

症例報告

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーと診断されていた DOK7 型筋無力症の 1 例

西川 敦子¹⁾ 森 まどか^{1)*} 岡本 智子¹⁾ 大矢 寧¹⁾
中田 智彦²⁾ 大野 欽司²⁾ 村田 美穂¹⁾

要旨：症例は 26 歳の女性である。出生時に呼吸不全、筋力低下があり、5 歳時、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーと臨床診断されていた。歩行の可否などが週単位で変動した。12 歳時、プロテカロール塩酸塩で変動が改善、内服を継続した。26 歳時、当院受診。眼瞼下垂、顔面・体幹・四肢近位筋の筋力低下、易疲労性があり、血清 CK 正常、抗アセチルコリン受容体抗体と抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体は陰性、僧帽筋の反復刺激試験で waning 現象をみとめた。DOK7 遺伝子に新規変異をみとめ、先天性筋無力症候群と確定診断した。症状はアンペノニウム塩酸塩で悪化し、3,4-ジアミノピリジンで改善した。筋力低下の週から月単位の変動は診断に重要である。（臨床神経 2014;54:561-564）

Key words：先天性筋無力症候群，3,4-ジアミノピリジン，終板 AChR 欠損症，DOK7，眼瞼下垂

はじめに

先天性筋無力症候群（congenital myasthenic syndrome; CMS）は、神経筋接合部（neuromuscular junction; NMJ）構造物の先天的分子欠損により神経筋伝達が障害されるまれな疾患群である。

われわれは、週～月単位で変動する近位筋優位の筋力低下を呈し、症状が抗コリンエステラーゼ（ChE）薬で増悪、3,4-ジアミノピリジン（DAP）で著明に改善した CMS の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：26 歳，女性

主訴：筋力低下

既往歴：特記事項なし。

家族歴：類症なし，血族婚なし。

現病歴：40 週，体重 3,240 g で出生。「先天性喘鳴」のため生後 2～3 週間挿管，経管栄養管理された。人工呼吸管理は必要としなかった。その後も哺乳力低下はあったが，精神運動発達の遅れはなかった。1 歳 2 ヶ月，処方歩行。易転倒性があり，お尻を振って上体を反らすように歩いていた。万歳ができなかった。瞼が下がっており，「眠たそうな顔」といわれた。

5 歳時，A 病院を受診。初診時所見は「顔面筋，近位筋筋

力低下，翼状肩甲」であった。CK 65 IU/l，筋生検では小角化線維，タイプ 2B 線維欠損，タイプ 2C 線維の軽度の増加，タイプ 2 線維萎縮をみとめ，特異的な所見を欠き，臨床症状と併せて顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（facioscapulohumeral muscular dystrophy; FSHD）とされた。しかし，1 週間～1 ヶ月程度の周期で歩行や階段昇降の可否が変動した。

11 歳頃，屋外で車椅子を使い始めた。12 歳時，感冒時に処方されたプロテカロール塩酸塩で動きが改善することに気付く定期内服を開始したところ，近位筋筋力が改善し，症状の変動が小さくなった。月経開始後は，月経時に筋力低下が悪化することに気付いた。

17 歳時，FSHD の DNA 遺伝子検査で 4q-35 fragment の短縮をみとめなかった。症状は著変なかったが，26 歳時，転居にともない当院を初診した。

現症：身長 150.7 cm，体重 54.8 kg。胸腹部に異常なし。高口蓋はなく，右に凸の側彎，左足関節内反をみとめた。脳神経領域では，眼瞼下垂，顔面筋筋力低下以外は異常なかった。運動系では，近位筋優位の筋力低下（MMT 2～4），動揺性歩行，右握力の反復連続測定で 24.5 kg が 4 回目には 13.0 kg と低下した。筋力の左右差はめだたず，翼状肩甲はなかった。感覚系，小脳系は異常なく，深部反射は上肢で低下，下肢は正常，病的反射はみとめなかった。

検査所見：血液検査では CK 115 IU/l，抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体および抗筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK）抗体は陰性であった。末梢神経伝導検査は異常なく，

*Corresponding author: 国立精神神経医療研究センター病院神経内科〔〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1〕

¹⁾ 国立精神神経医療研究センター病院神経内科

²⁾ 名古屋大学医学系研究科神経遺伝情報学

（受付日：2013 年 8 月 19 日）

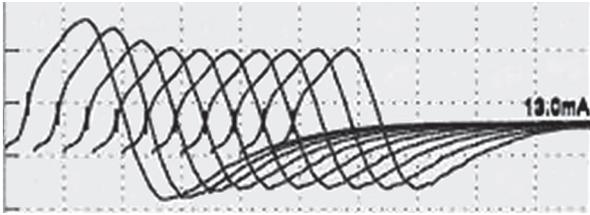


Fig. 1 Repetitive stimulation test in the trapezius muscle. A repetitive stimulation test in the trapezius muscle revealed an attenuated compound motor action potential (24% waning).

筋電図では安静時は正常で、慢性筋原性変化の所見であった。反復刺激試験では右僧帽筋の低頻度刺激 (3 Hz) で 24% waning をみとめた (Fig. 1)。エドロホニウムテストは陰性であった。

CMS をうたがい遺伝子検査を施行したところ、*DOK7* 遺伝子に変異 (c.619A>T (p.Lys207X), c.952-953insA (p.Pro318HisfsX51)) をみとめ、*DOK7* 型筋無力症と診断した。

治療は、遺伝子診断が未確定の段階で、エドロホニウムテストで悪化がなかったことから、まず承認薬であるアンベノニウム塩化物 10 mg/日を開始した。開始後数日は自覚的に動きやすくなったが、その後、上肢挙上や座位からの起立困難が出現、増悪し、開始 16 日で継続困難となった。中止後、約 1 週間で徐々に回復した。次に、3,4-DAP 15 mg/日を開始したところ、とくに下肢近位筋筋力が改善し、内服開始前後で

MMT が 2 → 4 となった。階段昇降 (12 段) に要する時間も、昇りが 13.2 秒 → 5.8 秒、下りが 18.08 秒 → 10.54 秒と短縮した。また、症状の変動が減少し、日常生活動作に介助を要する日が半減した (Fig. 2)。

考 察

CMS は、NMJ の障害部位により、① presynaptic (8%), ② synaptic (14%), ③ postsynaptic (73%), ④ synaptopathy (5%) に分類される¹⁾。多くは乳幼児期に発症するが、思春期以降に発症するものもある。重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) 類似の症状を呈するものもあるが、週～月単位で変動する筋力低下、発作性無呼吸、先天性関節拘縮、四肢遠位筋力低下など、病型により様々な症状を呈しうる。検査所見では、反復刺激試験の低頻度刺激で waning をみとめることが多いが、高頻度反復刺激負荷もしくは自発筋収縮をおこなわなければ waning がみられないばあいや単発刺激後に反復する CMAP 出現があるばあいもあり、さらに異常がないこともある。筋病理所見は、軽度～高度の筋線維径の大小不同、タイプ 1 線維優位、タイプ 2 線維萎縮などの非特異的所見が多い²⁾。

DOK7 型筋無力症は四肢近位筋筋力低下を特徴とする。Dok-7 は、受容体型チロシンキナーゼである MuSK の筋内在性活性化因子で、NMJ の形成に必須の分子として Okada らにより報告された³⁾。MuSK 活性化の他、MuSK の局在の制御、細胞外の MuSK 活性化因子である agrin に対する感受性賦活⁴⁾

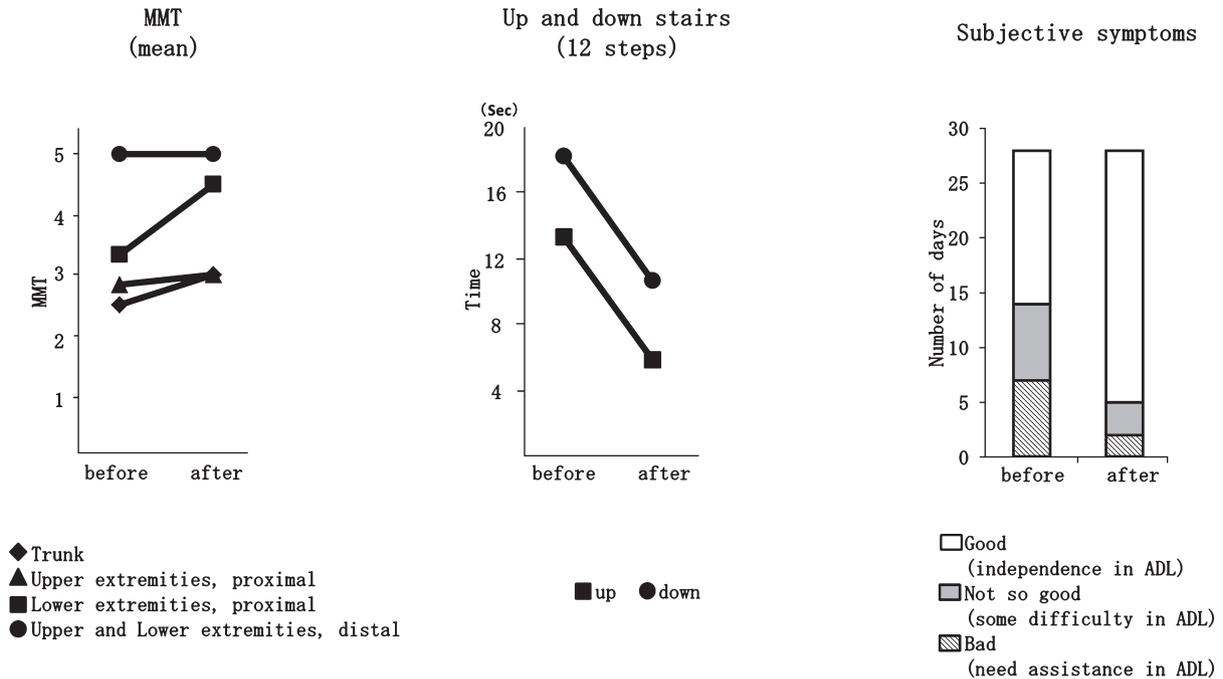


Fig. 2 Effect of 3,4-diaminopyridine (15 mg/day).

Muscle strength improved, particularly in the proximal lower extremities, and the time needed to go up and down stairs shortened. Subjective symptoms also improved and the ratio of days with independence in activities of daily living (ADL) increased.

などに関与している。DOK7 遺伝子の両アレル性の異常で CMS が発症する⁵⁾。英国では遺伝子診断された CMS の約 18%であったとされるが⁶⁾、本邦での報告は検索しえた範囲では1例のみであり⁷⁾、欧米と比較すると非常に少なかった。認知度が低いために診断にいたっていない可能性がまず考えられる。欧米からの既報告で多数に確認されている c.1124_1127dupTGCC (p.Pro376ProfsX30) のような DOK7 遺伝子異常があるアレルをもつ人の頻度が日本人で少ないのかどうかは不明である。Dok-7 は、N 末端側に生体膜との会合や核への移行に重要な pleckstrin homology (PH) ドメイン、MuSK との結合に必要な phosphotyrosine binding (PTB) ドメイン、C 末端側に CRM1 タンパク質依存的な核外移行シグナル、MuSK の強い活性化に必要な Src homology 2 (SH2) 結合配列をもち、各々の異常による MuSK 活性の消失や減弱が報告されている⁸⁾。たとえば、もっとも多く報告されている c.1124_1127dupTGCC は、SH2 結合配列の N 末端側に生じる変異で、MuSK の活性化能が約 3 分の 1 に減弱する⁵⁾。本例でみとめた c.619A>T (p.Lys207X)、c.952-953insA (p.Pro318HisfsX51) は、これまで報告がなかったが、前者は核外移行シグナルの N 末端側、後者は SH2 結合配列の N 末端側の変異であり、それぞれ核外移行シグナルと SH2 結合配列、SH2 結合配列が障害されると考えられる。なお、これらの変異は dbSNP137、1,000 人ゲノムプロジェクト、NLHBI エクソームシーケンスタータのいずれにも登録されていなかった。

本例では、週～月単位で変動する近位筋優位の筋力低下と易疲労、眼瞼下垂、反復刺激試験での waning、症状の β 刺激薬での改善、抗 ChE 薬での悪化をみとめ、DOK7 遺伝子変異による CMS としては典型的で、これまでの報告例ともよく一致していたが、26 歳まで診断されていなかった。Kinali ら²⁾ は、最終的に CMS と診断された症例の初期診断として、CMS もしくは肢帯型筋無力症候群とされたのは 20%に過ぎず、先天性ミオパチー、中枢性筋緊張低下、神経代謝性疾患などと診断されていることが多かったと報告している。見逃されていることも多いと考えられ、先天性ミオパチー、先天性筋ジストロフィー、seronegative MG などと診断されている例に CMS がふくまれている可能性がある。CMS の診断のためにはまずうたがうことが重要で、変動する筋力低下や易疲労性の有無を問診や診察で十分に確認し、うたがわれるばあいには反復刺激試験などをおこなう必要がある。なお、本例では月経にともなう症状悪化があったが、これまで DOK7 型筋無力症をふくむ複数の病型で月経にともなう症状変動が報告されており^{9)~11)}、CMS の特徴の一つと考えた。女性では問診の際に注意すべき点と考える。

本例は小児期に顔面筋罹患、翼状肩甲などから FSHD と診断されていた。当院初診時には翼状肩甲のみとめず、小児期に本当に翼状肩甲があったのかは不明であった。FSHD の乳児型では通常 5 歳頃までに顔面、10 歳頃までに肩甲帯・骨盤帯の筋力低下を呈し、顕著な左右差はないことが多い。出生時に呼吸機能障害、顔面麻痺、摂食障害をみとめ、その後呼吸機能障害、嚥下障害が改善し、高度の顔面麻痺、軽度の

四肢筋力低下のみとなった FSHD 例の報告もあり¹²⁾、FSHD も CMS の鑑別疾患の一つになりうる。しかし、FSHD では本例にみとめた眼瞼下垂はまれで、また、症状の週～月単位の変動も通常はない。眼瞼下垂は、かつての臨床診断基準では FSHD の除外項目の一つとされていた¹³⁾。非対称性の眼瞼下垂をみとめた重症例¹⁴⁾の他は、MG 合併例の報告¹⁵⁾のみであり、眼瞼下垂をみとめる例ではむしろ NMJ の異常をうたがうべきと考えた。逆に、CMS では、FSHD で頻度が高い翼状肩甲の報告はほとんどなく¹⁶⁾、あるとしても軽度もしくは低頻度と考えられた。その他、症状の左右差については、CMS での報告例は検索しえた範囲ではなかったが、当院では左右差がある例も経験しており、また、FSHD の早期発症例の多くで左右差がめだたないこともあわせると、これのみで CMS と FSHD を鑑別することは困難と思われた。これらのことを念頭に鑑別をおこなっていく必要がある。

治療には、抗 ChE 薬の他、エフェドリン¹⁷⁾、アロブテロール (日本名:サルブタモール)¹⁸⁾、3,4-DAP¹¹⁾ などがもちいられる。抗 ChE 薬については、DOK7 型筋無力症の他にも、終板 AChE 欠損症やスローチャンネル症候群で症状悪化が報告されている。重篤になると呼吸不全をひきおこすこともあるため⁷⁾、遺伝子診断確定前に抗 ChE 薬を使用するばあいには十分な注意が必要である。エフェドリンやアロブテロールの作用機序は十分に解明されていないが、 β 2 adrenergic 受容体刺激による筋同化作用や cAMP protein kinase A 活性化による MuSK signaling pathway の活性化などが考えられており¹⁹⁾、本例におけるプロテカロール塩酸塩も類似の機序で有効性を示した可能性があった。3,4-DAP は、多くの病型で有効性が報告されているが、本邦ではまだ認可されていないため初期治療として選択しにくく、また使用時には試薬をもちいるしかない。しかし、本例のように著効することがあり、また、重篤な副作用も少ないため、積極的に考慮すべきであり、承認を求めべきであると考えた。

CMS は治療できる可能性があるため見逃してはならないが、本邦での認知は欧米と比較して不十分と考えられ、周知が望まれる。遺伝子診断は、候補遺伝子を絞れず、現時点では容易におこなえないことが問題であるが、積極的に CMS をうたがい、問診や検査をおこなうことが診断につながると考える。

本報告の要旨は、第 203 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本研究は、国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 (23-5/24-6)、厚生労働省の障害者対策総合研究事業の助成を受けたものである。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Engel AG. The therapy of congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics* 2007;4:252-257.

- 2) Kinali M, Beeson D, Pitt MC, et al. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:6-12.
- 3) Okada K, Inoue A, Okada M, et al. The muscle protein DOK-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 2006;312:1802-1805.
- 4) Inoue A, Setoguchi K, Matsubara Y, et al. Dok-7 activates the muscle receptor kinase MuSK and shapes synapse formation. *Sci Signal* 2009;2:ra7.
- 5) Beeson D, Higuchi O, Palace J, et al. Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science* 2006;313:1975-1978.
- 6) Cossins J, Liw WW, Belaya K, et al. The spectrum of mutations that underlie the neuromuscular junction synaptopathy in DOK7 congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2012;21:3765-3775.
- 7) 苛原 香, 小牧宏文, 本田涼子ら. 本邦における先天性筋無力症候群の臨床的特徴. *脳と発達* 2012;44:450-454.
- 8) Hamuro J, Higuchi O, Okada K, et al. Mutations causing DOK7 congenital myasthenia ablate functional motifs in Dok-7. *J Biol Chem* 2008;283:5518-5524.
- 9) Servais L, Baudoin H, Zehrouni K, et al. Pregnancy in congenital myasthenic syndrome. *J Neurol* 2013;260:815-819
- 10) Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord* 2012;22:99-111
- 11) Ben Ammar A, Petit F, Alexandri N, et al. Phenotype genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *J Neurol* 2010;257:754-766.
- 12) Felice KJ, Jones JM, Conway SR. Facioscapulohumeral dystrophy presenting as infantile facial diplegia and late-onset limb-girdle myopathy in members of the same family. *Muscle Nerve* 2005;32:368-372.
- 13) Padberg GW, Lunt PW, Koch M, et al. Diagnostic criteria for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1991;1:231-234.
- 14) Dorobek M, Kabzińska D. A severe case of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) with some uncommon clinical features and a short 4q35 fragment. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:313-316.
- 15) Sansone V, Saperstein DS, Barohn RJ, et al. Concurrence of facioscapulohumeral muscular dystrophy and myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;30:679-680.
- 16) Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, et al. Congenital myasthenic syndrome and minicore-like myopathy with DOK7 mutation. *Muscle Nerve* 2012;48:151-152.
- 17) Lashley D, Palace J, Jayawant S, et al. Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *Neurology* 2010;74:1517-1523.
- 18) Burke G, Hiscock A, Klein A, et al. Salbutamol benefits children with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord* 2013;23:170-175.
- 19) Yamanashi Y, Higuchi O, Beeson D. Dok7/MuSK signaling and a congenital myasthenic syndrome. *Acta Myol* 2008;27:25-29.

Abstract

Beneficial effects of 3,4-diaminopyridine in a 26-year-old woman with *DOK7* congenital myasthenic syndrome who was originally diagnosed with facioscapulohumeral dystrophy

Atsuko Nishikawa, M.D.¹⁾, Madoka Mori-Yoshimura, M.D., Ph.D.¹⁾,
 Tomoko Okamoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Yasushi Oya, M.D., Ph.D.¹⁾,
 Tomohiko Nakata, M.D., Ph.D.²⁾, Kinji Ohno, M.D., Ph.D.²⁾ and Miho Murata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

²⁾Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine

We report a 26-year-old woman who had respiratory dysfunction and muscle weakness at birth and was diagnosed with facioscapulohumeral dystrophy at the age of 5. The extent of muscle weakness fluctuated daily or weekly and deteriorated in menstrual periods. At the age of 12, she noted improvements in symptoms when taking procaterol hydrochloride and began to take it regularly. After that, her condition stabilized. At the age of 26, she visited our hospital presenting with ptosis, muscle weakness in the face, trunk, and proximal limbs, and easy fatigability. Serum CK was normal; anti-acetylcholine receptor and anti-muscle specific tyrosine kinase antibodies were negative. A repetitive stimulation test in the trapezius muscle showed a waning phenomenon. Gene analysis for congenital myasthenic syndrome (CMS) revealed a new mutation in the *DOK7* gene; the diagnosis of CMS was confirmed. Her symptoms worsened with ambenonium chloride but improved with 3,4-diaminopyridine. Our findings suggest that daily or weekly fluctuation and worsening with a menses in muscle weakness is an important diagnostic feature of CMS.

(*Clin Neurol* 2014;54:561-564)

Key words: congenital myasthenic syndrome, 3,4-diaminopyridine, endplate AchR deficiency, *DOK7*, ptosis