

シャルコー・マリー・トゥース病患者レジストリー（CMTPR）の構築と運用

中川正法¹⁾、滋賀健介²⁾、辻 有希子、梅原一輝³⁾、水野敏樹³⁾

1) 京都府立医科大学附属北部医療センター

2) 京都府立医科大学大学院・総合医療・医学教育学

3) 京都府立医科大学大学院・神経内科学

研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）および関連疾患の原因遺伝子は 80 種類以上報告されているが、わが国における CMT の分子疫学や診療エビデンスの確立は不十分である。本研究では、CMT 患者レジストリー「CMT Patient Registry（CMTPR）」を構築し、わが国における CMT の分子疫学と CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を整備する。CMT 患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録する CMTPR システムをシステム会社（富士通）と共同で構築し運用を開始した。患者自身による WEB 登録に加えて、郵送による調査票の回収、調査研究班事務局からのメール調査を併用することとした。平成 28 年 12 月末までに、318 名の患者登録があった。約 6 割が遺伝子検査を受けていた。CMTPR システムの課題として、インターネットの使い方がわからない・使っていない、登録 CMT 患者へのインセンティブ、登録件数に地域偏在、重症度の評価方法の検証、臨床専門家・遺伝医学専門家による登録内容のチェック体制、登録事務局体制の強化、研究の継続性、国際レジストリーとの連携などがあげられる。CMTPR システムの開始・普及により、CMT 患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT 患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床治験実施の体制整備と国際的な患者登録システムとの連携も可能と考える。

A. 研究目的

旧「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班（代表研究者中川正法）と共同で、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry（CMTPR）」を構築し、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制を構築する。

B. 研究方法

初年度は、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録する CMTPR システムをシス

テム会社（富士通）と共同で構築し、試験運用を行った。昨年度より患者登録を本格的に開始した（図 1）。患者登録に際しては、CMT 患者会と協力して行った。

（倫理面への配慮）

調査研究の対象とする個人の人権（発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護するために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど）を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員

会で承認されている (RBMR-C-818-1)。

最終的に患者自身による WEB 登録と研究班事務局からのメール調査および郵送による手書き記入式を併用することとした。2016 年 12 月末の時点で、318 名が利用登録し、292 件のアンケート記入(複数回答を含む)があった(図 2)。現在、郵送による手書き記入用紙の配布、研究班事務局からのメールや電話での対応などを積極的に行っている。調査内容の作成に関して、現在の重症度を評価する方法に苦慮した。CMT 患者自身の主観的評価と医師による客観的評価の両方が行われることが理想である。しかし、現在、医療機関への定期的な通院をしていない CMT 患者がかなりいる可能性もあり、また、医師への負担なども考慮して、アンケート項目を作成した。今後は、今回の自覚的障害度評価法と CMT neuropathy scale (CMTNS)のような確立された評価法との相関性を調査する必要がある。

登録件数 0 県が 6 県 (2017 年 1 月 4 日現在)あり(図 3)、地域による偏りをなくすためにも関連する大学や基幹病院の神経内科医への働きかけを強化する必要がある。

登録 CMT 患者へのインセンティブとして、メールニュースの配信を数ヶ月毎に行った。

- ★登録の手順は以下の通りです。
- 1) インターネットで「cmt-japan.com」を入力検索
 - 2) “CMTPR”のタブをクリック



図 1 . CMTPR の登録手順 .

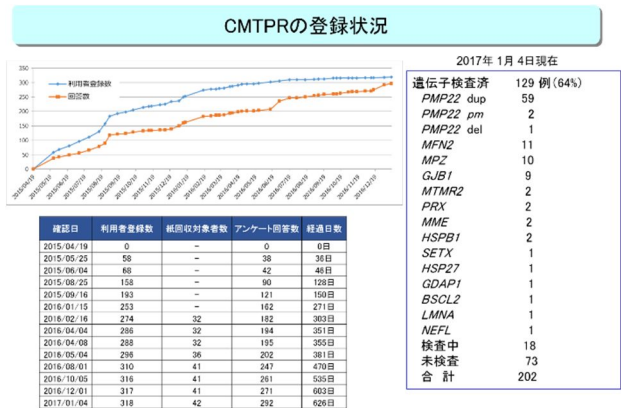


図 2 . 2016 年 12 月末 現在の登録状況 .

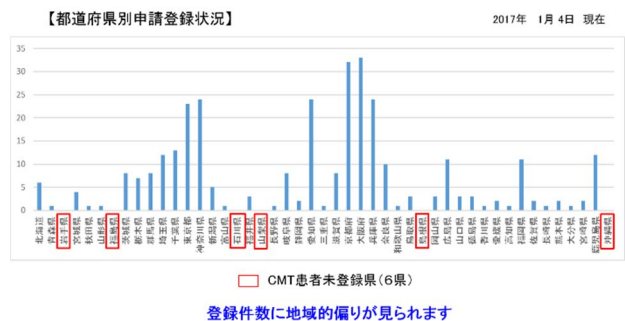


図 3 . 都道府県別の CMTPR の登録状況 . 登録状況に地域的な偏りがみられる .

D. 考察

CMT 患者レジストリーである CMT Patient Registry (CMTPR) は、CMT 患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録システムとして作成した。患者自身に登録して頂くために分かりやすい画面作成に苦慮した。インターネットを使っていない CMT 当事者も多く、郵送による手書き記入用紙の配布や研究班事務局からのメールや電話での対応が必要となった。登録件数 0 県が 6 県あり、登録状況に地域による偏りが生じている。今後とも関連する大学や基幹病院の神経内科医・小児科医への働きかけを強化していきたい。

登録 CMT 患者へのインセンティブとして、メールニュースの配信を開始したが、今後はホームページへの CMT 関連情報の掲載も強化してい

く予定である。

今後、英国、米国の CMT 患者会やアジア諸国とインターネットを通じて国際的な共同研究体制を構築し、将来的な臨床試験の体制を整える。なお、患者登録に際しては、今後も CMT 友の会と連携して行っていく。

E. 結論

CMT 患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry (CMTPR)」を構築した。本研究により、わが国における CMT 患者の疫学、診療状況、自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制が構築され则认为る。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Ohara R, Imamura K, Morii F, Egawa N, Tsukita K, Enami T, Shibukawa R, Mizuno T, Nakagawa M, Inoue H. Modeling drug-induced neuropathy using human iPSCs for predictive toxicology. Clin Pharmacol Ther. 2016 Nov 9. doi: 10.1002/cpt.562. [Epub ahead of print]

中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝子診断の進歩と治療戦略. 日内会誌 105(9):1855-1863, 2016

中川正法. Charcot-Marie-Tooth 病. 田村 晃他編. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版. メジカルビュー社, 東京, pp630-636, 2016

Higuchi Y, Hashiguchi A, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H, et al. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2. Ann Neurol. 2016 Apr;79(4):659-72.

Tsuji Y, Noto Y, Shiga K, Yokota I, Nakagawa M, Mizuno T. Does hand dominance affect peripheral nerve excitability? Clin Neurophysiol. 2016 Apr;127(4):1921-2.

Kyotani A, Mizuno T, Nakagawa M, Tokuda T, Yamaguchi M, et al. Knockdown of the Drosophila FIG4 induces deficient locomotive behavior, shortening of motor neuron, axonal targeting aberration, reduction of life span and defects in eye development. Exp Neurol. 2016;277:86-95, 2016.

中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝子診断の進歩と治療戦略. メディカル・サイエンス・ダイジェスト 42(13):623-626, 2016

Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Apr;86(4):378-84.

Tokuda N, Noto Y, Kitani-Morii F, Hamano A, Kasai T, Shiga K, Mizuta I, Niwa F, Nakagawa M, Mizuno T. Parasympathetic Dominant Autonomic Dysfunction in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2J with the MPZ Thr124Met Mutation. Intern Med. 2015;54(15):1919-1922.

中川正法. CMT の治療 - 神経内科の立場から. Brain and Nerve 68(1): 43-50, 2016

シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル改訂2版. CMT 診療マニュアル編集委員会編, 金芳堂, 京都, 2015.

2. 学会発表

Masanori Nakagawa, Kensuke Shiga, Yu-ichi Noto, Yukiko Tsuji, Toshiki Mizuno. The 13th International Congress of Human Genetics. 「Charcot-Marie-Tooth disease Patient Registry in Japan.」 Kyoto Kokusaikaikan, April 5, 2016, Kyoto.

Masanori Nakagawa. The inaugural meeting of

the Asia-Pacific CMT Consortium.

「Overview of inherited neuropathies in Japan」

Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia August 22th (Monday), 2016

Masanori Nakagawa. International Conference of the Genetic Society of Korea 2016 (ICGSK 2016).

「Clinical and genetic aspects of hereditary neuropathy in Japan」

Ramada Plaza in Jeju, Korea, November 11th (Friday), 2016

中川正法。

第 113 回日本内科学会総会・講演会 教育講演
「シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝子診断の進歩と治療戦略」

平成 28 年 4 月 17 日(日) 東京国際フォーラム、東京

第 57 回日本神経学会学術大会

シンポジウム : Hot topics 3 : Cutting edge of metabolic/hereditary neuropathies.

Masanori Nakagawa

「Therapeutic strategy for Charcot-Marie-Tooth disease」

平成 28 年 5 月 18 日(水) 神戸コンベンションセンター

中川正法、滋賀健介、能登祐一、辻 有希子、水野敏樹

第 27 回日本末梢神経学会学術集会

「シャルコー・マリー・トゥース病患者 WEB 登録システム (CMTPR) の現状と課題」

平成 28 年 8 月 27 日(土) 大阪国際会議場

中川正法 . 「外科系医師が知っておきたい神経内

科疾患の診断と治療」.

第 26 回日本末梢神経学会学術集会 イブニングセミナー . 2015 年 9 月 18 日 松本

中川正法、滋賀健介、能登祐一、辻 有希子、水野敏樹。「シャルコー・マリー・トゥース病患者 WEB 登録システム」. 第 26 回日本末梢神経学会学術集会 パネルディスカッション . 2015 年 9 月 18 日 松本

H.知的所有権の取得状況

- 1.特許取得 該当なし
- 2.実用新案登録 該当なし
- 3.その他