

AMED 研究班と共同で運用している Charcot-Marie-Tooth 患者登録システムの進捗状況と 当院成人患者コホートの臨床的・疫学的特徴の研究

中川正法¹⁾、能登祐一²⁾、辻 有希子²⁾、森井 芙貴子²⁾、水野敏樹²⁾

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・医学研究科・神経内科学

「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

研究要旨

「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）」システム（cmt-japan.com）の運用から4年が経過した。2018年12月末で登録患者394名、回答アンケート478件となった。2012年～16年に当科でリクルートした成人CMT患者の約30%は、小児期になんらかの臨床症状を呈していたにも関わらず、それに関連する症状での医療機関の初診時期は50歳以降であるという特徴があった。5年間追跡したCMT患者15人のCMTNSの平均値は15.8点から18.9点に有意に増加（悪化）（ $p < 0.01$ ）していた。CMT市民公開講座を名古屋市、那覇市、東京で開催し、CMTの啓発とCMTPRの普及に努めた。2018年11月30日に韓国ソウル市にて第3回AOINCミーティングを行い、6カ国から25名以上の参加者があり、各国のCMT研究の状況報告と討論を行った。CMTPRの普及により、CMT患者の実数、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。

告する。患者登録に際しては、CMT患者会

A. 研究目的

「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）」（cmt-japan.com）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

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、運用を開始して4年が経過した。4年間の運用状況を報

と協力して行った。臨床的特徴の解析研究として、2012年から2016年に当科でリクルートした成人CMT患者のCMT neuropathy score（CMTNS）、CMT症状発現時期、身体的能力低下の自覚時期、医療機関への初診時期の情報を含めた臨床情報を解析した。多チャンネル表面筋電図によるデータ集積を行う。CMT市民公開講座を名古屋市、那覇市、東京で開催した。2018年11月30日に韓国ソウル市にて第3回AOINCミーティングを行った。

（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承認されている (RBMR-C-818-3)。

C. 研究結果

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、キュレーター (神経内科専門医) による電話調査を併用した。2018 年 12 月末で登録患者 394 名、回答アンケート 478 件となった。アンケート回答者数は、1 回のみ 250 名、2 回 98 名、3 回 53 名、4 回 34 名、5 回 22 名、6 回 13 名であった (図 1)。Modified Rankin Scale は、230 名中、0=8、1=103、2=40、3=62、4=14、5=20、6=0 であった (図 2)。169 名が遺伝子検査を受けており、その内訳は PMP22 重複 75 例、GJB1 変異 15 例、MFN2 変異 13 例、MPZ 変異 9 例などであった。遺伝子検査中は 29 例であり、79 例が遺伝子検査を受けていなかった。

CMTPR システムの課題として、1) アンケート入力への負担、2) 登録 CMT 患者へのインセンティブ、3) 地域による偏り、4) 重症度の評価方法の検証、5) 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、6) 登録事務局体制の強化、7) 研究の継続性、8) アジア・オセアニア諸国 (AOINC) と共同で国際レジストリーの構築などがある。登録件数 0 県が 3 県 (2018 年 12 月現在) あり、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行っている。

当科における成人 CMT 患者のおよそ 30% は、小児期になんらかの臨床症状を呈していたにも関わらず、それに関連する症状での医療機関の初

診時期は 50 歳以降であるという特徴があった。5 年間追跡できた CMT 患者 15 人の CMTNS の平均値は 5 年間で 15.8 点から 18.9 点に有意に増加 ($p < 0.01$) していた。

多チャンネル表面筋電図による取り組みも開始し、基礎データの集積を行った。

CMT 市民公開講座を名古屋市、那覇市、東京で開催し、患者、患者家族、研究者、装具作成者なども含めて合計 150 名以上の参加があった。神経内科医、リハビリテーション医、CMT 当事者の講演とリハ医、理学療法士による下肢装具の実地指導など行い、CMT の啓発と CMTPR の普及に極めて有効であったと考える。

2018 年 11 月 30 日に韓国ソウル市にて第 3 回 AOINC ミーティングを行った。6 カ国から 25 名以上の参加者があり、各国の CMT に対する取り組みと研究の状況が報告され、熱心な討議が行われた。

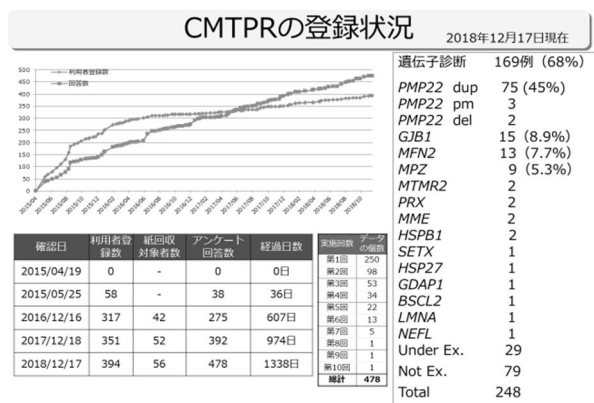


図 1. CMTPR の登録状況

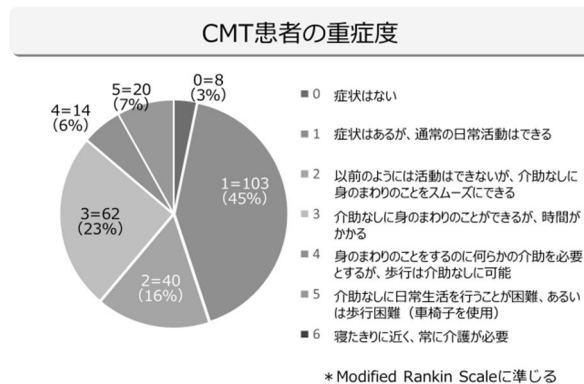


図 2. CMT 患者の重症度

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 3 県（昨年度の 6 県から 3 県に減少）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行っているが、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。また、CMT 市民公開講座も継続して開催する予定である。

今後、アジア-オセアニア遺伝性ニューロパチー会議 (Asia-Oceanic Inherited Neuropathy consortium: AOINC) と連携して国際的な共同研究体制を構築し、将来的な臨床治験の体制を整える。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行く。

CMT 患者の CMTNS、重症度の変化、神経エコーの変化等を含めた臨床情報の解析を継続していきたい。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Higuchi Y, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H et al. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. Brain. 2018;141(6): 1622-1636.
- 2 Muraoka Y, Nakagawa M, Yamaguchi M, et al. Genetic screening of the genes interacting with Drosophila FIG4 identified a novel link between CMT-causing gene and long noncoding RNAs. Exp Neurol. 2018;310:1-13.
- 3 Yoshimura A, Nakagawa M, Takashima H, et al. Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(2):195-202.
- 4 中川正法. 遺伝性ニューロパチー。Clinical Neuroscience 36(4): 462-463, 2018
- 5 中川正法. 遺伝性感覚性ニューロパチー、遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー。Clinical Neuroscience 36(9): 1071-1074, 2018

2. 学会発表

国際学会

The 3rd Asian-Oceanic Inherited Neuropathy Consortium (AOINC). Yu-ichi Noto, Yukiko Tsuji, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa. 「Natural history and biomarkers of inherited neuropathy in Japan」. Friday 30 November 2018, Seoul, Korea.

国内学会

中川正法、辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹。第 59 回日本神経学会学術大会 シンポジウム 26 Charcot-Marie-Tooth 病の最新の診断と治療。「Charcot-Marie-Tooth 病の患者登録システムの構築」。平成 30 年 5 月 25 日（金） さっぽろ芸術文化の館

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