

小児科診療 UP-to-DATE

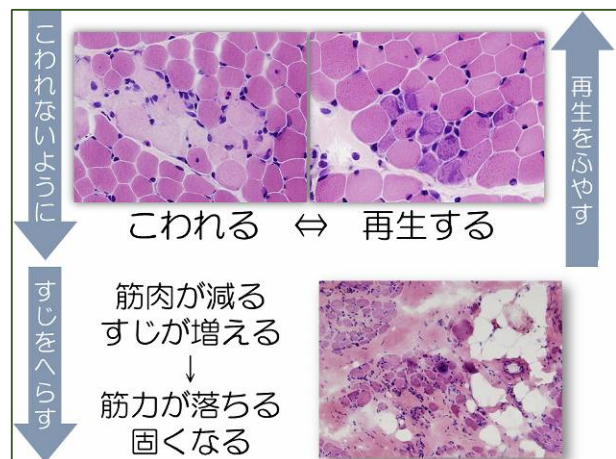
2017年4月12日放送

筋疾患の新たな治療への展望

国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
医長 小牧 宏文

今回は筋疾患の代表的な疾患であり、治療研究が活発に行われている筋ジストロフィーを中心に話しを進めていきます。

筋ジストロフィーの患者さんの筋肉は、弱く、壊れやすくなっています。筋肉は壊死（こわれる）と再生を繰り返す組織です。筋肉の再生能力がしっかりと発揮できていれば、筋肉量が減少することはありません。ところが、筋ジストロフィーの筋肉では筋線維の壊死が活発に行われるために、再生が追いついていかなくなり、徐々に筋肉量が減少していきます。また筋肉の壊死と再生を繰り返す過程で筋肉に線維化が起こることで筋肉が硬くなり、柔軟性が悪くなってきます。この結果関節拘縮という関節の動きが制限されてくる現象が生じてしまいます。関節拘縮が進行すると運動機能にも影響が出てきますので、筋ジストロフィーの症状を考えるうえで、筋力が落ちるのみではなく、筋肉が硬くなることを考慮する必要があります。また筋ジストロフィーの治療を考える場合には、筋肉が壊れないようにするにはどうするか、筋肉の再生能力を回復するにはどうすればよいのか、筋肉が固くなることをどうやって予防するのかななどを考慮していく必要があります。



筋ジストロフィーにはデュシェンヌ型、ベッカー型、顔面肩甲上腕型、エメリー・ドレイフス型など多くのタイプが存在します。それぞれのタイプによって、発症時期、進行のスピード、合併症などが異なります。筋ジストロフィーは難病に指定されている疾患であり、一般的なイメージから予後は悪いと捉えられがちですが、必ずしもそうではありません。たとえばベッカー型の軽症の患者さんの中には、老年期になっても元気に過ごされる患者さんもいます。今回は最も代表的なタイプで若い男の子に発症するデュシェンヌ型筋ジストロフィーを中心に、病気の成り立ちや治療法について解説します。

デュシェンヌ型は、男児に発症し、発症時期は3歳ごろに多く、進行性の経過を示します。未治療の状態では大半の方が10歳未満で歩行が難しくなります。デュシェンヌ型は、1歳前後に、たまたま別な目的で血液検査を行った際に、偶然に発見されることがあります。血液検査をしてみると、筋肉の壊死によって筋肉の中に含まれるたんぱく質が血液に流れ出るため、クレアチニンキナーゼという数値が非常に高い値を示します。体幹や足の筋力が落ちると、立ち上がる時に膝に手をつくなどの努力が必要になってきます。これをガワーズ徴候と呼びます。筋ジストロフィーは、一般的に腰周りの筋肉が最初に問題が生じてきます。歩行するときには体は左右に揺れ、お腹を前方に突き出すような特徴を示すようになります。またジャンプや階段昇降など、重力に逆らう運動に困難さが目立つようになります。

筋肉には体を動かすだけでなく、呼吸器や心臓の働きも担っています。そのため、これらの機能が低下し、心不全や呼吸不全を示してくるようになります。かつて治療法がなかった時代には、デュシェンヌ型の患者さんの大半は呼吸不全で亡くなっていました。し

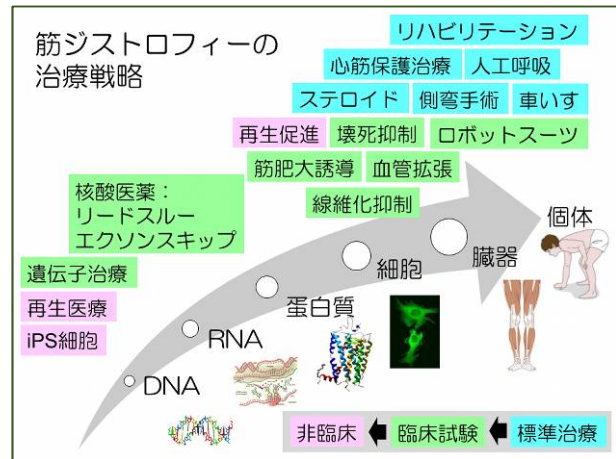


かし現在、呼吸不全をサポートする治療が進歩したことで、筋ジストロフィー患者さんの死因は大きく変化しています。具体的にはマスクを用いた人工呼吸器の登場です。これによって呼吸不全で亡くなる患者さんはかなり減少しました。それに伴い、現在は呼吸不全に代わり、心不全が死因の多くを占めるようになってきました。そのため定期的に心臓機能の評価を行い、必要に応じて早い段階から心臓に対する薬物療法を行う必要があります。

初期治療としてはリハビリテーションが非常に重要になります。ストレッチやマッサージに取り組むことで、筋肉が硬くなるのをある程度予防することが期待できます。ステロイドを内服す

る治療は、デュシェンヌ型に対する有効性が確認され、ステロイドで筋力低下の進行を遅らせることができるとされています。また、ステロイドは呼吸不全や心不全の発症や進行を遅らせ、脊椎が曲がってくる側弯症を予防する効果も期待できます。対症療法の積み重ねによって患者さんの予後がかなり改善されてきています。また呼吸不全治療などの進歩に伴い、寿命も大幅に改善されてきています。

現在、世界中でデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療薬を開発するための試みが行われています。デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、「ジストロフィン」という蛋白がうまく筋肉で作れないことが原因である病気です。デュシェンヌ型筋ジストロフィーと、より軽症であるベッカー型筋ジストロフィーの重症度が異なる理由には、このジストロフィンの生成量が関係します。デュシェンヌ型はジストロフィン蛋白がまったくでないのに対し、ベッカー型は多少作られてはいるものの、不十分な状態にあります。ジストロフィン蛋白が全く作られない状態から、多少なりとも作れるようになることを目標とする治療法であるエクソン・スキップ療法は日本を含め、世界中で開発が試みられています。



日本にはおよそ 3000 人～4000 人のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者さんがいると言われています。筋ジストロフィーなどの筋疾患の大半は希少疾病、つまり患者さんの数がきわめて少ない疾患であり、加えて進行性の経過をとることが多いのです。従って医薬品開発のニーズが高いにも関わらず、その開発のハードルは高いと言えます。また筋ジストロフィーのような希少疾病では医学的な情報が少なく、患者数や患者さんがどのような経過をたどるのかなどの情報が乏しいこともハードルが高い理由の一つになっています。実際に治験を実施する際にも有効性・安全性評価をどのように設定するなど未解決な部分が多く、また治験に参加できる患者さんを集めてくることも難しい場合が多いという問題があります。

患者登録システムとは、患者さんがどんな疾患でどのような状態で存在しているかを集めたデータベースであり、医学的な情報収集や、臨床研究や治験への患者さんの紹介などの目的にて運用されるものです。これによって希少疾病であっても対象なる患者さんが非常に少ないことが予想される治験であっても比較的すみやかに患者さんを集めてくることが可能となります。私たちはレムディー (Remudy) と呼ぶ筋疾患を対象とした患者登録システムを 2009 年から運用しています。レムディーへの情報登録は患者さん自らの希望によってなされるのが前提です。レムディー

に登録している患者さんに対しては治験や医療に関する情報をニュースレターとして定期的に発行しています。レムディーと海外のシステムとの間で共通の登録項目を多く設定するなど連携することによって国際協調を図っており、世界規模での医薬品開発に大きく寄与しています。レムディーには、現在 1500 人近くの患者さんに登録していただいています。

リハビリテーションやステロイド療法、人工呼吸器、心保護治療、側弯症に対する手術、車椅子の使用などによって患者さんの状態は改善していますが、これらの方法は進行を止められるものではありません。筋肉の中で生じている炎症を抑える、筋肉のボリュームを増やす、エクソン・スキップやリードスルーといった遺伝子の変化の影響を減らすことを目標とした方法が、治験、つまり患者さんに試みる段階に来ています。将来的にはより根本的な方法になり得る遺伝子治療や再生医療についても現在基礎的な研究が活発に行われています。現在はデュシェンヌ型が主に治験の対象となっていますが、今後は他のタイプの筋ジストロフィーや筋疾患でも治験を行えるような環境作りを行っていきたいと考えています。今後は筋ジストロフィーの患者さんにとって治療の選択肢が広がっていくでしょう。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>