

＜シンポジウム (3)—5—3＞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

小児期発症の筋強直性ジストロフィーの臨床とケア

石垣 景子¹⁾ 武藤 順子²⁾ 大澤真木子¹⁾

(臨床神経 2012;52:1264-1266)

Key words : 先天性筋強直性ジストロフィー, DMPK, 表現促進現象, 発達障害, 精神遅滞

はじめに

筋強直性ジストロフィー (Myotonic Dystrophy : DM) は筋強直 (ミオトニア) と多臓器障害を特徴とし, 進行性筋萎縮と筋力低下を示す遺伝性筋疾患である. 常染色体優性遺伝形式を示し, 遺伝子座を第 19 染色体長腕にもつ DM1 (Steinert 病) と第 3 染色体長腕にもつ DM2 に分類され, 本邦では 99% が DM1 である¹⁾²⁾. DM1 は DMPK 遺伝子の 3' 末端非翻訳領域の CTG3 塩基繰り返し配列の異常伸長が原因であり, 正常では 5~37 回であるにも対し, 患者では 50 回以上, 数千回にもおよぶ³⁾. 一般的に, くりかえし回数が多い程, 重症で早期発症となる⁴⁾. 繰り返し配列は, 世代を重ねるごとく伸長し, 世代を重ねるごとに症状が強くなる「表現促進現象」がみとめられる. 異常な繰り返し配列により伸長した DMPK mRNA が核内に蓄積して, あらゆる臓器の mRNA のスプライシング異常を生じ, 結果的に多様な臓器障害を生じる³⁾. 1977 年より 2012 年までに当院小児科で診断した DM 患者 22 家系 46 症例のうち, 小児例 30 例 (先天型 20 例, 小児型 10 例) の経験を踏まえ, 小児期発症 DM の臨床とそのケアについて解説する.

先天性筋強直性ジストロフィー

先天性筋強直性ジストロフィー (Congenital Myotonic Dystrophy : CDM) は DM の早期発症・重症型とされるが, 成人 DM のミオトニア, 筋萎縮, 若年禿頭などはみとめず, 乳児期早期からの全身性筋緊張低下, 呼吸・哺乳障害など特有の症状を示す¹⁾²⁾⁵⁾. 現時点では DM1 のみの報告で, DMPK 遺伝子の異常繰り返し配列が 1,000 回以上と大幅に増加しているものが多い³⁾. 95% 以上の例で母親が DM に罹患しており, 父親の罹患はまれである⁴⁾⁶⁾. 父由来の CDM の特徴として, 父自身の繰り返し配列数は 65~200 と少なく, 無症状であることが多い⁶⁾. CDM は DM の 7~8% と推察されているが, 母親の流産歴が多く, 乳児期に死亡する未診断例も多いことから, 罹患率はもっと高い可能性がある²⁾.

当科では先天型 20 例 (男児 11, 女児 9 例, 最終観察年齢 :

日齢 20~42 歳) を経験しており, その内 1 例は臨床的に父由来, 18 例は遺伝子検査 (15 例) と臨床的 (3 例) に母由来と判断し, 1 名は未判定であった.

臨床経過と症状

経過は二相性で, 出生直後がもっとも不良で死亡例もあるが, その後は改善する¹⁾²⁾⁵⁾. 新生児・乳児期を乗り切れば, ほとんどが独歩獲得までに運動機能は回復し, 筋力低下は軽度にとどまる. 一方, 精神遅滞は必発である. 青年期を過ぎると退行が始まり, 成人型 DM と類似の経過をたどる. 当科の症例 20 例中 2 例は新生児期死亡, 1 例は幼児期に気道感染にともない死亡した.

胎児期

妊娠中は, 胎児の嚥下障害による妊娠後期の羊水過多や胎動微弱をみとめる. また, 何らかの分娩時異常をみとめることが多く, 帝王切開や吸引分娩を要することが多い⁷⁾. 当科の例でも, 羊水過多を 8/20 例 (40%), 分娩異常を 13/20 例 (65%) にみとめた. 原因不明の羊水過多の場合は, CDM の可能性を考慮すべきである.

新生児・乳児期

出生後にもっとも問題となるのは筋緊張低下, 呼吸筋障害による呼吸不全で多くが人工呼吸管理を必要とする¹⁾²⁾⁵⁾. この時期にミオトニアはみとめられない. 胎児期の呼吸様運動低下にともなう胸郭低形成の所見を示唆する横隔膜挙上 (右>左) や胸部レントゲンで菲薄した肋骨がみとめられ, 胎動減少による関節拘縮の頻度も高い. 顔貌は表情に乏しく, 小さい眼, テント状上口唇 (逆 V 字型) が特徴的である. テント状上口唇は年齢を経て顕著となり, ミオトニアの一徴候とわれわれは考えている.

当科の例では 19/20 例 (95%) に筋緊張低下をみとめた. 10/20 例 (50%) で新生児期呼吸障害があったが, いずれも発達とともに改善し, 乳児期以後に気管切開や補助換気を要した例はなかった. 顔面の筋力低下による哺乳障害や嚥下障害に対しては経管栄養が必要となり, 17/20 例 (85%) に哺乳障害をみとめたが, 幼児期にはほとんどが経口摂取可能となった. 経管栄養は, 便秘もふくめ消化管機能障害により難渋することが多い.

生直後に筋緊張低下と呼吸障害を生じる他の筋疾患では四

¹⁾東京女子医科大学小児科 [〒151-0061 東京都新宿区河田町 8-1]

²⁾東京女子医科大学八千代医療センター小児科

(受付日 : 2012 年 5 月 25 日)

肢の抗重力運動が欠如しているのに対し、CDMでは四肢の筋力低下は軽症なこともある。CDMをうたがう根拠として、四肢と呼吸筋・嚥下筋のアンバランスな筋力低下と両親罹患の有無が重要な鍵となる。

幼児期

筋緊張低下など筋症状は軽快し、むしろ精神遅滞、行動異常などの問題が主体となる⁸⁾。2歳以上のCDM 16例の検討では、未定頸2例、独坐1例、介助歩行1例で、独歩獲得は12例(75%)と、多くが独歩獲得した。運動発達は、定頸平均7.2か月(5か月~1歳3か月)、独坐平均11.5か月(6か月~2歳2か月)、独歩平均1歳7か月(1歳2か月~2歳)と定頸がもっとも遅れ、その後は追いつく傾向にあった。四肢の筋力低下よりも顔面筋罹患、テント状の口唇がめだち、4歳を過ぎるとミオトニア所見をみとめるようになる。精神遅滞は必発であり、当科のCDM 8例ではDQ10~30(津守稲毛式)の最重度な例から、FIQ 43~55(Wechsler式:言語性IQ47~71、動作性IQ47~53)と軽度の精神遅滞まで程度は様々であった。言語性IQが高い例もみとめた。適切に表現できないために誤解を受けやすいことから、教育機関と早期に連絡をとり、積極的に療育指導をおこなうことが重要である。

青年期

幼小児期は発達するが、青年期を過ぎると成人DMと同様に、筋力低下が進行する。不整脈、白内障などの合併症も出現してくる。

合併症

成人型DMと同様に数々の合併症をとまう。経過中、甲状腺機能低下を3例にみとめ、治療により原疾患によると考えていた筋力低下がいちじるしく改善した。10/12例(83%)にIgGの低下をみとめたが、臨床的に易感染性をみとめた例はなかった。成人型DMの主な合併症である心伝導障害はみとめず、白内障は25歳以上の2例でみとめたに過ぎなかった。

DM母体の妊娠

母親は軽症例が多く、妊娠・出産を契機に顕在化する例もある⁷⁾。把握性・叩打性ミオトニアを検出できないこともあり、詳細な病歴聴取と診察が必要である。当科の例では、筋力低下・筋痛・易転倒性を7/8例(87%)の母体にみとめ、5/8例(63%)に横紋筋融解をみとめた。また、「長時間沈黙後の発声困難」「寒い日の喉の違和感」「雨天での傘の開閉困難」などの病歴が参考になることもあり、強いマタニティーブルーをみとめることも多い。

小児型筋強直性ジストロフィー (小児型DM)

10歳以下で症状が出現するものを小児型と定義するが、遠位筋筋力低下や筋萎縮などの筋症状は軽度で、精神遅滞・学習障害などが主訴となることが多い⁸⁾⁹⁾。強い顔面筋罹患、テント状上口唇をみとめ、4~5歳からミオトニアを検出できる。全体的に運動は稚拙で不器用である。歩行時に足関節が内反傾向となり、バランスが悪く、易転倒性である。当科でおこ

なった知能検査では、先天型より精神遅滞の程度は軽い、同様に言語性に比べ動作性が低い傾向をみとめた。動作性検査では総じて「積み木」が低得点であり、視空間認知の異常や集中力の問題が影響していると考えた。一方、「数唱」など単純な記憶には大きな問題はみとめられなかった。また、半数以上が発達障害をきたすという報告があり¹⁰⁾、当科でも半数以上で注意欠陥多動性障害の診断基準を満たした。教育機関との連携や療育指導以外に、薬物療法としてメチルフェニデートなどは効果があり、学校生活を円滑におこなう助けとなる。

おわりに

新生児期を乗り越えたCDMや小児型DMは、筋症状よりもむしろ、精神遅滞や発達障害が問題となることが多い。教育機関との連携や療育指導、家族をふくめた心理面でのカウンセリングなどが重要となる。必要に応じて薬物療法も考慮していくべきである。

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

文 献

- 1) Harper PS, Monckton DG. Myotonic Dystrophy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. Myology 3rd ed. vol 2, New York: McGraw Hill; 2004. p. 1039-1076.
- 2) Harper PS. Myotonic dystrophy: the facts: a book for patients and families. New York: Oxford Medical Publications; 2002.
- 3) 中森雅之, 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー—異常RNAによる病態機序と新たな治療法の探索. BRAIN and NERVE 2011;63:1161-1167.
- 4) Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. Am J Hum Genet 1993;52:1164-1174.
- 5) 大澤真木子, 猪子香代, 武藤順子ら. 小児期筋強直性ジストロフィーの臨床. 脳と発達 2009;41:163-170.
- 6) Zeeman S, Carson N, Whelan DT. Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type 1: a new case and review of the literature. Am J Med Genet 2002;107:222-226.
- 7) Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;114:44-53.
- 8) Steyaert J, Umans S, Willekens D, et al. A study of the cognitive and psychological profiles in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. Clin Genet 1997;52:135-141.
- 9) Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. Muscle Nerve 2007;36:294-306.

- 10) Ekström AB, Hakensås-Plate L, Smuellson L, et al. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B:918-926.

Abstract

Clinical features and care of patients with congenital and childhood-onset myotonic dystrophy

Keiko Ishigaki, M.D., Ph.D.¹⁾, Ayako Muto, M.D., Ph.D.²⁾ and Makiko Osawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

²⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant disorder with variable expression. DM1 results from a trinucleotide expansion in the 3' untranslated region of the gene for myotonic dystrophy protein kinase (*DMPK*). Severity tends to increase and it shows a younger onset age with vertical transmission, a phenomenon known as anticipation. Congenital myotonic dystrophy (CDM) is classified as the most severe form of DM1, and its phenotype, with severe hypotonia, neonatal respiratory distress and feeding difficulties, is completely different from that of adult-onset type. Involvement of respiratory muscles may be the major cause of mortality in affected infants. Facial weakness with a tented upper lip is often recognized. If infants survive the neonatal period, muscle involvement symptoms gradually improve and most children do not require respiratory support or tube feeding. As CDM patients grow older, mental retardation or a developmental disorder becomes prominent. Furthermore, the main problems in childhood-onset DM, with an onset age under 10 years, are developmental disorders or learning disabilities, rather than muscle symptoms. Early meticulous support and cooperation with teachers are necessary. Medications such as methylphenidate may be helpful in DM1 children with attention deficit/hyperactivity disorder.

(*Clin Neurol* 2012;52:1264-1266)

Key words: Congenital myotonic dystrophy, *DMPK*, Anticipation, Developmental disorder, Mental retardation
