

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))  
(分担) 研究報告書

8. 新規参画患者会による J-RARE 利活用への期待

研究協力者：西村 由希子 (NPO 法人 知的財産研究推進機構)  
研究協力者：和田 美紀 (アイザックス症候群りんごの会・代表)  
研究協力者：杉野原 郁哉 (ミトコンドリア病患者・家族の会・代表)  
研究協力者：渡辺 至俊 (レーベル病友の会)

**研究要旨**

本研究の目的は、患者団体等が主体的に運用する疾患横断的な患者レジストリのシステム構築および委員会・規約の整備である。平成26年度は4疾患を対象とする一方で、対象疾患を拡大するためのシステム構築を検討した。その中で、アイザックス症候群およびミトコンドリア病(群)の新たな2疾患を追加することを決定した。両疾患ともにJ-RAREに参画するメリットとして様々な実態解明ができ、治療法の開発につながり、また、より良い患者支援につなげることができることを期待している。研究者からは、J-RAREは日常情報や自然歴もとることができ、データや情報には意味があると患者側が理解することの重要性も指摘された。利活用の方法は、日常情報を記載するといったデータ入力だけでなく、登録者を対象とした実態調査や疫学調査に用いることを想定している。研究班・研究者らがJ-RAREを用いて調査を実施するスキームについても協働して検討することで、臨床レジストリとの住み分けもスムーズに行えると考える。

本年度は、アイザックス症候群、およびミトコンドリア病の2疾患を追加することを決定し、各患者会代表および会員に協力者としてJ-RAREの利活用について検討をおこなった。

以下、それぞれの疾患について、患者をとりまく現状およびJ-RAREの利活用予定等について記載する。

**アイザックス症候群**

A アイザックス症候群とは

アイザックス症候群は、1961年に Hyam Isaacs が、睡眠時にも持続する筋硬直や筋収縮後の弛緩障害、歩行障害などの運動障害および筋線維性攣縮、発汗過多などを主張とした2症例を”a syndrome of continuous muscle-fiber activity”というタイトルで初めて報告しました。

1991年には、この病気が末梢神経に対する自己抗体によることが明らかとなり、原因不明の免疫介在性神経疾患として知られるようになった。

B 診断・治療について

本疾患は、神経の興奮性を鎮めるのに重要な電位依存性 K<sup>+</sup>チャンネルが、自己抗体(抗VGKC複合抗体)により障害され、筋肉のけいれん・硬直や痛みが生じる疾患で、原因は不明である。

症状は、運動症状として筋痙攣・筋硬直(運動負荷・虚血・寒冷で増強)筋

肥大、筋のピクつきなどが見られる。また、感覚症状として異常感覚、疼痛が、自律神経症状として発汗過多、皮膚の色調変化、高体温などがみられる。約40%の症例で他の自己免疫疾患との合併がみられ、その中で最も多いのが重症筋無力症です。また、この病気は傍腫瘍性症候群の一面も持っており、約1/4の症例で胸腺腫や肺ガンの合併が認められている。

この病気の専門医は神経内科の医師であるが、この疾患を迅速・的確に診断できる医師は数少ない現状であり、診断がつくまでに数年かかることもある。また、最初にみられる症状は個人個人により異なるため、初めから神経内科を受診する患者はあまり多くない。

以前患者会会員にアンケートをとったところ、診断がつくまでにかかった期間の平均は3年7ヶ月(最短で6ヶ月、最長で17年)であった。また、最初に受診した診療科で最も多かったのは整形外科(50%)、ついで神経内科(22%)、神経内科以外の内科(7%)、外科(7%)、婦人科(7%)、その他(7%)の順であった。

診断は筋電図検査で特有のミオキミア放電があれば可能である。さらに抗VGKC複合抗体(鹿児島大学病院神経内科で測定)が陽性なら確定だとみなされる。

主要症状および支持症状は以下であ

る。

1) 主要症状:

1. 睡眠時も持続する四肢・軀幹の持続性筋けいれん・筋硬直(必須)

2. Myokymic discharges, neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見

3. 抗 VGKC 複合体抗体が陽性(72pM以上)

4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる

2) 支持症状:

1. 発汗過多

2. 四肢の痛み・異常感覚

3. 胸腺腫の存在

4. 皮膚色調の変化

5. その他の自己抗体の存在(抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体)

3) また、確定診断時には Stiff-man 症候群や筋原性ミオトニア症候群、McArdle 病などを筋電図で除外し、鑑別する。

診断は、A のうち全てを満たし C の鑑別すべき疾患を除外したものの項目を満たす場合は確定・確実(definite)とし、A のうち1に加えてその他2項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したものは可能性が大きい(probable)とし、A のうち1を満たし、B のうち1項目以上を満たす場合には疑い(possible)とする。

治療法は、対症療法として末梢神経の興奮性を抑える抗てんかん薬(テグレトール、アレピアチン、ガバペンなど)が用いられる。重症になると抗体を除去(血漿浄化療法)や、抗体の産生を抑えるステロイド療法が必要になる。ただ、原因が不明のため、自然寛解以外は今のところ完全に治癒させる治療はなく、リハビリテーションなども重要である。

### C 患者会活動について

アイザックス症候群の患者会は、2010年1月に「りんごの会」として発足した。会の名称は、「1日1個のりんごは医者  
を遠ざける」ということわざにあやかり、アイザックス症候群の患者や家族が1日  
も早くこの病気から解放され、より健  
やかな生活が送れるようにという気持  
ちを込めて『りんごの会』と名付けた。  
会員数は2015年1月の時点で41名であり、内訳は患者16名・家族4名・支援者21名である。

アイザックス症候群りんごの会は、活動指針として以下をあげている。

- ・アイザックス症候群の認知度を上げる
- ・アイザックス症候群患者、家族の相談・話し合い・交流の場を提供する
- ・アイザックス症候群を難病指定(特定

疾患)にする

これまでの主な活動内容は、ホームページの作成、パンフレットや会報誌の作成、配布、医療講演会の実施、患者交流会、患者アンケート調査の実施(研究医に提出)難病認定嘆願署名活動、署名、要望書、医師からの意見書を厚生労働省に提出、などである。

### D J-RARE に参画する経緯

平成26年1月に開催されたJPA 研究班研究成果報告会に参加し、J-RARE の存在を知った。その際、患者会だけではできないことも J-RARE.net に参画することで実現できることがあるのでは、と期待した。研究医にも協力を依頼したところ了承が得られたため、平成26年7月に J-RARE 運営会議にて承認を受けた。平成26年度は他の疾患の運営状況を学ぶことに費やした。平成27年度より新規疾患追加を実施する予定である。

### E J-RARE に参画することにより得られるメリット、および想定している利活用内容に関する検討

参画することにより得られると考  
えているメリットおよび期待は以下である。

・患者レジストリができることで、様々な実態解明ができ、治療法の開発につながり、また、より良い患者支援につなげることができる。

・他の患者会との意見交換により、違う角度から物事を考えたり、新しい情報を得たりすることが出来る。

・登録数が増えれば、患者会だけでは得られなかったデータ等も集まる。

・治療・研究にも活用できるデータを集めることができる。アイザックス症候群患者であっても、患者会の存在を知らない人も多い。会員以外の患者も J-RARE に参加することで、より多くのデータが集まる可能性がある。

・集まったデータをもとに患者同士で話し合いの場を作ることができる。患者は自分ひとりだけがこの症状で悩んでいるのではないかと、誰にも相談できずにいることも少なくない。たくさんのデータの中から自分と同じ症状を持っている患者さんがいることがわかれば、話を切り出しやすくなり、話し合いの場での話題も多くなると期待している。

・情報が増えれば、研究してくださる研究者等がより多く見つかる。J-RARE を活用して上手に連携が図れることに期待している。

一方で、患者や家族の IT スキルがそれほど高くないこともあり、登録者数をどのように増やしていくか、また登録後継続的に使用していただくためにはどうしたらいいか考え、現在登録者に対し

て生活実態調査を実施するべく準備を進めている。歩行状態、補助具の使用状況や種類、発作時の対処方法について調査し、研究者や医師らへ結果を公表するのみならず、患者会内もしくは関連疾患患者会等へも情報を提供していく予定である。生活実態調査を継続的に実施し、J-RARE への登録も促していく。

## ミトコンドリア病

### A ミトコンドリア病とは

ミトコンドリアは細胞の中にある小器官だが、他と異なり独自の DNA (ミトコンドリア DNA) を持ち、分裂・増殖を行う。ミトコンドリアの働きは沢山ありますが、よく解明されている最も重要な働きは、我々が食べるご飯、魚、肉などから分解された栄養素をもとに、ATP という体を維持・活動する上で大切なエネルギー物質を作り出す事である。ミトコンドリアは体内のエネルギーの 90% 以上を産生している。

ミトコンドリア病の多くは、ミトコンドリア DNA あるいは核 DNA の異常により、ミトコンドリアの働きが低下する事が原因である。

ミトコンドリア DNA 上には、電子伝達系酵素サブユニット遺伝子が 6 個、転移 RNA が 22 個、リボソーム RNA が 2 個コードされており、欠失/重複、点変異(質的变化)とともに、通常一細胞内に数千個存在しているミトコンドリア DNA の量が減少しても(量的変化)病気の原因になることが分かっている。現在ミトコンドリア DNA 上には 100 個を超える病的点変異が同定されている。ミトコンドリア DNA の点変異で発症する代表的な疾患に MELAS と MERRF などがある。また、欠失/重複の場合は CPEO が発症すると報告されている。Leigh 脳症においてはミトコンドリア DNA の点変異以外に、核 DNA 上の遺伝子の変異も起きることが知られている。

核 DNA 上の遺伝子には、酵素タンパク、酵素複合体の構成の際に必要な集合因子をコードする遺伝子、ミトコンドリアへの輸送に関わる遺伝子、ミトコンドリア DNA の複製、転写、翻訳に関わる遺伝子などがあり、すでに 200 近い遺伝子の変異が同定されている。

エネルギーを多く使う臓器ほど障害程度は深刻で、最も影響を受けやすいのは、脳や筋肉(脳筋症)と言われている。また、目、耳、心臓、肝臓、消化管、腎臓、内分泌(甲状腺や膵臓)、血液などの臓器にも障害が生じる。一般社団法人こいのぼりの調査では、現在 63 のミトコンドリア病が確認されている。患者数は国内で約 1,000 名といわれているが、実態把握はまだなされていない

### B 診断・治療について

ミトコンドリア病は、根本治療がなく対症療法のみである。しかしながら、複数のミトコンドリア疾患については臨床試験・臨床研究が世界各国にて開始されつつある。

現在の治療薬は、ビタミン B1 やタウリン、コエンザイムなど、栄養ドリンクに含まれるものが多い

また、代謝性疾患であるため、日々の食事や生活の中でのバランス維持が大切である。例えば治療中にどんな食事をしたかで結果が変わってしまうこともある。

### C 患者会活動について

ミトコンドリア患者・家族の会は、1998年に発足して活動を開始した。ミトコンドリア病を特定疾患として追加する際に精力的な活動を実施した。現時点での会員数:約 200 名であり、年齢は 0 歳から 70 歳代までと世代構成もバラバラである。また、疾患・病態も多岐にわたっている。

主な活動は、ミトコンドリア病専門医が作成した資料の配布、情報交換誌「伝言板」の発行(年数回程度)、ミトコンドリア病専門医による講演会の開催(東京、大阪 他)などである。

ミトコンドリア患者・家族の会はミトコンドリア病全疾患を対象としているが、それとは別に個別疾患のみを対象としているレーベル病の会がある。レーベル病(レーベル遺伝性視神経症)は両眼の急激な視力低下を生じ、視神経が次第に萎縮してしまう疾患であり、J-RARE には両患者会が参画している。

### D J-RARE に参画する経緯

平成 26 年 4 月に患者支援組織である一般社団法人こいのぼりと J-RARE とが意見交換を実施し、代謝疾患領域における患者レジストリの重要性について確認した。その後、11 月に開催された J-RARE 運営委員会に両患者会が参加し、追加疾患登録の承認を受けた。平成 26 年度は他の疾患の運営状況を学ぶことに費やした。平成 27 年度より新規疾患追加を実施する予定である。

### E J-RARE に参画することにより得られるメリット、および想定している利活用内容に関する検討

患者視点から考えられるメリットは以下である。

#### ・ミトコンドリア病患者の現状調査

治療研究の重要補佐情報を集めるために重要である。臨床研究等を開始すると予想外に症状が改善することがあり、調べてみると食事療法を併用している場合がある。また、呼吸の状態がととて

も悪いときに同じ薬を試しても全く異なる結果がでる場合もある。日常情報も踏まえた検討をしないと治験の信頼性が異なることから、きちんとした現状調査を実施したい。このような治療研究にも生かせるデータの収集への期待は大きい。人でやるには、入力支援が不足であった。J-RARE のようなきちんとした組織によるレジストリ運用は患者会から見ても有益である。

さらに、将来的な機能追加としては、  
・入力支援など患者直接入力が困難な場合のツール・手法開発

・通院の際に、患者が選んだ情報を A 4 用紙 1 ページにまとめる機能の開発 (EXCEL 出力など)

などを期待している。

また、当該疾患領域の研究者視点からみた場合のメリットは以下である。

・J-RARE は日常情報や自然歴もとることができる。これらの情報を患者が残しておくことは重要である。データや情報には意味があると患者側が理解することも大切である。ずっとフォローしていけば日常メモも自然歴にもつながる。

・医師が把握することが難しい日常情報をとるだけでなく、患者が自らのデータを収集するツールとして利活用することが可能であるため期待できる。

・医師側からも、J-RARE を使って QOL 調査をはじめとしたアンケート調査ができれば有益である。

・研究班としては、診断体制をどうするかは大きなテーマである。J-RARE を使うことで、患者からの声をもとに医師マップを作成することができる可能性がある。例えば、J-RARE に入っているなら、情報をチェックした上で電話などの個別相談にも対応できる可能性が高い。

・研究班としても、春から臨床レジストリの稼働を予定しており、そちらとの連携をしていくことを考えている。直接的ではなくても両方が状況を把握しながらすすめるのは今後に有益である。

一方で、ミトコンドリア病とくくられているものの、個別疾患の症状があまりに違うため、どのようなデータを集めればいいのか悩むところである。こういった課題については、研究者・医師らとも相談しながら、登録時情報内容や調査実施項目の検討をきちんとおこなっていきたいと考える。

#### F 平成 26 年度研究発表

III .研究成果の刊行物に関する一覧表および IV .研究成果の刊行物・別刷を参照。

#### G 知的所有権の出願・取得状況

##### 1 . 特許取得

なし

##### 2 . 実用新案登録

なし  
3 . その他  
なし

