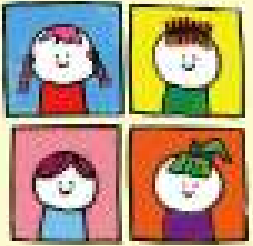


福山型先天性筋ジストロフィー患者 登録データからわかったこと

東京女子医科大学 小児科 石垣景子

COI: 演者の開示すべき利益相反なし



本日の内容

1. 福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）の病態
2. FCMD患者レジストリ
3. レジストリから分かること
①疫学データ ②合併症
4. 次に何が必要か

先天性筋ジストロフィー (CMD) の発症率

ヨーロッパのCMD発症率
ヨーロッパ

1人/10万人(0.68-2.5)
日本

1. COL6関連CMD

1. FCMD

2. メロシン欠損型CMD

2. COL6関連CMD

3. α -ジストログリカノパチー
FCMD, MEB, WWS

3. メロシン欠損型CMD?
 α -DG?
LMNA関連CMD?

4. SEPN1関連CMD
LMNA関連CMD

日本でのFCMD発症率
(DMDの推定発症率)

2-3人/10万人(1.9-3.7)
4~5人/10万人)

先天性筋ジストロフィー（CMD）の発症率

ヨーロッパのCMD発症率 1人/10万人(0.68-2.5)
ヨーロッパ 日本

1. CMD

日本では2番目に多い
小児期発症筋ジストロフィー

海外ではほとんど報告がない

4. SEPNIは
LMNA関連CMD

日本でのFCMD発症率 2-3人/10万人(1.9-3.7)
(DMDの推定発症率 4~5人/10万人)

福山型先天性筋ジストロフィー：FCMD

重度の筋ジストロフィーに**神経遊走障害による眼合併症、**
脳奇形をともなう α -ジストログリカノパチー

- **8割以上が歩行不能で、**
いざり這い、座位が最高到達
- 知的障害、てんかん合併が多い
- 進行期には**心不全、呼吸不全、**
誤嚥・窒息が死因となる

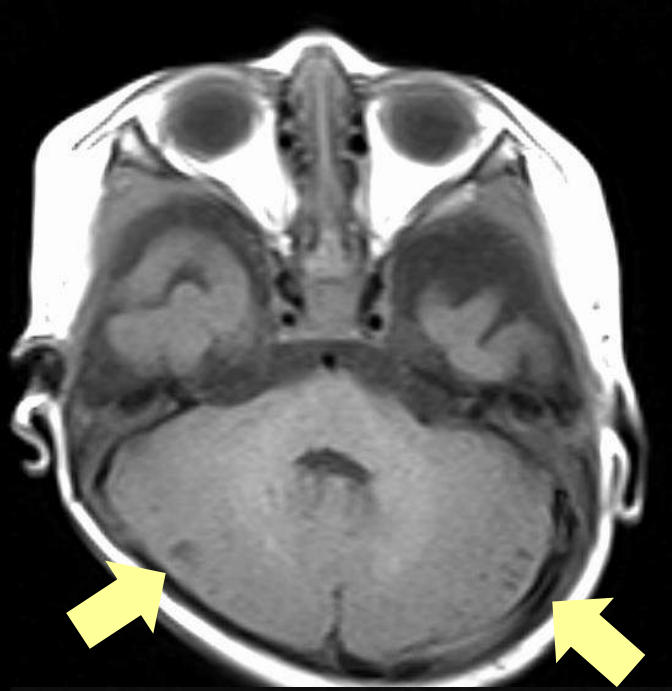


原因遺伝子はFKTN、遺伝子産物フクチンは糖鎖付加酵素？
創始者変異とよばれる3kbの挿入変異の**保因者は1/90人**

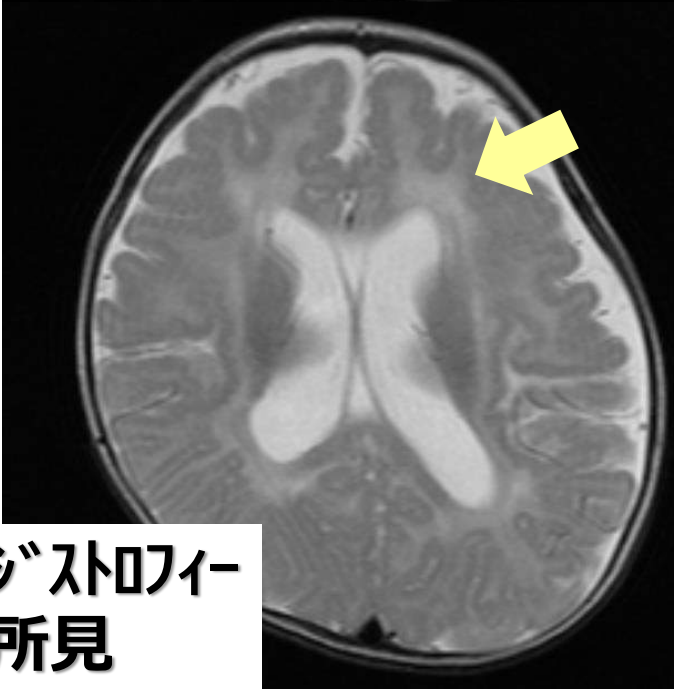
1. 厚脳回
多小脳回



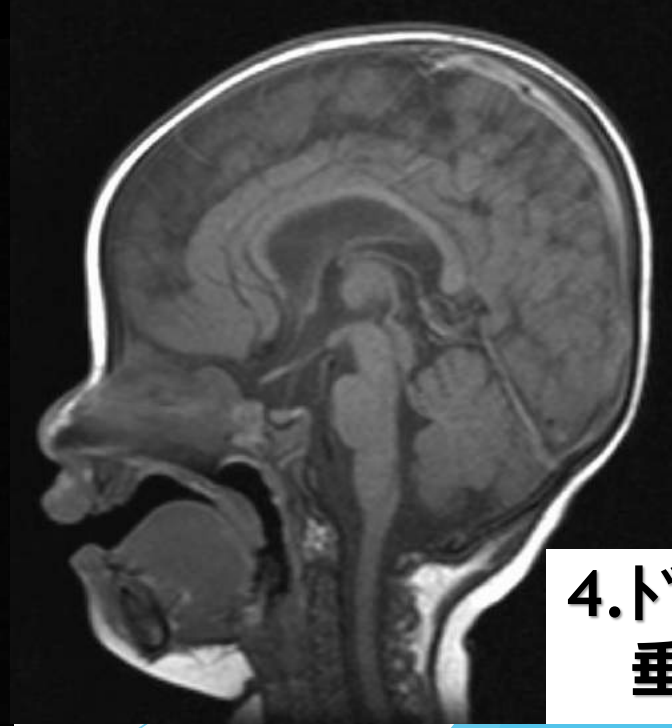
2. 小脳
小嚢胞



3. 白質シストロフィー
様所見



4. トロム状脳梁
垂直な脳幹



FCMDの患者レジストリ



FCMDの自然歴研究

Fukuyama Y, Osawa M et al. Progressive muscular dystrophy of Fukuyama type: genetic and pathologic study. *J Child Neurol*. 1983;2:1-10.

**1980-1990年代の
横断研究のみしか報告がない**

Nakamae M et al. Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Brain*. 2006;117:e1187-92.

Sato T, Ishigaki K et al. Respiratory management of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain Dev*. 2016;38:324-30.

患者レジストリとは

臨床研究・治験を円滑に進めることを主な目的とし、患者情報を収集した疾患登録システム

- **本邦では、Remudyとして、ジストロフィノパチー、筋強直性ジストロフィーなどの患者レジストリが進んでいる。**
- **日本筋ジストロフィー協会は神経・筋疾患医学情報登録・管理機構を立ち上げ、FCMD患者レジストリを2011年10月より開始した。**

患者レジストリとは

- 治験準備として、患者
リクルートを容易にする
- レジストリデータを用いて
FCMDの疫学、自然歴の
解明を行うことができる。

主な目的

学情報
レジストリ

日本
登録
を2011年10月

臨床研究
とし

<対象と方法>

**2011年10月から2013年9月までに登録された
FCMD患者データベースを、**

**登録施設、年齢、遺伝子情報、
臨床病型、運動機能、精神発達
けいれん合併、呼吸機能、心機能、嚥下機能**

などの項目において解析した。

**本研究は日本筋ジストロフィー協会および東京女子
医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。**



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 28 (2018) 885–893



www.elsevier.com/locate/nmd

National registry of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy in Japan

Keiko Ishigaki^{a,*}, Chikoto Ihara^b, Harumasa Nakamura^c, Madoka Mori-Yoshimura^d,
Kazushi Maruo^e, Mariko Taniguchi-Ikeda^f, En Kimura^{d,g}, Terumi Murakami^a, Takatoshi Sato^a,
Tatsushi Toda^h, Hisanobu Kaiya^b, Makiko Osawa^{a,b}

^aDepartment of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

^bThe Japan Muscular Dystrophy Association, Tokyo, Japan

^cClinical Research Support Office, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

^dDepartment of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

^eDepartment of Biostatistics, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

^fDepartment of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo, Japan

^gExtra Early Exploratory Clinical Trial Unit, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

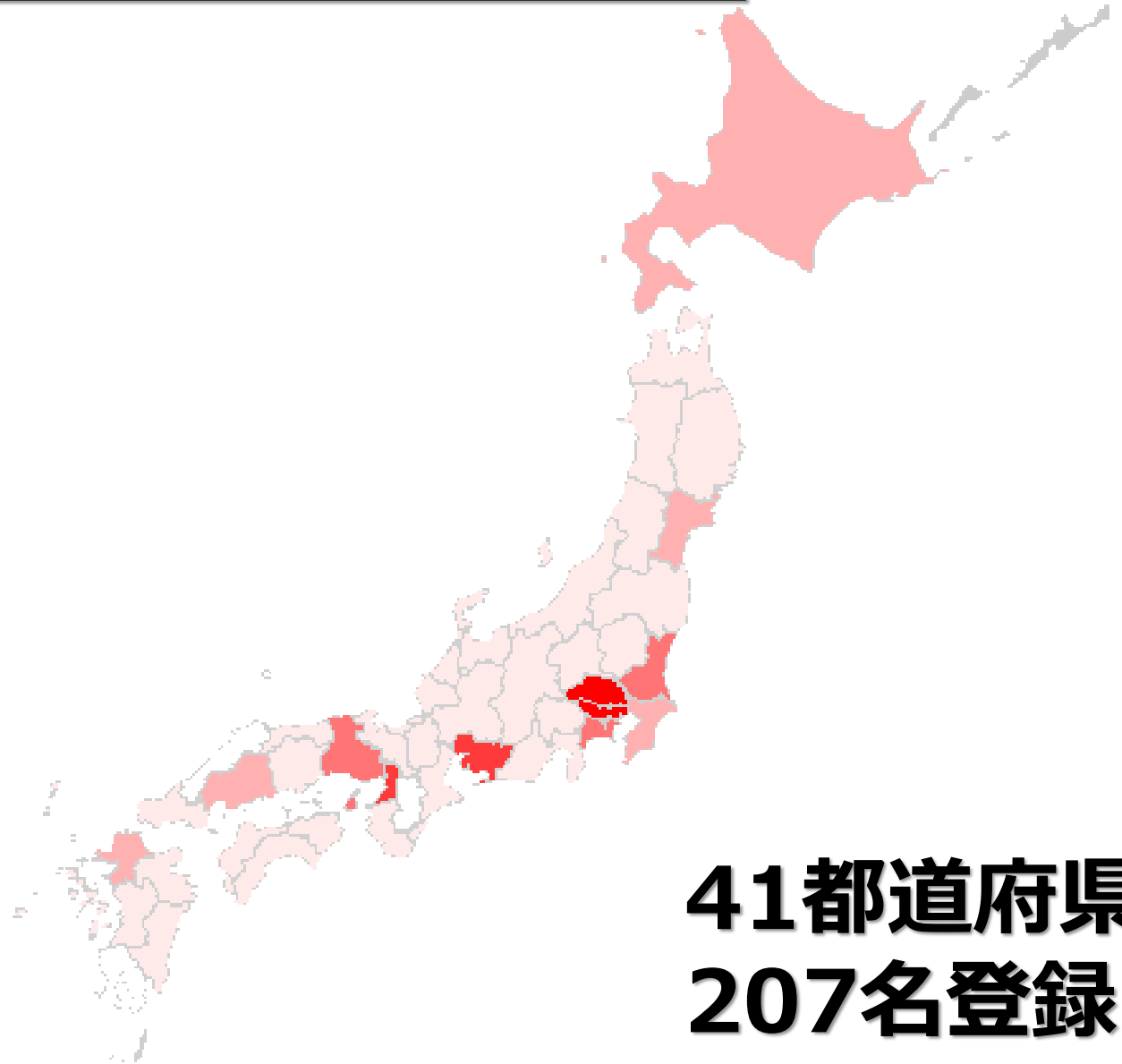
^hDepartment of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Received 22 January 2018; received in revised form 29 May 2018; accepted 3 August 2018

患者レジストリ基本情報

都道府県登録状況

- ~1未満
- 1~5未満
- 5~10未満
- 15~20未満
- 20以上



41都道府県
207名登録

年齢別登録数

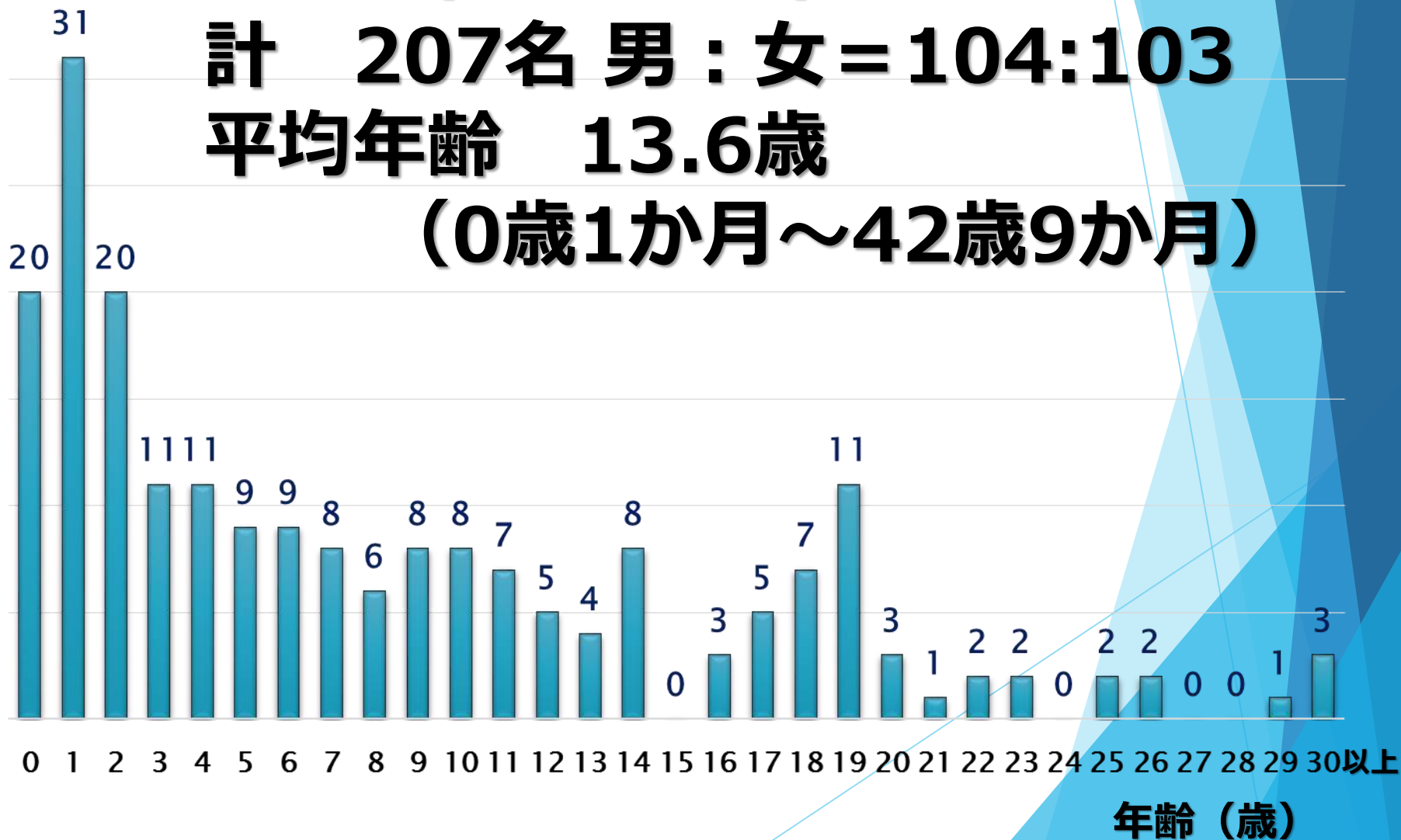
人数 (人)

2011年～2013年

計 207名 男：女=104:103

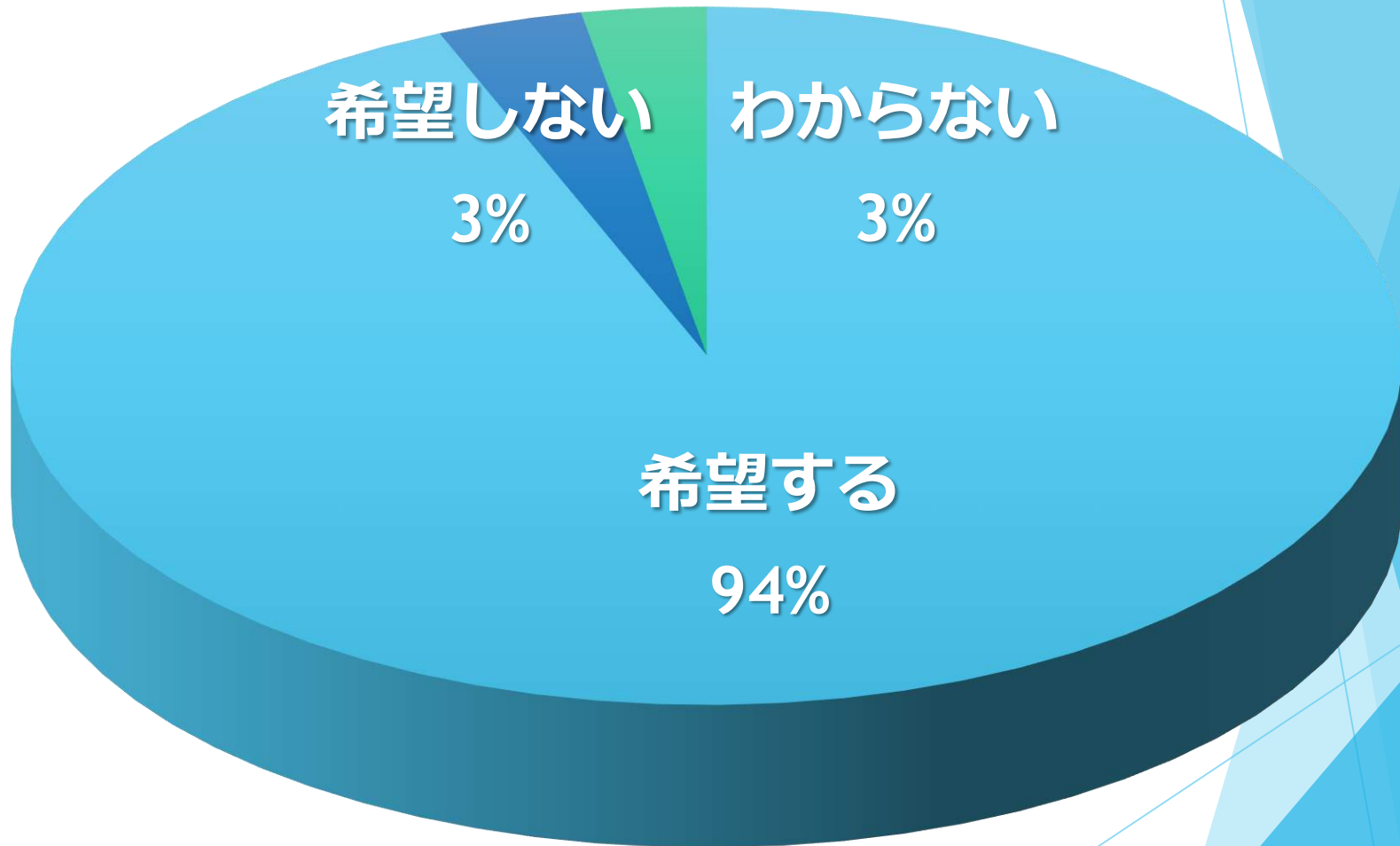
平均年齢 13.6歳

(0歳1か月～42歳9か月)



治験情報への関心

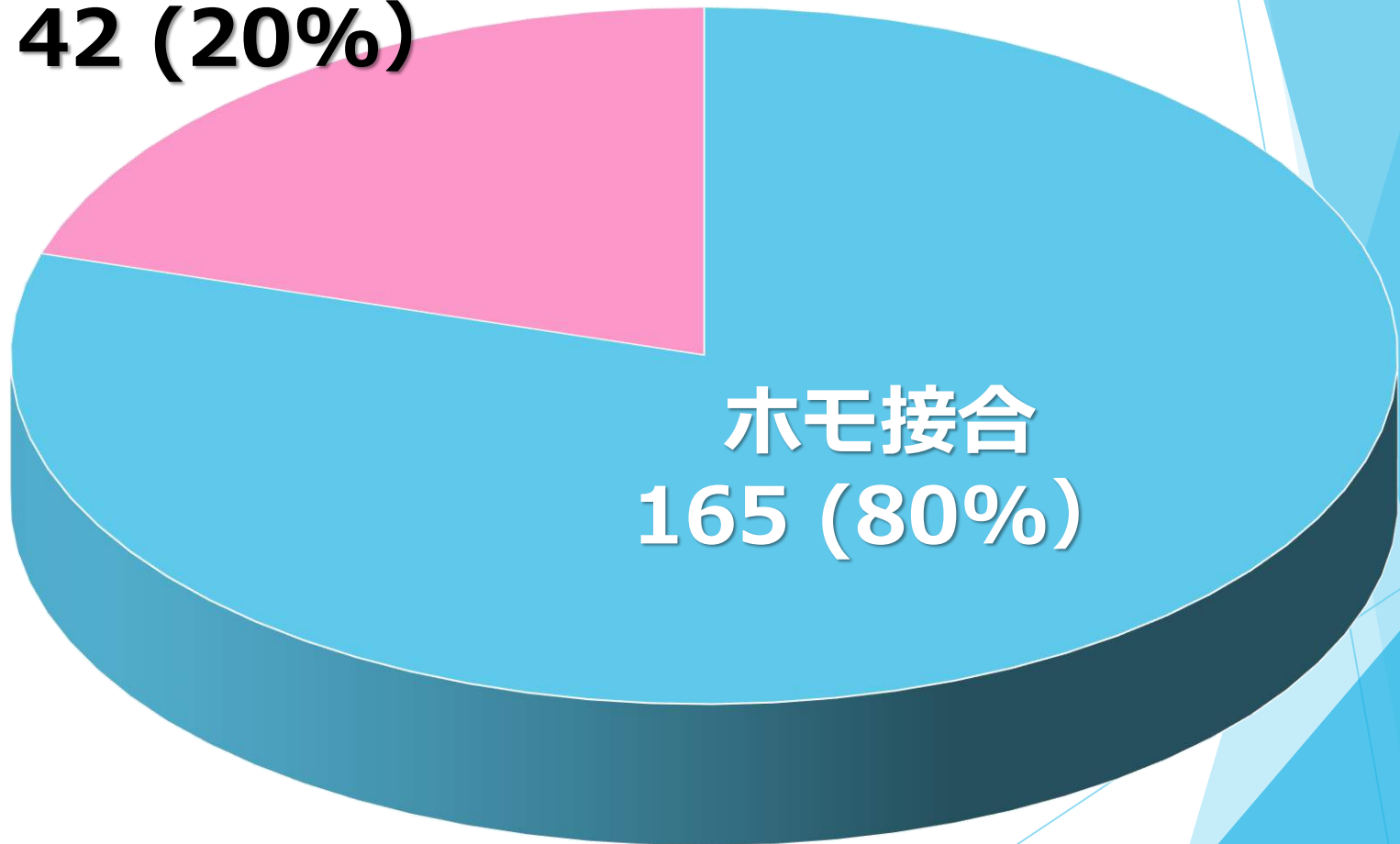
治験情報の提供を希望する？



■ 希望する ■ 希望しない ■ わからない

遺伝子型-3kb挿入変異

複合ヘテロ接合
42 (20%)



単ヘテロ接合
165 (80%)

精神運動発達

最高到達運動能

N=207

軽症 10%

重症 38%

独歩 2% 階段 3%
つかまり立ち 2%
よつばい 3%

不明 2%

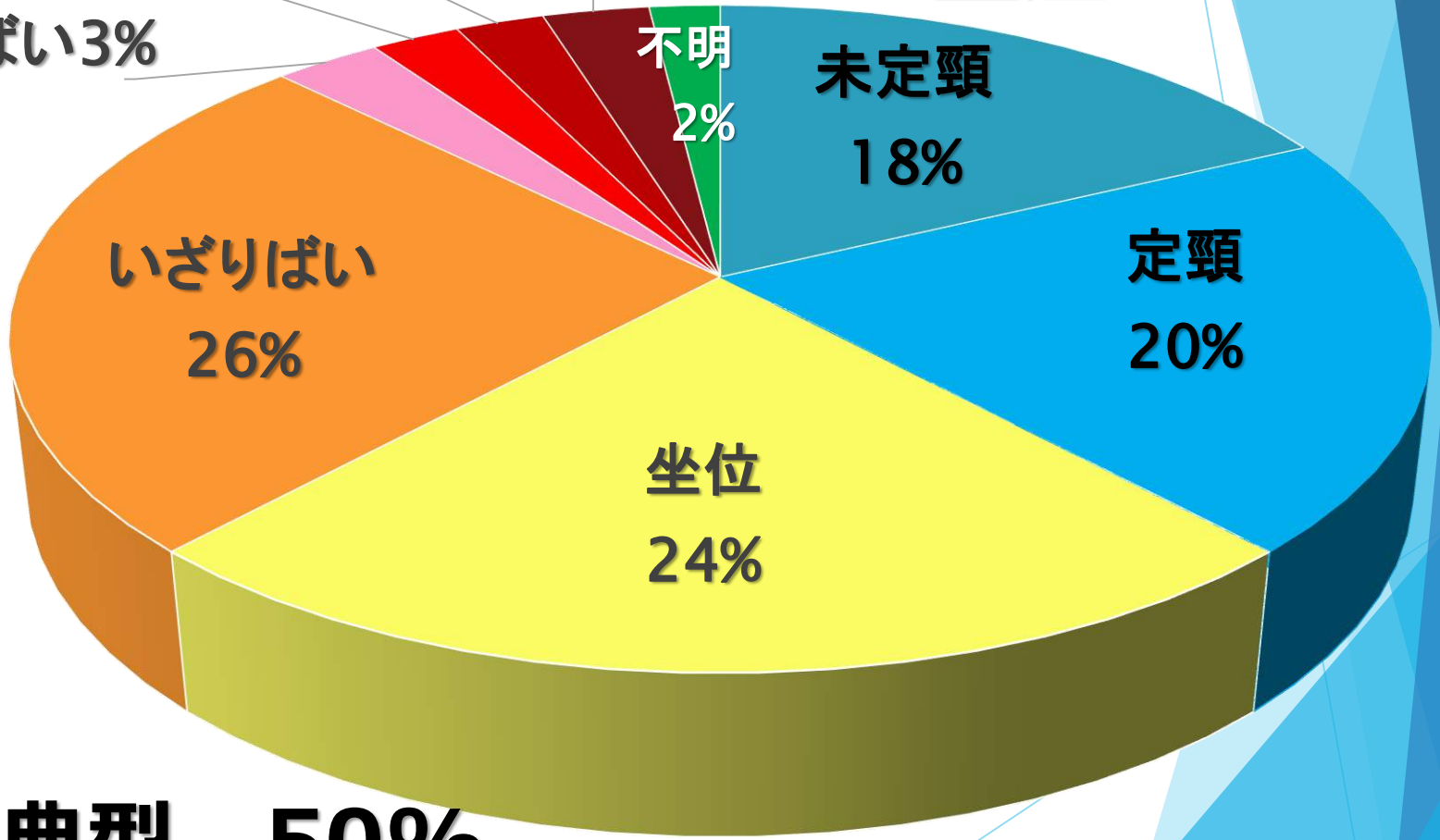
未定頸 18%

定頸 20%

いざりばい 26%

坐位 24%

典型 50%



5歳以上最高到達運動能

N=106

軽症 16%

重症 23%

独歩3% 階段4%
つかまり立ち3%
四つ這い6%

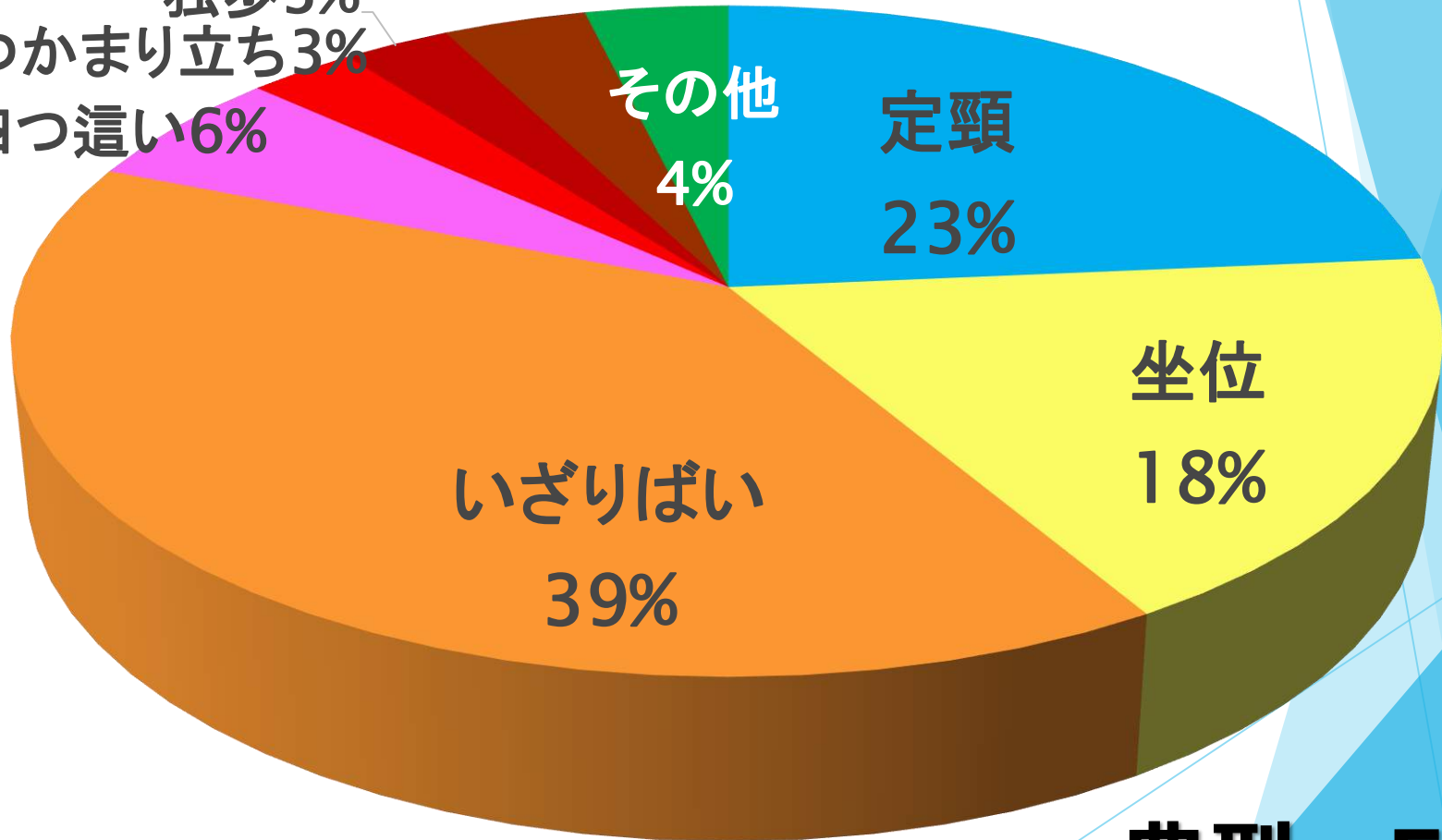
その他
4%

定頸
23%

坐位
18%

いざりばい
39%

典型 57%



5歳以上最高到達運動能

N=106

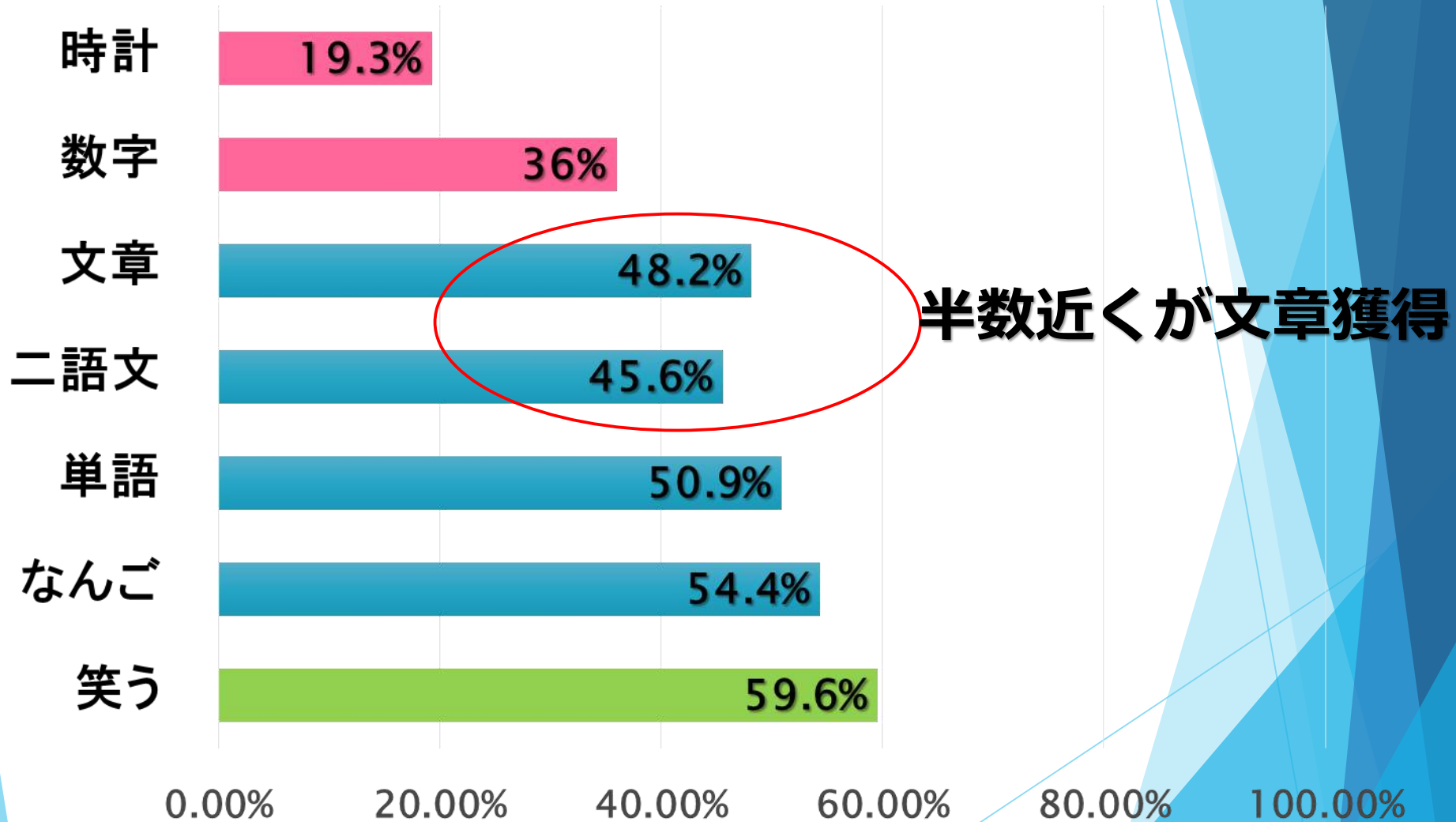
軽

- 既報告では
 典型75%, 軽症15%, 重症10%
- **重症例の割合がレジストリでは多い**
- **診断率と生存率の向上の影響か？**

典型 57%

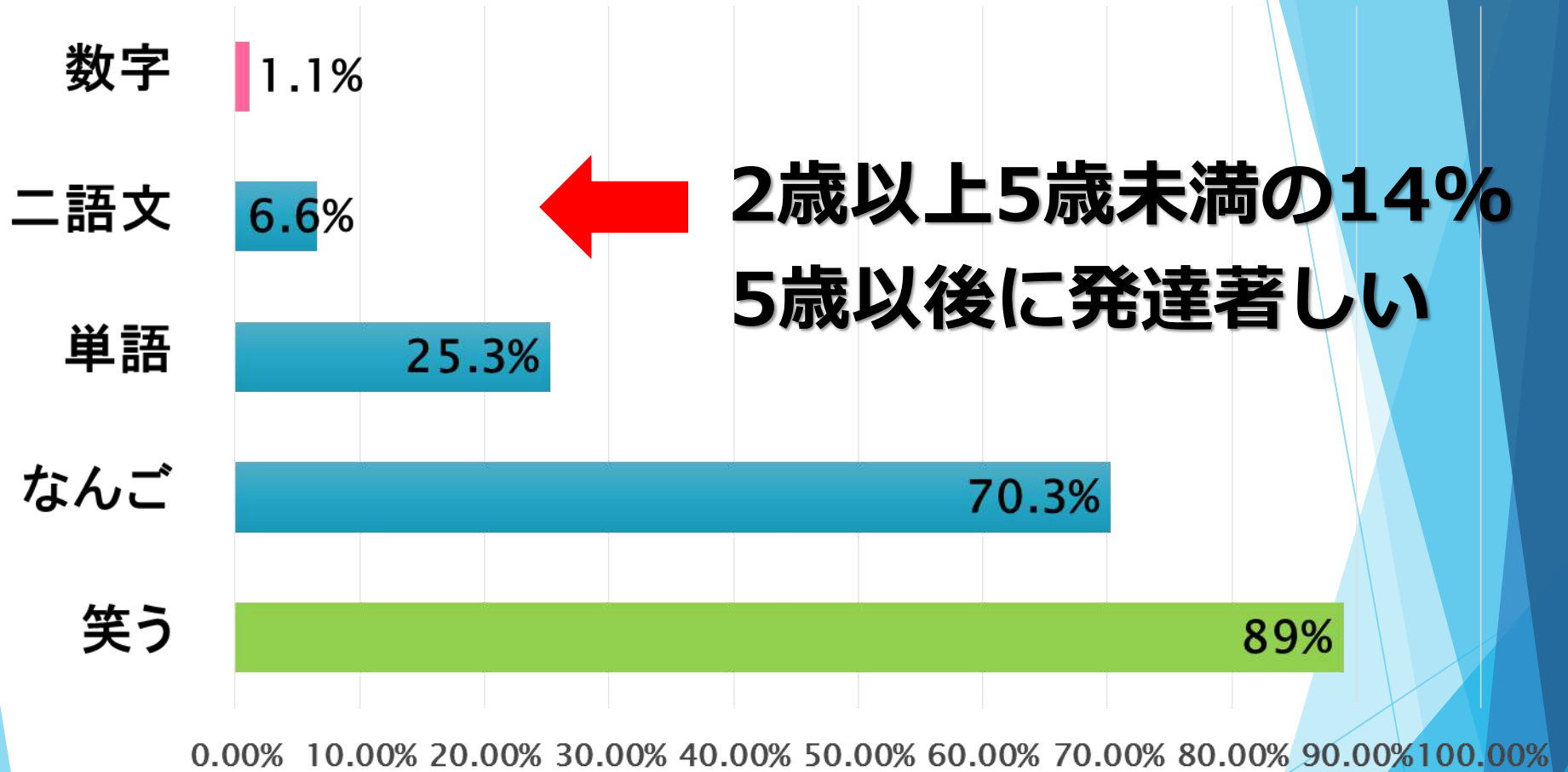
5歳以上 精神発達

N=106



5歳未満 精神発達

N=101



まとめ

- 1. 登録年齢層に強い偏りがみられ、5歳以下が半数を占めた。**
- 2. 既報告より重症例が多い傾向があった**
- 3. 言語は5歳以後に発達がみられ、半数近くが二語文、文章を獲得していた。**
- 4. けいれんは半数以上が単剤で管理可能であり、新規抗てんかん薬の導入例も多く認められた。**

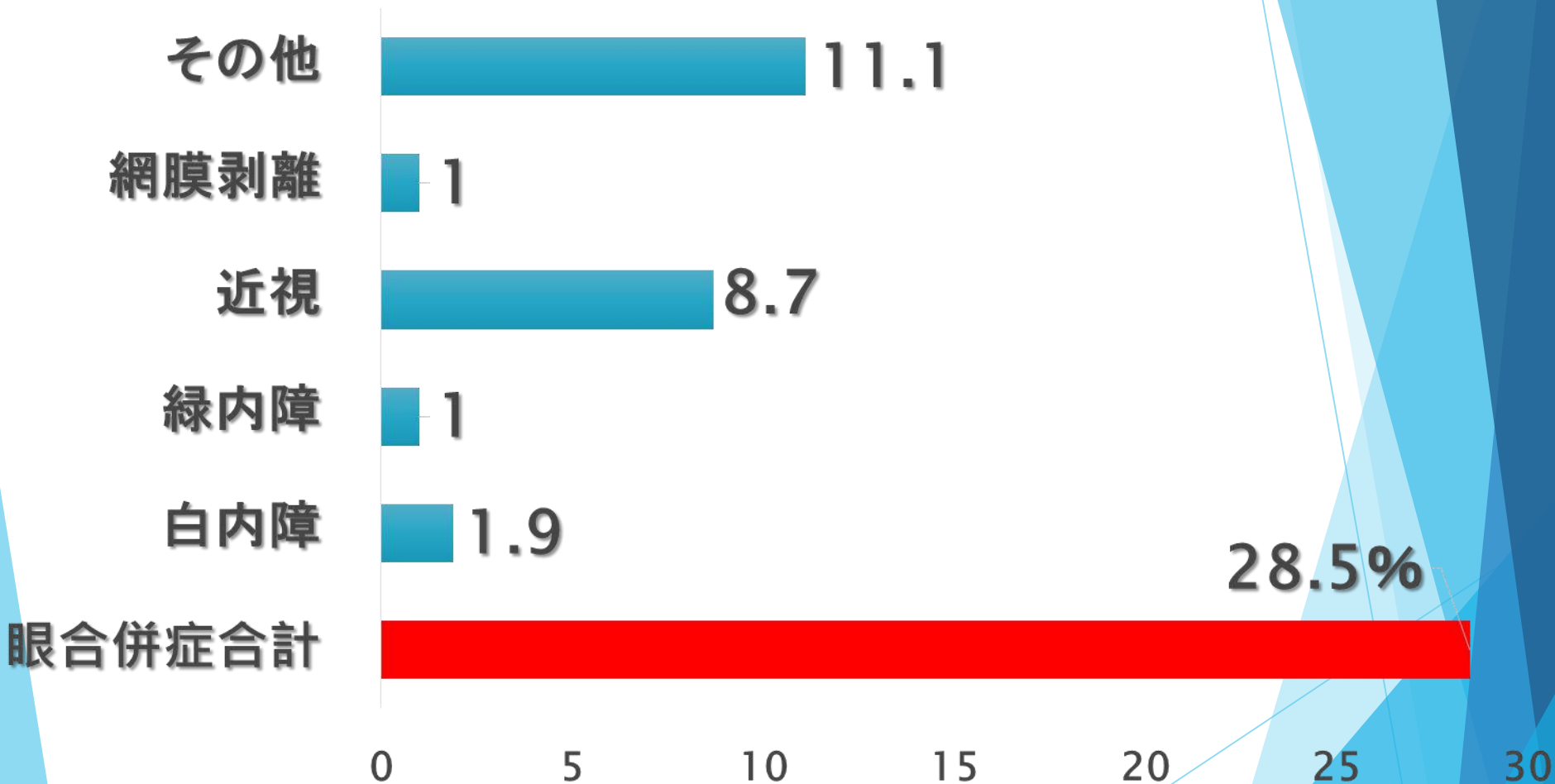
合併症

FCMDの主な合併症

1. 眼合併症
2. けいれん・てんかん
3. 心筋症・心不全
4. 呼吸不全
5. 嚥下障害

眼合併症

N=207



眼合併症

N=207

- 眼合併症で特異的なものは少ないが、近視が多い
- 合併率は3割弱であるが、未検査で見つかっていない例が多い可能性がある

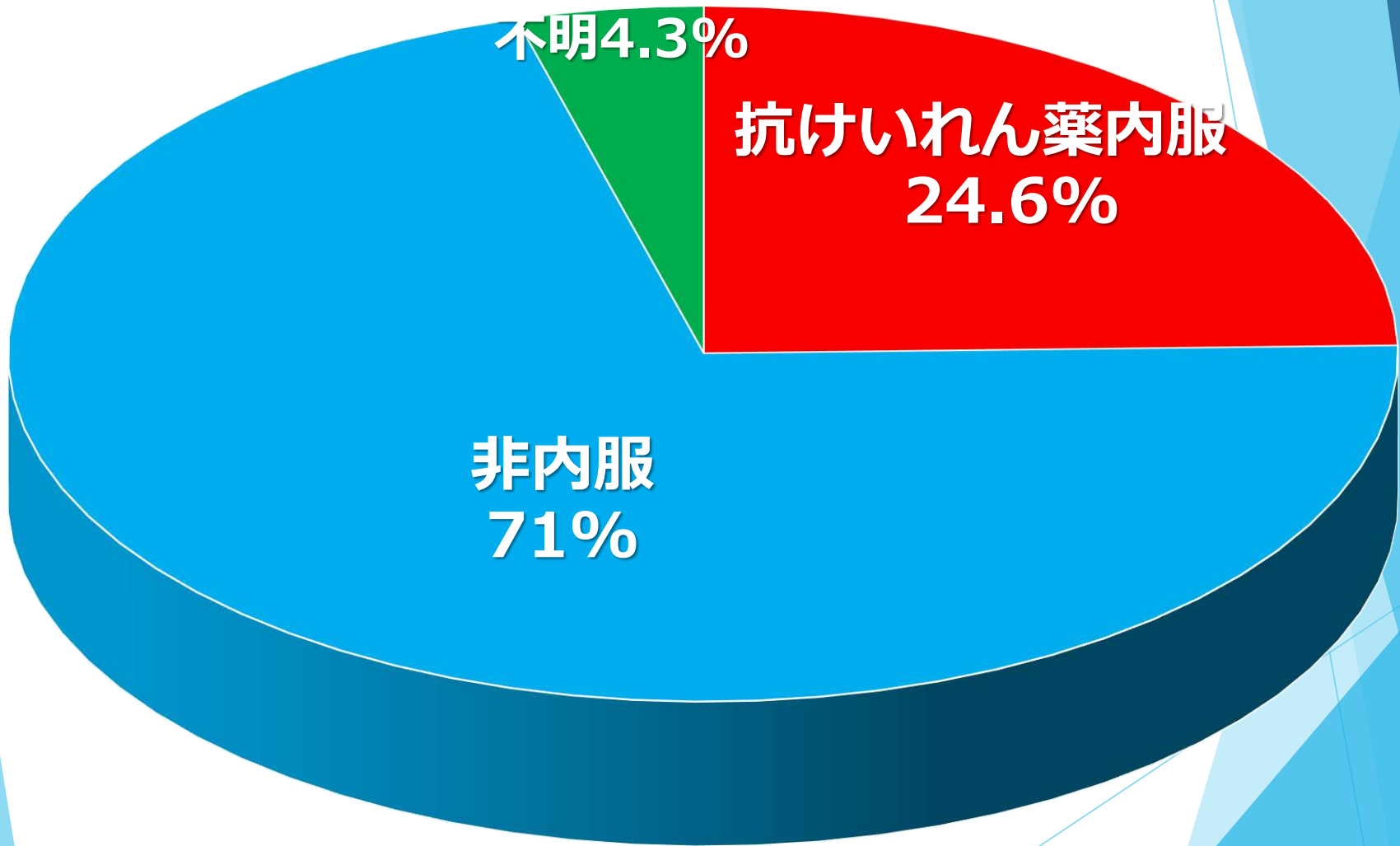
25

30

けいねん・てんかん

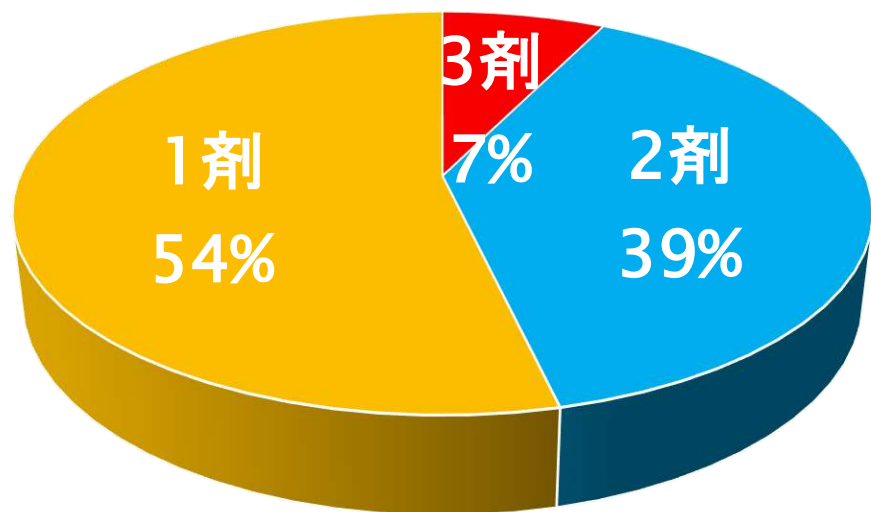
現在のけいれん合併

N=207

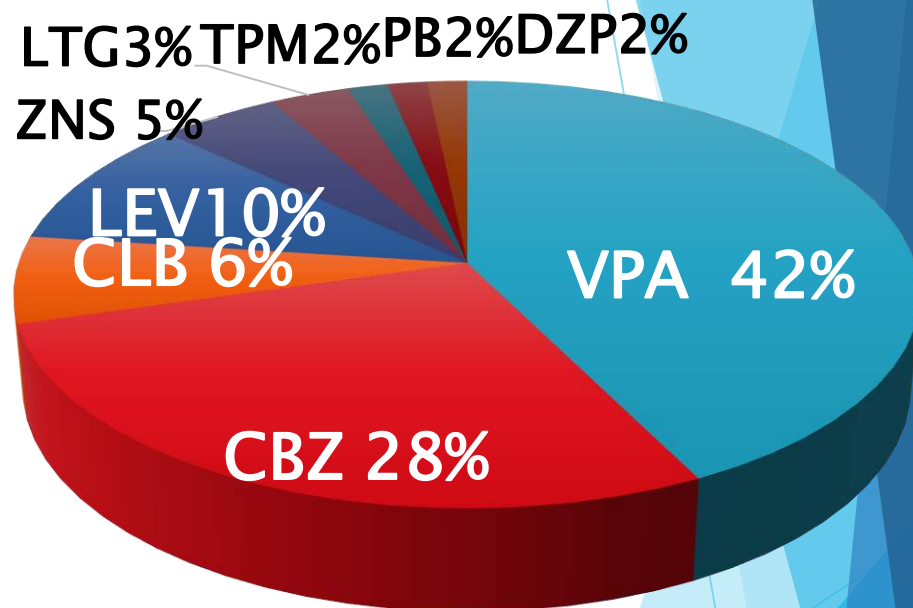


- **抗てんかん薬内服は1/4程度**
- **内服例の半数以上は1剤のみでコントロール可能**
- **バルプロ酸, カルバマゼピンの順に多いが, 新薬のレベチラセタムも増加傾向**

<抗てんかん薬内服数>



<抗てんかん薬種類>



- **抗てんかん薬内服は1/4程度**
- **内服例の半数以上は1剤のみでコントロール可能**
- **バルプロ酸, カルバマゼピンの順に多いが, 新薬のレベチラセタムも増加傾向**

心筋症・心不全

心不全合併率

- 15歳以後に心不全合併率は増加する。
- 20歳以上でも合併しない例もあり、必ずしも加齢とともに増加はしない。

5歳未満

全例

1

15歳

20歳以上

(N=10)



あり

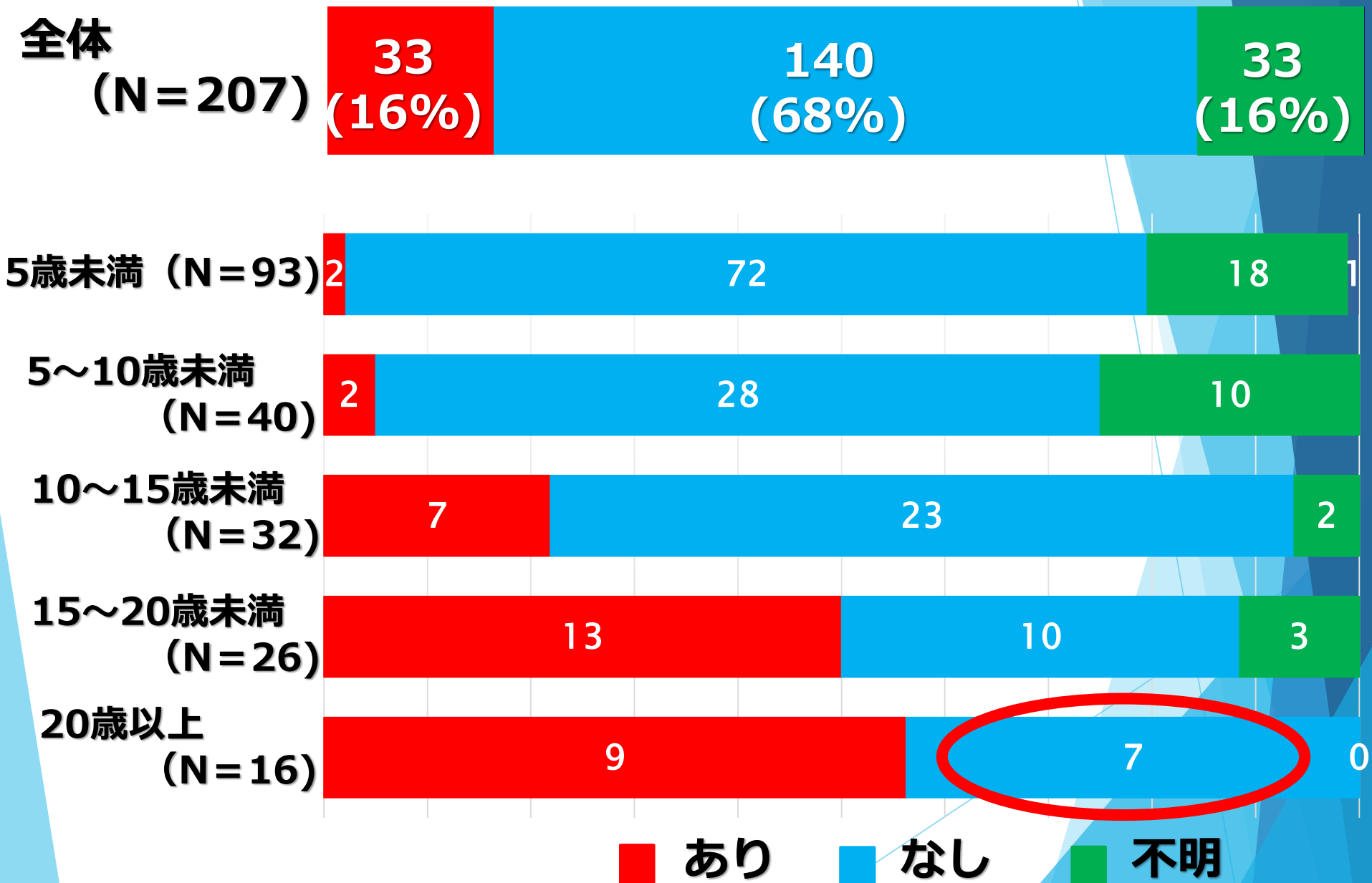


なし



不明

心不全合併率



20歳以上で心不全のない例の臨床型

年齢	20	21	22	23	25	30	42
遺伝子型	ホモ	ホモ	ホモ	ホモ	ホモ	ホモ	ホモ
臨床型	典型	典型	典型	軽症	軽症	典型	軽症
最高運動	いざり ばい	いざり ばい	いざり ばい	四つ 這い	階段 昇降	いざり ばい	階段 昇降
知的発達	文章	二語文	二語文	文章	単語	単語	文章
けいれん	-	+	-	+	+	-	-
呼吸不全	-	NPPV	NPPV	-	-	NPPV	気管 切開
嚥下障害	-	+ 胃瘻	- きざみ	+ 胃管	+ 胃管	+ 胃管	- 流動
体重	21	21	16	46	59	18	22
現在の 運動機能	坐位	坐位	坐位	坐位	坐位	寝返り	寝返り

20歳以上で心不全のない例の臨床型

年齢

20

21

22

23

25

30

42

遺伝子型

• 遺伝子型はホモ接合型

• 臨床型は典型例以上

• 体重が軽い例が多い傾向にある

• 呼吸不全同時合併例も多い

臨床型

最

知

け

呼

嚥

体重

現在の
運動機能

坐位

坐位

坐位

坐位

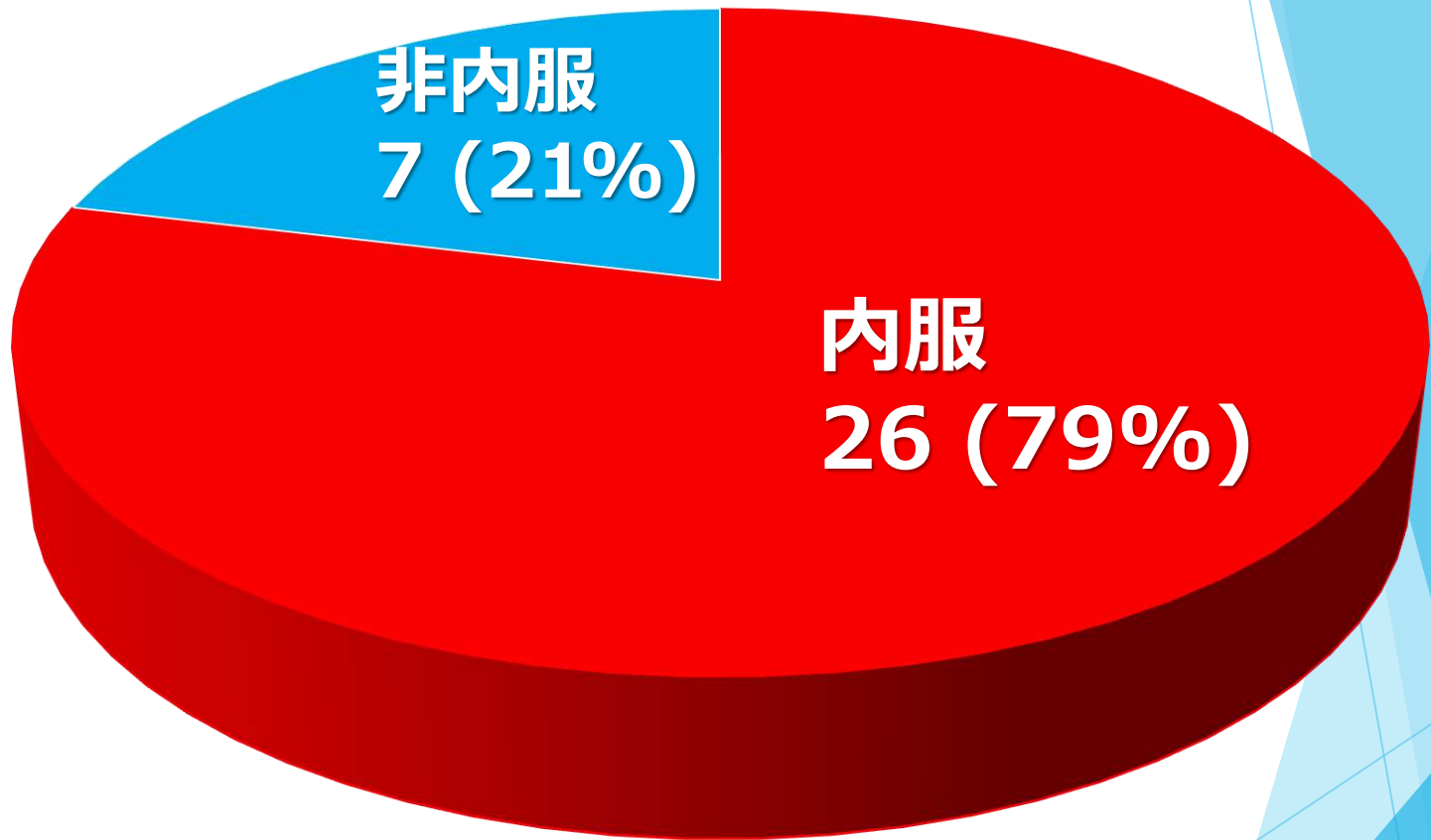
坐位

寝返り

寝返り

心不全例の治療

N=38

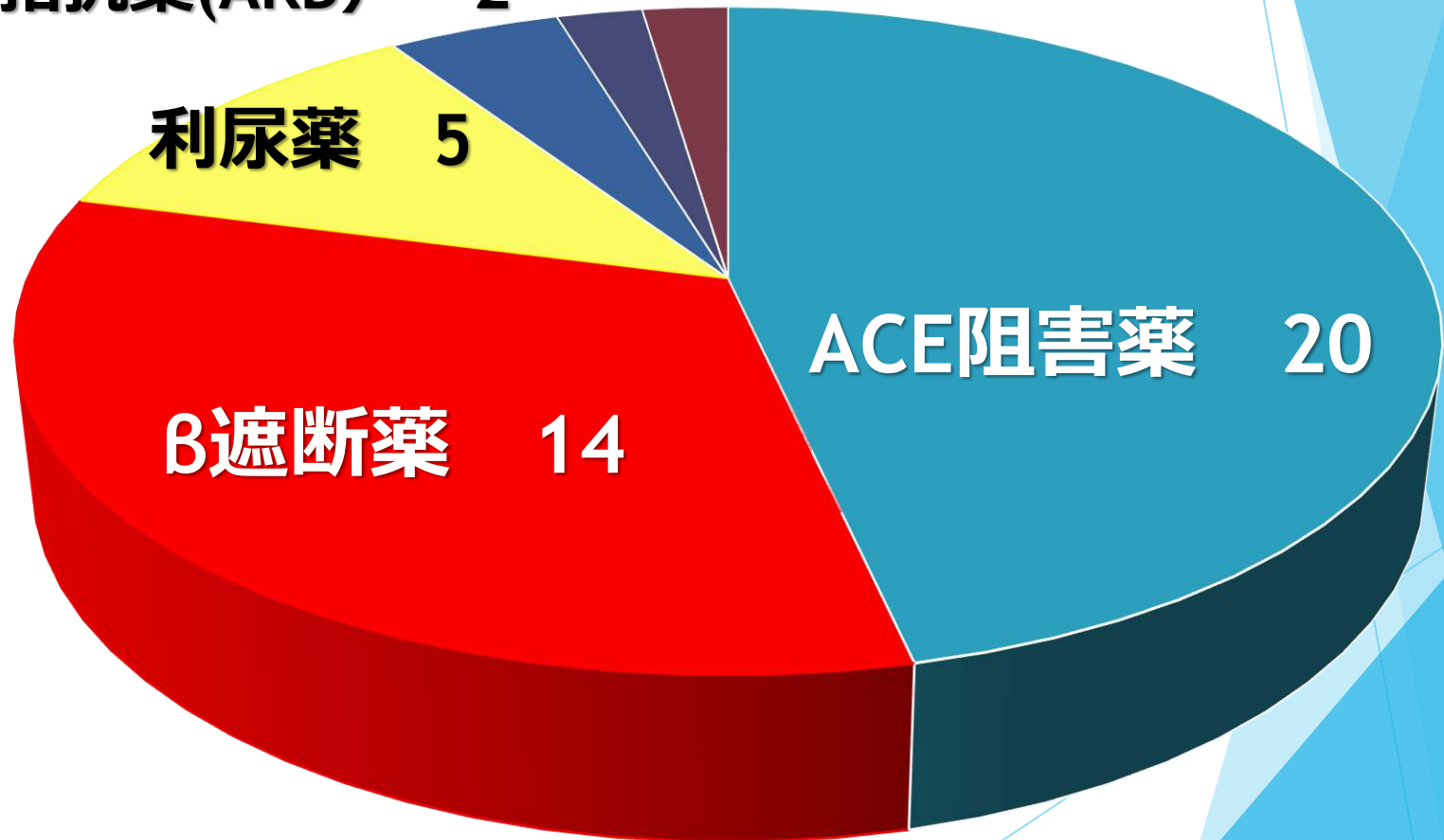


心不全例の治療

N=38

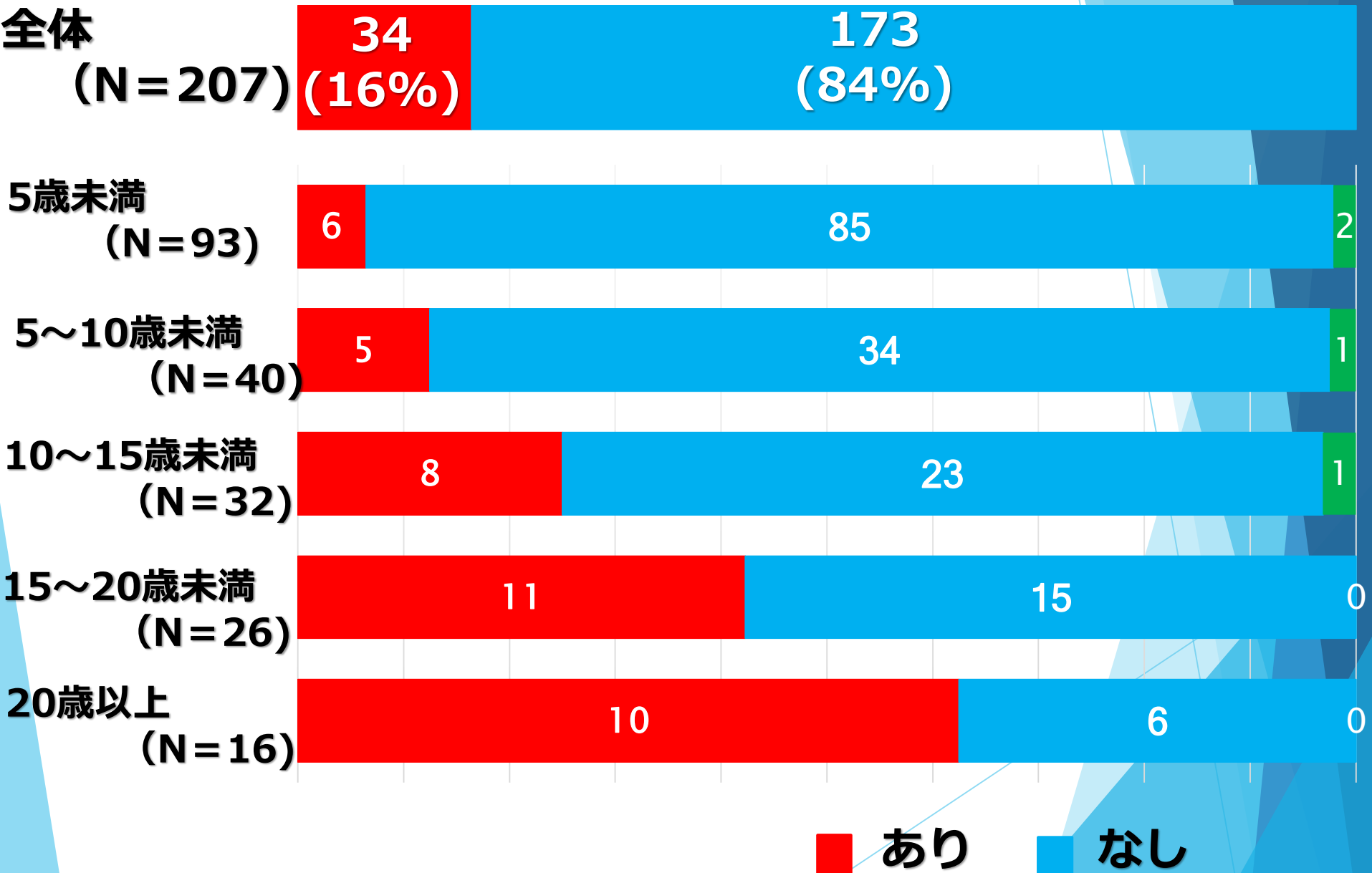
アンギオテンシンII
受容体拮抗薬(ARB)

ジゴキシン 1
ピモベンダン 1



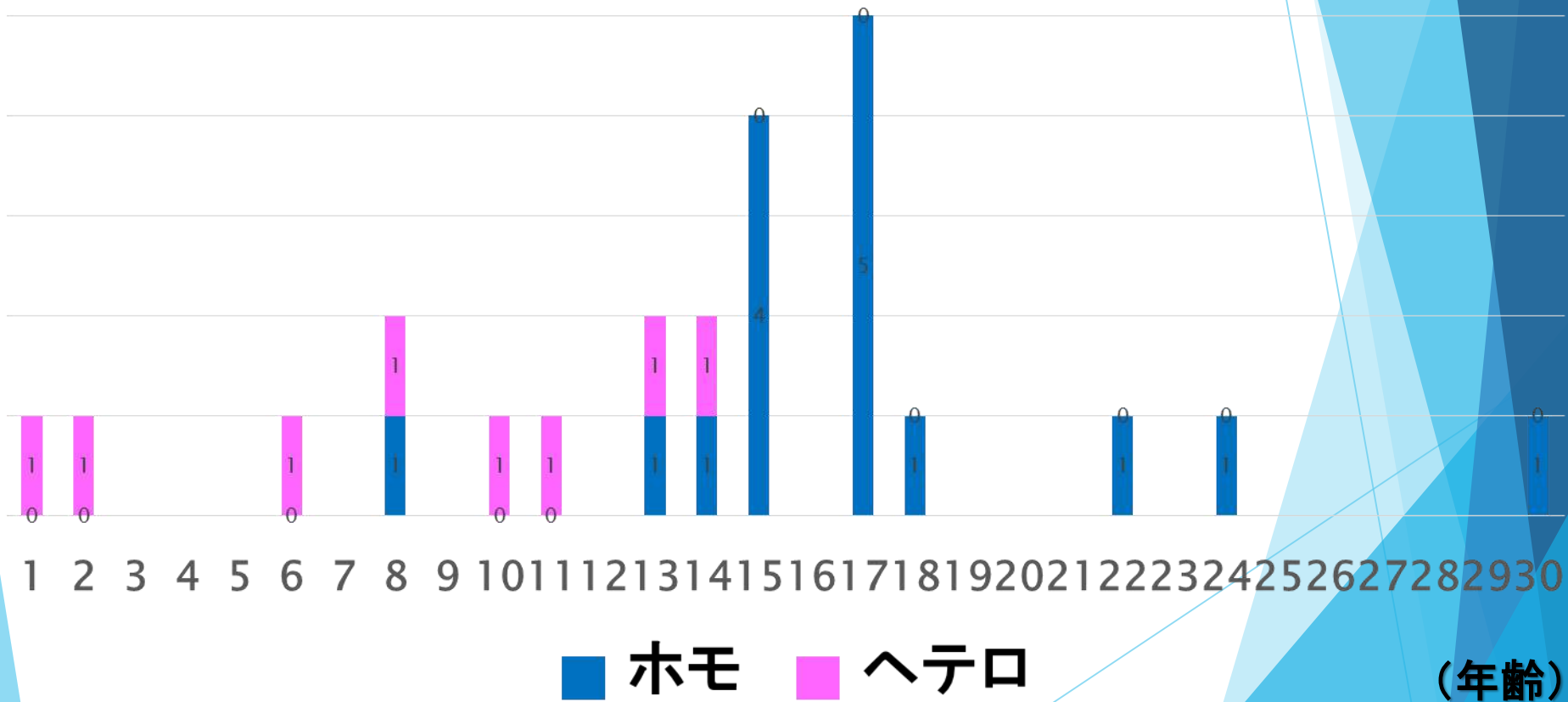
呼吸不全

呼吸器導入率



遺伝子型別呼吸器導入年齢

(人数)

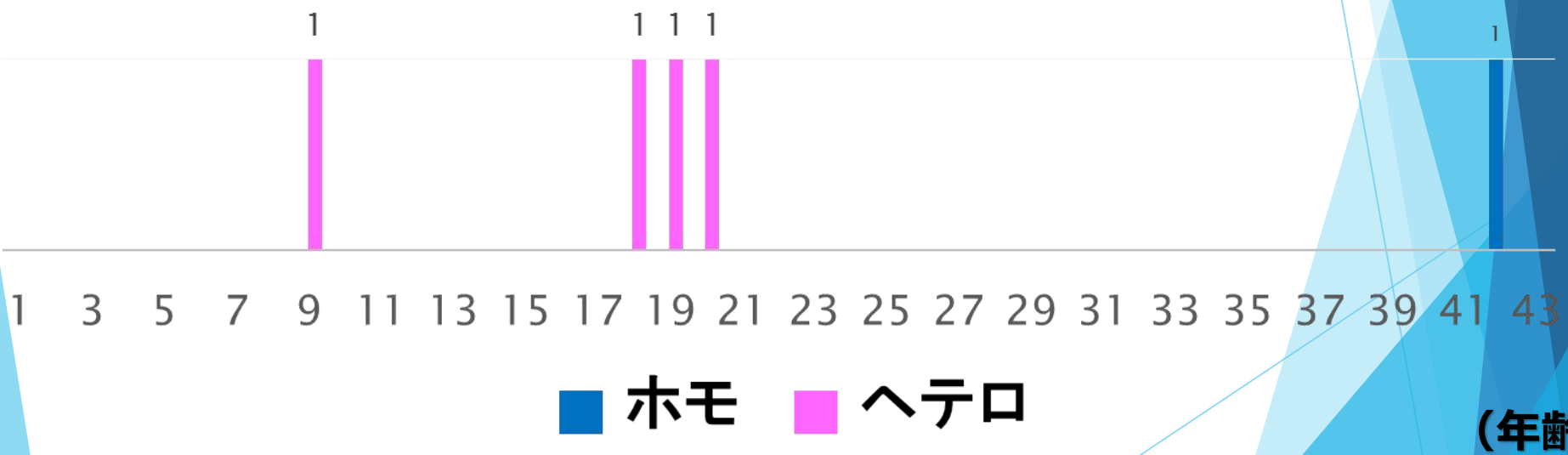


(年齢)

気管切開例

5例 (2.4%)

(人数)



(年齢)

気管切開例

5例 (2.4%)

(人数)

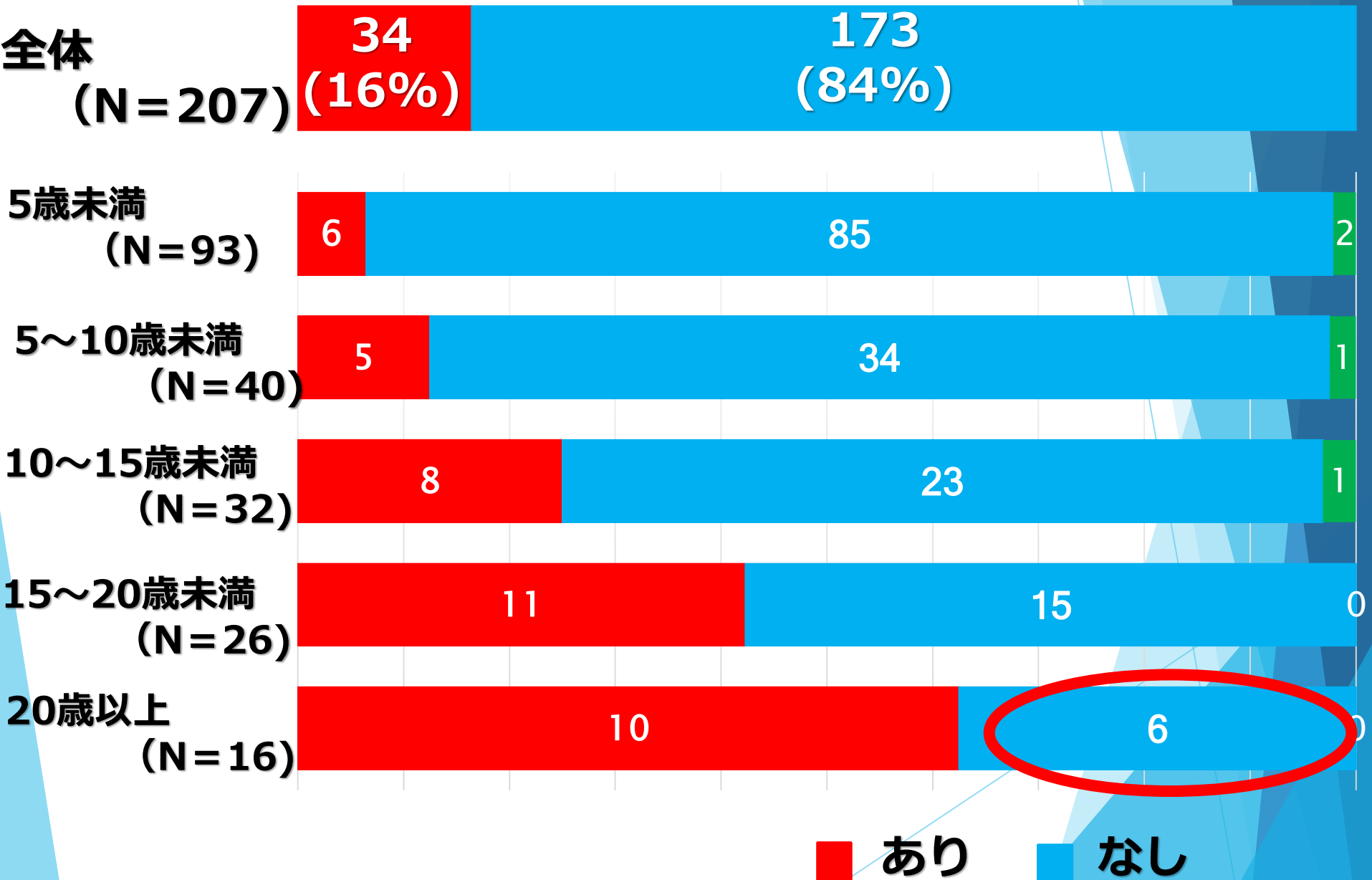
- 複合ヘテロ接合型では低年齢でも呼吸器導入例がある
- 15歳以後は，加齢とともに呼吸器導入率は上がる。

1 3 5

41 43

(年齢)

呼吸器導入率



20歳以上で呼吸不全のない例の臨床型

年齢	20	23	23	25	25
遺伝子型	ホモ	ホモ	ホモ	ホモ	ホモ
臨床型	典型	軽症	軽症	軽症	典型
最高運動	いざり ばい	四つ 這い	四つ 這い	階段 昇降	いざり ばい
知的発達	文章	文章	文章	単語	二語文
けいれん	-	+	-	+	-
心不全	-	-	+	-	+
嚥下障害	-	+	+	+	-
		胃管	胃管	胃管	
体重	21	46	35	59	37
現在の 運動機能	坐位	坐位	寝返り	坐位	寝返り

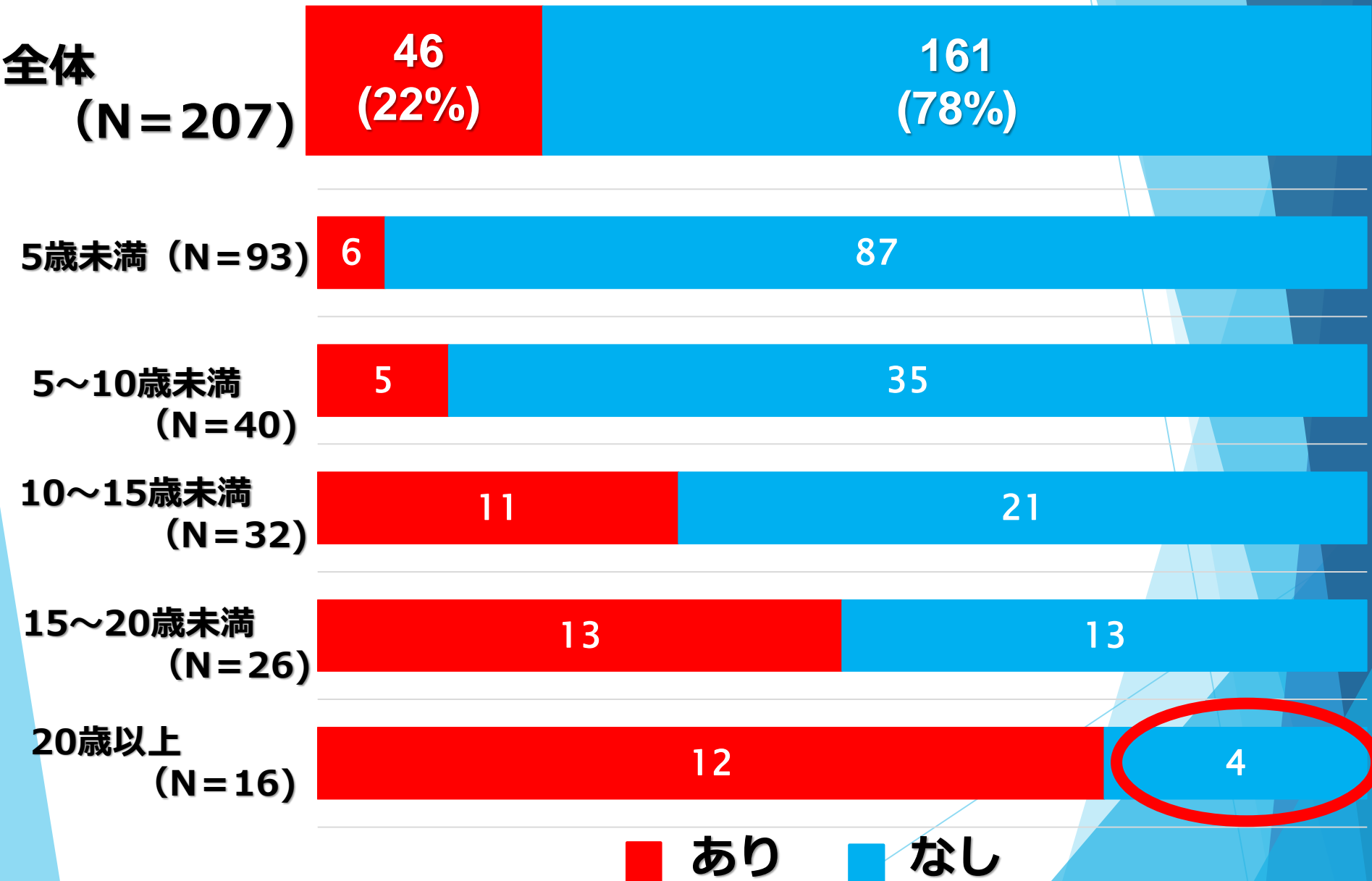
20歳以上で呼吸不全のない例の臨床型

年齢	20	23	23	25	25
遺伝子型					
現在の運動機能	坐位	坐位	寝返り	坐位	寝返り

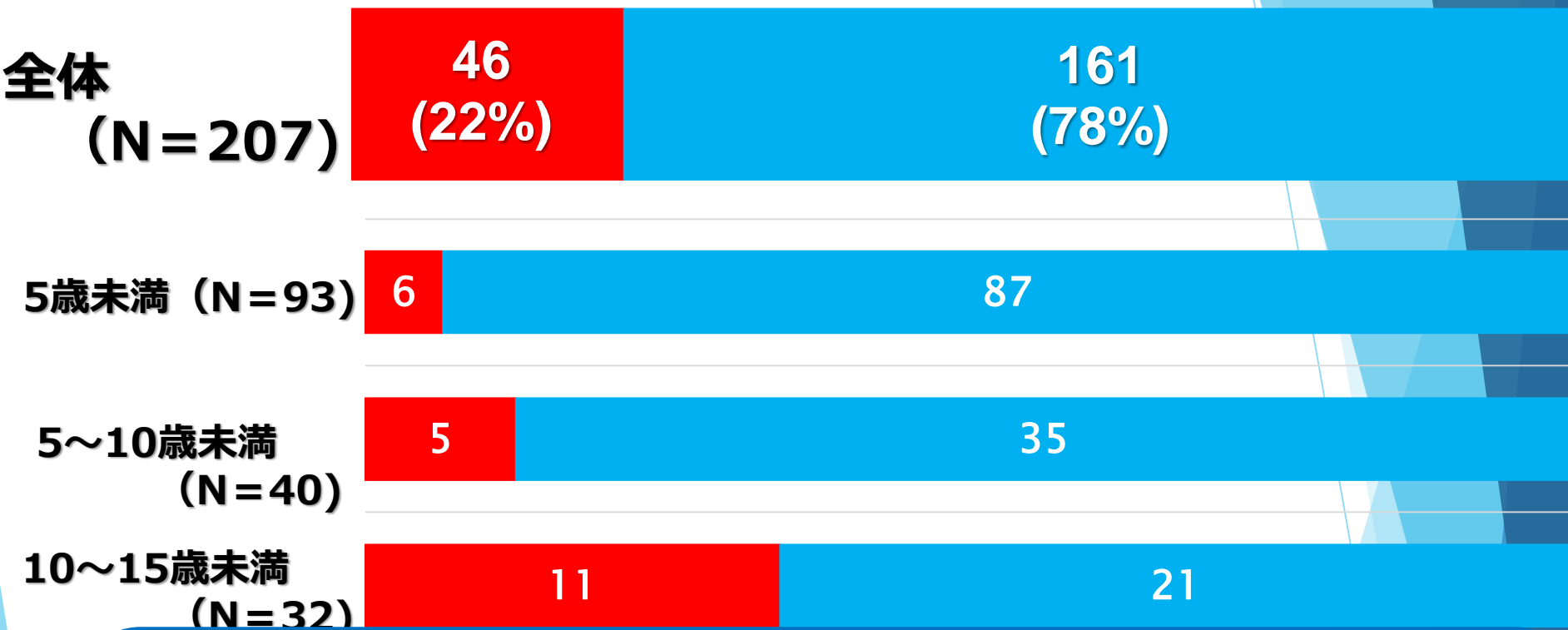
- 遺伝子型はホモ接合型
- 最高運動到達能が高く，軽症例が多い
- 体重が重く，安定している例が多い

嚥下障害

嚥下障害合併率



嚥下障害合併率



• **10歳未満で嚥下障害を来した11例中**

**5例 (45%) が複合ヘテロ接合型であり、
5例 (ホモ1例, 複合ヘテロ4例) が重症型**

20歳以上で嚥下障害がない例の臨床型

年齢	20	22	26	42
遺伝子型	ホモ	ホモ	ホモ	ホモ
臨床型	典型	典型	軽症	軽症
最高運動	いざりばい	いざりばい	階段昇降	階段昇降
知的発達	文章	二語文 時計理解	文章	文章
けいれん	-	-	+ 一剤	-
呼吸不全	-	NPPV	NPPV	気管切開
心不全	-	-	+	-
体重	21	16	44	22
現在の 運動機能	坐位	坐位	坐位	寝返り

20歳以上で嚥下障害がない例の臨床型

- 遺伝子型はホモ接合型
- 臨床型は典型～軽症例
- 知的発達が良い傾向がある

現在の
運動機能

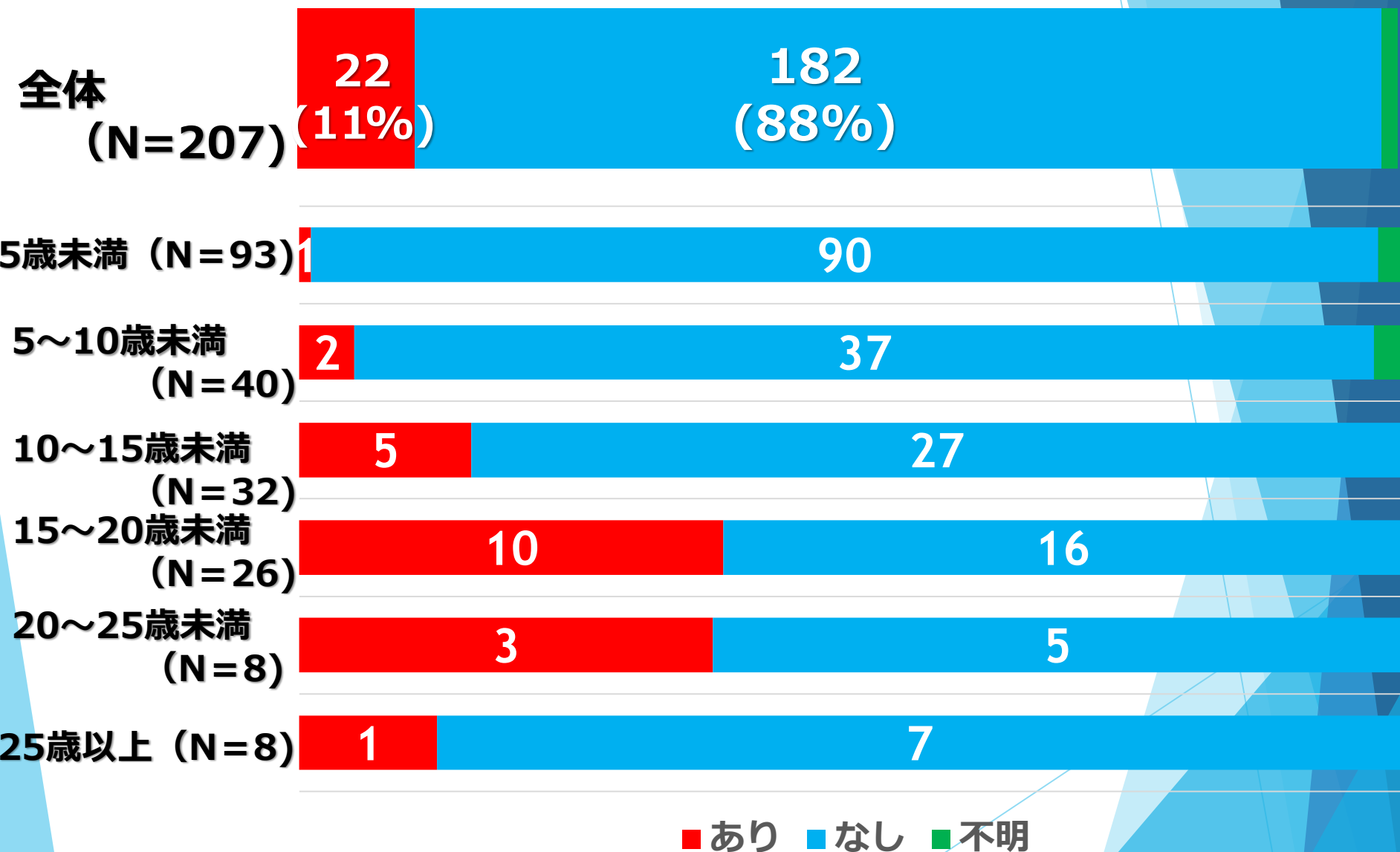
坐位

坐位

坐位

寝返り

胃瘦造設率



胃瘻造設率

- 20歳以上で嚥下障害を認める12例では
胃瘻造設 4例
経鼻胃管栄養 4例
ミキサー食などの経口摂取 4例
- 全体で胃瘻造設は22例に認めたが、
14～19歳が12例と過半数を占め、
20歳以上には少ない

■ あり ■ なし ■ 不明

まとめ

- 1. 呼吸機能維持例は体重が多い傾向があり、逆に心機能維持例は体重が少ない傾向があった。**
- 2. 嚥下障害は最も頻度が高い合併症であり、重症例では小児期 早期より認めた**
- 3. 嚥下機能の維持例は、良好な最高運動到達能に加え、知的良好な例が多い傾向があった。**
- 4. 胃瘻造設は10歳代の方が20歳以上より多く、積極的に推進する近年の傾向を反映している**



今後に必要なこと

1. FCMDは日本固有の疾患であり，国内の報告以外の自然歴データは得られない
2. 登録人数も少なく，長期的な評価のため，今後も患者登録の重要性の啓発が必要である
3. 希少疾病のためランダム化比較試験は難しく，ヒストリカルデータのために前向き自然歴研究の同時進行が必要である

御静聴ありがとうございました

**患者登録にご協力下さいました
患者さんとそのご家族に感謝いたします**



TW MU Pediatrics