

国立研究開発法人
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

筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した
臨床研究（29-3）

総 括 研 究 報 告 書
2017 年～2019 年度

2020 年 3 月
主任研究者 小牧 宏文

研 究 課 題 名 筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究

主任研究者名 国立精神・神経医療研究センター 小牧宏文

総括研究報告

1. 研究目的

- a) 患者レジストリーである Remudy と臨床研究ネットワークである MDCTN はこれまで別個に運営し、治験における実施可能性調査、患者リクルート、疫学研究、ネットワークにおける施設調査や多施設共同臨床研究の実施などに寄与してきた。多施設共同研究の効率的運営、製造販売後の評価への活用など変わりつつある臨床開発のニーズに応えられるように改良を加え新たな臨床研究基盤を提示する。
- b) 上記のプラットフォームを用い、自然歴研究、製造販売後調査、バイオマーカー探索など臨床開発に寄与する臨床研究を実施する。
- c) 標準的診療の向上を目指したエビデンスを創出するための臨床研究を実施する。
- d) 患者・家族、医療者、研究者、企業関係者に有用な情報公開のための方策を提示する。

2. 研究組織

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 小牧宏文

分担研究者 NCNP：小林庸子（2019 年度より水野勝広）、瀬川和彦、中村治雅、西野一三、森まどか、山本敏之、神戸大学：栗野宏之、東京女子医科大学：石垣景子、NH0 八雲病院：石川悠加、NH0 東埼玉病院：尾方克久、NH0 鈴鹿病院：久留聡、NH0 あきた病院：小林道雄、NH0 西多賀病院：高橋俊明、信州大学：中村昭則、北里大学：高相晶士、横浜労災病院：中山貴博、NH0 刀根山医療センター：松村剛、熊本大学：山下賢、大阪大学：高橋正紀、日本筋ジストロフィー協会：矢澤健司

3. 研究成果

a-1) Remudy と MDCTN の統合：効率的・一体的に運営するために、2017 年度より準備を開始、2018 年度に両運営委員会を統合、2019 年度より神経筋疾患先端医療推進協議会（CareCure-NMD）として活動を開始した。

a-2) 各レジストリーの運営

ジストロフィン症レジストリー (NCNP 中村班員)：順調に登録数は増加しており、フィジビリティ調査、治験の被験者リクルート実施を複数行った。現在製造販売後の有効性安全性評価に活用できるためのレジストリーの再構築を行っている。

筋強直性ジストロフィー (DM1) レジストリー (運営大阪大学)：2019 年 11 月末現在、全国から 954 例の患者登録があり世界的にも有数の規模となった。遺伝-表現型、治療、代謝、疲労などについての解析、患者ケアに関するアンケート、ガイドライン前調査を施行した。糖尿病発症患者に対する DDP4I による介入試験の患者リクルートを実施した。

眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) レジストリー (熊本大学山下班員)：登録項目設定などの準備を行い、2020 年度に開始見込みとなった。

遺伝子解析部門（NCNP 西野班員）：ジストロフィン症、GNE ミオパチーの遺伝子解析を実施しており、3年間でそれぞれ152例、88例に対する解析を行った。ジストロフィン症1497例の変異データを解析し、ナンセンス/フレームシフト変異を有するがより軽症であるベッカー型の特徴を有する34例について検討を行った。ミニジーンを用いて34症例と同じ変異を有するコンストラクトを作成し、HeLa細胞に導入し、スキップ効率を測定したところ14例でエクソンスキップが確認できた。また、スキップ効率が高い例ほど重症度が軽く、スキップ効率のカットオフを5%とした場合に89%の例で免疫染色の結果と臨床症状、エクソンスキップの有無が一致した。また *in silico* ソフトウェアを用いた解析により、エクソンスキップをしていた14例全例が、splicing enhancer が破壊されるもしくは splicing silencer が新たにつくられる変異であることがわかり、これがナンセンス/フレームシフト変異でエクソンスキップを起こすメカニズムであると考えた。

a-3) 多施設共同研究の実施

MDCTN を基盤としたデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）、ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）を対象とした自然歴研究を実施している。いずれも CareCure-NMD が研究事務局としても機能しておりクオリティの確保された臨床研究を実施する基盤を整備している。

b-1) 自然歴研究

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の自然歴研究（NCNP 主幹施設）：企業、規制当局などと議論を重ねたうえでプロトコル作成、倫理委員会承認、スタートアップミーティング、評価者研修会などを経て被験者組み入れを開始、28名の組み入れを達成し研究を継続している。2019年度予備的解析を実施したところ自然歴を反映されたデータが得られつつあることを確認した。

ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）の自然歴研究（NH0 まつもと医療センター中村班員）：MDCTN の基盤を用いAMED研究費が採択され、AMED研究費と連携して多施設共同後方視的研究を実施しており240例以上を組み入れデータ解析を行っている。また前向き自然歴研究についても準備を行っている。

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の呼吸機能の自然歴（東京女子医科大学石垣班員）：経皮的二酸化炭素濃度モニターによる40名のFCMD患者の夜間呼吸評価を行った。呼気終末二酸化炭素濃度モニターは患者の拒否なく、2歳から37歳までの症例で行うことができた。人工呼吸器装着を行っていない全例でCO₂の上昇は認められず呼吸不全の定義には相当しなかったが、幼児例と進行例とのデータについて現在詳細に評価を行い、より呼吸不全傾向を示す鋭敏なマーカーを探索している。

b-2) 臨床評価、バイオマーカー研究

尿中タイチンを用いたDMDの新たな疾患バイオマーカーの確立（神戸大学栗野班員）：タイチンの分解産物を微量サンプルから鋭敏に定量できるELISA法の開発に成功した。DMD患者の尿中タイチン量が健常人とは明らかに異なる非常に高値であることを見出し、筋崩壊が非常に活発であることを示すバイオマーカーであることを示した。血清CKが基準内をとる病状の進行したDMD患者においても、尿中タイチンは正常人より高値をしめし、尿中タイチンが血清CKより鋭敏な筋崩壊を表すマーカーであることを示した。尿中タイチンがDMDの診断のバイオマーカーになることを明らかにした。集団検診でのDMDのスクリーニングに有用なマーカーであることを示した。

FCMD の改訂版 GMFM の作成（東京女子医科大学石垣班員）：FCMD 患者における粗大運動能力尺度（gross motor function measure: GMFM）の妥当性を報告した。この結果を用いて、FCMD 患者 41 名（7 か月～24 歳 5 か月）に対し、延べ 100 回の GMFM 評価の Rasch 分析を行った。INFIT 値が 2 以上を示した 12 項目を除外し、さらに臨床的に適合性の高い評価項目として抽出し、改訂 GMFM として 68 項目を選出した。4 名の理学療法士により、改訂 GMFM による評価を行った結果、改訂版 GMFM は短時間で施行でき、元の GMFM-88 と相関良好であることを証明し、その妥当性を報告した。論文は投稿後であり、現在 revise の段階である。

FCMD 患者におけるアクチグラフを用いた活動度評価（東京女子医科大学石垣班員）：FCMD 患者 6 名に対し、フィリップス社アクティウォッチスペクトラム PRO により、入浴時を除く 48 時間、連続で活動量を測定した。活動量は、1 分間ごとにアクティビティカウント（AC）と呼ばれる単位で記録され、その平均値を算出した。さらに、測定の前後 4 か月以内に GMFM-88 による運動機能評価も行い、両者の相関性を統計学的に解析した。AC の 48 時間分平均値と GMFM-88 スコアは、 $r^2=0.7554$ であった。さらに、GMFM-88 の項目の内、上肢関連の項目のみを抜粋したスコアとの相関を検討したところ、 $r^2=0.6001$ であった。いずれも線形回帰分析により検討した。少数例での解析であるが、アクチグラフは FCMD の運動機能評価に妥当なことが示唆された。

3 軸加速度活動量計を用いた筋疾患の運動機能評価指標に関する研究（NHO まつもと医療センター中村班員）：活動量計を用いた日常活動量を連続的に測定する手法について検討した。その前段として、①2 分毎の歩数と運動量、歩行に寄らない低強度運動、中高強度の運動時間の取り出しが可能であること、②小型・安価・生活防水および装着が容易であること、③NFC を用いたデータの吸い上げ、解析からクラウド上への転送が容易であることを条件に、新規活動量計（MTN300VVHO）と解析ソフトウェア（MS Office Excel で作成）を開発した。

唾液中乳酸値（NHO まつもと医療センター中村班員）：健常成人を対象に様々条件および運動負荷における唾液中および血中乳酸値をアークレイ（株）社製のラクテートプロ 2 で測定した結果、歯磨き後で運動負荷量が多い全身運動（エルゴメータ負荷）において、両者の間に高い相関を見出した。そこで、健常成人男性 10 名を対象として、1 分 30 秒間のスクワットジャンプ運動を行って血中・唾液中乳酸値を測定した。さらに被験者全員の体組成分析の各値を元に血中乳酸ピーク値を予測する重回帰式を求めた結果、血中乳酸ピーク予測値 = 14.787 （定数）+ 唾液中乳酸ピーク値 $\times$ (0.840) + 心拍数 $\times$ (-0.122) + SMI（Skeletal Muscle Index） $\times$ 1.276 となった。実測血中乳酸値と重回帰式から求めた血中乳酸値との相関係数は 0.90 （ $p < 0.01$ ）であった。

DMD Functional Ability Self-Assessment Tool の日本語版作成（滋賀県立小児医療センター藤井研究協力者）：著作権保有者の承諾を得た上で日本語版を作成しバリデーションを行ったうえで完成した。

OPMD におけるミトコンドリア障害関連バイオマーカー FGF-21、GDF-15 の検討（熊本大学山下班員）：OPMD 5 例および疾患対照として孤発性封入体筋炎 6 例、ALS 5 例に対して、Quantikine ELISA キットを用いて、FGF-21、GDF-15 を測定し、OPMD 患者登録項目（CK や罹病期間、発症年齢）との関連性を評価した。OPMD の一部の症例では FGF-21 が高値を示す症例があったものの、sIBM や ALS の症例との有意差は認めず、FGF-21 および GDF-15 測定値と OPMD 患者登録項目の間で明確な関連性は見られなかった。

骨格筋量測定の自動化（横浜労災病院中山班員）：AI を用いた骨格筋量自動解析ソフトの開発を IT 企業と共同で始めた。

c) エビデンスを創出するための臨床研究

オンライン画像登録システムを用いた骨格筋画像解析（NHO 鈴鹿病院久留班員）：CT および T1 強調画像でほぼ同一の筋障害度および Mercuri の障害度分類を自動計算する方法を開発し論文化した。上記の筋障害度を使用し、筋強直性ジストロフィーの全身の各筋の筋萎縮を経年的に評価し国際学会にて発表した。

DMD の気胸合併についての調査（NHO あきた病院小林班員）：DMD における気胸の発症密度は 10.6% 人年で、気胸発生者は非発生者に比べて有意に体重が低く、Cobb 角が大きいことを明らかにした。MDCTN の協力のもと他のタイプの筋ジストロフィーなども含めて神経筋疾患における気胸の合併頻度を全国的に調査した。5122 人の患者のうち、1 年間での気胸発症者は 79 人で、DMD が合併頻度が最も高く 3.6% 人年、ついで先天性ミオパチーが 2.7% 人年、FCMD が 2.0% 人年と多かった。一方 DM1 は 0.1% 人年と極めて少なかった。

DMD の心筋障害に関する予後予測（NCNP 瀬川班員）：DMD 心筋症の心不全死を予測する因子を検討し、心エコーにおける左室拡張末期径 (LVDd) $\geq 55\text{mm}$ が生命予後不良の予測因子であることを見いだした。

筋ジストロフィー患者に合併する嚥下障害の早期発見、胃瘻造設のタイミングの検討（NCNP 山本班員）：成人筋ジストロフィー（DM1 患者 126 人、DMD 患者 44 人、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 患者 33 人）を対象に嚥下造影検査の結果を検討したところ、嚥下障害は DM1 84.9%、DMD 79.5%、FSHD 30.3% に認めた。同時に嚥下障害問診票を使い、嚥下障害の自覚を評価したところ自覚から有意に嚥下障害の合併を比較できたのは FSHD のみだった（感度 82%、特異度 82%）。DM1 患者は自覚に乏しく、DMD 患者は食形態の調整を早期に行い、嚥下障害に対処していることが明らかになった。DMD 患者 56 人の診療録調査から胃瘻造設した患者に特徴的な症状を検討した。決定木分析の結果、気管切開、固い食べ物を食べると咳き込む、もしくは固い食べ物を食べられない、が特徴であった。決定木は、有意に胃瘻造設した患者を判別した（感度 77%、特異度 95%）。

呼吸ケア（NHO 八雲病院石川班員）：国際ガイドラインに記載された DMD の NPPV や気道クリアランス（機械による咳介助 mechanically assisted coughing=MI-E）を、臨床現場に適切に取り入れ、自施設で臨床研究を行い、国内外の研究者と情報交換し、患者および関連機関のニーズに対応できる環境の整備を進めた。

側弯症に対する脊柱固定術に関する研究（北里大学高相班員）：脊柱後方矯正固定術を施行し、2 年以上経過観察が可能であった神経筋原性側弯症を対象とし、術前および術直後、最終経過観察時の座位正面、側面レントゲンを用いて Cobb 角 (Cobb)、骨盤傾斜 (P0) などなどのパラメーターを計測した。45 例の解析が可能であった。18 例が経過不良と分類され、2 群比較の結果 Cobb、P0、仰臥位での Cobb (SuCobb)、腰椎前弯角 (SuLL) など 7 因子において有意差を認めた。これらの因子を多変量解析で検討したところ、SuCobb と SuLL が独立したリスク因子として残り、SuCobb が大きくなり、SuLL が小さくなるほど骨盤傾斜残存リスクが高いことが示された。また、回帰分析の結果から予測式を得た。Score の ROC を描いたところ、AUC は 0.930; 95% CI, 0.858-1.000; $P < 0.001$ であった。感度と特異度の和が最大となる値を参考にしたカットオフ値は -0.92（感度 78%、特異度 89%）であった。骨盤傾斜残

存のリスク因子は、仰臥位における Cobb 角と腰椎前弯角であった。仰臥位にいても Cobb 角が大きく、腰椎前弯角が小さい場合は術後に骨盤傾斜が残存するリスクが高くなる可能性が示唆された。

d) MDCTN のホームページは全面改定を行い、より多面的な情報が提供できるようにした。2017 年 10 月岡山、2019 年 10 月新潟にて 100 名以上の参加者のもと市民公開講座を開催した。2017 年 7 月第 4 回、2018 年 7 月第 5 回 MDCTN ワークショップを行い医師、研究者、企業関係者、規制当局間での意見交換の場を設けた。

4. 今後の研究の進め方について

レジストリーと臨床研究を CareCure-NMD として一体的に運営することで両者が有機的に連携した臨床開発、臨床研究が実施できる体制が整いつつあり、引き続き特に多施設共同研究を推進していく。レジストリーを活用し製造販売後の有効性安全性評価を収集することが求められており、Remudy についてもそれに向けた取り組みを進めていく。ウェアブル機器や画像解析といった新しいモダリティを活用した臨床開発に資するリアルワールドデータの活用について検討を進める。筋疾患のような緩徐進行性の経過を示す疾患では適切に診断に早期に治療を開始することでより大きな薬剤の効果が期待できる可能性が高く、新生児スクリーニングを含む疾患の早期診断、早期治療体制について検討を行っていく。

5. 研究成果（原著論文、学会発表他）主任研究者・分担研究者

【論文】 計 (100) 件 うち査読付論文 計 (82) 件 ※ 3 年間を通して 10 件以内を記載

1. Komaki H, Nakamura H, et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. Science Translational Medicine. 2018 Apr 18;10(437). pii: eaan0713. doi: 10.1126/scitranslmed.aan0713. 査読あり
2. Okubo M, Komaki H, Nakamura H, Mori-Yoshimura M, , Nishino I, et al. Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan: Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 149. doi: 10.1186/s13023-017- 査読あり
3. Kuru S, Ishigaki K, Nakayama T, et al. Assessment of muscle involvement in patients with Duchenne muscular dystrophy via segmental multifrequency bioelectrical analysis. Neuromuscul Disord. 2019 Sep;29(9):671-677. doi: 10.1016/j.nmd.2019.08.006. Epub 2019 Aug 21. 査読あり
4. Awano H, et al. Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients. Clin Chim Acta. 2018 Jan;476:111-116. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.024. Epub 2017 Nov 23. 査読あり
5. Matsuo M, Awano H, et al. Receiver operating curve analyses of urinary titin of healthy 3-year-old children may be a noninvasive screening method for Duchenne muscular dystrophy. Clinica Chimica Acta. 2018 査読あり
6. Nakayama T, Kuru S, et al. Automatic calculation of Mercuri grades from CT and MR muscle images. Brain Dev. 2019 Nov;41(10):870-877. doi: 10.1016/j.braindev.2019.06.008. Epub 2019 Jul 12. 査読あり

7. Mori-Yoshimura M, Nakamura H, Komaki H, Y, Nishino I, et al. Characteristics of Japanese Patients with Becker Muscular Dystrophy and Intermediate Muscular Dystrophy in a Japanese National Registry of Muscular Dystrophy (Remudy): Heterogeneity and Clinical Variation. J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):193-203. doi: 10.3233/JND-170225. 査読あり
8. Mori-Yoshimura M, Nishino I, et al. Social involvement issues in patients with Becker muscular dystrophy: A questionnaire survey of subjects from a patient registry. Brain Dev. 2018 Apr;40(4):268-277. doi: 10.1016/j.braindev.2017.11.004. Epub 2017 Nov 29. 査読あり
9. Fujii T, Takeshita E, Iwata Y, Yajima H, Nozaki F, Mori M, Kumada T. Cumulative jerk as an outcome measure in nonambulatory Duchenne muscular dystrophy. Brain Dev. 2019 Oct;41(9):796-802. doi: 10.1016/j.braindev.2019.06.002. Epub 2019 Jun 15. 査読あり
10. Shimizu-Motohashi Y, Murakami T, Kimura E, Komaki H, Watanabe N. Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis 2018 Jun 15;13(1):93. doi: 10.1186/s13023-018-0834-2. 査読あり

【図 書】 計 (2) 件 ※3年間を通して10件以内を記載

1. 中村昭則 : 1 節 筋ジストロフィーの分子治療の展望, 第 7 章 遺伝性・難病・希少疾患での医療技術(核酸医薬, 免疫療法, 遺伝子治療, 細胞医薬品)を用いた治療応用の可能性. p. 395-410, 技術情報協会, 東京, 2017
2. 中村昭則 : 第 8 節 筋ジストロフィー, 第 10 章 疾病別での診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像, 希少疾患用医薬品の採算性ある適応拡大戦略. p. 486-499, 技術情報協会, 東京, 2018

【学会発表】 計 (102) 件 ※3年間を通して10件以内を記載

1. Nakamura H, Takeda S. Clinical Innovation Network Status of patient registry for muscular dystrophy (Remudy), ASENT 2019 Annual Meeting, Washington D.C., 2019/3/25
2. Okubo M, Nishino I, et al.: Comprehensive analysis: Nonsense mutation induce exon skipping in Becker muscular dystrophy. 22nd WMS congress, Saint Malo, 2017/10/4
3. 佐藤孝俊、栗野宏之、石垣景子ら, 福山型先天性筋ジストロフィー患者における尿中タイチンの測定, 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/05/31
4. Ishigaki K, Ihara C, Mori-Yoshimura M, et al. Complications of Fukuyama congenital muscular dystrophy revealed from a nationwide registry. 24th International Annual Congress of the World Muscle Society, Copenhagen, 2019/10/1
5. Mori-Yoshimura M, Komaki H, Nishino I, et al. Psychiatric problems in patients with Becker muscular dystrophy. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018/5/23
6. 山本敏之ら. 代替栄養法を導入したデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の検討. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019/5/22

7. Kuru S, Nakayama T, et al. Quantitative assessment of muscle involvement in limb girdle muscular dystrophy 2A and 2B. 24th International congress of the world muscle society, Copenhagen, 2019/10/1
8. Nakamura A. Natural history study of patients with Becker muscular dystrophy for establishment of preventative medicine for cardiac involvement. Cross-talk 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Osaka, 2019/5/23
9. 山下賢、中村治雅、小牧宏文ら. Remudy 登録項目案に基づいた当院眼咽頭型筋ジストロフィー症例の解析. 第5回日本筋学会学術集会, 東京, 2019/8/2
10. Saotome T, Kobayashi Y, Komaki H, et al. The Assessment of activity of daily living and mood in adult Japanese Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A Single-Site Study. 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM) World Congress, Paris, 2018/07/08

(7) 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

【出 願】 計 (0) 件 【取 得】 計 (0) 件

Research summary report

1. Objective

- a) Up until now, the Remudy patient registry and MDCTN clinical study network have been managed individually, contributing to the implementation of clinical trial feasibility surveys, patient recruiting, epidemiological research, institutional surveys within networks, and multi-center clinical research. In order to fulfill the changing needs of clinical development such as multi-center clinical research and practical application of evaluations after manufacturing and sales, this study presents a new and improved clinical research framework.
- b) The platform above was used for clinical studies contributing to clinical development such as natural history research, surveys following manufacture and sales, and investigation of biomarkers.
- c) A clinical study was conducted which creates evidence and aims to improve standardized treatment.
- d) This study also presents useful methods for disclosing information to patients, their family members, medical staff, researchers, and corporate personnel.

3. Results

a-1) Fusion of Remudy and MDCTN: In order to achieve efficient and universal operations, preparations began in 2017, a joint operations committee was formed in 2018, and 2019 CareCure-NMD (a conference for the promotion of cutting-edge care for neuromuscular dystrophy patients) was launched in 2019.

a-2) Operation of various registries

Dystrophinosis registry (NCNP Nakamura): Registered members are gradually increasing, and the registry has been used multiple times for feasibility studies and clinical trial subject recruiting. The registry is currently being rebuilt so that it can be used for efficacy and safety evaluations after manufacturing and sales.

Myotonic dystrophy (DM1) registry (operated by Osaka University): As of the end of November 2019, there are 954 patients registered nationwide, making this one of the largest registries in the world. This registry has been used for analysis of factors such as genetics and phenotype, treatment, metabolism, and fatigue, as well as questionnaires related to patient care and preliminary surveys for guidelines. In addition, patient recruitment for an intervention trial of DDP4I in patients with diabetes was conducted.

oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) registry (Kumamoto University Yamashita):

Preparations such as setting the data to be used for registrations have been completed, and the registered is expected to start operations in FY2020.

Genetic analysis department (NCNP Nishino group members): This registry has been used for genetic analysis of dystrophinosis and GNE myopathy, with analysis of 152 cases and 88 cases, respectively, performed over a 3-year period. Mutation data for 1,497 cases of dystrophinosis was analyzed, and the milder Becker-type characteristics of 34 cases with nonsense / frameshift mutations were considered.

Mini gene was used to create constructs with mutations identical to these 34 cases. When the constructs were introduced into HeLa cells and the skip efficiency was measured, exon skip was confirmed in 14 cases. In addition, higher skip efficiency was associated with milder symptoms, and when the skip efficiency cut-off was set to 5%, the immunostaining results were consistent with clinical symptoms and the presence or absence of exon skip in 89% of cases. When *in silico* software was used for analysis, in all 14 cases without exon skip, mutations were present which either destroyed the splicing enhancers or created new splicing silencers. As such, this was considered to be the means by which nonsense / frameshift mutations produce exon skip.

a-3) Implementation of multi-center collaborative research

Natural history research studies on Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD) with MDCTN as a foundation are currently being conducted. For both of these, CareCure-NMD also functions as a research secretariat and has established fundamentals for assuring quality in this clinical research.

b-1) Natural history research

Duchenne muscular dystrophy (DMD) natural history research study (NCNP): A protocol was created through discussions with corporations and regulatory agencies, and after approval by the ethics committee, a startup meeting, and a training session with evaluators, subject enrollment was launched. The study is ongoing, and there are currently 28 registered subjects. A preliminary analysis conducted in FY2019 confirmed that the data acquired reflects the natural history.

Becker muscular dystrophy (BMD) natural history research study (NHO Matsumoto Medical Center Nakamura): Using MDCTN as a foundation, AMED research funds were selected, and a multi-center retrospective study coordinated with AMED research funds is currently underway. Data from over 240 cases has been registered and is currently being analyzed. Preparations are also underway for a prospective natural history study.

Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD) respiratory function natural history (Tokyo Women's Medical University Ishigaki): A nighttime respiratory assessment of 40 FCMD patients was performed using a transcutaneous carbon dioxide concentration monitor. No patients refused endtidal carbon dioxide concentration monitors, and the study was conducted on subjects with ages ranging from 2 to 37. In all cases without artificial ventilators fitted, although no increase in CO₂ was found and symptoms did not fit the definition for respiratory failure, detailed data from both infant cases and adult cases is currently being analyzed to search for sensitivity markers showing a tendency toward respiratory failure.

b-2) Clinical evaluation and biomarker research

Establishment of new DMD disease biomarkers using urinary titins (Kobe University Awano):

Successfully developed an ELISA method that enables high-sensitivity identification of titin breakdown products from small samples. This study determined that the urinary titin levels of DMD patients are significantly elevated in comparison to healthy people, and this biomarker was shown to indicate a high level of muscle breakdown activity. Among DMD patients with progressive symptoms who have serum CK within standard levels as well, urinary titin was higher than in healthy people, indicating that urinary titin is a more accurate marker muscle breakdown than serum CK. Accordingly,

urinary titin was determined to be a biomarker for the diagnosis of DMD. In mass screenings, this biomarker was shown to be useful for detecting DMD.

Creation of revised GMFM for FCMD (Tokyo Women's Medical University Ishigaki): Reported the validity of a gross motor function (GMFM) scale for FCMD patients. These results were used for 100 rounds of Rasch analysis implemented on 41 FCMD patients (age range 7 months - 24 months 5 years). After excluding the 12 cases with INFIT values of 2 or above, GMFM was extracted as an evaluation item with high clinical applicability, 68 items were selected for a revised GMFM scale. When evaluations were conducted by 4 physiotherapists using the revised GMFM scale, the results showed that the revised GMFM could be implemented in a short time period, correlation with the original GMFM-88 was shown to be good, and the validity of the revised scale was confirmed. The paper has been submitted and is currently in the revision stage.

Activity scale evaluation for CMD patients using active life (Tokyo Women's Medical University Ishigaki): The activity of six FCMD patients was measured continuously using the Philips Actiwatch Spectrum PRO for 48 hours, with the exception of bathing time. The activity amount was recorded every minute using units called activity counts (AC), and the average values were calculated. In addition, for four months before and after this measurement period, motor function was evaluated using GMFM-88, and statistical analysis was used to determine correlation between the two. For the AC 48-hour per-minute average value and GMFM-88 scores, $r^2 = 0.7554$. Furthermore, when correlation was calculated for the items within GMFM-88 concerning the upper limbs only, the value was $r^2 = 0.6001$. Both were examined using linear regression analysis. This analysis of a small number of cases suggests that the use of actigraphs is an appropriate method for FCMD patient motor function evaluation.

Study on the motor function evaluation index of muscle disease using triaxial acceleration activity meters (NHO Matsumoto Medical Center Nakamura): The use of an activity meter for measuring daily activity volume was considered. As prerequisites for this process, (1) it must be possible to extract data for each two-minute period covering steps taken, exercise volume, low intensity exercise not including walking, and medium to high-intensity exercise; (2) the device must be compact, low cost, waterproof for daily wear, and easy to put on; (3) it must be easy to use NFC for data acquisition and transfer data to cloud storage after analysis. To fulfill these requirements, a new activity meter (MTN300VVHO) and analysis software (drafted in MS Office Excel) were developed.

Lactate levels in saliva (NHO Matsumoto Medical Center Nakamura): When the Arkray Lactate Pro 2 was used to measure lactate levels in the saliva and blood of healthy people in various conditions and at various exercise loads, high correlation was found in both for high-load full-body exercise after brushing teeth. 10 healthy male subjects performed jump squat exercises for 1.5 minutes, then their blood and saliva lactate levels were measured. In addition, when a multiple regression method was used to estimate peak blood lactate levels for all of the subjects based on body composition, the formula was as follows. Peak blood lactate levels = 14.787 (constant) + saliva lactate peak value $\times$ (0.840) + heart rate $\times$ (-0.122) + SMI (Skeletal Muscle Index) $\times$ 1.276. The correlation coefficient between the actual measured blood lactate values and those predicted from the multiple regression equation was 0.90 ($p < 0.01$).

Creation of a Japanese-language DMD Functional Ability Self-Assessment Tool (Shiga Medical Center for Children Fujii): After obtaining the permission of the copyright holder, a Japanese-language version of this tool was created and validated.

Consideration of FGF-21 and GDF-15 biomarkers related to mitochondrial dysfunction in OPMD (Kumamoto University Yamashita): The subjects were 5 OPMD patients and a contrast group of 6 sporadic inclusion body myositis (sIBM) patients and 5 ALS patients. Using a Quantikine ELISA kit, FGF-21 and GDF-15 were measured and their correlation with OPMD patient registered data (CK, disease duration, and age of onset) was evaluated. Although a portion of OPMD cases showed high levels of FGF-21, no significant difference from the sIBM and ALS cases was identified, and no clear correlations between FGF-21 and GDF-15 measured values and OPMD patient registered data could be found.

Automation of skeletal muscle mass measurement (Yokohama Rosai Hospital Nakayama): AI-driven automated skeletal muscle mass analysis software was developed as a cooperative project with an IT company.

c) Clinical research to generate evidence

Skeletal muscle image analysis using an online image registration system (NHO Suzuka National Hospital Kuru): Developed and published a method for automatic calculation of degree of muscle damage according to Mercuri's classification that achieved results which were nearly identical to CT and T1-weighted images. Using the aforementioned degree of muscle damage, atrophy of each muscle affected by myotonic dystrophy was evaluated year by year and the results were presented at an international conference.

Survey on pneumothorax complication in DMD (NHO Akita Hospital Kobayashi): The study showed that the incidence rate of pneumothorax in DMD was 10.6% and that pneumothorax patients had significantly lower body weight and larger Cobb angle than those without the condition. With cooperation from MDCTN, a nationwide survey on the incidence of pneumothorax complication in other types of muscular dystrophy and neuromuscular diseases. Of the 5,122 patients surveyed, there were 79 cases of pneumothorax in a one-year period, and the incidence rate per person-year was highest for DMD, at 3.6%. The next highest rates were for congenital myopathy and FCMD, which 2.7% per person-year and 2.0% per person-year, respectively. On the other hand, DM1 had an extremely low incidence rate of 0.1% per person-year.

DMD prognosis prediction for myocardial damage (NCNP Segawa): Factors predicting DMD cardiomyopathy heart failure death were considered, and the study found that echocardiography of left ventricular end diastolic diameter (LVDd) ≥ 55 mm on echocardiography was a predictor of poor prognosis.

Consideration of early detection of dysphagia complications and gastrostomy construction timing for muscular dystrophy patients (NCNP Yamamoto): Subjects were adult patients with muscular dystrophy (DM1 patients: 126, DMD patients: 44, and facio-scapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) patients: 33). When swallowing contrast test results were considered, dysphagia was identified for 84.9% of DM1 patients, 79.5% of DMD patients, and 30.3% of FSHD patients. A dysphagia questionnaire was also implemented, and when patients' awareness of their dysphagia was

evaluated, statistically significant correlation between awareness and dysphagia complications was found only for FSHD (sensitivity: 82%, specificity: 82%). DM1 patients had low awareness and DMD patients were able to adjust their diet early on to cope with dysphagia. The medical records of 56 DMD patients were surveyed and characteristic symptoms of patients with gastrostomy were considered. Decision tree analysis identified three characteristic symptoms: tracheotomy, coughing when eating hard food, and inability to eat hard food. The decision tree determined patients with significant gastrostomy risk (sensitivity: 77%, specificity: 95%).

Respiratory care (NHO Yakumo Hospital): Using the international guidelines listed for DMD NPPV and airway clearance (mechanically assisted coughing = MI-E) for proper clinical applications. A clinical study was conducted at this facility, information was exchanged with other research inside and outside of Japan, and progress was made on the development of an environment to meet the needs of patients and related institutions.

Study on spinal fusion caused by scoliosis (Kitasato University): Subjects were neuromuscular scoliosis patients who underwent posterior spinal correction whose progress could be monitored for 2 years or more. Parameters such as Cobb angle (Cobb) and pelvic tilt (P0) were measured before surgery, immediately after surgery, and during the follow-up period using seated front and side X-rays. 45 cases were available for analysis. Progress was classified as poor for 18 of these cases and comparison of the two groups identified significant differences in a total of 7 different factors, including Cobb, PO, and Cobb and lumbar lordosis in a supine position (SuCobb and SuLL). When these factors were investigated using multivariate analysis, SuCobb and SuLL remained as independent risk factors, with larger SuCobb values and smaller SuLL values indicating higher residual pelvic tilt risk. In addition, the results of the regression analysis were used to obtain a prediction formula. When the ROC of the scores was calculated, AUC of 0.930 had 95% CI and the range of 0.858-1.000 had $P < 0.001$. The cutoff value based on the value which gave the maximum sum of sensitivity and specificity was -0.92 (sensitivity: 78%, specificity: 89%). Supine position Cobb and lumbar lordosis were risk factors for residual pelvic tilt. If Cobb angle remained high and lumbar lordosis was low in a supine position, this could be an indicator of high risk for residual pelvic tilt after surgery.

d) The MDCTN website was completely revised so that more multifaceted information can be provided. Public lectures with over 100 participants were held in October 2017 in Okayama and October 2019 in Niigata. At the 4th and 5th MDCTN workshops held in July 2017 and July 2018, an opinion exchange forum was established for doctors, researchers, business people, and regulatory authorities.

4. Topics for future study

Integrated operation of registries and clinical research using CareCure-NMD is establishing a system for carrying out clinical development and research which organically links parties involved with both, and multi-center research in particular should continue to be promoted. There is need for applying registries to the accumulation of effectiveness and safety evaluation after manufacturing and sales, and initiatives for this purpose should be carried out using Remudy as well. The use of real-world data which contributes to clinical development for practical application of new modalities such as wearable

devices and image analysis should also be considered. For ailments such as muscular diseases which have a slow and gentle progression, it's highly likely that pharmaceutical treatments can be more effective when started early through proper diagnosis. For this reason, continuing investigation of early diagnosis and treatment systems for these diseases, including newborn screening, should be conducted.

Duchenne 型筋ジストロフィー患者のリハビリテーションの長期的な効果と生活の質に関する研究

国立精神・神経医療研究センター病院

身体リハビリテーション部

早乙女貴子・小林庸子・西田大輔・水野勝広

緒言

Duchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）は、X染色体上のジストロフィン遺伝子の突然変異に起因する進行性の筋力低下を伴う疾患である。コルチコステロイド投与や呼吸・循環管理の進歩により、近年DMD患者の平均寿命は延長し、成人患者が増えている。患者の運動機能は5、6歳でピークに達し、経年的に日常生活活動（activities of daily living: ADL）遂行に他者の援助や介護を要するようになるため、患者と介護者における心理社会的な影響は大きい。また、長期的なリハビリテーション介入により身体機能の維持が図られているが、個別の治療介入の効果に関しては明らかでない。

本研究課題では、以下の調査研究を行った。1. 成人Duchenne型筋ジストロフィー患者家族の介護に関する調査

2. 成人Duchenne型筋ジストロフィー患者のADLと不安・抑うつに関する調査

3. Duchenne型筋ジストロフィー患者に対する

リハビリテーション治療効果の検討

方法

1. 成人Duchenne型筋ジストロフィー患者家族の介護に関する調査

方法：対象は当院小児神経科または神経内科に定期的に通院または入院している20歳以上

の成人DMD患者とその主介護者（親やヘルパー）及び未成年DMD患者の主介護者（親）とした。調査者が対象者に研究同意を取得し、成人患者と介護者への生活状況の聴取を行うと同時に診療録から患者情報を収集した。

患者のADL能力は調査者がFIM（Functional Independence Measure）で評価した。

成人患者と介護者双方にHADS（Hospital Anxiety and Depression Scale）と当方で作成したアンケートを、主介護者にはこれらに加えてZarit介護負担尺度（ZBI）の回答を依頼した。

2. 成人Duchenne型筋ジストロフィー患者のADLと不安・抑うつに関する調査

当院の神経内科または小児神経科に通院し、同院身体リハビリ科でリハビリを受けている20歳以上のDMD患者を対象とした。選択基準は明らかな知的障害や発達障害がなく、説明文書と調査者の研究概要の説明が理解でき、研究同意が取得できること、質問に自記または口頭で回答可能なこととした。除外基準は、患者自身の研究参加意思確認と質問紙回答が困難で、診断確定後1年未満とした。患者属性は診療録から収集し、ADL評価は機能的自立度評価表（Functional Independence Measure：FIM）を用いた。心理評価はHospital Anxiety and Depression Scale（HADS）日本語版を用いた。健康関連QOL（HRQOL）評価はSF-36v2®とWHOQOL26を用いた。FIMと他の調査項目について相関の有無を検討した。

3. Duchenne型筋ジストロフィー患者に対するリハビリテーション治療効果の検討

2008年1月から2018年8月の期間中、当院リハビリテーション科へ通院した2018年8月時15・20歳のDMD患者66名を対象とした。

対象者の立位訓練施行状況と身体機能、脊椎X線所見、呼吸機能を後方視的に調査した。歩行不能、Cobb角>40度、%FVC<40%をエンドポイントとしKaplan-Meyer分析により立位訓練の効果を検証した。

結果

1. 成人 Duchenne 型筋ジストロフィー患者 家族の介護に関する調査

成人患者 34 名（中央値年齢 26.5 歳）の FIM 総計の中央値は 53 点（48-60）、運動項目の中央値は 18.5 点（13-25 点）であった。HADS は不安項目の中央値が 5 点（0-14）、抑うつ項目の中央値が 2 点（0-8）であった。FIM と HADS スコアの相関はなかった。

成人 DMD 患者の主介護者 17 名（男性 2 名）・中央値年齢 55 歳（患者の中央値年齢 25 歳）において、平均 ZBI 値 25.4（5-67）点、自覚的な平均介護負担割合は 77.4%/日、平均介護時間 15.6 時間/日であった。HADS の不安項目は中央値 5.5（0-19）、抑うつ項目は中央値 6（0-14）であった。ZBI と介護負担割合・不安・抑うつの得点間の相関は、それぞれ $r=0.41, 0.73, 0.81$ であった。

未成年 DMD 患者の保護者 34 名（全員女性）・中央値年齢 44 歳では、平均 ZBI 値 25.9（8-66）点であった。HADS の不安項目の中央値 5 点（0-13）、抑うつ項目の中央値 4 点（0-12）点であった。ZBI と抑うつの相関係数は $r=0.66$ で正の相関がみられた。

2. 成人Duchenne型筋ジストロフィー患者の ADLと不安・抑うつに関する調査

男性 36 名（26.3±4.7 歳、20-36 歳）が対象となった。歩行能力喪失平均年齢は 10.2±1.6 歳で、全員が心筋症治療薬を内服し、ステロイド治療歴なしは 15 名（27.9±4.6 歳）であった。夜間または終日 NPPV は 32 名（88.9%）

が、4 名が胃瘻を用いていた。26 名（72.2%）は屋内外で電動車いす自操可能であった。質問紙の自記回答は 16 名（44.4%）が可能であった。ヘルパー利用等で独居が 3 名（8.3%）、大卒以上が 16 名（44.4%）、14 名（38.9%）が就労中だった。ホームヘルパーは 27 名（75.0%）が利用していた。

FIM 総得点は 53.9±3.4 点で、ADL 全介助レベルであった。運動項目は 19.0±3.1 点で、食事（2.4±1.6）と整容（1.4±0.7）、排尿管理（1.9±0.4）、排便管理（1.6±0.5）、車いす操作能力（3.8±1.5）の得点に個人差があった。

HADS の平均得点は不安 4.8±2.8 点、抑うつ 2.9±2.5 点で、患者群は臨床的な意義を有する不安や抑うつを呈する状態になかった。

SF-36v2®は国民標準値に比して PF（身体機能）、RP（日常役割機能）で $P<0.001$ 、GH（全体的健康感）、SF（社会生活機能）、RE（日常役割機能）が $P<0.05$ と有意差を認めた。

WHOQOL26 は 20～29 歳、30～39 歳の一般人口データと比較し、有意差はなかった。

FIM と HADS、SF-36v2®, WHOQOL26、自己満足度に相関はなかった。

3. Duchenne型筋ジストロフィー患者に対するリハビリテーション治療効果の検討

Kaplan-Meyer 分析の結果、歩行可能年齢の有意な延長（HR 0.3, $p<0.01$ ）、側弯進行（HR 0.2, $p<0.01$ ）及び呼吸機能低下（HR 0.3, $p<0.05$ ）の有意な抑制を認めた。また、立位訓練を中止した理由として中学入学、体重増加による介護者の負担増などが挙げられた。

考察

介護負担感の調査では ZBI と抑うつには有意な相関が認められ、介護者側から見ると介護の負担が抑うつにつながっていることが示唆される一方で、患者本人の ADL と不安・抑

うつの調査では ADL 能力と心理面の指標には相関を認めず、患者側は介護を受けることに関して心理的負担は小さいことが示唆された。このような乖離があることから、DMD 患者のリハビリテーション治療に当たっては、患者本人の心身の状態だけでなく、介護者の負担感にも配慮する必要があると考えられた。

また、ADL と患者の心理状態とは有意な相関を認めなかった。本研究で ADL 評価として用いた FIM は基本的 ADL の自立度を評価するものであるが、成人 DMD ではこのような基本的 ADL は全介助に近い状態である場合が多く、むしろ残存機能を生かして PC 作業などを通じた社会参加のレベルが QOL や心理面に対して重要であることが考えられた。

長期的なリハビリテーション介入の効果検証として、LLB を用いた立位訓練を成長期終了まで行うことで、歩行可能期間の延長、側弯の進行抑制、呼吸機能の維持に効果があることが示唆された。しかし、就学・進学に伴うライフスタイルの変化や成長・体重増加に伴う介護負担増を理由に継続不能になる例も多く、家庭だけでなく学校での施行など介護者の負担を軽減しながら継続可能な体制の整備も必要と考えられた。

結論

DMD 患者は幼少期に発症し、徐々に症状が進行するため、早期のリハビリテーション介入が必要であり、LLB を用いた立位訓練の継続は歩行可能期間の延長、側弯の進行抑制、呼吸機能の維持に一定の効果を認めた。

成人期では身体機能は患者本人よりも介護者の負担感、抑うつに影響する一方で、患者本人の QOL 向上のためには身体機能だけでなく、社会参加の面へのアプローチが重要であることが考えられた。

参考文献

- Pangalila RF, et al. Prevalence of Fatigue, Pain, and Affective Disorders in Adults With Duchenne Muscular Dystrophy and Their Associations With Quality of Life. Arch Phys Med Rehabil. 2015; 96:1242-7
- Boyer F, et al. Factors Relating To Carer Burden For Families Of Persons With Muscular Dystrophy. J Rehabil Med. 2006; 38: 309-315
- Elsenbruch S, et al. Self-Reported Quality of Life and Depressive Symptoms in Children, Adolescents, and Adults with Duchenne Muscular Dystrophy: A Cross-Sectional Survey Study. Neuropediatrics. 2013; 44: 257-264.
- Elsenbruch S, et al. Self-Reported Quality of Life and Depressive Symptoms in Children, Adolescents, and Adults with Duchenne Muscular Dystrophy: A Cross-Sectional Survey Study. Neuropediatrics. 44:257-264.2013
- Pangalila RF, et al. Quality of life of adult men with Duchenne muscular dystrophy in the Netherlands: implications for care. J Rehabil Med. 47(2):161-6. 2015
- Lue YJ, et al. Quality of life of patients with Duchenne muscular dystrophy: from adolescence to young men. Disabil Rehabil. 39(14):1408-1413. 2017
- Galasko CS, et al. Lung function in Duchenne muscular dystrophy. Eur Spine J 1995;4(5):263-7.
- Yamashita T, et al. Prediction of progression of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy: a preliminary report. Spine (Phila Pa 1976) 2001;26(11):E223-6.

デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける 左室拡張末期径と死亡率

瀬川 和彦

国立精神・神経医療研究センター病院

緒言

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は、骨格筋、心筋の変性により呼吸不全、心不全をおこす疾患である。非侵襲的人工呼吸の導入により生存期間が延長している。心機能障害については ACE 阻害薬と β 遮断薬の効果が示されているが、両薬剤で治療しても心不全による死亡がみられる。本研究では国立精神・神経医療研究センター(NCNP)で心エコー検査を行った DMD 患者の左室拡張末期径(LVDd)と心不全死の関係について後ろ向きに検討した。

方法

2011 年 1 月～2015 年 12 月までに NCNP で心エコー検査をおこなった 10 歳以上の DMD 患者 133 例を対象とし、2018 年 8 月までの経過を後ろ向きに検討した。

初回心エコー検査時の LVDd より、 ≤ 54 mm (Group 1, n=119) と ≥ 55 mm (Group 2, n=14) の 2 群に分類した。Group 2 において、LVDd 以外の危険因子として左房拡大、中等度の僧帽弁逆流、肺高血圧を想定し、初回検査時にいずれかの所見を認めた 2 例を除外し、経過観察中にいずれもみられなかった Group 2A (n=5) と 1 つ以上が新たに出現した Group 2B (n=7) に分類した。

Group 1 と Group 2 の全死亡、心不全死を Kaplan-Meier 法で解析した。死亡率の差は Log rank test 及び Cox 比例ハザードモデルにより解析した。Group 2A の初回検

査時からの経過と Group 2B の左房拡大、中等度の僧帽弁逆流、肺高血圧のいずれかが最初にみられた時点からの経過を Kaplan-Meier 法及び Log rank test で解析した。

結果

Group 1 と Group 2 の患者の年齢に有意差を認めなかった(10-39 才 (中央値 14 才) vs 11-27 才 (中央値 18 才), $p=0.051$)。観察期間は Group 1 が 5.5 ± 1.5 年、Group 2 が 4.4 ± 1.9 年であった。14 例 (10.5%) が観察中に死亡した(Group 1, 6/119 例 (5.0%), Group 2, 8/14 例 (57.1%))。5 年生存率は Group 1 が 96.3%、Group 2 が 47.6%であった($p<0.001$)。心不全死は Group 1 の 1/119 例(0.8%)、Group 2 の 8/14 例(57.1%)にみられた。5 年生存率はそれぞれ 99.0%、47.6%であった($p<0.001$)。Cox 比例ハザードモデルによる解析で、LVDd は心不全死と有意な相関を認めた(ハザード比: 1.56, 95%信頼区間: 1.20–2.03; $p=0.001$)。

Group 2 の患者において経過観察中に新たに左房拡大、中等度の僧帽弁逆流、肺高血圧のいずれかが出現した Group 2B は、それらを認めない Group 2A と比較して短期間に心不全により死亡した($p=0.006$)。

考察

先行研究では、DMD 患者において ACE 阻害薬と β 遮断薬が左室収縮能の指標である左室駆出率(EF)、左室内径短縮率(FS)を改善したと報告されている。DMD 患者は運動機能障害のため心機能が高度に低下するまでは心不全症状を認めない。そのような無症状の左室機能低下を伴う DMD 患者の

EFを改善したとしても患者のQOLは変わらない。重要なことは、症候性心不全、心不全による死亡を予測し、予防することである。本研究より左室の拡大が心不全死の予測因子であると考えられた。一方、左室拡大のない例では、左室収縮能の低下があっても生命予後は良好であった。

DMDの心機能評価法として心エコーが一般的に用いられる。心エコーにおいて良好な画像を描出するには、患者を左側臥位にする必要がある。しかし、DMD患者は運動機能障害があり、またステロイド治療に伴う肥満のため、しばしば車椅子からベッドへの移動が困難である。そのため、車椅子坐位で検査することが少なくない。また胸郭変形や陽圧人工呼吸も心エコーの画像描出を困難にする。LVDdは、左室計測指標のなかでも比較的容易に計測ができ、再現性も高い。

DMD心筋症の原因は心筋細胞膜のジストロフィン蛋白欠損による。しかし実臨床ではDMD心筋症の経過は一様ではなく、個人差が大きい。単純に年齢にのみ依存して進行するとは考えられず、ジストロフィン蛋白以外の修飾因子が考えられる。このことはもともと稀少疾患であるDMDに対し、比較的少数の被験者間で比較試験を行う際に問題となるかもしれない。

本研究の結果から、DMD心筋症の重症度分類を提唱する。

ステージ0：左室内径短縮率正常

ステージ1：左室内径短縮率低下

ステージ2：左室拡張末期径増加

ステージ3：左房拡大、中等度の僧帽弁逆流、肺高血圧、症候性心不全

ステージ1で安定している患者は心筋症

があっても生命予後は良好と考えられる。一方、ステージ2は、心不全死のリスクが高まると考えられ、ステージ3は治療抵抗性で極めて予後不良である。ステージ2の心筋症に対して、ACE阻害薬、β遮断薬に追加する何らかの治療の試みが必要と考えられる。一般的な心不全ガイドラインにおいてはStage CまたはNYHA3度で抗アルドステロン薬の投与を推奨している。DMDの心不全に対して抗アルドステロン薬の効果を比較試験で検証することは倫理的に認められないが、一般的な心不全にエビデンスを持つ抗アルドステロン薬を積極的にDMD心筋症にも使うべきであると考ええる。

結論

左室拡張末期径増大はDMD心筋症の心不全死の予測因子である。

左室拡大に左房拡大、中等度僧帽弁逆流、肺高血圧の1つ以上を伴うと、症候性心不全となり短期間に死亡するリスクが高い。

現在推奨されているACE阻害薬とβ遮断薬による心筋症治療に加えて、左室拡大を防ぐための治療を模索する必要がある。

論文

Segawa K, Sugawara N, Maruo K, Kimura K, Komaki H, Takahashi Y, Sasaki M. Left ventricular end-diastolic diameter and cardiac mortality in Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2020;16:171–178

希少疾患領域における臨床研究基盤モデル構築を目指した研究

中村治雅

国立精神・神経医療研究センター

緒言

希少疾患領域において、臨床開発研究基盤としての臨床研究ネットワーク、患者レジストリの有用性については疑う余地がない。さらには、これらを効率的に連携、運用することでさらなる効果が期待されるものの、未だ適切な基盤モデルは確立できていないのが現状である。

当センターにおいては、国内でも有数の神経・筋疾患登録システム（Remudy: Registry of Muscular Dystrophy）及び筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク（MDCTN: Muscular Dystrophy Clinical Trial Network）を有しており、これまでも疾患登録システムにおける Trial ready cohort としての実施可能性調査、リクルート、疫学研究の実施、ネットワークにおける施設調査や多施設共同臨床研究の実施など、個別で有効に機能し、国内での臨床研究、治験、国際共同治験の希少疾患領域の一つのモデルとなってきた。しかしながら、お互いの事務局機能、運用体制は別途行われてきた。

本研究においては、これら独立運用されてきた事業の効率的運用、統合化を視野に入れた体制の提言を行い、新たな希少疾患臨床研究基盤モデルを提示する。

方法

Remudy および MDCTN の統合的運用に向けて、レジストリ、ネットワークの各事務

局機能、運用体制の整理と規約の作成、運用に関しての検討を行う。

結果

平成 29 年度より、MDCTN および Remudy の統合に向けて、準備に向けた検討会議の開催、レジストリ事務局業務の整理、三菱総合研究所の支援を受けて統合後の協議会規定案の策定を継続した。Remudy/MDCTN 第 1 回（平成 30 年 7 月 15 日）、第 2 回（平成 31 年 1 月 11 日）統合準備委員会が開催され、これまでの統合化に向けた基本方針の確認と承認、新たな名称である「神経筋疾患先端医療推進協議会：CareCure-NMD」の承認、そして最終的な規約が確定された。また、Remudy/MDCTN が管理する様々な施設情報、患者登録情報などの利活用の方策についても検討し、情報開示における費用負担のあり方（製薬企業、アカデミなどの違いによる考え方）、情報提供審査委員会の委員構成及び審査の考え方についても議論された。神経筋疾患先端医療推進協議会第一回運営委員会（平成 31 年 5 月 11 日）が開催され、平成 31 年度より正式に Remudy/MDCTN は統合され、CCNMD として運用が開始された。

考察

国内でも有数の神経・筋疾患登録システムと臨床試験ネットワークの統合的運用について、平成 29 年度より取り組み、組織の体制整備、各種規定類等の準備を経て最終年度の平成 31 年（令和元年）からは、統合的運用を開始することができた。世界的にも、レジストリと臨床研究ネットワークを

一元的に運用している研究基盤は先駆的な活動になると考えられる。実際の運用の開始にあたって、新たに組織化された委員会の元で実務的な活動は実施された。**Remudy**および**MDCTN**のこれまでの事務的窓口を総務委員会のもとで一元化し効率的な運用が可能になったとともに、外部からもわかりやすい対応が可能になった。広報委員会については、今後**Remudy**および**MDCTN**、さらには他の研究班とも連携した情報発信を進める必要がある。**Remudy**および**MDCTN**それぞれの委員会についても、今後はより協力して情報共有しつつ進めていく必要がある。

また、これらの活動が、筋疾患に限らず他の希少疾患領域においても、同様に運用できるようにするために、他の研究領域との連携も必要となると考えられる。

結論

希少疾患における研究開発促進のために、レジストリと研究ネットワークの統合的運用の準備を行い、新年度に新たな希少疾患臨床研究基盤モデルを提示した。

参考文献

1. Takeuchi F, Nakamura H, Yonemoto N, Komaki H, Rosales RL, Kornberg AJ, Bretag AH, Dejthevaporn C, Goh KJ, Jong YJ, Kim DS, Khadilkar SV, Shen D, Wong KT, Chai J, Chan SH, Khan S, Ohnmar O, Nishino I, Takeda S, Nonaka I. Clinical practice with steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy: An expert survey in Asia and Oceania. *Brain Dev.* 2020 Mar;42(3):277-288. doi: 10.1016/j.braindev.2019.12.005. Epub 2020 Jan 21.
2. Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Nakamura H, Komaki H, Matsuo M, Nishino I. Exon skipping induced by nonsense/frameshift mutations in DMD gene results in Becker muscular dystrophy. *Hum Genet.* 2020 Feb;139(2):247-255. doi: 10.1007/s00439-019-02107-4. Epub 2020 Jan 9.
3. Ishigaki K, Nakamura H, et al. National registry of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy in Japan. *Neuromuscul Disord.* 2018 Oct;28(10):885-893. doi: 10.1016/j.nmd.2018.08.001. Epub 2018 Aug 10.
4. Harumasa Nakamura, Shin'ichi Takeda & Masaru Iwasaki. Identification of approval conditions for orphan drugs for neurological disorders by the Japanese regulatory agency. *Expert Opin Orphan Drugs.*2018; 6: 441-447
5. Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Sasaki M, Tachimori H, Nakamura H, Aoki Y, Takeda S. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Science Translational Medicine.* 2018 Apr 18;10(437).
6. 中村治雅、武田伸一. クリニカル・イノベーション・ネットワーク. 整・災外 61 : 419-424, 2018

Remudy 対象筋疾患の遺伝学的診断サービス提供については、ION REPORTER 解析サーバーの

西野一三

国立精神・神経医療研究センター

緒言

遺伝性筋疾患は、希少疾病であることと、原因となる遺伝子の数が 100 以上もあり、時には巨大な遺伝子が原因となるという特性のため、診断システムの整備は困難を極める。筋ジストロフィー等の治験・臨床研究を目的とした遺伝性神経・筋疾患の患者登録システム Remudy に登録するためには、正確な遺伝情報が不可欠である。本申請研究では、ジストロフィノパチーをはじめとする各種遺伝性筋疾患における、効率的な遺伝子診断システムの確立を目指す。

方法

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) または Becker 型筋ジストロフィー (BMD) 患者で MLPA 法により変異を同定されていない一方で、筋生検で DMD/BMD との診断が確定している例を対象として、血液からゲノム DNA を抽出しジストロフィン遺伝子解析を行う。次世代シーケンサー IonPGM による解析を第一選択とし、変異が検出できなかった症例については、サンガー法による全シーケンスを施行する。また、MLPA 法で単一エクソン欠失・重複であった症例については、隣接したエクソンを含むサンガーシーケンス解析を施行する。さらに得られた遺伝子解析結果と免疫染色の結果などの Remudy 登録情報を元に、後方視的データ解析を行う。

縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) が臨床もしくは病理学的に疑われる患者の血液からゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサー IonPGM による解析を行う。シーケンサーから得られたリード数の違いから、コピー数多型の解析 (CNV 解析) を行う。微小変異につ

Variant caller を使用する。

結果

[ジストロフィノパチー遺伝子解析]

2017 年 4 月～2020 年 3 月までに 130 症例の DMD 遺伝子全シーケンスを行った。次世代シーケンサーで変異を検出できなかった症例は 15 例であり、そのうち 1 例はイントロンの変異、もう 1 例は特殊な Alu 配列の挿入であることを、全サンガーシーケンスによって確認した。それ以外の 13 例では全エクソンのサンガーシーケンスでも変異は認められなかった。単一エクソン欠失重複の確認は 28 例で行った。筋レポジトリの全検体のうち、筋病理で確実にジストロフィノパチーの診断がついているが、全エクソンシーケンスで変異が検出されていない 12 例について、現在 RNA-seq による解析を行っている。

[ジストロフィノパチー研究実績]

Remudy 登録された変異データの後方視的解析により、ナンセンス変異を有するが免疫染色にてジストロフィンの発現を認める 18 変異と、同じエクソンにおいてジストロフィンの発現を認めない 16 変異を抽出した。西田らが 2011 年に報告した H492 プラスミドを用い、34 個の変異と wild type exon 配列をそれぞれ HeLa 細胞に導入した。細胞から RNA を回収し、RT-PCR 法において、エクソンスキップの有無を解析、スキップ率を求めた。その結果、閾値を 5%としたところ、89%で免疫染色でのジストロフィンの発現の有無と H492 プラスミドを用いたエクソンスキップの結果が一致した。また、エクソンスキップを引き起こす変異は splicing enhancer を破壊することが機能予測ソフトの結果から推測された。

[GNE ミオパチー遺伝子解析]

2017 年 4 月～2020 年 3 月までに 104 症例の GNE 遺伝子解析を行った。

[GNE ミオパチー研究実績]

これまで当院で遺伝子診断した日本人 GNE ミオパチー患者 325 家系 343 名を解析した。未報告の変異は 18 個あり、報告予定である。また Allele 頻度が 2 番目に高い c.620A>T (p.D207V) をホモ接合体で持つ患者は 2 名と極端に少なかった。同変異をホモ接合体で持つ健康人が 1 名見つかった。同変異はホモ接合体では発症しない可能性を疑い、上記 3 名に対し、CNV 解析、WGS、RNAseq を行ったが、明らかな異常は見つからなかった。WGS によるハプロタイプ解析では、それぞれのサンプル内において同祖なハプロタイプがホモ接合になっており、発症者 2 名の GNE 遺伝子領域を含むハプロタイプは同祖であったのに対し、非発症健康男性にハプロタイプは同祖でないと考えられた。また、新たに p.D207V ホモ接合体の患者が 1 名見つかった。発症は 60 歳であり、本変異が軽症型変異と考えられることと矛盾しなかった。

考察

[ジストロフィノパチー遺伝子解析]

DMD 遺伝子解析については、次世代シーケンサー IonPGM を用いることで、ほぼ全ての診断が可能となってきた。全サンガーシーケンスでも変異が同定できない症例については、deep intron の変異が最も考えられる。過去の報告からも全 DMD/BMD 患者の 1% 程度存在すると言われており、現在の我々の解析では deep intron 変異は検出することができないが、それ以外の変異については欠失・重複を含め、理論上 98% の DMD/BMD 患者で遺伝子変異を確定することができ、保険診療で大半の患者の DMD 遺伝子変異を同定できるようになると期待される。

DMD 遺伝子変異の研究において、Remudy 登録データをもとに、ナンセンス変異を有しジストロフィン染色が陽性となる症例が、エクソンスキップを起こしていることを証明した。さらに今回の結果から、

スキップ率が 5% 以上の場合に、免疫染色でジストロフィンが発現していることがいえる。この結果は、エクソンスキップ治療の適応や治療効果予測などにも有用な情報である。

[GNE ミオパチー遺伝子解析]

p.D207V をホモ接合体で持つ患者 2 名と健康男性 1 名は同祖ではなく、発症者に共通し、非発症者が有さない variant が発症を規定する因子と考える。発症者の有するハプロタイプの頻度を比較するため、一般集団および p.D207V 複合ヘテロ集団のハプロタイプを比較解析中である。また、新たにみつかった p.D207V ホモ接合体患者に関しても、RNA seq および WGS で解析している。

結論

3 年間の結果から、IonPGM を用いた筋疾患患者の遺伝子解析システムは、簡便で効率的に運用可能であることが示された。今後は保険収載を目指して、企業と協力体制を結ぶことを検討している。今後、登録対象疾患の拡大や、指定難病登録システム運用のための遺伝子診断の利用などを踏まえると、次世代シーケンサーを用いることにより、効率的かつ経済的な解析方法を立ち上げることが望ましいと考えられた。

GNE ミオパチー p.D207V 変異は軽症型変異であり、ホモ接合体ではほぼ発症しないと考えられた。ホモ接合体で発症した患者 2 名は同祖であり、ホモ接合体の非発症者は同祖でなかったことより、発症者のハプロタイプのみが有するバリエーションが発症を規定すると考えられた。発症を規定する因子に迫るためには、症例数を増やした解析が必要だ。

参考文献

Okubo et al.: Exon skipping induced by nonsense/frameshift mutations in DMD

gene results in Becker muscular

dystrophy. Hum Genet.DOI:

10.1007/s00439-019-02107-4

Okubo M et al.: Comprehensive analysis

for genetic diagnosis of

Dystrophinopathies in Japan.

ORJD.12:149:2017

Becker型筋ジストロフィーの病態解明のための疫学研究

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科 森まどか

A. 緒言

ベッカー型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy, BMD) は比較的軽症なジストロフィン異常症である。BMD は軽症であることに加え症例ごとに症状が多様であるため、疾患全体の臨床像や

genotype-phenotype correlation については未解明な点が多かった。我々は①日本の BMD 患者の臨床的特徴をとらえる②BMD 患者がメンタル面の問題を抱えやすい傾向があることに注目し、解明のための調査研究を行った。

B. 研究方法

①神経・筋疾患患者登録(Registry of Neuromuscular diseases, REMUDY) で収集された、遺伝子診断で確定された dystrophinopathy 患者の登録データのうち、13歳以上17歳未満で歩行喪失した中間型筋ジストロフィー (IMD)、および17歳以上で歩行可能な BMD の情報を解析した。

②1979年から2017年8月の間に国立精神・神経医療研究センター病院を受診し、17歳時点で歩行可能だった男性ジストロフィン異常症患者に研究協力を依頼した。参加者に運動機能・家族歴・生育歴・治療歴・学業成績・精神疾患の有無を問診、カルテ調査を行った。希望する患者に対し WAIS-R、Japanese Adult Reading Test (JART)、精神疾患簡易構造化面接法 (MINI)、うつ病簡易評価尺度 (CES-D)、特性不安尺度 (STAI)、Conners' Adult ADHD Rating Scales 日本語版 (CAARS)、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (PARS)、自閉症スペクトラム指数 (AQ) を行った。

(倫理面への配慮) 患者登録システムの構築と遺伝子検査実施体制 (Remudy) ・および dystrophinopathy 患者登録システムについては、独立行政法人国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。患者については、独立行政法人国立精神・神経医

療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

取り扱う情報は、遺伝子解析の結果を含む個人情報であり、個人情報管理については十分な配慮を行った。本研究は厚生労働省・文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」を準拠し、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律を遵守した。

C. 研究結果

①調査参加：ジストロフィノパチー登録患者 1,298 名のうち BMD138 名、IMD54 名が該当した。収集時のデータは 34.8 ± 13.3 (median, 32 歳, 17-78 歳)であった。49.5% (n=95)は心機能正常、55.2% (n=106)は何らかの心疾患治療薬を内服していた。32 名 (16.7%) はステロイド投与を受けたことがあった。

80 名 (41.7%) に家族歴があった。88 名 (45.8%)は呼吸機能正常だったが、25 名 (13.0%)は評価されていなかった。BMD のうち 35 名は呼吸機能障害があった。そのうち 18 名は歩行不能、17 名は歩行可能だった。18 名は人工呼吸器を使用しており、5 名は part-time, 13 名は終日利用していた。遺伝子診断で inframe かつ筋生検の免疫組織化学染色で faint and patchy パターンを取る典型例も含まれていた。IMD50 名のうち 44 名に呼吸機能障害を認め、33 名 (17.2%)が人工呼吸器利用、13 名が持続的に利用していた。BMD, IMD のうち人工呼吸器利用者 33 名のうち 44 歳の BMD1 名のみが歩行可能だった。

137 名が欠失変異、16 名が重複、39 名が small mutations だった。ex45_ex47del 変異が最多で 26.3% (36/137), 次に ex45_ex48del 変異 12.4% (17/137), ex45_ex49del 変異 6.6% (9/137), ex3_ex7del 変異 5.1% (7/137), ex48del 変異 2.9% (4/137), ex45_ex55del 変異 2.9% (4/137)の順だった。58 種の変異 (67 名 48.9%)は 1, 2 名の患者しか登録していなかった。

頻度の高い ex45_ex47del, ex45_ex48del, ex45_ex49del, ex45_ex55del, ex48del 変異の間の表現型を比較した。ステロイド投与者は除外した。患者数は順に 36, 16, 8, 4, 4 名だった。最も頻度の高い ex45_47del に比べ

て ex45_ex55del 変異と ex48del 変異は優位に若年だった。ex45_ex55del 変異や ex48del 変異のある患者で歩行不能者はいなかった。歩行喪失年齢を残りの変異で比べた場合、ex45_ex49del 変異を持つ患者の歩行喪失年齢は 39.7 歳と ex45_ex47del (53 歳, $p=0.215$) ex45_ex48del (60 歳, $p=0.018$) より若かった。ex45_ex48 変異は最も予測歩行可能期間が長かった。心機能障害のある患者の割合は ex45_ex47del (36.1%), ex45_ex48del (60.0%), ex45_ex49del (37.5%), ex45_ex55del (25%), ex48del (0%) の順だった。呼吸不全のある患者の割合は多い順に ex45_ex47del (13.9%), ex45_ex48del (21.4%), ex45_ex49del (0%), ex45_ex55del (0%), ex48del (0%) だった。

② 1. 調査参加: 患者 105 名中 76 名 (73%) が研究参加、23 名 (22%) は参加拒否ないし接触不能、6 名が死亡していた。2 名が調査終了後に死亡した。参加者の平均年齢 37.0+/- 11.7 歳 (中央値 37, 17-59 歳)、歩行可能 59 人 (78%) であった。自覚・他覚症状のない未発症者が 3 名含まれた。

2. 患者背景: 生育歴: 学校でのいじめは 33 名 (43%) が経験有りと回答し、一般人口 (1.34%) より高頻度だった。就学中を除き就労経験ありは 59 名 (78%) と一般男性

(87.8%) より低く、19 名 (25%) は身体的理由で離職していた。

3. 発達・精神面: 5 例 (7%) にてんかんの治療歴があった。知的障害 5 名、広汎性発達障害 1 名が含まれた。問題行動は 11 名 (15%) が経験しており、不登校・ひきこもり 8 例

(11%)、暴力行為 3 例 (4%)、自殺企図 1 名で、不登校・暴力行為は一般人口より高頻度だった。精神疾患は 16 名 (21%)、統合失調症性スペクトラム 5 名、抑うつ障害群 4 名、適応障害 3 名、転換性障害 2 名、強迫・パニック 2 名、双極性感情障害 1 名で統合失調症スペクトラムで一般人口より高頻度であった。いじめを受けた群では精神疾患を持つ割合が有意に高かった ($p=0.021$) 精神疾患あり群に知的障害 4 名・広汎性発達障害 1 例が含まれた。

4. 心理検査結果: WAIS-R FIQ (n=33) および JART 病前 IQ (n=45) ではそれぞれ平均 94.4 +/- 18.4 (50-138) および 105.1 +/- 9.9 (71.78-121.50) と低下はなかった (最重度知的障害 1 名は検査不能)。CES-D (n=40) ≥ 16 は 32.5% と抑うつ状態の患者が多かった。STAI (n=40) では特性不安 ≥ 44 が 37.5%, 状態不安 ≥ 44 が 50% と不安状態がみられた。発達指数では PARS 幼児期得点 (n=17) 9 点以上 16.7%, CAARS 自己 H (n=35) 44 点以上 17.6%, AQ (n=35) 33 点以上 11.4% であった。

D. 考察

過去の報告では心筋症発症は ex45_ex48del 変異や ex45_ex49del 変異が ex45_ex47del 変異より遅い、乃至 ex45_ex47del や ex45del_eex49del 変異の車椅子利用が ex45_ex48del 変異より早いとされる。この研究で ex45_ex47del や ex45_ex48del 変異が歩行予後が良いことを示した。

この研究では軽症 dystrophinopathy の病態を解明することを目的としたため、BMD の定義に臨床指標、すなわち歩行可能年齢を用い、genotype や病理所見を用いなかった。病理診断を受ける割合は特に欠失重複変異では少なくなっていることも背景にある。一方、ステロイド利用による歩行予後の改善は本来 DMD の表現型であった患者も含めることになるため、臨床指標単独に依存することも望ましくない可能性がある。

個別の変異ごとの表現型比較をすることが出来たのは一部の頻度の高い変異のみで、他の遺伝子型の表現型の検討は出来ない。国際登録との協調や分子機能からの予後予測など新たな方法論が必要である。BMD にもステロイドが用いられていることをはじめて明らかにしたが、効果について評価は出来ていない。前向き研究等が必要である。BMD の呼吸機能障害についてもはじめて言及した。BMD や IMD の診療には、呼吸機能評価と必要な呼吸リハビリや治療介入を行うことを再確認したい。

精神疾患と BMD の関係を明らかにし、一

般人口よりも特に統合失調症および神経症領域の罹患が多いことを明らかにした。またうつ状態および特性不安が高い傾向があり、これらは身体障害の重症度や知的障害と関連せず病気の本質的な特性であると考え、BMDは身体障害のみでなく精神面にも配慮が必要な疾患であることを認識する必要があると考えた。いじめを受けた頻度は一般人口よりも多く、これらの外的因子が特性不安と相まって精神面に幼少期から悪影響を与える可能性は否定出来ない。また発達障害に関わる因子が高いほど QOL に悪影響があった。

E. 結論

国内BMD/IMDの表現型を明らかにした。BMD/IMDには呼吸障害への配慮が必要である。BMD患者では統合失調症をはじめとした精神疾患が多く不安特性が高かった。不安特性が高いことは、いじめや身体障害の影響が精神面へ強く出やすい可能性がある。BMDでは疾患の早期発見および知的・精神面での評価を促進し、医療関係者と家族・教育関係者との適切な連携を図る必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Mori-Yoshimura M, Mizuno Y, Yoshida S, Ishihara N, Minami N, Morimoto E, Maruo K, Nonaka I, Komaki H, Nishino I, Sekiguchi M, Sato N, Takeda S, Takahashi Y. Psychiatric and neurodevelopmental aspects of Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2019 Dec 29(12) 930-939
- ② Pogoryelova O, Urtizberea JA, Argov Z, Nishino I, Lochmüller H; ENMC workshop study group. 237th ENMC International Workshop: GNE myopathy-current and future research Hoofddorp, The Netherlands, 14-16 September 2018. Neuromuscul Disord. 2019 May 29(5) 401-410
- ③ Mukai T, Mori-Yoshimura M, Nishikawa A, Hokkoku K, Sonoo M, Nishino I, Takahashi Y. Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy-Related Myopathy with TMEM43 Mutations. Muscle Nerve. 2019 Feb 59(2) E5-E7
- ④ Mori-Yoshimura M, Mitsunashi S,

Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, Nishino I, Takeda S, Kimura E.

Characteristics of Japanese Patients with Becker Muscular Dystrophy and intermediate Muscular Dystrophy in a Japanese National Registry of Muscular Dystrophy (Remudy): Heterogeneity and Clinical Variation.

J Neuromuscul Dis. 2018 5(2) 193-203

⑤ Katsuhito Adachi, Shuji Hashiguchi, Miho Saito, Setsuko Kashiwagi, Tatsushi Miyazaki, Hisaomi Kawai, Hirotsugu Yamada, Takashi Iwase, Masashi Akaike, Shoichiro Takao, Michio Kobayashi, Masatoshi Ishizaki, Tuiyoshi Matsu-mura, Madoka Mori-Yoshimura, En Kimura

Detection and management of cardiomyopathy in female dystrophinopathy carriers

Journal of the Neurological Sciences

2018 May 386 74-80

⑥ Uruha A, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Kanai M, Murata M, Nishino I.

A 31-Year-Old Man with Slowly Progressive Limb Muscle Weakness and Respiratory insufficiency.

Brain Pathol. 2018 Jan 28(1) 123-124

⑦ Mori-Yoshimura M, Mizuno Y, Yoshida S, et al. : Social involvement issues in patients with Becker muscular dystrophy: A questionnaire survey of subjects from a patient registry. Brain Dev. 2018;40(4):268-277

2. 学会発表

① 森まどか, 大矢寧, 小牧宏文, 南成裕, 西野一三, 瀬川和彦, 高橋祐二

Respiratory dysfunction of Becker muscular dystrophy.

第60回日本神経学会学術大会 2019年5月 大阪

② Madoka Mori-Yoshimura, Yukiko Mizuno, Sumiko Yoshida, Naoko Ishihara, Narihiro Minami, Kazushi Maruo, Ikuya Nonaka, Hirofumi Komaki, Ichizo Nishino, Miho Murata, Shinichi Takeda, Yuji Takahashi.

Psychiatric problems in patients with Becker muscular dystrophy.

Psychiatric problems in patients with Becker muscular dystrophy.

第59回日本神経学会学術大会 2018年5月 札幌

③ 森まどか, 水野由輝郎, 吉田寿美子, 南成祐, 西野一三, 村田美穂, 武田伸一, 高橋祐二, 木村円ベッカー型筋ジストロフィー患者の社会参加に関する問題

第115回日本内科学会総会・講演会 2018年4月 京都

筋ジストロフィーの嚥下障害の評価

分担研究者 山本敏之

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

平成 29 年度

筋ジストロフィー患者の嚥下障害の自覚に関する研究

共同研究者

鈴木俊¹⁾、永濱敏樹¹⁾、小林広拓¹⁾、笠原靖弘¹⁾、葛谷孝夫¹⁾、高橋祐二²⁾、村田美穂²⁾、小牧宏文³⁾

1) タニタ体重科学研究所, 2) 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科, 3) 同 小児神経科

緒言 本研究は、筋ジストロフィー患者の嚥下中の生体電気インピーダンスの経時変化を非侵襲的に評価し、簡便に嚥下を判定することを目的とした。

方法 筋ジストロフィー患者 15 人(男 12 人, 女 3 人, 年齢中央値 34 歳。デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD) 9 人, 筋強直性ジストロフィー 5 人, 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD) 1 人)と、健常者 24 人(男 15 人, 女 9 人, 年齢中央値 35 歳)を対象とした。除外基準は、20 歳未満の対象、本人からの同意が得られない対象とした。

筋ジストロフィー患者は非侵襲的嚥下機能評価機器を装着し、X 線透視下で液体バリウム 3ml を 3 回嚥下した。健常者は非侵襲的嚥下機能評価機器を装着し、水 3ml を 3 回嚥下した。それぞれの嚥下の動的生体電気インピーダンス値の経時変化波形を記録した。同一対象の 3 回の嚥下の経時変化

波形の類似度を以下の数式で算出した。

$$S = \frac{\sum_{i=1}^j F_i \cdot G_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^j F_i^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^j G_i^2}}$$

S: 類似度, I: 測定データ番号, j: 最大データ番号, F: 基準生体電気インピーダンス波形, G 解析対象生体電気インピーダンス波形。

筋ジストロフィー患者は嚥下造影検査(VF)の結果から、嚥下正常群と嚥下障害群に分類した。健常者はすべて嚥下正常群とした。本研究は、本研究は当センター倫理委員会の承認を得た(承認番号 A2014-077)。

結果 健常者 24 人と VF で異常を認めなかった患者は 4 人を嚥下正常群, VF で異常を認めた筋ジストロフィー患者 11 人を嚥下障害群とした。嚥下正常群の類似度は中央値 0.99 (四分位範囲 0.96~0.99), 嚥下障害群の類似度は中央値 0.79 (四分位範囲 0.71~0.99) であった。2 群には有意な差を認めた (Mann-Whitney U test: $p < 0.01$)。

考察 嚥下障害がない筋ジストロフィー患者は、健常者と同様に、嚥下を繰り返しても動的生体電気インピーダンス値の経時変化にばらつきがなく、類似度が高いことが分かった。一方、嚥下障害がある場合、嚥下関連器官の協調運動にばらつきが出るため、動的生体電気インピーダンス値が安定しないと考えた。

結論 嚥下中の生体電気インピーダンスの経時変化を非侵襲的に評価し、正常の嚥下では繰り返しの嚥下による運動のばらつきが少なく、嚥下障害では繰り返しの嚥下による運動のばらつきが大きいことを示した。

平成 30 年度

代替栄養法を導入したデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の検討

共同研究者

森まどか¹⁾, 大矢寧¹⁾, 小牧宏文²⁾, 高橋祐二¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科, 2) 同 小児神経科

緒言 本研究は DMD 患者に特徴的な身体所見と嚥下の状態を調査し, 代替栄養法の導入の決定因子を検討した.

方法 2011 年 11 月~2018 年 9 月までの間に当院に入院した DMD 患者 56 人(年齢中央値 23.5 歳)を対象とした. すべての患者に嚥下造影検査(VF)を実施し, その時点での以下の項目を評価した: 検査時の体重, 検査前 1 年間の体重変化率 [(検査時の体重 - 1 年前の体重) x 100/検査時の体重], 気管切開の有無, 人工呼吸器の使用頻度(未使用, 部分使用, 1 日使用), VF での誤嚥と咽頭残留, 日本語版嚥下障害質問票(SDQ) (1)の回答. VF 後, 半年以内に胃瘻造設, もしくは経鼻経管栄養とした患者を代替栄養群, 経口摂取を継続した患者を経口摂取群とした. 2 群を Mann-Whitney の U 検定で比較した. さらに, 代替栄養群に特徴的な項目を決定木分析で判定した.

結果 代替栄養群は 56 人中 13 人 (23%) で, 胃瘻造設 11 人, 経鼻経管栄養 2 人であった. 検査時の年齢中央値は代替栄養群 24 歳, 経口摂取群 23 歳で有意差はなかった. 体重中央値は代替栄養群 33.1 kg, 経口摂取群 48.6 kg で, 有意差があった ($p < 0.01$). 検査前 1 年間の体重変化率は, 代替栄養群

-8.2%, 経口摂取群 0% で, 有意差があった ($p = 0.03$). すでに気管切開していた患者 5 人すべてが代替栄養を導入し, 経口摂取を継続した患者に気管切開をした患者はいなかった. 人工呼吸器の使用は, 代替栄養群は未使用 0%, 部分使用 31%, 1 日使用 69%, 経口摂取群は未使用 7%, 部分使用 50%, 1 日使用 43% で頻度に有意差はなかった. VF での誤嚥は代替栄養群 2 人 (15.4%), 経口摂取群 1 人 (2.3%), 咽頭残留は代替栄養群 12 人 (92.3%), 経口摂取群 72.1% でいずれも有意差はなかった. SDQ では 15 問中 5 問で代替栄養群は経口摂取群より悪かった.

決定木分析では, 代替栄養群は, 気管切開があること, 固い食べ物を食べると咳き込む, もしくは固い食べ物を食べられないことが特徴であった. 決定木は, 感度 77%, 特異度 95% で有意に代替栄養群と経口摂取群を判別した ($p < 0.01$). また, 気管切開を除いた場合, 固い食べ物を食べると咳き込むこと, 検査前 1 年間の体重変化率が 7.4% 以上であることが特徴であった. 決定木は, 感度 63%, 特異度 95% で有意に代替栄養群と経口摂取群を判別した ($p < 0.01$).

考察 DMD 患者に気管切開下陽圧換気を導入すると, 導入前に比べて, 嚥下にかかる時間と嚥下回数が少なくなり, 嚥下が改善するという報告がある(2). 本研究では気管切開を行っていた DMD 患者 5 人すべてが, 半年後には経口摂取の継続が困難になった. 本研究対象が気管切開術を行った時期は, 代替栄養法の導入よりも前であり, 気管切開術の嚥下に対する直接的な影響は不明である. 長期の経過で, 気管切開は DMD 患者の経口摂取継続に不利であることが示唆

された。固い食べ物の嚥下に異常を感じたり、固い食べ物を食べられなくなったりする DMD 患者は、代替栄養法が必要になることが多かった。

結論 代替栄養法が必要になる DMD 患者の特徴は、気管切開していること、固い食べ物の嚥下に異常を感じていたり、固い食べ物を食べられなくなったりすること、1 年で 7.4%以上体重が減少していることが挙げられた。

参考文献

1. Yamamoto T, Ikeda K, Usui H, et al. Validation of the Japanese translation of the Swallowing Disturbance Questionnaire in Parkinson's disease patients. Qual Life Res. 2012;21(7):1299-303.
2. Terzi N, Prigent H, Lejaille M, et al. Impact of tracheostomy on swallowing performance in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2010;20(8):493-8.

令和 1 年度

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの嚥下機能とその自覚

共同研究者

森まどか、大矢寧、高橋祐二

国立精神・神経医療研究セ

ンター病院 脳神経内科

緒言 FSHD 患者を対象に、SDQ の総点と VF の所見を比較した。

方法 対象は遺伝子検査で診断した FSHD 患者 35 人(女性 22 人,男性 13 人,平均年齢 49.2 ± 17.4 歳)とした。すべての対象は日常の食事を経口摂取していた。対

象に SDQ を回答させ、VF を実施した。VF では液体バリウム 10ml の嚥下から、喉頭蓋谷の残留、梨状陥凹の残留、誤嚥のいずれかを認めた場合、「嚥下障害」と定義した。SDQ の総点と VF の結果から感度と特異度が高い点数を同定した。統計は χ^2 乗検定を行い、有意水準 $p < 0.05$ を有意とした。なお、すべての検査は紙面による同意を得て実施した。

結果 VF で誤嚥した患者は 2 人 (5.7%) で、喉頭蓋谷と梨状窩のいずれか、もしくは両方に残留を認めたのは 12 人 (34.3%) であった。全体で 34.3%に嚥下障害を認めた。SDQ の平均総点は 8.0 であった。SDQ-J で嚥下障害を判定する点数を 8 点としたとき、感度 0.78, 特異度 0.7, 陽性的中率 0.64, 陰性的中率 0.86 であった ($p < 0.01$)。

考察 本邦における疫学調査では、経口摂取可能な患者は 75.8%で、経管栄養、胃瘻栄養例が少なからずいることが報告されている。

本研究から FSHD では誤嚥の頻度は 5.7%と低いものの、34.3%に咽頭残留を認めることが明らかになった。SDQ の総点 8.0 点を基準にすると、有意に嚥下障害を判定できることを示した。自覚しやすい症状は、口唇閉鎖や口腔から咽頭への送り込み、そして咽頭収縮の低下による異常であることが示唆された。

結論 FSHD 患者の約 1/3 に嚥下障害を合併することが示された。嚥下のスクリーニングには、自己回答式問診票による評価が有用であった。

尿中タイチンを用いた **Duchenne** 型筋ジストロフィーの新たな疾患バイオマーカーの確立

栗野宏之

神戸大学大学院医学研究科内科系講座
小児科学分野

緒言

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) はジストロフィン遺伝子変異によって生じる致死性の進行性の筋萎縮症である。近年、DMD に対する様々な治療法が提唱されており、その治療効果を判定できるバイオマーカーの確立が急務となっている。

タイチンはヒト最大の蛋白で、筋肉のサルコメアで分子バネの役割を果たしている。我々はタイチン分解産物が DMD 患者の尿中に排泄される(1)ことから、タイチン分解産物が DMD の新たなバイオマーカーになると考え、ELISA キットを開発した。(2)本研究では、DMD 患者の尿中タイチン濃度を測定し、病態的意義について検討した。

方法

DMD 患者と健常人から尿を採取し、松尾雅文らが開発した ELISA キット(株式会社免疫生物研究所)で尿中タイチン値を測定した。尿クレアチニンを測定し尿中タイチン濃度は pmol/mg Cr で示した。

結果

DMD 患者(145 人)の尿中タイチン濃度の中央値は、735.5pmol/mg Cr であった。一方健常人(9 人)の尿中タイチン中央値は

1.2pmol/mg Cr であり、DMD 患者の尿中タイチン濃度は健常人に比べて極めて高値であった($p<0.0001$)。(3) この結果は DMD 患者ではタイチンの分解が非常に活発であること示すものであった。尿中タイチンは年齢とともに低下した。DMD は年齢とともに進行していくため、尿中タイチンは DMD の病勢を示していると考えられた。尿中タイチンは年齢とともに低下するが、血清 CK 値が基準内となる病状の進行した DMD 患者でも、尿中タイチンは健常人より高値を示した。このことから、尿中タイチンは、血清 CK より鋭敏なバイオマーカーであることを示した。

尿中タイチンが DMD の診断マーカーとなるかについて DMD 患者と健常人の尿中タイチン濃度を用い ROC 曲線を作成し検討した。AUC (area under curve) は 1.0 であり、尿中タイチンを用いると DMD 患者と健常人を完璧に区別できるという結果をえた。カットオフ値を 3.52pmol/mg Cr とした場合、感度 98.9%、特異度 100%であった。尿中タイチンは DMD の非常に優れた診断マーカーであることが明らかになった。

考察

DMD のジストロフィンを欠損した筋肉では筋崩壊が生じるが、筋崩壊を反映するバイオマーカーはこれまで存在しなかった。DMD の尿中には筋崩壊によって生じたタイチン分解産物の濃度が高いことから筋崩壊が活発であり、尿中タイチンは DMD の筋崩壊を反映するバイオマーカーであると考えられた。

結論

尿中タイチンは DMD における非侵襲的な新たな疾患バイオマーカーである

参考文献

1. Rouillon J, Zocevic A, Leger T, Garcia C, Camadro JM, Udd B, et al. Proteomics profiling of urine reveals specific titin fragments as biomarkers of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(7):563-73.
2. Maruyama N, Asai T, Abe C, Inada A, Kawauchi T, Miyashita K, et al. Establishment of a highly sensitive sandwich ELISA for the N-terminal fragment of titin in urine. *Sci Rep*. 2016;6:39375.
3. Awano H, Matsumoto M, Nagai M, Shirakawa T, Maruyama N, Iijima K, et al. Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Chim Acta*. 2018;476:111-6.

福山型先天性筋ジストロフィー患者における治験を前提とした適切な評価項目の構築

分担研究者：石垣 景子（東京女子医科大学小児科）

研究協力者：佐藤孝俊 1), 村上てるみ 1), 石黒久美子 1), 七字美延 1), 大澤真木子 1), 永田 智 1),

安達みちる 2), 圖師将也 2), 中村花穂 2), 後藤圭介 2), 和田 太 3), 猪飼哲夫 3), 近藤和泉 4)

所属 1). 東京女子医科大学 小児科

2). 同 リハビリテーション部

3). 同 リハビリテーション科

4). 独立行政法人国立長寿医療研究センター 健康長寿支援ロボットセンター 機能回復診療部

I. 福山型先天性筋ジストロフィーに対する改訂粗大運動能力尺度の検討

【緒言】福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）では、中等度以上の精神遅滞を合併するため、客観的・定量的な運動機能評価が困難であった。これに対し、我々は、粗大運動評価尺度（Gross motor function measure : GMFM-88）が、FCMD の鋭敏かつ妥当なスケールとなり得ることを示した（Sato T et al, Neuromuscul Disord. 2017）。しかし、評価項目一つ一つの妥当性や難易度については評価されていない。近年、試験問題や心理検査等において、Rasch 分析と言われる統計学的手法が用いられているが、この手法により、個々の設問

の難易度を定量化し、設問一つ一つの妥当性を評価することができる。GMFM-88 は、元来、88 項目から構成されているが、脳性麻痺への評価に関して、その後の Rasch 分析により、各項目の難易度が評価され、より適合性の高い 66 項目が抽出された経緯がある。今回、我々は、FCMD についても、Rasch 分析を用いて、より適合性の高い 68 項目を抽出し、実際の評価を行ったので、報告する【方法】FCMD 患者 41 名（7 か月～24 歳 5 か月）に対し、延べ 100 回の GMFM 評価が終了しており、その結果に対し、Rasch 分析を行った。WINSTEP を用いて分析し、項目の難易度を示す値として、尺度化スコアを使用した。項目の適合性を評価する指標として、INFIT 値を使用し、2 以上で不適合と判断した。INFIT 値が 2 以上を示した項目は、12 項目あり、これらを除外し、残りの 76 項目をより適合性の高い評価項目として、抽出し、改訂 GMFM として 68 項目を選出した。4 名の理学療法士により、FCMD 患者 8 名に対し、改訂 GMFM と GMFM-88 による評価を行った。初めに、抽出された 68 項目の評価を行い、その後、残りの 20 項目について評価した。それぞれに要した評価時間を比較し、また、両者の相関性についても検討した。この研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を経て行った。

【結果・考察】評価に要した時間の平均値は、改訂 GMFM で 35 分間、GMFM-88 で 46 分間と、改訂版を用いることで 11 分間、短縮できた。両者の相関性についても良好な結果を得た。

【結論】改訂 GMFM により、より短時間で、FCMD の運動機能評価を行うことがで

きた。本評価法により、患児・家族への負担の軽減を図れるものと考え

本論文は、2020年2月 Brain and Development に受理された。

【参考文献】

- (1) 近藤和泉, 福田道隆監修. GMFM 粗大運動能力尺度 脳性麻痺児のための評価尺度. 医学書院
- (2) Sato T, Ishigaki K. The gross motor function measure is valid for Fukuyama congenital muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2017 Jan;27(1):45-49

II. FCMD におけるアクチグラフ測定

【緒言】粗大運動評価尺度 (Gross motor function measure : GMFM-88) が FCMD の鋭敏かつ妥当なスケールとなり得ることを示した。しかし、病院内という環境下における運動機能評価は、児の医療者に対する緊張や来院に要した疲労の影響により、真の運動機能を反映していない可能性が考えられる。実際、患者家族より、自宅や学校では、運動機能評価時よりも活発であることを、しばしば指摘される。近年、院外でも、持続的かつ定量的な活動量計測が可能な腕時計型活動量計 (アクチグラフ) が開発され、様々な医療分野へ応用され、Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では、その妥当性が示されている。今回、我々は、FCMD に対し、アクチグラフによる活動量測定を行い、その妥当性を検討したので報告する。

【方法】FCMD 患者 6 名に対し、フィリップス社アクティウォッチスペクトラム PRO により、入浴時を除く 48 時間、連続

で活動量を測定した。対象患者の運動機能は、いずれも坐位またはいざりばいであり、上肢は肘レベル～頭頂部まで挙上可能であった。活動量は、1 分間ごとにアクティビティカウント (AC) と呼ばれる単位で記録され、その平均値を算出した。さらに、測定の前後 4 か月以内に GMFM-88 による運動機能評価も行い、両者の相関性を統計的に解析した。

【結果】AC の 48 時間分平均値と GMFM-88 スコアは、 $r^2=0.7554$ であった。さらに、GMFM-88 の項目の内、上肢関連の項目のみを抜粋したスコアとの相関を検討したところ、 $r^2=0.6001$ であった。いずれも線形回帰分析により検討した。

【考察】少数例での解析であるが、アクチグラフは FCMD の運動機能評価に妥当なことが示唆された。装着部位が腕であるため、上肢機能をより反映している可能性を考えていたが、むしろ相関性は低いという結果であった。対象患者の運動機能を考えれば、今回、主にアクチグラフが検知していたのは、上肢または体幹運動であり、上半身機能を全体的に反映していると考えた。さらに、DMD での先行研究において、下肢筋力との相関が弱かったことが報告されており、本結果と合致する可能性が示唆された。一方で、介護者による他動的な動きを検知している可能性は残り、今後の検討課題と考えた。

【結論】アクチグラフは、FCMD の運動機能評価として妥当であり、従来の来院評価のみでは不十分であった部分を補完できる可能性がある。

【参考文献】

- (1) Nishizawa H et al. Usefulness of continuous actigraph monitoring in the assessment of the effect of corticosteroid treatment for Duchenne muscular dystrophy: a case report, *J Phys Ther Sci.* 2016 ;28(11):3249-3251.
- (2) Kimura S et al. Estimation of muscle strength from actigraph data in Duchenne muscular dystrophy, *Pediatr Int.* 2014;56(5):748-52.

Ⅲ. FCMD 患者に対するステロイド療法の有効性

【緒言】DMDにおいて、ステロイド療法の運動機能に対する短期的な有効性は、高いエビデンスをもって報告されている。一方、FCMDにおけるステロイドの有効性に関しては、数例の症例報告と、ウィルス感染後の急激な筋力低下に対する効果が報告されているが、十分な検討はなされていない。FCMDの運動機能に対するステロイド療法の有効性について検討した。

【方法】東京女子医科大学病院通院中の遺伝学的に確定診断されているFCMD患者のうち、粗大運動能力尺度（GMFM）の総合点が低下し臨床的に運動機能の低下を認めた10歳以下の患者で、且つステロイド療法に対する希望があり、同意が得られた患者を対象とした。プレドニン®内服0.5mg/kg/日隔日から開始し、効果が不十分な場合、1mg/kg/日隔日投与まで増量を行った。治療開始前後においてGMFMにて運動機能进行评估し、GMFM総合点をウィルコクソンの符号付順位検定（有意水準0.05以下）を行い検討した（東京女子医科大学倫理

委員会承認番号160104）。

【結果】対象患者は7名でFKTN遺伝子3kb挿入変異のhomo接合体を6名、hetero接合体を1名に認めた。ステロイド療法開始年齢は 7.8 ± 1.63 歳（5.66～10.83）だった。ステロイド療法開始前後のGMFM総合点の差の平均は 1.34 ± 1.19 （0.1～2.6）、p値0.018でステロイド療法開始後のGMFM総合点の改善を有意に認めた。

【結論】退行が始まった少数のFCMD患者に対しステロイド療法を行った結果、GMFM総合点は改善し、ステロイドの有効性が証明された。ステロイド療法は、FCMDの運動機能維持に有効であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) Murakami T et al. Severe muscle damage following viral infection in patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2012;34(4):293-7.
- 2) 豊野美幸ら. 歩行可能な福山型先天性筋ジストロフィーに対する経口ステロイド治療の効果. *脳と発達* 2015; 47(suppl): S245-S245

デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける肺リクルートメント (Lung volume recruitment = LVR) と最大強制吸気量 (maximum insufflation capacity=MIC) の長期経過

独立行政法人国立病院機構八雲病院
三浦利彦 石川悠加

【緒言】

近年、肺活量が 1500ml 以下（または%VC<50%など）に低下したデュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy=DMD) 患者に対して、肺リクルートメント (Lung Volume Recruitment=LVR) を行い、呼吸機能を維持する効果が示されている¹⁾³⁾。LVR は、微小無気肺を予防し肺の健全性を維持するための他動的な深吸気である。肺の健全性は、胸郭可動性と咽頭喉頭機能との総合的指標である最大強制吸気量 (Maximum insufflation capacity=MIC) により評価することができる。この MIC を維持することにより、呼吸機能としての肺活量 (vital capacity=VC) や咳のピークフロー (cough peak flow=CPF) を保つことができる¹⁾³⁾。

【研究背景】

そのため LVR は自力の肺活量が 1500ml (欧米のガイドラインでは 2000ml)、%VC で 40%を下回った時期から、1 日数回 (理想的には 3 回) 行うことが推奨されています。LVR の吸気介助方法としては、先ほどの救急蘇生バッグの他に、従量式での NPPV の 1 回換気量を数回溜めるエアスタックを行う方法や、MI-E の陽圧による深吸気、カエル呼吸とも呼ばれている舌咽呼吸

(GPB) が、肺活量以上の吸気量を得る方法としてあります。

LVR による効果として期待される肺の健全性は、胸郭可動性と咽頭喉頭機能との総合的指標である最大強制吸気量 (MIC) により評価することができます。

【目的】

DMD における LVR の実施状況と最大強制吸気量 (Maximum insufflation capacity=MIC) の長期経過を分析し、効果や課題を検討する。

【対象】

2001 年～2019 年に当院 (入院および外来) でフォローし、一度はスパイロ以外も含めた呼吸機能評価ができた DMD 患者 (ジストロフィン遺伝子異常か筋生検による筋組織のジストロフィン染色により確定診断され、臨床的に 12 歳以前に独歩不可) で、LVR を実施した症例。

除外基準は・気管切開や認知障害により継続的な LVR が困難な患者、肺活量 $\geq$ 1500ml で LVR の適応外と判断された患者、重症心不全や腹部膨満や吞気などにより日常的な LVR の適応が困難な患者とした。

【方法】

LVR は救急蘇生バッグとフェイスマスクまたはマウスピースを用いて他動的な吸気介助を行うか、非侵襲的陽圧換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation=NPPV) を従量式条件で行いエアスタックするか、機械による咳介助 (mechanical in-exsufflation=MI-E) の吸気か、舌咽呼吸により、低下した肺活量以上の深吸気を得るように指導し、実施する

1)・3)。

LVR の実施状況とその手段について診療記録と患者本による聞き取り調査を行った。また、対象患者において VC、MIC、徒手介助による CPF の長期経過を調査した。

【結果】

2001 年から 2019 年の間の何らかの呼吸機能検査結果が確認できた DMD は 103 名。除外基準である気管切開患者は 3 名で、全て当院が NPPV を導入した 1991 年以前に気管切開を施行されていた患者であった。その他、認知機能障害により継続評価実施が困難だった患者が 17 名、VC1500ml 以上で LVR の適応にならなかった患者が 10 名、腹部膨満・吞気と重症心不全、気胸により日常的な LVR の実施継続が困難な患者がそれぞれ 7 名、2 名、2 名いた。在宅患者で 1 名、LVR 継続ができていなかった患者 1 名が除外された。

これにより、DMD61 名が対象となった。最終評価または死亡時の平均年齢 30.8 ± 7.4 歳 (16~50 歳)。死亡例 7 例 (28 歳が 3 名。31 歳、32 歳、33 歳、36 歳が各 1 名)。経過観察期間は平均 11.1 年 (最短 4~最長 18 年)。NPPV 使用状況は、終日 52 名、夜間のみ 4 名、夜間+α が 2 名、未使用が 3 名。経過観察期間中に気管切開に移行した患者はゼロであった。栄養摂取は、経口が 59 名 (96.7%) で、そのうち形態が通常 34 名、きざみ 20 名、ミキサー 3 名、とろみ 1 名、経鼻胃管が 2 名であった、電動車いす乗車率は 95.1%であった。

LVR 実施に関連した明らかな合併症は認めなかった。LVR 実施時以外に気胸を 2 名に認めた。そのうち 1 名は 20 歳時に発生し

ており、BMI=13.47、MIC=1150ml であった。もう 1 名は、37 歳時に発生し、BMI=14.06、MIC=2740ml であった。

MIC を得るための LVR の手段としては、4 つの吸気介助方法をそれぞれの状況において単独、もしくは組み合わせて行っていました。MI-E は 34%で、病棟や在宅において最も多い手段で、気道クリアランス目的に導入し、日常的に LVR として使用することで継続的に使用されていた。救急蘇生バッグは、他の手技が使用できない場合に、主に理学療法士によりリハ室で理学療法プログラムとして行っており、MI-E 未導入や、日常的な使用に至っていない低年齢の患者に行われていた。

VC の長期経過は、個人差はあるが明確なピーク期があり、その後は一律に低下した。

MIC の経過も、同じく個人差があるものの、明確なピーク期はなく、長期間にわたって維持していた。ただし、LVR の開始年齢が 20 歳程度と遅い患者で、MIC が低い値で推移する傾向があった。

MIC が維持されると、加齢とともに VC との差が増大する。平均 VC のピーク年齢である 12 歳を基準に、20 歳、30 歳、40 歳時の VC、MIC それぞれの平均値を比較すると、VC ではそれぞれに有意に低下するのに対し、MIC は有意差がなく維持された。また、20 歳以降はそれぞれの年代で、VC-MIC 間に有意差を生じていた。

徒手による咳介助の CPF も MIC 同様に維持される傾向はあったが、40 歳以上の患者では、分泌物喀出に有効な CPF を得られないことが増える傾向があった。

MIC と徒手による咳介助の CPF は高い相関を認めた。相関係数は 0.65 であった。

【考察】

LVR の手段として、MI-E が最も多く使用されていた。このため、MI-E の条件設定の際に、気道クリアランスとしてだけでなく MIC に十分な吸気圧の設定が必要と考える。救急蘇生バッグは理学療法士により実施することは可能だが、病棟や在宅などでは継続が困難なことがあった。NPPV を用いる場合は、モード変更（従量式→従圧式）や機種変更（従量式でもエアスタック不可能な機種）により LVR が不可能になることがあり、定期的な確認が必要である。舌咽呼吸は習得率が低く（21%）、NPPV 使用時間の延長や加齢により、救急蘇生バッグによる MIC より少なくなる傾向があった。

VC は経年的に減少するが、それに比して MIC は不可逆的には減少せず、長期に維持している患者が多かった。これには、経口摂取率（96.7%）や電動車いす乗車率（95.1%）との関連も推測された。

MIC<1500ml で推移する患者は、当院における最初の呼吸機能評価時にすでに MIC が著明に低下し、LVR の開始年齢が不適切に遅い（20 歳前後）傾向があった。

今回は関連を検討していないが、体重や栄養状態、嚥下機能や胸郭変形、実施環境との関連も重要と考えられた。

また、LVR は通常 1 日 2～3 回実施することが推奨されているが、1 回と 3 回での差があるのかなど明らかにはなっていないため、今後検討することが必要かもしれない。

さらに、GPB や NPPV によるエアスタックで自主的に可能な時期もあるが、緊急時の気道クリアランス目的の他に、LVR として日常的に MI-E を導入することが LVR

の継続に有益であり、肺の健常性維持に寄与すると考えられた。

【結語】

DMD 患者における LVR の実施状況と、VC、MIC の長期経過を調査した。継続的な LVR 実施には、MI-E が最も使用されていた。VC は経時的に減少するが、MIC は VC に比べて維持されている患者が多かった。重症心不全、腹部膨満や吞気により LVR が継続困難な患者も存在した。

今後も LVR の適応、方法、効果、合併症について長期に検討する必要がある。

【参考文献】

- 1) Katz SL, Barroaman N, Monsour A, et al. Long-Term Effects of Lung Volume Recruitment on Maximal Inspiratory Capacity and Vital Capacity in Duchenne Muscular Dystrophy. Ann Am Thorac Soc 2016;13:217-22
- 2) McKim DA, Katz SL, Barroaman N, et al. Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil. 2012 ;93:1117-22.
- 3) Chiou M, Bach JR, Jethani L, et al. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in Duchenne muscular dystrophy. J Rehabil Med 2017; 49:49-53

神経・筋難病の臨床研究実施における課題と対策

尾方 克久

国立病院機構東埼玉病院

緒言

神経・筋難病，とくに筋ジストロフィーを含む神経・筋変性疾患は，その病態機序を修飾する治療の開発に至らず，また機能低下の進行を抑制する治療の有効性を検出できる評価指標の確立が困難で，希少疾病であることと相俟って，治験や臨床研究の推進が容易でない領域であった¹⁾。近年，疾患修飾療法の開発が進み，神経・筋難病の治験や臨床研究の推進が図られるようになった。筋ジストロフィー領域では，GCP準拠の治験や臨床研究を推進する目的で，筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク（MDCTN）が2012年に設立され，活動している^{2,3)}。神経・筋難病の臨床研究実施における課題を，遺伝性筋疾患を題材として抽出し，その対策を試みた。

方法

① 多施設臨床研究の運営について

MDCTN 共同臨床研究課題「遅発型ポンペ病患者ハイリスクスクリーニング調査研究（PHiRS-J，UMIN 試験登録ID：UMIN000017661）」のデータマネジメントとモニタリングの状況を分析した。

② MDCTN 施設調査

加盟施設の臨床試験実施体制整備状況を把握し，開発企業等に資するため，MDCTNでは毎秋に施設調査を実施している。この回答が，実質的に唯一の加盟条件となっている。回答の内容と状況を集計した。

結果

① MDCTN 共同臨床研究のデータマネジメントとモニタリング

PhiRS-J 研究は，筋力低下ないし高クレアチンキナーゼ血症を呈し診断未確定である1歳以上の筋疾患患者に潜在する，遅発型ポンペ病患者の頻度を明らかにすることを目的として実施している。2015年6月～2017年11月に，MDCTNに加盟する16施設から175例が登録され，うち2例は組入脱落となり，173例で一次検査（乾燥濾紙血による酵素活性スクリーニング）が行われた。酵素活性が低下していた11例で二次検査（リンパ球酵素活性測定，遺伝子解析）が行われ，「リンパ球GAA活性低下および1つのGAA遺伝子ホモ接合性変異が同定」された確診群が1例，擬診群のうち2例は「リンパ球GAA活性低下および2つのGAA遺伝子ヘテロ接合性変異が同定」，5例はpseudodeficiency，3例はリンパ球GAA活性正常であった。

モニタリングは，紙媒体の症例報告書を対象とする中央モニタリングとして実施し，クエリに対する修正は紙媒体に手書きで行った。原資料との照合は行わなかった。上記期間に，222件のクエリが発生し，その内容として「記載漏れ」「誤記」「割印漏れ」「誤記修正対応不足」の順に多かった。クエリクローズまでの期間の中央値は21.0日（最短1日～最長156日）であった。

誤記修正にあたって，「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」に基づき，修正履歴（署名，日付）と理由の記載を求めるクエリが多かったため，2015年11月に誤記修正の方法について文書で

周知したところ、2015年8月～2016年2月の7か月間で112件あったクエリが、2016年3～9月の7か月間で69件に減少し、その後2016年10月から2018年5月クエリ対応完了までの20か月間は41件とさらに減少した。

② MDCTN 施設調査

2012年の設立以来、8回の施設調査を行った。2016年以降は、施設群を構成し「診療症例数調査」をとりまとめて回答する制度を導入したため、「治験・臨床研究実施体制調査」と分け2部構成とした。

加盟41施設(うち5施設が1施設群を構成、2施設が退会)のうち、すべての調査に回答したのは22施設(54%)であった。

2019年度の「治験・臨床研究実施体制調査」に回答した29施設のすべてで、「努力性肺活量」「経時的パルスオキシメトリ」「12誘導心電図」「経胸壁断層心エコー」は実施可能で、機能測定として「10m 歩行／走行」「床からの起き上がり時間」は実施可能であった。倫理審査委員会は28施設に、治験審査委員会および利益相反審査委員会は27施設に設置され、15施設が筋ジストロフィーを対象とする介入試験を経験していた。26施設が「入院での治験実施可能」と回答し、治験実施体制の整備が進んでいた。全29施設が小児～成人医療の連携があると回答したが、「共同で診療する体制がある」のは8施設に留まり、21施設は「医師同士で個人的に対応」していた。

2019年度の「診療症例数調査」に回答した26施設と1施設群における症例数の単純合計は6,868人で、病型は多い順にデュシェンヌ型(24.4%)、筋強直性ジストロフィー1型(22.7%)、ベッカー型(10.4%)、顔

面肩甲上腕型(8.2%)、脊髄性筋萎縮症(5.6%)、先天性ミオパチー(5.6%)、分子診断で病型確定した肢帯型筋ジストロフィー(5.5%)、病名未確定の肢帯型筋ジストロフィー(5.2%)であった。

考察

モニタリングの経過から、自主臨床研究におけるGCPや倫理指針に準拠したデータの質向上には、実際の共同研究実施を通じ習熟を図ることが効果的であると考えた。

MDCTN 施設調査から、加盟施設の治験・臨床研究実施体制整備が進んでいることが裏付けられた。加盟施設で普及し広く実施可能な機能測定を有効性評価指標として標準化できるような検証研究が望まれる。施設調査への回答率が著しく低い加盟施設が複数見受けられ、対応が必要である。施設調査の結果に関する広報が不足しており、今後の課題である。

診療水準向上と治療開発推進の基盤となる疫学情報である患者レジストリと、研究や試験の実施主体となる臨床試験ネットワークとが、有機的に連関することが、診療と開発の更なる発展に効果的と考える。

加盟施設で診療する筋ジストロフィー関連疾患患者の約5%が「病型未確定の肢帯型筋ジストロフィー」とされており、この中に新たな病型や異なる疾病(先天性筋無力症候群、免疫介在性壊死性ミオパチー等)が含まれている可能性がある⁴⁾。これらの症例の診断に関する大規模調査研究を実施する価値があると思われる。

結論

多施設共同研究における中央モニタリン

グにより，当該研究のデータの質だけでなく，参加医療機関の臨床研究の質の向上にもつながった。

MDCTN 加盟施設の治験・臨床研究実施体制は向上しており，その継続と広報が今後の課題である。

参考文献

- 1) 祖父江 元．神経変性疾患の病態抑止治療は可能か．内科 2007;100:1060.
- 2) Ogata K. Muscular Dystrophy Clinical Trial Network in Japan. *In*: Translational research in muscular dystrophy. Springer, 2016, pp.179-188.
- 3) Shimizu R, Ogata K, Tamaura A, et al. Clinical trial network for the promotion of clinical research for rare diseases in Japan: Muscular dystrophy clinical trial network. BMC Health Serv Res 2016;16:241.
- 4) 尾方 克久：肢帯型筋ジストロフィー．筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究班（編）：ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き（肢帯型・先天性・筋強直性ジストロフィーを念頭に），2019, pp17-27

骨格筋画像定量法に関する研究

久留聡

国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科

緒言

CT、MRI などの骨格筋画像は筋ジストロフィーの鑑別診断や経過観察において有用な検査であり臨床において広く使われてきた。近年、臨床研究や治験における治療の効果判定指標としての応用も期待されている。われわれは、骨格筋 CT を用いた骨格筋の定量法を開発したが¹⁾、この方法は Duchenne 型筋ジストロフィーの治験に採用され有用性が確認されつつある²⁾。

一方、肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)は、分子遺伝学の発展に伴い多くの病型に分類されることが判明しており、病型診断は大きな課題となりつつある。さらに、一部の病型においては治療法の開発が進んでいる。そのため、早期に正確な診断を行うこと及び詳細に経過観察を実施していくことはこれまで以上に重要であると考えられる。われわれは、LGMD の中でも頻度の高い 2A、2B に着目し、骨格筋定量法を用いた骨格筋障害の検討及び両者の比較を行った。

方法

IBIC-NMD は国立精神・神経研究センターの脳病態統合イメージセンター (IBIC) によって開発されたオンラインサポートシステム IBISS 用いた骨格筋画像データベースである。本研究は IBIC-NMD に登録された LGMD2A15 例、2B27 例を対象とした。

1. LGMD2A は男性 8 名、女性 7 名、撮

影時年齢平均 41.2 ± 21.6 歳 (12~75 歳)、発症年齢は 2~39 歳、罹病期間は 24.2 ± 17.7 年 (1~57) であり全例 *CAPN-3* 遺伝子変異確定例である。LGMD 2B は、男性 14 名、女性 13 名、撮影時年齢平均 50.5 ± 17.4 歳 (15~75 歳)、発症年齢は 15~54 歳、罹病期間は 18.5 ± 14.3 年 (3~51) であり、遺伝子変異確定例が 17 例、筋生検による診断例が 10 例である。

2. CT を用いた骨格筋定量的解析を行った。骨格筋 CT の大腿、下腿の 2 スライスにおいて CT 値ヒストグラムを作成し既報告通りの方法¹⁾を用いた定量的解析を行い %MVI を算出した。 %MVI と運動機能障害度 (Vignos)、罹病期間の関係につき検討した。また、同一症例における経年変化を見るため、4 年以上フォローされている 3 例 (2A 1 例、2B 2 例) で解析を行った。

3. 上肢帯、上肢、体幹、腰帯、大腿、下腿各スライスにおける同定可能な筋に関して、Mercuri スケール³⁾を用いて 0~4 の 6 段階の半定量的評価を行った。

結果

(1) %MVI による定量評価

1) %MVI と運動機能障害度 (Vignos) の関係

両病型ともに大腿、下腿ともに %MVI と運動機能障害度との間に有意な負の相関がみられた。

2A : 大腿 $r = -0.60$, $p < 0.05$ 、

下腿 $r = -0.71$, $p < 0.01$

2B : 大腿 $r = -0.72$, $p < 0.0001$ 、

下腿 $r = -0.93$, $p < 0.0001$

2) %MVI と罹病期間の関係

大腿、下腿ともに%MVIは指数減衰に近似して減少した。そこで、近似式から半減期 $T_{1/2}$ を計算した。大腿の $T_{1/2}$ は2Aが24.7年で2Bが12.9年、下腿では2Aが43.3年、2Bが16.1年であり明らかに2Aの方が進行が緩徐であることが示された。

3) 同一症例における経年変化

① 2A: 39歳発症で40～48歳まで9年間の経過観察した女性例では、大腿、下腿とも罹病期間(x)と%MVI(y)の間に優位な負の相関が見られた(大腿 $r=-0.95$, 下腿 $r=-0.99$)。線形近似式は大腿で $y = -0.014x + 0.73$ 、下腿で $y = -0.020x + 0.87$ であり大腿では年に1.4ポイント、下腿では2.0ポイントずつ減少することが示された。

② 2B:

症例1: 23歳で発症し26歳～34歳まで7年間経過を追跡した症例では、大腿、下腿とも罹病期間(x)と%MVI(y)の間に優位な負の相関が見られた(大腿 $r=-0.93$, 下腿 $r=-0.99$)。線形近似式は大腿で $y = -0.0305x + 0.7446$ 、下腿で $y = -0.0323x + 0.8377$ であり年に約3ポイントずつ減少することが示された。

症例2: 21歳で発症し26歳～30歳まで6年間経過を追跡した症例では大腿で罹病期間(x)と%MVI(y)の間に優位な負の相関が見られた(大腿 $r=-0.96$)。線形近似式は大腿で $y = -0.0373x + 0.9303$ であり年に約3.7ポイントずつ減少することが示された。下腿%MVIは最初増加し、その後27歳以降は徐々に減少傾向となった。

4) 遺伝子変異による違い

① 2A: G1 (*CAPN3*のどちらか一方がミスセンス変異) 8例、と G2 (*CAPN3*の null 変異のホモ) 6例に分類した。発症年齢は G1 が 22.8 ± 10.0 歳 (10～39)、G2 が 11.3 ± 3.8 歳 (7～15) であり G1 が高齢発症であった。%MVI の推移については両者に明らかな差は見られなかった。

② 2B: G1 (*Dysferlin*のどちらか一方がミスセンス変異) 6例、と G2 (*Dysferlin*の null 変異のホモ) 13例に分類した。発症年齢は G1 が 31.3 ± 10.6 歳 (16～50)、G2 が 25.3 ± 7.2 歳 (15～35) であり G1 が高齢発症であった。%MVI の推移については両者に明らかな差は見られなかった。

(2) Mervuli スコアによる半定量評価

上肢帯: 肩甲下筋が早期から障害される。

進行は2Bの方が速い

上肢: 両病型ともに上腕二頭筋の方が三頭筋よりも強く障害されるが、2Aの方がその差が明らかである。

上部体幹: 広背筋は比較的早期から障害されやすい。

下部体幹: 脊柱起立筋群が早期から障害される。大腰筋は保たれやすい。

腰帯: 小臀筋は全身の筋群の中でも最も早くから障害されやすい。

大腿: 2A は前面筋群に比して後面筋が障害されやすい。2B も同様の傾向があるが、大腿四頭筋のうち直筋は他に比べ保たれる傾向にある。両病型ともに縫工筋、薄筋は末期まで保たれる。

下腿: 両病型ともに腓腹筋内側頭がより早

期から障害され、ついでヒラメ筋障害される。後脛骨筋は2Aでは比較的保たれるが、2Bでは障害が強い。

考察

残存筋量の指標である%MVIを用いてLGMD2A、2Bの定量的な評価を行った。罹病期間と%MVIとの関係を見ると、指数減衰に近似して減少した。得られた近似式から半減期を計算すると大腿では2Aが24.7年、2Bが12.9年、下腿では2A43.3年、2Bが16.1年であり明らかに2Aの方が進行が緩徐であること、両病型ともに大腿の方が下腿より急速に進行することが示された。これは臨床での印象と一致し、既報告³⁾⁻⁵⁾とも矛盾しないが、より客観的に裏付けされたことになる。症例で複数年にわたって検査がなされている症例については縦断的な検討を行い、%MVIで測られる残存筋量が緩徐に減少することが示された。微細な筋量変化は肉眼的には検出しづらいため、短期間の経過観察にも%MVIは有用であると考えられた。一例のみ下腿で一過性の増加したのち減少に転じたが、これが実際の病状を反映したものか見かけ上のものであるのかについては今後の検討が必要である。

LGMDの臨床経過にはvariabilityがあり、性別や遺伝子変異タイプが重症度に関係していると報告されている。遺伝子変異型では2A、2Bともにnull mutationのホモ接合の方が発症が早く、既報告と矛盾しない結果であった。その後の経過や進行の速さについて症例数が十分でなく明らかな

差異を見出すことはできなかった。

国外からの筋画像研究は圧倒的にMRIが主流である。一方、本邦の研究や臨床においてはCTとMRIが併用され、日常診療ではどちらかというCT優位である。MRIは放射線被曝がなく、様々なシークエンスで質的評価が可能な点で研究面では有利だが、CTは複数のレベルを簡易に短時間で撮影できる利点もあり臨床で繁用されている。全身の各部位での筋障害の分布、程度、進行について詳細に検討することは鑑別診断や病状把握において重要である。今回はMercuriのスケールをCT画像に応用して6つのレベルにおける筋障害の評価を施行し2Aと2Bの比較を行った。両病型ともに早期から障害されやすいのは、肩甲下筋、広背筋、腰部傍脊柱筋、臀筋、大腿屈筋群、腓腹筋内側頭である。どのレベルにおいても2Bが2Aより進行が速い傾向にあった。2Bでは大腿四頭筋のうち直筋が選択的に保たれやすいが、2Aではその選択性に乏しい。下腿では、後脛骨筋が2Aでは比較的保たれるが、2Bでは障害が強いことが示された。

結論

LGMD2A,2B型に対して筋CTを用いた定量的解析を実施した。2Aは2Bに比して疾患の進行が緩徐であることが示された。

文献

1. Kuru S, Sakai M, Tanaka N, et al. Natural course of muscular involvement assessed by a new computed tomography method in

- Duchenne muscular dystrophy. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2013; 1(2): p 63–68.
2. Komaki H, Maegaki Y, Matsumura T, et al. Early phase 2 trial of TAS-205 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 7(2):181-190.
 3. Mercuri E, Bushby K, Ricci E, et al. Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures. *Neuromuscul Disord.* 2005;15(2):164-71.
 4. Paradas C, Llauger J, Diaz-Manera J, et al. Redefining dysferlinopathy phenotypes based on clinical findings and muscle imaging studies. *Neurology.* 2010;75(4):316-23.
 5. Takahashi T, Aoki M, Suzuki N, et al. Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;84:433-40.

筋疾患登録システム、臨床試験ネットワークの臨床医による活用

小林道雄

国立病院機構あきた病院

緒言

本研究班の分担研究として、Remudy、MDCTN を有効に活用して、日常臨床で遭遇する CQ を解決すべく研究をすすめることを目標とし、日頃問題を感じていた DMD 患者の気胸、DMD 患者の就労の調査を行った。また、地域の医療機関と連携した登録促進の活動や地域での調査も並行し、秋田県の筋疾患の疫学調査も行った。その結果をあわせて報告する。

方法

1. DMD 患者の気胸の調査

1) 自施設の調査；国立病院機構あきた病院の過去 10 年分の DMD 患者の気胸の発症頻度やリスクファクターについて診療録を後方視的に調査した。

2) MDCTN での調査

DMD 以外のタイプの筋ジストロフィーなども含めて神経筋疾患における気胸の合併頻度を全国の MDCTN 参加施設にアンケート調査した。

2. 国立病院機構全国児童指導員協議会に加盟し筋ジストロフィー病棟を持つ 27 施設の、療育指導室あるいは他の就労支援を担当している部署に、過去 1 年間の就労支援の実施内容や DMD 患者の就労状況などを問うアンケート調査を行った。

3. 秋田県内の小児科、神経内科/脳神経内科を標榜する病院、神経内科専門医または小児神経専門医のいる診療所に郵送アンケート調査を行った。

結果

結果

1. 1) DMD における気胸の発症密度は 10.6% 人年で、気胸発生者は非発生者に比べて有意に体重が低く、Cobb 角が大きいことを明らかにした¹⁾。

1. 2) 5122 人の筋疾患患者のうち、1 年間の気胸発症者は 79 人で、DMD が合併頻度が最も高く 3.6% 人年、ついで先天性ミオパチーが 2.7% 人年、FCMD が 2.0% 人年と多かった。一方 DM1 は 0.1% 人年と極めて少なかった²⁾。

2. 18% の DMD 患者が何らかの就労支援を受け、13% の DMD 患者が働いて収入を得ていることが明らかになった。仕事や情報が少ないこと、福祉制度の問題、支援するスタッフの問題、患者さんのスキルや意欲の問題、外部との連携の重要性などについて多くのご助言をいただいた。

3. 有病率は 10 万人あたり筋強直性が 9.7、デュシェンヌ型が 2.7 で、2008 年(筋強直性 5.8、デュシェンヌ型 2.3) と比べて、筋強直性は大きく増加しており、デュシェンヌ型でも微増であった³⁾。

考察

MDCTN を活用し、筋疾患患者に合併する気胸の頻度を大規模に調査することができ、特に DMD において重要な問題であることを示すことができた。

就労については、今後 Remudy を使ってさらに発展させることが期待される。

本邦の疫学調査は最近少なく、今回の秋田での疫学調査の結果は Remudy などの運営の参考になると思われる。

参考文献

- 1) 小林道雄, 畠山知之, 小原講二ら デュシェンヌ型筋ジストロフィーに合併する気胸～過去 10 年間の後方視的検討～
臨床神経学 2018(58). S269
- 2) M. Kobayashi, K. Ogata, T. Ishihara et al. Annual prevalence of pneumothorax in neuromuscular disorders: results of questionnaire survey of institutions registered in muscular dystrophy clinical trial network in Japan. Neuromuscular Disorders 2019(29), S173
- 3) 小林道雄, 畠山知之, 小原講二ら 秋田県における筋疾患の患者数調査～10 年前と比較して～ 臨床神経学 2019(59). S363

筋ジストロフィーに伴う側弯症に対する手術療法の発展のためのエビデンス構築

分担研究者氏名：高相晶士

1) 3年間の研究目標

レントゲン学的データから推定される遠位腰椎固定術の適応と限界を提唱すること。

2) 3年間通じての最終的な研究成果

当院で後方矯正固定術を施行し、2年以上経過観察が可能であった神経筋原性側弯症を対象とした。術前および術直後、最終経過観察時の座位正面、側面レントゲンを用いて Cobb 角 (Cobb)、骨盤傾斜 (PO) などなどのパラメーターを計測した。術前には臥位における正面、側面レントゲンの計測も行った。過去の骨盤固定の適応の角度を参考に、PO が最終経過観察時に 20°以上ある症例を経過不良と定義した。経過不良と定義された群との 2 群比較には t 検定、 χ^2 二乗検定を用いた。リスク因子に検討にはロジスティック回帰分析を用いた。また ROC 曲線を求めて回帰式の妥当性を評価し、カットオフ値を算出した。

45 例の解析が可能であった。18 例が経過不良と分類され、2 群比較の結果 Cobb、PO、仰臥位での Cobb (SuCobb)、腰椎前弯角 (SuLL) など 7 因子において有意差を認めた。これらの因子を多変量解析で検討したところ、SuCobb と SuLL が独立したリスク因子として残り、SuCobb が大きくなり、SuLL が小さくなるほど骨盤傾斜残存リスクが高いことが示された。また、回帰分析の結果から予測式： $\text{Score} = -2.54 + 0.085 \times \text{仰臥位 Cobb 角} + (-0.101) \times \text{仰臥位腰椎前弯角}$ を得た。Score の

ROC を描いたところ、AUC は 0.930; 95% CI, 0.858-1.000; $P < 0.001$ であった。感度と特異度の和が最大となる値を参考にしたカットオフ値は -0.92 (感度 78%、特異度 89%) であった。

骨盤傾斜残存のリスク因子は、仰臥位における Cobb 角と腰椎前弯角であった。仰臥位にいても Cobb 角が大きく、腰椎前弯角が小さい場合は術後に骨盤傾斜が残存するリスクが高くなる可能性が示唆された。

3) 今後の研究の進め方

収集したレントゲン学的な結果と臨床データの関連の研究を進める。

また、今回得た indication criteria に基づいて固定範囲を決定し、前向きにデータを集積していく。また、患者家族立脚型アンケートの作成に取り組み、レントゲン学的評価のみならず、臨床評価を加えていく。

4) 研究成果(原著論文、学会発表、図書等)

第 28 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会(2019 年 11 月 15 日～16 日 つくば国際会議場)にて口演発表。原著論文に関しては現在作成中である。

5) 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

なし

ジスフェルリン異常症の臨床開発に寄与する遺伝子診断法の開発

高橋俊明

国立病院機構仙台西多賀病院

緒言

ジスフェルリン遺伝子の変異を原因とするジスフェルリン異常症は常染色体劣性遺伝形式で三好型遠位型筋ジストロフィーおよび肢帯型筋ジストロフィー2B型を主な表現型とする。日本人のジスフェルリン遺伝子解析を行ってきて大部分の症例で問題なく診断できるものの、一部では見出されたバリエントが本当に病的でよいものか迷うこともある。そのため今まで見出したバリエントの再検討を行った。

方法

インフォームドコンセントを得たゲノムDNAからのジスフェルリン遺伝子のエクソンを近傍のイントロンを含めPCRし、Sanger法にて直接塩基配列決定した。339家系で見出したバリエントの効果をコード上から予想した。ストップコドンが出現する変化は病的変異とみなす。それ以外のは既往歴、家族歴に筋疾患がなく自覚症状のない日本人正常100染色体でのそれらの頻度を調べた。Kergourlay V.らのMinigene Assayによるスプライス異常の報告¹⁾を参照した。TogoVar（日本人ゲノム多様性統合データベース）でもそれらの頻度を参照した。

結果

全部で119種類のバリエントが見出された。そのうちストップコドンやスプライス異常

の出現、大きな欠失、正常では見られないミスセンスの83種は病的バリエントとみなしてきて203家系がジスフェルリン異常症と考えられる。ストップコドンが出現しないバリエントは1種のエクソン単位の欠失と79種のSNVsだった。ミスセンスの30種、同義置換の8種、エクソン近傍 ± 3 以遠のイントロン上の8種が正常染色体に見られなかった。このうち同義置換の1種はエクソン3'末に存在し ± 3 以遠の1種とともにスプライス異常を確認した。正常染色体に存在するものはジスフェルリン異常症でも似通った頻度に見られることが多く、実験系¹⁾ではスプライス異常が報告されているものを仮に変異と考えても新たなジスフェルリン異常症患者の出現には結びつかなかった。変異とみなされないものにはジスフェルリン異常症以外の疾患に見られるものもあった。正常染色体にも見られるものはミスセンスが4種、同義置換は9種、エクソン近傍 ± 3 以遠のイントロン上の7種だった。データベースではストップコドンが出現しないバリエントのうち34種が登録されていてc.3725G>A以外、頻度に大きな違いはなかった。

考察

病的変異かどうかの判断に正常染色体での頻度が役立つ可能性が大きい。そのため今後データベースやmRNAの解析も加えた病原性予測ツールの活用なども必要と考えた。しかしc.3725G>A (p.R1242H)は正常染色体とデータベースで頻度が異なる可能性もあり診断に影響を与えるため今後検討が必要である。

参考文献

- 1) Kergourlay V, Raï G, Blandin G et al. Identification of splicing defects caused by mutations in the dysferlin gene. Hum Mutat 35: 1532-41, 2014.

Remudy 筋強直性ジストロフィー患者登録の臨床研究への活用

分担研究者 高橋正紀 1)

研究協力者

杉本真里佳 1)、堀江里歩 1)、山内亨祐 1)、山本理沙 1)、久保田智哉 1)、木村 隆 2)、松村 剛 3)、小林道雄 4)、高田博仁 5)、久留 聡 6)、小牧宏文 7)

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学
- 2) 国立病院機構旭川医療センター
- 3) 国立病院機構刀根山病院
- 4) 国立病院機構あきた病院
- 5) 国立病院機構青森病院
- 6) 国立病院機構鈴鹿病院
- 7) 国立精神・神経医療研究センター

緒言

希少疾患の臨床開発を円滑に進めるためにも疫学や自然歴を明らかにすることが重要であり、ジストロフィノパチーを皮切りに神経筋疾患の患者登録が国立精神・神経医療研究センターによる Remudy として開始された。

筋強直性ジストロフィーの患者登録についても、国立精神・神経医療研究センターと大阪大学とが共同で、2014 年 10 月 2 日より運用開始し、TREAT-NMD の国際レジストリとも協調している。2020 年 3 月末現在で、281 の医療機関、474 名の医師の協力により、984 例の患者登録があり、世界的にも有数の規模となっている 1)。

筋強直性ジストロフィーの登録は、合併症が多岐にわたることから、他疾患に比べ多くの臨床検査項目、治療状況について幅広く情報を収集しているのが特徴である。そのため登録データのみでもある程度の解析が可能であるが、目的・内容によっては追加の調査が必要となる。患者へ直接アクセスが可能であるという Remudy の特徴は、追加二次調査を容易にしている。

方法

1) 患者登録データの解析

①genotype-phenotype 関連性についての検討、②耐糖能障害、脂質異常症、脂肪肝・ γ GTP 高値など肝機能異常の横断的解析、③患者 QOL に大きな影響を与えることが知られている 3)、疲労感に関連する因子の検討を、患者登録データを用いて検討した。CTG リピートと表現促進現象、臨床症状などについての検討をおこなった。

2) 追加調査・二次調査への活用

Remudy の登録では脂質異常についての情報を収集していないことから、上の②の解析のために、二次調査を患者本人と主治医に対し郵送で行った。(AMED エビデンス創出を目指した筋強直性ジストロフィー臨床研究班と共同)

また、本症のガイドラインを日本神経学会において作成することから、ガイドライン作成のための情報収集ならびにガイドライン評価のための作成前調査として、登録患者に対しケアなどに関する多方面の調査を郵送・web 入力併用で行った 4)。また、専門医に対するアンケートもほぼ同時期に行った 5)。(厚生労働科研 筋ジストロフィ

一の標準的治療普及のための調査研究班と共同)。

結果

①genotype-phenotype 関連性について、CTG リピート数と発症年齢の関係では、congenital DM (cDM)を除いた全症例では発症年齢とリピート数にごく弱い負の相関が認められた。さらに、小児期発症の DM を congenital (生後 1 か月まで)、infantile (1 か月～10 歳)、juvenile (11～20 歳) の 3 群に分けると、リピート数に有意な差が認められた。登録データの中で定量データである握力、QRS 幅、%FVC について CTG リピート数との相関を検討したところ、%FVC にかなり強い相関を認めた。

②患者のうち耐糖能障害は 21%、 γ GTP 高値は 43%、CK 高値を除いた症例での AST 高値は 43%、脂質についてもデータ提供されていた一部の症例では TG 高値は 43%、T-chol 高値は 31%、LDL-chol 高値は 29%であった。AST と ALT は中性脂肪と相関を認めた。

また二次調査の解析では、 γ GTP は中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロールとの間で有意な相関が認められた。中でも ALT と中性脂肪、 γ GTP と中性脂肪の相関係数が高く、肝機能と脂質代謝に関連があることが示唆された。

③本症患者の QOL に影響する症状として知られる疲労感に関する解析を探索的に行った。結果、眠気と筋強直が歩行能力にかかわらず疲労感に関連する因子として検出され、歩行可能群ではさらに、手指障害、嚥下障害、目の障害も関連していた。

2) 追加調査・二次調査への活用

これらについては他の研究班のプロジェクトに協力したものであり、そちらの報告に譲る。

考察

CTG リピート数は、発症年齢や早さや重症度と相関するとされるが、今回の解析でも同様であった。ただし、各種臨床症状については、リピートの長さに、罹病期間(患者年齢)の要因が加わるため、解析にさらなる工夫が求められる。

本症では耐糖能障害が生じやすいうえに、筋力低下、嚥下障害による食事形態の制限も起こしうることから生活習慣の改善に限界がある場合がある。そのため薬物治療が重要な選択肢となるが、実際は無治療群が多かった。この背景には、スタチン系など治療薬の副作用を危惧し、無治療のまま経過観察を行っている状態が考えられる。今後本症患者の動脈硬化性疾患や脂質異常由来の肝機能障害の発症率などについて検討し、どのような患者に治療が必要か明らかにすることは重要な課題であると言える。

疲労感に関する検討では、歩行可能・不能間で差異があったことは興味深い。また、眠気との相関がともに高かったことも特筆すべきであろう。因果関係は不明ではあるものの、眠気に対する介入が患者 QOL を向上させる可能性も考えられる。患者登録での疲労感は、3 段階の評価であり、定量性の限界がある。今後二次調査や前向き研究などでの詳細な検討が望まれる。

なお、結果には記載していないが、実務面では、Remudy 筋強直性ジストロフィーレジストリーの運営効率化も進めている。Remudy が対象とするほぼすべての疾患は

国立精神・神経医療研究センターが事務局となって運営しているが、筋強直性ジストロフィーのみ事務局機能の一部を大阪大学が担っている。Remudy 通信の発送作業をはじめ、今後の Web 登録の ID 管理など、一元的に運営したほうが効率的な業務も多いことから、患者対応など疾患専門家が必要な業務を除いた事務局機能を国立精神・神経医療研究センターに 2021 年度前半に移管する予定である。

結論

筋強直性ジストロフィーの患者登録については、順調な症例蓄積が得られ、臨床病態など様々な研究に有用であることが示された。次年度には医師主導治験の患者リクルートにも活用する予定である。

参考文献

1. Wood L, Bassez G, Bleyenheuft C, et al. Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries: case study of a global collaboration for a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Sep 5;13(1):155.
2. van Engelen BG, Eymard B, Wilcox D. 123rd ENMC International Workshop: management and therapy in myotonic dystrophy, 6-8 February 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2005 15(5):389-94.
3. Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, Ueda Y, Wada C, Nakayama T, Takahashi MP, Imura O, Matsumura T. Cognitive

impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. 2018 May;57(5):742-748.

4. 高橋正紀、山本理沙、久保田智哉、松浦徹、石垣景子、砂田芳秀、小牧宏文、高田博仁、久留 聡、松村 剛. 本邦における筋強直性ジストロフィーの患者実態調査－患者対象全国調査－. *臨床神経学* 2020;60(2):130-136.

5. 松村 剛、高田博仁、石垣景子、小牧宏文、高橋正紀. 本邦における筋強直性ジストロフィーの診療実態調査－専門医対象全国調査－. *臨床神経学* 2020;60(2):120-129.

筋ジストロフィー新規治療法の有効性・安全性評価指標の確立

分担研究者：竹島泰弘
兵庫医科大学小児科学

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対する新規治療薬の開発が進められ、その一部はすでに保険適用となっている。これらの新規治療法は、より早期に開始することにより有効性を高め得るものと考えられる。そのため、このような治療法の開発を進め、さらに臨床に応用する上において、より早期に的確に診断することは重要である。しかし、早期診断に伴う技術的・倫理的な側面の検討が十分ではない。

本研究では、新規治療法の有効性・安全性評価指標を確立する上で課題となる、早期の的確な診断という観点から、遺伝子解析におけるピットフォール、無症候性高 CK 血症女児の解析、高 CK 血症を契機に受診した男児の解析を行った。

筋ジストロフィー遺伝子解析のピットフォール

—MLPA 法におけるレアバリエントの影響、同一アレルに複数変異が存在する可能性—

【はじめに】 Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対し、エクソンスキッピング誘導治療や、ナンセンス変異リードスルー誘導治療などが開発され、多くの治験が開始されている。しかし、これらの治療の有効性評価法に関して、現状では十分とはいえない。私たちは、適切な有効性評価法を見いだす戦略の一つとして、DMD の自然歴の解析を後方視的に行った¹⁾。また、個々の症例

におけるエクソンスキッピング誘導治療に対する反応性の *in vitro* での解析を進めている²⁾。

その一方、遺伝子変異に応じた治療法開発が進む中、これらの治療の適応を検討する上において、的確な遺伝子診断は不可欠である。遺伝子解析結果の解釈には症例ごとに詳細な検討が必要であるが、時に診断に苦慮することがある。今回、私たちは、筋ジストロフィーの遺伝子解析において診断に苦慮した症例を経験したので、ピットフォールとして報告する。

【症例】 症例①：29 歳女性。DMD の家族歴なし。小児期に高 CK 血症および筋病理より DMD 保因者と診断されていた。MLPA 法にてエクソン 22 のみ増幅不良を認め、エクソン 22 のダイレクトシーケンス法では c.2842A>G(p.M948V) をヘテロ接合性に認めた。さらにイントロン 38 にスプライスサイト変異 (c.5449-2A>A/C) を同定したため、スプライスサイト変異による DMD 保因者と診断し、c.2842A>G はレアバリエントと判断した。

症例②：2 歳男児。筋疾患の家族歴なし。筋力低下を認め、筋病理より Ullrich 型筋ジストロフィー (UCMD) と診断された。次世代シーケンサーによる gDNA 解析では、2 箇所のスプライスサイト変異 (c.6283-1G>G/T、c.6310-2A>A/T) を認めたため、常染色体劣性遺伝性 UCMD が疑われた。両親はともに変異を認めなかった。gDNA を用いたサブクローニング解析により、同一アレルに 2 箇所の変異が存在することが判明し、新生突然変異による常染色体優性遺伝性 UCMD と診断した。

【考察・結語】 症例①に見られたエクソン

22 内の一塩基置換 (c.2842A>G) は、病的意義のないレアバリエーションであるが、MLPA 法のプローブのハイブリダイゼーション部位に存在したためにエクソン 22 の増幅不良を生じたものと判断した。MLPA 法において、プローブのハイブリダイゼーション部位の微小変異による増幅不良が、エクソン欠失と誤って判断される可能性が、以前より指摘されている³⁾。本症例では、病的意義のないレアバリエーションにより増幅不良を呈し、真の病的変異を見逃すリスクがあった。

症例②では、2 箇所の変異を認めたため常染色体劣性の複合ヘテロ接合変異と思われたが、実際は同一アレル上の近接した 2 箇所の新規変異であり、遺伝形式を誤るリスクがあった。

遺伝子変異に応じた治療法の適応を判断する上において、的確な遺伝子診断は不可欠である。判断に迷う場合、複数の方法で診断を確認することが重要である。

家族歴のない高 CK 血症女児の臨床背景の検討

【はじめに】新規治療法の検討を進める上において、個々の症例の適格な診断は不可欠である。高 CK 血症症例では、遺伝性筋疾患、炎症性筋疾患、代謝性ミオパチー、甲状腺疾患などを考慮する。遺伝性筋疾患において、男児では Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) の頻度が高く、そのことを念頭に置いて診断を進めることが多い。一方、女児では、DMD/BMD 保因者の可能性もあるため、診断に伴う倫理的配慮・筋生検に伴う侵襲性や技術的限界を考慮する必要がある。そのため、診断システ

ムが確立しておらず疾患構成が明らかになっていない。今回、筋疾患の家族歴のない高 CK 血症女児について臨床背景を検討した。

【方法】2014 年 4 月から 2018 年 8 月に、持続する高 CK 血症を主訴に当科を受診した女児を対象とし、その臨床背景を検討した。代謝性ミオパチーは、 α グルコシダーゼ活性測定およびアシルカルニチン分析によりスクリーニングを行なった。遺伝性筋疾患は、筋病理、遺伝子解析 (次世代シーケンス法・サンガー法)、染色体分析 (G-band 法・FISH 法) にて診断した。筋疾患の家族歴がある症例は除外した。

【結果】対象は 15 例、当科初診時年齢は 0～12 歳、初診時 CK 値は 740～21,944 IU/L。筋力低下・筋痛・運動発達遅滞などを認めた例 (有症状群) が 8 例、筋症状を認めず機会採血により高 CK 血症を指摘された例 (無症状群) が 7 例であった。有症状群の診断は、DMD/BMD 保因者 (3 例)、福山型先天性筋ジストロフィー (1 例)、サルコグリカノパチー (1 例)、皮膚筋炎 (1 例)、診断未確定 (2 例) であった。DMD/BMD 保因者のうち、著明な高 CK 血症 (13,177 IU/L)・精神運動発達遅滞を認めた 1 例では、ジストロフィン遺伝子内に切断点を有する均衡型転座および X 染色体不活化の偏りを認めた。他の 2 例はエクソン 8-9 欠失、およびエクソン 45-48 欠失であった。無症状群は、DMD/BMD 保因者 (3 例)、肢帯型筋ジストロフィー 2A (1 例)、診断未確定 3 例であった。DMD/BMD 保因者は、エクソン 3-44 欠失およびナンセンス変異 2 例 (p.R3391X および p.Q3032X) であった。

【考察・結論】今回の検討では、DMD/BMD 保因者が最も高頻度であった。有症状・無症

状群ともに、筋疾患罹患者・DMD/BMD 保因者の両方を認め、症状の有無によらず両者の可能性を考慮すべきであることが示唆された。

筋疾患の新規治療法開発を進める上で、自然歴を解析することは重要であり、我々は DMD の自然歴に関してまとめ、報告している¹⁾。また、DMD に対するエクソンスキッピング療法の *in vitro* での反応性を検討し、治療反応性の違いに関して報告した²⁾。

今回、個々の症例の確定診断を行うことの重要性を考え、高 CK 血症女児の検討を行った。高 CK 血症女児においては、倫理的配慮のもと必要に応じて適切に診断を行うことが重要であり、今回明らかになった臨床背景を考慮して診断システムを検討する必要があると考えられた。

高 CK 血症を契機に受診した男児例の検討

【はじめに】筋疾患に対する新規治療法の開発が進んできている現在、早期診断の重要性が指摘されている。高 CK 血症は、筋疾患を疑う契機となる重要な所見の一つである。私たちは昨年の本班会議において、高 CK 血症を呈する女児における臨床背景を検討し、デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー (DMD/BMD) 保因者の割合が多いことを報告した。今回、高 CK 血症を契機に受診した男児例について臨床背景を検討したので報告する。

【対象と方法】2012 年 3 月から 2019 年 6 月の間に、持続する高 CK 血症を主訴に受診した男児を対象とした。すでに診断がついている症例は除外した。遺伝性筋疾患の診断は、筋病理もしくは遺伝子解析によっ

て行った。

【結果】対象は 31 例、初めて高 CK 血症に気づかれた年齢は日齢 0～13 歳、その際の CK 値は 436～53,077 IU/L、筋疾患もしくは高 CK 血症の家族歴を有する症例は 6 例であった。筋力低下・筋痛・ガワーズ徴候などを認めた例 (有症状群) が 4 例、筋症状を認めず機会採血により高 CK 血症を指摘された例 (無症状群) が 27 例であった。3 例で筋生検を実施した。有症状群の診断は、DMD (2 例)、BMD (1 例)、福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) (1 例) であった。無症状群の診断は、DMD (7 例)、BMD (9 例)、肢帯型筋ジストロフィー (LGMD)

(Caveolinopathy1 例、sarcoglycanopathy1 例)、診断未確定 (9 例) であった。DMD と診断した 9 例はすべて 4 歳未満に高 CK 血症に気づかれており、うち 7 例は筋症状を伴わない機会採血による高 CK 血症であった。また、日齢 0 に高 CK 血症に気づかれた 4 症例は、3 例が DMD、1 例が BMD であったが、生後早期の CK 値は変動が大きく、DMD 症例であっても測定タイミングによっては 1000～2000 IU/L 台と DMD としては比較的低値を示した。

【考察と結語】

今回の検討では、男児の高 CK 血症では DMD/BMD が最も高頻度であった。FCMD を除く遺伝性筋疾患において、DMD9 例中 7 例・BMD10 例中 9 例・LGMD2 例全てでは、筋症状ではなく機会採血での高 CK 血症が診断の契機となっており、筋疾患の早期診断における高 CK 血症の診断意義を再確認した。一方、海外において CK 値に

よる新生児スクリーニングが検討されているが、偽陰性も含めその評価は確立していない。今回の検討においても生後早期の CK 値は変動が大きく、CK 値からの診断の予測は困難であった。男児の高 CK 血症に対する正確な診断のためには、さらに症例数を増やして臨床背景を明らかにする必要がある。

【参考文献】

- 1) Awano H, Itoh C, Takeshima Y, Lee T, Matsumoto M, Kida A, Kaise T, Suzuki T, Matsuo M. Ambulatory capacity in Japanese patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2018; 40: 465-472.
- 2) Lee T, Awano H, Yagi M, Matsumoto M, Watanabe N, Goda R, Koizumi M, Takeshima Y, Matsuo M. 2'-O-Methyl RNA/Ethylene-Bridged Nucleic Acid Chimera Antisense Oligonucleotides to Induce Dystrophin Exon 45 Skipping. *Genes (Basel).* 2017, 8(2).
- 3) Okizuka Y, Takeshima Y, Awano H, Zhang Z, Yagi M, Matsuo M. Small mutations detected by multiplex ligation-dependent probe amplification of the dystrophin gene. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009, 13(3):427-31.

Duchenne 型筋ジストロフィーを対象とした上 限運動量に関する検討

分担研究者：

中村 昭則 信州大学医学部第三内科
国立病院機構まつもと医療セ
ンター脳神経内科・臨床研究
部

共同研究者：

西澤 公美 信州大学医学部保健学科
岡野 怜己 信州大学医学部保健学科大学
院

【背景と目的】

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下、DMD）を対象とした運動機能評価に関連し、2017 年度では運動機能評価の長期継続の必要性について、また 2018 年度からは DMD 児の上限運動量に関する検討を行った。DMD における薬効の短期的な運動機能の評価には、10 m 走行時間、床からの立ち上がり時間および North Star Ambulatory Assessment (NSAA)¹が用いられている。また、6 分間歩行テスト、Timed Up & Go Test (TUG) などのタイムドテストも、歩行可能な DMD の効果的な評価法として利用される²。また、ステロイド剤の投薬頻度に関する研究では、有効性の指標として、10 m 走行、4 段の階段昇降、および筋力評価がしばしば用いられていた³。このように、運動機能評価はステロイド剤などの薬効状況の把握に役立つとともに、副作用の点も含めて治療方針を検討する上で有用と考えられるが、数年に渡る長期間の運動機能評価を実施し検討した報告は見当たらない。

そこで、2017 年度の研究では、理学療法士による運動機能評価を定期的かつ長期的に行うことの重要性を 3 名のケースを通して検討することを目的とした。

また、2018 年度からは DMD 児の上限運動量に関する検討を行った。DMD 児が運動

を行う際には、筋破壊を惹起しないよう負荷量に注意する必要がある一方⁴、DMD に対する疾患独自の運動基準は世界的にも未だ確立されていない。ゆえに患者家族や学校職員から「どのくらいまで運動して良いか」という問い合わせが頻発する状況にある。筋疲労の定量的な指標として血中乳酸値がよく使用されているものの、その測定方法は耳垂⁵や指尖⁶から血液を採取するのがほとんどであり、軽度だが侵襲を伴う。

そこで本研究では、唾液中乳酸値を用いて血中乳酸値を推定する予測式の確立を試みた。非侵襲的に採取できる唾液から血中乳酸値を予測できれば、患児が痛い思いをすることなく、運動により本来どの程度血中乳酸の蓄積が生じていたのかを把握することが可能となる。よって筋疲労度を客観的に捉えて他の運動や既存データと容易に比較できるため、適切な運動負荷量を判断するための一助となり得る。これにより DMD 児のオーバーワークを防ぎ、自宅・学校での具体的な運動活動指針の提案に寄与できると考えた。

1. 運動機能の長期的評価の有用性の検討

2017 年度では、DMD に対する運動機能評価の長期継続の必要性について検討をした。対象はステロイド剤を同量同用法にて服用している歩行可能な DMD 男児 3 名とした。ステロイド剤投与前後 4~5 年の間に実施した運動機能評価結果を後方視的に検討した。指標とした評価は、10 m 走行時間、床からの立ち上がり時間、NSAA、小型活動量計 (MTN220、エステラ社製) による歩数とした。

【結果】

3 名ともステロイド剤投与及び増量の直後には、10m 走行、床からの立ち上がり、NSAA の値が改善されていた。しかし増量 1 年後には 3 名とも変化が少なくなりほぼプラトーとなった。また、ステロイド剤投与前後で歩数が計測できた症例 3 については歩数の値も投与及び増量の直後で増加が見られた。増量後 2 年以上経過している症例 1 と 2 の歩数は漸減していたが、増量後

2 年未満の 1 名については投与開始時からほとんど変化がなかった。

【考察】

3 名全員の 10m 走行、床からの立ち上がり、NSAA の値がステロイド剤投与直後に改善したことについては既報告の結果と同様であったが、ステロイド剤増量 1 年後では増量直後と同じような大きな改善は見られず、運動機能の維持期と捉えられる緩やかな傾きとなった。歩数については症例 1 と 2 では漸減する傾向が見られた。この原因としては、成長に伴いケイデンスが少なくなったこと、行動が落ち着いたことが考えられるが、運動機能評価の結果を考慮すると病気の進行も原因の 1 つと考えられた。歩数に変化がなかった症例 3 には多動が認められていた。このように長期的な運動機能評価は薬効の持続性に言及できる重要なデータと考えられた。一方、歩数に関しては定点的な理学療法評価だけではわからない症状が呈示されたことから有用な補足的指標であると思われる。今後はこれらの長期的な評価が、ステロイド剤投与中止基準の 1 つとなる可能性についても検討したい。

2. 唾液中乳酸値を用いた血中乳酸値の予測式に関する検討

【方法 2】

2018 年度には DMD 児の上限運動量に関する検討を行なった。運動量に関する実験を実際の DMD 患児で開始すると過負荷のリスクが考えられたため、本実験では前段階として健常成人 20 歳代の男性 10 名を対象とした。1 分 30 秒間のスクワットジャンプ運動の実施前後に、血中・唾液中乳酸値、心拍数（Polar M200、ポラール・エレクトロ・ジャパン社製）を測定した。乳酸測定には 15 秒で結果が表示され臨床応用が可能な簡易デバイス（LactatePro2、アークレイ社製）を使用した。また血中乳酸値と関連の強い生体因子を抽出するため、被験者全員の体組成分析（Inbody 430、インボディ・ジャパン）を実施した。唾液中乳酸ピーク値・唾液中乳酸がピーク値となった時点での心拍数・SMI（Skeletal Muscle mass

Index）を説明変数に、血中乳酸ピーク値を目的変数とした重回帰分析（強制投入法）を行い、血中乳酸ピーク値を予測する重回帰式を求められるかについて検討した。

【結果】

得られた重回帰式は、血中乳酸ピーク予測値＝14.787（定数）＋唾液中乳酸ピーク値×（0.840）＋心拍数×（-0.122）＋SMI×1.276 となり、自由度調整済み重相関係数の 2 乗は 0.715 であった（ $p = 0.014$ ）。実測血中乳酸値と重回帰式から算出した予測血中乳酸値との相関係数は 0.90（ $p < 0.01$ ）であり、両者の間に高い相関関係が認められた。

【考察】

重回帰式の自由度調整済み重相関係数の 2 乗は 0.715 であり、予測式の精度は高いと考えられた。説明変数には、唾液中乳酸ピーク値、唾液中乳酸がピーク値となった時点での心拍数、骨格筋量の指標値である SMI を採択した。得られた予測式から血中乳酸のピーク値は、唾液中乳酸のピーク値と身長あたりの骨格筋量が高いほど高値に、唾液中乳酸がピークに達した時の心拍数が高いほど低値になるという関係性にあることが示された。

今後は DMD 患児への応用を見据え、学校体育を想定した運動課題に変更した場合の影響や、成人と小児の乳酸代謝の違い等更に検討を重ねて研究を発展させていきたい。

【結論】

我々は、DMD の運動機能評価について継続した研究を行ってきた。運動機能の長期継続の必要性については、3 名の DMD のデータを後方視的に検討した結果、決められた評価を数年にわたり実施することにより、ステロイド剤の効果や症状の変化を定量的に確認することができると考えている。また、DMD 児の上限運動量に関する検討では、健常成人を対象とした唾液中乳酸値による血中乳酸値の予測式確立を試みた結果、心拍数や SMI などが関与した重回帰式を求める過程までを達成することができ、

血中乳酸のピーク値と唾液乳酸のピーク値を有意に関係づけることができたと考えている。今後は、これらの研究をさらに発展させ、DMD 児の運動機能に関するエビデンスを積み上げたい。

【参考文献】

1. Mercuri E, Coratti G, Messina S, et al.: Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. PLoS One 2016; 11: e0160195.
2. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, et al.: North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 2010; 20: 712–716.
3. Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, et al.: Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Neurology 2011; 77: 444–452.
4. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン作成委員会編著.: デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン. 2014; 4 章リハビリテーション: pp 46-55.
5. Forsyth JJ, Farrally MR.: A comparison of lactate concentration in plasma collected from the toe, ear, and fingertip after a simulated rowing exercise. Br J Sports Med 2000; 34: 35-38.
6. Junior ECPL, Lopes-Martins RÁB, Vanin AA, et al.: Effect of 830 nm low-level laser therapy in exercise-induced skeletal muscle fatigue in humans. Lasers Med Sci 2009; 24: 425-431.

骨格筋量測定の自動化とその課題

横浜労災病院 神経筋疾患部 中山貴博

目的：我々は筋ジストロフィー患者の骨格筋CT画像について、推定関数を用いた筋量定量方法を報告し、4年間の有意な筋量減少を示せた(BMJ Open 2013). その際、骨格筋外の皮膚や皮下血管を手動消去する必要があった。それらの処理を自動化するにあたる問題点、課題について述べる。

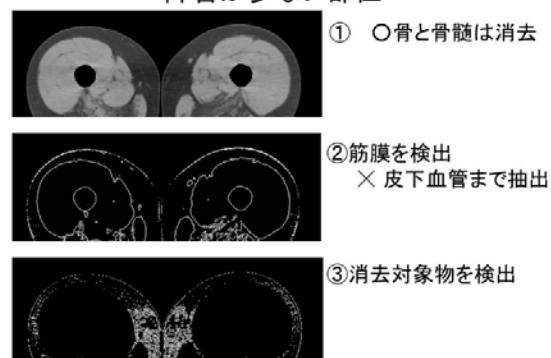
方法：骨格筋CT画像は、我々が作成した推定関数を用い、①骨・②筋・③脂肪画像を作成する。そのほかに筋膜を見やすくするために経験的に作成したCT値-241~259の画像④を作成する。A, Bの値を調整し、画像②および④を用いて、モーメント関数などから、筋膜の画像を作成した。外輪郭(皮膚)から筋膜までの領域が皮下脂肪となる。

中間画像 Fat画像 Muscle画像 Bone画像

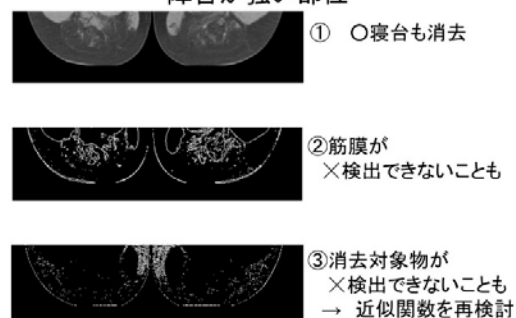


結果：大部分の筋膜は抽出可能であったが、皮下の細静脈を誤って抽出することもあった。

障害が少ない部位



障害が強い部位



課題：筋膜を連続した線として認識できない場合、筋膜の輪郭が認識できず、静脈・神経等を誤って認識してしまうことがあると考えられた。現時点で評価しているのは、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーやポンペ病の患者にとどまり、Duchenne型筋ジストロフィーなどで脂肪置換が進行した患者については評価できていない。今まで評価してきた画像を収集し、非対象物消去ロジックの精度を評価する。その後非対象物を消去した部位の位置、形状、面積を人工知能(AI)に機械学習させ教師データを作成する。また機械学習のサンプル数が絶対的に少ない状況を考慮して手作業で消去した対象物データを集積するとともに、誤検出した組

織を非対象物の教師データとして認識させることで、AIを利用した自動化ソフトを開発したい。MRI画像でも同様の処理を適応することを考えている。DIXON画像では、水画像が筋画像と考えられ、脂肪画像との割合から、水分すなわち筋の密度画像を作成する。これは、CTでの②筋画像に相当しており、同様に作成した脂肪の密度画像(③脂肪画像に相当)も作成する。元々の水画像を構造画像とし④の画像と同様とし、CTで作成したAIで処理をする。また、T1強調画像にもNakayama T. et.al., Brain Dev. 41:870-877, 2019 論文の式を用いて筋の密度画像として利用することも考えている。これらのソフトウェアはクラウド上で作業ができるようにすることを今後の目標とする。

遺伝性神経・筋疾患患者データベースの患者団体における登録促進活動および患者団体による医学情報登録の研究

分担研究報告 一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 矢澤健司

1. 3年間の研究目標

遺伝性神経・筋疾患患者データベースの患者団体における登録促進活動および患者団体による医学情報登録

2. 3年間を通じての最終的な研究成果

1) 継続的な活動:

① Remudy への登録者を対象とした、神経・筋疾患医学情報登録・管理機構（以下、機構）への登録通知（DMD/BMD）の案内。

② 機構への福山型筋ジストロフィーの医学情報登録：■登録受付（249件 2019年8月末）、■年1回の定期的な更新、■大澤先生による精査とダブルチェック、■医学情報のデータ入力、■ホームページを介した登録状況の公表。

③ データ入力：将来的な治験への使用を目的とした登録データの入力（アルバイト

の学生4名）（2016年11月～で小牧班研究費で実施。

2) 3年間の班会議での発表

(1) 2017年度報告

- ・筋ジストロフィー患者が入院する療養介護病棟のQOL評価に関するアンケート調査
- ・在宅訪問と協会本部への質問から把握された在宅患者の現状における問題点

(2) 2018年度報告

- ・次世代シーケンサーを併用したジストロフィン遺伝子の解析
- ・顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーのアンケート調査について

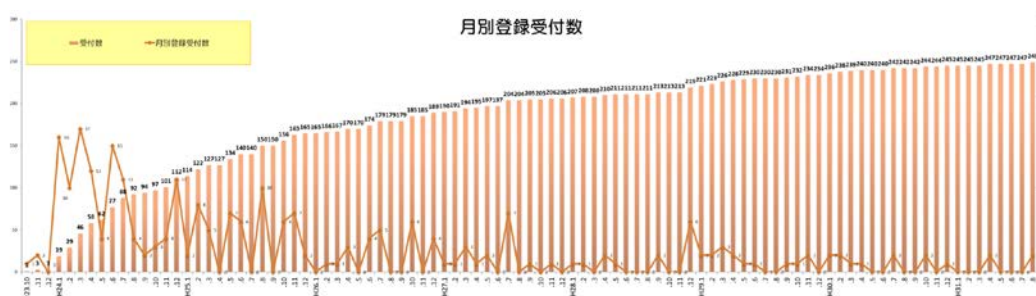
(3) 2019年度報告

- ・筋ジストロフィー協会の電話相談から見た患者の心と現実について
- ・筋ジストロフィー協会の在宅患者のアンケート調査

3. 今後の研究の進め方

- (1) 筋ジストロフィー協会会員の病型を含むアンケート調査
- (2) 患者に負担のない治験評価の研究

4. 研究成果の発表(原著論文、学会発表等)



眼咽頭型筋ジストロフィーの患者登録システム構築と臨床疫学情報収集に関する研究 分担研究者

山下 賢¹⁾

研究協力者

熊井良彦²⁾、宮本卓海²⁾、道鬼つかさ³⁾、俵望¹⁾、張霄¹⁾、張子微¹⁾、原健太朗¹⁾、安東由喜雄¹⁾

¹⁾ 熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学

²⁾ 熊本大学大学院 生命科学研究部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

³⁾ 荒尾市民病院 脳神経内科

【緒言】

眼咽頭型筋ジストロフィー (Oculopharyngeal muscular dystrophy: OPMD) は 40 歳代以降に発症し、進行性の嚥下障害、眼瞼下垂、四肢近位筋の筋力低下を来す常染色体優性あるいは劣性遺伝性の難治性筋疾患である。原因として *Poly (A) binding protein, nuclear 1 (PABPN1)* 遺伝子のエクソン 1 領域での GCN リピート (野生型 10 回) が 12~17 回に伸長することが報告されている。我々は本疾患の臨床的多様性に基づいて、将来的な臨床試験への展開を可能にする患者レジストリの構築を目指している。

本研究では、以前の研究班で検討した登録項目案に基づいて当施設における OPMD 症例の臨床病理学的特徴を明らかにし、予後と密接に関連する嚥下障害の特徴を解明することによって、登録項目を検

証することを目的とする。さらに本疾患の病態に関する基礎研究において、伸長 PABPN1 がミトコンドリアに蓄積し機能障害をもたらす知見(1)に基づいて、本疾患におけるミトコンドリア障害関連バイオマーカーの可能性について検討する。

【方法】

(1) 患者レジストリー項目案に基づいた当科 OPMD 症例の臨床病理学的解析

2009~2017 年に当施設で新規に診断し得た OPMD6 症例 (男性 3 例、女性 3 例) を対象とし、患者登録項目案に基づいて、家族歴、血族婚の有無、合併症、筋生検所見、遺伝子診断、発症年齢、初発症状、下肢筋力低下や歩行障害、車椅子使用、上肢筋力低下、上肢運動動作、眼瞼下垂、外眼筋麻痺、構音障害、嚥下障害、経管栄養使用の有無と発生年齢、呼吸機能、心機能、心臓合併症、CK 値、さらに MRI 画像所見 (頭部、上下肢骨格筋) について評価を行った。

(2) 当院症例の嚥下機能評価に基づく眼咽頭型筋ジストロフィー患者レジストリー項目の検討

上記 6 症例 (男性 3 例、女性 3 例) のうち、嚥下内視鏡検査 (VE) および嚥下造影検査 (VF) を施行したそれぞれ 4 例を対象とし、VE を施行した症例については兵藤スコア (唾液貯留、咳反射、嚥下反射惹起、咽頭クリアランス)、誤嚥量、鼻咽腔閉鎖不全、VF を施行した症例については舌運動、軟口蓋、舌根運動、咽頭収縮、舌骨運動、喉頭挙上、喉頭閉鎖、嚥下反射惹起、上部食道括約筋 (UES) 開大、喉頭蓋残留、梨状陥凹残

留、誤嚥量、誤嚥・侵入スコア (PAS) などの各種パラメータを評価した。また、患者登録項目案との関連性を評価した。

(3) 眼咽頭型筋ジストロフィーのミトコンドリア障害に着目したバイオマーカー探索

OPMD 5 症例 (男性 3 例、女性 2 例) および疾患対照として孤発性封入体筋炎 (sIBM) 6 症例、筋萎縮性側索硬化症 (control) 5 症例に対して、Quantikine ELISA キット (USA R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) を用いて、血清中 fibroblast growth factor 21 (FGF-21) および growth differentiation factor 15 (GDF-15) を測定した。また、OPMD 患者登録項目 (CK や罹病期間、発症年齢) との関連性を評価した。

【結果】

(1) 患者レジストリー項目案に基づいた当科 OPMD 症例の臨床病理学的解析

6 症例中 5 例で家族歴を有し、全例において筋生検で縁取り空胞線維を伴った軽度の筋原性変化と遺伝子検査でヘテロ接合性の 13 回の GCN リピート伸長を認めた。発症年齢は 50~62 歳で、初発症状は下肢筋力低下および嚥下障害が 2 例ずつ、眼瞼下垂、外眼筋麻痺、嚥下障害が 1 例ずつであり、初発症状から他の症状への伸展は多様であった。心および呼吸機能はほぼ保たれていたが、完全右脚ブロックなどの心電図異常が半数に見られた。頭部 MRI では内側翼突筋の萎縮や舌の脂肪変性、下肢骨格筋 MRI では大臀筋や大内転筋、大腿二頭筋などに脂肪変性を伴う萎縮を高頻度に認めた。

(2) 当院症例の嚥下機能評価に基づく眼咽頭型筋ジストロフィー患者レジストリー項目の検討

VE において兵藤スコアは平均 7.75 点であり、咽頭クリアランスの不良と鼻咽腔閉鎖不全を高頻度に認めた。VF では舌骨・喉頭挙上に比して、舌根後退・咽頭収縮の高度の障害を認めた。また咽頭クリアランスは不良であり、喉頭挙上や UES 開大が保持されているにも関わらず高頻度に残留がみられた。VF で誤嚥を認めた症例 (62 歳女性、PAS 6 点) は、54 歳時に嚥下障害を初発症状として発症したが、嚥下障害の罹病期間と嚥下障害の程度には明確な関連性は見られなかった。

(3) 眼咽頭型筋ジストロフィーのミトコンドリア障害に着目したバイオマーカー探索

FGF-21 は OPMD で 290.5 ± 286.7 pg/mL、sIBM で 296.6 ± 306.0 pg/mL、ALS で 334.0 ± 115.7 pg/mL であり、GDF-15 は OPMD で 746.7 ± 135.9 pg/mL、sIBM で 1494.0 ± 1052.0 pg/mL、ALS で 1060.0 ± 261.0 pg/mL であった。FGF-21 および GDF-15 測定値と OPMD 患者登録項目 (CK や罹病期間、発症年齢) の程度には明確な関連性は見られなかった。

【考察】

OPMD の三大症状は眼瞼下垂 (眼瞼挙筋障害) および嚥下障害 (口腔咽頭筋障害)、四肢筋力低下であるが、これらの症状の出現頻度には偏りがある。世界各国からの報告では、眼瞼下垂はほぼ 100% に共通して見られる一方、嚥下障害は 62~100%、さ

らに四肢筋力低下は 20～81%と幅がある(2)。OPMD 症例の中には、四肢筋力低下から発症する症例もあり(2)、他疾患と誤診されている可能性がある。心機能に異常は見られなかったが、呼吸機能については 1 秒量が平均 16%低下、60 歳以上の患者では 20%以上低下しているとの報告がある(3)。

OPMD における MRI 所見については、脂肪置換は大腿では内転および大腿屈筋群、下腿ではヒラメ筋・腓腹筋に顕著との報告がある(4)。また舌を含む広汎な嚥下関連筋に脂肪浸潤をきたすことも報告されている(5)。さらに骨盤筋と下肢近位筋の変化は、初期の OPMD に特徴的であり(6)、臨床スコアによる筋力と MRI の定量スコアに相関があることも明らかとなっている(4)。

OPMD における嚥下障害のメカニズムに関しては、マノメトリーによる評価において下部食道の同時収縮、弛緩不全および咽頭収縮異常を高頻度に検出するとの報告がある(7)。また VF を用いた少数例の評価では、咽頭収縮不良や舌骨運動障害、喉頭前庭の閉鎖不全等が指摘されている(8)。さらに 96%の患者で咽頭期の障害を認め、45%に食道入口部に cricopharyngeal bar、77.3%に喉頭蓋、90.1%に梨状陥凹残留が検出されると報告されている(9)。

嚥下障害に関連する治療研究として、輪状咽頭筋へのボツリヌス毒素注入により、59%の患者に症状の改善が認められたとの報告（発声障害が 24%、嚥下障害の悪化が 14%に出現）(10)や、輪状咽頭筋切断および自家筋芽細胞移植（第 I/IIa 相）が QOL の

改善と嚥下機能の維持をもたらしたとの報告がある(11)。しかし OPMD の嚥下障害のメカニズムは多様であり、輪状咽頭筋に留まらない広汎な誤嚥対策が必要である。

近年ミトコンドリアミオパチーのバイオマーカーとして、Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) と Growth differentiation factor 15 (GDF-15)が注目されている。FGF-21 はエネルギー代謝の制御因子であり、ミトコンドリアストレスにより分泌され、ミトコンドリアの生合成を促進し糖脂質代謝を正に制御すると報告されている。GDF-15 は TGFβ ファミリーメンバーであり、エネルギー恒常性を制御し、酸化的代謝や脂肪分解を促進することが明らかとなっている。この両者はミトコンドリアミオパチーのみならず、ミトコンドリア障害が病態に関与する封入体筋炎などでも上昇すると報告されている。OPMD のミトコンドリア機能障害に関連するバイオマーカーの可能性について、より多数例での解析が必要である。

【結論】

全症例で比較的均一な筋生検および遺伝子診断、MRI 画像所見を呈する一方で、初発症状やその後の症状の伸展パターンは様々であり、また心伝導障害や糖尿病、難聴の合併例もあり、臨床的多様性が見出された。本疾患の多彩な症状を評価しうる患者登録項目の設定がレジストリーの構築に重要と考えられる。

OPMD の嚥下障害のメカニズムとして、鼻咽腔閉鎖不全を含む咽頭収縮筋群の筋力

低下による圧形成不良が示唆された。初発症状や症状の伸展パターン、罹病期間に関わらず高頻度に嚥下障害を認めることから、定期的な VE や VF による評価は不可欠であり、患者レジストリーに包含可能な嚥下評価項目の設定が必要である。

OPMD の一部の症例では FGF-21 が高値を示す症例があったものの、sIBM や ALS の症例との有意差は認めなかった。OPMD のミトコンドリア機能障害に関連するバイオ-マーカーの可能性について、今後より多数例での解析が必要である。

【参考文献】

1. Doki T, Yamashita S, Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, et al. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab Invest.* 2019;99(11):1728-40.
2. Van Der Sluijs BM, Hoefsloot LH, Padberg GW, Van Der Maarel SM, Van Engelen BG. Oculopharyngeal muscular dystrophy with limb girdle weakness as major complaint. *J Neurol.* 2003;250(11):1307-12.
3. Witting N, Mensah A, Kober L, Bundgaard H, Petri H, Duno M, et al. Ocular, bulbar, limb, and cardiopulmonary involvement in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(2):125-30.
4. Fischmann A, Gloor M, Fasler S, Haas T, Rodoni Wetzel R, Bieri O, et al. Muscular involvement assessed by MRI correlates to motor function measurement values in oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Neurol.* 2011;258(7):1333-40.
5. King MK, Lee RR, Davis LE. Magnetic resonance imaging and computed tomography of skeletal muscles in oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2005;6(3):103-8.
6. van der Sluijs BM, Lasse S, Knuiman GJ, Kusters B, Heerschap A, Hopman M, et al. Involvement of pelvic girdle and proximal leg muscles in early oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2017.
7. Castell JA, Castell DO, Duranceau CA, Topart P. Manometric characteristics of the pharynx, upper esophageal sphincter, esophagus, and lower esophageal sphincter in patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Dysphagia.* 1995;10(1):22-6.
8. Waito AA, Steele CM, Peladeau-Pigeon M, Genge A, Argov Z. A Preliminary Videofluoroscopic Investigation of Swallowing Physiology and Function in Individuals with Oculopharyngeal Muscular Dystrophy (OPMD). *Dysphagia.* 2018;33(6):789-802.
9. Tabor LC, Plowman EK, Romero-Clark

- C, Youssof S. Oropharyngeal dysphagia profiles in individuals with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13251.
10. Youssof S, Schrader RM, Romero-Clark C, Roy G, Spafford M. Safety of botulinum toxin for dysphagia in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2014;49(4):601-3.
11. Perie S, Trollet C, Mouly V, Vanneaux V, Mamchaoui K, Bouazza B, et al. Autologous myoblast transplantation for oculopharyngeal muscular dystrophy: a phase I/IIa clinical study. *Mol Ther.* 2014;22(1):219-25.

「筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究」班 研究者名簿

2017年～2019年度

氏 名	所属施設・職名
小牧 宏文	国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター センター長
(2017～2018年度) 小林 庸子	国立精神・神経医療研究センター 病院身体リハビリテーション部 医長
(2019年度) 水野 勝広	国立精神・神経医療研究センター 病院身体リハビリテーション部 部長
瀬川 和彦	国立精神・神経医療研究センター 病院総合内果内科部 部長
中村 治雅	国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター臨床研究支援部 部長
西野 一三	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部 部長
森 まどか	国立精神・神経医療研究センター 病院脳神経内科 医長
山本 敏之	国立精神・神経医療研究センター 病院脳神経内科 医長
栗野 宏之	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学 内科系講座小児科学 准教授
石垣 景子	東京女子医科大学 小児科 准教授
石川 悠加	国立病院機構八雲病院 臨床研究部 部長
尾方 克久	国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部 部長
久留 聡	国立病院機構鈴鹿病院 病院長
小林 道雄	国立病院機構あきた病院 脳神経内科 部長
高相 晶士	北里大学 医学部整形外科学 主任教授
高橋 俊明	国立病院機構仙台西多賀病院 統括診療部内科系診療部 部長
高橋 正紀	大阪大学大学院 医学系研究科保健学専攻機能診断科学 教授
竹島 泰弘	兵庫医科大学 小児科学教室 主任教授
中村 昭則	国立病院機構まつもと医療センター 臨床研究部 部長
中山 貴博	横浜労災病院 神経筋疾患部 部長
松村 剛	国立病院機構大阪刀根山医療センター 臨床研究部 部長
矢澤 健司	日本筋ジストロフィー協会 副理事長
山下 賢	熊本大学大学院 生命科学研究部神経内科学 准教授