

筋強直性ジストロフィーの遺伝学的診療についての 臨床遺伝専門医、全国遺伝医療部門連絡会議参加施設対象 アンケート調査

研究分担者 松村 剛¹⁾

研究協力者 秋澤叔香²⁾、石垣景子³⁾、高橋正紀⁴⁾

- 1) 国立病院機構大阪刀根山病院医療センター 脳神経内科
- 2) 東京女子医科大学 産婦人科
- 3) 東京女子医科大学 小児科
- 4) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻機能診断科学講座

研究要旨

筋強直性ジストロフィーの遺伝学的診療について、臨床遺伝専門医を対象に調査を行った。患者自身の医療課題への対応は、診療科による違いが見られ、中枢神経障害による理解困難を訴える意見も多かった。出生前・着床前診断については、男性も対象、男性の出生前診断に対応している、着床前診断の基準を緩めるべきとの回答が多かった。このため、生殖医療の実施状況を確認する目的で全国遺伝子医療部門参加施設に追加調査を行った。男性患者で出生前・着床前診断を実施した施設は無かったが、着床前診断申請中が1施設あった。生殖医療の社会的コンセンサスは、技術進歩や時代背景の影響を受ける。優生思想を排除した上で、当事者を含む多分野が参加した協議によるコンセンサス形成が重要である。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィー(Dystrophia Myotonica: DM)は、全身合併症を有すことから、早期診断の上で、定期的な全身検索・機能評価、専門科(神経内科・小児神経科)を核とした集学的医療につなげることが重要である。また、DMはリピート病の一つで、常染色体優性遺伝形式をとり、世代を経る毎に、発症年齢が低下・重症度が増悪する傾向がみられ、これを表現促進現象という。表現促進現象は、女性患者において顕著に見られ、ほとんど症状の自覚がない軽症の女性患者でも胎児期・出生時から重篤な症状を呈する先天性患者

を生じることが多い一方で、男性患者から先天性患者が生じることが稀である。

先行研究のDM患者を対象とした実態調査では、成人女性患者の1/4で不妊治療の経験があり、妊娠前の診断と適切な遺伝カウンセリングの重要性が示唆された。こうした背景を踏まえ、DMにおける遺伝学的診療の実態を明らかにする目的で、臨床遺伝専門医を対象にアンケート調査を実施、その結果も踏まえ生殖医療の実施状況を確認する目的で全国遺伝医療部門連絡会議参加施設を対象に調査を行った。

B. 研究方法

i. 臨床遺伝専門医対象調査

対象は2020年1月時点の臨床遺伝専門医1444名。アンケートは17項目で構成され、回答者の背景、発症者・アトリスク者の診断・確定診断後の対応、生殖医療について尋ねた。臨床遺伝専門医制度委員会のご協力を得て、2020年3月にアンケートを郵送、調査期間2020年4-6月で郵送・Webにて回答を収集した。

(倫理面への配慮)

本調査は、国立病院機構大阪刀根山医療センターの倫理審査(TNH-2019047)を受けて実施した。

アンケート調査は、無記名で行い個人の同意につながる情報は収集しなかった。また、回答用紙の同意項目にチェックを入れることで、同意の確認を行った。

ii. 全国遺伝子医療部門連絡会議参加施設対象調査

全国遺伝子医療連絡部門会議の協力をいただき、参加131施設を対象に、DM男性・女性患者における出生前診断・着床前診断実施の有無、有りの場合直近3年間の実施症例数、自由意見を調査した。2020年11月にアンケートを送付、2020年11-12月を調査期間として郵送で回答を回収した。

(倫理面への配慮)

本調査は、国立病院機構大阪刀根山医療センターの倫理審査(TNH-R-2020045)を受けて実施した。

アンケート調査は、無記名で行い、同意項目へのチェックで同意の確認を行った。

C. 研究結果

i. 臨床遺伝専門医対象調査

617名から回答が得られ(回収率45%)、同意確認ができた586名を解析対象とした。

対象者についての課題では、産婦人科は生殖医療に関する説明に重点が見られる、小児診療科は成人科に比べ確定診断や合併症管理に積極的な傾向があるなどの特徴が見られた。成人科では発症前診断に消去的意見も多く、中枢神経障害により確定診断がその後の医療管理に結びつきにくい経験

を反映したものと思われた。

生殖医療については、男性も出生前診断の対象とする意見が全体の2/3を占め、産婦人科では78%を占めた。男性も出生前診断の対象との回答者では、出生前診断・遺伝カウンセリングに対応しているとの回答が30%見られた。着床前診断についても両性共に対象になるとの回答が28%あり、自由意見でも積極的意見が多かった。

ii. 全国遺伝子医療部門連絡会議参加施設対象調査

77施設から回答を得た(回収率59%)。

女性患者の出生前診断・着床前診断は10施設で実施されていた。男性患者で実施していた施設は無かったが、1施設は着床前診断申請中であった。自由意見では男性患者の出生前診断・着床前診断に慎重な意見が6施設あった一方で、積極的回答が10施設あった。

D. 考察

2013年の日本産科婦人科学会の「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」では、侵襲的な検査や新たな分子遺伝学的技術を用いた検査の実施要件として、夫婦の一方もしくは両者が、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体の場合、を挙げており、同年の「着床前診断」に関する見解でも、検査対象となるのは重篤な遺伝性疾患時を出産する可能性のある遺伝子変異ならびに染色体異常を保有する場合、および均衡型染色体構造以上に起因すると考えられる習慣性流産(反復流産を含む)に限られる、とされている。このことから、先天性患者が生じることの稀な男性DM患者は、一般的にその対象とはみなされていない。

しかし、今回の調査では多くの臨床遺伝専門医が、男性患者を含む出生前診断・着床前診断に対して積極的な意見を示した。自由意見では、海外において男性患者を含め着床前診断が定着してきていること、着床率の改善・母体の負担軽減や人口妊娠中絶を回避することなどの着床前診断のメリットがあることなどの意見の他、母体血を用いた出生前検査

(NIPT)では、無認可施設で適切な遺伝カウンセリングが行われないまま検査が行われる事例があるなど適切な対応ができる施設で自律的な選択が行える体制を構築すべきとの意見もあった。

筋ジストロフィーを含む遺伝性難病においては、社会的偏見に基づいた不幸な歴史があり、優生思想に対する懸念も大きい。一方で、健康な子供を持ちたいと願う患者の思いも切実なものがある。

現在、日本産婦人科学会では着床前診断に対する倫理審議会が実施されているが、技術進歩や社会的変化も踏まえ、優生思想を排除した上で、患者とパートナーが十分なカウンセリングの下で自律的な選択を保証するために、当事者を含む多方面からの意見聴取と社会的コンセンサスの形成が求められる。

E. 結論

臨床遺伝専門医、全国遺伝医療部門連絡会議参加施設を対象にDMに関する遺伝医療について調査を行った。生殖医療について積極的な回答が多く見られた。着床前診断・出生前診断について当事者を含めた議論による社会的コンセンサス形成が必要である。

謝辞

本調査に協力いただいた、臨床遺伝専門医制度

委員会、全国遺伝子医療部門連絡会議、ご回答いただいた臨床遺伝専門医、遺伝子医療部門施設の皆様に深謝いたします。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 松村 剛、秋澤叔香、石垣景子、高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー1型の遺伝学的診療に関する臨床遺伝専門医対象調査. 臨床神経学 (in press)

2. 学会発表

1) 松村 剛、秋澤叔香、石垣景子、高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー1型の遺伝医療実態. 2021年 遺伝カウンセリング学会(予定)

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

筋強直性ジストロフィーの遺伝学的診療に関する実態調査

質問0 調査への同意(ご協力いただける方は下のボックスにチェックをお願いします)

- 本研究の主旨を理解しアンケートに協力・同意する

質問1 あなたの専門領域は何ですか？

- | | |
|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 脳神経内科 | <input type="checkbox"/> 内科(脳神経内科以外) |
| <input type="checkbox"/> 小児神経科 | <input type="checkbox"/> 小児科(小児神経科以外) |
| <input type="checkbox"/> リハビリテーション科 | <input type="checkbox"/> 産婦人科 |
| <input type="checkbox"/> 整形外科 | <input type="checkbox"/> 脳神経外科 |
| <input type="checkbox"/> 皮膚科 | <input type="checkbox"/> 外科(整形外科・脳神経外科以外) |
| <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍 | <input type="checkbox"/> 遺伝医療全般 |
| <input type="checkbox"/> その他() | |

質問2 筋強直性ジストロフィー(Dystrophia myotonica: DM)患者の遺伝学的診療(遺伝学的検査、遺伝カウンセリング等)に臨床遺伝専門医として関わったことがありますか？

- 現在関わっている
⇒質問3へお進みください
- 過去に関わっていたが、現在は関わっていない
⇒質問3へお進みください(回答困難な場合は質問12へお進みください)
- 関わったことは無い
⇒質問12へお進みください
(DM患者に関わったと仮定してお答えいただける場合は質問3へお進みください)

質問3 既発症DM患者の確定診断を目的とした遺伝学的検査を実施する際に行っている項目を選んで下さい(複数回答可)

- 遺伝学的検査の有益性、問題点について検査前に説明している
- 本人だけでなく家系の情報となることを説明している
- 本人もしくは代諾者の文書による同意取得を行っている
- 出生前診断・着床前診断を希望する場合には必要な情報となることを説明している
- 新規治療が開発された場合、治療や治療の条件となる場合があることを説明している
(※2020年1月時点でDMに保険適用の薬はありませんが、海外・本邦で治療が行われつつあります)

質問4 患者がDMと確定診断された場合、アトリスクの血縁者(非発症者)に対して遺伝学的リスクがあることについて説明を行っていますか？

- 原則的に行っている
- 状況に応じて行う場合がある
- 行っていない

Ver 1.0: 2020年1月17日作成

質問5 遺伝学的にアトリスクである非発症者(十分な判断能力を有する成人)の確定診断についてどのようにお考えですか？(複数回答可)

- 非発症者の確定診断はすべきでない
- 運動機能障害の出現に備えるために実施しても良い
- 合併症の早期発見・治療を行うために実施しても良い
- 対象者が女性の場合、育児希望があれば実施しても良い
- 対象者が男性の場合、育児希望があれば実施しても良い
- 将来の治療機会を保障するために実施しても良い

(※2020年1月時点でDMに保険適用の薬はありませんが、海外・本邦で治療が行われつつあります)

質問6 遺伝学的にアトリスクである非発症者(未成年者、判断能力が不十分な者)の確定診断についてどのようにお考えですか？(複数回答可)

- 保護者・代諾者が希望しても非発症者の確定診断はすべきでない
- 保護者・代諾者が希望すれば実施しても良い
- 未成年者は本人の判断能力が備わるまで待つて実施する
- 判断能力獲得が期待できない者については保護者・代諾者の承諾で実施しても良い
- 合併症の早期発見・運動機能障害への対応のため実施しても良い
- 将来の治療機会を保障するために実施しても良い

(※2020年1月時点でDMに保険適用の薬はありませんが、海外・本邦で治療が行われつつあります)

質問7 クライアントがDMと確定診断された時、どのような説明をされていますか？(複数回答可)

- 運動機能障害の出現・進行リスクについて説明している
- 全身の多臓器が冒されることについて説明している
- 突然死のリスクが高いことについて説明している
- 専門医療機関への定期受診を指導している
- 常染色体優性遺伝であること、妊娠前の遺伝相談の必要性について説明している
- 表現促進現象(次世代の重症度が高い傾向があること)について説明している
- 指定難病や身体障害等の社会制度について説明している
- 患者登録(Remedy)があることについて説明している
- 特別な説明は行わない

質問8 女性DM患者の出生前診断に関してどのように対応されていますか？

- 遺伝カウンセリング、出生前診断共に自施設で行っている
- 遺伝カウンセリングは行うが、出生前診断は他施設に依頼する
- 出生前診断は行うが、遺伝カウンセリングは他施設に依頼する
- 遺伝カウンセリング、出生前診断共に他施設に依頼する
- 出生前診断には対応していない

Ver 1.0: 2020年1月17日作成

質問9 男性DM患者が出生前診断を希望された場合どのように対応されていますか？

- 男性DM患者は出生前診断の対象にはならない(行うべきでない)
- 男性DM患者でも出生前診断の対象になる
⇒以下の質問にもお答えください
- 遺伝カウンセリング、出生前診断共に自施設で行っている
- 遺伝カウンセリングは行うが、出生前診断は他施設に依頼する
- 出生前診断は行うが、遺伝カウンセリングは他施設に依頼する
- 遺伝カウンセリング、出生前診断共に他施設に依頼する

質問10 DM患者の着床前診断についてどのようにお考えですか？

- 着床前診断は行うべきではない
- 女性患者であれば対象になるが、男性患者は対象外
- 性別にかかわらず患者が希望すれば対象となる
- 個別倫理審査などの基準を緩め、選択しやすくすべき

質問11 過去1年間に遺伝学的診療を行ったDM患者数を、概算でよいのでお答え下さい

- 無し
- 1~5名
- 6~10名
- 11~20名
- 20~40名
- 41名以上

質問12 DM患者に対する遺伝学的診療の依頼があった場合、ご自身で診療すると思われますか？

- 診療する
- DMの専門家の併診、助言のもとであれば診療してもよい
- 他の医師に紹介する

質問13 あなたの医師としての経験年数を教えてください

- 6~10年
- 11~15年
- 16~20年
- 21~25年
- 26~30年
- 31~35年
- 36~40年
- 41~45年
- 46年以上

質問14 あなたの勤務地を教えてください

() 都・道・府・県

質問15 あなたの主な勤務先の経営形態に最も近いものを教えてください

- 大学病院
- 国立病院機構
- 総合病院
- 医院・診療所・クリニック
- 上記以外の施設

質問16 あなたの主な勤務先は全国遺伝子医療部門連絡会加盟施設ですか？

- はい
- いいえ

Ver 1.0: 2020年1月17日作成

質問17 DMの遺伝学的診療に関して、ご意見があれば記入してください(自由記入)

質問は以上です。ありがとうございます。

Ver 1.0: 2020年1月17日作成

筋強直性ジストロフィーの出生前診断・着床前診断に関する実態調査 質問用紙

0. 本調査の主旨を理解し協力を同意する(どちらかを丸で囲ってください)

はい ・ いいえ

1. 貴施設では、筋強直性ジストロフィー患者において、出生前診断、着床前診断を実施されたことがありますか？(当てはまる方を丸で囲ってください) 「ある」の場合、過去3年の実施概数も記載いただくと助かります

[女性患者]

出生前診断： ある（ 名） ・ 無い

着床前診断： ある（ 名） ・ 無い

[男性患者]

出生前診断： ある（ 名） ・ 無い

着床前診断： ある（ 名） ・ 無い

2. 筋強直性ジストロフィーの出生前診断・着床前診断について、御意見をください(男女による対応の違いなど)。(自由記載)

以上です。ご協力いただき、ありがとうございました。

先天性筋強直性ジストロフィーの医療的ケアに関する研究

研究分担者 石垣景子

東京女子医科大学 小児科

研究要旨

先天性筋ジストロフィー (Congenital DM: CDM) は、出生時より症状が認められる最重症型で成人型と異なる臨床症状を示し、特有の病態を示す。新生児期を乗り越えると、骨格筋症状は発達に伴って症状改善する。一方で、問題となるのは、知的障害、発達障害や行動異常であるが、問題点を理解し、適切な介入により患児の発達をより促すことができる。ガイドラインの先天型に関する4つのBQを、いくつかの質問項目に分けた上で、専門用語を避け、患者用資料として作成した。Remudy登録中のDM1患者アンケートを解析結果では、患者家族も、社会生活、教育などへの支援や情報共有が十分でないと感じているとの結果だった。ガイドラインおよび患者用資料は、適切な治療介入、疾患への誤解を解くのに必要であり、医療者および教育者にも正しい疾患理解を促すことで、適切な介入に繋がると考える。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィー (Myotonic Dystrophy: DM) の先天型 (Congenital DM: CDM) は、出生時より症状が認められる最重症型で成人型と異なる臨床症状を示し、特有の病態が基盤にある。死亡率の高い新生児期を乗り越えると、骨格筋症状は発達に伴って症状改善する。一方で、問題となるのは、知的障害、発達障害や行動異常であるが、問題点を理解し、適切な介入により患児の発達をより促すことができる。また、表現促進現象、95%が母からの遺伝であることなど、遺伝形式も特殊であることから、遺伝カウンセリングには、慎重な対応が必要である。作成されたDM1の診療ガイドラインを元に、患者家族により理解しやすい形での資料作成を行うことを目的とした。また、同時に小児および先天型の例における問題点、医療的ケアの実態調査のため、既に実施されたRemudy登録中

のDM1患者アンケートを解析する。

B. 研究方法

「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020」における先天型のBQ (病態、予後、骨格筋症状、教育) および遺伝カウンセリングのBQを元にして、患者さん用の資料「患者さんと支援者のための知っておきたい「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020」」を作成した。また、実態調査を目的として、Remudy登録中のDM1患者を対象としたアンケート結果 (既に論文発表 (1) として報告済) のうち、小児、先天型の例における問題点、医療的ケアをまとめた。

(倫理面への配慮)

アンケートは実施にあたり倫理審査を受けた。

C. 研究結果

「知っておきたい筋強直性ジストロフィー

「患者さん、ご家族、支援者のための手引き」の作成に加わり、妊娠、遺伝、CDMの分野を担当した。ガイドラインの4つのBQを、患者さん用に分かりやすくするため、いくつかの質問項目に分けた上で、専門用語を避け記載した。アンケート結果に関しては、有効回答数342例のうち、先天型/小児型は87例だった。各群の分布、診断契機となった主要症状、アンケート回答時に回答者が自覚している症状、専門医の定期受診の有無、リハビリについてまとめた。先天型では、周産期異常、精神運動発達遅滞が多く、小児型では指の動きにくさが最も多かった。自覚症状は指の動きの悪さ、易疲労性が最も多く、95%以上に認められた。専門医通院は82%が行われており、理学療法も8割が継続していた。回答者の約半数が、原疾患に対する情報提供と支援を享受していると回答したが、社会生活や教育、家族計画へにおける情報提供・支援は十分だと感じていなかった。

D. 考察

CDMの骨格筋症状は発達に伴って改善する一方で、小児期の問題が知的障害や発達障害であることはあまり知られていない。このため、集団生活で誤解を生じ、適切な教育を受けられていない例も少なくない。実際、今回のアンケート結果では、患者家族も、社会生活、教育などへの支援や情報共有が十分でないと感じているとの結果だった。ガイドラインおよび患者用資料は、適切な治療介入、疾患への誤解を解く

のに必要であり、医療者および教育者にも正しい疾患理解を促すことで、適切な介入に繋がると考える。

E. 結論

患者対象アンケートにより、医療ケアの実情と患者家族が不足と感じている問題点が判明した。ガイドライン資料および患者用資料はより適切な介入に繋がる一つの手段である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

松村剛、秋澤叔香、石垣景子、高橋正紀、筋強直性ジストロフィー1型の遺伝学的診療に関する臨床遺伝専門医対象調査、臨床神経学 受理

2. 学会発表

Shichiji M, Ishigaki K et al. Survey of patient care situations for congenital/childhood onset myotonic dystrophy in Japan -Nationwide patient survey, WMS 25 Virtual Congress, 2021.9.30-10.2

G. 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

筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン患者向け資料作成

研究分担者 松村 剛¹⁾

研究協力者 石垣景子²⁾, 尾方克久³⁾, 久留 聡⁴⁾, 諏訪園秀吾⁵⁾, 高田博仁⁶⁾, 高橋正紀⁷⁾, 花山耕三⁸⁾

- 1) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科
- 2) 東京女子医科大学 小児科
- 3) 国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部
- 4) 国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科
- 5) 国立病院機構沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター
- 6) 国立病院機構青森病院 脳神経内科
- 7) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻機能診断科学講座
- 8) 川崎医科大学 リハビリテーション医学教室

研究要旨

日本神経学会で2020年9月に「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020」を刊行したことから、そのエッセンスをわかりやすく患者に伝えることを目的に、患者向け資料「知っておきたい筋強直性ジストロフィー—患者さん、ご家族、支援者のための手引き—」を作成した。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィー(Dystrophia myotonica: DM)は、多臓器疾患で早期からの集学的医療管理が重要であるが、中枢神経障害を有し、症状の自覚に乏しいため、医療コンプライアンスが不良で、このことが本症における生命予後改善の乏しい要因となっている。

本症においても、新規治療の開発が進んでいるが、疾患の基本的な医療管理がきちんとされていない状況では、治験実施や有効性評価の上でも問題が大きい。

こうした状況を踏まえ、日本神経学会の下で「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020」を作成し、2020年9月に刊行した。ガイドラインは医療者向けで、一般の方には理解困難である。DMの医療コンプライアンスを改善するには、ガイドラインのエッセ

ンスを広く患者さん・ご家族に伝え、医療の必要性を理解いただくことが重要である。このため、研究班において、患者向け資料を作成することとした。

B. 研究方法

「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020」の内容がほぼ確定した2020年4月から、本研究班分担研究者でガイドライン作成委員会に参加していたメンバーを中心に執筆し、ガイドライン作成委員会委員や患者会の協力も得て査読を行ない、日本神経学会の監修も受けた。

内容は、基本的にガイドラインを踏襲したが、医療者向けの専門的な内容は削除し、患者さん、ご家族に伝えたい内容はコラムなどの形で追加した。専門用語が分からないとの患者会からの意見を踏まえ、用語解説も追加した。長い文章を読むのが苦手な

患者さんが多いことから、エッセンスと解説の構成にし、エッセンスだけでもガイドラインの要点が伝わるようにした。また、解説ではイラストを多く用い理解しやすい工夫した。また、項目毎にガイドラインの該当項目を示すことで、相互の参照をしやすくした。

公開方法について、研究班ホームページでの公開も検討したが、患者会より DM 患者ではインターネットにアクセスできない者もあり、一般書籍として誰でも購入できる形で公開して欲しいとの強い要望があった。このため、出版社や日本神経学会、諸機関との調整を諮り、一般書籍として 2021 年 3 月に出版した。

C. 研究結果・考察

書籍は A5 版 102 ページで、患者さんでも手に取って読みやすい大きさとなっている。

これまで、DM の一般向け書籍は英国 Peter S Harper 博士の日本語版(改訂第 2 版 2015 年)以外に無かった。当班では、ホームページ等を通じて情報提供に努めてきたが、DM 患者さんにはインターネットアクセスが困難な方も多く、わかりやすい一般書籍を作って欲しいとの要望を受けていた。今回、

診療ガイドラインと連携する形で、一般向け書籍を刊行できたことで、患者さん・ご家族の本症の理解が進むこと、医療場面での説明ツールとして活用されること、などを通じ本症の医療コンプライアンス改善に少しでも寄与することを期待する。

D. 結論

筋強直性ジストロフィー診療ガイドラインの患者向け資料を作成し、一般書籍として刊行した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

書籍

「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会編. 知っておきたい筋強直性ジストロフィー ―患者さん、ご家族、支援者のための手引き―. 診断と治療社 2021 東京

G. 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

「筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き」の作成

研究分担者 尾方克久¹⁾、石垣景子²⁾、松浦 徹³⁾

研究協力者 池田真理子⁴⁾、白石一浩⁵⁾、高橋正紀⁶⁾、木村 隆⁷⁾、鈴木幹也⁸⁾、
久留 聡⁹⁾、松村 剛¹⁰⁾

- 1) 国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部
- 2) 東京女子医科大学 小児科
- 3) 自治医科大学 神経内科
- 4) 藤田医科大学病院 臨床遺伝科
- 5) 国立病院機構宇多野病院 小児神経科
- 6) 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 機能診断科学講座
- 7) 国立病院機構旭川医療センター 脳神経内科
- 8) 国立病院機構東埼玉病院 神経内科
- 9) 国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科
- 10) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科

研究要旨

筋疾患が専門でない神経内科医・小児神経科医が病型診断を的確に進められるよう、「筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き」を作成した。先天性筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、筋強直(ミオトニー)症候群について、当研究班の研究分担者が執筆し、研究班内で査読し、日本神経学会・日本小児神経学会の意見を踏まえ修正の後に承認を得て、研究班および両学会のウェブサイトに公表された。この手引きによる診断効率の向上が期待される。

A. 研究目的

筋ジストロフィーは病型診断が困難な場合が多い一方、新規治療開発の進歩により正確な診断の必要性が増している。筋疾患が専門でない神経内科医・小児神経科医が病型診断を的確に進められるよう、手引きを作成する。

B. 研究方法

多くの病型を含み臨床像が多彩で、他の疾病との鑑別も重要な先天性筋ジストロフィーと肢帯型筋ジストロフィー、および筋強直性ジストロフィーが疑わ

れ遺伝学的に DM1 が否定されたときの鑑別診断に資するため筋強直(ミオトニー)症候群を採り上げた。当研究班の研究分担者が執筆し、研究班内で査読した後、日本神経学会・日本小児神経学会に承認申請した。

(倫理面への配慮)

個別の研究対象者が存在せず、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

フローチャートを用い、病理・遺伝学的検索実施

機関をできるだけ記載する等, 実用に資する工夫を行った。上記 2 学会からの意見を踏まえて修正し, 両学会の承認を得た。全文は研究班ホームページにて公開するとともに, 上記 2 学会のウェブサイトにも掲載された。

D. 考察

この手引きによる診断効率の向上が期待される。今後, この手引きの有用性を検討するとともに, 随時改訂を行う。

E. 結論

「筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き」を作成し公表した。

G. 研究発表

1. 論文発表

厚生労働科学研究費 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」班 編. 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)

<https://doctors.mdcast.jp/diagnosis/manual/>

2. 学会発表

尾方克久, 石垣景子, 松浦徹, 白石一浩, 池田(谷口)真理子, 松村剛. 「筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き」の作成. 第61回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020年8月31日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ジストロフィノパチー診断手順改訂

研究分担者 松村 剛¹⁾

研究協力者 小牧宏文²⁾,西野一三³⁾

- 1) 国立病院機構大阪刀根山病院医療センター 脳神経内科
- 2) 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
- 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

研究要旨

筋ジストロフィーにおいては、新規治療薬の開発が進みつつある。デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは2020年にエクソン・スキッピング治療薬ビルトラルセンが保険承認された。ビルトラルセンはジストロフィン遺伝子のエクソン53をスキップさせる核酸医薬で、治療対象となるのはエクソン53のスキップにより読み取り枠が回復する患者である。新規治療薬の登場により、ジストロフィノパチーの遺伝学的に正確な診断の必要性が高くなっている。ジストロフィノパチーにおいては、シーケンスが保険適用となったことも踏まえ、診断手順の見直しを行った。

A. 研究目的

筋ジストロフィーの診断方法は、古典的には遺伝形式と発症年齢や臨床像、一般病理所見で行われていたが、責任遺伝子・タンパクの同定により、遺伝学的検索や免疫学的検索が主流となってきた。こうした医学的進歩や技術進歩と共に、治療法開発の状況や、検査の侵襲性、保険適用・委託可能検査機関の有無等によっても標準的診断手順は変化している。

ジストロフィノパチーにおいては、7割程度がエクソン単位の欠失・重複例であるが、点変異(微小変位)が3割程度、さらにイントロン内変異なども見られる。近年新規治療薬の開発が盛んに行われ、エクソン・スキッピング療法やリードスルー療法など、治療対象が遺伝子変異によって規定されるものも少なくない。こうした背景の下、2016年からジストロフィン遺伝子のシーケンス検査も保険適用となった。このような背景の下、できるだけ非侵襲的かつ

効率的なジストロフィノパチーの診断が行えるよう、診断手順の改訂を行った。

B. 研究方法

従来の診断手順では、臨床的にジストロフィノパチーが疑われた場合、最初にMLPA法を用いて全てのエクソン単位の欠失・重複を検索し、複数のエクソンで欠失・重複があった場合は診断確定。単一エクソンの欠失・重複においては、当該エクソンと前後のエクソンの3つのエクソンをシーケンス検索し、単一エクソン変異か点変異かを確認する。MLPA法で変異が確認できない場合は、筋生検(免疫学的検索)を行い、ジストロフィン蛋白の発現異常が確認された場合に、全エクソンのシーケンス検査を行うこととしていた。

しかし、2016年以前はシーケンス検査が保険適用でなかったため、MLPA法で陰性であった場合にそれ以上検索が行われない事例も多かった。

特に進行例では筋萎縮のために、筋生検で採取可能な筋がないため確定診断不能例が多発していた。また、若年齢では筋生検を忌避するために、診断を躊躇する例もあった。また、単一エクソン変異例では、点変異の可能性が否定できなければエクソン・スキッピング治療薬にはならない、等の問題もあった。

2016年4月に、ジストロフィノパチーを疑う場合にはシーケンス検査も保険適用となった。さらに、かずさDNA研究所による委託検査も可能となった。このような背景変化を踏まえ、MLPA検査で陰性の場合、非侵襲的検査である全エクソンのシーケンス検査を筋生検に優先して実施することに診断手順を変更した。

C. 研究結果・考察

改訂した診断手順は研究班ホームページ(医師用: doctors.mdcast.jp)などで公開した。

今回の手順変更により、これまで確定診断が困難だった進行例や幼若者の診断が円滑に進み、よ

り多くの患者で治療機会が保証されることを期待する。

D. 結論

ジストロフィノパチーの診断手順を改訂した。診断効率の向上と共に、治療機会の保証が広がることを期待する。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

ホームページ公開

研究班ホームページ URL

<https://doctors.mdcast.jp/diagnosis/dystrophinopathy/>
(2021年4月10日現在)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

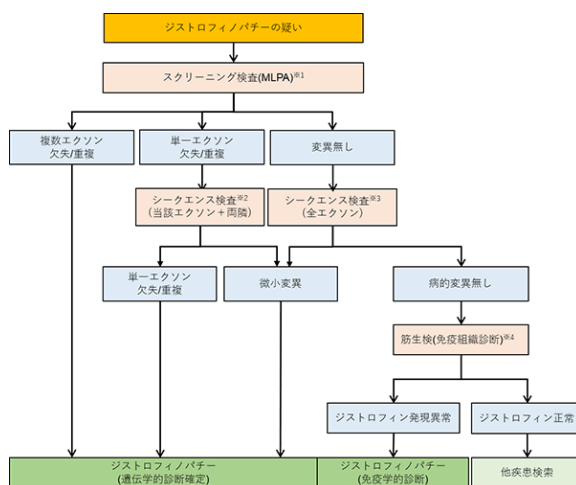
ジストロフィノパチー診断手順

HOME / 診断手順・資料 / ジストロフィノパチー診断手順

治療薬適応や家族計画に欠かせない遺伝学的確定診断

ジストロフィノパチー(デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、女性ジストロフィノパチー、etc.)は、X染色体上のジストロフィン遺伝子(DMD)に変異が生じることによって生じる疾患です。確定診断は遺伝学的にジストロフィンの変異を証明する、または免疫学的にジストロフィン発現異常を証明することによってなされます。近年、新規治療薬の開発が進みつつあり、治療薬によっては遺伝子変異によって適応が規定されること、家族計画の相談等においては遺伝学的情報が必要になることなどから、現在は基本的に遺伝学的な診断確定を行います。遺伝学的検索の前には十分な遺伝カウンセリングが必要で、診断確定後も適切な医療管理につなげることが重要です。

現時点における、臨床症状や高CK血症、X染色体連鎖の家族歴等からジストロフィノパチーを疑う場合の、代表的な診断フローは下記ようになります。



※1：MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) ジストロフィンの79全エクソンの欠失/重複を検索するもので、ジストロフィノパチーの60-70%程度を検索可能(保険適用)

※2、※3：遺伝子の塩基配列を検索し微少な変異を検索するもの(保険適用)

※4：筋肉の一部を採取して筋肉の病理学的な検索やジストロフィン蛋白の発現異常を検索するもの(保険適用)

遺伝学的検査の際に考慮すること

2016年4月に「遺伝学的検査の実施に関する指針」において、デュシェンヌ型およびベッカー型が疑われる場合、患者1人につき2回の遺伝学的検査の実施が保険診療で認められるようになりました。このため、現在は侵襲性の検査を避けるため、MLPAで変異が見られない場合、続けて全エクソンのシーケンス検査を実施するのが一般的ですが、他疾患の可能性が高いと考える場合は先に筋生検を行ってジストロフィンの発現異常を確認してからシーケンス検査を行うこともあります。ジストロフィンのシーケンス検査は、公益法人かずさDNA研究所に委託可能です。

MLPA法で単一(1つだけ)エクソンの欠失/重複が見られた時は、そのエクソン全てが欠失/重複しているのか、微小変異であるのかを確認するために当該エクソンとその両隣のエクソンのシーケンス検査を行います(BMLはエクソン52の単一欠失についてはPCR法で確認しているためシーケンス検査は不要です)。PCR法が実施可能な施設では、当該エクソンとその両隣のエクソンをPCR法で検索することも確認できます。

以前にmultiplex PCR法による遺伝学的検索を受けられた方の場合、全てのエクソンを検索できていない(一般的には19個のエクソンだけを検索されています)ために、欠失/重複の範囲が決定できていない方、変異を同定できていない方がおられます。これらの方で遺伝学的な診断確定を希望する場合は、MLPAから検索をやり直すことになります。PCR法で単一エクソンの欠失/重複である場合は、シーケンスによる再確認は不要です(プローブの設定場所の違いによります)。

検索

令和2年度 厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

COVID-19 パンデミック情報提供、実態調査

研究分担者 松村 剛¹⁾

研究協力者 高田博仁²⁾、久留 聡³⁾、中島 孝⁴⁾、尾方克久⁵⁾、中村昭則⁶⁾、石崎雅俊⁷⁾、諏訪園秀吾⁸⁾、
青木正志⁹⁾、松浦 徹¹⁰⁾、高橋正紀¹¹⁾、砂田芳秀¹²⁾、花山耕三¹³⁾、小牧宏文¹⁴⁾

- 1) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科
- 2) 国立病院機構青森病院 脳神経内科
- 3) 国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科
- 4) 国立病院機構新潟病院 脳神経内科
- 5) 国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部
- 6) 国立病院機構まつもと医療センター 脳神経内科
- 7) 国立病院機構熊本再春医療センター 脳神経内科
- 8) 国立病院機構沖縄病院 脳神経内科
- 9) 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学
- 10) 自治医科大学 内科学講座神経内科学部門
- 11) 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 機能診断学講座
- 12) 川崎医科大学 神経内科学
- 13) 川崎医科大学 リハビリテーション医学教室
- 14) 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

研究要旨

COVID-19 パンデミックは、全ての人や医療、経済に深刻な影響を及ぼした。医療・感染予防物資の不足は医療ケアに必要な筋ジストロフィー患者に深刻な影響をもたらし、受診控えやリハビリテーション、サービス利用の削減・中止も、パンデミックの長期化と共に深刻な問題となっている。COVID-19 はエアロゾルを介した感染経路が問題となったが、呼吸ケアを要する神経筋疾患患者では大量のエアロゾルを発生するため、感染予防策が問題となった。さらに、マスコミやインターネットを通じた情報の氾濫と、神経筋疾患への適切な情報の欠如は、患者・家族に混乱と不安をもたらしている。このような事態において、速やかで適切な情報提供は安定的な生活維持に不可欠であり、諸機関とも連携し情報提供や、呼吸ケア患者の感染対策の提示を行った。また、COVID-19 によってもたらされた影響について Web 調査を行っている。

A. 研究目的

COVID-19は、2019年に中国武漢に端を発し、2020年初めから世界同時パンデミックを引き起こ

した。本邦では2020年1月16日に第1例が報告され、2020年2月のダイヤモンドプリンセス号でのクラスター発生を経て、地域差はあるものの

2020年4-5月の第一波、2020年7-8月の第二波、2020年12月-2021年2月の第三波、2021年4月からの第4波と波状的に拡大し、2021年4月8日までに50万人弱の陽性者と9000人以上の死亡者を出している。

COVID-19 パンデミックは、世界同時に拡散したことが大きな特徴で、これにより生産・輸送に著しい障害が及び、呼吸器を含む呼吸ケア物品、マスクや衛生物資などの深刻な欠乏状態が生じ、トリアージを実施した国も出現した。

感染経路は飛沫・接触感染が主で、エアロゾルを介した感染が問題視された。このため、「密集」、「密接」、「密閉」の3密を防ぐことが重要視され、全国一斉休校処置や、テレワークへの誘導、エンターテイメントや飲食業の時短・休業、不要不急の外出自粛など様々な対策が講じられている。

マスクやインターネットを通じて膨大な情報が氾濫したが、新興感染症であるため、根拠の不確かなものや不安を煽るものも少なくなく、神経筋疾患に対する信頼性の高い情報提供は乏しかった。

こうした背景の下、政策研究班の使命として、筋ジストロフィーを含む神経筋疾患患者に、信頼性の高い有用な情報を、広く発信することが重要と考えた。さらに、COVID-19によって筋ジストロフィー患者が受けた影響と支援の効果を評価することは、今後の感染対策や災害対策を考慮する上で貴重な資料になると考え、Webでのアンケート調査を企画した。

B. 研究方法

i. 神経筋疾患向け情報提供

分担研究者・協力者、関連諸機関の協力も得て、神経筋疾患に対するCOVID-19関連情報を収集し、研究班ホームページにて有用と思われるものを随時周知する。

ii. COVID-19が筋ジストロフィー患者に及ぼす影響の実態調査

質問項目は、一次調査(全員対象)においては、背景情報、医療への影響、サービス利用への影響、生活への影響、受けた支援と効果、COVID-19罹患の有無、二次調査(COVID-19罹患患者対象)において

は、感染経過、最重症時の呼吸管理処置、使用した薬剤とした。感染状況や規制・支援内容は経時的に変化することから、同一人物が繰り返し回答できるよう、ニックネームを用い、匿名性を担保しながら回答者を判別できるよう工夫した。

2020年5月11日に研究班ホームページにアンケート調査ページ(<https://mdcst.jp/covid19/>)を公開し調査を開始した。できるだけ多くの回答を得るため、研究班ホームページ意外にも、患者登録(Remudy)や患者会、班員施設などを通じて周知した。また、調査ページにリンクバナーを設置し、閲覧者が自由に拡散できるようにした。

(倫理面への配慮)

本調査は、国立病院機構大阪刀根山医療センターの倫理審査(TNH-2020004)で承認を受けて実施した。

アンケート調査は、ニックネームを用いて行い、個人の特定につながる情報は収集しなかった。また、回答用紙の同意項目にチェックを入れることで同意の確認を行った。

C. 研究結果

i. 神経筋疾患患者向け情報提供

これまでに提供した情報、時期、掲載ページは下記の通り。

2020年3月:

一般向けページ: COVID-19 感染予防対策 (Remudy 通信 2020年5月に同梱送付)

医療者向けページ:

COVID-19 注意事項 (Association of British Neurologists, The neuromuscular network of Canada, American College of Chest Physicians, Guidance for the management of myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome during the COVID-19 pandemic)

World muscle society 推奨掲載

2020年4月: 医療者向けページ

日本神経学会関連ホームページ(<https://neurology-jp.org/covid/index.html>)へのリンク設定

Muscle Nerve 筋ジストロフィー関連論文2報掲載

2020年6月: 医療者向けページ

「新型コロナウイルス感染症と神経筋疾患」ページ

(<https://doctors.mdcast.jp/covid19/>)追加

2020年12月:医療者向けページ

支援学校等での医療ケアに関わる注意点掲載

2021年1月:医療者向けページ

日本感染症学会「COVID-19 ワクチンに関する提言」
掲載

World Muscle Society ワクチン推奨日本語版作成・
掲載

2021年3月:医療者向けページ

COVID-19 ワクチン情報厚労省サイトへのリンク設定
World Muscle Society 推奨改訂版日本語版作成・掲
載(World Muscle Society ホームページにも掲載)

ii. COVID-19 が筋ジストロフィー患者に及ぼす影響
の実態調査

2020年7月末までに542名からの回答を得て、
中間解析を実施した。受診頻度にかかわらず3割程
度に受診控えが見られ、受診頻度の高い患者では
電話再診の利用が多かった。少数例ではあるがステ
ロイドや心筋保護剤を減量している患者もいた。マス
クや消毒剤・衛生用品の確保困難、呼吸器定期点
検困難、呼吸器用マスクやカニューレの変更を余儀
なくされる、など深刻な影響を受けた患者も少なく
なかった。軽症例では、外出の減少、リハビリテーシ
ョンの削減などで、運動能力低下を訴える例が多か
った。重症例ではサービス利用削減による介護負担
増加、面会制限や情報氾濫による精神的ストレスを
訴える例が多かった。

D. 考察

COVID-19 は未知の新興感染症であることから、
当初は正確な情報が乏しく、氾濫する情報の中には
いたずらに不安を煽るものも少なくなかった。不安の
軽減や適切な行動には、正確な情報が不可欠であ
ることから、神経筋疾患に関連した信頼性の高い情
報の収集と発信に努めた。World Muscle Society の
推奨については、日本語版を作成し研究班だけで
なく、学会のホームページにも掲載されたことで、よ
り広汎なアクセスを可能とした。また、一時ステロイド
やACE阻害剤がCOVID-19感染リスクを高めるとの
情報が出回り、治療継続への不安を訴える患者も見
られたことから、一般向けページで感染予防策と共

に、原疾患の治療は基本的に継続すること、主治医
と相談し自己判断で中断しないよう注意喚起を行っ
た。

アンケート調査は、患者登録や患者会の協力も得
て周知した結果、2か月足らずの間に全国から500
名以上の回答を得た。物資不足が医療ケアに深刻
な影響を及ぼしたこと、外出・リハビリの削減が軽症
例の運動機能低下をもたらしたこと、サービス利用
削減や面会制限、情報氾濫が重症例の精神的スト
レスに影響したことなどが明らかとなった。

本邦では2021年2月からワクチン接種が医療者
より開始され、高齢者、ハイリスク者へと順次普及
する予定である。ワクチン普及によりCOVID-19が収束
に向かうことを期待しつつ、収束まで調査を継続し、
経時的な変化についても観察していきたい。

E. 結論

GLの有効性評価と改定に向けた課題把握を目
的として、GL発刊前後で神経内科・小児神経専門
医を対象としたアンケート調査を実施した。GLへの
関心は高く、標準的医療普及に向けた効果も確認さ
れた。一方で、災害対策やキャリアの医療管理など
については変化が乏しく、こうした領域については
患者・家族や関連職種へのアプローチも考慮してい
く必要がある。

謝辞

本調査に協力いただいた、Registry of muscular
dystrophy (Remudy)、日本筋ジストロフィー協会、筋
強直性ジストロフィー患者会、諸機関の皆様、回答
にご協力いただいた患者様・ご家族に深謝いたしま
す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuyoshi Matsumura, Hiroto Takada, Michio Kobayashi, Takashi Nakajima, Katsuhisa Ogata, Akinori Nakamura, Michinori Funato, Satoshi Kuru, Kiyonobu Komai, Naonobu Futamura,

Yoshiki Adachi, Hajime Arahata, Takayasu Fukudome, Masatoshi Ishizaki, Shugo Suwazono, Masashi Aoki, Tohru Matsuura, Masanori P. Takahashi, Yoshihide Sunada, Kouzou Hanayama, Hiroya Hashimoto, Harumasa Nakamura. A Web-based questionnaire survey on the influence of coronavirus disease-19 on the care of patients with muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* (Revise 中)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

- 3. 特許取得
なし
- 4. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

新型コロナウイルス(COVID-19)が筋ジストロフィー患者に及ぼす影響の実態調査

質問用紙

回答方法：○の設問項目は該当するものを1つをチェックください。□の設問項目は該当するものを全てをチェックください。自由記載欄では()に回答を記載ください

0. 調査同意

- 本調査の主旨を理解し同意しました(○をチェックください)

1. 回答者について

あなたのニックネームを教えてください(アンケートに複数回ご協力いただいた時に、あなたの回答と分かるようにするためです)

ニックネーム：()

※同じニックネームを常にご使用ください

あなたと患者さんの関係を教えてください

○患者本人

○患者家族

○介護者

※患者ご自身の回答をご家族や介護者が代理で記入された場合は「患者本人」としててください

回答日を記入ください

回答日：()年()月()日 (Webでは自動取得)

2. 患者さんについて

①患者さんの病名を教えてください

○デュシェンヌ型筋ジストロフィー

○ベッカー型筋ジストロフィー

○女性ジストロフィン症

○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

○顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー

○眼咽頭型筋ジストロフィー

○エメリー・ドレファウス型筋ジストロフィー

○先天性ミオパチー

□心筋障害治療薬()

□その他(合併症・薬剤名：)

③-2 新型コロナウイルスの流行によって投薬内容に変化はありましたか？

○新型コロナウイルス流行前と同じ投薬(種類・内容)を継続している(影響なし)

○投薬内容は変わらないが回数を減らした

○投薬内容を変更・中止・開始したものがある

○その他()

③-3 変更した薬品名を分かる範囲でご記入ください

減量・中止したもの()

増量・新しく開始したもの()

④-1 現在の呼吸管理の状態について教えてください

□人工呼吸療法を受けていない(⑤に)

□非侵襲的人工呼吸療法(マスクによる呼吸管理)を受けている

□気管切開で呼吸器を装着している(声が出る)

□気管切開で呼吸器を装着している(声は出ない)

④-2 新型コロナウイルスの流行によって呼吸管理に何らかの変化はありましたか？

□新型コロナウイルス流行前と同様のケアが維持できている(影響なし)

□人工呼吸療法管理先(医療機関)を変更した

□呼吸器を別の機種に変更した

□マスクやカフ圧、カニューレ、回路を変更した

□呼吸器設定を変更した

□装着時間・場所を変更した

□居室の換気方法を変更した

□物資(マスク、回路、水、消毒剤等)の人手に支障があった

□呼吸器点検が予定通りに行われなかった

□呼吸療法を中止した

□その他()

⑤ 新型コロナウイルスの流行によって咳嚥補助装置の使用に何らかの変化はありましたか？

※咳嚥補助装置とはカフアシスト、コンフォートカフなど、膈圧と陰圧を交互にかけて咳嚥を補助する器械です

□咳嚥補助装置は元々使用していない

□新型コロナウイルス流行前と同様の方法(設定)・頻度で実施している(影響なし)

□感染防護法(マスク、目防護具、手袋、ガウン、手洗い等)を変更した

□設定を変更した

□その他(疾患名：)

②患者さんの年齢を記入してください：()歳

③患者さんの性別を選んでください： ○男、○女

④患者さんの現在の身体機能はどれに当てはまりますか？

○歩行能を獲得していない

○支え無しで歩行可能

○杖具・支持あれば歩行可能

○歩行不能(座位保持可能)

○座位保持不能

⑤患者さんの居住地を記入してください：()都道府県

3. 医療への影響

①-1 新型コロナウイルス流行前(2019年)には、筋ジストロフィーについてどのくらいの頻度で受診していましたか？

□1回/月以上、□1回/1-3か月程度、□1回/4-6か月程度、□1回/7-12か月程度

□筋ジストロフィーについて定期的な受診・検査はしていなかった(②に)

①-2 新型コロナウイルス流行後どのように変わりましたか

□新型コロナウイルス流行前と同様の受診・検査実施を維持している(影響なし)

□受診頻度や検査回数を減らしている

□電話対応で医療機関を受診せずに診察・処方を受けた

□受診医療機関を変更した

□その他()

②在宅医・かかりつけ医への受診・往診に変化はありましたか

□元々在宅医・かかりつけ医はいない

□新型コロナウイルス流行前と同様の受診・往診を維持している(影響なし)

□受診・往診回数を減らしている

□電話対応で受診・往診をせずに診察・処方を受けた

□患者側からの理由で受診・往診を中止している

□医療機関側の理由で受診・往診を中止している

□その他()

③-1 どのような治療・投薬を受けておられますか

□元々治療・投薬を受けていない(④に)

□ステアロイド

□その他の筋ジストロフィー治療薬()

□実施回数を変更した

□実施者を制限した

□実施時の換気方法を変更した

□咳嚥補助装置の使用を中止した

□その他()

⑥ 新型コロナウイルスの流行によって排痰・吸引処置に何らかの変化はありましたか？

□排痰・吸引処置は必要ない

□新型コロナウイルス流行前と同様の方法・頻度で実施している(影響なし)

□感染防護法(マスク、目防護具、手袋、ガウン、手洗い等)を変更した

□実施手順や方法を変更した

□実施頻度を減らした

□実施頻度を増やした

□実施する人を制限した

□その他()

⑦ 新型コロナウイルスの流行によってリハビリテーション(呼吸理学療法)に何らかの変化はありましたか？

□呼吸理学療法は元々受けていない

□新型コロナウイルス流行前と同様の方法・頻度で実施している(影響なし)

□感染防護法(マスク、目防護具、手袋、ガウン、手洗い等)を変更した

□実施内容(筋力拡張訓練、咳嚥補助訓練等)の手順や方法を変更した

□実施頻度を減らした

□実施頻度を増やした

□実施する療法士の人数を制限した

□療法士による呼吸理学療法は中止した

□その他()

⑧ 新型コロナウイルスの流行によって呼吸理学療法以外のリハビリテーションに何らかの変化はありましたか？

□リハビリテーションは元々受けていない

□新型コロナウイルス流行前と同様の方法・頻度で実施している(影響なし)

□感染防護法(マスク、目防護具、手袋、ガウン、手洗い等)を変更した

□リハビリテーションの内容や方法を変更した

□実施頻度を減らした

□実施頻度を増やした

- 実施する療法士の人数を制限した
- 療法士によるリハビリテーションは中止した
- その他()

⑨-1 栄養管理の状況について教えてください

- 普通食を摂取している(⑩へ)
- 食形態の工夫をしている(易嚥下食)
- 主な栄養を胃管・経管栄養で摂取している

⑨-2 新型コロナウイルスの流行によって栄養管理(経管栄養、胃管、易嚥下食)に何らかの変化はありましたか?

- 新型コロナウイルス流行前と同様の内容・方法・頻度で実施している(影響なし)
- 栄養剤の種類や調達先を変更した
- 食料や配食等に影響が生じた
- 食器や洗浄方法等を変更した
- 感染防護法(マスク、目防護具、手袋、ガウン、手洗い等)を変更した
- ケア(食事介助等)を行う人を制限した
- 経管栄養物品(チューブ、カテーテルチップ等)が入手出来なかった
- 必要な栄養・食事が摂取出来ないことがあった
- その他()

⑩ 新型コロナウイルスの流行によって医療・介護ケア必要物品の確保状況に何らかの変化はありましたか?

	マスク	手袋	ガウン・手防護衣	目防護具	消毒剤・洗浄剤	おむつ	その他
普段のケアに必要なもの	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
普段通りに問題なく調達できている	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
調達は困難だが必要量は確保可能	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
必要量は確保できないが何とか対応している	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
必要量が確保できず深刻な支障が生じている	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

その他に入る物品()

4. サービスへの影響

① 新型コロナウイルス流行前(2020年初)の生活形態を教えてください

その他に入るサービス()
※通所サービスを利用されていない方は何も記載しなくて構いません

③ 新型コロナウイルスの流行によって入院・施設サービスに変化はありましたか?

- 新型コロナウイルス流行前と同様のサービスが受けられている(影響なし)
- 面会者や外出の制限がある
- 生活支援に何らかの変更があった
- リハビリテーションに何らかの変更があった
- 医療的ケアに何らかの変更があった
- 入院・入所が継続不能となった
- その他()
- 入院・施設サービスは元々利用していない

5. 生活への影響

新型コロナウイルス流行後に生活での変化はありましたか?

- 外出・旅行などを控えている
- 患者本人の学業・就労等に変更(時間短縮、在宅勤務、自宅待機等)が生じた
- 患者側理由により退学・退職、転校・転職した(患者本人)
- 事業者側理由により退学・退職、転校・転職した(患者本人)
- 運動量が減少した(患者本人)
- 介護負担が増加した
- 世帯収入が減少した
- その他()

6. 支援について

① 新型コロナウイルス流行後に何らかの支援は受けられましたか?

- 公的・私的機関・個人含め支援は何も受けていない
- 公的な何らかの経済的支援を受けた
- 公的な何らかの非経済的支援(相談サービス等)を受けた
- 私的機関からの何らかの経済的支援を受けた
- 私的機関からの非経済的支援(相談サービス等)を受けた
- 個人(家族・友人等)からの支援を受けた
- その他

② 差し支えなければ受けた支援とその効果を記入ください ()

- 自宅(家族・介護者等と同居)
- 自宅(独居)
- 施設・グループホーム(常勤医療職なし)
- 施設・グループホーム(常勤医療職有り)
- 病院(一般入院)(3へ)
- 病院(療養介護病棟契約入院・長期療養病棟)
- その他()

②-1 新型コロナウイルスの流行によって居宅サービスの利用状況に変化はありましたか?

	訪問看護	訪問リハビリ	ヘルパー	訪問入浴	その他
以前から利用していたサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
影響を受けずに継続できているサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
患者側の理由で何らかの変更をして継続しているサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
患者側の理由で中止したサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
実施者側の理由で何らかの変更をして継続しているサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
実施者側の理由で中止したサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
新型コロナウイルス流行後に新たに利用開始したサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

その他に入るサービス()
※居宅サービスを利用されていない方は何も記載しなくて構いません

②-2 新型コロナウイルスの流行によって通所サービスの利用状況に変化はありましたか?

	デイケア	通所リハビリ	短期入所	その他
以前から利用していたサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
影響を受けずに継続できているサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
患者側の理由で何らかの変更をして継続しているサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
患者側の理由で中止したサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
実施者側の理由で何らかの変更をして継続しているサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
実施者側の理由で中止したサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
新型コロナウイルス流行後に新たに利用開始したサービス	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. 健康への影響

① 新型コロナウイルス流行によって健康への何らかの影響はありましたか?

- 新型コロナウイルス流行前と同様の体調を維持できている(影響なし)
- 身体的な体調の不良を感じるが治療を要するほどではない
- 身体的な不調で治療が必要と感じるが受診できない
- 身体的な体調不良により外来・往診で治療を受けた
- 身体的な体調不良により入院した
- 精神的なストレスや不安を感じる(無治療)
- 精神的な体調不良により外来・往診で治療を受けた
- 精神的な体調不良により入院した
- その他

② 差し支えない範囲で体調不良の内容と対応、経過について教えてください ()

8. あなたや家族・介護者に新型コロナウイルスに感染された方はおられますか?

- 自分や同居家族・介護者含め感染者はいない
 - 同居家族や介護者に感染者が出た
 - 自身が感染した
- ※感染者がわかれて二次調査(治療内容、重症度、経過等)にご協力いただける場合は、別紙の二次調査用紙もご記載ください

9. 新型コロナウイルスやその対応・影響等について、今後の感染症対策・災害対策等について自由な意見をお聞かせください(全頁)

新型コロナウイルス(COVID-19)が筋ジストロフィー患者に及ぼす影響の実態調査

二次調査用紙

0. 調査同意

二次調査に同意します(○をチェックください)

1. ニックネーム:()

※一次調査で用いたニックネームを記入ください

2. 新型コロナウイルスにかかられた方: 本人、家族、介護者

3. 年齢: 0-9歳、10-29歳、30-49歳、50-59歳、60-69歳、70歳以上

4. 筋炎の経過: 既に治癒、現在治療中、死亡

5. 最も症状が重い時の呼吸管理処置:

- 普段と変わりなし(コロナ肺炎罹患前と呼吸管理方法に変更無し)
- 酸素投与(コロナ肺炎のために新たに開始、または投与量を増やした)
- 非侵襲的人工呼吸管理(コロナ肺炎のために導入した)
- 気管内挿管・気管切開(コロナ肺炎のために実施した)
- 人工心筋

6. 使用した薬剤(分かる範囲で結構です)

- アピガン®、カレトラ®、オルベスコ®、フサン®、フオイバン®
- ブクケル®・ジスロマック®、アクテムラ®
- その他()

感染者が複数おられる方は別の二次調査用紙に記載するか、上記の質問の回答のみを下記に自由記載ください

Ver 2.0 2020/5/7

新型コロナウイルス(COVID-19)が筋ジストロフィー患者に及ぼす影響の実態調査
中間解析の報告と調査協力のお問い合わせ

新型コロナウイルス感染症によって筋ジストロフィー患者さんがどのような影響を受けたかを明らかにするため、2020年5月からWebでのアンケート調査を実施しています。今回、7月末までの結果の概要をお知らせすると共に、調査への協力を改めてお願いします。

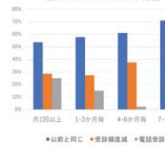
1. 回答いただいた方々

調査開始(2020/5/11)から7月末までに、45都道府県から542名の方に回答いただきました。回答者の内訳は、デュシェンヌ型204名、ベッカー型・女性ジストロフィン症69名、肢帯型19名、先天性40名、筋強直性160名、顔面肩甲上腕型28名、その他30名、歩行可能291名、歩行不能251名、呼吸管理無し377名、呼吸管理有り165名、自宅療養481名、自宅以外61名でした。

回答いただいた内容の概要は以下の通りです

2. これまで通りの受診を維持できていない方が多い。ステロイドなどの治療を変更している方もいた。

筋ジストロフィーについての受診



これまでの受診頻度が高い患者さんほど、以前と同様の受診維持が困難で、電話受診を利用された割合が高くなりました。少数ですが、ステロイドや心筋保護治療薬を減量したとの答えもありました。

コロナ感染症が長期化する見込みである以上、感染予防に注意しながらも、通常の医療を維持していくことが重要です。

3. 物資欠乏は呼吸ケアや感染予防用品等の調達に影響があった

コロナ感染症は世界同時に流行したため、感染防御・衛生用品の需要が急増したこと、重症化により呼吸管理を要する患者が増加したことに加え、物品の製造・輸送に深刻な障害が出ました。このため、マスクや消毒液、衛生用品の確保が困難との回答が多数ありました。呼吸ケアについては、大多数でこれまで通りのケアを維持できていたものの、マスクやカニューレの変更を余儀なくされる、呼吸器回路の交換頻度を伸ばす、加湿用水の確保に難渋するなど深刻な影響が出た回答もありました。また、感染対策のため、介助する人を制限した、換気方法を変更したといった回答も見られました。

4. 軽症例ではリハビリテーションなどを削減・中止する方が多かった



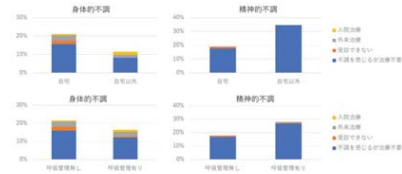
歩行可能な方では、リハビリテーションを削減・中止した方が多く見られました。感染を恐れての受診控え、外来者への対応を中断した施設が多かったこと等の影響と思われる。外出控え、一斉休校による外出機会減少・運動量減少も合わせて、運動機能低下など身体的不調を訴える回答も見られました

5. 重症例では、居宅サービスを削減する方も少なくなかった

訪問看護や訪問リハビリテーション、ヘルパーなど居宅サービスは、重症例で利用率が高く、影響無しが多数でしたが、事業所側の事情よりも患者さん側の事情で削減・中止する事例が多く見られました。そのためか、介護負担増加を訴える回答もありました。

6. 身体的・精神的不調を訴える回答も多かった

軽症者では運動不足等による身体的不調、重症者ではストレスや不安など精神的不調を訴える方が多く見られました。



調査への協力をお願いします

筋ジストロフィー患者さんが新型コロナウイルス感染症によって、様々な影響を受けていることが分かりました。経時的な変化を見るために感染終息まで調査を継続する予定で、結果は今後の感染・災害対策等に活かしたいと思います。何卒でも回答できますので、引き続きご協力をお願いします。右のQRコードからアンケートページ(<https://mdcst.jp/covid19/>)にアクセスして回答ください。



2020年10月8日 国立病院機構大阪刀根山医療センター 松村 剛

ジストロフィノパチー患者の介護者における健康管理, 介護上の問題に関する調査

研究分担者 石崎 雅俊¹⁾

研究協力者 中村昭則²⁾、小林道雄³⁾、上山秀嗣¹⁾、前田 寧¹⁾、橋口修二⁴⁾、橋本大哉⁵⁾、松村 剛⁶⁾

- 1) 国立病院機構熊本再春医療センター 脳神経内科
- 2) 国立病院機構まつもと医療センター 脳神経内科
- 3) 国立病院機構あきた病院 脳神経内科
- 4) 国立病院機構徳島病院 脳神経内科
- 5) 名古屋市立大学臨床研究開発支援センター・特任准教授
- 6) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科

研究要旨

本調査では、ジストロフィノパチー患者の介護者、非介護者の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2018年10月1日から2020年3月31日の期間にて多施設での倫理審査の承認を得て施行したのでその結果を報告する。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、48.9%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、遺伝子診断で確定したcarrier群ではcarrier否定or未診断群と比較して、介護負担が大きい傾向にあった。健康関連QOL調査では、非介護者の女性ジストロフィン変異保有者では、ジストロフィノパチー患者の介護者と比較して、身体機能の項目で定値であったが、その他の項目では差異はなかった。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や介護負担について留意する必要がある。

A. 研究目的

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女性ジストロフィン変異保有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⁾⁻⁴⁾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⁵⁾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 6). 本研究の目的は、ジストロフィン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

2018-2019 年度:

・2018 年 10 月 1 日～2020 年 3 月 31 日:各施設にてジストロフィン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。

2020 年度:

・調査結果を解析し、学会発表 (2020 年度日本神経学会学術大会)、論文を作成し投稿している (現在 Journal of the neurological sciences に投稿中)。

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 a)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 b)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 ウェスタンブロット法)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

ロット法)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、妊娠・出産歴、妊娠・出産時の合併症、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(ステロイド、ACE-I, ARB, β -blocker など)、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

胸部レントゲン

c)肺機能検査

f)心電図

g)経胸壁心エコー

h)24 時間心電図

i)心臓 MRI

j)骨格筋 CT/MRI

・健康関連 QOL、介護負担尺度

a)SF-367) (健康関連 QOL)(自己記入式)

b)ZBI-J8) (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

研究等の対象とする個人の権利擁護

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権利は保護される。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。

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。

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制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、研究期間終了後 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 (平均年齢 53.7±11.2 歳, 女性 49 例)。その内訳は I 群 (DMD/BMD 患者の介護者でジストロフィン変異保有の可能性あり) 33 例, II 群 (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), III 群 (介護者ではないがジストロフィン変異保有の可能性あり) 14 例であった。

(1)DMD/BMD 患者介護者の介護状況, 身体状況について

- ・対象となる介護者は 36 例 (I 群 33 例, II 群 3 例) であり, 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 80.6%, 同胞女性は 8.3%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 84.4%であった。
- ・定期受診なしが, 48.6%であった。
- ・心症状 or 筋症状ありが 48.5% (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 62.5% (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 11.1% (その中で定期受診なしが 0%)であった。

I 群 (遺伝子検査にて診断が確定した carrier),

II群(未診断もしくは carrier が否定, 男性除外)との比較では, I群 で有意に ZBI total score ≥ 25 の割合が高く, 血清 CK 値上昇, 血清 BNP 値上昇の割合が高かった。

(2)ZBI-J を用いた介護負担調査

- 対象は 31 例 (I群 29 例, II群 2 例)であった。
- 総得点の平均は 21.8 ± 14.9 点であり, 0~30 点が 74.2%, 31~60 点が 22.5 点, 61~88 点が 1 点であった。
- ZBI 総得点と介護者の年齢, mRS, 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。
- 介護者が遺伝子診断にてジストロフィン変異保有者と確定した群では, 遺伝学的に否定 or 未診断群と比較して ZBI 総得点が高値の傾向があった($p = 0.064$)。
- 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, <自分はもっとうまく介護できるのにとすることがありますか? >であった。

(3)SF-36v2 を用いた健康関連 QOL 調査

(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)

- I 群 (遺伝子検査にて診断が確定した carrier, $n=30$) では, 身体機能, 身体の痛み, 健康感, 社会生活機能にて低値, 活力, 精神, 心の健康の項目では国民標準値以上であった。
- II 群 (未診断もしくは carrier が否定, $n=14$) では, 身体機能, 日常役割機能身体, 身体の痛み, 社会生活機能にて低値, 健康観, 活力, 精神, 心の健康の項目では国民標準値以上であった
- III 群 (非介護者にジストロフィン非変異保有者, $n=11$)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。
- III 群では I 群と比較して, modified Rankin Scale

≥ 2 以上の割合が高く, HRQOL が低く, 身体機能の項目で有意に低値であった。

D. 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 上昇や血清 BNP 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。その中で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, 大半が介護負担は軽度であったが, 遺伝子診断にて診断確定している例で介護負担が大きい傾向があった。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がある例は介護者, 非介護者に関わらず, 国民標準値より低値であった。

•ジストロフィン患者介護者において, 多施設で介護状況・身体状況, 介護負担調査, 健康関連 QOL について詳細に調査を行った。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)このような詳細な調査は, 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)遺伝子検査を行う契機が, 介護者と非介護者で異なり, 年齢や身体症状などの背景が異なる。といった点があげられる。

•今後の予定

以上の研究結果は, 国内に限らず海外でも学会発表を行い公表し, 英文雑誌に投稿する。また次回の DMD ガイドライン改訂に反映させる。その後, 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。今後, 対象施設数を増やし, より多数例での前向きコホート調査を行うために

は、倫理的問題も有することから診察や調査項目について、吟味する必要がある。

E. 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 a Becker muscular dystrophy family due to the duplication of exons 3-4 of the dystrophin gene. *Internal Medicine.* 54: 3075-3078, 2015.
7. 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.
8. 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.

F. 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

G. 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) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Zarit SH, Reeve KE, Bach-Peterson J : Relatives of the impaired elderly :Correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 20 :649-655, 1980.

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
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

研究分担者 中島 孝¹⁾

研究協力者 久留 聡²⁾、中村昭則³⁾、饗場郁子⁴⁾、犬飼 晃⁴⁾、
丹野清美⁵⁾、渡辺美智子⁶⁾、松村 剛⁷⁾、中島健二⁸⁾

- 1) 国立病院機構新潟病院 神経内科
- 2) 国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科
- 3) 国立病院機構まつもと医療センター 脳神経内科
- 4) 国立病院機構東名古屋病院 脳神経内科
- 5) 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
- 6) 慶応義塾大学大学院 健康マネジメント研究科
- 7) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科
- 8) 国立病院機構松江医療センター 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、最終年度に合計 171 症例が登録された。

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ぬ。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:JMAIIA00433」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。

C. D. 研究結果・考察

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た(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)の各倫理委員会で承認された。現在(2021年3月29日)登録の進捗は以下の通りである。

現在 EDC に症例登録された合計症例数は 171 例であり, 本研究の対象疾患群では遠位型

ミオパチー7 例、封入体筋炎 (IBM) 1 例、先天性ミオパチー6 例、筋ジストロフィー48 例の 62 例である。

症例 施設 名	症例数	SMA	SBMA	ALS	CMT	遺伝型 不明	IBM	先天性 ミオパチー	筋ジス トロ フィー	その他
1	11例	9例	12例	3例	4例	5例	0例	4例	18例	63例
2	20例	2例	4例	1例	0例	1例	1例	0例	19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
	172例	11例	24例	6例	4例	7例	1例	6例	48例	64例

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、企業が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) 中島孝. ロボティクス, 特にサイバニクスを用いた神経筋疾患リハビリテーション. Jpn J Rehabil Med. 57, 409-414, 2020
- 2) 中島孝. HAL 医療用下肢タイプ等のサイパニックデバイス(単関節タイプ, 腰タイプ, Cyin)を使用した運動療法. Journal of CLINICAL REHABILITATION.29(10),992-1003,

2020(ISSN:0918-5259)

- 3) 中島孝.神経疾患に対する装着型サイボーグ型ロボット HAL の適応と可能性. Monthly Book Medical Rehabilitation.256:19-31, 2020
- 4) Takashi Nakajima Innovative Technology, Clinical Trials and the Subjective Evaluation of Patients: The case of the cyborg-type robot HAL and the Treatment of Functional Regeneration in Patients with Rare Incurable Neuromuscular Diseases in Japan Health, Technology and Society Springer Nature UK 2021 5 月出版予定

2. 学会発表

- 1) サイボーグ型ロボット HAL の小児神経筋疾患に対する臨床一複合療法をめざして一, 中島孝, 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 2020/05/30, 国内, 口頭.
- 2) 神経難病に対する神経リハビリテーション: 可塑性から臨床アウトカムへ, 中島孝, 第 61 回日本神経学会学術大会シンポジウム, 2020/09/01, 国内, 口頭.
- 3) ロボットスーツ HAL の効果ー最新情報, 中島孝, 第 61 回日本神経学会学術大会教育コース, 2020/09/01, 国内, 口頭.
- 4) サイボーグ型ロボット HAL による医療の革新と国立医療の役割と発展, 中島孝, 第 74 回国立病院総合医学会, 2020/10/28, 国内, 口頭.
- 5) ニューロリハビリテーション、サイバニクス治療ー神経学のフロンティア, 中島孝, 第 2 回 21 世紀 先端医療シンポジウム, 2020/11/28, 国内, 口頭

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

令和2年度 厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

沖縄型神経原性筋萎縮症における自立支援用ロボットのリハビリ効果の
検討ならびに遺伝子解析に関する研究

研究分担者 谷口雅彦¹⁾

研究協力者 久村悠祐²⁾、庄司 紘史³⁾、国崎啓介²⁾、渡邊 哲郎⁴⁾、井手 睦⁵⁾、諏訪園秀吾⁶⁾、
吉浦孝一郎⁷⁾

- 1) 聖マリア病院 外科
- 2) 聖マリア病院 リハビリテーション室
- 3) 聖マリア病院 神経内科
- 4) 聖マリア病院 リハビリテーション科
- 5) 聖マリア病院 ヘルスケアセンター リハビリテーション科
- 6) 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
- 7) 長崎大学原爆後障害医療研究所 人類遺伝学

研究要旨

(研究1) COVID-19 の緊急事態宣言の中、在宅時間が増えた事による活動の低下と、HMSN-P 患者の身体機能に与えた影響と単関節用 HAL を再開した事による効果について検討した。単関節用 HAL を実施できなかった A 期と、単関節用 HAL を 2 週間に 1 回の頻度で実施した B 期での区間別の調査を行った。単関節用 HAL を実施できなかった A 期の Grip 及び Pinch に関し低下した Case を多く認めた。軽症群である Group I では、Grip, Pinch は同程度低下したのに対し、重症群である Group II は Pinch が大きく低下していた。Group I の EMG 解析結果でも、A 期より B 期の方が有意に筋活動の上昇を認め単関節 HAL の治療効果が得られたのではないかと考えられた。

(研究2) 患者 5 名、家系内の非罹患者 3 名の遺伝子解析(全ゲノム塩基配列決定)を行った。患者 5 名に関しては、キャピラリーシーケンスにて従来報告されている TFG 遺伝子の変異 (TFG c.854C>T の変異) を認めた。また家系内の非罹患者 3 名には変異は認めず、TFG c.854C>T の変異をヘテロ接合でもつヒトは疾患、変異をもたないヒトは疾患でないという従来の報告と同じものであった。本研究の結果から、TFG 遺伝子が本疾患の原因遺伝子としてより強い根拠となり得ることが示された。

研究目的

我々過去 3 年間の研究で、沖縄型神経原性筋萎縮症(以下 HMSN-P)患者に対し単関節用 HAL を継続的に使用した効果を報告してきた。

昨年度は、1 週間に 1 回の実装では、重症度によって効果は差があるものの、QOL 改善効果を認め、1 週間に 2 回の HAL 実装では overwork weakness が懸念される結果となった。そこで、令

和 2 年度にはさらに間隔を空けた検討を行う予定であった。しかし、2020 年初頭からの COVID-19 の流行に伴い、被検者は継続的な単関節用 HAL の使用が困難となり、沖縄県の緊急事態宣言発令(2020 年 7 月 31 日)によって自宅待機を余儀なくされた。

COVID-19 の緊急事態宣言中、地域の高齢者が、身体能力の低下を認めたとの報告や、65 歳以上の高齢者では 1 週間の総身体活動時間が 65 分(-26.5%)減少したとの報告も見られ、在宅時間の増加は健康を維持するための阻害因子となっている。

そこで、在宅時間が増えた事による活動の低下が、HMSN-P 患者の身体機能に与えた影響と単関節用 HAL の使用が可能となった時期からの経過を経時的に調査し、単関節用 HAL を再開した事による効果について追求した(研究1)。また、従来 HMSN-P は TFG 遺伝子の変異が証明されているが、今回患者会からの要請により患者 5 名ならびに無発症の患者家族 3 名につき、遺伝子解析を行った(研究2)。

(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。

(研究1)

<研究方法>

【研究対象者】

沖縄型神経原性筋萎縮症患者 6 名

軽症群:2 名 重症群:4 名

【目標症例数】

Study I : 日常機能訓練において HAL を一定期間間欠的に装着した際の有効性、安全性調査; 患者 6 名(軽症群:2 名, 重症群 4 名)

Study II : 表面筋電図(EMG)の計測:軽症群の患者 2 名

【研究方法】

調査期間は、2020 年の 6 月～12 月の 6 ヶ月間とした。区間設定として 6 月～9 月を A 期(COVID-19 の影響により単関節用 HAL を実施

できなかった期間)、9 月～12 月を B 期(2 週間に 1 回単関節用 HAL を利き手である右上肢に装着後、20 分×1 回、午前午後実施)とした。評価は 6 月、9 月、12 月の計 3 回行った。評価項目は、①MMT(肩屈曲、肘屈曲及び伸展)、②Grip、③Pinch、④BI、⑤日本版 mRS を前述の 3 回評価し、⑥表面筋電図(EMG)は、A 期終了地点(9 月)と B 期終了地点(12 月)の 2 回上腕二頭筋(BBM)と上腕三頭筋(TBM)を標的筋として調査した。CaseA、CaseB を軽症群、CaseC、CaseD、CaseE、CaseF を重症群とした。

<研究結果>

MMT(肩屈曲、肘屈曲及び伸展)、BI、日本版 mRS に関しては、期間中大きな変動はなかったため、Grip、Pinch、EMG 解析を中心に記述する。

1. Grip の結果

全 Case の経時的経過(以下、初期評価→中間評価→最終評価)は、CaseA (25kg→24kg→25kg)、CaseB (17kg→14kg→19kg)、CaseC (3kg→2kg→1kg)、CaseD (4kg→4kg→5kg)、CaseE (1kg→3kg→2kg)、CaseF (10kg→11kg→11kg)であった。CaseA、CaseB は、中間評価時に値の低下を認め最終評価時に増加していた。特に、CaseB に関しては、初期評価時から最終評価時までの変化(初期評価時±5kg)が大きい状況であった。その他の Case は、初期評価時と最終評価時に変化が無い(初期評価時±2kg)経過であった。A 期にて Group I (-11%)で値が低下し、Group II (+5%)は値が変化しなかった。B 期では、Group I (+20%)で値が増加し、Group II (-17%)では、値が低下していた。

2. Pinch の結果

全 Case の経時的経過は、CaseA (31N→30.5N→30N)、CaseB (18N→14N→22N)、CaseC (0.5N→0.5N→1N)、CaseD (6.5N→2N→7N)、CaseE (2N→1N→0.5N)、CaseF (14.5N→12.5N→10.5N)であった。CaseB、CaseD は、中間評価時に値の低下を認め最終評価時に増加していた。CaseA、CaseC は変化無く経過(初期評価±0.5N)しており、CaseE、CaseF は、経過を追う

毎に低下する経過となった。A期にてGroup I (-12%), Group II (-32%)いずれも値が低下した。B期では, Group I (+28%), Group II (+42%)ともに値が増加した。

3. EMG 解析結果

EMG 解析の結果は, CaseA、CaseBともにA期終了地点より, B期終了地点において, BBM (P<0.001)及び TBM(P<0.001)ともに筋活動量の優位な増加を認めた。また, 平均値の変化割合は, CaseA (BBM:+32%, TBM:+30%)及び CaseB (BBM:+25%, TBM:+90%)ともに増加しており。変化割合は, BBM は CaseA(CaseB+7%)で高く TBM は CaseB(CaseA+60%)で大きく増加を認めた。

<考察>

今回, 単関節用 HALを実施できなかったA期と, 単関節用 HALを2週間に1回の頻度で実施したB期での区間別の調査を行った。単関節用 HALを実施できなかったA期のGrip及びPinchに関し低下したCaseを多く認めた。軽症群であるGroup Iでは, Grip, Pinchは同程度低下したのに対し, 重症群であるGroup IIはPinchが大きく低下していた。Group IIの症例は, Grip, Pinchのベース値が低く, 日本語版mRSやBIの点数も考慮すると, 末梢動作が日常的に困難であったと考えられる。MMTの経時的な結果からも近位筋の筋力低下は生じていないにもかかわらず, より末梢の評価値が低下した原因は筋力ではなく運動イメージが影響した可能性がある。

今回使用した単関節用HALは, 随意運動に不可欠である運動イメージの回復に特化した機器といえる。単関節用HALを使用したB期では, Group IでGrip, Pinchが向上したが, これは手指より近位の肘関節を単関節用HALの補助のもと自動運動を行ったことで, 結果として, 残存する上肢から手指の筋組織を増強させ, それにより運動方法を再学習することができたためではないかと考えられた。Group IIに関してはGripが低下する結果となったが, Pinchに関しては, Group Iよりも変化率が増加していた。より末梢の手指

の動作は複合運動であり運動イメージが必要とされている。そのため, A期の活動の低下によって生じた運動イメージの低下が単関節用HALの訓練により促進された可能性がある。

今回の2週間に1回の頻度は, 昨年度の1週間に1回, 1週間に2回の頻度の結果を踏まえて, overwork weaknessを考慮にいった頻度であった。しかし結果的に1週間に1回の頻度より患者さんのQOLは改善しておらず, 2週間に1回の頻度では少ない印象であった。今後, 本疾患に対する単関節用HALの実装に当たっては, 至適な頻度, 使用時間の検討を行う必要がある。

Group IのEMG解析結果でも, A期よりB期の方が有意に筋活動の上昇を認めたが, これは単関節HALの治療効果が得られたのではないかと考える。一方でCaseAに関しては, BBM及びTBMともに筋活動の増加を認めたにもかかわらず, GripやPinchは変化率が大きく変動しなかった。本来, GripやPinchに共通して必要とされる筋は, 主動作筋として深指屈筋(FDP), 浅指屈筋(FDS)があげられる。FDP及びFDSに関してはBBMと筋膜連結されているとされ, 本来であればBBMの筋活動の増加に伴いGripやPinchの値が増加する可能性が考えられる。事実として, CaseBに関しては, BBM及びTBMともに筋活動量の増加を認め, Grip及びPinchの値も増加していた。CaseAとCaseBの大きく異なる点としては2点あり, CaseBのTBMの値の改善が顕著であること, 力の伝達に主動作筋と拮抗筋の関連が重要であることは多くの研究で述べられており, 今回の調査では, 近位筋とGripやPinchとの因果関係までは調査できないが今後検討すべき発見といえる。また, Group IIに関しては, 筋疲労などのリスクを考慮しEMGの測定は行わなかったが, CaseDに関しては, Grip及びPinchにてCaseB同様の経過を示していたため, EMG解析に関しても同様の傾向であった可能性はある。患者負担を十分に考慮し調査方法を検討したい。

(研究2):遺伝子解析

今年度に、沖縄型神経原性筋萎縮症の遺伝子解析を実施した。患者5名、家系内の非罹患者3名の全ゲノム塩基配列決定を行った。患者5名に関しては、次世代シーケンサーの結果では変異が拾えなかったものの、キャピラリーシーケンスにて従来報告されている TFG 遺伝子の変異 (TFG c.854C>T の変異) を認めた。また家系内の非罹患者3名には変異は認めず、TFG c.854C>T の変異をヘテロ接合でもつヒトは疾患、変異をもたないヒトは疾患でないという従来の報告と同じものであった。一方で、同一家系内での罹患者、非罹患者の遺伝子解析の比較報告はなく、本研究の結果から、TFG 遺伝子が本疾患の原因遺伝子としてより強い根拠となり得ることが示された。

F. 健康危険情報等

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 谷口雅彦、庄司紘史、井手睦、久村悠祐、国崎啓介 Hybrid assistive limb(HAL)上肢単関節タイプの使用により上肢遠位部筋力維持に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 94(4): 551-555, 2021
- 2) 久村悠祐、国崎啓介、今村和也、渡邊哲郎、井手睦、庄司紘史、谷口雅彦 沖縄型神経原性筋萎縮症に対するHAL自立支援用単関節タイプの継続的使用による有効性の検討 全日本病院協会雑誌 第32巻1号 査読中
- 3) 谷口雅彦、頼島有紀、庄司紘史、渡邊哲郎、井手睦、久村悠祐、国崎啓介 沖縄型神経

原性筋萎縮症(HMSN-P)の進行期患者へのアンケート調査 臨床神経学 査読中

- 4) Matsukawa T, Shoji H, Urasaki Y, Ishiura H, Mitsui J, Oguri S, Tsujii S, Toda T. Novel variant of CSF1R in sporadic case with early-onset cognitive impairment. *Neurol Clin Neurosci* 2020; DOI: 10.1111/ncn3.12452
- 5) 庄司紘史, 福田賢治, 矢野有紗, 阿部俊文, 小栗修一, 馬場正之. 播種性帯状疱疹に伴う多発根神経炎の1例. *臨床神経学* 2020: 786-790.

2. 学会発表

- 1) 久村悠祐、国崎啓介、今村和也、渡邊哲郎、谷口雅彦、庄司紘史、井手睦 沖縄型神経原性筋萎縮症に対するHAL自立支援用単関節タイプの継続機能訓練の効果検討 第54回日本作業療法学会 2020年9月25日~2020年10月25日
- 2) 今村和也、国崎啓介、久村悠祐、渡邊哲郎、谷口雅彦、庄司紘史、井手睦 HALによる上肢機能訓練を行った沖縄型神経原性筋萎縮症の5症例の検討 第54回日本作業療法学会 2020年9月25日~2020年10月25日
- 3) 国崎啓介、久村悠祐、今村和也、渡邊哲郎、谷口雅彦、庄司紘史、井手睦 沖縄型神経原性筋萎縮症におけるHAL自立支援用単関節タイプの使用効果について 第54回日本作業療法学会 2020年9月25日~2020年10月25日

H. 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

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー主観的臨床評価指標 Facioscapulohumeral muscular dystrophy health index (FSHDHI) 日本語版作成・評価

研究分担者 松村 剛¹⁾

研究協力者 小牧宏文²⁾, 中村治雅²⁾, 高橋正紀³⁾, 尾方克久⁴⁾

- 1) 国立病院機構大阪刀根山病院医療センター 脳神経内科
- 2) 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
- 3) 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 機能診断科学講座
- 4) 国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部

研究要旨

米国 Rochester 大学が開発した、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの疾患特異的主観的臨床評価指標である FSHDHI は、本症の国際共同治験等で用いられる可能性が高く、日本語版の作成と妥当性評価が、国際共同治験への参加において重要となると考えられる。このため、これらの作業を計画した。COVID-19 の影響で Rochester 大学との契約や、試用評価に時間を費やしているが、日本語版作成と試用評価がほぼ終了している。これらの結果を踏まえ、日本語版を完成させると共に、多数例での妥当性評価を行う予定である。

A. 研究目的

近年、筋ジストロフィーを含む新規治療薬の開発においては、客観的指標に加えて患者自身による主観的評価が重要視されるようになってきている。このため、筋ジストロフィー領域において筋強直性ジストロフィーや顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーは、臨床的に他病型と比べて特徴があり、主観的評価においては疾病特異的な指標の開発が重要である。このような背景の下で、両疾患については主観的臨床評価指標の開発が進められており、今後の国際共同試験などでも用いられる可能性が高い。主観的臨床評価においては、生活習慣の違いなどが結果に影響する可能性が高く、国際共同試験での利用を進めるために

は、各言語への翻訳作業だけでなく、妥当性評価も実施しておくことが重要である。われわれは、以前筋強直性ジストロフィーの主観的臨床評価指標である Myotonic dystrophy health index (MDHI)の日本語版作成・評価作業を経験しており、Facioscapulohumeral muscular dystrophy health index (FSHDHI)についても日本語版作成・評価を行うことを計画した。

B. 研究方法

FSHDHI については開発元である米国 Rochester 大学がパテントを有するため、同大学と契約を締結し、原版を入手して日本語版作成作業を行う。

原版から日本語への翻訳は、独立した2者が

別々に行い、共同研究者の協議によって統一案を作成する。統一案を原語(英語)に逆翻訳した上で、Rochester 大学に送付し、設問の細かなニュアンスについては Rochester 大学と確認・調整を行い、日本語版を完成させる。

試用評価は、10 例程度の患者で実際に日本語版を回答していただき、所要時間の測定、わかりにくい設問、設問のイメージ、回答状の問題点等を評価する。回答を Rochester 大学に送付し、海外のデータとの比較を行い、海外と同等の比較が可能か評価する。

C. 結果・考察

2020 年初めから Rochester 大学と契約手続きに入ったが、COVID-19 パンデミックの影響で作業が遅延し、契約を締結できたのは 2020 年 7 月となった。

2020 年 8 月に原版を入手し日本語版作成作業を開始、10 月に統一案を作成、11 月に逆翻訳の上 Rochester 大学に送付。協議の上 12 月に日本語版を完成させた。

試用評価については、当初協力者を集めて、一度に実施することを計画していたが、COVID-19 における感染対策上望ましくないと判断した。このため、国立病院機構大阪刀根山医療センター、大阪大学、国立病院機構東埼玉病院で、受診者に個別依頼し実施する形に変更した。本症患者は、比較的軽症者が多く深刻な合併症が少ないことから受診頻度が低いため試用評価に時間を要し、2021 年 5 月までを要した。今後、Rochester 大学へのデータ送付と解析を行う予定

である。

試用評価により、日本語版が確定した後に、患者登録への登録患者の協力も仰いで、妥当性評価を行う予定である。

D. 健康危険情報等

特記すべきものなし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Diane Wild, Alyson Grove, Mona Martin, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value in Health* 2005; 8: 94-104
- 2) Diane Wild, Sonya Eremenco, Isabelle Mear, et al. Multinational trials—Recommendations on the translations required, approaches to using the same language in different countries, and the approaches to support pooling the data: The ISPOR patient-reported outcomes translation and linguistic validation good research practices task force report. *Value in Health* 2009; 12: 430-440

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの患者登録構築と 患者登録を活用した臨床研究

研究分担者 小牧宏文

研究協力者 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

研究要旨

神経筋疾患患者登録 Remudy において、新たに顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの患者登録を患者会、遺伝子診断実施部門とも協力の上で計画し、令和2年9月より開始した。令和2年末時点で67名からの登録依頼を受け付けている。さらに、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者報告アウトカム (Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Health Index, FSHDHI)の日本語版作成をふまえて、患者登録を将来的に活用して実施するための準備を進めた。今後は、患者登録をより進めて臨床研究・治験の実施促進につなげるとともに、作成された FSHDHI を登録患者に実施する研究を進める予定である。

A. 研究目的

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (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多い疾患だが、その病態は最近まで解明されていなかった。しかし、近年この領域の病態研究が著しく進み、本症においても治療法開発が急速に進みつつあり、臨床試験段階のものも複数見られるようになっている。既に、アメリカ、オランダ、フランス、イタリア、カナダなど欧米を中心に多数の国で本症の患者登録が稼働しており、世界顔面肩甲上腕型の日(6月20日)が設定され、FSHD国際会議が開催されるなど、様々な動きが見られている。本邦における患者登録設立は、国際協調的な臨床試験・治験等を勧

める上で喫緊の課題となっており、日本筋ジストロフィー協会(FSHD分科会)からも、Remudy (神経筋疾患患者登録)での登録開始を強く要望されているところである。本研究では、効率的に臨床試験・治験を実施可能とするシステムを構築・運用する。

また、米国ロチェスター大学の Chad Heatwoleらにより開発された患者報告アウトカム (Patient reported outcome: PRO) である顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者報告アウトカム(Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Health Index, FSHDHI)調査を将来的に患者登録を活用して行うために、日本語版の作成と、将来的な患者登録を活用した大規模なPRO調査の準備を進める。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターの Remudy 患者登録センターにより、FSHD の患者登録を開始する。また、FSHDHI の日本語訳の作成と将来的な患者登録を活用した大規模な PRO 調査のための準備を行う。

(倫理面への配慮)

研究実施においては、倫理審査委員会の承認を受けた上で開始する。

ジストロフィー患者登録システムの効率的な運用 (顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー) (国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会承認 (A2020-006))

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者報告アウトカム (Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Health Index, FSHDHI) の日本語版作成 (大阪利根山医療センター倫理審査委員会承認 (TNH-2019041))

C. 研究結果

日本筋ジストロフィー協会 (FSHD 分科会) との協力のもと、国立精神・神経医療研究センター Remudy 患者登録センターによる患者登録を令和 2 年 9 月より開始し、令和 2 年末時点で 67 名から登録依頼を受け付けた。

大阪刀根山医療センター松村らが中心となり FSHDHI の日本語訳作成がおこなわれ、令和 2 年 Rochester 大学との契約完了、独立した 2 名による和訳作成・統一版作成、Back translation・Rochester 大学との最終調整・日本語版(評価用)確定、10 名程度の患者で試用調査が実施されている。日本語版確定後、Remudy を活用しての大規模な調査を実施するための準備を進めた。

D. 考察

Remudy において、患者会と協力の上で、新たに FSHD の患者登録が進められた。FSHD は、現在医薬品開発等が積極的に進められている疾患であり、国際的にも患者登録構築が進んでおり、日本においても重要な研究開発基盤となると思われる。FSHD 登録においては、患者の定期的な医療機関受診が進まないこと、遺伝子診断において D4Z4 リポート数短縮により過去に診断されている患者の 4q ハプロタイプの再確認が必要であることなどが、登録推進の上で課題となったが、遺伝子診断部門との連携、患者会を通じた医療機関への受診と登録の重要性についての周知などを今後も進めていく。

E. 結論

新たに FSHD 患者登録を開始した。国内における臨床研究・開発推進の重要な基盤となると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 中村治雅、リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究、第6回 日本医療研究開発機構 レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム、令和3年2月
- 2) 中村治雅、日本筋ジストロフィー協会 (FSHD分科会) Remudy 登録説明会、令和2年8月

G. 知的財産権の出願・登録状況	該当なし
1. 特許取得	3.その他
該当なし	該当なし
2. 実用新案登録	

筋強直性ジストロフィー患者レジストリの効率的運用とデータ分析

研究分担者 高橋正紀

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 機能診断科学講座

研究要旨

神経筋疾患患者情報登録 Remudy の筋強直性ジストロフィー患者登録の効率的な運用のため、倫理面での配慮を十分行ったうえで、事務局機能の統合を行った。患者データが蓄積してきたことから、患者の自覚症状および客観的臨床指標についての解析を進めた。筋症状に次いで、疲労感・眠気の訴えが多いことが判明した。客観的指標の中にリピート数や加齢の影響が大きいものがあることが明らかになった。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーは成人で最も多い遺伝性筋疾患である。これまで有効な治療がなかったが、海外で企業治験が、本邦においても医師主導治験が大阪大学により開始されるなど、臨床開発の時代となっている。本症は、筋症状のほかに様々な臓器の症状を伴う全身疾患であり、標準的治療の確立の必要性が高まっている。

希少疾患の臨床開発はその希少性ゆえに様々な困難が予想される。これを解決し、臨床開発を円滑に進めるためにも疫学や自然歴を明らかにすることが重要であり、神経筋疾患の患者登録が国立精神・神経医療研究センターによる神経筋疾患患者情報登録 Remudy として開始された。Remudy は治験・臨床研究の促進に成果を挙げ、ナショナルレジストリーとして国際協調に基づく研究にも貢献している。Remudy 筋強直性ジストロフィーの患者登録は 2014 年から大阪大学と国立精

神・神経医療研究センターとの共同で運営されている。その運用体制を大きく見直すとともに、その蓄積したデータを患者の実態把握や治験の計画立案にも活用できるよう分析することを今年度は目的とした。

B. 研究方法

運用体制を見直し、Remudy 通信の発送作業をはじめ、今後の Web 登録の ID 管理など、一元的に運営したほうが効率的な業務も多いことから、患者対応など疾患専門家が必要な業務を除いた事務局機能を国立精神・神経医療研究センターに移管することとした。体制変更のため、倫理委員会申請、現在の登録患者さんへの周知文書の送付、web サイトへの公示を行ったうえで、収集データの移管を行った。

2020 年 3 月 3 日現在の登録患者のうち、症状のある DM1 患者 974 名を対象とし解析を行った。解析で利用した登録項目は、以下の項

目である；登録時の年齢、発症年齢、性別、筋強直の有無、疲労感、眠気、目の障害、便秘、歩行能力、手指障害、嚥下障害、車椅子使用、握力、%FVC、PR、QRS、CTG 繰り返し配列長。

DM1 患者の発症年齢型については発症年齢により、(congenital, 生後 1 か月以内；infantile, 0 歳～10 歳；juvenile, 11 歳～20 歳；adult, 21～40 歳；late onset, 40 歳以上)の 5 つに分類した。

統計解析には JMP (SAS Institute) を用いた。発症年齢型分類毎の CTG 繰り返し配列長の長さについては Kruskal-Wallis 検定を用い、その後各分類のペアごとに Wilcoxon 検定を行った。また握力、%FVC、PR、QRS のそれぞれに対して性差があるか Wilcoxon 検定を行い、性別、登録時の年齢、罹病期間、CTG 繰り返し配列長の長さによる Spearman の順位相関係数を求めた。握力、%FVC、PR、QRS に対して性別、登録時の年齢、罹病期間、CTG 繰り返し配列長数の長さの影響を説明変数として重回帰分析を行った。cDM は年齢とともにいったん症状改善がみられるため相関や重回帰分析の解析対象から外した。罹病期間は登録時の年齢から発症年齢を除いて求めた。

(倫理面への配慮)

患者登録については大阪大学医学部附属病院、および国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で以前より承認を受け運営されている。

今回の運営体制変更のため、双方の倫理委員会申請承認を受け、登録患者への周知文書の送付、web サイトへの公示を行った。

C. 研究結果

筋強直性ジストロフィーの患者登録は、国立精神・神経医療研究センターと大阪大学とが共同で運用し、TREAT-NMD の国際レジストリとも協調している。2021 年 3 月末現在で、319 の医療機関、568 名の医師の協力により、1060 例の患者登録があり、世界的にも有数の規模となった。

Remudy 筋強直性ジストロフィーレジストリーの事務局運営の効率化も進めた。大阪大学が担っていた事務局機能のほとんどの業務を国立精神・神経医療研究センターに移管した。これまでの登録患者より拒否の申し出がなかったため、同意書原本を除くこれまでの紙媒体のデータについても郵送移管した。また、データ移管に合わせ、データのクリーニングおよび他疾患との入力項目の共通化も行った。

発症年齢によって 5 群に分類し調べたところ、CTG 繰り返し配列長には差がみられた (Kruskal-Wallis 検定 $p < .0001$)。CTG 繰り返し配列長は、cDM 群が一番長く、発症年齢が高い群ほど短くなった (cDM: 1622 ± 578 、Infantile: 1036 ± 445 、Juvenile: 780 ± 465 、Adult: 721 ± 501 、Late onset: 646 ± 598)

患者の自覚症状について、患者全体では、筋強直が最も頻度が高く (89.4%)、手指障害、疲労感、眠気と続いた。cDM では筋強直が顕著に少ないいっぽう、手指障害、歩行障害を示した中で重度と回答した割合が最も高かった。

患者登録項目の中に、DM 患者の ADL、QOL に重要な、運動機能、肺機能、心機能に関わる客観的指標として、握力、%FVC、心電図 PR・QRS 時間がある。性別、登録時の年齢、罹病期間、CTG 繰り返し配列長を説明変数として、重回帰分析を行ったところ、握力、%FVC、QRS では CTG 繰り返し配列長、PR では登録時の年齢の影響が強くみられた。握

力、%FVC、QRS はいずれも次いで登録時の年齢の影響が大きかった。罹病期間の影響が最も大きかったのは握力であった。

D. 考察

筋強直性ジストロフィーの患者登録については、約 1000 例の症例蓄積があることから、遺伝学的解析、臨床検査、治療に関する解析が可能である。患者が多く報告した症状は筋強直、疲労感、眠気であった。北米の横断調査においても、筋力低下が最多で、その次に疲労感、眠気が広く報告され、次いで筋強直であった。加えて米国の筋強直性ジストロフィーの患者登録の研究においても筋強直：90.3 %、疲労感：DM1 90.8 %、眠気：87.9 %であり、世界で報告されている DM 患者の症状と同様の結果が得られた。

客観的指標は、治療開発において測定評価項目（アウトカムメジャー）として用いられる。PhenoDM1 によると、主な客観的指標として、筋力測定では手動筋力テスト、およびダイナモメトリーを用いた定量的筋力テスト、肺機能検査には FVC 及び最大呼気圧 (MIP)、6 分間歩行テストや 30 秒の座位および立位テストなどの機能評価があげられる。リピート数や加齢により決定される指標は不適切で、罹病期間とよく相関するものが適切と想定される。今回の 4 つの客観的指標の中で、罹病期間の関与が比較的強かったのは、握力であった。握力に対する罹病期間の β 値は -0.15 と低い、5.3%の患者が握力測定不能であったことも影響していると考えられる。また、罹病期間自自体、本症のような緩徐進行性疾患では発症年齢があいまいであり、罹病期間を厳密に決められない問題がある。

今後より厳密なデータの取得には、前向き
の自然歴研究が必要である。

E. 結論

Remudy 筋強直性ジストロフィー患者登録の運営を行い、今度は運用体制の見直しを行い事務局機能の効率化を行った。患者登録データの解析から、治療開発におけるアウトカムメジャー選定の参考に資するデータが得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 : 論文発表

- 1) Itoh H, Hisamatsu T, Tamura T, Segawa K, Takahashi T, Takada H, Kuru S, Wada C, Suzuki M, Suwazono S, Sasaki S, Okumura K, Horie M, Takahashi MP, Matumura T. Cardiac conduction disorders as markers of cardiac events in myotonic dystrophy type 1. *J Am Heart Assoc.* 2020 Aug 19:e015709. doi: 10.1161/JAHA.119.015709. Epub ahead of print. PMID: 32812471.I
- 2) Ishikawa T, Mishima H, Barc J, Takahashi MP, Hirono K, Terada S, Kowase S, Sato T, Mukai Y, Yui Y, Ohkubo K, Kimoto H, Watanabe H, Hata Y, Aiba T, Ohno S, Chishaki A, Shimizu W, Horie M, Ichida F, Nogami A, Yoshiura KI, Schott JJ, Makita N. Cardiac Emerinopathy: A non-syndromic nuclear envelopathy with increased risk of thromboembolic stroke due to progressive atrial standstill and left

ventricular non-compaction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020 Jul 29. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008712. Epub ahead of print. PMID: 32755394.

2 : 学会発表

- 1) 高田博仁、高橋正紀、松村 剛、松井未紗、岩橋博見 筋強直性ジストロフィー合併糖尿病に対する DPP-4 阻害剤の有効性に関する検証 第 61 回日本神経学会学術大会 岡山 2020 年 8 月 31 日-9 月
- 2) 久留聡、高橋俊明、鈴木幹也、斎藤利雄、松村剛、高橋正紀 筋強直性ジストロフィーに対する呼吸療法の実態調査 第 61 回日本神経学会学術大会 岡山 2020 年 8 月 31 日-9 月
- 3) M.Shichiji, Y.Kihara, K.Ishiguro, T.Sato, M.Takahashi, H.Komaki, H.Takada, S.Kuru, T.Matsumura, K.Ishigaki. Survey of patient care situations for congenital/childhood onset myotonic dystrophy in Japan –Nationwide patient survey. 25th International Congress of the World Muscle Society 28thSeptember–2nd October 2020 Halifax Canada Web
- 4) 濱真奈美、堀江里歩、久保田智哉、松村剛、高田博仁、高橋正紀 患者登録データおよび二次調査における筋強直性ジストロフィー1 型患者の代謝障害について

の臨床調査 第 7 回筋ジストロフィー医療研究会 紙上発表

- 5) 七字美延、石黒久美子、佐藤孝俊、高橋正紀、松浦徹、砂田芳秀、小牧宏文、高田博仁、久留聡、松村剛、石垣景子 本邦における先天性／小児期発症筋強直性ジストロフィー患者の医療ケアの実態調査 –患者対象全国調査– 第 7 回筋ジストロフィー医療研究会 紙上発表
- 6) 井村 修、松村 剛、諏訪園秀吾、上田幸彦、藤野陽生、高橋正紀 中枢神経障害シンポジウム 筋強直性ジストロフィータイプ 1(DM1)における疲労感の問題 第 7 回筋ジストロフィー医療研究会 紙上発表
- 7) 高田博仁、松井未紗、高橋正紀、松村 剛、岩橋博見、筋強直性ジストロフィーにおける耐糖能障害の進展に関する経時的観察, 第 7 回筋ジストロフィー医療研究会, 国内, 紙上発表

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

Becker 型筋ジストロフィーの自然歴調査研究

研究分担者 中村昭則

国立病院機構まつもと医療センター 臨床研究部

研究要旨

本邦の BMD の自然歴を明らかにするために、22 施設の協力を得てカルテ情報を元にした後ろ向き調査を行った。305 名の BMD 患者の遺伝子変異パターン、初発症状、呼吸・心・中枢神経の各障害の特徴および発生頻度の高い遺伝子変異とその表現型との関連が明らかになった。

A. 研究目的

ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) はデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) と同じ DMD 遺伝子の変異により筋形質膜に局在するジストロフィンが欠損して発症する予後不良の疾患である。DMD ではアミノ酸の読み取り枠がずれる変異のためジストロフィンが完全に欠損するが、BMD ではアミノ酸の読み取り枠が保たれる変異であるために不完全ながらもジストロフィンが産生され、骨格筋障害は軽症である。しかしながら、表現型や重症度は患者間で大きく異なり¹、中には心筋障害が前景に立ち心不全から心移植に至る例も報告されているが、根本治療の提案がないが故に定期的フォローが十分には行われていない。また、近年では発症前に高クレアチンキナーゼ (CK) 血症により BMD の診断を受ける患者が増加しているが、遺伝子型-表現型の関連性が不明であり早期診断の利点が活かされていない。さらに知的発達障害やてんかんなどの中枢神経障害を併発する例が少ないが、その発生頻度や遺伝子型との関連性も未だ不明である。一方、DMD で臨床応用が進められているエクソン・スキッピング治療は DMD を BMD に変換する治療法であるため、治療開発戦略には BMD の自然歴情報が必要である。

B. 研究方法

筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク加盟 22 施設による BMD 患者の遺伝子変異情報とカルテ等の資料から臨床情報を収集し、内正確な遺伝子情報が得られた患者データを元に、患者属性、骨格筋・呼吸機能・心機能・中枢神経障害の各表現型の解析と遺伝子型との関連について解析を行った。

C. 研究結果

本調査より305名のBMD患者データが収集できた。調査時年齢は1歳～81歳からのデータ収集が行われ、平均年齢30.5歳、中央値28歳であった。

遺伝子変異の種類は欠失が82%と最多で、次いで重複、スプライス部の変異、ナンセンス変異の順であった。初発症状は筋症状が57%と最多、次いで高CK血症 (未発症) が33%であったが、中枢神経障害 (痙攣、精神発達遅滞、学習障害など) が6%と多かった。

診断時の血清CK値は若齢で高く、高齢発症であるほど低値となる傾向があった。

診断時の努力肺活量は年齢と相関しなかったが、若齢でも低値を示す例が少なくなかった。非侵襲的人工呼吸器は26名、侵襲的人工呼吸器は7名が使用していた。

診断時の左室駆出率は年齢に伴い減少傾向を認め、10歳頃から低下した症例もある他、20～30

歳台で低下が顕著な症例が存在していた。心不全症状は全体の14.7%に認められ、心不全治療は46%が受け、治療開始平均年齢は30.2歳であった。非薬物治療は4.3%が受けていた。

中枢神経障害は痙攣発作が8.6%と一般人口有病率(約0.8%)の約10倍、知的能力障害・発達障害が21.7%と一般人口有病率(約1%)の20倍であった。精神障害は11.8%に認められ、一般人口有望率(約18%)より低少なかった。BMDの遺伝子変異の分布ではDMDの遺伝子変異分布に類似していた。exon 45~55は欠失の第一ホットスポットであり全欠失の74.4%を占め(DMDでは63%)、第二のホットスポットであるexon 3~9の欠失は7.6%でありDMD(7.3%)とほぼ同じであった。心不全を呈したBMDの遺伝子変異はexon 45~55内にある欠失変異に比較的多く認められた。

知的能力障害・発達障害を持つBMDでは、DMD遺伝子の広汎の欠失あるいはexon 12~34内の欠失、exon 45以降の欠失・重複例に多く見られた。痙攣の既往のあるBMDは、DMD遺伝子の広汎の欠失例で少なかったが、exon 45~55の欠失例に認められた。

発生頻度の高い遺伝子変異はexon 45-47欠失が69例(22.6%)と最多、次いでexon 45-48欠失、exon 45-59欠失、exon 45-55欠失、exon 3-7欠失と続いた。この中でexon 3-7欠失のみがアウト・オブ・フレーム変異であった。

車椅子使用者の割合は、exon 3-7欠失が60%(平均開始年齢17.8歳)と最も高かった。次いでexon 45-49欠失例が57.1%(平均開始年齢が31.6歳)、exon 45-47欠失、exon 45-53欠失、exon 45-48欠失の順であった。血清CK値はexon 3-7欠失で最も高く、exon 45-55欠失で最も低かった。努力肺活量はexon 3-7欠失で最も低く、NNPV・TPPV装着率が高かった。次いでexon 45-53欠失、exon 45-49欠失の順であった。左室駆出率はexon 3-7欠失とexon 45-53欠失が正常値以下であった。中枢神経障害の合併についてはexon 45-55欠失にはなかったが、その他の変異では20%前後を示していた。

D. 考察

本邦におけるBMDの臨床像および自然歴の一端を明らかにした。また、遺伝子型により表現型・

重症度が異なる可能性があることが示された。また、BMDの中枢神経障害の併発頻度が予想以上に高く、てんかんや知的能力障害・発達障害が主徴になっている症例が存在していた。このことは、更なる調査と社会的支援に対する取り組みが必要であることを示している。また、高CK血症により診断に繋がっている症例が少なくないことから、早期診断・治療のために乳幼児健診や学校検診で血清CK値を標準的な測定項目として追加できるような啓蒙活動が必要と思われる。

E. 結論

BMDの自然歴後ろ向き調査研究を実施した。これによりBMDの自然歴と遺伝子型と表現型の関連は明らかになってきた。今後は標準化された運動機能評価を組み入れる他、画像を中心としたバイオマーカーの開発が必要であるため、長期に渡って調査を継続する必要がある。DMDに対する治療開発には、BMDの自然歴に関する情報が必要であり、信頼度の高い臨床データを収集する必要性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

中村昭則：DMDに対するエクソン・スキップ治療開発には自然歴の理解が重要である 第74回国立病院総合医学会シンポジウム15「筋ジストロフィー治療開発の最先端、次の10年に何が起こるか」(WEB開催)2020年10月17日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし