

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松村 剛

平成 29 (2017) 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告		
筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究	-----	2
松村 剛		
II . 分担研究報告		
1 . 筋強直性ジストロフィーの医療・療養の実態に関する調査	ガイドライン作	
成前調査 -	-----	5
高橋正紀、久留 聡、高田博仁、松村 剛		
2 . 肢帯型筋ジストロフィー診断手順の検討と作成に関する研究	-----	7
尾方克久、青木正志、西野一三、砂田芳秀		
3 . 先天性筋ジストロフィー診断手順の作成	-----	9
石垣景子、白石一浩、池田真理子		
4 . 2型筋強直性ジストロフィーの診断手順作成	-----	11
松浦 徹、高橋正紀、木村 隆		
5 . 女性ジストロフィン変異保有者，ジストロフィンパチー患者母親に関する調査	-----	13
研究		
石崎雅俊、木村 円、中村昭則、橋口修二、前田 寧、小林道雄		
6 . 筋ジストロフィーの医療実態調査ための方法論に関する研究	-----	17
米本直裕		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	19

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

（総括）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、2型筋強直性ジストロフィー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。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を行う。

B．研究方法

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」を発売した。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する準備を進めている。当班は、診療ガイドライン作成に協力すると共に、ガイドライン前後の診療実態を明らかにするための調査を行う。具体的には、ガイドライン前調査として筋強直性ジストロフィー、ガイドライン後調査としてジストロフィン異常症を予定している。

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。

介護者健康問題調査

在宅期間の増加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ことから、ジストロフィン異常症患者の介護者(両親)の健康管理についての調査を行い、変異保有女性の発症リスクについても検討する。

アウトリーチ活動

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、保健師・難病相談員、療法士、教育関係者・医療従事者等を対象とした研修会等を行い、筋ジストロフィーに対する知識・技術普及を図る。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。

(倫理面への配慮)

診断基準作成のため、倫理的問題はない。

C．研究結果

3月12日に班会議を開催し、各プロジェクトの担当者を決定。ワーキンググループにより作業を開始した。診療実態調査については、調査項目、調査対象の検討を開始。診断手順作成については、海外のガイドラインの検索など基礎資料収集を開始した。介護者健康問題調査については、これ

までの研究結果も踏まえ、多施設で介護者の健康実態調査を行うための研究計画作成を開始した。アウトリーチ活動については、研究班ホームページについて、セミナーなどアウトリーチ活動を広報するための仮サイトを3月に立ち上げた。今後、本サイトの立ち上げについて準備中である。既存の他研究班や患者登録ホームページとも連携し、効率的な情報提供を実施する予定である。また、2017年度のリハビリテーション・関連職種セミナー、市民公開講座について下記のように計画を立てた。

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

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

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

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 仙台西多賀病院

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

2018年1月13日：筋ジストロフィーのCNS生涯研究会 国立病院機構本部

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。

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。

筋ジストロフィーの生命予後改善は、介護者負担の問題を増大させた。ジストロフィンパッチに

おいては一定の割合の母親が変異保有者であることから、加齢に伴い心筋障害や骨格筋障害などが懸念される。介護者健康問題調査は、介護者の負担軽減、女性ジストロフィノパチーの問題を明らかにし、患者家族のQOL向上に資することが期待される。

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

松村 剛.筋ジストロフィーにおける中枢神経障害の重要性. Brain and Nerve 2016; 68 (2): 109-118

松村 剛.筋ジストロフィーの継続的医療・教育を巡る課題と展望 - 神経内科の立場から - . 医療 2016; 70(7): 312-316

Matsumura T, Saito T, Yonemoto N, Nakamori M, Sugiura T, Nakamori A, Fujimura H, Sakoda S. Renal dysfunction can be a common complication in patients with myotonic dystrophy 1. Journal of the Neurological Sciences 2016; 368: 266-271

松村 剛.多臓器疾患としての筋強直性ジストロフィー. 神経内科 2016; 85 (3):233-239

小林道雄, 石崎雅俊, 足立克仁, 米本直裕, 松村剛, 豊島 至, 木村 円.ジストロフィン異常症保因者の遺伝相談・健康管理の実態に関する調査. 臨床神経学 2016; 56 (6):407-412

高橋正紀, 松村 剛, 木村 円.患者レジストリーと治験 筋強直性ジストロフィー - 患者レジストリーと治験・臨床研究. 神経内科 2016; 85(6): 646-651

Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day J, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson M, de Munain AL, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi M, and Charlet N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac

conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. Nature Communications 2016; 7: 11067

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

2. 学会発表

本年度はなし.

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

筋強直性ジストロフィーの医療・療養の実態に関する調査 ガイドライン作成前調査 -

研究分担者：高橋正紀¹⁾、久留 聡²⁾、高田博仁³⁾、松村 剛⁴⁾

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学講座 教授
- 2) 国立病院機構鈴鹿病院 神経内科 院長
- 3) 国立病院機構青森病院 神経内科 副院長
- 4) 国立病院機構刀根山病院 神経内科 臨床研究部長

研究要旨

筋強直性ジストロフィーは、重症度が多様で多臓器症状を呈する疾患であることから、医療の標準化、提供体制の整備が重要な問題である。本症のガイドライン作成が予定されており、現状の診療・療養実態についての調査が必要と考えられる。医師など医療職ならびに患者およびその家族に対する調査を行うことを決定し、準備を開始した。

A：研究目的

筋強直性ジストロフィー(DM)では、新規治療法が臨床段階を迎えつつある。一方で、DMは全身多臓器の合併症を伴うにもかかわらず、症状の自覚に乏しいこと、中枢神経障害を伴うこと、常染色体優性遺伝形式で複数の患者が家族内に存在し介護困難例が多いこと、運動機能が軽度な患者では医療費コストが高く検査・受診継続困難などから、未診断例・受診中断例が多く、必要な医療を受けていない症例が多い。さらに、多臓器障害により様々な診療科を受診することも、他の筋ジストロフィーにはない特徴である。このため、他の筋ジストロフィーに比べ、医療の標準化が進んでおらず生命予後の改善も乏しい。したがって本症では、適切な医療管理のためのツールとしての診療ガイドラインの意義が大きく、日本神経学会でガイドライン作成が内定している。ガイドラインで取り上げるべき内容を拾い上げること、またガイドラインの効果を評価するために、現状の診療・療養実態についての調査が必要と考えられる。

B：研究方法

日本神経学会ガイドライン委員会に参加した、本研究班代表の松村から学会の方針、今後の予定についての報告を受け、本症の専門である分担研究者、久留、高田、高橋が松村代表とともに、DMの診療・療養実態の現状についての調査に必要性について検討し、計画立案を行った。

（倫理面への配慮）

医療職および患者に対する調査は、連結不可能匿名化で行う予定である。各施設での倫理審査の後に、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して施行する。

C：研究結果

班会議での班員全体での討論やその後のグループ討議の結果、DMの診療・療養実態の現状についての調査を行うことに決した。

調査についてはデュシェンヌ型筋ジストロフィーガイドライン作成前に、神経内科および小

児神経科専門医に対する調査、患者あるいは家族に対する調査を行っていたことから、それらを参考に計画立案を行った。

D：考察

DMにおいて、現状の診療・療養実態についての調査は非常に重要であるが、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに比較し、受療率が低いこと、必ずしも神経内科および小児神経科専門医を受診していないことが多いことが調査にあたっての問題と考えられた。また、全身性疾患であり、循環器、糖尿病、産科などに対する調査、保健所など行政機関に対する調査も検討を要する。

E：結論

筋強直性ジストロフィーの診療ガイドラインを日本神経学会が作成する予定であることから、医師など医療職ならびに患者およびその家族に対する調査を行うことを決定した。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

Ueki J, Nakamori M, Nakamura M, Nishikawa M, Yoshida Y, Tanaka A, Morizane A, Kamon M, Araki T, Takahashi MP, Watanabe A, Inagaki N, Sakurai H. Myotonic dystrophy type 1 patient-derived iPSCs for the investigation of CTG repeat instability. Sci Rep. 2017 Feb 13;7:42522.

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 印刷中

2：学会発表

なし

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

肢帯型筋ジストロフィー診断手順の検討と作成に関する研究

研究分担者：尾方克久¹⁾、青木正志²⁾、西野一三³⁾、砂田芳秀⁴⁾

1) 国立病院機構東埼玉病院 神経内科 臨床研究部長

2) 東北大学大学院医学系研究科 神経内科 教授

3) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部 部長

4) 川崎医科大学 神経内科 副学長

研究要旨

肢帯型筋ジストロフィーの診断手順に関する、簡便で有用な案内の作成を図る。諸外国における肢帯型筋ジストロフィーの診療ガイドラインを検索するとともに、この研究班で作成する肢帯型筋ジストロフィー診断手順ガイドに掲載する内容を検討した。

A：研究目的

肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）の診断手順に関する、簡便で有用な案内の作成を図る。

イーおよび筋強直性ジストロフィー2型の診断手順ガイド作成を担当する研究分担者と打ち合わせを行い、診断手順ガイドに掲載する項目はできるかぎり標準化することになった。

B：研究方法

諸外国におけるLGMDの診療ガイドラインを検索した。また、この研究班で作成する肢帯型筋ジストロフィー診断手順ガイドに掲載する内容を検討した。

（倫理面への配慮）

該当なし。

D：考察

LGMDは多数の原因遺伝子が同定されており、EFNSのガイドラインは内容が古くなった。AANのガイドラインは参考にできると思われる。

システマティックレビューに基づく診療ガイドラインを作成するには人員が不足しているため、この研究班では日常診療に役立つ診断ガイドの作成を図ることとした。

C：研究結果

欧州神経学会連合（EFNS）が2007年に（Norwood F et al. Eur J Neurol 2007;14:1305-1312）、米国神経医学会（AAN）が2014年に（Narayanaswami P et al. Neurology 2014;83:1453-1463）、LGMDの診療ガイドラインを発表していた。

研究班会議において、この研究班で作成するLGMD診断手順ガイド作成への協力を仰ぐ研究分担者に依頼した。また、先天性筋ジストロフ

LGMDの各病型はいずれも極めて希少で、神経内科・小児神経科専門医であっても的確な病型診断に至るのは困難である。LGMDの適切な診断に至るための、臨床経過、身体所見、検査及び画像所見における特徴と注意点を解説し、筋病理および遺伝学的解析による病型診断の適応と意義に関する情報を提供する診断ガイドを作成する。

E . 結論

以上を踏まえた診断ガイドは、LGMD の的確な病型診断と診療向上に役立つと期待される。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

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.

Miyatake S, Mitsunashi S, Hayashi YK et al. Biallelic mutations in MYPN, encoding myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. Am J Hum Genet 2017;100(1)169-178.

Saito T, Kawai M, Kimura E, Ogata K et al. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. Neuromuscul Disord. 2017;27(2)107-114.

Kadoya M, Ogata K, Suzuki M et al. A Japanese male with a novel ANO5 mutation with minimal muscle weakness and muscle pain till his late fifties. Neuromuscul Disord 2017;27:doi:10.1016/j.nmd.2017.01.012.[Epub ahead of print].

2. 学会発表

Ogata K, Takeshita E, Kimura E et al. Muscular Dystrophy Clinical Trial Network: Promotion of clinical research for neuromuscular diseases in Japan. 15th AOMC Annual Scientific Meeting, Hsinchu, Taiwan, 2016/5/27

Ogata K, Suzuki M, Yatabe K et al. Survey on usage of telecommunication terminals in Japanese patients with neuromuscular diseases. 14th ICNMD, Toronto, Canada, 2016/7/6-7

Ogata K, Takeshita E, Kimura E et al. Muscular Dystrophy Clinical Trial Network: Promoting clinical research for neuromuscular diseases in Japan. 15th AOCN, Kuala Lumpur, Malaysia, 2016/8/20

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

先天性筋ジストロフィー診断手順の作成

研究分担者：石垣景子¹⁾、

研究協力者：白石一浩²⁾、池田真理子³⁾

1) 東京女子医科大学 小児科 講師

2) 国立病院機構宇多野病院 小児神経科 医長

3) 神戸大学大学院医学系研究科 神経内科学 准教授

研究要旨

筋ジストロフィーの指定難病移行を契機として、地域の実情に合わせた標準的医療普及体制を構築することを目標とし、当プロジェクトチームでは、本邦全体の診断能力を向上させることを目的として、確定診断が困難な先天性筋ジストロフィーの標準的診断手順の作成を行う。他疾患と共通フォーマット用いて作成し、メンバーは先天性筋ジストロフィーの診断経験が豊富な小児神経医師3名で構成した。

A. 研究目的

筋ジストロフィーの指定難病移行を契機として、専門医療機関と地域諸機関の連携を発展し、地域の実情に合わせた標準的医療普及体制を構築することを本研究班では目的としている。当プロジェクトグループは、本邦全体の診断能力を向上させることを目的として、確定診断が困難な先天性筋ジストロフィーの標準的診断手順の作成を開始した。

B. 研究方法

先天性筋ジストロフィーの診断経験豊富な複数名の医師からなるチームを構成し、同様のプロジェクトを抱える他のチーム（肢帯型、筋強直性）と共通のフォーマットを使用して、診断手順を作成する。既存の筋ジストロフィー研究班の報告したデータを用い、臨床症状・経過・合併症、検査データ（CK値、他）、画像所見等を基に、遺伝学的検索や病理学的検索・電気生理学的検索等により効率的に確定診断に至る標準的手順を作成する。

（倫理面への配慮）

診断基準作成のため、倫理的問題はない。

C. 研究結果

1月発足後、来年度の進行計画の立案に入り、3月にはチーム構成のメンバーを決定した。元々、班の研究協力者である宇多野病院小児科白石一浩医師に加え、福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の治療開発、遺伝カウンセリングにも精通している神戸大学池田真理子医師にも参加して頂くこととし、全員小児科医での構成とした。先天性筋ジストロフィーの中では最も多いFCMD、2番目のUllrich型筋ジストロフィー、欧米では最多だが本邦では希少なメロシン欠損型に関しては、小児慢性特定疾病の対象疾患に組み込まれており、申請に必要な診断基準は公式に発表されている。また、FCMDに関しては、エビデンス創出を目的とした精神神経疾患開発費の研究班（小牧班、木村班）が、前年までにヒストリカルデータや骨格筋画像の

研究を終了しており、データを利用可能である。

D．考察

これらの疾患における診断手順の問題点は、筋生検と遺伝学的診断の必要性和優先度の混合、遺伝学的診断可能な施設が不明であることに加え、Pompe 病など治療可能な疾患で見逃してはいけない疾患も同時に鑑別していく必要がある。に関しては、特にいまだに一部の医療機関では、FCMD に対して筋生検を実施している実情がある。に関しては、一層情報が不十分であり、遺伝学的検査受け入れ可能な施設

や検査会社の承諾を得た上で、提示を行っていく必要がある。

E．結論

本邦に適し、利用しやすい標準的診断手順を作成する。

F．研究発表

1. 論文発表 2. 学会発表ともに本年度はなし。

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。

2 型筋強直性ジストロフィーの診断手順作成

研究分担者：松浦 徹¹⁾、高橋正紀²⁾、

研究協力者：木村 隆³⁾

- 1) 自治医科大学 内科学講座神経内科学部門 教授
- 2) 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学講座 教授
- 3) 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

研究要旨

筋強直性ジストロフィー 2 型 (DM2) の遺伝子変異は、CNBP 遺伝子イントロン 1 上の CCTG リピート異常伸長である。DM2 はヨーロッパ系白人に認めることが多いが、本邦を含めたアジアでの実態調査は十分になされていない。DM2 の臨床症状は幅広く、その程度は DM1 に比べ遥かに軽度であることから、見過ごされている症例が少なからず存在する可能性がある。全国の神経内科関連施設における効率的な DM2 診断を目指す。現時点で、本邦における DM2 は稀少疾患であるが、その実態を明らかにする臨床遺伝研究が急務である。

A：研究目的

日本の筋強直性ジストロフィーはタイプ 1 (DM1) しかいないと考えられてきたが、2008 年に筋強直性ジストロフィータイプ 2 (DM2) も本邦に存在することが報告された (Saito T et al. Neurogenetics 2008)。そこで、効率的な診断手順を作成し、本邦における DM2 実態調査を推進する。

B. 研究方法

臨床的に DM2 は、DM1 に比べ発症年齢が遅い。症状も軽度の事が多く、顔面筋は保たれ、ミオトニアも軽度が目立たない。四肢の筋力低下は、近位筋優位のことが多い。中枢神経症状は稀である。DM1 と同様に、白内障、心伝導障害、胃腸障害、耐糖能異常、性腺萎縮、前頭部脱毛、免疫グロブリンの低下など多彩な症状を呈し、患者毎に症状に多様性を有する。現時点で、DM2 と有効に診断する単独バイオマーカー

は存在しない。複数の臨床・検査所見を組み合わせて、効率的な DM2 遺伝子診断につなげたいと考えている。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

診断手順作成グループメンバー (松浦、木村、高橋) が決定され、その作成に着手し、準備を進めている。

D. 考察

これまでのところ、本邦には DM2 の 4 家系が存在し、7 症例を確認している。糖尿病や白内障の浸透率は 100% に近く、両症を合併し DM1 が否定された患者には積極的に遺伝子診断することが、DM2 診断に重要であると思われる。これまでの調査から、DM2 は稀少疾患であると考えられるものの、既に本邦にも複数家系が存在する事が確認されている。Remudy 患者情報

登録部門では、2014年10月2日より筋強直性ジストロフィーの登録を開始しており、DM2患者1名が登録された。

E. 結論

本邦にもDM2の複数家系が存在している。欧米症例との臨床遺伝学的な比較検討が必要である。DM1に比べその臨床症状がマイルドで、臨床診断が困難であること、遺伝子診断施行率の低さが、その診断を妨げている。有効なDM2診断手順を作成し、本邦DM2の正しい理解に努めたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Chen G, Masuda A, Konishi H, Ohkawara B, Ito M, Kinoshita M, Kiyama H, Matsuura T, Ohno K. Phenylbutazone induces expression of MBNL1 and suppresses formation of MBNL1-CUG RNA foci in a mouse model of myotonic dystrophy. *Sci Rep.* 2016 Apr 29;6:25317. doi:10.1038/srep25317.

Mashiko T, Sakashita E, Kasashima K, Tominaga K, Kuroiwa K, Nozaki Y, Matsuura T, Hamamoto T, Endo H. Developmentally-regulated RNA-binding Protein 1

(Drb1)/RNA-binding Motif Protein 45 (RBM45), a Nuclear-cytoplasmic Trafficking Protein, Forms TAR DNA-binding Protein 43 (TDP-43)-mediated Cytoplasmic Aggregates. *J Biol Chem* 2016; 291:14996-15007.

2. 学会発表

Shimazaki H, Matsuura T. Novel compound heterozygous mutations of SPG11 gene in sporadic spastic paraplegia with thin corpus callosum. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April 3-7, 2016.

Mashiko T, Sakashita E, Kasashima K, Tominaga K, Kuroiwa K, Matsuura T, Endo H. Inhibition of nuclear-cytoplasmic trafficking of Drb1/RBM45 induces toxic cytoplasmic aggregates. The 21st Annual Meeting of the RNA Society. Kyoto, Japan, June 28-July 2, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

女性ジストロフィン変異保有者，ジストロフィノパチー患者母親に関する 調査研究

研究分担者：石崎雅俊¹⁾，木村 円²⁾，中村昭則³⁾

研究協力者：橋口修二⁴⁾，前田 寧⁵⁾，小林道雄⁶⁾

- 1) 国立病院機構熊本再春荘病院 神経内科 医長
- 2) 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
- 3) 国立病院機構まつもと医療センター 神経内科 部長
- 4) 国立病院機構徳島病院 神経内科 副院長
- 5) 国立病院機構熊本再春荘病院 神経内科 臨床研究部長
- 6) 国立病院機構あきた病院 神経内科 部長

研究要旨

一般にデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD; Duchenne muscular dystrophy），ベッカー型筋ジストロフィー（BMD; Becker muscular dystrophy）女性変異保有者（保因者）は，しばしば骨格筋障害や心筋障害を呈することが知られている．特に，女性変異保有者となりえるジストロフィノパチー患者の母親は，介護者としての役割を担うことも多く，その健康管理は被介護者においても重要な問題である．しかし倫理的側面もあり，多数例を対象とした客観的データは未だ充分ではない．本研究では，女性ジストロフィン変異保有者ならびにジストロフィノ

A：研究目的

本研究では，ジストロフィン遺伝子異常を原因としたジストロフィノパチーであるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD; Duchenne muscular dystrophy），ベッカー型筋ジストロフィー（BMD; Becker muscular dystrophy）を対象疾患とする．本症は X 連鎖性劣性遺伝形式であり，DMD の約 60%，BMD の約 90%が母親からの継承と報告¹⁾されている．女性ジストロフィン変異保有者（保因者）は発症しないと誤解されやすいが，一部骨格筋・心筋障害を有することが知られており，DMD/BMD 女性保因者の症状発現頻度に関する欧州での検討では，骨格筋症状 3-26%，拡張型心筋症は 8-16%と報告²⁾⁻⁵⁾されている．若年での心不全死亡例，妊娠，出産により悪化する例⁶⁾も報告されてお

り，深刻な問題である．近年，ジストロフィノパチー患者の寿命の延長，在宅療養患者の増加傾向により，変異保有者となりえる介護者としての健康管理は重要な課題である．しかし，本邦では，遺伝性疾患に対する理解不足，国民性，倫理的側面もあり，遺伝的部分に踏み込むことがタブー視される意見が根強い．そのため，女性変異保有者に対する調査はほとんどなされておらず，唯一，NHO 徳島病院のみが継続的に DMD 患者の母親検診を行い，報告しているのみである⁷⁾．本研究では，女性ジストロフィン変異保有者ならびにジストロフィノパチー患者の母親における健康管理，臨床的特徴，介護者としての問題などを明らかとすることを目的とする．

B. 研究方法

(1) 長年、DMD 患者母親検診を実施してきた NHO 徳島病院で用いた同意書、結果説明書を下地にして、患者説明文、同意書作成、調査票(結果説明書)作成を行う。書類作成においては、対象者の心理的負担、社会的不利益を被らないように最大限配慮する。調査票に関しては、検診結果として対象者にもわかりやすく説明可能な構成とする。

(2) この調査は、対象者の心理的反応、社会的、家庭内での問題を引き起こす可能性が少なからずあるため、遺伝カウンセラー、臨床心理士、ケースワーカーなどに何時でも相談できるように心理的支援体制を各施設にて準備を行う。自施設のみで困難な際には、近隣の遺伝子診療部門を有する施設と連携して行う。その後、各施設にて倫理委員会申請し、承認を得る。患者や家族を対象とした研究の実施にあたっては、該当する倫理指針等(疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針)を厳守する。倫理面においては明確な目的、同意のもとに研究を勧め、患者の人権に最大限配慮する。施設や関係機関の情報管理にも同様に配慮する。対象者の個人情報及びデータについては厳重に管理し、個人名が特定できないように匿名とする。

(3) 調査実施施設は、NHO 熊本再春荘病院、NHO 徳島病院、NHO 刀根山病院、NHO あきた病院、NHO まつもと医療センター 中信松本病院、国立精神・神経医療研究センターにて行う。対象は、ジストロフィン遺伝子検査、筋生検、家族歴、血清 CK 値により診断が確定された女性ジストロフィン変異保有者ならびに診断未確定例も含めたジストロフィンパチー患者の母親とし、各施設において、対象者をリクルートする。

(4) 対象者に、分担研究者、研究協力者による入念な説明後に、理解・同意を得た上で下記について調査を行う。目標症例数は 200 例とする。調査項目は (a) 問診(年齢、家族構成、生活場所、所得、学歴、既往歴、介護状況、妊娠・出産歴など) (b) 臨床的特徴: 骨格筋障害(自覚症状、筋力テスト、血清 CK 値、骨格筋 CT)、心筋障害(自覚症状、血清 BNP 値、心電図、経胸壁心エコー、心臓 MRI) (c) 国際的な健康尺度である SF-368)を用いた QOL 評価 (d) ZBI (ZBI; Zarit Burden Interview) 9) を用いた介護負担評価を行う。以上の検査費用は保険診療内で対象者が負担する。検査結果は結果説明書を用い、分担研究者、研究協力者より説明され、個々の健康管理、社会心理的支援に役立てることができ。本調査では、研究期間内の横断調査のみならず、1 年毎に継続的なフォローを行う。

(5) 各施設での調査結果は、定期的に熊本再春荘病院で郵送により取りまとめる。研究成果は、国内に限らず海外でも学会発表を行い公表し、英文雑誌 (Neurology, Neuromuscular Disorder など) に投稿する。また本邦初の女性ジストロフィンパチー患者におけるエビデンスを創出し、次回の DMD ガイドライン改訂に反映させる。その後、DMD ガイドライン改訂、論文投稿、講演活動などにより、啓蒙活動を行い、一般市民、患者家族、医療者へ情報提供することにより、周囲からのサポートが得られやすくなることが期待される。

C. 研究発表

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 Disord.* 27:107-114, 2017.
- Nakamura A, Shiba N, Miyazaki D, Nishizawa H, Inaba Y, Fueki N. 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.* 62:459-463, 2017.
- Ishizaki M, Kedoin C, Ueyama H, Maeda Y, Yamashita S, Ando Y. Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disord.* 27: 24-28, 2017.
- Nishizawa H, Shiba N, Nakamura A. The evaluation of corticosteroid effect for Duchenne muscular dystrophy using the actigraph: a case study. *J Physiol Ther Sci.* 28: 3249-3251, 2016.
- Kimura K, Morita H, Nakamura A, Takenaka K, Daimon M. Therapeutic strategy for heart failure in Becker muscular dystrophy. *Int Heart J.* 57: 527-529, 2016.
- Nakamura A, Fueki N, Shiba N, Motoki H, Miyazaki D, Nishizawa H, Echigoya Y, Yokota T, Aoki Y, Takeda S. Deletion of exons 3-9 encompassing a mutational hot spot in the DMD gene presents an asymptomatic phenotype, indicating a target region for multiexon skipping therapy. *J Hum Genet.* 61: 664-667, 2016.
- Takeuchi F, Komaki H, Nakamura H, Yonemoto N, Kashiwabara K, Kimura E, Takeda S: Trends in steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Muscle Nerve.* 54: 673-80, 2016.
- Kuraoka M, Kimura E, Nagata T, Okada T, Aoki Y, Tachimori H, Yonemoto N, Imamura M, Takeda S: Serum osteopontin as a novel biomarker for muscle regeneration in Duchenne muscular dystrophy, *Am J Path.* 186: 1302-12, 2016.
- Hori H, Maeda Y, Ishizaki M, Hirahara T, Watanabe M, Yamashita S, Yamashita T, Uchino M, Ando Y. A carrier with de novo Mutation in the dystrophin gene whose myopathic symptoms became seriously progressive after pregnancy and delivery. *Muscle nerve.* 52: 913-4, 2015.
- Ishizaki M, Fujimoto A, Ueyama H, Nishida Y, Imamura S, Uchino M, Ando Y. Life-threatening arrhythmias in a Becker muscular dystrophy family due to the duplication of exons 3-4 of the dystrophin gene. *Internal Medicine.* 54: 3075-3078, 2015.
- 石崎雅俊, 上山秀嗣, 小林道雄, 足立克仁, 松村剛, 木村 円: 女性ジストロフィン異常症の女性患者, 母親が有する問題について. *難病と在宅ケア* 21: 34-37, 2015.
- 小林道雄, 石崎雅俊, 足立克仁, 米本直裕, 松村剛, 豊島 至, 木村 円: ジストロフィン異常症保因者の遺伝カウンセリング・健康管理の実態に関する調査. *臨床神経* 56: 407 - 412, 2016.
- D. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
- E. 参考文献

- Lee T, Takeshima Y, Kusunoki N, et al. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet.* 59:46-50, 2014.
- Politano L, Nigro V, Nigro G, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA.* 275:1335-1338, 1996.
- Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet.* 353:2116-2119, 1999.
- Holloway SM, Wilcox DE, Wilcox A, et al. Life expectancy and death from cardiomyopathy amongst carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Scotland. *Heart.* 94:633-636, 2008.
- Piko H, Vancso V, Nagy B, Ban Z, Herczegfalvi A, Karcagi V. Dystrophin gene analysis in Hungarian Duchenne/Becker muscular dystrophy families - detection of carrier status in symptomatic and asymptomatic female relatives. *Neuromuscul Disord.* 19:108-112, 2009.
- Schade van Westrum SM, Hoogerwaard EM, Dekker L, et al. Cardiac abnormalities in a follow-up study on carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology.* 77:62-66, 2011.
- Hori H, Maeda Y, Ishizaki M, et al. A carrier with de novo Mutation in the dystrophin gene whose myopathic symptoms became seriously progressive after pregnancy and delivery. *Muscle nerve.* 52:913-914, 2015.
- 足立克仁 . Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の症状発現 骨格筋 , 心筋と中枢神経 . *医療* 60:603-609,2006.
- 石崎雅俊, 上山秀嗣, 小林道雄ら: 女性ジストロフィン異常症の女性患者 , 母親が有する問題について . *難病と在宅ケア* 21: 34-37, 2015.
- 小林道雄, 石崎雅俊, 足立克仁ら, ジストロフィン異常症保因者の遺伝カウンセリング・健康管理の実態に関する調査. *臨床神経.*56: 407-412, 2016.
- Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 51: 1045-53, 1998.
- Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J : Relatives of the impaired elderly :Correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 20 :649-655, 1980.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（分担）研究報告書

筋ジストロフィーの医療実態調査ための方法論に関する研究

研究分担者：米本 直裕
京都大学医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野 助教

研究要旨

筋ジストロフィー患者の標準的医療普及のための調査研究において、精度よく、バイアスが小さい情報を収集するために、どのような調査方法が可能かについて検討した。調査方法の1つとして、レセプトデータベースの利用について検討した。レセプトデータベースを利用する、利点と限界について明らかにした。

A．研究目的

筋ジストロフィー患者の標準的医療普及のための調査研究において、精度よく、バイアスが小さい情報を収集するために、どのような調査方法が可能かについて検討する。

B．研究方法

調査方法の1つとして、レセプトデータベースの利用について検討した。1例として日本医療データセンター(JMDC)のレセプトデータベースを検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人情報を取り扱わない。

C．研究結果

レセプトデータベースは保険を脱退しない限りは、異なる病院に通院しても処方や治療に関する情報が収集される利点がある。JMDC レセプトデータベースは調査研究に利用できるものであるが、このデータベースはすべての健康保険組合をカバーしているわけではなく、悉皆性には限界がある。また、診断病名はICDコードと独自分類の病

名だけであり、診断の分類方法、正確さには課題がある。データベースに含まれている情報については、薬剤の処方や治療行為の一定の情報はあるが、社会経済的状況や病態の詳細などに関する情報はない。

予備的な集計情報問い合わせでは、JMDC のレセプトデータベースで登録されている ICD コード G71 原発性筋障害の患者数は最大 1700 名程度、G710 筋ジストロフィーで 400 名程度であった。

D．考察

筋ジストロフィー患者の医療実態を把握する調査研究のためにレセプトデータベースを利用する、利点と限界について明らかにした。まとまった患者数の調査を比較的容易に行うことができる。ただ悉皆性や調査項目には限界がある。

E．結論

筋ジストロフィー患者の標準的医療普及のための調査研究における、レセプトデータベースを利用における利点と限界を明ら

かにした。

2. 学会発表

なし

F. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

(参考文献)

なし

H28 年度厚生労働科学研究費補助金 筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究
(H28-難治等(難)-一般-030)

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト(参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松村 剛	筋ジストロフィーにおける中枢神経障害の重要性	Brain and Nerve	68	109-118	2016
松村 剛	筋ジストロフィーの継続的医療・教育を巡る課題と展望 - 神経内科の立場から -	医療	70	312-316	2016
Matsumura T, Saito T, Yonemoto N, et al.	Renal dysfunction can be a common complication in patients with myotonic dystrophy 1	J Neurologic Sci	368	266-271	2016
松村 剛	多臓器疾患としての筋強直性ジストロフィー	神経内科	85	233-239	2016
小林道雄, 石崎雅俊, 足立克仁, 他	ジストロフィン異常症保因者の遺伝相談・健康管理の実態に関する調査	臨床神経学	56	407-412	2016
高橋正紀、松村剛、木村 円	患者レジストリーと治験 筋強直性ジストロフィー - 患者レジストリーと治験・臨床研究	神経内科	85	646-651	2016
Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, et al.	Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy	Nature Comm	7	11067	2016
Saito T, Kawai M, Kimura E, et al.	Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan	Neuromuscul Disord	27	107-114	2017
松村 剛	施設医療から地域・国際連携へ - Translational research時代の筋ジストロフィー医療	医療		印刷中	2017

H28 年度厚生労働科学研究費補助金 筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究
(H28-難治等(難)-一般-030)

Ueki J, Nakamori M, Nakamura M, et al	Myotonic dystrophy type 1 patient-derived iPSCs for the investigation of CTG repeat instability	Sci Rep.	7	42522	2017
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		In press	2017
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	16	241	2016
Miyatake S, Mitsuhashi S, Hayashi YK et al.	Biallelic mutations in MYPN, encoding myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy.	Am J Hum Genet	100	169-178	2017
Kadoya M, Ogata K, Suzuki M et al.	A Japanese male with a novel ANO5 mutation with minimal muscle weakness and muscle pain that ill his late fifties.	Neuromuscul Disord	27	Epub	2017
Chen G, Masuda A, Konishi H, et al.	Phenylbutazone induces expression of MBNL1 and suppresses formation of MBNL1-CUG RNA foci in a mouse model of myotonic dystrophy.	Sci Rep	6	25317	2016
Mashiko T, Sakashita E, Kasashima K, et al.	Developmentally-regulated RNA-binding Protein 1 (Drb1)/RNA-binding Motif Protein 45 (RBM45), a Nuclear-cytoplasmic Trafficking Protein, Forms TAR DNA-binding Protein 43 (TDP-43)-mediated Cytoplasmic Aggregates.	J Biol Chem	291	14996-15007.	2016
Nakamura A, Shibata 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	459-463	2017
Ishizaki M, Kedoin C, Ueyama H, et al	Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy	Neuromuscular Disord	27	24-28	2017
Nishizawa H, Shibata N, Nakamura A.	The evaluation of corticosteroid effect for Duchenne muscular dystrophy using the actigraph: a case study	J Physiol Ther Sci	28	3249-3251	2016
Kimura K, Morita H, Nakamura A, Takenaka K, Daihyumon M.	Therapeutic strategy for heart failure in Becker muscular dystrophy	Int Heart J	57	527-529	2016

H28 年度厚生労働科学研究費補助金 筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究
 (H28-難治等(難)-一般-030)

Nakamura A, Fueki N, Shiba N, et al.	Deletion of exons 3-9 encompassing a mutational hot spot in the DMD gene presents an asymptomatic phenotype, indicating a target region for multiexon skipping therapy	J Hum Genet.	61	664-667	2016
Takeuchi F, Komaki H, Nakamura H, et al	Trends in steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy in Japan	Muscle Nerve	54	673-680	2016
Kuraoka M, Kimura E, Nagata T, et al.	Serum osteopontin as a novel biomarker for muscle regeneration in Duchenne muscular dystrophy	Am J Path	186	1302-1312	2016