

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（総合）研究報告書

筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究

研究代表者 松村 剛（国立病院機構刀根山病院 臨床研究部長）

研究要旨

筋ジストロフィーの標準的医療を専門医療機関と地域医療・保健・介護・福祉・教育機関との連携により、地域の実情に応じたシステムで普及させることを目的とした調査・アウトリーチ活動を行う。ガイドラインと連携した診療実態調査、診断が困難な肢帯型、先天型、筋強直性(2型)の診断手順を作成する。生命予後の改善と在宅療養期間の長期化によって深刻化している介護者の健康管理問題調査を行う。ホームページ等を通じた情報提供、リハビリテーション・関連職種向けセミナー、市民公開講座を行い、筋ジストロフィーに対する関係者・患者の知識・技術向上とネットワーク構築を図る。

研究分担者氏名

青木正志(東北大学大学院医学系研究科神経内科・教授)

石垣景子(東京女子医科大学小児科・講師)

石崎雅俊(国立病院機構熊本再春荘病院神経内科・医長)

尾方克久(国立病院機構東埼玉病院神経内科・臨床研究部長)

木村 円(国立精神・神経医療研究センターTMC・早期・探索的臨床試験室長)

久留 聡(国立病院機構鈴鹿病院神経内科・院長)

小牧宏文(国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科・病院臨床研究推進部長)

砂田芳秀(川崎医科大学神経内科・副学長)

高田博仁(国立病院機構青森病院神経内科・副院長)

高橋正紀(大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学講座・教授)

中村昭則(国立病院機構まつもと医療センター神経内科・部長)

西野一三(国立精神・神経医療研究センター神経研究所・部長)

西牧謙吾(国立障害者リハビリテーションセンター病院小児科・院長)

花山耕三(川崎医科大学リハビリテーション医学・教授)

松浦 徹(自治医科大学内科学講座神経内科学部門・教授)

米本直裕(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野・助教)

研究協力者

荒畑 創(国立病院機構大牟田病院神経内科・医長)

貝谷久宣(日本筋ジストロフィー協会・理事長)

木村 隆(国立病院機構旭川医療センター脳神経内科・統括診療部長)

駒井清暢(国立病院機構医王病院神経内科・院長)

白石一浩(国立病院機構宇多野病院小児科・医長)

橋口修二(国立病院機構徳島病院神経内科・副院長)

前田 寧(国立病院機構熊本再春荘病院神経内科・臨床研究部長)

小林道雄(国立病院機構あきた病院神経内科・部長)

武田伸一(国立精神・神経医療研究センター神経研究所・所長)

A. 研究目的

筋ジストロフィー医療は障害者医療政策の先駆けとして、専門病棟と研究班を核とした集学的医療により構築され、呼吸管理・心筋保護治療等による生命予後の改善などの成果を挙げた。一方、社会的環境の変化により、患者の生活の場は病院から地域に移行した。さらに、基礎的研究の成果が臨床段階を迎えつつあるなど筋ジストロフィー医療の環境は大きく変化している。これまでのシステムは、集学的医療のノウハウを地域医療システムに展開困難であったため、指定難病移行は標準的医療を普及させるための好機であり、そのための調査研究およびアウトリーチ活動を行う。

B. 研究方法

①アウトリーチ活動

研究班のホームページを構築し、質の高い医療情報、指導資料や説明書などを掲載する。関連研究班・患者登録ホームページ等とも相互リンクし、効率的な情報提供に努めるほか、Facebook、Twitterも併せて利用することで、多チャンネルで幅広い層への情報提供を行う。地域での筋ジストロフィー医療体制構築を支援する目的で、関連職種向けセミナー、リハビリテーションセミナー、筋ジストロフィーの CNS 障害研究会を行い、筋ジストロフィーに対する知識・技術普及を図る。市民・患者向けの市民公開講座も行う。

②患者登録運用

ジストロフィノパチー、先天性ミオパチー(先天性筋ジストロフィー含む)は国立精神・神経医療

研究センターを事務局として、筋強直性ジストロフィーは大阪大学を事務局として患者登録(Remudy)を実施。事務局運営費の一部を負担するほか、連携して広報を行い登録推進を図る。登録データについては随時解析を行い、ホームページや学会等を通じて公表する。効率的な運用方法について、関連研究班等と協議し、MDCTN(muscular dystrophy clinical trial network)や Remudy 事務局の統合など具体策を構築する。

③診療実態調査

標準的医療推進のツールとして2014年に「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014」を発刊した。さらに、現在「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」を神経学会主体で作成している。当班は、ガイドライン作成に協力すると共に、ガイドライン作成における基礎資料・前後比較に利用する目的で、診療実態調査を行う。筋強直性ジストロフィーにおいて、患者登録参加者および班員施設の受診患者を対象としたアンケート調査、神経内科・小児神経専門医を対象としたアンケート調査を行う。デュシェンヌ型についてはガイドライン発刊前に行った、患者、神経内科・小児神経専門医、臨床遺伝専門医を対象として行ったアンケート調査を元に、再調査を行なう。

④診断手順作成

未分類疾患が多く鑑別診断が困難な肢帯型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー(2型)に対して標準的診断手順を作成する。

⑤介護者健康問題調査

高度医療ケアを要する患者の在宅期間長期化は介護負担を増加させており、介護者の健康問題が患者の活動・QOLに及ぼす影響も大きくなっている。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの母親は一定の割合で変異保有者が存在する。女性変異保有者の心筋障害・骨格筋障害発症率は、加齢と共に上昇することが知られているが、実態については情報が不十分である。介護者(両親)の健康問題についての調査を行い、介護者の抱える健康問題と変異保有女性の発症リスクについても明らかにし適切な対策を構築する。介護者の健康管理についての関心を高めるため、介護者検診推奨項目を作成しホームページで公開する。

(倫理面への配慮)

診療実態調査では、同意を得た対象者のみから回答を得る他、個人情報収集しない。介護者健康問題調査においては、遺伝性疾患に対する十分な配慮と心理ケアに努める。

C. 研究結果

①アウトリーチ活動

2017年3月にホームページ仮サイトを立ち上げ、セミナーや市民公開講座の広告を開始。2017年6月には本サイトを開設し、一般向けの情報提供を開始し、徐々にコンテンツを充実している。診断手順や介護者検診推奨項目作成にともない、2018年3月に医療者向けサブドメインを開設、医師向け情報提供を開始した(参考資料①②)。オ

リジナルコンテンツ以外にも、関連研究班・Remudy ホームページ等とも相互リンクを貼り、どのホームページにアクセスしても必要な情報にアクセスできる様工夫している。さらに、Facebook, Twitter も併せて利用することで、多チャンネルで幅広い層への情報提供を実施している。

市民公開講座、セミナーなどは以下の通り実施した(参考資料③-⑧)。

2017年6月18日：顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー市民公開講座 メルパルク大阪 参加者87名、Web アクセス 330以上

2017年7月30日：筋ジストロフィー関連職種セミナー 千里ライフサイエンスセンター 参加者79名

2017年11月26日：筋ジストロフィー関連職種セミナー 国立病院機構本部 参加者47名

2017年6月11日：筋ジストロフィーリハビリテーションセミナーベーシックコース 川崎リハビリテーション学院 参加者140名(定員オーバー)

2017年10月15日：筋ジストロフィーリハビリテーションセミナーアドバンスコース テーマ：シーティング 仙台西多賀病院 参加者74名

2018年1月13日：筋ジストロフィーのCNS障害研究会 国立病院機構本部

2017年7月30日：ワークショップ テーマ：筋ジストロフィーの地域医療システム構築に向けての課題 千里ライフサイエンスセンター

②患者登録運用

ホームページ、セミナーや学会等を通じて患者登録の意義、解析データ等について報告。患者登録数はジストロフィノパシーで1700名以上、筋強直性ジストロフィーで700名以上と順調な患者登録数を確保しており、治験の実施可能調査・リクルートやケア実態調査など臨床研究への活用も進んでいる。

登録に関わる効率的な事務運用、clinical innovation network や難病情報ネットワークとの連携体制について、MDCTN(muscular dystrophy clinical trial network)とRemudyの事務局統合を含め、国立精神・神経医療研究センター関連班と協議を行っている。筋ジストロフィーでは肢帯型や顔面肩甲上腕型、エメリー・ドライフス型、眼咽頭筋型の登録がまだ実施できておらず、登録用紙案を作成した(参考資料⑨-⑪)。運用再構築の中で、これらも含めて効率的でコストパフォーマンスの高い登録にすると共に、将来的に難病プラットフォームへの移管も含めて検討を進めている。

③診療実態調査

筋強直性ジストロフィーについて、患者を対象としたアンケートと神経内科・小児神経科専門医を対象としたアンケートを作成した(参考資料⑫⑬)。患者向けアンケートは2018年1月に大阪大学で倫理審査承認を受け、Remudy 登録患者へアンケートを送付した。各班員施設でも倫理審査承認を得て、受診患者への調査を実施。現在アンケート回収中である。専門医向けアンケートは

2018年2月に刀根山病院で倫理審査承認を受け、神経内科専門医・小児神経科専門医を対象にアンケートを送付し回収中である。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーについては、ガイドライン発刊前の患者向けアンケート、神経内科・小児神経専門医向けアンケート、臨床遺伝専門医向けアンケートを基に、調査項目を決定。倫理審査承認を得次第、調査開始予定。

④診断手順

2017年中頃までに作成方針を検討し、班会議(2017年11月25日)に第一案が提出され議論を行った。2017年度中に各疾患の手順案が提出され、統一化作業と、検索機関の掲載許諾確認等を経て完成。日本神経学会・日本小児神経学会で承認を得て、研究班・学会HP等で公表する予定である。

⑤介護者健康管理調査

2017年7月までにグループ内で議論を行い、プロトコルを作成し代表施設・協力施設での倫理審査に入った。倫理審査過程で複数の指摘を受けたことから、計画書の改定を余儀なくされた。改定案について再度倫理審査を受けた後に、調査開始を目指している。これと並行し、介護者健康管理への関心を高めること、検診内容の標準化を促進する目的で、介護者検診推奨項目を作成、研究班ホームページに掲載した(参考資料⑭-⑯)。

D. 考察

これまで、筋ジストロフィー医療は専門病棟を有する国立病院機構を中心として担ってきた。しかし、生命予後の改善や生活領域の変化に伴い、患者の受診先は地域の医療機関が主となっている。在宅でのサービス利用についても、難病システムに入っていなかったことで、保健師の支援が受けにくいなどの問題があった。

地域で専門医療機関と一般医療機関、保険・福祉・介護・教育機関が連携して筋ジストロフィーを診療していくための体制構築が重要で、診断手順作成やリハビリテーション・関連職種に対する教育活動は、こうした体制構築に不可欠なものである。これらの職種に筋ジストロフィーについての理解を深めてもらい、専門医との意思疎通を図る上でセミナー・研究会は大きな意義を持つ。リハビリテーションセミナーでは多数の希望者があり、参加者を制限せざるを得ないなど高い関心があることも分かった。こうした活動については継続的な取り組みを行う予定である。

筋ジストロフィーの領域では新規治療開発が進んでおり、円滑な治験遂行、臨床研究促進に患者登録が重要である。患者登録推進に向けた広報活動に加え、効率的な運用法について関連機関と連携し工夫を図る。

また、標準的医療普及のツールとして診療ガイドラインは大きな役割を果たすが、その有効性評価と医療課題の検索を目的とした診療実態調査は、高いレベルのエビデンスが乏しい希少疾病において、ガイドライン作成・更新における重要な基礎データとなる。

筋ジストロフィーでは遺伝学的多様性と表現学的多様性が存在するため、臨床症状だけで確定

診断することが困難な場合が少なくない。また、免疫学的検索や遺伝学的解析は利用可能な資源(施設)にも制約がある。一方で、新規治療の適応には正確な診断が不可欠で、効率的な診断手順の重要性は高まっている。標準的診断手順作成は、本邦の筋ジストロフィー診断能力を向上させ、臨床レベル向上に寄与することが期待される。

介護者の健康問題については、現状では十分な関心が払われていない。また、女性変異保有者の発症リスクについても十分なデータが無い。本調査・検診推奨項目公表等を通じて、この問題に対する関心を高めると共に、本邦のエビデンスを明らかにし、適切な対応方法を構築する。

E. 結論

本研究により、地域を単位とした筋ジストロフィーの標準的医療提供体制の構築が促進されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Saito T, Kawai M, Kimura E, Ogata K, Takahashi T, Kobayashi M, Takada H, Kuru S, Mikata T, Matsumura T, Yonemoto N, Fujimura H, Sakoda S. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscular Disorders* 2017; 27: 107-114

Matsumura T, Matsui M, Iwata Y, Asakura M, Saito T, Fujimura H, Sakoda S. A pilot study of tranilast for cardiomyopathy of muscular dystrophy. *Internal Medicine* 2018; 57: 311-318

Kobayashi M, Hatakeyama M, Ishizaki M, Adachi K, Morita M, Yonemoto N, Matsumura T, Toyoshima I, Kimura E. Medical attitudes survey for female dystrophinopathy carriers in Japan. *Internal Medicine* (in press)

Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, Ueda Y, Wada C, Nakayama T, Takahashi MP, Imura O, Matsumura T. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* doi: 10.1002/mus.26022. (in press)

Fujino H, Saito T, Takahashi MP, Takada H, Nakayama T, Ogata K, Rose M, Imura O, Matsumura T. Validation of the Individualized Neuromuscular Quality of Life (INQoL) in Japanese patients with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* doi: 10.1002/mus.26071. (in press)

Adachi K, Hashiguchi S, Saito M, Kashiwagi S, Miyazaki T, Kawai H, Yamada H, Iwase T, Akaike M, Takao S, Kobayashi M, Ishizaki M, Matsumura T, Mori-Yoshimura M, Kimura E. Detection and management of cardiomyopathy in female dystrophinopathy carriers. *Journal*

- of the Neurological Science (in press)
- Furuta M, Kimura T, Nakamori M, Matsumura T, Fujimura H, Jinnai K, Takahashi MP, Mochizuki H, Yoshikawa H. Macroscopic and microscopic diversity of missplicing in the central nervous system of patients with myotonic dystrophy type 1. *Neuroreport*. 2018; 29: 235-240.
- Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, Nishino I, Murata M. Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Muscle Nerve* 2017; 55(4): 465-469
- Uruha A, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Kanai M, Murata M, Nishino I. A 31-Year-Old Man with Slowly Progressive Limb Muscle Weakness and Respiratory Insufficiency. *Brain Pathol*. 2018; 28(1): 123-124
- Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, Stuanı C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotta C, Sagnelli A, Pichiecchio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D. Altered tdp-43 dependent splicing in hspb8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy. *Eur J Neurol*. 2018; 25(1): 154-163
- Mori-Yoshimura M, Mizuno Y, Yoshida S, Minami N, Yonemoto N, Takeuchi F, Nishino I, Murata M, Takeda S, Takahashi Y, Kimura E. Social involvement issues in patients with Becker muscular dystrophy: A questionnaire survey of subjects from a patient registry. *Brain Dev*. 2018; 40(4): 268-277
- Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, Nishino I, Takeda S, Kimura E. Characteristics of Japanese Patients with Becker Muscular Dystrophy and Intermediate Muscular Dystrophy in a Japanese National Registry of Muscular Dystrophy (Remudy): Heterogeneity and Clinical Variation. *J Neuromuscul Dis*. E-pub 2018 Mar 26
- 松村 剛. 施設医療から地域・国際連携へー Translational research 時代の筋ジストロフィー医療. *医療* 2017; 71: 387-390
- 諏訪園秀吾, 松村 剛. 筋ジストロフィー医療の今日と未来ー疾患解析・治療可能性・心理支援ー. *医療* 2017; 71: 396-3982.
- 井村修, 藤野陽生, 高橋正紀. 筋ジストロフィーの QoL 自己評価法. *医療* 2017;71:404-408
- 久留 聡, 鈴木 重明, 尾方 克久, 小林 道雄, 石田 千穂, 渡辺 千種, 松村 剛. 診断未確定慢性ミオパチーにおける壊死性ミオパチー関連抗体スクリーニング. *臨床神経* 2017; 57(10): 562~566
- 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィーに対する治療開発の現状. *難病と在宅ケア* 2018; 23: 18-22
- Myotonic Dystrophy - Disease Mechanism, Current Management and Therapeutic Development. Takahashi MP, Matsumura T Edt, Springer (in press)
- 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー. 福井次矢・高木誠、小室一成編. 今日の治療指針 2018 年版 医学書院 東京 2018 pp.965
- 尾方 克久. 周期性四肢麻痺. 福井 次矢・高木 誠・小室 一成編. 今日の治療指針 2017 医学書院 東京 2017 pp.949
- 尾方 克久. 筋ジストロフィー. 猿田 享男・北村 惣一郎編 1336 専門家による私の治療 2017~18 年版 日本医事新報社 東京 2017 pp.609~610
- 松村 剛. 筋ジストロフィーの診療ガイドライン. 戸田達史編 別冊医学のあゆみ 筋ジストロフィー・筋疾患ー最近の進歩 医歯薬出版 2017 pp107-112
- 学会発表
- 松村 剛. 筋ジストロフィーの治療開発. 日本神経学会近畿地方会教育セミナー 2017年7月15日 豊中市
- Matsumura T, Takahashi MP, Kimura E, The Japanese clinical research group for myotonic dystrophy. Japanese research group for myotonic dystrophy: collaboration to facilitate clinical researches, patient registry and patient advocacy. International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting 2017年9月6日 San Francisco
- Adachi K, Hashiguchi S, Saito M, Kashiwagi S, Miyazaki T, Kawai H, Yamada H, Iwase T, Akaike M, Takao S, Kobayashi M, Ishizaki M, Matsumura T, Mori-Yoshimura M, Kimura E. Case series study of detection and management of cardiomyopathy in female dystrophinopathy carriers; A 22-year annual healthcare checkup for mothers of dystrophinopathy patients. World Congress of Neurology. 2017年9月19日 京都市
- Fujino H, Matsumura T, Saito T, Shingaki H, Takahashi MP, Nakayama T, Fujimura H, Imura O. Executive function may affect the gap between subjective and objective evaluation of symptom severity in patients with myotonic dystrophy. World Congress of Neurology. 2017年9月19日 京都市
- Saito T, Ogata K, Takahashi T, Kobayashi M, Takada T, Kuru S, Mikata T, Matsumura T, Fukudome T, Funato M, Arahata H,

Yonemoto N, Kimura E. Study on factors related to general condition and prognosis of patients with Duchenne muscular dystrophy. World Muscle Society 2017年10月4日 San Molo

Shichiji M, Ishigaki K, Ishiguro K, Sato T, Murakami T, Matsumura T, Osawa M, Nagata S. Results of a Japanese nationwide survey on congenital myotonic dystrophy. World Muscle Society 2017年10月4日 San Molo

松村 剛、筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン編集委員会. 筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン作成. 日本筋ジストロフィー医療研究会 2017年10月13日 仙台市

高橋正紀、松村 剛、小林道雄、高田博仁、久留 聡、木村 円. 筋強直性ジストロフィー患者登録の現状と今後—登録開始3年目を迎えて—. 日本筋ジストロフィー医療研究会 2017年10月13日 仙台市

高田博仁、岩橋博見、松村 剛、松井未紗、高橋正紀、久保田智哉、木村 隆、油川陽子、今 清覚. 筋強直性ジストロフィーにおける血糖変動解析. 日本筋ジストロフィー医療研究会 2017年10月13日 仙台市

七字美延、石垣景子、石黒久美子、佐藤孝俊、松村 剛、大澤真木子、永田 智. 先天性筋強直性ジストロフィーの全国調査結果. 日本筋ジストロフィー医療研究会 2017年10月13日 仙台市

小林道雄、畠山知之、武田芳子、小原講二、阿部エリカ、和田千鶴、石原傳幸、豊島 至、松井未紗、石崎雅俊、足立克仁、松村 剛、木村円. デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の両親の健康状態に関する調査. 国立病院総合医学会 2017年11月10日 高松市

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 2. 実用新案登録

本年度はなし.