

演題名 「筋ジストロフィーの病態・診断・最新治療」

演者 国立病院機構鈴鹿病院院長 久留 聡 先生

①なんでも肢体型筋ジストロフィー(LGMD)として片づけてはいけない。②筋疾患をみたら筋強直性ジストロフィー(DM1)を疑え。という2つの重要なメッセージを残してくださいました。LGMD と従来診断されていた症例の中には、脊髄性筋萎縮症、VCP 関連封入体筋炎、筋原線維ミオパチー、皮膚筋炎・多発筋炎、免疫介在性壊死性ミオパチー(IMNM)、Pompe 病、孤発性遅発性ネマリニンミオパチー、Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)、Becker 型筋ジストロフィー(BMD)、球脊髄型筋萎縮症など実際は別の疾患であることが判明した例も含まれていた。これらの中には治療可能な疾患もみられる。久留先生の検討結果では、LGMD と診断されていた42例中2例がSRP 抗体陽性IMNM、2例がHMGCR 抗体陽性IMNMであった。LGMD の鑑別診断のためにhole genome 解析を行ったとしても、多くの遺伝子変異が検出される場合があり、どの変異がpathogenic かの判別が困難である。そのため、①家族歴、②筋変性の分布、③骨格筋画像、④CK、⑤心不全、不整脈の有無等を確認することが重要である。

DM1 は遺伝性筋疾患として最も頻度が高く、AD 遺伝形式をとり、斧様顔貌が特徴となる。ミオトニアと筋力低下があればDM1 と考えてよい。ミオトニンプロテインキナーゼ(DMPK)遺伝子の3'非翻訳領域のCTG 繰り返し配列の延長が原因である。異常伸長したCTG を持つ遺伝子から転写された異常DMPKmRNA が核内でRNA 凝集体を形成する。この異常RNA がmRNA の選択的splicing を制御する蛋白を凝集・障害することが病因である。splicing 異常を引き起こすmRNA はCLCN1 (Cl チャネル)、MAPT (タウ)、TTN (Titin)、CAPN3 (Calpain 3)など多岐にわたる。このことがDM1 の幅広い臨床症状とも関連している。エリスロマイシンがsplicing 制御蛋白の凝集を抑制することが判明し、phase2 医師主導治験が行われている。

DMD は約3~5歳で発症しX 染色体劣性遺伝形式をとり、筋膜にジストロフィンが全く発現していないが、より軽症のBMD ではジストロフィンがpatchy に発現している。相補的アンチセンスオリゴヌクレオチド製剤viltolarsen はジストロフィン遺伝子のエクソン53 をスキップさせることにより、フレームシフト変異をインフレーム変異に変換し、DMD の症状をBMD に近づけることができる。DMD 症例全体の約8%程度が治療の対象となる。通常大体13歳で歩けなくなるが、viltolarsen 投与により13歳をすぎても歩行継続できる例もあるなど、確実に進行を遅らせる効果が期待できる。

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) はシアル酸合成酵素の障害で生ずる。臨床研究ではアセノイラミン酸が細胞内のシアル酸濃度を上昇させ、症状を改善させた。現在アセノベル<sup>R</sup>がGNE ミオパチーの治療薬として上梓されている。

常時80名の筋ジストロフィー患者さんが入院されている鈴鹿病院で長年ご勤務されたご経験から培われた久留先生のご講演は大変説得力があり、専門外の医師、および学生さんにも筋ジストロフィーの全般について容易に理解することができました。本当にありがとうございました。

(福井大学医学部第二内科准教授 脳神経内科診療教授 濱野忠則)