

自己貪食空胞性ミオパチー患者の追跡調査

研究分担者:杉江 和馬¹⁾²⁾

共同研究者:尾上 健児³⁾ 江浦 信之¹⁾ 塩田 智¹⁾

小牧 宏文⁴⁾ 倉重 毅志⁵⁾ 斎藤 能彦³⁾

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) 奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科

4) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

5) 国立病院機構呉医療センター 神経内科

研究要旨

今回、自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)の自然歴を明らかにするため、2010年に私たちが行ったAVM全国実態調査の追跡調査を実施した。また、新規症例を見出して実態を調査した。集計の結果、新規にDanon病7家系11例を見出し、現在までで20家系39例(男性17例、女性22例)を確認した。死因の多くは心不全で、生存例はいずれも心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。また、既に心臓移植実施例や左心補助人工心臓植込み患者も含まれる。国内での分布差はなく、遺伝子変異部位も家系によりすべて異なる。またde novoと考えられる例が10家系あった。XMEAは、アレル病である先天性AVMと乳児型AVMを含め4家系12例(いずれも男性)を見出した。追跡調査では3例が生存され、いずれもミオパチー主体で、心機能障害は認めなかった。一方、AVSF(筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞)を有してDanon病やXMEAとは筋病理学的に類似するが、原因遺伝子であるLAMP-2やVMA21遺伝子に変異を認めない分類不明のAVMを約10例見出した。今後、診療の手引きを完成させ、検証を行いながら、治療法の確立を目指す。また、AVMのレジストリー構築と患者会設立を検討していく。

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、X連鎖性先天性AVM(Yan C, Sugie K, et al. Neurology, 2005)、多臓器障害を伴う成人型AVM(Kaneda D, Sugie K, et al. Neurology, 2003)にも認められる。最近、乳児型AVMとX連鎖性先天性AVMにおいて、VMA21遺伝子変異が見出され、この2つの疾患はXMEAのアレル病であることが明らかにされた。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～

27年度は、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、本疾患の診療ガイドライン作成に向けて準備をしてきた。

今回、平成28年度は、本疾患の自然歴と現状の治療状況を明らかにするために、平成22～23年度に実施した本邦でのAVM患者実態調査の追跡調査を行った。

B.研究方法

私たちが平成22～23年度にAVM研究班で国内の専門施設に対して実態調査を行って得たAVM症例の追跡調査を実施した。また、新規のAVM症例を見出して、その臨床病態と治療状況を調査した。そして、現状、最適と考えられる診療方法について検討を行った。

(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

前回の全国調査で確認したDanon病13家系28例(男性13例、女性15例)に加えて、今回の調査で新たに7家系11例(男性4例、女性7例)を見出した。本邦で現在までにDanon病と診断された症例として、20家系39例(男性17例、女性22例)を確認している。現在、12家系19例(男性8例、女性11例)が生存していた。死亡した20例の死因は、心不全が19例で、悪性腫瘍が1例であった。全例が心筋症を有し、一部は重症心不

全を呈した。また、現在までに、1例で心臓移植が実施され、その他、左心補助人工心臓植込み患者も複数認められた。発症において、国内での地域の分布差はなく、遺伝子変異部位も家系によりすべて異なる。またde novoと考えられる例が10家系あった。

一方、XMEAは、アレル病である先天性AVMと乳児型AVMを含め4家系12例(いずれも男性)を見出した。追跡調査では2家系3例が生存され、いずれもミオパチー主体で、心機能障害は認めなかった。

さらに、AVSFを有してDanon病やXMEAとは筋病理学的に類似するが、LAMP-2やVMA21遺伝子に変異を認めない分類不明のAVMを約10例見出した。

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22～23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を行った。

今年度は、この6年前の患者実態の追跡調査を行うとともに、新規症例も含めて実態調査を行った。その結果、本邦において、これまでにDanon病と遺伝学的に診断された例は20家系39例(男性17例、女性22例)で、現在、12家系19例(男性8例、女性11例)が生存されている。死因のほとんどが心不全で、致死性となる肥大型心筋症やWPW症候群などの心伝導異常が特徴である。根本治療は今のところ心臓移植の

みで、特に心不全発症後2年以内の心臓移植が望まれる。本邦では女性1例において実施され、複数の心臓移植待機例において、左心補助人工心臓植込みが施行されていた。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、ペーシングなどが治療法として挙げられる。心不全や心房細動に対して、βブロッカーを中心とした薬物療法も重要である。Danon病においては、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。

一方、XMEAにおいてはミオパチーが主体で心機能障害はほとんど認めず、先天型AVMおよび乳児型AVMとされた乳幼児期発症例を除いては、生命予後に関しては良好であった。

E. 結論

本年度の研究において、本邦でのAVM患者の追跡調査で、新規を含めてDanon病20家系、XMEA4家系を確認した。Danon病では、特に心筋症は致死性でその診断と治療は重要である。今後は、診療の手引きを活用して、その検証を行いながら、治療法の確立を目指す。また、AVMのレジストリー構築と患者会設立についても検討していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Sugie K**, Yoshizawa H, Onoue K, Nakanishi Y, Eura N, Ogawa M, Nakano T, Sakaguchi Y, Hayashi YK,

- Kishimoto T, Shima M, Saito Y, Nishino I, Ueno S. Early onset of cardiomyopathy and intellectual disability in a girl with Danon disease associated with a de novo novel mutation of the LAMP2 gene. *Neuropathology*. 2016; 36(6): 561-5.
- 2) Eura N, **Sugie K**, Kinugawa K, Nanaura H, Ohara H, Iwasa N, Shobatake R, Kiriya T, Izumi T, Kataoka H, Ueno S. Anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) positivity in muscle is helpful in the diagnosis of sporadic inclusion body myositis: A study of 35 Japanese patients. *J Neurol Neurosci*. 2016; 7(5):155.
- 3) Sugie M, **Sugie K**, Eura N, Iwasa N, Shiota T, Nanaura H, Izumi T, Ueno S. Characteristics of risk-factor profiles associated with stroke in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Rare Dis Diagn Ther*. 2016; 2(4):19.
- 4) **杉江和馬**、西野一三. 自己食空胞性ミオパチーとオートファジー. *Annual Review 神経* 2017. 中外医学社 2017年1月. 39-46.
2. 学会発表
- 1) **Sugie K**, Eura N, Sugie M, Shiota T, Iwasa N, Shinmyo N, Kawahara M, Juo K, Horikawa H, Ueno S. Clinical features of knee osteoarthritis in patients with sporadic inclusion body myositis. The 21th International Congress of the World Muscle Society, Granada, Spain, October 4- 8, 2016.
- 2) **Sugie K**, Sugie M, Eura N, Iwasa N, Ohara H, Izumi T, Kataoka H, Ueno S. Incidence and risk factors of stroke associated with myotonic dystrophy type 1. 第2回日本筋学会学術集会、東京、2016年8月.
- 3) **杉江和馬**、江浦信之、杉江美穂、絹川薫、塩田 智、岩佐直毅、桐山敬生、上野聡. 孤発性封入体筋炎における変形性膝関節症の臨床的特徴. 第57回日本神経学会学術集会、兵庫、2016年5月.
- 4) 江浦信之、**杉江和馬**、上野 聡. 抗 Mi-2 抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的検討. 第57回日本神経学会学術集会、兵庫、2016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