

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「肥大型心筋症を伴った封入体筋炎について」

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 神経内科老年病学）

共同研究者： 稲森由恵 1, 橋口昭大 1, 白石匡史 1, 東 桂子 1,
大窪隆一 1, 井上輝彦 2, 三山吉夫 2, 高嶋 博 1,

(1.鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経内科 老年病学
2.大悟病院老年期精神疾患センター)

研究要旨

最近 15 年間に当科入院し筋生検にて診断が確定した封入体筋炎 15 例中 2 例 (13.3%) に肥大型心筋症の合併を認めた。症例 1 は 60 代後半の男性で、肩甲帯、大腿四頭筋、前腕屈筋群に目立つ緩徐進行性の筋力低下・筋萎縮を認め、筋生検で封入体筋炎と診断された。免疫療法を施行したが無効であり、診断後数年で終日ベッド臥床となった。診断から 5 年後、突然死され剖検にて肥大型心筋症に伴う不整脈死と診断された。症例の姉にも同様の筋萎縮・筋力低下を認めた。症例 2 は 70 歳代前半の男性で、潜在発症、緩徐進行性の筋力低下を認め、筋生検で封入体筋炎と診断された。60 歳代で肥大型心筋症を発症した。一時的に免疫療法に反応したが、徐々に症状は悪化し、診断から 9 年後、誤嚥性肺炎で入院中に突然死した。臨床的には症例 1 は肩甲帯に目立つ病変分布、同胞に同様な症状を呈する点、比較的進行が速い点が封入体筋炎として非典型的であったが、症例 2 は封入体筋炎として典型的な臨床経過を呈し、他の症例と明らかな相違は認められなかった。2 症例の共通点として、慢性ウイルス感染（症例 1 HTLV-1 陽性、症例 2 HCV 陽性）があり、病態への関与が考えられた。心筋組織所見では、ともに肥大型心筋症に合致した所見を認めたが、2 症例とも明らかな炎症細胞浸潤は認められなかった。

症例 1 では剖検および分子遺伝学的検討を行った。剖検骨格筋では横隔膜を含めた全ての筋が involve されていたが、程度は様々であった。生検筋と剖検筋の経時的变化について検討すると、免疫療法にて炎症性変化は抑制されているにも関わらず、rimmed vacuole の出現頻度や p62, TAR DNA-binding protein 43 陽性 deposit の頻度は増加しており、封入体筋炎の進行過程においては炎症よりも筋変性がより関与している可能性が示唆された。また、分子遺伝学的検討にて家族性肥大型心筋症の原因遺伝子のひとつである Myosin binding protein C3 (MYBPC3) 遺伝子に T1046M 変異を認めた。症例 1 は封入体筋炎としては非典型的な臨床像を呈しており、MYBPC3 遺伝子 T1046M 変異が修飾因子として関与した可能性が考えられた。

A. 研究目的

封入体筋炎の経過中に肥大型心筋症を発症した 2 症例をについて臨床的特徴を明らかにし、心筋・骨格筋所見について検討する。

症例 1 においては、複数の剖検骨格筋において、経時的変化を含めた病理学的検討を行う。分子遺伝学的検討を行う。

B. 研究方法

最近 15 年間に当科入院し筋生検にて診断が確定した封入体筋炎 15 例中 2 例に肥大型心筋症の合併を認めた。

【症例 1】60 代後半の男性。血清 HTLV-1 抗体陽性。肩甲帯、大腿四頭筋、前腕屈筋群に目立つ緩徐進行性の筋力低下・筋萎縮を認めた。本例の姉にも同様の筋力低下・筋萎縮を認めた（詳細不明）。筋生検にて炎症細胞浸潤と rimmed vacuole, MHC class I のびまん性の発現を認め、封入体筋炎と診断。免疫療法を施行したが効果なく、数年で終日ベッド臥床となった。診断から 5 年後、突然死され、剖検にて肥大型心筋症に伴う不整脈死と診断された。

【症例 2】70 代前半の男性。潜在発症、緩徐進行性の筋力低下を認め、筋生検にて封入体筋炎と診断。60 歳代で心尖部肥大型心筋症を発症。一時的に免疫療法に反応したが、徐々に症状は悪化し、診断から 9 年後、誤嚥性肺炎で入院中に突然死した。

症例 1, 2 において骨格筋および心筋の一般組織学的染色および免疫組織化学的染色 (CD8, CD4, MHC class I, TDP43, p62) について検討する。

症例 1 において横隔膜を含めた複数の剖検骨格筋(上腕二頭筋、腹直筋、腸腰筋、大腿四頭筋、横隔膜)の一般組織学のおよ

び免疫組織化学的染色について検討する。上腕二頭筋における経時的変化について検討する。

家族性肥大型心筋症の原因遺伝子で頻度が高いとされる cardiac MYBPC (*MYBPC3*), β -myosin heavy chain (*MYH7*), cardiac troponin T (*TNNI3*) について、direct sequencing にて検討した。

C. 研究結果

骨格筋病理では 2 症例とも炎症細胞浸潤と rimmed vacuole, MHC class I のびまん性の発現を認め、封入体筋炎に合致した所見であった。ともに type I fiber に目立つ hypertrophic fiber を認めた。

心筋病理では 2 症例とも錯綜配列、肥大型心筋を認め、肥大型心筋症を示唆する所見を呈したが、心筋内に炎症細胞浸潤は認めなかった。症例 2 では著明な脂肪変性を認めた。

症例 1 の剖検骨格筋病理では横隔膜を含めた全ての筋で炎症細胞浸潤や rimmed vacuole を認めたが、その程度は様々であった。病初期より筋力低下・筋萎縮が目立った筋では hypertrophy があまり見られず、COX 欠損線維の頻度が高い傾向にあった。経時的変化では、生検筋と比較し剖検筋では炎症細胞浸潤は明らかに減少し、MHC class I の発現は消失していた。また、rimmed vacuole の出現頻度は増加し、p62, TDP43 陽性 deposit の出現頻度も増加していた。

症例 1 の分子遺伝学的検索にて、MYBPC3 遺伝子 T1046M 変異を認めた(家族性肥大型心筋症の原因変異として既報告)。

D. 考察

臨床的には症例 1 は同胞に同様症状を認め、病初期より肩甲帯の筋力低下・筋萎縮が目立ち、比較的進行が速く、封入

体筋炎として非典型的な臨床像を呈したが、症例 2 典型的な臨床経過を呈し、他の症例と明らかな相違は認められなかった。2 症例の共通点として、慢性ウイルス感染（症例 1 HTLV-1 陽性、症例 2 HCV 陽性）があり、病態への関与が考えられた。

症例 1 において、剖検骨格筋にて横隔膜を含めた全ての筋が involve されていた。経時的变化では、免疫療法にて炎症性変化は抑制されていたにも関わらず、rimmed vacuole, p62, TDP43 の出現頻度は増加しており、封入体筋炎の進行過程においては炎症よりも筋変性がより関与している可能性が示唆された。症例 1 は封入体筋炎としては非典型的な臨床像を呈しており、MYBPC3 遺伝子変異が骨格筋病変に修飾因子として関与した可能性が考えられた。

E. 結論

封入体筋炎に肥大型心筋症を合併した 2 例を経験した。慢性ウイルス感染や MYBPC3 遺伝子変異が病態に関与した可能性が考えられた。封入体筋炎の重篤な合併症として肥大型心筋症をきたす可能性

が示唆された。

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

12th International Congress on Neuromuscular Diseases, 2010, Yukie Inamori, Itsuro Higuchi, Ryuichi Ohkubo, Noriko Hirata, Akihiro Hashiguchi, Keiko Higashi, Tadafumi Shiraishi, Kimiyoshi Arimura, Hiroshi Takashima, Myopathologic studies of an autopsy case with inclusion body myositis (IBM)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

嚥下障害を有する封入体筋炎患者へのバルーンカテーテル拡張法の検討
および封入体筋炎患者の画像診断

研究分担者： 村田 顕也 1)

共同研究者： 近藤智善 1)、幸田 剣 2)

1) 和歌山県立医科大学神経内科

2) 和歌山県立医科大学リハビリテーション医学

封入体筋炎 (IBM) は、緩徐進行性の筋疾患である。約 1/3 の症例で嚥下障害の併発が報告されているが、四肢筋力との関連性が乏しいため、看過されやすく、また有効な治療法も見つかっていない。そこで、IBM 患者にバルーンカテーテルによる輪状咽頭部拡張法 (バルーン拡張法) を施行しその有効性を評価した。対象は、嚥下障害を自覚する IBM 患者 3 名 (男 2 女 1) 平均年齢 78.3 歳。12Fr 膀胱留置用バルーンカテーテルを透視下で経口的に挿入。食道入口部を越えた部位で、バルーン拡張後、空嚥下をさせながら、引き抜く操作を数回繰り返した。バルーン拡張法前後で、嚥下造影 (VF) と、マンメーターによる中咽頭、下咽頭、食道入口部、食道内での嚥下内圧の同時測定を行った。VF では、全例で下咽頭収縮筋や食道入口部付近の咽頭後壁に前方隆起が確認された。咽頭反射が高度な 1 例を除き、バルーン拡張法の施行が可能であった。バルーン拡張法施行前の VF では、模擬食物の食道通過量の減少や、梨状窩に貯留した食塊の喉頭侵入と誤嚥が確認された。バルーン拡張法施行後も喉頭挙上は減弱したままであったが、食道通過量が増大し、梨状窩への残

留量減少に伴い、食塊の咽頭侵入や誤嚥が消失した。嚥下圧検査では、バルーン拡張法後も、食道入口部の開大障害は残存したが、中・下咽頭や輪状咽頭筋部の収縮力は増大した。バルーン拡張法により輪状咽頭筋部の機械的狭窄の改善に加え、咽頭筋部の筋収縮力も増大した。バルーン拡張法は、IBM 患者での嚥下障害改善に有効と考えられた。

また、封入体筋炎 (IBM) の補助診断として骨格筋 MRI や嚥下造影検査 (VF) が用いられているが、臨床症状との対比や各種画像の経時的変化に関する検討はほとんどなされていない。今回われわれは、IBM 患者における骨格筋 MRI 所見と嚥下造影検査の経時的変化を臨床症状と比較検討し、補助検査としての有用性を検討した。今回検討した 9 例の臨床特徴として、全例初発症状は下肢近位部筋力低下であった。下肢症状出現後、手指筋力低下を自覚するまでの期間は 5.6 年 ± 3.8 年。下肢症状出現後、嚥下障害を自覚するまでの期間は 9.2 年 ± 5.8 年。経過 10 年以上の症例 8 例中 3 例では嚥下障害の自覚はなかった。うち 2 例では、Web 形成はなく、1 例のみ Web が確認さ

れた。画像的特徴として、大腿四頭筋は発症後3年頃から中間・外側・内側広筋で、発症後7年目ぐらいから大腿直筋で脂肪変性が確認された。大内転筋は発症5年目頃から大・短内転筋で、7年目頃から長内転筋で脂肪変性が確認される。大腿屈筋群の脂肪混在は伸筋群・内転群に比べ軽度である。輪状咽頭筋に出現するWeb形成は、嚥下障害の自覚の有無にかかわらず発症7年ぐらいで確認された。骨格筋MRI・嚥下造影所見は、IBMの臨床病態を反映している。同一筋群のなかでも、脂肪変性の程度に選択性が確認された。経過7年以降の症例では、MRIや嚥下造影検査にて大腿・前腕の脂肪変性や輪状咽頭筋異常が確認されやすいので診断の補助手段として有益である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

「封入体筋炎骨格筋組織における家族性 ALS 関連分子の関与」

研究分担者： 山下 賢（熊本大学医学部附属病院神経内科）
共同研究者： 木村 円、俵 望、森 麗、坂口秀哉、中間達也、
松尾圭将、前田 寧、平野照之、内野 誠
（熊本大学医学部附属病院神経内科）

研究要旨

近年、筋萎縮性側索硬化症（ALS）における神経細胞死と封入体筋炎（IBM）における筋変性機序の共通性を示唆する報告が相次いでいる。我々は弧発性 IBM（sIBM）5 例、眼咽頭筋ジストロフィー（OPMD）2 例、多発筋炎（PM）3 例、皮膚筋炎（DM）3 例、健常コントロール 3 例の骨格筋生検標本を用いて、家族性 ALS 関連蛋白 transactive response DNA binding protein-43（TDP-43）および fused in sarcoma/translocated in liposarcoma（FUS/TLS）、Cu/Zn superoxide dismutase（SOD1）、optineurin（OPTN）の発現と局在について検討した。TDP-43 および OPTN は PM や DM、神経原性筋萎縮、コントロールに比較してより高頻度に sIBM および OPMD 患者筋形質に蓄積した。FUS/TLS はその頻度が減少する傾向がみられた。さらに二重染色では、TDP-43 は OPTN と共局在を示したが、FUS/TLS とは共局在は見られなかった。OPTN は TDP-43 と共同して、縁取り空胞を伴うミオパチーの病態機序に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

弧発性封入体筋炎（sIBM）は炎症性筋疾患に分類される一方、縁取り空胞にはアミロイドβ（Aβ）やリン酸化タウ（p-tau）、ユビキチンなどを含む様々なミスフォールディング蛋白の細胞内異常蓄積が指摘されていることから、コンフォメーション病として注目されている。

sIBM は臨床的、電気生理学的に筋萎縮性側索硬化症（ALS）と類似する所見を呈することがあり、時に両者の鑑別に苦慮する症例が存在する。sIBM 骨格筋線維における細胞内異常として、Aβや p-tau に加えて、複数の蛋白が筋線維内に凝集を形成し、とくに TAR DNA binding protein（TDP-43）は sIBM 筋形質にも蓄積することが近年報告されている。さらに、

valosin-containing protein（VCP）遺伝子変異は、骨 Paget 病と前頭側頭型認知症を伴う封入体性ミオパチー（IBMPFD）のみならず、優性遺伝形式の家族性 ALS の原因遺伝子であると報告された。すなわち ALS における神経細胞死と IBM における筋変性機序の共通性を示唆する根拠が蓄積されつつある。

本研究の目的は、縁取り空胞を伴うミオパチーの病態における家族性 ALS 関連蛋白の関与を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象を表 1 に記す。これらの骨格筋生検標本を用いて、家族性 ALS 関連蛋白、すなわち TDP-43 および fused in sarcoma/translocated in liposarcoma（FUS/TLS）、Cu/Zn superoxide dismutase

(SOD1)、optineurin (OPTN) の発現を検討した (条件は分担研究報告書参照)。

表 1 症例のまとめ

Case no.	Diagnosis	Age (age at onset)	Sex	CK (U/l)	Biopsy
1	sIBM	72 (67)	Male	375	biceps brachii
2	sIBM	79 (77)	Male	563	quadriceps
3	sIBM	84 (79)	Male	235	biceps brachii
4	sIBM	86 (86)	Male	510	quadriceps
5	sIBM	70 (68)	Male	364	quadriceps
6	PM	58 (58)	Female	4716	biceps brachii
7	PM	54 (54)	Female	3810	quadriceps
8	PM	65 (65)	Female	1273	biceps brachii
9	DM	52 (51)	Male	2521	deltoid
10	DM	39 (39)	Female	316	deltoid
11	DM	27 (27)	Female	4986	biceps brachii
12	OPMD	69 (60)	Female	252	quadriceps
13	OPMD	81 (81)	Female	341	SCM
14	SBMA	55 (52)	Male	1734	biceps brachii
15	PMA	63 (58)	Male	1029	biceps brachii
16	ALS	83 (79)	Female	384	gastrocnemius

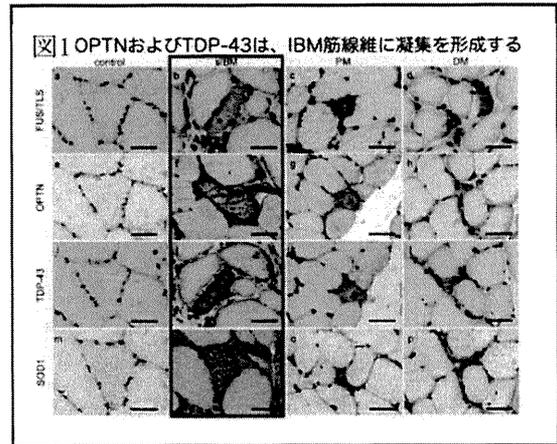
C. 研究結果

1) TDP-43 および FUS/TLS、OPTN、SOD1 蛋白は、PM や DM 患者に比して高頻度に蓄積する (図 1)

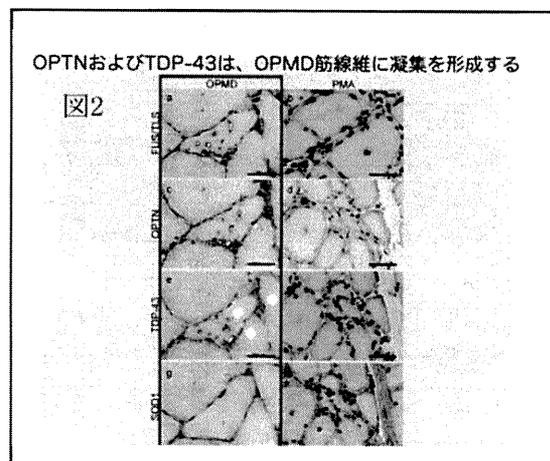
FUS/TLS は健常コントロールにおいて核のみに局在したが、sIBM では $9.8 \pm 1.0\%$ の筋線維に、核に加えてびまん性に細胞質もしくは膜直下に染色された。OPTN は健常コントロールでは筋形質に淡く染色され、sIBM では膜直下もしくは細胞質に顆粒状に細胞質内封入体を形成した。TDP-43 は、健常コントロールにおいて核のみに局在したが、sIBM では核に加えて顆粒状もしくはドット状を呈する細胞質内封入体が $21.4 \pm 3.0\%$ の筋線維に見られた。一方、PM では $5.7 \pm 1.2\%$ 、DM では $2.7 \pm 0.3\%$ の筋線維が TDP-43 陽性であり、それらは壊死線維に見られた。SOD1 は、健常コントロールでは骨格筋細胞質に淡く染色されたが、sIBM では $4.2 \pm 0.9\%$ の筋線維に SOD1 陽性細胞質内封入体が見られ、PM、DM ではほとんど見られなかった。

2) 家族性 ALS 関連蛋白は OPMD 骨格筋においても蓄積が見られた (図 2)

次に OPMD および神経原性筋萎縮患者に



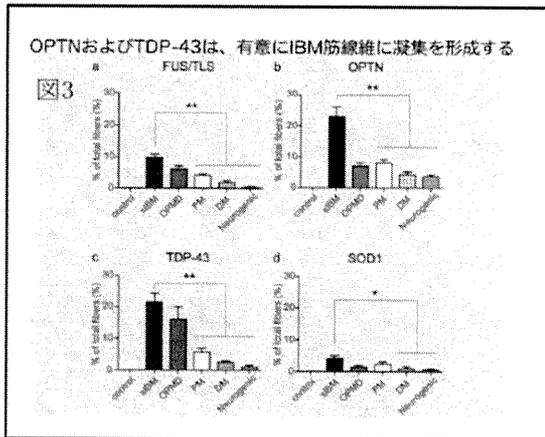
についても、同様に各蛋白の局在を検討した。FUS/TLS 陽性の封入体は、OPMD の筋線維の膜直下もしくは縁取り空胞周囲にみられたが、神経原性筋萎縮ではほとんどみられなかった。OPMD 患者において、OPTN の異常蓄積の頻度は、全筋線維の $7.0 \pm 1.0\%$ であったが、神経原性筋萎縮症患者では $3.7 \pm 0.7\%$ 程度であった。OPMD 患者では TDP-43 は核に加えて、筋膜および縁取り空胞上に蓄積した。異常蓄積の頻度は、OPMD では全筋線維の $16.0 \pm 4.0\%$ に見られたが、神経原性萎縮では $1.0 \pm 0.6\%$ に過ぎなかった。SOD1 陽性凝集体は OPMD、神経原性筋萎縮患者ともに極めて稀であった。各組織における異常凝集を呈する



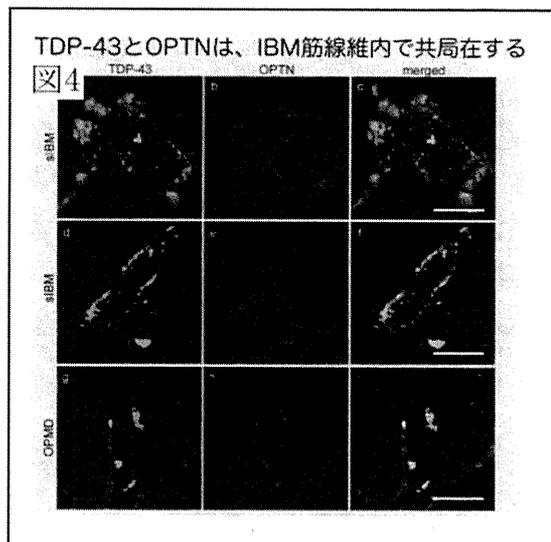
筋線維の頻度を図 3 に示す。

3) TDP-43 は OPTN と共局在を示した

FALS 関連蛋白の相乗的作用を明らかにするために、sIBM および OPMD 骨格筋にお



ける TDP-43 と FUS/TLS の共局在の有無について検討した。TDP-43 もしくは FUS/TLS 陽性の封入体が観察されたが TDP-43 陽性封入体は FUS/TLS と共局在を示さず、また逆に FUS/TLS 陽性封入体も同様であった。次に sIBM および OPMD 骨格筋における TDP-43 と OPTN の共局在の有無を検討したところ、TDP-43 陽性凝集体は高頻度に OPTN と共局在し、細胞質に顆粒状もし



くは膜直下に封入体を形成した (図 4)。

D. 考察

Weihl らが最初に sIBM 骨格筋における TDP-43 陽性細胞質内封入体を報告して以降、封入体には非リン酸化 TDP-43 のみならず、ALS 脊髄前角細胞で見出されるリン酸化 TDP-43 も含まれること、完全長に加

えて、切断された C 末断片 TDP-43 が含まれることを示す複数の研究が報告されている。これらの報告は、ALS と同様に sIBM において TDP-43 が毒性を発揮する可能性を示唆する一方で、TDP-43 陽性封入体は OPMD や IBMPFD、DMRV などの縁取り空胞を伴うミオパチーに共通する非特異的な病理変化である可能性も疑われている。

Maruyama らは家族性 ALS の原因遺伝子の一つとして OPTN を報告したが、これまで sIBM 骨格筋組織における OPTN 蛋白発現に言及した研究はない。我々は初めて OPTN が sIBM 患者の骨格筋に蓄積することを報告した。OPTN の蓄積がゴルジ機能障害のトリガーとなるのか、あるいは筋変性の二次的な結果としてゴルジの破綻が見られるのかは明らかではないが、OPTN が TDP-43 と関連して蓄積するという結果は、異常な OPTN 凝集が縁取り空胞を伴うミオパチーにおいて本質的な現象である可能性を示唆する。

E. 結論

OPTN は TDP-43 と共同して、縁取り空胞を伴うミオパチーの病態機序に関与する可能性が示唆された。ユビキチンプロテアソーム系やオートファジーを含む蛋白分解機能の障害が、ALS における神経細胞死と IBM における筋変性機序に共通して関与する可能性があり、今後さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 1. 論文発表 投稿中。

2. 学会発表 俵望ら、封入体筋炎における ALS 関連分子の筋病理学的検討、第 52 回日本神経学会学術大会、(2011 年 5 月 19 日、名古屋)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「封入体筋炎におけるエコーの有用性と非典型例の検討」

研究分担者： 梶 龍兒（徳島大学神経内科）

共同研究者： 松井 尚子, 高松 直子, 寺澤 由佳, 和泉 唯信（徳島大学神経内科）

平成 22 年度は封入体筋炎における筋エコーの有用性について検討した。

A. 研究目的

炎症性筋疾患の診断には、臨床症状に加え、血液検査、筋電図、筋生検が重要であり、骨格筋 CT や MRI など補助検査として使用されている。超音波検査は空間分解能に優れ、非襲侵的でコストの負担も少ない。

超音波検査により、四肢に筋原性変化について評価を行い、生検部位の同定や封入体筋炎（IBM）の補助検査として有用であるかを検討する。

B. 研究方法

対象はコントロール 3 例、多発性筋炎・皮膚筋炎 3 例、IBM 3 例。コントロール群は組織や筋電図で明らかな神経筋疾患のないものとした。周波数 7.5～11MHz 程度のリニア型プローブを使用し、皮下の脂肪の量に応じ、STC (sensitivity time control) 及びゲインを適切な状態に調整した上で輝度の変化を評価した。評価方法は、各筋に関心領域を設定し、超音波後方散乱法（Integrated backscatter: IB）を用いてエコー輝度を定量化し、3 群間で比較した。筋電図ならびに病理所見もともに比較した。また筋生検時の HE 染色標本を用い、顕微鏡で 3 か所観察し、ImageJ を用いて筋線維径ならびに脂肪の面積を計測した。

C. 研究結果

1) 肩・上腕筋においては IBM でエコー輝度が高くなる傾向にあった。

2) 前腕筋の観察において、浅指屈筋よりも深指屈筋でエコー輝度が高かった。

3) 下肢筋においては、IBM の好発部位とされる大腿四頭筋以外に腓腹筋でもエコー輝度の上昇を認めた。

4) 組織学的検討では IBM 群において大小不同が目立ち、脂肪の割合が多かった。

D. 考察

エコー輝度の上昇は筋線維の大小不同や脂肪変性を反映している可能性がある。

E. 結論

IBM において病変の広がりや筋生検時の部位選択に筋エコーが補助検査として有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

筋エコーの有用性については、国内の超音波学会ならびに国外の American Academy of Neurology of Annual Meeting にて報告を行った。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 23 年度は封入体筋炎との鑑別を要した非典型例についての検討を行った。

A. 研究目的

IBM では大腿四頭筋や前腕屈筋群のなかでも深指屈筋 (FDP) が特に侵されやすいという特徴を有する。我々はこれまで、超音波を用いて、健常者と炎症性筋疾患では筋エコー輝度のパターンが異なることを報告してきた。IBM の診断に際しては、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの運動ニューロン疾患、炎症性筋疾患との鑑別に苦慮するケースをしばしば経験する。

そこで、封入体筋炎の特徴を有しながらも、鑑別に苦慮した非典型例について見直した。

B. 研究方法

非典型 3 例における臨床的特徴、針筋電図所見、筋生検所見について検討する。また非典型例において FDP がより侵されやすい傾向にあるか、超音波検査により、四肢筋の変化について、典型的な IBM と比較した (1 例のみは検査未施行)。

C. 研究結果

症例 1 (65 歳女性) :

62 歳時に箸で物をつまみにくい、64 歳時に階段の昇降が困難となった。他院で免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) を施行するも改善なく、セカンドオピニオン目的にて当科に紹介。既往歴に高脂血症、家族歴や生活歴に特記事項なし。神経学的には両側第一背側骨間筋・母指球筋の筋萎縮。上肢は遠位筋優位の筋力低下、下肢は近位筋・遠位筋ともに同程度の筋力低下。上肢では深部腱反射が低下。CK は正常。

針筋電図では筋原性変化と神経原性変化が混在。下位運動ニューロン主体の ALS もしくは IBM を疑い、筋生検を施行したが、確定診断には至らず、その後も症状の急激な進行はみられていない。

VCP (valosin-containing protein) 変異は認めなかった。

症例 2 (68 歳女性) :

67 歳時より両上肢の筋力低下、68 歳時より両下肢の筋力低下が出現、近医で確定診断に至らず、当科に紹介。既往歴に高脂血症、家族歴や生活歴に特記事項なし。神経学的には両側第一背側骨間筋・母指球筋の筋萎縮。上肢は遠位筋優位の筋力低下、下肢は近位筋・遠位筋ともに同程度の筋力低下。上肢では深部腱反射が亢進し、病的反射陽性。CK は正常。ALS を疑うも、針筋電図で筋原性変化が混在しているため、筋生検を施行し ALS と診断。本例も VCP 変異は認めなかった。

症例 3 (61 歳男性) :

60 歳時左下顎の異常感覚が出現、61 歳より閉口困難感。しばらくして両手の筋力低下が出現、高 CK 血症も指摘され当院受診。既往歴に高血圧。家族歴に特記事項なし。

神経学的に口部のジストニアに加え、四肢の近位筋・遠位筋同程度の筋力低下を認めた。CK 2518 IU/L (40-200) はと著明に上昇。針筋電図では四肢筋全体に fibrillation と positive sharp wave を認め、これらの所見は FDP で特に目立っていた。筋生検では筋線維の中等度の大小不同、変性・壊死線維を認めた。微小血管周辺に炎症細胞浸潤を認め、多発筋炎もしくは皮膚筋炎と診断、ステロイド治療を行い部分的に改善。

通常 IBM の患者では、浅指屈筋 (FDS) に比べ FDP の輝度が高いが、非典型例の筋エコーでは IBM で認められるような、FDP と FDS の解離は認められなかった (図 1・2 参照)。

D. 考察・結論

近年 VCP の変異により骨 Paget 病と前頭側頭葉型認知症 (FTD) を伴う IBM を発症することが知られている。(Watts GD, et al. Nature Genetics 2004) また VCP 変異は家族性 ALS や孤発性の ALS でも認められている。(Koppers M, et al. Neurol aging 2011)

非典型 3 例のうち 2 例は最終診断に到ったが、症例 1 に関しては、VCP 変異は認められなかったものの、ALS と IBM の境界領域と位置付けざるを得ない症例であった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研 究 成 果 の 刊 行

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者	論文タイトル	書籍全体の編集者	書籍名	出版社	頁	出版年
Malican MC, Nishino I	Central Core Disease.	Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K	Gene Reviews	University of Washington		2010
Nakano S, Kusaka H	Myoclear Breakdown in Sporadic Inclusion Body Myositis.	Gran GT	Idiopathic Inflammatory Myopathies - Recent Developments	InTech	143-163	2011

原著論文

著者	論文タイトル	掲載誌名	巻頁	出版年
Yamazaki Y, Kamei Y, Sugita S, Akaike F, Kanai S, Miura S, Hirata Y, Troen BR, Kitamura T, Nishino I, Suganami T, Ezaki O, Ogawa Y	The cathepsin L gene is a direct target of FOXO1 in skeletal muscle.	Biochem J	427 171-178	2010
Toussaint A, Cowling BS, Hnia K, Mohr M, Oldfors A, Schwab Y, Yis U, Maisonneuve T, Stojkovic T, Wallgren-Pettersson C, Laugel V, Echaniz-Laguna A, Mandel JL, Nishino I, Laporte J	Defects in amphiphysin 2(BIN1) and triads in several forms of centronuclear myopathies.	Acta Neuropathol	121 253-266	2011
Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, Karahashi M, Koumura T, Aoyama C, Kurihara M, Quinlivan R, Sewry C, Mitsuhashi H, Goto K, Koksal B, Kale G, Ikeda K, Taguchi R, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Sher RB, Sugimoto H, Nakagawa Y, Cox GA, Topaloglu H, Nishino I	A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis.	Am J Hum Genet	88(6) 845-851	2011
Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, Hayashi YK, Nishino I	Anti-signal recognition particle myopathy in the first decade of life.	Pediatr Neurol	45(2) 114-116	2011
Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Karahashi M, Koumura T, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Sher RB, Nakagawa Y, Manfredi G, Goto YI, Cox GA, Nishino I	Muscle choline kinase beta defect causes mitochondrial dysfunction and increased mitophagy.	Hum Mol Genet	20(19) 3841-3851	2011
Fujita M, Mitsuhashi H, Isogai S, Nakata T, Kawakami A, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I	Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant zacro.	Dev Biol	361(1) 79-89	2012
Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I	Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia.	Neuromuscul Disord	22(2) 162-165	2012
Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I	Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan.	J Neurol	Epub ahead of print	2011
Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Goto K, Kaneda D, Choi YC, Toyoda C, Hieda S, Kamiyama T, Sato H, Wada M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I	Characterization of the Asian myopathy patients with VCP mutations.	Eur J Neurol	Epub ahead of print	2011
Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Murata M	Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study.	J Inherit Metab Dis	Epub ahead of print	2011

Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I	Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology.	Neuromuscul Disord	Epub ahead of print	2011
Nishii M, Nakano S, Nakamura S, Wate R, Shinde A, Kaneko S, Kusaka H	Myonuclear breakdown in sporadic inclusion body myositis is accompanied by DNA double strand breaks.	Neuromuscul Disord	21: 345-52	2011
Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T	A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM).	Neurol Sci	PMID:21993833	2011
Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I	Myotonic dystrophy type 2 is rare in the Japanese population.	J Hum Genet	Epub ahead of print	2012
Nakamura S, Nakano S, Nishii M, Kaneko S, Kusaka H	Localization of O-GlcNAc-modified proteins in neuromuscular diseases.	Modical Molecular Morphology	in press	in press

総説

著者	論文タイトル	掲載誌名	巻 頁	出版年
門間 一成、西野 一三	神経・筋 ミオパチー	内科	105 1387-1390	2010
本田 真也、西野 一三	筋疾患とオートファジー	BIO Clinica	25 42-46	2010

Central Core Disease

May Christine V Malicdan, MD, PhD
National Center of Neurology and Psychiatry
National Institute of Neuroscience
Tokyo
may@ncnp.go.jp

Ichizo Nishino, MD, PhD
National Center of Neurology and Psychiatry
National Institute of Neuroscience
Tokyo
nishino@ncnp.go.jp

Initial Posting: May 16, 2007; Last Update: May 11, 2010.

Summary

Disease characteristics. Central core disease (CCD) is characterized by muscle weakness ranging from mild to severe. Most affected individuals have mild disease with symmetric proximal muscle weakness and variable involvement of facial and neck muscles. The extraocular muscles are often spared. Motor development is usually delayed, but in general, most affected individuals acquire independent ambulation. Life span is usually normal. Severe disease is early in onset with profound hypotonia often accompanied by poor fetal movement, spinal deformities, hip dislocation, joint contractures, poor suck, and respiratory insufficiency requiring assisted ventilation. The outcome ranges from death in infancy to survival beyond age five years. Typically the weakness in CCD is not progressive.

Diagnosis/testing. The diagnosis of CCD is based on clinical findings of muscle weakness, the histopathologic findings of characteristic cores on muscle biopsy, and molecular genetic testing. Most CCD is associated with mutations in *RYR1*, the gene encoding the ryanodine receptor 1. Molecular genetic testing of *RYR1* is available clinically.

Management. *Treatment of manifestations:* physical therapy for hypotonia and weakness that may include stretching and mild to moderate low-impact exercise; assistive devices as needed for ambulation; orthopedic surgery as needed for scoliosis, congenital hip dislocation, foot deformities; respiratory support, breathing exercises, chest physiotherapy as needed; dietary supplementation and nasogastric or gastrostomy feeding as needed.

Prevention of secondary complications: intervention as needed to prevent respiratory compromise from scoliosis; immunization against influenza; prompt treatment of respiratory infection; mobility and physical therapy to prevent joint contractures.

Surveillance: routine assessment of spine for scoliosis, joints for contractures, respiratory parameters (e.g., respiratory rate, peak expiratory flow rate [PEFR], forced vital capacity [FVC], and forced expiratory volume in one second [FEV1]), motor abilities to determine need for physical therapy, occupational therapy, assistive devices; sleep studies when signs of nocturnal hypoxia are present.

Agents/circumstances to avoid: Although the actual risk for malignant hyperthermia susceptibility is unknown, it is prudent for individuals with CCD to avoid inhalational anesthetics and succinylcholine.

Testing of relatives at risk: If the *RYR1* mutation is known, it is appropriate to offer at-risk relatives molecular genetic testing to identify those with possible increased malignant hyperthermia susceptibility.

Genetic counseling. Central core disease (CCD) is usually inherited in an autosomal dominant (AD) manner but can be inherited in an autosomal recessive (AR) manner. Most individuals diagnosed with AD central core disease have an affected parent or an asymptomatic parent who has a disease-causing mutation. The proportion of AD CCD caused by *de novo* mutations is unknown. Each child of an individual with AD CCD has a 50% chance of inheriting the mutation. The parents of a child with AR CCD are obligate heterozygotes and therefore carry one mutant allele. Heterozygotes (carriers) are often asymptomatic. At conception, each sib of an individual with AR CCD has a 25% chance of being affected, a 50% chance of being an asymptomatic carrier, and a 25% chance of being unaffected and not a carrier. Prenatal diagnosis for pregnancies at increased risk for AD or AR CCD is possible once the disease-causing mutation(s) has/have been identified in an affected family member.

Diagnosis

Clinical Diagnosis

The diagnosis of central core disease (CCD) is based on a combination of clinical findings of muscle weakness and histopathologic findings of characteristic cores on muscle biopsy (see Testing), and confirmed in most cases by the presence of a disease-causing mutation in the gene *RYR1* (see Molecular Genetic Testing).

Because the clinical presentation ranges from the absence of symptoms to severe features including the need for ventilatory support, it is difficult to make the diagnosis of CCD based on clinical findings alone.

Note: Although controversial, the diagnostic criterion for CCD (for the purpose of this review) is the presence of CHARACTERISTIC cores in a significant number of fibers on muscle biopsy, even in individuals who are seemingly asymptomatic.

Clinical history. Although central core disease has a wide spectrum of symptoms and presentations, the following clinical findings can provide clues to the diagnosis:

- In early-onset disease:
 - Hypotonia and generalized weakness, often accompanied by perinatal complications including poor fetal movement, respiratory insufficiency, and poor suck
 - Delayed motor milestones (Independent ambulation is commonly achieved between ages three and four years, but varies depending on the severity of the disease.)
 - Spinal deformities, congenital hip dislocation, high-arched palate, foot deformities, and joint contractures. Rarely, patients may show severe skeletal malformations like those seen in spondylocostal dysostosis.
- In later-onset disease (rare):
 - Mild symmetrical myopathy, predominantly involving the proximal muscles
 - Mildly affected facial muscles
 - Occasional involvement of the extraocular muscles (Ophthalmoplegia is relatively common in the autosomal recessive forms.)

Testing

Muscle biopsy

Histologic examination of muscle is essential to the diagnosis of central core disease. Diagnostic findings are the presence of a significant number of cores in type 1 fibers with the following characteristics (Figure 1B):

- Often well demarcated
- May be centrally or peripherally located in the fibers
- Run down an appreciable length of the fiber on longitudinal sections
- Devoid of mitochondria
- Do not stain with oxidative enzyme stains (e.g., NADH-tetrazolium reductase, succinate dehydrogenase, cytochrome *c* oxidase)
- Deficient in phosphorylase activity and glycogen
- Sometimes surrounded by a thin rim of high oxidative enzyme activity, giving the appearance of "rimmed cores"
- Immunohistochemistry studies demonstrate distinct staining patterns that are restricted to the cores: RyR1 protein was focally depleted within the cores, while other proteins including DHPR[α]_{1s}, triadin, SERCA1/2, and calsequestrin accumulated within or around the cores [Murriel et al 2007].

Less common but nonetheless important pathologic findings in the spectrum of cores include the following [Ferreiro et al 2002b, Jungbluth et al 2002, Sewry et al 2002]:

- More than one core can be observed within a single muscle fiber.
- The number of type 1 fibers with cores varies.
- The diameter of cores can vary.
- Foci of multiple minicores in focal areas can occur.

Other pathologic characteristics of muscle include:

- Type 1 fiber predominance or uniformity
- Mild to moderate fiber size variation

- Minimal to moderate endomysial fibrosis. Marked fibrosis and increase in adipose tissue have been noted in several cases.
- Occasional increase in internal and central nuclei

Note: (1) Nemaline bodies occurring together with cores have been seen in genetically confirmed cases of CCD. When rods are numerous this has sometimes been referred to as core-rod disease. In a large French pedigree demonstrating autosomal dominant inheritance, the association of this disease with *RYR1* mutations was confirmed [Monnier et al 2000]. Interestingly, some cases of nemaline myopathy may also show cores [Jungbluth et al 2002], blurring the pathologic distinction between the two disorders. (2) Facial muscle involvement and high-arched palate are almost always observed in infantile or childhood nemaline myopathy, but are rarely seen in CCD.

Ultrastructural studies show:

- Virtual absence of mitochondria and sarcoplasmic reticulum (SR) in the core region. SR accumulation within the cores has been described on EM.
- Irregular zigzag pattern or complete disruption of the Z-lines but often preservation of the striation pattern
- Reduction in the intermyofibrillar space

Molecular Genetic Testing

Genes. Most cases of CCD are associated with mutations in *RYR1*, the gene encoding the ryanodine receptor 1.

Other loci. Studies have shown that mutations of the *RYR1*-associated proteins encoded by the genes *FKBP1B* and *CACNA1S* cause excitation-contraction (EC) uncoupling in vitro, similar to the effect of some *RYR1* mutants [Avila et al 2003a, Lyfenko et al 2004, Weiss et al 2004], raising a possibility that mutations in *FKBP1B* and/or *CACNA1S* may also be responsible for CCD. It is possible that other disorders with EC uncoupling could be within the spectrum of CCD, but more studies are warranted.

Other candidate genes to be considered include those that code for proteins involved or associated with the triadin, which is the anatomic site of EC uncoupling, and include triadin, junctin, histidine-rich calcium-binding protein, calsequestrin, JP-45, and mitsugamin-29 [Treves et al 2005] and dihydropyridine receptor, calmodulin, and inositol phosphate 3 receptor. To date, no mutation in these genes encoding these proteins has been associated with CCD.

Clinical testing

- **Sequence analysis of select exons.** The *RYR1* mutations associated with CCD identified so far are clustered in three relatively restricted regions ("hot spots"), which encode domain 1 (exons 1-17), domain 2 (exons 39-46), and domain 3 (exons 90-104) of the ryanodine receptor 1 [Treves et al 2005] (Figure 2).

Although most mutations associated with CCD are clustered in the C-terminal domain 3, which comprises the transmembrane/luminal and pore-forming region of the channel, recent studies have shown that mutations in CCD are likewise found in domains 1 and 2, in which mutations are more commonly associated with malignant hyperthermia (see Allelic Disorders).

Sequence analysis of select exons in known mutational hotspot regions detected mutations in 47%-67% of affected individuals [Monnier et al 2001, Davis et al 2003, Shepherd et al 2004]; extending the central "hotspot" to include exons 47 and 48 may increase mutation detection rate to 89% [Wu et al 2006].

- **Sequence analysis of the entire coding region.** Because the *RYR1* gene encodes the ryanodine receptor 1, one of the largest known proteins, direct sequencing of all exons is labor-intensive, but also most informative. Among 27 individuals diagnosed with CCD on muscle biopsy, sequence analysis of the entire coding region documented *RYR1* mutations in 93% [Wu et al 2006], suggesting that CCD may not be a genetically heterogeneous disease, as previously thought. Because of the large size of the gene, sequence analysis of cDNA is an alternate approach to sequence analysis of each exon of the genomic DNA. The entire *RYR1* cDNA of affected individuals has been sequenced by a number of groups [Lynch et al 1999, Monnier et al 2000, Ferreiro et al 2002a, Romero et al 2003, Zhou et al 2006a, Zhou et al 2006b].

Table 1. Summary of Molecular Genetic Testing Used in Central Core Disease

Gene Symbol	Test Method	Mutations Detected	Mutation Detection Frequency by Test Method	Test Availability
<i>RYR1</i>	Sequence analysis of select exons ¹	Sequence variants	47%-80% ²	Clinical Testing
	cDNA sequence analysis		Variable	
	gDNA sequence analysis		>90% ³	

Test Availability refers to availability in the GeneTests Laboratory Directory. *GeneReviews* designates a molecular genetic test as clinically available only if the test is listed in the GeneTests Laboratory Directory by either a US CLIA-licensed laboratory or a non-US clinical laboratory. GeneTests does not verify laboratory-submitted information or warrant any aspect of a laboratory's licensure or performance. Clinicians must communicate directly with the laboratories to verify information.

1. Exons sequenced vary by laboratory
2. In autosomal dominant CCD
3. Results from Wu et al [2006]

Interpretation of test results. For issues to consider in interpretation of sequence analysis results, click here.

If only one mutation is identified in a simplex case (i.e., a single occurrence in a family), it is difficult to distinguish between the following:

- A *de novo* dominant mutation
- Autosomal recessive inheritance with a known *RYR1* mutation on one allele and a second as-yet unidentified mutation on the second allele.

To resolve this issue, the following can be considered:

- Testing both parents for the mutation, when possible, can confirm or exclude a *de novo* mutation.
- If autosomal recessive inheritance is suspected, the entire coding sequence of the gene should be sequenced in an effort to identify the mutation on the second allele.

Note: The pathogenicity of a mutation may be established by functional studies or testing in an animal model if one exists.

Testing Strategy

To confirm the diagnosis of CCD in a proband

- If clinical evaluation reveals characteristic findings (see Clinical Diagnosis), muscle biopsy to establish the diagnosis based on histologic findings
- Molecular genetic testing of *RYR1* to confirm the diagnosis

Carrier testing for relatives at risk of being heterozygous for autosomal recessive CCD requires prior identification of the disease-causing mutations in the family.

Note: (1) In the majority of cases CCD is inherited in an autosomal dominant manner; therefore, carrier testing is relevant in only that minority of CCD in which inheritance is autosomal recessive. (2) Carriers are heterozygous for one of the mutations causing autosomal recessive CCD and are not at risk of developing CCD.

Prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis (PGD) for pregnancies at increased risk for autosomal dominant CCD require prior identification of the disease-causing mutation in the family.

Note: It is the policy of *GeneReviews* to include clinical uses of testing available from laboratories listed in the GeneTests Laboratory Directory; inclusion does not necessarily reflect the endorsement of such uses by the author(s), editor(s), or reviewer(s).

Genetically Related (Allelic) Disorders

Malignant hyperthermia susceptibility (MHS) is a pharmacogenetic disorder of skeletal muscle calcium regulation resulting in uncontrolled skeletal muscle hypermetabolism. Manifestations of malignant hyperthermia (MH) are triggered by certain volatile anesthetics (i.e., halothane, isoflurane, sevoflurane, desflurane, enflurane) either alone or in conjunction with depolarizing muscle relaxants (succinylcholine). The triggering substances release calcium stores from the sarcoplasmic reticulum, causing contracture of skeletal muscles, glycogenolysis, and increased cellular metabolism, resulting in production of heat and excess lactate. Affected individuals experience acidosis, hypercapnia, tachycardia, hypoxemia, rhabdomyolysis with subsequent increase in serum creatine kinase (CK), hyperkalemia with a risk of cardiac arrhythmia or even arrest, and myoglobinuria with a risk of renal failure. In nearly all cases, the first manifestations of MH, tachycardia, and tachypnea occur in the operating room, but MH may also occur in the early postoperative period. Death results unless the individual is promptly treated.

A clinical grading scale helps determine if a malignant hyperthermia (MH) episode has occurred. Contracture testing, the standard diagnostic test for MH since the mid-1970s, relies on the in vitro measurement of contracture response of biopsied muscle to graded concentrations of caffeine and the anesthetic halothane. Alternatively, calcium-induced calcium release (CICR) test can be performed, but has only been done in Japan. (For further information see Malignant Hyperthermia Susceptibility).

RYR1 is one of three known MHS-related genes. Domains 1 and 2 of *RYR1* are located in the soluble cytoplasmic regions of the protein and are hot spots for MH; however, mutations in these two domains have also been associated with CCD (see Molecular Genetic Testing).

The precise association of MHS and *RYR1* mutations is not clear and thus all individuals with a *RYR1* mutation are considered at risk for malignant hyperthermia and advised of appropriate precautions.

In several reports cores have been present in muscle biopsy of persons proven to have MH, thus raising controversy as to whether these individuals have CCD with MHS or MHS with cores. For example, Ibarra et al [2006] reported that 50% of persons with MHS with *RYR1* mutations had cores on muscle pathology, although most cores appear not to be as well-demarcated as those found in CCD. Further analysis is needed.

Multiminicore disease (MmD). The diagnosis of MmD is based on the presence of multiple "minicores" visible on muscle biopsy oxidative stains. Minicores are small zones of sarcomeric disorganization and/or diminished oxidative activity typically extending only a few sarcomeres in the fiber longitudinal axis that correlate with lack of mitochondria in muscle fibers. Because minicores are not specific to MmD, the diagnosis of MmD is based on the presence of minicores in a large proportion of muscle fibers associated with static or slowly progressive weakness and absence of findings diagnostic of other disorders.

Four clinical categories of MmD have been identified: classic form (75% of individuals), moderate form with hand involvement (<10%), antenatal form with arthrogryposis multiplex congenita (<10%), and ophthalmoplegic form (<10%). Onset of the classic form is usually congenital or occurs in early childhood with neonatal hypotonia, delayed motor development, axial muscle weakness, scoliosis, and significant respiratory involvement (often with secondary cardiac impairment). Spinal rigidity of varying severity is present.

Mutations in two genes account for about half the cases of MmD. Although further genetic heterogeneity is suggested, no other candidate region or gene has been identified to date.

- *SEPN1* mutations inherited in an autosomal recessive manner account for about 30% of all cases of MmD and about 40% of cases of classic MmD.
- *RYR1* mutations inherited in an autosomal recessive manner account for some forms of MmD, and in particular, those with ophthalmoplegia. Ophthalmoplegia is an exclusion criterion for *SEPN1* mutations.

Congenital neuromuscular disorder with uniform fiber type 1 (CNMDU1). CNMDU1 is pathologically defined by the almost exclusive presence of type 1 fibers in muscle sections (i.e., type 1 fibers comprise more than 99% of the fibers) and the absence of specific structural abnormalities such as cores and nemaline bodies.

CNMDU1 histologic findings are thought to be an earlier manifestation of CCD, as an individual with pathologically confirmed CCD had a muscle biopsy consistent with CNMDU1 earlier in childhood [Sewry et al 2002]. Furthermore, Quinlivan et al [2003] reported *RYR1* mutations in a family with CCD in which the youngest member showed uniform fiber typing, suggesting that adults have CCD while children had CNMDU1. These data imply that CNMDU1 is an earlier manifestation of the CCD spectrum; however, this may not be the case. Recently, mutations in the C-terminal region of *RYR1* were identified in 40% of individuals with CNMDU1 [Sato et al 2008]. In this report, electron microscopic analysis of a muscle biopsy from a person with CNMDU1 showed virtually normal histology, devoid of signs of early core formation, also suggesting that CNMDU1 may be a distinct entity and more possibly allelic to CCD. Moreover, there has been no report of overlap between the two disorders with respect to histologic findings (i.e., uniform type 1 fiber with cores in only a few fibers), casting doubt on the hypothesis that these two diseases belong to a single spectrum.

Centronuclear myopathy is a genetically heterogeneous disorder characterized clinically as congenital myopathy and the presence of centrally placed nuclei in a significant proportion of myofibers. So far, causative mutations have been identified in myotubularin (*MTM1*), dynamin 2 (*DNM2*), amphiphysin 2 (*BIN1*), and myotubularin-related protein 14 (*MTMR14*). Jungbluth et al [2007] reported a 16-year-old who was diagnosed at age one year with centronuclear myopathy with multiple central nuclei in up to 50% of fibers and central accumulation of oxidative enzyme stains. However, muscle biopsy eight years later revealed some core-like areas, raising the suspicion of CCD. Molecular genetic testing revealed a *de novo* missense mutation in exon 90 of *RYR1*. These findings suggest that the presence of an increased number of fibers with centrally placed nuclei may be a part of the CCD spectrum.

Clinical Description

Natural History

The expressivity of central core disease (CCD) is variable, ranging clinically from mild (i.e., almost asymptomatic) to severe (i.e., ventilator-dependent) and histologically varying in the extent and localization of cores in the muscle fibers.

Most individuals have mild disease characterized by mild, symmetric weakness that preferentially affects the proximal muscles. The facial and neck muscles may be mildly involved in some cases. The extraocular muscles are often spared in the classic, autosomal dominant form, but are typically involved in the autosomal recessive form. Motor development is usually delayed, but in general, most affected individuals acquire independent ambulation. Hypotonia in infancy and respiratory insufficiency can also occur in those with mild disease. Life span is usually normal.

Muscle cramps have been documented in some individuals with CCD, and this may be associated with MH susceptibility.

Severe disease is characterized by infantile onset associated with profound hypotonia and respiratory dysfunction requiring continuous assisted ventilation. In severely affected individuals, death may result from respiratory infection or respiratory insufficiency.

Fetal akinesia has been associated with both autosomal dominant and autosomal recessive forms of *RYR1*-related CCD [Romero et al 2003]. The clinical phenotype consisted of severe hypotonia, arthrogryposis multiplex congenita, amyotrophy, and respiratory failure, requiring mechanical ventilation. The outcome, however, was variable (ranging from early death to survival beyond age five years).

Typically CCD is not progressive, although slow progression has been reported. Scoliosis can be progressive, resulting in respiratory insufficiency.

Intellectual ability is intact.

Other. Serum creatine kinase concentration may be normal or mildly elevated.

Electromyography may confirm the presence of myopathy and reveal brief, short action potentials and early recruitment.

Muscle imaging has demonstrated that certain muscles are selectively involved in *RYR1*-related myopathies, including quadriceps, sartorius, adductor magnus, soleus, gastrocnemius, and peroneal group; certain muscles are relatively spared, including rectus femoris, gracilis, adductor longus, and tibialis anterior [Jungbluth et al 2004]. These findings were supported by Fischer et al [2006] who described distinct MRI findings in persons with CCD who have an *RYR1* mutation, including predominant involvement of the gluteus maximus, adductor magnus, sartorius, vastus intermediolateralis, soleus, and lateral gastrocnemius muscles, as compared to those who do not have an *RYR1* mutation.

Genotype-Phenotype Correlations

Although most *RYR1* mutations that result in CCD are inherited in an autosomal dominant manner, reports of autosomal recessive inheritance are increasing. At the moment, it is not possible to predict the mode of inheritance based on the mutation alone.

Some studies have shown that autosomal recessive CCD, often associated with *RYR1* mutations outside the C-terminal region, can be severe [Romero et al 2003, Zhou et al 2006b]. Thus, it may be possible to consider most autosomal dominant forms of CCD as milder in phenotype than autosomal recessive forms of CCD.

In a study of 25 individuals with genetically-confirmed CCD, Wu et al [2006] determined that:

- The 16 individuals with C-terminal *RYR1* mutations had certain clinical features including hypotonia during infancy, delayed motor development, and limb muscle weakness and certain pathologic findings on muscle biopsy that delineate C terminal mutations from other groups including (1) type 2 fiber deficiency and interstitial fibrosis, (2) characteristic cores with clearly demarcated borders that are observed in almost all type 1 muscle fibers, (3) higher than average frequency of "rimming" on the borders of these cores.
- Most individuals with CCD with at least one *RYR1* mutation outside the C-terminal region had only mild musculoskeletal abnormalities such as joint contractures and scoliosis. Inheritance was autosomal dominant, consistent with previous reports of mild CCD phenotype.

Malignant hyperthermia susceptibility (MHS)-related *RYR1* mutations are predominantly located in the hydrophilic N-terminal and central portions of the ryanodine receptor 1 (RyR1) protein, whereas CCD-related *RYR1* substitutions mainly occur in the hydrophobic pore-forming region of the channel [Monnier et al 2000, Monnier et al 2001, Davis et al 2003, Zorzato et al 2003]. Previous reports have asserted that persons without muscle disease who are susceptible to malignant hyperthermia (MH) have mutations in the C-terminal region of ryanodine receptor 1; however, limited histopathologic evaluation of these individuals has revealed the presence of cores that are not characteristic of the cores of CCD [Ibarra et al 2006]; thus, they are most appropriately labeled as having "MH with cores."

Individuals with CCD who have mutations in the N-terminal domain may have a higher probability of malignant hyperthermia susceptibility than those with mutations in the C-terminal domain [Wu et al 2006].

Penetrance

In general, the penetrance of CCD is variable. Mutations in the C-terminal region of ryanodine receptor 1, including p.Ile4898Thr [Lynch et al 1999] and p.Tyr4796Cys [Monnier et al 2000] in the luminal domain were associated with more severe phenotype, and, hence, full penetrance, and autosomal dominant inheritance.

Anticipation

Anticipation is not observed.

Nomenclature

CCD has also been referred to as Shy-Magee syndrome, after the individuals who initially reported it.