

自己貪食空胞性ミオパチーの診療実態と診療ガイドライン作成の試み

研究分担者：杉江 和馬¹⁾²⁾

共同研究者：倉重 毅志³⁾ 江浦 信之¹⁾ 尾上 健児⁴⁾

齋藤 能彦⁴⁾ 上野 聡¹⁾ 西野 一三²⁾

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

3) 広島大学 脳神経内科

4) 奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科

研究要旨

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞（AVSF）を伴う筋疾患である。病態や発症機序は未解明なため、AVMの全国実態調査結果をもとに、臨床的および筋病理学的特徴を見出した。集計結果から、AVM患者41例を確認した（Danon病13家系28例、過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）1家系3例、ほか）。Danon病患者は、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。ペースメーカー埋込 6例、心臓移植 1例で施行された。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。AVM患者すべての生検筋で特徴的なAVSFがみられた。Danon病ではLAMP-2変異を、XMEAではVMA21変異を示した。乳児型AVMと先天性AVMではVMA21変異を認め、XMEAのアレル病であることを明らかにした。確定診断には、臨床症状に加えて、筋病理所見、遺伝子解析結果をもとに行う必要がある。現状では根本治療はなく、心筋症や不整脈への対症療法が主体となる。今回、診療ガイドライン策定に向けて、現状で最適と考えられる診断および治療法について検討し、ガイドラインの骨子を作成した。多くのAVM患者でミオパチー症状は軽症である一方、Danon病の心筋症は予後決定因子でありその診断および治療は重要である。

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）を特徴とする稀少な筋

疾患である。AVMの代表疾患であるDanon病は、2000年に初めてライソゾーム関連膜蛋白2型（lysosome-associated membrane protein-2: LAMP-2）が原因遺伝子であることが発見され（Nishino I, et al. Nature, 2000）、さらに、私

たちにより世界に先駆けて初めて臨床病型について報告された (Sugie K, et al. Neurology, 2002)。AVMのもう一つの代表疾患である過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー (X-linked myopathy with excessive autophagy : XMEA) 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。その他、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。AVSFは、疾患特異性が高く、ポンペ病 (糖原病2型) でみられる自己貪食空胞やrimmed vacuoleとは異なる性質である。

私たちは、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ー (AVM)」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、私たち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。

今回、平成26年度は、これまでの本邦でのAVM病患者の集計結果をもとに、本邦での診療実態、特に治療実態について明らかにして、将来の診療ガイドライン策定のための骨子について検討した。

B. 研究方法

平成21年度にAVM研究班で作成したAVMの診断基準を踏まえ、平成22 - 24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実態調査を行い、新規の症例においては、ダイレクトシーケンス法によるLAMP-2遺伝子あるいはVMA21遺伝子解析を実施した。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。

特に今年度は、臨床的特徴や合併症に加えて、現在行われている治療法について明らかにした。そして、現状、最適と考えられる診断法および治療法について検討した。

(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、AVM患者41例を確認した。Danon病は13家系28例 (男性16例、女性12例)、XMEAは1家系3例であり、その他、乳児型AVM 2例、成人型AVM 1例、先天性AVM 1家系7例を見出した。

Danon病はX連鎖性優性遺伝で、男性患者ではミオパチー、知的遅滞、心筋症を3主徴とするが、女性では心筋症のみを呈した。男性患者13例を集計した結果、ミオパチーと心筋症は全例に認められ、精神遅滞は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。心電図ではWPW症候群が高頻度にみられ、その他異常Q波、AVブロックを認めた。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、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。遺伝子解析ではLAMP-2変異を示し、発症者の約1/2がde novo変異であった。

筋病理学的解析から、AVM患者すべての生検筋で特徴的なAVSFがみられた。また、AVMの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。但し、本所見はDanon病では認めることはなく、Danon病以外のXMEAや先天性AVMなどで特徴的に認めることから、Danon病と他の臨床病型を区別する重要な所見と考えられる。

XMEAと先天性AVMはミオパチー主体で心筋障害は稀であった。遺伝学的検討では、Danon病ではLAMP-2変異を、XMEAではVMA21変異を示した。また、乳児型AVMと先天性AVMではVMA21変異を認め、XMEAのアレル病であることを明らかにした。確定診断には、臨床症状に加えて、筋病理所見、遺伝子解析結果をもとに行う必要がある。Danon病では、肥大型心筋症やWPW症候群などの心伝導異常が特徴的な所見である。

一方、治療においては、現状では根本的な治療法はなく、心筋症や不整脈への対症療法が治療の主体となる。ミオパチー症状は軽症のことが多い。また、予後不良な遺伝性疾患であることから、遺伝カウンセリングも重要な役割を果たすと考えられる。

D. 考察

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Danon病とXMEAの診断基準を作成した。そして、平成22 - 24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を行った。

今年度は、将来の診療ガイドライン策定のため、現在の診療実態を明らかにして、現状で最適な治療法を検討して、ガイドラインの骨子の作成に努めた。

まず、診断については、Danon病とXMEAの診断基準に従って、1) 臨床症状、2) 筋病理所見、3) 遺伝子解析(LAMP-2、VMA21遺伝子)結果に基づいて行われる必要がある。特に筋病理所見でのAVSFが必要不可欠な所見となる。

治療については、AVMの臨床症状の3主徴である、1) 心筋症、2) ミオパチー、3) 精神遅滞についての対処が求められる。しかし、現状では、ミオパチーについては、リハビリテーションと廃用性萎縮の予防、精神遅滞については、精神科的アプローチなど対症療法が主体となる。一方、心筋症は、致死性となりうる予後決定因子である。しかし、現状では、心移植のみが根本治療であり、特に心不全発症後2年以内の心移植が望まれる。但し、早期発見により不整脈による突然死を予防できる可能性があり、カテーテルアブレーションやICD埋め込み術、ペースキングなどが治療法として挙げられる。心不全や心房細動などの不整脈に対する投薬も必要である。また、心機能の定期的な観察のため、心エコーや心電図、心臓MRIに加えて、生活上の

指導も重要である。今後、治療法については再検討を行い、現状で最適な治療法を確立することが求められる。

今後、AVMの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必要がある。加えて、超稀少疾病である本疾患の病態解析解明や今後の治験の実現のためには、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

本邦での AVM 患者の実態を調査し、新規を含め AVM 患者 41 例を確認した。今後の AVM の診療ガイドライン作成に向けて、現状で最適と考えられる診断法および治療法について検討した。多くの AVM 患者でミオパチー症状は軽症である一方、Danon 病の心筋症は予後決定因子でありその診断および治療は重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugie K, Nishino I. Lysosomal Membrane Disorders: LAMP-2 Deficiency. In: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. 5th ed. Rosenberg R, Pascual J, Eds. Elsevier, Amsterdam, Nederland, 2014: 411-417.
- 2) Eura N, Sugie K, Kiriya T, Ueno S. Characteristic dysphagia as a manifestation of dermatomyositis on

oropharyngeal muscle imaging. J Clin Rheumatol (in press).

- 3) 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 6 月 . 839-843.

2. 学会発表

- 1) Sugie K, Komaki H, Eura N, Nonaka I, Ueno S, Nishino I. A nationwide survey of Danon disease in Japan. The 13th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD XIII), Nice, France, July 5-10, 2014.
- 2) Kurashige T, Takahashi T, Nagano Y, Sugie K, Watanabe C, Maruyama H, Ueno S, Matsumoto M. KL-6/MUC1 is a novel diagnostic marker for GNE-myopathy. The 19th International Congress of the World Muscle Society (WMS 2014), Berlin, Germany, October 7-11, 2014.
- 3) 杉江和馬、小牧宏文、江浦信之、上野 聡、西野一三 . 全国実態調査による Danon 病の臨床遺伝学的解析 . 第 59 回日本人類遺伝学会、福岡、2014 年 11 月 .
- 3) 杉江和馬、小牧宏文、江浦信之、上野 聡、西野一三 . Danon 病の臨床病理学および遺伝学的解析と診断基準作成の試み . 第 55 回日本神経学会学術集会、福岡、2014 年 5 月 .
- 4) 江浦信之、杉江和馬、小原啓弥、形岡博史、上野 聡 . 抗 PL-7 抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的検討 . 第 55 回日本神経学会学術集会、福岡、2014 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