

(3) -2. 過剰自己食食を伴う 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. 自己食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 $\alpha$ 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. 自己食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

- ・自己食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

## (4) 封入体筋炎 (Inclusion Body Myositis : IBM) 診断基準

### ●診断に有用な特徴

#### A. 臨床的特徴

- 他の部位に比して大腿四頭筋または手指屈筋（特に深指屈筋）が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮
- 筋力低下は数ヶ月以上の経過で緩徐に進行する  
\*多くは発症後 5 年前後で日常生活に支障をきたす。数週間で歩行不能などの急性の経過はとらない。
- 発症年齢は 40 歳以上
- 安静時の血清 CK 値は 2,000 IU/L を越えない

(以下は参考所見)

- ・嚥下障害が見られる
- ・針筋電図では筋原性運動単位電位の混入、PSW/Fibrillation/CRD、早期動員の存在

#### B. 筋生検所見

筋内鞘への単核球浸潤を伴っており、かつ以下の所見を認める

- 縁取り空胞を伴う筋線維
- 非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲

(以下は参考所見)

- ・筋線維の壊死・再生
- ・免疫染色が可能なら非壊死線維への単核細胞浸潤は主に CD8 陽性 T 細胞
- ・形態学的に正常な筋線維における MHC class I 発現
- ・筋線維内のユビキチン陽性封入体とアミロイド沈着
- ・過剰リン酸化 tau, p62/SQSTM1, TDP43 陽性封入体の存在
- ・COX 染色陰性の筋線維：年齢に比して高頻度
- ・(電子顕微鏡にて) 核や細胞質における 15-18 nm のフィラメント状封入体の存在

### ●合併しうる病態

HIV, HTLV-I, C 型肝炎ウイルス感染症

### ●除外すべき疾患

- ・縁取り空胞を伴う筋疾患\* (眼咽頭型筋ジストロフィー・縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー・多発筋炎を含む)
- ・他の炎症性筋疾患 (多発筋炎・皮膚筋炎)
- ・筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病  
\* Myofibrillar myopathy (FHL1, Desmin, Filamin-C, Myotilin, BAG3, ZASP, Plectin 変異例)や Becker 型筋ジストロフィーも縁取り空胞が出現しうるので鑑別として念頭に入れる。特に家族性の場合は検討を要する。

### ●診断カテゴリー：診断には筋生検の施行が必須である

Definite A の a-d および B の a,b の全てを満たすもの

Probable A の a-d および B の a,b のうち、いずれか 5 項目を満たすもの

Possible A の a-d のみ満たすもの (筋生検で B の a,b のいずれもみられないもの)

### ●注

- ・封入体筋炎の診断基準は国際的に議論がなされており、歴史的にいくつもの診断基準が提案されている。本診断基準は専門医のみならず、内科医一般に広く IBM の存在を知ってもらうことを目指し、より簡便で偽陰性の少ない項目を診断基準項目として重視した
- ・免疫染色の各項目に関しては感度・特異度が評価未確定であり参考所見とした
- ・ヘテロな疾患群であることを念頭におき、臨床治験の際は最新の知見を考慮して組入れを行う必要がある

## (5) 先天性ミオパチー 診断基準

### I 臨床症状

#### 1. 筋力低下

新生児期: 自発運動の低下

乳幼児: 運動発達の遅れ

学童～成人: 徒手筋力テストで複数筋が 4 以下

#### 2. 筋緊張低下

筋の硬さ低下、関節の過伸展、被動性増大を認める

#### 3. 腱反射の低下または消失

### II 検査所見

#### 1. 筋生検で特徴的な病理所見を認める

#### 2. 先天性ミオパチーで既報の原因遺伝子に変異が同定されている (家族で同症を呈し遺伝子が確定している例も可)

### III その他の所見

#### 1. 骨格筋画像(CT または MRI)で萎縮・異常信号輝度を認める

#### 2. 呼吸機能障害があり人工呼吸器を要する

#### 3. 経鼻胃管または胃瘻による経管栄養を要する

#### 4. 側彎または関節拘縮を認める

#### 5. 顔面筋罹患または高口蓋、眼瞼下垂、外眼筋麻痺を認める

#### 6. 家族歴あり

### 【診断基準】

1) I のいずれかを満たし、かつ II のいずれかの検査で所見を認めるもの

2) I のいずれかを満たし、II は未実施または所見なしだが、III を 3 つ以上認める

※ 2) の場合は、原則的に 20 歳以下で診断したもので、①中枢神経病変の否定、②骨格筋画像、針筋電図または遺伝子検査で筋炎や神経原性疾患の除外、③染色体異常の否定、④CK 値低下～軽度上昇、が必須

## (6) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー 診断基準

(MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV)

### ●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

## (7) 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

## (8) 三好型ミオパチー (MIM# 254130, Miyoshi myopathy, Distal dysferlinopathy) 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：下肢後面特に腓腹筋が侵される
- c. 歩行可能な時期に血清 CK 値が異常高値 (1,000IU/L 以上)を示す  
(以下は参考所見)
  - ・発症年齢は 30 歳までに多い
  - ・進行すれば近位筋の筋力低下が出現する
  - ・針筋電図で筋原性変化

#### B. dysferlin の評価

- a. dysferlin 欠損 (骨格筋免疫染色またはウェスタンブロット解析)
- b. *DYSF*(dysferlin)遺伝子のホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異  
(以下は参考所見)
  - ・ CD14 陽性リンパ球のウェスタンブロット解析で dysferlin 欠損

### ●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

- ・他の筋ジストロフィー
- ・多発筋炎

### ●診断カテゴリー

確実例 A+B を満たす例

疑い例 A を満たすが、B が施行されていない例

## 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\*: パジェ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

## (9) マリネスコ-シェーグレン症候群 診断基準 (Marinesco-Shögren syndrome; MSS)

常染色体劣性遺伝形式あるいは孤発性  
遺伝子座：5q31  
原因遺伝子 *SIL1* (Gene ID:64374)

診断に有用な特徴

### A. 臨床症状

#### 【主要項目】

1. 乳幼児期発症
2. 白内障：幼児期に発症，両側性，急速進行性
3. 精神運動発達遅滞
4. 筋緊張低下
5. 小脳症状：運動失調が目立つ
6. 全身性あるいは近位筋優位の筋力低下

#### 【補助項目】

6. 低身長
7. 骨格異常（脊柱変形，外反扁平足，短趾症）
8. 斜視
9. 性腺機能低下

### B. 頭部画像所見：小脳萎縮

### C. 筋生検：乳幼児期より縁取り空胞の存在

### D. 遺伝子検査

*SIL1* にホモ接合性または複合ヘテロ接合性変異  
(ただし *SIL1* 変異の認められない例もある)

### 診断カテゴリー

確実例 A（主要項目のうち1 + 3項目以上） + D をみたすもの  
疑い例 A（主要項目のうち1 + 3項目以上） + B をみたすもの  
A（主要項目のうち1 + 3項目以上） + C をみたすもの

### 鑑別疾患

- Congenital cataracts, facial dysmorphism, and neuropathy (CCFDN)
- Ataxia-microcephaly-cataract syndrome
- Cataract-ataxia-deafness-retardation syndrome
- VLDLR-associated cerebellar hypoplasia
- Familial Danish dementia

## (10) -1 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

## (10) -2 ウルリッヒ病 診断基準

(MIM# 254090, Ullrich disease, Congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy)

### ●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

## Ⅱ. 分担研究報告書

## C型肝炎ウイルス感染症に伴う封入体筋炎の調査研究

研究分担者：西野一三<sup>1)</sup>

研究協力者：漆葉章典<sup>2)</sup>

1) (独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
疾病研究第一部

2) (独)国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル  
メディカルセンター臨床開発部

### 研究要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）感染症に併発した封入体筋炎（IBM）症例の報告が数件あるが、両者の関連性は不明である。本研究の目的はHCV既感染IBM患者の頻度および臨床・病理学的特徴を明らかにすることである。2002年5月～2012年4月に国立精神・神経医療研究センター凍結筋レポジトリに登録された症例からIBMと診断された116例を抽出し、各主治医へのアンケート調査をもとにHCV抗体の有無を調査した。また発症年齢や臨床経過、筋病理所見をHCV抗体陽性群と陰性群で比較した。IBM患者の28.1%（32/114例）がHCV抗体陽性例であった。これは本邦一般人口のHCV抗体陽性率（60代：3.4%、2000年）および多発筋炎同齡患者のHCV抗体陽性率（4.5%、2/44例）より有意に高かった（ $P<0.001$ ）。解析した限りにおいてHCV既感染群と非感染群との間に臨床・病理学的に有意な差は認められなかった。HCV感染がIBMの病態に何らかの形で関与している可能性がある。

### A：研究目的

封入体筋炎（IBM）は50歳以上の高齢者で最も頻度の高い炎症性筋疾患であるが、その病態は不明な点が多い。C型肝炎ウイルス（HCV）感染症に伴った封入体筋炎症例の報告はこれまでに数件あるが、両者の関連性は不明である。本研究の目的はHCV既感染IBM患者の頻度および臨床・病理学的特徴を

明らかにすることである。

### B：研究方法

2002年から2012年に国立精神・神経医療研究センター凍結筋レポジトリに登録された症例から、ENMC IBM Research Diagnostic Criteria 2011で clinicopathologically defined IBMに該当す

る症例 116 例を抽出し、主治医に回答を求める形でアンケート調査を行った。質問項目は HCV 抗体の有無、臨床経過（ペットボトル開栓、しゃがみ立ち、自立歩行）、合併する自己免疫疾患が含まれた。対照として同時期の多発筋炎（PM）同齡患者 44 例の主治医にも同様のアンケート調査を行った。PM の診断は Dalakas と Hohlfeld の診断基準（確実例）に従った。また凍結筋標本で縁取り空胞の頻度、MHC class 1 および 2 の陽性率を HCV 抗体陽性・陰性間で比較した。また HCV 抗体陽性例の凍結筋検体を用いて RT-PCR を用いて、筋標本中の HCV-RNA を解析した。

#### （倫理面への配慮）

本研究で用いる全ての検体ならびに臨床情報は全例採取時に国立精神・神経医療研究センター倫理委員会で承認された「診断と検体の研究使用に関する承諾書」をもとにインフォームド・コンセントされており、「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使用が許可されている。

#### C：研究結果

HCV 抗体検査が行われた 114 例中 32 例（28%）が HCV 抗体陽性であった。これは対照の PM 同齡患者（2/44 例、4.5%）や 2000 年時点の日本人同齡一般人口（60 代、3.4%、厚生労働省「C 型肝炎について 一般的な Q&A 改訂第 6 版」より引用）と比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。HCV 抗体陽性例・陰性例との臨床的側面の比較では、男女比（1.3 : 1 vs. 1.4 : 1、 $P = 0.84$ ）、発症年齢（ $65.7 \pm 7.8$  vs.  $64.1 \pm 8.6$ 、 $P = 0.37$ ）、血清クレアチニンキナーゼ値 [455 (84-3085) vs. 493.5 (96-2400)、 $P = 0.27$ ]、自己免疫疾患合併頻度

[11% (3/28 例) vs 18% (13/72 例)、 $P = 0.55$ ]、発症からペットボトル開栓不能までの年数（4 vs. 5、 $P = 0.79$ ）、しゃがみ立ち不能（6 vs. 4、 $P = 0.25$ ）、歩行不能（7 vs. 9、 $P = 0.26$ ）といずれも有意差はなかった。筋病理学的側面の比較では、MHC class 1 陽性者の頻度 [94% (30/32 例) vs. 90% (74/82 例)、 $P = 0.72$ ]、MHC class 2 陽性者の割合 [56% (18/32 例) vs. 52% (43/82 例)、 $P = 0.84$ ]、縁取り空胞を伴う筋線維の頻度 [1.6 (0.2-8.1)% vs. 2.3 (0.2-14)%、 $P = 0.24$ ] といずれも有意差はなかった。HCV 抗体陽性の IBM 患者凍結筋では 32 例中 19 例（59%）で HCV-RNA が検出された。一方、IBM 以外の HCV 抗体陽性神経筋疾患患者の凍結筋で HCV-RNA が検出されたのは 21 例中 20 例（95%）で IBM 患者群より高頻度であった（ $P = 0.004$ ）。

#### D：考察

IBM において HCV 感染が統計学的に有意に高頻度に合併していることが示された。また解析した限りにおいて、HCV 抗体陽性群と陰性群との間に、臨床的または病理学的な重症度に差は認められなかった。このことから HCV が IBM 病態における修飾因子として働くものではないことが示唆され、おそらく IBM の誘発因子として作用しているものと思われる。HCV 抗体陽性 IBM における HCV-RNA の検出頻度が IBM 以外の HCV 抗体陽性神経筋疾患よりも低頻度であったことは、HCV の骨格筋への直接感染が必ずしも IBM の病態形成に重要ではないことを示唆しているように見える。一方、IBM 患者骨格筋では激しい炎症が生じており、それが HCV-RNA の検出に影響を与えている可能性もあり、慎重な解釈が必要である。

HCV 感染症はシェーグレン症候群やクリオグロブリン血症など多くの自己免疫疾患に関連することが知られている。IBM の病態は依然不明な点が多いが、今回の結果は IBM が他の HCV 関連自己免疫疾患と共通する病態をもっている可能性を示唆している。

#### E : 結論

IBM においては HCV 感染症の頻度が 28% と高く、何らかの形で IBM の病態形成に関与していると考えられる。

#### F : 健康危険情報

なし

#### G : 研究発表

##### 1 : 論文発表

Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z: GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Epub Jul 2014] ahead of print

Yonekawa T, Nishino I: Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Epub June 2014] ahead of print

Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda SI, Nishino I, Kimura E: Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 9(1): 150, 2014 [Online journal]

Yonekawa T, Malicdan MC, Cho A, Hayashi YK, Nonaka I, Mine T, Yamamoto T, Nishino I, Noguchi S: Sialyllactose ameliorates myopathic phenotypes in symptomatic GNE myopathy model mice. *Brain*. 137(10): 2670-2679, 2014

Cho A, Hayashi YK, Monma K, Oya Y, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Mutation profile of the *GNE* gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 85(8): 912-915, 2014

Noguchi S, Ogawa M, Kawahara G, Malicdan MC, Nishino I: Allele-specific Gene Silencing of Mutant mRNA Restores Cellular Function in Ullrich Congenital Muscular Dystrophy Fibroblasts. *Mol Ther Nucleic Acids*. 3: e171, 2014

Huizing M, Carrillo-Carrasco N, Malicdan MC, Noguchi S, Gahl WA, Mitrani-Rosenbaum S, Argov Z, Nishino I: GNE myopathy: New name and new mutation nomenclature. *Neuromuscul Disord*. 24(5): 387-389, 2014

Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Yonemoto N, Kobayashi Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M: GNE myopathy: A prospective natural history study of disease progression.

Neuromuscul Disord. 24(5): 380-386,  
2014

Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K,  
Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I,  
Hayashi YK: A nationwide survey on  
marinesco-sjogren syndrome in Japan.  
Orphanet J Rare Dis. 9(1): 58, 2014

2 : 学会発表

Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK,  
Nonaka I, Nishino I: High Prevalence of  
Hepatitis C Virus Infection in a Japanese  
Inclusion Body Myositis Cohort. 2014  
American College of Rheumatology  
(ACR)/ Association of Rheumatology  
Health Professionals (ARHP) Annual  
Meeting, Boston, USA, Nov 2014.

漆葉章典, 野口悟, 林由起子, 埜中征哉, 西  
野一三 : C 型肝炎ウイルス感染は封入体筋炎  
で高頻度である. 第 19 回日本神経感染症学会  
総会学術集会・第 26 回日本神経免疫学会学術  
集会合同学術集会, 金沢市, 9.4-9.6, 2014.

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

## マリネスコ・シェーグレン症候群の調査研究

研究分担者：林 由起子<sup>1)</sup>

共同研究者：小牧 宏文<sup>2)</sup>

1) 東京医科大学病態生理学分野

2) 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

マリネスコ・シェーグレン症候群(MSS)は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、その原因遺伝子 *SIL1* が同定されている。

本研究では、全国調査の結果ならびに既報告例の解析に基づき、MSS の診断基準ならびに重症度分類の作成を行った。

### A：研究目的

マリネスコ・シェーグレン症候群(MSS)は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障を三徴とする乳幼児期発症のまれな難治性疾患であり、程度は様々であるがミオパチーを合併する。常染色体劣性遺伝形式をとり、その原因遺伝子 *SIL1* が同定されている。*SIL1* は小胞体シャペロン蛋白質 HSPA5 の ATP-ADP 交換因子として働き、小胞体におけるタンパク質の refolding に関わっている。従って MSS は *SIL1* の機能損失によって小胞体ストレスを引き起こし、refolding されなかったタンパク質が蓄積することによる疾患と考えられている。我々は全国の専門医 5,452 名を対象に MSS 患者診療に関するアンケート調査を実施し、36 名の MSS（疑い

例含む）に関する詳細な臨床情報ならびに遺伝子解析結果を得た。その結果ならびに内外の既報告例を集積し、診断基準と重症度分類を作成することを目的とした。

### B：研究方法

全国アンケート調査の結果得られた 36 名の MSS および類縁疾患患者の臨床症状、遺伝子解析結果から、*SIL1* 遺伝子変異群 24 例を中心に臨床症状・検査所見などを解析し、診断基準を作成した。また遺伝子診断未施行例、*SIL1* 変異のない例についてもそれぞれの臨床病理学的解析を行い、MSS の診断基準に合致するか否かを解析した。さらに既報告例を集積し、その臨床病理学的所見を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いた臨床・病理学的データはすべて連結可能匿名化し、解析を行った。

#### C : 研究結果

MSS の自験例並びに既報告例を含めた解析を行い、診断基準のブラッシュアップを行った。

#### D : 考察

MSS は超希少疾病であるが、幼児期に急速に進行する白内障に対する適切な管理がその後の QOL を左右する。診断基準を明確にすることで本疾患患者を早期に発見することが可能となると考えられる。

#### E : 結論

MSS の診断基準、重症度分類を作成した。

#### F : 健康危険情報

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

- Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK. A nationwide survey on Marinesco-Sjögren syndrome in Japan. *Orphanet J Rare Diseases* 9(1):58,2014
- Kajino S, Ishihara K, Goto K, Ishigaki K, Noguchi S, Nonaka I, Osawa M, Nishino I, Hayashi YK. Congenital fiber type disproportion myopathy caused by

LMNA mutations. *J Neurol Sci* 340:94-98,2014

- Miyatake S, Koshimizu E, Hayashi YK, Miya K, Shiina M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Ogata K, Nishino I, Matsumoto N. Deep sequencing detects very-low-grade somatic mosaicism in the unaffected mother of siblings with nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 2014 (in press). *Neuromuscul Disord* 24(7):642-647,2014
  - Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Yonemoto N, Kobayashi Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M. GNE myopathy: A prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord* 24(5):380-6,2014 2014
  - Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda SI, Nishino I, Kimura E. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Oct 11;9(1):150.
  - Yuen M, Sandaradura SA, Dowling JJ, YK Hayashi, et al. Leiomodin-3 dysfunction results in thin filament disorganization and nemaline myopathy. *J Clin Invest.* 2015 Jan 2;125(1):456-457.
- ##### 2 : 学会発表
- Yukiko K. Hayashi. Clinical application of the next-generation sequencing technology in diagnosis of limb girdle

muscular dystrophy. Symposium on  
Advance in Neuromuscular Disease.

Xi'an, China. 2014.8.22-25 (8.24)

- Yukiko K. Hayashi. Pathological  
diagnosis of muscle diseases. Symposium  
on Advance in Neuromuscular Disease.  
Xi'an, China. 2014.8.22-25 (8.24)
- 林 由起子, 後藤加奈子\*, 宮武聡子\*, 興  
水江里子\*, 松本直通\*, 埜中征哉\*, 西野  
一三\*. ネマリンミオパチーの臨床遺伝学的  
多様性. 第 55 回日本神経学会学術大会  
(2014.5.21-24) 福岡. 2014 年 5 月 21-24  
日. 福岡
- 林 由起子, 埜中征哉\*, 宮武聡子\*, 興水  
絵里子\*, 松本直通\*, 西野一三\*. 次世代  
シーケンサーを活用したネマリンミオパ  
チーの遺伝子変異解析. 第 56 回日本小児  
神経学会学術集会 (2014.5.29-31) 浜松.  
2014 年 5 月 29-31 日. 浜松
- 林 由起子, 宮武聡子\*, 興水江里子\*, 松  
本直通\*, 埜中征哉\*, 西野一三\*. 先天性ミ  
オパチーの病型頻度ならびに本邦ネマリン  
ミオパチーの臨床遺伝学的特徴. 厚生労働  
科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究  
事業) 希少難治性筋疾患に関する調査研究  
班(H 2 4-難治(難)一般-028) 平成25年  
度班会議. 2014年1月31日, 東京

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

## 先天性ミオパチーの診断基準

研究分担者：小牧 宏文

共同研究者：石山 昭彦

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幼児期早期に発症する遺伝性筋疾患で、筋病理所見から複数の病型に分類される。しかし、近年は遺伝子結果に基づいた疾患名称が用いられることもあり分類自体が混沌とし、そのため診断基準の作成は困難なのが現状である。その中で疾患概要として、先天性ミオパチーに必要かつ十分な診断条件とは何か、について検討し診断基準作成を行った。過去の診断症例および文献的考察から、I) 筋病理所見または遺伝子から診断可能な確定診断例、II) ①臨床症状、②検査所見、③その他の所見、の組み合わせから臨床的に診断する臨床的確定診断例、に大別することで、難病対策として対象患者を網羅できる可能性が示唆された。しかし診断に際しての検査選択、所見解釈については診断を行う医療者側の主観が入り、診断・情報精度もそれに左右される可能性が残る。各病型の患者情報収集や病態解明も視野に入れたアプローチや解析を求める際、診断・情報の精度管理は解決すべき課題である。

### 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いく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各病型で異なること、また複数の原因遺伝子が知られており、近年は遺伝子結果に基づいた疾患名称が用いられることもあり、疾患分類自体が混沌としているのが現状である。さらに、原因不明である例も多く、診断基準やガイド

ラインの作成は困難を極める。本研究班では先天性ミオパチー各病型の頻度、診断・臨床管理上の問題点を明らかにし、病態解明を行うとともに診断基準作成をも目的としている。これまで病型頻度や病態解明の一つとして、骨格筋画像の筋選択性について解析を行ってきた。これらをもととして、先天性ミオパチーの疾患概要として、先天性ミオパチーに必要かつ十分な診断条件とは何か、について検討し診断基準作成を行った。

## B : 研究方法

2013年4月～2014年12月までに筋力低下、筋緊張低下などを主訴に当院で精査を行い、筋病理診断あるいは遺伝子解析で確定診断が得られた142例（先天性ミオパチー13例、筋ジストロフィー（キャリア含む）67例、ミトコンドリア病14例、脊髄性筋萎縮症5例、筋炎など5例、ニューロパチー等その他38例）を対象とした。臨床情報に加え、骨格筋画像についてはこれまで実施してきた、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)を用い登録を行い、画像所見のデータシートへの入力を行った。また電気生理学的評価を行い、神経伝導検査（反復刺激試験を含む）または針筋電図検査を実施した。これら検査データと採血データ、臨床情報等を含めた解析で、どの項目が診断に不可欠で、高い感度、特異度をもって診断が可能かについて、文献的考察をまじえ検討を行った。

### （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で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、電気生理学的検査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、得られた検査所見は過去に診断や経過観察等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資料や情報収集をすることはなく、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 4. 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。

## C : 研究結果

骨格筋画像ではセントラルコア病のように筋選択性が明瞭で、その特徴的所見が診断に有用な病型が存在した。一方、ネマリンミオパチー、中心核ミオパチーなど原因遺伝子が複数にわたる病型では、骨格筋画像の筋選択性から病型診断を行うのが難しい例もある。また、鑑別疾患として挙がりうるUllrich型先天性筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症等も選択性が明瞭であり、先天性ミオパチーの診断にあわせて、除外診断においても有用である可能性が示唆された。

電気生理学的評価では、針筋電図の安静時自発電位や反復刺激試験など自己免疫性筋炎、先天性筋ジストロフィー、先天性筋無力症等