臨床検査アップデート 116　Up date

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療の進歩と検査の役割

Advances in Duchenne Muscular Dystrophy Treatment and the Role of Clinical Testing

佐藤逸美（さとういつみ）：青木吉嗣（あおきよしつぐ）
Itsumi SATO　Yoshitsugu AOKI

はじめに

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）は、男児に発症する代表的な難治性神経筋疾患の一つである。従来、本疾患は予後不良であり、「成人期を迎えることは困難」と説明されることも少なくなかった。しかし近年では、包括的医療介入の有効性に関するエビデンスが徐々に蓄積され、根治療法はいまだ確立されていないものの、患者の生命予後は着実に改善してきている[1]。さらに、2020 年代から DMD に対する新規治療薬が日本において相次いで承認され、治療戦略は大きく変化しつつある。現在も国内外で新たな治療法の開発および研究が進められており、今後もさらなる治療選択肢の拡大が期待される。こうした背景を踏まえ、本稿では DMD 診療の現状を概説するとともに、新規治療薬の動向を中心に、これらの治療導入に際して必要となる事前検査についても解説する。

Ⅰ. デュシェンヌ型筋ジストロフィーとは

DMD は、小児発症の筋ジストロフィーの中で最も患者数の多い筋ジストロフィーで、X 連鎖性の遺伝形式をとる。原因遺伝子は *DMD*（ジストロフィン）遺伝子であり、ほぼ完全にジストロフィン・タンパク質（以下、ジストロフィンと記載）が欠損すると DMD、少ないながらも短縮型のジストロフィンが発現する軽症型はベッカー型筋ジストロフィー（BMD）と称される（**図 1**）。出生男児 4,000 ～ 5,000 人に 1 人程度の割合で発症し、現在、国内には 4,000 人ほどの患者がいる[2]。小児期は小児慢性特定疾病、成人期は指定難病に該当する。代表的な症状は、骨格筋の変性や壊死による進行性の筋力低下であるが、症状は骨格筋のみではなく呼吸器や心臓、消化管など多岐にわたり、多診療科にまたがる包括的なケアが必要である。また、近年 DMD 患者の 20%ほどに自閉スペクトラム症を含む発達障害を認めることが報告され、ジストロフィン欠損との関連性についても研究が進められている[3]。

自然歴としては、出生時は特記すべき異常は認めず、乳幼児健診で運動発達の遅れを指摘されることもあるが、特に指摘されない患児も多い。幼児期に易転倒性や動揺性歩行などの歩行の異常から骨格筋の脆弱性に気付かれ精査に結び付く例が典型的だが、最近では、血液検査で偶発的に肝逸脱酵素の上昇や CK（クレアチンキナーゼ）上昇を指摘され、症状出現前に診断がつく症例が増えている。DMD の確定診断についても、以前は筋生検による筋病理診断が主であったが、検査法の進歩により筋生検と比較して侵襲の少ない血液検体を用いた遺伝学的検査で診断がつくことが格段に増えた。

骨格筋症状は徐々に進行する。幼児期には近位筋の筋力低下により、立ち上がり時に手で膝等を支えながら起立する Gowers' 徴候が見られる。小学校高学年ごろからは自力歩行が困難になる症例が多く、車いすの使用が必要になる。徐々に全身の運動が制限されるようになり、自力体動が難し

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
遺伝子疾患治療研究部
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)
(4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8502)

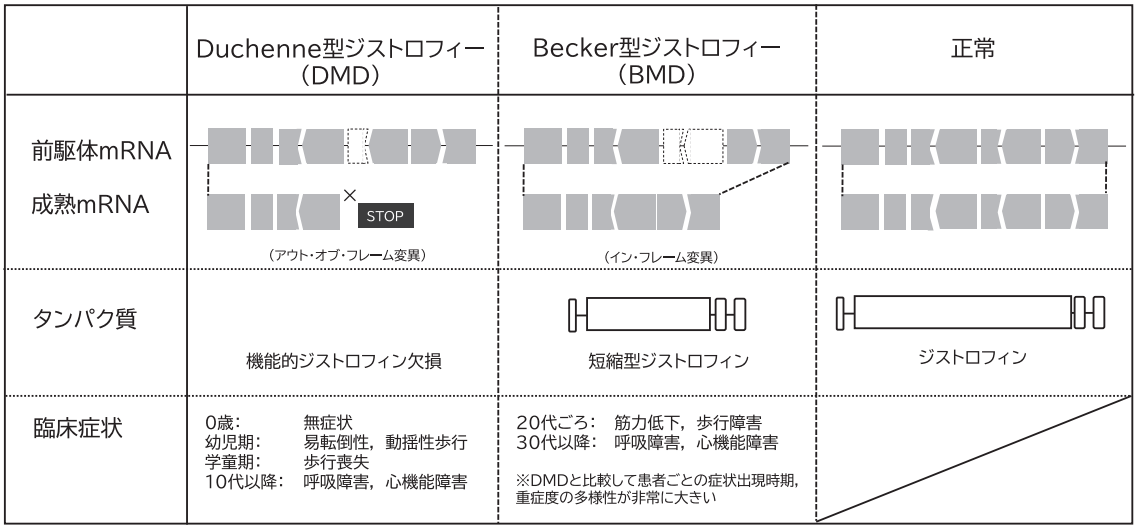


図 1　デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）とベッカー型筋ジストロフィー（Becker muscular dystrophy：BMD）におけるジストロフィン発現の違いと臨床症状

DMD ではアウト・オブ・フレーム変異により機能的ジストロフィンが欠損する。一方、BMD ではイン・フレーム変異により部分的に機能を保持した短縮型ジストロフィンが発現する。BMD ではジストロフィンが残存するため、一般的に DMD と比較して症状の進行は緩徐であり、遺伝子変異パターン等により発症年齢や重症度には幅がみられる。

くなる。10 代に入ると骨格筋の症状進行とともに、横隔膜等の呼吸筋の障害が進行し、換気障害を生じるため、非侵襲的陽圧換気（NPPV: Non-invasive Positive Pressure Ventilation）などの呼吸サポートが必要となることが多い。同時に 10 代から心筋の線維化が出現し、徐々に心収縮能が低下し心不全症状を呈する。

近年では、プレドニゾロン（PSL）内服や早期からの骨格筋リハビリテーション介入による骨格筋症状進行の緩徐化と、呼吸補助機器や呼吸理学療法の進歩による呼吸不全死の減少により、徐々に平均寿命の延長が図られているが、いまだ根治療法はない。さらに、骨格筋治療や呼吸不全への介入の進歩により、心不全症状が顕著となる患児が多く、現時点では DMD の死亡原因の多くは心不全である[1]。

Ⅱ. 現在のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療

現時点で保険収載されている治療法は、骨格筋症状については PSL 内服やリハビリテーション、呼吸不全に対する治療としては、経皮モニターを用いた呼気終末二酸化炭素分圧測定による適切な時期からの NPPV 導入や、早期からの呼吸理学療法などが挙げられる。心筋症治療については、早期からのアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）、β ブロッカー導入などによる心保護が主であり、さらに、成人の心不全領域で使用されているアンジオテンシン受容体・ネプリライシン阻害薬（ARNI）やナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬など新規心不全薬の導入も一部開始されているが、現時点では心筋線維化、心機能低下の十分な制御に至っていない[4]。このように、現在の治療の中心は対症療法であり、より強い進行抑制治療や根治治療が求められる。

国外では、ジストロフィン合成を中断させるナンセンス変異を有する患者を対象としたリードスルー治療薬 Ataluren[*1]（Translarna）[5] が開発され、ロシアやブラジルなど一部の国において承認されている。この治療は、ナンセンス変異によって生じる早期終止コドンを読み越して翻訳を継続させることにより、ジストロフィンの産生を回復させることを目的としている。

さらに現在、DMD に対する新規治療法の開発

*1 リードスルー治療薬
ナンセンス変異によって生じた早期終止コドンを読み飛ばし（リードスルー）、タンパク質合成を再開させることで、機能を有するタンパク質の産生を促進する治療薬。

が国内外で活発に進められている。開発段階の治療法としては、DMD で生じる慢性炎症や反復する筋損傷に伴う線維化を標的とした治療が検討されている。具体的には、抗炎症・抗線維化・抗酸化作用を期待した細胞移植療法（CAP-1002）[6]、筋組織内の炎症抑制を目的としたプロスタグランジン D 合成酵素阻害薬（TAS-205）[7, 8]、骨格筋の線維化抑制を目的としたヒストン脱アセチル化酵素阻害薬（Givinostat）[9]、筋損傷の抑制を目的としたミオシン阻害薬（EDG-5506）[10] などが挙げられる。これらの治療法については、現在臨床試験が国内外で進行しており、将来的に DMD 治療の新たな選択肢となる可能性が期待されている。

Ⅲ. デュシェンヌ型筋ジストロフィーの最新治療

上記従来の治療に加えて近年、DMD の治療法において以下の２つの核酸医薬・遺伝子治療薬が日本で承認され国内で実施可能となった。それぞれについて解説する（**図2**）。

1. エクソンスキップ治療

タンパク質は、DNA の遺伝情報が転写されて前駆体 mRNA が合成された後、スプライシングによってイントロンが除去され、エクソンのみからなる mRNA が形成される。mRNA はリボソーム上で翻訳され、3 塩基からなるコドンが 1 つのアミノ酸を指定することでアミノ酸配列が順次形成され、最終的にタンパク質が合成される。

ジストロフィン遺伝子は、ヒトゲノム中でも最大級の遺伝子であり、欠失や重複などの構造変異を生じる。これらの変異のうち、欠失が 3 塩基の倍数でない場合には読み取り枠がずれる「アウト・オブ・フレーム」変異となり、翻訳過程で早期終止が生じるため機能的なジストロフィンが産生されない。一方、欠失が 3 塩基の倍数である場合には読み取り枠が維持され（インフレーム）、短いながらも部分的な機能を有するジストロフィンが産生される。この遺伝子変異と臨床表現型の関係は「フレームシフト説」として知られており、DMD と比較的軽症の BMD の病態の違いを説明する重要な概念となっている。このフレームシフト説に基づき開発さ

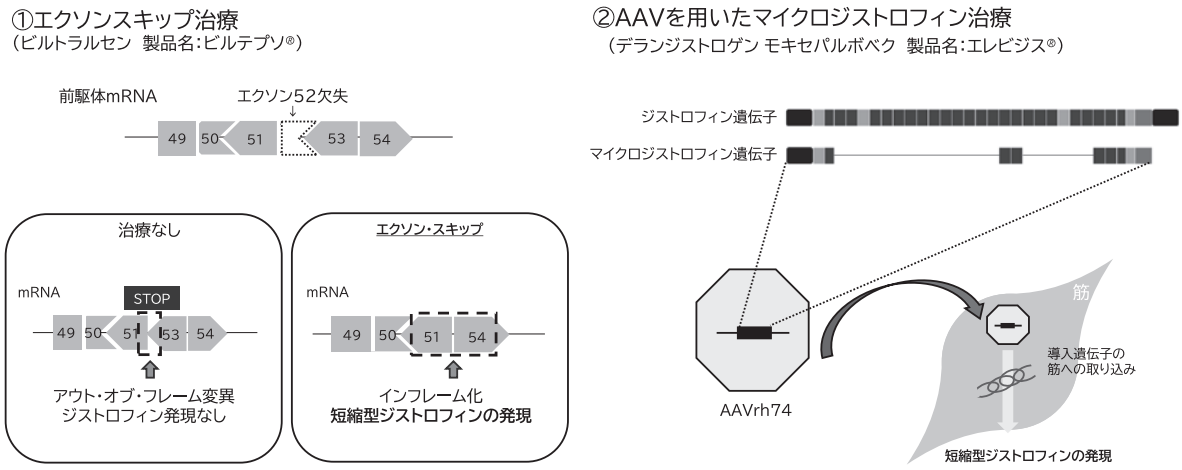


図２　DMD 新規治療戦略

①エクソンスキップ治療：
エクソン 52 欠失変異（118 塩基欠失）はアウト・オブ・フレーム変異であり、ジストロフィン・タンパク質（以下、ジストロフィンと記載）は産生されない。エクソン 53 のスキップを誘導することでエクソン 52 および 53 が欠失し、エクソン 54 以降で読み枠が回復する。その結果、短縮型ではあるが機能を有するジストロフィンが発現する。現在、エクソン 44、50、51 などを標的としたエクソンスキップ治療薬の開発が進められている。

②AAV ベクターを用いたマイクロジストロフィン遺伝子治療：
AAVrh74 ベクターを用いてマイクロジストロフィン遺伝子を筋細胞に送達し、短縮型ながら機能を有するマイクロジストロフィンの発現を誘導する。

れた治療の一つが、エクソンスキップ治療である。エクソンスキップ治療では、アンチセンス核酸を用いて特定のエクソンのスプライシングを制御し、アウト・オブ・フレーム変異をインフレーム化することで、短縮型ではあるが機能を有するジストロフィンの産生を誘導する。日本ではエクソン 53 を標的とするビルトラルセン[11]が 2020 年に承認され、核酸医薬による治療が新たな選択肢となった。エクソン 53 スキップを介してジストロフィン発現を有意に増加させ、ベースライン時にはほぼ検出されなかったジストロフィンは、24 週後には正常の 5%程度まで回復することが示されている。約 2 年間の追跡において 6 分間歩行試験では、自然歴群では 6 分間での総歩行距離が約 60 ～ 80 m 低下するのに対し、ビルトラルセン投与群では維持（±0 ～ +10 m）されており、さらに重篤な有害事象は認めず、忍容性も良好であることが示されている[12]。

より多くの患者に適応可能な治療を目指し、エクソン 44、50、51 などを標的とした新規エクソンスキップ治療薬の開発が進められている[13]。

2. 遺伝子治療（アデノ随伴ウイルスによるマイクロジストロフィン治療）

2025 年 5 月、DMD に対する遺伝子治療薬であるデランジストロゲン モキセパルボベク[14]が、わが国で条件及び期限付承認を取得した。その後、2026 年 2 月には薬価収載され、1 患者当たり約 3 億円（3 億 497 万 2042 円）と、薬価収載時点で国内最高額の医薬品となった。

デランジストロゲン モキセパルボベクは、遺伝子組換えを施した非複製型遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス rh74 型（AAVrh74）を用いて、マイクロジストロフィンをコードする遺伝子を筋細胞に送達し、短いが機能を持つマイクロジストロフィンを発現させる再生医療等製品であり、現在の適応は *DMD* 遺伝子に変異を有する 3 歳以上 8 歳未満の歩行可能な患児である。

第Ⅲ相臨床試験である EMBARK 試験では、主評価項目であるノーススター歩行機能評価尺度（North Star Ambulatory Assessment: NSAA）*2 では統計的有意差は明らかでなかったが、治療群で NSAA 総スコアの改善傾向を示し、副次評価項目では有意な改善が認められ、MRI 評価においても骨格筋の脂肪化抑制効果を示した[15, 16]。2026 年に発表された EMBARK 試験の 2 年後評価では、マイクロジストロフィンの継続発現と歩行喪失の遅延が報告された[17]。

今後、投与を検討される症例は増加すると考えられるが、臨床試験の安全性解析対象集団では、エクソン 8 および / またはエクソン 9 の欠失変異を有する 2 例の患者において、本品投与から約 1 か月後に免疫介在性筋炎が認められたことから[18]、因果関係は完全に確立してはいないものの、エクソン 8、9 の欠失変異を有する患者は安全性上の懸念から投与は推奨されていない。さらに、他国で承認後に急性肝不全による死亡例が 2 例生じたこと[19]や、急性心筋炎の懸念[20]が報告されていることから、日本国内では、安全性に最大限配慮し 2026 年 4 月現在、投与可能施設は 13 施設に限定し、医療コンサルティングシステムを用いたエキスパートパネル（BRIDGE-NMD）の積極的な活用が推奨されている。

Ⅳ. デランジストロゲン モキセパルボベク国内承認による DMD に関する検査の変化

近年開始されたデランジストロゲン モキセパルボベク治療においては、副反応への懸念から実施前検査としていくつかの臨床項目の測定が必須と規定された。副作用としての肝不全例や免疫介在性筋炎症例の報告から腹部画像検査や各種炎症マーカー、免疫学的評価が必須であり、心不全症例への安全性が検討されていないことから、心機能評価も必須である（**図 3**）。

AAV 遺伝子治療に関連する検査項目として特筆すべきは、抗 AAVrh74 抗体検査である。非臨床試験の結果では、既存の抗 AAVrh74 抗体価が 1：400 を超えると AAVrh74 を用いた遺伝子治療の有効性の低下が認められたため[21]、デランジストロゲン モキセパルボベクの適正使用指針では“承認された体外診断用医薬品または医療機器を用いた

*2 ノーススター歩行機能評価尺度
歩行可能なDMD患者の運動機能を評価する17項目・34点満点の機能評価尺度であり、DMD臨床試験における主要なアウトカム指標として広く用いられている。

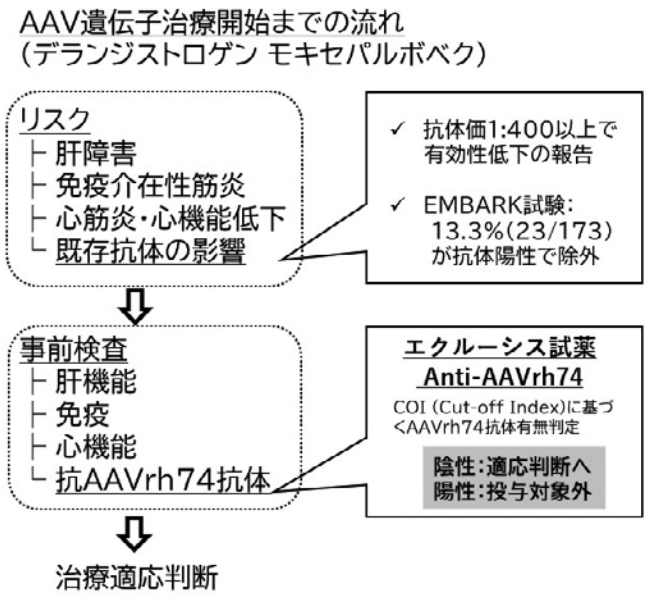


図3　デランジストロゲン モキセパルボベク治療における実施前検査

副反応（肝障害、免疫介在性筋炎、急性心筋炎）への懸念から、腹部画像検査、炎症マーカー、免疫学的評価、心機能評価等が行われる。特に抗 AAVrh74 抗体は治療効果に大きく関わるため、投与直前の陰性確認が必要であり、コンパニオン診断薬であるエクルーシス試薬 Anti-AAVrh74 を用いた抗体検査が行われる。エクルーシス試薬 Anti-AAVrh74 を用いた抗体検査は COI に基づき抗体の有無を判定するが、高 IgG 時は判定不能となる場合があり、確定的な陰性判定が得られるまでデランジストロゲン モキセパルボベク治療適応判定では慎重に扱う必要がある。

検査により抗 AAVrh74 抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること”と明記されている。現在、「エクルーシス試薬 Anti-AAVrh74（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）」が DMD に対する再生医療等製品のコンパニオン診断薬（特定の治療介入の適応判定を目的として、治療効果や安全性に関連する生体指標を評価する体外診断用医薬品）として保険適用されている。

エクルーシス試薬 Anti-AAVrh74 は、血清または血漿中の抗 AAVrh74 抗体を電気化学発光免疫測定法（ECLIA 法）により検出する。抗体は、ルテニウム標識抗原を用いたサンドイッチ法により捕捉され、磁気分離後に発光強度を測定する。カットオフ値は、キャリブレーター測定値に基づいて設定され、検体シグナルとカットオフ値の比としてカットオフインデックス（COI）を算出する。COI に基づき陽性または陰性を判定する[22]。

AAVrh74 は、マカクザルの脾臓から単離され、DMD 患者における AAV 血清型に対する抗体保有率の調査において保有率が低い型の 1 つであると既報がある[23]。しかし、デランジストロゲン モキセパルボベクの第 III 相臨床試験である EMBARK 試験においては、投与候補者 173 例のうち 23 例（13.3％）が抗 AAVrh74 抗体陽性のため、組入れから除外されている[15]。また、2 ～ 7 歳の基礎疾患のない児において 33％（6/18 人）、8 歳以上では 71％（12/17 人）が抗 AAVrh74 抗体陽性であったとの報告もある[24]。これらより一般集団内において抗 AAVrh74 抗体陽性者が一定数存在し、何かの機会に AAVrh74 に感染し抗体産生が起こりうる可能性を考慮し、デランジストロゲン モキセパルボベク投与直前での抗 AAVrh74 抗体陰性の確認が必要である。

おわりに

本稿では、DMD の病態および治療の概要について、特にエクソンスキップ治療や AAV ベクターを用いた遺伝子治療に焦点を当てて概説した。近年、エクソンスキップ治療に代表される核酸医薬や AAV を用いた遺伝子治療は著しい進展を遂げており、今後、治療戦略はさらに高度化・多様化していくことが予想される。こうした新規治療の有効性および安全性を適切に評価するためには、評

価体系の確立が喫緊の課題である。加えて、治療法の変遷に伴い、臨床検査が担う役割もまた変化していくと考えられる。

文　献

1) Broomfield, J., et al., *Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis.* Neurology, 2021. **97**(23): p. e2304-e2314.
2) Emery, A.E., *Population frequencies of inherited neuromuscular diseases–a world survey.* Neuromuscul Disord, 1991. **1**(1): p. 19-29.
3) Ricotti, V., et al., *Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations.* Dev Med Child Neurol, 2016. **58**(1): p. 77-84.
4) Feingold, B., et al., *Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association.* Circulation, 2017. **136**(13): p. e200-e231.
5) McDonald, C.M., et al., *Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet, 2017. **390**(10101): p. 1489-1498.
6) Taylor, M., et al., *Cardiac and skeletal muscle effects in the randomized HOPE-Duchenne trial.* Neurology, 2019. **92**(8): p. e866-e878.
7) Takeshita, E., et al., *A phase I study of TAS-205 in patients with Duchenne muscular dystrophy.* Ann Clin Transl Neurol, 2018. **5**(11): p. 1338-1349.
8) Komaki, H., et al., *Early phase 2 trial of TAS-205 in patients with Duchenne muscular dystrophy.* Ann Clin Transl Neurol, 2020. **7**(2): p. 181-190.
9) Mercuri, E., et al., *Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Neurol, 2024. **23**(4): p. 393-403.
10) Donovan, J., et al., *A Phase 1, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sevasemten (EDG-5506), a Selective Modulator of Fast Skeletal Muscle Contraction, in Healthy Volunteers and Adults With Becker Muscular Dystrophy.* Muscle Nerve, 2025. **72**(3): p. 399-407.
11) Komaki, H., et al., *Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy.* Sci Transl Med, 2018. **10**(437).
12) Proud, C.M., et al., Viltolarsen improves muscle function and increases dystrophin levels in patients with Duchenne muscular dystrophy. Lancet Neurol, 2020. **19**(3): p. 245–255.
13) Komaki, H., et al., *Phase 1/2 trial of brogidirsen: Dual-targeting antisense oligonucleotides for exon 44 skipping in Duchenne muscular dystrophy.* Cell Rep Med, 2025. **6**(1): p. 101901.
14) Hoy, S.M., *Delandistrogene Moxeparvovec: First Approval.* Drugs, 2023. **83**(14): p. 1323-1329.
15) Mendell, J.R., et al., *AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial.* Nat Med, 2025. **31**(1): p. 332-341.
16) Vandenborne, K., et al., *Quantitative Muscle Magnetic Resonance Outcomes in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: An Exploratory Analysis From the EMBARK Randomized Clinical Trial.* JAMA Neurol, 2025. **82**(7): p. 734-744.
17) Mendell, J.R., et al., *Two-Year Outcomes Following Delandistrogene Moxeparvovec Treatment in Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: Phase 3 EMBARK Trial.* Neurol Ther, 2026. **15**(2): p. 545-559.
18) Potter, R.A., et al., *Immunologic investigations into transgene directed immune-mediated myositis following delandistrogene moxeparvovec gene therapy.* Sci Rep, 2025. **15**(1): p. 4.
19) Shieh, P.B., et al., *Learnings from Patient Mortality after Delandistrogene Moxeparvovec Administration: A Report of Two Cases and Expert Committee Considerations for Future Mitigation and Management.* Hum Gene Ther, 2026. **37**(5-6): p. 262-279.
20) Oskoui, M., et al., *Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Individuals With Duchenne Muscular Dystrophy: Evidence in Focus: Report of the AAN Guidelines Subcommittee.* Neurology, 2025. **104**(11): p. e213604.
21) Mendell, J.R., et al., *Testing preexisting antibodies prior to AAV gene transfer therapy: rationale, lessons and future considerations.* Mol Ther Methods Clin Dev, 2022. **25**: p. 74-83.
22) 添付文書　抗AAV抗体キット「エクルーシス試薬 Anti-AAVrh74」 https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/700025_30700EZX00006000_A_01_01.pdf (引用日 2026/4/1)
23) Zygmunt, D.A., et al., *Comparison of Serum rAAV Serotype-Specific Antibodies in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy, Becker Muscular Dystrophy, Inclusion Body Myositis, or GNE Myopathy.* Hum Gene Ther, 2017. **28**(9): p. 737-746.
24) Fu, H., et al., *Differential Prevalence of Antibodies Against Adeno-Associated Virus in Healthy Children and Patients with Mucopolysaccharidosis III: Perspective for AAV-Mediated Gene Therapy.* Hum Gene Ther Clin Dev, 2017. **28**(4): p. 187-196.