

## 先天性ミオパチーの患者登録システムと診療の手引き作成

研究分担者：小牧 宏文  
共同研究者：石山 昭彦

国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科

### 研究要旨

先天性ミオパチーは、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ミオパチー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。一方で、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。登録数は増加傾向にあり、これまでに49名の登録がある。あわせて本システムから、本邦における診療状況の現状把握の調査を行い、本疾患での問題点を明らかとする調査を開始した。先天性ミオパチーにおける診療での問題点を明らかとし、文献的な考察も含めて具体的な解決策を探る。その成果として、先天性ミオパチー診療の手引きを作成した。引き続き先天性ミオパチーの診療の手引きの作成をすすめ、先天性ミオパチーの診療の一助となり得る手引き完成を目指す。

### A：研究目的

先天性ミオパチーは、出生時または乳幼児期早期より全身性の筋力低下、筋緊張低下、発達遅滞、呼吸・哺乳障害などを示す遺伝性

筋疾患で、筋病理所見の特徴からいくつかの病型に分類されている。診断には、臨床症状や診察で先天性ミオパチーが疑わしい場合、筋生検による病理診断が行われる。これまで

診断は筋病理所見にもとづき行われていたが、近年では遺伝子で診断が行われる例もある。また、次世代シーケンサーの普及により、遺伝学的に未解明だった新規遺伝子変異例も見つかってきている。現時点では先天性ミオパチーの大半に有効性が認められた治療法はないが、分子病態解明に伴い、今後は治療法開発が重要な課題になってくる。

先天性ミオパチー自体はもともと患者数が非常に少ない希少疾病であるが、病型ごとの患者数となると、その数はさらに少なくなる。病型ごとで自然歴調査を行うにしても、また仮に新規治療や治験が可能になったとしても、参加出来る患者が極めて少ないと考えられ、短期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、希少疾患ではあるが、先天性ミオパチーよりは頻度の高い疾患である Duchenne 型筋ジストロフィーの新規臨床試験においてそうであったように、治療に対する有効性を含む臨床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のが現状である。これらの課題を克服するため、先天性ミオパチーを含む先天性筋疾患では、国際的登録システム CMDIR (congenital muscle disease international registry. <https://www.cmdir.org/>) といったレジストリ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 CMDIR ネットワークへの参画、システムとの協調を見据え、また、新規治療開発や治験をも視野に入れた候補患者数の把握や、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ミオパチーの患者登録システムを早急に構築する必要があると考えた。

## B：研究方法

対象は筋病理や遺伝子の診断、または臨床診断等で診断された先天性ミオパチー全病型の例とした。先天性ミオパチーの病型には、代表的なものに、ネマリンミオパチー、セントラルコア病/マルチコア病、ミオチューブラーミオパチー、中心核病、先天性筋線維タイプ不均等症、先天性全タイプ1線維ミオパチー、タイプ1線維優位を示す先天性ミオパチー、非特異的所見 (congenital myopathy without specific morphologic features, minimal change myopathy 等) といったものがあるが、これらの診断名は基本的に筋病理所見にもとづいた診断名である。そのため診断には本来、筋生検が必須である。しかし近年では、新規遺伝子を含め多くの原因遺伝子が見つかってきており、「原因遺伝子」関連ミオパチーといった診断名で呼ばれることもある。そのため、対象患者には筋病理または遺伝子診断いずれかが行われている方が好ましい。基本的には、登録対象としては、筋力低下を含めた先天性ミオパチー特有の臨床症状を認め、筋病理や遺伝子診断のいずれかで確認された例とした。そのうえで、これらの筋病理や遺伝子検査を実施したにも関わらず、確定診断の根拠が得られなかった例や、これらの検査は未実施であるが、臨床診断として矛盾しない例も登録対象に含めた。ただし、このように広く登録対象を設定すると、登録した例ごとでの診断プロセスが異なり、結果、診断精度も異なるため、診断精度を担保する目的で、3段階のレベル振り分け(階層付)を行うこととした。また、臨床情報データは定期的に更新予定であるが、この階層付もデータ更新時(または随時申し出があれば)追加検査や追加解析で結果が得られた場合は適宜変更可能とした。

各階層および登録臨床情報は以下の通りで

ある。

#### 《階層付》

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。

#### 《臨床情報》

患者記入: 氏名、生年月日、住所、電話番号、メールアドレス、連絡方法、患者会等の参加の有無

主治医記入: 記入日、受診されている病院のカルテ番号、家族歴、診断名、併存疾患、遺伝子診断施行施設、握力、初発症状、車いす使用状況、歩行状況、呼吸機能低下の有無、人工呼吸器使用の有無、心機能、CK、身長・体重、患者様御本人の同意能力、記入担当医所属施設、記入担当医氏名

#### (倫理面への配慮)

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、方法にもとづいて倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を整え、平成 28 年 9 月より登録開始とした。先天性ミオパチーには、これまでに 49 名の登録があった。今後、登録事業を継続予定である。

#### D: 考察

Duchenne 型筋ジストロフィー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/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験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、自然歴研究等にも貢献してきた功績がある。このようななか、先天性ミオパ

チー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、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ことである。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する。

現時点での登録者数は49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にも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。

本登録システムにあわせて、登録例のそれぞれから、診療上でどのような問題点があるのかの検討を開始した。先天性ミオパチー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。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重要であると考えた。しなしながら、先天性ミオパチーにおいては、診断の細分類が多岐にわたるため、それら全てを網羅する診療ガイドラインや手引き作成は困難であろうことが予想された。そのため今年度は、診断の細分類に左右されない先天性ミオパチーとして、その治療の際に参考にして役立てていただけるような手引きを作成することで準備をすすめた。具体的には、いつの時期に、どのくらいの観察期間で診療を行っていくか

というフォローアップケア、具体的な治療の領域として、呼吸障害、整形外科的症状、悪性高熱との関連の可能性、疼痛/疲労、眼症状、中枢神経系症状、心症状、妊娠など、診療に際して直面する可能性がありそうな事項に細分化し、一般医家から専門医にも参考してもらえそうな手引きを作成した。次年度は、診断・診療の手引きの作成をすすめ、それとあわせて先天性ミオパチーの診療の一助となり得る手引きの完成を目指す方針である。

## E：結論

先天性ミオパチー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。登録情報をもとに、先天性ミオパチーの問題点を明らかとし、治療の手引きを作成したが、今後は、診断・診療の手引きの作成をすすめ、一般医家から専門医にも参考してもらえそうな手引き完成を目指したい。

## F：健康危険情報

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

1) Ishiyama A, Kimura Y, Iida A, Saito Y, Miyamoto Y, Okada M, Sato N, Nishino I, Sasaki M. Transient swelling in the globus pallidus and substantia nigra in childhood suggests SENDA/BPAN. *Neurology*. 2018; 90(21): 974-976.

2) Ishiyama A, Iida A, Hayashi S, Komaki H, Sasaki M, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I. A novel LMNA mutation identified in a Japanese patient with LMNA-associated congenital muscular dystrophy. Hum Genome Var. 2018; 5: 19.

**3 : その他**  
なし

**2 : 学会発表**

1) 23st international congress of the world muscle society, Mendoza, Argentina, Oct 2-6, 2018. Clinical characteristics of 4 patients with childhood-onset reducing body myopathy in Japan. Ishiyama A, Kusabiraki S, Inoue M, Oya Y, Miyahara H, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Sasaki M, Nishino I.

2) 23st international congress of the world muscle society, Mendoza, Argentina, Oct 2-6, 2018. Pneumothorax in Ullrich congenital muscular dystrophy. Arahata Y, Ishiyama A, Ogawa M, Noguchi S, Tanaka R, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Saito Y, Nishino I, Sasaki M.

3) 23st international congress of the world muscle society, Mendoza, Argentina, Oct 2-6, 2018. Analysis of respiratory function of Duchenne muscular dystrophy with Chilaiditi syndrome. Ogasawara M, Ishiyama A, Takeshita E, Shimizu-Motohashi E, Komaki H, Sasaki M

**H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)**

**1 : 特許取得**

なし

**2 : 実用新案登録**

なし