

第24回 小児神経筋疾患懇話会

プログラム・抄録集

【日 時】平成19年8月25日（土）13：00～17：55

【会 場】経団連会館 国際会議場

東京都千代田区大手町1-9-4

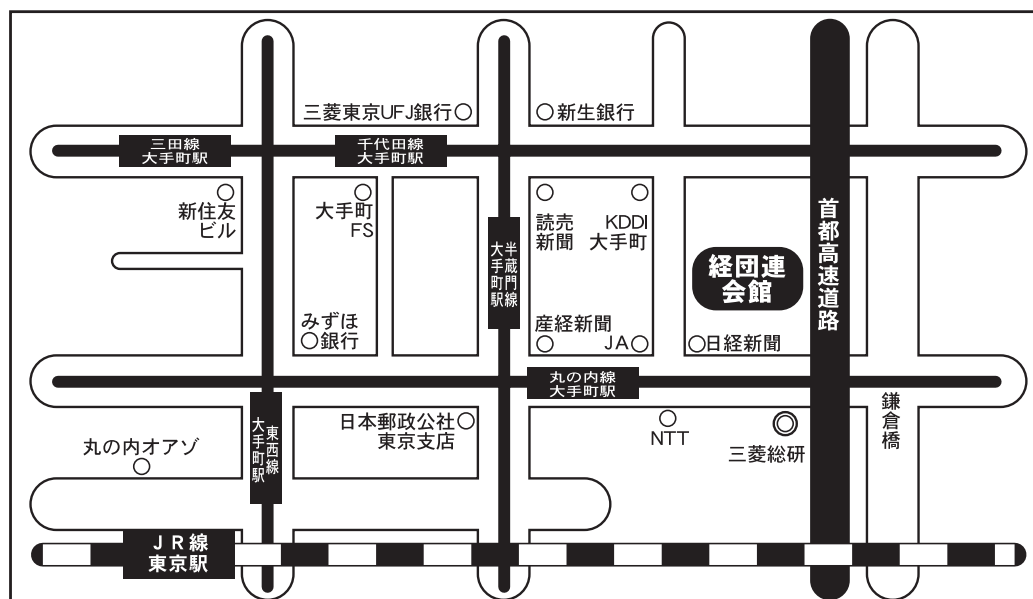
TEL 03-5204-1500

【世話人代表】松石豊次郎

久留米大学 小児科学

【会 費】1,000円（当日会場受付にてお支払いください）

本会は、日本小児神経学会専門医研修単位として、
出席2単位が認められています。



【共 催】小児神経筋疾患懇話会・エーザイ株式会社

【問い合わせ先】エーザイ(株) 医薬部 担当：横須賀秀人・中山依美
電話 03-3817-3830、FAX 03-3811-3880

第24回 小児神経筋疾患懇話会

平成19年8月25日（土）13：00～17：55

経団連会館 国際会議場

13:00-13:05

開会の辞

久留米大学 小児科学 松石豊次郎

13:05-14:05

第1部「基調講演」

座長：自治医科大学 小児科学教室 桃井真里子

代謝性ミオパチー：最近の話題

国立精神・神経センター神経研究所

埜中 征哉、大熊 彩、西野 一三

…………… 休 憩 (14:05-14:20) ……………

14:20-15:30

第2部

座長：自治医科大学とちぎ子ども医療センター 杉江 秀夫

「ミニレクチャー」

14:20-14:35

Pompe病の酵素補充療法と問題点－Autophagic Buildup

自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科

福田冬季子

「指定発言」

14:35-14:45

小児型Pompe病における酵素補充療法の早期効果について

東京女子医科大学 小児科

石垣 景子、村上てるみ、大澤真木子

「推薦演題」(第49回日本小児神経学会総会より)

14:45-15:00

1. デュシェンヌ筋ジストロフィーにおける栄養障害

国立精神・神経センター 武蔵病院 小児神経科¹⁾、

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター²⁾

小牧 宏文¹⁾、清水 満美^{1,2)}、中川 栄二¹⁾、須貝 研司¹⁾、
佐々木征行¹⁾

15:00-15:15

2. 乳児重症型ミオチューブラーミオパチーの肝合併症の検討

国立精神・神経センター 武蔵病院 小児神経科¹⁾、

東京都立清瀬小児病院 未熟児新生児科²⁾

花井 彩江¹⁾、小牧 宏文¹⁾、大澤 麻記¹⁾、中川 栄二¹⁾、
須貝 研司¹⁾、佐々木征行¹⁾、新藤 潤²⁾、高村 恭子²⁾

15:15-15:30

3. アセチルコリン受容体欠乏症による先天性筋無力症候群患児 に対する治療の取り組み

東京女子医科大学 小児科

石垣 景子、村上てるみ、宍倉 啓子、鈴木 陽子、平山 義人、
大澤真木子

…………… 休 憩 (15:30-15:45) ……………

15:45-17:55

第3部「カルニチン関連講演」

座長：久留米大学 小児科学 松石豊次郎

15:45-16:45

1. トランスポーターが関与する疾患と薬物体内動態・薬効・毒性 制御

金沢大学大学院自然科学研究科

辻 彰

…………… 休 憩 (16:45-16:55) ……………

16:55-17:55

2. 全身性カルニチン欠損症の遺伝疫学

京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野

小泉 昭夫

抄 録

第1部「基調講演」

代謝性ミオパチー：最近の話題

埜中 征哉、大熊 彩、西野 一三

(国立精神・神経センター神経研究所)

ミトコンドリア病、糖原病、脂質蓄積ミオパチー(lipid storage myopathy)が代謝性ミオパチーの代表的疾患である。糖原病2型(酸マルターゼ欠損)では酵素補充療法が有効で、本邦でも今年から酵素剤(Myozyme®)が治療薬として認可された。明るい話題であるので、まず紹介したい。最近注目を集めているのが、脂質蓄積ミオパチーである。筋生検で中性脂質の増加をみるのが診断的特徴である。本症は多因性で、現在まで原発性カルニチン欠損(*SLC22A5*変異)、multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency(electron transfer flavoprotein(*ETF*)あるいはETF dehydrogenase (*ETFHDH*)変異)、先天性魚鱗癬を伴うChanarin-Dorfman症候群(*ABHD5*変異)、魚鱗癬を伴わない中性脂質蓄積ミオパチー(*PNPLA2*変異)が報告されている。我々が原因を明らかにしえた脂質蓄積ミオパチーの多彩な症状、病理像などを紹介する。

MEMO

第2部「ミニレクチャー」

Pompe病の酵素補充療法と問題点－Autophagic Buildup

福田冬季子

(自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科)

Pompe病はacid alpha glucosidase(GAA)欠損により、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積する疾患である。心筋症状や、骨格筋症状を引き起こし、古典型は極めて予後不良である。本年、rhGAAによる酵素補充療法が、我が国でも現実のものとなった。臨床的に酵素補充療法の心筋への効果は認められるものの、骨格筋への効果は多様である。我々はGAAノックアウトマウス(KO)を用い、骨格筋における酵素補充療法の効果を妨げるメカニズムについて検討した。KOでは、glycogen clearanceが有意に低いglycolytic type II fiberにおいて、autophagic vacuolesが、筋線維の中心部に蓄積され、autophagic areaを形成する。autophagic buildupが筋線維の構造を破壊するとともに、rhGAAのmistargetingに関与していることを示す知見を得たので報告する。

第2部「指定発言」

小児型Pompe病における酵素補充療法の早期効果について

石垣 景子、村上てるみ、大澤真木子

(東京女子医科大学 小児科)

Pompe病に対する酵素補充療法は、乳児型患者の生存率を大幅に改善し、その有効性が確認されている一方で、骨格筋症状を主徴とする遅発型(小児型・成人型)において効果は必ずしも十分ではない。我々の施設で酵素補充療法中の小児型Pompe病の患児において、治療開始後比較的早期に効果が認められたので報告する。患者は現在10歳男児で、4歳8ヶ月時に鼻咽頭閉鎖不全の術前検査にて高CK血症を指摘され、5歳5ヶ月時に筋生検結果と酵素活性低値により確定診断された。10歳3ヶ月時に人道的特別提供プログラム(ICAP)により、組み換えヒト型酸性 α -グルコシダーゼ(Myozyme: genzyme)を開始し、2週間毎に20mg/kgを投与した。計3回投与後より、肺活量、階段昇降時に手すりが不要となるなど運動機能の改善が認められた。当科で設定した評価スケール値の変化と、それに伴う臨床症状の改善を併せ、治療効果を報告する。

第2部「推薦演題」(第49回日本小児神経学会総会より)

1. デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける栄養障害

小牧 宏文¹⁾、清水 満美^{1,2)}、中川 栄二¹⁾、須貝 研司¹⁾、
佐々木 征行¹⁾

(国立精神・神経センター 武蔵病院 小児神経科¹⁾、
新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター²⁾)

【要旨】デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者の安静時エネルギー消費量(REE)を検討し昨年本総会で報告したが、今回REEと各種栄養マーカーの関連を検討し栄養障害の存在を示唆する結果を得た。

【対象】DMD30例(平均年齢 19.0 ± 5.7 歳、非侵襲的換気療法施行11例)を対象とし倫理委員会の承認と承諾書を得た。

【方法】REE、身長、体重、BMI、肺活量、血清クレアチンキナーゼ(CK)、クレアチニン、アルブミン、コリンエステラーゼ、プレアルブミン(PA)、フェリチン、トランスフェリン、リンパ球数、血漿アミノ酸を測定し、それらの相関関係についてSpearmanの相関係数を用いて検定した。

【結果】DMDのREEは健常人と比較し各年齢で低く、15才頃がピークで以後減少傾向を示したが個人差が大きかった。体重1kgあたりのREEもやはり低かったが15歳前後の症例で健常人とさほど変わらない症例があった。REEは年齢($P < 0.05$)、体重($P < 0.01$)、BMI($P < 0.01$)、コリンエステラーゼ($P < 0.01$)、CK($P < 0.01$)、肺活量($P < 0.01$)、分時換気量($P < 0.01$)と有意に相関した。PAは各年齢で低値を示す例がみられており、肺活量($P < 0.05$)、体重($P < 0.01$)と相関したがREE、分時換気量、BMIとは相関しなかった。またフェリチンは年齢依存性に増加傾向を示した。血漿アミノ酸分析では分岐鎖アミノ酸が年齢とともに低下傾向を示しており、年齢($P < 0.01$)、CK($P < 0.01$)、肺活量($P < 0.05$)、リンパ球数($P < 0.01$)と相関が見られた。

【考察】体重あたりのREEは10代で健常人に近い値を示す例も存在し、呼吸障害の顕在化などによる比較的代謝亢進の病態が示唆された。PAの低値やREEが一部の栄養マーカーと相関することや、アミノ酸インバランスの存在は多くのDMD患者で潜在的栄養不良状態にある可能性が示唆された。

第2部「推薦演題」(第49回日本小児神経学会総会より)

2. 乳児重症型ミオチューブラーミオパチーの肝合併症の検討

花井 彩江¹⁾、小牧 宏文¹⁾、大澤 麻記¹⁾、中川 栄二¹⁾、
須貝 研司¹⁾、佐々木征行¹⁾、新藤 潤²⁾、高村 恭子²⁾

(国立精神・神経センター 武蔵病院 小児神経科¹⁾、
東京都立清瀬小児病院 未熟児新生児科²⁾)

【目的】近年の呼吸管理の向上により乳児重症型ミオチューブラーミオパチーの長期生存が可能となり、それに伴い様々な合併症が報告されている。特に肝合併症は肝出血を伴う例もある注意すべき合併症であり、その臨床像を明らかにする。

【対象及び方法】当院及び東京都立清瀬小児病院に入院歴のある乳児重症型ミオチューブラーミオパチー7例について後方視的に検討する。

【結果】全例、出生直後より筋緊張低下、呼吸障害を認め人工呼吸管理を必要とした男児で、筋生検でミオチューブラーミオパチーと診断された。死亡例1例を含む7例中6例に肝合併症の既往を認めたが、他に報告のある幽門狭窄や球状赤血球症の既往は認めなかった。比較するために検討した、当院で入院管理したネマリンミオパチー12例と先天性筋線維タイプ不均等症3例には肝合併症の既往はなかった。肝合併症を認めた主な症例を示す。＜症例1＞1歳時に突然死した症例。腹部CTで肝に辺縁不整の低吸収域を認め、AST、ALT値の高値を示した既往があった。＜症例2＞9歳時に発熱後、劇症肝炎と肝出血を来し集中治療管理を要した。＜症例3＞3歳時にCTで肝左葉の腫大を認め、AST、ALTの高値を示した。＜症例4＞10か月に胆道系酵素の上昇と超音波で肝内胆管の拡張を認めた。他2例は、乳児期にAST、ALTの上昇があり肝庇護剤等の治療を要した。

【結果】乳児重症型ミオチューブラーミオパチーの肝合併症の報告例では、肝機能障害の他、非特異的な病変をCTや超音波で認めることがある。今回の検討で、乳児重症型ミオチューブラーミオパチーにおいて肝合併症は高頻度に認められ、疾患特有の合併症と考えられた。致死的な報告例がある肝出血も経験し、定期的な血液検査や画像での評価も必要と考えられた。

第2部「推薦演題」(第49回日本小児神経学会総会より)

3. アセチルコリン受容体欠乏症による先天性筋無力症候群 患児に対する治療の取り組み

石垣 景子、村上てるみ、宍倉 啓子、鈴木 暘子、平山 義人、
大澤真木子

(東京女子医科大学 小児科)

先天性筋無力症候群(Congenital Myasthenic Syndrome : CMS)は、神経筋接合部の先天的分子欠損によっておこる筋力低下と易疲労性を特徴とする非常に稀な疾患群である。アセチルコリン(ACh)受容体欠乏症は後シナプス性障害を来しCMSの半数以上を占めるが、日本での報告例はない。神経筋接合部の形態学的解析から確定診断に到った、本邦初のACh受容体欠乏症によるCMS患者の臨床経過と、その治療の取り組みを報告する。症例は近親婚でない健常な両親から生まれた12歳男児である。出生時より眼瞼下垂に気付かれ、1歳6ヶ月時にテンシロンテスト陽性所見から重症筋無力症と診断された。抗ACh受容体抗体、抗Musk抗体は終始陰性であった。抗コリンエステラーゼ(ChE)剤、ステロイド剤、胸腺摘出術、FK506投与を試みられるも筋力低下が進行し、10歳過ぎには車椅子主体の生活となった。既知のCMSの変異遺伝子は検出されず、11歳時に神経筋接合部の形態学的評価目的で上腕三角筋部より筋生検を行った。電子顕微鏡、共焦点顕微鏡像で、終板は低形成でACh受容体がほとんど認められず、ACh受容体欠乏によるCMSであることが判明した。ステロイド剤、FK506投与を中止し、抗ChE剤メスチノンに加え、ウブレチドを開始した。短期的には歩行距離の改善、頸部、四肢の挙上時間延長など改善が認められたが、再び増悪し、現在ではステロイド剤中止前より症状が増悪している。CMS患者を多く経験している欧米では3, 4-ジアミノピリジン(DAP)を治療に使用しており、大きな副作用もなく良好な結果を得ている。3, 4-DAPは本邦では検査試薬として認可されているのみであるが、倫理委員会を経た上で使用を考慮している。

MEMO

第3部「カルニチン関連講演」

1. トランスポーターが関与する疾患と薬物体内動態・薬効・毒性制御

辻 彰

(金沢大学大学院自然科学研究科)

物質のトランスポーター介在輸送は組織細胞膜内外のイオンやpHなどの環境、細胞内タンパク質との相互作用、トランスポーターをコードする遺伝子の変異によって変動する。演者らは、OCTNファミリーのうち、OCTN2はPDZK1アダプタータンパク質との相互作用によって上皮細胞の頂側膜への発現が調節され、尿中から細胞内に向けられたナトリウム勾配を駆動力としてカルニチンを再吸収すると同時に細胞内の有機カチオンを尿中に分泌するという多機能性を示し、その遺伝子変異が小児致死性の全身性カルニチン欠乏症の原因となることを明らかとした。一方、OCTN1はカルニチンを輸送するほか、エルゴチオネインなどの有機カチオンを輸送するが、ごく最近クローン病患者においてOCTN1遺伝子変異があることが報告され、OCTNファミリーと疾患との関連に多大の感心が寄せられている。

本講演では、トランスポーター遺伝子多型による薬物動態個体変動、トランスポーター群の組織分布と発現調節、薬物間相互作用、薬効・毒性および疾病に関わる最近のトランスポーター研究の展開と将来展望について述べる。

第3部「カルニチン関連講演」

2. 全身性カルニチン欠損症の遺伝疫学

小泉 昭夫

(京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野)

本疾患は、大よそ4万人に1名の頻度で発症する常染色体劣性疾患であり、新生児期から乳幼児期にかけて突然死の原因となる。本疾患は、わが国で臨床診断の確立から、**OCTN2(SLC22A5)**の同定、さらには遺伝疫学までなし遂げられた疾患である。原因遺伝子の同定に大きな貢献をしたのは、秋田大学により見出された1症例である。ご家族の協力により、carrier stateの存在が明らかになり1家系であるにもかかわらず連鎖解析できることになり、5pに遺伝子が存在することが証明された。その結果からマウスとのsyntenyが確認され一挙に金沢大学のグループと共同し、原因遺伝子である**OCTN2**に到達できた。その後、秋田における一般住民での検討が行われ、ヘテロ保因者における高齢化による心肥大のリスクが明らかにされた。本研究により、単に原因が究明されるだけでなく、成果を適切に社会に還元できた。

MEMO