

## (2) 筋疾患分野

### 先天性ミオパチー

#### 1. 概要

先天性ミオパチーは、生下時よりの筋緊張低下（フロッピーインファント）や発達の遅れなどを示す筋原性疾患のうち、先天性筋ジストロフィーや先天性筋強直性ジストロフィー、代謝性ミオパチーなどを除いた筋疾患の総称である。従ってその疾患概念は曖昧と言わざるを得ず、ネマリンミオパチー、セントラルコア病、中心核ミオパチー、先天性筋線維タイプ不均等症、タイプ1線維優位ミオパチーのように筋病理学的特徴に基づいた病名のついているものと、非特異的筋原性変化を示すのみで分類不能であるがゆえに先天性ミオパチーと総称されている群がある。

#### 2. 疫学

日本での患者数は約1~2/100,000人

#### 3. 原因

ネマリンミオパチー：*ACTA1*、*TPM2*、*TPM3*、*NEB*、*GFL2*、*TNNT1*、*KLHL40*

セントラルコア病・ミニコア病：*RYR1*、*SEPN1*

ミオチューブラーミオパチー、中心核ミオパチー：*MTM1*、*DNM2*、*BIN1*、*RYR1*

先天性筋線維タイプ不均等症：*ACTA1*、*TPM3*

原因不明のものも多い

#### 4. 症状

生下時よりの筋緊張低下（フロッピーインファント）

運動発達の遅れ

顔面筋罹患、高口蓋

深部反射減弱

呼吸障害

哺乳障害

関節拘縮・脊椎変形

時に知能障害、てんかん

#### 5. 合併症

呼吸器感染症

骨折

#### 6. 治療法

呼吸管理、栄養管理、リハビリテーションなどの対症療法のみ

#### 7. 研究班

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

## (2) 筋疾患分野

### 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー

#### 1. 概要

遠位筋が好んで侵される常染色体劣性の遺伝性筋疾患である。病理学的に筋線維内に縁取り空胞が出現することから、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーとの名称が付けられた。欧米では遺伝性封入体ミオパチーと呼ばれることが多い。原因遺伝子に注目し、GNE ミオパチーとの名称が一般的になりつつある。世界に先駆けて本邦から報告された疾患である。

#### 2. 疫学

国立精神・神経医療研究センターでの筋病理診断件数からの推計では、本邦での患者数は「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」167～345人と予測される「超」希少疾病であるが、他国と比較し本邦は患者数が多いと考えられる。

#### 3. 原因

シアル酸合成経路の律速酵素をコードする *GNE* 遺伝子のミスセンス変異によりシアル酸合成能が低下することで発症する。

#### 4. 症状

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、10代後半～30代後半にかけて発症し、前脛骨筋を特に強く侵すが、進行すると近位筋も侵される。病理学的に縁取り空胞の出現を特徴とする。

#### 5. 合併症

歩行障害など。

#### 6. 治療法

転倒による外傷など（歩行障害のため）。

#### 7. 研究班

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

## (2) 筋疾患分野

### 三好型ミオパチー

#### 1. 概要

臨床的には10-30代にて発症し四肢、特に遠位部の筋肉をおかし、つま先立ちができないなどが初発症状になる。筋ジストロフィーの病理変化とともに炎症性細胞浸潤もみられる。ジスフェルリン蛋白の欠損およびジスフェルリン遺伝子異常の確認で確定される。

#### 2. 疫学

国立精神・神経医療研究センターでの筋病理診断件数からの推計では、本邦での患者数は「三好型ミオパチー」124~247人と予測される。何れも「超」希少疾病であるが、他国と比較し本邦は患者数が多いと考えられる。

#### 3. 原因

55エクソンからなる大きな遺伝子であるジスフェルリン遺伝子の変異によりジスフェルリン蛋白が欠損する。常染色体劣性の遺伝形式をとる。筋細胞膜の修復不全が病態に関与している。

#### 4. 症状

発症年齢は10-30代が多い。初発症状には爪先立ちやジャンプが出来ない事、平坦な道での歩行でのつまづきや転倒、階段の昇降困難などがある。発症後10年程度で歩行困難になる例が多い。心筋や呼吸筋は保たれるが、長期経過例では呼吸障害が問題になる場合もある。

#### 5. 合併症

歩行障害による転倒に注意が必要である。

#### 6. 治療法

現時点で根本的な治療はない。対症療法として装具の使用やリハビリテーションが行われる。

#### 7. 研究班

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

## (2) 筋疾患分野

### 骨格筋チャンネル病

#### 1. 概要

骨格筋に発現するイオンチャンネル遺伝子の異常による疾患の総称。低カリウム性周期性四肢麻痺、Andersen-Tawil 症候群（アンデルセン・タウィル症候群）、高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー（ナトリウムチャンネルミオトニー）、先天性ミオトニー（ベッカー、トムゼン）などが狭義のチャンネル病である。成人で最も頻度の高い筋ジストロフィー症である筋強直性ジストロフィーも類縁疾患である。甲状腺機能亢進に伴う二次性の周期性四肢麻痺は一般臨床でも良く経験される。

#### 2. 疫学

狭義のチャンネル病は非常に稀である。本邦での診断確定例は全てのタイプを合わせても 100 家系余りであるが、遺伝子診断未施行例・診断未確定例が多く存在すると考えられる。

欧米の調査では、低カリウム性周期性四肢麻痺は 10 万人に 1 人、高カリウム性周期性四肢麻痺は 20 万人に 1 人、先天性ミオトニーは 10 万人に 1 人程度との報告があるが、人種・民族差があると報告されている。

#### 3. 原因

骨格筋型ナトリウムチャンネルの遺伝子異常は高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性パラミオトニーや低カリウム性周期性四肢麻痺などの、骨格筋型カルシウムチャンネルの遺伝子異常は低カリウム性周期性四肢麻痺の、骨格筋型塩化物イオンチャンネルの異常は先天性ミオトニーの、そして一種のカリウムチャンネルの異常は Andersen-Tawil 症候群（アンデルセン・タウィル症候群）のそれぞれ原因となることが判明しているが、他にも原因遺伝子があると考えられている。

#### 4. 症状

筋強直（ミオトニー）や筋痛あるいは 1 時間から 1 日程度持続する麻痺発作を示す。高カリウム性周期性四肢麻痺などのように両方を示すものもある。重症例では乳幼児期にチアノーゼを呈したり、年齢とともに筋萎縮や筋力低下、骨格変形をきたすことがある。

#### 5. 合併症

Andersen-Tawil 症候群（アンデルセン・タウィル症候群）では不整脈、顔面・手指の骨格奇形などを合併する。

#### 6. 治療法

筋強直に対しては抗不整脈薬や抗てんかん薬が用いられる。麻痺発作の予防のためにアセタゾラミドが有効とされている。重症の急性麻痺発作の場合には入院のうえ血清 K の補正を行う。

#### 7. 研究班

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

## (2) 筋疾患分野

### ベスレムミオパチー (Bethlem myopathy)

#### 1. 概要

乳幼児期に発症し、緩徐に進行する近位筋優位の筋力低下と筋萎縮に加え、比較的早期より手指・肘関節・足関節などの屈曲拘縮を伴うミオパチーである。通常、常染色体優性であるが、最近劣性遺伝形式をとる例も報告された。ウルリッヒ病と同様に Collagen VI 遺伝子変異を原因とする。英国の疫学調査では、ベスレムミオパチーの有病率 0.77 (10 万対)、ウルリッヒ病の有病率 0.13 (10 万対) である。Collagen VI 関連ミオパチーの中ではベスレムミオパチーが高頻度である。

#### 2. 疫学

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査 (西野班)」で疫学調査が行われたが、ベスレムミオパチーの患者数はウルリッヒ病の患者数の 1/10 程度であり、本邦では大部分の例が未診断のままであると考えられる。実際、本邦からは、1989 年と 1992 年に症例報告があるのみである。両例ともに遺伝学的に診断が確定していない。

#### 3. 原因

コラーゲン VI をコードする COL6A1, COL6A2, COL6A3 のいずれかの遺伝子の変異により発症する。

#### 4. 症状

乳幼児期に発症し、近位筋優位の筋力低下と筋萎縮が緩徐に進行する。比較的早期より手指・肘関節の屈曲拘縮・足関節の伸展拘縮を伴う

#### 5. 合併症

歩行障害など。

#### 6. 治療法

根本的治療法はなく、リハビリテーションなど保存的治療のみ。尖足にはアキレス腱延長術が有効な場合がある。

#### 7. 研究班

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

## (2) 筋疾患分野

### シュワルツ・ヤンペル (Schwartz-Jampel) 症候群 1 型

#### 1. 概要

シュワルツ・ヤンペル (Schwartz-Jampel) 症候群 (SJS) は、別名、軟骨異栄養性筋強直症と称され、ミオトニア症状と軟骨異常を伴う遺伝性疾患で、生命予後は良いが成長と共に日常生活動作が障害される。顔面筋の緊張のため眼裂は狭小となり、口を尖らせた特長的な顔貌を呈する。骨格異常としては、低身長、大関節の屈曲拘縮等が認められる。この疾患では、骨格異常とミオトニアという特異な臨床症状の組み合わせが知られていた。ミオトニアとは、筋の持続収縮、弛緩障害を意味し、通常筋原性の症状を指すが、本疾患におけるミオトニアは、筋緊張性ジストロフィーや、先天性ミオトニア等で観察されるミオトニアとは異なった特徴を持つため病因遺伝子の発見とその分子機構解明が待たれていた。SJS は、1997 年に Giedion らにより臨床型から 1A、1B、2 型に分類されていた。1A と 1B は重症度によって分類されていたが、明確な区分は難しい。筋症状と骨、軟骨異常を合併し、乳児期致死を呈する 2 型は、現在では leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) 遺伝子変異に起因する Stuve-Wiedemann 症候群と同一の疾患とされている。

#### 2. 疫学

本邦での疫学調査はなく、パールカン変異を確定した患者数は不詳であるが海外からの報告数は 100 を数える。

#### 3. 原因

2000 年代に入り、SJS はパールカン (HSPG2) 遺伝子変異疾患であることが示され (Nicole et al. Nature Genetics, 2001, Arikawa-Hirasawa et al. Am. J. Hum. Genet. 2002)、また同時に、パールカンが、アセチルコリンエステラーゼを神経筋接合部に局在させる必須分子であることが示された (Arikawa-Hirasawa et al. Nature Neuroscience 2002)。

#### 4. 症状

一般に出生時には明らかな症状を認めず乳児期以降、低身長や特徴的な顔貌に気付かれ、3才位までに診断される。顔面筋の緊張のため眼裂は狭小となり、口を尖らせた仮面のような顔貌を呈する。筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする。本疾患で観察されるミオトニアは、持続性、全身性に出現し、筋電図上も静止時に複合反復放電 (complex repetitive discharge) と称される特徴的な所見を示す。骨格異常としては、低身長、大関節の屈曲拘縮、脊椎の後湾が認められる。X 線所見にて、扁平椎体、骨端、骨幹端異形成が見られるが、骨端、骨幹端異形成は大関節に限られる。大腿骨頭の変化は比較的強く、内反股を認めることがある。

#### 5. 合併症

合併症としては、小眼症、白内障、斜視、眼振等の眼症状がある。高口蓋、低位耳介等の小奇形もしばしば合併する。

#### 6. 治療法

効果的対症療法、根治療法が確立していない。対症療法として眼瞼痙攣にボツリヌストキシンを使用した報告 (Vargel I et al. J Craniofac Surg. Jul 2006;17(4):656-660.) がある。

#### 7. 研究班

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

## (2) 筋疾患分野

### マリネスコ-シェーグレン症候群

#### 1. 概要

マリネスコ-シェーグレン症候群は常染色体劣性の遺伝形式をとる希な疾患で、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを主症状とする。性腺機能低下や低身長、骨格異常などの多彩な症状も認める。

#### 2. 疫学

全国で50人以下（全国アンケート調査結果より）

#### 3. 原因

原因遺伝子：*SIL1* (Gene ID:64374)

SIL1という小胞体シャペロン分子であるBiP (HSPA5)のATP-ADP交換因子として働くタンパク質をコードしている遺伝子の変異によることが多い。本疾患では、タンパク質の品質管理障害が病態と深く関わっているものと考えられている。

#### 4. 症状

##### 【主要症状】

1. 白内障：幼児期に発症，両側性，急速進行性
2. 精神運動発達遅滞
3. 筋緊張低下
4. 小脳症状：運動失調が目立つ
5. 全身性あるいは近位筋優位の筋力低下

##### 【その他の症状】

6. 低身長
7. 骨格異常（脊柱変形，外反扁平足，短趾症）
8. 斜視
9. 性腺機能低下

#### 5. 合併症

とくになし

#### 6. 治療法

先天性白内障に対して早期に手術

#### 7. 研究班

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

## (2) 筋疾患分野

### 自己貪食空胞性ミオパチー

#### 1. 概要

骨格筋の筋線維内に特徴的な自己貪食空胞が出現する極めて稀少な遺伝性の筋疾患で、原因不明で治療も未確立である。致死性心筋症と進行性のミオパチー（筋力低下・筋萎縮）を来す予後不良な進行性疾患である。

#### 2. 疫学

正確には不明。国内・海外合わせて既報告は、約 100 人。

#### 3. 原因

自己貪食空胞性ミオパチーの代表疾患：Danon 病（ダノン病）と過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー（XMEA）では、原因遺伝子が発見されたが、その他の臨床病型は原因不明である。また病気の発症のメカニズムは依然未解明である。特徴的な自己貪食空胞が共通して出現することから、筋変性過程に自己貪食（オートファジー）が関与することが疑われ、何らかの共通の分子病態との関連が推測される。

#### 4. 症状

- (1) 骨格筋障害 緩徐進行性の四肢筋力低下と筋萎縮や筋痛
- (2) 心筋障害 進行性の心筋症（肥大型、拡張型）、不整脈
- (3) 知的遅滞

但し、臨床病型によっては、(2)、(3)を伴わないことがある。

発症年齢は様々で、生下時から 50 歳代まで報告がある。男女ともに発症するが、男性の方が早い場合が多い。男女ともに発症年齢を問わず、心臓移植を行わない場合、心不全症状の出現から平均 2 年で急速に死に至る (Sugie et al. Neurology 2002)。

#### 5. 合併症

けいれんなどの中枢神経障害や肝障害、腎障害、肺水腫、網膜症など多臓器障害を来すことがある。また、自閉症や脳血管障害、末梢神経障害を有する症例の報告もある。筋障害が進行すると、呼吸困難や嚥下困難、筋緊張低下をきたす。生下時より発症した場合は、運動発育遅延を呈する。

#### 6. 治療法

治療法は確立していない。心筋障害は予後決定因子で致死性であり、心臓移植のみが根治療法である。他の症状や合併症については、対症療法が主体である。

#### 7. 研究班

希少難治性筋疾患に関する調査研究班