

研究課題番号 5-5

研究課題名 筋ジストロフィーの臨床開発推進の基盤整備

主任研究者名 小牧宏文

(1) 3年間の研究目標及び研究計画の概要

【概要】神経筋疾患患者登録システム (Remudy、2009 年～) と全国 38 施設が加盟している筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク (MDCTN、2012 年～) を基盤とした治験、臨床研究の推進を本研究班は担ってきた。エクソン 53 スキッピング薬 ビルトラルセンの薬事承認、エクソン 44 スキッピング薬の医師主導治験での POC 取得など大きな成果を上げてきたが、時代とともに求められるもの内容は変化しているため両基盤について改良を加える。Remudy は患者主体、患者のみで登録情報が更新できる形式とし、臨床研究への患者の主眼的参画 (PPI) 推進の基盤としても活用する。これらの基盤を用いてウェアラブル機器を用いた臨床評価法の探索と検証、自然歴研究の実施、バイオマーカー探索、QOL/Patient reported outcome (PRO)、情報公開などの研究を進める。

【臨床開発に関わる臨床研究】加速度・活動量計・画像解析などウェアラブル機器を用いた非侵襲的なアウトカムメジャーの探索、姿勢推定技術、LiDAR センサーを用いた新しいデジタルメジャー技術の臨床応用、AI を用いた骨格筋画像を用いた骨格筋量の定量化、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の自然歴研究、ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) の自然歴研究、ウールリッヒ型先天性筋ジストロフィー (UCMD) の自然歴・バイオマーカー探索研究、尿中タイチンを用いた筋ジストロフィーのバイオマーカーの妥当性検証、発症前・早期診断に向けた体制整備、ならびに倫理的課題の検討、National Database (NDB) を用いた疫学研究などをテーマとした臨床開発に寄与する臨床研究を実施する。

【エビデンス創出を目的とした臨床研究】新規心

保護治療法の確立、呼吸ケアのガイドライン整備、嚥下障害に関わる研究、側弯症の予後因子に関わる研究、ウェブサイト、公開講座などを用いた国民への情報発信、啓発活動、患者家族会と密に連携した臨床研究、情報公開を進める。

【ポータルサイトの開設】核酸医薬品、遺伝子治療などの発展によって大きな進展がみられる筋疾患の診療環境の変化に対応できるようポータルサイトを開設し、情報拠点、PPI の基盤として活用する。

【Remudy の改良】デジタル技術を活用し改良する。この基盤を活用し臨床開発を中心とした臨床研究を展開する。Remudy は臨床開発のニーズに応じて徐々に対象疾患を増加させ、現在は 6 疾患を対象に登録を行っている。DMD を中心に疫学情報、治験の実施可能性調査、被験者リクルートなどにおいて一定の成果が得られているものの、登録率や情報更新率の伸び悩みがみられる。現在の Remudy の登録システムは患者起点の形式であるが、情報の正確性を担保するために初回登録、ならびに更新ともに主治医の協力が必須であることが伸び悩みの一因と考えている。従来のレジストリに認められていたニーズに加えてレジストリを用いた新薬の市販後の安全性有効性評価も求められるようになり、また臨床開発の対象疾患も広がりを見せているが従来の登録形式では対象疾患の増加は徐々に困難となりつつある。スマートフォンやアプリを用いることでより簡便にレジストリが運営できるよう改良を行う。

(2) 本年度の研究成果

【臨床開発に関わる臨床研究】

活動量計、加速度計などのウェアラブル機器を用

い、動作時の Root Mean Squar (RMS)、strideなどを解析し、DMD の Waddling gait の特徴を検討するとともに運動機能指標との関連性を検討している。LiDAR を用いた 3DToF、姿勢推定技術などの次世代技術を用いた DMD の動作解析システムの構築について研究計画の策定を進めている（竹下班員）。ウェアラブル機器による身体活動量・心拍数・自律神経機能を測定し、起立時間、10MWT、NSAA、6MWT との関連について検討した結果を英文論文に投稿しアクセプトされた（中村昭班員）。UCMD の自然歴、バイオマーカー探索は研究を開始しており、5名の被験者の登録が得られている。基底膜破壊に伴い上昇するIV型コラーゲン由来のペプチドやアミノ酸の解析によるバイオマーカー探索について症例数は少ないものの有望な結果が得られている（石垣班員）。世界で初めて、DMD 患者の血清中のタイチン分解産物の濃度を測定し、尿中のタイチン分解産物（尿中タイチン）の濃度、および血液検査値との関連を検討したところ血清タイチンと CK、AST、ALT、LDH に強い相関を認めた（栗野班員）。NDB 研究は厚労省へ NDB データ利用申請を行い、データを本年度受理し公表許可を得た。2023 年 12 月本研究班会議で主な疾患の患者数などの速報を発表した（本橋班員）。AI を用いた骨格筋量測定の自動化研究は筋疾患 25 例、神経疾患 6 例、非神経疾患患者 14 例、合計 45 例（平均年齢 54+/-14.7 歳）の大腿と下腿の筋 CT 画像を元に組織別画像を出力し、AI の畳み込みニューラルネットワークモデルを利用して画像演算処理を最適化した（中山班員）。

【エビデンス創出を目的とした臨床研究】

IBIC の IBISS を用いた骨格筋画像のデータベース研究は本年度パイロット研究としてビルトラルセンによる治療を実施した DMD2 例の筋量について検討し、筋量評価は骨格筋 CT の大腿部スライスにおける%MVI を用いた評価で対照群（自然歴）に比して筋量が保たれており、治療効果を定量的に示すことが可能であった（久留班員）。呼吸

ケアの標準化研究は DMD の呼吸機能の評価と呼吸リハビリテーションの効果を検討するための研究を実施している（石川班員）。摂食嚥下機能に関わるエビデンス創出のための研究は DMD 患者の代替栄養法の導入を決定する因子を統計的手法で同定し論文発表した（山本班員）。心筋障害の評価ならびに、心保護治療法に関わる研究は、10 歳から ACE 阻害薬を投与した DMD 患者と左室駆出率<55%で ACE 阻害薬を開始した DMD 患者では、15 歳時の左室駆出率<45%の割合に差がなく、左室駆出率<55%で ACE 阻害薬を開始した患者の 10 年後の生存率は良好である結果が得られた（瀬川班員）。側弯症治療研究では、弛緩型神経筋性脊柱側弯症に対する手術治療の中長期成績を調査するため患者立脚型アンケート調査である Muscular Dystrophy Spine Questionnaire (MDSQ) の日本語訳版を作成しバリデーション研究を行うとともに MDSQOL/Patient を用いて脊柱固定術前後のデータを収集した（高相班員）。

【Remudy の改良】

Remudy は 6 疾患を対象に登録事業を継続している。医師、製薬会社関係者、患者・家族などとの複数の意見交換を行い、新しい Remudy の基本方針に関わる骨格が固まった。2024 年にはより具体的な改良を進めていく。

【ポータルサイトの開設】

入札のうえベンダーを決定し、ポータルサイトの開設準備を進めており、2024 年春に運用が開始できる見込みとなった（中村治班員）。新しいポータルサイトは会員制の機能も持たせ、PPI 推進の基盤として活用させる（池上班員）。自前の情報発信のほか、患者会、製薬企業などのウェブサイトとの連携によってより多面的な情報拠点を目指す。

【その他】

筋ジストロフィーの医療、臨床開発に関する ELSI、電子的同意に関する検討を進めている（有江班員）。Complex innovative design (CID) の整理及び筋ジストロフィー研究デザインの現状をまとめ、今

後有望な柔軟な研究デザインの提案を目指す研究を進めている（大庭班員）。筋ジストロフィーの臨床開発推進に資する IT プラットフォーム構築及び品質マネジメント体制整備に関する現状調査及び分析を進めている（小居班員）。

（３）今後の研究の進め方について

比較的順調に初年度の研究が進められており、引き続き基盤的研究を中心に進めていく。

（４）倫理面における配慮の状況（生命倫理・安全対策等の遵守）

各研究は必要に応じ倫理申請を行ったうえで研究を実施している。

（５）その他希望事項

特になし

（６）本年度の研究業績（主任研究者・分担研究者）

【原著論文】 計 24 件

1. Nakamura A, Matsumura T, Takeshima Y, Kuru S, Imazaki M, Nonomura H, Kaiya H. The Association Between Physical Activity/Heart Rate Variability Data Obtained Using a Wearable Device and Timed Motor Functional Tests in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A Pilot Study J Neuromuscul Dis. 2024 Apr 6. doi: 10.3233/JND-230142. Online ahead of print.
2. Yamamoto T, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Komaki H, Takahashi Y. Factors influencing the decision to introduce alternative nutrition in patients with Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2023 Nov;68(5):737-742. doi: 10.1002/mus.27970.
3. Nakamura A, Matsumura T, Ogata K, Mori-Yoshimura M, Takeshita E, Kimura K, Kawashima T, Tomo Y, Arahata H, Miyazaki D, Takeshima Y, Takahashi T, Ishigaki K, Kuru S, Wakisaka A, Awano H, Funato M, Sato T, Saito Y, Takada H, Sugie K, Kobayashi M, Ozasa S, Fujii T, Maegaki Y, Oi H, Tachimori H, Komaki H. Natural history of Becker muscular dystrophy: a multicenter study of 225 patients. Ann Clin Transl Neurol. 2023 Oct 26. doi: 10.1002/acn3.51925.
4. Miyagi M, Saito W, Mimura Y, Nakazawa T, Imura T, Shirasawa E, Uchida K, Ikeda S, Kuroda A, Inoue S, Yokozeki Y, Tanaka Y, Akazawa T, Takaso M, Inoue G. Posterior Spinal Fusion Surgery for Neuromuscular Disease Patients with Severe Scoliosis Whose Cobb Angle Was over 100 Degrees. Medicina (Kaunas). 2023 Jun 5; 59(6):1090. doi: 10.3390/medicina59061090.
5. Fujimoto A, Mizuno K, Iwata Y, Yajima H, Nishida D, Komaki H, Ishiyama A, Mori-Yoshimura M, Tachimori H, Kobayashi Y. Long-term Observation in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy with Early Introduction of a Standing Program Using Knee-ankle-foot Orthoses. Prog Rehabil Med. 2023 Oct 28;8:20230038. doi: 10.2490/prm.20230038. PMID: 37901357; PMCID: PMC10602754.
6. Ishizuka T, Komaki H, Asahina Y, Nakamura H, Motohashi N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Yonee C, Maruyama S, Hida E, Aoki Y. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-089/NCNP-02 for skipping of exon 44 in patients with Duchenne muscular dystrophy: Study protocol for a phase I/II clinical trial. Neuropsychopharmacol Rep. 2023 Jun;43(2):277-286. doi: 10.1002/npr2.12335. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37326950; PMCID: PMC10275280.

【総説】 計 24 件

1. 竹下絵里. 筋ジストロフィー. 小児内科 2023 Vol.55 増刊号 エキスパートが教える小児の薬物療法、2023 年 11 月、579-582
2. 森まどか、滝澤歩武. 遺伝性神経筋疾患と妊娠. リハビリテーション医学. 2023 年 7 月、589-594
3. 石垣景子, 大澤真木子. 福山型筋ジストロフィー 臨床の歴史. CLINICAL NEUROSCIENCE 2023;41(1):103-6
4. 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー研究の進歩. 遺伝子医学. 2023 年 10 月、13(4)60-65,
5. 小牧宏文. 小児の治療方針: 筋ジストロフィー. 小児科診療(0386-9806)86 巻春増刊 Page802-804(2023.04)

【著書】 計 14 件

1. 原貴敏. 日本医師会、リハビリテーションが必要となる疾患 神経筋疾患 筋疾患. 日本医師会雑誌 第 152 巻 特別巻 リハビリテーション診療 update、2023、S180-S181.
2. 石垣景子. 筋疾患—7 福山型先天性筋ジストロフィー, 東京医学, 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 6 版, 495-501
3. 久留聡他. 医学書院、筋疾患の骨格筋画像アトラス、令和 5 年 5 月、226 頁
4. 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー. 福井次矢、高木誠、小室一成総編集 今日の治療指針 2024 年版—私はこう治療している 医学書院印刷中
5. 松村剛. 筋強直性ジストロフィー. 今日の治療指針 2023. 2023; 986-987, 医学書院. 東京

【学会発表】 計 65 件

1. 竹下絵里、岩田恭幸、矢島寛之、丸尾和司、脇坂晃子、石垣景子、尾方克久、船戸道德、里龍晴、小牧宏文、デュシェンヌ型筋ジストロフィー自然歴研究ワーキンググループ、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、第 65 回日本小児神経学会学術集会、岡山、2023 年 5 月

2. 小牧宏文. 脊髄性筋萎縮症の新生児マスキリーニング 現状と課題 脊髄性筋萎縮症に対する新たな治療法. 第 65 回日本小児神経学会学術集会、岡山 2023 年 5 月

3. Komaki H. Gene therapy for hereditary neuromuscular diseases. The 29th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy、2023 年 9 月

4. Komaki H. Risdiplam treatment for Spinal Muscular Atrophy. KCNS 30th Anniversary International Symposium、2023 年 11 月

5. Komaki H. mRNA targeting therapeutics for pediatric neuromuscular disorders. 30th KCNS Anniversary International Symposium、2023 年 11 月

【講演会、一般向けシンポジウムなど】 計 30 件

1. 中村治雅. 患者レジストリの薬事利用について RWD/RWE の最近の動向、第 27 回日本神経感染症学会総会・学術大会、2023 年 10 月

2. 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー: 知っておくべき重要点、筋強直性ジストロフィー着床前診断の今 大事なことを、夫婦一緒に考えるために 2023 年 11 月

3. 松村剛. 筋強直性ジストロフィー療養のコツ. 国際筋強直性ジストロフィー啓発の日 in 大阪. 大阪市. 2023 年 9 月

4. 小牧宏文. 筋ジストロフィー. 日本筋ジストロフィー協会 60 周年記念大会特別講演 2023 年 9 月

5. 小牧宏文. 重症心身障害児者と小児神経疾患. 東京都重症心身障害児(者)を守る会両親の集い(月例会、2023 年 10 月

(7) 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

【出 願】 計 0 件

【取 得】 計 0 件

筋ジストロフィーの発症前・早期診断および早期治療における倫理的課題の検討

国立精神・神経医療研究センター

臨床研究支援部 生命倫理室 有江文栄

緒言

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

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

本研究の一環として、筋ジストロフィーの早期遺伝子診断に関して、遺伝子診断を行っている医療者側である遺伝カウンセラーを対象に、早期診断を受ける当事者やその家族に「遺伝」について伝える体験についてインタビュー調査を実施し、内容分析を行った後、現象学的方法にて、語りの解釈を行っているので、その経過を報告する。

方法

対象者：遺伝カウンセリング経験が3年以上ある臨床遺伝専門医又は遺伝カウンセラー4名

研究方法：質的帰納的研究

非構造化面接（ZOOM） 各2回実施
現象学的解釈学を用いた語りの解釈

結果

以下のテーマが抽出された。

- ① 遺伝（遺伝性疾患）を特別なものではないということ
 - ② 誰かの責任ではないということ
 - ③ 正しい知識を伝えるということ
 - ④ 可能性を伝えるということ（将来の見通しを伝えるということ）
 - ⑤ 相手の思いや目的を知り、医療者側の価値観を押し付けない
 - ⑥ 患者や家族の人生と並走すること
- その他、専門性の違いで、患者や家族等とのかわりや、遺伝カウンセラーとしてどうありかた、どうあるべきかという意識の違いが明確になった。

①のテーマでは、遺伝が普遍的で確率論であることを伝えたいということ。当事者にとっては特別で、大変であるが、固定観念をつけたくないということが語られた。

②のテーマでは、原因を説明することが、誰かの責任の意味も入る可能性があるので、誰か一人の責任にしないことが語られた。

③のテーマでは、遺伝学の現象を正確かつ客観的に伝えることの大切さを研究対象者全員が主張した。

④のテーマでは、患者や家族の将来を共に考える、カウンセリングの流れを「今後どうするのか」という方向に持っていく態度がみられた。

⑤患者や家族の目的や価値観を知り、それに寄り添うことが語られた。

⑥共に歩む、背負う、待つ、意思決定に積極的に関わる等、医療の専門的バックグラウンドによって、ことなるあり方が語られた。

考察

筋ジストロフィーとともに生きるもの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。

本インタビューを通じて、遺伝カウンセラーが「遺伝」について正確に客観的に伝えたいということが一義的であると思われた。その上で患者や家族の価値観、目的、ペースを理解し、それにできるだけ寄り添うよう努めていることが分かった。また、重要な点として、わが国には「遺伝」に関する差別や偏見の問題があり、そのような状況が、誰かの責任論にも結びつきやすいため、遺伝について伝える際に特別な配慮を要することになるのだろう。米国には「遺伝差別禁止法」があるが、わが国にはそのような法律は存在しない。そのため、「遺伝について伝える」側の医療者も、当事者や家族の受け止め方や懸念点により注意を払わなくてはならなくなる。

その他、専門資格によって、例えば看護師の場合、受け身あるいは傾聴の態度に重きを置いており、心理士の場合、対象者により積極的に介入する等、能動的な態度が顕著であった。医師の場合、より意思決定をサポートすることを目的としていた。対象数が少ないため、個人の意識の違いであって、一般化はできないが、専門性に基づいた役割や価値観が、遺伝カウンセラーとしてのあり方に影響あるということは否定できない。

結論

インタビュー調査で遺伝カウンセラーや当事者とその家族の体験を互いに共有することで、お互いが持つ倫理的ジレンマの解決の一助になることが望まれる。

今後は、患者や家族を対象に「遺伝を伝えられる」体験の意味、双方が持つ意味を明らかにしたい。

参考文献

1) Adam L Hartman , Anneliene Hechtelt Jonker , ,Melissa A Parisi Daria Julkowska Nicole Lockhart , Rosario Isasi , Ethical, legal,

and social issues (ELSI) in rare diseases: a landscape analysis from funders. Eur J Hum Genet. 2020 Feb;28(2):174-181. doi: 10.1038/s41431-019-0513-3. Epub 2019 Sep 19.

筋ジストロフィーの臨床開発推進に資する IT プラットフォーム構築及び品質マネジメント体制整備

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

情報管理・解析部 小居 秀紀

緒言

筋ジストロフィーの臨床開発では、対象患者数が少なく、検証的治験での対照群設定が困難な場合も多く、条件付き早期承認制度も見据えた、疾患レジストリを中心とした医療リアルワールドデータ (RWD) の薬事目的での利活用 (治験対照群、製造販売後の長期の有効性確認と安全性監視) の議論が進んでいる。一方、早期探索的臨床試験では、医師主導治験のスキームでの治験実施が基本であるが、昨今では臨床研究法に基づく特定臨床研究の薬事目的での利活用の議論も進展しており、より効率的かつ質の高い医師主導治験や特定臨床研究の実施が期待される。

方法

国立精神・神経医療研究センター (NCNP) の臨床開発支援の経験をもとに、NCNP における ARO (Academic Research Organization) として、筋ジストロフィー患者を対象とする医薬品医療機器等法に基づく医師主導治験、臨床研究法に基づく特定臨床研究、並びに生命科学・医学系研究に基づくレジストリ構築研究及びレジストリデータ利活用研究において、臨床開発推進に資する、DCT (Decentralized Clinical Trials; 分散型臨床試験) に対応する IT プラットフォームの構築、並びに、Regulatory grade での品質マネジメント体制 (QMS (Quality Management System; 品質マネジメントシステム) の整備、QbD (Quality by Design; 計画に基づいた質の確保の考え方) の構築、RBA (Risk Based Approach; リスクベースドアプローチ) の実装等を行う。

<研究計画の概要>

・2023 年度:

2023 年 4 月～2024 年 1 月: 筋ジストロフィーの臨床開発推進に資する IT プラットフォーム

構築及び品質マネジメント体制整備に関する現状調査及び分析

2024 年 2 月～2024 年 3 月: 筋ジストロフィーの臨床開発推進に資する IT プラットフォーム構築

及び品質マネジメント体制整備に関する課題の抽出及び改善策の検討

なお、本分担研究課題の実施においては、以下の日本医療研究開発機構 (AMED) 研究、国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部 (JH) 支援研究、並びに NCNP 病院 臨床研究・教育研修部門 情報管理・解析部としての、医師主導治験、特定臨床研究、レジストリ構築研究等の研究支援活動とも連携して実施した。

- 1) AMED 研究開発推進ネットワーク事業、「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMS の実装に向けた RBA の概念に関する研究者及び研究支援者への教育資材の作成に資する研究 (研究開発代表者: 小居秀紀)」・R4
- 2) AMED 難治性疾患実用化研究事業、「福山型先天性筋ジストロフィー患者における内服ステロイド薬の第 II 相治験 (研究開発代表者: 石垣景子 (東京女子医科大学))」・研究開発分担者、R4～R6
- 3) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業、「医薬品の承認審査における臨床成績評価等の薬事手続きに資する医療情報データベース等の利活用に関する研究 (研究開発代表者: 中村治雅)」・研究開発分担者、R4～R6
- 4) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業、「リアルワールドエビデンスの薬事制度化での利活用促進と国際規制調和に向けての課題整理と国内におけるあるべき体制の提言に向けた研究 (研究開発代表者: 中村治雅)」・研究開発分担者、R3～R5
- 5) AMED 難治性疾患実用化研究事業、「未診断疾患イニシアチブ (IRUD): 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究 (研究開発代表者: 水澤英洋)」・研究開発協力者、R3～R5
- 6) 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部 (JH) 支援研究、「6NC 連携レジストリデータ利活用促進事業 (研究代表者: 杉浦互 (国立国際医療研究センター))」・共同研究者、R5
- 7) 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、「リアル

ワールドデータ活用促進事業（研究代表者：中込和幸）」・共同研究者、R5

結果

筋ジストロフィーの臨床開発推進に資する IT プラットフォーム構築及び品質マネジメント体制整備に関する現状調査及び分析、課題の抽出及び改善策の検討：

患者登録システム（Remudy）・KIBAN（基盤部分）は、DMD を中心に疫学情報、治験の実施可能性調査、被験者リクルートなどにおいて一定の成果が得られているものの、登録率や情報更新率の伸び悩みがみられる。現在の Remudy の登録システムは患者起点の形式であるが、情報の正確性を担保するために初回登録、ならびに更新ともに主治医の協力が必須であることが伸び悩みの一因と思われる。また、Remudy-DMD（2 階建て部分）においては、医薬品の条件付き早期承認制度に基づく、製造販売後の長期有効性・安全性情報の収集に資するレジストリとして運用しているが、参加医療機関で原資料を作成・保管し、それに基づく EDC 入力によりデータを収集していることから、医療現場の原資料マネジメントやデータ入力の業務負荷が大きく、症例登録伸び悩みの一因となっている。また、モニタリングやデータマネジメント等の品質マネジメントにおいても、COVID-19 感染拡大の中で制限していた施設モニタリングを複数医療機関（NHO あきた病院、NHO 箱根病院、NHO 長良医療センター、NHO 大阪刀根山医療センター、兵庫医科大学、愛媛大学、国立成育医療研究センター）で実施しているが、各研究責任者・分担者の努力による信頼性担保が確認できているものの、実際に医療現場の業務負荷やその軽減策としてのデータ入力支援者の派遣を望む声等の課題も抽出できており、モニタリングやデータマネジメントの担当者の業務負担も大きく人的リソースの確保も課題である。

筋ジストロフィーの臨床開発推進には、疾患レジストリである Remudy・KIBAN（基盤部分）及び Remudy-DMD（2 階建て部分）において、EDC と同じ Web 入力をベースとする“eSource”の考えを採用した Web によるデータ収集システムや、

医療機関を介さずに直接患者さんや介護者から患者日誌や QOL 等に関する情報を収集する ePRO システム等の IT プラットフォームの採用を検討すべきである。また、品質マネジメント体制に関しては、AMED・令和 5 年度研究開発推進ネットワーク事業「地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMS の概念に関する研究者及び研究支援者への教育研修に係る研究」研究班（研究開発代表者：小居秀紀）でも議論しているが、治験・臨床研究における QMS による体制整備、並びに、QbD の構築と、それに基づく RBA の実装に基づく質管理活動（モニタリング、データマネジメント等）の体制整備を実施する必要がある。

【学会等での発表（シンポジウム・国内）】

1. 小居秀紀 ほか、AMED「臨床研究中核病院以外の医療機関に対する QMS/RBA に関する教育研修」研究班活動報告～アンケート調査結果（医療機関用）～、日本臨床薬理学会学術総会、神戸、2023 年 12 月、口頭発表
2. 小居秀紀 ほか、AMED「臨床研究中核病院以外の医療機関に対する QMS/RBA に関する教育研修」研究班活動報告～アンケート調査結果（研究者・研究支援者用）～、日本臨床試験学会学術集会総会、大阪、2024 年 3 月、ポスター発表
3. 木村基、小居秀紀、支援委員会活動報告、第 5 回レジストリフォーラム、2024 年 2 月、東京
4. 小居秀紀、地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを活用した、QMS の実装に向けた RBA の概念に関する研究者及び研究支援者への教育研修、独立行政法人国立病院機構（NHO）令和 5 年度臨床研究センター長・部長新任研修、Web セミナー形式、2023 年 6 月
5. 小居秀紀、臨床研究・治験の品質マネジメント～AMED 研究班（QMS 教育）の活動を中心に～、精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床開発推進の基盤整備」研究班会議、2023 年 12 月

考察

筋ジストロフィーの臨床開発推進に資する IT プラットフォーム構築及び Regulatory grade での品質マネジメント体制整備及び信頼性担保方法論に関する課題や、抽出された課題に対する改善策の検討と、実践に向けた要件定義が必要である。

具体的には、まず、Remudy・KIBAN（基盤部分）において、“eSource”の考えを採用した Web によるデータ収集システムや、医療機関を介さずに直接患者さんや介護者から患者日誌や QOL 等に関する情報を収集する ePRO システムによる IT プラットフォームを構築する。また、その際には、その IT プラットフォームにおけるコンピューター化システムバリデーション（CSV）への対応等の QMS 体制を整備し、並行して、QbD の構築と、それに基づく RBA の実装に基づく質管理活動の体制を整備する。

結論

令和 5 年度の本検討課題の成果として、患者登録システム（Remudy）・KIBAN（基盤部分）、並びに、Remudy-DMD（2 階建て部分）において、現状把握と課題抽出を行った。特に Remudy-DMD において、医療現場の原資料マネジメントやデータ入力の業務負荷が大きいことが症例登録伸び悩みの一因となっている点は、今後の改善が必要と思われる。

今後の筋ジストロフィーの臨床開発推進には、例えば、疾患レジストリである Remudy・KIBAN（基盤部分）及び Remudy-DMD（2 階建て部分）において、“eSource”の考えを採用した Web によるデータ収集システムや、直接患者さんや介護者から患者日誌や QOL 等に関する情報を収集する ePRO システム等の IT プラットフォームの採用が必要と考える。

また、品質マネジメント体制に関しては、治験・臨床研究における QMS による体制整備、並びに、QbD の構築と、それに基づく RBA の実装に基づく質管理活動（モニタリング、データマネジメント等）の体制整備が必要と考える。

参考文献

- 1) 小居秀紀, 中村治雅, リアルワールドデータの医薬品等の承認審査、製造販売後安全性監視に関する薬事制度下での利活用の進展, 薬剤疫学, 24 (1): 2-10, 2019.
- 2) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長/厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について、薬生薬審発0323第1号/薬生機薬審発0323第1号: 令和3年3月23日.
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長/厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について、薬生薬審発0323第2号/薬生機薬審発0323第2号: 令和3年3月23日.
- 4) 小居秀紀ほか, AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業研究開発課題名: 患者レジストリデータを活用した, 臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究「レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点」作成の経緯. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療), 50, suppl.2, : s102-s105, 2022.
- 5) 小居秀紀ほか, AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業研究開発課題名: 患者レジストリデータを活用した, 臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究「レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点」. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療), 50, suppl.2, : s106-s153, 2022.
- 6) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について、事務連絡: 令和4年3月31日.
- 7) 栗原千絵子, 三村まり子, 小居秀紀, 樽野弘之, 佐藤弥生, 小池竜司, 渡邊裕司, 臨床研究法の現状における課題と運用改善に向けた提言:

GCP、生命・医学系指針及び海外制度との比較から－第2報 データ駆動型研究の推進と対象者プライバシー保護の課題－，臨床評価，50(1)：21-48, 2022.

- 8) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、「レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集 (Q&A)」について、事務連絡：令和4年9月14日.

超希少疾患を対象とした臨床試験における統計的デザインの検討

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

大庭 真梨

【緒言】

本研究の3年間の目標は、超希少疾患を対象とした複雑で革新的な臨床研究デザイン（超希少疾患 Complex innovative design (CID)）の整理および筋ジストロフィー研究デザインの現状をまとめ、今後有望な柔軟な研究デザインの提案を目指すことである。

【方法】

初年度の2023年度はCIDに分類される柔軟な臨床研究デザインの方法および実用例をレビューした。同時に、筋ジストロフィー研究で採用された研究デザインの方法をまとめ研究会で共有した。さらにN-of-1デザインに関連する文献、システムティックレビューを中心に調査した。

【結果】

複雑で革新的なデザインとしてリアルワールドデータの活用、アダプティブデザイン、バイオマーカーで層別する試験のほかに、超希少疾患では以前から知られているN-of-1デザインが注目されている。

N-of-1デザインは新治療T、対照治療Rを繰り返し一人の被験者に割り付け、個人内で治療効果を推定するクロスオーバー法である。ランダム化の要素を取り入れる場合には、新治療先行（T-R）、対照治療先行（R-T）のいずれかを1人の患者の各サイクルに割り付けることになり、例えば2サイクル連続で新治療先行が割り付けられれば受ける治療順はT-R-T-Rとなる。被験者が複数いる場合

はメタアナリシス手法で統合効果を推定することができ、ベイズ法の適用が議論されていた。

Stunnenberg らによる神経疾患領域のN-of-1デザインのシステムティックレビューでは、95%が有効性評価に用いられていた。また神経疾患領域では、神経筋疾患35%、神経変性・運動障害25%、発作性神経疾患5件、睡眠障害2件、心的外傷疾患5件が報告されていた。介入の種類は薬理学的介入が85%、電気刺激12%、栄養介入が1件であった。大半が慢性期対象であったが、急性期または進行性の病態を対象とした研究は、22%報告された（パーキンソン病のジスキネジア、日中の経眠、アルツハイマー病のアパシー、多発性硬化症の疼痛、脳卒中後の手指機能など）

その他解説文献も含めN-of-1の特徴をまとめると、適した状況は以下の通りであった：短期間の介入、速やかな評価、盲検化、ウォッシュアウトが可能。不適切あるいは治療効果の推定が困難な状況は以下にまとめられた：効果のウォッシュアウトが不可能な介入（遺伝子治療等）、可逆的でない副作用が生じる介入、毒性が蓄積する介入、進行の早い疾患（状態がサイクルごとに変化してしまう）。それ以外に、大きな治療効果が観察された場合は有効中止ができるよう計画する必要があると報告されていた。

統計解析の手法には典型的なクロスオーバー試験と同様、混合効果モデルが多く用いられていた。十分な症例数の確保が困難なことを鑑みると、ベイズ流の手法を用い臨床的に意味のある差に対する事後確率で議論することが適していると考えられた。

【考察】

本検討を通じ、リハビリテーションや医療機器といったメカニズムがある程度明確かつ速やかな効果が表れる状況に適したデザインだと考えられた。また、エンドポイントに関しては速やかに測定できるという性質から生理学的指標やデジタルバイ

オマーカーとの相性が良いと考えられた。

国際的に事例が少なく、また介入によって注視すべき評価指標も異なると考えられるため、次年度以降も、事例に基づく情報収集が重要と考えられた。また、統計学的なモデル、デザインパラメータの検討、解析上の利点と欠点の検討を行う。

引用文献：Stunnenberg BC, et al. 2022. N-of-1 Trials in Neurology: A Systematic Review. Neurology.

本年度の研究業績

【原著論文】

なし

【総説】

なし

【著書】

なし

【学会発表】

なし

【講演会、一般向けシンポジウムなど】

なし

デュシェンヌ型筋ジストロフィー心筋症に対する ACE 阻害薬開始時期の検討

国立精神・神経医療研究センター病院
循環器科 瀬川和彦

1. 緒言

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の心筋症に対する根本的な治療法は確立しておらず、一般的に進行は非可逆性であることから、早期の薬物治療開始が推奨されている。

2. 目的

10 歳の LVEF>55%の DMD 患者に対し、LVEF<55%でアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を開始したときと 10 歳から ACE 阻害薬を開始したときの 5 年後の心機能を評価すること

3. 方法

10 歳の LVEF>55%の DMD 患者を対象とし、LVEF<55%で ACE 阻害薬を開始した 15 例(Group A)と 10 歳で ACE 阻害薬を開始した 7 例(Group B)の 5 年後に LVEF<45%となった患者の割合をカイ二乗検定で比較した。LVEF は心エコーにより Teichholtz 法で計測した。

4. 結果

5 年後に LVEF<45%となった例は Group A で 2/15 例(13%)、Group B で 1/7 例(14%)で両群間に差を認めなかった($p=0.95$)。

5. 考察

DMD 患者の多くは 10 歳代で LVEF の低下を認め、一部の患者は進行して心不全で死亡する。2010 年、Bushby らは心エコーで左室機能の異常を認めた場合は年齢に関係なく薬物治療を開始し、第一選択薬は ACE 阻害薬とすることを提唱した¹⁾。2018 年、Birnkrant らは、左室機能に関係なく 10 歳までに ACE 阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)を開始することを推奨した²⁾。当施設では、2011 年より、左室駆出率(LVEF)<55%になったときに ACE 阻害薬と β 遮断薬を開始していたが、2018 年より、10 歳から ACE 阻

害薬を開始し、LVEF<55%になったときに β 遮断薬を追加する方針に変更した。10 歳の DMD 患者について、5 年後の LVEF を評価したところ、両群間に差を認めなかった。症例数が少なかったことと、DMD 患者の LVEF 低下は、10 歳から 20 歳の間に認められることが多いことから、20 歳までフォロー・アップすることが望ましいと考えられた。

6. 結論

10 歳の DMD 患者に対し、LVEF<55%で ACE 阻害薬を開始した場合と、10 歳から開始した場合で、5 年後の LVEF<45%となった割合に差を認めなかった。

ACE 阻害薬の早期投与開始の効果を評価するためには、さらに長期のフォロー・アップが必要と考えられた。

参考文献

- 1) Bushby, Katharine, et al. "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. " *The Lancet Neurology* 9.2 (2010): 177-189.
- 2) Birnkrant, David J., et al. "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. " *The Lancet Neurology* 17.4 (2018): 347-361.

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの臨床評価とウェアラブル機器を用いた探索的研究

分担研究者：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経小児科 竹下絵里

研究協力者：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経小児科 矢島寛之、藍原由紀、亀谷柚月

国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部 原貴敏

【諸言】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の臨床開発が進む中で、6 分間歩行テスト、North Star Ambulatory Assessment (NSAA) など病院の特殊な環境での評価だけでなく、日常生活での運動機能を反映した指標としてウェアラブル機器を用いた研究が注目されている。多施設共同研究「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」では、Actigraph GT9X (アクチジャパン社) を用いて運動量、運動強度、座位時間について評価し、運動強度は 52 週後以降に有意に低下し、座位時間は 130 週後に有意に延長することが明らかになった。

【方法】

DMD の患者を対象とする臨床評価とウェアラブル機器を用いた探索的研究の意義、課題について検討し、研究計画を立案する。

計画①：ウェアラブル機器を用いた DMD の動作解析

計画②：ウェアラブル機器を用いた DMD のモニタリング、健康管理

計画③：姿勢推定技術を用いた動作解析システムの構築

計画④ AI を用いた運動機能評価法の自動判定システムの構築

【結果】

①については、小型、軽量、コスト面などからウェアラブル機器として AMWS020B (ATR-Promotions) を選定し、DMD の比較対象として、同年齢の健康な男児、脊髄性筋萎縮症 (SMA) の患者を設定した。装着部位は胸部および腰部とし、10m 走行/歩行、床からの立ち上がりを実施し、DMD の Waddling gait、Gowers' sign の特徴を解析する。

②については、ウェアラブル機器として Apple Watch を数名が日常生活の中で装着し検証した。病院以外のさまざまな環境や場面での運動量、運動強度、バイタルサ

イン等の測定が簡便に実施できる可能性が示唆され、将来的に DMD 患者を対象に、日常生活でのモニタリング、健康管理を行う。

③については、過去の DMD の動作解析で用いられている VICON などの光学式モーションキャプチャは、機材が非常に高額、解析に高度な専門知識を有する、設置した場所でしか評価できない、複数の関節にマーカーを貼付する必要があるなどの課題があった。姿勢推定技術 (AnyMotion (NTT コミュニケーションズ)、3D TOF (ATR 社) など) を用いて、今後バリデーションの検証を行い、マーカーレスで日常での動画を評価するシステムを構築し、DMD の動作解析を行う。

④については、10m 走行/歩行時間、床からの立ち上がり時間、NSAA、Performance of the upper limb (PUL) などの運動機能評価法は、正確な評価を実施するには熟練やマンパワーが必要であり、日常診療で実施するには手間や時間を要するため、広く実施されていない。一定の条件で撮影した動画をもとに AI を用いた画像解析でまずは Brooke score など撮影のしやすい評価法から DMD の運動機能評価法を自動判定するシステムを構築する。

【考察】

従来の DMD の臨床評価にはさまざまな課題があり、AMWS020B などのウェアラブル機器、AnyMotion、3D TOF などの次世代技術を用いた探索的研究は今後のアウトカムメジャーとして、診療や臨床開発に有益である可能性が示唆された。今後、研究計画書を確定、倫理申請を行い、来年度は実際の評価を開始する。

【結論】

ウェアラブル機器、次世代技術を用いた DMD の臨床評価は今後のアウトカムメジャーとして期待でき、探索的研究を実施予定である。

【参考文献】

- 1) Kidziński L, Yang B, Hicks JL, Rajagopal A, Delp SL, Schwartz MH. Deep neuralnetworks enable quantitative movement analysis using single-camera videos. Nat Commun. 2020 Aug 13;11(1):4054.
- 2) Ricotti V, Kadirvelu B, Selby V, Festenstein R, Mercuri E, Voit T, Faisal AA. Wearable full-body motion tracking of activities of daily living predicts disease trajectory in Duchenne muscular dystrophy. Nat Med. 2023 Jan;29(1):95-103.

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

臨床開発研究基盤として、特に希少疾患領域における患者レジストリの有用性については疑う余地がない。

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、患者自身による登録への関与、PPI の推進、さらには Decentralized Clinical Trial(DCT)との連携を目指して、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へ向けて、これまでの、Remudy の疾患横断的運用、DM 事務局の移行、Remudy に続き薬事制度下での活用を目指しての Remudy-

DMD の構築の経験も踏まえて、以下を行う。

令和 5 年度：Remudy での統合的運用の実施可能性踏まえた検討

令和 6 年度：新たな疾患レジストリの統合的運用の計画策定、試行

令和 7 年度：筋ジストロフィーレジストリの統合的運用

結果

Remudy 委員会開催し、これまでの Remudy の課題と今後の方向性について検討した。また、それらの結果も踏まえて、本研究班の班会議、続く施設代表者会議においても議論を継続した。より幅広く登録可能にするための疾患拡大に着手できていないこと、現行 Remudy 及び Remudy-DMD において、患者、事務局、登録医師等における負担が増大しており、今後の登録数の増大、効率的運用が難しくなっている。

今後の方向性として、

ガバナンス体制は CCNMD の元で運用を継続するものの、今後は学会等の関与も考えること
運用をより効率的に継続性を持って行うために、運用部分の法人化も視野に入れること

Remudy 委員会での合意を得て進めるコアメンバーによる実行、決定をすること

可能な限り、疾患内での研究を拡散させず、共通化を目指すこと

登録情報の収集においては、特に基礎的情報については、原則としては患者自身での登録、更新が可能にすること

医療施設での評価、検査値等については、研究機関において収取すること

などを話し合った。

また薬事制度での活用においては、Remudy-DMD から日本新薬への製造販売後データベース調査の一環としてのデータ提供を、NCNP 内での委員会（治験に係る受託共同研究審査委員会）等での審査も踏まえて実施することで手順を整えた。

考察

本年度に行った課題とそれの解決に向けた方向性について整理し、具体的に Remudy の再構築に

向けた活動を行う。レジストリ運用体制の構築(全体のガバナンス像、疾患レジストリ運営の構造、運用効率化に向けた法人化の検討も含む)、疾患を拡大した際のレジストリ構築の全体像の提示、レジストリ登録項目の決定、これらを含めた研究実施計画書案の作成に着手する。

結論

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

参考文献

1. Fujino H, Takahashi MP, Nakamura H, Heatwole CR, Takada H, Kuru S, Ogata K, Enomoto K, Hayashi Y, Imura O, Matsumura T. Facioscapulohumeral muscular dystrophy Health Index: Japanese translation and validation study. *Disabil Rehabil.* 2024 Mar 31;1-10. doi:10.1080/09638288.2024.2322035.
2. Nabbout R, Zanello G, Baker D, Black L, Brambilla I, Buske OJ, Conklin LS, Davies EH, Julkowska D, Kim Y, Klopstock T, Nakamura H, Nielsen KG, Pariser AR, Pastor JC, Scarpa M, Smith M, Taruscio D, Groft S: Towards the international interoperability of clinical research networks for rare diseases: recommendations from the IRDiRC Task Force. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 May 9;18(1):109. doi: 10.1186/s13023-023-02650-4.
3. Kosuke Yamauchi, Tsuyoshi Matsumura, Hiroto Takada, Satoshi Kuru, Michio Kobayashi, Tomoya Kubota, En Kimura,

Harumasa Nakamura, Masanori P Takahashi. The current status of medical care for myotonic dystrophy type 1 in the national registry of Japan. *Muscle Nerve.* 2023 May;67(5):387-393. doi: 10.1002/mus.27799.

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 登録時に遺伝学的診断が正確であること、確定されていることは、Remudy の運営、データベースの構築、臨床試験のリクルートにおいて非常に重要である。Remudy 登録時の遺伝学的診断のキュレーション、疾患遺伝子データベース構築、未確定診断例の解析による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

Remudy 対象筋疾患(ジストロフィノパチー、GNE ミオパチー、および、FSHD)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った。また、未診断例の診断確定、変異の病的意義の検討、病態解明を目的に、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]

国内例に関しては、公益財団法人かずさ DNA 研究所で保険診療下において DMD 遺伝子全シークエンスを行うことが可能となったため、筋病理診断で診断が確定した BMD/DMD の内、MLPA 法、サンガーシークエンス法、次世代シークエンサーによる DMD ターゲットリシークエンス法にて変異が同定できなかった例に対し RNA-seq を行い、変異の同定を行い、結果を解析した。また、海外例に対しては、DMD 遺伝子全シークエンスを行った。

[GNE ミオパチー]

国内例に関しては、公益財団法人かずさ DNA 研究所で保険診療下において GNE 遺伝子全シークエンスを行うことが可能となったが、まだ広く周知されていない。また臨床症状のみでは鑑別困難な例もある。当センターでは筋生検を行った例全例を対象に、2021 年 3 月までに日本人患者 2 名以上に変異が同定された 115 遺伝子の全エクソン領域およびエクソン・イントロン境界領域の 99.78%をカバーする Hereditary Muscle Disease パネル (HM パネル)を作成し、パネルシークエンスを実施した。また臨床的に GNE ミオパチーが疑われ、当センターに依頼があった例に対しても、同パネルシークエンスを実施した。さらに、片側のみに病的バリエーションが見つかった例、および、ホモ接合体を対象に、CNV 解析、および、中国で見つかった deep intron variant 解析目的に GNE パネルを施行した。

[FSHD]

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

また、FSHD の既存の測定法は技術的にも結果解釈も非常に複雑で、しばしば遺伝学的確定診断に至れない症例が存在する。その様な既存の測定法では遺伝学的な確定診断に至れない症例を診断するために、ナノポアロングリードシークエンサーを用いた解析の手法を確立した。

結果

[ジストロフィノパチーの解析実績]

2023 年度は外国人例 12 例、日本人例 5 例に対し、DMD 遺伝子解析を行った。

[ジストロフィノパチー研究実績]

日本人 5 例の未解決例のうち、2 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。また残りの 3 例では、相互転座によるジストロフィン発現低下を確認し、5 例とも遺伝学的診断を確定した。

[GNE ミオパチーの解析実績]

2023 年度、HM パネル・GNE パネルで GNE ミオパチーと遺伝学的に診断が確定した例は日本人例 8 例、外国人例 2 例の合計 10 名であった。

[GNE ミオパチー研究実績]

W.Zhu らが新たな **deep intron variant** を 2023 年 5 月日本神経学会で報告したため、従来の方法では GNE 病的バリエーションが 1 つしか見つかっていなかった例全例に網羅的に調べたところ、日本人例 2 例、外国人例 1 例で同バリエーションを認め、GNE ミオパチー患者の診断が確定した。

[FSHD の解析実績]

2023 年度 174 例の FSHD 遺伝学的解析を行った。また Remudy 登録依頼例のうち、D4Z4 リピート 1-6 回で 4qA ハプロタイプ未確認の症例に対しては、4qA ハプロタイプの確認が必須であることを案内し、依頼があった 7 症例を対象に 4qA ハプロタイプの解析を行った。

[FSHD の研究実績]

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

考察

[ジストロフィノパチー]

MLPA 法、サンガーシーケンス法、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 ミオパチーのシアル酸補充療法が承認され、早期の遺伝学的診断確定は責務であり、引き続き CNV や **deep intron variant** の解析を行う。また、Remudy - GNE10 年間のデータをまとめ、発症年齢が歩行喪失までの年数の予測因子になること、呼吸機能低下が主に歩行を喪失した p.V603L ホモ接合体で見られることを報告した（森まどか先生との共同研究、森先生報告書参照）が、引き続きキュレーション、および、Remudy 登録によるデータ蓄積を行う。

[FSHD]

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

結論

ジストロフィノパチーの診断未確定例 3 例に RNA-seq を用いることで変異を同定することができた。GNE ミオパチーの診断未確定例に、新たに報告された **deep intron variant** のスクリーニングを行い、3 例で診断が確定した。FSHD においてナノポアロングリードシーケンサーを用いた解析法を確立し、既存の測定法では遺伝学的な確定診断に至れない症例において本手法の有用性を論文報告した。それを踏まえて、今後、診断フローチャートの再考が必要と考えられた。

また、今後登録対象疾患の拡大や、指定難病登録システム運用のための遺伝子診断の利用などを踏まえ、筋疾患患者の遺伝子解析システムの保険収載、および、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

特になし

筋ジストロフィーの臨床開発推進にむけた身体機能評価に関するエビデンス構築を目指した研究

国立精神・神経医療研究センター病院
身体リハビリテーション部 原貴敏 西田大輔
宮崎裕大

緒言

近年、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソスキップ薬など革新的な新規治療薬が開発、導入されている。これらの背景から、身体機能の向上に注目が集まっている。そのため、筋ジストロフィー患者に対する最適なリハビリテーションの構築のために、最適な評価指標の構築と図るとともに、治療薬の効果を最大限に発揮するためのリハビリテーション手法の開発に努める。

方法

- 1) DMD に対するリハビリテーションで用いられる長下肢装具の有効性を後方視的に検証した。
- 2) 様々な疾患に応用可能である上肢機能評価法であるボックスアンドブロックテスト (BBT) や 9 ホールペグテスト、Brooke Scale(Brooke)、握力、上肢運動機能障害分類などの自然的経過についてデータを取得し、半年おきに 2 年間経過を観察する。
- 3) DMD の上肢機能評価には一般的に Brooke や Performance of Upper Limb(PUL)が用いられる。これらに加えて、本邦で開発された上肢運動機能障害度分類の併存的妥当性について検討した。
- 4) DMD における重症度分類は、患者の機能予後や生命予後の評価に大きな役割を果たしている。日本国内では厚生省研究班による機能障害新分類が一般的に使用されている。一方海外では主に Vignos scale や Swinyard らによる機能障害段階が存在するが、これらの分類は、移動能力や姿勢保持機能の程度に基づいて患者をいくつかのカテゴリーに分けることを目的としている。しか

しながら、これらの分類は作成から時間が経過しており、必ずしも現状における DMD 患者の実態に即した分類になっているとは言えない可能性があるため、その実態把握と新たな分類の作成について検討した。

結果および結言

- 1) DMD 患者を①完全実施群：在宅立位訓練を 15 分/日、週 3 回以上 15 歳まで継続できた群、②不完全実施群：在宅立位訓練導入後、15 歳未満で中断した又は頻度減少した群、③非実施群：在宅訓練が導入されなかった群、の 3 群に分類し、後方視的に検討し、15 名が完全実施群、41 名が不完全実施群、10 名が非実施群であった。Cobb 角と年齢の相関分析では不完全実施群 ($r=0.4133$, $p<0.0001$) 及び、非実施群 ($r=0.6461$, $p<0.0001$) で有意な相関を認めたが、完全実施群 ($r=0.1558$, $p>0.05$) では有意な相関は認めなかった。
- 2) UMIN000046838 として UMIN に研究登録をした。現在 16 名の患者を登録した。
- 3) 2021 年 9 月～2022 年 10 月に NCNP を受診し、指示理解が可能な男性 DMD 患者 39 名に対して、上肢運動機能障害度分類、Brooke、PUL の評価を行った。評価は椅子または車いす座位で行った。上肢運動機能障害度分類と PUL とのスピアマンの順位相関係数は-0.914 であった。また比較のために行った Brooke と PUL との相関係数は-0.854 であった。いずれも $p<0.001$ であった。
- 4) 当院で 2017 年以降に理学療法の実施歴のある DMD379 例 (平均年齢 18.9 ± 9.9 歳、死亡 21 例と転医 14 例を含む) での分布は階段昇降可能 112 例、歩行可能 25 例、座位可能 106 例、座位不能 96 例と従来の分類では分布が不均等になるという問題があった。

考察

- 1) 長期観察の結果より、KAFO を用いた在宅立位訓練を成長期終了まで行うことで、歩行可能期間の延長、側弯の進行抑制、呼吸機能の維持に効果がある可能性が示唆された。本内容は、Prog

Rehabil Med に掲載された。

2) 現在、データ取得中である。100 例の登録をめ
ざす。

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

4) 前述の課題を踏まえ、現在の機能障害分類を見
直し、より現状に適した重症度分類の検討が必要
である。下肢運動機能に特化した指標として
North Star Ambulatory Assessment が汎用され
ているが、この評価は時間がかかることなど、デ
メリットもある。一方で、重症度新分類は、現状に
おける DMD 患者の下肢運動機能を反映している
とは必ずしもいえないと考えている。そのため、
リハビリテーション治療方針の決定や機能予後予
測に直結しづらいという課題がある。今後は、新
しい重症度分類を作成し、リハビリテーション治
療方向の決定に重要な運動能力や機能のマイルス
トーンを明らかにしていきたい。

研究成果（原著論文、学会発表、政策提言）

1. Fujimoto A, Mizuno K, Iwata Y, Yajima H,
Nishida D, Komaki H, Ishiyama A, Mori-
Yoshimura M, Tachimori H, Kobayashi Y. Long-
term Observation in Patients with Duchenne
Muscular Dystrophy with Early Introduction of
a Standing Program Using Knee-ankle-foot
Orthoses. Prog Rehabil Med. 2023 Oct
28;8:20230038.

2. 上村 亜希子, 山野真弓, 佐々木俊輔, 樋口
彩花, 大澤朋幹, 宮崎裕大先生, 原貴敏, 小牧宏文、学
齢期デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の生活
に関する調査、第 77 回 国立病院総合医学会 広
島、2023/10、ポスター session

3. 樋口彩花, 上村亜希子, 佐々木俊輔, 大澤
朋幹, 山野真弓, 宮崎裕大, 原貴敏, 小牧宏文、当院外
来通院中のデュシェンヌ型筋ジストロフィー
(DMD) 患者の就労状況に関する報告、第 77 回 国
立病院総合医学会 広島、2023/10、ポスター
session

4. 宮崎裕大, 上村亜希子, 山野真弓, 萩原和
樹, 西田大輔, 竹下絵里, 小牧宏文, 水野 勝広, 辻哲也,
安保雅博、DMD 患者における上肢運動機能障害
度分類の併存的妥当性の検討、第 77 回 国立病院
総合医学会 広島、2023/10、口答

筋疾患に対する腓延長術と Hybrid Assistive Limb (HAL) の小経験

総合外科部整形外科 松井彩乃

【はじめに】神経筋疾患の多関節拘縮に対する軟部組織手術は、関節可動域改善が利点ながら、利便性の高い代償運動を大きく変化させ、筋力低下と相まって肢の機能損失のリスクを生じることから慎重に行う必要がある。術後の損失を防ぎ十分な効果を得るには、慎重な術式選択および術式の利点を生かした適切な学習による随意運動協応の獲得が重要である。

今回整形外科軟部組織手術に続き Hybrid Assistive Limb (以下 HAL) 歩行運動学習を実施し、術後1年時に活動性拡大を維持した症例を経験したので報告する。

【症例】21歳男性、Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー、両下肢拘縮。元来歩行可能で会ったが、成人期に差し掛かり尖足が進行し歩行困難となった。初診時、両アキレス腱短縮による尖足のほか、両股関節、両膝関節の拘縮が見られた。下肢粗大筋筋力はMMT3+と保たれており、尖足が改善すれば歩行可能との判断がなされ、手術を実施することとなった。

手術は、両側縫工筋筋膜切開、両側内転筋筋膜切開、両側ハムストリングス筋腱移行部での筋間腓延長、両側アキレス腱延長術(Hoke法)を実施した。足関節背屈は代償歩行の維持を目的として0°までに制限をした。術後はAKギプス固定を3週行い、以後BKギプスにて立位保持練習より開始。長下肢装具にて膝足関節伸展位保持時間を確保するとともに、短下肢装具にて立位歩行を実施。安定した立位保持を獲得し、片脚立位保持練習とともに歩行練習を開始。懸垂下トレッドミル歩行トレーニング(BWSTT)を実施。装具オフで短距離独歩可能となったところでHALを実施するためA病院転院となった。

A病院では4か月入院し集中的にHALトレーニングを実施。自覚的に「歩行が上手になった」感

覚が得られ、歩幅は0.49m/歩から0.55m/歩に改善、2分間歩行距離は88.2mから95.3mに延長した。歩容は立脚期支持が安定し下肢振り出しが大きくなり、体幹過伸展による代償姿勢が改善した。

【考察】Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーは1966年にEmeryとDreifussにより報告され、緩徐に進行する筋力低下、関節拘縮、心伝導障害を特徴とする。関節拘縮は肘、足関節、脊椎にみられ、足関節では尖足を生じる。歩行機能が比較的長期に保たれるため、尖足に対する手術は許容される(Shapiro, 1991)

手術前は尖足のため踵接地が得られず、特に右側は強い尖足のため、立脚期の左下肢振り子運動が得られず、下肢の前方への振り出しが見られなかった。術後BWSTTでは両側股関節・膝関節の伸展、踵接地が得られ、下肢運動は安定した倒立振り子運動が得られた。HALによる反復歩行運動学習後は倒立振り子運動をよりスムーズかつ大きく行えるようになり歩幅の増大と2分間歩行距離延長に繋がったと考えられる。

【まとめ】進行性神経筋疾患に対して、予後予測と適切な術式検討、術後の十分なリハビリテーションにより歩行能力の維持拡大が得られることが確認された。術後リハビリとしてのロボットスーツHALにおいても歩行の安定性向上、パラメータ改善に寄与する可能性がある。

神経筋疾患の National database を用いた疫学研究，並びに自然歴研究

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，希少難治性疾患に該当する．近年，神経筋疾患では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おり，早期診断と治療開始の重要が認識されている．本邦の患者数を把握することは治療を十分に浸透させるためにも必要であるが，一方で本邦の希少難治性神経筋疾患の正確な患者数は分かっていない．

National database (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，悉皆性が高い疫学データが得られることが期待される．また，自然歴に関する情報が得られる可能性がある．

【方法】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．

【結果】疫学研究に関しては，調査対象とする疾患を代謝性ミオパチー，筋ジストロフィー，運動ニューロン病，先天性ミオパチーとすることを決定した．主要評価項目は各疾患における有病者数で，副次評価項目は疾患の罹患率，診療の質とした．これらデータを抽出可能とする傷病名・医薬品・診療行為コードを決定した．また，NDB データ取り扱う環境整備を行なった．研究実施に向けての倫理申請も行い，承認された．2021 年度には厚労省へ NDB データ利用申請を行ない，2021 年 10 月 29 日付で無条件承諾の通知を受領した．2022 年度には NDB を用いた研究の実施

に関する規定を整備した．2023 年 8 月に NDB データを受領し，現在データの公表確認作業を進めている．

【考察】現段階では各疾患の有病者数を解析している．今後，医薬品や診療行為に関するデータも解析する予定である．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する予定である．また，今後，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．

【結論】NDB を利用することで，悉皆性が高い疫学データや，診療実態に基づく神経筋疾患の自然歴に関する知見が得られる可能性がある．

【参考文献】

1) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/reseputo/index.html

Remudy登録GNEミオパチー患者における10年間の観察研究

国立精神・神経医療研究センター

神経研究所 疾病研究一部 吉岡和香子、同
病院 臨床研究・教育研修部門 臨床研究支援
部 中村治雅

同 病院 脳神経内科 森まどか

A.緒言

GNE ミオパチーは、シアル酸生合成の重要な酵素をコードする GNE 遺伝子を原因遺伝子とする常染色体潜性遺伝形式の遠位型ミオパチーである[1]。シアル酸生合成の低下が筋力低下の原因と考えられ、モデルマウスではシアル酸補充療法の有効性が示された[2]。この結果を受け複数の臨床試験が行われてきたが、現時点では承認された治療法はない[3, 4]。また超希少疾患であり、長期にわたる大規模な観察研究がなく、進行や合併症に関する知見が不足している。

我々は 2012 年より Remudy (Registry of muscular dystrophy : 神経・筋疾患患者登録) で遺伝・病理学的に確定された GNE ミオパチー患者の登録事業を行い、2014 年に横断研究として発表した[5]。本研究の目的は、登録開始後 10 年分のデータを用いて、罹病年数に応じた歩行能力、遺伝子型・表現型相関、合併症をまとめ、患者の将来の疾患進行予測や臨床試験計画に有用な情報を明らかにすることである。

B.研究方法

神経・筋疾患患者登録(Remudy)に登録中の GNE ミオパチー患者 220 例(男性 86 例、女性 134 例)の 2013 年の登録開始からの登録情報および年次更新情報(年齢、性別、初発症状、合併症、遺伝子検査結果、%肺活量、歩行の可否、車椅子使用年齢、歩行喪失年齢、握力、クレアチンキナーゼ(CK)値)を解析した。また頻度の高い遺伝子変異ごとに表現型を比較した。

C.研究結果

①患者特性:男性 86 (39.1%)、女性 134 (60.9%)、血族婚あり 9.5%、発症年齢は 28.8 ± 9.8 歳(12-62、n=219)、初発症状は歩行障害 54%、転倒 44%、階段昇り困難 17%、走行困難 6%、上肢筋力低下 6%であった。平均装具使用年齢、車椅子利用年齢、歩行喪失年齢は 37 歳、43 歳、58 歳(発症後 35 年)であった。合併症は高血圧 8.2%、糖尿病 6.4%、高脂血症 4.1%、血小板減少症 3.2%

であった。CK 値は最大 2295IU/L であった。発症 10 年以上の患者においては、p.D207V/p.V603L 複合ヘテロ接合体では 17.4%(4/23 例、観察期間中央値 21.5 年)で呼吸機能が低下していたが、p.V603L ホモ接合体例は 67.9%(19/28 例、観察期間中央値 24.5 年)で呼吸機能が低下していた。また呼吸機能低下例はほとんどが歩行不能例であった。人工呼吸器使用開始年齢は発症後 42.7 ± 3.9 年であった。

②遺伝子検査結果:遺伝子変異はホモ接合 25%、複合ヘテロ接合 73%、ヘテロ接合 2%、頻度の高い遺伝子型は p.D207V / p.V603L 25.5%、p.V603L ホモ 21.8%、p.D207V / p.V603L 以外の複合ヘテロ接合 27%、p.V603L/p.D207V 以外の複合ヘテロ接合 14%であった。

p.V603L ホモ接合体(n=48)は、Kaplan -Meier 解析により発症から歩行不能までの罹病期間が 10 年(中央値)と推定された。一方、p.D207V/p.V603L 複合ヘテロ接合体では、90%以上が発症から 20 年後でも歩行可能と推定された。

D.考察

本研究の結果は、日本人患者、特に p.D207V/p.V603L 複合ヘテロ接合体および p.V603L ホモ接合体の疾患進行予測に有用である。特に歩行困難な患者では、呼吸機能をモニターする必要性が示された。また、希少疾患の臨床試験においては統計学的有意性を達成することがしばしば困難であり、シアル酸徐放錠の試験では試験間の結果の相違が問題となったが、遺伝子型に基づいた患者割り付けが重要であると考えた。

E.結論

GNE ミオパチーでは遺伝子型により重症度・予後に差がみられる。発症後長期経過した GNE ミオパチー患者では呼吸機能の評価・治療が必要である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表: Madoka Mori-Yoshimura, Naoki Suzuki, Masahisa Katsuno, Masanori P Takahashi, Satoshi Yamashita, Yasushi Oya, Atsushi Hashizume, Shinichiro

Yamada, Masayuki Nakamori, Rumiko Izumi, Masaaki Kato, Hitoshi Warita, Maki Tateyama, Hiroshi Kuroda, Ryuta Asada, Takuhiro Yamaguchi, Ichizo Nishino, Masashi Aoki : Efficacy confirmation study of aceneuramic acid administration for GNE myopathy in Japan. Orphanet J Rare Dis. Free PMC article. 2023 Aug ; 18 (1) : 241

2. 学会発表

① Wakako Yoshioka, Madoka Mori-Yoshimura, Nobuyuki Eura, Yoshihiko Saito, Yasushi Oya, Shinichiro Hayashi, Noriko Sato, Satoru Noguchi, Ichizo Nishino : A large cohort study of muscle imaging in GNE myopathy : Progression profile and diagnostic tips to distinguish from other distal myopathies. World Muscle Society 2023 Virtual Congress. 20231003-1007. Charlston South Carolina USA

② Madoka Mori-Yoshimura : Clinical characteristics and differential diagnosis of GNE myopathy. 第 64 回日本神経学会学術大会. 東京 : 20230603

H. 参考文献

[1] 1. Noguchi S, Keira Y, Murayama K, et al. Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles. J Biol Chem 2004;279:11402–7.

[2] Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, et al. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. Nat Med 2009;15:690–5.

[3] Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Katsuno M, et al. Phase II/III Study of Aceneuramic Acid Administration for GNE Myopathy in Japan. J Neuromuscul Dis 2023;10:555–66.

[4] Mori-Yoshimura M, Suzuki N, Katsuno M, et al. Efficacy confirmation study of aceneuramic acid administration for GNE myopathy in Japan. Orphanet J Rare Dis 2023;18:241.

[5] Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, et al. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. Orphanet J Rare Dis 2014;9:150.

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの舌萎縮が嚥下に与える影響に関する研究

班員 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，嚥下障害リサーチセンター

緒言

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)では，舌が萎縮し，構音障害や嚥下障害を認めることがある一方で，進行期にも経口摂取を継続していることが多い．FSHD 患者の舌萎縮が嚥下に与える影響を検討することを目的とした．

方法

2005 年 8 月から 2023 年 7 月までの間に当院で嚥下造影検査 (VF) を実施した FSHD1 患者 47 人 [女性 31 人, 年齢中央値 48 歳, 体格指数 (BMI) 中央値 19.7 kg/m²] を後ろ向きに調査した．VF では液体バリウム 10ml の嚥下から，誤嚥，喉頭蓋谷の残留，梨状陥凹の残留，最大咽頭収縮時の咽頭後壁の隆起（パッサバン隆起）前後長と第二椎体下端 (C2) の前後長の比（パッサバン隆起 C2 比）を評価した．安静時の側面透視像から，舌根部の咽頭前後長が C2 前後長より長い患者を舌根萎縮群，短い患者を非舌根萎縮群に分類した．患者背景，人工呼吸器の使用頻度，VF 所見について 2 群を比較した (Mann-Whitney U 検定，ロジスティック回帰分析)．さらに VF 実施 5 年後の累積経口摂取継続率を 2 群で比較した (ログランク検定)．

結果

舌根萎縮群は 14 人 (29.8%) で，年齢，性別，BMI，上肢運動機能，下肢運動機能，人工呼吸器の使用頻度は，非舌根萎縮群と差がなかった．VF で誤嚥を認めたのは舌根萎縮群の 2 人のみであった．喉頭蓋谷の残留，梨状陥凹の残留の頻度は，舌根萎縮群 27.8%，22.2%，非舌根萎縮群 0%，0%

で，それぞれ有意差があった ($p < 0.05$, 0.05)．パッサバン隆起 C2 比の中央値は，舌根萎縮群 0.88，非舌根萎縮群 0.61 で，有意に舌根萎縮群で高かった ($p < 0.05$)．ロジスティック回帰分析ではパッサバン隆起 C2 比のみ有意差があった．検査 5 年後の累積経口摂取継続率は，舌根萎縮群 87.7%，非舌根萎縮群 93.8% で，有意差はなかった．

考察

日本人 FSHD 患者 151 人の検討では，7 人 (4.6%) に舌萎縮を認め，そのうち 5 人に舌運動の制限，5 人に構音障害（舌音），2 人に嚥下障害を認めたという報告がある (1)．

本研究では，舌根部に萎縮がある FSHD 患者は，嚥下時の食物輸送が障害されうること示した．しかしながら，検査 5 年後の累積経口摂取継続率は舌根萎縮群と非舌根萎縮群に有意差はなかった．舌根萎縮群では嚥下時のパッサバン隆起が，舌萎縮を代償し，経口摂取を継続できていることが示唆された．

結論

透視像による舌根部の萎縮の評価は，嚥下障害合併の予測に有用である可能性があった．

参考文献

1. Yamanaka G, Goto K, Matsumura T, et al. Tongue atrophy in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2001;57(4):733-5.

「Duchenne 型筋ジストロフィー患者の血清タイチン値に関する研究」

栗野 宏之

緒言

タイチンは筋サルコメアに存在し分子バネの役割を果たしている。私たちは Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)患者の尿中にタイチン分解産物が健康人より多く排泄されることを明らかにしたが (1)、タイチン分解産物の体内の動態は不明であった。そのため、本年度は世界で初めて、DMD 患者の血清中のタイチン分解産物の濃度を測定した。そして、尿中のタイチン分解産物 (尿中タイチン) の濃度、および血液検査値との関連を検討した。

方法

神戸大学附属病院に通院歴があり、尿中タイチン測定日の血清サンプルが得られる DMD 患者 72 人 (3~33 歳) から、合計 156 個の血清タイチンサンプルを得た。血清タイチンは ELISA 法 (Human Titin-N fragment[Serum] ELISA kit-IBL, 株式会社免疫生物研究所)を用いて測定した。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

血清タイチン値は 364~104,525 pmol/L と幅広い分布を示した。血清タイチンと尿中タイチンに強い相関を認めなかった ($r=0.65$)。随時尿中タイチン (N=39) と早朝尿中タイチン (N=117) に分類して血清タイチンとの関連を検討したところ、相関係数はそれぞれ 0.73、0.61 と、血清タイチンと随時尿中タイチンに強い相関を認めた。次に、血清および尿中タイチンと血液検査値の関連を検討したところ、血清タイチンと CK、AST、ALT、LDH に強い相関を認めた。

考察

血清タイチンと筋逸脱酵素に強い相関を認め、筋破壊時にタイチン分解産物が血中へ放出されることが示唆された。また、血清タイチンと随時尿中タイチンに強い相関を認め、タイチン分解産物は時間単位で血中から尿中へ排泄されることが示唆された。

結論

タイチン分解産物は、DMD 患者の血中に幅広い濃度で存在した。血中タイチンは筋破壊の急性期

マーカーとなることが示唆された

参考文献

- 1, Awano, H., Matsumoto, M., Nagai, M., Shirakawa, T., Maruyama, N., Iijima, K., Nabeshima, Y. I., & Matsuo, M. (2018). Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Chim Acta*, 476, 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.024>

医学研究・臨床試験における患者参画（PPI：
Patient and Public Involvement）の取組の促進
日本筋ジストロフィー協会
池上 香織

はじめに

患者会の設立当初からの願いは「一日も早い根本治療の確立」で、これは協会活動の柱ともなっている。近年では様々な治療薬の開発が進んでいるが、患者家族と関係者が一丸となって根本治療の確立をさらに進めるために、当事者参画の取組の促進の活動を重要と考えている。その実現のため、患者・家族の現状把握や意識調査のための全国からの問い合わせに対応できる相談機能の設置および病型ごとの分科会の設立を行い情報の収集と情報の提供をし、また研究の基礎となる遺伝子データベースの整備と推進を行った。

実施内容・結果

1. 分科会活動

(1) 福山型（FCMD）分科会「参考資料①」

福山型の子どもを持つ親の悩みや不安の相談、介助に便利な商品の情報共有などを目的として、月2回の懇親会を開催し、専門医や医学生含め延べ254名の参加があり、特に専門医、医学生が参加する会は人気が高く参加者も多かった。

(2) 顔面肩甲上腕型（FSHD）分科会「参考資料②」

(a) ホームページの運営・更新 (b) 会員の募集・登録 (c) 四半期ごとのFSHDワールドアライアンスへの参加 (d) 国内での生活向上委員会の開催 (e) REMUDY 通信への投稿 (f) SNS の活用 (g) 医療関係者との定期ミーティング (h) 厚生労働省とのコネクション構築に取り組んだ。結果、国内外のネットワークが強化され、情報の迅速な共有と広範囲な啓発活動が評価され、会員が50名となり、患者の関与が向上した。

(3) ベッカー型（BMD）分科会「参考資料③」

患者自身のBMDや研究成果への理解や課題の抽出に重点を置き(a)ホームページの運営・更新 (b) 会員の募集・登録(c)会員の交流（オンライン交流会、SNSの活用、専門医（中村昭則先生）へ直接相談機会の試行）(d) 勉強会の開催 (e) 日本筋学

会、班会議への参加による研究者等の関係者と交流・研究開発の進捗状況や課題等の共有を行った。結果、会員は86名となり、課題を相談・共有する会員も増え、交流会やLINEオープンチャットは医療・生活の質を向上する一助になった。

2. 電話・メール相談「参考資料④」

毎月の電話相談に加えメールでの相談に対応。今年度コロナに関係しての問い合わせはなかった。平成5年度（平成4年11月～平成5年12月）の相談件数は総計34例。内、業者、主治医、薬剤師から各1件。昨年と同様筋強直性ジストロフィー関連質問が最も多く12件(35%)、ジストロフィン異常関連が8件(24%)、DMDとBMDは各4件、肢帯型3件、FSHD2件だった。また診断不明例も多かった。相談内容については広範囲だが、遺伝や予後の相談も多い。7年前と比べると件数が少なくなり、当時はDMDに関する質問がほとんどであったが、今年はBMD関連が半数と増加、筋強直性ジストロフィーは6年前23%だったのが35%に増加した。6年前当時は本人からが31%だったが、今年度56%(12件)と増加している。次に多かったのが母からの10件で6年前の28%から29%と変化なし。残りの相談者は父親6例(18%)と増加した。上記疾患や脊髄性筋萎縮症における相談数変化は、これらの疾患の遺伝子関連治療が進んだことおよびSNSの進歩による情報収集が容易になったという事実と関連していると考えられる。

3. 神経筋疾患論文集の作成

最近論文数が増え平成6年1月時点でALS36,001、筋萎縮47,546、呼吸筋39,463、炎症性筋疾患32,219、LGMD9,671、ジストロフィン関連27,827、筋強直性ジストロフィー7,861、先天型筋ジストロフィー5,454件と集積してきた。今年度も文献集DVDを作成し報告した。

考察・展望

患者が深く理解する機会に重点を置いたことで、会員の医療・生活の質やPPIへの意欲の向上に貢献できた。今後も患者リテラシーの向上、国内外の研究者や関連企業・団体との連携の強化に努め、社会生活や制度に関する課題にも対応していく。

先天性筋ジストロフィーに対する治療の臨床開発

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), 石黒久美子 1), 七字美延 1), 木原祐希 1)2), 多賀祐喜 3), 本橋裕子 4), 大和雅之 2), 村上てるみ 1)5), 永田 智 1), 所属

- 1) 東京女子医科大学病院 小児科
- 2) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所
- 3) 株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所
- 4) 国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科
- 5) 国立病院機構東埼玉病院神経内科

I. 福山型先天性筋ジストロフィー患者（FCMD）の嚥下障害に関する検討

【緒言】FCMDでは、呼吸不全や心不全の合併症が重篤化する前に、嚥下障害の問題が顕在化する。嚥下障害は気管切開の適応にも影響し、適切な治療介入が必要であるが、これまで十分な検討はなされていない。

【方法】2010年から2022年に当科通院歴のあるFCMD患者46例の嚥下障害について、後方視的に研究を行った。

【結果】重症7例、典型29例、軽症10例を対象とした。重症例は全例、乳幼児期早期より哺乳障害のため経鼻胃管を必要とし、4例が早期に胃ろう・噴門形成術を要した。典型例は中央値10歳で食事時間延長、水分摂取時の咽せなどの臨床症状が出現しており、独坐例は7～9歳、シャフリング例は12～14歳と最高運動到達能により異なった。臨床症状出現時の嚥下造影検査では、喉頭蓋谷貯留などの咽頭相の異常が主体だった。唾液誤嚥や窒息のため、気管切開・喉頭気管分離術を必要とした例（10.3～22.2歳）では、エピソード前の呼吸障害の程度は軽度で、夜間のNPPVのみであっ

た。

【考察】典型例では10歳前後から臨床的に嚥下障害が明らかとなるが、嚥下造影検査では、より早期に異常が認められた。胃ろう造設は、誤嚥性肺炎による入院回数減少にはつながるが、10代後半に生じる唾液誤嚥による急性呼吸不全・窒息を防ぐことはできず、機械的咳介助にも限界があった。喉頭気管分離術は窒息予防のための有用な手段であるが、元々運動障害が強く、発声・会話がより重要な位置を占めるFCMD患者にとって、声を失うデメリットは大きい。気管切開は完全に唾液誤嚥を防ぐ方法ではないが、声を完全に失うことは少ない。

【結論】FCMDでは呼吸不全が重篤になるよりも前に、窒息、誤嚥性肺炎などの致死的なエピソード防止に備え、治療方針を十分に検討する必要がある。

【参考文献】

- 1) 藤岡智仁ら. 脊髄性筋萎縮症I型患者における喉頭気管分離術施行例の検討, 脳と発達 47 (5):360-362, 2015.
- 2) 石井光子. 誤嚥性肺炎の管理, 小児科診療 85(8): 1026-1031, 2022

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

【緒言】ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー（Ullrich congenital muscular dystrophy : UCMD）は、VI型コラーゲンの異常により発症する、筋力低下、近位関節拘縮、遠位関節過伸展を特徴とする先天性筋ジストロフィーの1つであり、わが国の先天性筋ジストロフィーでは福山型先天性筋ジストロフィーに次いで2番目に頻度が高い疾患である。筋症状の程度は様々で、60～80%は独歩を獲得するが、重症例では独歩不可能例も存

在する。比較的早期から呼吸筋の筋力低下や近位関節の拘縮を認め、一方で遠位関節は初期には過伸展を認め、経過と共に遠位関節でも拘縮が見られるようになる。

現時点で、UCMD に特異的な治療は確立しておらず、呼吸管理や関節拘縮に対するリハビリテーション対応が主となるが、近年、様々な治療法の研究が進んでいる。しかし、本疾患は希少疾患であるがゆえに、これまで確立された運動機能評価による経時的な変化を明らかにした報告はない。また、UCMD では、クレアチンキナーゼが疾患進行と相関しないことが知られており、治療効果を反映するバイオマーカーが存在していない。

今後臨床研究がヒトを対象としたものに移行するとしても、これらの評価項目が確立されていなければ、臨床研究の効果判定を行うことは困難であり、本研究では UCMD の自然歴およびバイオマーカーの新規開発を目標とし、今回は中間報告を行う。

【方法】①運動機能評価：ベースラインから6か月毎に、2か年計画で Gross Motor Function Measure(粗大運動能力尺度)の評価を行い、運動機能の自然歴を調査する。②バイオマーカー研究：上記の運動機能評価と同時に、血液検査、呼吸機能検査を行い、運動機能の低下と相関する項目を探索する。一般生化学、呼吸機能検査に加え、本研究では基底膜破壊に伴い上昇するIV型コラーゲン(基底膜の主要構成成分)由来ペプチドの解析、筋再生や線維化に関連するマイクロ RNA 発現量を測定することにより、新規のバイオマーカーを開発することが目的である。

【結果】東京女子医科大学倫理委員会にて承認を得た。これまで5例の患者登録があり、GMFMを用いた運動機能評価を実施、同時に生体電気インピーダンスを用いた筋量評価を実施した。IV型コラーゲン由来ペプチドの解析に関しては、疾患群1名、コントロール群1名の解析ではあるものの、コントロール群と比較して2倍程度の上昇を認め

る物質を見出した。

【考察】本研究により、自然歴やバイオマーカーが確立されたものとなれば、希少疾患であるがゆえに对照群を置くことができずとも、ヒストリカルコントロールとの比較やバイオマーカーの推移により新薬の治験を行うことが可能となる。今年度から開始し、現在5例の患者登録があった。IV型コラーゲン由来ペプチドの解析に関しては、少数の解析ではあるものの、コントロール群と比較して2倍程度の上昇を認める物質を見出すことができており、今後、症例数を増やし、運動機能などとの相関を評価する。

現在も、患者家族会を通して、リクルートを継続しており、更に症例を追加できる見通しである。

【結論】現在、患者リクルートを通し、両研究を実施中である。本研究では2年の計画で基礎データを得ることを目標としている。

【参考文献】

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

NPPV を使用しているデュシェンヌ型筋ジストロフィーの呼吸機能と経口摂取

国立病院機構北海道医療センター

神経筋／成育センター

石川悠加 三浦利彦

【目的】

当院フォローのデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者の年齢、呼吸機能、機械による咳介助の使用頻度、NPPV 使用時間、栄養摂取の方法、電動車いす使用、療養場所について調査、検討する。

【対象】

当センター開設の 2020 年 9 月以降、当院を受診または入院した DMD で 2023 年 10 月 1 日に生存確認され、調査項目を実施したことがある患者。

【方法】

下記の調査項目について対象患者を 4 つの年齢群に分けて比較検討する。

年齢、病歴、治療歴、ジストロフィン遺伝子異常、呼吸機能評価：肺活量(vital capacity=VC)、咳のピークフロー (cough peak flow=CPF)、最大強制吸気量 (maximum insufflation capacity=MIC)、NPPV 使用時間、機械による咳介助 (mechanical insufflation exsufflation=MIE) 使用頻度、栄養：経口摂取、経鼻胃管栄養／胃瘻(経口摂取併用含む)、電動車いす使用の有無（日常的に）、療養場所：在宅か入院（筋ジス病棟など）

【結果】

当院フォローの DMD で 2023 年 10 月 1 日に生存確認された患者総数は 105 例（5～53 歳、平均 28.7 ± 11.3 歳）。7 例は呼吸機能検査実施不能のため除外（理解力低下 5 例、気管切開 2 例：低酸素性脳症 1 例、1990 年以前 1 例）。対象となった症例は 98 例（9～53 歳 平均 28.7 ± 11.1 歳）。

年齢群が上がると呼吸機能が低下し 経口摂取率が低下したが、40 歳以上で終日 NPPV 使用で

81.3%経口摂取し、50 歳以上の 6 例は全例経口摂取していた。

【考察】

経口摂取率は ドイツの Ulm の神経筋センター¹⁾と同程度で、わが国の 2012 年の筋ジス病棟 733 例の経口摂取率 66.8%より高かった。経口摂取の際に マウスピースや鼻インターフェイスによる NPPV を使用することで 経口摂取が改善した²⁾。誤嚥対策として MIE を活用できると考えられた³⁾。

【結論】

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの終日 NPPV 例において、MIE を活用して経口摂取が可能であった。

【文献】

- 1) Wollinsky KH, Kutter B, Geiger PM. Long-term ventilation of patients with Duchenne muscular dystrophy: experiences at Neuromuscular centre Ulm. Acta Myol 2012;31:170-8
- 2) McKim DA, et al. Twenty-four hour noninvasive ventilation in Duchenne muscular dystrophy : A safe alternative to tracheostomy. Can Respir J 20:e5-e9, 2013
- 3) Toussaint M, et al. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy: practical recommendations to guide management. Disability and Rehabilitation 2016;38, 2052–2062

筋量指標を用いたビルトラルセンの効果判定の試み

国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科 久留聡

【背景】

われわれはこれまで骨格筋 CT を用いた筋量定量研究を行ってきた。その中で筋量の新規指標として muscle volume index(MVI)および%MVI を提案し、これが Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の経過観察に有用であることを示し、現在治験においても使われている¹⁾。

2019 年に DMD に対する本邦初の治療薬であるビルトラルセンが承認され広く使われるようになっている。その効果判定は様々な形で行われ検討されているが、実際にリアルワールドにおいて自然歴と比較してどの程度の効果があるかを測定するのは極めて重要である。

【目的】

筋量指標%MVI を用いて自験 DMD2 例のビルトラルセンの効果を検討する

【対象と方法】

＊治療実施例 (自験)

症例 1 : exon48-52 欠失、7 歳よりステロイド治療を継続。9 歳よりビルトラルセン投与を開始、10 歳、12 歳時に骨格筋 CT を撮影、13 歳時点で歩行可能

症例 2 : exon52 欠失、11 歳で車椅子生活となる。15 歳よりビルトラルセン投与開始、16 歳、17 歳時に骨格筋 CT を撮影

＊対照群

骨格筋 CT を撮影している自験例 59 例 (4～18 歳、平均 11.3 ± 3.3 歳)

＊方法

既報告²⁾通りの方法で骨格筋 CT の大腿中央スライスで%MVI を計測した。

【結果】

症例 1

10 歳 53.3 %

(同年齢対照 28.2 ± 13.4 、 $n=7$)

12 歳 45.5 %

(同年齢対照 21.0 ± 14.6 、 $n=4$)

症例 2

16 歳 19.8 %

(同年齢対照 11.0 ± 4.6 、 $n=3$)

17 歳 16.4% (同年齢の対照なし)

なお、自験未治療例 59 例の%MVI と年齢の関係を見ると、指数減衰曲線によくフィットした ($R^2 = 0.6549$)。

【考察と結論】

症例 1、2 ともに対照に比して CT 上の%MVI が保たれており、残存筋肉量においてビルトラルセン投与の効果があると考えられた。

今回の検討では大腿中央部のスライスで計測を行い。自験 2 例ともに対照に比して%MVI が保たれておりビルトラルセンの効果があると考えられた。ただし後方視的な検討であり、スライスレベルの妥当性および誤差などの点で課題がある。また、計測は ImageJ をもちいたマニュアルでの作業を実施したが、AI を応用することで効率および精度の向上を図りたいと考えている。

さらには今後他のスライスレベルでの計測や、多数例での検討が必要である。

【文献】

1) Komaki et al: Ann Clin Trans Neurol 7(2):181-190, 2020

2) Kuru et al: Neurology and Clinical Neuroscience 1: 63-68, 2013

筋ジストロフィーに伴う脊柱側弯症治療発展のためのエビデンス構築

患者立脚型アンケートを用いた弛緩性神経筋性脊柱側弯症手術の臨床成績

高相 晶士

北里大学医学部整形外科

緒言

弛緩型神経筋原性側弯症 (fNMS) 患者の手術成績¹⁾ や周術期合併症²⁾ に関するエビデンスは蓄積してきたが、機能や症状に着目した評価ができていない。今まで日本語で利用できる患者立脚型アンケートがなかったが、我々は英語で作成された Muscular Dystrophy Spine Questionnaire (MDSQ)³⁾ を和訳し、使用している。そこで本研究では MDSQ を用いて fNMS 患者の術前後の臨床成績について検討した。

方法

当院で 2006 年から 2022 年までに施行された弛緩性 NMS に対して後方矯正固定術を施行し術後 1 年以上経過した 147 例に MDSQ アンケートを郵送し術前・術後・現在の MDSQ を調査した。返送された 42 例 (男児 27 例、女児 15 例 ; Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 14 例、脊髄性筋萎縮症 (SMA) 17 例、その他 11 例) を対象に術前・術後・現在の MDSQ を調査しその推移を評価した。

結果

手術時の平均年齢は 14.1 歳、平均手術時間は 327.9 分、平均失血量は 1380ml、平均在院日数は 19.5 日、平均術後 7.3 年 (1~16 年) 経過しており、術前後 Cobb 角は 90.8 度が 42.1 度 (平均矯正率 53.7%) に改善していた。MDSQ の合計値 (術前, 退院時, 現在) は DMD 患者は 62.8, 51.7, 35.7; SMA 患者は 72.8, 66, 79.2; その他患者は 72.9, 63.5, 62.9 と推移した。下位項目の解析では座位や痛みに関する項目は退院時、最終経過観察時に改善する傾向だが、かがむ動作などは術前より低下する傾向にあり、退院時のスコア低下に寄与していた。手術満足度・推奨度については 92.8%、

70.7%が大いにか、満足する/推奨すると回答した。

結論

本研究では SMA 患者の最終経過観察時の機能や症状は有意に改善していたが、DMD 患者の最終経過観察時には低下しており、原疾患の進行によるものと考えられた。術後、疼痛や座位に関する愁訴は改善が期待でき、満足度はおおむね良好であった。一方、かがむ動作など術前より退院時に悪化する動作もあり、リハビリテーションの介入やインフォームドコンセントの重要性が示唆された。また、経過観察期間が長くなると原疾患の病勢により QOL が悪化する症例が少なくなく、本アンケート調査をする時期の統一が重要であると考えられた。

参考文献

1. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, et al. Two-year results for scoliosis secondary to Duchenne muscular dystrophy fused to lumbar 5 with segmental pedicle screw instrumentation. J Orthop Sci. 2010 Mar;15(2):171-7.
2. 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.
3. Wright JG, Smith PL, Owen JL, et al. Assessing functional outcomes of children with muscular dystrophy and scoliosis: the Muscular Dystrophy Spine Questionnaire. J Pediatr Orthop. 2008 Dec;28(8):840-5.

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

石垣景子 2)、杉本真里佳 1)、七字美延 2)、山内 亨佑 1)、久保田 智哉 1)、小牧宏文 3)、中村 治雅 3)

1) 大阪大学大学院医学系研究科 生体病態情報科学

2) 東京女子医科大学 小児科

3) 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る。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 Remudy の枠組みで運用開始し、TREAT-NMD の国際レジストリとも協調している¹⁾。本登録は、医師主導治験への患者リクルート、臨床研究の情報提供、患者アンケート調査や医師・患者二次調査などに幅広く活用されてきた^{2,3)}。

DM 患者登録が 1000 名に達した 2020 年時点での登録患者について、患者の自覚症状の特徴や成人患者の医療管理の状況について報告した^{4,5)}。本年度はこれまで手付かずであった先天性筋強直性ジストロフィー(CDM)について検討を行った。

方法

2020 年 3 月 3 日現在の登録患者について、初回登録時のデータを用いて、CDM 患者の遺伝的異常、出生週数、出生時体重、周産期異常、分娩異常について解析した。また、知的精神面の障がい、発達歴については、その状況に加え、障害と関連する因子についても検討した。

結果

対象は CDM 患者 110 名、登録時年齢は 15.0 ± 13.7 歳、CTG リポート長は 1630 ± 560 (n=109)であった。出生週数は 35.7 ± 3.5 週(n=67)であり、周産期異常は 89% (61/69)で認め、新生児仮死・呼吸障害(60%)、羊水過多 (55%)、筋緊張低下(52%)の頻度が高かった。分娩異常は 77% (54/70)で帝王切開が 67% (47/70)で多かった。知的精神面の問題は 81%がありと回答しており、有意に関連する因子は見いだせなかった。

考察

これまでのわが国での報告をはるかに超える数の患者のデータが集積できた。しかしながら、以下のような問題も明らかになった。患者ごとの登録のため、親のデータとの連結が出来ず、多くでは父母どちら由来の遺伝なのかすら不明であり、親のリポート数などは全く不明である。また、出生・発達歴について、15 歳以上は記入不要としていたため、CDM であっても登録時の年齢が対象年齢以上のため記入されていない例が多く見受けられた。

CDM に加えて小児期発症 DM についてのデータもあわせ、最新のデータで解析を行う予定である。また、現在の患者登録での収集が不十分なデータを洗い出したうえで、全国規模の二次調査を実施する予定である。

結論

筋強直性ジストロフィーの患者登録により、これまでのわが国での報告をはるかに超える数の先天型患者のデータが集積できた。いっぽうでデータの不足、正確性の問題も明らかになった。

参考文献

1. Wood L, Bassez G, Bleyenheuft C, et al. Orphanet J Rare Dis. 2018 Sep 5;13(1):155.
2. 高橋正紀、山本理沙、久保田智哉 ら. 臨床

神経学 2020;60(2):130-136.

3. Hama M, Horie R, Kubota T,et al. J Neurol Sci. 2021 Aug 15;427:117511.

4. Sugimoto M, Kuru S, Takada H,et al. J Neurol Sci. 2022 Jan 15;432:120080.

5. Yamauchi K, Matsumura T, Takada H,et al. Muscle Nerve. 2023 May;67(5):387-393.

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

Duchenne 型筋ジストロフィー小児例における約 3 年間のビルトラルセン治療経過

【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、2020 年にジストロフィン遺伝子エクソン 53 スキッピング誘導治療薬であるビルトラルセンが国内で初めて DMD 治療薬として承認された。このような新規治療法は、より早期に開始することにより有効性を高め得る可能性考えられる。そのため、早期診断体制確立に向けて検討する必要があるが、倫理的な問題を含め解決すべき問題は少なくない。

本研究では、新規治療法の実臨床での有効性に関与する因子を検討するとともに、CK などのバイオマーカーおよび遺伝学的解析による DMD 男児および DMD 保因者女児の診断における問題点を明らかにするとともに、早期さらには胎児期の診断を含めた超早期診断に関する臨床的・倫理的な問題を検討している。

今年度は、実臨床においてビルトラルセン治療を施行している症例の検討し、治療効果に及ぼす因子について解析を行った。これまで治験では、少数の短期間データのみに限定されているため、実臨床に基づいたより多くの情報が求められており、Remudy-DMD により国内の情報が収集されているところである。当科での DMD 小児例における約 3 年間のビルトラルセン治療経過について報告する。

【対象と方法】

当科にてビルトラルセン治療経過をフォローしている DMD 患者 6 名を対象とした。治療開始時から約 3 年間の運動・循環・呼吸機能の経過と有害事象について検討した。また、治療に対するアンケート調査も行った。(当院倫理委員会承認済)

【結果】

治療開始時年齢：5-13 歳、ジストロフィン遺伝子欠失変異：エクソン 48-52 (2 名)、49-52 (2 名)、50-52 (1 名)、52 (1 名)。治療開始時、3 名 (5-

7 歳) は歩行可能、3 名 (10-13 歳) は常時車椅子、呼吸器使用 1 名 (13 歳) であった。歩行可能であった 3 名のうち 1 名は 1 年後 (8 歳時) に歩行不能となった。2 名 (ともに開始時 5 歳) は現在も歩行可能であり、10m 歩行時間は短縮、床からの立ち上がり時間はほぼ不変であった。上肢運動機能評価スコアは、改善 (1 名)、不変 (2 名)、悪化 (3 名) であった。2 名で心機能 (EF) 低下を、2 名で呼吸機能 (%VC) 低下を認めた。全例で治療に関連する明らかな有害事象は認めなかった。治療開始後 3 年時アンケートでの治療への満足度は、「やや満足」「どちらでもない」「やや不満」と様々であった。

【考察と結語】

実臨床における治療の有効性を評価する上において、疾患の自然歴を明らかにし、自然歴との比較を行うことが必要になる。現在、Remudy-DMD において、自然歴の前向き研究が行われており、その成果が期待される。一方、私たちは、後方視的に自然歴の解析を行った¹⁾。今回の解析は少数例での検討ではあるが、症例によって治療経過は異なり、治療開始時の年齢などが、有効性と関連する可能性が示唆された。実臨床における有効性・安全性を明らかにし、DMD 患者家族への適切な情報提供を行うためには、ビルトラルセン治療症例のデータを蓄積していく必要がある。

【参考文献】

1) Awano H, Nambu Y, Itoh C, Kida A, Yamamoto T, Lee T, Takeshima Y, Nozu K, Matsuo M. Longitudinal data of serum creatine kinase levels and motor, pulmonary, and cardiac functions in 337 patients with Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2024;69(5):604-612.

ジストロフィン異常症におけるウェアラブル機器より得られた身体活動量/心拍変動と各種運動機能との関連

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

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の運動機能評価は外来受診時などの定点的に行われるが、慣れない環境、気分や体調などの影響を受けることが少なくない。また、心機能障害のひとつである不整脈は外来での心電図検査や 24 時間ホルタ心電計では検出されないことも少なくない。近年、ウェアラブル機器により様々な生体情報の取得が可能となり臨床応用が進められていることから、本研究ではウェアラブル機器を用いて DMD 患児の各種身体活動量と心拍変動を計測し、健常児との比較や各種運動機能との関連を明らかにすることを目的とした。

方法

対象は身長・体重・BMI を一致させた DMD 患児 7 名 (6.8 ± 0.5 歳) と健常男児 8 名 (8.6 ± 1.0 歳) とした。ウェアラブル機器には多機能ワイヤレスホルタ記録器 (FL ホルタカルディック[®]、株 MEDILINK) を用いて、DMD 患者の 24 時間の身体活動情報 (活動量、脂肪燃焼量、歩数、活動距離、運動強度、歩行中の前傾度)、心拍数および心拍変動 (HRV) を計測した。身体活動および HRV パラメータを DMD 患児と健常男児で比較したほか、DMD 患児における身体活動および HRV と各種運動機能 [起立時間、10m 歩行時間 (10MWT)、NSAA、6 分間歩行距離 (6MWT)] の関連について検討した。

結果

DMD 患児における 24 時間の身体活動量、脂肪燃焼量、総歩数、活動距離、平均歩数、歩行中平均運動強度、Exercise、歩行中前傾度、活動時最大心拍数、活動時最大運動強度、及び覚醒時低周波パワー (LF norm) は健常児に比べ低値であった。DMD 患児において、起立時間はいずれの身体活動および HRV パラメータとも関連しなかった。10MWT は覚醒時平均心拍数と正相関し、NSAA は覚醒時平均心拍数、全周波数パワー (TF)、及び超低周波数パワー (VLF) と逆相関していた。また、6MWT は LF/HF 比と逆相関を示していた。

考察

複数の身体活動パラメータが DMD 患児と健常児との間で有意差が認められたが想定範囲であった。HRV の中では交感神経活動を示す覚醒時の LF norm が DMD 患児で低下していた。起立時間と HRV との間に相関はなかったが、10MWT、NSAA および 6MWT と HRV パラメータとの間に相関関係を認め、交感神経活動が DMD の運動耐容能に関係している可能性がある。DMD の運動機能と自律神経機能との関連の報告はないが、DMD では迷走神経活動の消失と交感神経活動の亢進が報告されており、交感神経活動が高いほど運動機能が低下しているかもしれない。健常児でも交感神経活動が高いほど運動能力テストが低値であったことが報告されている。

結論

DMD 患児において健常児に対して差のみられた身体活動/HRV パラメータや各種運動機能と関連していた HRV はデジタルバイオマーカーとなる可能性がある。しかし、今回は対象者数が限られた試験であったことからより人数を増やした検討を行い、これらのデジタルバイオマーカーが自然歴の把握や治療・治験に応用可能であるかについて検討したいと考えている。(付記：本研究成果は 2024 年 2 月に J Neuromuscul Dis に採択された。)

参考文献

- 1 1. Nakamura A, Matsumura T, Ogata K, Mori-Yoshimura M, Takeshita E, Kimura K, Kawashima T, Tomo Y, Arahata H, Miyazaki D, Takeshima Y, Takahashi T, Ishigaki K, Kuru S, Wakisaka A, Awano H, Funato M, Sato T, Saito Y, Takada H, Sugie K, Kobayashi M, Ozasa S, Fujii T, Maegaki Y, Oi H, Tachimori H, Komaki H. Natural history of Becker muscular dystrophy: a multicenter study of 225 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 Dec;10(12):2360-2372.
- 2 2. Nakamura A, Matsumura T, Takeshima Y, Kuru S, Imazaki M, Nonomura H, Kaiya H. The Association Between Physical Activity/Heart Rate Variability Data Obtained Using a Wearable Device and Timed Motor Functional Tests in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A Pilot Study *J Neuromuscul Dis.* 2024 Apr 6. doi: 10.3233/JND-230142. Online ahead of print.

AI を用いた骨格筋量測定 of 自動化

横浜労災病院 中山貴博

【目的】筋 CT 画像を用いた筋量測定 of 自動化では、推定関数を用いた組織別画像から画像演算による筋組織弁別における精度には限界がある。対象データを処理してえられた教師データと、演算処理した画像データと関連データを組み合わせる AI (深層機械学習) の枠組みを構築し、その AI に畳み込みニューラルネットワークモデルを取り入れて、精緻化を目指す。

【方法】筋疾患 25 例、神経疾患 6 例、非神経疾患患者 14 例、合計 45 例(平均年齢 54+/-14.7 歳)の大腿と下腿の筋 CT 画像を元に組織別画像を出力し、AI の畳み込みニューラルネットワークモデルを利用して画像演算処理を最適化した。また画像でない、画像診断データ(筋疾患 23 例、神経疾患 5 例、正常所見 17 例)、年齢・性別、位置データも畳み込みニューラルネットワークモデルに取り入れその結果で組織量を計算した。教師データがない 14 例について、疾患群を AI 診断した。

【結果】AI 学習による骨格筋量測定は、手動での処理とほぼ同様の値となり、大腿では 3 年前より経年的に精度が上がり、下腿でも同様に処理できた。また、AI 診断では、10/14 例で正答が得られた。

【考察】撮像状態が異なる画像データから画像毎に画像演算を最適化することに成功し、今後深層学習の適正化をすることにより CT を用いた筋量測定が自動化できると考えられた。なお、AI 診断で誤答した理由として、神経疾患の教師画像データが少ないことが上げられた。

骨格筋量の定量化は、誤差が 15cm³程度となり、
ほぼ実用化が可能なレベルとなった。

【今後の研究の進め方について】

%MVI が測定できるよう、皮下脂肪画像の精緻化を行う。

大腿・下腿中央部以外の画像での AI 処理ができるように工夫をする。

今後、MRI 画像でも同様の処理ができるよう、
Nakayama T, et.al. Automatic calculation of Mercuri grades from CT and MR muscle images. Brain & development 41: 870-877, 2019 の自己

の論文を用いて、演算処理を試行する。

【著書】

中山貴博 ら、医学書院。筋疾患の骨格筋画像アトラス。2023 年。久留 聡編

【学会発表】

1. 中山貴博, AI を用いた骨格筋量測定 of 自動化, 筋学会, 大阪, 2023 年 8 月, ポスター
2. 中山貴博, Quantitative analysis of brain atrophy in patients with myotonic dystrophy (DM1) using MRI, 神経学会総会, 千葉, 2023 年 5 月, ポスター
3. 中山貴博, 筋強直性ジストロフィーの脳量, 筋ジス医療研究会, 大阪, 2023 年 8 月, ポスター

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、海外では治験も実施されており、第三相試験に入ったものもある。

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

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

方法

COVID-19パンデミックが続く中、学会発表(World muscle society, 国立病院総合医学会、難病医療ネットワーク学会)、ホームページやWebセミナー、Remudy通信、班員施設・ネットワーク参加施設などを活用し、患者グループとも協力して登録等についての継続的な周知活動を行う。近年海外で開発される治療薬が、日本で開発されないドラッグ・ロスが深刻な問題となってきた。関連他班や開発企業、行政、当事者などを含め体位策を協議する。関連他班と共催で筋ジストロフィーのCNS障害研究会や生殖医療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、2024年2月末時点までに193名に達した。登録データの解析結果は班会議で報告し、2024年度は国内外の学会や論文でも報告予定である。また、患者グループでTREAT-NMDやthe World FSHD Allianceなど科以外のグループと連携する動きも生まれている。

一方でこれまでの患者登録数の伸びは、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緩やかである。本症は軽症例が多く致死的な合併症も少ないことから、医療機関の受診頻度が低く遺伝学的診断を受けていない患者も多い。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などの課題もあるが、海外で治験がでている状況では患者登録の促進や自然歴データの収集は喫緊の課題である。

対策として、2024年から遺伝学的診断の報告に患者登録の案内を添付することを開始した。また、患者グループと共同しウェブセミナーに加え市民公開講座など、多チャネルでの情報発信を強化する予定である。医療機関受診頻度が低いことも踏まえ、医療機関データだけに依存しない患者登録更新方法も工夫の余地があり、MDCTNの委員会で検討が続けられている。自然歴データについても、デジタル技術やウェアラブル端末などを用い

た分散化臨床試験での実施を目指し検討中である。

FSHDHI の妥当性評価については、2020 年に日本語版を作成し、2021 年に試用評価の上確定、2022 年に Remudy を用いて登録患者を含めた調査を実施。登録を活用し、66 名の協力を得ることができ、その結果は Disability and Rehabilitation にアクセプトされた。

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

アウトリーチ活動については、筋ジストロフィーの CNS 障害研究会や生殖医療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で、これまでに 200 名弱の登録を得た。登録データの解析を行い班会議で報告、2024 年には国内外の学会・論文にて報告予定である。患者グループも海外のグループと連携するなど活発に活動している。患者登録を活用して実施した、疾患特異的主観的臨床評価指標である FSHDHI の妥当性評価は 66 名の協力を得て無事実施できた。その結果は英文誌にアクセプトされている。

患者登録の促進にむけて、遺伝学的検索を受けた患者への案内送付など新たな試みを開始。ウェブセミナーや市民公開講座など多チャネルでの情報提供に加え、医療機関データに依存しない更新方法などの工夫も考慮中である。自然歴データについても、分散化臨床試験の手法を用い患者負担を減らし持続可能な方法を模索中である。

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。

Research project number 5-5

Research project name: Establishing the foundation for promoting clinical development of muscular dystrophy

Principal investigator: Hirofumi Komaki

(1) Summary of research goals and plans for the next three years

[Summary] This research group has been promoting clinical trials and clinical research based on the Neuromuscular Disease Patient Registry System (Remudy, from 2009) and the Muscular Dystrophy Clinical Trials Network (MDCTN, from 2012), which has 38 affiliated facilities nationwide. We have achieved many results, such as the approval of the exon 53 skipping drug viltolarsen and the acquisition of proof-of-concept in an investigator-initiated clinical trial of an exon 44 skipping drug, but as the needs change with the times, we will continue to improve both platforms. Remudy will be formatted so that registered information can be updated by patients alone, and will also be used as a platform for promoting patient-directed participation in clinical research (PPI). Using these platforms, we will advance research on the exploration and verification of clinical evaluation methods using wearable devices, the implementation of natural history studies, biomarker exploration, QOL/Patient reported outcome (PRO), and information disclosure.

[Clinical research related to clinical development] Conduct clinical research that contributes to clinical development on themes such as the search for non-invasive outcome measures using wearable devices such as accelerometers, activity meters, and image analysis, posture estimation technology, clinical application of new digital measurement technology using LiDAR sensors, quantification of skeletal muscle mass using skeletal muscle images using AI, natural history research of Duchenne muscular dystrophy (DMD), natural history research of Becker muscular dystrophy (BMD), natural history and biomarker exploration research of Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD), validation of biomarkers for muscular dystrophy using urinary titin, establishment of a system for pre-symptomatic and early diagnosis, examination of ethical issues, and epidemiological research using the National Database (NDB).

[Clinical research aimed at generating evidence] Establishment of new cardioprotective treatments, establishment of respiratory care guidelines, research on swallowing disorders, research on prognostic factors for scoliosis, dissemination of information to the public using websites, open lectures, etc., awareness-raising activities, clinical research in close cooperation with patient and family associations, and information

disclosure.

[Opening a portal site] A portal site will be opened to respond to the changes in the clinical environment for muscle diseases, which are seeing great progress due to the development of nucleic acid drugs and gene therapy, and will be used as an information center and a foundation for PPI.

[Improvement of Remudy] Remudy is gradually increasing the number of target diseases in response to the needs of clinical development, and currently registers six diseases. Although certain results have been achieved in epidemiological information, feasibility studies for clinical trials, and subject recruitment, mainly for DMD, there is a lack of growth in the registration rate and information update rate. The current Remudy registration system is patient-driven, but in order to ensure the accuracy of the information, the cooperation of the attending physician is essential for both initial registration and renewal, which is thought to be one of the reasons for the lack of growth. In addition to the needs recognized for the conventional registry, there is now a demand for post-marketing safety and effectiveness evaluation of new drugs using the registry, and the target diseases for clinical development are expanding, but it is gradually becoming difficult to increase the number of target diseases with the conventional registration format. Improve the registry so that it can be operated more easily using smartphones and apps.

(2) This year's research results

[Clinical research related to clinical development] We are using wearable devices such as activity monitors and accelerometers to analyze the root mean square (RMS) and stride during movement, and are examining the characteristics of waddling gait in DMD and its relationship with motor function indices. We are currently formulating a research plan for the construction of a motion analysis system for DMD using next-generation technologies such as 3DToF using LiDAR and posture estimation technology. We measured physical activity, heart rate, and autonomic nervous function using wearable devices, and the results of examining the relationship with standing time, 10MWT, NSAA, and 6MWT were submitted as an English paper and accepted (Nakamura Akira group member). We have begun research into the natural history and biomarker search of UCMD, and five subjects have been enrolled. Although the number of cases is small, promising results have been obtained in the search for biomarkers by analyzing peptides and amino acids derived from type IV collagen, which increase with basement membrane destruction. For the first time in the world, we measured the concentration of titin degradation products in the serum of DMD patients and examined the

relationship between the concentration of titin degradation products in urine (urinary titin) and blood test values, and found a strong correlation between serum titin and CK, AST, ALT, and LDH. The NDB study applied for NDB data use to the Ministry of Health, Labor and Welfare, and the data was accepted this year and permission to publish was obtained. A preliminary report on the number of patients with major diseases was announced at the research group meeting in December 2023. In the study to automate skeletal muscle mass measurement using AI, tissue-specific images were output based on muscle CT images of the thighs and lower legs of 45 patients (average age 54 +/- 14.7 years), including 25 cases of muscle disease, 6 cases of neurological disease, and 14 patients with non-neurological diseases, and image calculation processing was optimized using an AI convolutional neural network model.

[Clinical research aimed at generating evidence] A database study of skeletal muscle images using IBISS was conducted as a pilot study this year to examine muscle mass in two cases of DMD treated with viltolarsen. Muscle mass was evaluated using %MVI in thigh slices of skeletal muscle CT, and muscle mass was maintained compared to the control group (natural history), making it possible to quantitatively demonstrate the effectiveness of treatment. A study on standardization of respiratory care is being conducted to evaluate respiratory function in DMD and examine the effects of respiratory rehabilitation. A study to generate evidence related to eating and swallowing function identified factors that determine the introduction of alternative nutritional methods in DMD patients using statistical methods and published a paper. Research into the evaluation of myocardial damage and cardioprotective treatment showed that there was no difference in the proportion of DMD patients who had been administered ACE inhibitors since the age of 10 and those who started ACE inhibitors with a left ventricular ejection fraction of <55% at age 15, and that patients who started ACE inhibitors with a left ventricular ejection fraction of <55% had a good 10-year survival rate. In a study on scoliosis treatment, a Japanese translation of the Muscular Dystrophy Spine Questionnaire (MDSQ), a patient-based questionnaire survey, was created to investigate the mid- to long-term outcomes of surgical treatment for atonic neuromuscular scoliosis, and validation research was conducted, while data was collected before and after spinal fixation surgery using MDSQOL/Patient.

[Improvement of Remudy] Remudy continues to register for six diseases. After multiple exchanges of opinions with doctors, pharmaceutical company personnel, patients and their families, the framework for the new Remudy basic policy was solidified. More specific improvements will be made in 2024.

[Opening of portal site] After bidding, we have decided on a vendor and are preparing

to open the portal site, which is expected to begin operation in spring 2024. The new portal site will also have a membership system and will be used as a platform for promoting PPI. In addition to disseminating our own information, we aim to become a more multifaceted information hub by linking with the websites of patient groups and pharmaceutical companies.

[Other] We are currently examining ELSI and electronic consent for medical care and clinical development of muscular dystrophy (Arie, team member). We are currently conducting research to summarize complex innovative design (CID) and the current status of muscular dystrophy research design, and to propose promising flexible research designs for the future. We are currently conducting research and analysis on the construction of an IT platform that will contribute to the promotion of clinical development of muscular dystrophy and the establishment of a quality management system.