

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) 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。

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 (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、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プロトコル骨子を作成し、多施設共同研究体制を構築した。プロトコルを完成させ PMDA の RS 戦略相談の対面助言を終えた。臨床試験

実施のため AMED 研究費 (ステップ 2) に応募した。本年度は採択されなかったが、引き続き新たな公募に挑む予定である。

・CCNMD 施設調査: 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、症例数は 7115 で、筋強直性ジストロフィー 1 型 (25.7%), デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) (23.0%), ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) (10.7%), 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) (8.3%), 脊髄性筋萎縮症 (5.3%), 先天性ミオパチー (5.2%), 分子診断で病型確定した肢帯型筋ジストロフィー (4.7%), 未確定の肢帯型筋ジストロフィー (4.3%), FCMD (4.3%) であった (尾方)。

レジストリ研究

・ジストロフィン症 (DMD, BMD)、GNE ミオパチー、筋強直性ジストロフィー (DM)、先天性筋疾患、FSHD を対象に、NCNP 内に事務局を設置し事業を継続している。再編、事務局機能の統合を昨年度までに終え、一体的運用体制が整った。2022 年 3 月末時点の登録数はそれぞれ 2062、238、1135、72、136 名と増加している (中村治、森、高橋、松村ら)。

・製造販売後調査など薬事下での活用も見越した多施設共同研究の Remudy-DMD レジストリ (中村治): 2022 年 3 月末時点の登録数 103 名となり研究を継続中である。

・DM レジストリ: 大阪大学で運用されていた DM 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有症状の患者 809 名を対象に日本における治療の現状を snapshot 的、横断的に解析した (高橋)。

・眼咽頭型筋ジストロフィーのレジストリ構築 (山下): 自施設の症例の検討で病因遺

伝子 *PABPN1* のエクソン 1 領域での GCN リピート (野生型 10 回) 数が 15 リピート症例は、13 リピート症例に比して眼瞼下垂や嚙下障害が早期に発症することを示唆する結果などをもとにレジストリ構築に向けた準備を進めている。

・ジストロフィン症、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.FSHD についてハプロタイプ解析が行われていない症例について追加解析を行った (西野) .

自然歴・アウトカムメジャー研究

・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) の平均値は 1 年で 3.4 点、2 年で 6.9 点、3 年で 14.7 点低下、2 分間歩行テストの平均値は 10m、2 年で 28m、3 年で 62m 低下しているなどデータの蓄積が得られている.

・歩行可能な DMD の長期間における活動量の変化 (水野) : ベースラインから 36 ヶ月後の値は、運動量は 190 ± 218 kcal から 174 ± 217 kcal、METs は、 2.01 ± 0.43 METs から 1.53 ± 0.30 METs、Sedentary Time は、 443 ± 119 分から 513 ± 136 分、運動量に有意差はなかったが、Sedentary time、METs で有意な変化を認めた. 活動量計による評価は日常生活活動を反映し、新たな信頼できるアウトカムメジャーになり得ることを示した.

・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.

・BMD の自然歴調査多施設共同研究 (中村昭) : 正確な遺伝子情報が得られた 305 名のうち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ところ、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.

バイオマーカー研究

・尿中 miRNA 解析 (本橋) : 歩行不能期にある DMD 患者と、年齢をマッチさせた健常男性の尿中 miRNA を microarray 法で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.

・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 における尿タイチンの検討 (栗野) : 尿中タイチン値と大腿広筋、大腿二頭筋の CT 値に強い負の相関を認めた. いずれも膝関節の運動に関わる筋であり、歩行時などに収縮を繰り返すことで、筋が崩壊し変性をきたすことが考えられた.

・GNE ミオパチーのバイオマーカー確立を目指した研究 (森) : 前向き研究に参加した GNE ミオパチー患者の血小板数、血小板関連 IgG (PAIgG)、ヘリコバクター・ピロリ抗体と運動機能評価指標、粗大運動機能評価尺度、大腿四頭筋筋力、18 筋の合計筋力、握力、ピンチ力、努力肺活量、血清 CK、体組成測定の対比を調べたところ、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ことを見いだした。

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）とし、傷病名・医薬品・診療行為コードを決定した。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。これらを踏まえ厚労省へ NDB データ利用申請を行った。

・高 CK 血症女兒症例の診断・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（竹島）：ジストロフィン症診断時には無症状例が多いものの一部の症例で幼少期から様々な症状を呈し、症例に応じた診断アプローチが必要であった。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。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。

・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）：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い遺伝について当事者や家族に伝えることの難しさ、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。

・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。

・筋ジストロフィーの病型による嚥下造影

所見の検討（山本）：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。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。

・DMD の心筋障害（瀬川）：369 例の解析を行い、心不全が 10~20 才代の DMD 患者の主要な死因、心不全死例では、左室収縮能低下に加えて、左室拡大または心嚢水貯留を認める、左室拡大、心嚢水貯留のない例では左室収縮能低下があっても無症状で経過する、現在の心筋障害治療では症候性心不全、心不全死への効果は不十分であることを明らかにした。

・DM の呼吸管理：国際ガイドラインの実践と研究（石川）：2020 年に公表された 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今後の課題と考えられた。

・筋画像を用いた肢帯型筋ジストロフィーの診断アルゴリズム作成（中山）：アルゴリズムを作成し、脳神経内科専門医が試用しその実用性について一定の評価が得られた。

・AI を利用した骨格筋画像を用いた筋量測定に関する自動化ソフトの開発（中山）：IT 企業と共同で筋量定量自動化ソフトの開発を行っている。

・BMD の CT を用いた骨格筋評価（久留）：今後予定されている本疾患の自然歴研究で収集予定の骨格筋画像評価を踏まえ施設例の検討を行った。新たに作成した簡易評価スケールを用いて検討し、先に障害を受ける骨格筋の同定、遺伝子変異の種類による相違などを検討した結果、本スケールの有

用性を見いだした。

・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）：

Flaccid type の神経筋原性側弯症（NMS）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、高度脊柱変形を呈した NMS 患者の手術成績について検討したところ、これらの患者は骨盤傾斜角も不良であり、術前から重度の拘束性換気障害を呈し、高侵襲な手術を要していた。

・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、今年度も講演会、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 14 件 うち査読付論文 14 件

- 1) 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.
- 2) Ben Yaou R, Yun P, Komaki H, et al. International retrospective natural history study of *LMNA*-related congenital muscular dystrophy. *Brain Commun*. 2021 Apr 11;3(3):fcab075.
- 3) 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.
- 4) 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.

【学会発表】 計 28 件

1. 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. 2021.10
2. 原田裕子, 石塚量見, 中村治雅, 小居秀紀, 小牧宏文. 日本神経治療学会. 2021.10
3. 神内済, 本橋裕子, 竹下絵里, 小牧宏文 ら. 早期進行型心筋症を合併した **Duchenne** 型筋ジストロフィー 7 例の臨床的検討. 第 63 回日本小児神経学会学術集会. 2021 年 5 月
4. 栗野宏之, 齋藤良彦, 小牧宏文, 飯島一誠, 西野一三 ら. アジア人において、**FKRP** 遺伝子変異は先天性筋ジストロフィー 1C と肢帯型筋ジストロフィー 2I を発症する. 第 63 回日本小児神経学会学術集会. 2021 年 5 月

2-4 Research to Promote Clinical Development of Muscular Dystrophy and Establish Evidence

Principal Investigator, National Center of Neurology and Psychiatry
Hirofumi Komaki

Overall Research Report

1. Research Objective

(Objective) To promote the clinical development of innovative methods such as nucleic acid medicine, the Patient Registry (Remudy), which has been in operation since 2009, and the Clinical Research Network (MDCTN), which has been in operation since 2012, will be reorganized as CareCure-NMD (CCNMD) and operated under this research fund. Promote clinical research to develop clinical practice and create evidence to improve the standard medical care by utilizing the CCNMD's infrastructure.

2. Research Outcomes

Clinical Development

•A study on the efficacy of steroids in patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD): A protocol framework was developed, and a multi-institutional research structure was established to start the clinical trial. The protocol was completed, and face-to-face consultation on the RS strategy of PMDA was finalized. We applied for AMED research funding (Step 2) to conduct the clinical tests. The application was not accepted this academic year, but we will continue to challenge another open call for applications.

•CCNMD Survey: An annual survey of MDCTN member facilities was conducted on the number of patients and facility status. There were 7115 cases, including myotonic dystrophy type 1 (25.7%), Duchenne muscular dystrophy (DMD) (23.0%), Becker muscular dystrophy (BMD) (10.7%), facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) (8.3%), spinal muscular atrophy (5.3%), congenital myopathy (5.2%), limb-girdle

muscular dystrophy with confirmed molecular diagnosis (4.7%), undetermined limb-girdle muscular dystrophy (4.3%), and FCMD (4.3%).

Registry Studies

•We have established an office within the NCNP and have continued operations for dystrophinopathies (DMD, BMD), GNE myopathy, myotonic dystrophy (DM), congenital muscular diseases, and FSHD. The reorganization and integration of the office functions were completed by the end of the last fiscal year, and an integrated operational structure is now in place. As of March 31, 2022, the number of registered patients has increased to 2062, 238, 1135, 72, and 136, respectively.

•The Remudy-DMD Registry, a multi-institutional research study that foresees the use in post-marketing surveillance: As of March 2022, the number of enrolled patients was 103, and the research is ongoing.

•DM Registry: We migrated DM registry data from Osaka University to NCNP. We conducted a snapshot and cross-sectional analysis of the current treatment status in Japan for 809 symptomatic patients using the registry data.

•Registry of oculopharyngeal muscular dystrophies: We are preparing for the development of a registry based on the results of an examination of cases at our institution, which suggest that cases with 15 GCN repeats (10 wild-type repeats) in the exon one region of the etiologic gene PABPN1 develop ptosis and dysphagia earlier than those with 13 repeats.

•Uninsured genetic analysis and curation were performed for dystrophinosis, GNE myopathy, and FSHD. Additional analyses were performed for FSHD cases for which haplotype analyses were not

conducted.

Natural History and Outcome Measure Studies

•DMD Prospective Natural History Research: 32 patients were registered in the research. The interim analysis showed that the mean North Star Ambulatory Assessment (NSAA) dropped 3.4 points at 1 year, 6.9 points at 2 years, and 14.7 points at 3 years, and the mean of the 2-minute walk test decreased by 10 meters, 28 meters at 2 years, and 62 meters at 3 years. The accumulation of data has been obtained as described above.

•Changes in the activity volume of walkable DMDs over time: Values at baseline and after 36 months are as follows: exercise volume from 190±218 kcal to 174±217 kcal; METs from 2.01±0.43 METs to 1.53±0.30 METs; sedentary time from 443±119 minutes to 513±136 minutes; there were no significant differences in the amount of exercise; however, there were significant changes in sedentary time and METs. The results showed that assessment by activity meters reflects daily life activities and can be a new reliable outcome measure.

•Prospective natural history research of GNE myopathy: A 5-year prospective observational research was conducted. The results showed that summed MMT, GMFM, grip strength, pinch strength, %FVC, CK, leg anthropometry, and SF-36 physical functions showed significantly progressive data over the long term.

•A multi-institutional research of BMD natural history: The phenotypes and treatment efficacy of the following six types of deletion mutations and other mutations (151 patients), which frequently occurred among 305 patients for whom accurate genetic information was available, were examined by analytical statistics: exon45-47del (69 patients), exon45-48del (40 patients), exon45-49del (14 patients), exon45-55del (12 patients), exon3-7del (10

patients), and exon45-53del (9 patients). It was suggested that gait and respiratory function might be related to genotype.

Biomarker Studies

•Urinary miRNA analysis: Urinary miRNAs were comprehensively analyzed in patients with DMD in the ambulatory stage and age-matched healthy men using a microarray method. We identified significantly elevated miRNAs in the patient group. The miRNAs function was analyzed using fibroblasts and myoblasts, suggesting that miRNAs may control cell growth inhibition and myofiber size.

•Urinary titin in FCMD: Urinary titin levels were significantly elevated in all 18 patients with FCMD compared to healthy controls and showed a significant correlation with serum CK levels. It also showed a significant correlation with GMFM, the motor assessment scale of FCMD, in homozygote patients with the founder haplotype.

•A study of urinary titin in DMD: We found a strong negative correlation between urinary titin levels and CT values of the Vastus lateralis thigh and biceps femoris muscles. Both muscles are involved in the movement of the knee joint. Repeated contraction during walking and other activities may cause muscle disintegration and degeneration.

•Research aimed at establishing biomarkers for GNE myopathy: We compared platelet count, platelet-associated IgG (PAIgG), and Helicobacter pylori antibody with motor function assessment indices, gross motor function assessment scale, quadriceps muscle strength, total muscle strength of 18 muscles, grip strength, pinch strength, effort lung capacity, serum CK, and anthropometric measurements in GNE myopathy patients who participated in a prospective study. We found that PAIgG values are potential biomarkers of muscle strength and sialic acid metabolic disorders.

Evidence-Building Studies

- Epidemiological study of neuromuscular diseases using the National Database of Neuromuscular Diseases: Target diseases and evaluation items (primary endpoint: the number of prevalent patients, secondary endpoints: morbidity of diseases, quality of medical care) were determined. The names of diseases, drugs, and medical practice codes were determined. The environment for handling NDB data was organized. An ethical review application was submitted to implement the research, and was approved. Based on the above, we applied to the Ministry of Health, Labour, and Welfare to use the NDB data.

- Ethical, clinical, and molecular genetic considerations in the diagnosis and follow-up of a girl with hyperCKemia: Although many cases were asymptomatic at the time of diagnosis of dystrophinosis, some cases presented various symptoms from childhood and required a case-specific diagnostic approach. Some patients were diagnosed when they developed heart failure at the age of fifties, and inadequate information about genetic risk and health care was provided in some cases. In the diagnosis and follow-up, it is necessary to establish a support system for women to manage their health appropriately as well as to provide genetic counseling.

- Examination of ethical issues in the pre-onset/early diagnosis and treatment of muscular dystrophy: We held a meeting to exchange opinions not only with sociologists, ethicists, doctors who provide genetic counseling, and other specialists but also with the families of the concerned patient. We identified the difficulties in communicating about genetics to the patients and their families, differences in the values of the people involved, differences in understanding of genetic diseases, and the issue of patient autonomy as essential themes.

- Examination of the introduction of home standing exercise using a knee-ankle-foot

orthosis (KAFO) for patients with DMD and its long-term effects: Continuation of home standing exercise using KAFO may contribute to the prolongation of ambulation, suppression of scoliosis progression, and maintenance of respiratory function.

- Investigation of the findings of dysphagia according to the type of muscular dystrophy: Of 286 patients with muscular dystrophy, 184 (64%) had dysphagia, including 46 (16%) with aspiration, 104 (36%) with a residual glottal valley, and 133 (47%) with residual pear-shaped depression. BMD, LGMD, and FSHD1 showed a low frequency of dysphagia complications, while DMD, DM1, and OPMD showed a high frequency. Dysphagia could be diagnosed in FSHD1 based on subjective perception, but not in the other diseases. We should suspect dysphagia complications in DM1 and OPMD even if the patient is unaware.

- Myocardial damage in DMD: We analyzed 369 cases. Heart failure is the leading cause of death in DMD patients in their 10s to 20s. Cases of death from heart failure show left ventricular systolic dysfunction and left ventricular enlargement or pericardial effusion. Patients without left ventricular enlargement or pericardial effusion are asymptomatic despite left ventricular systolic dysfunction. The current treatment of myocardial injury is ineffective in treating symptomatic heart failure and death from heart failure.

- Respiratory management of DM: Practice and study of international guidelines: Based on the international consensus on respiratory care for DM1 published in 2020, cough assistance was applied to patients with reduced cough function. However, it is difficult to apply the recommended respiratory care to patients with inadequate comprehension and caregiving skills. This is an issue for the future.

- Creation of an algorithm to diagnose limb-girdle muscular dystrophy using muscle images: The algorithm was created and tested by a neurologist, and a

certain evaluation of its practicality was obtained.

- Development of automation software for muscle mass measurement by skeletal muscle images using AI: We are developing automation software for muscle mass measurement in collaboration with an IT company.

- Skeletal muscle evaluation using CT of BMD: We examined facility cases based on the skeletal muscle imaging scheduled to be collected in this disease's upcoming natural history study. A newly developed quick evaluation scale was used in the study. In addition, identification of skeletal muscles affected first, and differences by type of genetic mutation were examined. As a result, we found the usefulness of this scale.

- A research on postoperative outcomes and risk factors for perioperative

complications in neuromuscular scoliosis:

Posterior corrective fusion for neuromuscular scoliosis (NMS) of the flaccid type has been reported to have a high perioperative complication rate. We investigated the surgical outcomes of patients with NMS who presented with severe spinal deformity. These patients also had a poor pelvic tilt angle, presented with severe preoperative restricted ventilation problems, and required highly invasive surgery.

- Clinical research from the viewpoint of patients and families in close cooperation with patient and family associations: This research team has been working closely with patient groups. The team continued to collaborate on lectures, registries, and outcome measure studies this academic year.

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とする。

本年度も引き続き、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。

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 らによって 2020 年に公表された。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。

そこで、本年度も引き続き遺伝子難病、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、今回は専門家だけではなく、患者会のスタッフも参加して実施した。

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ることを決定した。

意見交換会では、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。

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が、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

今回は社会学者、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。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。

Duchenne 型筋ジストロフィーの心筋障害-NCNP で実施した 10 年間の心エコー検査より-

瀬川 和彦

国立精神・神経医療研究センター

緒言

Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) は、人工呼吸の進歩により生命予後が改善している一方、心筋障害の死因に占める割合が増加している。心筋障害は加齢とともに進行するが、個人差が大きい。

目的

年齢層別の心筋障害、症候性心不全、心不全死、その他の死亡の頻度を調査すること。

方法

2011 年 1 月～2020 年 12 月に国立精神・神経医療研究センター病院で心エコー検査を実施した DMD 患者 375 例のうち、女性 DMD2 例、クラインフェルター症候群 1 例、心房中隔欠損症 2 例、描出困難 1 例を除いた 369 例を対象とした。1 患者につき調査期間内に実施した最後の検査時の年齢、左室内径短縮率 (%fractional shortening: %FS)、左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic dimension: LVDd) を調査した。また、診療録より調査期間中の症候性心不全、心不全死、その他の死亡の有無を調査した。

結果

年齢分布は、0～9 才 74 例、10～19 才 162 例、20～29 才 92 例、30～39 才 36 例、40～49 才 5 例であった。

左室収縮能低下の指標である %FS<27% は、0～9 才 0%、10～19 才 35.2%、20～29 才 78.3%、30～39 才 75.0%、40～49 才 80% に認められた。

左室拡大の指標である LVDd>54mm は、0～9 才 0%、10～19 才 10.5%、20～29 才

18.5%、30～39 才 11.1%、40～49 才 20.0% にみられた。

症候性心不全、心不全死、その他の死亡はそれぞれ、0～9 才 0%、0%、0%、10～19 才 1.9%、3.7%、3.1%、20～29 才 1.1%、8.7%、9.8%、30～39 才 0%、2.8%、16.7%、40～49 才 0%、0%、20% であった。

症候性心不全または心不全死の 19 例中 17 例 (89%) で左室の拡大 (LVDd>54mm) を認め、左室拡大のない 2 例 (11%) では心嚢水の貯留を認めた。

考察

当施設では、心筋障害治療として 10 才～ACE 阻害薬を開始し、左室収縮能の低下がみられた時点で B 遮断薬を追加し、さらに左室拡大がみられた時点でミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を追加している。心筋障害治療を行っても左室収縮能の低下は 10 才代～20 才代の多くの例で顕在化するが、正常に保たれる例も 2 割程度認められた。症候性心不全、心不全死は左室拡大または心嚢水貯留例にみられ、それらを伴わない左室収縮能低下例は無症状で経過した。DMD 患者の心筋障害治療の目的は、症候性心不全、心不全死の予防であり、そのリスク因子である左室の拡大、心嚢水貯留を防ぐことである。心不全は 10 才代～20 才代の DMD 患者の主要な死因である。心筋障害治療に対する臨床研究は、10 才代、20 才代を対象に、症候性心不全、心不全死、左室拡大、心嚢水貯留をエンドポイントにして実施することが望ましいと考えられる。

Study Limitation

当施設は外来診療が中心であり、高齢患者の通院困難などにより年齢分布が偏在化している可能性がある。また後方視的研究のため、調査期間中に他院へ転院するなどして転帰が不明の例も含まれる。

結論

心不全は 10 才代～20 才代の DMD 患者

の主要な死因である。

心不全死例では、左室収縮能低下に加えて、左室拡大または心嚢水貯留を認めた。

左室拡大、心嚢水貯留のない例では左室収縮能低下があっても無症状で経過する。

現在の心筋障害治療では症候性心不全、心不全死への効果は不十分であり、さらなる治療法の開発が望まれる。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの自然歴 研究と新規治療薬有効性評価への応用

分担研究者

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】

日本で標準的医療を受けているデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の自然歴データは臨床開発を進める上で重要であり、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。DMD では 2020 年 5 月にエクソン 53 スキッピング治療薬ビルトラルセンが発売され、市販後の有効性評価の上でも DMD の自然歴情報は参考になりうる。

本研究では、DMD 自然歴研究の当院登録患者の今までの集計データを報告し、当院でエクソン 53 スキッピング治療を導入した中で歩行可能例への有効性評価への応用について検討する。

【方法】

DMD 自然歴研究の当院登録患者 15 例を対象に、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/6 分間歩行テスト、定量的筋力評価 (膝関節伸展/屈曲・肘関節伸展/屈曲・握力) についての経時的なデータを集計した。当院でエクソン 53 スキッピング治療を導入した中で歩行可能な 5 例のデータを集計し、有効性評価への応用について検討した。

【結果】

DMD 自然歴研究の当院登録患者 15 例のうち、全例がベースラインから 1 年後までの 3 回の評価、13 例が 2 年後までの 5 回の評価、11 例が 3 年後までの 7 回の評価を実施していた。NSAA の平均値は 1 年で 3.4 点、2 年で 6.9 点、3 年で 14.7 点低下、2 分間歩行テストの平均値は 10m、2 年で

28m、3 年で 62m 低下、6 分間歩行テストの平均値は 40m、2 年で 92m、3 年で 186m 低下した。床からの立ち上がり時間の平均値は、1 年で 1.53 秒、2 年で 3.08 秒、3 年で 11.85 秒延長、10m 走行/歩行時間の平均値は、1 年で 0.70 秒、2 年で 2.00 秒、3 年で 4.46 秒延長、TUG の平均値は、1 年で 0.67 秒、2 年で 2.39 秒、3 年で 8.25 秒延長した。定量的筋力評価の平均値は、膝関節伸展は 1 年で 7.2N 低下、1 年で 15.5N 低下、3 年で 29.1N 低下と経年的に低下したが、膝関節屈曲と肘関節伸展/屈曲については 1 年、2 年では横ばい (3.4N 上昇～1.4N 低下)、3 年で低下 (7.8～9.6N 低下)、握力は 3 年までやや上昇～横ばい (0.1～4.9N 上昇) で推移した。当院でエクソン 53 スキッピング治療導入例の中で歩行可能な 5 例については、10m 走行/歩行時間、定量的筋力評価が治療導入 6 か月時まではほぼ横ばいで維持できていた。

【考察】

DMD 自然歴研究では過去の臨床試験を参考に運動機能評価の項目を設定している。選択基準として床からの立ち上がりが可能で自力で歩行可能である患者としており、ベースラインの時点で運動機能が良いため、1 年程度の短期間では実施している運動機能評価項目に大きな変化はなく、約 3 年程度の経過を追うことで自然経過の推移が明らかになることが考えられた。エクソン 53 スキッピング治療導入例では歩行可能でも床からの立ち上がりが困難である例も含まれ、DMD 自然歴研究と同様の項目を定期的に評価することで、今後長期的な新規治療薬による有効性が明らかになる可能性がある。

【結論】

DMD の自然歴研究は、今後の DMD 新規治療薬の有効性評価に応用できる可能性がある。

【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.

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
臨床研究支援部
病院 臨床研究・教育研修部門
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

昨年度の大阪大学から筋強直性ジストロフィーの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。2022年3月末現在、ジストロフィノパチー2,062名、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）238名、筋強直性ジストロフィー1,135名、先天性筋疾患72名、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー136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3月末で登録症例数103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申し込み済みである。

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のあり方について議論を進めている。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している。

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している。

しかしながら、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、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. 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.
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. 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
7. 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 25 例に対し RNA-seq を行い、変異の同定を試みた。

[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、RNAseq、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、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き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]

2019 年度 66 症例、2020 年度 41 症例、2021 年度 28 症例の DMD 遺伝子全シーケンスを行った。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3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た。

[GNE ミオパチーの解析実績]

2019年度39症例、2020年度24症例、2021年度20症例のGNE遺伝子解析を行った。

[GNE ミオパチー研究実績]

本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 ManNA c 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。

[FSHD の解析実績]

2019年度148症例、2020年度176症例、2021年度182症例の新規診断を行った。2020年9月 Remudy 登録が開始され、D4Z4レポート1-6回で4qAハプロタイプ未確認の症例は本登録の為に4qAハプロタイプの確認が必須であることより、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-2021年3月50例、2021年度47例確認した。

[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]

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は、RNA-seq、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バリエントを有する例は他の変異を有するGNE ミオパチー患者よりシアル酸濃度が高く、ホモ接合体でも発症しないことは、同バリエントは活性部位が保たれ、epimerase 部位から kinase 部位への ManNA c の受け渡しや多量体形成が部分的に障害されていることから説明可能であった。また多量体平衡が環境因子等により変わることが発症に関わる可能性が考えられた。こ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。

[FSHD]

メチル化の cutoff 値の再検討が必要と考えられた。今後、レポート回数が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ていく。

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.

歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィーの長期間における活動量の変化

水野勝広

国立精神・神経医療研究センター病院
身体リハビリテーション部

緒言

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) の臨床試験では、有効性を示すアウトカムメジャーとして、6分間歩行テスト (6MWT) が主要評価項目として利用されることが多かったが、近年、床からの立ち上がりや North Star Ambulatory Assessment に変わりつつある。臨床試験に於いて病院に来院して実施される運動機能評価は、DMD の実生活における日常生活活動全てを反映している訳ではない。2018年1月から実施している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」(UMIN000030562) の中で、病院で実施される運動機能評価と共に、日常生活に於いて活動量計による計測を行い3年間の長期経過を観察し、アウトカムメジャーとしての活動量の有用性を検討した。

方法

対象は、当院でDMDの自然歴研究に参加している自力で床からの立ち上がり、および歩行可能なDMD男児9名 (8.3±0.86歳) とした。活動量計は、ActiGraph Link GT9X (ActiGraph, FL, US) を使用し、サンプリングレートは、30Hzで行った。活動量計は、ベルトで右側腸骨稜の上に装着し、起床から就寝まで、入浴時間を除いて装着した。

活動量計による計測は、自然歴研究における6か月毎の運動機能評価日の翌日から、14日間とした。ベースラインから、6か月毎に36か月までを評価した。日常の活動内容について学校や運動内容について、家族によって行動記録を記載した。分析は、ActiLife 6 (ActiGraph, FL, US) を使用し、装着した日数で平均した運動量 (kcal)、METs (運動強度)、Sedentary Time (座位時間; 分) を評価した。統計解析は、一元配置分散分析 (analysis of variance: ANOVA) と多重比較検定 (Bonferroniの補正) を用いて算出した。

結果

ベースラインから36ヶ月後の値は、運動量は 190±218 kcal から 174±217 kcal、METs は、2.01±0.43 METs から 1.53±0.30 METs、Sedentary Time は、443±119分から 513±136分であった。ベースラインから36か月の期間で、運動量には有意な差はなかった (ANOVA: $F(1, 6)=0.5549$, $p>0.05$) が、Sedentary time ($F(1, 6)=4.5255$, $p<0.01$)、METs ($F(1, 6)=13.0263$, $p<0.001$) では有意な変化を認めた。多重比較検定の結果、Sedentary Time は、ベースラインに対し30か月の期間で ($p<0.05$)、METs ($p<0.01$) は、ベースラインに対し18か月 ($p<0.05$)、24か月 ($p<0.01$)、30か月 ($p<0.01$)、36か月 ($p<0.01$) で有意な変化を認めた。

考察

3年間の活動量計による計測から日常生活における歩行可能なDMDにおける運動

強度の低下が明らかとなった。消費カロリーには明らかな変化は認めず、運動強度 (METs) の低下や、座位時間の延長が認められていたことから、自然歴経過に伴い日常生活の中で高い強度の運動を行えなくなり、座っている時間が長くなることが示唆された。

自宅での運動強度の評価は、病院での運動機能評価では見られない日常生活活動における運動量を正確に反映しており、DMD患者の運動機能の自然歴経過を鋭敏に反映する指標の一つであることが示唆された。

結論

活動量計による評価は DMD における自然歴経過と共に変化する日常生活活動を反映し、病院で行われる運動機能評価を補完する新たなアウトカムメジャーになり得る可能性が示唆された。

参考文献

1. 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.
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. 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..
4. Arteaga D, Donnelly T, Crum K, Markham L, Killian M, Burnette WB, Soslow J, Buchowski MS. Assessing Physical Activity Using Accelerometers in Youth with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(3):331-342..

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

本橋裕子

国立精神・神経医療研究センター

小児神経科

【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き、承認された。現在、厚労省へ NDB データ利用申請を行なったところである。

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。

【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¹⁾、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²⁾。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。

【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/iryuhoken/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.

GNEミオパチーのバイオマーカー確立を
目指した研究

森まどか
国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経内科

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、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。病態を反映したバイオマーカーが存在しないことが評価を困難にしていた。シアル酸欠乏により生じる現象を探り、筋障害との関連を検討した。

B. 研究方法

前向き研究に参加した、遺伝子診断で確定された GNE ミオパチー患者での血小板数、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 (6 分間歩行 (6 minutes walk tests, 6MWT) , 粗大運動機能評価尺度 (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、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)の対比を調べた。

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。運動機能評価では summed MMT, %FVC, 握力、CK 値が時系列で低下した。血小板数は 22.0 ± 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

GNEミオパチーで各症例に自然歴研究のような精緻な運動機能評価は困難であることから、バイオマーカーは治療効果や病勢評価のために非常に有用である。

GNE遺伝子変異は先天性血小板減少を生じることがあることが知られていたが、ミオパチー症例での運動機能との対比の検討はなく、今後臨床に有用と考える。PAIgGは免疫機序によらず血小板のクリアランス亢進を反映すると考えられるため、過去に自己免疫機序による特発性血小板減少症と診断された症例もあり、不要な免疫療法のリスクがある。病態の周知に努めたい。

E. 結論

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。

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

Madoka Mori-Yoshimura, Yasushi Oya, Hiroyuki Yajima, Satoru Noguchi, Katsuhiko Mizuno, Ichizo Nishino, Yuji Takahashi : A long-term natural history study of GNE myopathy. 第62回日本神経学会学術大会. 京都 : 20210519-0522

M. Mori-Yoshimura, Y. Yajima, A. Kimura, K. Segawa, Y. Oya, K. Mizuno, S. Noguchi, I. Nishino, Y. Takahashi : Long-term evaluation parameters for and complications of GNE myopathy:a five-year observational follow-up natural history study. World Muscule Society 2020 Virtual Congress. Web: 20210920-20210924

2022年4月17日日本内科学会総会プレナリーセッションおよび一般演題にて発表予定。

筋ジストロフィーの病型による嚥下造影所見の検討

山本敏之

国立精神・神経医療研究センター病院

脳神経内科

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で、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。嚥下障害の自覚について、日本語版嚥下障害質問票(SDQ)で評価した(2)。SDQは15の質問で構成された自己回答式質問票で、総点は0.5~44.5点で、点数が悪いほど嚥下が悪いと判定される。疾患別に嚥下造影検査の所見と自覚しやすい症状を評価した。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。SDQは257人から回答が得られ、総点中央値は全体で6.5点、嚥下障害群90人は7.5点、嚥下正常群167人は7.5点であった。筋ジストロフィー全体では、嚥下障害群は有意にSDQの点数が高かった($p < 0.01$)。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。嚥下障害群/嚥下正常群の SDQ の総点中央値は、それぞれ BMD: 6.5 点/3.5 点, DMD: 9.0 点/5.5 点, FSHD1: 14.5 点/3.5 点, LGMD: 5.5 点/2.5 点, DM1: 7.5 点/8.5 点, OPMD: 5.5 点/-であった。FSHD1 のみ嚥下障害群と嚥下正常群とで有意差があった ($p < 0.02$)。

嚥下障害を合併した成人筋ジストロフィー一患者に現れやすい症状は、「質問 6 噛んだ食べ物がのどを通過するとき、数回、飲み込みを繰り返す ($p = 0.01$)」「質問 10 水分を飲むときに咳き込む($p = 0.04$)」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、DM1 25.9%と OPMD 57.1%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。FSHD1 は自覚から嚥下障害の合併を診断できた。嚥下障害を合併した成人筋ジストロフィーは、複数回嚥下と飲水でのむせを、有意に自覚した。それぞれ、嚥下における食物輸送の異常と気道防御の異常を反映していると考えた。

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。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。

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.
2. 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.

尿中タイチンは Becker 型筋ジストロフィー患者の大腿広筋と大腿二頭筋変性のバイオマーカーとなる

栗野宏之

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学

緒言

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 BMD 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)。

筋 CT 値は、CT 検査において得られる組織の放射線密度の定量値である。水の放射線密度を 0 と定義し、骨格筋は約 40-50HU である。筋ジストロフィーにおいて骨格筋の低い CT 値は筋変性を示唆する。今回、我々は、BMD 患者における尿中タイチン値と筋 CT 値の関連を検討した。

方法

対象は、当院で尿中タイチンを測定し、かつ筋 CT 検査を施行した BMD 患者 18 人。尿を 77 個、CT 画像を 18 個得た。尿中タイチンは松尾雅文らが開発した ELISA 法 (Human Titin-N fragment Assay kit-IBL, 株式会社免疫生物研究所) を用いて測定した (2)。尿中クレアチニンを測定し、尿中タイチン濃度は pmol/mg Cr で表した。筋 CT 値は上腕部の 2 個 (上腕二頭筋、三頭筋)、臀部の 1 個 (大殿筋)、大腿部の 7 個 (大腿

直筋、大腿広筋、縫工筋、薄筋、内転筋、半腱様筋/半腱膜筋、大腿二頭筋) の筋から得た。統計学的検討は、Spearman の順位相関係数を用い、相関係数 ($|r|$) が 0.7 以上を強い相関と定義した。

結果

BMD 患者の尿中タイチン値は 0.4~1046.4pmol/mg Cr と幅広い分布を示した。尿中タイチンと年齢 (3~24 歳) に強い相関を認めなかった ($r=0.16$)。骨格筋の CT 値は -18.1~65.5HU であった。各骨格筋の CT 値と年齢 (6~24 歳) に強い相関を認めなかった ($|r|=0.02\sim 0.20$)。筋 CT 撮影日に測定した尿中タイチン値と筋 CT 値の関連を検討したところ、上腕部や臀部の筋に強い相関を認めなかった ($r=-0.25\sim -0.61$)。大腿部の筋では、大腿広筋と大腿二頭筋の相関係数はそれぞれ -0.82、-0.71 であり、強い相関を認めた。

結論

尿中タイチン値と大腿広筋、大腿二頭筋の CT 値に、強い負の相関を認めた。大腿広筋は膝関節を伸展する一関節筋であり、立位や歩行の際に絶えず強い力を要する。また大腿二頭筋は股関節、膝関節の屈曲に重要な役割を果たす。いずれも膝関節の運動に関わる筋であり、歩行時などに収縮を繰り返すことで、筋が崩壊し変性をきたすことが考えられた。

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. 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

石垣 景子

東京女子医科大学小児科

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臨床試験

【緒言】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。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。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¹⁾。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】昨年度末には、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、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 9 例の 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。2022 年 4 月～2024 年 3 月の予定で、①ホモ接合型 FCMD 患者を対象としたステロイドの臨床試験 (ホモ接合型 15 症例) および、②ホモ接合型およびヘテロ接合型を対象としたステロ

イド臨床試験 (①に加え、複合ヘテロ接合型 5 例) を作成した。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 カ月経口投与し、治療前後の GMFM による運動機能評価の変化を主要評価項目とした。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。

【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、PMDA の RS 戦略相談の対面助言は、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の契約、筋量測定機器の貸与に関し契約を進め、ほか、来年度の治験開始に向け、安全評価委員会などの各メンバーに関しても決定している。AMED 公募 (ステップ 2) に応募し、採択されれば来年度に治験を開始する予定とされていたが、残念ながら不採択となった。今回の応募では、採択に至らなかったが、競争的研究費に応募する際には、現在治療薬のない筋ジストロフィーにおける治療開発の重要性に関して、強調していく必要がある。治験前準備は全て完了しており、新たな公募に挑む予定である。

【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。

【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) Murakami T et al. Severe muscle damage following viral infection in patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2012;34(4):293-7.
- 3) 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

II. 筋ジストロフィーにおける BNP と NT-proBNP との相関性

【緒言】BNP は、筋ジストロフィーの心合併症診療において、有用なマーカーの一つとされる。一方で、NT-proBNP についての知見集積は乏しく、その有用性は明らかでない。昨年、我々は当科で経過観察中の筋ジストロフィー患者の BNP 値と NT-proBNP 値とに有意な相関があることを示し、BNP 値、NT-proBNP 値とも左室収縮能と有意な相関を持つことを報告した。その後、さらに症例を蓄積し、若干の知見を得たので、報告する。

【方法】2019年10月から2021年10月までの間、当科に受診歴のある、急性期症状のない福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）患者及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者の BNP 値、NT-proBNP 値及び左室短縮率（LVSF）について、後方視的に調べた。

【結果】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】昨年と同様、FCMD 及び DMD において、BNP と NT-proBNP とは良好な相関を示した。NT-proBNP 値は BNP 値の凡そ 5 倍程度の値を示した。FCMD においても、DMD での既報告と同様、BNP 値と LVSF は指数関数的な挙動を示し、 $BNP>40$ [pg/mL]または $NT\text{-}proBNP>125$ [pg/mL]での左室収縮能低下が示唆された。

【結論】筋ジストロフィーの心合併症診療において、NT-proBNP は BNP と同様に有用であり、その値は BNP 値の 5 倍程度であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) Nakanishi T et al. Cardiac involvement in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2006;117(6):e1187-92.
- 2) Schade van Westrum S et al. Brain natriuretic peptide is not predictive of dilated cardiomyopathy in Becker and Duchenne muscular dystrophy patients and carriers. *BMC Neurol.* 201;13:88

筋強直性ジストロフィーの呼吸管理：国際ガイドラインの実践と研究

石川悠加
国立病院機構北海道医療センター
神経筋／成育センター

【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¹⁾²⁾。

【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。

【対象】

当センター開設の2020年9月から2021年11月までに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（peak cough flow=PCF）、

咳介助の方法、非侵襲的陽圧換気療法（noninvasive positive pressure ventilation=NPPV）使用状況

【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 ± 811.2 ml（500～3200ml）。PCF平均 187.9 ± 88.7 L/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）。

【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。

【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。

【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

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^{2,3)}。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関による、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、両者の連関による、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 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 29 施設 (81%, 2022 年 3 月 31 日現在) であった。

2021 年度の「治験・臨床研究実施体制調査」に回答した 29 施設のすべてで、「努力性肺活量」「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」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 28 施設に、治験審査委員会と利益相反審査委員会は 25 施設に設置され、20 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。26 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6施設に留まり、20施設は「医師同士で個人的に対応」していた。

2021年度の「診療症例数調査」に回答した26施設と1施設群における症例数の単純合計は7,115人で、病型は多い順に筋強直性ジストロフィー1型(25.7%)、デュシェンヌ型(23.0%)、ベッカー型(10.7%)、顔面肩甲上腕型(8.3%)、脊髄性筋萎縮症(5.3%)、先天性ミオパチー(5.2%)、分子診断で病型確定した肢帯型筋ジストロフィー(4.7%)、病名未確定の肢帯型筋ジストロフィー(4.3%)、福山型先天性筋ジストロフィー(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。

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⁴⁾。これらの症例の診断に関する大規模調査研究を実施する価値があると思われる。

患者レジストリと臨床試験ネットワークの関連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。コロナ禍が長引き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

ベッカー型筋ジストロフィーのCTを用いた骨格筋評価

久留聡

国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科

【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 frame 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 $\Delta 45-47del$ 、22歳 $\Delta 48 del$ 、36歳 $\Delta 24-48 del$) は全スライス正常 (A) であった。77歳例 ($\Delta 10 del$) 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 ($\Delta 45-47del$ 、 $n=9$ 、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 ($\Delta 45-48 del$ 、 $n=7$ 、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 ($\Delta 2$ 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ると欠損データが多くなってしまう恐れがある。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.
2. Tasca G, Iannaccone E, Monforte M, et al. Muscle MRI in Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2012 Oct 1;22 Suppl 2:S100-6.

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 晶士
北里大学医学部整形外科

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、しばしば進行性の神経筋性脊柱側弯症（NMS）を呈する。側弯症の進行を防ぐための手術治療は脊柱側弯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ている。しかし一方で、神経筋性側弯症の高い周術期合併症率が報告されるなど安全性について懸念がある。本年は、高度脊柱変形を呈した NMS 患者の手術成績について検討した。

方法

手術時に Cobb 角 100 度以上の高度脊柱変形を呈し、後方矯正固定術を試行した弛緩型神経筋性脊柱側弯症患者 30 例（男児 13 例、女児 17 例、平均年齢 13.8 歳、脊髄性筋萎縮症 11 例、ドウシェンヌ型筋ジストロフィー 8 例、その他 11 例）を対象とした。術前呼吸機能として%肺活量と 1 秒率を、術前心機能として左室駆出率（EF）を、手術因子として手術時間、出血量、固定範囲、周術期合併症を調査した。また、画像所見として、術前・術後 1 ヶ月の Cobb 角と骨盤傾斜角（PO）を調査し、それぞれ矯正率を調査した。また、手術時に骨盤まで固定した P 群（6 例）と L5 までの固定とした L5 群（24 例）において術後成績を 2 群比較した。

結果

対象患者の術前平均 Cobb 角は 121.9 度、PO は 42.9 度と高度の脊柱変形を呈してお

り、術前%肺活量 34.1%、1 秒率 91.5%、EF66.1%と術前から重度の拘束性換気障害を呈していた。平均手術時間は 339 分、平均出血量は 1440ml と高侵襲の手術を要しており、8 例 26.7%に周術期合併症を認め、Cobb 角・PO の矯正率は 48.5%、42.0%であった。骨盤固定の有無による 2 群間比較では、P 群は L5 群と比べて手術時間が有意に長く、PO の術後矯正率が有意に良好であった。

結論

高度脊柱変形を呈した神経筋性疾患患者は PO も不良であり、術前から重度の拘束性換気障害を呈し、高侵襲な手術を要していた。我々は重度拘束性換気障害や高度脊柱変形が NMS 手術の周術期合併症などの危険因子となりうることを報告¹⁻³⁾しており、手術リスクが高まる前の早期からの手術介入が望ましい。高度脊柱変形に対して、骨盤まで固定を行うことは良好に PO を矯正することができる一方で手術侵襲が高くなる可能性があり、術前の患児の全身状態に応じた術式選択が必要である。

参考文献

1. 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
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. 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

大阪大学大学院医学系研究科 生体病態情報科学

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は、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。2022年3月末現在で、343の医療機関、654名の医師の協力により、1135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^{1,2)}。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

2020年3月現在の登録患者のうち、登録時に20歳以上であり、サザンプロット法によってDM1と確認されている患者を対象とした。尚、cDMは除外した。

解析のために使用した項目は、背景情報として、登録時年齢、発症年齢、性別、身長、体重、サザンプロット法で測定したCTGリピート数、歩行能力、車椅子の使用と使用開始年齢である。呼吸に関しては、%FVC、人工呼吸器使用歴とその方法。心臓に関しては、心電図における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。自覚的な筋強直の程度、筋強直に対する薬物治療の内容。自覚的な眠気の種類、眠気に対する薬物治療の内容。胃ろう・経管栄養施行の有無と開始年齢、白内障手術の有無と手術時年齢。その他合併症である。

結果

対象患者は809名で年齢は20歳から78歳にわたり、平均年齢は44.2歳で性差は見られなかった。2.5%(101/809)の患者は歩行不能であり、車椅子は23%(186/809)が使用していた。

人工呼吸器の使用率は15.2%であり、使用者の約4割が歩行不能であった。また使用群の88%が非侵襲の人工呼吸器を使用していた。使用開始年齢の平均は46.6歳であ

った。人工呼吸器不使用群にて%FVC が 50%を下回る患者は 12.8%であり、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。心不全に対する薬物治療は全体の 9.6%で行われており、内訳としてはβブロッカー、ACE-ARB、利尿剤の順に多かった。

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。薬物治療を受けていないのが 42%、経口薬物治療群が 42.9%、インスリン治療群が 5.7%、経口薬とインスリン併用治療群が 9.1%であった。経口薬物の内訳として DPP4 阻害剤、ピグアナイド、SU 薬、アルファグルコシダーゼ阻害剤、チアリゾン、グリニド薬の順に多かった。

筋強直症状を訴えているのは全体の 96%で筋強直に対する処方としてメキシレチンの投与を受けている患者は全体の 1.9%であった。

日中の眠気を訴えている人は全体の 71%であり、眠気に対する処方としてモダフィニルもしくはメチルフェニデートの投与を受けている患者は全体の 1%であった。

考察

本研究は、日本における治療の現状を、

患者レジストリデータを用いて、snapshot 的、臓器横断的に報告した。これまで患者登録を活用した研究が多数報告されているが、本研究のように治療状況を多臓器にわたり横断的にまとめた報告はみあたらない。

呼吸関連死は死因の第一位であり、呼吸関連死の減少は生命予後改善の最大の課題の一つである。ガイドラインによれば%FVC が 50%を切り最大吸気圧が 60cmH₂O を下回る場合 or 日中の高二酸化炭素血症(PaCO₂ が 45mmHg 以上) or 夜間低換気が示されると人工呼吸器の使用が推奨される。しかし我々のデータ中には%FVC が 50%以下にも関わらず人工呼吸器を使用していない患者がある程度存在し、2%の人工呼吸器不使用患者は 30%を下回っている。患者の自覚が乏しいことや、人工呼吸器使用が主観的な改善につながらないこと、理解の問題などにより、コンプライアンスが不良になったり、人工呼吸器の導入が断念されたりしていると考えられる。一方、%FVC が 50%以上だが人工呼吸器を使用している患者も存在する。これは夜間低換気や睡眠時無呼吸症候群の改善を目的とした利用が考えられる。本症の呼吸障害の機序には骨格筋障害だけでなく中枢神経障害も関与し複雑である。呼吸は生命予後に関係する最重要課題であり、病態の解明と人工呼吸導入の最適化の検討の必要がある。

本研究では日本・海外における本症の診療ガイドラインが普及する以前の日本における治療の現状を snapshot 的、横断的に解析した。Remudy 患者登録においては毎年データの更新を行っており、今後ガイドライン策定後のデータとの比較が可能である。

本研究の限界としてコレクションバイアスがあげられる。全数登録ではなく、患者主導の登録であるため、自覚症状の乏しい軽症患者や、身体症状・中枢神経症状の重い患者の登録が少ない可能性がある。また、登録に熱心な患者や、登録に関心のある医師を受診している患者が多い可能性があり、治療内容も我が国の平均を反映していないかもしれない。検査施行のバイアスも考えられ、有症状者・重症者を中心に検査が施行され、軽症者では検査そのものが実施されていない傾向もあると想定される。

結論

日本における治療の現状を snapshot 的、横断的に解析した。Remudy 患者登録においては毎年データの更新を行っており、今後ガイドライン策定後のデータとの比較が可能である。

参考文献

1. Wood L, Bassez G, Bleyenheuft C, et al. Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries: case study of a global collaboration for a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep 5;13(1):155.
2. 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.
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.

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

竹島泰弘
兵庫医科大学小児科学

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】 Duchenne/Becker 型筋ジストロ
フィー (DMD/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。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
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。

【参考文献】

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* 2021; 519: 198-203.

ベッカー型筋ジストロフィーの自然歴調査研究の結果と将来展望

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

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) の軽症型であることから DMD 治療開発における一つの目標となっている。しかしながら、BMD の経過や重症度は患者間で大きく異なり、遺伝子型と表現型の相関関係の詳細は未だ不明である。そこで全国 23 の医療機関との共同で 305 名の BMD 患者データを収集し、その臨床像と、遺伝子型-表現型との関連について検討を行ってきた。昨年度の本会議では BMD 全体の臨床像に関する記述統計解析の結果および遺伝子変異の分布について報告した。今回、発生頻度の高い遺伝子変異の臨床像について分析統計解析を行った。

方法

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。

結果

各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。

考察

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、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。

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、筋量測定自動化

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：
久留先生と共同して、筋画像を用いた病型診断アルゴリズムをまとめた。筋画像アトラスには 2022 年度中にまとめる予定である。
- ② 筋ジストロフィー患者の骨格筋 CT 画像について、推定関数を用いた筋量定量方法を報告した。その際、骨格筋外の皮膚や皮下血管を手動消去する必要があった。それらの処理を自動化するため、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、面積などと手動で修正した教師データを人工知能(AI)に機械学習させることで、誤検出した組織を非対象物として消去する、AI を利用した自動化ソフトの開発中である。

(2) 本年度の研究成果

- ① 「筋画像を用いた肢帯型筋ジストロフィーの診断アルゴリズム」を作成し、脳神経内科専門医試験受験レベルの医師に Google Form を用いた本アルゴリズムの研修及び試験を実施した。正答率は 6 割と予測値に一致した。本アルゴリズムは実用に値すると考えられる。
- ② 深層学習のニューラルネットワーク中間層を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は誤差は 0.25%程度とわずかであった。

(3) 今後の研究の進め方について

- ① 本アルゴリズムで鑑別に挙げられなかった症例数が少ない筋疾患について、筋画像アトラスを編集中である。
- ② 深層学習のニューラルネットワークに必要な連携データとして、画像から算出される大腿骨の長さや年齢・性別

のほか、拡張性のあるデータ構造を考慮した。大量の教師データによる単純機械学習より、誤差の少ない正解ラベルを使用したほうが短時間で精度の高い全自動の骨格筋量測定が可能となることが予想される。今後はニューラルネットワークの動作検証を行うことを予定している。

(4) 研究成果の発表（原著論文、学会発表他）

①②とも小牧班班会議で発表した。①については 2022 年度での論文化を予定している。

COVID-19 の感染状況が予想できないため、学会発表は予定していない。

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 2020 年 9 月 1 日から開始した。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

COVID-19 パンデミックが続く中、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 1 月末時点までに 125 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、継続的な周知活動が重要と考える。

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ているが、日本語版を確定し、登録患者を含めた調査開始を間もなく開始する予定である。

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、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 の活動発展を図りたい。

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。

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

矢澤 健司
日本筋ジストロフィー協会

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す。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ます。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ます。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ます。

方法

・分科会活動

福山型分科会¹⁾

福山型の遺伝子登録は 2011 年 10 月から始まり、2021 年 8 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 282 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 年に立ち上げました。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、お困りごとの解決情報など様々な情報が掲載されています。

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、福山型先天性筋ジストロフィーの日常生活の注意点や、医学情報登録等について話されました。引き続きふくやまっこの交流会が行われました。

デュシェンヌ型(DMD)分科会²⁾

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ました。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ました。福祉分科会では、昨年八雲病院が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りました。

顔面肩甲上腕型(FSHD)分科会³⁾

FSHD 分科会は、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、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ました。現在は、Facebook のグループページを中心に交流しています。

2022 年 2 月 27 日に第 3 回 FSHD オンライン交流会が開催されました。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ました。この動画は協会の会員限定のページで紹介されています。

ベッカー型(BMD)分科会⁴⁾

2022 年 1 月 30 日にベッカー型分科会の立ち上げの会開かれました。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)と同じジストロフィン遺伝子の変異により筋の膜に局在するジストロフィンが欠損して発症する難病です。

ベッカー型については 2021 年 6 月 26 日から 4 回にわたり、中村昭則先生に講演して頂きました。この筋ジストロフィー・オンライン講演会(ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)、ウェアラブル機器による機能評価)の動画が公開されています。

DMD ではジストロフィンが完全に欠損するため重篤な経過をとりますが、BMD では不完全ながらもジストロフィンが産生されるため、一般的には軽症と理解されています。しかしながら、症状や経過は患者間で大きく異なり、中には筋症状は軽くとも心筋障害が強く出現して心不全から心移植に至る例もあります。

BMD 分科会は、現在、鳥越勝さん、遠藤光さん、柴崎浩之さんが中心になってホームページを立ち上げています。

(<https://www.bmd-jp.org/>)

・電話相談による医療相談室実績報告書⁵⁾

石原傳幸

平成 3 年度の医療相談室の実績を以下に報告する。

1. ホームページの医療相談室へのアクセスは 0 件であった。電話相談は総計 29 件に上った。

2. 疾患で分類すると DMD と強直性が 7 件ずつ、ベッカー型が 4 例、肢帯型が 3 例、福山型が 2 例、顔面肩甲上腕型が 1 例、未確定者が 4 例。筋ジストロフィーという診断名が 1 名などであった。全国から相談が寄せられたが、一件中国から電話があったが、日本人家族であった。

3. 相談者を見ると本人からの相談は 9 件で 31% を占めている。母親から 10 件で 34%、父親からは 3 件、妻からが 2 件、妹からが 1 件

知人は施設職員や友人が占めていた。母親から聞かれた病気についてはやはり DMD が 5 件と半数を占めていた。福山型が 2 件、強直性が 3 件であった。父親からは DMD、強直性、顔面肩甲上腕型がそれぞれ 1 例であった。DMD、強直性が多いのは患者数が多いことが反映されているのだろう。

・患者の QOL 調査⁶⁾

療養介護病棟(筋ジストロフィー病棟)の QOL 調査は 2016 年に国立病院機構と共同で行いましたが、今回改めて令和 2 年度障害者総合福祉総合事業「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」について協力依頼がきましたので調査内容の検討から参加しました。令和 3 年 3 月に報告書が届きましたのでその内容について概略を報告いたします。

筋ジストロフィー疾患による入院患者本人の地域生活に関する意向や地域で生活する場合の支援体制に関する実態は十分に把握されていない。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)利用者の地域生活に関する意向や、地域生活への移行に当たっての課題等及び、市町村における筋ジストロフィー疾患のある障害者の地

域生活を支える地域資源(サービス)の現状や課題を把握することを目的として実施された。

調査は 3 つの種類で行われた。

療養介護利用者に関する質問紙調査、ア. 意向等調査: 調査対象者 1,805 名中有効回答数 416 件(23%)の回答を得た。イ. 基礎情報調査(入院期間等) 有効回答数 479 件(26.5%)

療養介護利用者に関するヒアリング調査、調査協力に同意した調査対象者に対し、対応可能なヒアリング実施日時を確認し、メールや利用可能なオンラインツールを使って行われた。

ヒアリング調査 30 名(7.2%)

自治体に対する質問紙調査(自治体質問紙調査)

自治体 (1,741 団体) 回答 934 (53.6%)

調査結果

入院生活について

満足+やや満足	49.7%
どちらともいえない	21.4%
満足していない+あまり満足していない	27.7%

楽しみにしていること

1) インターネット	57.2%
2) 面会	52.6%
3) 余暇活動	45.4%
4) 入浴	45.0%
5) 外出、散歩	44.0%
6) 病院内での行事	43.3%

不満に思うこと

1) ナースコールを押してもすぐ来てくれない	52.6%
2) 面会が思うようにできない	45.7%
3) 外出や文化活動が思うようにできない	43.0%

入院に至った経緯

1) 家族による介護または養育が困難	47.8%
2) 近隣に筋ジストロフィーの専門医がいない	30.8%
3) 医師の勧めで	28.1%

- 4) 家族の勧めで 23.8%
- 5) 住宅に十分なスペースが無く、バリアフリーで無かった 21.9%

今後の希望する生活

- 1) このまま入院を継続したい / せざるを得ない 63.0%
- 2) 入院以外の生活を体験してみたい 10.6%
- 3) 地域で生活をしたい 9.9%
- 4) 分からない 9.6%
- 5) その他 4.1%

自治体質問紙調査

1,741 自治体	有効回答数	934	(53.6%)
筋ジストロフィー患者の人数も把握	143	15.3%	
筋ジストロフィー患者の人数不明	459	49.1%	
筋ジストロフィー患者はいない	143	15.3%	
筋ジストロフィー患者把握していない	189	20.2%	
無回答	0	0.0%	
	合計	934	100.0%

問題点:

「日常生活における医療的ケア体制が十分でない」との回答が最も多く 71.3%

次いで「グループホームが不足」 62.3%

「重度訪問介護等の訪問系サービスが不足」 60.3%

該当者がいる自治体 34.6%

地域移行について:

自治体全体では「不可能ではないが困難だと思う」。

調査のまとめ:

療養介護(筋ジストロフィー病棟)利用者の今後の生活の希望に関しては、意向等 調査における調査協力者全体の 63.0%が「今後も入院生活を継続したい / せざるを得ない」と考えている一方で、20.5%の方が「入院以外での生活の体験」又は「地域での生活」を希望していることが把握された。

過去3年間の各年度において筋ジストロフィー病棟から地域生活へ移行された患者の人数については、26 病院を合わせ年間 10 人程度で推移しており、療養介護(筋ジストロフィー病棟)利用者数は

26 病院において過去3年間で-0.6%の減少率であった

・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)⁷⁾

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についてのオンライン講演会の第4 回目にウェアラブル機器を用いた評価について講演して頂きました。ウェアラブル機器を用いた身体活動量、心機能、自律神経評価を行うもので、R3 年度はパイロット研究を行い、R4 年度からの研究計画の立案し実施する。研究の実施体制はまつもと医療センターの中村昭則先生を中心に研究班の先生方に参加してもらい、製薬会社及び日本筋ジストロフィー協会も参加する体制で行われます。小型軽量の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必要なデータを取得するものです。この他に BMD 患者・家族・支援者が抱えている課題の解決と社会資源についての検討も行います。

・口腔内ぬぐい液方法による遺伝子検査法の検討⁸⁾

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2021年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。

2021年7月ごろから増え始めたコロナ感染の第5波が9月に入り急激に減ってきました。この現象をどの様に説明するか加藤慎吾先生に2021年11月27日に「新型コロナウイルス感染症の検査及び動向」についてオンライン講演会をお願いしました。この動画は協会ホームページに公開されている。

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。

・ 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。今回は地域移行を主なテーマとして、全国の自治体に筋ジストロフィー患者の福祉サービス体制を調べたところに大きな意味がある。1,741 自治体の中で有効回答数 934 (53.6%)あり、人数を把握している自治体が143 (15.3%)あり、多くの患者・家族が福祉サービスを使っていることが分かった。しかし、病院から地域に移行するための24時間介護を担っている重度訪問介護や病院との連携が不十分であることも判明した。こ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。

・ ウエアラブル機器による患者の運動量測定技術は筋生検や6分間歩行など被験者に過酷な負担をかける評価方法に比べ、日常の活動の中から運動量が評価できることから福山型などの重度な患者に対する評価ができる可能性があることから今後とも期待して行きたい。

・ 口腔内ぬぐい液方法による遺伝子検査法の検討では、2年以上も続くコロナ禍で比較的簡易な方法で安全に採取できPCR検査ができることは必要な技術と言えます。また、加藤先生の第5波の感染

推移のモデルは急激な感染の変化をよく表しています。今年に入ってから第6波のピークが2月ごろに来ると予測されていましたが今後の研究に期待を寄せています。

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ます。また、厚生労働省や各自治体とも連絡を取って患者・家族に良い環境を作ることを目指したいと思います。

参考文献

- 1) 大澤真木子、療育研修会「福山っ子感性豊かな素敵なお子さんたち～脳 眼 筋の異常の併存と感受性豊かな心～」、東京女子医科大学 名誉教授 / 日本てんかん学会元理事長 / 日本小児神経学会元理事長、2022-2-26
- 2) 竹田 保、第35回全国筋ジス北海道大会、第2分科会(福祉分科会)報告、北海道地方本部長、2022-4-26
- 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、2022-4-27
- 4) 遠藤 光、ベッカー型分科会の立ち上げについて、BMD 分科会報告、2022-4
- 5) 石原傳孝、電話相談による医療相談室実績報告書、日本筋ジストロフィー協会専属医 / 国立病院機構あきた病院神経内科、2022-4-15
- 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、第4回ウエアラブル機器の評価について、日本筋ジストロフィー協会オンライン講演会、2021-08-07
- 8) 加藤慎吾、新型コロナウイルス感染症の検査及び動向、2021年度小牧班班会議、2021-12-3

当施設における眼咽頭型筋ジストロフィー の新規診断症例について

山下 賢

熊本大学大学院生命科学研究部

脳神経内科学

【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シー (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 *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³⁻⁵⁾。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。

本研究は、Remudy 登録項目案に基づいて、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することである。

【方法】

<対象>

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 症例を評価した。

<方法>

患者登録項目案に基づいて、家族歴、血族婚の有無、合併症、筋生検所見、遺伝子診断、発症年齢、初発症状、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)

などの各項目を評価した。

【結果】

1) 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。

2) 2009年以降に診断した9症例について、15リピート症例(2例)と13リピート症例(7例)を比較したところ、15リピ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リピ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。

3) 15リピートを有する症例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。

【考察】

PABPN1 遺伝子のGCNリピ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⁶、GCNリピート数による臨床症状の差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⁷。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】

15 リピート症例では、13 リピート症例に比して、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。GCN リピ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。

【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;18:164-167.
2. Brisson JD, Gagnon C, Brais B, Cote I, Mathieu J. A study of impairments in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020;62:201-207.
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;51:1222-1232.
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;106:793-804.
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;8:204.
6. 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;88:359-365.
7. 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 Annu Symp Proc* 2013;2013:269-277.