

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、研究分担者小牧らの報告にもあるように、ベスレムミオパチーはしっかりと患者把握がなされておらず、十分な実態が把握されていないのが現状である。従って、collagen VI 関連筋疾患、特にベスレムミオパチーは見逃されている症例が多いと考えられ、実際には両疾患とも、もっと頻度が高い可能性が示唆される。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。

E. 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。

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極めて希と考えられた。

ただし、特にベスレムミオパチーについては、十分に患者が把握されているとは言えず、臨床医への啓蒙や患者レジストリー確立を含めた今後の対策が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 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.

H. 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」

研究分担者 樋口逸郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 准教授
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

研究要旨

collagen VI異常を伴うベスレムミオパチーおよびウルリッヒ病患者の実態把握のためcollagen VI遺伝子異常が確定した典型的な優性遺伝を呈するベスレムミオパチーの家系例やウルリッヒ病の臨床徴候を解析し家系内での症状の違いの有無や予後を明らかにした。また、非定型例は見逃されている可能性があるため、関節拘縮や関節過伸展を呈する診断未確定の過去の症例についてもcollagen VIの遺伝子解析を行い新しい症例の発掘に努めた。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く、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。collagen VI完全欠損を呈するウルリッヒ病の長期経過観察により、適切な呼吸管理により生命予後は著明に改善することが明らかになった。関節拘縮や関節過伸展を呈する診断未確定例のcollagen VI遺伝子解析を続行中であり、現在collagen VI不完全欠損を呈する2例でcollagen VI α 3遺伝子変異を見いだしており、詳しく検討中である。

A. 研究目的

collagen VI異常を伴うベスレムミオパチーおよびウルリッヒ病患者の実態を把握し病態解明を進め、将来の治療法開発につながる研究を行う。

B. 研究方法

ベスレムミオパチー患者実態把握のためcollagen VI遺伝子異常が確定した典型的な優性遺伝を呈するベスレムミオパチーの家系例やウルリッヒ病の臨床徴候を解析し家系内での症状の違いの有無や予後を明らかにした。

劣性遺伝を呈するベスレムミオパチーやcollagen VIの不完全欠損によるウルリッヒ病およびcollagen VIのヘテロ変異を有するウルリッヒ病も報告されており、非定型例は見逃されている可能性があるため、

関節拘縮や関節過伸展を呈する診断未確定の過去の症例についてもcollagen VIの遺伝子解析を行い新しい症例の発掘に努めた。

（倫理面への配慮）

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科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

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く、整形外科的治療により歩行可能期間が著明に延長した。

collagen VI完全欠損を呈するウルリッ

ヒ病の長期経過観察により、適切な呼吸管理により生命予後は著明に改善することが明らかになった。

関節拘縮や関節過伸展を呈する診断未確定例のcollagen VI遺伝子解析を続行中であり、現在collagen VI不完全欠損を呈する2例でcollagen VI α 3遺伝子変異を見いだしており、詳しく検討中である。

D. 考察

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り、より多くの症例での検討が必要である。

collagen VI完全欠損を呈するウルリッヒ病でも心筋はあまり障害されないので、早期の適切な呼吸管理により生命予後が改善する。

典型的なベスレムミオパチーと重症のウルリッヒ病はcollagen VI関連筋疾患の連続したスペクトラムの両端に位置する疾患と考えられ、collagen VI関連筋疾患の非定型例は見逃されている可能性が高い。

E. 結論

ベスレムミオパチーでは未来の根治療法を目指すアプローチだけでなく、現在実施可能で有効な治療やケアに関するエビデンスを確立する必要がある。

collagen VI完全欠損を呈するウルリッヒ病は適切な呼吸管理により生命予後は著明に改善する。

collagen VI関連筋疾患は見逃されている症例が多く、これまで考えられていたよりも頻度の高い疾患であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

XII International Congress on Neuro-muscular Diseases July, 2010, Naples
Immunohistochemical studies on HSP47 and vessel related proteins in inclusion body myositis and muscular dystrophies.
Itsuro Higuchi, Yukie Inamori, Keiko Higashi, Eiji Matsuura, Akihiro Hashiguchi, Tadafumi Shiraishi, Noriko Hirata, Kimiyoshi Arimura

H. 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

「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」

研究分担者 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 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

研究要旨

目的: VI型コラーゲン異常による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、本邦における患者実態を把握する。

方法: 全国の専門医療機関及び専門医を対象としたアンケート調査を行い結果の集計を行った。ベスレムミオパチー及びウルリッヒ病と診断されている患者各13 (男10、女3)、43例 (男22、女21) を対象とし、臨床症状、骨格筋組織VI型コラーゲン免疫染色やCOL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子解析結果、自然歴のまとめを行った。

結果: 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。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ることが示された。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。

結論: VI型コラーゲンをコードする遺伝子の変異により発症するベスレムミオパチーを軽症型とすると、同じ遺伝子の変異によって起こる類縁疾患のウルリッヒ病は重症型であり、これらは一連のスペクトラムを形成する可能性が高い。ベスレムミオパチーではさらなる調査検討が必要であるが、ウルリッヒ病では本邦の実態把握を成し得、抽出された特徴的な臨床症状、VI型コラーゲンの染色性、遺伝子検査から診断基準作成が可能となった。

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。

B. 研究方法 (調査票は総括研究報告の資料参照)

全国の専門医療機関及び専門医を対象とし

たアンケート調査を行い、結果の集計を行った。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。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、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、

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、側弯の有無、踵の突出、皮膚症状、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。

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す。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、実際の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。

(倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会への申請、承認を得たうえで開始し、連結可能匿名化された既存の情報のみを得て行った。

C. 研究結果

一次調査結果：総発送数 5,452 件に対し、返信あり 1,881 件（うち症例あり 43 件）、返却 258 件で、回収率は 34.5%であった。症例ありの 43 件を検討し、ベスレムミオパチー及びウルリッヒ病と診断されている患者 42 例を確保できた。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 例であった。

二次調査結果：一次調査に返信のあった 43 件に対し二次調査を行った結果、ベスレムミオパチー 13 例（死亡 2 例）、ウルリッヒ病 21 例（死亡 1 例）を確保できた。さらに、国立精神・神経医療研究センター病院に通院または入院歴のあるウルリッヒ病の患者 30 例から重複例と思われる例を可能な限り除いた 22 例も対象とした。

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 ± 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。

D. 考察

ベスレムミオパチー及びウルリッヒ病に関しては、診断基準が作成されたことはなく、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る。実態調査を行うことで、本邦における VI 型コラーゲン異常症に関する基礎資料が初めて得られると考えた。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ておらず、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は、乳幼児期に発症し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ある。VI 型コラーゲンをコードする *COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* 遺伝子のいずれかの遺伝子の変異により発症する。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より重症型である。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。

今後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。また、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。

E. 結論

VI型コラーゲンをコードする遺伝子の変異により発症するバスレムミオパチーとウルリッヒ病は、軽症型から重症型まで一連のスペクトラムを形成する可能性が高い。バスレムミオパチーではさらなる調査検討が必要であるが、ウルリッヒ病では本邦の実態把握によって診断基準作成が可能となった結果、診断水準の向上や患者の医学的管理の向上が期待される。

今後VI型コラーゲン免疫染色の染色性や表現型とCOL6A1, COL6A2, COL6A3遺伝子の変異との関係についても明らかにし、重症度予測やさらなる医学的管理の向上へ発展させたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

H. 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

