

先天性ミオパチー（臨床医学的研究）

研究分担者：小牧 宏文

共同研究者：石山 昭彦

（独）国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

研究要旨

先天性ミオパチーは乳児期早期に発症する遺伝性筋疾患で、筋病理学所見から複数の病型に分類されている。病理学的な診断が基本となるが、骨格筋画像では病型ごとに筋障害の分布・程度が異なる筋選択性も報告されている。本研究では、本邦における先天性ミオパチーの病型頻度・臨床的特徴を明らかにすることを目的とし、診断基準作成を視野に入れている。先天性ミオパチーの臨床的特徴を明らかにし、診断基準を作成するにあたり、骨格筋画像をもとにしたデータベース化をはかり複数施設からの登録を可能とするためのオンライン画像登録システムの体制整備を行った。そのシステムを用い、今年度は単施設から56例の骨格筋画像を臨床所見、検査所見とあわせて登録し、各病型でのデータシート作成を行った。

A：研究目的

先天性ミオパチーは生直後あるいは乳児期早期より全身の筋緊張低下、発達遅滞、呼吸・哺乳障害などを示す遺伝性筋疾患で、筋病理所見の特徴から幾つかの病型に分類されている。病型が複数にわたり臨床症状が病型ごとに異なること、また病型毎に複数の原因遺伝子が知られており、さらには原因不明である例も多いため、診断基準やガイドラインの作成は困難を極める。本研究では、先天性ミオパチーの各病型の頻度、診断・臨床管理上の問題点を明らかにし、先天性ミオパチー各病型の診断基準の作成を行うことを目的としている。

先天性筋疾患の骨格筋画像では筋ごとに障害の程度が異なる筋選択性があることが報告されているが、病型または進行の程度により判断が困難な例も存在する。臨床所見、検査所見、筋病理所見、分子遺伝学的解析の特徴を統合させ、診断基準、ガイドラインを作成するため、診断に際し多くの施設で実施可能な骨格筋画像に着目し画像データを病型ごとに収集し、臨床、検査、病理、遺伝学的情報と併せて解析を行う。

B：研究方法

全国施設の協力をあおぎ多数の画像症例のデータ収集を行うため、（独）国立精神・神経

医療研究センター脳病態統合イメージングセンターが独自に開発・提供する、画像情報を統合的に Web 上で閲覧可能なオンラインサポートシステム IBISS (Integrative Brain Imaging Support System)を用いた。骨格筋画像登録にあたり、倫理委員会での承認後、臨床、検査、病理、遺伝学的な所見を記入するデータシートの作成を行った。

このシステムを用い 2005 年 1 月から 2013 年 12 月までに当センターで精査が行われた症例のうち、筋病理学または遺伝学的な解析により疾患名が確定した 56 例の画像登録を行った。各症例を病型ごとに分類し下肢骨格筋画像の解析が可能であった MRI 画像 45 例、CT 画像 48 例の画像登録を行った。罹患筋の選択性及び筋障害の程度の解析は、萎縮・脂肪変性なしと、50%未満または 50%以上萎縮・変性ありの 3 群に分けて分類を行い、各病型で 6 割以上の症例で萎縮・変性を認める筋を、筋障害の選択性部位として採用した。これによる画像ごとでの筋選択性のデータシートを作成し、また診断年齢、血清 CK 値、側弯症の有無をもあわせて登録し、病型間での特徴を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究において使用するすべてのヒト検体から得られた情報はいずれも疾患の確定診断のために筋病理、生化学、免疫学的ならびに遺伝子レベルでの解析が必要でありかつ患者および家族もこれを希望し、患者および家族の了解を得た上で採取した組織(生検・剖検筋、皮膚、血球など)を用いて得られたものであり、かつ(独)国立精神・神経医療研究センター倫理委員会承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその親権者から遺伝子

解析を含む研究使用に対する検体の使用許可(インフォームド・コンセント)を得たものである。遺伝子解析に関しては「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たものである。これら情報を使用するに当たってはプライバシーを尊重し、匿名化した上で使用する。

また骨格筋画像において得られた情報も、「疫学調査研究に関する倫理指針」に準じて行われ、本研究では個別のインフォームド・コンセントを得ることは計画していないが、インフォームド・コンセントを得ずに本研究を実施可能とする根拠は、収集する MRI 画像情報は過去に診断や経過観察など診療のために得られた診療録情報の一部であり、本研究のために新たに患者から資料や情報収集することはなく、疫学研究の倫理指針(平成 19 年 8 月 16 日全部改正)の「第 3 インフォームド・コンセント等 1. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の「(2) 観察研究を行う場合 [2] 人体から採取された資料を用いない場合 イ. 既存資料のみ用いる観察研究の場合」に該当することにあたり、同倫理委員会でも承認が得られている。

また、本研究で得られた研究成果はすべて公開する。

C: 研究結果

先天性ミオパチーの確定診断がなされた 56 例(MRI 画像 45 例、CT 画像 48 例)の画像登録を行いオンラインでの参照システムを確立した。この登録データを用いた解析により、セントラルコア病、*DNM2* 変異が確定している中心核ミオパチー等では筋選択性が明瞭であり、画像上での症例間の相違も少な

かった。またセントラルコア病では大腿直筋が腫大する所見を全例に認める等、特徴的な所見も認め進行した例でもその所見を保っていた。ネマリンミオパチー、先天性筋線維タイプ不均等症では、筋選択性として病型内で一様でないものの、各病型とも数種類への細分類が可能で原因遺伝子との関連性が示唆された。血清CK値はいずれの病型でも正常下限から低値であり、病型間での比較もほぼ近似していた。側弯症は各病型で28~67%といずれの病型でも認めていた。

D：考察

先天性ミオパチーの病型によって、骨格筋画像の筋選択性の所見の有用性が高い病型、そのみでは鑑別診断に不十分な病型が存在した。単一遺伝子が原因である病型では明瞭な筋選択性を認め、複数の原因遺伝子を認める病型ではそのパターンも複数認めており、遺伝子ごとでの関連性が示唆された。全例で遺伝子解析が実施されているわけではなく、因果関係を証明するに至っていないが、将来的に診断のためのツールとして正確なデータベースの役割を担う可能性を考慮すると、これらの症例の遺伝子解析は必須である。実際の診断基準作成にあたっては、その他の臨床所見、検査所見との組み合わせが必要であると考えられるが、血清CK値や側弯症の有無は先天性ミオパチーとしての診断に重要であるものの、病型分類にあたっての鑑別での有用性は低い。骨格筋画像所見と臨床、検査所見のいずれの組み合わせが、先天性ミオパチーの診断、病型分類に適切か今後、更なる検討をすすめる必要がある。

骨格筋画像登録は、現時点では単施設での登録・解析にとどまるがオンラインシステム

の利点を用いることで複数施設での症例蓄積を行い、先天性ミオパチー骨格筋画像データベース確立を行い、臨床、検査、病理、遺伝学的情報との統合を行っていくことが、適正な診断基準作成へと結びつくものと考えられる。

E：結論

先天性ミオパチーの骨格筋画像 Web 登録によるインフラ整備を行い、骨格筋画像を主体にしたデータベースとして単施設での画像登録、解析を行った。筋病理所見、分子遺伝学的な基礎医学分野での病態解析との連携をはかりつつ、臨床的な視点から先天性ミオパチーの骨格筋画像所見の有用性を明らかにし、診断基準作成や診断ツールとして活用されることが期待される。

F：健康危険情報

とくになし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, Kimura E, Takeda S. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. J Neurol. In press.

Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of

muscular dystrophy (Remudy). Orphanet J Rare Dis. 2013;8:60.

Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I. Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84:982-8.

Nakata T, Ito M, Azuma Y, Otsuka K, Noguchi Y, Komaki H, Okumura A, Shiraishi K, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Ohno K. Mutations in the C-terminal domain of ColQ in endplate acetylcholinesterase deficiency compromise ColQ-MuSK interaction. Hum Mutat. 2013; 34:997-1004.

Yonekawa T, Komaki H, Saito Y, Takashima H, Sasaki M. Congenital hypomyelinating neuropathy attributable to a de novo p.Asp61Asn mutation of the myelin protein zero gene. Pediatr Neurol. 2013; 48:59-62.

2 : 学会発表

石山昭彦、小牧宏文、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、佐々木征行：福山型先天性筋ジストロフィーにおける骨格筋画像。第 55 回日本小児神経学会総会、大分、5/29-6/1.2013

青木雄介、小牧宏文、石山昭彦、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、佐々木征行：Duchenne 型筋ジストロフィーにおける脳梗塞発症の危険因子に関する検討。第 55 回日

本小児神経学会総会、大分、5/29-6/1.2013

青木雄介、小牧宏文、竹下絵里、石山昭彦、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、林由起子、西野一三、佐々木征行：中枢神経病変を認めない、フクチン遺伝子変異による先天性筋ジストロフィーの一例。第 59 回日本小児神経学会関東地方会、神奈川、9/21.2013

米川貴博、小牧宏文、齋藤祐子、大矢寧、石山昭彦、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、西野一三、橋口昭大、高嶋博、佐々木征行：MPZ 遺伝子の p.Asp61Asn ヘテロ接合性変異は先天性髄鞘形成不全性ニューロパチーと Charcot-Marie-Tooth type 1 の原因となる。第 54 回日本神経病理学会総会。東京、4/24-4/26.2013

仲村貞郎、石山昭彦、米川貴博、小牧宏文、齋藤貴志、齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、佐々木征行：脊髄性筋萎縮症における末梢神経伝導検査の検討。第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会。高知、11/7-11/9.2013

H : 知的所有権の取得状況 (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