

## ここまで進んでいます筋ジストロフィーの医療

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院

小児神経診療部・筋疾患センター

小牧 宏文

筋ジストロフィーは経過とともに様々な合併症を示すようになります。筋ジストロフィーは40年以上にわたり行われてきた筋ジストロフィーの研究によって多くの医療の蓄積が存在します。根本的な治療法が存在しない現在においても、薬物治療、リハビリテーション、整形外科、呼吸、循環器、栄養、心理社会的問題などに対して、さまざまな職種からなる医療チームと社会、家族などが連携し、継続して適切な医療を提供することで生命予後のみならず、生活の質（QOL）の向上にも大きく貢献します。

もちろん現状の医療が満足できる状態にはないことは多くの方が感じておられ、新しい治療法の開発を一日も早く望んでおられると思います。筋ジストロフィーの中でも特にデュシェンヌ型筋ジストロフィーにおいて遺伝子治療、再生医療、薬物開発などの治療研究が盛んに行われています。エクソンスキッピング治療やリードスルーといった遺伝子に働きかける治療法は治験が行われており、その結果が待たれるところです。エクソンスキッピング治療はエクソン51をターゲットとしたものつぎに、エクソン53を対象としたものが始まろうとしています。さらにiPS細胞を用いた細胞移植やドラッグスクリーニング（有効な薬を効率よく見つけ出す方法）に関する研究も進歩してきています。

私たちは現在提供できる治療の向上、普及活動とともに、患者登録システムや病院間のネットワークの構築などを通し、治験を日本でも進めて行くための取り組みを展開しています。

## 治験について ～参加の流れとメリット・デメリット～

病院 治験管理室 玉浦明美

健康な人や患者さんに実際使っていただいて効果と安全性を確かめる試験を「治験」といい、「治験」はまだ治療薬のない病気に対する薬やより効果が高く副作用の少ない薬を開発するために、なくてはならない大切な過程となる。

治験に安心して参加してもらえるよう治験に関する専門的な知識を持った臨床研究コーディネーター（以下、CRC）は、治験を実施する医師をサポートするとともに、治験に参加する人の相談窓口となる役割も担っている。またそれ以外に、1. インフォームド・コンセントの補助、2. 診察や検査への同行、3. 服薬指導、4. 試験データの記載または入力等を行う。CRCは忙しい医師に代わり、詳しく説明するだけでなく説明内容で分からないことや不安等ある場合、理解していただけるようわかりやすく説明したり、患者さんやご家族が治療法の選択ができるように対応したりしている。

筋ジストロフィーの患者に対する新薬開発が進み始め、現在国立精神・神経医療研究センター病院では、ここ数年前から治験や臨床研究が実施されている。治験は通常の治療と異なり、治験薬の効果および安全性をみる必要があるため、1. 決められた来院（入院）スケジュール、2. 臨床検査や有効性の評価（理学療法士の筋力検査等）、3. プラセボを対照とする試験デザイン等で実施される。治験への参加は本人の自由意思であり、小児の場合でもアセント文書を用いてCRCが説明を行うため、ご本人およびご家族で治験参加のメリット・デメリットを理解し、治験への参加を決めていただきたい。

現在、筋ジストロフィーにおける治験や臨床研究の最新情報は、Remudyのホームページにタイムリーに掲載しているが、この度エクソンスキップ薬において、患者さんを対象とした有効性・安全性を検証する早期探索的臨床試験を実施する段階となり、Remudyに登録されている中でも治験の基準に該当する患者さんに対して、治験情報を個別に郵送で通知し、治療法の選択を検討いただいている状況である。今後も、新しい薬を待つ患者さんやご家族に、最新の情報を届け治療法の選択が出来るようRemudyと連携をはかりながら情報発信していく。

### 治験参加のメリット・デメリット

#### メリット

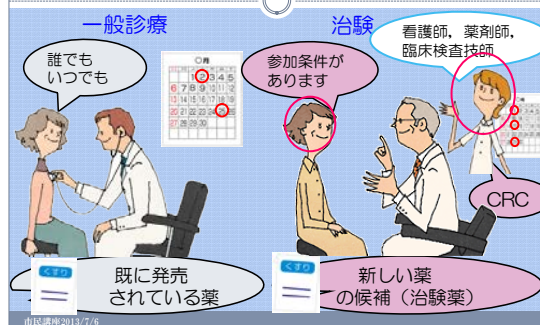
- CRCのサポートがある（相談しやすい環境）
- 治験によっては検査代や診療費がいつもより少なくなる場合がある
- 将来病気で苦しむ患者さんの治療に役立つ「新しい薬」を誕生させるという社会貢献ができる

#### デメリット

- 治験中は体調に変化がないか慎重に診察するため、いつもより来院する回数や検査の頻度が多くなることもある

市民講座2013/7/6

### 一般診療と治験の違い



## 第10回筋ジストロフィー市民公開講座

症状がなくても心臓のお薬を飲むのですか？

国立精神・神経医療研究センター病院循環器科 瀬川 和彦

心臓は手足の筋肉と同様、筋肉でできています。袋の形をした筋肉が収縮することによって中の血液が全身に送り出されます。また規則正しく血液を送り出すために収縮のリズムをコントロールする仕組みがあります。筋ジストロフィーの病型の中には心臓の筋肉の障害を合併するものがあります。心臓機能障害は、筋肉の収縮が低下する収縮異常と心臓のリズムに異常をきたす不整脈の2つがあります。

心臓の収縮が低下するタイプの代表的な病気はデュシェンヌ型筋ジストロフィーです。10歳代で心機能障害を認めることが多いのですが、10才未満で始まることや、逆に20歳以上でも正常なこともあり個人差が大きく、今のところ、遺伝子変異のタイプや体の筋力低下、呼吸不全の程度から心機能障害を予測することはできないと考えられています。

心筋障害は進行すると筋肉の細胞が減少して袋全体としての収縮が低下します。現在のところ根本的な治療がなく、減ってしまった心筋細胞を増やすことは難しいので、早い時期から心筋を保護する治療を行うことが推奨されています。では、いつから治療を開始するのがよいかというと、心筋の収縮力が初めて低下したときからとされています。この時期の患者さんに心不全の自覚症状はありません。ですから心エコー検査(図1)を定期的に行い、治療開始のタイミングを逃さないようにします。心エコー検査で左室駆出率を調べます(図2)。55%以上が正常です。10歳までは2年に1度、10歳以降は年に1度、心エコー検査を行うことが推奨されています。私はこれを「最低でも」と理解しています。心エコー検査は痛みもなく、外来で簡単に検査できますので、6～12ヶ月ごとに検査するようにしています。

心保護治療薬にはレニン・アンギオテンシン系抑制薬と $\beta$ (ベータ)遮断薬という種類の薬があり、それぞれエナラプリル、カルベジロールが代表的な薬剤です。エナラプリルは副作用として空咳がでることがあり、また低血圧に注意します。カルベジロールは徐脈、血圧低下に注意し、少量から開始して増量していきます。治療開始後も定期的な心エコー検査による経過観察を行います。

リズム異常を起こす代表的疾患は筋強直性ジストロフィーです。房室ブロックという伝導障害により徐脈になることがあります。進行すると心停止による突然死の危険性を伴うため、適切な時期にペースメーカーによる治療を行うことが推奨されています。

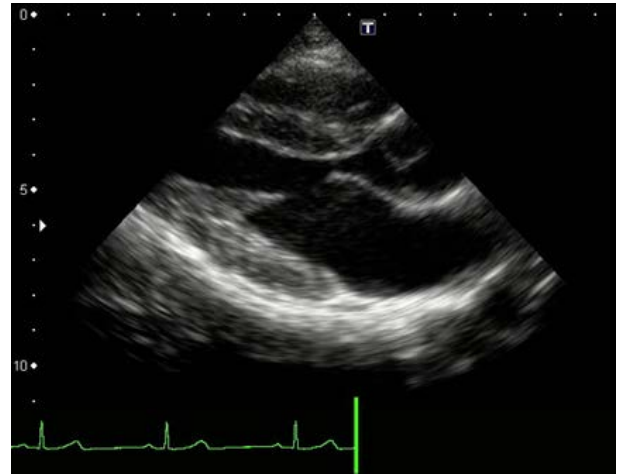


図1 心エコー

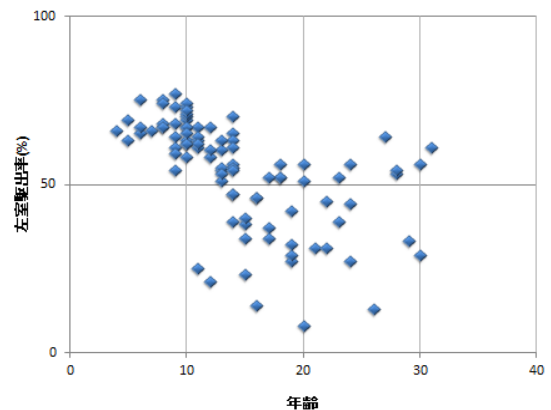


図2 デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の年齢と心エコーでみた心機能の関係

## ジストロフィンと保因者

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

森まどか

ジストロフィンは筋細胞の骨格をなす蛋白で、遺伝子異常によりデュシェンヌ型筋ジストロフィーおよびベッカー型筋ジストロフィーを生じる。ジストロフィンの異常による疾患（デュシェンヌ型筋ジストロフィー[DMD]、ベッカー型筋ジストロフィー[BMD]および DMD, BMD の女性症候性保因者）をジストロフィノパチーと称する。

ジストロフィン遺伝子は X 染色体上に存在するため、ジストロフィノパチーは X 連鎖性劣性遺伝形式を取る。男性は X 染色体を一個しか持たないため遺伝子変異を持つと発症する。女性には X 染色体が二個存在するため、保因者となる。女性保因者は遺伝子変異を持つ X 染色体の不活化の程度により、無症状から歩行困難までさまざまな程度で発症しうる[図 1]。患者あるいは保因者の子供への遺伝については、親が患者か保因者か、子供が男児か女児かでリスクが異なる[図 2, 3]。ただし、体細胞モザイクなど例外的なケースがあるため、遺伝カウンセリングなどで正しいリスクの把握をすることが望ましい。

ジストロフィンの遺伝子変異が生ずる理由としては、ジストロフィン遺伝子が長大なこと、脆弱性を持つことから複製時にミスが生じることが想定されている。DMD では突然変異が 1/3、2/3 は母からの継承と考えられている。

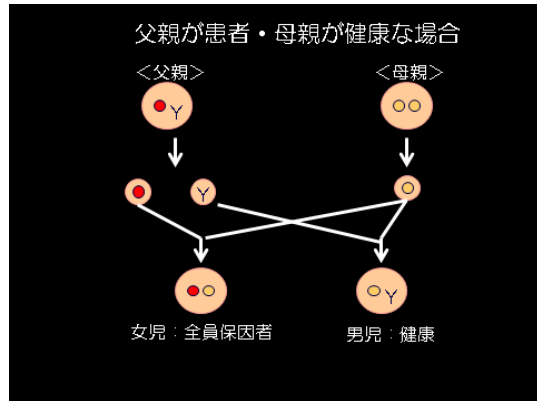
ジストロフィノパチーの保因者は、過去には CK など通常の血液検査で判断されていたが、CK 上昇は全ての保因者で生じるわけではないため、確定には遺伝子診断が必要である。保因者の症状としては筋肉痛・下腿（ふくらはぎ）の肥大・筋力低下が生じる可能性があるほか、心機能低下や不整脈となることがあるため循環器系の検査を定期的に受診することが望ましい。なお症状は加齢とともに頻度が増えることが知られているため、小児期や若年期には検査で異常が無くても、中年期以降は注意が必要である。

症候性保因者の妊娠・出産に関しては、心筋障害がある場合は妊娠による心負荷増加の可能性があるほか、頻度は低いですが子宮収縮剤や体重増加による筋力への悪影響がある可能性もあるため、産婦人科医師と神経内科医師との連携が必要である。

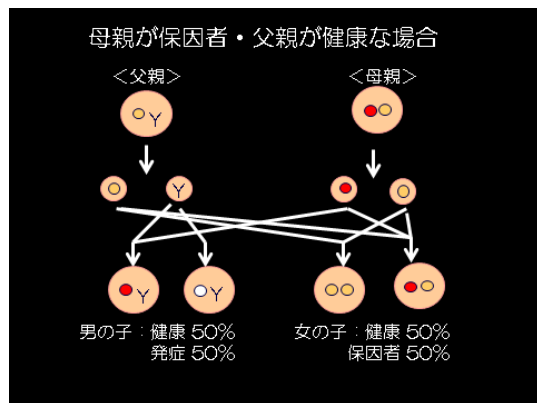
子がジストロフィノパチーを発症した女性保因者は、介護等の身体的負担が増えるのみでなく、自らの子が発症したことに対する罪悪感や周囲からの圧力により心理的な負担も大きい。遺伝性疾患は個人の責任ではなく、人間はだれでもが複数の劣性遺伝疾患の保因者であることを理解し、家庭や社会で身体的・心理的双方からのサポートを受けることが望ましいと考える。

## 図の説明

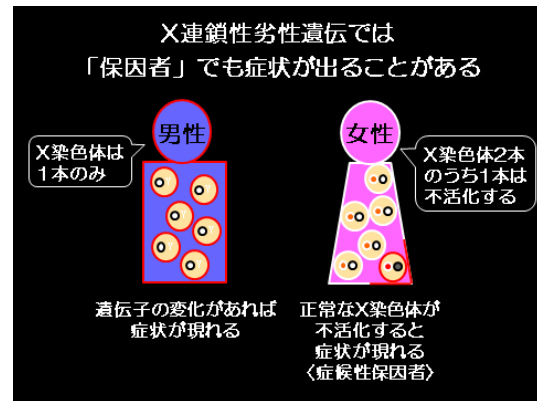
【スライド 1】 父親が患者だった場合の遺伝（主に BMD が想定される）。変異ジストロフィン（赤）は父由来の X 染色体のみに存在するため、女兒は全員保因者となる。男児の場合は異常ジストロフィンを引き継がないため発症リスクは通常人と同じである。



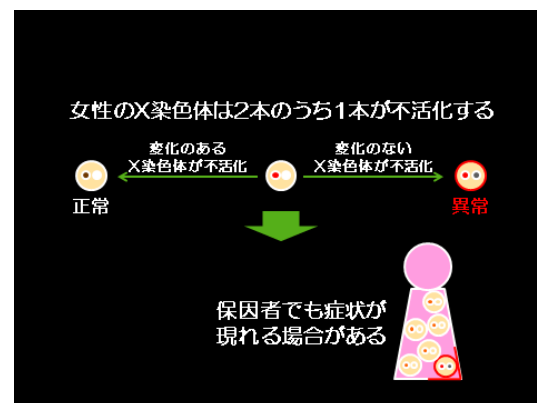
【スライド 2】 母親が保因者だった場合の遺伝（DMD, BMD どちらも同様である）。変異ジストロフィン遺伝子（赤）を持った男児は発症者となり、女兒は保因者となる。一方母由来で変異を持たない X 染色体を受け継いだ場合は男女とも親からの遺伝は生じない。



【スライド 3】 X 染色体が 1 本しかない男性ではジストロフィン遺伝子変異があれば、必ずジストロフィノパチーを発症する。それに対して女性には X 染色体が 2 本あるため、正常なジストロフィン遺伝子を持つ X 染色体がある場合は一方が不活化されるため、症状は出ないか原則として男性よりも軽症となる。



【スライド 4】 女性保因者では、ジストロフィン変異を持つ X 染色体の不活化の程度によりどの程度症状がでるかが異なる。



小さいうちに**楽しく**始めよう!  
-呼吸リハビリテーションの目的と方法-

- 国立精神・神経医療研究センター
- 第10回 筋ジストロフィー市民公開講座
- リハビリテーション部  
リハビリテーション科医師 小林庸子  
理学療法士 有明陽佑

### 呼吸運動とリハビリの目的

#### 維持するのは

予備力  
筋・関節(外から) 肺(中から)の柔らかさ  
**肺は自分で動けない**  
**肺と骨は病気じゃない**

#### 何のために

咳(呼吸器感染の予防と治療)  
感染を起こした時の余力。

### いろいろな練習(自分で・介助で)

- 吸う
- ためる
- はく
- 勢い良くはく(咳)

### 何時から?・・・**今**でしょ

- 呼吸筋が悪くなくても  
・・・深呼吸してますか?  
肺の隅々まで空気入れていますか。  
1日1回深呼吸。そのまま10秒息を止める。  
自分の105%を目指したい。
- 咳  
・・・たくさん吸って、勢いよく出す。  
自分で最大を発揮できないときは、  
手伝ってもらおう。  
痰が出しにくい時、思い出す。

### お願い

- うつ伏せできるようにしておきましょう(咳のため)
- 道具を使うことを遠ざけないで
- いつでもそばに置いて
- 使いやすいように準備して
- 使っているかお訪ねしますが、できているかやってみてと言いますが、うるさく思わないで
- 使いにくさ、困ったことは相談に乗ります  
みんなで解決していきましょう



呼吸は普段無意識で行われています。呼吸について少し解説すると、横隔膜や肋間筋という筋肉が活動することで肺に空気が入っていき、あとはゴム風船がしぼむ様に肺自体の元の形に戻ろうとする力で肺から空気が出て行きます。実は、呼吸も筋肉の活動によって行われているのです。

筋ジストロフィーの呼吸状態について右の図で示しております。筋力低下により、咳嗽力と換気量が低下していきます。咳嗽力の低下により痰などの分泌物が出しづらくなり、換気量の低下により肺・呼吸により活動していた筋肉・皮膚・関節が固くなってしまいます。

筋ジストロフィーにおける呼吸リハビリテーションの柱は、①予防、②排痰介助です。その手技を右下図の☆で示しています。

予防においては、筋肉・皮膚・関節を固くさせない為にマッサージ（胸郭モビライゼーション、呼吸筋ストレッチ、ニーディング）が重要になってきます。ここで忘れてはいけないのが、肺を包んでいるのは筋肉だけでなく、皮膚や関節も固くさせないということです。手技としては、胸をこねる様に縦横無尽に揉んだり動かしたりします。

排痰介助においては、咳嗽介助が重要になります。その背景には「Critical opening presser」というメカニズムがあります。つまり、効果的な排痰をする為には空気の流れを作る事が重要で、たくさん空気を吸い込み（十分な吸気量）と、素早く吐く（呼気流速）ことが必要です。手技としては、深呼吸をしてもらった状態で一旦息止めをしてもらい、胸押し（胸郭介助）とタイミングを合わせて咳をしてもらいます。

予防と排痰介助を兼ねた手技にMIC（Maximum insufflation capacity）があります。これは、自身の吸気位からバッグバルブマスク（アンビューバッグ）を用いて更に空気を送り込むことで強制的に深呼吸をする手技です。強制的な深呼吸により肺がストレッチされる、痰が出しやすくなります。継続した実施により、肺の柔軟性が維持・改善します。最終的な目標として、咳嗽による排痰力の確保、陽圧換気に対する慣れ、急変時の予備力を確保としています。注意点として、導入・実施の際には必ず主治医の許可を得て、専門家の指導を受ける様にして下さい。また、MIC はメジャーな方法ではありません。抵抗感や、そもそも方法自体を知らないことがあります。我々も周知を図れるよう努めていますが、最終的には地域の繋がり、患者・家族の熱意が強く影響します。

