

疾患レジストリーを利用した臨床研究における 統計解析の課題に関する研究

研究分担者 米本 直裕¹⁾

研究要旨

難治性筋疾患のレジストリーのデータを効率的かつ有効に利用するための統計解析方法を検討した。文献調査を行い、研究の方法論的課題についての論文を調査した。

A. 研究目的

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集と治療開発促進を目的としたレジストリーのデータを効率的かつ有効に利用するための統計解析方法について検討する。

B. 研究方法

文献的研究。文献データベース(PubMED, EMBASE)およびWeb検索(Google Scholar)を用いて、難治性疾患のレジストリーを用いた臨床試験、臨床研究の方法論、統計学的課題についての論文を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は文献的研究であり、個人情報、患者データは取り扱わない。

C. 研究結果

該当する文献一覧を別紙に示した。近年その報告数は増えていた。疾患別では、希少がん、小児がん、神経変性疾患、難治性リウマチを対象とした報告があった。FDAのガイダンス(Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials)が提示されている医療機器に関する報告も見られた。方法論的には、近年使用されている研究デザインの概要、アダプティブデザインへの応用について述べられたもの、ベイズ統計を応用した臨床試験デザイン、統計解析方法に関する報告、市販後のサーベイランス、データ登録システム、メタアナリシスに関する報告があった。これらの問題点および

び方法論的視点は難治性疾患に共通するものであり、他の難治性疾患においても応用可能であった。

D. 考察

疾患レジストリーを利用した解析では主に 1) レジストリーデータのみを解析する、2) レジストリーデータを他の(複数の)データと組み合わせて解析する 3) レジストリーデータを臨床試験の設定情報として利用する、などの可能性がある。1)の場合、レジストリーデータは、観察研究のデータであり、さまざまなバイアスが含まれている。このようなデータを利用するには、複雑なモデルに基づいた解析、バイアスの調整が必要であるが、さまざまな新しい方法が提案されている。2)の場合も 1)と同様であるが、さらにバイアスの問題が複雑となる。3)においては、アダプティブデザインなどにより、臨床試験での必要症例数の最小化、有望な試験治療に適応となる群の人数の増加、などの提案が試みられている。近年では、疾患レジストリーを Historical control として利用する臨床試験デザインの開発もアダプティブデザインの 1 つとして進んでいる。デザイン、研究の質の異なるデータの併合における問題、バイアスへの対処について方法論的な課題が数多く残っており、引き続き方法論的の進展が望まれる。今後、蓄積される疾患レジストリーを利用して、新しい方法論が臨床開発へ応用され、新しい治療・診断法の開発がより加速することが期待される。

E. 結論

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集と治療法開発促進を目的としたレジストリーのデータを効率的かつ有効に利用するための統計解析方法について検討し、実態を明らかにした。さまざまな新しい統計解析の方法論が提案されつつある。今後、蓄積される疾患レジストリーを利用して、これらの新しい方法の臨床開発への応用が期待

1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神薬理研究部

◀ Key Words ▶

疾患レジストリー 臨床試験 統計解析

される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda S, Nishino I, Kimura E. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2014 Oct 11;9:150.

2. 学会発表

Takeuchi F, Komaki H, Nakamura H, Yonemoto N, Kashiwabara K, Kimura E, Takeda S. Trends with steroid therapy for Duchenne Muscular Dystrophy in Japan. The 14th Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) annual scientific meeting 2015, 1-4, March, 2015. Bangkok, Thailand.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【別紙(該当する文献一覧)】

1) Bogaerts J, Sydes MR, Keat N, McConnell A, et al.

Clinical trial designs for rare diseases: Studies developed and discussed by the International Rare Cancers Initiative. Eur J Cancer. 2015 Feb;51(3):271-281.

2) Schmidli H1, Gsteiger S, Roychoudhury S, O'Hagan A, Spiegelhalter D, Neuenschwander B.

Robust Meta-Analytic-Predictive Priors in Clinical Trials with Historical Control Information. Biometrics. 2014 Dec;70(4):1023-32.

3) Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS.

Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. BMJ. 2014 Nov 24;349:g6802.

4) Viele K, Berry S, Neuenschwander B, Amzal B, et al. Use of historical control data for assessing treatment effects in clinical trials.

Pharm Stat. 2014 Jan-Feb;13(1):41-54.

5) Tudur Smith C, Williamson PR, Beresford MW.

Methodology of clinical trials for rare diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014 Apr;28(2):247-62

6) Kesselheim AS1, Gagne JJ1.

Strategies for postmarketing surveillance of drugs for rare diseases. Clin Pharmacol Ther. 2014 Mar;95(3):265-8.

7) Hobbs BP, Carlin BP, Sargent DJ.

Adaptive adjustment of the randomization ratio using historical control data. Clin Trials. 2013;10(3):430-40.

8) Gsteiger S, Neuenschwander B, Mercier F, Schmidli H. Using historical control information for the design and analysis of clinical trials with overdispersed count data.

Stat Med. 2013 Sep 20;32(21):3609-22.

9) Zhang S1, Cao J, Ahn C.

Sample size calculation for studies comparing binary outcomes using historical controls. Biom J. 2013 Mar;55(2):190-202.

10) de Bleeck EA, Augustine EF, Marshall FJ, Adams H, et al. ; Batten Study Group.

Methodology of clinical research in rare diseases: development of a research program in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL) via creation of a patient registry and collaboration with patient advocates.

Contemp Clin Trials. 2013 Jul;35(2):48-54.

11) Cuffe RL.

The inclusion of historical control data may reduce the power of a confirmatory study. Stat Med. 2011 May 30;30(12):1329-38.

12) Chen MH, Ibrahim JG, Lam P, Yu A, Zhang Y.

Bayesian design of noninferiority trials for medical devices using historical data. Biometrics. 2011 Sep;67(3):1163-70.

13) Rietbergen C1, Klugkist I, Janssen KJ, Moons KG, Hoijtink HJ.

Incorporation of historical data in the analysis of randomized therapeutic trials.

- Contemp Clin Trials. 2011 Nov;32(6):848-55.
- 14)Laughon MM1, Benjamin DK Jr, Capparelli EV, Kearns GL, et al.
Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics.
Expert Rev Clin Pharmacol. 2011 Sep;4(5):643-52.
- 15)Baiardi P, Giaquinto C, Girotto S, Manfredi C, Ceci A; TEDDY Network of Excellence.
Innovative study design for paediatric clinical trials.
Eur J Clin Pharmacol. 2011 May;67 Suppl 1:109-15.
- 16)Puopolo M, Pocchiari M.
Need to improve clinical trials in rare neurodegenerative disorders.
Ann Ist Super Sanita. 2011;47(1):55-9.
- 17)Neuenschwander B1, Capkun-Niggli G, Branson M, Spiegelhalter DJ.
Summarizing historical information on controls in clinical trials.
Clin Trials. 2010 Feb;7(1):5-18.
- 18)Gerss JW1, Kopcke W.
Clinical trials and rare diseases.
Adv Exp Med Biol. 2010;686:173-90.
- 19)Zhang S1, Cao J, Ahn C.
Calculating sample size in trials using historical controls.
Clin Trials. 2010 Aug;7(4):343-53.
- 20)Lang AE.
Clinical trials of disease-modifying therapies for neurodegenerative diseases: the challenges and the future.
Nat Med. 2010 Nov;16(11):1223-6.
- 21)Luisetti M, Campo I, Scabini R, Zorzetto M, et al.
The problems of clinical trials and registries in rare diseases.
Respir Med. 2010 Jul;104 Suppl 1:S42-4.
- 22)Richesson RL, Lee HS, Cuthbertson D, Lloyd J, et al.
An automated communication system in a contact registry for persons with rare diseases: Scalable tools for identifying and recruiting clinical research participants.
Contemp Clin Trials. 2009 Jan;30(1):55-62.
- 23)Schoenfeld DA, Hui Zheng, Finkelstein DM.
Bayesian design using adult data to augment pediatric trials.
Clin Trials. 2009 Aug;6(4):297-304.

參考資料

資料 1. 登録用紙原案(登録用)

先天性筋疾患登録フォーム

提出先 〒187-8551 東京都小平市小川東町 4- 1-1 (独)国立精神・神経医療研究センターTMC 神経・筋疾患患者登録センター (Remudy)患者情報登録部門	患者情報			
	かな	かな		
	名	姓		
	生年月日	性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	電話番号	
	住所			
記入及び署名者の氏名		患者との関係 <input type="checkbox"/> 患者本人 <input type="checkbox"/> 保護者 <input type="checkbox"/> 法的後見人		

記録の提供元として、あなたが希望または依頼する方(主治医・リハ担当者 等)の情報について下記にご記入ください

提供元の種類 (全部でなくて構いません)	提供者の氏名	病院/施設	住所(郵便番号、国名も含む)	電話番号
医師				
医師				
担当者				
担当者				
その他				

これまで検査を行ったことがあるもの、またその情報を上記提供元より提供頂くことをあなたが許可する項目にチェック(✓)をつけてください

検査・報告書名	実施	提供	検査・報告書名	実施	提供	検査・報告書名	実施	提供
遺伝子検査(本人)			心エコー検査			周産期記録		
遺伝子検査(両親)			脳 MRI			成長曲線		
筋生検報告書			骨密度スキャン			退院要約書		
皮膚生検報告書			EMG/神経伝導検査			脊椎 X 線報告書		
肺機能検査			臨床検査(CK 値)			神経心理学報告書		
睡眠検査			臨床検査(肝機能)			オートプシー報告書		

本許可証が有効である限り上記提供者が提供を許可されるのは、本許可書署名時に既存の患者の医療記録上の情報のみならず、署名時以降に作成された記録についても許可されるものとする。私は、この許可が自発的なものであること、また、情報提供者への書面の通知により、いかなる時にもこの許可を撤回できることを理解しています。許可を撤回した場合、既に提供済みの情報に関しては回収できません。**別段の撤回がない限り、本許可書の有効期限は署名時から1年とする。**

Remudy が上記の情報を取得することを許可します。

署名 _____ 日付 _____ 年 _____ 月 _____ 日

資料2. 登録用紙原案（診断用）

診断について

遺伝子検査、筋生検、臨床所見などによって診断名がついている場合、次の選択肢から当てはまる診断名にチェックをお付けください。

患者様の遺伝子検査に関する直近の状態は次のどれに当てはまりますか？

- 遺伝子検査は終了し、診断が確定しています（以下を参照のこと）
- 遺伝子検査の解析中です
- 遺伝子検査は終了しましたが、遺伝的な診断名が確定していません
- 遺伝子検査を受けていません
- 遺伝子検査を受けたかどうかわかりません

遺伝子の確認、筋生検、臨床所見、などにより診断名がついている場合、次のどれに当てはまるかお選びください

先天性筋ジストロフィー
<input type="checkbox"/> インテグリン α 7関連ミオパチー
<input type="checkbox"/> インテグリン α 9関連ミオパチー
<input type="checkbox"/> 6型コラーゲン関連ミオパチー／コラーゲンVI-RM ウールリッヒ、ベスレムミオパチー <input type="checkbox"/> わかりません <input type="checkbox"/> Col6a1 <input type="checkbox"/> Col6a2 <input type="checkbox"/> Col6a4
<input type="checkbox"/> α ジストログリカン関連の筋ジストロフィー／ α DG-MD Dystroglycanopathy, Walker-Warburg, Muscle-Eye-Brain Fukuyama, LGMD2I, LGMD2K, LGMD2N, LGMD2L <input type="checkbox"/> わかりません <input type="checkbox"/> DPM2 <input type="checkbox"/> Fukutin <input type="checkbox"/> POMT1 <input type="checkbox"/> DAG1 <input type="checkbox"/> DPM3 <input type="checkbox"/> ISPD <input type="checkbox"/> POMT2 <input type="checkbox"/> DPM1 <input type="checkbox"/> FKRP <input type="checkbox"/> LARGE <input type="checkbox"/> POMGnT1
<input type="checkbox"/> コリンキナーゼBレセプター <input type="checkbox"/> わかりません <input type="checkbox"/> Chka <input type="checkbox"/> Chkb
<input type="checkbox"/> LAMA2関連筋ジストロフィー／LAMA2-MD ラミニン α 2関連筋ジストロフィー、メロシン欠損 LAMA2-CMD、MDC1A
<input type="checkbox"/> LMNA関連筋ジストロフィー／LMNA-MD L-CMD、LMNA-CMD、Emery Dreifuss型筋ジストロフィー
<input type="checkbox"/> SEPN1関連ミオパチー／SEPN1-RM 強直性脊椎筋ジストロフィー／RSMD1、先天性筋繊維タイプ不等症 Mallory Weiss Body Desmin、Multi-minicore myopathy
<input type="checkbox"/> SYNE1 (Nesprin)関連筋ジストロフィー
<input type="checkbox"/> Telethonin関連MD (TCAP、titin-cap)
<input type="checkbox"/> CMD診断未確定（メロシンポジティブを含む）
<input type="checkbox"/> サブタイプ不明
<input type="checkbox"/> その他の遺伝子（ご記入ください）

先天性ミオパチー (遺伝子の確認)
<input type="checkbox"/> ACTA1, actin alpha 1
<input type="checkbox"/> BIN1, bridging integrator 1
<input type="checkbox"/> CFL2, cofilin 2
<input type="checkbox"/> CHST14
<input type="checkbox"/> CNTN1, contactin 1
<input type="checkbox"/> COL12
<input type="checkbox"/> DNM2, dynamin 2
<input type="checkbox"/> FHL1, four and a half LIMs domains protein 1
<input type="checkbox"/> FKBP14
<input type="checkbox"/> KBTBD13, kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 13
<input type="checkbox"/> LAMP2, lysosomal associated membrane protein 2
<input type="checkbox"/> MTM1, myotubularin 1
<input type="checkbox"/> MTMR14, myotubularin related protein 14
<input type="checkbox"/> MYH7, myosin heavy chain 7
<input type="checkbox"/> NEB, nebulin
<input type="checkbox"/> PLOD
<input type="checkbox"/> RYR1, ryanodine receptor 1
<input type="checkbox"/> TNNT1, troponin T
<input type="checkbox"/> TPM2, tropomyosin 2
<input type="checkbox"/> TPM3, tropomyosin 3
<input type="checkbox"/> TRIM32, Tripartite motif-containing protein 32
<input type="checkbox"/> TTN, titin
<input type="checkbox"/> サブタイプ不明
<input type="checkbox"/> その他の遺伝子（ご記入ください）

筋原線維性ミオパチー
<input type="checkbox"/> BAG3
<input type="checkbox"/> CNT2
<input type="checkbox"/> CRYAB
<input type="checkbox"/> DES
<input type="checkbox"/> サブタイプ不明
<input type="checkbox"/> その他の遺伝子（ご記入ください）
<input type="checkbox"/> FLNC
<input type="checkbox"/> GAA
<input type="checkbox"/> MYOT
<input type="checkbox"/> ZASP (LOB3)

先天性ミオパチー (筋生検)
<input type="checkbox"/> Actin aggregation myopathy
<input type="checkbox"/> Cap disease
<input type="checkbox"/> Central core disease
<input type="checkbox"/> Centronuclear myopathy
<input type="checkbox"/> 先天性筋繊維タイプ不等症
<input type="checkbox"/> Core rod myopathy
<input type="checkbox"/> Hyaline body myopathy
<input type="checkbox"/> Multiminicore myopathy
<input type="checkbox"/> Myotubular myopathy
<input type="checkbox"/> Nemaline myopathy
<input type="checkbox"/> Reducing body myopathy
<input type="checkbox"/> Sarcotubular myopathy
<input type="checkbox"/> Spheroid body myopathy
<input type="checkbox"/> Tubular aggregate myopathy
<input type="checkbox"/> Zebra body disease
<input type="checkbox"/> サブタイプ不明

先天性myasthenic syndrome
<input type="checkbox"/> AGRN
<input type="checkbox"/> CHAT
<input type="checkbox"/> CHRNA1
<input type="checkbox"/> CHRNB1
<input type="checkbox"/> CHRND
<input type="checkbox"/> CHRNE
<input type="checkbox"/> CHRNG
<input type="checkbox"/> COLQ
<input type="checkbox"/> サブタイプ不明
<input type="checkbox"/> その他の遺伝子（ご記入ください）
<input type="checkbox"/> DOK7
<input type="checkbox"/> GFPT1
<input type="checkbox"/> LAMB2
<input type="checkbox"/> LRP4
<input type="checkbox"/> MUSK
<input type="checkbox"/> PLEC
<input type="checkbox"/> RAPSN
<input type="checkbox"/> SCN4A

VI 型コラーゲン関連ミオパチー 患者登録用紙原案

2014 年 12 月版

記入日	西暦 () 年 () 月 () 日
ID (病院、カルテ番号)	病院名 () カルテ番号 ()
患者様のお名前	漢字名 () ふりがな ()
生年月日・性別	西暦 () 年 () 月 () 日 <input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性
自宅情報 (連絡先)	郵便番号 〒 (-) 住所 () 電話 (- -) メールアドレス (@)
登録センターからの連絡方法 (必ず連絡のつく方法をチェックください・複数選択可)	<input type="checkbox"/> 手紙 <input type="checkbox"/> 電話(自宅・携帯・留守番電話) <input type="checkbox"/> メール(PC アドレス・携帯アドレス)
人種についてお尋ねします	あなた (患者) は日本人ですか <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ 「いいえ」の場合下記のどれに該当しますか <input type="checkbox"/> アジア系 <input type="checkbox"/> 白人 <input type="checkbox"/> 黒人 <input type="checkbox"/> 混血 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 不明・答えたくない
これまでに他のデータベースに登録をしたことがありますか	<input type="checkbox"/> したことはない <input type="checkbox"/> したことがある <input type="checkbox"/> 不明
患者会などへ参加していますか	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 筋ジストロフィー協会 <input type="checkbox"/> その他 ()
家族歴 (血縁者に同じような症状の方がおられますか)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ありの場合だれが? ()
血縁者で他に登録されている (する) 方をご存じであればお名前と続柄、年齢を記入下さい (分かる限り全て)	お名前: 続柄: 年齢: 歳、お名前: 続柄: 年齢: 歳 お名前: 続柄: 年齢: 歳、お名前: 続柄: 年齢: 歳
あなた (患者様) に該当する治験の情報があれば情報を提供して欲しいですか	<input type="checkbox"/> 詳しい情報を提供して欲しい <input type="checkbox"/> 情報は必要ない <input type="checkbox"/> 今は分からない
15 歳未満の場合患者本人に同意能力が	<input type="checkbox"/> ある <input type="checkbox"/> ない <input type="checkbox"/> 15 歳未満である
現在治験に参加していますか	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい (治験名:)
臨床診断名	<input type="checkbox"/> ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー <input type="checkbox"/> ベスレムミオパチー 発症 (初めて症状に気づいた) 年齢 () 歳 <input type="checkbox"/> Myosclerosis 発症 (初めて症状に気づいた) 年齢 () 歳 <input type="checkbox"/> その他
病理診断 (必ず病理診断の結果報告書のコピーを同封して下さい)	<input type="checkbox"/> 受けたことがある 受けたことがある場合どこの施設で? ()

資料 3

人工呼吸器を使用していますか（記入日時点の状態で評価ください）
<input type="checkbox"/> 使用していない <input type="checkbox"/> 以前使用していた 使用年齢（ ）歳 ～（ ）歳 <input type="checkbox"/> 使用している（呼吸管理の内容についても記入ください） <input type="checkbox"/> 非侵襲的呼吸管理 開始年齢（ ）歳 <input type="checkbox"/> 気管切開 手術時年齢（ ）歳 使用頻度（ <input type="checkbox"/> 夜間 <input type="checkbox"/> 一日中 <input type="checkbox"/> その他（ ））
脊柱の変形はありますか（記入日時点の状態で評価ください）
<input type="checkbox"/> ある（ <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> 前弯 <input type="checkbox"/> 後弯） 発症年齢（ ）歳 <input type="checkbox"/> ない
首の動かし難さはありますか（記入日時点の状態で評価ください）
<input type="checkbox"/> ある（ <input type="checkbox"/> 前屈 <input type="checkbox"/> 後屈 <input type="checkbox"/> 側屈 <input type="checkbox"/> 回旋） 発症年齢（ ）歳 <input type="checkbox"/> 以前あった（ ）歳 ～（ ）歳 <input type="checkbox"/> ない
関節拘縮はありますか（記入日時点の状態で評価ください）
<input type="checkbox"/> ある（内容についても記入ください） <input type="checkbox"/> 肩 <input type="checkbox"/> 肘 <input type="checkbox"/> 手 <input type="checkbox"/> 手指 <input type="checkbox"/> 股 <input type="checkbox"/> 膝 <input type="checkbox"/> 足 <input type="checkbox"/> 足趾 <input type="checkbox"/> ない
脊柱の変形や関節拘縮に対して治療を受けたことがありますか（記入日時点の状態で評価ください）
<input type="checkbox"/> ある（治療の内容についても記入ください） <input type="checkbox"/> 外科治療 手術部位（ ） 手術年齢（ ）歳 <input type="checkbox"/> コルセット 使用年齢（ ）歳 ～（ ）歳 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> ない
心臓合併症はありますか（記入日時点の状態で評価ください）
<input type="checkbox"/> ある（内容についても記入ください） <input type="checkbox"/> 不整脈 発症（最初に指摘された）年齢（ ）歳 <input type="checkbox"/> 心筋症（心不全） 発症（最初に指摘された）年齢（ ）歳 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
その他の合併症や困っていることはありますか
<input type="checkbox"/> ある（内容 ） <input type="checkbox"/> ない
肺機能検査を受けたことがありますか
<input type="checkbox"/> ある（数値や検査日についても記入ください） <input type="checkbox"/> 努力性肺活量 FVC（ （検査日 年 月）） <input type="checkbox"/> %FVC（ （検査日 年 月）） <input type="checkbox"/> 肺活量 VC（ （検査日 年 月）） <input type="checkbox"/> %VC（ （検査日 年 月）） <input type="checkbox"/> ない
心臓超音波検査を受けたことがありますか
<input type="checkbox"/> ある（数値や検査日についても記入ください） <input type="checkbox"/> 左室拡張期径 LVDd（ （検査日 年 月））

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
木村 円, 中村 治雅, 三橋 里美, 竹内 芙実, 森 まどか, 清水 玲子, 小牧 宏文, 林 由起子, 西野 一三, 川井 充, 武田 伸一	筋ジストロフィーの臨床開 発を推進する研究基盤: RemudyとMDCTN	臨床神経	54	1069- 1070	2014
高橋 正紀, 中森 雅之, 望月 秀樹	筋強直性ジストロフィー症 の治療開発	臨床神経	54	1077-79	2014
Matsumura T, Kimura T, Kokunai Y, et al.	A simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1	Neurology and Clinical Neuroscience	2	87-103	2014
Nakayama T, Nakamura H, Oya Y, Kimura T, Imahuku I, Ohno K, Nishino I, Abe K, Matsuura T.	Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2.	J Hum Genet	59	129-33	2014
高橋 俊明 他	舞踏運動を呈した dysferlin異常症の1例	JMDD	24	51-54	2014
Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda S, Nishino I, Kimura E.	Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan	Orphanet J Rare Diseases	9・1	150	2014
Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK.	A nationwide survey on Marinesco-Sjögren syndrome in Japan.	Orphanet J Rare Diseases	9・1	58	2014
Azuma Y, Nakata T, Tanaka M, Shen XM, Ito M, Iwata S, Okuno T, Nomura Y, Ando N, Ishigaki K, Ohkawara B, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Sokabe M, Ohno K.	Congenital myasthenic syndrome in Japan: Ethnically unique mutations in muscle nicotinic acetylcholine receptor subunits	Neuromuscul Disord	25	60-69	2015
Hori H, Yamashita S, Tawara N, Hirahara T, Kawakami K, Nishikami T, Maeda Y, Ando Y.	Clinical features of Japanese patients with inclusion body myositis	Journal of the Neurological Sciences	346 (1-2)	133-137	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

< Symposium 14-1 > 今開かれる筋ジストロフィー治療の扉

筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤：Remudy と MDCTN

木村 円¹⁾ 中村 治雅¹⁾ 三橋 里美¹⁾ 竹内 美実¹⁾
 森 まどか¹⁾ 清水 玲子¹⁾²⁾ 小牧 宏文¹⁾ 林 由起子³⁾
 西野 一三¹⁾ 川井 充⁴⁾ 武田 伸一¹⁾

要旨：国際協調に基づく遺伝性神経・筋疾患の臨床研究の推進を目的とし、国立精神・神経医療研究センターに、神経筋疾患患者情報登録 Remudy を構築し、現在、ジストロフィンパチーおよび GNE ミオパチーのレジストリーを運営している。設立当初の目的である臨床研究の計画および実施の際に対象となる疾患の疫学データを提供し、登録者へ正確な情報提供と迅速かつ効率的な試験参加者のリクルートフローを筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク MDCTN と共に構築した。さらに、疫学・自然歴情報を提供する臨床研究も実施している。これらの取り組みは、希少な難治性疾患の臨床研究基盤整備のモデルケースを提示している。

(臨床神経 2014;54:1069-1070)

Key words：Remudy, 筋ジストロフィー, 希少疾患, 国際協調, TREAT-NMD

「一日も早く」は、今年 51 年目を迎えた日本筋ジストロフィー協会誌のタイトルであり、一日も早く難治性疾患で苦しむ患者・家族に根治的な治療法を届けることは、難病医療に携わる者すべての願いである。筋ジストロフィーの治療研究は、近年の基礎医学研究の進歩により病態の解明とモデル動物をもちいた治療研究がめざましく進展し、開発中のエクソスキッピング薬、リードスルー薬等の遺伝子標的治療薬といった病態の根本に対する治療法には大きな期待が集まっている。しかしながら、創薬のスキームに沿った開発をおこなうためには、その過程で円滑に実施されるべき臨床試験に多くの困難が想定されてきた。疾患の罹患患者数やその実態把握、臨床試験の対象となる患者数、試験参加者のリクルートなどの臨床試験の実行可能性の問題、臨床試験デザインやエンドポイント設定の問題など、多くの課題が挙げられている。

2007 年から、欧州連合からの研究資金を受けた TREAT-NMD (Translational Research in Europe-Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases, network of excellence for neuromuscular diseases) を中心に、神経筋疾患の診断や患者ケアの均てん化と新たな治療法開発のための研究開発基盤として疾患レジストリーが推進されている。2009 年 7 月、本邦においても、世界で統一された登録項目をもちい臨床試験実施を進めるための新たなナショナルレジストリーとして Remudy がスタートした¹⁾。対象を遺伝子変異が判明している dystrophinopathy (DMD/BMD) 患者とし、希望する患者自身によって登録をおこなうシステムである。患者登録の目的や意義についての説明や登録に必要な手順などの資料は、すべ

てウェブサイト (www.remudy.jp) で公開され、誰でもその情報にアクセスすることができる。情報は、臨床情報と遺伝情報キュレーター (それぞれ臨床医学に精通した専門家、遺伝子解析に精通した専門家を意味し、TREAT-NMD Global Registry が求める役割) によって確認されて正確性が担保される。2014 年 7 月末現在、全国 203 施設 379 名の医師の協力のもと 1,307 人の dystrophinopathy 患者の登録依頼を受けている。登録情報は年に一回更新され、それぞれの疾患の疫学・自然歴が明らかになりつつある。診断別の運動機能、ステロイド使用、歩行可能な患者のステロイド使用状況、心機能および使用薬剤、呼吸機能、遺伝子変異の内訳についての詳細なデータはウェブサイトで公開され、登録者をふくむ患者・家族や医療従事者、国民 (一般の閲覧者) に、療養や診療の情報として、また臨床研究の計画の参考になる情報として利用されている。また、2012 年 6 月より、GNE ミオパチー (縁取り空胞をとまう遠位型ミオパチー) 登録も始まった (2014 年 7 月現在、155 人)。登録患者・家族、協力の医療従事者への情報発信として、Remudy ウェブサイトを通じて最新の医療・臨床研究の情報発信 (お知らせ: 週に 1~2 回の更新)、e-mail 「Remudy ニュースレター」による情報提供 (月に 2~3 回)、紙媒体「Remudy 通信」を定期的な発行 (年に 3~4 回) を実施し、市民公開講座や日本筋ジストロフィー協会等の患者支援団体他の講演会でも、情報発信と患者情報登録の周知に力を入れている。

2012 年より、TREAT-NMD alliance や米国の Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) の取り

¹⁾ 国立精神・神経医療研究センター [〒 187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

²⁾ 東京女子医科大学小児科

³⁾ 東京医科大学神経生理学講座

⁴⁾ 国立病院機構東埼玉病院

(受付日：2014 年 5 月 23 日)

組みを参考にして、筋ジストロフィーの医療の向上と臨床試験/治験の実施を促進するため、医師、理学療法士、治験コーディネーターなど多職種が参加する筋ジストロフィー臨床研究ネットワーク MDCTN が稼動し、臨床試験/治験の実施にかかわる施設調査、多施設共同治験および臨床研究の窓口機能、治験業務の効率化、施設間の情報交換・教育的活動、臨床評価の標準化を目指した活動がはじまった (<http://www.mdctn.jp/>)。これら研究基盤を通じて、登録者への医療や臨床研究の情報提供をおこない、研究者・開発企業の依頼に応じて臨床試験の計画（フェジビリティ）に必要な情報開示（11件）、さらに臨床試験の参加者リクルートに関する情報提供（2件）をおこない臨床研究の実施促進に役立っている。また2013年に、公知申請により承認されたプレドニゾロンによるDMD治療の根拠を示すデータとして、Remudyに登録された791人の臨床情報（2009年7月～2012年6月）を解析し、DMDのとくに歩行機能に関する自然歴とステロイド治療の効果を検討した。その結果、ステロイド使用群（245人）は、ステロイド未使用群（315人）と比較して、歩行可能期間が11ヵ月延長していた²⁾。これは公表されているDMDを対象とした臨床研究の中では世界最大規模の横断的観察研究であり、疾患レジストリーによって難治性疾患に対する治療薬の有用性を示し高く評価された。レジストリー研究という新しい臨床研究手法の具体的な例であり、この研究手法を希少疾患全体に展開することが重要だと考えている。また同年、TREAT-NMD Global registry に集約された世界31ヵ国から13,500人を超える匿名化されたジストロフィノパチーの情報をまとめ、世界の研究者と共同で報告した³⁾。

希少な難治性疾患の克服には、病態の解明とこれに基づく根本治療法の実現がその第一歩となる。創薬のスキームに

沿った臨床開発には、近年の医薬品開発のグローバル化の背景からも、国際共同臨床試験を実施し足並みをそろえて治療薬の承認申請をおこなう体制が重要である。希少であるがゆえに世界各地から臨床試験への参加者をリクルートすることが必要となり、これはそのまま地域格差の解消につながっていくことが期待される。このために臨床開発研究基盤の整備が求められ、国際協調に基づく疾患レジストリーはその重要なパートである。これらの体制の構築と円滑な運用のためには、ステークホルダーである患者・支援団体、医療者、研究者・開発企業、学会、規制当局などの理解と協力体制が必要である。

筋ジストロフィーにおけるわれわれの取り組みをひとつのプロトタイプし、神経筋領域から希少な難治性疾患全般の克服を目指し臨床研究基盤整備を進めていくことが重要である。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:60.
- 2) Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, et al. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol* 2013;260:3023-3029.
- 3) Bladen CL, Rafferty K, Straub V, et al. The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia. *Hum Mutat* 2013;34:1449-1457.

Abstract

The infrastructure for the clinical research of muscular dystrophies: Remudy and MDCTN

En Kimura, M.D., Ph.D.¹⁾, Harumasa Nakamura, M.D.¹⁾, Satomi Mitsuhashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Fumi Takeuchi, M.D.¹⁾, Madoka Mori-Yoshimura, M.D., Ph.D.¹⁾, Reiko Shimizu, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Hirofumi Komaki, M.D., Ph.D.¹⁾, Yukiko K Hayashi, M.D., Ph.D.³⁾, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.¹⁾, Mitsuru Kawai, M.D.⁴⁾, and Shin'ichi Takeda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

³⁾Department of Neurophysiology, Tokyo Medical University

⁴⁾NHO Higashi-Saitama Hospital

Remudy, operated by the NCNP, runs two national registries for Dystrophinopathy and GNE myopathy in Japan under the collaboration with the TREAT-NMD alliance. The aim is to construct the clinical research infrastructure and accelerate the clinical development research for these rare diseases. We successfully provide the data sets for the feasibility studies, send out the appropriate information of the clinical trials for the candidates to speed up the recruitment for trials, collaboration with the Muscular Dystrophy Clinical Trial Network: MDCTN, as well as present the natural history and epidemiological data of the rare diseases with a new 'registry based' research style. Remudy provides a prototype of the clinical research infrastructure to overcome the rare and incurable diseases.

(*Clin Neurol* 2014;54:1069-1070)

Key words: Remudy, Muscular dystrophy, International harmonization, rare diseases, TREAT-NMD

< Symposium 14-4 > 今開かれる筋ジストロフィー治療の扉

筋強直性ジストロフィー症の治療開発

高橋 正紀¹⁾ 中森 雅之¹⁾ 望月 秀樹¹⁾

要旨：筋強直性ジストロフィーの遺伝的原因は非翻訳領域におけるリピートの異常伸長である。本症の病態は、リピートの伸長した RNA が核内で蓄積し、スプライス因子の量・質の変化を惹起し、結果生じる多様なスプライス異常であることが判明した。この機序の各段階を標的として治療法開発が進行している。なかでもリピート伸長 RNA を標的としたアンチセンス核酸治療がモデル動物で有効であったことから、米国で治験が開始されている。臨床試験にあたり、希少疾患の患者集積性に加え、本邦では既存治療の標準化・均てん化も問題であり、近日運用開始される患者登録の活用が期待される。

(臨床神経 2014;54:1077-1079)

Key words : mRNA, スプライシング, リピート伸長, 患者登録

はじめに

筋強直性ジストロフィー (DM) は有病率 8/10 万人程度と成人でもっとも頻度の高い筋ジストロフィーである。本症は白内障、糖尿病、高次脳機能障害、消化器症状、良性・悪性腫瘍など数多くの症状を有し、全身性疾患であるという特徴を持つ。本症はくりかえし配列 (リピート) の異常伸長によるいわゆるリピート病であるものの、ハンチントン病や多くの脊髄小脳変性症などポリグルタミン病とはことなり、非翻訳領域におけるリピート伸長が原因であるため、病態機序が長らく不明であった。しかしながら RNA 病としての本症の病態理解が進むとともに、精力的に治療開発がおこなわれ、治験が海外で開始されるまでにいたり、ようやく本症にも希望の光がみえてきた。本稿では、近年の病態機序解明の進歩、治療開発の現状を概説し、新規治療薬の臨床応用に向けた課題についても述べることとする。

病態機序解明の進歩

最近の研究の結果、DM では、リピートが異常に伸びた RNA が、病態の主因であることがわかってきた。転写された異常な RNA は、伸長したリピート部分がヘアピン構造と呼ばれる立体構造を作ることから核内で凝集し、細胞質に輸送されなくなる (Fig. 1 中段)。こうして核内に蓄積した RNA 凝集体により、CUG などの RNA 配列に結合能力を有するスプライス因子が一緒にからめとられる。その結果、核内で正常に働くべきスプライシング因子が不足し、二次的にさまざまな RNA が正常にスプライシングされず、その産物であるタンパクに異常が生じてしまう。このように、タンパク非翻訳領域の遺伝子の異常にもかかわらず、二次的に様々な RNA に影

響を与え、本症でみられる多くの臓器のさまざまな症状につながるわけである。

たとえば、骨格筋型塩化物イオンチャンネル *CLCN1* のスプライシング異常が生じ塩化物イオンチャンネル電流が低下することから、興奮性が上昇し筋強直現象が生じることがわれわれの研究で明らかになった¹⁾。また耐糖能異常の原因となるインスリン受容体のスプライシング異常をはじめ、その他に 30 以上のスプライシング異常が本症で障害される臓器でみつかっている²⁾。しかしながら、筋力低下・筋萎縮の主因となる異常はみつかっておらず、いくつかのスプライシング異常が複合的に関与している可能性が考えられる。

治療開発の現状

病態機序の解明に加え、エクソスキッピング療法や、ゲンタマイシン・アルベカシンなど既存薬の drug repositioning といった、デュシェンヌ型筋ジストロフィーでの研究戦略の影響を受け、本症の治療開発が急速に進んでいる³⁾。現在研究されている治療戦略として Fig. 1 に示すような 4 つのアプローチがある。

まずは、一番下流の現象である、個々のスプライシングを正常化しようという試みである (Fig. 1 ①)。これは、標的が判明しているもの、たとえば筋強直の原因となる塩化物イオンチャンネルのスプライシングなどには有効で、実際にモデルマウスに人工核酸 (モルフォリノ) を投与し症状改善が報告されている。しかしながら、標的となるスプライス異常が多いため、それぞれに対応した薬物が必要になるということに加え、筋萎縮の原因となる異常がまだはつきりしていないという問題もある。

やや上流のステップに対するアプローチは、スプライス因

¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 D-4]
(受付日 : 2014 年 5 月 23 日)

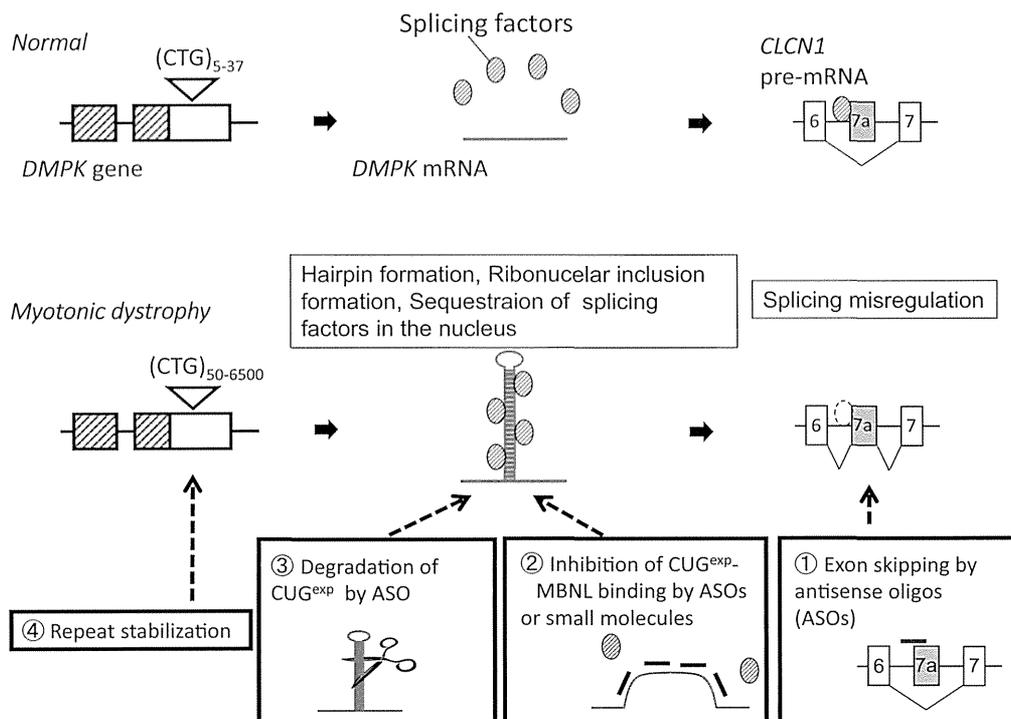


Fig. 1 Schematic illustration of the disease mechanism and therapeutic strategies of DM1.

Expanded CUG repeats (CUGexp) in the mutant DMPK mRNA form hairpin structures and ribonuclear inclusions, and subsequently sequester splicing factors in the nucleus. Loss of the splicing factors causes misregulation of alternative splicing. Mis-splicing of CLCN1 exon 7a induces a frame shift and premature termination codon in exon 7, resulting in loss of functional CLCN1 protein on the sarcolemma and myotonia in DM1. Therapeutic strategies which are currently under development for DM, includes (1) induction of exon skipping of individual target by antisense oligonucleotides (ASOs), (2) neutralization of the toxicity of CUGexp by preventing splicing factor sequestration with ASOs or small molecules (3) degradation of the toxic RNA by ASOs and (4) stabilization of expanded repeats. Figure modified from reference 9.

子が RNA 凝集体に結合してしまうのを防ぐという試みである (Fig. 1 ②)。カリニ肺炎治療薬のペンタミジンが、リピート伸長 RNA へアピンとスプライス因子との結合を妨げ、モデルマウスでの症状改善が実際に確認されている⁴⁾。ペンタミジンをリード化合物として、長期投与でも安全性の高い薬剤の開発が期待される。

さらに上流のステップに対するアプローチとして、異常伸長したリピートを持つ RNA を分解し核内での蓄積を減らすというものがある (Fig. 1 ③)。Nakamori らはギャップマーオリゴと呼ばれる人工核酸が、異常に伸びた RNA を分解することを示した⁵⁾。ギャップマーオリゴは、両端は安定な人工核酸、中央部は天然核酸で構成されており、結合した相補的 RNA は中央部では天然型の二重鎖を形成し、内在性の RNaseH の基質となり分解される。Wheeler らは DMPK RNA に特異的な人工核酸を、モデル動物に投与し治療効果を確認している⁶⁾。なお、この薬剤は非臨床安全性試験が終了し試験がアメリカで開始されており、ヨーロッパでも類似の核酸医薬が開発中である。

別の角度からのアプローチとして、④のリピート長の制御

がある。リピート長は、一生不変ではなく、とくに脳・筋肉・心臓など本症で障害される臓器で伸長する傾向がある。リピート長は重症度とも関係することから、体細胞におけるリピート長不安定性の機序を解明し、改善させることは症状軽減につながると想定される。

新規治療薬の臨床応用へ向けて —標準的治療確立・患者登録

このように新規治療法開発への動きが種々あるが、いくつかの課題がある。ひとつは、既存治療の標準化・均てん化の問題である。いかに画期的な治療でも、既存治療を十分に適用した上でなければ意味がない。デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは人工呼吸器や心不全の薬物治療により予後が大幅に改善したが、DM では 20 年前からほとんど変化がない。以前われわれは大阪府の循環器科専門医に対し、DM 患者へのペースメーカーなどの適応についてアンケート調査をおこなったが、「積極的に考慮」という回答はほとんどなく、「適応なし」という回答すらあった⁷⁾。フランスの DM 患者登

録の解析によると、心電図異常を有する患者にペースメーカーなどの積極的治療をおこなうと、突然死が著明に少なかったと報告されている⁸⁾。今後、ペースメーカー、人工呼吸器、抗不整脈薬など、既存治療の適応とその標準化をおこなうことが非常に重要であると考えられる。

もうひとつは、稀少疾患に共通する問題で、臨床試験における対象患者把握の困難さである。そこで症例蓄積性の向上のため患者登録が推進されている。日本では国立精神・神経医療研究センターが患者登録システム (Remudy) を構築し、ジストロフィン異常症などの登録をおこなっており、その情報はヨーロッパを中心とした TREAT-NMD の国際登録にも提供されている。DM は比較的患者数は多いが、重症度や合併症の出現・程度などはさまざまなため、特定の重症度や合併症の合致する患者を集めるのはかなり困難である。DM についても、われわれ大阪大学と国立精神・神経医療研究センターが中心となり、全国の専門家の協力をえて患者登録の準備を進めている。2014 年 10 月ごろ登録開始で、大阪大学神経内科や Remudy のサイトに詳細が掲載される予定である。この登録は臨床試験だけでなく、自然歴の解明、既存治療の標準化など臨床研究への活用が期待されている。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

1) Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, et al. Expanded CUG

- repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002;10:35-44.
- 2) 高橋正紀, 佐古田三郎. 筋強直性ジストロフィー症の病態研究の進歩. In: *Annual Review 2008 神経*. 中外医学社; 2008. p. 297-306.
- 3) Wheeler TM, Lueck JD, Swanson MS, et al. Correction of CIC-1 splicing eliminates chloride channelopathy and myotonia in mouse models of myotonic dystrophy. *J Clin Invest* 2007; 117:3952-3957.
- 4) Warf MB, Nakamori M, Matthys CM, et al. Pentamidine reverses the splicing defects associated with myotonic dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18551-18556.
- 5) Nakamori M, Gourdon G, Thornton CA. Stabilization of expanded (CTG)-(CAG) repeats by antisense oligonucleotides. *Mol Ther* 2011;19:2222-2227.
- 6) Wheeler TM, Leger AJ, Pandey SK, et al. Targeting nuclear RNA for in vivo correction of myotonic dystrophy. *Nature* 2012;488:111-115.
- 7) 松村 剛, 木村 卓, 穀内洋介ら. 大阪府下筋強直性ジストロフィー患者の受療動向調査. *臨床神経* 2011;51:677-682.
- 8) Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012;307: 1292-1301.
- 9) 中森雅之, 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー異常 RNA による病態機序と新たな治療法の探索. *BRAIN NERVE* 2011; 63:1161-1168.

Abstract

Therapeutic development in myotonic dystrophy

Masanori P. Takahashi, M.D, Ph.D.¹⁾, Masayuki Nakamori, M.D, Ph.D.¹⁾ and Hideki Mochizuki, M.D, Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

Myotonic dystrophy (DM), the commonest form of muscular dystrophy in adults, is a multisystem disease caused by repeat expansions located in untranslated regions of the affected genes. Its pathogenesis results from expression of RNAs with these expanded repeats, which causes sequestration of splicing factors and thus series of splicing misregulation. An increased understanding of the disease mechanism has accelerated the development of therapeutic strategies, including correction of individual missplicing by antisense oligonucleotides (ASOs), ASO- or small molecule-mediated neutralization of the RNA toxicity by preventing sequestration of splicing factors, degradation of the toxic RNA by ASOs, and stabilization of the expanded repeats. ASOs targeting the toxic RNA have exhibited promising results in animal models, and a clinical trial has recently been launched. With the advent of clinical trials, we are confronting several challenges. As with other rare diseases, we must identify eligible patients. It may be more important in Japan to establish a standardized best practice management of currently available approaches (e.g., pacemaker use) followed by nationwide dissemination. The national DM registry, about to be launched shortly, might be a promising tool to overcome these issues and lead to improved management of DM.

(*Clin Neurol* 2014;54:1077-1079)

Key words: mRNA, splicing, repeat expansion, patient registry

ORIGINAL ARTICLE

Simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1Tsuyoshi Matsumura,¹ Takashi Kimura,² Yosuke Kokunai,³ Masayuki Nakamori,³ Katsuhisa Ogata,⁴ Harutoshi Fujimura,¹ Masanori P Takahashi,³ Hideki Mochizuki³ and Saburo Sakoda¹¹Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, Toyonaka, ²Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Hyogo Medical College of Medicine, Nishinomiya, ³Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, and ⁴Department of Neurology, National Hospital Organization Higashisaitama Hospital, Hasuda, Japan**Key words**

myotonic dystrophy type 1, physical examination, receiver operating characteristic curves, screening, self-administered questionnaire.

Accepted for publication 6 May 2014.

CorrespondenceTsuyoshi Matsumura, Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, 5-1-1 Toneyama, Toyonaka, Osaka 560-8552, Japan.
Email: tmatsumura-toneyama@umin.org**Abstract****Background and Aim:** Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a multisystemic disease, and patients often visit a variety of specialists before being correctly diagnosed. Identifying DM1 is not an easy task, particularly for non-neurologists. We tried to develop a simple and useful screener to identify DM1.**Methods:** In the present study, we proposed and refined a simple questionnaire for screening patients with DM1. A preliminary study showed that the sensitivity and specificity of a well-designed questionnaire was comparable with that of a physical examination. We developed a nine-item questionnaire that assessed cataract history, dysphagia, myotonia, drop foot, the ability to whistle, lift the head, sit-up and unscrew a bottle cap, and family history.**Results:** A total of 95 DM1 patients, 121 healthy controls and 132 disease controls completed the questionnaire. Many healthy controls were family members of DM1 patients; therefore, family history was excluded from statistical analyses. In DM1 patients with mild symptoms, sensitivity exceeded 70% for three items (sit-up, drop foot, myotonia). In healthy controls, specificity exceeded 70% for all items. Receiver operating characteristic curve analysis showed that the combination of lifting the head, sit-up, unscrewing a bottle cap and myotonia items had high capability to distinguish DM1 patients with mild symptoms from healthy controls and disease controls with mild symptoms.**Conclusion:** This simple questionnaire might help to identify DM1 patients.**Introduction**

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant disorder, and is one of the most common forms of muscular dystrophy. The severity of DM1 is variable, ranging from severe, in the congenital form, to almost asymptomatic. DM1 can involve multi-organ symptoms including cataracts, baldness, leukoencephalopathy, deafness, arrhythmia, sleep apnea, insulin resistance, and hyperlipemia, in addition to muscle weakness.¹ These complications are not always associated with the onset and severity of muscle weakness, and many patients are unaware of their motor dysfunction in the early stages of the disease.¹ As such, many patients visit a variety of specialists before receiving the diagnosis of DM1. In 2009, we surveyed cardiologists, diabetologists, gynecologists and ophthalmologists practicing in Osaka, Japan, and asked them about the medical consultation behaviors of DM1 patients.² Over 30% of doctors had experience in the medical management of DM1 patients, and approximately 10% had experience in the diagnosis of

DM1. Unfortunately, a few patients were diagnosed only after peripartum or perioperative troubles.² Clinical symptoms of DM1 are variable, and identifying DM1 patients with mild symptoms is quite difficult. Specialists with experience in diagnosing DM1 paid more attention to the characteristic features of DM1, such as grip myotonia and hatchet face, than those without experience in diagnosing DM1.²

These facts suggest that a simple screen for DM1 would be useful in helping non-neurologists to detect DM1, which would not only increase the likelihood of an early diagnosis, but also prevent complications and aid the construction of a multidisciplinary treatment. The aim of the present study was to develop a simple screen for DM1. As the initial step, we compared the practicality and precision of a physical examination with that of a self-administered questionnaire. The results of the present pilot study suggested that the sensitivity and specificity of a well-designed questionnaire was comparable with that of a physical examination; therefore, we developed and tested a nine-item questionnaire to identify individuals with DM1.

Methods

The ethical review boards of each hospital reviewed and approved both the pilot study and the main study. Studies were registered to the UMIN Clinical Trials Registry (UMIN00008960).

Pilot study. Seven DM1 patients (age 43.0 ± 9.1 years) and six healthy controls (HC; age 48.0 ± 9.2 years) participated in the pilot study. All DM1 patients had mild symptoms and did not require any support for activities of daily living (ADL). Two DM1 patients had minimal or no muscle symptoms. All participants understood the concept of the study and provided informed consent.

We listed the distinctive signs and symptoms of DM1, and selected 21 items for inclusion in the questionnaire and 18 items for inclusion in the physical examination (Table S1). All participants completed the 21-item questionnaire (Table S2). Eight trainee doctors that had not yet received neurology training and two neurologists that were experts in DM1 carried out the structured, 18-item physical examination (Table S3) without any information about the disease status. Some tools, including an examination table, a hammer, a flashlight, a tongue blade, and test food and drinks, were necessary to carry out the physical examination. All participants started the questionnaire simultaneously, and after 10 min we asked whether they had finished or not. Similarly, all trainee doctors started the physical examination simultaneously, and after 10 min we asked whether they had finished or not. The sensitivity and specificity of each item on the questionnaire, and in the physical examination was assessed. Sensitivity was quantified as the positive responses in DM1 patients divided by the total number of responses (including positive, negative and not sure) in DM1 patients, and specificity was quantified as the number of negative responses in HC divided by the total number of responses (including positive, negative and not sure) in HC.

Main study. A total of 95 DM1 patients, 121 HC and 132 disease controls (DC) with neuromuscular disorders or rheumatoid arthritis participated in the main study (Table 1). All DC were receiving medical management at one of our hospitals. Individuals with severe cognitive dysfunction were excluded. All participants understood the concept of the study and provided informed consent.

Based on the sensitivity and specificity determined in the pilot study, we selected an item from each of the nine fields (eye, face, palate and pharynx, neck, trunk, finger, foot, myotonia, and family history) to create a nine-item screening questionnaire (Table 2). All participants completed this questionnaire. No advice or corrections were given from medical staff. Age, sex, primary illness and disability in ADL were noted for all participants. Disability in ADL was classed as mild if the patient was independent in ADL, and advanced if the patient required support in ADL.

A screening tool is most valuable for mild cases, therefore statistical analyses were carried out in two ways: on all participants, and on patients with mild disability. Family members of patients were included in the HC group, therefore

Table 1 Profile of participants included in the main study

Group	n	Sex	Age, years	Severity n (mild/ advanced [†])
		n (M/F)	Mean \pm SD (range)	
DM1	95	39/56	44.0 \pm 11.7 (14–72)	64/31
Healthy controls	121	33/88	51.1 \pm 12.6 (21–78)	121/0
Disease controls	132	81/51	45.1 \pm 22.3 (10–89)	53/79
FSHD	13	6/7	42.9 \pm 21.3 (15–80)	9/4
Other MD	61	53/8	31.0 \pm 15.5 (10–85)	13/48
PD	16	9/7	72.6 \pm 9.9 (51–89)	6/10
RA	14	3/11	63.4 \pm 14.0 (33–80)	11/3

[†]Mild severity indicates no support required in activities of daily living. Advanced severity indicates support required in activities of daily living.

DM1, myotonic dystrophy type 1; F, female; FSHD, facioscapulohumeral muscular dystrophy; M, male; MD, muscular dystrophy; n, number; PD, Parkinson's disease; RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation.

item 9 (family history) was not included in the statistical analyses. The sensitivity and specificity of the remaining eight items was quantified, and the area under receiver operating characteristic curves (AUC) was used to explore the optimal combination of items. Student's *t*-tests were used to compare age at the onset of cataracts between DM1 and HC, and between DM1 and DC.

Results

Pilot study. Trainee doctors required more than 10 min to assess all 18 items on the physical examination. The specificity of items on the physical examination was generally good for both neurologists and trainee doctors (Fig. 1a). However, many distinctive symptoms were absent in the cases studied, and the sensitivity was variable (Fig. 1a). Sensitivity was less than 70% on all items when the physical examination was carried out by trainee doctors, and exceeded 70% on just five items (hatchet face, nasopharyngeal malocclusion, difficulty unscrewing plastic bottles, percussion myotonia and grip myotonia) when carried out by neurologists. In addition, the discrepancy in sensitivity between neurologists and trainee doctors surpassed 20% for seven items (hatchet face, baldness, high arched palate, nasopharyngeal malocclusion, difficulty lifting the head, difficulty sitting up and percussion myotonia).

All participants completed the questionnaire within 10 min. The specificity and sensitivity of items on the questionnaire were varied; however, specificity was over 70% for 17 items and sensitivity was over 70% for five items (difficulty whistling, difficulty standing still, drop foot, myotonia and daytime sleepiness; Fig. 1b).

Main test. In HC, the specificity was over 70% for all items, and exceeded 90% for four items (difficulty lifting the head, difficulty sitting up, difficulty unscrewing a bottle cap and myotonia; Table 3). In DC, the specificity of items was