

## 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

### 総括研究報告書

#### 1. 研究目的

(目的) 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、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組し本研究費でその運営を担っている。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の仕組みを検討する。

#### 2. 研究組織

(主任研究者) 小牧宏文

(分担研究者) 国立精神・神経医療研究センター: 有江文栄、瀬川和彦、竹下絵里、中村治雅、西野一三、水野勝広、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 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 刀根山医療センター、日本筋ジストロフィー協会: 矢澤健司、熊本大学: 山下賢

#### 3. 研究成果

##### 臨床開発

・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): 臨床試験開始に向けて 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。

・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った。

##### レジストリ

・ジストロフィン症 (デュシェンヌ型筋ジ

ストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー)、GNE ミオパチー、筋強直性ジストロフィー、先天性筋疾患を対象に、国立精神・神経医療研究センター内に事務局を設置したうえで、事業を継続した。

・顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーレジストリ (松村): 今年度より新たに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、登録を促進した。

・製造販売後調査への活用も見越して、新たに多施設共同研究の Remudy-DMD 研究を開始した (中村治)。

・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。また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)。

・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。

・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実施した (西野)。

##### 自然歴研究

・デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 前向き自然歴研究 (竹下): 32 例が登録され研究を実施している。中間的解析では 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順調にデータの蓄積が得られている。

- ・ 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 の physical function は長期で有意に進行するデータを得た。

- ・ Becker 型筋ジストロフィーの自然歴調査多施設共同研究 (中村昭則) : 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った。また、遺伝子型により表現型・重症度が異なることも明らかになってきたと考えている。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

### バイオマーカー研究

- ・ 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 (本橋) : 患者群で有意に上昇している miRNA を 51 種類同定した。

- ・ 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 homozygote 患者において、FCMD の運動評価スケールである GMFM と有意な相関を示した。

- ・ DMD における *ACTN3* 遺伝子型と尿タイチンの関連の検討 (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ず。

### エビデンス構築研究

- ・ 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厚労省へデータ利用申請を行った。

- ・ 脊髄性筋萎縮症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) : 対象はアレルギー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無記名で回答を得た。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。

- ・ 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) : 検討に向けて初年度は文献検索、課題の抽出を行った。

- ・ DMD 患者に対する長下肢装具 (KAFO) を用いた在宅立位訓練の導入とその長期効果の検討 (水野) : KAFO を用いた在宅立位訓練の継続は歩行可能期間の延長、側弯の進行抑制、呼吸機能の維持に寄与する可能性を示唆。

- ・ 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) : MDCTN14 施設共同研究を実施、対象患者は 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。

- ・ 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。。

- ・ NIV の加温加湿における至適条件の検討 (石川) : 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。

- ・ 筋画像アトラス作成 (久留) : これまでに本研究班において、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が、このデータベース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。対象疾患、モダリティーの設定、骨格

筋定量法の紹介などを含めることとし、出版社との交渉を行った。

・神経筋性脊柱側弯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): Flaccid type の神経筋原性側弯症

(fNMS) に対する後方矯正固定術は周術期合併症率が高いことが報告されているが、fNMS 手術の周術期合併症を調査し、危険因子について検討した。後方矯正固定術を施行した 116 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、術前心機能)、術前 Cobb 角、手術時間、術中出血量、側弯矯正率、入院期間に周術期合併症について調査した。多変量解析では明らかにならなかったものの、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。

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 (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などで連携を図りつつ研究を行った。

#### 4. 研究成果刊行一覧

【論文】 計 31 件 うち査読付論文 28 件

1. Yoshioka W, Miyasaka N, Okubo R, Shimizu R, Takahashi Y, Oda Y, Nishino I, Nakamura H, Mori-Yoshimura M. Pregnancy in GNE myopathy patients: a nationwide repository survey in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 11;15(1):245. doi: 10.1186/s13023-020-01487-5.
2. 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 (4) : 425-431
3. Nagai M, Awano H, Yamamoto T, Bo R, Iijima K, Matsuo M. The ACTN3 577XX null genotype is associated with low left ventricular dilation in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of cardiac failure*. 26(10)

841-848.2020

4. 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 Apr;42(4):348-356. doi: 10.1016/j.braindev.2020.01.001. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31992520.

【学会発表】 計 28 件

1. 永井正志、栗野宏之、山本哲志、坊亮輔、西尾久英、松尾雅文、飯島一誠、A C T N 3 ヌル遺伝子型は DMD の拡張型心筋症の早期発症と関連する。第 62 回日本小児神経学会学術集会。2020 年 8 月
2. Murakami T, Ishigaki K et al. The efficacy of steroid therapy for patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy T. The 25th International Annual Virtual Congress of the World Muscle Society. 2020.9  
佐藤孝俊, 石垣景子ら. 福山型先天性筋ジストロフィーに対する腕時計型活動量計の有用性。第 62 回日本小児神経学会学術集会。2020 年 8 月
3. Kuru S, Nakayama T, Ishiyama A. Semiquantitative CT assessment of muscle involvement in limb girdle muscular dystrophy 2A and 2B with the wide range of duration. 25th International Annual Congress of the World Muscle Society. 2020.9
4. 小牧宏文. 神経筋疾患の核酸医薬品による治療。第 62 回小児神経学会学術集会教育講演。2020 年 8 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 倫理相談・教育研修室  
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課題の検討は少なく、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。そのためにはこの課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とする。

今回は、この課題に対する倫理的・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。

### 結果

文献検討の結果、筋ジストロフィーの発症前診断、早期診断・早期治療におけるELSIに関する先行研究は少なく、遺伝子診断一

般の議論の中の一部として言及されるものにとどまっていた。その中でも以下の5つのテーマが主な論点となっていた。「遺伝子診断は、患者だけではなく血縁者の個人情報保護の問題である」、「患者、血縁者への社会的不利益（遺伝子差別等）、スティグマの問題」、「患者、血縁者の権利：知らされる権利と知らないでいる権利」、「家族の関係性への影響」、「早期治療の可能性」。知らされる権利と知らないでいる権利については、二次的所見の取り扱いや情報開示後の（遺伝カウンセリングなどの）フォローが重要であり、家族の関係性への影響では、両親の精神・心理・社会的責めの問題が潜在的にある。早期治療の可能性では、研究倫理の問題も付随して起こる可能性があり、中には難病疾患における治療と診療の混同の問題が指摘されている。

意見交換会の結果、以下の倫理的・社会的な問題として以下の点が明らかになった。

- ① 治療可能となっても、治療の負担が大きい
- ② 病とともに生きている人の考え、この社会で筋ジスであることの意味
- ③ 文化的・社会的な価値観で対応が異なる
- ④ 家族性という言葉が持つインパクト、遺伝性という意味
- ⑤ 情報発信の大切さ
- ⑥ 遺伝的リスクとは何か？大きな問題と捉えていない人も多い
- ⑦ 目指すべき社会とはどうあるべきか

### 考察

治療が可能となっても家族や患者にかかる負担が大きく、障害の重さ等で診断を受けるかどうか決めているわけではないこと

が示唆された。また、当事者らへの負担は、高額医療をうけていることの罪悪感という精神的なものもあるとされていることから、早期診断・早期治療について、当事者の立場で利益と不利益を考えていく必要がある。病にあるひとの体験はそれぞれではあるが、その人にとって、この社会で筋ジスであるということの意味を考えたとき、医療者としてこの疾患の意味をどうとらえるか、社会がどうあるべきかということを考えていかなければならない。これは、文化的、社会的価値観とも関連していることから、世代や地域、国等、視野を広げて検討していくことが必要であろう。

医療者や当事者、一般市民を交えて情報交換と対話し、遺伝的リスクや家族性、遺伝性という言葉が持つ意味も、当事者とともに考え得ていかなければならない。

## 結論

今回は社会学者、倫理学者、医学の専門家らでそれぞれの研究の経験などから得た情報を共有し、早期診断・早期治療について意見交換会を行ったが、筋ジスに特化して研究を行っている研究者はいないため、今後は国内においてこの問題に特化したELSIの検討が必要である。

また、当事者らの意識調査も十分ではないため、これらの調査を行いつつ、この問題を当事者も含めて意見交換を行い、検討を行っていく必要がある。

## 筋ジストロフィーの心機能障害

瀬川和彦

国立精神・神経医療研究センター病院循環器科

### 目的

筋強直性ジストロフィーに合併する心機能障害の頻度を調査すること

### 方法

2011年1月～2020年8月に超音波検査を実施した筋強直性ジストロフィー患者230名を対象とし、心電図所見、心エコー所見、ホルター心電図所見を検討した。複数の検査歴のある症例については最後に施行した検査データを採用した。

### 結果

年齢12才～82才、男115例、女115例。心電図所見(n=230)は、洞調律で伝導障害なし40.4%、1度房室ブロック31.7%、左軸偏位19.1%の順に多かった。完全右脚ブロック9.1%、左脚ブロック6.5%、非特異的心室内伝導障害10.9%であった。心房細動は1.3%、心房粗動は2.6%に認められた。心エコー所見(n=226)では92%の症例で左室駆出率 $\geq$ 55%であり、左室収縮能の低下は8%に認められた。

ホルター心電図所見(n=147)は、10.9%の症例に2秒以上のpauseを認め、その機序は洞性徐脈1例、洞停止6例、Wenckebach type 2度房室ブロック3例、心室期外収縮の代償休止期2例、心房粗動または心房細動4例であった。ホルター心電図の結果、高度の徐脈でペースメーカー植込みに至った例はなかった。3連発以上の心室頻拍は

2%に認められ、最長4連発であった。

### 考察

筋強直性ジストロフィーの心臓合併症は、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。今回の調査では欧米の既報と比較してQRS幅 $>$ 120msecが26.5%と多く、心房細動または心房粗動が3.9%と少なかった。心臓合併症は加齢やCTGリピート数と相関するため、対象患者の年齢やCTGリピート数の分布に影響される。定期的な評価目的で行うホルター心電図は、ペースメーカー治療の適応となる症例の検出には有用ではないと考えられた。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの自然歴  
研究とアウトカムメジャー研究

／神経筋疾患の発症前診断に関する多面的  
検討についての研究

国立精神・神経医療研究センター病院  
小児神経科 竹下絵里

### 【諸言】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) では、ランダム化比較試験が常に行えるとは限らず、日本で標準的医療を受けている患者の自然歴の情報は、臨床開発を進める上で重要である。筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク (MDCTN) では、多施設共同前向き観察研究として、「歩行可能な DMD の自然歴研究」を 2018 年 1 月から実施しており、今後も長期的に研究を継続し、得られたデータから DMD に適したアウトカムメジャーについても検討する。

また、DMD や脊髄性筋萎縮症 (SMA) では、エクソンスキップ療法、遺伝子治療などの新規治療法が承認され、早期診断・早期治療により大きな治療効果が得られる可能性がある。現状では新生児マススクリーニングを含めた発症前診断についてはさまざまな課題もあるため、多職種で多面的に検討する研究を実施する。

### 【方法】

「歩行可能な DMD の自然歴研究」は、標準的医療を受けている 5 歳以上の歩行可能な DMD を対象に、床からの立ち上がり、

10m 走行/歩行、6 分間歩行テストなどの運動機能評価を歩行不能になるまで 6 か月おきに実施している。2020 年 12 月までに 11 施設 32 例が登録完了し、当院では 16 例の登録があった。本年度は、このうち 15 例 (6 歳 8 か月～10 歳 3 か月、平均値：9 歳 2 か月、中央値：8 歳 9 か月) のデータ (5 例がベースラインから 2 年 6 か月後までの 6 回、6 例が 2 年後までの 5 回、2 例が 1 年 6 か月後までの 4 回、2 例が 1 年後までの 3 回の評価を実施) を集計した。

神経筋疾患の発症前診断に関する多面的検討についての研究は、本年度は、研究計画の準備として、近年新規治療が承認されている SMA および DMD の新生児マススクリーニングについて、文献学的な調査を行った。

### 【結果】

「歩行可能な DMD の自然歴研究」に登録した当院の 15 例の結果では、North Star Ambulatory Assessment (NSAA) では、ベースラインから 1 年で平均 3 点、2 年で平均 8.9 点低下しており、年齢別の集計では、7 歳以降に 1 年で平均 3 点の低下を示した。2 分間歩行テストでは、ベースラインから 1 年で平均 10m 低下、2 年で平均 34m 低下、6 分間歩行テストでは、ベースラインから 1 年で平均 39m 低下、2 年で平均 116m 低下していた。ショートタイムドテストでは、床からの立ち上がりでは、ベースラインから 1 年で平均 1.953 秒延長、2 年で平均 2.02 秒延長、10m 走行/歩行では、1 年で平均 0.7

秒延長、2年で平均2.54秒延長、Timed up and Goテストでは、1年で平均0.67秒延長、2年で平均3.04秒延長していた。

神経筋疾患の発症前診断に関する多面的検討についての研究は、SMAおよびDMDの新生児マスキリーニングについて海外の文献を調査した。SMAでは出生後に*SNM1*のコピー数を調べる遺伝学的検査が検討されているのに対し、DMDではまず血中のCK値でスクリーニングを実施することが主に検討されていた<sup>3)4)</sup>。

#### 【考察】

海外では、DMDの多数例を対象とした自然歴研究が実施されている。Ricottiらは、NSAAの得点を年齢別に示し、7歳以降に1年で平均3.7点低下すると報告しており<sup>1)</sup>、本研究と同様であった。また、今回集計を行った当院の15例は全例まだ歩行可能であったが、McDonaldらの報告に一致し<sup>2)</sup>、床からの立ち上がりから障害され、続いて歩行テストの距離の短縮につながるというDMDの運動機能進行のマイルストーンを示す結果を示した。今後は、研究開始した2018年1月～2020年9月末までのデータの間中解析を予定しており、今後日本でのDMD自然歴研究として長期継続していくために、中間解析結果を参考にアウトカムメジャーとして適切な評価項目に絞る工夫を行う予定である。

海外の報告では、SMAとDMDではマスキリーニングの方法が異なっていた。

SMAとDMDでは、病因となる変異の種類や頻度が異なるために、それぞれの疾患に適したマスキリーニングの方法が提唱されている。現在日本では、SMAを対象としたアンチセンス核酸薬のスピラザ®(ヌシネルセン)、遺伝子治療薬のゾルゲンスマ®(オナセムノゲンアベポルボベク)、DMDのアンチセンス核酸薬(*Dystrophin*エクソン53スキップ薬)のビルテプソ®(ビルトラルセン)が市販されている。今後、実際に新規治療を行っている患者や家族へのインタビュー、神経・筋疾患患者登録サイト(Remudy)に登録している患者と家族への意識調査について計画し、医師(小児神経科医、臨床遺伝専門医)、遺伝カウンセラー、倫理専門家、患者および家族など多職種で現状の発症前診断に関する社会的、心理的、倫理的課題を整理し、今後必要な対応を検討する予定である。

#### 【結論】

「歩行可能なDMDの自然歴研究」は、海外の多数例の自然歴研究のデータと同様の傾向があり、今後も長期的に継続していく。

神経筋疾患の発症前診断に関する多面的検討についての研究は、新規治療と関連して患者と家族への意識調査について取り組み、多職種で早期発見・早期治療への課題を検討していく。

#### 【参考文献】

1) Ricotti V, Ridout DA, Pane M, Main M,

Mayhew A, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F; UK NorthStar Clinical Network. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:149-55.

2) McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, Clemens PR, Hoffman EP, Cnaan A, Gordish-Dressman H; CINRG Investigators. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391:451-61.

3) Baker M, Griggs R, Byrne B, Connolly AM, Finkel R, Grajkowska L, Haidet-Phillips A, Hagerty L, Ostrander R, Orlando L, Swoboda K, Watson M, Howell RR. Maximizing the Benefit of Life-Saving Treatments for Pompe Disease, Spinal Muscular Atrophy, and Duchenne Muscular Dystrophy Through Newborn Screening: Essential Steps. *JAMA Neurol*. 2019 20.

4) Kwon JM, Abdel-Hamid HZ, Al-Zaidy SA, Mendell JR, Kennedy A, Kinnett K, Cwik VA, Street N, Bolen J, Day JW, Connolly AM. Clinical Follow-Up for Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening: A Proposal. *Muscle Nerve*. 2016;54:186-91.

## 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

中村治雅

TMC 臨床研究支援部

国立精神・神経医療研究センター

### 緒言

希少疾患領域において、臨床開発研究基盤としての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・筋疾患患者登録システム（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・筋疾患患者登録システム（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

本年度は、大阪大学で運用されていた筋強直性ジストロフィーのレジストリ事務局機能について、大阪大学及び国立精神・神経医療研究センター（NCNP）での倫理審査、患者へのオプトアウトなどを経て、7 月 1 日をもって患者・研究者対応も含めた窓口、登録手続き、データ入力、企業等への対応などを NCNP の Remudy 事務局へと移行した。個人情報を含む登録用紙などの書類（同意書原本は除く）も一括して NCNP へと移管した。また、9 月 1 日をもって顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの患者登録を Remudy で開始した。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になった。製造販売後調査への活用も見越して、新たに多施設共同研究の Remudy-DMD 研究を立ち上げた。3 月末現在で 72 例が登録された。

### 考察

国内でも有数の神経・筋疾患患者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 研究も開始することができた。レジストリの統合運用と、クリニカルイノベーシ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することができた。

しかしながら、未だ疾患数においては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)の両立を目指して引き続き登録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・運用を進めた。Remudy および Remudy-DMD をモデルとして、クリニカルイノベーションネットワーク構想のモデルとなるレジストリを目指す。

#### 参考文献

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

Remudy 登録例のキュレーションおよび遺伝学的解析  
西野一三  
国立精神・神経医療研究センター

## 緒言

遺伝性筋疾患は、希少である一方で、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、本年度より登録が開始された 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]

疾病研究第一部/メディカルゲノムセンターにおいて、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 24 例に対し RNA-seq を行い、変異の同定を試みた。また、ミスセンス変異の病態解明のため 5 例のミスセンス変異例に対し RNA-seq を行った。

### [GNE ミオパチー]

GNE ミオパチー日本人患者 358 名の変異プロファイルにおいて、日本人で 2 番目に頻度が高い p. D207V バリエーションをホモ接合性に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、

および、患者について、RNAseq、Whole genome sequencing、シアル酸濃度測定を行い、発症を規定する因子の同定を試みた。

### [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。

一方、D4Z4 リピートが 7-10 回と僅かに短縮し、更にメチル化低下を伴う例は、*SMCHD1/DNMT3B/LRIF1* 遺伝子解析を行い、変異を同定した例を FSHD2 と診断している。しかし、メチル化の値は測定誤差が大きいためという問題点があり、メチル化低下が 25%を超える例でも *SMCHD1* 遺伝子変異を認め、臨床的にも FSHD2 が疑われる例が存在した。そのため、メチル化低下の cutoff 値の再検討が必要と考え、これまで用いたメチル化 25% という cutoff 値を緩め、25-50% の例でも上記遺伝子のパネルシーケンスを行った。

## 結果

### [ジストロフィノパチーの解析実績]

2020 年 4 月～2021 年 3 月までに 44 症例の DMD 遺伝子全シーケンスを行った。こ 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、解析数は減った。

### [ジストロフィノパチー研究実績]

24 例の未解決例のうち、11 例でスプライシング異常を同定した。この 11 例はいずれも偽エクソンを有し、その原因として deep intron に一塩基置換を認めた。残りの 11 例はジストロフィンの発現低下を認めた。ミスセンス変異では 2 例で変異を有するエク

ソンのエクソンスキップを認めた。この2例では、エクソンの最後と最後から2番目の塩基で変異が生じていた。残りの3例はジストロフィンの発現も正常レベルであった。

#### [GNE ミオパチーの解析実績]

2020年4月～2021年3月までに19症例のGNE遺伝子解析を行った。

#### [GNE ミオパチー研究実績]

GNE:p. D207Vバリエントをホモ接合体有し、筋力低下のない78歳男性が見つかり、皮膚細胞のシアル酸濃度も正常範囲内であった。発症を規定する因子の同定のため、本バリエントホモ接合体の患者3名の筋細胞および健康高齢男性の皮膚細胞を用いてRNAseqを行ったが、GNE遺伝子の発現量は正常で、構造異常はなかった。また、ハプロタイプの解析では、本バリエントをホモ接合体で有する患者の内1名と健康高齢男性のGNE領域がイントロン領域も含め全く同一であった。

臨床情報の検討では、同バリエントをホモ接合体で有する患者3名、および、同バリエントを有する複合ヘテロ接合体は発症が遅かった。

#### [FSHDの解析実績]

2019年4月～2020年3月までに96症例の新規診断目的例、および、過去にFSHD1と診断されたものの4qAハプロタイプの確認が行われず診断が確定していないRemudy登録依頼例17例の4qAハプロタイプを確認した。

#### [FSHDの研究実績]

メチル化が25-50%である症例のうち11例でSMCHD1遺伝子変異が見いだされた。

## 考察

#### [ジストロフィノパチー]

RNA-seqでは遺伝学的に未解決なジストロフィノパチーの半数例で原因を同定することができたが、残りの半数は、ジストロフィンの発現が低下していることまでしか同定できなかった。このような例については、全ゲノム解析、ロングリードシーケンスを組み合わせることで今後変異を同定する方針である。

#### [GNE ミオパチー]

GNE:p. D207Vバリエントを有し発症した1名と健康高齢男性のGNE遺伝子領域が同一であったことより、発症を規定する因子をGNE領域のみより説明することは困難と考えられた。さらには、同バリエントを有するホモ接合体患者や複合ヘテロ接合体患者の発症が遅かったことより、同バリエントは軽症型バリエントと考えられた。以上より、p. D207Vバリエントは軽症型バリエントであり、ホモ接合体では発症しない可能性が高いこと、および、発症を規定する因子はGNE遺伝子以外にも存在する可能性が示唆された。

#### [FSHD]

メチル化のcutoff値の再検討が必要と考えられた。今後、リピート回数が7-10回でメチル化低下がないとされて上記遺伝子検索なしにFSHD1疑いと判断されている全例に対し、パネルシーケンス解析を行い、メチル化低下のcutoff値に関して後方視的に検討した。

## 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は有効であった。GNE ミオパチーには、GNE遺伝子以外の臨床病型修飾因子が存在する可能性が示唆された。FSHDはメチル化のcutoff値を見直し、診断フローチャートの再作成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

Okubo M et al.: 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.

Okubo M et al.: Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan. *ORJD.* 12;149:2017.



## Duchenne 型筋ジストロフィー患者に対する 長下肢装具(KAFO)を用いた在宅立位訓練の 導入とその長期効果の検討

分担研究者

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  
水野勝広

研究協力者

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  
岩田恭幸、矢島寛之、渡部琢也、西田大輔

### 緒言

Duchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）は、X染色体上のジストロフィン遺伝子の突然変異に起因する進行性の筋力低下を伴う疾患である。コルチコステロイド投与や呼吸・循環管理の進歩により、近年DMD患者の平均寿命は延長し、成人患者が増えている。患者の運動機能は5、6歳でピークに達し、経年的に運動能力が低下し、多くは10歳前後で歩行不能となる。脊柱側弯の合併も多く、無治療では70%以上でCobb角20度以上となるといわれる。高度側弯例では座位保持困難、呼吸機能低下、排痰困難などのため生命予後も不良である。

当院ではDMD患者に対して、歩行可能期から長下肢装具（knee-ankle-foot orthosis: KAFO）を用いた在宅立位訓練を指導している。病院など施設入所者に対する立位訓練の効果を検討した報告はあるが、在宅での長期効果に関する研究報告は渉猟できる範囲ではない。今回、我々は在宅での立位訓練を導入されたDMD患者の長期観察結果より、その

効果について検討した。

### 方法

2008年1月から2018年8月の期間中、当科で診療した患者で、2018年8月時点で15-20歳の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≧かつ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、後方視的に検討した。

経時的な側弯の進行を検討するため、各群においてCobb角と年齢の関係をピアソンの積率相関分析により検討した。

在宅立位訓練の継続による効果の検討のため、歩行不能年齢、Cobb角 $>40^\circ$ となった年齢、%FVC $<40\%$ となった年齢 について、Kaplan-Meier法による生存分析により3群を比較した。

### 結果

診療録より 103 名の患者をスクリーニングし、32名の患者はデータ欠損のため除外、残り71名の内、5名は足関節の可動域制限を認めず KAFO を制作しなかったため除外した。残りの66名の内、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られた。また、立位訓練の中断理由としては、中学入学、体重増加による介護者の負担増などが挙げられた。立位訓練実施中の転倒による骨折例は認めなかった。

## 考察

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。DMD 患者では幼少期から下肢拘縮が進行し、成長期に伴って歩行不能となると、より側弯進行が加速すると考えられる。下肢拘縮の進行を予防するには徒手的なストレッチのみでは不十分であり、立位訓練により自重で長時間持続伸長を行うことが推奨される。現状の保健医療制度の範囲内では在宅患者に対して医療機関などでのリハビリテーション治療提供量には限界があり、在宅での立位訓練継続のため KAFO を利用することが有用である可能性が示唆された。KAFO を用いて立位訓練を行う事で左右均等に荷重し筋力のアンバランスを矯正し、姿勢の崩れを予防する事が側弯の進行抑制に寄与した可能性が考えられた。

一方、在宅での立位訓練の継続のためには、家族の協力が不可欠であり、就学・進学に伴うライフスタイルの変化や成長・体重増加に伴う介護負担増を理由に継続不能になる例も多い。家庭だけでなく学校での施行など介護者の負担を軽減しながら継続可能な体制の整備も必要と考えられた。

## 結論

DMD は幼少期に発症し、徐々に症状が進行するため、早期のリハビリテーション介入が

必要である。KAFO を用いた在宅立位訓練の継続は歩行可能期間の延長、側弯の進行抑制、呼吸機能の維持に寄与する可能性が示唆されたが、介護負担などから脱落する例も多く、長期に継続するための体制整備も必要性であると考えられる。

## 参考文献

1. Galasko CS, et al. Lung function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J* 1995;4(5):263-7.
2. Yamashita T, et al. Prediction of progression of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy: a preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(11):E223-6.
3. Yang JH, et al. Comparison of survival analysis between surgical and non-surgical treatments in Duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine J* 2020; 20(11): 1840-9.
4. Scott OM, et al. Prevention of deformity in Duchenne muscular dystrophy. A prospective study of passive stretching and splintage. *Physiotherapy* 1981; 67(6): 177-80.
5. 湊純ら. デュシェンヌ型筋ジストロフィーの脊柱管理-脊柱の伸展位誘導の試み-. *リハ医学* 2006; 43: 438-445
6. de Souza MA, et al. Beneficial effects of ankle-foot orthosis daytime use on the gait of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2016; 35: 102-10.
7. Yamashita T, et al. Prediction of progression of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy: a preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(11):E223-6.

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，筋ジストロフィーを初めとする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，治療効果判定を可能とするバイオマーカー開発研究を実施する．

【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う．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する．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する．

【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 データ取り扱い環境整備を行なった．研究実施に向けての倫理申請も行き，承認された．現在，厚労省へ NDB データ利用申請を行っている．

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 51 種類同定された．

【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>1)</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>2)</sup>。本研究ではより網羅性の高い microarray 法を実施しており、今後得られた 51 種類の miRNA が病勢と相関するかを検証していく。

【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。

【参考文献】

1)[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuuhoken/resputo/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/resputo/index.html)

2) 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

GNE 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、G  
NE 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

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。

#### C. 研究結果

33 人 (男女比 1:2)、初回評価時の平均  
年齢 43.2 ± 13.4 歳、罹病期間 26.6 ±  
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。

#### D. 考察

GNE 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。

#### 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  
の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

現在投稿中

##### 2. 学会発表

2021 年日本神経学会および World Muscle  
Society にて発表予定 (抄録提出済み)

#### 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.

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

分担研究者：山本 敏之

所属：国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

## 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.

## Duchenne 型筋ジストロフィーにおける *ACTN3* 遺伝子型と尿タイチンの関連の検討

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学 栗野宏之

### 緒言

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は、ジストロフィン遺伝子変異により生じる遺伝性筋疾患で筋崩壊を主病態とする。私たちは、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)。

*ACTN3* 遺伝子は、Z 帯の構造タンパクである  $\alpha$  アクチニン 3 をコードする。*ACTN3* 遺伝子には高頻度多型 (R577X) が存在し、R577X を両アレルにもつ XX 遺伝子型では  $\alpha$  アクチニン 3 を欠損する(2)。本研究では、 $\alpha$  アクチニン 3 欠損が筋崩壊に与える影響について検討した。

### 方法

対象は、2015 年 3 月から 2020 年 6 月に当科受診し、尿中タイチン濃度を測定した DMD 患者。尿は 1 か月以上の間隔をあけて採取した。*ACTN3* 遺伝子型の決定は直接シーケンス法を用いておこなった(3)。尿中タイチンの測定は松尾雅文らが開発した ELISA キットを用いておこなった(4)。尿中タイチン濃度は pmol/mg Cr であらわした。統計学的検討は、Kruskal-Wallis test を用い、 $p < 0.05$  を統計学的有意差とした。

### 結果

DMD 患者 97 人 (3-31 歳) から 277 サンプルを

得た。3 つの遺伝子型 (RR 型, RX 型, XX 型) で、尿中タイチン測定時の年齢に差があったため、解析対象を 5-20 歳の年齢に限定し、age-matched したサンプルで尿中タイチン値の比較を行った。解析対象は 81 人から採取した、225 サンプル。尿中タイチン濃度の中央値は RR 型が 709pmol/mg Cr (15 人、54 サンプル)、RX 型が 582pmol/mg Cr (37 人、98 サンプル)、XX 型 605pmol/mg Cr (29 人、73 サンプル) であった。3 つの遺伝子型群の尿中タイチン濃度に有意差は認めなかった。DMD の尿タイチン濃度は年齢とともに低下する(1)。そのため、5-12 歳と 13-20 歳と異なる年齢群における *ACTN3* 遺伝子型と尿中タイチンの関連を検討した。いずれの年齢群においても異なる 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。

### 結論

DMD 患者を *ACTN3* 遺伝子型で分類し、骨格筋崩壊の指標となる尿タイチン値を比較した

$\alpha$  アクチニン 3 は Z 帯でアクチンやタイチンと結合するため、 $\alpha$  アクチニン 3 を欠損する患者ではタイチン崩壊が促進されると考えられたが、今回の検討では XX 型とその他の遺伝子型の尿中タイチン濃度に有意差は認めなかった。そのため、 $\alpha$  アクチニン 3 欠損が筋崩壊へ及ぼす影響は限定的と考えられた。今後は、*ACTN3* 遺伝子型と他の臨床データとの関連の検討を行い、 $\alpha$  アクチニン 3 欠損が骨格筋に及ぼす影響を明らかにする。

### 参考文献

1. Awano H, Matsumoto M, Nagai M,

Shirakawa T, Maruyama N, Iijima K, et al. Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Chim Acta*. 2018;476:111-6.

2. Houweling PJ, Papadimitriou ID, Seto JT, Perez LM, Coso JD, North KN, et al. Is evolutionary loss our gain? The role of ACTN3 p.Arg577Ter (R577X) genotype in athletic performance, ageing, and disease. *Hum Mutat*. 2018;39(12):1774-87.

3. Nagai M, Awano H, Yamamoto T, Bo R, Matsuo M, Iijima K. The ACTN3 577XX null genotype is associated with low left ventricular dilation-free survival rate in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Card Fail*. 2020.

4. Maruyama N, Asai T, Abe C, Inada A, Kawauchi T, Miyashita K, et al. Establishment of a highly sensitive sandwich ELISA for the N-terminal fragment of titin in urine. *Sci Rep*. 2016;6:39375.

福山型先天性筋ジストロフィーの臨床開発

分担研究者：石垣 景子（東京女子医科大学小児科）

研究協力者：佐藤孝俊 1), 中村治雅 2), 石塚量見 2), 立森久照 3), 村上てるみ 1), 石黒久美子 1), 七字美延 1), 永田 智 1),

所属 1). 東京女子医科大学医学部 小児科

2). 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 臨床研究支援室 3) 同 情報・管理解析部

I. 福山型先天性筋ジストロフィーの臨床開発

【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、日本人に特異的に多く、小児期発症の筋ジストロフィーでは 2 番目に多い。骨格筋症状の進行とともに退行し、20 歳前後に呼吸不全、心不全または嚥下障害による誤嚥・窒息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、進行性筋力低下に対する短期の有効性のエビデンスが示され保険適用となっている。東京女子医科大学では、退行が認められた 10 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確認した。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

同試験を行い FCMD におけるステロイドの有効性を証明することを目的としている。

【方法】過去に集積した FCMD 患者 41 名（7 か月～24 歳 5 か月）における GMFM 値と、10 例の FCMD 患者に対するステロイド療法の臨床研究結果を解析し、PMDA 事前面談資料を作成した。

【結果】ステロイド投与量は、プレドニン 0.5mg/kg 隔日投与では臨床的改善が認められない例もあり、全例に有効性が確認された量は 1.0mg/kg 隔日投与（0.5mg/kg/日）であった。自然歴研究では、退行期間の年間 GMFM の変化は平均-2.0、退行確認された 10 例（4～11 歳）の検討では、投与前 1 年間の GMFM 変化は平均-5.3（-17.8～+1.7）である一方で、投与後 6 か月の変化は平均 +4.52（-1～+14）であった。有効性評価試験は単腕前後比較とし、GMFM 変化率が -1.0～0 の維持、またはそれ以上の改善を有効性ありと仮定した。この条件で、6 か月 GMFM 変化量-1 とする帰無仮説（ $H_0=-1$ ）では、検出力 0.85 で 9 人（脱落率 10～20% で 10～11 人）、検出率 0.90 で 11 人（脱落率 10～20% で 13～14 人）となり、さらに  $H_0=0$  パターン（何もしない）では検出率 0.90 で 15 人（脱落率 10～20% で 17～18 人）と算出された。

【考察】医師主導治験の治験実施計画書の骨子レベルの資料（対象患者、症例数、用法・用量、評価項目、選択・除外基準、その他設定根拠など）に関して検討した。年齢設定に関しては、GMFM による自然歴研究結果から、退行が明らかな年齢（5～12 歳）を対象とすることとした。遺伝学的検査ではホモ接合型の臨床病型が均一であることから、有効性の評価をホモ接合型のみ 6 か月

間で行い、安全性評価はホモ接合型と複合ヘテロ接合型をあわせ、12か月で行うこととした。目標症例数は、上記の結果を受けて、最小10例、最大で18例が適切と考えた。プレドニン量は、全例に有効性が確認された量は1.0mg/kg隔日投与(0.5mg/kg/日)と設定した。実現可能性を考慮した結果、東京女子医科大学のみでは難しく、他に国立精神・神経医療研究センター、兵庫医科大学、名古屋市立大学、東埼玉病院、神戸大学、藤田医科大学の協力を得ることが決まった。

【結論】2020年2月にPMDA面談を終え、令和3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)に応募し、採択され、プロトコール作成における資金を得る段階の目的は完遂した。

#### 【参考文献】

- 1) Murakami T et al. Severe muscle damage following viral infection in patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2012;34(4):293-7.
- 2) 豊野美幸ら. 歩行可能な福山型先天性筋ジストロフィーに対する経口ステロイド治療の効果. *脳と発達* 2015; 47(suppl): S245-S245
- 3) Sato T, Ishigaki K et al. A short form of gross motor function measure for Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2020 May;42(5):383-388.

II. 福山型先天性筋ジストロフィーにおける尿中タイチンの測定

【緒言】タイチンは、Z帯同士を繋ぐサルコメア蛋白のひとつであり、筋収縮の際に弾性を保つ役割を果たしていると考えられている。最近、尿中タイチン濃度の測定方法が

確立し、先行研究において、DMDでその測定値が有意に上昇しており、非侵襲的かつ鋭敏なバイオマーカーとして報告された(H.Awano et al. *Clinica Chimica Acta* 476 (2018) 111-116)。今回、同じく筋ジストロフィーとして、同様な病態生理が考えられるFCMDについても尿中タイチン濃度を測定し、その有用性について検討したので報告する。

【方法】Human Titin-N fragment Assay Kit-IBL(株式会社免疫生物研究所)を用いて、のべ18名のFCMD患者の尿中タイチン濃度を測定した。尿検体採取の前後3日間以内に血清CK値測定と粗大運動能力尺度(GMFM)による運動機能評価も行い、その相関性について検討した。

【考察】尿中タイチン濃度は、全例において、健常コントロールと比較し、有意な上昇を認めた。既に報告されているDMDの測定値と比較したが、DMDの一部症例で正常値を示すことがあるのに対し、今回計測したFCMDで、正常値を示した例は皆無であった。また、尿中タイチン濃度は、血清CK値と有意な相関を示した。特に、創始者ハプロタイプのhomozygote患者においては、FCMDの運動評価スケールであるGMFMと有意な相関を示した。尿中タイチン濃度の上昇は、DMDと共通の病態生理を反映していると思われた。

【結論】尿中タイチン濃度は、FCMD診断の補助のみならず、その測定時における、運動機能評価を推測することにも役立つ。

#### 【参考文献】

- 1) Urinary titin as a biomarker in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2021 Jan 13:S0960-

8966(21)00006-7.

- 2) Sato T, Ishigaki K et al. A short form of gross motor function measure for Fukuyama congenital muscular dystrophy. Brain Dev. 2020 May;42(5):383-388.

NIVの加温加湿における至適条件の検討  
国立病院機構北海道医療センター

神経筋/成育センター長 石川悠加  
緒言

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>1)</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。

方法

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組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≒ $217 \times 6.1078 \times 10^{7.5 \times \text{気温} / \text{気温} \times 237.5} / \text{気温} + 273.15 \times \text{相対湿度} / 100$   
結果

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。

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、呼気弁付き回路 (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、呼気弁手前の温度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、呼気弁手前の温度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。

考察

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。今回の結果を基に加温加湿器のや回路の選択と条件調整を実際に行い、効果を検討している。

結論

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の至適加湿の機器と条件を追求する必要がある。

文献

1) 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

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

尾方 克久

国立病院機構東埼玉病院

## 緒言

神経・筋難病、とくに筋ジストロフィーを含む神経・筋変性疾患は、その病態機序を修飾する治療の開発に至らず、また機能低下の進行を抑制する治療の有効性を検出できる評価指標の確立が困難で、希少疾病であることと相俟って、治験や臨床研究の推進が容易でない領域であった。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、9 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 38 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 26 施設 (68%, 2021 年 3 月 31 日現在) であった。

2020 年度の「治験・臨床研究実施体制調査」に回答した 27 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」「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」「筋 MRI」を実施可能であった。機能測定として「徒手筋力計による筋力測定」が全施設で実施可能なほか、「10m 歩行/走行」「床からの起き上がり時間」は 26 施設で実施可能であった。倫理審査委員会は全 27 施設に、治験審査委員会は 26 施設に、利益相反審査委員会は 25 施設に設置され、18 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。24 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。25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9施設に留まり、16施設は「医師同士で個人的に対応」していた。

2020年度の「診療症例数調査」に回答した25施設と1施設群における症例数の単純合計は7,101人で、病型は多い順に筋強直性ジストロフィー1型(24.6%)、デュシェンヌ型(23.2%)、ベッカー型(10.3%)、顔面肩甲上腕型(8.1%)、脊髄性筋萎縮症(5.4%)、先天性ミオパチー(5.3%)、分子診断で病型確定した肢帯型筋ジストロフィー(5.2%)、病名未確定の肢帯型筋ジストロフィー(4.9%)、福山型先天性筋ジストロフィー(4.4%)、ミトコンドリア病(4.3%)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を推進するため、臨床研究企画・運営のための作業部会を設置し、研究計画立案や課題運営を担当することを検討した。Remudyのデータを活用する研究が提案されることが予想されるため、この作業部会をRemudy委員会とMDCTN委員会が共管することが、両委員会の正副委員長により合意され、CCNMD総務委員会に提言された。この作業部会における具体的方策として、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。

## 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。コロナ禍の中、開発企業が試験実施施設選定にあたって各施設の実施体制整備状況を調査することが困難になっていると思われる、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る。施設調査の結果に関する広報を推進し、治療開発推進に役立てたい。

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携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，速やかに運営体制を整えたい。

#### 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を図る。

#### 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

筋画像アトラス作成について

国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科 久留聡

### 【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

日常臨床においての筋画像としては 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ついても、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、頰椎症などを扱う。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) ,筋エコーも掲載する。

#### 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予定である。

### 【現在の進捗状況】

趣意書を作成し出版社と交渉中である。IBIC 協力施設へ画像の使用許諾申請を行っている。本書に掲載予定であるが IBIC に登録のない疾患の筋画像については、執筆者所属施設における画像を用い、さらには新たに提供を求める。

### 【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.

## 神経筋性脊柱側弯症の術後成績と周術期合併症の危険因子に関する研究

宮城正行 斎藤亘 高相晶士  
北里大学医学部整形外科

### 緒言

Flaccid type の神経筋原性側弯症 (fNMS) に対する後方矯正固定術は周術期合併症率が高いことが報告されている<sup>1-3)</sup>。本研究では fNMS 手術の周術期合併症を調査し、危険因子について検討した。

### 方法

fNMS に対して後方矯正固定術を施行した 116 例 (男児 76 例、女児 40 例 ; Duchenne 型筋ジストロフィー 44 例、脊髄性筋萎縮症 24 例、その他 48 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、入院期間について調査した。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 群間比較を行った。

### 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り、入院期間が有意に長かった。(p <0.05) しかし、これらの項目を説明変数と

して行った多重ロジスティック回帰分析では独立した説明因子は抽出されなかった。

### 結論

本研究結果より、多変量解析では明らかにならなかったものの、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。今後さらなる症例蓄積と詳細な解析が必要であるが、側弯矯正率に関しては術前の脊柱の柔軟性が関与している可能性があり、適切な手術時期を再検討する必要があるかもしれない。また、今後周術期合併症低減に向けて、術中出血量を減らす方策を取っていきたい。

### 参考文献

1. Modi HN, Suh SW, Yang JH, et al: Surgical complications in neuromuscular scoliosis operated with posterior- only approach using pedicle screw fixation. *Scoliosis* (4)11, 2009
2. Gau YL, Lonstein JE, Winter RB, et al: Luque-Galveston procedure for correction and stabilization of neuromuscular scoliosis and pelvic obliquity: a review of 68 patients. *J Spinal Disord* (4)399-410, 1991
3. Matsumoto M, Miyagi M, Saito W, et al. Perioperative Complications in Posterior Spinal Fusion Surgery for Neuromuscular Scoliosis. *Spine Surg Relat Res.* 2018 Apr 7;2(4):278-282.

## 筋強直性ジストロフィーの臨床開発推進の基盤的研究

分担研究者 高橋正紀 1)

### 研究協力者

杉本真里佳 1)、久保田智哉 1)、松村 剛 2)、高田博仁 3)、久留 聡 4)、中村治雅 5)、小牧宏文 5)

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学
- 2) 国立病院機構大阪刀根山医療センター
- 3) 国立病院機構青森病院
- 4) 国立病院機構鈴鹿病院
- 5) 国立精神・神経医療研究センター

### 緒言

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

筋強直性ジストロフィーの患者登録についても、国立精神・神経医療研究センターと大阪大学とが共同で、2014年10月2日より運用開始し、TREAT-NMD の国際レジストリとも協調している。2021年3月末現在で、319の医療機関、568名の医師の協力により、1060例の患者登録があり、世界的にも有数の規模となっている 1)。

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。

### 方法

#### 1) 運用体制の変更

運用体制の見直しを行い、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) 患者登録の利活用

2020年3月3日現在の登録患者のうち、有症状の患者974名を対象とし、登録項目のうち客観的臨床指標である、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。

医師主導治験、AMED の支援を受けた患者レジストリ (Remudy) を活用した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患者リクルートに活用した。

### 結果

Remudy 筋強直性ジストロフィーレジストリーの事務局運営の効率化も進めた。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。

DM 患者の 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、心電図 PR・QRS 時間がある。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。

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。

#### 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る。Remudy 通信の発送作業をはじめ、今後の Web 登録の ID 管理など、一元的に運営したほうが効率的な業務も多いことから、患者対応など疾患専門家が必要な業務を除いた事務局機能を国立精神・神経医療研究センターに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。

これまで本患者登録の利活用は、アンケート調査、二次調査など観察研究のみであったが<sup>2)</sup>、今年度初めて治験（介入研究）に利用した。治験被験者リクルートへの協力については、コロナ禍にもかかわらず順調な患者のエントリーが予定通り行うことができ、患者登録の有用性があらためて示された。

患者登録の横断的解析のみからは、アウトカムメジャーとしての有用性を決定することが困難であることも明らかになった。今年度より、歩行可能例に対する前向き自然歴研究が AMED の支援で行われており、より精度の高いデータ収集が期

待される。

#### 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。

#### 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.

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

分担研究者：竹島泰弘  
兵庫医科大学小児科学

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】

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。

### 【対象と方法】

兵庫医科大学小児科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無記名で回答を得た。主な質問内容は、(1)SMAという病気を知

っていたか(2)SMAに治療法ができたことを知っていたか(3)SMAの新生児スクリーニングを受けさせたいか(4)スクリーニングの費用はどの程度ならよいか(5)スクリーニングを受けさせたい理由は何かなどとした。主に選択回答形式とし、一部の項目には自由記載欄を設けた。

### 【結果】

兵庫医科大学小児科アレルギー外来通院中の児の保護者から得た結果を示す。記載不備6例のぞく100例の回答を得た。(1)SMAという病気を知っていたか、は「全く知らなかった」50%、「少しだけ知っていた」49%、「詳しく知っていた」1%、(2)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」94%、「少しだけ知っていた」5%、「詳しく知っていた」1%、(3)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」99%、「受けさせたくない」1%、(4)スクリーニングの費用は、「値段にかかわらず受けさせたい」36.3%、「10,000円未満なら受けさせたい」28.2%、「5,000円未満なら受けさせたい」25.3%、「無料の場合だけ受けさせたい」10.1%であった。(5)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39.5%で最も多かった。

### 【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>1)</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>2)</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。

【参考文献】

- 1) <https://www.hyogosyouni.jp/> (accessed 2021-4-27)
- 2) 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.

## Becker 型筋ジストロフィーの自然歴調査 研究の結果（第一報）

分担研究者

中村 昭則 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

### 【背景と目的】

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の利点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未だ不明である。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 に変換する治療法であるため、治療開発戦略には BMD の自然歴情報が必要である<sup>3</sup>。そこで、こ

れらの課題を解決するために、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。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った。

### 【結果】

レトロスペクティブ研究の登録者数319名、内遺伝子変異未記載1例及び遺伝子変異が特定出来ない13例を除いた305例を解析へ組み入れた。調査時年齢は1歳～81歳からのデータ収集が行われ、平均年齢30.5歳、中央値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LVd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を越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。左室駆出率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齢から高齢（一部中年）まで渡っていた。

発生頻度の高い遺伝子変異（exon 45-57欠失、exon 45-48欠失、exon 45-49欠失、exon 45-55欠失、exon 3-7欠失、及びexon 45-53欠失）の表現型（車椅子使用の割合、血清CK値、%FVC、NPPV・TPPVの装着率、LVDd、LVEF、心不全発症の割合、中枢神経障害合併の割合）について検討した。車椅子使用車の割合は、exon 3-7欠失が60%（平均使用開始年齢は17.8歳）と最も高かったが、DMD（歩行不能年齢が13歳未満）と比較すると若干軽症であると考えられた。次いでexon 45-49欠失例が57.1%（使用開始年齢が31.6歳）であり、exon 45-47欠失、exon 45-53欠失、exon 45-48欠失であった。Exon 45-55欠失は他の変異と比べてやや若年の集団であったが49歳までは歩行可能であった。血清CK値はexon 3-7欠失で最も高く、exon 45-55欠失で最も低値であった。%FVCはexon 3-7で最も低くかったが、これを反映してNPPV・TPPV装着率もexon 3-7欠失で高く、次いでexon 45-53欠失、exon 45-49欠失の順であった。LVDdについては各変異の差は明らかではなかったが、LVEFはexon 3-7欠失およびexon 45-53欠失で正常値以下であった。中枢神経障害の合併についてはexon 45-55欠失では認めなかったが、その他の変異では20%前後を示していた。

### 【考察】

本邦におけるBMDの臨床像および自然歴の一端を明らかにすることができた。また、遺伝子型により表現型・重症度が異なることも明らかになってきたと考えている。さ

らに、BMDの中樞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ことから、更なる調査研究と社会的支援に対する取り組みが必要である。また、高CK血症により診断に繋がっている症例が少なくないことから、早期診断・治療のために乳幼児健診や学校検診で血清CK値を標準的な測定項目として追加できるような啓蒙活動が必要と思われる。

本研究からBMDの重症化因子が明らかになることで予防医学に展開できると考えている。重症の経過を示す遺伝子変異を持ったBMDに対しては、DMDと同様に治療の対象とすることができる他、治療対象者数も増やせる可能性があるため、企業と治療薬の共同開発を行うシステムの構築が望まれる。

### 【結論】

プロスペクティブ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開始しており、長期に渡って調査を継続していきたい。また、DMDに対する治療開発競争が活発化しており、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 の表現型を目指した軽症化を図る方法であるため本研究の意義は高く、信頼度の高い臨床データを収集する。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.

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの患者登録と活用

松村 剛

国立病院機構大阪刀根山病院医療センター

## 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、海外では治験が行われているものもある。このような背景の下、16 か国以上で FSHD の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 (MCTN) 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 年から事務局の統合、新登録システムでの運用を開始している。この新しいシステムを用いて、FSHD の登録を開始する。患者グループと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。

## 方法

新しい Remudy の登録システムを用いて、FSHD の登録システムを構築する。登録項目は 2011 年に作成された Core dataset for international FSHD registry を網羅し、国際的なデータ利用が可能にする。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、登録を促進する。

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。

自然歴調査としては歩行可能な 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。

アウトリーチ活動については、市民公開講座や MDCTN ワークショップや厚労科研班と共催で筋ジストロフィーの CNS 障害研究会を実施する。

## 結果

新しい登録システム上に、FSHD の登録システムを構築。倫理審査での承認を経て 2020 年 9 月 1 日に登録を開始した。

登録開始前の 2020 年 8 月 29 日には患者グループと共同で、オンラインにて「顔面肩甲上腕型(FSHD) Remudy 登録説明会」を行ったほか、患者グループの代表者が読売新聞の取材を受け 2020 年 8 月 19 日に朝日

新聞デジタルに掲載されるなど、多チャンネルでの周知活動を行っている。

本症では軽症例が多く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が、2020年11月末までに26例の登録を得ている。

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、5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 COVID-19の影響から開催困難であったが、筋ジストロフィーの CNS 障害研究会については3名の講師による特別講演の形で2021年1月10日に実施した。

#### 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。また、患者グループとの共同により patient oriented の活動が発展することを期待する。

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・家族会とみ津に連携し、患者・家族の視点に立った臨床研究

所属：一般財団法人 日本筋ジストロフィー協会 矢澤 健司

はじめに：

日本筋ジストロフィー協会は患者のQOL向上のために情報提供・情報収集を行うと共に一日も早い治療法の開発のため研究協力を行っている。

今年度は新型コロナウイルスの為、全ての会議や集会を開くことが出来なくなり、ほとんどオンラインによるWeb会議になってしまった。

(1) DMDの治療薬についてのオンライン講演会

日本で初めてDMDの治療薬「ビルトラルセン」が発売されたので、2020年8月1日(土)にZoomによるオンライン形式で武田伸一先生(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所名誉所長)の講演をお願いした。武田先生は長い間、筋ジストロフィー研究班の治療法の開発を主導してこられた。この治療薬は、日本新薬と共に開発されたもので、今回は日本新薬による開発経緯の報告もあった。

これらの内容については日本筋ジストロフィー協会のホームページに動画と質問に対する回答を会員専用ページに掲載してある。

(2) 福山型筋ジストロフィーの登録について

治療薬の開発には患者の自然歴等のデータベースが必要である。2021年1月末で272件の登録がホームページに報告されている。その後、数件の登録があり、大澤真

木子先生の確認作業を行ってから登録する。

(3) 電話相談による医療・福祉の支援

福祉相談は毎月1回吉田清美さんをお願いした。4月から3月まで40件の相談があった。石原傳幸先生による医療相談は54件あった。また文献データベースのDVDを25枚作成し研究班の先生方にお送りした。

(4) 国立病院機構が運営する筋ジストロフィー病棟に入院する療養介護利用に対する調査<sup>1)</sup>

① 療養介護利用者に関する質問紙調査

国立病院機構が運営する筋ジストロフィー病棟に入院する療養介護利用者(調査対象者)について、ア. 意向等調査、イ. 基礎情報等調査を実施した。また、調査対象となる26の病院に対し、ウ. 退院状況等調査を実施した。

その結果、意向等調査、基礎情報等調査ではそれぞれ416名、479名、退院状況等調査では26病院の回答を得ることができた。

② 療養介護利用者に関するヒアリング調査

上述の療養介護利用者に関する質問紙調査の対象者のうち、ヒアリング調査への協力について同意が得られた30名に対して調査を実施した。

③ 自治体に対する質問紙調査(自治体質問紙調査)

自治体の障害福祉担当者に対し、筋ジストロフィー疾患のある障害者が地域移行を行うにあたっての地域資源の現状及び課題について、質問紙による調査を実施した。その結果、1741市区町村中934市区町村からの回答が得られた。

(5) 治験における患者負担軽減の為の評価

## 法検討

貝谷久宜理事長が提唱するウェアラブル機器を用いた筋疾患患者の身体活動量・心機能・自律神経機能の評価に関するパイロット研究が協会の倫理委員会にかけられ承認され、中村昭則先生（NHO まつもと医療センター）中心に始められた。今後、具体的な内容について調べて行きたい。

### （6）口腔咽頭拭い液方法による遺伝子検査法による検討

新型コロナウイルス感染症の拡大の中「PCR 検査法について」加藤慎吾先生にオンライン講演会をお願いして 3 月 27 日 Zoom で行った。

この中で加藤先生の考案した舌背拭い液法は唾液による方法に比べ 10 倍感度が高いことが新潟大学医歯学部顎顔面口腔外科学分野の高木律男教授との共同研究で明らかになった。今後、新型コロナウイルスの PCR 検査法の中で安全で簡便な方法として期待が寄せられる。講演の動画は協会ホームページで紹介されている。

### （7）顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）分科会の活動

a) 目的：顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）は、基礎研究と臨床拠点が少なく、FSHD を研究している研究者も国内では数名である。また、患者同士の交流できるネットワークも十分ではなく情報の共有も十分にできていない。そのなか令和 2 年 9 月 1 日より Remudy による FSHD 患者を対象とした患者登録が開始された。そこで、基礎研究促進のためには Remudy 患者登録が必要と考え、そのための患者ネットワーク作りと国内での患者登録の周知が、

これからの課題であると考えた。

解決に向けての歩みを進めるため、以下の 2 項目を実施した。

1. オンライン交流会を実施した患者ネットワークの構築と患者登録の推進活動。
2. 筋ジストロフィー拠点病院等を対象に Remudy 患者登録の周知を行う。

#### b) 実施方法

1. オンライン交流会については、Zoom を活用して患者会を中心に実施した。
2. 患者登録を周知するためのポスター・パンフレット作成は、配布対象の予定を立て作成後に全国各地の筋ジストロフィー拠点病院等への配布を行った。

#### c) 実施状況

1. オンライン交流会  
基礎研究での講演では FSHD の発症メカニズムと治療法の開発の現状について、Remudy(レムディ)患者登録制度について学ぶ講演会と FSHD 患者同士でのグループディスカッションを行った。  
参加者数は 48 名であった。その内 9 割は FSHD 当事者の参加で、残りは協会や報道関係者等である。当日参加できなかった方のために、講演録画を準備し、ユーチューブで公開配信し講演後も幅広い周知を行った。

2. Remudy 患者登録の周知について、ポスターとパンフレットを印刷して配布を行いました。主に、筋ジストロフィー治療関係の病院施設や全国の支部患者、関係者等に配布対象を絞った。配布については、今回で終わりではなく今後もずっと続ける予定でいる。

#### d) 結果

1. FSHD の患者は、在宅生活して仕事

をされている方が多く、「何年も通院していない」や「患者会には参加していない」など、同じ病型者との交流がほとんど無いのが現状である。今回実施のオンライン交流会（他の講演会を含める）の参加者所属割合を見ても、患者会加入参加者が4割に満たない特異な面が見られた。そんな中、グループディスカッションでは初対面が多いが、お互いの親交を深める機会となった。Remudy 患者登録について、分らないことを演者や参加者に相談できる機会にもなった。

2. ポスター・パンフレット作成は、Remudy 患者登録を多くの方に周知したいとの目的で実施した。世界的に見ると日本は、患者登録では遅い開始となっている。世界では治験が一部始まっていて、日本での治験も将来的に開始が想定できる状況になってきた。「登録方法の情報が少ない」との声があり、分かり易く作る必要があった。

配布方法は、筋ジストロフィー患者が日常生活で利用される病院・施設にパンフレット等を設置して頂き、手に取って見て頂く機会を増やし Web を活用した周知とは別に考え実施した。協力病院も出てきていて、配布の成果を感じる結果となった。

#### **\*参考文献\***

- 1) 令和2年度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（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事業報告書、令和3年3月、PwC コンサルティング 合同会社

#### 2) 関連サイト

Remudy 登録情報 :  
<http://www.remudy.jp/news/2021/04/005978.html>

## 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

分担研究者

山下 賢<sup>1)</sup>

研究協力者

中村 治雅<sup>2)</sup>、南 成祐<sup>2)</sup>、荒畑 創<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 熊本大学大学院 生命科学研究部 脳神経内科学

<sup>2)</sup> 国立精神・神経医療研究センター

<sup>3)</sup> NHO 大牟田病院 脳神経内科

### 【緒言】

眼咽頭型筋ジストロフィー (Oculopharyngeal muscular dystrophy: OPMD) は 40 歳代以降に発症し、進行性の嚥下障害、眼瞼下垂、四肢近位筋の筋力低下を来す常染色体優性あるいは劣性遺伝性の難治性筋疾患である。原因として *Poly (A) binding protein, nuclear 1 (PABPN1)* 遺伝子のエクソン 1 領域での GCN リピート (野生型 10 回) が 12~17 回に伸長することが報告されている(1)。

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優性あるいは劣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 *Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 12 (LRP12)* や *GIPC PDZ Domain Containing Family Member 1 (GIPC1)*、*Notch 2 N-Terminal Like C (NOTCH2NLC)* 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(2-4)。

本研究は、OPMD の臨床的多様性に基づいて、将来的な臨床試験への展開を可能にする患者レジストリの構築と臨床疫学の収集を目的としている。

### 【方法】

本研究は、以下の手順で遂行した。

- 1) 患者登録項目の確定・登録システムの確立
- 2) 患者レジストリの承認取得と周知活動
- 3) 患者レジストリの運用開始と本邦患者の疫学データの収集

### 【結果】

- 1) 患者登録項目の確定、登録システムの確立

これまでの研究において、過去の本疾患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が、国立精神・神経医療研究センターの神経筋疾患ナショナル・レジストリ (Registry of Muscular Dystrophy: REMUDY) により運用されている他の患者レジストリとの連携を考慮して、修正を行なった上でシステム収載を完了した。

- 2) 患者レジストリの承認取得と周知活動

患者レジストリの国内での周知に向けて、患者・医療従事者向けの商業誌「難病と在宅ケア」に「眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義」の総説を執筆するとともに、国際的な周知を目的とした英文

総説「Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy」を投稿中（under revision）である。

### 3) 患者レジストリの運用開始と本邦患者の疫学データの収集

実際の運用を目指して REMUDY 委員会に審議を諮ったところ、同時期に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への示唆があった。そこで OPMD および OPDM 両者の患者レジストリ構築のため、研究協力者とともにワーキンググループを組織し、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ている。

#### 【考察】

筋ジストロフィーなどの神経・筋疾患領域では、基礎研究の進歩により新たな治療法開発が急速に進展している。これらの治療法を臨床応用するためには、研究の最終段階として候補薬や候補医療機器の有効性と安全性を確認する疾患患者を対象とした臨床研究・治験の実施が必要である。円滑に臨床研究を進めるために国際的に患者レジストリが構築されており、特に OPMD のように患者数が少ない希少性疾患の治療法開発には不可欠である。

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(5)。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】

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。

#### 【参考文献】

1. Brais B, et al. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1998;18:164-7.
2. Ishiura H, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet.* 2019;51:1222-32.
3. Deng J, et al. Expansion of GGC Repeat in GIPC1 Is Associated with Oculopharyngodistal Myopathy. *Am J Hum Genet.* 2020;106:793-804.
4. Ogasawara M, et al. CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8:204.

5. Daneshvari S, et al. 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 Annu Symp Proc. 2013;2013:269-77.

## 2-4 Research Aimed at Promoting Clinical Development of Muscular Dystrophy and Formulating Evidence

Principal Researcher: National Center of Neurology and Psychiatry  
Hirofumi Komaki

### Summary Research Report

#### 1. Purpose of Research

(Purpose) Based on the current state of clinical development of innovative methods such as nucleic acid drugs, the patient registry (Remudy), which has been in operation since 2009, and the clinical research network (MDCTN), which has been in operation since 2012, to promote clinical development have been progressively reorganized as a project of the Neuromuscular Disease Advanced Medical Promotion Council (CCNMD) and are in charge of its operation with these research funds. It will utilize the foundation of CCNMD to promote clinical development and clinical research for the formulation of evidence aimed at improving standard medical care, and investigate mechanisms for information disclosure from the point of view of users.

#### 2. Research Organization

(Principal researcher) Hirofumi Komaki  
(Part-time researcher) National Center of Neurology and Psychiatry: Fumie Arie, Kazuhiko Segawa, Eri Takeshita, Harumasa Nakamura, Ichizo Nishino, Katsuhiko Mizuno, Yuko Motohashi, Madoka Mori, Toshiyuki Yamamoto. Kobe University: Hiroyuki Awano, Tokyo Women's Medical University: Keiko Ishigaki, NHO Hokkaido Medical Center: Yuka Ishikawa, NHO Higashi Saitama Hospital: Katsuhisa Ogata, NHO Suzuka Hospital: Satoshi Kurume, Kitasato University: Akashi Takaso, Osaka University: Masaki Takahashi, Hyogo College of Medicine: Yasuhiro Takeshima, NHO Matsumoto Medical Center: Akinori Nakamura, Yokohama Labor Disaster Hospital: Takahiro Nakayama, NHO Toneyama Medical Center, Japan Muscle Dystrophy Association: Kenji Yazawa, Kumamoto University: Ken Yamashita

#### 3. Research Results

##### **Clinical Development**

- Research into the effectiveness of steroids for Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) (Ishigaki): We conducted PMDA preliminary interviews toward the start of

clinical trials, created protocol outline, and built a multi-facility joint research system.

- CCNMD facility survey (Ogata): We conducted an annual survey on the number of patients and the status of facilities at MDCTN member facilities.

##### **Registry**

- We continued operations after establishing a secretariat within the National Center for Psychiatry and Neurology targeting dystrophin disease (Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy), GNE myopathy, myotonic dystrophy, and congenital muscular disease.

- Facial scapulohumeral muscular dystrophy registry (Matsumura): We started new registration operations from this year. The registration items encompass the Core dataset for international FSHD registry, making it possible to use international data. Promoted registration by conducting awareness activities in patient groups, group member facilities, related research groups and academic societies. -In anticipation of its use for post-marketing surveillance, we started new Remudy-DMD research, which is a multi-facility joint research (Osamu Nakamura).

- Myotonic dystrophy registry (Osamu Nakamura, Takahashi): We transferred the myotonic dystrophy registry data operated at Osaka University to NCNP. Using the items registered in the registry, multiple regression analysis of the registered items was performed on 974 symptomatological patients. Grip strength, %FVC, and QRS were strongly influenced by CTG repeat sequence length, and PR was most strongly influenced by age at the time of registration. Grip strength, %FVC, and QRS were all also affected by age at the time of registration. This was also utilized for patient recruitment in a multi-facility clinical trial to investigate the safety and efficacy of erythromycin (Takahashi).

Eye pharyngeal muscular dystrophy registry (Yamashita): We conducted setting of the registration items, investigation of building and application structure of the registration system, promotional activities, international cooperation, etc., and proceeded with preparations to start

registration.

- We performed genetic analysis not covered by insurance and curation for dystrophinopathies, GNE myopathy, and FSHD (Nishino).

### **Natural History Study**

-Duchenne muscular dystrophy (DMD) prospective natural history study (Takeshita): 32 cases have been registered and are being conducted. In the interim analysis, the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) shows that data has been steadily accumulating, such as an average decrease of 3 points in 1 year and an average of 8.9 points in 2 years from the baseline.

- Prospective natural history study of GNE myopathy (Mori): We conducted a five-year prospective observational study, obtaining data showing long-term significant progress in physical function in summed MMT, GMFM, grip strength, pinch force, %FVC, CK, leg and body composition measurements, and SF-36.

- Natural history survey of Becker-type muscular dystrophy multi-facility study (Akinori Nakamura): We collected gene mutation information and clinical information from materials such as charts for 319 BMD patients, and obtained accurate genetic information for 305 BMD patients, based upon which patient attributes, skeletal muscle, respiratory function, cardiac function, and central neuropathy phenotypes and their relationship with genotypes were analyzed. We also believe that it has become clear that the phenotype and severity differ depending on the genotype. In addition, there were cases in which the frequency of BMD central nervous system disorders was higher than expected, with epilepsy, intellectual disability, and developmental disorders as the main symptoms.

### **Biomarker Research**

-Comprehensive verification of urinary miRNA in muscular dystrophy patients and healthy subjects using microarray method (Honbashi): We identified 51 types of miRNA that were significantly elevated in the patient group.

-Urinary titin in FCMD (Ishigaki): Urinary titin concentration was significantly elevated in all 18 FCMD cases compared with healthy control, and urinary titin concentration was significantly correlated with serum CK level. A significant correlation with GMFM, the motor evaluation

scale of FCMD, was seen in patients with founder haplotype homozygote.

- Examination of the relationship between ACTN3 genotype and urinary titin in DMD (Awano): DMD patients were categorized by ACTN3 genotype and urinary titin levels were compared. No significant difference was found in the concentrations.

### **Evidence Formulation Research**

- Epidemiological study using the National database of neuromuscular diseases (Honbashi): We conducted setting of target diseases and setting of evaluation items (primary endpoint: prevalence (number of patients); secondary endpoints: disease incidence, quality of medical care), improved the environment for data handling, and applied for data use with the Ministry of Health, Labor and Welfare.

- Survey of parents regarding newborn screening for spinal muscular atrophy (Takeshima): The subjects, parents of children who are outpatients for allergies, and parents of children who are subject to the age 5 medical examinations in the prefecture, were given an anonymous questionnaire survey from which responses were obtained. Although parents do not have sufficient knowledge about the SMA and its treatment, it was made clear that they tend to be proactive in newborn screening.

-Examination of ethical issues in pre-onset/early diagnosis and early treatment of muscular dystrophy (Arie): In the first year, we searched the literature and extracted issues to prepare for investigation.

- Introduction of at-home standing training using knee-ankle-foot orthosis (KAFO) for DMD patients and examination of its long-term effects (Mizuno): Results suggested that continued at-home standing training using KAFO has the potential to contribute to extending the ambulatory period, restricting progression of scoliosis, and maintaining respiratory function.

- Multi-facility study on alternative nutrition therapy introduction period in DMD patients (Yamamoto): MDCTN 14-facility joint research was implemented targeting 251 patients. They comprised: (1) 118 adult DMD patients (47%) who did not need gastrostomy, (2) 90 adult DMD patients (36%) who had gastrostomy

without issue, (3) 41 adult DMD patients (16%) who needed gastrostomy did not have it, and (4) 2 adult DMD patients (1%) who had experienced problems due to their gastrostomy construction. Furthermore, the reasons of the patients in (3) were: 19 (46%) did not consent to it, 8 (9%) had family who did not want it, and 3 (3%) had chronic respiratory failure, respiratory infections, and upper body deformity, and digestive tract issues, respectively.

-Cardiac dysfunction associated with muscular tonic dystrophy (Segawa): We discovered that cardiac complications were mostly cardiac conduction disorders, atrial fibrillation, and atrial flutter, with ventricular tachycardia and decreased left ventricular contractility being less common.

- Examination of optimal conditions for heating and humidifying NIV (Ishikawa): The relationship between the ventilator flow rate and the amount of water evaporation was greatly affected by dead space and air leaks.

- Muscle image atlas creation (Kuru): So far, this research group has set up and conducted research on muscle image databases (IBIC-NMD, IBIC-LG), and designed a "skeletal muscle image atlas" that is useful in daily clinical practice based on these databases. Negotiations were held with the publisher to include the target diseases, modality settings, and introduction of skeletal muscle quantification methods.

- Study on postoperative results of neuromuscular scoliosis and risk factors for perioperative complications (Takaso): Although it has been reported that posterior corrective fusion for flaccid type neuromyogenic scoliosis (fNMS) has a high perioperative complication rate, we investigated the perioperative complications of fNMS surgery and examined the risk factors. We investigated perioperative complications, age at surgery, height, weight, BMI, preoperative respiratory function, preoperative cardiac function, preoperative Cobb angle, surgery time, intraoperative bleeding, rate of scoliosis correction, and perioperative complications during hospitalization in 116 cases of patients who underwent posterior corrective fusion. Although not clear in the multivariate analysis, it was suggested that, in addition to restrictive ventilatory impairment, older age, high intraoperative bleeding, and poor scoliosis correction rate could be risk factors for

perioperative complications.

Clinical research from the perspective of patients and families in close collaboration with patient and family associations (Yazawa): This research group is closely collaborating with patient associations, and again this year conducted research while working toward collaboration including lectures, registries, and outcome major studies.