

12 先天性筋無力症候群

○ 概要

1. 概要

先天性筋無力症候群(CMS)は、神経筋接合部分子の先天的な欠損及び機能異常により、筋力低下や易疲労性を来す疾患である。2023年9月末までに36種類の遺伝子の病的バリエーションが同定されてきた。前シナプス障害・シナプス基底膜障害・後シナプス障害に大分類されるが、大分類の障害部位が不明の病態も多い。また、病態・臨床症状・治療に応じて14種類の病態に細分類され、メジャーな病態として、「終板アセチルコリン受容体欠損症」「スローチャンネル症候群」「ファーストチャンネル症候群」「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症」「神経筋接合部シグナル分子欠損」「先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群」「糖化酵素欠損」があげられる。

2. 原因

神経筋接合部で機能をする多数の分子のうちの1つの分子をコードする遺伝子の配列が正常者と異なることによって、十分な量の分子を作ることができない、あるいはその分子が本来持つ機能を果たせなくなることが原因である。原因となる欠損分子には、36種類(*AGRN*, *ALG14*, *ALG2*, *CHAT*, *CHD8*, *CHRNA1*, *CHRN1*, *CHRN2*, *CHRN3*, *CHRN4*, *CHRN5*, *CHRN6*, *CHRN7*, *CHRN8*, *CHRN9*, *CHRN10*, *CHRN11*, *CHRN12*, *CHRN13*, *CHRN14*, *CHRN15*, *CHRN16*, *CHRN17*, *CHRN18*, *CHRN19*, *CHRN20*, *CHRN21*, *CHRN22*, *CHRN23*, *CHRN24*, *CHRN25*, *CHRN26*, *CHRN27*, *CHRN28*, *CHRN29*, *CHRN30*, *CHRN31*, *CHRN32*, *CHRN33*, *CHRN34*, *CHRN35*, *CHRN36*)が知られている。スローチャンネル症候群、*SYT2*-CMSの一部、*SNAP25*-CMS、*PURA*-CMSが常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式で、他は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式である。

3. 症状

多くの例において、出生直後に泣く力が弱かったり、母乳を吸う力が弱かったりという軽度の筋力低下から、呼吸困難のために人工呼吸器が必要になるという重度の筋力低下まで認められる。出生直後のこれらの症状がいったん軽快し、幼少児期に再度、持続的な筋力低下や、運動するにつれて筋力が弱くなる筋無力症状が出る。筋無力症状による筋力低下の日内変動(午前中は筋力が強いが午後になると筋力がなくなる。)が明らかではなく、むしろ日ごとに筋力が異なる日差変動が認められることも多い。発達障害を認める病型や発作性無呼吸を認める病型もある。*PLEC*-CMS、*GMPPB*-CMS、*PURA*-CMS、*TEFM*-CMSのように神経筋接合部以外の症状が前景に立ち CMS 症状の存在に気づきにくい病態もある。眼球運動障害はあることもないこともある。出生直後の一時的な筋力低下を含めて2歳以下に何らかの筋無力症状を発症することが多いが、スローチャンネル症候群においては成人発症のことも多い。また、口蓋の位置が高かったり、両耳の付け根が高かったりという顔面小奇形や、四肢の筋萎縮を認めることも多い。

4. 治療法

CMS に対して認可された薬剤は存在しないが、病態に応じて有効な薬剤が存在する。抗コリンエステラーゼ剤、やアミファンプリジン(3,4-ジアミノピリジン)、エフェドリン、サルブタモールは多くの CMS 病態に有効

である。しかし、抗コリンエステラーゼ剤は、スローチャンネル症候群と *DOK7*-CMS には無効であり、*COLQ*-CMS では重篤な副作用が報告されている。また、スローチャンネル症候群に対してキニジンやフルオキセチン、ナトリウムチャンネル筋無力症に対してアセタゾラミドを使用する。

5. 予後

進行性はないが症状は継続することが多い。呼吸筋の筋力低下や易疲労性に伴う呼吸困難を認めることがあり、特に発作性無呼吸が複数の病態に認められ、乳児突然死症候群の原因となるため睡眠時呼吸モニターが必須である。嚥下障害による誤嚥性肺炎に注意が必要である。脊柱筋の脱力による脊柱側湾があり、必要に応じて手術による矯正が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
11 人(2021 年度衛生行政報告による)
2. 発病の機構
不明(遺伝子の異常が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(呼吸困難、誤嚥性肺炎などを呈し長期療養を要する。)
5. 診断基準
あり(研究班の診断基準等あり。)
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「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 教授 青木正志
研究分担者 名古屋学芸大学 教授 大野欽司

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 骨格筋力低下
2. 骨格筋易疲労性
3. 骨格筋低形成

B. 検査所見

1. 抗アセチルコリン受容体抗体陰性
2. 抗 MuSK 抗体陰性

C. 遺伝学的検査

1. 既報告遺伝子のうち早期に同定された19遺伝子(*CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, COLQ, AGRN, LRP4, MUSK, LAMB2, RAPSN, DOK7, CHAT, SCN4A, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, PLEC, PREPL*)の病的変異の同定
2. 既報告遺伝子のうち最近同定された17遺伝子(*CHD8, CHRNG, COL13A1, GMPPB, LAMA5, MYO9A, PURA, RPH3A, SLC18A3, SLC25A1, SLC5A7, SNAP25, SYT2, TEFM, TOR1AIP1, UNC13A, VAMP1*)の病的変異の同定

D. 鑑別診断

1. 重症筋無力症
2. 先天性ミオパチー
3. 筋ジストロフィー症

<診断のカテゴリー>

Definite: A1, A2, A3のいずれかを認め、B1かつB2かつC1を満たす

Probable: A1, A2, A3のいずれかを認め、B1かつB2かつC2を満たす

<参考事項>

- ・低頻度ならびに高頻度反復神経刺激による複合筋活動電位の異常減衰
- ・高頻度反復神経刺激による複合筋活動電位の異常増強

<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(例えば、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
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	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
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	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
	介助又は監視を要する	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、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取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、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

令和9年4月適用開始予定