

平成 14—16 年度

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィーの治療と  
医学的管理に関する臨床研究

研究報告書

主任研究者 川井 充

The Clinical Studies on Treatment and  
Medical Management of Muscular Dystrophy

Mitsuru Kawai M.D.

(Higashisaitama National Hospital)

2002—2004

平成 17 年 3 月

## 目 次

班長の総括 .....	1
3年間の研究のまとめ .....	7
プロジェクト研究のまとめ .....	9
各分担研究報告 .....	23
年度別実績報告書（総括研究報告・各分担研究報告） .....	73
平成14年度 .....	75
平成15年度 .....	131
平成16年度 .....	183
ワークショップ プログラム・抄録 .....	237
平成14年度 .....	239
平成15年度 .....	255
平成16年度 .....	275
資料1：Duchenne型筋ジストロフィーの心機能障害に対する β遮断薬治療に関する多施設臨床研究臨床試験実施計画書 .....	301
資料2：QOL評価尺度 .....	431
班員名簿 .....	453

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費  
「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究」  
主任研究者の総括

国立病院機構東埼玉病院  
川井 充

### 発足にあたり本研究班がめざしたもの

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（前身は神経疾患研究）による筋ジストロフィー研究が4つの研究班によって実施される体制になって久しい。長期間、基礎医学研究者たちによる骨格筋の基礎研究を行う第1班、大学を中心とした臨床教室の研究者が中心となって病因病態の研究を行う第2班、筋ジストロフィー医療を担当する国立療養所の臨床医が病態解析や疫学、遺伝相談に関する研究を行う第3班、国立療養所のパラメディカルスタッフを中心に療養の向上をめざす第4班の4班体制であったが、1999年度に第1班と第2班が統合され、あらたに遺伝子治療、分子治療をめざす研究班が創設されるなどの再編成がなされている。本研究班は第3班の流れを汲むもので1978年度以来祖父江班、西谷班、高橋班、石原班と6年ずつ4代の班長によって引き継がれてきた患者に立脚する臨床研究の研究班を2002年度より川井が担当することになったものである。

2002年に研究班がスタートするにあたり、我々に何が求められているかを知るために、現状の分析を行った。その結果、以下の点が重要であると思われた。

1. 過去十数年の分子生物学の飛躍的な進歩により次々にさまざまな型の筋ジストロフィーの遺伝子が解明され、90%以上の筋ジストロフィー患者にとって長年の夢であった自らの疾患の原因の解明はすでに過去のものとなった。
2. 筋ジストロフィー医療とくに呼吸管理法の進歩により寿命が延長し、それとともにデュシェンヌ型では長年死因の3分の2を占めていた呼吸不全、呼吸器感染症が減少し、かわりに心不全が死因の半分を占めるようになった。
3. 療養環境の改善により患者のQOLは向上しつつある。
4. デュシェンヌ型の発生率は保因者に対する社会的圧力により戦後より減少していたが、出生前診断が普及すると将来的には増加する可能性も出てきた。
5. 社会的には治療にエビデンスが求められるようになるとともに、人間を対象とする臨床研究には倫理面の配慮が強く求められるようになっている。

このような現状を認識した上で、本研究班は第一に以下の3点を基本方針として掲げることにした。

1. 役に立つ研究：現在利用可能な技術を使って目の前の患者に役に立つ研究をめざす。
2. 倫理的な研究：倫理的に問題のない研究を行う。
3. 科学的な研究：筋ジストロフィーの診療のエビデンスを提供する。

そして、具体的な方法として以下の3点が研究推進のために大切であると考えた。

1. より多くの患者が困難に直面している問題を取り上げる。これは努力に対して最大の効果を得たいことに加えて、質の高い研究には症例数が必要であるという理由による。
2. 科学的で倫理的な研究のために、共同研究プロジェクトを重視し、研究計画を充実させ、倫理委員会の承認を得ることを求めた。
3. 情報の発信と研究者同士の意見交換と連絡のためにインターネットを活用する。

### 5つのプロジェクト

時代の要請から、以下の5つの具体的なプロジェクトを掲げ研究を遂行することにした。

**1 心不全/心筋障害治療の改善**：過去20年の間にデュシェンヌ型筋ジストロフィーの平均寿命はおおよそ10年延長した。これは人工呼吸療法をはじめとする呼吸管理法の進歩によるものである。その結果従来おおよそ3分の2の患者の死亡の原因であった呼吸不全が3分の1以下に減少し、かわりに心不全による死亡がおおよそ半分を占めるようになった。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの寿命をさらに延長するためには心不全治療の改善が不可欠である。心筋障害は必発であり、その進行が予防できればさらに望ましい。当研究班ではβ遮断薬を用いた新しい治療法の確立を中心にすすめる一方、その他の先進的治

療の導入の検討も行う。デュシェンヌ型筋ジストロフィーで治療法が確立すれば他の型の筋ジストロフィーの心不全にも応用可能である。

**2側彎治療の改善**：脊柱の変形は多くの筋ジストロフィーの患者に大きな困難をもたらしている。美容上の問題にとどまらず、座位姿勢の維持を困難にしたり、日常生活の活動に支障をきたしたりする。身体の変形は気道の変形をもたらし、適切な呼吸管理の妨げとなる。従来は筋ジストロフィーの脊柱の変形は筋力低下のためにおこるので手術は無意味であると言われてきた。しかし、呼吸管理法が進歩した現在、側彎症の進行を予防し、適切な呼吸管理をうけられるようにすることが求められている。当研究班では標準的な側彎症の外科的治療の確立をめざす。

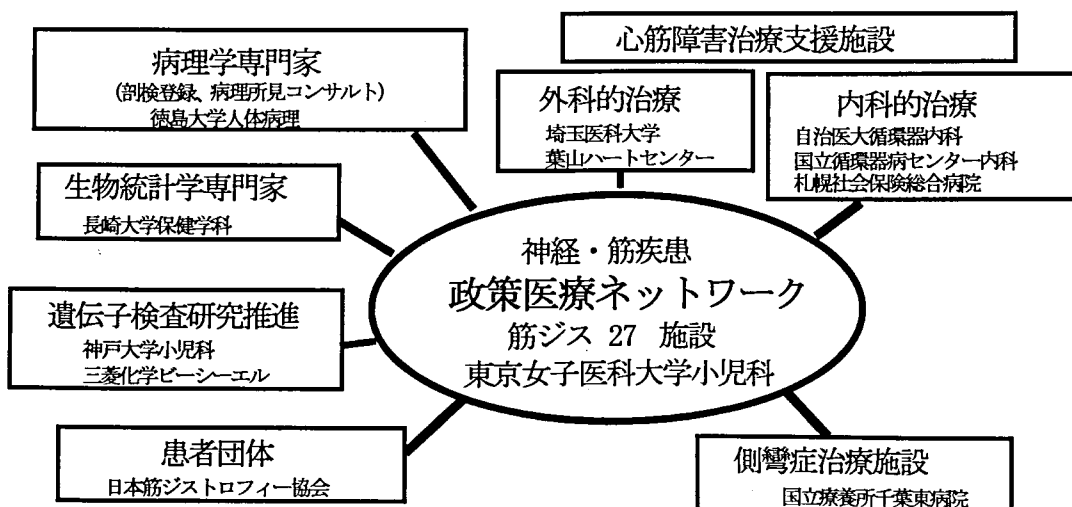
**3筋強直性ジストロフィーの標準的医療の確立**：筋強直性ジストロフィーは有病率人口 10 万人あたり 5.5 人程度の最も患者数の多い遺伝性の筋疾患である。この病気は症状が筋萎縮筋力低下に加えてミオトニア（収縮した筋が弛緩しにくい現象）と白内障、心伝導障害、糖尿病など全身臓器の多彩な症状を示す。悪性良性を問わず腫瘍が発生しやすいことも知られている。進行の早さやそれぞれの症状の有無に個人差が大きいのが特徴である。平均死亡年齢が 55 歳前後で、10 年来殆ど改善がみられていない。当研究班では、どのような頻度でどのような病状評価を行って、重大な症状の出現を検知し早めに対処するのがよいのかについて検討し、筋強直性ジストロフィーの標準的医療の確立をめざす。

**4遺伝子検査の技術の開発と継承**：デュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因遺伝子であるジストロフィンが発見されてから、すでに 15 年の歳月が経過している。現在デュシェンヌ型やベッカー型の遺伝子は主としてマルチプレックス PCR 法で最初の検査が行われることが一般的であるが、この方法で異常が発見されるのは多くみついても 6 割位である上に、健康保険が適用されず、一般の検査会社に依頼すると出生前診断の検体は受け付けられないなどの問題点がある。当研究班では、マルチプレックス PCR 法で異常が出ないジストロフィン異常症の方の遺伝子検査法の開発や遺伝相談を行って来た。その技術を発展させ、またいつでも行えるようにして、今後遺伝子治療が開発された時にそなえる。

**5QOL評価尺度の開発**：薬物治療や遺伝子治療などが開発され、筋ジストロフィー患者の筋肉の力が改善したとしても、それが患者の生活の質を改善できなければ、何の意味もない。新しい治療法の有効性の評価は「QOL の改善」という立場からも検証されなければならない。しかし、これまで筋ジストロフィーの QOL を評価する尺度の開発は試みられたが、成功していない。その一つの原因は QOL 評価尺度を作る目的がはっきりしなかったことがあげられる。当研究班は、筋ジストロフィー福永班と協力して治療やケアのとりくみの結果を評価する手段としての QOL 評価尺度の開発を行う。

## 班の構成

上記 5 つのプロジェクトを円滑に遂行するために下図に示すような研究組織を構築した。中心になっているのは、多数の筋ジストロフィー患者の診療を行っている、筋ジストロフィー医療担当の国立療養所（現在は独立行政法人国立病院機構に所属する施設）と国立精神・神経センター武蔵病院で構成される神経・筋政策医療ネットワーク筋ジストロフィー担当 27 施設と筋ジストロフィー医療に実績を持つ東京女子医科大学小児科学教室である。上記のプロジェクト研究を推進する上で大学等に所属する専門家を班員を加えた。また、臨床研究として筋ジストロフィー患者の協力を得るため、また QOL 評価尺度開発に際して患者側の意見を求めるため、患者団体の代表も班員としての参加をお願いした。



班全体の研究の円滑な運営のために長崎神経医療センター田村拓久部長を運営幹事に、班の運営に関する指導と広い視野からの研究に関する助言を頂くために東京女子医科大学小児科大澤真木子教授に監事をお願いした。また下記の幹事の先生方にはプロジェクトリーダーとしてひとつずつプロジェクトを担当していただいた。

国立病院機構道北病院 木村 隆 医長 筋強直性ジストロフィープロジェクト

国立病院機構八雲病院 石川幸辰副院長 遺伝子検査プロジェクト

国立病院機構下志津病院 本吉慶史 医長 筋強直性ジストロフィープロジェクト

国立病院機構奈良医療センター 安東範明 医長 側彎症プロジェクト

国立病院機構刀根山病院 松村 剛 医長 心不全/心筋障害プロジェクト

このほか田村運営幹事にも心不全/心筋障害プロジェクトを担当していただいた。

さらに本吉幹事には、広報担当として当研究班のホームページの開設と管理をお願いした。

## 研究成果

プロジェクトの研究成果は、これに引き続きそれぞれのプロジェクトリーダーに詳しく述べていただく予定であるので、ここでは概要のみを記すことにする。

### 1 デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心筋障害の治療：

1) デュシェンヌ型筋ジストロフィー心筋障害を対象とするβ遮断薬カルベジロールの有効性を検証する多施設共同臨床試験のプロトコールを作成し、参加施設の倫理委員会の承認を得て、登録を開始した。現在27名の患者が登録されている。無作為割り付けをめざしたが、実際には27名中26名の患者が服用、非服用を自分で決定した。その結果投与群17名、非投与群10名となっている。現在最長観察日数が350日で、両群に左室駆出率などの評価項目に有意な差がみられていない。

2) 一方デュシェンヌ型筋ジストロフィーは遺伝的に心筋症が必発であり、10歳以前から心電図に異常が現れることから、6-10歳でACE阻害薬であるエナラプリルの投与を開始し、年齢とともに増量するプロトコールが開発された。

### 2 筋強直性ジストロフィーの自然歴と治療研究：

1) 個人情報管理に万全を期しながら、多施設共同研究により班会議ホームページ上に筋強直性ジストロフィーを構築した。各症状の出現、機能の喪失に関して年齢層ごとの累積出現率がもとめられ、これがリアルタイムでホームページで診られるようになった。またDMPK遺伝子のCTG反復回数の階層別に累積出現曲線が得られ、外来診療などでどの検査をいつごろから実施すればよいか容易にわかるようになった。

2) パイロットの治療研究としてエナラプリルによる嚥下障害の改善、2) 塩酸アマンタジンによる夜間低酸素血症の改善の可能性が示された。

### 3 脊柱側彎の予防と治療：

1) 研究班発足にあたって日本の筋ジストロフィーの側彎予防と治療の現状を調査したところ、予防的理学療法実施は20施設中14施設。筋ジストロフィーの脊柱変形矯正術の可能施設6施設、手術症例の経験のない施設が20施設中17施設で、その最大の理由は紹介先がないためであった。

2) 一方これまで手術を行った患者の両親にBridwellらと同じ内容のアンケート調査を実施。本邦でも欧米と同様の満足度が得られていることを確認した。

3) 「筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル」を作成した。本マニュアルは当研究班のホームページ [www.pmdrinsho.jp](http://www.pmdrinsho.jp) で公開している。

### 4 遺伝子検査のシステム：

1) MAPH法：ジストロフィン遺伝子の79エクソンすべての欠失と重複を検出するシステム Multiplex-Amplifiable-Probe-Hybridization を確立し、断端を確定し、まれなエクソンの欠失も発見できるようになった。またフレームシフトの有無を判定するソフトを作成し、上記の結果を入力すると表現型を簡単に判断できるようになった。

2) DNA マイクロアレイ法：各エクソンの60塩基の配列をスポットとしてスライドガラスに固定化し、その上で正常と症例のDNAを競合ハイブリダイズさせて、各スポットにおける両者の比率を測定することにより迅速

に全エクソンの欠失が診断できるようになった。

**3) FISH 法による保因者診断**：標的遺伝子領域を包括する DNA 断片を標識し、スライドガラス上に展開した分裂像とハイブリダイズさせることにより、欠失頻度の高い領域については保因者診断が容易に行えるようになった。

#### **5 介入の効果判定のための QOL 改善尺度 MDQoL-60 の開発**：

筋ジストロフィーの医療と福祉にかかわる専門家より QOL を網羅する 409 の質問項目を収集。この中から重複項目の排除、倫理性、内容の明確性等の観点から 150 項目を厳選し、222 名の筋ジストロフィー患者に回答を求めた。得られた結果に対して因子分析を実施、11 領域 60 項目からなる筋ジストロフィー特異的 QOL 評価尺度 MDQoL-60 を確定した。さらに信頼性を検証した。あらゆる病型、性、療養形態、年齢の患者に対して利用可能な評価尺度が完成した。MDQoL-60 は当研究班のホームページでダウンロード可能である。研究者名と所属、使用目的などを記入して登録すると、無料で制限なく使用することが可能である。

#### **今後の研究の進め方について**

本研究班の3年間の活動をふまえ、今後は以下の点について研究を推進していく必要があると考える。

**1 外科治療も視野にいれた心不全の治療の改善**：多くの筋ジストロフィー施設でβ遮断薬が心不全の治療薬として使われるようになっているが、最近2-3年のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの死亡年齢は26-7歳でありあまり延長していないようである。本研究班の臨床試験は観察期間が不十分であるため最終的な結論は出せなかったが、β遮断薬のみでこの上の寿命の大幅な延長を期待するのは無理かもしれない。今後は左室形成術、補助心臓、両室ペーシングなどの外科的治療法を併用するプロジェクトを立ち上げる必要がある。

**2 筋強直性ジストロフィーの診療ガイドラインの作成**：本研究班で筋強直性ジストロフィーの自然歴と DMPK 遺伝子の CTG 延長回数との臨床的意義が明らかになった。今後これをふまえて、本症の診療ガイドラインを策定する必要がある。

**3 デュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子バンクの立ち上げ**：デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける標準的な遺伝子検査の進め方はエクソン欠失・重複のレベルまではほぼ確立したが、それ以外の異常の検出法の標準化に関する研究は今後も継続する必要がある。また今後の人の患者を対象とした遺伝子治療研究の開始を視野に入れた遺伝子バンクを創設し、家系を登録できるようにする必要がある。

**4 数施設からなる共同研究グループによる治療研究プロジェクトの推進**：本研究班では24年の先行する筋ジス臨床研究班の歴史も含めて初めて多施設共同治療研究の研究計画を作り、倫理委員会の承認を得て、研究を開始するという手続きを経た研究を実施した。しかしその反省点として、参加施設が多すぎて研究計画立案に関する意見がまとまりにくいこと、その結果として各施設の倫理委員会の承認を得るまでに一年半が経過し、十分な治療期間をとることができなかった。今後はこの経験をふまえ、数施設の共同研究グループを主体とした研究プロジェクトを班内で公募し、新しい研究班がスタートする時点では研究計画がまとまっていて、ただちに倫理委員会の承認を得られるように運営を変更する必要がある。

# **CLINICAL STUDIES ON TREATMENT AND MEDICAL MANAGEMENT OF MUSCULAR DYSTROPHY**

**Principle Investigator  
Higashisaitama National Hospital  
Mitsuru Kawai, MD**

This study project attempted to improve treatment and medical management of muscular dystrophy using currently available drugs and technology.

## **Treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy**

Recent advances in respiratory management of neuromuscular disorders have remarkably prolonged the survival of patients with Duchenne muscular dystrophy. However, cardiac failure now surpasses alveolar hypoventilation as the primary cause of death. The treatment and prevention of cardiomyopathy have become challenging problems in the clinical management of these patients.

A multi-center open-label clinical trial of carvedilol for the treatment of early and advanced cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy is in progress. Twenty-seven patients are enrolled; 17 are placed on carvedilol and 10 are observed without beta-blocker treatment. The longest observation period is 350 days.

As all the Duchenne muscular dystrophy patients are destined to develop cardiomyopathy later in life, a new protocol of enalapril administration to young children (6-10 years of age) was developed to prevent progression of cardiac muscle pathology.

## **Treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy**

Scoliosis has become a critical problem in respiratory management of Duchenne muscular dystrophy patients. It also greatly reduce the QOL of the patients. Fourteen patients underwent surgical correction of spinal deformity at the National Chiba-East Hospital. The outcomes evaluated by the parents were similar to those reported in the American study by Bridwell et al. *The manual for treatment and care of scoliosis in muscular dystrophy* was now available at the website [www.pmdrinsho.jp](http://www.pmdrinsho.jp).

### **Medical check-up of myotonic dystrophy patients**

The causative gene of myotonic dystrophy was reported in 1992. However, patients have not benefited from medical progress in the last 10 years. The life expectancy of the patients is still around 55 years, and respiratory complications, malignant neoplasm, and cardiac events are life-threatening problems. To establish a standard medical check-up guideline, we initiated a multicenter study to obtain the cumulative incidence of major problems for each CTG repeat size class of the DMPK gene using survival analysis in 127 patients. The ages when the major symptoms occurred in 20% of the entire population were 44 years for cataract, 45 years for hypercapnea, 46 years for any neoplasm, 48 years for hypoxia, 51 years for AV block and 52 years for hyperlipidemia. The database is now available at our website [www.pmdrinsho.jp](http://www.pmdrinsho.jp).

### **Gene diagnosis of muscular dystrophy**

Gene diagnosis is very important in clinical management and genetic counseling. It is also the basis of clinical investigation. Unfortunately, only 4 of 27 National Muscular Dystrophy Hospitals perform gene study of Duchenne muscular dystrophy in their own laboratory. Nineteen hospitals submit DNA to commercial laboratories. The multiplex PCR method using Chamberlain and Beggs' primers is currently the most widely employed.

We established multiplex-amplifiable- hybridization technique, which detects deletion and duplication of all the 79 exons of dystrophin gene and enables prediction of phenotype according to the frame-shift theory.

A DNA microarray technique for rapid detection of dystrophin gene deletion was developed. A new technique of deletion detection for Duchenne muscular dystrophy carriers using the FISH method was also developed.

### **Self-rating QOL scale for muscular dystrophy**

Development of a disease-specific QOL scale is necessary to assess outcome after intervention such as current drug trials, or gene therapy in the near future. To design such a self-rating scale for muscular dystrophy, we made a list of 150 questions covering various aspects of daily life. Based on the answers obtained from 222 muscular dystrophy patients, a scale (MDQoL-60) consisting of 11 domains from 60 questions was established by factor analysis. The scale was tested for validity and reliability. MDQoL-60 is available at our website [www.pmdrinsho.jp](http://www.pmdrinsho.jp).





# 3年間の研究のまとめ

(平成14年度～平成16年度)





# プロジェクト研究



## 心筋障害治療プロジェクト 3年間のまとめ

田村拓久 \*1、松村 剛 \*2

\*1 独立行政法人国立病院機構 長崎神経医療センター

\*2 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では、呼吸管理の進歩により心不全が死因の一位となった。DMD の更なる延命には心不全治療の開発が急務であり、当プロジェクトの最大の目標として3年間の研究を行った。目前の患者に直ちに役立つ心不全治療から今後展開されることが期待できる治療法まで18施設45演題の発表があった。

### A. 心不全診断

#### 1. 心筋障害の診断

心臓由来細胞結合蛋白 (H-FABP) は骨格筋の影響を受けるものの心不全急性期の病態把握に有用であり、心筋トロポニン I (cTnI) は心筋特異性が高く心筋障害の指標となりうる (松村)。cTnI や procollagen type-III amino-terminal peptide (PIIINP) 高値例では、BMIPP 心筋シンチで評価した心筋障害も高度であり、cTnI は早期診断に有用であった (田村)。また、TL-201 と I-123 BMIPP の2核種同時撮影法を用いた DMD 心筋の解析で、BMIPP により早期の心筋障害を診断できる可能性を示した (樋口)。

$\beta$ 1 受容体第2ループ自己抗体の心毒性を解析する目的で、池田は自己抗体を認識する ELISA キットを新たに開発し心不全患者への応用を開始した。尾形は、心エコーの組織ドップラー法を用いた心筋局所の力学的歪み (心筋ストレイン) を検出することで、これまで確認できなかった心筋障害を描出可能とした。

#### 2. 心機能関連

簡便な心機能診断として脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) が用いられている。臨床的には心不全を疑ったが BNP 上昇を認めなかった症例報告があり、DMD 心筋の BNP 分泌機序の解明が課題となった (安東)。心不全では不整脈が増加し、不整脈は心機能を悪化させる。渡辺は、心機能が低下した群で心室性期外収縮の重症度は高いが、経年的にみると軽症化する場合も存在することを報告した。angiotensin converting enzyme (ACE) 遺伝子多型の解析では、II 型と心機能障害の関連が疑われたが、治療効果による影響など今後詳細な検討が必要である (田村)。

剖検心を用いた解析で、心筋収縮と関連のある desmin の発現は低下し、間質 vimentin は増加していることが明

らかとなった (佐野)。また、connexin43 や integrin  $\beta$ 1 の発現低下もあり、不整脈との関連性を示した (佐野)。

### 3. 末梢血管機能評価

心不全状態では心機能とならび、末梢血管機能が重要な因子である。今村は、近赤外分光画像計測法により DMD の運動負荷後細静脈拡張率と静脈酸素化指数の低下を示し、血管平滑筋機能低下の存在を疑った。さらに、脈波伝搬速度は筋強直性ジストロフィーの心機能や DMD の平滑筋変性など進行度の指標になりうる可能性を示した (今村)。また、DMD では血流依存性血管拡張性反応が低下しており、血管内皮機能障害が示唆された (小林)。

### B. 心不全治療

#### 1. プロジェクト研究

$\beta$  遮断薬の心機能改善効果・増悪予防効果・心事故減少効果の確認、心不全発症前の呼吸や運動機能への影響・安全性の確認、更に  $\beta$  遮断薬の安全な導入法の開発を目的として、「Duchenne 型筋ジストロフィーの心機能障害に対する  $\beta$  遮断薬治療に関する多施設臨床研究」を開始した。心エコーの左室駆出率により、進行期 (プロジェクト1)・初期 (プロジェクト2)・予防 (プロジェクト3) に分類した。無作為割付を基本とするが治療法の自己選択も可能として、 $\beta$  遮断薬投与群と ACE 阻害薬単独投与群に分け登録を行っている。世界的にも類を見ない画期的な研究であり、DMD 心不全治療のエビデンス確立に貢献することが期待できる。

種々の  $\beta$  遮断薬治療法を多施設が共有し、各施設の医療現場に還元することを目的として、インターネットを用いた症例登録・閲覧システムを構築した。 $\beta$  遮断薬を過去に使用もしくは現在使用中の DMD 例を対象とした。患者情報・ $\beta$  遮断薬や併用薬の内容・イベント・各種観察項目について登録し、個人情報特定できない形として閲覧可能としている。現在進行中の多施設臨床研究や将来行われる新たな心不全治療の基礎資料としても極めて重要であり、より有用なデータベースの構築を今後も推進する。

#### 2. $\beta$ 遮断薬

筋ジストロフィーでは、左室駆出率が40%以下となった時点からいわゆる心不全治療を開始している。ところが、短期間で急激に心機能障害が進行する症例も認めることより、治療開始時期には注意が必要である。今野と尾形は、心不全例および心機能障害例を提示し、 $\beta$  遮断薬の早期使用の重要性を報告した。Carvedilol 使用の有無で心機能を比較した報告が2施設よりあった。2年間の観察で carvedilol 未使用群の左室壁運動スコアは悪化した。使

用群でスコアの改善はなかったものの悪化を認めず、β遮断薬による心機能障害の進行抑制が示唆された(樋口)。平均48ヶ月の観察を行った報告では、carvedilol 使用群は平均25ヶ月後には左室短縮率の改善を認めたが、その後低下する症例も存在し、β遮断薬が長期的に左室収縮能を改善する証拠は得られなかった(大澤)。Carvedilol 開始時の心機能や他の病態等により解釈も異なるが、予後を考える上で非常に興味深い報告である。

安村は、拡張型心筋症の慢性心不全を対象として carvedilol 導入後の予後、導入後の心事故予測、さらに導入後の投与量減少による心機能への影響を解明した。連続する131例の平均41ヶ月の観察で、導入困難3例(2.3%)、心事故は21例(16.0%) (突然死6例、心不全増悪再入院15例) に出現し、うち心事故の12例がβ遮断薬療法の限界であることを示した。117例の解析では、導入前のBNP >300pg/ml、MIBG 心筋シンチ後期像の心臓/縦隔比 <1.6、洗い出し率 >60%の症例に心事故が多く発生した。さらに39例を対象とした解析で、長期間投与後の安定期で投与量半減により心機能が悪化する症例では、投与量を減すべきでないことを明らかにした。

### 3. ACE 阻害薬

DMD も慢性心不全の治療薬に ACE 阻害薬が第一選択薬として用いられている。本家は、心機能の指標として主に心胸郭比やBNP を用いて6歳以降のDMD に enalapril を使用し、ACE 阻害薬による早期治療計画を考察した。今後 ACE 阻害薬開始基準の開発を期待する。

### 4. 外科的治療

あらゆる内科的治療にも奏効しない重症心不全に対して、外科的治療が行われる場合がある。拡張型心筋症様の病態を来す筋ジストロフィーにおいても、将来同様の状況が生じる可能性がある。当疾患の重症心不全に対して外科的治療に至るまでの適応病態の解明は、今後も継続すべき重要な研究課題である。許は、一般の末期重症心不全に左室補助人工心臓(LVAS) 治療を施行し、心不全による多臓器不全を克服するための LVAS pump flow index による基準作成を行った。さらに、装着後の合併症として感染症が最大の問題であることを報告した。また、当疾患に装着可能と考えられる新しい小型のLVAS を紹介した。

近年、新しい内科的治療法として、両心室ペーシング biventricular pacing (心臓再同期療法 cardiac resynchronization therapy) が注目されている。許は、LVAS 装着例に両心室ペーシングを行いLVAS 離脱可能例が存在することを明らかにし、今後の重症心不全治療に新たな道を開拓した。

### 5. 治療関連

心不全の重症化に伴い治療法も複雑化する。患者は生活制限を余儀なくされ、精神的・肉体的負担も増大する。筋ジストロフィーを診療している医師に、重症心不全治療時の心身ケアに関するアンケート調査を行った結果、治療効果が期待できる場合の食事制限の頻度は高いが、治療効果が期待できない場合の娯楽や面会は、患者・家族と相談し、できる限り希望に沿った制限を行っていることが明らかとなった(松村)。

臨床試験を行うにあたり統計学的手法は不可欠である。菊池は、生存関数の新しい推定方法を Gamma-Weibull 分布の仮定と EM-algorithm を用いて開発している。

### C. 保因者その他

足立は、10年間のDMD 女性保因者検診を行った結果、28例中18症例に心筋障害を認め、うち5例が心不全治療を必要とし、1例が突然死したことを報告した。また、ACE 阻害薬による心不全治療を行った症例を提示し、今後の治療法の問題点を示した。さらに、保因者とその患児の心筋障害を比較し、障害部位は同様であるものの心機能に関連は認めなかったと報告した。

足立は、Becker 型筋ジストロフィー6例の臨床像と剖検所見について解析した。呼吸不全死を比較的多く認めたことは、歩行不能と入院安静による心負荷軽減も原因として考えられた。高度な心筋変性は存在するものの、病変の好発部位は特定できなかった。

石原班の研究成果により、筋ジストロフィーでは凝固線溶能系に異常が存在し、血栓準備状態であることが明らかとなっている。深部静脈血栓症を来した症例提示があり、その診断には anti-thrombin III に加え下肢静脈エコーが有用であることが報告された(田村・川上)。

以上、心筋障害治療プロジェクトで報告された研究についてまとめを行った。筋ジストロフィー心不全の早期診断と治療法決定に極めて有用な内容が数多く発表された。今後の更なる発展に期待したい。

## 脊柱側弯プロジェクトまとめ

安東 範明

国立病院機構奈良医療センター神経内科

### 1. 脊柱変形マネジメントの現状

平成 14 年度には、全国の筋ジストロフィー担当 27 国立療養所等を対象に、脊柱側弯のマネジメントの現状調査をおこなった。回答施設数 20 施設。回答率 74% だった。側弯未発症例に対し予防のための理学療法を施行しているのは 14 施設 (70%)。施行していない 6 施設の主たる理由は、理学療法士の人員不足だった。手術については、自施設で施行可能な施設は、筋ジストロフィー専門病棟を持たない千葉東病院を加えると 6 施設で、整形外科が無く不可能 9 施設。整形外科は有るが不可能 6 施設だった。整形外科があっても不可能な理由の主なもの、整形外科医の数の不足、整形外科医が脊柱専門でない、手術室などの未整備、リスクが高すぎるから、だった。過去に手術症例を経験した施設は 3 施設 (15%) で、その内、自施設で行った 1 施設、他施設に依頼は 2 施設だった。施行経験のない施設は 17 施設 (85%) に及んだ。側弯の保存的治療について、何らかの対策を行っているのは、17 施設 (85%) で、その内訳は理学療法が 17 (85%)、体幹装具が 14 (70%)、その他が 5 (25%) だった。今後、既手術症例の追跡調査や、手術の普及、術前術後マニュアルの整備と紹介状フォーマットの作成、予防法と保存的治療法のエビデンスの見直しや標準化が必要である。

### 2. 脊柱変形矯正手術の満足度

平成 15 年度には、欧米で盛んに施行され効果を上げている脊柱変形矯正手術は、本邦においては、まだ限られた施設でしか行われていない。今後、この手術の普及活動を進めるに当たっては、この矯正が、実際に患者の生活の質の改善に結びつき満足を与えているかどうか、確認することが大切である。この手術を実際に体験した患者の親御さんに、この手術についての正直な感想を聞くべく、アンケート調査を行った。結果、座位保持能力の改善、美容上の改善で特に満足度が高く、症例によっては排痰が顕著に容易になり呼吸器の改善にも結びついた。全般的に、わが国に於いても、米国の同調査とほぼ同等の満足度が得られた。この手術の普及が望まれるとともに、術後の対策を再検討す

る必要性が示唆された。

### 3. 簡便な上肢機能解析装置の開発

また、平成 15 年度には、簡便な上肢機能解析装置の開発を行った。脊柱側弯対策として例えば手術を行い、座位保持が容易になったことで、実際にどれだけ上肢が使いやすくなったかを客観的かつ定量的に解析することが大切だからである。開発した上肢機能解析装置はノートブック型パーソナルコンピューターとタブレット、電子ペンからなり、任意の提示された図形をなぞることで、瞬時にずれ面積、描画速度、加速度、偏角、モデル図形との相関係数などのパラメーターが解析されるもので、今後多くの疾患の評価に応用できることが示唆された。

### 4. 脊柱変形矯正手術の実際

手術の実際については、平成 14 年度から 3 カ年にわたり千葉東病院整形外科の高相らによって報告された。1997 年 7 月から 2004 年 10 月までに、17 例の手術を行った。疾患の内訳は Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 16 例、肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) 1 例。全症例自己血を 1000ml~1500ml 貯血し、術中は回収血輸血も併用した。手術方法は脊椎後方矯正固定術であり、固定する範囲はカーブを含み、上位は胸椎とした。下位は DMD は第 5 腰椎までの固定とし LGMD はカーブの最下部の第 2 腰椎までとした。側弯度は平均で術前 75° が術後 32° に、後彎は術前 75° が術後 35° に矯正された。また、近年の症例では、初診紹介時すでに、100 度を越える側弯を有する症例が 2 例存在し、なるべく早期の手術への決心が必要であると考えられた。呼吸能の変化は、経過を長くみると、低下は続き、その経過様式は以前より報告されてきた自然経過と同様であった。手術時間は、平均 6 時間 50 分 (5 時間 36 分~9 時間 7 分) であり、出血量は、平均 1540ml (630~2755ml) で、輸血は全て自己血と術中自己血回収装置 (セルセーバー) による回収血と術後セルセーバー回収血で対処した。DMD の 16 例とも術前座位バランスが悪く自力保持が困難であったが、手術後、全例改善した。LGMD の 1 例は歩行可能であったが、手術により、美容上の問題が大きく改善した。問題点は、自己血貯血採血中に迷走神経反射を来した症例が 2 例、術後の問題点として、創部離開 5 例、尿路感染 3 例、心不全 (頻脈) 3 例、呼吸抑制 1 例、座位での強い腰痛 4 例、頸部の筋力低下 6 例、感染徴候を認めない

原因不明の発熱 5 例が認められたが、全例軽快した。しかし、原因不明の発熱の 1 例は尿中ミオグロビン陽性であり、臨床的問題はなかったが、悪性高熱症も疑われた。手術後数年経ってから、判明してきた事実としては、設置した体内のインプラントが外より触れる症例が現れたり、固定範囲が通常側弯症手術と比べ大きいいため、インプラントの上部先端が、頸部より皮下を突き抜け出ようとしてきている症例も存在した。このため、最近では手術において、より小さなインプラントを用いることにより、対処している。近年の筋ジストロフィー患者の生命的予後は改善されつつある。手術は座位保持などの ADL や QOL の改善にはきわめて有効だった。

## 5. 筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル

平成 16 年度には、脊柱側弯プロジェクトのまとめとして、脊柱変形マネジメントマニュアル（筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル）の作成を行った。脊柱変形のマネージメントの現状は、地域によって、また、施設によって大きな差が存在し、標準的な脊柱変形マネージメントマニュアルが必要とされたからである。

脊柱変形のケアは筋ジストロフィー治療担当者と患者本人、そして患者家族の共同作業となる。患者や家族に脊柱変形マネージメントの重要性を説明し、十分理解してもらい必要がある。第 1 章に「脊柱変形マネージメントの重要性」についての章を設けた。そして、担当者は、本邦の脊柱変形マネージメントの現状を知り、何が行われているのか、何が可能なかを把握する必要がある。第 2 章はこれらの現状について述べた。第 3 章から第 5 章は脊柱変形矯正手術について述べられた部分である。まず、脊柱の構造と筋ジストロフィーにおける脊柱変形の評価法が詳説された。提示された「筋ジストロフィーの脊柱変形調査票」は整形外科医へ手術を依頼するときに紹介状に添える情報として大いに役立つものと考えられる。第 4 章では、実際に手術を行っている整形外科医の立場から、手術適応と手術紹介の注意点、手術方法の実際と術後の注意点について記載された。今後、手術を行う予定の整形外科医はもちろん、手術目的で患者を紹介する前に一読すると良いと考えられる。第 5 章では、実際に手術を受けた患者と家族の満足度について記載された。高い満

足度は今後の手術普及の必要性を示すものだと思う。第 6 章では脊柱側弯手術と呼吸機能の関係について述べられた。手術は呼吸機能悪化の進行を止めるものではないが、気道狭窄を改善し気管無名動脈瘻などの合併症を防ぐことなどで呼吸機能改善に寄与する事などが述べられた。また、呼吸機能からみた手術選択の基準について重要な記載がされた。

最終第 7 章では、手術を行い得ない場合の保存的治療について述べられた。現状では今後も手術を行うのが困難な地域が多いと考えられる。手術が難しい場合でもあきらめて放置するのではなく可能な手段は尽くすべきであり保存的治療の必要性は高いと思う。またこの章では、早期からの脊柱変形予防の重要性についても記載された。

結果として、完成したマニュアルは以下の構成となった。

### (1) 章立て

- 第 1 章. 脊柱側弯マネージメントの重要性 (川井)
- 第 2 章. 本邦における脊柱変形マネージメントの現状について (安東)
- 第 3 章. 脊柱の構造と筋ジストロフィーの脊柱変形の診断と評価 (小林)
- 第 4 章. 筋ジストロフィーに伴う脊柱変形に対する外科的療法—紹介から手術、そして術後のケアまで— (高相)
- 第 5 章. 脊柱変形矯正手術の満足度について (安東)
- 第 6 章. 脊柱側弯手術と呼吸機能について (川井)
- 第 7 章. 脊柱変形の保存的治療について (安東)

### (2) 想定した読者

全国国立病院機構等の筋ジストロフィー担当施設において勤務している医師、看護師、理学療法士、作業療法士など

### (3) 体裁

B5 判 2 段組 75 頁。使用文字は 13 級および 12 級を使用した。

筋ジストロフィー研究班が作成した脊柱変形のマネージメントマニュアルはこれがはじめてである。本マニュアルは最初の骨組みを提供したと考えられる。今後、順次追加や改訂がなされ充実していくことが望まれる。

