

Danon 病の全国実態調査（2017 年）と心筋症治療に関する検討

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⁾ 斎藤 能彦³⁾ 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

研究要旨

Danon病の自然歴を明らかにするため、Danon病全国実態調査(2010年)の追跡調査を実施し、併せて心筋症治療について検討した。前回調査で確認したDanon病13家系28例(男:女=13:15)に加え、今回新たに7家系11例(男:女=4:7)を見出し、計20家系39例(男:女=17:22)がDanon病と診断された。死亡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。肥大型心筋症やWPW症候群などの心伝導異常が特徴であった。1例で心臓移植が実施され、5例が移植待機例で、左心補助人工心臓植込例も認めた。Danon病では、特に心筋症は致死性で、その診断と治療が重要である。

A.研究目的

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)。Danon病は、LAMP-2の原発性欠損によりオートファジー機能異常を来す疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己食

食空胞(AVSF: autophagic vacuoles with sarcolemmal features)を特徴とする自己食食空胞性ミオパチー(AVM)の代表疾患である。AVSFは、疾患特異性が高く、ポンペ病(糖原病2型)でみられる自己食食空胞やrimmed vacuoleとは異なる性質である。

私たちは、2010年に厚生労働科学研究費補助金「自己食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、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Danon病患者の実態調査を行った。

今回、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、2017年に実施したDanon病患者実態の追跡調査の集計結果を解析に、併せて心筋症治療について検討した。

B.研究方法

私たちが2010年に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。特に、心筋症治療については詳細に検討を行った。

(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で、研究を遂行した。

C.研究結果

2010年の前回調査で確認したDanon病13家系28例(男性13例、女性15例)に加えて、今回新たに7家系11例(男性4例、女性7例)を見出した。これより、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。自然歴として、男性では、10歳前後で発症し、20歳前後で心不全で死亡していた。女性では、10

歳前後~30歳代で発症し、20歳前後~40歳代で心不全で死亡していた。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。さらに、大多数の症例で拡張相を含む肥大型心筋症を呈し、男女とも多くの症例で、WPW症候群などの心伝導異常を呈した。これまでに、本邦において、1例で心臓移植が実施され、5例が移植待機例であった。左心補助人工心臓植込み例も含まれていた。発症に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。

D.考察

2017年は、前回2010年の患者実態の追跡調査結果の解析を行うとともに、新規症例も含めて実態調査を実施した。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。男性では、10歳前後で発症し、20歳前後で心不全で死亡し、画一的な経過を示した。一方、女性では、10歳前後~30歳代で発症し、20歳前後~40歳代で心不全で死亡していたが、症例ごとに経過が大きく異なり、同じ遺伝子変異でも発症が異なることから、LAMP-2ハプロ不全の関与も考慮される。

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。海

外においても、男性13例、女性6例で心臓移植が行われたとの報告があり、男性では平均20.8歳、女性では平均32.3歳で施行されていた。

Danon 病では、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、ペースリ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。

E. 結論

2017年に実施した全国調査では、新規を含めDanon病20家系を見出した。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。根本治療は現在心臓移植のみで、特に心不全発症後2年以内の移植が望まれる。早期発見で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埋め込み術などが治療法として挙げられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsui TK, Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Hayashi RK, Zheng C, **Sugie K**, Hasegawa M, Nakagawa T, Mori E. Six-month cultured cerebral organoids from human ES cells contain matured neural cells. *Neurosci Lett*. 2018;670:75-82
- 2) Nguyen HT, Noguchi S, **Sugie K**, Matsuo Y, Nguyen CTH, Koito H, Shiojima I, Nishino I, Tsukaguchi H. Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency. *Sci Rep*. 2018;8(1):3326
- 3) Shobatake R, Takasawa K, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Uchiyama T, Makino M, **Sugie K**, Takasawa S, Ueno S. Up-regulation of POMC and CART mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;95:100-107
- 4) Kinugawa K, **Sugie K**, Ogawa K, Ueno S. Abnormalities on Brain Susceptibility-weighted Imaging in Neuro-Sweet Disease. *Intern Med*. 2017;56(21):2961-2962
- 5) Kataoka H, Nanaura H, Kinugawa K, Uchihara Y, Ohara H, Eura N, Syobatake R, Sawa N, Takao K, **Sugie K**, Ueno S. Risk of Unsuccessful Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in Heterogeneous Neuromuscular Diseases: A Retrospective Study. *Neurol Int*. 2017;9(1):6904
- 6) Sato NS, Maekawa R, Ishiura H, Mitsui J, Naruse H, Tokushige SI, **Sugie K**, Tate G, Shimizu J, Goto J, Tsuji S, Shiio Y. Partial duplication of DHH causes minifascicular neuropathy: A novel mutation detection of DHH. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(6):415-421
- 7) Kataoka H, Tanaka N, Kiriyama T, Eura N, Ikeda M, Izumi T, Furiya Y, **Sugie K**, Ueno S. Step Numbers and Hoehn-Yahr Stage after Six Years. *Eur Neurol*.

2018;79(3-4):118-124

- 8) Kataoka H, **Sugie K**. Does istradefylline really have a dystonic mechanism? J Neurol Sci. 2018;388:233-234
- 9) Nanaura H, Kataoka H, Shima S, Iwasa N, Eura N, **Sugie K**, Mutoh T, Ueno S. A Patient With Encephalomyeloradiculoneuropathy Exhibiting a Relapsing-Remitting Clinical Course: Correlation of Serum and Cerebrospinal Fluid Anti-Neutral Glycosphingolipids Antibodies With Clinical Relapse. Front Neurol. 2018;9:206.
- 10) Kataoka H, **Sugie K**. Delusional Jealousy (Othello Syndrome) in 67 Patients with Parkinson's Disease. Front Neurol. 2018;9:129.

2. 学会発表

- 1) **Sugie K**, Komaki H, Onoue K, Eura N, Shiota T, Tsukaguchi H, Namatame S, Koito H, Kiriyama T, Saito Y, Ugawa Y, Ueno S, Nonaka I, Nishino I. Clinical features and management of Danon disease in Japan: A nationwide survey. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 2) Eura N, **Sugie K**, Ozaki M, Shiota T, Uchihara Y, Nanaura H, Fukushima K,

Kiriyama T, Izumi T, Kataoka H, Ueno S. Clinicopathological evaluation of anti-SRP versus anti-HMGCR myopathy: What are the similarities and differences? The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.

- 3) Shiota T, **Sugie K**, Hayashi K, Goto K, Eura N, Kiriyama T, Nonaka I, Nishino I, Ueno S. Asymmetric skeletal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy: A neuroimaging study. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 4) **杉江和馬**、江浦信之、塩田 智、小川 恵、埜中征哉、上野 聡、西野一三 . Danon 病における特異な自己貪食空胞とオートファジーの病態への関与. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会、東京、2017 年 6 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