

201024080A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西野 一三

平成23年(2011年)3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西野 一三

平成23年(2011年)3月

# 目次

## I. 総括研究報告

ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査 .....	1
西野 一三	
(独) 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 部長)	
(資料) ベスレムミオパチー (MIM# 158810, Bethlem myopathy) 診断基準	
(資料) ウルリッヒ病 (MIM# 254090, Ullrich disease, Congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy) 診断基準	
(資料) 一次調査票	
(資料) 二次調査票	
(資料) ロードマップ	

## II. 分担研究報告

1. ベスレムミオパチーとその類縁疾患の診断基準作成と頻度の推計 .....	15
林 由起子	
(独) 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 室長)	
2. ベスレムミオパチーおよび collagen VI 異常を伴う筋疾患の患者実態把握 および病態解明研究 .....	18
樋口 逸郎	
(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 准教授)	
3. 専門医アンケート解析に基づく本邦のベスレムミオパチーと その類縁疾患の実態 .....	20
小牧 宏文	
(独) 国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科 医長)	

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査」

研究代表者 西野 一三

(独) 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 部長

**研究要旨**

Collagen VI異常によるベスレムミオパチーおよびウルリッヒ病について、診断基準作成を行うとともに、患者実態を把握すべくアンケート調査ならびに筋病理診断件数からの本邦患者数推計を行った。全国の専門医療機関、専門医に対して全5452通のアンケートを送付し、1881通の回答を得た。さらに、該当症例ありとの回答があった43件について二次調査を施行し、34例を確保した(ベスレムミオパチー13例、ウルリッヒ病21例)。ウルリッヒ病については、国立精神・神経医療研究センター病院例で二次調査回答例に含まれない22例も加えた43例で表現型解析を行った。ベスレムミオパチー例の半数で臨床経過が不明で、免疫染色、遺伝子解析も8例で未実施であった。ベスレムミオパチーは、小児期発症でも筋力低下が緩徐進行性のため30-50歳代まで歩行可能であった。ウルリッヒ病は新生児期筋緊張低下や股関節脱臼、その後運動発達遅滞として発症し、全身の筋力低下や呼吸筋力低下の進行がはやく、歩行不能年齢、人工呼吸器導入年齢中央値は11歳であった。免疫染色が実施された35例は全例染色性に異常が認められ、完全欠損5、筋鞘膜特異的欠損30例であった。遺伝子解析は21例で実施され、15例で変異が認められた。国立精神・神経医療研究センターにおける筋病理診断件数からは、本邦におけるウルリッヒ病の有病率は、100万人当たり4-8人程度であろうと推計された。ベスレムミオパチーはウルリッヒ病に比べてきわめて希と考えられた。ただし、collagen VI関連筋疾患は見逃されている症例が多いことを考えると、実際にはもっと頻度が高い可能性もある。特にベスレムミオパチーに関しては、十分な検索が行われていない実態が明らかになった。今後は、1. 臨床医への啓蒙、2. collagen VI遺伝子解析を含む診断サービスの定常的提供、患者レジストリー確立、が必要と考えられた。

**研究分担者**

林由起子・(独) 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 室長

樋口逸郎・鹿児島大学大学院医歯学総合  
研究科 准教授

小牧宏文・(独) 国立精神・神経医療研  
究センター 病院 小児神経  
科 医長

**研究協力者**

橋口昭大・鹿児島大学医学部・歯学部  
附属病院 医員

米川貴博・(独) 国立精神・神経医療研究  
センター 病院 小児神経科  
レジデント

**A. 研究目的**

Collagen VI 異常によるベスレムミオパチーおよびウルリッヒ病の、①診断基準作成、②患者実態把握を目的とする。このような調査研究を通じて、専門医に対する疾患への周知と理解を図る。

**B. 研究方法**

①診断基準の作成、②患者実態把握（全

国の専門医療機関および専門医を対象とするアンケート調査、筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定)、③病態解明研究を3つの柱とした。

#### ①診断基準作成

ベスレムミオパチー及びウルリッヒ病の疾患概念ならびに臨床・病理・遺伝学的特徴を整理し、専門医の診断精度向上を目指した。現在の国際的コンセンサスを十分に考慮するとともに、上記の実態調査結果も踏まえて、実際に臨床に役立つとともに国際的に通用する水準のものを作成することを目指した。

#### ②患者実態把握

1. 全国の専門医療機関および専門医を対象とするアンケート調査

全国の専門医療機関および専門医を対象としてアンケート調査を行った。ベスレムミオパチーおよびウルリッヒ病と診断されている患者を対象とした。調査内容は、以下の通りである。

一次調査項目：ベスレムミオパチー及びウルリッヒ病の症例の有無。

二次調査項目：家族歴、発達歴、周産期歴、新生児仮死の有無、哺乳状態、既往歴、就学状況、臨床症状（発症年齢、精神運動発達に関する項目、ピーク時の運動能力、独歩獲得年齢、車椅子使用開始年齢、歩行不能年齢、知能（知能指数：IQないし発達指数：DQ）、顔面筋罹患、筋力低下の分布、関節拘縮の有無・分布、関節過伸展の有無・分布、脊柱可動性、側弯、側弯の有無、踵の突出、皮膚症状、側弯発症年齢、側弯の進行、側弯に対する治療の有無、摂食嚥下機能の変化、チューブ栄養使用の有無・開始時年齢、胃瘻造設の有無・造設時年齢、

呼吸機能の変化、夜間の非侵襲的人工呼吸開始年齢、死亡時年齢・死因)、血清CKの推移、骨格筋CT、MRI、筋病理、VI型コラーゲン免疫染色、COL6A1、COL6A2、COL6A3遺伝子解析結果。

2. 筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定

国立精神・神経医療研究センターにて筋病理診断が行われた例を対象に他の筋疾患との症例数を比較し、本邦患者数を推計した。

3. Collagen VI 遺伝子異常が確定例での家系内臨床症状の差異に関する検討

特に3世代にわたるベスレムミオパチーの家系例について、同一家系内の症例ごとの臨床症状の差異を検討した。

#### ③病態解明研究

筋生検が行われた例についてCollagen VIの免疫染色を行うとともに、Collagen VI遺伝子解析を行い、新たな症例の発掘と診断確定を行うことで、今後の病態解明に向けた症例蓄積を行った。

#### （倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センター倫理委員会への申請、承認をえたうえで研究を開始し、連結可能匿名化された既存の情報のみを得た。

### C. 研究結果

#### ①診断基準作成（資料参照）

ともにcollagen VI異常によるベスレムミオパチーとウルリッヒ病をそれぞれの疾患に分けて診断基準を作成した。これまで

に報告されている臨床的特徴および病理学的特徴に加えて、*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* 遺伝子変異に関する遺伝学的情報を重視する診断基準を作成した。

## ②患者実態把握

### 1. 全国の専門医療機関および専門医を対象とするアンケート調査

全国の専門医療機関、日本神経学会専門医、日本小児神経学会専門医を対象に全 5452 通の一次調査用アンケートを送付した。12 月 20 日現在、返信があったのは 1881 通、宛先不明などでの返却は 258 通で、回収率は 34.5%であった。このうち、疑い症例や過去の症例などを含んで、該当症例ありとの回答があったのは 43 通であった。症例ありの 43 例の内訳は、ベスレムミオパチー 3 例（1 家系）、ウルリッヒ病 14 例、ベスレムミオパチーまたはウルリッヒ病 25 例、不明 1 例である。症例ありと回答のあった 43 通の一次調査票に対して、二次調査票を送付したところ、34 例について更なる情報を得た。その結果、ベスレムミオパチーまたはウルリッヒ病とされた例のうち 10 例はベスレムミオパチー、7 例はウルリッヒ病であることが判明し、34 例の内訳は、ベスレムミオパチー 13 例（死亡 2 例）、ウルリッヒ病 21 例（21 例（死亡 1 例）となった。ウルリッヒ病 21 例のうち、8 例は国立精神・神経医療研究センター病院通院または入院歴のある患者と考えられた。国立精神・神経医療研究センター病院で把握しているウルリッヒ病患者 30 例からこの 8 例を除いた 22 例を先の 21 例に加えて、計 43 例での表現型解析を行った。

【ベスレムミオパチーの具体的な臨床症状、特徴のまとめ（13 例）】5 家系 13 例で、男女比 10 : 3、死亡 2 例（悪性新生物 1、不明

1）、経過不明 6 例であった。発症時期は乳幼児期 2 例、5-6 歳 3 例、30 歳代 1 例、40 歳代 1 例であった。周産期では、乳児期発症の 1 例で先天性股関節脱臼がみられた以外は、胎動微弱、哺乳不良、フロッピーインファント、斜頸はみられなかった。調査時年齢は 5、8、16、49、50、63、83 歳であり、独歩不能年齢は乳児期発症例で 6 歳、他は 43、52 歳、また 16、50、53 歳で独歩可能な例もあった。6 歳で歩行不能となった例を除き、緩徐進行性の筋力低下、近位関節拘縮がみられ、関節過伸展や側弯症はみられず、人工呼吸器導入例もなかった。骨格筋組織の VI 型コラーゲン免疫染色は 5 例で実施され、正常 4 例、筋鞘膜特異的欠損 (SSCD) 1 例であった。*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* 遺伝子解析は 5 例で実施され、1 家系 4 例のうち 3 例で *COL6A1* の同一変異が認められ、他の 1 家系 4 例のうち 1 例で *COL6A1* に変異が認められた。

【ウルリッヒ病の具体的な臨床症状、特徴のまとめ（43 例）】男女比 22 : 21、家族歴は 3 例（親子）でみられた。周産期では、胎動微弱 33.3%、哺乳不良 43.2%、フロッピーインファント 51.4%、斜頸 33.3%、先天性股関節脱臼が 45.0%みられた。先天性多発関節拘縮は 5 例でみられた。

診断時年齢は中央値 3 歳（0-13 歳）、骨格筋組織の VI 型コラーゲン免疫染色は 35 例（81.4%）で実施され、完全欠損 (CD) 5 例、SSCD 30 例であった。CD 及び SSCD の 35 例の診断時臨床症状は、近位関節拘縮あり 57.6%、遠位関節拘縮あり 33.3%、遠位関節過伸展あり 85.2%、踵の突出あり 79.2%、顔面筋罹患 22.6%、高口蓋あり 64.5%、近位筋優位の筋力低下 65.5%、側弯症あり 50.0%、血清 CK 値  $315 \pm 108$  であった。精神運動発達では、知能は全例正常、

独歩は 27 例で獲得し、獲得月齢の中央値 18 ヶ月 (12–36 ヶ月) (19.7±5.6) であった。診断時の運動能力は、座位保持可 100%、Gowers sign 陽性 53.3%、つかまり立ち可 20.0%、起立不可 26.7%、独歩可 71.9% であった。

自然歴では、年齢中央値 12 歳 (1–40 歳) での生存 42 例、死亡 1 例 (突然死)、座位保持可 87.5%、独歩可 47.5%、歩行不能年齢は中央値 11 歳 (5–17 歳) (10.4±3.6)、人工呼吸器導入あり 47.5% (NPPV/TPPV 16/3)、導入年齢中央値 11 歳 (5–21 歳) (12.4±4.9)、経管栄養あり 1 例であった。

側弯症は 83.3% (25/30 例) にみられ、手術が行われたのは 2 例であった。年齢毎の %VC は、6 歳時 67.0±10.4、7 歳時 62.0±16.7、8 歳時 49.2±17.3、10 歳時 40.4±11.5、12 歳時 32.7±12.8、14 歳時 18.3±4.3、19 歳時 14.9±4.5 であった。

*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* 遺伝子解析は 21 例 (48.3%) で実施され、変異あり 15 例、変異なし 5 例、結果不明 1 例であった。変異ありの 15 例では、*COL6A1* 7 例、*COL6A2* 3 例、*COL6A3* 5 例に認められた。

## 2. 筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定

1978 年から 2004 年までにウルリッヒ病と診断された例は 34 例であった。同期間に先天性筋ジストロフィーと診断された例は 362 例あり、そのうち、福山型先天性筋ジストロフィーは 178 例であった。このことは、ウルリッヒ病の頻度は福山型先天性筋ジストロフィーの約 1/5 であることを示している。福山型先天性筋ジストロフィーは、筋ジストロフィーで最も頻度の高いデュシェンヌ型の約 1/3 の頻度で、本邦では、10 万人当たり 2–4 人程度の患者がいると想

定されている。このことから、本邦におけるウルリッヒ病の有病率は、100 万人当たり 4–8 人程度であろうと推計される。

ベスレムミオパチーに関しては疑い例が 4 家系あったものの診断確定は 1 例のみで、頻度の推計値を算出できなかった。しかし、疑い例を全てカウントしてもウルリッヒ病の 1/10 程度の頻度しかなく、きわめて希であることが予測された。

## 3. Collagen VI 遺伝子異常が確定例での家系内臨床症状の差異に関する検討

3 世代にわたるベスレムミオパチーの家系例では症例により関節拘縮や筋力低下に違いが見られた。ベスレムミオパチーで歩行困難となる主な原因は筋力低下ではなく関節拘縮である症例が多かった。整形外科的治療により歩行可能期間が著明に延長していた。

また、collagen VI 完全欠損を呈するウルリッヒ病の長期経過観察では、適切な呼吸管理により生命予後は著明に改善していた。

## ③病態解明研究

国立精神・神経医療研究センターでは、新たに 20 例の collagen VI 異常症疑い例を見だし、その内 4 例に *COL6A1* 遺伝子変異を見いだした。残り 16 例について、*COL6A2* および *COL6A3* 遺伝子の解析を順次行っている。鹿児島大学では、collagen VI 異常症 2 例で *COL6A3* 遺伝子変異を見いだした。

## D. 考察

### ①診断基準の作成

ベスレムミオパチーならびにウルリッヒ病に関しては、これまで診断基準が作成されたことはなかった。そのため、当該疾患の予後・自然歴は当然のこと、患者数も全



く不明であった。今回診断基準が作成されたことにより初めて、実態調査の基礎ができたと考えられる。今回作成した診断基準においては臨床・病理学的特徴はもとより、遺伝学的に診断が確定している例を当該疾患の確定例とするようにした。このことにより、仮に一見に似ているものの遺伝学的に異なる疾患を除外することが出来るものと考えられる。ただし、collagen VI 遺伝子は比較的大きいため、遺伝子診断が困難であり、診断サービスも定常的には提供されていない。今後は、遺伝子診断の定常的な提供が課題となると考えられた。

## ②患者実態把握

今回のアンケート調査では、ベスレムミオパチーと診断されている症例を5家系13例確保できたが、その半数で臨床経過が不明であり、COL6A1, COL6A2, COL6A3 遺伝子解析も8例で未実施であることから、具体的な臨床症状、特徴のまとめは困難と考えた。

一方、ウルリッヒ病と診断されている例は43例確保でき、具体的な臨床症状、特徴のまとめが可能であった。独歩は約80%で獲得するが獲得月齢は遅れることが多い。出生時から筋緊張低下を示すことが多く、先天性股関節脱臼をみることも多い。診断時近位関節拘縮約60%、遠位関節過伸展約85%、踵の突出約80%、高口蓋約65%、側弯症が50%の例で認められ、知能は全例で正常であった。血清CK値は正常ないし軽度上昇程度であった。出生時からの筋緊張低下や先天性股関節脱臼の既往、高口蓋は他の筋疾患でもしばしば認められるが、発症早期からの近位関節拘縮や側弯症、遠位関節過伸展の存在、正常知能は、ウルリッヒ病に特徴的であり診断基準に含めるべきと

考えた。

また、歩行不能年齢、呼吸器導入年齢の中央値は11歳で、筋力低下の進行に加え関節拘縮や脊柱変形の進行の結果比較的早期に歩行不能となり、また呼吸筋力低下による拘束性障害も早期に進行し、%VCの平均ははすでに6歳時67.0、14歳時18.3まで低下することが判明した。側弯症手術は対象の2例のみでしか施行されおらず、呼吸筋力低下の進行が早い当疾患の性質を踏まえた慎重な手術適応の検討が行われていることが示唆された。

ベスレムミオパチーとウルリッヒ病は、同じ遺伝子の変異によって起こる類縁疾患であるが、これらは一連のスペクトラムを形成する疾患である可能性が高い。今回の調査で、ベスレムミオパチーは小児期発症でも筋力低下が緩徐進行性のため30-50歳代まで歩行可能で、また呼吸筋も同様に保たれることからスペクトラムの軽症型に位置づけられ、一方ウルリッヒ病は発症時期がさらに早期で、全身の筋力低下や呼吸筋力低下も早期に進行するスペクトラムの重症型に位置付けられることが明らかとなった。

今回の実態調査で得られたウルリッヒ病の臨床症状、自然歴、免疫染色やCOL6A1, COL6A2, COL6A3 遺伝子解析結果から診断基準の作成が可能となり、専門医への啓蒙を通じて本邦全体の診断水準や患者の医学的管理が向上すること期待される。

今後は、ベスレムミオパチーの症例数をさらに確保するとともに、VI型コラーゲン免疫染色やCOL6A1, COL6A2, COL6A3 遺伝子解析の実施、臨床症状や自然歴の詳細な追加調査が必要である。

筋病理診断件数の調査では、本邦におけるウルリッヒ病の有病率が、概数値ではあ

るもののおおよそ100万人当たり4-8人程度であることが、初めて明らかとなった。ウルリッヒ病は、先天性筋ジストロフィーに分類されることもあり、その分類に従えば、本邦においては、福山型先天性筋ジストロフィーに次いで頻度の高い先天性筋ジストロフィーであるということになる。一方、ベスレムミオパチーはウルリッヒ病に比べて極めて希であると考えられた。ただし、collagen VI 関連筋疾患は見逃されている症例が多いことを考えると、実際には両疾患とも、もっと頻度が高い可能性もある。いずれにしても、同一遺伝子を原因とする疾患でこのような頻度の違いがある点は興味深い、その理由の解明には今後の更なる検討が必要である。

家系内臨床症状の差異に関する検討においては、同一家系内においても症例により関節拘縮や筋力低下に違いが見られることが確認された。また、今回の調査により、ベスレムミオパチー患者においては適切なリハビリテーションや整形外科治療を行うことにより、歩行可能期間の延長やQOLの改善が得られる可能性があることが示唆された。また、ウルリッヒ病患者の長期経過観察からは、適切な呼吸管理の重要性が示唆された。ウルリッヒ病では原則として心筋はあまり障害されないことから、早期に適切な呼吸管理を行えば著明に生命予後が改善すると考えられた。今後より多くの症例での更なる検討が必要である。

### ③病態解明

現在collagen VI 異常症疑い例について、collagen VI 遺伝子を順次解析中であり、今後さらに新たな例で診断を確定できるものと考えられる。ただし、collagen VI 遺伝子、すなわち、COL6A1, COL6A2, COL6A3

遺伝子のシーケンス解析については、商業的診断サービスはなく、3遺伝子全部で、107エクソン、ORF 15.7 kb と大きいことから、簡単に遺伝子診断ができないことが問題である。今後はcollagen VI 遺伝子解析を定常的に提供していくシステムの構築が重要と考えられた。

## E. 結論

全国の専門医療機関、専門医に対してアンケート調査を実施し、1881通の回答を得た。該当症例ありとの回答があった43件について現在二次調査を施行し、34例を確保した。さらに、国立精神・神経医療研究センター病院例を含めて、ベスレムミオパチー13例、ウルリッヒ病43例を対象に表現型解析を行った。その結果、ベスレムミオパチーとウルリッヒ病は一連のスペクトラムを形成する可能性が高いことが明らかとなった。

国立精神・神経医療研究センターにおける筋病理診断件数からは、本邦におけるウルリッヒ病の有病率は、100万人当たり4-8人程度であろうと推計された。ベスレムミオパチーはウルリッヒ病に比べてきわめて希と考えられた。

一連の研究から、ベスレムミオパチーでは十分な検討が行われていない実態が明らかとなった。このような現状を変えるためには、1. 臨床医への啓蒙、2. 臨床の現場をサポートする診断体制、とくに、COL6 遺伝子解析サービスの継続的提供、3. ベスレムミオパチーおよびウルリッヒ病を対象とした患者レジストリー確立、が必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

Shalaby S, Quinzii CM, Hayashi YK, Goto K, Nonaka I, Noguchi S, Hirano M, Nishino I: Novel FHL1 mutations in fatal and benign reducing body myopathy, rigid spine and myofibrillar myopathy. 20th Meeting of the European-Neurological-Society, Berlin, Germany, 6. 19-23, 2010.

Mitsuhashi H, Fujita M, Yasuta H, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Kawakami A, Kudo A, Nishino I: Filamin C is required for the maintenance of sarcomere structure in medaka. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Kumamoto, Japan, 10. 13, 2010.

Higuchi I, Inamori Y, Higashi K, Matsuura E, Hashiguchi A, Shiraishi T, Hirata N, Arimura K: Immunohistochemical studies on HSP47 and vessel related proteins in inclusion body myositis and muscular dystrophies. XII International Congress on Neuromuscular Disease, Naples, Italy, July 2010,

小牧宏文：脊髄性筋萎縮症の骨格筋画像所見：MRI での疾患特異的所見。第 113 回日本小児科学学術集会, 岩手, 4. 24, 2010

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## ベスレムミオパチー (MIM# 158810, Bethlem myopathy) 診断基準

## ●診断に有用な特徴

## A. 臨床的特徴

- a. 常染色体優性遺伝または孤発性 (希に常染色体劣性遺伝の例がある)
- b. 主に小児期発症 (通常 2 歳から 5 歳) (希に成人発症例がある)
- c. 緩徐進行性の体幹・四肢近位筋優位の筋力低下および筋萎縮
- d. 早期からの関節屈曲拘縮 (第 II~V 指指節間関節、肘関節、足関節)

(以下は参考所見)

- ・ 50 歳以降に歩行不能となる例が多い
- ・ 斜頸をしばしば合併する
- ・ 血清 CK 値は正常から軽度高値 (1,500 IU/L 以下)
- ・ 針筋電図で筋原性変化
- ・ 心筋症や不整脈などの心合併症を欠く

## B. 筋生検所見 (参考所見)

- a. 筋内鞘間質増生を伴う慢性筋原性変化
- b. 免疫染色で Collagen VI 異常 (筋鞘膜特異的欠損や部分欠損など) を認めることがある

## C. 遺伝学的検査

- a. *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* 遺伝子のヘテロ接合型変異 (まれにホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異のことがある)

## ●除外すべき疾患

- ・ 早期より関節拘縮を来す筋疾患 (Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーなど)

## ●診断カテゴリー

確実例 A+C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの

## ウルリッヒ病 (MIM# 254090, Ullrich disease, Congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy) 診断基準

### ●診断に有用な特徴

#### A. 臨床的特徴

- a. 常染色体劣性遺伝または孤発性
- b. 生下時または乳児期発症
- c. 緩徐進行性の全般性筋力・筋緊張低下および筋萎縮
- d. 近位関節拘縮（脊柱側弯・後弯、股関節・肘関節屈曲拘縮）（詳細に見ないと分からない程度のこともある）
- d. 遠位関節過伸展（手関節、指節間関節、足関節、趾節間関節）

（以下は参考所見）

- ・しばしば認める臨床所見としては以下のようなものがある

先天性股関節脱臼

斜頸

皮膚過伸展

皮膚ケロイド形成

顔面筋罹患

踵骨突出

呼吸筋力低下

- ・血清 CK 値は正常から軽度高値（1,500 IU/L 以下）
- ・針筋電図で筋原性変化
- ・心筋症や不整脈などの心合併症を欠く

#### B. 筋生検所見

- a. 筋内鞘間質増生を伴う慢性筋原性変化
- b. 免疫染色で Collagen VI の完全欠損、筋鞘膜特異的欠損、または部分欠損

#### C. 遺伝学的検査

- a. *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* 遺伝子のホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異、またはヘテロ接合型変異

### ●除外すべき疾患

- ・早期より関節拘縮を来す筋疾患（Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーなど）

### ●診断カテゴリー

確実例 A+B+C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの

このたび、厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査」研究班における研究の一環として、アンケート調査を行うことになりました。

ベスレムミオパチーは、緩徐に進行する近位筋優位の筋力低下と筋萎縮に加え、比較的早期より手指・肘関節・足関節などの屈曲拘縮を伴うミオパチーです。通常、常染色体優性のほか、劣性遺伝形式をとる例も報告されています。Collagen VIをコードするCOL6A1、COL6A2、COL6A3のいずれかの遺伝子の変異により発症します。類縁疾患として、重症型のウルリッヒ病があります。ウルリッヒ病は先天性筋ジストロフィーに分類されることもあります。ベスレムミオパチーは、本邦ではこれまでに数例の症例報告があるのみ、重症型のウルリッヒ病についても自然歴や予後についての十分な情報がありません。当該疾患の患者数が少ないのは、疾患自体の稀少性もさることながら、専門医の間でもこのようなCollagen VI異常症が十分に知られていないことも理由の一つであると推測しています。

本研究では、全国の専門医療機関および専門医を対象にアンケート調査を実施することによって、①診断基準の作成、②患者実態把握（全国の専門医療機関および専門医を対象とするアンケート調査、筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定）を行うことを目標としています。

御多忙中大変お手数をおかけいたしますが、趣旨をご理解いただきアンケート調査に御協力を賜りますようお願い申し上げます。

事務局 〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

(独)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

TEL: 042-341-271 (内線5119)

研究代表者 西野一三 (NCNP神経研究所疾病研究第一部長)

研究分担者 小牧宏文 (komaki@ncnp.go.jp) (NCNP病院小児神経科医長)

## ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査 (一次調査)

- ( ) 病院
- ( ) 科
- ( ) 主治医御芳名
- ( ) メールアドレス

④

(可能であればお知らせください)

【質問】 2005年-2009年の間に、ベスレムミオパチー、またはウルリッヒ病の疑われる患者様を何例程度御経験でしょうか？

( ) 例

\* 該当症例が無い場合には、質問欄に0と記載してください。

ベスレムミオパチーとその類縁疾患の症例がある場合、(独)国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て行われる二次調査に御協力をお願いいたします。

二次調査に御協力いただける場合は、データ入力シートを郵送しますので、是非ご協力のほどよろしくお願いたします。

お忙しいところ恐縮ですが、10月末日までに御返送いただければ幸いです。

## 資 料

「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査」のお願い（二次調査）

H22 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査」班

研究代表者 西野 一三

(独) 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部長

研究分担者 小牧 宏文 komakih@ncnp.go.jp

(独) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科医長

以下の質問についてのお答えを（ ）内から選んでお知らせください。また、（ ）内に数字や部位等を記入していただく質問もございますので宜しくお願いいたします。

臨床診断（ベスレムミオパチー、ウールリッヒ病、その他（ ））

1. 患者さんは現在（通院している，通院していない）  
また，転院された場合転院先の主治医がわかりましたらお知らせください。  
（ ）
2. 現在の年齢（ ）歳、性別（男、女）、死亡の場合死亡時年齢（ ）歳
3. 現在の運動能力  
座位保持（可，不可） 立位保持（可，不可） 自力歩行（可，不可） 走行（可能，不能）
4. 臨床経過  
独歩（ ）歳  
独歩未獲得の場合ピーク時の運動能力を記載してください。（ ）  
歩行不能（ ）歳 車椅子使用（有，無）、使用開始（ ）歳  
経鼻胃管または胃瘻（有，無）、使用開始（ ）歳  
人工呼吸器使用（有，無）、使用開始（ ）歳、方法（NPPV、気管切開）  
死亡（有，無） 有の場合直接死因を記載してください。（ ）
5. 家族歴  
血族婚（有，無）  
神経筋疾患（有，無） 有りの場合具体的に記載してください。（ ）
6. 周産期情報  
胎動（有，微弱，無） 哺乳状態（良好，不良） フロッピーインファント（有，無）  
斜頸（有，無） 先天性股関節脱臼（有，無） その他（ ）

7. 臨床症候

関節拘縮（有，無）

拘縮部位（肩関節，肘関節，手関節，手指関節，股関節，膝関節，足関節，その他（ ））

関節過伸展（有，無） 部位（手関節，手指関節，その他（ ））

脊柱可動性の低下（有，無）

踵の突出（有，無）

皮膚症状（有，無） 有りの場合具体的な症状（ ）

その他の臨床徴候（ ）

8. 検査

血清CK（ IU/L）：測定年齢（ ）歳

呼吸機能 %VC 可能な範囲で%VC の推移をご記入ください。

（ ）%：（ ）歳時

（ ）%：（ ）歳時

（ ）%：（ ）歳時

（ ）%：（ ）歳時

（ ）%：（ ）歳時

（ ）%：（ ）歳時

（ ）%：（ ）歳時

側わん Cobb 角 可能な範囲でCobb 角の推移をご記入ください。

（ ）度：（ ）歳時

（ ）度：（ ）歳時

（ ）度：（ ）歳時

（ ）度：（ ）歳時

骨格筋 CT/MRI（実施，未実施） 所見（ ）

筋生検（実施，未実施） 病理診断の依頼施設名（ ）

筋病理所見（ ）

可能であれば匿名化のうえレポートのコピーを添付ください

コラーゲン6 遺伝子解析（実施，未実施）

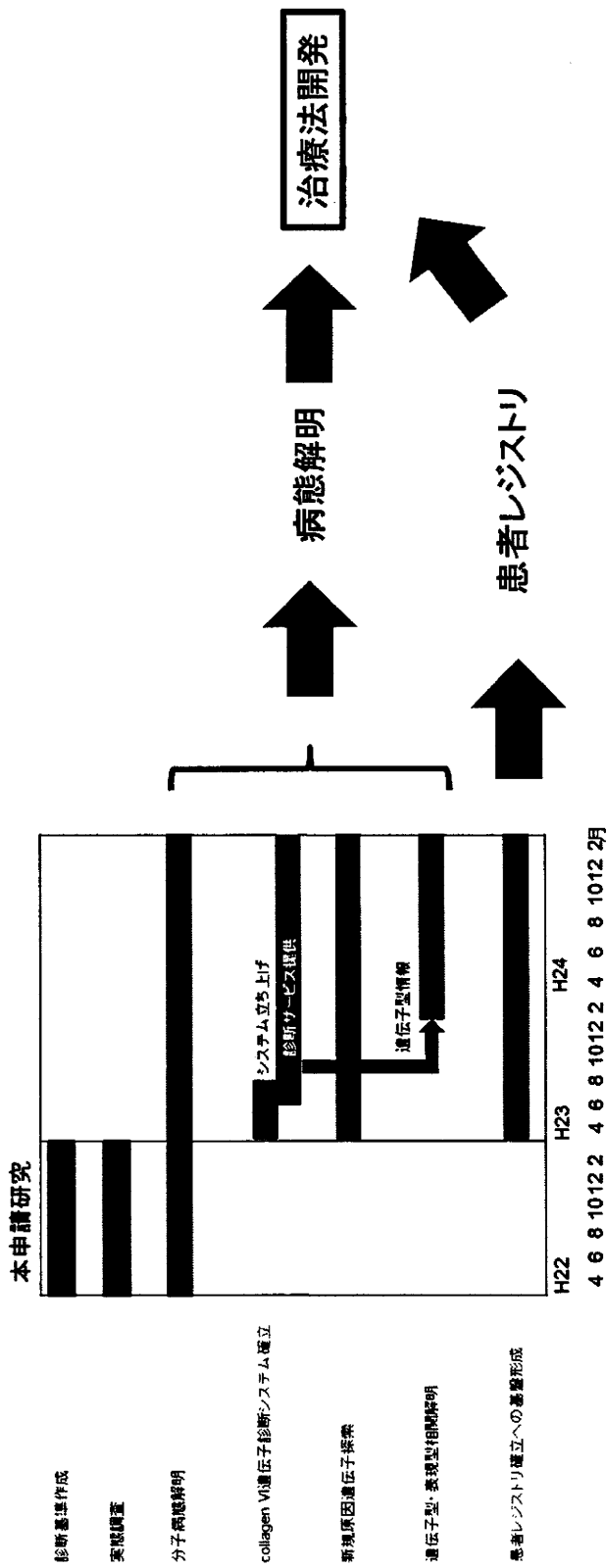
実施の場合、実施施設とその結果（ ）

9. その他臨床情報に関する特記事項がありましたらご自由にご記載ください。

先生のご所属、ご芳名（ ）



ベースレムミオパチーとその類縁疾患研究のロードマップ



## II. 分担研究報告

「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の診断基準作成と頻度の推計」

研究分担者 林由起子

(独) 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 室長

**研究要旨**

目的：Collagen VI異常によるベスレムミオパチーおよびウルリッヒ病の実態を適切に把握するために、①診断基準作成、および②患者実態把握（筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定）を目的とする。

方法：①診断基準の作成：ベスレムミオパチー及びウルリッヒ病の疾患概念ならびに臨床・病理・遺伝学的特徴を整理し、国際的コンセンサスや実態調査結果も踏まえて、基準を作成した。②患者実態把握（筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定）：国立精神・神経医療研究センターにて筋病理診断が行われた例を対象に他の筋疾患、特に、福山型先天筋ジストロフィーやデュシェンヌ型筋ジストロフィーの症例数との比較を行い、本邦患者数を推計した。

結果：①診断基準の作成：ともにcollagen VI異常によるベスレムミオパチーとウルリッヒ病をそれぞれの疾患に分けて診断基準を作成した。これまでに報告されている臨床的特徴および病理学的特徴に加えて、COL6A1, COL6A2, COL6A3遺伝子変異に関する遺伝学的情報を重視するものとした。②患者実態把握（筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定）：1978年から2004年までにウルリッヒ病と診断された例は34例であった。同期間に先天性筋ジストロフィーと診断された例は362例あり、そのうち、福山型先天性筋ジストロフィーは178例であり、ウルリッヒ病の頻度は福山型先天性筋ジストロフィーの約1/5であることが明らかとなった。福山型先天性筋ジストロフィーは、デュシェンヌ型の約1/3の頻度であることから、本邦におけるウルリッヒ病の有病率は、100万人当たり4-8人程度であろうと推計された。ベスレムミオパチーは頻度の推計値を算出できなかったが、疑い例を全てカウントしてもウルリッヒ病の1/10程度の頻度しかなく、きわめて希であると考えられた。

結論：初めて、ベスレムミオパチー及びウルリッヒ病の診断基準を作成した。今後患者レジストリーなどを確立していく際に有用なツールとなることが期待される。筋病理診断件数からは、本邦におけるウルリッヒ病の有病率は、100万人当たり4-8人程度と推計された。ベスレムミオパチーはウルリッヒ病に比べてきわめて希と考えられた。

**A. 研究目的**

Collagen VI異常によるベスレムミオパチーおよびウルリッヒ病の①診断基準作成、②患者実態把握を目的とする。このような調査研究を通じて、専門医に対する疾患への周知と理解を図る。

疾患概念ならびに臨床・病理・遺伝学的特徴を整理し、専門医の診断精度向上を目指した。現在の国際的コンセンサスを十分に考慮するとともに、上記の実態調査結果も踏まえて、実際に臨床に役立つとともに国際的に通用する水準のものを作成することを目指した。

**B. 研究方法**

①診断基準作成

ベスレムミオパチー及びウルリッヒ病の

②患者実態把握（筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定）

筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定を行った。具体的には、国立精神・神経医療研究センターにて筋病理診断が行われた例を対象に他の筋疾患、特に、福山型先天筋ジストロフィーやデュシェンヌ型筋ジストロフィーの症例数との比較を行い、本邦患者数を推計した。

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センター倫理委員会への申請、承認をえたうえで研究を開始し、連結可能匿名化された既存の情報のみを得た。

C. 研究結果

①診断基準作成（総括研究報告の資料参照）

ともに collagen VI 異常によるベスレムミオパチーとウルリッヒ病をそれぞれの疾患に分けて診断基準を作成した。これまでに報告されている臨床的特徴および病理学的特徴に加えて、COL6A1, COL6A2, COL6A3 遺伝子変異に関する遺伝学的情報を重視する診断基準を作成した。

②患者実態把握（筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定）

1978年から2004年までにウルリッヒ病と診断された例は34例であった。同期間に先天性筋ジストロフィーと診断された例は362例あり、そのうち、福山型先天性筋ジストロフィーは178例であった。このことは、ウルリッヒ病の頻度は福山型先天性筋ジストロフィーの約1/5であることを示している。福山型先天性筋ジストロフィーは、筋ジストロフィーで最も頻度の高いデュシェンヌ型の約1/3の頻度で、本邦では、10万人当たり2-4人程度の患者がいると想

定されている。このことから、本邦におけるウルリッヒ病の有病率は、100万人当たり4-8人程度であろうと推計される。

ベスレムミオパチーに関しては疑い例が4家系あったものの診断確定は1例のみで、頻度の推計値を算出できなかった。しかし、疑い例を全てカウントしてもウルリッヒ病の1/10程度の頻度しかなく、きわめて希であることが予測された。

D. 考察

①診断基準の作成

ベスレムミオパチーならびにウルリッヒ病に関しては、これまで診断基準が作成されたことはなかった。そのため、当該疾患の予後・自然歴は当然のこと、患者数も全く不明であった。今回診断基準が作成されたことにより初めて、実態調査の基礎ができたと考えられる。今回作成した診断基準においては臨床・病理学的特徴はもとより、遺伝学的に診断が確定している例を当該疾患の確定例とするようにした。このことにより、仮に一見に似ているものの遺伝学的に異なる疾患を除外することが出来るものと考えられる。ただし、collagen VI 遺伝子は比較的大きいため、遺伝子診断が困難であり、診断サービスも定常的には提供されていない。今後は、遺伝子診断の定常的な提供が課題となると考えられた。

②患者実態把握（筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定）

本調査では、本邦におけるウルリッヒ病の有病率が、概数値ではあるもののおおよそ100万人当たり4-8人程度であることが、初めて明らかとなった。ウルリッヒ病は、先天性筋ジストロフィーに分類されることもあり、その分類に従えば、本邦においては、福山型先天性筋ジストロフィーに次い