

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))  
希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

## 自己貪食空胞性ミオパチーの実態調査と診療ガイドライン作成の試み

研究分担者: 杉江 和馬 <sup>1)2)</sup>  
共同研究者: 尾上 健児 <sup>3)</sup> 江浦 信之 <sup>1)</sup> 塩田 智 <sup>1)</sup>  
小牧 宏文 <sup>4)</sup> 倉重 肇志 <sup>5)</sup> 斎藤 能彦 <sup>3)</sup>  
上野 聰 <sup>1)</sup> 西野 一三 <sup>2)</sup>

- 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

自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)の実態解明と診療ガイドライン作成を目指して、2010年のAVM全国実態調査の結果を詳細に解析して、2016年にこの追跡調査を実施した。また、新たな症例を見出して実態を調査した結果、Danon病では、新規に7家系11例を見出し、現在までに20家系39例(男性17例、女性22例)を確認した。生存は19例で、死因の多くは心不全で、既に心臓移植実施例や左心補助人工心臓植込み患者もみられた。XMEAでは、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。Danon病ではLAMP-2変異、XMEAではVMA21変異を有し、確定診断には臨床症状と筋病理所見、遺伝子解析結果をもとに行う必要がある。一方、AVSF(筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞)を伴うが、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。今回、診療の手引き作成に向けて、現状で最適と考えられる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診療において大変重要である。

## 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、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~

25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、本疾患の臨床病理学的特徴について解析してきた。

平成26~28年度は、これまで私たちが解析を行っていた海外例を含むDanon病家系の患者情報と、平成22~23年度のAVM症例の国内実態調査結果、さらに追跡調査結果を用いて、本疾患の自然歴と現状の治療状況を明らかにして、本疾患の診療ガイドライン策定に向けて、その骨子を作成し課題を明らかにした。

## B.研究方法

### 1. 診療ガイドライン作成に向けて

私たちがこれまで解析を行っていた海外例を含むDanon病家系の患者情報と、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症例の調査結果を用いて、臨床病理学的特徴や合併症、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療の方法について検討し、診療ガイドラインおよび診療の手引きに必要とされる骨子を策定した。

### 2. AVM症例の国内実態調査の追跡調査

平成28年度には、平成22~23年度の国内実態調査で得たAVM症例の追跡調査を実施した。さらに、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。

#### (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

### 1. 診療ガイドライン作成に向けて

これまで海外例を含むDanon病17家系51人の患者情報について解析を行った。さらに、本邦1,409施設から集計したAVM患者41例の解析を行った。41例の内訳は、Danon病 13家系28例（男性13例、女性15例）、XMEA 1家系3例、乳児型AVM 2例、成人型AVM 1例、先天性AVM 1家系7例、であった。ただ、先天性AVMと乳児型AVMでは、VMA21変異を認め、XMEAのアレル病であると考えられた。Danon病はX連鎖性優性遺伝で、男性患者ではミオパチー、精神遅滞、肥大型心筋症を3主徴とするが、女性では心筋症のみを呈した。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、 $\beta$ プロッカーを中心とした投薬加療が多く、一部でペースメイカ埋込や根治療法である心臓移植が施行された。一方、XMEAはミオパチー主体で心筋障害は稀であった。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、筋細胞膜の重層化は、Danon病以外のXMEAなどで認めるところから、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。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。Danon病の発端者の約1/2がde novo変異であった。以上から、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。

### 2. AVM症例の国内実態調査の追跡調査

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）を確認した。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。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。

今回、Danon病とXMEAの2疾患について、診療ガイドライン作成のため、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、

その骨子の作成に努めた。診断の主要項目は、臨床症状、筋病理所見、遺伝子解析である。Danon病の臨床症状は、男性はミオパチーと心筋症、精神遅滞が、女性は心筋症が重要である。特に、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。生検筋では、AVSFに加えてLAMP-2欠損を示す。LAMP-2遺伝子変異が確定診断となる。XMEAは、緩徐進行性のミオパチーを示し、心筋障害は稀であった。生検筋では、AVSFと筋細胞膜の重層化を認めた。VMA21遺伝子変異が確定診断となる。両疾患ともX連鎖性疾患で予後不良であることから、診断には遺伝カウンセリングが必須となる。一方、心筋症や不整脈には現状心臓移植のみが根治療法で、特に心不全発症後2年以内の心臓移植が望まれる。ミオパチーに対しては運動療法が主体となる。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。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。

平成28年度は、平成22～23年度に実施した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、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

本研究で、Danon病とXMEAの2疾患について、今後の診療ガイドライン作成のため、その骨子と課題を検討した。多くのAVM患者でミオパチーは軽症である一方、Danon病の心筋症は予後決定因子でありその診断と治療は重要で、早期からの治療介入が必要である。また、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。

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、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、本疾患の臨床遺伝学的データベースの構築や自然歴の確立が重要で、さらに、患者のレジストリー構築や患者会設立も検討していく必要がある。

## 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, Kiriyama T, Ueno S. Characteristic dysphagia as a manifestation of dermatomyositis on oropharyngeal muscle imaging. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(2):105-6
    - 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)ーその他の神経疾患を含めてー. 日本臨床 2014年6月. 839-843.
    - 4) Sugie K, Sugie M, Taoka T, Tonomura Y, Kumazawa A, Izumi T, Kichikawa K, Ueno S. Characteristic MRI Findings of upper limb muscle involvement in myotonic dystrophy type 1. *PLoS One.* 2015;10(4):e0125051
    - 5) Sugie K, Kumazawa A, Ueno S. Sporadic inclusion body myositis presenting with Beevor's sign. *Intern Med.* 2015;54(21):2793-4.
    - 6) 杉江和馬. VIII.自己貪食空胞性ミオパチー:Danon病. 骨格筋症候群(第2版)ーその他の神経筋疾患を含めてー. (下). 日本臨床 2015年7月. 253-257.
    - 7) 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
  - 一. 骨格筋症候群(第2版)ーその他の神経筋疾患を含めてー. (下). 日本臨床 2015年7月. 258-261.
  - 8) 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.
  - 9) Eura N, Sugie K, Kinugawa K, Nanaura H, Ohara H, Iwasa N, Shobatake R, Kiriyama 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.
  - 10) 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.
  - 11) 杉江和馬、西野一三. 自己貪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, 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、上野聰、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.
- 4) 杉江和馬、小牧宏文、江浦信之、上野聰、西野一三. Danon病の臨床病理学的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.
- 5) 江浦信之、杉江和馬、小原啓弥、形岡博史、上野聰. 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.
- 6) Sugie K, Sugie M, Taoka T, Tonomura Y, Kumazawa A, Izumi T, Kichikawa K, Ueno S. Characteristic MRI Findings of upper limb muscle involvement in myotonic dystrophy type 1. The 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, United Kingdom, September 30-October 4, 2015.
- 7) 杉江和馬、杉江美穂、田岡俊昭、殿村恭代、熊澤綾、泉哲石、吉川公彦、上野聰. 筋強直性ジストロフィー1型における上肢骨格筋障害の神経放射線学的検討. 第1回日本筋学会学術集会、東京、2015年8月.
- 8) Sugie K, 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56回日本神経学会学術集会、新潟、2015年5月.
- 9) Eura N, Sugie K, Kinugawa K, Nanaura H, Ohara H, Iwasa N, Shobatake R, Kiriyama T, Izumi T, Kataoka H, Ueno S. Clinicopathological features of 35 patients with sporadic inclusion body myositis. 第56回日本神経学会学術集会、新潟、2015年5月.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 杉江和馬、江浦信之、杉江美穂、絹川

- 薰、塩田 智、岩佐直毅、桐山敬生、上野 聰. 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.
- 13) 江浦信之、杉江和馬、上野 聰. 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