



シュワルツ・ヤンペル症候群 診断の手引き

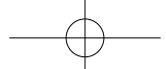
編集

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





シュワルツ・ヤンペル症候群とは

概要

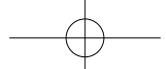
シュワルツ・ヤンペル症候群 (Schwartz-Jampel syndrome : SJS) は、別名、軟骨異栄養性筋強直症と称され、ミオトニア症状と軟骨異常を伴う遺伝性疾患で、生命予後は良いが成長と共に日常生活動作が障害される。顔面筋の緊張のため眼裂は狭小となり、口を尖らせた特長的な顔貌を呈する。骨格異常としては、低身長、大関節の屈曲拘縮等が認められる。この疾患では、骨格異常とミオトニアという特異な臨床症状の組み合わせが知られていた。ミオトニアとは、筋の持続収縮、弛緩障害を意味し、通常筋原性の症状を指すが、本疾患におけるミオトニアは、筋緊張性ジストロフィーや、先天性ミオトニア等で観察されるミオトニアとは異なった特徴を持つため病因遺伝子の発見とその分子機構解明が待たれていた。

原因

2000年代に入り、SJSはパールカン (HSPG2) 遺伝子の機能部分欠損変異に起因する疾患であることが示された。また同時に、パールカンが、アセチルコリンエステラーゼを神経筋接合部に局在させる必須分子であることが示されたが、発症の機序は不明である。パールカン (HSPG2) 遺伝子の機能完全欠損変異による致死性軟骨異栄養症の一つ DDSH (Dyssegmental Dwarfism, Silverman-Handmaker type) と区別される。

症状

一般に出生時には明らかな症状を認めず乳児期以降、低身長や特徴的な顔貌に気付かれ、3歳位までに診断される。顔面筋の緊張のため眼裂は狭小となり、口を尖らせた仮面のような顔貌を呈する。筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする。本疾



患で観察されるミオトニアは、持続性、全身性に出現し、筋電図上も静止時に複合反復放電 (complex repetitive discharge) と称される特徴的な所見を示す。骨格異常としては、低身長・大関節の屈曲拘縮・脊椎の後弯が認められる。X線所見にて、扁平椎体・骨端骨幹端異形成が見られるが、骨端骨幹端異形成は大関節に限られる。大腿骨頭の変化は比較的強く、内反股を認めることがある。

治療法

効果的対症療法、根治療法が確立していない。

合併症

合併症としては、小眼症・白内障・斜視・眼振等の眼症状がある。高口蓋・低位耳介等の小奇形もしばしば合併する。

診断基準

SJS は、1997 年に Giedion らにより臨床型から 1A・1B・2 型に分類されていた。1A と 1B は重症度によって分類されていたが、明確

な区分は難しい。筋症状と骨・軟骨異常を合併し、乳児期致死を呈する 2 型は、現在では leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) 遺伝子変異に起因する Stuve-Wiedemann 症候群と同一の疾患とされている。

☞次ページ参照

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。



シュワルツ・ヤンペル症候群の診断基準

シュワルツ・ヤンペル症候群 1 型診断のカテゴリー

Definite

①②に加え、③または④を認める

Probable

①②を認める

① ミオトニー

顔面を含むミオトニーを認める。

(a)または(b)。

(a) 臨床的にミオトニー現象
(筋強直現象) を認める。

眼輪筋の収縮による眼裂狭小を認める。

口輪筋の収縮による口を尖らせた表情をとる

(b) 針筋電図で連続的な自発性活動電位を認める。

低振幅で漸減がなく長く持続する特異なミオトニー放電である。

※発症は幼少期。多くは3歳位までに気付かれる。

※ときに下記の小奇形を合併する。

- ・小眼球
- ・耳介低位
- ・小顎症
- ・毛髪線低位

② 骨格異常

いずれかの骨格異常を認める。

- ・低身長
- ・大関節の屈曲拘縮
- ・小胸郭
- ・脊椎の後弯
- ・扁平椎・骨端・骨幹端異形成

③ パールカンタンパク質の欠損

筋生検の免疫染色等でパールカンタンパク質の欠損を認める。

※筋病理所見は筋線維の大小不同、内在核増生等非特異的なミオパチー様所見をとる。径の大小不同は主にタイプ1線維に認められる。

④ パールカン遺伝子の変異

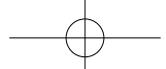
パールカン遺伝子に変異を認める。



重症度分類 (機能的評価 Barthel Index)

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
① 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助 (たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
② 車椅子から ベッドへの 移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む (歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
③ 整容	全介助または不可能	0
	自立 (洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
④ トイレ動作	自立 (衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
⑤ 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
⑥ 歩行	45m 以上の歩行、補装具 (車椅子、歩行器は除く) の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
⑦ 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
⑧ 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
⑨ 排便 コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
⑩ 排尿 コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0



シュワルツ・ヤンペル症候群とパールカン

パールカン

SJSの原因遺伝子パールカンは、本来基底膜の主要構成成分として同定されたヘパラン硫酸プロテオグリカンで、多様な生物学的活性をもつ多機能細胞外マトリックス (ECM) として知られている。パールカンはラミニン、ナイドジェン、フィブロネクチン、IV型コラーゲン等のECMと結合して基底膜を構成する構造タンパク質である一方、FGF等の成長因子やその細胞膜受容体とも結合して様々な細胞内シグナルを修飾・制御する機能分子としても働く。コアタンパク質は400kDa以上あって5つの機能ドメインを持ち、各ドメインの生物学的活性は *in vitro* の研究成果から図1のように報告されている。

パールカンノックアウトマウスの作成とそのその表現型

パールカン遺伝子のノックアウトマウスを作成から、その欠損が発生にどのような障害・疾患を引き起こすのかが調査され、パールカンの *in vivo* での役割が明らかにされた (文献1)。このマウスの一部は頭部形成異常のため胎生10.5日頃に早期胎生期致死を呈したが、大部分は軟骨異形成症による周産期致死であった。パールカン欠損マウスは、内軟骨性骨化の障害により明らかな四肢短縮を呈するが、膜性骨化は障

害されないため、四肢長管骨は横径が増し、太く短く発達する。脊椎の椎体部分の発生も内軟骨性骨化によるので、長管骨と同様の変化をとる。また胎生後期まで生存し、軟骨形成異常を呈したマウスの一部で脳ヘルニアも合併した。

パールカン機能完全欠損による遺伝性疾患の同定と遺伝子解析

パールカン欠損マウスの表現型から、ヒトでのパールカン欠損疾患が探索され、周産期致死性の軟骨異形成症 (Silverman-Handmaker型 Dyssegmental Dysplasia: DDSH) がパールカン機能完全欠損に起因することが判明した (文献2)。この疾患では患児は体幹、四肢とも著しく短縮し、四肢長管骨の彎曲、椎体骨の大小不等等パールカン欠損マウスと非常に良く似た骨格異常を示し、一部の例で脳ヘルニアを合併するとされる点も共通する。遺伝子変異により、この疾患ではパールカンが細胞外に分泌されず細胞外マトリックスとして機能しないと考えられている。

パールカン機能部分欠損による遺伝性疾患：シュワルツ・ヤンペル症候群 (SJS) の同定と遺伝子解析

SJSはミオトニア症状と軟骨異常を伴う



図1 パールカン分子の機能ドメインとその結合タンパク質

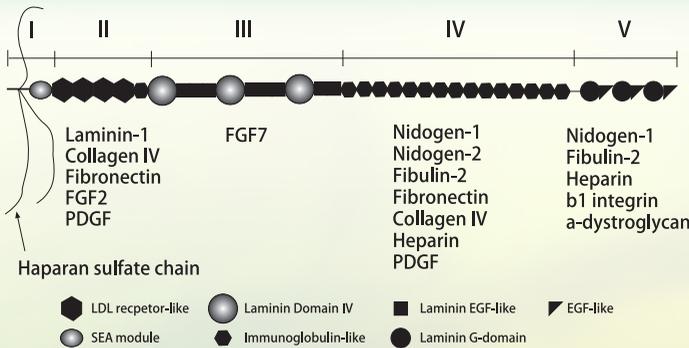
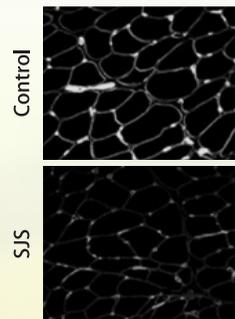


図2 生検筋の
パールカン免疫染色



遺伝性疾患で DDSH と異なり患者は生存する。骨格異常を伴うことからパールカン異常による疾患である可能性が強く示唆された。またミオトニア症状に関しても以下の理由からパールカン異常との関連する可能性が考えられた。

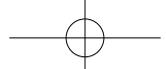
1. パールカンは筋細胞をとりまく基底膜に局在し (図2)、特に神経筋結合部 (NMJ) には多く存在する。
2. パールカン分子の生物学的機能の一つに、NMJ 特異的な非対称型 AChE (AChE) の神経筋接合部基底膜に接着する尾部構造であるコラーゲン様ドメイン (Collagen-like tail: ColQ) と結合する (文献3)。

パールカンは神経筋接合部 (NMJ) の基底膜に AChE を結合、集束させることにより、アセチルコリン (ACh) による神経筋の興奮とその解除を速やかに調整していると推定され、その欠損は筋の収縮活動に異常を来す可能性が考えられる。SJS でのタンパク質レベルの解析から、DDSH と違い SJS ではパールカ

ンが細胞外に分泌され、筋基底膜に局在できるパールカン機能部分欠損による遺伝性疾患として同定された。これは DDSH が SJS と比べ、明らかに良好な経過をとる大きな理由と考えられている (文献4)。

参考文献

- 文献 1 : Arikawa-Hirasawa, E., et al (1999). Perlecan is essential for cartilage and cephalic development. *Nature Genetics*, 23:354-358.
- 文献 2 : Arikawa-Hirasawa, E., et al (2001). Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type, is caused by functional null mutations of the perlecan gene. *Nature Genetics*, 27:431-434.
- 文献 3 : Arikawa-Hirasawa E., et al (2002). Absence of acetylcholinesterase at the neuromuscular junctions of perlecan-null mice. *Nature Neuroscience* 5:119-123
- 文献 4 : Arikawa-Hirasawa, E., et al (2002). Structural and functional mutations of the perlecan gene cause Schwartz-Jampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia. *American Journal of Human Genetics* 70:1368-1375.



「シュワルツ・ヤンペル症候群 診断の手引き」

製作委員会

委員長

厚生労働科学研究費 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 青木 正志

委員

順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター 平澤 恵理

編集協力者

東北大学病院 神経内科 鈴木 直輝
名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学 大野 欽司
順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター 吉村 祐輔

* 開示すべき利益相反は存在しない

