

GNE ミオパチー 診療の手引き

編集

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

協力

一般社団法人 日本神経学会

日本神経学会

GNE ミオパチー・診療の手引き 作成委員会

委員長

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

東北大学大学院医学系研究科神経内科学講座 教授 青木 正志

委員

西野 一三 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究一部

森 まどか 国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科

吉岡 和香子 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究一部

編集協力者

該当なし

*開示すべき利益相反は存在しない

目次

1. 疾患概要
2. 疫学
3. 病因・病態
4. 遺伝・遺伝子変異
5. 臨床所見・経過
6. 検査所見
7. 治療
8. 患者登録事業

1. 疾患概要

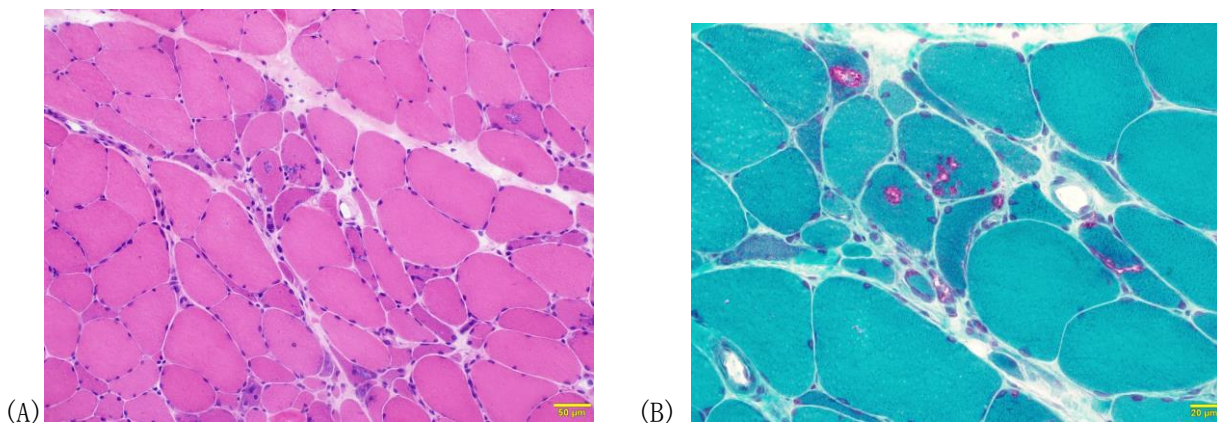
GNE ミオパチー（縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー）は若年成人で発症し、緩徐進行性の経過をとる常染色体劣性遺伝形式の遠位型ミオパチーで[1, 2]、*GNE* 遺伝子変異を原因とする [3-7]。*GNE* 遺伝子変異がシアル酸合成低下を生じ、結果として筋萎縮や筋線維変性を引き起こす[6, 7]。生命予後に関係する合併症は遺伝性筋疾患の中では比較的少ないが、重症例では四肢麻痺と呼吸障害を呈する [8]。

本邦での患者数が 400 名程度と想定される希少疾病であり、治療研究促進ツールとして患者登録が活用されている[9]。筋病理では縁取り空胞が観察されることが特徴で（図 1）、確定診断には *GNE* 遺伝子解析が行われる。シアル酸補充療法がモデルマウスで治療効果を示し[10]海外での *N*-アセチルノイラミン酸 (NeuAc) 国際共同第 II 相試験では有効性を示したが[11]、第 III 相試験では有効性を証明できなかったことが発表された[12]。現在では *N*-アセチルマンノサミン (ManNAc) の第 II 相試験が行われている。病態が解明されていることから今後の治療法開発に期待がかかっている。GNE ミオパチーに関して、実臨床での対応を踏まえて診療の手引きとして記載する。

図 1 GNE ミオパチーの代表的病理像

(A) ヘマトキシリン・エオジン染色、Scale bars= 50 μ m

(B) ゴモリ・トリクローム変法染色、Scale bars= 20 μ m



2. 疫学

神経・筋疾患患者登録サイト (Remudy) の患者登録では、現在の登録件数は 190 名 [登録サイト]、2019 年 11 月末日までに国立精神・神経医療研究センターで遺伝子診断したのは 319 家系 340 名である。一方、Human Genetic Variation Database [13]からの推測でも、V603L 変異の頻度から推測すると 370 名程度である。

海外での有病率は Persian Jewish community で 10 万人あたり 0.3 [14]、イギリスおよび北アイルランドで 10 万人あたり 0.44 [15]、ブルガリアのロマでは出生 500 人あたり 1 名 [16]とされる。アレル頻度から推測した有病率は全世界で 10 万人あたり 0.4-2.1 とされる [17]。TREAT-NMD で行われている GNE ミオパチー国際登録 (GMEM-DMP) では 25 の国・地域で 269 名の登録患者が参加しており、国別内訳は欧米諸国 (イタリア、英国、米国、ポルトガル、アルメニア、カナダ、フランス、アイルランド、ドイツ、ハンガリー、オランダ、スイス) に加えて中近東 (イラン、サウジアラビア、トルコ、UAE)、アジア (インド、バングラディシュ、タイ、ベトナム、韓国)、南米 (ブラジル、アルゼンチン)、アフリカ (レユニオン)、オーストラリアと広汎な広がりが見られる。

3. 病因・病態

シアル酸合成系の律速酵素であるウリジン二リン酸-N-アセチルグルコサミン (UDP-GlcNAc) 2-エピメラーゼと ManNac キナーゼをコードする *GNE* 遺伝子産物は二つの連続する酵素反応を担い、シアル酸合成に必須の酵素であり [5, 6]、*GNE* 遺伝子変異によりシアル酸合成系の最終産物である NeuAc の産生の低下がみられる。シアル酸は糖タンパク質や糖脂質の糖鎖を構成する重要な糖であり、糖鎖の末端に位置することが多い。シアル酸が糖鎖に取り込まれる過程シアリル化と呼ばれる。シアル酸合成能低下の結果、患者やモデルマウスの骨格筋ではシアリル化が低下していることが分かっている。*Gne* 遺伝子ノックアウトマウスは胎生致死であることから、シアル酸合成は発生の過程で必須であり [18]、ヒトもヌル変異を両アレルに持つ場合は生存不能であることが示唆される。*GNE* ミオパチー患者では UDP-GlcNAc 2-エピメラーゼと ManNac キナーゼどちらかの活性低下を示すが、活性の完全欠損ではない [19, 20]。少なくともモデルマウスではシアル酸補充により表現型が回復することから [10]、*GNE* 遺伝子変異によるシアル酸生合成の低下が筋萎縮や筋線維内での変性の原因であると考えられる。シアル酸生合性の低下が筋変性を生じる機序としては、細胞膜上の糖タンパク質、糖脂質のシアリル化が低下することにより酸化ストレスが生じ、protein misfolding、ユビキチン-プロテアソーム系の活性化などが起こることが想定されている [21]。最近、シアル酸は筋収縮によって出現する reactive oxygen species (ROS) を除去する働きがあること、*GNE* 変異による低シアリル化は酸化的ストレスを増大させ筋萎縮や筋力低下が促進されることがモデルマウスを用いた検討で明らかになっている [22]

4. 遺伝・遺伝子変異

GNE ミオパチーは常染色体劣性遺伝形式を取る。*GNE* ミオパチーの遺伝子変異データベース (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/GNE>) によれば、2018 年現在で 400 の変異が報告されている。本邦ではこれまで 87 種類の変異が認められているが、9 割以上がミスセンス変異、エクソン欠失・重複変異が 3%、イントロン変異およびナンセンス変異は 1%程度である。エクソン単位の欠失ないし重複変異はヘテロ接合の患者に見いだされ、臨床的には他の変異を持つ *GNE* ミオパチーと大きな変化はない。*GNE* 遺伝子はレトロウイルス由来の

Alu 配列が比較的多く、その部分が断端となっていることが多い[23]。遺伝子変異ごとに重症度が異なっており、本邦に最も高頻度で認める V603L 変異は発症が早く、相対的に重症であるのに対し、p. V603L/p. D20V 複合ヘテロ変異は相対的に軽症になりうる[23, 24]。本邦では p. D207V のアレル頻度が高いにもかかわらずホモ接合の患者が少ないこと、p. D207V ホモ接合体を持ちながら健康な男性が報告されていることから、p. D207V 変異単独では発症しない可能性もある [24]。海外で頻度の高い変異では、p. V727M は比較的軽症、p. A662V は重症と報告されている[25]。中国人 35 名のデータでは、p. D207V が最も頻度が高くアレル頻度 35.7%、p. A557V が次に多く 8.6% と人種ないし地域ごとに異なる[26]。UDP-GlcNAc 2-epimerase と ManNAc kinase ドメインのどちらのドメインに変異があった方が重症になるかという点では、本邦ではキナーゼドメインのみの変異が重症であったが[25]、海外では否定的であり[27]、個別の変異の重症度のほうが重要と考えられる。

5. 臨床症状・経過

幼児期に明らかな異常はない。平均発症年齢は 27.7 ± 9.6 歳（15 歳から 61 歳 中央値 27.5 歳）である[9]。初発症状はつまずきや歩容の異常が多く、次第に前脛骨筋や中臀筋・内転筋の筋力低下による下垂足と腰椎前彎を伴った特徴的な歩容を呈する。まれに下垂足が目立たず下腿後面の筋力低下で発症する症例があるが、進行すると下腿全体の筋力低下を示す。”Quadriciceps-sparing myopathy” の別名通り[2]、下腿や大腿内転・屈筋群の筋力低下に比して大腿四頭筋が非常によく保たれる点が診断上重要で、歩行不能患者でもある程度膝伸展は保たれる[8]。進行に伴い手指や頸部前屈などの筋力が低下し、遠位筋のみならず近位筋の筋力低下も重度になる。特に歩行不能例では頸筋の筋力低下により首下がりや頸部の不安定性が生じ、移動や介助上の支障になる例も多い。10 代で発症する早期発症者は重症になる傾向がある。歩行喪失までの推定平均期間は 21.1 年であるが、重症例では発症 10 年程度で歩行不能になることもある一方、60 代でも歩行可能な患者が存在するなどばらつきが大きいため予後予測は一般に困難である。

本邦では重症例に呼吸障害を呈する例が見られる[27]ため、呼吸不全のモニタリングが必要であるが、海外では見られておらず人種による重症度の差があることが窺える。一方こ

の疾患に関連した心障害は本邦でのカルテ調査、患者登録および海外登録では見られていない[8, 9, 24]。ただし 18%に不完全右脚ブロックが合併したという記載があり[28]、また遺伝子診断された姉妹例で心筋障害を合併した症例の報告がある[29]。心筋障害が剖検例など病理レベルで確認されていないこともあり、心機能の定期評価は必要と考える。

生命予後に関する疫学調査はないが、明らかな心障害・嚥下障害はみられず、呼吸障害も比較的軽症で夜間の非侵襲的人工呼吸のみで維持できる例がほとんどであり [8, 24, 25]、適切な介入を行えば生命予後は良好と考えられる。

GNE ミオパチー女性患者の妊娠・出産および症状との関連については少数の症例報告があり、妊娠中に運動症状が明らかになった、又は症状が急激に増悪した症例についての記載がある[30-32]。いずれも本邦以外からの報告で、妊娠前は明らかでなかった症状が妊娠を誘因として顕在化している。妊娠による症状の増悪の原因として、妊娠によるシアル酸需要の亢進があるのではないかと推察している報告もある[32]。一方、妊娠中や分娩時の異常について言及のある論文はない。本邦の患者では妊娠との関連の調査は行われておらず今後の課題である。妊娠前後で増悪を訴えなかった症例も経験するため、妊娠時に症状が急性増悪する症例の割合は現在のところ不明であり、特に女性患者への説明は慎重を要する。GNE ミオパチーに特異的ではないものの妊娠中の行動制限や体重増加が歩行機能などに影響を与える可能性はある。

先天性血小板減少症との合併が本邦と中国からなされており [33, 34] 国内症例では乳児期からの血小板減少が見られた。NCNP 患者のカルテ調査では特発性血小板減少症の既往が一般人口より多かった[8]。血小板膜はシアル酸に富み、低シアリル化は血小板機能を低下させ、血小板寿命を減少させ血小板減少症をもたらすことがわかっており、GNE ミオパチーの病態と関連している可能性がある。病態および臨床的意義づけについては今後の課題である。

6. 検査所見

症状の自覚がない時点からクレアチンキナーゼ上昇が観察され、1,000 IU/L 程度に達することもある。筋萎縮の進行につれて低下し、歩行喪失後にはむしろ低値となる。針筋電図では、安静時には線維自発電位や陽性鋭波、ミオトニー放電が豊富に見られる。随意収縮では一見神経原性を思わせる運動単位がみられることがあるが、基本的には早期動員を伴う筋原性変化である[35]。重症例では肺活量低下を伴う。肺活量低下を示す症例は33%で、呼吸機能低下は罹患期間と相関を持つ。10代前半で発症した患者の中では、30代で夜間の非侵襲的陽圧換気を要する症例も存在する[27]。心機能障害や心伝導障害は明らかでない[8, 9, 25]とされるが、心電図異常についての記載[28]や心筋障害を呈した家系報告[29]もあり定期的な評価を要する。

骨格筋 CT では典型例で早期は中臀筋・大腿屈筋群と前脛骨筋の萎縮や脂肪置換のみが認められる一方、大腿四頭筋は保たれる。進行例では全身の骨格筋の筋力低下や筋萎縮を認める。進行期でも進行に伴い萎縮や脂肪置換を呈するようになる。MRI を用いた検討では、大腿二頭筋短頭が最も障害され、大臀筋、小臀筋、前脛骨筋、母趾伸筋、長趾伸筋、ヒラメ筋、腓腹筋内側頭も比較的早期から障害される。外側広筋が最も後期まで保たれ、大腿直筋、中間および内側広筋のほうが障害されやすい[26, 36]。

筋病理所見では大小不同や縁取り空胞を伴った萎縮筋線維を認める[図 3]。縁取り空胞はアミロイド沈着や電顕でミエリン小体や核内封入体などの所見を認めるが、GNE ミオパチーに限らず縁取り空胞を特徴とする筋疾患(封入体筋炎や眼咽頭遠位型ミオパチーなど)はもとより偶発的にもみられる非特異的な所見である[37]。

7. 治療

GNE ミオパチーモデルマウスに NeuAc ないし ManNAc を 5-6 週齢から 56-57 週齢まで投与したところ症状が改善したことから、シアル酸補充療法が有効であると考えられており[10]。本邦や欧米ではシアル酸補充療法の複数の治験が行われた。NeuAc 徐放剤を用いたシアル酸製剤の補充による国際共同第 II 相試験では有効性がみられたが[11]、国際共同第 III 相試験では有効性を示すことが出来なかった。アメリカ国立衛生研究所主導の ManNAc 第 II

相試験[clinicaltrials.gov NCT02346461]が行われている。実験的にシアリル乳糖やウイルスベクターを用いた試みが行われており[38, 39]、今後あらたな根治的治療が行われる可能性は高い。

遠位型ミオパチーを含む神経筋疾患 8 疾患に対するロボットスーツ (HAL 医療用下肢タイプ®) を用いた治験では、介助歩行で 10m 程度の歩行が可能な患者に対し、通常の歩行運動療法に比較して 2 分間歩行の成績が 10%、介入を行わない場合に比較し 28%以上の改善が見られた。この治験では歩行運動療法のみ施行した群でも 9.3%程度の改善が見られたことから、HAL の有効性を示すと共に運動療法一般の有効性を示している [40]。現在 HAL 医療用下肢タイプ®は保険収載された医療機器であるが、装着や運用に熟練を要するため専門施設のみでの治療が可能である。下垂足が一般的に見られるため短下肢装具等の利用が行われている。

呼吸機能低下症例に対しては必要に応じた呼吸リハビリテーションや非侵襲的陽圧換気、排痰補助装置の導入を考慮する必要がある。

8. 患者登録事業

疫学研究や治験促進を目的とした GNE ミオパチー患者登録が 2012 年より神経・筋疾患患者登録センター[Remudy, <http://www.remudy.jp>]で開始されている。患者登録はより詳細で大規模な疫学研究を通じて病態解明を促進し、また患者への速やかな情報提供や治験リクルートが可能になり、本邦での治験開始の際にも活用されている。希少疾病では患者はかならずしも筋疾患専門医にアクセス出来るとは限らないが、定期的に疾患情報などを発信し疾患啓発ツールとしての機能も果たしている。

文献

- [1] Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K. Autosomal recessive distal muscular dystrophy: a comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* 1985;17:51-59.
- [2] Argov Z, Yarom R. "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci* 1984;64:33-43.
- [3] Nishino I, Noguchi S, Murayama K, et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to

- hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 2002;59:1689-1693.
- [4] Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 2001;29:83-87.
- [5] Kayashima T, Matsuo H, Satoh A, et al. Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene (GNE). *J Hum Genet* 2002;47:77-79.
- [6] Keppler OT, Hinderlich S, Langner J, et al. UDP-GlcNAc 2-epimerase: a regulator of cell surface sialylation. *Science* 1999;284:1372-1376.
- [7] Malicdan MC, Noguchi S, Nishino I. Recent advances in distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) or hIBM: treatment perspectives. *Curr Opin Neurol* 2008;21:596-600.
- [8] Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, et al. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord*. 2014 May;24(5):380-6. doi: 10.1016/j.nmd.2014.02.008. Epub 2014 Feb 28.
- [9] Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, et al. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Oct 11;9:150. doi: 10.1186/s13023-014-0150-4.
- [10] Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, et al. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the GNE myopathy mouse model. *Nat Med* 2009;15:690-695.
- [11] Argov Z, Caraco Y, Lau H, et al. Aceneuramic Acid Extended Release Administration Maintains Upper Limb Muscle Strength in a 48-week Study of Subjects with GNE Myopathy: Results from a Phase 2, Randomized, Controlled Study. *J Neuromuscul Dis*. 2016 3;3:49-66.
- [12] <http://ir.ultragenyx.com/releasedetail.cfm?releaseid=1037951>
- [13] Human Genetic Variation Database <http://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp>
- [14] Argov Z, Eisenberg I, Grabov-Nardini G, et al. Hereditary inclusion body myopathy: the Middle Eastern genetic cluster. *Neurology* 2003;60:1519-23.
- [15] Chaouch A, Brennan KM, Hudson J, et al. Two recurrent mutations are associated with GNE myopathy in the North of Britain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85: 1359-65.
- [16] Chamova T, Guergueltcheva V, Gospodinova M, et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. *Neuromuscul Disord* 2015;25(9):713-18.
- [17] Celeste FV, Vilboux T, Ciccone C, et al. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat* 2014;35(8):915-26.
- [18] Schwarzkopf M, Knobloch KP, Rohde E, et al. Sialylation is essential for early development in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16; 99:5267-5270.
- [19] Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 2001; 29 (1): 83-7.
- [20] Noguchi S, Keira Y, Murayama K, et al. Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase activity and sialylation in distal myopathy with

rimmed vacuoles. *J Biol Chem* 2004; 279: 11402-11407.

[21] Broccolini A, Mirabella M. Hereditary inclusion-body myopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852: 644-650.

[22] Cho A, Malicdan V, Miyakawa M, et al. Sialic acid deficiency is associated with oxidative stress leading to muscle atrophy and weakness in GNE myopathy. *Hum Mol Genet*. 2017;26(16):3081-3093.

[23] Cho A, Hayashi YK, Monma K, et al. Mutation profile of the GNE gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):914-7.

[24] Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, et al. Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci*. 2012 Jul 15;318(1-2):100-5.

[25] Pogoryelova O, Cammish P, Mansbach H, et al. Phenotypic stratification and genotype-phenotype correlation in a heterogeneous, international cohort of GNE myopathy patients: First report from the GNE myopathy Disease Monitoring Program, registry portion. *Neuromuscul Disord*. 2017. pii: S0960-8966(17)30570-9. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.001. [Epub ahead of print]

[26] Zhao J, Wang Z, Hong D, et al. Mutational spectrum and clinical features in 35 unrelated mainland Chinese patients with GNE myopathy. *J Neurol Sci*. 2015 Jul 15;354(1-2):21-6

[27] Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Oguchi S, Nishino I, et al. Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). *Neuromuscul Disord*. 2013; 23: 84-88.

[28] Nishino I, Malicdan MC, Murayama K, et al. Molecular pathomechanism of distal myopathy with rimmed vacuoles. *Acta Myol*. 2005;24(2):80-3.

[29] Chai Y, Bertorini TE, McGrew FA. Hereditary inclusion-body myopathy associated with cardiomyopathy: report of two siblings. *Muscle Nerve*. 2011 Jan;43(1):133-6. doi: 10.1002/mus.21839.

[30] Grandis M, Gulli R, Cassandrini D, et al. The spectrum of GNE mutations: allelic heterogeneity for a common phenotype. *Neurol Sci* 2010 ; 31:377–80.

[31] Sim JE, Hong JM, Suh GI, et al. A Case of GNE Myopathy Presenting a Rapid Deterioration during Pregnancy. *J Clin Neurol*. 2013;9(4):280-2.

[32] Liewluck T, Pho-Iam T, Limwongse C et al. Mutation analysis of the GNE gene in distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) patients in Thailand. *Muscle Nerve* 2006; 34:775–778

[33] Izumi R, Niihori T, Suzuki N, et al. GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: a report of two siblings. *Neuromuscul Disord*. 2014 ;24(12):1068-72

[34] Zhen C, Guo F, Fang X, et al. A family with distal myopathy with rimmed vacuoles associated with thrombocytopenia. *Neurol Sci*. 2014;35(9):1479-81

- [35] 園生雅弘 ミオパチーの神経生理学的診断. 神経筋電気診断の実際 園生雅弘 馬場正之編 p.153-160, 星和書店 2004年
- [36] Tasca G, Ricci E, Monforte M, et al. Muscle imaging findings in GNE myopathy. *J Neurol* (2012) 259:1358–1365
- [37] 埜中征哉 縁取り空胞とアミロイド 埜中征哉編 臨牀のための筋病理第4版 日本医事新報社 p.198. 2010年
- [38] Yonekawa T, Malicdan MC, Cho A et al. Sialyllactose ameliorates myopathic phenotypes in symptomatic GNE myopathy model mice. *Brain*. 2014 Oct;137(Pt 10):2670-9.
- [39] Mitrani-Rosenbaum S, Yakovlev L, Becker Cohen M, et al. Sustained expression and safety of human GNE in normal mice after gene transfer based on AAV8 systemic delivery. *Neuromuscul Disord*. 2012 Nov, 22(11), 1015–24.
- [40] 中島孝、サイバニクス治療—HAL 医療用下肢タイプの現状と今後、アクチュアル脳・神経疾患の臨牀「神経疾患治療ストラテジー」、中山書店、150-157、2017

日本神経学会理事会承認日 2020年1月31日