

眼咽頭遠位型ミオパチー 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

眼咽頭遠位型ミオパチー・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

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 西野一三

同 病院 脳神経内科 森まどか

編集協力者

同 病院 脳神経内科 山本敏之

同 病院 循環器内科 瀬川和彦

*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
5. 臨床症状
6. 臨床検査
7. 病理所見

8. 鑑別疾患

9. 治療・リハビリテーション

10. 結語

付記：診断概要

1. 疾患概要

眼咽頭遠位型ミオパチー (Oculopharyngodistal myopathy, 以下 OPDM) は、眼瞼下垂、外眼瞼麻痺、咽頭筋障害、遠位筋障害を有する疾患で、1963 年に里吉らをはじめて報告した[1]。40 歳代以降に発症し常染色体優性遺伝形式をとり、内眼筋麻痺を欠く眼球運動障害、顔面、特に口周囲と咽頭筋罹患、遠位特に前脛骨筋に目立つ筋萎縮、筋力低下がある一方、呼吸筋心筋障害は見られず予後良好とされている[2]。病理学的には大小不同や内在核に加え縁取り空胞が特徴である [1-3]。本邦以外からの報告は少数だったが[4, 5]、眼咽頭型筋ジストロフィー (oculopharyngeal muscular dystrophy, OPMD)との異同も明らかになり 2000 年代以降各国から報告が見られるようになった[6-12]。

原因遺伝子として、2019 年に *LRP12* 遺伝子の非翻訳領域の CGG リピートの異常伸長が報告された[13]。ただし全ての症例ではなく、また劣性遺伝形式[6, 14]家系も報告されていることから未だ解明されていない複数の原因遺伝子が存在する可能性がある。

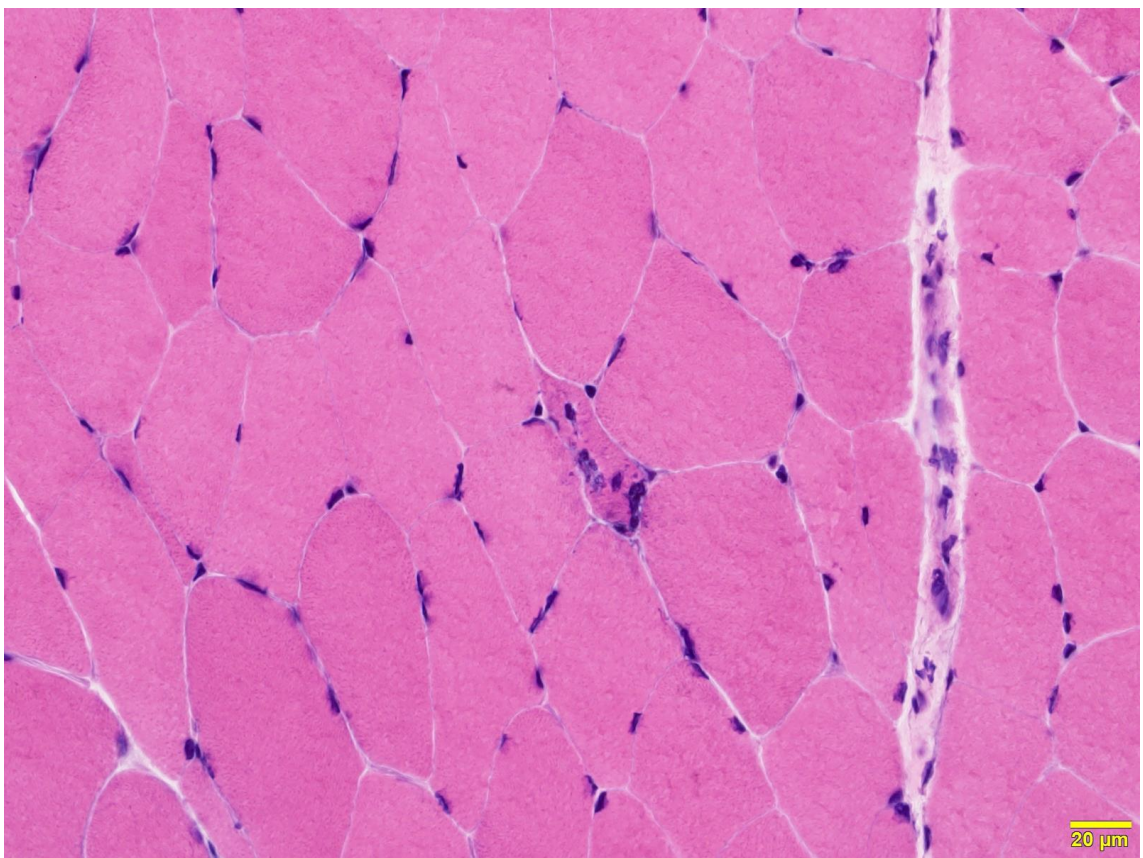
診断は臨床所見や病歴、筋生検での縁取り空胞 (図 1) から診断される。OPMD の一部が遠位筋優位の表現型を示し類似の表現型を取りうるため鑑別診断として重要である [15, 16]。現時点では *LRP12* 遺伝子変異などの責任遺伝子に対応した診断や治療法は確立されていないが、実臨床での対応を踏まえて診療の手引きとして記載する。なお、この手引きの臨床症状や検査所見、治療の項を記載する為に過去の報告を抽出するに際し、臨床・病理学的に確定診断され、少なくとも OPMD を否定し得た症例に限って利用した。そのため引用した文献の症例は、歴史的な記述の部分を除き *PABPN1* の遺伝子検査が行われ OPMD を否定し得た報告のみに限定した。また過去の文献のみでは十分な症例が収集できなかったため、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) の筋レポジトリやカルテデータから、臨床・病理学的に診断し得た症例のデータも利用し作成した。それらの症例が *LRP12* 遺伝子変異を持つか否かは現時点では判明していない。

図1 OPDMの代表的病理像

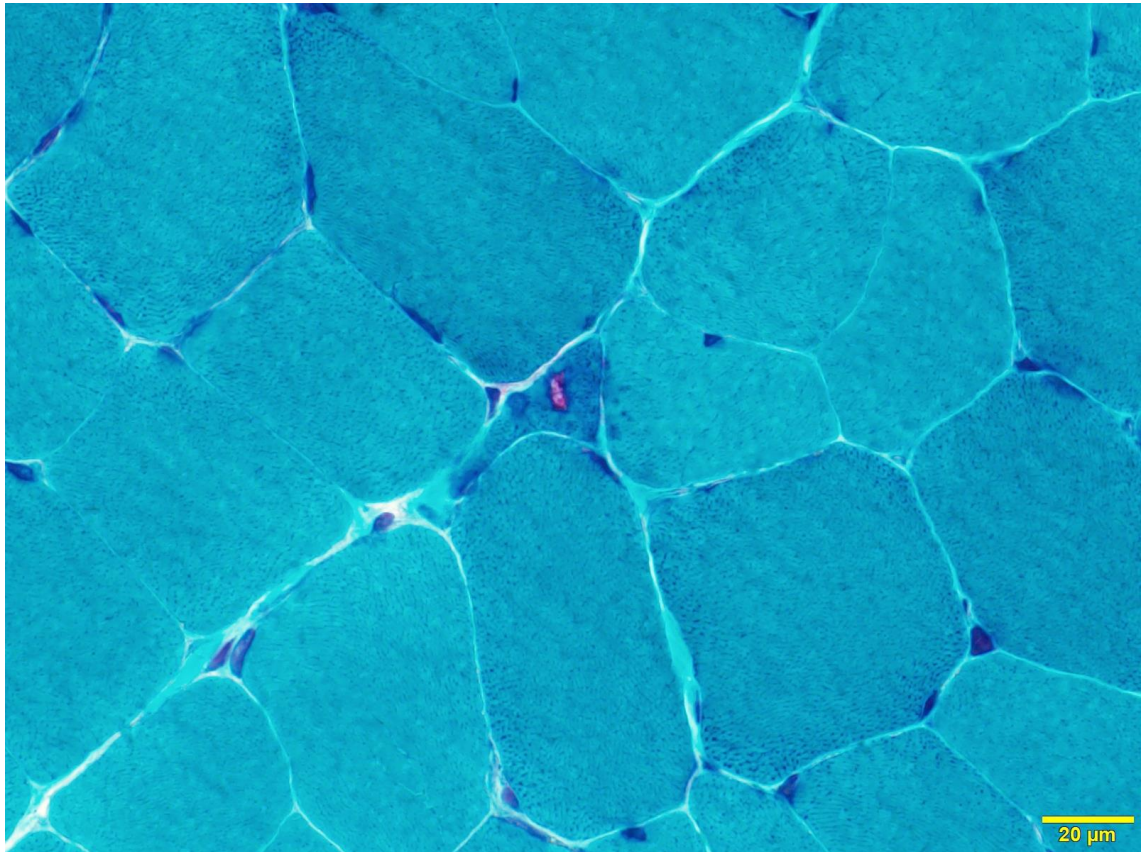
(A) ヘマトキシリン・エオジン染色、Scale bars= 20 μ m

(B) ゴモリ・トリクローム変法染色、Scale bars= 20 μ m

(A)



(B)



2. 疫学

OPDM の正確な頻度は不明である。NCNP 筋レポジトリの OPDM 患者数から国内患者数が 400 名程度の GNE ミオパチーと対比し類推すると、全国で 80-110 名程度である。

過去の NCNP 筋レポジトリの 1974 年から 2017 年までの生検筋では 50 例が OPDM と診断されている。2010 年までの 36 年間で 21 名であるのに対して、2011 年以降の 6 年間では 29 名と症例数が経年的に増加している。中年以降の発症が多いことから高齢化を反映して患者数が増加している可能性がある。男女比は 33:17 と男性がやや多く、発症年齢は平均 43.7 歳（17-75 歳、中央値 43 歳）であった。

国外からの報告では、オランダ[6]、タイ[7]、中国[8, 9]、英国[10]、イタリア[11]、トルコ[12]で報告がある。多数例の報告としては中国の 10 家系 14 名[9]、トルコの 17 家系 47 名[12]が見られる。

3. 病因・病態

OPDM の病態機序は不明である。*LRP12* 遺伝子変異は非翻訳領域のリピート病であり、RNA

結合蛋白の変異部位への異常集積や RNA 毒性、repeat-associated non-ATG-initiated (RAN) translation が筋変性に関与すると考えられる。筋病理学的に観察される縁取り空胞は、何らかの異常蓄積物に対してオートファジーが惹起された現象を反映したものであることから、蛋白分解経路の異常などの病態が存在する可能性がある。

4. 遺伝

LRP12 遺伝子変異を持つ症例は常染色体優性遺伝形式をとるが孤発例も見られる [13]。劣性遺伝家系も報告されている [6, 14]。中年期以降の発症で常染色体劣性形式を取る OPDM (AR-OPDM) のほうが常染色体優性形式を取る OPDM (AD-OPDM) より発症が早く、眼瞼下垂ないし手指筋力低下より発症し、次第に複視、嚙下構音障害が加わるとされる。

5. 臨床症状

NCNP 筋レポジトリの臨床データでは、初発症状出現年齢は 43.7 ± 12.7 歳、初発症状の内訳は、筋力低下 24/50 (下肢 14/26、上肢 8/26、顔面 5/26)、眼瞼下垂 15/50、構音障害 5/50、嚙声 3/50、嚙下障害 5/50、眼球運動障害・複視 1/50、不明 2/50 であった (重複あり)。それぞれの症状の発症年齢は筋力低下 45.8 歳、眼瞼下垂 45.1 歳、構音障害・嚙声 45.2 歳、嚙下障害 47.8 歳、眼球運動障害・複視 40.3 歳と、眼球運動障害や眼瞼下垂が早期に症状として自覚されている。一方、眼瞼下垂や眼球運動障害については半数以上が発症年齢不明で、自覚症状に乏しく診察を受けるまで気づかない可能性がある。症状として頻度が高いのは筋力低下・眼瞼下垂 (98%)、眼球運動障害 (96%)、嚙下障害 (92%)、構音発声障害 (88%) だった。筋力低下は比較的軽微な症状で、高齢で転倒骨折と脳梗塞により歩行不能になった 2 例を除き歩行可能であった。下腿の筋力低下は下垂足が多い。構音障害としては開鼻声の頻度が高いが、嚙声を認めることもある。胃瘻や経管栄養、人工呼吸を行っている症例はなかったが、NCNP レポジトリのデータは診断時のものであり、その後の経過観察をしていないという限界がある。NCNP 症例で経過を追跡し得た 7 例のうち、1 例が胃瘻造設、一例が急性肺炎時に NPPV を使用しており本邦症例でも人工呼吸や経管栄養を必要とする症例が存在する。

国内では最近の症例報告はない。OPMD が否定できた海外の文献のうち、個別の症例についての記載がある 16 家系 41 例をまとめると [6-11, 13]、発症年齢は平均 23.1 歳 (5-50

歳)、男女比 23:16, 歩行不能は 3/39 例であった。多数例の報告があるトルコおよび中国の症例の発症年齢は平均 20 歳代である [9, 13]。本邦の症例群に比して重症表現型を呈し、人工呼吸を要した症例、肺炎後の呼吸不全での死亡例、誤嚥性肺炎 [6, 12]、複数の 40 代での歩行不能例[12]も記載されており、重症例の診療を行う際に参考になると思われる。輪状咽頭筋離断術は 3 名に行われていたが症状の改善がなかったという記載がある[12]。初発症状は眼瞼下垂が最も多く 62%、ついで筋力低下の 36%であり、症状の頻度は筋力低下 34/39 (87%)、眼瞼下垂 28/39 (72%)、眼球運動と構音発声障害が 27/39 (69%)、嚥下障害 26/39 (67%)、と有症状率は本邦より全般に低い。

6. 臨床検査

筋逸脱酵素の上昇を認めることが多く、血清のクレアチンキナーゼ (CK) 値は過去の報告と NCNP の自験例でも 8 割以上の患者で上昇している。多くは 1000 IU/L 未満で、最高でも 1800 程度[7, 12]である。複数回の記載がある症例は進行に伴い低下する[6]。針筋電図では筋原性変化 (低振幅・多相性の運動単位電位、早期動員)、時に myotonic discharge が見られる。

NCNP 筋レポジトリ例では約 3 割に肺活量の低下 (%肺活量ないし%努力肺活量 80%未満)が認められる。海外からの報告でも重症例に低下の報告がある [6, 10, 12]。NCNP レポジトリおよび他の症例報告で明らかな心筋・心伝導障害の記載はない。Thevathasan らは心機能障害を呈した姉弟例を報告し、non-compaction が見られたと報告した[11]。ただし彼らの報告については OPDM 以外の偶発症の可能性も指摘されている [18]。NCNP 筋レポジトリデータでは心エコーで左心肥大一例のみ、心電図で wide QRS 一例のみであり、NCNP 病院患者では心房細動が 8 例中 2 例にみられているが年齢の影響が否定出来ない結果であった。心障害が合併する可能性が高いとは言えないが、経過を確認する必要があると考えた。

画像所見

中国人 10 人の患者の下肢 MRI についての報告がある[9]。大腿に比し下腿優位の軽度の脂肪置換を認め、大腿レベルでは大腿二頭筋長頭がもっとも強く、次に半膜様筋・大内転筋が選択的に障害される。薄筋と大腿二頭筋短頭はもっとも障害されにくく、大腿直筋・縫工筋がそれに続く。下腿ではヒラメ筋が最も障害され、腓腹筋外側頭・趾伸筋・腓腹筋内側頭

