

AMED 研究班と共同で運用している Charcot-Marie-Tooth 患者レジストリー（CMTPR）からみえてくるもの

中川正法<sup>1)</sup>、能登祐一<sup>2)</sup>、辻 有希子<sup>2)</sup>、森井 芙貴子<sup>2)</sup>、水野敏樹<sup>2)</sup>

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

AMED 班(代表研究者中川正法)と共同で、CMT 患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry (CMTPR)」システムを構築し、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整える。2019 年 10 月からモバイル版も作製した。登録患者がないのは 1 県のみになった。2020 年 2 月末で登録患者 421 名、延べアンケート回答数 598 件となった。男性 146 名(平均年齢 46.4 歳)、女性 132 名(平均年齢 43.3 歳)で、modified Rankin Scale は 0 : 3%、1 : 45%、2 : 16%、3 : 23%、4 : 6%、5 : 7%であった。医療機関受診に関しては、定期的に受診 75% (平均受診間隔 4.6 ヶ月)、今は受診していない 16%、CMT に関して受診したことがない 6%であった。手術治療を受けた例は 56 人(延べ 90 回)で、手術を受けた年齢は 6 歳~72 歳、足の手術 77 件、股関節 5 件、手の手術 4 件などであった。「難病指定あり」は 3 割であった。身体障害者手帳取得者は 64%(1 級 19%、2 級 31%、3 級 20%)であった。就労状況では、就労中 50.2%、主婦業 13.9%、児童・学生 13.9%、仕事の意思はあるが仕事に就いていない 6.0%、仕事を持つこと自体を諦めている 5.6%であった。遺伝子検査は 69%が受けており、PMP22 重複 42%、GJB1 変異 8.9%、MFN2 変異 7.8%、MPZ 変異 6.3%であった。非侵襲的サロゲートマーカーを開発するために多チャンネル表面筋電図の有用性を検討した。

#### 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・運用し、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 5 年が経過した。5 年間の運用状況を報告する。患者登録に際しては、CMT 患者会と協力して行った。また、多チャンネル表面筋電図によるデータ集積を行った。

CMT 市民公開講座を京都市(2 回)、那覇市(台風で中止)、名古屋市、札幌市、東京都(3 回)で開催した。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)が 2017 年京都、2018 年ソウル、2019 年シドニーで開催され、口演発表を行った。

#### (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で承認されている(RBMR-C-818-4)。

### 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。2019 年 10 月からモバイル版も作製した。登録患者がないのは 1 県のみになった。2020 年 2 月末で登録患者 421 名、延べアンケート回答数 598 件となった。男性 146 名（平均年齢 46.4 歳）、女性 132 名（平均年齢 43.3 歳）で、modified Rankin Scale は 0:3%、1:45%、2:16%、3:23%、4:6%、5:7%であった。医療機関受診に関しては、定期的に受診 75%（平均受診間隔 4.6 ヶ月）、今は受診していない 16%、CMT に関して受診したことがない 6%であった。手術治療を受けた例は 56 人（延べ 90 回）で、手術を受けた年齢は 6 歳～72 歳、足の手術 77 件、股関節 5 件、手の手術 4 件などであった。「難病指定あり」は 3 割であった。身体障害者手帳取得者は 64%（1 級 19%、2 級 31%、3 級 20%）であった。就労状況では、就労中 50.2%、主婦業 13.9%、児童・学生 13.9%、仕事の意味はあるが仕事に就いていない 6.0%、仕事を持つこと自体を諦めている 5.6%であった。遺伝子検査は 69%が受けており、PMP22 重複 42%、GJB1 変異 8.9%、MFN2 変異 7.8%、MPZ 変異 6.3%であった。

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 1 県に減少したが、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。

縦断的方法により、CMT1A における神経超音波検査指標のサロゲートマーカーとしての有用性を検討した。CMT1A 患者 15 人（男性 10 人、年齢  $55.1 \pm 15.3$  歳）を対象とした。神経超音波検査による正中神経（手関節部、前腕部、上腕部）、腓腹神経の CSA 測定と神経エコー輝度解析を行った。エコー輝度解析には、既報告

にある自動閾値法による低輝度画分測定法を用いた。神経超音波検査はベースライン、1・3・5 年後の 4 回行い、各時点での CMT neuropathy score (CMTNS)、CMT examination score (CMTES) も評価した。その後、有意差がある指標の変化量と CMTNS・CMTES 変化量の相関を検定した。CSA は、いずれの神経においても 5 年間で有意な変化は認めなかったが、腓腹神経では経時的に減少する傾向があった（ベースライン 5 年後：5.5mm<sup>2</sup> 4.6mm<sup>2</sup> (p=0.07)）。エコー輝度は腓腹神経で低下した（ベースライン 5 年：54.2% 62.1% (p<0.05)）。CMTNS、CMTES は 5 年で有意に増大した（ベースライン 5 年後：CMTNS 15.8 18.9 (p<0.01)、CMTES 10.9 14.0 (p<0.01)）。腓腹神経エコー輝度変化と CMTNS・CMTES 変化には相関が無かった。疾患重症度スコアが 5 年間で増大する一方、神経超音波検査では CSA に有意な変化はなく腓腹神経のエコー輝度のみが 5 年間で有意に低下した。腓腹神経の CSA 縮小傾向の結果からはニューロパチー特異的な長さ依存性の axonal loss が示唆されたが、腓腹神経のエコー輝度低下という結果からは高輝度である末梢神経間質が縮小している可能性が示唆され、このエコー所見に關与する病態解明には病理学的な検討が必要と考えられる。

CMT 市民公開講座には、患者、患者家族、研究者、装具作成者なども含めて 3 年間で合計 500 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。

AOINC ミーティングは、第 1 回クアラルンプールでの開催以降、毎年各国持ち回りでを行っている。2019 年シドニーでの第 4 回ミーティングには 9 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。2020 年は中国長沙市での開催が予定された。

### 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。2019 年 10 月からはスマートフォンなどに対応するためにモバイル版も作製した。登録件数 0 県が 1 県（昨年度の 3 県から減少）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必要がある。また、CMT 市民公開講座は CMT 患者・家族にとって疾患への理解を深める機会になったと考える。

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。

今後、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いく。

## 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. Ohara R, Imamura K, Morii F, Nakagawa M, Inoue H, et al. Modeling drug-induced neuropathy using human iPSCs for predictive toxicology. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jun;101(6):754-762.
2. Kitani-Morii F, Imamura K, Nakagawa M, Inoue H, et al. Analysis of neural crest cells from Charcot-Marie-Tooth disease patients demonstrates disease-relevant molecular signature. *Neuroreport.* 2017 Sep 6;28(13):814-821.
3. Ando M, Hashiguchi A, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H, et al. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. *J Peripher Nerv Syst.* 2017

Jun 29.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Ishihara S, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H, et al. Clinical features of inherited neuropathy with BSCL2 mutations in Japan. *J Peripher Nerv Syst.* 2020 Feb 28. [Epub ahead of print].
8. 中川正法。遺伝性ニューロパチー。 *Clinical Neuroscience* 36(4): 462-463, 2018
9. 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
10. 中川正法。指定難病最前線 シャルコー・マリー・トゥース病。 *新薬と臨床.* 68(11): 1499 - 1473, 2019
11. 中川正法。遺伝子治療各論 Charcot-Marie-Tooth 病。 *Clinical Neuroscience.* 38(3): 343-347, 2020.

## 2. 学会発表 国際学会

XXIII World congress of Neurology  
Masanori Nakagawa, Yukiko Tsuji, Yu-ichi Noto, Kensuke Shiga, Toshiki Mizuno, The research group of clinical evidence to improve Charcot-Marie-Tooth Disease patient care.

「Charcot-Marie-Tooth disease Patient Registry (CMTPR) in Japan」  
September 19, 2017, Kyoto, Japan

The 2nd AOINC meeting in Kyoto  
Masanori Nakagawa.

「Clinical and genetic aspects of hereditary neuropathy in Japan」  
September 22, 2017, Mielparque Kyoto

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.

The 4rd Asian-Oceanic Inherited Neuropathy Consortium (AOINC). Yukiko

Tsuji, Yu-ichi Noto, Toshiki Mizuno,  
Masanori Nakagawa . 「Recent Research  
of Hereditary Neuropathy in  
Japan」. Monday 2 September 2019, Sydney,  
Australia.

#### 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

中川正法。  
第60回日本神経学会学術大会 シンポジウ  
ム31 遺伝性ニューロパチー診断と治療の  
最前線。「シャルコー・マリー・トゥース病  
における最新の話題」。令和元年5月25日  
(土) 大阪国際会議場

#### 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