

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) 臨床症状、検査所見、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とき、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 ⅰ. 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

の先天性ミオパチー以外の筋症状を呈しうる疾患を除外する目的で有用性が高いと考えられた。採血項目では当院精査例で先天性ミオパチーと確定診断された例の CK 値平均は 106 IU/l (58-202) であり、閾値を 500 IU/l に区切ることによって当科での経験症例をすべて満たし、文献からもこのカットオフ値が妥当であると考えた。

これらをもとに、I) 筋病理または遺伝子で確定診断された例、II) 臨床症状および採血、生理検査、画像検査との組み合わせから臨床的に確定診断した例の 2 群に大別し診断基準作成を行った。

I) 確定診断例は、基本的な臨床症状として、1) 筋力低下、2) 筋緊張低下、3) 腱反射低下または消失の臨床症状を基本症状とし、筋病理所見または遺伝子から診断確定されたものとした。次いで、II) 臨床的な確定診断例では、上記の基本的臨床症状 1)-3) を満たし、a) 骨格筋画像での異常所見、b) 呼吸機能障害、c) 経鼻胃管または胃瘻による経管栄養、d) 側彎または関節拘縮、e) 顔面筋罹患または高口蓋、眼瞼下垂、外眼筋麻痺、f) 家族歴という項目から、3 項目以上を満たす例を臨床的な確定診断例とした。ただし臨床的な確定診断例の場合は、中枢神経病変の否定、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、染色体異常の否定、CK 値 < 500 IU/l を全て満たすことが鑑別疾患の除外に必須であると考えられた。

D : 考察

先天性ミオパチーの疾患概要としての診断基準作成を行った。診断にあたっては筋病理検査や遺伝子解析が確定されていれば精度の高い診断と考えられるが、臨床的検査として

骨格筋画像や電気生理学的検査の所見も客観性に富み、先天性ミオパチーの診断や鑑別には有用であり、難病対策としての対象患者を網羅するという目的には十分であると考えられた。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・情報の精度もそれに左右される可能性があり、精度管理、維持については、今後解決すべき課題である。

E : 結論

先天性ミオパチーの診断基準を作成した。難病対策としての対象患者の選択という目的においては利になかった診断基準と考える。しかし、これらの情報を用いた患者情報収集や病態解析も視野に入れた場合、情報の正確性については課題が残り、高精度の情報収集のためのアプローチや解析方法の確立が求められ、今後の検討課題である。

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

なし

2 : 学会発表

大久保真理子、石山昭彦、小牧宏文、齋藤貴志、斎藤義朗、中川栄二、須貝研司、林由起子、西野一三、佐々木征行：ネマリンミオパチーにおける下肢骨格筋画像の筋選択性の特徴、第 56 回日本小児神経学会総会、浜松、5/29-5/31.2014

馬場信平、石山昭彦、小牧宏文、齋藤貴志、
齋藤義朗、中川栄二、須貝研司、鷹羽智子、
今泉博文、阿部裕二、小林麻里子、熊澤勇介、
佐々木征行：Duchenne 型筋ジストロフィー
患者における体重変化と安静時エネルギー消
費量の変化の関連 .第 56 回日本小児神経学会
総会、浜松、5/29-5/31.2014

3：その他

なし

石山昭彦、湯浅正太、本橋裕子、竹下絵里、
齋藤貴志、小牧宏文、中川栄二、須貝研司、
佐々木征行：脊髄性筋萎縮症における臨床病
型と F 波の多様性 . 第 44 回日本臨床神経生
理学会学術大会、福岡、11/19-11/21.2014

湯浅正太、石山昭彦、齋藤 祐子、齋藤貴志、
齋藤義朗、小牧宏文、中川栄二、須貝研司、
佐々木征行：多趾症を伴い、進行性運動障害
を呈した 11 歳男性例 . 第 55 回日本神経病理
学会総会学術研究会、東京、6/5-6/7.2014

Mana Higashihara, Masahiro Sonoo,
Akihiko Ishiyama, Yu Nagashima, Haruo
Uesugi, Madoka Yoshimura Mori, Miho
Murata, Shigeo Murayama, Hirofumi
Komaki: Quantitative analysis of surface
EMG for pediatric neuromuscular disorders.
American association of neuromuscular &
electrodiagnostic medicine 61st Annual
Meeting, Savannah, October 29-November
1, 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