

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-c は必須、d-f は参考所見)

- a. 眼瞼下垂を呈する
- b. 前脛骨筋の筋力低下・筋萎縮を呈する
(以下は参考所見)
 - ・緩徐進行性である
 - ・外眼筋麻痺、嚥下・構音障害を呈する
 - ・常染色体遺伝の家族歴を認めることがある

B. 一般的検査 (a は必須)

- a. 血清 CK 値は正常から軽度高値 (1,000 IU/L 以下)
(以下は参考所見)
 - ・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)

C. 筋生検所見

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維の存在

●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)
- ・眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD)

病理学的鑑別

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

●診断カテゴリー

確実例 A+B+C を満たすもの

疑い例 A+B であるが、C を満たさないもの

その他の遠位型ミオパチー診断基準

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、比較的疾患概念が確立しつつあるものを挙げるが、今後、疾患概念や分類が変わりうる可能性もある。また、先天性ミオパチーなどの疾患では、遠位筋を侵し、遠位型ミオパチーの臨床型をとりうることに注意が必要である。

- Distal anterior compartment myopathy (DACM): ジスフェルリン欠損による。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*: AR、 *ANO5/TMEM16E*
- Welander distal myopathy*: 40代以降に発症し、手指伸筋の筋力低下を示す。 AD、 2p13
- Tibial muscular dystrophy (TMD)*: 前脛骨筋の筋力低下を示す。 AD、 *TTN*
- Early-onset distal myopathy*: 小児発症で前脛骨筋・手指伸筋群およ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*: パジエット病と前頭側頭型認知症を伴う。 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*
- 筋原線維性ミオパチー (myofibrillar myopathy) : 通常 AD
- その他

AD: 常染色体優性遺伝、 AR: 常染色体劣性遺伝、 *: 本邦で患者未同定

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

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV)

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. 進行性の筋力低下および筋萎縮：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
 - ・血清 CK 値は正常から軽度高値 (1,500IU/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 は必須、b-f は参考所見)

- 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
 - ・筋線維内のリン酸化タウ
 - ・(電子顕微鏡にて) 核または細胞質内の 15-20 nm のフィラメント状封入体(tubulofilamentous inclusions)の存在

C. 遺伝学的検査

- a. *GNE* 遺伝子のホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異

●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

●診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの

Schwartz-Jampel 病 1 型診断基準

ほぼ确实

①②を認める

确实

①②に加え、③または④を認める。

①顔面を含むミオトニーを認める。1) あるいは2)。

1) 臨床的にミオトニー現象（筋強直現象）を認める。

眼輪筋の収縮による眼裂狭小を認める。

口輪筋の収縮による口を尖らせた表情をとる。

2) 針筋電図で針筋電図で連続的な自発性活動電位を認める。

低振幅で漸減がなく長く持続する特異なミオトニー放電である。

②下記の何れかの骨格異常を認める。

低身長

大関節の屈曲拘縮

小胸郭

脊椎の後わん

扁平椎、骨端、骨幹端異形成

③筋生検の免疫染色等でパールカンタンパク質の欠損を認める。

（参考：筋病理所見は筋線維の大小不同、内在核増生等非特異的なミオパチー様所見をとる。径の大小不同は主にタイプ1線維に認められる。）

④パールカン遺伝子に変異を認める。

参考事項

・発症は幼少期。多くは3歳位までに気付かれる。

・時に下記の小奇形を合併する。

小眼球

小顎症

耳介低位

毛髪線低位

Schwartz-Jampel 症候群は、1997年に Giedion らにより臨床型から1A、1B、2型に分類されていた。1Aと1Bは重症度によって分類されていたが、明確な区分は難しい。筋症状と骨、軟骨異常を合併し、乳児期致死を呈する2型は、現在では leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) 遺伝子変異に起因する Stuve-Wiedemann 症候群と同一の疾患とされている。

骨格筋チャネル病とその関連疾患に関する診断基準

- 1) 遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺
- 2) 遺伝性高カリウム（正カリウム）性周期性四肢麻痺
- 3) (非ジストロフィー性) ミオトニー症候群

平成 25 年度 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
希少難治性筋疾患に関する調査研究班

(平成 25 年 4 月 15 日 日本神経学会承認)

1) 遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺

ほぼ確実

①②③④をみとめること（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること）

確実

①②③に加え⑥あるいは⑦を認めること（①の項目を一部しか満たさない場合、④⑤を認めること）

- ① 以下のすべての特徴を持つ麻痺（筋力低下）発作を呈する
意識は清明
発作時血清カリウム濃度が著明な低値を示す
呼吸筋・嚥下筋は侵されない
発作持続は数時間から1日程度
発作は夜間から早朝に出現することが多い
激しい運動後の休息、高炭水化物食あるいはストレスが誘因となった発作がある
- ② 発症は5歳から20歳
- ③ 発作間欠期には、筋力低下やCK上昇を認めない
- ④ 針筋電図でミオトニー放電を認めない
- ⑤ 発作間欠期にProlonged exercise test（運動試験）で振幅の漸減現象を認める（注1）
（麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用）
- ⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある
- ⑦ 骨格筋型CaあるいはNaチャンネル α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める（注2）

除外診断 二次性低カリウム性周期性四肢麻痺の原因となる下記疾患の鑑別が必須

甲状腺機能亢進症

アルコール多飲

K排泄性の利尿剤 カンゾウ（甘草）の服用

原発性アルドステロン症、Bartter症候群、腎細尿管性アシドーシス

慢性下痢・嘔吐

参考事項

- 女性は男性に比べ症状が軽いことが多く、遺伝歴が見逃されることがある
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に高値を示すことがある
- 高カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は重く、持続も長い
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregateを認めることがある
- 特殊なタイプとして低カリウム性周期性四肢麻痺に不整脈、骨格変形を合併する Andersen-Tawil 症候群がある（原因遺伝子は、内向き整流カリウムチャンネル）

注1 Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷（15-45秒ごとに3-4秒の短い休息を入れながら、2-5分間の負荷）後に最初は1-2分毎、その後は5分毎に、30-45分にわたって CMAP を記録する。一般に40%以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する。（臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2004; 56: 650-661 など参照）

注2 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャンネル α サブユニットの遺伝子の変異によっては、低カリウム性周期性四肢麻痺のみならず高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

2) 遺伝性高カリウム（正カリウム）性周期性四肢麻痺

ほぼ確実

①②③④を認める（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること）

確実

①②③に加え⑥あるいは⑦を認めること（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること）

- ① 以下のすべての特徴を持つ麻痺（筋力低下）発作を呈する
意識は清明
発作時血清カリウム濃度が高値あるいは正常を示す
呼吸筋・嚥下筋は侵されない
発作持続は数 10 分から数時間程度
寒冷、果物など高カリウム食の摂取、空腹あるいは安静（不動）が誘因となった発作がある
- ② 発症は 15 歳まで
- ③ 発作間欠期には通常筋力低下を認めない
- ④ ミオトニーを認める 1) あるいは 2)
 - 1) 臨床的にミオトニー現象（筋強直現象）を認める
（具体例）
眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる (lid lag)
手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる（把握ミオトニー）
診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる（叩打ミオトニー）
なお、ミオトニーの程度は、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものもある
繰り返しでの増悪（パラミオトニー）、寒冷での悪化を認めることがある
 - 2) 針筋電図でミオトニー放電を認める
- ⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test（運動試験）で振幅の漸減現象を認める（注 1）
（麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用）
- ⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある
- ⑦ 骨格筋型 Na チャネルの α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める（注 2）

除外診断 二次性高カリウム性周期性四肢麻痺の原因（K 保持性の利尿薬、アジソン病、腎不全など）および他のミオトニーを呈する疾患（筋強直性ジストロフィーや先天性ミオトニーなど）

参考事項

- 先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー (Na チャネルミオトニー) と症状がオーバーラップする疾患である。それぞれの特徴・鑑別などについては別紙参考。
- 発作時に筋痛を伴うことがある
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に低値を示すことがある
- 低カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は軽く、持続も短い
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが CK 上昇は認めることがある。一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregate を認めることがある

注 1 Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷（15–45 秒ごとに 3–4 秒の短い休息を入れながら、2–5 分間の負荷）後に最初は 1–2 分毎、その後は 5 分毎に、30–45 分にわたって CMAP を記録する。一般に 40% 以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する。（臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2004; 56: 650-661 など参照）

注 2 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル α サブユニットの遺伝子の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺のみならず低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

3) (非ジストロフィー性) ミオトニー症候群

先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などが含まれる。先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患である。各病型を分けるのに有用な特徴などについては別紙参考。

ほぼ确实

①②③を認める

确实

①②③に加え、④あるいは⑤を認める

① ミオトニーを認める 1) あるいは 2)

1) 臨床的にミオトニー現象(筋強直現象)を認める
(具体例)

眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる(lid lag)

手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる(把握ミオトニー)

診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる(叩打ミオトニー)

なお、ミオトニーの程度は、痛みや呼吸障害をきたすような重篤なものから、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものまでさまざまである

繰り返しの増悪(パラミオトニー)、寒冷での悪化を認めることがある(特に先天性パラミオトニー)

繰り返して改善することがある(warm up 現象)

2) 針筋電図でミオトニー放電を認める

② 発症は10歳以下

③ 病初期には筋力低下・筋萎縮を認めない。

④ 常染色体性優性あるいは劣性遺伝の家族歴がある

⑤ 骨格筋型 Na チャネルの α サブユニットあるいは Cl チャネル遺伝子に本疾患特異的な変異を認める(注1)

除外診断

筋強直性ジストロフィー

Shwartz-Jampel 症候群

Issacs 症候群(neuromyotonia)

糖原病2型(Pompe病)

参考事項

- 特に、先天性パラミオトニーは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患であり、一過性の麻痺発作を呈することがある
- 筋肥大(ヘラクレス様体型)を認めることがある。
- カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)は、非常に強いミオトニーを呈する myotonia permanens、症状の変動する myotonia fluctans などに細分されることがある
- 一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- Short exercise test は原因遺伝子が Na か Cl チャネルかの推定に有用とされる(注2)

注1 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル α サブユニットの遺伝子の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺、低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

注2 short exercise test

short exercise test は短時間運動負荷(5-12秒)後に1分間にわたって10秒ごとに複合筋活動電位(CMAP)を記録する。これを続けて3回施行するのが通常である(repeated short exercise test)。さらにcooling下でのshort exercise testや臨床症状を加えることで原因遺伝子の候補推定がある程度可能と報告されている。

(臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2006; 60: 356-365、Ann Neurol 2011; 69: 328-40 など参照)

骨格筋チャンネル病の各病型比較

		先天性ミオトニー		カリウム惹起性ミオトニー (Naチャンネルミオトニー) PAM	先天性パラミオトニー PMC	高カリウム性周期性四肢麻痺 HyperPP	低カリウム性周期性四肢麻痺 HypoPP
		Thomsen	Becker				
原因遺伝子		CLCN1		SCN4A			CACNA1S SCN4A
遺伝様式		AD	AR	AD			AD
発症年齢		数～10歳	数～20歳	0～10歳	数～10歳	数～10歳	5～20歳
麻痺発作	有無	なし	±	なし	あり	あり	あり
	発作時間		一過性		数十分～数時間	数十分～数時間	数時間～数日
臨床的ミオトニー	程度	軽度～中等度	中等度～重度	動揺性～重度までさまざま	軽度～中等度	中等度	なし
	眼瞼	あり		あり	あり	あり～±	なし
麻痺またはミオトニーの誘因		安静		運動、カリウム摂取	運動、寒冷	運動、寒冷、カリウム摂取	炭水化物、運動後の安静、ストレス
ミオトニーに対する影響	くりかえし運動	改善 (warm-up 現象)		なし	悪化 (paramyotonia)	?	
	寒冷	なし		はっきりしない	増悪	増悪	
筋肥大		軽度	中等度	軽度～中等度	±	±	なし

1. ダノン病 診断基準

(MIM# 300257, Danon disease, LAMP-2 deficiency)

● 診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (男性は a,b 必須、女性は a 必須、c-g は参考所見)

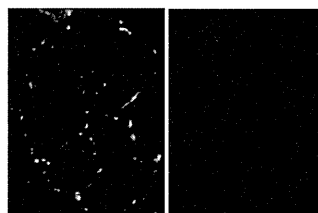
- a. 肥大型または拡張型心筋症
- b. 進行性の筋力低下および筋萎縮 または 高 CK 血症
(以下は参考所見)
- c. X連鎖性優性遺伝または孤発性
- d. 発症年齢は、男性は 10 歳代から、女性は 30 歳代からが多い
- e. 知的遅滞を伴うことが多い。
- f. 血清 CK 値は、正常から軽度高値(1,000IU/L 以下)
- g. 針筋電図で筋原性変化(fibrillation potential や高振幅 MUP)が認められることがある

B. 筋生検所見 (a,b は必須、c,d は参考所見)

- a. 自己貪食空胞を伴う筋線維
- b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性
(骨格筋での組織化学染色)
(以下は参考所見)
- c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白(ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン α 2、カベオリン-3 など)発現
(骨格筋での免疫組織化学染色)
- d. (電子顕微鏡にて) 自己貪食空胞周囲の基底膜の存在

C. LAMP-2 の評価 (a または b)

- a. LAMP-2 欠損 (免疫組織化学またはウェスタンブロット解析)
但し、女性例では LAMP-2 低下
- b. *LAMP-2* 遺伝子変異



正常

患者

● 除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患
- ・他の原因の確定している心筋症

病理学的鑑別

- ・自己貪食空胞を来す他のミオパチー: 糖原病 2 型(ポンペ病)、過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、封入体筋炎など

● 診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの

家族内に確実例があり、かつ C を満たすもの

2. 過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー 診断基準

(MIM# 310440, X-linked Myopathy with excessive autophagy: XMEA)

● 診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (a-c は必須、d-h は参考所見)

- a. 緩徐進行性の筋力低下および筋萎縮
- b. 肥大型あるいは拡張型心筋症を伴わない
- c. 男性

(以下は参考所見)

- d. X連鎖性遺伝または孤発性
- e. 発症は幼児期
- f. 心筋障害や知能低下は伴わない
- g. 血清 CK 値は、正常から中等度高値(1,500IU/L 以下)
- h. 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,b は必須、c-f は参考所見)

- a. 自己貪食空胞を伴う筋線維
- b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性の上昇 (骨格筋での組織化学染色)

(以下は参考所見)

- c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白(ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン α 2、カベオリン-3 など)発現 (骨格筋での免疫組織化学染色)
- d. 筋鞘膜への補体 C5b-9 の沈着 (骨格筋での免疫組織化学染色)
- e. 筋線維の基底膜の重層化 (電子顕微鏡)
- f. 自己貪食空胞膜上の基底膜 (電子顕微鏡)

C. 遺伝子解析

- a. *VMA21* 遺伝子変異

● 除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患

病理学的鑑別

- ・自己貪食空胞を来す他のミオパチー: 糖原病 2 型(ポンペ病)、ダノン病、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、封入体筋炎など

● 診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの

保因者 C を満たす女性例

1. Danon 病 診断基準

(MIM# 300257, Danon disease, LAMP-2 deficiency)

● 診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (男性は a,b 必須、女性は a 必須、c-g は参考所見)

- a. 肥大型または拡張型心筋症
- b. 進行性の筋力低下および筋萎縮

(以下は参考所見)

- c. X連鎖性優性遺伝または孤発性
- d. 発症年齢は、男性は 10 歳代から、女性は 30 歳代からが多い
- e. 知的遅滞を伴うことが多い。
- f. 血清 CK 値は、正常から軽度高値(1,000IU/L 以下)
- g. 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,b は必須、c,d は参考所見)

- a. 自己貪食空胞を伴う筋線維
- b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性
(骨格筋での組織化学染色)

(以下は参考所見)

- c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白(ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン α 2、カベオリン-3 など)発現
(骨格筋での免疫組織化学染色)
- d. (電子顕微鏡にて) 自己貪食空胞周囲の基底膜の存在

C. LAMP-2 の評価 (a または b)

- a. LAMP-2 欠損 (免疫組織化学染色またはウェスタンブロット解析)
- b. *LAMP-2* 遺伝子変異

● 除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患
- ・神経原性疾患
- ・他の原因の確定している心筋症

病理学的鑑別

- ・自己貪食空胞を来す他のミオパチー

● 診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの

2. 過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー 診断基準

(MIM# 310440, X-linked Myopathy with excessive autophagy: XMEA)

● 診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (aは必須、b-fは参考所見)

a. 緩徐進行性の筋力低下および筋萎縮

(以下は参考所見)

b. X連鎖性遺伝または孤発性

c. 発症は幼児期

d. 心筋障害や知能低下は伴わない

e. 血清 CK 値は、正常から中等度高値(1,500IU/L 以下)

f. 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,bは必須、c-fは参考所見)

a. 自己貪食空胞を伴う筋線維

b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性の上昇 (骨格筋での組織化学染色)

(以下は参考所見)

c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白(ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン α 2、カベオリン-3 など)発現 (骨格筋での免疫組織化学染色)

d. 筋鞘膜への補体 C5b-9 の沈着 (骨格筋での免疫組織化学染色)

e. 筋線維の基底膜の重層化 (電子顕微鏡)

f. 自己貪食空胞膜上の基底膜 (電子顕微鏡)

C. 遺伝子解析

a. *VMA21* 遺伝子変異

● 除外すべき疾患

臨床的鑑別

・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患

・神経原性疾患

病理学的鑑別

・自己貪食空胞を来す他のミオパチー

● 診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの

自己貪食空胞性ミオパチー(ダノン病、過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー)の診断基準での改訂項目

ダノン病 診断基準

- 1) LAMP-2 の評価について
 1. 免疫組織化学
「染色」の語を削除 (C-a)
 2. 女性例
女性例については「欠損または低下」に変更 (C-a)
- 2) 診断カテゴリーについて
 1. A-b の記載に「高 CK 血症」を追加 (A-b)
 2. 家族内に確実例がある場合、心筋症と高 CK 血症があれば (→A を満たす)「疑い例」とする (診断カテゴリー)。
- 3) 免疫組織化学に関して
参照画像を添付 (C-a)
- 4) 神経原性疾患について
鑑別疾患として必要性が乏しいと判断し「神経原性疾患」を削除 (除外すべき疾患)。
- 5) 除外すべき疾患の病理学的鑑別について
具体的に疾患名を記載 (診断カテゴリー)

過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー 診断基準

- 1) 女性保因者について
女性は保因者であって、本疾患の罹患は男性に限るため、男性例であることを診断項目に追記 (A-c)
診断において、「保因者」のカテゴリーを追加 (診断カテゴリー)
- 2) 臨床的特徴の心筋障害について
心筋症を呈さないことを診断項目に追記 (A-b)
- 3) 神経原性疾患について
鑑別疾患として必要性が乏しいと判断し「神経原性疾患」を削除 (除外すべき疾患)。
- 4) 除外すべき疾患の病理学的鑑別について
具体的に疾患名を記載 (除外すべき疾患)

Ⅱ. 分担研究報告書

ベスレムミオパチーの臨床病理学的特徴 GNE ミオパチーの遺伝子変異・表現型解析

研究分担者：氏名 西野 一三¹⁾

共同研究者：氏名 米川 貴博¹⁾、漆葉 章典¹⁾

1) (独) 国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

ベスレムミオパチー (BM) は未診断例が多いと考えられる。国立精神・神経医療研究センターの凍結生検筋レポジトリにおいて、西野班において作成した BM 診断基準 A-a. 常染色体優性遺伝の家族歴があること、B-b.VI 型コラーゲン免疫染色異常があること、又は C-a.COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異を有することを満たす例を抽出し、BM 症例の掘り起しに役立つ臨床病理情報を明らかにすることを目的とし研究を行った。

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、本邦には 200-300 人の患者が存在すると推定されることを報告してきたが、本研究では、引き続き新たな患者を同定すること、遺伝学的に診断が確定している患者実数の把握と遺伝子型と表現型相関を明らかにすることを目的として研究を行った。

BM6 家系 30 名の患者の臨床、骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色、COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異について解析した。ヘテロ接合性変異が 5 家系に認められた。BM 例の多くは幼少期に発症する。比較的早期に関節拘縮 (手指、肘、足関節) が認められる。アキレス腱延長術の既往が 9 名にあり (手術時年齢 6-17 歳)、うち 4 例はそれぞれ 12、35、43、53 歳まで歩行可能であった。骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色は、4 家系からの生検筋で SSCD であった。

本邦には少なくとも 212 名の GNE ミオパチー患者が存在する。424 アレルのうち、ミスセンス変異が 402 アレル (94.8%) を占め、p.V572L 変異が 205 アレル (48.3%) と最多であり、重症の表現型と相関する傾向にあった。次に、p.D176V 変異が 95 アレル (22.4%) を占め多かった。

足関節の尖足位拘縮は、BM を疑う特徴的な症状であるとともに、筋力低下よりも早期に顕在化する。欧米の BM 診断基準では、骨格筋 VI 型コラーゲン染色性は保たれるとされているが、本研究結果は、BM の初代患者、或いは未診断家系の掘り起しに骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色が役立つことを示している。

p.V572L 変異が本邦 GNE ミオパチー患者のアレルの約半数を占め、重症の表現型と関連する。これは、欧米の患者に比し、本邦患者が重症である傾向と対応する。

A : 研究目的

1) ベスレムミオパチー

ベスレムミオパチー (BM) とウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー (UCMD) は、VI 型コラーゲンをコードする COL6A1、

COL6A2、COL6A3 遺伝子変異によって発症する。

平成 22 年度「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査」研究班 (西野班) が、1978-2004 年の国立精神・神経医療研究セ

ンター（当施設）の筋病理および遺伝子診断実績に基づいて、UCMD の患者頻度 0.4-0.8（10 万対）、BM は疑い例を含めたとしても UCMD の 1/10 程度になることを報告した。しかし、最近英国における UCMD、BM の患者頻度がそれぞれ 0.13（10 万対）、0.77（10 万対）と報告されたことから、本邦の BM の患者数はもっと多いと考えられる。つまり、BM の患者のなかには、肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）としてフォローされていたり、筋力低下が軽度で未受診となっている例があると予想され、BM 症例の掘り起しが必要である。

本研究では、これまでに確保された BM 例に加え、当施設の凍結生検筋レポジトリーにおいて、臨床像、VI 型コラーゲン免疫染色、COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異スクリーニングから新たに確保された症例も含め、BM 症例の掘り起しに役立つ臨床病理情報を明らかにすることを目的とした。

2) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）は、GNE 遺伝子の劣性変異により発症する疾患である。最近では、GNE ミオパチーと呼ばれることが推奨されている。本疾患においては、既にシアル酸補充療法の第 II 相臨床試験が海外で行われており、近い将来、本邦でも第 II 相試験が開始されると期待されている。

これまでに、本邦には 200-300 人の患者が存在すると推定されることを報告してきた。本研究では、引き続き新たな患者を同定すること、遺伝学的に診断が確定している患者実数の把握と遺伝子変異型と表現型相関を明らかにすることを目的とした。

B：研究方法

1) ベスレムミオパチー

当施設凍結生検筋レポジトリーから BM と考えられる例を抽出し、西野班で報告した例も加えて臨床情報を解析した。抽出の際に用いた基準は、西野班において作成した BM 診断基準であり、具体的には A-a. 常染色体優性遺伝の家族歴があること、B-b. VI 型コラーゲン免疫染色異常または

C-a. COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異を有することとした。

2) GNE ミオパチー

患者血液または骨格筋よりゲノム DNA を抽出し、サンガー法により全エクソンおよびエクソン・イントロン境界領域のシーケンス決定を行った。

当施設凍結生検筋レポジトリーにおける患者臨床情報に基づいて遺伝子型と表現型の相関を解析した。

（倫理面への配慮）

本申請研究において使用するすべてのヒト検体は、生検時に当施設倫理委員会で承認を受けた「診断と検体の研究使用に関する承諾書」を用いてインフォームド・コンセントを得ており、「神経・筋疾患の病態解明と治療法開発」を目的とした研究への検体使用が認可されている。また、臨床情報を扱う際には、連結可能匿名化された既存の情報のみを扱う。遺伝子解析は「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守した上で施行される。解析情報を使用するにあたっては匿名化した上で使用する。

C：研究結果

1) ベスレムミオパチー

〔6 家系、30 名の内分け〕

家系 1 には 8 名の患者がおり、2 名で骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色は筋線維膜特異的欠損（SSCD）であった。この家系の 1 名では、genomic DNA を用いた COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異解析で、COL6A2 遺伝子に c.1053+1G>A 変異が見出された。

家系 2 には 3 名の患者がおり、1 名では骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色は正常であり、COL6A2 遺伝子に c.1861G>A (p.Asp621Asn) ヘテロ接合性変異が見出された。

家系 3 には 4 名の患者がおり、2 名で骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色は正常であったが、3 名では COL6A1 遺伝子に IVS14DS,G-A,+1 ヘテロ接合性変異が見出された。

家系 4 には 9 名の患者がおり、1 名では

骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色は SSCD であった。5 名に *COL6A1* 遺伝子に c.956A>G (p.Lys319Arg) ヘテロ接合性変異が見出された。

家系 5 には 3 名の患者がおり、1 名では骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色は SSCD であり、*COL6A1* 遺伝子に c.428+1G>T ヘテロ接合性変異が見出された。

家系 6 には 3 名の患者がおり、2 名では骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色は SSCD であった。この家系の 1 名では、genomic DNA を用いた *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* 遺伝子解析で変異は見出されなかった。

[臨床症状]

発症年齢は 3-43 歳まで分布したが、大部分の例は就学前から小学校であった。初発症状は、近位筋の筋力低下や足関節尖足位拘縮であった。思春期頃までに関節拘縮を認め、好発部位は手指関節、肘関節、足関節であった。

9/30 名でアキレス腱延長術の既往があり、年齢は 6-17 歳であった。

1 名は 43 歳で独歩不能となったが、35、45、53、54、69 歳で独歩可能であった。1 家系では側弯症がみられた。関節過伸展や人工呼吸器導入例はなかった。

2) GNE ミオパチー

212 名の患者で *GNE* 遺伝子変異を同定した。424 アレルのうち、ミスセンス変異が 402 アレル (94.8%) を占めていた。この中では、p.V572L 変異が 205 アレル (48.3%) を占め最多であり、また p.V572L 変異がどちらかという重症の表現型と関連していた。次に、p.D176V 変異が 95 アレル (22.4%) を占め多かった。

D : 考察

1) ベスレムミオパチー

BM は、幼少期に発症する例が多いが、成人発症例の報告もある。緩徐に進行する近位筋優位の筋力低下と筋萎縮、比較的早期に関節拘縮 (手指、肘、足関節) が認められることが特徴である。

本研究で対象とした BM30 例のうち、病歴上アキレス腱延長術の既往が 9 例にあり (年齢 6-17 歳)、うち 4 例はそれぞれ 12、

35、43、53 歳まで歩行可能であることが確認された。これは、本症の足関節尖足位拘縮は、筋力低下よりも早期に顕在化し、BM を疑う特徴的な症状であることを示している。

BM は、*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* 遺伝子のヘテロ接合性変異により発症し、優性遺伝形式をとる。UCMD も同様に大分の症例はヘテロ接合性変異によって発症するが、本症の変異は *de novo* である。BM では UCMD と異なり、骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色で異常がないとされている。しかし、本研究で解析対象とした 6 家系のうち、2 家系では VI 型コラーゲン染色パターンは正常であったものの、4 家系ですべて SSCD であった。欧米の BM 診断基準には、骨格筋 VI 型コラーゲン染色性は保たれるとされているが、西野班による診断基準には、筋鞘膜特異的欠損や部分欠損を含めている。骨格筋 VI 型コラーゲン免疫染色は、BM の初代患者、或いは家系内の未診断例の掘り起しに役立つと考えられる。

BM と UCMD は、それぞれが軽症、重症の両端となる VI 型コラーゲン関連ミオパチースペクトラムを成している。つまり、両疾患に本質的な違いはなく、ヘテロ接合性変異が継代されるか否かだけが違いと言ってもよいだろう。

2) GNE ミオパチー

本邦には少なくとも 200 名以上の患者が確かに存在することが明らかとなった。これまでの報告と同様に p.V572L 変異が最も高頻度であった。また、p.V572L 変異がどちらかという重症の表現型と関連していることを明らかにした。これは、欧米の患者に比して、本邦患者が重症である傾向があることの理由の一つかも知れない。

E : 結論

BM は、幼少期に発症する例が多い。比較的早期に関節拘縮 (手指、肘、足関節) が認められる。足関節の尖足位拘縮は BM を疑う特徴的な症状である。VI 型コラーゲン免疫染色で SSCD をみることもあり、BM の診断に役立つと考えられる。

本邦には少なくとも 212 名の DMRV 患者