

レムディー Remudy 通信 26号



ごあいさつ

国立精神・神経医療研究センター 中村 治雅

目に青葉がしみる頃となりましたが、皆様お健やかに過ごしのこととお喜び申し上げます。

さて、ここ数ヶ月は新型コロナウイルスによる感染拡大に対して、3つの密への対応、自宅での待機（Stay Home）、さまざまな会議やイベントの自粛、在宅勤務、病院での診療縮小などなど、そして4月には緊急事態宣言と皆様におかれましては大変困難な状況に立ち向かっておられるところと思います。5月初旬の解除にも至らず、このお手紙が届く頃もまだまだ状況は変わらないかもしれません。特に、ご病気をお持ちの方々にとっては、とても心配なことが多い毎日を過ごされているのではないのでしょうか。

しかしながら、このような時期だからこそ、Remudy 通信では少しでも前向きな、未来ある情報をお届けできればと考えています。

また、この数ヶ月は筋ジストロフィーを含む、神経筋疾患と呼ばれる病気の方々にとっての治療に大変大きな進歩がみられた時期でもありました。前号でもご紹介していた、エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんに対して、ビルトラルセンの承認が厚生労働省の会議で了承されました。また、筋ジストロフィーではありませんが、遺伝性の神経難病である脊髄性筋萎縮症という病気に対して、遺伝子治療薬のゾルゲンスマの承認も了承されました。この記事を書いている時点では、まだすぐに病院で使える状況ではないかもしれませんが、これからあといくつかの経路を経て、最終的に薬の値段（薬価）が決まり、保険適応となって行くものと思われれます。まだまだ治療薬のない病気は多くあり、はじめの一歩ではありますが、この一歩は他の病気の治療法開発に向けての先駆けになると思います。

今回の Remudy 通信は、専門家の先生方からのさまざまな記事をいただきました。田村先生からは、ご自身も参加された世界の専門家グループが作成した、循環器専門医が筋強直性ジストロフィーの患者さんを診療するにあたっての推奨文をご紹介いただいています。吉岡先生からは、GNE ミオパチー患者さんにおける病態解明についてのアンケート調査の結果をご報告いただきました。近年、患者さん方の妊娠・出産というのはとても重要なテーマです。患者さんたちの実態を調べた大変貴重な調査結果です。大久保先生からは、ジストロフィン遺伝子診断の進歩とともに問題になるかもしれない課題について、ご自身の研究結果から説明いただいています。どの記事も、初めに書いた新しい治療とは少し違う話題かもしれませんが、患者さんにとっては、日常でのとても重要な事柄ばかりです。

また、大阪大学高橋先生からは筋強直性ジストロフィーのレジストリの事務局機能を国立精神・神経医療研究センターに移行していただく案内（筋強直性ジストロフィーの患者さんのみへ同封しております。）、大阪刀根山医療センター松村先生からは、新型コロナウイルス感染症への一般的な注意点「新型コロナ肺炎に負けないために」と COVID-19 感染拡大時の患者さんへの実態調査のご案内も同封しておりますので、合わせてご覧ください。

この Remudy 通信の挨拶を作成している時は、依然として新型コロナウイルスの感染拡大の真っ只中にありました。この Remudy 通信が届く頃には拡大が落ち着いて、気軽に外出したり、ご家族、知人などとも会って話ができるようになっていたことを願っております。

（本文章を含めて今回お送りしている記事は、印刷、皆様への送付手続きのため、5月初旬の段階で脱稿しています。お届けの頃にはそぐわない内容があるかも知れませんが、お許しください。）





心疾患診療のための推奨文が掲載されました

国立病院機構東埼玉病院 難治性疾患部門 田村 拓久

Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy (J Am Heart Assoc. 2020;9:e014006.)

皆様こんにちは。

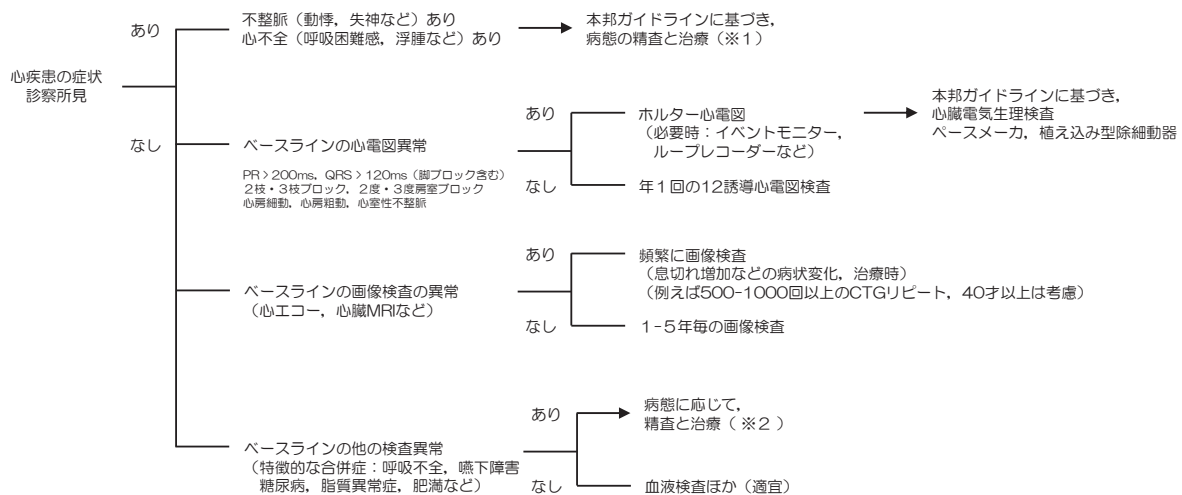
一般の循環器専門医が筋強直性ジストロフィーの方を診療するにあたっての推奨文が掲載されましたのでご紹介します。米国筋強直性ジストロフィー財団が主宰して作成されたもので、本疾患を診療している各国の循環器専門医のエキスパートオピニオンが記載されています。

多少の私見を含みますが推奨文に基づき、心疾患合併症マネジメントの概略をフローチャートにまとめましたので参考にしてください。チャートの内容以外で気をつける点として、筋力低下などの筋症状より前に不整脈が現れることがある、不整脈があっても自覚しないことがある、運動能の低下により心不全症状が現れにくいことが多いといった記載もあります。

デバイス植え込みの適応基準は国によって異なります。心房の働きが正常で、心室への電気信号の伝わり方に異常があるときのペースメーカの植え込み基準では、例えば、信号がゆっくりでも伝わる場合、治療の有効性がそれほど確立されていなくても、米国では植え込みができるかもしれません。しかし本邦では、同様に信号が遅く伝わっていても、植え込みにより血液循環が改善されるような心不全の合併がない場合は、考慮する階級にも至りません。本邦の基準は、より重症の病態や不整脈があり、多くは不整脈と脳虚血の症状との関連がある場合に限られます。

この推奨文を参考にして、心疾患合併症の診療が今後さらに推進されることを期待します。

筋強直性ジストロフィーの心臓合併症マネジメント



(※1) 心疾患治療時の注意点
抗不整脈薬やジギタリスの心伝導障害、OSAS治療のモダフィニルは心合併症を悪化させる可能性。ミオトニア治療のメキシレチンに催不整脈作用あり。
全身麻酔時の悪性高熱症、心不全治療時の低血圧、高カリウム血症に注意。ワーファリン使用時は、転倒に注意。
直接経口抗凝固薬（DOAC）使用時などの腎機能検査には血清シスタチンCを用いる。

(※2) 心疾患以外の合併症
呼吸不全による日中の倦怠感に夜間の非侵襲的人工呼吸療法を推奨。



GNE ミオパチー患者における病態解明についてのアンケート調査 - 妊娠・出産・遺伝編 -

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部 吉岡 和香子

Remudy に登録されている GNE ミオパチー患者さんを対象に、「GNE ミオパチーにおける病態解明についてのアンケート調査」を実施しました。全身合併症に関する質問項目では 64%（男性 51 名・女性 75 名）、妊娠・出産に関する質問項目では 60%の患者さんからご回答をいただき、アンケートとしては非常に高い回答率となりました。答えにくい質問項目も多い内容でしたが、ご協力いただいた皆様には心より感謝申し上げます。

妊娠・出産に関する質問項目については解析が終了し、論文に投稿中です。ご回答いただいた 72 名の女性患者さんのうち、44 名（61%）が平均 1.8 回の妊娠を経験していました。妊娠は発症前 53 件、発症後は 28 件でした。母体の合併症の頻度を日本人の一般人口での頻度と比較すると切迫流産（妊娠 22 週末満の出血や腹痛）、前期破水（陣痛前の破水）、経産分娩における補助分娩（医師や助産師に腹部を押しってもらうクリステル胎児圧出法や吸引分娩）の頻度がやや高い傾向にありました（表 1）。これらの合併症が（右ページへつづく）

(左ページよりつづき)

GNE ミオパチーによって生じやすい可能性はありますが、一般人口と比べて極端に多いわけではなく、また正期産（妊娠 37 週から 41 週までの出産）は 9 割以上と一般集団と同等でした。また、生まれたお子さんには一般の小児と比較して多かった合併症はありませんでした。男性患者（回答者 11 名）のお子さん（18 名）でも同様の結論となりました。これらから、GNE ミオパチー患者では妊娠、出産をあきらめなければいけない高頻度あるいは重篤な合併症が存在するとはいえないと考えます。

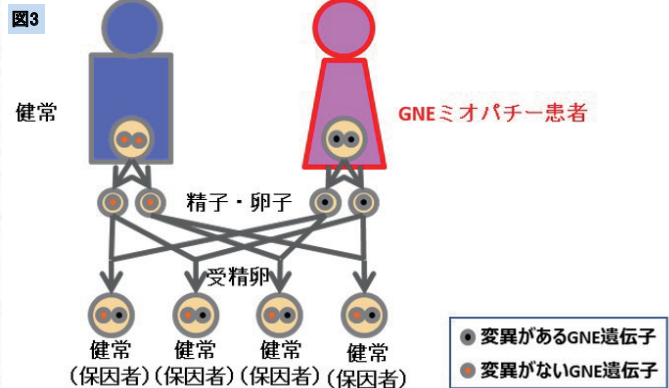
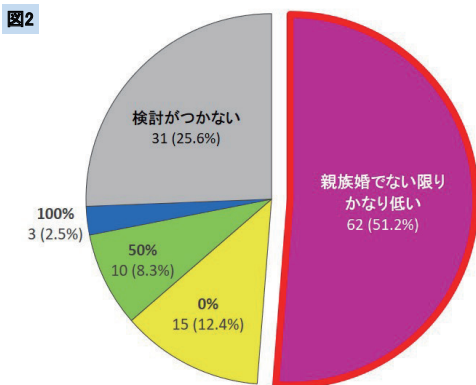
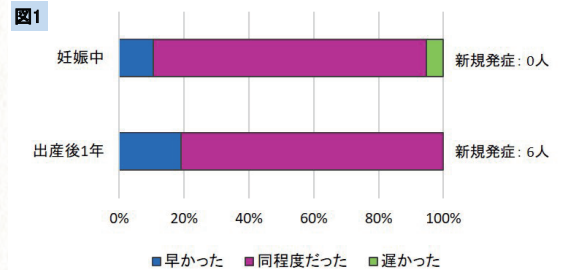
妊娠中に GNE ミオパチーを発症した（初めて筋力低下を自覚された）方はいみませんでした。産後 1 年以内の発症は 6 名でした。妊娠中や産後の進行は、8 割以上は「妊娠前と同程度であった」という回答でした。発症後に妊娠された方の 19% では、産後 1 年間の進行が妊娠前より早かったと自覚されていました（図 1）。出産が GNE ミオパチーの進行に影響する可能性もありますが、育児によって身体への負担が増えることで、ちょっとした筋力低下に気づきやすかった可能性もあり、より客観的で大規模な解析が今後期待されます。また妊娠を希望されなかった患者さんに理由をお伺いしますと、29% の方が「GNE ミオパチーに関係する事項の為」、具体的には身体障害による育児困難、周囲への負担の懸念、経済的問題、遺伝の不安等さまざまでした。育児された方も含め、社会的支援の充実やバリアフリー化を希望される声は多く、いただいた回答を活かす方法を検討しております。

さらに、自身の子供への遺伝確率についてお伺いした設問では、「近親婚でない限り非常に低い」と正解された方は約半数であり、「見当がつかない」「100%」「50%」と誤解されている方・ご存じない方が 3 割以上もいらっしゃいました（図 2）。図 3 を見ながら読んでいただきたいのですが、ヒトの遺伝子は 2 万 3 千個ほどあり、子は両親から一つずつその遺伝子をもらい、2 つ 1 組（一对）の遺伝子を持っています。GNE ミオパチーは常染色体劣性遺伝病、つまり 2 つある GNE 遺伝子の両方共に病気の原因となる変化（変異）があるときに発症する病気です。一般集団では GNE 遺伝子に変異を有する割合は 300 人に 1 人程度と推測されます。つまり、近親婚でない場合、パートナーがたまたま GNE 遺伝子変異を有する可能性は 300 ~ 400 人に 1 人です。ほとんどの場合、患者さんの子供は 2 つの内の片方の遺伝子しか変異を持たず、GNE ミオパチーにはなりません。遺伝の問題は育児を検討する上でもとても大切な問題です。今回の結果から、医療を提供する側の説明が患者さんに十分に伝わっていない可能性が考えられ、医療現場でさらなる理解をはかる工夫や遺伝カウンセリングを行う必要があると考えます。

これまで GNE ミオパチー患者さんの妊娠に関しては数件の症例報告しかありませんでした。希少疾患で妊娠に関する情報を集めるのは困難です。皆様のご協力により得られた今回の結果が、これから妊娠される患者さんや担当医の方の一助になれば幸いです。現在解析中の全身合併症に関する項目については、また後日ご報告させていただきます。

表 1 GNE ミオパチー患者の妊娠における合併症の頻度

	ミオパチー発症前の	ミオパチー発症後の	日本人一般集団の
	妊娠 (%)	妊娠 (%)	妊娠 (%)
切迫流産	15.7	26.9	11.9
前期破水	9.8	17.6	9-11
経陰分娩における補助	22.2	21.1	クリステル庄用法: 11.6 吸引分娩: 7.1 (重複あり)



ジストロフィン遺伝子におけるナンセンス / フレームシフト変異がエクソンスキップを引き起こす

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部 大久保 真理子

はじめまして。私は筋疾患の病理、遺伝学的解析などの診断と、診断を元にした研究を行なっています。今回はジストロフィンの遺伝学的解析をする中で気がついたことを研究し、論文にまとめましたので、この場を借りて紹介させていただきます。（次ページへつづく）

(前ページよりつづき)

ジストロフィン遺伝子のナンセンス / フレームシフト変異ではストップコドンができ、ジストロフィン蛋白が作られなくなり Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) となることが知られています (次ページの図 1)。しかし実際に解析をしていると、ナンセンス / フレームシフト変異でありながら、臨床的に Becker 型筋ジストロフィー (BMD) であり、筋病理でも実際にジストロフィン蛋白が発現している例が意外と多いことに気がつきました。もちろん、このような例は今までも報告があり、その原因がエクソンスキップであることも知られていました (図 1)。

今回私は細胞を使って、ナンセンス / フレームシフト変異の一部でエクソンスキップが起こっていること、さらに変異によってスキップ率が異なること、スキップしている割合が多いほど臨床症状が軽くなることなどを見出しました (図 2)。

現在、ジストロフィンの遺伝学的解析の保険適応の範囲が広がり、筋生検を行う例が減ってきています。そのこと自体は患者さんへの侵襲も減り、良いことですが、遺伝学的解析の結果だけから DMD、BMD の区別をする必要が出てきます。それ故にナンセンス / フレームシフト変異の中にも BMD となる例があることを知っておくことは、患者さんへの予後の説明、合併症の説明などに非常に大切なことだと考えています。

図 1. ジストロフィン遺伝子ナンセンス変異

一塩基置換により、ストップコドンができ DMD になる例と、変異がおきたエクソンがスキップして BMD になる例が存在する。

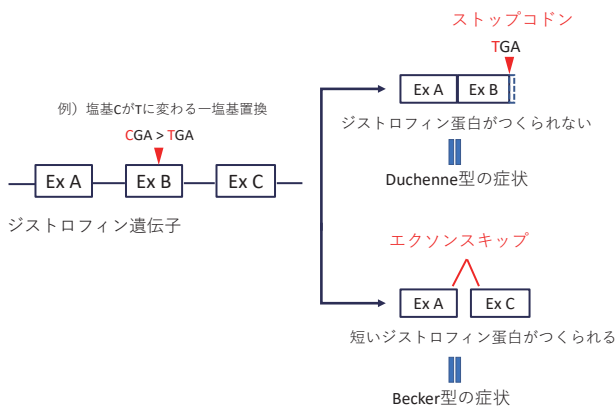
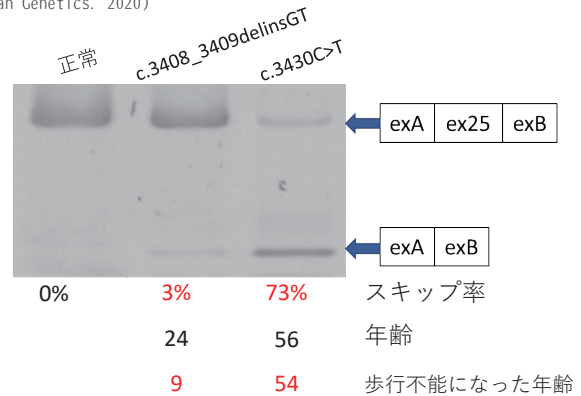


図 2. 変異によりエクソンスキップの割合は異なる

エクソン 25 スキップの例。1つの変異では3%しかエクソンスキップが起きず、DMD の臨床像となるが、もう1つの変異では 73% エクソンスキップが起き、この変異をもつ患者さんは実際に臨床的にも軽症であった。(Okubo et al. Human Genetics. 2020)



Remudy 通信 26号

編集後記

患者さんと主治医の先生方へ ~事務局からの大切なお願い~



Remudy にご登録頂いているみなさまには、定期的なデータの更新にご協力をいただいております。誠にありがとうございます。

これまで患者さんへは、事務局から1年毎(前回ご提出いただいた登録用紙に記載されている医師署名日から約1年後)に更新用紙を普通郵便にてお送りしてまいりました。

しかしながら、今後は業務簡素化の為、医師署名日に関わらず1年に1回、みなさまへ一斉に更新用紙を郵送させていただく事になりました。郵送時期につきましては、毎年5月ごろを予定しております。(Remudy 通信に同封する場合もございます。)

なお、更新用紙は Remudy のホームページ上からもダウンロードして印刷する事が出来ますので、そちらもぜひご利用下さい。

更新の際には、主治医の先生に自筆のサインをいただく必要がありますので、更新用紙に必要箇所をご記入の上、次回の定期受診の際にお持ちください。病院の診察券と更新用紙と一緒に保管されることをおすすめいたします。

データの更新につきましては患者さんにご負担のないよう、ご都合の良いタイミングで構いません。今後も1年に1回を目安にご協力いただけますよう、どうぞよろしくお願いいたします。

先天性筋疾患の患者さんの更新用紙につきましては、現在ホームページにアップロードはしていないため、郵送での到着をお待ちください。ご不便をお掛けして申し訳ございません。状況が変わりましたら、また改めてご連絡させていただきます。

事務局からスタッフ異動に関するごあいさつ



昨年12月に Remudy を離れました。Remudy の更なる発展と、研究が大きく進み、患者さんのもとへ一日も早く薬が届くように祈っております。(伊賀)

Remudy 事務局

※お問合せはできる限りメールかファックスでお願いします。

ジストロフィン症 (DMD/BMD/IMD) ・ GNE ミオパチー (緑取り空間を伴う遠位型ミオパチー)
 先天性筋疾患 (先天性筋ジストロフィー ・ 先天性ミオパチー ・ 筋原線維ミオパチー ・ 先天性筋無力症 ・ その他の先天性筋疾患)

国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 神経・筋疾患患者登録センター (Remudy)
 患者情報登録部門 中村 治雅 / 脳神経内科 : 森 まどか (緑取り空間を伴う遠位型ミオパチー) / 小児神経科 : 石山 昭彦 (先天性筋疾患)
 〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 Tel/Fax 042-346-2309 (直通) Mail: remudy@ncnp.go.jp

筋強直性ジストロフィー (DM)

大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 機能診断科学講座 臨床神経生理学研究室 神経・筋疾患患者登録センター (Remudy)
 患者情報登録部門 筋強直性ジストロフィー担当事務局 : 高橋 正紀
 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-7 Tel/Fax 06-6879-2587 Mail: DM-touroku@neuroi.med.osaka-u.ac.jp