

## Remudy 通信をお届けします

## 患者情報登録部門からのお知らせ

まず、東日本大震災で被災された皆様に心からお見舞い申し上げます。私、Remudy の患者登録部門の担当をいたしております木村 円と申します。皆様にご挨拶申し上げます。この7月から国立精神・神経医療研究センターに赴任し、中村治雅先生のお仕事を引き継ぎました。まだ引き継いで1ヶ月ちょっと、不慣れなことも多く、ご迷惑をおかけすることがあるかと存じますが、何卒よろしく願いいたします。

Remudy は筋ジストロフィーの新しい治療を開発するに当たって、患者のみなさまと研究者・製薬企業間の橋渡しをするためのサイトです。

筋ジストロフィーの病気の原因がようやく徐々に解明され、一方では様々な手段を使って寿命や生活の質 (QOL) が改善されてきました。さらに最近の研究では、原因により近いところでの治療開発が進んでいます。筋ジストロフィーは患者さまの数が少ない「稀少疾患」ですので、治療開発の最終段階での治験で相当の困難が予想されました。この困難を乗り越えるためヨーロッパを中心に TREAT-MND のネットワークが設立され、これをうけて日本でも厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究 (川井班)」によって、国立精神・神経医療研究センター内に筋ジストロフィー患者登録制度・Remudy が設立されました。これは川井充先生、中村治雅先生はじめ多くの先生方のご尽力、患者さん、ご家族、筋ジス協会はじめ関係の皆様のご協力のたまものです。

Remudy は、2011年7月現在で、771人を越える患者さまから登録のご依頼をいただき、日本でも国際共同治験 (エクソン5 1 スキップ) がはじまる大きな原動力になり、さらにこれからの治療研究に大きく貢献することが期待されます。国際共同治験によって、新薬承認へのドラッグラグがなくなっていくと考えられます。これを皮切りに、研究者・製薬企業の方に「新しい治療を待ち望んでいる患者さんがいらっしゃること」を伝え、新しい治療法の開発がもっともっと進んでいくように尽力して参ります。今後も、患者・ご家族のみなさまのお役に立てるように、厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費により維持・継続して参ります (遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究)。

Remudy は、患者様ご自身が遺伝情報と臨床情報を含む情報を登録することにより、治験を円滑に進めるお手伝いをします。また、ウェブサイト、ニュースレター、Remudy 通信などを通じて、患者様に研究者や製薬企業から入手した新しい治療開発の情報を広くお伝えすることに、力を入れてまいります。現在はデュシャンヌ型・ベッカー型筋ジストロフィーを対象にしていますが、将来は治療開発の進展にあわせて、対象の範囲を広げていく予定です。皆さまのご協力とご支援をよろしくお願いいたします。

遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究 主任研究者

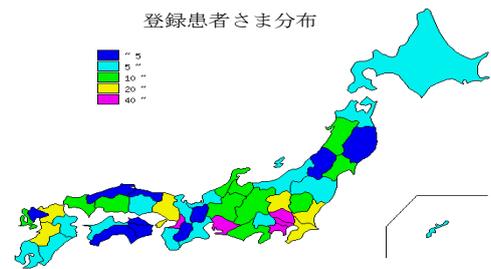
(独) 国立精神・神経医療研究センター 木村 円

みなさま、Remudy 患者情報登録部門です。Remudy 登録にご協力いただきありがとうございます。

2009年8月に正式に登録を開始してから、早2年あまりがたちました。皆様のご協力のおかげで、今年の7月でご登録依頼をいただいた方が770名を超えました。日本全国から多くの患者様にご登録を頂きましたこと、誠にありがとうございます。

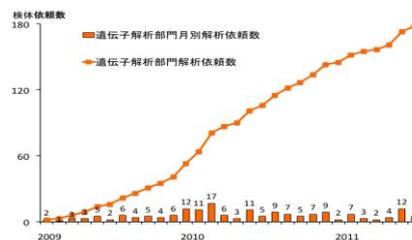
皆様からのご登録が、今後日本での新しい治療の開発、そして一日でも早く皆様に新しい治療が届きますよう、Remudy はこれからも活動していきたいと思っております。

すでに、現在までに海外や国内の製薬企業の皆様からのお問い合わせがきています。皆様のご登録が今後の日本での治験の推進に大きな力になっております。日本でも国際共同治験がはじまり、他にもいくつかの治験が計画されているようです。その際には、ホームページやお手紙を通じて、私どもに出来る限りの情報提供をいたします。登録情報の更新のためにご面倒をおかけいたしますが、ご協力くださいますようどうぞよろしくお願いいたします。



に増えています。現在は、ご依頼いただいてから、約1~2ヶ月後に主治医の先生へ報告書をお送りしておりますので、主治医の先生から報告書を受け取られましたら、報告書のコピーを登録部門へお送りいただき、本登録へとお進みください。

また、遺伝子解析部門へご依頼いただいた方の約15%はイントロン内変異や変異未検出などで変異が確定できなかったことがわかってきました。そこで、このような方については骨格筋を用いて、さらに詳細な解析を開始しておりますので、結果をお待ちください。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。



## 遺伝子解析部門からのご案内

Remudy 遺伝子解析部門です。皆様に Remudy へ登録していただくためには、DMD 遺伝子の変異が確定していることが前提となっております。遺伝子変異を確定するためには、まず、保険適用されている MLPA 法という検査を行います。約 1/3 の患者様の有している変異 (点変異や微小欠失/重複など) については、変異を同定することができません。私たち遺伝子解析部門では、DMD/BMD であることが確定しているにも関わらず、MLPA 法で遺伝子変異の確定ができなかった患者様について、PCR 法やシーケンス法という検査を行い、変異を同定することで登録のサポートをおこなっております。

Remudy 登録開始時より 2011年7月20日現在までに、計177名の患者様よりご依頼をいただいており、その件数は現在も右肩上がり

## ニューキャッスルより

ニューキャッスル TREAT-NMD (トリートエヌエムディー)

事務局より

はじめまして、わたくし神経内科医の中村治雅と申します。昨年度まで、独立行政法人国立精神・神経医療研究センターの神経内科に所属し、Remudy (レムディー) の患者情報登録部門におりましたためご存知頂いている方もいらっしゃるかもしれません。この7月よりイギリス、イングランドの北東部にあるニューキャッスル大学 Institute of Genetic Human の TREAT-NMD オフィスに在籍しております。本日は Remudy 通信の場を借りて、Remudy とかかわりの深い TREAT-NMD についてご紹介したいと思います。

TREAT-NMD は、その病気の多くが患者さんの数がとても少ない希少疾患といわれている、神経筋疾患 (筋肉を動かすための神経や筋肉そのものの病気、遺伝性のもも多い) の研究に対して、2006 年から 5 年間の予定で欧州連合 (EU) からの研究費で立ち上げられた活動です。ニューキャッスル大学の二人の医師が中心になり、患者さんや研究者、製薬企業、規制当局の人々のネットワークをつくりました。そのネットワークを通じて、治療研究を推進させて、患者さんにできる限り早く新しい治療法を届けること、患者さんが世界中どこにいても同じような治療を受けられるようにすることを第一の目的に活動しています。先ほど述べましたように、多くの神経筋疾患はとて患者さんが少ないので、例えば一つの国だけ、一つの施設だけで研究していてもなかなか成果が上がりません。そのためヨーロッパ全域さらには世界中で協力してその研究を進めようというわけです。

さて皆さんがご参加の Remudy ですが、この TREAT-NMD とはとても深い関係があるのです。TREAT-NMD が始めから取り組んでいる活動に、患者登録を世界的規模で進めるというものがあります。TREAT-NMD ではデュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー患者さんの登録を始めました。Remudy を始めるにあたっては、日本の研究者が当初からこの登録のための会議に参加してきました。TREAT-NMD と協調することで、今ではその一員として認められています。これは、日本の患者さんもヨーロッパ含む世界中の患者さんと一緒に TREAT-NMD の活動に参加していることにほかなりません。Remudy に多くの患者さんが登録していることは、世界中の患

者さんや研究者、製薬企業や規制当局の人たちが日本の患者さんの存在を感じることができるために、とても大事なことでないかと思えます。

また、最近では TREAT-NMD が中心になり作成したデュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー患者さんの家族向けパンフレットが様々な言葉に翻訳されて公開されています。日本語版も日本の研究者が中心になって作成しておりますので、間もなく公開されると思います。

英語版のみではありますが、TREAT-NMD ホームページがあります。これらを見ますと、とてもさまざまな活動が行われていることがわかります。

<http://www.treat-nmd.eu/>

少し長くなりましたが、TREAT-NMD の概要や Remudy との関係、日本の患者さんが世界の患者さんや研究に関わる人たちとつながっていることをご紹介します。

このような活動の拠点がニューキャッスル大学にあることより、私は7月よりこちらに在籍させていただいております。TREAT-NMD での在籍を通じて、日本を含めて世界中の患者さんができる限り早く、より良い治療やケアが受けられるよう、何かできないかと考えています。まだ到着したばかりですが、今後は機会があればこちらの事を紹介しようと思えます。

ただ今、イギリスは短い夏も終わりそうです。ニューキャッスルは、夏でも最高気温が 20 度前後で、着いたばかり私にとっては肌寒く感じることもある毎日です。

日本は真夏の折、患者さんにおかれましては健康管理に変な季節ですが、どうぞお体をご自愛ください。

8月 ニューキャッスルにて 中村治雅



## お知らせ

### <デュシェンヌ型筋ジストロフィーのお子さんを持つ家族のためのガイド・日本語版>

デュシェンヌ型筋ジストロフィーのお子さんを持つ家族のためのガイド・日本語版 (The family guide for the diagnosis and management of DMD) が TREAT-NMD の site からダウンロードできるようになりました。患者さんの療養生活に是非お役立てください。

<http://www.treat-nmd.eu/care/dmd/family-guide-translations/>

日本語のところをクリックしてください。

### <TREAT-NMD の site で Remudy が紹介されています>

<http://www.treat-nmd.eu/registry/338/>

### <ニュースレターの配信を開始予定です>

レムディのホームページ内の「メルマガ登録」ページはただいま準備中ですが、9月より、ニュースレターとして配信を開始予定です。配信ご希望の方は、ニュースレター登録のページが準備完了しましたら、ご登録をお願いします。<http://www.remudy.jp/>



## お願い

### 不備書類の返送をお願いします

Remudy に登録のご依頼をいただいた患者様の中で、書類に不備のある方には、再度提出のお願いのお手紙を送らせていただいております。書類が揃いましたら、本登録へと進めますので、お手元に不備書類をまだお持ちの方は、Remudy までご返送くださいますようお願いいたします。

### 連絡先に変更がありましたら

Remudy までご連絡をお願いいたします。

## 編集後記

先日、お電話で患者様のお母様とお話させていただく機会がありました。30代の息子さんが「自分の情報が若い同じ病気の方のために役に立つのではないかと考えて登録を希望している」という内容。スタッフにとっても、Remudy の意義を再確認したお話でした。

主任研究者が交代し、事務局のメンバーも心機一転、より一層スムーズな登録業務が行えるよう努力していきたいと思っております。9月前半に、センター内での引っ越しを予定しております。電話連絡など、ご不便をおかけすることもあるかもしれませんが、よろしく申し上げます。2011年8月

## 発行元

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター  
筋ジストロフィー患者登録センター  
患者情報登録部門

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

Tel/FAX 042-346-2309(直通)

E-Mail [remudy@ncnp.go.jp](mailto:remudy@ncnp.go.jp)

HP <http://www.remudy.jp/>



(独) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科医師 森まどか

ジストロフィン異常で生じる筋ジストロフィーのうち、デュシェンヌ型の患者さんは継続的に専門医に通院されていることが多いのですが、ベッカー型筋ジストロフィーの患者さんやデュシェンヌ・ベッカー型保因者の方、およびその他の筋ジストロフィーの患者さんで、通院の必要性を過去に説明されておらず、「もっと早く受診していただければ…」という患者さんが時々いらっしゃいます。今回、私は症状の軽い患者さん方に、病院の利用法を説明いたします。



### 筋ジストロフィーと診断されたら

患者さんにとって最も興味があるのは、「どうすればよくなるのか」ということではないかと思います。残念ながら今現在、筋ジストロフィーに対する根治療法(完全に治すことのできる治療)はありませんが、頻度の高いデュシェンヌ型を中心に有難い治療が開発されてきています。それらの根治療法が現れるまでのあいだ、健康状態をより良く保つ必要があります。「根治療法はないので、病院に来ても仕方がないと思った」あるいは「診断した先生にすることがないから、もう病院には来なくてよいといわれた」という話を耳にすることもあります。確かに20世紀にはそのようなことが多かったかもしれませんが、しかし、根治療法が無く最も重症なデュシェンヌ型でさえ、人工呼吸器の導入や心不全治療の成果で寿命が10年以上伸びる傾向にあります。つまり、根治療法に依る治療はできないまでも現在、病院でできる技術を使い、苦痛を取ったり、症状を軽くすることは可能なのです。また、ポンペ病というミオパチーでは、体の中に不足している酵素を点滴で補充する治療が2007年から使用できるようになり、以前は1歳までに死亡していた重症型の子供たちが、幼稚園で元気に遊ぶようになるということもあります。逆に言えば、病院に行かなければ、患者さんの知らないうちに新しい治療法が出ていてもわからないということになります。また、筋ジストロフィーには心筋障害や呼吸障害、糖尿病などのいろいろな合併症が起こることがありますが、往々にして年齢を重ねたほうが明らかになることが多いのです。これらの症状は筋症状のように日常生活で気づくことが少なく、患者さんがおかしいと気付いた時にはすでに重症になっていることも稀ではありません。要約しますと、**病院には①新しい治療法が登場している場合がある、②現在は存在しない症状が将来、出現する可能性がある、③自分では症状の出現に気がつかない場合がある→従って、生涯にわたり、一定の間隔での経過観察が必要である**と考えていただいたほうがよいと思います。

次に、「将来どうなるのでしょうか」という質問をいただきます。13歳くらいまでに歩けなくなるデュシェンヌ型のように、経過がある程度決まっている病気は稀で、多くは同じ筋ジストロフィーでも患者さんによって症状はバラバラです。同じ病気の患者さんでも、兄弟や親子でも重症度が異なることも稀ではありません。ある患者さん個人がどのように進行するか、予想することは難しいのです。ただし、年齢につれて症状は進む傾向にありますので、将来設計では少なくとも現在よりは症状が進むことを考えて臨んだほうがよいでしょう。**肉体労働(立ち仕事、荷物運びなども含めて)に従事している方については、可能であれば早期に配置転換などの考慮が必要**です。

「生活上で気を付けたほうがよいことはなんですか」という質問もよくいただきます。筋力の弱い部分に対して無理をかけないこと、というのが答えですが、具体的には、**①疲過労や寝不足・過度の安静を避ける(休日などもある程度は動いておく)、②肥満にも痩せにもならないようにする(一度肥満すると、痩せるのは大変)、③転倒で骨折を生じないように、やむを得ず行動を制限する必要**があることを理解する、**④禁煙禁酒**を心掛けていただきたいと思います。

遺伝については、ご家族や将来のことも心配されると思います。これは病気によって異なりますので、遺伝子検査などが可能な病気であれば、**遺伝カウンセリング外来などを利用するのが望ましい**と思います。親から遺伝する可能性のある病気が、両親の責任の押し付け合いになったりする事例がありますが、突然変異も多いということをお覚しておかれたほうがよいでしょう。また、病気によっては患者さんの子供で症状が重くなるケースがあります。ご家族に遺伝する可能性につきましては、診断が確実についていることが、遺伝を推測するための原則ですので、確定診断が大切です。

### 注意しておくべき点

#### 1. ベッカー型筋ジストロフィー

ベッカー型筋ジストロフィーでは、筋力の障害の程度に比べて非常に重篤な心筋障害を呈する例がありますので、必ず心臓の検査を受けましょう。心臓の治療は大変進歩しており、内服治療やペースメーカーなどの埋め込みによって、普通の生活を送れることも多いのですが、無治療の患者さんが重篤な不整脈や心不全などを起こしてから、初めて自分の心臓障害を知ることが実は意外と多いことに心を痛めています。

#### 2. デュシェンヌ・ベッカー型保因者

実はデュシェンヌ型やベッカー型筋ジストロフィーの保因者の方が、特に数十年前に血液検査でCK値を調べ、異常がないので保因者ではないと診断されていたという場合を時々お見かけします。当時の技術ではそれが普通の診断法でしたが、CK値が正常な保因者もいることが広く知られるようになり、現在では遺伝子診断をしないと保因者かどうかはわからないということが常識となっています。保因者であると診断された場合、デュシェンヌ・ベッカー型保因者では高齢になってから心筋障害などが問題になる方も稀にいらっしゃいますので、一度は心エコー検査やホルター心電図の検査を受け、異常がなくても定期的に検診などを積極的に利用するのが望ましいと思います。またデュシェンヌ型患者のお母様などで、母親が保因者に違いないという思い込みから精神的に追い込まれたり、中には他のご家族などから責められるケースもあります。デュシェンヌ型やベッカー型の原因となるジストロフィン遺伝子には突然変異も多く出現しますので、必ずしも遺伝ではない事例もあるのです。

### 筋ジストロフィーと言われたら、していただきたいこと

通常は診断時に精査されていることが多いのですが、筋疾患で障害される可能性のある呼吸機能や心機能を中心に、現状評価を受けておいたほうがよいと思います。そして、病気を織り込んだ将来設計に基づいて、長期的に取り組む必要があります。もしも心筋障害や呼吸障害が存在する場合には、急な不整脈発作などが起こった場合や呼吸不全などが生じた場合に備えて、気管切開や人工呼吸器の使用などについても考えておいたほうがよいでしょう。また、臓器障害が明らかな場合は通院が必要になりますので、自分の考え方を主治医の先生に伝えて、理解していただきましょう。

もしも可能であれば、**初回の評価は入院でしていただくとよい**と思います。入院のメリットはいろいろあります。外来では見



られない問題を見せていただける（睡眠・食事・移動など）、多数の医師・看護師・栄養士・リハビリテーション職員などの複数の目で患者さんの問題点を考えることが出来る、リスクのある検査や時間の掛かる検査が出来る、患者さんの情報をまとめて病院で共有出来る、病状について患者さんやご家族にゆっくり説明が出来ることとなり、患者さんについて、我々により良く考える時間をいただけるからです。

もしもいろいろな事情で、普段から筋疾患の専門病院などを受診するのが難しい場合、当方では最初入院などで状態を評価し、臨床的に問題になりそうな点を洗い出します。その後、継続受診が可能な地域の病院・医院へご紹介いたします。年一度～数年に一度程度でも定期的な診察が可能でしたら、受診をお願いします。筋疾患が原因の症状で受診されて、地域の病院では解決できない場合には、紹介状を書いていただき、当方で問題解決に努めます。

### まとめ

筋ジストロフィーは根治できる病気ではありませんが、医療的に処方することの無い病気でもありません。医療水準も医学の常識も、他の科学技術と同様に、時代とともに推移してゆきます。病を抱えての人生はご苦労が多いことと存じますが、少しでも生活の質が改善できるようにお手伝いさせていただければ幸いです。そのために、医療機関をうまく活用していただけることを願っております。

\*この内容は2011年7月2日 国立精神・神経医療研究センターで行われた筋ジストロフィー市民公開講座の企画内容を改変して掲載したものです。

## 臨床治験の情報

Clinicaltrial.gov のサイト (<http://clinicaltrials.gov/ct2/home>) で“Duchenne Muscular Dystrophy”を検索すると、62 の臨床研究（介入試験）が見つかります（8月9日現在）。その中でも期待の大きな治験情報について紹介します。

7月25日の医学雑誌 Lancet に、モルフォリノオリゴ（PMO）によるDMDのエクソンスキッピング治験（第2相）の結果が報告（1）されました。信州大学の中村昭則先生の解説（2）を簡単にまとめました。

Cirakら（1）によると、今回の治験には19人の歩行可能な患者さんが参加されました。最少0.5mg/kg、最大20mg/kgの量を毎週1回、12週間静脈注射をうけ、重大な副作用はありませんでした。投与前後で筋生検を行い、最大で55%の筋線維がジストロフィン陽性になったことが確認されました。6分間歩行テストなどの運動機能評価も行われています。今後マウスの実験結果を踏まえて投与量を増量することで、さらに治療効果があがると考えられています。また、ターゲットをエクソン45-55に広げることで、欠失の患者さんの60%が対象になると考えられています（2）。今後の治療研究の進展に大きな期待が寄せられます。

以下に、参考文献を載せています。詳しくお知りになりたい方はぜひご覧ください。

1 Cirak, S. et al. Lancet, 2011, 2 Nakamura, A. & Takeda, S. Lancet, 2011, 3 Goemans, N. M. et al, N Engl J Med, 2010.

	Goemans ら <sup>3</sup>	Cirak ら <sup>1</sup>
治験薬の名前	PRO051	AVI-4658
化合物	2' OMe	PMO
投与経路	皮下注射 毎週1回	静脈注射 毎週1回
投与量 (mg/kg 体重)	0.5, 2, 4, 6	0.5, 1, 2, 4, 10, 20
頻度	5週間(12週間まで延長)	12週間
患者さんの数	12	19
欠失エクソン	45-50, 48-50, 52	45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 52
ジストロフィン陽性線維の割合 (最大)	100% (治療前のデータはなし)	治療前 5%, 治療後 55%
ジストロフィンのシグナル強度 (最大・免疫染色)	15.6% (治療前のデータはなし)	治療前 11%, 治療後 27%
ジストロフィン蛋白のレベル (最大・ウェスタンブロットング)	未検	治療前 5%, 治療後 18%
重大な副作用	なし	なし

表：エクソン51スキッピング臨床治験の結果の比較（Nakamura, 2011<sup>2</sup>を改変）



最後に、現在治験が進行しているエクソン51スキップを誘導する治療薬は、以下の遺伝子変異をもつ患者さんが対象になります。

エクソン13-50の欠失      エクソン29-50の欠失      エクソン43-50の欠失      エクソン45-50の欠失      エクソン47-50の欠失  
 エクソン48-50の欠失      エクソン49-50の欠失      エクソン50の欠失      エクソン52の欠失

今回の国際共同治験によって、世界とドラッグラグなく国内でも治療薬が承認され、数年後には皆様方のところに治療薬が届くことが期待されます。さらに、エクソン44スキップを誘導する治療薬（Phase I/IIが進行中）や他のエクソンスキップを誘導する方法、ストップコドンの読み飛ばしを誘導する方法、遺伝子変異によらない根本治療（遺伝子治療や細胞移植治療など）も続々と開発が進んでいます。Remudy通信では、これからも新しい情報をわかりやすくお届けいたします。（文責：木村 円）