

厚生労働科学研究委託費

障害者対策総合研究事業

筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究

H26－神経・筋－一般－004

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 松村 剛

平成27 (2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の障害者対策総合研究委託事業による委託業務として、松村 剛が実施した平成26年度「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

1. 筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究 1

松村 剛

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 患者登録・臨床研究推進に向けた広報活動 8

松村 剛、高橋正紀、木村 円

（資料 1） 研究班ホームページ 11

（資料 2） 市民公開講座資料 13

（資料 3） 筋強直性ジストロフィーを疑ったら（診断手順パンフレット） 14

（資料 4） 筋強直性ジストロフィースクリーニング問診票 15

（資料 5） 筋強直性ジストロフィー患者登録データ集計（2015 年 2 月末時点） 16

2. 呼吸管理の効果と阻害因子についての検討 17

久留 聡、高橋俊明、鈴木幹也、斉藤利雄

3. 経時的心電図解析による致死性不整脈予測因子の分析とデバイス治療適応の検討 19

田村拓久、瀬川和彦、堀江 稔、奥村 謙

4. 持続血糖測定による詳細な血糖変動の検索とインクレチン療法の有効性検討 21

高田博仁、荒畑 創、岩橋博見、松村 剛

5. 中枢神経障害の神経心理学的分析 23

諏訪園秀吾、和田千鶴、井村 修

（資料） 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会抄録集 25

6. 先天性筋強直性筋ジストロフィー医療管理の実態調査 44

石垣景子

7. 筋ジストロフィー指定難病検討資料の作成 46

松村 剛、高橋正紀、久留 聡、高橋俊明、高田博仁、石垣景子、小牧宏文、武田伸一、木村 円

(資料 1) 筋ジストロフィーファクトシート	48
(資料 2) 指定難病検討委員会提出資料	74
III. 学会等発表実績	81
IV. 研究成果の刊行物・別刷	84

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）

委託業務成果報告（総括）

筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究

事業主任者 松村 剛 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長

研究要旨

筋強直性ジストロフィーでは新規治療が臨床段階に入りつつあるが、稀少疾患で多彩な合併症を有する本症の治験推進には多くの課題がある。本研究では筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備を目的に、疾患レジストリー研究班や臨床研究ネットワークなどとし、患者登録の推進と登録データ分析、標準的医療の確立を目指したプロジェクト研究を行う。これにより治験推進だけでなく、本症の医療水準全般を向上させ生命予後・QOL改善に寄与する

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーでは基礎研究の進歩により新規治療法が開発され、一部では治験が開始されている。稀少疾患での治験推進に必要な要素には、疾患レジストリー、臨床研究ネットワーク、標準的医療の実践、鋭敏な臨床評価指標、自然歴データなどが必要である。これに対し、本症は多様な合併症を有する全身性疾患で未診断例や受診中断例も多く標準的治療が確立していないこと、自然歴データや鋭敏な臨床評価指標が不足していることなど、治験遂行においては課題が多い。海外では、既に10カ国以上で本症の国際協調的な疾患レジストリーが整備され、レジストリーを利用した臨床研究も実施されている。本研究班は、難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集及び治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究班（H26－難治性(難)－一般－086）

や筋ジストロフィー臨床研究ネットワーク・国立病院機構、患者会などと協力し、患者登録の推進、登録データ分析、臨床研究を推進し、標準的医療の確立を目指す。このことにより、新規治療の導入だけでなく、医療水準全般を向上させ本症の生命予後・QOL改善に寄与する。

B. 研究方法

本研究班では

1. 患者登録・臨床研究推進に向けた広報活動(松村 剛、高橋正紀、木村 円、他)

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集及び治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究班（H26－難治性(難)－一般－086）では、患者登録の実績のある Remudy のシステムを用い、大阪大学を事務局とした筋強直性ジストロフィー患者登録を稼働させた。本症の患者は合併症のため多彩な診療科を受診していること、未受診例や受診中

断例が多いことから、登録の推進には、医療関係者、福祉・行政関係者、患者・市民等に対して様々なチャンネルを通じた広報が重要である。本症については一般人向けの質の高い情報源が乏しいことから、研究班のホームページを開設し、情報提供と登録の周知を図る。ホームページの作成は患者グループと協力して行うことで、障害者の job model の一つとなるだけでなくユーザー視点からの情報提供に努める。

登録患者の集積に伴い、登録データの解析を行い、研究班や Remudy のホームページ、学会・研究会等で発表するほか、必要に応じ二次的な調査を実施する。

2. 呼吸管理の効果と阻害因子についての検討(久留 聡、高橋俊明、鈴木幹也、斉藤利雄、他)

筋強直性ジストロフィーの呼吸障害は、呼吸筋力低下による肺泡低換気だけでなく、早期から低酸素血症、睡眠時無呼吸症候群など呼吸調節障害を伴う特徴がある。さらに、嚥下障害や咳嗽能力低下のため、気道クリアランス維持が困難で呼吸器感染リスクが高い。一方で、呼吸器障害に対する自覚症状は乏しく、呼吸管理のコンプライアンスも低い。本症における呼吸管理の有効性や適切な導入・管理に関するエビデンスは乏しく、標準的治療法も確立していない。

本邦では 1999 年から全国 27 の専門病棟施設の協力を得て入院患者データベースを作成している。このデータを用いて、本症における呼吸管理の有効性を検討する。さらに、解析結果を踏まえ、呼吸管理に影響を及ぼす因子を明らかにする目的で追加調査を実施する。

3. 経時的な心電図解析による致死性不整脈予測因子の分析とデバイス治療適応の検討(田村拓久、瀬川和彦、堀江 稔、奥村 謙、他)

筋強直性ジストロフィーでは心伝導障害や洞不全症候群が高頻度に合併し、突然死の原因としても重要である。海外では心電図異常のある患者にペースメーカーや埋込型除細動器の移植を行うと心イベントや総死亡が改善したとする報告があるが、本症患者の心電図異常がどのように進行し、どのタイミングでデバイス治療を行うべきかについて十分なデータは無い。本研究では後方視的に筋強直性ジストロフィー患者の心電図を経時的に解析し、遺伝子変異や合併症との関連を検索、致死性不整脈の予測因子やペースメーカー・埋込式除細動器の適応を提唱する。また、ペースメーカー・埋込型除細動器移植術の施設基準を満たした全国の施設に、筋強直性ジストロフィーにおけるデバイス埋込基準とその理由をアンケート調査し、本邦におけるデバイス治療の実態を明らかにする。

4. 持続血糖測定による詳細な血糖変動の検索とインクレチン療法の有効性検討(高田博仁、荒畑 創、岩橋博見、松村 剛、他)

筋強直性ジストロフィーでは、インスリン受容体のスプライシング異常のため、インスリン感受性が低下する。運動機能低下や筋萎縮による代謝への影響も加わるため、本症の代謝障害には独特な病態が存在するが、その詳細には不明な点が多い。また、耐糖能障害の標準的治療法も確立していない。最近インクレチン関連薬が市販されているが、本症における有効性についてのデータも乏しい。

本研究では持続血糖測定器を用いて、本症患者の食事・ブドウ糖負荷における詳細な血糖変動を検索する。インクレチン療法の適応基準を満たし、同意を得た患者において、インクレチン療法を導入し、治療開始前・後に持続血糖測定を行い、治療効果について評価する。

5. 中枢神経障害の神経心理学的分析(諏訪園秀吾、和田千鶴、井村 修、他)

筋強直性ジストロフィーではMRIによる白質病変、特有の性格や認知症の存在など中枢神経障害が知られている。中枢神経障害は医療管理の必要性理解や治療に対するコンプライアンスだけでなく、QOL改善に向けた治療目標設定にも影響する。本症の中枢神経障害の詳細には不明な点が多いため、本研究では複数の神経心理学的検査を用いて本症の認知機能障害の特徴を明らかにし、認知行動療法などQOL・受療改善に向けた対策を考察する。

6. 先天性筋強直性筋ジストロフィー医療管理の実態調査(石垣景子)

筋強直性ジストロフィーの重症度や発症年齢は幅広く、最重症例には妊娠中や新生児期から重篤な症状を呈する先天性患者がある。先天性患者の多くは女性患者の妊娠により発生し、母体・患児双方に高度な医療ケアを要するが、軽症の女性患者では自身の罹患に気付いていないために対応が後手に回る場合が多い。分娩管理においては、子宮収縮抑制剤(リドトリン等)による横紋筋融解症などのトラブルも見られるため、適切な対応の構築が必要である。本研究では、小児科医や産婦人科医を対象とした全国規模の調査を行い、先天性患者の医療管理についての問題の実態を明らかにする。

7. 筋ジストロフィー指定難病検討資料の作成(松村 剛、高橋正紀、久留 聡、高橋俊明、高田博人、石垣景子、小牧宏文、木村 円、武田伸一、斉藤利雄、他)

「難病の患者に対する医療棟に関する法律」による指定難病対象疾患の拡大を踏まえ、患者会等は筋ジストロフィーも指定難病への移行を希望した。このため、指定難病検討委員会での検討資料を作成する。遺伝性筋疾患では遺伝的・表現的多様性が見られること、原因遺伝子が不明で診断未確定例が多いことなどを踏まえ、筋ジストロフィー全体を単位として扱い、疾患の概念・疫学、病因、症状、治療法、医療的課題等についてまとめたファクトシートを作成、これを基に他疾患との整合性も踏まえて診断基準・重症度基準を作成、検討資料を提出する。

(研究推進における留意事項)

本研究班では医療の受け手である患者側からの視点を取り入れるため、患者代表(熊倉絵里香)にも参加いただいた。本研究班の目的を実現するには、基礎研究者、疾患レジストリー、臨床研究ネットワークなどとの協力が不可欠である。このためそれらの代表者(石浦章一、武田伸一、木村 円、小牧宏文)にも参加いただき、円滑な運用に留意した。プロジェクトの研究計画作成・統計解析支援のため生物統計家(米本直裕)にも参加いただいた。各プロジェクトの遂行においては、対象となる倫理指針を踏まえ倫理審査を経て実施する。プロジェクトの内容については研究班ホームページや各施設を通じた情報発信を行う。得られた結果については、個人情報除去などの倫理的配慮を行った上で、学会や研究会、ホーム

ページ、患者団体等を通じて公表するほか、雑誌「神経内科」特集号(2016年9月号予定)にて標準的医療の提唱を行う予定である。

C. 研究結果

1. 患者登録・臨床研究推進に向けた広報活動

2014年12月に研究班のホームページを開設、疾患についての基本的な情報や治療法開発についての現状、患者登録や市民公開講座の情報提供、研究班の紹介、本症のスクリーニング法などのコンテンツを掲載している。診断手順についてのパンフレットも作成し、Remudyのホームページに掲載した。

日本筋ジストロフィー協会と協力し、大阪支部総会、総会、全国研修会等で講演を行ったほか、和歌山県筋疾患相談会でも講演を行った。さらに、市民公開講座を大阪、沖縄で実施した。

学会や研究班においては、日本神経学会総会や北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会、筋ジストロフィー医療研究会、Asian Oceanian Myology Centerなどで発表を行った。

これらの結果、2015年2月末時点での患者登録数は104名に達しているが、地域差も大きい(資料)ため、さらなる周知を目指して活動を継続していく予定である。

2. 呼吸管理の効果と阻害因子についての検討

療養介護病棟(筋ジストロフィー)入院患者データベースの解析では、療養介護病棟入院筋強直性ジストロフィー患者の呼吸器装着率は、1999年の20%前後から2010年以後は50%以上に増加していた。非侵襲的

呼吸管理と気管切開の割合はほぼ均等で、呼吸器装着者と非装着者の50%生存年齢は装着者62.8歳、非装着者61.3歳で装着者が有意($p=0.037$)に高かった。導入時の呼吸管理種別では、呼吸管理無しと気管切開による呼吸管理で有意差($p=0.023$)を認めたが、非侵襲的呼吸管理と呼吸管理無しでは差を認めなかった。死因については、呼吸不全と呼吸器感染症による死亡が呼吸管理無し(気管切開無し)では60%以上を占めたが、気管切開施行(呼吸器非装着)患者では40%程度まで減少した。一方、非侵襲的人工呼吸管理では呼吸不全と呼吸器感染症による死亡が50%以上を占めた。気管切開による呼吸管理では呼吸不全死は10%未満に低下し、心臓関連死が25%程度に増加した。これらの結果については、国立病院総合医学会、筋ジストロフィー合同班会議等で報告した。

この調査結果を基に、呼吸管理の効果に影響を及ぼす影響を明らかにするための追跡調査を計画し、2014年度は調査項目・方法を協議した。現在プロトコル作成の最終段階で、倫理審査の上で調査開始予定である。

3. 経時的な心電図解析による致死性不整脈予測因子の分析とデバイス治療適応の検討

2014年度は経時的な心電図解析、デバイス移植術実施施設向けアンケートについて、調査方法や内容についてグループでの協議を重ねプロトコルの作成を行った。倫理審査を経た上で、調査開始予定である。

2015年度の研究班ワークショップでは本症の不整脈治療をメインテーマの一つとして取り上げ、筋疾患専門医と循環器専門医のコンセンサス形成を目指す。

4. 持続血糖測定による詳細な血糖変動の検索とインクレチン療法の有効性検討

2014年度はグループでの議論を重ね、プロトコルの作成を行った。現在研究計画書を作成中で、倫理審査の後に調査開始予定である。

2015年度の研究班ワークショップで本症の代謝異常をメインテーマの一つとし、糖尿病専門医も交えた議論を行う予定である。

5. 中枢神経障害の神経心理学的分析

2014年度は文献の検討や分担研究者施設での知見を基にした検討、研究会での議論等により、神経心理学的評価法の選択、実施方法等について協議した。調査項目についてはコンセンサスが得られた段階で、今後倫理審査の上調査を開始する予定である。

分担研究者の研究成果については、北海道東北筋ジストロフィー医療研究会や筋ジストロフィーのCNS障害研究会等で発表を行った。

6. 先天性筋強直性筋ジストロフィー医療管理の実態調査

2014年度は全国アンケート調査の方法・項目についての検討を実施した。倫理審査承認を得た上で、一次調査を開始する予定である。

7. 筋ジストロフィー指定難病検討資料の作成

過去の文献や秋田県、長野県、鹿児島県における調査データ等を基に、本症の患者数について疫学的推定を行った。

遺伝的・表現的多様性の存在を示した上で、疾患概念を記し、臨床病型毎に遺伝形式・責任遺伝子、発症メカニズム、臨床経過

や医療管理上の問題点、診断方法と鑑別を要す疾患などをまとめた。

筋ジストロフィーの一部では、骨格筋症状が軽度でも呼吸不全や心不全、不整脈、嚥下障害など生命に危険を及ぼす合併症を呈する患者がいる。こうした点を踏まえて、診断基準は、臨床症状(運動機能、特徴的所見)と遺伝学的・免疫組織学的・一般組織学的診断を基本とし、重症度基準では運動機能に加え、呼吸障害、心筋障害(心不全、不整脈)、嚥下障害の項目を加えたものとした。

D. 考察

本研究班は、筋強直性ジストロフィーの治験推進のための臨床基盤整備により、新規治療薬の臨床導入に加え、標準的医療の確立により本症の医療水準全体の向上を目指す。そのためには、市民や患者の理解と協力が不可欠であり、患者会や市民公開講座、ホームページ等を通じた積極的な広報活動を実践している。これらの活動を通じて、登録・臨床研究の推進に加え、受療動向にも改善が及ぶことを期待している。

登録患者数は2015年2月末時点で100名を超え順調に推移しているが、地域差も大きい。2015年度も新潟や東京、札幌、福岡などでの市民公開講座開催を含め広報活動に努めたい。

各プロジェクトについては、2014年度は既存データの解析や調査方法・内容の検討、プロトコル作成を進めてきた。これらは、現在ほぼ最終段階に来ており、今後倫理審査を経て調査開始に移行する予定である。実施段階では、筋ジストロフィー臨床研究ネットワークや国立病院機構などとも協力して質の高いデータ収集に努めると

もに、患者登録や研究班ホームページ等を通じた情報発信によりリクルート促進を図る予定である。

E. 結論

疾患レジストリー、臨床研究ネットワーク、患者会等を有機的に活用することで、筋強直性ジストロフィーの治験・臨床研究の推進と、医療水準の向上を図る。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsumura T, Kimura T, Kokunai Y, Nakamori M, Ogata K, Fujimura H, Takahashi MP, Mochizuki H, and Sakoda S. A simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2014 2(4):97-103.

2) 高橋正紀, 中森雅之, 望月秀樹 筋強直性ジストロフィーの治療開発 臨床神経 2014; 54 : 1077-1079

3) 久保田智哉、高橋正紀 筋強直性ジストロフィーにおける筋強直、心臓伝導障害とイオンチャネル異常 臨床病理 2014; 62(3): 246-254

4) Sato H, Kato A, Taji T, Obara K, Abe E, Kobayashi M, Wada C, Toyoshima I. The examination of the higher brain function disorder in myotonic dystrophy. *Jornal of Akita National Hospital* 2014; 2(2) 5-11

2. 学会発表

1) 高橋正紀、中森雅之、望月秀樹. 筋強直性ジストロフィーの治療開発 第 55 回日本神経学会学術大会 平成 26 年 5 月 23 日

2) 高橋正紀 筋強直性ジストロフィーの根本治療へ向けて 第 2 回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会 2014 年 10 月 18 日

3) 高橋正紀 筋強直性ジストロフィーの治療戦略 第 1 回筋ジストロフィー医療研究会 2014 年 10 月 24 日

4) Matsumura T, Takada H, Kuru S, Ishigaki K, Komaki H, Nakamori M, Takeda S, Takahashi MP, Kimura E. Launching a patient registry of myotonic dystrophy in Japan. (14th Annual Scientific meeting of Asian Oceanian Myology Center) 2015 年 3 月 3 日

5) 斉藤利雄、藤村晴俊、松村 剛、佐古田三郎 国内筋ジストロフィー専門入院施設における筋強直性ジストロフィーの病状と死因の経年変化 第 68 回国立病院学会総合医学会 2014 年 10 月 15 日

6) 久留 聡 筋強直性ジストロフィーに対する人工呼吸療法の現状と課題 筋ジストロフィー合同班会議 2015 年 1 月 9 日

7) Takada H, Kon S, Oyama Y, Kimura T, Nagahata F. Liver functional impairment and glycolipid metabolic abnormality in myotonic dystrophy type 1 19th

International congress of World Muscle Society 2014 年 10 月 8 日

8) 田路 智子、加藤 亜希子、佐藤 裕美、畠山 知之、小原 講二、阿部 エリカ、小林道雄、和田 千鶴、豊島 至 筋強直性ジストロフィーにおける高次脳機能障害の検討 (第 2 報) ~視覚認知を中心に~ 第 2 回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会 2014 年 10 月 18 日

9) 和田千鶴、田路智子、加藤亜希子、佐藤

裕美、畠山知之、小原講二、阿部エリカ、
小林道雄、豊島 至 筋強直性ジストロフィー(DM1)の高次機能障害～当院における視
覚認知検査結果とこれまでの知見から～ 筋
ジストロフィーの CNS 障害研究会 2015
年 1 月 11 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

患者登録・臨床研究推進に向けた広報活動

担当責任者 松村 剛 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長
協力担当者 高橋正紀 大阪大学大学院医学研究科 神経内科学助教
木村 円 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
早期探索的臨床試験室長

研究要旨

筋強直性ジストロフィー患者は多彩な合併症のため様々な診療科を受診し、未受診例・受診中断例も多い。本症の患者登録・臨床研究推進には専門科以外の医療関係者、保健・福祉・行政関係者、市民などへ多チャンネルでの情報発信が重要である。ホームページ開設や、市民公開講座、学会などを通じた情報発信に努める。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーの患者登録システムは、難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集及び治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究班(H26「難治性(難)」一般086)において、これまでジストロフィン異常症や GNE ミオパチーの患者登録で実績のある国立精神・神経医療研究センターの Remudy のシステムを用いて、大阪大学を事務局として 2014 年 10 月 2 日から登録を開始した。本症の患者は多彩な合併症のために、様々な診療科を受診しており、未受診・受診中断例も少なくない。従って、患者登録の推進においては、医療関係者・一般市民に広く周知することが重要である。Web における本症についての質の高い臨床情報源が乏しいため、臨床情報提供と登録推進を目的とした研究班のホームページを開設するとともに、Remudy のホームペー

ジも活用した情報提供を行う他、市民公開講座や患者会、学会・研究会など様々な機会を捉えて広報活動を実施する。

B. 研究方法

1. ホームページ開設

Web における筋強直性ジストロフィーについての質の高い臨床情報源は少ない。研究班による医療情報提供は、医療者・患者双方にとって貴重な情報源であり、登録や臨床研究推進の上でも重要と期待される。

筋ジストロフィーでは生命予後の改善と共に就労が課題となっており、ホームページ作成は、就労機会としても重要である。患者グループと共同してホームページを作成・運用することは job model の一つとして社会的にも意義深く、ユーザーからの視点を取り入れることで、ニーズに即した情報提供が可能になると期待される。

2. 市民公開講座・患者会 etc.

筋強直性ジストロフィー患者は多彩な合併症のために様々な診療科を受診している。未受診・受診中断例も多い。患者登録・臨床研究推進のためには、患者・市民への広報活動がきわめて重要である。難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集及び治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究班(H26-難治性(難)-一般-086)や日本筋ジストロフィー協会とも共同し市民公開講座や、患者会等様々な機会を捉えて広報活動を行う。

3. 学会・研究会報告

医療関係者へのアピールのため、研究会や学会での発表も積極的に行う。

C. 研究結果

1. ホームページ開設

筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症の患者グループに委託して、研究班のホームページ「専門家が提供する筋強直性ジストロフィーの臨床情報：Dystrophia Myotonica-Clinical treatment group (DM-CTG: <http://dmctg.jp/>)」を2014年12月に開設した(資料1)。疾患についての情報や、治療開発についての現状、研究班の活動等についてのコンテンツを掲載している。また、本症の診断は、軽症例では困難なことが多いため、診断手順についてパンフレット(資料3)を作成しRemudyのホームページに掲載したほか、スクリーニング法(資料4)について当班のホームページに掲載した。大阪で実施した市民公開講座ではホームページを閲覧しての参加者が17%見られるなど一定の効果を挙げている。今後も随時情報の更新・追加を行う予定である。

2. 市民公開講座・患者会 etc

市民公開講座を2015年1月12日大阪

(大阪大学中之島センター: 資料2)、2015年2月12日沖縄で実施した。前者で130名以上、後者で50名以上が参加した。

日本筋ジストロフィー協会においては、2014年4月19日大阪支部総会、2014年5月17日総会、2014年10月全国研修会で講演を行った他、和歌山県筋疾患相談会でも講演を行った。

3. 学会・研究会報告

2014年5月23日日本神経学会総会、2014年10月18日北海道東北筋強直性医療研究会、2014年10月24日筋ジストロフィー医療研究会、2015年3月3日 Asian Oceanic Myology Centerなどで発表を行った。

D. 考察・結論

ホームページの作成や市民公開講座など多チャンネルでの情報発信を実施してきた。ホームページを見て市民公開講座を知った参加者が17%いたことや、患者登録数が2014年2月末時点(登録開始5か月)で104名に達したことはこれらの広報活動が一定の成果を挙げたものと考えるが、登録数には地域差が大きく周知が不十分な地域も多い(資料5)。

2015年度もホームページのコンテンツ充実に加え、各地の専門医や患者会と協力し新潟、東京、札幌、福岡などで市民公開講座を予定するなど、様々な機会を捉えて広報活動を推進し患者登録・臨床研究の推進を図る予定である。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsumura T, Kimura T, Kokunai Y,

Nakamori M, Ogata K, Fujimura H, Takahashi MP, Mochizuki H, and Sakoda S. A simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2014 2(4):97–103.

2. 学会発表

- 1) 高橋正紀、中森雅之、望月秀樹. 筋強直性ジストロフィーの治療開発 第 55 回日本神経学会学術大会 平成 26 年 5 月 23 日
- 2) 高橋正紀 筋強直性ジストロフィーの根本治療へ向けて 第 2 回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会 2014 年 10 月 18 日
- 3) 高橋正紀 筋強直性ジストロフィーの治療戦略 第 1 回筋ジストロフィー医療研究会 2014 年 10 月 24 日
- 4) Matsumura T, Takada H, Kuru S,

Ishigaki K, Komaki H, Nakamori M, Takeda S, Takahashi MP, Kimura E. Launching a patient registry of myotonic dystrophy in Japan. (14th Annual Scientific meeting of Asian Oceanian Myology Center) 2015 年 3 月 3 日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

(資料 1) 研究班ホームページ

専門家が提供する筋強直性ジストロフィーの臨床情報

Dystrophia Myotonica – Clinical Treatment Group: DM-CTG

<http://dmctg.jp/>



専門家が提供する
筋強直性ジストロフィーの臨床情報
Dystrophia Myotonica - Clinical Treatment Group

検索

[リンク](#) [サイトマップ](#)

一般の方へ

医療関係者の方へ

研究班の紹介


市民公開講座の詳細はこちらへ

筋強直性ジストロフィー
登録サイトへ

事務局

〒560-8552
大阪府豊中市刀根山5-1-1
国立病院機構 刀根山病院

小西 宏一
萩原 朋子

TEL : 06-6853-2001
FAX : 06-6853-3127

-より良い療養生活は 正しい知識から-

筋ジストロフィー 学生さんたちの作品

筋強直性ジストロフィーとは

治療開発の現状

患者登録について

お知らせ・最新医療情報

2015/03/04 市民公開講座を更新しました。

2015/01/20 「ISIS社はアメリカで第1/2a相の治療を開始しました」(PDFファイル/82KB)

© 2014 DM-CTG (Dystrophia Myotonica – Clinical Treatment Group)
筋強直性ジストロフィー治療推進のための臨床基盤整備の研究班



[一般の方へ](#)

[医療関係者の方へ](#)

[研究班の紹介](#)

市民公開講座

[市民公開講座の詳細はこちらへ](#)

筋強直性ジストロフィー

[最新サイトへ](#)

事務局

〒560-8552
大阪府豊中市刀根山5-1-1
国立病院機構 刀根山病院

小西 圭一
萩原 朋子

TEL : 06-6853-2001
FAX : 06-6853-3127

サイトマップ

[トップページ](#)

一般の方へ

➤ [筋強直性ジストロフィーとは](#)

- └ [「筋強直性ジストロフィー」ってどんな病気?](#)
- └ [特徴的な症状](#)
- └ [筋強直性ジストロフィーは命の危険](#)
- └ [筋強直性ジストロフィーの診断](#)
- └ [筋強直性ジストロフィーの治療](#)
- └ [治療開始の現状](#)
- └ [筋強直性ジストロフィーはリビート病の一種](#)
- └ [RNAの加工](#)
- └ [筋強直性ジストロフィーはRNA異常](#)
- └ [新しい薬の開発が進んでいます](#)
- └ [治療とは](#)
- └ [臨床研究で治療を早めるためには](#)
- └ [患者登録について](#)

医療関係者の方へ

➤ [筋強直性ジストロフィーのスクリーニング](#)

- └ [治療法上の留意点](#)

研究班の紹介

➤ [研究班の紹介](#)

- └ [研究リスト](#)
- └ [研究活動](#)

その他

➤ [市民公開講座](#)

- └ [リンク](#)
- └ [サイトマップ](#)

(資料 2) 市民公開講座資料

「知っておきたい筋強直性ジストロフィー」2015年1月12日大阪大学中之島センター
プログラムパンフレット

主催：筋強直性ジストロフィー治療推進のための臨床基盤整備の研究班
共催：難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究班
後援：公益財団法人精神・神経科学振興財団

知っておきたい 筋強直性ジストロフィー

日時：平成 27 年 1 月 12 日（月・祝） 10:30 ～ 17:00（開場 10:00 ～）

定員：120名

場所：大阪大学中之島センター10階 佐治敬三メモリアルホール

1. 筋強直性ジストロフィーってどんな病気？

～わかりやすい病気のメカニズム～

東京大学大学院総合文化研究科

石浦 章一

2. 知っておこう、筋強直性ジストロフィーの抱える色んな問題

～筋強直性ジストロフィーは全身の病気～

運動・嚥下・呼吸機能障害

国立病院機構鈴鹿病院

久留 聡

心臓の問題

国立病院機構東埼玉病院

田村 拓久

代謝の問題

国立病院機構青森病院

高田 博仁

他にもある色んな合併症

国立病院機構大牟田病院

荒畑 創

妊娠・出産に関わる問題

東京女子医科大学小児科

石垣 景子

3. これから変わる筋強直性ジストロフィーの将来

～未来を変える力は皆様の理解と協力～

新しい治療開発の現状

大阪大学医学部

高橋 正紀

患者登録の紹介

国立精神・神経医療研究センター 木村 円

臨床研究・治験への協力をお願い

国立病院機構刀根山病院

松村 剛

最近では、新しい治療法が
開発されているんだよ。

患者登録が開始
されたいわ。

病気と向き合う
ための正しい知識
が知りたい！

最新の医療法って
どんなのがあるのかな？

講演後、個別相談も予定しております★（※個別相談は事前申し込みが必要です。）

問い合わせ先：刀根山病院 萩原 thagihar@toneyama.go.jp TEL：06-6853-2001

(資料3) 筋強直性ジストロフィーを疑ったら(診断手順パンフレット)

先生方へ

研修・症例報告会
Remudy

筋強直性ジストロフィーを疑ったら



筋強直性ジストロフィーとは、成人の筋ジストロフィーで最も多い型の筋ジストロフィーです。

症状は多岐にわたり、個人差も同一家系内で大きい病気ですが、徐々に疾患の原因とその治療法が解明されてきており、治療も始まっていることより、ほかの疾患でも行われている、患者さんの登録事業に対する周知、理解が重要です。

患者さんを見つける、診断する際の特徴がいくつかあります。(ここでは簡単に)

- 1) 筋力低下。(フタが開けにくい、仰向けからすぐに起きあがれない、口笛が吹けない)
遠位筋の筋力低下が目立ちますが、患者さんが困られる部位は必ずしもそうではありません。
- 2) 筋強直(ミオトニア)。(握った手をすぐに開けない)
診察上、特徴的ですが、気にされない患者さんもおられます。
- 3) 特徴的な顔貌、西洋芹様顔貌(胸鎖乳突筋、顔面筋、眼輪筋のやせ、前頭部禿け)
※全ての症状がそろえる必要はありません



筋強直性ジストロフィーを疑ったら

筋強直性ジストロフィー
スクリーニング問診票

+

把握性・叩打性ミオトニア 血清CK高値 筋電図でのミオトニア放電
早期白内障や糖尿病などの合併 家族歴



遺伝カウンセリング



検査会社に遺伝子検査を依頼(保険診療による)

変異を検出

筋強直性ジストロフィー 1 型

保険診療での検査では、検出が難しい
軽症型のこともあります。

変異を検出せず

筋強直性ジストロフィー
2 型の疑い

筋強直症候群等、他
疾患の鑑別を再度検討

筋疾患専門の医療機関をお勧めいたします

平成26年度厚生労働科学研究委託費(障害者対策総合事業)
「筋ジストロフィー治療推進のための臨床基盤整備の研究」
研究代表者 松村剛

(資料 4) 筋強直性ジストロフィースクリーニング問診票

筋強直性ジストロフィースクリーニング問診票

以下の質問の当てはまる回答にチェック(☑)を付けて下さい

1. 仰臥位(あお向けに寝た姿勢)から手を使わずに頭を持ち上げることができますか



☐ できる ☐ できない

*頭が床から離れなければいけません。上肢は体の横でも構いませんが床に押し付けたり体や服をつかんだりしてはいけません

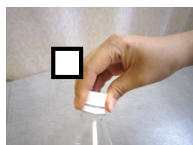
2. 仰臥位(あおむけに寝た姿勢)から手を使わずに起き上がる(座位になる)ことができますか



☐ できる ☐ できない

*上肢は体の横でも構いませんが床に押し付けたりしてはいけません。下肢は伸ばしても足首を押さえてもらっても構いません

3. 新品のペットボトルのふたを指で開けられますか



☐ できる ☐ できない

*未開封のペットボトルで判断下さい。開栓に道具や指以外の部位を使う必要がある場合は「できない」とします

4. 強く力を入れると力が抜けにくいことがありますか(例: 手を強く握ると素早く開きにくい、強く目をつぶると開きにくい、顎を強くかみしめると口が開きにくい、など)



☐ ある ☐ ない

強く握った手を開こうとしているところ(握った力が抜けないため素早く開かない)。繰り返すと開きやすくなることが多い

5. 血縁者(兄弟姉妹、両親、子供、祖父母、おじ・おば、従兄弟、孫など血のつながりのある方全て)に筋肉の病気にかかった方はおられますか

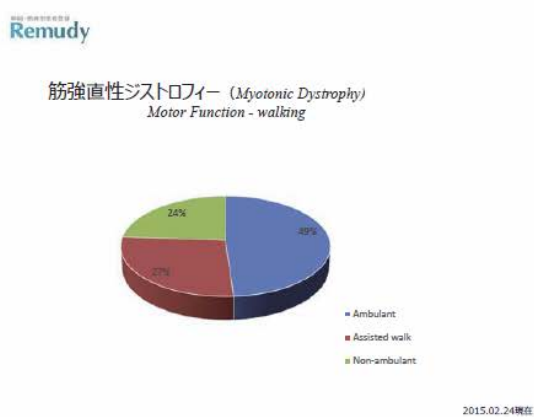
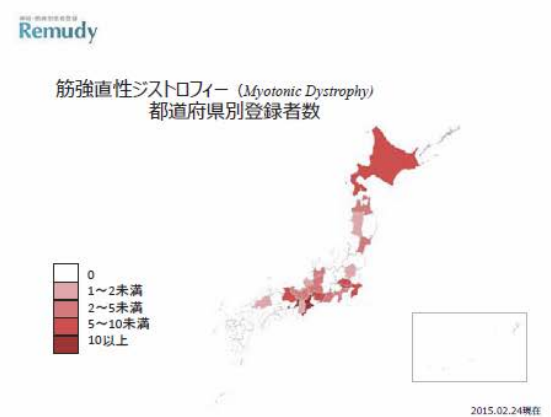
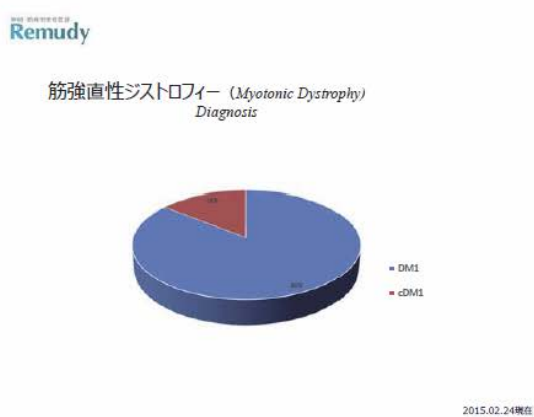
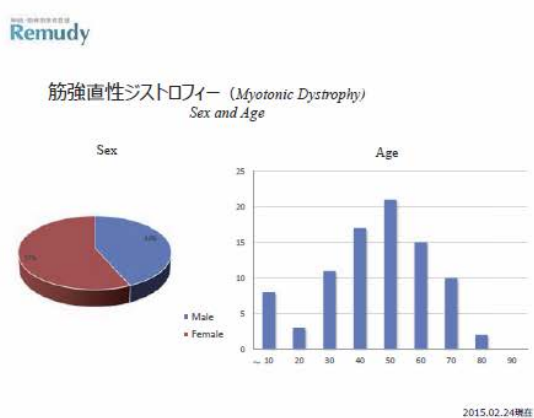
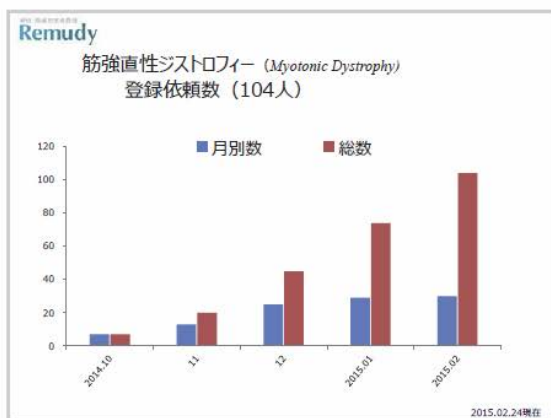
☐ いる ☐ いない

*病気の種類は問いません。配偶者(夫や妻)および配偶者の血縁者は含みません

ご協力有り難うございました

国立病院機構刀根山病院作成 2014 年 6 月版

(資料 5) 筋強直性ジストロフィー患者登録データ集計(2015 年 2 月末時点)



厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

呼吸管理の効果と阻害因子についての検討

担当責任者 久留 聡 国立病院機構鈴鹿病院 臨床研究部長
協力担当者 高橋俊明 国立病院機構仙台西多賀病院 神経内科医長
研究協力者 鈴木幹也 国立病院機構東埼玉病院 神経内科医長
斉藤利雄 国立病院機構刀根山病院 神経内科医長

研究要旨

筋強直性ジストロフィー患者における呼吸管理の効果と、全国療養介護病棟(筋ジストロフィー病棟)データベースを用いて検討する。呼吸管理の効果に影響を及ぼす因子を明らかにする目的で追加調査を行い、本症における標準的呼吸管理の確立を目指す。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーでは呼吸筋力低下による肺泡低換気だけでなく、早期から低酸素血症や睡眠時無呼吸が高頻度に見られ、突然死の原因としても重要である。多くの患者はこれらに対して無自覚で、呼吸管理のコンプライアンスも高くない。このため、本症における呼吸管理の有効性や導入・管理方法についてのコンセンサスは確立していないのが現実である。全国療養介護病棟(筋ジストロフィー病棟)データベースは1999年から全国27カ所の専門施設入院患者情報を収集しており、これを用いて本症における呼吸管理の有効性を検討する他、追跡調査により呼吸管理の有効性に影響を及ぼす因子を明らかにする。

B. 研究方法

1. 療養介護病棟データベース解析

全国療養介護病棟(筋ジストロフィー病棟)データベースを用いて筋強直性ジストロフィー患者における、呼吸管理が生命予後に

及ぼす効果を後方視的に検討する。

2. 追跡調査プロトコル作成

療養介護病棟データベース解析の結果を基に、本症における呼吸管理の有効性に影響を及ぼす要因を明らかにするための追加調査の内容・方法を検討しプロトコルを作成する。

C. 結果

1. 療養介護病棟データベース解析

全国27カ所の療養介護病棟(筋ジストロフィー病棟)の入院筋強直性ジストロフィー患者における呼吸器の装着率は、1999年には20%前後であったものが、徐々に増加し、2010年には50%以上となった。非侵襲的呼吸管理と気管切開の割合はほぼ均等で推移している。総登録例1123例による呼吸器装着者と非装着者の生存曲線では、50%生存年齢が装着者62.8歳、非装着者61.3歳と装着者が有意($p=0.037$)に高かったが、その差は1.5年であった。導入時の呼吸管理種別に比較すると、呼吸管理無し

61.3 歳、非侵襲的人工呼吸管理で導入 61.9 歳、気管切開で導入 63.4 歳で、呼吸管理無しと気管切開で導入の間で有意差($p=0.023$)を認めたが、呼吸管理無しと非侵襲的人工呼吸で導入の間には有意差を認めなかった。死因については、呼吸不全と呼吸器感染症による死亡が呼吸管理無し(気管切開無し)では 60%以上を占めたが、気管切開のみ施行(呼吸器非装着)した患者では 40%程度に減少し、非侵襲的人工呼吸管理の 50%以上より低かった。気管切開による呼吸管理では呼吸不全死は 10%未満に低下し、心臓関連死が 25%程度に増加した。

D. 考察

今回の調査により、筋強直性ジストロフィーにおいても呼吸管理が生命予後の改善に一定の効果を持つことが示唆された。しかし、Duchenne 型筋ジストロフィーなどに比べその効果は小さい。この原因としては、嚥下障害が強く咳嗽能力が弱いことから気道クリアランス能力が低いこと、呼吸障害に無自覚で適切な導入時期を逃している可能性があること、感染による急性増悪や術後抜管困難など急変による呼吸管理導入が少なくないこと、導入後のコンプライアンスが不良なことなど様々なものが挙げられる。

こうした点を明らかにする目的で、追加調査項目を検討、現在倫理審査に向け準備中である。

E. 結論

筋強直性ジストロフィーにおいても、呼

吸管理は生命予後の改善に一定の効果が期待できる。しかし、導入基準の不明確さや気道クリアランス維持の困難さ、低コンプライアンスなど呼吸管理効果を減ずる様々な要素の存在が示唆された。追跡調査により、呼吸管理効果に影響を及ぼす因子を明らかにすると共に適切な対処法を確立したい。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

1) 斉藤利雄、藤村晴俊、松村 剛、佐古田三郎 国内筋ジストロフィー専門入院施設における筋強直性ジストロフィーの病状と死因の経年変化 第 68 回国立病院学会総合医学会 2014 年 10 月 15 日

2) 久留 聡 筋強直性ジストロフィーに対する人工呼吸療法の現状と課題 筋ジストロフィー合同班会議 2015 年 1 月 9 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

4. 特許取得

無し

5. 実用新案登録

無し

6. その他

無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

経時的心電図解析による致死性不整脈予測因子の分析とデバイス治療適応の検討

担当責任者 田村拓久 国立病院機構東埼玉病院 難治性疾患部門部長
協力担当者 瀬川和彦 国立精神・神経医療研究センター病院 循環器科医長
堀江 稔 滋賀医科大学 呼吸器循環器内科教授
奥村 謙 弘前大学大学院医学研究科 循環呼吸腎臓内科教授

研究要旨

筋強直性ジストロフィー患者は心伝導障害や洞不全症候群のため不整脈のリスクが高く突然死の原因としても重要視されている。本症患者の経時的な心電図解析と遺伝学的情報、重症度や合併症、心イベントとの関連を検索することで、致死性不整脈の予測因子とデバイス治療の適応を検討する。また、ペースメーカー・埋込型除細動器移植施設へのアンケート調査により、本邦での筋強直性ジストロフィーに対するデバイス治療の実態を明らかにする。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーでは心伝導障害や洞不全症候群などが存在し、突然死の要因として不整脈が重視されている。欧米ではペースメーカーや埋込式除細動器などの有効性が報告されているが、本邦での埋込例は欧米に比べ少ないのが実情である。本症の心電図の経時的变化について詳細な報告は乏しく、経時的な心電図解析により致死性不整脈の予測とデバイス適応が可能になればその意義は大きい。また、ペースメーカー・埋込型除細動器移植施設に対して、本症におけるデバイス埋込基準についてのアンケート調査を行い、本邦における本症のデバイス治療の実態を明らかにする。

B. 研究方法

1. 経時的心電図解析

研究協力施設を受診した筋強直性ジストロフィー患者について後方視的に経時的心電図のデータを収集する。CTG リピート数や重症度、呼吸機能や呼吸管理状態、嚥下障害や栄養管理状態、合併症などと、心電図の経時的变化、心イベントの有無・種類等を比較検討し、致死性不整脈の予測因子を検討、デバイス治療適応について考察する。

2. 循環器専門施設へのアンケート調査

ペースメーカー移植術、埋込型除細動器移植術の施設基準を満たした全国の施設に、筋強直性ジストロフィーにおけるデバイス埋込基準とその理由をアンケート調査し、本邦におけるデバイス治療の実態と適応の考え方について海外と比較検証する。

3. 筋疾患専門医と循環器科専門医のコンセンサス形成

2015 年度のワークショップのメインテーマの一つに筋強直性ジストロフィーの不整脈治療を取り上げ、筋疾患専門医と循環器専門医の間で議論を行い、コンセンサス形成を目指す予定である。

C. 結果

2014 年度は心電図解析のプロトコル作成およびアンケート作成を実施した。現在細部の調整中で、まとも次第倫理審査に入る予定である。

D. 考察・結論

本研究により本症における適切なデバイス治療についてのコンセンサスが形成されることを期待する。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 久保田智哉、高橋正紀 筋強直性ジストロフィーにおける筋強直、心臓伝導障害とイオンチャネル異常 臨床病理 2014; 62(3): 246-254

2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

持続血糖測定による詳細な血糖変動の検索とインクレチン療法の有効性検討

担当責任者 高田博仁 国立病院機構青森病院 副院長
協力担当者 荒畑 創 国立病院機構大牟田病院 神経内科医長
岩橋博見 大阪大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科 助教
松村 剛 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長

研究要旨

筋強直性ジストロフィー患者はインスリン受容体のスプライシング異常や筋萎縮のため特有な代謝障害を認める。持続血糖測定器を用いた詳細な血糖変動検索と、インクレチン療法の有効性検討により、本症の耐糖能障害の詳細を明らかにするとともに、標準的治療の確立を目指す。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーでは、インスリン受容体のスプライシング異常によりインスリン感受性が低下する。このため高インスリン血症や糖尿病、高脂血症などの代謝異常が高頻度に存在する。また、神経筋疾患では著しい筋萎縮がエネルギー代謝に影響を及ぼすことから、本症には一般の糖尿病とは異なる病態が存在する。これまで、糖吸収の抑制やインスリン感受性改善を目的として α -グルコシダーゼ阻害薬やチアゾリン系誘導体などの薬剤が試みられているが、本症における耐糖能障害の標準的治療法は確立していない。本研究では、持続血糖測定器を用いて本症の患者における詳細な血糖変動を明らかにするとともに、最近普及が進んでいるインクレチン関連薬の効果を評価することで、本症の耐糖能障害の標準的治療確立を目指す。

B. 研究方法

1. 持続血糖測定による血糖変動の検索

研究協力施設に入院し、本研究の主旨に同意を得られた筋強直性ジストロフィー患者において、持続血糖測定器を用いた4日間の持続血糖測定を行う。測定4日目に75gブドウ糖負荷試験を行う(空腹時血糖150mg/dl以上の患者は除外)。測定期間中は理想体重当たり25-30Cal/kgで食事を提供し、摂食内容を記録し、食事による血糖変動と糖負荷による血糖変動を評価し、遺伝学的情報や身体計測データ、運動機能、合併症等との関連を検討する。

2. インクレチン療法の有効性検討

空腹時血糖130mg/dl以上またはHbA1c7.0%以上10.0%未満、空腹時血中Cペプチド1.0ng/ml以上、年齢20歳以上75歳未満等の条件を満たす筋強直性ジストロフィー患者で、インクレチン療法に同意した患者において、前項と同じ条件で持続血糖測定を実施した後からDPP-4阻害薬を投与す

る。DPP-4 阻害薬投与開始後に、投与前と同様の持続血糖測定を行い、治療効果进行评估する。

C. 結果

2014 年度はプロトコルの作成を行った。現在細部の調整中で、まとめ次第倫理審査に入る予定である。

D. 考察・結論

本研究により本症の詳細な血糖変動が明らかになることで、耐糖能障害の治療法を考慮する上での貴重なデータが得られると期待される。本症における DPP-4 阻害薬の治療効果についてのデータは乏しい。本研究によりインクレチン療法の有効性が明らかになることが期待される。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

1) Takada H, Kon S, Oyama Y, Kimura T, Nagahata F. Liver functional impairment and glycolipid metabolic abnormality in myotonic dystrophy type 1 19th International congress of World Muscle Society 2014 年 10 月 8 日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

中枢神経障害の神経心理学的分析

担当責任者 諏訪園秀吾 国立病院機構沖縄病院 神経内科医長
協力担当者 和田千鶴 国立病院機構あきた病院 神経内科部長
井村 修 大阪大学大学院人間科学部 臨床心理学教授

研究要旨

筋強直性ジストロフィーでは中枢神経障害の存在が知られている。認知機能障害や特有の性格は医療管理のコンプライアンスや QOL にも影響を及ぼしているが、その詳細は不明瞭な点が多い。本研究では各種の神経心理学的評価法を用いて本症の認知機能障害の詳細を明らかにするとともに、適切な対処法の確立を目指す。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーでは MRI における白質異常信号や病理での老人性変化など中枢神経病変の存在が知られている。臨床的にも認知症や無欲的な性格などの特徴を有し、これらは医療管理の必要性理解やコンプライアンス維持の上でも課題となっている。このことは、治験推進や標準的医療の実践の上でも障害となる危険性があるだけでなく、患者側からの QOL の視点を導入することの重要性を示唆する。本症の認知機能障害の詳細はまだ不明瞭な点が多く、適切な対処法も確立していない。本研究では、各種の神経心理学的評価法を用いて本症の認知機能障害の詳細を明らかにするとともに、適切な対応法の確立を目指す。

B. 研究方法

研究協力施設を受診し、本研究に同意の得られた 18 歳以上の筋強直性ジストロフィー患者において、各種神経心理学的評価法を用いた検索を行う。どの検査法・項目

を採用するかについて、各施設での経験や少数例での検討も踏まえ、メールやミーティング、研究会(資料)での議論を元に検討する。

また、筋疾患特異的 QOL スコアである The Indifical Neuromuscular Quality of Life (INQoL) version 2 について、日本語版の作成を進める。

C. 結果

2014 年度にメンバー間で議論を行った結果、神経心理学的検査として、MMSE、トレイルメイキングテスト、FAB、CAT、VPTA などを含む神経心理学的検査、やる気スコア、MDQoL60 などの自記式尺度、SRS-2 など他者評価尺度を採択した。基本的情報として、遺伝学的情報、年齢・性別、最終学歴・就労状況、服薬内容、視力・聴力、斜視の有無、運動機能等の情報を収集し、これらとの関係を考察する。

INQoL 日本語版作成については、翻訳者と研究者が独立して和訳を行い、関係者に

よる協議を踏まえて統一版を作成、これを基に翻訳者による **back translation** を行い、原文との比較検討を実施した。結果として原文と意味の違いを生じさせる相違は見当たらなかったため、現在開発元である **Mapi Research Trust** にレポートを提出し、公式な日本語版として承認を得よう手続き中である。

D. 考察・結論

筋強直性ジストロフィーでは、認知機能障害が医療管理に影響を及ぼしていることに加え、医療関係者と患者側の問題意識のズレが医療効果の低下にもつながっていると懸念される。新規治療を患者の **QOL** 向上に繋げるにはこの問題への対応が重要である。本研究により本症における中枢神経障害の詳細が明らかにされ、適切な対応法が見出されることを期待する。

INQoL 日本語版作成は、今後国際共同治験や臨床研究で **QOL** 評価を行う上で共通の尺度として利用できるものであり、その意義は大きい。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sato H, Kato A, Taji T, Obara K, Abe E, Kobayashi M, Wada C, Toyoshima I.

The examination of the higher brain function disorder in myotonic dystrophy. *Jornal of Akita National Hospital* 2014; 2(2) 5-11

2. 学会発表

1) 田路 智子、加藤 亜希子、佐藤 裕美、畠山 知之、小原 講二、阿部 エリカ、小林道雄、和田 千鶴、豊島 至 筋強直性ジストロフィーにおける高次脳機能障害の検討（第2報）～視覚認知を中心に～ 第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会 2014年10月18日

2) 和田千鶴、田路智子、加藤亜希子、佐藤裕美、畠山知之、小原講二、阿部エリカ、小林道雄、豊島 至 筋強直性ジストロフィー(DM1)の高次機能障害～当院における視覚認知検査結果とこれまでの知見から～ 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会 2015年1月11日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

(資料) 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会抄録集

第 1 回 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会 抄録集

日時：2015 年 1 月 11 日（日） 10:00～16:30

場所：大阪大学中之島センター 講義室 703

大阪市北区中之島 4-3-53

共催

筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究班

主任研究者 松村 剛

筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整備班

主任研究者 小牧宏文

事務局

独立行政法人国立病院機構刀根山病院

〒560-8552 大阪府豊中市刀根山 5-1-1

TEL: 06-6853-2001

FAX: 06-6853-3127

プログラム

敬称略

10:00～10:05 挨拶

<第一部>

座長 関口正幸

1. 10:05～10:20

なぜ筋ジストロフィー症の認知機能にこだわるか～退院支援に苦労している 1

例

諏訪園秀吾

国立病院機構沖縄病院 神経内科

2. 10:20～10:35

Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウス表現型の解析：変異の位置

関口正幸

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第四部

3. 10:35～10:50

筋強直性ジストロフィー (DM1) の brain における splicing 異常

木村 卓

兵庫医科大学内科学講座 (神経・脳卒中科)

<第二部>

座長 白石一浩

4. 10:50～11:05

ベッカー型筋ジストロフィー患者と精神疾患

水野由輝郎¹⁾、森まどか¹⁾、吉田寿美子²⁾、南 成祐^{2,8)}、服部功太郎³⁾、大矢 寧¹⁾、

小牧宏文⁴⁾、大町佳永⁵⁾、藤井猛⁵⁾、竹下絵里⁴⁾、関口正幸⁶⁾、西野一三^{7, 8)}、村田美

穂¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

3) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部

4) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

5) 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科

6) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第四部

7) 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

8) 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
臨床開発部

5. 11:05～11:20

長期入院している Duchenne muscular dystrophy 患者に合併した精神疾患の検

討

白石一浩

国立病院機構宇多野病院 小児科

6. 11:20～11:35

ジストロフィノパチーにおけるけいれん合併の頻度と特徴

竹下絵里¹⁾、小牧宏文¹⁾、森 まどか²⁾、大矢 寧²⁾、本橋裕子¹⁾、石山昭彦¹⁾、

須貝研司¹⁾、佐々木征行¹⁾、村田美穂²⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

7. 11:35～11:50

福山型先天性筋ジストロフィーの中樞神経障害
石垣景子, 村上てるみ, 佐藤孝俊, 石黒久美子, 七字美延, 大澤真木子, 永田 智
東京女子医科大学 小児科

<講演>

座長 井村 修

8. 11:50～12:35

ワーキングメモリ：心のメモ帳
荻阪満里子
大阪大学大学院人間科学研究科

12:35～13:45

昼休み

<第三部>

座長 諏訪園秀吾

9. 13:45～14:00

大脳を測る
中山貴博
横浜労災病院 神経内科

10. 14:00～14:15

筋強直性ジストロフィー (DM1)の高次機能障害～当院における視覚認知検査結果とこれまでの知見から～
和田千鶴¹⁾、田路智子²⁾、加藤亜希子²⁾、佐藤裕美²⁾、畠山知之¹⁾、小原講二¹⁾、
阿部エリカ¹⁾、小林道雄¹⁾、豊島 至¹⁾
1) 国立病院機構あきた病院 神経内科
2) 国立病院機構あきた病院 リハビリテーション科

11. 14:15～14:30

DMD/BMD の AD/HD 傾向評価法の予備的検討
藤野陽生¹⁾、井村修¹⁾、阪上由衣¹⁾、上野紘子¹⁾、新垣ほのか¹⁾、榎本聖香¹⁾、
松村 剛²⁾、斉藤利雄²⁾、藤村晴俊²⁾
1) 大阪大学大学院人間科学研究科
2) 国立病院機構刀根山病院 神経内科

12. 14:30～14:45

ジストロフィン異常症患者に特徴的な認知機能の抽出の試み
上田幸彦¹⁾、前堂志乃¹⁾、諏訪園秀吾²⁾
1) 沖縄国際大学
2) 国立病院機構沖縄病院 神経内科

13. 14:45～15:00

入院中のジストロフィン異常症患者における認知機能と自閉症傾向の関連
吉村直樹¹⁾、上田幸彦¹⁾、前堂志乃¹⁾、諏訪園秀吾²⁾
1) 沖縄国際大学
2) 国立病院機構沖縄病院 神経内科

14. 15:00～15:15 ミスマッチ情報が伝える情報

今泉 敏、中村 文
県立広島大学保健福祉学部

15:15 3015休憩

<講演>

座長 松村 剛

15. 15:30～16:15

筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) における社会的認知障害

河村 満

昭和大学医学部内科学講座 神経内科部門

16:15～16:30 総合討論・挨拶

なぜ筋ジストロフィー症の認知機能にこだわるか ～退院支援に苦勞している1例

諏訪園秀吾
NHO 沖縄病院 神経内科

症例は60歳代女性。臨床診断は顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症。肺炎のために10年以上前に当院入院し気管切開なされている。仰臥位では人工呼吸器装着が必要で夜間吸引が数回必要であり、食事介助が必要。車いすへの移乗は全介助であるが、一度移乗すれば自走可能。一見、言語コミュニケーションはスムーズにとれるように見える。人工呼吸器が小型化した数年前から、自宅へ戻ることを再度希望し始め、三カ所の事業所と検討したがいずれも話がまとまらず失敗に終わっている。多職種連携により本人の強い希望を叶えてあげられることが望まれるところであるが、再三再四、自治体職員・保健所・ケアマネ・在宅訪問看護師などを含めた様々な職種により話し合いがなされていきているにも関わらずうまくいっていない実情がある。なぜ在宅移行が失敗に終わっているかを、認知を含めた諸機能との関連を分析しながら考えていきたい。

Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウス表現型の解析:変異の位置

関口正幸

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では比較的高頻度で中枢症状の併発が報告されており、その病態理解とこれに根ざした治療法の開発は必要性が増しつつある。DMD の責任タンパク質ジストロフィン (全長型 427kDa タンパク質、Dp427 と略す) は筋肉のみでなく脳 (大脳皮質、扁桃体、海馬、小脳など) にも発現している。DMD 遺伝子からは Dp427 の他に、より短いイソフォームである Dp140 や Dp71 も発現する。それぞれのイソフォームの発現は遺伝子変異の位置により影響を受け、脳において、Dp427 欠損のみである場合、Dp427 と Dp140 の欠損である場合、そして、頻度は低い但这些に加え Dp71 も欠損する場合が出現する。短いイソフォームの欠損を伴う症例では、Dp427 のみの欠損に比べ中枢異常が増悪するという報告があるものの、これには否定的な報告もある。本研究の目的は、DMD 中枢症状と遺伝子変異の関係について知見を得ることである。この目的のために Dp427 のみを欠損する mdx マウス、Dp427 と Dp140 の両者を欠損する mdx52 マウスに関して、中枢性行動 (記憶学習、情動性刺激への応答性、新規環境への応答性、社会行動性など) やシナプス分子の組織発現を比較検討した。結果として、Dp427 欠損による中枢性表現型には、+Dp140 欠損で増悪するものとししないものがあることが示唆された。マウスの遺伝背景による影響と合わせて報告する。

筋強直性ジストロフィー(DM1)の brain における splicing 異常

木村 卓

兵庫医科大学内科学講座(神経・脳卒中科)

筋強直性ジストロフィー1型(DM1)は*DMPK*遺伝子の非翻訳領域に存在するCTGリピートの異常伸張が原因の多臓器疾患である。骨格筋では、CUGリピートの伸長したRNAが核内に蓄積し、MBNL1などのスプライシング制御蛋白を核内に取り込むことによって、スプライシング異常を引き起こすという仮説が多く研究者の支持を得てきた。DM1での中枢神経症状(性格変化、認知症、日中過眠など)の発現メカニズムは不明であったが、我々は*Mbnl1*、*Mbnl2*それぞれのノックアウトマウス脳およびヒト剖検脳を比較検討することにより、多数のスプライシング異常を見出し、脳ではMBNL2の関連するスプライシング異常が多く生じていることを報告した。また*Mbnl2*ノックアウトマウスでは記銘力低下や日中過眠に関連した症状を再現することができ、本症での中枢神経症状は、MBNL2の関連するスプライシング異常を介して、引き起こされる可能性が示唆された。さらに脳の各部位でのスプライシング異常の違いを検討し、小脳ではスプライシング異常が起こりにくいこともわかった。小脳でスプライシング異常が起こりにくい原因として、MBNL1/2の局在、CTGリピート数、DMPK-RNAの発現量、DMPK蛋白量を検討し、その結果についても報告する。

ベッカー型筋ジストロフィー患者と精神疾患

水野由輝郎¹⁾、森まどか¹⁾、吉田寿美子²⁾、南成祐^{2, 8)}、服部功太郎³⁾、大矢 寧¹⁾、
小牧宏文⁴⁾、大町佳永⁵⁾、藤井 猛⁵⁾、竹下絵里⁴⁾、関口正幸⁶⁾、西野一三^{7, 8)}、
村田美穂¹⁾

- 1) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
- 2) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部
- 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三部
- 4) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
- 5) 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科
- 6) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第四部
- 7) 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
- 8) 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
臨床開発部

【目的】ベッカー型筋ジストロフィー(以下 BMD)患者の 10～25%に知的障害(IQ75 未満)を合併するが、精神疾患の合併は知られていない。当院 BMD 患者の精神疾患の頻度、精神疾患合併 BMD 患者の背景(精神疾患と知的障害、運動機能、特定の遺伝子変異)について検討した。【方法】当院に受診した男性 dystrophinopathy 患者で、臨床的に DMD が否定され、16 歳以上で受診歴がある集団を対象とした。カルテで精神疾患の既往や合併の有無、知的障害、歩行の可否、遺伝子変異を調査した。【結果】69 名の BMD 患者が該当し、11 名に精神疾患を認めた[神経症性障害 8 名(適応障害 6 名、全般性不安障害 1 名、強迫性障害 1 名)、統合失調症 3 名、双極性感情障害 1 名]。うち知能検査を施行した 6 名の平均 IQ は 71.0(50～86、IQ75 未満は 3 名)であった。11 名中 10 名(90.9%)では精神症状発症時は歩行可能であり、ジストロフィン遺伝子検査結果が利用できる 9 名中、欠失 7 名(EX45-47 3 名、EX45-48 1 名、EX45-53 1 名、EX26-44 1 名、EX48-51 1 名)、点変異 2 名であった。hot spot(Ex45-55)変異は 6 名、intron44 を含む変異 6 名(66.6%)だった。精神疾患の既往のない 58 名では、検査を施行した 2 人の IQ は 99、62、歩行可能 39 名(67.2%)、ジストロフィン遺伝子検査結果が判明した 44 名のうち欠失 42 名、点変異 2 名、重複 1 名で、30 名(68.1%)が intron44 を含んでいた。【結論】BMD では神経症性障害(適応障害)と統合失調症を多く発症する可能性があり、発症時歩行可能の割合が高く、運動障害の重症度と精神疾患の発症は関連しないと考えた。精神疾患の有無と特定の変異との関連は明らかではなかった。

長期入院している Duchenne muscular dystrophy 患者に合併した 精神疾患の検討

白石一浩
宇多野病院 小児科

＜はじめに＞Duchenne muscular dystrophy(DMD)に合併する精神発達遅滞は、原因蛋白である dystrophin の中枢神経での機能不全の一つの現れであると考えられている。Dystrophin の機能不全により、他の疾患の合併がないかを調べる。

＜対象、方法＞長期入院中の DMD 患者 20 名(平均年齢 26.8 歳 14-38 歳)を対象に現在の状況、カルテ記載より発達障害に精通した小児神経専門医と精神科医が DSM-IV-TR によって診断した。

＜結果＞精神発達遅滞だけではなく、自閉性障害(autism spectrum disorder)4 例、学習障害 2 例、統合失調症 2 例、強迫性障害 1 例、うつ病性障害 1 例の合併例がみられた。

＜考察＞dystrophin は中枢ではシナプスに存在するといわれている。自閉症ではシナプス構成蛋白の遺伝子異常が報告されており、dystrophin の自閉症への関連が示唆される。今回の症例は長期入院という環境の影響も考慮が必要である。DMD では筋症状が注目されるが、精神発達の遅れや自閉症の症状は小児期から観察されるので、日々の診療において、筋力低下のみならず、言葉の発達、行動上の問題、学校でのやりとりなどに関する問診も必要である。また、成人期以降においては、呼吸器の使用により精神症状の訴えを、的確に評価するのは困難であるが、精神疾患のなかには、内服でコントロール可能なものもあり、精神症状が見られた場合には、精神疾患発症の可能性も念頭においたケアが必要である。

ジストロフィノパチーにおけるけいれん合併の頻度と特徴

竹下絵里¹⁾、小牧宏文¹⁾、森まどか²⁾、大矢 寧²⁾、本橋裕子¹⁾、石山昭彦¹⁾、
須貝研司¹⁾、村田美穂²⁾、佐々木征行¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

【はじめに】ジストロフィノパチーは、知的障害、自閉傾向などの中枢神経症状を伴うことがある。てんかんや熱性けいれんが合併しやすいとの意見もあるが、大規模に検討した報告は少ない。【目的】ジストロフィノパチーにおけるけいれん合併の頻度と特徴を明らかにする。【対象・方法】対象は、遺伝子検査または筋病理からジストロフィン異常が確定している Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者 283 人と Becker 型筋ジストロフィー (BMD) 患者 71 人の計 354 人 (年齢 11 ヶ月～49 歳)。けいれん合併の頻度と特徴について、診療録を後方視的に調査した。ジストロフィン遺伝子変異とけいれん合併の関連を検討した。【結果】対象 354 人中 46 人 (13%) にけいれん合併があり、DMD34 人 (DMD の 12%)、BMD12 人 (BMD の 17%) であった。けいれんの内訳は、熱性けいれん 27 人 (全体の 8%、DMD22 人 (8%)、BMD5 人 (7%))、胃腸炎関連けいれん 1 人 (全体の 0.2%、DMD1 人 (0.4%))、てんかん 18 人 (全体の 6%、DMD11 人 (3%)、BMD7 人 (10%)) であった。熱性けいれんは、全例が 5 歳以下に発症し、発作回数 5 回以下で、予後良好であった。てんかんの分類は、全般てんかん 8 人 (44%)、部分てんかん 7 人 (39%)、不明 3 人 (17%) であった。10 歳以下に発症する例が 13 人 (72%) と多く、発作回数 10 回以下が 12 人 (67%) であった。治療は抗てんかん薬単剤投与が 10 人 (56%)、複数の薬剤投与が 7 人 (39%)、無投薬が 1 人 (6%) であった。15 例 (83%) はてんかん発作のコントロール良好であった。DMD と BMD の比較では、BMD にてんかんの合併が有意に多かった (χ^2 検定、 $P=0.04$)。ジストロフィン遺伝子変異との関連では、熱性けいれん合併例は変異がエクソン 44 より 3' 末端側にあることが多かった (χ^2 検定、 $P=0.0008$)。【考察】ジストロフィンとは、シナプス後の GABA 系ニューロンの調整に関連していると考えられている。ジストロフィノパチーの 8% に熱性けいれん、6% にてんかんを合併し、日本の一般小児 (熱性けいれんが約 4%、てんかんが約 0.8%) よりも頻度が高い可能性がある。特に BMD ではてんかんの合併が多い傾向があった。また、遺伝子変異がエクソン 44 より 3' 末端側にある場合に熱性けいれん合併が多い傾向があり、脳で発現するアイソフォームと関連する可能性がある。【結論】ジストロフィノパチーでは 13% にけいれんを合併し、特にてんかん合併のリスクがあり、BMD で顕著であった。熱性けいれんは、エクソン 44 より 3' 末端側の変異例で合併しやすい傾向がある。

福山型先天性筋ジストロフィーの中枢神経障害

石垣景子、村上でるみ、佐藤孝俊、石黒久美子、七字美延、大澤真木子、永田智
東京女子医科大学医学部 小児科

福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)は日本人に頻度が高い常染色体劣性遺伝性疾患で、重度の筋ジストロフィー、神経細胞遊走障害による脳奇形と眼合併症が特徴である。7割は3〜4歳頃にいざりを最高到達機能とする典型型で、残りの1割が定額獲得しない重症型、1.5割は歩行獲得する軽症例である。創始者変異と言われる *FKTN* の3'非翻訳領域における3kbのレトロトランスポゾン挿入変異は、FCMD患者の90%にホモ接合型として認め、創始者変異と点変異のヘテロ接合型により、重症型、軽症など非典型例を生じる。頭部MRI画像は側頭から後頭にかけての丸石様皮質異形成(旧滑脳症II型)、前頭葉優位に多小脳回が有名であるが、他に厚脳回、小脳嚢胞様所見も特徴である。低年齢ではT2強調・FLAIR画像で白質に高信号を認めるが、発達に伴いこの変化は消失する。胎児脳の病理では、 α -ジストログリカンの糖鎖の染色性が低下している部分でグリア境界膜が破綻し、グリア・神経細胞組織が軟膜に突出する所見が確認され、皮質形成異常の原因と推察されている。また、*fukutin* は神経細胞遊走だけでなく、分化にも影響すると考えられ、これらの機序により中枢神経障害を生じると考えられている。臨床的には、ほとんどの典型例の患者で、IQ30〜50程度であり、中等症から重度の知的障害を呈する。当科通院中の48例の後方視的検討では、ヘテロ接合型では80%以上が喃語または単語数語のみの獲得に留まったのに対し、ホモ接合型では78%以上が二語文以上を獲得していた。二語文以上を最終的に獲得した例においても、言語の獲得は比較的遅く、指示を良く理解する一方で単語発語に遅れが見られる傾向があった。有意語が3歳以上、二語文は5-8歳と小学校入学後に獲得する例も多く認められた。知能検査はWISCで評価可能な例はほとんどなく、田中ビネーまたは大脇式、または津森稲毛式や新版K式による発達検査が行われていた。知能障害の程度は頭部MRI画像異常の程度と一致し、多くが最高運動到達能による臨床分類とも一致していた。一方で、典型例であるにも関わらず言語獲得が著しく遅い一群もみられ、これらはほぼ全例難治性てんかんを合併し、抗てんかん薬多剤による治療を行われていた。けいれんの合併は60%以上にみられ、多くが1剤でコントロール良好だが、20%弱の例が難治性で多剤での治療を要した。ヘテロ接合型ほどけいれんを早期に発症し、難治である傾向がある。

ワーキングメモリ:こころのメモ帳

荳阪満里子

大阪大学大学院人間科学研究科

大阪大学情報通信研究機構

ワーキングメモリ(**working memory**)は、目標とする行動のために必要な情報を心の中に保持できるように、処理(行動)と保持を支える脳の機能である。

「2階に上がったのだが、何しに上がったのか忘れてしまう」

このような目標を忘れることは、誰でも経験することだと思われる。2階にメガネを取りに行ったのだが、床に散らばった雑誌を片付けているうちに、メガネのことを忘れてしまうのである。

ワーキングメモリは、たとえば「メガネを取りに行く」という目標行動を可能するための、いわば「こころのメモ帳」であり、これがうまく働かなくなると、未来の行動に支障をきたすことになる。

私たちの日常生活では、あることがらを集中して記憶することは少なく、行動しながら記憶しなければならない場合がほとんどである。たとえば、文章を読んで理解することもその一例である。読んだ内容を記憶しておかなければ、内容を理解することは難しい。ワーキングメモリは、こうした日常生活の二重課題(**dual task**)に対応するとともに、思考や学習など高次な認知機能を支えるのに重要な役割を担っている。

ここでは、読みと保持の二重課題のもとで、ワーキングメモリの容量とその個人差を測定するリーディングスパンテスト(**reading span test, RST**)について紹介して、そのテストにみられる個人差をもとに、ワーキングメモリの特徴を考えてみたい。

また、**RST** を実施している時の脳の活動をfMRIによるニューイメージング手法を用いて測定した結果から、ワーキングメモリを支える脳の領域について紹介したい。なかでも、ワーキングメモリの司令塔ともいえる中央実行系 (**central executive, Baddeley, 1986**)の注意の制御機能について、個人差をもとにその脳のしくみについて考えたい。

大脳を測る

中山貴博

横浜労災病院 神経内科

【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者の大脳は萎縮している,と言われている. 萎縮の原因は, 臥床や低酸素血症, 人工呼吸器使用などとの関連が言われているが, 明確には判明していない. そこで大脳の萎縮を評価する方法を提案する.

【対象】(1) 頭部打撲等で頭部 CT を撮影した非神経疾患の頭部 CT を正常対照とした. 10-30 歳までの合計 32 名を病院の画像データベースから抽出した. (2) 患者は, 当院受診中で頭部 CT を撮影したことがある 5 名(年齢:23-31 歳)を対照とした. 診断は, Exon 45-54 欠損, Exon 45 欠損, Exon 2 重複, 病理診断のみ 2 名であり, 全ての患者の歩行不能年齢は 11 歳未満であった. 5 名中 2 例は大学卒. 2 名は大学進学希望があったが, 大学の受け入れや家庭の事情で進学できなかった. 1 名は軽度の知的障害を認めた. 5 名中 2 名は夜間の非侵襲的人工呼吸器管理療法(NPPV)を使用し, 2 名は終日 NPPV を使用, 1 名は肺活量 2L 以上あり人工呼吸器は使用していなかった.

【方法】(1) 上記対象の DICOM 画像を Onis Viewer を使用し匿名化して収集. (2) Image/J を使用し, DICOM 画像の Window 幅を下限値 32740-上限値 32870 とし 8 bit の白黒画像化. (3) MRICro を用いて全てを TIFF 画像に変換後, 寝台等の頭蓋外物質を Photoshop®で消去. (4) Image/J を用い Analyze フォーマット化し, MRICro を用いて前交連の座標をヘッダーファイルに書き込み. (5) Matlab 上で SPM 5 を用いて標準化(Normalize). (6) NifTI フォーマットのファイルを Analyze フォーマット化し, それらを eZIS Ver3.2 のデータベースとした. (7) 患者脳と比較した.

【結果】目視で見られた DMD 患者の前頭葉の萎縮傾向は, 計算画像でも同様に, -2SD 以上の萎縮が見られた.

【考察】標準脳データベースを作成し, DMD 患者脳の前頭葉萎縮を観察できた. 本患者群は殆どが知的障害なく, 終日車いす等で活動をしている. また人工吸気療法を使用していなくても前頭葉の萎縮が見られた. 従来の臥床や低酸素血症との関連だけでなく, 疾患自体が前頭葉萎縮を生じている可能性を示唆した. 本研究では経年的な評価が実施できなかったことが問題である. また, 正常データベースの例数が少ないこと, 3D データにする際に補完をしていることから, 細かい 3D データの蓄積が望まれた. 本研究では MRI との比較は実施しなかった. 頭部 MRI を撮影した非神経疾患患者の例数がさらに少なく, また本患者群でも頭部 MRI を撮影できたのは 1 名だけで有り, MRI については検討を要する.

筋強直性ジストロフィー(DM1)の高次機能障害 ～当院における視覚認知検査結果とこれまでの知見から～

和田 千鶴¹⁾, 田路 智子²⁾, 加藤 亜希子²⁾, 佐藤 裕美²⁾, 畠山 知之¹⁾, 小
原 講二¹⁾, 阿部 エリカ¹⁾, 小林 道雄¹⁾, 豊島 至¹⁾

1) 国立病院機構あきた病院 神経内科

2) 国立病院機構あきた病院 リハビリテーション科

筋緊張性ジストロフィーの中樞神経症状の報告は、20 世紀初頭に散見され、Maas ら (1937 年) が 'Mental changes in families affected by dystrophia myotonica' の中で、知的障害、特徴的気質、多様な反応性についてまとめている。その後の研究において、これまで、成人発症の筋強直性ジストロフィータイプ1 (以下 DM1) では、知的障害、注意障害、アパシー、病識の乏しさ、人格障害、眠気、疲労感などに加え、表情認知の機能低下、遂行機能障害 (Dysexecutive 症候群)、視空間認知障害などの報告がなされており、本疾患の中樞神経障害は多様な側面から構成されていることが伺える。患者の日常生活において、視覚認知機能障害が大きく問題となっているようにはみえないが、我々の preliminary study でも、図形の模写課題にて、長方形の重なりを四角形の組み合わせで描く特徴的な結果が得られた。構成障害は視覚認知機能が関与しており、さらに標準高次視知覚検査と追加課題を行い DM1 の視覚認知機能について検討したので今回はその結果を提示する。また、これだけ多様な中樞神経障害を持ちながら日常生活においては困惑を示さず 'それなり' に過ごしている患者も多くおり、日常の身体診察では我々が症状を把握しにくいことも事実である。この背景にどのような要素が関連しているのか、患者の QOL にどの程度関連があり、どのような介入が可能であるか、また、画像所見や病理所見との対比についても個々の患者で検討していく必要があると思われる。

DMD/BMD の AD/HD 傾向評価法の予備的検討

藤野陽生¹⁾, 井村 修¹⁾, 阪上由衣¹⁾, 上野紘子¹⁾, 新垣ほのか¹⁾, 榎本聖香¹⁾,
松村 剛²⁾, 齊藤利雄²⁾, 藤村晴俊²⁾

1) 大阪大学大学院人間科学研究科

2) 国立病院機構刀根山病院神経内科

【問題】Duchenne 型, Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) 患者の中には, コミュニケーションや対人場面での社会性の問題、衝動性のコントロールの問題を持つ患児の割合が高いとする報告がある。ステロイドの副作用として、衝動性や情緒的問題の発生が生じる可能性も含め、検討する必要がある。DMD/BMD の生命予後が人工呼吸器や心疾患の治療により大きく改善されたことにより、療養生活における問題に対して、いかに支援していくかが課題となっている。本研究では、特に筋ジストロフィー患者の注意の持続と衝動性 (AD/HD 傾向) に焦点を当てる。しかし、筋ジストロフィー患者を対象とした、AD/HD 傾向を測定した研究はほとんどなく、運動機能が低下しているため、既存の評価尺度の使用が可能かどうか検討されていない。本研究では、予備的検討として、若年患者における評価を試みた。

【方法】調査協力者: 6-15 歳の DMD/BMD 患児 26 名 (DMD=23, BMD=3) および保護者 26 名。測定尺度: ADHD 評価スケール (ADHD-RS 家庭版)、Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ: 患児の適応・困難さの評価)、WISC-IV より「単語」と「行列推理」(知的機能)。アクチグラフ (A.M.I.社製マイクロ・モーションロガー) により活動量を計測。手続き: デモグラフィックな情報と ADHD-RS と SDQ は保護者が子どもについて評価を行った。患児は、アクチグラフを非利き手に装着し、WISC-IV の 2 課題を行った。

本研究は、国立病院機構刀根山病院、大阪大学人間科学研究科の倫理委員会より承認を得て実施された。

【結果】ADHD-RS の信頼性係数は、いずれも十分な値であった (不注意: $\alpha=.84$ 、多動・衝動性 $\alpha=.85$)。ステロイドの服用有無では、ADHD-RS、SDQ の得点に差がなかった。ADHD-RS 多動・衝動性の得点は、アクチグラフの活動量と有意に相関していた。また、ADHD-RS の得点は、SDQ の総得点と強く相関していた。ADHD-RS では、2 名の患児の得点が高く、SDQ では 4 名の患児が基準値を上回り、適応の困難さを示した。

【考察】ADHD-RS の項目には、運動機能に関する質問項目も含まれているが、本尺度は DMD/BMD の患児にもある程度適用できると考えられる。今回の対象者の年齢の平均は 11 歳であり、若年者においては、一定の適用可能性があると考えられる。AD/HD 傾向の高い子どもの頻度は不明であるが、ADHD-RS と SDQ において、重複して高得点を示す者がいることから、適応上の問題を有する患児が少数ながら存在していることは確かであろう。早期の適応困難に対する支援とともに検討が必要と考えられた。

ジストロフィン異常症患者に特徴的な認知機能抽出の試み

上田幸彦¹⁾ 前堂志乃¹⁾ 諏訪園秀吾²⁾

1) 沖縄国際大学

2) 国立病院機構沖縄病院神経内科

【緒言】

ジストロフィン異常が認知機能異常と関連する可能性は従来から指摘されており (Waite, Brown & Blake, 2012)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー症児において認知機能のアンバランスが障害早期から生じていることが報告されていた (小野・藤田、1992)。そこで我々はこれまでに、広範囲の認知機能検査の中から本症患者でも施行可能な 22 種類の認知機能検査を用いて成人のジストロフィン異常症患者にも認知機能のアンバランスが存続しているのかどうかを調べてきた。その結果、成人においても聴覚的情報の継時処理能力が低下しているが、時間に沿った処理を要しない聴覚情報・視覚情報処理、言語理解、記憶においては低下がみられないことが明らかになった (上田ら、2012)。しかしこのように多数の認知機能検査を毎回実施することは困難である。そこで、ジストロフィン異常症患者の特徴的な認知機能を捉えるために必要な検査項目を絞りこむために今回の研究を行った。

【方法】

遺伝子診断によりジストロフィン異常症と診断された 15 名に対してこれまでにウェクスラー成人知能検査 (WAIS-III) から 10 検査、絵画完成、単語、類似、算数、行列推理、知識、理解、記号探し、語音整列、数唱。標準注意検査 (CAT) から 5 検査、聴覚性検出、シンボル・ディジット・モダリティテスト、記憶更新、PASAT、ポジション・ストループテスト。ウェクスラー記憶検査 (WMS-R) から 7 検査、論理的記憶 (I)、視覚性対連合 (I)、言語性対連合 (I)、図形の記憶、論理的記憶遅延再生 (II)、視覚性対連合遅延再生 (II)、言語性対連合遅延再生 (II)、合計 22 の認知機能検査を行った。これらすべての認知機能検査結果に対して因子分析を行った。因子抽出は重みなし最小 2 乗法を用い、回転はプロマックス回転を行った。

【結果】

5つの因子が抽出された。第1因子は「言語理解・推理能力」、第2因子は「継時的聴覚情報処理・記憶能力」、第3因子は「作動記憶・視覚情報処理能力」、第4因子は「短スパン記憶能力」、第5因子は「聴覚情報処理能力」と命名した。

【考察】

今回の結果からジストロフィン異常症患者の特徴的な認知機能を捉える検査としては「言語理解・推理能力」は単語と行列推理、「継時的聴覚情報処理・記憶能力」は語音整列と論理的記憶、「作動記憶・視覚情報処理能力」は PASAT と図形記憶、「短スパン記憶能力」は言語性対連合、「聴覚情報処理能力」は聴覚性検出、記憶更新が考えられる。

入院中のジストロフィン異常症患者における 認知機能と自閉症傾向の関連

吉村直樹¹⁾、上田幸彦¹⁾、前堂志乃¹⁾、諏訪園秀吾²⁾

1) 沖縄国際大学

2) 国立病院機構沖縄病院 神経内科

【問題と目的】ジストロフィン異常症においてある一定の割合で認知機能障害や発達障害傾向が認められている(上田ら,2012;柴田ら,2012 など)。しかし認知機能障害と発達障害傾向の異同や関連は明らかにされていない。そこで本研究は認知機能と自閉症傾向との異同や関連について検討することを目的とした。

【方法】遺伝子診断により診断名が確定した入院中の DMD 患者 11 名と BMD 患者 1 名(平均年齢 33.83 歳、SD:7.33)を対象とした。2014 年 7 月に患者の許可を得て対人応答性尺度(SRS-2 Adult Form (Relative / other Report))の回答を看護師に依頼した。認知機能は 2012 年に行われた神経心理学的検査の結果を使用した。神経心理学的検査は WAIS-III より「絵画完成」「単語」「類似」「算数」「行列推理」「知識」「理解」「記号探し」「語音整列」「数唱

、WMS-R より「論理的記憶(直後・遅延)」「視覚性対連合(直後・遅延)」「言語性対連合(直後・遅延)」「図形の記憶

、CAT より「聴覚性検出課題」「SDMT」「記憶更新検査」「PASAT」「ポジションストループ検査」、BADs より「規則変換カード検査」「時間判断検査」を使用した。分析には相関分析と重回帰分析(ステップワイズ法)を用いた。

【結果】「言語性対連合」「視覚性対連合(遅延)」「聴覚性検出」「PASAT1 秒条件」は SRS-2 の合計得点や下位尺度との間におおよそ中程度の負の関連が見られた(一部は統計的に有意。 $r=-.58\sim-.79$, $p<.05$)。また、「ポジションストループ検査所要時間」においても SRS-2 と正の相関が見られ、下位尺度の一部には統計的に有意な関連が見られた($r=.58\sim.69$, $p<.05$)。そのほか「類似」「記号探し」「SDMT」「PASAT2 秒条件」などで、有意ではないが $r=-.40$ 以上の負の相関が見られる。さらに、すべての検査項目を説明変数とし、SRS-2 の合計得点・下位尺度得点を目的変数とした重回帰分析では、「知識」「理解」「聴覚性検出課題」「SDMT」「PASAT2 秒条件」が負の方向、「ポジションストループ検査所要時間」が正の方向で SRS-2 の合計得点や下位尺度の得点を予測していた($R^2=.43\sim.89$, $p<.05$)。

【考察】DMD 患者は以前から継次処理の低下が指摘されている(吉岡,2010 など)。今回、SRS-2 の合計得点の予測変数に「PASAT2 秒条件」も含まれていたことから、ジストロフィン異常症患者の自閉症傾向にも継次処理能力が関連している可能性が示唆された。また SRS-2 の一部の下位尺度得点の予想変数として「SDMT」や「聴覚性検出課題」が選択されており、ジストロフィン異常症患者の自閉症傾向には注意力や処理速度の低下、記憶の容量なども関連している可能性がある。

ミスマッチ情報が伝える情報

今泉 敏、中村 文
県立広島大学保健福祉学部

人は複数のしばしば対立する情報を統合的に解釈しながら適切な行動を選択している。本研究発表では複数の情報がミスマッチを起こした場合に何が起こるのか、音声コミュニケーション機能と摂食・嚥下機能を対象に行った研究の結果を述べる。

音声コミュニケーション機能に関する研究では、褒め言葉を褒める口調(賞賛)または責める口調(皮肉)、責める言葉を責める口調(非難)または褒める口調(冗談)で話した短い音声を使用して、発話意図理解機能を研究した。賞賛や非難表現に対しては小学1, 2年生でも成人レベルの高い正答率であったものの、対立する情報を含む皮肉や冗談に対しては小学3年生にならないと成人レベルには達しなかった。また自閉症児では皮肉や冗談の正答率がチャンスレベルであった。上記の音声表現を用いて話者の気持ち(快か不快か)や聞き手自身が受ける気持ち(快か不快か)を判断する課題を行う時の脳活動を事象関連機能的磁気共鳴画像法によって解析した。その結果、背内側前頭前野は両判断課題とも有意に活動した。音声の言語属性(褒め言葉、責め言葉)と感情属性(褒める口調、責める口調)は話者の気持ちや聞き手自身の気持ちの判断過程で相互に干渉しあい、背内側前頭前野は両属性の統合結果に基づいて行われる話者の気持ちや聞き手自身の気持ちの推定に関与していることが示唆された。

摂食・嚥下機能に関する研究では、あらかじめ提示される音声情報と実際に摂取する飲料の種類とが一致する場合と一致しない場合の風味や摂食・嚥下運動を比較した。その結果、飲料、年齢にかかわらず、予測が成立しない場合に、飲料をおいしく感じず、主観的な飲み込みにくさが増大した。また、高齢者では、飲料の種類にかかわらず、予測が成立しない場合に嚥下反射のタイミングが変化した。音声情報によって引き起こされた先行期における認知と実際に摂取した飲料の感覚情報のミスマッチが風味や摂食・嚥下運動へ影響することが示唆された。

これらの結果は、ミスマッチを引き起こす情報に対して統合的に解釈し適切な認知行動を選択できるためには一定の条件があること、自閉症などの障害がある場合や高齢者、定型発達児でも低年齢である場合など対象によっては統合的解釈の成立が困難であることを示唆している。

筋強直性ジストロフィー1型(DM 1)における社会的認知障害

河村 満

昭和大学医学部内科学講座 神経内科学部門

筋強直性ジストロフィー1型(DM 1)は筋症状の他に多彩な症候を呈する多臓器疾患であり、脳にも病変がみられる。これまでの研究から、DM 1 患者は、独特な性格や特有のコミュニケーション様式を有することが知られている。しかし、このような性格や行動の異常を引き起こしている認知基盤・神経基盤についてはほとんど検討がみられなかった。我々はDM 1 の特有の性格・行動について社会的認知機能という側面から検討するため、DM 1 における情動認知、および心理推測能力を検討した。さらに、これまでの研究では十分に言及されていなかった脳病変についても検討を行い、情動認知成績との関連を調べた。

情動認知機能については表情感度測定課題を用いて検討を行い脳病変の程度との相関を調べた。結果、DM 1 群は、健常者群と比較して怒りと嫌悪の表情に対する感度が低下しており、嫌悪表情感度は側頭葉病変の強さと、怒り表情の感度は前頭葉、側頭葉、島の病変の強さと正の相関がみられた。

心理推測能力については心の理論機能を測る課題として、失言課題とまなざし課題を用いた。結果、DM 1 群は、健常者と比較して失言検出およびその「理由」に関する成績が低下していた一方、その他の項目に関して有意差はみられなかった。また、まなざし課題においてもDM 1 群は有意な成績低下を示した。

検討の結果から、筋強直性ジストロフィーの行動障害は知能低下や性格傾向、コミュニケーションの問題などが複雑に絡み合っているものと推測される。自閉症と比較して、DM 1 では脳病変が観測しやすいため、自閉症的行動障害を脳科学的に検討する際の重要な手がかりとなる可能性がある。DM 1 患者において観察された病変の分布は、既に報告されている研究で情動処理との関連が指摘されている領域と一致する。DM 1 における社会的コミュニケーションの障害は、こうした情動処理ネットワークの病変によることが示唆された。

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

先天性筋強直性筋ジストロフィー医療管理の実態調査

担当責任者 石垣景子 東京女子医科大学 小児科講師

研究要旨

筋強直性ジストロフィーでは子世代が親世代よりも重症化しやすい表現促進現象が知られている。母親が罹患者の場合は先天性患者が生じやすく、羊水過多や仮死・呼吸障害、哺乳障害など深刻な障害により高度な医療管理を必要とする例が少なくない。分娩管理においても、子宮収縮剤による横紋筋融解症リスクなど、本症の妊娠・周産期管理には課題が多い。小児科医および産婦人科医を対象とした全国規模のアンケート調査により、本邦における先天性筋強直性ジストロフィーの医療管理実態の把握と注意喚起を図る。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィー1型は *DMPK* 遺伝子の3'非翻訳領域に存在する CTG 反復配列の延長によって生じる。延長した CTG 配列は、転写や体細胞分裂、減数分裂の際にその長さが変化することが知られている。このため、子世代は親世代よりも発症年齢が低く重症化しやすい表現促進現象が知られている。とくに、母親が罹患者の場合は母親が軽症でも、羊水過多や仮死・呼吸障害、哺乳障害など深刻な障害を持つ先天性患者が生じることが少なくない。また、子宮収縮抑制剤(リトドリン等)を本症患者に使用すると横紋筋融解症を生じる危険性が高いなど、本症患者の妊娠・周産期管理には慎重な対応が必要である。しかし、軽症例では自身の罹患に気づいていないために、対応が後手に回り、トラブル発

生後に気づかれる例も少なくないのが現実である。本研究では本症の妊娠・周産期管理における問題についての全国規模のアンケート調査により、先天性筋強直性ジストロフィー医療管理の実態把握と注意喚起を図る。

B. 研究方法

1. 小児科医対象アンケート調査

全国の小児科施設長および新生児特定集中治療施設を対象に先天性筋強直性ジストロフィーについての診療経験について一次調査を行う。一次調査の回答を元に、協力可能施設に周産期・新生児期管理の問題、運動・精神発達、予後等についての二次調査を実施する。

2. 産婦人科対象アンケート調査

全国の産婦人科病院に対して筋強直性ジストロフィー患者・先天性筋強直性ジスト

ロフィー患者の診療経験について一次調査を行う。一次調査の回答を元に、協力可能施設に、妊娠・周産期管理の問題、妊娠時点で診断確定例と未診断例における対応・予後の違い、未診断例が発見された経緯等について二次調査を実施する。

C. 結果

2014年度は全国アンケート調査の調査項目・方法について検討を行った。現在研究計画書を作成中で倫理審査の後に調査を実施する予定である。

D. 考察・結論

本研究により先天性筋強直性ジストロフィーの医療管理の実態が明らかになるとともに、本症についての関心を惹起しトラブルの防止につながることを期待する。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

筋ジストロフィー指定難病検討資料の作成

担当責任者 松村 剛 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長
分担担当者 高橋正紀 大阪大学大学院医学研究科 神経内科助教
久留 聡 国立病院機構鈴鹿病院 臨床研究部長
高橋俊明 国立病院機構仙台西多賀病院 神経内科医長
高田博仁 国立病院機構青森病院 副院長
石垣景子 東京女子医科大学 小児神経科講師
小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科医長
木村 円 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
早期探索的臨床試験室長
武田伸一 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
センター長
分担協力者 齊藤利雄 国立病院機構刀根山病院 神経内科医長

研究要旨

筋ジストロフィーの指定難病移行に向けた検討資料を作成した。遺伝学的・表現的多様性の存在、分類不能例の存在等を踏まえ、筋ジストロフィーを一単位としたファクトシートを作成した。臨床症状と遺伝学的・免疫組織学的・一般病理学的所見に基づく診断基準とし、重症度基準では運動機能障害に加え、生命予後に直接的な影響を有し運動機能障害と無関係に生じる呼吸機能障害、心機能障害・不整脈、嚥下障害についても考慮した。

A. 研究目的

筋ジストロフィーは、これまで1964年の「進行性筋萎縮児対策要項」に基づき、全国に教育機関が隣接した専門病棟が設置され、研究班が組織されるなどの対策が施されてきたが、在宅患者との不平等性、特定疾患における医療費助成制度が受けられないなどの課題があった。2014年の「難病の患者に対する医療棟に関する法律」成立を踏まえ、日本筋ジストロフィー協会は指

定難病への移行を希望する旨機関決定した。こうした状況を踏まえ、筋ジストロフィーが指定難病に移行するための検討資料を作成する。

B. 研究方法

指定難病の対象疾患は、①発病の機構が明らかで無く、②治療方法が確立して無く、③稀少な疾病(人口の0.1%程度以下)であって、④長期の療養を必要とするもので、客観的な診断基準(又はそれに準ずるも

の)が確立していることが条件となる。

筋ジストロフィーの古典的分類は遺伝形式、臨床症状(発症年齢、初発罹患部位、特徴的合併症等)、病理所見等に基づいて行われていたが、遺伝性筋疾患には遺伝学的多様性と表現型の多様性があるため、古典的分類により個別疾患とした場合混乱が生じる。近年、原因遺伝子の発見が進むにつれ原因遺伝子やタンパク質に基づく分類もなされるようになってきたが、まだ原因遺伝子が不明な患者も多く、責任遺伝子や蛋白に基づく疾患単位では多くの患者が対象外となる危険性がある。このため、筋ジストロフィー全体を疾患単位として、臨床症状と、遺伝学的・免疫組織学的所見または一般病理所見による診断基準を作成することとした。筋ジストロフィーの一部においては、運動機能障害が軽度で、心不全や不整脈、嚥下障害、その他の合併症が前景となる場合がある。このため、臨床症状として特徴的な合併症も挙げた。

重症度基準では、運動機能障害に加え、生命予後に直接的な影響を及ぼす呼吸機能障害、心機能障害・不整脈、嚥下障害について考慮した基準を作成した。

本症の希少性は広く知られているところであるが、個人情報保護もあり本邦における全国的な疫学調査は長期間実施されていないため、正確な疫学的統計データは無い。このため、秋田、長野、鹿児島における調査データや過去の文献、海外の文献を元に本症の疫学的推定を行った

C. 結果

筋ジストロフィーの概念、疫学、病因、症状、治療法・医療的課題等についてまとめた筋ジストロフィーファクトシート(資料

1)を作成した。これを元に指定難病検討委員会資料(資料2)を作成した。

D. 考察・結論

筋ジストロフィーでは新規治療の開発が進みつつあり、欧米では限定承認を受けた薬剤も見られるようになっている。新薬の登場は患者にとって待ち望んでいるものだが、その費用負担が課題となる。また、筋強直性ジストロフィーのように、全身性の合併症を有する疾患では、これまで費用負担により検査や治療に支障を来す症例もあった。筋ジストロフィーが指定難病に入るとは、早期からの医療管理・新規治療の導入だけで無く、再生医療研究など基礎研究促進の上からも意義深い。

今回の作業は、疾患ごとに各研究班が独自に行ったため、小児慢性特定疾患や類似疾患との間で診断基準や重症度基準の統一化が不十分な懸念がある。今後疾患群における基準の調整を考慮すべきと考える。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

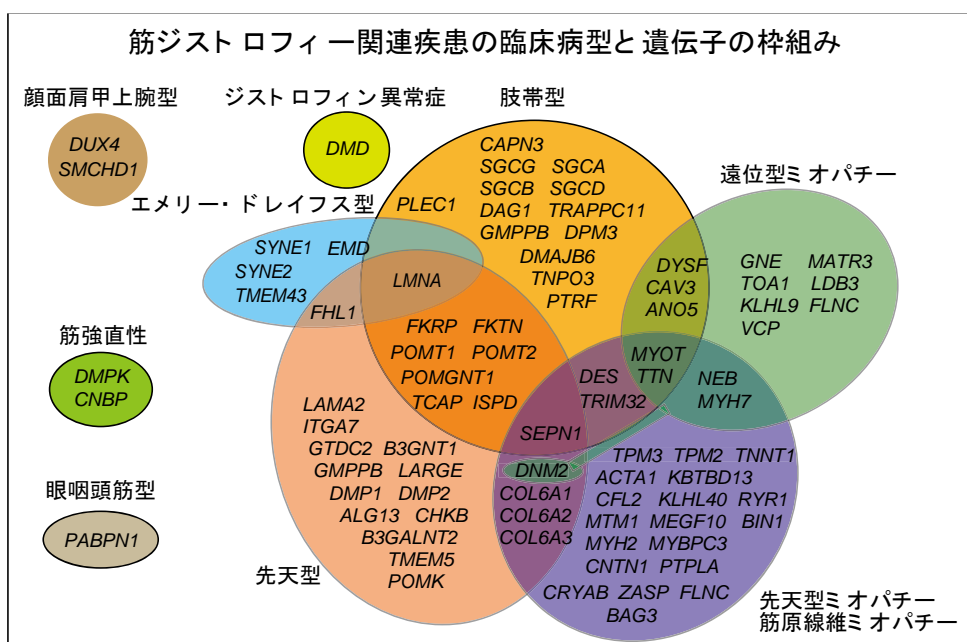
無し

(資料 1) 筋ジストロフィーファクトシート

筋ジストロフィーFact sheet

■概念・定義

- ①骨格筋の壊死・再生を主病変とする遺伝性筋疾患の総称である。
- ②骨格筋関連蛋白の遺伝子変異・遺伝子発現調節機構の障害によって生じる。分子遺伝学の進歩とともに責任遺伝子・蛋白の解明が進んでいるが、責任遺伝子が未同定なもの、詳細な発症メカニズムが不明なものも多数存在する。さらに、同一遺伝子の変異でも表現型や重症度に差が見られること、異なる遺伝子の変異でも同じ表現型を示すことがあり、筋病理所見にも多様性が見られる。



- ③骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、拘縮・変形、呼吸機能障害、心筋障害、嚥下機能障害、消化管症状、骨代謝異常、内分泌代謝異常、眼症状、難聴、中枢神経障害等の合併症を見ることが多く、疾患により特徴を有する。
- ④臨床像、遺伝形式に基づく臨床病型分類と、責任遺伝子・蛋白に基づく分類がある。
- ⑤臨床病型は以下のように区分されるが、明確な分類が困難な場合もある。
 - a. ジストロフィン異常症(Dystrophinopathy, Duchenne /Becker muscular dystrophy: DMD/BMD 等) : X 染色体連鎖(dystrophin 遺伝子変異)。近位筋優位の筋力低下
 - b. 肢帯型筋ジストロフィー(Limb-Girdle muscular dystrophy: LGMD) : 常染色体優性/劣性。近位筋優位の筋力低下、1 歳以後の発症
 - c. 先天性筋ジストロフィー(Congenital muscular dystrophy: CMD) : 常染色体優性/劣性、X 染色体連鎖。生後 1 年未満の発症
 - d. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(Facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD) : 常染色体優性遺伝(浸透率低い)。肩甲帯、上腕、顔面優位の筋力低下

- e. 筋強直性ジストロフィー(Myotonic dystrophy: DM) : 常染色体優性遺伝。筋強直現象、遠位筋・体幹(頸部)・顔面・咬筋の筋力低下、表現促進現象
- f. エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー(Emery-Dreifuss muscular dystrophy: EDMD) : 常染色体優性/劣性、X 染色体連鎖。心伝導障害、関節拘縮
- g. 眼咽頭筋型筋ジストロフィー(Oculopharyngeal muscular dystrophy: OPMD) : 常染色体優性遺伝。外眼筋、咽頭筋優位の筋力低下、高齢発症が多い
- h. 分類不能型(unclassified)

■疫学

筋ジストロフィーの疫学に影響する因子として、医療による生命予後の改善と診断技術の向上、母集団となる年齢別人口構成の変化(少子高齢化)、近親婚比率、遺伝カウンセリング・出生前診断の影響等がある。また、一部の疾患には人種差が存在し、例えば福山型先天性筋ジストロフィー(Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD)はほぼ日本人のみに見られる。さらに、小児期発症の疾患は重症度も高く受診率が高いのに比べ、成人発症の疾患は受診率が低下するため患者数の正確な把握が困難等の問題がある。海外・本邦における代表的な疫学調査のデータを下に示す。

主要臨床病型における疫学研究報告(有病率)

	DMD	BMD	LGMD	CMD(FCMD)	FSHD	DM	EDMD
全国(1979-1982) ¹	6.71	—	—	—	—	—	—
沖縄県(1989) ²	7.13	1.82	1.55	1.14(0.89)	2.03	9.13	—
Emery (1991) ³	6.3	1.4	<4.0	—	2.0	5.0	—
Hughes(1993-1994) ⁴	4.2*	1.6*	1.1	0.6	3.1	8.4	0.4
Siciliano (1999) ⁵	—	—	—	—	—	9.31	—
Norwood (2002) ⁶	8.29	7.76	2.27	0.89	3.95	10.57	0.13
Jeppsen (2002) ⁷	5.5	—	—	—	—	—	—
Mostacciolo(2004) ⁸	—	—	—	—	4.4	—	—
CDC (2007) ⁹	13-18 [#]	—	—	—	—	—	—
秋田県(2008) ¹⁰	4.99	0.77	1.17	0.81	0.45	5.86	0.09
鹿児島県(2010) ¹¹	5.64	1.63	0.47	0.41	0.29	1.41	—
長野県(2013)	3.98	3.30	0.85	0.57(0.47)	0.66	2.45	—

DMD と BMD は男子 10 万人当たりの有病率(*: Hughes は人口 10 万人当たりの有病率、#: CDC は 5-24 歳男子 10 万人あたり有病率)。それ以外の病型は人口 10 万人当たりの有病率。Emery は世界各国(欧米・豪・中東・日本)のメタアナリシス、Hughes は北部アイルランド、Siciliano はイタリア 2 州(ヴェネト、トスカーナ)、Norwood は北部イングランド、Jeppsen はデンマーク、Mostacciolo はイタリアのパドバ地域、CDC はアメリカ 4 州(アリゾナ、コロラド、アイオワ、西ニューヨーク)のデータ。長野県のデータは

muscular dystrophy clinical trial network (MDCTN)施設調査データに基づく

DMD では、男児 3,500 出生当たり 1 人の発生率、男子 10 万人当たり 6.3 人の有病率³が知られているが、最近の有病率のデータでは、北部イングランドで男子 10 万人当たり 8.3 人⁶、デンマークで男子 10 万人当たり 5.5 人⁷、アメリカで 5-24 歳の男子 10 万人当たり 13-18 人⁹等がある。日本では秋田県(2008 年)¹⁰・鹿児島県(2010 年)¹¹・長野県(2013 年)で医療機関を対象とした調査が行われており、有病率は男子 10 万人当たり 4.0-5.6 人であった。本邦における過去の報告では、1979 年-1982 年の全国調査で男子 10 万人あたり 6.7 人¹、1989 年の沖縄県での調査で男子 10 万人当たり 7.1 人²があり、生命予後の改善¹²にもかかわらず有病率の低下が示唆される。DMD 患者が子孫を残すことは稀なため、遺伝学的均衡状態では母親の遺伝子変異保有率は 2/3(患者の 1/3 は新規の突然変異で生じる)になるが、神戸大学で遺伝学的に診断された DMD 患者の母親 139 名のうち遺伝子変異を有した者は 57.6%で¹³、遺伝カウンセリング・出生前診断による発生率減少が有病率低下の一因と推測される。

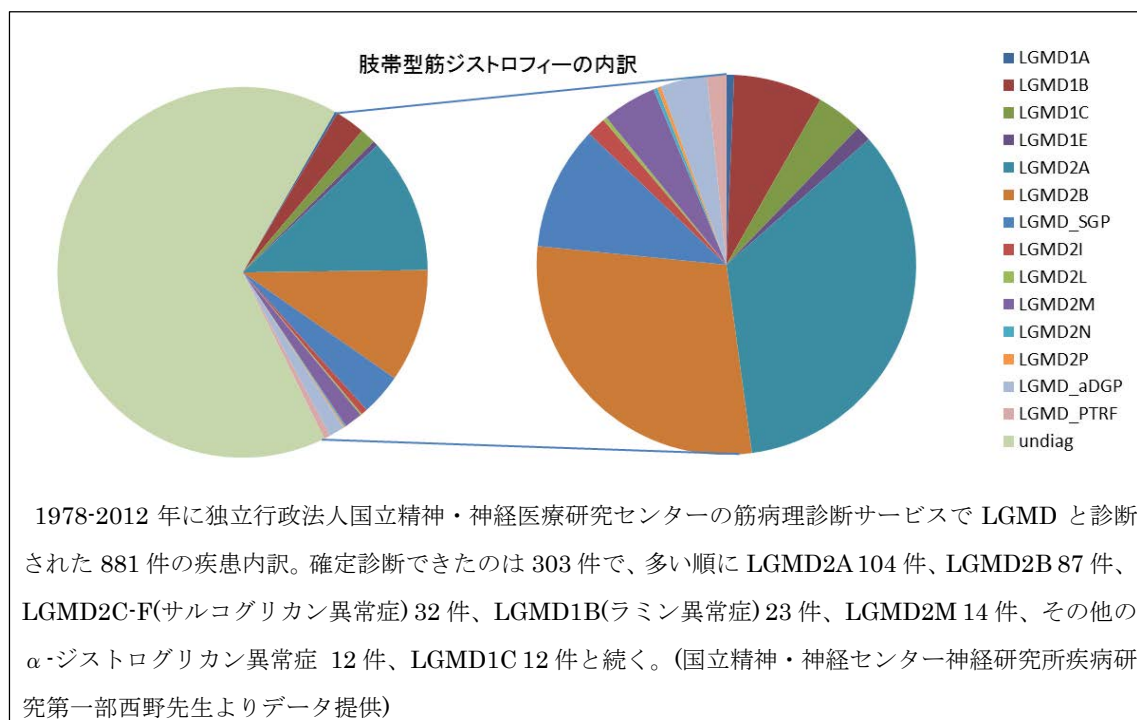
BMD は発症年齢・重症度に幅があるため患者数の把握が困難で、DMD の 1/4 程度の有病率と報告したもの²⁻⁴が多かった。しかし、家系調査も行った北部イングランドでは男子 10 万人当たり 7.8 人⁶、長野県でも男子 10 万人当たり 3.3 人と DMD と遜色ない有病率を示した報告もある。BMD は DMD より生存期間が長いこと、挙児能力を有する患者が多いことから、BMD の有病率は DMD と同程度の可能性がある。

女性ジストロフィン異常症については、染色体異常等特殊な事例を除いて発症しないと考えられていた。しかし、ヘテロ接合の女性であっても高 CK 血症は 6 割程度に認められ、加齢と共に筋力低下や筋痛、心筋障害を呈する者が多い¹⁴⁻¹⁶。ヘテロ接合体の多くは患者の母親・姉妹で介護負担も大きいため、介護者保護、在宅療養維持の両面から女性ジストロフィン異常症の健康管理が大きな課題である。女性患者の有病率については北イングランドで人口 10 万人あたり 0.43 人とした報告⁶がある。

CMD は、秋田県¹⁰・鹿児島県¹¹・長野県のデータでは人口 10 万人当たり 0.42-0.81 人であった。これは 1988 年の鹿児島 0.57 人、1989 年沖縄 1.14 人²、1993 年-1994 年北部アイルランド 0.6 人⁴、2002 年北部イングランド 0.89 人⁶と概ね一致する。本邦における CMD の特徴として、FCMD がおよそ 8 割程度を占めることがある²。これは、日本人にはフクチン遺伝子の 3'非翻訳領域に SVA 型レトロトランスポゾン挿入を持つ創始者変異が約 90 人に 1 人存在するため、本邦 FCMD 患者の 90%近くが創始者変異のホモ接合体である¹⁷。

これ以外の病型は、医療機関の受診率が高くないため医療機関での患者数把握には限界がある。調査時期は古いものの、家族調査も実施した 1989 年の沖縄のデータ²では LGMD、FSHD、DM はそれぞれ人口 10 万人あたり 1.6 人、2.0 人、9.1 人であった。なお、DM2 は共通ハプロタイプを有し¹⁸、ドイツや北欧に多いこと¹⁹が知られており、本邦ではこれまでに数家系が発見されたのみである²⁰。LGMD に含まれる各疾患の割合については、独立行政法人国立精神・神経医療研究センターでの筋病理診断で 1978 年-2012 年に検索された

881 件の LGMD のうち、確定診断に至ったものは 34.4%で、LGMD2A が 11.8%、LGMD2B が 9.9%と多く、それ以外はサルコグリカン異常症(LGMD2C-F)が 3.6%、 α -ジストログリカン異常症 3.0% (LGMD2M 1.6%、その他 1.4%)、LGMD1B(ラミン異常症) 2.6%、LGMD1C 1.4%、その他は 1%未満であった。



EDMD、OPMD は他の病型に比べ稀で、いずれも本邦での患者数は何れも 500 名以下と推測される。

これらを総合すると、本邦における筋ジストロフィー全体の有病率は人口 10 万人当たり 17-20 人程度(ジストロフィン異常症: 4-5, LGMD: 1.5-2.0、CMD: 0.4-0.8、FSHD: 2, DM: 9-10, EDMD, OPMD: <0.1 程度)と推測される。

筋ジストロフィーは進行性の筋力低下により、ADL、QOL に多大な影響を受ける。さらに、呼吸不全、心不全、嚥下障害等を含む合併症を来すが、これらは必ずしも運動機能と相関せず、運動機能が良好な例で重篤な心不全や呼吸不全を来す場合がある等、筋ジストロフィーでは病型にかかわらず常に集学的な医療的管理を要す。国立病院機構の 26 施設と国立精神・神経医療研究センターの療養介護病棟は、障害者の教育保障を設立目的の一つとしていたため、以前は学童期の患者がほとんどであったが、ノーマライゼーション思想やバリアフリーなどインフラ整備、在宅医療・介護制度の充実等により若年者の療養場所は地域へ移行し、入院患者の高年齢化・重症化が進んでいる。上記 27 施設の入院患者データベースによると、2013 年 10 月 1 日時点の筋ジストロフィー入院患者 1526 名のうち 1067 名が何らかの人工呼吸管理(非侵襲的呼吸管理、気管切開)を要し、564 名が何らかの栄養管理(胃瘻、経鼻胃管、中心静脈栄養等)を受けていた。この中では、呼吸不全や嚥下障害の合併は稀とされる FSHD においても 69 名中 49 名が呼吸器を装着し、17 名が経管栄養等の栄養管理

を受けているなど、筋ジストロフィーにおいては全ての病型で重症例が存在することを示している。

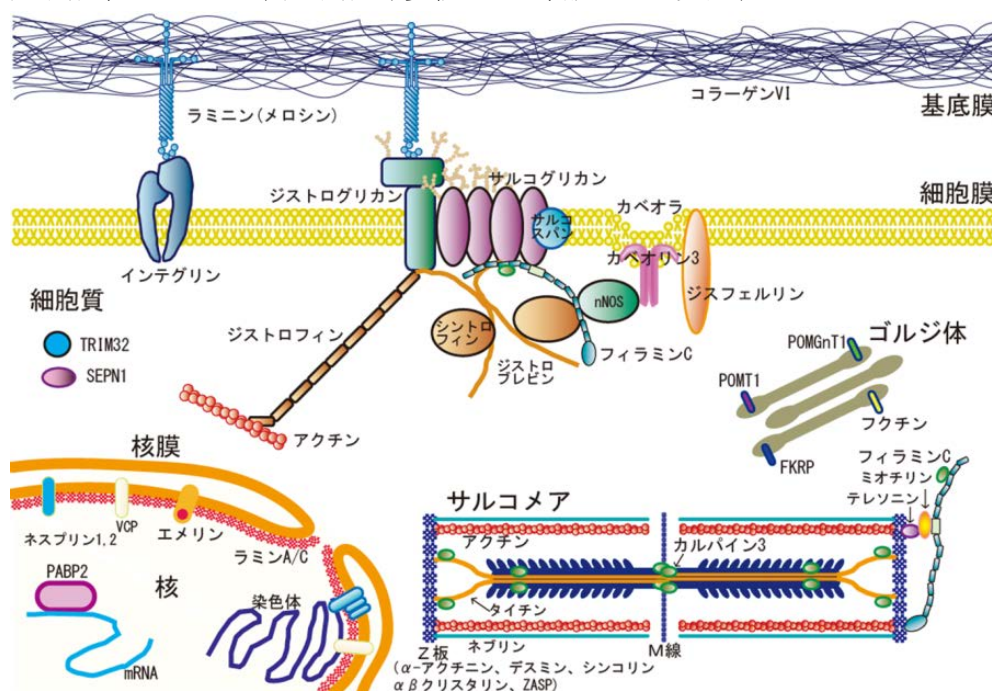
27 施設療養介護病棟入院患者の病型別呼吸・栄養管理患者数（2013 年 10 月 1 日時点）

臨床病型	患者総数	呼吸管理実施患者数	栄養管理実施患者数
ジストロフィン異常症	795	653	273
うち DMD のみ	702	610	253
LGMD	184	71	27
CMD	96	72	61
FSHD	69	49	17
DM	378	117	179
その他	14	6	7
全体	1526	1067	564

■病因

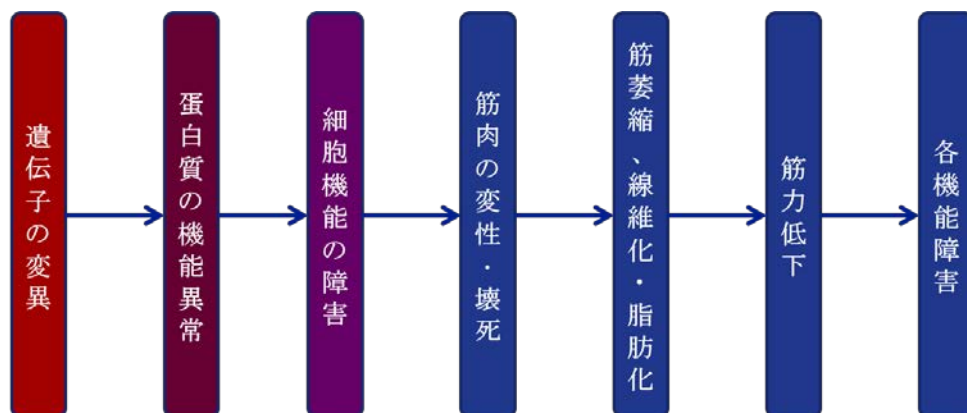
骨格筋に発現する遺伝子の変異・発現調節異常により、蛋白の喪失・機能異常が生じ、筋細胞の正常な機能が破綻して変性・壊死に至る。筋病理では壊死・再生像を呈するが、骨格筋の再生能力は上皮組織等に比べ低いため、再生能力を上回る変性壊死や脂肪変性・線維化により徐々に筋萎縮・筋力低下を来とし、運動機能障害を引き起こす。なお、疾患や病期により変性・壊死を上回る再生(DMD の偽性肥大等)や弛緩(巨舌等)により筋肥大を呈することもある。

筋ジストロフィーの責任遺伝子は、細胞膜関連蛋白、基底膜関連蛋白、核膜関連蛋白、糖修飾関連蛋白、サルコメア関連蛋白等多彩であり、筋細胞が変性壊死に至るメカニズムはそ



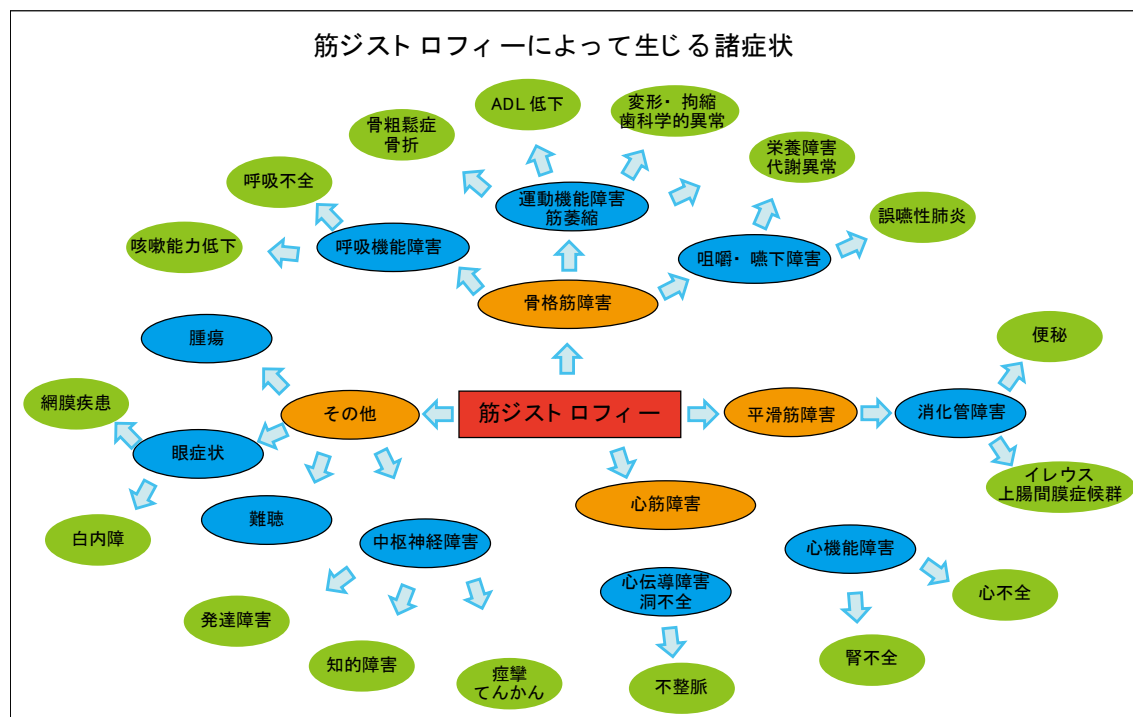
れぞれ異なるが、変性・壊死以後の病的メカニズムには共通点が多い。

遺伝子変異から機能障害に至るプロセス



骨格筋の障害は、運動機能低下だけでなく、呼吸機能障害や嚥下機能障害、眼球運動障害等も来しうる。運動機能低下は関節可動を制限し拘縮や変形を生じる他、頭蓋の変形や高口蓋、歯列不整・咬合不全等の骨格変形も来す。また、骨格筋は最大の臓器で、糖質(グリコーゲン)や蛋白、ミネラル等の代謝・貯蔵臓器としても機能しているため、筋萎縮の著しい患者では糖代謝異常やミネラル欠乏症、骨代謝異常等も見られる。心筋や平滑筋が障害されると、心機能障害・心伝導障害・不整脈や消化管障害を来す。

疾患によっては、責任遺伝子が骨格筋以外の臓器にも発現している場合や、責任遺伝子以外の多数の遺伝子発現に異常が生じる場合があるため、中枢神経障害、眼症状、難聴、末梢神経障害、腫瘍、皮膚疾患等を合併するものもある。このため、筋ジストロフィーは骨格筋以外の多臓器が冒される全身性疾患として集学的に管理する必要がある。



■ 症状

筋ジストロフィーは骨格筋障害による運動機能低下を主症状とするが、前項に述べた通り様々な合併症を有し、一部では骨格筋障害よりも合併症が前景に立つこともある。初発部位や臨床経過、合併症については臨床病型や疾患によって特徴が有るため、ここでは各臨床病型の特徴を示すと共に、代表的疾患の幾つかについては個別に記載する。

各臨床病型と代表的疾患の特徴

a. ジストロフィン異常症

ジストロフィンの変異によって生じる X 染色体連鎖の筋ジストロフィーで、**Duchenne 型(Duchenne muscular dystrophy: DMD)**と **Becker 型(Becker muscular dystrophy: BMD)**および女性ジストロフィン異常症がある。

① 遺伝形式と責任遺伝子

ジストロフィン異常症は遺伝子座 **Xp21** に存在するジストロフィン遺伝子の変異によって生じ、X 染色体連鎖形式をとる単一遺伝子疾患の中で最も頻度の高い疾患のひとつである。

② 発症メカニズム

ジストロフィン異常症はジストロフィン遺伝子の変異に由来する筋ジストロフィーの総称である。ジストロフィン遺伝子変異によって筋線維膜直下に存在するジストロフィン蛋白質の異常を来す。**DMD** の場合にはジストロフィン蛋白質が欠損、**BMD** の場合にはジストロフィン蛋白質の量的・質的な異常、女性ジストロフィン異常症の場合にはジストロフィン蛋白質の欠損もしくは量・質的異常を伴う筋線維と正常なジストロフィン蛋白質を有する筋線維が混在する状態である。慢性的な筋の壊死・再生の結果、筋線維の減少を来すことによる筋力低下が主な病態である。

③ 臨床経過

・**DMD**: 臨床的には 2 歳頃に下腿の偽性肥大、3~5 歳に転びやすい、走れないことで気づかれることが多いが、今日の日本では乳幼児期に別の目的で実施された採血で高クレアチンキナーゼ (CK) 血症が見つかって、発症前に診断を受けることのほうが多い。自然経過における運動能力のピークは 5 歳頃が多く、以後緩徐に運動能力が低下し 10 歳頃に歩行不能となる。運動能力の低下に伴って、関節拘縮や側弯の出現・進行を認めるようになる。一般に 10 歳以降に呼吸不全、心筋症を認めるようになるが、その発症時期や進行のスピードには個人差が存在する。呼吸管理や心筋障害治療の普及により生命予後が延長しており、最近のデータによると平均寿命は 30 歳を超えるようになってきている。

・**BMD**: **DMD** との鑑別が困難な重症例から、高 CK 血症を契機に診断をうける自覚症状の乏しい軽症例まで症例間の違いが大きい。多くは運動が苦手、走るのが遅い、運動後の筋痛などの症状を小児期から認める。軽症例では心筋症が深刻な問題となることが少なくない。

・女性ジストロフィン異常症：ホモ接合体および複合ヘテロ接合体(染色体転座等)の場合は DMD と同等の重症度を示すことがある。ヘテロ接合体の多くは自覚症状に乏しいが、一部は若年齢から四肢体幹(非対称性のことが多い)の筋力低下や筋肉痛を認め、高齢になるにつれ運動機能や心機能低下を示す患者が増加する。心不全で発症する例も見られる。

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

筋ジストロフィーは骨格筋の壊死と再生を主な病態とする疾患であるが、疾患の進行とともに 様々な合併症を示すようになる。筋ジストロフィーは根本的な治療法が存在しないが、診断、薬物治療、リハビリテーション、整形外科、呼吸、循環器、栄養、心理社会的などの多面的な要素 に対して多職種が連携し診断時から継続して適切な医療を提供することが生命予後のみならず、QOL の向上にも大きく貢献する。このような集学的医療の標準化を図る目的で、2014 年に「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014」²¹が発刊されている。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

高 CK 血症や筋力低下および家族歴などの症状からジストロフィン異常症が臨床的に疑われた場合には、遺伝子診断ないし筋生検によって確定診断を行うが、その際には本人や家族に対する遺伝カウンセリングを含む心理面に十分な配慮のもと望む必要がある。ジストロフィン遺伝子変異の種類はエクソン単位の欠失が約 60%、エクソン単位の重複が約 10%、点変異などの微小変異が約 30%を占める。ジストロフィン遺伝子の全エクソンの欠失・重複が判定できる MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) 法は保険適応されており、約 70%の患者で MLPA 法にて遺伝子診断が可能である。鑑別診断には、高 CK 血症や筋力低下を来す疾患が主にあげられる。代表的な鑑別診断として、筋ジストロフィーの他の病型、多発筋炎、代謝性ミオパチー、先天性ミオパチーなどがあげられる。

b. LGMD²²⁻²⁴

1 歳以後に近位筋優位の筋力低下で生じる筋ジストロフィーの総称である。

① 遺伝形式・責任遺伝子²⁵

常染色体優性遺伝形式をしめすものは LGMD1 型、常染色体劣性遺伝形式を示すものは LGMD2 型に分類されている。現在 1 型は 1A～1H の 8 型、2 型は 2A～2T の 20 型であり 1H を除いて原因遺伝子が同定されている。現在本邦では LGMD 患者の約 60%程度は責任遺伝子・タンパク質が不明であるが、近年の分子遺伝学の進歩により新しい原因遺伝子の同定が進んでおり、原因未確定例は減少することが期待されている。

LGMD の遺伝子座と遺伝子、表現的多型^{L4}

	遺伝子座	責任遺伝子	表現的多型
LGMD1A	5q31.2	<i>MYOT</i>	
LGMD1B	1q22	<i>LMNA</i>	AD/AR-EDMD
LGMD1C	3p25.3	<i>CAV3</i>	Rippling muscle disease

LGMD1D	7q36.3	<i>DNAJB6</i>	
LGMD1E	2q35	<i>DES</i>	
LGMD1F	7q32.1	<i>TNPO3</i>	
LGMD1G	4q21	<i>HNRNPDL</i>	
LGMD1H	3p23-p25.1		
LGMD2A	15q15.1	<i>CAPN3</i>	
LGMD2B	2q13.2	<i>DYSF</i>	三好型ミオパチー
LGMD2C	13q12.12	<i>SGCG</i>	
LGMD2D	17q21.33	<i>SGCA</i>	
LGMD2E	4q12	<i>SGCB</i>	
LGMD2F	5q33.2-q33.3	<i>SGCD</i>	
LGMD2G	17q12	<i>TCAP</i>	
LGMD2H	9q33.1	<i>TRIM32</i>	
LGMD2I	19q13.32	<i>FKRP</i>	MDC1C
LGMD2J	2q31.2	<i>TTN</i>	TMD
LGMD2K	9q34.13	<i>POMT1</i>	WWS
LGMD2L	11p14.3	<i>ANO5</i>	三好型様遠位型ミオパチー
LGMD2M	9q31.2	<i>FKTN</i>	FCMD
LGMD2N	14q24.3	<i>POMT2</i>	WWS
LGMD2O	1p34.1	<i>POMGNT1</i>	MEB
LGMD2P	3p21.31	<i>DAG1</i>	
LGMD2Q	8p24.3	<i>PLEC1</i>	
LGMD2R	2q35	<i>DES</i>	
LGMD2S	4q35.1	<i>TRAPPC11</i>	
LGMD2T	3p21.31	<i>GMPPB</i>	

② 発症メカニズム

これまでに報告されている LGMD の原因遺伝子産物の機能には、構造蛋白、蛋白分解酵素、糖鎖修飾酵素、イオンチャンネル等多様なものがある(各論参照)。また、同じ遺伝子の変異でも幅広い臨床像(先天性筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、筋原線維ミオパチー等)を呈する場合があります、さらには、遺伝子型と表現型に関連が見られるもの(α -ジストログリカン異常症等)と、同一家系内でも異なる表現型を示すもの(ジスフェルリン異常症、ラミン異常症等)がある。このような現象には、エピジェネティックな因子や修飾因子等、責任遺伝子以外の要素が関与している可能性がある。原因遺伝子が同定されていない疾患は元より、原因遺伝子が既に同定された疾患においても、発症メカニズムが完全に解明されたとは言えない疾患が多い。

③ 臨床症状・経過・予後

LGMD では四肢近位筋・大筋を主体とした進行性の筋力低下および筋委縮がみられる。発症年齢、病状の進行、罹患筋の分布は遺伝的サブタイプによって様々である(各論参照)。

④ 医療管理上の留意点(特有の合併症等)

LDMD に対する確立した治療法は未だ存在しないが、病状の進行と合併症を考慮した適切な一般的マネジメントにより、生存期間が延長し生活の質が向上するとされている。特に心筋症や心伝導障害をきたしやすい病型では注意深く経過観察をおこない、必要に応じ ACE 阻害剤や β -遮断薬投与、ペースメーカー植込みの検討を行う。また呼吸機能障害に対しては定期的に呼吸機能評価を行い、必要に応じて呼吸理学療法、人工呼吸管理の導入を行う。 α -ジストログリカン異常症では増悪期にステロイド投与が有効な例があることが報告されている²⁶。

⑤ 診断方法・鑑別を要する疾患

LGMD は臨床像(発症年齢、遺伝形式、罹患筋分布・進展様式等)、血清 CK 値、筋電図および筋生検(筋線維の変性・再生等筋ジストロフィーに合致する所見)から診断される。免疫染色や臨床像で疾患の特定が可能な場合には、遺伝学的検索による診断確定を考慮する。その際には、プライバシー保護や家系に及ぼす影響の甚大さに鑑み、必ず詳細な説明と患者あるいは保護者の同意をとる。常染色体劣性遺伝形式の疾患で片側アレルのみ変異が検出された場合は、疑い例(Possible)として扱う。免疫学的所見や遺伝学的検索で診断できない場合、脊髄性筋委縮症、炎症性筋疾患(多発筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎等)、他のタイプの筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、筋原線維ミオパチー、糖原病、自己貪食空胞性ミオパチー、先天性筋無力症候群、ミトコンドリア脳筋症等を鑑別疾患として考慮すべきである。これらには治療可能な疾患も含まれるため、電気生理検査や自己抗体測定、代謝スクリーニング検査、等十分な検索を行う。LGMD の診断フローの参考としては、the American Academy of Neurology の”Evidence-based guideline: Diagnosis and treatment of Limb-Girdle and distal dystrophies”²⁷や Jain Foundation の”Automated LGMD diagnosis assistant”(http://www.jain-foundation.org)がある。なお、Pompe 病の責任遺伝子である α -glucosidase (*GAA*)欠損例の一部を LGMD と報告しているもの²⁵もあるが、これはライソゾーム病の枠で取り扱うものとする。

LGMD 各論

(1)常染色体優性遺伝形式

■LGMD1A

ミオチリン(*MYOT*)の変異で発症する。ミオチリンは Z 線に局在し、筋原線維ミオパチーの責任遺伝子・蛋白でもある。高齢で近位筋の筋力低下で発症し、時に構音障害や顔面筋罹患を伴う。筋病理では筋原線維間網の配列の乱れと縁取り空胞が特徴的である。

■LGMD1B

ラミン A/C(*LMNA*)の変異で発症する。ラミン A/C は核ラミナの主要構成成分である。幼児

期に下肢近位筋の筋力低下で発症し、しばしば腓腹筋偽性肥大を認め **Becker** 型筋ジストロフィーとの鑑別を要する。血清 CK 値は 2000IU/L 以下のことが多い。不整脈を伴う心筋症の合併が本症の特徴である。*LMNA* 変異はエメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー (EDMD)、家族性拡張型心筋症、リポジストロフィー、早老症候群、Charcot-Marie-Tooth 病の原因でもある。ミスセンス変異では EDMD となり、より軽症の LGMD1B は truncating mutation と関係する。

■LGMD1C²⁸

カベオリン 3 (*CAV3*) の変異で発症する。カベオリン 3 は筋細胞膜蛋白であり膜小胞輸送に関与する。発症機序にマイオスタチンのシグナル伝達系の関与が示唆されている。臨床症状は多彩で、遠位筋に障害が強いもの、筋痛が強いもの、rippling muscle disease を呈するものなどがある。*CAV3* 変異はほかに QT 延長症候群を引き起こす。

■LGMD1D

DNAJB6 の変異で発症する。*DNAJB6* は Z 線に局在し、分子シャペロンとして様々な役割を果たす。25～50 歳で発症し、生涯歩行可能な例も存在する。筋病理では自己貪食空胞と蛋白凝集が特徴である。

■LGMD1E

デスミン (*DES*) の変異で発症する。10～20 代で発症し、進行性の近位筋の筋力低下と心伝導障害、心筋症をきたす。*DES* 変異は、ほかに筋原線維ミオパチーや LGMD2R を起こす。

■LGMD1F

トランスポーチン 3 (*TNPO3*) の変異で発症する。

(2) 劣性遺伝型

■LGMD2A^{29, 30}

カルパイン 3 (*CAPN3*) の変異が原因で、わが国で確定診断された LGMD の中では LGMD2B とともに頻度が高い。通常思春期以降に発症し進行性の筋力低下をきたすが、偶然に高 CK 血症で発見される例もあり臨床的なスペクトラムは広い。カルパイン 3 は筋特異的プロテアーゼであり、筋原線維においてタイチンと M 線および N2A 領域で結合する。C129S ノックインマウスを用いた研究などによりカルパイン 3 はサルコメア伸長時には M 線から N2A へ局在が変化すること、局在変化はプロテアーゼ活性に依存することが示されている。N2A 領域においてカルパイン 3 は MARP2などを介したストレス下のシグナル応答を調節すると考えられている。カルパイン 3 はこのようなセンサーとしての機能を有し、その変異によりストレス応答不全が起こり筋変性につながると考えられている。カルパイン 3 は心筋には発現しないため心筋障害はみられない。

■LGMD2B^{31, 32}

ジスフェルリン (*DYSF*) の変異で発症する。三好型ミオパチーが allelic disease である。わが国の原因がわかっている LGMD のなかでは LGMD2A とともに頻度が高い。ジスフェルリンは筋細胞膜に局在し膜修復に関与していると考えられている。通常思春期以降に下

肢の筋力低下で発症し進行する。初期はほとんどが 1,000IU/L 以上の高 CK 血症を呈する。骨格筋の画像検査では初期から下腿の屈筋も障害されている。心筋はあまり障害されないが、進行すると呼吸障害が出現する。生検筋の免疫染色が診断に役立つ。

■LGMD2C～2F(サルコグリカン異常症)

LGMD2C～F は、骨格筋サルコグリカン複合体の 4 つの構成成分である α -、 β -、 γ -、 δ -サルコグリカンの遺伝子変異により発症する。いずれのサルコグリカンの欠損によっても複合体全体の減少ないし欠損をきたし筋細胞膜の脆弱性を生ずると考えられている。小児重症型 (SCARM) とよばれる Duchenne 型類似の症状を呈するものから、Becker 型類似の成人発症のものまで重症度は様々である。呼吸障害、心筋障害をきたし血清 CK 値は正常値の 10 倍以上の高値を示す。生検筋の免疫染色により診断が可能である。

■LGMD2G

テレソニンの変異で発症する。テレソニンは Z 線に局在しタイチンや他の Z 線蛋白と結合する。成人発症で、下肢近位筋から筋力低下が始まり遠位におよぶ。本邦からの報告はない。

■LGMD2H

TRIM32 の変異で発症する。TRIM32 は E3-ユビキチンリガーゼである。高齢発症で顔面筋罹患を呈することがある。稀な疾患で本邦からの報告はない。

■LGMD2I, K, L, M, N(α -ジストログリカン異常症)

α -ジストログリカンは糖鎖を介して基底膜のラミニンと結合する。この糖鎖修飾に関与する *FKRP*、*POMT1*、*FKTN*、*POMT2*、*POMGnT1* の変異がそれぞれ LGMD2I, K, L, M, N の原因である。ほかに *FKRP* は MDC1C、*POMT1* と *POMT2* は WWS、*POMGnT1* は MEB の原因遺伝子でもある。*FKTN* は日本に多い福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) の原因遺伝子でもある。日本人の FCMD では、3kb の SVA 型レトロトランスポゾン挿入変異のホモ接合が多く、SVA 挿入変異とミスセンス変異のヘテロ接合は重症となることが多いが、より軽症で LGMD の表現型を呈する例があることが報告され LGMD2M に分類された。拡張型心筋症を主症状とし、骨格筋障害は比較的軽度で中枢神経障害や眼症状はきたさない。血清 CK 値は正常値の 10～50 倍に上昇する。ステロイド投与による改善がみられる場合がある。

■LGMD2J

タイチン (*TTN*) の変異で発症する。タイチンは Z 線と M 線を一分子でつなぐ巨大タンパク質である。*TTN* 変異は遅発性前脛骨筋ジストロフィーの原因でもある。本邦からの報告はない。

■LGMD2L

アノクタミン-5 (*ANO5*) の変異で発症する。アノクタミン-5 は Ca^{2+} 依存性 Cl チャネルである。北ヨーロッパでは最も頻度の高い LGMD であり 10～20% を占めるとされる。浸透率が不完全であり、女性が男性より少ない。成人発症であり歩行可能例も多い。罹患筋は大腿四頭筋優位で非対称性である。血清 CK 値は正常値の 5～20 倍に上昇する。拘縮、心筋障害、

呼吸障害は通常みられない。*ANO5*の変異は三好型様遠位型ミオパチーの原因でもある。

c. CMD(先天性筋ジストロフィー：congenital muscular dystrophy)

生後1年未満の筋力低下で発症する筋ジストロフィーの総称である。

①責任遺伝子と遺伝形式

CMDは臨床的、遺伝学的かつ生化学的にも不均一な遺伝性筋疾患である。各病型は特徴的な臨床症状と免疫学的検索による責任蛋白欠損の証明により分類されていたが、各々オーバーラップする部分も多いことが分かってきた。責任遺伝子、蛋白の局在とその機能により

- (1) α -ジストログリカンの糖鎖修飾異常(フクチン等)と膜受容体欠損(インテグリン $\alpha 7$)、
- (2) 細胞外基質蛋白の異常(メロシン、コラーゲン VI)、(3) 核膜蛋白の異常(ラミン A/C)、
- (4) 小胞体の異常(セレノプロテイン N)、(5) その他、に分類される。

CMDの原因遺伝子、蛋白が毎年次々と同定され報告されているが、いまだ分類不能なCMDも多数存在する。 α -ジストログリカン糖鎖修飾異常、すなわち α -ジストログリカン異常症の中でも、福山型先天性筋ジストロフィー(Fukuyama congenital muscular dystrophy; FCMD)は日本人に多く、日本では小児の筋ジストロフィーの中でDuchenne型筋ジストロフィーに次いで多い³³。なお、*COL6A1*~*COL6A3*によるUllrich型CMD、Bethlemミオパチーに関しては、筋ジストロフィーとは別の疾患枠で取り扱われていることを付記する。

病型	遺伝形式	責任遺伝子
(1) α -ジストログリカンの糖鎖修飾異常と膜受容体欠損		
福山型先天性筋ジストロフィー	常染色体劣性	<i>FKTN</i>
Walker-Warburg 症候群	常染色体劣性	<i>FKTN</i> , <i>POMT1</i> , <i>POMT2</i> , <i>FKRP</i> , <i>POMGNT1</i> , <i>ISPD</i> , <i>GTDC2</i> , <i>B3GNT1</i>
Muscle-eye-brain (MEB)病 (筋眼脳病)	常染色体劣性	<i>POMGNT1</i> , <i>FKRP</i> , <i>POMT2</i> , <i>GMPPB</i>
その他の α -ジストログリカン糖 修飾異常を伴うCMD	常染色体劣性	<i>FKRP</i> , <i>LARGE</i> , <i>DPM1</i> , <i>DPM2</i> , <i>B3GALNT2</i> , <i>GMPPB</i> , <i>TMEM5</i> , <i>POMK(=SGK196)</i>
	X染色体劣性	<i>ALG13</i>
インテグリン α 欠損型CMD	常染色体劣性	<i>ITG7</i>
(2) 細胞外基質蛋白の異常(メロシン、コラーゲン VI)		
メロシン欠損型CMD(MDC1A)	常染色体劣性	<i>LAMA2</i>
Ullrich 型CMD	常染色体劣性	<i>COL6A1</i> , <i>COL6A2</i> , <i>COL6A3</i>
Bethlem ミオパチー	常染色体優性	<i>COL6A1</i> , <i>COL6A2</i> , <i>COL6A3</i>
(3) 核膜蛋白の異常(ラミン A/C)		
ラミン欠損型CMD	常染色体優性	<i>LMNA</i>

(4) 小胞体の異常(セレノプロテイン N)		
強直性脊椎症候群	常染色体劣性	<i>SEPN1</i>
(5) その他		
強直性脊椎症候群	常染色体劣性	<i>FHL1</i>
ダイナミン 2 欠損型 CMD	常染色体優性	<i>DNM2</i>
テレソニン欠損型 CMD	常染色体劣性	<i>TCAP</i>
ミトコンドリア異常を伴う CMD	常染色体劣性	<i>CHKB</i>

②発症メカニズム

いずれの病型も責任遺伝子変異による蛋白欠損により、筋細胞膜または細胞内器官の機能・構造異常を生じるため発症する。 α -ジストログリカン³⁴はジストロフィン関連糖蛋白 (dystrophin associated glycoprotein: DAG)複合体の重要な構成成分である。DAG 複合体の膜貫通部分を成す β -ジストログリカンは細胞外側では α -ジストログリカンと結合し、細胞内側ではジストロフィンと結合している。 α -ジストログリカンはその糖鎖を介してメロシン等の細胞外蛋白と結合し、細胞外基質と細胞骨格を結ぶ連結軸として、筋細胞膜の安定化に役立っている。 α -ジストログリカンは翻訳後に様々な修飾を受けるが、中でも O-マンノース型糖鎖修飾は重要な過程であり、この異常により α -ジストログリカン異常症と呼ばれる CMD の一群を生じる。FCMD の原因遺伝子である *FKTN* は 10 個のエクソンと長い 3'非翻訳領域を持ち、FCMD 患者では、この 3'非翻訳領域に SVA 型レトロトランスポゾン (以降 SVA)の挿入を持つことが知られている^{34,35}。SVA 挿入配列内に存在する強力なスプライシング受容部位が、タンパク質をコードする最終エクソン内の潜在的なスプライシング供与部位を新たに活性化(エクソントラッピング)するために生じた異常スプライシングが FCMD の原因であることが証明されている³⁶。

③臨床症状・経過・予後

典型的には出生時または乳児期早期から認める筋緊張低下(フロッピーインファント)、運動発達遅滞、進行性筋力低下を特徴とする。血清 CK 値はメロシン欠損型 CMD、 α -ジストログリカン異常症のように数千単位の高値を示すものから、数百程度の軽度上昇まで様々である。

α -ジストログリカン異常症は重度の筋ジストロフィー、神経細胞遊走障害による脳奇形と高頻度の眼合併症を特徴とするが^{33,37,38}、その表現型は最重度の Walker-Warburg 症候群 (WWS)から、知的障害を伴わない LGMD まで幅広い。いずれの病型も、脳奇形に伴い知的障害・けいれんを高頻度に合併する。最重症型の WWS は丸石様皮質異形成(滑脳症Ⅱ型)を初めとする重度脳奇形、前・後眼房両方の奇形を伴う眼症状を特徴とし、精神運動発達はほとんどみられず、通常 2~3 歳で死亡する³⁸。FCMD の血清 CK 値は通常数千単位で、新生児、乳児期早期より顔面筋を含む全身性筋力低下、筋緊張低下を認め、体重増加不良、発達遅滞で気付かれる^{33,39}。偽性肥大を下腿、大腿四頭筋、舌に認め、6 歳以後は筋萎縮が目立つようになる。開口位、ふっくらとした頬 (頬部偽性肥大)、長い睫毛等特有の顔貌を示

す。関節拘縮は早期より認められ、乳児期に手首背屈時の PIP、DIP の伸展制限から始まり、足関節底屈制限、股・膝・肘関節の伸展制限を認めるようになる。中枢神経系の発達に伴って 5〜6 歳頃がピークとなる運動発達を認め、典型例での最高運動到達能は座位保持またはいざり這いである。以後は筋萎縮進行に伴い退行しベッド臥床となる。10 歳前後より呼吸筋力低下による呼吸不全、拡張型心筋症による心不全、嚥下障害が進行し、これらが原因で平均 20 歳前後に死亡する。

メロシン欠損型の多くは、知能は正常である。完全欠損型の臨床症状は例外なく重症で、出生時よりの著明な筋緊張低下、筋力低下、多関節拘縮、遅れて乳幼児期に呼吸障害が認められる。最高運動到達能は通常独坐か支え立位で、歩行可能例は少ない。部分欠損例は発症が遅く、緩徐進行性の筋力低下を示す。

強直性脊椎症候群を示す一群の CMD では、新生児期より顔面、頸部、体幹の筋力低下を認め、進行するにつれ明らかとなる脊椎の前屈制限と重症な側彎を特徴とする。

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

現時点で根治的な治療は存在せず、対症療法と合併症の管理にとどまる。理学療法は早期の導入が必要であり、早期は発達促進、進行後は装具や車いすの処方、拘縮予防が主体となる。 α -ジストログリカン異常症では、神経細胞遊走障害の合併症として、けいれんが高率に認められ、FCMD では 50%以上に合併する⁴⁰。発熱に伴うけいれんは 2〜4 歳頃に発症し、時に重積化する。てんかん発作は、10 歳前後の発症が多く、部分発作がほとんどである。眼病変を多くに認め⁴¹、屈折異常、異常眼球運動、網膜剥離等の網膜病変、白内障、緑内障、視神経低形成等様々であるが、WWS、Muscle-eye-brain 病(MEB)では FCMD より病変が強く進行性であり、小眼球、球状角膜、牛眼等高度な奇形も合併する。FCMD では、エンテロウイルス、コクサッキーウイルス等のウイルス感染後高率に、血清 CK 値の異常上昇、致死的な重度の筋力低下を生じることが知られており、ウイルス感染に伴う横紋筋融解症と考えられている⁴²。FCMD では 10 歳前より拡張型心筋症⁴³、嚥下障害、呼吸筋力低下による呼吸不全が進行する。心筋症に関しては、早期より定期的な心エコー評価が必要である。嚥下障害は重度で、窒息や誤嚥性肺炎を繰り返し、時に致死性である。早期の経鼻胃管、胃瘻導入が有効ではあるが、後に唾液誤嚥が問題となる。このため、呼吸不全に対しては、非侵襲的陽圧換気(NPPV)が導入されるが、最終的に喉頭分離、気管切開となる例も少なくない。多くの CMD では、進行性の重度の側彎が問題となるため、継時的に評価を行い適切な時期に矯正術等の外科的介入を行う。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

CMD の筋病理所見は何らかの筋原性変化は示すが、必ずしも壊死・再生といったジストロフィー所見を伴うわけではない。各病型は、特徴的な臨床症状と免疫染色による固有の蛋白欠損の証明により分類される。

メロシン欠損型、 α -ジストログリカン異常症では、血清 CK 値が数千単位で上昇し、頭部 MRI で特有の変化を示すことから、臨床診断はそれほど難しくはない。FCMD の頭部 MRI

画像では丸石様皮質異形成、多小脳回、厚脳回、小脳嚢胞様所見、平坦な脳幹、透明中隔嚢胞や、低年齢患者での T2 強調・FLAIR 画像における白質の高信号が特徴的である⁴⁴。WWS では、水頭症、脳梁欠損、脳幹小脳低形成、後頭部脳瘤、Dandy-Walker 奇形等の高度な奇形を合併する。メロシン欠損型では、生後 6 カ月以後に白質に広範な T2 強調画像で高信号、T1 強調画像で低信号の領域を認めこれは生涯消えることがない⁴⁵。

FCMD は、*FKTN* の 3' 非翻訳領域における SVA 挿入変異の解析が検査会社で可能(保険適応)であるため、診断に筋生検は必須でない。FCMD 患者の 3/4 は挿入変異のホモ接合性であり、この方法により確定される。ヘテロ接合性は保因者との鑑別が必要であるため、本来は片側アレル上の遺伝子変異(点変異等)の同定が必要であるが、解析実施可能施設が限られるため、実際には臨床症状が典型的であり、FCMD の特徴と一致する場合は疑い例(Probable)とし、非典型例では可能例(Possible)として扱う。

FCMD 以外の α -ジストログリカン異常症では、筋病理の免疫組織化学染色により、 α -ジストログリカンの糖鎖に対する抗体で染色性低下を証明後、専門機関に遺伝子解析を依頼する。メロシン欠損型では、筋病理の免疫組織化学染色でメロシンの染色性の欠損あるいは著減、または、皮膚生検で基底膜の免疫組織化学染色でメロシンの染色性欠損を証明した上で、ラミニン $\alpha 2$ (*LAMA2*) 遺伝子変異解析⁴⁶を専門機関に依頼する。

そのほかの CMD では、少なくとも一般筋病理により鑑別疾患を除外した上で、可能であれば免疫染色による固有の蛋白欠損、または遺伝子変異の同定が望ましいが、限られた専門研究機関でしか行えない難点がある。

鑑別疾患には、乳児型 Pompe 病をはじめとした代謝性ミオパチー、先天性ミオパチー、先天性筋無力症候群、脊髄性筋萎縮症、ミトコンドリア異常症、染色体異常症等があげられる。特に乳児型 Pompe 病は乾燥ろ紙血により簡便に酵素活性測定が可能であり、酵素補充療法により治療可能であることから、早期に鑑別すべきである。

d. FSHD(顔面肩甲上腕型ジストロフィー : facioscapulohumeral muscular dystrophy)

顔面・肩甲・上腕筋を優位に冒す常染色体優性遺伝の筋ジストロフィーである。

①遺伝形式・責任遺伝子

患者の 95%程度が FSHD1 だが⁴⁷、2012 年に FSHD2 の責任遺伝子⁴⁸が見つかった。

FSHD1: Ch.4q35 領域に存在する D4Z4 リピートの短縮;常染色体優性遺伝(浸透率は低い)

FSHD2: structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1: *SMCHD1* (18p11.32); 常染色体優性遺伝

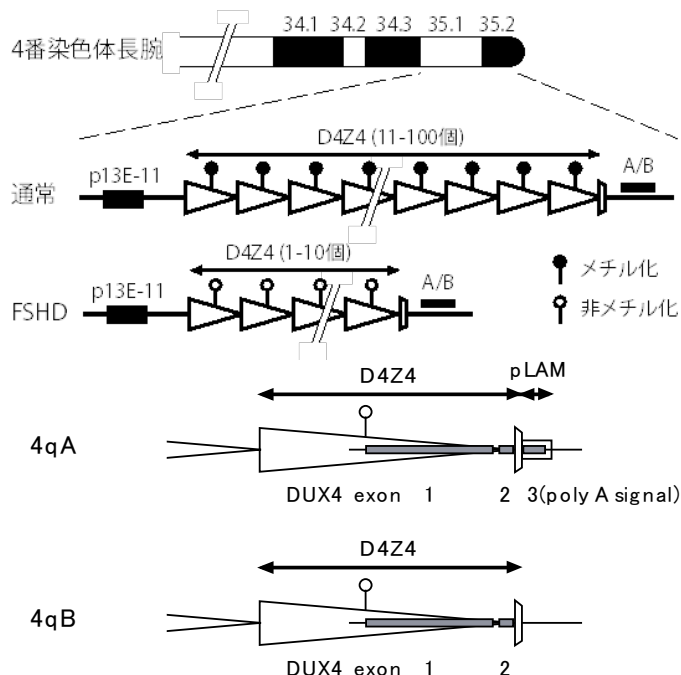
②発症メカニズム

FSHD1 では以下の(1)、(2)の条件が重なった場合、FSHD2 では *SMCHD1* の変異と(2)の条件が重なった場合に発症し得る。

(1) 4 番染色体長腕(4q35)に存在する 3.3kb 繰返し配列(D4Z4)(通常は 11-100 回の繰返し)が短縮する(健常者では繰返し回数は 11 回以上、患者では 1-10 回)⁴⁹。

(2) D4Z4 のテロメア側の配列が 4qA タイプである⁵⁰

この理由は以下のように考えられている。各 D4Z4 には *DUX4* 遺伝子の exon 1, 2 が存在するが、4qA 配列にのみ polyA シグナルをコードする *DUX4* の exon 3 が存在する。染色体のテロメアは通常メチル化により遺伝子発現が抑制されているが、D4Z4 リピートが短縮することでメチル化が低下し *DUX4* 遺伝子が発現する⁵¹。*SMCHD1* はメチル化を制御する遺伝子で、変異があるとメチル化が低下し遺伝子が発現しやすい状態となる。このような条件の下で 4qA タイプのテロメアを有すると、*DUX4* が発現する⁴⁸。



しかし、FSHD1 では D4Z4 リピート数と重症度に緩やかな相関を認める⁵²ものの、同じリピート数でも症状には幅が大きい。同一家系内・一卵性双生児であっても症状には差を認めること⁵³があり、また、D4Z4 リピート数が 10 個以下に減少していても無症状な例も多い⁵⁴。従って上記のメカニズムのみで全てを説明することはできない。まだ不明な点が多いが、代表的な説には以下のようなものがある。

(1) D4Z4 リピートが短縮することで、D4Z4 の近傍遺伝子の染色体上の位置が変化し発現に異常を生じる(位置効果)⁵⁵。

(2) D4Z4 内に遺伝子発現制御因子が含まれており、D4Z4 リピートの短縮でこの抑制が低下し *DUX4* や D4Z4 近傍に存在する他の遺伝子の発現が活性化する⁵⁶。

③臨床症状・経過・予後

典型例では、思春期以後に顔面・肩甲帯の筋力低下で発症するが発症年齢や重症度には幅があり、筋力の左右差も多い。本症の特徴的症状には以下のようなものがある。

顔面筋力低下：閉眼困難(睫毛徴候)、口とがらせ不良、口笛困難、横笑い、下口唇肥大・下垂、表情の乏しさ

肩甲帯：上腕挙上困難、翼状肩甲(上肢前方挙上で顕在化)、ポパイの腕(肩甲帯-上腕上部の萎縮に比べ、上腕下部以遠の萎縮が目立たない)、手指の筋力は保たれやすい。

発症前の運動機能は正常なことが多く、アスリートとして活躍した経験を持つ患者もいる。このような患者では懸垂困難、投てき能力低下等が初発症状のこともある。また、軽症例では顔面筋罹患が目立たない場合もある。

本症に特徴的な合併症として、滲出性網膜炎(Coats'病)や難聴がある。臨床経過は比較的緩やかで天寿を全うする例も多い。呼吸不全や心不全は稀とされているが、呼吸不全で呼吸器を装着する患者も見られる⁵⁷。QT延長症候群⁵⁸を合併した報告もある。

D4Z4 リピート数が 1・2 個の場合、乳児期から発症し、けいれんや知的障害等中枢神経症状を伴うこともある⁵⁹。

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

現時点で、本症に有効な治療法はない。筋病理で炎症細胞浸潤を認めることが多く⁶⁰、ステロイド治療を受ける患者もあるが有効性は報告されていない⁶¹。β刺激薬が有効とする報告⁶²もあるが確定していない。医療管理の基本は過用防止のための生活指導、適切な装具処方等リハビリ的介入による ADL 維持になるが、心肺機能障害を呈する患者もいるため、定期的な全身検索が必要である。

肩甲骨固定術で上肢挙上が改善する症例もある⁶³が、効果は一時的で美容的意義が大きい。滲出性網膜炎は、網膜周辺から進行するため早期に視覚障害を来す例は稀だが、光凝固療法が有効であり定期的な眼科受診を勧める。補聴器が必要な難聴例では、耳鼻科受診により適切な処方を受ける。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

FSHD の診断は臨床症状を有する患者で、4q35 の D4Z4 リピートの短縮(FSHD1)または *SMCHD1* の変異(FSHD2)を確認することで行う。D4Z4 リピートの短縮があっても臨床症状を認めない場合は、発症しない可能性があるため⁵⁴FSHD とはみなさない。FSHD1 の遺伝子診断は専門研究機関に依頼可能だが、FSHD2 については 2014 年時点で国内に遺伝子解析を通常引き受けている機関は無く、専門研究機関と個別に協議する必要がある。D4Z4 リピートの短縮を認めない場合、FSHD 以外の疾患の可能性も考慮する。鑑別を要する疾患は、ジストロフィン異常症⁶⁴、LGMD⁶⁴、EDMD⁶⁴や肩甲骨型ミオパチー、先天性ミオパチー⁶⁵、Pompe 病⁶⁶、抗 SRP 抗体陽性壊死性ミオパチー⁶⁷、皮膚筋炎⁶⁸、先天性筋無力症候群⁶⁹、神経原性筋萎縮症等多彩で、治療可能な疾患も含まれる。従って、遺伝子変異を認めない場合は電気生理検査や筋病理、代謝スクリーニング、自己抗体検査等鑑別診断を十分に行うことが大切である。

e. DM(筋強直性ジストロフィー：myotonic dystrophy)

筋強直現象、遠位筋・側頭筋や胸鎖乳突筋優位の筋力低下を示す常染色体優性遺伝の筋ジストロフィーで、多彩な合併症を有する。

①遺伝形式・責任遺伝子⁷⁰

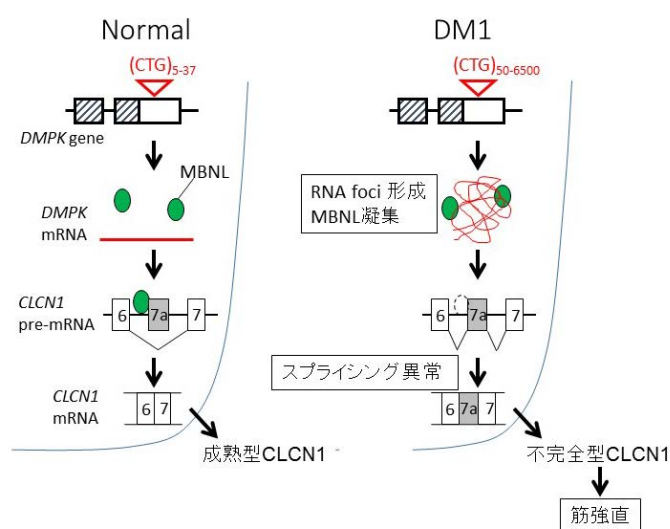
1 型 (DM1) と 2 型 (DM2) の二つのタイプが存在する。本邦ではほとんどが DM1 であり、19 番染色体に存在するミオトニンプロテインキナーゼ(*DMPK*)遺伝子の 3' 非翻訳領域に存在する CTG 反復配列の異常な伸長が原因である。反復回数 35 回以下が正常、50 回以上が異常とされる。常染色体優性遺伝であるが、下の世代のほうがより症状が重くなる、

いわゆる表現促進現象を認めるため、遺伝性と気づかれていないこともしばしばである。発症年齢から成人型、幼(若)年型、先天型に分けられ、先天型は出生時より著明な筋力低下を示す。CTG リピート長は発症年齢と逆相関し、先天型で最もリピートが長く、数千以上と非常に増加している。

一方、DM2 の原因は *CNBP* 遺伝子のイントロン 1 上の 4 塩基(CCTG)反復配列の異常伸長である。DM1 と異なり先天型は存在しない。欧米では頻度は高いが、本邦ではまだ数家系しか見出されていない²⁰。

②発症メカニズム⁷¹

DM で異常伸長しているリピートはいずれも蛋白に翻訳されない領域に位置しており、生成される蛋白自体に異常はなく、これら異常伸長したリピートをもつ遺伝子から転写された異常 RNA が病態の中核をなす。転写された異常 mRNA は、伸長したリピートがヘアピン構造をとり、細胞質に輸送されなくなり核内で RNA 凝集体を形成する。こうして核内に蓄積された凝集体に、pre-mRNA の選択的スプライシングを制御している MBNL 等の蛋白と一緒に蓄積する。その結果、核内で正常に機能する MBNL が枯渇し、様々な mRNA のスプライシング異常が引き起こされる。たとえば、骨格筋型塩化物イオンチャネル(*CLCN1*) のスプライシング異常により、チャネル電流の減少するため筋細胞膜の興奮性上昇が生じ筋強直現象が引き起こされる⁷²。またインスリン受容体のスプライシング異常が、耐糖能異常の原因となる。その他 20 以上のスプライシング異常が見出されているが、進行性筋力低下・筋萎縮の原因となるスプライシング異常はまだ確定しておらず、様々なスプライシング異常が複合的に関与している可能性も考えられる。



③臨床症状・経過・予後

側頭筋・胸鎖乳突筋や四肢遠位筋優位の筋力低下や萎縮を示す。筋強直現象は、手を強く握った時や(把握ミオトニー)、診察用ハンマーで筋腹(母指球等)を叩打した時に(叩打ミオトニー)生じる。多臓器疾患で、心病変(心伝導障害、心筋障害)、中枢神経症状(認知症状、性格変化、傾眠)、眼症状(白内障、網膜変性症)、内分泌異常(耐糖能障害、高脂血症)等を示す。軽症例では、筋症状が目立たず、白内障・耐糖能異常のみを示すことがある。西洋斧様の顔貌、前頭部脱毛は診断に役立つ特徴である。

呼吸筋力低下に加え、呼吸中枢の障害も加わり、呼吸不全を来しやすい。誤嚥しやすい肺

炎を合併しやすい。呼吸・嚥下障害による呼吸不全・肺炎と心伝導障害による致死性不整脈が生命予後に最も関与する。突然死による死亡も多い。種々の良性・悪性腫瘍も合併しやすい。不妊症・早産・死産等の周産期異常も認めやすい。本症に気づかないまま全身麻酔・手術を受け、抜管困難等の術後合併症を契機に本症が判明することもある。

筋強直性ジストロフィーの多臓器症状

臓器	症状
骨格筋	筋強直現象(ミオトニー)、進行性筋萎縮(遠位筋より始まる)
心臓	心伝導障害、致死性不整脈(徐脈、心室頻拍)、心筋症
消化管	嚥下障害、便秘、イレウス、巨大結腸、胆石
呼吸器	肺泡低換気、呼吸調節障害(睡眠時無呼吸・中枢性換気障害)
中枢神経系	無気力・無頓着、認知機能障害、日中過眠、大脳白質病変、精神発達遅滞(先天型)
内分泌系	耐糖能障害、高インスリン血症、高脂血症、甲状腺機能障害、性腺ホルモン異常、不妊
眼	白内障、網膜色素変性症
耳	感音性難聴
骨格系	頭蓋骨肥厚、後縦靱帯骨化症
腫瘍	大腸癌、甲状腺腫瘍、脳腫瘍等の悪性腫瘍、子宮筋腫等の良性腫瘍
その他	前頭部禿頭、低 IgG 血症

④医療管理上の留意点(特有の合併症等)

現時点では根治的な治療は存在せず、対症療法と合併症治療にとどまる。筋力低下については装具や車いすの使用、拘縮予防のためのリハビリテーションを行う。適切な合併症治療が予後改善、突然死の予防につながるため、軽症例を含め合併症に対する定期的検査が重要である。心電図・ホルター心電図、呼吸機能(肺活量、終夜 SpO₂ モニター)、嚥下機能評価、血液検査による耐糖能(血糖、HbA1c)、眼科での白内障チェック等が必要である。不整脈については積極的なペースメーカーや植え込型除細動器(ICD)の適用が突然死減少につながるという海外の報告がある⁷³。呼吸障害に対しては非侵襲的陽圧換気(NPPV)が第一選択である。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

針筋電図では刺入時のミオトニア放電が特徴的である。典型的な症例は、遠位筋優位の筋力低下、筋強直現象等の臨床症状、若年性白内障等の病歴、家族歴等から容易に診断できる一方で、軽症例は見逃されやすい。若年者では脳性麻痺、知的障害、ADHD 等と誤診されていることがある。質問表による簡易なスクリーニングも開発されている⁷⁴。

患者血液での遺伝子解析により診断確定する。DM1 についてはサザンブロッティングによるリピーター長解析が、各種検査会社で可能(保険適応)であるが、家系内の他のメンバーに与える影響等も考え、発症者であっても十分な説明のうえ行うべきである。DM2 については専門研究機関へ依頼する。

鑑別疾患に挙げられるものに遠位型ミオパチー、肢帯型筋ジストロフィー、筋原線維ミオパ

チー、慢性に経過する多発筋炎、封入体筋炎等がある。筋強直現象を示す疾患として、*CLCN1* 変異による先天性ミオトニー(Thomsen 病、Becker 病)、*SCN4A* 変異による先天性パラミオトニー等がある。

f. EDMD(エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー: Emery-Dreifuss muscular dystrophy)

筋力低下、関節拘縮、心伝導障害を特徴とする筋ジストロフィーである。

①責任遺伝子と遺伝形式

以下の 7 病型が報告されている。

病型	遺伝形式	責任遺伝子(その産物)
EDMD1	X 染色体連鎖	<i>EMD</i> (エメリン)
EDMD2	常染色体優性	<i>LMNA</i> (ラミン A/C)
EDMD3	常染色体劣性	<i>LMNA</i> (ラミン A/C)
EDMD4	常染色体優性	<i>SYNE1</i> (ネスプリン 1)
EDMD5	常染色体優性	<i>SYNE2</i> (ネスプリン 2)
EDMD6	X 染色体連鎖	<i>FHL1</i> (SLIM1, SLIMMER, KyoT2)
EDMD7	常染色体優性	<i>TMEM43</i> (LUMA)

②発症メカニズム

FHL1 以外の原因遺伝子はいずれも核膜関連蛋白をコードする⁷⁵⁻⁷⁷。いずれの病型も詳細な発症機構はわかっていない。浸透率は家系により様々との報告があり⁷⁸、臨床的には家族歴がない症例は少なくない。

③医療管理上の留意点(特有の合併症等)

(1) 筋ジストロフィーの臨床像に加え、(2) 関節拘縮 (とくに肘関節や足関節、脊柱に目立つ)、(3) 心伝導障害を伴う心筋症、を臨床的 3 主徴とする⁷⁹。骨格筋症状は肩甲帯・上腕や下腿に強いことが多いが、病初期から腰帯・下肢近位も障害されることがある。乳児期から運動障害や強い炎症性筋病理像を呈する症例もあれば、骨格筋症状の発症が遅く軽症の症例もあり、経過・分布とも多彩である。関節拘縮による関節症や脊椎強直症候群、心筋症による不整脈や心不全が前景に立つ症例もある。心筋症とくに致死的不整脈が予後を左右し、突然死が稀でない。血清 CK 値は正常の 2~5 倍程度と中等度の上昇を呈することが多い。

④医療管理上の留意点

完全房室ブロック、洞不全症候群、心室頻拍といった致死的不整脈を呈するため、定期的な心機能評価とくに電気生理学的評価が重要である⁸⁰。関節可動性や姿勢の維持を目的とするリハビリテーションの早期導入と継続が望ましい。呼吸筋筋力低下によるⅡ型呼吸不全に対して呼吸リハビリテーションや人工呼吸療法が行われる。筋ジストロフィー、骨格異常、心筋症が併存するため、関連診療科(神経内科・小児神経科、整形外科、循環器科)の連携が望ましい。

⑤診断方法、鑑別を要する疾患

前述の臨床的 3 主徴から本症を疑い、筋病理像から骨格筋病変を確認する。EDMD1 は免疫組織染色で核膜におけるエメリン蛋白欠損が確認されれば診断が確定する。その他の病型の診断確定は遺伝子診断による。

骨格筋病変が強い症例は筋炎や肢帯型筋ジストロフィーとの鑑別が難しいことがある。

原因不明の肘・足関節拘縮や脊椎強直症候群、もしくは不整脈が前景に立つ心筋症をみたときは、本症を鑑別の念頭に置き臨床的 3 主徴の有無を確認すべきである。

g. OPMD⁸¹⁻⁸⁵ (眼咽頭筋型筋ジストロフィー: oculopharyngeal muscular dystrophy)

眼瞼下垂、咽頭筋力低下を主症状とする、主に中年以後に発症する筋ジストロフィーである。

①責任遺伝子と遺伝形式

常染色体優性遺伝形式と常染色体劣性遺伝形式が知られている。ともに責任遺伝子は *PABPN1* である。

②発症メカニズム

PABPN1 遺伝子は 14q11.2-q13 に存在し、Polyadenylate-binding protein nuclear 1 をコードする。*PABPN1* 遺伝子のエクソン 1 の GCG 反復配列は正常では 6 リピートであるが、8-13 リピートの変異が起こると常染色体優性遺伝形式で、7 リピートの正常多形では常染色体劣性遺伝形式となる。7 リピートの正常多形は日本では全人口の 1-2% に存在すると推定されている。臨床症状はリピート数が多いほど若年発症で、重症となる傾向がある。

GCG 反復配列の増加によりポリアラニンが伸長し、核内に封入体を形成する可能性が示唆されている。この封入体が細胞毒性を持つことから筋線維の変性が起こると考えられているが、発症メカニズムには結論が出ていない。

③臨床症状・経過・予後

臨床症状は(1) 眼瞼下垂、(2) 咽頭筋の筋力低下による構音障害と嚥下障害を主症状とし、眼瞼下垂を初発症状とすることが多い。

多くは 50 代以降の発症で、上記の症状が緩徐に進行する。徐々に外眼筋麻痺や複視が出現し、さらに進行すると全身の筋力低下を呈する。多くの症例は杖歩行や歩行器での歩行となるが、車いす使用となることもある。

大半の症例で、血清 CK・アルドラーゼは正常範囲内であり、増加しても軽度にとどまる。病理学的には、筋線維の大小不同・細胞核の増加・中心核を認める。一方で骨格筋の壊死・再生像あるいは炎症細胞浸潤は少ない。縁取り空胞がしばしばみられる点が、本疾患の最大の特徴である。電子顕微鏡では筋細胞の核内に外径 8.5nm の tubulofilamentous inclusion がみられる(封入体筋炎では外径 16nm 程度)。

④医療管理上の留意点 (特有の合併症等)

本症の根本的な治療は開発されていない。眼瞼下垂が進行し日常生活動作に影響がある

場合には、眼瞼挙上術がおこなわれることがある。

嚥下障害による誤嚥性肺炎が死因の大半を占めており、嚥下機能評価・呼吸リハビリテーションは有用である。

一方、四肢の筋力低下に伴い易転倒性が出現するため、骨折予防が重要である。

⑤診断方法・鑑別を要する疾患

前述の臨床症状と家族歴から本症を疑い、筋病理像で縁取り空胞がみられれば本症の可能性が高い。確定診断は遺伝子診断による。

家族歴が明らかでない場合には、鑑別診断として眼瞼下垂・嚥下障害を呈する疾患(眼咽頭筋遠位型ミオパチー、筋強直性ジストロフィーや多発筋炎等)があげられる。本症では大半の症例で初発症状が眼瞼下垂となることや、他の症状が乏しいことから鑑別可能なことが多い。

眼筋型重症筋無力症で抗コリン薬への反応が低い場合や、抗アセチルコリン受容体抗体が陰性の場合には、鑑別が困難となる。

■治療法

現時点で、全ての筋ジストロフィーに根本的な治療法はない。

しかし、ステロイド⁸⁶等の薬物治療、リハビリテーションは進行の抑制や生活レベル維持に一定の効果があり、呼吸ケア、心筋障害治療等は生命予後の改善をもたらした¹²。筋ジストロフィーでは運動機能障害が軽度でも呼吸不全や心不全を合併することがあり、耐糖能障害や眼症状、難聴等の合併症が運動機能障害発現に先行する例があること、知的障害や発達障害等の中樞神経障害が社会生活に影響を及ぼす例があることなど、多彩な医療的課題に対し集学的かつ予見的に対応することが重要である。このような集学的医療の標準化を図る目的で、2014年に「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014」²¹が発刊された。本ガイドラインはDMDを対象としているが、DMD以外の疾患においても参考になる部分が多い。

■予後

病型、疾患により異なる。筋力低下・運動機能障害はADL、QOLに大きな影響を与えるが、生命予後に強い影響を及ぼすのは呼吸不全、心不全、嚥下障害等である。DMやEDMDでは不整脈等による突然死が多い。また、筋ジストロフィーの責任遺伝子の一部は心筋症の責任遺伝子としても知られており、運動機能が良好で心不全で発症する例もある。定期的な機能評価・合併症検索と適切な介入が生命予後を左右する。

■参考文献

1. Kanamori M, et al. Genet Epidemiol 1987; 4: 425-432
2. Nakagawa M, et al. Neuroepidemiology 1991; 10: 185-191
3. Emery AE, et al. Neuromusc Disord 1991; 1: 19-29
4. Hughes MI, et al. Neuromusc Disord 1996; 6: 69-73
5. Siciliano G, et al. Clin Genet 2001;59:344-349
6. Norwood FLM, et al. Brain 2009; 132: 3175-3186
7. Jeppsen J, et al. Neuromusc Disord 2003; 13: 804-812
8. Mostacciuolo ML, et al. Clin Genet. 2009;75:550-555.
9. Centers for Disease control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 1119-1122
10. Kobayashi M, et al. J Akita National Hosp 2012; 1: 23-26
11. 園田至人 精神・神経疾患研究開発費遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築値電子診断システムの確立に関する研究平成 23-25 年度総括研究報告書 2006; p25-28
12. 松村 剛ら 臨床神経 2011; 51: 743-750
13. Lee T, et al. J Hum Mol Genet 2014; 59: 46-50
14. Politano L, et al. JAMA 1996; 275: 1335-1338
15. Hoogewaard EM, et al. Lancet 1999; 353: 2116-2119
16. 足立克仁 医療 2006; 60: 603-609
17. Kobayashi K, et al. Nature 1998; 394: 388-392
18. Bachinski LL, et al. Am J Hum Genet 2003; 73: 735-848
19. Day JW, et al. Neurology 2003; 60:657-664
20. Matsuura T, et al. J Hum Genet 2012; 57: 219-20
21. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014 南江堂 東京 2014
22. 反町 洋之ら. 生体の科学 2011; 62: 95-99
23. 林 由起子. 神経内科 2009; 71: 345-353
24. Bushby KM. Brain. 1999; 122: 1403-1420.
25. Nigro V, et al. Acta Myol. 2014; 33: 1-12
26. Godfrey C, et al. Ann Neurol. 2006; 60: 603-610
27. Narayanaswami P, et al. Neurology 2014; 83: 1453-1463
28. Ohsawa Y, et al. Acta Myol. 2008; 27: 19-24.
29. Ojima K, et al. J Clin Invest. 2010; 120: 2672-2683.
30. Ojima K, et al. J Biol Chem. 2007; 282: 14493-14504
31. Bansal D, et al. Nature. 2003; 423): 168-72

32. Takahashi T, et al. J Neurol Neurosurg Pshichiatry. 2013; 84: 433-440.
33. Osawa M et al. In: Fukuyama Y, Osawa M, Saito K (Eds). Congenital muscular dystrophies. Amsterdam: Elsevier, 31-68, 1997
34. Kobayashi K et al. Nature 1998; 394:388-392
35. Watanabe M et al. Am. J. Med. Genet. 2005;138:344-348
36. Taniguchi-Ikeda M et al. Nature 2011;;478:127-131
37. Santavuori P, et al. Brain Dev 1989;11:147-153
38. Dobyns WB et al. Am J Med Genet 1989; 32:195-210
39. Fukuyama Y et al. Brain Dev 1981; 3:1-30
40. Yoshioka M et al. Brain Dev 2008; 30:59-67
41. Hino N et al. Brain Dev 2001; 23:97-107
42. Murakami T et al. Brain Dev. 2012;34:293-297
43. Nakanishi T et al. Pediatrics. 2006;117:e1187-e1192.
44. Aida N et al. AJNR Am J Neuroradiol 1996; 17:605-613
45. Philpot J et al. Neuromusc Disord 1999; 9:81-85,
46. Helbling-Leclerc A et al. Nature Genet 1995; 11:216-218
47. Upadhyaya M, et al. J Med Genet 1997; 34: 476-479
48. Lemmers RJ et al. Nat Genet 2012; 44: 1370-1374
49. Wijmenga C. et al. Nat Genet 1992; 2: 26-30
50. Lemmers RJ. et al. Nature Genet 2002; 32: 253-236
51. Lemmers RJLF, et al. Science 2010; 24: 1650-1653
52. Goto K, et al. Neuromuscul Disord 1995; 5: 201-208
53. Griggs RC, et al. Muscle Nerve 1995; S2: S50-S55
54. Goto K, et al. J Med Genet 2004; 41: e12
55. Hewitt JE, et al. Hum Mol Genet 1994; 3: 1287-1295
56. Cabianca DS, et al. Cell 2012; 149: 819-831
57. Nakagawa M, et al. Intern Med 1997; 36: 333-339
58. 木村卓ら 臨床神経学 1991; 37: 1878-1881
59. Funakoshi M, et al. Neurology 1998; 50: 1791-1794
60. Arahata K, et al. Muscle Nerve 1995; S2: S56-S66
61. Tawil R, et al. Neurology 1997; 48: 46-49
62. Kissel JT, et al. Neurology 1998; 50: 1402-1406
63. Jakab E, et al. J Pediatr Orthop 1993;13: 749-751
64. Yamanaka G, et al. J Neurol Sci 2004; 219: 89-93
65. Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. Neuromuscul Disord 1992; 2: 413-418
66. 大矢 寧ら 臨床神経 2001; 41: 390-396

67. 三橋佳奈ら 臨床神経 2013; 53: 247
68. 大矢 寧ら 臨床神経 2001; 41: 289-295
69. 西川敦子ら 臨床神経 2014; 54: 561-564
70. Kamsteeg EJ, et al. Eur J Hum Genet. 2012;20:1203-1208.
71. Cooper TA, et al. Cell 2009;136:777-793.
72. Mankodi A, et al. Mol Cell 2002;10:35-44.
73. Wahbi K, et al. JAMA. 2012 307:1292-1301.
74. Matsumura T, et al. Neurol Clinical Neurosci. 2014 in press
75. Bonne G, et al. Handb Clin Neurol 2013; 113: 1367-1376.
76. 林由起子. 筋疾患診療ハンドブック. 中外医学社, 東京, 2013, pp.160-164.
77. 林由起子. 小児筋疾患診療ハンドブック. 診断と治療社, 東京, 2009, pp.120-124.
78. Vytopil M, et al. Neuromusc Disord 2002; 12: 958-963.
79. Astejada MN, et al. Acta Myol 2007; 26: 159-164.
80. Hermans MC, et al. Neuromuscul Disord 2010; 20: 479-492.
81. Brais B, et al. Nat Genet 1998; 18: 164-167
82. Brais B. Neurobiol Dis 2009; 34: 397-405
83. Tomé FM, et al. Neuromuscul Disord 1997; 7: S63-S69
84. Tomé FM, et al. Acta Neuropathol 1980; 49: 85-87
85. Brais B, et al. Myology (eds: Engel AG, et al) -third edition. p1147-1161. McGraw-Hill, New York, 2004.
86. Manzur AY, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD003725

1-3 筋ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

骨格筋の壊死・再生を主病変とする遺伝性筋疾患で、50 以上の原因遺伝子が解明されてきている。骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、関節拘縮・変形、呼吸機能障害、心筋障害、嚥下機能障害、消化管症状、骨代謝異常、内分泌代謝異常、眼症状、難聴、中枢神経障害等を合併することも多い。すなわち筋ジストロフィーは骨格筋以外にも多臓器が侵され、集学的な管理を要する全身性疾患である。代表的な病型としてはジストロフィン異常症（デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー）、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー、眼咽頭筋型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどがある。

2. 原因

骨格筋に発現する遺伝子の変異・発現調節異常により、蛋白の喪失・機能異常が生じ、筋細胞の正常な機能が破綻して変性・壊死に至る。分子遺伝学の進歩とともに責任遺伝子・蛋白の同定が進んでいるが、発病に至る分子機構については十分に解明されていない。また、責任遺伝子が未同定なもの、詳細な発症メカニズムが不明なものも多数存在する。

3. 症状

運動機能低下を主症状とするが、病型により発症時期や臨床像、進行速度には多様性がある。ジストロフィン異常症や肢帯型は動揺性歩行などの歩容異常、階段昇降困難、易転倒性といった歩行障害で発症する。顔面肩甲上腕型では上肢挙上困難、筋強直性ジストロフィーはミオトニア現象や握力低下などで発症する。先天性筋ジストロフィーでは出生早期からフロッピーインファントや運動発達遅滞を呈するが、殊に福山型では知的発達障害、けいれん発作、網膜剥離などの眼合併症を認める。病型によっては眼筋障害による眼瞼下垂や眼球運動障害、顔面筋・咽頭筋障害による摂食・嚥下機能障害、運動後の筋痛などの症状を呈する。筋強直性ジストロフィーでは消化管症状、インスリン耐性、白内障、前頭部禿頭などの多彩な症状がみられる。

一般に病気の進行に伴い傍脊柱筋障害による脊柱変形や姿勢異常、関節拘縮や変形を伴うことが多い。歩行機能の喪失、呼吸筋障害や心筋障害による呼吸不全・心伝導障害・心不全の合併は ADL、QOL や生命予後に大きく影響する。

4. 治療法

いずれの病型においても根本的な治療法はない。デュシェンヌ型に対する副腎皮質ステロイド薬の限定的効果、リハビリテーションによる機能維持、補助呼吸管理や心臓ペースメーカーなどの対症療法にとどまる。

5. 予後

病型により予後は異なる。生命予後に強い影響を及ぼすのは呼吸不全、心不全、不整脈、嚥下障害等である。定期的な機能評価・合併症検索と適切な介入が生命予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数:
約 25400 人(推定)
2. 発病の機構:
不明(骨格筋関連蛋白質の機能異常とされているが詳細は未解明)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(対症療法のみである)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準有り)
6. 重症度分類
研究班により作成された重症度分類で A-C のいずれかに該当する症例を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究委託費 障害者対策総合研究事業「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」

研究代表者 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長 松村 剛

<診断基準>

A. 症状

1. 慢性進行性の筋力低下

注意: 幼小児期発症の筋ジストロフィーでは一定の年齢まで運動機能発達を認めるが、健常者に比べその獲得速度が遅く獲得機能の程度も低い。

2. 当該疾患特有の症状・合併症の存在(運動機能障害が軽度な場合に診断の手がかりとなる症状・合併症)

1. 臨床病型の特徴	特徴的症状・合併症
ジストロフィン異常症	偽性肥大(下腿等)、関節拘縮(足首、股関節等)、心不全、発達障害・精神発達遅延
顔面肩甲上腕型	翼状肩甲、ポパイの腕(肩甲帯筋萎縮)、顔面筋罹患、非対称性の骨格筋罹患、滲出性網膜炎(Coats' 病)、難聴
筋強直性	筋強直現象、斧様顔貌、前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機能障害、眼瞼下垂・兔眼、白内障・網膜色素変性症、難聴、心伝導障害・不整脈、低酸素血症、睡眠時無呼吸症候群、耐糖能障害・高インスリン血症、高脂血症、骨肥厚、低 IgG 血症
エメリー・ドレイフス型	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)
眼咽頭筋型	眼瞼下垂・外眼筋麻痺、構音障害・嚥下障害
2. 個別疾患(群)の特徴(肢帯型等)	
ミオチリン異常症	構音障害、顔面筋罹患
ラミン異常症	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)、偽性肥大(下腿等)、リポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth 病、早老症
カベオリン異常症	rippling、QT 延長症候群
デスミン異常症	心伝導障害・不整脈、心不全、呼吸不全
サルコグリカン異常症	偽性肥大(下腿等)、心不全
α -ジストログリカン異常症	心不全

B. 家族歴(遺伝学的情報)

1. 同一家系内に遺伝学的または免疫学的検索で診断の確定した類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない
2. 同一家系内に一般病理学的所見で診断された類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない

C. 検査所見

1. 血清 CK 値高値(既往を含むが一過性の上昇は除く)

注意: CK 値上昇の程度は疾患によって異なる。進行例では筋萎縮に伴い血清 CK 値が低下するため、血清 CK 値が正常でも筋ジストロフィーを否定できない。

2. 電気生理学的検査(筋電図等)による筋原性変化、疾患特異的所見

例: DM におけるミオトニア放電

D. 一般病理学的所見(凍結筋病理検体による検索)

ジストロフィー変化(骨格筋の壊死・再生像等)や当該疾患に特徴的な病理所見(例: LGMD2A

における筋原線維の乱れ、OPMD における縁取り空胞等)など当該疾患(病型)を示唆する所見

E. 責任遺伝子の変異、蛋白の発現異常の確認

1. 遺伝学的検索による責任遺伝子の遺伝子変異

遺伝子座の確認(遺伝子座のみ確定している疾患)も含む

2. 免疫学的検索による責任蛋白質の欠損・異常タンパク質発現の確認

F. 他の類縁疾患(下記鑑別疾患参照)が明らかな場合は除く

○遺伝学的診断・免疫学的診断が見つからない場合に考慮すべき疾患

代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)

炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)

筋チャネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)

筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)

内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)

薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)

先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)

筋原線維ミオパチー

遠位型ミオパチー(GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

神経原性疾患(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、その他)

※責任遺伝子の変異、蛋白発現異常が確認できない時は、上記疾患の鑑別のため一般病理検査、電気生理検査、自己抗体測定、代謝スクリーニング検査、内分泌機能検査、運動負荷試験、画像検査、薬剤使用歴聴取等を適宜実施すること

診断レベル: 確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする

確実例(Definite)

1. A のどれかと、E の 1, 2 どちらかと F を満たす(責任遺伝子・蛋白同定)

常染色体劣性遺伝形式の疾患で片側アレルのみで変異が検出され、対側アレルの変異が確認できない場合は「疑い例」として扱う

2. A のどれかと、D と F を満たす(一般病理学的診断)

疑い例(Probable)

3. A の 1 と、B の 1、F を満たす

4. A の 1、および B の 2 と C のいずれか、F を満たす

可能例(Possible)

5. A の 1 と B の 2 または C のどれかを満たす

6. A の 2 と B および C のどれかを満たす

7. A の 1 と 2 をともに満たす

8. B のどれかと E1 を満たす

9. C の 1 と B のどれかを満たす

10. C の 1 と D または E の 2 を満たす

<重症度分類(基準)>

○modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、心臓のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸（R）

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

循環（C）

	活動制限	不整脈	BNP(pg/ml)	LVEF
0	症状無し	無し	<20pg/ml	
2	NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮、I 度房室ブロック	20-50pg/ml	>55%
3	NYHA II	非持続性心室頻拍または心房細動など、上室性頻脈性不整脈、II 度房室ブロック、洞不全症候群	50-100pg/ml	40-55%
4	NYHA III	持続性心室頻拍または心室細動、完全房室ブロック	>100pg/ml	20-40%
5	NYHA IV			<20%

活動制限、不整脈、BNP、LVEF のうち最大の点数を採用する

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

[illegible]

学会等発表実績

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
筋強直性ジストロフィーの患者登録(口演)	高橋正紀	日本筋ジストロフィー協会第42回大阪支部大会	2014年4月19日	国内
筋強直性ジストロフィーの患者登録(口演)	松村 剛	日本筋ジストロフィー協会全国大会	2014年5月17日	国内
筋強直性ジストロフィーの治療開発(口演)	高橋正紀、中森雅之、望月秀樹	第55回日本神経学会学術大会	2014年5月23日	国内
A simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1(ポスター)	Matsumura T, Kimura T, Nakamori M, Ogata K, Fujimura H, Takahashi MP, Sakoda S	13th International Congress on Neuromuscular Diseases	2014年7月9日	国外
Liver functional impairment and glycolipid metabolic abnormality in myotonic dystrophy type 1(ポスター)	Takada H, Kon S, Oyama Y, Kimura T, Nagahata F	19th International congress of World Muscle Society	2014年10月8日	国外
Total energy expenditure estimation can be improved by adjustments for body composition, mechanical ventilation and consciousness disturbance in patients with neuromuscular disorders (ポスター)	Matsumura T, Saito T, Fujimura H, Sakoda S	19th International congress of World Muscle Society	2014年10月8日	国外
Net muscle volumetry by MRI and bioelectrical impedance analysis for healthy volunteers; an observation study(ポスター)	Nakayama T, Uchiyama T, Kuru S	19th International congress of World Muscle Society	2014年10月9日	国外
国内筋ジストロフィー専門入院施設における筋強直性ジストロフィーの病状と死因の経年変化(ポスター)	齊藤利雄、藤村晴俊、松村 剛、佐古田三郎	第68回国立病院総合医学会	2014年10月15日	国内
新しい時代の筋強直性ジストロフィー医療を目指して(口演)	松村 剛	筋ジストロフィー協会全国研修会	2014年10月17日	国内
筋強直性ジストロフィーの根本治療へ向けて(口演)	高橋正紀	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
筋強直性ジストロフィー type 1 における肝機能と糖脂質代謝に関する検討(口演)	高田博仁	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内

青森県内における筋強直性ジストロフィー患者の療養状況調査(口演)	福地 香、大平香織、葛西里美、今 清覚、高田博仁	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
筋強直性ジストロフィーにおける高次脳機能障害の検討(第2報)～視覚認知を中心に～(口演)	田路 智子、加藤亜希子、佐藤 裕美、畠山 知之、小原 講二、阿部 エリカ、小林 道雄、和田 千鶴、豊島 至	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
DM1 患者の経皮 CO2 モニタ検査結果のまとめ(口演)	岡野 卓、齋藤 雅典、白根 庸子、鎌田 章子、畠山 知之、小原 講二、阿部 エリカ、小林 道雄、和田 千鶴、豊島 至	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
筋強直性ジストロフィー患者の肛門括約筋の収縮圧と排便コントロールの関連性(口演)	花田 幸之、八木橋のどか、大川 美保、小野一也、今清覚、高田 博仁	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
自宅をシェアハウスにすることにより自宅退院が可能となった筋強直性ジストロフィーの一症例(口演)	相沢 祐一、鈴木 茉耶、田中 洋康、高橋 俊明、吉岡 勝	第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会	2014年10月18日	国内
筋強直性ジストロフィーの治療戦略(口演)	高橋正紀	第1回筋ジストロフィー医療研究会	2014年10月24日	国内
筋強直性ジストロフィーにおける網羅的スプライシング解析とスプライシングバイオマーカーの確立	中森雅之、高橋正紀、望月秀樹	第59回日本人類遺伝学会	2014年11月21日	国内
筋強直性ジストロフィーの患者登録について(口演)	高橋正紀、高田博仁、久留 聡、武田伸一、木村 円、松村 剛	平成26年度筋ジストロフィー合同班会議	2015年1月9日	国内
筋強直性ジストロフィーに対する人工呼吸療法の現状と課題(口演)	久留 聡	平成26年度筋ジストロフィー合同班会議	2015年1月9日	国内
筋強直性ジストロフィー(DM1)の高次機能障害～当院における視覚認知検査結果とこれまでの知見から～(口演)	和田千鶴、田路智子、加藤亜希子、佐藤裕美、畠山知之、小原講二、阿部エリカ、小林道雄、豊島至	筋ジストロフィーのCNS障害研究会	2015年1月11日	国内
筋強直性ジストロフィーってどんな病気～わかりやすい病気のメカニズム～(口演)	石浦章一	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015年1月12日	国内

筋強直性ジストロフィーは全身の病気～運動・嚥下・呼吸機能障害～(口演)	久留 聡	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015 年 1 月 12 日	国内
筋強直性ジストロフィーは全身の病気～心臓の問題～(口演)	田村拓久	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015 年 1 月 12 日	国内
筋強直性ジストロフィーは全身の病気～代謝の問題～(口演)	高田博仁	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015 年 1 月 12 日	国内
筋強直性ジストロフィーは全身の病気～他にもある色んな合併症～(口演)	荒畑 創	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015 年 1 月 12 日	国内
筋強直性ジストロフィーは全身の病気～妊娠・出産に関わる問題～(口演)	石垣景子	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015 年 1 月 12 日	国内
これから変わる筋強直性ジストロフィーの将来～新しい治療開発の現状～(口演)	高橋正紀	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015 年 1 月 12 日	国内
これから変わる筋強直性ジストロフィーの将来～患者登録の紹介～(口演)	木村 円	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015 年 1 月 12 日	国内
これから変わる筋強直性ジストロフィーの将来～臨床研究・治験への協力のお願い～(口演)	松村 剛	筋強直性ジストロフィー市民公開講座	2015 年 1 月 12 日	国内
筋ジストロフィー最近の話題(口演)	松村 剛	和歌山県筋疾患相談会	2015 年 1 月 24 日	国内
筋ジストロフィーの最近の話題(口演)	松村 剛	筋ジストロフィー市民公開講沖縄	2015 年 2 月 22 日	国内
Launching a patient registry of myotonic dystrophy in Japan(ポスター)	Matsumura T, Takada H, Kuru S, Ishigaki K, Komaki H, Nakamori M, Takeda S, Takahashi MP, Kimura E	14th Annual Scientific meeting of Asian Oceanian Myology Center	2015 年 3 月 3 日	国外

研究成果の刊行物・別刷

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
A simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1	Matsumura T, Kimura T, Kokunai Y, Nakamori M, Ogata K, Fujimura H, Takahashi MP, Mochizuki H, and Sakoda S	Neurology and Clinical Neuroscience	2014 2(4):97-103.	国内
筋強直性ジストロフィーにおける筋強直、心臓伝導障害とイオンチャネル異常	久保田智哉、中森雅之、高橋正紀	臨床病理	2014;62(3):246-254	国内
骨格筋チャネル病の最新知見 — ミオトニー症候群と周期性四肢麻痺を中心に	久保田智哉、高橋正紀	別冊 医学のあゆみ イオンチャネル病のすべて	pp. 38-45 2014	国内
筋強直性ジストロフィーの治療開発	高橋正紀	難病と在宅ケア	in print	国内
筋強直性ジストロフィー症の治療開発	高橋正紀，中森雅之，望月秀樹	臨床神経	2014; 54 : 1077-1079	国内
家族性低カリウム性周期性四肢麻痺	久保田智哉、古田充、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
家族性高カリウム性周期性四肢麻痺	久保田智哉、古田充、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
先天性パラミオトニー	久保田智哉、古田充、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
Na チャネルミオトニー	久保田智哉、古田充、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
不整脈を伴う周期性四肢麻痺(Andersen 症候群)	穀内洋介、高橋正紀	日本臨床 骨格筋症候群	in print	国内
The examination of the higher brain function disorder in myotonic dystrophy	Sato H, Kato A, Taji T, Obara K, Abe E, Kobayashi M, Wada C, Toyoshima I	Jornal of Akita National Hospital	2014; 2(2) 5-11	国内