



2011年度 筋ジス登録・Remudy班 班会議の報告とお礼

平成23年12月2日、冷たい雨の中、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と遺伝子診断システムの確立に関する研究」班(筋ジス登録・Remudy班)班会議が開催されました。医療者・研究者にとどまらずたくさんの患者・家族の皆様にもご参加いただき、本当にありがとうございました。心より感謝申し上げます。午前中の時間をいっぱいにつかって、大変有意義なディスカッションができました。班員の方々にそれぞれのお立場から、ご発表をいただき、またご参加の方々から適切なご助言を頂戴することが出来ました。是非、Remudyの運営・班研究の参考にさせていただきます。

会議を始めるにあたりご説明しましたRemudy班の目標は、1) 筋ジストロフィー患者登録システムの安定した運営、2) 精度の高い遺伝子改正サービスの提供、3) 登録対象疾患の拡大と希少疾病全体の登録システムへの橋渡し、の3点です。

特に、1) 患者・家族のみならず、医療者向けの情報発信にはますます力を入れてまいります。紙媒体のRemudy通信、e-mailベースのニュースレター、web siteを中心に、市民公開講座、患者団体(筋ジス協会)の研修会、Remudy班・班会議(患者さん・筋ジス協会の方も参加)でも、積極的に情報提供を行っていきます。2) 遺伝子解析は現時点で最も高い質の診断を提供できていると自負していますが、今後、骨格筋サンプルcDNAの解析や筋組織が提供されない場合に対応できるかどうか、次世代シーケンサー等の新技術の応用などを検討して参ります。3) 業務の標準化、効率化を目指しています。さらにデータベースシステムの安定・汎用性の改良とバックアップ体制を充実することを行っています。これは登録対象疾患の拡大に対応できる安定で効率のよい登録システムの確立が求められているからです。遠位型ミオパチーの登録スタートを控え、TREAT-NMDアライアンスで予定されているDysferlinopathyの国際登録システムや、その先の希少疾病全体の登録に対応することを見据えています。

神経・筋疾患患者登録制度・Remudyは、おひとりおひとりの患者さま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大きな特徴があります。情報は、個人情報特定されないように配慮したうえで、臨床試験・治験を計画している研究者や製薬企業に提供され、これによって治験を円滑に進めるお手伝いをします。

2009年、武田伸一先生、川井充先生をはじめとする日本の筋ジストロフィー研究リーダーの主導により、TREAT-NMD Global Registryの一員としてRemudyが設立されました。国立精神・神経医療研究センター内に登録部門・遺伝子解析部門を設置し、精神・神経疾患研究開発費によって運営されています。2011年11月現在で、820人を越える患者のみならず登録のご依頼をいただいております。日本でもデュシェンヌ型筋ジストロフィー国際共同治験(エクソン51スキップ)がはじまる原動力になり、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。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・家族のみならず、筋ジス協会は関係者の皆様のご協力のたまものです。

今後とも、治療研究の促進のために鋭意努力して参りますので、みなさまのご指導、ご鞭撻の程どうぞよろしくお願いいたします。

神経・筋疾患患者登録制度・Remudy 木村 円

「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

治験情報

前回ご紹介しましたGSKが実施しているDMDのエクソン51スキッピング薬開発の治験の状況です。これはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬として実現化に近い開発薬の一つです。

DMD114117 試験(欧州、豪、トルコ等の10カ国で行っているPhase II)は患者様の募集は終了し、48週間の投与スケジュールが継続中です。

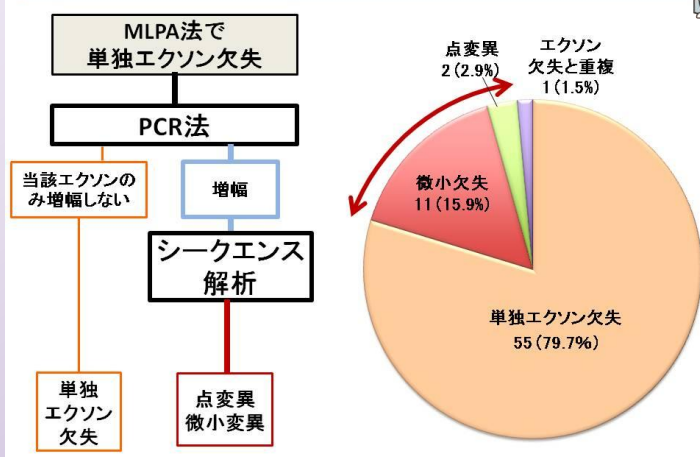
DMD114044 試験(国際共同治験・日本も参加しているPhase III)は患者様を継続募集中(一部の国では予定の人数に到達している)、試験も継続中です。

また情報がわかり次第、紙面、ウェブページ、ニュースレターなどでご紹介します。

尚、Remudyは設立以来、厚生労働省精神・神経疾患研究開発費で運営されております。

企業、団体等からの利益供与は一切受けておりません。

単独エクソン欠失のシーケンス解析結果(69件)



ジストロフィン異常症を疑われてMLPA法で検査を行った結果、単独エクソンの欠失があると判定された場合、シーケンス法による塩基配列の確認を行うことが必要です。これは、MLPA法で用いられているエクソンを認識する配列(プローブ)の中に小さな(数塩基)の欠失や点変異がある場合、その部分が認識されず、エクソンの欠失と判断される場合があるからです。実際、図に示すように、MLPA法で単独エクソンの欠失が疑われた69例でシーケンス解析を行ったところ、13例(19%)で微小欠失・または点変異が同定されています。

Remudyの遺伝子解析部門では、シーケンス法による遺伝子解析サービスを提供しています。

単独エクソンの欠失がある場合にシーケンス解析が必要な理由



TREAT-NMD と日本の関わり

皆様、ニューカッスル大学の中村治雅と申します。

前は、TREAT-NMD や世界中の患者登録の重要性などについてお知らせいたしました。

TREAT-NMD という活動は、実は 2011 年 12 月で欧州委員会からの資金は終了します。しかしながら、この活動により患者登録だけでなく、ファミリーガイドラインの世界中の言語での作成、世界中の患者さんの医療向上のための情報提供、様々な治験の推進、また基礎研究でも研究者の協体制の強化や標準的な実験方法の検討、患者さんの検体(血液や筋肉など)を集めてのいわゆるバンクの推進などなど、様々な進歩がありました。そのため多くの人達がその存続を望んでいることから、今後はヨーロッパだけでなく世界的なネットワーク“TREAT-NMD Alliance”として続けていこうとしています。

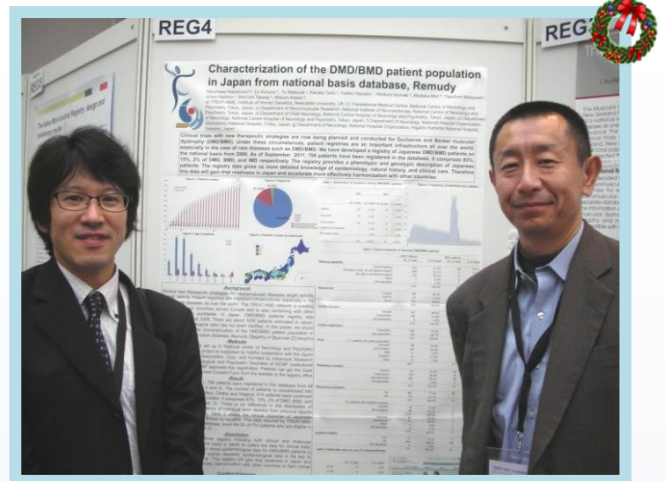
ここで、実は日本もいろいろと TREAT-NMD に貢献していたのだということをお話ししたいと思います。

まず TREAT-NMD の組織の中で、タスクフォースメンバーと言われる活動の方向性などを決めたりする専門家集団があります。そこには日本からも国立精神・神経研究センターの武田伸一先生、西野一三先生が加わっておられます。TREAT-NMD global database oversight committee(患者登録における各国代表者会議)メンバーにも、武田先生から 中村そして木村円先生へと引継がれて参加しています。これは、TREAT-NMD の組織の中に日本の研究者もその一部として組み入れられているということです。また、今年ジュネーブで行われた TREAT-NMD annual meeting でも、日本から西野先生が招待講演をされ、日本からは 3 題のポスター発表も行われました。

次に、皆さんが参加されている患者登録です。アジアでは初めて 2007 年に計画し、2009 年開始以来、798 人(9月現在、今はもっと多いと思います)の登録依頼数になります。これは登録を行っている世界中の国の中でもおそらく上位にあるのではないかと思います(各国の正式な数は、今のところ発表されていませんので少し大げさかもしれませんが、期待も込めて)。またこれまでに、TREAT-NMD を通じて世界の製薬企業からの患者調査に日本からも応じています。今年の登録に関わる研究者の会議(キュレーターミーティング)には、研究者 8 名、患者団体から 1 名が日本から参加しました。既に日本の患者登録は世界的患者登録の一部として機能しています。また、筋ジス診療に関わる専門施設登録(Care and trial sites registry)といい、これは患者さんではなく施設が登録するものですが、既に数施設が日本から登録しています。皆様、既にご存知の日本語版ファミリーガイドラインも TREAT-NMD ホームページ上にも掲載されています。

臨床研究/試験でも関わりがあります。日本で初めての筋ジスの国際共同治験であるエクソン 51 スキッピング(GSK 社)も TREAT-NMD に関わる医師、研究者も関わっています。ジスフェルリノパチー自然歴調査や CARE-NMD 患者実態調査(DMD 患者さんの生活、医療調査)も TREAT-NMD との関わりから、日本も世界と同様な調査を行う事になっています。

また、TREAT-NMD ホームページを通じた情報についても日本からのアクセスはとても多いのです。昨年度 2000 人近い人がアクセスし、何と全アクセスの 3%を占めています。また、ファミリーガイドラインも最近できたばかりですが 533 人もの人が日本語版をダウンロードしています。これには、TREAT-NMD 主任研究者の Dr. Kate Bushby も驚いています。更に、最近日本語版 CARE-NMD ページが出来上がりましたが、先月のアクセス数は 8 言語の中で一番でした。また既に購読の方もいらっしゃるかもしれませんが、TREAT-NMD ニュースレターへは、日本紹介記事



(スイス・ジュネーブにて。中村治雅・木村円)

“Infrastructure development for clinical researches and clinical trials in Duchenne muscular dystrophy in Japan”も英語ですが掲載されました。是非、インターネットをお持ちの方は、いろいろとホームページをのぞいてみてください。日本に関する部分や、日本語でダウンロードできるもの、有用な情報があります。

他にも、研究者レベルではこのネットワークに関わるメンバー間で、様々なやり取りが行われています。

このように、既に日本の患者の皆さんや医師、研究者は世界的なネットワーク TREAT-NMD の一員として参加、貢献しているのです。今後は、欧州中心であった TREAT-NMD から世界規模の TREAT-NMD Alliance が存続するように活動が変わっていきます。益々、日本の皆さんが世界的ネットワークの一員として参加、貢献していく事が大切になってきます。そして、世界中の皆が協力したその先に、世界中の多くの希少疾患、難病で苦しむ患者さんに新しい治療を届ける、世界中の患者さんが同じ医療が受けられるという最終的なゴールがあるのではないのでしょうか。

ニューカッスルより 中村治雅



第6回・筋ジストロフィー研究合同発表会 のご報告

11月5日に、熊本・天草で、筋ジストロフィー研究合同発表会が行われました。

これは、筋ジストロフィー治療研究に携わる研究者の交流及び共同研究の推進を目的に、武田伸一先生、砂田芳秀先生、内野誠先生の発案によって2006年に第1回が開催されました。以後、毎年一回、多数の研究者が参加し治療研究について若手の先生を中心に発表、活発な討論が行われてまいりました。本年度は基礎研究者から臨床医が一堂に会し、骨格筋の発生や分化誘導、前臨床的治療研究の進展状況、臨床治験の状況、実際の臨床研究に関することまで幅広い発表とディスカッションが行われました。

特に国立精神・神経医療研究センターの青木先生は、エクソンスキッピングの幅を広げて(multiple exon skipping)沢山の患者さんに適応できるようにする方法をご発表になり、また神戸大学の池田先生は、最近、明らかにされた福山型先天性筋ジストロフィーの病態とこれに応じた新しい治療方法を提案されました。

若い医療者・研究者が参加して筋ジストロフィー治療研究の将来を担っていくことが期待されます。



筋ジストロフィー患者さんの飲み込みについて

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 山本敏之



はじめに

多くのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんは、介助者が摂食動作をサポートするなどして日常の食事を食べることができていると思います。しかし、今までより食事に時間がかかったり、今まで食べられていたような食物を飲み込みにくくなったりしていませんか？

デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんは、誤嚥による肺炎のような深刻な障害が現れる前から、食事に時間がかかるようになっていたり、なかなか飲み込めず飲み込んだものを口から出してしまったり、飲み込む機能の異常を疑わせるサインが現れることがあります。

デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんの飲み込む機能

食物が口に入ると、まず食物は前歯で適切な大きさに噛み切られます。そして、舌によって食物は奥歯の上まで運ばれ、咀嚼が始まります。デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんの場合、奥歯を噛み合わせたときに前歯の間に隙間ができること(開咬)が多いため、噛みきる必要がある食物がしばしば苦手になります(写真1)。また、舌が大きく(巨舌)、咬み合わせが悪い(咬合不全)ため、咀嚼の能率が落ち、他の人よりも咀嚼に時間がかかるようになります。咀嚼した食物をのど(咽頭)へ送り込んでからも、ゴクンの動作(嚥下反射)を繰り返さなければ飲み込めなくなります。これはのどの周りの筋肉の力が弱いことや食道の入り口が十分に開かないことなどが原因です。このような症状が現れると十分に食事量を取ることができず、徐々に体重が減少します。

飲み込む機能の評価には

飲み込む機能の評価する代表的な検査には嚥下造影検査があります。この検査では造影剤を混ぜた液体や固形物を飲んでいただき、その様子をレントゲンで透視しながらビデオに記録します。この検査で評価できることの一つは誤嚥の有無です。食べた物が気管に入ることを誤嚥と言い、誤嚥はしばしば肺炎の原因になります。特に呼吸機能が悪く、気管に入った食物を咳の力で外に出すことができないデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんは、誤嚥すると肺炎を起こすリスクが高くなります。

また、嚥下造影検査では、のどでの食物の通過を評価することができます。食べ物を飲んだ後にいつまでものどに引っかかった感じがする患者さんは、この検査をすることで、食物がちゃんとのどを通過しているか、食べ物がのどに滞ったままになっていないかを評価できます(写真2)。嚥下造影検査は飲み込む機能の評価し、食事で食べやすい食物形態を決定するために大事な検査です。

食事のときの工夫

デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんは、一度に飲み込める量が少ないことが多いため、食事介助では介助者のペースではなく、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さん本人のペースで食事をするように注意しましょう。また、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんは液体にとろみをつけるとのどでの通過が悪くなる場合があります。飲み込んだ後にのどに残る感じがある場合はとろみをつけない方が良いので注意しましょう。

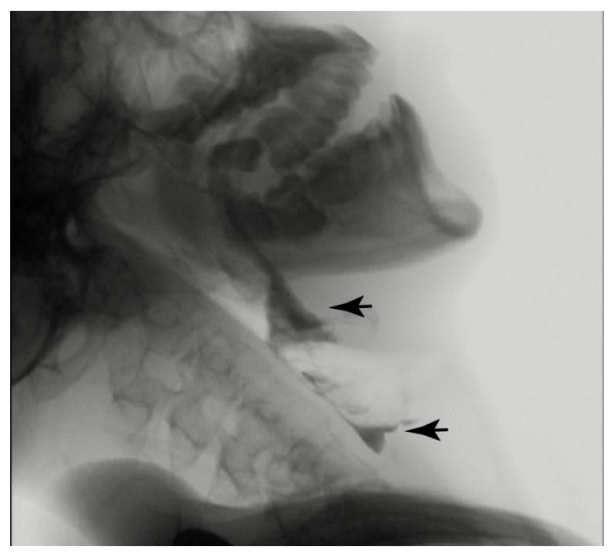
調理では繊維の多い野菜やステーキなどは噛み切りづらいため、きざむ必要があります。ただし、口の中でバラバラになるような、細かくきざみすぎた食物(かまぼこのみじん切りなど)はむしろ食べにくくなることが多いので注意しましょう。また、カボチャやジャガイモ、餅のような、のどに入ってから塊になるような食物も飲み込みにくいと感じるようになります。飲み込む量が多くなると窒息するリスクがあるので避けるようにしましょう。食べ物に適度にまとまりをもたせることも大事です。食後は口の中に残った食べ物を掃除し、口腔ケアをするようにしましょう。

食事の量が減ってきたり、食事時間が長くなり、食事の途中で疲れたりするような場合、少量ずつの食事を何度かに分けて摂ることが良い場合があります。十分な量を食べられていれば体重は増えていくことが多いので、体重減少は摂取量不足のサインと考え、食生活を見直してみてください。デュシェンヌ型筋ジ



【写真1】

開咬。奥歯を噛みしめた状態。奥歯を噛みしめた状態で上下の前歯が合わさらないことを開咬といいます。開咬では咀嚼が悪くなり、特に食べ物を噛みきることができなくなります。



【写真2】

嚥下造影検査。飲み込みが終わった後、デュシェンヌ型筋ジストロフィーさんののどに残った食物(矢印)。飲んだ後にいつまでも、のどが詰まっている感じがある場合、食べた物が残っていることがあります。

もし飲み込みづらくてお困りでしたら…

国立精神・神経医療研究センター病院では「飲みこみ外来」を行っています。

嚥下造影検査で嚥下機能の評価し、検査結果を後日、CD-Rに入れて主治医に送るサービスもしています。

飲みこみ専門外来は**毎週火曜日の午前中**に行っています。

予約制ですので、診察希望の方は当院の予約センター

(042-346-2190、平日 9:00～15:00)へご連絡ください。



近頃、患者様から寄せられた質問をご紹介します。

1) 患者登録依頼者さんからの質問

Q 子供は17歳で登録を希望しているのですが、保護者のサインも必要ですか？

A ご本人(患者さん)と保護者のかたの両方のサインが必要です。

臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)に従って、登録希望者が未成年の方の場合は、保護者の方の代諾の署名をいただいております。

16歳以上の未成年の方の場合(16-19歳)には、本人の署名も必要です。

登録希望をされるかたの保護者の方から「わかりにくい」とご指摘をうけました。ご迷惑をおかけします。説明内容を検討中です。

患者・ご家族の皆様、担当の先生方にはご迷惑をおかけしますがどうぞよろしくお願いいたします。

2) 患者登録依頼者さんからの質問

Q 女性の登録は出来ますか？

A 現在準備中です。もうしばらくお待ちください。

一般に、ジストロフィノパチー(ジストロフィン異常による筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィーやベッカー型筋ジストロフィー)は男性が罹患するとされています。しかし、女性保因者には高CK血症や筋力低下の症状がある方(顕性保因者)や、また大変まれですが女性のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者さんがいらっしゃることも知られています。

女性保因者・女性患者の情報を登録していただくことは病態の解明・治療法の開発研究につながるデータの蓄積のためにはとても重要だと考えられますが、現時点では女性の登録の準備が出来ておりません。

参照

<http://www.remudy.jp/dystrophinopathy/patient/index.html>

お願い



お知らせ

◆Remudy 遺伝子解析部門の移転のお知らせ

いつも Remudy 登録にご協力いただきありがとうございます。

2011年11月21日(月)より、Remudy 遺伝子解析部門が「DNA診断・治療室内」から、「TMC棟1階」に移転いたしました。

検体送付先やお問い合わせ先も以下の通り変更いたしました。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。(荘司)

【検体送付先】

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

(独) 国立精神・神経医療研究センターTMC 検体受付窓口

【お問い合わせ先】

筋ジストロフィー患者登録センター (Remudy) 遺伝子解析部門

電話：042-346-3514

◆CARE-NMD の ホームページが日本語版に！

CARE-NMD は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者ケアに関する欧州内での標準化を目指すことを目標に、活動を展開している欧州の団体です。

このたび、CARE-NMD のホームページが和訳されました。

以下からご覧になれます。

HP (ホームページ) : <http://ja.care-nmd.eu/>

◆Remudyを紹介する論文が掲載されました。

同号は、筋疾患 update の増大特集です。是非ご覧ください。

「治療薬開発のインフラストラクチャー—患者登録システム」中村 治雅ら
BRAIN and NERVE 63 巻 11 号 (2011.11) P.1279-1284 (ISID:1416101063)
メールマガジンのバックナンバーを「メルマガアーカイブページ」に掲載しました。

http://www.remudy.jp/mail_archive/

スタッフ紹介

この場をお借りして、筋ジストロフィー患者登録センターのスタッフをコメント付きで紹介させていただきます。

◆海老澤：患者様、保護者様が気軽に電話できるような事務局になるよう心がけております。◆河西：患者様、ご家族様を笑顔に導けるよう努めて参ります。◆郡：正確でスムーズに登録が進むよう努力していきたいと思っております。◆河野：治療を待ち望んでいらっしゃる皆様と、治療法開発に励んでおられる方々の架け橋となれるよう、微力ですが努力して参ります。◆楠木：皆様に新しい情報をネットや広報を通して提供できるように尽力したいと思います。◆太田黒：いつか難病と呼ばれずに来る日を目指して闘う方々の一助になればたと願っております。



独立行政法人 国立精神・神経医療研究センターTMC
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

HP (ホームページ) : <http://www.remudy.jp>