

## 先天性筋疾患の患者登録システム

研究分担者 石山 昭彦<sup>1)</sup>

研究分担者 木村 円<sup>2)</sup>, 小牧 宏文<sup>1)</sup>, 佐々木 征行<sup>1)</sup>

### 研究要旨

先天性筋疾患に含まれる各疾患は、希少疾病であるため自然歴を含む臨床研究を行うことや、治験に際して参加出来る患者を集めること自体に困難が生じる。将来的に、このような臨床研究や治験を実施する基礎を構築する目的で、かつ国際的な登録システムと歩調をあわせ参画していくため、本邦における先天性筋疾患患者登録システムを構築することとした。対象患者は、筋力低下を含めた臨床症状が、筋病理や遺伝子診断、または臨床診断として矛盾しないと判断できる先天性筋疾患例とした。確定診断にあたっては、筋病理または遺伝子診断のいずれが行われている方が好ましいが、臨床診断として矛盾しない例も含めることで本邦での診断の現状を知り、また治験への参加者数の確保をも視野に入れて、候補患者を広く把握できるように配慮した。一方、自然歴等の臨床研究では正確な診断が重要な要素となるため、それを担保するにあたり、診断根拠をもとに 3 段階のレベルに振り分け(階層付け)を行うことにした。倫理申請を行い登録体制の整備、構築を行い、平成 28 年 9 月より登録の開始を行った。これまで 9 名の登録があり、登録数は徐々に増加傾向にある。現時点での登録者はいずれも筋病理または遺伝子診断いずれかが確定している例であったが、本登録システムの意義、目的を周知し、登録推進をはかることが今後の課題と考える。

### A. 研究目的

先天性筋疾患には、出生時または乳幼児期早期より筋力低下、筋緊張低下を認め、骨格筋を病変の首座とする疾患群が含まれる。1)福山型先天性筋ジストロフィー、メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー、Ullrich 型先天性筋ジストロフィーなどの先天性筋ジストロフィー、2)先天性筋強直性ジストロフィー、3)先天性ミオパチー、4)先天性筋無力症、5)筋原線維ミオパチー、6)脊髄性筋萎縮症等の疾患が含まれる。診断には臨床症状や診察で先天性筋疾患が疑わしい場合、筋生検による病理診断が行われ、あるいは疾患によっては遺伝子診断が行われる。近年では次世代シーケンサーの登場により、遺伝学的に未解明だった例の遺伝子変異も新規に見つかってきており、各疾患の分子生物学的な病態解明がすすんでいる。先天性筋疾患の大半に有効性が認められた治療法はないが、将来的に病態解明がすすむにつれ、今後は治療法開発が重要な課題になってくる。

先天性筋疾患の各疾患は、各疾患の患者数が非常に少ない希少疾病であることから、自然歴を含む臨床研究や治験に参加出来る患者は極めて少ないと考えられ、短時間で対象患者をリクルートすることには困難が予想される。また、これまでの神経筋疾患での新規治療の臨床試験においてもそうであったように、治療に対する有効性を含む臨床的評価をどのように行うべきかについても十分に確立しているとは言い難い。これら課題を克服するため、先天性筋疾患においては、国際的に CMDIR (congenital muscle disease international registry, <https://www.cmdir.org/>) という先天性筋疾患の患者登録システム、国際的ネットワークが構築されつつある。このような背景から、本邦でも将来的に国際的な登録システム、ネットワークへの参画、ならびに新規治療開発や治験をも視野に入れ、また自然歴調査を含む臨床研究の発展のためにも、本邦における先天性筋疾患の患者登録システムの早期構築を行うことが重要であると考えた。

## B. 研究方法

対象は筋病理診断、遺伝子診断、臨床診断などにより診断された先天性筋ジストロフィー、先天性ミオパチーの全ての病型、またこれらの疾患の診断に際して鑑別診断として挙げられる先天性筋無力症、筋原線維ミオパチーなど全ての先天性筋疾患を対象とした。このうち、Duchenne 型筋ジストロフィー、Becker 型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィーに関しては患者登録システム「Remudy」(Registry of Muscular Dystrophy)があり、脊髄性筋萎縮症も個別の患者登録システムが存在するため、今回の登録システムの対象からは除外した。また、疾患によっては軽症患者も存在し、先天性という診断名であっても成人年齢で発症し診断がされる例もある。そのため、先天性筋疾患の診断として矛盾がなければ成人例も登録可とし、本登録における年齢制限は設けないこととした。

対象患者は、筋力低下を含め臨床症状が、筋病理や遺伝子診断、または臨床診断により確定し、かつ筋逸脱酵素、神経伝導検査、筋電図、骨格筋 CT/MRI 等でも矛盾しないと判断できる例とした。診断の根拠にあたっては、筋病理または遺伝子診断のいずれかが行われている方が好ましいが、これらの検査を実施したにも関わらず診断根拠が得られなかった例や臨床診断例も対象に含めた。ただし、患者登録を行うにあたっては、症例ごとの診断プロセスが異なるため、診断精度を担保するにあたり、3 段階のレベル振り分け(階層付)を行うこととした。また、臨床情報データに関しては、定期的に更新を行う予定であるが、この階層付も、データ更新時(または随時申し出があれば)等で、追加検査や追加解析で結果が得られた結果を提示いただくことで、適宜変更可能とした。各階層は以下の通りである。

- a) レベル A (診断カテゴリ A): 筋生検での筋病理診断による確定診断、または(かつ) 遺伝子解析により原因遺伝子が同定され、臨床経過に矛盾のない例。筋病理または遺伝子診断をされたことが原本コピーなどで確認出来ることを条件とする(確認できない場合はレベル B へ登録する)。
- b) レベル B (診断カテゴリ B): 臨床症状や検査所見に矛盾はないが、筋生検や 遺伝子解析を行っても原因が同定されなかった例。診断は小児神経専門医、神経内科専門医が矛盾しないと判断した例とする。
- c) レベル C (診断カテゴリ C): 筋生検による診断や遺伝子解析は行われていない。しかし臨床症状や検査所見から、小児神経専門医、神経内科専門医が臨床診断として矛盾しない、と判断した臨床診断例とする。

本研究では、人体から採取された試料は用いず、日常診療のなかで行われている診察所見、検査所見といった患者情報のみを用いる。本研究の患者情報の収集は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 26 年 11 月 25 日一部改正)に該当し、その規定に従い、「自由意思にもとづく文書による同意(インフォームド・コンセント)を受け、試料・情報の提供を受ける」こととする。

また、個人情報の保護に関する措置として、患者情報登録部門に個人情報(プライバシー)保護管理責任者を定めるとともに個人情報保護にかかる体制の整備、資料の保存及び利用等に関する措置を行う。

## C. 研究結果

上記目的および方法にもとづき倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を行い、平成 28 年 9 月より登録開始とした。これまで 9 名の登録があり、その内訳は、先天性筋ジストロフィー 2 名、先天性ミオパチー 6 名、先天性筋無力症 0 名、筋原線維性ミオパチー 1 例であった。月別には月あたりの登録数は 1-3 名だが、少しずつ増加傾向にある。これまでの登録者は、いずれも筋生検または遺伝子解析がなされているレベル A (診断カテゴリ A)のみであった。今後、登録の継続を行っていく予定である。

## D. 考察

Duchenne 型筋ジストロフィーをはじめ分子治療の臨床応用可能な筋ジストロフィーでは、ヨーロッパおよび北米の一部で TREAT-NMD という国際的ネットワークがある。本邦でも TREAT-NMD に参加し、患者登録システム「Remudy」(Registry of Muscular Dystrophy)を運用することで新規治療の早期実施に大きな役割を果たしてきた。これまで本邦では、Duchenne 型筋ジストロフィーに次いで、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーで同様の登録システムが構築され、患者登録がすすんできた。とくに Duchenne 型筋ジストロフィーでは病態にもとづいた新規治療法が開発され、治験として取り組まれ、自然歴研究にも貢献してきた功績がある。このようななか、先天性筋疾患でも新規治療法の開発や治験実施、自然歴調査等を含む臨床研究の必要性が生じてくると考えられ、また、先天性筋疾患に関わる患者会や家族会などの支援団体からの期待も高まる場所である。将来的な展望を視野に入れると、これらの基礎として、本登録システムは重要な位置を占めるものと考えられる。

現時点での登録者数は 9 名であるが、登録者および登録待機数は徐々に増加傾向にあり、登録数の増加が

見込まれる。内訳では、その多くが、筋生検または遺伝子解析がなされている例である。本登録の目的が本邦の診断の現状を知ることと目的としているため、筋生検または遺伝子解析で確定診断がされなかった例も登録対象者であることを、登録対象者となる可能性のある患者に周知を行っていくことも今後の課題であると考えられた。

先天性筋疾患は希少疾病であることから、一般に診療機会が少なく、医療的な知識が広く一般医家には行き渡らないことは、患者 QOL を損ねる可能性もある。患者登録の推進のなかで患者個別の対応は困難であるものの患者自身の声に耳を傾け、医療者および患者双方への情報発信を行うことも期待される。かかりつけ医や地域による医療格差を無くすために、また患者に有用な治験、治療、教育資料等を速やかに配布、提示していくことも、将来的には本システムにおける今後の課題、役割として重要であると考ええる。

#### **E. 結論**

先天性筋疾患は疾患が多岐にわたり、また現時点では病態に即した治療法がない。そのため治験や臨床研究等の目的に応じた利用が可能なシステムが、これらの研究発展には必要であり、それを可能としたのが今回の先天性筋疾患の患者登録システムである。本システムの構築後、実際に登録運用を開始したところである。登録情報をもとに、先天性筋疾患すべての疾患で、より効率的な自然歴調査を行える基盤が構築され、これをもとに新規治療法、治験へ発展することを期待したい。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### **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