

「臨床医のための遠位型ミオパチーの診療の手引き」

2025

編集

厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業 希少難治性筋疾患に関する調査研究 班

協力

一般社団法人 日本神経学会

一般社団法人 日本小児神経学会

臨床医のための遠位型ミオパチー・診療の手引き 作成委員会

委員長

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班 研究代表者

東北大学大学院医学系研究科神経内科学講座 教授 青木 正志

委員

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 西野 一三

国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科 森 まどか

国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科 滝澤 歩武

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究一部 吉岡 和香子

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究一部 山中 愛

奈良県立医科大学 脳神経内科 杉江 和馬

奈良県立医科大学 脳神経内科 江浦 信之

国立病院機構 仙台西多賀病院 脳神経内科 高橋 俊明

東北大学病院 脳神経内科 井泉 瑠美子

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学 小野 洋也

東北大学大学院医学系研究科 臨床障害学 鈴木 直輝

編集協力者

国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科 山本 敏之

国立精神・神経医療研究センター 病院 循環器内科 瀬川 和彦

東北大学病院 脳神経内科 中村 尚子

目次

1. 序文: 青木正志
2. 遠位型ミオパチー概論: 鈴木直輝
 - 2-A. 臨床遺伝学的視点からの分類
 - 2-B. 各疾患の概要
3. GNE ミオパチー (縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー): 森まどか、吉岡和香子
 - 3-A. 疾患概要
 - 3-B. 疫学
 - 3-C. 病因・病態
 - 3-D. 遺伝
 - 3-E. 臨床症状および所見
 - 3-F. 検査所見
 - 3-G. 治療
 - 3-H. 患者登録事業
 - 3-I. 補遺: 治療薬開発の現状
4. 眼咽頭遠位型ミオパチー 山中愛、江浦信之
 - 4-A. 疾患概要
 - 4-B. 疫学
 - 4-C. 病因・病態
 - 4-D. 遺伝
 - 4-E. 臨床症状および所見
 - 4-F. 検査所見
 - 4-G. 画像所見
 - 4-H. 嚥下機能検査
 - 4-I. 病理所見
 - 4-J. 鑑別疾患
 - 4-K. 治療・リハビリテーション
5. 三好型ミオパチー: 滝澤歩武、小野洋也、井泉瑠美子、高橋俊明
 - 5-A. 疾患概要
 - 5-B. 病因と症状
 - 5-C. 検査所見
 - 5-D. 診断と鑑別診断
 - 5-E. 遺伝
 - 5-F. 筋病理
 - 5-G. 治療

6. 結語: 西野一三

7. 付記: 厚生労働省指定難病 診断基準

GNE ミオパチー (縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー)

眼咽頭遠位型ミオパチー

三好型ミオパチー

その他の遠位型ミオパチー

1. 序文

遠位型ミオパチーは、四肢遠位部の筋力低下と進行性の筋萎縮を特徴とする遺伝性筋疾患である。長らく分子遺伝学的な解明が進まなかったが、1998 年の三好型ミオパチーにおける *DYSF* 遺伝子の同定により大きく前進した。その後、次世代シーケンサーの発達により、原因遺伝子が次々と同定され、現在では 20 以上の遺伝子が遠位型ミオパチーの原因として知られる。

本手引きでは、主に GNE ミオパチー (Glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE)ミオパチー、別名、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV)、眼咽頭遠位型ミオパチー、三好型ミオパチーの 3 疾患を中心に取り上げる。これらの疾患は、本邦において患者数が比較的多く、また診療経験が蓄積されている疾患群である。特に GNE ミオパチーについては、2024 年に世界初の治療薬が本邦で承認されるという画期的な進展があった。また、眼咽頭遠位型ミオパチーでは、本邦の研究者によって原因遺伝子が次々と同定され、病態解明が急速に進んでいる。三好型ミオパチーについても、本邦での詳細な臨床研究により、その自然歴や病態が明らかにされてきている。

本手引きは、これら遠位型ミオパチーの診断基準、臨床症状、検査所見、治療法について、最新の知見を踏まえて解説している。本手引きが、診療に携わる医療従事者の方々の診療の一助となり、ひいては患者さんの早期診断、適切な治療、生活の質 (Quality of Life: QOL) 向上に寄与することを願ってやまない。

2. 遠位型ミオパチー概論

2-A. 臨床遺伝学的視点からの分類

遠位型ミオパチーという用語は、通常、遠位の四肢の筋力低下とそれに続く対応する遠位筋の進行性萎縮を初期に呈する遺伝性筋疾患を指す¹。1902年にGowersが遠位型ミオパチーという用語を用いた記録が残っている²。遺伝学的な原因の解明は1998年の三好型ミオパチーにおける*DYSF*の発見まで待つこととなった³。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーでは2001年に*GNE*が原因遺伝子と同定された⁴。

遠位型ミオパチーとして本診療の手引きでは*GNE*ミオパチー(縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーまたは埜中ミオパチー)、眼咽頭遠位型ミオパチー、三好型ミオパチーの3疾患を主に取り上げる。これら3疾患以外にも、これまでに遠位型ミオパチーとして認識される疾患が、原因遺伝子が判明しているものだけでも20種類以上が知られている⁵。特に近年の次世代シーケンサーの発達により、眼咽頭遠位型ミオパチーの場合のリピート伸長も次々と発見された⁶⁻¹¹。常染色体顕性遺伝、潜性遺伝に加え、Welander型の一部では*SQSTM1*の病的バリエーションと*TIA1*の一般的な遺伝子多型が並存することで発症する二遺伝子遺伝(digenic inheritance)が報告された¹²。

本項ではこれらの遠位型ミオパチーについて、どのような症候の際に疑うべきかについて参照できることを意識し、臨床病理学的な特徴を整理した(表1)¹³。詳細な記述は各疾患の原著等を参照されたい。

2-B. 各疾患の概要

以下に、各疾患の概要について簡潔に概説する。概ね発症年齢の高い順に提示する。

眼咽頭遠位型ミオパチー (Oculopharyngodistal myopathy: OPDM)

東アジアに患者が集積している。四肢遠位筋および眼瞼下垂や顔面筋力低下、嚥下障害という特徴的な障害分布を取る。筋病理では縁取り空胞が見られる。近年の次世代シーケンサーの発達により疾患の原因となるリピート異常伸長が次々と発見されてきている^{6-11,14}。原因遺伝子としては*NOTCH2NLC*、*LRP12*、*GIPC1*、*RILPL1*、*NUTM2B-AS1*、*ABCD3*などが見いだされている。リピート伸長鎖におけるgain-of-function、すなわちrepeat-associated non-AUG (RAN) 翻訳を介したタンパク毒性や、ribonucleic acid (RNA) foci 形成によりRNA代謝異常を来すRNA毒性が病態に関与すると考えられている。詳細は別項に譲る。

PHKA1 関連遠位型ミオパチー

森らにより71歳で腓腹筋などの遠位が障害された症例が報告された¹⁵。運動不耐性は呈しない。筋病理ではグリコーゲン蓄積を伴う空胞形成が認められる。ホスホリラーゼbキナーゼの活性低下が確認できる。

Welander 型遠位型ミオパチー

1950年に複数のスウェーデンの家系が報告された¹⁶。通常50歳以上で発症する常染色体顕性の遺伝形式を取り、指および手関節伸筋の筋力低下で発症することが多い。次第に指屈曲筋、つま先および足首伸筋にも障害が広がる。歩行機能は保たれることが多い。筋病理では縁取り空胞が見られる。2013年に *TIA1* 遺伝子のミスセンスバリエント(p.Glu384Lys)が同定された¹⁷。*TIA1* は pre-mRNA のスプライシング調節の機能を持ち、ストレス顆粒の構成分子としても知られる¹⁸。

SQSTM1 関連遠位型ミオパチー

40-50代で下垂足として発症し、緩徐に進行する¹⁹。特徴として顔面筋罹患、肩甲帯筋力低下、翼状肩甲を伴うことが多い。筋病理では筋線維サイズの変動、内在核、縁取り空胞、TDP-43やSQSTM1陽性封入体を認める。分子病理学的には *SQSTM1* 遺伝子のスプライシング異常により、異常なSQSTM1タンパク質が産生される。

SQSTM1 および TIA1 介在性の二遺伝子遺伝による遠位型ミオパチー

TIA1 の病的バリエントを持たない Welander 型遠位型ミオパチーの一部では *TIA1* の健常人で1%に見られる一般的な遺伝子多型を持つことがわかっていった。次世代シーケンサーの解析により、これらの遺伝子多型を持つ Welander 型遠位型ミオパチーの患者において、骨 Paget 病を引き起こす *SQSTM1* の病的バリエントが見いだされた¹²。*SQSTM1* がコードする p62 は *TIA1* とともにストレス顆粒の形成過程に関与している。*SQSTM1* の同病的バリエントを有する骨 Paget 病の患者では *TIA1* の遺伝子多型を有していないことから、二つの変化の組み合わせにより疾患が発症することが明らかになった。

Myotilin 関連遠位型ミオパチー

50歳以上で足関節の筋力低下で発症し、進行は急速に進む場合がある。呼吸筋や心筋は保たれる²⁰。ヘテロ接合型の病的バリエントが見いだされる。Z帯の主要な構成要素である myotilin の異常による。LGMD (Limb girdle muscular dystrophy) 1A としての報告は日本からもある²¹。

DNAJB2 関連遠位型ミオパチー

タンパク質品質管理に重要な役割を果たす J-domain コシャペロンの *DNAJB2a* と *DNAJB2b* をコードする遺伝子の病的バリエントによる。主にニューロンで高発現し、骨格筋では2つのアイソフォームがほぼ同程度に発現している。HSPA シャペロンシステムに依存しない機能も持ち、TDP-43の凝集を抑制することが知られている²²。これまで *DNAJB2* の病的バリエントは、様々な潜性遺伝性の進行性末梢性軸索性ニューロパチーとの関連が報告されてきた。最近では、縁取り空胞性ミオパチーと遠位型遺伝性運動ニューロパチーの合併例や、顕性遺伝形式による感覚運動性ポリニューロパチーと遠位型ミオパチーの合併例が報告された^{23,24}。

前脛骨筋ジストロフィー (Udd ミオパチー)

1993年にフィンランドの患者で初めて記載された²⁵。左右差のある足関節背屈の筋力低下と前脛骨筋

の筋萎縮で 35 歳以降に発症する。歩行機能や短母指伸筋と手内筋は保たれる。病理では酸性フォスファターゼ染色陽性の筋原性変化を認める。*TTN* 遺伝子の最終エクソンのフレームシフトを伴わない病的バリエントが 2002 年に同定された²⁶。*Titin* は巨大な構造蛋白であり、他のドメインの病的バリエントによる表現型として早期呼吸不全を伴う遺伝性ミオパチー (Hereditary myopathy with early respiratory failure: HMERF) が含まれ、日本からの報告もある^{27,28}。

CASQ1 関連遠位型ミオパチー

中国から遠位を中心に障害される *CASQ1* の病的バリエントを持つ成人発症の症例が報告された²⁹。通常、*CASQ1* 関連ミオパチーは 60 代発症の筋痛と運動不耐症という表現型を取る。筋小胞体蛋白で染色される空胞形成が筋病理での特徴である³⁰。

声帯および咽頭筋力低下を呈する遠位型ミオパチー (Vocal cord and pharyngeal distal myopathy; VCPDM)

北米およびブルガリアの大家系で声帯および咽頭筋力低下を特徴とする遠位型ミオパチー (VCPDM) として報告された^{31,32}。日本からも報告がある³³。35 歳以降発症が多く、呼吸不全を呈する。大腿後面の障害が強い。筋病理では縁取り空胞を呈する。核マトリックスに局在する RNA 結合蛋白の *MATR3* の病的バリエント p.Ser85Cys が同定された。*MATR3* の病的バリエントは筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 患者でも見出されている³⁴。

VCP 関連遠位型ミオパチー

フィンランドの大家系で報告された³⁵。日本でも *VCP* の病的バリエントが報告されている³⁶。35 歳以降に発症し、下肢遠位筋、特に前脛骨筋が障害される。前頭側頭型認知症を併発する場合がある。縁取り空胞も認める。*VCP* の病的バリエントにより引き起こされる骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー (Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD)³⁷とは異なり、本邦では骨 Paget 病を合併した症例はいなかった。

ACTN2 関連遠位型ミオパチー

ACTN2 は α アクチニン 2 をコードし、Z 帯の構造分子であり、*titin* と相互作用し、*myotilin* などの他の Z 帯に位置する蛋白質の足場蛋白として機能する。*Distal actininopathy* は成人発症で、足首の筋力低下で初発することが多い³⁸。筋病理では縁取り空胞を認め、一部の筋原線維では Z 帯の不整が電子顕微鏡で確認できる^{39,40}。当初、常染色体顕性遺伝性ミオパチーとして報告されたが、本邦からの潜性遺伝性家系の報告もある⁴¹。

PLIN4 関連遠位型ミオパチー

2004 年にイタリアで大家系が報告された⁴²。筋病理では縁取り空胞を呈する。*Perilipin-4* をコードする *PLIN4* 遺伝子の第 4 エクソンの 99 塩基由来の 33 アミノ酸の 31 回の繰り返し配列を認めた⁴³。*Perilipin-*

4 は筋肉で高発現しており、脂質代謝に関係すると考えられる。

LDB3 関連遠位型ミオパチー (ZASPopathy)

40 歳以降に足首の筋力低下から始まるミオパチーで肥大型心筋症や拡張型心筋症(左室非拡張性を伴う場合もある)を合併する⁴⁴。顔面筋および呼吸筋は保たれる。一部で小児発症例もいる⁴⁵。筋病理では筋原線維性ミオパチーの様式を取り、縁取り空胞を認める場合もある。*LDB3* は lim domain-binding 3 蛋白をコードし、別名を Z-band alternatively spliced PDZ motif-containing protein (ZASP)といい、Z 帯の蛋白と相互作用する⁴⁶。

デスミン関連遠位型ミオパチー (Desminopathy)

若年～高齢の成人期発症で、心筋症と心臓伝導障害が特徴であり、筋萎縮の分布は初期から腓骨筋に強いとされる。心臓および骨格筋でデスミンの細胞質蓄積を伴う筋原線維性ミオパチーの一つである⁴⁷。1998 年に原因遺伝子 *Desmin* が同定された⁴⁸。Z 帯と筋細胞膜および核を繋げる中間径フィラメントの蛋白質である。

α B crystallin 関連遠位型ミオパチー

1998 年に遠位を含む四肢筋力低下および心筋・呼吸筋障害を呈する筋疾患患者で *α B crystallin* (*CRYAB*) の病的バリエントが同定された⁴⁹。前脛骨筋を早期から障害する遠位型ミオパチーの臨床型も報告された⁵⁰。白内障を特徴とし、嚥下・構音障害も見られる。 *α B crystallin* は HSPB5 とも呼ばれており、ヒートショック蛋白質ファミリーの一つで分子シャペロンとして機能する。乳児期に発症する重篤な心筋症を伴う常染色体潜性遺伝を取る fatal infantile hypertonic myofibrillar myopathy の原因遺伝子でもある⁵¹。

HNRNPA1 関連遠位型ミオパチー

HNRNPA1 遺伝子は、常染色体顕性遺伝性の ALS20 型や、IBMPFD3 型の原因遺伝子である。封入体ミオパチーの罹患筋分布は、肢帯型を呈する場合もあるが、欠失や一部のミスセンスバリエントによる遠位型ミオパチーの表現型の報告も多い^{52,53}。非対称性に手内筋、前脛骨筋や足趾伸筋が優位に障害される。

遅発性 TARDBP 関連遠位型ミオパチー

TARDBP の C 末プリオンドメインに存在する p.Gly376Val ミスセンスバリエントが、常染色体顕性遺伝性ミオパチーのフランス 2 家系で同定された⁵⁴。50-70 代で、上肢>下肢遠位筋力低下で発症する。手指伸筋、下腿の前側面筋の罹患が優位で、非対称性のこともある。60 代で嚥下障害、70 代で横隔膜麻痺が起こるが、ALS を疑う錐体路症状の出現はない。

三好型ミオパチー

徳島大学名誉教授の三好和夫先生によって臨床病型が報告されたことから三好型ミオパチーと呼ばれる⁵⁵。血清クレアチンキナーゼ (Creatine kinase: CK) は発症早期から数千という高値を取る⁵⁶。下腿後面の腓腹筋に障害が強い。筋病理では炎症細胞浸潤が見られる。1998 年に原因遺伝子である *DYSF* が同定された³。ジスフェルリンは膜貫通蛋白質であり、細胞膜修復の過程で重要な働きを持つ⁵⁷。*DYSF* の病的バリエントは近位筋が障害される肢帯型筋ジストロフィーの病型 (LGMDR2) を取る場合もある⁵⁸。いずれも常染色体潜性遺伝形式をとる。詳細は別項に譲る。

Titin 関連遠位型ミオパチー (常染色体潜性遺伝をとる遠位型ミオパチー (Titinopathy))

Titin の最後から 2 つのエクソンにおけるナンセンスもしくはフレームシフトの病的バリエントが原因で起こる遠位型ミオパチーで常染色体潜性遺伝をとる⁵⁹。他の部位のバリエントも疾患の発症に影響を及ぼす可能性がある⁶⁰。

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (埴中ミオパチー、GNE ミオパチー)

埴中らによって臨床病型が報告され⁶¹、2001 年にシアル酸生合成経路の律速酵素をコードする *GNE* 遺伝子が同定された⁴。前脛骨筋の障害が目立ち、大腿四頭筋が障害を免れるという特徴的な分布を取る。筋病理では縁取り空胞を伴う。日本などの東アジア、イスラエル、中東などに患者数が比較的多い⁶²。詳細は別項に譲る。

FLNC 関連遠位型ミオパチー (Filaminopathy)

オーストラリアとイタリアから大家系の報告がある^{63,64}。握力低下や下腿後面の筋の筋力低下がみられる。進行は緩徐であり、筋病理では非特異的な筋原性変化である。*FLNC* の N 末端アクチン結合ドメイン (ADB) のミスセンスの病的バリエントが同定された⁶⁴。メカノセンシングや細胞内シグナル伝達に重要とされるアクチンリガンドの *filamin* をコードしている。*FLNC* の他の部位の病的バリエントは心筋症を伴う遅発性の筋原線維性ミオパチーを引き起こす⁶⁵。さらに p.Met222Val のミスセンスは遠位型の筋原線維性ミオパチーの原因とされる⁶⁶。

DNAJB6 関連遠位型ミオパチー

イタリアで大家系が報告されている。日本からも家系の存在が確認できる⁶⁷。*DNAJB6* は、DNAJ/HSP40 ファミリーの共シャペロンの蛋白をコードしている⁶⁸。N 末端 J ドメインの特定の病的バリエントを持つ患者で遠位型の表現型が報告された⁶⁷。*DNAJB6* の病的バリエントは通常は 20–60 代に発症する近位筋優位の LGMD1D を引き起こす⁶⁹。

HSPB8 関連ニューロミオパチー (Rimmed vacuolar neuromyopathy)

筋電図で遠位の神経原性変化と近位の筋原性の変化を認めることからニューロミオパチーと呼ばれている⁷⁰。筋病理では筋原線維性ミオパチーや縁取り空胞を認める⁷¹。遠位性遺伝性運動ニューロパチー 2A 型 (dHMN2A) および Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT2L) という形で表現される場合がある⁷²。

HSPB8 はヒートショック蛋白をコードし、chaperone-assisted selective autophagy (CASA) 複合体の一部として働く。日本人でも縁取り空胞を伴うミオパチーの家系が報告された⁷³。

ANO5 関連遠位型ミオパチー

発症年齢は 18～40 歳とされる。つま先立ち困難で発症し、ふくらはぎ(下腿三頭筋)の筋肥大がみられ、進行とともに萎縮する。筋痛や運動不耐症を伴うことが多い⁷⁴。CK は正常上限の 10 倍以上となる。筋病理では壊死線維を伴う非特異的なミオパチーの所見である。*ANO5* は細胞質カルシウム活性型 Cl チャンネルをコードし、細胞膜融合・修復の役割を果たす⁷⁵。肢帯型の LGMDR12 の原因遺伝子でもある⁷⁶。日本からも筋痛が主体の軽症ミオパチーの報告がある⁷⁷。

RYR1 関連腓腹筋優位遠位型ミオパチー

下腿三頭筋優位の遠位筋ミオパチーがイタリアとフィンランドの家系で報告された⁷⁸。症候は軽微で成人期に腓腹筋の運動時痛を訴え、CK 値も 5－10 倍に上昇する。高齢になっても歩行は保たれる。筋病理では core 構造が観察される。*RyR1* 遺伝子は筋小胞体のカルシウム放出チャンネルをコードし、筋収縮を制御する。*RyR1* 遺伝子の病的バリエントにより悪性高熱症、セントラルコア病、中心核病、マルチニコア病など多彩な病態を呈する。小児期に手や顔の筋力低下を呈する遠位型ミオパチーは二対立遺伝子の病的バリエントが原因とされる⁷⁹。

SMPX 関連遠位型ミオパチー

SMPX (Small muscle protein X-linked) は、主に骨格筋と心臓に発現するタンパク質で、筋細胞の成長や修復、特に筋細胞膜の機械的ストレスからの保護に関与している。2011 年に X 連鎖性難聴との関連が初めて報告され、2021 年には遠位型ミオパチーの原因遺伝子 *SMPX* として同定された⁸⁰。5 カ国 9 家系で 4 種類のミスセンスバリエントが報告され、そのうち 2 つ (p.Ser78Asn と P27A) は創始者効果と考えられている。臨床的特徴として、成人発症の緩徐進行性の遠位筋力低下がみられ、前腕の指伸展障害や下腿の足関節背屈筋力低下から始まる。体幹筋も障害される⁸¹。心筋や呼吸筋は保たれる。筋生検では縁取り空胞やアミロイド様特徴を持つ細胞質内封入体が特徴的である。

CAV3 欠損を伴う遠位型ミオパチー

2002 年豎山らは *CAV3* 遺伝子のヘテロ接合性ミスセンスの病的バリエントによる孤発性の遠位型ミオパチーを報告した⁸²。思春期発症で、腓腹筋肥大、凹足、筋痛などが特徴として知られる。筋病理では caveolin-3 の発現量が減少することがある。*CAV3* の病的バリエントは LGMD1C や肥大型心筋症、Rippling muscle disease の原因ともなる⁸³。

Laing ミオパチー

発症は幼少期で足関節背屈筋および足趾伸筋の筋力低下で始まり、緩徐に進行する⁸⁴。重症例では脊椎側弯を合併し、頸部や顔面筋も侵される。筋病理ではタイプ 1 線維が減少し、コア・ミニコア病変も

認める場合がある。外側腓腹筋と大腿直筋は比較的保たれる。2004 年にミオシン β 重鎖をコードする *MYH7* 遺伝子に病的バリエーションが見いだされた⁸⁵。日本からも中国人家系の報告がある⁸⁶。

早期発症のネブリン欠損を伴う遠位型ミオパチー

下肢伸筋群の筋力低下が主体の小児期発症の進行が緩徐なミオパチーである^{87,88}。筋病理では群萎縮の所見となり神経原性変化と混同される。*NEB* 遺伝子は 183 のエクソンを持ちアクチンフィラメントの長さを調節する 600-900kDa のネブリン蛋白をコードする。*NEB* 遺伝子はネマリンミオパチーの原因遺伝子でもある⁸⁹。日本からも呼吸・心筋障害を呈した症例の報告がある⁹⁰。

ADSSI ミオパチー

2016 年に韓国から顔面筋罹患、軽度 CK 上昇、筋病理での縁取り空胞を呈する思春期発症の遠位型ミオパチーの家系が報告された⁹¹。*ADSSI* 遺伝子は adenylosuccinate synthase をコードし、イノシン 1 リン酸 (IMP) をアデノシン 1 リン酸 (AMP) に変換する初期の反応を触媒する。日本でも多くの患者が存在し、筋病理ではネマリン小体が観察され、*ADSSI* の病的バリエーションは成人発症のネマリンミオパチーとしても最多とされる⁹²。近位筋の障害から始まる例も報告された⁹³。

KLHL9 関連遠位型ミオパチー

KLHL9 遺伝子のヘテロ接合の病的バリエーションによる遠位型ミオパチーがドイツから報告されている⁹⁴。*KLHL9* は Cullin 3-E3 ユビキチンリガーゼと複合体を形成し、蛋白分解に関わる。現在まで他の家系の *KLHL9* の異常は見つかっていない。

DNM2 関連遠位型ミオパチー

Centronuclear myopathy の 11 家系から同定された⁹⁵。顔面筋罹患が見られ、ミオチューブラーミオパチーに類似する。腓腹筋の障害を呈する。筋電図では筋原性と神経原性が混在する。*DNM2* はダイナミン 2 をコードしており、細胞内輸送に関与する GTPase である⁹⁶。ダイナミン 2 はアクチンと相互作用し微小管網の形成に重要である。*DNM2* の異常は白内障を伴う軸索型の Charcot-Marie-Tooth 病の原因でもある⁹⁷。

その他の遠位型ミオパチーの鑑別診断となりうる病態

鑑別に挙がってくる病態は多岐にわたる。顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、肩甲腓骨型筋ジストロフィー (FHL-1 関連ミオパチー)⁹⁸、ネマリンミオパチー、ロッド・コアミオパチー、ポンペ病⁹⁹、Telethonin 関連ミオパチー¹⁰⁰、PLPNA2 関連ミオパチー¹⁰¹、POLG1 関連ミトコンドリア病¹⁰²、サルコイドーシス、アミロイドミオパチーなどが挙げられる⁵。手指屈筋は封入体筋炎で障害されることが有名だが、筋強直性筋ジストロフィーなど様々な疾患でも観察される¹⁰³。

3. GNE ミオパチー(縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー)

3-A. 疾患概要

GNE ミオパチー(縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー)は若年成人で発症し、緩徐進行性の経過をとる常染色体潜性(劣性)遺伝形式の遠位型ミオパチーで^{104,105}、*GNE* 遺伝子病的バリエントを原因とする¹⁰⁶⁻¹¹⁰。*GNE* 遺伝子病的バリエントがシアル酸生合成低下を生じ、結果として筋萎縮や筋線維変性を引き起こす^{109,110}。生命予後に関係する合併症は遺伝性筋疾患の中では比較的少ないが、重症例では四肢筋力低下と呼吸障害を呈する¹¹¹。

本邦での患者数が 400 名程度と想定される希少疾病であり、治療研究促進ツールとして患者登録が活用されている¹¹²。筋病理では縁取り空胞が観察されることが特徴で(図 1)、確定診断には *GNE* 遺伝子解析が行われる。シアル酸補充療法がモデルマウスで治療効果を示し¹¹³海外での N-アセチルノイラミン酸(N-acetylneuraminic acid: NeuAc)国際共同第Ⅱ相試験では有効性を示したが¹¹⁴、国際共同第Ⅲ相試験では有効性を証明できなかったことが発表された(補遺に詳述する)。現在では N-アセチルマンノサミン(N-acetylmannosamine: ManNAc)の第Ⅱ相試験が行われている。病態が解明されつつあることから今後の治療法開発に期待がかかっている。*GNE* ミオパチーに関して、実臨床での対応を踏まえて診療の手引きとして記載する。

3-B. 疫学

神経・筋疾患患者登録サイト(Remudy)の患者登録では、2024 年 12 月現在の登録件数は 246 名[<https://remudy.ncnp.go.jp/gne/index.html>]、2024 年 12 月末日までに国立精神・神経医療研究センターで遺伝子診断したのは 379 家系 406 名である。

海外での有病率は Persian Jewish community で 10 万人あたり 0.3¹¹⁵、イギリスおよび北アイルランドで 10 万人あたり 0.44¹¹⁶、ブルガリアのロマでは出生 500 人あたり 1 名¹¹⁷とされる。アレル頻度から推測した有病率は全世界で 10 万人あたり 0.4-2.1 とされる¹¹⁸。TREAT-NMD で行われている *GNE* ミオパチー国際登録(GMEM-DMP)では 25 の国・地域で 269 名の登録患者が参加しており、国別内訳は欧米諸国(イタリア、英国、米国、ポルトガル、アルメニア、カナダ、フランス、アイルランド、ドイツ、ハンガリー、オランダ、スイス)に加えて中近東(イラン、サウジアラビア、トルコ、UAE)、アジア(インド、バングラディシュ、タイ、ベトナム、韓国)、南米(ブラジル、アルゼンチン)、アフリカ(レユニオン)、オーストラリアと広汎な広がりが見られる。

3-C. 病因・病態

シアル酸合成系の律速酵素であるウリジン二リン酸-N-アセチルグルコサミン(Uridine diphosphate N-acetylglucosamine: UDP-GlcNAc)2-エピメラーゼと ManNAc キナーゼをコードする *GNE* 遺伝子産物は二つの連続する酵素反応を担い、この酵素はシアル酸合成に必須であり^{108,109}、*GNE* 遺伝子病的バリエントによりシアル酸合成系の最終産物である NeuAc の産生低下が引き起こされる。シアル酸は糖タンパク質や糖脂質の糖鎖を構成する重要な糖であり、糖鎖の末端に位置することが多い。シアル酸が糖鎖に取り込まれる過程は、シアリル化と呼ばれる。シアル酸合成能低下の結果、患者やモデルマウスの

骨格筋ではシアル化が低下していることが分かっている。*GNE* 遺伝子ノックアウトマウスは胎生致死であることから、シアル酸合成は発生の過程で必須であり¹¹⁹、ヒトもヌルバリエントを両アレルに持つ場合は生存不能であることが示唆される。*GNE* ミオパチー患者では UDP-GlcNAc 2-エピメラーゼと ManNAc キナーゼどちらかの活性低下を示すが、活性の完全欠損ではない^{107,120}。少なくともモデルマウスではシアル酸補充により表現型が回復することから¹¹³、*GNE* 遺伝子病的バリエントによるシアル酸生合成の低下が筋萎縮や筋線維内での変性の原因であると考えられる。シアル酸生合成の低下が筋変性を生じる機序としては、細胞膜上の糖タンパク質、糖脂質のシアル化が低下することにより酸化ストレスが生じ、protein misfolding、ユビキチン-プロテアソーム系の活性化などが起こることが想定されている¹²¹。最近、シアル酸は筋収縮によって出現する reactive oxygen species (ROS)を除去する働きがあること、*GNE* 遺伝子の病的バリエントによる低シアル化は酸化的ストレスを増大させ筋萎縮や筋力低下が促進されることがモデルマウスを用いた検討で明らかになっている¹²²。

3-D. 遺伝

GNE ミオパチーは常染色体潜性遺伝形式を取る。遺伝子バリエントデータベース The Human Gene Mutation Database Professional (<https://digitalinsights.qiagen.com/products-overview/clinical-insights-portfolio/human-gene-mutation-database/>)によれば、2024 年 12 月現在で 327 の病的バリエントが報告されている。本邦ではこれまで 87 種類の病的バリエントが見いだされているが、9 割以上がミスセンスバリエント、エクソン欠失・重複バリエントが 3%、イントロンバリエントおよびナンセンスバリエントは 1%程度である。エクソン単位の欠失ないし重複バリエントはヘテロ接合の患者に見いだされ、臨床的には他のバリエントを持つ *GNE* ミオパチーと大きな変化はない。遺伝子バリエントごとに重症度が異なる。本邦には 2 つの創始者バリエント(p.Asp207Val と p.Val603Leu)があり、日本人患者の 9 割がいずれかの病的バリエントを有している¹²³。国内レジストリのデータによると、p.Val603Leu ホモ接合体患者は平均 22.6 ± 6.0 歳(13-40 歳)で発症し、発症から歩行不能までの期間の中央値は約 10 年であるのに対し、p.Asp207Val/p.Val603Leu 複合ヘテロ接合体患者は平均 37.1 ± 9.5 歳(23-61 歳)で発症し、90%以上が発症から 20 年後も歩行可能であることが報告されている。これらの結果から、p.Val603Leu 病的バリエントは早期発症と相対的に重症な経過を示す一方、p.Asp207Val 病的バリエントは比較的軽症であると考えられる¹²³⁻¹²⁵。また p.Asp207Val はアレル頻度が高いにもかかわらず、ホモ接合の患者が少ないこと、p.Asp207Val ホモ接合体でありながら健康な男性がいること、p.Asp207Val ホモ接合性バリエント単独では発症しない可能性が考えられている^{125,126}。海外で頻度が高い病的バリエントでは、p.Val727Met は比較的軽症、p.Ala662Val は重症である¹²⁷。中国人 35 名のデータでは、p.Asp207Val が最も頻度が高くアレル頻度 35.7%、p.Ala557Val が次に多く 8.6% と人種ないし地域ごとに異なる¹²⁸。UDP-GlcNAc 2-epimerase と ManNAc kinase ドメインのどちらのドメインに病的バリエントがあった方が重症になるかという点では、本邦ではキナーゼドメインのみの病的バリエントが重症であったが¹²⁷、海外では否定的であり¹²⁹、個別の病的バリエントの重症度のほうが重要と考えられる。

3-E. 臨床症状および所見

幼児期に明らかな異常はない。平均発症年齢は 27.7 ± 9.6 歳 (15 歳から 61 歳、中央値 27.5 歳) である¹¹²。初発症状はつまずきや歩容の異常が多く、次第に前脛骨筋や中臀筋・内転筋の筋力低下による下垂足と腰椎前彎を伴った特徴的な歩容を呈する。まれに下垂足が目立たず下腿後面の筋力低下で発症する症例があるが、進行すると下腿全体の筋力低下を示す。”Quadriceps-sparing myopathy”の別名通り¹⁰⁵、下腿や大腿内転・屈筋群の筋力低下に比して大腿四頭筋が非常によく保たれる点が診断上重要で、歩行不能患者でもある程度膝伸展は保たれる¹¹²。進行に伴い手指や頸部筋の筋力低下も生じる。頸部では最初に前屈筋群 (胸鎖乳突筋など) が障害され、その後、頸部後方伸筋群 (僧帽筋上部、頭板状筋など) も障害される。特に歩行不能となった進行例では頸部後方伸筋群の筋力低下により「首下がり」が顕著となり、頭部を保持できなくなるため、移動や食事、前方注視などの日常生活動作に著しい支障をきたす。10 代、20 代、30 代で発症する患者の歩行喪失までの年数の中央値は、それぞれ 9 年、15 年、27 年であり、発症年齢が早いほど歩行喪失までの年数が短い¹²³。発症年齢が遅い患者では、60 代でも歩行可能な患者が存在するなど、進行速度には大きな個人差がある。また、後述するシアル酸徐放錠による治療により、予後の改善が期待されている。

重症例では呼吸障害を呈する例が見られる¹²⁹ ため、呼吸機能のモニタリングが必要である。国内レジストリによると、p.Val603Leu ホモ接合体では疾患の進行に伴う呼吸機能の低下が観察された一方、p.Asp207Val/p.Val603Leu 複合ヘテロ接合体では著明な低下は見られなかった。また、呼吸機能が著しく低下した患者の大多数は歩行能力を失っていた¹²³。

心障害の合併は GNE ミオパチーでは一般的ではないと考えられている。不完全右脚ブロックの合併¹³⁰ や遺伝子診断された姉妹例で心筋障害を合併した症例の報告¹³¹ もあるものの、国内レジストリ、海外レジストリ、および本邦でのカルテ調査では、心障害の合併頻度は一般集団と変わらないことが報告された^{111,112,123,125}。生命予後に関する疫学調査はないが、明らかな心障害・嚥下障害はみられず、呼吸障害も比較的軽症で夜間の非侵襲的人工呼吸のみで維持できる例がほとんどであり^{111,123,125,127}、適切な介入を行えば生命予後は良好と考えられる。

GNE ミオパチー女性患者の妊娠と出産に関する国内レジストリの調査研究¹³² によると、一般人口と比較して切迫流産のリスクが高かったものの、早産の頻度は高くなく、重大な母体や新生児の合併症は観察されなかった。疾患の進行については、8 割以上の患者が妊娠中や出産直後の変化を自覚しなかった。一方、19%の患者が出産後1年以内に症状の進行が早まったと自覚し、6 名の患者が出産後1年以内に初発症状を訴え、GNE ミオパチーと診断された¹³²。出産後の生活の変化で症状を自覚しやすかった可能性も考えられ、症状との出産の関連についてはさらなる検討は必要である。GNE ミオパチー患者の妊娠・出産管理においては、切迫流産のリスクに注意を払うとともに、出産後の疾患進行の可能性について慎重にモニタリングすることが望ましい。海外からは、妊娠中に運動症状が明らかになった、または症状が急激に増悪した症例についての報告がある¹³³⁻¹³⁵。GNE ミオパチーに特異的ではないものの、妊娠中の行動制限や体重増加が歩行機能などに影響を与える可能性も考えられる。

その他の合併症に関しては、国内レジストリの調査研究や国立精神・神経医療研究センター (National Center of Neurology and Psychiatry :NCNP)) 患者のカルテ調査で血小板減少症の既往が一般人口より多い¹¹²。血小板減少症との合併は本邦と中国から報告されており^{136,137} 国内症例では乳児期からの血

血小板減少が見られた。血小板膜はシアル酸に富み、低シアリル化は血小板機能を低下させ、血小板寿命を減少させ血小板減少症をもたらすと考えられている。また、睡眠時無呼吸症候群の合併も一般集団より頻度が高い¹²⁶。これらの病態および臨床的意義づけについては今後の課題である。

3-F. 検査所見

症状の自覚がない時点からクレアチンキナーゼ上昇が観察され、2,500 IU/L 程度に達することもある。筋萎縮の進行につれて低下し、歩行喪失後にはむしろ低値となる。針筋電図では、安静時には線維自発電位や陽性鋭波、ミオトニー放電が豊富に見られる。随意収縮では一見神経原性を思わせる運動単位がみられることがあるが、基本的には早期動員を伴う筋原性変化である。重症例では肺活量低下を伴う。10 代前半で発症した患者の中では、30 代で夜間の非侵襲的陽圧換気を要する症例も存在する¹²⁹。心機能障害や心伝導障害は明らかでない^{111,112,125}とされるが、心電図異常についての記載¹³⁰や心筋障害を呈した家系報告¹³¹もあり定期的な評価を要する。

骨格筋 computed tomography (CT) では典型例で早期は中臀筋・大腿屈筋群と前脛骨筋の萎縮や脂肪置換のみが認められる一方、大腿四頭筋は保たれる。進行例では全身の骨格筋の筋力低下や筋萎縮を認める。進行期でも進行に伴い萎縮や脂肪置換を呈するようになる。Magnetic resonance imaging (MRI)を用いた検討では、大腿二頭筋短頭が最も障害され、大臀筋、小臀筋、前脛骨筋、母趾伸筋、長趾伸筋、ヒラメ筋、腓腹筋内側頭も比較的早期から障害される。外側広筋が最も後期まで保たれ、大腿直筋、中間および内側広筋のほうが障害されやすい^{128,138}。

筋病理所見では大小不同や縁取り空胞を伴った萎縮筋線維を認める。縁取り空胞はアミロイド沈着や電顕でミエリン小体や核内封入体などの所見を認めるが、GNE ミオパチーに限らず縁取り空胞を特徴とする筋疾患(封入体筋炎や眼咽頭遠位型ミオパチーなど)はもとより偶発的にもみられる非特異的な所見である。

3-G. 治療

*アセノベルなど最新の治療方法については補遺参照

GNE ミオパチーモデルマウスに NeuAc ないし ManNAc を 5-6 週齢から 56-57 週齢まで投与したところ症状が改善したことから、シアル酸補充療法が有効であると考えられており¹¹³。本邦や欧米ではシアル酸補充療法の複数の治験が行われた。NeuAc 徐放剤を用いたシアル酸製剤の補充による国際共同第Ⅱ相試験では有効性がみられたが¹¹⁴、国際共同第Ⅲ相試験では有効性を示すことが出来なかった。アメリカ国立衛生研究所主導の ManNAc 第Ⅱ相試験[[clinicaltrials.gov NCT02346461](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02346461)]が行われている。実験的にシアリル乳糖やウイルスベクターを用いた試みが行われており^{139,140}、今後あらたな根治的治療が行われる可能性は高い。

遠位型ミオパチーを含む神経筋疾患 8 疾患に対するロボットスーツ (Hybrid Assistive Limb: HAL 医療用下肢タイプ®)を用いた治験では、介助歩行で 10m 程度の歩行が可能な患者に対し、通常の歩行運動療法に比較して 2 分間歩行の成績が 10%、介入を行わない場合に比較し 28%以上の改善が見られた。この治験では歩行運動療法のみ施行した群でも 9.3%程度の改善が見られたことから、HAL の有効

性を示すと共に運動療法一般の有効性を示している¹⁴¹。現在 HAL 医療用下肢タイプ®は保険収載された医療機器であるが、装着や運用に熟練を要するため専門施設のみでの施療が可能である。下垂足が一般的に見られるため短下肢装具等の利用が行われている。

呼吸機能低下症例に対しては必要に応じた呼吸リハビリテーションや非侵襲的陽圧換気、排痰補助装置の導入を考慮する必要がある。

3-H. 患者登録事業

疫学研究や治験促進を目的とした GNE ミオパチー患者登録が 2012 年より神経・筋疾患患者登録センター[Remudy:<http://www.remudy.jp>]で開始されている。患者登録はより詳細で大規模な疫学研究を通じて病態解明を促進し、また患者への速やかな情報提供や治験リクルートが可能になり、本邦での治験開始の際にも活用された。希少疾病では患者はかならずしも筋疾患専門医にアクセス出来るとは限らないが、定期的に疾患情報などを発信し疾患啓発ツールとしての機能も果たしている。

3-I. 補遺: 治療薬開発の現状

シアル酸徐放錠は国際共同第Ⅲ相試験では有意差が得られなかった。一方、同じ試験デザインで行われた国内医師主導第Ⅱ/Ⅲ相試験では、シアル酸徐放錠 (アセノベル®徐放錠) 投与群はプラセボ群と比較し、48 週後の上肢筋力が維持された¹⁴²。さらに延長試験および有効性確認試験についても有効性を示唆する結果が得られた^{143,144}。これに基づき、アセノベル®徐放錠は世界初の GNE ミオパチーの治療薬として 2024 年 3 月国内承認され¹⁴⁵、12 月 19 日に国内販売が開始された。

米国ではシアル酸代謝産物である ManNAc の臨床試験が進行中である。第Ⅰ相試験で安全性と血中シアル酸の増加が確認され、第Ⅱ相試験 (単施設、12 名) では筋細胞膜のシアリル化の改善および上下肢の筋力低下の進行が自然歴研究と比して抑制されたことが示された¹⁴⁶。これらの結果を受け、51 名を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験が実施されている (NCT04231266)。

韓国では、代謝がシアル酸(NeuAc)より遅い 6'-シアリルラクトース(6SL)を評価する試験が行われた。高用量 (6g/日) 群と低用量 (3g/日) 群の比較試験では、いずれも血中遊離シアル酸濃度は有意に増加し、高用量群では近位筋力の改善が見られ、筋 MRI での脂肪置換度も低用量群に比して少なかった¹⁴⁷。これらの結果を受けて、プラセボ対照試験が実施された。筋 MRI での脂肪分画増加は 6g/日投与群で有意に抑制されたが、筋力に有意差は見られなかった。試験期間が短く、比較的早期の患者が含まれていたため、限定的な効果であったと考えられ、さらなる解析が計画されている¹⁴⁸。

4. 眼咽頭遠位型ミオパチー

4-A. 疾患概要

OPDM は、眼瞼下垂、外眼筋麻痺、咽頭筋障害、遠位筋障害を有する疾患で、1963 年に里吉らがはじめて報告した¹⁴⁹。40 歳代以降に発症し常染色体顕性遺伝形式をとり、内眼筋麻痺を欠く眼球運動障害、顔面、特に口周囲と咽頭筋罹患、遠位特に前脛骨筋に目立つ筋萎縮、筋力低下がある一方、呼吸筋心筋障害は見られず予後良好とされている¹⁵⁰。病理学的には筋線維の大小不同や内在核に加え縁取り空胞が特徴である^{150,151}。本邦以外からの報告は少数だったが^{152,153}、眼咽頭型筋ジストロフィー (Oculopharyngeal muscular dystrophy、以下 OPMD) との異同も明らかになり 2000 年代以降各国から報告が見られるようになった¹⁵⁴⁻¹⁶⁰。

原因遺伝子として、2019 年に *LRP12* 遺伝子の非翻訳領域の CGG リピートの異常伸長が報告された¹⁶¹。ただし全ての症例ではなく、また常染色体潜性遺伝形式^{154,162}の家系も報告されていることから未だ解明されていない複数の原因遺伝子が存在する可能性がある。

診断は臨床所見や病歴、筋生検での縁取り空胞 (図 2) から診断される。OPMD の一部が遠位筋優位の表現型を示し類似の表現型を取りうるため鑑別診断として重要である¹⁶³。現時点では *LRP12* 遺伝子バリエーションなどの責任遺伝子に対応した診断や治療法は確立されていないが、実臨床での対応を踏まえて診療の手引きとして記載する。なお、この手引きの臨床症状や検査所見、治療の項を記載する為に過去の報告を抽出するに際し、臨床・病理学的に確定診断され、少なくとも OPMD を否定し得た症例に限って利用した。そのため引用した文献の症例は、歴史的な記述の部分を除き *PABPN1* の遺伝子検査が行われ OPMD を否定し得た報告のみに限定した。また過去の文献のみでは十分な症例が収集できなかったため、NCNP の筋レポジトリやカルテデータから、臨床・病理学的に診断し得た症例のデータも利用し作成した。

4-B. 疫学

OPDM の正確な頻度は不明である。NCNP 筋レポジトリの OPDM 患者数から国内患者数が 400 名程度の GNE ミオパチーと対比し類推すると、全国で 80-110 名程度である。

過去の NCNP 筋レポジトリの 1974 年から 2017 年までの生検筋では 50 例が OPDM と診断されている。2010 年までの 36 年間で 21 名であるのに対して、2011 年以降の 6 年間では 29 名と症例数が経年的に増加している。中年以降の発症が多いことから高齢化を反映して患者数が増加している可能性がある。男女比は 33:17 と男性がやや多く、発症年齢は平均 43.7 歳 (17-75 歳、中央値 43 歳) であった。

国外からの報告では、オランダ¹⁵⁴、タイ¹⁵⁵、中国^{156,157}、英国¹⁵⁸、イタリア¹⁵⁹、トルコ¹⁶⁰で報告がある。多数例の報告としては中国の 10 家系 14 名¹⁵⁷、トルコの 17 家系 47 名¹⁶⁰が見られる。

4-C. 病因・病態

OPDM の病態機序は不明である。*LRP12* 病的バリエーションは非翻訳領域のリピーター病であり、RNA 結合蛋白のバリエーション部位への異常集積や RNA 毒性、RAN translation が筋変性に関与すると考えられる。筋病理学的に観察される縁取り空胞は、何らかの異常蓄積物に対してオートファジーが惹起された現象を

反映したものであることから、蛋白分解経路の異常などの病態が存在する可能性がある。

4-D. 遺伝

LRP12 病的バリエントを持つ症例は常染色体顕性遺伝形式をとるが孤発例も見られる⁶。潜性遺伝家系も報告されている^{154,162}。中年期以降の発症で常染色体潜性形式を取る OPDM (AR-OPDM) のほうが常染色体顕性形式を取る OPDM (AD-OPDM) より発症が早く、眼瞼下垂ないし手指筋力低下より発症し、次第に複視、嚥下構音障害が加わるとされる。

2019 年に *LRP12* 遺伝子の 5' 非翻訳領域における CGG リピート伸長が OPDM の原因遺伝子として初めて報告されて以降、同様の 5' 非翻訳領域 CGG/CCG リピート伸長が *GIPC1* 遺伝子、*NOTCH2NLC* 遺伝子、*RILPL1* 遺伝子、*LOC642361/NUTM2B-AS1* 遺伝子、*ABCD3* 遺伝子の各遺伝子に見出された^{14,164-168}。いずれも常染色体顕性遺伝形式をとるが、孤発例も見られる。*LRP12* 遺伝子異常による OPDM (以下 OPDM_LRP12 と記載)、OPDM_GIPC1 では、発症年齢とリピート長に負の相関がある。本邦では OPDM_LRP12 の頻度が最も高く (67.4%)、次いで OPDM_NOTCH2NLC (20.9%)、OPDM_GIPC1 (10.9%)、OPDM_LOC642361/NUTM2B-AS1 (0.8%) となっており、*RILPL1* 遺伝子、*ABCD3* 遺伝子バリエントによる OPDM 症例の報告はまだない。OPDM 診断のためには上記 6 つの原因遺伝子における CGG リピート伸長を同定する必要があるが、これは従来のショートリードシーケンシングでは検出ができず、repeat-primed polymerase chain reaction (RP-PCR) やサザンブロット解析、ロングリードシーケンシングを用いる必要がある。

非翻訳領域における CGG リピート伸長が病態を惹起するメカニズムはいまだ完全に解明されていないが、リピート伸長鎖における gain-of-function、すなわち RAN 翻訳を介したタンパク毒性や、RNA foci 形成により RNA 代謝異常を来す RNA 毒性が提唱されている¹⁶⁹。

なお、一見孤発性にみえる OPDM_LRP12、OPDM_GIPC1、OPDM_NOTCH2NLC 症例において、無症候である患者父に長大なリピート伸長 (200 リピート以上) がみられたと報告された。特に OPDM_NOTCH2NLC におけるこのようなケースでは、長大な CGG リピート伸長を有するアレルの *NOTCH2NLC* プロモーター領域が高メチル化されており、当該アレルでの転写が抑制されることにより無症候性の表現型が生じると考えられている¹⁷⁰。

4-E. 臨床症状および所見

OPDM は進行性の眼瞼下垂、外眼筋麻痺、顔面筋・咽頭筋障害、四肢遠位筋優位の筋力低下を中核症状とし、筋病理学的には筋線維の大小不同、小角化線維の存在、縁取り空胞が特徴であるが、これらは前述した 6 つの原因遺伝子すべてに共通している。四肢筋力低下に関しては、例外的に近位筋優位である症例や、近位筋と遠位筋との差がない症例があることに注意を要する。NCNP 筋レポジトリに基づく、各原因遺伝子間の疫学・臨床症状の違いを表に示す (表 2)。

本邦で最多の OPDM_LRP12 は、平均発症年齢は 41.0 ± 10.5 歳、男女比は 1:0.64 で、初発症状として最も多かったのが四肢筋力低下であった。四肢筋力低下は全例で見られ、次いで眼瞼下垂 (90%)、構音・嚥下障害 (88%)、眼球運動障害 (66%) であった。少数ながら呼吸器を要する症例 (5.8%) や、心機

能障害を有する症例(6.6%)もみられた¹⁷¹。なお、*LRP12* 遺伝子における CGG リピート伸長は、ALS や進行性筋萎縮症(Progressive muscular atrophy: PMA)の原因となりうることが報告され、同一家系においても OPDM と運動ニューロン病双方の表現型をとりうる¹⁷²。本邦で 2 番目に多い *NOTCH2NLC* 遺伝子異常は神経核内封入体病の原因としても知られており、OPDM においても初発症状として中枢神経症状が最多であった。OPDM_GIPC1 においてもパーキンソニズムなどの中枢神経症状を呈する症例が報告されている。NCNP 筋レポジトリにおいて、頭部 MRI が評価可能であった OPDM_LOC642361/NUTM2B-AS1 の 3 例の内、2 例はごく軽微な白質病変を認め、1 例では、白質病変を認めなかった。*LOC642361/NUTM2B-AS1* 遺伝子における CGG リピート伸長は当初、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー(oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy: OPML)として報告されたが¹⁶¹、本質的にはしばしば白質病変を伴う OPDM として理解されるべき疾患と考えられる。

4-F. 検査所見

筋逸脱酵素の上昇を認めることが多く、血清 CK 値は過去の報告と NCNP の自験例でも 8 割以上の患者で上昇している。多くは 1,000 IU/L 未満で、最高でも 1800 IU/L 程度^{155,162}である。複数回の記載がある症例は進行に伴い低下する¹⁵⁴。針筋電図では筋原性変化(低振幅・多相性の運動単位電位、早期動員)、時に myotonic discharge が見られる。

NCNP 筋レポジトリ例では約 3 割に肺活量の低下(%肺活量ないし%努力肺活量 80%未満)が認められる。海外からの報告でも重症例に低下の報告がある^{154,158,160}。NCNP レポジトリおよび他の症例報告で明らかな心筋・心伝導障害の記載はない。Thevathasan らは心機能障害を呈した姉弟例を報告し、non-compaction が見られたと報告した¹⁵⁹。ただし彼らの報告については OPDM 以外の偶発症の可能性も指摘されている¹⁷³。NCNP 筋レポジトリデータでは心エコーで左心肥大一例のみ、心電図で wide QRS 一例のみであり、NCNP 病院患者では心房細動が 8 例中 2 例にみられているが年齢の影響が否定出来ない結果であった。心障害が合併する可能性が高いとは言えないが、経過を確認する必要があると考えた。

なお、OPDM はミオパチーとしてとらえられているが、前述のように *LRP12* 遺伝子異常では ALS や PMA を呈することがあり、*NOTCH2NLC* 遺伝子異常では神経核内封入体病とオーバーラップする中枢・末梢神経障害を呈しうる。そのような症例では針筋電図で純粋な神経原性変化のみを呈しうることに注意が必要である。

4-G. 画像所見

中国人 10 人の患者の下肢 MRI についての報告がある¹⁵⁷。大腿に比し下腿優位の軽度の脂肪置換を認め、大腿レベルでは大腿二頭筋長頭がもっとも強く、次に半膜様筋・大内転筋が選択的に障害される。薄筋と大腿二頭筋短頭はもっとも障害されにくく、大腿直筋・縫工筋がそれに続く。下腿ではヒラメ筋が最も障害され、腓腹筋外側頭・趾伸筋・腓腹筋内側頭が続く。短腓骨筋と長腓骨筋は同程度に障害され、前脛骨筋・後脛骨筋・母趾・趾屈筋より強い。Posterior compartment が強く障害され、多くが左右対称だったが 3 例が非対称であった。病状の進行と筋障害の分布に関しては、ヒラメ筋・趾伸筋・大腿

二頭筋長頭が早期から障害され、大腿直筋・縫工筋・薄筋・大腿二頭筋短頭・膝窩筋は進行期でも障害されないかごく軽度にとどまる。外側広筋・中間広筋・内側広筋・長内転筋・前脛骨筋・短腓骨筋・長腓骨筋・腓腹筋は7年以上の罹患期間があると高度に障害される。発症後長期では、半腱様筋・前脛骨筋・母趾屈筋・趾屈筋は軽度ないし中等度の障害となり、脂肪置換が目立つようになる。上肢についてはCTにて三角筋・前腕の障害が記載されている¹⁶⁰。

また、NCNP 筋レポジトリにおける OPDM 54 症例 (OPDM_LRP12 43 例、OPDM_GIPC1 6 例、OPDM_NOTCH2NLC 5 例) の骨格筋画像の特徴が報告されている¹⁷⁴。腓腹筋内側頭、ヒラメ筋は病初期から重度に障害され、次いで腓骨筋群、腓腹筋外側頭、前脛骨筋、長趾伸筋が侵され、薄筋、大腿直筋、大腿二頭筋短頭は進行期でも保たれ、この傾向は遺伝子間で明らかな違いは認めなかった。左右差がみられた症例の割合は OPDM_LRP12 25.6%、OPDM_GIPC1 11.1%、OPDM_NOTCH2NLC 22.2%であった。同文献では OPMD 57 例の罹患筋分布についても解析しており、OPDM との画像上の鑑別において、前脛骨筋、長趾伸筋、腓腹筋内側頭の重度な障害は OPDM、大内転筋、中殿筋、小殿筋の障害は OPMD を示唆すると報告している。

4-G. 嚥下機能検査

OPDM では嚥下障害を合併することが多いが、嚥下障害の特徴・検査についてのまとまった報告が見られない。Luらは6例の嚥下内視鏡で口蓋帆咽頭機能の低下、軟口蓋挙上低下を指摘している。梨状陥凹での貯留と反復嚥下も認めたが声帯と咽頭筋の運動は正常であった¹⁵⁶。NCNP で検査し、Exome 解析で他の既知の疾患が否定された6例の嚥下造影検査では軟口蓋挙上と咽頭収縮の著明な障害、液体の残留を全例に認めた。比較的重症者の多い Durmus らのコホートでは、甲状披裂筋と輪状咽頭筋の筋原性変化を筋電図で示している¹⁶⁰。

治療について、診断の詳細が記載された OPDM 症例での輪状咽頭筋開大不全の報告はないため、バルーン拡張法や輪状咽頭筋離断術が奏功するかどうかは現時点では不明である。輪状咽頭筋離断術の行われた3名では症状が悪化したという記載があり、適応は慎重に考慮する必要がある¹⁶⁰。

4-I. 病理所見

OPDM の筋病理像の特徴として、縁取り空胞を伴う壊死再生像に乏しいミオパチーであり、GNE ミオパチーに近い¹⁵¹。ゴモリ・トリクロム変法にて赤染する顆粒で縁取られる縁取り空胞を伴う筋線維がみられる(図2)。このRVの内部や近傍には、ユビキチンやアミロイドβ蛋白の沈着がみられることがある。

OPDM と OPMD は、これまで筋病理学的に鑑別することは困難であったが、2022 年に p62 陽性の核内封入体の局在の違いが鑑別点になることが報告された。NCNP 筋レポジトリにおける OPDM 患者 32 症例 (OPDM_LRP12 19、OPDM_GIPC1 6、OPDM_NOTCH2NLC 7 例)、OPMD 患者 15 症例の筋、皮膚を評価したところ、OPMD では、筋核内に p62 陽性の核内封入体を認めたのに対し、OPDM では、血管壁や末梢神経、筋紡錘など非筋細胞に核内封入体を認め、特に OPDM_NOTCH2NLC ではその頻度が高かった¹⁷⁵。また、神経核内封入体病の診断に有用と報告されていた皮膚における核内封入体は、OPDM においてもみられ、神経核内封入体病に特異的な所見ではないことが明らかとなった¹⁷⁶。

4-J. 鑑別疾患

眼瞼下垂・眼球運動障害に嚥下障害・構音障害を伴い、遠位優位の筋力低下し、病理学的に縁取り空胞を呈する疾患が鑑別に上がる。主なものでは、眼症状とミオパチーの組み合わせから慢性外眼筋麻痺などのミトコンドリアミオパチーや筋強直性ジストロフィー1型、OPMD、声帯・咽頭筋力低下を伴い縁取り空胞が見られうることから *MATR3* 病的バリエントによる VCPDM、嚥下・構音障害と縁取り空胞、遠位優位の分布から封入体筋炎などが重要な鑑別疾患である。

特に OPMD は病理的な類似に加え遠位型の筋力低下を呈することがあり^{162,163}、遺伝子検査で除外する必要がある。筋疾患以外では重症筋無力症や先天性筋無力症候群、Lambert-Eaton 症候群などの神経筋接合部疾患が鑑別となる。封入体筋炎では眼症状を欠くこと、筋生検で炎症所見がみられることより、ミトコンドリアミオパチーでは血清/髄液中の乳酸/ピルビン酸上昇や筋病理所見が、OPMD や VCPDM では遺伝子検査にて診断可能である。神経筋接合部疾患では日内・日差変動、反復刺激試験や単線維筋電図、特異抗体や遺伝子検査などで鑑別する。

4-K. 治療・リハビリテーション

OPDM の根治療法は確立されていない。過去の文献に記載がある対症療法について述べる。

眼瞼下垂に対して眼瞼挙上術を受ける例があり、症例報告でも日常生活動作 (Activities of Daily Living: ADL) の改善の報告がある¹⁶⁰。症例報告はないが、高度の嚥下障害が生じた場合では対症的に胃瘻造設を行うことは有効と考えられる。

本邦の患者の呼吸障害はあまり重篤でないが、人工呼吸療法は不要であっても咳嗽力・排痰困難がある可能性があり、誤嚥が合併している場合肺炎・無気肺のリスクが高まる。神経筋疾患で呼吸機能低下がみられる場合はエアスタッキングや排痰介助などのリハビリテーションの適応になりうる¹⁷⁷。

5. 三好型ミオパチー

5-A. 疾患概要

三好型ミオパチーは、常染色体潜性遺伝形式を示す遠位型ミオパチーである。三好型筋ジストロフィー、三好型遠位型筋ジストロフィーとも呼ばれる。1967年に三好らにより「Distal myopathy と考えられる2家系4症例」⁵⁵として最初に国内で報告され、1986年にはBrain誌¹⁷⁸に発表されたことで国際的にも認知された。1998年に青木らにより原因遺伝子が同定された³。発見時、哺乳類の遺伝子には相同性がなく、*C. elegans*の精子形成に関与する*fer-1*遺伝子のみに相同性を認めたことから、*dystrophy associated fer-1 like protein*の下線部をとってジスフェルリンと命名された。本邦の多くの家系でジスフェルリン(*DYSF*)病的バリエントが同定され^{179,180}、代表的な遠位型ミオパチーとして広く認知されるようになった。同じ*DYSF*遺伝子病的バリエントを有する同一家系でも、臨床病型や重症度が異なる場合があり、*DYSF*遺伝子以外の因子の影響が示唆されている^{181,182}。遺伝子病的バリエントの種類により発症年齢が異なる⁵⁶。本疾患は希少疾患であり、根本的な治療法は未だ確立されておらず、指定難病30「遠位型ミオパチー」に登録されている。本邦の患者数は400名程度とされる¹⁸³。

三好型ミオパチーの他に、近位筋優位に障害され、常染色体潜性遺伝形式を示すLGMDR2/2Bも同じ*DYSF*遺伝子が原因であることが明らかになった^{3,184}。さらにdistal myopathy with anterior tibial onset (DMAT)と呼ばれる前脛骨筋の萎縮を特徴とする筋ジストロフィーを含めたいくつかの臨床像を呈する疾患群から*DYSF*遺伝子の異常が発見されたことから、これらをまとめたジスフェルリン異常症(dysferlinopathy)という疾患概念がある^{185,186}。

5-B. 病因と症状

*DYSF*遺伝子産物であるジスフェルリン蛋白質は筋細胞膜に存在し^{187,188}、筋細胞膜の修復、Ca²⁺シグナル伝達の安定化など、複数の機能を持つ^{57,189-191}。その異常により筋細胞膜の修復が阻害されることでミオパチーが発症すると考えられている。

三好型ミオパチーは、典型的には10-30歳代で発症し、罹患率に男女差はない。筋力低下および筋萎縮は下腿後面、特に腓腹筋優位に始まるため、つま先立ちができないことが初発症状であることが多い(図3A)。スポーツなどで強い運動をしたときや、外傷を契機としてはじめて下腿後面筋の筋力低下に気付く例もある。通常は痛みを伴わずに両側下腿が萎縮するが、発症初期や軽症例において下腿の肥大や筋肉痛が目立つことがある¹⁹²⁻¹⁹⁴。歩行可能な時期には短趾伸筋や長母指伸筋は保たれる傾向がある。発症後5年程度で上肢の筋力低下が生じる^{195,196}。病状の進行とともに、殿筋群や傍脊柱筋が侵されると、起立や歩行に支障を来して日常生活が著しく障害される¹⁹⁶。40歳台に歩行困難となることが多いが個人差がある^{58,197}。尖足傾向は軽度のことが多いが関節拘縮で歩けなくなる例もあり、装具処方などの適切な対応を早くから必要とすることもある。前腕の筋萎縮や筋力低下の出現前に、手指屈筋の短縮が起こることがある(図3B)。生命予後は良好とされるが、歩行不能となった患者の一部では呼吸障害を生じて人工呼吸器が必要になることがあるので注意する^{198,199}。肺活量の低下が臥位での検査で初めて検出される場合があるので、座位のみでなく臥位での検査を適宜行うことが望ましい。心筋障害は基本的には起こさないが、心筋症を呈した患者の報告があり²⁰⁰、一定の注意を払う必要がある。

一般的には顔面筋は保たれ、嚥下機能も保たれる。同胞例であっても経過や重症度が異なることは稀ではなく、兄や姉のように弟や妹が経過するとは限らない。

なお、本疾患と同一遺伝子異常による LGMDR2/2B のなかで、病初期から下腿後面筋の障害を呈する例があり、必ずしも両者を明確に区別できない。特に進行期はいずれも近位筋、遠位筋ともに障害されるため、両者の区別は困難である。

5-C. 検査所見

血清 CK 値は発症時で平均 6,000 IU/L 程度と高度に上昇する⁵⁶。経時的に筋萎縮が進行し歩行不能となれば CK 値は低下する。筋力低下などの症状が明らかになる数年前から、偶発的に高 CK 血症を指摘されていることがある。持続的な高 CK 血症のため、血清 AST<ALT で高値になりやすく、肝障害と誤解される例もあるが、肝障害の合併の有無の判断は難しいことがあり、血清 γ -GTP、ALP の他、エコーなどの画像検査が必要になる。

筋電図検査では、罹患筋で弱収縮時に低電位や持続時間の短縮などの筋原性変化が見られる。安静時の自発放電が見られる場合もある。

骨格筋画像(CT または MRI)での筋萎縮、脂肪置換は、早期から下腿後面筋(腓腹筋、ヒラメ筋)に変化が生じ、大腿に及ぶ(図 4)。前脛骨筋は疾患後期まで保たれることが多い。大腿では屈筋群や内転筋群が障害されやすく、大腿直筋、薄筋、縫工筋は温存されやすい²⁰¹。大殿筋は比較的保たれやすいが、小殿筋、傍脊柱筋、肩甲下筋に比較的早期から変化がみられるとされる^{202,203}。一方で、前腕の筋萎縮は軽度である。進行例では全身の四肢、体幹筋が脂肪置換する。

筋病理については後述する。

5-D. 診断と鑑別診断

10 代後半から若年成人までの発症、進行性かつ下腿後面筋優位の筋罹患、高度の高 CK 血症、筋電図での筋原性変化を認める場合に本症を疑い、骨格筋免疫染色またはウェスタンブロット解析でのジスフェルリン蛋白質の欠損、もしくは *DYSF* 遺伝子のホモ接合または複合ヘテロ接合型病的バリエントで診断する。診断基準は、厚生労働省の難病情報センターホームページに公開されている。

臨床的鑑別診断として遠位型ミオパチーを呈する他の疾患が重要であるが、臨床的に区別が困難な場合は、筋病理学的解析が必要となる。

Charcot-Marie-Tooth 病などの神経原性疾患との鑑別は、両者とも遠位筋優位の筋障害を起こすが、三好型ミオパチーは、前述のように歩行可能な時期には短趾伸筋や長母指伸筋は保たれることが鑑別点になる。CK の上昇は神経原性疾患でも見られるが 2,000 IU/L 程度までであることも参考になる。神経伝導検査や針筋電図も鑑別に有用である。

三好型ミオパチーで下腿後面筋の他、四肢近位筋、傍脊柱筋まで障害が及ぶ場合は、calpainopathy (LGMDR1/2A)との鑑別が重要であるが、高 CK 血症の程度や筋罹患分布のみでは難しいことが稀ではない。筋組織の免疫組織化学染色や deoxyribonucleic acid (DNA)解析でないとわからないこともある。筋病理学的には後述するが、筋ジストロフィーの所見を呈する疾患との鑑別が必要となる。特に

calpainopathy²⁰⁴、caveolinopathy²⁰⁵ など、二次性にジスフェルリン蛋白質の発現低下を呈する場合があり注意が必要である²⁰⁶。

5-E. 遺伝

原因遺伝子は *DYSF* 遺伝子でジスフェルリンをコードしている。2024 年 11 月現在で *DYSF* 遺伝子の遺伝学的診断は保険診療とはなっていない。そのため東北大学神経内科と国立病院機構仙台西多賀病院の共同研究という形で遺伝学的解析を行った結果^{56,58,180,207}、2023 年の時点で 88 種類の病的バリエントが見つかり、ナンセンスバリエントが 22 種類、ミスセンスバリエントが 30 種類、スプライス部位のバリエントが 14 種類、フレームシフトをする数塩基の挿入欠失が 19 種類、インフレームの数塩基の挿入欠失が 2 種類認められた。エクソン単位の欠失も 1 種類存在した。日本人に比較的多い病的バリエントもあるが患者ごとに病的バリエントが異なるいわゆるテラーメードバリエントといえる。そのなかでも日本人に最も多い c.2997G>T (p.Trp999Cys) は肢帯型に多く、発症年齢が遅い、血清 CK 値が低く軽症型と言ってもよいようである。また 4 番目に多い c.3373delG (p.Glu1125Lysfs*9) は三好型に多い。これらの遺伝子バリエントでなぜ肢帯型や三好型が多いのか、や軽症型になるのかは不明である。

5-F. 筋病理

Dysferlinopathy の一般筋病理所見は、三好型、LGMDR2/2B で差はなく、ジストロフィー性変化であり、細胞浸潤がみられることが多い。ジストロフィー性変化、つまり、壊死再生線維の増多、筋線維の大小不同、内在核頻度増多、間質増生については、経時的に目立っていく傾向があるが、三好型では、通常筋生検を行うような近位筋の筋原性変化はごく軽度にとどまる場合もある。遠位筋罹患のため、CK 値がそれほど高値でない例では、Charcot-Marie-Tooth 病のような末梢神経疾患が疑われる場合もあり、群萎縮や筋線維タイプ群化のような神経原性変化を認めないということも確認する。慢性筋原性変化としてみられる所見には、Type1 線維優位、肥大線維におけるスプリッティング、分葉線維、渦巻状線維がある。その他に報告されている dysferlinopathy でみられることのある筋病理変化として、筋鞘膜・間質・血管壁のアミロイド沈着²⁰⁸、細胞質内脂肪滴²⁰⁹、筋鞘膜下空胞²¹⁰、赤色ぼろ線維²¹¹がある。

細胞浸潤は、60-70% の dysferlinopathy の生検筋に観察されるとされており^{212,213}、病初期から確認される例も多い。これらの細胞浸潤は、血管周囲や壊死線維周囲に多く、マクロファージや CD4>CD8 陽性細胞が主であり B 細胞は稀であるとされている²¹²。多発筋炎 (Polymyositis: PM) との誤診例は、数多く報告があり、ジスフェルリン染色・定量を行わなければ 25% が PM と診断されていたとの報告もある^{194,214}。dysferlinopathy では、PM と異なり非壊死性筋線維への単核細胞侵入像を認めない、といわれているが、自験例では、筋線維内への侵入像も確認されており、注意を要する(図 5)。その他の炎症所見として、壊死再生線維周辺の Major histocompatibility complex (MHC) class I の局所的な発現亢進があるが、程度は軽度で特発性筋炎のように全般的に亢進することは少ない。非壊死性筋線維膜の膜侵襲複合体 (Membrane attack complex: MAC) 陽性像は、高率に (28-97%) 認めるとされ^{215,216}、免疫介在性壊死性筋症との鑑別を要する所見である。

炎症性筋疾患のほか、細胞浸潤をとまうことの多い、dystrophinopathy、calpainopathy、顔面肩甲上腕

型といった筋ジストロフィーとも類似する病理像となる。これらの筋ジストロフィーとの鑑別点として、*dysferlinopathy* では上記の非壊死性筋線維膜の MAC 陽性像が目立つ点が挙げられているが²¹⁶、*dysferlinopathy* において全例で陽性となるわけではない。

いずれにしても、炎症性筋疾患や他の筋ジストロフィーとの鑑別が必要となるケースが多く、疾患特異的所見を得る、あるいは *dysferlinopathy* を否定するためには、抗ジスフェルリン抗体を用いた免疫染色や蛋白定量をおこなう。抗ジスフェルリン抗体を用いた免疫染色において、正常組織のジスフェルリンは筋鞘膜上に陽性に染色されるが、現在流通している抗体では、ジストロフィンほど明瞭に染色されず、軽度低下の判定は難しい。

完全欠損～高度な染色性低下は、*DYSF* 遺伝子バリエーションによる一次性 *dysferlinopathy* によるものの、まだらな欠損・部分的残存・細胞質異所性局在の場合には、一次性 *dysferlinopathy* と他疾患による二次的 *dysferlinopathy*、双方の可能性がある。この二次性 *dysferlinopathy* には、*DMD*、*SGC*、*CAV3*、*CAPN3*、*ANO5*、*PTRF* 遺伝子バリエーション例などが含まれる^{207,217,218}。二次性 *dysferlinopathy* の多くは、ジスフェルリン蛋白定量を行うと正常であり、免疫染色偽陽性と解釈され、蛋白定量の方が正確である²¹⁹。蛋白定量を行うことが難しい状況や、*ANO5* のように、臨床症状、筋病理像が酷似する場合もあり、各種筋ジストロフィーとの鑑別診断においては最終的には遺伝子解析が必要となる。

一次性 *dysferlinopathy* については、本邦でもっとも頻度の高い、*p.Trp999Cys* バリエーションのホモ接合体をとっても、若年発症例では完全欠損であったのに対して、高齢発症例ではまだらに残存が認められ（免疫染色・ウェスタンブロット双方にて）²²⁰、病的バリエーションタイプのみからジスフェルリン量を推定することは難しい。また、ジスフェルリン残存量と臨床重症度の相関は確立していない。ジスフェルリン病的バリエーション確定例においても、免疫染色で正常である例（偽陰性）も報告があり、部分的ジスフェルリン欠損によるものと考えられている²²¹。このような例では、異なるエピトープに対する複数のジスフェルリン抗体をもちいた染色が有用と思われる。

以下、*dysferlinopathy* の病態について述べる。筋線維においては、筋鞘膜の破綻が生じた場合に正常な膜修復が行われることが重要である。ジスフェルリンは、筋膜上に発現し、Ca 依存性筋細胞膜修復を行う主要な分子のひとつである。具体的には、機械的ストレスなどによる筋鞘膜の損傷がおこると、Ca イオンの細胞質内への流入が生じ、損傷部位周辺は Ca 濃度が高くなる。そのような局所的な Ca 濃度上昇に反応し、ジスフェルリンを含む修復顆粒が集積し、膜と融合する⁵⁷。アネキシン、ミツグミン 53 (*Mitsugumin 53*: *MG53*) など他の修復関連分子とも相互作用しながら融合は促進され、最終的に損傷部位に膜パッチが形成されることで、修復が完成する²²²。クライオ電子顕微鏡によるジスフェルリンタンパク質の構造が明らかにされ、今後はより高解像度に分子間相互作用の理解も進むものと期待される²²³。

ジスフェルリン欠損により、この修復機能が失われることは動物モデルとヒト由来細胞で確認されており^{57,224}、その結果として筋線維の変性・壊死が生じ、筋萎縮と筋力低下につながると考えられている。その他の機能として知られているのは、T 管膜における Ca バランス維持と筋収縮に関わる Ca 制御²²⁵、小胞輸送²²⁶、免疫応答²²⁷、コリン系シグナル制御²²⁸などである。

ジスフェルリン欠損と炎症との関連については、膜損傷により放出される、ヒートショック蛋白、尿酸、ATPなどの内因性物質が、白血球や筋線維上の Toll 様受容体で認識された結果、IL-1 β などのサイトカイン産生や、補体系の活性化を起こすといわれている^{222,227}。そして、マクロファージ等の炎症細胞浸潤やMAC沈着がさらなる筋線維損傷を起こし筋変性にかかわると考えられている。しかしながら、今までの報告から、免疫治療の効果は限定的なものである。

5-G. 治療

Dysferlinopathy に対する治療は、現在のところ主に対症療法に焦点が当てられている。ステロイドの効果は、否定的である²²⁹。筋力低下や関節拘縮の進行を遅らせるためのリハビリテーションや理学療法が中心で、これにより患者の機能を可能な限り長く維持することを目指している。リハビリテーションには、ストレッチングや筋力トレーニング、関節の可動域を維持するための運動療法が含まれており、筋肉と関節の柔軟性を高めることで、歩行や日常動作がしやすくなる。また、これらの運動は、筋肉の萎縮や硬直を防ぎ、関節の拘縮を抑制する効果も期待される。さらに、歩行補助具や車椅子などの支援機器の使用も、患者の移動能力を補完し、日常生活の質を向上させる手段として重要である。これらの補助具は、特に筋力が著しく低下している患者に対して、転倒リスクを減らし、身体への負担を軽減するために使用される。疼痛管理や疲労軽減を目的とした薬物療法もあり、特に慢性的な筋肉痛や全身の疲労感を和らげるために、鎮痛剤や抗炎症薬が一般的に処方される。また、進行した患者に対しては栄養管理や呼吸機能のサポートが重要である。筋力低下が顕著になると、嚥下障害や呼吸筋の弱化が発生するため、栄養摂取が困難になったり、呼吸困難を引き起こすことがある。したがって、必要に応じて栄養チューブによる栄養摂取や人工呼吸器による呼吸補助が行われる²³⁰。

一方で、対症療法に加えて、疾患の進行を根本的に遅らせる、あるいは治療するための新たな治療法の研究も進められている。

エクソンスキッピング療法は、遺伝子の欠陥部分(病的バリエントを含むエクソン)を飛ばして正常なタンパク質を合成させる方法である。Dysferlinopathy においては、*DYSF* 遺伝子の病的バリエントが原因でジスフェルリンタンパク質が機能不全になるため、この技術を使って一部のエクソンを飛ばし、部分的に機能するジスフェルリンタンパク質を合成することが期待される²³¹。

遺伝子編集技術(CRISPR-Cas9)は、*DYSF* 遺伝子に生じた病的バリエントを直接修正し、機能するジスフェルリンタンパク質を再生する。このアプローチは動物モデルで効果が示されており、将来的な治療法として期待されているが、安全性や実用化にはさらなる研究が必要である^{232,233}。

Induced pluripotent stem cells (iPS) 細胞を用いた細胞移植による治療法も進展しており、修正した iPS 細胞を筋細胞に分化させ、それを移植することでジスフェルリンタンパク質の欠乏を補うことが試みられている²³⁴。

ジスフェルリンは大型遺伝子であり、その大きさからアデノ随伴ウイルス(Adeno-associated virus: AAV)ベクターを用いた遺伝子治療はこれまで困難とされてきたが、最近の研究では、リボザイムを用いた mRNA トランスライゲーション技術(StitchR)を活用し、大型遺伝子の修復や完全なジスフェルリンタンパク質の発現が可能となり、動物モデルにおいてその有効性が示された²³⁵。

ジスフェルリン欠損筋細胞における膜修復能を改善することを目的とした治療アプローチも検討されている。組換えヒト MG53 (rhMG53) タンパク質の投与²³⁶や AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMP-activated protein kinase: AMPK) 複合体の活性化¹⁸⁹によりジスフェルリン欠損筋において細胞膜修復能が効果的に改善されることが報告された。

これらの新しい治療法は、細胞レベルや動物モデルで有望な結果を示しているが、ヒトでの有効性を確立するためにはさらなる研究が必要である。膜修復が改善されたにもかかわらず、筋肉の病的変化が完全に解消されないことも報告されており²³⁷、病態メカニズムの全体像を解明する必要がある。従来のリハビリテーションや補助療法と並行して、新しい治療法の進展を期待しつつ、個別化された治療戦略を取り入れていくことが今後の治療の方向性として重要である。

6. 結語

OPDM は長らく責任遺伝子の同定がなされていなかったが、本邦研究者により *LRP12* 遺伝子が同定されたことをきっかけとして、相次いで責任遺伝子が同定された。今後は詳細な病態の解明と治療法の開発がなされていくことが期待される。また縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) については待ちに待った治療薬が世界に先駆けて本邦で承認されるに至った。そのことを踏まえ、今後は早期に見逃すことなく患者を同定していることがますます重要になると考えられる。

7. 付記:厚生労働省指定難病 診断基準

GNE ミオパチー(縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー)

眼咽頭遠位型ミオパチー

三好型ミオパチー

その他の遠位型ミオパチー

「遠位型ミオパチー」診断基準

Definite、Probable を対象とする。

遠位型ミオパチーとして下記の各疾患群を含める。

- (1) 三好型ミオパチー
- (2) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV/GNE myopathy)
- (3) 眼咽頭遠位型ミオパチー
- (4) その他の遠位型ミオパチー

(1) 三好型ミオパチー (Miyoshi myopathy, Distal dysferlinopathy) 診断基準

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (a かつ b を満たす)

- a. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮: 下肢後面筋群、特に腓腹筋が侵される。
(以下は参考所見)
 - ・発症年齢は 30 歳までに多い。
 - ・進行すれば近位筋の筋力低下が出現する。
 - ・針筋電図で筋原性変化(ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)
 - ・歩行可能な時期に血清 CK 値が異常高値(1,000 IU/L 以上)を示す。

B. dysferlin の評価 (a 又は b を満たす)

- a. dysferlin 欠損(骨格筋免疫染色又はウェスタンブロット解析)
- b. *DYSF* (dysferlin) 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型病的バリエント
(以下は参考所見)
 - ・CD14 陽性リンパ球のウェスタンブロット解析で dysferlin 欠損

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患(他の遠位型ミオパチーを含む。)
- ・神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・他の筋ジストロフィー
- ・多発性筋炎

●診断のカテゴリー

Definite: A + Bを満たす例

Probable: Aを満たすが、Bが実施されていない例

(2) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV, GNE myopathy*) 診断基準

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (a かつ b を満たす)

- a. 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮: 前脛骨筋や大腿屈筋群、大内転筋が侵されるが、大腿四頭筋は多くは保たれる。

(以下は参考所見)

- ・発症年齢は 15 歳から 40 歳までが多い。
- ・5～20 年の経過で歩行不能となることが多い。
- ・およそ 9 割の例で血清 CK 値は正常から軽度高値 (1,500 IU/L 以下) である
- ・針筋電図で筋原性変化 (ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)

B. 筋生検所見 (a を満たす)

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維

(以下は参考所見)

- ・通常強い炎症反応を伴わない。
- ・筋線維内の β -アミロイド沈着
- ・筋線維内のユビキチン陽性封入体
- ・筋線維内の p62 陽性凝集体
- ・筋線維内のリン酸化タウ
- ・(電子顕微鏡にて) 核又は細胞質内の 15～20nm のフィラメント状封入体 (tubulofilamentous inclusions) の存在

C. 遺伝学的検査

GNE 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型病的バリエント

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患 (他の遠位型ミオパチーを含む。)

・神経原性疾患

病理学的鑑別

・縁取り空胞を来す他のミオパチー

●診断のカテゴリー

Definite: A又はBの少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの。

Probable: A+Bを満たすもの。

* DMRV 又は Nonaka Myopathy は国際的に GNE myopathy と統一呼称する動きがある (Huizing et al. Neuromuscul Disord 2014) が、本診断基準中には現在通用されている呼称と併記した。

(3) 眼咽頭遠位型ミオパチー (Oculopharyngodistal myopathy) 診断基準

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴

a. 眼瞼下垂または外眼筋麻痺 (もしくはその両方) を呈する。

b. 嚥下障害・構音障害を呈する。

c. 遠位筋の筋力低下・筋萎縮を呈する。

(以下は参考所見)

・緩徐進行性である。

・常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) の家族歴を認めることがある。

・血清 CK 値は正常から軽度高値 (6 か月間で少なくとも 1 度は 1,000 IU/L 以下)

・針筋電図で筋原性変化 (fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある)

B. 筋生検所見

a. 縁取り空胞を伴う筋線維の存在または細胞質内の p62 陽性凝集体の存在

b. 複数の小角化線維の存在

C. 遺伝学的検査

a. *LRP12*、*GIPC1*、*NOTCH2NLC*、*RILPL1* のいずれかで 5' 非翻訳領域に CGG リピート伸長がみられる

b. *PABPN1* の GCN リピート伸長がみられない

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

・遠位筋を侵し得る他の筋疾患 (他の遠位型ミオパチーを含む。)

・眼瞼下垂、外眼筋麻痺、嚥下・構音障害をきたしうる他の神経筋疾患 (眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD)、慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)、先天性筋無力症候群、重症筋無力症など)

病理学的鑑別

・縁取り空胞をきたす他の筋疾患 (OPMD、GNE ミオパチー、VCP 関連ミオパチー、封入体筋炎など)

●診断のカテゴリー

Definite:

Aの臨床所見のうち1つ以上とC-aを満たす

Aの臨床所見のうち2つ以上とB-a、C-bを満たす

Probable:

Aの臨床所見のうち2つ以上とB-aまたはB-b(もしくはその両方)を満たす

(4)その他の遠位型ミオパチー診断基準

●疾患概念

その他の遠位型ミオパチーは原因遺伝子の同定されていないものを含めて、各種の報告がある。ここでは、その他の遠位型ミオパチー例を以下A+Bの全てを満たすものと定義する。

A. 臨床的特徴(aからdの全てを満たす)

- a. 遠位筋が優位に侵される。
- b. 両側性である。
- c. 日内変動を伴わず、固定性又は進行性である。
- d. 2年以上の経過である。

B. 筋生検所見 (aかつbを満たす)

- a. 筋原性変化の存在
- b. 神経原性変化はないか、あっても筋力低下を全て説明できるものではない。

●原因遺伝子

原因遺伝子が明らかになった場合には、それを明記する(原因不明の場合は、「原因不明」と記載する)。以下は、比較的疾患概念が確立しつつ代表的遠位型ミオパチーであり、臨床的特徴、遺伝形式、原因遺伝子を列記する。今後、疾患概念や分類が変わり得ることに留意する。

- Distal anterior compartment myopathy (DACM) : dysferlin 欠損による。臨床経過は三好型に似るが、下腿前面の筋肉が好んで侵される。AR、*DYSF*
- Non-dysferlin distal muscular dystrophy : 三好型に似た臨床・病理所見を呈する。AR、*ANO5*
- Welander distal myopathy*: 40代以降に発症し、手指伸筋の筋力低下を示す。AD、*TIA1*
- Early-onset distal myopathy*: 小児発症で前脛骨筋・手指伸筋群及び頸部屈筋群の筋力低下を

示す。AD、*MYH7*

- Distal myopathy with *CAV3* mutation: 若年発症で手内筋の筋力低下を示し、腓腹筋肥大を呈することがある。AD、*CAV3*
- Vocal cord and pharyngeal dysfunction with distal myopathy (VCPDM): 声帯および咽頭筋力低下を示す。AD、*MATR3*
- Distal *VCP* (valosin containing protein)-mutated myopathy*: 骨パジェット病と前頭側頭型認知症を伴う。しばしば神経原性変化を伴う。AD、*VCP*
- Distal *nebulin* (*NEB*) myopathy*: 小児から若年成人発症で前脛骨筋の筋力低下を示す。AR、*NEB*
- Tibial muscular dystrophy (TMD)*: 前脛骨筋の筋力低下を示す。AD、*TTN*
- 筋原線維性ミオパチー (myofibrillar myopathy): 病理学的に筋線維内の様々な蛋白質蓄積を特徴とする。通常 AD、*TTID*, *LDB3*, *CRYAB*, *DES*, *FLNC*

AD: 常染色体顕性遺伝 (優性遺伝)、AR: 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝)、*: 本邦で患者未同定

●除外診断

先天性ミオパチー: 遠位型ミオパチーの臨床型をとることもあるが、生下時より症状がみられる場合は先天性ミオパチーとして分類する。

8. 参考文献

1. Savarese, M., Jokela, M. & Udd, B. Distal myopathy. *Handb Clin Neurol* **195**, 497-519 (2023).
2. Gowers, W.R. A Lecture on Myopathy and a Distal Form: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *Br Med J* **2**, 89-92 (1902).
3. Liu, J., *et al.* Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* **20**, 31-36 (1998).
4. Eisenberg, I., *et al.* The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nature Genetics* **29**, 83-87 (2001).
5. Savarese, M., *et al.* Panorama of the distal myopathies. *Acta Myol* **39**, 245-265 (2020).
6. Ishiura, H., *et al.* Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nature Genetics* **51**, 1222-+ (2019).
7. Sone, J., *et al.* Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease *Nature Genetics* **51**, 1215-+ (2019).
8. Saito, R., *et al.* Oculopharyngodistal myopathy with coexisting histology of systemic neuronal intranuclear inclusion disease: Clinicopathologic features of an autopsied patient harboring CGG repeat expansions in. *Acta Neuropathologica Communications* **8**(2020).
9. Deng, J.W., *et al.* Expansion of GGC Repeat in GIPC1 Is Associated with Oculopharyngodistal Myopathy *American Journal of Human Genetics* **106**, 793-804 (2020).
10. Yu, J.X., *et al.* The CGG repeat expansion in RILPL1 is associated with oculopharyngodistal myopathy type 4. *American Journal of Human Genetics* **109**, 533-541 (2022).
11. Gu, X.Y., *et al.* Non-coding CGG repeat expansion in LOC642361/NUTM2B-AS1 is associated with a phenotype of oculopharyngodistal myopathy *Journal of Medical Genetics* (2023).
12. Lee, Y., *et al.* TIA1 variant drives myodegeneration in multisystem proteinopathy with SQSTM1 mutations *Journal of Clinical Investigation* **128**, 1164-1177 (2018).
13. Ranta-Aho, J., Johari, M. & Udd, B. Current advance on distal myopathy genetics. *Curr Opin Neurol* **37**, 515-522 (2024).
14. Cortese, A., *et al.* A CCG expansion in ABCD3 causes oculopharyngodistal myopathy in individuals of European ancestry. *Nat Commun* **15**, 6327 (2024).
15. Mori-Yoshimura, M., *et al.* A 78-year-old Japanese male with late-onset PHKA1-associated distal myopathy: Case report and literature review. *Neuromuscul Disord* **32**, 769-773 (2022).
16. Welander, L. Myopathia Distalis Tarda Hereditaria. *Acta Psychiatrica Et Neurologica Supplementum*, 133-135 (1950).
17. Hackman, P., *et al.* Welander distal myopathy is caused by a mutation in the RNA-binding protein TIA1. *Annals of Neurology* **73**, 500-509 (2013).

18. Eisinger-Mathason, T.S.K., *et al.* Codependent functions of RSK2 and the apoptosis-promoting factor TIA-1 in stress granule assembly and cell survival. *Molecular Cell* **31**, 722-736 (2008).
19. Bucelli, R.C., *et al.* SQSTM1 splice site mutation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neurology* **85**, 665-674 (2015).
20. Selcen, D. & Engel, A.G. Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy. *Neurology* **62**, 1363-1371 (2004).
21. Shalaby, S., *et al.* Defective myotilin homodimerization caused by a novel mutation in MYOT exon 9 in the first Japanese limb girdle muscular dystrophy 1A patient. *J Neuropathol Exp Neurol* **68**, 701-707 (2009).
22. Chen, H.J., *et al.* The heat shock response plays an important role in TDP-43 clearance: evidence for dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* **139**, 1417-1432 (2016).
23. Liu, M., *et al.* DNAJB2 c.184C>T mutation associated with distal hereditary motor neuropathy with rimmed vacuolar myopathy. *Clin Neuropathol* **41**, 226-232 (2022).
24. Sarparanta, J., *et al.* Extension of the DNAJB2a isoform in a dominant neuromyopathy family. *Hum Mol Genet* **32**, 3029-3039 (2023).
25. Udd, B., *et al.* Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in 66 Finnish patients. *Arch Neurol* **50**, 604-608 (1993).
26. Hackman, P., *et al.* Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* **71**, 492-500 (2002).
27. Işık, R., *et al.* Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet* **58**, 259-266 (2013).
28. Uruha, A. & Nishino, I. Think worldwide: hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) may not be rare. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85**, 248 (2014).
29. Zhang, K.Y., *et al.* CASQ1-related myopathy: The first report from China and the literature review. *Clin Case Rep* **10**, e6689 (2022).
30. Semplicini, C., *et al.* The clinical spectrum of CASQ1-related myopathy. *Neurology* **91**, e1629-e1641 (2018).
31. Feit, H., *et al.* Vocal cord and pharyngeal weakness with autosomal dominant distal myopathy: clinical description and gene localization to 5q31. *Am J Hum Genet* **63**, 1732-1742 (1998).
32. Senderek, J., *et al.* Autosomal-dominant distal myopathy associated with a recurrent missense mutation in the gene encoding the nuclear matrix protein, matrin 3. *Am J Hum Genet* **84**, 511-518 (2009).
33. Yamashita, S., *et al.* Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol* **41**, 391-398 (2015).
34. Johnson, J.O., *et al.* Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis.

- Nat Neurosci* **17**, 664-666 (2014).
35. Palmio, J., *et al.* Distinct distal myopathy phenotype caused by VCP gene mutation in a Finnish family. *Neuromuscul Disord* **21**, 551-555 (2011).
 36. Shi, Z., *et al.* Characterization of the Asian myopathy patients with VCP mutations. *Eur J Neurol* **19**, 501-509 (2012).
 37. Watts, G.D., *et al.* Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* **36**, 377-381 (2004).
 38. Savarese, M., *et al.* Actininopathy: A new muscular dystrophy caused by ACTN2 dominant mutations. *Ann Neurol* **85**, 899-906 (2019).
 39. Lornage, X., *et al.* ACTN2 mutations cause "Multiple structured Core Disease" (MsCD). *Acta Neuropathol* **137**, 501-519 (2019).
 40. Donkervoort, S., *et al.* Recurring homozygous ACTN2 variant (p.Arg506Gly) causes a recessive myopathy. *Ann Clin Transl Neurol* **11**, 629-640 (2024).
 41. Inoue, M., *et al.* A recurrent homozygous ACTN2 variant associated with core myopathy. *Acta Neuropathol* **142**, 785-788 (2021).
 42. Di Blasi, C., *et al.* Abnormal lysosomal and ubiquitin-proteasome pathways in 19p13.3 distal myopathy. *Ann Neurol* **56**, 133-138 (2004).
 43. Ruggieri, A., *et al.* Multiomic elucidation of a coding 99-mer repeat-expansion skeletal muscle disease. *Acta Neuropathol* **140**, 231-235 (2020).
 44. Griggs, R., *et al.* Zaspopathy in a large classic late-onset distal myopathy family. *Brain* **130**, 1477-1484 (2007).
 45. Strach, K., *et al.* ZASPopathy with childhood-onset distal myopathy. *J Neurol* **259**, 1494-1496 (2012).
 46. Lin, X., *et al.* Z-disc-associated, alternatively spliced, PDZ motif-containing protein (ZASP) mutations in the actin-binding domain cause disruption of skeletal muscle actin filaments in myofibrillar myopathy. *J Biol Chem* **289**, 13615-13626 (2014).
 47. Goldfarb, L.G. & Dalakas, M.C. Tragedy in a heartbeat: malfunctioning desmin causes skeletal and cardiac muscle disease. *J Clin Invest* **119**, 1806-1813 (2009).
 48. Goldfarb, L.G., *et al.* Missense mutations in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. *Nat Genet* **19**, 402-403 (1998).
 49. Vicart, P., *et al.* A missense mutation in the alphaB-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. *Nat Genet* **20**, 92-95 (1998).
 50. Reilich, P., *et al.* The p.G154S mutation of the alpha-B crystallin gene (CRYAB) causes late-onset distal myopathy. *Neuromuscul Disord* **20**, 255-259 (2010).
 51. Del Bigio, M.R., *et al.* Infantile muscular dystrophy in Canadian aboriginals is an alphaB-

- crystallinopathy. *Ann Neurol* **69**, 866-871 (2011).
52. Hackman, P., *et al.* Dominant Distal Myopathy 3 (MPD3) Caused by a Deletion in the HNRNPA1 Gene. *Neurol Genet* **7**, e632 (2021).
 53. Chompoopong, P., *et al.* A novel missense HNRNPA1 variant in the PY-NLS domain in a patient with late-onset distal myopathy. *Neuromuscul Disord* **32**, 521-526 (2022).
 54. Zibold, J., *et al.* The new missense G376V-TDP-43 variant induces late-onset distal myopathy but not amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* **147**, 1768-1783 (2024).
 55. Miyoshi, K., *et al.* [Autosomal recessive distal muscular dystrophy--a new type of distal muscular dystrophy observed characteristically in Japan]. *Nihon Rinsho* **35**, 3922-3928 (1977).
 56. Takahashi, T., *et al.* Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy: relationship to phenotype. *Neurology* **60**, 1799-1804 (2003).
 57. Bansal, D., *et al.* Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* **423**, 168-172 (2003).
 58. Takahashi, T., *et al.* Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **84**, 433-440 (2013).
 59. Evila, A., *et al.* Targeted Next-Generation Sequencing Reveals Novel TTN Mutations Causing Recessive Distal Titinopathy. *Mol Neurobiol* **54**, 7212-7223 (2017).
 60. Savarese, M., *et al.* Interpreting Genetic Variants in Titin in Patients With Muscle Disorders. *JAMA Neurol* **75**, 557-565 (2018).
 61. Nonaka, I., Sunohara, N., Ishiura, S. & Satoyoshi, E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* **51**, 141-155 (1981).
 62. Nishino, I., Carrillo-Carrasco, N. & Argov, Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **86**, 385-392 (2015).
 63. Williams, D.R., *et al.* A new dominant distal myopathy affecting posterior leg and anterior upper limb muscles. *Neurology* **64**, 1245-1254 (2005).
 64. Duff, R.M., *et al.* Mutations in the N-terminal actin-binding domain of filamin C cause a distal myopathy. *Am J Hum Genet* **88**, 729-740 (2011).
 65. Vorgerd, M., *et al.* A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet* **77**, 297-304 (2005).
 66. Gemelli, C., *et al.* A novel mutation in the N-terminal acting-binding domain of Filamin C protein causing a distal myofibrillar myopathy. *J Neurol Sci* **398**, 75-78 (2019).
 67. Palmio, J., *et al.* Mutations in the J domain of DNAJB6 cause dominant distal myopathy. *Neuromuscul Disord* **30**, 38-46 (2020).
 68. Hageman, J., *et al.* A DNAJB chaperone subfamily with HDAC-dependent activities suppresses toxic protein aggregation. *Mol Cell* **37**, 355-369 (2010).
 69. Sarparanta, J., *et al.* Mutations affecting the cytoplasmic functions of the co-chaperone DNAJB6

- cause limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* **44**, 450-455, S451-452 (2012).
70. Ghaoui, R., *et al.* Mutations in HSPB8 causing a new phenotype of distal myopathy and motor neuropathy. *Neurology* **86**, 391-398 (2016).
 71. Echaniz-Laguna, A., *et al.* HSPB8 haploinsufficiency causes dominant adult-onset axial and distal myopathy. *Acta Neuropathol* **134**, 163-165 (2017).
 72. Irobi, J., *et al.* Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *Nat Genet* **36**, 597-601 (2004).
 73. Inoue-Shibui, A., *et al.* A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. *J Hum Genet* **66**, 965-972 (2021).
 74. de Bruyn, A., *et al.* Anoctamin-5 related muscle disease: clinical and genetic findings in a large European cohort. *Brain* **146**, 3800-3815 (2023).
 75. Bolduc, V., *et al.* Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel Anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. *Am J Hum Genet* **86**, 213-221 (2010).
 76. Silva, A.M.S., *et al.* Clinical and molecular findings in a cohort of ANO5-related myopathy. *Ann Clin Transl Neurol* **6**, 1225-1238 (2019).
 77. Kadoya, M., *et al.* A Japanese male with a novel ANO5 mutation with minimal muscle weakness and muscle pain till his late fifties. *Neuromuscul Disord* **27**, 477-480 (2017).
 78. Jokela, M., *et al.* An unusual ryanodine receptor 1 (RYR1) phenotype: Mild calf-predominant myopathy. *Neurology* **92**, e1600-e1609 (2019).
 79. Laughlin, R.S., Niu, Z., Wieben, E. & Milone, M. RYR1 causing distal myopathy. *Mol Genet Genomic Med* **5**, 800-804 (2017).
 80. Johari, M., *et al.* Missense mutations in small muscle protein X-linked (SMPX) cause distal myopathy with protein inclusions. *Acta Neuropathol* **142**, 375-393 (2021).
 81. Salman, D., *et al.* Axial involvement as a prominent feature in SMPX-related distal myopathy. *Neuromuscul Disord* **39**, 3-4 (2024).
 82. Tateyama, M., *et al.* Mutation in the caveolin-3 gene causes a peculiar form of distal myopathy. *Neurology* **58**, 323-325 (2002).
 83. Gonzalez-Perez, P., *et al.* Phenotypic variability in a Spanish family with a Caveolin-3 mutation. *J Neurol Sci* **276**, 95-98 (2009).
 84. Laing, N.G., *et al.* Autosomal dominant distal myopathy: linkage to chromosome 14. *Am J Hum Genet* **56**, 422-427 (1995).
 85. Meredith, C., *et al.* Mutations in the slow skeletal muscle fiber myosin heavy chain gene (MYH7) cause laing early-onset distal myopathy (MPD1). *Am J Hum Genet* **75**, 703-708 (2004).
 86. Oda, T., *et al.* A de novo mutation of the MYH7 gene in a large Chinese family with autosomal dominant myopathy. *Hum Genome Var* **2**, 15022 (2015).

87. Wallgren-Pettersson, C., *et al.* Distal myopathy caused by homozygous missense mutations in the nebulin gene. *Brain* **130**, 1465-1476 (2007).
88. Kiiski, K.J., *et al.* Dominantly inherited distal nemaline/cap myopathy caused by a large deletion in the nebulin gene. *Neuromuscul Disord* **29**, 97-107 (2019).
89. Wallgren-Pettersson, C., *et al.* Genotype-phenotype correlations in nemaline myopathy caused by mutations in the genes for nebulin and skeletal muscle alpha-actin. *Neuromuscul Disord* **14**, 461-470 (2004).
90. Ohara, M., *et al.* An adult nemaline myopathy patient with respiratory and heart failure harboring a novel NEB variant. *eNeurologicalSci* **21**, 100268 (2020).
91. Park, H.J., *et al.* ADSSL1 mutation relevant to autosomal recessive adolescent onset distal myopathy. *Ann Neurol* **79**, 231-243 (2016).
92. Saito, Y., *et al.* ADSSL1 myopathy is the most common nemaline myopathy in Japan with variable clinical features. *Neurology* **95**, e1500-e1511 (2020).
93. Mroczek, M., *et al.* Expanding the disease phenotype of ADSSL1-associated myopathy in non-Korean patients. *Neuromuscul Disord* **30**, 310-314 (2020).
94. Cirak, S., *et al.* Kelch-like homologue 9 mutation is associated with an early onset autosomal dominant distal myopathy. *Brain* **133**, 2123-2135 (2010).
95. Bitoun, M., *et al.* Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nat Genet* **37**, 1207-1209 (2005).
96. Ramachandran, R. & Schmid, S.L. The dynamin superfamily. *Curr Biol* **28**, R411-R416 (2018).
97. Claeys, K.G., *et al.* Phenotypic spectrum of dynamin 2 mutations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain* **132**, 1741-1752 (2009).
98. Schessl, J., Feldkirchner, S., Kubny, C. & Schoser, B. Reducing body myopathy and other FHL1-related muscular disorders. *Semin Pediatr Neurol* **18**, 257-263 (2011).
99. Schanzer, A., Gorlach, J., Claudi, K. & Hahn, A. Severe distal muscle involvement and mild sensory neuropathy in a boy with infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy for 6 years. *Neuromuscul Disord* **29**, 477-482 (2019).
100. Blanco-Palmero, V.A., *et al.* Late onset distal myopathy: A new telethoninopathy. *Neuromuscul Disord* **29**, 80-83 (2019).
101. Ash, D.B., Papadimitriou, D., Hays, A.P., Dimauro, S. & Hirano, M. A novel mutation in PNPLA2 leading to neutral lipid storage disease with myopathy. *Arch Neurol* **69**, 1190-1192 (2012).
102. Giordano, C., *et al.* Isolated distal myopathy of the upper limbs associated with mitochondrial DNA depletion and polymerase gamma mutations. *Arch Neurol* **67**, 1144-1146 (2010).
103. Nicolau, S., Liewluck, T. & Milone, M. Myopathies with finger flexor weakness: Not only inclusion-body myositis. *Muscle Nerve* **62**, 445-454 (2020).
104. Nonaka, I., Sunohara, N., Satoyoshi, E., Terasawa, K. & Yonemoto, K. Autosomal recessive distal

- muscular dystrophy: a comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* **17**, 51-59 (1985).
105. Argov, Z. & Yarom, R. "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci* **64**, 33-43 (1984).
 106. Nishino, I., *et al.* Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* **59**, 1689-1693 (2002).
 107. Eisenberg, I., *et al.* The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* **29**, 83-87 (2001).
 108. Kayashima, T., *et al.* Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene (GNE). *J Hum Genet* **47**, 77-79 (2002).
 109. Keppler, O.T., *et al.* UDP-GlcNAc 2-epimerase: a regulator of cell surface sialylation. *Science* **284**, 1372-1376 (1999).
 110. Malicdan, M.C., Noguchi, S. & Nishino, I. Recent advances in distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) or hIBM: treatment perspectives. *Curr Opin Neurol* **21**, 596-600 (2008).
 111. Mori-Yoshimura, M., *et al.* GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord* **24**, 380-386 (2014).
 112. Mori-Yoshimura, M., *et al.* Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis* **9**, 150 (2014).
 113. Malicdan, M.C., Noguchi, S., Hayashi, Y.K., Nonaka, I. & Nishino, I. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. *Nat Med* **15**, 690-695 (2009).
 114. Argov, Z., *et al.* Aceneuramic Acid Extended Release Administration Maintains Upper Limb Muscle Strength in a 48-week Study of Subjects with GNE Myopathy: Results from a Phase 2, Randomized, Controlled Study. *J Neuromuscul Dis* **3**, 49-66 (2016).
 115. Argov, Z., *et al.* Hereditary inclusion body myopathy: the Middle Eastern genetic cluster. *Neurology* **60**, 1519-1523 (2003).
 116. Chaouch, A., *et al.* Two recurrent mutations are associated with GNE myopathy in the North of Britain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85**, 1359-1365 (2014).
 117. Chamova, T., *et al.* GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. *Neuromuscul Disord* **25**, 713-718 (2015).
 118. Celeste, F.V., *et al.* Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat* **35**, 915-926 (2014).
 119. Schwarzkopf, M., *et al.* Sialylation is essential for early development in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 5267-5270 (2002).
 120. Noguchi, S., *et al.* Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *J Biol Chem* **279**, 11402-

- 11407 (2004).
121. Broccolini, A. & Mirabella, M. Hereditary inclusion-body myopathies. *Biochim Biophys Acta* **1852**, 644-650 (2015).
 122. Cho, A., *et al.* Sialic acid deficiency is associated with oxidative stress leading to muscle atrophy and weakness in GNE myopathy. *Hum Mol Genet* **26**, 3081-3093 (2017).
 123. Yoshioka, W., *et al.* Large phenotypic diversity by genotype in patients with GNE myopathy: 10 years after the establishment of a national registry in Japan. *J Neurol* **271**, 4453-4461 (2024).
 124. Cho, A., *et al.* Mutation profile of the GNE gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85**, 914-917 (2014).
 125. Mori-Yoshimura, M., *et al.* Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci* **318**, 100-105 (2012).
 126. Yoshioka, W., *et al.* Multidimensional analyses of the pathomechanism caused by the non-catalytic GNE variant, c.620A>T, in patients with GNE myopathy. *Sci Rep* **12**, 21806 (2022).
 127. Pogoryelova, O., *et al.* Phenotypic stratification and genotype-phenotype correlation in a heterogeneous, international cohort of GNE myopathy patients: First report from the GNE myopathy Disease Monitoring Program, registry portion. *Neuromuscul Disord* **28**, 158-168 (2018).
 128. Zhao, J., *et al.* Mutational spectrum and clinical features in 35 unrelated mainland Chinese patients with GNE myopathy. *J Neurol Sci* **354**, 21-26 (2015).
 129. Mori-Yoshimura, M., *et al.* Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). *Neuromuscul Disord* **23**, 84-88 (2013).
 130. Nishino, I., *et al.* Molecular pathomechanism of distal myopathy with rimmed vacuoles. *Acta Myol* **24**, 80-83 (2005).
 131. Chai, Y., Bertorini, T.E. & McGrew, F.A. Hereditary inclusion-body myopathy associated with cardiomyopathy: report of two siblings. *Muscle Nerve* **43**, 133-136 (2011).
 132. Yoshioka, W., *et al.* Pregnancy in GNE myopathy patients: a nationwide repository survey in Japan. *Orphanet J Rare Dis* **15**, 245 (2020).
 133. Grandis, M., *et al.* The spectrum of GNE mutations: allelic heterogeneity for a common phenotype. *Neurol Sci* **31**, 377-380 (2010).
 134. Sim, J.E., *et al.* A Case of GNE Myopathy Presenting a Rapid Deterioration during Pregnancy. *J Clin Neurol* **9**, 280-282 (2013).
 135. Liewluck, T., *et al.* Mutation analysis of the GNE gene in distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) patients in Thailand. *Muscle Nerve* **34**, 775-778 (2006).
 136. Izumi, R., *et al.* GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: a report of two siblings. *Neuromuscul Disord* **24**, 1068-1072 (2014).

137. Zhen, C., Guo, F., Fang, X., Liu, Y. & Wang, X. A family with distal myopathy with rimmed vacuoles associated with thrombocytopenia. *Neurol Sci* **35**, 1479-1481 (2014).
138. Tasca, G., *et al.* Muscle imaging findings in GNE myopathy. *J Neurol* **259**, 1358-1365 (2012).
139. Yonekawa, T., *et al.* Sialyllactose ameliorates myopathic phenotypes in symptomatic GNE myopathy model mice. *Brain* **137**, 2670-2679 (2014).
140. Mitrani-Rosenbaum, S., *et al.* Sustained expression and safety of human GNE in normal mice after gene transfer based on AAV8 systemic delivery. *Neuromuscul Disord* **22**, 1015-1024 (2012).
141. Nakajima, T., *et al.* Cybernetic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* **16**, 304 (2021).
142. Suzuki, N., *et al.* Phase II/III Study of Aceneuramic Acid Administration for GNE Myopathy in Japan. *J Neuromuscul Dis* **10**, 555-566 (2023).
143. Mori-Yoshimura, M., *et al.* Efficacy confirmation study of aceneuramic acid administration for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis* **18**, 241 (2023).
144. Suzuki, N., *et al.* Safety and efficacy of aceneuramic acid in GNE myopathy: open-label extension study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **95**, 1093-1094 (2024).
145. Suzuki, N.M.-Y., M.; Nishino, I.; Aoki, M. Ultra-Orphan Drug Development for GNE Myopathy: A synthetic literature review and meta-analysis *J Neuromuscular Diseases* (**in press**)(2025).
146. Carrillo, N., *et al.* Safety and efficacy of N-acetylmannosamine (ManNAc) in patients with GNE myopathy: an open-label phase 2 study. *Genet Med* **23**, 2067-2075 (2021).
147. Park, Y.E., *et al.* Pharmacokinetics and clinical efficacy of 6'-sialyllactose in patients with GNE myopathy: Randomized pilot trial. *Biomed Pharmacother* **168**, 115689 (2023).
148. Park, Y.E., *et al.* A pilot trial for efficacy confirmation of 6'-sialyllactose supplementation in GNE myopathy: Randomized, placebo-controlled trial. *Mol Genet Metab* **144**, 108614 (2024).
149. 里吉宮二郎ほか. Ocular myopathy に myopathia distalis tarda の合併した2症例. *脳と神経* **15**, 1044-1051 (1963).
150. Satoyoshi, E. & Kinoshita, M. Oculopharyngodistal myopathy. *Arch Neurol* **34**, 89-92 (1977).
151. 埜中征哉. 臨床のための筋病理 第4版.
152. Scrimgeour, E.M. & Mastaglia, F.L. Oculopharyngeal and distal myopathy: a case study from Papua New Guinea. *Am J Med Genet* **17**, 763-771 (1984).
153. Amato, A.A., Jackson, C.E., Ridings, L.W. & Barohn, R.J. Childhood-onset oculopharyngodistal myopathy with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Muscle Nerve* **18**, 842-847 (1995).
154. van der Sluijs, B.M., ter Laak, H.J., Scheffer, H., van der Maarel, S.M. & van Engelen, B.G. Autosomal recessive oculopharyngodistal myopathy: a distinct phenotypical, histological, and genetic entity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**, 1499-1501 (2004).

155. Witoonpanich, R., Phankhian, S., Sura, T., Lertrit, P. & Phudhichareonrat, S. Oculopharyngodistal myopathy in a Thai family. *J Med Assoc Thai* **87**, 1518-1521 (2004).
156. Lu, H., *et al.* The clinical and myopathological features of oculopharyngodistal myopathy in a Chinese family. *Neuropathology* **28**, 599-603 (2008).
157. Zhao, J., *et al.* Clinical and muscle imaging findings in 14 mainland chinese patients with oculopharyngodistal myopathy. *PLoS One* **10**, e0128629 (2015).
158. Thevathasan, W., *et al.* Oculopharyngodistal myopathy--a possible association with cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord* **21**, 121-125 (2011).
159. Mignarri, A., *et al.* The first Italian patient with oculopharyngodistal myopathy: case report and considerations on differential diagnosis. *Neuromuscul Disord* **22**, 759-762 (2012).
160. Durmus, H., *et al.* Oculopharyngodistal myopathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients. *Neurology* **76**, 227-235 (2011).
161. Ishiura, H., *et al.* Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet* **51**, 1222-1232 (2019).
162. Uyama, E., Uchino, M., Chateau, D. & Tome, F.M. Autosomal recessive oculopharyngodistal myopathy in light of distal myopathy with rimmed vacuoles and oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* **8**, 119-125 (1998).
163. 中嶋 秀人, ら. 遠位筋萎縮をみとめた(GCG)13 変異を有する眼咽頭筋ジストロフィーの 1 例. *臨床神経学* **43**, 560-563 (2003).
164. Deng, J., *et al.* Expansion of GGC Repeat in GIPC1 Is Associated with Oculopharyngodistal Myopathy. *Am J Hum Genet* **106**, 793-804 (2020).
165. Ogasawara, M., *et al.* CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations. *Acta Neuropathol Commun* **8**, 204 (2020).
166. Yu, J., *et al.* CGG repeat expansion in NOTCH2NLC causes mitochondrial dysfunction and progressive neurodegeneration in Drosophila model. *Proc Natl Acad Sci U S A* **119**, e2208649119 (2022).
167. Yu, J., *et al.* The CGG repeat expansion in RILPL1 is associated with oculopharyngodistal myopathy type 4. *Am J Hum Genet* **109**, 533-541 (2022).
168. Gu, X., *et al.* Non-coding CGG repeat expansion in LOC642361/NUTM2B-AS1 is associated with a phenotype of oculopharyngodistal myopathy. *J Med Genet* **61**, 340-346 (2024).
169. Eura, N. Recent topics of oculopharyngodistal myopathy. *Neurol Clin Neurosci* **12**, 10-15 (2024).
170. Yu, J., *et al.* The GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy type 3. *Brain* **144**, 1819-1832 (2021).
171. Kumutpongpanich, T., *et al.* Clinicopathologic Features of Oculopharyngodistal Myopathy With LRP12 CGG Repeat Expansions Compared With Other Oculopharyngodistal Myopathy Subtypes. *JAMA Neurol* **78**, 853-863 (2021).

172. Kume, K., *et al.* CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* **110**, 1086-1097 (2023).
173. Finsterer, J. & Stollberger, C. Oculopharyngodistal myopathy and acquired noncompaction. *Neuromuscul Disord* **21**, 523-524; author reply 524-525 (2011).
174. Eura, N., *et al.* Characteristics of the muscle involvement along the disease progression in a large cohort of oculopharyngodistal myopathy compared to oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Neurol* **270**, 5988-5998 (2023).
175. Ogasawara, M., *et al.* Intranuclear inclusions in muscle biopsy can differentiate oculopharyngodistal myopathy and oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neuropathol Commun* **10**, 176 (2022).
176. Ogasawara, M., *et al.* Intranuclear inclusions in skin biopsies are not limited to neuronal intranuclear inclusion disease but can also be seen in oculopharyngodistal myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* **48**, e12787 (2022).
177. Dean, S. & Bach, J.R. The use of noninvasive respiratory muscle aids in the management of patients with progressive neuromuscular diseases. *Respir Care Clin N Am* **2**, 223-240 (1996).
178. Miyoshi, K., Kawai, H., Iwasa, M., Kusaka, K. & Nishino, H. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case. *Brain* **109** (Pt 1), 31-54 (1986).
179. Aoki, M., *et al.* Genomic organization of the dysferlin gene and novel mutations in Miyoshi myopathy. *Neurology* **57**, 271-278 (2001).
180. Izumi, R., *et al.* The genetic profile of dysferlinopathy in a cohort of 209 cases: Genotype-phenotype relationship and a hotspot on the inner DysF domain. *Hum Mutat* **41**, 1540-1554 (2020).
181. Weiler, T., *et al.* Identical mutation in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B or Miyoshi myopathy suggests a role for modifier gene(s). *Hum Mol Genet* **8**, 871-877 (1999).
182. Illarioshkin, S.N., *et al.* Identical dysferlin mutation in limb-girdle muscular dystrophy type 2B and distal myopathy. *Neurology* **55**, 1931-1933 (2000).
183. 厚生労働省, 難. 遠位型ミオパチー (指定難病30)
184. Bashir, R., *et al.* A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor *fer-1* is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nat Genet* **20**, 37-42 (1998).
185. Patel, N.J., Van Dyke, K.W. & Espinoza, L.R. Limb-Girdle Muscular Dystrophy 2B and Miyoshi Presentations of Dysferlinopathy. *Am J Med Sci* **353**, 484-491 (2017).
186. Moore, U., *et al.* Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy R2 are the same disease. *Neuromuscul Disord* **31**, 265-280 (2021).
187. Anderson, L.V., *et al.* Dysferlin is a plasma membrane protein and is expressed early in human development. *Hum Mol Genet* **8**, 855-861 (1999).
188. Matsuda, C., *et al.* Dysferlin is a surface membrane-associated protein that is absent in Miyoshi

- myopathy. *Neurology* **53**, 1119-1122 (1999).
189. Ono, H., *et al.* AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy. *Mol Ther* **28**, 1133-1153 (2020).
 190. Kerr, J.P., *et al.* Dysferlin stabilizes stress-induced Ca²⁺ signaling in the transverse tubule membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, 20831-20836 (2013).
 191. Muriel, J., *et al.* The C2 domains of dysferlin: roles in membrane localization, Ca(2+) signalling and sarcolemmal repair. *J Physiol* **600**, 1953-1968 (2022).
 192. Diers, A., Carl, M., Stoltenburg-Didinger, G., Vorgerd, M. & Spuler, S. Painful enlargement of the calf muscles in limb girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B) with a novel compound heterozygous mutation in DYSF. *Neuromuscul Disord* **17**, 157-162 (2007).
 193. Scalco, R.S., *et al.* Polymyositis without Beneficial Response to Steroid Therapy: Should Miyoshi Myopathy be a Differential Diagnosis? *Am J Case Rep* **18**, 17-21 (2017).
 194. Nguyen, K., *et al.* Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. *Arch Neurol* **64**, 1176-1182 (2007).
 195. Woudt, L., *et al.* Toward an objective measure of functional disability in dysferlinopathy. *Muscle Nerve* **53**, 49-57 (2016).
 196. Mayhew, A.G., *et al.* Assessing the Relationship of Patient Reported Outcome Measures With Functional Status in Dysferlinopathy: A Rasch Analysis Approach. *Front Neurol* **13**, 828525 (2022).
 197. Fanin, M. & Angelini, C. Progress and challenges in diagnosis of dysferlinopathy. *Muscle Nerve* **54**, 821-835 (2016).
 198. Nishikawa, A., *et al.* Respiratory and cardiac function in japanese patients with dysferlinopathy. *Muscle Nerve* **53**, 394-401 (2016).
 199. Moore, U., *et al.* Cardiac and pulmonary findings in dysferlinopathy: A 3-year, longitudinal study. *Muscle Nerve* **65**, 531-540 (2022).
 200. Wenzel, K., *et al.* Dysfunction of dysferlin-deficient hearts. *J Mol Med (Berl)* **85**, 1203-1214 (2007).
 201. Paradas, C., *et al.* Redefining dysferlinopathy phenotypes based on clinical findings and muscle imaging studies. *Neurology* **75**, 316-323 (2010).
 202. Diaz-Manera, J., *et al.* Muscle MRI in patients with dysferlinopathy: pattern recognition and implications for clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **89**, 1071-1081 (2018).
 203. Llanso, L., *et al.* Expanding the muscle imaging spectrum in dysferlinopathy: description of an outlier population from the classical MRI pattern. *Neuromuscul Disord* **33**, 349-357 (2023).
 204. Hermanova, M., *et al.* Analysis of histopathologic and molecular pathologic findings in Czech LGMD2A patients. *Muscle Nerve* **33**, 424-432 (2006).
 205. Matsuda, C., *et al.* The sarcolemmal proteins dysferlin and caveolin-3 interact in skeletal muscle.

- Hum Mol Genet* **10**, 1761-1766 (2001).
206. Piccolo, F., Moore, S.A., Ford, G.C. & Campbell, K.P. Intracellular accumulation and reduced sarcolemmal expression of dysferlin in limb-girdle muscular dystrophies. *Ann Neurol* **48**, 902-912 (2000).
 207. Izumi, R., *et al.* Genetic profile for suspected dysferlinopathy identified by targeted next-generation sequencing. *Neurol Genet* **1**, e36 (2015).
 208. Spuler, S., *et al.* Dysferlin-deficient muscular dystrophy features amyloidosis. *Annals of Neurology* **63**, 323-328 (2008).
 209. Grounds, M.D., *et al.* Lipid Accumulation in Dysferlin-Deficient Muscles. *The American Journal of Pathology* **184**, 1668-1676 (2014).
 210. Selcen, D., Stilling, G. & Engel, A.G. The earliest pathologic alterations in dysferlinopathy. *Neurology* **56**, 1472-1481 (2001).
 211. Wang, N., *et al.* The clinical, myopathological, and molecular characteristics of 26 Chinese patients with dysferlinopathy: a high proportion of misdiagnosis and novel variants. *BMC Neurology* **22**(2022).
 212. Gallardo, E., *et al.* Inflammation in dysferlin myopathy: immunohistochemical characterization of 13 patients. *Neurology* **57**, 2136-2138 (2001).
 213. Fanin, M. & Angelini, C. Muscle pathology in dysferlin deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol* **28**, 461-470 (2002).
 214. Griger, Z., *et al.* Late onset dysferlinopathy mimicking treatment resistant polymyositis. *Joint Bone Spine* **83**, 355-356 (2016).
 215. Yin, X., *et al.* CD4+ cells, macrophages, MHC-I and C5b-9 involve the pathogenesis of dysferlinopathy. *International journal of clinical and experimental pathology* **8**, 3069-3075 (2015).
 216. Becker, N., Moore, S.A. & Jones, K.A. The inflammatory pathology of dysferlinopathy is distinct from calpainopathy, Becker muscular dystrophy, and inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol Commun* **10**, 17 (2022).
 217. Piccolo, F., Moore, S.A., Ford, G.C. & Campbell, K.P. Intracellular accumulation and reduced sarcolemmal expression of dysferlin in limb-girdle muscular dystrophies. *Annals of Neurology* **48**, 902-912 (2000).
 218. Hayashi, Y.K., *et al.* Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest* **119**, 2623-2633 (2009).
 219. Schuelke, M., *et al.* Comparison of Dysferlin Expression in Human Skeletal Muscle with That in Monocytes for the Diagnosis of Dysferlin Myopathy. *PLoS ONE* **6**, e29061 (2011).
 220. Izumi, R., *et al.* The genetic profile of dysferlinopathy in a cohort of 209 cases: Genotype-phenotype relationship and a hotspot on the inner DysF domain. *Human Mutation* **41**, 1540-1554 (2020).

221. Krahn, M., Illa, I., Lévy, N. & Bushby, K. 172nd ENMC International Workshop: Dysferlinopathies 29–31 January 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* **21**, 503-512 (2011).
222. Han, R. Muscle membrane repair and inflammatory attack in dysferlinopathy. *Skeletal muscle* **1**, 10 (2011).
223. Huang, H.L., Grandinetti, G., Heissler, S.M. & Chinthalapudi, K. Cryo-EM structures of the membrane repair protein dysferlin. *Nat Commun* **15**, 9650 (2024).
224. Matsuda, C., Kiyosue, K., Nishino, I., Goto, Y. & Hayashi, Y.K. Dysferlinopathy Fibroblasts Are Defective in Plasma Membrane Repair. *PLoS currents* **7**(2015).
225. Kerr, J.P., Ward, C.W. & Bloch, R.J. Dysferlin at transverse tubules regulates Ca(2+) homeostasis in skeletal muscle. *Front Physiol* **5**, 89 (2014).
226. Towler, M.C., Kaufman, S.J. & Brodsky, F.M. Membrane traffic in skeletal muscle. *Traffic (Copenhagen, Denmark)* **5**, 129-139 (2004).
227. Rawat, R., *et al.* Inflammasome up-regulation and activation in dysferlin-deficient skeletal muscle. *Am J Pathol* **176**, 2891-2900 (2010).
228. Krajacic, P., Pistilli, E.E., Tanis, J.E., Khurana, T.S. & Lamitina, S.T. FER-1/Dysferlin promotes cholinergic signaling at the neuromuscular junction in *C. elegans* and mice. *Biology open* **2**, 1245-1252 (2013).
229. Walter, M.C., *et al.* Treatment of dysferlinopathy with deflazacort: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Orphanet J Rare Dis* **8**, 26 (2013).
230. Straub, V. & Bushby, K. Therapeutic possibilities in the autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neurotherapeutics* **5**, 619-626 (2008).
231. Lee, J.J.A., Maruyama, R., Duddy, W., Sakurai, H. & Yokota, T. Identification of Novel Antisense-Mediated Exon Skipping Targets in DYSF for Therapeutic Treatment of Dysferlinopathy. *Mol Ther Nucleic Acids* **13**, 596-604 (2018).
232. Godbout, K. & Tremblay, J.P. Prime Editing for Human Gene Therapy: Where Are We Now? *Cells* **12**(2023).
233. Porto, E.M., Komor, A.C., Slaymaker, I.M. & Yeo, G.W. Base editing: advances and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* **19**, 839-859 (2020).
234. Kokubu, Y., *et al.* Phenotypic Drug Screening for Dysferlinopathy Using Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Transl Med* **8**, 1017-1029 (2019).
235. Lindley, S.R., *et al.* Ribozyme-activated mRNA trans-ligation enables large gene delivery to treat muscular dystrophies. *Science* **386**, 762-767 (2024).
236. Gushchina, L.V., *et al.* Treatment with Recombinant Human MG53 Protein Increases Membrane Integrity in a Mouse Model of Limb Girdle Muscular Dystrophy 2B. *Mol Ther* **25**, 2360-2371 (2017).

237. Lostal, W., *et al.* Lack of correlation between outcomes of membrane repair assay and correction of dystrophic changes in experimental therapeutic strategy in dysferlinopathy. *PLoS One* 7, e38036 (2012).

図

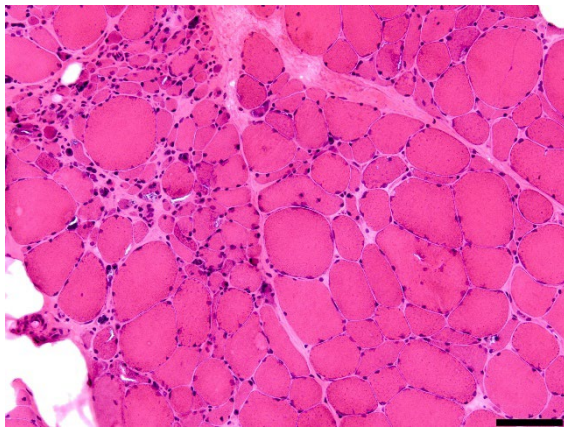
図 1 GNE ミオパチーの代表的病理像

(A) ヘマトキシリン・エオジン染色、Scale bars= 100 μ m

(B) ゴモリ・トリクローム変法染色、Scale bars= 100 μ m

大小不同、萎縮筋線維を認める (A)。また多くの筋線維内に赤紫色の細かい顆粒状物質で縁取られた空胞を認める (B)。

(A)



(B)

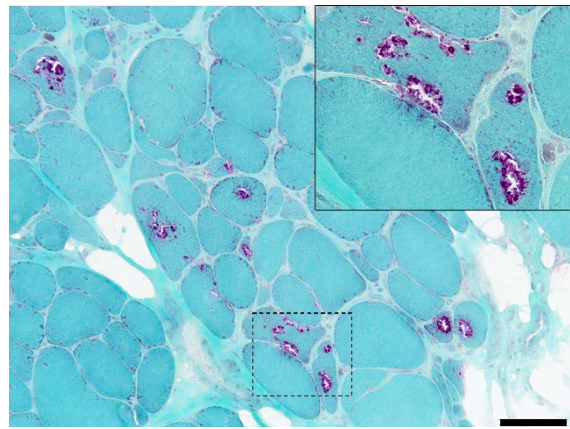


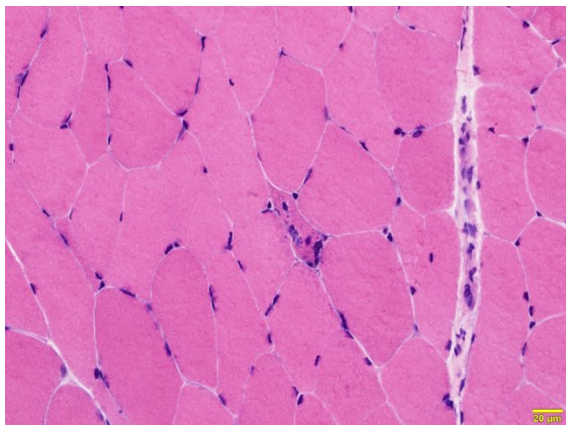
図2 OPDMの代表的病理像

(A) ヘマトキシリン・エオジン染色、Scale bars= 20 μ m

(B) ゴモリ・トリクローム変法染色、Scale bars= 20 μ m

軽度の大小不同、萎縮筋線維を認める。縁取り空胞(矢印)を認める。

(A)



(B)

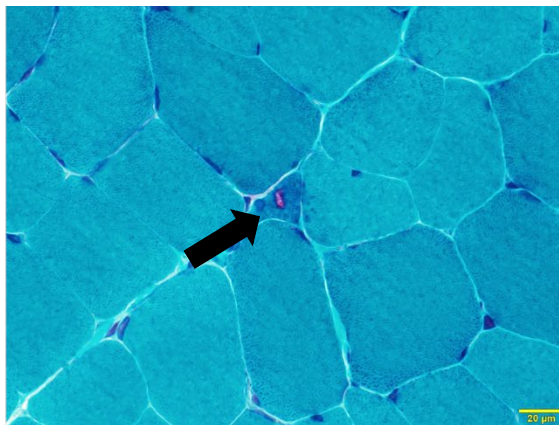


図3 三好型ミオパチーの筋萎縮と筋短縮

(A) 両側(下腿後面の)下腿三頭筋が著明に萎縮している。

(B) 早期から手指屈筋群の筋短縮を認めた症例。胸の前で手を合わせると筋短縮が明瞭になる。

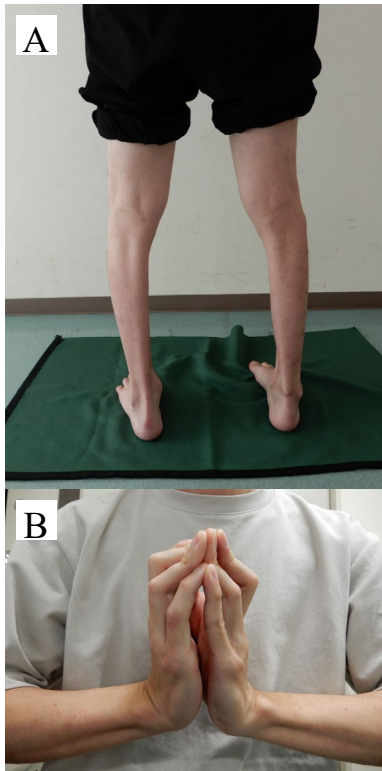


図4 三好型ミオパチーの骨格筋 CT 画像

筋萎縮、脂肪置換は下腿後面筋から始まり、大腿後面筋、小殿筋、傍脊柱筋に及ぶ。上肢は肩甲下筋が障害されやすい。GNE ミオパチーでは前脛骨筋の萎縮・脂肪置換が早期から認められるのに対し、三好型ミオパチーでは前脛骨筋は疾患後期まで保たれることが多い。(A) 32 歳女性。下腿後面の腓腹筋(GM)、ヒラメ筋(So)に著明な脂肪置換があり、長内転筋(AM)、半腱様筋(ST)、縫工筋(SA)、小殿筋(GMi)、傍脊柱筋(PM)も脂肪置換されている。上肢は概ね保たれている。(B) 45 歳男性。下腿後面筋(GM+So)に加えて、大腿直筋(RF)、縫工筋(SA)、薄筋(GR)以外の大腿に著明な脂肪置換がある。大殿筋(GMa)は比較的保たれるが、小殿筋(GMi)、中殿筋(GMe)、傍脊柱筋(PM)の脂肪置換が目立つ。上肢は肩甲下筋(SSc)の萎縮・脂肪置換を認める。(C) 59 歳女性。上記 2 症例に類似した筋罹患分布に加え、前腕筋群(FA)に脂肪置換が目立つ。

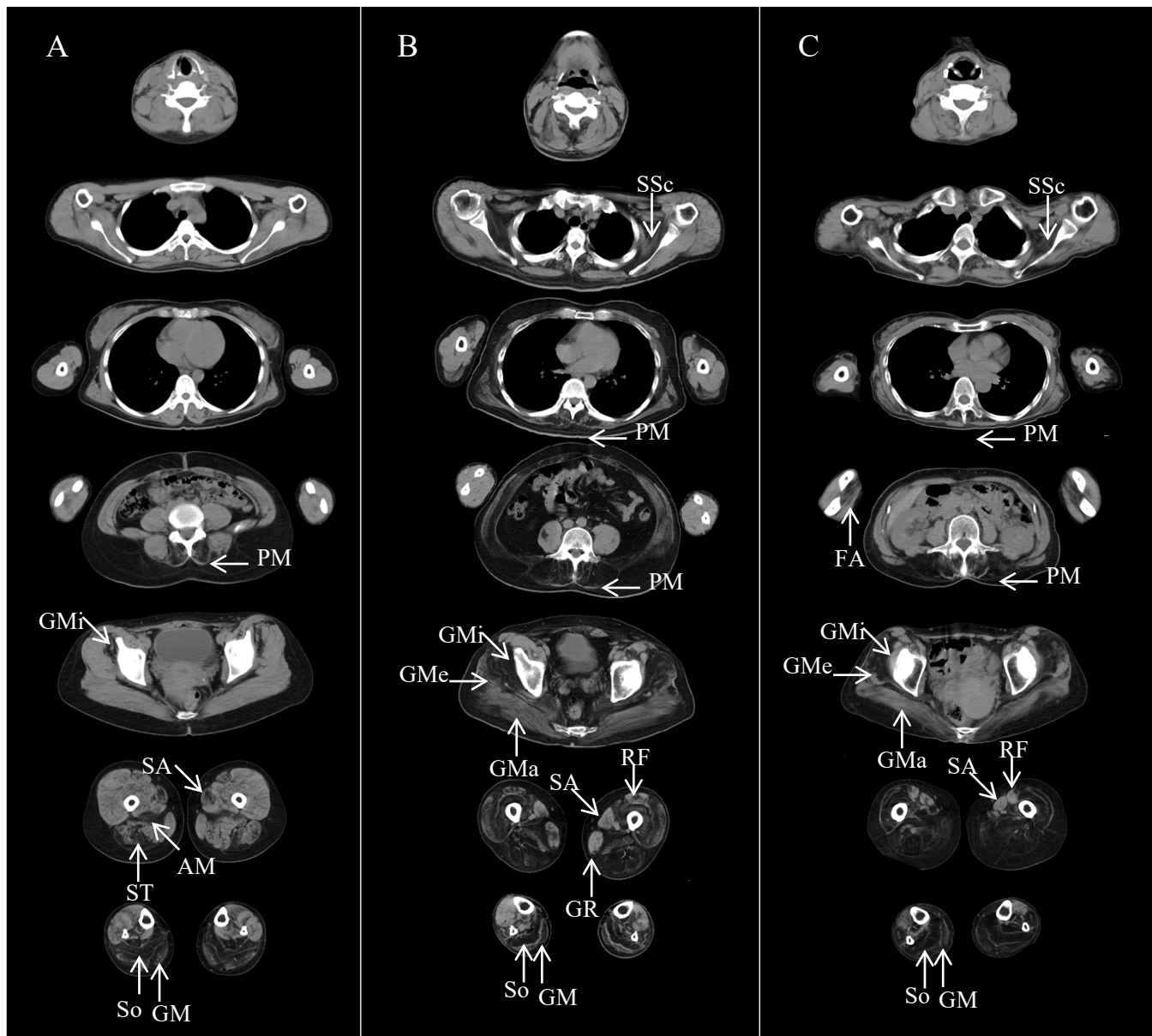
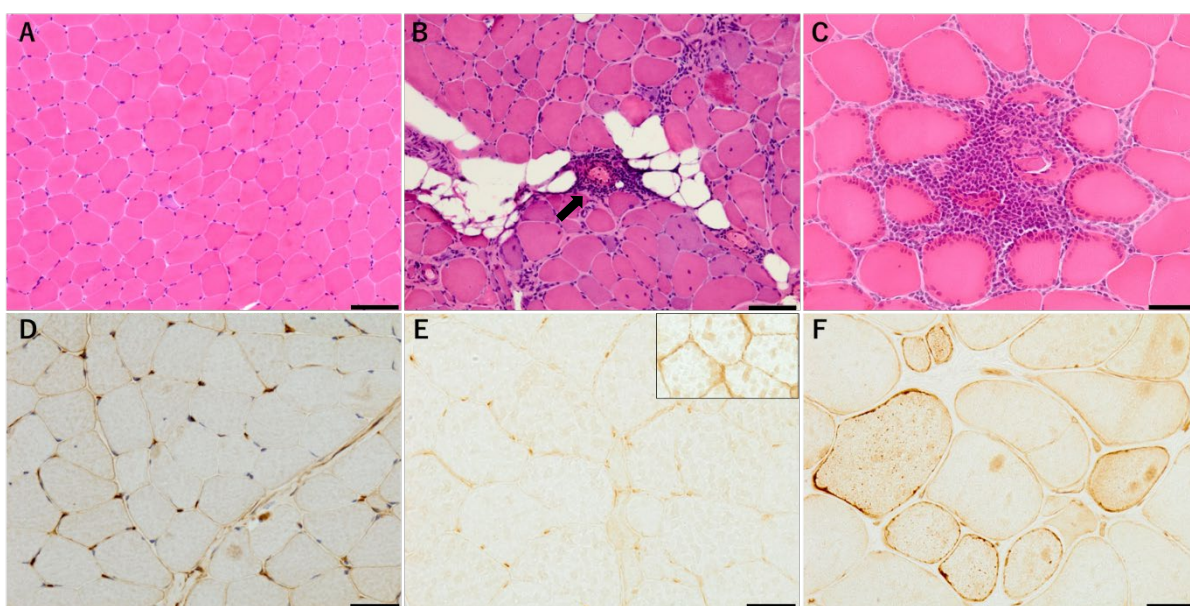


図 5 Dysferlinopathy の筋病理像

少数の再生線維を認めるが筋原性変化は乏しい例(A: 上腕二頭筋)、慢性筋原性変化を背景に筋周鞘血管周囲の細胞浸潤(矢印)を認めた例(B: 上腕二頭筋)、筋内鞘に局所的単核細胞浸潤が強く、非壊死性線維内へ浸潤する像(C: 大腿四頭筋)など、筋原性変化と炎症所見には個々の症例で差がある。免疫染色での、MHC class I の局所的な発現亢進(D)、ホモ接合性 p.Trp999Cys における、ジスフェルリンの完全欠損(E, 四角内はコントロール)および、モザイク状欠損(F) (E,F は文献¹⁸⁰より引用)。

Scale bars = 100 μ m (A, B), 50 μ m (C-F)



表

表 1 遠位型ミオパチーの原因遺伝子とその特徴

疾患名	臨床病理学的特徴	原因遺伝子	遺伝形式	原因遺伝子同定に関する参考文献
眼咽頭遠位型ミオパチー (Oculopharyngodistal myopathy; OPDM)	成人発症。日本を含めた東アジアで多い。	<i>NOTCH2NLC</i> , <i>LRP12</i> , <i>GIPC1</i> , <i>RILPL1</i> , <i>NUTM2B-AS1</i> , <i>ABCD3</i>	AssD	Deng et al., 2020; Ishiura et al., 2019; Saito et al., 2020; Sone et al., 2019; Yu et al., 2022; Gu et al., 2023
PHKA1 関連遠位型ミオパチー	70 代で腓腹筋障害。筋病理でグリコーゲン蓄積。日本からの報告。	<i>PHKA1</i>	AD	Mori-Yoshimura et al., 2022
Welander 型遠位型ミオパチー	成人発症(50 歳以上)、縁取り空胞	<i>TIA1</i>	AD	Hackman et al., 2012
SQSTM1 関連遠位型ミオパチー	成人発症(40 代以上)、下垂足	<i>SQSTM1</i>	AD	Bucelli et al, 2015
SQSTM1 および TIA1 介在性の二遺伝子遺伝による遠位型ミオパチー	成人発症(50 歳以上)、縁取り空胞	<i>SQSTM1+TIA1</i>	DG	Lee et al., 2018
Myotilin 関連遠位型ミオパチー	成人発症(50 歳以上)、病理学的に筋原線維性ミオパチー	<i>MYOT</i>	AD	Selcen et al., 2004
DNAJB2 関連遠位型ミオパチー	成人発症(50 歳以上)、病理学的に筋原線維性ミオパチー	<i>DNAJB2</i>	AD	Liu et al, 2022
前脛骨筋ジストロフィー(Udd ミオパチー)	成人発症	<i>TTN</i>	AD	Hackman et al., 2002
CASQ1 関連遠位型ミオパチー	成人発症。中国からの報告。	<i>CASQ1</i>	AD	Zhang et al., 2022
声帯および咽頭筋力低下を呈する遠位型ミオパチー(Vocal cord and pharyngeal distal myopathy; VCPDM)	成人発症(35 歳以上)。日本からも報告あり。	<i>MATR3</i>	AD	Senderek et al., 2009
VCP 関連遠位型ミオパチー	成人発症(35 歳以上)。日本からも報告あり。	<i>VCP</i>	AD	Palmio et al., 2011
ACTN2 関連遠位型ミオパチー	成人発症	<i>ACTN2</i>	AD	Savarese et al., 2019; Inoue et al., 2021; Donkervoort et al., 2024
PLIN4 関連遠位型ミオパチー	成人発症	<i>PLIN4</i>	AD	Ruggieri et al., 2020

LDB3 関連遠位型ミオパチー (ZASPopathy)	成人発症が主だが小児発症例もいる。病理学的に筋原線維性ミオパチー	<i>LDB3</i>	AD	Griggs et al., 2007
デスミン関連遠位型ミオパチー (Desminopathy)	成人発症が主だが小児発症例もいる。心筋症の合併。病理学的に筋原線維性ミオパチー	<i>DES</i>	AD > AR	Goldfarb et al., 1998
aB crystallin 関連遠位型ミオパチー	成人発症が主だが小児発症例もいる。白内障・心筋症の合併。病理学的に筋原線維性ミオパチー	<i>CRYAB</i>	AD	Vicart et al. 1998
HNRNPA1 関連遠位型ミオパチー	多くは成人発症、病理学的に封入体ミオパチー	<i>HNRNPA1</i>	AD	Hackman et al., 2021; Chompoopong et al., 2022
TARDBP 関連遠位型ミオパチー	50 代以降の遅発性、病理学的に封入体ミオパチー	<i>TARDBP</i>	AD	Zibold et al., 2024
三好型ミオパチー	青年期発症。腓腹筋優位の障害。CK は数千。筋病理で炎症細胞浸潤。日本人が疾患概念を確立。	<i>DYSF</i>	AR	Liu et al., 1998
Titin 関連遠位型ミオパチー (常染色体潜性遺伝をとる遠位型 Titinopathy)	青年期発症	<i>TTN</i>	AR	Evila et al., 2017
縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (埜中ミオパチー、GNE ミオパチー)	青年期発症。前脛骨筋優位の障害。筋病理で縁取り空胞。日本人が疾患概念、病態解明、治療開発に貢献。	<i>GNE</i>	AR	Eisenberg et al., 2001
FLNC 関連遠位型ミオパチー (Filaminopathy)	青年期発症	<i>FLNC</i>	AD	Duff et al., 2011
DNAJB6 関連遠位型ミオパチー	青年期発症。日本からも家系の報告あり。	<i>DNAJB6</i>	AD	Ruggieri et al., 2015, Palmio et al., 2020
HSPB8 関連ニューロミオパチー (Rimmed vacuolar neuromyopathy)	青年期発症。Motor neuropathy の合併。	<i>HSPB8</i>	AD	Ghaoui et al., 2016
ANO5 関連遠位型ミオパチー	青年期発症(18-40 歳)、筋病理で壊死線維。日本からも報告あり。	<i>ANO5</i>	AR	Bolduc et al., 2010
RYR1 関連腓腹筋優位遠位型ミオパチー	青年期発症。下腿三頭筋の軽微な症状。	<i>RYR1</i>	AD/AR	Laughlin et al., 2017 - Jokela et al., 2019
SMPX 関連遠位型ミオパチー	成人発症。手指伸展障害や足関節背屈障害から始まる。体幹筋も障害されうる。	<i>SMPX</i>	X-linked	Johari et al., 2021
CAV3 欠損を伴う遠位型ミオパチー	思春期発症で、腓腹筋肥大、凹足、筋痛などが特徴。病理	<i>CAV3</i>	AD	Tateyama et al., 2002

	学的にカベオリン欠損を伴う。日本人の報告。			
Laing ミオパチー	小児期発症	<i>MYH7</i>	AD > AR	Meredith et al., 2004
早期発症のネブリン欠損を伴う遠位型ミオパチー	小児期発症	<i>NEB</i>	AR > AD	Wallgren-Pettersson et al., 2007, Kiiski et al., 2019
ADSS1 ミオパチー	小児期発症。筋病理ではネマリン小体。日本からも報告があり、東アジアに多い。	<i>ADSS1</i>	AR	Park et al., 2016
KLHL9 関連遠位型ミオパチー	小児期発症	<i>KLHL9</i>	AD	Cirak et al., 2010
DNM2 関連遠位型ミオパチー	顔面筋罹患が見られ、ミオチューブラーミオパチーに類似	<i>DNM2</i>	AD	Bitoun et al., 2005

AD: autosomal dominant (常染色体顕性遺伝)

AR: autosomal recessive (常染色体潜性遺伝)

AssD: associated with dominant inheritance (顕性遺伝形式を伴う)

DG: digenic inheritance (二遺伝子遺伝)

X-linked (X連鎖性遺伝)

表 2 本邦における OPDM の原因遺伝子別の疫学・臨床症状の違い

原因遺伝子	<i>LRP12</i> (n=87)	<i>GIPC1</i> (n=14)	<i>NOTCH2NLC</i> (n=27)	<i>LOC642361/NUTM2B-AS1</i> (n=5)
男:女	1:0.64	1:1	1:0.59	1:1.5
初発症状 最多	四肢筋力低下 (33%)	眼瞼下垂 (50%)	中枢神経症状 (56%)	眼瞼下垂 (100%)
発症年齢(歳)	41.0±10.5 [17-70]	42.2±14.5 [17-62]	49.3±20.0 [1-72]	29.6±7.81 [18-41]
血清 CK (U/L)	399±309	573±589	344±634	465±498
眼瞼下垂	90%	71%	40%	100%
眼球運動障害	66%	79%	44%	100%
構音・嚥下障害	88%	86%	40%	100%
四肢筋力低下	100%	100%	67%	60%
呼吸器使用	5.8%	0	0	0
心機能障害	6.6%	0	0	0

(文献¹⁷⁾より一部改変、NCNP 筋レポジトリより)