

筋チャンネル病および関連疾患(筋強直性ジストロフィー)の 患者登録構築とその活用

研究分担者 高橋 正紀¹⁾

研究協力者 松村 剛²⁾, 加藤 和人³⁾, 木村 円⁴⁾

研究要旨

筋チャンネル病及びその関連疾患には、周期性四肢麻痺、先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、筋強直性ジストロフィーなどいくつかの疾患がある。筋強直性ジストロフィーについては 2014 年 10 月より登録を開始し、登録数は 600 例に達するところである。遺伝学的検査、各種臨床検査について解析を行うとともに、本邦患者の治療状況など現況について明らかにした。また今年度より自然歴の基礎データとするため情報の更新も行った。さらに、治験や臨床研究への患者登録を活用する手始めとして、AMED 研究班の施行する二次調査や介入研究に関する協力や情報提供を行った。

その他の筋チャンネル病に関しては、双方向性の研究ツールを目指し、ICT を用いた患者登録として運用の準備がほぼ完了した。

A. 研究目的

希少疾患の臨床開発はその希少性ゆえに様々な困難が予想される。これを解決し、臨床開発を円滑に進めるためにも疫学や自然歴を明らかにすることが重要であり、ジストロフィンパチーを皮切りに神経筋疾患の患者登録が国立精神・神経医療研究センターによる Remudy として開始された。Remudy は治験・臨床研究の促進に成果を挙げ、ナショナルレジストリーとして国際協調に基づく研究にも貢献している。

筋チャンネル病及びその関連疾患には、周期性四肢麻痺、先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、筋強直性ジストロフィーなどいくつかの疾患がある。患者数が多く、国際的にも患者登録の必要性が最も高い、筋強直性ジストロフィーについては 2014 年 10 月より登録を開始し、登録患者数は 600 例に達するところである。遺伝学的検査、各種臨床検査、治療状況などについて解析を行い、臨床研究への活用についても検討した。

また、そのほかの筋チャンネル病については患者数が非常に少ない疾患であり、診断確定患者は遺伝子解析を行っている数施設で把握できている。これら疾患については、治験のための患者登録というよりも、未診断患者の

診断確定や臨床研究を主目的とすべきと考えられることから、双方向性の研究ツールを目指した ICT を用いた患者登録について検討すべきと考えられる。

B. 研究方法

筋強直性ジストロフィーの患者登録データについて、診断・年齢・性別・居住都道府県・ADL などの背景情報について解析を行った。遺伝子診断情報については、発症年齢とリピート長の相関について検討した。また、心臓伝導障害、呼吸障害、耐糖能障害の治療の現況について、関連する検査データと照らし合わせて検討した。臨床研究への活用については、AMED の「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」班の施行する二次調査や介入研究に関する協力や情報提供を行った。

そのほかの筋チャンネル病の登録のための準備として、オックスフォード大の Jane Kaye、Kassim Javaid らが遺伝性骨疾患で行っている Rudy プロジェクトについて、情報提供を受け、大阪大学で筋チャンネル病の登録に利用するため、登録サイトの日本語化などの作業を行った。

1) 大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻機能診断科学

2) 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院

3) 大阪大学大学院 医学系研究科 医の倫理と公共政策学

4) 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター

(倫理面への配慮)

本研究は「神経筋疾患(筋強直性ジストロフィーおよび関連疾患)の患者情報登録システムの構築及び効率的な運用に関する研究」および「情報通信技術を用いた患者参加型の新しい臨床研究」として大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けている。実際患者登録に際し、すべての登録患者ならびに協力医師から書面で同意を取得している。

C. 研究結果

筋強直性ジストロフィーの患者登録には、全国から登録申し込みがあり、今年度末には申し込み患者は600名に達する見込みであり、順調に増加している。登録データの更新も2016年8月から開始し、150名以上についての、データが更新された。

登録患者の診断は、古典的 DM1 が 86%、先天性 DM13%である。平均年齢は42歳。独歩可能が約6割、装具歩行 26%、歩行不能が 17%である。年齢、ADL などからは幅広い患者の登録が進んでいることがうかがえたが、都道府県別の人口10万人あたりの登録患者数は、青森県では3名以上なのに対し、1名も登録のない県も7県あり、都道府県による登録状況にかなりの違いが存在した。

治療面では、心臓伝導障害のハイリスクとされる PR>240ms, QRS>120ms を満たす患者は 27%いるのに対し、ペースメーカー(PM)/植込み型除細動器(ICD)の装着は 1.7%のみと欧米との違いが改めて浮き彫りとなった。糖尿病の治療薬剤としては、近年上市された DDP4 阻害薬がトップとなっていた。本症のインスリン抵抗性という病態に基づきピグアナイドの使用も多かった。

上市されてまだ新しい DDP4 阻害薬が本症の耐糖能障害に有用であるのかどうか、AMED の「筋強直性ジストロフィー治療推進のための臨床基盤整備の研究」班で検討していることから、その依頼に応じ使用患者および主治医に対する二次調査配布に協力するとともに、DDP4 阻害薬を用いた臨床研究について情報提供を行った。

オックスフォード大の Jane Kaye, Kassim Javaid らが遺伝性骨疾患で行っている Rudy プロジェクトについての情報提供を受け、共同で日本語化を行い、現在最終運用チェックを行っている。近日公開運用開始の予定である。同意書を電子的に送信することを認めたことに加え、同意内容を途中でいつでも web 上で変更できるダイナミックコンセントの概念など、ICT の時代にふさわしい先進的な試みをいくつも取り入れている。

D. 考察

筋強直性ジストロフィーの患者登録については、600例の症例蓄積があることから、遺伝学的解析、臨床検査、治療に関する解析が可能であった。今後のより詳細な解析に加え、登録更新情報を活かした自然歴データとしての利用や、臨床研究への活用が期待される。

患者登録データの解析により、上市されてまだ新しい DDP4 阻害薬が広く使われていることが分かった。そこで、AMED 研究班と協力し、本剤の使用について、登録患者のうちの使用経験者とその主治医に対し、調査票を送付し実態調査に協力した。今後も患者登録を活用し、診療に役立つエビデンス創出を行うことが期待される。

その他の筋チャンネル病に関して、双方向性の研究ツールを目指した ICT を用いた患者登録としてすでに運用を開始し成功を収めているオックスフォード大の全面的な協力が得られることとなった。患者参加やダイナミックコンセントといった新たな取り組み・考え方が、本邦の患者・社会・研究者においてどのように受け止められ評価されていくのかを検証していくことは非常に興味深い。

E. 結論

筋強直性ジストロフィーの患者登録については、順調な症例蓄積が得られ、患者の現況、現在の医療管理の状況などが明らかとなった。登録情報の更新による自然歴研究への活用が可能になり、さらに web 登録が可能となった。さらに今年度は臨床研究への活用もできた。その他の筋チャンネル病について、双方向のコミュニケーションが可能な ICT を用いた登録システムが完成し、患者 QOL を中心としたデータが収集できるようになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Coathup V, Teare HJ, Minari J, Yoshizawa G, Kaye J, Takahashi MP, Kato K. Using Digital Technologies to Engage with Medical Research: Views of Myotonic Dystrophy Patients in Japan. BMC Medical Ethics 2016 Aug 24;17(1):51.
- 2) 高橋 正紀 稀少遺伝性難病の開発研究の現状と課題 生産と技術 2017, 69(1):79-83
- 3) 高橋 正紀, 松村 剛, 木村 円 筋強直性ジストロフィー—患者レジストリーと治験・臨床研究 神経内科 2016, 86(6):646-651

2. 学会発表

- 1) 高橋 正紀, 尾方 克久, 久留 聡, 中森 雅之,
川井 充, 武田 伸一, 松村 剛, 木村 円.
患者登録による本邦筋強直性ジストロフィー患者の
遺伝学的ならびに医療の現況の解析 第57回日本
神経学会学術大会
2016年5月18日 神戸国際会議場

- 2) 松村 剛, 高田 博仁, 久留 聡, 木村 隆,
小林 道雄, 高橋 正紀, 木村 円.
筋強直性ジストロフィー患者登録 —登録データか
ら見る診療実態の特徴— 日本難病医療ネットワー
ク学会
2016年11月18-19日 名古屋

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