

第 277 回 ENMC 国際ワークショップ:

開催地: オーフドロープ、オランダ

タイトル: 先天性ミオパチー: 命名法と診断ガイドラインの改訂と再考

日付: 2024 年 6 月 21 日～23 日

主催者:

Dr J. Dowling (カナダ)

Dr C. Bönnemann (米国)

Dr E. Oates (オーストラリア)

Dr A. Ferreiro (フランス)

若手研究者:

Dr L. Hayes (米国), N. Villar (フランス), S. Raga (南アフリカ)

報告書翻訳者:

オランダ語: Prof. N. Voermans

ドイツ語: Prof. U. Schara-Schmidt

イタリア語: Prof. E. Malfatti

スペイン語: Dr N. Villar

フランス語: Dr N. Villar

日本語: Dr I. Nishino

参加者:

Dr J. Dowling (カナダ), Dr E. Oates (オーストラリア), Dr C. Bönnemann (米国), Dr A. Ferreiro (フランス), Prof. E. Malfatti (フランス), Prof. V. Straub (英国), Dr A. Sarkozy (英国), Prof. A. Beggs (米国), Dr I. Nishino (日本), Prof. H. Jungbluth (英国), Prof. N. Voermans (オランダ), Prof. U. Schara-Schmidt (ドイツ), Prof. J. Wilmshurst (南アフリカ), Prof. S. Quijano-Roy (フランス), Dr S. Donkervoort (米国), Dr P. Agrawal (米国), Dr L. Hayes (米国), Dr N. Villar (フランス), Dr S. Raga (南アフリカ), Mrs A. Lennox (患者代表, 英国), Mrs S. Foye (患者代表, 米国), Mr M. Guillet (患者代表, 米国), Dr M. De Carvalho (フランス), Prof. G. Ravenscroft (オーストラリア); Mr M. Goldberg (患者代表, 米国), Dr M. Davis (オーストラリア), Dr A. Hamosh (米国).

ENMC は 2024 年 6 月 21 日から 23 日まで、オランダのオーフドロープで先天性ミオパチーに関する専門家のグループを招いてワークショップを開催しました。

ワークショップ概要:

6 月 21 日から 23 日にかけて、アムステルダムで第 277 回 ENMC ワークショップが開催され、5 大陸 8 か国から臨床および研究の専門家、キュレーション専門家、患者権利擁護者など 26

人が参加しました。このワークショップの目標は、先天性ミオパチーの新しい命名法の確立と診断ガイドラインの改訂です。グループは「先天性ミオパチー (CMYO)」という用語を、出生時（胎児期も含む）または乳幼児期に筋緊張低下や筋力低下を伴って発症する多様な遺伝性筋疾患のグループを説明するための包括的用語として使用することに合意しました。本疾患は通常、進行しないか、あるいは、非常にゆっくりと進行します。最初に定義された病理組織学的所見は、明らかなジストロフィーの特徴を伴わない骨格筋線維の特徴的な構造異常です。これは大多数の患者に当てはまりますが、先天性ミオパチーはあらゆる年齢で臨床的注意を引く可能性があることも重要な点として認識されました。また、先天性ミオパチー患者は、年齢とともに疾患の特徴が変容することがあります。注目すべき点として、「CMyo」という略称を臨床ケア、学術文献、およびオンラインデータベースで使用することが合意されました。

元々、CMYO の定義は特徴的な筋生検所見に基づいていました。しかし、現在明らかになっている筋生検所見の変動性、現在の診断アプローチにおける遺伝学的重要性、そして多くの CMYO 患者が生検を受けていない事実を考慮すると、既存の分類および命名法の更新/改訂が必要です。しかし一方で、遺伝子のみを基準としたアプローチには限界があります。それは、一つの遺伝子の病的バリエーションが複数の臨床的症状、複数の筋生検所見、および異なる遺伝形式と関連していることがあるからです。したがって、これらの特徴（遺伝子、遺伝形式、組織型、特有の臨床表現型）を包括する新しい分類と命名法が必要です。命名法は、メカニズム、治療、およびカウンセリングやガイダンスに重要な影響を与えます。また、患者団体は、疾患名に一貫性と特異性を欠いていることが患者コミュニティおよび広範な医療界に混乱を招いているため、明確な分類と命名法の確立が重要であると表明しました。正確かつ的確に命名された診断は、各患者のアイデンティティの一部であり、治療法開発、臨床試験、およびリソースへのアクセスにも影響を与えます。

本ワークショップでは、「先天性ミオパチー」という呼称が共通の出発点である一方で、遺伝形式、遺伝子、および筋生検所見が個々のより具体的な診断の一部であるべきだと結論付けられました。これに基づいて、これらの特徴を取り入れた新しい命名法とそれに伴う分類の枠組みを策定しました。新しい命名法の例としては、「コアを伴う常染色体潜性 *RYR1*-先天性ミオパチー (autosomal recessive *RYR1*-congenital myopathy with cores)」が挙げられます。この命名法に組み込まれる要素は、各患者の臨床的、遺伝学的、および病理組織学的知見に依存します。遺伝子が不明である場合や、筋生検が行われていないか実施されていても所見が非特異的である場合には、先天性ミオパチーという診断名のみが使用されることがありますが、先天性ミオパチーという用語は、既知の CMYO 遺伝子に病原性バリエーションが確認された場合、あるいは特徴的な筋所見がある場合にのみ適用されるべきです。本ワークショップでは、オンラインデータベース（例えば ClinGen、OMIM、Orphanet）がその分類と命名法を調整し、学術コミュニティが使用できる一貫性/互換性のあるシステムの最低限のコアを確立し、この会議の推奨事項を反映することを求めました。

運動機能、筋力の分布、および併存疾患に関する追加の臨床情報は重要ですが、診断用語の一部には含める必要がないかも知れません。また、先天性ミオパチーを3つの軸に基づいて概念化する提案もありました。(1) 遺伝子+分子機構、(2) 臨床「クラス」または生検所見が利用可能な場合の症候群、(3) 機能への疾患の影響。命名法とは別ではあるもののそれと矛

盾しない、以下のような特徴を含有する分類システムが提案されました: 1) 先天性ミオパチー; 2) 遺伝子; 3) 遺伝形式; 4) 主要な病理組織学的(または他の表現型的)特徴(例: 先天性ミオパチー、RYR1 関連、常染色体潜性、コアを伴う)。追加の表現型および組織学的分類の具体的な内容は、バーチャルワーキンググループによって正式化されます。

ワークショップの第二の目的は、疑われる先天性ミオパチーの診断評価の推奨事項をアップデートすることでした。まず、CMYO の診断は、臨床症状が一致し、臨床症状を説明する遺伝学的診断が確認されているか、先天性ミオパチーの診断を支持する筋生検所見がある場合に行うことができます。どちらの情報も利用できない場合やまだ調べられていない場合には、先天性ミオパチーの可能性があるまたは疑わしいと記載することができます。ただし、そのような患者はより正確には、他疾患の可能性も含むより広範な先天性筋疾患のカテゴリーに属しています。本ワークショップでは、可能な限り遺伝学的診断を実施することの重要性が強調されました。これは、サブタイプ特有の合併症(例: 遺伝的に確認された TTN-先天性ミオパチー患者の心筋症)の集中的なスクリーニング、家族計画、および臨床試験を促進させるためです。

診断的評価は常に、家族歴と家族の系譜に細心の注意を払い、包括的で多分野にわたる臨床評価から始まります。先天性ミオパチーが疑われる場合、次のステップとして一般的には遺伝学的検査が実施され、年齢に応じた鑑別診断の除外が行われます。遺伝学的検査の種類は患者の年齢によって異なる場合があります。先天性ミオパチーが疑われる/可能性のある場合における臨床遺伝学的検査オプションに関して十分に情報に基づいた意思決定を確保すべく、各 MPS(大規模並列シーケンシング)ベースの検査戦略の利点と潜在的な欠点は、最終的な診断ガイドラインの出版物で明確に説明されることとなります。これは、ゲノムレベルのシーケンシング(次世代シーケンシングベースのアプローチ - エクソーム、ゲノム、または包括的パネルシーケンシングを含む)は、ゴールドスタンダードと見なされるからです。究極には、遺伝学的検査の選択はそれぞれの環境で利用可能かどうかと専門知識がどれほどあるかに大きく依存します。本ワークショップでは、すべての遺伝学的検査の前後に適切なカウンセリングを実施する必要があることを強調されました。一部の国では、検査方法に対する保険の影響により追加のカウンセリングが必要とされる場合があります。青年期および成人期の集団では、他の(治療可能な)疾患を除外する目的で、遺伝子検査の前に筋電図(EMG)、画像診断、および筋生検などの追加の診断検査が行われることがあります。遺伝学的検査が診断的でない場合や結論が出ない場合には、まず臨床的に利用可能な検査(生検、画像診断)を使用して追加の調査を行い、筋 RNA シーケンシングなどの研究ベースの解析が実施されることもあります。今後、専門家ワーキンググループによって最新の診断アルゴリズムおよびサポートガイドラインの原稿が完成される予定です。

会議の結論として、患者および医療界における先天性ミオパチーに関する教育と疾患認知向上の必要性が強調されました。患者擁護団体および主なリーダーは、この情報を世界中に広めるのを助けます。このような学術会議に参加していないことが多い低・中所得国との関与を改善しなければなりません。今後の CMYO の命名法、診断、および治療に関する議論には、患者擁護者およびグローバルな代表が含まれるべきです。

詳細な報告は「Neuromuscular Disorders」誌で公表される予定です。