

顔面肩甲上腕型 筋ジストロフィーの臨床

国立病院機構大阪刀根山医療センター
脳神経内科
松村 剛

FSHDの患者数は？

- FSHD: facioscapulohumeral muscular dystrophy

顔面

肩甲

上腕

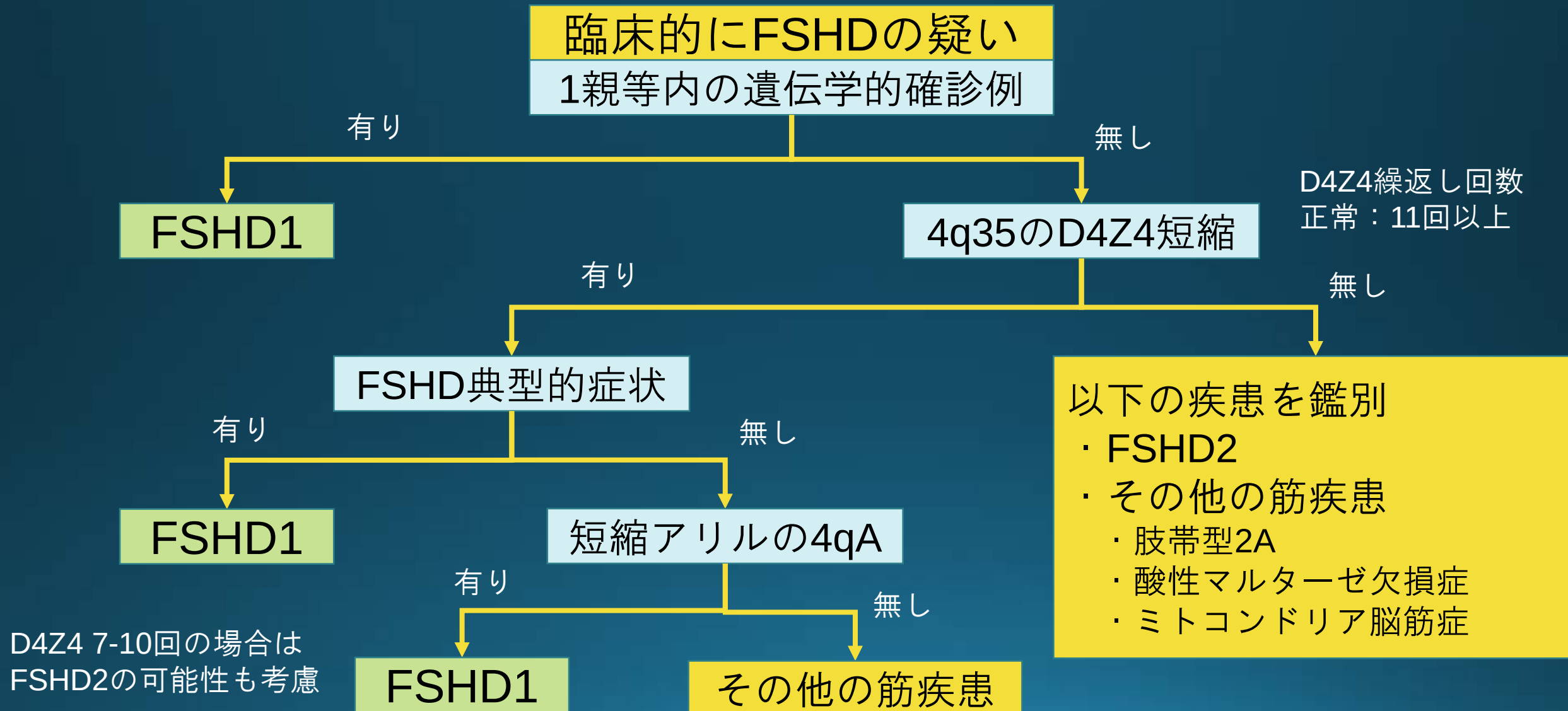
筋ジストロフィー

- 正確な数は不明です
 - 筋ジストロフィーの中では、筋強直性、デュシェンヌ型に次ぐ
- 臨床現場での印象 3人/人口10万人程度？
- 海外ではもっと多いとする報告も
 - オランダ Deenen他： 12人/人口10万人程度
- 軽症例は医療機関を受診しない、受診中断例も多い
 - 未診断例が多く潜んでいる可能性

FSHDの診断は間違いないですか？

- FSHDに似た症状を示す疾患は意外に多い
 - ベッカー型、肢帯型(2A等)、筋強直性、エメリー・ドレフュス型、眼咽頭型、ミトコンドリア脳筋症、酸性マルターゼ欠損症、免疫介在性壊死性ミオパチー、封入体筋炎等
 - 治療可能なものも含まれる
 - 治療法の開発が進むと正確な診断が重要となる
- FSHDの人が他の疾患と診断されていることもある
 - 多発性筋炎 等
 - FSHDの筋肉では炎症所見が見られることが多い
- 臨床症状だけではFSHDと確定することはできない

FSHDの診断手順(2015 AANガイドライン)



遺伝学的検査の前にはカウンセリングを

- 遺伝学的な診断は、本人だけでなく、血縁者に対する情報にもなる
- 検査結果は変えられない
- FSHD特有の問題もある
 - 遺伝学的診断と発症が直接的に結びつけられない
 - 典型的な症状がある＋D4Z4が短縮→FSHD1
 - D4Z4が短縮→FSHD1を発症する（とは限らない）
- 遺伝学的検査の意味と限界を理解し、結果を受けとめる土壌を固めてから検査を受ける

FSHDで注意すべき合併症は？

- 教科書的な記述：
 - 「呼吸筋、心筋は冒されにくいので生命予後は良い」
 - 「網膜症や難聴が50%程度に認められる」
 - 「中枢神経の障害はない」
 - これらは全て正しい？
- FSHDの自然歴には不明な点が多い
 - 患者登録等によるデータの集積が重要

意外に多い呼吸障害

- Moreira他の報告
 - J Neurol 2017
- 呼吸機能評価94名
 - %FVC: 36名<80%, 14名<50%
 - D4Z4長と相関あり(18kb未満例で)
 - 若年発症例の方が低値の傾向
- 睡眠時呼吸障害
 - 低呼吸: 13名、閉塞性: 2名、混合性: 2名
 - FVC低値、障害度高い例が多い
- 呼吸器使用者: 14名
 - %FVC $\geq$ 50%でも6名が装着
- その他の報告
- 呼吸機能障害の合併率
 - 0-13%
- 呼吸器装着率
 - オランダ: 1%
 - アメリカ: 8%
- 当院患者
 - 遺伝学的診断例74名
 - 呼吸不全: 18名(24%)
 - 呼吸器装着: 14名(19%)

呼吸機能評価、睡眠時呼吸評価は定期的に。手術前は必須！

伝導障害・高血圧は多い

- Labombarda他

- J Clin Neuromusc Dis 2017

- FSHD56例

- 不完全右脚ブロック: 13名
- 上室性期外収縮: 9名
- 心室性期外収縮: 11名
- 房室ブロック: 4名
- 洞不全: 2名(ペースメーカー1名)
- 心機能低下: 1名
- 高血圧: 22名

- 7.2年の観察中に

- 心房細動: 2名

- van Dijk他

- Functional Neurol 2014

- FSHD75例

- 不完全右脚ブロック: 25名
- 完全右脚ブロック: 3名
- 左室肥大: 1名
- 心機能は全例正常

- Fitzgerald他

- J Neurol 2016

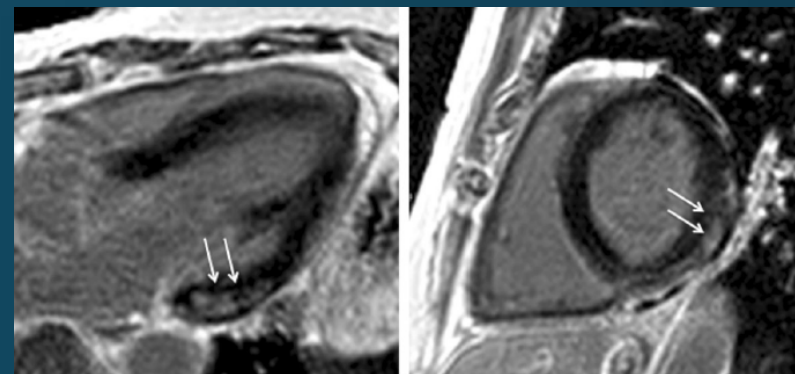
- FSHD193例

- 高血圧: 85名

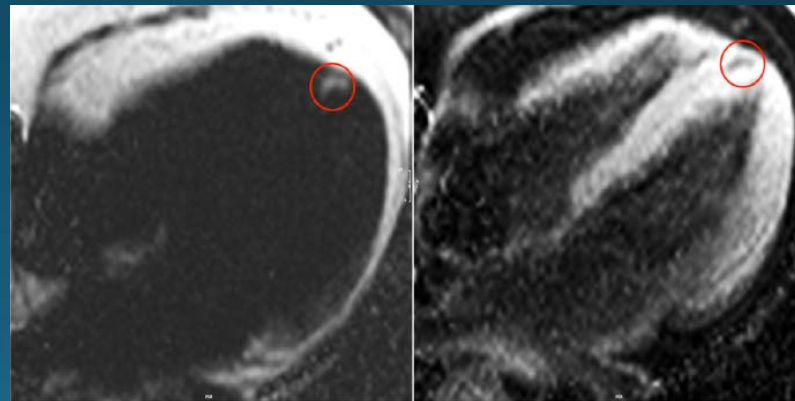
QT延長症候群やハイリスク不整脈の報告もあり 高血圧は盲点

心筋変性・不整脈も

- Blaszczyk他
 - MRIで検索
- FSHD 52例(心機能正常)
 - 局所線維化：13例
 - 下側壁・中隔基部
 - 男性、肥満・高血圧例に多い？
 - 局所脂肪浸潤：7例
 - 心尖部に多い
 - 不整脈：10例
 - 非持続性心室頻拍：1例
 - 心室性期外収縮：3例
 - 上室性頻拍：4例
 - 間欠的低位心房リズム：3例
 - 脂肪浸潤例で不整脈が多い？



心筋の線維化



脂肪浸潤

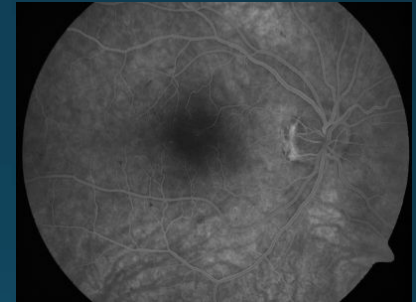
難聴、網膜症、中枢神経症状

- 難聴

- 頻度：16%程度：D4Z4 1-4 (20kb未満)では32%
- 高音優位の難聴
 - 成人例は難聴出現を自覚しやすいが、小児例では見過ごされる例が多い

- 網膜症

- 毛細血管拡張は25%程度に(+)
- 滲出性網膜炎(Coat病): 1%未満
 - 女性>男性、両側性が多い（通常のCoat病は男性>女性、片側性）
 - D4Z4 1-3 (17kb未満)で多い、若年齢が多いが50歳以上発症例も



Coat病患者の眼底写真

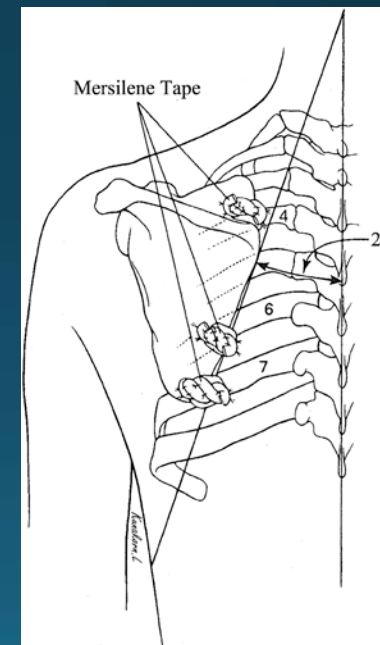
- 中枢神経症状

- D4Z4 1-3 (17kb未満)ではけいれんや知的障害が見られることも
 - 特にD4Z4 1(10kb)で多い

診断時には耳鼻科・眼科検査を、特に若年発症例では定期検査

有効な治療法はあるか？

- 薬物療法で有効性が確立したものは無い
 - これまで試されたもの：ステロイド、 β 刺激剤(albuterol)、マイオスタチン阻害剤、Ca拮抗薬(diltiazem)
- 肩甲骨固定術
 - 肩甲骨固定術：肩甲骨内縁を肋骨に固定
 - 上肢挙上が改善(筋力低下が進行すれば再増悪)
 - 実際に手術を受けた症例は少ない



肩甲骨固定術イメージ

運動(トレーニング)の注意

- 基礎的知識
 - FSHDではミトコンドリア機能異常、酸化ストレス亢進、筋血流障害が存在する（らしい）
 - 白筋優位に障害される
- これらからの推定（あくまで推測ですが）
 - パワー系トレーニングはリスク高い
 - 疲労に要注意、ウォーミングアップが重要
 - 筋力の左右差等にも配慮必要
- 低負荷有酸素運動についてはいくつかのエビデンス有り
 - 軽度の負荷、30分程度、3回/週程度

筋力アップを目指した自己流の高負荷訓練はハイリスク
専門施設のリハビリテーション科で指導を受けることが必須

デバイスの開発も進んでいる

- アームレスト
 - 机や車いすに固定して上肢の可動範囲を拡大
- ロボットスーツHAL®
 - 昨年医療保険適用（リハビリ機器として）
 - リハビリ施設内での使用
 - 対象疾患
 - 筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、遠位型ミオパチー、封入体筋炎、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病
 - 集中トレーニングにて歩行パターンを改善

治療薬実現のために

- 患者登録
- 自然歴データの蓄積
 - FSHDの自然経過が分からないと、有効性が評価できない
 - 表現型多様性に影響する因子の検索
 - 合併症、予後決定因子
- 鋭敏な臨床評価法の開発
 - 運動機能評価、画像(MRI等)、主観的臨床評価(FSHD-HI)等
 - バイオマーカー（組織、血液等）
- これらを実施するには患者さんの協力が必要

患者登録準備中

- Remudy (Registry of Muscular Dystrophy)
 - これまでの実績
 - ジストロフィノパチー
 - 筋強直性ジストロフィー
 - GNEミオパチー
 - 先天性筋ジストロフィー・ミオパチー
 - 筋ジストロフィー未登録疾患
 - 肢帯型、FSHD, 眼咽頭型、エメリー・ドレフェス型
- FSHD, 眼咽頭型について登録システムを整備
 - 倫理審査等が終了すれば開始予定

最後に

- FSHDについては、不明な点が多く残されています
 - 正確な臨床データの蓄積が重要
 - 専門施設で定期的に受診・検査を受けること
 - 困っていることを医療者に伝えること
- 治療薬・デバイス開発等新しい動きも出始めています
 - 患者登録などの基盤整備を
- 患者さんの主体的協力が問題解決に不可欠です
 - 今できることをきちんとしながら着実に進みましょう



世界FSHDの日
6月20日