

## 自己貪食空胞性ミオパチーの 診断基準確立と診療ガイドライン作成のための研究

研究分担者 杉江 和馬<sup>1)2)</sup>  
研究協力者 西野 一三<sup>2)</sup>

1) 奈良県立医科大学 神経内科  
2) 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部

### 研究要旨

自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)は、筋細胞内の特異な自己貪食空胞(AVSF)を特徴とする稀な筋疾患である。Danon病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー(XMEA)が含まれるが、いずれも病態には未解明の部分が多い。実態を把握するため、国内の関連施設に対し、実態調査を行った。集計した結果、AVM患者全体では41例と大変稀少であった。AVM患者の約70%がDanon病であった。Danon病患者は13家系28例で、XMEA患者1家系3例、先天性AVM患者1家系7例、乳児型AVM患者2例、成人型AVM患者1例であった。Danon病の発症年齢は男性10代、女性30代で、平均死亡年齢は男性20代、女性40代であった。ミオパチーと肥大型心筋症を示し、死因は心不全であった。治療として、根治療法である心臓移植が1例で施行されていた。一方、XMEAと先天性AVMはミオパチーのみで心筋障害は稀であった。また、AVM患者における筋病理学的解析と、LAMP-2、VMA21の遺伝学的検討を行った。臨床病型により重症度や発症年齢、合併症、生命予後は大きく異なる。AVMは超稀少疾患であるため、今回の実態調査解析から、診断基準の確立と診療ガイドライン作成、治療法確立のための病態解明が必要である。

### A. 研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)は、筋病理学的に筋鞘膜の性質を有する極めて特異な自己貪食空胞(AVSF: autophagic vacuoles with sarcolemmal features)を有する稀少な筋疾患である。

代表疾患であるDanon病は、2000年に初めて原因遺伝子としてlysosome-associated membrane protein-2(LAMP-2)が発見され(Nishino I, et al. Nature, 2000)、さらにわれわれが世界に先駆け初めてDanon病の臨床病型について報告した(Sugie K, et al.

Neurology, 2002)。もう一つの代表疾患XMEA(過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー: X-linked myopathy with excessive autophagy)は、近年、原因遺伝子としてライソゾーム内蛋白であるVMA21が同定された。共通して認める自己貪食空胞: AVSFは、乳児型AVM、多臓器障害を伴う成人型AVM(Kaneda D, Sugie K, et al. Neurology, 2003)、X連鎖性先天性AVM(Yan C, Sugie K, et al. Neurology, 2005)にも認められる。

われわれは、平成21年度に、厚生労働科学研究費補助金「自己貪食空胞性ミオパチ

一の疾患概念確立と診断基準作成のための研究」班（研究代表者 杉江和馬）の研究助成を得て、Danon病、XMEAを含めたAVMの診断基準を世界で初めて作成した。平成22 - 23年度は、われわれが作成した診断基準を踏まえて、専門医や関連施設を通じて全国でのAVM患者の実態について疫学調査を行った。

平成24 - 25年度、本研究班において、AVMの全国調査の集計結果を精査し、本疾患の臨床的特徴について解析した。また、AVMの新規患者を見出した。さらに、病態解明と根本治療開発を目指し、診療ガイドライン作成のための臨床情報の整理と生検筋での筋病理学的特徴を解析した。

## B. 研究方法

平成21年度にAVM研究班で作成した診断基準を踏まえ、平成22 - 23年度に日本神経学会（735施設）、日本循環器学会（1,265施設）、日本小児神経学会（479施設）、日本小児循環器学会（138施設）の合計 2,617の各学会の専門医施設に本邦でのAVMの実態調査を行った。Danon病、XMEAが疑われる一部の症例では、ダイレクトシーケンズ法によるLAMP-2遺伝子、VMA21遺伝子解析を実施した。平成24 - 25年度は、その集計結果を整理し、臨床的特徴や合併症について見出した。また、新規患者を含めたAVM患者の臨床情報の整理と生検筋での筋病理学的特徴を解析した。

（倫理面への配慮）

AVM患者において行われた筋病理学的解析、遺伝子解析および臨床病態解析は、臨床研究および遺伝子研究に関する倫理指針、さらに当該研究施設で定めた倫理規程を遵守して、同施設倫理委員会で承認された説明書を用いて、臨床情報および生検筋の研究利用について十分な説明の上、所定の同意書に署名をしていただいて、研究を

遂行した。

## C. 研究結果

全国47都道府県の合計2,617施設のうち、1,409施設から回答を得た（回収率 54%）。

全アンケートを集計した結果、Danon病は、13家系28例、XMEA患者は、1家系3例、X連鎖性先天性AVM患者は 1家系7例、乳児型AVM患者は 2例、成人型AVM患者は 1例を確認した。また、糖原病での自己貪食空胞やrimmed vacuoleとは異なる自己貪食空胞を有する、原因不明のAVM患者が 20例以上見出された。

本邦でのDanon病は、今年度新たに見出した15歳女性患者1例を含めた28例のうち、男性患者16例、女性患者12例であった。男性患者13例の臨床症状について集計した結果、ミオパチーと心筋症は13例中13例

（100%）に認められ、知的遅滞は13例中6例（46%）にみられた。心筋症のうち、肥大型心筋症が 10例（77%）、拡張型が 2例（15%）、混合型が 1例（8%）であった。他の合併症として、網膜症や肝腫大、低身長、pes cavusを呈する患者がみられた。発症年齢は男性10代、女性30代で、平均死亡年齢は男性20代、女性40代であった。ミオパチーと肥大型心筋症を示し、死因は心不全であった。治療として、βブロッカーを中心とした投薬加療が多く、6例でペースメーカー埋込、1例で根治療法である心臓移植が施行されていた。一方、XMEAと先天性AVMはミオパチーのみで心筋障害は稀であった。

病理学的解析から、AVMの診断に生検筋での特徴的な自己貪食空胞：AVSFの筋病理所見は必要不可欠である。診断基準項目への病理学的所見導入のため、生検筋でのAVSFの組織化学的、免疫組織化学的、電顕的特徴について解析した。また、もう一つの重要な所見として、筋細胞膜の重層化が挙げられる。これは、Danon病以外で認め

ることから、Danon病と他の臨床病型を区別する所見と考えられる。

遺伝子解析にて、Danon病ではLAMP-2遺伝子変異を、XMEAではVMA21遺伝子変異を各々認めた。さらに、乳児型AVMと先天性AVMではVMA21遺伝子変異を認め、XMEAのアレル病であることを明らかにした。以上から、AVMはライソゾームの機能異常に伴う疾患であることがより明瞭となり、将来的には、AVMの臨床病型の分類に再検討が必要である。

表 自己貪食空胞性ミオパチーの臨床的特徴

	Danon病		XMEA	乳児型AVM	先天性AVM	成人型AVM
	男性	女性				
遺伝	XD	XD	XR	XR?	XR	ARorXR?
発症年齢	10代	30代	10代	新生児	乳幼児	40代
ミオパチー	+	-	+	+	+	+
心筋症	+	+	-	±	-	+
知的遅滞	+	-	-	+	+	+
合併症	時に肝障害 網膜症		-	-	-	多臓器障害
自己貪食空胞	+	+	+	+	+	+
空胞壁でのACHE発現	+	+	+	+	+	+
空胞壁での筋線粒体病変(AMSF)	+	+	+	+	+	+
基底膜の異常化	-	-	+	+	+	+
原因遺伝子	LAMP-2		VM A21	VMA21	VMA21	?

## D. 考察

自己貪食空胞性ミオパチー (AVM) は超希少な筋疾患で、これまで病態や病因について未解明で、本邦でのAVM患者の実態についても不明であった。このため、平成21年度に、AVMの疾患概念の確立のため、われわれは世界で初めて本疾患の診断基準を作成した。そして、平成22 - 23年度に、本邦での実態を明らかにするため、本診断基準を踏まえて、専門医や関連施設を通じて本邦での初めての疫学調査を行い、患者数や臨床症状の多様性の実態把握に努めた。今年度は、集計結果を精査し、AVM患者全体では40例と大変稀少であった。また、AVM患者の約半数がDanon病であった。

AVMの診断基準を確立し、治療法の開発を目指すことは、今後のAVM患者の診療において大きな意義がある。正確な診断と現状で最適な治療を行うために、各臨床病型

の詳細な分類や診断基準項目の選定を行い、感度・特異度のより高い診断基準の確立は必要不可欠である。当研究班において、AVMの診断基準を再検討し一部修正を行った。

今回明らかとなった現在施行されている治療法について再検討を行い、将来の治療法開発に向けての研究が必要である。そして、現状で最適な治療法を確立して診療ガイドライン策定が必要である。さらに、共通する分子病態の解明から根本治療への手掛かりを発見し、治療への道筋の構築を目指す。加えて、超稀少疾患といえる本疾患の病態解析や今後の治験の実現を考えるためには、日本国内の連携のみならず、海外と連携した臨床遺伝学的検討とデータベース構築が必要である。

## E. 結論

これまで、自己貪食空胞性ミオパチー (AVM) の臨床病態について臨床病理学および遺伝学的解析を行い、本邦で初めてAVM患者の全国実態調査を行った。AVMは超稀少疾患であり、各臨床病型により重症度や発症年齢、合併症、生命予後は大きく異なっていた。今後、治療を含めた診療ガイドラインの作成と治療法確立のための病態解明が必要である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) [Sugie K](#), Hayashi YK, Goto K, Nishino I, Ueno S. Unusual presentation: Unilateral arm and contralateral leg amyotrophy in FSHD. *Neurology*, 2012; 79(5): e46.
- 2) [Sugie K](#), Tonomura Y, Ueno S.

Characterization of dermatomyositis with coexistence of anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies. Intern Med, 2012; 51(7): 799-802.

- 3) Sugie K, Umehara F, Kataoka H, Kumazawa A, Ueno S. Chronic severe axonal polyneuropathy associated with hyperthyroidism and multivitamin deficiency. Neuro Endocrinol Lett, 2012; 33(8): 757-760.
- 4) 杉江和馬 .ライソゾーム膜の異常：ダノン病 . 神経症候群 III (第2版) - その他の神経疾患を含めて - .日本臨床 2014年 . (印刷中)
- 5) 杉江和馬 .ライソゾーム病:ダノン病 . 先天代謝異常症候群 - 病因病態研究、診断・治療の進歩 - .日本臨床 2012年 . No. 20: 588-592.
- 6) 杉江和馬 .顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの骨格筋障害の分布 .難病と在宅ケア . 17(10):53-55, 2012.

## 2.学会発表

- 1) Sugie K, Hayashi YK, Goto K, Eura N, Nonaka I, Nishino I, Ueno S. A neuroimaging study of asymmetric skeletal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, June 7-8, 2012.
- 2) Eura N, Sugie K, Kiriyaama T, Kataoka H, Ueno S. Neuroradiological evaluation of dysphagia as a manifestation of dermatomyositis. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, June 7-8, 2012.
- 3) Sugie K, Komaki H, Kaneda D, Kurashige T, Kimura A, Matsumoto M, Ueno S, Nishino I. A nationwide survey of autophagic vacuolar myopathies

characterized by autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF) in Japan. The 17th International Congress of World Muscle Society, Perth, Australia, October 11-15, 2012.

- 4) Sugie K, Eura N, Kobayashi Y, Sawa N, Ueno S. Clinicopathological and neuroradiological features of myopathy associated with antibodies to signal recognition particle (SRP). The 12th European Congress of Internal Medicine, Prague, Czech, October 2-5, 2013.
- 5) 杉江和馬, 木村彰方, 小牧宏文, 金田大太, 倉重毅志, 松本昌泰, 上野 聡, 西野一三 .自己貪食空胞性ミオパチーの全国実態調査による解析 . 第53回日本神経学会学術集会、東京、2012年5月 .
- 6) 杉江和馬, 江浦信之, 小林恭代, 澤 信宏, 形岡博史, 上野 聡 .抗SRP抗体陽性ミオパチーの臨床病理学および神経放射線学的検討 . 第54回日本神経学会総会、東京、2013年5月 .

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

- 1.特許取得  
なし
- 2.実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし