

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドラインの改訂

研究分担者 尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院 副院長

**研究要旨** 「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014」刊行後の医療および診療ガイドライン作成手順の双方の進歩を踏まえ、ガイドライン改訂に取り掛かった。新たな作成手順への対応等を要するが、標準的手順に基づく編集作業を進める。

**A：研究目的**

「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014」は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）診療に携わった一般医家の参考に資することを目的に、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に準拠して作成された。系統的エビデンスレビューに基づいた臨床疑問（clinical question, CQ）方式で作成された、筋ジストロフィーを対象とする世界初の体系的な診療ガイドラインであった。その刊行後、DMD の新たな治療が薬事承認され、医療環境の進歩は続いている。また、診療ガイドライン作成手順も改訂が重ねられている。以上を踏まえ、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドラインの改訂に取り掛かった。

**B：研究方法**

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0」に準拠し、当研究班を母体として、日本神経学会および日本小児神経学会と合同で、改訂を進める。

**C：研究結果**

2022 年 11 月 26 日に第 3 回編集会議を東京で開催、編集方針と手順を検討した。その後、システムティックレビュー委員を募り、

2023 年 3 月 10 日に第 4 回編集会議および診療ガイドラインの専門家である外部委員によるシステムティックレビューに関するセミナーをオンライン開催した。

**D：考察**

SCOPE 作成や PICO 整備といった、初版作成時には必ずしも標準化されていなかった診療ガイドライン作成手順が必須となり、実質的には初版作成と同様の事務作業を要する。コロナ禍に加え、具体的引継なく委員会構成の変更を迫られた影響で、作業に混乱と遅延をきたした。前版との整合性を取りつつ、現在の標準的な診療ガイドライン作成手順にそった編集が求められる。

**E：結論**

関連学会の協力を得て、標準的手順に基づく編集作業を次年度も引き続き進める。

**G：研究発表**

**1：論文発表**

尾方克久 他. 神経系疾患を対象とする小児—成人移行医療についての展望：現状と課題. 臨床神経 62(4)261-266,2022

**2：学会発表**

尾方克久. 神経系疾患における小児—成人移行医療の展望：日本神経学会 小児—成人移

## 別紙3

行医療特別委員会報告. 第63回日本神経学会  
学術大会, 東京, 2022年5月20日

### **H: 知的所有権の取得状況 (予定を含む)**

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
 「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
 分担研究報告書

「筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き  
 (肢帯型・先天性・筋強直性ジストロフィーを念頭に)」の改訂

研究分担者 久留 聡 国立病院機構鈴鹿病院

**研究要旨：**

筋ジストロフィーの病型診断を進める上で骨格筋画像は非常に有用な手掛かりとなり得る。骨格筋画像データベース（IBIC-LG）に登録された多数のCT,MRI画像を参考に作成した診断チャートを加えて「筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き(肢帯型・先天性・筋強直性ジストロフィーを念頭に)」の改訂を行った。

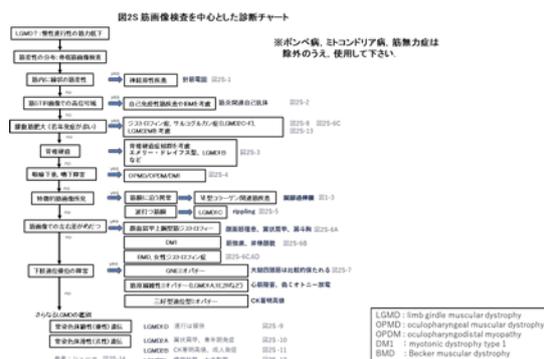
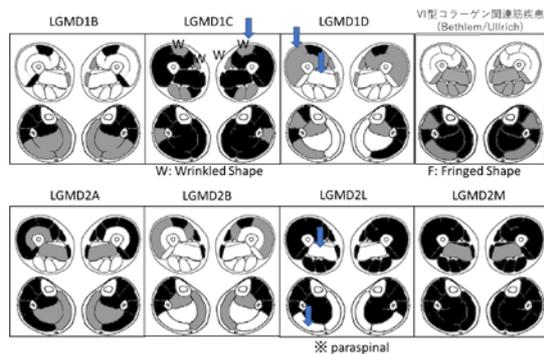
**A：研究目的**

2019年に作成された「筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き(肢帯型・先天性・筋強直性ジストロフィーを念頭に)」を補完する形で、骨格筋画像に基づいた肢帯型筋ジストロフィー診断アルゴリズムを作成することを目的とした。

**B：研究方法**

研究対象となる骨格筋画像（CT/MRI）は主に骨格筋画像データベース IBIC-LG に登録されている画像を用いた。IBIC-LGとは、国立精神・神経研究センターの脳病態統合イメージセンター（IBIC）によって開発されたオ BISS を使用した骨格筋画像データベースである。

**C：研究結果**



**D：考察**

多くの画像およびシェーマを加えることにより、実臨床で使いやすいものとなったと考えられる。

**E：結論**

## 別紙3

2022年11月に「筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き(肢帯型・先天性・筋強直性ジストロフィーを念頭に)」改訂が承認された

### **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**

なし

#### **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**

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの主観的臨床評価尺度 FSHDHI の  
日本語版作成・妥当性検証

研究分担者 藤野陽生 大阪大学大学院連合小児発達学研究所  
研究協力者 松村 剛 国立病院機構大阪刀根山医療センター  
小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル  
メディカルセンター  
中村治雅 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル  
メディカルセンター  
高橋正紀 大阪大学大学院医学系研究科  
尾方克久 国立病院機構東埼玉病院

**研究要旨**

近年、国際共同治験などの実施において客観的評価指標だけでなく、患者報告式アウトカムなどの患者自身による評価を含めて実施していくことが重要視されるようになってきている。FSHDHIは海外で開発された顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーのための患者報告式アウトカムとして開発され、翻訳版の作成が進められてきた。本研究では、FSHDHI日本語版を作成し、本邦の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーにおけるFSHDHIの信頼性、妥当性の評価を行った。本研究の結果、本邦におけるFSHDHIの統計学的特性について評価を行い、信頼性、妥当性が概ね確認された。本邦においてもFSHDHIは有用な患者報告式アウトカムとして利用可能と考えられる。

**A：研究目的**

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーは、筋ジストロフィーの中でも比較的頻度の高い疾患として知られている。筋ジストロフィーは、その病型により、症状の進行や筋力低下の分布が大きく異なるため、それぞれの疾患においてその機能状態や症状の評価は異なり、疾患特異的な評価方法が必要とされている。

近年の希少疾病の治験や治療開発研究においては、客観的筋量増加や筋力の評価だけでなく、患者自身による主観的臨床評価が重要

視されるようになってきている。希少疾病の治療開発や知見においては、1つの国だけで開発を完結することが困難であることもあり、国際的な共同や手続きの標準化、評価方法の標準化などが求められるようになってきている。

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーにおける患者報告式アウトカムとしてFSHDHIがロチェスター大学のグループにより開発されている。その開発の経緯や有用性から、現在英語版だけでなく、各国の翻訳版の作成が進め

られている。そこで、本研究班では、国際共同治験への利用も念頭に FSHDHI 日本語版の作成および妥当性評価を行い、FSHDHI 日本語版の本邦の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者における利用可能性について検討を行うこととした。

### **B：研究方法**

開発元である米国 Rochester 大学と大阪刀根山医療センターが契約を締結し、原版を入手して日本語版作成作業を行った。翻訳、逆翻訳の作成と患者での試用評価の実施、試用評価を踏まえた内容の修正などの患者報告式アウトカムの翻訳版作成における標準的手続きにより、翻訳版を作成する。

日本語版の信頼性と妥当性評価のために、研究班の参加施設の患者および、Remudy（筋疾患・神経疾患患者登録システム）に登録された患者を対象に患者調査を実施した。本研究の実施と実施手続きにおける倫理的配慮について、大阪刀根山医療センター臨床研究審査委員会による審査、承認を経て実施された。本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に沿って実施された。

各評価項目の心理統計学的特性や1か月以内の再検査信頼性評価を行った。翻訳した FSHDHI 日本語版に加え、他の関連する QoL 評価尺度による評価を実施し、その関連について検討した。

### **C：研究結果**

12名の患者で試用評価を実施した。試用評価の結果、いくつかの文言について修正を行い、翻訳チームで検討点として理解を確認する必要があるとされた項目について、試用評価に参加した患者の理解を確認し、その内容が適切に理解されていることを確認した。試

用評価を経て FSHDHI 日本語版の最終版を確定した。

FSHDHI 日本語版の妥当性評価のための患者調査において、66名よりデータを得た。得られたデータから、FSHDHI 日本語版の心理統計学的特性の評価を行った。信頼性や内的一貫性は十分に高く、下位尺度についても、信頼性等に大きな問題がないことを確認した。また、1か月後の再検査時のデータとの差異を比較し、統計的誤差の範囲についても検討を行った。

Short Form-36、WHOQoL-Bref、Individualized Neuromuscular Quality of Life などの対応する尺度との関連についても確認を行い、仮説として想定された方向の関連が確認され、概ね FSHDHI 日本語版の妥当性を支持する結果が得られた。さらに、海外の結果との比較し、検討を予定している。

### **D：考察**

本研究においては、FSHDHI 日本語版の試用版の評価および日本人顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者における FSHDHI 日本語版の信頼性、妥当性評価を実施した。本研究の結果、FSHDHI 日本語版は内容的にも本邦の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの評価としても概ね妥当な内容から構成されており、患者における FSHDHI 日本語版の計量的特性も妥当な内容であったことから、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーにおける患者報告式アウトカムとしての利用可能性が確認された。今後、より長期における評価の信頼性や、治療反応性などの臨床的、統計的特性について検討していく必要があるが、FSHDHI 日本語版は有用な評価方法であることと考えられる。

このような患者報告式アウトカムが知見や

臨床研究に利用可能となることにより、今後の国際共同治験や臨床研究の推進に寄与すると考えられる。

**E：結論**

研究では、FSHDHI 日本語版の試用評価、信頼性および妥当性の評価を行った。その結果、FSHDHI 日本語版は本邦の顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者においても、患者報告式アウトカムとして利用可能であると考えられる。

**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**

なし

**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**

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

生殖医療セミナーの実施

研究分担者 池田真理子 藤田医科大学病院 病院准教授

**研究要旨**

上記研究分担者として生殖医療セミナーの開催に携わった。出生前・着床前の遺伝学的検査の現状、生殖医療の現状や国内外の現状、筋ジストロフィー当事者家族からのご意見を踏まえ問題点や課題について考察した。

**A：研究目的**

筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査において、近年日本産婦人科会より着床前遺伝学的検査に関する指針が改訂され、それに伴い筋ジストロフィー患者を含めた当事者や医療者が今後どのように本疾患の出生前・着床前診断にむきあうべきかを考える。日産婦の方針や出生前・着床前診断の現状を把握し、筋ジストロフィーを含めた生殖医療の国内外の現状や当事者の経験を共有し、今後の課題について検討する。

**B：研究方法**

2022年度12月4日に開催された生殖医療セミナー第二回「筋ジストロフィーの生殖医療を考える」のタイトルで市民公開講座を行った。講演内容は以下に示す。

1. 出生前遺伝学的検査と着床前遺伝学的検査の基礎、PGT-Mの申請～実施への流れ  
国立成育医療センター 周産期・母性診療センター 佐々木愛子先生
2. 実施施設におけるPGT-Mの現状と課題  
IVF なんばクリニック 中岡義晴先生
3. 海外の状況について  
名古屋大学医学部附属病院

ゲノム医療センター 畠山未来先生

4. 受け手の立場から（福山型筋ジストロフィー）日本筋ジストロフィー協会ふくやまっこの会 池上香織さん
5. 受け手の立場から（脊髄性筋萎縮症）脊髄性筋萎縮症患者会 滑川周平さん

**C：研究結果**

本セミナーは2022年12月4日AP東京八重洲で行われ同時にウェブ開催も行った。

- I. 佐々木先生の講義ではこれまでの着床前診断に対する医療としての捉え方を踏まえたうえで、2022年5月にガイドラインとして策定された見解について述べられた。重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査（PGT-M）に関する見解では、着床前遺伝子の適応は「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要がある状態」とした。「原則」という言葉が加えられたことで、今後成人発症の疾患も対象となりうるのが議論となるであろう。これまで対象とされてきた疾

患以外の申請が日産婦にあった場合、その審議方法が単に医学的見解からだけでなく、社会的、倫理的な判断も考慮することが加味された。また臨床遺伝専門医や疾患の専門家などからの意見書が必須となり、加えて当事者からの意見書も任意で受け付けた上で審議会が開かれる。これらの進行はすべて日本産婦人科学会が今後も担うが、マンパワーや会議開催にかかる労力などがすべてボランティアに近く、今後は行政も交えた対応が必要になるのではないかと考えられた。

- II. 中岡先生の講演では本邦での実績・IVF なんばクリニックの実績を含めた着床前診断の実際と課題について概説いただいた。顕微授精や培養法、採卵法、保存法、維持法含め本邦で特に発達が目覚ましい体外受精技術についての総論のあとに単一遺伝性疾患を対象とした着床前診断(Prenatal Genetic Test for monogenic diseases)について、利点と課題についてまとめた。PGT-Mの最大のメリットは中絶回避・母体の健康維持を中心に述べられた。一方で体外受精のみならず着床前遺伝学的検査は胚盤胞から数個の細胞を採取し、抽出DNAからゲノムを増殖する高度な技術を必要とすることや、ゲノム増殖不良による誤診 (Allele Drop Out, ADO) の危険性などリスクがあること、全体的に高齢出産の傾向のある本邦ではPGT-Mでも年齢が高いと着床率が下がること、移植胚あたりの妊娠症例は非罹患胚から選別することからさらに減少すること(10%前後)、費用が高い、実施に母体の負担があること、時間がかかることなども課題

としてあげられた。クリニックの成績ではPGT-Mで胚移植できれば、約7割の方で挙児が可能であると述べられた。また各論では疾患としては筋強直性ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、副腎白質ジストロフィーなど多数の難病が対象として実績があり、特筆すべきは筋強直性ジストロフィーではその疾患の特異性から採卵率や着床率が低いこと、胚の質の低下などが着床前診断を困難とする要因として挙げられた。今後日産婦の審議で承認への時間が短縮してゆくことが望まれるが、時間がかかる場合も凍結などの対応が可能であると述べられた。これらのことより、受け入れ予定のクリニックが決まれば、PGT-Mの実施は地域によっては可能であることが実感できた。一方で、この体外受精技術や着床前遺伝学的検査は制度や技術に地域差があること(本邦で受け入れ施設や10施設のみ、すべて都会に集中)、当事者のアクセスは都会ではよいが地方では困難なことなど今後もすべての本邦のPGT-Mを望む家族にとって良い方法にはどのようなことがあるかを模索する必要があると感じた。また、保因者胚をどうするか、申請から胚移植までの日数に平均でも約1年半以上の時間がかかること、費用が150万以上かかるのに対し行政からの援助がないことなど、医療としての着床前診断にはまだ多くの課題が残されていると感じた。

- III. 畠山先生のご講演では本邦以外の国での着床前・出生前診断の現状について概説された。本邦ではよく「米国では」とか「米国に遅れている」というような言い

方で議論されることが多いが、こと出生前診断については、ヨーロッパの生殖医学会（ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology）からの提言では以下の内容について記載されている。

1. IVF（体外受精）に適さない方は適応外（配偶子の獲得、卵胞刺激に耐えられるかなど）
2. エラー率（診断不能である率）について自覚的であり、そのことについて率直にクライアントと話す
3. 表現型との関係が明らかでない VUS（病的意義不明）については除外基準とする
4. 常染色体潜性疾患で、発端者と片親にのみバリエントが同定されている時でも、疾患が単一遺伝子に由来するものであり、家族歴から疾患関連ハプロタイプが同定できる場合は PGT が考慮される
5. 同様に、X 染色体連鎖潜性疾患で、病的バリエントが発端者にのみ同定されている時でも、家族歴から低リスク／高リスクのハプロタイプが同定できる場合は PGT が考慮される
6. ハンチントン病など成人発症の疾患では Exclusion / Non-Disclosure Testing も可能（本人の発症前診断を行うことなく PGT-M を行う手法）

本邦では 2022 年 5 月に日本産婦人科学会から単一遺伝性疾患の着床前診断に対するガイドラインが策定されたが、上記記載の内容とはやや異なる内容である。例えば 4、5 に関しての具体的な記載はなく、また 6 のような成人発症の疾患に対しては明言を避けている。このように疾患やバリエントに対しては本邦では審議会や意見書の内容を吟味し会議

で一例一例検討するというもので、長所としては当事者や疾患について詳しく個々の検討がなされる点で当事者により近い審議がなされる反面、時間がかかる、基準があいまいで審査をする担当者によって解釈が変わるなどの課題があると感じた。とくに英国では疾患対象がリスト化されていたり、米国では施設や本人（当事者）に決定権があるなど様々ではあるが、全体的には「中絶回避」「医療費削減」「家族の健康」などの理由で PGT-M は容認される方向性があることが示された。ただ、その議論には賛否両論が常に存在し、そこには明確な回答が得られないことも強調されていた。

IV. 当事者の方々の話では、前半は福山型筋ジストロフィーの患者をもたれた方の次子の出生前遺伝学的検査の経験について当事者の心理的負担や医療的なサポート、家族会や知人、家族内でのやり取りなどを含めご経験を共有いただいた。後半は脊髄性筋萎縮症の方をもつご家族の次子の出生前遺伝学的検査のご経験について共有された。いずれも、当事者の方の心理的負担は計り知れないもので、このような経験をされた方に対し、医療者としてどのようなことができたのか、できていなかったのかについて改めて問題点が浮き彫りになった。

当事者の家族としては発端者には健常な兄弟が欲しいと望む気持ちや、病気のない子が欲しいというごく当たり前の気持ちが述べられたが、疾患の家族会にはいいにくい、相談しにくい現状や、主治医にはなかなか言い出せなかった気持ち、検査を選択するまで、また検査結果を待つまでの家族の苦悩が語られ、このよう

な気持ちに対する医療者側の対応がまだまだ体制として不十分であるように感じ、出生前・着床前診断に対してもっとオープンに相談でき、その決断を支援するような場が必要であると感じた。遺伝カウンセリングはそのような支援をする場所であるが、遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医は心理カウンセリングのスペシャリストではないため、今後どのようにこのような場合のサポートを地域差や疾患による格差なく提供できるのかということが課題であると感じた。

(倫理面への配慮)

出生前・着床前診断はこどもの選択や産み分け、障がい者の差別につながる、など倫理的問題をはらむため発表内容では人権や個人の尊厳を尊重した。

#### **D：考察**

着床前診断に対する日産婦のガイドライン策定をきっかけに、現状で問題となっている出生前診断・着床前診断の概要と課題を明らかにすることができた。海外の現状についても詳細に調べていただいたことで、よく引き合いに出される米国のやり方が実は世界標準ではないことも知り、本邦では本邦ならではの宗教観や社会理念をもとに議論を深めてゆく必要性を感じた。本邦では少子高齢化が進む中、今後どのように児をとらえてゆくか、それ自体の議論がまず必要であると感じた。また、難病をもつご家族にとって、健常児を持ちたいという心を持つことはごく自然なことである。着床前診断や出生前診断を選択する当事者に対し、障がい者差別や障害者の排除につながる、と叫ぶ議論があることは完全に無視はできないが、当事者の気持ちをよそに倫理社会的な理想論を押し付けすぎること

に対し危惧を覚えた。特に当事者の方のお話では、医療者や一般の方にむけ、わかりやすく、ご家族のお気持ちや当時の心情など、おそらく記憶をたどるだけでもお辛いこともあるのではないかと恐れ多く拝聴した。今でも、出生前診断を受けたことを話すことができない、家族会では話題にできないなど、タブーとされている現状を知り、ご家族の心理社会的な状況に対し医療者や行政がサポートをする体制づくりが大事であることを痛感した。

#### **E：結論**

生殖医療セミナー第二回「筋ジストロフィーの生殖医療を考える」を開催し、出生前・着床前診断の現状と課題について活発な議論を行った。

#### **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**

なし

##### **2：学会発表**

池田真理子 小児神経学会第65回大会実践教育セミナー 3)出生前診断や着床前診断の適応

#### **H：知的所有権の取得状況(予定を含む)**

##### **1：特許取得**

該当なし

##### **2：実用新案登録**

該当なし

##### **3：その他**

スライド・情報提供の謝辞

セミナー発表の先生方

IVF なんばクリニック 中岡義晴先生・  
成育医療センター・佐々木愛子先生・

名古屋大学遺伝診療部・畠山未来先生

当事者の方々に深謝します。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」

分担研究報告書

### 介護者健康管理セミナーの実施

研究分担者 小林道雄 国立病院機構あきた病院臨床研究部

石崎雅俊 国立病院機構熊本再春医療センター

**研究要旨** 筋ジストロフィーの生命予後改善に伴い、介護者の高齢化や健康問題の重要性が増してきている。介護者の健康管理について、昨年度、介護者参加型のオンラインセミナーを開催し多くの共感の声をいただいた。今年後もメンタルヘルスをテーマにオンラインセミナーを開催した。今後も継続的な取り組みが期待されている。

#### A：研究目的

筋ジストロフィーの生命予後改善に伴い、介護者の高齢化や健康問題の重要性が増してきている。昨年度から介護者参加型のセミナーを開催しており、継続的な取り組みの要望が多かったため、今年度はメンタルヘルスをテーマに介護者の健康管理の啓蒙に努めた。

#### B：研究方法

オンラインセミナー「筋ジストロフィー介護者の健康管理について考える会」を11月23日にZoomを利用して開催した。

企画・運営を熊本再春医療センターの石崎先生と共同で行った。

プログラム；

1. 本会の趣旨と筋ジストロフィー介護者の問題総論， NHO あきた病院 小林道雄
2. 複数のご家族のお話から，日本筋ジストロフィー協会 池上香織様
3. 筋ジストロフィー協会電話相談からみた医療の現状，日本筋ジストロフィー協会/NHO あきた病院脳神経内科 石原傳幸先生
4. 筋ジストロフィーの介護者のメンタルヘ

ルスを保つために 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 藤野 陽生先生

発表スライドはホームページに掲載した

(<https://mdcst.jp/archives/caregivers20221123/>)。会の終了後に、Google Forms を利用して感想をアンケート調査した。

（倫理面の配慮）回答・記名は任意であり、内容は会の感想を伺うものであり、侵襲的な質問は含まれておらず倫理的な問題はないと判断した。

#### C：研究結果

80名のかたにアクセスいただいた。

アンケートは46名から回答が得られた(回答率58%)。回答者の年齢は40代が34.8%と最も多く、ついで50代が32.6%と多かった。回答者は、患者本人がそれぞれ23.9%と最も多く、ついで母親が21.7%と多かった。参加者が関わっている病型はデュシェンヌ型が28.3%と最も多く、ついで筋強直性が21.7、福山型が8.7%の順であった。運営についての自由記載では、Web開催がおおむね好評であったが、やや時間が長いとのご指

摘をいただいた。このような会の継続を希望する声が多く寄せられた。内容については、有意義が43.5%、非常に有意義が56.5%で有意義がなかったとの回答はなかった。テーマ別では介護者のかたの発表が61%の回答者から非常に有意義であったと最も評価されていた。自由記載でも介護者の方のお話共感し勇気づけられたとの声を多数いただいた。メンタルヘルスの内容も好評であった。

#### **D：考察**

患者さんの参加者も多いので時間が長くなりすぎないようにしたほうが良かったというのが運営上の反省点である。

内容は、昨年同様に実際の介護者にお話しいただくことが、有意義で共感を得られるセミナーを開催するうえで重要であると感じられた。

今後も継続的に取り組んでいきたい。

#### **E：結論**

介護者の健康管理啓発活動として、介護者参加型のセミナーは有意義であった。

#### **F：健康危険情報**

#### **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 なし

#### **2：学会発表**

国立病院機構あきた病院における神経筋難病の地域医療連携、小林道雄、戸沢満、小原美菜、佐藤さつき、石川友貴、川村直子、菅原正伯、和田千鶴、豊島至. 第40回日本神経治療学会学術集会 2022年11月 郡山 特別企画シンポジウム1(地域医療部会シンポジウム)

#### **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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

筋ジストロフィー介護者の健康管理に関する調査研究  
～ジストロフィノパチー介護者を対象とした介護・健康に関する調査～

研究分担者 石崎 雅俊 国立病院機構 熊本再春医療センター 脳神経内科

**研究要旨：**筋ジストロフィー介護者の健康管理に関する調査研究を行なった。今年度は、(1) 前研究班で施行した国内5施設における Duchenne 型/Becker 型筋ジストロフィー介護者を対象とした介護・健康調査の論文作成、解析データの追加（現在，Internal Medicine, Revise 投稿中），(2) 第2回介護者健康管理オンラインセミナーの開催を行い，当事者である介護者と医療者が健康管理について意見交換，さらに介護者の負担軽減となりえる情報提供を行なった。(1)については石崎が，(2)については小林(NHO あきた病院，脳神経内科)が報告書を作成する。

(1)の調査における対象の介護者は36名（平均年齢 55.9±8.5歳）。52.8%が carrier と診断され，8.3%が carrier を否定され，38.9%が未診断であった。50%が定期的な受診をしていなかった。介護者のうち，54.3%が筋・心症状を有し，75%が血清CK値の上昇，66.7%が血清BNP値の上昇をみとめた。Zarit Care Burden Interview (ZBI)の介護負担調査では，診断が確定した carrier 群では未診断群と比較して，ZBIの総スコアが25点以上の割合が優位に高かった。ジストロフィノパチー患者の介護者では，定期的な検診などにより健康管理について留意する必要がある。

A. 研究背景，目的

本症は X 連鎖性劣性遺伝形式であり，Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy;DMD) の約 60 %，Becker 型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy;BMD)の約 90 %が母親からの継承と報告<sup>1)</sup>されている。女性ジストロフィン変異保有者は一部骨格筋・心筋障害を有することが知られており，その症状発現頻度に関する欧州での報告<sup>2-4)</sup>では，筋症状 3-26 %，拡張型心筋症は 8-16 %とされている。近年，呼吸管理やケアの進歩によりジストロフィノパチー患者の寿命の延長，在宅療養患

者の増加傾向である。それに伴い，介護者の高齢化や介護の長期化，また介護者が変異保有者となりえることから介護者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，客観的データに乏しく，社会的周知も乏しい。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<sup>5)</sup>。本研究の目的は，ジストロフィノパチー患者の介護者における介護実態，介護負担，QOLを調査し，健康管

理上、介護上の問題点を明らかにすることである。

## B. 研究方法

2018年10月1日～2020年3月31日：下記5施設にてジストロフィンノパチー患者の介護者、女性ジストロフィン変異保有者の可能性がある者を対象に調査を行った。

本調査結果をまとめ、筋ジストロフィー医療研究会、日本神経学会、本年度行った介護者を対象としたオンラインセミナーにて周知活動を行なった。また、英文にて論文作成し投稿した(現在、Internal Medicine revise投稿中)。

## 研究計画・方法

### ・調査施設

調査実施施設は、NHO 熊本再春医療センター、NHO 徳島病院、NHO 大阪刀根山医療センター、NHO あきた病院、NHO まつもと医療センターの5施設にて行う。

### ・対象

#### 1) 選定基準

下記の(1) または (2)を対象とする。

- (1) DMD/BMD と診断<sup>a)</sup>された在宅患者の介護経験がある者。(男性、非血縁者も含む。)

または

- (2) 女性ジストロフィン症と診断<sup>b)</sup>されている者、もしくは遺伝学的にジストロフィン変異保有者の可能性がある者。

#### a)DMD/BMD の診断

- ・筋生検(ジストロフィン染色 or ウェスタンブロッティング法)またはジストロフィン遺伝子検査にて診断された者

#### b) 女性ジストロフィン症の診断

- ・筋生検(ジストロフィン染色 or ウェスタンブロッティング法)またはジストロフィン遺伝子検査にて診断された者
- ・ 家族歴, CK 高値で診断された者(注)
- ・重症度は問わない(未発症者も含む)

#### 2)除外基準

- ・対象者が未成年(20歳未満)である例。
- ・認知症のために対象者に判断能力がなく、後見人(配偶者、家族、親戚など)の承諾が得られなかった症例。
- ・研究責任医師、研究分担医師が対象として不適切と判断した例

### 調査期間

2018年10月1日～2020年3月31日の18ヶ月間

### 調査項目

- ・調査票 (1)-対象者が記入：年齢、DMD/BMD患者との関係、DMD/BMD患者介護経験の有無、既往歴、受療状況、自覚症状、介護期間、1日の介護時間、介護時の睡眠時間、福祉サービスの内容、被介護者のADL、被介護者の人工呼吸器装着の有無

- ・調査票 (2-1)-医師が記入：内服歴、現在の運動機能 modified Ranking Scale (mRS)、呼吸、循環、ジストロフィン症の診断状況、遺伝子検査の結果、被介護者の診断
- ・調査票 (2-2)-医師が記入、検査結果の添付可 (施行した分のみ転記)

#### a)身長、体重、血圧、脈拍、

#### b)神経学的診察血液検査

#### c) 胸部レントゲン

#### d)肺機能検査

#### e)心電図

#### f)経胸壁心エコー

・健康関連 QOL, 介護負担尺度

- a)SF-36<sup>6)</sup> (健康関連 QOL)(自己記入式)
- b)ZBI-J<sup>7)</sup> (Zarit Caregiver Burden Interview, 国際的な介護負担尺度, 自己記入式, 介護者のみ)

検査結果は, 調査用紙に直接記入するか, 各施設の倫理委員会の承認が得られている場合は, 検査結果のコピー添付も可能である。

#### ・倫理的配慮について

- 1) 研究等の対象とする個人の人權擁護  
本研究が患者および家族の不利益とならないよう最大限留意する。特に遺伝性疾患である点に配慮し, 心理的負担がかからないように最大限配慮する。研究への参加・協力は個人の自由意思に基づき, 参加・協力を拒否した場合であっても不利益を生じない。また研究参加に同意した場合であっても, いつでも取りやめることが可能であり, そのことによって不利益を生じない。本調査は, 匿名調査にて解析をするため患者の人權は保護される。その研究成果の公表に伴い, 同意取得された方には, 希望や必要に応じて同意取得者である研究責任者または研究協力者から遺伝カウンセリングの機会を提供できるものとする。
- 2) 研究等の対象となる者に同意を得る方法  
調査対象と判断された本人に対して本調査について説明すると同時に説明文書・同意書(別に添付)を渡し, 対象者本人の自由意思による同意が得られたときは, 同意書に研究対象者の署名及び同意を得る。同意のとれた症例に対しては同意撤回文書を渡し, それを担当者宛に郵送, もしくはファックスなどで送付すればそれ以上の調査は行わない。同意書はコピーをカルテに添付し, 原本をそれぞれの施設の担当者(医療情報担当者)が保存し,

必要な際には提出できるようにする。また, 本調査により得られた結果を学会, 学術雑誌に公表する場合には, 個人が特定される情報が含まれないように厳重に注意を払う。

#### 3) 試料・情報、個人情報等の取扱い

本研究ではデータを熊本再春医療センターに収集して解析を行う。研究参加施設では, 個人情報管理者を置く。各施設から情報を提供する際には, 住所, 氏名, 生年月日などは削除し, 本研究用の番号を付与して個人の特定ができないよう匿名化の措置を行う。

研究者用番号と対象者個人を識別するための対応表は, 各施設にて厳重に管理し, 研究機関終了後 5 年間保管する。研究に携わるものは, 個人情報の取扱いに関して「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」, 「個人情報の保護に関する法律」, 「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等の適用される法令、条例等を遵守する。

#### C. 研究結果

全対象者は 50 例であった(男性 1 例, 女性 49 例)。その内訳は Group I (DMD/BMD 患者の介護者でジストロフィン変異保有者と診断) 19 例, Group II (DMD/BMD 患者の介護者でジストロフィン変異保有者未診断) 14 例, Group III (DMD/BMD 患者の介護者でジストロフィン変異保有の可能性なし) 3 例 (母親, 同胞以外 2 例, 遺伝学的に否定 1 例), Group IV (非介護者でジストロフィン変異保有者) 14 例であった (Table 1)。

#### (1) DMD/BMD 患者介護者の介護状況, 身体状況について

##### (Table 2, Table 3)

・対象となる介護者は 36 例 (女性 35 例) であり, 年齢は  $55.9 \pm 8.5$  歳であり, 60 歳以上

は26.8%, 最高齢は74歳であった。

・ジストロフィン変異保有者と診断されている例が19例(遺伝子検査12例, CK高値 or 家族歴7例)であった。

・被介護者との関係は母親が83.3%, 同胞女性は8.3%であった。

・介護期間は, 10年以上が75.8%, 20年以上が34.4%であった。

・被介護者は, DMD 90.9%, BMD 9.1%, 平均年齢27.3±10.5歳, 歩行不能90.9%, 人工呼吸器使用(NPPV 60.6%, TPPV 12.1%)であった。

・福祉サービスの利用は84.3%であった。

・定期受診なしが, 50.0%であった。

・心症状 or 筋症状ありが54.3%(その中で定期受診なしが50.0%)であった。

・血清CK上昇が75.0%(その中で定期受診なしが52.8%)であった。

・血清BNP上昇が66.7%(その中で定期受診なしが33.3%)であった。

・心エコー異常(LVEF<50%)が17.1%(その中で定期受診なしが0%)であった。

## (2) DMD/BMD 患者介護者における各グループ間の比較 (Table 4)

Group I (介護者でジストロフィン変異保有者診断) では Group II (介護者でジストロフィン変異保有者, 未診断) は年齢, 介護機関には差異はなく, 有意に ZBI total score  $\geq 25$  の割合が高く, 血清 BNP 値上昇の割合が高かった。Group III (介護者でジストロフィン変異保有の可能性が否定) は3例と少数であり統計処理は行わなかった。

## (3) ZBI-J を用いた介護負担調査 (Figure 1)

・総得点の平均は  $20.9 \pm 13.1$  点 (range, 0-48) であった。

・ZBI 総得点と介護者の年齢, 介護期間, 筋・

心症状の有無, mRS, 血清 CK 値, 血清 BNP 値, 被介護者の ADL, 被介護者の人工呼吸器装着の項目とは相関はなかった。

・診断が確定した carrier 群では未診断群と比較して, ZBI 総スコアが25点以上の割合が優位に高かった。( $p < 0.05$ ).

・ZBI 総スコアが25点以上の群と25点未満の群の比較では, 筋・心症状の有無, mRS, 血清 CK 値, 血清 BNP 値の項目で有意差はみとめなかった。

・22の質問において点数高値の質問は, <患者さんがあなたに頼っていると思いますか?>, <患者さんが将来どうなるのか不安に思いますか?>であった。

・22の質問において点数低値の質問は, <自分はいまよりうまく介護できるのと思うことがありますか?>であった。

## (4) SF-36v2 を用いた健康関連 QOL 調査 (Table 5)

(国民標準値50以上, 評価項目: 身体機能, 日常役割機能身体, 身体の痛み, 全体的健康感, 活力, 社会生活機能, 日常役割機能精神, 心の健康)

・Group I (介護者でジストロフィン変異保有者, 診断) では, 身体機能, 日常役割機能身体, 身体の痛み, 健康感, 社会生活機能にて低値, 活力, 日常生活機能精神, 心の健康の項目では国民標準値以上であった。

・Group II (介護者でジストロフィン変異保有者, 未診断) では, 身体機能, 日常役割機能身体, 身体の痛み, 健康感, 社会生活機能, 日常役割機能精神にて低値, 活力, 心の健康の項目では国民標準値以上であった。

・Group III (介護者でジストロフィン変異保有の可能性が否定) では少数であったが, 全ての項目が国民標準値以上であった。

・ Group IV (非介護者でジストロフィン変異保有者)では全項目で低値であり, I 群と比較しても低値であった.

・ Group IV では Group I と比較して, modified Rankin Scale  $\geq 2$  以上の割合が高く, 身体機能の項目で有意に低値であった.

・ SF-36 の各領域と ZBI 総スコア(25 点を cut-off)について検討した.ZBI 総スコア 25 点以上の群では 25 点未満の群と比較して, 活力, 社会機能, 心の健康の項目で優位に点数が低かった ( $p < 0.05$ ).一方, 身体機能, 日常役割機能身体, 体の痛み, 健康感, 日常役割機能精神では有意差はなかった.

・ SF-36 の各領域の国民標準値以下の割合について Group I, Group II にて比較検討した. Group I では心の健康の項目が国民標準値以下 (50 点以下) の割合が 42.1%と Group II の 8.3%と比較して優位に多かった( $p < 0.05$ ).その他の項目において国民標準値以下の割合は Group I と Group II で差異はなかった.

#### 結果のまとめと考察

・ 本研究では, 遺伝子診断が確定した介護者において, 心症状や筋症状がみられる例, 血清 CK 上昇がみられる例が多く, 特に遺伝子診断にて carrier と確定した例で多くみられた. 有症状であっても定期受診をしていない割合は約半数みられた.

・ 介護負担調査では, carrier の診断確定している例で中等度介護負担以上の割合が高く, SF-36 での心の健康が国民標準値以下の割合が高かった.また自身の介護のことよりも被介護者の将来について不安に感じている傾向があった.

・ 健康関連 QOL 調査では, ジストロフィン変異保有の可能性のある例は介護者, 非介護者に関わらず, 国民標準値より低値であった.

ADL が低下した非介護者にて特に低値であり, ジストロフィン変異保有者の介護者で将来 ADL が低下した際には, 将来的に QOL が低下する可能性がある.

・ 既報告では, ジストロフィン患者介護者全体での QOL 調査は散見されるが, 介護者の中でジストロフィン変異の有無, ジストロフィン変異保有者で介護者と非介護者, といった視点で比較検討を行っている報告はない. また本邦では, ジストロフィン患者介護者における調査自体がほとんど行われておらず, 意義のある検討と考えられる.

- ・ 本研究の問題点として, (1) 対象例が少ない (2)精神障害や知的障害がある方は困難であり, 本研究に参加可能な対象者は, 身体・精神状態が安定している方が多い可能性がある, (3) Group I と Group II の比較において, Group II の未診断例では, ジストロフィン変異保有者が混在している可能性があり, 解釈に注意が必要である.

#### ・今後の予定

本結果を含めたこれまでの知見を一般市民, 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. 今後, 患者家族向けの資料作成や介護者参加型のセミナーなど, 啓蒙活動を引き続き継続して行う予定である.

#### D. 研究発表

- (1) **Ishizaki M**, Kobayashi M, Adachi K, Matsumura T, Kimura E. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscular Disord*. 28(7):527-581, 2018.
- (2) Kobayashi M, Hatakeyama T, **Ishizaki M**, Adachi K, Morita M, Matsumura T, Toyoshima I, Kimura

- E. Medical attitudes survey for female dystrophinopathy carriers in Japan. *Internal Medicine*. 57(16):2325-2332, 2018.
- (3) 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. *J Neurol Sci*. 386:74-80,2018.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) Ishizaki M, Fujimoto A, Ueyama H, Nishida Y, Imamura S, Uchino M, Ando Y. Life-threatening arrhythmias in Becker muscular dystrophy family due to the duplication of exons 3-4 of the dystrophin gene. *Internal Medicine*. 54: 3075-3078, 2015.
- (11) 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.
- (12) 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.
- E. 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
- F. 参考文献**
- 1) 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.
  - 2) 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.
  - 3) 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.
  - 4) 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.

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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」  
分担研究報告書

筋ジストロフィー等のリハビリテーション治療：HAL の活用に関する研究  
HAL 医療用下肢タイプの長期使用効果についての研究(進捗報告)

研究分担者 中島孝 国立病院機構新潟病院 院長（脳神経内科）

**研究要旨** HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療は神経筋 8 疾患に対して治験が行われ、歩行機能の改善に関する有効性と安全性が既に認められている。サイバニクス治療は神経可塑性を促し、HAL を脱いだ後に歩行改善が得られると考えられ、治験では短期の有効性と安全性が検証されたが、長期使用における使用頻度などの最適パラメータと疾患ごとの長期の有効性評価は治験では収集できていない。実際の臨床において、HAL 医療用下肢タイプに対して多施設で行う長期の EDC 化された研究者主導観察研究は有用であり、複合療法評価において企業の行う使用成績調査では得られない情報収集が可能であり、HAL 医療用下肢タイプに対して前研究班では 2019 年から実施しており、初年度は合計症例登録数が 191 症例に達した。また、2022 年度は立位支援型電動車椅子の筋ジストロフィー等患者 2 名における福祉用具としての有効性・安全性評価を行った。

#### A. 研究目的

新医薬品、新医療機器を承認された製造販売企業は、製造販売後調査(使用成績調査など)を行う。その際に、他社の医薬品、医療機器との併用による複合治療の効果判定は通常テーマにできない。HAL と医薬品との複合療法の併用効果の研究は企業の実施する使用成績調査等では基本的に調査不可能である。一方で、厚労働省令第 116 号「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令」(H30 年 4 月 1 日)でリアルワールドデータを活用するため「製造販売後データベース調査」が新たに定義され、公的データベースを活用することができる道が開かれた。そこで EDC ベースで後ろ向きおよび前向き観察研究リアルワールド

データを用いた研究者主導の観察研究が重要となっている。

HAL 医療用下肢タイプは神経筋 8 疾患脊髄性筋萎縮症(SMA)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、遠位型ミオパチー、封入体筋炎(IBM)、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーを 1 グループとして、医師主導治験 NCY-3001 試験(治験調整医師中島孝)により承認され診療報酬(J118-4:歩行運動処置(ロボットスーツによるもの)された。NCY-3001 試験は希少疾病用医療機器治験であったことから目標患者数は合計 30 例であり疾患ごとの症例数は少数だった。治験は短期試験であり、長期の使用頻度や有効性評価は分析できなかった。また、疾患修飾薬や核

酸医薬などの最新治療法の併用による複合療法の効果を評価することは不可能だった。リルゾール、エダラボン、リュープロレリン、ヌシネルセンなどの疾患別の疾患修飾薬の使用の有無とそのタイミングを含め、HALの最適な使用頻度など分析をする必要がある。リアルワールドでは、同一集団を無作為化により群に割り付けることは行われない。自然な意思決定の中で治療法等の介入が実施された上でアウトカムを観察する非実験データである。このようなデータに対しては対象集団の異質性を適切に考慮した分析を行う必要があり、近年、潜在クラス分析に代表される有限混合分布モデルの適用が注目されている。とくに、長期介入における治療効果の時系列推移を追う研究に対しては、個人間の変動が大きくそのパターンの本質的な異質性を仮定したモデルの適用が必要となる。

(倫理面への配慮) 薬機法および「人を対象とする医学系研究の倫理指針」に基づく。

## B. 研究方法

「HALの標準的長期使用法確立のための多施設共同観察研究・実態調査 (NCYextended03) JMACCT ID:JMA-IIA00433」として、HAL医療用下肢タイプの適応疾患である前述の8疾患と診断され、歩行介助又は歩行補助具を要する患者対象とし、実施計画書、説明同意文書、後ろ向きデータ収集はオプトアウト文書、EDCシステム構築、中央モニタリングをおこなうことにした。調査項目は、疾患名、発症年齢、罹病期間、実施時年齢、性別、体重、HALを使用した歩行運動療法の実施状況として、使用回数、使用間隔、1回使用時間、歩行距離、併用薬、併用療法をおこなった複合療法のタイミングが収集項目である。アウトカムデー

タとして歩行速度、10mWT(最高歩行スピード m/秒)と運動持続能力を評価する2分間歩行テスト、2MWT(m)を主要なエンドポイントとして長期の有効性を検討する。他のアウトカムデータとしては徒手筋力テスト(下肢12筋)、日常生活における自立度としてBarthel index、患者報告アウトカム(PRO)として、日本語版DRSを収集する。血中クレアチンキナーゼ値を収集する。解析計画では通常の記述統計の他に、潜在クラス混合モデル分析(LCMM, latent class mixed models等)を用いて類型化によって改善が顕著なクラス、改善が進まないクラス等の集団を同定し、その背景因子の違いを調べる方法をとる。データ収集に基づき、長期におけるHAL医療用下肢タイプの有効性が認められ、さらに疾患毎の特徴や有効性を最大化するためのパラメータを調査していく。

今年度は、追加研究として、立位支援型電動車椅子(Permobil)の福祉用具としての評価をおこなった。59歳女性のジストロフィノパチー69歳脊髄性筋萎縮症3型患者にたいして2日以上使用してもらい、患者と理学療法士から評価してもらった。

## C. D. 研究結果・考察

前研究班において実施計画書等の倫理審査(2019/5/24, 2019/9/27)オプトアウト(2019/10/8)をNHO新潟病院で終えデータ収集を開始し(2019/10/30)、NHO大阪刀根山医療センター(2020/2/26)、NHO鈴鹿病院(2020/3/11)、NHO東名古屋病院(2020/3/27)は各倫理委員会で承認され参加している。初年度はNHO沖縄病院(2021/6/8倫理委員会承認)が新たに参加された。

初年度、本研究の対象疾患群では、新たに遠位型ミオパチー2例、封入体筋炎(IBM)0

例, 先天性ミオパチー2例, 筋ジストロフィー13例の合計17例が追加された。

最終的に, 現在 (2023年3月27日時点), EDCに症例登録された合計症例数は191例であり, 本研究の対象疾患群では, 遠位型ミオパチー9例, 封入体筋炎 (IBM) 1例, 先天性ミオパチー8例, 筋ジストロフィー61例の合計79例である。登録症例数について昨年度からの増加はないが, EDC内の項目データ内容の追加を行った。また, 国立病院機構新潟病院のデータのみであるが, 一部のデータについて解析を行った。

施設名	累積症例数	SMA	SBMA	ALS	CMT	遠位型ミオパチー	IBM	先天性ミオパチー	筋ジストロフィー	その他
1	118例	9例	12例	3例	4例	5例	0例	4例	18例	63例
2	48例	2例	5例	2例	1例	3例	1例	2例	32例	0例
3	18例	0例	4例	1例	0例	1例	0例	2例	9例	1例
4	7例	0例	4例	1例	0例	0例	0例	0例	2例	0例
5	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例
合計	191例	11例	25例	7例	5例	9例	1例	8例	61例	64例

59歳女性のジストロフィノパチー患者では病棟の4人部屋で使用するためには大きすぎてベッドサイドでは使いにくいことがわかった。69歳脊髄性筋萎縮症3型患者では病棟入院中だったが, 立位機能, ポジショニングの多様さ, すべての操作がワンタッチである点がよかったとの感想だったが, 車に車いすをのせて移動して, 移動先で車いすを使用した場合の使用は難しく感じられた。

## E. 結論

HAL 医療用下肢タイプに対してEDC化された研究者主導の多施設観察研究は有用であり, 企業の行う使用成績調査では得られない情報収集が可能である。今後, リアルワールドの観察研究における治療効果検証に対してはより発展的な統計解析手法の有用性を示す必要がある。

## F. 健康危険情報

特記すべきものなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakatsuji H, Ikeda T, Hashizume A, Katsuno M, Sobue G, Nakajima T. The Combined Efficacy of a Two-Year Period of Cybernic Treatment With a Wearable Cyborg Hybrid-AssistiveLimb and Leuprorelin Therapy in a Patient With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: A Case Report. *Front Neurol.* 2022;13:905613.

### 2. 学会発表

- 1) 中島孝. 末梢(および中枢)神経障害に対する HAL を利用したサイバニクス治療の最前線. 第63回日本神経学会学術大会シンポジウム代謝性・遺伝性末しょう神経障害治療の最前線. 2022年5月21日, 東京, 口演.
- 2) 中島孝. 技術イノベーションによる医学の革命 装着型サイボーグ HAL により運動機能の再生. 第87回日本温泉気候物理医学会総会・学術集会. 2022年6月11日, オンライン
- 3) 中島孝. HAL 医療用下肢タイプの最新アップデート. 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2022年6月24日, 横浜, 口演
- 4) The 13th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting. family day 「もう, 治験は始まっているー筋強直性ジストロフィー治療薬開発とこれから」, Innovative motor learning therapy with the wearable cyborg Hybrid Assistive Limb, HAL for neuromuscular diseases, including myotonic dystrophy.筋強直性ジストロフィー患者会,2022年6月25日 英語

口演

- 5) 中島孝. HAL 医療用下肢タイプによる運動学習ー理論から治療へ. リハビリテーション・ケア合同研究大会 苫小牧 2022. 2022年10月1日, 北海道, 口演.
- 6) 中島孝. 新医療機器の実用開発と共に歩む新たな治療のイノベーションと医学の進歩-HAL 医療用下肢タイプの実用研究を例にして. IT ヘルスケア学会第15回学術大会 教育講演.2022年10月15日. 千葉. 口演.
- 7) 中島孝. HAL 医療用下肢タイプを使った運動機能再生の臨床について. 秋田県臨床整形外科医会 運動器疾患/骨・関節フォーラム. 2022年11月19日, オンライン
- 8) 中島孝. HAL 医療用下肢タイプによるサイバニクス治療: digest & update, 日本脳神経 HAL 研究会. 丸の内ホールコンファレンススクエア M+ (グラนด์). 2022年12月10日

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」

分担研究報告書

沖縄型神経原性筋萎縮症患者に対する生活の質を改善させる施策の検討

ならびにエビデンス創出のための探索的研究

研究分担者 谷口雅彦 雪の聖母会 聖マリア病院 外科

研究協力者 庄司紘史 雪の聖母会 聖マリア病院 神経内科

## 研究要旨

### 1. 立位支援電動車椅子に関する Pilot study;最終報告

沖縄型神経原性筋萎縮症の患者1名が計6か月間、立位支援電動車椅子:ペルモビールを使用するのを観察し、生活の質の改善効果を2か月毎に評価した。一日8時間のペルモビールによる生活において、観察期間中、身体的副作用、合併症は認めなかった。褥瘡・腰痛、下腿浮腫は著明に改善し、ADL・QOL改善効果も見られた。さらには血糖値、骨塩定量等の改善効果も示唆され、被検者本人の期待度としては極めて高い結果であった。今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。

### 2. AMED：難治性疾患実用化研究事業

「患者レジストリを活用した沖縄型神経原性筋萎縮症のエビデンス創出研究」  
超希少難治性疾患である HMSN-P に対して、暫定診断基準の下患者レジストリを活用した患者登録を実施し、同時に臨床情報とそれにリンクした生体試料を前向きに収集し、これらを基に縦断的・横断的な観察研究を実施することで、1. HMSN-P の経過・予後因子、2. HMSN-P のバイオマーカー3. HMSN-P の評価基準（重症度）の確立、4. HMSN-P 患者由来 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法の開発 といった喫緊の重要臨床課題に関するエビデンスを創出し、それらを本厚労科研班（松村班）にフィードバックし、最終的に診療ガイドラインの作成や創薬につなげることを目指す。

## 1. 立位支援電動車椅子に関する Pilot study

### A：研究目的

立位支援電動車椅子である「ペルモビール」はスウェーデンで開発され、スタンディング機能、後傾チルト・前傾チルト機能、リクライニング機能などを有した福祉機器である。沖縄型神経原性筋萎縮症（以下 HMSN-P）症例1例に対し、昨年度から半年間この立位支援電動車椅子を使用し、HMSN-P の生活の質を改善させる施策の検討ならびにエビデンス創出のための探索的研究を行った。本研究が COVID-19 まん延の影響で昨年度から本年度まで及んだことから、今回最終報告を行う。

なお、本研究は社会医療法人雪の聖母会研究倫理審査委員会の承認の下実施した（研究承認番：研 21-0702）

### B：研究方法

#### 【研究対象者】

沖縄型神経原性筋萎縮症患者1名

#### 【研究方法】

日常生活でペルモビール F5VS を一日8時間、6か月間使用し（就労支援施設・愛音楽はうす出勤中の8時半～16時半の間）、下記評価項目を実装前と実装後2か月毎に測定し、研究以前の車いすと比較して QOL 改善効果を検討した。なお、一日の中で、立位3回（合計3時間）、リクライニング3回（合計3時間）を実施した。

#### 評価項目

A) 身体的評価； 血圧、脈拍、酸素飽和度、体重

B) 下肢浮腫評価； 下腿周囲径

C) ADL 評価； FMA：Functional Mobility Assessment（機能的モビリティ評価）

D) 褥瘡評価；DESIGN-R2020（褥瘡の大きさ、ステージの評価）

E) 疼痛評価；Numerical Pain Rating Scale (NPRS)

F) QOL 評価；WHOQOL-BREF

G) 研究の妥当性評価；日本語版 DRS

H) その他（空腹時血糖、骨塩定量、セットアップ時間）

**C：研究結果**

**A) 身体的評価**

血圧、脈拍、酸素飽和度、体重に変化なく、立位、リクライニング等による体調不良は認めなかった。

**B) 下肢浮腫評価**

下腿 周径	使用前	2 か月 後	4 か月 後	6 か 月後
右	34 cm	33cm	32cm	32cm
左	36cm	34cm	33cm	32cm

明らかな下腿浮腫の軽減を認めた。

**C) ADL 評価**

10項目のFMAの評価項目のうち、3つの設問（健康面、屋内での移動に関する設問；3、6、8）では、ペルモビールはADL改善効果があった。他方、日常生活に関する項目（1、2、4）では、従来の車椅子でも満足度が高く、差はなかった。また上肢を使った動作（5、7）、屋外での移動（9、10）に関しても従来の車椅子と差はなかった。

**D) 褥瘡評価**

	使用 前	2 か 月後	4 か 月後	6 か 月後
Depth	2	1	0	0
Exudate	0	0	0	0
Size	3	3	0	0
Inflammation	1	1	1	0
Granulation	3	1	0	0
Necrosis	0	0	0	0
Pocket	0	0	0	0

褥瘡評価に関しては、6か月で褥瘡は消失した。

**E) 疼痛評価**

NPRS	使用 前	2 か月 後	4 か月 後	6 か 月後
Current	6	3	2	2
Best	2	1	1	1
Worst	9	4	3	2

疼痛評価においても使用開始6か月で著明な改善効果を認めた。

**F) QOL 評価**

WHOQOL-BREFにおいて、自身の生活環境、社会環境に関するQOL評価（Q-4、Q-12、13、Q-15、16、Q-19～22、Q-24～26）では、従来と差はなかったが、自身の健康状態、生活の質、自分の能力（Q-1～3、Q-5～11、Q-14、Q-17、18、Q-23）に関しては、ペルモビール使用後2か月で著明に改善し、それが維持されていた。

**G) 研究の妥当性評価**

日本語版 DRS: Decision Regret Scale による期待損失感の評価を行った結果、使用前に15点、使用6か月後も15点と期待損失感が低い結果であった。

**H) その他（空腹時血糖、骨塩定量）**

ペルモビールを使用している期間に相関してFBSが減少する傾向が見られた。

	FBS 平均値
	±SEM
8月（ペルモビール0日）	160.5±4.3
9月（ペルモビール0日）	162.9±3.3
10月（ペルモビール0日）	148.1±3.0
11月（ペルモビール30日間）	132.0±3.6
12月（ペルモビール31日間）	127.4±3.0
1月（ペルモビール25日間）	129.2±3.6
2月（ペルモビール0日）	137.0±3.7
3月（ペルモビール10日間）	144.5±4.1
4月（ペルモビール30日間）	134.0±4.2
5月（ペルモビール20日間）	129.9±3.3

また骨塩定量に関して、左前腕骨遠位端1/3の部位での骨密度を測定したところ、ペルモビール使用前（2021/7/7）が0.382g/cm<sup>3</sup>であったのに対して、半年後の2022/1/7は0.618g/cm<sup>3</sup>と増悪を認めなかった。

ペルモビールのセットアップに要した時間は、初回設定時に6時間要し、その後5か月後に病状進行により車椅子操作の位置調整に2時間要した。

被験者の意見として、ペルモビール6か月使用後に飛行機での国内旅行に行った際、道中腰が全く痛くなく、体力的にもこれまでと明らかに楽であったとのことであった。さらに段差、急なスロープで、介助者の支援が不要となった。ベッドから車椅子に移動する際、以前は姿勢が固定されているため姿勢を正す・座り直す作業を毎回介助者に依頼していたが、ティルトや背もたれの角度を自在に変えられるため、それらが不要となった。シャツの着脱で、以前は背中角度が一定の為に

困難だったが、介助者が腰を曲げずに作業できる高さまで座面の高さをリフトアップすることができ、更に背中との角度が自在に調整できるため介助者が着脱作業をしやすくなった。ティルトやリクライニングを使い顔を上へ向けることにより、口腔ケアにおいても介助者が安心して口の奥までを確実にケアができ、同様に一日5回以上の目薬差しにおいても介助者が安心して確実に目薬を挿すことができるようになった。などの意見を見られた。

#### D：考察

車椅子は自立歩行困難者に対する福祉用具であるが、本研究で使用したペルモビールは従来のものにはないスタンディング機能、チルト機能、リクライニング機能などを有しており、その結果、本症例のような四肢が不自由な神経疾患の患者においても上述のような劇的な生活の質の改善効果を示したものと思われる。今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。

#### E：結論

一日8時間のペルモビールによる生活において、褥瘡・腰痛、下腿浮腫は著明に改善し、ADL・QOL改善効果も見られた。さらには血糖値、骨塩定量等の医学的改善効果も示唆された。

#### F：健康危険情報

なし

#### G：研究発表

##### 1：論文発表

なし

##### 2：学会発表

- 1) Rachel Fabiniak, Carla Nooijen, Masahiko Taniguchi. The Impact of a Powered Standing Wheelchair for a Person with Okinawan Neurogenic Muscular Atrophy. 38<sup>th</sup> International seating symposium April 14, 2023
- 2) 谷口雅彦. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)松村班 令和4年度分担研究報告書. 沖縄型神経原性筋萎縮症患者に対する生活の質を改善させる施策の検討ならびにエビデンス創出のための探索的研究

#### 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

## 2. AMED：難治性疾患実用化研究事業

研究開発課題名：患者レジストリを活用した沖縄型神経原性筋萎縮症のエビデンス創出研究

#### A：研究背景

沖縄型神経原性筋萎縮症(HMSN-P)の推定患者数は全国で約150名と超希少疾患であり、その病態や経過、予後因子などに関するエビデンスは乏しく、有効な治療法も確立していない。また本疾患は、単一疾患としては未だ難病指定されていない。

その背景には、本疾患の認知度が低いことも要因であることが考えられ、今後、HMSN-Pの認知度を高め、最終的に治療薬を開発するためには、その臨床像に関するさらなるエビデンスの集積と公開が重要である。

#### B：研究目的

超希少難治性疾患であるHMSN-Pに対して、暫定診断基準の下患者レジストリを活用した患者登録を実施し、同時に臨床情報とそれにリンクした生体試料を前向きに収集し、これらを基に縦断的・横断的な観察研究を実施することで、

1. HMSN-Pの経過・予後因子
  2. HMSN-Pのバイオマーカー
  3. HMSN-Pの評価基準(重症度)の確立
  4. HMSN-P患者由来iPS細胞を用いた病態解明と治療法の開発
- といった喫緊の重要臨床課題に関するエビデンスを創出し、それらを本厚労科研班(松村班)にフィードバックし、最終的に診療ガイドラインの作成や創薬につなげることを目指す。

#### C：研究開発期間

令和4年12月19日～令和7年3月31日

研究開発代表者：谷口雅彦

研究開発分担者：諏訪園秀吾、山野嘉久、岡野栄之、森本悟、高橋慎一

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

沖縄型神経原性筋萎縮症5例における上肢の単関節型Hybrid Assisted Limbsを用いたリハビリテーション治療の効果の検討

研究分担者 諏訪園 秀吾 独立行政法人国立病院機構沖縄病院  
脳・神経・筋疾患研究センター

研究分担者 谷口 雅彦 雪の聖母会 聖マリア病院

**研究要旨**

遺伝子異常の確認された沖縄型神経原性筋萎縮症の5例において単関節型 Hybrid Assisted Limbs を用いたリハビリテーションの効果を検討した。簡易上肢機能検査 (STEF)において5例中4例で改善がみられた。

**A : 研究目的**

＜背景＞沖縄型神経原性筋萎縮症 (Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement; HMSN-P, OMIM#604484、以下「本症」と略称する)は、沖縄病院における長年の地道な診療ならびに厚労省科学研究の枠組みも用いた疫学研究により見いだされ確立されてきた近位筋優位の筋萎縮性疾患であり、成人発症で常染色体優性遺伝を呈し、末期には人工呼吸器管理へ至る希少疾患であり、神経難病の特質を備えている。関連する遺伝子異常は報告されているが、根本治療は全く提案されていない。本症の報告された遺伝子異常は1塩基置換であり、遺伝子異常を原因とする神経難病の理解・治療開発のモデルとなりうることを期待されるため、どのような治療的介入に対してどのような効果がえられるかは注意深く詳細に検討していく必要がある。さらに本疾患の全国疫学調査や診断基準案の整備も聖マリア病院を中心として近年実施されてきており、今後への貢献が期待されてい

るところである。

Hybrid Assisted Limbs(以下 HAL と略する)は皮膚表面から記録した生体電位などを用いて、わずかな動きを大きな関節運動効果へ変換するロボットスーツであり、これまでに複数の神経筋疾患において保険適応が得られている国産の優れた治療技術であり、今後リハビリテーション治療において根本的で重要な役割を果たしていく可能性がある。沖縄病院からはこれまでに厚労省科学研究の枠組みで比較的多数例における本症の自然史研究を英語論文として発表し、下肢における HAL を用いたリハビリテーション治療について、単回および複数回の場合ともに一定の効果を確認、学会発表してきた。昨年度までの研究において、上肢におけるこのような試みも一定の効果がみられる可能性が指摘されている。すなわち、将来的に遺伝子異常を改善する治療法が開発されれば、脂肪変性に陥る筋が一定量を超える前にリハビリテーションによる治療を提供できる枠組みを構築できることにつながれることが想定でき、きわ

めて期待が大きく意義のある研究であると考ええる。

<目的>HAL全般の長期的効果を見極めていくことは当班において大きな研究目標の一つとして掲げられており、本疾患における効果が示せるとしたら大きな意味があると考えられる。本報告では、昨年度対象として報告した2名に加えて本年度実施した3例を加えて計5名をまとめて研究対象とし、上肢における単関節型HAL（以下HAL-SJと略す）を用いたリハビリテーションの効果について報告する。

### B：研究方法

【対象】遺伝子異常の確認されたHMSN-P患者5例で、年齢は51～66歳（平均60.8, 標準偏差6.9）、男性3例、女性2例である。うち1例は約10か月の間隔において2回参加した。全ての検討は沖縄病院へ入院して行われ、1回の入院中に9回のセッションを行うことを目標とした。

【評価項目】以下の項目について可能な限り介入前後で測定した。

- ROM-T（肩関節・肘関節・前腕・手関節）
- MMT（肩関節・肘関節・前腕・手関節）
- 握力, ピンチ力
- 10秒間肘屈伸回数
- 簡易上肢機能検査 simple test for evaluating hand function; STEF
- ADL評価（Barthel Index; BI, Disability of the Arm, Shoulder, and Hand; DASH）
- QOL評価（WHO QOL26）
- 主観的評価

#### 【実施方法】

- 肢位：座位（不能な場合は背臥位）
- 頻度：当該入院中週3回を目安に実施し

た。過用性疲労のリスクをなるべく避けるため、連日での実施は原則行わないこととした。

○内容：HAL-SJを左右肘関節それぞれに装着し自動介助運動を実施した。

【HAL-SJの基本設定】以下のような設定を基本とした。CVC-Gentleモード、Assist-Gain：15、Assist-Lev.：×1、BES Balance：Flx100% Ext100%、Limiter：torque100、Angle Range Flx115 Ext5。ただし患者の状況に応じて適宜増減・変更した。

【訓練回数】1回の訓練実施における目標回数を開始時においては100回に設定した。例えば、肘屈曲自動運動が連続10回を超えて可能な症例では回数50回×2セットより開始するものとし、連続10回を超えることが不可能な症例では回数10回×10セットより開始することを基本とした。なお、実施前後・翌日に修正Borgスケール3～4を運動強度の目安として、状況に応じて回数・セット数調整を行った。

統計解析にはR version 3.5.1を用い、基本的には介入前後の各指標値について対応のあるt検定を用いて検討した（分散分析にはしなかった）。

（倫理面への配慮）本研究は沖縄病院倫理委員会の承認を経て実施された（承認番号2022-21）。

### C：研究結果

5例とも座位においてHAL-SJ施行が可能であった。9回実施の目標を達成できた症例が3例、様々な理由で5回施行できた症例が1例、4回が1例であった。

測定指標のうち、関節可動域、徒手筋力テスト、Barthel Indexには介入前後で明らかな

大きな変化はみられなかった。10秒間の肘関節屈伸運動が何回できるかを実施前後で評価した結果では、前後で測定できたのべ8肢のうち、悪化が1肢(25回から23回)、不変が2肢、改善が5肢であり改善幅は1~10であった。その変化を図1に示す。参考までに対応のあるt検定を行うと  $df = 7, t = -2.10, p = 0.073$  であった。

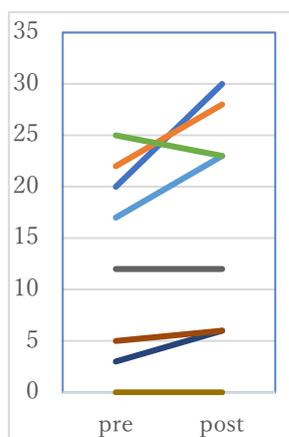


図1 上肢 HAL 施行前後での 10 秒間に可能な肘関節の屈伸運動回数の変化 線 1 本が 1 肢に相当する

握力については前後で測定できたのべ 8 検討のうち悪化が 3、改善が 5 であった。参考までに対応のある t 検定を行うと  $df = 7, t = -1.41, p = 0.20$  であった。

8 肢における STEF の変化を図 2 に示す。開始前の点数が他症例よりも低い 1 例をのぞき、4 例とも前後で点数の改善を認めている。参考までに 8 肢全体で対応のある t 検定を行うと  $df = 7, t = -0.329, p = 0.75$  であった。

QoL 指標についても複数の症例で改善がみられた。WHO QoL26 では、身体的領域(介入前  $3.18 \pm 0.41$  から介入後  $3.36 \pm 3.36$ )よりも、

心理的領域(介入前  $3.33 \pm 0.83$  から介入後  $3.71 \pm 0.76$ ) について、改善がより目立つ印象であった。ただし対応ある t 検定では心理的領域のみに限定しても有意差には至っていない ( $df = 5, t = -1.053, p = 0.34$ )

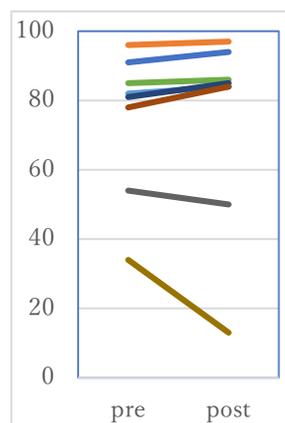


図2 上肢 HAL 施行前後での STEF の変化 線 1 本が 1 肢に相当する

#### D : 考察

5 例の沖縄型神経原性筋萎縮症患者において単関節型 HAL を用いたリハビリテーションを行い、その効果について STEF や WHO QoL26 をはじめとする指標により検討し、一部では改善した可能性を示した。小数例における検討ではあるが、STEF のような客観的指標において効果の示せる症例が複数存在することは大きな意味を持つ報告であると考ええる。QoL 指標についても全般に良好な結果がえられた。

様々な指標が改善したかどうかに影響する背景(交絡因子)として、年齢(高齢であるほど効果が得にくいのかどうか)や施行クール数(例えば試行回数が目標の 9 回に達していないと効果が得られにくいのかどうか)が関連する可能性があるかどうかについては今回の検討からは可能性を抽出することは困難

であった。年齢幅が小さいことも影響している可能性はあるであろうし、試行回数のちらばりも決して十分な幅でないので、まだ結論を引き出すことはできないものと思われ、今後の検討課題のひとつである。例えば、図1に示したような介入前の STEF が、介入後の効果のある程度予測するような結果が今後確立されていくとしたら有用であるだろう。すなわち、今回得られたグラフ（図2）においては、ある程度以上の STEF が介入開始前に得られる肢では介入後 STEF が改善するようにも推測される。STEF 低下肢の低下幅が大きいため、5例中4例で STEF は改善しているにもかかわらず、5例全体では STEF の改善は統計学的有意とはならなかった。残存筋量が多いほど STEF は高得点となることが推測され、本疾患における筋 MRI 所見の特徴も一部報告されているが（城戸ら第63回日本神経学会総会）、残された筋量が多いほど STEF に現れる効果が得やすいことは十分に予測でき期待される結果であり、これらのような他のモダリティから得られた所見とも重ね合わせて検討していくことが、適応範囲を決めていく可能性も示唆され、長期的には必要であると考えられる。

このような検討を重ねていくことにより、QoL 指標の変化と関連の深い客観的な測定指標が抽出されていくことが強く望まれる。今後も研究を継続し被験者数を増やして、より適切な統計学的検討が加えていくことが望まれる。

#### E : 結論

沖縄型神経原性筋萎縮症において上肢での HAL を用いたリハビリテーションは効果をもたらす可能性がある。

#### F : 健康危険情報

特に問題となるものはない

#### G : 研究発表

##### 1 : 論文発表

・谷口雅彦、頼島有紀、庄司紘史、井手睦、久村悠佑、國崎啓介 沖縄型神経原性筋萎縮症の進行期患者への質問票による調査 臨床神経 2022; 62(2): 152-156

・谷口雅彦, 庄司紘史, 井手睦, 久村悠祐, 国崎啓介 Hybrid assistive limb(HAL)上肢単関節タイプが有用であった沖縄型神経原性筋萎縮症(HMSN-P)の1例 脳神経内科 2021; 94(2): 551-555

##### 2 : 学会発表

・城戸美和子, 谷川健祐, 妹尾洋, 藤原善寿, 藤崎なつみ, 中地亮, 渡嘉敷崇, 諏訪園秀吾. 沖縄型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) 6 症例における複数回の HAL®治療効果の検討. 第62回日本神経学会総会

・藤崎なつみ, 諏訪園秀吾, 末原雅人, 中地亮, 城戸美和子, 藤原善寿, 妹尾洋, 渡嘉敷崇, 高嶋博. 沖縄型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P)患者の呼吸機能の経過について. 第62回日本神経学会総会

・Shugo Suwazono, Natsumi Fujisaki. Toward establishment of a cohort ready for interventional clinical trials—Monitoring disease progression in patients with hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement.

PACTALS in Nagoya 2021, 2021/9/17-8

・諏訪園秀吾, 城戸美和子, 藤崎なつみ, 藤原善寿 沖縄型神経原性筋萎縮症 7 例における HAL 医療用下肢タイプの繰り返し使用効果の検討 第10回日本脳神経 HAL 研究会 2021/12/4

・城戸美和子, 諏訪園秀吾, 藤崎なつみ, 渡

慶次裕也, 大城咲, 宮城朋, 藤原善寿, 渡嘉敷崇 HMSN-P 9例における上下肢筋肉MRI 所見の検討 第63回日本神経学会総会

・諏訪園秀吾. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 松村班 令和4

年度分担研究報告書. 沖縄型神経原性筋萎縮症の上肢における Hybrid Assisted Limbs を用いたリハビリ効果に関する研究.

・谷口雅彦, 頼島有紀, 庄司紘史, 井手睦, 久村悠佑, 國崎啓介 沖縄型神経原性筋萎縮症の進行期患者への質問票による調査 臨床神経 2022; 62(2): 152-156

・谷口雅彦, 庄司紘史, 井手睦, 久村悠佑, 國崎啓介 Hybrid assistive limb(HAL)上肢単関節タイプが有用であった沖縄型神経原性筋萎縮症(HMSN-P)の1例 脳神経内科 2021; 94(2): 551-555

**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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

立位支援型電動車椅子の自立支援・介助負担軽減効果評価

研究分担者 久留 聡 国立病院機構鈴鹿病院  
中島 孝 国立病院機構新潟病院  
中村昭則 国立病院機構まつもと医療センター  
諏訪園秀吾 国立病院機構沖縄病院  
松村 剛 国立病院機構大阪刀根山医療センター

**研究要旨**

立位支援型電動車椅子は、立位支援に加え座面高の調整や多彩なポジショニングが取れることから、視線・リーチ範囲の拡大、廃用予防、褥瘡予防・疼痛軽減、骨粗鬆症予防などADL拡大や身体機能への効果が期待できる他、乗車時間の延長による介護負担の軽減なども期待できる。本邦では使用例が限られていることから、筋ジストロフィー患者において試用評価を行った。

**A：研究目的**

立位支援型電動車椅子の筋ジストロフィー患者における自立支援・介助負担軽減効果と、使用上の課題把握を明らかにする。

**B：研究方法**

研究の主旨に同意した患者において、立位支援型電動車椅子を試用する。評価としては、患者・介護者による主観的評価、Functional movility assessment (FMA), The Wheelchair outcome measure (WhOM)による有効性評価、WHOQOL-26, Individual Neuromuscular QOL (INQoL)による有効性評価、電動車椅子による立位でのSchellong 試験などを実施した。

FMA, WhOMについては、日本語版がなかったため、著作権元の University of Pittsburgh, University of British Columbia と連携し日本語版を作成し、版元の承認を得て実施した。

倫理審査は国立病院機構大阪刀根山医療センター臨床研究審査委員会で承認を受けて実施した(TNH-R-2022012)。

**C：研究結果**

5施設で12名の患者で試用評価を行った。疾患の内訳はBecker型2名、女性ジストロフィノパチー1名、肢帯型2名、遠位型ミオパチー2名、顔面肩甲上腕型1名、筋強直性1名、脊髄性筋萎縮症1名、球脊髄性筋萎縮症1名、沖縄型1名であった。

データは現在解析中。全体的な満足度は高く、ポジショニングの多様さは快適性向上やむくみ軽減・褥瘡予防などに有効との意見が多かった。立位・座面高調整は視線やリーチ範囲の拡大が期待できるとの意見があった。一方で、操作に慣れるのに時間が必要、座面高が高いため移乗が大変そう、大きさ・重量から使用環境が制限される、等の意見もあった。

筋強直性患者(電動車椅子使用者)において、スイッチを切らずに整容動作を行ったため肘がコントローラーに当たって車椅子が動いて下肢が壁と車椅子に挟まれる有害事象が生じた。このため、フィッティング時の操作説明に加え、使用環境(病棟)での操作練習、安全利用の手引き(パンフレット)の手渡し、安全運転指導・適合確認書の作成などを追加して実施。以後有害事象は見られなかった。

#### **D：考察**

障害者において、車椅子は日常生活の殆どを過ごす体の一部とも言うべき装具である。その快適さと機能はADL、QOLに与える影響が大きい。立位支援型電動車椅子は欧米では広く利用されているが、本邦での利用は限定的なため、今回入院環境において筋ジストロフィー患者で評価を行った。評価指標(FMA, WhOM)の日本語版作成などで時間を要したため、試行調査が年度末まで掛かったためデータについては現在解析中である。乗り心地やポジショニングの多様さは概ね好評であった。立位や座面高調整による視線・リーチ範囲の拡大については有効性を期待する意見が多かったが、院内環境での試用であったため、具体的なADL拡大効果は評価困難だった。大きさ・重量から院外環境での使用に懸念を抱く意見も見られており、機能が多い分慣れるのに時間が必要との意見もあった。筋強直性の1例で有害事象が発生したが、電動車椅子使用上の基本的ルールの逸脱で、立位支援型電動車椅子に特有の問題とは言えない。本件後、フィッティング時の練習時間増加、パンフレットの手渡し、適合確認書の作成などを追加し、以後同様の事例は発生していない。

今後は、安全確保に留意した上で、院外使

用による自立支援・介助負担軽減効果を評価する予定である。

#### **E：結論**

筋ジストロフィー患者において、病院環境内での立位支援型電動車椅子評価を行った。安全確保に留意した上で、院外環境での評価を行っていく予定である。

#### **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**

なし

##### **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**

Functional movility assessment 日本語版、The wheelchair outcome measure 日本語版作成

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」

分担研究報告書

沖縄型神経原性筋萎縮症の1例における立位支援型車椅子の効果の検討

研究分担者 諏訪園秀吾 独立行政法人国立病院機構沖縄病院

脳・神経・筋疾患研究センター センター長

#### 研究要旨

沖縄型神経原性筋萎縮症の1例において立位支援型車椅子の効果を検討した。

足関節の関節可動域が両側とも拡大し、QoL指標において極めて有用である可能性を示唆するデータが得られた。

#### A：研究目的

＜背景＞沖縄型神経原性筋萎縮症

(Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement;

HMSN-P, OMIM#604484、以下「本症」と

略称する)は、当院における長年の地道な診療ならびに厚労省科学研究の枠組みも用いた疫学研究により見いだされ確立されてきた近位筋優位の筋萎縮性疾患であり、成人発症で常染色体顕性遺伝を呈し、末期には人工呼吸器管理へ至る希少疾患であり、神経難病の特質を備えている。関連する遺伝子異常は報告されているが、根本治療は全く提案されていない。本症の報告された遺伝子異常は1塩基置換であり、遺伝子異常を原因とする神経難病の理解・治療開発のモデルとなりうることに期待されるため、どのような治療的介入に対してどのような効果がえられるかは注意深く詳細に検討していく必要がある。また、本症のような病態においては他の神経難病・進行性筋萎縮性疾患と同様に、車椅子生活になるため、その長期使用に伴って疼痛や下肢の浮腫などが起こるリスクが増加し、これら

のために活動範囲や日常生活動作の低下が二次的に起きてくる可能性がある。

立位支援型電動車椅子は、従来型の車椅子に比較してより柔軟な体幹サポート機能と非常に広範囲な体位調整機能をもつ優れた車椅子であり、ほぼ立位に近い体位をとることも可能で、逆にわずかな時間で車椅子を降りることなく臥位に近い体位をとることもできる特徴をもつ。これまでに頸椎損傷や脳性麻痺などの疾患について主として使用されてきている(江渡 2016)。しかしながら筋ジストロフィーや進行性の筋萎縮をきたす疾患において具体的にどのような効用があるのかについて報告されたものは殆どないのが現状であり、筋ジストロフィーとペルモビールとのキーワードで文献検索しても、わずかに1件しか検索されない(貝谷 2020)。したがって、様々な進行性筋萎縮性疾患においてその効果が一般に使用されている車椅子とどの程度異なる効果をもたらすのかについては様々な形で検証していく必要がある。

＜目的＞沖縄型神経原性筋萎縮症において立位支援型車椅子の効果を検討する。

**B：研究方法**

症例は 66 歳女性で遺伝子異常の確認された本症患者で、日常生活動作のレベルは車椅子であり、上肢筋力は徒手筋力テストで 2-3 であった。約 1 か月間立位支援型車椅子を使用した前後で、次の指標を評価した。すなわち、上肢および下肢関節可動域、徒手筋力テスト、head up tilt test（立位への遷移後 10 分まで検討）、WHO QoL26 である

なお今年度は個人情報保護法の改正に伴う臨床研究体制整備の影響を受けて研究が開始可能となる時期が想定よりも大幅に遅れたため、1 例についてのみさほど長くない期間での検討となっており、きわめて限定的な報告となる。

（倫理面への配慮）本研究は大阪刀根山医療センターの倫理委員会による中央承認（臨床研究番号 THN-R-202212-2）に基づき、当院でも倫理委員会での審議を経て研究実施許可を得て実施された。

**C：研究結果**

車椅子へ移乗している時間は、もともと比較的長い症例であり、今回の機種に変更しても大きな変化はなかった。

徒手筋力テストでは介入前後で明らかな差はみられなかった。関節可動域は殆どの部位で変化しなかったが、足関節については介入前には右-10 度、左 0 度であったが、介入後右-5 度、左 5 度と改善した。

Head up tilt test では下記表のように介入前後で有意な変化は観察されなかった。

ペルモビール実施前 不整脈出現：なし

	安静 臥位	起立 直後	3 分後	10 分後
血 圧	122/76	156/77	138/89	118/75
脈 拍	66	77	71	75

ペルモビール実施後 不整脈出現：なし

	安静 臥位	起立 直後	3 分後	10 分後
血 圧	120/84	136/81	113/75	111/77
脈 拍	82	90	82	83

WHO QoL26 は全体値で 10 から 9 へ、平均値では介入前 4.35 から介入後 4.12 と悪化した。特に身体的領域では 32 から 28 へと悪化した。一方、心理的領域では 29 から 30 へと改善した。心理的領域の回答を詳細に検討すると、「痛みや不快感のせいで、しなければいけないことがどのくらい制限されていますか？」という問い（逆項目）において 2 点の改善がみられており、「物事にどのくらい集中することができますか」という問いや「毎日の生活の中で治療がどのくらい必要ですか」という問いにおいて改善がみられた。

**D：考察**

遺伝子診断の確認された沖縄型神経原性筋萎縮症の 1 例において立位支援型電動車椅子を使用し入院中なるべく長時間使用してもらい、QoL を含む指標にどのような変化がみられるかを検討した。関節可動域は足関節において軽度ながら確実に改善したことは特筆すべき事実であり、使用時間が十分に得られり

ハビリ成果を上げることに寄与したといえる。本人も、この車椅子を在宅で使用し続けることによりリハビリ通院を行わなくても足関節拘縮予防ができる可能性に大きな期待を述べていた。

QoL 指標では身体的領域において悪化がみられた。これは自分および自分を取り巻く環境について希望がより高くなる状況が生まれたためとも考えられる。にもかかわらず心理的領域で改善したことをどのように解釈すればよいかを次に考察してみたい。

本人は立位に近い姿勢が得られることによって顕著な意欲増加を示しており、前述のように、自宅にいながらにして立位保持のリハビリによる足関節の拘縮予防ができる可能性に大きな意義を感じ表明していた。様々な社会状況により訪問リハビリへの需要が増大し、どんな患者でも簡単に施行しにくい現状では、一つの選択肢の方向性を示唆する結果であると考えられる。使用時間の変化の検討については今回行わなかったが、痛みといった有害事象が出現することなく自宅でも長い時間使用できたと本人は述べている。

今回の検討では数か月におよぶ検討はできなかったが、十分に長い時間をかけて検討できれば、体重や脊椎を含む骨代謝への影響や、脂質糖質の代謝への影響がどの程度生まれるかについても分析していく意義があると思われる。

なお、高機能を実現するため、立位支援型車椅子は相当な重量があることには注意が必要であり、サイズは一般に使用されているものよりもわずかながら増加するため、トイレへのアクセスに注意が必要であるという点も指摘されており、導入に当たっては使用環境にも配慮する必要があると思われる。

## **E：結論**

沖縄型神経原性筋萎縮症においても立位支援型車椅子は極めて有用である可能性がある。

## **F：健康危険情報**

特に問題となるものはない

## **G：研究発表**

### **1：論文発表**

なし

### **2：学会発表**

・ 城戸美和子, 谷川健祐, 妹尾洋, 藤原善寿, 藤崎なつみ, 中地亮, 渡嘉敷崇, 諏訪園秀吾. 沖縄型神経原性筋萎縮症

(HMSN-P) 6 症例における複数回の HAL®治療効果の検討. 第 6 2 回日本神経学会総会

・ 藤崎なつみ, 諏訪園秀吾, 末原雅人, 中地亮, 城戸美和子, 藤原善寿, 妹尾洋, 渡嘉敷崇, 高嶋博. 沖縄型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) 患者の呼吸機能の経過について.

第 6 2 回日本神経学会総会

・ Shugo Suwazono, Natsumi Fujisaki.

Toward establishment of a cohort ready for interventional clinical trials—Monitoring disease progression in patients with hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement.

PACTALS in Nagoya 2021, 2021/9/17-8

・ 諏訪園秀吾, 城戸美和子, 藤崎なつみ, 藤原善寿. 沖縄型神経原性筋萎縮症 7 例における HAL 医療用下肢タイプの繰り返し使用効果の検討. 第 10 回日本脳神経 HAL 研究会

2021/12/4

・ 城戸美和子, 諏訪園秀吾, 藤崎なつみ, 渡慶次裕也, 大城咲, 宮城朋, 藤原善寿, 渡嘉敷崇. HMSN-P 9 例における上下肢筋肉 MRI 所見の検討. 第 6 3 回日本神経学会総会

**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

参考文献

・江渡義晃, 森山夏歩, 井上美沙, 鶴殿いずみ, 原寛道. 脳性まひをもつ子どもへの姿勢の改善に向けた介入 完成用部品を用いた電動車椅子シートの改良. 九州理学療法士・作業療法士合同学会誌 vol.2016, P1-A07, 2016年.

・貝谷嘉洋. 日本ロボット学会誌 vol38(2);155-8, 2020. 電動車いすのロボット化とアシスタントロボットの展望.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

COVID-19ワクチンの筋ジストロフィー入院患者における安全性と有効性評価

研究分担者 橋本 大哉 名古屋市立大学

**研究要旨**

筋ジストロフィー入院患者における COVID-19 ワクチンの安全性と免疫原性に関する評価を行った。COVID-19 ワクチン接種は、筋ジストロフィー患者において安全かつ良好な免疫応答を示した。

**A：研究目的**

筋ジストロフィー患者における副反応の頻度、COVID-19 ワクチン2回接種後の抗体価および抗体反応の臨床的予測因子について検討した。

**B：研究方法**

BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン2回接種を受けた筋ジストロフィー入院患者171例を7つの病院から登録した。初回接種前と2回目接種28～30日後に53名の入院患者から血液を採取し、抗体価を測定した。

**C：研究結果**

初回接種後に104名（60.8%）、2回目接種後に115名（67.6%）の患者に副反応が認められた。副反応は軽度であり、自己限定的であった。多重ロジスティック回帰分析の結果、寝たきりの状態は副反応の軽減と関連していた（オッズ比0.29, 95%信頼区間(CI): 0.12～0.71）。抗体価は全患者において2回のワクチン接種で陰性から陽性に变化した。入院患者の幾何平均抗体価（GMT）は239（95%CI: 159.3～358.7）であった。高齢（相対比0.97, 95%CI: 0.95～0.99）および寝たきり状態（相対比0.27, 95%CI: 0.14～0.51）は低い抗体価に関連していた。筋ジス

トロフィー1型（DM1）患者のGMTは、他の筋ジストロフィー患者より低かった（相対比0.42, 95%CI: 0.21～0.85）。

**D：考察**

COVID-19 ワクチン接種は、筋ジストロフィー患者において安全かつ良好な免疫応答を示した。DM1患者では、他の筋ジストロフィー患者よりもCOVID-19 ワクチン接種後の抗体反応が小さいと考えられた。

**E：結論**

COVID-19 ワクチンが進行した筋ジストロフィー患者において安全に免疫反応を引き起こすことを見いだした。寝たきりの患者を含め、DM1や運動量の少ない患者は、ワクチン接種に加えて、SARS-CoV-2感染予防のために必要なあらゆる予防策を講じる必要がある。

**F：健康危険情報**

なし

**G：研究発表**

**1：論文発表**

Safety and immunogenicity of mRNA COVID-19 vaccine in inpatients with muscular dystrophy. *Muscle and Nerve*. 2023;67(2):117-123.

別紙3

**2：学会発表**

該当なし

**H：知的所有権の取得状況（予定を含む）**

**1：特許取得**

該当なし

**2：実用新案登録**

該当なし

**3：その他**

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

COVID-19罹患した小児の神経筋疾患患者の実態調査

研究分担者 石垣 景子 東京女子医科大学 小児科 准教授

**研究要旨：** COVID-19 罹患の小児神経筋疾患患者のデータの集積により， COVID-19 のリスクを明らかにし，適切な感染対策のための基礎とすることを目的とした． 29 例の小児神経筋疾患患者（FCMD14 例， DMD10 例， CDM3 例ほか）のデータを解析した結果， 予防接種の有無に関わらず，重症化した例は認められなかった．

**A：研究目的**

筋ジストロフィーでは，呼吸不全，心不全，嚥下障害などを合併することから， COVID-19 による重症化リスクが懸念され，外出・面会制限などの対策が取られてきた．一方で，行動制限による運動機能低下の進行や精神的ストレスなどの感染対策がもたらす弊害も問題となっている．現在不足している， COVID-19 罹患の筋ジストロフィー患者データの集積を研究目的とし， COVID-19 の筋ジストロフィー患者へのリスクを明らかとし，適切な感染対策のための基礎とする．

**B：研究方法**

2019 年 12 月から 2022 年 10 月の間に東京女子医科大学小児科および共同研究機関に通院または入院中の COVID-19 罹患歴のある，類縁疾患を含む筋ジストロフィー患者を対象とし，患者背景データ，合併症，罹患前身体状況，ステロイド・免疫抑制剤有無，罹患状況データ（ワクチン接種歴， COVID-19 治療データ，症状，呼吸管理方法，使用治療薬，転帰などを調査する．

（倫理面への配慮）

東京女子医科大学を研究代表機関とする多機関共同研究として東京女子医科大学倫理審査

委員会にて承認された（2022-0021）

**C：研究結果**

東京女子医科大学では， 29 例（平均 9 歳， 4 ～18 歳）の COVID-19 感染の情報が得られた．その内訳は，福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）14 例， Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）10 例，先天性筋強直性ジストロフィー（CDM）3 例，脊髄性筋萎縮症 I 型 1 例，肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）1 例であった．感染経路は家庭内がほとんどであり，保育園，学校からは数例に留まった．入院を要した例は 4 例に過ぎず，いずれも軽症で，完全に罹患前の状態に回復した．ほとんどの例が対症療法のみで， 1 例のみレムデシベルを使用した．

**D：考察**

神経筋疾患では，呼吸不全，心不全などの合併症を伴うことから， COVID-19 感染の重症化リスクが懸念されている．一方で， COVID-19 感染は成人例，高齢者に比較し，小児では肺炎の重症化リスクが低いことが知られており，今回の結果でも，予防接種未接種が半数以上であったにも関わらず，呼吸状態悪化した例はほとんど認められなかった．脳炎，脳症に罹患して例も認められなかった．感染

### 別紙3

は、学校や保育園ではなく、家庭内からの感染がほとんどであった点からも、保護者の予防接種を含めた感染対策が重要と考える。また、現時点では原疾患に伴う重症化リスクは認められなかった。

#### **E：結論**

神経筋疾患の小児患者では、予防接種の有無に関わらず、COVID-19感染の重症化は認められなかった。

#### **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**

なし

##### **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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

COVID-19罹患した神経筋疾患患者の実態調査

研究分担者 石垣 景子 東京女子医科大学 小児科 准教授

**研究要旨**：2019年12月から2022年10月に共同研究機関に通院または入院中のCOVID-19罹患した筋ジストロフィー類縁疾患患者を対象とした。計127症例（感染として129症例）が登録され、3割にワクチン接種歴があった。54例（42%）が入院を要し、ほとんどが回復したが、感染後17例が酸素導入、6例が人工呼吸管理となり、2例が死亡した。

**A：研究目的**

筋ジストロフィーとその類縁疾患では、呼吸不全、心不全、嚥下障害などを合併することから、COVID-19による重症化リスクが懸念され、外出・面会制限などの対策が取られてきた。一方で、行動制限による運動機能低下の進行や精神的ストレスなどの感染対策がもたらす弊害も問題となっている。現在不足している、COVID-19罹患の筋ジストロフィー類縁患者データの集積を研究目的とし、COVID-19の筋ジストロフィー患者へのリスクを明らかとし、適切な感染対策のための基礎とすることを目的とした。

**B：研究方法**

2019年12月から2022年10月の間に東京女子医科大学小児科および共同研究機関に通院または入院中のCOVID-19罹患歴のある、類縁疾患を含む筋ジストロフィー患者を対象とし、患者背景データ、合併症、罹患前身体状況、ステロイド・免疫抑制剤有無、罹患状況データ（ワクチン接種歴、COVID-19治療データ、症状、呼吸管理方法、使用治療薬、転帰などを調査する。

（倫理面への配慮）

東京女子医科大学を研究代表機関とする多機関共同研究として東京女子医科大学倫理審査委員会にて承認された（2022-0021）

**C：研究結果**

計127症例（感染として129症例）が登録されたが、そのうち2022年1～10月が122症例（95%）と過半数を占めた。内訳は、ジストロフィン異常症55例（42%）、先天性筋ジストロフィー21例（16%）、筋強直性ジストロフィー19例（15%）、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー10例（7.8%）であった。このうち42例（33%）がNPPV管理、3例がTPPV管理中であった。感染経路は家族内最多で40%、他施設職員や介護者からが16%、職場や学校などが12%であった。ワクチン歴は76例（6割）に認められた。入院を要した例は54例（42%）に及び、詳細がわかった45例のうち、肺炎像を呈したのは12例あった。34例（26%）がCOVID-19に対する治療薬投与を受け、内訳は半数がレミデシベル17例、ほか、ソトロミマブ13例、モルヌピラビル5例、ニルマトレルビル4例、ステロイド薬4例、ファビピラビル2例であった。罹患したほとんどの例が、感染前状態まで改善したが、17例（13%）が酸

素導入、6例（4.6%）が人工呼吸管理となり、2例が死亡した。死亡した2例は、1例が重度の心筋症、慢性心不全が基盤にあった Becker 型筋ジストロフィー患者で感染後に心原性ショックにより死亡、もう1例は先天性筋強直性ジストロフィーの年長例の患者が排痰困難により死亡した。

#### D：考察

神経筋疾患では、呼吸不全、心不全、嚥下障害などの合併症を伴うことから、COVID-19 感染の重症化リスクが懸念されている。今回の調査では、129 症例もの感染が確認されたうち、死亡例は2例に認めた。重症化率はさほど高くなかったが、罹患した例の4割が入院を要した。一方、低年齢層では、脳炎、脳症、肺炎などもほとんど認めず、神経筋疾患により著しくリスクが増悪する傾向は認められなかった。死亡例は、元々、重度の心不全があった Becker 型筋ジストロフィー患者が心不全の急性増悪を生じた例と、年長例の先天性筋強直性ジストロフィーの患者が排痰困難から低酸素性血症を来した例の2例であった。健常者でも、COVID-19 感染による心筋炎、急性冠症候群のリスクが増大することは報告されており、神経筋疾患患者のうち、心筋障害が進行している例では COVID-19 感染で注意を要する、また、先天性筋強直性ジストロフィーは、分泌物が粘稠で、感染時の排痰困難が他の気道感染時でも問題になることが多く、重症例においては、COVID-19 で注意を要することが示唆された。

#### E：結論

神経筋疾患患者の COVID-19 感染において著しく死亡率が上がるわけではないが、慢性心不全、排痰困難などが基盤にある患者にお

いては、注意を要する。

#### 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

なし

##### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」  
分担研究報告書

Heat shock protein family B member 8遺伝子変異による  
縁取り空胞を伴うミオパチー家系の臨床情報集積

研究分担者 小林道雄 国立病院機構あきた病院

**研究要旨** *HSPB8*(Heat shock protein family B member 8)遺伝子変異による縁取り空胞を伴うミオパチー家系の臨床情報を集積した。20代後半から50歳頃発症，下肢近位筋優位の障害，呼吸筋障害が強い，嚥下障害はあっても経口摂取は保たれることが多い，心筋障害はないという臨床的特徴が明らかになった。

**A：研究目的**

当科で経験した常染色体優性遺伝の縁取り空胞を伴うミオパチー家系について東北大学で行われた検索で *HSPB8* 遺伝子に新規変異 (c.525\_529del, p.Thr176Trpfs\*38)が見出され論文報告されている(Inoue-Shibui et al. 2021)。報告が少ないため診断が難しく，臨床的特徴も十分に知られていない。本研究の目的は本疾患の臨床的特徴を明らかにすることである。

**B：研究方法**

自験家系の2世代8人の発症者の臨床経過や検査結果の下記項目を後方視的にまとめる。臨床経過；年齢，性別，初発年齢と症状，歩行不能年齢，死亡年齢，誤嚥や肺炎のエピソードの有無，胃瘻・気管切開・人工呼吸器の有無及び開始年齢，その他合併症  
検査結果；CK，肺機能検査，夜間呼吸検査，心電図，筋CT，MRI，電気生理学的検査，筋病理検査，遺伝子検査結果など

（倫理面への配慮）本研究は，あきた病院倫理審査委員会の承認を得て行った。診療録から後方視的に情報を収集するものであり，介

入や本研究のための侵襲的な検査は行われていない。生存者には全例文書で同意をいただき，死亡例については家族に書面で同意をいただいたうえで研究を行った。

**C：研究結果**

全8例をまとめると①20代後半から50歳頃発症，②下肢近位筋優位の障害，③呼吸筋障害が強い；75%(6/8)に肺活量低下，50%(4/8)が呼吸器使用，④嚥下障害はあっても経口摂取は保たれることが多く，経管栄養は1例のみ。⑤心筋障害はない，⑥初診時のCKは17-909U/L(平均±標準偏差=322±331)と正常から軽度上昇にとどまっていた，という臨床的特徴がみられた。筋CTは症例により異なるが，特に大内転筋，半膜様筋の障害が比較的早期から目立つようであった。

**D：考察**

呼吸筋低下は臨床的に重要な特徴と思われた。これまでの他の報告では比較的若い症例が多いせいか強調されていない。この特徴が自験例のみでなく一般的なものであるかについてはさらに家系を増やした検討が必要であり，そのためにはこの疾患の存在を周知する

ことが大切だと考えられた。

**E：結論**

常染色体優性遺伝の縁取り空胞を伴うミオパチー患者では、HSPB8 変異の可能性がある、呼吸筋障害に注意して診療することが大切である。

**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 なし**

**2：学会発表**

HSPB8 変異による縁取り空胞を伴うミオパチーの臨床的特徴. 小林道雄, 小原講二, 阿部エリカ, 和田千鶴, 芋田強, 横山絵里子, 原賢寿, 井上彩, 島倉奈緒子, 井泉瑠美子, 鈴木直輝, 青木正志, 西野一三, 石原傳幸, 豊島至  
第9回 筋ジストロフィー医療研究会

2022/10/21 旭川 口演

**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**