

# 自己貪食空胞性ミオパチー

## 診療の手引き

### 編集

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班

研究代表者 東北大学神経内科 教授 青木正志

「自己貪食空胞性ミオパチー」分科会

研究分担者 奈良県立医科大学脳神経内科 教授 杉江和馬

### 協力

一般社団法人 日本神経学会

## 日本神経学会

### 自己貪食空胞性ミオパチー・診療の手引き 作成委員会

#### 委員長

青木正志 東北大学大学院医学研究科神経内科学講座 教授

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班 研究代表者

#### 副委員長

杉江和馬 奈良県立医科大学脳神経内科学講座 教授

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班 研究分担者  
「自己貪食空胞性ミオパチーに関する研究」分科会

#### 編集委員（五十音順）

江浦信之 奈良県立医科大学脳神経内科 助教

尾上健児 奈良県立医科大学循環器内科 学内講師

倉重毅志 国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター  
脳神経内科

小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナル・メディカルセンター センター長

斎藤能彦 奈良県立医科大学循環器内科 教授

嶋 緑倫 奈良県立医科大学小児科 教授

西野一三 国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
疾病研究第一部 部長

埜中征哉 国立精神・神経医療研究センター病院 名誉院長

\*開示すべき利益相反は存在しない

# 目 次

<b>1. 自己貪食空胞性ミオパチーとは</b>	<b>1</b>
1) 概念・定義	1
2) 診断	4
3) 治療と予後	4
4) 鑑別診断	5
*最近のトピックス	5
<b>2. 疾患概要</b>	<b>6</b>
<b>3. 診断基準</b>	<b>7</b>
1) ダノン病	7
2) XMEA	8
<b>4. 重症度分類</b>	<b>9</b>
1) 身体機能的評価 Barthel index	9
2) 心機能評価 NYHA 分類	10
<b>5. 参考文献</b>	<b>11</b>

# 1. 自己貪食空胞性ミオパチーとは

## 1) 概念・定義

### A. 定義

自己貪食空胞性ミオパチーは、骨格筋の筋線維内に筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞 (AVSF: autophagic vacuoles with sarcolemmal features) が出現する極めて稀少な遺伝性の筋疾患である。この空胞膜ではジストロフィンやサルコグリカンなどほぼすべての筋鞘膜蛋白が発現しており、かつ、アセチルコリン・エステラーゼ活性を有する。AVSF は、糖原病 2 型 (ポンペ病) や縁取り空胞など他の筋疾患のそれとは大きく異なり、疾患特異性の高い空胞である。自己貪食空胞性ミオパチーには、代表的な疾患として、1) ダノン病と 2) 過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー (XMEA) がある。

ダノン病は、Xq24 に位置するライソゾーム関連膜蛋白 2 型 (LAMP2) 遺伝子を原因遺伝子として見出され、LAMP-2 の原発性欠損により引き起こされる。X 連鎖性優性遺伝形式を呈し、臨床的に男性患者では肥大型心筋症、ミオパチー、精神遅滞が三主徴で、女性では心筋症が主要な症状である。ダノン病は心筋症が致死性であることから、原因不明の肥大型心筋症の重要な鑑別疾患として、注目されている。

一方、XMEA は、原因遺伝子として、Xq28 に位置する vacuolar membrane ATPase activity 21 (VMA21) 遺伝子が見出された。VMA21 は、ライソゾーム腔内の酸性化に関与する vacuolar ATPase のアセンブリ因子をコードしている。X 連鎖性劣性遺伝形式を呈し、臨床的に男性患者はミオパチーのみを呈し、中枢神経障害や心筋障害は来さない。女性は保因者で無症状である。

その他に、先天性あるいは乳児型、成人発症型自己貪食空胞性ミオパチーと、3 つの病型がある。いずれも病因・病態とも不明であったが、近年、先天性自己貪食空胞性ミオパチーにおいて、XMEA の原因遺伝子である VMA21 遺伝子変異を見出し、本病型は XMEA のアレル病と考えられる。ダノン病も XMEA も、原因遺伝子がライソゾームに関連することから、自己貪食空胞性ミオパチーは、ライソゾーム機能異常が根本原因で、オートファジーに関連して発症する疾患であると考えられる。

### B. 疫学

正確には不明である。現在までに遺伝学的に確定したダノン病の報告は、文献上、海外例も含めて約 70 家系である。極めてまれな疾患であるが、日本からの報告例は比較的多い。XMEA は、文献上約 15 家系で、欧米からがほとんどである。厚生労働省「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班および「希少難治性筋疾患に関する調査」研究班での全国実態調査では、国内において遺伝学的に確定したダノン病 20 家系、遺伝学的に確定した XMEA 2 家系を確認している。また、少数例で乳児型や成人発症型の自己貪食空胞性ミオパチーがみられた。さらに、これらの臨床病型以外の症例も複数例見出し、今後の再分類を検討する必要がある。

### C. 病因・病態

自己貪食空胞性ミオパチーの代表疾患であるダノン病と XMEA では、原因遺伝子が発見されたが、その他の臨床病型については原因不明である。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 (AVSF) 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。また、ダノン病も XMEA も、原因遺伝子がライソゾームに関連することから、ライソゾーム機能異常を根本原因

としていると考えられる。

ダノン病は、ライソゾームの膜蛋白である LAMP-2 の原発性欠損を原因とする。LAMP-2 は、ライソゾーム膜を 1 回だけ貫通する。410 残基のアミノ酸は配列のうち、N 端側の 90% 以上がライソゾーム腔内にあり、C 端側はわずかに十数残基が細胞質側に突き出ている。ライソゾーム腔内ドメインには、ジスルフィド結合により 4 つのループ構造があり、強力な糖鎖修飾を受けている。常染色体上のホモログである LAMP-1 とともに、ライソゾーム膜の約 50% を構成しており、ライソゾーム膜や細胞質をライソゾーム腔内の蛋白分解酵素から守っていると考えられている。LAMP-1 の発現量が一定なのとは対照的に、LAMP-2 の発現量はさまざまな状況で亢進することから、LAMP-2 は特異的な発現制御機構を有していると考えられる。また、ノックアウトマウスを用いた研究から、LAMP-2 はライソゾームの移動やオートファゴゾームとの融合に関与していることが明らかになった。

XMEA は、Xq28 に位置する VMA21 遺伝子の変異によって引き起こされる。患者のゲノム解析から、XMEA では VMA21 の mRNA 量が減少していることが示された。VMA21 は、vacuolar ATPase のアセンブリ因子の一つで、ライソゾーム腔内の酸性化に重要な役割を果たしている。患者の細胞では、vacuolar ATPase のアセンブリ不全が起こり、細胞の vacuolar ATPase 活性が低下する。その結果、ライソゾームの pH が上昇し、蛋白質分解活性が低下して、オートファジーが誘導される。形成されたオートファゴソームは分解されないため、オートライソゾームが蓄積していくと考えられる。

## D. 症状

### 1) 臨床症状

自己食空胞性ミオパチーのうち、ダノン病は、X 連鎖性優性遺伝形式をとり、発端者である男児の母親の約半数が症状を来している。残り約半数は de novo 変異と考えられる。患者の臨床症状は比較的均一である。男性患者では、心筋症、ミオパチー、精神遅滞の三主徴を、女性患者では主に心筋症を呈する。男性では、10 歳代で症候化し、20 歳前後で死亡することが多い。一方、女性は男性よりも遅く、30 歳以降に症状出現し、40 歳前後に死亡する。男女ともに、心筋障害は必発であり、肥大型心筋症の形をとるが、末期には拡張相に移行することもある。Wolff-Parkinson-White 症候群などの心伝導障害を高率に合併し、その他に、左室高電位や異常 Q 波、房室ブロック、上室および心室性不整脈などがみられる。心エコー検査では、多くの患者で、左室機能障害を伴った求心性左室肥大が観察される。ミオパチーは近位筋優位の筋力低下と筋萎縮を示す。患者によっては、遠位筋にも萎縮が及んでいることがあるが、日常生活に支障をきたすことはない。ただし、血清クレアチンキナーゼ (CK) 値は、男性では常に 1,000 IU/L 前後にまで上昇し無症候の小児期から高値を示すが、女性では正常～高値例までさまざまである。精神遅滞は、約 60% 程度の患者に認め、あっても軽症である。脳 MRI では変化はみられない。最近では、自閉症や末梢神経障害、低身長、肝機能障害、網膜症など、さまざまな合併症の報告が散見されている。

もう一つの代表疾患である XMEA は、X 連鎖性劣性遺伝であるので、患者は男性のみで、女性は保因者となる。Male to male の垂直伝播はない。したがって、XMEA 患者の子供は、男性は正常、女性は保因者となる。女性保因者は、臨床的に全く無症状であり、血清 CK 値も正常である。患者では、幼児期に下肢近位筋の筋力低下と筋萎縮に気づかれるが、症状は軽度である。一部では生下時より症状を認める先天性の家系もみられた。進行とともに肩甲部の筋萎縮がみられ、翼状肩甲を呈する。また、近位筋だけではなく、遠位筋にも筋力低下と筋萎縮が認められる。しかし、進行は緩やかで、比較的末期においても遠位筋の障害は極めて軽く、大腿部の萎縮が目立つ。下腿筋の偽性肥大はない。杖歩行になるのは、成人発症例では、通常 40 代後半以降であるが、60 代で杖なしで歩行可能な例もある。生命予後は良好で、患者は寿命を全うすると考えられる。罹患

臓器は、骨格筋のみで、ダノン病とは異なり、心筋障害はなく、知能も正常である。骨格筋障害の程度は軽くとも、血清 CK 値は必ず上昇している。ただし、その程度は、正常値上限の 1.5 倍から 15 倍と幅広い。

乳児型自己貪食空胞性ミオパチーは、乳児期からミオパチー症状を呈する。成人発症型自己貪食空胞性ミオパチーは、成人期からミオパチー症状に加えて、脳、心筋、肝、肺、腎など多臓器障害を合併する。これら 2 つの病型については、病因および病態とも全く不明である。

＜自己貪食空胞性ミオパチーの臨床病型＞

	Danon 病		XMEA	乳児型 AVM	先天性 AVM	成人型 AVM
	男性	女性				
遺伝	XD	XD	XR	XR?	XR	AR or XR?
発症年齢	10 代	30 代	10 代	新生児	乳幼児	40 代
ミオパチー	+	-	+	+	+	+
心筋症	+	+	-	±	-	+
知的遅滞	+	-	-	+?	+	+
合併症	時に肝障害 網膜症	-	-	-	-	多臓器障害
自己貪食空胞	+	+	+	+	+	+
空胞壁での AChE 発現	+	+	+	+	+	+
空胞壁での 筋鞘膜蛋白発現 (AVSF)	+	+	+	+	+	+
基底膜の重層化	-	-	+	+	+	+
原因遺伝子	LAMP-2		VMA21	VMA21?	VMA21	?

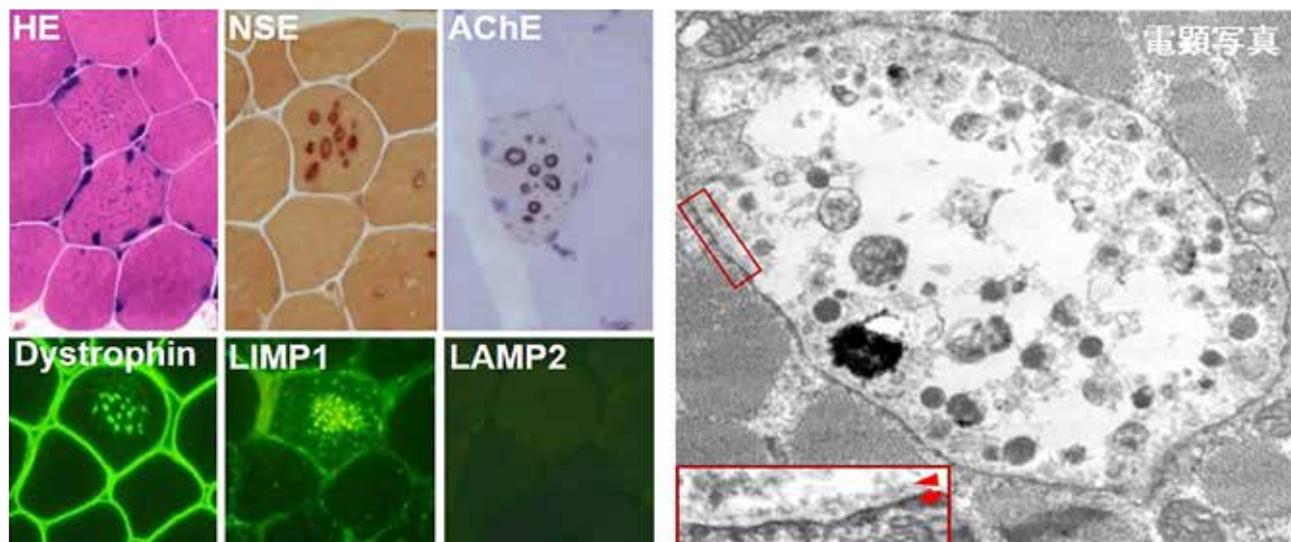
## 2) 筋病理所見

自己貪食空胞性ミオパチーでは、どの臨床病型においても、骨格筋病理所見は共通部分が多い。軽度～中等度の筋線維径の大小不同がみられ、壊死・再生線維は認めない。小空胞をもつ筋線維が散在し、一部で酸フォスファターゼ活性が亢進している。この小空胞の膜に、アセチルコリン・エステラーゼ活性が認められ、ジストロフィンやサルコグリカンなどの筋鞘膜構成蛋白を発現している。我々は、このような筋鞘膜の特徴をもつ自己貪食空胞を AVSF と名付けた。AVSF の形成は細胞が自身の内部に細胞外環境を作り出している状況であるが、その機序や病態への関与にはまだ不明な点が多い。電子顕微鏡による観察では、空胞壁の内側に沿って、基底膜が認められ、不定形の異常な構造物やグリコーゲン顆粒を含む自己貪食空胞が特徴的である。膜で覆われていない空胞やミエリン様小体も一部蓄積している。ダノン病の男性患者では、この所見に加えて、LAMP-2 による免疫組織化学染色で、LAMP-2 の完全欠損が認められる。この所見はダノン病の確定診断に重要な特徴である。

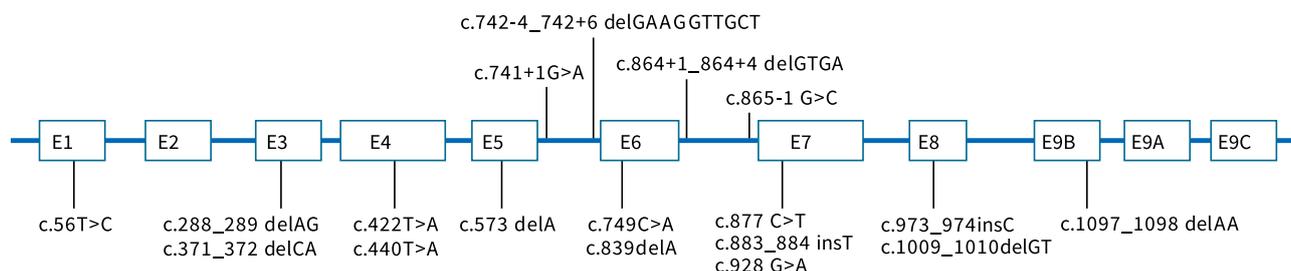
残りの XMEA と乳児型・成人発症型自己貪食空胞性ミオパチーでは、空胞を伴う筋線維の表面には、膜侵襲複合体 (membrane attack complex: MAC) と呼ばれる補体 C5b-9 の複合体が沈着

している。この所見は、ダノン病ではみられない。電子顕微鏡で観察すると、筋細胞膜の一部で基底膜の重層化が観察される。重なった基底膜の間には、多数の自己貪食空胞がたまっている。筋線維内部の自己貪食空胞に比べて、基底膜間の空胞の内容物は、比較的均一で、消化が進んでいるようにみえる。このような基底膜異常のある部分に、MACが沈着しているものと考えられる。

＜ダノン病の筋病理所見＞



＜本邦でのダノン病患者の LAMP-2 遺伝子変異部位＞



## 2) 診断

### A. 診断基準

自己貪食空胞性ミオパチーのうち、ダノン病と XMEA の 2 疾患については原因遺伝子も同定され疾患概念として確立していることから、診断基準を作成している。診断には、臨床症状と筋病理学的所見、遺伝子解析結果が必須となる。自己貪食空胞性ミオパチーで認める空胞は、骨格筋の筋線維内に筋鞘膜の性質を有する極めて特異な空胞 (AVSF) で、疾患特異性の高い空胞である。鑑別診断には、臨床症状だけではなく、筋病理所見からの観点が重要である。特に、自己貪食空胞性ミオパチーとは異なる性質の自己貪食空胞を有する糖原病 2 型 (ポンペ病) や、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーや封入体筋炎との鑑別には注意を要する。

### B. 重症度分類

重症度は、自己貪食空胞性ミオパチーのいずれの病型においても、日常生活動作における身体機能評価として Barthel index を用いて評価する。一方、心機能評価については、NYHA 分類を用いて評価を行う。

### 3) 治療と予後

自己貪食空胞性ミオパチーでは、現在のところ、根本的な治療法はない。ダノン病では、心筋症が生命予後の決定因子であり、心不全により死亡する。心伝導障害および致死性不整脈のため突然死のリスクも高い。現在では、心臓移植のみが根本的治療であり、新たな治療法の開発が求められている。骨格筋症状や精神遅滞は日常生活に大きな影響を及ぼす程度ではないことが多く、心臓移植が成功すれば、予後が大きく改善される可能性がある。現時点では、心機能障害の対症療法としてペースメーカー植込みや植込み型除細動器が施行されている例が多い。また、一般的に、βブロッカーや利尿薬、ACE阻害薬、Ca拮抗薬、抗凝固薬が投薬として用いられている。一方のXMEAは、心筋症を来さず、予後は良好である。XMEAの筋症状は軽度であり、対症療法として理学療法などリハビリテーションが主体となる。

自己貪食空胞性ミオパチーのうち、ダノン病では、男性患者では20歳までに、女性患者では40歳前後に心不全により死亡する。致死性心筋症を来すため、予後不良な進行性疾患である。XMEAの筋症状は軽度であり、寿命を全うするとされている。乳児型や成人発症型の各自己貪食空胞性ミオパチーにおいては、明らかではなく、十分な症例の蓄積が必要である。

### 4) 鑑別診断

臨床的には、緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋力低下・筋萎縮を呈する他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患との鑑別が重要である。ただ、臨床症状だけで、自己貪食空胞性ミオパチーと区別することは困難な場合が多い。ダノン病については、他の原因の確定している心筋症との鑑別が必要である。病理学的には、自己貪食空胞性ミオパチーで認める空胞は、骨格筋の筋線維内に筋鞘膜の性質を有する極めて特異な空胞（AVSF）で、アセチルコリン・エステラーゼ活性が認められる、他に類を見ない疾患特異性の高い空胞である。自己貪食空胞を来す他のミオパチーとの鑑別が重要である。自己貪食空胞としては、糖原病2型（ポンペ病）で認められる空胞や、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーや封入体筋炎で認められる縁取り空胞が挙げられるが、病理学的に異なる性質をもつ。また、いずれも筋症状の分布や合併症、発症年齢など臨床的にも異なる。

#### \*最近のトピックス

原因不明の肥大型心筋症の原因疾患の一つとしてダノン病が注目されている。特に、女性患者においては本疾患が突然死の原因となりうる。現状では根治療法は心臓移植のみであり、心機能の管理が重要である。また、ダノン病の男性患者の母親は約半数が患者であるが、一方約半数には遺伝子変異はないことから de novo 変異と考えられる。

## 2. 疾患概要

### 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. 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。

### 3. 症状

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

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。

### 4. 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。

### 5. 予後

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）。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。

### 3. 1) ダノン病 診断基準

(MIM# 300257, Danon disease, LAMP-2 deficiency)

#### ●診断に有用な特徴

#### A. 臨床的特徴 (男性は a,b 必須、女性は a 必須、c-g は参考所見)

- a. 肥大型または拡張型心筋症
- b. 進行性の筋力低下および筋萎縮

(以下は参考所見)

- c. X連鎖性優性遺伝または孤発性
- d. 発症年齢は、男性は10歳代から、女性は30歳代からが多い
- e. 知的遅滞を伴うことが多い
- f. 血清 CK 値は、正常から軽度高値 (1,000 IU/L 以下)
- g. 針筋電図で筋原性変化 (fibrillation potentialや低振幅MUP) が認められることがある

#### B. 筋生検所見 (a, b は必須、c, d は参考所見)

- a. 自己貪食空胞を伴う筋線維
- b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性 (骨格筋での組織化学染色)

(以下は参考所見)

- c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白 (ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン $\alpha$ 2、カベオリン-3 など) 発現 (骨格筋での免疫組織化学染色)
- d. (電子顕微鏡にて) 自己貪食空胞周囲の基底膜の存在

#### C. LAMP-2 の評価 (a または b)

- a. LAMP-2 欠損 (免疫組織化学染色またはウェスタンブロット解析)
- b. LAMP-2 遺伝子変異

#### ●除外すべき疾患

##### 臨床的鑑別

- ・他のミオパチーや筋ジストロフィー等の筋疾患
- ・神経原性疾患
- ・他の原因の確定している心筋症

##### 病理学的鑑別

- ・自己貪食空胞を来す他のミオパチー

#### ●診断カテゴリー

##### 確実例

A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

##### 疑い例

A+B を満たすもの

## 3. 2) 過剰自己貪食を伴う X連鎖性ミオパチー 診断基準 (MIM# 310440, X-linked Myopathy with excessive autophagy: XMEA)

### ●診断に有用な特徴

#### A. 臨床的特徴 (a は必須、b-f は参考所見)

##### a. 緩徐進行性の筋力低下および筋萎縮

(以下は参考所見)

- b. X連鎖性遺伝または孤発性
- c. 発症は幼児期
- d. 心筋障害や知能低下は伴わない
- e. 血清 CK 値は、正常から中等度高値 (1,500 IU/L 以下)
- g. 針筋電図で筋原性変化 (fibrillation potentialや低振幅MUP) が認められることがある

#### B. 筋生検所見 (a, b は必須、c-f は参考所見)

##### a. 自己貪食空胞を伴う筋線維

##### b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性の上昇 (骨格筋での組織化学染色)

(以下は参考所見)

- c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白 (ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン  $\alpha 2$ 、カベオリン -3 など) 発現 (骨格筋での免疫組織化学染色)
- d. 筋鞘膜への補体 C5b-9 の沈着 (骨格筋での免疫組織化学染色)
- e. 筋線維の基底膜の重層化 (電子顕微鏡)
- f. 自己貪食空胞膜上の基底膜 (電子顕微鏡)

#### C. 遺伝子解析

- a. VMA21 遺伝子変異

### ●除外すべき疾患

#### 臨床的鑑別

- ・他のミオパチーや筋ジストロフィー等の筋疾患
- ・神経原性疾患

#### 病理学的鑑別

- ・自己貪食空胞を来す他のミオパチー

### ●診断カテゴリー

#### 確実例

**A または B の少なくとも一方を  
満たし、かつ C を満たすもの**

#### 疑い例

**A + B を満たすもの**

## 4. 重症度分類

### 1) 身体機能的評価：Barthel index

85 点以下を対象とする。

		質問内容	点数
1	食事	自立、自助具などの装着可、標準的的时间内に食べ終える	10
		部分介助（たとえば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
		全介助	0
2	車椅子から ベッドへの 移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（非行自立も含む）	15
		軽度の部分介助または監視を要する	10
		座ることは可能であるがほぼ全介助	5
		全介助または不可能	0
3	整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
		部分介助または不可能	0
4	トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
		部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
		全介助または不可能	0
5	入浴	自立	5
		部分介助または不可能	0
6	歩行	45 m以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
		45 m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
		歩行不能の場合、車椅子にて45 m以上の操作可能	5
		上記以外	0
7	階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助または監視を要する	5
		不能	0
8	着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
		部分介助、標準的な时间内、半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便 コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿 コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

## 2) 心機能評価：NYHA 分類

Ⅱ度以上を対象とする。

<b>I 度</b>	心疾患があるが、身体活動には特に制約がなく日常労作により、特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないもの。
<b>Ⅱ 度</b>	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 安静時または軽労作時には障害がないが、日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）によって、上記の愁訴が発言するもの。
<b>Ⅲ 度</b>	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の主訴が出現するもの。
<b>Ⅳ 度</b>	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 5. 参考文献

1. Sugie K, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, et al. A nationwide survey on Danon disease in Japan. *Int J Mol Sci*. 2018;19: E3507.
2. Nguyen HT, Noguchi S, Sugie K, Matsuo Y, Nguyen CTH, et al. Small-vessel vasculopathy due to aberrant autophagy in LAMP-2 deficiency. *Sci Rep*. 2018;8:3326.
3. Sugie K, Yoshizawa H, Onoue K, Nakanishi Y, Eura N, et al. 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;36:561-565.
4. Kurashige T, Takahashi T, Yamazaki Y, Nagano Y, Kondo K, et al. Elevated urinary  $\beta$  2 microglobulin in the first identified Japanese family afflicted by X-linked myopathy with excessive autophagy. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:911-916.
5. Ramachandran N, Munteanu I, Wang P, Ruggieri A, Rilstone JJ, et al. VMA21 deficiency prevents vacuolar ATPase assembly and causes autophagic vacuolar myopathy. *Acta Neuropathol*. 2013;125:439-457.
6. Sugie K, Noguchi S, Kozuka Y, Arikawa-Hirasawa E, Tanaka M, et al. Autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and related myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:513-522.
7. Yan C, Tanaka M, Sugie K, Nobutoki T, Woo M, et al. A new congenital form of X-linked autophagic vacuolar myopathy. *Neurology*. 2005;65:1132-1134.
8. Sugie K, Koori T, Yamamoto A, Ogawa M, Hirano M, et al. Characterization of Danon disease in a male patient and his affected mother. *Neuromuscul Disord*. 2003;13:708-711.
9. Kaneda D, Sugie K, Yamamoto A, Matsumoto H, Kato T, et al. A novel form of autophagic vacuolar myopathy with late-onset and multiorgan involvement. *Neurology*. 2003;61:128-131.
10. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Oh SJ, Takahashi M, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology*. 2002;58:1773-1778.
11. Yamamoto A, Morisawa Y, Verloes A, Murakami N, Hirano M, et al. Infantile autophagic vacuolar myopathy is distinct from Danon disease. *Neurology*. 2001;57:903-905.
12. Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000;406:906-910.
13. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, Manaligod JR, Eastwood A, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology*. 1981;31:51-57.

## 発行

2019年1月1日 第1版

## 発行所

〒634-8521

奈良県橿原市四条町840

奈良県立医科大学脳神経内科学講座内

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

「自己貪食空胞性ミオパチーに関する研究」分科会