

平成 17-19 年度
厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー治療の
エビデンス構築に関する臨床研究

総括研究報告書

主任研究者 川井 充

Clinical Research Providing Evidence
in Treatment of Muscular Dystrophy

Mitsuru Kawai M.D.
(Higashisaitama National Hospital)

2005-2007

平成 20 年 3 月

目 次

班長の総括	1
3年間の研究のまとめ	11
プロジェクト研究のまとめ	13
各分担研究報告	25
年度別実績報告書	133
平成17年度	135
平成18年度	191
平成19年度	253
ワークショップ プログラム・抄録	311
平成17年度	313
平成18年度	343
平成19年度	391
資料1：遺伝子検査説明書	407
・デュシェンヌ型筋ジストロフィー	409
・福山型筋ジストロフィー	461
資料2：筋ジストロフィー患者の機能評価測定尺度集	511
班員名簿	537

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費
「筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究班」
主任研究者の総括

独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 川井 充

本研究班は祖父江班（1978-1983 年度）、西谷班（1984-1989 年度）、高橋班（1990-1995 年度）、石原班（1996-2001 年度）の流れをくみ、2002 年度に発足した「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班」を同じ主任研究者が引き継いで 2005 年度に新たにスタートしたものである。研究組織は病院機構の筋ジストロフィー担当 26 病院と国立精神・神経センター武蔵病院において毎日筋ジストロフィーの診療に携わっている臨床医と、研究テーマに沿った専門領域の助言を与えることのできる主として大学の研究者、そして患者会代表で構成された。この研究班は前期川井班から一貫して「現在利用できる技術を用いて、目の前の患者に直接役に立つ、倫理的で科学的な研究を推進する」ことを理念として活動してきた。今期の 3 年間は、心筋障害の治療、筋強直性ジストロフィー、臨床試験のための評価法確立、遺伝子検査、摂食・嚥下・消化管・栄養を 5 つの基本的テーマに研究を進めた。また研究班のホームページ <http://www.pmdrinsho.jp/> を開設し、自らの研究班の研究成果や刊行物のみならず、筋ジストロフィー研究関係の会議開催の案内、治験を含めた治療研究のニュースを掲載し、患者や家族からの質問にも答えるなど、筋ジストロフィー診療の情報を提供するサイトとしての役割も果たしてきた。5 つの研究テーマ別に 3 年間の研究成果をまとめてみたい。

（1）心筋障害の治療

1970 年代にはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの平均死亡年齢は 17-8 歳であった。患者の 6 割以上は肺胞低換気や呼吸器感染症などの呼吸器関連の問題で死亡していた。1983 年の体外式人工呼吸器導入にはじまる呼吸管理の進歩により、2000 年前後には寿命が 10 年延長し、呼吸器関連の死亡は激減するとともに、心不全による死亡がほぼ半数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では心筋障害は不可避免的に進行するが、生存年数が長くなると顕性心不全を呈する患者はますます多くなると考えられる。心筋障害の進行を予防し、心不全に適切に対処することにより、寿命をさらに延ばすことができるはずである。前期川井班が発足するにあたり、心筋障害の治療を第一のテーマに取り上げ、当時議論をよんでいた β 遮断薬による治療の有効性を検証するための多施設共同研究を開始した。一般の拡張性心筋症において β 遮断薬の有効性はほぼ証明されたといっただけの状態であったが、歩行不能となった筋ジストロフィー患者の血行動態は一般患者とは大きく異なっており、有効性と安全性は担保する必要があったからである。2 期目の研究班でもこのプロジェクトを継続し一定の結論を得ることができた。その他のプロジェクトも含めて成果を紹介する。

A デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心不全に対する β 遮断薬の有効性の検証

1) 多施設共同前向き研究 2000 年代にはいり慢性心不全に対して一般に β 遮断薬が広く使われるようになったため、無作為割り付けは行えず、投与不投与の 2 群のコホート研究となったが、前向き研究が実施できた意義は大きい。6 年間の研究の結果、投与群で心事故が減少し死亡も少ない傾向がみられた。また β 遮断薬による心拍数減少効果の重要性が示唆され、改善例では登録時平均心拍数が高く減少率が大きかった。一方 BNP 高価例では心機能改善が得にくい傾向があった（松村論文参照）。

2) 後ろ向き研究 β 遮断薬があまり使われていなかった 1990 年代に死亡した症例と β 遮断薬がしばしば投与されるように 2000 年代以後死亡の症例の予後を診療録調査により比較する研究も行われた。前者では 14 例中 ACEI 投与 11 例、 β 遮断薬投与 1 例、後者では 19 例中 ACEI 投与 19 例、 β 遮断薬投与 14 例であった。心不全発現年齢、心不全治療開始年齢、人工呼吸器装着年齢には差はなかった。生存分析の結果心不全症状発現から死亡までの期間は後者で明らかに延長していた。（田村論文参照）

これらの研究から、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心不全治療には遮断薬が有効であることが確かめられた。デュシェンヌ型筋ジストロフィーは全例に心筋病変を示すが、心不全症状が現れる年齢は症例によって大きく異なる。本研究班の研究結果から、明らかな心不全症状が現れたり BNP が著しく上昇したりする前に β 遮断薬の投与を開始すべきであること、特に頻脈の見られる症例には平均脈拍数を 80/分以下をめやすにベータ遮断薬を維持することが望ましいことなどが示唆されるが、顕性心不全の症例に安全に導入する方法とくにピモベンダン併用の有用性、推奨される β 遮断薬導入開始年齢については今後解決されるべき問題として残されている。またカルベジロール、メトプロロール、ビソプロロールなど β 遮断薬の種類によ

る効果の違い、併用の効果についても筋ジストロフィーでは十分検討されていない。

B アンギオテンシン変換酵素阻害薬

心筋障害の増悪を予防する手段として、 β 遮断薬より一足先に標準的治療法となり、最も多く若年齢から投与されている薬剤はアンギオテンシン変換酵素阻害薬である。10歳までに投与を開始された症例では11歳から15歳までに投与を開始された症例、自然経過で観察された症例を比較すると、早期投与群では自然経過群に比べラシックス投与例が少なく、死亡例もない。また早期投与群では11歳以後に投与した群に比べ心機能低下例の頻度が少ない傾向をみとめた。アンギオテンシン変換酵素阻害薬には心筋症悪化防止効果があり10歳前から投与することが望ましい。(本家論文参照)

アンギオテンシン変換酵素阻害薬の有効性の検証は現在若年者に用いる第一選択薬と考えている筋ジストロフィー専門医が多いため、介入試験を実施することは現状では困難である。また β 遮断薬の普及が観察研究を困難にしている。薬剤の組み合わせと投与開始年齢の違いなど多変量解析を行う必要があり、多数の症例の登録を行う研究プロトコルが望まれる。

C 外科的治療

ジギタリスや利尿薬などの古典的心不全治療薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬、フォスホジエステラーゼ阻害薬など内科的治療を組み合わせても、筋ジストロフィーの心不全の増悪を完全に抑えることは困難である。顕性心不全の初回治療ははっきりした効果を示すが、これが再発した場合は多くの場合劇的な治療効果をあげることはむずかしい。内科的治療の限界を補い、寿命をさらに延長するために、探索的研究として外科的治療の可能性を検討した。内科的治療が十分行われた上の追加的治療として意義づけられる。

1) 自己心温存手術 内科的治療困難となったBecker型筋ジストロフィー2例に対して、改良バチスタ手術(左室後側壁部分切除)と僧帽弁形成手術を行った。全身麻酔に伴う呼吸筋への影響など周術期の合併症はなく、現在内科的にコントロールされ良好に経過している。ベッカー型としては文献的には世界初の成功例である。

2) 補助人工心臓(VAS) 自己心機能回復を目的として、VASにより筋ジストロフィーの心不全を治療する試みは、寿命延長に大きく寄与する可能性があり、準備的な研究が行われた(許、西村論文参照)

D 難治性心不全に対する免疫吸着療法

心筋レセプター抗体と拡張性心筋症との関連が報告されており、筋ジストロフィー患者では抗 $\beta 1$ 受容体抗体が31.5%、抗心トロポニンI抗体が36%に陽性であったが、とくに心不全症状を有する患者ではそれぞれ81.3%、80.0%と著明に高値であった。予備的研究として心筋症による難治性心不全患者を対象として、心不全増悪に関連する自己抗体が含まれるIgG分画を除くために免疫吸着療法を行った。(松村論文、池田論文参照)本治療法の効果についてはドイツ、米国を中心に報告されており、筋ジストロフィーへの応用が期待される。

以上の研究成果をふまえ、「筋ジストロフィーの心不全治療マニュアル —エビデンスと戦略—」を刊行した。

(2) 筋強直性ジストロフィー

筋強直性ジストロフィーは進行性のミオパチー、筋強直(ミオトニア)、全身多系統臓器の障害を特徴とする常染色体優性遺伝の疾患である。発症年齢、重症度は個人によって大きくことなり、軽症者は一生発症に気づかずに過ごすことも多く、おそらくもっとも有病率の高い遺伝性ミオパチーであろうと推定される。筋強直性ジストロフィーの平均死亡年齢は国内、国外ともに55歳前後であり、主な死因は呼吸器感染症、肺胞低喚起、窒息などの呼吸器関連の問題である。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの死亡年齢、死因は大きく変化したことは前に述べたが、筋強直性ジストロフィーはほとんど変化がみられない。これは全身臓器の障害を合併すること、とくに中枢神経系の症状がみられるために適切な診療を受ける機会が少ないためかもしれない。本研究班では患者数が多いにもかかわらず、治療と医学的管理の進歩に取り残されたこの疾患の診療内容の改善をめざして研究を推進し、その成果を「筋強直性ジストロフィー治療マニュアル」にまとめ刊行した。広く役立てられるように本研究班のホームページからのダウンロードを可能にする予定である。以下に個別の研究成果で重要なものをいくつかあげる。

1) 2型筋強直性ジストロフィー本邦初例の報告 61歳女性で47歳ころから上肢筋力低下出現。52歳白内障手術。57歳筋強直性ジストロフィーの診断。兄弟2人が筋強直性ジストロフィーと診断されている。近位筋優位の筋力低下。筋痛なし。把握ミオトニア。弥漫性にミオトニア放電。75g OGGTで糖尿病パターン。血清免疫グロブリン低下。CK正常範囲。DM1の遺伝子変異なし。フラグメント解析でDM2と診断。本邦においても筋強直性ジストロフィー遺伝子検査の意義づけにDM1とDM2の鑑別が加わった。

2) 耐糖能異常 筋強直性ジストロフィーでは高インスリン血症・インスリン抵抗性から糖尿病に移行する。はじめはインスリン分泌過多であるが経過とともにインスリン分泌は枯渇する。インスリン抵抗性改善薬メトホルミン内服でインスリン抵抗性を改善する介入研究を多施設共同で実施した。メトホルミン投与でΣBSは変化しなかったがΣIRIとHbA1cは有意に低下し、HOMA-IRは有意ではなかったが低下傾向を示した。現在合併症リスクの横断的検討を合わせて行っている。剖検における膵臓の所見についても報告があった。膵島面積、インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン陽性細胞を筋強直性ジストロフィー、2型糖尿病、対照(非筋疾患)の間で比較した。膵島面積には差はみられなかった。内分泌細胞構成比は2型糖尿病でインスリンが減少、ソマトスタチンが増加、グルカゴンは対照とほぼ同じであった。筋強直性ジストロフィーは糖尿病と対照の間であった。

3) 刺激伝導障害 筋強直性ジストロフィーには突然死が知られているが、その多くは不整脈死であると考えられている。12誘導心電図で房室ブロックや心室内ブロックの有無、電気軸、V6S/R比を観察することは重要であるが、房室電動時間が正常であってもヒス束心電図を記録しAH時間、HV時間を記録することがペースメーカー植え込みの判断には必要となる。通常ヒス束心電図にはカテーテル検査が必要であるが、体表心電図の加算平均を行うことにより、ヒス束電位の検出が可能であり、これを用いて経時記録を行っている。

4) 低酸素血症と高炭酸ガス血症

筋強直性ジストロフィーの換気障害には呼吸筋病変だけでなく中枢神経を含めた呼吸調整が関与していることが知られている。これまでも低酸素血症と肺活量との間にデュシェンヌ型筋ジストロフィーでみられるような一定の関係が存在しないこと、酸素や炭酸ガスに対する換気応答が低下していることなどが知られている。さらに高炭酸ガス血症によってもたらされる呼吸困難に対する知覚が低下していることが東埼玉病院の研究により示された。この呼吸困難感の低下は必ずしも換気応答の低下とは一致しない。また、兵庫中央病院から筋強直性ジストロフィーの夜間低酸素血症がアマンタジンにより改善するという報告があり、これまで5症例に対して投与された。多施設共同研究により25例に投与する予定である。

5) 消化管障害

筋強直性ジストロフィーでは咀嚼嚥下障害、イレウスと高度便秘などさまざまな消化管障害があらわれる。また耳下腺腫瘍が多いことも知られている。本研究班では広範囲の個別研究が行われた。筋強直性ジストロフィーでは血清中の免疫グロブリンは低値であるが、唾液中は高値であることが報告された。また唾液腺の病理組織学的検討が行われた。咀嚼と嚥下に対する観察的研究が行われた。嚥下筋のミオトニアに対して口腔期嚥下訓練が有効であった。放射線不透過マーカーを用いた大腸通過時間の測定の報告もなされた。

(3) 臨床試験のための評価法確立

実験室における治療研究が大きく進歩し、数年以内に原因にあるいは発症メカニズムに直接介入するような治療が数年のうちに患者に適応される可能性が高い。筋ジストロフィーの領域ではこれまで治験あるいは臨床試験の経験がとぼしく、そのための評価法が十分に確立されていない。前期川井班では評価法確立の手始めに、介入の効果判定を目的とした筋ジストロフィー特異的QOL評価尺度MDQoL-60を開発した。2期目の川井班ではこれを他の領域に延長することをめざした。3年間の研究に先立ち、2005年8月27日に「筋ジストロフィーを測る」と題するワークショップを開催し、その内容は雑誌「神経内科」の同じタイトルの特集にまとめられた。

筋ジストロフィー治療の効果発現とその検証にはセントラルドグマともいえるべき階層性が存在する。まず介入目標となる生物学的マーカーが改善していなければならない。骨格筋におけるジストロフィンの発現をもたらす治療であれば、実際に患者の筋でジストロフィンが発現していることを証明しなければならない。ついで、筋量が増加し、その結果として筋力が増加し、ADLが改善し、最終的にQOLが改善しなければ

ならない。それぞれの階層において効果を証明するためには、適切な筋量、筋力、ADL、QOLの評価法、測定尺度が必要である。開発にあたっては、測定結果の再現性も検証される必要がある。これまでにADLに関しては有用な尺度が開発されているので、当研究班では主として筋量と筋力の評価法確立をめざした。あわせて、QOL評価尺度として開発されたMDQoL-60の基準関連妥当性を検証した。

A 筋量測定法

1) CT 筋ジストロフィーでは進行とともに筋が脂肪組織で置換されるため、断面積がそのまま筋量を意味しない。骨格筋部分の全ピクセルに対してCT値に関するヒストグラムを作り、CT値に応じて適切な重みづけをつけて積分することで筋線維量と推定することができることを示した。

2) バイオインピーダンス法およびDXA法 従来用いられているバイオインピーダンス法、DXA法は進行した筋ジストロフィーのように脂肪置換された骨格筋を想定していない。CTにより測定した筋量を指標としてバイオインピーダンス法とDXA法の測定限界を脂肪置換の進んだ筋にまで広げることに成功した。バイオインピーダンス法による測定機器は株式会社タニタとの共同研究によるもので、特許申請を準備中である。

B 筋力測定法

手持ち筋力計を用いた筋力測定の具体的方法および検査者内および検査者間の再現性を検討した。検査部位は徒手筋力検査で4レベルの筋を選び、被験者の疲労を考え頸部屈曲、上肢2ヶ所、下肢2ヶ所、握力程度にとどめるのが望ましい。プレテストで再現性のよい部位を選ぶべきである。近位側のセグメントは動かないようにしっかり固定し、関節可動域の中間で測定する。手持ち筋力計は遠位のセグメントの最も遠位に固定し、等尺性収縮になるようにする。筋力測定は3回連続して行い、最大値あるいは平均値を採用するのが妥当である。同一検査者間の変動は平均10%程度、検査間の変動は平均25%程度を見込む必要がある。(川井論文参照) 端座位、仰臥位、腹臥位、側臥位それぞれで再現性よく筋力を測定する具体的方法についてまとめられている。(大矢論文参照)

C QOL測定法

前期川井班で治療の効果判定に使用する目的で筋ジストロフィー特異的QOL評価尺度MDQoL-60を開発した。MDQoL-60は11領域にわけて筋ジストロフィー患者のQOLを評価できる。既に評価の定まった全般的QOL評価尺度SF-36とWHOQOL-26を基準とした基準関連妥当性を検討した。全般的尺度を用いて筋ジストロフィー患者のQOLを測定すると、SF-36では身体機能で著しい床効果が見られるのに対してWHOQOL-26では床効果が全く現れない。SF-36では50点が平均になるように得点が調整されているが、筋ジストロフィー患者では総じて得点が低い。筋ジストロフィーに対して治療などの介入の効果を判定するには問題が多い。これに対してWHOQOL-26では測定値がとりうる値の中央あたりに平均値が来るのが特徴である。ただしWHOQOL-26にはADLや運動機能と関連するQOLを測定する項目はほとんど含まれていない。下位項目同士の相関の検討から、MDQoL-60のなかで心理的安定、希望、人間関係や活動など心理面、社会的役割を測定する項目は全般的尺度で代用できるが、ADL、呼吸と循環機能など身体面が関係する項目は全般的尺度では十分測定できないことがわかった。また筋ジストロフィー患者の性の問題も全般的尺度にあまり反映されていないように思われる。筋ジストロフィーに対する治療などの介入の効果判定には疾患特異的尺度の使用が望ましい(川井論文参照)。

(4) 遺伝子検査

筋ジストロフィー臨床研究班は前身の石原班の時から遺伝子検査と遺伝カウンセリングに取り組んできた。石原班では大きな成果として1998年度にデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象に「筋ジストロフィー遺伝子検査説明書」を作成し診療現場に提供した。また限られた施設ではあるが、デュシェンヌ型の遺伝子ジストロフィンの遺伝子診断法の開発と診断システムの改良に努めてきた。

最近の大きなできごととして、2006年4月の診療報酬改定において、診断を目的としたデュシェンヌ型と福山型のPCR法による遺伝子検査が、ヒトの生殖細胞系列の遺伝子検査としてはじめて保険診療の対象になったことをあげることができる。遺伝病の診断には遺伝カウンセリングが不可欠である。このため、当研究班では1998年度版のデュシェンヌ型対象の「筋ジストロフィー遺伝子検査説明書」を改定し、さらに福山型の説明書を新たに作成し関係機関に配布した。これらの遺伝子検査説明書は当研究班のホームページからダウンロードできるようになっている。

遺伝子検査の保険診療化とほぼ同時期にファルコバイオシステムズから MLPA 法によるジストロフィン遺伝子検査キットが供給されるようになり、全エクソンの欠失、重複がコマーシャルラボにおいて実施できるようになった。この検査法は基本的 PCR 法であり、健康保険が適用される。本邦における MLPA 法の導入には本研究班で石川班員の果たした役割がきわめて大きい。MLPA 法の導入により従来始めに行う遺伝子検査として支配的であった Chamberlain および Beggs のプライマーセットに含まれていなかったエクソンの欠失や半定量 PCR 法を行わなければむずかしかった保因者診断、重複の診断が可能になった。さらに欠失の断端を決定することにより in frame と out of frame の判断が可能となったとともに、将来のテーラーメイドの遺伝子治療に必要な情報を得ることもできるようになった。MLPA 法によるジストロフィン遺伝子変異の検出率はおよそ 6 割と考えられる。本研究班が終了する 2008 年 3 月の時点では、MLPA 法がジストロフィン遺伝子解析ストラテジーにおいてスクリーニングの役割をはたすと断言してよい。

MLPA 法で変異を検出できなかった場合の遺伝子解析システムの改良は東埼玉病院の研究に負うところが大きい。まず 79 エクソンと 2 プロモーターのプライマーを 4 反応系に分け半定量 PCR を行う（半定量マルチプレックス PCR 法）。PCR 産物の量とともにフラグメントのサイズを求め、エクソン欠失・重複のみならず 1 塩基以上の微小欠失・挿入を検出する。異常を認めたエクソンについては直接塩基配列決定法により変異部位を確定する。

この方法で変異を同定できなかった症例に対しては、PCR-SSCP (single-strand conformation polymorphism) 法を適用する。全エクソンを 5 つの反応系にわけて半定量 PCR と同じように PCR を行い、そのあと加熱編成によって一本鎖 DNA とする。これを電気泳動すると変異によって対照と間で移動度に差を生ずる。移動度に変化のみられたエクソンに対して直接塩基配列を決定する。ここまででジストロフィン異常症の約 95% の変異を検出可能となる。その内訳は欠失 59%、重複 13%、微小欠失/挿入等 10%、ナンセンス変異/スプライスサイト配列変異 13% である。また保因者診断では、検出感度は微小欠失/挿入でほぼ 100%、点変異のヘテロ接合で 70% 程度であり、有力な診断法であることが確認されている。

ここまでで変異を検出できない場合は、患者あるいはクライアントに来院をもとめ RT-nested PCR 法による m-RNA の点変異解析を行うことになる。この診断システムを用いると、検出率は約 97% となる。

(5) 摂食・嚥下・消化管・栄養

このテーマに関しては幅広い領域で個別の研究が行われ、新しい知見が報告された。

1) 筋ジストロフィー症例の安静時代謝量(REE) 呼吸不全が軽度で NIPPV 依存度が低い筋ジストロフィーでは Harris-Benedict 式で推定されるよりも有意に低値で推定式として $472.479 + 0.213 \times \text{HB-REE}$ が有用である。一方呼吸不全が進行した NIPPV 依存度が高い症例の REE は Harris-Benedict 式と同等である。(後藤公文論文参照)

2) 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの下口唇吊り上げ術 口が閉じないことで食事などが不自由な患者に対して、下口唇吊り上げ術を実施したところ満足が得られたが、開口制限が現れたこと、術後 4 ヶ月で再調整が必要になったことなどが問題であった。(大矢論文参照)

3) デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける嚥下造影による嚥下機能評価 10 歳代半ばより口腔期障害が認められ、20 歳ころより咽頭期の障害が振興。年齢とともに移送時間が延長する。(野崎論文参照)

4) デュシェンヌ型筋ジストロフィーの咬合訓練 デュシェンヌ型筋ジストロフィーの咬合力は低値で咬合訓練が咬合力の向上に有用である。(野崎論文参照)

5) 咬合床による咀嚼器脳障害の治療 デュシェンヌ型の咀嚼機能障害の改善および不正咬合の進行抑制に咬合床の装着は有効である。(有田論文参照)

6) 福山型筋ジストロフィーに合併する胃食道逆流 32 名中 10 名に上部消化管造影を行い、うち 8 名に胃食道逆流を認めた。誤嚥をきっかけに診断されることが多い。発症年齢は幼児期と学童期に二分される。(大沢論文参照)

7) 胃電図 脳波計を用いてベッドサイドでアーチファクトなしに記録することが可能である。(諏訪園論文参照) また、デュシェンヌ型筋ジストロフィーではドミナントパワーの標準偏差とドミナント周波数の標準偏差が高値であった。(間宮論文参照) 本検査法の意義づけは今後の課題である。

8) 経皮内視鏡的胃瘻造設術 デュシェンヌ型筋ジストロフィーは嚥下困難を理由に、平均 30 歳、人工呼吸療法開始後平均 8 年で胃瘻造設している。NIPPV を離脱できない症例は非侵襲的陽圧人工呼吸 (NIPPV) 下を実施した。数十分離脱可能な症例は NIPPV 装着せずに実施したが、途中で SpO₂ が低下する場合があった。気管切開人工呼吸症例は問題なく実施した。(高橋論文参照) 鼻マスク人工呼吸実施中でも小児用の上部消化管内視鏡を用いた鮎田式腹壁固定による PEG であれば胃瘻造設が可能である (伊藤論文参照)

9) デュシェンヌ型筋ジストロフィーの外肛門括約筋 罹病期間が延長すると線維化が現れ肛門開口部の柔軟性に影響を与え、排便困難症の原因となる。これと関連して、治療抵抗性の持続する麻痺性イレウスに対して人工肛門を造設し腹部膨満が改善した症例の報告があった。(高橋論文参照)

10) IVHポートを用いた栄養管理 胃瘻造設や経管栄養継続が困難な筋ジストロフィー症例に対して IVHポートを用いた完全静脈栄養が選択肢となりうる。(後藤論文参照)

11) 微量元素 経腸栄養剤や中心静脈栄養が続くと銅やセレンなど微量元素が欠乏するので注意が必要である。(二村論文、伊藤論文参照)

12) 進行期症例のケトアシドーシス 終日人工呼吸器装着、著しい羸瘦を示す患者が急激な消化器症状を発症し著明なケトアシドーシスを来した 20 歳をこえる 2 症例の報告があった。進行期の筋ジストロフィーは筋が脂肪で置換されており、飢餓時には筋からのブドウ糖生成が行えず、脂肪組織から遊離脂肪酸が動員され酸化亢進がおこると考えられる。(川井論文参照)

筋ジストロフィー医療における歯科診療の集大成としてワークショップを開催し、筋ジストロフィーの顎・顔面領域の形態と機能、筋ジストロフィー患者の咀嚼機能障害、長期観察に基づく筋強直性ジストロフィー入院患者の口腔ケア、機能維持・廃用防止を目指した口腔ケア、歯列・咬合異常による咀嚼障害に対する咬合床治療に関する報告があり、医学雑誌「医療」特集号「筋ジストロフィーと歯科」を発行した。

Clinical Research Providing Evidence in Treatment of Muscular Dystrophy

Principle Investigator
Higashisaitama National Hospital
Mitsuru Kawai,MD

Background

For muscular dystrophy, the causative genes and developmental mechanism have been clarified, and treatment methods based on the obtained findings are rapidly being developed. It is expected that clinical studies on advanced treatment methods for targets closer to the cause of the disease such as gene introduction to myocytes, the inhibition of myostatin function by antibodies, and dystrophy gene stop codon readthrough will be also initiated in Japan. However, experience is limited in therapeutic trial in this field. In particular, evaluation items and their measurement methods have not been established, and so their establishment is urgently required.

The medical management of muscular dystrophy has made marked progress mainly in respiratory management. The average life expectancy of patients with Duchenne's type is considered to have exceeded 30 years recently. The percentage of patients with muscular dystrophy dying of respiratory failure is less than 25%, and that of those dying of heart failure is about 50%. The treatment of heart failure and the prevention of cardiomyopathy should be established. Recently, β blockers have become frequently used for heart failure associated with general diseases. However, since muscular dystrophy shows different hemodynamics, their usefulness has not been established, and their indications are unclear. If effective treatment methods for myopathy can be established, the life expectancy of patients with muscular dystrophy will further increase.

The causative gene in muscular dystrophy has been clarified in all frequently observed disease types. However, the gene analysis practice system is inadequate because there is no laboratory specified for such analysis, analysis costs are not covered by insurance, and the standard analysis method has not been established. In 2006, gene diagnosis for Duchenne's and Fukuyama's types by multiplex-PCR began to be covered by insurance. Further improvement in the gene analysis practice system and the establishment of analysis methods are necessary.

Major results of studies

A. Establishment of an evaluation scale for clinical studies on muscular dystrophy

1) Method to evaluate the amount of muscle In muscular dystrophy, since muscle fibers are progressively replaced by fat and connective tissue, the cross-sectional area of a muscle does not directly reflect the amount of muscle fibers it contains. We showed that the amount of muscle fibers can be estimated by the following method. For all pixels in the skeletal muscle portion, a histogram of CT values was produced, and appropriate weighting was performed according to those CT values, followed by integration. In the conventional bioimpedance and DXA methods, it is not assumed that measurement is performed of skeletal muscle fibers replaced by fat, such as in advanced muscular dystrophy. Using the amount of muscle measured by CT, we succeeded in raising the measurement limit of the bioimpedance and DXA methods to muscles showing advanced fat replacement. The measurement apparatus using the bioimpedance method was developed by a joint study with Tanita Corp., and we are preparing for patent application.

2) Muscle strength measurement: A procedure for muscle strength measurement using a simple hand-held dynamometer.

3) QOL measurement: We evaluated the validity and reliability of the muscular dystrophy-specific QOL evaluation scale developed by the Kawai group in the former period to evaluate the effects of intervention.

B. Improvement in the treatment of cardiomyopathy

1) Multi-centered, joint, prospective study A cohort study in 2 groups (administration and non-administration groups) was carried out because randomization could not be performed due to the widespread use of β blockers for chronic heart failure in this decade. However, the study was prospective, which is of importance. As a result of a 6-year study, the administration group showed a decrease in the incidence of cardiac events and lower mortality than the non-administration group. In addition, the importance of the reduction in the cardiac rate by β blockers was suggested. The mean cardiac rate at the time of registration was high, and its reduction was marked in patients showing improvement. In patients with a high BNP level, the cardiac function was difficult to improve.

2) As a measure for the prevention of cardiomyopathy aggravation, angiotensin-converting enzyme

inhibitors, which were established as a standard treatment method prior to β blockers, are most frequently administered from a young age. When 3 groups who began to be treated with this drug before 10 years of age, between 11 and 15 years, or who were observed without treatment were compared, the early treatment group showed a smaller number of patients treated with furosemide (Lasix®) than in the natural course group, no deaths, and a slightly lower incidence of decreased cardiac function than in the group who began to be treated at the age of 11-15 years. Thus, angiotensin-converting enzyme inhibitors have preventive effects on the aggravation of cardiomyopathy, and the initiation of its administration before the age of 10 is desirable.

3) As an experimental study, Batista operation was performed in 2 patients with Becker's type muscular dystrophy accompanied by cardiomegaly, and good results were obtained.

C. Gene analysis

1) For simple analysis of the deletion/duplication of all exons of the dystrophy gene, probes were supplied by Leiden University, and the MLPA method was introduced to Japan. Since Falco biosystems ltd. began to provide kits, the use of this method became possible in any hospital in the nation. The detection of about 60% of mutations was facilitated by this method.

2) For micromutations observed in about 30%, the multiplex PCR/PCR-SSCP method performed in Higashi Saitama Hospital is effective, and can also be used to screen for carriers.

3) In April 2006, gene analysis for the diagnosis of Duchenne's and Fukuyama's types began to be covered by insurance. Accordingly, the written explanation and consent form for the gene analysis of Duchenne's type were revised, and those of Fukuyama's type were produced.



3年間の研究のまとめ

(平成 17 年度～平成 19 年度)





プロジェクト研究



田村拓久 *1、松村 剛 *2

*1 独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院

*2 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院

近年の疫学調査でDuchenne型筋ジストロフィー (DMD) の死因の一位が心不全であることが明らかとなっている。そこで心筋障害治療プロジェクトでは、DMDを中心とした心不全患者の延命を最大の目標として、診断法と治療法の開発が行われた。薬物療法では、一般の慢性心不全に使用されているβ遮断薬 (carvedilol) を用いて、2003年から多施設共同研究を行った。この研究により、carvedilolがDMD慢性心不全患者の心事故と心不全増悪の発生率を有意に低下させることが初めて明らかとなった。また、顕性心不全既往患者の臨床経過の解析により、β遮断薬を用いた近年の治療がDMDの心不全予後を改善させていることも明らかとなった。一方、最大限の内科的治療でもコントロールできない重症心不全が存在する。Becker型筋ジストロフィー (BMD) の2例に対して、左室形成術が行われ、心機能の改善とADL向上等の成果を世界で初めて確認した。外科的治療法の開発推進により、DMD心不全のさらなる延命が期待できる。

筋ジストロフィー臨床研究班 (川井班) の6年間で、筋ジストロフィーの心不全管理に大きな進歩を認めた。後半の3年間は、13施設から26演題の研究が報告された。

A. 心不全診断

1. 心筋障害の診断

β1受容体第2ループ自己抗体の心毒性を解析する目的で、2002年に池田は自己抗体を認識するELISAキットを開発した。各種心疾患のβ1受容体抗体価は、組織ドブラ法による平均左室ストレイン値と相関があり、潜在性心筋収縮障害の存在が示唆された (池田)。また、MIBG心筋シンチにより心臓交感神経機能障害にも関与している可能性を明らかにした (池田)。松村は、筋ジストロフィー患者を対象として、β1受容体抗体、心筋トロポニンI抗体の抗心筋抗体を測定した。その結果、高率に筋ジストロフィーでも抗心筋抗体が存在していることを明らかにした。進行性の心筋障害を来す筋ジストロフィーの心筋由来に対する自己抗体の可能性もあり、今後の研究に期待する。

組織ドブラ法でDMDの左室後側壁のストレイン値の低下と波形の異常を確認し、組織ドブラ法がDMD心筋障害の早

期発見に役立つことが分かった (尾形)。I-123 BMIPPを用いた心筋SPECTでもDMDの心筋障害を早期に発見することが可能であり、治療効果の判定にも有用であることが明らかとなった (田村)。

左室部分切除 (パチスタ手術) を行ったBMDの切除心について病理学的解析を行った (佐野)。Opaque fiberと再生心筋はなく、心外膜側脂肪組織内に島状に心筋細胞と線維化巣が存在、細胞接着分子は明瞭に発現していた。臨床的に心不全と診断された顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの剖検では、心重量の増大を認めたが細胞接着分子の発現は保持されており心機能低下は強くないことが分かった (佐野)。さらに、多重構造を呈する心筋の切り出し方法を開発し、広範囲の心筋線維束を縦断面で観察可能にした (佐野)。心外膜側心筋が障害されやすい筋ジストロフィーにとって、病理学的研究が飛躍的に進歩することを期待する。

2. 心機能関連

胸部症状と心機能の関係について解析を行った結果、心室性不整脈の出現、ANPやBNPが高値、心拍変動係数が低下している症例に胸部症状が出現しやすいことが分かった (渡邊)。腎機能の指標であるシスタチンCと筋ジストロフィーのBNPの関係を解析したが、BNP高値例でもシスタチンCは正常範囲であり、今回の検討では明らかな関連性はなかった (土屋)。

3. 末梢血管機能評価

脈波伝搬速度 (PWV) とankle brachial index (ABI) を用いてDMDの末梢循環を検討したところ、NIPPV使用例でPWVの上昇とABIの低下を認めた (山口)。また、健常例とDMDの比較では、DMD例でPWVが上昇しABIが有意に低下しており、末梢循環の異常が示唆された (上山)。DMDのABI低下の原因を超音波検査と血流計を用いて調べた結果、足趾の血流低下と頸動脈の径増大・血流速度低下を認めた (上山)。末梢循環と自律神経系の関連性に関する研究を期待する。

B. 心不全治療

1. プロジェクト研究

β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β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β遮断薬 (carvedilol) 治療に関する多施設臨床研究」を2003年から開始した。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

