



(写真・右)橋詰 淳 さん(名古屋大学 大学院医学系研究科 臨床研究教育学)

(写真・左)山田 晋一郎 さん (名古屋大学 医学部附属病院 脳神経内科)

患者自身の主観的な経験を病態解明や治療法開発のエビデンスに

～適正治療を患者中心の研究から導き出すための PPI～

筋力低下や筋萎縮などの症状を引き起こす、進行性の遺伝性疾患「球脊髄性筋萎縮症 (SBMA : Spinal and Bulbar Muscular Atrophy)」。この早期病態を反映するバイオマーカーを同定するためにデータベースを作ろうと、PPI によって発症前患者や女性保因者の積極的な組み入れを目指している橋詰さんと山田さん。早期診断や発症前介入に向けて患者・市民とともに取り組む意義についてお話を伺いました。

研究として疾患に向き合うことで醸成した、患者と臨床医師との

パートナーシップ関係

— まず、希少疾患「球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)」について教えてください。

橋詰： SBMA は、男性に明確な症状が出現する、遺伝性の神経筋疾患です。手足や舌、喉などの筋力低下や筋萎縮が目立ちはじめ、徐々に歩きにくくなる、徐々に飲み込みにくくなるなどの症状が現れます。一方で症状の進行は、他の似たような症状が出る疾患と比べて比較的ゆるやかで、ときに、最初は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と診断されたものの、ゆっくりとした進行であることから、SBMA であったと訂正されるケースもあります。以前から、名古屋大学では SBMA の研究が盛んであり、本学の大学院医学系研究科脳神経病態制御学で教授を務められた祖父江元さんや現職教授

の勝野雅央さんたちを中心に、SBMAの研究は盛んにおこなわれ、その中で、治療薬開発も行われました。治療薬開発では、2002年から実施した先行臨床試験の後、2006年には、最初の医師主導型治験を開始しています。最終的には2017年にSBMAの進行を抑制するリュープロレリン酢酸塩（医薬品名：リュープリン）が薬事承認されたわけですから、足掛け15年の月日を要したことになります。リュープロレリン酢酸塩は、SBMAの効能を持つ初めての承認医薬品であり、今では多くの患者さんの治療に役立てられています。ただ一方で、必ずしも、この薬によってSBMAが治るとは限らない。どういう患者さんに対して治療をすればいいかの観点も含めて、私たち医師だけでなく、患者さんも一緒に研究を進めなければならない疾患だと思っています。

— 先生は15年間、このSBMAに関わっていらっしゃるのですか？

橋詰：私が医師になったのは2002年で、名古屋大学に戻ってきたのは2008年、このSBMAの研究に初めて関わったのは、医薬品開発中の2009年からです。途中で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）で働き、別の立場から薬事に関わっていた時期もありました。

— 日本国内、そして名古屋大学医学部附属病院に来院されているSBMAの患者さんは、どのくらいいらっしゃいますか？

山田：日本国内のSBMAの患者数は、推定2,500人ですね。そのうち特定疾患医療受給者証を持っている方が1,500人ぐらい。私たちの病院には、直接ご来院いただいている方、電話での診察やフォローアップなど直接対面でない関わりの方を合わせると、現在200人弱はいると思います。

橋詰：20年ほど前から蓄積しているSBMAの患者さんのデータもあり、これを合わせると、300から400人といったところです。かなり大部分の患者さんが名古屋大学と関わってくださっています。

— 臨床試験領域でPPIに取り組もうとするその強い意欲はどのように醸成されたのですか？

橋詰：臨床試験をどういう形で進めていくか、どうすれば患者さんのためになる臨床研究になるかは、やはり直に患者さんと相談しないと、なかなかうまく計画できないのではないかと、という発想が元からありました。特に山田さんや勝野さんは、プロトコルの作成段階から患者会と協働していますし、別途取り組んでいるSBMA疾患特異的患者報告アウトカム（SBMAPRO）の開発では、患者さんのニーズやメリットを測

るときは、直接患者さんから、そのトーンを含めて聞き取りながら進めなければいけない。臨床研究をやっている自然に気付くところではないでしょうか。山田さんは、どうですか？

山田：そうですね。患者会との関係を築きながらプロトコルを作成していきました。臨床医として SBMA の患者さんを診察し、患者さんがどういったことでお困りかをお聞きする中で SBMA の患者さん特有の症状に着目し、症状が起こるメカニズムを見つけた体験が、医師主導治験への意欲につながっています。

来院する SBMA の患者さんの多くは、「寒い時期になると力が入りにくくなる」と訴えられるのですが、当初は「寒いから仕方ないですね」とお伝えしていたものの、患者さんたちの話を聴き続けているうちにあまりにも程度が強い方がいらっしや、それは寒冷期に筋力低下が惹起される寒冷麻痺が起こっているのだと気づきました。その発症メカニズムを解明して症状を改善できる治療方法が見つければ、患者さんの QOL が高まるのではないかと思ったのです。患者さんにご協力いただいて寒い状況を再現し、筋力を測定するなどいくつかの検査をしたところ、やはり健常の方と比べて大きな違いを見出すことができました。

— SBMAPRO については、後ほど詳しくお聞きかせたいと思います。山田さんの臨床でのご経験が PPI につながったきっかけは、どういったことでしょうか？

山田：SBMA 患者さんの寒冷麻痺に着目し、運動機能を改善させる目的で実施した特定臨床研究の計画段階では、あまり患者さんに相談できていませんでした。しかし、次の医師主導治験を計画した頃は、新型コロナウイルスの感染が拡大していた時期でした。患者さんの移動手段やお住いの分散状況が分からず、どのような体制で実施するかについては、患者会「SBMA の会」と協力しながら実施する方法が一番良いだろうと考えました。患者会では、治験のコンセプトを説明する機会を持つと同時に、患者さんから質問や意見をいただくようなウェビナーを双方向で実施しました。ここでの意見を集約して、対応可能なものは少しずつ調整しました。患者さんから教えていただく場面の方が多かったように思います。どういうことで困っているかを聞いて、宿題として持ち帰り、検討した結果を踏まえて、医師と患者さんみんなでディスカッションもしました。それがまさにプロトコルとなり、今は治験が開始できるところまで持ってくることができました。

橋詰：私が SBMA の研究を始めた時には、患者さんの方が、私より SBMA という病気に関する知識をよくお持ちでした。

山田：この病院へ来られる患者さんは、そもそも病態解明への意欲が高い方が多い。診察の場で、患者さんから研究にも踏み込んだお話をされることもたくさんありま

した。医師から患者さんに対して一方的な関係性、パターンリズムのない空気感が、私が入った時にはもうすでに醸成されていたと思います。

— なぜ醸成された空気感が 20 年近くバトンリレーのように続いているのでしょうか？

橋詰： 日常的な「医療」と「研究」には、どうしても切り離すことができない側面があります。患者を「研究」対象と見ることにに対しては賛否両論あるのかもしれませんが、研究的な視点を持って患者さんに接することで、逆に、より適切なパートナーシップが醸成されることがある。そこが重要なのだらうと思うのです。

— とても腑に落ちました。研究では医師と患者さん、どちらも疾患についてわからない前提、もしくは患者さんの方が分かっていることが多々あります。そのことが、お互いにより関係性を作り出しているのでしょうか？

山田： 私たちは、疾患について分からないことがあれば、「こういう理由で、これをこのように研究します、こういう項目を評価します」と事あるごとに説明します。患者さんも「それはどうして」と色々質問されます。知識がないと質問できないですし、説明や質問の内容を受け取れませんから患者さんは日頃からよく勉強なさっています。互いが勉強する環境にあり、SBMA についての知識の量や水準が近いことも、対等な関係を築けている理由のような気がします。

— 勉強していても、患者さんたちでは医学的なことが分からない、臨床研究への理解が及ばないところもあったのではないのでしょうか。そういった時には、どんな風にご理解・ご納得いただけるよう工夫しましたか？

橋詰： 人によって得意なフィールドが違うのは当然なので、何とか共通に理解できる言語を使って、内容を共有する努力をすることは、医療に限らずどんな場面でもよくあると思います。当然、私たち医師には医師特有の専門フィールドがあります。それを、何とか相手が理解できるように共有すること。患者さんも多分、医師のフィールドはそこ、自分たちはこっちと分かっている。その中で共通言語になる部分、インターフェースみたいな部分で、知識や情報を交換し合っているイメージです。これは普段の診療でもしていますので、研究特有の部分ではないのかもしれませんが。私は現在の立場上、色々な分野の方々や診療科の



先生方と研究の話をしますが、共通言語を持って理解を共有しながら議論を進めていく姿勢は、患者さんとのコミュニケーションと割と似ています。

山田：私は勝野さんや橋詰さんら指導者に恵まれました。患者さんとの付き合い方だとか、臨床研究者としてのマインドを教えてもらったと思っています。

早期の診断・治療に向けて患者や保因者の声から知る、潜在的な医療ニーズ

— 患者報告アウトカム (PROs: Patient Reported Outcomes) に着目をされていらっしゃると思います。この PROs とはこういったものか、また、なぜ SBMA という疾患特異的な PROs 「SBMAPRO」を開発しようと思われたのか教えてください。

橋詰：PROs は、患者自身が自分の健康状態を自らの評価によって提供する手段で、患者の主観的な経験を得点化できます。一般的に臨床試験における評価指標は、医療者の視点で重要と考えられる項目から構成され、医療者の手によって点数付けされます。近年、医療者の視点だけでは得られない患者の主観的な経験を取り入れる PROs の重要性が強調されています。

「SBMAPRO」の開発を目ざした理由は、いくつかあります。医薬品や医療機器の有効性を評価するためには、歩行距離とか肺活量とか客観的な指標だけではなく、患者さんの主観に基づいて測定する指標を持っていなければならないということ。また、もう一つには、デジタル化が進んできた今の時代、遠隔地の患者さんも適切な評価ができるような指標を作っておかなければいけない、ということも重要です。一方で、SBMAPRO を薬事評価に耐える指標として認めてもらうためには、広く世の中から受け入れられなければならないわけですから、しっかりしたものを作らなければいけません。最近では、規制当局も PROs を積極的に評価指標として受け入れ始めていることは私たちも理解しておりましたので、そのタイミングを逸することのないよう、アメリカと歩調を合わせながら開発している、というのが正直なところであります。

— 「SBMAPRO」評価項目の検討に際しては、SBMA の会を通じて多くの SBMA 患者さんに項目案の提示をしていただいたそうですが、そこに医療者だけでは得られなかった知見はありましたか？

橋詰：我々が全く着目していなかった、例えば、先ほど寒冷麻痺や筋力低下の問題などの話をしましたが、泌尿器系やメンタルの問題が、SBMA 患者さんの QOL に大きく関わっていることが分かったのは、私たちとしても驚きでした。やはりそういうところもしっかり評価していかなければならないのだろうと解釈するよい機会になり

ました。

- 先ほど患者さんはすごく勉強してきていると言われましたが、患者会を介して評価項目の検討を行ったことで、期待を上回る部分がもしあったならば教えてください。

山田： SBMAの会には、たまたま患者さんであり医師でもある方がいらしたので、とても研究に協力的でした。疾患に関する知識だけでなく、研究を通じて疾患の治療に役立てたいという互いの熱意がとてもマッチして、物事がスムーズに進みました。そのことは、僕たちにとって大きいメリットだったと思います。また、SBMAの患者数は個々人とやりとりするほど少ないので、やはり患者さんとのやり取りを効率よく行うためにも患者会を利用させていただこう、つながっておいた方がいいだろうという気持ちもあり、実際とても貢献していただきました。



- 逆に患者会と連携する上での、難しさはありましたか？他の方にも生かされるようなアドバイスがあれば教えてください。

山田： 私は、患者会と連携することは普通なのかなと思っていました。対等な関係であることが良いのではないのでしょうか。患者会の定例会など、私たちが最新の研究結果を報告したり、患者会との直接の利害関係はもちろんありませんが新しい患者さんには治療の延長上で、「患者会がありますよ」と紹介したりしています。お互いの距離感が近いことで、患者さんや患者会には研究の必要性を理解していただいていますし、私たちも熱意や情熱をもって患者さんに納得していただける理屈を説明しているつもりです。必要なのはお互いの最も人間らしいところではないでしょうか。思いやりとか、熱意。それが人を動かすのかなと思っています。

患者や保因者中心に考える医療を、これまでも、これからも

- 女性保因者を研究対象者とすることの適切性に関する事前の意見聴取もされていますね。遺伝性の疾患であるSBMAの特性上、症状がある患者さんと、ご家族である保因者がいらっしゃる。そこにアプローチされるのも自然な流れかもしれませんが、当事者ではない対象の方々へのアプローチで気をつけている点はありますか？

山田：非常に難しさを感じたのは、年代、お子さんの有無、患者であるご家族、例えば父親の障がいの程度、家族構成などによって、考えがさまざまなことです。

そもそも、なぜ女性保因者を研究対象に含めたのかの理由の1つに、SBMAの治療薬・リュープロレリン酢酸塩の治験時のデータでは、発症早期に使用した方のデータが良かったことが挙げられます。筋力の低下が起こってから薬を使っても効果は十分に得られないことがある。これは神経変性疾患全般に言えることかもしれません。そうすると当然、早期診断・早期治療を実現したい、それが患者のためになると考えるわけです。かといって発症前に患者さんが受診することは、なかなかない。ですから、やはり保因者であるお母さん世代にも意識を持っていただく必要があると考えました。最終的には患者さんご本人が治療を選択するのですが、その窓口として、まずお母さんを巻き込みたいと思ったのです。

— お父さんが患者で、自分は保因者である女性の場合、例えば、息子さんがいた場合、患者になる可能性がある。非常に辛いお立場にある方だと思いました。

山田： そうなのです。そのような方たちが、どのようにこの病気を捉えていて、どのように向き合いたいと考えているかも、場合によっては今後の治療のヒントになったり、研究対象として調べていけたりするのではないとも思いました。だから、生の声をお聞きしたい。これが2つ目の理由です。3つめの理由には、2022年から着床前診断の定義が変更になったことが挙げられます。これまでSBMAは着床前診断の対象になったことはないと日本産科婦人科学会から発表されていますが、私たちの元には「着床前診断をしたい」というお問い合わせが2022年以前から既にありました。生殖補助医療に関して、保因者の皆さんがどう思っているのか、期待しているのかも同時に聞きしたかったのです。これらを調査するために、全国のSBMA患者さんのみならず女性保因者の方々にご協力いただき、アンケート調査を実施いたしました。

— 確かに大事ですよ。科学や技術が進んで使えるようになったとしても、進んだ技術を咀嚼した上で、使うかどうかを判断していかなければ、本当に荒々しい医療や治療になっていくと思うのです。けれども、今おっしゃったように、早期治療などという未来が見えてきた時に、医療の可能性をどこまでお伝えし、どこまで寄り添うかを、患者側と医療者側と一緒に考えていく機会は、患者側から見るとあまりないように思います。

橋詰： 今回のアンケート結果を見て、実は、私たちは患者さんのことをあまり知らなかったのだと、痛感したくらいですから、積極的に一緒に考えていく機会を設けることはとても重要です。今後、遺伝疾患に対する先進医療が進むことは重要なことだと思います。けれども、そういった医療が必須の世の中になってくると、今おっしゃったように、遺伝保因者や未発症の患者さんも含めて、どのように、医療者側として対処していくかを、患者や保因者中心に考えておくことが必要になると思います。

山田：女性保因者へのアンケート調査結果に関しては、今現在は全く報告していないのですが、今回、患者さんと女性保因者の方、それぞれにほぼ同様の設問でアンケートをしています。このうち患者さん用の結果から、思わぬところで「そういうことはよく知っていたのだ」とか、逆に「私たちは知っている前提でお話ししていたけれど、実は患者さんの理解はあまり伴っていなかった」などと知ることができました。私たちの反省材料にもなり、非常に有用だったと思います。

— 患者さん用アンケートの結果に関しては、すでに学会発表されているのですか？

山田：そちらは、昨年日本神経学会学術大会で発表しています。日本でのアンケートを先行して行った結果、患者さんの1割ぐらいは、家族に自分が遺伝性疾患を患っていることを伝えていないことが分かりました。これには相当驚きました。アンケートは患者会に所属している方と、名古屋大学医学部附属病院に来ている方にお送りしていますので、病気に対する理解が非常に深い方々と考えられます。家族に疾病の情報をシェアしていると想像していました。その方たちでさえ1割ぐらいは家族に共有できていません。これは何か日本特有の問題なのか、諸外国ではどう捉えられているのか、そういったことも気になりましたので、国際 SBMA 患者会にもアンケートへの協力を要請しました。調査コンセプトにすごく興味を持っていただき、日本と海外の患者からアンケートデータを収集し、これを統合した結果を今後発表することになっています。

— このアンケート作成にも患者会が携わっていますか？

山田：はい、特に女性保因者への質問はデリケートで、私もわからないところがありましたので、SBMA の会の中にある女性保因者の小グループ代表者と打ち合わせをして、設問を調整しました。また、国際 SBMA 患者会の代表者からも「こういったことは聞いた方がいい」「聞かない方がいい」と教えてもらっていました。



- 医療者としてわからないことは、患者側に聞く。非常に単純でシンプルですね。最後に、この記事を読まれる方に向けて、PPI という言葉に捉われず、患者さんと一緒に取り組んでいく価値について、お一言ずついただけますか？

橋詰： もともと医療は患者さんがいて作られていくものです。そういう営みの1つ1つがPPI なのだという理解の中で、医療を進めていくことがすごく重要ではないかと考えています。

山田： 患者さんが良くなったという実感を持っていただくためにも、患者さんが何に困っているのかをよく知り、それを治療して差上げるのが医師の根源的な役割ではなかろうかと思います。

- 治療につなげる研究のことや心持ちを患者さんへ丁寧に伝えていくことで、世の中が変わっていくことを願っています。ありがとうございました。

参考情報・リンク等

名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経病態制御学 神経内科 ホームページ

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/neurology/index.html>

SBMA の会 (球脊髄性筋萎縮症 患者会) ホームページ

<https://sbma.jp/>

論文情報

[Mexiletine in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: A Randomized Controlled Trial](#)

掲載誌: *Annals of Clinical and Translational Neurology*

著者:

Shinichiro Yamada, Atsushi Hashizume, Yasuhiro Hijikata, Tomonori Inagaki, Daisuke Ito, Yoshiyuki Kishimoto, Fumie Kinoshita, Akihiro Hirakawa, Shinobu Shimizu, Tomohiko Nakamura, and Masahisa Katsuno

URL with DOI: <https://doi.org/10.1002/acn3.51667>

【取材・記事作成 (業務委託先)】 一般社団法人知識流動システム研究所