

第34回 小児神経筋疾患懇話会

プログラム・抄録集

テーマ：「神経筋疾患の診断と治療 Up to Date」

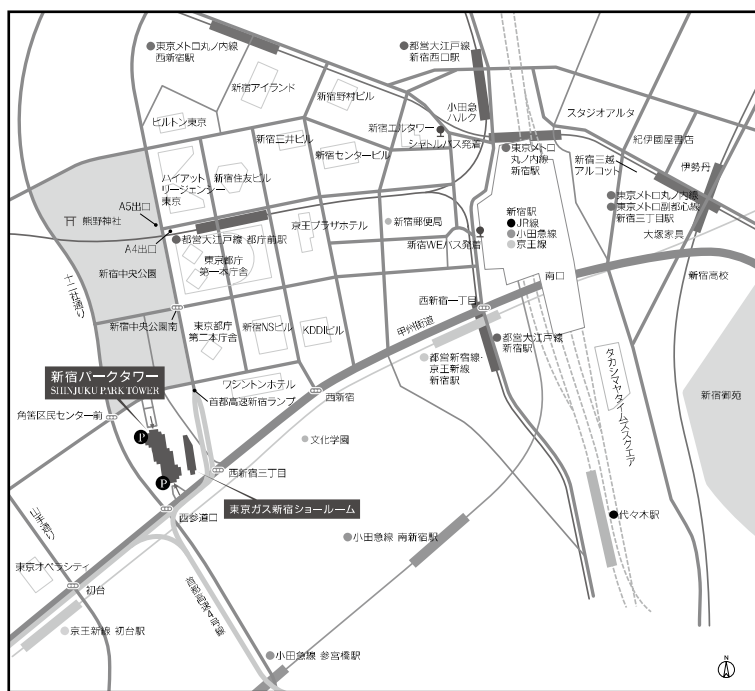
【日 時】 平成29年8月26日(土) 13:00～17:35

【会 場】 エーザイ株式会社 東京コミュニケーションオフィス
東京都新宿区西新宿3-7-1 新宿パークタワー 23階

【世話人代表】 林 由起子 東京医科大学

【会 費】 1,000円

※日本小児神経学会専門医研修として出席2単位が認められています



【共 催】 小児神経筋疾患懇話会 / エーザイ株式会社

【担当連絡先】 エーザイ(株) 製品戦略本部 担当：千々岩 雅子
TEL 03-5228-7120 FAX 03-5228-7262

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

抗てんかん剤

薬価基準収載

 **イノベロン**® 錠 100mg
錠 200mg

〈ルフィナミド製剤〉

Inovelon®

製造販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先：エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9～18時(土、日、祝日 9～17時)

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

INO1410M01

第34回 小児神経筋疾患懇話会

平成29年8月26日(土) 13:00～17:35
エーザイ株式会社 東京コミュニケーションオフィス23階 会議室03

テーマ：「神経筋疾患の診断と治療 Up to Date」

13:00～13:05

開会の辞

東京医科大学 林 由起子

13:05～14:05

第1部「教育講演」

座長：熊本市子ども発達支援センター 所長 木村 重美

筋ジストロフィーの診療 ～在宅診療を中心に～

国立病院機構あきた病院 神経内科
国立病院機構箱根病院 名誉院長
日本筋ジストロフィー協会専属医師

石原 傳幸

…………… 休憩 14:05～14:15 ……………

14:15～15:15

第2部「教育講演」

座長：東京女子医科大学 名誉教授
日本筋ジストロフィー協会 神経筋疾患登録管理機構 大澤 真木子

福山型先天性筋ジストロフィー研究の進展

東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学 教授

戸田 達史

…………… 休憩 15:15～15:25 ……………

15 : 25～ 16 : 25

第 3 部「推薦演題」

* 第 59 回日本小児神経学会 (平成 29 年, 東京) にて発表

座長 : 東京医科大学 林 由起子

(15 : 25～ 15 : 40)

1. Type1 fiber predominanceの小児例の臨床的検討

国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部

石山 昭彦

(15 : 40～ 15 : 55)

2. 先天性筋強直性ジストロフィーの全国調査

東京女子医科大学病院 小児科

七字 美延

(15 : 55～ 16 : 10)

3. Duchenne型筋ジストロフィーの尿中タイチン濃度は健常人より100倍以上高値である。

神戸大学大学院医学研究科 小児科学分野

粟野 宏之

(16 : 10～ 16 : 25)

4. Duchenne型筋ジストロフィーに対するENAアンチセンスオリゴヌクレオチド(A085)投与の効果

兵庫医科大学 小児科

李 知子

16：25～17：25

第4部「教育講演」

座長：神戸学院大学 総合リハビリテーション学部

松尾 雅文

患者登録システム、患者レジストリの潮流 臨床開発への推進に向けて

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター
臨床研究支援部 臨床研究支援室長

中村 治雅

17：25～17：30

第35回小児神経筋疾患懇話会のご案内

17：30～17：35

閉会の辞

東京医科大学

林 由起子

抄 録

第1部「教育講演」

筋ジストロフィーの診療 ～在宅診療を中心に～

石原 傳幸

国立病院機構あきた病院 神経内科
国立病院機構箱根病院 名誉院長
日本筋ジストロフィー協会専属医師

目的：筋ジストロフィーの医療は、医療の進歩に伴い大幅な変化をみせている。筋ジストロフィー医療は1964年に筋萎縮症病棟が国立療養所2カ所に設置され国が医療のみではなく療養面にも責任を負うというシステムで運営されてきた。現状で2500床のベッドが国立病院機構病院に整備されている。1970年代後半まで歩行訓練が重視されてリハビリが盛んに行われた。その後入院患者の高齢化が進み呼吸不全や心不全対策が重視された。現在では当初に比べて15年の延命が見られるようになった。このような医療の進歩に伴い在宅面でも大きな変化が見られていることは言うまでもない。今回日本筋ジストロフィー協会の電話相談、ホームページの医療相談、日本筋ジストロフィー協会大塚駅前診療所の訪問医療、県支部の訪問検診などから現時点での問題点を探ることを目的とする。

方法：6年間の日本筋ジストロフィー協会大塚駅前診療所の訪問医療、50件のホームページに寄せられた医療相談、毎月一回行われる日本筋ジストロフィー協会の電話による医療相談を集約して分析した。

結果：大塚駅前診療所の訪問医療に参加した患者数は34名、DMD 5名(平均31歳)、BMD 3名(平均48歳)、MD 1は3名(平均34.3歳)、FSH 2名(平均74歳)。34名中2名がTIPPV、5名がNPPV治療中である。ホームページ医療相談50件の内訳ではDMDが24件と半数を占め、BMDが9件、MD 1が6件、FCMD 4件、FSH 2件であった。DMDのうち12件の質問者が父、7件が母、4件が本人であった。BMDでは9件中8件が本人であった。相談内容はDMDでは合併症に関する問題で21件、BMDでも合併症関連が多かった。電話相談は北海道から沖縄まで質問があり、埼玉7件、神奈川、栃木、東京からそれぞれ4件であった。疾患別ではDMD 7件、BMD 4件であった。MD 1が19件と多かったが内容は他疾患と同様であった。相談内容は健康相談が15件、専門医紹介が12件、予後予測が3件であった。心配していた遺伝相談は2件のみであった。

考案：ジストロフィン異常症からの相談診療が多かった。呼吸器使用者の独居は東京都では少数例で可能となっている。しかし、秋田県で可能となった例には遭遇しない。東京都では災害用バッテリーまで供与されて都市部の障害や福祉が充実していると推察される。相談事業および外来で遭遇した本邦2例目のMD 2家族例、BMD/FSH合併例は医学的に貴重であり、この点も合わせて発表した。

結論：患者の高齢化、重症化が進んでおり、彼らの希望する独居生活に近い将来全国で可能となることを希望したい。

第2部「教育講演」

福山型先天性筋ジストロフィー研究の進展

戸田 達史

東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学 教授

福山型筋ジストロフィー(FCMD)は本邦の小児期筋ジストロフィーの中ではDMDに次いで多く、フクチン遺伝子の変異によって発症する。ほとんどの患者は3'非翻訳領域にレトロトランスポゾンの挿入変異を認める。FCMDでは、ジストログリカンの糖鎖異常がみられるが、同様な糖鎖異常を発症要因とする疾患群はジストログリカン異常症と呼ばれる。我々は、フクチン遺伝子を同定するとともに、根本的治療法につながる分子メカニズムとアンチセンス核酸治療法を発見して、治験をめざしている。近年、我々は、ジストログリカン異常症の原因遺伝子のうち、フクチン、fukutin-related protein (FKRP)、ISPDの機能を明らかにし、糖鎖構造には、哺乳類で初めて存在が確認されたりビトールリン酸が含まれていることを発見した。ジストログリカン異常症の多くは、この修飾異常によって引き起こされる「リビトールリン酸異常症」といえる。本講演では、糖鎖修飾の機序と福山型筋ジストロフィーの治療戦略について紹介する。

第3部「推薦演題」

1. Type 1 fiber predominanceの小児例の臨床的検討

上田 理誉¹、石山 昭彦^{1,2}、西川 敦子²、井上 道雄^{1,2}、竹下 絵里¹、
本橋 裕子¹、小牧 宏文¹、佐々木征行¹、西野 一三²

¹ 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

² 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部

【緒言】タイプ1筋線維優位(55%以上)で、タイプ1線維がタイプ2線維よりも12%以上小径である先天性筋線維タイプ不均等症(CFTD)は、臨床像や重症度が多様で、一部に最終診断が筋疾患以外のものを含むことがある。一方、線維径の差がなくタイプ1線維優位type1 fiber predominance(T1FP)のみの例の臨床的特徴を検討した報告は少ない。【目的】CFTDと比較し、T1FPの臨床的特徴、最終診断を検討した。【対象・方法】2001年1月から2015年12月に、先天性ミオパチー(CMP)を疑い、当神経研究所で筋病理診断を行った20歳未満の例よりT1FP 44例、CFTD 29例を抽出し、所定の病歴用紙をもとに、各群の臨床的特徴を検討した。【結果】T1FPとCFTDの臨床的特徴は、それぞれ男女比30:14、14:15、側弯12/41(29.3%)、4/27(18.5%)、股関節脱臼5/40(12.5%)、2/27(7.4%)、多発関節拘縮5/44(11.4%)、4/28(14.3%)、高口蓋26/38(68.4%)、19/27(70.4%)、その他の小奇形12/44(27.3%)、3/27(10.7%)、顔面筋罹患25/40(62.5%)、13/27(48.2%)、筋萎縮23/39(59.0%)、13/26(50.0%)、筋力低下近位筋優位26/41(63.4%)、14/28(50.0%)であった。52例(71.2%)でCMPの遺伝子検査を実施した。T1FP 35例中、CMPの既報告の既知遺伝子変異はなく、SMN1変異を1例で認めた。CFTD 15例中、既報告のTPM3変異、RYR1変異を認めた。【考察】CFTDの臨床的特徴は既報にほぼ合致した。結果で示した臨床的特徴は、Fischerの正確確率検定でT1FPとCFTDの両群に有意差を認めなかったため臨床的特徴に差異はないと判断した。【結語】T1FPの臨床的特徴はCFTDと類似し、タイプ1線維の大小で臨床的特徴に差異がない。

第3部「推薦演題」

2. 先天性筋強直性ジストロフィーの全国調査

七字 美延¹、石垣 景子¹、石黒久美子¹、佐藤 孝俊¹、
松村 剛²、大澤真木子¹、永田 智¹

¹ 東京女子医科大学病院 小児科

² 国立病院機構 刀根山病院

強直性筋ジストロフィー(Myotonic Dystrophy: DM)は、遺伝子座を第19番染色体長腕に持つDM1と第3染色体長腕にもつDM2に分類され、本邦では99%がDM1であり、先天性筋強直性ジストロフィー(Congenital DM: CDM)はDM1のみで報告されている。DMの臨床症状や発症時期の個人差が大きいことから、CDM患児の母の95%がDMに罹患し妊娠中に様々な徴候を呈するにも関わらず、60%の母体が出産後に自身の診断を受けているという背景がある。今回、われわれはDM1母体およびCDM児の周産期合併症や兆候を明らかにすることを目的として、CDMの全国調査を行った。1次調査として2,480の産科学会分娩登録施設、1,126名の小児神経学会専門医、274の新生児医療連絡会登録施設に対して、郵送記述式のアンケートを施行した。過去10年間でのDM母体およびCDM児の診療経験の有無を調査し、その中で診療経験があり、二次調査の同意を得られた65の分娩登録施設、174名の小児神経専門医、42の新生児医療連絡会登録施設に対して、インターネットアンケート形式での二次調査を施行した。結果、延べ人工授精による妊娠が多く、妊娠中の羊水過多や母体の高CK血症から、出産前に母体がDM1であることを疑われる例が少ないが、十分なカウンセリングがないまま出産に至っている実態もあった。中には、妊娠時に母体がDM1と診断されていても、出生前診断などでトラブルがあった例も存在した。妊娠成立時には未診断の母体も多いが、DM母体の診断契機、母子の周産期合併症等の調査結果を提示することにより、母体の早期診断、安全な分娩への準備、分娩後の母子への速やかな医療的・社会的支援を可能にすることが期待される。

七字 美延

2007年 東京女子医科大学 卒業

同年 東京女子医科大学病院 初期研修

2009年 東京女子医科大学病院 小児科入局

2010年 東京女子医科大学医学部大学院博士課程入学

2011~2012年 仏 Unité de Morphologie Neuromusculaire Institute de myology, GHU La Pitié-Salpêtrière 留学

2014年 東京女子医科大学医学部大学院博士課程修了 学位取得

2015年 東京女子医科大学病院 小児科 助教

現在に至る。

第3部「推薦演題」

3. Duchenne型筋ジストロフィーの尿中タイチン濃度は健常人より100倍以上高値である。

Hiroyuki Awano¹, Masaaki Matsumoto¹, Masashi Nagai¹, Taku Shirakawa², Teruaki Takasaki², Nobuhiro Maruyama³, Yo-ichi Nabeshima³, Masafumi Matsuo², Kazumoto Iijima¹

¹ Department of Pediatrics, Kobe Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

² Department of Physical Therapy, Faculty of Rehabilitation, Kobe Gakuin University, Kobe, Japan

³ Diagnostic & Research Reagents Division, Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd. Fujioka, Japan

⁴ Laboratory of Molecular Life Science, Foundation for Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan

【Introduction】

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is lethal progressive muscle-wasting disease. Decrease of muscle mass is supposed due to preteolysis of muscle proteins. However, the level of proteolysis has never been clinically estimated in DMD.

Titin is the third most abundant protein in muscle and functions as a molecular spring connecting the Z line to the M line in the sarcomere. Recently, proteolytic product of titin was shown to be present in the urine of DMD. To quantify urinary titin (u-titin), we have established ELISA system. Here, we quantified u-titin in DMD patients.

【Methods】Both morning and spot urine samples were obtained from DMD and healthy controls. U-titin was quantified using an ELISA kit for human titin N-fragment. Titin was normalized to urine creatinine (Cr).

【Results】U-titin was determined in 117 and 14 samples from 95 DMD patients and 14 controls, respectively. No significant difference was found between morning and spot urine of DMD. The mean concentration in DMD patients was >100-times higher than that in controls. In DMD, u-titin in younger age group (3-7 year-old) was significantly higher than older age groups (>8 year-old).

【Discussion】The extremely higher concentration of u-titin in DMD than control was revealed. The young patient showed higher u-titin than the old. These results indicated that proteolysis enhancing titin fragmentation is very active in DMD. It was suggested that u-titin can be a biomarker to estimate proteolysis of DMD.

粟野 宏之

2003年3月	福島県立医科大学卒業	
2003年5月	神戸大学小児科入局、神戸大学附属病院	研修医
2004年5月	加古川中央市民病院	小児科 医員
2006年4月	神戸大学医学部附属病院	小児科学分野 医員
	神戸大学大学院医学研究科（博士課程）	入学
2008年3月	国立病院機構八雲病院	小児科 医員
2008年4月	神戸大学医学部附属病院	小児科学分野 医員
2009年4月	神戸大学医学部附属病院	小児科学分野 特定助教
2010年4月	神戸大学医学部附属病院	小児科学分野 特命助教
2012年11月	Carolinas Medical Center, Muscular Dystrophy Research, 米国、ノースカロライナ州	Postdoctoral Fellow
2014年11月	神戸大学医学部附属病院	小児科学分野 助教
2015年4月	神戸大学医学部附属病院	小児科学分野 助教、外来医長（3年間）
2017年4月	神戸大学医学部附属病院	小児科学分野 助教、病棟医長

第3部「推薦演題」

4. Duchenne型筋ジストロフィーに対するENAアンチセンスオリゴヌクレオチド(AO85)投与の効果

李 知子¹、下村 英毅¹、栗野 宏之²、飯島 一誠²、荻 寛志³、
伊東 恭子³、松尾 雅文⁴、竹島 泰弘¹

¹ 兵庫医科大学 小児科

² 神戸大学大学院医学研究科 小児科

³ 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態病理学

⁴ 神戸学院大学 総合リハビリテーション学部

【はじめに】近年、Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)に対して種々のアンチセンスオリゴヌクレオチド(AO)を用いたエクソスキッピング誘導治療が検討されている。私たちは、安定性・親和性に優れた修飾核酸である2'-O、4'-C-ethylene-bridged nucleic acid (ENA)を用いたAOを開発し、DMD症例に対するエクソスキッピング誘導を明らかにした。今回、長期投与の効果を検討したので報告する。【対象と方法】対象はエクソン44欠失を有する7歳男児。エクソン45スキッピングを誘導する18塩基のENA/RNAキメラオリゴヌクレオチド(AO85)を0.5mg/kgの量で週1回4週間投与することを1クールとし、4年間に8クール施行した。治療前、2クール投与後、8クール投与後に筋生検を施行した。筋生検組織から各々3切片を作成し、Spectrin/Dystrophinの蛍光二重染色を施行した。Spectrin陽性筋線維のうちDystrophin陽性を示す筋線維の割合を計測し、ジストロフィン陽性率を求めた。運動機能は6分間歩行距離(6MWD)で評価した。本臨床研究は倫理委員会の承認のもと実施した。【結果・考察】筋病理におけるジストロフィン陽性率は、2クール投与後に6.3%であったのに対し、8クール投与後は26.2%となり、AO85の長期投与による優位な蓄積効果が示された。また、6MWDは全てのクールで投与後は投与前より増加し、8クールの平均では投与後(320±78m(mean±SD))は投与前(291±71m)に比べ有意な増加がみられた(p<0.05)。【結語】AO85全身投与は、エクソン45スキッピングを誘導し、ジストロフィン発現を増加させ、運動機能を改善することが示された。

李 知子

平成17年4月	神戸大学医学部附属病院	初期研修医
平成19年4月	姫路赤十字病院 小児科	後期研修医
平成21年6月	愛仁会高槻病院 小児科	後期研修医
平成22年4月	神戸大学医学部附属病院	小児科 医員
平成26年1月	神戸大学医学部附属病院	小児科 特定助教
平成26年5月	兵庫医科大学病院 小児科	病院助手
平成26年7月	兵庫医科大学 小児科	助教

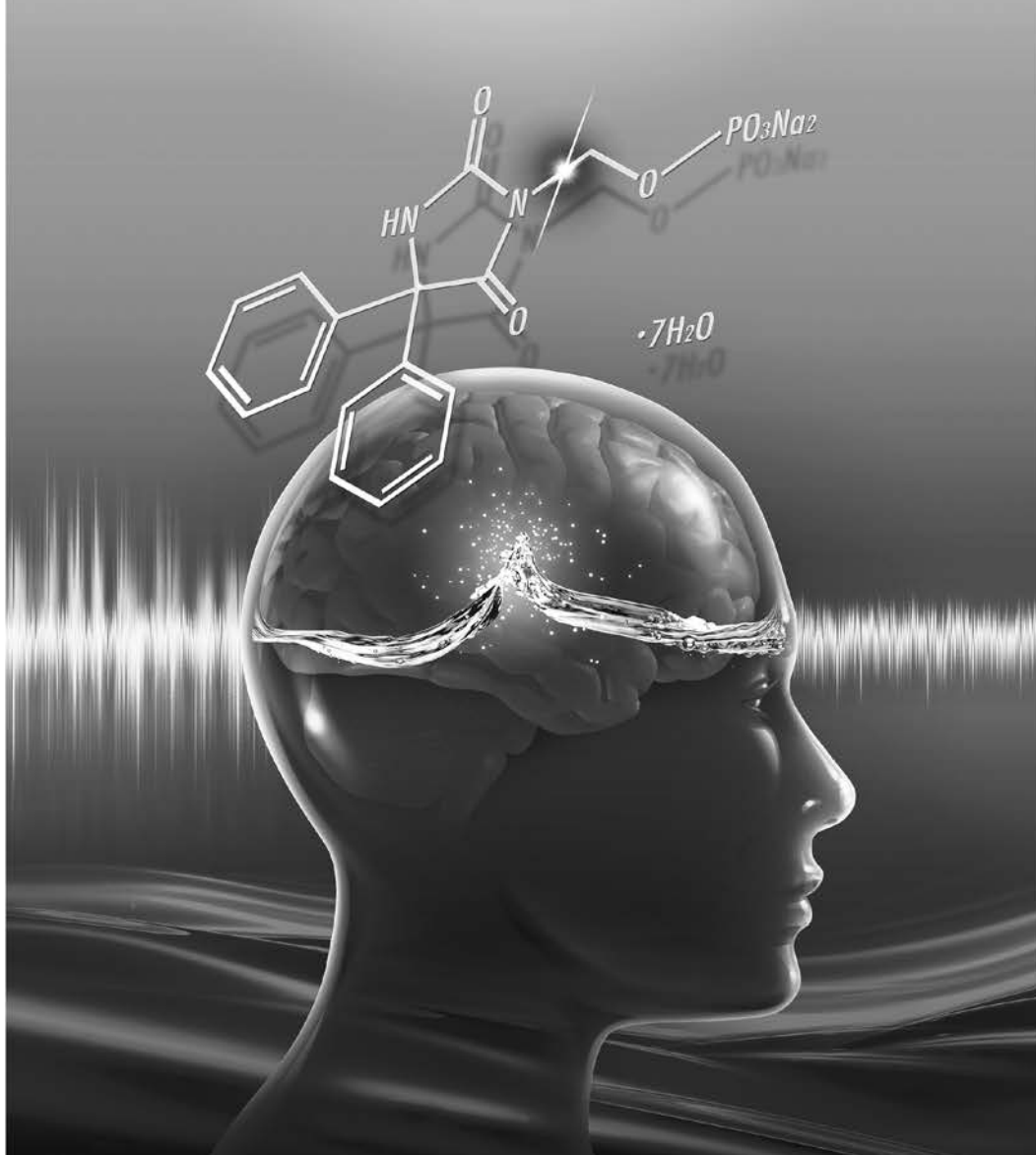
第4部「教育講演」

患者登録システム、患者レジストリの潮流 臨床開発への推進に向けて

中村 治雅

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター
臨床研究支援部 臨床研究支援室長

新しい医薬品、医療機器等の開発、製造販売後調査にあたっては、Real World Dataの活用を行うことで、効率的かつその高騰するコストを削減しようとする取り組みが、世界的に検討されている。この取り組みは、神経筋疾患を含む希少疾患、難病の領域においては、特に有用と考えられる。現在、日本においてもReal World Dataの活用が注目されており、その中でも特に患者レジストリに注目したクリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)はその一つである。CINは疾患登録システムなどの各種疾患登録情報を活用して、効率的な治験・臨床研究を実施できる臨床開発の環境を整備することであり、2020 ジャパン・チャレンジ・プロジェクトの一つとして取り上げられたことを皮切りに、「日本再興戦略改訂2016」でも課題として取り上げられた。本発表においては、世界的なReal World Data活用の流れ、患者レジストリ、CINの検討内容、AMED等で公募された主な研究課題やそれらの取り組みなどについて概説する。



劇薬 処方箋医薬品^注

抗けいれん剤

薬価基準収載

ホストイン[®] 静注750mg

ホスフェニトインナトリウム注射液 Fostoin[®] 750mg for Injection

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

● 効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区日本橋小舟町12番地10



販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先: エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日 9~17時)



習慣性医薬品：注意－習慣性あり
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

抗てんかん剤

薬価基準収載

フィコンパ[®] 錠 2mg
錠 4mg

Fycompa[®] 〈ペランパネル水和物製剤〉

製造販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先：
エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497
9～18時（土、日、祝日 9～17時）

● 効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

FYC1705M01