

みなさん、こんにちは。こちら東京の小平市ではあじさいがきれいに咲いています。

GNE ミオパチーの第Ⅱ/Ⅲ相治験が東北大学を中心にはじまりました。DMD を対象とした治験も国産のエクソスキッピング薬などが進行中です。海外では、Marathon 社が DMD の治療薬としてデフラザコート（ステロイド薬）を FDA に承認申請し、筋強直性ジストロフィーを対象に AMO 社の Tideglusib（第Ⅱ相）、IONIS 社の DMPK 2.5Rx（第Ⅱ相）、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーを対象に aTyr Pharma 社の Resolaris（第Ⅰb/Ⅱ相）、Accelaron 社の ACE-083（第Ⅰ相）がそれぞれはじまっています。5月に BioMarin 社からエクソン 51 スキッピング薬（Kindrisa）の開発中止の残念な発表がありました。患者・家族・支援団体、医師、製薬企業、規制当局などの協力で進められる治療薬開発のスタイルが大切であることが示されました。今号でも、治験・研究にとどまらず療養や就労、介護などの記事を紹介させていただくことができます。ご執筆いただきました先生方に心より感謝申し上げます。それでは皆さま、Remudy 通信をお楽しみください。

（木村 円）



神戸大学附属病院小児科の診療と研究の紹介

～エクソスキッピング誘導治療の確立に向けた取り組みを中心に～

神戸大学医学部附属病院 小児科 栗野 宏之



神戸大学医学部附属病院

Remudy 通信をご覧のみなさま、こんにちは。神戸大学附属病院は兵庫県神戸市にあり、北に六甲山、南に瀬戸内海を望む場所に位置しています。当院小児科では、私と池田真理子先生が中心となり、筋疾患の患者の診療や研究を行っています。池田先生は福山型筋ジストロフィーの診療や研究に尽力されてます。私はデュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下：DMD）の患者さんを主に診察しているため、今回はDMDについて紹介します。

当科の外来には1年に約130人以上のDMDの人達の受診があり、日ごろはDMDの診察、遺伝子診断、定期検査、合併症への対応や遺伝カウンセリングなどを行っています。また2名の理学療法士とも協力しながら、日常生活動作や運動などについて問題を共有し、対策などを検討しています。このように私たちは、包括的な医療ケアを提供することで、患者さんとその家族の皆様がよりよい生活を送ることができるようにサポートしています。このような診療に比べ、

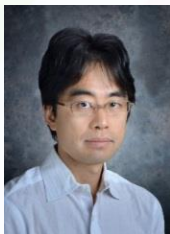
私たちは長年 DMD の治療法の確立に取り組んできました。私たちは日ごろから個々の患者さんの臨床症状をよく観察し、さらに遺伝子変異のパターンと比較することで治療のヒントを得ようと努めています。その結果、DMD の詳細な病態解析から治療法の発案に至った例があります。それが現在、DMD 治療の主流となりつつあるエクソスキッピング誘導治療です。1990年に当科前教授の松尾雅文先生

らが、ある一人の DMD 患者さんの遺伝子異常の解析から、エクソスキッピング誘導治療の構想を得ました。そして、1995年にはアンチセンスオリゴヌクレオチド（AO）を用いたエクソスキッピング誘導が DMD の治療法となりうることを世界で初めて提案しました。2006年には一人の DMD 患者さんに AO が投与され、エクソスキッピングが誘導され、筋肉にジストロフィンが発現することを明らかにしました。このとき私は AO の投与を受けた患者さんの担当医師の一人でしたが、DMD の治療に向けた第一歩が踏み出されたことに興奮したことを今でもよく覚えています。この歩みはさらに発展し、これまで進行していく症状に有効な手立てがなかった DMD に対し、いまや種々の AO を用いた治験が世界規模で行われているのは周知のとおりです。私たちもさらに研究をつけ、その結果エクソン 45 に対してより強いスキッピング誘導効果をもつ新たな AO を見出しました。このような研究の成果は治験の実施へとつながっています。

私たちは、研究の発展や治療法の開発の第一歩は実際の臨床現場からと考えています。これには多くの患者さんの協力が不可欠です。当科ではこのような治療法開発のため、積極的に治験や臨床研究を行っていますので、多くの皆様に外来を受診していただき、ともに病気の克服にチャレンジしていきたいと考えています。よろしくお祈りします。

神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科学分野（兵庫県神戸市）

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/pediat/>



「生きている限り自立した生活を実現する」ために

～マッスルスーツとアクティブ歩行器のご紹介～

東京理科大学工学部 教授 / 株式会社イノフィス 創業者 小林 宏

はじめまして。東京理科大学工学部機械工学科の小林宏です。作業用筋力補助装置：マッスルスーツを開発し、販売会社として大学発ベンチャー企業（株）イノフィスを2013年12月に立ち上げ、「生きている限り自立した生活を実現する」ために、様々な研究開発と製品化を進めています。

もともと僕は、エンジニアとして「本当に役に立つ物を作りたい」と思い、寝たきりを無くそう、動けない人を動けるようにしよう、という思いから、マッスルスーツという概念を考案しました。マッスルスーツの特徴は、モータの代わりに空気圧式の人工筋肉を採用していることです。この人工筋肉は、ゴムチューブを PET 繊維で覆った構造で、柔らかく軽いの非常に大きな力を発生します。マッスルスーツで用いているものは、直径約 38mm、全長 300mm、重さ 130g ですが、5 気圧を入れると 200kgf という非常に大きな引張り力を発生します。現在のマッスルスーツは、動けない人を動けるようにするためではなく、作業者の腰を使



マッスルスーツとアクティブ歩行器

う作業を補助する物で、人工筋肉を4本使い、最大の補助力は約35kgfです。介護、工場、物流現場、農業、建築現場など、現在は様々な場所で使われ始め、現時点で出荷台数は1200台を超えました。

これまでは作業用でしたが、生活改善リハビリにも効果があることが分かり、整骨院やデイサービスでも使われるようになりました。歩くことができなかった100歳のおばあさんが、数週間程度の短期間の訓練で歩けるようになったり、大きな効果を確認しています。一方、アクティブ歩行器は、全く立つことや歩くことができなくても、正しい姿勢で歩けるようになるもので、現在、定期的に全麻痺の方、筋ジストロフィーの方などが、研究室にご利用にいられています。車いす型で座って装着し、自動的に立ち上がり、人工筋肉の力で脚を動かして歩行ができるため、どなたでも立って歩くことができます。

マッスルスーツ、アクティブ歩行器は一例で、他にも様々な物を開発しています。（株）イノフィスを通して順次製品化し、「生きている限り自立した生活」を実現したいと思います。マッスルスーツもアクティブ歩行器も、お越し頂ければどなたでもご利用頂けますので、お気軽にご連絡ください。



東京理科大学 工学部 機械工学科 小林研究室

<http://kobalab.com/>



名古屋大学神経内科筋疾患研究グループの紹介

名古屋大学 神経内科 中西 浩隆

名古屋大学医学部附属病院は名古屋市のほぼ中心部に位置し、JR 鶴舞駅から徒歩 1 分の好立地に位置している特定機能病院です。神経内科では球脊髄性筋萎縮症やパーキンソン病などの神経変性疾患から脳卒中、筋疾患など神経・筋疾患を網羅して診断・治療しており、広く東海地方から多数の患者さんをご紹介いただいております。神経内科には分子生物学的な研究をするグループから脳波や筋電図などの電気生理学的な研究をするグループまで多数のグループがありますが、今回は筋グループについてご紹介させていただきます。

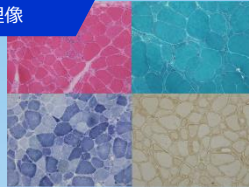
我々筋グループは主に愛知・岐阜・三重・静岡県との関連病院において筋疾患の患者さんへ筋生検術を施行しております。その後、検体は名古屋大学において各種検索が施行され、診断後に関連病院へ報告しております。年間 100 例前後の筋生検術を施行しておりますが、半分は炎症性筋疾患の患者さんで、それ以外が筋ジストロフィーなどの難治性筋疾患の患者さんです。

今までには炎症性筋疾患の臨床像と病理像との関連を研究してきており、現在も炎症性筋疾患の病態解明・治療法開発研究を進めております。

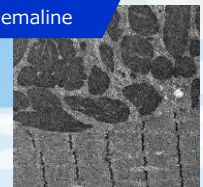
筋ジストロフィーなどの難治性筋疾患の診療は三重県の鈴鹿病院とも連携して診療にあっており、最近では筋生検後の検体を使用して分子生物学的な研究もさかんにしております。

現在、筋グループでは治験もお引き受けしており、封入体筋炎や GNE ミオパチーの治験へ参加しております。当院は筋疾患以外の神経疾患の治験も豊富に経験しており、CRC など治験業務に関わるスタッフも多数在籍して治験をサポートしております。今後も多数の治験へ参加し、患者さんへ最新で有益な情報提供に努め、地域の中核病院としての責務をはたす所存です。筋疾患で気になることがありましたら、是非、かかりつけの先生とご相談の上、当院を受診してください。受診の際には当院の病診連携室までご連絡ください。事前に予約できますので、ご活用ください。

筋病理像



nemaline



名古屋大学 神経内科 (愛知県名古屋市)

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/neurology/>

熊本地震を経験して

国立病院機構 熊本南病院 神経内科 石崎 雅俊

「ギュイン ギュイン 地震です (携帯)
ガチャガチャドンパンバンドーン」
(子供の日記より)



4 月より熊本再春荘病院から熊本南病院へ異動となり、新しい職場に慣れてきた頃、大地震が 2 度起こりました。特に深夜 1 時の 2 回目地震は家が壊れるのではないかと感じられる程で、急いで近隣の学校に避難しました。避難しながらも、20km 離れた病院の人工呼吸器患者さんなどは大丈夫だろうかと頭がよぎりました。幸い、入院患者さんは無事でしたが、写真のように損壊も多くみられ、エレベーターの停止、検査不可、非常食の使用など様々な影響を受けました。それでも、周囲の方々の支援、職員の昼夜問わずの対応もあり、地域の人工呼吸器装着神経筋難病患者さんを多数受け入れることができました。また今回の地震は余震が多いことが特徴的で、家に帰るのが怖く、車中泊がつづき、体調を崩される方も多数来院されました。

避難入院された中に、人工呼吸器使用中の筋ジストロフィー患者さんがいらっしやいました。通院中の大学病院は遠方で、台風時に避難していた施設は受け入れ困難であり、当院に初めて避難入院しました。お母様は「子供を守るのに必死でした。台風と地震は全然違う。台風は来る時期も予想できるし、過ぎれば自宅に戻る。地震は突然来て、余震がつづくのでなかなか家に

帰れない。今まで避難する場所が曖昧だったので、はっきり決めておくべきでした。」と言われておりました。今まで「九州は大地震が来ない。」といわれておりましたが、今回の体験で地震はいつ何処でも起こりえることだと身をもって実感しました。今回、避難入院された患者さんやご家族の方は、前もって災害時の準備、災害時の対応をしっかりとされておりました。そのおかげもあり、皆さん無事に在宅へ戻ることができ、本当によかったです。

地震直後の病院の様子



ご参考までに、神経筋難病患者さんの災害への準備としては、

- デュシエンヌ型筋ジストロフィーガイドライン p99-102

(<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dmd.html>)

- 難病情報センターの災害時難病支援情報

(<http://www.nanbyou.or.jp>)等が役立つと思いますので参照下さい。

国立病院機構 熊本南病院 神経内科 (熊本県宇城市)

<http://www.hosp.go.jp/~kumanann/>

筋強直性ジストロフィーの不整脈の原因が

「ナトリウムチャンネル」の RNA 異常であることを世界で初めて解明

大阪大学の高橋正紀教授をはじめとする国際共同研究チーム^{*1}は、筋強直性ジストロフィーの不整脈が、心臓のナトリウムチャンネルの RNA 異常によることを世界で初めて発見しました。この研究成果は英国の科学誌「Nature Communications」(2016 年 4 月 11 日付け電子版)に掲載されました。

筋強直性ジストロフィーの不整脈の治療法開発につながる事が期待されます。

詳しくは大阪大学の研究情報 (2016 年 4 月 18 日版) をご覧ください。

http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2016/20160418_2

*1) 国際共同研究チーム

大阪大学、滋賀医科大学、
国立病院機構刀根山病院、
国立循環器病研究センター、兵庫医科大学、
自然科学研究機構生理学研究所、
東京大学、同志社大学、明治薬科大学
および仏、独、米国の大学

大阪大学大学院 医学系研究科 筋疾患グループ

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/>

neuro/nyweb6/group04.html

「夢は願い、叶えられるもの」母親を思い叶えた一般就労

国立病院機構 仙台西多賀病院 医療社会事業専門職 相沢 祐一

「T君の就職が決まりました！」今年の3月、隣接する特別支援学校高等部の先生からとても嬉しい知らせが届きました。T君は当院の療養介護病棟へ入所しているデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男の子で、当時高等部の3年生でした。

この知らせを聞いたとき、彼が初めて入所相談に訪れた際の面談場面が思い出されました。「中学校を卒業したらここに入所したい。」とお母さんと一緒に他県から相談に来た彼に、私が入所希望の理由を聞いたところ、「お母さんが僕の介護をすることが大変になってきたから。」という答えが返ってきました。15歳の子が母親を想って下した「親元を離れる」という決断には、計り知れないほどの葛藤があったに違いありません。そんな彼に私は「ここに来るのは自分のためです。卒業した同じ病気の先輩の中には、就職をした一人暮らしをしている人もいます。T君も高等部で一生懸命勉強して、自分の稼いだお金でお母さんに何か買ってあげられるようになってください。」と話しました。自分の可能性を見つけ、自立について考えてほしい、という願いを込めて。

入学後、彼は積極的に院外の行事に参加し、就労している同じ病気の先輩たちの話や障害者雇用に関心を持っている企業の話や、就職という進路を具体化させているようでした。学年が上がるにつれ就職したいという意思が聞かれるようになり、入所相談の際に願った彼の自立がぐっと現実味を帯びてきたように感じました。

しかし高等部卒業を半年後に控えた頃、「就職するか迷っている」と彼がお母さんと一緒に私のもとへ相談にやってきました。その日は進路相談の日で、私のところに来る前に学校の先生とも話し合ってきたとのことでした。せっかくここまで頑張ってきたのに、と私は彼に励ましの言葉をかけました。きっと先生からも同じように励まされたのだと思います。

「もうちょっと頑張ってみようよ。」

それに対して返ってきた彼の言葉に、私は愕然としました。

「こんなに頑張っているのに、僕はこれ以上どう頑張ればいいのか？」

国立病院機構 仙台西多賀病院 (宮城県仙台市)

 <http://www.nishitaga-hosp.jp/>



私たちに「就職という社会参加によって生きがいのある生活をしてほしい」という彼への思いがありました。彼が頑張れば頑張るほどその思いは強くなり、知らず知らずのうちに彼に無理をさせていたのです。

進行する病気と向き合い、生きていくことに精一杯になっている彼の苦悩に気付くことができませんでした。支援学校では進学や就職の前例はあるといっても、多くの卒業生は何もせずにそのまま病院で入所生活を続けているのが現状です。今思えば、どうして自分だけが頑張って就職しなくてはいけないのかという気持ちから、就職自体の動機づけも揺らいでいたのかもしれない。

その後、お母さんは葛藤する彼の心に寄り添いながら、本音で話し合いをしたそうです。自分のためにお母さんも頑張ってくれていることに気づいた彼は「お母さんを助けるために働きたい。」と私たちの前でもう一度ゆるぎない意思表示してくれました。

現在、彼は療養介護病棟に入所を継続しながら一般就労をしています。就職して1か月が過ぎた頃、挨拶に来てくれた彼に初給料の使い道を尋ねると、「お母さんと相談して、自分の入院費は自分で払うことにしました。残りを少しずつ貯金して、東京に遊びに行きたいです。」と答えてくれました。就労を実践し大人になった彼の誇らしげな姿はとてまぶしく、そして大きく感じられました。病気であることを理由に何かをあきらめたり我慢したりすることは決して当然のことではなく、仕方がないことでもないのですが、現実には病状、身体的な障害、社会資源、経済状況等、容易には乗り越えられない壁がいくつも存在しています。夢を願い、叶える権利は平等にあるはずで、

関係者の皆様のこれまでの御努力に感謝しつつ、医療、福祉、教育など、それぞれのアプローチにより少しずつ壁が取り払われ、叶えられる夢が増えていくことを、やがてこの病気が克服される日が来ることを、衷心より願っております。

キーボード環境



働く姿



遺伝カウンセリング学会で介護者健康管理の発表を行いました

国立病院機構 刀根山病院 神経内科 松村 剛

4月3-6日に京都で開催された遺伝カウンセリング学会で私(松村)と、あきた病院小林道雄先生、熊本再春荘病院石崎雅俊先生の3名が発表してきました。内容は、現在木村班で進めている、介護者の健康管理体制構築に向けた取り組みについての研究報告です。デュシェンヌ型の患者様ではほとんどの場合母親が主介護者を担われています。呼吸管理や心筋保護治療の効果により生命予後が改善し、呼吸器装着後も地域で暮らしておられる方が多数となりましたが、患者様の活動的な生活を支えるには、介護者の健康維持が不可欠な要素です。

デュシェンヌ型では母親も遺伝子変異を有す可能性があるため、母親の健康管理について正面から取り上げにくい雰囲気がありました。避けてはならない課題と思っています。私達は、NHO 徳島病院で以前から母親健診を熱心に実施されてきた足立克仁先生のご指導をいただきながら、あきた病院・熊本再春荘病院での聞き取り調査、全国遺伝子医療部門連絡会議加盟施設とRemudy登録にご協力いただいた先生方を対象としたアンケート調査など、徐々に進めてきています。

患者様を長期間介護していくことは全ての介護者において大変な苦労で

あり、そのことがどのように身体的・精神的な負担をもたらしているか、変異保有者と非保有者における違いの有無などを明らかにして、適切な身体的・心理的・遺伝的サポート体制の構築につなげたいと考えています。このような活動は、遺伝専門職や心理専門職との連携無くしては進められません。小林先生はアンケート調査の結果を、石崎先生は聞き取り調査の結果を発表され、私は私達の計画と協力をお願い、そして「carrier」の日本語表記を「保因者」から「変異保有者」への変更を検討して欲しいとの発表を行いました。座長の東京女子医科大学斎藤加代子先生から、遺伝関連学会で検討するとコメントいただき力強く感じました。

色んな方々のご指導協力を仰ぎながら進めていきたいと考えています。皆様にご協力をお願いすることもあると思いますがよろしくお願ひします。

(余談ですが、この時期の京都はとても桜がきれいでした。学会帰りに寄った東寺の写真を添付します。)



国立病院機構 刀根山病院 (大阪府豊中市)

 <http://www.toneyama-hosp.jp/>

治験について：他部門との連携

国立精神・神経医療研究センター 病院

臨床研究推進部 臨床研究・治験推進室 藤生 江理子



連載
11回目

Remudy Q & A

Remudy 事務局に届いたお問合せにお答えします。

こんにちは！臨床研究コーディネーター（CRC）の藤生です。
今号では治験にとっても重要な薬剤師さんとの連携についてです。

薬剤師さんには治験薬の対応を行っていただいております。治験薬は厚生労働省にお薬として承認される前の段階になるので決められたルールに従って取り扱いが行われて皆さんに投与されております。お薬を作ってくれる薬剤師さんと外来、入院中に治験を受けている方が直接お会いすることは殆どありませんが CRC は沢山の連携を図って治験を進めております。

次回は、「他部門との連携」で治験が行われている病棟の様子についてご紹介致します

薬剤部が調剤した治験薬

Remudy 通信の読者の皆様、こんにちは。

薬剤部では、医師、臨床研究コーディネーター（CRC）と連携を図りながら、治験に欠かせない薬の候補である「治験薬」の保管管理、調剤を行っています。

私たち薬剤師が治験患者さんに直接接することはあまりありませんが、調剤した治験薬が CRC を通じて治験患者さんに渡っているんですね。

治験が適切かつ安全に行われるよう治験開始時には、薬剤師 CRC が薬剤部向けの説明会を開き、治験薬の調剤方法などについて確認します。治験薬の調剤は普通のお薬の調剤よりも特別の決め事が多く複雑な場合が多いためです。

治験薬の特徴は？定められた手順書に従って適切に調剤できるか？処方箋の記載内容は？調剤時の注意点は？管理記録の書き方は？など一つ一つの治験で異なる手順や約束事が多いため薬剤部全体で確認を行います。

治験薬には錠剤や散剤、貼付剤、注射剤などいろいろな種類がありますが、注射薬の治験では、薬剤部で厳しい衛生条件下で治験薬の混合調製を行っているものもあります。

治験によっては、登録された非盲検薬剤師（治験薬が本物かプラセボかを知ることができる薬剤師）しか治験薬の調製を行うことができないものもあるんです。

また、治験薬の品質確保のためには、保管場所の温度管理も大切です。保管庫（室温）、冷蔵庫、恒温庫の温度確認をして規定から外れていないかどうか毎日チェックしています。

このように、薬剤部では治験薬の保管、管理、調剤を確実に遵守することにより、品質が確保された治験薬を患者さんに提供できるよう努めています。

無菌調製室にて



薬剤部のスタッフ

Q：ベッカー型筋ジストロフィーの治験・臨床試験はありますか？

A：Clinicaltrials.gov で、Becker muscular dystrophyを検索するとたくさんの臨床試験がヒットします。そのうち代表的なものとして、イタリアの Catholic University (Dr. Vincenzo Giglio) の心筋症 (DMDとBMD) に対する carvedilol, ramipril の第IV相臨床試験、Cedars-Sinai Medical Center (Dr. Ron Victor) の Tadalafil の第IV相試験、University of California, Davis (Dr. Craig McDonald) と Cardero Therapeutics 社の共同研究による Epicatechin の安全性と有効性の評価 (第 I 相) 試験、Nationwide Children's Hospital (Dr. Jerry R. Mendell) の Follistatin の遺伝子治療 (BMDとIBMが対象、第I相試験) などがあります。国内で公開されている BMD を対象とした治験の情報はありませんが、特定の遺伝子変異を対象としない治療薬の開発が進んでいます (細胞保護、筋線維肥大の誘導、筋線維の壊死抑制に作用する種々の治療薬、遺伝子治療、再生医療など) ので、今後計画される可能性があると考えられます。

Q：車いすのデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした治験・臨床試験はありますか？

A：これまでの DMD/BMD を対象とした臨床試験では 6 分間歩行試験など歩行機能を主要評価項目 (プライマリーエンドポイント) としているものが多いので、車いすの DMD 患者さんを対象としている臨床試験・治験はないと誤解される方もいらっしゃるかもしれません。実際には、イデベノンの第III相臨床試験 (DELOS trial) では呼吸機能を主要評価項目として有効性が確認されており、FibroGen 社の FG-3019 (Monoclonal Antibody to CTGF) の第 II 相試験でも呼吸機能が主要評価項目です。また安全性試験ですが国産のエクソンスキッピング薬・NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験では「原則、自力歩行が不可能な患者さん」が対象でし、トルコの Gaziantep の臍帯血由来間葉系幹細胞移植の第 I/II 相試験では、歩行ができない DMD 患者さんも対象になっています。昨年、英国で開催された臨床アウトカムに関するワークショップでは、上肢機能を中心に最新のコンピューターテクノロジーを応用した評価方法が話し合われました。これから感度が良く、誤差が少ない上肢機能評価を臨床アウトカムとする治験・臨床試験が増えてくるかもしれません。

イベントのご案内

7月29日(金) 東京大学内「鉄門記念講堂」
「第四回 希少疾患登録ワークショップ」

難病登録システム、未診断疾患、クリニカル・イノベーション・ネットワークなど、新しい取り組みについてもディスカッションされます。皆さま奮ってご参加ください。

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



国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター TMC
神経・筋疾患患者登録センター (Remudy) 患者情報登録部門

責任者：木村 円

〒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>