

脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2024

2024 年 11 月

日本神経学会
日本筋学会
日本小児神経学会
日本自律神経学会
日本神経化学会
日本神経科学学会
日本神経感染症学会
日本神経治療学会
日本神経病理学会
日本神経免疫学会
日本頭痛学会
日本てんかん学会
日本認知症学会
日本脳科学関連学会連合
日本脳卒中学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
日本末梢神経学会
日本臨床神経生理学会

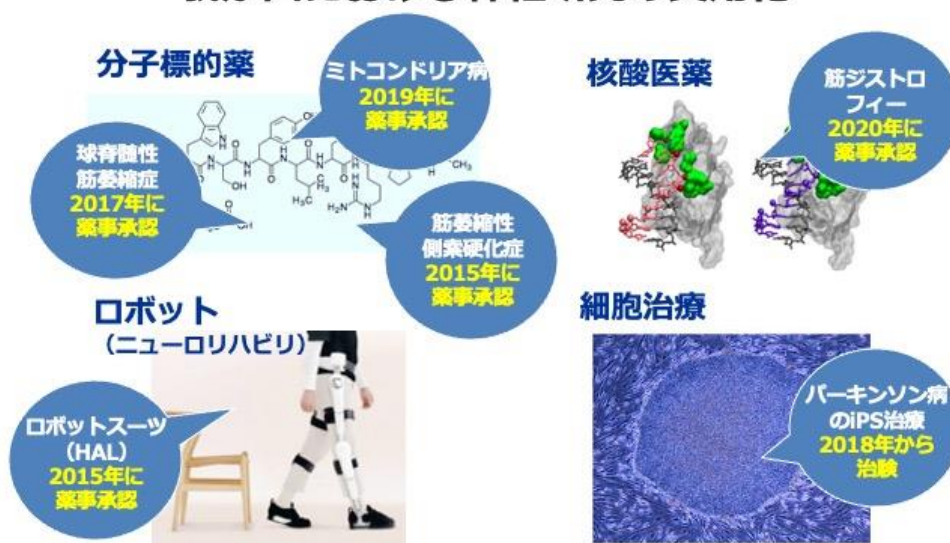
(1) 脳神経疾患克服に向けた研究推進の必要性

- 我が国は 2010 年超高齢社会を迎え、認知症・神経変性疾患・脳血管疾患などの脳神経疾患の有病率が増加し、最近 20 年間でほぼ倍増した。
- 脳神経疾患は難治性のものが多く、様々な神経系の機能障害により人間らしい生活が脅かされる。
- 認知症をはじめとして原因不明だった脳神経疾患の病態が解明されつつあり、分子病態を標的とした疾患修飾療法（DMT）の開発を推進し、研究成果を社会実装する必要性が高まっている。
- 治療法が存在する脳血管疾患や神経免疫疾患などについては、プレシジョン・メディシンによる治療の最適化に加え、機能再生のためのブレイン・マシン・インターフェース（BMI）や再生医療の開発が必要である。

(2) 我が国における脳神経疾患研究：最近の成果

- 最近 10 年間に、我が国の基礎研究と治験成績に基づいて数多くの脳神経疾患・筋疾患の DMT が世界に先駆けて薬事承認された：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）
- モルフォリノを用いた核酸治療が、筋ジストロフィーに対して実用化された。
- 我が国で開発されたロボットスーツ HAL が、医療機器として承認され、普及した。
- パーキンソン病への細胞移植治療など、iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究が進んでいる。
- パーキンソン病の血液バイオマーカーを、世界に先駆けて開発した。
- 多系統萎縮症などの難病に関するゲノム解析により、孤発疾患の遺伝的リスクを同定し、それを応用した治療法開発が進んでいる。

我が国における神経研究の実用化

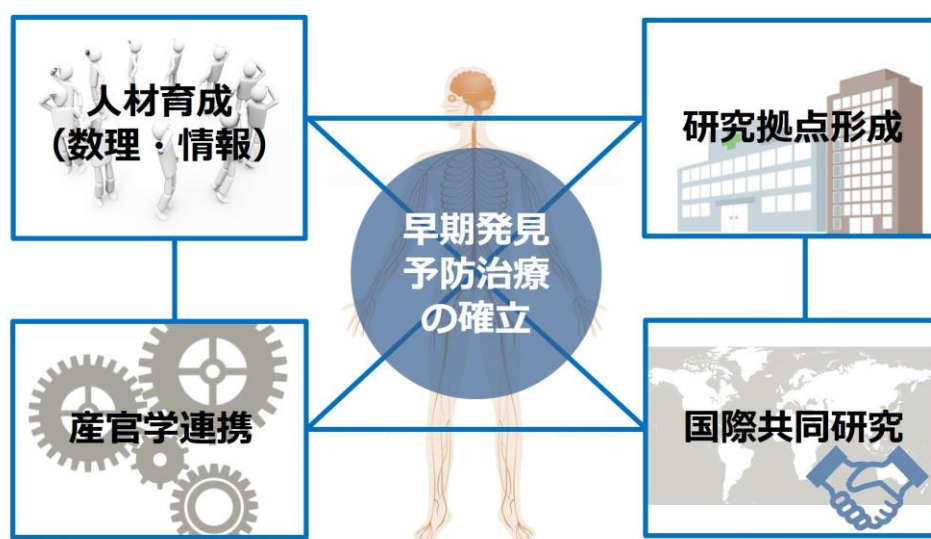


(3) 今後の研究推進に向けて

人生 100 年時代における脳神経疾患の早期発見・治療を確立するとともに、疾患を有する人と共存する社会を実現するために、下記の体制整備が必要である。

- バイオインフォマティクス解析技術を用いて、多階層オミックス情報や画像情報をはじめとする各種医療情報を解析する**数理学・計算科学人材の育成**
- トランスレーショナルリサーチや再生医療など、我が国の研究の強みを生かすための**レジストリ・バイオバンク整備および臨床研究推進体制の強化**
- 発症前・早期治療を実現する研究に必要な**遺伝カウンセリングなどの体制整備と人材育成**
- 遺伝子治療など先端技術の臨床応用に向けた**産官学連携体制の強化**
- 他の学術分野との共同研究や連携、人材交流などを通じたオープンニューロサイエンス実現のための**研究環境整備**
- プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー開発などを促進するための**多施設共同研究体制の整備と国際共同研究の推進**
- 国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入による、診療・教育の負担の増大による**研究力低下の阻止**
- 施策としての**疾患研究の拠点化推進**

脳神経疾患の研究推進に向けて



目次

1. はじめに	6
2. 総論	8
(1) 脳神経疾患とは	8
(2) 脳神経疾患克服研究の現状	9
(3) 脳神経疾患克服研究の意義・必要性	10
(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化	11
(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ	19
3. 各論Ⅰ（方法論別）	20
(1) 遺伝子・ゲノム医学	20
(2) 疫学研究・臨床研究	22
(3) トランスレーショナルリサーチ	22
(4) バイオリソース	23
(5) 動物モデル	24
(6) 核酸医薬・遺伝子治療	25
(7) iPS 細胞研究と細胞治療	26
(8) 人工知能（AI）・数理モデル	28
(9) 根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー	29
(10) バイオマーカー	30
(11) 神経病理	33
(12) 脳機能画像研究	34
(13) ニューロ・リハビリテーション（ニューロモデュレーション）	35
(14) ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）	36
(15) 医療と介護・福祉	37
(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス	38
4. 各論Ⅱ（疾患群別）	39
(1) 脳血管障害	39
(2) 神経系腫瘍	42
(3) 神経外傷、スポーツ神経学	43
(4) 認知症、高次脳機能障害	45
(5) 発作性神経疾患（てんかん）	48
(6) 発作性神経疾患（頭痛）	50
(7) 神経変性疾患	52
(8) 神経感染症	56
(9) COVID-19	58
(10) 免疫介在性神経疾患	60
(11) 末梢神経疾患	62
(12) 筋疾患	64

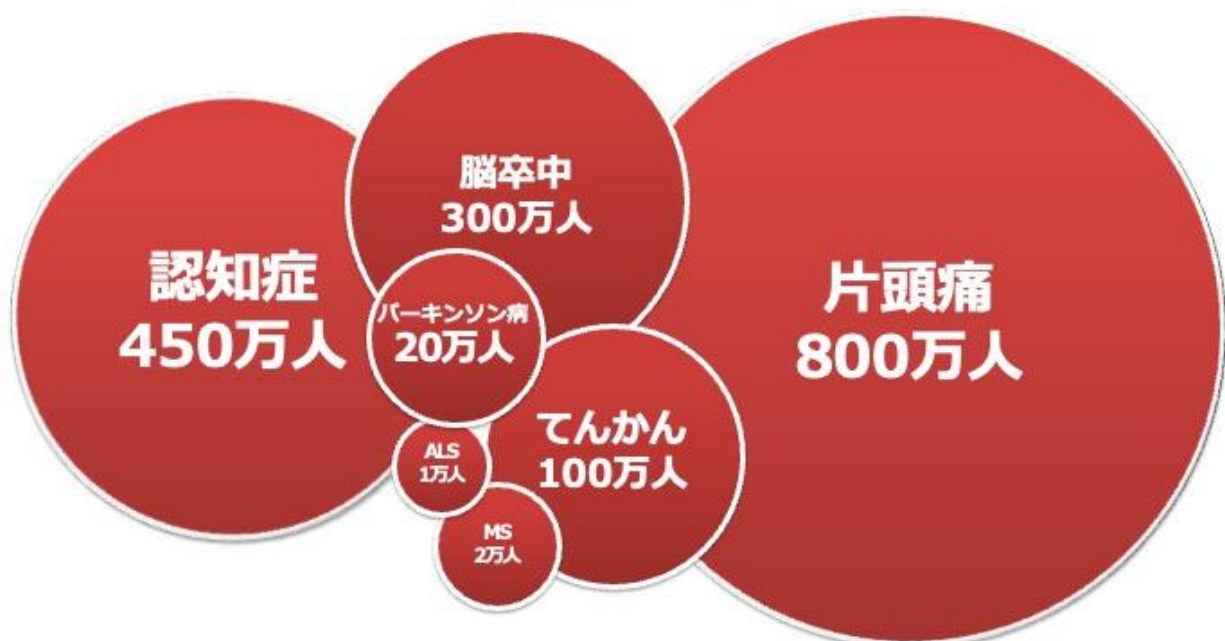
【略語一覧】

AAV	アデノ随伴ウイルス	Adeno-associated virus
ADL	日常生活活動度	Activities of daily living
AI	人工知能	Artificial Intelligence
ALS	筋萎縮性側索硬化症	Amyotrophic lateral sclerosis
ASO	アンチセンス核酸	Antisense oligonucleotides
ATE/CTE	急性／慢性外傷性脳症	Acute/chronic traumatic encephalopathy
BMI	ブレイン・マシン・インターフェース	Brain-machine Interface
CIDP	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	Coronavirus disease 2019
DALY	健康寿命（障害調整生命年）	Disability-adjusted life years
DMT	疾患修飾療法	Disease-modifying therapy
ELSI	倫理的・法的・社会的課題	Ethical, Legal and Social Issues
fMRI	機能的 MRI	Functional magnetic resonance imaging
FXTAS	脆弱 X 関連振戦・失調症候群	Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
GBS	ギラン・バレー症候群	Guillain-Barré Syndrome
GWAS	ゲノムワイド関連解析	Genome-wide association study
IRUD	未診断疾患イニシアチブ	Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases
NIID	神経核内封入体病	Neuronal intranuclear inclusion disease
NIRS	光トポグラフィ技術	Near-infrared spectroscopy
OPDM	眼咽頭遠位型ミオパチー	Oculopharyngeal muscular dystrophy
OPML	白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー	Oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
PPI	研究への患者・市民参画	Patient and Public Involvement
QOL	生活の質	Quality of life
SBMA	球脊髄性筋萎縮症	Spinal and bulbar muscular atrophy
SDGs	持続可能な開発目標	Sustainable development goals
SMA	脊髄性筋萎縮症	Spinal muscular atrophy
TTR	トランスサイレチン	Transthyretin

1. はじめに

脳神経内科は、脳と脊髄から成る中枢神経とそこから出て体中に張り巡らされた末梢神経、ならびに末梢神経にコントロールされる骨格筋、平滑筋などをコントロールする自律神経を侵す全ての疾患を対象としている。神経系は単純な臓器ではなくまさに系（システム）であり非常に広汎である。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれており、驚くほど多彩な症候（自覚症状と他覚的徴候）がみられる。例えば、ヒトの高次機能を構成する記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう認知症、急性の脳卒中から徐々に進行する血管性認知症まで広汎な病態を有する脳血管障害、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、大脳ニューロンの過剰な発射により反復性の発作を起こすてんかん、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋ジストロフィー、脳腫瘍などがすぐ挙げられる。すなわち、人々の人間らしい、ごく当たり前の生活をしようとする願いすら脅かすような疾患が多数存在している。さらに、よく知られているように神経組織は再生が難しく、これらの脳神経疾患や筋疾患は難治性で、いまだ本質的治療法のない疾患が非常に多い。このような現状から、人々が人としてごく普通の生活を送るために、これらの脳神経疾患・筋疾患の克服が極めて重要かつ喫緊の課題といえる。そのためには、脳神経疾患・筋疾患に関わる研究者や医師はもとより、政策立案者、行政担当者、患者を含む国民が、脳神経疾患・筋疾患の実態、そしてその克服のための道筋について共通した理解を得ていることが必要である。

脳神経内科は**社会のニーズ**に応える



注目すべきは、長寿社会を迎え、脳神経疾患の有病率が増加していることである。厚生労働省の患者調査によると、平成8年（1996年）は神経系の疾患の割合は推計外来患者数の1.6%、推計入院患者数の4.5%であったが、令和2年（2020年）には推計外来患者数の2.3%、推計入院患者数の10.4%に増加している。脳血管疾患を加えると令和2年の推計外来患者数の3.4%、推計入院患者数の20.6%を占める。さらに令和4年（2022年）国民生活基礎調査によると要介護者となる最多の原因は認知症であり、認知症、脳血管疾患とパーキンソン病を合わせると要介護者となる原因の46.9%を占める。さらに高齢化が進む我が国において、脳神経疾患が社会に与えるインパクトは甚大であり、正面から向き合う必要がある。

脳神経疾患の克服のためには、基礎・臨床神経学はもとより、生命科学、工学、環境学、統計数理学、情報学、心理学、言語学など幅広い分野のアカデミア・企業研究者が連携してイノベーションを実現する必要がある、その成果は疾患の治療や予防にとどまらず、福祉や経済の向上によるより良い社会の実現に直結する。日本神経学会では、国連サミットで採択された持続可能な開発目標（SDGs）や「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という我が国の国家目標を踏まえ、全ての脳神経疾患・筋疾患を俯瞰して、その克服への道筋を検討し、連携する他学会と共同でここに提言としてまとめた。この提言が、脳神経疾患・筋疾患の克服を実現するための今後の政策など、産官学の活動方針に活かされることを祈念する。

2. 総論

(1) 脳神経疾患とは

脳神経内科が対象とする器官が担う機能は人間らしさを保つ機能といっても過言ではない。また、脳死や脳移植の議論を持ち出すまでもなく、脳が人格そのものあるいはその背景となっていることもよく知られている。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれている。脳神経疾患の代表は認知症であり、記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう。アルツハイマー病、血管性認知症、レヴィ小体型認知症、前頭側頭葉変性症など多くの疾患が含まれるが、厚生労働省による令和5年の報告によれば2030年には我が国で520万人の人が認知症に罹患していると推計されている。てんかん、片頭痛、神経痛などの発作性疾患も興奮性細胞から構成される脳・神経系に特徴的であり、薬物や外科的治療を行っても難治性の症例は少なくない。髄鞘が障害される多発性硬化症には急性期の免疫治療やDMTが一定の効果はあるものの、治癒させることはできない。神経変性疾患は、徐々に神経細胞死を来す一群で、前述のアルツハイマー病、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、ふらつき・喋りにくいなどの症状が進行する脊髄小脳変性症、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進むALS、末梢神経が徐々に萎縮するシャルコー・マリー・トゥース病などであり、多くが医療助成の対象となる指定難病である。その他、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、奇形、炎症・感染症、代謝性神経障害、内科疾患に伴う神経障害、悪性腫瘍に伴う神経障害などが知られ、他臓器と違って大脳皮質から皮膚あるいは筋に至るまでの広汎な神経系のどこが、どのように障害されるかで、症候が異なり多彩である。例えば、脳血管障害でも急激に発症する脳卒中や、徐々に進行する血管性認知症や血管性うつ病などがある。

このような膨大な脳・神経・筋疾患を扱う診療科としては脳神経内科、精神科、脳神経外科、整形外科が挙げられる。脳神経外科と整形外科は、これらの疾患のうち、脳腫瘍、手術、血管内治療を要する脳卒中（くも膜下出血を含む）、脊椎病変、手根管症候群などを扱い、精神科ではいわゆる精神疾患、すなわち統合失調症、うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、神経症（身体表現性障害）などを扱う。心療内科は、主に心理的背景をもつ身体症状を扱う。脳神経内科は、これらの疾患の診断に関わるとともに、認知症、脳血管障害、神経変性疾患、炎症性疾患、感染症、末梢神経疾患、筋疾患など広汎かつ膨大な脳・神経・筋疾患の診断治療を担っている。したがって、関連する他の診療科との連携・協力は極めて重要である。

このように、脳神経疾患は、その種類と患者数の膨大さ、また日常生活活動度（Activities of daily living : ADL）や生活の質（Quality of life : QOL）を障害する度合いの大きさが特徴である。しかし、神経組織の再生し難さにより、国内の患者数が200万人以上と思われるアルツハイマー病を含め、ほとんどの疾患で根本的な治療法がなく対症療法にとどまっている。また、わが国では行政的に希少疾患という意味を含めて原因不明で治療法のない疾患を「指定難病」に指定して医療助成の対象とする対策を講じているが、脳神経疾患は、この「指定難病」（欧米では単に「rare disease（希少疾患）」と表現されている）に多くの疾患が指定され、総数では膨大な患者がいる。

(2) 脳神経疾患克服研究の現状

神経・筋疾患のスペクトラムは極めて広く、国内の患者数約 450 万人の認知症や約 300 万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢社会を迎えた今、加齢とともに頻度の増加する脳神経疾患の患者数は軒並み急激に上昇しており、治療法や予防法開発の必要性がより一層高まっている。

主要疾患の治療・診断の進歩 (2014-2024)

脳梗塞	<ul style="list-style-type: none">・脳血管内治療の開発と普及・脳卒中センターの設立
認知症	<ul style="list-style-type: none">・根本的治療の開発と実装・発症前治療の開発
てんかん	<ul style="list-style-type: none">・新規機序の抗てんかん薬の登場・てんかん支援拠点病院の設立・整備
神経免疫疾患 (多発性硬化症など)	<ul style="list-style-type: none">・免疫調整治療(抗体医薬)の充実化・標準的治療のパラダイムシフト
パーキンソン病	<ul style="list-style-type: none">・デバイス治療の充実化・体液バイオマーカーの開発

脳神経疾患のうち、血管障害や炎症に対してはそれぞれ抗血栓・抗凝固療法および免疫抑制剤・免疫調節療法の開発により、多くの患者が救われるようになってきた。多くの治療薬が開発され治療法の選択肢が増える中で、どの患者にどの治療を行うべきかを明らかにすること（プレシジョン・メディシン: precision medicine）が必要となってきた。プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー研究などを促進するためには、多施設共同研究・国際共同研究を通じてデータ・サンプルを収集し解析することが極めて重要である。また、急性期を乗り切っても高度の後遺症が残る例も少なくなく、後遺症を軽減あるいは代償させるための、再生医療や、リハビリテーションの標準化、およびその効果に関する科学的検証が必要となっている。さらには、脳と外界とを人工的な回路などによって接続し、失われた機能を補綴する BMI 研究の成果をこうした研究に導入していくことも重要と考えられる。

一方、アルツハイマー病、ALS などの神経変性疾患は、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、発症の分子機構の解析が目覚ましいスピードで展開している。さらに、基礎研究で明らかとなった分子病態を標的とした DMT が開発され、その一部は臨床試験において有効性が認められ保険診療で使用可能となっている。なかでも認知症の代表的疾患であるアルツハイマー型認知症に対する抗体医薬が実用化されたことは、研究・医療の両面で極めて大きなインパクトを有している。神経変性疾患の DMT 開発における我が国の貢献は極めて大きく、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、ミトコンドリア病 (MELAS)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) に対する DMT は我が国で行われた基礎・臨床研究の成果に基づいて世

界に先駆けて薬事承認されている。しかし、一方で、いまだに DMT のない多くの脳神経疾患が存在するのも事実である。今後、基礎・臨床両面からのイノベーションにより、両者を橋渡しするトランスレーショナルリサーチを成功させる必要がある。

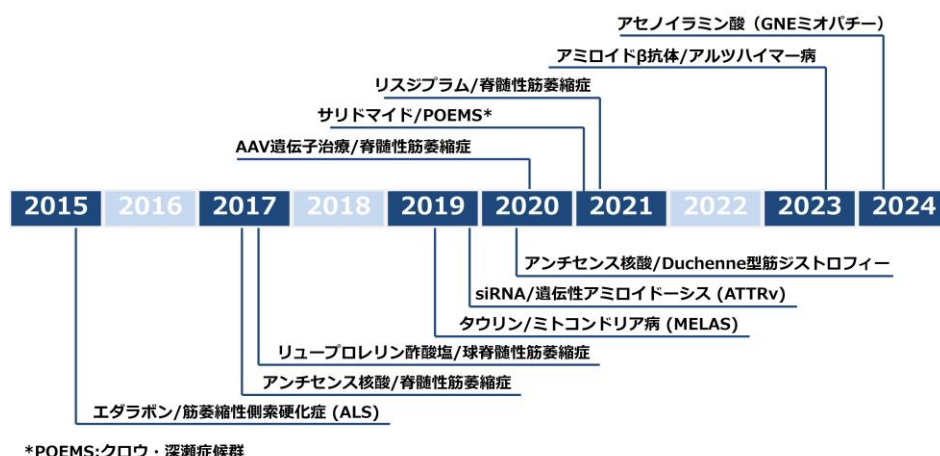
また、再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態研究・治療研究が、現在精力的に進められているが、正常な幹細胞を移植するという方法論だけでは、脳の複雑な神経機能を回復させることは困難ではないかと予想されている。近年、脳神経疾患では疾患の原因となる異常タンパクが神経細胞から分泌されて周囲の神経細胞を障害するというプリオン仮説が提唱されており、事実パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの蓄積が見られる。脳神経疾患に対する細胞治療を臨床応用していくためには、使用する細胞の種類や移植方法および併用する治療法など、今後検討すべき課題が多く残されている。

（３）脳神経疾患克服研究の意義・必要性

脳はヒトが人として生きる「こころ」の源であり、認知、行動、記憶、思考、情動、意志などの全ての高次脳機能を担っている。さらに、脳・脊髄・末梢神経・筋は、運動機能、感覚機能、自律神経機能など、人の持つあらゆる機能をコントロールしている。したがって、これらの神経系と骨格筋のどこがどのような疾患に冒されても、その機能障害は、ヒトが人らしく生きるために必要な認知機能、芸術を鑑賞する、喋るといった機能から、立ち、歩き、走るといった機能まで、また生物として極めて重要な、食べる、呼吸するといった機能までが冒されることとなり、ADL と QOL の大幅な低下に直結する。

脳の研究は、20 世紀の終わり頃から現在に至るまで、米国の「Decade of Brain」や我が国の「脳の世紀」など、様々な努力がなされ、多くの成果が上がっている。特に 2015 年頃から、これまで治療法が全く存在しなかった多くの脳神経疾患に対して治療法が開発・実用化され、「治らない病気」の壁が破られつつある。なかでも脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬は、無治療であれば 2 年以内に死亡ないし人工呼吸器装着が必要となる重症患者の運動機能と生命予後とを著明に改善し、さらには新生児スクリーニングに基づく予防的治療が実現しており、脳神経研究の歴史を塗り替える画期的開発となっている。

治らない疾患から「治せる疾患」に



しかし、前述の研究の現状に明らかなように、脳神経疾患には未だ根本的な治療や DMT が確立されていない疾病も多く残されている。その理由の一つは、神経細胞が、一旦障害されると、極めて再生し難いということが挙げられる。さらに、加齢性疾患が多いことから、認知症やパーキンソン病に代表されるように超高齢社会の進展に伴って、脳神経疾患の患者数が飛躍的に増加している。すなわち、現代社会は、感染症、胃腸疾患、循環器疾患など、多くの疾患を克服し、長寿社会を達成しつつあるが、一方で、豊かで実りある生活を脅かす多くの脳神経疾患に直面している。したがって、多くの脳神経疾患の研究を推進し、これを克服することは、現代社会を質の高い豊かなものとするためには必須である。

脳は推定で 1000 億個以上の神経細胞を包含する小宇宙にたとえられ、脳・神経科学が極めて裾野の広いビッグ・サイエンスであることを考えると、脳神経疾患の克服研究はまさにビッグ・メディシンであり、単なる診療レベルの向上に止まらず、周辺の様々な分野にも波及効果をもたらし、医療・薬品産業はもとより関連産業の発展にも繋がると期待される。このことは、米国のオバマ元大統領が、新しいニューロテクノロジーの創出を含む BRAIN Initiative プロジェクトを公表したことからも明らかである。海外にやや遅れたものの、我が国ではこれまで BMI の開発、マーモセットのモデル動物化、多くの脳神経疾患の原因遺伝子の同定、脳疾患発症における時間軸の解明やトランスレーションを目指した脳科学研究戦略推進プログラムなど、世界に誇る実績を挙げている。この我が国の伝統と特徴を活かしながら、脳神経疾患克服研究を強力に推進し、国際的協調を通じて飛躍的な発展を遂げることは十分可能と思われる。

(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化

脳・神経・筋疾患の克服を実現するためには、①発症機構を分子レベルで解明する、②疾患の進行を抑制する分子標的を同定する、③同定された分子標的に対する候補薬剤・治療法を発見する。④候補薬剤・治療法の効果を臨床試験・治験で確認する、という段階を着実に推進することが必要である。また、①-④で目指す DMT と併せて、⑤リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候改善や進行予防を目

的とする対症療法を開発する。さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病では病的タンパク質の蓄積や神経細胞脱落が起こっていても神経症状を発現しない発症前の時期（前駆期）が長く、発症段階では既に神経細胞・神経機能喪失が進み治療効果が限定されることへの対策として、⑥時間軸を意識した発症前の病態と自然歴の解明・超早期診断方法の開発・先制治療あるいは予防戦略の開発を行って、生涯にわたる脳の健康をめざす。

この目的の達成の為に、リソースや解析設備などの研究基盤の整備と、それを推進する人材の育成が急務である。技術的革新に伴い得られるデータが巨大化しており、それらを扱う、脳神経疾患に精通した情報・数理学者、また臨床研究を推進できる生物統計学者、さらにそれらの研究基盤を支える支援スタッフの育成ならびに、そのような研究者が活躍できる経済的環境整備が急務である。また、2018年に施行された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」により、カルテ情報を含む医療情報を利活用した研究を円滑に行う環境が整備されつつあり、これを生かした脳神経疾患研究を今後推進していく必要がある。

以下に、特に整備すべき基盤を挙げる。各論Ⅱ（方法論）とは一部重複するが、画像研究、動物モデルなど方法論についての詳細はそちらを参照していただきたい。



A. 多階層オミックス解析拠点の確立

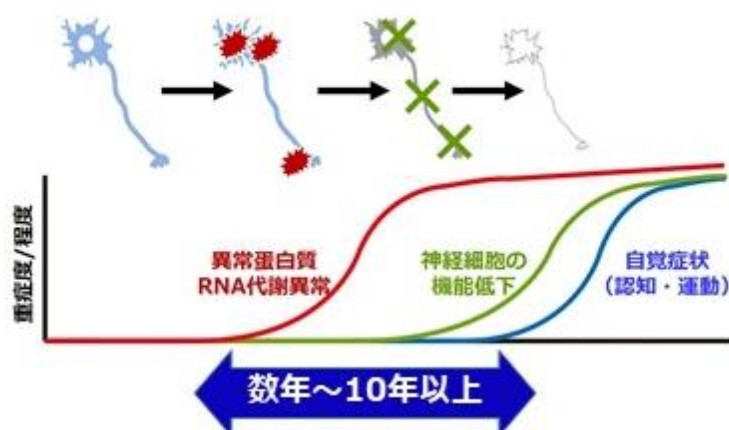
近年の分析技術の進歩にはめざましいものがあり、ゲノム、RNA、タンパク質、代謝物質など、膨大なデータを対象とするいわゆるオミックス解析技術が進んでおり、これら多階層オミックスを統合・連結したマルチオミックスやトランスオミックスの時代へと進んでいる。こうした解析技術は、脳神経疾患の発症機構の解明において今後ますます重要な役割を果たすと期待される。この解析は、大規模機器を必要とし、情報学、数理学、計算科学、物理学などを駆使することのできる研究者と病態生物学と数理科学の双方に精通してプロジェクトを率いることができるPIの人材養成が必要不可欠である。また、技術革新のスピードも速いため、拠点を整備し、これらをネットワーク化する必要がある。さらに、国際共同研究への対応も十分な議論を踏まえ推進する必要がある。これらのデータの解析にはAI、スーパ

ーコンピュータ、量子コンピュータなどの先進技術を用いたバイオインフォマティクス解析技術が不可欠である。現在は腫瘍や遺伝研究でゲノム解析を行うバイオインフォマティクスの活躍が目立つが、脳神経疾患分野でも、これを扱う人材の育成と導入が急務である。

B. 発症前・早期診断と先制治療の開発

脳神経疾患の病態解明は、1990年代の「Decade of Brain」に米国をはじめ国際的に研究が進み、多くの遺伝性疾患の原因が同定され、マウスモデルの開発やそれによる分子レベルでの病態解明へとつながった。特にアルツハイマー病を初めとする神経変性疾患については、異常タンパク質の蓄積やその下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなり、それらに対する DMT のトランスレーショナルリサーチへと展開した。しかし、これまでに神経変性疾患の動物モデルを用いた基礎研究（前臨床試験）で病態を抑止することが示された薬剤の多くが、臨床試験では期待された効果を示さず、遺伝子変異による機能喪失に基づく変性病態に対する遺伝子治療などの補充療法以外に、治療法として確立されたものは現在のところ乏しい。すなわち、基礎研究の成果がそのまま臨床に還元されない状況にあり、治療法開発の過程における基礎と臨床の隔たり（死の谷）が大きな問題となってきた。そのもっとも重要な原因として、神経変性の病態が症状の発症よりもかなり以前から始まっていることが明らかとなっている。すなわち、認知症や運動機能障害といった神経症状が出現した時点ではすでに分子レベルでの病態が進んでおり、その後に DMT を開始しても症状を改善することはできないということである。このため、欧米では遺伝性神経変性疾患（アルツハイマー病やハンチントン病、脊髄小脳変性症など）の遺伝子保有者（発症前キャリア）を対象としたコホート研究が進められており、発症前・早期治療実現に向けた検討が進んでいる。すでに SMA では、未発症乳児にアンチセンス核酸を投与することにより著しい有効性が得られており、新生児スクリーニングに基づく発症前治療が進められている。一方で孤発例に対してはバイオマーカーによる早期診断技術の開発が進んでいる。最も進み、アミロイドβ抗体医薬品が承認されたアルツハイマー病では、病態指標分子であるアミロイドβやタウを PET（ポジトロン断層法）や血液で検出することが可能となっており、こうした技術はαシヌクレイノパチーやタウオパチーなどの他の脳神経疾患にも拡大・普及しつつある。こうした研究を支えるためには、ゲノムやバイオマーカー（画像、血液）に関する研究人材、設備リソースの拡充が必要である。

神経変性疾患に対する発症前アプローチの必要性



C. 患者レジストリの整備と大規模リソース収集拠点の確立

オミックス解析技術をヒトの疾患の研究に最大限に生かすためには、詳細な臨床情報に紐付けられた、生体試料、リソースが何よりも重要となる。臨床情報、血液、細胞（iPS 細胞を含む）、ゲノム、脳脊髄液などのバイオリソースの収集が必要である。世界で最も普及している MRI や核医学画像の標準化と、統合的解析に資するデータ取得体制の整備も重要である。また、疾患の進行を推し量るためには、経時的な追跡が重要である。患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的となる可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。実臨床下（リアルワールド）での情報収集を、長期追跡が可能な大規模患者レジストリにより行う体制整備が強く求められる。我が国では筋ジストロフィーのレジストリ（Remudy）や ALS のレジストリ（JaCALS）などレジストリ研究が進んでおり、今後も CIN（clinical innovation network）とも連動して推進していくことが重要である。さらに、希少疾患であるため、リソース拠点を整備し、全国から一定の方法で収集する必要がある。提供施設のプロフィットを保証しつつ、リソースの分配の優先度、公平性を担保する仕組みを確立し、研究者が広く活用できるシステムを構築する必要がある。また、難病法の制定に伴い難病政策が実現したが、臨床調査個人票などの診療リソースのデータベース化が進んでいないことが、医療の充実や研究の進展の阻害要因となっている。レセプト情報など同様、National Database（NDB）としての利活用が望まれる。

D. 疾患研究拠点の整備

脳神経疾患は膨大であり、多くの脳神経疾患の研究を一つの研究室で行うことは困難である。また、わが国のアカデミアの課題としては、近年、国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入など大きな変化があり、さらに 2024 年 4 月から「医師の働き方改革」も開始され、診療・教育の負担の増大による研究力の低下があげられる。実際、過去 10 年間、わが国からの医学研究の論文

発表が先進国の中で例外的に減少している。この状況下で研究力の復活のためには疾患毎の研究拠点を重点的に整備し、十分な人員を配置して、それらをネットワークで結び、各疾患研究で得られた成果を他の類似疾患の研究に積極的に活用し、多くの疾患が遅滞なく研究発展の恩恵を得られるようにすることが必要である。これらの研究拠点が、さらに最近進歩が著しい人間工学や情報学（機械学習）などの分野と連携を深めることで、世界的競争力の高い研究拠点が整備されることが考えられる。

日本神経学会では、すでに疾患領域毎にセクションを設け、近年、その整備を充実させ、学術研究や診療向上に寄与する体制を構築している。また、わが国には複数の類似疾患を扱う厚生労働省主体の班研究組織があり、各疾患について研究拠点を決め重点的に整備することで、従来の臨床研究班ならびに疾患基礎研究者などと協力して疾患研究拠点形成に向けた司令塔の役割を果たすことが可能である。さらに、神経変性疾患については、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ALSなどで疾患研究コホートが形成されつつあり、整備方針が決定されれば、疾患研究拠点の形成に向けた迅速な対応が可能である。

E. 治験・特定臨床研究推進体制の整備

発症機構が分子レベルで解明され、治療の標的分子が同定され、開発候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。脳神経疾患には認知症、頭痛、脳卒中、てんかんなど頻度の高い疾患が多い一方で、希少疾患も多いが、最近は希少疾患の治療薬開発に対する優遇制度も整備され、企業の関心は高まってきている。これには希少疾患の病態がコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、希少疾患の治療法開発から、より広範な疾患の治療開発に応用可能なブレークスルーが得られる期待があるためである。このような背景から、アカデミアと企業の連携をさらに強化すべきである。しかし「死の谷」と言われるように、実用化に至らない創薬研究が多く存在する。よって、膨大な数のシーズを創薬開発につなぐ仕組みを構築する必要がある。臨床試験・治験などの臨床研究の推進については、わが国でも ARO（academic research organization）など治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善している。脳神経疾患の中には、SBMA に対するリュープロレリン酢酸塩、ミトコンドリア病（MELAS）に対するタウリン、POEMS 症候群（クロウ・深瀬症候群）に対するサリドマイド、視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するリツキシマブ、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対するアセノイラミン酸など、医師主導治験により治療の実用化が実現したものが多く、脳神経疾患や認知症性疾患に特化した支援体制のさらなる充実が望まれる。また、2019 年 4 月から臨床研究法が施行され、法規制のもとに特定臨床研究として厳密に遂行することが求められている。アカデミア発の研究を臨床応用するためには、この基準に対応しうる体制を ARO とともに連携して整備していく必要がある。

F. 神経機能「再生」治療の実現

各種幹細胞、iPS細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は、様々な脳神経疾患の治療法としてきわめて重要である。これまでの研究で高い障壁であった、免疫原性・拒絶反応と胚性幹細胞に関わる倫

理的問題はiPS細胞の活用で克服が可能となり、移植治療は大きな発展が期待される。例えば、パーキンソン病では、すでにヒトにおいて胎児神経組織などの移植治療の経験があり、一定の成果が得られている。わが国でも軽・中等度症例を対象としてiPS細胞由来ドパミン前駆細胞移植の臨床試験が開始されており、将来の臨床応用が期待されている。また、栄養因子供給・抗炎症作用を有するグリア細胞移植などのアプローチも、選択肢の一つである。さらに、今後、特定の神経回路・ネットワークの再構築方法の確立が必要である。脊髄小脳変性症、ALS、脳梗塞など多くの脳神経疾患がその対象になる。一見不可能にみえる膨大なシナプスのきわめて精緻かつ複雑な再生も微小環境を活用すれば可能になるかもしれない。事実、試験管内での眼球、下垂体など自己組織化技術を用いた神経組織誘導などの成功は、その実現性が十分あることを示唆している。前述の脳神経疾患研究拠点として脳神経疾患の再生治療研究を行う拠点が整備され、iPS細胞研究拠点とネットワークを構成して研究が進められている。国際的にも競争の激しい分野であるからこそ、脳科学研究の伝統と実績のあるわが国で、この最も高度の技術を要する神経組織の再生治療研究を重点的に推進することは、再生医学研究においても世界のトップを維持しさらに前進することに大きく貢献すると思われる。

G. 新規モダリティ治療研究の推進

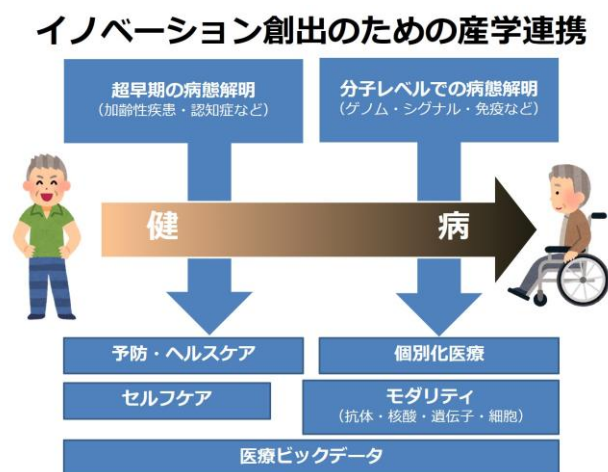
脳神経疾患には、多数の遺伝性疾患が含まれる。変異遺伝子が毒性を獲得する、または機能を喪失することが病態機序として想定される遺伝性疾患では、原因となる変異遺伝子の発現を選択的に介入することができれば、疾患発症の予防や進行を抑制できる可能性が高い。近年、遺伝子発現制御機構の解明が急速に進行し、これを利用したRNA制御治療（RNA-modulating Therapeutics）は、多くの脳神経疾患で新規の治療法になりうる。これには、アンチセンス核酸（ASO）、siRNA、アプタマーRNA、加えていくつかの新規の核酸医薬が開発されている。2023年4月に米国で、SOD1遺伝子変異による家族性ALSに対し、SOD1 mRNAを標的にして分解に導くASOであるトフェルセンが承認された。ハンチンチン産生を抑制するよう設計されたASOであるトミネルセンを用いたハンチントン病に対する治験も行われた。さらに核酸医薬のデリバリーにも大きな進歩がある。実際にSMAに対するASOは日米欧の規制当局で承認され、特に小児例では劇的な効果を挙げている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモルフォリノや家族性アミロイドポリニューロパチーのsiRNAも実用され、臨床で使用されるようになった。特に後者は変性疾患の症状を改善させるという前例のない効果が臨床試験で実証されている。ALS、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー、脊髄小脳変性症などに対しても、ASOなどの核酸医薬を用いた治験が開始されている。また、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターなどを用いた遺伝子治療の開発も急速に進んでいる。すでにSMA小児例に対するAAVを用いた遺伝子治療が米国および日本でも上市されている。なお、SMAでは不可逆的な運動ニューロンの喪失や疾患進行の抑制のため早期治療介入が重要とされており、発症例のみならず未発症例であっても遺伝子検査によりSMAと診断されれば発症前投与が可能である。わが国ではパーキンソン病のAromatic l-amino acid decarboxylase

（AADC）遺伝子を用いた臨床試験が開始され、ALSや遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨

床応用が計画されている。また、より多数を占める孤発性・非遺伝性疾患についても、分子機構が明らかとなれば、それを制御する遺伝子治療の可能性がある。遺伝子治療研究は脳神経疾患克服のための重要な分野であり、国際的に競争が激化している核酸医薬産業との連携を含めて、研究拠点の重点整備が必要である。将来的には、CRISPR/Cas9 システムを用いた原因遺伝子変異の修復治療や、子宮内での遺伝子治療なども考えられ、究極の治療法の一つといえる。

H. イノベーション創造のための産官学連携

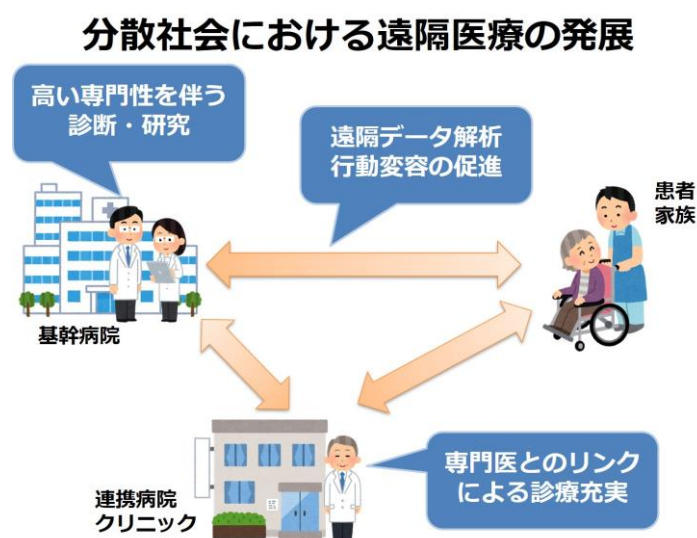
1980 年代までの創薬は糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病に対するブロックバスターの開発によりその最盛期を迎えたが、その後脳神経疾患に代表される希少・難治性疾患に対する治療法開発へとビジネスモデルが大きくシフトして現在に至っている。さらに、その動きは発症前の段階における予防的治療の開発へと展開しつつある。こうした動きは、電子カルテデータやスマートフォン・ウェアラブルデバイスなどを用いたビッグデータの解析ならびにそれに基づく行動選択への介入へとつながりつつある。アルツハイマー病において認知症発症の 20 年以上前から脳のアミロイド沈着が始まっていることが知られているように、脳神経内科領域はこうした「未病」に対する対策が極めて重要であり、そのためにはバイオマーカー開発や薬物的および非薬物的予防介入法の開発を、産学連携で進めていく必要がある。近年 AMED をはじめとする公的機関がマッチングファンドを積極的に導入しており、アカデミアにおいても産学共同研究の推進、起業（スタートアップ）の活性化、アントレプレナーシップ教育など、産学連携に対する取り組みが加速的に進んでおり、脳神経内科領域でもこうした取り組みを活性化させる必要がある。



I. ポストコロナ社会における脳神経疾患の診療と研究

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックを経験し、社会は大きく変わろうとしている。特に感染予防のために拡大する物理的距離をサイバー空間で埋めることにより、個人、集団、都市の機能分散による「分散社会」の到来が予測されている。こうした分散社会は、内閣府の Society 5.0 に

基づくスマートシティ構想あるいは第5次環境基本計画（環境省）の地域循環共生圏とも合致し、5Gの整備にともない、今後さらに加速すると思われる。分散社会は感染症対策のみならず、防災、過疎化対策、環境保全、新たな産業創成と既存産業の活性化、ひいては日本社会の国際競争力の向上の面で極めて重要であるが、情報・医療・教育・文化という側面では実現に向けた多くの課題が残されている。COVID-19対策の一環で一般化しつつある遠隔医療は、分散社会の実現推進のために欠くべからざる社会基盤であり、Society 5.0構想にもあるように医療情報とAIとの連結により、疾患の診断・治療あるいは医学研究を大きく変革する可能性が高い。一方、ソーシャルディスタンスが終わり、対面の診療や研究の重要性も再認識されている。今後メタバースやWeb3の普及によるIT環境の革新も予想され、脳神経疾患に対するバイオマーカー開発などの研究応用、診療連携システムの高度化に向けて、行政との連動によるスマートホスピタルによる対面医療の充実とともにスマート医療の社会実装が必要である。



J. 脳神経疾患の倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues : ELSI）

他の疾患と同様、脳神経疾患についても医療倫理や研究倫理が重要であることは論を俟たないが、疾患特異的な課題があることを把握する必要がある。神経難病では、胃ろう、人工呼吸、苦痛緩和などを必要とする場合があり、アドバンス・ケア・プランニングの充実、終末期医療における shared decision making や認知症ケアにおける意思決定能力の低下への配慮など、疾患背景を踏まえて対応すべき事例が多く存在する。さらに、遺伝性疾患や認知症の先制治療に伴う発症前診断・リスク評価には遺伝カウンセリングを含む倫理的配慮が不可欠であり、着床前診断など生殖医療への対応も重要である。これらの課題には多職種連携と超学際的対応が必須であるとともに、研究への患者・市民参画（Patient and Public Involvement : PPI）の推進も重要である。

(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ

2020－2030	2030－2040
孤発性・common disease の克服	認知・運動障害なき健康寿命 100 歳を達成
遺伝性神経難病の遺伝子治療開発	遺伝性神経難病の早期治療実用化
孤発性神経難病の遺伝子寄与の解明	孤発性神経難病の治療法実用化
認知症、運動異常症、ALS などの発症前・早期診断法の開発	認知症、運動異常症、ALS などの治療薬の実用化、先制医療の実用化
神経系悪性腫瘍の分子機構の解明	神経系悪性腫瘍の遺伝子治療・抗体治療
脳卒中の脳血管病変進展機序の解明	脳卒中の血管病変進展抑止候補薬の開発
白質脳症のバイオマーカー・自然歴の同定	白質脳症の発症機序の解明・治療法開発
片頭痛の発症機序の解明・治療法開発	片頭痛のプレシジョン・メディシンの確立
てんかんの発症機序・難治化の解明、抗てんかん原性薬の開発	てんかんのプレシジョン・メディシンの確立
多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断・予後予測バイオマーカー同定・早期治療法開発	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害のテーラーメイド根本治療・先制医療の法開発
自己免疫性末梢神経障害の発症機序の解明	自己免疫性末梢神経障害の新規治療法開発
単純神経再生治療法の開発（回路再生なし）	神経回路再生技術の開発
主要脳神経疾患におけるニューロモデュレーションの確立	BMI 活用ニューロモデュレーションの開発
脳神経疾患における神経回路異常の解明	神経回路を標的とした脳神経疾患の新規治療法開発

3. 各論 I (方法論別)

(1) 遺伝子・ゲノム医学

A. 背景

脳神経疾患の克服を実現するためには、疾患の進行を防ぐ治療法の開発が必要で、そのためには、発症機構を解明し、それに対し効果的に介入する治療法の実現が何よりも望まれる。しかし、1980年代以前は、疫学的所見、臨床症候・経過、病理所見などを記述する研究が中心であり、その本態に迫ることはできていなかった。この壁を突き破ったのは遺伝性の神経変性疾患に対する分子遺伝学によるアプローチである。1983年にハンチントン病の遺伝子座が解明され、1993年にその病因遺伝子が解明された。この成功を契機として、ポジショナルクローニングにより多くの遺伝性脳神経疾患の病因遺伝子が解明され、その知見に基づき、*in vitro* 研究、細胞モデルを用いた研究、動物モデルの作出などにより、病態機序の解明が飛躍的に発展した。その成果により、SBMA や遠位型ミオパチーでは、病態機序に直接介入する治療法研究が発展し、医師主導治験が行われ、薬事承認に至っている。現在は、次世代シーケンサーと呼ばれる高スループット・シーケンサーによる解析が実用化され、従来の解析では困難であった小家系でも遺伝子変異が同定されてきている。

一方、孤発性の脳神経疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。2000年代になって、DNA マイクロアレイの技術が実用化され、DNA 多型、特に一塩基多型について、網羅的解析が可能となった。当初は、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子は、よく見られる多型に関係すると考えられ、健常者集団で 5%以上の頻度で存在する一塩基多型をゲノムワイドに解析するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) が行われてきた。しかし、実際、GWAS により見いだされた疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、病態機序全体の解明には至っていない。これより、影響度の大きい遺伝子変化 (variation) は、実は低頻度のものである (rare variant) と考えられるようになり、次世代シーケンサーによる解析に期待が高まっている。

B. ゲノム医学研究

前述のように、次世代シーケンサーが実用化されたことによって、遺伝性脳神経疾患、孤発性脳神経疾患の発症機構の解明が発展しつつあり、特に多因子疾患である孤発性脳神経疾患においては、それぞれの患者において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、従来考えられていたより多様であることが解ってきた。オバマ元大統領が 2015 年の年頭教書演説において Precision Medicine Initiative の重要性を述べたことに象徴されるように、個々の病態ごとの治療法の確立ならびに予防医療の提供が、目指すべきものであるという考えが台頭している。このような研究戦略と実用化は、がんとならんで神経難病を含む希少疾患において活発化している。今後、実際の臨床現場においても、ゲノム解析の果たすべき役割は大きくなり、診断や治療法の選択などの飛躍的な質の向上がもたらされることが期待されている。

B1. 遺伝性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

遺伝性疾患の病因遺伝子の解明のための研究パラダイムすなわちポジショナルクローニングは既に十分確立されており、多くの原因遺伝子が発見された。遺伝性脳神経疾患は、臨床症候はもちろん、各疾患に特徴的な封入体（タンパク質凝集体など）を含め神経病理学所見も孤発性脳神経疾患と共通している疾患が存在するため、遺伝性疾患の分子病態の解明は、孤発性疾患の分子病態の解明にも大きく貢献するものと期待されている。遺伝性疾患は、単一遺伝子の変異で病態機序全体が理解できることから、病態機序研究においては非常に有力であり、病態モデルの作出などを通して治療法開発も進展する。

しかし、家系が小さく、また症例が少なく、未だ病因遺伝子が見いだされていない遺伝性脳神経疾患は少なからず存在する。これらの疾患に対しても、次世代シーケンサーの実用化により全ゲノム配列の解析が可能になり、その結果、病因遺伝子の解明が可能となった。この成果として、これまで神経変性疾患でよく知られているタンパク質の異常凝集とは全く異なる病態機序として、非翻訳領域に存在する反復配列の異常伸長が発症原因になっている疾患が数多く見いだされている。我が国においても、希少疾患の調査、集積を行い、本研究を推進する必要がある。この研究を推進するためには、①次世代シーケンサー解析拠点の整備、②希少な遺伝性疾患家系の丹念なリソース集積と臨床情報の解析、③国際共同研究が重要となってくる。

B2. 孤発性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

また、多くの孤発性疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。孤発性疾患の病因解明には、低頻度の *variation* に注目して解析することが特に有用であると考えられ、次世代シーケンサーによる解析は極めて有効である。この解析には、膨大な数の孤発性脳神経疾患症例および健常者集団の解析が必要となる。しかし、神経変性疾患においては、生活習慣病などで必要とされる解析規模と比較すると、1,000～10,000 名程度の解析で可能であり、相対的に少ないという利点がある。この理由としては、脳神経疾患の発生頻度が生活習慣病などに比較して少なく、また遺伝的要因の関与が強く示されていることがあげられる。このため、低頻度 *variation* に着目したゲノム配列解析を適用する疾患群としては、脳神経疾患は最適であると考えられる。パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2* の発見はそれを裏付けている。また、環境要因については、その影響を分子レベルで解析する事が必要であり、エピゲノムや体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析も有用と思われる。これにも次世代シーケンサーによる解析が期待される。

しかし、次世代シーケンサーによる解析費用は依然として高額で、長期間に継続が可能な大型研究として位置づけ、次の点を推進する必要がある。①全国規模で大規模な症例・対照の臨床情報、ゲノムリソースの収集、②大規模ゲノム解析が可能な研究拠点の整備、③国際共同研究が必須となる。このような多額の公的研究資金を必要とする大規模研究に関しては、難病に関するゲノム医療の推進施策と連動して、収集されたリソース・ゲノム情報などを研究者コミュニティが広く活用できるようにし研究の

活性化を計るとともに、国民や社会の理解を得るようアウトリーチ活動も積極的に行うことが重要である。

（２）疫学研究・臨床研究

脳神経疾患の有病率や実態把握と共に、診断法の確立とバイオマーカー開発、発症や進行に関連する危険因子の解明や治療法の開発、さらに、予防・ケア・介護の展開に向けて、疫学研究・臨床研究は不可欠である。近年、脳神経疾患に限らず医学の広い分野で、UK Biobank に代表される大規模な公開データを用いた研究が世界的に主流となっている。脳神経疾患には、脳卒中、認知症、頭痛などのように頻度が高くて患者数の多い疾患も多く、一方、頻度は比較的低いが介護度の高い、いわゆる神経難病も少なくない。急性期から慢性期までの幅広い脳神経疾患について、それぞれの疾患の特性、症例収集の進め方やその診療状況などに配慮しながら、疫学研究・臨床研究を進めていくことが必要である。我が国においては、認知症、脳卒中などの比較的高頻度の脳神経疾患に関しては縦断的疫学データベースの構築が行われており、頻度の低い神経難病に関しては難治性疾患政策研究事業による班研究などが成果をあげている。しかし、欧米に比較して高精度の縦断的疫学研究が少ない。縦断的研究により、初めて脳神経疾患の進行や予後に関する危険因子の解明、予防・治療法の開発やその評価や効果の検証などの実施が期待され、遺伝子・画像やバイオリソース研究、さらに、神経病理学的研究などとも関連付けた研究が展開できるようになる。さらに、予防や治療法の開発に向けて発展しつつある基礎研究の臨床展開も行われ、介入試験などの臨床研究の一層の展開も求められている。新たに薬事承認された治療法の長期の有効性・安全性に関するリアルワールドデータの収集も極めて重要である。このためには、それを応用可能なレジストリの構築が必須である。自己抗体や遺伝子検査など、診断に有用な検査が保険収載されて臨床現場に広がっていく事も、幅広いデータ疫学調査の一助となると考える。

また、神経変性疾患では、臨床症状の発症前から生化学的・病理学的変化が進行していると考えられるようになっており、今後は発症早期および発症前も視野に入れた臨床研究を進めていく必要がある。事実、欧米ではハンチントン病や遺伝性アルツハイマー病、遺伝性脊髄小脳変性症などの保因者の大規模レジストリを用いたコホート研究が進んでおり、それに基づいて発症前の先制医療の臨床試験が行われている。我が国でもこのような研究を推進するための研究体制の維持と整備が急務であり、遺伝カウンセリング人材の充実と PPI の推進が必要である。また、コホートから得られるデータやサンプルのシェアリングもこれまで以上に進めていく必要がある。

（３）トランスレーショナルリサーチ

脳神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法の開発である。従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な脳神経疾患の分子病態が明らかとなり、そ

れをターゲットとした治療薬の開発が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。

しかし、現在のところ、動物モデルでは成功しても、治験で成功した事例は多くなく、また治療標的の同定から治療薬の合成、非臨床における安全性・有効性の解析から臨床試験へと、極めて長い時間がかかることもボトルネックとなっている。こうした困難を乗り越えるには、革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。例えば、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来iPS細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発などが必要と考えられる。脳病理やコホートを活用した回路の分子基盤に迫るトランスレーショナルリサーチも重要である。また、短期試験によるバイオマーカー評価と長期試験による臨床指標評価とを組み合わせるなど、従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とは異なる脳神経疾患に特化した開発・承認のストラテジーを規制当局とも協議して確立していくことが重要である。このためにはわが国全体として規制科学（レギュラトリー・サイエンス）、トランスレーショナルリサーチの拡充を図る必要があり、その一環として脳神経疾患に関わるトランスレーショナルリサーチ研究拠点の整備を行う。

さらに、神経変性の時間的特性、すなわち神経症状の発症に20～30年以上先行して分子レベルでの変化が生じていることを踏まえ、発症前の先制医療を開発する必要がある。すなわち、遺伝性神経難病の未発症保因者や、パーキンソン病におけるREM期睡眠行動異常症のように神経変性疾患のリスク因子を有する者に対し、予防的に介入する治療法を開発・実用化する必要がある。すでにアルツハイマー病やパーキンソン病などの発症前～超早期のコホートが構築されており、これらを先制治療研究に生かしていく試みが始まりつつある。我が国では世界的にもトップレベルの健康診断制度があり、今後はそれを生かした発症前臨床研究を推進することが重要である。

（４）バイオリソース

脳神経疾患の克服には、臨床情報を加味した死後脳を含めたバイオリソースの系統的、統合的、大規模集積拠点の整備と統合ネットワークの構築は不可欠であり、臨床、基礎研究を推進する原動力となる。欧米では国家戦略としてバイオリソースの構築が推進され、英国では UK Brain Bank Network という統合データベースにより 15000 症例の脳組織が登録され、5000 症例がコマーシャルに利活用可能となっている。我が国においても、日本ブレインバンクネット（JBBN：Japan Brain Bank Net）が平成 28 年に日本医療研究開発機構の支援を受けて設立され、国内主要 8 ブレインバンクが連携して共同運用するネットワーク型ブレインバンクが構築されており、2024 年 3 月現在 2171 例の症例が登録されている。このようにリソースネットワークの整備が進んでいる領域がある一方で、多くの領域では依然として個別の脳神経内科学ならびに神経病理学教室の自助努力で、バイオリソースの蓄積が行われているのが実情である。これらのリソースは、臨床情報に信頼性がある、画像情報が充実している、病理情報が確実である、iPS 細胞樹立可能であるなどの国際的優位性を持つ。しかし、収集情報が各組織において統一化されておらず、情報が統合されていない。さらに個別研究の大きな問題点は、研究期間・資金の

終了や研究代表者の異動などの理由により個別研究で収集されたリソースが死蔵され利活用が滞ることである。今後、統一された基準で収集され継続的に利活用可能なバイオリソースネットワークの確立が急務である。これは、今後の疫学研究、病態研究、介入研究の成否に直結する。収集する情報、検体、収集方法、診断方法、保存方法などを共通化し、データベースを構築し、利用者の窓口を一本化し、公平で幅広いリソース活用を推進することが必要であり、これにより貴重なバイオリソースを効率的に活用することが可能となる。学会と公的機関の連携によりオールジャパン体制の構築を計り、既存組織を組織化あるいは新たな組織を構築するなど強力なサポートのもとに発展させる必要がある。さらに近年、剖検取得率の低下という深刻な問題もある。前述の JBBN では剖検の生前登録システムを運用している。神経難病の克服のためには、このようなアプローチが必須であることを啓発し、事前登録を含め、それを維持する仕組みの確立が急務である。これらは短期的な成果の出るものではないため、従来型の研究資金とは別に恒久的な研究資金を獲得できる仕組みを確立し行うべきである。バイオリソースは企業における研究開発にとっても必要不可欠であり、今後産学連携の推進による持続可能なバイオバンクシステムを構築していく必要がある。

（５）動物モデル

従来の、線虫、ショウジョウバエ、魚類、齧歯類などを用いたモデルは、各々のモデル動物の利点を生かし、今後も推進する必要がある。例えば、全ライフステージを通じた精神・神経疾患のメカニズムを解明するには、比較的寿命の短い動物モデルが適している。

一方、ヒトの脳神経疾患の治療に応用可能な動物モデルの開発が切望されている。しかし、齧歯類を初めとする今までのモデルは、ヒトの治療への応用に関し、様々な問題の存在が露わになっている。まず精神活動・高次脳機能のみならず、運動系まで、齧歯類とヒトでは大きく異なる。さらに、血管系、免疫系、遺伝子やその制御系まで、その違いは枚挙に暇がない。これらの差異は、治療を考える上で、大きな障害となっている。よって、現在の疾患モデルを用いるにあたっては、これらの相異を念頭に、そのモデルの限界を理解し、目的を絞り解析する必要がある。

これらのモデルで得られた成果と、実際のヒトの治療研究の間にあるミッシング・リンクを繋げるためには、霊長類を用いた研究が重要である。日本ではコモン・マーモセットを用いた遺伝子改変モデルによる病態・治療研究が推進され、世界に先駆けて脊髄小脳失調症３型の遺伝子改変マーモットセットの樹立に成功した。しかし、霊長類モデルでは、倫理面での規制が厳しい欧米を尻目に、近年、中国が、量的・質的に、その存在感を増している。わが国でも、霊長類の疾患モデルのセンター化の可能性を含み、量・質ともに、危機感をもって整備する必要がある。

また、近年、脳神経系疾患への、環境要因の寄与に注目が集められている。これら環境要因には、腸内細菌叢、日内変動、睡眠、運動などがある。これら環境要因の影響を明らかにするには、まず動物にて、環境要因をコントロールする方法の確立、設備、施設の整備が必要である。

モデル動物の遺伝子改変技術では、遺伝子導入技術、部位空間特異的な遺伝子改変・発現技術、

CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術、二光子顕微鏡と Ca イメージングによる神経回路解析、DREADD やオプトジェネティクスによる選択的回路活性化方法など、目覚ましい進歩がある。また神経変性疾患領域では、異常タンパク質の伝播仮説に基づくモデル形成が進み、わが国も重要な発信をしている。今後これらの技術を標準化し、利用するため、モデル動物開発・維持・供給研究拠点の整備が必要である。さらに、研究成果産物の、より開かれたバンク化を推進し、広く研究者コミュニティが利用できる体制整備が重要である。

モデル動物の解析方法としては、マルチオミックス網羅的解析が主流となり、データ量が爆発的に増大している。また、機能的 MRI (fMRI) やポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET) といった画像解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術などの新技術による解析も目立っている。これらの解析には数理モデル、AI の導入が必要であり、応用数学者の疾患病態研究領域への参入、人材育成を推進する必要がある。さらに、齧歯類、霊長類などの行動・心理学的評価法の確立、その人材育成も必要である。



(6) 核酸医薬・遺伝子治療

神経筋疾患の病態における RNA 制御機構の解明に伴い、RNA 制御治療薬としての核酸医薬は、多くの神経筋疾患に対する革新的な治療法として開発が急速に進んでいる。神経変性疾患に対する最初の

DMT が、2017 年に脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象としたアンチセンス核酸（ヌシネルセン）によって達成されたことは脳神経内科に大きなブレイクスルーをもたらした。また、ATTRv アミロイドーシスを対象とした siRNA 薬として、2019 年にパティシランが、2022 年にブトリシランが承認された。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象としたスプライシング制御型アンチセンス核酸（ビルトラルセン）が 2020 年に承認され、日本発の初めての核酸医薬となった。2020 年には、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療薬オナセムノゲンアベパルボベク（ゾルゲンスマ®）が、遺伝子診断を受けた未発症例を含め SMA に対して承認された。2023 年には、SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症に対して、アンチセンス核酸（トフェルセン）が米国 FDA に承認された（日本では未承認）。

mRNA ワクチンは、COVID-19 に対する開発が急速に進み、全世界の感染拡大阻止に大きく貢献した。また、アンチセンス核酸、siRNA、mRNA 医薬以外にもマイクロ RNA 関連医薬、アプタマー、デコイ、ベイト、CpG オリゴ、など核酸医薬の新規のモダリティも次々に開発されており、その標的分子制御の様式や応用性は幅広く、神経変性疾患、筋疾患、ウイルス感染症、神経免疫疾患、虚血性疾患、腫瘍性疾患など多様な神経筋疾患を対象とした研究開発が進行している。

核酸医薬は、分子設計から開発品の選定まで他のモダリティと比較して、速やかに進めることが可能であり、COVID-19 に対する mRNA ワクチンが短期間で開発されたことから証明された。最近注目を浴びた事例として、神経細胞内セロイドリポフスチン症の 6 歳の少女に対して、カスタムメイドのスプライシング制御核酸（milasen）が開発され、2018 年に FDA に承認されたことが挙げられる。究極のカスタムメイド治療薬（N-of-1 治療）である点に加え、遺伝子変異の同定から薬事承認までの期間が約 1 年といった迅速な点も特筆すべき点である。遺伝性の中枢神経疾患の約 10%がこのようなカスタムメイド治療の対象となり得るとされており、日本の未診断疾患イニシアチブ（IRUD）を含めた疾患レジストリと連携した神経遺伝性疾患のゲノム医学研究からカスタムメイド治療には、核酸医薬は適していると言える。また、核酸医薬による脳神経疾患治療には、中枢神経系への移行性が重要となるが、血液脳関門を通過する核酸医薬の開発など、薬剤送達技術も着実に進歩している。

核酸医薬の開発に際しては、新規の人工核酸や化学修飾の開発が、その医薬品としての性能に大きく影響するが、日本の核酸医薬の基礎的な化学技術は世界でトップレベルにあり、2019 年以降の AMED の創薬基盤として最重点分野に挙げられている。今後、日本が核酸医薬の開発で世界のリーダーになるために、医学、薬学、工学、化学などの分野横断的な基礎研究体制の充実、レギュラトリーサイエンスを含めた産官学での創薬基盤の社会的な整備が求められている。また、核酸医薬のヌシネルセンの薬価は 949 万円（3 回/年）、遺伝子治療薬のオナセムノゲンアベパルボベクは 1 億 6707 万円（1 回のみ）と極めて高額であることから、医療経済に与える影響に係る議論も引き続き重要である。

（7）iPS 細胞研究と細胞治療

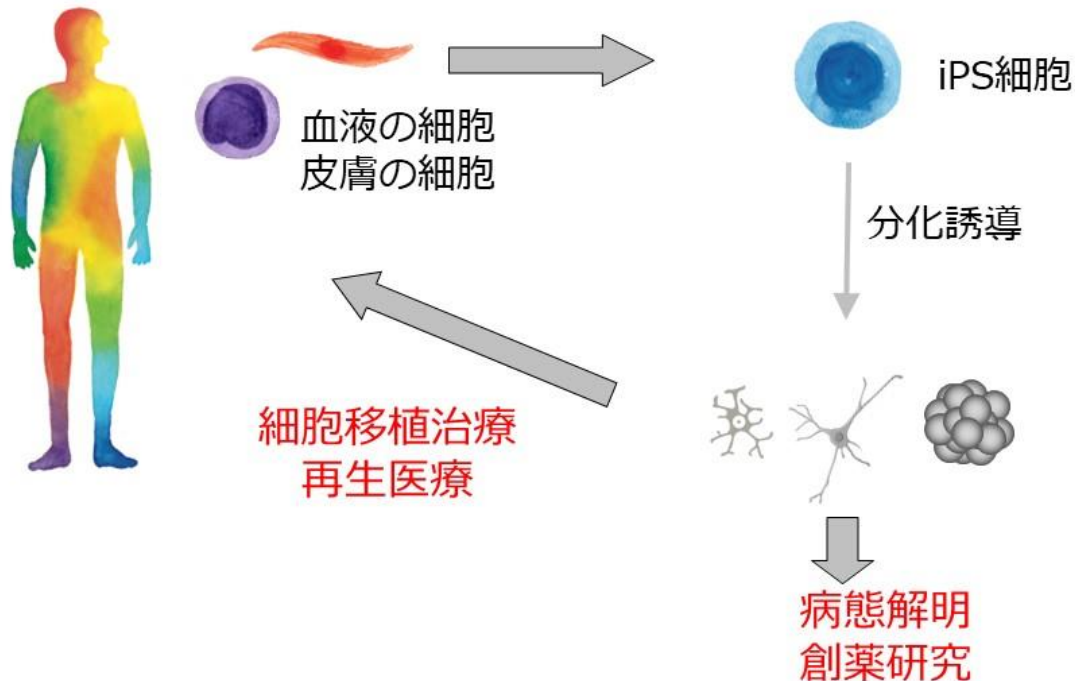
2007 年に、ヒト iPS 細胞とその作製技術が誕生した。iPS 細胞を用いた医療への応用は 2 つの方向性がある。iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究と細胞移植治療・再生医療である。脳神経内科領域におけ

る iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究は、2008 年のハーバード大学からの遺伝性 ALS 患者 iPS 細胞の作製を皮切りに、神経変性疾患を中心として進められてきた。患者 iPS 細胞から病態を再現するモデルを構築、そのモデルを用いた治療薬候補の評価やスクリーニングが実施されるようになった。特に、iPS 細胞モデルを用いて、既存薬を別の疾患の薬に転用する drug repurposing を行うための研究開発が進められている。脳神経内科領域においては、わが国でも、現在、この方法で同定された治療薬候補の臨床試験が、ALS について 2 件、家族性アルツハイマー病について 1 件、実施され、それぞれの試験結果に基づき、次相の試験が準備中である。新たに、前頭側頭葉変性症について 1 件の試験が準備されている。

さらに、iPS 細胞モデルは、これまでの低分子化合物に加えて、核酸医薬、遺伝子治療ベクターなどの新たな治療モダリティの評価に利用されている。iPS 細胞から作製した 3D オルガノイド技術が進展し、動物への移植により周辺の脳組織とのネットワーク形成が報告され、また、大脳と線条体、あるいは大脳と脊髄など、複数の部位のオルガノイドを融合させたアセンブロイドによるヒト神経機能・ネットワーク解析の基盤が構築されている。これらの基盤技術により、ヒト病態解明・創薬研究の新たな展開が期待されている。

iPS 細胞を用いた細胞移植治療・再生医療は、2014 年、世界に先駆けてわが国において、滲出性加齢黄斑変性症患者に対して、iPS 細胞から分化誘導した網膜色素上皮の移植手術から始まった。現時点で、腫瘍化などは報告されていない。脳神経内科領域においては、2018 年に、パーキンソン病患者に対して、iPS 細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞の移植手術が実施された。2021 年は予定されていた合計 7 名の患者さんへの細胞移植が完了、2023 年末、細胞移植後の検査・観察が終了、2024 年に結果が公表される予定である。2021 年には、亜急性期脊髄損傷患者に対して、iPS 細胞由来神経前駆細胞の移植手術が実施された。iPS 細胞など、幹細胞を用いた医療は、新たなルールが必要とされ、2014 年に、わが国では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「医薬品医療機器等法」という法律が施行され、治験を行う際の特定認定再生医療等委員会での審査の義務化、条件および期限付承認の設定などが行われている。これらの法律的な仕組みの中で、わが国においては、現在、神経・筋疾患や脳血管障害などの領域でも、iPS 細胞を用いた細胞移植治療の開発が進められている。

iPS細胞の医療への応用



©京都大学iPS細胞研究所

(8) 人工知能(AI)・数理モデル

AI は 1956 年に提唱された。AI の概念が包含する領域、意味、内容は非常に多様であるが、大きく分けて 1) 人間のような意識や思考を持つ AI を研究する流れと、2) 特定の目的に特化した AI (画像認識、音声認識、囲碁、将棋など) を研究する流れがある。前者は、ロボット工学の進歩とあいまって身体的負担の大きい神経変性疾患の介護や日常生活の支援に大きな役割を果たす可能性がある。後者については、2000 年代に入り、コンピューターや GPU (画像処理に特化した計算処理を行う演算処理・プロセッサ) の著しい性能向上、ディープラーニング、特に畳み込みニューラルネットワークの発展が相まって、AI を用いた画像認識技術は特に革新的な進歩をとげた。近年、FDA も複数の技術を認可し、脳神経疾患領域では、CT を用いた急性期脳卒中の診療において世界的に重要な成果が上がっている。

ディープラーニングは、データそのもので学習されるため、それまでの AI のように人がデータから特徴的な表現を抽出する膨大な手間がなく、画像のように符号化された大量のデータを取り扱うことができる領域との相性が良く、更なる発展が期待される。しかしながら、データ数の少ない希少疾患への対応や、ディープラーニングを組み立てる層の数、フィルターの数や深さに最適解はなく、例外的なデー

タに対する処理機能にも限界がある。また一般的には二次元のデータが対象となっているなど、脳神経疾患全般で応用されるには解決すべき問題が多い。

脳神経疾患領域では、ゲノム・オミックス情報、モバイルヘルス生命情報、電子カルテの普及による膨大なリアルワールド情報、脳 MRI、脳磁図、脳波など多様なモダリティを用いた脳内神経回路情報など多次元に渡る情報、高感度タンパク質 PET や神経伝達物質に関連する空間的信息など、ビッグデータ解析を必要とする研究や医療が急速に広がっている。この 2 年の間でも、脳梗塞の再発予測や超早期 MRI 診断最速化、てんかんの診断や病型分類、認知症の早期診断や発症予測、パーキンソン病における AI を用いたモニタリングシステムに基づくリハビリテーションの最適化や自宅における運動状態の評価など、枚挙に暇がない。

今後、実臨床の現場において、モバイルヘルス情報としての自然言語、自宅における動きに関するセンサー情報、スマートウォッチを用いた心拍数や行動状態、**eye tracking** などのデータを包括的に含有する必要性や、血液、尿、皮膚などのバイオサンプル解析結果から得られる情報、環境や社会状況に関するデータを含有する必要性が高まることは容易に想定される。また、それらを取り入れることが出来る次世代の電子カルテシステムの構築を含めたスマートホスピタル構想の取り組みを加速させることは、脳神経内科領域に因らず、喫緊の課題である。

一方、それぞれの次元、次元と次元の間には、既存の概念にフィットしない非線形で複雑なネットワークや、時系列データが含まれているため、各次元が不適切な仮定に基づく統計手法で検討されると誤った結論となる危険性がある。このため、対象となる現象、データ生成のルール、変数間の関係性などを適切に模擬できるような数理モデルを構築する必要がある。さらに、**common disease** の手法を **rare disease** の多い脳神経疾患に当てはめるには、パラメータ数に対してサンプル数が少ない問題（新 NP 問題）をより適切に解決する方略を開発していく必要がある。

また、生成系 AI の普及には目覚ましいものがあるが、特に言語モデルや画像生成 AI の利用に関しては、いくつかの問題点がある。特にデータの質と量に依存する精度、多様な臨床像を呈する神経変性疾患に対する診断や治療計画の複雑さへの対応、医療倫理への適合性、患者のプライバシー保護、そして最終的な臨床決定への AI の統合に関する医師の関与などである。これらの課題は、AI 技術のさらなる発展と共に、適切なガイドラインと規制策の導入により克服される必要がある。

いまだ未解明な課題の多い脳神経疾患領域において、それを解決する糸口となる新しい知見や、精緻医療の実現へ向けた核心は、多次元なビッグデータが織りなす複雑なネットワークの中に存在する可能性がある。本領域に精通した専門家の参入により、数理モデル構築に基づいた AI 研究が定着・発展することは、極めて重要である。

（９）根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー

神経筋疾患領域では、難病の医療提供体制整備の一環として遺伝学的検査の保険収載が順次進められており、さらには AMED の IRUD 事業による未診断症例の遺伝学的解析でも神経筋疾患がかなりを占め

るなど、ゲノム研究の医療への実装化が進んでいる。また、これまで症状改善薬すらなかった希少遺伝性疾患においてむしろ DMT の開発に成功し承認されていることから、これら疾患の早期発見・診断とそれによる早期治療開始が求められる時代となってきた。また、不可逆な病変が少なく有効性がより高いと思われる、未発症者や遺伝的リスク保有者を対象として、いわゆる先制治療を目指した開発研究、一部では臨床治験が行われている。このような現状を背景に、ゲノム医療の実用化、質の高い臨床遺伝医療の提供を行うための体制を検討する研究に積極的に取り組まねばならない。

遺伝性神経筋疾患の多くは成人期発症であるため、診断時にはすでに子の世代が存在することが多く、血縁者の発症前診断や保因者診断が大きな問題である。これらのアットリスクの血縁者には、認定遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医が中心に対応してきたが、ゲノム医療の発展と共に発端者の遺伝学的検査に直接携わる脳神経内科医やその他医療職、さらには検査を受ける患者及びその家族のゲノムリテラシー向上のため、臨床遺伝領域の専門家と協力しながら学会として主体的に取り組む必要がある。また、これまでのモデルは、「根治療法のない神経難病」に対する、心理・社会的側面を重視した慎重な遺伝カウンセリングであった。今後、治療開発研究の一部として行うものや、DMT が確立した疾患の発症前診断や保因者診断など、治療法開発時代を見据えた遺伝カウンセリングの方法とその体制整備が必要である。重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査についても、関係学会・関連職種とはもちろんのこと、心理・倫理・法律の専門家、開発企業、規制当局・保健行政、さらには患者当事者や市民を交え検討を重ね、慎重かつ適切に対応することが求められている。

多因子遺伝病とされる孤発性脳神経疾患についても、ゲノム研究の進捗により単一遺伝子疾患と同様に新たな展開を迎えている。アルツハイマー病における *APOE*、パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2*、進行性核上性麻痺における *filamin-A* などのバリエーションが疾患の遺伝的要因として明らかにされてきている。これらの成果はハイリスク集団への予防的介入など Precision Medicine 推進につながることで期待される一方で、種々のゲノム検査ビジネスにも利用される危険性もある。アルツハイマー病など頻度の比較的高い疾患では対象者は多く、その影響も大きい。患者・社会のゲノムリテラシー向上、一般の医療機関の医療職のゲノム情報理解と伝達能力の涵養、検査の体制とその質の保証、商用利用の規制など、産官学連携体制をいかに整備するかも重要な課題である。わが国においてゲノム医療を進展させるために 2023 年 6 月 16 日に「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（ゲノム医療法）」が公布、施行されたが、日本神経学会においても遺伝医療に関する課題対策委員会を組織し、脳神経内科領域におけるゲノム医療の実用化を図っている。

（10）バイオマーカー

脳神経疾患の高精度診断および根本治療法の確立は喫緊の課題であるが、実現するためには疾患をバイオリジカルに理解することが重要である。そのためには診断と病理を正確に反映するバイオマーカーの開発が必須である。本提言では最新のバイオマーカー研究の進捗状況について述べる。脳神経疾患の

頻度は高く、一般診療で良く遭遇し、的確な診断及び治療が求められる。そのような状況で、いまだ、脳神経疾患は基本的には神経学的所見の評価に基づいて診断され、脳神経内科専門医以外では診断が困難になる事態がしばしば生じる。また、治療の評価についてもアウトカムの多くは運動機能や認知機能など臨床症状の改善を指標としている。しかし背景病理の重症度とこれらの症状との対応は個々の症例で異なり、また脳神経疾患は症状が多彩で経過にも個人差があることなどから、症状のみでの評価では不十分である。さらに、この多様性は個別化医療の必要性に繋がり、そのためには患者層別化が必要であるが適切な指標は無い。上記の問題点から、客観的に症状を診断し経過観察が行えるようなバイオリジカル診断システムを構築する必要がある。そのためには、疾患の診断及び進行の状況を正確に反映するバイオマーカーの開発が重要である。PMDA より提唱されているバイオマーカーの定義とは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」としている。[<https://www.pmda.go.jp/files/000155839.pdf>, Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95]

バイオマーカーの用途として、診断、予後予測、薬力学評価、サロゲートマーカー、モニタリングマーカー、患者層別化、安全性や毒性評価などが挙げられる。これらのバイオマーカーには臨床所見、遺伝子、血液/尿/脳脊髄液より得られる代謝産物・蛋白・抗体・ペプチド、MRI、PET、SPECT といった神経画像などが含まれる。また最近では、表情や会話パターンを AI が解析して認知機能を推定するようなデジタルバイオマーカーも新しい領域として活発な研究が行われている。

現在までに開発された脳神経内科領域におけるバイオマーカーは、診断および治療のパラダイムシフトを引き起こしてきた。例えば、脳血管障害における拡散強調 MRI 画像は急性期脳梗塞の診断を革新的に向上させた。神経免疫疾患においては抗アクアポリン 4 抗体やミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体の発見は多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患を鑑別することを可能とし、新たな層別化診断によって治療方針が異なることを明らかにした。また、自己免疫脳炎に関する各種自己抗体の発見は多くの診断困難な脳炎を一連の疾患群として同定することを可能とした。神経変性疾患領域については、APOE 蛋白によるアルツハイマー病を始めとした認知症の予後予測、ダットスキャンの開発によるパーキンソン症候群の診断向上への寄与、アミロイド PET、タウ PET の開発における認知症疾患の診断、脳脊髄液タウ蛋白や脳脊髄液 β アミロイド蛋白の定量による認知症疾患の鑑別、髄液、唾液腺、皮膚、血液における α シヌクレイン seed amplification assay (SAA) によるパーキンソン病及び関連疾患の鑑別、血液ニューロフィラメント L の測定による神経変性の把握などが可能となっている。現在、アルツハイマー病では、 β アミロイドの検出を「A マーカー」、タウの検出を「T マーカー」、神経変性や神経障害を「N マーカー」として、これらのバイオマーカーにより A/T/N 分類を定め、バイオリジカルに疾患ステージングを行う国際的な診断・層別化の枠組みが、研究領域では標準的なものになっている。また、ハンチントン病では CAG リピートの数と臨床症状の相関を示し、疾患の進行をステージングしている。パーキンソン病に於いても SAA による α シヌクレインシードの検出、ダットスキャンや神経メラニン画像によるドパミン神経変性の検出、リスク遺伝子の検出を軸にバイオリジ

カルな診断と疾患ステージングが提案されている。しかしながら、脳神経領域の診療向上に寄与する優れたバイオマーカーの多くは診断に関連したものであり、病態の進展予測、治療効果の判定など正確なバイオリジカルステージングを定めることに資するバイオマーカーは未だに不十分である。例えば、脳卒中の発症前予測が簡便に出来るバイオマーカーや、神経免疫疾患の進行を予測するマーカーの開発などが必要である。さらに、神経変性疾患のマネージメントにおいても、診断、治療、重症度、疾患モニタリングバイオマーカーの開発が課題である。今後、統計学およびAIの発展により、ビッグデータを層別化し次元削減などを行うことで、マルチモーダルなデータを一元化し数理モデルを作成し、診断、治療選択、予後予測について数値化されたバイオマーカーが開発されれば、未来型のテーラーメイド医療を実現できる可能性がある。

また、高齢化社会を迎えて、マスクリーニングに応用できる簡便かつ非侵襲的なバイオマーカーの開発もニーズが高い。しかし、脳神経疾患領域においては、これまでは画像・脳脊髄液バイオマーカーが主体であり、神経画像はコストが高く、超高齢社会における医療費の高騰に関係し、脳脊髄液は侵襲が大きく、専門医による施行が必要であり汎用性が低い。一般的な診療へ利用可能にする場合、血液や尿などから得られる簡便な体液マーカーの充実が必要である。

今後、これらの問題点を解決できる神経領域のバイオマーカーの開発について強化をしていく必要がある。中でも、他の動物種にも **translatable** なバイオマーカーの開発およびバイオマーカーによる層別化治療の開発は急務である。



（１１）神経病理

神経病理は脳神経内科、精神科、脳神経外科疾患の正常からの逸脱を評価する。精神科領域の神経病理は脳神経内科では臨床神経症候学がそれにあたる。それに加え、体液バイオマーカー、神経放射線画像、末梢神経・筋、皮膚生検、剖検診断が含まれる。疾患発症の最初から最後まで患者・介護者に寄り添い、QOL を高める努力を行い、死亡時剖検診断で最後の貢献をし、フォローする過程で得られたリソースと、剖検で得られた脳・脊髄・末梢神経・筋・全身臓器リソースにより、疾患の根治療法の開発を目指すことが目的である。日本病理学会との協力の元、全身剖検診断を基盤にしたブレインバンクリソース構築は、国際的に類をみない。欧米においてブレインバンクは死後脳のためのリソース構築であり、主に理学博士が診断でなく所見として記載する点で質が問題となる。しかしパテント獲得のための戦略物資として、国家レベルでの研究費援助とネットワーク構築により、数の点でわが国を凌駕しており、量より質の戦いを余儀なくされている点、改善が必要である。

わが国の神経病理診断は、日本神経学会が日本神経病理学会の協力の下、オールジャパンで取り組んできた、プリオン病サーベイランスが基盤を形成している。臨床診断として、神経症候学、放射線画像、体液バイオマーカー（RT-QuIC を含む）、ゲノム解析が、剖検診断として、免疫組織化学、凍結脳を用いた免疫化学、マウスへの伝播実験が基本となる。アルツハイマー病を含む神経変性疾患は、プリオン病をプロトタイプとする仮説が支持を得ており、神経病理学会ブレインバンク委員会の指導はプリオン病サーベイランス委員会に準じている。

劇的に進歩している画像と臨床の経時変化、最終病理を組み合わせる手法は動的神経病理と呼ばれる。神経放射線学会、神経科学会の協力の下、形態・機能画像、fMRI などとの関連を追及することで、診断のみならず病因追求にも貢献が期待されアルツハイマー病疾患修飾薬の開発と実践で用いられているアミロイド PET は、献脳同意登録者の生前画像と剖検所見の対比による実証研究により実用化されたものである。

蛋白・ゲノム解析と形態病理を結びつける手法は分子病理と総括される。これらは神経化学会、遺伝子治療学会、神経学会、神経病理学会が緊密に協力することで推進している。大規模ゲノムデータベースとの連携では、バイオバンクジャパン参加者を生前献脳同意登録にリクルートし、包括的ゲノム研究を行う試みが最近スタートし、発展が期待される。

ブレインバンク生前献脳同意登録を推進することで、希少疾患を含む難治性脳神経疾患の剖検例の確保と、診断確定によるバイオリソース・ブレインバンクリソースの品質管理が可能となる。疾患の自然歴調査にも貢献しうる。早期診断手法の開発治験、神経治療の薬開発治験へのリクルートと、最終診断による実証研究が出来る点で、極めて重要な位置を占める。自分の世代では無理でも次世代に希望を託す命のバトンを運ぶ運動は、患者・医師・研究者の希望である。また診断の確定した多数のブレインバンク登録例を用いた統計研究は統計神経病理と呼ばれるが、Braak の Alzheimer 型神経原線維変化の進展ステージ分類のように、疾患の全体像を把握し、治療戦略を組み立てる上で大きな役割を果たしている。わが国のブレインバンクでも同様の国際貢献努力を継続している。

小児期発症発達障害・神経筋疾患に関して、米国では小児神経専門医脳神経内科医が密接に協力するかたちで対応しているが、わが国においてはこの部分の構築が未熟である。神経病理はこの全ての経過をみる責任を持つ点で、橋渡しを行うことが使命である。わが国では国立病院機構を中心に努力を継続しており、体制の強化が求められる。

ブレインバンクを維持し継承する次世代若手育成のため、日本神経病理学会は認定医制度を 2020 年度に発足させ、日本病理学会の協力を得て、全国に神経病理教育拠点を構築し、認定医登録を推進している。これは未来への希望であり、維持・発展をしていく必要がある。

(12) 脳機能画像研究

人の脳をシステムとして理解し、どこがどのような関連を持って異常を呈しているかを明らかにするために、ヒトの脳のより詳細な地図を作製しようとするプロジェクトが推進されている。その一環として、解剖学的、機能的な神経回路網を同定する研究「コネクトーム（神経回路の地図）研究」が行われており、疾患の診断や病態把握への応用が検討されているほか、従来とは異なる脳領域の役割も報告されている。さらに、わが国で提唱された「デコードドニューロフィードバック」法をはじめとし、ネットワーク情報に基づいて脳の状態を望ましい方向に導く技術の医療応用も提唱されている。

通常使われている 3 テスラをしのぐ超高磁場の MRI 機による、組織学的な脳構造や線維連絡の解析ならびに ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{23}Na などの脳内安定同位元素の画像化も期待されている。現在、日本では 7 テスラ機が数台稼働しているのみで 9.4 テスラ機は稼働しておらず、日本の神経画像研究を世界最先端の水準にするためには、9.4 テスラ機の導入ないしは独自開発がもとめられる。

脳をシステムとして研究するために基盤となるコネクトーム研究は、海外に比して遅れている。この原因の一つに、従来の画像解析とは桁の異なる大容量で顕著な多様性を有するというデータを処理するために重要な情報工学者や MR 物理士など人材が少なく、また医学教育でも十分に引き上げられていないことがあげられる。わが国でも精力的な人材の育成と脳画像研究拠点の整備、ならびにこれらを支える大型予算確保が必要である。また、コネクトーム解析で用いるビッグデータは、AI 技術との相性が良いと期待されるが、AI や数理に精通した神経研究者や脳神経内科医の育成も急務である。

PET は多様な脳内環境変容を定量的に可視化する画像技術である。神経変性疾患においては、病態評価に基づく発症前を含めた超早期診断、客観的な病期評価、予後予測における有用性が示されているほか、疾患修飾薬開発など創薬過程において不可欠な基盤的技術となっている。我が国でもタウに引き続き、シヌクレインを可視化する技術開発が進んでおり、当該分野においては国際的にもトップレベルの高い競争力を持つ研究推進がなされている。さらに神経変性疾患の脳内エピゲノム変化を評価するために、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を標的とするリガンドや、脳内環境の恒常性を評価するために、オートファジー-リソソーム系を標的としたリガンドの技術開発も萌芽しつつある。また高い空間分解能を有しながら、開発コストと被ばく線量の低減が可能な脳撮像に特化したわが国初の PET 装置も開発され、販売も開始されている。今後、わが国において脳神経疾患克服を目指した研究の推進に資する

脳画像研究を実現するためには、①中枢領域における PET の保険適応拡大、②臨床施設に現存する PET の脳研究への活用、③サイクロトロンや高解像度の PET を備え、多様な PET リガンド開発ならびに解析の技術を有する脳画像研究拠点の老朽化対策を含む緊急整備、④高性能な国産 PET リガンドならびに装置の普及促進などが求められる。

最後に今後わが国への導入ないしは技術開発を検討すべき画像技術としては、①精緻な PET 画像が得られ脳代謝と脳形態の同時撮像も可能な超高磁場 MRI と PET を組み合わせた PET-MRI、②撮像場所を選ばず、集中治療室などにおける持続的な脳機能モニターを可能とする光画像法や音響画像法、③海外で利用可能となった撮像法、製剤、解析技術などをタイムラグなく導入できる仕組みの構築などがあげられる。分子病態研究と先駆的脳画像技術を用いたシステム神経学研究を統合し、世界に伍する脳神経疾患研究を精力的に推進していくことが期待される。

(13) ニューロ・リハビリテーション (ニューロモデュレーション)

我が国が世界に類を見ない少子化および急激な高齢化を迎えて、健康寿命（障害調整生命年：DALY: Disability-Adjusted Life Years）を延ばし、医療費・介護費用の軽減を図りながら、高齢者の雇用による労働力を確保することは、最優先の課題となりつつある。近年急増している介護保険利用者の最大の原因は脳卒中と認知症である。脳卒中は、昨年死因の第3位から4位になったが、平成16年（2004年）には169万人であった患者数が現在推計約300万人と急増している。脳卒中は、発症すれば社会復帰できる患者は約3分の1に限られ、社会や家族の負担になるばかりか、本人の尊厳の喪失などQOLに与える影響は極めて大きい。

このような状態にリハビリテーションが極めて有用である。また近年では、神経変性疾患の治療にも有効であるというエビデンスが揃いつつある。この点から、脳病態・脳神経回路の深い理解に立脚した様々な神経科学的知見・工夫を加味したニューロ・リハビリテーションを行うことで、効果を増強することが可能となってきた。例えば、脳神経内科主導でおこなったボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床試験で、世界で初めて、その安全性・有効性を証明し、世界に先駆けて、本薬剤の下肢痙縮に対する認可を得た。これは、米国から見学者が来るなどの「逆ドラッグラグ」が生じている。また、特殊なリハビリテーションと併用することにより、寝たきりの脳卒中後遺症患者を歩行可能にすることにも成功している。反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法は脳卒中をはじめとする脳神経疾患に対する有効性が示されている。脊髄小脳変性症のような有効な薬物治療の乏しい神経難病においても、我が国が主導して集中リハビリテーションの効果を立証し、診療ガイドラインにも掲載されている。さらに、我が国の先端医療技術開発特区で開発され、極めて安全性・有効性の高い新世代ボツリヌス毒素製剤（A2NTX）などの先進バイオテクノロジーを用いた治療薬の開発、我が国の得意とする HAL®（Hybrid-Assisted Limbs）などのパワードスーツ（ロボットスーツ）をリハビリテーションに応用する技術開発などが進んでいる。医療用 HAL®については2023年10月に HTLV-1 関連脊髄症及び遺伝性痙性対麻痺の2疾患の適応追加が承認され、実臨床でも幅広く活用されるようになっている。この先行して

いる利点を生かし、神経細胞の可塑性・脳神経回路の再構成といった最先端の脳神経科学を臨床に応用して、①様々な脳神経疾患における標準的ニューロ・リハビリテーションの構築、②ニューロ・リハビリテーションと新しい技術との統合的活用法の開発、をめざす。それにより我が国での DALY を延ばしながら新しい医療産業の創出をも計る。

(14) ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)

神経筋疾患によって喪失した感覚・運動機能をはじめとする様々な身体機能を人工回路にて補綴・再建・増進する技術である BMI は、脳と様々な情報通信機器との直接的な結合を可能にすることにより、ALS や筋ジストロフィーなどを含めた様々な脳神経疾患における機能障害を飛躍的に改善させることができる画期的な技術である。

BMI には、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型 BMI のほか、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器への情報伝達をバイパスすることによって運動・コミュニケーション能力の補綴を行う運動制御型 BMI があり、重症 ALS 患者を対象とした臨床研究では脳内埋込型電極を用いたロボットハンドの操作なども可能となっている。運動制御型 BMI 技術の実用化にむけて解決すべき技術的ハードルとしては、①安全で長期的に安定した脳情報測定方法の確立、と②高精度で安定した脳情報解読技術の確立、の2点があげられる。①の脳情報測定方法に関しては、脳内電極や硬膜下/硬膜外電極などの侵襲的ではあるが、精度の高い測定方法（侵襲型 BMI）と、脳波、fMRI、NIRS（光トポグラフィ技術）などを用いた精度は低い非侵襲的な測定方法（非侵襲型 BMI）があり、それぞれの疾患や病態に応じたニーズの違いによって最適化された手法が選択される状況が望まれる。近年、侵襲型 BMI として、米国 Synchron 社が開発した血管ステント型 “Stentrode” の臨床試験が4名の患者で実施され成功を収めたと報告されている（Mitchell et al, JAMA Neurol 80:270-278 (2023)）。さらに米国 Neuralink 社が開発した埋め込み型チップ “N1” も臨床試験を開始したと報道されている（2024年1月30日付、Elon Musk 氏の X より）。他方、②の脳情報解読技術の確立に関しては、脊髄損傷や筋ジストロフィーなどの脳実質の機能が保たれる疾患と、脳卒中や神経変性疾患などのように病理学的な変化が脳におよぶ疾患とで各々最適化されたアルゴリズムの確立が望ましい。最近では、この脳情報解読技術を用いて脳内の機能異常を視覚・聴覚などの感覚刺激として提示し、被験者が随意的に脳内の機能異常を矯正するニューロフィードバックと呼ばれるアプローチについても検討が進められており、NIRS などの非侵襲的脳機能画像を用いた手法による脳卒中後片麻痺後の機能回復促進効果などが明らかになっており、より安全で安価な補完的治療法としての臨床応用が期待されている。

BMI 研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国において BMI 研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している脳神経内科をはじめとする臨床医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野や AI に関する技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、オールジャパン体制で研究推進を進める必要がある。

(15) 医療と介護・福祉

本提言は、脳神経疾患克服のための研究推進に関わるものであり、発症機序の解明に基づく病態修飾治療の開発、遺伝子治療や再生医療を含む根本的治療法の開発、MR ガイド下集束超音波療法など新規対症療法の開発、BMI やロボティクスを含む革新的ニューロ・リハビリテーションの開発などが中心となっている。ただ、それらが達成されるまでにはある程度の時間が掛かると予想され、その間、難治性の脳神経疾患に苦しむ患者を放置することはできない。またそれらが達成されたとしても、医療と介護・福祉の充実が患者の QOL 向上には不可欠である。

脳神経疾患はいわゆる「寝たきり」の最大の原因でもあり、進行性あるいは完治しない疾患を抱えながら、患者とその家族が住み慣れた地域での生活を可能な限り維持していくことができるように、現在利用可能な医療を十分かつ継続的に提供し、介護・福祉との連携による包括的な支援を実現することは極めて重要である。

そのためにまず必要なことは、膨大な種類と患者数の脳神経疾患を担当する診療科としては、約 9,500 名という脳神経内科医数、約 6,000 名という専門医数は絶対的に不足しており、脳神経内科医の充足である。特に、脳神経内科の独立した講座のない医科大学あるいは医学部がまだ 13 カ所存在しており、その地域では脳神経内科の卒前・卒後教育や診療を十分に行うことは困難である。このような、脳神経内科講座がまだ整備されていない大学での同講座の設立が特に必要で、脳神経内科専門医の少ない地域の解消に繋がると期待される。

また、多彩な脳神経疾患についてそれらの適切な診療を全ての患者に供給できるよう、脳神経疾患に関する医療供給体制などについて改善を進める。上述の新規治療の導入で変化する医療連携を速やかに構築することは重要な課題である。さらに、介護・福祉分野との地域性をも考慮した相互の連携についても研究を進めることが、目の前の患者の ADL と QOL の向上には必須である。具体的には、前述の疾患研究拠点を中心とした疫学研究・臨床研究拠点のネットワークを活用すべきであり、その充実が必要である。

加えて新型コロナウイルスパンデミック後の脳神経疾患に対する新しい医療体制の構築に関する研究が必要である。慢性疾患が多い脳神経内科領域では、医療資源不足を補う良質な遠隔診療の導入が求められている。またリハビリテーションを要する患者の診療、嚥下障害を呈する患者の診療、感染予防措置の取れない認知症患者の診療も課題が多い。さらに状況の長期化に伴う患者、家族、医療者の精神的ストレスへの対処も喫緊の課題と言える。新型コロナウイルス感染者の神経後遺症 (brain fog などの long COVID) に対する医療体制の構築も必要である。ポストコロナの医療と介護・福祉のあり方についての研究は極めて重要である。

最後に我が国は度重なる水害や地震などの災害に見舞われていることから、難病を含む脳神経疾患患者の災害支援に関する研究がきわめて重要である。災害発生時における難病患者支援に加え、平時からどのように準備し、支援体制を構築するかは喫緊の課題と言える。

(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス

生命現象はゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、そして疾患を含むフェノームというレイヤーにより構成される。多レイヤーを“システム“として理解するには手法的限界があった。近年、次世代シーケンサーや質量分析機の登場により、それぞれのレイヤーを網羅的に解析することが可能になり、それと同時に生命現象をシステムとして捉えるバイオインフォマティクス的方法論が確立しようとしている。レイヤーをまたぐ様々なオミクスデータを用いた研究をマルチオミクス解析と呼び、数多くの生命現象、疾患解明に貢献してきた。たとえば、ゲノム情報のみから行われてきた GWAS は近年、エピゲノム情報、トランスクリプトーム情報との統合により大きく解釈性が向上している。さらに、近年開発されたシングルセル解析では複雑なヒト疾患や神経現象を1細胞レベルの精度で観察することが可能となっている。これらの技術革新により、脳神経疾患の時空間オミクスなどを通じて病気の進行を予測するシミュレーションを開発することが可能になると考えられる。

近年、学術雑誌や研究資金配分機関により、研究データの共有・公開（オープンデータポリシー）が求められている。そのため、公共オミクスデータベースから多くの公開データを取得して研究に活用できるようになった。オミクス情報が増加するに伴って脳神経内科学領域でも情報解析の実施を行うバイオインフォマティクスの重要性が年々高まっている。オミクス情報解析を取り扱うバイオインフォマティクスには生物学、遺伝学に加え、統計学、計算科学、情報工学の幅広い知識と高度な専門性が要求される。脳神経内科学領域でバイオインフォマティクスを扱える人材は極めて不足している状況であり、人材育成が急がれる。また、複雑な疾患理解や個別化医療の実現のためには、学会主導でブレインバンクをはじめとするバイオリソースを全国規模で収集し、データ化、蓄積し、ライフサイエンスの集合知として機能させる枠組み作りとその維持のための資金確保が必要である。

4. 各論Ⅱ（疾患群別）

（1）脳血管障害

トピックス

- 脳梗塞急性期では、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、tPA静注療法と機械的血栓回収療法の併用や単独治療の選別など、有効性を最大化し危険性を回避する治療戦略確立のための臨床研究が進められている。
- 急性期抗血小板療法や、脳卒中再発予防として新たな抗凝固療法の開発など、最適な薬剤選択、慢性炎症などを標的とした再発予防治療などがさらに進められるべきである。
- 磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニューロ・リハビリテーションの研究が進められている。
- 脳梗塞急性期から亜急性期にかけての細胞治療療法の開発が進んでいる。
- 腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中の関係について、疫学、診断法、治療介入戦略などの検討が進められている。

脳血管障害（脳卒中）とは脳血管異常に起因する脳障害である。脳動脈閉塞による「脳梗塞」脳内細動脈の破綻による「脳出血」脳動脈瘤破裂などによる「くも膜下出血」に大別される。本疾患は、わが国の死亡原因の第4位（悪性新生物、心疾患、老衰に次ぐ）要介護性疾患の第2位（寝たきり原因の約3割）を占める。総患者数は約280万人と推定されており、高齢化に伴いさらなる患者数増加が予測されている。超高齢化が急速に進行するわが国において、本疾患の効果的な治療と予防の実現は、喫緊の課題である。

脳血管障害は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、心房細動などの心疾患、喫煙、メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸、慢性腎臓病など多くの危険因子が判明しているが、その関与は個人差が大きく、危険因子間の相互作用も不明な点が多い。最近では、口腔内細菌と脳出血との関連も指摘されている。従来、脳卒中は多因子疾患で遺伝子の関連は薄いとされてきたが、ゲノム解析手法の著しい進歩とともに、HTRA1遺伝子変異と重度の脳小血管病、RNF213遺伝子多型と頭蓋内血管狭窄など、脳卒中発症に関連する遺伝子の特定と治療戦略の探索が進められている。また従来原因不明とされた脳梗塞の大部分は塞栓性梗塞であると考えられ、Embolic Stroke of Undetermined Sources (ESUS)の概念が提唱された。近年、このESUSの概念に関して見解が分かれているが、ESUSの塞栓源である卵円孔開存に対する経皮的卵円孔開存術や心房細動検出の植え込み型心電計が普及している。また、心房細動に対する経皮的左心耳閉鎖術など、新たな医療機器を用いた塞栓源治療が実施可能となってきた。

危険因子の早期発見と治療介入が脳血管障害予防に有効とされるが、一般市民を対象とする生活習慣改善アプローチ」には限界がある。例えば、糖尿病発症後に治療しても脳血管障害発症の予防効果は不十分である。心房細動、脳動脈高度狭窄、一過性脳虚血発作、未破裂脳動脈瘤などは、危険度の特に高い「高リスク群」であるが、適切な治療介入法には課題が多く、一つ一つ丁寧な臨床研究を推進することが必要である。脳卒中危険因子の中では最大のものが高血圧であるが、わが国で実施された脳卒中再発予防のための厳格血圧管理の有用性を検証する RESPECT 研究の結果が発表され、脳卒中再発予防には血圧を 130/80 mmHg 未満に管理する事の有用性が証明された。今後脂質管理をはじめとする他の危険因子管理についても我が国独自のエビデンスを集積していくことが重要と考えられる。非心原性脳梗塞再発予防の抗血小板薬はアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールが従来から使用されてきた。2021年12月、日本人に多いとされるCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいとされるプラスグレルがアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞での使用が承認された。今後、更なる再発予防策の臨床開発が必要である。

急性期治療に関しては、発症後 24時間以内の主幹動脈閉塞の脳梗塞急性期症例に対する局所血栓回収療法（脳血管内治療）の有用性に関するエビデンスが確立され、急性期治療の大きな変革期にある。急性期治療における脳血管内治療の重要性が高まることは疑いようがなく、脳神経内科医の中から脳血管内治療に習熟した医師が育成され、その有用性適応拡大などに積極的に貢献することが期待される。また、発症後 4.5時間以内の脳梗塞に対してはアルテプラゼを用いた血栓溶解療法が行われるが、その恩恵をうけるのは全体の 5%に過ぎず、その効果は限定的である。有効性、安全性の高い新規血栓溶解薬の開発も重要である。海外で開発中のテネクテプラゼはアルテプラゼを上回る血栓溶解効果が報告され、欧米では正式に薬事承認された国も出てきている。わが国でもテネクテプラゼの導入のための臨床研究が実施中であるが、ドラッグラグを最小化する対策が必要である。また、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、内科的治療と外科的治療の組み合わせや順序の最適化など、有効性を最大化し危険性を最小化する治療戦略確立のための臨床研究が国内外で進められている。脳卒中診療体制の充実のため脳卒中・循環器病対策基本法が2018年12月に国会で成立し、2023年3月には第2期循環器病対策推進基本計画が閣議決定された。各都道府県で一次脳卒中センターが認定され、また局所血栓回収療法が可能な施設は一次脳卒中センターコア施設に指定され、救急診療体制の充実が急ピッチで進んでいるが、その中で脳神経内科は脳神経外科とともに主要な役割を担ってきている。虚血脳を保護する脳保護薬の開発は国際的にも停滞しているが、神経血管ユニット保護、脳側副血行促進の観点から新規薬剤、新規治療法の開発を進めるべきである。脳出血に対する急性期降圧療法、外科的治療法の効果、くも膜下出血に対する外科的治療法などについては、脳神経外科との共同研究にてエビデンスを明らかにしていく必要がある。さらに、AI(人工知能)を活用した画像診断補助や再発リスクの評価補助、最適治療法選択補助など、脳卒中診療全般における更なる精緻化、最適化の検討が進められるべきである。

脳血管障害に対する早期リハビリテーションは有効であり、急性期リハビリテーションの均てん化と標準化が進められている。また磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニュー

ロ・リハビリテーションの研究が進められている。

神経再生医療は、脳血管障害では血管、グリア、神経細胞が一塊となって損傷を受けるため容易ではないが、現在、脳梗塞患者を対象とした骨髄系細胞移植治療が国内外で注目されている。今後、iPS 細胞を含む再生医療研究の飛躍的進歩が期待されることから、急性期治療やリハビリテーション医療などとの組み合わせを工夫することにより、新しい治療・予防ストラテジーの開発を推進する。

近年、ヒトの脳の細かい血管系（脳小血管）の特殊性が注目されており、その機能障害は、ヒトの脳機能維持や、血管性認知症、血管性パーキンソンニズム、脳卒中後てんかんや、アルツハイマー病などの変性疾患の分子病態とも密接に関係すると考えられている。この為、米国脳卒中学会や アメリカ国立衛生研究所（NIH）では脳小血管研究に大きな関心が集められ、研究の推進が提言されている。脳の機能的血管である小血管の異常である、アミロイドアンギオパチーや、脳小血管の変性疾患ともいえる脳小血管病について、その診断、予防方法を解明していく必要があるが、遺伝性脳小血管病である皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性遺伝性脳小血管病（CADASIL）に対して、アドレノメデュリンや塩酸ロメリジンを用いた臨床研究が進行中である。

以前から、がん関連塞栓症による脳卒中の存在は知られていたが、近年、腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中に関するレジストリ登録等の研究が進んでいる。日本人の死亡原因の第1位が悪性新生物（がん）、第4位が脳血管疾患であり、両者の合併例も多い。しかし、両者の合併例には、治療介入戦略をはじめとして多くの課題やアンメットニーズがあるため、脳卒中診療とがん診療に関わる多職種による幅広い取り組みと職種間の相互連携が必要である。

(2) 神経系腫瘍

トピックス

- 神経膠腫を中心とした悪性脳腫瘍に対する多角的な治療法の開発が進みつつある。
- 光感受性物質を用いた日本発の光線力学的療法や、交流電場腫瘍治療システムが開発されている。
- NovoTTF などの新規医療機器も保険収載された。
- その他の腫瘍では多くの分子標的治療薬の開発が進められている。

神経系腫瘍の診断と治療は、我が国ではこれまで主として脳神経外科と整形外科が担当している。しかし、運動麻痺や感覚障害などの神経症状を呈したときにまず訪れるのは脳神経内科であり、そこで診断され外科的治療が必要になった場合に外科に紹介されるのが一般的であり、効率的である。

また、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の診断は、コンピュータ技術と医工学の発展と共に画像検査が急速な技術的進歩を遂げ、海外では脳神経内科医の関与が年々増大してきていて、既に英国や米国では脳神経内科が脳神経外科や患者団体と協力して「脳腫瘍診療ガイドライン」を作成するなど積極的な活動を展開している（英国 NICE: National Institute of Clinical Excellence、米国 NCCN: National Comprehensive Cancer Network）。

さらに、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の治療も、全てが手術で治るわけではなく放射線治療や化学療法などの内科的治療も大きな比重を占める。また、2016 年の WHO 脳腫瘍分類は、脳腫瘍にも分子分類が取り入れられ、コンピュータ誘導性サイバーナイフ技術や抗体療法に加え、近年ワクチン療法や癌免疫療法などの新しい内科的治療法が次々と開発されていることと関連し、脳腫瘍にもプレシジョン・メディシンの時代が来たといって過言ではない。今や「内科的に脳腫瘍を治療する」時代に突入しているともいえる。我が国の将来を見据えたとき、不治の病とされてきた神経系腫瘍の治療成績向上のためには、海外と同様に脳神経内科を含むいわゆる「メスによらない」脳・脊髄・末梢神経腫瘍治療の研究の発展が必須である。診療面においても、海外では神経系を専門とする腫瘍内科医（neuro-oncologist）が専ら脳腫瘍の化学療法を行っており、今後我が国でも脳腫瘍を専門とする脳神経内科医を育成していく必要がある。具体的には患者ごとのがんゲノム解析結果をもとにして治療薬を選択する precision medicine、免疫療法に伴う新しい合併症の管理、術後の緩和ケアなど、研究、診療の両面での関与が求められる。

(3) 神経外傷、スポーツ神経学

トピックス

- 急性／慢性外傷性脳症（acute/chronic traumatic encephalopathy: ATE/CTE）の研究が進んでいる。
- 今後、それらの病態を明らかにするために PET などを用いた長期的な調査が必要である。

我が国では、急速な高齢化ならびに地域スポーツの普及に伴って、転倒・外傷による脳・脊髄障害が増加してきている。また、交通外傷は依然として頭部外傷の重要な原因である。このようなスポーツや交通事故が関連した脳・脊髄外傷の診断と治療は、これまで主として整形外科や脳神経外科で行われていた。しかし、急性期の骨折や血腫は別として、脳・脊髄自体の障害については必ずしも外科的治療で改善するものばかりではない。また競技を退いて以降に病態が進行し、頭痛、注意障害、記銘力障害、気分障害、行動障害、運動障害（パーキンソニズム、失調、運動麻痺など）、認知症などの臨床症状を呈することもある。米国では退役軍人で同症状の発症率が高いことも知られている。その病態としては頭部外傷の反復に起因する進行性の神経変性で、病理組織学的変化としてはタウオパチーが主体と考えられている。欧米では ATE/CTE として脳神経内科においても発症機序の研究から実際の診療や予防活動まで行われている。最近 PET によるイメージングも進歩しているためタウなどの蓄積の長期的な観察が可能になっている。わが国でも、このような内科的なアプローチを必要とする急性／慢性外傷性脳・脊髄症の病態解明と治療法の開発については脳神経内科の積極的な貢献が必要といえる。

さらにスポーツ神経学について言えば、ANA Sports Neurology Section Strategic Plan にもあるように、スポーツに関連した神経学的損傷についての研究と治療を行うばかりでなく、脳神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知ることや、神経損傷の神経心理的な後遺症と ADL に及ぼす影響を理解すること、運動のもたらす神経学的な効用を理解することなどは、脳神経内科の大きな役割である。実際にスポーツ神経学で扱う疾患も多岐にわたり、緊急の対応を要する脳震盪、脳挫傷、脳出血、動脈解離ばかりでなく、脳神経内科が扱うべき外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症、イップスなど幅広い。このうちイップスは以前には精神的な要因のみ強調されていたが最近では職業性ジストニアとして認識されておりその病態の解明、治療法の開発が望まれている。

また学生スポーツにおける死亡事故も調査されているが、柔道の頻度が高く、柔道の死亡事故は中学・高校の低学年・初心者が多いことがわかった。脳震盪を生じうるラグビー、アメリカンフットボール、柔道などでは競技におけるガイドラインも作成されている。死亡をはじめとする重大事故に対する防止策の構築に神経学会も関連団体とともに関与していくべきである。

日本神経学会スポーツ神経内科セクションでは、現在スポーツに関連した神経学的損傷のうち、慢性期の神経障害（高次機能障害、認知症、運動障害など）を対象として、診断、病態生理、治療について

検討するとともに、脳神経疾患を持つ患者（てんかん、多発性硬化症、片頭痛、ポリオなど）のスポーツ参加の向上や安全性について検討し、できればそれに関するガイドラインを作成する活動を展開しつつある。

(4) 認知症、高次脳機能障害

トピックス

- バイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的診断基準が提唱された。
- アルツハイマー病の一部の疾患修飾薬がわが国でも承認された。
- トライアル・レディ・コホートの構築が進んでいる。
- 今後、認知症疾患の臨床研究体制の整備が不可欠である。

社会の高齢化に伴い認知症の人の数は急増し、2024年には国内で443万人(65歳以上の高齢者の12.3%)と報告された。さらに、認知症の前段階である軽度認知障害を有する人の数も認知症のそれに匹敵する。すなわち、計800万人もの認知症性疾患を有する患者が存在し、高齢者の約3割は認知症ないし軽度認知障害を有すると推計される。原因の過半数はアルツハイマー病であるが、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など多数の疾患が含まれる。認知症研究を推進し克服することは、高齢化で世界最先端を走るわが国の使命である。

2000年代後半から行われてきたアルツハイマー病バイオマーカーの確立を目指したADNI研究などの多施設共同研究の結実として、2012年にNIA-AAによりアルツハイマー病の診断基準が改訂され、バイオマーカーを用いた前臨床期AD(プレクリニカルAD)の診断が可能となり、さらに2018年にはバイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的な診断基準(いわゆるAT(N)システム)が提唱された。特に研究においては、分子病態の異同や重複を明確にするため、アミロイドβ、タウ、神経変性の3種のバイオマーカーの利用が欠かせなくなった。このようなバイオマーカーを含む臨床研究は、わが国でもJ-ADNIなどが行われてきたが、欧米と比して総じて規模は小さく、件数も極めて少ない。また、アルツハイマー病以外の認知症疾患に対する取り組みは遅れている。理由として、こうした臨床研究は神経心理検査や脳画像を含め評価項目が多く、それに伴い、評価を行う医師や臨床心理士、コーディネーターなど人的リソースの確保や画像診断部門との密な連携が求められること、かかる費用が大きいことが挙げられる。そのため、いかに強固な研究体制を構築できるかが最大の課題である。また、バイオマーカーとして脳の変性病態をより良く反映する脳脊髄液の有用性はいまだ高い状況ではあるが、侵襲の少ない血漿バイオマーカーの妥当性の検証が進められている。

アルツハイマー病は神経変性疾患の中で最も治療薬開発が盛んであるが、現在に至るまで疾患修飾薬の治験は失敗続きであった。その中で、昨今、複数の抗アミロイドβ抗体薬が第2/3相試験で、一部は部分的にだが有望な結果を出している。2021年アデュカヌマブが最近米食品医薬品局(FDA)で認可されたが、効能実証の不確実、アミロイド関連画像異常(Amyloid-Related Imaging Abnormalities; ARIA)などの懸念事項によりわが国での承認は見送られた。しかし、抗プロトフィブリル抗体薬であるレカネマブが昨年FDA、そしてわが国で承認され、臨床現場での使用が可能になった。この流れに即応できるような、安全性確保と患者登録、並びに診療連携システムの準備が必要である。薬剤の有効性を最大化す

るため、投与時期を早期化する工夫も行われており、2010 年代前半から行われている A4 study や DIANTU に引き続き、いくつかの超早期大規模薬剤介入試験が進行中である。また、生活習慣介入による認知機能低下抑制効果を示した FINGER 研究に倣い、わが国を含め、世界で予防的生活習慣介入研究が進行中である。

このような介入研究の対象の多くはプレクリニカルアルツハイマー病や健常者であり、有症状者とは異なった被験者募集戦略が必要である。そこで、ウェブ経由で効率的に治験や臨床研究に適格である可能性の高い被験者を選択し、プールするトライアル・レディ・コホート（Trial Ready Cohort; TRC）の構築が進んでいる。TRC は、認知症の疫学動態調査、特別な機器を用いない日常生活における早期診断法の開発にも役割を果たすと考えられる。

アルツハイマー病は、一部の遺伝性病型を除き原因・発症機構は未だ十分には解明されておらず、研究に使用されてきた実験モデルは、必ずしもヒトにおける病態を正確に再現しているとはいえない。認知症患者由来の臨床情報、画像、脳脊髄液、血液、遺伝子、脳組織、iPS 細胞などの多面的なリソースを統合的に収集し、データやリソースを外部研究者にもシェア可能な枠組みを作って、研究を推進する必要がある。また、認知症疫学・臨床研究拠点と共に病態解明のための疾患研究拠点の整備も必要で、これらの認知症研究拠点ネットワークを構築し、病因・分子病態解明及び治療・予防法開発のための研究を強力に推進する必要がある。

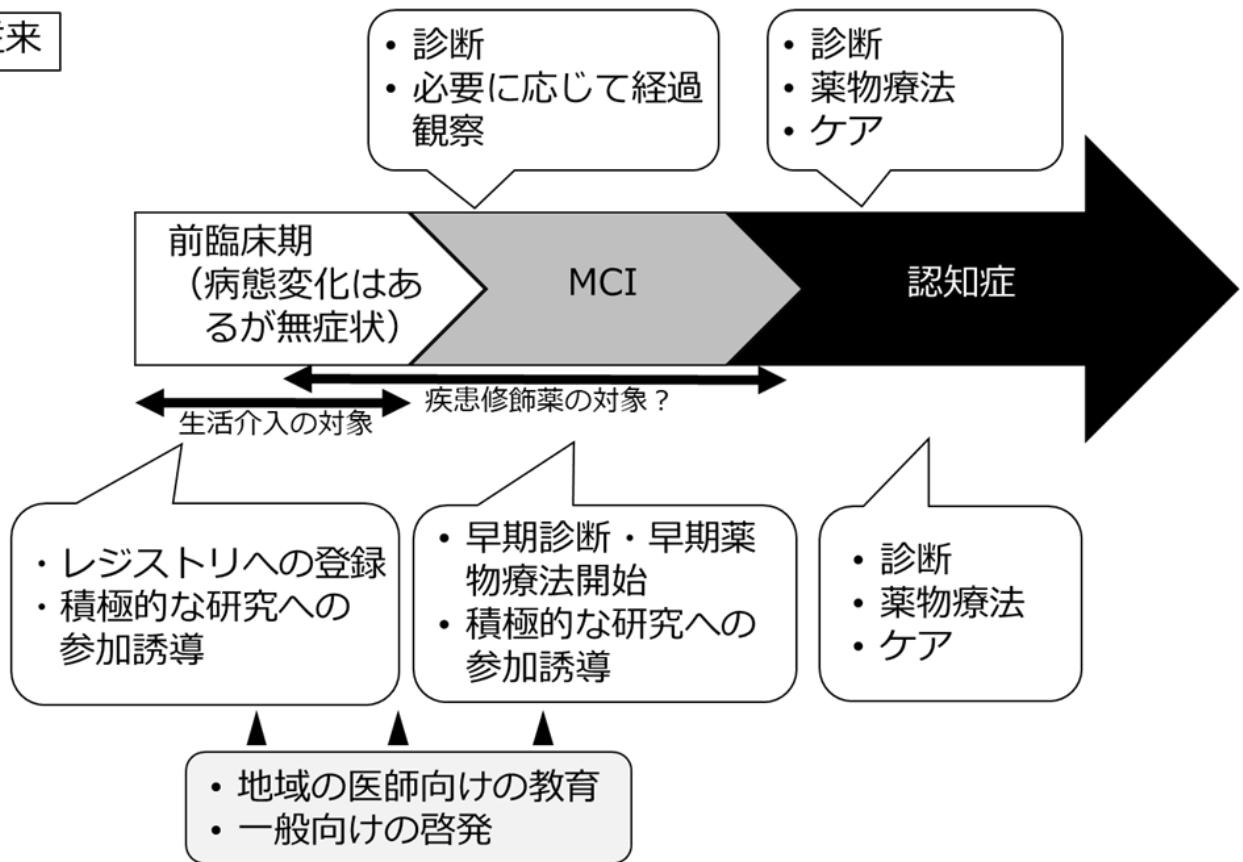
特筆すべきことは、認知症、中でもアルツハイマー病は加齢依存性変性疾患であり生理的加齢変化との共通点も多いことから、その制御すなわち認知症の克服は老化そのものの制御にも連なるものであり、そのインパクトは生物学的にも社会的にもきわめて大きい。

さらに、認知症でもよく見られる高次脳機能障害としての様々な症候、例えば失語、失行、失認、計算障害、見当識障害、判断力障害、遂行力障害、常同行動などの行動異常、幻覚、妄想、うつ状態、無気力、衝動制御障害、睡眠障害などは、様々な精神疾患の症候と共通点が多い。そのため、これらの症候の責任病巣、責任回路・ネットワーク、発現機序を器質的病巣が明確でバイオマーカーが確立している脳神経疾患において解明することは、精神疾患の病態解明にも大きく貢献すると思われる。これには画像研究が特に重要となる。

これらの治療研究に加えて、無症状期から進行期まで認知症を社会で支えるシステムの構築、ケアの体制の確立、そして、それに携わる医療者の育成は、脳神経内科の重要な使命と考える。

認知症に対する研究・治療のパラダイムシフト

従来



今後求められる形

(5) 発作性神経疾患（てんかん）

トピックス

- 素因性てんかんではイオンチャネル以外の遺伝子変異が明らかになった。
- 三者間シナプスやネットワーク病態のてんかん原性への関与が明らかになった。
- 抗てんかん原性薬や医工連携による診断技術・デバイスの開発が望まれる。
- ネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療の開発が望まれる。
- てんかん診療拠点病院の全国展開による大規模臨床研究体制の構築と包括的診療体制の整備が必要である。

てんかんは 100 万人単位で発症する頻度の高い脳神経疾患である。超高齢社会の到来で発症率・有病率とも小児・青年と高齢者に 2 峰性の分布となった。生命予後は悪くはないものの誰にでも起こりうる疾患であり、QOL の高い健康・長寿大国を目指すために、我が国としてしっかり取り組むべき疾患であり、正しい予防・治療法を開発し広める事が不可欠と言える。

てんかんは、国民の約 100 人に一人と高頻度に発症する疾患で、完全寛解は未だ困難ではあるが、抗てんかん発作薬の進歩により発作をコントロールすることはかなりできるようになってきた。超高齢社会が進むにつれ、小児・若年発症の患者に加え、脳卒中、認知症や腫瘍などに関連した高齢発症てんかんの増加がさらに見込まれる。治療面では、新規抗てんかん発作薬の登場で合理的多剤併用が可能となり副作用は少なくなってきたものの、未だに約 3 割は薬剤抵抗性（難治）である。抗発作薬はあるが抗てんかん「原性」薬がない現状を反映している。内科治療に加えて、てんかん焦点摘出術やデバイスによる緩和治療まで治療の選択肢は広いが、適切な治療選択を行わないと難治化し、また社会的影響の大きい疾患である。このような現状を踏まえ、脳神経内科医は成人てんかんの内科治療の担い手としてますます貢献が期待される。同時に、行政・関連診療科・他職種と協働して、てんかん支援拠点病院（現在 29 都道府県に限定）や包括的てんかん専門医療施設の整備を全国で展開し、大規模臨床研究体制の構築と患者の就労支援や社会参加を推進することが重要な課題である。世界的にみても、WHO が 2022 年 5 月からの 10 年間にわたる「領域横断的なてんかんと神経疾患の世界行動指針、Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders (IGAP)」を承認し、てんかんにおいては患者の 90% がてんかんは治療可能な脳の病気であることを理解し、80% が適切な抗発作薬を享受することができ、70% が良好に発作が抑制されていることを目指す、という目標が掲げられている。

てんかん病態に関しては、素因性てんかんではイオンチャネルに加えシナプス間隙の分泌タンパクの遺伝子変異やイントロン領域の繰り返し配列の異常延長が明らかとなった。結節性硬化症で注目された mTOR 経路の遺伝性変異（生殖系・体細胞変異）が限局性皮質異形成でも生じることが明らかとなり（mTORopathies）、mTOR 阻害剤などによる precision medicine の可能性から注目される。臨床神経生理・

病理・数理の融合研究から、てんかん発作（急性症候性発作、慢性てんかん）では、ニューロンだけでなく、アストロサイトの積極的関与が明らかとなってきた。マクロレベルでは、脳波・機能的 MRI 同時計測や頭蓋内電極を用いた機能的結合（皮質律動）や因果的結合（皮質皮質間誘発電位）解析から、てんかんのネットワーク病態が明らかとなってきた。てんかん原性の解明には、このような神経回路やネットワークに注目し、エフェクトサイズの大きな遺伝子変異の iPS 細胞、脳オルガノイドや動物モデルの樹立に加え、様々な原因に共通する難治化（てんかん原性の悪化）プロセスの解明が望まれる。高齢発症てんかんは、疫学研究から脳血管障害やアルツハイマー病など変性性認知症と密な連関があることが明らかとなってきた。病態解明に向けて、シナプス過興奮、異常タンパク蓄積、神経血管ユニット障害の関連に焦点を当てた基礎・臨床研究の推進が望まれる。

治療面では、てんかん原性を抑制する根本治療薬（抗てんかん原性薬）の研究が望まれる。また、医工連携から、神経救急の現場や在宅で簡易に使用できる超小型脳波計の開発、脳波診断における AI の活用、発作予知のウェアラブルデバイスの開発、ビッグデータからの個別化治療の推進が期待される。現在、デバイス治療として迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation: VNS）に加え視床前核の脳深部刺激療法（deep brain stimulation : DBS）が保険収載されている。北米では頭蓋内電極でてんかん焦点から発作発射を検知し高頻度電気刺激で介入する応答性神経刺激療法（responsive neurostimulation : RNS）が上市されている。これらの刺激療法は長期の刺激介入により発作抑制率の増加が報告されるが、その機序は未だ明らかでない。頭蓋内電極からの微小な電気刺激による刺激誘発脳電位（皮質皮質間誘発電位）を用いた因果的結合解析からはてんかんネットワーク病態の関与が推定される。ニューロモデュレーション効果の包括的理解には、分子・神経回路・ネットワークレベルでの学際的研究が望まれる。てんかんネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療が可能となれば、薬剤抵抗性てんかん患者の第3の治療として大いに期待される。

てんかん診療医の育成

若年から高齢発症まで、
成人てんかん診療の担い手
である脳神経内科医の育成



てんかん診療 体制の構築

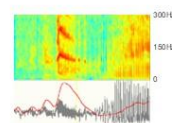


てんかん支援拠点病院の整備による
医療・福祉ネットワークの構築

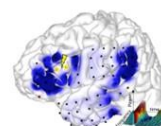
学際的てんかん研究の推進

多階層・学際的な研究開発による
病態解明、診断向上、根本治療薬の開発

AMPA受容体の機能解析
とPET画像研究への展開



広帯域脳波の数理解析や高周
波活動によるてんかん焦点の
バイオマーカー探索



機能的ネットワーク解析に
よる病態解明と脳活動制御
法の開発

最先端のデバイス治療の推進

埋込型の発作感応型脳刺激装置や
深部脳刺激によるニューロモデ
レーションの研究開発



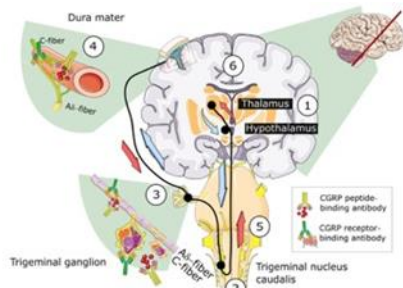
てんかんの 包括的診療・教育・研究の 推進

(6) 発作性神経疾患（頭痛）

トピックス

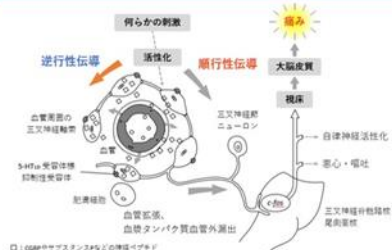
- 抗 CGRP 抗体薬、抗 CGRP 受容体抗体による片頭痛治療がわが国でも承認され成果をあげている。
- 頭痛の診療ガイドライン 2021 が作成公開された。
- 脳機能画像、分子生物学的手法を用いた片頭痛の病態に対する脳科学研究がすすめられており成果をあげている。
- 片頭痛の病態に CGRP や PACAP38 が関与していることが明らかにされ、治療薬開発のターゲットとなっている。

頭痛は、ありふれた症状で大部分の人が経験する。一次性頭痛は頭痛そのものが問題である疾患で片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含む三叉神経自律神経性頭痛などに分類されており、未解決の問題が多く残されている。片頭痛は高頻度かつ日常生活の支障が非常に大きい脳神経疾患である。片頭痛の急性期治療は、トリプタンの登場により進展したが対症療法に留まっており、急性期治療薬の使用過多による慢性化が解決すべき課題となっている。トリプタンは血管収縮作用があり虚血性心疾患や脳血管障害のある片頭痛患者には使用できなかったが、安全性の高いラスミジタンが開発され使用可能となっている。三叉神経血管系の神経原性炎症に重要な役割を果たすカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) をターゲットとした薬剤の開発が進められ、抗 CGRP 抗体薬（ガルカネズマブ、フレマネズマブ）、抗 CGRP 受容体抗体薬（エレヌマブ）が片頭痛の予防薬として使用可能となり、片頭痛治療が大きく進展した。さらに低分子の CGRP 拮抗薬（ゲパント）が開発されている。多くの頭痛患者がこれらの新規治療にアクセスでき、その恩恵に浴せる環境を整備する必要がある。研究面では、頭痛の動物モデルの開発、原因遺伝子や関連遺伝子の探索がなされ、原因の一部としてイオンチャネルや神経伝達物質との関連が見いだされている。さらに脳機能画像による痛みの機序に関する研究が進行している。これらを推進し、正確かつ早期の診断を可能とし、より効果的な個別化治療・予防法を開発する必要がある。頭痛性疾患の診断には国際頭痛分類第3版の日本語版が作成されている。また、わが国における頭痛医療の均てん化と標準的治療の普及を推進するために「頭痛の診療ガイドライン 2021」が作成され公開されている。

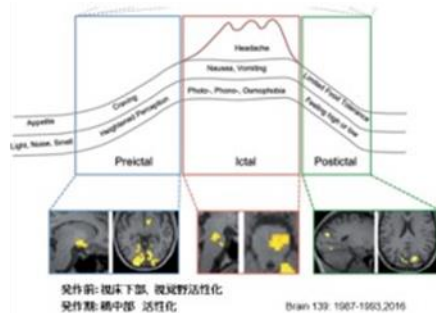
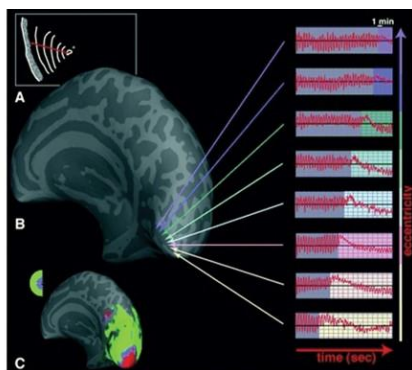


Neurol Clin neurosci 2020;8:120-127

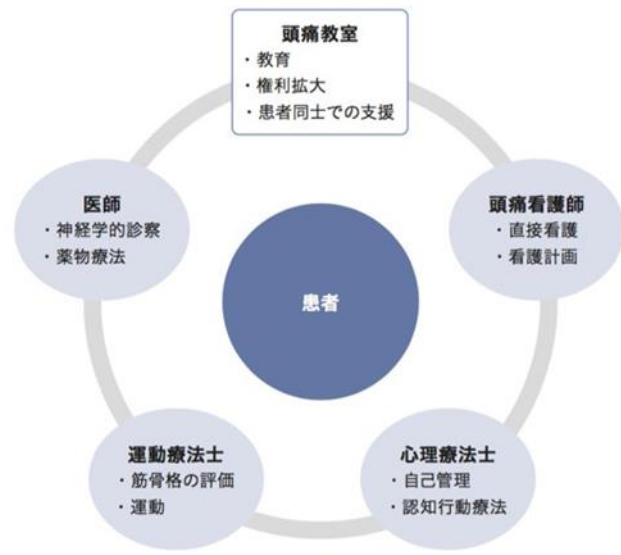
片頭痛の三叉神経血管説



Moskowitz, MA.: Trends Pharmacol Sci. 1992;



Schott, G. D. Brain 2007



すべての職種は頭痛教室にかかわる

集学的プログラム（頭痛の診療ガイドライン2021、p65）

CGRP関連抗体薬

	ガルカネズマブ	エレヌマブ	フレマネズマブ
標的	CGRP	CGRP受容体	CGRP
抗体の種類	ヒト化抗体	ヒト抗体	ヒト化抗体
投与方法	皮下注	皮下注	皮下注
投与頻度	1ヶ月	4週間	4 or 12週間
初回投与量	240mg	70mg	225 or 675mg
2回目以降	120mg	70mg	225 or 675mg

(7) 神経変性疾患

トピックス

- 遺伝性神経筋疾患への核酸医薬・遺伝子治療薬が承認された。
- エクソームシーケンシングの実装により、多くの遺伝性疾患の診断が可能となった。
- タウの PET リガンドが開発された。
- 変性疾患の原因タンパク質について、その構造、物理特性が解明された。
- 変性疾患において、プリオン仮説の実証が進んだ。
- 今後、超早期診断と予後予測を見据えた、レジストリ整備と研究が必要である。
- 今後、核酸個別化治療を見据えた制度整備が必要である。

神経変性疾患領域は、根本治療の幕開けの時代にある。まず、脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬、遺伝子治療が実現した。これは、遺伝性の神経変性疾患に対し、人類が初めてその予後を目に見える形で変えた事例である。またデュシェンヌ型筋ジストロフィー症、遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）に対しても核酸医薬が実現した。重要なことは、遺伝性の神経変性疾患に対し、核酸医薬や、遺伝子治療による根本治療原理が確立した事である。この戦略は、理論上、全ての遺伝性神経変性疾患に応用可能である。実際、家族性筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病への核酸医薬の治験も開始され、病原タンパク質の減少が報告されている。また、各家系の変異をターゲットとした個別化された核酸医薬の治験も開始され、究極の個別化医療が実現しようとしている。

この流れの中、希少疾患の治験方法、核酸医薬の治験方法について、いままでの治験とは別の視点で整備される必要がある。また、治療の時代であるからこそ、未発症者の遺伝子診断、治療介入開始時期について、ELSI を洗い出し、社会制度を整備する必要がある。さらに、遺伝性神経変性疾患への究極の治療方法として、体細胞レベルでの遺伝子編集治療も視野に入ってきている。この治療方法に対しても、倫理的、制度的な問題点の洗い出しと、社会制度の整備を進める必要がある。同時に、これらの治療に関する知財獲得を積極的に推進する。来たるべき核酸医薬、遺伝子治療の時代に、我が国が国際的なイニシアチブをとるべく、官民が連携し取り組むことが望まれる。

一方、大多数を占める非遺伝性の孤発性神経変性疾患は、その蓄積するタンパク質が同定され、病態の理解が進んだ。まず、蓄積タンパク質には、液-液相分離という物理特性があることが判明した。液-液相分離という現象は、アミロイド凝集体を作るようなタンパク質や RNA などが分子的相互作用を持って高濃度に集合する現象のことで、多くの神経変性疾患にみられるタンパク質凝集体ができるきっかけになる可能性が示された。また従来蓄積タンパク質が同じでも、異なる病型を取ることが謎とされてきたが、クライオ電顕により、同じタンパク質でも、病原性をもつ状態の高次構造が、疾患毎に異なることが判明した。また、患者の脳内から抽出した凝集体をマウスの脳に打ち込むと、内在性の同一のタンパク質を巻き込んだ凝集の伝播が引き起こされること、さらにはその凝集体の構造は元の患者脳内の

凝集体と類似する構造であることが示された。これらの知見は、神経変性疾患の、いわゆるプリオン仮説を強く示唆する。構造変化や、その伝播に影響を与える要因の検討から、全く新しい治療方法の開発が試みられている。この分野では、生物物理、先端顕微鏡学など、他の領域の科学者の積極的な参入が革新をもたらしている。我が国でも、大型放射光施設 SPring-8 による α -シヌクレイン構造の解明など、他分野の知の積極的な融合が成果を上げている。しかし、未だ十分ではなく、今後、応用物理学者、応用数学者などの、神経病態学分野への積極的な参入を可能とする研究の場の整備と、それを担う人材の育成が望まれる。

また、基礎的な研究から、これらのタンパク質の量の動的平衡状態の乱れが、異常な相転換を誘導することが判明しつつある。この仮説から、これらのタンパク質に対する、抗体療法が提案され、アルツハイマー病に対し、抗アミロイド β 抗体医薬であるレカネマブが、我が国で初めての疾患修飾薬として承認された。同様に、タウ、 α -シヌクレインに対する抗体療法の治験も開始されている。また、タンパク質の安定化作用を持つアルギニンの脊髄小脳失調症に対する治験も国内で行われた。多系統萎縮症に対しては、関連遺伝子解析から候補となったコエンザイム Q10 の治験が行われ、有効性が実証された。一方、我が国では、孤発性神経変性疾患患者由来の多数の iPS が作成され、これらを用いた薬剤スクリーニングにより、候補薬剤が示され、治験が進められている。この様に、現在、様々な治験が、孤発性神経変性疾患に対し進められる時代となった。

治験の時代に入り、神経変性疾患の早期の診断と、正確な予後予測の重要性が改めて認識されている。脳神経疾患では、現在の医療手技で検出できる“いわゆる発症時”では、治療介入には遅いと考えられる。この時期には、すでに多くの神経が失われ、異常タンパク質も広範囲に広がっている。治験を成功させるためには、より早期の介入が必要である。その為には、発症前、もしくは超早期の診断技術の開発が急務である。この目的で、各蓄積タンパク質に対する特異的なリガンドを用いた PET は、期待できる手法である。この分野では、我が国がリガンドの開発で先行している。また、血液や脳脊髄液を用いて、神経細胞死を反映するバイオマーカー、病的タンパク質を増幅し検出する方法の開発が進められている。我が国では、質量分析法を用い、血清からアルツハイマー病の早期診断を可能とする技術が開発された。さらに、パーキンソン病に対して、血清中の α シヌクレインのシードを検出する技術が開発された。今後、超早期、もしくは発症前の非侵襲的な診断技術、そして、その進行を鋭敏に捉える技術の開発が、精力的に推進されるべきである。疾患進行予測や診断に関しては、AI・数理モデルを積極的に導入し、病態機序の数理モデルをふまえた上での、実用性の高い、疾患進行モデルの作成が望まれる。これにより治験がより効率的に進められることが期待される。

神経変性疾患研究には、疾患レジストリが重要である。我が国では、難病法などにより、これらの疾患の患者さんの、医療アクセスが担保されており、大変優れている。しかし、そのレジストリの作成は、残念なことに、不十分である。我が国ではプリオン病や筋ジストロフィー症、ALS、成人 SMA のレジストリが軌道に乗っている。これらを手本とし、今後、日本人に於ける、神経変性疾患のレジストリの整備が望まれる。一方、発症前の先制医療をめざし、我が国でもパーキンソン病やレヴィ小体病の前駆期

コホート研究が行われており、さらなる拡充が望まれる。さらに、生体試料、剖検組織の、バンク化の推進とデータの集約化が必要である。特に、神経病理の研究の場が少なくなりつつあり、早急な対処が必要である。ヒト神経組織を用いた研究の重要性は、全く失われていない。死後組織の集積は、わが国に優位性があり、量・質共に国際的に牽引してきた分野である。事実、我が国の良質な脳病理検体を用いたクライオ電顕から、疾患タイプ特異的な凝集体構造の違いが見出されている。しかし、近年、この分野での人材育成が困難となっている。この優位性を失わない為に、研究の場の整備と、人材の育成が急務である。

ゲノム解析研究によって、ほぼすべての遺伝性神経変性疾患の遺伝子が単離され、孤発性神経変性疾患の関連遺伝子群も単離された。これらの遺伝子から、各々の疾患の、病態分子ネットワークが明確となった。現在、明らかとなったネットワークの各分子をターゲットとした治療方法の開発が試みられている。また、これらの遺伝情報は、早期診断や病態予測にも寄与すると考えられ、がんゲノム解析の様な情報の集約化が必須である。

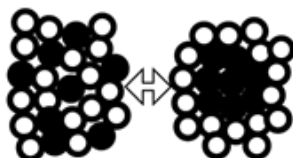
一方、神経変性疾患の病態研究は、グリア細胞、脳小血管、排泄系など、神経以外の組織の寄与が明らかとなった。米国では、神経変性疾患への脳小血管の寄与、免疫系の寄与について、過去 10 年、強く推進を図り、この分野の世界的な研究を牽引している。しかし、我が国では、脳循環系、免疫系の研究者と、変性疾患の研究者との交流が少なく、これらの分野横断型の研究のより一層の拡充が必要である。これらの解析には、一分子解析、マルチオミックス解析、シングルセル解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術、先端画像解析技術などが必須であり、免疫学、循環学、組織学などの知識を総合する必要がある。また生化学解析で得られるデータ量は爆発的に増加しており、データ駆動型の解析には数学的解析が必須である。このように、より多分野の知識が必要とされ、さらに、モデル動物研究と、ヒト研究を融合していく必要がある。今後の病態研究は、より広い視野でこれらの研究を鳥瞰、統合していく必要がある。現在の AMED を中心とした疾患研究支援は非常に狭い成果主導型であり、このような融合型の研究領域の育成にはそぐわない。このような融合領域の形成と育成の為に、探索的であり、かつ融合型の研究支援制度が強く望まれる。

一方、失われた神経機能・神経細胞に対するリハビリテーションや再生医療による治療も重要である。リハビリテーションとしては、我が国で開発されたサイバニクスによる随意運動障害治療の、さらなる普及・研究が期待される。また再生医療に関しては、パーキンソン病に対し、iPS 細胞を用いた細胞移植・再生治療の治験が開始され、その成果が期待される。また MR ガイド下集束超音波療法による回路操作を用いた、運動障害の改善治療方法の研究も進んでいる。

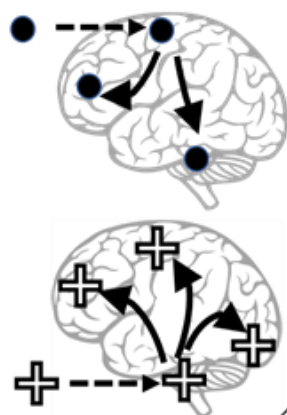
神経変性疾患への治療の扉が開く

基礎病態研究

液-液相分離

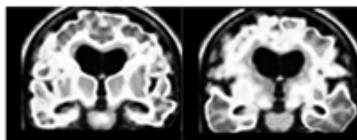


プリオン仮説の実証



診断技術

タウPET



Alzheimer病の血液診断



エクソームシーケンス



治療革新

核酸医薬・遺伝子治療薬



DMD : Duchenne muscular dystrophy

治療の時代に必要とされること

- ・ 超早期精緻診断
- ・ レジストリーの整備
- ・ 個別化治療を見据えた制度整備

(8) 神経感染症

トピックス

- マルチプレックス PCR である髄膜炎・脳炎パネルが承認され神経感染症の臨床診断に実用化されている。
- ワクチン定期接種化によりインフルエンザ菌髄膜炎症例はほぼなくなったが、肺炎球菌においてはワクチンでカバーされていない血清型感染症が増加しているため、新規ワクチンの導入が準備されている。
- 自己免疫性脳炎に関わる種々の神経細胞表面抗原と臨床スペクトラムが解明されつつあり、国内でも自己免疫性脳炎を対象にした臨床試験が進められている。

髄膜炎・脳炎は、重症化すると恒久的な脳損傷による重篤な後遺症、さらには致死性転帰も招くことがあるため、迅速な診断と早期に的確な治療を開始することが必要な Neurological Emergency の疾患として位置づけられている。髄膜炎・脳炎に対する抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因は細菌、ウイルス、結核、真菌など感染症のほか自己免疫機序によるものなど多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかに原因病原体を同定することが困難な時も少なくなく、必ずしも満足すべき治療成績は得られていない。以上を踏まえて髄膜炎・脳炎の診療では、年齢や基礎疾患などから原因微生物を考え、推定される原因微生物をカバーする初期治療 (Empiric Therapy) をできるだけ早期に開始することが最優先であり、原因微生物の同定後に確定的治療 (Definitive Therapy) につなげる必要がある。これまで一部の病原体に対する PCR 法が臨床診断に用いられてきたが、2022 年に保険収載された FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルは約 1 時間でウイルス、細菌、真菌を含む計 14 種の病原体を検出できるマルチプレックス PCR であり臨床的有用性が高く実用化されている。ただし、結核菌を含めて FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルに含まれていない病原体もあるため、従来法との相補的な診断は必要である。また、メタゲノム次世代シーケンシング技術など新たな診断技術の開発にも取り組みを続ける必要がある。

Haemophilus influenzae type b (Hib) ワクチンと 13 価結合型 *S. pneumoniae* ワクチン (PCV13) の定期接種化により Hib 髄膜炎の症例はほぼ消失した。一方、肺炎球菌では PCV13 でカバーできない血清型による感染症が増加し罹患率の減少は約 60%にとどまっている。PCV13 非含有血清型の中には相対的に侵襲性が比較的高く、重篤な臨床転帰との関連を指摘されている血清型も報告されているため、より幅広い血清型の肺炎球菌に有効な新規ワクチン開発が試みられている。その中で 2022 年に PCV15 が国内薬事承認され高齢者または肺炎球菌に罹患するリスクが高いと考えられる成人を対象として任意接種が可能となり、2024 年 4 月からは小児の定期接種に導入されている。また 2024 年 3 月には PCV20 が国内で製造販売承認され使用に向けて準備されており、海外では多価結合型ワクチンの開発も進められている。抗補体モノクローナル抗体製剤の使用は、髄膜炎菌感染症の発生リスクを 1,000~2,000 倍増加させると

され、治療患者には事前の髄膜炎菌ワクチン接種が求められるが、完全予防は難しい。そのため、患者と医療者に対する疾患啓発、早期受診と迅速治療の重要性など髄膜炎菌感染症リスク管理を周知する必要がある。今後も神経疾患、中でも神経免疫疾患に対する分子標的薬の使用が増加することが見込まれるため、感染症リスク対策に一層取り組む必要があると考えられる。

急性脳炎の原因は約 40%が感染性脳炎であり、単純ヘルペスウイルスは全体の約 20%を占めることから、抗ウイルス薬による早期治療の重要性がすでに認識されている。しかし、原因不明例は約半数に上り、最近では原因不明とされてきた脳炎患者の中から、N-methyl-d-aspartate 型グルタミン酸 (NMDA) 受容体を含む脳神経細胞表面の受容体や膜蛋白に対する抗体群（神経細胞表面抗体群）が関与する自己免疫性脳炎があることが判明している。自己免疫性脳炎は急性脳炎の 20～30%を占める実態も明らかになり、急性脳炎における重要な鑑別疾患となっている。神経細胞膜表面蛋白を標的とする自己抗体群が神経細胞障害を引き起こすメカニズムとして、これらの抗体群が細胞表面標的蛋白の発現を可逆的に低下させることが見いだされており、免疫療法の遅れが重症化や転帰不良につながる。そのため、第 1 選択治療として副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン療法を開始し、第 1 選択治療の効果が不十分な場合は、第 2 選択治療としてシクロホスファミドやリツキシマブの免疫抑制薬を使用することが海外の報告をもとに推奨されている。しかし、これらの薬剤はいずれもわが国では保険未承認であり、特に日本の臨床現場でリツキシマブを使用することは難しい状況である。国内では 2024 年 3 月時点で、自己免疫性脳炎に対する免疫グロブリン療法、NMDAR 抗体陽性または LGI1 抗体陽性の自己免疫性脳炎を対象にしたサトラリズマブの臨床試験が進行している。

神経感染症の治療は、単に病原体に対する治療のみでは不十分であり、感染に伴って生じる宿主免疫応答などの生体防御機構に対する治療も必要があることが明らかになってきている。また、単純ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され、自己免疫性脳炎として脳炎が再発することがあることも判明している。今後は、神経感染症と自己免疫性脳炎を統合的に捉えた早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が求められる。また、治療成績をさらに向上させるためには、病原体に対する新規薬剤の開発に加え、感染と免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた新たな治療戦略の策定が必要である。

(9) COVID-19

トピックス

- オミクロン株派生型による感染であっても、脳炎・脳症や脳卒中などの神経筋合併症を認め、予後が不良となる。
- 長期間症状が持続する患者（いわゆる long COVID）やワクチン後の副反応においても、神経筋領域の症候や疾患が多い。
- long COVID、ワクチン後副反応に対する病態解明と、診療体制ならびに治療法の確立は総力を上げて取り組むべき課題である。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、急性期において頭痛やめまい、筋痛、嗅覚・味覚障害などの神経筋症状をしばしば認める。また脳炎・脳症から脳卒中、運動異常症、末梢神経障害、筋炎に至るまで、きわめて多彩な神経筋合併症をきたしうる。これらの合併症のうち、脳炎・脳症や脳卒中等を認める場合、生命予後は不良となる。オミクロン株派生型による感染であっても、免疫力の低下した高齢者や何らかの併存疾患を有する患者、ワクチン未接種者などでは生じうる。これらの合併症の病態機序としては、SARS-CoV-2 ウイルスの脳や血管への直接感染、血液脳関門の破綻、血栓形成、サイトカイン血症や自己抗体による間接的な神経障害などが関与する可能性が示唆されている。患者の予後を改善するためには、個々の合併症の病態を解明すること、ならびにその病態にあった治療法を確立する臨床試験の推進が我が国でも求められる。

また感染後、長期間症状が持続する患者が存在する。COVID-19 では発症から 4 週までを急性期、4 週から 12 週までを亜急性期、それ以降を慢性期と呼ぶが、このうち亜急性期と慢性期の症状を合わせて long COVID、もしくは急性期後 COVID-19 症候群と呼ぶ。また世界保健機関（WHO）は post COVID-19 condition という名称を提唱している。具体的な症候としては関節痛、咳、呼吸苦、動悸、胸痛、脱毛に加え、brain fog、物忘れ、慢性疲労、頭痛、しびれ・疼痛、嗅覚・味覚障害、筋痛などの神経筋症状を呈する。brain fog は「脳の中に霧がかかったような」状態になる認知機能障害の一種で、記憶障害、知的明晰さの欠如、集中力不足、精神的な疲労などが生じる。慢性疲労は持続性で、日常生活や就業が困難になることもあり、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群との類似性も指摘されている。感染者数の増加に伴いこれらの後遺症を呈する患者は増加の一途をたどり、社会的な損失も大きいものと推測される。特に COVID-19 の罹患が将来の認知症発症の危険因子となることを示す複数の報告がなされている。推進すべき研究としては、まずこれらの患者に対する診療体制とケアモデルを確立することが挙げられる。かかりつけ医と脳神経内科専門医の役割や連携方法を構築することは喫緊の課題と言える。具体的には適切な問診と検査、そして検査異常を認めた場合と認めない場合の対処法や連携を確立する必要がある。また薬物療法を開発するためには病態機序の解明が不可欠である。これまで long COVID の病態機序として、組織内に残存するウイルス抗原・RNA により引き起こされる慢性炎症、急性ウイルス感染後に誘

発される自己免疫、細菌叢またはウイルス叢の **dysbiosis**、未修復組織傷害などが指摘されているが、今後の一層の解明が求められる。そのうえで、病態機序に基づく治療の有効性を検証するための臨床試験を推進する必要がある。加えて **long COVID** の発症を予測する危険因子や、診断や重症度、治療効果を判定するためのバイオマーカーを同定する必要がある。これらを行うためには、海外における研究が示したように、**Electronic Health Record (EHR)** を用いた大規模な患者登録システムが必要であり、我が国でも速やかな導入・整備が求められる。

ワクチン後の副反応に対する研究も必要である。ワクチンは **long COVID** の発生を抑制することが明らかにされたが、一方で副反応もきたす。具体的には心筋炎、心膜炎、ギラン・バレー症候群、脳静脈洞血栓症、若年女子に多い機能性運動障害などがある。神経領域の副反応が多く、病態や治療法の開発を進める必要がある。**Long COVID** と同様に診療体制を確立すること、病態を解明し、治療法や予防法につなげることが求められる。

(10) 免疫介在性神経疾患

トピックス

- 免疫学的な病態（自己抗体など）に基づく診断学が実践されるようになった。
- 長期予後を見据えた病態修飾もできるようになった。
- 特定のリンパ球や補体・サイトカインなどを標的とした分子標的薬の開発が進められている。
- 治療リスクを最小化する方法論の確立や、我が国における疾患レジストリの充実とリバース・トランスレーショナルリサーチの促進が必要である。
- モノクローナル抗体などのバイオ医薬品が治療に利用可能となった。
- 大型血管炎の診断に FDG-PET が保険適用となった。
- 研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）などの免疫機序を介した神経難病（神経免疫疾患）は、我が国の生活の欧米化などに伴い、急速に増加してきている。神経免疫疾患の診断マーカーとしては、従来からよく知られている MG のアセチルコリン受容体抗体や MuSK 抗体に加えて、ギラン・バレー症候群のガングリオンド抗体、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）のアクアポリン 4 抗体、免疫介在性脳炎などの NMDA 受容体抗体や LGI1/Caspr2 抗体、封入体筋炎の cN1A 抗体、壊死性ミオパチーの SRP 抗体や HMGCR 抗体、自己免疫性自律神経節障害の gAChR 抗体など、続々と新しい自己抗体が発見され、その分子病態の解明が進むとともに、従来、免疫機序が想定されていなかった脳神経疾患においても、関連する自己抗体が発見されるなど、免疫介在性の脳神経疾患の範囲は拡大しつつある。あるいは MOG 抗体関連疾患のように、自己抗体を基点とした診断名の再編を試みる動きもある。さらに、がん領域における PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬の台頭により、治療合併症として生じる免疫介在性の脳神経疾患も増加している。

これら神経免疫疾患の治療は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの従来の選択肢に加えて、近年、分子標的薬の開発が進み、新たな選択肢が急速に増加している。たとえば MS では $\alpha 4$ インテグリンを標的とするナタリズマブや CD20 を標的とするオフアツムマブ、MG や NMOSD では補体 C5 を標的とするエクリズマブ・ラブリズマブが上市され、さらに MG には補体 C5 を標的とするジルコプラン、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とするエフガルチギモドやロザノリキシズマブ、NMOSD には IL-6 受容体を標的とするサトラリズマブや CD19 を標的とするイネビリズマブも上市され、CD20 を標的とするリツキシマブの効能にも NMOSD の再発予防が追加された。さらに新たな分子標的薬の臨床開発も進められている。新しい治療薬の確立により、より強力な、あるいは新たな病態修飾効果が得られる一方で、進行性多巣性白質脳症や侵襲性髄膜炎菌感染症などの治療薬特異的な合併症も生じており、治療に伴うリスクマネジメントが求められるようになっている。

神経免疫疾患は、総じてライフスタイルの変化の影響を大きく受けるので、引き続き全国的な疫学的動向を、臨床疫学調査によって絶えず監視していくことが不可欠である。同時に疾病自然史、各治療薬の長期的な病態修飾効果の実態把握やリスク管理のため、従来から実施されている定期的な全国臨床疫学調査に加えて、喫緊に疾患レジストリを構築する必要がある。我が国固有の疾患データを基に、診断、治療反応性、予後予測などのバイオマーカーやアルゴリズムを見出し、個別化医療の実装へ繋げることが重要である。これには、臨床情報と連動した、従来の自己抗体や HLA などの免疫学的分子の系統的な探索、GWAS やエピゲノム解析などの遺伝学的な網羅的解析に加え、一細胞オミクス・空間オミクス解析を展開することにより、基礎的病態研究にとどまらず、創薬などへ臨床応用できる可能性がある。さらに、これら包括的な疾患レジストリを用いて、アジアや欧米の研究機関との共同研究により人種による異同等を解明することが望まれる。特に中枢神経系疾患においては、加えて MRI や PET などの構造ないし機能に関する画像データを同時に対比させていくことが重要である。すでに慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）および NMOSD については疾患レジストリ登録がそれぞれ開始された。これまで同様に基礎研究に根ざしたトランスレーショナルリサーチを推し進めつつ、臨床医学より得られたデータに基づくリバース・トランスレーショナルリサーチを促進し、これらの有機的な連携を通じて、診断・治療の最適化と、unmet medical needs の抽出とそれに対する革新的治療の開発を可能にすることが重要である。

全身的な免疫・炎症病態は同時に神経系を侵すことがある。これらの疾患は近年の分子標的薬の発達により特異的な治療方法が開発される可能性があり、より精力的な疾患の集積が重要である。中枢神経を主として標的とする疾患には、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、橋本脳症、スーイット病、末梢神経を標的とする疾患にはシェーグレン症候群、筋を標的とする疾患には多発筋炎・皮膚筋炎がある。サルコイドーシスは、中枢神経、末梢神経、筋のいずれも標的とし得る。血管を侵し、神経障害を来す疾患は、大血管を主座とする高安動脈炎、巨細胞動脈炎、中血管を主座とする結節性多発動脈炎、小血管を主座とする ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症）などがある。その他、血栓により中枢神経症状を来す抗リン脂質抗体症候群や、リウマチ性多発筋痛症、RS3PE（Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema）症候群などがある。近年この分野では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対する抗 IL-5 抗体などモノクローナル抗体を含むバイオ医薬品の開発が急速に進んでおり、治療の選択肢が広がった。一方診断においても 2018 年から高安動脈炎、巨細胞動脈炎に対する FDG-PET 検査が保険適用となった。今後適切な診断・治療により良好な転帰が期待できる症例が増えると予想される。

これらは、全身疾患であるため、多くの臓器別の専門家が参画しているが、脳神経内科医の関与は十分ではない。しかし、神経病変は、ADL と QOL に最も大きく影響を与える。また、脳・神経系の免疫システムは全身のそれとは異なる。これらの点から、臨床面、基礎面で、より多くの脳神経内科医の参加と貢献が必要である。症例、リソースの集積を念頭に置いた、研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

(11) 末梢神経疾患

トピックス

- 遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドニューロパチー）の予後が siRNA 治療薬により改善しつつある。
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、ギラン・バレー症候群（GBS）の国内ガイドラインが改訂された。
- CIDP、ギラン・バレー症候群における生物学的製剤の開発が進んでいる。
- CIDP のレジストリが構築され登録が進められている。

末梢神経は中枢神経系（脳・脊髄）と末梢効果器（筋肉、感覚受容器など）を結ぶ伝導路である。末梢神経の障害（ニューロパチー）は筋萎縮・筋力低下、感覚障害（しびれ感、痛み、無感覚）、自律神経障害（たちくらみ、発汗障害、陰萎など）などの症候としてあらわれる。いずれも患者の ADL と QOL を大きく損ない、また、咽頭・喉頭筋や呼吸筋の麻痺は嚥下障害や呼吸障害をきたし致命的となりうる重要な疾患群である。しかし、患者の治療という観点からは、まだ不十分な現況にあると言わざるを得ない。この原因は、①原因疾患が **common disease** から希少疾患まで極めて多岐にわたるため、治療の大前提となる正確な診断のためには、現状で大きく不足している脳神経内科専門医による診察・検査が必須であること、②疾患特異的な治療法が確立した疾患がまだ少数にとどまっていること、③重篤な疾患の多くは希少疾患であり、病態解明及び医薬品開発が困難であることの3点に集約することができる。

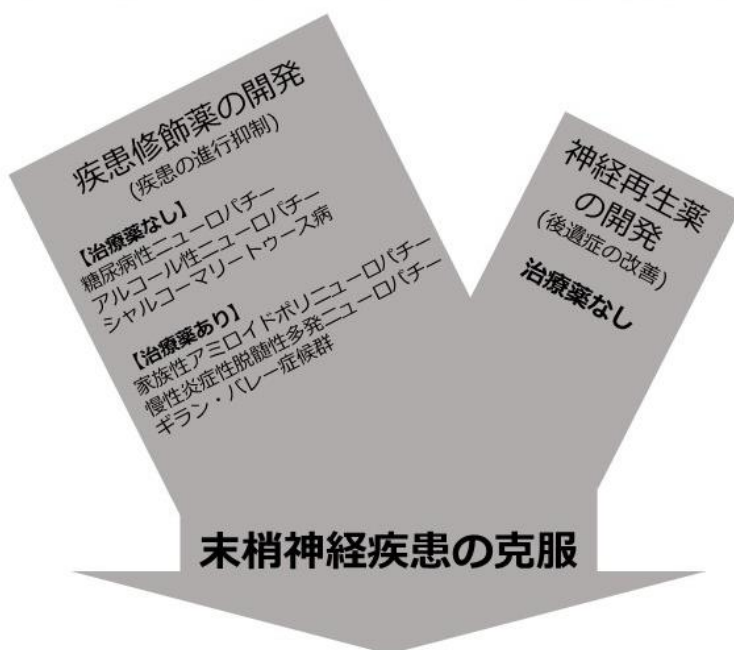
末梢神経障害は脳神経内科外来の初診患者の約 10%強を占め、わが国での患者数は約 1,000 万人と推定される重要な疾患群である。なかでも患者数の多い **common disease** は糖尿病性ニューロパチー（国内推定患者数 430 万人）とアルコール性ニューロパチー（同 220 万人）の2つである。高血糖、大量飲酒などの直接的原因の排除が第一義的な治療法であるが、多くの患者はこの目標が十分に達成できず、ニューロパチーの進行によって足壊疽、足切断などを余儀なくされている。特に有病者数の多い、糖尿病性ニューロパチーについては、疾患修飾薬の開発が急務である。

その他の主要な末梢神経疾患として、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性 ATTRv アミロイドーシスなどの遺伝性末梢神経疾患、ギラン・バレー症候群（GBS）や CIDP などの炎症性末梢神経疾患などがある。遺伝性末梢神経疾患に対しては、次世代シーケンサーを駆使して、診断できる遺伝子変異のさらなる拡充を図るとともに、分子病態の解明に基づいた疾患修飾薬の開発が必要である。遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）については、主要な原因となっているトランスサイレチン（TTR）の4量体の解離及び変性を抑制することでアミロイド形成を阻害するタフアミジスメグルミン、変異 TTR mRNA を抑制する siRNA 治療薬が実用化され、予後が大きく改善しつつある。現在、次世代の siRNA やアンチセンス核酸などの核酸医薬やゲノム編集による治験が進行しており、今後の更なる発展が期待される。炎症性末梢神経疾患においては、CIDP、GBS に対する分子標的治療薬

の開発が進められつつある。CIDP に関しては、今後の病態解明、医薬品開発、エビデンス創出を促進するため、オールジャパン体制の症例レジストリが設立され、症例登録が進められている。また、CIDP・MMN のガイドライン、GBS のガイドラインの改定が、日本神経学会主導で行われた。

上記の診断や疾患修飾薬開発の取り組みに加え、進行した神経障害による後遺症の改善には、末梢神経再生を促す治療薬の創薬が必要である。神経栄養因子の創薬や、血液神経関門を越えて同因子を末梢神経実質内へ運搬する技術の開発、末梢神経幹内への神経幹細胞移植による神経再生技術の確立などが必要である。疾患修飾薬による原疾患の進行の抑制と神経再生の促進の両輪の実現により、末梢神経疾患は克服を目指すことが可能となる。

末梢神経疾患の治療の現状と今後の方向性



(12) 筋疾患

トピックス

- わが国で見いだされた疾患である眼咽頭遠位型ミオパチーの原因が、3塩基リピート伸長変異であることが明らかとなった。本研究では、同一モチーフのリピート伸長変異が臨床像の類似した疾患を引き起こすという新規の概念を明らかとし、また既存の疾患概念を大きく変えることとなった。
- 今後さらに神経筋疾患におけるリピート伸長変異の同定が進むと考えられ、ロングリードシーケンスを含めた研究体制の整備が必要である。
- 遠位型ミオパチー治療のためのアセノイラミン酸が、厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療が、エクソン53スキップを誘導する核酸医薬品、ビルトラルセンにより可能となった。加えて、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ治療薬の開発が日本と欧米を中心に行われている。
- 米国では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー向けにアデノ随伴ウイルスベクターを使用した遺伝子治療薬 Elevidys が認可された。
- さらに、筋ジストロフィー治療を目指すゲノム編集薬を含む遺伝子治療の研究開発が進展している。
- ビルトラルセンの市販後の安全性および有効性の評価継続に加え、新規遺伝子治療の開発に向けた治験実施体制の整備が必要である。

筋疾患の患者数は末梢神経疾患と比較して少ないが、疾病が多岐にわたる上に特異的な治療法が確立している疾患はほとんどなく、克服研究への期待が最も高い分野の一つである。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）では、シアル酸の一種であるアセノイラミン酸による新規治療法の開発がアカデミア主導で進められ、2024年2月に厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。小児最多のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）では、ステロイド治療が保健適用されていることに加えて、わが国ではスプライシングを調整してエクソン53スキップを誘導する、ビルトラルセンが国産初の核酸医薬品として条件付き早期承認された。ただし、ビルトラルセンによる治療対象はDMDの8%に限定されるため、わが国では治療対象の拡大のため、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ薬の開発が進められている。日本人に特有の福山型先天性筋ジストロフィーでは、ステロイド治療と核酸医薬品の臨床試験が実施されている。成人に多い筋強直性ジストロフィー・タイプ1では、エリスロマイシンの有用性を検証する医師主導治験が成功裏に終了したことに加え、ギャップ

マー型アンチセンス核酸医薬に加えて、筋組織への移行性を付加した siRNA 医薬の開発が進んでいる。また、多発筋炎、皮膚筋炎に代表される炎症性筋疾患では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が標準的治療として広く施行されているが、多くの患者は後遺症としての筋力低下を残し、日常生活に制限を余儀なくされている。遺伝性疾患が多いが、病因に基づいた新規治療法開発に加えて、変性・炎症によって失われた筋組織の補填としての筋芽細胞の移植や iPS 細胞を用いた骨格筋再生技術確立が求められる。また、抗炎症効果を企図した間葉系幹細胞の移植などの技術推進も重要である。これは、高齢者にみられるサルコペニアに対する治療としても重要であり、高齢期の豊かな生活の確保のために強力に推進することが必要である。

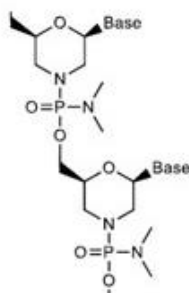
デュシェンヌ型筋ジストロフィーがビルトラルセンで治療できるようになった

ビルトラルセン (NS-065/NCNP-01, VILTEPSO®) の製造販売承認
 国産初の核酸医薬品、国産初の筋ジストロフィー治療薬
 エクソン・スキップ (薬理) 作用を有し筋ジストロフィーの進行を抑制し得る
 審査報告書で、本剤の運動機能に対する有効性について、一定の評価を得た

デュシェンヌ型
筋ジストロフィー患児



出典：埜中征哉
臨床のための筋病理 第4版



ビルトラルセン

- ・モルフォリノ化合物
- ・エクソン53スキップを誘導
- ・80 mg/kgの用量で1回/週
経静脈点滴投与

UMIN: 000010964
 ClinicalTrials.gov: NCT02081625
 Science Translational Medicine,
 2018

ビルトラルセンは以下の対象品目

- 2019年8月 希少疾病用医薬品の指定制度
- 2019年11月 条件付き早期承認制度
- 2020年2月 米FDAが新薬承認申請を承認

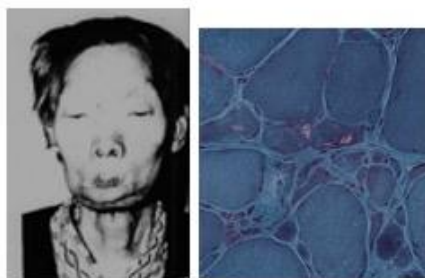
1977年にわが国で里吉らにより疾患概念が確立された、眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) について、その原因が *LRP12* の 5'非翻訳領域に存在する CGG リピート伸長変異であることが明らかとなった。CGC リピート伸長が関連する疾患としては、脆弱 X 関連振戦・失調症候群 (FXTAS)、神経核内封入体病 (NIID)、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー (OPML)、眼咽頭遠位型ミオパチーなどが知られている。従来別個の疾患と考えられていたこれらの疾患が、詳細な臨床的な分析によりその臨床像にオーバーラップが存在することに気づかれたことから、それぞれ別の遺伝子上に CGG という同一モチーフのリピート伸長変異が起きることが原因であると発見された。このことから、リピートモチーフと表現型の間に強い関連があるというリピートモチーフ・表現型関連という新規の概念を提唱すると共に、これらの疾患に共通する病態機構の存在が考えられるという意味で疾患概念を大きく変えるものであった。その後も次々に、CGG もしくは CCG リピート伸長変異が同定されており、これらのリピート伸長変異

による毒性獲得の機序が想定されている。

本研究は、非翻訳領域のリピート伸長変異が近年多くの疾患で見いだされ、時には孤発例の発症原因をも説明できることが明らかとなってきたことを背景に、臨床の教室において人材育成、リソースの蓄積から最先端のゲノム研究を行える体制までを整えてきたことが重要であることを示している。

このようなリピート伸長変異は、遺伝性の神経筋疾患のみならず、孤発性神経筋疾患ならびに神経筋疾患以外の頻度の高い疾患（common disease）にも関係している可能性が考えられる。ロングリードシーケンサーの積極的な活用により、リピート伸長変異と疾患との関連がさらに明らかにされると予想される。また、リピート伸長変異による疾患は核酸医薬などによる治療の良い標的になると考えられ、効果的な治療法開発に直結すると期待される。

眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM)



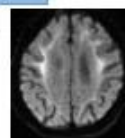
Satoyoshi & Kinoshita 縁取り空胞
Arch Neurol 1977

- 1977年に本邦で疾患概念が確立
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 眼瞼下垂、眼球運動制限、顔面・咽頭・四肢遠位優位の筋力低下
- 筋生検で、筋原性変化に加えて縁取り空胞を呈することが特徴的
- *LRP12*, *LOC642361/NUTM2B-AS1*, *GIPC1*, *RILPL1*, *ABCD3*のCGG/CCGリピート伸長による

神経核内封入体病 (NIID)

- 核内に封入体が生じる疾患として定義
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 本邦で、皮膚生検でも核内封入体が認められることが明らかとなり診断が一気に進んだ
- *NOTCH2NLC*のCGG/GGCリピート伸長変異が原因であることが明らかとなった

特徴的なMRI所見
(拡散強調像)



皮膚生検で認められた核内封入体



リピートモチーフ・表現型関連

CGG/CCGリピート伸長が引き起こす
新規疾患スペクトラム



- CGG/CCGリピート伸長変異により白質脳症、末梢神経障害から眼咽頭型ミオパチーが生じることが明らかとなった
- 元々別個と考えられていたこれらの疾患が一つの疾患スペクトラムであることが明らかとなった

提言初版作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

阿部 康二、宇川 義一、梶 龍兒、亀井 聡、神田 隆、吉良 潤一、楠 進、
鈴木 則宏、祖父江 元、高橋 良輔、辻 省次、中島 健二、西澤 正豊、服部 信孝、
福山 秀直、水澤 英洋、峰松 一夫、村山 繁雄、望月 秀樹、山田 正仁

提言 2024 作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

<将来構想委員会>

青木 正志、磯部 紀子、井上 治久、岩坪 威、上野 祐司、宇川 義一、
大山 彦光、岡澤 均、小野 賢二郎、小野寺 理、勝野 雅央、河内 泉、
桑原 宏哉、下畑 享良、高橋 祐二、高橋 良輔、辻野 彰、戸田 達史、
永井 義隆、中原 仁、波田野 琢、松本 理器、三澤 園子、水澤 英洋、
村山 繁雄、望月 秀樹、八木田 佳樹、山中 宏二、山本 晴子、横田 隆徳、
渡辺 宏久

<協力者>

青木 吉嗣、石浦 浩之、和泉 唯信、小池 春樹、島田 斉、竹島 多賀夫、
徳田 隆彦、中嶋 秀人、矢部一郎、日本神経学会てんかんセクション

筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン 2020

筋強直性ジストロフィー 診療ガイドライン 2020

監修 日本神経学会
編集 「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会



南江堂

監修

日本神経学会

(協力学会：日本顎口腔機能学会，日本産科婦人科学会，日本神経治療学会，日本糖尿病学会，日本不整脈心電学会，日本麻酔科学会)

編集

「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会

委員長

松村 剛 国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科

副委員長

久留 聡 国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科

高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体病態情報科学

委員

秋澤 叔香 東京女子医科大学産婦人科 [日本産科婦人科学会]

石垣 景子 東京女子医科大学小児科

岩橋 博見 市立豊中病院内分泌代謝内科 [日本糖尿病学会]

小林 道雄 国立病院機構あきた病院脳神経内科

諏訪園秀吾 国立病院機構沖縄病院脳神経内科

瀬川 和彦 国立精神・神経医療研究センター総合内科部循環器科 [日本不整脈心電学会]

高田 博仁 国立病院機構青森病院脳神経内科

高橋 俊明 国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科

花山 耕三 川崎医科大学リハビリテーション医学

日野 博文 聖マリアンナ医科大学病院麻酔科 [日本麻酔科学会]

皆木 祥伴 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座有床義歯補綴学・高齢者歯科学分野 [日本顎口腔機能学会]

山本 敏之 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

システマティックレビュー委員

浦野 真理 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科

小倉 由佳 国立病院機構東埼玉病院神経内科

木村 卓 兵庫医科大学脳神経内科学

齊藤 利雄 国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科/小児神経内科

佐藤 孝俊 東京女子医科大学小児科

鈴木 幹也 国立病院機構東埼玉病院神経内科

中森 雅之 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

生田目禎子 国立病院機構東埼玉病院神経内科

松井 未紗 国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科

村上てるみ 国立病院機構東埼玉病院臨床研究部/神経内科

吉田 亘佑 国立病院機構旭川医療センター脳神経内科

評価・調整委員

尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院臨床研究部/神経内科

簾野あかね 特定非営利活動法人筋強直性ジストロフィー患者会

古谷 博和 高知大学医学部脳神経内科学教室

外部委員

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野

医学専門家

齋藤加代子 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科

堀江 稔 滋賀医科大学アジア疫学研究センター・循環器内科 [日本不整脈心電学会]

(50 音順)

神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

日本神経学会では、2001年に当時の柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することを決定し、2002年に「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「筋萎縮性側索硬化症」、「痴呆性疾患」、「脳卒中」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会（葛原茂樹元代表理事）で改訂を行うことを決定し、「治療ガイドライン2010」では、「慢性頭痛」（2013年発行）、「認知症」（2010年発行）、「てんかん」（2010年発行）、「多発性硬化症」（2010年発行）、「パーキンソン病」（2011年発行）、「脳卒中」（2009年発行）の6疾患の治療ガイドライン作成委員会、および「遺伝子診断」（2009年発行）のガイドライン作成委員会が発足しました。

「治療ガイドライン2010」の作成にあたっては、本学会としてすべての治療ガイドラインについて一貫性のある作成委員会構成を行いました。利益相反に関して、このガイドライン作成に携わる作成委員会委員は、「日本神経学会利益相反自己申告書」を代表理事に提出し、日本神経学会による「利益相反状態についての承認」を得ました。また、代表理事のもとに統括委員会を置き、その下に各治療ガイドライン作成委員会を設置しました。この改訂治療ガイドラインでは、パーキンソン病を除く全疾患について、他学会との合同委員会で作成されました。

2009年から2011年にかけて発行された治療ガイドラインは、代表的な神経疾患に関するものでした。しかしその他の神経疾患でも治療ガイドラインの必要性が高まり、2011年の理事会（水澤英洋元代表理事）で新たに6神経疾患の診療ガイドライン（ギラン・バレー症候群・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、細菌性髄膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、重症筋無力症）を作成することが決定されましたが、この6つのガイドライン以降は、診断・検査を含めた「診療ガイドライン」として作成することが併せて決定されました。これらは2013～2014年に発行され、「ガイドライン2013」として広く活用されています。

今回のガイドライン改訂・作成は2013年の理事会で、「遺伝子診断」（2009年発行）、「てんかん」（2010年発行）、「認知症疾患」（2010年発行）、「多発性硬化症」（2010年発行）、「パーキンソン病」（2011年発行）の改訂、「単純ヘルペス脳炎」と「ジストニア」の作成、2014年の理事会（高橋良輔前代表理事）で「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症」、2017年理事会で「筋強直性ジストロフィー」と「HTLV-1関連脊髄炎（HAM）」、そして2019年理事会で「プリオン病感染予防」の作成が承認されたのを受けたものです。

これらのガイドライン改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の考え方に従い、「Minds診療ガイドライン作成の手引き」2007年版、および2014年版が作成に利用できたものに関しては2014年版に準拠して作成されました（2014年版準拠は多発性硬化症・視神経脊髄炎、パーキンソン病、てんかんの診療ガイドラインなど）。2014年版では患者やメディカルスタッフもクリニカルクエスション作成に参加するGRADEシステムの導入を推奨しており、GRADEシステムは新しいガイドラインの一部にも導入されています。

診療ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点の医学的知見に基づいて作成されたものです。個々の患者さんの診療はすべての臨床データをもとに、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません。診療ガイドラインはすべての患者に適応される性質のものではなく、患者さんの状態を正確に把握したうえで、それぞれの治療の現場で参考にされるために作成されたものです。

神経疾患の治療も日進月歩で発展しており、診療ガイドラインは今後も定期的な改訂が必要となります。新しい診療ガイドラインが、学会員の皆様の日常診療の一助になることを心から願いますとともに、次期改訂に向けて、診療ガイドラインをさらによりものにするためのご評価、ご意見をお待ちしております。

2020年8月

日本神経学会 前代表理事	高橋 良輔
日本神経学会 代表理事	戸田 達史
日本神経学会 前ガイドライン統括委員長	亀井 聡
日本神経学会 ガイドライン統括委員長	青木 正志

序

筋強直性ジストロフィーは筋ジストロフィーのなかでは最も患者数が多く、様々な臓器に障害を示すことがあることから、どの診療科においても経験する疾患である。しかし、本症の全体像を正しく理解し、適切にマネジメントすることは専門医でも容易ではない。さらに、中枢神経障害のため医療コンプライアンスが不良なことや、常染色体優性遺伝形式で家系内に罹患者が複数存在し介護力が乏しい例が多いことなどもあいまって、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなど他の筋ジストロフィーと比べ、生命予後の改善が乏しいのが現実である。本症においても、病態解明の進歩に伴い治療薬開発が進みつつあるが、医療の標準化は新規治療の開発を進めるうえでも不可欠な要素である。

このような状況のもと、本ガイドラインは専門診療科医にとっては本症患者の集学的医療を自らコーディネーターとなって主導できること、関連診療科医においては、本症の全体像を理解し合併症管理を適切に実施できることを目的に作成した。希少疾病でエビデンスが乏しいことから、他の疾患に対するエビデンスも積極的に活用し、患者および専門医対象の実態調査の結果も参考にした。また、エビデンス構築を促す目的で、未解決臨床課題についても積極的に提示している。

本ガイドラインの作成は日本神経学会のもとで日本医療評価機構 Minds の「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に従って実施し、Minds 代表者にも外部委員として参画していただいた。本症の多彩な臓器障害に対応するため、脳神経内科医・小児神経科医に加え、リハビリテーション科、循環器科、糖尿病科、産婦人科、麻酔科、歯科、遺伝の専門医、さらに患者代表にも参加いただいた。協力学会として日本顎口腔機能学会、日本産科婦人科学会、日本神経治療学会、日本糖尿病学会、日本不整脈心電学会、日本麻酔科学会に監修いただき、Minds には公開前評価をいただいた。各委員・学会・機関の御協力に深謝する。本ガイドラインは、故 川井 充先生（国立病院機構東埼玉病院院長）の御遺志を引き継ぐ形で作成された。後進に対する先生の御生前の御指導と御厚情に感謝するとともに、本ガイドラインを先生の御霊に捧げたい。

最後に、本ガイドラインが本症の理解と標準的医療の普及に寄与することを祈念し筆を擱きたい。

2020 年 8 月

「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会 委員長

松村 剛

筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン 2020 について

1. 本ガイドライン作成の背景

筋強直性ジストロフィー (dystrophia myotonica : DM) は筋ジストロフィーのなかでは最も患者数の多い疾患で、骨格筋障害に加え全身の多臓器がおかされる疾患という特徴を持つ。本症の医療管理においては、全身の合併症に対する集学的な医療提供が重要だが、自覚症状が乏しいために適切な診断・医療管理を受けていない患者が多い。さらに、医療者側にも全身合併症に対する理解が不十分で、関連診療科が連携した適切な集学的管理が行えていない問題もある。このため、本症はデュシェンヌ型筋ジストロフィーなどに比べて生命予後の改善が乏しい。また、未診断患者の妊娠管理や全身麻酔を伴う外科的手術において、本症の存在がわからないためにトラブルになる深刻な事例も存在する。

本症は希少疾病で、質の高いエビデンスが存在する医療課題は少ない。しかし、本疾患が抱える医療課題の全体像を理解し、専門診療科を核とした集学的医療を提供するためのツールとして、診療ガイドラインが大きな役割を果たすことが期待される。また、本症においても新規治療の開発が進みつつあるが、新規治療の有効性・安全性を鋭敏に評価するためには、医療管理が標準化されていることも重要な要件となる。この意味でも診療ガイドラインの意義は大きいと考える。

2. 対象と目的

筋強直性ジストロフィーには1型(DM1)と2型(DM2)が存在するが、本邦ではほとんどがDM1であるため、特に断らない限り本ガイドラインの記載はDM1を対象としている。

DM1患者の全経過で生じる医療課題は、主要なものだけでも、確定診断・遺伝相談(挙児・出生前診断含む)、運動機能障害・社会的不利、全身合併症(呼吸機能障害、心臓疾患、嚥下機能障害・歯科学的疾患・消化管障害、中枢神経障害、代謝障害、眼科疾患、耳鼻咽喉科疾患、腫瘍)、妊娠・周産期管理、小児患者管理、全身麻酔・外科的処置など多岐にわたる。

このような多彩な医療課題を適切に管理するには、専門医(脳神経内科医・小児神経科医)のコーディネーターのもとに、関連診療科医が連携して集学的に対応することが不可欠である。このため、本ガイドラインは脳神経内科医・小児神経科医に対しては、関連診療科と連携した集学的医療のコーディネーターとして本症の運動機能障害および多臓器障害に適切にマネジメントするために必要な情報提供を、一般医(関連診療科医)に対しては、本症の患者が有する多臓器障害を理解して専門医と連携して適切に対応するための情報提供を目指して作成した。

3. 委員会の構成と利害関係者の参加

本ガイドラインは日本神経学会「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会が作成した。DM患者は小児から成人まで存在し、医療課題も多岐にわたるため、神経内科専門医・小児神経専門医9名、リハビリテーション科専門医1名、遺伝医学専門家1名に加え、日本顎口腔機能学会、日本産科婦人科学会、日本糖尿病学会、日本不整脈心電学会、日本麻酔科学会に協力を依頼し、編集委員・医学専門家として参加いただき、ガイドライン作成に携わって

ただいた。

システマティックレビュー委員には神経内科専門医・小児神経専門医 10 名と産婦人科専門医 1 名が参加した。評価・調整委員には神経内科専門医 2 名に加え、医療の受け手である患者の意見を反映する目的で「筋強直性ジストロフィー患者会」の代表者 1 名にも参加いただいた。さらに、本ガイドラインの作成指導のため、日本医療機能評価機構 Minds の代表者にも参加いただいた。

4. ガイドラインの構成

DM が抱える医療課題の全体像を理解するための総論と、主要な医療課題への対応を理解するための各論に分けて記載した。

総論は、1 章：筋強直性ジストロフィーとは、2 章：診断・遺伝相談、3 章：機能評価・検査、合併症検索、4 章：治療開発の現状と治験推進のための基盤整備、5 章：社会支援・制度、の 5 章で構成した。各論は 6 章：運動機能障害・リハビリテーション、7 章：呼吸の障害、8 章：心臓の障害・不整脈、9 章：嚥下障害・消化管・歯科学的問題、10 章：中枢神経障害、11 章：代謝障害、12 章：その他合併症、13 章：妊娠周産期管理・先天性患者、14 章：全身麻酔・外科的処置の 9 章で構成した。

5. ガイドラインの作成手順

1) 作成委員会の編成

本ガイドラインは Minds の『診療ガイドライン作成の手引き 2014』¹⁾に従って図 1 の手順で作成した。

日本神経学会のガイドライン統括委員会に本診療ガイドライン作成委員会の編成を申請し、2017 年 4 月 28 日の委員会で承認を得た。表 1 に編集委員、システマティックレビュー委員の担当 Clinical Question (CQ)、議決に参加した推奨 CQ (FQ) の一覧を示す(表 1)。

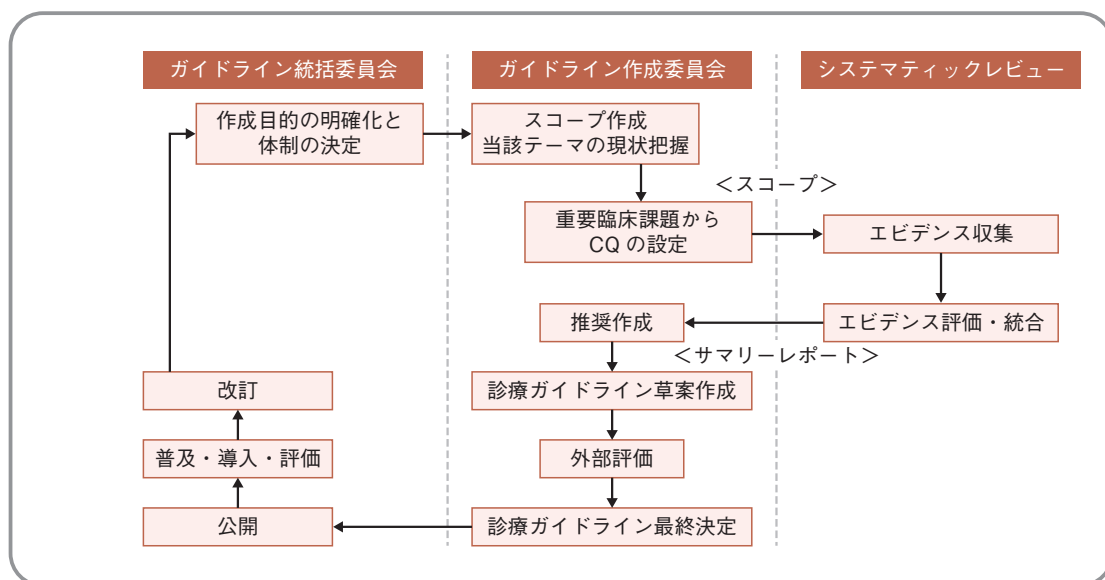


図 1 本ガイドラインの作成手順

表 1 編集委員，システマティックレビュー委員の担当 clinical question (CQ)，議決に参加した推奨 CQ (FQ) の一覧

委員名	担当 CQ	SR 担当 CQ	議決参加 CQ
松村 剛	BQ2-1, BQ3-1	BQ2-1, BQ3-1	全推奨 CQ
高橋正紀	BQ1-1～4, BQ4-1	BQ1-1～4, BQ4-1	全推奨 CQ
久留 聡	BQ7-1, FQ7-2～3	BQ7-1, FQ7-2～3	全推奨 CQ
花山耕三	BQ6-1～3	BQ6-1～3	全推奨 CQ
高橋俊明	BQ5-1	BQ5-1	全推奨 CQ
山本敏之	FQ9-1～2, BQ9-3	FQ9-1～2, BQ9-3	全推奨 CQ
諏訪園秀吾	BQ10-1～3	BQ10-1～3	全推奨 CQ
石垣景子	BQ13-2～5	BQ13-2～5	全推奨 CQ
高田博仁	BQ11-1, FQ11-2～4	BQ11-1, FQ11-2～4	全推奨 CQ
小林道雄	BQ12-1, FQ12-2, BQ12-3	BQ12-1, FQ12-2, BQ12-3	全推奨 CQ
瀬川和彦	BQ8-1, FQ8-2～3	BQ8-1, FQ8-2～3	FQ8-2～3
岩橋博見	BQ11-1, FQ11-2～4	BQ11-1, FQ11-2～4	FQ11-2～4
皆木祥伴	BQ9-4, FQ9-5	BQ9-4, FQ9-5	FQ9-1, FQ9-5
秋澤叔香	BQ2-2～5, BQ13-1	BQ2-2～5, BQ13-1	FQ14-2～4
日野博文	BQ14-1, FQ14-2～4	BQ14-1, FQ14-2～4	FQ14-2～4
佐藤孝俊		BQ14-1, FQ14-2～4	
浦野真理		BQ2-2～5, BQ13-1	
齊藤利雄		BQ2-1, BQ3-1	
松井未紗		BQ6-1～3, BQ9-4, FQ9-5	
中森雅之		BQ1-1～4, BQ4-1	
木村 卓		BQ10-1～3	
鈴木幹也		BQ7-1, FQ7-2～3	
村上てるみ		BQ13-2～5	
生田目禎子		BQ12-1, FQ12-2, BQ12-3	
小倉由佳		BQ12-1, FQ12-2, BQ12-3	
吉田亘佑		BQ11-1, FQ11-2～4	

2) スコープ作成

本ガイドラインで取り上げる医療課題についてスコープを作成，2017 年 9 月 3 日の編集委員会で承認を得て，各委員の担当領域を決定した．各委員は担当領域について，CQ (Background Question : BQ, Foreground Question : FQ) を作成．2018 年 1 月 21 日の編集委員会でガイドライン構成基本案を決定した．

3) エビデンス検索

文献検索は日本医学図書館協会に依頼した．編集委員とシステマティックレビュー委員が，日本医学図書館協会と協議し文献検索式を作成した．検索対象データベースは Cochrane データベース，MEDLINE，医学中央雑誌，検索期間は原則として 1950 年 1 月から 2018 年 8 月までで，日本語論文と英語論文に限定した．

4) エビデンス選択, エビデンス総体評価

文献検索結果を踏まえ, CQ と関連のない文献 (臨床研究・疫学研究でないもの, DM 以外を対象としたもの, CQ の医療課題が含まれないものなど) を除外する一次スクリーニングを実施. 選択された文献に対してフルテキストを手配した. フルテキスト手配されたものから, ガイドライン作成に重要な文献を①メタアナリシス, システマティックレビュー, 診療ガイドライン, ②ランダム化比較試験, ③非ランダム化比較試験, ④分析疫学的研究 (コホート研究, 症例対照研究・横断研究), ⑤記述研究の順に優先的に採択した. 有効性の評価についてはエビデンスレベルの高い文献を優先したが, 安全性など害の評価についてはエビデンスレベルの低い記述研究も積極的に採択した. さらに, 網羅的文献検索で検出できなかった重要文献, 検索後に発表された重要文献は各委員が独自にハンドサーチで追加した.

FQ についてはエビデンス総体の評価を実施し, 表 2 の 5 段階で記載した. エビデンス評価は, 複数 (2~3 名) の委員が独立して実施したうえで, 互いに協議して最終案を提出した. 評価にあたっては, Minds の評価シートを用いて個々の文献についてバイアスリスク, 非直接性, リスク人数, 効果指標, 信頼区間, 上昇要因などを評価し, アウトカムごとにエビデンス総体を評価し, システマティックレビュー, SR レポートのまとめを作成した. 希少疾病のため, CQ に関連するエビデンスが存在しないこともあり, その場合はエビデンスレベル該当なしとした. また, DM 以外のエビデンスであってもガイドライン作成上の重要資料となるものは積極的に活用し「参考にした二次資料」として記載した.

表 2 エビデンスレベル

エビデンスレベル A (高)	効果の推定値に強く確信がある
エビデンスレベル B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
エビデンスレベル C (低)	効果の推定値に対する確信は限定的である
エビデンスレベル D (とても低い)	効果の推定値がほとんど確信できない
エビデンスレベル該当なし	効果を推定できるエビデンスが存在しない

5) 推奨決定

システマティックレビューの結果を踏まえ, 回答文 (BQ)・推奨文 (FQ) を作成した. 推奨の強さは表 3 の 2 段階とした.

表 3 推奨の強さ

推奨グレード 1	強く推奨する
推奨グレード 2	弱く推奨する (提案する, 条件付きで推奨する)

回答文 (BQ) および推奨文 (FQ) は編集委員会および Web 掲示板を通じて議論を行い合意の形成を図ったあと, 推奨文 (FQ) については, 編集委員会および Web 投票システムを用いて議決を実施した. 専門医および患者代表はすべての CQ の議決に参加, 関連学会代表委員は関連 CQ の議決のみ参加した. 議決は無記名投票で行い, 関連委員の 80% 以上の投票で成立とした. 可決は投票総数の 3 分の 2 以上で, 可決まで修正・議決を繰り返した. 議決結果はガイドライン本文に記載した. 回答文 (BQ) についての議決は実施していない.

6) 本文作成

推奨文 (FQ)・回答文 (BQ) 決定の後、各委員は本文案を作成し Web 掲示板に提出。掲示板上の議論と、編集委員長、副委員長、評価・調整委員の意見に基づいて修正を行った。

6. ガイドライン前調査の実施

DM は希少疾病で診療実態についても不明な点が多い。このため、診療実態の把握が、ガイドライン作成のうえで重要な情報となること、ガイドライン後調査と比較することでガイドラインの有効性評価・改訂に向けての資料となることから、専門医 (神経内科専門医・小児神経専門医) 対象および患者対象の調査を厚労科研「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」(H30-難治等(難)-一般-005) により実施した。その結果はガイドライン作成委員会に提供し、ガイドライン作成の参考資料とするとともに「臨床神経学」に公表した(臨床神経学 2020; 60 (2): 120-129, 130-136)。

7. 外部評価

本ガイドラインは脳神経内科医・小児神経科医だけでなく、一般医 (関連診療科医) も対象としているため、パブリックコメントに加え関連学会の外部評価も受けた。具体的には日本神経学会のガイドライン統括委員会での評価とパブリックコメントを受けたほか、日本顎口腔機能学会、日本産科婦人科学会、日本神経治療学会、日本糖尿病学会、日本不整脈心電学会、日本麻酔科学会の監修、Minds の公開前評価を受けた。得られた意見を踏まえて修正を加えて最終稿を確定した。

8. ガイドライン作成資金と編集の独立性

本ガイドラインは日本神経学会の資金により作成し、他の組織・団体・企業からの資金提供は受けていない。本ガイドライン作成委員会の構成員には日当などは支払われず、会議などへの交通費は日本神経学会より支給された。

9. 利益相反 (conflict of interest : COI)

本ガイドライン作成委員会に参加したすべての編集委員、システマティックレビュー委員、評価・調整委員、外部委員、医学専門家は、日本神経学会利益相反委員会に利益相反申告書を提出した (個別の COI については巻末資料参照)。日本神経学会では、内科系学会とともに策定した COI に関する共通指針ならびに細則に基づき COI を管理している。利益相反について日本神経学会の開示基準に該当した委員は 3 名であった。

COI を有する委員の管理について、関連する企業についてガイドラインに明示すること、編集作業は関連委員と共同で作業を行うこと、発刊前に関連学会の監修を受けることとした (個別委員の対応については巻末資料参照)。

10. 利用促進のための取り組み

本ガイドラインは書籍として発刊するほか、日本神経学会および Minds のホームページにて公開する予定である。本症においては、自覚症状の乏しさから患者が医療管理の必要性を認識しにくい問題もあり、患者を対象とした簡易版の作成や、市民公開講座やセミナーなどを通じた周知活動も行う予定である。ガイドライン発刊前と発刊後の診療実態の変化について、患者

や専門医を対象とした実態調査をガイドライン発刊後の一定期間（3～4 年後）を目途に実施し、有効性評価や改訂のための基礎資料とする予定である。

11. 利用にあたっての注意

筋強直性ジストロフィーは生涯日常生活に支障を感じないほどの軽症例から、生下時に重篤な病状を呈する先天性患者まで、発症年齢や重症度に幅が広い。また、全身合併症も個々の患者においてバラツキが多い。本ガイドラインは、典型例を念頭に臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための情報提供を目指して作成したが、すべての患者に一律に適用できるものではなく、また医師の裁量を拘束するものでもない。個々の患者の診療においては、すべての臨床データをもとに患者の状態を正確に把握し、さらに患者・家族の価値観や診療の実態を踏まえたうえで、主治医と患者・家族の合意のもとに個別の決定がなされるべきものである。本ガイドラインはその診療現場における治療方針決定の過程における参考資料として活用されることを念頭に作成された。

12. 著作権

本ガイドラインの著作権は日本神経学会に属する。許可なく転載することなどを禁じる。

13. 改訂予定

本ガイドラインは、新しい臨床試験や外部評価などの結果を受けて、日本神経学会を主体に 5～6 年後に改訂予定である。ただし、重要な知見が得られた場合は、必要に応じて改訂時期の見直しや部分改訂を行う。

文献

- 1) Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014

2020 年 8 月

「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会

目 次

I. 総論

1. 筋強直性ジストロフィーとは

BQ 1-1	筋強直性ジストロフィーの原因は何か	2
BQ 1-2	どのような症状があるか	5
BQ 1-3	患者数はどのぐらいか	8
BQ 1-4	生命予後や死因はどうか	10

2. 診断・遺伝相談

BQ 2-1	どのように診断するか	14
BQ 2-2	拳児希望を有する患者への遺伝カウンセリングはいつ、どのように行うか	20
BQ 2-3	出生前診断・着床前診断はどのように行うか	22
BQ 2-4	妊娠中に診断された女性患者への遺伝カウンセリングはいつ、どのように行うか	25
BQ 2-5	出産後に診断された女性患者への遺伝カウンセリングはどのように行うか	27

3. 機能評価・検査, 合併症検索

BQ 3-1	どのような評価・検査が必要か	30
--------	----------------	----

4. 治療開発の現状と治験推進のための基盤整備

BQ 4-1	治療開発の現状と治験推進のための基盤整備はどのように進んでいるか	38
--------	----------------------------------	----

5. 社会支援・制度

BQ 5-1	筋強直性ジストロフィー患者に有用な社会支援制度は何か, 小児筋強直性ジストロフィー患者に有用な社会支援, 教育制度は何か	42
--------	--	----

II. 各論

6. 運動機能障害・リハビリテーション

BQ 6-1	運動についての注意点は何か	48
BQ 6-2	どのようなリハビリテーションを行うか	50
BQ 6-3	どのような福祉用具, 環境整備が有効か	53

7. 呼吸の障害

BQ 7-1	呼吸障害の特徴は何か	56
FQ 7-2	人工呼吸管理は有効か 推奨	58
FQ 7-3	呼吸リハビリテーションは有効か 推奨	60

8. 心臓の障害・不整脈

BQ 8-1	心臓にはどのような障害が起こるか, どのような検査を受ければよいか	64
FQ 8-2	徐脈性不整脈に対する予防的なペースメーカー治療は予後を改善するか 推奨	66
FQ 8-3	頻脈性不整脈の治療を行うと予後や自覚症状が改善するか 推奨	68

9. 嚥下障害・消化管・歯科学的問題

FQ 9-1	定期的に嚥下評価することで、嚥下障害による窒息や肺炎を予防できるか 推奨	72
FQ 9-2	嚥下障害に対する代替栄養法は予後を改善するか 推奨	75
BQ 9-3	下部消化管の異常にはどのように対処するか	77
BQ 9-4	口腔内の特徴にはどのようなものがあるか	79
FQ 9-5	口腔ケアおよび歯科治療を行ううえでの注意すべきことは何か 推奨	81

10. 中枢神経障害

BQ 10-1	中枢神経障害の特徴はどのようなものか	84
BQ 10-2	中枢神経障害の評価方法にはどのようなものがあるか	87
BQ 10-3	中枢神経障害に対して有効な介入方法はあるか	90

11. 代謝障害

BQ 11-1	筋強直性ジストロフィー患者における糖尿病スクリーニングは、どのように行うべきか	94
FQ 11-2	筋強直性ジストロフィー合併糖尿病患者の血糖コントロール目標はどう設定すべきか 推奨	96
FQ 11-3	筋強直性ジストロフィー合併糖尿病患者にどのような薬剤を選択するのがよいか 推奨	97
FQ 11-4	筋強直性ジストロフィー合併脂質異常症に対してどのように対応するのがよいか 推奨	99

12. その他合併症

BQ 12-1	腫瘍合併の頻度はどのくらいか	104
FQ 12-2	眼科的合併症に対する治療介入は QOL を改善するか 推奨	107
BQ 12-3	耳鼻咽喉科領域の合併症にはどのようなものがあるか	110

13. 妊娠周産期管理・先天性患者

BQ 13-1	筋強直性ジストロフィー女性が周産期（妊娠中・産後）に気をつけることは何か	114
BQ 13-2	先天性筋強直性ジストロフィーの病態が成人型と異なる点は何か	117
BQ 13-3	先天性筋強直性ジストロフィーの予後を規定する因子は何か	120
BQ 13-4	先天性筋強直性ジストロフィーの骨格筋症状はどのように経過するか	122
BQ 13-5	先天性筋強直性ジストロフィーの教育で気をつける点は何か	125

14. 全身麻酔・外科的処置

BQ 14-1	全身麻酔や鎮静を行ううえで問題となるべき点、またその要因は何か	128
FQ 14-2	安全な麻酔・鎮静を行ううえでどのような術前評価・対応が必要か 推奨	131
FQ 14-3	脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔は安全に施行可能か 推奨	133
FQ 14-4	帝王切開術に対する注意点は何か 推奨	135

巻末資料

検索式	138
各委員の COI	143
主な外部評価コメントと対応	144

略語一覧

ADL	activity of daily living	日常生活動作
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CDM	congenital myotonic dystrophy	先天性筋強直性ジストロフィー
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CNBP	CCHC-type zinc finger nucleic acid binding protein	
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DM	myotonic dystrophy (dystrophia myotonica)	筋強直性ジストロフィー
DM1	myotonic dystrophy type 1	筋強直性ジストロフィー 1 型
DM2	myotonic dystrophy type 2	筋強直性ジストロフィー 2 型
DMPK	dystrophia myotonica protein kinase	筋強直性ジストロフィープロテインキナーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
MBNL	muscleblind-like	
MIRS	the muscle impairment rating scale	筋障害評価尺度
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NIV	non-invasive ventilation	非侵襲的人工呼吸療法
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
QOL	quality of life	生活の質
SPECT	single photon computed tomography	単一光子放射断層撮影
SpO ₂	saturation of peripheral oxygen	末梢動脈血酸素飽和度
TIV	tracheostomy and invasive ventilation	気管切開下侵襲的人工呼吸療法
ZNF9	zinc finger protein 9	

I. 総論

1. 筋強直性ジストロフィーとは

Background Question 1-1

1. 筋強直性ジストロフィーとは

筋強直性ジストロフィーの原因は何か

回答

- 筋強直性ジストロフィーは遺伝子の変化によって生じる。
- 1型と2型がこれまでに同定されており、ともに常染色体優性遺伝である。
- 1型は *DMPK* 遺伝子の3'非翻訳領域におけるCTGリピートが50回以上に伸長することにより発症する。
- 2型は *CNBP* (*ZNF9*) 遺伝子の第1イントロンにおけるCCTGリピートが75回以上に伸長することにより発症する。
- 病態としてRNA異常が示され、多臓器障害の原因と考えられている。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。*DMPK* 遺伝子と名づけられたある種のリン酸化酵素の3'非翻訳領域のCTGリピート伸長によることが最初に示された(1型: DM1)。その後、*CNBP* (*ZNF9*) 遺伝子の第1イントロンにおけるCCTGリピート伸長も、原因であることが示された(2型: DM2)。

いずれも常染色体優性遺伝形式をとることから、家族内に複数の患者が存在することが多く、療養介護の面で問題となることが多い。特にDM1では表現促進現象を認め、親が軽症(あるいは無症状)で子供が重症例であることも多く、遺伝性疾患であることに気づいていない患者・家族もいることに医療者は注意すべきである。

解説・エビデンス (表1)

DM患者の多くが19番染色体(19q13.3)に連鎖することが1980年代に明らかとなり、*dystrophin myotonia protein kinase* (*DMPK*) 遺伝子にCTGの3塩基繰り返し配列の異常伸長を認める、いわゆるトリプレットリピート病のひとつであることが1992年に3つのグループからほぼ同時に発表された¹⁻³⁾。*DMPK* 遺伝子の3'非翻訳領域におけるCTG繰り返し配列が、正常では35回(あるいは37回)までなのに対し、本症では50~5,000回に伸長している⁴⁾。リピートが長くなると、重症になり、発症年齢が早まる傾向があることが知られている。リピートの長さは世代間で一定ではなく、親より子で長く発症が早くなる「傾向」があり、表現促進現象(anticipation)と呼ばれる。特に、比較的軽症で本症と気づかれていない母親からリピートが非常に伸びた先天型(congenital DM: CDM)の児が生まれることがしばしばある。なお、子世代のリピートが必ず親世代より長くなるわけではなく、同等のこともあり、さらに父親から子への遺伝の場合には短縮することもある。また、

一方、*DMPK* 遺伝子にリピート伸長を認めない家系があることがわかり、原因遺伝子が2001

表 1 筋強直性ジストロフィー 1 型と 2 型

		DM1	DM2
遺伝的原因	原因遺伝子	<i>DMPK</i>	<i>CNBP (ZNF9)</i>
	繰り返し塩基	CTG	CCTG
	リピート存在部位	3' 非翻訳領域	第 1 イントロン
	リピート回数	50～5,000	75～11,000
臨床症状	筋萎縮の分布	遠位優位	近位優位
	強いミオトニー	なし	あり
	先天型 (CDM)	あり	なし

年に同定された⁵⁾。3 番染色体 (3q21.3) に *CNBP (ZNF9)* 遺伝子の第 1 イントロンに CCTG の 4 塩基の繰り返し配列が伸長している 4 塩基リピート病であった。一時期 proximal myotonic myopathy (PROMM) などいくつかの名称で呼ばれたが、これを 2 型 (DM2)、従来の 19 番染色体に連鎖するものを 1 型 (DM1) と呼ぶこととなった⁶⁾。

DM2 の症状は DM1 と類似しているが相違点もある⁷⁾。筋力低下・筋萎縮の分布は DM1 では遠位優位であるのに対し、DM2 では比較的近位優位で肢帯型筋ジストロフィーとの鑑別が問題となる。また、ミオトニーに伴う痛みが比較的強いこともある。さらに、表現促進現象は目立たず、CDM も存在しないという。なお、ドイツなど欧米では頻度が高いが、本邦ではまれで、これまでに数家系しか見出されていない^{8,9)}。

まったく異なる機能を持つ 2 つの遺伝子の非翻訳領域のリピート伸長によりなぜ本症の様々な症状を同様に呈するかという点について、RNA 病としての共通の病態が明らかになってきた。異常伸長したリピートを含む RNA が核内で凝集し、CUG などの RNA 配列に結合能力を有するスプライス因子 (MBNL など) が凝集したりして、核内で正常に働くべきスプライシング因子の量的・質的变化が生じ、二次的に様々な遺伝子の RNA が正常にスプライシングされず、その産物である蛋白質に異常が生じてしまうことが示されている。たとえば、筋強直現象に骨格筋型 Cl⁻チャネル、耐糖能障害にインスリン受容体、不整脈に心筋型 Na⁺チャネルの、スプライシング異常がそれぞれ関与することが示され、その他に 30 以上の異常が本症の各臓器で報告されているが、詳細は他に譲る^{10,11)}。

文献

- 1) Fu Y, Pizzuti A, Fenwick R, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992; **255**: 1256–1258
- 2) Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992; **255**: 1253–1255
- 3) Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; **68**: 799–808
- 4) Kamsteeg E-J, Kress W, Catalli C, et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur. J Hum Genet* 2012; **20**: 1203–1208
- 5) Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; **293**: 864–867
- 6) The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology* 2000; **54**: 1218–1221
- 7) Meola G, Moxley RT. Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders. *J Neurol* 2004; **251**:

I. 総論

1173–1182

- 8) Matsuura T, Minami N, Arahata H, et al. Myotonic dystrophy type 2 is rare in the Japanese population. *J Hum Genet* 2012; **57**: 219–220
- 9) Nakayama T, Nakamura H, Oya Y, et al. Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2. *J Hum Genet* 2014; **59**: 129–133
- 10) Nakamori M, Takahashi MP. Myotonic Dystrophy. in *Translational Research in Muscular Dystrophy* 39–61 (Springer Japan, 2016). doi: 10.1007/978-4-431-55678-7_3
- 11) Takahashi MP. Clinical Features of Skeletal Muscle and Their Underlying Molecular Mechanism. in *Myotonic Dystrophy Disease Mechanism, Current Management and Therapeutic Development* (eds. Takahashi MP, Matsumura T) 45–61 (Springer Singapore, 2018). doi: 10.1007/978-981-13-0508-5_3

検索文献数：Cochrane：30, PubMed：450, 医中誌：251

採択文献数：Cochrane：0, PubMed：3, 医中誌：1

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Background Question 1-2

1. 筋強直性ジストロフィーとは

どのような症状があるか

回答

- 筋強直現象と進行性の筋萎縮・筋力低下を特徴とする。筋力低下は、呼吸機能障害、嚥下障害の原因となる。
- 全身性疾患と考えるべきであり、中枢神経症状、白内障、不整脈・心伝導障害、耐糖能障害、消化管機能異常などを伴う。
- 中枢神経症状として、高次脳機能低下、性格変化、眠気、疲労感、呼吸調節障害がよくみられ、先天型や小児型では精神発達遅滞、学習障害などがある。
- 無自覚・無症状のことも多いため、本症の可能性を念頭に入れて診察・検査を行うべきである。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) は、筋ジストロフィーのひとつとされ、疾患名のごとく進行性の筋萎縮・筋力低下に加え筋強直現象を特徴とするが、むしろ全身疾患であることを臨床で忘れてはいけない疾患である。

診断のヒントとなる斧様顔貌、筋強直現象、禿頭といった症状、医療管理のうえで重要な呼吸障害・嚥下障害、不整脈・心伝導障害、高次脳機能低下や先天型 (CDM) の精神発達遅滞といった中枢神経症状などがある。本症は CDM から白内障のみを示すような軽症の成人型まで、発症年齢・重症度・症状が様々である。たとえば、CDM では、筋強直現象は乳幼児期にはみられず、学童期から出現し始めるといったように、発症年齢により前景となる症状が異なる。

また、無自覚・無症状であることも多く、妊娠・出産、全身麻酔を要する手術などに際しては、重要な合併症について評価する必要がある。

解説・エビデンス

DM1 は、発症年齢により先天型 (congenital : CDM)、小児型 (childhood-onset)、成人 (古典) 型 (adult)、軽症型 (late-onset) に分類され、特徴的な症状が異なる (表 1)。先天型は生後 4

表 1 DM1 の発症年代別病型分類

	発症年齢	リポート数	特徴的的症状
先天型	～生後 4 週	> 1,000	筋緊張低下・呼吸不全・哺乳力低下・精神発達遅滞
小児型	1～10 歳	50～1,000	学習障害・知能低下・筋強直現象 (ミオトニー)
成人 (古典) 型	10～30 歳	50～1,000	筋強直現象 (ミオトニー)・筋力低下・白内障
軽症型	20～70 歳	50～100	白内障・ごく軽度の筋強直現象 (ミオトニー)

表 2 DM1 の多臓器障害

臓器	症状
骨格筋	筋強直現象（ミオトニー）、進行性筋萎縮（頸部・遠位筋より始まる）
心臓	心伝導障害・不整脈（徐脈、心室頻拍、心房細動）、心筋症
呼吸器	肺胞低換気（拘束性障害）、呼吸調節障害（睡眠時無呼吸・中枢性換気障害）
中枢神経系	無気力・無関心、認知機能障害、日中過眠、白質病変、精神発達遅滞、学習障害、注意欠陥・多動性障害（ADHD）
内分泌・代謝系	耐糖能障害・高インスリン血症、高脂血症、甲状腺機能障害、性腺ホルモン異常、不妊
消化管	嚥下障害、便秘、イレウス、巨大結腸、胆石
眼	白内障、網膜色素変性症、眼球運動障害
耳	感音性難聴
骨格系	頭蓋骨肥厚、後縦靱帯骨化症
腫瘍	甲状腺、耳下腺、婦人科系などの良性・悪性腫瘍、子宮筋腫・卵巣嚢腫、石灰化上皮腫
その他	前頭部禿頭、低 IgG 血症

(文献 1 より引用)

週以内の発症と定義され、全身筋緊張低下、筋力低下を呈し、呼吸障害、哺乳障害を伴う（BQ 13-2）。小児型は、一般的に 1～10 歳での発症例とされ、主に知的障害や発達障害、顔面筋力低下や不器用さが問題となる。1 ヶ月～1 歳の発症は乳児型（infantile）、10 歳以後は若年型（juvenile）とさらに細かく分ける場合もある。一方、軽症型は、白内障に加えごく軽度の筋強直現象を認めることもある程度で、ほぼ通常人と変わらない。表現促進現象がみられるのは DM1 のみで、2 型（DM2）には表現促進現象がないため DM2 における CDM の報告はない。

DM1 では、表 2 に示すように実に様々な全身症状を呈する。そのメカニズムとしては前項（BQ 1-1）にあるように、RNA 病としての機序が大きく関与していると考えられている。以下概要を述べるが、主要症状については、本ガイドラインの各項目で取り上げられており、詳細についてはそちらを参照されたい。

骨格筋症状として、筋強直現象（ミオトニー）がある。把握ミオトニー・叩打ミオトニー・舌ミオトニーなどとしてみられる。CDM の乳幼児期にはみられず、軽症成人例でもはっきりしないこともある。幼児期から認められるときには、先天性ミオトニーとの鑑別が必要である。筋力低下は遠位優位と一般的にいわれるが、厳密にはそうではない。咬筋・側頭筋（斧様顔貌）、眼輪筋・口輪筋（兔眼、口笛困難）、胸鎖乳突筋（頭部挙上困難）、腹筋（臥床からの起き上がり困難）、手指筋（深指屈筋優位）（ピンチ力低下）、前脛骨筋（下垂足）などの障害がよく認められる（BQ 2-1）。

心症状としては、伝導障害（房室ブロック、脚ブロック）と心房性の頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動）がよくみられる。心室頻拍などの致死性不整脈は突然死の原因となるので注意が必要である。なお、心不全・心筋症は少ないものの、時にみられる（BQ 8-1）。

呼吸器に関しては、筋力低下による肺胞低換気に加え、中枢性の呼吸調節障害も伴うことが特徴である。また、嚥下障害の自覚に乏しく、誤嚥性肺炎がしばしば問題となる。呼吸器症状は周術期管理の問題と密接に関係している（BQ 7-1, FQ 9-1, BQ 14-1）。

1. 筋強直性ジストロフィーとは

中枢神経障害としては、CDM では精神発達遅滞，小児型では学習障害や自閉傾向などがみられる。成人型では，認知機能障害や，無頓着，無気力にみえる独特の性格的特徴や，日中の眠気なども合併する。これらの症状は QOL に関与する可能性が示され，近年注目されている (BQ 10-1)。

内分泌・代謝異常としては，インスリン抵抗性による耐糖能異常・糖尿病を高率に合併するほか (BQ 11-1, FQ 11-2～3)，高脂血症 (FQ 11-4) や肝機能障害の頻度も高く，甲状腺・副甲状腺機能異常もみられる。性腺機能異常がみられ，月経不順や不妊が多いが，妊孕性の著しい低下はない。

消化管症状としては，平滑筋の障害から便秘，下痢，腹痛がしばしばみられ，イレウスを起こすこともある (BQ 9-3)。

眼科的合併症としては白内障を高率に合併し，軽症例では唯一の症状であることもある。眼瞼下垂，兎眼，複視なども呈する (FQ 12-2)。

甲状腺・婦人科領域 (子宮・卵巣) などの腫瘍の頻度が一般人口よりやや高いことも報告されている (BQ 12-1)。

骨の異常も知られており，分厚い頭蓋骨が知られている。後縦靱帯骨化症も時折みられ，気管挿管手技で四肢麻痺の危険がある。

比較的若年からの前頭部優位の脱毛は診断に役立つ特徴的所見である。IgG 低下も高頻度に見られるが，易感染性が問題となるほどの低値になることはまずない。

文献

- 1) 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー. 小児内科 (2018 年 50 巻増刊号) 小児疾患の診断治療基準 (改訂第 5 版), 東京医学社, 東京, 2018: p.798-799
- 2) ピーター・ハーバー (著), 川井 充, 大矢 寧 (訳). 筋強直性ジストロフィー—患者と家族のためのガイドブック, 第 2 版, 診断と治療社, 東京, 2015
- 3) Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 891-905
- 4) Ashizawa T, Sarkar PS. Myotonic dystrophy types 1 and 2. *Handb Clin Neurol* 2011; **101**: 193-237
- 5) Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol* 2014; **27**: 599-606

検索文献数: Cochrane: 45, PubMed: 566, 医中誌: 231

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 104, 医中誌: 12

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Background Question 1-3

1. 筋強直性ジストロフィーとは

患者数はどのくらいか

回答

- 世界的には有病率は 10 万人あたり 8~10 人とされている。
- わが国での有病率については、秋田、山陰、鹿児島・沖縄などでの調査で 10 万人あたり 2.7~5.8 という有病率が報告されているが、実際にはさらに高いと推測される。
- 欧米と日本の有病率は同様とされるが、一部人種差や地域差があり、黒人にはほとんどみられないのに対し、カナダのケベック州の一部では 10 万人あたり 158 人に達する。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) の症状経過は一定ではなく様々な重症度・発症年齢を示す。特に軽症例では無自覚・未診断のことも多いため、報告された患者数・有病率は実際よりも低いことが考えられる。医療の進歩、特に遺伝子診断の確立、平均寿命の延長、疾患に対する関心の高まりなど様々な要因を反映して、近年の有病率の報告は以前より高くなる傾向がある。欧米と日本の有病率は同様と考えられているが、人種差・地域差が以前から知られており、サハラ以南の黒人では少なく、一方でカナダのケベック州やスペインのバスク地方など高集積地が知られている。

解説・エビデンス

世界の有病率については、2015 年に 2 報のメタアナリシスが報告されている^{1,2)}。1 型 (DM1) と 2 型 (DM2) を分けた疫学研究は少ないことから、DM 全体についてのものである。Mah らは 1985 年から 2011 年の間に報告された 11 本の論文をまとめ、全年齢での 10 万人あたり有病率 8.26 と報告している¹⁾。Deenen らは 1990 年から 2014 年の間に報告された 9 本の論文をまとめ、10 万人あたり有病率を 10 と報告している²⁾。両者に選ばれた論文のなかには、高集積地のデータや症例集積研究に基づくデータが含まれており、必ずしも正確なものではない。なお、これらの値は、1991 年の Emery らのメタアナリシスの 10 万人あたり 5 という報告からは増えている³⁾。その要因として、医療の進歩、特に遺伝子診断の確立、平均寿命の延長、疾患に対する関心の高まりなどが考えられている⁴⁾。

わが国での調査としては、1981 年に Takeshita らが山陰地方での有病率を 10 万人あたり 2.73 と報告しており⁵⁾、1983 年に納らは鹿児島・沖縄県での有病率を 5.5 と報告している⁶⁾。近年では秋田県での有病率を、小林らが医療機関調査で 2012 年に 5.8 と報告しており⁷⁾、2019 年の同様の調査で 9.7 と報告している⁸⁾。この数字は患者が自ら行う患者登録 (Remudy) の同県の登録者、

1. 筋強直性ジストロフィーとは

人口 10 万人あたり 3.3 人からも矛盾しない数字である (Remudy ホームページ現在の登録状況 <http://www.remudy.jp/myotonic/regist/status/index.html>). なお、日本では 2 型の患者は僅少で⁹⁾、数家系しか同定されていない。

なお、日本では症例集積地は知られていないが、海外ではいくつかの集積地が知られている。最も集積性が高いのはカナダ・ケベック州の Saguenay-Lac-Saint-Jean 地域の 10 万人あたり 158 で¹⁰⁾、そのほかスペインのバスク地方の 26.5 などがある¹¹⁾。

文献

- 1) Mah JK, Korngut L, Fiest KM, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* 2016; **43**: 163–177
- 2) Deenen JCW, Horlings CGC, Verschuuren JJGM, et al. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis* 2015; **2**: 73–85
- 3) Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; **1**: 19–29
- 4) Siciliano G, Manca M, Gennarelli M, et al. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: re-appraisal after genetic diagnosis. *Clin Genet* 2002; **59**: 344–349
- 5) Takeshita K, Tanaka K, Nakashima T, et al. Survey of patients with early-onset myotonic dystrophy in the San-in district, Japan. *Jpn J Hum Genet* 1981; **26**: 295–300
- 6) 納 光弘, 古庄敏行. 筋緊張性ジストロフィー症と遺伝—鹿児島・沖縄地区遺伝疫学調査結果の分析. *臨床神経学* 1983; **23**: 1067–1071
- 7) Kobayashi M, Obara K, Abe E, et al. Prevalence of Myopathic Diseases in Akita Prefecture in Northern Japan. *あきた病院医学雑誌* 2012; **1**: 23–26
- 8) 小林道雄, 畠山知之, 小原講二ほか. 秋田県における筋疾患の患者数調査～10 年前と比較して～. *臨床神経学* 2019; **59** (Suppl): S363
- 9) Matsuura T, Minami N, Arahata H, et al. Myotonic dystrophy type 2 is rare in the Japanese population. *J Hum Genet* 2012; **57**: 219–220
- 10) Mathieu J, Prévost C. Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: A 25-year population-based study. *Neuromuscul Disord* 2012; **22**: 974–979
- 11) López de Munain A, Blanco A, Emparanza JI, et al. Prevalence of myotonic dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain). *Neurology* 1993; **43**: 1573–1576

検索文献数 : Cochrane : 21, PubMed : 289, 医中誌 : 26

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 20, 医中誌 : 10

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Background Question 1-4

1. 筋強直性ジストロフィーとは

生命予後や死因はどうか

回答

- 既報告によると、平均死亡年齢は 50～60 歳であるが、正確には不明である。
- 死因としては、呼吸器感染・呼吸不全が最も多く、次いで不整脈・循環器関連が続くが、突然死が少なからずみられる。腫瘍関連死も多い。
- リピート数の長さが、発症年齢の低さ、重症度、生命予後とある程度関連することが示されている。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) の症状経過は一定ではなく、様々な重症度・発症年齢を示す。したがって、患者の生命予後も様々である。デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、呼吸管理と心不全治療を中心とする集学的治療により、生命予後は大幅に改善したが、DM1 ではそのような大幅な改善は認められていない。

また、嚥下障害が早期から認められ、誤嚥性肺炎をはじめとする呼吸器感染症のリスクが高いこと、心臓合併症として心不全よりも伝導障害・不整脈が多いこと、原因のはっきりしない突然死の割合が高いといった特徴が知られている。

解説・エビデンス

DM1 は、フロッピーインファントで出生するような先天型 (CDM) から、白内障以外にはほぼ無症状であるような軽症例まで、重症度に非常に差がある。したがって、生命予後にも著明な差があり、軽症例では一般とまったく変わらない。一方で、CDM では出生直後に生命の危機に直面する場合もある。このために、どの集団 (先天型なのか成人発症例なのかなど) を対象とした調査かによって値が大きく変化してしまうため、「平均」死亡年齢の解釈、個々の患者への説明については十分な注意と配慮が必要である。

生命予後について、複数の研究をまとめたメタアナリシスは現時点では存在しない。欧米からは 100 名弱から 1,000 名程度の様々な背景を有するコホートで横断あるいは追跡研究が報告されている。成人を主たる対象とした研究によると、平均死亡年齢は 50 から 59 歳までの報告がある¹⁻⁷⁾。わが国からの報告としては、1996 年の松岡らによる全国の横断調査があり、 49.6 ± 18.3 歳と報告されている⁸⁾。また、齊藤らの筋ジストロフィー専門入院施設のデータベース解析研究では、2000～2004 年では 57.6 歳、2010～2013 年では 59.6 歳と報告されている⁹⁾。ただ、いずれも専門医療機関を対象とした調査のため、母集団が重症例に偏っている傾向があることに留意する必要がある。

CDM に関しては、上述の 1996 年の松岡らの調査では 12.6 ± 19.0 歳と報告されているが、少

1. 筋強直性ジストロフィーとは

数例の調査に基づくものである⁸⁾。また、英国での115例の先天型の患者の追跡で、25%が18ヵ月までに死亡したが、50%は30歳代半ばまで生存していたと1993年に報告されている¹⁰⁾。いずれも1990年代の調査であり、周産期医療の進歩を考えると、現状はかなり改善していると考えられる。

死因については、呼吸器感染や呼吸不全といった呼吸器関連が半分前後を占めている^{1,3,8,9)}。これは、本症で嚥下障害が高頻度に認められることが大きな要因であると考えられている。次いで致死性不整脈・心不全など循環器関連が10~20%とされ、原因不明の突然死が10%程度という報告が多いが^{3,8)}、コホートによっては30%という報告もある⁷⁾。また、一部の悪性腫瘍の発生率や死亡が一般人口より高いと報告されており、近年注目されている^{3,6)} (BQ 12-1)。

なお、CTG リピート数の長さは、重症度や発症年齢の低さと緩やかに相関し、生命予後にも関連することが報告されている¹⁾。しかしながら、個別の症例でみるとばらつきが大きく、リピート数のみで重症度・予後が規定されるものではない。

文献

- 1) Groh WJ, Groh MR, Shen C, et al. Survival and CTG repeat expansion in adults with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 648–651
- 2) Mladenovic J, Pekmezovic T, Todorovic S, et al. Survival and mortality of myotonic dystrophy type 1 (Steiner's disease) in the population of Belgrade. *Eur J Neurol* 2006; **13**: 451–454
- 3) Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; **52**: 1658–1662
- 4) de Die-Smulders C, Höweler CJ, Thijs C, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998; **121**: 1557–1563
- 5) Laurent V, Pellieux S, Corcia P, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. *Int J Cardiol* 2011; **150**: 54–58
- 6) Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, et al. Quantifying Cancer Absolute Risk and Cancer Mortality in the Presence of Competing Events after a Myotonic Dystrophy Diagnosis. *PLoS One* 2013; **8**: e79851
- 7) Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic Abnormalities and Sudden Death in Myotonic Dystrophy Type 1. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2688–2697
- 8) 松岡幸彦, 小長谷正明, 斎藤由扶子. 筋緊張性ジストロフィー(予後, 死亡・死亡率); 死因; 予後. *医療* 1996; **50**: 547–550
- 9) 齊藤利雄, 高橋俊明, 久留 聡ほか. 国内筋ジストロフィー専門入院施設における筋強直性ジストロフィーの医療の変遷 1999~2013 年. *神経治療学* 2018; **35**: 561–566
- 10) Reardon W, Newcombe R, Fenton I, et al. The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. *Arch Dis Child* 1993; **68**: 177–181

検索文献数: Cochrane: 23, PubMed: 305, 医中誌: 178

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 13, 医中誌: 17

重要な文献はハンドサーチで追加した。

I. 総論

2. 診断・遺伝相談

Background Question 2-1

2. 診断・遺伝相談

どのように診断するか

回答

- 特徴的な臨床症状(筋強直現象, 特異的罹患筋分布, 多臓器障害)と家族歴から, 本症を疑うことが重要である.
- 本邦では筋強直性ジストロフィーのほとんどが筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) であるが, DM1 の確定診断は末梢血を用いた遺伝学的検索により *DMPK* の 3' 非翻訳領域に存在する CTG 繰り返し配列の伸長 (50 回以上) を確認することによって行う.
- 遺伝学的検索の実施前には遺伝カウンセリングを行い, 検査のメリット・デメリットを十分説明したうえで本人または代諾者の同意を得て行う.

背景・目的

筋強直性ジストロフィーにおいて, 確定診断は集学的医療を進めるための基礎的情報であるとともに, 血縁者にとっても大きな意味を持つ. 近年では, 本症の治療法の開発が進みつつあり, 確定診断には治療機会を保障する意味も加わりつつある. このような現状に応じた, 筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) の確定診断について適切な情報を提供する.

解説・エビデンス

1. 筋強直性ジストロフィーの定義と確定診断の意義

DM1 は, *DMPK* の 3' 非翻訳領域に存在する CTG 繰り返し配列が 50 回以上に伸張することによって起きる¹⁾. また, 筋強直性ジストロフィー 2 型 (DM2) は *CNBP* の第 1 イントロンに存在する CCTG 繰り返し配列の伸長によって生じる^{2,3)}.

筋強直性ジストロフィーは多彩な合併症を有する全身疾患で, 正確な診断是集学的医療管理のための第一歩となる. また, DM1, DM2 はともに常染色体優性遺伝形式で, 確定診断は血縁者にとっても重要な情報となる. DM1 では親世代から子世代に伸張した CTG リピートが伝わる際には, リピート数がさらに伸長し, 発症年齢が低下し, 重症度が重くなることが多い(表現促進現象). 特に DM1 女性の児において, 妊娠中・周産期から重篤な症状を呈する先天性患者 (CDM) を生じるリスクが高く, 多くの場合に出生前診断などを考慮するが, 確定診断がなされていることが前提となる. さらに, 本症においても, 病態解明とともに治療開発が進みつつあるが, 確定診断は新規治療の適応を考慮するうえでも必須の情報となる.

2. 診断方法

筋ジストロフィーの確定診断では, 多くの場合, 責任遺伝子の変化を確認する遺伝学的検索

表 1 DM1 の遺伝学的検索法

	サザンプロット法	repeat-primed PCR 法
医療保険	適用	適用外
外部委託	可能	可能
採血量	多い	少ない
リピート長	推測可能	短いリピートのみ推定可能
限界	伸長が軽度の場合（100 回未満）検出できないことがある	多くの患者ではリピート長の推定ができない

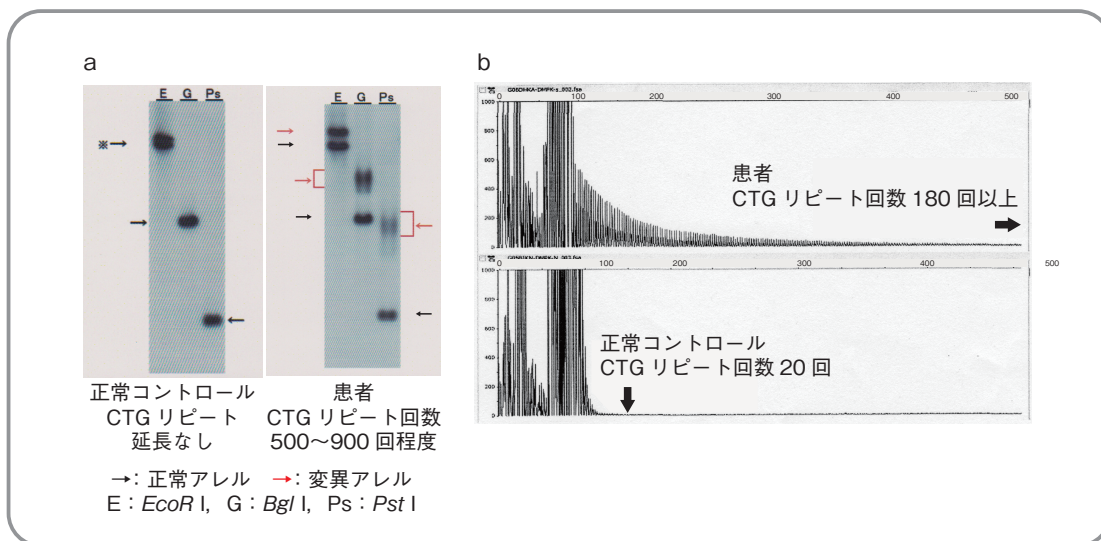


図 1 サザンプロット法と repeat-primed PCR 法

a: サザンプロット法
b: PCR 法

と、責任蛋白質の発現異常を検索する免疫学的検索の 2 種類が用いられる。一方、筋強直性ジストロフィーでは *DMPK* の CTG 繰り返し配列、*CNBP* の CCTG 繰り返し配列は、いずれも非翻訳領域（蛋白質に翻訳されない部位）に存在するため、蛋白質自体には異常をきたさず、筋生検による免疫学的検索では確定診断ができない。このため、確定診断は繰り返し配列の伸長を確認する遺伝学的検索でなされる^{4~6)}。

DM1 の繰り返し配列伸長を確認する手段としては、サザンプロット法と repeat-primed polymerase chain reaction (repeat-primed PCR) 法⁷⁾の 2 種類があり、前者は医療保険適用である^{1,4~6)}（表 1, 図 1）。サザンプロット法（図 1a）は、長い断片の検出力に優れ、リピート長が測定できるメリットがあるが、伸張が短いと正常断片との分離が困難な場合があるため、軽症例や premutation 例の診断感度に限界がある。また、repeat-primed PCR 法に比べ検査に要する血液の量が多い。一方、repeat-primed PCR 法（図 1b）は必要な血液量が少ないことに加え、軽微な伸長の検出能力が高く DM1 か否かの判定に優れるが、繰り返し回数が多い患者ではリピート長の測定ができない。

これらの事情から、本邦では一般的にサザンプロット法で検索を行い、サザンプロット法で伸張が確認できない軽症例や拳児を希望する at risk の女性例で、DM1 か否かを確定する必要がある場合に repeat-primed PCR 法を用いることが多い。

3. 迅速な診断に必要なこと

DM1 の診断法は前述のように確立している。このため、診断上の要点は、問診・身体所見から本症を疑い、適切に遺伝学的検査を実施できるかどうかにかかっている。DM1 では特徴的な筋症状(筋強直現象と特徴的な罹患筋分布)(表 2)と多臓器の障害(図 2)があり、患者および血縁者にこうした所見がないかを慎重に確認する。筋強直現象は本症に特徴的な所見であるが、患者自身は症状と認識していないことが多いため、医療者がその存在を疑わなければ見過ごされやすい。さらに、先天性患者(CDM)、軽症例や進行例では筋強直現象を認めない場合もあるため、筋強直現象がなくても本症を否定することはできない。こうした場合、罹患筋分布や合併症、家族歴などが診断の契機となることも多く、丁寧な問診と診察が重要である。

DM1 の患者は、合併症により脳神経内科・小児神経科以外の診療科を最初に受診する 경우가少なくないため、一般医家による診断能力向上が大きな課題である。この目的のため、Matsumura らは筋強直現象、手指の筋力低下(ペットボトルのふたが開けられない)、体幹筋力低下(頭部挙上困難、起き上がり困難)、筋疾患の家族歴の 5 項目からなるスクリーニング法を開発した⁸⁾(図 3)(筋強直現象のビデオとともに日本医療研究開発機構委託研究開発費難治性疾患実用化研究

表 2 DM1 で障害されやすい部位(症状)

- 咀嚼筋・側頭筋(斧様顔貌)
- 眼輪筋・口輪筋(兔眼、口笛困難)
- 胸鎖乳突筋(頭部挙上困難)
- 腹直筋(臥床からの起き上がり困難)
- 手指筋(深指屈筋優位)(ピンチ力低下)
- 前脛骨筋(下垂足)
- 下腿筋(バランス不良)

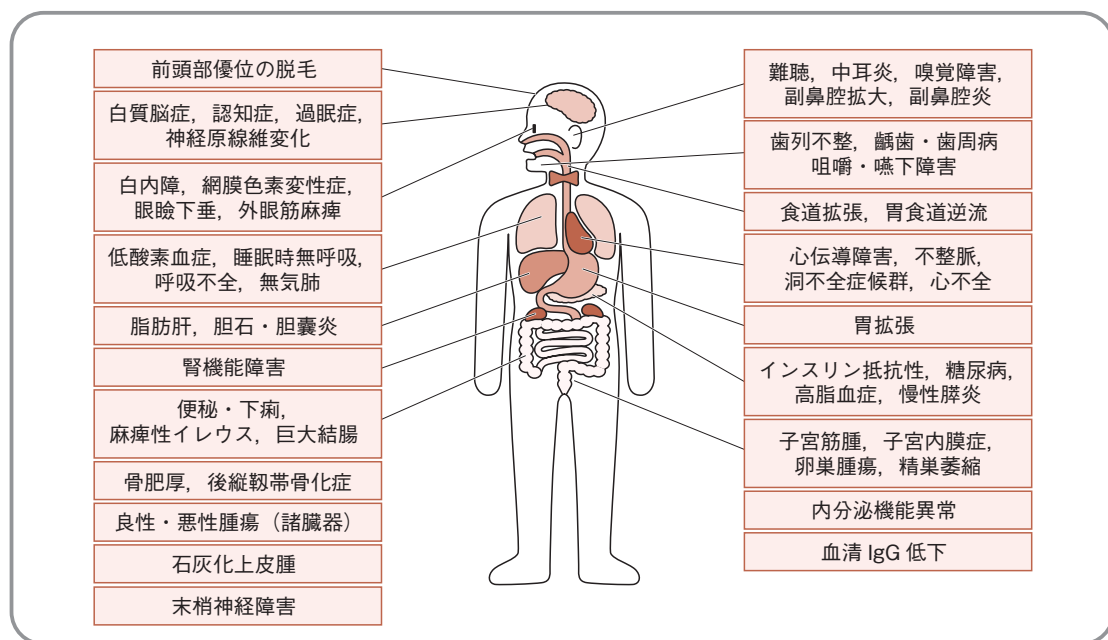


図 2 DM1 の多臓器障害

筋強直性ジストロフィースクリーニング問診票

以下の質問の当てはまる回答にチェック（✓）を付けて下さい

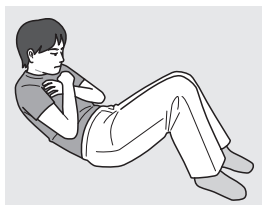
1. 仰臥位（あお向けに寝た姿勢）から手を使わずに頭を持ち上げることができますか



☐ できる ☐ できない

*頭が床から離れなければいけません。上肢は体の横でも構いませんが床に押しつけたり体や服をつかんだりしてはいけません

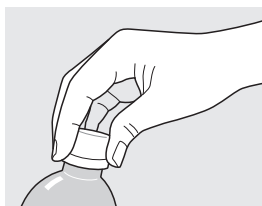
2. 仰臥位（あおむけに寝た姿勢）から手を使わずに起き上がる（座位になる）ことができますか



☐ できる ☐ できない

*上肢は体の横でも構いませんが床に押し付けたりしてはいけません。下肢は伸ばしても足首を押さえてもらっても構いません

3. 新品のペットボトルのふたを指で開けられますか



☐ できる ☐ できない

*未開封のペットボトルで判断下さい。開栓に道具や指以外の部位を使う必要がある場合は「できない」とします

4. 強く力を入れると力が抜けにくいことがありますか（例：手を強く握ると素早く開きにくい、強く目をつぶると開きにくい、顎を強くかみしめると口が開きにくい、など）



☐ ある ☐ ない

強く握った手を開こうとしているところ（握った力が抜けないため素早く開かない）。繰り返しと開きやすくなることが多い

5. 血縁者（兄弟姉妹、両親、子供、祖父母、おじ・おば、従兄弟、孫など血のつながりのある方全て）に筋肉の病気にかかった方はおられますか

☐ いる ☐ いない

*病気の種類は問いません。配偶者（夫や妻）および配偶者の血縁者は含みません

ご協力有り難うございました

国立病院機構刀根山病院作成 2014年6月版

図3 筋強直性ジストロフィースクリーニング問診票

（「レジストリと連携した筋強直性ジストロフィーの自然歴およびバイオマーカー研究」班のホームページ（<http://dmctg.jp/screen.html>）より転載）

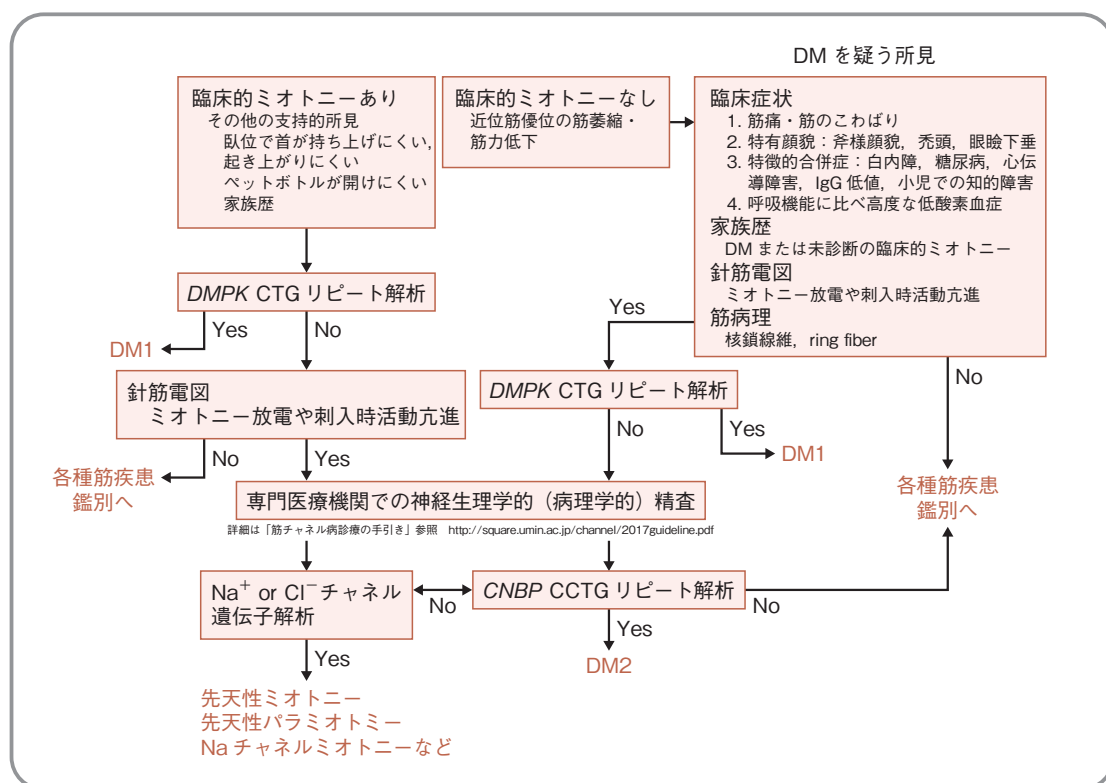


図 4 病型診断を進める際のフローチャート

（「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」班 ホームページ(<https://doctors.mdcst.jp/diagnosis/>)より転載）

事業「レジストリと連携した筋強直性ジストロフィーの自然歴およびバイオマーカー研究」班のホームページで公開 <http://dmctg.jp/>。また、DM1 が否定された場合に、DM2 を含む鑑別診断をどのように進めるべきかについても診断手順^{a)}を作成し、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」班ホームページ(<https://doctors.mdcst.jp/diagnosis/>)に公開している(図 4)。本症は、全身合併症が多く、早期の正確な診断は集学的医療提供の最初のステップとなることから、スクリーニング法や診断手順を参考に、速やかな診断が行われるよう期待する。

4. 診断を行うときに注意すべきこと

本症の確定診断に必要な検査は遺伝学的検索で、他疾患との鑑別を考慮する場合を除き、電気生理学的検査（針筋電図）や病理学的検査（筋生検）などを必ずしも優先して実施する必要はない。

遺伝学的検索はサザンブロット法、repeat-primed PCR 法どちらも検査会社に委託可能で、どの医療機関でも実施可能であるが、遺伝学的検索は個人情報そのものを検索するもので、本人だけでなく血縁者の情報ともなることから、十分な遺伝カウンセリングのうえで実施することが大切である（検査結果の説明は保険適用）。本症は、常染色体優性遺伝形式の疾患であること、多臓器がおかされる疾患であること、表現促進現象がみられることから、この点についてはより慎重な対応が重要である。特に、軽症例では筋力低下の分布や合併症も明らかでなく、筋強

直現象も非典型的なことが少なくない。非典型例の診断においては経験豊富な医師の診察を受けるなどして、安易に遺伝学的検索に頼らないことも重要である。

患者の血縁者が自身の発症リスクや子供への遺伝リスクを懸念して、確定診断を希望する場合も多いが、この場合はさらに慎重な対応が必要である。対象が年少者の場合は、原則的に臨床的に本症を疑う所見が現れるか、本人が自らの意志で選択できる年齢になるまで検索を待つことが望ましい。

本症では、骨格筋障害が軽度でも全身合併症を認めることが少なくない。本症患者は、症状の自覚が乏しい特徴があるため、定期的なフォローアップで適切な介入時期を逃さないことが重要である。軽症例や未発症例を診断した場合も、脳神経内科・小児神経科を核とした集学的医療につなげることが大切である。

【回答を臨床に用いる際の注意点】

繰り返し配列が長くなると、長さが変化しやすい。このため、サザンブロット法では伸長したアレルのバンドはスメア状に検出される。配列長は同じ個人でも組織（血液、筋肉など）によって異なるほか、経年的にも変化する。繰り返し回数と発症年齢・重症度には緩やかな相関があるが、絶対的ではない。このため、繰り返し回数の情報のみに基づいて予後などについて断定的な説明を行うことは避けるべきである。

文献

- 1) New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology* 2000; **54**: 1218-1221
- 2) Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; **293**: 864-867
- 3) Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003; **60**: 657-664
- 4) Prior TW. Technical standards and guidelines for myotonic dystrophy type 1 testing. *Genet Med* 2009; **11**: 552-555
- 5) Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet* 2012; **20**: 1203-1208
- 6) Botta A, Bonifazi E, Vallo L, et al. Italian guidelines for molecular analysis in myotonic dystrophies. *Acta Myol* 2006; **25**: 23-33
- 7) Warner JP, Barron LH, Groudie D, et al. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR. *J Med Genet* 1996; **33**: 1022-1026
- 8) Matsumura T, Kimura T, Kokunai Y, et al. Simple Questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Neurosci* 2014; **2**: 97-103

参考にした二次資料

- a) 尾方克久, 石垣景子, 松浦 徹ほか. 筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き. 筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究班ホームページ (<https://doctors.mdcst.jp/diagnosis/>) (2020年8月7日閲覧)

検索文献数: Cochrane: 58, PubMed: 252, 医中誌: 160

採択文献数: Cochrane: 2, PubMed: 58, 医中誌: 0

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Background Question 2-2

2. 診断・遺伝相談

拳児希望を有する患者への遺伝カウンセリングはいつ、どのように行うか

回答

- 生殖年齢に達した段階において患者の理解力なども勘案のうえ、遺伝カウンセリングを提示する。先天性筋強直性ジストロフィーの児を出産している場合は、次の妊娠前に遺伝カウンセリングを行う。
- 本症の（既診断）患者が拳児を考えるとときには、妊娠前に患者の理解力に合わせ心理社会的支援が可能な施設（遺伝診療部など専門的カウンセリングが可能な施設）での遺伝カウンセリングを勧めることが望ましい。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) は遺伝性疾患であるため、妊娠前に患者が状況を理解するために遺伝学的な情報提供と心理社会的支援を行うことが重要である。

解説・エビデンス

DM1 において、患者から子供に遺伝子の変化が伝わる確率は 1/2 である。親世代から子世代に伸張した CTG リピートが伝わる際には、リピート数がさらに伸張し症状が重くなることが多く（表現促進現象）、特に女性患者から子世代へ伝わる際にはリピート数が著明に伸張し、児が先天性筋強直性ジストロフィー (CDM) と診断されることが多い¹⁻³⁾。よって、生殖年齢に達した段階において患者の理解力なども勘案のうえ、遺伝カウンセリングを提示し患者が家族計画や遺伝子診断などについて自律的に意思決定できるよう支援する⁴⁾。複数回のカウンセリングのなかでカップル 2 人が共有できるように遺伝カウンセリングを行うことも考慮するが、カップルの受け入れ状況をみながら慎重な対応が必要である。妊娠中および産後に気をつけることについては、BQ 13-1「筋強直性ジストロフィー女性が周産期（妊娠中・産後）に気をつけることは何か」の項を参照されたい。

DM1 の女性は未発症（症状の自覚がなくても）でも CDM 児を有する可能性があること、その場合、妊娠周産期管理や子育てに一定の準備が重要であることを考慮すると、基本的には生殖年齢に達した段階において自分の問題として遺伝カウンセリングを受けて患者から子供に遺伝子の変化が伝わる確率と周産期合併症を理解し、望まない妊娠を避けることや出生前診断の機会があることを知らせること、それについて自己決定する機会を持つよう勧めることは重要である。男性患者においては女性患者のような CDM 児を持つことはまれであるが、子供に遺伝子の変化が伝わる確率は 1/2 で、表現促進現象もみられること^{3,5)}から、男性患者にも遺伝カウンセリングの情報提供は必要である。

遺伝カウンセリング実施施設は全国遺伝子医療部門連絡会議(<http://www.idenshiiryoubumon.org>)で検索することができる。

文献

- 1) Martorell L, Cobo AM, Baiget M, et al. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DMT1 families. *Prenat Diag* 2007; **27**: 68–72
- 2) Thomas D Bird (著), 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法開発に向けた基盤整備のための研究班 (訳). *Gene Reviews Japan 筋強直性ジストロフィー* 2011 年 <http://grj.umin.jp/grj/dml.htm> (2020 年 8 月 7 日閲覧)
- 3) Harper PS. *Major Problems in Neurology: Myotonic Dystrophy*, WB Saunders, London, 2001
- 4) 斎藤加代子, 浦野真理, 松尾真理ほか. 遺伝子診療のなかでの遺伝カウンセリングの基礎と実践. *産婦人科の実践* 2011; **60**: 1253–1260
- 5) Moxley RT, Meola G. The myotonic dystrophies. In: *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*, Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, et al (eds), Wolters Kluwer, Philadelphia, 2008: p.532–541

参考にした二次資料

- a) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン, 2011
- b) 遺伝医学関連学会. 遺伝学的検査に関するガイドライン, 2003

検索文献数: Cochrane: 126, PubMed: 355, 医中誌: 183

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 0, 医中誌: 10

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Background Question 2-3

2. 診断・遺伝相談

出生前診断・着床前診断はどのように行うか

回答

- 出生前診断・着床前診断には胎児や受精卵(胚)の選択に関連する倫理的課題があるため、妊娠前から遺伝カウンセリングを受けることが望ましい。
- 出生前診断は妊娠前からカップルおよび患児の多型解析などの遺伝学的解析を実施して準備することが望ましい。
- 着床前診断は体外受精でできた受精卵(胚)を用いて検査をする。日本産科婦人科学会の着床前診断の認可を得た施設において症例ごとに日本産科婦人科学会の承認を受けたあとに実施施設の倫理審査委員会を受けなければならない。
- 男性患者由来の場合においては、女性患者由来の場合に比べ先天性筋強直性ジストロフィー児が生じることは少ないため、一般的に出生前診断の対象とはならない。

背景・目的

日本では出生前診断の適応については「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」^{a)}、着床前診断の適応については「着床前診断に関する見解」^{b)}に要件が掲げられており、先天性筋強直性ジストロフィー(CDM)を持つ児を産む可能性の高い女性は該当するとの考えが一般的である。母体保護法^{c)}に胎児条項がない点には留意する。

解説・エビデンス

出生前診断・着床前診断は生命の選択にかかわる重大な倫理的課題を含む。また、出生前診断は絨毛穿刺または羊水穿刺にて行うが、どちらも流産にいたる可能性を有する。このため、出生前診断・着床前診断には妊娠前の十分な遺伝カウンセリングによるカップルの自律的選択の支援、慎重な準備と計画的な妊娠が重要である^{1,2)}。

まず、生殖年齢に達し挙児を希望する遺伝学的 at risk 者は、自身の遺伝学的検索について、十分な遺伝カウンセリングのもとに決める必要がある。非発症者においては難しい選択であるが、クライアントが女性の場合、非発症者でも CDM を持つリスクがあること、出生前診断・着床前診断を行ううえでは不可欠な情報となることも含め説明を行い、自律的選択を支援する。次に、クライアントが遺伝子変化を有することが明らかで、パートナーが存在する場合は、妊娠前にカップルで十分な遺伝カウンセリングを受けて自律的選択を行えるよう支援し、十分な医療体制のもとでの計画的な妊娠・周産期管理を受けるよう勧める。

出生前診断は、このような準備のもとで患者家族に与える心理社会的問題に配慮し、患者の病状、カップルの意向、支援体制などを検討したうえで実施することが望ましい^{3~5)}。遺伝カウンセリングは体制が整った専門機関への紹介も含め、意思決定のための支援が行えるよう配慮

する。なお、本症の出生前診断・着床前診断にかかわる遺伝カウンセリングは保険診療の適用外で自費診療となる。

出生前診断は、絨毛穿刺(妊娠11~13週頃)もしくは羊水検査(妊娠15~17週頃)で行う。絨毛穿刺は羊水検査に比べて、胎児成分が多く採取でき妊娠のより早い時期に結果が得られるといった特徴があるが実施可能な施設は限られる。一方、羊水検査(妊娠15~17週頃)は直接採取できる胎児DNA量が絨毛に比較して少量であり羊水中の胎児細胞の培養後に解析を行う。そのため羊水検査の結果解析は染色体検査のG-band法と比較し時間を要するといった特徴がある。しかし、実際には妊娠判明後に出生前診断を希望してはじめて受診され、その時点ではクライアントの遺伝子変異の有無が確認されていないこともある。出生前診断は時間的制約のなかで検査・診断を行う必要があり、希望があっても技術的に施行困難な場合や、時間的に施行できる内容が限られることがある。

男性患者においては、女性患者に比べ出生時から重篤な症状を呈するCDMが生じることは少ないため⁶⁾、日本産科婦人科学会の「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」^{a)}では出生前診断の対象とは一般的には考えられていない。

着床前診断は、実施にあたり実施施設内における説明・カウンセリングに加え、客観的な立場からの検査前の適切な遺伝学的情報提供とクライアントの医学的理解や意思の確認などを含めるものとし、第三者機関において臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーなどの遺伝医療の専門家によって行われるものとする。実際のDM1の着床前診断の実施件数は少数にとどまる。

DM1の合併症として不妊症があるため、挙児を希望され生殖補助医療を行うことがある。DM1における生殖補助医療には高額の治療費用に加え、女性患者では一般の方よりも高い身体的負担や危険性を負うこと、妊娠が成立しても患児と診断された場合に妊娠継続を断念せざるを得ない可能性があるなどの問題がある。そのため不妊治療を行う前には脳神経内科医、生殖医療専門医、臨床遺伝専門医が改めて十分な説明とカウンセリングを行い、治療を受けるかどうかの自己決定を支援することが重要である。女性患者に対して、生殖補助医療を行う際には妊娠・出産にかかる負担や麻酔時の呼吸困難や不整脈、覚醒不良も考慮し治療開始前に全身の検索と麻酔科医へコンサルテーションを検討する。

文献

- 1) Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, et al. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2010; **20**: 422-427
- 2) Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*. 1993
- 3) 斎藤加代子, 浦野真理, 松尾真理ほか. 遺伝子診療のなかでの遺伝カウンセリングの基礎と実践. *産婦人科の実践* 2011; **60**: 1253-1260
- 4) 松尾真理. 筋強直性ジストロフィーにおける遺伝カウンセリング. *産婦人科の実践* 2017; **66**: 473-476
- 5) 山田あゆみ, 富和清隆, 渡邊通子ほか. 筋強直性ジストロフィーの遺伝カウンセリングに関する研究—ケースシリーズレビューとインタビューから見た遺伝カウンセリングの役割と課題. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 2009; **30**: 167-174
- 6) Pratte A, Prévost C, Puymirat J, Mathieu J. Anticipation in myotonic dystrophy type 1 parents with small CTG expansions. *Am J Med Genet* 2015; **167A**: 708-714

参考にした二次資料

- a) 日本産科婦人科学会. 出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解, 2018
- b) 日本産科婦人科学会. 着床前診断に関する見解, 2019
- c) 母体保護法, 1999

検索文献数：Cochrane：2, PubMed：138, 医中誌：183

採択文献数：Cochrane：1, PubMed：1, 医中誌：6

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Background Question 2-4

2. 診断・遺伝相談

妊娠中に診断された女性患者への遺伝カウンセリングはいつ、どのように行うか

回答

- 胎児が罹患している場合、羊水過多、切迫早産などにより早産となることもあるため、基本的には、診断後早期のカウンセリングが望ましい。妊婦とパートナーの受け入れ状況にも配慮しながら症例ごとに適切な遺伝カウンセリングの時期を検討する。
- 胎児が罹患していない場合も、妊娠・出産を契機に母体の筋力低下が進行することもあり、妊娠中および分娩後の身体管理には注意を要する。
- 筋強直性ジストロフィーが疑われた頃から産婦人科、新生児科、脳神経内科、遺伝子医療部門などの各科の医師、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、助産師、心理カウンセラーなど多職種で医療連携を行う。

背景・目的

妊娠中に筋強直性ジストロフィー1型(DM1)の診断を受けた場合、患者は自身の疾患と子供のリスクの2つの問題に同時に直面しなくてはならず、心理的に不安定な状況に陥りやすい。身体的にも母体・胎児ともに適切な医療管理が必要なため、多診療科・多職種が連携し、専門的かつ丁寧な説明と心理社会的支援を行うことが重要である。

解説・エビデンス

妊娠中にDM1と診断される患者は、胎児が罹患していて羊水過多や切迫早産などの異常妊娠を契機とする場合が多いことから、診断されるのは妊娠中期以降であることが多い。このため、診断を受けた患者は、自身の疾患、周産期リスク、胎児のリスクなど複数の深刻な課題を一度に抱え込むことになる。妊娠・出産という身体的にも精神的にも不安定な時期に、このような事態に直面する患者および家族の不安は想像を絶するものがある。

胎児が罹患していない場合であっても、妊娠・出産に伴う負担は病状を進行させるリスクが高い。このため総合周産期母子医療センターや地域周産期母子医療センターなどハイリスク妊娠・出産に対応可能な施設において、産婦人科、新生児科、脳神経内科、遺伝子診療部門など各部門が連携し、心理カウンセラーの介入、新生児科の prenatal visit など多職種による支援を行うことが望ましい¹⁻³⁾。本症では不安、うつを呈することがあるため⁴⁾、必要によって精神科の介入も検討する。総合周産期母子医療センター・地域周産期母子医療センターは厚生労働省ウェブサイトで一覧を入手することができる。

文献

- 1) 斎藤加代子, 浦野真理, 松尾真理ほか. 遺伝子診療のなかでの遺伝カウンセリングの基礎と実践. 産婦人科の実際 2011; **60**: 1253–1260
- 2) 松尾真理. 筋強直性ジストロフィーにおける遺伝カウンセリング. 産婦人科の実際 2017; **66**: 473–476
- 3) 山田あゆみ, 富和清隆, 渡邊通子ほか. 筋強直性ジストロフィーの遺伝カウンセリングに関する研究—ケースシリーズレビューとインタビューから見た遺伝カウンセリングの役割と課題. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2009; **30**: 167–174
- 4) Antonini G, Soscia F, Giubilei F, et al. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. J Rehabil Med 2006; **38**: 181–185

検索文献数 : Cochrane : 126, PubMed : 355, 医中誌 : 183

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 0, 医中誌 : 3

重要な文献はハンドサーチで追加した.

Background Question 2-5

2. 診断・遺伝相談

出産後に診断された女性患者への遺伝カウンセリングは どのように行うか

回答

- 出産後に診断された女性患者では、分娩後全身状態が回復次第、個々の患者の理解力に合わせて遺伝カウンセリングを行う。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) 女性では、先天性患者 (CDM) を出産したことから診断される場合がある。出産後の精神的・身体的に不安定な時期に子供が重篤な状態であること、自身も病気であること、子供の疾患が自分から伝わったものであること、次子や他の家族についてのリスクがあることなど多くの問題に直面することから、パートナーを含めた心理社会支援により育児放棄・家庭破綻を防止することが重要である。

妊娠中の診断に比べ時間的制約は少ないので、じっくりとした支援に努めるように留意する。

解説・エビデンス

CDM 児の出産を契機に診断される DM1 女性は、軽症例であって妊娠・出産まで自身の罹患に気づいていないことが多い。このため、自身と子供の疾患に同時に直面することとなり、精神的ショックは極めて大きい。心理カウンセラーや遺伝専門医・遺伝カウンセラーなどによる疾患理解と心理支援に加え、保健師やソーシャルワーカーなどによる支援体制の構築を支援する^{1,2)}。次子の希望や他の家族員の遺伝カウンセリング希望がある場合は、遺伝関連職種による対応や遺伝子診療部門への紹介を考慮する。

出産時は子供が重篤な状態であること、患者自身は軽症で日常生活に不自由を感じていない、医療の必要性を認識していないなどのために、診断がなされても適切な医療管理に結びつかない例が多い。しかし、診断時点が軽症であっても、産褥や育児負担、加齢に伴って病状が進行すると見込まれること、全身合併症のリスクがあり定期的な検索・加療が必要なことから、継続的に診察してもらえる脳神経内科医へ紹介することが重要である。

疾患受容が困難な患者においては、重篤な CDM 児に対する育児放棄リスクも懸念される。このため、ほとんどの CDM 児は出生時の状態が重篤でも独歩可能・経口摂取可能になること、様々な保険・福祉サービスが利用可能なこと (BQ 5-1 参照) など希望的な情報の提供に努めることも大切である。

文献

- 1) 松尾真理. 筋強直性ジストロフィーにおける遺伝カウンセリング. 産婦人科の実際 2017; **66**: 473–476
- 2) 山田あゆみ, 富和清隆, 渡邊通子ほか. 筋強直性ジストロフィーの遺伝カウンセリングに関する研究—ケースシリーズレビューとインタビューから見た遺伝カウンセリングの役割と課題. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2009; **30**: 167–174

検索文献数：Cochrane：126, PubMed：355, 医中誌：183

採択文献数：Cochrane：0, PubMed：0, 医中誌：0

重要な文献はハンドサーチで追加した.

I. 総論

3. 機能評価・検査，合併症検索

Background Question 3-1

3. 機能評価・検査、合併症検索

どのような評価・検査が必要か

回答

- 生命予後に直接的な影響を及ぼす障害としては、呼吸・嚥下障害、心臓障害が重要で、自覚症状の有無にかかわらず定期的に評価・検査を行い、病状を正確に把握して適切な介入時期を逃さないように留意する。
- ADL/QOL に影響の大きな問題として、運動機能障害、中枢神経障害（社会認知機能障害、日中眠気・疲労感など）、眼科的疾患、耳鼻咽喉科的疾患、歯科学的疾患、消化管障害、糖代謝異常、脂質代謝異常、肝・胆道系疾患、腎機能障害、内分泌機能異常、腫瘍、末梢神経障害などがあるが、患者からの訴えが乏しいため、医療者がその存在を疑い診察・検査しなければ見過ごされやすい。重症度や患者負担なども勘案しながら、定期的に評価し集学的な介入につなげることが望ましい。
- 妊娠/出産、全身麻酔・鎮静においては事前のカウンセリングや説明と全身の評価、十分な対策が重要で、産婦人科・麻酔科などの担当医に筋強直性ジストロフィーに罹患していることを必ず報告しておく。また、緊急時に備えて、本症の罹患と注意事項を示すアラートカードなどを常時携帯することも勧められる。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー（DM）は多臓器がおかされる疾患で、多彩な合併症を有するが、症状の自覚が乏しく、医療的管理の必要性も認識しにくいいため、適切な対応がとられていない事例が少なくない。また、合併症のため本症の診断より前に様々な診療科を受診する症例においては、本症の存在に気づかれていないために治療に難渋する場合や、妊娠・周産期管理や全身麻酔・鎮静でトラブルになる場合がある。こうしたことが、本症で生命予後の改善が乏しい大きな原因と考えられる。本症の生命予後改善には、患者からの訴えの有無にかかわらず、重要な合併症の存在を疑い定期的な評価・検査を行うこと、適切な時期に介入を開始することが必要である。本症の合併症は多彩で、ひとつの診療科・機関ですべてを管理することは困難なため、脳神経内科・小児神経科が核となり、複数診療科・機関と連携して集学的医療を提供することが重要である。

解説・エビデンス

DM の死因についての正確な疫学データは乏しいが、呼吸器関連死が過半を占め、次いで心臓関連死、突然死、腫瘍などがある（BQ 1-4 参照）。生命予後の改善にはこれらの評価と早期介入が重要となる¹⁾。また、本症では妊娠・周産期、全身麻酔・鎮静もリスクが高いため、妊娠・手術前に十分なカウンセリングや説明と心肺機能および嚥下機能を評価し、十分な体制で管理

表 1 呼吸関連死の予防に必要な検査

	定期的実施 (例：1回/年程度)	一定間隔で実施 (例：数年毎程度)	必要時実施
呼吸機能障害	スパイロメトリー(可能な座位・臥位) CPF (cough peak flow) 睡眠時呼吸評価 胸部 X 線	動脈血ガス(呼気終末炭酸ガス分圧、経皮炭酸ガス分圧) 最大強制吸気量	睡眠ポリグラフ 胸部 CT
嚥下機能障害	問診 臨床評価(できれば言語聴覚士が実施)	嚥下造影・嚥下内視鏡	
歯科学的疾患	歯科検診・専門的口腔ケア		歯科受診
耳鼻咽喉科的疾患			耳鼻咽喉科受診(感染症が疑われる場合)

※注：検査頻度は標準的な目安を示したが、患者の重症度・症状には幅があるため、個々の症例に応じて内容・頻度は変更される。自覚症状・検査異常がある場合は、その内容・程度に応じて、より頻回な検査実施や検査項目の追加を考慮する。

を行うことが必要である。一方で、patient-reported outcome 調査では、患者自身が QOL/ADL に影響の大きいと感じる症状には、移動の困難さに加え疲労感や睡眠障害・日中過眠などが強く²⁾、うつや社会的評価の低さなど心理的課題も大きい。このため、QOL/ADL の維持・改善には多臓器合併症の適切な管理とともに、心理社会的支援を含めた対応も求められる。

1. 生命予後に影響の大きい障害・合併症

a) 呼吸関連死の予防に必要な検査(表 1)(BQ 7-1, FQ 9-1, BQ 9-4, BQ 12-3 参照)

DM では呼吸関連死と関連する機能障害・合併症が多数存在する。

①呼吸機能障害(BQ 7-1 参照)

一般的に、神経筋疾患の呼吸不全は呼吸筋力低下による肺胞低換気(Ⅱ型呼吸不全)が代表的で、DM でも進行に伴い肺胞低換気がみられるが、DM に特有の問題として早期から呼吸調節障害が存在し低酸素血症・睡眠時呼吸障害がみられること、体位(座位と臥位)により呼吸機能(肺活量)が変化すること、早期から咳嗽能力が低下しており気道クリアランス能力が低いことなどがある。こうした特徴を踏まえて機能評価を考慮する。

②嚥下機能障害(FQ 9-1 参照)

咀嚼嚥下・喉頭機能は早期から障害される。このため誤嚥リスクが高く、咳嗽反射も乏しく自覚されにくい。固いものが咀嚼しにくくて疲労しやすいために食べ物を丸呑みすることも多く、窒息リスクも高い。

また、本症では食道拡張、食道内滞留時間延長、胃食道逆流も多くみられ、逆流性誤嚥のリスクも高い。

③歯科学的疾患(口腔衛生低下)(BQ 9-4 参照)

歯列不整、舌機能低下、刷牙能力低下などのため口腔衛生が不良になりやすく、歯石・齲歯、歯周病などの合併頻度が多い。口腔衛生の低下は誤嚥性肺炎のリスクを増加させるため定期的な歯科受診・専門的口腔ケアが重要である。

④耳鼻咽喉科的疾患(感染症)(BQ 12-3 参照)

副鼻腔炎や中耳炎・唾液腺多型腺腫など耳鼻咽喉科的疾患の合併がある。軟口蓋咽頭機能不

表 2 心臓関連死の予防に必要な検査

	定期的実施 (例：1回/年程度)	一定間隔で実施 (例：数年毎程度)	必要時実施
心臓の障害・不整脈	12誘導心電図 血液検査 (BNP など)	心エコー ホルター心電図	負荷心電図 心臓電気生理学的検査 心臓 MRI

※注：検査頻度は標準的な目安を示したが、患者の重症度・症状には幅があるため、個々の症例に応じて内容・頻度は変更されうる。自覚症状・検査異常がある場合は、その内容・程度に応じて、より頻回な検査実施や検査項目の追加を考慮する。

全が多く、副鼻腔衛生の低下も誤嚥性肺炎リスクとなる。

b) 心臓関連死の予防に必要な検査 (表 2) (BQ 8-1 参照)

心伝導障害、洞機能不全、頻脈性不整脈のリスクが高く、突然死との関係も重視されている。心機能障害 (心不全) はデュシェンヌ型などと比べると少ないが、呼吸不全や高度徐脈例などでは問題になることが多い。

2. QOL/ADL, 全身状態に影響の大きい障害・合併症 (表 3)

a) 運動機能障害 (BQ 6-1～6-3, BQ 5-1 参照)

日常生活動作の状況 (移動, セルフケア), 生活関連動作の状況 (家事動作, 外出, 生活管理など), 摂食嚥下の状況 (咀嚼困難, 嚥下困難, 流涎, 喀痰増加など), 社会的活動 (学校, 会社, 地域など), 転倒・外傷歴, 使用している装具, 自助具などについて聴取する。障害程度に応じて, 身体障害などの各種制度の申請, 環境調整や社会的支援・サービスの導入の状況を把握することも重要である。

徒手筋力検査, 関節可動域測定などの評価を行うとともに, 移動能力 (起居・移乗動作, 歩行, 階段昇降, バランス), 上肢機能, 発声・構音 (発話明瞭度・声量), 嚥下について評価する。これらについては, 定期的な評価・指導が望ましい。

血清 CK 値の変動は筋障害程度や過用の有無を判断するのに有効である。

b) 中枢神経障害 (BQ 10-1～10-3 参照)

認知機能障害, うつ, 疲労感や日中眠気などが多くみられ, QOL や医療コンプライアンスへの影響が大きい。患者自身から医療者に訴えてくることは少ない。進行とともに白質脳症や認知機能低下なども出現することが多い。家族や医療従事者・支援者が問題の存在を意識し理解・共有すること, 心理支援やリハビリテーション, 社会的サービスにつなげる。認知機能や精神状態に合わせて説明や情報提供に工夫することが大切である。必要に応じて精神科受診や心理士の介入につなげる。

c) 眼科的疾患 (FQ 12-2 参照)

若年齢から白内障がみられることが多い。それ以外にも網膜症, 兎眼によるドライアイ, 外眼筋麻痺や眼瞼下垂を生じることがある。視力低下などを自覚していない症例もあるが, 生活への影響が大きい。視力測定や診察を定期的に行うとともに, 眼科検診も定期的に受ける必要がある。

d) 耳鼻咽喉科的疾患 (難聴) (BQ 12-3 参照)

前述 1-a)-④の耳鼻咽喉科的疾患に加え, 難聴が高頻度にもみられる。小児では難聴に気づかないことも少なくないので, その存在を疑うことが重要である。聴力測定を定期的実施し, 必要に応じて耳鼻咽喉科受診も勧める。

表3 QOL/ADL、全身状態に影響の大きい障害・合併症の予防に必要な検査

	定期的実施 (例：1回/年程度)	一定間隔で実施 (例：数年毎程度)	必要時実施
運動機能障害	血液検査（CK など） 身体診察		筋 CT/MRI
中枢神経障害	問診	画像検査（脳 MRI/CT など） 神経心理学的評価	画像検査（SPECT など） 電気生理学的検査
眼科的疾患	眼科検診		
耳鼻咽喉科疾患	オーディオグラム	耳鼻咽喉科検診	
歯科学的疾患	歯科検診		
消化管障害	便潜血検査、検血 腫瘍マーカー	腹部 X 線 / CT 内視鏡検査（可能な場合）	
糖脂質代謝異常、肝臓・胆嚢疾患、腎機能障害、内分泌機能異常、腫瘍	血液検査（糖脂質代謝指標、肝胆道系酵素、アンモニア、腎機能、シスタチン C、電解質など） 検尿 腹部エコー	血液検査（内分泌、ビタミン D、腫瘍マーカーなど） 精密糖代謝（日内変動、糖負荷試験）	腹部 CT など
末梢神経障害・頸椎症		頸椎 X 線	電気生理学的検査 画像検査（頸椎 MRI など）

※注：検査頻度は標準的な目安を示したが、患者の重症度・症状には幅があるため、個々の症例に応じて内容・頻度は変更される。自覚症状・検査異常がある場合は、その内容・程度に応じて、より頻回な検査実施や検査項目の追加を考慮する。

e) 歯科学的疾患 (BQ 9-4 参照)

歯列不整や咬合不全は咀嚼機能低下の増悪因子となる。高口蓋や軟口蓋咽頭機能不全は構音・嚥下機能障害にも影響する。顎関節の習慣性脱臼もみられる。歯科学的疾患の存在に注意し、必要に応じて歯列矯正や咬合床、軟口蓋挙上装置なども考慮する。

f) 消化管障害 (BQ 9-3 参照)

便秘・下痢などの排便異常や腹痛が高頻度に見られ、麻痺性イレウスや巨大結腸も多く、S 状結腸捻転により緊急手術を要することもある。痔瘻も少なくない。消化管腫瘍もある。

g) 糖代謝異常・脂質代謝異常 (11 章「代謝障害」参照)

インスリン感受性が低下し耐糖能障害、脂質代謝異常が多いが、筋萎縮により空腹時血糖が低下しやすい（食後は高血糖になりやすい）ことから、耐糖能障害の存在が見過ごされやすいことに注意する。

h) 肝臓・胆道系疾患

非アルコール性脂肪性肝疾患が多く、インスリン抵抗性・耐糖能障害、肥満との関連が示唆されている³⁾。また、胆石が多く、胆道系感染症は致命的な合併症になることも少なくない。定期的に血液検査、腹部エコーなど画像検査を行う。

i) 腎機能障害

腎機能障害が多い^{4,5)}が、筋萎縮によるクレアチニン低値のために気づかれにくい。筋量の影響を受けないシスタチン C により評価する。

j) 内分泌機能異常

多彩な内分泌機能異常がみられ、罹病期間とともに増加する^{6~8)}。頻度の多いものとして視床

下部-下垂体(甲状腺刺激ホルモン, 卵胞刺激ホルモン, 黄体形成ホルモン, プロラクチン, 副腎皮質刺激ホルモン, 成長ホルモン, 抗利尿ホルモン)と下流の甲状腺, 副腎, 性腺ホルモン, さらに副甲状腺ホルモンなどがある。内分泌機能異常のメカニズムは不明な点が多いが, 甲状腺では機能異常だけでなく甲状腺腫瘍の合併も多い⁹⁾。副甲状腺ホルモンはビタミンD欠乏との関連も示唆されている¹⁰⁻¹²⁾。

臨床的には, 二次性徴不良や不妊症・妊孕性低下などが多く, 骨代謝では頭蓋骨肥厚などがみられるものの, 日常診療では意識されにくい。内分泌機能異常が存在する可能性を念頭に, 二次性徴期やホルモン異常が疑われる場合には適宜検索を行うことが大切である。

k) 腫瘍(BQ 12-1 参照)

良性・悪性腫瘍の合併率, 腫瘍関連死の割合が一般人口に比べて高い。本症で高頻度にみられる腫瘍としては石灰化上皮腫や耳下腺多型腺腫, 女性の生殖器腫瘍などが知られているが, 全身の諸臓器に認められる。このため, 一般と同様な腫瘍検診の定期受診を勧める。

l) 末梢神経障害・頸椎症

末梢神経障害がみられることがある¹³⁻¹⁶⁾が, 遠位筋の筋力低下が存在するために気づかれにくいことが多い。また, 頸椎症(後縦靱帯骨化症¹⁷⁾などの報告もある。耐糖能障害などによる二次的な障害である可能性もあるが留意すべきである。

3. 妊娠・周産期, 全身麻酔・鎮静における評価

妊娠・周産期についてはBQ 13-1を, 全身麻酔・鎮静についてはFQ 14-2を参照のこと。

【回答を臨床に用いる際の注意点】

DMの発症年齢や重症度は幅広いため, 表1~3で示した検査頻度はあくまで目安であり, 生命予後に直接的にかかわるもの以外は, 患者の重症度や年齢, 異常の有無, 患者の希望, 負担などを考慮して適宜調整する。診断時にはできるだけ全身の評価をすることが望ましいが, 患者負担も大きい。臨床所見や患者の重症度などを考慮して一定の期間をかけて実施してもよい。異常所見がみられたものについては, その内容や程度に応じて検査頻度を調整する。DMに必要な定期的な機能・合併症評価は多岐にわたるため, 一診療科・一施設ですべてに対応することは困難で, 脳神経内科・小児神経科を中心としたコーディネートと情報共有が重要である。

文献

- 1) 齊藤利雄, 高橋俊明, 久留 聡ほか. 国内筋ジストロフィー専門入院施設における筋強直性ジストロフィーの医療の変遷 1999~2013 年. 神経治療学 2018; 35: 561-566
- 2) Heatwole C, Bode R, Johnson N, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). Neurology 2012; 79: 348-357
- 3) Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. Muscle Nerve 2010; 41: 197-201
- 4) Matsumura T, Saito T, Yonemoto N, et al. Renal dysfunction can be a common complication in patients with myotonic dystrophy 1. J Neurol Sci 2016; 368: 266-271
- 5) Aldenbratt A, Lindberg C, Svensson MK. Reduced renal function in patients with Myotonic Dystrophy type 1 and the association to CTG expansion and other potential risk factors for chronic kidney disease. Neuromuscul Disord 2017; 27: 1038-1042
- 6) Heatwole CR, Miller J, Martens B, et al. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic

- dystrophy type 1. Arch Neurol 2006; **63**: 1149–1153
- 7) Orngreen MC, Arlien-Soborg P, Duno M, et al. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. J Neurol 2012; **259**: 912–920
 - 8) Dahlqvist JR, Orngreen MC, Witting N, et al. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. Eur J Neurol 2015; **22**: 116–122
 - 9) Ben Hamou A, Espiard S, Do Cao C, et al. Systematic thyroid screening in myotonic dystrophy: link between thyroid volume and insulin resistance. Orphanet J Rare Dis 2019; **14**: 42
 - 10) Passeri E, Bugiardini E, Sansone VA, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. J Neurol Sci 2013; **331**: 132–135
 - 11) Terracciano C, Rastelli E, Morello M, et al. Vitamin D deficiency in myotonic dystrophy type 1. J Neurol 2013; **260**: 2330–2334
 - 12) Campione E, Botta A, Di Prete M, et al. Cutaneous features of myotonic dystrophy types 1 and 2: Implication of premature aging and vitamin D homeostasis. Neuromuscul Disord 2017; **27**: 163–169
 - 13) Hermans MC, Faber CG, Vanhoutte EK, et al. Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy type 1. J Peripher Nerv Syst 2011; **16**: 24–29
 - 14) Peric S, Stojanovic VR, Nikolic A, et al. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. Neurol Res 2013; **35**: 331–335
 - 15) Banach M, Antczak J, Rola R. Association of peripheral neuropathy with sleep-related breathing disorders in myotonic dystrophies. Neuropsychiatr Dis Treat 2017; **13**: 133–140
 - 16) Wang JF, Schroder JM. Comparative morphometric evaluation of peripheral nerves and muscle fibers in myotonic dystrophy. Acta Neuropathol 2000; **99**: 39–47
 - 17) 田中雅人, 中原進之介, 末長 敢ほか. 筋緊張性ジストロフィーに頸椎後縦靱帯骨化症を合併した1例. 整形外科 1998; **49**: 1595–1598

検索文献数 : Cochrane : 8, PubMed : 309, 医中誌 : 448

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 103, 医中誌 : 32

各論で取り上げている機能障害・合併症は各論を参照している.

重要な文献はハンドサーチで追加した.

I. 総論

4. 治療開発の現状と治験推進のための基盤整備

Background Question 4-1 4. 治療開発の現状と治験推進のための基盤整備

治療開発の現状と治験推進のための基盤整備はどのように進んでいるか

回答

- 病態研究の進歩から根本治療薬の開発が進んでいるが、筋力を改善する治療薬はまだ報告されていない。
- 今後の治験推進を念頭に、本邦では患者レジストリ Remudy が整備されている。
- ミオトニーに対するメキシレチンの有効性が示されているが、治療の必要性を十分検討し、催不整脈作用に留意したうえで、限られた症例に対してのみ行う（本邦では保険適用外）。
- 過眠症状に対して、モダフィニルやメチルフェニデートの有効性が示されている（本邦では保険適用外）。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー（DM）の筋力改善を目標として様々な薬物が試みられてきたが、現時点では有効性が確立したものはない。

しかしながら、近年の分子病態の解明に伴い、核酸医薬・遺伝子治療などの開発が急速に進展しており、一部については製薬企業による治験が海外で行われており、今後の成果が期待される。これらの開発研究の加速と効率的な治験の推進を目指し、各国で患者レジストリ（登録）が構築されている。わが国では、国立精神・神経医療研究センターが中心となり運営している Remudy の一疾患として、DM のレジストリも運用されている。

一方、症状の改善を目指して、既存薬を用いた小規模の臨床研究が以前よりいくつか行われ、ミオトニー・眠気といった症状にある程度有効な薬剤の可能性が示されている。

解説・エビデンス

DM の筋力改善を標的としたランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）は、これまでにデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）¹⁾、クレアチン、テストステロン、インスリン様成長因子 1（IGF-1）、セレン+ビタミン E について、これまでに報告されているが、有意な効果を認めたものはない。

DHEA については、200mg/日、8 週間、11 例に対するオープンラベル試験で、筋力・ミオトニー・不整脈の改善をみたと杉野らが報告したが²⁾、一方で 12 週間、100～400mg/日、75 例の RCT では効果は認められなかった¹⁾。クレアチンについても 5～10.4g/日、20～34 例を対象とした 3 つの RCT（ただし 1 つは DM2 対象）が報告されているが、いずれも筋力改善は認めていない^{3～5)}。IGF-1 については rhIGF-1 を用いた RCT にて高用量群 4 例（実薬群 7 例）で筋力の

改善があったと報告されたが⁶⁾、半減期の長い rhIGF-1/rhIGFBP-3 を用いた 15 例のオープンラベル試験では筋力改善は認めていない⁷⁾。ただ、両方の試験ともに筋量やインスリン感受性など代謝には改善を認めている。同様に、テストステロンを用いた RCT でも、筋力改善は認めず筋量などの改善のみを認めたと報告されている⁸⁾。セレン+ビタミン E については RCT とオープンラベルテストが 1 報ずつあるが、いずれも筋力改善は認めていない^{9,10)}。

ミオトニーの改善を目標とした RCT は、これまでにフェニトイン、カルバマゼピン、ニフェジピン、イミプラミン、メキシレチンなどを用いて行われている^{11~15)}。すべての試験で改善と報告しているものの、一部のスタディは先天性ミオトニーなどを含んでいたり、単盲検であったりするうえに、ほとんどが 10 例未満の小規模のものであり信頼性に乏しいと言わざるを得ない。二重盲検、診断確実例を対象とした、10 例以上の信頼度の比較的高い試験と考えられるものとして、2 つの報告がある。ひとつは、イミプラミンを 50~375 mg/日、6 週間、12 例の DM 患者にクロスオーバー法で投与したところ、ミオトニーの改善をみたと報告されている¹²⁾。もうひとつは、メキシレチンを 7 週間、計 40 例の DM1 患者にクロスオーバー法で投与したところ、把握ミオトニーを改善したと報告されている¹⁴⁾。心伝導障害への影響はなかったと報告されているものの、心障害の強い患者はもともと被験者として含まれていないことに解釈上注意すべきである。

実際の診療上、ミオトニーの薬物治療が必要かどうか慎重に検討すべきである。症状があっても、ウォームアップ現象を用いて対処できていることや、患者自身はそれほど支障とっていないことが多い。さらに、メキシレチンなどの抗不整脈薬には、催不整脈作用があるため、強い心伝導障害を認める例では控えるべきである (FQ 8-3 を参照のこと)。

過眠 (眠気) については、精神刺激薬であるモダフィニルを用いた数十名規模の RCT が 4 つ報告されており、一報は反復睡眠潜時検査 (multiple sleep latency test : MSLT)、Maintenance of Wakefulness Test (MWT) で効果を認めなかったと報告しているが¹⁶⁾、残り 3 報は Epworth Sleepiness Scale (ESS)、MSLT、MWT など何らかのアウトカムに有意な変化があったと報告している^{17~19)}。また、17 例の患者を対象に、精神刺激薬であるメチルフェニデート 20 mg/日の RCT が行われ、ESS などの改善が報告されている²⁰⁾。なお、モダフィニルおよびメチルフェニデートは、DM に対しては本邦では保険適用外である。特にメチルフェニデートは依存性が高く、処方 は 厳格に管理されている。

一方、近年の病態研究の進歩から、本症に対する根本治療薬の動きが加速し、海外で企業治験がいくつか行われた²¹⁾。核酸医薬である IONIS-DMPK-2.5Rx は第 I ~ II 相治験が行われたが、筋組織などへの薬物移行が不十分だったという理由で開発中止が発表された。GSK3 β 阻害薬の Tideglusib (AMO-02) の第 II 相治験が先天型を主たる対象として英国で行われ、効果があったと報告されている。

このように開発研究が加速してきていることを踏まえ、きたるべき治験の効率的な推進を目指し、各国で国際協調的な患者レジストリが構築されている²²⁾。わが国では、国立精神・神経医療研究センターが中心となり運営している Remudy の一疾患として、本症のレジストリも 2014 年から運用されており、2020 年 7 月現在で 1,000 名強の登録がある (Remudy ホームページ現在の登録状況 <http://www.remudy.jp/myotonic/regist/status/index.html>)。

文献

- 1) Penisson-Besnier I, Devillers M, Porcher R, et al. Dehydroepiandrosterone for myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008; **71**: 407–412
- 2) Sugino M, Ohsawa N, Ito T, et al. A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy. *Neurology* 1998; **51**: 586–589
- 3) Walter MC, Reilich P, Lochmüller H, et al. Creatine monohydrate in myotonic dystrophy. *J Neurol* 2002; **249**: 1717–1722
- 4) Tarnopolsky M, Mahoney D, Thompson T, et al. Creatine monohydrate supplementation does not increase muscle strength, lean body mass, or muscle phosphocreatine in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2004; **29**: 51–58
- 5) Schneider-Gold C, Beck M, Wessig C, et al. Creatine monohydrate in DM2/PROMM: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Proximal myotonic myopathy*. *Neurology* 2003; **60**: 500–502
- 6) Vlachopapadopoulou E, Zachwieja JJ, Gertner JM, et al. Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol. Metab* 1995; **80**: 3715–3723
- 7) Heatwole CR, Eichinger KJ, Friedman DI, et al. Open-Label Trial of Recombinant Human Insulin-like Growth Factor 1/Recombinant Human Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 in Myotonic Dystrophy Type 1. *Arch Neurol* 2011; **68**: 37–44
- 8) Griggs RC, Pandya S, Florence JM, et al. Randomized controlled trial of testosterone in myotonic dystrophy. *Neurology* 1989; **39**: 219–222
- 9) Bäckman E, Henriksson KG. Effect of sodium selenite and vitamin E treatment in myotonic dystrophy. *J Intern Med* 1990; **228**: 577–581
- 10) Orndahl G, Grimby G, Grimby A, et al. Functional deterioration and selenium-vitamin E treatment in myotonic dystrophy. A placebo-controlled study. *J Intern Med* 1994; **235**: 205–210
- 11) Sechi GP, Tracis S, Durelli L, et al. Carbamazepine versus Diphenylhydantoin in the Treatment of Myotonia. *Eur Neurol* 1983; **22**: 113–118
- 12) Gascon GG, Staton RD, Patterson BD, et al. A pilot controlled study of the use of imipramine to reduce myotonia. *Am J Phys Med Rehabil* 1989; **68**: 215–220
- 13) Grant R, Sutton DL, Behan PO, et al. Nifedipine in the treatment of myotonia in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; **50**: 199–206
- 14) Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2010; **74**: 1441–1448
- 15) Kwicinski H, Ryniewicz B, Ostzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 1992; **86**: 371–375
- 16) Orlikowski D, Chevret S, Quera-Salva MA, et al. Modafinil for the treatment of hypersomnia associated with myotonic muscular dystrophy in adults: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week trial. *Clin Ther* 2009; **31**: 1765–1773
- 17) MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002; **59**: 1876–1880
- 18) Talbot K, Stradling J, Crosby J, et al. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2003; **13**: 357–364
- 19) Wintzen AR, Lammers GJ, van Dijk JG. Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy? *J Neurol* 2007; **254**: 26–28
- 20) Puymirat J, Bouchard J-P, Mathieu J. Efficacy and tolerability of a 20-mg dose of methylphenidate for the treatment of daytime sleepiness in adult patients with myotonic dystrophy type 1: a 2-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-week crossover trial. *Clin Ther* 2012; **34**: 1103–1111
- 21) 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィーに対する治療開発の現状. *難病と在宅ケア* 2018; **23**: 18–22
- 22) Wood L, Bassez G, Bleyenheuft C, et al. Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries: case study of a global collaboration for a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 2018; **13**: 155

検索文献数：Cochrane：92，PubMed：108，医中誌：185

採択文献数：Cochrane：17，PubMed：30，医中誌：43

重要な文献はハンドサーチで追加した。

I. 総論

5. 社会支援・制度

Background Question 5-1

5. 社会支援・制度

筋強直性ジストロフィー患者に有用な社会支援制度は何か、小児筋強直性ジストロフィー患者に有用な社会支援、教育制度は何か

回答

- 医療に関するものとして、指定難病の医療費助成制度、身体障害者手帳、療育手帳、心身障害者医療費助成制度、訪問看護がある。
- 所得保障として、障害年金、特別障害者手当、傷病手当金がある。
- 生活支援に関するものとして、身体障害者手帳、介護保険法、障害者総合支援法によるものが利用できる。
- 就労支援として、ハローワークの特に難病患者就職サポーターへの相談や障害者総合支援法の就労移行支援の利用がある。
- ピアサポートとしての患者会がある。
- 小児に対しては、指定難病に加えて小児慢性特定疾病、介護保険法に相当するものとして児童福祉法の制度がある。医療に関し子ども医療費助成制度がある。所得保障として特別児童扶養手当、障害児福祉手当がある。就学支援に関するものとして地域生活支援促進事業の利用がある。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) は進行性の疾患であり、そのときの障害状態に合わせた治療とともに生活の支援が大切である。

DM の社会支援制度についてもデュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014^{a)} が非常に参考になるが、「難病の患者に対する医療費等に関する法律」が 2015 年に施行され、2015 年 7 月 1 日からは DM を含む筋ジストロフィーも指定難病となった点が大きく異なり、その点も踏まえて解説したい。

解説・エビデンス

1. 主に成人に対して

a) 指定難病による医療費助成制度^{b)}

「難病の患者に対する医療等に関する法律」で国が指定した指定難病について医療費が助成される。DM は「筋ジストロフィー (指定難病 113)」に含まれており、対象者は指定難病の概要・診断基準などでの診断基準で Definite と Probable で、重症度分類の modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸、循環の評価スケールのいずれかが 3 以上の方である (難病情報センターウェブサイト <https://www.nanbyou.or.jp/> 指定難病一覧「筋ジストロフィー」参照)。簡単にいうと

診断基準では本人または血縁類症者が遺伝学的または病理学的診断がなされていること、重症度では日常生活に介助を要する程度であることと理解できる。申請に必要な臨床調査個人票を作成できる医師は指定医制（難病指定医・協力難病指定医）となっている。都道府県および指定都市に申請する。利用者負担は原則2割で、医療保険における世帯の市町村税（所得割）の課税額に応じ自己負担限度額が決まっている。世帯単位で上限額が決まるため、世帯内に複数の対象者がいた場合も自己負担限度額が増えないことや、合併症のために複数の診療科、医療機関を受診しても自己負担限度額が増えないことなどのメリットがある。24時間の人工呼吸器装着者はいっそうの負担軽減となっている。DMではあまり該当者がいないと思われるが、重症度分類に該当しない軽症者でも高額な医療費がかかる場合の特例措置もある。

b) 身体障害者手帳[○]、療育手帳、心身障害者医療費助成制度

指定難病の医療費助成制度では認定患者でも所得により最高で月額3万円の医療費負担がある。こういった経済的損失を小さくするために身体障害者手帳が果たす役割は大きい。身体障害者手帳は医療費助成制度により経済的損失を小さくするためだけではなく、若年者の就労の継続や就労機会の確保対策の面からも取得するメリットは大きい。6級など障害が軽い状態の認定でも障害者控除、自動車税の免除など税制上の優遇が受けられる。補助具、日常生活用具の給付、各種運賃の割引などもある。自治体により詳細が異なる。また、更新認定の制限が特にないので、障害程度が進行したときはそのときの障害状態にあった更新をしたほうがよい。申請に必要な診断書を作成できる医師は指定医制（身体障害者福祉法第15条指定医）である。

療育手帳は知的障害者に対し都道府県、指定都市から交付される。各種支援制度があるが法的裏づけがない制度のため自治体により異なる。身体障害者手帳とともに等級により心身障害者医療費助成制度の対象となる。

c) 訪問看護

ある程度の重症度や人工呼吸器の使用、胃瘻管理などの在宅療養者で主治医からの訪問看護指示書により訪問看護が受けられる。訪問看護ステーションによっては看護師のほかに理学療法士などの訪問ができる場合があり、その場合は在宅でのリハビリテーションも可能となる。一般に65歳以上は介護保険の対象となるが、DMを含む「進行性筋ジストロフィー症」は「厚生労働大臣が定める疾病等」に含まれ、例外的に医療保険が優先されるため指定難病の医療費助成の受給も可能である。

d) 障害年金[○]

障害年金は制度が複雑で情報も少なく、患者が年金を受給できるか否か判断が困難である。障害状態が合致するだけで受給できるわけではなく受給要件を満たさなければ請求できない。受給要件として初診日の特定と年金保険料納付要件がある。障害年金の請求や申請に関しては医療ソーシャルワーカーなどが適切にアドバイスすることが望ましい。

e) 特別障害者手当、傷病手当金[○]

特別障害者手当は20歳以上の在宅の認定基準を満たす患者が対象となる。障害程度が要介護4～5程度相当と思われる。本制度の認知度は低い。障害程度がかなり変化したときは検討したい。所得制限がある。

傷病手当金は病気療養中に被保険者とその家族の生活を保障するための制度で、被保険者が病気などで会社を休み、事業主から十分な報酬が受けられない場合に支給される。医師による疾病のために仕事ができないことの証明が必要である。支給期間は支給開始から最長1年6ヵ月であるのでこの間に障害年金の検討が望ましい。健康保険上の制度であるため市町村の国民

健康保険制度の加入者は利用できない。

f) 介護保険

介護保険法に基づき介護保険制度が行われている。65 歳以上で利用できる。市町村に申請し、かかりつけ医からの主治医意見書などで介護認定を受ける。介護支援専門員（ケアマネジャー）などに介護サービス計画を作成してもらい事業者からサービスを受ける。家事や介護などのヘルパー、電動ベッドや車椅子などの福祉用具の利用などができる。

g) 障害者総合支援法、就労支援

65 歳未満の患者は障害者総合支援法の対象となる。以前は身体障害者手帳の交付が大前提であったが、本法律制定とともに指定難病であれば福祉サービスを受けることができるようになった。かかりつけ医からの医師意見書などで障害支援区分の判定を受ける。自立支援給付である介護給付、訓練等給付、相談支援、自立支援医療、補装具と地域生活支援事業で構成されている。訓練等給付には就労に関する支援もある。

各都道府県に 1 箇所程度であるがハローワークに難病患者就職サポーターが配置され、難病相談支援センターと連携しながら、就職を希望する難病患者に対する症状の特性を踏まえたきめ細やかな就労支援や、在職中に難病を発症した患者の雇用継続などの総合的な就労支援を行っている。

h) ピアサポート・患者会

ピアサポートとしては患者会がある。DM に直接関係する、全国規模のものとして一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 (<http://www.jmda.or.jp/>) や特定非営利活動法人筋強直性ジストロフィー患者会 (<https://dm-family.net/>) がある。

2. 特に小児に対して

a) 小児慢性特定疾病、児童福祉法

小児慢性特定疾病の根拠法である児童福祉法も 2015 年に改正施行された。DM は小児慢性特定疾病では「41 から 47 に掲げるもののほか、筋ジストロフィー」に含まれる。本人または血縁類症者で遺伝学的診断がなされていれば確実例、本人の病理学的診断がなされていれば疑い例となる。医療費助成の申請のための医療意見書を作成する医師は指定医制（児童福祉法第 19 条の 3 第 1 項指定医）である。18 歳未満の児童などが対象で、18 歳到達時点ですでに認定されている場合は 20 歳未満まで継続できる。利用者負担は原則 2 割で、医療保険における世帯の市町村税（所得割）の課税額に応じ自己負担限度額が決まっている。重症患者認定や人工呼吸器装着者はいっそうの負担軽減となっている。自治体によっては日常生活用具給付事業もある。小児慢性特定疾病のほうが指定難病より自己負担上限額が低い。

児童福祉法では障害児に関する支援として障害児通所支援事業、障害児入所支援事業などもある。

b) 助成・手当

自治体ごとに子ども医療費助成が行われている。自治体ごとに、対象年齢や所得制限、負担金に違いがある。

20 歳未満で障害を有する児童を家庭で監護、養育している父母などに特別児童扶養手当が支給される。所得制限がある。

重度の障害を有するため、日常生活において常時の介護を必要とする状態にある在宅の 20 歳未満の者に障害児福祉手当が支給される。所得制限がある。

地域生活支援事業のうち国として促進すべき事業について、地域生活支援促進事業として特別枠に位置づけている。それにおいて重度訪問介護利用者の大学などの修学支援事業が盛り込まれた。しかし市町村によって実施有無が異なる。

3. いわゆる「筋ジストロフィー病棟」について

独立行政法人国立病院機構の病院を中心に筋ジストロフィー患者が多く入院している病棟がある。障害者総合支援法の療養介護で、病院に長期に入院する重度の障害者に医療保険による医療の提供に上乗せして介護を行うものである。筋ジストロフィー患者では障害程度区分が5以上の者が対象となる。18歳未満の児は児童福祉法の障害児施設給付費で児童相談所の決定が必要である。

【回答を臨床に用いる際の注意点】

患者ごとに必要な制度、サービスは大きく異なる。また自治体によっても内容に違いがある。申請も必要なため細やかな対応が求められる。

参考にした二次資料

- a) 日本神経学会，日本小児神経学会，国立精神・神経医療研究センター（監修），「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会（編），DMDではどのような補助制度・サービスが利用できるか，デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014，南江堂，東京，2014: p.183-185
- b) 水澤英洋，五十嵐 隆，北川泰久，高橋和久，弓倉 整（監修・編集），指定難病制度(1)～(7)，日本医師会雑誌第 148 巻特別号(1)指定難病ペディア 2019，日本医師会，東京，2019: p.S34-S55.
- c) 武田 篤（編著），社会資源の活用(難病法，障害者自立支援法，介護保険法)，パーキンソン病実践診療マニュアル，第2版，中外医学社，東京，2018: p.269-284.

文献検索なし

Ⅱ. 各 論

6. 運動機能障害・リハビリテーション

Background Question 6-1 6. 運動機能障害・リハビリテーション

運動についての注意点は何か

回答

- 心機能，不整脈，呼吸機能，筋力，筋持久力を考慮して運動量を決める．
- 視覚，聴覚，認知機能，バランス能力について配慮が必要なことがある．
- ウォーミングアップにより，運動パフォーマンスが向上する可能性がある．

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) は多臓器障害であり，患者が運動する際に様々な配慮を要する．骨格筋については廃用性筋力低下を予防，軽減することが必要である．過用の有害事象については今のところ報告がないが，筋力や持久力を考慮して過大な負荷を避ける．また，心機能，呼吸機能の低下が起こりうることや不整脈が認められることがあるので，運動負荷を行ううえではその評価が重要である．さらに，視覚，聴覚，認知機能などの低下をきたしていることが少なくないため，転倒を避け，運動を安全に行うための配慮が必要である．

解説・エビデンス

1) 最大筋力 60～80%の下肢筋負荷^{1,2)}，予想最大心拍数の 65%程度の有酸素運動^{3,4)}，上肢，手指の筋力強化^{5,6)}などが本症の運動として適切であるとの報告があるが，過用性筋力低下を含め有害事象の報告はなく，運動による血清 CK 値，ミオグロビンの上昇もない^{1,3)}とされ，運動で上昇した血中乳酸値が運動後安静でも高くとどまる傾向にあるという報告⁴⁾があるものの，負荷量をコントロールされた範囲では安全に運動を行うことができると考えられる．運動にあたっては心機能，不整脈，呼吸機能のチェックなど運動の禁忌や制限にかかわる因子について評価しておくことが必要である．

2) DM では視覚，聴覚，認知機能，筋力，バランス能力の障害がみられる可能性があり，運動を行う際の配慮が必要な場合がある．前述の障害に加え，注意欠如や病識不足，無関心などのため転倒が多いことを知っておくべきである．

3) ミオトニーを呈する症例でウォーミングアップにより運動パフォーマンスが改善する現象が知られている．ウォーミングアップにより，発語の際の音節繰り返しタスクの速度⁷⁾，握力計を握って離す回数⁸⁾が改善することが示されている．この現象を日常生活指導や運動療法や作業療法に活かすこともできる．

文献

- 1) Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, Köke A: Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. Arch Phys Med Rehabil 1995; **76**: 612–620
- 2) Lindeman E, Spaans F, Reulen J, et al. Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG. J Electromyogr Kinesiol 1999; **9**: 379–384
- 3) Ørngreen MC, Olsen DB, Vissing J. Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. Ann Neurol 2005; **57**: 754–757
- 4) Tramonti C, Dalise S, Bertolucci F, et al. Abnormal Lactate Levels Affect Motor Performance in Myotonic Dystrophy Type 1. Eur J Transl Myol 2014; **24**: 4726
- 5) Aldehag AS, Jonsson H, Ansved T. Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1. Occup Ther Int 2005; **12**: 14–27
- 6) Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J, et al. Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled cross-over pilot study. Disabil Rehabil 2013; **35**: 1798–1807
- 7) de Swart BJ, van Engelen BG, Maassen BA. Warming up improves speech production in patients with adult onset myotonic dystrophy. J Commun Disord 2007; **40**: 185–195
- 8) Nitz J, Burns Y, Wuthapanich N, Jackson R. A study of repeated lateral pinch grip in myotonic dystrophy. Physiother Res Int 1999; **4**: 1–11

検索文献数：Cochrane：27，PubMed：65，医中誌：138

採択文献数：Cochrane：0，PubMed：11，医中誌：0

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Background Question 6-2 6. 運動機能障害・リハビリテーション

どのようなリハビリテーションを行うか

回答

- 筋力維持・改善のために、定期的な運動を行うことが勧められる。
- 理学療法，作業療法を含む包括的なプログラムはバランス，歩行能力を改善する。
- 筋力強化運動は筋力を向上させる可能性がある。
- 有酸素運動は持久力を向上させる可能性がある。
- 機能的電気刺激によるエルゴメータ，治療的電気刺激による下肢筋力強化は筋力，歩行機能を改善する可能性がある。
- 手関節，手指の運動を中心としたプログラムは上肢機能を改善する可能性がある。
- 下垂足など下肢の筋力低下に対して，下肢装具の使用を考慮する。
- ロボットスーツによる歩行訓練は保険適用となっているが，その効果については今後の検証が必要である

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) は進行性の筋疾患であり，関節可動域の維持や廃用性筋力低下の予防が重要である。また，進行が緩徐であることから集中的な訓練プログラムにより筋力，持久力，動作などが改善する可能性があるが，実際には質の高い研究に乏しく，ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) では有意差が示されていない。さらに，個々の研究をみても脱落例が少なくなく，トレーニングの継続もまた課題のひとつと考えられる。(呼吸障害に関しては BQ 7-1, FQ 7-2, FQ 7-3, 嚥下障害に関しては FQ 9-1 を参照)

解説・エビデンス

DM 患者のリハビリテーションの目的は，他の筋疾患同様，日常生活動作 (ADL) を可及的に維持し，活動範囲の拡大を図ることにより，生活の質 (QOL) を高めることにある。そのためには，関節可動域や筋力の維持，運動習慣の維持などが必要となる。しかし，本疾患の患者には運動・活動を行う際に注意すべき病態が存在するため，そのリスク管理が重要である。

1. 運動習慣

CTG リピートが 100~500 回の患者で，週 2 回以上運動している者 31 例とそうでない者 32 例を比較した報告では，前者では筋力がより強く，また後者で新たに運動を開始した患者 7 例では，1 年後に膝伸展筋力が有意に改善したとされる¹⁾。

2. 包括的リハビリテーションプログラム

バランスと歩行をターゲットとした週2～3回の包括的リハビリテーションプログラム（理学療法，作業療法，場合により言語聴覚療法，心理療法）を20例に計15セッション行った結果，Berg Balance Scale，Functional Reach Test，Timed Up & Go testのバランス指標はいずれもセッション後に有意に改善し，歩行パラメータは，最大歩行速度のみ有意に改善した²⁾。

3. 個別プログラムによる機能改善

筋力強化については，15例ずつのRCTで，重錘を用いた週3回24週の自主トレーニングで膝関節トルクの有意な改善がなかったとする報告がある³⁾。一方で，コントロールを置かない筋力強化プログラムの前後比較では筋力が有意に改善したとする報告がある²⁾。

1セッション35分，12週，計50回のエルゴメータを用いたトレーニングを行った12例の患者では最大酸素摂取量が有意に増加したという報告がある⁴⁾。

4. 治療的電気刺激，機能的電気刺激（functional electrical stimulation：FES）

前脛骨筋電気刺激を60分×2回×15日間行った報告では，6例中3例に筋力の向上，5例に6分間歩行距離の増加が認められた⁵⁾。30分×1回×15日間のFES（大腿，下腿の屈筋，伸筋）によるエルゴメータを行った4例と，電気刺激の適応とならず有酸素運動，抵抗運動を行った4例の比較では，前者に下肢筋力，6分間歩行距離，10m歩行速度の有意な向上を認めた⁶⁾。

5. 上肢機能の改善

12週間のパテを用いた手関節，手指のストレッチ，パテを使用した筋力，持久力トレーニングを行った患者18例と17例のクロスオーバーデザインのRCTでは，10例の脱落者があったが，行えた患者では手関節屈筋力のみ有意に改善，握力，ピンチ力，手関節伸筋力には有意差なし，Perdue Pegboardでも改善なしと報告されている⁷⁾。一方，患者5例に対し，手関節，手指のストレッチ，パテを使用した運動を週3回，12週間行った結果，握力，ピンチ力，Perdue Pegboardの得点で有意な改善が得られたとする報告もある⁸⁾。

6. 装具の使用

臨床場面では，下垂足に対して短下肢装具が有効な症例がある⁹⁾。

7. ロボットスーツによる歩行訓練

神経・筋難病8疾患に保険適用であるロボットスーツHAL（hybrid assisted limb）はDM患者も適応であるが，現時点ではエビデンスに乏しく，その効果について検証することが必要である¹⁰⁾。

【回答を臨床に用いる場合の注意点】

理学療法，作業療法の効果については，いずれも十分なエビデンスが得られておらず，より綿密で質の高い研究が望まれる。

文献

- 1) Brady LI, MacNeil LG, Tarnopolsky MA. Impact of habitual exercise on the strength of individuals with myotonic dystrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; **93**: 739–746
- 2) Missaoui B, Rakotovo E, Bendaya S, et al. Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program. *Ann Phys Rehabil Med* 2010; **53**: 387–398
- 3) Lindeman E, Leffers P, Spaans F, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; **76**: 612–620
- 4) Ørngreen MC, Olsen DB, Vissing J. Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Ann Neurol* 2005; **57**: 754–757
- 5) Chisari C, Bertolucci F, Dalise S, Rossi B. Chronic muscle stimulation improves muscle function and reverts the abnormal surface EMG pattern in myotonic dystrophy: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 2013; **10**: 94
- 6) Cudia P, Weis L, Baba A, et al. Effects of Functional Electrical Stimulation Lower Extremity Training in Myotonic Dystrophy Type I: A Pilot Controlled Study. *Am J Phys Med Rehabil* 2016; **95**: 809–817
- 7) Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J, et al. Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1: a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil* 2013; **35**: 1798–1807
- 8) Aldehag AS, Jonsson H, Ansved T. Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1. *Occup Ther Int* 2005; **12**: 14–27
- 9) 小林庸子. 神経筋疾患の装具療法について. *義装会誌* 2014; **30**: 6–10
- 10) 遠藤寿子, 中島 孝. ロボットスーツ HAL による神経難病のリハビリテーション. *最新医学* 2013; **72**: 461–466

検索文献数 : Cochrane : 27, PubMed : 65, 医中誌 : 138

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 15, 医中誌 : 0

重要な文献はハンドサーチで追加した.

Background Question 6-3 6. 運動機能障害・リハビリテーション

どのような福祉用具，環境整備が有効か

回答

- 転倒などに起因する外傷の予防を第一に考え，歩行が不安定になれば歩行器や車椅子，電動車椅子など移動手段の導入を考慮する．認知機能に問題のある症例では性急な移乗動作などが転倒の原因となりうるので十分注意する．
- 床面の物の整理や段差の解消，手すりの設置などにより，安全に移動できる環境を確保するとともに，危険な場所を避けるようにする．筋力低下やミオトニーのある症例では手すりなどの把持に問題がないか確認する．
- 車椅子，電動車椅子の使用についても配慮が必要である．

背景・目的

筋強直性ジストロフィー患者が安全に生活範囲を拡大するためには，理学療法，作業療法などによる機能維持，改善のみならず，適切な福祉用具の利用，環境整備が必要である．

解説・エビデンス

1) 日常生活において自ら移動し，その範囲を広く保つこと，拡大することはQOLの向上にとって重要なことであるが，その能力を超えて転倒，外傷にいたれば，その後の運動機能が低下してしまう危険がある．適切な移動手段を利用するように，その導入を図るとともに，判断力，注意力，理解力などの問題に配慮し，安全に使用できるように注意を払う¹⁾．

2) 運動機能の低下のみならず視覚，聴覚，認知機能の問題を有することがあるので，環境の整備が重要である．歩行時には転倒の予防のため，各種移動手段を利用可能にするために段差の解消や手すりの設置などの環境整備を考慮するとともに，視覚障害に対しては照明への配慮や床面の整理を検討する^{1,2)}とともに，屋外などにおいては足場が悪いなど危険な場所を避けるように指導する．

3) 車椅子の操作については上肢遠位筋の筋力低下があるため，上肢駆動は難しく，比較的保たれている膝の屈筋を使つての足こぎなど工夫が必要な場合がある．また，判断力，注意力などの問題がある場合，ブレーキのかけ忘れや立ち上がり動作の不安定さより転倒にいたることがあるので，注意喚起の工夫やトランスファーボードの使用などを考慮する．車椅子駆動が困難になれば電動車椅子を使用する場合があるが，操作の誤りや接触事故が少なくないので，慎重な対応を要する¹⁾．

文献

- 1) 石川秀俊, 梅崎利通. 筋強直性ジストロフィー患者の援助技術. 医療 2007; **61**: 819-827
- 2) 伊東 伸. 筋強直性ジストロフィーの理学療法の考え方. 難病と在宅ケア 2004; **10**: 54-57

検索文献数: Cochrane: 27, PubMed: 65, 医中誌: 138

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 0, 医中誌: 2

Ⅱ. 各 論

7. 呼吸の障害

Background Question 7-1

7. 呼吸の障害

呼吸障害の特徴は何か

回答

- 呼吸筋障害による拘束性換気障害が進行する。
- 中枢性の呼吸調節異常がみられる。
- 早期より睡眠時呼吸異常を認める。
- 去痰困難を認める。
- 呼吸関連死は本症の死因の第1位である。

背景・目的

本症における呼吸障害は予後を規定する重要な因子であり、早期からの呼吸調節障害、喉頭機能低下など他の神経筋疾患と異なる特徴を有する。臨床においてこれらを踏まえたうえで診療を行うことが大切である。

解説・エビデンス

筋強直性ジストロフィーでは、呼吸筋の筋力低下により進行性の拘束性換気障害を呈する。肺活量を経年的に追跡した研究では、%VC (vital capacity) は徐々に低下し、%VC と罹病期間との間に負の相関がみられることを報告している^{1,2)}。さらに本症では呼吸調節異常が認められる。呼吸リズムや呼吸変動が健常者とは異なること³⁾、換気応答検査の異常⁴⁾、神経病理学的には延髄のカテコラミン作動性神経細胞数の減少⁵⁾などが示されているが、呼吸調節異常の病態機序は複雑であり、まだ十分に解明されていない。

早期より睡眠時呼吸異常がみられるのも特徴のひとつである。閉塞性優位とする報告⁶⁾と、中枢性優位とする報告⁷⁾とがみられる。同程度の呼吸機能障害を有する他の神経筋疾患と比べて、夜間低酸素は高度であるとされる⁸⁾。睡眠時呼吸異常があっても無症状の場合もあり、症状の有無にかかわらず睡眠時の呼吸状態の定期的な評価が必要である。

本症では喉頭機能が早期から障害され呼吸機能に比し咳嗽力が弱い。さらに呼吸機能が低下すると去痰困難が生じやすくなる。咳最大流速 (cough peak flow : CPF) が咳嗽力の指標となる。一般的に CPF が 270 L/分以下になると感染時に自力排痰が困難となり、160 L/分以下になると平常時においても排痰が困難になるとされる。本症は嚥下が強く障害され、誤嚥性肺炎のリスクも高いことから、リハビリテーションなどにより気道クリアランスを保つよう心がける必要がある。

呼吸関連死は本症の死因の第1位であり⁹⁾、呼吸関連死の減少が生命予後改善の最大の課題である。そのためには、定期的に呼吸機能の評価を行ったうえで、気道クリアランスのための呼吸リハビリテーション、低酸素血症・呼吸不全への人工呼吸管理を実施することが必須である。

さらに自覚症状が乏しいため、呼吸管理に対する患者の理解・協力・治療継続に困難があり、繰り返しの説明や支援が重要である。

文献

- 1) 井後雅之. 筋緊張性ジストロフィー進行例における呼吸機能障害の経年的検討. 臨床神経学 1993; **33**: 845–849
- 2) Thil C, Agrinier N, Chenuel B, Poussel M. Longitudinal course of lung function in myotonic dystrophy type 1. Muscle Nerve 2017; **56**: 816–818
- 3) Ververs CC, Van der Meche FG, Verbraak AF, et al. Breathing pattern awake and asleep in myotonic dystrophy. Respiration 1996; **63**: 1–7
- 4) Carroll JE, Zwillich CW, Weil JV. Ventilatory response in myotonic dystrophy. Neurology 1977; **27**: 1125–1128
- 5) Ono S, Takahashi K, Jinnai K, et al. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy. Neurology 1998; **51**: 1121–1124
- 6) Laberge L, Bégin P, Dauvilliers Y, et al. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; **80**: 642–646
- 7) Finnimore AJ, Jackson RV, Morton A, Lynch E. Sleep hypoxia in myotonic dystrophy and its correlation with awake respiratory function. Thorax 1994; **49**: 66–70
- 8) Gilmartin JJ, Cooper BG, Griffiths CJ, et al. Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. Q J Med 1991; **72**: 21–31
- 9) Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. Neurology 1999; **52**: 1658–1662

検索文献数：Cochrane：17, PubMed：188, 医中誌：170

採択文献数：Cochrane：2, PubMed：32, 医中誌：12

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Foreground Question 7-2

7. 呼吸の障害

人工呼吸管理は有効か **推奨**

推奨

- ①筋強直性ジストロフィー患者に非侵襲的人工呼吸療法 (NIV) を実施した場合の QOL 改善効果は限定的であるが一部の症例には有効である (**エビデンスレベル D**)。
- ②気管切開下侵襲的人工呼吸療法 (TIV) についてのエビデンスはないが、窒息や誤嚥性肺炎などで TIV を余儀なくされる例が少ない。
- ③呼吸障害は機能予後、生命予後に大きく影響し、人工呼吸療法の他に有効な手段がないため、自覚症状の有無にかかわらず早期より定期的に呼吸機能評価を実施し、適切な時期に人工呼吸療法導入についての十分な説明を行い、患者の意思をその都度確認すべきである (**推奨グレード 1, エビデンスレベル該当なし**)。

背景・目的

呼吸障害が進行すると人工呼吸管理が検討される。生命予後の改善には人工呼吸療法が不可欠であり、適切な導入時期や方法の選択が極めて重要である。

解説・エビデンス

筋強直性ジストロフィーに対する非侵襲的人工呼吸療法 (non-invasive ventilation : NIV) の効果は限定的であると報告されている^{1,2)}。ただし、QOL 総体をアウトカムとした研究は少ない。また、眠気をアウトカムとした場合に注意すべきは、眠気は必ずしも睡眠時呼吸異常のみに起因するものではなく、本症固有の中樞神経症状であると考えられていることである³⁾。そのため、NIV 施行により夜間 SpO₂ や睡眠の質が改善しても、必ずしも自覚的な眠気の改善にはつながらないと推測される。さらに、装着コンプライアンスの問題も重要であり、本症の知的障害や特有の性格傾向の影響、検査所見の割に自覚症状に乏しく治療効果が実感されにくいいため治療開始や継続が難しい例が多い⁴⁾。しかしながら、Boussaid の報告⁵⁾では、NIV 開始遅延ないし拒否群は、NIV 早期実施群に比して重篤なイベント (気管切開下侵襲的人工呼吸療法 (tracheostomy and invasive ventilation : TIV) ないし死亡) のリスクが高いとしている。NIV 実施については、QOL の改善と中・長期的な予後の観点から考慮すべきである。本症では、自覚症状が乏しく、特異な呼吸調節異常を有し、去痰困難が強いことなどが NIV の効果を阻害していると推測される。それらを考慮したうえで、早期からの呼吸リハビリテーションや認知行動療法を組み合わせたアプローチが必要と考えられる。

TIV の治療効果についてのエビデンスはない。TIV の実施は、疾患の進行により NIV の効果が不十分となり待機的に移行する場合と、窒息や誤嚥性肺炎のため緊急避難として実施にいたる場合とがある。いったん TIV が施行された例では、離脱することは非常に難しい。TIV では、

NIV に比べ安定した換気が可能となる一方で、気管切開術が必要であり、音声による意思疎通が困難となり、大きく日常生活が制限され、気道感染や気管カニューレ留置に伴うトラブルなどのリスクも高くなる。そのため、自覚症状の有無にかかわらず定期的に呼吸機能を評価し、適切な時期から人工呼吸療法導入について十分な説明を行い、患者および家族の意思をその都度確認しておくことが重要である。

文献

- 1) West SD, Lochmuller H, Hughes J, et al. Sleepiness and sleep-related breathing disorders in myotonic dystrophy and responses to treatment: a prospective cohort study. *J Neuromuscul Dis* 2016; **3**: 529–537
- 2) Guilleminault C, Philip P, Robinson A. Sleep and neuromuscular disease: bilevel positive airway pressure by nasal mask as a treatment for sleep disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**: 225–232
- 3) van der Meché FG, Bogaard JM, van der Sluys JC, et al. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 626
- 4) Boussaid G, Lofaso F, Santos DB, et al. Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: A prospective cohort. *Neuromuscul Disord* 2016; **26**: 666–674
- 5) Boussaid G, Prigent H, Laforet P, et al. Effect and impact of mechanical ventilation in myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort study. *Thorax* 2018; **73**: 1075–1078

検索文献数：Cochrane：3, PubMed：67, 医中誌：33

採択文献数：Cochrane：1, PubMed：5, 医中誌：0

重要な文献はハンドサーチで追加した。

議決結果 可：11 否：0 要修正：1

Foreground Question 7-3

7. 呼吸の障害

呼吸リハビリテーションは有効か **推奨**

推奨

- ①呼吸筋トレーニングは短期間では効果が期待できるので手術前などに考慮してもよい(推奨グレード2, エビデンスレベルD)。
- ②気道クリアランスや肺泡拡張に対する効果は明らかなエビデンスはないが、肺胸郭コンプライアンスや気道クリアランスが低下している場合は、咳介助などの呼吸リハビリテーションを行う(推奨グレード2, エビデンスレベルD)。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) は、呼吸筋筋力低下や中枢性低換気による呼吸障害をきたしやすい。デュシェンヌ型筋ジストロフィーと比べると嚥下機能や喉頭機能も早期から障害されるので、早い段階から無気肺や去痰困難を起こしやすく、呼吸器感染症や呼吸不全による死亡する割合は多い。必要に応じて他の神経筋疾患に準じて、早期から呼吸リハビリテーションを行うことを考慮すべきである。

解説・エビデンス

1. 呼吸筋トレーニング

短期的には、呼吸筋トレーニングを行うことにより、DMを含む筋疾患患者の sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) が改善した¹⁾、口すぼめ呼吸を行うことにより分時換気量が改善した²⁾とする報告がある。短期的な効果を期待して手術前などに行うことを考慮する。長期的な有効性に関する報告はなく、その効果は明らかではない。呼吸機能が低下している患者には、過用による疲労を考慮する必要がある。

2. 肺泡拡張

本症患者7名で、呼吸促通介助により経皮的酸素飽和度、呼吸数、胸郭-腹壁運動の上昇がみられた³⁾。本症患者6名に肺容量リクルートメントを行い、努力性肺活量 (forced vital capacity : FVC) や咳最大流速 (cough peak flow : CPF) の改善はなかった⁴⁾。肺泡拡張は、咽頭機能が低下しやすい本症患者は上手にできないことが多いが、PEEP (positive end expiratory pressure) 弁付き蘇生バッグの有用性が報告されている⁵⁾。肺泡拡張は、一定の効果をを得ることができる患者がいるので、呼吸機能が低下した患者で行う。

3. 気道クリアランス

呼吸リハビリテーションの効果に関しての明確なエビデンスはない。しかし、呼吸機能の低

下が進行すると気道クリアランスが低下し、上気道炎や誤嚥などで呼吸器感染を起こした際に去痰困難を生じやすくなる。そのため、気道クリアランスが低下した本症患者には、他の神経筋疾患に準じて咳介助を行う。CPFが270L/分を下回ると、上気道炎などの際に去痰困難を生じやすくなるので、必要に応じて体位ドレナージや用手もしくは器械による咳介助を行う^{6,7)}。在宅で人工呼吸器を使用している患者は、排痰補助装置が保険適用になっている。本症はデュシェンヌ型筋ジストロフィーと比べると、嚥下障害や喉頭機能低下の影響は大きく気道クリアランスが障害されやすいので、早期からリハビリテーションの実施を考慮する必要がある。また、本症患者は自覚症状が乏しいことがあるために、気道感染の際に医療機関への受診が遅れ重篤な状態になる可能性がある。特に呼吸機能が低下した患者には、早めに医療機関を受診するように普段から説明しておく必要がある。

文献

- 1) Aslan GK, Gurses HN, Issever H, et al. Effects of respiratory muscle training on pulmonary functions in patients with slowly progressive neuromuscular disease: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 2014; 28: 573–581
- 2) Ugalde V, Breslin EH, Walsh SA et al. Pursed lips breathing improves ventilation in myotonic muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 472–478
- 3) Nitz J, Burke B. A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy. Physiother Res Int 2002; 7: 228–238
- 4) Kaminska M, Browman F, Trojan DA, et al. Feasibility of lung volume recruitment in early neuromuscular weakness: a comparison between amyotrophic lateral sclerosis, myotonic dystrophy, and postpolio syndrome. Am J Phys Med Rehabil 2015; 94: 677–684
- 5) Matsumura T, Saito T, Fujimura H, et al. Lung inflation training using a positive end-expiratory pressure valve in neuromuscular disorders. Intern Med 2012; 51: 711–716
- 6) Bott J, Blumenthal S, Buxton M, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax 2009; 64 (Suppl 1): i1–i51
- 7) Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. Neurol Clin Pract 2018; 8: 507–520

検索文献数：Cochrane：43、PubMed：189、医中誌：181

採択文献数：Cochrane：0、PubMed：4、医中誌：0

重要な文献はハンドサーチで追加した。

議決結果 可：11 否：0 要修正：1

Ⅱ. 各 論

8. 心臓の障害・不整脈

Background Question 8-1

8. 心臓の障害・不整脈

心臓にはどのような障害が起こるか．どのような検査を受ければよいか

回答

- 伝導障害（房室ブロック，脚ブロック）と心房性の頻脈性不整脈（心房細動，心房粗動）がよくみられる．洞不全症候群，心室頻拍，左室収縮能障害は比較的まれである．
- すべての患者に少なくとも年1回，12誘導心電図検査を行い，定期的にホルター心電図検査，心エコー検査を行う．
- 心電図異常，心機能障害を認めた場合は，循環器専門医へコンサルテーションする．

背景・目的

心伝導障害・不整脈は突然死を含む生命予後に大きな影響を及ぼす合併症であり，定期的な検査が不可欠である．異常があれば循環器専門医へ紹介し，適切な治療を受けられるように配慮する．

解説・エビデンス

本邦における筋強直性ジストロフィー患者の死因は呼吸器関連死が50～60%，心臓関連死が10～15%程度と報告されている¹⁾．突然死は10%程度みられ，その機序には心伝導障害，持続性心室頻拍または心室細動，心臓以外の原因が含まれる²⁾．

不整脈の発生機序のひとつとして，DMPK 遺伝子のCTG リピート数伸長によりSCN5A (sodium voltage-gated channel alpha subunit 5) のスプライシング異常が起こり，Na チャネルが成人型から胎児型へ変容し，心筋の興奮・伝導の異常が起こることが示唆されている³⁾．

CTG リピート数と年齢は，心伝導障害（PR 間隔，QRS 幅）と関連する⁴⁾．CTG リピート数は，総死亡，突然死，伝導障害，ペースメーカー植込み，左室機能障害，上室性不整脈と関連する⁵⁾．骨格筋症状と同様に心臓の障害も加齢とともに時間依存性に進行するので定期的な心電図検査が必要である．また，患者の診察時には，脈拍数のチェックまたは心音の聴取を行い，新たに徐脈やリズム不整を認めた場合は，12誘導心電図で確認する．

心電図は，他のどの検査よりも心臓のイベント発生とよく相関する⁶⁾．よくみられる心電図異常は，1度房室ブロック（28.2～45.0%），左脚前枝ブロック，右脚または左脚ブロック（16.5～19.9%）などの伝導障害と心房細動または心房粗動などの心房性不整脈（5.0～12.5%）であり，頻度は少ないが心室頻拍（非持続性2.2～4.1%，持続性1.0～2.7%），左室収縮能障害（5.1～7.2%）がみられる^{7,8)}．洞調律以外のリズム，PR 間隔 ≥ 240 msec，QRS 幅 ≥ 120 msec，2度または3度の房室ブロックの1つ以上を有することが突然死の予測因子とされている⁷⁾．

ホルター心電図は，12誘導心電図で見逃された心電図異常を診断できるので，定期的に検査

を行うことが望ましい。患者の胸壁皮下に装着する植込み型心臓モニターは、原因を特定できないめまいや失神の診断に用いられる。心エコーは心機能評価に有用である。

本症に最もよくみられる伝導障害はHV時間延長であり、HV時間を測定する唯一の信頼性の高い検査法が心臓電気生理学的検査である。動悸、めまい、失神などの症状のある患者、洞調律以外のリズム、12誘導心電図でPR間隔 ≥ 240 msec、QRS幅 ≥ 120 msecの患者に考慮する^{9,10)}。

文献

- 1) 齊藤利雄, 高橋俊明, 久留 聡ほか. 国内筋ジストロフィー専門入院施設における筋強直性ジストロフィーの医療の変遷 1999~2013 年. 神経治療学 2019; **35**: 561-566
- 2) Wahbi K, Babuty D, Probst V, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. Eur Heart J 2016; **38**: 751-758
- 3) Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, et al. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. Nat Commun 2016; **7**: 11067
- 4) Groh WJ, Lowe MR, Zipes DP. Severity of cardiac conduction involvement and arrhythmias in myotonic dystrophy type 1 correlates with age and CTG repeat length. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; **13**: 444-448
- 5) Chong-Nguyen C, Wahbi K, Algarrondo V, et al. Association between mutation size and cardiac involvement in myotonic dystrophy type 1: an analysis of the DMI-Heart Registry. Circ Cardiovasc Genet 2017; **10**: e001526
- 6) Lau J, Sy R, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: a systematic review of evaluation and management. Intern J Cardiol 2015; **184**: 600-608
- 7) Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. N Engl J Med 2008; **358**: 2688-2697
- 8) Petri H, Vissing J, Witting N, et al. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. Intern J Cardiol 2012; **160**: 82-88
- 9) Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. JAMA 2012; **307**: 1292-1301
- 10) Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2017; **136**: e200-e231

検索文献数 : Cochrane : 15, PubMed : 102, 医中誌 : 175

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 9, 医中誌 : 1

Foreground Question 8-2

8. 心臓の障害・不整脈

徐脈性不整脈に対する予防的なペースメーカー治療は予後 を改善するか **推奨**

推奨

- ① 症状の有無にかかわらず 3 度房室ブロック、高度房室ブロックの患者にペースメーカー治療を行う (推奨グレード 1, エビデンスレベル C)。
- ② PR 時間 ≥ 240 msec, または QRS 幅 ≥ 120 msec の無症状の患者に心臓電気生理学的検査を行い, HV 時間 > 70 msec のとき予防的なペースメーカー治療を考慮する (推奨グレード 2, エビデンスレベル C)。

背景・目的

筋強直性ジストロフィーの伝導障害は、加齢とともに進行する。完全房室ブロック、高度房室ブロックを発症する前に予防的にペースメーカー治療を行うと生命予後が改善するが、海外に比べて本邦ではデバイス治療の実施率が低い。伝導障害を有するが徐脈のない患者に、侵襲を伴う電気生理学的検査、ペースメーカー手術の同意を得ることは簡単ではないが、循環器専門医と連携し、治療の必要性を説明することが重要である。

解説・エビデンス

筋強直性ジストロフィーでは、Na チャネルのスプライシング異常が、不整脈、心伝導障害の発症に関与することが示唆されている¹⁾。

米国の Guideline for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities²⁾ では、本症に合併する 3 度房室ブロックと高度房室ブロックはブロックの部位や症状の有無にかかわらずペースメーカーの適応としている (Class I；有益であるという根拠があり、適応であることが一般に同意されている)。また、1 度房室ブロックを含むすべての房室ブロック、脚ブロックは予測不能の房室伝導障害へ進行することがあるため、症状の有無にかかわらずペースメーカーを考慮してよいとしている (Class IIb；有益であるという意見が少ないもの)。日本循環器学会の「不整脈非薬物治療ガイドライン」³⁾ では、進行性の神経筋疾患に伴う高度または 3 度房室ブロックに対し、ペースメーカー治療を推奨している (Class I)。ペースメーカーは、徐脈性不整脈による突然死を予防するが、ペースメーカー植込み患者においても突然死がみられ、持続性心室性頻拍、心室細動、不整脈以外の原因による突然死もあると考えられる⁴⁾。植込み型除細動器は理論的には頻脈性不整脈を含むすべての致死性不整脈に対応可能であるが、コストや合併症を考慮するとペースメーカーとは適応を区別すべきである。

本症では、加齢とともに心伝導障害が進行し、心臓関連死、突然死の主な原因が心伝導障害による徐脈性不整脈と考えられていることから、予防的なペースメーカー植込みが推奨される。

Wahbi らは、PR 間隔 >200 msec、または QRS 幅 >100 msec の患者を対象に、心臓電気生理学的検査を行い HV 時間 >70 msec の患者に予防的にペースメーカ治療を行った群と心電図で高度房室ブロックを認めたときにペースメーカ治療を行った群を比較した。その結果、HV 時間 >70 msec で予防的ペースメーカ治療した群の生存率が高く、突然死が少なかった⁵⁾。Laurent らは本症患者 100 例に心臓電気生理学的検査を行い、HV 時間 >70 msec の患者 49 例に予防的なペースメーカ治療を行った⁶⁾。ペースメーカ植込みを行った 1 例に突然死がみられたが、頻脈性不整脈は認められず、心臓以外の原因が考えられた。一方、完全房室ブロックは 20 例にみられ、19 例はペースメーカ植込み例であった。洞調律以外のリズム、PR 時間 ≥ 240 msec、QRS 幅 ≥ 120 msec、2 度または 3 度の房室ブロックは突然死の危険因子と考えられる⁷⁾。ハイリスクの患者に心臓電気生理学的検査を行い、HV 時間 >70 msec であればペースメーカ治療を考慮する⁸⁾。しかし、実臨床では無症状の患者に、侵襲を伴う心臓電気生理学的検査、ペースメーカ治療の必要性を理解させ、同意を得ることは必ずしも容易ではない。

文献

- 1) Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, et al. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun* 2016; 7: 11067
- 2) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: e1-e62
- 3) 栗田隆志, 野上昭彦. 不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami191120.pdf
(2020年8月7日閲覧)
- 4) Wahbi K, Babuty D, Probst V, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur Heart J* 2016; 38: 751-758
- 5) Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012; 307: 1292-1301
- 6) Laurent V, Pellioux S, Corcia P, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. *Intern J Cardiol* 2011; 150: 54-58
- 7) Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008; 358: 2688-2697
- 8) Lau J, Sy R, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: a systematic review of evaluation and management. *Intern J Cardiol* 2015; 184: 600-608

検索文献数：Cochrane：6、PubMed：296、医中誌：13

採択文献数：Cochrane：0、PubMed：6、医中誌：0

重要な文献はハンドサーチで追加した。

議決結果 可：13 否：0

Foreground Question 8-3

8. 心臓の障害・不整脈

頻脈性不整脈の治療を行うと予後や自覚症状が改善するか **推奨**

推奨

- ①心房細動，心房粗動に対し，適応を満たす場合にカテーテルアブレーションを考慮する（**推奨グレード 2，エビデンスレベル C**）。
- ②dual chamber pacemaker 植込み患者の心房オーバードライブ・ペースング機能を ON にする（**推奨グレード 2，エビデンスレベル C**）。
- ③心室細動，持続性心室頻拍に対し，適応を満たす場合に植込み型除細動器（ICD）治療を考慮する（**推奨グレード 2，エビデンスレベル C**）。
- ④心筋 Na チャネル遮断作用のある抗不整脈薬は他に治療方法がない場合に慎重に使用する。心電図で伝導障害を認める患者には使用すべきでない（**推奨グレード 1，エキスパートオピニオン**）。

背景・目的

近年，不整脈治療においては非薬物治療の進歩が著しく，薬物治療は生命の危険性のない不整脈の症状改善目的に限定されつつある。筋強直性ジストロフィーでは，Na チャネル遮断作用のある抗不整脈薬は伝導障害を顕在化，悪化させる危険性があり，安易に投与せずに循環器専門医に相談することが望ましい。

解説・エビデンス

筋強直性ジストロフィーにおける心房粗動の有病率は 8.5%と報告されている。心原性脳塞栓を合併することがある。治療のために投与した抗不整脈薬により高度の徐脈になることがある。発作性心房粗動，発作性心房細動で，頻拍停止時に洞停止による心停止を認めることがあり（洞不全症候群 3 型），心停止の長さや症状によりペースメーカを考慮する。持続性心房粗動に対するカテーテルアブレーション治療は，薬物治療，または心房ペースングと比較して再発率が低い¹⁾。

ペースメーカ植込み症例において，心房ペースングの頻度が低く，心室ペースングの頻度の高い患者に発作性心房細動の頻度が高く，持続時間が長かった²⁾。ペースメーカ植込み症例において心房オーバードライブ・ペースング機能を ON の設定にすると発作性心房細動の頻度が減少する³⁾。心房ペースング部位の比較では右心耳と Bachmann 束で発作性心房細動の頻度に差はなかった⁴⁾。

1,388 例の後ろ向き研究⁵⁾で，持続性心室頻拍が 26 例 (2.3%) に認められ，Cox 回帰分析による予測因子は非持続性心室頻拍のみであった。39 例 (3.6%) の突然死があり，うち 9 例は持続性

心室頻拍であった。心室性頻脈性不整脈に対する植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator : ICD) の適応は日本循環器学会の「不整脈非薬物治療ガイドライン」⁶⁾ に準ずる。筋強直性ジストロフィーでは ICD は QRS 幅の広い例、心房の頻脈性不整脈合併例に有益であるとの報告がある⁷⁾。

頻脈性不整脈に対する抗不整脈薬は、心機能がよく、不整脈の自覚症状が強い患者に限って慎重に使用すべきである。本症では、心筋の Na チャネルのスプライシング異常が不整脈と伝導障害の機序のひとつであることが示唆されている⁸⁾。ミオトニーの治療に使われる Na チャネル遮断薬のプロカインアミド投与下での心臓電気生理学的検査で致死性不整脈が誘発されたとの報告がある⁹⁾。一般的に、Na チャネル遮断作用のある抗不整脈薬が不整脈のある患者の生命予後を改善するというエビデンスはなく、心筋梗塞後の心室期外収縮に対してフレカイニドは生命予後を悪化させたという報告がある¹⁰⁾。本症患者に対する Na チャネル遮断薬の使用は、特に不整脈による自覚症状のない患者、心電図で伝導障害を認める患者では避けるべきである。

文献

- 1) Wahbi K, Sebag FA, Lellouche N, et al. Atrial flutter in myotonic dystrophy type 1: patient characteristics and clinical outcome. *Neuromuscul Disord* 2016; **26**: 227-233
- 2) Russo V, Rago A, Papa AA, et al. Does a high percentage of right ventricular pacing influence the incidence of paroxysmal atrial fibrillation in myotonic dystrophy type 1 patients? *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 2013; **71**: 1147-1153
- 3) Nigro G, Russo V, Rago A, et al. Right atrial preference pacing algorithm in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation in myotonic dystrophy type 1 patients: a long term follow-up study. *Acta Myologica* 2012; **31**: 139
- 4) Nigro G, Russo V, Politano L, et al. Does Bachmann's bundle pacing prevent atrial fibrillation in myotonic dystrophy type 1 patients? A 12 months follow-up study. *Europace* 2010; **12**: 1219-1223
- 5) Wahbi K, Babuty D, Probst V, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur Heart J* 2016; **38**: 751-758
- 6) 栗田隆志, 野上昭彦. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami191120.pdf
(2020 年 8 月 7 日閲覧)
- 7) Bhakta D, Shen C, Kron J, et al. Pacemaker and implantable cardioverter: defibrillator use in a US myotonic dystrophy type 1 population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; **22**: 1369-1375
- 8) Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, et al. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun* 2016; **7**: 11067
- 9) Otten RF, Scherschel JA, Lopshire JC, et al. Arrhythmia exacerbation after sodium channel blockade in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 901-902
- 10) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; **324**: 781-788

検索文献数 : Cochrane : 3, PubMed : 84, 医中誌 : 58

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 8, 医中誌 : 0

重要な文献はハンドサーチで追加した。

議決結果 可 : 12 否 : 0

Ⅱ. 各 論

9. 嚥下障害・消化管・歯科学的問題

Foreground Question 9-1

9. 嚥下障害・消化管・歯科学的問題

定期的に嚥下評価することで、嚥下障害による窒息や肺炎を予防できるか **推奨**

推奨

- ①嚥下障害の合併頻度は高いが、自覚に乏しい。嚥下障害は窒息や肺炎の原因となるため、定期的に嚥下を評価する(**推奨グレード 1, エビデンスレベル D**)。
- ②呼気流速の低下は気道からの異物排出の障害になるため、嚥下評価に併せて呼吸機能を評価することは有用である(**推奨グレード 1, エビデンスレベル D**)。
- ③窒息や肺炎の予防には、個々の患者の嚥下機能に応じた介入が必要である。患者のQOLに配慮しつつ、口腔ケア、食形態調整、摂食嚥下リハビリテーション、代替栄養法の導入などを行う(**推奨グレード 2, エビデンスレベル D**)。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) の死因は、誤嚥性肺炎と呼吸不全がそれぞれ 72 人中 16 人 (22%) と多く、誤嚥性肺炎・窒息による死亡は、座位保持可能だった DM 患者 25 人中 9 人 (36%)、座位保持不可能だった DM 患者 32 人中 8 人 (25%) に発生した¹⁾。すなわち、嚥下障害は DM 患者の予後に影響し、ADL がよい患者にも合併しうる障害である。しかしながら、嚥下障害が出現する時期を同定することは難しく、その予防についてのエビデンスはない²⁾。早い時期から嚥下障害の合併について注意し、適切な介入を行うことが重要である。

解説・エビデンス

1. 嚥下障害の合併頻度

DM 患者 556 人の調査では、嚥下障害は患者全体の 48.2% (254/527) に合併しており、ミオトニーがない患者に比べて、中等度、もしくは重度のミオトニーがある患者は、嚥下障害の合併頻度が高かった〔嚥下障害合併頻度：ミオトニーなし 114 人中 25 人 (21.9%)、中等度のミオトニー 302 人中 146 人 (48.3%)、重度のミオトニー 101 人中 77 人 (76.2%)〕。なお、この調査では、ミオトニーの重症度は、移動能力や疲労感の程度と有意に相関した³⁾。ミオトニーがある患者は、全般に症状が強く、嚥下障害の合併に注意が必要である。

DM 患者 101 人の調査では、頻繁なむせ 72%、喉での食べ物の通りづらさ 69%、少量ずつの飲み込み (分割嚥下) 45%、一口量の低下 42% を訴えた⁴⁾。しかしながら、患者のなかには、これらの症状が嚥下障害によるものと考えず、症状を訴えない者がいるため、医療者は嚥下障害の合併を疑い、問診などで積極的に確認することが望ましい。

2. 嚥下障害を合併した患者の特徴

DM 患者 71 人の臨床像の評価では、嚥下障害がある患者 61 人は嚥下障害がない患者 10 人に比べて、疾患の重症度 (muscular impairment rating scale : MIRS) が高く、構音障害の合併が多く、そして随意的咳が十分にできないなどの特徴があった⁵⁾。また、嚥下では、舌、口唇・咀嚼筋の筋力低下、喉頭挙上の低下、口腔での食物のクリアランスの低下、食塊形成不良が特徴であった。嚥下障害がある患者と嚥下障害がない患者は、平均年齢は 36 歳と 47 歳で、嚥下障害のある患者のほうが有意に若く、体格指数 (body mass index : BMI) の平均は 25 と 26 で有意差がなかった⁵⁾。すなわち、嚥下障害を合併した DM 患者は、より重度の運動障害が有り、嚥下にかかわる様々な部位に異常が現れている。そして、年齢が若くても、体重減少が目立たなくとも嚥下障害を合併しうることには注意する必要がある。

3. 嚥下障害の評価

健常者 60 人と DM 患者 18 人を対象とした嚥下造影検査では、DM 患者は健常者に比べて、嚥下にかかわる運動全体が遅れ、嚥下反射惹起の遅れも認められた。また、食物通過時間や食道入口部の開大時間が延長した。嚥下造影検査の側面像では、咽頭腔の面積が最大収縮時と安静時で差がないほど誤嚥のリスクがあった⁶⁾。DM 患者 47 人 (成人 29 人、小児 13 人、先天性 5 人) を対象とした嚥下造影検査の所見は、咽頭収縮の低下 87%、梨状陥凹の残留 85%、咽頭に送り込んでからの嚥下の繰り返し (複数回嚥下) 64%、喉頭蓋谷の残留 47%、嚥下反射惹起の遅れ 47%、嚥下前誤嚥 6%、嚥下中誤嚥 30%、嚥下後誤嚥 13% であった⁴⁾。

DM 患者 45 人と健常者 10 人を対象とした嚥下内視鏡検査では、MIRS がよい患者であっても、すべての評価項目で患者群の検査所見が悪く、MIRS が悪い患者は、よい患者に比べて、喉頭蓋谷の残留や嚥下反射惹起の遅れが多かった⁷⁾。

一般に、食物が咽頭に送り込まれてから嚥下反射惹起までのタイミングの遅れや喉頭挙上の遅れ、食道入口部の開大不全などは誤嚥の原因となりうる。また、咽頭収縮力の低下は咽頭クリアランスを低下させ、窒息の原因になりうる。これらの所見を評価するために、嚥下造影検査や嚥下内視鏡が有用であると推察される。

呼気流速が低下すると、誤嚥し、咳嗽反射が惹起されても、気道に入った異物を排出するのが困難になる。DM 患者では、しばしば呼吸筋の障害が現れるため、定期的に呼吸機能を評価し、呼気流速を確認することは有用である。

4. 嚥下障害への介入

嚥下障害への介入については十分なエビデンスがない。服薬治療では、嚥下障害を認めた DM 患者 2 人にフェニトイン 200mg/日 (保険適用外) を投与し、その 2 週後の嚥下造影検査で口腔から咽頭への送り込みの改善と咽頭クリアランスの改善、そして食道下部で造影剤の停留時間の短縮が認められたという報告がある⁸⁾。

嚥下障害の程度に応じて、口腔ケア、食形態調整、摂食嚥下リハビリテーション、代替栄養法の導入などを行うことが望ましい。しかしながら、原疾患のため嚥下関連筋群の筋力強化は困難で、姿勢調整も難しい。頸部前屈位を矯正すると、咽頭での液体の通過速度が上がり、誤嚥することがある。飲み込みやすい姿勢を患者自身に確認し、食事の様子を観察する。誤嚥の予防としてとろみをつけると、その粘性のため咽頭残留が多くなることがある。適度な粘性と凝集性をつけるようにする。異なる形態の食物を交互に嚥下する交互嚥下は、一般には咽頭残

留の除去に有利である^{a)}。咽頭に固形物の残留が多いDM患者が、続けて液体を嚥下すると誤嚥することがあるので、食事の様子を観察する。頸部回旋によって咽頭での食物の通過がよくなる^{a)}ことがある。無理のない程度に頸部を回旋させて嚥下するように指導する。また、梨状陥凹の残留は、嚥下後に頸部を回旋させて空嚥下すると除去できることがある^{a)}。DM患者の咽頭残留は両側に認められることが多いため、左右それぞれに頸部回旋し空嚥下するように指導する。摂食スピードが速い場合は十分に食物を咀嚼できておらず、窒息するリスクがある。摂食スピードの指導や声掛けでペースングするなどして対応する(エキスパートオピニオン)。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

DM患者の嚥下障害の程度は様々で、どのような異常所見が窒息や肺炎の原因となるかわかっていない。検査で異常を認めたからといってすぐに経口摂取を中止するのではなく、患者の状態や経過、そしてQOLを配慮し、総合的に判断する。

文献

- 1) 齋藤由扶子, 本田 仁, 松岡幸彦. 筋緊張性ジストロフィーの機能予後と死因. 臨床神経学 1995; **35**: 1489–1491
- 2) Pilz W, Baijens LW, Kremer B. Oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. Dysphagia 2014; **29**: 319–331
- 3) Wood L, Cordts I, Atalaia A, et al. The UK Myotonic Dystrophy Patient Registry: facilitating and accelerating clinical research. J Neurol 2017; **264**: 979–988
- 4) Willaert A, Jorissen M, Goeleven A. Swallowing dysfunction in myotonic dystrophy: a retrospective study of symptomatology and radiographic findings. B-ENT 2015; **11**: 249–256
- 5) Andrenelli E, Galli FL, Gesuita R, et al. Swallowing impairments in Amyotrophic lateral sclerosis and myotonic dystrophy type 1: looking for the portrait of dysphagic patient in neuromuscular diseases. Neuro Rehabil 2018; **42**: 93–102
- 6) Leonard RJ, Kendall KA, Johnson R, et al. Swallowing in myotonic muscular dystrophy: a videofluoroscopic study. Arch Phys Med Rehabil 2001; **82**: 979–985
- 7) Pilz W, Baijens LW, Passos VL, et al. Swallowing assessment in myotonic dystrophy type 1 using fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES). Neuromuscul Disord 2014; **24**: 1054–1062
- 8) 村橋 真, 澁谷誠二, 高橋丈二ほか. 筋強直性ジストロフィーの嚥下障害に対する phenytoin の効果—Videofluorography による検討. 神経治療学 2001; **18**: 163–167

参考にした二次資料

- a) 日本摂食嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会. 訓練法のまとめ(2014版). 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌 2014; **18**: 55–89

検索文献数: Cochrane: 7, PubMed: 76, 医中誌: 73

採択文献数: Cochrane: 5, PubMed: 12, 医中誌: 5

重要な文献はハンドサーチで追加した。

議決結果 可: 12 否: 0

Foreground Question 9-2

9. 嚥下障害・消化管・歯科学的問題

嚥下障害に対する代替栄養法は予後を改善するか **推奨**

推奨

- ①代替栄養法を導入した患者の平均生存年齢は、導入しなかった患者よりも高い。また、代替栄養法は栄養状態を改善しうる（**推奨グレード2，エビデンスレベルD**）。
- ②嚥下障害が現れた時期には、代替栄養法についての十分な説明を行い、適宜、患者の意思を尊重したうえで、代替栄養法の導入を検討する（**推奨グレード2，エビデンスレベル該当なし**）。

背景・目的

嚥下障害による臨床的な問題には、誤嚥性肺炎の発症や窒息の発生だけでなく、栄養失調がある。嚥下障害のために経口摂取が困難になった場合、代替栄養法によって栄養管理を行うことが望ましい。代替栄養法は、経皮的内視鏡下胃瘻造設術や中心静脈栄養、経鼻経管栄養があり、近年、胃瘻による栄養管理が主流になりつつある。

解説・エビデンス

1. 代替栄養法導入の時期と予後

胃瘻造設した筋強直性ジストロフィー（DM）患者40人の調査では、胃瘻造設した年齢は平均54.5歳、呼吸状態は、自発呼吸が33%、非侵襲的陽圧換気療法が17%、気管切開下人工呼吸が50%であった。胃瘻造設の主な理由として、嚥下障害が95%、反復する呼吸器感染もしくは呼吸不全が23%、栄養失調が5%であった。胃瘻造設後の変化として、栄養失調の改善69%、介護負担の軽減28%、呼吸機能の改善25%、嚥下機能の改善と消化器症状の改善がそれぞれ9%であった¹⁾。嚥下障害のため気道管理や栄養管理が難しい場合には、代替栄養法の導入によって、栄養状態は改善し、ときに呼吸機能や嚥下機能も改善する。

DM患者51人の、9年間の観察研究では、24人が死亡（死亡時年齢 56.5 ± 5.3 歳）し、13人が代替栄養法（経鼻経管栄養12人、胃瘻1人）を導入していた。代替栄養導入群と非導入群を比較すると、導入群は平均生存期間 67.9 ± 0.3 歳で、非導入群の 61.6 ± 2.1 歳よりも有意に延長し、導入後の平均生存日数は 856 ± 196.3 日であった²⁾。代替栄養法の導入によって、平均生存年齢は延長することが期待できるが、代替栄養法導入後の生存日数は個人差があることに留意する。

胃瘻による栄養管理が肺炎予防に寄与するというエビデンスはない³⁾。いずれの代替栄養法も、唾液誤嚥などによる誤嚥性肺炎を予防できないことを十分に説明し、患者の意思を尊重したうえで、代替栄養法の導入を検討する必要がある。

2. 胃瘻造設に対する満足度

胃瘻造設に対する DM 患者の満足度は必ずしも高くなく、胃瘻造設して「良かった」28%、「どちらかといえば良かった」10%、「どちらかといえば悪かった」5%、「悪かった」57%であった。一方、胃瘻造設したデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者 77 人は、胃瘻造設して「良かった」72%、「どちらかといえば良かった」24%、「どちらかといえば悪かった」0%、「悪かった」4%であった¹⁾。胃瘻による栄養管理によって栄養障害の改善は見込めるものの、患者の満足度が上がるとは限らないことに留意し、胃瘻造設を行うかどうか検討する必要がある。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

一般に、呼吸状態や栄養状態が悪化した患者への胃瘻造設術はリスクを伴う。適切な時期に胃瘻造設するために、早くから胃瘻について説明しておくことが望ましい。

文献

- 1) Mizuno T, Komaki H, Sasaki M, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Japanese muscular dystrophy patients. *Brain Dev* 2012; **34**: 756-762
- 2) 横山照夫, 高橋倫子, 土屋一郎ほか. 筋強直性ジストロフィーの経管栄養の長期予後. *臨床神経学* 2006; **46**: 119-121

参考にした二次資料

- a) 日本耳鼻咽喉科学会. 嚥下障害診療ガイドライン 2018 年度版, 金原出版, 東京, 2018

検索文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 16, 医中誌 : 60
採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 2, 医中誌 : 5
重要な文献はハンドサーチで追加した。
議決結果 可 : 12 否 : 0

Background Question 9-3

9. 嚥下障害・消化管・歯科学的問題

下部消化管の異常にはどのように対処するか

回答

- 便秘の合併頻度は高い。治療には生活習慣の改善、下剤の使用や浣腸などを行う。
- 下部消化管の評価のため、定期的に腹部 X 線写真を撮影し、腸内のガスや便塊などを確認する。
- 便秘がない患者であっても、また ADL が保たれている患者であっても、巨大結腸や腸閉塞などは発生しうる。その原因は明らかでない。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) 患者ではしばしば下部消化管の異常を認め、そのなかでも巨大結腸や腸閉塞はときに死にいたるため、見落としとしてはならない合併症である。

解説・エビデンス

1. 便秘

DM 患者 913 人の調査では、頻度の高い消化器症状は、嚥下障害 55%，胃食道逆流症 38%，便秘 33%とされ、治療が必要な消化器症状は、胃食道逆流症 22.5%，便秘 4.8%，下痢 1.6%である¹⁾。また、DM 患者 40 人の調査においても、腹痛 55%，嚥下障害 45%，嘔吐 35%，下痢 33%，便失禁 30%である²⁾。

DM 患者に下部消化管の合併症が多い原因として、腸管の運動の障害や排便にかかわる筋肉の筋力低下があると推察される。DM 患者は消化管通過時間が著しく延長しているため、毎日排便がある患者であっても、頻回に少量ずつ排便しているだけで十分に排泄しきれていない。そのため残便が多く、便秘になっている。定期的に腹部 X 線写真を撮影し、腸内のガスや便塊などを確認することが望ましい。

一般に慢性便秘症に対しては、適切な食事や運動、腹壁マッサージ、プロバイオティックス（適切な量を摂取したときに有用な効果をもたらす生きた微生物のこと）による腸内細菌のバランス改善、浸透圧性下剤、刺激性下剤の屯用、浣腸、座薬、摘便、逆行性洗腸法などが推奨される³⁾。DM 患者に対するエビデンスは乏しいが、適宜、必要な治療を選択する。

2. その他の下部消化管の異常

DM 患者では、慢性偽性腸閉塞や巨大結腸症の報告が散見される^{3~7)}。慢性偽性腸閉塞は、消化管の運動障害のために物理的な閉塞がないにもかかわらず腸閉塞になり、下痢や便秘、腹痛、悪心、嘔吐を慢性的に繰り返す。DM では、年齢を問わず、消化管症状を訴えない患者でも慢性偽性腸閉塞を合併しうる。

巨大結腸症は、物理的な閉塞がないにもかかわらず大腸が拡張し、排便障害や腹部膨満などをきたす。DM と診断されるよりも前に、巨大結腸症や S 状結腸捻転がみつかることがある。腹部 X 線写真で腸内のガスや便塊など確認し、下剤や浣腸などで治療する。

【回答を臨床に用いる際の注意点】

便秘の改善と摂取する食物繊維の量は必ずしも相関せず、食物繊維の摂取が便秘に有効であるのは摂取量が不足している場合のみとの指摘がある^{a)}。DM 患者に対するエビデンスはないが、腸管運動が障害されていることに留意し、過剰な食物繊維摂取は控えるようにする。

文献

- 1) Hilbert JE, Barohn RJ, Clemens PR, et al. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurology* 2017; **89**: 1348–1354
- 2) Ronnblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol* 1996; **31**: 654–657
- 3) Fuger K, Barnert J, Hopfner W, et al. Intestinal pseudoobstruction as a feature of myotonic muscular dystrophy. *Z Gastroenterol* 1995; **33**: 534–538
- 4) Glaser AM, Johnston JH, Gleason WA, et al. Myotonic dystrophy as a cause of colonic pseudoobstruction: not just another constipated child. *Clin Case Rep* 2015; **3**: 424–426
- 5) 三好 甫, 吉田順一, 後藤幾生ほか. 巨大結腸を伴った筋緊張性ジストロフィーの 2 症例. *臨床神経学* 1986; **26**: 1017–1022
- 6) Brunner HG, Hamel BC, Rieu P, et al. Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. *J Med Genet* 1992; **29**: 791–793
- 7) 佐々木春喜, 田代邦雄, 宮崎 保. 巨大結腸症による S 状結腸捻転症を合併した myotonic dystrophy の 1 例. *日本内科学会雑誌* 1984; **73**: 1195–1200

参考にした二次資料

- a) 慢性便秘の診断・治療研究会(編). 慢性便秘症診療ガイドライン 2017, 南江堂, 東京, 2017

検索文献数: Cochrane: 0, PubMed: 14, 医中誌: 14

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 4, 医中誌: 5

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Background Question 9-4

9. 嚥下障害・消化管・歯科学的問題

口腔内の特徴にはどのようなものがあるか

回答

- 歯並びや噛み合わせの異常、高口蓋を伴うことが多く、特に開咬の発現頻度が高い。
- 咬筋および舌筋の筋力低下による咀嚼障害を生じ、食塊の移送にも問題をきたす。
- 口腔内の清掃状態が不良となることが多く、デンタルプラークの滞留がみられ、齲蝕、歯周病の罹患率が高い。筋機能の低下による顎関節脱臼が生じやすい。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) 患者には数多くの歯科的問題点がある。列挙すれば、不正咬合・歯列不整、咀嚼筋筋力低下により咀嚼障害を呈する。また咀嚼関連筋の筋力低下により習慣性顎関節脱臼が生じる場合がある。高口蓋などの形態異常、鼻咽腔閉鎖不全、舌萎縮・機能障害、嚥下関連筋の筋力低下により、嚥下機能にも重大な影響を及ぼす。また、歯列不整や清掃能力低下などが齲蝕や歯周疾患など深刻な口腔衛生低下を招く。

解説・エビデンス

DM 患者の不正咬合は、本症患者の 35%¹⁾ にみられる症状であり、その多くが前歯・小白歯部の歯が噛み合わない開咬 (open bite) と呼ばれる状態を呈する。

また、咀嚼筋を含む上下顎骨の垂直的な劣成長と、疾患の影響を受けにくい上下顎骨の前方への水平的成長は、不正咬合の発現に密接に関与する可能性が示されている²⁾。顎骨の垂直的な劣成長により左右の犬歯 1 点のみのような咬合接触となり、上下の歯の接触面積が減少することで³⁾、結果として咀嚼機能の著しい低下⁴⁾ がもたらされる。歯列不整を主訴に歯科受診し、外科矯正治療をされてから DM の診断がされるような場合も報告されており、重度の骨格性不正咬合に関しては、背景に疾患の影響がある可能性は考慮されるべきである。

また、DM 患者においては、咀嚼筋を中心とした筋力の低下が認められ、他の顎顔面周囲の筋と比較し、咬筋、内側翼突筋、舌筋に著しい萎縮を認める³⁾。咬筋および内側翼突筋は咀嚼筋と呼ばれるもので、その萎縮は咀嚼障害に関連し、舌筋の萎縮は食塊の移送に悪影響を及ぼす。

DM 患者は一般に口腔衛生が不良で、齲蝕、あるいは歯周疾患が多く、歯の喪失も多い。この齲蝕多発の原因として、歯列不整および口腔諸筋の協調不良による口腔クリアランスの低下、多量のショ糖摂取傾向、ブラッシング能力の低さがあげられる⁴⁾。

顎関節は、閉口筋群 (咬筋、側頭筋、内側翼突筋) によって関節窩内に維持されている。これらの筋群は、前述のとおり疾患による筋萎縮の影響を受けやすい。閉口筋の顕著な筋萎縮のため、DM 患者では日常的に開口状態であることが多く、顎関節脱臼が生じやすい。さらに、一度脱臼が生じると、顎関節周囲靱帯も損傷するため、脱臼が習慣的に生じてしまうことが多い。

文献

- 1) 中村広一, 川井 充. 筋強直性ジストロフィー患者の歯科的問題点について. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィー患者の QOL の向上に関する総合的研究, 1999: p.403-406
- 2) Kiliaridis S, Katsaros C. The effects of myotonic dystrophy and Duchenne muscular dystrophy on the orofacial muscles and dentofacial morphology. Acta Odontol Scand 1998; **56**: 369-374
- 3) 佐々木俊明. 厚生労働省精神・神経疾患研究費・筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合研究班. 筋ジストロフィーと摂食・嚥下障害, 2001: p.33-40
- 4) Engvall M, Birkhed. Oral sugar clearance and other caries-related factors in patients with myotonic dystrophy. Acta Odontol Scand 1997; **55**: 111-115

検索文献数 : Cochrane : 11, PubMed : 41, 医中誌 : 109

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 11, 医中誌 : 7

Foreground Question 9-5

9. 嚥下障害・消化管・歯科学的問題

口腔ケアおよび歯科治療を行ううえでの注意すべきことは何か **推奨**

推奨

- ①適切な日常的な口腔ケアを行い、定期的な歯科検診を受けることが望ましい。歯科医療者による口腔ケアも考慮する。非経口摂取患者に対しても口腔ケアは必要である(推奨グレード1, エビデンスレベルD)。
- ②口腔ケアおよび歯科治療に際しては、嚥下機能の低下にも配慮し、頻回の吸引などの対策が必要である(推奨グレード2, エビデンスレベルD)。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー(DM)患者においては、上肢の筋力低下により、口腔の自己清掃が困難もしくは不可能である場合が多く、口腔環境の維持・改善において、口腔ケアと定期的な歯科検診が必要となる。

解説・エビデンス

DM患者では、BQ 9-4で論じたように数多くの歯科の問題点がある。口腔衛生不良に伴い、齲蝕や歯周疾患が多発するが、齲蝕、歯周疾患に対する歯科治療を行うにあたって、嚥下障害に伴う注水困難により、治療介入を積極的に行うことができない場合が多い。そのため、日常的な口腔ケア、定期的な歯科検診を行うことが重要となる。歯列不整により、日常的な口腔ケアにおいてアプローチが困難な部分が存在する可能性があるため、歯科医療者の介入が望ましい。口腔ケア時には、筋機能の低下により顎関節脱臼を生じやすい特徴にも留意し、過度な開口は避けるべきである。

歯科治療を依頼する場合、患者の嚥下機能・呼吸機能・心機能の情報だけでなく、治療の間に保持できる体位や開口障害についても情報提供することが望ましい¹⁾。

病状が進行すると、嚥下障害により、歯科治療における注水処置だけではなく、日常の口腔ケアに際しても、水分の咽頭への流入に留意し、頻回の吸引などを行う必要がある。呼吸機能が低下している患者は、唾液や処置時の水分の吸引を確実に行うように依頼し、誤嚥によって呼吸不全が悪化しないように注意喚起する必要がある。特に、呼吸機能低下の強い症例では、処置中にSpO₂モニタリングを考慮する。気管切開後のDM患者に対する口腔ケアにおいては、特に咽頭への水分の流入に対して注意しながら口腔ケアを行い、カフ圧の調整なども必要に応じて行う必要がある。

不整脈や心不全が問題となる患者に対しては、歯科局所麻酔は可及的に避けることが望ましいが、必要に迫られた場合には、エピネフリンの影響が少ないシタネスト-オクタプレシンもし

Ⅱ. 各論

くはスキन्दネストを麻酔薬として使用することが望ましい。重度の不整脈や心不全の場合、心電図モニターが必要となる場合がある。

文献

- 1) 松村 剛. 筋ジストロフィーの臨床現場における歯科学的問題. 医療 2007; 61: 781-785

検索文献数 : Cochrane : 14, PubMed : 61, 医中誌 : 83

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 4, 医中誌 : 0

議決結果 可 : 11 否 : 0 要修正 : 1

Ⅱ. 各 論

10. 中枢神経障害

Background Question 10-1

10. 中枢神経障害

中枢神経障害の特徴はどのようなものか

回答

- 中枢神経障害に関連するとされる症状としてよくあげられるものには、①認知機能障害 (cognitive impairment)、②うつ (depression)、③日中の過度の眠気 (excessive daytime sleepiness : EDS)、④易疲労性 (fatigue) がある。
- これ以外にも、中枢神経障害が関与しているものとして嚥下機能障害、呼吸調節障害などがあげられる。

背景・目的

筋強直性ジストロフィーは多臓器がおかされる疾患であり、認知機能低下や意識障害を進行期にきたすことは古くから教科書の記載がある。また、認知機能障害のために在宅療養への移行・維持に支障をきたす症例が存在する。本症における認知機能障害の存在を医療スタッフが認識することが、患者への対応を変化させ患者および家族へのケアを改善し、さらに医療提供側のメンタルヘルス面へも影響しうる可能性があるため、可能な限り正確な評価とこれに基づくケア計画を立てる必要がある。このためには、どのような認知機能障害が起こるかをしておくことが有用と思われ、以下に可能な限り記載する。なお、顔面筋の筋力低下や表情筋の弛緩のために、実際よりもインテリジェンスが低い印象を周囲に与えてしまう可能性も念頭に置くべきである¹⁾。

解説・エビデンス

中枢神経障害も患者本人が愁訴として訴えることは少なく、医療提供側がその存在を疑って検索してはじめて判明することのほうが多い。症状を自覚しにくいことが本疾患の特徴ともいえる。訴えを待つ方針では対応がうまくいかない場合がある。この点を医療提供側が認識して対応することが重要であり、患者の認知特徴と出現が予測される問題を考えておくことは、支援策の構築において意味がある。そこで現在知られている病態について以下に述べていく。

先に、回答文で触れた4つの問題以外で触れておくべきものについて述べる。

アパシーの頻度は高く、海外では39.5%とする報告がある。本邦における59例の調査では1SD (standard deviation) を超える異常が59%、2SD を超える異常が22%に見出されている²⁾。海外論文では自閉傾向について強調するものもあるが³⁾、本邦における多数例の検討では1SD を超える異常が30%、2SD を超える異常が13%とされている²⁾。パーソナリティの特徴として回避的人格 (avoidant personality) が多いとされるが、強迫的、および受動的攻撃性人格 (obsessive-compulsive, and passive-aggressive personality) も報告されている。ときに対応に苦勞し精神科へのコンサルトを必要とするような非常に強い精神症状を経験することがある。

1. 認知機能障害 (cognitive impairment)

40 論文 1,122 症例からなるメタアナリシスにおいて、すべての cognitive domain について何らかの異常の報告があるとされている⁴⁾。ただし、この報告では同時に発症年齢や調査時年齢により大きな差があること、ある領域にウエイトがより大きい認知特徴を持つ症例群が存在することを否定するものではないとも述べられている。日本における最も多数例の検討報告では、注意機能・作業記憶・実行機能・処理速度の低下が特に目立つが、視空間認知に異常を呈する例もあるとされている²⁾。

2. うつ (depression)

海外での頻度は 32%あるいは 50%などと報告されている。本邦における 60 例での調査では、1SD を超える異常が 47%、2SD を超える異常が 23%とされている²⁾。

うつの程度は比較的軽いことが多く、大うつ病はまれとされ⁵⁾、眠気や易疲労性に関連した因子とともに負の身体イメージや身体的愁訴に関連したスコアに異常が多く、進行期よりも早期でスコアが悪いとされる。

3. 日中の過度な眠気 (excessive daytime sleepiness : EDS)

海外の報告での頻度は、33.1%から 80%などと様々だが高い。59 例における本邦での検討では、Epworth Sleepiness Scale (ESS) が 31%で 1SD を超え、5%で 2SD を超えると報告されている²⁾。配偶者に尋ねると通常では眠らないような場所とタイミングで睡眠に陥ることがよく観察されるとされている⁶⁾。EDS そのものは「うつ」や高炭酸ガス血症でも起こりうるため、呼吸機能のチェックやレストレスレッグス症候群の症状の確認が必要である¹⁾が、本症の眠気はこれらだけで説明するのは困難である⁷⁾。ときに易疲労性とオーバーラップするなど区別し難い場合もありうるので、適切な問診と ESS 評価を行い、必要に応じてポリソムノグラフィーを含めた睡眠検査や、睡眠の専門家への相談も検討すべきである (BQ 7-1, FQ 7-2 も参照のこと)。

4. 易疲労性 (fatigue)

海外での頻度は約 50%から 90.8%などと報告されている。本邦における 59 例での検討では、46%で 1SD を超え、15%で 2SD を超えていた²⁾。筋力低下と関連するとする報告が複数あり、うつの状態を表す指標が脱力とよく共存しお互いに影響し合うことが報告されているので、うつ・日中の過度の眠気・易疲労性がお互いに関連し合っている可能性に留意すべきである⁸⁾。

このような中枢神経障害の特徴が理解されると、たとえば、易疲労性が筋肉の障害だけではなく、呼吸障害や睡眠障害の出現と関連していないか、その結果としてうつ状態にみえるのではないか、といった検討が行われ、よりよいケアに結びつけられる可能性がある。また、職場などでの過度な眠気に対する周囲の理解を促す必要性も理解される。自覚的な訴えを待つのではなく、中枢神経障害の存在を積極的に疑い、必要に応じて評価し、適切な介入につなげていくことが重要であろう。

なお、脳血管障害については、心房細動などの不整脈が危険因子であるとする報告があるが、どのような特徴を持っているか、どのような点に注目して予防や管理を行っていくべきかについての多施設での検討はこれからの課題である。また、抗血栓療法については転倒による出血リスクを考慮に含める必要があるが、まだコンセンサスが得られておらず、今後の大きな課題

である.

文献

- 1) Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2018; **8**: 1–14
- 2) Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 742–748
- 3) Ekström AB, Hakenäs-Plate L, Samuelsson L, et al. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; **147B**: 918–926
- 4) Okkersen K, Buskes M, Groenewoud J, et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. *Cortex* 2017; **95**: 143–155
- 5) Meola G, Sansone V, Perani D, et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord* 2003; **13**: 813–821
- 6) Ashizawa T. Myotonic dystrophy as a brain disorder. *Arch Neurol* 1998; **55**: 291–293
- 7) Phillips MF, Steer HM, Soldan JR, et al. Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1999; **246**: 275–282
- 8) Laberge L, Dauvilliers Y, Bégin P, et al. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: to lump or split? *Neuromuscul Disord* 2009; **19**: 397–402

検索文献数：Cochrane：9, PubMed：366, 医中誌：108

採択文献数：Cochrane：0, PubMed：232, 医中誌：1

Background Question 10-2

10. 中枢神経障害

中枢神経障害の評価方法にはどのようなものがあるか

回答

● 頭部 MRI・PET・脳血流シンチグラフィーといった画像検査や、電気生理学的検査、神経心理学的検査、患者自身による QOL・PRO (patient reported outcome) 評価を適宜組み合わせて評価する。

背景・目的

前項(BQ 10-1)で述べたように、筋強直性ジストロフィー (DM) の中枢神経障害、特に認知機能障害は多彩で、正確に評価することは容易ではないが、より正確な評価がよりよいケアに結びつく。このような観点から、現在試みられている方法論について概説する。なお、これらは一長一短があり、ひとつの検査で中枢神経障害の評価を網羅することはできず、方法論によって感度や特異度を比較した文献も存在しない。以下にそれぞれの方法論によってどのような異常が記載されているかを述べていく。

解説・エビデンス

1. 画像検査

a) 頭部 MRI

軽度の大脳皮質萎縮と側頭葉特に前方の白質および島皮質直下白質において T2 強調画像や FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 画像の信号異常が複数報告されている¹⁾。MRI・SPECT と神経心理学的評価を比較し CTG リポートがより伸長しているほど MRI での側頭葉での白質信号異常が強いことを述べた報告がある²⁾。なお、MRI 画像について皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (CADASIL) との類似性を論じた報告が複数ある。

b) PET および脳血流シンチグラフィー SPECT

前頭部側頭部での集積低下が複数報告されている³⁾。前頭部および頭頂後頭部での集積低下と認知機能低下との関連を報告したものもある⁴⁾が、神経心理学的検索との相関は必ずしもうまく捉えられていない²⁾。

2. 電気生理学的検査

脳波や誘発電位 (事象関連電位) について、研究レベルでは若干の報告があるが、日常診療で行われることは少ない。

3. 神経心理学的検査

BQ 10-1 で述べたように本疾患の認知特徴は年齢や罹病期間によって非常に多彩で、膨大な

データが存在しているが、システマティックレビューとして Okkersen らの報告があり⁵⁾, the Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF), Wechsler Digit Symbol Coding, the Raven Progressive Matrices (RPM) といった検査で DM 患者の認知機能障害を検出できるとしている。ただし、これらの検査は複数の認知機能のサブグループを含んでいるので、純粋にどのサブグループが障害されているかを評価することはできないとしている。

海外では Outcome Measures in Myotonic Dystrophy (OMMYD) working group⁶⁾ や DM CNS taskforce⁷⁾ により議論が進められ、神経心理学的測定法として推薦される測定法として Stroop colour and word test, Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R) に含まれている Block design subtest, 文字流暢性課題 FAS (letter verbal fluency), Trail Making Test A および B があげられている。これらからも明らかなように、神経心理学的検査のみをとっても、そのなかでひとつの検査法によって本症の神経心理学的異常のすべてを網羅して評価することはできない。なお、どのようなスクリーニングを行い詳細な検索についてどのような組み合わせが勧められるかに関する国内でのコンセンサスは 2019 年 4 月時点で存在せず、個々の症例において問題のあり方により適切な検討方法を選択する必要があるとの指摘にとどまっている⁸⁾。うつについては、ハミルトンうつ病評価尺度⁹⁾, Patient Health Questionnaire-9¹⁰⁾が用いられている。

4. 患者自身による QOL・PRO 評価

QOL の測定法としては神経筋疾患全般を対象とした INQoL (the individualized neuromuscular quality of life) がよく用いられている¹¹⁾。本症に特化した PRO として MDHI (myotonic dystrophy health index) が報告されており¹²⁾, validation を済ませた日本語版 MDHI-J が作成されている¹³⁾。日中の過度の眠気については、Epworth Sleepiness Scale が用いられる¹⁴⁾。易疲労性については Fatigue Impact Scale¹⁵⁾ や、Multidimensional Fatigue Inventory¹⁰⁾ が用いられている。アパシーについてはアパシースケール¹⁰⁾ が用いられている。

文献

- 1) Okkersen K, Monckton DG, Le N, et al. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology* 2017; **89**: 960-969
- 2) Romeo V, Pegoraro E, Ferrati C, et al. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2. *J Neurol* 2010; **257**: 1246-1255
- 3) Weber YG, Roebeling R, Kassubek J, et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010; **74**: 1108-1117
- 4) Meola G, Sansone V, Perani D, et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord* 2003; **13**: 813-821
- 5) Okkersen K, Buskes M, Groenewoud J, et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. *Cortex* 2017B; **95**: 143-155
- 6) Gagnon C, Meola G, Hébert LJ, et al. Report of the second Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-2) international workshop San Sebastian, Spain, October 16, 2013. *Neuromuscul Disord* 2015; **25**: 603-616
- 7) Bosco G, Diamanti S, Meola G; DM-CNS Group. Workshop Report: consensus on biomarkers of cerebral involvement in myotonic dystrophy, 2-3 December 2014, Milan, Italy. *Neuromuscul Disord* 2015; **25**: 813-823
- 8) 諏訪園秀吾, 上田幸彦, 前堂志乃. 筋強直性ジストロフィーの認知機能について. *神経内科* 2016; **85**: 270-274

- 9) Brumback RA, Carlson KM. The depression of myotonic dystrophy: response to imipramine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; **46**: 587–588
- 10) Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 742–748
- 11) Fujino H, Saito T, Takahashi MP, et al. Validation of the individualized neuromuscular quality of life in Japanese patients with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2018 Jan 17. doi: 10.1002/mus.26071. Online ahead of print.
- 12) Heatwole C, Bode R, Johnson N, et al. Myotonic Dystrophy Health Index: initial evaluation of a disease-specific outcome measure. *Muscle Nerve* 2014; **49**: 906–914
- 13) Mori I, Fujino H, Matsumura T, et al. The myotonic dystrophy health index: Japanese adaption and validity testing. *Muscle Nerve* 2019; **59**: 577–582
- 14) Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2018; **8**: 1–14
- 15) Winblad S, Lindberg C. Perceived fatigue in myotonic dystrophy type 1: a case-control study. *BMC Neurol* 2019; **19**: 45

検索文献数 : Cochrane : 9, PubMed : 366, 医中誌 : 108

採択文献数 : Cochrane : 6, PubMed : 209, 医中誌 : 52

Background Question 10-3

10. 中枢神経障害

中枢神経障害に対して有効な介入方法はあるか

回答

- エビデンスレベルの高い介入方法は確立されていないが、自覚症状が乏しいこと、その結果として呼吸障害などへの対応の遅れにより生命予後に影響しうることを念頭に置く必要がある。
- 眠気・易疲労性については、認知行動療法やリハビリテーションを含めた幅広い職種による介入も考慮することでよりよいケアが構築できる可能性があり、このような点を踏まえたケア計画を立てる必要がある。

背景・目的

BQ 10-1 および BQ 10-2 でも述べたが、中枢神経障害は他臓器の障害にも影響を及ぼし、自覚症状の乏しさから医療コンプライアンスにも影響し、生命予後に影響を及ぼす問題であることは強調されるべきである。したがって、中枢神経障害に留意したケアの立案・実施が患者・家族・医療スタッフ全体の利益につながることを念頭に置くべきである。しかしながら高いエビデンスレベルを持つ確立された介入方法は少ないのも現実である。それでも、いくつか参考とすべき試みが報告されている。以下にそのような試みを含めて解説する。なお治療全体の見通しについては BQ 4-1 など関連部分も参照されたい。

解説・エビデンス

認知機能低下についての有効な介入方法は確立されていない。薬物介入として、うつについては海外の 1 施設で連続 16 症例にイミプラミンを投与しハミルトンうつ病評価尺度が有意に減少したとする報告がある¹⁾。眠気について、海外ではメチルフェニデートが有効とする報告やモダフィニルが有効とする報告が複数ある (BQ 4-1 参照)。易疲労性に対して、適切な強度の設定によるリハビリテーションを含めた認知行動療法を行う治療的介入試験が海外でなされており^{2,3)}、一定の効果があるとの報告がある⁴⁾。眠気・易疲労性については部分的であるにせよ介入の価値がある可能性を念頭に置くべきである⁵⁾。社会参加の低下などに対してコミュニティを含めた多職種によるチーム医療を勧める報告もある。

本邦ではエビデンスとしてまとまった報告はないが、海外における上記の状況を鑑みると、特に眠気・易疲労性については、認知行動療法やリハビリテーションを含めた幅広い職種による介入も考慮することで、よりよいケアが構築できる可能性があると考えられる。疾患の進行に応じた適切なタイミングで病状説明を繰り返し行って病状理解をアップデートし深めていく努力を、医療提供側が怠らずに継続していくことも有用であろう。

文献

- 1) Brumback RA, Carlson KM. The depression of myotonic dystrophy: response to imipramine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; **46**: 587–588
- 2) van Engelen B; OPTIMISTIC Consortium. Cognitive behaviour therapy plus aerobic exercise training to increase activity in patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) compared to usual care (OPTIMISTIC): study protocol for randomised controlled trial. Trials 2015; **16**: 224
- 3) Gagnon C, Gallais B, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1: reasons to be OPTIMISTIC. Lancet Neurol 2018; **17**: 652–653
- 4) Okkersen K, Jimenez-Moreno C, Wenninger S, et al; OPTIMISTIC consortium. Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, single-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2018; **17**: 671–680
- 5) Minnerop M, Weber B, Schoene-Bake JC, et al; DM1 Expert Panel. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. Neuromuscul Disord 2010; **20**: 847–851

検索文献数：Cochrane：17, PubMed：317, 医中誌：10

採択文献数：Cochrane：6, PubMed：209, 医中誌：1

Ⅱ. 各 論

11. 代謝障害

Background Question 11-1

11. 代謝障害

筋強直性ジストロフィー患者における糖尿病スクリーニングは、どのように行うべきか

回答

- 糖尿病の診断は、空腹時血糖値、HbA1c、75g ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT) 2 時間値の組み合わせによってなされる。このうち、空腹時血糖や HbA1c は特定検診でも実施されており、最低、年 1 回以上の施行が望ましい。
- OGTT について、一般的には、糖尿病の疑い、境界型、空腹時血糖が正常高値 (100~109mg/dL)、HbA1c 5.6%以上の患者や、肥満や脂質異常の患者、家族歴が濃厚な者に対して、積極的に OGTT の施行を検討するとされている。筋強直性ジストロフィー患者においては、これに加えて、空腹時血糖が 90mg/dL 以上の者も、OGTT を行うのが望ましい。
- RNA 異常に伴うインスリン抵抗性や筋肉量減少から、肥満がなくても高インスリン血症や食後の高血糖を伴いやすい。血中インスリン濃度や食後血糖値も参考にして、OGTT の施行を考慮する。

背景・目的

糖尿病の診断は、慢性高血糖の存在によってなされ、具体的には空腹時血糖値、HbA1c、75gOGTT 2 時間値の組み合わせによってなされる。一般的には、糖尿病の疑い、境界型、空腹時血糖が「正常高値 (100~109mg/dL)」、HbA1c 5.6%以上の患者や、肥満、脂質異常症の患者、家族歴が濃厚な患者には、積極的に OGTT の施行を検討するとされている¹⁾。一方、筋強直性ジストロフィー (DM) は、糖尿病の成因分類のなかで、「その他の特定の機序、疾患によるもの」のひとつにあげられており²⁾、糖尿病発症リスクの高い疾患のひとつである。

解説・エビデンス

空腹時血糖が「正常高値」なものに OGTT を積極的に行う根拠としては、この患者群の 25~40%が、境界型あるいは糖尿病型に属するというデータがある¹⁾。一方、松村らは DM 患者では、一般と比べて、空腹時血糖が同程度でも、75gOGTT 2 時間値が高く、90~109mg/dL の患者では境界型および糖尿病型を示す者の割合は 40%におよぶと報告している²⁾。このことから、DM 患者においては、空腹時血糖が 90mg/dL 以上のものにも、OGTT を積極的に行うのがよいと考えられる。また、本症の初期糖代謝異常の特徴として、インスリン抵抗性、食後の高血糖および食後のインスリン過剰分泌、反応性低血糖がある。これらのデータも考慮して糖尿病のスクリーニングを実施する。

文献

- 1) 門脇 孝, 羽田勝計, 富永真琴ほか. 糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会報告—空腹時血糖値の正常域に関する新区分. 糖尿病 2008; **51**: 281-283
- 2) Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, et al. A Cross-Sectional Study for Glucose Intolerance of Myotonic Dystrophy. J Neurol Sci 2009; **276**: 60-65

参考にした二次資料

- a) 日本糖尿病学会 (編・著). 糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 東京, 2016

検索文献数 : Cochrane : 5, PubMed : 197, 医中誌 : 94

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 1, 医中誌 : 0

重要な文献はハンドサーチで追加した.

Foreground Question 11-2

11. 代謝障害

筋強直性ジストロフィー合併糖尿病患者の血糖コントロール目標はどう設定すべきか **推奨**

推奨

①筋強直性ジストロフィー合併糖尿病患者でも、合併症予防のためには原則 HbA1c は 7%未満を目指すべきである。しかし、本症患者では、心筋障害、運動機能障害、認知機能障害なども併発しやすいため、それらの程度を考慮し、低血糖を回避しつつ、血糖コントロール目標は柔軟に設定する (**推奨グレード 1, エビデンスレベル B**)。

背景・目的

一般に、糖尿病患者の血糖コントロール目標は、可能な限り正常な代謝状態を目指すべきとされており、早期からの良好な血糖コントロールは長期予後を改善する。しかしながら、血糖コントロールが困難な患者において、厳格すぎる血糖管理を目指した場合、重篤な低血糖や心血管死のリスクを上昇させる恐れがある。特に高齢糖尿病患者では、併存疾患や ADL に応じて、HbA1c の目標値は高めに設定すべきとされる^{a)}。

解説・エビデンス

筋強直性ジストロフィーでは、心筋障害、運動機能障害、認知機能障害を伴いやすい。したがって、本症に合併した糖尿病では、こうした併発疾患の程度を考慮し、低血糖による昏睡や不整脈誘発による突然死のリスクを避けるためにも、血糖コントロール目標は HbA1c で 6%～8.5%未満の範囲で柔軟に設定すべきであると考える。

参考にした二次資料

a) 日本糖尿病学会 (編・著). 糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 東京, 2016

検索文献数: Cochrane: 2, PubMed: 129, 医中誌: 84

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 0, 医中誌: 0

議決結果 可: 12 否: 0 要修正: 1

Foreground Question 11-3

11. 代謝障害

筋強直性ジストロフィー合併糖尿病患者にどのような薬剤を選択するのがよいか **推奨**

推奨

- ①食事療法や運動療法を2～3ヵ月間行っても、目標とする血糖コントロールが得られない場合には、インスリン抵抗性改善系薬剤であるビッグアナイド薬（メトホルミン）やチアゾリジン薬（ピオグリタゾン）を選択して開始する（**推奨グレード1**，**エビデンスレベルB**）。
- ②上記薬剤でコントロール困難な場合には、インスリン分泌促進系薬剤，糖吸収・排泄調節系薬剤，さらにはインスリンも併用して血糖管理を行う（**推奨グレード1**，**エビデンスレベルB**）。

背景・目的

一般の糖尿病患者では、食事療法、運動療法を2～3ヵ月間行っても、目標とする血糖コントロールが得られない場合には、血糖降下薬の適応となる。その際、患者のインスリン分泌能低下やインスリン抵抗性などの病態に応じた薬物選択が推奨されている^{a)}。

解説・エビデンス

筋強直性ジストロフィー（DM）患者の糖代謝異常における主要な病態がインスリン抵抗性である¹⁾ことを考えると、ビッグアナイド薬またはチアゾリジン薬が推奨される。実際、こうした薬剤が有効であるという報告がある¹⁻⁷⁾。しかしながら、これらの薬剤だけではコントロール困難な場合、他の作用機序を有する血糖降下薬も併用する。インスリン分泌促進系薬剤のなかではDPP-4阻害薬（di-peptidyl peptidase IV inhibitor）やGLP-1受容体作動薬（glucagon-like peptide 1 receptor agonist）が、また糖吸収・排泄調節系薬剤のなかでは α -グルコシダーゼ阻害薬が、比較的安全に使用できると考えられる。SU薬（sulfonylurea）や一部のグリニド薬では低血糖のリスクが上昇し、SGLT2阻害薬（sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor）ではカロリー喪失によるフレイル誘発の心配がある。これらの血糖降下薬ではコントロールが困難となれば、インスリン導入も必要となる。DMでは食後高血糖や、反応性低血糖をきたす場合もあるため、それらの存在が捉えられた症例では、 α -グルコシダーゼ阻害薬の使用も考慮する。

文献

- 1) Abe H, Mita T, Kudo K, et al. Dramatic improvement of blood glucose control after pioglitazone treatment in poorly controlled over-weight diabetic patients with myotonic dystrophy. *Endocr J* 2009; **56**: 911-913
- 2) 山本敏之，大矢 寧，磯部建夫ほか. Pioglitazone 長期投与による筋強直性ジストロフィーの糖尿病治療。

臨床神経学 2005; **45**: 287–292

- 3) Kouki T, Takasu N, Nakachi A, et al. Low-dose metformin improves hyperglycaemia related to myotonic dystrophy. *Diabet Med* 2005; **22**: 346–347
- 4) 阿部麻記子, 梅園朋也, 小林貴子ほか. Pioglitazone 併用によりインスリン使用量を減少しえた糖尿病合併進行性筋強直性ジストロフィーの2症例. *糖尿病* 2009; **52**: 235–238
- 5) 岩橋博見, 丸川聡子, 松本由美ほか. 筋緊張性ジストロフィーのインスリン抵抗性に対するピオグリタゾンの有効性—非肥満患者3例における検討. *Diabetes Journal: 糖尿病と代謝* 2003; **31**: 92–96
- 6) 三木哲郎. 【糖尿病を合併する見逃せない難治性代謝性疾患】筋強直性ジストロフィー(筋緊張性ジストロフィー). *糖尿病* 2015; **58**: 532–534
- 7) Read JA, Bearfield P, Agarwal. Glycaemic control in critically ill patients with myotonic dystrophy. *Anaesthesia* 2008; **63**: 444

参考にした二次資料

- a) 日本糖尿病学会(編・著). 糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 東京, 2016

検索文献数: Cochrane: 1, PubMed: 180, 医中誌: 99

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 3, 医中誌: 4

重要な文献はハンドサーチで追加した.

議決結果 可: 12 否: 0 要修正: 1

Foreground Question 11-4

11. 代謝障害

筋強直性ジストロフィー合併脂質異常症に対してどのように対応するのがよいか **推奨**

推奨

- ①筋強直性ジストロフィーに特化した脂質異常症治療に関するエビデンスはないが、運動機能障害のため運動療法が困難な例が多く、食事療法や生活習慣の改善指導が望ましい(**推奨グレード 2, エビデンスレベル C**)。
- ②薬物療法に際しては、横紋筋融解症の併発を念頭において、導入 6 ヶ月間は筋症状や血清 CK 値のチェックなど、慎重な経過観察が必要である(**推奨グレード 1, エビデンスレベル B**)。
- ③高齢者や腎機能障害例における使用には特に注意を払い、スタチン系とフィブラート系の併用は避ける(**推奨グレード 1, エビデンスレベル B**)。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) においては、内臓脂肪増加、血中中性脂肪値上昇などの脂質代謝異常が指摘されているが、まとまった研究報告は少ない。一般的な脂質異常症の薬物治療では、横紋筋融解症などを併発する可能性があり、筋疾患である DM の薬物治療では、より慎重な投与と観察が必要である。

解説・エビデンス

DM における脂質異常に関しては、血中コレステロールでは HDL (high density lipoprotein) 値の低下や LDL (low density lipoprotein) 値・VLDL (very low density lipoprotein) 値の上昇、血中レプチン値の上昇などが報告されているが、多くの報告に共通しているのは血中中性脂肪値の上昇である¹⁻³⁾。2015 年の Vujnic らによる DM 患者 66 例の検討³⁾では、血中中性脂肪値の上昇が 67%、血中 HDL コレステロール値の低下が 35%に認められていた。また、DM における腹腔内脂肪の増加や耐糖能障害との関連性⁴⁾も指摘されている。DM における非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) の合併はまれではなく、NAFLD 合併 DM 例ではインスリン抵抗性が増大しているとの報告⁵⁾もある。DM に合併した非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steato-hepatitis : NASH) 例も報告されており^{6,7)}、DM における全身合併症のひとつとして、脂質異常にも十分な注意を払うべきと考えられる。

DM に特化した脂質異常症治療に関するエビデンスはないが、脂質異常は動脈硬化の明らかな危険因子とされており、治療介入を行うべきであると考えられる。しかし、DM 患者では、運動機能障害のため運動療法の実践が困難な例が多い。一方、高蛋白低脂質の食事療法により脂質異常の改善を認めたとする報告⁸⁾や過食・偏食の改善とリハビリテーションによる運動を薬

物療法に組み合わせて治療した報告例⁹⁾があり、家族などの協力が得られれば、食事療法や生活習慣改善の指導も重要な介入法となりうる。

薬物療法に際しては、スタチン系やフィブラート系、ニコチン酸系など、多くの抗高脂血症薬が、横紋筋融解症や筋痛、筋力低下などの筋症状を副作用として引き起こす可能性を有していることから、筋疾患であるDMに対する使用に際しては注意が必要である。通常、スタチン系による筋症状は、筋痛が大腿部などの大きな筋に左右対称性に生じることが多く(5%)、ミオパチーを呈する頻度が1%程、横紋筋融解症にいたる頻度は低いとされているが(0.01%)^{10,11)}、高齢者や腎障害例と同様、DMでは筋脆弱性のあるリスクの高い群^{12,13)}として、慎重な経過観察を行うべきである。メタアナリシスにおけるスタチン系の筋症状は、中央値が発症後1ヵ月であり、85%の例が6ヵ月以内に症状を呈するとされていることから¹⁰⁾、導入後6ヵ月間は筋症状の有無や血清CK値変動有無のチェックなどを行い、注意深く経過をみる必要がある。また、スタチン系とフィブラート系の併用により横紋筋融解症の発症が3~5倍に増加するといわれており¹⁴⁾、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が併発する可能性について指摘されている。治療による有益性が危険性を上回ると判断される場合を除いて、両者の併用は避けるべきである。さらには、近年、スタチン系の毒性によるものではなく自己免疫性の機序が考えられているスタチン誘発性壊死性自己免疫性ミオパチーの存在が指摘されており、スタチン系導入後平均3年して生じる薬剤中止によっても改善のみられない筋症状¹⁵⁾には、本症の可能性を考慮する。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

脂質異常に対する薬物治療の際には、注意深い臨床症状や検査値のチェックが必要である。

文献

- 1) Moorjani S, Gaudet D, Laberge C, et al. Hypertriglyceridemia and lower LDL cholesterol concentration in relation to apolipoprotein E phenotypes in myotonic dystrophy. *Can J Neurol Sci* 1989; 16: 129-133
- 2) Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Lavrnjc D, et al. Leptin and the metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 2010; 121: 94-68
- 3) Vujnic M, Peric S, Popovic S, et al. Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2015; 52: 273-277
- 4) 野崎園子, 宮井一郎, 姜 進. Myotonic dystrophy (MyD)における内臓脂肪. *臨床神経学* 1992; 32: 521-523
- 5) Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2010; 41: 197-201
- 6) Bhardwaj RR, Duchini A. Non-alcoholic steatohepatitis in myotonic dystrophy: DMPK gene mutation, insulin resistance and development of steatohepatitis. *Case Rep Gastroenterol* 2010; 4: 100-103
- 7) 有明恭平, 三浦雅人, 高橋道長ほか. 筋緊張性ジストロフィーに非アルコール性脂肪性肝炎によると思われる肝硬変症を合併した結腸癌の1例. *日本消化器病学会雑誌* 2013; 110: 1633-1639
- 8) 川原雅代, 向井奈緒美, 片山芳子, 狩野 操. 筋強直性ジストロフィー患者の食事療法の検討—高蛋白低脂肪食を試みて. *厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究 平成 11~13 年度研究報告書*, 2002; p.399-400
- 9) 及川 欧, 柴田まゆみ, 南 尚哉ほか. 筋強直性ジストロフィーの高脂血症に対する複合的薬物療法の試み. *新薬と臨床* 2004; 53: 156-162
- 10) Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 687-700
- 11) Chang CH, Kusama M, Ono S, et al. Assessment of statin-associated muscle toxicity in Japan: a cohort study conducted using claims database and laboratory information. *BMJ Open* 2013; 3: e002040. Doi: 10.1136/bmjopen-2012-002040
- 12) Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1765-1771

- 13) Mohassel P, Andrew LM. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2013; **25**: 747–752
- 14) Enger C, Gately R, Ming EE, et al. Pharmacoeconomics safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol* 2010; **106**: 1594–1601
- 15) 村田顕也. 壊死性ミオパチーの臨床特徴と治療・予後. *神経治療* 2016; **33**: 627–632

検索文献数：Cochrane：0, PubMed：60, 医中誌：33

採択文献数：Cochrane：0, PubMed：7, 医中誌：2

重要な文献はハンドサーチで追加した.

議決結果 可：11 否：0 要修正：2

Ⅱ. 各 論

12. その他合併症

Background Question 12-1

12. その他合併症

腫瘍合併の頻度はどのくらいか

回答

- 悪性腫瘍の発生率は一般人口の約 2 倍である。
- 悪性腫瘍による死亡は一般人口より 2.5 倍多い。
- 良性腫瘍では、子宮筋腫、卵巣嚢腫、皮膚石灰化上皮腫が多いと報告されている。
- 定期的な癌検診の受診が重要である。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) は、呼吸器合併症や心合併症が多いため気づかれにくい、年齢を合わせて一般人口と比較すると腫瘍合併が多い。正しい情報提供に努め、癌検診の受診を勧めることが大切である。

解説・エビデンス

6つのコホート研究において、悪性腫瘍を合併する頻度は5.4～12.7%であった¹⁻⁶⁾。標準化罹患比 (standardized incident ratio : SIR) は1.81～2.0であった^{3,4)}。女性に多かったとする報告が多い^{2-5,7)}が、性差はなかったとするものもある^{8,9)}。悪性腫瘍の合併者と非合併者で、生活習慣 (飲酒、喫煙、肥満) に差はなかった^{2,8)}。CTG リピート数との関連は明らかでない^{2,3,7)}。

癌による死亡は一般人口の2.5倍多く¹⁰⁾、死因の10～11%を占める^{5,10)}。

海外の consensus based care recommendation¹¹⁾ では、皮膚腫瘍について定期的に探し患者にも教育すること、一般的な癌検診を患者に強く奨励すること、新たな中枢神経系、腹部・骨盤内臓器、甲状腺の症状に注意して評価し癌の可能性を考慮することを推奨している。

これらの報告は海外のものであり、本邦での調査は少ない。

1. 皮膚腫瘍

皮膚悪性腫瘍の合併頻度は0.4～5.9%で^{2,4,6,12,13)}、悪性腫瘍のなかで最も多かった。メタアナリシス¹⁴⁾における皮膚黒色腫のSIRは2.45で、95%信頼区間 (confidence interval : CI) は1.31～4.58であった。悪性黒色腫の前駆病変である異形成母斑の数も一般と比較して多いと報告されている^{15,16)}。一般と同様にDM1においても、日光曝露で赤く日焼けするタイプは皮膚腫瘍のリスクが高く¹⁷⁾、注意が必要である。

良性腫瘍では石灰化上皮腫の合併が多く、約18%の患者に認めたとされている¹⁶⁾。

2. 大腸癌

大腸癌の合併頻度は0.6～2.5%であった^{3,4,6)}。欧米からの報告であり、本邦より頻度が高い可

能性がある。メタアナリシスでは、SIR 2.2, 95%CI 1.39~3.49 であった¹⁴⁾。

3. 婦人科腫瘍

女性における婦人科悪性腫瘍の合併頻度は子宮癌が0.6~2.3%, 卵巣癌が0.6~1.4%で^{2~6)}、メタアナリシスでは子宮癌がSIR 7.48, 95%CI 4.72~11.53, 卵巣癌がSIR 5.56, 95%CI 2.99~10.32 で¹⁴⁾、一般と比較してかなり頻度が高かった。

良性腫瘍の合併頻度は、海外の報告では子宮筋腫は8.2~37.6%, 卵巣嚢腫は4.7%⁸⁾であった。本邦の報告では、子宮筋腫が60%, 卵巣嚢腫が13.3%¹⁸⁾にみられた。

4. 精巣癌・前立腺癌

男性における精巣癌の合併頻度は0.1~1.4%^{3,4,6)}で、メタアナリシスにおけるSIRは5.95, 95%CIは2.34~15.12であった¹⁴⁾。前立腺癌の合併頻度は0.3~5.6%, SIRは0.46~2.21^{3,4,6)}でメタアナリシスはなかった。

5. 脳腫瘍

脳悪性腫瘍の合併頻度は0.3~1.3%であった^{3,4,6,19)}。メタアナリシスはなく、各報告のSIRは1.54~9.8と報告により違いが大きい^{3,4,6)}。星細胞腫が全体の80%で最も多かった¹⁹⁾。

良性腫瘍の合併頻度は0.4%で、組織型別の頻度は不明である¹⁹⁾。

6. 甲状腺腫瘍

甲状腺悪性腫瘍の合併頻度は0.2~1.7%で^{2~4,6,7)}、メタアナリシスではSIR 8.52, 95%CI 3.62~20.06であった¹⁴⁾。

甲状腺に基礎疾患のある患者は、悪性腫瘍の合併頻度が高かったとの報告がある²⁾。

【回答を臨床に用いる際の注意点】

各種腫瘍の有病率についても人種差が大きいと思われるが、日本人でのデータは乏しく、今後のResearch Questionと考えられる。

文献

- 1) Abbott D, Johnson NE, Cannon-Albright LA. A population-based survey of risk for cancer in individuals diagnosed with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 783-785
- 2) Bianchi ML, Leoncini E, Masciullo M, et al. Increased risk of tumor in DM1 is not related to exposure to common lifestyle risk factors. *J Neurol* 2016; **263**: 492-498
- 3) Fernandez-Torron R, Garcia-Puga M, Emparanza JL, et al. Cancer risk in DM1 is sex-related and linked to miRNA-200/141 downregulation. *Neurology* 2016; **87**: 1250-1257
- 4) Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA* 2011; **306**: 2480-2486
- 5) Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, et al. Quantifying cancer absolute risk and cancer mortality in the presence of competing events after a myotonic dystrophy diagnosis. *PLoS One* 2013; **8**: e79851
- 6) Win AK, Perattur PG, Pulido JS, et al. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 2012; **87**: 130-135
- 7) Das M, Moxley RT 3rd, Hilbert JE, et al. Correlates of tumor development in patients with myotonic dystrophy. *J Neurol* 2012; **259**: 2161-2166
- 8) Alsagaf R, Wang Y, Marini-Bettolo C, et al. Benign and malignant tumors in the UK myotonic dystrophy

Ⅱ. 各論

- patient registry. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 316–320
- 9) Best AF, Hilbert JE, Wood L, et al. Survival patterns and cancer determinants in families with myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2019; **26**: 58–65
 - 10) Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; **52**: 1658–1662
 - 11) Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2018; **8**: 507–520
 - 12) Marcoval J, Olive M, Bonfill-Orti M, et al. Cutaneous neoplasms in myotonic dystrophy type 1. *Dermatology* 2016; **232**: 700–703
 - 13) Wang Y, Pfeiffer RM, Alsaggaf R, et al. Risk of skin cancer among patients with myotonic dystrophy type 1 based on primary care physician data from the U.K. Clinical Practice Research Datalink. *Int J Cancer* 2018; **142**: 1174–1181
 - 14) Emparanza JI, Lopez de Munain A, Greene MH, et al. Cancer phenotype in myotonic dystrophy patients: Results from a meta-analysis. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 517–522
 - 15) Campione E, Botta A, Di Prete M, et al. Cutaneous features of myotonic dystrophy types 1 and 2: Implication of premature aging and vitamin D homeostasis. *Neuromuscul Disord* 2017; **27**: 163–169
 - 16) Zampetti A, Silvestri G, Manco S, et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2015; **72**: 85–91
 - 17) Gadalla SM, Hilbert JE, Martens WB, et al. Pigmentation phenotype, photosensitivity and skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy. *Eur J Neurol* 2017; **24**: 713–718
 - 18) 松村 剛, 野崎園子, 横江 勝ほか. 筋強直性ジストロフィーでは子宮筋腫合併率が高い. *医療* 2002; **56**: 472–475
 - 19) Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, et al. Brain tumors in patients with myotonic dystrophy: a population-based study. *Eur J Neurol* 2016; **23**: 542–547

検索文献数：Cochrane：1, PubMed：322, 医中誌：119

採択文献数：Cochrane：0, PubMed：17, 医中誌：1

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Foreground Question 12-2

12. その他合併症

眼科的合併症に対する治療介入は QOL を改善するか **推奨**

推奨

- ①眼科的合併症として、白内障、眼瞼下垂、閉瞼不全、眼球運動障害、網膜変性、低眼圧症などが知られており、定期的な眼科受診を勧める（**推奨グレード 1, エビデンスレベル D**）。
- ②白内障に対する手術、眼球乾燥に対する点眼薬は、症状改善が期待されるので治療を勧める（**推奨グレード 1, エビデンスレベル D**）。ただし、白内障手術後は前囊収縮、後発白内障に注意を要する。
- ③眼瞼下垂・斜視も、症状改善の可能性があるため希望に応じて治療を検討する（**推奨グレード 2, エビデンスレベル D**）。ただし、眼瞼下垂の手術は角膜傷害の報告が多く、慎重に適応を考慮する必要がある。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) は、多彩な眼合併症をきたすことが知られている。特に治療により QOL の改善の可能性がある合併症については、患者・家族に適切に情報提供するとともに、眼科医と十分に連携をとることが大切である。

解説・エビデンス

DM の眼合併症は極めて多彩¹⁾で、主要なものとしては、白内障、眼瞼下垂、閉瞼不全、眼球運動障害、網膜変性、低眼圧症などがある²⁾。患者が自分からは訴えないことも多く、積極的に眼科医に紹介しないと気づかれないことがある。5年間の追跡で、3分の2の症例で視力の低下がみられたと報告されており³⁾、定期的な受診が望ましい。エビデンスレベルの高い文献はみつけれなかったが、治療について報告のある眼科的合併症について、以下にまとめる。

1. 白内障

70%以上の患者にみられる、頻度の高い合併症である^{1,4,5)}。30～40歳代で手術が必要になる症例が多い¹⁾。15歳から白内障がみられた症例もあった⁴⁾。62～100%の症例で手術により視力の改善が得られたと報告されており^{1,4,6)}、日常生活に不自由があれば治療を勧める。ただし、術後の前囊収縮や後発白内障の報告が多く^{7～11)}、追加治療を要することがある。また、術中合併症として囊外摘出術施行時の Zinn 小体断裂が多かったとの報告もある⁶⁾。白内障以外の眼合併症のために、視力回復に満足が得られないこともありうるので十分な説明が必要と思われる。知的障害があると全身麻酔で手術する場合があり、この場合、呼吸・嚥下機能なども制限因子となるため、手術適応を考えるうえで留意すべきことがある。

2. 眼瞼下垂

手術により症状の改善が得られたとする報告がある^{12~15)}が、角膜傷害などの合併症が約半数の症例にみられており^{13, 14, 16)}、慎重に適応を考慮する必要がある。二重まぶた用メイクアップ¹⁷⁾やクラッチ眼鏡²⁾などの非侵襲的な治療も検討される。

3. その他

閉瞼不全などにより眼球が乾燥しやすいため、必要に応じて点眼薬などの治療を進める^{1, 2)}。この他、斜視に対する手術^{18, 19)}が有効だったという報告があった。

上記の眼科的合併症の治療アウトカムとして、QOLを直接評価している文献はみつけれなかったが、DM1患者において白内障のある患者は有意にQOLスコア(the 36-item short form of the medical outcome study questionnaire: SF-36)が低く⁵⁾、視力低下の大きい患者は有意に社会参加・QOLのスコア(the 13-item community integration questionnaire: CIQ, SF-36)が低い²⁰⁾と報告されており、DM1患者においても適切な眼科合併症の治療はQOLの改善に寄与すると考えられる。

文献

- 1) 水野谷智. 筋強直性ジストロフィー患者の眼症状. 神経内科 2004; **60**: 372-376
- 2) Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. Neurol Clin Pract 2018; **8**: 507-520
- 3) Kimizuka Y, Kiyosawa M, Tamai M, Takase S. Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation. Retina 1993; **13**: 129-135
- 4) Choi SH, Yang HK, Hwang JM, Park KS. Ocular Findings of Myotonic Dystrophy Type 1 in the Korean Population. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2016; **254**: 1189-1193
- 5) Peric S, Stojanovic VR, Basta I, et al. Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. Clin Neurol Neurosurg 2013; **115**: 270-275
- 6) 赤塚一子, 永田正子, 杉本 敬ほか. Myotonic Cataract の手術予後の検討. あたらしい眼科 1999; **16**: 989-993
- 7) Baig KM, Discepolo M. Recurrent capsular opacification after Nd: YAG laser treatment in myotonic dystrophy. Can J Ophthalmol 2007; **42**: 489-490
- 8) Garrett HM, Walland MJ, O'Day J. Recurrent posterior capsular opacification and capsulorhexis contracture after cataract surgery in myotonic dystrophy. Clin Exp Ophthalmol 2004; **32**: 653-655
- 9) Gjertsen IK, Sandvig KU, Eide N, Olsen BA. Recurrence of secondary opacification and development of a dense posterior vitreous membrane in patients with myotonic dystrophy. J Cataract Refract Surg 2003; **29**: 213-216
- 10) Hansen SO, Crandall AS, Olson RJ. Progressive constriction of the anterior capsular opening following intact capsulorhexis. J Cataract Refract Surg 1993; **19**: 77-82
- 11) Newman DK. Severe capsulorhexis contracture after cataract surgery in myotonic dystrophy. J Cataract Refract Surg 1998; **24**: 1410-1412
- 12) Doherty M, Winterton R, Griffiths PG. Eyelid surgery in ocular myopathies. Orbit (Amsterdam, Netherlands) 2013; **32**: 12-15
- 13) Vemuri S, Christianson MD, Demirci H. Correcting myogenic ptosis accompanying extraocular muscle weakness: The "Bobby Pin" procedure. Orbit (Amsterdam, Netherlands) 2016; **35**: 267-270
- 14) Wong VA, Beckingsale PS, Oley CA, Sullivan TJ. Management of myogenic ptosis. Ophthalmology 2002; **109**: 1023-1031
- 15) 石倉直敬, 川上重彦. 筋緊張性ジストロフィーに続発した眼瞼下垂の手術治療経験. 日本頭蓋顎顔面外科学会誌 2000; **16**: 93-97
- 16) van Sorge AJ, Devogelaere T, Sotodeh M, et al. Exposure keratopathy following silicone frontalis suspension in adult neuro- and myogenic ptosis. Acta Ophthalmol 2012; **90**: 188-192

- 17) 大矢 寧, 吉田ヒデ子, 竹嶋光代ほか. 筋強直性ジストロフィーの眼瞼下垂に対する二重まぶた用メイクアップの有用性. 臨床神経学 2000; **40**: 483-486
- 18) Marshman WE, Adams GG, Cree I. Extraocular muscle surgery in myotonic dystrophy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1998; **35**: 169-171
- 19) 大平明彦, 西川俊郎, 種田積子. 慢性進行性外眼筋麻痺と筋強直性ジストロフィー各1例の外眼筋の臨床病理. 日本眼科学会雑誌 2012; **116**: 657-663
- 20) Smith AE, McMullen K, Jensen MP, et al. Symptom burden in persons with myotonic and facioscapulo-humeral muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 2014; **93**: 387-395

検索文献数: Cochrane: 8, PubMed: 218, 医中誌: 142

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 12, 医中誌: 5

重要な文献はハンドサーチで追加した.

議決結果 可: 12 否: 0

Background Question 12-3

12. その他合併症

耳鼻咽喉科領域の合併症にはどのようなものがあるか

回答

- 成人患者では、高率に難聴を合併する。
- 先天性患者では、中耳炎の合併が多い。
- その他の耳鼻咽喉科領域の合併症として、副鼻腔炎、拡張性副鼻腔、軟口蓋咽頭機能不全、唾液腺腫瘍などの報告がある。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) においては、耳鼻咽喉科領域の合併症も少なくないため、適切に連携をはかることが大切である。なお、嚥下障害については FQ 9-1、FQ 9-2 を参照されたい。

解説・エビデンス

1. 難聴

成人での難聴の頻度は 53.8~81.8% であった^{1~6)}。感音性難聴が多く^{1,4~6)}。根治的な治療は難しいが、補聴器で症状の改善の可能性はある⁴⁾。検査前には半数以下の患者しか難聴に気づかれておらず⁴⁾、適切なアドバイスが得られていないケースがあると思われる。

2. 中耳炎

先天性筋強直性ジストロフィー (CDM)・小児型 DM のレビューにおいて、再発性・持続性の中耳炎が先天性患者に多いと記載されている⁷⁾。CDM 患者の 23% に再発性の中耳炎がみられたと報告されている⁸⁾が、単発も含めた中耳炎の正確な頻度は不明である。CDM の再発性中耳炎 10 例のうち 4 例にチューブ留置が必要で、3 例に鼓膜穿孔の既往があり、1 例は重篤な聴力障害を残したと報告されている⁸⁾。

CDM 患者の場合本人から訴えないことが多く、発達・学習障害への影響もあることから、定期的な耳鼻科受診を考慮する。

3. その他

症例報告に、副鼻腔炎⁹⁾や拡張性副鼻腔¹⁰⁾の記載がみられる。軟口蓋咽頭機能不全に対し、咽頭弁形成術を行い発声の改善がみられており¹¹⁾、症例の集積が期待される。耳下腺腫瘍の合併が報告されており、病理像は多形腺腫が多い^{12,13)}。

文献

- 1) Balatsouras DG, Felekis D, Panas M, et al. Inner ear dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 2013; **127**: 337–343
- 2) Pisani V, Tirabasso A, Mazzone S, et al. Early subclinical cochlear dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2011; **18**: 1412–1416
- 3) Huygen PL, Verhagen WI, Noten JF. Auditory abnormalities, including ‘precocious presbycusis’, in myotonic dystrophy. *Audiology* 1994; **33**: 73–84
- 4) Wright RB, Glantz RH, Butcher J. Hearing loss in myotonic dystrophy. *Ann Neurol* 1988; **23**: 202–203
- 5) 佐藤むつみ, 坂井 真, 内藤 明, 三宅浩郷. 筋強直性ジストロフィーの聴力障害. *Audiology Japan* 1991; **33**: 631–633
- 6) 村上慶郎. 筋緊張性ジストロフィー症患者における聴力障害. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィー症の遺伝, 疫学, 臨床および治療開発に関する研究, 1989: p.163–166
- 7) Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* 2015; **4**: 66–80
- 8) O'Brien TA, Harper PS. Course, prognosis and complications of childhood-onset myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1984; **26**: 62–67
- 9) 真鍋公昭, 小森裕文, 橋本 修ほか. 両者に筋強直性ジストロフィーの発症をみた一卵性双生児例. *神経内科* 1984; **21**: 189–192
- 10) Finsterer J, Stollberger C, Molzer G, Prager E. Pneumosinus dilatans and hypercalcification of the falx and ligamentum petroclinoidum in myotonic dystrophy 1. *Neurologist* 2010; **16**: 125–128
- 11) Amir A, Wolf Y, Ezra Y, et al. Pharyngeal flap for velopharyngeal incompetence in patients with myotonic dystrophy. *Ann Plast Surg* 1999; **42**: 549–552
- 12) 島 功二. 筋強直性ジストロフィーと耳下腺腫瘍の合併—全国アンケート調査の検討. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィー症の遺伝, 疫学, 臨床・疫学および遺伝相談に関する研究, 1994: p.201–203
- 13) Draper MR, Pickles JM. Pleomorphic adenoma and myotonic dystrophy: an association? *J Laryngol Otol* 2000; **114**: 985–987

検索文献数：Cochrane：1, PubMed：134, 医中誌：79

採択文献数：Cochrane：0, PubMed：8, 医中誌：4

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Ⅱ. 各 論

13. 妊娠周産期管理・先天性患者

Background Question 13-1

13. 妊娠周産期管理・先天性患者

筋強直性ジストロフィー女性が周産期(妊娠中・産後)に気をつけることは何か

回答

- 妊娠中、母体の骨格筋症状が増悪することがある。自然流産、羊水過多、早産、胎位異常や遷延分娩、弛緩出血の頻度が高いため NICU (neonatal intensive care unit) 施設のある周産期センターなどでの管理が望ましい。
- 切迫早産の管理で子宮収縮抑制薬を使用する場合には、以下の点に注意する。
 - ・塩酸リトドリンの投与は母体の横紋筋融解症をきたすリスクがあるので、やむを得ず使用する場合には血清 CK 値の著明な上昇、筋力低下の増悪などの症状に十分に注意する。
 - ・硫酸マグネシウムを使用する際は、呼吸抑制症状や筋力低下症状の慎重な評価が必要である。
- 緊急帝王手術などの対応を含めた円滑な母児管理のため、周産期カンファレンスで関連部門(産婦人科、新生児科、麻酔科、遺伝子診療部門、脳神経内科)・多職種の間での情報共有を図る。羊水過多、早産や緊急帝王切開にも対応できる周産期センターでの対応が望ましい。
- 分娩を契機に母体の筋力低下、易疲労、気分の落ち込みなどが増悪し日常生活や育児が困難となることがあるため、各科連携し産後も母体の管理を要する。保健師やソーシャルワーカー、認定遺伝カウンセラーなどの多職種による家族の支援体制を確立することが望ましい。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) では、妊娠、出産期間中に筋力低下を自覚することや、羊水過多とそれに伴う子宮収縮がみられることが少なくない。子宮収縮が増強した切迫早産時の薬物使用に注意する。緊急時にも周産期管理が行えるような体制が必要である。母児の周産期合併症を予測し安全な周産期管理に努める。

解説・エビデンス

DM1 患者は、妊娠において自然流産、羊水過多、早産、胎位異常や前置胎盤、遷延分娩、弛緩出血など周産期合併症の頻度が高い^{1~5)}。先天性患者 (CDM) 妊娠にかかわる合併症としては、胎児運動低下や羊水過多がある。妊娠中に筋力低下などの原疾患の悪化に加え、羊水過多、切迫早産などの妊娠合併症が出現することが多い。周産期の安全な母児管理のため、総合周産期母子医療センターのような緊急手術に対応でき、新生児科医師が常駐する設備の整った施設で

の周産期管理を行うことを推奨する。分娩第2期に分娩が遷延し、帝王切開分娩となることがある。帝王切開時には麻酔薬に関連した悪性高熱、呼吸抑制の出現に注意する⁶⁾。円滑な母児管理のため、妊娠中から多職種の間での情報共有を図る。

子宮収縮抑制薬である塩酸リトドリンは母体の横紋筋融解症が知られており、薬剤添付文書にも注意喚起がされている。切迫早産は本症ではしばしば遭遇し塩酸リトドリンの使用がやむを得ない場合もあるが、短時間であっても投薬時には血清CK値の推移や筋力低下の増悪などの症状に注意することが重要である⁷⁻¹²⁾。硫酸マグネシウムを使用する際は、呼吸抑制や筋力低下の出現に注意が必要である^{13,14)}。分娩後は子宮復古不全や産褥出血に注意する。

母体の症状が軽微な場合は妊娠前に診断することは困難で¹⁵⁾、妊娠中に羊水過多を認める症例や塩酸リトドリン投与にて高CK血症を認める症例には、本症を鑑別疾患に含めた診察を行うことで早期診断の可能性がある。

産後は身体的精神的ストレスから気分が落ち込みやすく、原疾患の進行ともあいまって育児や家事が困難となることがある。児のケアで大変な時期に母体の症状が増悪することを考慮し、継続して専門医のもとで定期的なフォローしていくことが望ましい。

保健師やソーシャルワーカー、認定遺伝カウンセラーなどの多職種による家族の支援体制を確立することが望ましい(DM患者・CDM患児が利用できる各種制度についてはBQ5-1を参照されたい)。また、ピアサポートは患者・家族の心理的支援や実用的情報交換の場となり重要である。患者や家族が他の患者および家族から情報を得たい場合は、一般社団法人日本筋ジストロフィー協会(<http://www.jmda.or.jp/>)や特定非営利活動法人筋強直性ジストロフィー患者会(<https://dm-family.net/>)などピアサポートが取れる場を紹介することが可能である。

文献

- 1) Khan ZA, Khan SA. Myotonic dystrophy type 1 and pregnancy. J Pak Med Assoc 2009; **59**: 717-719
- 2) Zaki M, Boyd PA, Impey L, et al. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; **29**: 284-288
- 3) Argov Z, de Visser M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. Neuromuscul Disord 2009; **19**: 675-679
- 4) Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; **162**: 153-159
- 5) Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; **114**: 44-53
- 6) 門間一成, 川井 充. 筋強直性ジストロフィーと妊娠・出産. 神経内科 2013; **78**: 520-524
- 7) Ogoyama M, Takahashi H, Kobayashi Y, et al. Ritodrine-induced rhabdomyolysis, infantile myotonic dystrophy, and maternal myotonic dystrophy unveiled. J Obstet Gynaecol Res 2017; **43**: 403-407
- 8) 七字美延, 石垣景子. 筋強直性ジストロフィーの妊娠・周産期管理. 神経内科 2016; **85**: 275-280
- 9) Nasu K, Sugano T, Yoshimatsu J, et al. Rhabdomyolysis caused by tocolysis with oral ritodrine hydrochloride in a pregnant patient with myotonic dystrophy. Gynecol Obstet Invest 2006; **61**: 53-55
- 10) Matsuda Y, Nagayoshi Y, Kiriha N. Rhabdomyolysis during prolonged intravenous tocolytic therapy. J Perinat Med 2002; **30**: 514-516
- 11) Verriello L, D'Amico D, Pauletto G, et al. Rhabdomyolysis caused by tocolytic therapy with ritodrine hydrochloride. Neuromuscul Disord 2009; **19**: 718-720
- 12) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症 平成 18 年 11 月
- 13) Catanzarite V, Gambling D, Bird LM, et al. Respiratory Compromise After MgSO₄ Therapy for Preterm Labor in a Woman with Myotonic Dystrophy A Case Report. J Reprod Med 2008; **53**: 220-222
- 14) 小野哲男, 久保卓郎, 四方寛子ほか. 呼吸不全を来した筋強直性ジストロフィー合併妊娠の1例. 産婦人科の進歩 2010; **62**: 79-80

Ⅱ. 名論

- 15) 萩原聡子, 石川浩史, 長瀬寛美ほか. 妊娠時における無症状・軽症の筋強直性ジストロフィーの診断に関する検討. 産婦人科の実際 2016; 65: 985-990

検索文献数: Cochrane: 1, PubMed: 95, 医中誌: 164

採択文献数: Cochrane: 1, PubMed: 4, 医中誌: 10

重要な文献はハンドサーチで追加した.

Background Question 13-2

13. 妊娠周産期管理・先天性患者

先天性筋強直性ジストロフィーの病態が成人型と異なる
ところは何か

回答

- 先天性筋強直性ジストロフィーは、狭義には出生時に重度の筋緊張低下、筋力低下を呈し、半数が呼吸障害を伴う最重症型で、筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) のみに認められ、2 型 (DM2) での報告はない。
(解説・エビデンスの「CDM の定義について」を参照)
- CTG 繰り返し配列回数の著しい増加 (1,000 回以上)、DNA 過剰メチル化、未熟性が強い筋病理像などの特徴を有する。
- 全身筋緊張低下、筋力低下、関節拘縮が強く、乳児期には筋強直現象は認めない。
- 知的障害は成人型より重度であることが多いが、白内障、糖尿病、心合併症などの成人型の主要な合併症が小児期に問題になることは少ない。

背景・目的

先天性筋強直性ジストロフィー (congenital DM : CDM) は、出生時より症状が認められる筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) の最重症型であり、全身筋緊張低下、筋力低下、呼吸障害、哺乳障害を主体とし、ミオトニーを示さないなど、成人型と異なる臨床症状を示し、特有の病態が基盤にあることが報告されている。

解説・エビデンス

*CDM の定義について：CDM は、出生時から生後 4 週内の新生児期に、全身筋緊張低下、筋力低下を呈し、呼吸障害、哺乳障害を伴う DM1 の最重症型である。重症型 CDM は、妊娠中より羊水過多などの異常に気づかれ、出生時より呼吸障害を認める例を指し、軽症型 CDM は妊娠中に異常はなく、出生時に呼吸障害はないが、新生児期に先天性内反足、哺乳障害で異常に気づかれる例を指す。なお、小児型 (childhood-onset) は、一般的に 1~10 歳での発症例を指し、主に知的障害や発達障害、顔面筋力低下や不器用さが問題となる。1 歳以下の発症は乳児型 DM1 (infantile DM1)、10 歳以後の発症は若年型 DM1 (juvenile DM1) とする定義もある。

CDM は、DM1 のみに報告され、DM2 での報告例はない。米国の患者レジストリから推定する CDM の有病率は、出生 3,500~16,000 人に 1 人である¹⁾。カナダの調査研究では、出生 10 万

人あたり 2.1 人、西スウェーデンの集団研究では同 5.2 人の罹患率と推定されており、発症には地域差があると考えられている²⁾。CDM は DM1 の 7~8% と推察されているが、母親の流産歴が多く、乳児期に死亡する未診断例も多いことから、有病率はもっと高い可能性がある。死亡率は 30~40% といわれている³⁾。CDM は、95% が母親からの遺伝であるが、このような偏りが生じる理由はいまだにわかっていない。男性 DM1 患者において精子減少症や性ホルモン分泌不全、不妊の合併が多いことは事実だが、男性不妊率が高いことだけではこの差は説明できず、父親からの CDM 遺伝例も報告されている⁴⁾。父母のいずれが患者であるかに関係なく、典型的な臨床型の親よりも、CDM 児の CTG 繰り返し配列数が大きく、表現促進の様態を示す。

CDM では、CTG 繰り返し配列数は 1,000 回以上と著しく増加しており、リピート周辺 DNA の CpG 部位の過剰メチル化が特に骨格筋で生じていることが報告されている⁵⁾。ただし、CDM の 10~18% は 1,000 回未満であることから、繰り返し配列回数だけで臨床型が決定されるわけではないと考えられる⁶⁾。また、筋病理では、成人型と異なりほとんど壊死再生所見はなく、発生の種々の段階で成熟停止の所見が認められ、筋衛星細胞や筋管細胞の存在、著明に細い筋線維径、タイプ 2C 線維の増加などが認められる⁷⁾。Nakamori らは、CDM の骨格筋では、DNA の過剰メチル化の影響により、核内に蓄積する toxic RNA が増加し、結果的にミオカインであるインターロイキン-6 (interleukin-6 : IL-6) の異常な発現増加が未熟性に影響していることを報告した⁸⁾。この骨格筋の未熟性は、発達とともに改善することが知られている⁷⁾。

後述するように、CDM の骨格筋症状は成人と異なり、全身性の筋緊張低下や筋力低下が主体であり、顔面筋罹患、内反足変形や広範な多関節の先天性拘縮を伴う。呼吸筋の筋力低下や無呼吸、嚥下機能低下のため、換気補助や経管栄養が必要となることが多い。筋緊張低下、筋力低下などの骨格筋症状は、出生時が最も症状が強く発達とともに徐々に改善するが、これは筋病理における未熟性の改善を反映している可能性がある。筋強直現象は、乳幼児期には認められず、臨床的にも筋電図検査においても通常 3~5 歳頃まで明らかでない。

成人型と比較し、CDM は知的障害の合併が多く、重度であることも特徴のひとつで、IQ (intelligence quotient) は 40~80 と幅広く、平均 IQ は 70 未満である⁹⁾。周産期脳障害により、更に重度になる例もある。

一方で、CDM の小児期は、成人型に典型的な白内障、糖尿病、心合併症の発症頻度は高くない¹⁰⁾。内分泌機能異常として、重度の甲状腺機能低下を合併する例も報告されている。乳児期には、平滑筋機能障害によると考えられる胃食道逆流症や胃不全麻痺の合併のため、時に経鼻胃管栄養が難しいこともある^{10,11)}。便秘や慢性下痢、肛門括約筋不全による便失禁も多い^{10,12)}。

文献

- 1) Prendergast P, Magalhaes S, Campbell C. Congenital myotonic dystrophy in a national registry. *Paediatr Child Health*. 2010; **15**: 514-518
- 2) Campbell C, Levin S, Siu VM, et al. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. *J Pediatr* 2013; **163**: 120-125.e1-3
- 3) Echenne B, Rideau A, Roubertie A, et al. Myotonic dystrophy type I in childhood Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; **12**: 210-223
- 4) Zeesman S, Carson N, Whelan DT. Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type I: a new case and review of the literature. *Am J Med Genet* 2002; **107**: 222-226
- 5) Barbé L, Lanni S, López-Castel A, et al. CpG Methylation, a Parent-of-Origin Effect for Maternal-Biased Transmission of Congenital Myotonic Dystrophy. *Am J Hum Genet* 2017; **100**: 488-505
- 6) Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin*

- Neurol 2014; **27**: 599–606
- 7) Farkas-Bargeton E, Barbet JP, Dancea S, et al. Immaturity of muscle fibers in the congenital form of myotonic dystrophy: its consequences and its origin. J Neurol Sci 1988; **83**: 145–159
 - 8) Nakamori M, Hamanaka K, Thomas JD, et al. Aberrant Myokine Signaling in Congenital Myotonic Dystrophy. Cell Rep 2017; **21**: 1240–1252
 - 9) Harper PS. Myotonic Dystrophy, W.B. Saunders Company, London, 2001
 - 10) Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. World J Clin Pediatr 2015; **4**: 66–80
 - 11) Matsui K, Yamashita S, Shibasaki J, Watanabe T. Bethanechol for neonatal transient gastrointestinal dysmotility in two cases of congenital myotonic dystrophy(Japanese). No To Hattatsu 2007; **39**: 304–308
 - 12) Kerr TP, Robb SA, Clayden GS. Lower gastrointestinal tract disturbance in congenital myotonic dystrophy. Eur J Pediatr 2002; **161**: 468–469

検索文献数：Cochrane：5, PubMed：331, 医中誌：183

採択文献数：Cochrane：0, PubMed：66, 医中誌：17

Background Question **13-3** 13. 妊娠周産期管理・先天性患者**先天性筋強直性ジストロフィーの予後を規定する因子は何か**

回答

- CTG 繰り返し配列数が多いほど重症になる傾向があるが、絶対的ではない。
- 呼吸不全による新生児期死亡、周産期脳障害の合併が多く、新生児期に長期間人工呼吸管理を要した例のほうが、知的・運動発達、予後が不良である。
- 合併頻度は少ないが、不整脈による突然死は生じうるため、定期的に検査が必要である。

背景・目的

先天性筋強直性ジストロフィー (CDM) の予後は、CTG 繰り返し配列数だけでは必ずしも規定されない。CDM では、新生児期に長期間人工呼吸管理を要した例のほうが知的・運動発達、予後が不良であることがわかっており、適切に周産期管理を行う必要がある。

解説・エビデンス

CDM 患者は、DMPK の異常繰り返し配列が 1,000 回以上と大幅に増加しているものが多く、時に 2,000～3,000 回となる。しかし、繰り返し配列が 1,000 回未満でも CDM となる例はあり、絶対的ではないことから、出生前診断で繰り返し回数が少なかったとしても、周産期に適切な対応ができるように備えるべきである¹⁾。異常繰り返し配列が長いほど、人工呼吸管理を必要とする期間が長くなり、重症度が高い傾向はあるものの、1,500 回以上でも補助換気を必要としない例もあり、繰り返し回数と臨床型の関連は絶対的なものではない²⁾。

CDM の経過は二相性で、出生直後が最も不良で死亡例も多いが、その後は改善する^{3,4)}。新生児期の死亡率は 16～40% と推定されており、多くは呼吸不全が原因である^{5,6)}。呼吸窮迫の合併は約 50% に認められる⁷⁾が、呼吸筋力低下のみでなく、胎児期の呼吸様運動低下に伴う胸郭低形成を示唆する横隔膜挙上や肺の低形成、慢性肺疾患、気胸の合併が原因となる。新生児死亡を乗り越えたあとも、呼吸器感染、呼吸不全や乳幼児突然死症候群で死亡する例もある^{3,4)}。新生児期の人工呼吸管理を必要とする期間が、予後に影響することが報告されており、人工呼吸管理期間が 30 日未満の群では生後 1 年内の死亡例がなく、その後の精神運動発達も比較的良好であったのに対し、30 日以上を要した群では 1 年内の死亡率が 25%、その後の死亡率も 17% と高く、入退院を繰り返す例が多かった⁵⁾。前述したように、長期人工呼吸管理に伴う慢性肺疾患などの合併症が影響している。人工呼吸管理が 30 日未満の例では、30 日以上を要した例と比較し、すべての年齢で運動機能がよく、1 歳と 3 歳時の評価で有意差をもって良好であった。また、言語獲得も、30 日未満の群では 3～6 歳時に改善を認め、すべての年齢で 30 日以上要し

た群よりも良好であった。30日以上要した群では、幼児期のADLもほとんど改善が認められなかった。人工呼吸管理が30日以上要した群では30日未満の群と比較し、出生時と5分後のApgarスコアが低く、血液ガス所見も不良であったことから、低酸素性虚血性脳症の影響があった可能性は否定できず、またCDMの剖検例の報告でも、病理的に低酸素性変化を示す所見が得られていることから、周産期脳障害が病態に拍車をかけていると考えられる⁸⁾。このため、筋強直性ジストロフィー(DM)母体の妊娠時には、出生前診断を含めた十分な遺伝カウンセリングを行ったうえ、適切な周産期、NICU(neonatal intensive care unit)管理ができる施設で出産を行うことが望ましい。

不整脈は学童期になるまで少ないといわれているが、新生児期早期からの徐脈性不整脈⁹⁾もあることから、突然死の危険性は常に考えるべきである¹⁰⁾。出生時に重度の左室肥大を認めた症例報告や、保護者への聞き取り調査でも、小児期に何らかの心合併症を指摘された例は24%にものぼった¹¹⁾。CDMでは治療を要する不整脈は少ない一方で、25%に何らかの心臓異常¹²⁾を、81%に何らかの心電図異常が報告されており¹³⁾、毎年の12誘導心電図および定期的なホルター心電図による評価が推奨されている。

文献

- 1) Redman JB, Fenwick RG Jr, Fu YH, et al. Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. JAMA 1993; **269**: 1960-1965
- 2) Campbell C, Sherlock R, Jacob P, Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. Pediatrics 2004; **113**: 811-816
- 3) Echenne B, Rideau A, Roubertie A, et al. Myotonic dystrophy type I in childhood Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. Eur J Paediatr Neurol 2008; **12**: 210-223
- 4) Echenne B, Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. Handb Clin Neurol 2013; **113**: 1387-1393
- 5) Campbell C, Sherlock R, Jacob P, Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. Pediatrics 2004; **113**: 811-816
- 6) Campbell C, Levin S, Siu VM, et al. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. J Pediatr 2013; **163**: 120-125
- 7) Wallgren-Pettersson C, Bushby K, Mellies U, et al. 117th ENMC workshop: ventilatory support in congenital neuromuscular disorders -- congenital myopathies, congenital muscular dystrophies, congenital myotonic dystrophy and SMA (II) 4-6 April 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2004; **14**: 56-69
- 8) 下沢伸行, 稲垣真澄, 水戸 敬ほか. 先天性筋緊張性ジストロフィー症の中樞神経障害. 脳と発達 1986; **18**: 280-285
- 9) 岩谷壮太, 山口由美, 沖田 空ほか. 生後早期より心伝導路障害を呈した先天性筋強直性ジストロフィーの1例. 日本小児科学会雑誌 2010; **114**: 1222-1225
- 10) Lagrue E, Dogan C, De Antonio M, et al. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. Neurology 2019; **92**: e852-e865
- 11) Johnson NE, Ekstrom AB, Campbell C, et al. Parent-reported multi-national study of the impact of congenital and childhood onset myotonic dystrophy. Dev Med Child Neurol 2016; **58**: 698-705
- 12) Sharma A, Singh S, Mishra SK. Cardiac Abnormalities in Congenital and Childhood Myotonic Muscular Dystrophy Type I. Neuropediatrics 2017; **48**: 42-44
- 13) Johnson ER, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Myotonic dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 1995; **74**: S104-S116

検索文献数: Cochrane: 0, PubMed: 181, 医中誌: 124

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 38, 医中誌: 10

Background Question 13-4

13. 妊娠周産期管理・先天性患者

先天性筋強直性ジストロフィーの骨格筋症状はどのように経過するか

回答

- 周産期，新生児期が最も症状が重く，全身性筋緊張低下，筋力低下に伴う呼吸障害，哺乳障害をきたす。
- 全身性筋緊張低下や筋力低下などの骨格筋症状は発育とともに改善するが，思春期以後に再び筋力低下が出現し進行する。
- 筋強直現象は乳児期には認めず，幼児期以後に出現する。
- 内反足をきたしやすく，重度の場合立位や歩行が困難となるため，装具や手術介入が必要である。

背景・目的

成人型では，発症後骨格筋症状は進行するが，先天性筋強直性ジストロフィー（CDM）では出生時が最も重度で，その後，発育とともに改善する。思春期以後に再び筋力低下が出現し，その後は成人型と同様か，より速い進行を示す。CDMの骨格筋症状は全身の筋緊張低下，筋力低下が主体で，成人型に典型的な筋強直現象は認められない点も特徴的である。

解説・エビデンス

顔貌は特徴的で，小さい眼，軽度の眼瞼下垂，逆V字形上唇（テント状口唇），薄い頬，扇形で窪んだ側頭筋などが認められる（図1）。胎児期後期に頭頸部が発育する段階で，側頭筋や翼状筋が弱いため，頭部は細長く，狭高口蓋となる^{1,2)}。

妊娠後期の羊水過多や胎動微弱を認める。羊水過多は胎児の羊水の嚥下障害や腸管運動の低下が推測され，羊水過多の例に強い新生児仮死や呼吸障害をきたすことが多い。出生時に認められる内反足変形や広範囲に及ぶ多関節の先天性拘縮は，胎動の低下を示唆している。

経過は二相性で，出生直後が最も不良で死亡例も多いが，その後は改善する^{1~4)}。典型例では，出生時に全身性の強い筋緊張低下，筋力低下，腱反射低下が認められ，約50%に呼吸窮迫を合併する。顔面や咽頭の筋力低下による哺乳障害や嚥下障害に対しては，新生児期より経管栄養が必要となる。しかし，この哺乳・嚥下障害は生後数ヵ月頃には改善傾向となり，離乳食時期には経管栄養が不要となることが多い。

新生児期を乗り切ると筋緊張低下は改善傾向となり，遅いながらも運動発達も認められる。自力でも運動発達は認められるが，運動発達促進目的と内反尖足，股関節内転制限や関節拘縮に対する理学療法の介入が望ましい。CDMの骨格筋症状の主体は，骨格筋の未熟性が原因であり，発育とともに未熟性が改善し運動機能が改善すると考えられている⁵⁾。歩行獲得は一般的に



図1 先天性筋強直性ジストロフィー児の特徴的顔貌

2歳以後であると報告されている^{5,6)}。ただし、出生時呼吸不全による重度の新生児仮死、周産期脳障害による脳性麻痺を合併している例は、運動発達は制限される。このため、あらかじめ筋強直性ジストロフィー (DM) 母体の出産時には、周産期障害を可能な限り防げるように備えることが望ましい。歩行獲得後も、膝過伸展、足関節内反などの理由で、全体的には不安定歩行であり、走行にいたる例は多くはない。その後は、ほとんどの例で軽度な筋力低下のみで経過し⁶⁾、30~40歳代に成人発症例と類似した進行を認めるようになるが、なかには15~20歳に急激に筋力低下が進行し歩行困難となる例もある⁷⁾。乳児期には臨床上也筋電図上も筋強直現象は認められず、早い例では4歳過ぎ、多くは学童期になってから認めるようになる。CTG繰り返し配列数が多い例ほど筋強直現象の出現が遅いという報告もある⁸⁾が、10歳までにはほとんどの症例で認められるようになる⁹⁾。

胎動減少による関節拘縮の頻度も高い。特に内反足はよく認められる所見であるが、先天性多発性関節拘縮症を示すこともある。内反足は立位や歩行獲得の障害となることから、まずは矯正ギプスを行う。ギプスでも十分な効果が得られない場合は、後内側解離手術といった矯正手術が有効と報告されている¹⁰⁾。CDMでは脊柱側弯の合併も30%と高率で、10%が後方固定術などの手術介入が必要であったという報告がある¹⁰⁾。

文献

- 1) Harper PS, Monckton DG. Myotonic Dystrophy. In: Myology, 3rd Ed, Vol 2, Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds), McGraw Hill, New York, 2004: p.1039-1076
- 2) Harper PS. Myotonic Dystrophy: The Facts: A Book for Patients and Families, Oxford Medical Publications, New York, 2002
- 3) Echenne B, Rideau A, Roubertie A, et al. Myotonic dystrophy type I in childhood Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. Eur J Paediatr Neurol 2008; 12: 210-223
- 4) Echenne B, Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. Handb Clin Neurol 2013; 113: 1387-1393
- 5) Campbell C, Sherlock R, Jacob P, Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation dura-

Ⅱ. 各論

- tion and outcome. *Pediatrics* 2004; **113**: 811–816
- 6) Johnson NE, Butterfield R, Berggren K, et al. Disease burden and functional outcomes in congenital myotonic dystrophy: A cross-sectional study. *Neurology* 2016; **87**: 160–167
 - 7) Echenne B, Rideau A, Roubertie A, et al. Myotonic dystrophy type I in childhood Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; **12**: 210–223
 - 8) Johnson NE, Ekstrom AB, Campbell C, et al. Parent-reported multi-national study of the impact of congenital and childhood onset myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58**: 698–705
 - 9) Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* 2015; **4**: 66–80
 - 10) Canavese F, Sussman MD. Orthopaedic manifestations of congenital myotonic dystrophy during childhood and adolescence. *J Pediatr Orthop* 2009; **29**: 208–213

検索文献数：Cochrane：4, PubMed：238, 医中誌：81

採択文献数：Cochrane：0, PubMed：24, 医中誌：5

Background Question 13-5

13. 妊娠周産期管理・先天性患者

先天性筋強直性ジストロフィーの教育で気をつける点は何か

回答

- 知的障害、発達障害や行動異常および情緒障害が問題になることが多い。
- 疾患の特性に配慮し、神経心理検査結果を参考にして、個々に適した教育環境の調整、サポートを行うことが望ましい。
- 遠視、乱視などの調節障害、視力低下、中耳炎合併による難聴により学習が障害される場合があり、幼児期に眼科、耳鼻咽喉科医による評価を受けることが望ましい。

背景・目的

先天性筋強直性ジストロフィー (CDM) の小児期は、骨格筋症状が改善する一方で、知的障害、行動異常などの問題が主体となる。教育現場での理解を得ることが重要であり、神経心理検査結果を参考にして、個々の患者に適した教育環境の調整、サポートを行うことが望ましい。

解説・エビデンス

CDM では、小児期には骨格筋症状が改善する一方で、知的障害、行動異常などの問題が主体となる¹⁻³⁾。CDM の保護者に対する調査では、保護者が直面する小児期の問題は、コミュニケーション (81.7%)、手指動作 (不器用さ含む) (79.6%)、疲労 78.6%であった⁴⁾。

CDM では知的障害が 45.8%、自閉症スペクトラムが 21.6%、注意欠陥・多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) が 13.1%と報告されており、90%の保護者が作業療法や言語療法などの必要性を実感していた⁴⁾。小児期発症の DM1 では知的障害は半減する一方で、ADHD の割合が上昇すると報告がある。

CDM の長期フォローの研究では、IQ (intelligence quotient) 40~69 (中央値 53.6)、Wechsler 式で言語性 IQ 45~70、動作性 IQ 40~69 とどの項目も押しなべて低いが、重度知的障害は多くはなかった⁵⁾。IQ 60 以下が多いが、適切な教育により日常生活は自立していくと報告されている⁵⁾。本邦の報告では知的障害の程度は様々で、言語性 IQ が高い例も認めた¹⁾。動作性検査では総じて「積み木」が低得点であり、視空間認知障害や集中力の問題の影響と推察されたが、手先の不器用さも関係していると考えられる。繰り返しや単純な記憶には大きな問題がみられなかったと報告されており¹⁾、神経心理検査結果を参考にして、個々の患者に適した教育環境の調整、サポートを行うことが望ましい。

言語発達遅滞は多くの例で認められ、長期フォローでは、単語は2歳以後、文章の獲得は4.6歳以後と報告されている⁵⁾。言語生成や言語処理が不得手であるうえ、文法や鼻声、発音不明瞭などの発音の異常などの頻度も高い⁵⁾。学習障害の問題も多く、個々の教育プログラムを考慮し

ていくことが必要である。

自閉症スペクトラムに関しては、重症な CDM であるほど発症頻度が高いと報告がある。重症 CDM の 53%，軽症な CDM でも 39%が自閉症スペクトラムと診断されており，CTG 繰り返し配列が大きいほど合併が多いと報告されている⁶⁾。CDM では ADHD，行為障害（素行障害）も高頻度に認められ，気分変調や問題行動が思春期に増悪することもある。ADHD では，メチルフェニデートやアトモキセチンなどによる薬物療法が学校生活を円滑に行う助けとなる。教育機関と早期に連絡をとり，積極的に療育指導を行うことが重要である。

中枢神経画像では，脳室拡大，皮質下および脳室周囲白質病変，皮質萎縮，脳梁形態異常が特徴的所見として指摘されており¹⁾，他に異所性灰白質なども報告されている。CDM では，脳室拡大と後角周囲の三角領域上方の T2 強調画像または FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 像での高信号が特徴的で，成人型でみられる側頭極の白質高信号を認める例は少ない⁷⁾。脳室拡大が強いほど知的障害が強い。実際の CDM の脳病理所見に関しては，脳の形成異常に周産期脳障害が病態悪化に拍車をかけていると考えられ，CDM そのものの病理所見の評価は難しい。

視力障害は CDM の主要な合併症ではないが，重症例や CTG 繰り返し配列が多い例ほど乱視，遠視の合併が多く，最高矯正視力が低いことや，眼底異常や視覚誘発電位の異常の報告もある⁸⁾。また，未熟児出生の場合には，未熟児網膜症のフォローも必要である。本人が問題に気づかない，もしくは言語発達の問題で訴えることができないこともあるため，幼児期に小児眼科医による評価を受けることが望ましい。また，CDM では聴神経自体に問題があるわけではないが，幼児期に中耳炎，時に滲出性中耳炎を繰り返しやすく⁹⁾，難聴の原因となっていることがある。耳鼻咽喉科医による定期的な診察が望ましく，特に，言語発達が緩徐な例，発音不明瞭な例などでは注意を要する。滲出性中耳炎が難治な例では，鼓膜チューブ留置術が適応になる。

文献

- 1) 大澤真木子，猪子香代，武藤順子ほか．小児期筋強直性ジストロフィーの臨床．脳と発達 2009; **41**: 163–170
- 2) Johnson NE, Ekstrom AB, Campbell C, et al. Parent-reported multi-national study of the impact of congenital and childhood onset myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58**: 698–705
- 3) Steyaert J, Umans S, Willekens D, et al. A study of the cognitive and psychological profiles in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. *Clin Genet* 1997; **52**: 135–141
- 4) Johnson NE, Ekstrom AB, Campbell C, et al. Parent-reported multi-national study of the impact of congenital and childhood onset myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58**: 698–705
- 5) Echenne B, Rideau A, Roubertie A, et al. Myotonic dystrophy type I in childhood Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; **12**: 210–223
- 6) Ekström AB, Hakensnäs-Plate L, Smuëllson L, et al. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; **147B**: 918–926
- 7) Di Costanzo A, Di Salle F, Santoro L, et al. Brain MRI features of congenital- and adult-form myotonic dystrophy type 1: case-control study. *Neuromuscul Disord* 2002; **12**: 476–483
- 8) Ekström AB, Tulinius M, Sjöström A, et al. Visual function in congenital and childhood myotonic dystrophy type 1. *Ophthalmology*. 2010; **117**: 976–982
- 9) Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* 2015; **4**: 66–80

検索文献数：Cochrane：11，PubMed：163，医中誌：18

採択文献数：Cochrane：0，PubMed：30，医中誌：2

Ⅱ. 各 論

14. 全身麻醉・外科的処置

Background Question 14-1

14. 全身麻酔・外科的処置

全身麻酔や鎮静を行ううえで問題となるべき点、またその要因は何か

回答

- 周術期の有害事象として呼吸器系の頻度が高い。
- 筋力低下例、咽頭・喉頭機能低下例、胸部・上腹部手術の場合は特に注意が必要である。
- 筋弛緩薬の不十分な拮抗、麻薬の静脈内投与による呼吸抑制に注意が必要である。
- 麻酔・鎮静薬の特徴を十分に考慮する必要がある。

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) は筋力低下や機能異常の他に、全身の臓器に多彩な合併症を有する。通常、進行性であり症状の程度が軽度から重度まで広く、良性・悪性腫瘍を合併しやすい点も特徴である (BQ 12-1 参照)。その結果、本疾患であると未認識のまま麻酔・鎮静を受け、術中術後に判明する場合もある。本項では周術期の全身麻酔や鎮静における問題点を概説する。

解説・エビデンス

DM は病状の進行度によって有害事象の内容、発生頻度は変化するが、一般的に周術期では呼吸器系有害事象の頻度が高い。術後に発生することが多く^{1,2)}、近位筋に及ぶ筋力低下例や手術部位が影響を与える^{1,3-5)}。筋力低下例では開胸、開腹などの横隔膜近傍の手術の場合、横隔膜の機能低下により呼吸器系有害事象発生への影響は大きい。比較的病状が軽度な患者においても平均 1 回換気量は手術前後で変化がない一方、術後平均肺活量は有意に低下⁶⁾するため、進行度にかかわらず周術期の呼吸系におけるモニタリングや患者の観察を十分行う必要がある。

全身麻酔を受けた本症 77 例⁴⁾において、筋弛緩薬拮抗薬の非投与例 13 例のうち、約半数で有害事象が生じたことから十分な筋弛緩薬の拮抗が必要である。加えて、2つの症例集積研究^{4,7)}では麻薬の静脈内投与も嚥下機能低下、呼吸抑制を中心とした呼吸器系有害事象の危険因子と示唆している。レミフェンタニルやフェンタニルの血中濃度の急激な上昇は筋硬直、声門閉鎖やシバリングを生じる危険性^{a)}があり、投与量の急激な上昇は回避する。一般的に持続薬剤投与中止後半減時間 (context-sensitive half-time) は各種静脈内麻酔薬・麻薬により相違が認められる^{b)} (図 1)。特にフェンタニルでは投与時間に応じて血中半減時間の延長を認め、全身麻酔中の使用のみならず、人工呼吸管理で長期投与を行う場合にも注意を必要とする。本疾患では徐脈性不整脈や心伝導障害を有する割合が高い (BQ 8-1, FQ 8-2 参照)。レミフェンタニルや静脈内鎮静薬であるデクスメトミジンの投与は徐脈や血圧低下、また吸入麻酔薬のセボフルランでは心伝導系抑制が生じることがよく知られており^{a)}、本疾患での使用は慎重を要する。

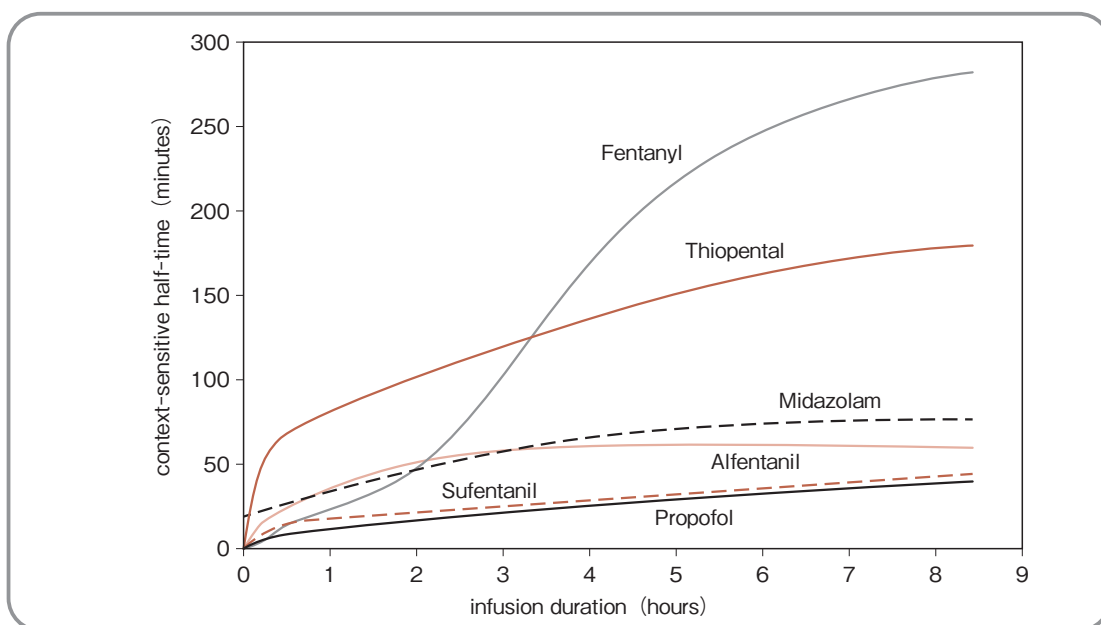


図 1 各静脈内麻酔薬の context-sensitive half-time

(Hughes MA, et al. Anesthesiology 1992; 76: 334-341^{b)} より引用)

本疾患 113 例で脱分極性筋弛緩薬であるスキサメトニウムを使用した報告³⁾では筋強直現象や呼吸筋麻痺、悪性高熱症は生じていない。しかし、同報告では未診断群に比較して、診断確定群では脱分極性筋弛緩薬の使用が有意に減少しており、脱分極性筋弛緩薬による副作用発生を回避するため非使用となったと予想される。筋弛緩薬投与が必須でない例や非脱分極性筋弛緩薬が使用できる環境であれば脱分極性筋弛緩薬の使用は回避すべきである。また、非脱分極性筋弛緩薬感受性が変化している可能性や、ネオスチグミンによる不十分な拮抗が予想される⁵⁾。このような患者ではネオスチグミン追加投与による過量投与が再弛緩を招来する可能性があり⁸⁾、ネオスチグミン使用は筋弛緩モニタリング下に施行すべきである。徐脈を有する患者ではネオスチグミンは禁忌となるため、アトロピンを併用するか、心拍数への影響がないスガマデクスを用いる。

吸入麻酔薬であるイソフルラン、セボフルランの使用例の十分な集積が行われてないことに加え、吸入麻酔薬の使用は悪性高熱症発症の可能性があり、本疾患患者における吸入麻酔薬の安全性に関して大きな危惧となっている^{a)}。しかし、本疾患での悪性高熱症発症は一般より高くはないとされている^{c,d)}。

プロポフォール持続投与、フェンタニル、アトラクリウム（日本未承認）、亜酸化窒素で全身麻酔を行った 13 名では術中の異常反応も血行動態の不安定性も認めず、麻酔からの覚醒も良好であった⁶⁾。現在のところ、全身麻酔ではモニタリング下において短時間作用型オピオイドと短時間作用型静脈内麻酔薬持続投与、非脱分極性筋弛緩薬を用いた全静脈内麻酔が本症における最も安全で効果的な麻酔であると考えられる。

嚥下障害や筋力低下例での鎮静薬使用は上気道閉塞を引き起こし、気道管理に難渋することが予想される。DM では換気応答障害など中枢性の呼吸調節異常⁹⁾も認め、鎮静薬使用時には低

用量から開始し、通常の使用量を投与すべきではない。デクスメトミジンの特徴^{a)}は他の鎮静薬に比べ呼吸抑制が少ないこと、また弱い鎮痛効果が得られることであるが呼吸、循環モニタリング下に使用されるべきである。ケタミンは唾液、気管分泌物増加作用、交感神経刺激作用を有し^{a)}、本疾患での使用は難しいと考える。

全身麻酔中の深部温低下は覚醒時のシバリング発生のみならず、筋弛緩薬作用持続時間の延長^{b)}や覚醒時間延長に影響を与えるため、手術中は輸液の加温や保温、体温低下防止に努める必要がある。本疾患の全身麻酔や鎮静では患者の十分な評価 (FQ 14-2 参照) とともにその麻酔薬・鎮静薬の特徴を十分に考慮する必要がある。

【回答を臨床に用いる際の注意点】

全身麻酔や鎮静の実施にあたっては、患者の症状に合わせ、麻酔や手術の必要の是非を検討し、リスクを十分に理解するとともに、患者への説明を行い、同意を得る必要がある。

文献

- 1) 阿部尚紀, 中西和雄, 渡辺敏光ほか. 筋緊張性ジストロフィーに対する麻酔経験—術後呼吸器合併症に関する検討. 日本臨床麻酔学会誌 2011; **31**: 468–472
- 2) 肥川義雄, 内田篤次郎, 前田正博ほか. 筋緊張性ジストロフィー患者の麻酔経験. 臨床麻酔 1996; **20**: 1633–1637
- 3) Mathieu J, Allard P, Gobeil G, et al. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. Neurology 1997; **49**: 1646–1650
- 4) Sinclair JL, Reed PW. Risk factors for perioperative adverse events in children with myotonic dystrophy. Paediatr Anaesth 2009; **19**: 740–747
- 5) Aldridge LM. Anaesthetic problems in myotonic dystrophy. A case report and review of the Aberdeen experience comprising 48 general anaesthetics in a further 16 patients. Br J Anaesth 1985; **57**: 1119–1130
- 6) Bennun M, Goldstein B, Finkelstein Y, Jedeikin R. Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. Br J Anaesth 2000; **85**: 407–409
- 7) 日浅有希, 河野昌史, 謝 宗安, 大村昭人. 筋強直性ジストロフィー患者における周術期管理. 神経内科 2004; **60**: 405–410
- 8) Buzello W, Krieg N, Schlickewei A. Hazards of neostigmine in patients with neuromuscular disorders. Report of two cases. Br J Anaesth 1982; **54**: 529–534
- 9) Carroll JE, Zwillich CW, Weil JV. Ventilatory response in myotonic dystrophy. Neurology 1977; **27**: 1125–1128

参考にした二次資料

- a) Miller RD. ミラー麻酔科学, 第6版. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2007
- b) Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992; **76**: 334–341
- c) Davis PJ, Brandom BW. The association of malignant hyperthermia and unusual disease: when you're hot you're hot, or maybe not. Anesth Analg 2009; **109**: 1001–1003
- d) Myotonic dystrophy foundation. Practical suggestions for the anesthetic management of a myotonic dystrophy patient. <https://www.myotonic.org/sites/default/files/pages/files/Myotonic-Anesthesia-DM1-2019-11-05.pdf> (2020年8月7日閲覧)
- e) Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, et al. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 1991; **74**: 815–819

検索文献数: Cochrane: 0, PubMed: 155, 医中誌: 140

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 5, 医中誌: 3

重要な文献はハンドサーチで追加した。

Foreground Question 14-2

14. 全身麻酔・外科的処置

安全な麻酔・鎮静を行ううえでどのような術前評価・対応が必要か

推奨

推奨

- ①全身麻酔や鎮静を行う前に全身筋力評価、上気道系、呼吸器系、心伝導系、精神神経の評価を十分に行う(推奨グレード 1, エビデンスレベル D).
- ②術前呼吸リハビリテーションを考慮する(推奨グレード 2, エビデンスレベル D).

背景・目的

筋強直性ジストロフィー (DM) は成人型筋ジストロフィーのなかでは最も頻度が高く、良性・悪性腫瘍を合併しやすい (BQ 12-1 参照) ことから、手術適応である患者に遭遇する確率は高い。本疾患に特徴的な多彩な合併症の存在からも十分な術前評価や対応が必要となる。

解説・エビデンス

周術期および鎮静時に限定した場合、術前の評価、対応の有無や内容によって患者の術後の QOL の差が生じる明確なエビデンスはない。しかし、当該患者が多臓器に多彩な合併症を有することから、注意すべき術前評価や対応が必要であり、主治医 (外科医、内科医、小児科医、脳神経内科医) と密に連携し情報交換や情報共有を行うべきである。

予定手術の場合、全身麻酔や鎮静を行う前に全身筋力、特に上気道系、呼吸器系、心伝導系や精神神経評価を十分に行う必要がある (推奨グレード 1, エビデンスレベル D)。上気道系では嚥下機能評価、口腔内清浄化の有無の確認を行う (FQ 9-1, FQ 9-5 参照)。また、本疾患で合併が多い開口障害、顎関節脱臼、齲歯や歯周病による動揺歯の存在、高口蓋の合併 (BQ 9-4 参照) は挿管困難の要因となるため、気道確保の困難性の評価と対応策を必ず計画しておく。

DM ではその障害は平滑筋まで及び、食道蠕動運動の欠如により食物残渣停滞、胃内容排出遅延が生じている可能性があり¹⁾、誤嚥性肺炎のリスクが高い。その場合、麻酔導入は迅速導入が計画される。

また、DM では拘束性換気障害の合併が多い²⁾ (BQ 7-1 参照) ため、呼吸筋の筋力評価は必須である。呼吸機能検査では、努力性肺活量 (forced vital capacity : FVC)、ピークフロー (peak expiratory flow : PEF) に注目する。術前に呼吸機能検査が行われていない場合、簡易式ピークフローメータを携帯し、咳最大流速 (cough peak flow : CPF) を測定する。一般的に CPF は平常時に 160 L/分、感染時に 270 L/分以上であれば気道分泌物や異物を排出可能であるが、これ以下になると自力排痰が困難となる³⁾。術前から無気肺や誤嚥性肺炎を認める症例は少なくなく、抜管困難の原因となりうるため、胸部単純 X 線などによる気道クリアランスの評価を行う必要がある。

循環器系評価としては、心臓イベント発生率と心電図異常の相関性からも術前の心電図やホルター心電図の記録や心伝導障害、心房性頻脈性不整脈の既往を確認し⁴⁾ (BQ 8-1 参照)、麻酔計画を立てる。

実際の術前回診では上気道系の評価をまず行い、口腔内の観察を行うとともに、日中の睡眠傾向、朝の頭痛の有無を聴取する。その際、構語障害や鼻声の有無に注意を払う。呼吸補助筋の使用の有無など呼吸様式を確認するとともに本症で高率に合併する認知機能障害の程度や聴力、視力、理解力を総合的に評価し、意識下挿管時や区域麻酔併用施行への理解度や忍耐性を確認する必要がある (エキスパートオピニオン)。

DM では術前呼吸リハビリテーションを考慮する (推奨グレード 2, エビデンスレベル D)。肺活量が保たれていても中枢性の呼吸 (調節) 障害により低酸素血症・睡眠時無呼吸がみられること、非侵襲的人工呼吸導入の遅延が予後に影響を与えることより (FQ 7-2 参照)、術前に睡眠時呼吸評価を行い、睡眠時の呼吸障害 (低酸素血症) がみられる症例では術前より非侵襲的人工呼吸の訓練導入を考慮に入れる。術前の呼吸筋トレーニングは、短期的には有効性が認められている (FQ 7-3 参照)。また、嚥下障害を伴うことも多く、可能な限り嚥下機能評価を施行する。CPF が低下している場合、適切な徒手排痰介助などにより気道クリアランスを保つよう心がける必要がある。

文献

- 1) Horowitz M, Maddox A, Maddern GJ, et al. Gastric and esophageal emptying in dystrophia myotonica. Effect of metoclopramide. *Gastroenterology* 1987; **92**: 570-577
- 2) Thil C, Agrinier N, Chenuel B, et al. Longitudinal course of lung function in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 816-818
- 3) 日本リハビリテーション医学会 診療ガイドライン委員会 日本リハビリテーション医学会, 神経筋疾患・脊髄損傷の呼吸リハビリテーションガイドライン策定委員会 (編). 神経筋疾患・脊髄損傷の呼吸リハビリテーションガイドライン. 金原出版, 東京, 2014
- 4) Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2688-2697

検索文献数 : Cochrane : 1, PubMed : 185, 医中誌 : 205

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 0, 医中誌 : 0

重要な文献はハンドサーチで追加した。

議決結果 可 : 13 否 : 0

Foreground Question 14-3

14. 全身麻酔・外科的処置

脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔は安全に施行可能か

推奨

推奨

①脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔の単独麻酔は一定の注意を払えば施行可能である（推奨グレード2，エビデンスレベルD）。

背景・目的

全身麻酔と比較して、脊髄くも膜下麻酔（subarachnoid block：SAB）や硬膜外麻酔（epidural block：EDB）の単独麻酔は上気道や呼吸筋に与える影響が少ないことが知られている。筋強直性ジストロフィー（DM）では呼吸器系の問題も多く、帝王切開術を含め、対象となる手術内容ではこれらの部分・区域麻酔が選択されることが多く、本項では区域麻酔における安全性を確保するための注意点を示す。

解説・エビデンス

DMにおけるSABやEDB施行における安全性に関する優位性を示すエビデンスはないが、症例集積研究¹⁾や多くの症例報告ではSABやEDB、神経ブロックでの有害事象を認めていない。よってSABやEDB単独麻酔は一定の注意を払えば施行可能である（推奨グレード2，エビデンスレベルD）。

施行時の一般的問題点として以下の点に留意する。

DMでは認知機能障害や理解力低下（BQ 10-1 参照）により、術前に区域麻酔が計画された症例で区域麻酔に関するインフォームドコンセントを得ていても、実際の穿刺時には体位保持不能や穿刺に対する忍耐度の問題により施行不可能の場合があるため、緊急事態のための代替麻酔法を準備しておくことが望ましい。また、SABの交感神経遮断が胸椎1～4番など高位脊髄に及んだ場合、心拍数と血圧の低下^{a)}が生じるため、徐脈性不整脈を有する患者には注意が必要となる。一般的に呼吸器系への影響としてSABによる運動神経遮断は腹筋の弛緩^{a)}を引き起こし、肺活量低下が生じる。筋力低下例ではくも膜下腔への局所麻酔薬投与量に注意し、遮断域が高位とならないようにする。また、交感神経遮断による血管拡張は再分布性低体温を生じ、シバリングを生じる可能性^{a)}があり積極的加温に努める。その他、腸閉塞例（BQ 9-3 参照）ではSAB、EDBの交感神経遮断により腸管蠕動亢進が生じ^{a)}、腸閉塞の悪化が懸念されるため、その適応は十分に検討がなされるべきである。

本邦での術後鎮痛薬投与方法での検討²⁾では、麻薬拮抗性鎮痛薬の静脈内投与5例において呼吸抑制が生じたが、硬膜外投与の場合には呼吸抑制は生じなかった。硬膜外腔への麻薬や麻薬拮抗性鎮痛薬の投与は比較的安全と考えられるが、フェンタニルは高い脂溶性を有し、比較的分子量が小さいゆえ、硬膜外腔より血中へ移行しやすく投与量に注意が必要である。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

実施に際しては患者の合併症を十分に評価したうえで、施行可能かの評価、代替手段ならびに施行後の変化が患者の予備能に与える影響を考慮すべきである。

文献

- 1) Imision AR. Anaesthesia and Myotonia: An Australian Experience. *Anaesth Intensive Care* 2001; **29**: 34-37
- 2) 日浅有希, 河野昌史, 謝 宗安, 大村昭人. 筋強直性ジストロフィー患者における周術期管理. *神経内科* 2004; **60**: 405-410

参考にした二次資料

- a) Miller RD. ミラー麻酔科学, 第6版, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2007

検索文献数: Cochrane: 0, PubMed: 60, 医中誌: 87

採択文献数: Cochrane: 0, PubMed: 0, 医中誌: 0

重要な文献はハンドサーチで追加した。

議決結果 可: 13 否: 0

Foreground Question 14-4

14. 全身麻酔・外科的処置

帝王切開術に対する注意点は何か

推奨

推奨

- ①早産，前置胎盤など，緊急手術となる併発症が多い傾向があり，患者評価が重要となる（推奨グレード2，エビデンスレベルD）。
- ②母体および新生児の管理ができる施設で行うべきである（推奨グレード1，エビデンスレベルD）。

背景・目的

筋強直性ジストロフィーでは妊娠を契機に本疾患と診断されることがあり，術前情報が不足した状況下で帝王切開術が施行される可能性がある。また，周産期併発症合併の頻度が高く緊急帝王切開術の適応になることも多いため，本疾患が疑われた場合は母体のみならず新生児管理が必要となる。

解説・エビデンス

本疾患を有する分娩における症例集積研究¹⁾では，母体の症状が軽微であることが多く，39%において児の異常により判明することが多いことが示唆されている。分娩第2期の遷延があり，かつ，早産，前置胎盤や常位胎盤早期剝離の合併（BQ 13-1 参照）も多いため，全身麻酔の適応となることもある。この場合，筋強直性ジストロフィー合併に関する術前情報が不足したまま帝王切開術となることが多いと考えられ，術前情報の収集と患者評価が重要となる（推奨グレード2，エビデンスレベルD）。本報告では2例に周術期合併症を認めたが，詳細は不明であり，帝王切開術に対する麻酔方法に関しての安全性について論じる根拠はない。しかしながら，多くの症例報告では脊髄くも膜下麻酔，硬膜外麻酔単独での区域麻酔が安全に施行されている。区域麻酔の注意点（FQ 14-3 参照）に加え，本症合併妊娠では羊水過多¹⁾併発が多く，脊髄くも膜下麻酔，硬膜外麻酔穿刺時の体位には難渋する可能性がある。また，妊娠中はプロゲステロン増加による筋症状悪化²⁾に加え，妊娠自体による機能的残気量低下³⁾，脊髄くも膜下麻酔による脊髄神経の高位遮断により，容易に呼吸苦が出現しやすい。

一般患者の帝王切開術に対し脊髄くも膜下麻酔を施行した21研究でのシバリングの発生率は55%と高いことが示されている³⁾。シバリング対策としてくも膜下腔への注入薬剤の加温処置ではシバリング発現時間を遅延させる効果はあるが発生率を改善しない⁴⁾ため，早期からのシバリング対策が必要である。シバリングに対して薬物的治療では塩酸ペチジンやマグネシウムが用いられるが呼吸抑制に注意が必要となる。

本疾患合併妊娠では高率に前置胎盤，癒着胎盤，弛緩出血を認めるため，出血に対する輸血対策をとる必要がある。本疾患では高率に胎児仮死を認める¹⁾ことより，母体および新生児の管

理ができる施設で行うべきである (推奨グレード 1, エビデンスレベル D).

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

硬膜外麻酔や脊髄くも膜下麻酔の利点, 欠点に関しては患者への説明を行い, 同意を得る必要性がある.

文献

- 1) Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; **114**: 44–53
- 2) Keriakos R, Aziz N, Sidra L. Myotonic dystrophy in pregnancy. J Obstet Gynaecol 1999; **19**: 71–73
- 3) Crowley LJ, Buggy DJ. Shivering and neuraxial anesthesia. Reg Anesth Pain Med 2008; **33**: 241–252
- 4) Kishore N, Payal YS, Kumar N, et al. In spinal anaesthesia for cesarean section the temperature of bupivacaine affects the onset of shivering but not the incidence: A randomized control trial. J Clin Diagn Res 2016; **10**: UC18–21

参考にした二次資料

- a) Miller RD. ミラー麻酔科学, 第 6 版, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2007

検索文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 38, 医中誌 : 72

採択文献数 : Cochrane : 0, PubMed : 1, 医中誌 : 0

重要な文献はハンドサーチで追加した.

議決結果 可 : 13 否 : 0

卷末資料

検索式

代表的なものを掲載している。全 CQ の検索式については URL <https://doctors.mdcst.jp/guideline/DM2020CQsearch> を参照のこと。

各論 8. 心臓の障害・不整脈

FQ 8-2 「徐脈性不整脈に対する予防的なペースメーカー治療は予後を改善するか」

●検索式

Cochrane (2018/8/3 検索)

No	Search Strategy	Result
#01	MeSH descriptor: [Myotonic Dystrophy] explode all trees	64
#02	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees	9,212
#03	MeSH descriptor: [Pacemaker, Artificial] explode all trees	784
#04	MeSH descriptor: [Cardiac Pacing, Artificial] explode all trees	1,513
#05	("Myotonic Dystrophy":ti,ab,kw OR "Myotonia Atrophica":ti,ab,kw OR "Myotonia Dystrophy":ti,ab,kw) AND (bradyarrhythmia*:ti,ab,kw OR bradycardia*:ti,ab,kw) AND (Pacemaker*:ti,ab,kw OR "Artificial Cardiac Pacing":ti,ab,kw OR "Cardiac resynchronization":ti,ab,kw)	0
#06	(#1 and #2 and (#3 or #4)) or #5	6
#07	#6 CDSR	0
#08	#6 CCRCT	6

PubMed (2018/8/3 検索)

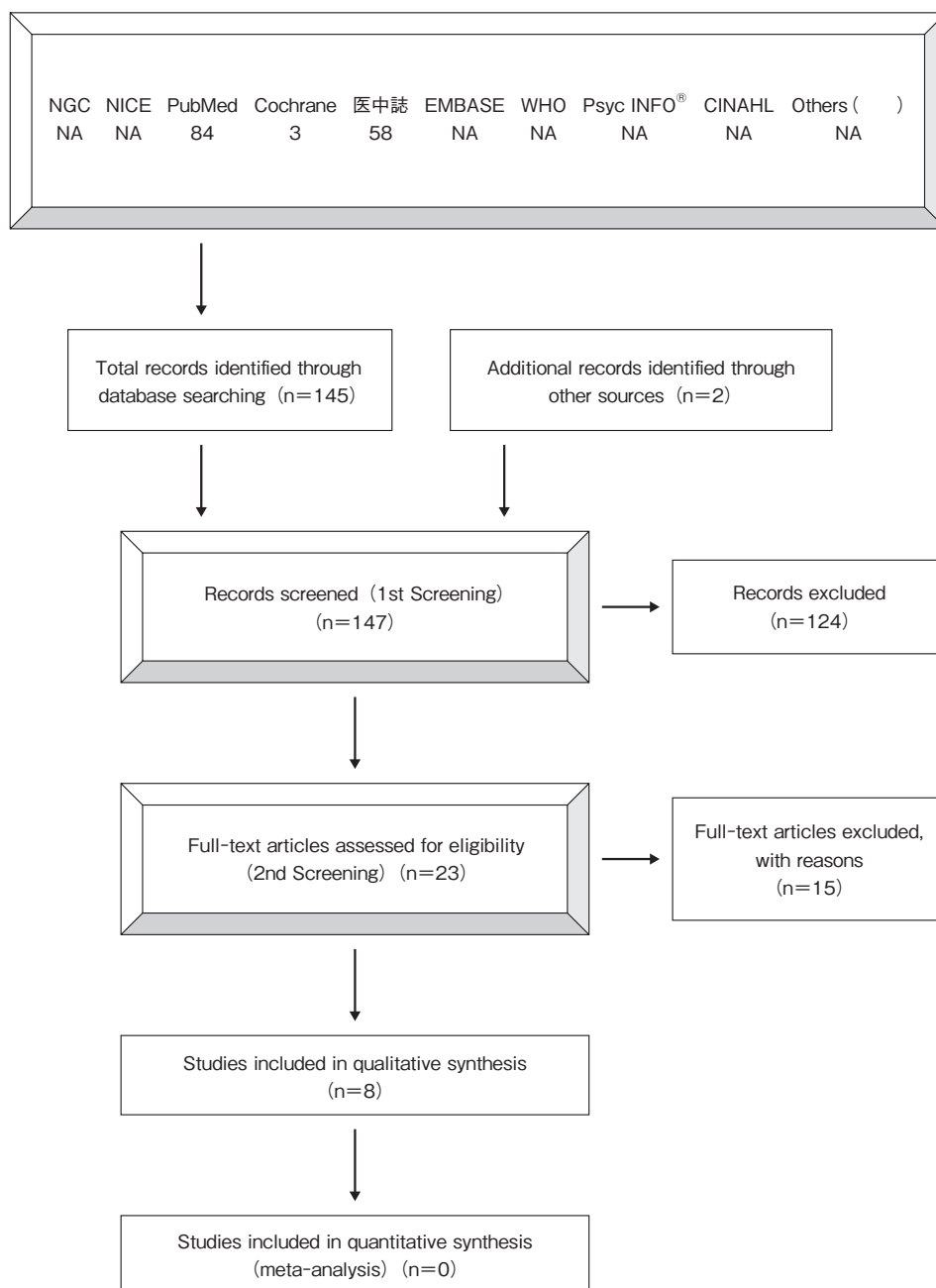
No	Search Strategy	Result
#01	"Arrhythmias, Cardiac/therapy"[MAJR]	57,396
#02	"Pacemaker, Artificial"[MAJR] OR "Cardiac Pacing, Artificial"[MAJR]	30,482
#03	(bradyarrhythmia*[TIAB] OR bradycardia*[TIAB]) AND (Pacemaker*[TIAB] OR Artificial Cardiac Pacing*[TIAB] OR Cardiac resynchronization*[TIAB]) NOT medline[SB]	241
#04	(#1 AND #2) OR #3	8,710
#05	#4 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[MH] OR systematic[SB] OR "Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Consensus"[MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MH] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR ((meta-analysis[TI] OR guideline*[TI] OR "systematic review"[TI] OR consensus[TI]) NOT Medline[SB]))	275
#06	"Myotonic Dystrophy"[MH]	4,875
#07	"Arrhythmias, Cardiac"[MH]	193,240
#08	"Pacemaker, Artificial"[MH] OR "Cardiac Pacing, Artificial"[MH]	43,789
#09	(Myotonic Dystroph*[TIAB] OR Myotonia Atrophica*[TIAB] OR Myotonia Dystroph*[TIAB]) AND (bradyarrhythmia*[TIAB] OR bradycardia*[TIAB]) AND (Pacemaker*[TIAB] OR Artificial Cardiac Pacing*[TIAB] OR Cardiac resynchronization*[TIAB])	10

#10	((#6 AND #7 AND #8) OR #9) NOT #5	51
#11	#10 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	6
#12	#10 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB] OR observational stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	10
#13	#11 OR #12	10
#14	#10 AND ("Epidemiologic Research Design"[MH] OR "Comparative Study"[PT] OR "Evaluation Studies"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Twin Study"[PT] OR "Validation Studies"[PT] OR "Epidemiologic Study Characteristics"[MH] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR evaluation stud*[TIAB] OR multicenter stud*[TIAB] OR twin stud*[TIAB] OR validation stud*[TIAB] OR retrospective stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR longitudinal*[TIAB] OR control group*[TIAB]) NOT medline[SB]))	20
#15	#14 NOT #13	11

医中誌 (2018/8/3 検索)

No.	検索式	Result
#01	筋緊張性ジストロフィー /TH	3,927
#02	不整脈 /TH	104,498
#03	人工ペースメーカー /TH or 人工心臓ペースング /TH	20,900
#04	(筋緊張性ジストロフィー /TA or 筋強直性ジストロフィー /TA or シュタイネルト病 /TA or スタイナート病 /TA or 異栄養性ミオトニー /TA or 萎縮性ミオトニー /TA or 萎縮性筋緊張 /TA or 筋強直性筋ジストロフィー /TA or 筋緊張性異栄養 /TA or 緊張筋ジストロフィー /TA or 緊張筋異栄養 /TA or 緊張亢進型筋萎縮 /TA) and (徐脈性不整脈 /TA or 徐拍 /TA) and (ペースメーカー /TA or 人工心臓ペースング /TA or 心臓再同期療法 /TA or 心臓再同期治療 /TA)	1
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	13
#06	#5 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH)	0
#07	#5 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#08	#5 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA)	0
#09	#5 and ランダム化比較試験 /TH	0
#10	#5 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#11	#5 and (ランダム化 /TA or 無作為化 /TA)	0
#12	#5 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH)	0
#13	#5 and (RD=準ランダム化比較試験, 比較研究)	0
#14	#5 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 介入研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床試験 /TA or 第Ⅰ相試験 /TA or 第Ⅱ相試験 /TA or 第Ⅲ相試験 /TA or 第Ⅳ相試験 /TA or クロスオーバー研究 /TA)	0
#15	#5 and (PT=原著論文, 総説)	3
#16	#5 not #15	10

●文献検索フローチャート



●評価シート(観察研究)

診療ガイドライン		筋強直性ジストロフィー										*バイアスリスク、非直接性 各ドメインの評価は“高 (-2)”, “中/疑い (-1)”, “低 (0)”の3段階 まともは“高 (-2)”, “中 (-1)”, “低 (0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる **上昇要因 各項目の評価は“高 (-2)”, “中 (-1)”, “低 (0)”の3段階 まともは“高 (-2)”, “中 (-1)”, “低 (0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																	
対象		HV 時間 70msec 以上																											
介入		予防的ペースメーカー植込み																											
対照		徐脈になったときにペースメーカー植込み																											
アウトカム		生存率 突然死																											
個別研究		バイアスリスク*										上昇要因**				非直接性*				リスク人数 (アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	バイアス	まとも	量反応関係	効果減弱文相	効果の大きさ																		
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																						
NCT01136330	コホート研究	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	145	30	20.7	341	50	14.7	HR	0.74	0.47-1.16	
Laurent et al	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	51	5	9.8	49	5	10.2	Logrank	0.65		
コメント (該当するセルに記入)																													
後ろ向きコホート研究	どちらの群に割り振るかは主治医の判断による	疑われる					バイアスを調整するため、propensity score risk adjustment および propensity-based matching analysis が行われた									わが国ではDM1に対して電気生理学的検査があまり行われていない													
	HV 時間 70 msec 以上と未満の比較	疑われる					単変量解析								同上											HV 延長群に予防的ペースメーカー植込みを行うと非HV延長群と予後に差がない			

●評価シート(エビデンス総体)

診療ガイドライン	筋強直性ジストロフィー
対象	筋強直性ジストロフィー
介入	予防的ペースメーカー植込み
対照	無治療

エビデンスの強さはRCTは“強 (A)”からスタート、観察研究は“弱 (C)”からスタート
 *各ドメインは“高 (-2)”, “中/疑い (-1)”, “低 (0)”の3段階
 **エビデンスの強さは“強 (A)”, “中 (B)”, “弱 (C)”, “非常に弱 (D)”の4段階
 ***重要性はアウトカムの重要性 (1～9)

エビデンス総体		リスク人数 (アウトカム率)												効果指標 (種類)	効果指標 (統合値)	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
生存率, 突然死	コホート/2	-1	-1	-1	-1	-1	0	196	35	17.9	390	55	14.1	NA	NA	NA	弱 (C)	7	

コメント (該当するセルに記入)

●定性的システマティックレビュー

CQ	FQ8-2	徐脈性不整脈に対する予防的なペースメーカー治療は予後を改善するか
P	筋強直性ジストロフィー患者	
I	HV 時間 70msec 以上の患者に予防的なペースメーカー植込み	
C	徐脈が発症するまではペースメーカーを植込まない	
臨床的文脈	筋強直性ジストロフィーは心伝導障害を特徴とし、加齢とともに進行するとされている。徐脈性不整脈による死亡を予防するため、PR 時間、QRS 幅の延長した患者に心臓電気生理学的検査を行い、HV 時間 70msec 以上を認めたら予防的にペースメーカーを植込むことにより、生命予後が改善する。	
O1	生存率, 突然死	
非直接性のまとめ	わが国では、徐脈になっていない筋強直性ジストロフィー患者に対し、侵襲的な心臓電気生理学的検査を行うことは、患者も医療者もあまり積極的ではない。	
バイアスリスクのまとめ	ランダム化された研究がなく、主治医の判断により振り分けられた患者を後ろ向きに検討している。	
非一貫性その他のまとめ	NA	
コメント	疾患の特徴を考慮すると予防的なペースメーカー植込みは積極的に行うべきである。	

●SR レポートのまとめ

筋強直性ジストロフィーにおいて、心電図で PR 時間延長、QRS 幅増大を認める例に、心臓電気生理学的検査を行い、HV 時間が 70msec 以上の場合に予防的なペースメーカー植込みを推奨する。

各委員の COI

役職	委員名	所属・職名	開示基準 * 該当 COI
委員長	松村 剛	国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科 臨床研究部長	なし
副委員長	久留 聡	国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科 院長	なし
〃	高橋正紀	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体病態情報科学 教授	なし
編集委員	秋澤叔香	東京女子医科大学産婦人科 講師	なし
〃	石垣景子	東京女子医科大学小児科 准教授	なし
〃	岩橋博見	市立豊中病院内分泌代謝内科 副院長	大阪大学大学院医学系研究科糖尿病病態医療学寄附講座 (* 寄附企業は 2015 年 4 月～2018 年 3 月: MSD 株式会社, 小野薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 大正富山医薬品株式会社, ノボルディスクファーマ株式会社, アストラゼネカ株式会社, 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社, 2018 年 4 月～2019 年 3 月: MSD 株式会社, 小野薬品工業株式会社, アストラゼネカ株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 大正富山医薬品株式会社, 医療法人恵生会恵生会病院, 日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社) 奨学寄附金: アステラス製薬株式会社
〃	小林道雄	国立病院機構あきた病院脳神経内科 部長	なし
〃	諏訪園秀吾	国立病院機構沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター長	なし
〃	瀬川和彦	国立精神・神経医療研究センター総合内科部循環器科 総合内科部長	なし
〃	高田博仁	国立病院機構青森病院脳神経内科 院長	なし
〃	高橋俊明	国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科 内科系診療部長	なし
〃	花山耕三	川崎医科大学リハビリテーション医学 教授	なし
〃	日野博文	聖マリアンナ医科大学病院麻酔科 教授	なし
〃	皆木祥伴	大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座有床義歯補綴学・高齢者歯科学分野 歯科医師, 招聘教員	なし
〃	山本敏之	国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科 医長	なし
SR 委員	浦野真理	東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科 臨床心理士, 認定遺伝カウンセラー	なし
〃	小倉由佳	国立病院機構東埼玉病院神経内科 医師	なし
〃	木村 卓	兵庫医科大学脳神経内科学 教授	なし
〃	齊藤利雄	国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科 / 小児神経内科 小児神経内科部長	講演料等: バイオジェン・ジャパン株式会社
〃	佐藤孝俊	東京女子医科大学小児科 助教	なし
〃	鈴木幹也	国立病院機構東埼玉病院神経内科 医長	なし
〃	中森雅之	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 特任講師	なし
〃	生田目禎子	国立病院機構東埼玉病院神経内科 医師	なし
〃	松井未紗	国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科 医師	なし
〃	村上てるみ	国立病院機構東埼玉病院臨床研究部 / 神経内科 神経・筋・運動器研究室長 / 神経内科医長	なし
〃	吉田亘佑	国立病院機構旭川医療センター脳神経内科 医師	なし
評価・調整委員	尾方克久	国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部部長 / 神経内科医長	治験: エーザイ株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, キッセイ薬品工業株式会社
〃	旗野あかね	特定非営利活動法人筋強直性ジストロフィー患者会	なし
〃	古谷博和	高知大学医学部脳神経内科学教室 教授	なし

* 開示基準は一般社団法人日本神経学会利益相反 (COI) に関する運用指針に基づいた

[COI を有する委員の対応]

岩橋委員は大阪大学在籍中 (2019 年 3 月まで) に寄附講座に所属していたため COI が発生した。このため、システマティックレビューは高田委員、吉田委員と、推奨・本文作成は高田委員と共同で実施した。また、岩橋委員は日本糖尿病学会からの協力委員であるため、ドラフト作成時点で日本糖尿病学会の意見もなかった。

齊藤委員は講演料により 2017～2019 年に COI が発生した。齊藤委員はシステマティックレビュー委員でシステマティックレビューに参加したが、担当 CQ (診断、評価・検査) における該当企業との COI はなく、本文作成についての直接的な関与はなかった。

尾方委員は治験研究費により 2017 年に COI が発生した。尾方委員は評価・調整委員でシステマティックレビュー、推奨・本文作成についての直接的な関与はなかった。

主な外部評価コメントと対応

本ガイドラインは、日本顎口腔機能学会、日本産科婦人科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本糖尿病学会、日本不整脈心電学会、日本麻酔科学会および、日本医療評価機構(Minds)の外部評価を受けた。外部評価いただいた各機関に深謝する。主なコメントと対応は以下の通りである。

●ガイドライン全体

1. 診療ガイドラインとして透明性を高めるためには、文献の選択基準、エビデンスの評価を詳細かつ明瞭に記載することが求められます。

[対応]

- 文献の選択においては、①メタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、②ランダム化比較試験、③非ランダム化比較試験、④分析疫学的研究(コホート研究、症例対照研究・横断研究)、⑤記述研究の順に優先的に採択した。有効性の評価についてはエビデンスレベルの高い文献を優先したが、安全性など害の評価についてはエビデンスレベルの低い記述研究も積極的に採択した。文献検索式で検出できなかった、重要と思われる文献についてはハンドサーチで追加した。
- FQに対するエビデンス評価は、複数(2～3名)の委員が独立して実施、その結果を集めて最終案を提出した。評価にあたっては、Mindsの評価シートを用いて個々の文献についてバイアスリスク、非直接性、リスク人数、効果指標、信頼区間、上昇要因などを評価し、アウトカムごとにエビデンス総体を評価し、システマティックレビュー、SRレポートのまとめを作成した。

2. COI(利益相反)については、委員ごとに開示し、COIありの場合の対応(役割制限など)を記載することが望まれます。

[対応]

- 巻末資料に委員ごとのCOIを掲示していたが、個別の委員についての対応も追記した。

3. Background QuestionとForeground Questionを区別して記載し、さらにForeground QuestionについてはCQ・推奨の一覧を作成すると利便性が高まるでしょう。

[対応]

- 筋強直性ジストロフィーは全身の多臓器がおかされる疾患だが、全体像を理解している医師は限定的である。このため、本ガイドラインではBQもFQと同様な重要性を有すると考えており、FQの一覧作成は、FQのみが重要と誤解される危惧を有するため作成しなかった。その代わりに、BQとFQが容易に区別されるよう、CQの記載をBQ、FQと記載し、目次でFQのタイトルの後に **推奨** を付記したほか、本文掲載ページでもBQとFQが明確にわかるよう工夫をした。

●各 CQ への主なコメントと対応

[BQ 2-1]

1. BQ 2-1 において、「臨床的にミオトニーあり」で直ちに遺伝子診断というのは問題である。神経内科専門医のミオトニーありという臨床判断も間違っていたことが少しずつある。臨床的に筋力低下の分布や他の症状が明らかではなく、確実ではない場合には、経験が多い医師の診察や、末梢神経伝導検査や針筋電図を先に考えるべきである。

[対応]

- 非典型例ではエキスパートの意見を仰ぐよう追記した。

[BQ 2-2]

1. BQ 2-2 において、挙児希望を有する患者への遺伝カウンセリングの実施時期が、「挙児を希望し成人に達したとき、結婚を考える段階で個々の患者の理解力に合わせて遺伝カウンセリングを行う。」となっていますが、現在の周産期の現状を考えると、この書きぶりだと遅いと思います。実際、妊娠してからの出生前診断の相談が多く、希望されても事前の準備が間に合わないため、やむなく断ることもあります。解説と統一して「生殖年齢に達した時点において一度遺伝カウンセリングを提示する」としても良いように思いますがいかがでしょうか？ WHO で提唱されている、女性の Sexual and Reproductive Health and Rights にも通じると思います。

[対応]

- 「生殖年齢に達した段階において患者の理解力なども勘案のうえ、遺伝カウンセリングを提示する」に変更した。

[BQ 2-3]

1. BQ 2-3 において、「出生前診断・着床前診断はどのように行うか」の回答でも、「出生前診断は、絨毛穿刺（妊娠 11～13 週頃）または、羊水穿刺（妊娠 15～17 週頃）にて子宮内の胎児細胞を採取して行う」、となっていますが、筋強直性ジストロフィーの場合に羊水検査で出生前検査を受けているところは少ないと思います。（羊水からはダイレクトで採取できる胎児 DNA 量が少ないのと（細胞培養するとさらに日数がかかります）、termination に間に合うようにするには 4 週間しか解析期間がないからです）。このように書かれてしまうと、通常の染色体疾患に対する G バンドでの羊水検査と同じように、余裕をもってできそうな印象を与えてしまいますので、避けたほうが良いと思います。解説・エビデンスをよく読めばその旨書かれていますが、目につく冒頭の箇条書きの回答のところにすると誤解を招かないか心配です。

[対応]

- 回答における記載から、「出生前診断は、絨毛穿刺（妊娠 11～13 週頃）または、羊水穿刺（妊娠 15～17 週頃）にて子宮内の胎児細胞を採取して行う」は削除し、絨毛穿刺と羊水検査のメリットと限界について解説で記載した。

2. BQ 2-3 において、筋強直性ジストロフィーは症状として不妊も多く、不妊クリニックの先生方が病気の認識が不十分なまま妊娠させてから紹介してくるケースも認めます。さらに、不妊治療の際の注意（麻酔時の呼吸困難や覚醒不良など）もありますので、神経内科の

主治医の先生方と不妊クリニックとの連携についても記載していただけますと幸いです。

[対応]

○解説で、不妊治療における注意を追記した。

3. BQ 2-3 において、回答に「男性患者由来の場合においては、女性患者由来の場合に比べ先天性筋強直性ジストロフィーをもつ児が生じることは少ないため、出生前診断の対象とは一般的にならない」という記載を追加したほうが良いと思います。これは、本文には記載されておりますが、目につく冒頭の箇条書きの回答のところにもあったほうが良いと思われます。

[対応]

○回答に追記した。

[BQ 3-1]

1. BQ 3-1 において、頸椎後縦靱帯骨化症は、耐糖能異常・糖尿病を背景に生じていることが通常であり、それを明記すべきです。

[対応]

○本症では明らかな糖尿病を合併していない症例でも後縦靱帯骨化症を認めることがあるが、早期から耐糖能障害が合併しやすいことは確かでその影響は否定できないため、解説文を修正した。

2. 心伝導障害について、1度の房室ブロックを認めた場合、突然、完全房室ブロックに移行することがあるので6ヵ月に1回心電図の検査を入れる。

[対応]

○本症は重症度の幅が大きいことから一律な基準を示すことが困難なため、検査異常がある場合、検査頻度や項目追加を考慮するよう注意書きを修正した。

[BQ 6-2]

1. BQ 6-2 において、リハビリに関して保険適用となっている HAL の効果につきましておかなりの範囲で追記いただく、というのは可能でしょうか。

[対応]

○HAL については現時点でのエビデンスが不十分で、有効性・安全性に対する回答は困難だが、本症においても保険適用であることの周知が不十分なため、保険適用であることの記載を追加した。

[BQ 8-1]

1. 心伝導障害について、1度の房室ブロックを認めた場合、突然、完全房室ブロックに移行することがあるので6ヵ月に1回心電図の検査を入れる。

[対応]

○回答では「少なくとも1年に1回」としており、6ヵ月ごとに検査することを排除していないが、臨床での現状では、年1回と考えている医師が多いように見える。心電図の検査頻度と心事故発生に関するエビデンスはないが、不整脈に気付くことは重要で

あり、「また、患者の診察時には、脈拍数のチェックまたは心音の聴取を行い、新たに徐脈やリズム不整を認めた場合は、12誘導心電図で確認する。」という文を解説文に追加した。

[FQ 8-2]

1. FQ 8-2において、1度の房室ブロックでPR時間が0.4秒以上などにかなり伸びても、それ以上には必ずしも進行はありません。心臓電気生理検査はできない施設が多いと思います。この推奨文は現在の医療として適切でしょうか。

[対応]

○徐脈性不整脈で症状がある場合はペースメーカの絶対適応になるため、心臓電気生理学的検査の対象となるのは無症状の心伝導障害を有する患者である。PR時間延長またはQRS幅増大があり、HV時間>70msecであれば予防的にペースメーカを植込むというのは、筋強直性ジストロフィーに特有のエビデンスであり、本ガイドラインで推奨する意義があると考え、患者の希望や全身状態なども考慮する必要がある、ガイドラインとして拘束するものではないが、自施設で電気生理学的検査を行えない場合でも、行える施設へ紹介することは考えてよいと思われる。

[FQ 8-3]

1. FQ 8-3において、頻脈性心房粗動や心房細動を止めたときに、高度ないし完全房室ブロックが隠れているのが顕在化するというリスクを考慮すべきです。

[対応]

○心房粗動、心房細動は心房の不整脈なので、心房粗動時、心房細動時に心室の心拍数が正常ないし、頻脈であれば、停止時に完全房室ブロックになることはない(もしあるとすれば、強力に房室伝導を抑制する薬剤を使用した場合が考えられる)。この指摘は、心房粗動、心房細動停止時に、洞停止による心停止が起こることだと思われる(洞不全症候群3型(徐脈頻脈症候群))。筋強直性ジストロフィーで洞不全症候群に言及した論文はほとんどない。しかし、筋強直性ジストロフィーに限らず、徐脈頻脈症候群の可能性は考慮すべきである。最近では、心房粗動や心房細動に対する治療としては薬物よりも、カテーテルアブレーションが主流になってきているが、当然、停止時の心停止の可能性は考慮されており、ペースメーカで心停止にならないように配慮されている。

[BQ 10-1, BQ 10-2]

1. 中枢神経合併症について、まれに椎骨動脈低形成に伴う椎骨脳底動脈系の脳梗塞が起こりうる。

[対応]

○(BQ 10-1, BQ 10-2)脳血管障害についての記載を解説文に追記した。

2. 職場での患者ケアについて、過眠症のため、職場で怠け者とみられる場合があるので、産業医あるいは職場上司には疾病病状の特徴を伝える。

[対応]

- (BQ 10-1) 解説に追記した。

[BQ 12-1]

1. 悪性腫瘍が本当に多いのかは不明である。含めないほうがよい。日本人の半分近くは癌になり、DM1 患者でも加齢とともに増えるのは当然出ると考えます。問題は一般集団よりも早くに悪性腫瘍が生じているかどうかです。

[対応]

- BQ 12-1 で提示したように、多数の論文で悪性腫瘍発生率が年齢・性別を合わせた一般集団よりも筋強直性ジストロフィーで高いことを報告している。筋強直性ジストロフィーでは呼吸器疾患での死亡が一般集団の 50 倍、心疾患での死亡が一般集団の 5 倍程度と高いため、悪性腫瘍が死因に占める割合は 10%程度と相対的に低下し、問題意識を持たれにくいですが、実際には悪性腫瘍の発生率が一般集団より多いことは、臨床的に重要な情報であり、注意喚起の面からもガイドラインに記載する意義があると考ええる。

[BQ 14-1]

1. BQ 14-1 において、悪性高熱の記載が含まれていますが、筋強直性ジストロフィーで悪性高熱の合併はどこまで考えるのかという記載が明らかにはないように思います。

悪性高熱素因は、*RYR1* などの他の遺伝子変異によること、その頻度は一般集団で数千人に 1 人と推定されていることがあります。筋強直性ジストロフィーで、数千人に 1 人はありうるとは考えますが。

[対応]

- 筋強直性ジストロフィーで悪性高熱の合併は一般と同程度とされているため、その旨追記した。本症で悪性高熱(様症状)をきたす要素としては *RYR1* 遺伝子に加え *Cl* チャネルや *Ca* ポンプのスプライシング異常などが関連する可能性があるが、まだ不明な点が多く、今後の課題と考える。

[FQ 14-2]

1. FQ 14-2 において、抜管困難は無気肺によることが多いことは示すべきではないかと思えます。

[対応]

- 解説を修正した。

索引

欧文

A

adult DM 5
anticipation 2
attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)
125

C

CCTG 繰り返し配列 14
CCTG リピート伸長 2
childhood-onset DM 5, 117
CNBP 遺伝子 2, 14
cognitive impairment 85
congenital DM (CDM) 5, 10, 117, 120, 122
cough peak flow (CPF) 56, 60, 131
CTG 繰り返し配列 2, 14, 118, 120, 123
CTG リピート伸長 2

D

depression 85
DMPK 遺伝子 2, 14, 64

E

epidural block (EDB) 133
excessive daytime sleepiness (EDS) 85

F

fatigue 85
forced vital capacity (FVC) 60, 131

H

HAL (hybrid assisted limb) 51
HbA1c 94
HV 時間延長 65, 66

I

implantable cardioverter defibrillator (ICD) 69
infantile DM 6, 117

J

juvenile DM 6, 117

L

late-onset DM 5

N

(心筋) Na チャネル 64, 68
non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) 99
non-alcoholic steato-hepatitis (NASH) 99
non-invasive ventilation (NIV) 58

O

open bite 79
oral glucose tolerance test (OGTT) 94

R

repeat-primed PCR (repeat-primed polymerase chain
reaction) 15
RNA 病 6

S

SCN5A 64
sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) 60
subarachnoid block (SAB) 133

T

tracheostomy and invasive ventilation (TIV) 58

Z

ZNF9 遺伝子 2

和文

あ

アバシー 84
 α -グルコシダーゼ阻害薬 97

い

遺伝カウンセリング 20, 22, 25, 27

易疲労性 85
胃瘻造設 76
インスリン抵抗性 94, 97

う

植込み型除細動器 69
ウォーミングアップ 48
うつ 85
運動習慣 50
運動量 48

え

嚥下障害 72, 75
塩酸リトドリン 115

お

横紋筋融解症 100, 115
斧様顔貌 6

か

開咬 79
介護保険 44
下肢装具 51
下垂足 6
カテーテルアブレーション 66
下部消化管異常 77
眼科の合併症 107
環境整備 53
眼瞼下垂 108
患者会 44
患者数 8

き

気管切開下侵襲の人工呼吸療法 58
気道クリアランス 60
脚ブロック 64
拳児希望 20
巨大結腸症 78
筋強直現象 6, 16
筋強直性ジストロフィー 2
筋弛緩薬 129

く

空腹時血糖値 94
口笛困難 6
車椅子 53

け

軽症型 DM 5
血糖コントロール目標 96
言語発達遅滞 125
検査 31

こ

口腔ケア 81
甲状腺腫瘍 105
叩打ミオトニー 6
行動異常 125
抗不整脈薬 68
硬膜外麻酔 133
誤嚥性肺炎 6, 58
呼吸筋トレーニング 60
呼吸障害 56
呼吸リハビリテーション 60, 132
骨格筋症状 122
古典型 DM 5
子ども医療費助成制度 42

さ

サザンプロット法 15

し

死因 10
歯科治療 81
弛緩出血 114
子宮筋腫 105
視空間認知障害 85
脂質異常症 99
自然流産 114
実行機能障害 85
指定難病 42
児童福祉法 44
自閉症スペクトラム 126
社会支援制度 42
若年型 DM 6, 117
周産期 114
就労支援 44
出産後 27
出生前診断 22
腫瘍合併 104
障害者総合支援法 44
障害年金 43
情緒障害 125

小児型 DM 5
 小児慢性特定疾病 44
 傷病手当金 43
 食形態調整 73
 徐脈性不整脈 66
 視力障害 126
 心機能障害 64
 人工呼吸管理 58
 心身障害者医療費助成制度 43
 身体障害者手帳 43
 診断 14
 心電図異常 64
 心房細動 64, 66
 心房粗動 64, 66

す

睡眠時呼吸異常 56
 スクリーニング問診票 17

せ

成人型 DM 5
 生命予後 10
 咳最大流速 56, 60, 131
 脊髄くも膜下麻酔 133
 摂食嚥下リハビリテーション 73
 切迫早産 114
 遷延分娩 114
 全身麻酔 128, 131
 先天型 DM 5, 10, 117, 120, 122

そ

装具 51
 早産 114

た

胎位異常 114
 代替栄養法 75

ち

チアゾリジン薬 97
 治験推進 38
 窒息 58
 知的障害 125
 着床前診断 22
 注意欠陥・多動性障害 125
 中耳炎 110
 中枢神経障害 84, 87, 90

治療開発 38
 治療的電気刺激 51
 鎮静 128, 131

て

帝王切開術 135
 電動車椅子 53
 伝導障害 64

と

糖尿病 94, 96, 97
 頭部挙上困難 6
 洞不全症候群 64
 兔眼 6
 特徴的顔貌 123
 特別障害者手当 43
 突然死 64
 トリプレットリピート病 2

な

軟口蓋咽頭機能不全 110
 難聴 110

に

日中の過度の眠気 85
 乳児型 DM 6, 117
 妊娠中 25
 認知機能障害 85

は

把握ミオトニー 6
 肺胞拡張 60
 肺胞低換気 6
 白内障 107
 禿頭 5
 発達障害 125
 バランス能力 48

ひ

ピアサポート 44
 非アルコール性脂肪肝炎 99
 非アルコール性脂肪性肝疾患 99
 ビグアナイド薬 97
 非侵襲的人工呼吸療法 58
 皮膚腫瘍 104
 表現促進現象 2, 6, 18, 20
 頻脈性不整脈 68

ふ

福祉用具 53
副鼻腔炎 110
不正咬合 79
不整脈 64
ブドウ糖負荷試験 94
フロッピーインファント 10

へ

閉瞼不全 108
ペースメーカ治療 66
便秘 77

ほ

包括的リハビリテーションプログラム 51
房室ブロック 64, 66
歩行器 53
ホルター心電図 64

ま

慢性偽性腸閉塞 77

み

ミオトニー 6

ゆ

有酸素運動 51
有病率 8

よ

羊水過多 114

ら

卵巣嚢腫 105

り

リハビリテーション 50
硫酸マグネシウム 115
療育手帳 43

ろ

ロボットスーツ 51

筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン 2020

2020 年 9 月 10 日 発行

監修者 日本神経学会

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南 江 堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239

ホームページ <https://www.nankodo.co.jp/>

印刷・製本 真興社

© Societas Neurologica Japonica, 2020

定価は表紙に表示してあります。

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください。

Printed and Bound in Japan

ISBN978-4-524-22947-5

本書の無断複写を禁じます。

JCOPY 〈出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構 (TEL 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (『私的使用のための複製』など) を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。