

研究課題番号 2-4

筋ジストロフィーの臨床開発推進、ならびにエビデンス構築を目指した研究

主任研究者 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

2009年から運用している患者レジストリ (Remudy)、2012年から運用している臨床研究ネットワーク (MDCTN) を神経筋疾患先端医療推進協議会 (CCNMD) における事業として発展的に改変し本研究班でその運営を担う。核酸医薬品などの革新的手法の臨床開発が進展している現状を踏まえ、臨床開発を推進するため、CCNMDの基盤を活用し臨床開発、ならびに標準的診療の向上を目指したエビデンス創出のための臨床研究を推進する。利用者の視点に立った情報公開を検討する。

### 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: 有江文栄、瀬川和彦、竹下絵里、中村治雅、西野一三、水野勝広 (2022年度より原貴敏)、本橋裕子、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、NHO 八雲病院 (2021年度より北海道医療センター): 石川悠加、NHO 東埼玉病院: 尾方克久、NHO 鈴鹿病院: 久留聡、北里大学: 高相晶士、大阪大学: 高橋正紀、兵庫医科大学: 竹島泰弘、NHO まつもと医療センター: 中村昭則、横浜労災病院: 中山貴博、NHO 大阪刀根山医療センター: 松村剛、日本筋ジストロフィー協会: 矢澤健司、熊本大学 (2022年度より国際医療福祉大学): 山下賢

### 3. 研究成果

#### i) 臨床開発

a. 福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) を対象としたステロイドの有効性に関する研究 (石垣): 臨床試験開始を目指し PMDA 事前面談を実施、プロトコル骨子を作成し、多施設共同研究体制の構築を行ったうえで、AMED 研究費に採択され治験が開始できる体制が整った。

b. CCNMD 施設調査 (尾方): MDCTN 加盟施設を対象に患者数、施設の状況について年次調査を行いその結果を Web サイトに公開した。

c. Remudy、CCNMD を用いたフィジビリティ調査: 患者レジストリである Remudy を用いた医師主導治験 (筋強直性ジストロフィー: DM1、デュシェンヌ型筋ジストロフィー: DMD)、企業治験 (DMD) への被験者リクルート支援、フィジビリティ調査を依頼に基づき実施した。2014年以來の支援実績は治験被験者リクルート9件、フィジビリティ調査18件、研究事務局7件、その他研究支援36件となった。

#### ii) レジストリ

a. ジストロフィン症 (DMD、ベッカー型筋ジストロフィー (BMD))、GNE ミオパチー、DM1、先天性筋疾患を対象に、国立精神・神経医療研究センターにて事務局業務を担い事業

を継続した。登録患者数は2022年11月現在それぞれ2104名、240名、1177名、75名となった。

b. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーレジストリ（松村）：2020年度より登録事業を開始した。登録項目はCore dataset for international FSHD registryを網羅し、国際的なデータ利用が可能にようにした。患者グループや班員施設、関連研究班・学会等を通じて周知活動を行い、2022年10月末現在163名の登録が得られた。

c. 製造販売後調査への活用も見越して、一定の信頼性保証を講じた新しい機能を有するレジストリである多施設共同研究のRemudy-DMD研究を開始し2022年末現在117名の登録が得られた（中村治）。

d. 筋強直性ジストロフィーレジストリ（中村治、高橋）：大阪大学で運用されていた筋強直性ジストロフィーレジストリデータをNCNPに移行した。レジストリに登録されている項目を用いて有症状の患者974名を対象に登録項目の重回帰分析を行った。握力、%FVC、QRSではCTG繰り返し配列長、PRでは登録時の年齢の影響が強くみられた。握力、%FVC、QRSはいずれも次いで登録時の年齢の影響が大きかった。脂質・糖代謝、肝機能などについて、Remudy患者登録を用いて二次調査を行い、脂質異常症、肝機能障害の頻度が高いこと、脂質異常症については十分な治療が行われていないことを明らかにした。Remudyをエリスロマイシンの安全性及び有効性を検討する多施設共同医師主導治験の患者リクルートに活用した（高橋）。

e. 眼咽頭型筋ジストロフィーのレジストリ（山下）：登録項目の設定、登録システムの構築・運用体制の検討、周知活動、国際連携などの検討を行い登録開始に向けて準備を進めた。

f. ジストロフィノパチー、GNEミオパチー、およびFSHDについて、レジストリ登録の際に保険診療外の遺伝学的解析、およびキュレーションを実施した。複雑な手法、ならびにデータ解析を要するFSHDの遺伝学的診断についてナノポアロングリードシーケンサーを用いることでD4Z4反復配列リピート長とCpGメチル化を同時に検出することに成功した（西野）。

### iii) 自然歴

a. DMD前向き自然歴研究（竹下）：33例が登録され研究を継続し中間解析を行った。North Star Ambulatory Assessment (NSAA) でベースラインから1年で平均3点、2年で平均8.9点低下しているなど、運動機能評価における日本人DMD患者の最小変化量を初めて提示した。同時に測定した活動量計から得られた運動強度や座位時間がNSAAや6分間歩行テストの経時的変化とよく相関しており、リアルワールドデータの臨床応用に向けた基盤となる知見を得た。企業治験の有効性評価のために、本研究で得られた患者個々のデータを依頼に基づき企業に提供した。

b. GNEミオパチーの前向き自然歴研究（森）：5年間の前向き観察研究を実施、summed MMT、GMFM、握力、ピンチ力、%FVC、CK、脚部体組成測定、SF-36は長期で有意に進行するデータを得た。

c. BMDの自然歴調査多施設共同研究（中村昭）：319名BMD患者の遺伝子変異情報とカルテ等の資料から臨床情報を収集し、内正確な遺伝子情報が得られた305名のBMD患者データを元に患者属性、骨格筋・呼吸機能・心機能・中枢神経障害の各表現型の解析と遺伝子型との関連について解析を行い、遺伝子型により表現型・重症度が異なることを初めて見出した。さらに、BMDの中枢神経障害の併発頻度が予想以上に高く、てんかんや知的能力障害・発達障害が主徴になっている症例が存在していた。

### iv) アウトカムメジャー、バイオマーカー

a. DMDの上肢機能評価（水野、原）：様々な疾患に応用可能な上肢機能評価法であるボックスアンドブロックテスト (BBT)、Purdue ペグテスト (PPT) を8~41歳のDMD患者84

名で実施。BBT、PPT は DMD の標準的上肢機能評価法である Brooke スケールとよく相関し、施行不能となる 15~18 歳ごろまで定量的な指標として使用可能であることを見出した。過去に NCNP の研究班で作成され臨床の現場で比較的容易に測定できる上肢運動機能障害度分類が他の上肢機能評価とよく相関することを見いだした。

b. DMD の活動量計を用いた評価 (水野、原、竹下) : 床からの起立、歩行が可能な DMD 患者 9 名に対して活動量計を用いて活動量を計測した。3 年間で運動量に有意な変化はなかったが、運動強度は経時的に有意に低下した。歩行可能な DMD 患者の生活活動指標として運動強度がより有用である結果を得た。

c. DMD の尿中 miRNA 解析 (本橋) : microarray 法で網羅的に解析された miRNA2578 のうち十分な発現量を認め、かつ DMD 群と健常者群間で有意に差を示した miRNA は 4 つあり、うち一つは臨床経過との相関があり、かつ細胞実験にて細胞の生存、増殖、サイズに与えることが確認でき、臨床データとの関連性を支持していた。

d. 骨格筋画像の定量的解析の AI を用いた自動化 (中山) : すでに確立している筋ジストロフィー患者の骨格筋 CT 画像の推定関数を用いた筋量定量方法について、骨格筋外の皮膚や皮下血管を手動消去の自動化に関して、非対象物消去ロジックを構築し、非対象物を消去した部位の位置、形状、面積などを AI に機械学習させ、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の開発を行った。深層学習のニューラルネットワーク中間層で使用することを想定した筋輪郭自動抽出プログラムを開発し検証した。本プログラム処理で得られた画像と手動で処理した画像による大腿筋量の誤差は 0.25%程度とわずかであった。

e. FCMD における尿中タイチン (石垣) : 尿中タイチン濃度は、FCMD18 例全例において、健常コントロールと比較し有意な上昇、尿中タイチン濃度は、血清 CK 値と有意な相関を示した。創始者ハプロタイプのホモ接合性患者において、運動評価スケール GMFM と有意な相関を示した。

f. 尿タイチンのバイオマーカー検討 (栗野) : DMD 患者を *ACTN3* 遺伝子型で分類し尿タイチン値を比較したが、いずれの年齢群においても 3 つの遺伝子型で、尿中タイチン濃度に有意差は認めなかった。一方 BMD 患者での検討において尿中タイチン値と大腿広筋と大腿二頭筋の CT 値に負の相関を認めた。筋崩壊が活発な患者では、膝関節運動に関わる筋が強く変性することを意味することが想定され尿中タイチンは大腿広筋と大腿二頭筋の変性を評価するバイオマーカーとなると考えられた。

## v) エビデンス構築

a. 神経筋疾患の National database を用いた疫学研究 (本橋) : 対象疾患の設定、評価項目の設定 (主要評価項目 : 有病者数、副次評価項目 : 疾患の罹患率、診療の質)、データ取り扱う環境整備を行ない倫理申請、厚労省へデータ利用申請を行い承諾された。NCNP で NDB を利用する際の規程などデータ管理体制を整えた。

b. 脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対する新生児スクリーニングに対する保護者の意向調査 (竹島) : アレルギー外来通院中の児の保護者、および県内の 5 歳健診対象児の保護者にアンケート形式の調査を行い、保護者は SMA という疾患や治療に対する知識は十分ではないものの、新生児スクリーニングには積極的である傾向が明らかとなった。

c. DMD 患者の代替栄養法導入時期に関する多施設共同研究 (山本) : 7 つの共同研究施設からデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者 166 人のデータが集まり解析を行っている。

d. 成人筋ジストロフィーに合併する嚥下障害 (山本) : 嚥下造影検査を実施した成人筋ジストロフィー患者 286 人の嚥下造影検査と日本語版嚥下障害質問票 (SDQ) による嚥下障害の自覚について検討したところ、BMD, LGMD, FSHD1 では嚥下障害の合併頻度が低く、DMD, DM1, OPMD では合併頻度が高いことを示した。FSHD1 は自覚から嚥下障害の合併を診断できたが、他の疾患では診断できなかった。DM1, OPMD は自覚がなくても、嚥下障害の合併を疑うべきと考えた。

- e. 筋強直性ジストロフィーに合併する心機能障害（瀬川）：心臓合併症は、心伝導障害、心房細動、心房粗動が多く、心室頻拍、左室収縮能低下は少ないことを見いだした。
- f. DM1 呼吸管理に関わる多職種チーム育成、専門拠点形成（石川）：国際コンセンサスに準拠した検討を進めている。
- g. 骨格筋画像の鑑別診断における有用性確立のための研究（久留）：骨格筋画像所見を用いた肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）の診断アルゴリズム作成し、日本神経学会の承認を得た次年度に完成を目指す。この作成には NCNP が運営している IBIC の画像データベース（IBISS）を活用した。
- h. 神経筋性脊柱側彎症の術後成績と周術期合併症の危険因子に関する研究（高相）：手術時に Cobb 角 100 度以上の高度変形を呈し、後方矯正固定術を試行した弛緩型神経筋性脊柱側彎症患者 30 例（SMA 11 例、DMD8 例、その他 11 例）を対象に検討、術前平均 Cobb 角は 121.9 度（術後 42.9 度）、術前から重度の拘束性換気障害を呈していた。平均手術時間 339 分、平均出血量 1440ml、8 例に周術期合併症を認めた。重度脊柱変形を矯正するために高侵襲な手術を要し、周術期合併症が多い状況であり、脊柱変形が高度となる前に治療介入ができるよう、専門医へのコンサルト体制構築が必要な状況であった。
- i. 筋ジストロフィーの発症前・早期診断および早期治療における倫理的課題の検討（有江）：筋ジストロフィーの早期診断・早期治療に関する ELSI（倫理的・法的・社会的課題）の調査および、早期診断・早期治療技術に関する国民の意識調査を実施し、ELSI を検討し、その内容まとめるとともに、アウトリーチ・インリーチ活動を通じて、社会への情報発信・情報共有を図ることを目標に研究を進めた。文献調査によって、個人情報保護、遺伝子差別、情報開示に関する権利、家族関係等の主要な課題と取り組むべき ELSI の課題が明らかになった。臨床及び人文社会学の専門家等を交えて、筋ジストロフィーの発症前・早期診断・早期治療における ELSI を考えるというテーマで意見交換会を開催した。希少疾患として生きるための課題に関する研究が十分に行われていないこと、更にこの課題で未だ当事者の観点から明らかになっていないことが分かり、これらの課題を踏まえて研究を進めていく。
- j. 患者・家族会と密に連携した患者・家族視点に立った臨床研究（矢澤）：本研究班は患者会と連携を密にしており、本年度も講演会、レジストリ、アウトカムメジャー研究、倫理的課題の検討など連携を図り研究を行った。

#### 4. 研究成果刊行一覧

【論文】 計 46 件 うち査読付論文 44 件

1. Sugimoto M, Kuru S, Takada H, Horie R, Yamauchi K, Kubota T, Matsumura T, Nakamura H, Kimura E, Takahashi MP. Characteristics of myotonic dystrophy patients in the national registry of Japan. J Neurol Sci. 2022;432:120080. doi: 10.1016/j.
2. Hama M, Horie R, Kubota T, Matsumura T, Kimura E, Nakamura H, Takahashi MP, Takada H. Metabolic complications in myotonic dystrophy type 1: A cross-sectional survey using the National Registry of Japan. J Neurol Sci. 2021;427:117511.
3. Lee T, Tokunaga S, Taniguchi N, Fujino T, Saito M, Shimomura H, Takeshima Y. Views of the General Population on Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Japan. Children (Basel). 2021 ;8 :694.

4. Saito W, Inoue G, Shirasawa E, Imura T, Nakazawa T, Miyagi M, Uchida K, Matsuda H, Akazawa T, Takaso M. Risk factors associated with prolonged intensive care unit stay after posterior spinal fusion for Duchenne muscular dystrophy. *J Orthop Sci*. 2021 May;26(3):332-336.
5. Okano S, Nishizawa H, Yui J; PTS, Yokokawa Y, Koinuma M, Nakamura A. Convergent validity of a simplified device and relationship between blood lactate and salivary lactate after a vertical squat jump in healthy non-athletes. *J Phys Ther Sci*. 2021;33(3):187-193.
6. Okubo M, Noguchi S, Awaya T, Hosokawa M, Tsukui N, Ogawa M, Hayashi S, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takahashi Y, Fukuyama T, Funato M, Hosokawa Y, Kinoshita S, Matsumura T, Nakamura S, Oshiro A, Terashima H, Nagasawa T, Sato T, Shimada Y, Tokita Y, Hagiwara M, Ogata K, Nishino I. RNA-seq analysis, targeted long-read sequencing and in silico prediction to unravel pathogenic intronic events and complicated splicing abnormalities in dystrophinopathy. *Hum Genet*. 2022 Sep 1. doi: 10.1007/s00439-022-02485-2.
7. Saito Y, Takeshita E, Komaki H, Nishino I, Sasaki M. Determining neurodevelopmental manifestations in Duchenne muscular dystrophy using a battery of brief tests. *J Neurol Sci*. 2022 Sep 15;440:120340. doi:10.1016/j.jns.2022.120340.
8. Shimizu R, Ohata M, Tachimori H, Kimura E, Harada Y, Takeshita E, Tamaura A, Takeda S, Komaki H. Expectations and anxieties of Duchenne muscular dystrophy patients and their families during the first-in-human clinical trial of NS-065/NCNP-01. *Brain Dev*. 2020;42(4):348-356.
9. Awano H, Saito Y, Shimizu M, Sekiguchi K, Niijima S, Matsuo M, Maegaki Y, Izumi I, Kikuchi C, Ishibashi M, Okazaki T, Komaki H, Iijima K, Nishino I. FKR mutations cause congenital muscular dystrophy 1C and limb-girdle muscular dystrophy 2I in Asian patients. *J Clin Neurosci*. 2021;92:215-221.
10. Mori-Yoshimura M, Oya Y, Komaki H, Segawa K, Minami N, Saito Y, Nishino I, Takahashi Y. Respiratory Dysfunction in Becker Muscular Dystrophy Patients: A Case Series and Autopsy Report. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7:425-431.

**【学会発表】** 計 45 件

1. Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Komaki H, Nishino I: RNA-seq analysis for Dystrophinopathy. 26th International Congress of the World Muscle Society, 2021/9
2. Hama M, Horie R, Kubota T, Matsumura T, Kimura E, Nakamura H, Takahashi MP, Takada H. Liver dysfunction and dyslipidemia in myotonic dystrophy type 1: A cross-sectional study using the National Registry of Japan. 26th International Congress of the World Muscle Society. 2021/9

3. Matsumura T, Nakamura H, Nishino I, Sasaki-Honda M, Suzuki T, Komaki H. Launch of a national registry for facioscapulohumeral muscular dystrophy in Japan. World Muscle Society, 2021/9
4. 清水功一郎、橋出秀清、佐藤徳子、水野勝広。デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者における Box & Block TEST、Purdue Pegboard Test と Brooke Upper Extremity Scale の関係。第 75 回国立病院総合医学会，2021 年 10 月
5. Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Noguchi S, Mizuno K, Nishino I, Takahashi Y. A long-term natural history study of GNE myopathy. 第 62 回日本神経学会学術大会。2021 年 5 月
6. 漆畑伶，竹下絵里，馬場信平，住友典子，本橋裕子，石山昭彦，齋藤貴志，小牧宏文，中川栄二，佐々木征行。デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者における耐糖能異常の検討。第 64 回日本小児神経学会学術集会。群馬：2022 年 6 月
7. 竹下絵里，本橋裕子，齋藤貴志，小牧宏文，水野勝広，佐々木征行。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン 53 スキッピング治療による安全性・有効性の検討。第 64 回日本小児神経学会学術集会。2022 年 6 月
8. 荒井篤，小牧宏文，二宮央，馬場信平，住友典子，竹下絵里，本橋裕子，石山昭彦，齋藤貴志，中川栄二，佐々木征行。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの重症心不全患者に対する緩和ケア。第 64 回日本小児神経学会学術集会。2022 年 6 月
9. 小牧宏文。脊髄性筋萎縮症に対する新たな治療法。第 64 回日本小児神経学会学術集会。2022 年 6 月
10. 松村剛，中村治雅，小牧宏文。顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者登録 第 75 回国立病院総合医学会 2021 年 10 月

## 筋ジストロフィーの発症前・早期診断および早期治療における倫理的課題の検討

国立精神・神経医療研究センター

臨床研究支援部 生命倫理室

有江文栄

### 緒言

筋ジストロフィーに特化した早期診断・早期治療に関する倫理的問題の検討は少なく、国民の意識調査も十分に行われていない。臨床開発促進は、社会、国民の価値観・理解と深く関係するため、社会との対話は必須である。そのためにはこの問題の基本的情報を整理し、情報を発信することが重要である。

本分担研究の目的は、筋ジストロフィーの早期診断・早期治療に関し、国内外の医療・研究の状況や法規制の把握をしたうえで、我が国における国民の意識調査、関係者の意識調査等を行い、既存及び起こりうる倫理的・法的・社会的課題（ELSI）の検討を行うことである。その上で、アウトリーチ・インリーチ活動を通じた社会との対話に参画することである。

本研究を通じて、この問題に対する倫理的・社会的問題について検討を行ったので報告する。

### 方法

文献調査を実施するとともに専門家等を交えて意見交換会を開催し早期診断・早期治療に関する倫理的・社会的課題の調査を行った。また遺伝カウンセラーを対象に、早期診断を受ける当事者やその家族に「遺伝」について伝える体験についてインタビュー調査を実施した。

### 結果

希少・難治性疾患における ELSI（倫理的・法的・社会的問題）は、現在国内外で研究が進みつつあり、課題分類が Harman らこれまで行った文献調査と昨年実施した意見交換会で抽出された課題と、

Harman らが分類した課題は「希少疾患として生きるための課題」で抽出されたカテゴリと概ね一致していることが分かった。

出生前・着床前診断における ELSI に関する研究は少なくはないが、筋ジストロフィーの遺伝子診断に特化したものはごく少数である。国内の生命倫理の分野では、出生前・着床前診断に関心のある研究者が主であり、発症前診断・早期治療に関する生命倫理学研究は殆ど公表されていない。

本研究では、遺伝子難病、早期診断等で研究を行ってきた臨床及び人文社会学の専門家等を交えて意見交換会を開催した。この活動は、本分担研究の目的の一つであるアウトリーチ活動としても位置付け、専門家や患者会のスタッフも参加した。

意見交換会に先立ち、患者会のスタッフと面談し、意見交換会のテーマ等を話し合い、「遺伝を伝えるということの意味を伝える側と、伝えられるがそれぞれのView」を主テーマに意見交換会を開催す、遺伝について当事者や家族に伝えることの難さ、関係者の価値観の違い、遺伝の病気という意味の受け止めの違い、患者の自律性の問題等が重要なテーマとして明らかになった。

遺伝カウンセラーへのインタビュー調査では、「遺伝」について伝える上で留意している点やジレンマ等が語られた。遺伝の異常ではなく、変化という用語を意識して使用することや、確立であるということを伝えるようにしていること等、本人の価値観に基づく伝え方も明らかになった。

### 考察

これまでの調査や意見交換会で、筋ジストロフィーの ELSI は、一般の希少・難治性疾患と共通していることが明らかになっており、とりわけ、「希少疾患として生きるための課題」について概ね一致しているが、筋ジストロフィー特有の問題がどのようなものかは明らかになっていない。

筋ジストロフィーとともに生きることの意味や課題について指摘している論文はあるものの、当

事者側からこれらの問題を明らかにした研究はほとんど無い。よって、この課題を患者や家族の側から、当事者らの体験の語りを通して、筋ジストロフィーと共に生きる意味や課題を明らかにすることが重要である。

意見交換会では、今回当事者家族である患者会のスタッフを交え情報提供とディスカッションを行ったが、遺伝について伝える側、伝えられる側双方に倫理的なジレンマを抱いていることが分かった。この意見交換会によって、医療者の体験と当事者家族の語り的一端が得られた。更にインタビューなどを通じて彼らの体験の意味を分析することで、筋ジストロフィーの早期診断・早期治療における倫理的な課題に取り組むための問題の本質を明らかにすることができるだろう。

## 結論

社会学者、倫理学者、遺伝カウンセリングを行っている医師等の専門家だけではなく、当事者家族も交えた意見交換会を行ったが、このような活動を通じて、当事者や家族、社会との対話を促進されることが期待できる。インタビュー調査で遺伝カウンセラーや当事者とその家族の体験を互いに共有することで、お互いが持つ倫理的ジレンマの解決の一助になることが望まれる。

今後も患者や社会が参画するような方法で、情報共有だけではなく、研究やアウトリーチ活動を協働して行っていることが重要であると思われる。

## 参考文献

- 1) Adam L Hartman , Anneliene Hechtelt Jonker , Melissa A Parisi Daria Julkowska Nicole Lockhart , Rosario Isasi , Ethical, legal, and social issues (ELSI) in rare diseases: a landscape analysis from funders. Eur J Hum Genet. 2020 Feb;28(2):174-181. doi: 10.1038/s41431-019-0513-3. Epub 2019 Sep 19.



## 筋ジストロフィーの心筋障害

国立精神・神経医療研究センター病院

循環器科 瀬川和彦

### 【緒言】

集学的医療の進歩により、筋ジストロフィーの生命予後は延長している。一方、ディ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)、女性ジストロフィン異常症、福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)では、心筋障害がみられ、心不全による死亡が問題となっている。

### 【方法】

2011～2020年の10年間に国立精神・神経医療研究センター病院を受診し、1回以上心エコー検査を実施したDMD369例、BMD138例、女性ジストロフィン異常症57例、FCMD34例を対象とした。観察期間内の最後に実施した心エコー検査の検査時の年齢、左室短径収縮率(左室収縮能低下の指標)、左室拡張末期径(左室拡大の指標)及び、観察期間内の心不全死の有無を調査した。

### 【結果】

DMDでは、10才代から左室収縮能低下を認め、20才代では約8割の患者に認めた。左室拡大は10才以降の1～2割の患者に認めた。心不全死は全体の4.1%(15例)に認め、10～20才代に多く認めた。心不全死例のうち、13例は左室の拡大を認め、2例は心嚢水貯留を認めた。

BMDでは、10才代から心筋障害がみられ、左室収縮能低下、左室拡大が全体の30%、12%に認められた。心不全死例はみられなかったが、運動機能が比較的保たれていた1例が10才代で重症心不全となり補助人工心臓を装着し、20才代で心移植を受けた。

女性ジストロフィン異常症の心筋障害は30才以降に認められ、左室収縮能低下、左室拡大が16%、5%に認められたが心不全死はみられなかった。

FCMDでは、10才以降に心筋障害を認め、左室収縮能の低下を全体の47%に認めた。20才代の1例

で、左室の拡大、心不全死がみられた。

### 【考察】

筋ジストロフィーの心筋症は加齢とともに一律に進行するのではなく、一部の患者が10～20才代で重症心不全となり、心不全死に至る。DMDでは心不全死の頻度が4.1%と高い。当院では10才からエナラプリル、左室収縮能低下を認めた時点からベータ遮断薬、左室の拡大を認めた時点からミネラルコルチコイド受容体拮抗薬で治療しているが、心不全死を防ぐことはできていない。

BMD、FCMDでは心筋障害を認めるが、心不全死は稀であった。ただし皆無ではないことに留意する必要がある。

女性ジストロフィン異常症では、心筋障害の発症年齢が高く、左室収縮能低下、左室拡大の頻度は比較的 low、心不全死は認めなかった。

本研究は後ろ向き観察研究であり、観察期間内に逸脱した患者の転帰を確認できていない。

### 【結論】

DMD、BMD、FCMDでは心筋障害に対する薬物治療をおこなっても、心不全死がみられる。今後、さらなる心筋障害治療の検討が必要である。

歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィーの自然歴研究  
国立精神・神経医療研究センター病院  
脳神経小児科  
竹下絵里

【諸言】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の臨床開発を進める上で自然歴研究は重要であるが、日本では DMD の臨床試験の対照群に資する自然歴データはなかった。そこで、標準的医療を受けている歩行可能な DMD の運動機能の自然歴を調査する目的で、2018 年 1 月から多施設共同前向き観察研究「歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィーの自然歴研究」を実施している。

【方法】

2018 年 1 月～2021 年 9 月末に研究参加 11 施設に通院し、登録時に自力で歩行可能な 6～12 歳 (中央値 8 歳) の DMD 患者 33 名 (初回 33 名、26 週後 31 名、52 週後 29 名、78 週後 26 名、104 週後 23 名、130 週後 22 名、156 週後 15 名、182 週後 4 名) を対象に、歩行不能になるまで 6 か月おきに運動機能評価 (North Star Ambulatory Assessment (NSAA; 床からの立ち上がり時間、10m 走行/歩行時間を含む)、Timed Up and Go テスト (TUG)、2 分間歩行テスト (2MWT)、6 分間歩行テスト (6MWT)、定量的筋力評価 (膝関節伸展/屈曲・肘関節屈曲/伸展・握力)) を実施、経年的推移、臨床開発において妥当な項目について検討した。

【結果】

5 名が参加辞退により研究中止、4 名が歩行不能になり研究終了した。

初回、52 週後、104 週後、156 週後の最小二乗平均値は、6MWT408.8m、379.7m、319.5m、238.7m、2MWT145.0m、138.5m、117.9m、87.7m、NSAA25.7 点、23.2 点、19.6 点、14.2 点、10m 走行/歩行時間 5.66 秒、6.18 秒、7.59 秒、9.33 秒、

床からの立ち上がり時間 5.28 秒、9.79 秒、8.58 秒、12.17 秒、TUG8.75 秒、9.38 秒、10.85 秒、16.91 秒であった。同様に、定量的筋力評価の膝関節伸展 57.52N、54.66N、39.78N、33.16N、膝関節屈曲 51.27N、54.63N、51.07N、42.55N、肘関節屈曲 31.93N、31.62N、32.57N、25.05N、肘関節伸展 36.47N、36.93N、32.42N、28.30N、握力 60.59N、66.28N、62.46N、61.51N であった。6MWT は 52 週後以降、2MWT は 78 週後以降、NSAA は 52 週後以降、10m 走行/歩行時間は 78 週後以降、床からの立ち上がり時間は 78 週後以降、TUG は 78 週後以降にベースライン時より有意な機能低下を認めた。定量的筋力評価については、膝関節伸展は 78 週後以降にベースライン時より有意な機能低下を認めたが、そのほかの項目については有意な低下は明らかではなかった。

6MWT を基準とした併存的妥当性 (初回時 Pearson の積率相関係数) は、2MWT0.94、NSAA0.75、10m 走行/歩行-0.85、床からの立ち上がり-0.78、TUG-0.85 (全項目  $p<0.001$ ) であった。同様に、定量的筋力評価の膝関節伸展 0.37 ( $p=0.04$ )、膝関節屈曲 0.26 ( $p=NA$ )、肘関節屈曲 0.26 ( $p=NA$ )、肘関節伸展 0.36 ( $p=0.04$ )、握力 0.2 ( $p=NA$ ) であった。

最小変化量 (初回時 SD/3) は、6MWT35.45m、2MWT10.38m、NSAA1.99 点、10m 走行/歩行 0.86 秒、床からの立ち上がり 0.92 秒、TUG1.25 秒であった。同様に、定量的筋力評価の膝関節伸展 8.15N、膝関節屈曲 6.38N、肘関節屈曲 4.15N、肘関節伸展 4.61N、握力 7.51N であった。

【考察】

Pane らはベースライン時に自力で 75m 歩行可能な 96 名の DMD 患者 (7 歳以上 68 名、7 歳未満 28 名) を対象に自然歴研究を実施しており、ベースラインからの 12 か月後、24 か月後、36 か月後の最小二乗平均値の変化について、6MWT-15.81m、-58.94m、-104.22m、NSAA-2.29 点、-5.5 点、-8.23 点と報告している。本研究では、6MWT-29m、-

89.3m、-170.1m、NSAA-2.5点、-6.1点、-11.5点であった。Paneらの研究とは被験者数、年齢、運動機能等が異なるものの、特にNSAAにおいては海外の自然歴研究と同様の結果を示した。

6MWTを基準とした併存的妥当性については、2MWT、NSAA、10m 走行/歩行、床からの立ち上がり、TUGが有意に高い相関を示し、既報告と同様であった。定量的筋力評価の中では膝関節伸展が相関が高かった。

最小変化量については、本研究と同様の解析を行った研究として、McDonaldらの報告では6MWT31.7m、10m 走行/歩行1.4秒、床からの立ち上がり3.6秒、膝関節伸展10.7N（単位を換算）、Millerらの報告では10m 走行/歩行1秒、床からの立ち上がり0.6秒とのデータがある。また、本研究に先行して実施した「筋ジストロフィーの臨床試験におけるアウトカムメジャー研究」では6MWT30.24m、2MWT9.98m、10m 走行/歩行0.67秒、床からの立ち上がり1.37秒、TUG0.83秒、膝関節伸展2.07Nであった。本研究の最小変化量は、既報告と同様あるいは既報告よりも低いことを示していた。

以上より、本研究で採用した評価項目は6MWTとの併存的妥当性が高く、最小変化量の結果と長期的な実施の点からNSAA、10m 走行/歩行、床からの立ち上がり、TUGは臨床開発において妥当であると考えた。

#### 【結論】

日本のDMD自然歴研究も海外の多数例の自然歴研究と同様の推移を示し、質の高いデータ収集が実施できた。NSAA、10m 走行/歩行時間、床からの立ち上がり時間などの自然歴データ集積は、臨床開発において妥当であり、経年的データの蓄積は重要である。

#### 【参考文献】

1. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, D'Amico A, Carlesi A, Vita G, Fanelli L, Berardinelli A, Torrente Y,

Lanzillotta V, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Barp A, Bonfiglio S, Scalise R, De Sanctis R, Rolle E, Graziano A, Magri F, Palermo C, Rossi F, Donati MA, Sacchini M, Arnoldi MT, Baranello G, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Mercuri E. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One*. 2014;9:e108205.

2. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, Glanzman AM; PTC124-GD-007-DMD Study Group, Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz SW. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013;48:357-368.

3. Miller NF, Alfano LN, Iammarino MA, Connolly AM, Moore-Clingenpeel M, Powers BR, Tsao CY, Waldrop MA, Flanigan KM, Mendell JR, Lowes LP. Natural History of Steroid-Treated Young Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Using the NSAA, 100m, and Timed Functional Tests. *Pediatr Neurol*. 2020 ;113:15-20.

## 筋ジストロフィーの臨床開発における疾患登録の効率的運営と薬事制度下での有効活用の検討

国立精神・神経医療研究センター

病院 臨床研究・教育研修部門

臨床研究支援部

中村治雅

### 緒言

希少疾患領域において、臨床開発研究基盤としての患者レジストリの有用性については疑う余地がない。しかしながら、多くの患者レジストリの運営は個々の研究者や施設に任せられているのが現状である。

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）を有しており、これまでも有効に機能し、国内での臨床研究、治験、国際共同治験の実施において効果を上げてきた。しかしながら、Remudy が運用する患者レジストリはDMD、GNE myopathy、DMなどの数疾患に限定されており、他に多く存在する筋疾患の患者レジストリの構築までは十分に組み立てていない。

本研究においては、筋疾患領域における患者レジストリの運用についての効率化を目指して、すでにあるRemudyを発展させ、新たな希少疾患臨床研究基盤モデルを提示する。

### 方法

神経・筋疾患登録システム（Remudy: Registry of Muscular Dystrophy）の事務局により、レジストリ登録情報の薬事制度下での利活用が可能な構築、運用を見据えつつ、様々な筋ジストロフィー領域のレジストリの運用統合化を目指す。

本研究においては、現在のRemudyの仕組みをより効率的な形へと再編し筋ジストロフィー領域の患者レジストリの効率的運用、統合化を視野に入れた体制構築と、希少疾患領域でのレジストリ構築のモデルも目指す。

令和2年度：現在存在する筋ジストロフィー領域レジストリの統合的運用体制の検討、具体的疾患レジストリの新たな立ち上げとRemudyでの統合的運用

令和3年度：現存Remudyの再編と、統合的運用のための手順作成

令和4年度：一体的運用体制の確立

### 結果

Remudyに関しては、筋強直性ジストロフィーレジストリ事務局機能移転、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの患者登録の開始をへて順調に事務局機能統合が進んだ。2023年3月末現在、ジストロフィノパチー2,121名、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(GNE ミオパチー)241名、筋強直性ジストロフィー1,196名、先天性筋疾患78名、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー172名の登録依頼がある。また、製造販売後調査への活用も見越した新たに多機関共同研究のRemudy-DMD研究については4月末で登録症例数120例となった。現在、医薬品医療機器総合機構のレジストリ活用相談に向けて事前相談は終了、2022年6月レジストリ活用相談も実施し、薬事利用としてのレジストリ構築のためのPMDAとの意見交換も行った。

Remudy委員会を毎月1回開催し、Remudyの患者登録進捗状況の共有、今後のRemudyのあり方について継続して議論を進めた。これらにより、筋ジストロフィー領域のレジストリの運用統合化をすすめ、新たな疾患へと患者レジストリを広げてゆくことも含めて、Remudyの方向性を引き続き検討する。

### 考察

国内でも有数の神経・筋疾患登録システムであるRemudyの効率的運用に向けて、これまでの既存疾患のレジストリ事務局統合と、新たな疾患の開始、さらには薬事制度下での条件付き早期承認制度の条件解除に資するレジストリを目指してRemudy-DMD研究も開始し、順調に登録が進められた。レジストリの統合運用と、クリニカルイ

ノバージョンネットワーク構想でうたわれているレジストリを用いた臨床開発促進に向けた一つのモデルを提示している。

今後の課題は、未だ疾患数においては不十分な拡大でもあり、より広範囲な筋疾患の登録に向けた取り組み（悉皆的な取り組み）と、薬事制度下でも活用できるいわゆる階層的なレジストリ構造構築（より薬事制度に適応した品質確保の取り組み）の両立、そして臨床現場でも持続可能な体制（人員、費用含めた継続性を踏まえて）を目指して検討を進めていく必要がある。

## 結論

筋ジストロフィー領域のレジストリの運用統合化を目指して、新たな疾患への拡大と薬事制度下での活用可能なレジストリの構築・運用を進めている。Remudy および Remudy-DMD をモデルとして、引き続きクリニカルイノベーションネットワーク構想の実現を目指す。

## 参考文献

1. Kosuke Yamauchi , Tsuyoshi Matsumura , Hiroto Takada , Satoshi Kuru , Michio Kobayashi , Tomoya Kubota , En Kimura , Harumasa Nakamura , Masanori P Takahashi. The current status of medical care for myotonic dystrophy type 1 in the national registry of Japan. *Muscle Nerve*. 2023 May;67(5):387-393. doi: 10.1002/mus.27799.
2. Sugimoto M, Kuru S, Takada H, Horie R, Yamauchi K, Kubota T, Matsumura T, Nakamura H, Kimura E, Takahashi MP. Characteristics of myotonic dystrophy patients in the national registry of Japan. *J Neurol Sci*. 2021 Dec 11;432:120080. doi: 10.1016/j.jns.2021.120080. Online ahead of print.
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. 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).
7. Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Apr 19;8(1):60. doi: 10.1186/1750-1172-8-60

8. 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 登録例のキュレーションおよび遺伝学的解析

国立精神・神経医療研究センター  
西野一三

### 緒言

遺伝性筋疾患は、希少である一方で、原因となる遺伝子の数が多く、更にはしばしば原因遺伝子が巨大である。そのため、商業的な遺伝学的解析サービスが提供されていない疾患も少なくない。一方で、変異特異的な筋ジストロフィーの新規治療法が開発されつつあることから、遺伝学的診断を確定することが急務である。また Remudy への登録に際しても遺伝子変異情報が必要であり、Remudy 運営上も遺伝学的診断の提供が必要である。本申請研究では、Remudy 対象筋疾患の登録時にキュレーションおよび未診断例の遺伝学的解析を行い、未診断例の診断確定、変異の病的意義の検討、病態解明を行う。また、疾患遺伝子データベースの構築、新規原因遺伝子や遺伝子変異の特定、より精度の高い診断システムの確立を目指す。

### 方法

ジストロフィノパチー、GNE ミオパチー、および、FSHD について、保険診療外の遺伝学的解析、および、キュレーションを行った。さらに、各疾患の下記の通り個々の疾患の解析を行った。

#### [ジストロフィノパチー]

筋病理診断により診断が確定した DMD、BMD のうち、従来の遺伝学的解析法 (MLPA 法、サンガーシーケンス法、次世代シーケンサーによる DMD ターゲットリシーケンス法) にて変異が同定できなかった 25 例に対し RNA-seq を行い、変異の同定を行い、結果を解析した。

#### [GNE ミオパチー]

GNE ミオパチー日本人患者で 2 番目に頻度が高い p.D207V バリエーションの特徴に関して解析した。本バリエーションをホモ接合体で有する患者の頻度が極端に少ないことに着目し、同バリエーションを有する健常者 1 名、および、患者 3 名について、RMaseq、

Whole genome sequencing、シアル酸濃度測定、および、同バリエーションの構造解析を行い、結果をまとめた。

#### [FSHD]

FSHD におけるこれまでの遺伝学的解析結果を検討した。かつては D4Z4 リピートが 1-6 回と著明に短縮した例は FSHD1 と診断していたが、近年は、更に 4qA ハプロタイプを示す例のみを FSHD1 と診断している。従って、過去に FSHD1 と診断した例の中には、ハプロタイプが 4qA であることを確認していない例がある。そのような例のうち Remudy 登録を希望する例では、4qA ハプロタイプを有するかどうかの確認を行った。

また、FSHD の既存の測定法は技術的にも結果解釈も非常に複雑で、しばしば遺伝学的確定診断に至れない症例が存在する。その様な既存の測定法では遺伝学的な確定診断に至れない症例を診断するために、ナノポアロングリードシーケンサーを用いた解析の確立を目指しセットアップした。

### 結果

#### [ジストロフィノパチーの解析実績]

2020 年度 41 症例、2021 年度 28 症例、2022 年度 20 症例の DMD 遺伝子解析を行った。2016 年 4 月に DMD および BMD が疑われる場合、患者 1 人につき 2 回の遺伝学的検査の実施が保険診療で認められ、国内例に関しては公益財団法人かずさ DNA 研究所で DMD 遺伝子全シーケンスを行うことになったことより、日本人解析数は減り、本年度の日本人解析数は 1 例のみであった。

#### [ジストロフィノパチー研究実績]

25 例の未解決例のうち、24 例に deep intron 変異による偽エクソン、ジストロフィンの発現低下を認めた。またエクソンの最後と最後から 2 番目の塩基でミスセンス変異が生じた例のエクソンスキップを確認し、論文報告した。

#### [GNE ミオパチーの解析実績]

GNE 遺伝子および VCP 遺伝子をカバーする GNE パネルを用い、2020 年度 24 症例、2021 年度 20 症例の GNE 遺伝子解析を行った。また 2021 年 3 月までに日本人患者 2 名以上に変異が同定された 115 遺伝子の全エクソン領域およびエクソン・イントロン境界領域の 99.78% をカバーする Hereditary Muscle Disease パネルを新たに作成し、2022 年 1 月より、度度は筋生検を行った全例、および、臨床的に GNE ミオパチーが疑われる症例を対象に同パネルを用いた診断を行った。GNE 遺伝子が原因遺伝子と考えられたのは 14 名であった。

#### [GNE ミオパチー研究実績]

日本人に 2 番目に多い p.D207V バリエントのホモ接合体患者には、同変異以外にはシアル酸代謝経路の遺伝子に病的変異はなかった。また本変異を有するホモ接合体のシアル酸濃度は健常者より低く、他の遺伝子変異を有する GNE ミオパチー患者よりは高かった。構造解析では本バリエントは基質の活性部位や触媒部位から離れており、epimerase 部位から kinase 部位への ManNAc の受け渡しや多量体形成が部分的に障害されていると考えられた。上記結果をまとめ、論文報告した。

#### [FSHD の解析実績]

2020 年度 176 症例、2021 年度 182 症例、2022 年度 201 例の解析を行った。また Remudy 登録依頼例のうち、D4Z4 リピート 1-6 回で 4qA ハプロタイプ未確認の症例に対しては、4qA ハプロタイプの確認が必須であることを案内し、依頼があった症例を対象に 4qA ハプロタイプの解析を行った。2020 年 9 月 (Remudy 登録開始時) - 2021 年 3 月 50 例、2021 年度 47 例、2022 年度 12 例確認した。

#### [FSHD の研究実績]

FSHD の既存の測定法では遺伝学的な確定診断に至れない 14 症例において、ナノポアロングリードシーケンサーを用いた解析を行い、全例で FSHD と遺伝学的に確定診断し、論文報告した。

#### 考察

[ジストロフィノパチー]

MLPA 法、サンガーシーケンシング法、次世代シーケンサーによる DMD ターゲットリシーケンシング法には、RNA-seq、全ゲノム解析、ロングリードシーケンシングを組み合わせて遺伝学的に未解決なジストロフィノパチーのほぼ全例で原因を同定することができた。今後このような例では同様に変異を同定する方針である。

#### [GNE ミオパチー]

GNE:p.D207V バリエントのような変異は小化合物による多量体形成を修飾することで治療可能な可能性が示唆された。また遺伝子型により臨床病型の違いを予後予測やフォローに役立てていく。

#### [FSHD]

FSHD が疑われる症例において、ナノポアロングリードシーケンサーを用いた解析で、D4Z4 リピート数とそのハプロタイプ、メチル化率を同時に同定できる手法を確立した。既存の測定法では未診断症例でも、本手法により確定診断に至ることができた。コストの問題はあるが、既存の測定法では遺伝学的な確定診断に至れない症例においては本手法による解析を行っていく方針である。

#### 結論

ジストロフィノパチーの診断未確定例に RNA-seq を用いることで変異を同定することができた。さらにミスセンス変異による病態を理解する上でも RNA-seq は有効であり、論文報告した。GNE ミオパチー p.D207V が軽症型変異であり、ホモ接合体では極一部しか発症しないことが構造解析より説明でき、論文報告した。FSHD においてナノポアロングリードシーケンサーを用いた解析法を確立し、既存の測定法では遺伝学的な確定診断に至れない症例において本手法の有用性を論文報告した。それを踏まえて、今後、診断フローチャートの再考が必要と考えられた。

また、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、IonPGM を用いた筋疾患患者の遺伝子解析システムの保険収載を目指し、企業と協力体制を結ぶことで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。



## 参考文献

- Hiramuki Y, Kure Y, Saito Y, Ogawa M, Ishikawa K, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takahashi Y, Kim DS, Arai N, Mori C, Matsumura T, Hamano T, Nakamura K, Ikezoe K, Hayashi S, Goto Y, Noguchi S, Nishino I. Simultaneous measurement of the size and  
• Yoshioka W, Iida A, Sonehara K, Yamamoto K, Oya Y, Mori-Yoshimura M, Kurashige T, Okubo M, Ogawa M, Matsuda F, Higasa K, Hayashi S, Nakamura H, Sekijima M, Okada Y, Noguchi S, Nishino I. Multidimensional analyses of the pathomechanism caused by the non-catalytic GNE variant, c.620A>T, in patients with GNE myopathy. *Sci Rep.* 2022 Dec 16;12(1):21806.
- Okubo M, Noguchi S, Awaya T, Hosokawa M, Tsukui N, Ogawa M, Hayashi S, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takahashi Y, Fukuyama T, Funato M, Hosokawa Y, Kinoshita S, Matsumura T, Nakamura S, Oshiro A, Terashima H, Nagasawa T, Sato T, Shimada Y, Tokita Y, Hagiwara M, Ogata K, Nishino I. RNA-seq analysis, targeted long-read sequencing and in silico prediction to unravel pathogenic intronic events and complicated splicing abnormalities in dystrophinopathy. *Hum Genet.* 2023 Jan;142(1):59-71.

methylation of chromosome 4qA-D4Z4 repeats in facioscapulohumeral muscular dystrophy by long-read sequencing. *J Transl Med.* 2022 Nov 8;20(1):517.

## 筋ジストロフィーに対する適正なリハビリテーション治療の開発と効果の検証に関する研究

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

原貴敏

### 緒言

これまで、筋ジストロフィー患者に対しては徐々に機能が低下することを前提に、機能維持、2次障害予防、残存機能を生かした生活の質(QOL)向上に主眼をおいて行われてきた。近年になり、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に対するエクソスキップ薬など疾患の原因に迫る薬剤が開発され、機能の向上が期待される。しかし、筋ジストロフィー患者は徐々に進行する障害に適応するため様々な代償動作を身に着けているため、筋力が改善しても動作の向上につながらないことが考えられる。これらの患者に対して機能改善を促進し、動作の改善につなげるためのリハビリテーション手法を開発すること。また幅広い病態の患者に対して変化を鋭敏にとらえる評価手法を開発し、リハビリテーション治療効果のエビデンスを蓄積し、核酸治療薬など新しい治療を行った患者に対して機能改善を促進し、日常生活動作(ADL)を向上させるためのリハビリテーション手法を確立することを目的とした。

### 方法

- 1) DMD に対するリハビリテーションで用いられる長下肢装具の有効性を後方視的に検証した。
- 2) 脳卒中片麻痺をはじめ、様々な疾患に応用可能である上肢機能評価法であるボックスアンドブロックテスト(BBT)、Purdue ペグテスト(PPT)などの標準的上肢機能評価法について検証した。
- 3) DMD における上肢機能評価には一般的に、Brooke Scale(Brooke)や Performance of Upper Limb(PUL)が用いられる。これらに加えて、本邦

で開発された上肢運動機能障害度分類の併存的妥当性について検討した。

### 結果および結言

1) 2008年1月から2018年8月の期間中、当院を受診したDMD患者を対象とした。対象患者を①完全実施群：在宅立位訓練を15分/日、週3回以上15歳まで継続できた群、②不完全実施群：在宅立位訓練導入後、15歳未満で中断した又は頻度減少した群、③非実施群：在宅訓練が導入されなかった群、の3群に分類し、後方視的に検討し、15名が完全実施群、41名が不完全実施群、10名が非実施群であった。Cobb角と年齢の相関分析では不完全実施群( $r=0.4133, p<0.0001$ )及び、非実施群( $r=0.6461, p<0.0001$ )で有意な相関を認めたが、完全実施群( $r=0.1558, p>0.05$ )では有意な相関は認めなかった。Kaplan-Meier分析の結果、歩行可能年齢の有意な延長(log-rank検定,  $p<0.001$ )、側弯進行(log-rank検定,  $p<0.001$ )及び呼吸機能低下(log-rank検定,  $p<0.001$ )の有意な抑制を認めた。

2) BBT、PPTを8~41歳のDMD患者のべ64名で実施した。結果としてBBT、PPTはDMDの標準的上肢機能評価法であるBrookeスケールとよく相関した。

3) 2021年9月~2022年10月にNCNPを受診し、指示理解が可能な男性DMD患者39名に対して、上肢運動機能障害度分類、Brooke、PULの評価を行った。評価は椅子または車いす座位で行った。上肢運動機能障害度分類とPULとのスピアマンの順位相関係数は-0.914であった。また比較のために行ったBrookeとPULとの相関係数は0.854であった。いずれも $p<0.001$ であった。

### 考察

1) 長期観察の結果より、KAFOを用いた在宅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可能性が示唆された。

2) 脳卒中などの上肢機能評価に用いられる、BBT や PPT は DMD の患者においても、上肢機能評価に有効である可能性が示唆された。特に 15~18 歳ごろに施行不能となるまでは定量的な指標として使用可能であると考えられた。

3) 上肢運動機能障害度分類は PUL と併存的妥当性が示された。また、上肢運動機能障害度分類は Brooke と比較して、より PUL との強い相関を持つことが示唆された。この理由の一つとして、Brooke は天井効果および床効果を認めていたが、上肢機能障害度分類ではその傾向が少ないことが考えられた。上肢機能障害度分類は PUL と比較すると簡便であるため、時間が限られる際に使用できる可能性がある。

#### 研究成果（原著論文、学会発表、政策提言）

1. 水野勝広 スポンサードセミナー6 脊髄性筋萎縮症(SMA) の Cure と Care~ 多職種連携の重要性~ 神経難病治療の新時代に対応したリハビリテーション治療のあり方. 第 47 回国立病院総合医学会 2020 年 10 月

2. 水野勝広 シンポジウム 4 小児疾患とリハビリテーション医療-先天性疾患から発達障害まで- 神経・筋疾患小児患者のリハビリテーションとその今後 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会 2021 年 11 月

3. 西田大輔 脳梗塞を発症した Duchenne 型筋ジストロフィー患者のリハビリテーション治療経験. 第 4 回日本リハビリテーション医学会 秋季学術集会 2020 年 11 月

4. 寄本恵輔 当院呼吸ケアサポートチームで対応した気胸合併神経筋疾患患者の実態調査. 第 47 回国立病院総合医学会 2020 年 10 月

5. 清水功一郎、橋出秀清、佐藤徳子、水野勝広. デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者における Box & Block TEST、Purdue Pegboard Test と Brooke Upper Extremity Scale の関係. 第 75 回国立病院総合医学会, 2021 年 10 月

#### 総説論文

6. 水野勝広【神経疾患を克服する・わが国の戦略(2)】研究手法の最新の話題 ニューロリハビリテーション. Clinical Neuroscience 39(10): 1260-3, 2021

7. 樋口彩花, 筋ジストロフィー患者の就労状況と就労の困難感に関する調査, 第 56 回日本作業療法学会, 京都, 2022.9.17

8. 上村 亜希子, 山野 真弓, 原 貴敏, 小牧 宏文, DMD 情報共有冊子「生活の Q & A 集」の作成報告, 第 76 回国立病院総合医学会, 熊本, 2022.10.8

神経筋疾患の National database を用いた疫学研究, 並びにバイオマーカー開発研究

国立精神・神経医療研究センター

小児神経科

本橋裕子

【緒言】筋ジストロフィーを代表とする神経筋疾患の多くは、患者の数が少なく、根治療法が存在しない希少難治性疾患に該当する。近年、核酸医薬品や遺伝子治療といった、新しい治療薬の開発が進んでいるが、希少難治性疾患の正確な患者数は分かっていない。また、現時点で開発された治療法・治療薬では解決しきれない課題もあり、さらなる治療開発研究の遂行が必要である。その際に、治療効果を正しく判定、あるいは効果を予測できるバイオマーカーが必要であるが、現在そのようなマーカーが乏しい。本研究では、希少神経筋疾患を対象として、患者数把握を目的とした疫学研究と、治療効果判定や効果予測を可能とするバイオマーカー開発研究を実施した。

【方法】疫学研究においては National database (NDB)特別抽出データを用いた後ろ向き研究となり、NDB を用いて患者数調査を行った。また、使用されている医薬品、診療行為に関するデータも収集し、現在の診療実態を把握した。

バイオマーカー開発研究においては、筋ジストロフィー患者と健常者の尿中 miRNA を microarray 法で網羅的に検証し、患者において変化している miRNA の同定と病勢との相関を検証した。

診療情報を用いたバイオマーカー研究として、脊髄性筋萎縮症 (SMA) を有する患者の骨格筋 MRI 画像の障害程度を半定量的に評価し、新規治療薬である nusinersen の治療効果を予測する研究を行った。

【結果】疫学研究に関しては、調査対象とする疾患を代謝性ミオパチー、筋ジストロフィー、運動ニューロン病、先天性ミオパチーとすることを決定した。主要評価項目は各疾患における有病者数で、副次評価項目は疾患の罹患率、診療の質とした。これらデータを抽出可能とする傷病名・医薬品・診療行為コードを決定した。また、NDB データ取り扱う環境整備を行なった。研究実施に向けての倫理申請も行い、承認された。現在、厚労省へ NDB データ利用申請を行ない、データの提供を待っているところである。

バイオマーカー研究に関しては、歩行不能期にある Duchenne 型筋ジストロフィーを有する患者と、年齢をマッチさせた健常男性の尿中 miRNA を網羅的に検証したところ、患者群で有意に上昇している miRNA が同定された。また、同 miRNA の機能を線維芽細胞と筋芽細胞を用いて解析したところ、細胞増殖抑制と筋線維サイズを制御する可能性が示唆された<sup>1)</sup>。

SMA を有する患者の nusinersen 投与前の骨格筋 MRI の脂肪浸潤と萎縮が軽度である例では、治療開始後の運動機能の改善が見られやすいことを見出した<sup>2)</sup>。

【考察】NDB は匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベースであり<sup>3)</sup>、疾患に関する調査・提言を行う上で重要な情報源である。バイアスとしては、実際にその者が疾患を持つかどうかと、電子カルテから抽出・推定可能な疾患情報にはどうしてもずれがあり、その差が情報バイアス (誤分類) と考えられるが、専門家としての疾患についての知識から蓋然性の高い定義を作成し、加えて複数の定義を用いて感度分析を行うことによって、疾患定義の頑健性を検証する必要がある。

Duchenne 型筋ジストロフィー患者における尿中 miRNA を検証した報告は限られており、PCR

array 法によって miRNA-29, -23, -21 が患者群で有意に低下している報告がある<sup>4)</sup>。本研究ではより網羅性の高い microarray 法を実施した結果が得られており、患者検体で有意に発現が上昇している miRNA は病勢を反映している可能性がある。

SMA を有する患者の研究では、より早期の治療開始が行われるべきであることが示唆してされ、現在承認されている薬剤の効果の課題を示した。

nusinersen 投与前に骨格筋 MRI の障害程度を評価することで、治療開始の意思決定に有用であると考えられる。

【結論】 NDB により、悉皆性が高い疫学データが得られる可能性がある。

DMD 患者の尿を用いて、病勢を反映するバイオマーカーを開発できる可能性がある。骨格筋画像評価は、現在承認されている新規治療薬の課題を明らかにした。

#### 【参考文献】

1) Shimizu-Motohashi Y., Motohashi N., Ishiyama A., ... Komaki H., Sasaki M.. Urine miRNA in patients with Duchenne muscular dystrophy. 第 64 回日本小児神経学会学術集会.

G メッセ群馬. 高崎. 2022 年 6 月 2 日.

2) Shimizu-Motohashi Y., Chiba E., Mizuno K. ...Komaki H. Muscle impairment in MRI affect variability in treatment response to nusinersen in patients with spinal muscular atrophy type 2 and 3: A retrospective cohort study. Brain Dev . 2023 Mar;45(3):161-170.

3)[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryoku/iryokuhoken/reseputo/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryokuhoken/reseputo/index.html)

4) Catapano, F., Domingos, J., Perry, M. et al. Downregulation of miRNA-29, -23 and -21 in urine of Duchenne muscular dystrophy patients.

Epigenomics. 2018 Jul;10(7):875-889.

成人筋ジストロフィー・ミオパチー患者の治療  
/ケア/サポートのエビデンス確立のための研究  
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

近年の治療・ケア研究の進歩により、様々な新規治療薬・治療法が開発されている。治療導入前後での客観的な効果判定や患者、介護者の QOL 判定に資するデータは十分に蓄積されているとはいえない。本研究では、近年治療薬が上梓あるいは予定されている Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy, DMD)、および GNE ミオパチーについて下記の研究を行った。① dystrophinopathy についての患者・家族実態調査、②GNE ミオパチーの治療効果判定指標の検出

①Duchenne 型筋ジストロフィーは dystrophin 蛋白の遺伝子異常により小児期に歩行喪失する遺伝性疾患で、中枢神経障害を合併する事が知られる。こだわりの強さや知的障害の存在でいじめを受けるなどして二次的な精神障害発症のリスクになることがあり得る。集学的治療の進歩により DMD 予後が改善したことからメンタルヘルスや成人後の社会生活が注目されるようになった。DMD の社会的・精神的側面と生活の現状・問題点を解明するためにアンケート調査をおこなった。

②GNE ミオパチーは成人発症の常染色体劣性遺伝形式を取る遠位優位のミオパチーで、GNE 遺伝子がコードするシアル酸合成障害により発症する。シアル酸補充療法の治験が複数進行し、将来治療可能な疾患になる可能性が高い。長期経過観察に適した運動機能指標と全身合併症を見いだすための前向き自然歴研究を行った。

### B. 研究方法

①神経・筋疾患患者登録(Remudy)に登録中の成人 DMD 患者を対象としたアンケート調査を行った。アンケート構築には筋疾患専門脳神経内科医、小児科医・精神科医・臨床心理士が携わり、中枢神経障害と社会的側面に注目し作成した。対象患者はステ

ロイド投与なしで 12 歳まで又はステロイド投与ありで 14 歳までに歩行喪失した 20 歳以上の男性 dystrophinopathy 患者とした。

②遺伝子診断で確定された GNE ミオパチー患者の前向き観察を行った。運動機能評価指標として、6 分間歩行 (6 minutes walk tests, 6MWT)、粗朶胃運動機能評価尺度 (Gross Motor Function Measure, (GMFM)、大腿四頭筋筋力 (Hand Held Dynamometer of Quadriceps, HHD)、18 筋の合計筋力 (Summed Manual Muscle Testing, Summed MMT)、握力、ピンチ力を、その他の指標として努力肺活量 (%Forced Vital Capacity, %FVC)、血清クレアチンキナーゼ (Creatine Kinase, CK)、体組成測定、Barthel Index (BI)、modified Rankin Skale (mRS)、SF-36 を用いて 5 年間観察を行った。前向き研究に参加した、また血小板数、血小板関連 IgG (platelet-associated IgG, PAIgG)、ヘリコバクター・ピロリ抗体と運動機能評価指標・%FVC・CK・体組成測定の対比を調べた。

### C. 研究結果

①Remudy 登録されている DMD 患者 367 名のうち、234 名 (63.8%) から回答を得た。年齢  $27.4 \pm 6.0$  (25, 20-48) 歳、歩行不能  $9.9 \pm 1.7$  (10, 5-14) 歳だった。42 (17.9%) に発達障害 (知的障害 26 名、自閉症スペクトラム障害 16 名) があり、学校生活で 31.8% がいじめを経験し、7 割以上が身体症状が原因と回答した。精神科受診歴は 7% 13 例にあったが、過半数で診断名が把握されていなかった。就労経験は 30.8% にあり、うち 40% が継続できず、就労しなかった理由と合わせ身体障害が主な原因だった。

②対象者 33 人 (男女比 1:2)、初回評価時の平均年齢  $43.2 \pm 13.4$  歳、罹病期間  $26.6 \pm 11.3$  年だった。11 人が 6MWT 施行可能、20 名が歩行不能だった。5 例が治験参加のため、9 名がその他の理由 (主に通院困難) のため脱落した。22 名が 5 年目の評価を受けた。

5 年後評価では、summed MMT ( $p=0.001$ )、GMFM ( $p=0.001$ )、握力 ( $p=0.013$ )、ピンチ力 ( $p<0.001$ )、%FVC ( $p=0.002$ )、CK ( $p=0.003$ )、

脚部体組成測定 ( $p=0.004$ )、SF-36 の physical function ( $p=0.015$ )が有意な低下を示した。

5 年間で疾患に関連する心機能低下や不整脈は見いだせなかった。2 名が観察期間中に NPPV を導入した。他に多発性硬化症およびネフローゼ症候群を各 1 名ずつが発症したが、原病との関係は明らかでなかった。血小板数は  $22.0 \pm 6.2$ , 5 年間を通じて有意な変化無く、低値 3 名であった。出血傾向は 2 名に見られた。また血小板数と運動評価指標との関連は見られなかった。一方 PAIgG 陽性 17 例 (65.4%) は上記の指標が陰性例より有意に少なく、また血小板数も少なかった。抗ヘリコバクター・ピロリ抗体は PAIgG 陽性と陰性の間で差がなかった。

#### D. 考察

①DMD患者ではいじめ被害・精神疾患を経験することがあり、学童期からの周囲の配慮が必要である。就労する患者は増加しているが、身体的な制約が大きい。

②GNEミオパチーの長期運動機能評価では3年間の筋力測定を行った研究がある[1]が、日常診療の場では施行困難であり、本研究は臨床の場で通常利用される簡便な指標での検討を可能とした。またGNEミオパチーにおいてはPAIgG値が筋力やシアル酸代謝障害のバイオマーカーになる可能性がある。さらなる機序の解明を検討する。

#### E. 結論

Summed MMT、GMFM、握力、ピンチ力、%FVC、CK、脚部体組成測定、SF-36の physical functionは長期で有意に進行するため、これらを用いて市販後調査や長期自然歴観察を行うことが可能である。疾患特異的心機能障害は明らかでない。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Mori-Yoshimura M, Kimura A, Tsuru A, et al. Assessment of thrombocytopenia, sleep apnea, and cardiac involvement in GNE myopathy patients. *Muscle Nerve*. 2022 Mar;65(3):284-290.

Yoshioka W, Shimizu R, Takahashi Y, et al. Extra-muscular manifestations in GNE myopathy patients: A nationwide repository questionnaire survey in Japan. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Jan;212:

##### 2. 学会発表

①森まどか：ベッカー型筋ジストロフィーの中枢神経障害. 第63回日本神経学会学術大会. 東京：2022年5月

②森まどか：GNEミオパチーと血小板減少. 第119回日本内科学会総会講演会. 京都(Web)：2022年4月

#### H. 参考文献

[1] Lochmüller H, Behin A, Tournev I, Tarnopolsky M, Horváth R, Pogoryelova O, et al. Results from a 3-year Non-interventional, Observational Disease Monitoring Program in Adults with GNE Myopathy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;Jan 10. doi: 10.3233/JND-200565.

## 筋ジストロフィーの嚥下障害の評価

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科  
山本敏之

令和2年度

デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の代替栄養法導入時期に関する多施設共同研究

### 緒言

「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014」[1]では、代替栄養法の導入時期を「十分量を摂食できずにいるそうが進行する場合、あるいは嚥下障害が重度の場合には、患者の意思を尊重したうえで、経鼻胃管による経管栄養や胃瘻造設などを検討する」と推奨している。

われわれは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者の診療録を調査し、代替栄養法導入の決定因子を検討することを目的に、多施設共同研究を実施する。

### 方法

一次調査として、神経筋疾患先端医療推進協議会に加盟している39施設を対象に、代替栄養法を導入している患者の人数、代替栄養法の種類を調査した。

二次調査として、共同研究施設を選定し、調査可能な対象患者を調査した。そして、①代替栄養法の導入が必要ない成人DMD患者数、②問題なく胃瘻造設した成人DMD患者数、③代替栄養法の導入が必要とされ、胃瘻を選択しなかった成人DMD患者数、④胃瘻造設によって問題が生じた成人DMD患者数を調査した。

なお、本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会に申請し、承認を得た(承認番号B2020-033)。

### 結果

一次調査は、39施設に調査を依頼し、そのうち31

施設(77%)から回答があった。胃瘻造設したDMD患者の96%が成人であることが明らかになった。そして、2014年4月から2020年4月までの間に胃瘻造設した成人DMD患者が1人以上いる14施設を共同研究施設とした。

二次調査から対象となる患者は251人であった。そのうち、①胃瘻が必要ない成人DMD患者118人(47%)、②問題なく胃瘻造設した成人DMD患者90人(36%)、③胃瘻が必要とされたが、導入しなかった成人DMD患者41人(16%)、④胃瘻造設によって問題が生じた成人DMD患者2人(1%)であった。そして、③の患者の理由は、本人が同意しない19人(46%)、家族が希望しない8人(9%)、慢性呼吸不全、呼吸器感染症、体幹変形、消化管の問題がそれぞれ3人(3%)であった。

### 結論

胃瘻造設したDMD患者の96%が成人であった。そして、胃瘻造設の必要があるのに、胃瘻を導入しなかった理由は、本人が同意しないことがもっとも多かった。

### 参考文献

1. 「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、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014, ed. 日本神経学会, 日本小児神経学会, 国立精神・神経医療研究センター. 2014, 東京: 南江堂.

令和3年度

筋ジストロフィーの病型による嚥下造影所見の検討

### 緒言

筋ジストロフィーではしばしば嚥下障害を合併し、栄養失調の原因になる。しかしながら、病型によって合併頻度はさまざま、嚥下障害の合併頻度やその症状については十分な知見がない(1)。本研



究では、成人筋ジストロフィーの嚥下について、病型別に嚥下造影検査所見と自覚を評価した。対象とした筋ジストロフィーは、ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型(FSHD1)、肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)、筋強直性ジストロフィー1型(DM1)、眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)とした。

## 方法

2010年11月1日から2020年6月30日までの間に、当院で嚥下造影検査を実施した成人筋ジストロフィー患者286人(年齢中央値40.5歳、男185人、女101人)を対象とした。ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)12人(年齢中央値37.5歳、男12人)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー61人(年齢中央値26.0歳、男61人)、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型(FSHD1)36人(年齢中央値49.0歳、男13人、女23人)、肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)35人(年齢中央値53.0歳、男17人、女18人)、筋強直性ジストロフィー1型(DM1)135人(年齢中央値46.0歳、男76人、女59歳)、眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)7人(年齢中央値67.0歳、男6人、女1人)であった。すべての患者は日常の食事を経口摂取していた。

嚥下造影検査では液体バリウム10mlの嚥下を評価した。そして、誤嚥、喉頭蓋谷の残留、梨状陥凹の残留のいずれかを認めた患者を嚥下障害群、異常所見がなかった患者を嚥下正常群に分類した。なお、すべての患者から文書同意を得て、検査を実施した。

疾患別に嚥下障害の合併頻度を調査し、嚥下障害群と嚥下正常群について、自覚の違いを検討した(Mann-Whitney U検定)。また、嚥下障害がある患者に現れやすい症状を検定した(ロジスティクス回帰分析。強制投入法)。

## 結果

筋ジストロフィー286人中、嚥下障害の合併は184人(64%)で、そのうち誤嚥46人(16%)、喉頭蓋谷の残留104人(36%)、梨状陥凹の残留133人(47%)であった。

疾患別の誤嚥、喉頭蓋谷の残留、梨状陥凹の残留の合併頻度は、それぞれBMD:0%、17%、8%、DMD:8%、25%、62%、FSHD1:6%、8%、8%、LGMD:0%、9%、0%、DM1:26%、56%、62.2%、OPMD:57%、86%、100%であった。

## 考察

成人筋ジストロフィー患者の64%にVFGで異常所見を認め、誤嚥16%、喉頭蓋谷の36%、残留梨状陥凹の残留47%であった。嚥下関連筋の筋力低下が原因であると考えた。疾患別の嚥下障害の合併頻度は、BMD、LGMD、FSHD1は低く、DMD、DM1、OPMDは高かった。そのうち、誤嚥の合併頻度が高いのは、DM125.9%とOPMD57.1%であった。DM1とOPMDは重篤な嚥下障害を合併することを示した。

## 結論

BMD、LGMD、FSHD1では嚥下障害の合併頻度が低く、DMD、DM1、OPMDでは合併頻度が高いことを示した。

## 参考文献

1. 山本敏之. 筋ジストロフィーの嚥下障害・胃瘻. MD Frontier. 2021;1(3):34-8.

## 令和4年度

成人筋ジストロフィー患者における入院時の嚥下障害スクリーニング

## 緒言

成人筋ジストロフィーは、しばしば嚥下障害を合併し、入院中の誤嚥性肺炎の発症や窒息事故の原

因になる。しかしながら、新型コロナの蔓延により、飛沫を伴う嚥下造影検査や嚥下内視鏡検査は、十分な感染対策が必要になり、より侵襲の少ないスクリーニング検査の重要性が増した。本研究は、筋ジストロフィーの病型と質問紙から成人筋ジストロフィーの嚥下障害を簡便にスクリーニングすることを目的とした。

## 方法

2010年10月から2022年11月までの間に、当院に入院し、嚥下造影検査を実施した成人筋ジストロフィー患者283人(年齢中央値43.0歳,男178人,女105人)を対象とした。病型は、肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)33人,ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)14人,顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型(FSHD1)36人,デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)52人,筋強直性ジストロフィー1型(DM1)142人,眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)6人であった。すべての患者は日常の食事を経口摂取していた。

嚥下造影検査では液体バリウム10mlの嚥下を評価し、誤嚥,喉頭蓋谷の残留,梨状陥凹の残留のいずれかを認めた場合,嚥下障害と判定した。病型別に,嚥下障害合併率を求め、25%以下を低リスク群,26%から74%を中リスク群,75%以上を高リスク群に分類した。

嚥下障害の自覚は,日本語版嚥下障害質問票(SDQ)で評価した<sup>1)</sup>。そして,中リスク群に分類された患者の嚥下造影検査の結果とSDQの判定結果を,カイ二乗検定で検討した。なお,すべての患者から文書同意を得て,検査を実施した。

## 結果

筋ジストロフィー283人中,嚥下障害の合併は167人(59.0%)で,そのうち誤嚥44人(15.5%),喉頭蓋谷の残留112人(39.6%),梨状陥凹の残留131人(46.3%)であった。病型別の嚥下障害合併率は,低リスク群はLGMD 6.1%, BMD 21.4%,

FSHD1 25.0%, 中リスク群はDMD 67.3%, 高リスク群はDM1 78.9%, OPMD 100%であった。SDQは, DMDの嚥下障害を,感度0.46,特異度0.82,陽性的中率84.2%,陰性的中率43.7%で有意に判定した( $p < 0.05$ )。

## 結論

筋ジストロフィーでは病型によって嚥下障害合併のリスクが異なった。LGMD, BMD, FSHD1は,嚥下障害の自覚が強くなければ,積極的な介入の必要はないと考えた。一方, DM1, OPMDは,嚥下障害の自覚がなくても,入院食の食形態変更などの対処が必要であると考えた。DMDは,自覚から嚥下障害が疑われれば,適切な対処が必要であると考えた。

## 文献

1. Yamamoto T, Ikeda K, Usui H, Miyamoto M, Murata M. Validation of the Japanese translation of the Swallowing Disturbance Questionnaire in Parkinson's disease patients. *Qual Life Res.* 2012;21(7):1299-303.

**Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) のタイチン分解の病態解明**  
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野  
栗野宏之

**緒言**

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は、*DMD* 遺伝子の異常によりジストロフィン(ジスチロン)を欠損する遺伝性筋疾患で、進行性の筋萎縮を主症状とする。ジスチロンを欠損した筋では筋崩壊が惹起されるが、これまで筋崩壊の程度を反映する指標がなかった。私たちは本研究班で、骨格筋のサルコメアで分子バネの役割を果たすタイチンの分解産物(尿中タイチン)が DMD の筋崩壊を示すバイオマーカーとなることを発表してきた [1, 2]。さらに、多くの DMD 患者の尿中タイチン濃度の測定から、その濃度は非常に幅広く分布すること、日内変動や日変動があることを見出し、種々の状態がタイチン分解に影響していることが推測された。また、ジスチロン異常症で DMD より軽症型である Becker 型筋ジストロフィー(BMD)の尿中タイチンを測定したところ、その濃度は DMD より低値で、健常人より高値であった。DMD と BMD の比較から、タイチン分解の程度は患者の重症度に規定されることが示唆されたが、DMD、BMD それぞれの疾患で、尿中タイチン値の示す臨床的意義はいまだ明らかでない。

そこで、DMD/BMD 患者の臨床データや画像検査、DMD の修飾遺伝子である *ACTN3* 遺伝子型等と尿中タイチン濃度の関連を調べ、DMD/BMD における尿中タイチンの臨床的意義について検討した。

**方法**

対象は 2015 年 4 月から 2022 年 5 月の期間に神戸大学医学部附属病院を受診する DMD および BMD。DMD、BMD の診断は末梢血または骨格筋から抽出した gDNA または mRNA で *DMD* 遺伝

子に変異の同定により行った。臨床データは診療録から抽出した。

尿中タイチン測定は Human Titin-N fragment assay kit-IBL(株式会社免疫生物研究所) [3]を用いた ELISA 法で測定した。二重測定を行い、平均値を算出した。尿中クレアチニンを LabAssay Creatinine(Wako Pure Chemical Industries, Ltd)を用いて測定し、尿中クレアチニン濃度を pmol/mg Cr で示した。*ACTN3* 遺伝子型は、末梢血から抽出した gDNA を用いて直接シーケンス法を用いて決定した。p < 0.05 統計学的有意差とした。この研究は神戸大学倫理委員会の承認 (No.1709) を得ておこなった。

**結果と考察**

**① プレドニゾロン (PSL) 投与治療による DMD の筋崩壊抑制効果の尿中タイチンを用いた評価**

DMD 患者 155 人 (0-33 歳) から血清 CK 275 個、尿中タイチン 660 個のデータを取得し、PSL 投与群と非投与群で年齢別に値を比較した。

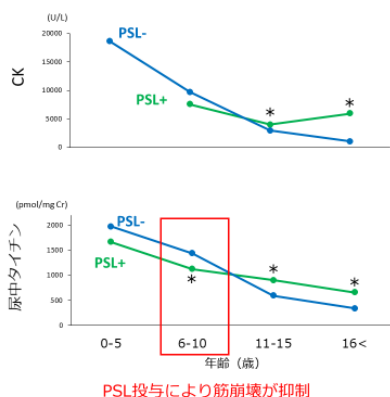
全年齢における PSL 投与群、非投与群の血清 CK の中央値はそれぞれ 5683、2012 U/L であり、PSL 投与群の血清 CK が有意に高値であった (p < 0.01)。0-5 歳、6-10 歳、11-15 歳、16 歳以上で、PSL 投与群と非投与群の血清 CK 値を比較したところ、11-15 歳、16 歳以上で PSL 投与群の血清 CK 値が非投与群より有意に高値であった (p < 0.05)

次に同様の検討を尿中タイチンでも行った。全年齢における PSL 投与群、非投与群の尿中タイチンの中央値はそれぞれ 875.2、580.5 pmol/mg Cr であり、PSL 投与群の尿中タイチンが有意に高値であった (p < 0.01)。0-5 歳、6-10 歳、11-15 歳、16 歳以上で、PSL 投与群と非投与群の尿中タイチン値を比較したところ、6-10 歳では、非投与群の値が投与群より高値であった (p < 0.05)。一方、11-15 歳、16 歳以上では投与群の尿中タイチン値

が非投与群より有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

PSL 投与群の血清 CK と尿中タイチンは非投与群にくらべ、経年的に緩やかな低下を認めた(図1)。尿中タイチンは 6-10 歳の PSL 投与群で有意に低く、CK 測定では得られなかった PSL の筋崩壊の抑制効果が明らかになった

図 1) 年齢群別の血清 CK と尿中タイチン  
尿中タイチンは6-10歳のPSL投与群で有意に低い



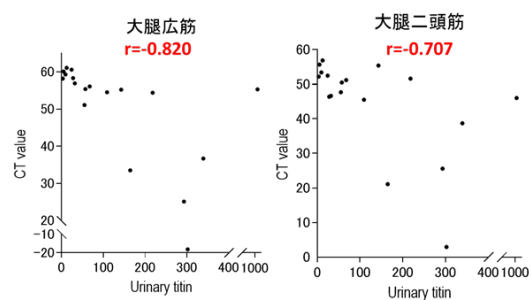
② 尿中タイチンは BMD の大腿広筋と大腿二頭筋変性のマーカーである

筋 CT を撮影し、かつ尿中タイチン値を測定した BMD 患者 18 人で、尿中タイチン値と筋 CT 値(筋変性の指標)の関連を検討した。筋 CT 値は上腕部、臀部、大腿部でそれぞれ 2 個、1 個、7 個の筋肉で測定したものを取得した。筋 CT 値と尿中タイチン値の相関を調べたところ、大腿広筋と大腿二頭筋に強い負の相関 (相関係数  $|r| > 0.7$ ) を認めた (図 2)。その他の筋肉では弱い相関～中程度の負の相関を認めた。

大腿広筋・二頭筋は立位保持や歩行に使用される筋である。歩行時などの収縮を繰り返すことで、BMD 患者においては筋の崩壊、変性をきたしていると考えられた。尿中タイチン値を測定し高値であれば、筋画像検査で筋変性の評価や、リハビリ

テーションを考慮する必要がある。尿中タイチンは大腿広筋と大腿二頭筋の編成を評価するバイオマーカーとなると考えた。

図 2) 大腿広筋と大腿二頭筋の筋 CT 値と尿中タイチン値

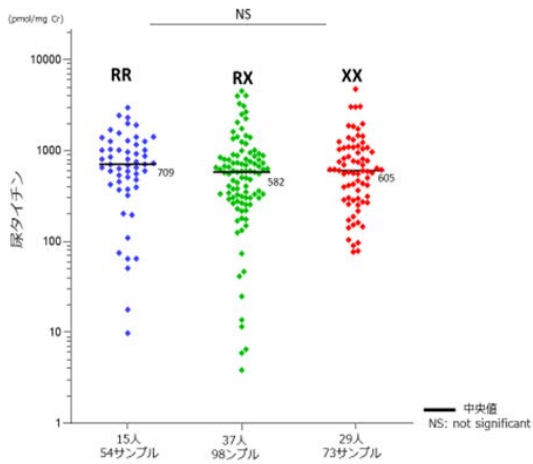


③ DMD における *ACTN3* 遺伝子型と尿中タイチン値の検討

DMD 患者 97 人から 277 個の尿中タイチン値を取得した。3 つの *ACTN3* 遺伝子型群 (RR、RX、XX 型) のそれぞれの尿中タイチンの年齢変化に差は認めなかった。次に 5-20 歳の年齢層における尿中タイチン値の比較を行った。RR、RX、XX 型の尿中タイチンの中央値はそれぞれ 709、582、605 pmol/mg Cr であった。3 群間の尿中タイチンに有意差は認めなかった (図 3)。また、5-12 歳、13-20 歳で尿中タイチン値の比較を行ったが、3 群間で有意差は認めなかった。

*ACTN3* 遺伝子がコードする  $\alpha$  アクチニン 3 は Z 帯でタイチンと結合するため、 $\alpha$  アクチニン 3 を欠損する遺伝子型 (XX 型) の患者ではタイチン崩壊が促進すると考えられたが、今回の検討では筋崩壊に差は認めなかった

図 3) *ACTN3* 遺伝子型と尿中タイチン



## 結論

尿中タイチンを用いた評価で、PSLがDMD患者の筋崩壊を抑制する効果を明らかにした。尿中タイチンがDMDの筋崩壊の程度を判定する治療マーカーとなることを示した結果であり、PSL以外で筋崩壊を抑制する要因をさらに探索し、DMDの最適化された治療やケアを確立する。

BMD患者では、尿中タイチンが大腿広筋および大腿二頭筋の筋変性を評価するバイオマーカーとなることを明らかにし、BMD患者における尿中タイチン測定的重要性を示した。

## 参考文献

1. Awano, H., et al., *Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients*. Clin Chim Acta, 2018. 476: p. 111-116.
2. Awano, H., et al., *Urinary titin is a non-invasive biomarker to diagnose Duchenne muscular dystrophy even in advanced stage*. J Neuromuscul Dis, 2018. 5(S1): p. S202-203.
3. Maruyama, N., et al., *Establishment of a highly sensitive sandwich ELISA for the N-terminal fragment of titin in urine*. Sci

先天性筋ジストロフィーに対する治療の臨床開発  
東京女子医科大学小児科  
石垣 景子

I. 福山型先天性筋ジストロフィー患者を対象としたステロイドの第II相試験

【緒言】福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)は脳奇形を伴う重度の筋ジストロフィーであり、20歳前後に呼吸不全、心不全が原因で死亡するが治療法はまだない。ステロイド療法は、Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)において保険適用があり、進行性筋力低下に対する有効性のエビデンスが報告されている。2013~2015年に東京女子医大において、退行が始まった9例のFCMD患者に対するステロイド投与の臨床試験を行い、粗大運動能力尺度(GMFM)を用いた運動機能評価にて維持または改善することを報告した<sup>1)</sup>。本研究では、FCMDにおけるステロイド療法の保険適用承認を最終目標として、多施設共同試験を行うことを目的としている。

【方法】競争的研究資金獲得を目的として、治験計画書作成、準備を実施する。主には、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床研究・教育研修部門臨床研究支援部と情報管理・解析部のARO支援を受け準備を進めた。

【結果】退行が始まったFCMD患者に対するステロイド投与の臨床試験結果を論文報告した<sup>1)</sup>。またFCMDにおけるGMFMを用いた自然歴研究も対照データとして報告した<sup>2)</sup>。2021年度AMED「臨床研究・治験推進研究事業」に係る公募(ステップ1)に採択され、非対照非盲検の第II相試験で、プレドニゾロンを1mg/kg隔日(0.5mg/kg/日)で6~12カ月経口投与する治験実施計画書で①ホモ接合型FCMD患者15例を対象とした有効性評価および、②ホモ接合型および複合ヘテロ接合型20例(①を含む)を対象とした安全性評価を作成し、PMDAのRS戦略相談を実施した。事前面談

とその後の機構意見への回答書により両者同意に至り、実際に対面助言をせずに相談記録が確定に至った。製薬会社との治験薬提供、筋量測定機器の貸与に関し契約を進めた。治験実施協力施設全7施設での患者リクルート、実施可能性調査を完了し、各施設の評価者がGMFMの講義および試験、FCMD患者におけるGMFM評価の注意点の講義受講を完了した。2022年度のAMED難治性研究実用化研究事業(ステップ2)に採択され、2023年度より治験実施の予定としている。

【考察】ARO支援により、臨床試験準備は滞りなく完了した。特に、実施計画書に関しPMDAと早期合意に至ったことは大きい。これまで集積したGMFMの妥当性評価および自然歴研究、患者レジストリの横断的研究結果などが実施計画を策定するのに非常に有用であった。リクルートも患者会の協力を得て、レジストリを用いて実施していく予定としている。探索的な臨床試験では、統計学的有意差をもって有効性を証明したが、それ以上に、試験に参加した患者家族自身が有効性を実感し、治療継続を希望している。患者会からも治療薬として要望する声強い。今回の開発において、対症療法しか存在しないFCMDにおける疾患進行予防薬として、新しい治療薬ではないステロイドをドラッグリポジショニングにより使用可能とする。ステロイドは遺伝子型によらず、今後開発される薬剤との競合もないFCMDの標準治療薬の開発が可能となるという点でも非常に意義深いと考える。

【結論】ARO支援を受け、プロトコール作成、PMDAとの合意にも至り、治験準備は滞りなく完了した。来年度治験開始予定としている。

【参考文献】

- 1) Murakami T et al. Efficacy of steroid therapy for Fukuyama congenital muscular dystrophy. Sci Rep. 2021 Dec 20;11(1):24229. doi: 10.1038/s41598-021-03781-z.

2) 安達みちるら. 福山型先天性筋ジストロフィー患者における運動能力の経時的変化. 理学療法学 2021;48 (5) : 463-472

## II. 福山型先天性筋ジストロフィー患者 (FCMD) の心機能障害に関する検討

【緒言】 FCMD では 10 歳代に心エコーでの左室機能低下の検出が報告されている. 既報告は年長のヘテロ接合型や重症例が少なく, 心機能障害への遺伝子型, 表現型の関与の検討は十分でなかった. また,  $\beta$  遮断薬導入後の長期的経過の報告はない.

【方法】 FCMD31 例の心機能について, 2008 年から 2021 年までの後方視的研究を行った.

【結果】 男児 17 例, 女児 14 例 (5-21 歳, 中央値 11 歳) を対象とした. 遺伝子型は, ホモ接合型 17 例, ヘテロ接合型 14 例, 表現型は軽症 3 例, 典型 18 例, 重症 10 例であった. 心機能低下 ( $LVSF < 0.28$ ) は 39% (12/31) に認め, 低下時年齢の中央値は 10 歳 (7-14 歳), 遺伝子型別 (ホモ接合型/ヘテロ接合型) では, 9 歳 (7-11 歳) / 10 歳 (9-14 歳) で有意差は認めなかった. 軽症例 (9-11 歳) に低下例はなかった. 典型例の中央値 9 歳 (7-11 歳), 重症例 12 歳 (9-14 歳) と有意差はないが, 典型例の低下が早い傾向にあった. 心機能低下に関し, ステロイド投与群と非投与群有意差は見られなかった. 心機能低下例のうち, 3 例が  $\beta$  遮断薬開始後に一旦は正常値まで  $LVSF$  の改善が見られた. FCMD のべ 54 名, DMD のべ 18 名が対象となった. BNP 値と NT-proBNP 値は, いずれにおいても, 正の相関を示した ( $R^2=0.8402$ ,  $P<0.0001$ ). BNP 値, NT-proBNP 値と  $LVSF$  とは, いずれも指数関数的な相関を示し, 特に FCMD において,  $BNP > 40$  [pg/mL],  $NT\text{-}proBNP > 125$  [pg/mL] の例は,  $LVSF < 0.2$  を示した.

【考察】 遺伝子型, 表現型による心機能低下出現年齢に有意差は認められず, 骨格筋症状と心筋症

状に解離があることは, 既報告に矛盾しなかった. 年齢と  $LVSF$  に相関はあるが, 遺伝子型や表現型によらず, ステロイドによる心保護作用や増悪も認められなかった.  $\beta$  遮断薬導入後の改善例は, 全例  $LVSF$  低下が検出された早い段階に  $\beta$  遮断薬が導入されていた. 頻脈を理由に  $\beta$  遮断薬が早期導入された 2 例は 15 歳以上でも正常な心機能が維持されていた. 10 歳代前半に  $LVSF 0.15$  未満に低下した低心機能の 3 例は遺伝子型, 表現型が様々であり, 何等かの修飾因子の関与が推察された.

【結論】 FCMD の心機能障害は表現型, 遺伝子型では説明がつかず, 何等かの修飾因子の関与が考えられる. 心機能低下後早期の  $\beta$  遮断薬は有効であり, 10 歳以後の定期的な検査が望ましい.

### 【参考文献】

- 1) Nakanishi T et al. Cardiac involvement in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1187-92.
- 2) Yamamoto T et al. Cardiac involvement in Fukuyama muscular dystrophy is less severe than in Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev*. 2017 Nov;39(10):861-868.

## II. ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの自然歴研究および新規バイオマーカー開発

【緒言】 ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー (Ullrich congenital muscular dystrophy : UCMD) は, VI型コラーゲンの異常により発症する, 筋力低下. 近位関節拘縮, 遠位関節過伸展を特徴とする先天性筋ジストロフィーであり, わが国では福山型に次いで 2 番目に頻度が高い. 60~80%は独歩を獲得するが, 重症例では独歩不可能例も存在する. 比較的早期から呼吸筋の筋力低下が見られる一方で, 心筋は障害されにくい. 現時点で, UCMD に特異的な治療は確立しておらず,

呼吸管理や関節拘縮に対するリハビリテーション対応が主となるが、近年、様々な治療法の研究が進んでいる。本疾患は希少疾患であるがゆえに、これまで確立された運動機能評価による経時的な変化を明らかにした報告はない。また、UCMDでは疾患進行とCK値が相関せず、治療効果を反映するバイオマーカーも存在していない。本研究ではUCMDの自然歴およびバイオマーカーの新規開発を目標とし、開始予定の研究計画を報告する。

【方法】遺伝学的または筋病理から診断確定したUCMD患者を対象とし、6か月毎に運動機能評価、およびバイオマーカー研究を行う。運動機能評価に関してはGross Motor Function Measure(GMFM, 粗大運動能力尺度)の評価を行い、運動機能の自然歴を調査する。バイオマーカー研究は、上記の運動機能評価と同時に、呼吸機能検査、血液検査による特定タンパクやアミノ酸の解析、マイクロRNA発現量を行い、運動機能の低下と相関する項目を探索する。

【考察】現在、東京女子医科大学倫理委員会申請を行っている段階であるが、バイオマーカー研究に関しては、企業と提携して進めることで合意を得られた。また、UCMD患者家族会を通して被験者のリクルートを行っており、倫理委員会で承認が得られ次第、研究を開始する予定である。GMFMは、国際的に認められた指標で認定プログラムがあること、座位未獲得例から歩行可能例まで広く点数化が可能であること、FCMD, Pompe病などの治験にも用いられていることから、今回評価尺度として選定した。バイオマーカーに関しては、基底膜破壊に伴い上昇するIV型コラーゲン(基底膜の主要構成成分)由来のタンパクやアミノ酸の解析、筋再生や線維化に関連するマイクロRNA発現量を測定することにより、新規のバイオマーカーを開発することを目的としている。

【結論】今後、治療開発がヒトを対象としたものに移行するにあたり、これらの評価項目が確立されていなければ、効果判定を行うことは困難であ

り、本研究では2年の計画で基礎データを得ることを目標としている。

#### 【参考文献】

- 1) Taga Y et al. Stable isotope-labeled collagen: a novel and versatile tool for quantitative collagen analyses using mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2014;13(8):3671-8.
- 2) Koutsoulidou A et al. Circulating Biomarkers in Muscular Dystrophies: Disease and Therapy Monitoring Cardiac involvement in Fular dystrophy kuyama muscular dystrophy is less severe than in Duchenne muscu. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;18:230-239.



筋強直性ジストロフィーの非侵襲呼吸管理の検討  
国立病院機構北海道医療センター  
神経筋/成育センター  
石川悠加

【緒言】

2020年に1型筋強直性ジストロフィー (Myotonic dystrophy type1=DM1)の呼吸管理の国際コンセンサスが公表された<sup>1)2)</sup>。イタリアでは、筋ジストロフィーの呼吸マネジメントのコンセンサスが初めて公表された<sup>3)</sup>。

その主要な治療法である非侵襲的換気療法 (Noninvasive ventilation=NIV)の吸気エアは、通常の上気道加湿メカニズムを圧倒する高流量であるため、鼻粘膜の解剖学的構造と機能を低下させ、治療に影響を及ぼす可能性があり、加温加湿器は効果的な可能性がある<sup>4)</sup>。当院の気温と湿度に適合する NIV 加温加湿器の至適条件を検討した。

また、人工呼吸器のリコールや更新に伴う機種変更の際に、留意点が無いかを検討した。

【目的】

DM1患者の咳機能を評価し、有効な咳介助方法について検討する。また、睡眠呼吸障害に対してNIVを要する際に至適な加温加湿条件を設定する。

【対象】

当科に2020年9月から2021年11月までに呼吸理学療法処方があったDM1。

【方法】

以下の項目を診療記録より調査する。年齢、性別、入院/在宅、遺伝子検査情報、歩行能力、日常生活能力 (Barthel Index=BI)、誤嚥や呼吸関連情報、肺活量、咳のピークフロー (cough peak flow=CPF)、

咳介助の方法、NIV使用状況。

NIVの加温加湿器の至適条件の検討のためには、ベンチスタディーを行った。温度・湿度データロガー MJ-ADL-21 (サトテック)を用い、

チャンバー入口、出口、患者口元の温度と相対湿度(\*)を測定した。人工呼吸器はAstral 150 (ResMed社)を使用。測定された数値から絶対湿度(\*\*)と水分蒸発量を算出した。札幌市の月別平均気温と平均湿度を用い、夏季(8月)・冬季(1~2月)の模擬数値を参考に、絶対湿度と水分蒸発量が適切になるような加温加湿器の機種のみ合わせと設定条件を検討した。

\* 相対湿度 = 水蒸気分圧(hPa)/飽和水蒸気分圧(hPa) = 絶対湿度(mg/L)/飽和水蒸気量(m/L)

\*\* 絶対湿度 =  $217 \times 6.1078 \times 10^{7.5 \times \text{気温} / \text{気温} \times 237.5} / \text{気温} + 273.15 \times \text{相対湿度} / 100$

人工呼吸器のリコールや更新に伴う機種変更の際の留意点を明らかにする。

【結果】

DM1患者17名のうち、呼吸機能検査不可能だった1名を除いた16名。年齢平均31.9±14.1歳(12~56歳)。男性4名、女性12名。入院3名、在宅12名、他施設入所1名。CTGリピート数(中間値)平均1168.3±656.5(100~2400)。歩行可能(支持歩行含む)14名、歩行困難2名。Barthel Index (BI) 71.9±33.2点(5~100点)。誤嚥のエピソードあり6名、なし10名。肺活量平均1705.0±811.2ml(500~3200ml)。PCF平均187.9±88.7L/min(65~355L/min)。NPPV適応なし4名、導入6名、導入途中3名、導入予定1名(手術予定)、導入困難2名。VCとPCFの関係は、相関係数=0.889。デュシェンヌ型筋ジストロフィー62例での相関係数=0.953より低い。BIとPCFの相関係数=0.663。誤嚥のエピソードの有無とPCFは、p=0.2233と有意差なし。CTGリピート数とCPFの相関係数=-0.569、咳介助の方法は、適応なし2名、徒手による咳介助3名、機械による咳介助 (mechanical insufflation exsufflation=MIE)8名、咳介助導入困難3名(理解度不十分、介助者不在)。

流量と水分蒸発量の関係は、人工呼吸器条件を吸気流量2.5L、呼吸数20として、温度24.3度、

相対湿度 52.0%、絶対湿度 115mg/L、水分蒸発 1 日量 156.5mL/day であった。

NIV の加温加湿器のベンチスタディーにおいて加湿と水分蒸発量の関係を検討したところ、吸気流量=2.5 呼吸数=20 で加温して蒸発量を減らすには、チャンバー入口の温度 30 度、相対湿度 84.9%、絶対湿度 25.8mg/L、チャンバー出口の温度 28.6 度、相対湿度 91.2%、絶対湿度 25.7mg/L、水分蒸発量-7.4mL/day が得られた。

チャンバー内の水分蒸発量は、呼吸弁付き回路 (一回換気量=500 呼吸数=15 吸気時間=1.5) を想定して検討した。

札幌の 8 月を想定すると、チャンバー入口の温度 24.5 度、相対湿度 74.1%、絶対湿度 16.6mg/L、呼吸弁手前の温度 24.8 度、相対湿度 79.8%、絶対湿度 18.2mg/L、水分蒸発量 0.9L/day であった。

札幌の 1~2 月を想定すると、チャンバー入口の温度 25.4 度、相対湿度 11.6%、絶対湿度 2.7mg/L、呼吸弁手前の温度 24.8 度、相対湿度 43.8%、絶対湿度 10.0mg/L、水分蒸発量 4.1L/day であった。

人工呼吸器のリコールや更新に伴う機種変更の際に、同じ機種バージョンアップであっても、人工呼吸器の送気特性などが変更になっていた。汎用機種バージョンアップにおける変化を臨床工学技士と調査記録し、留意点として、機種選択や条件調整の参考にした。

#### 【考察】

DM1 では歩行能力、日常生活活動、肺活量が比較的維持され、誤嚥やムセのエピソードがない場合でも PCF が低い患者が多い。誤嚥時には MIE を要すると考えられた。

NIV の加温加湿器のベンチスタディーにおいて、人工呼吸器の流量と水分蒸発量の関係では、死腔やエアリークの影響を多く受けていた。

人工呼吸器のリコールや更新に伴う機種変更の際に、作動の違いを知り、機種選定や条件調整や患者への説明を要することが分かった。

#### 【結語】

DM1 の呼吸ケアの国際コンセンサスに基づき、咳機能低下例に対して咳介助を適応したが、理解度と介護力が不十分な患者において 推奨される呼吸ケアの適応が困難なことがあり、今後の課題と考えられた。

筋ジストロフィーにおける呼吸管理の標準医療である NIV の加温加湿器の選択と至適条件を検討する必要がある。

人工呼吸器のリコールや更新に伴う機種変更の際に、作動の違いがあるため、機種選定や条件調整を要した。

筋ジストロフィーでは新たな治療薬が開発され、治験も行われる中、治療効果を最大にする非侵襲的呼吸管理の改善にも研究を要する<sup>5)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Boentert M, Cao M, Cao M, Mass D, et al. Consensus-Based Care Recommendations for Pulmonologists Treating Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. *Respiration* 2020;99:360-368
- 2) Hawkins AM, Hawkins CL, Razak KA, et al. Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neuromuscul Disord* 2019;29: 198-212
- 3) Rao F, Garuti G, Vitacca M, et al. Management of respiratory complications and rehabilitation in individuals with muscular dystrophies: 1st Consensus Conference report from UILDM - Italian Muscular Dystrophy Association (Milan, January 25-26, 2019). *ACTA MYOLOGICA* 2021; XL: p. 8-42. doi:10.36185/2532-1900-045
- 4) Cerpa F, Cáceres D, Romero-Dapueto C, Humidification on Ventilated Patients: Heated Humidifications or Heat and Moisture Exchangers? *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2015, 9, 104-111
- 5) Birnkrant DJ, Bello L, Butterfield RJ, et al. Cardiorespiratory management of Duchenne muscular dystrophy: emerging therapies,

neuromuscular genetics, and new clinical challenges. *Lancet Respir Med.* 2022 ;10:403-420.

## 神経・筋難病の臨床開発推進基盤と診療エビデンス創出を目的とする臨床試験ネットワークの展開 国立病院機構東埼玉病院

尾方 克久

### 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り。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，活動してきた<sup>2,3)</sup>。2019 年には，神経・筋疾患患者登録事業 Remudy とともに，神経筋疾患先端医療推進協議会（CCNMD）における事業として発展的に改組された。患者登録事業と臨床試験ネットワークの効果的な連携による，治療開発や診療エビデンス創出の更なる推進が期待されており，そのための課題と方策を検討した。

### 方法

#### ① CCNMD 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 2012 年の設立以来毎秋に施設調査を実施してきた。CCNMD への改組後も引き続きこの施設調査を実施しており，この回答が加盟施設にとって実質的に唯一の加盟条件となっている。CCNMD 施設調査の回答の内容と状況を集計した。

#### ② 患者登録事業と臨床試験ネットワークの効果的な協働体制の確立

患者登録事業 Remudy と臨床試験ネットワーク MDCTN が CCNMD のもとに運営統合され，両者

の連携による，治療開発や診療エビデンス創出のいっそうの推進が期待される。そのための効果的な協働体制を確立する方策を検討した。

### 結果

#### ① CCNMD 施設調査

2012 年の設立以来，10 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 36 施設（うち 5 施設が 1 施設群を構成）のうち，すべての調査に回答したのは 30 施設（83%，2022 年 3 月 31 日現在）であった。

2022 年度の「治験・臨床研究実施体制調査」に回答した 30 施設のすべてで，「努力性肺活量」「動脈血ガス分析」「経時的パルスオキシメトリ」「標準 12 誘導心電図」「ホルター型心電図」「経胸壁断層心エコー」「筋 CT」を実施可能であった。機能測定として「10m 歩行／走行」「床からの起き上がり時間」の測定が全施設で実施可能であった。倫理審査委員会は 29 施設に，治験審査委員会は 28 施設に，利益相反審査委員会は 27 施設に設置され，22 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。28 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。28 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 7 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。

2022 年度の「診療症例数調査」に回答した 28 施設における症例数の単純合計は 7,542 人で，病型は多い順に筋強直性ジストロフィー 1 型（24.5%），デュシェンヌ型（23.2%），ベッカー型（10.5%），顔面肩甲上腕型（8.0%），先天性ミオパチー（5.5%），分子診断で病型確定した肢帯型筋ジストロフィー（5.4%），脊髄性筋萎縮症（5.2%），病名未確定の肢帯型筋ジストロフィー（4.6%），福

山型先天性筋ジストロフィー (4.3%), ミトコンドリア病 (3.9%) であった。

## ② 患者登録事業と臨床試験ネットワークの効果的な協働体制の確立

MDCTN における多機関共同研究の推進を目的に、2020 年に Remudy 委員会と MDCTN 委員会が共管する臨床研究企画・運営のための作業部会が設置され、研究計画立案や課題運営を担当することになった。この作業部会において、診療ガイドライン策定において未解決の Clinical Question とされた課題を Research Question とし、診療エビデンス創出を目指す研究計画を立案すること等が想定された。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が改訂作業のため再編成され、その委員長に MDCTN 委員会委員長が就任することとなったため、ガイドライン改訂と並行して作業を進める。

また、Remudy の対象となっていない病型の治療開発や、具体的な Remudy 利用に至る前のコンセプトについて、研究者や開発企業からの相談に対応する窓口を設けることが望まれる。

臨床研究企画・運営のための作業部会の運営や、研究者や開発企業からの相談への対応に協働してあたるため、Remudy 委員会と MDCTN 委員会の正副委員長で構成する協働協議会（仮称）を CCNMD の組織上に設置することについて、CCNMD 総務委員会に提言したが、コロナ禍の影響で具体的な活動に至っていない。

## 考察

2020 年度は、コロナ禍のため施設調査の回答依頼の発出が遅くなり、回答入力も遅延気味であった。CCNMD 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。

この施設調査は試験計画立案や施設選定に資するものと思われ、施設調査の結果に関する広報を通じ、筋ジストロフィーをはじめとする筋疾患の治療開発推進への貢献が期待される。

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<sup>4)</sup>。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。

患者レジストリと臨床試験ネットワークの連関に実効性を持たせるため、Remudy 委員会と MDCTN 委員会の協働の主体として両委員会正副委員長による協議会を CCNMD の組織上に設置することを提言した。コロナ禍の影響で加盟施設間の意見交換や具体的活動に至っておらず、今後の活動に期待したい。

## 結論

CCNMD 加盟施設における治験・臨床研究実施体制は向上しており、その継続と広報推進を進める。患者登録事業 Remudy と臨床試験ネットワーク MDCTN の効果的協働により、治療開発や診療エビデンス創出の更なる推進が期待される。

## 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

## IBIC 画像を用いた筋画像アトラス作成と LGMD 診断アルゴリズム作成

国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科

久留聡

### 筋画像アトラス作成について

#### 【背景】

CT, MRI などの筋画像検査は、神経筋疾患の診療や研究において重要な位置を占めているが、参考となる日本語の教科書やアトラスは無いのが現状である。我々は、これまでに筋ジストロフィー臨床班において、筋画像データベース (IBIC-NMD、IBIC-LG) を立ち上げ研究を行ってきた。IBISS 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であり、これを用いた骨格筋画像データベースが IBIC-NMD、IBIC-LG である。全国の協力施設から多数の骨格筋画像(約 300 症例)を登録いただいている。これを元に日常臨床に役立つ「骨格筋画像アトラス」を計画した。

#### 【目的】

日常臨床に役立つ骨格筋画像 (主に CT・MRI) のアトラスを作成する

#### 【想定する読者対象】

筋疾患の診療に携わる臨床家 (小児科、脳神経内科、放射線科、研修医、一般内科)

#### 【内容】

##### 1. 総論

日常臨床における筋画像としては CT 及び MRI が汎用されている。それぞれの利点・欠点について論じ、両者の使い分けについて解説する。撮像部位や撮影条件についても丁寧な説明を行う。また、読影時に大きな問題となる個々の筋の同定に関しても、正常画像や解剖図譜などを用いて解説する。

##### 2. 疾患各論

IBIC に登録された筋画像を中心に掲載し簡単な解説を加える。筋原性疾患は後天性疾患と遺

伝性疾患に分け、さらに神経原性筋疾患の項目も設ける。後天性筋疾患は多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、壊死性筋炎、筋サルコイドーシスなどである。遺伝性筋疾患は、筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、ミトコンドリアミオパチー、代謝性ミオパチー、遠位型ミオパチーなど幅広く疾患を取り上げる。比較的 common な疾患に関してはステージ毎 (初期、中期、後期) の画像を提示し、疾患特異的な画像 (GNE ミオパチー、HMERF、Ullrich など) について詳説する。神経原性筋疾患としては運動ニューロン病 (ALS, SMA, SBMA など)、末梢神経疾患、頸椎症などを扱う。適宜補助的に参考となる中枢神経画像、筋病理画像 (RRF、ネマリン、縁取り空胞など)、電気生理 (myotonic discharge) も掲載する。

#### 3. 骨格筋定量法

我々のグループが、これまで当班で研究を行ってきた CT を用いた骨格筋定量法 (MVI, %MVI)、Mercuri grading の自動化や CT への応用、実際の治験での活用について紹介する。

#### 【現在の進捗状況】

医学書院より 2023 年 4 月中頃に出版予定である

#### 【文献】

Kuru S, 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.

# LGMD 診断アルゴリズム作成

## 【研究目的】

2019年に作成された「筋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)」を補完する形で、骨格筋画像に基づいた肢帯型筋ジストロフィー診断アルゴリズムを作成することを目的とした。

## 【研究方法】

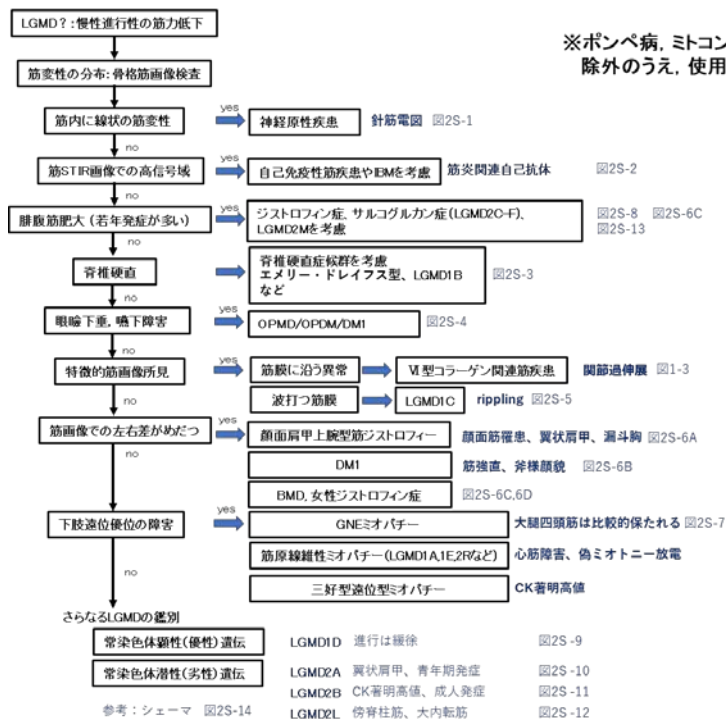
筋疾患のエキスパートから構成されるプロジェ

クトチームにより作成作業を行なった。研究対象となる骨格筋画像(CT/MRI)は主に骨格筋画像データベース IBIC-LGに登録されている画像を用いた。IBIC-LGとは、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 BISS を使用した骨格筋画像データベースである。

## 【結果】

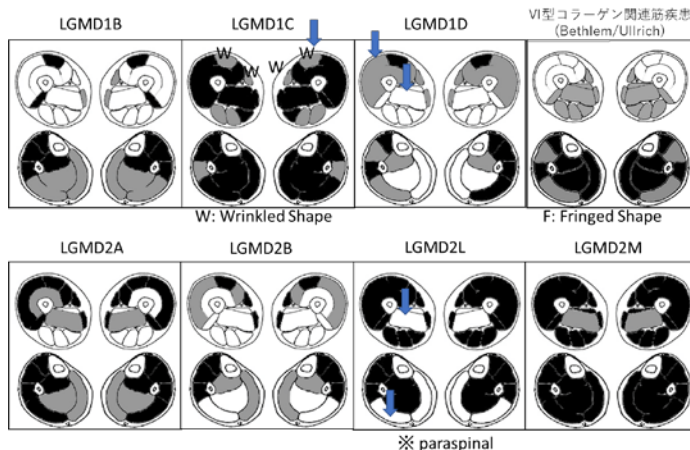
下図に概要を示す

図2S 筋画像検査を中心とした診断チャート



※ポンペ病, ミトコンドリア病, 筋無力症は除外のうえ, 使用して下さい。

LGMD : limb girdle muscular dystrophy  
 OPMD : oculopharyngeal muscular dystrophy  
 OPDM : oculopharyngodistal myopathy  
 DM1 : myotonic dystrophy type 1  
 BMD : Becker muscular dystrophy





## ベッカー型筋ジストロフィーのCTを用いた骨格筋評価

### 【目的】

我々はベッカー型筋ジストロフィー (BMD) 自然歴研究 (AMED 中村班) において骨格筋画像評価を実施する予定である。通常 CT は全身7スライスの撮影を行うが、この中で肩甲帯、上肢における骨格筋評価は他の部位に比較して難しい。スライスレベルの統一が難しく、筋の同定が必ずしも容易ではなく、骨のアーチファクトの影響が大きいため個々の筋の評価法である Mercuri 法は応用しにくい。しかしながら、BMD では進行期には多くの例で肩甲帯、上肢筋は障害されるため、自然歴を記述するためには適切に筋群の障害程度を評価する評価法が必要である。そこで、今回我々は簡易評価スケールを考案し、自験例に対してこれを応用しその有用性を検証した。

### 【対象と方法】

簡易評価スケールとして、スライス内の筋を総合的に

- A. 全ての筋に異常所見認められず
- B. 一部の筋に軽度の異常所見
- C. B と D の中間
- D. 大部分の筋が高度萎縮ないし脂肪置換

の4段階評価を用いた。

対象は国立病院機構鈴鹿病院で2014~2021年に骨格筋CTを実施したBMD(遺伝子確定)症例30例(複数回実施されている場合は直近の画像)。評価は肩甲帯、上腕、大腿、下腿の4スライスで行った。画像評価の結果と撮影時年齢およびgenotype(ジストロフィン遺伝子変異)との関係について検討した。

### 【結果】

撮影時年齢は平均36.2±18.6歳(8~78歳)。欠失変異25例、重複変異3例、ミスセンス変異1例、ナンセンス変異1例であった。歩行不能年齢が15歳以上で臨床的にはBMDであるがout of flame変異を有する例が3例であった。

例外なく大腿が最も早く障害され、ついで下腿であり、その後に肩甲帯、上腕であった。

1. 正常・軽症例：3例(17歳Δ45-47del、22歳Δ48 del、36歳Δ24-48 del)は全スライス正常(A)であった。77歳例(Δ10 del)は大腿の中等度の障害(C)のみであった。
2. Hot spot 変異

(1) Exon45-47欠失例(Δ45-47del、n=9、8~78歳)：20歳以下の3例は下肢の障害(C)のみ、50歳以降の2例は全スライス高度障害(D)であった。ただし、上肢の障害程度は30~40代で幅が認められた。肩甲帯に障害(B)が見られた最小年齢は26歳、肩甲帯、上腕とも正常(A)の最高年齢は46歳であった。

(2) Exon45-48欠失例(Δ45-48 del、n=7、17~68歳)：20歳以下の1例は全スライス正常(A)、20代の1例は下肢の障害(B)のみ、68歳例は全スライス高度障害(D)であった。肩甲帯・上肢に障害(B)が見られた最小年齢は29歳、肩甲帯、上腕とも正常(A)の最高年齢は39歳であった。

3. 重症例

全スライス高度障害(D)の最小年齢は28歳例(Δ2 dup)であった。out of flame変異例はin flame例に比して明らかに重症であった。

### 【考察】

BMDの自然歴において、上肢筋がどの時期からどの程度障害されるのかについて十分な検討はなされていない。BMD自然歴研究では主にMercuri法を用いた半定量評価を基本とする予定であるが、上肢筋に厳密に適用しようとするすると欠損データが多くなってしまふ恐れがある。今回新たに考案した簡易評価スケールを用いたパイロット研究では、肩甲帯、上肢近位、下肢近位、下肢遠位の相対的な障害程度の比較、年代毎の全身罹患状況の把握、

遺伝子型と臨床型との関係の検討もある程度可能であることを示すことができた。

【文献】

1. Barp A, Bello L, Caumo L, et al. Muscle MRI and functional outcome measures in Becker muscular dystrophy. *Sci Rep.*

2017;22:7(1):16060.

Tasca G, Iannaccone E, Monforte M, et al. Muscle MRI in Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2012 Oct 1;22 Suppl 2:S100

## 神経筋性脊柱側彎症の術後成績と周術期合併症の危険因子に関する研究

北里大学医学部整形外科学

高相 晶士

### 緒言

筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症などの神経・筋疾患は進行性の筋力低下により歩行困難となり、しばしば進行性の Flaccid type の神経筋性脊柱側彎症 (fNMS) を呈する。側彎症の進行を防ぐための手術治療は脊柱側彎の矯正や座位保持困難の改善など高い有効性が報告され、生命予後の改善や呼吸機能の改善などの有効性が期待できる治療である。

しかし、一方で、NMS 手術の周術期合併症が高いことを報告されており、われわれはその低減のためにも従来行われてきた骨盤までの矯正固定術ではなくできる限り第5腰椎 (L5) までの矯正固定術で対応している。本研究期間でわれわれは NMS に対する L5 までの矯正固定術の限界と周術期合併症の危険因子について調査をした。

### L5 までの矯正固定術の限界に関する研究

#### 方法

fNMS に対して L5 までの後方矯正固定術を施行した 45 例 (男児 37 例、女児 8 例; 平均年齢 13.6 歳) を対象に、術前後の Cobb 角、骨盤傾斜角 (PO)、腰椎前彎角 (LL) を含む各種レントゲンパラメータを調査した。術後最終経過観察時の PO が 20 度以上残存するものを矯正不良群として、矯正不良となる因子について調査をした。

#### 結果

矯正不良群と良好群での 2 群間比較では年齢、最終経過観察期間に有意差は認められなかったものの、矯正不良群は術前 Cobb 角と術前

PO が有意に高く、術前 LL が有意に低かった。多変量解析の結果、術前 Cobb 角が大きいこと、術前 LL が有意に低いことが矯正不良の危険因子として抽出された。

#### 結論

NMS に対する L5 までの後方矯正固定術において、術前の側彎が高度で腰椎の後彎が高度であると、術後最終経過観察時の骨盤傾斜の維持が困難であることが示唆された。よって、高度の脊柱変形を呈する NMS 患者においては骨盤までの矯正固定術を考慮する必要がある。1)

## 集中治療室 (ICU) 入室期間遅延の危険因子に関する研究

### 方法

NMS 手術を行なった Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者 49 例を対象とし、ICU 入室期間を調査した。術前 CO 角などを含むレントゲンパラメータと、術前呼吸機能 (%VC、FEV1.0 (%))、術前心機能 (駆出率 (EF))、手術時間、出血量などを調査し、ICU 入室が 2 日を超える遅延群の危険因子について調査を行った。

### 結果

ICU 入室期間遅延群と通常群との 2 群間比較では、遅延群は術前 Cobb 角が有意に高く、呼吸機能である %VC が有意に低く、手術時間が有意に長く、出血量が有意に多かった。入室期間遅延の危険因子について多変量解析を行ったところ、術前 Cobb 角が大きく、術中出血量が多いことが危険因子として抽出された。

### 結論

ICU 入室期間が遅延する要因として、高度の脊柱変形があり、それに伴い拘束性換気障害があり、手術侵襲が大きいことが原因となりうるため、注意が必要である。2)

## 術中低体温発生の危険因子に関する研究

### 方法

小児脊柱側彎症手術(特発性脊柱側彎症(AIS)とNMS手術を含む)における術中低体温となる危険因子を調査するために、脊柱側彎症患者103例(男児28例、女児75例、平均年齢14.4歳)を対象に、術中の体温を調査した。そのほかにBMIや術前Cobb角を含むレントゲンパラメータ、術中因子として、出血量や手術時間、固定範囲などを調査し、術中対体温になる危険因子について調査した。

### 結果

低体温発生群と非発生群との2群間比較では、発生群において、NMS患者の割合が有意に多く、BMIが有意に低く、術前Cobb角、術中出血量、固定範囲が有意に高く、術前体温が有意に低かった。また、多変量解析において、低体温発生の危険因子としてNMS手術が抽出された。

### 結論

本研究結果より、術前の低体温、低体重、高度の脊柱変形、高侵襲な手術が術中低体温のリスクとなりうるということが考えられた。特にNMS患者は術中低体温のリスクがあり、注意が必要であると考えられた。3)

## 周術期合併症の危険因子に関する研究

### 方法

当院でNMS手術を施行した116例(男児76例、女児40例)を対象に周術期合併症、手術時年齢、身長、体重、BMI、術前呼吸機能(%VC、FEV1.0(%))、術前心機能(駆出率(EF))、術前Cobb角、手術時間、術中出血量、側弯矯正率、を調査した。周術期合併症については、手術手技による合併症とその他に分け、手術手技による合併症を除いた症例について、評価項目の周術期合併症発生の有無による2群間比較と多変量解析による周術期合併症の危険因子について調査した。

### 結果

35症例(30%)に周術期合併症を認めた。硬膜損傷などの手術手技による合併症は6例であった。その他の合併症は29例であり、肺炎などの呼吸器合併症9例、心不全など循環器合併症5例が含まれていた。手術手技による合併症を除いた110例において、周術期合併症の有無による2群間比較では合併症有群では、有意に年齢が高く、%VCが低く、術中出血量が多く、側弯矯正率が不良であった。また、多変量解析の結果、%VCが低いことが独立した周術期合併症発生の危険因子として抽出された。

### 結論

本研究結果より、拘束性換気障害に加え、高年齢、術中出血量多量、側弯矯正率不良が周術期合併症の危険因子になりうる可能性が示唆された。特に拘束性換気障害は周術期合併症の独立した危険因子であり注意が必要である。4)

### 総括

これらの研究結果から術前Cobb角が高いなどの高度の脊柱変形があると、L5までの矯正固定術では不十分で骨盤までの手術を検討する必要がある。しかし、骨盤までの固定術は手術侵襲が高度となってしまうだけでなく、高度脊柱変形があると拘束性換気障害が進行することが報告されており、注意が必要である。また、高度脊柱変形、重度拘束性換気障害、高侵襲手術は周術期合併症の発生やICU入室期間の遅延、術中低体温の危険因子となる可能性があることがわかった。以上より、NMSに対しては

- 1、 矯正固定術はできる限りL5までの固定術を検討したい。
- 2、 脊柱変形が高度となる前の早い時期からNMSに介入したい。
- 3、 出血量低減や手術時間短縮などできる限り低侵襲手術を目指したい。

以上の点に留意して手術治療に臨みたいと考えている。

1. Saito W, Inoue G, Shirasawa E, et al. Risk factors associated with prolonged intensive care unit stay after posterior spinal fusion for Duchenne muscular dystrophy. J Orthop Sci. 2021 May;26(3):332-336.
2. Saito W, Inoue G, Shirasawa E, et al. Risk factors associated with prolonged intensive care unit stay after posterior spinal fusion for Duchenne muscular dystrophy. J Orthop Sci. 2021 May;26(3):332-336.
3. Okamura M, Saito W, Miyagi M, et al. Incidence of Unintentional Intraoperative Hypothermia in Pediatric Scoliosis Surgery and Associated Preoperative Risk Factors. Spine Surg Relat Res. 2020 Nov 20;5(3):154-159.
4. 宮城正行、松本光圭、三村悠祐ら 神経筋性脊柱側弯症に対する後方固定手術における周術期合併症の検討 Journal of spine research 2021年12巻11号 p.1332-1337

## 筋強直性ジストロフィーの臨床開発推進の基盤的研究

大阪大学大学院医学系研究科 生体病態情報科学

高橋正紀

### 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。2023年1月末現在で、363の医療機関、715名の医師の協力により、1191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。

Remudyの他の疾患は、国立精神・神経医療研究センターが単独で事務局を担っているが、筋強直性ジストロフィーでは、本症の疾患専門家の所属する大阪大学と共同で運営されているのが特徴である。この体制は、登録の立案準備、登録推進のためのアウトリーチ活動、患者問い合わせ対応などには有効であり、短時間に多くの患者登録が可能となった。いっぽうで、登録患者の増加による事務作業の増大という問題に加え、MDCTN(筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク)事務局と連携した被験者リクルートなど今後の利活用の効率の問題も想定されており、運用体制の検討が必要であった。

そこで事務局業務の統合による効率化を図るとともに、登録データの解析ならびに、各種の研究治験への活用を推進した。

1,2)。また昨年度に、事務局業務の統合による効率化、データのweb入力化が進んだ。また、初めて医師主導治験へのリクルートにも活用された

り、脂質など代謝障害についての二次調査にも活用されている3)。

筋強直性ジストロフィーにおいても治療開発が進んでおり、標準治療ケアの確立、既存治療の均霑化が重要な課題となっている。2021年に診療ガイドラインが策定されたことから、治療の均霑化が進むことが期待されている。そこでガイドラインの効果を検証するための基礎資料として、診療ガイドライン策定前のレジストリデータについて、治療を中心に解析した。

### 方法

#### 1) 運用体制の変更と利活用

運用体制の見直しを行い、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移管することとした。運営体制変更のため、大阪大学医学部附属病院、および国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を受け、登録患者への周知文書の送付、webサイトへの公示を行った。

#### 2) 患者データの解析

2020年3月3日現在の登録患者について、初回登録時のデータを用いて、自覚症状・客観的測定指標に関する解析ならびに成人患者の治療状況の解析を行った。

症状については、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群に細分化し検討した。また患者ADL, QOLに重要な、運動機能、肺機能、心機能に関わる客観的指標として、握力、%FVC、ECGにおけるPR、QRSに関連する因子についての解析を行った。

治療に関しては呼吸、心臓、腫瘍、糖代謝、その他の治療について、以下のデータを用いて検討した。呼吸については、%FVC、人工呼吸器使用とその種類、心臓については心電図PR間隔、QRS幅、心エコー検査でのLVDd、EF%値、心伝導障害の有無、心筋症の有無、心臓合併症に対する薬

物治療内容、ペースメーカーまたは植え込み型除細動器の有無と植え込み時年齢、アブレーション術の有無。良性・悪性腫瘍とその内容。糖代謝に関しては、耐糖能異常の有無、HbA1c、糖尿病服薬治療の内容、インスリン使用の有無。

## 結果

### 1) 運用体制の変更と利活用

大阪大学が担っていた事務局機能のほとんどの業務を国立精神・神経医療研究センターに移管した。これまでの登録患者から拒否の申し出がないことを確認し、同意書原本を除くこれまでの紙媒体のデータについても物理的に郵送移管した。また、データ移管に合わせ、データのクリーニングおよびオンライン登録のために他疾患との入力項目の共通化も行った。

2020年度に、医師主導治験（筋強直性ジストロフィーに対するエリスロマイシンの安全性及び有効性を検討する多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）のリクルートに活用した。エントリー基準を満たす候補患者のリストアップを行い、MDCTN事務局から対象患者への連絡を行った。

### 2) 患者データの解析

DM患者の客観的指標の関連因子の解析については、性別、登録時の年齢、罹病期間、CTG繰り返し配列長を説明変数として、重回帰分析を行ったところ、握力、%FVC、QRSではCTG繰り返し配列長、PRでは登録時の年齢の影響が強くみられた。握力、%FVC、QRSはいずれも次いで登録時の年齢の影響が大きかった。罹病機関の影響が最も大きかったのは握力であった。

治療状況については、人工呼吸器使用率は15.2%で、使用者の約4割が歩行不能であった。使用開始年齢は平均46.6歳であった。人工呼吸器不使用群にて%FVCが30%をも下回る患者は2%存在した。心伝導障害に関する指標であり、心臓突然死のリスクとされるPR interval 240ms以上

またはQRS duration 120ms以上の指標に当てはまる患者は31.7%であった。ペースメーカーやICDなどのデバイスの植え込みやアブレーション術はそれぞれ2.8%と2.3%であった。心不全に関する指標であるLVDdが55mm以上の患者は1.6%、EF%が50%未満の患者は3.3%であった。耐糖能異常があると医師が判断していた患者は全体の21.2%であった。うち経口薬物治療群が42.9%であった。経口薬物の内訳としてDPP4阻害剤、ビッグアノイド、SU薬、アルファグルコシダーゼ阻害剤、チアリゾン、グリニド薬の順で多かった。

## 考察

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た。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移管することができた。MDCTN（筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク）事務局と連携した登録の開発研究への利活用が期待される。実際これまで本患者登録の利活用は、アンケート調査<sup>2)</sup>、二次調査<sup>3)</sup>など観察研究のみであったが、初めて治験リクルートにも活用できたことは特筆できる成果と言える。

また、多数の患者で治療の現状を明らかにでき、本邦においてペースメーカーなどの植え込みが少ないこと、糖尿病治療にDDP-4阻害薬が多用されていることなど、海外と異なる診療実態が明らかとなった<sup>4,5)</sup>。本症において標準治療ケアの確立、既存治療の均霑化が重要な課題となっている。2021年に診療ガイドラインが策定されたことから、その効果を検証するための基礎資料としての活用も想定される。

## 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、治験の被験者の円滑なリクルートに寄与することができた。また、データの解析から本邦患者に関する重要な知見が見いだされた。

## 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. 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.
3. Hama M, Horie R, Kubota T, Matsumura T, Kimura E, Nakamura H, Takahashi MP, Takada H. Metabolic complications in myotonic dystrophy type 1: A cross-sectional survey using the National Registry of Japan. *J Neurol Sci.* 2021 Aug 15;427:117511.
4. Sugimoto M, Kuru S, Takada H, Horie R, Yamauchi K, Kubota T, Matsumura T, Nakamura H, Kimura E, Takahashi MP. Characteristics of myotonic dystrophy patients in the national registry of Japan. *J Neurol Sci.* 2022 Jan 15;432:120080.
5. Yamauchi K, Matsumura T, Takada H, Kuru S, Kobayashi M, Kubota T, Kimura E, Nakamura H, Takahashi MP. The current status of medical care for myotonic dystrophy type 1 in the national registry of Japan. *Muscle Nerve.* 2023 Feb 10. doi: 10.1002/mus.27799. Epub ahead of print. PMID: 36762492.



新生児期から小児期における高 CK 血症男児女児症例の診断・フォローアップにおける倫理的・臨床的・分子遺伝学的検討  
兵庫医科大学 小児科学  
竹島泰弘

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可能性が考えられる。そのため、早期診断体制確立に向けて検討する必要があるが、倫理的な問題を含め解決すべき問題は少なくない。そのような中、血清 CK 値は早期診断の一つの指標として検討すべきである。しかし、DMD 男児・ジストロフィン遺伝子変異保有女児診断における、CK の動態や分子機構の詳細に関しては、明らかでない点が多い。

本研究では、DMD 男児早期診断およびジストロフィン遺伝子変異保有女児診断システムを確立するための、倫理的・臨床的・分子遺伝学的な基盤を確立することを目的として、「新生児スクリーニング検査に対する意識調査」を行うとともに、「ジストロフィン遺伝子変異を保有する女性の診断・フォローアップにおける倫理的・臨床的検討」、「高 CK 血症を主訴に受診した男児の解析と Duchenne 型筋ジストロフィー診断の契機の検討」を行った。

神経筋疾患の早期発見・早期治療に関する研究  
～脊髄性筋萎縮症に対する新生児スクリーニング  
についての意識調査～

【緒言】

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。これらの新規治療薬は、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。しかし、現状では症状が進行して初めて診断される症例が少なくない。一方、脊髄性筋萎縮症 (SMA) は脊髄前角細胞の変性・消失により筋萎縮と進行性筋力低下を呈する疾患である。根治治療のない予後不良の難病であったが、近年、DMD に先行して新規根治治療薬が保険適応となった。さらに、早期治

療により高い効果が得られることから、早期診断が重要となっている。

早期診断あるいは発症前診断法のひとつとして新生児マススクリーニングがある。しかし、このような検査を進める上において、社会における意識を調査することは不可欠である。

今回、DMD に先行して根治治療薬が保険収載された SMA に対する新生児スクリーニングについて、保護者の意向調査を行った<sup>1)</sup>。

【対象と方法】

(1)兵庫医科大学小児科アレルギー外来通院中の児、(2)兵庫県猪名川町の5歳健診対象児、の保護者に無記名アンケート調査を行った。

【結果】

計269名 ((1) 100・(2) 169) より有効回答を得た<sup>2)</sup>。「SMA という病気を知っていたか」は「全く知らなかった」(1) 50%・(2) 49%、「少しだけ知っていた」(1) 49%・(2) 46%、「詳しく知っていた」(1) 1%・(2) 5%、「SMA に治療法ができたことを知っていたか」は「全く知らなかった」(1) 94%・(2) 95%、「少しだけ知っていた」(1) 5%・(2) 5%、「詳しく知っていた」(1) 1.0%・(2) 0%、「SMA の新生児スクリーニングを受けさせたいか」は「受けさせたい」(1) 99%・(2) 95%、「受けさせたくない」(1) 1%・(2) 5%、「スクリーニングの費用」は(1)「値段にかかわらず受けさせたい」が36%、(2)「5,000円未満なら受けさせたい」が34%と最も多かった。「スクリーニングを受けさせたい理由」は、「早く診断した方がいいと思うから」が(1) 40%・(2) 42%とともに最も多かった。「スクリーニングを希望しない理由」は、「かえって不安になりそうだから」「症状がでてからでいいと思うから」であった。

【考察と結語】

保護者は SMA という疾患や治療に対する知識は十分ではないものの、新生児スクリーニングには積極的である傾向が明らかとなった。私たちは、兵庫小児先進医療協議会を立ち上げ、2021年2月より、希望者を対象として、SMA を含む7疾患の有料新生児マススクリーニングを開始している<sup>2)</sup>。また、予防可能な他の疾患に対する新生児マススクリーニングの検討も進めているが<sup>3)</sup>、医療者のみの考えではなく、広く社会から意見を集めること

は重要である。

一方、DMD に対する根治治療として、2020 年にビルトラルセンが本邦において保険適応となった。また、他の治療法の治験も多数進められている。早期治療の有効性に関する明らかなエビデンスはまだ無いものの、SMA 同様、早期診断・治療がより有用である可能性は否定できない。治療法の開発とともに、早期あるいは発症前診断に対する社会における意識調査も進める必要がある。

## ジストロフィン遺伝子変異を保有する女性の診断・フォローアップにおける倫理的・臨床的検討 【緒言】

DMD /Becker 型筋ジストロフィー (BMD) はジストロフィン遺伝子変異による X 連鎖性遺伝性筋疾患であり、主に男児に発症する。一方、ジストロフィン遺伝子変異を有する女性では、多くは無症状であるが一部に筋症状や心筋障害などを認める。しかし、その診療体制は十分には確立していない。ジストロフィン遺伝子変異を有する女性の診断状況・臨床像について検討した。

### 【対象と方法】

当院小児科・遺伝子診療部に 2014 年 4 月～2021 年 10 月までに受診歴のあるジストロフィン遺伝子変異を有する女性 43 例 (39 家系) を対象とし、診断背景や臨床像について、診療録をもとに検討した。

### 【結果】

初診時年齢は 0～57 歳であった。診断契機は、DMD/BMD 家族歴：32 例、機会採血での高 CK 血症：6 例、筋症状：5 例であった。筋生検は 5 例で実施され、うち 1 例は診断に至らず遺伝子検査により確定診断した。遺伝子変異は、1 ないし数エクソンの欠失：22 例、重複：3 例、微小変異：17 例、染色体異常：1 例 (46, X, t(X;19)(p21;q12)) であった。家族歴を有する 28 例 (未測定 4 例除く) のうち 15 例に高 CK 血症を認めた。2 名で 20 歳台以降に筋力低下を認め、6 名では 10 歳台までに運動発達の遅れや筋痛などの症状を呈した。2 例では言語の遅れを合併していた。心臓超音波検査は 17 例で実施され、30 歳台以降に 4 例で心機能低下を認めた。うち 1 例は心不全発症後に家族歴から診断された。

## 【考察と結語】

女性ジストロフィン遺伝子変異保有者の診断における問題点の一つに、筋症状や偶発的高 CK 血症を主訴に受診する未成年女児への診療体系が確立していないことがある<sup>4)</sup>。未成年のジストロフィン遺伝子変異保有女性診断に対する倫理的配慮が必要である一方、炎症性筋疾患、肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) などとの鑑別は臨床的に困難なことが多い。不必要な検査を避け、適切に診断するための診療体系を確立する必要がある。

ジストロフィン遺伝子変異保有女性の多くは無症状であるが、一部は幼小期～成人期に症状出現が診られる。どのような症例にいつどのような症状が出てくるのを予測することは困難であり、また、ステロイド内服など治療のコンセンサスは確立していない。さらに、心機能障害の合併は筋症状の有無や CK 値では予測できない。フォローアップを行う上において、これらの点に留意する必要がある。

今回の検討では、無症状例が多いものの一部の症例では幼少期から様々な症状を呈しており、症例に応じた診断アプローチが必要であった。また、家族歴を有しながら、50 歳台での心不全発症を機に診断された症例もあり、遺伝リスクや健康管理についての情報提供が不十分な症例も見られた。ジストロフィン遺伝子変異を有する女性の診断・フォローアップにおいて、遺伝カウンセリングはもとより女性自身の健康管理を適切に行う体制構築が求められる。

## 高 CK 血症を主訴に受診した男児の解析と Duchenne 型筋ジストロフィー診断の契機の検討 【緒言】

2020 年にエクソンスキッピング誘導薬であるビルトラルセンが DMD の治療薬として承認された。また、新たな治療法の治験が本邦においても進められている。これらの治療は早期に開始することにより、治療効果を高められる可能性が期待されている。その一方、乳幼児期早期に確定診断することに対する倫理的配慮も忘れてはならない。高 CK 血症は DMD 診断の契機として重要である。今回、高 CK 血症を主訴に受診した男児の解析を行うとともに、DMD 診断の契機について検討を

行った。

#### 【対象と方法】

当院小児科を2014年5月～2022年7月の間に受診した16歳未満の男児を対象として、①高CK血症を契機に当院紹介となった症例の臨床的背景、②当院で確定診断を行ったDMD症例の診断の契機に関して、診療録をもとに検討を行った。前医で確定診断されている症例は除外した。

#### 【結果】

①高CK血症を契機に当院を受診した症例は51例であり、最終診断はDMD13例（初診時：0～3歳）、BMD13例（0～10歳）、LGMD3例（Caveolinopathy、 $\gamma$ -sarcoglycanopathy、病型不明各1例）、福山型筋ジストロフィー2例（0歳）、一過性高CK血症あるいは精査中の症例が20例（0～12歳）であった。当院初診時CK値の中央値は、DMDで14,141 U/L（6,655～53,077）、BMDで2,660 U/L（400～15,757）であった。BMD2例、LGMD1例では経過中CK値が正常化する時期があった。また、DMD4例では、乳児期早期にCK値が5000 IU/L以下になる時期があった。②当科を受診した16歳未満のDMDは65例であり、当科で確定診断を行った症例は18例であった。受診の契機は機会採血での高CK血症が13例（初診時：日齢0～3歳）、転びやすい・ジャンプ不能などの筋症状が5例（2～6歳）であった。機会採血の理由は、肺炎・気管支炎3例、腸炎2例、羊水混濁2例であり、機会採血の場所は、病院2例、開業医5例、産院またはNICU4例であった。

#### 【考察と結語】

高CK血症を契機に紹介受診となった症例51例中31例（61%）が筋ジストロフィーであり、さらに13例（25%）がDMDであった。また、当科で確定診断したDMD18例中、機会採血における高CK血症が診断の契機であった症例が13例（72%）であった。典型的な症状を有する症例は、前医においてすでに確定診断されている症例が多い点が今回の解析のリミテーションであるが、高CK血症症例においては、DMDを念頭に置きつつ、倫理的な配慮のもと診断を進めることが重要であると考えられた。また、BMD、LGMDにおいて無症候の時期にCK値が正常化することがあること、

DMDであっても、乳児期早期にCK値が比較的  
低値を呈することがある点は、診断を進めるう  
えで留意すべき点と思われた。

#### 【参考文献】

- 1) Lee T, Tokunaga S, Taniguchi N, Fujino T, Saito M, Shimomura H, Takeshima Y. Views of the General Population on Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Japan. *Children (Basel)*. 8:694,2021.
- 2) <https://www.hyogosyouni.jp/> (accessed 2023-3-23)
- 3) Lee T, Yoshii K, Yoshida S, Suga T, Nakamura K, Sasai H, Murayama K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takeshima Y. Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients. *Clin Chim Acta*. 510:633-637,2020.
- 4) Lee T, Tokunaga S, Taniguchi N, Misaki M, Shimomura H, Nishino I, Itoh K, Takeshima Y. Underlying diseases in sporadic presentation of high creatine kinase levels in girls. *Clinica Chimica Acta* 519:198-203,2021.

## ベッカー型筋ジストロフィーの自然歴調査研究の成果

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

中村 昭則

### 緒言

ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) はデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) と同じ DMD 遺伝子の変異により筋形質膜に局在するジストロフィンが欠損して発症する予後不良の疾患である。DMD ではアミノ酸の読み取り枠がずれる変異のためジストロフィンが完全に欠損するが、BMD ではアミノ酸の読み取り枠が保たれる変異であるために不完全ながらもジストロフィンが産生され骨格筋障害は軽症である。しかしながら、表現型や重症度は患者間で大きく異なり<sup>1</sup>、中には心筋障害が前景に立ち心不全から心移植に至る例も報告されている<sup>2</sup>が、根本治療の提案がないが故に定期的フォローが十分には行われていない。また、近年では発症前に高クレアチンキナーゼ (CK) 血症により BMD の診断を受ける患者が増加しているが、遺伝子型—表現型の関連性が不明であり早期診断が生かされていない。さらに知的発達障害やてんかんなどの中枢神経障害を併発する例が少なくないが、その発生頻度や遺伝子型との関連性も不明である。一方、DMD で臨床応用が進められているエクソン・スキップ治療は DMD を BMD 型に変換する治療法であり、開発戦略には BMD の自然歴が必要である<sup>3</sup>。そこで、平成 30 年～令和 2 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業 (エビデンス創出) の中で筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク (MDCTN) 加盟 22 施設による BMD 自然歴調査研究を実施した。

### 方法

1. 319 名 BMD 患者の遺伝子変異情報とカルテ等の資料から臨床情報を収集し、正確な遺伝子情報が得られた 305 名の BMD 患者データを元に患

者属性、骨格筋・呼吸機能・心機能・中枢神経障害の各表現型の解析と遺伝子型との関連について解析し、BMD 全体の臨床像に関する記述統計解析および遺伝子変異の分布について検討した報告した。

2. 発生発生頻度が高かった exon45-47del (69 名)、exon45-48del (40 名)、exon45-49del (14 名)、exon45-55del (12 名)、exon3-7del (10 名)、及び exon45-53del (9 名) の 6 欠失変異および他の変異 (151 名) の表現型および治療効果について分析統計的に検討した。

3. 微小変異を有する BMD 患者の臨床像を明らかにするために、全体の 11% (33 例) を占める点変異などの微小変異を有する患者 (内訳: アミノ酸変異を伴う変異を持つ 5 例、ナンセンス変異を持つ 8 例、スプライス部位近傍の変異を有する 14 例、その他の変異を持つ 6 例) を対象に、遺伝子変異部位、筋生検、初発症状、骨格筋・呼吸・心・中枢神経の各症状の特徴について検討した。

### 結果

1. 調査時年齢は1歳～81歳であり、平均年齢は30.5歳、中央値は28歳であった。遺伝子変異の種類は欠失が82%と最多で、次いで重複、スプライス部の変異、ナンセンス変異の順であった。DMD に比して欠失とスプライス部位の変異が多かった。初発症状は筋症状が57%と最多、次いで高CK血症 (未発症) が33%であったが、中枢神経障害 (痙攣、精神発達遅滞、学習障害など) が6%と多かった。診断時の血清CK値は若齢で高く、高齢発症であるほど低値となる傾向があった。

診断時の努力性肺活量 (%FVC) は年齢と相関はしていなかったが、若齢でも低値を示す例が少なくなかった。非侵襲的人工呼吸器は26名、侵襲的人工呼吸器は7名が使用していた。

診断時の左室拡張末期径 (LVDd) は成長に伴い20歳くらいまでは増大するが、10歳代でも55 mm

を越す異常値例が認められた。また、20～40歳台で55 mmを超える例が少なくなかった。診断時の左室駆出率 (LVEF) は年齢に伴い減少傾向を認めしたが、10歳頃から低下している症例もある他、20～30歳台で低下が顕著な症例が存在していた。心不全症状は全体の14.7%に認められ、心不全治療は46%が受け、治療開始平均年齢は30.2歳であった。非薬物治療は4.3%が受けていた。LVEFは経年変化によりLVEFは低下傾向を示したが、早い経過でLVEFは低下する症例も認められた。診断時の血清BNP値はLVEFと同様に若年齢から高値を示す例が少なくなかった。

中枢神経障害は痙攣発作が8.6%と一般人口有病率 (約0.8%) の約10倍、知的能力障害・発達障害が21.7%と一般人口有病率 (約1%) の20倍であった。精神障害は11.8%に認められ、一般人口有望率 (約18%) より低少なかった。BMDの遺伝子変異の分布ではDMDの遺伝子変異分布に類似していた。exon 45～55は欠失の第一ホットスポットであり全欠失の74.4%を占め (DMDでは63%)、第二のホットスポットであるexon 3～9の欠失は7.6%でありDMD (7.3%) とほぼ同じであった。心不全を呈したBMDの遺伝子変異はexon 45～55内にある欠失変異に比較的多く認められた。

知的能力障害・発達障害を持つBMDの遺伝子変異はDMD遺伝子の広汎の欠失あるいはexon 12～34内の欠失、exon 45以降の欠失・重複例に多く見られた。痙攣の既往のあるBMDはDMD遺伝子の広汎の欠失例で少なかったが、exon 45～55の欠失例に認められた。発生頻度の高い遺伝子変異はexon 45-47欠失が69例 (22.6%) と最多、次いでexon 45-48欠失、exon 45-59欠失、exon 45-55欠失、exon 3-7欠失と続いた。この中でexon 3-7欠失のみがアウト・オブ・フレーム変異であった。各変異を持つ症例は若年齢から高齢 (一部中年) まで渡っていた。

2. 発生頻度の高かった 6 つ遺伝子変異群間で年齢、BMI、血清 CK 値に有意差は見られなかった。

車椅子使用者の割合は、exon3-7del が 60% (平均開始年齢 17.8 歳) と最も高く、次いで exon45-49del が 57.1% (平均開始年齢が 31.6 歳)、exon45-47del、exon45-53del、exon45-48del であった。一方で exon45-55del は 49 歳まで歩行可能であった。%FVC は exon3-7del で最も低く (人工呼吸器装着率は最も高い)、次いで exon45-53del、exon45-49del の順であったが exon45-47del と exon45-55del には人工呼吸器装着者は 1 例もいなかった。ステロイド治療は 13%で行われており、一部で血清 CK 値の低下、%FVC の改善を認めた。

心機能パラメータ (BNP値、LVEF値) は変異内でのばらつきが大きく変異間の差は少なかったが、骨格筋障害が比較的軽いexon 45-48del、exon45-55delで心機能の低下や心不全症状出現の時期が早い傾向にあった。心保護薬 (ACE阻害薬やβ遮断薬) の投与は一般に心機能悪化例に対して投与されていると思われ、変異間の差を見出すには至らなかった。

3. 微小変異を有する BMD 患者の診断時年齢は  $18.8 \pm 17.3$  歳 (0-75 歳) であり血清 CK 高値 (未発症) をきっかけに診断に至った例は 42.4% (14 例) であった。筋生検は 54.5% (18 例) で実施されていた。また 39.4% (13 例) に家族歴があった。

アミノ酸変異を伴う変異を持つ 5 例 (32-66 歳) は心・呼吸機能は保たれていたが、3 例が 17、18、55 歳で車椅子を使用していた。ナンセンス変異を持つ 8 例 (10-76 歳) はロッドドメインの変異が 6 例 (5 変異)、C 端ドメインの変異が 2 例 (1 変異) であり、内 4 変異で mRNA 上のエクソン・スキップが確認されていた。Exon72 にナンセンス変異を持つ例は呼吸障害が重度であった。スプライス部近傍の変異を持つ例 (5-72 歳) では 9 例で筋生検が実施され、ジストロフィンの発現は 1 例 (陰性) を除き faint & patchy pattern であった。内 2 例で 35 歳と 40 歳に車椅子を使用していた。Intorn66 のスプライス部に変異を持つ 2 例は

精神発達遅滞で発症し呼吸障害が重度であった。その他の変異（1 塩基欠失、2 塩基欠失など）を持つ6例の内4例で筋生検が施行され、いずれもジストロフィンの発現は **faint & patchy pattern** であった。2例が各々、20歳と24歳で車椅子を使用していた。

## 考察

今回の研究から BMD の自然歴を遺伝子変異との関連も含めて検討を行った。本邦の BMD 患者の臨床像および遺伝子型-表現型の関係を検討した結果、歩行機能および呼吸機能は遺伝子型と関連している可能性が示唆された。

一方、アウト・オブ・フレーム変異である **exon3-7del** 以外の骨格筋障害の軽い変異で心機能が早期より低下する傾向を認めたが、心機能パラメータは変異内のばらつきが大きく変異間の差も少なかったことから変異以外の関与も示唆された。約3割以上の例で診断時には何らかの心電図異常が認められることから、BMD では骨格筋症状の有無に関わらず定期的な心機能検査の実施が必要である。将来的には心筋保護薬の早期介入研究も必要であると考えられる。

今回の結果は、患者や臨床医への提供すべき情報が多く含まれており、定期検査による予防・精密医療の確立、新しい治療法の開発へ展開していくことが期待される。

また、中枢神経障害についてもその種類や頻度を明らかにすることができた。このデータは日常診療において、BMD の中枢神経症状についても十分な認識が必要であること、また学校や社会支援にも配慮が必要であることを示している。

DMD 遺伝子の微小変異を有する BMD 患者数は少なく、同じ変異を有する患者も少なかった。また、欠失変異のホットスポットでありエクソン・スキップ治療の標的となっている **exon45~55** 内に微小変異を持つ例は1例もなかった。今回、微小変異群の間でその臨床像の特徴に大きな差異は見いだせなかったが、C 末端領域に変異を持つ

例に重度の呼吸障害や中枢神経障害を示した例が見られた。ナンセンス変異に対してはリードスルー治療が検討されているが、ナンセンス変異を持つ BMD を治療対象と考える場合には筋組織におけるエクソン・スキップ効率や臨床的重症度を考慮する必要があると思われる。また、スプライス部近傍の変異やその他の変異についても将来の治療を見据えて、多くの情報を収集しておく必要がある。DMD 遺伝子の微小変異を持つ症例の蓄積は必要であり、症例が多く登録されている Remudy との連携が重要になってくるものと思われる。

現在進めている自然歴前向き研究では、筋力の定量的評価法として標準化された運動機能評価を組み入れており、長期に渡って調査を継続していきたいと考えている。また、DMD に対する治療開発も活発化しており、特に **exon skip** 治療やウイルスベクターを用いた遺伝子治療が臨床応用に進んでいる。これらの方法は BMD の表現型のように筋症状の軽症化を図る方法であるが、心機能や中枢神経機能への効果が不明な点が多い。この点から本研究の意義は高く、信頼度の高い臨床データを収集し、提供していくことが重要であると考える。また、現在行われている DMD 自然歴研究と連携して両疾患の EDC システムの統合を図り、治療開発基盤の構築を行いたいと考えている。

## 参考文献

1. Nakamura A, Shiba N, Miyazaki D, et al. Comparison of the phenotypes of patients harboring in-frame deletions starting at exon 45 in the Duchenne muscular dystrophy gene indicates potential for the development of exon skipping therapy. *J Hum Genet* 62. 2017: 459–463.
2. Nakamura A: X-linked dilated cardiomyopathy: a cardiospecific phenotype of dystrophinopathy. *Pharmaceuticals (Basel)* 8. 2015: 303–320.

3. Nakamura A: Moving towards successful exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Hum Genet* 62. 2017: 871–876.

筋画像を用いた、筋量測定の自動化  
横浜労災病院  
中山 貴博

(1) 3年間の研究目標及び研究計画の概要

- ① IBICを用いた筋疾患データベース:肢帯型筋ジストロフィーの各病型における画像診断のアルゴリズムを作成する.日本のCTを使った全身データも用いることで、欧州で提案されている大腿・下腿の筋MRIを用いた鑑別アルゴリズムではなく、日本で確実に鑑別できるアルゴリズムを作成する.またアルゴリズムでは鑑別できないまたは少数例の筋疾患については、アトラスとして参照できるようにする.
- ② DMD患者脳の評価:DMD患者の脳は少ないことが予想されている.多数例を用いて、DMDの脳萎縮について検討した.
- ③ AIを利用した筋量測定自動化ソフトの開発.筋膜を推定するための脂肪の外縁、筋の外縁、中間画像で観察できる推定筋膜を抽出するやり方を、二値化処理、閾値処理で推定し、手動画像、計算画像から非対象物を処理するやり方を考案中である.

(2) 本年度の研究成果

- ① 肢帯型筋ジストロフィーの各病型における画像診断のアルゴリズムを作成した(令和4年完成).既存の欧州の画像診断アルゴリズムとも、ほぼ相違がない.筋画像アトラスも作成し、(令和5年春に出版予定である)
- ② DMDの脳量は、年齢とは別個の因子として、

健常者に比較して少ない.特に皮質の量が少ないことが判明した.今後は、部位ごとの検討を行う予定である.

- ④ 推定関数を各種考慮したが、推定関数だけでなく、特徴点を抽出した画像、フィルター処理画像、手動で消去済みの教師データ画像のほか、年齢、性別や疾患情報を用いて、AI深層学習を行った.教師データを持たない筋画像では、AI画像処理と手動処理で筋量は経年的に差が少なくなった.また疾患に罹患しているか否かの判定はほぼ正解であった.

(3) 今後の研究の進め方について

- ① 画像診断アルゴリズム、筋画像アトラスについて完成した.
- ② 年齢補正を行い、部位ごとの検討行予定である.
- ③ 筋と皮下脂肪の教師データへの関連が強い深層学習ができるようにAIを制御し、全自動の骨格筋量測定が可能となることを目指す.また、肢帯型筋ジストロフィーの画像診断アルゴリズムを参照しながら、病型診断ができるような深層学習モデルを構築する.

(図3)

(4) 研究成果の発表(原著論文、学会発表他)

中山 貴博, 君塚 城治. 骨格筋量測定におけるAI深層機械学習可能な構造データの構築(会議録).日本筋学会学術集会プログラム抄録集 8: 132, 2022

(5) 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

深層学習モデルの構築を行えた時点で、特許を出願する予定である.



図 1

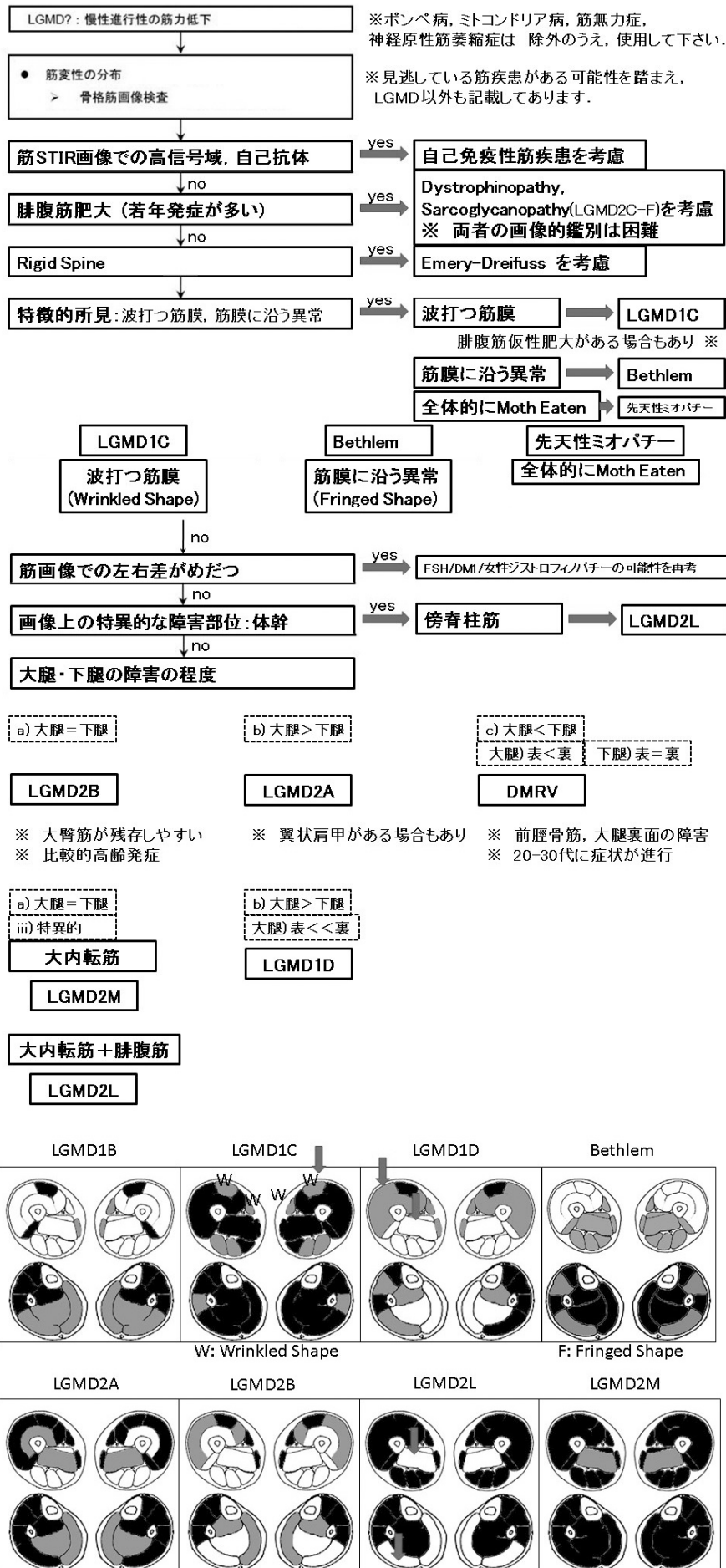


図 2

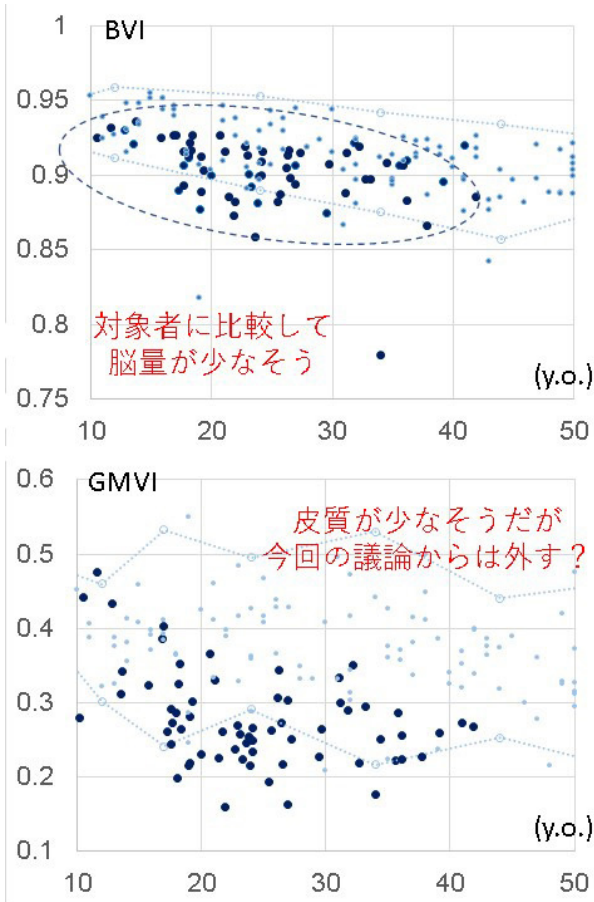
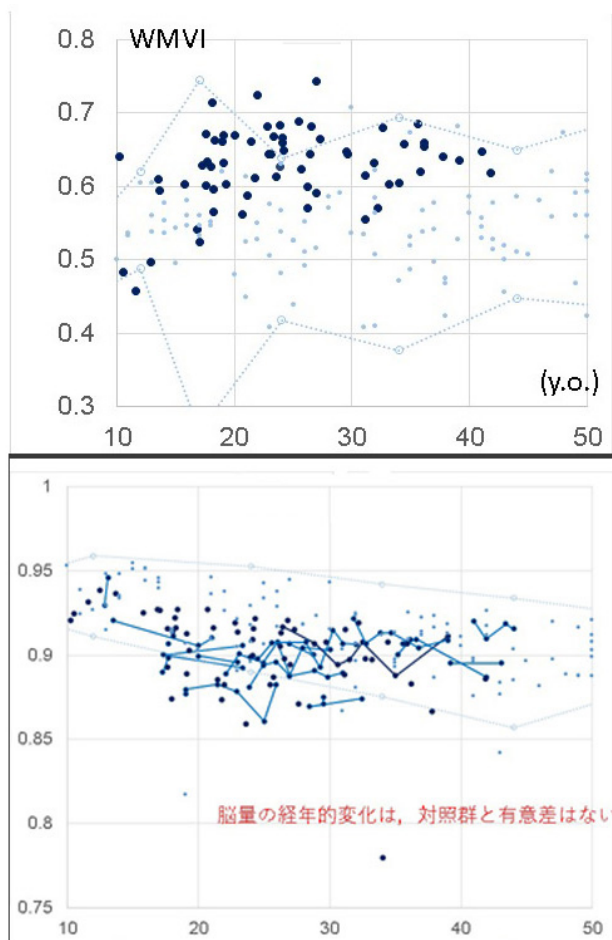


図 3



## 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの患者登録と活用

国立病院機構大阪刀根山病院医療センター

松村 剛

### 緒言

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (Facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD) は、筋ジストロフィーの中では、ジストロフィノパチー、筋強直性ジストロフィーに次いで患者数の多い疾患であるが、発症年齢や重症度の幅が大きいこと、呼吸不全や心不全など致死的な合併症が少ないと思われていること、根本的な治療薬が無いことなどから、医療機関を受診していない患者も多く、臨床像には不明な点も多い。

FSHD の発症メカニズムは近年明らかにされつつあり、4 番染色体の 3.3kb 繰返し配列(D4Z4)の短縮(FSHD1)やメチル化制御因子 (*SMCHD1*, *DNMT3B*, *LRIF1* など)の変異(FSHD2)によって、この領域のメチル化が低下することで、成人では通常発現しない *DUX4* 遺伝子が発現するようになることが、主な原因と考えられるようになってきた。こうした知見に基づいて、新規治療薬の開発も進められており、海外では治験も実施されており、第三相試験に入ったものもある。

希少疾病における治験促進には、患者登録が果たす役割が大きく、FSHD についても 25 か国以上で患者登録が稼働している。このような背景の下、患者グループからも Remudy で本症の患者登録を開始するよう要望が提出された。本邦では、これまでも Registry of muscular dystrophy (Remudy) や Muscular dystrophy clinical trial network (MDCTN) などの基盤整備が進められており、これらを基盤として、難病全体における clinical innovation network (CIN) や難病プラットフォーム整備が進められてきた。登録疾患が増えてきたこと等を踏まえ、登録にかかる効率や利便性の向上を目指して、登録・臨床ネットワーク事業の再構築を進め、2020 年から事務局を統合し、新登録システムでの運用を開始した。この新しいシステムを用いて、FSHD の登録を 2020 年 9 月 1 日から開始した。学会発表、ホームページや日本筋ジストロフィー協会の FSHD 分科会患者グループとも連携して広報活動などを行うことで、医療

機関を受診していない患者にも登録を促し、定期的医療管理に結びつける。また、本症の主観的臨床評価指標である、Facioscapulohumeral muscular dystrophy health index (FSHDHI) の日本語版作成・検証作業に、患者登録を利用するなど臨床研究への活用も進める。

また、研究班で実施している自然歴調査や代替栄養法導入時期調査などの多施設共同研究にも協力する。

### 方法

COVID-19 パンデミックが続く中、学会発表 (World muscle society, 国立病院総合医学会、難病医療ネットワーク学会)、ホームページや Web セミナー、Remudy 通信、班員施設・ネットワーク参加施設などを活用し、患者グループとも協力して登録等についての継続的な周知活動を行う。関連他班と共催で筋ジストロフィーの CNS 障害研究会や画像診断セミナーなどを実施する。

FSHDHI の検証作業(内的妥当性、外的妥当性評価)に、患者登録を活用し登録患者の協力を得て実施する。

自然歴調査では歩行可能な Duchenne 型筋ジストロフィーについて、治験対照群として使用可能な自然歴調査、市販後調査レベルの Remudy-DMD への参加を行う。また、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の代替栄養法導入時期に関する多施設共同研究にも参加する。

### 結果

FSHD の患者登録は、2022 年 12 月末時点までに 163 名に達している。ジストロフィノパチーや筋強直性ジストロフィーに比べると初期の登録者数は少ないが、患者数自体がこれらより少ないこと、本症では軽症例が多く医療機関の受診頻度が低いこと、遺伝学的診断を受けていない患者も多いこと、遺伝学的診断技術の進歩により過去に遺伝学的診断を受けた患者でも追加検索が必要な場合があることなど、直ぐに登録者数が増えにくい要素があるため、多様なチャネルを通じた継続的な周知活動が重要と考える。広報活動のあり方については、患者グループとも協議している。また、軽症で医療機関を受診していない患者の登録を増やすためには、登録内容を簡素化し、web を用いて患者自身が登録を行うなど、新たなシステムの構築も必要と思われる。これについては、事務局

や各疾患の研究責任者などと協議を開始している。

FSHDHI の妥当性評価については、作成元の Rochester 大学、INQoL の著作権を有する Mapi Research Trust との連絡・契約等に時間を要したものの、2020 年に日本語版を作成し、2021 年に試用評価の上確定、2022 年に Remudy を用いて登録患者を含めた調査を実施。登録を活用したことで、66 名の患者の協力を得ることができた。

Duchenne 型自然歴調査については、1 例で調査を実施中である。Remudy-DMD については、6 例を登録し実施中である。デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の代替栄養法導入時期に関する多施設共同研究の一次、二次調査にも協力した。

アウトリーチ活動については、実地での開催は困難な状況が続いており、Web セミナーの形で筋ジストロフィーの CNS 障害研究会や画像セミナーを実施した。

#### 考察

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの患者登録を開始した。これにより、国際共同治験への参加や、疫学データ蓄積、臨床研究への活用が期待される。TREAT-NMD において FSHD core dataset の改定が予定されており、それにも参画することとなった。患者グループとも共同し、patient oriented の活動発展により、登録患者の増加を図り、国際共同治験への参加を進めていきたい。

Duchenne 型自然歴調査、Remudy-DMD については、対象患者の登録・データ収集を順次実施することで、治験対照群、市販後調査に資するデータの蓄積が期待される。

代替栄養法導入調査など、患者登録や臨床研究ネットワークを活用した臨床研究の推進によりエビデンス構築を図っていく。

患者・家族会と密に連携し、患者・家族の視点に立った臨床研究  
日本筋ジストロフィー協会  
矢澤 健司

## はじめに

患者会として、患者・家族の QOL 向上を求め、一日も早い治療法の開発のための協力が必要で、このため、患者・家族の現状把握や意識調査は重要で、全国からの問い合わせに対応できる相談機能を設置し、病型ごとの分科会を設けて情報を集め、会員からの要望に応じている。早期に診断して適切な治療を早期に始めることは重要で、研究の理解促進に努め、研究の基礎となる遺伝子データベースを整備し、治験や研究開発に協力している。医療や福祉の社会的環境を整えるための運動も行っている。

## 方法

### ・分科会活動

#### 福山型分科会<sup>1)</sup>

福山型の遺伝子登録は 2011 年 10 月から始まり、2023 年 3 月 1 日現在の福山型筋ジストロフィーの遺伝子登録件数は 294 件です。福山型の分科会はふくやまっこ家族の会として 2012 年に立ち上げ、分科会では遺伝子登録や福山型筋ジストロフィーの解説、困りごとの解決情報など様々な情報が掲載されている。

2022 年 2 月 26 日(土)に大澤真木子先生のオンライン講演会が行われ、5 月 15 日(土)、8 月 21 日(土)及び 12 月 11 日(日)にオンライン座談会が行った。また、「福山型先天性筋ジストロフィーの最新の治療開発」について 2023 年 3 月 19 日(日)13 時 30 分～15 時にオンライン開催した。講師は東京女子医科大学病院 准教授の石垣景子先生におねがいをした。最近の福山型筋ジストロフィーの治験等の情報や治療開発のための協力体制について話された。

#### デュシェンヌ型 (DMD) 分科会<sup>2)</sup>

2021 年 10 月 9 日(土)、10 日(日)の 2 日間で第 35 回全国筋ジストロフィー北海道大会が竹田 保実行委員長の下で行われ、医療、福祉、教育

と多くの問題に焦点を当てた講演や分科会が開かれた。福祉分科会では、2021 年に八雲病院から北海道医療センターに移転し、「入所・在宅生活の問題・改善について」北海道医療センター ハーモニーの会の村上英樹さんと原田義孝さんの発表があり、新しい病棟の紹介の他、入所・在宅生活の問題について指摘があった。

2022 年 6 月 25 日の第 59 回筋ジストロフィー協会全国大会がオンラインで開催され、各分科会の報告があった。

DMD 分科会では 7 月 16 日に北海道地方本部と合同で講演会開催した。2023 年 3 月 12 日に DMD 分科会ホームページを立ち上げた。3 月 19 日現在、会員は 29 名登録されている。

#### 顔面肩甲上腕型 (FSHD) 分科会<sup>3)</sup>

FSHD 分科会は、2015 年に FSHD 研究会コミュニティを立ち上げ、FSHD 克服の為、患者、研究者及び筋ジス協会等の関係者が連携して情報発信を行うとともに、基礎研究と臨床現場等の関係者が積極的に参画出来る専門グループを作ることと、患者同士の情報共有・交流ができる場をつくることを目的として設立した。現在は、ホームページと Facebook のグループページを中心に交流している。

2022 年 2 月 27 日に第 3 回 FSHD オンライン交流会が開催され、講演は東海大学の三橋弘明先生が最新の FSHD の治療開発研究が紹介された。この動画は協会の会員限定のページで紹介されている。2022 年 11 月現在会員 42 名

#### 第 2 回 FSHD 生活(QOL)向上委員会報告 (fshd-ip.org)

令和 4 年 11 月 13 日 PM3:00~5:00

ZOOM にて開催、出席 35 名

「第 3 回 FSHD 生活(QOL)向上委員会」  
~CARE と CURE(ケアと治療薬の動向)~  
開催日: 2023 年 2 月 26 日(日)15:00~17:30  
開催: オンライン (Zoom ミーティング)  
内容:

- ・ Remudy の登録について
- ・ 電動車椅子 WHILL の使い心地とタイプ

- ・研究と最近の治験の動向（平向先生、三橋先生）
- ・デンマーク留学 ～障害者と健常者が共に学び生活するエグモント・ホイスコレン～
- ・参加者との交流（自由にトーク）を行った。現在登録メンバー141人

#### ベッカー型（BMD）分科会<sup>4)</sup>

（1）ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）分科会の立ち上げ

令和4年5月1日、BMD治療法の研究開発の加速やBMD患者のQOL向上を目的として、日本筋ジストロフィー協会（JMDA）にベッカー型筋ジストロフィー（BMD）分科会（以下、「当会」）を設置した（会長：鳥越勝、副会長：遠藤光、柴崎浩之）。同日に当会ホームページ（<https://www.bmd-jp.org/>）を公開した。また、BMD治療法の研究開発の加速のためには、BMD専門医との協働が必要という問題意識から、「臨床開発を目指したベッカー型筋ジストロフィーの自然歴調査研究」（AMED 難治性疾患実用化研究事業）を実施している、中村昭則先生（独立行政法人国立病院機構まつもと医療センター・臨床研究部長／脳神経内科部長）に顧問として当会に参画いただいている。

（2）BMD分科会の会員登録

当会令和5年3月17日時点で、会員数は68名（協会会員数40名）となっており、その内訳はBMD患者本人が29名、家族が38名、支援者1名である。当会立ち上げから1年も経たずに多くの会員登録があり、BMD治療法の研究開発等について関心が高いと考えられる。

（3）BMD分科会会員の交流

①LINEグループ（オープンチャット）の開設

まずは会員同士の交流の場を作るため、会員限定のLINEグループをオープンチャットで開設した。令和5年3月17日時点で50名の参加があり、会員の困りごとの相談や事務局及び会員からの情報共有の場として機能し

ている。

②オンライン交流会の開催

Zoomを用いてオンライン交流会を3回開催した。第1回目（令和4年6月4日開催）では、全国各地からBMD患者本人及びその家族が15名参加し、初めての顔合わせだったため参加者の自己紹介を中心に約2時間交流した。第2回目（令和4年8月28日開催）も、全国各地からBMD患者本人及びその家族が15名参加し、初めての参加者が多かったため参加者の自己紹介を中心に約2時間交流した。第3回目（令和5年1月28日開催）では、全国各地からBMD患者本人及びその家族が18名参加し、BMDに関すること、制度のこと、日々の困りごと、生活での工夫・知恵等について共有した。会員からは来年度も引き続き定期的に開催を望む声が多い。

（4）BMD分科会勉強会の開催

令和5年2月25日にZoomを用いて、オンライン勉強会を当会主催で開催した。当時は、中村昭則先生を講師として呼び出し、BMD自然歴研究や新しい運動機能評価に関する研究成果について約90分御講演いただき、その後、質疑応答を約30分実施し、参加者から最新の研究開発状況等について質問が多数あった。また、53名（協会会員29名）の参加申し込みがあり、その内訳は筋ジストロフィー等の患者本人31名、その家族21名、支援者5名（複数回答可）で、当日の参加者数は46名であった。開催後に参加者へアンケートを実施したところ、講演の理解度に関して「とてもよくわかった」「よくわかった」という回答が約88%、満足度に関して「とても満足した」「満足した」という回答が約91%あり、参加者の評価が高い勉強会であったと考えられる。

令和4年度筋ジストロフィー協会電話相談の現状<sup>5)</sup>

昨年度はコロナワクチン接種の相談が多かったが、本年度は一件のみで昨年と比較して大きく減少した。件数は総計 25 例であった。

筋強直性ジストロフィーが最も多く、8 件 (32%) を占めていた。ジストロフィン異常関連が 5 件 (20%)、肢帯型ジストロフィーが 3 件、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーが 1 件であった。筋強直性ジストロフィーの 3 件が激しい腰痛を訴えていたのが注目される。また診断不明例も多かった。

相談が来たのは九州から北海道と広範囲であった。

◦相談に内容については広範囲であったが、遺伝や予後の相談も多い。詳しい遺伝相談は受け付けず、一般的な疾患についての遺伝の説明にとどめている。回答内容は地元の国立病院機構病院や大学神経内科受診を勧めている。

◦6 年前の状態と比べると件数が少なくなり、6 年前当時は総計 48 件に達していてジストロフィン関連疾患が 38% を占めていた。筋強直性ジストロフィーは 23% だった。本人からの相談が 14 件と 56% であった。次に多かったのが母からで 7 件で 28%。残りの相談者は父親 2 例と娘 1 例だった。

◦6 年前当時は本人からが 31%、母からが 37% で現在とは変化している。ジストロフィン関連疾患が減少したためであろう。また福山型の相談もなくなっている。これらの疾患や脊髄性筋萎縮症における相談数変化は、これらの疾患で遺伝子関連治療が進んだことと SNS の進歩による情報収集が容易になったという事実と関連していると考えられる。

◦毎年作成している神経筋疾患論文集については、最近論文数が増えて ALS が 33568 件、サルコペニア 16340、筋萎縮 45849 件、呼吸筋 38808 件、炎症性筋疾患 30930 件、LGMD 9285、ジストロフィン関連 27038、筋強直性ジストロフィー 74533 件、先天型筋ジストロフィー 5301 件と集積してきた。今年も文献集 DVD を作成し終えている。

## ・患者の QOL 調査<sup>6)</sup>

2016 年に国立病院機構本部との共同で QOL 調査が行われた。

2020 年度に障害者総合福祉推進事業「国立病院機構が運営する病院の療養介護病棟（筋ジストロフィー病棟）利用者の地域移行に関する実態調査」が行われた。この調査では調査対象者 1805 名の内有効回答が 416 (23%) であった。回答がなかった 77% の患者の状態がとても気になった。

現在、27 病院を対象に①病院の基礎データ、②病院スタッフの労働環境、③患者の余暇活動に関する調査を計画中である。

## ・治験における患者負担軽減の為の評価法の検討（ウェアラブル機器）<sup>7)</sup>

小型軽量なウェアラブル機器で 24 時間連続計測が可能で多くの項目を計測評価できるもので日常生活の活動から治験に必要なデータを取得するもので、今回 DMD と BMD の 10 名の患者さんのデータを使って検討しました。健常の方のデータと冠者さんのデータを比較した。歩行時の身体動揺量と前傾斜度に健常者と患者との間に優位差があり、今後評価の尺度に使えるかどうかを検討して行く予定。



## ・新型コロナウイルス感染の現状<sup>8)</sup>

新型コロナウイルス感染症の流行は、2022 年 11 月ごろから新年にかけての第 8 波の後、2023 年 3 月末現在は小康状態である。図 1 にオミクロン株の流行が昨年の初めから 1 日の感染数が 10 万人を超える大きな流行が 3 回起こったことが見て取

れ る 。

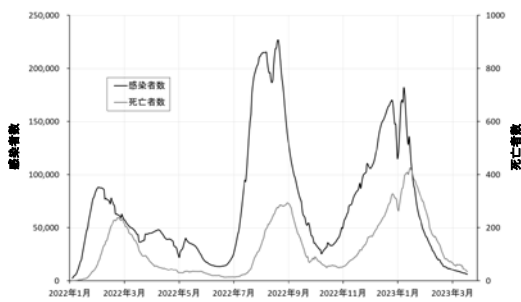


図1. 2022年1月以降の新規感染者数と死亡者数の推移

新規感染者と死亡数の推移を比べると、いずれの流行時でも死亡者数のピークが新規感染者のピークから遅れていることが分かる。この差は、感染したのち症状が悪化し死に至るまでの平均的な日数を表している。ピアソンの相関関係を用いるとこの差は16日であった。この値を用いることにより、新規感染者のうち死亡者の割合を求めることが出来、図2に示す、見かけ上の死亡率は昨年の5、6月に0.1%まで低下した後上昇に転じ、直近で0.4%に達していることが分かった。



図2. 感染報告数に対する死亡者数の割合の推移

## 考察

・ 各分科会の活動については治療薬の開発が進み、治験が行われてきている状態で重要な活動です。各病型の遺伝子データベースも構築され、研究班や製薬会社からも重要視され、多くの問い合わせが協会に来ている。また、各分科会でも詳しい情報について患者・家族から質問や要望が寄せ

られている。これからの協会の活性化からも重要な要素の1つと言える。

・ 電話相談による医療相談は全国的にも専門医が少なく、多くの患者・家族が悩みを抱えている中で、気軽に相談できる場所として重要です。特に、コロナ禍で移動が難しい中で安心して専門的な話が聞ける場所が今後とも必要とされる。

・ 厚生労働省が行った患者のQOLに関する調査は、以前協会と国立病院機構本部と共同で行ったものと、ほぼ同様な結果が出ている。QOLの課題は患者会としても重要な項目であるので今後検討して行きたい。今後も研究班の先生方や製薬会社の方々や国立病院機構の方々と協力して行きたいと考えている。

## 参考文献

- 1) 福山分科会令和4年度活動報告、ふくやまっこ家族の会、2023-3
- 2) 原田義孝、令和4年度デュシェンヌ型筋ジストロフィー分科会活動報告。2023-3
- 3) 八代 弘、早期診断、早期治療への新たな取り組み (FSHD 分科会の活動について)、FSHD 患者分科会報告、2022-4
- 4) 柴崎浩之、ベッカー型筋ジストロフィー (BMD)分科会令和4年度活動報告、2023-3
- 5) 石原傳孝、令和4年度筋ジストロフィー協会電話相談の現状、2023-3
- 6) PwC コンサルティング合同会社、国立病院機構が運営する病院の療養介護 (筋ジストロフィー病棟) 利用者の地域移行に関する実態調査、令和2年度障害者総合福祉推進事業、2021-3
- 7) 中村昭則、筋ジストロフィーオンライン勉強会「ベッカー型筋ジストロフィーについて」動画、2023-2-25
- 8) 加藤慎吾、新型コロナウイルス感染症の現状、株式会社 ハナメディック、2023-3



## 眼咽頭型筋ジストロフィーのレジストリ構築と臨床疫学研究

山下 賢

国際医療福祉大学成田病院

### 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顕性あるいは潜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(1)。

OPMD の自然歴として、ケベック州の症例の調査によると 54 歳頃に眼瞼下垂と嚥下障害で発症し、次第に 58 歳頃から下肢近位筋の筋力が低下すると報告されているが(2)、症状の進展には個人差が大きい。さらに主たる死因として呼吸器系疾患や悪性腫瘍の関与が報告されているが(2)、生命予後への影響は不明である。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レジストリの構築が必要である。

一方、眼咽頭遠位型ミオパチー (Oculopharyngodistal myopathy: OPDM) は、同じく成人発症の常染色体顕性あるいは潜性遺伝性筋疾患であり、進行性の外眼筋麻痺や咽頭筋、四肢遠位筋の筋力低下を特徴とする。長年原因は不明であったが、最近 *LRP12* や *GIPC1*、*NOTCH2NLC*、*RILPL1* 遺伝子の非翻訳領域に存在する三塩基繰り返し配列の異常伸長が同定された(3-6)。ただし臨床症状のみから OPMD と OPDM を区別することは困難であり、ときに両者は類似の表現型を呈する可能性がある。

本研究の目的は、OPMD および OPDM を統合し

た患者登録項目を確定し、登録システムを確立するとともに、Remudy 登録項目に基づいて、2020~2021 年に当施設において新規に診断した OPMD 症例の臨床病理学的特徴を解明し、さらに 2016~2021 年に熊本県内の筋疾患診療の中心である熊本大学病院および熊本再春医療センターにおいて診断された OPMD 症例について、2022 年に Remudy 登録項目に基づいて追跡調査を行い、臨床症状の推移を調査することである。

### 方法

#### (1) OPMD および OPDM を統合した患者登録項目の確定、登録システムの確立

先行研究において、OPMD 既報告症例に基づき眼瞼下垂や嚥下障害、上下肢筋力低下に加えて、外眼筋麻痺、構音障害、呼吸機能や心機能を評価しうる患者登録項目を設定した。しかし新たに原因遺伝子が同定された OPDM がときに類似の臨床症状を呈することから、両疾患を併せて登録可能とする患者レジストリの構築のため、ワーキンググループ (西野一三先生 (NCNP)、小笠原真志先生 (NCNP)、斎藤良彦先生 (NCNP)、江浦信之先生 (NCNP)、南成祐先生 (NCNP)、中村治雅先生 (NCNP)、荒畑創先生 (NHO 大牟田病院)、山下賢 (熊本大学)) を組織し、患者登録項目の再検討、運用方法の検討などの軌道修正を進めた。

#### (2) 2021 年に新規に診断した OPMD 症例の臨床病理学的特徴の解明

2020~2021 年に当施設で新規に診断した OPMD3 症例 (男性 2 例、女性 1 例) を対象とした。15 リピート症例と 13 リピート症例の比較のために、2009~2019 年に診断した OPMD6 症例 (男性 3 例、女性 3 例) を併せた 9 症例を対象とし、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、症状の伸展パ

ターン[下肢筋力低下や歩行障害、車椅子使用、上肢筋力低下、上肢機能、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症年齢]、呼吸機能、心機能、心臓合併症、CK値、MRI画像所見(頭部、上下肢骨格筋)、嚥下機能検査(嚥下内視鏡検査)などの各 Remudy 登録項目を評価した。

### (3) 患者レジストリ項目に基づいた OPMD 症例の追跡調査

2016～2021年に熊本大学病院および熊本再春医療センターで新規に診断した OPMD11 症例のうち、遺伝子検査が未実施の 1 例を除いた 10 症例(男性 6 例、女性 4 例)について、2022年に上記 Remudy 登録項目および MRI 画像所見(頭部、上下肢骨格筋)、嚥下機能検査所見を追跡調査した。2 症例(いずれも男性)は既に死亡しており、剖検が行われた 1 例について病理学的解析を行なった。

## 結果

### (1) OPMD および OPDM を統合した患者登録項目の確定、登録システムの確立

OPDM の登録項目の追加にあたって、OPDM の遺伝子診断の現状(西野先生・小笠原先生・斎藤先生)、および OPMD の遺伝子診断の現状と陽性頻度(南先生)について議論し、レジストリ運用に際して、いずれも大きな負担とはならない状況を確認した。中枢神経症状の登録に関して、OPDM ではパーキンソニズムなど種々の中枢神経合併症を呈する知見が見出されており、「中枢神経合併症」として自由記載することで対応することを確定した。さらに本レジストリを DMD のように治験リクルートの目的とするのか、あるいは原因遺伝子未同定の症例の発掘とするのか(斎藤先生)、OPDM ではどのリポート数で陽性と陰性の線引きをするか、あるいは NCNP 以外の他施設での解

析を含めるのか(斎藤先生)などの運営上の課題が明確となった。

### (2) 2021 年に新規に診断した OPMD 症例の臨床病理学的特徴の解明

2020～2021年に診断した 3 症例全てで家族歴を有し、遺伝子検査ではヘテロ接合性の GCN リピート伸長 13 回が 1 例(症例 1)、15 回が 2 例(症例 2、症例 3)であった。症例 1 は 74 歳男性で、母親に類症があり、糖尿病を合併し、筋生検では縁取り空胞を伴う筋原性変化を認めた。頭部 MRI では舌に高度脂肪変性を認め、咽頭周囲や内側外側翼突筋、頸椎周囲筋に萎縮がみられ、下肢骨格筋 MRI では両側大内転筋・大腿二頭筋・半膜様筋・半腱様筋に脂肪変性および萎縮が顕著であった。発症年齢は 50 歳、診断時年齢は 74 歳、罹病期間は 24 年であった。呼吸機能検査において %VC 33.3%、%FVC 31.2%と拘束性障害を認め、当院から転院直後に誤嚥性肺炎で永眠した。症例 2 は 63 歳女性で、母や姉、弟、母方伯母が同疾患と診断されており、発症年齢は 46 歳、診断時年齢は 63 歳、罹病期間は 17 年であった。症例 3 は 59 歳男性で、症例 2 の弟であり、発症年齢は 54 歳、診断時年齢は 59 歳、罹病期間は 5 年であった。

各症状の出現時期については、症例 1 は 50 歳時に眼瞼下垂で発症し、64 歳で嚥下障害を呈し、69 歳より経管栄養が開始され、74 歳時に下肢筋力低下、歩行障害、構音障害を指摘された。症例 2 は 46 歳で眼瞼下垂を発症し、58 歳で嚥下障害、60 歳で下肢筋力低下、63 歳で上肢筋力低下、眼筋麻痺、構音障害を認めた。症例 3 は 54 歳で眼瞼下垂を呈し、56 歳で嚥下障害、59 歳で下肢筋力低下、眼筋麻痺、構音障害を発症した。

2009 年以降に診断した 9 症例について、15 リポート症例(2 例)と 13 リポート症例(7 例)を比較したところ、15 リポート症例は全例眼瞼下垂で

発症し、平均発症年齢 50.0 歳、嚥下障害の平均発症年齢 57.0 歳であり、13 リポート症例の平均発症年齢 60.0 歳、嚥下障害の平均発症年齢 62.5 歳に比して若年の傾向を示した。

15 リポートを有する症例 3 は、発症後 5 年にも関わらず、嚥下内視鏡検査で舌根運動および咽頭収縮がきわめて不良で、喉頭周囲への唾液・痰貯留が著明で、誤嚥リスクが非常に高い状態にあった。

### (3) 患者レジストリ項目に基づいた OPMD 症例の追跡調査

遺伝子診断における GCN リポート伸長は、10/12 回が 1 例、10/13 回が 7 例、10/15 回が 2 例であった。症例 7 は、50 歳時に眼瞼下垂で発症し、罹病期間 24 年に誤嚥性肺炎で死亡され、症例 10 は、65 歳時に嚥下障害で発症し、早期に喉頭気管分離術を施行されたものの、食道入口部での通過障害が主因となる誤嚥性肺炎のため、罹病期間 12 年で死亡した。本症例の病理解析では、食道入口部の繊維化が認められた。嚥下障害は全ての症例で悪化し、症例 4 は、嚥下造影検査で固形物は舌根と咽頭の収縮が不良で、喉頭蓋谷と梨状窩に多く残留し、水分はとろみがないと喉頭侵入や誤嚥を認める状態で、輪状咽頭筋離断術の効果は期待できないとの判断であった。症例 3 は、下肢近位分の筋力低下と嚥下障害が進行し、2021 年 2 月に脳梗塞、左下肢動脈閉塞症を発症後、気管切開および胃瘻造設した。

### 考察

国内外の神経筋疾患レジストリと連携可能な OPMD および OPDM の患者レジストリの構築および活用は、病態および治療研究の促進に不可欠である。15 リポート症例では、13 リポート症例に比して、眼瞼下垂や嚥下障害が早期に発症するこ

とが示唆された。*PABPN1* 遺伝子の GCN リポート数は診断時の年齢と相関するという既報告があるが(7)、GCN リポート数による臨床症状の差違は十分には解明されていない。OPMD に関する患者レジストリとして、ニュー・メキシコ大学が中心となり全米 OPMD 患者レジストリが構築され、患者 QOL への影響を解明し、将来的な臨床研究への患者リクルートを可能とし、患者および家族と研究者が情報交換することを目的に運営されている(8)。本邦でのレジストリは未構築であるが、すでに 2009 年 7 月より REMUDY が運用されている。今後、このシステムを活用して本邦独自の OPMD および OPDM 患者レジストリを確立し、日本における両疾患の疫学的実態を解明し、円滑に臨床試験を導入するための臨床データを収集する予定である。

### 結論

GCN リポート数が臨床症状に及ぼす影響を解明するために、より大規模な症例数での解析が必要であり、レジストリ研究が有用と期待される。嚥下障害は、初発部位や GCN リポート数に関わらず、徐々に増悪し、喉頭気管分離術や輪状咽頭筋離断術の効果に乏しく、生命予後に影響することが示唆された。嚥下障害に対する適切な評価と管理が重要と考える。

### 参考文献

1. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chretien N, Tome FM, et al. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1998;18(2):164-7.
2. Brisson JD, Gagnon C, Brais B, Cote I, Mathieu J. A study of impairments in

- oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020;62(2):201-7.
3. Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet*. 2019;51(8):1222-32.
  4. Deng J, Yu J, Li P, Luan X, Cao L, Zhao J, et al. Expansion of GGC Repeat in GIPC1 Is Associated with Oculopharyngodistal Myopathy. *Am J Hum Genet*. 2020;106(6):793-804.
  5. Ogasawara M, Iida A, Kumutpongpanich T, Ozaki A, Oya Y, Konishi H, et al. CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):204.
  6. Yu J, Shan J, Yu M, Di L, Xie Z, Zhang W, et al. The CGG repeat expansion in RILPL1 is associated with oculopharyngodistal myopathy type 4. *Am J Hum Genet*. 2022;109(3):533-41.
  7. Richard P, Trollet C, Stojkovic T, de Becdelievre A, Perie S, Pouget J, et al. Correlation between PABPN1 genotype and disease severity in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurology*. 2017;88(4):359-65.
  8. Daneshvari S, Youssof S, Kroth PJ. The NIH Office of Rare Diseases Research patient registry Standard: a report from the University of New Mexico's Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Patient Registry. *AMIA*

## Conclusive Research Report

### 1. Research Objectives

The purpose of this study was to developmentally modify the Patient Registry (Remudy), which has been in operation since 2009, and the Muscular Dystrophy Clinical Trial Network (MDCTN), which has been in operation since 2012, as a project of the CareCure-NMD (CCNMD), and to assume its management by this research group. In light of the current progress in clinical development of innovative methods such as nucleic acid drugs, we will promote clinical research to generate evidence to improve clinical development and standard practice by utilizing the foundation of CCNMD. We will also consider disclosing information from the user's perspective.

### 2. Research Organization

Principal investigator Hirofumi Komaki: National Center of Neurology and Psychiatry, NCNP  
Co-investigator NCNP: Fumie Arie, Kazuhiko Segawa, Eri Takeshita, Harumasa Nakamura, Ichizo Nishino, Katsuhiko Mizuno (2020-1), Takatoshi Hara (2022), Yuko Motohashi, Madoka Mori, Toshiyuki Yamamoto, Kobe University: Hiroyuki Awano, Tokyo Women's Medical University: Keiko Ishigaki, Yakumo National Hospital(2020), Hokkaido medical center(2021-2): Yuka Ishikawa, Higashisaitama National Hospital: Katsuhisa Ogata, Suzuka National Hospital: Satoshi Kuru, Kitasato University: Masashi Takaso, Osaka University: Masanori Takahashi, Hyogo Medical University: Yasuhiro Takeshima, Matsumoto Medical Center: Akinori Nakamura, Yokohama Rosai Hospital: Takahiro Nakayama, Osaka Toneyama Medical Center: Tsuyoshi Matsumura, The Japan Muscular Dystrophy Association: Kenji Yazawa, Kumamoto University(2020-1), International University of Health and Welfare(2022): Satoshi Yamashita.

### 3. Research Results

#### **i) Clinical Development**

a. Research on the Efficacy of Steroids in Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy (FCMD) (Ishigaki): With the aim of starting a clinical trial, PMDA preliminary interviews were conducted, a protocol outline was drawn up, a multicentre study system was established, the study was selected for AMED research funding and a system was put in place to start the clinical trial.

b. CCNMD Facility Survey (Ogata): An annual survey was conducted among MDCTN member facilities on the number of patients and the condition of facilities, and the results were published on the website.

c. Feasibility Study Using Remudy and CCNMD: Physician-initiated clinical trials (Myotonic dystrophy: DM1, Duchenne muscular dystrophy: DMD) using Remudy, a patient registry, assistance in recruiting subjects to corporate clinical trials (DMD), and feasibility study were conducted on request. Since 2014, support has included 9 clinical trial subject recruitment, 18 feasibility studies, 7 research secretariats and 36 other research support projects.

#### **ii)Registry**

a. The National Center of Neurology and Psychiatry continued the project, taking charge of the secretariat for the treatment of dystrophinopathies (DMD and Becker muscular dystrophy (BMD)), GNE myopathy, DM1 and congenital muscular diseases. The number of registered patients was 2104, 240, 1177 and 75, respectively, as of November 2022.

b. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Registry (Matsumura): Registration started in 2020. The registry items cover the "core dataset for the international FSHD registry," making the data available for international use. Dissemination activities were carried out through patient groups, member facilities, related research groups and academic societies, and 163 registrations were obtained as of the end of October 2022.

c. In anticipation of its use in post-marketing surveillance, the multicentre Remedy-DMD study, a registry with new functions and a certain level of reliability assurance, was started, and 117 registrations were obtained as of the end of 2022 (Osamu Nakamura).

d. Myotonic Dystrophy Registry (Osamu Nakamura, Takahashi): The myotonic dystrophy registry data operated at Osaka University was transferred to NCNP. Multiple regression analysis of registry items was performed on 974 symptomatic patients using items from the registry. There was a strong influence of CTG repeat sequence length on grip strength, %FVC and QRS, and age at registration on PR. Next to PR, grip strength, %FVC, and QRS were all significantly affected by age at registration. Using the Remedy patient registry, we conducted a secondary survey on lipid and glucose metabolism and liver function, and found that dyslipidemia and liver dysfunction were more frequent, and that dyslipidemia was not adequately treated. Remedy was utilized to recruit patients for a multicentre physician-led clinical trial to investigate the safety and efficacy of erythromycin (Takahashi).

e. Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Registry (Yamashita): Preparations were made for the start of registration by setting registry items, examining the establishment and operation system of the registry system, conducting publicity activities, and international collaboration.

f. Uninsured genetic analysis and curation of dystrophinopathy, GNE myopathy, and FSHD were performed during registration. We successfully detected D4Z4 repetitive sequence repeat length and CpG methylation simultaneously by using a nanopore long-read sequencer for genetic diagnosis of FSHD, which requires a complex procedure and data analysis (Nishino).

### **iii) Natural History**

a. Prospective Natural History Study of DMD (Takeshita): 33 cases were registered and the study continued with an interim analysis. Using the North Star Ambulatory Assessment (NSAA), we presented for the first time the minimal change in motor function assessment for Japanese DMD patients, including an average decrease of 3 points at 1 year from baseline and an average decrease of 8.9 points at 2 years. The exercise intensity and sedentary time obtained from the activity meter measured at the same time correlated well with changes over time in the NSAA and the 6-minute walk test, providing fundamental insights for the clinical application of real-world data. Individual patient data from this study was provided to a company on request to evaluate the efficacy of the company trial.

b. Prospective Natural History Study of GNE Myopathy (Mori): A 5-year prospective observational study was conducted and data on summed MMT, GMFM, grip strength, pinch strength, %FVC, CK, leg body composition measurements and SF-36 showed significant progression in the long-term.

c. Multicentre Study of Natural History of BMD (Akira Nakamura): We collected clinical information from genetic mutation information and medical records of 319 patients with BMD. Among them, based on the data of 305 patients with BMD for which accurate genetic information was obtained, we analyzed the phenotypes of skeletal muscle, respiratory function, cardiac function, and central nervous system disorders, in addition to patient attributes, and their association with the genotypes. And we found for the first time that the phenotype and severity of these elements differed according to the genotype of the patients. In addition, the frequency of co-occurring central nervous system disorders in BMD was higher than expected, with epilepsy and intellectual and developmental disabilities being the main features in some cases.

### **iv) Outcome Measure, Biomarker**

a. Upper Extremity Function Assessment of DMD (Mizuno, Hara): The Box and Block Test (BBT) and Purdue Pegboard Test (PPT), an upper extremity function assessment method that can be applied to various diseases, were performed in 64 DMD patients aged 8-41 years. We found that BBT and PPT correlated well with the Brooke scale, a standard upper extremity function assessment method for DMD, and could be used as quantitative indices until about age 15-18, when they could not be performed. Furthermore, we found that the classification of upper extremity motor dysfunction, which was developed by the NCNP research team in the past and can be relatively easily measured in clinical practice, correlates well with other upper extremity function assessments.

b. Activity Meter Assessment of DMD (Mizuno, Hara, Takeshita): Activity was measured using an activity meter in 9 patients with DMD who were able to stand up from the floor and walk. There were no significant changes in exercise over 3 years, but exercise intensity decreased significantly over time. The results suggest that exercise intensity is more useful as an indicator of life activity in ambulatory DMD patients.

c. Urine miRNA Analysis of DMD (Motohashi): Of the 2578 miRNAs comprehensively analyzed by the microarray method, 4 miRNAs showed sufficient expression levels and significant differences between the DMD and healthy groups, one of which was correlated with the clinical course and confirmed to be involved in cell survival, proliferation, and size in cell experiments, supporting its relevance to clinical data.

d. Automation of Quantitative Analysis of Skeletal Muscle Images Using AI (Nakayama): Regarding the automation of manual erasure of skin and subcutaneous blood vessels outside the skeletal muscle related to the muscle quantification method using the estimation function of the skeletal muscle CT image of muscular dystrophy patients which has already been established, we have developed an automation software using AI by constructing a non-object erasure logic, having AI machine-learn the position, shape and area of erased parts in a non-object, and having AI recognize the misdetecting tissue as teacher data of a non-object. We developed and validated an automatic muscle contour extraction program for use in the neural network middle layer of deep learning. The error of thigh muscle mass between the images obtained by this program processing and those processed manually was as small as 0.25%.

e. Urinary Titin in FCMD (Ishigaki): Urinary titin levels were significantly elevated in all 18 patients with FCMD compared with healthy control groups, and urinary titin levels were significantly correlated with serum CK levels. In patients homozygous for the founder haplotype, it showed a significant correlation with the motor assessment scale GMFM.

f. Biomarker Study of Urinary Titin (Awano): We compared urinary titin levels in DMD patients classified by ACTN3 genotype, and found no significant differences in urinary titin levels among the three genotypes in any age group. On the other hand, there was a negative correlation between urinary titin levels and CT values of the vastus femoris and biceps femoris in patients with BMD. In patients with active muscle breakdown, it was assumed that the muscles involved in knee joint movement would be strongly degenerated, and urinary titin could be a biomarker for assessing degeneration of the vastus femoris and biceps femoris.

#### **v)Evidence Building**

a. Epidemiological Study Using the National Database of Neuromuscular Diseases (Motohashi): The target diseases, assessment items (primary endpoint: number of prevalent patients, secondary endpoints: incidence of diseases and quality of medical care) and the environment for handling data were set up, and an ethics application and a data use application were submitted to the MHLW, which was accepted. A data management system was established, including rules for using NDB in NCNP.

b. Survey of Parents' Intention to Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy (SMA) (Takeshima): A questionnaire survey was conducted among parents of children attending outpatient allergy clinics and parents of 5-year-old children in the prefecture who were eligible for health check-ups, and revealed that parents tend to be positive about newborn screening, although they do not have sufficient knowledge about the disease and treatment of SMA.

c. Multicentre Study on the Timing of Introduction of Alternative Nutrition for DMD Patients (Yamamoto): The data of 166 Duchenne muscular dystrophy patients from 7 multicentre study facilities are collected and analyzed.

d. Dysphagia Associated with Adult Muscular Dystrophy (Yamamoto): A study of 286 adult muscular dystrophy patients with dysphagia who had undergone contrast-enhanced swallowing studies and perceived dysphagia using the Japanese version Swallowing Disturbances Questionnaire (SDQ) showed that dysphagia was less frequently associated with BMD, LGMD and FSHD1, and more frequently associated with DMD, DM1 and OPMD. For FSHD1, the complication of dysphagia could be diagnosed from the patient's perception, but not for the other diseases. We

believe that patients with DM1 or OPMD should be suspected of having dysphagia even if they are not aware of it.

e. Cardiac Dysfunction Associated with Myotonic Dystrophy (Segawa): Cardiac complications were found to be more common in cardiac conduction disturbance, atrial fibrillation, and atrial flutter, and less common in ventricular tachycardia and decreased left ventricular contractility.

f. Development of Multidisciplinary Team and Formation of Specialized Centres Related to DM1 Respiratory Management (Ishikawa): A study according to the international consensus is underway.

g. Research to Establish the Usefulness of Skeletal Muscle Imaging in the Differential Diagnosis (Kuru): A diagnostic algorithm for limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) using skeletal muscle imaging findings will be developed, with the aim of completion in the next fiscal year after approval by the Japanese Society of Neurology. The IBIC Image Database (IBISS) operated by NCNP was utilized for the creation.

h. Study of Postoperative Outcomes and Risk Factors for Perioperative Complications in Neuromuscular Scoliosis (Takaso): A study of 30 patients (SMA in 11 patients, DMD in 8 patients, other in 11 patients) with flaccid neuromuscular scoliosis who had severe deformity with a Cobb angle of 100 degrees or more at the time of surgery and who had undergone posterior corrective fusion showed that the average Cobb angle before surgery was 121.9 degrees (42.9 degrees after surgery) and the patients had severe restrictive ventilatory impairment preoperatively. The average operating time was 339 minutes, the average blood loss was 1440ml, and 8 patients had perioperative complications. It required highly invasive surgery to correct severe spinal deformities, and there were many perioperative complications, and it was necessary to establish a consultation system with specialists so that therapeutic intervention could be done before spinal deformities became severe.

i. Study of Ethical Issues in Preclinical Diagnosis, Early Diagnosis and Early Treatment of Muscular Dystrophy (Arie): ELSI (Ethical, Legal and Social Issues) survey on early diagnosis and early treatment of muscular dystrophy and public awareness survey on early diagnosis and early treatment technology were conducted, and ELSI was examined and summarized. The research also aimed to disseminate and share information to society through outreach and in-reach activities. Reviews of the literature revealed ELSI's challenges to address key issues such as personal data protection, genetics discrimination, right to disclosure of information, and family relationships. An opinion exchange meeting was held on the theme of considering ELSI in the preclinical diagnosis, early diagnosis and early treatment of muscular dystrophy with clinical and humanities experts and others. Based on the findings that not enough research has been conducted on the challenges of living with rare diseases, and that this issue has not yet been clarified from the perspective of patients, we will continue our research in light of these challenges.

j. Clinical Research from the Patient and Family Point of View in Close Collaboration with the Patient and Family Association (Yazawa): The research group works closely with patient associations, and this year again conducted research in collaboration with them regarding the implementation of lectures, research on registries and outcome measures, and consideration of ethical issues.

#### 4. List of Published Research Results

- 1) Sugimoto M, Kuru S, Takada H, Horie R, Yamauchi K, Kubota T, Matsumura T, Nakamura H, Kimura E, Takahashi MP. Characteristics of myotonic dystrophy patients in the national registry of Japan. *J Neurol Sci.* 2022;432:120080. doi: 10.1016/j.
- 2) Hama M, Horie R, Kubota T, Matsumura T, Kimura E, Nakamura H, Takahashi MP, Takada H. Metabolic complications in myotonic dystrophy type 1: A cross-sectional survey using the National Registry of Japan. *J Neurol Sci.* 2021;427:117511.
- 3) Lee T, Tokunaga S, Taniguchi N, Fujino T, Saito M, Shimomura H, Takeshima Y. Views of the General Population on Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Japan. *Children (Basel).* 2021 ;8 :694.



- 4) Saito W, Inoue G, Shirasawa E, Imura T, Nakazawa T, Miyagi M, Uchida K, Matsuda H, Akazawa T, Takaso M. Risk factors associated with prolonged intensive care unit stay after posterior spinal fusion for Duchenne muscular dystrophy. *J Orthop Sci.* 2021 May;26(3):332-336.
- 5) Okano S, Nishizawa H, Yui J; PTS, Yokokawa Y, Koinuma M, Nakamura A. Convergent validity of a simplified device and relationship between blood lactate and salivary lactate after a vertical squat jump in healthy non-athletes. *J Phys Ther Sci.* 2021;33(3):187-193.
- 6) Okubo M, Noguchi S, Awaya T, Hosokawa M, Tsukui N, Ogawa M, Hayashi S, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takahashi Y, Fukuyama T, Funato M, Hosokawa Y, Kinoshita S, Matsumura T, Nakamura S, Oshiro A, Terashima H, Nagasawa T, Sato T, Shimada Y, Tokita Y, Hagiwara M, Ogata K, Nishino I. RNA-seq analysis, targeted long-read sequencing and in silico prediction to unravel pathogenic intronic events and complicated splicing abnormalities in dystrophinopathy. *Hum Genet.* 2022 Sep 1. doi: 10.1007/s00439-022-02485-2.
- 7) Saito Y, Takeshita E, Komaki H, Nishino I, Sasaki M. Determining neurodevelopmental manifestations in Duchenne muscular dystrophy using a battery of brief tests. *J Neurol Sci.* 2022 Sep 15;440:120340. doi:10.1016/j.jns.2022.120340.
- 8) Shimizu R, Ohata M, Tachimori H, Kimura E, Harada Y, Takeshita E, Tamaura A, Takeda S, Komaki H. Expectations and anxieties of Duchenne muscular dystrophy patients and their families during the first-in-human clinical trial of NS-065/NCNP-01. *Brain Dev.* 2020;42(4):348-356.
- 9) Awano H, Saito Y, Shimizu M, Sekiguchi K, Nijima S, Matsuo M, Maegaki Y, Izumi I, Kikuchi C, Ishibashi M, Okazaki T, Komaki H, Iijima K, Nishino I. FKR mutations cause congenital muscular dystrophy 1C and limb-girdle muscular dystrophy 2I in Asian patients. *J Clin Neurosci.* 2021;92:215-221.
- 10) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Komaki H, Segawa K, Minami N, Saito Y, Nishino I, Takahashi Y. Respiratory Dysfunction in Becker Muscular Dystrophy Patients: A Case Series and Autopsy Report. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:425-431.