

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)）

総括 研究報告書

## 沖縄型神経原性筋萎縮症の介入研究基盤としての重症度分類作成

研究代表者：諏訪園秀吾

独立行政法人国立病院機構沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター センター長

### 研究要旨

背景：沖縄型神経原性筋萎縮症は神経難病としての特徴を備えているとみなせるがどの疾患範疇に含めるべきか、その位置づけはまだ意見が分かれるところである

目的：本疾患の自然史を明らかにする、これによりどのような疾患枠組みに含められるべきかを検討し、さらに介入研究の基盤となることを目指す

方法と研究デザイン：97例での診療録における後方視的検討による症状発症順序・進展経過の詳細な検討を行った

結果：50歳までは比較的均一な経過をたどるが、これ以降は症例により変動が大きいことが確認された。

結語：本研究により初めて本疾患の多数例による自然史が明らかとなった。神経変性を基盤とする他疾患にはあまりみられない経過の均一性は単一遺伝子異常を原因とする作業仮説に矛盾しない。神経変性疾患において治療介入研究を計画する際に、本症がモデルとなりうる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

沖縄型神経原性筋萎縮症(HMSNO または HMSN-P, OMIM # 604484)は常染色体優性遺伝形式をとり、臨床症状としては筋萎縮性側索硬化症(ALS)や脊髄性筋萎縮症やシャルコー・マリー・トゥース病に似た側面を持ち、沖縄県や関西地方で発症が報告されているが症例数は多く見積もっても全国で150例程度と推測される希少疾患であり、原因遺伝子とされるもの(TRK-fused gene (TFG), p.Pro 285 Leu mutation)は報告されているが詳細な発病メカニズムは不明で治療法については定まったものがない。その経過は緩徐進行性で晩期には寝たきりで気管切開・人工呼吸器管理となりうるため、神経難病としての特徴を備えているとみなしうる。この疾患の位置づけをどのようにと

らえ、どのような枠組みで臨床研究を組んでどのように治療方法を探っていくべきかは、ひとえに、本疾患がどのような自然史を特徴とし、他疾患と区別されるか否かを検討することがスタート地点となるべきである。この検討なしには、長期経過をたどる本疾患において様々な介入(薬剤にせよリハビリにせよ)の効果は判定しえず、また、他疾患とどのような異同があってどの疾患の範疇に含められるべきかについても議論ができない。

このような問題認識に基づいて、本研究ではなるべく多数の症例からなる自然史を明らかにすることで、本疾患の発症や病勢進行の特徴を明らかにすることを目的とした。

## B．研究方法

対象：当院にて 1980 年以降 HMSN-P として診療された 130 名を超える患者の中で、詳細な診療記録が確認できた 97 名

方法：臨床経過を後方視的に評価した。

評価項目：初診時年齢、有痛性筋痙攣・上下肢筋力・感覚・起立・歩行・嚥下・呼吸について障害開始年齢、死亡年齢、初診時クレアチンキナーゼ(CK)値、TFG 遺伝子変異の有無。進行期の経過については、嚥下障害、呼吸障害、胃瘻・気管切開の年齢、死亡年齢、死亡時の状況(胃瘻・気管切開の有無、死亡原因)を確認した。

解析方法：それぞれの障害を認めた年齢についてグラフにその分布をまとめて大まかな傾向を把握したのち、さらに障害発症年齢を 5 年ごとでまとめ、全経過において症状を認めた患者数から割合を出しグラフを作成した(結果 )。50 歳以降の特に進行期において、呼吸障害、気管切開、嚥下障害、経管栄養、死亡について確認できた各症例の障害年齢をグラフ化して進行の経過を検討した(結果 )。

(倫理面への配慮)本研究は当院の倫理委員会により議論され承認された(#29-8)。後方視的検討であるので各患者についてインフォームドコンセントは得ることは行われなかった。

## C．研究結果

結果 それぞれの症状は発症率が年齢に応じて増加し、S 字状のカーブを呈して緩やかに増えていくさまが可視化できた。最も先に現れる症状は有痛性筋痙攣であり 30 歳代後半ではほぼ 90% 近くの発症率に達する。その次に現れるのは上肢脱力であり 40 歳代後半にはほぼ 90% の発症率となっていた。その次は下肢脱力、感覚障害、自力起立不能、歩行不能となっていた。これらの症状は 50 歳となるまでにほぼ出現し、最も遅い症状である歩行不能が 50 歳台前半で約 40% であった。ここまでの症状についての発症率の曲線は、お互いに近づくことはあっても先に立ち上がった症状が後に立ち上がった症状を追い越すことはなかった。しかし 50 歳を過ぎると、嚥下障害・呼吸障害による経管栄養状

態や気管切開、さらに死亡といったイベントが起こるようになり、これらの発生率は交錯し症例により大きな変動があることが示された。

結果 前述のように50歳代以降で症状の進行について症例間の変動が大きいことが判明したので、時間軸を拡大してやや少なめの10数例について詳細な経過を検討したが、やはり一定の傾向はみられず、様々な要因が経過に関与している可能性が示唆された。逆に言うと、このステージにおいて観察と管理を十全に行えば、全体としての経過の改善がもたらされることが示唆される。

#### D. 考察

本疾患は現在のところ単一遺伝子異常による疾患として理解されている。そのタンパク質レベルでの異常はゴルジ体から小胞体への移送において重要な COP II システムにおいて、TFG 遺伝子産物が重要な役割を果たしているため、様々な細胞機能維持に必要なタンパク質合成に障害がきたされるメカニズムが想定されている。実際、本疾患患者には糖尿病が比較的良好に合併するとされているが膵臓のインスリン分泌細胞においても TFG 遺伝子異常が障害に関連する可能性を指摘した論文もある。しかしながら、具体的にどのように神経細胞変性がどの部位にどのように起きていくのかについてはまだ確たる知見は提示されておらず、どのように治療を組み立てるべきかについてもまだ決定的な方向性が見つかれないのが現状である。このような状況下において、本症患者群の臨床症状の進展様式を詳細に調査することで疾患の自然史を明らかにしておくことは、疾患の位置づけを吟味することと同時にどのような部位にどの時点で異常が明確になるかを認識できる点で極めて重要であると考えられる。

本研究では97例におよぶ詳細な診療録の精査を行うことにより、世界で初めて、本疾患の詳細な自然史が明らかとなり、極めて驚くべきことに、50歳までは非常に均一な進行過程をたどることが示された(結果)。これは本疾患が単一遺伝子異常によるものとする作業仮説に矛盾しない結果であるといえる。このような状況は他の神経変性が原因とされる疾患、たとえば筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病やアルツハイマー病においてはあまり経験されないことである(一つの疾患の中で多様な“病型”が存在し、初発症状も進展様式も症例により様々に異なることが普通である)。したがって、本症は神経変性を遺伝子異常において治療介入する際のモデルを提供しうることを意味している。臨床場面で多くの患者に直接接して診療を担う立場としても、多方面からの治療介入の参画が望まれるところであると考えられる。

他方で、50歳以降では症例により経過が多彩であることが新たに確認された。経管栄養を導入するか、呼吸管理を導入するかなどといった様々な要因が影響しているものと考えられる。この年代になったら要注意ということが患者群へフィードバックできるであろう。この研究の結果が明らかになるまでは、患者は自分の親戚の進行状況からしか予後推測はできずにいた。今後はこの結果に基づき、(本人と家族の希望があれば)積極的介入に

より生命予後が改善できる可能性もあることを明確に説明できるデータが得られた。

#### E . 結論

1 ) 本疾患はおおよそ50歳までは比較的単一の経過をたどる。単一遺伝子異常が原因として想定されており、この作業仮説に矛盾しない経過であるといえる。さらに、治療介入によりどのように経過が変化しうるかを観察するモデルを提供できる可能性がある。

2 ) 本疾患においては50歳以降で経過が症例により大きく変動しており、経管栄養や呼吸管理といった積極的介入の有無やそのタイミングが長期予後を左右しうる可能性が示された。

#### F . 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

・ The natural history of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in 97 Japanese patients. Fujisaki N, Suwazono S, Suehara M, Nakachi R, Kido M, Fujiwara Y, Oshiro S, Tokashiki T, Takashima H, Nakagawa M. Intractable Rare Dis Res. 2018 Feb;7(1):7-12. doi: 10.5582/iridr.2017.01084. PMID:29552439

##### 2. 学会発表

・ XXIII WCN 2017 Kyoto. Natumi Fujisaki, Nakachi Ryou, Kido Miwako, Yoshihisa Fujiwara, Saki Ohshiro, Takashi Tokashiki, Shugo Suwazono. NATURAL HISTORY OF HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY, OKINAWA TYPE. 2017/9/17, Kyoto

・ 第118回関東臨床神経病理懇話会 諏訪園秀吾 Short review 沖縄型神経原性筋萎縮症(HMSN-P) 平成30年3月17日 順天堂大学

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他