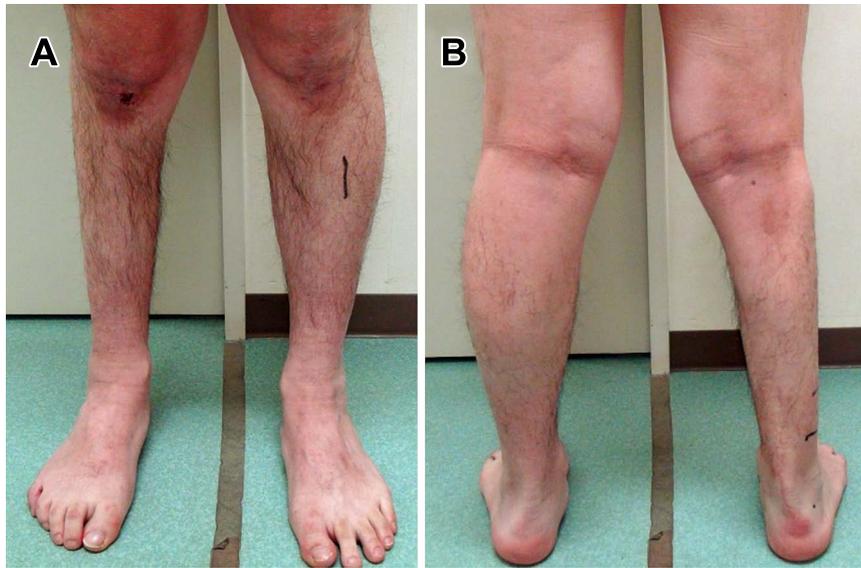


Fig. 1 Legs of Case 1.

Right dominant muscle atrophy in the calf and thigh.

維が Type 1 線維 (Type 2 線維欠損) であった (Fig. 3B~D).

入院後経過:筋病理所見からネマリンミオパチーと診断し、外来で経過観察している。

#### 症例 2 35 歳 男性

既往歴: 35 歳 うつ病。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 出生発達に異常なし。小学校低学年から右側下腿が細かった。30 歳, 起床時に頭痛が出現し, 日中も眠気となるさが強くなり, 近医で睡眠時無呼吸症候群を指摘され持続的陽圧呼吸療法を開始したが続けられなかった。32 歳, 「右足を引きずっている」と家族に指摘された。35 歳, 階段を上った後に息苦しさを自覚し, 次第に平地を歩くだけで息切れがした。他院循環器科に入院し, 心不全からの呼吸状態悪化と診断され, 気管内挿管, 人工呼吸器管理となった。呼吸状態が改善し抜管に至り, 夜間非侵襲的陽圧換気を開始したが, 就眠時に SpO<sub>2</sub> 70% に低下するため, 在宅酸素 2 l/分を併用した。筋電図でミオパチーが疑われ, 当科を受診した。

入院時現症: 160 cm, 65 kg, 血圧 124/95 mmHg, 脈拍 76 回/分, 体温 36.6°C, SpO<sub>2</sub> 97% (室内気), 胸郭運動制限を認めた。大脳高次機能異常なし, 高口蓋なし, 構音・嚥下機能は正常であり, 脳神経系に異常なし。右側優位に下腿後面の高度萎縮 (下腿周囲径: 右 27.5 cm, 左 33 cm) ・凹足を認めた。徒手筋力テストは足関節底屈では左右差を認め, 右側 2 に対して左側は 3 であり, 上肢遠位と下肢近位は正常で, 上肢近位, 足関節背屈, 内外反は 4 であった。腱反射は上肢で低下し, 下肢は消失していた。つま先立ちおよび踵立ち不能で, しゃがみ立ち可能であり, 歩行時は右側優位の下垂足を認め, 小走り可能であった。

入院時検査所見: 血液生化学で CK 153 IU/l (基準値, 51~

197 IU/l), 電解質・甲状腺機能, BNP は正常で, 室内気の動脈血液ガス検査は pH 7.364, PaO<sub>2</sub> 85.0 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 55.2 mmHg であった。呼吸機能検査は座位 (臥位) vital capacity (VC) 1.26 l (0.96 l), %VC 33.2% (25.3%) であり, 酸素 1 l/分併用での夜間非侵襲的陽圧換気装着で夜間平均 SpO<sub>2</sub> 96%, 95% 以下 20 分程度であった。ホルター心電図, 心臓超音波検査に異常なく, 神経伝導速度検査は異常なく, 針筋電図では右側腓腹筋内側頭・前脛骨筋では易干渉で, 多相性・低振幅電位であり, 安静時自発電位を認めた。右側上腕二頭筋・三頭筋では多相性・低振幅電位であるが, 安静時自発電位は認めなかった。

骨格筋 CT 所見: 右側優位のヒラメ筋, 両側腓腹筋内側頭, 前脛骨筋の萎縮と低吸収域, 両側上腕二頭筋, 傍脊柱筋・中殿筋, 大腿屈筋群に軽度の萎縮を認めた (Fig. 2B)。

胸部 CT: 所見: 肺野異常なし。横隔膜脚部の萎縮あり (Fig. 2D)。

筋病理 (左上腕三頭筋より生検) 所見: 筋線維の大小不同と内在核増加あり。ゴモリ・トリクローム変法でネマリン小体を萎縮線維優位に認めた (Fig. 3E, F)。Type 1 線維優位, Type 1 線維萎縮を認めた (Fig. 3G, H)。電子顕微鏡では Z 線と同様の電子密度を示す明瞭なネマリン小体を認めた (Fig. 3I)。

入院後経過: 筋病理所見からネマリンミオパチーと診断した。退院 40 ヶ月後, 39 歳時に肺活量が臥位 0.81 l と低下した。また, 頻拍が出現し循環器科を受診した。左室肥大, 左室駆出率 53.1% と低下あり。カルベジロール, エナラプリルが開始された。7 ヶ月後に感冒により呼吸苦が悪化し, 自宅で意識消失し救命センターに搬送, 肺炎, 右心不全で挿管管理された。当院で治療を継続したが呼吸不全のため 39 歳で死亡した。ご家族の同意が得られなかったため剖検は行えなかった。

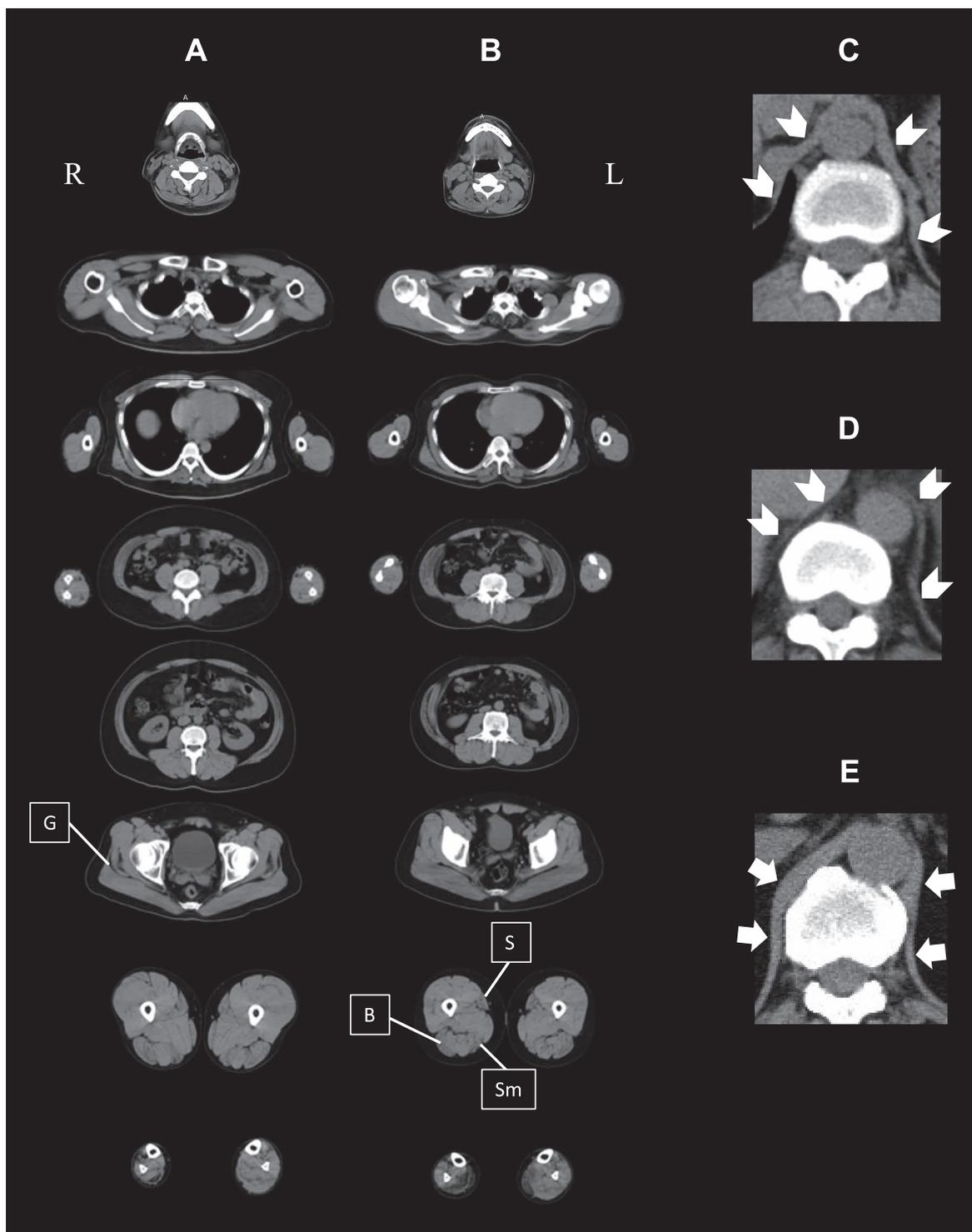


Fig. 2 CT of Case 1 (A, C), Case 2 (B, D), and age-matched control (E). (Case 1: 37-years-old, Case 2: 35-years-old).

(A) Bilateral gluteus medius muscle (G) showed mild atrophy and fatty changes. Marked laterality of lower leg atrophy was apparent. Medial gastrocnemius, tibialis anterior, and soleus muscles showed atrophy and fatty replacement. Truncal muscles were not involved. (B) CT revealed mild fatty changes in the sartorius muscle (S), biceps femoris (B), and semimembranosus muscle (Sm) at the thigh level. At the calf level, the tibialis anterior and medial gastrocnemius muscles were most severely affected. The soleus and lateral gastrocnemius muscles were more mildly affected. Marked right dominant atrophy was observed. Truncal muscles were not involved. (C) Chest CT revealed a normal diaphragm (arrowheads). (D) Chest CT revealed an atrophic diaphragm (arrowheads). (E) Chest CT of the control diaphragm (arrows).

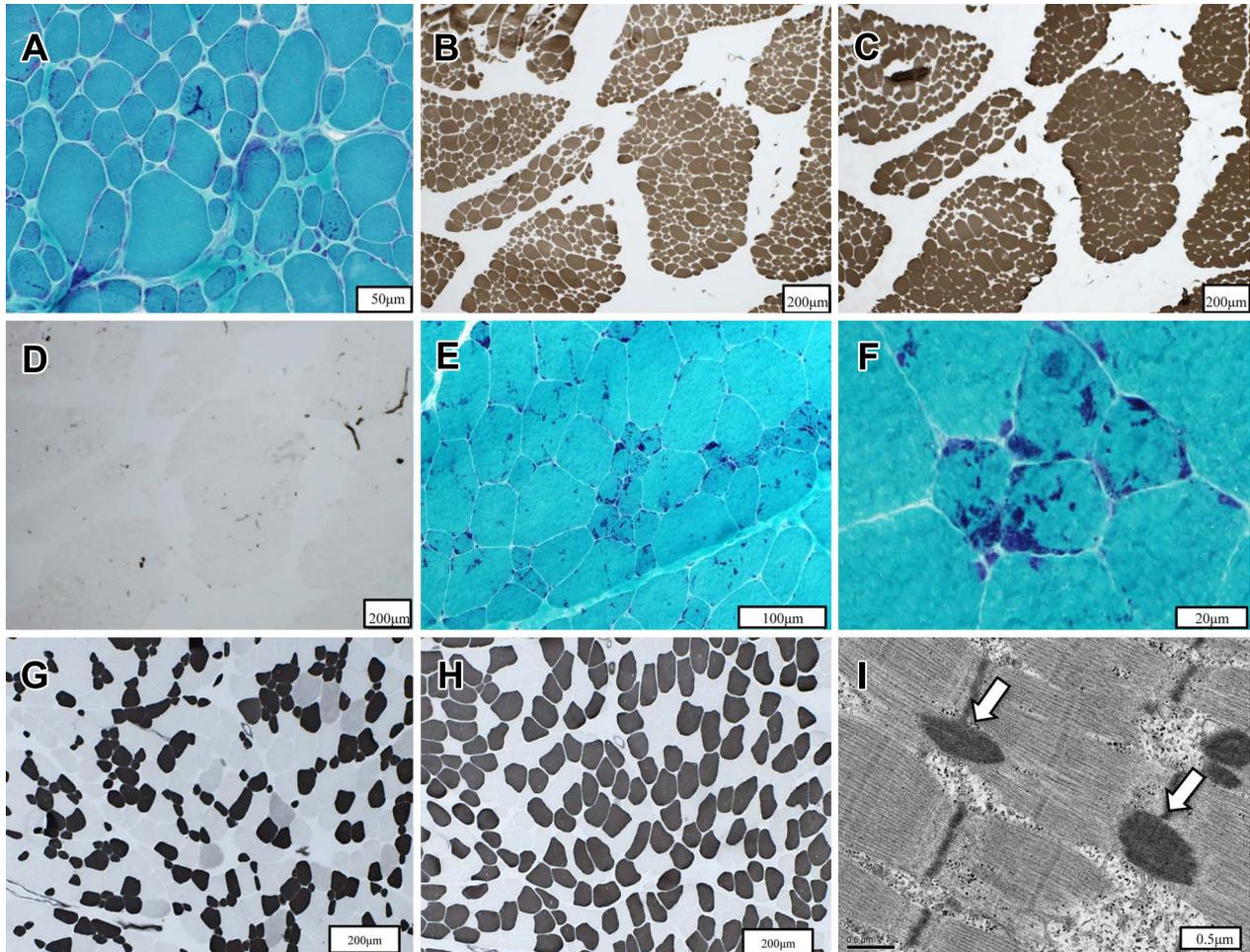


Fig. 3 Muscle biopsy specimens of Case 1 (A–D, left tibialis anterior muscle) and Case 2 (E–I, left triceps brachii muscle). Modified Gomori-trichrome (A, E, F), ATPase 4.2 (B), ATPase 4.6 (C, G), pH 10.6 (D, H), and electron microscopy (I). Many fibers contain nemaline rods in Case 1 (A) and Case 2 (E, F). Nemaline rods are seen mostly in atrophic fibers (F). In Case 1, marked type 1 predominance and type 2 deficiency were observed (B–D). Type 1 atrophy and predominance were seen in Case 2 (G–H). Nemaline rods (arrows) were confirmed by electron microscopy (I). (A, bar = 50 µm; B, C, D, G, H bar = 200 µm; E, bar = 100 µm; F bar = 20 µm; I bar = 0.5 µm).

### 遺伝子解析

先天性ミオパチー関連の既知遺伝子 41 個を含むパネルを用いたターゲットリシーケンス解析 (カバー率 97.2%)<sup>2)</sup> を行い、両症例において *NEB* に 1 個の新規ヘテロ接合性ミスセンス塩基置換、1 個の新規ヘテロ接合性ナンセンス塩基置換 (症例 1 では c.20131 C>T:p.Arg6711Trp, c.9046 C>T:p.Arg3016Term 症例 2 では c.20131 C>T:p.Arg6711Trp, c.23161 A>T:p.Lys7721Term) を見いだした。前者は 2 例で共通していた。また症例 1 では valosin-containing protein (*VCP*) に既報告変異 (NM\_007126:c.1460 G>A:p.Arg487His) を認めた。全エクソーム解析を行いパネルにない筋疾患関連の既知遺伝子も含めて再度検索したが、*NEB* 以外に病原性変異の候補となり得る非同義性塩基置換は認めなかった。変異予測アルゴリズムを用いて p.Arg6711Trp のアミノ酸置換の分析を行ったところ、PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/>

pPh2/) では probably damaging, Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>) では disease causing と判定され、p.Arg6711Trp が病原性変異である事を示唆していた。このバリエントは Human, rhesus, mouse, dog, elephant, X-tropicalis, Zebrafish まで保存され、Chicken のみ同じ塩基性アミノ酸であるリジンへの置換であり、比較的種を越えて保存されていた。1000 Genomes, ExAC (Exome Aggregation Consortium) などの公データベースには未登録であった。両親の検体が得られなかったため複合ヘテロ接合性塩基置換である事の確認はできなかったが、特徴的な臨床像及び病理所見と合わせて、*NEB* の複合ヘテロ接合性変異によるネマリンミオパチーと診断した。

### 考 察

ネマリンミオパチーは severe congenital 型の約 30~50% に *ACTA1* 変異を認め、childhood onset 型では *NEB* 変異が多い<sup>1)3)</sup>。

Table 1  
Clinical features of patients with nemaline myopathy characterized by distal dominant muscle weakness from previous reports.

Gene	Country	Sex	Age (years)	Age of starting distal muscle weakness (years)	Respiratory failure	Heart failure	Gene mutation				Reference
							Homozygous or heterozygous	Mutation	DNA	Protein	
<i>NEB</i>	England	male	6	6	(+) at 6.5 years he needs NPPV	ND	heterozygous	deletion in exon 55 4 bp duplication	ND c.24372_24375dup	ND p.Val18126fs	4)
<i>NEB</i>	French	female	61	6	ND	ND	heterozygous	deletion in exon 163 missense mutation in exon 156	g.231441_231442del, c.23624_23625del, g.220501T>C, c.22888T>C,	p.Arg6071_Serfs16 p.Leu7562Pro	5)
	Hungarian	male	11	11	ND	ND	heterozygous	duplication in exon18 point mutation of intron 23	g.43846dup,c.1825dup g.47617G>A, c.2414+5G>A	p.Pro541Profs2 omission of 35 amino acids	
<i>NEB</i>	French	male	57	30	(-)	ND		missense mutation in exon 151	g.207181A>C	p.Thr5681Pro	6)
		male	48	10	(-)	ND		missense mutation in exon 151	g.207181A>C	p.Thr5681Pro	
		male	70	57	(-)	ND	homozygous	missense mutation in exon 151	g.207181A>C	p.Thr5681Pro	
		male	59	childhood	ND	ND		missense mutation in exon 151	g.207181A>C	p.Thr5681Pro	
		female	42	6	(-)	ND		missense mutation in exon 151	g.207181A>C	p.Thr5681Pro	
		female	37	soon after achieving walking	(-)	ND		missense mutation in exon 122	g.171944G>T	p.Ser4665Le	
		female	42	30	(+) vital capacity 50%	ND	homozygous	missense mutation in exon 122	g.171944G>T	p.Ser4665Le	
<i>NEB</i>	Japan	male	35	32	(+) vital capacity 33.2%	(+)	heterozygous	missense mutation in exon 131	g.20131 C>T	p.Arg6711Trp	our case

ND: no description, *NEB*: nemalin, NPPV: noninvasive positive pressure ventilation.

本症で認めた childhood onset 型は筋緊張低下や筋力低下が近位側優位となる事が一般的で進行は緩徐である。

自験2例では腰椎単純撮影で腰椎の異常を認めず、針筋電図検査で神経原性変化を示さず、F波異常を認めないため、末梢神経障害や腰椎症合併は考えにくい。左右差がある遠位優位の筋萎縮、筋力低下が特徴的であった。遠位側優位の筋力低下を示すネマリンミオパチーは10例報告されている<sup>4)~6)</sup>(Table 1)。

自験例の様に左右差を顕著に認めた症例は過去の報告で確認できなかった。*NEB*に認めた変異は一方が異なるナンセンス変異で、他方が共通のミスセンス変異であった。2例は非常に似た臨床症状を呈しており、遺伝子型表現型連関が示唆された。左右差および遠位側筋優位の表現型と今回検出された*NEB*変異が関連している可能性がある。しかし遺伝性筋疾患における罹患筋の選択性については十分な説明がされておらず、今後の症例の蓄積や関連遺伝子との比較検討が必要と思われる。

症例1で認めた*VCP*遺伝子の異常を示す優性遺伝疾患として inclusion body myopathy with early-onset Paget disease and frontotemporal dementia (IBMPFD)があり、緑取り空胞を伴

うミオパチー、骨 Paget 病、前頭側頭葉型認知症を特徴とする<sup>7)</sup>。IBMPFDの患者では一定数が遠位型ミオパチーで発症し得る<sup>8)~10)</sup>が形態学的にネマリンミオパチーではなく、左右差を示した症例は報告がない。症例1で異常を認めた*VCP*遺伝子変異のパリアント (p.Arg487His)は72歳男性の筋萎縮性側索硬化症患者での報告があり、頭部MRIで前頭葉・側頭葉の萎縮を認めた<sup>11)</sup>。症例2は現段階ではIBMPFDや筋萎縮性側索硬化症を示唆する所見を認めず、左右差のある遠位型ミオパチーは*NEB*遺伝子変異に起因すると考えた。

症例2では心筋及び呼吸障害を認めた。一般的にネマリンミオパチーの心筋障害の合併は少なく<sup>1)</sup>、過去に18例で報告されている<sup>12)~28)</sup>。原因遺伝子は*ACTA1*変異例<sup>21)25)27)28)</sup>のみで判明しており、遠位側優位の筋力低下を示すネマリンミオパチーでは報告がなかった。一方、*NEB*変異によるネマリンミオパチーのうち症例2の様に呼吸障害の報告は2例あり<sup>4)6)</sup>、*NEB*変異を持つネマリンミオパチーは呼吸障害のリスクとなる可能性がある。

心筋障害について*ACTA1*変異ではアクチンの重合に影響する仮説の指摘があるが、*Neb*変異では正確な機序は不詳である。*Neb*は心筋細胞での発現はわずかで、細フィラメント

の伸長を制限する仮説があるが、ノックアウトマウスでは証明されていない<sup>29)</sup>。心筋障害の病因については左右差とともに、*Neb* の未解明な機能に由来する可能性があり、研究の進歩や症例の蓄積を待ちたい。

謝辞：本症例の報告にあたり電子顕微鏡写真撮影を御指導いただきました当院名誉院長 埜中征哉先生に深謝いたします。本研究は国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費（26-7）の助成を受けました。

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織や団体  
講演料：西野一三：サノフィ株式会社

研究費・助成金：西野一三：アステラス製薬株式会社、第一三共株式会社

## 文 献

- Romero NB, Sandaradura SA, Clarke NF, et al. Recent advances in nemaline myopathy. *Curr Opin Neurol* 2013;26:519-526.
- Nishikawa A, Mitsuhashi S, Miyata N, et al. Targeted massively parallel sequencing and histological assessment of skeletal muscles for the molecular diagnosis of inherited muscle disorders. *J Med Genet* 2017;54:104-110.
- Sharma MC, Jain D, Sarkar C, et al. Congenital myopathies-a comprehensive update of recent advancements. *Acta Neurol Scand* 2009;119:281-292.
- Scoto M, Cullup T, Cirak S, et al. Nebulin mutations in a childhood onset distal myopathy with rods and cores uncovered by next generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2013;21:1249-1252.
- Lehtokari VL, Pelin K, Herczegfalvi A, et al. Nemaline myopathy caused by mutations in the nebulin gene may present as a distal myopathy. *Neuromuscul Disord* 2011;21:556-562.
- Wallgren-Pettersson C, Lehtokari VL, Kalimo H, et al. Distal myopathy caused by homozygous missense mutations in the Nebulin gene. *Brain* 2007;130:1465-1476.
- Kimonis VE, Fulchiero E, Vesa J, et al. VCP disease associated with myopathy, Paget disease of bone and frontotemporal dementia: review of a unique disorder. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782:744-748.
- 上山 勉, 仙石 錬平, 佐々木正之ら. 認知症を併発した valosin-containing protein 遺伝子の新規変異によるミオパチーの進行例. *臨床神経* 2013;53:465-469.
- Palmio J, Sandell S, Suominen T, et al. Distinct distal myopathy phenotype caused by VCP gene mutation in a Finnish family. *Neuromuscul Disord* 2011;21:551-555.
- Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, et al. Characterization of the Asian myopathy patients with VCP mutations. *Eur J Neurol* 2012;19:501-509.
- Hirano M, Nakamura Y, Saigoh K, et al. VCP gene analyses in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis identify a new mutation. *Neurobiol Aging* 2015;36:1604.e1-6.
- Simpson R, Hewlett R. Nemaline rod disease, with reference to the routine use of histochemical methods in autopsy investigations. *Hum Pathol* 1982;13:771-773.
- Meier C, Voellmy W, Gertsch M, et al. Nemaline myopathy appearing in adults as cardiomyopathy. A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1984;41:443-445.
- Stoessel AJ, Hahn AF, Malott D, et al. Nemaline myopathy with associated cardiomyopathy. Report of clinical and detailed autopsy findings. *Arch Neurol* 1985;42:1084-1086.
- Jones JG, Factor SM. Familial congestive cardiomyopathy with nemaline rods in heart and skeletal muscle. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;408:307-312.
- Rosenson RS, Mudge GH Jr, Sutton MG. Nemaline cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;58:175-177.
- Van Antwerpen CL, Gospe SM Jr, Dentinger MP. Nemaline myopathy associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Neurol* 1988;4:306-308.
- Ishibashi-Ueda H, Imakita M, Yutani C, et al. Congenital nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol* 1990;21:77-82.
- Skyllouriotis ML, Marx M, Skyllouriotis P, et al. Nemaline myopathy and cardiomyopathy. *Pediatr Neurol* 1999;20:319-321.
- Müller-Höcker J, Schäfer S, Mendel B, et al. Nemaline cardiomyopathy in a young adult: an ultraimmunohistochemical study and review of the literature. *Ultrastruct Pathol* 2000;24:407-416.
- D'Amico A, Graziano C, Pacileo G, et al. Fatal hypertrophic cardiomyopathy and nemaline myopathy associated with ACTA1 K336E mutation. *Neuromuscul Disord* 2006;16:548-552.
- Nakajima M, Shima Y, Kumasaka S, et al. An infant with congenital nemaline myopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *J Nippon Med Sch* 2008;75:350-353.
- 武 千春, 浅野 浩, 小松明男ら. 先天性ネマリンミオパチーに関連した拡張型心筋症の1剖検例. *日内会誌* 2008;97:413-416.
- Nagata R, Kamimura D, Suzuki Y, et al. A case of nemaline myopathy with associated dilated cardiomyopathy and respiratory failure. *Int Heart J* 2011;52:401-405.
- Kim SY, Park YE, Kim HS, et al. Nemaline myopathy and non-fatal hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel ACTA1 E239K mutation. *J Neurol Sci* 2011;307:171-173.
- Mir A, Lemler M, Ramaciotti C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in a neonate associated with nemaline myopathy. *Congenit Heart Dis* 2012;7:E37-E41.
- Gatayama R, Ueno K, Nakamura H, et al. Nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy in childhood. *Pediatrics* 2013;131:e1986-e1990.
- 横山晶一郎, 小出彩香, 西野一三ら. ACTA1 変異を伴うネマリンミオパチーに合併した肥大型心筋症の1例. *日小児循環器会誌* 2016;32:181-186.
- Bang ML, Chen J. Roles of nebulin family members in the heart. *Circ J* 2015;79:2081-2087.

## Abstract

**Two cases of nemaline myopathy presenting with hypertrophy of distal limbs with prominent asymmetry**

Yukio Mizuno, M.D.<sup>1,2)</sup>, Madoka Mori-Yoshimura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yasushi Oya, M.D.<sup>1)</sup>,  
Atsuko Nishikawa, M.D.<sup>3)</sup>, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.<sup>3,4)</sup> and Yuji Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Yokohama Asahi Chuo General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>4)</sup>Department of Genome Medicine Development, Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry

Nemaline myopathy commonly presents with symmetrical proximal weakness. Here we report two cases of nemaline myopathy presenting with distal dominant involvement with prominent asymmetry. Case 1 was a 37-year-old man who recalled frequently falling down and had right calf atrophy since he was 3-years-old. He had right calf muscle atrophy and weakness and steppage gait; his cardiopulmonary function was normal. Case 2 was a 35-year-old man with right calf muscle atrophy and weakness since childhood. He had right dominant distal leg weakness and atrophy together with respiratory failure and started noninvasive positive pressure ventilation. He also developed cardiomyopathy and died from acute respiratory failure due to pneumonia at age 39. Both cases harbored compound heterozygous nebulin (*NEB*) mutations with c.20131 C>T;p.Arg6711Trp and a nonsense mutation. Nemaline myopathy associated with *NEB* mutations can present as distal dominant myopathy with prominent asymmetry.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:691-697)

**Key words:** nemaline myopathy, nebulin (*NEB*), atrophy of distal limbs, prominent asymmetry, cardiomyopathy

---