

別添 3

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。昨年度、本研究班において97例の自然史を検討報告し、進行期には気管切開が必要となる病態に至ることを確認した。

目的：本疾患がどのような疾患枠組みに含まれるべきかを検討していくために、最も比較対象とされるべき筋萎縮性側索硬化症との比較においてMRI検査で検討できる脊髄萎縮の程度を検討する

方法と研究デザイン：脊椎MRIが施行されたHMSN-P患者22例の頸胸髄の萎縮を視察にて検討した。ALS患者4例(発症7-25年)と比較検討した。萎縮の程度を評価するために、良質なMRIが得られたHMSN-P患者14例とALS患者4例について、C6で脊髄を囲む関心領域(ROI)を設定し、左右の前方後方の4部位についてROIを円として近似した場合の曲率半径をそれぞれ推定した。この推定値について、診断名を被験者間要因とし、左/右および前方/後方を被験者内要因とした3要因分散分析を行った。

結果：前後の要因のみ主効果が有意で( $F_{13.181}$ ,  $p < 0.01$ )、その他は交互作用を含めて有意とならなかった。

結語：本症の脊髄はC6において比較的進行した時期のALSとほぼ同等に萎縮している。

#### 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質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について、昨年度は自然史を主として検討した。その結果、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り、単一遺伝子異常を原因として想定した場合に矛盾しない経過と考えられた。

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。

この結果を踏まえて本年度は、病態について最も比較対象とすべき筋萎縮性側索硬化症(ALS)との異同を検討する目的で、脊髄の萎縮についてMRI所見がどの程度ALSと異なるか(例えば、ALSのほうがより萎縮が強いのか、本疾患では脊髄前方と脊髄後方とを比較した際にどちらにおいて萎縮がより強いのか)を比較検討することを目的とした。

## B．研究方法

対象：脊椎MRIが施行されたHMSN-P患者22例と対照群としてALS患者4例(発症7-25年)

方法：脊椎MRIが施行されたHMSN-P患者22例の頸髄の萎縮を視察にて検討した。ALS患者4例(発症7-25年)において頸椎単純MRIが施行されていた症例との比較検討も行った。萎縮の程度を評価するために、良質なMRIが得られ

たHMSN-P患者14例とALS患者4例についてC6で脊髄を囲むregion of interest(ROI)をOsirix Lite version10.0.1を用いてポリゴンとして作成し、このポリゴンを左右の前方後方の4部位に分け、それぞれを円として近似した場合の曲率半径を推定した。この値について、診断名を被験者間要因とし、左/右および前方/後方を被験者内要因とした3要因分散分析を行った。

(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(#2019-7)。後方視的検討であり各患者についてインフォームドコンセントを得ることは行われなかった。

## C．研究結果

HMSN-P患者22例の全例でMRI所見の視察により、頸髄の前方・後方ともに扁平化し、著明な場合には直線化する萎縮が認められた。C6で最も頻度が高くかつ著明であり、上位はC3まで下位ではTh2まで萎縮が確認できる症例もあった。罹病期間とともに萎縮範囲が拡大する傾向はあったが、ADLとの関連は強いものは認められなかった。ALS患者では全般的に脊髄萎縮を認めていたが、前方の萎縮がより強く後方は比較的保たれていた。扁平化の統計学的評価では、前後の要因のみ主効果が有意で( $F_{13,181}$ ,  $p < 0.01$ )、その他の「患者群」や「左右」の要因は交互作用を含めて有意とならなかった。

## D．考察

脊髄MRI画像の扁平化についてALSとHMSN-Pとの間に今回の検討では差が見出せずほぼ同等であり、両者とも全体として前方(前角and/or前索)の萎縮のほうが強い可能性が示唆された。また本症においては、罹病期間とともに萎縮範囲が拡大する傾向はあったが、ADLとの関連は強いものは認められず、発症後数年

以内に、ある程度の範囲に脊髄萎縮が存在している可能性が示唆された。ただし今回の比較において含まれた症例は限られたものであり、ALS についてはかなり進行期の症例を比較対象としていることは留意すべきである。すなわち、歩行障害の程度や徒手筋力テストなどといった指標において同レベルの患者群を比較したわけではなく、そのような厳密な比較を行った場合には萎縮の程度についてどちらの疾患がより強いかに関する結果は、異なったものが得られる可能性も十分にある。今後、症例数を増やして十分な検討を積み重ねていく必要性がある。

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。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つかめないのが現状である。このような状況下において、本症の脊髄の萎縮の程度・あり方について定量的に検討することは、いずれ本症における進行度測定や、治療的介入の効果を定量的に評価するためなどに役立つと考えられ、同時に、ALS や多発性硬化症などのような脊髄が萎縮する他の疾患の診療へも役立つことができる試みであると考えられる。

## E . 結論

沖縄型神経原性筋萎縮症では、筋萎縮性側索硬化症とほぼ同程度に、C6 が萎縮している。

## 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

・沖縄型神経原性筋萎縮症の自然史 約 90 例の検討と一般医に留意してほしいこと  
諏訪園秀吾, 藤崎なつみ, 中地亮, 藤原善寿, 城戸美和子, 渡嘉敷崇, 妹尾洋, 立田直久, 赤嶺博行. 沖縄医学会雑誌 57(3)43, 2018 年

### 2. 学会発表

・ 19<sup>th</sup> International Congress of Neuropathology (ICN2018) 011-6 An autopsy case of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P, or HMSN Okinawa type)  
Shugo Suwazono, Tomoyasu Matsubara, Ryo Nakachi, Eriko Atsumi, Yuishin Izumi, Miwako Kido, Takashi Tokashiki, Ryuuji Kaji, Mari Yoshida, Shigeo Murayama. 2018/9/26, Keio Plaza Hotel

・平成30年度神経変性疾患(中島班)班会議  
村山繁雄, 諏訪園秀吾, 熱海恵理子, 中地亮, 藤原善寿, 藤崎なつみ, 城戸美和子, 渡嘉敷崇, 松原知康, 和泉唯信, 齊藤祐子. 沖縄型神経原性筋萎縮症 4 剖検例の臨床・病理学的検討. 2018/12/14, 千代田区平河町

## 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

該当なし