

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H26-難治等(難)-一般-089）  
総合研究報告書

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究協力  
～ J-CAT への協力について～

研究協力者：大西浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）  
高橋祐二（国立精神・神経医療研究センター）  
水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）

研究要旨：本研究班の目的の一つである臨床班への研究協力として、平成 27 年度より平成 28 年度までの 2 年間、「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（運動失調症政策班）」へ研究協力を行ってきた。運動失調症政策班では、脊髄小脳変性症を対象に、必要な臨床情報と遺伝子検査データ等を伴う患者登録を行う Japan consortium of Ataxias（J-CAT）が進められている。国立精神・神経医療研究センター（NCNP）が中心となって平成 26 年度より作業を始め、Web 登録システムの構築や検体搬送体制の整備等を行っている。患者自身が Web で登録することが可能であり、臨床情報の登録や追跡調査を行って重要な病型の自然歴を解明することも予定されている。研究プロトコルの整備と倫理審査の手続きを終了して、平成 29 年 1 月より正式な患者登録が開始となった。疫学的な観点からも有用な成果が得られるよう、また継続性の高い登録システムとなるよう今後も協力していく。今回はこの 2 年間での進捗について報告する。

#### A．研究目的

本研究班では、研究班の研究分担者・研究協力者を臨床班に疫学リエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することを目的の一つとし、特に難病疫学研究班の目的の 3 本柱である「予防要因の解明」、「予後の解明」、「頻度分布の解明」のいずれかに該当する臨床班での研究を支援することとなっている。今回疫学リエゾンとして配置されることとなった「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（運動失調症政策班）」においては、Japan consortium of Ataxias（J-CAT）というプロジェクトが進められている。特徴としては、1)必要な臨床情報を伴う患者登録、2)遺伝子検査による診断精度の向上、3)重要な病型の前向き自然歴調査、4)遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とする、という 4 点が挙げられ、特に 3 に関しては「予後の解明」に該当し、またプロジェクト企画・準備の段階から協力できるということで参画することとなった。J-CAT が順調に運営・遂行され、臨床的視点および疫学的な視点の両方からみて有益な成果が得られるように協力することが目的である。

#### B．研究方法

J-CAT の患者登録システムに関しては、既に筋ジストロフィーを対象疾患としてクラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムが構築されており<sup>1)</sup>、このシステムを用いた登録を行う。患者自身が Web 登録をしかかりつけ医と協力してクラウドサーバーへの情報入力を行う。患者登録とデータ入力が行われると、中央事務局より担当医宛に採血キットが送付され、検体は SRL を通して DNA 抽出や Cell line 化が行われ、J-CAT 検体バンクに保管され、遺伝子検査結果が NCNP のシステムに登録される。また登録患者は自然歴研究として前向きに追跡され、半年～1 年の間隔で Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、unified MSA rating scale(UMSARS)、Barthel index、Modified Rankin Scaleなどを定期的に確認していく（図）。

また疫学リエゾンとして臨床班との情報共有が重要であり、班会議とは別に NCNP でのシステム改修状況の確認や研究進捗会議を行うこととした。

（倫理面への配慮）文部科学省・厚生労働省の「人を対照とする医学研究に関する倫理指

針」に基づき、十分な倫理的配慮を行う方針である。本年度、既に国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。

#### C．研究結果

平成 26 年度より Web 患者登録システムの構築、遺伝子検査体制整備と合わせて J-CAT プロトコルの作成と自然歴研究立案が始まった。既に稼働中の筋ジストロフィー患者のレジストリーシステムは、治験への参加の目的も含まれるシステムであることから患者自身が登録を行う流れとなっており、このシステムを改修して用いることから、患者本人が登録する方式が採用されている。遺伝子検査体制は SRL と協議を行って整備された。平成 27 年度にはプロトコルの確定と NCNP における倫理審査委員会承認手続きを終了し、またシステムの改修も大部分が完了した。平成 28 年度より回収後のシステム動作確認も兼ねて NCNP にて試行登録を開始することとし、PC 操作をして自己登録も可能と考えられる患者に操作方法の説明を行ったところ、主治医による代理登録をお願いしたいという意見を複数受けたことから、プロトコルの修正を行うこととなった。流れとしては、主治医が医師用の登録フォームよりメールアドレスを入力して送信し、受け取った認証コードを元に専用ページより患者用 ID、パスワードを発行して患者本人に通知するというものである。平成 28 年度は、この流れに合わせたシステムの改修とプロトコルの修正および倫理審査委員会への変更申請手続きを行っている。これらが終了したことから、平成 29 年 1 月よりシステムの運用を正式に開始することとなった。

また、平成 28 年度は状況共有を目的に NCNP を訪問することで、中央事務局での運用状況とシステム改修結果や Web システムを介した運用の流れの実際のデモンストレーションを含めた進捗会議を行った。

#### D．考察

脊髄小脳変性症とは、運動失調を主症状として原因が感染症、中毒、腫瘍、特定の栄養素欠乏、奇形、血管障害、自己免疫疾患等によらない疾患の総称である。全国で約 3 万人の患者がいると推定され、3 分の 2 が孤発性、3 分の 1 が遺伝性である。遺伝性の中では Machado-Joseph 病、SCA6、SCA31、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の頻度が高い。生命予後としては比較的良好な疾患であるが、病型に

よって予後が異なることが知られており、病型確定は頻度分布や予後の解明に重要である。ただし、遺伝子検査は保険診療の中では行われておらず、検査可能な施設においては自施設で行うところもあるが、マンパワーや費用的な課題もあるため検査を行っている施設は限られており、全国的には病型未確定例が多く存在しているのが現状である。J-CAT は自施設で遺伝子検査が困難な施設からでも登録が可能であり、また病型を確定することにより頻度分布の解明や予後調査にもつながる。さらに既に病型が確定している患者についても、わが国において重要な病型であるが 1 施設での検討では十分な例数が確保できないような場合でも共同研究の形で患者登録を行うことで十分な例数を確保することが可能になる。その意味で J-CAT はわが国における脊髄小脳変性症の臨床研究のプラットフォームとして期待される。

平成 29 年 1 月より登録が開始となっているが、Web 登録システムに関しては筋ジストロフィー患者に対する既存システムの改修で対応しているところから、システム上の今後の課題も残されている。システム改修に関しては、費用もかかることから現状での使用感についての班員からの意見を集約して、優先度の高いものから修正を行っていくことが必要となる。

疫学的な視点では、登録される患者の代表性の問題は重要な課題である。かかりつけ医が登録する方法に加えて、患者自身が登録する方法もあることから、登録される患者の特性に偏りが生じる可能性が考えられる。特に登録開始後まもなくの間、まずは試行的な登録から始まるため、施設や患者背景に偏りが生じる可能性は十分考えられ、登録データのモニタリング等を行い、代表性の高いレジストリが行われるような検討を随時行っていく必要もあると考えられる。

また現時点では、試行登録の段階であることから、追跡方法に関しては今後詳細な検討が必要である。追跡調査項目に加えて、追跡の途中で脱落となる対象を減らす工夫などの検討課題もある。SARA は、運動失調症状の進行を調査する上では重要な調査項目の一つであるが、経験を積んだ神経内科医が検査を行う必要があり、追跡患者対象において老人保健施設等への入所といったイベントが発生した場合、それ以降 SARA の判定が困難になる可能性が考えられる。将来的にリサーチナースの派遣などを検討するとしても、施設入所等のイ

ベントが発生しても神経内科医以外の職種でも調査可能な機能的評価指標を加える必要性も考えられる。

#### E．結論

平成 27 年度から平成 28 年度にかけて、運動失調症政策班へ研究協力を行ってきた。J-CAT が臨床的観点と疫学的観点の両者からみても重要な知見が得られるよう、またわが国における脊髄小脳変性症の臨床研究のプラットフォームとして活用され、継続的なシステムとなるように今後も協力を行っていく方針である。

#### F．引用文献

1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. 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.

#### G．研究発表

- 1．論文発表（書籍を含む） なし
- 2．学会発表 なし

#### H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

- 1．特許取得 なし
- 2．実用新案登録 なし
- 3．その他 なし

#### I．共同研究を行う他の難病研究班

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」  
研究代表者：水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）

図 J-CAT における登録・検体検査・追跡調査の流れ

