

RESEARCH ARTICLE

Characteristic MRI Findings of upper Limb Muscle Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1

Kazuma Sugie^{1*}, Miho Sugie^{1,2}, Toshio Taoka³, Yasuyo Tonomura¹, Aya Kumazawa¹, Tesseki Izumi¹, Kimihiko Kichikawa³, Satoshi Ueno¹

1 Department of Neurology, Nara Medical University School of Medicine, Nara, Japan, **2** Department of Neurology, Nara Prefectural Rehabilitation Center, Nara, Japan, **3** Department of Radiology, Nara Medical University School of Medicine, Nara, Japan

* ksugie@naramed-u.ac.jp



Abstract

The objective of our study was to evaluate the relation between muscle MRI findings and upper limb weakness with grip myotonia in patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1). Seventeen patients with DM1 were evaluated by manual muscle strength testing and muscle MRI of the upper limbs. Many DM1 patients presenting with decreased grasping power frequently showed high intensity signals in the flexor digitorum profundus (FDP) muscles on T1-weighted imaging. Patients presenting with upper limb weakness frequently also showed high intensity signals in the flexor pollicis longus, abductor pollicis longus, and extensor pollicis muscles. Disturbances of the distal muscles of the upper limbs were predominant in all DM1 patients. Some DM1 patients with a prolonged disease duration showed involvement of not only distal muscles but also proximal muscles in the upper limbs. Muscle involvement of the upper limbs on MRI strongly correlated positively with the disease duration or the numbers of CTG repeats. To our knowledge, this is the first study to provide a detailed description of the distribution and severity of affected muscles of the upper limbs on MRI in patients with DM1. We conclude that muscle MRI findings are very useful for identifying affected muscles and predicting the risk of muscle weakness in the upper limbs of DM1 patients.

OPEN ACCESS

Citation: Sugie K, Sugie M, Taoka T, Tonomura Y, Kumazawa A, Izumi T, et al. (2015) Characteristic MRI Findings of upper Limb Muscle Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1. *PLoS ONE* 10(4): e0125051. doi:10.1371/journal.pone.0125051

Academic Editor: Mara Cercignani, Brighton and Sussex Medical School, UNITED KINGDOM

Received: November 14, 2014

Accepted: March 13, 2015

Published: April 28, 2015

Copyright: © 2015 Sugie et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: These authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is the most common form of inherited myopathy in adults, presenting with myotonia and muscle weakness in the distal portion of the upper and lower limbs. DM1 patients also show general symptoms, including cataract, frontal baldness, endocrinological abnormalities such as hypogonadism or hyperinsulinemia associated with insulin resistance, and dementia or mental retardation [1–3]. Weakness of the distal portion of the upper limbs and grip myotonia are the earliest clinical signs of skeletal muscle involvement in

DM1 patients and cause skilled movement disturbance. Therefore, management of upper limb muscles is very important in maintaining patients' activities of daily living.

To our knowledge, muscle involvement on magnetic resonance imaging (MRI) of the upper limb muscles in DM1 has not been reported in detail previously. In this study, we evaluated the relation between upper limb muscle involvement and muscle MRI findings in DM1 patients.

Patients and Methods

Patients

Seventeen DM1 patients from 14 families (8 men and 9 women, mean age 51.1 years, standard deviation 11.8 years, range 30–68 years) were studied (Table 1). All patients showed evidence of degenerative myopathy on clinical examinations as well as myotonia on clinical or electromyographic examinations or both. All patients gave fully informed consent before participation. Neurologically, the patients were examined and evaluated by at least three neurologists. Muscle strength was graded according to the Modified Medical Research Council (MRC) scale, which classifies muscle weakness in ten degrees from normal strength (10) to no voluntary movement (0) [4]. The definition of grip myotonia in this study was as follows: following a forceful grip, there is a delayed ability to relax the grip. The clinical features of the patients are summarized in Table 1.

This study was approved by the Ethics Committee of the Nara Medical University School of Medicine. All the involved subjects gave their written informed consent.

Genetic Studies

Genetic studies of the expansion of CTG repeat length in the 3' untranslated lesions of myotonic protein kinase were performed with the use of DNA separated from leukocytes. Digestion with Eco RI and Bgl I restriction enzymes, separation of DNA fragment by gel electrophoresis, transfer of the DNA fragment to a nylon membrane by Southern blotting, hybridization

Table 1. Clinical characteristics of 17 patients with myotonic dystrophy type 1.

Pt	Age/ Sex	Grip myotonia (Rt/Lt)	Grasping Power (Kg)	CTG repeats	Duration (years)	Wrist flexion	Wrist extension	Elbow flexion	Elbow extension
1	62/F	+/+	5/7	100	7	7/7	8/8	10/10	9/9
2	59/M	+/+	8/6	100	24	8/8	8/8	10/10	10/10
3	55/M	+/+	15/15	100	16	9/8	9/9	10/10	10/8
4	57/M	+/+	9/8	100	12	6/6	6/6	7/7	8/8
5	34/M	+/+	12/12	200	5	8/8	10/10	10/10	10/10
6	45/M	+/+	5/7	500	12	8/8	8/8	10/10	10/10
7	36/F	+/+	3/2	500	9	8/8	8/8	9/8	5/6
8	47/F	+/+	9/8	600	7	8/8	8/6	10/10	8/8
9	59/M	+/+	0/0	700	19	6/6	7/7	8/8	6/6
10	36/F	+/+	8/7	800	7	8/8	8/8	10/10	10/10
11	38/M	+/+	7/7	800	12	8/8	8/8	10/10	8/8
12	62/F	+/+	0/0	1000	15	6/6	7/7	8/8	8/8
13	68/M	+/+	0/0	1000	33	1/1	1/1	1/1	1/1
14	30/F	+/+	7/7	1100	8	4/4	4/4	10/10	4/4
15	64/F	+/+	7/7	1500	30	8/8	9/9	8/8	10/10
16	59/F	+/+	0/0	1800	36	8/7	8/8	8/8	8/6
17	57/F	+/+	0/0	2300	33	5/5	5/5	5/5	5/5

doi:10.1371/journal.pone.0125051.t001

with radiolabeled DM1-specific probe, and finally visualization by autoradiography were performed [5].

Muscle MRI

All MRI examinations were performed using a 1.5 Tesla superconducting magnet (GE-Sigma, 1.5 Tesla). The upper limb was examined in 5-mm axial slices using T1- (TR 500/TE 15ms) and T2- (TR 2000/TE 22–90ms) weighted SE sequences in all DM1 patients. For all sequences, the same geometric parameters were used: field-of-view 140 mm, matrix size 197 × 256. The average total scan time was 30 minutes per patient. A phased array coil was used as the receiver coil. The left upper limb of all patients underwent MRI scanning. Muscle MRI findings were evaluated by two neurologists (MS and KS) and a radiologist (TT).

We analyzed individual muscles and subsequently categorized the overall degree of upper limb involvement. The following individual muscles were assessed unilaterally: biceps brachii (BB), triceps brachii (TB), and brachialis (B) muscles in the upper arm; and brachioradialis (BR), flexor carpi ulnaris (FCU), flexor carpi radialis (FCR), flexor digitorum profundus (FDP), flexor digitorum superficialis (FDS), flexor pollicis longus (FPL), abductor pollicis longus (APL), extensor pollicis longus and brevis (EP), extensor carpi ulnaris (ECU), extensor carpi radialis (ECR), extensor digitorum communis (EDC), pronator teres (P), and supinator (S) in the forearm. These 16 muscles were assessed on T1-weighted sequences for the presence of fatty infiltration, evaluated according to Fischer’s semi-quantitative scale [6]: 0—normal appearance, 1—occasional scattered T1 hyperintensity, 2—confluent areas of T1 hyperintensity <50% of muscle involved, 3—confluent areas of T1 hyperintensity >50% of muscle involved, and 4—complete replacement of muscle with fat. The score of 0 to 4 for each muscle was changed to— to + + + + in Table 2.

Table 2. Distribution of affected muscles detected by muscle MRI.

Pt	BB	TB	B	BR	FCU	FCR	FDP	FDS	ECU	ECR	EDC	S	P	APL	EP	FPL	MRI fat score
1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	0.19
2	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	0.25
3	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0.19
4	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.06
5	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	0.19
6	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	0.56
7	+	+++	+	-	-	-	++	+	-	-	-	+	+	+	+	-	0.75
8	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.19
9	-	+	-	-	-	-	++	+	-	-	-	+	-	+	+	+	0.5
10	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	0.25
11	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	0.25
12	+	+	+	-	+	-	++	+	-	-	-	-	-	+	+	+	0.63
13	++	+++	++	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.31
14	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	0.19
15	+	+	+	-	-	-	++	+	-	-	-	-	-	+	+	+	0.56
16	+	++	+	-	-	+	+++	+	-	-	-	+	-	+	+	+	0.81
17	+	++	+	+	+	+	+++	+	-	-	+	+	+	+	+	+	1.06

BB = biceps brachii; TB = triceps brachii; B = brachialis; BR = brachioradialis; FCU = flexor carpi ulnaris; FCR = flexor carpi radialis; FDP = flexor digitorum profundus; FDS = flexor digitorum superficialis; FPL = flexor pollicis longus; APL = abductor pollicis longus; EP = extensor pollicis longus and brevis; ECU = extensor carpi ulnaris; ECR = extensor carpi radialis; EDC = extensor digitorum communis; P = pronator teres; S = supinator. - = normal; + mild change; ++ = mild to moderate change; +++ = moderate change; + + + + = severe change.

doi:10.1371/journal.pone.0125051.t002

Statistical analysis

An overall MRI involvement score was established for each patient by calculating the mean of the quantitative scores of all 16 muscles. We used the MRC scale on the left side, which corresponded to the side examined by muscle MRI. Statistical analysis was performed with the use of Statcel 3 (OMS, Inc., Tokorozawa, Saitama, Japan) to assess correlations between the overall MRI involvement score and clinical symptoms or the numbers of CTG repeat lengths by Spearman's rank correlation coefficient. P values of <0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

Clinical features of all DM1 patients are summarized in Table 1. Typical muscle MRI findings in a patient with mild disease (patient 4) and a patient with severe disease (patient 7) are shown in Fig 1. The distribution of affected muscles as detected by muscle MRI is shown for all patients in Table 2. All DM1 patients showed T1-weighted high intensity signals for the presence of fatty infiltration in the FDP muscle only ($p<0.001$). Patients with severe weakness showed high intensity signals also in the FPL, APL, and EP muscles at the forearm level, as well as the BB and TB muscles at the arm level. Patients with more advanced disease also showed involvement of the P, S, and B muscles. The distribution of affected muscles is shown in Fig 2. In general, the FDP, FPL, APL, and EP muscles were severely affected. However, the flexor carpi, extensor carpi, and EDC muscles were relatively spared, even in patients with advanced disease (Fig 2).

The FDP muscle, the most affected in all DM1 patients, contributes to flexion of four fingers from the index finger to the small finger. In our study, the index finger and the long portions of the FDP muscle were most affected (Fig 3).

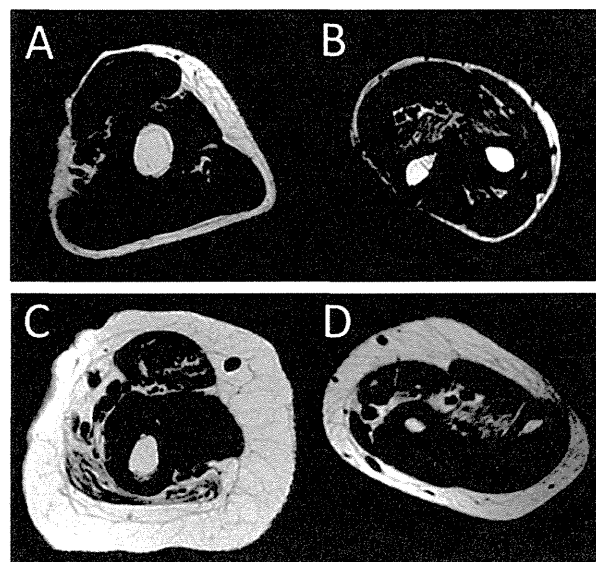


Fig 1. Muscle MRI findings of the upper limb muscles in myotonic dystrophy type 1. Typical findings of muscle MRI in a patient with mild disease, patient 4 (A, B), and a patient with severe disease, patient 7 (C, D), as summarized in Table 1. On T1-weighted images, only the FDP muscle showed high intensity signals with fatty degeneration in patient 4. In patient 7, the FDP muscle as well as a few other muscles showed high intensity signals with fatty degeneration. A, C = arm muscles; B, D = forearm muscles.

doi:10.1371/journal.pone.0125051.g001

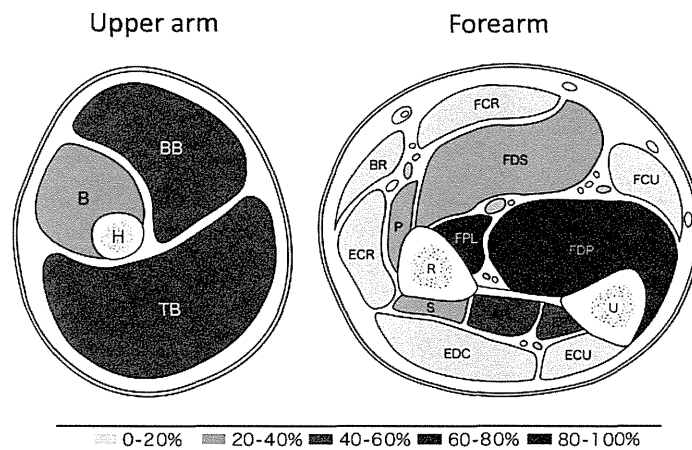


Fig 2. Frequency of muscles in the upper limbs showing >30% fat infiltration. BB = biceps brachii; TB = triceps brachii; B = brachialis; BR = brachioradialis; FCU = flexor carpi ulnaris; FCR = flexor carpi radialis; FDP = flexor digitorum profundus; FDS = flexor digitorum superficialis; FPL = flexor pollicis longus; APL = abductor pollicis longus; EP = extensor pollicis longus and brevis; ECU = extensor carpi ulnaris; ECR = extensor carpi radialis; EDC = extensor digitorum communis; P = pronator teres; S = supinator.

doi:10.1371/journal.pone.0125051.g002

The correlations between the muscle MRI findings and the histopathological findings of biopsy specimens of the muscle were examined in patients 4, 7, and 15. In patients 7 and 15, T1-weighted high-intensity signals on MRI of the biceps muscle were associated with characteristic pathological findings, such as central nuclei, variable ranges of fiber size, and fatty degeneration (Fig 4). In contrast, the biceps muscle in patient 4, associated with no high-intensity signals on MRI, showed mild pathological findings without fatty degeneration (data not shown).

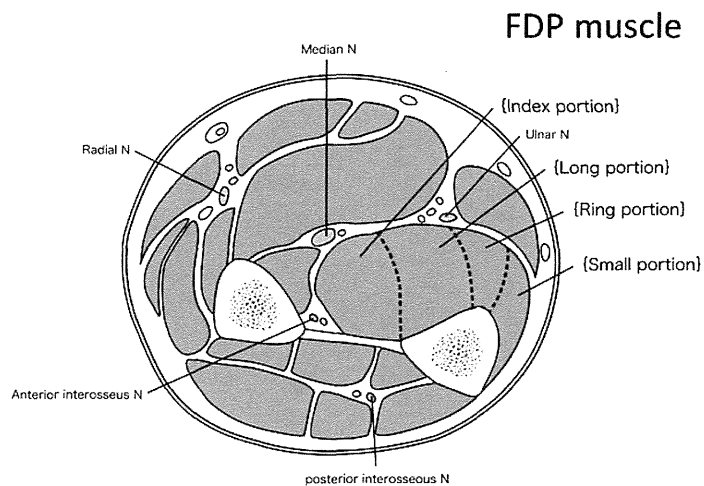


Fig 3. Anatomic transverse section of the forearm muscles. The FDP muscle, the most affected in all DM1 patients, contributes to flexion of the four fingers from the index finger to the small finger. In our study, the index finger and the long portions of the FDP muscle were most affected. These areas are surrounded by the median, ulnar, and posterior interosseus nerves and the ulnar bone.

doi:10.1371/journal.pone.0125051.g003

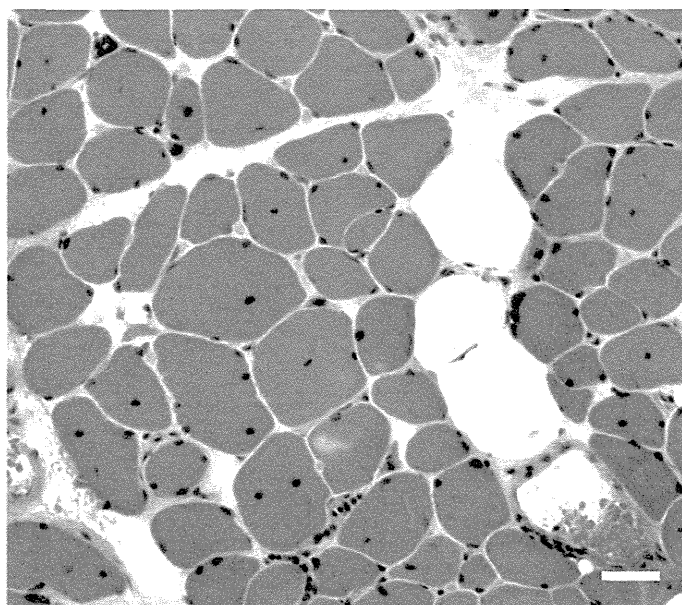


Fig 4. Histopathological findings of a biopsy specimen of the left biceps brachii muscle (patient 7 in Table 1). Histopathological examination of a biopsy specimen showed characteristic pathological findings, including central nuclei, variable ranges of fiber size, and fatty degeneration. H&E stain, Bar = 30 μm.

doi:10.1371/journal.pone.0125051.g004

The correlations between the MRC scale and MRI involvement score were significant in both the upper arm ($p < 0.05$) and the forearm ($p < 0.05$). The overall MRI involvement score of the upper limb muscles significantly correlated with the disease duration ($r = 0.024$, $p = 0.0009$) and the numbers of CTG repeats ($r = 0.00036$, $p = 0.004$), despite the diversity in phenotype and genotype (Fig 5). There was no significant correlation between the overall MRI involvement score and age. However, there was a trend toward a higher MRI involvement score in older patients ($r = 0.012$, $p = 0.11$).

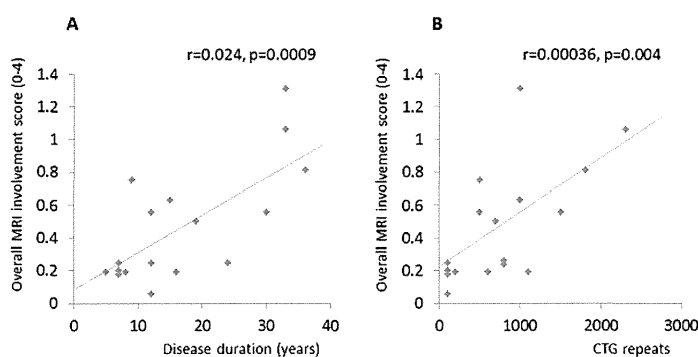


Fig 5. Correlations of fatty infiltration on MRI with disease duration (A) and the numbers of CTG repeats (B). Scatter-plots of overall MRI fat score versus disease duration (A) or the numbers of CTG repeats (B) in all patients. Significant correlations were observed in both A ($r = 0.024$, $p = 0.0009$) and B ($r = 0.00036$, $p = 0.004$).

doi:10.1371/journal.pone.0125051.g005

Discussion

Muscle MRI has been reported to be the most important imaging tool for the *in vivo* assessment of patients with various myogenic disorders, such as inclusion body myositis [7], polymyositis [8], and Duchenne muscular dystrophy [9]. Several studies have demonstrated lower limb muscle involvement in DM1 patients [10–13]; however, the detailed distribution of upper limb muscle involvement has not been reported previously.

To our knowledge, this is the first study to report the detailed distribution and severity of affected upper limb muscles on MRI in patients with DM1. Our results showed that all DM1 patients who presented with very mild to severe upper limb weakness showed T1-weighted high intensity signals in only the FDP muscles. In fact, FDP muscle involvement was already evident in early-stage disease. The FDP muscle fans out into four tendons (one to each of the index to small fingers) attached to the palmar base of the distal phalanx. We demonstrated that the index finger and the long portion of the FDP muscle were particularly affected, even in early disease. This area has anatomical specificity and is the deepest region surrounded by the median, ulnar, and posterior interosseous nerves and the ulnar bone. However, the reason for the earliest damage in this region remains unclear.

In addition, our results showed that the FDP muscle was most affected, followed by the APL and EPL muscles (Fig 1). These three muscles had more specific involvement and were located in deeper positions. Patients with severe weakness, moreover, showed high T1-weighted signal intensity extending to the FDP, FPL, APL, and EP muscles at the forearm level, as well as the BB and TB muscles at the arm level. In contrast, the peripheral muscles of the forearm were relatively preserved.

There is no satisfactory explanation for the distribution of muscular changes associated with different dystrophic processes. As one possible factor, a previous study suggested that anatomical characteristics such as shape, length, or extension over one or two joints might be contributing factors affecting muscle strength [14]. Another possible factor is the distribution of the two histopathological types of muscular fibers, type 1 and type 2, [15], as well as the selective alteration of these fiber types in some diseases, such as atrophy of type 1 fibers in DM1.

Histopathological findings of biopsy specimens of the muscle were associated with T1-weighted high-intensity signals on MRI findings in all three patients who underwent muscle biopsy in our study. MRI findings may thus be useful for estimating the underlying pathological changes of involved muscles. However, further studies of larger groups of patients are necessary to establish the correlation between histopathological findings and MRI findings.

Our study showed that the MRC scale correlated with the MRI involvement score in both the upper arm and forearm. Interestingly, the correlations of MRI muscle involvement with disease duration and the number of CTG repeats were also strongly positive. In fact, a recent study has shown that muscle weakness of wrists and elbows significantly correlate with the number of CTG repeats [16]. This finding may support the positive correlations of MRI muscle involvement with the number of CTG repeats and the MRC scale in our study. Our results also showed a trend toward a positive correlation between the MRI involvement score and age, although statistical significance was not reached. These findings may reflect the chronic progressive nature of DM1. Therefore, information obtained by muscle MRI may contribute to the estimation of prognosis.

Grip myotonia is often a prominent symptom in DM1 patients. However, because loss in power at the wrist is noted even in early disease, permanent distal muscle weakness and grip myotonia are the earliest clinical signs of skeletal muscle involvement. On the other hand, recessive myotonia congenita (RMC) is an autosomal recessive, inherited generalized myotonia without permanent muscle weakness. RMC is caused by muscle chloride channel dysfunction,

similar to DM1. A previous study of RMC reported that myotonia and transient weakness alone are not associated with skeletal muscle signal changes on MRI [17]. Therefore, the muscle involvement seen on MRI in DM1 patients may not result from chloride channel dysfunction, but is clearly a consequence of the chronic dystrophic disease process.

In conclusion, muscle MRI findings are very useful for estimating the distribution and severity of affected muscles and anticipating muscle weakness in the upper limbs of DM1 patients. Our results showed that muscle involvement of the upper limbs on MRI strongly correlated positively with the disease duration and the numbers of CTG repeats. Therefore, information obtained by muscle MRI can contribute to the estimation of prognosis.

Acknowledgments

We thank Chiharu Yoshioka for graphic design assistance of the figures in the manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: K. Sugie M. Sugie. Performed the experiments: K. Sugie M. Sugie YT AK TI. Analyzed the data: K. Sugie M. Sugie YT AK TI TT KK SU. Contributed reagents/materials/analysis tools: K. Sugie M. Sugie YT AK TI. Wrote the paper: K. Sugie M. Sugie. Responsible for the overall study design, participated in the organization, planning, and coordination of the study, and wrote the manuscript: K. Sugie M. Sugie.

References

1. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 358–367. doi: 10.1136/jnnp.2008.158261 PMID: 20176601
2. Bachmann G, Damian MS, Koch M, Schilling G, Fach B, Stöppler S. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology*. 1996; 38: 629–635. PMID: 8912317
3. Harper PS, Monckton DG. Myotonic dystrophy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology* ed 3. New York: McGraw-Hill; 2004. pp. 1039–1076.
4. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Miller JP. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the 'power' of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve*. 1983; 6: 91–103. PMID: 6343858
5. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3 end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*. 1992; 68: 799–808. PMID: 1310900
6. Fischer D1, Kley RA, Strach K, Meyer C, Sommer T, Eger K, et al. Distinct muscle imaging patterns in myofibrillar myopathies. *Neurology*. 2008; 71: 758–765. doi: 10.1212/01.wnl.0000324927.28817.9b PMID: 18765652
7. Sekul EA, Chow C, Dalakas MC. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis. *Neurology*. 1997; 48: 863–866. PMID: 9109868
8. Fujino H, Kobayashi T, Goto I, Onitsuka H. Magnetic resonance imaging of the muscles in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 1991; 14: 716–720. PMID: 1890996
9. Schreiber A, Smith WL, Ionasescu V, Zellweger H, Franken EA, Dunn V, et al. Magnetic resonance imaging of children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Radiol*. 1987; 17: 495–497. PMID: 3684364
10. Kornblum C, Lutterbey G, Bogdanow M, Kesper K, Schild H, Schröder R, et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2: a whole body highfield MRI study. *J Neurol*. 2006; 253: 753–761. PMID: 16511650
11. Coté C, Hiba B, Hebert LJ, Vial C, Remec JF, Janier M, et al. MRI of tibialis anterior skeletal muscle in myotonic dystrophy type 1. *Can J Neurol Sci*. 2011; 38:112–118. PMID: 21156439
12. Hamano T, Kawamura Y, Mutoh T, Hirayama M, Kuriyama M. Muscle MRI in myotonic dystrophy type 1 with foot drop. *Eur. Neurol*. 2010; 63: 144–148 doi: 10.1159/000280763 PMID: 20134167
13. Hiba B, Richard N, Hébert LJ, Coté C, Nejari M, Vial C, et al. Quantitative assessment of skeletal muscle degeneration in patients with myotonic dystrophy type 1 using MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 35: 678–685. doi: 10.1002/jmri.22849 PMID: 22069222

14. Edwards RH. Studies of muscular performance in normal and dystrophic subjects. *Br Med Bull.* 1980; 36: 159–164. PMID: 7020843
15. Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D. Data on the distribution of fiber types in thirty-six human muscles: an autopsy study. *J Neurol Sci.* 1973; 18: 111–129. PMID: 4120482
16. Andersen G, Ørngreen MC, Preisler N, Colding-Jørgensen E, Clausen T, Duno M, et al. Muscle phenotype in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* 2013; 47: 409–415. doi: 10.1002/mus.23535 PMID: 23169601
17. Kornblum C1, Lutterbey GG, Czermin B, Reimann J, von Kleist-Retzow JC, Jurkat-Rott K, et al. Whole-body high-field MRI shows no skeletal muscle degeneration in young patients with recessive myotonia congenita. *Acta Neurol Scand.* 2010; 121: 131–135. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01228.x PMID: 20047568

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.33 (2015年7月20日発行) 別刷

骨格筋症候群(第2版)

—その他の神経筋疾患を含めて—

下

VIII. 自己貪食空胞性ミオパチー

過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー

杉江和馬

VIII 自己貪食空胞性ミオパチー

過剰自己貪食を伴う X連鎖性ミオパチー

X-linked myopathy with excessive autophagy

杉江和馬

Key words : 過剰自己貪食を伴う X連鎖性ミオパチー (XMEA), VMA21, 自己貪食空胞, オートファジー, ライソゾーム

1. 概 念

過剰自己貪食を伴う X連鎖性ミオパチー (MIM #310440, X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA) は、比較的軽症のミオパチーで、1988年に Kalimo らにより初めて報告された極めてまれな筋疾患である¹⁾。2013年に Ramachandran らが、XMEAの原因遺伝子として、Xq28に位置する *vacuolar membrane ATPase activity 21 (VMA21)* 遺伝子を見いだした²⁾。VMA21は、ライソゾーム腔内の酸性化に関与する vacuolar ATPase のアセンブリ因子をコードしている³⁾。XMEAは、X連鎖性劣性遺伝形式を呈し、臨床的に男性患者はミオパチーのみを呈し、中枢神経障害や心筋障害はきたさない。女性は保因者で無症状である¹⁻⁴⁾。

XMEAで認められる空胞は、Pompe病などほかの筋疾患のそれとは大きく異なり、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 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features: AVSF) である⁵⁾。AVSFは、前稿の Danon 病と同様に認められ、空胞膜ではジストロフィンやサルコグリカンなどほぼすべての筋鞘膜タンパクが発現しており、かつ、アセチルコリンエステラーゼ活性を有する⁵⁾。

2. 疫 学

これまでに報告された XMEA は、文献上約 15 家系で、欧米からがほとんどである^{1,2,4,6-8)}。厚生労働省‘自己貪食空胞性ミオパチー’研究班

での全国実態調査では、国内において遺伝学的に確定した XMEA は 1 家系を確認している^{9,10)}。また、過去に著者らが報告した先天性自己貪食空胞性ミオパチー 1 家系¹¹⁾で VMA21 遺伝子変異が見いだされ、XMEA のアレル病と考えられている¹²⁾。

3. 病 因

XMEA は、Xq28 に位置する VMA21 遺伝子の変異によって引き起こされる²⁾。患者のゲノム解析から、XMEA では VMA21 の mRNA 量が減少していることが示された。VMA21 は、vacuolar ATPase のアセンブリ因子の一つで、ライソゾーム腔内の酸性化に重要な役割を果たしている³⁾。患者の細胞では、vacuolar ATPase のアセンブリ不全が起こり、細胞の vacuolar ATPase 活性が低下する²⁾。その結果、ライソゾームの pH が上昇し、タンパク質分解活性が低下する。そして、細胞内の遊離アミノ酸プールが減少し、細胞の増殖や代謝に調節因子として働く mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) の不活化が起こり、オートファジーが誘導される。形成されたオートファゴゾームは分解されないため、オートライソゾームが蓄積していく。XMEA でみられる表現型は、VMA21 の発現量を正常レベルにまで増やすことで回復することから、将来的な治療法の開発が期待される。

Kazuma Sugie: Department of Neurology, Nara Medical University 奈良県立医科大学 神経内科

0047-1852/15/¥60/頁/JCOPY

4. 病 態

1) 臨床症状

XMEAは、X連鎖性劣性遺伝であるので、患者は男性のみで、女性は保因者となる。male to maleの垂直伝播はない。したがって、XMEA患者の子どもは、男性は正常、女性は保因者となる。女性保因者は、臨床的に全く無症状であり、血中クレアチンキナーゼ(CK)値も正常である。

患者では、幼児期に下肢近位筋の筋力低下と筋萎縮に気づかれるが、症状は軽度である。進行とともに肩甲部の筋萎縮がみられ、翼状肩甲を呈する。また、近位筋だけではなく、遠位筋にも筋力低下と筋萎縮が認められる。しかし、進行は緩やかで、比較的末期においても遠位筋の障害は極めて軽く、大腿部の萎縮が目立つ。下腿筋の偽性肥大はない。杖歩行になるのは、通常40歳代後半以降であるが、60歳代で杖なしで歩行可能な例もある。生命予後は良好で、患者は寿命を全うすると考えられる。罹患臓器は、骨格筋のみで、Danon病とは異なり、心筋障害はなく、知能も正常である。骨格筋障害の程度は軽くとも、血中CK値は必ず上昇している。ただし、その程度は正常値上限の1.5倍から15倍と幅広い⁶⁾。筋電図では、小さな多相性の運動単位が認められ、ミオトニー様放電を呈することもある。

2) 筋病理所見

骨格筋病理所見では、軽度～中等度の筋線維径の大小不同がみられ、壊死・再生線維は認めない。Danon病と同様に、小空胞をもつ筋線維が散在し、一部で酸ホスファターゼ活性が亢進している。この小空胞の膜に、アセチルコリンエステラーゼ活性が認められ、ジストロフィンやサルコグリカンなどの筋鞘膜構成タンパクを発現している。我々は、このような筋鞘膜の特徴をもつ自己貪食空胞をAVSFと名づけた⁵⁾(Danon病の稿参照)。AVSFの形成は細胞が自身の内部に細胞外環境を作り出している状況であるが、その機序や病態への関与にはまだ不明な点が多い。電子顕微鏡による観察では、空胞

壁の内側に沿って、基底膜が認められ、不定形の異常な構造物やグリコーゲン顆粒を含む自己貪食空胞が特徴的である。膜で覆われていない空胞やミエリン様小体も一部蓄積している。

一方、Danon病とは異なり、空胞を伴う筋線維の表面には、膜侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)と呼ばれる補体C5b-9の複合体が沈着している⁹⁾。この所見は、XMEAに特異的であり、Danon病ではみられない。電子顕微鏡で観察すると、筋細胞膜の一部で基底膜の重層化が観察される¹⁰⁾。重なった基底膜の間には、多数の自己貪食空胞がたまっている。筋線維内部の自己貪食空胞に比べて、基底膜間の空胞の内容物は比較的均一で、消化が進んでいるように見える。このような基底膜異常のある部分に、MACが沈着しているものと考えられる。

5. 診断と鑑別診断

診断は、*VMA21*遺伝子解析により確定する²⁾。極めてまれな疾患であるので、臨床症状だけではXMEAを疑って*VMA21*遺伝子解析を施行するのは現実的には困難である。実際の診断には、筋生検が極めて重要で、筋線維内において非常に特異性の高い自己貪食空胞AVSFが認められる⁵⁾。なお、厚生労働省‘自己貪食空胞性ミオパチー’研究班⁹⁾および‘希少難治性筋疾患’研究班¹³⁾で、XMEAの診断基準を作成している(表1)。

病理学的にAVSFに加えて、MACの沈着や基底膜の重層化がみられるものに、先天性自己貪食空胞性ミオパチー¹¹⁾と乳児型自己貪食空胞性ミオパチー¹²⁾がある。先にも述べたとおり、前者では*VMA21*遺伝子変異が見いだされ、XMEAのアレル病と考えられている¹²⁾。一方、後者でも病理学的には酷似することから、同じくXMEAのアレル病の可能性もある。さらに、病態は異なるが、筋病理学的に類似する疾患として、成人発症型自己貪食空胞性ミオパチー¹⁵⁾がある。今後、XMEAの疾患概念が広がる可能性があり、診断基準を再検討する必要があるかもしれない。

VIII

表1 過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー診断基準(厚生労働省「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班(2012年)⁹⁾および「希少難治性筋疾患」研究班(2013年)¹³⁾)

●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)

- 緩徐進行性の筋力低下および筋萎縮
- 肥大型あるいは拡張型心筋症を伴わない
- 男性
(以下は参考所見)
- X連鎖性遺伝または孤発性
- 発症は幼児期
- 心筋障害や知能低下は伴わない
- 血清CK値は, 正常から中等度高値(1,500 IU/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, bは必須, c-fは参考所見)

- 自己貪食空胞を伴う筋線維
- 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)
- 空胞膜上での筋鞘膜タンパク(ジストロフィン, サルコグリカン, ラミニン α 2, カベオリン-3など)発現(骨格筋での免疫組織化学染色)
- 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)
- 筋線維の基底膜の重層化(電子顕微鏡)
- 自己貪食空胞膜上の基底膜(電子顕微鏡)

C. 遺伝子解析

- 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

- 自己貪食空胞をきたす他のミオパチー: 糖原病2型(Pompe病), Danon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

AVSFが認められる疾患は, 現在疾患概念が確立しているものとしては, XMEAおよびDanon病しかない。Danon病の原因遺伝子は, ライソゾーム関連膜タンパク2型(LAMP2)遺伝子で, LAMP-2の原発性欠損により引き起こされる¹⁶⁾。このことから, XMEAもDanon病とともに, ライソゾーム機能異常を根本原因として発症する疾患である。

Danon病は, X連鎖性優性遺伝形式を呈し, 臨床的に男性では肥大型心筋症, ミオパチー, 精神遅滞が三主徴で, 女性では心筋症が主要な症状である^{17,18)}。男性では, 10歳代で症候化し, 30歳前後で死亡することが多く, 一方, 女性は

男性よりも遅く, 30歳以降に症状が出現し, 40歳前後に死亡する。Wolff-Parkinson-White症候群などの心伝導障害を高率に合併する。男女ともに, 心筋障害は致死性で, 生命予後決定因子である。心筋障害の有無は, XMEAとの決定的な相違である。ミオパチーは近位筋優位の軽度の筋力低下と筋萎縮を示す。精神遅滞は, 約60%程度の患者に認めるが, あっても軽症である。筋病理学的には, 生検筋でのAVSFの出現に加えて, 免疫組織化学染色でのLAMP-2欠損が重要な所見である。

6. 治療と予後

現在のところ、根本的な治療法はないが、予

後は良好である。XMEAの筋症状は軽度であり、対症療法として理学療法などリハビリテーションが主体となる。

■ 文献

- 1) Kalimo H, et al: X-linked myopathy with excessive autophagy: a new hereditary muscle disease. *Ann Neurol* **23**: 258-265, 1988.
- 2) Ramachandran N, et al: VMA21 deficiency prevents vacuolar ATPase assembly and causes autophagic vacuolar myopathy. *Acta Neuropathol* **125**: 439-457, 2013.
- 3) Forgacs M: Vacuolar ATPases: rotary proton pumps in physiology and pathophysiology. *Nat Rev Mol Cell Biol* **8**: 917-929, 2007.
- 4) Chabrol B, et al: X-linked myopathy with excessive autophagy: a clinicopathological study of five new families. *Neuromuscul Disord* **11**: 376-388, 2001.
- 5) Sugie K, et al: Autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and related myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* **64**: 513-522, 2005.
- 6) Auranen M, et al: X-linked vacuolar myopathies: two separate loci and refined genetic mapping. *Ann Neurol* **47**: 666-669, 2000.
- 7) Villard L, et al: Linkage of X-linked myopathy with excessive autophagy(XMEA) to Xq28. *Eur J Hum Genet* **8**: 125-129, 2000.
- 8) Crockett CD, et al: Late adult-onset of X-linked myopathy with excessive autophagy. *Muscle Nerve* **50**: 138-144, 2014.
- 9) 杉江和馬: 自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究」班・平成22-23年度総合研究報告書, p1-14, 2012.
- 10) Kurashige T, et al: Elevated urinary $\beta 2$ microglobulin in the first identified Japanese family afflicted by X-linked myopathy with excessive autophagy. *Neuromuscul Disord* **23**: 911-916, 2013.
- 11) Yan C, et al: A new congenital form of X-linked autophagic vacuolar myopathy. *Neurology* **65**: 1132-1134, 2005.
- 12) Ikeda C, et al: Congenital form of X-linked myopathy with excessive autophagy associated with VMA21 mutation. *Neuromuscul Disord* **20**: 625(Abst), 2010.
- 13) 杉江和馬: 自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と診断ガイドライン作成のための研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班・平成24年度総括・分担研究報告書, p25-29, 2013.
- 14) Yamamoto A, et al: Infantile autophagic vacuolar myopathy is distinct from Danon disease. *Neurology* **57**: 903-905, 2001.
- 15) Kaneda D, et al: A novel form of autophagic vacuolar myopathy with late-onset and multiorgan involvement. *Neurology* **61**: 128-131, 2003.
- 16) Nishino I, et al: Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy(Danon disease). *Nature* **406**: 906-910, 2000.
- 17) Sugie K, et al: Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* **58**: 1773-1778, 2002.
- 18) Sugie K, et al: Characterization of Danon disease in a male patient and his affected mother. *Neuromuscul Disord* **13**: 708-711, 2003.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.33 (2015年7月20日発行) 別刷

骨格筋症候群(第2版)

—その他の神経筋疾患を含めて—

下

VIII. 自己食食空胞性ミオパチー

Danon 病

杉江和馬

VIII 自己貪食空胞性ミオパチー

Danon 病

Danon disease

杉江和馬

Key words : Danon 病, 自己貪食空胞, ライソゾーム関連膜タンパク 2 型 (LAMP-2), 肥大型心筋症, オートファジー

VIII

1. 概 念

Danon 病 (MIM #300257, Danon disease, LAMP-2 deficiency) は, 1981 年 Danon らにより '酸性マルターゼが正常なライソゾーム性糖原病' として報告された極めてまれな疾患である¹⁾. 2000 年西野らが, Danon 病の原因遺伝子として, Xq24 に位置するライソゾーム関連膜タンパク 2 型 (LAMP2) 遺伝子を見だし, Danon 病が LAMP-2 の原発性欠損により引き起こされることを明らかにした²⁾. なお, LAMP-2 はライソゾーム膜タンパクであり, 解糖系酵素の欠損症である糖原病とは病態が異なるため, Danon 病を '糖原病' に分類するのは適切でない.

2002 年著者らは, Danon 病が X 連鎖性優性遺伝形式を呈し, 臨床的に男性患者では肥大型心筋症, ミオパチー, 精神遅滞が三主徴で, 女性では心筋症が主要な症状であることを初めて報告した³⁾. さらに, Danon 病で認められる空胞は, Pompe 病などほかの筋疾患のそれとは大きく異なり, 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 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features: AVSF) である⁴⁾. この空胞膜ではジストロフィンやサルコグリカンなどほぼすべての筋鞘膜タンパクが発現しており, かつ, アセチルコリンエステラーゼ活性を有する. 自己貪食空胞は年齢とともに増加しており蓄積性変化と考えられる^{4,5)}. 近年になり, Danon 病は, 心筋症以外の症状が軽症である一方, 心筋症が致死性であることから, 原因不明

の肥大型心筋症の重要な鑑別疾患として注目されている^{6,7)}. 特に女性患者においては突然死の原因の一つとして注意を要する⁸⁾.

2. 疫 学

2000 年に Danon 病の原因遺伝子が発見されて以降, 現在までに遺伝学的に確定した Danon 病の報告は, 文献上, 海外例も含めて約 70 家系である. 極めてまれな疾患であるが, 日本からの報告例は比較的多い. 厚生労働省 '自己貪食空胞性ミオパチー' 研究班での全国実態調査では, 国内において遺伝学的に確定した Danon 病 12 家系を確認している⁹⁾.

3. 病 因

Danon 病の原因は, ライソゾームの膜タンパクである LAMP-2 の原発性欠損である²⁾. LAMP-2 は, ライソゾーム膜を 1 回だけ貫通する. 410 残基のアミノ酸は, 配列のうち, N 端側の 90% 以上がライソゾーム腔内にあり, C 端側はわずかに十数残基が細胞質側に突き出ている. ライソゾーム腔内ドメインには, ジスルフィド結合により 4 つのループ構造があり, 強力な糖鎖修飾を受けている. 常染色体上のホモログである LAMP-1 とともに, ライソゾーム膜の約 50% を構成しており, ライソゾーム膜や細胞質をライソゾーム腔内のタンパク分解酵素から守っていると考えられている. LAMP-1 の発現量が一定なのとは対照的に, LAMP-2 の発現量は様々な状況で亢進することから,

Kazuma Sugie: Department of Neurology, Nara Medical University 奈良県立医科大学 神経内科

0047-1852/15/¥60/頁/JCOPY

LAMP-2は特異的な発現制御機構を有していると考えられる。

また、ノックアウトマウスを用いた研究から、LAMP-2はライソゾームの移動やオートファゴゾームとの融合に関与していることが明らかになった¹⁰⁾。LAMP-2にはエクソン9の選択的スプライシングによるLAMP-2A/B/Cの3つのアイソフォームが存在する。LAMP-2Aは組織普遍的に発現し、LAMP-2Bは主に心筋、骨格筋および脳に発現していることが知られているが、LAMP-2Cについてはまだ明らかでない点が多い。Danon病では、これらの領域で恒常的に起こっているオートファジーがその最終段階(オートファゴゾームとライソゾームの融合段階)でストップしており、それにより症状を呈するようになると考えられる。

4. 病 態

1) 臨床症状

Danon病は、X連鎖性優性遺伝形式をとり、発端者である男児の母親の約半数が症状をきたしている³⁾。残り約半数は*de novo*変異と考えられる。患者の臨床症状は比較的均一である。男性患者では、心筋症、ミオパチー、精神遅滞の三主徴を、女性患者では主に心筋症を呈する。男性では、10歳代で症候化し、30歳前後で死亡することが多い。一方、女性は男性よりも遅く、30歳以降に症状が出現し、40歳前後に死亡する。男女ともに、心筋障害は必発であり、肥大型心筋症の形をとるが、末期には拡張相に移行することもある。Wolff-Parkinson-White症候群などの心伝導障害を高率に合併し、そのほかに、左室高電位や異常Q波、房室ブロック、心房細動などがみられる。心エコー検査では、多くの患者で、左室機能障害を伴った求心性左室肥大が観察される。

ミオパチーは近位筋優位の筋力低下と筋萎縮を示す。患者によっては、遠位筋にも萎縮が及んでいることがあるが、日常生活に支障をきたすことはない。ただし、血清クレアチンキナーゼ(CK)値は、男性では常に1,000IU/L前後にまで上昇し無症候の小児期から高値を示すが、

女性では正常～高値例まで様々である。精神遅滞は、約60%程度の患者に認め、あっても軽症である。脳MRIでは変化はみられない。最近では、自閉症や末梢神経障害、低身長、肝機能障害、網膜症など、様々な合併症の報告が散見されている¹¹⁾。

2) 筋病理所見

生検筋病理所見(図1)では、軽度～中等度の筋線維径の大小不同がみられ、壊死・再生線維は認めない。小空胞をもつ筋線維が散在し、一部で酸ホスファターゼ活性が亢進している。この小空胞の膜に、アセチルコリンエステラーゼ活性が認められ、ジストロフィンやサルコグリカンなどの筋鞘膜構成タンパクを発現している。我々は、このような筋鞘膜の特徴をもつ自己貪食空胞をAVSFと名づけた⁴⁾。AVSFの形成は細胞が自身の内部に細胞外環境を作り出している状況であるが、その機序や病態への関与にはまだ不明な点が多い。AVSFは、加齢に伴って増加していることを患者とノックアウトマウスの筋組織において確認している⁵⁾。女性患者では、異常所見のない例や15-20%のAVSFを呈する若年発症例が報告されている¹²⁾。

電子顕微鏡による観察では、空胞壁の内側に沿って、基底膜が認められ、不定形の異常な構造物やグリコーゲン顆粒を含む自己貪食空胞が特徴的である。膜で覆われていない空胞やミエリン様小体も一部蓄積している。なお、心筋病理所見では、自己貪食空胞の集積とともに、心筋線維の乱れや断裂、肥大化や空胞化、リポフスチンの増加などを認める⁶⁾。

さらに、LAMP-2による免疫組織化学染色では、男性患者の生検筋においては、LAMP-2の完全欠損が認められる。この所見はDanon病の確定診断に重要な特徴である。

5. 診断と鑑別診断

診断は、生検筋での免疫組織化学染色やウェスタンブロット解析によるLAMP-2欠損および*LAMP2*遺伝子解析により確定する。極めてまれな疾患であるので、臨床症状だけでDanon病を疑って*LAMP2*遺伝子解析を施行するのは

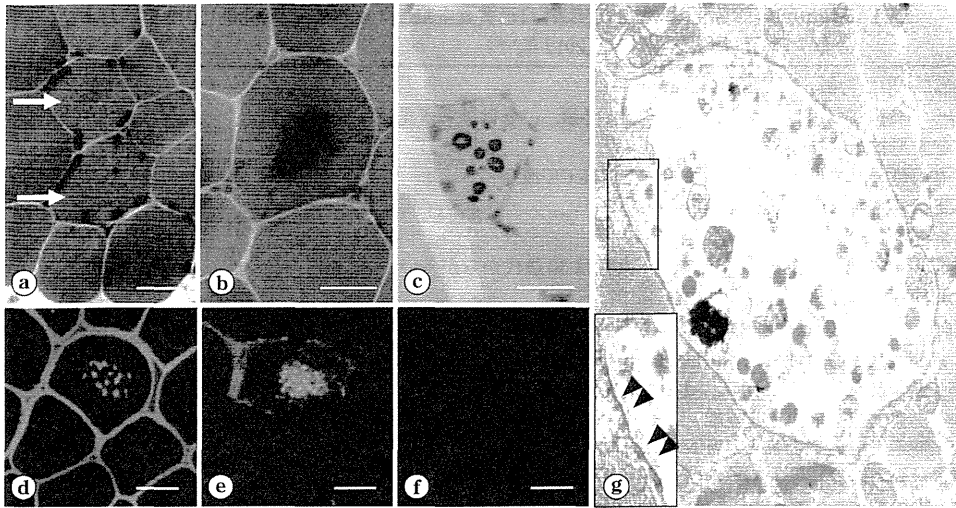


図1 Danon 病の生検筋病理所見

筋線維内の小空胞(矢印)(a: ヘマトキシリン・エオジン染色)は、酸ホスファターゼ染色(b)やアセチルコリンエステラーゼ染色(c)で陽性に染色される。また、免疫組織化学染色では、小空胞において、ジストロフィン(d)などの筋鞘膜タンパクと、ライソゾームのマーカーである Limp-1(e)が強く発現している。Danon 病では、LAMP-2(f)は欠損している(a-f: bar=30 μ m, d-f: 連続切片)。電子顕微鏡(g)では、膜で覆われた空胞がみられ、その膜の一部には基底膜(矢頭)を認める($\times 5,000$)。

現実的には困難である。実際の診断には、筋生検が極めて重要で、筋線維内において非常に特異性の高い自己貪食空胞 AVSF が認められる⁵⁾。女性患者では、LAMP-2 タンパクは欠損～正常まで様々である。LAMP-2B をコードするエクソン 9B の変異では、臨床症状が比較的軽症であることが知られている³⁾。なお、厚生労働省‘自己貪食空胞性ミオパチー’研究班⁹⁾および‘希少難治性筋疾患’研究班¹³⁾で、Danon 病の診断基準を作成している(表 1)。

AVSF が認められる疾患は、現在疾患概念が確立しているものとしては、Danon 病か、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)しかない。XMEA は、Xq28 の *VMA21* 遺伝子が原因遺伝子である¹⁴⁾。*VMA21* 遺伝子がコードする *VMA21* タンパクはライソゾームの酸性 pH 維持に関与することが示唆されている。

Danon 病はミオパチーが軽症であるため、しばしば心筋症で発見される場合がある。原因不明の肥大型心筋症を診た場合、Danon 病は鑑別の一つとして挙げるべき疾患である。また、心

筋症以外の症状が軽症であるため、心筋症による心不全死亡例が本疾患と診断されていない場合があると考えられる。さらに、男性患者の家系内にいる無症候の女性に対して、潜在的な心筋障害を見つけるため、早期に検査をする必要がある。

6. 治療と予後

Danon 病では、心筋症が生命予後の決定因子であり、心不全により死亡する。心伝導障害のため、突然死のリスクも高い。現在では、心臓移植のみが根本的治療であり、新たな治療法の開発が求められている。骨格筋症状や精神遅滞は日常生活に大きな影響を及ぼす程度ではないことが多く、心臓移植が成功すれば、予後が大きく改善される可能性がある¹⁵⁾。現時点では、心機能障害に対し、対症療法として、ペースメーカー植込みや植込み型除細動器が施行されている例が多い。また、一般的に、 β ブロッカーや利尿薬、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、抗凝固薬が投薬として用いられている。

VIII

表1 Danon 病診断基準(厚生労働省「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班(2012年)⁹⁾および「希少難治性筋疾患」研究班(2013年)¹³⁾)

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴(男性は a, b 必須, 女性は a 必須, c-g は参考所見)

- 肥大型または拡張型心筋症
- 進行性の筋力低下および筋萎縮または高CK血症
(以下は参考所見)
- X連鎖性優性遺伝または孤発性
- 発症年齢は, 男性は10歳代から, 女性は30歳代からが多い
- 知的遅滞を伴うことが多い
- 血清CK値は, 正常から軽度高値(1,000 IU/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, bは必須, c, dは参考所見)

- 自己貪食空胞を伴う筋線維
- 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)
- 空胞膜上での筋鞘膜タンパク(ジストロフィン, サルコグリカン, ラミニン α 2, カベオリン-3など)発現(骨格筋での免疫組織化学染色)
- 自己貪食空胞周囲の基底膜の存在(電子顕微鏡)

C. LAMP-2の評価(aまたはb)

- LAMP-2欠損(免疫組織化学またはウェスタンブロット解析)
ただし, 女性例ではLAMP-2低下
- LAMP2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
- 他の原因の確定している心筋症

病理学的鑑別

- 自己貪食空胞をきたす他のミオパチー: 糖原病2型(Pompe病), 過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー, 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
・家族内に確実例があり, かつCを満たすもの

■ 文 献

- Danon MJ, et al: Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 31: 51-57, 1981.
- Nishino I, et al: Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy(Danon disease). *Nature* 406: 906-910, 2000.
- Sugie K, et al: Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 58: 1773-1778, 2002.
- Sugie K, et al: Autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and related myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 513-522, 2005.
- Sugie K, et al: Characterization of Danon disease in a male patient and his affected mother. *Neuromuscul Disord* 13: 708-711, 2003.
- 杉江和馬ほか: Danon病患者17家系51例における心筋障害の臨床的特徴. *心臓* 41: 413-418, 2009.
- Arad M, et al: Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl*

- J Med 352: 362-372, 2005.
- 8) Miani D, et al: Sudden death associated with danon disease in women. *Am J Cardiol* 109: 406-411, 2012.
 - 9) 杉江和馬: 自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究」班・平成22-23年度総合研究報告書, p1-14, 2012.
 - 10) Tanaka Y, et al: Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice. *Nature* 406: 902-906, 2000.
 - 11) Boucek D, et al: Natural history of Danon disease. *Genet Med* 13: 563-568, 2011.
 - 12) Kim H, et al: A13-year-old girl with proximal weakness and hypertrophic cardiomyopathy with Danon disease. *Muscle Nerve* 41: 879-882, 2010.
 - 13) 杉江和馬: 自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と診断ガイドライン作成のための研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班・平成24年度総括・分担研究報告書, p25-29, 2013.
 - 14) Ramachandran N, et al: VMA21 deficiency prevents vacuolar ATPase assembly and causes autophagic vacuolar myopathy. *Acta Neuropathol* 125: 439-457, 2013.
 - 15) Echaniz-Laguna A, et al: Novel Lamp-2 gene mutation and successful treatment with heart transplantation in a large family with Danon disease. *Muscle Nerve* 33: 393-397, 2006.

VIII