

患者登録，診療ガイドライン

小牧宏文[†]

IRYO Vol. 70 No. 7 (330-333) 2016

要旨

希少疾病に対する治験のために多国間多施設間の連携も進められており，患者毎に臨床症状，遺伝子変異などの情報を効率的に登録し，データベース化することで治験を効率的に推進していくことなどを目的とした患者登録の運用が世界数十カ国で運営されている。日本でもデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）などのジストロフィン症を対象とした患者登録（REMUDY：<http://www.remudy.jp/>）を2009年より運用している。2015年12月現在約1,477名を超える患者登録が行われており，すでに希少疾病に対する医薬品開発の有用なツールとしての実績を有している。

筋ジストロフィーを含む希少疾病の医療の向上には，現在までに示されている医療に関する適切な情報にさまざまな人が比較的容易にアクセスできる仕組みを作ることが重要である。その一環として筆者らは筋ジストロフィー臨床研究班，日本神経学会，日本小児神経学会の合同事業として，体系的な方法に則ったDMDの診療ガイドラインを作成し2014年に刊行した。希少疾病の診療ガイドラインを作成する場合には，エビデンスレベルの高い論文が少ないことがあげられるが，われわれはその問題点に対していくつかの工夫を行い，客観性のあるガイドライン作成を心がけた。

キーワード 筋ジストロフィー，患者登録，診療ガイドライン

患者登録

筋ジストロフィーなどの神経筋疾患の大半は希少疾病であり，加えて進行性，難治性の経過をとることが多い。したがって医薬品開発のニーズが高いにもかかわらず，その希少性，難治性などの理由から開発のハードルは高いのが現状である。また希少疾

病では疫学に関する情報が少ないことより，患者数や自然歴に関する情報が乏しいこともハードルが高い理由の一つになっている。実際に治験を実施する際にも有効性・安全性評価をどのように設定するかなど未解決な部分が多く，また組み入れ基準を満たす患者をリクルートすることが困難である場合が多い。

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床研究推進部，小児神経診療部 [†]医師
著者連絡先：小牧宏文 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究推進部
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
e-mail: komakih@ncnp.go.jp

(平成28年1月21日受付，平成28年5月13日受理)

Patient Registry and Practice Guideline for Muscular Dystrophy
Hirofumi Komaki, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

(Received Jan. 21, 2016, Accepted May13, 2016)

Key Words: muscular dystrophy, patient registry, practice guideline

近年、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy : DMD)を中心に、この領域でも治験が活発に行われるようになってきているが、どのように上記のような課題を克服し医薬品開発を進めていくかが重要な問題である。2007年より欧州を中心に神経筋疾患の診断や患者ケア、新たな治療法を開発して行くことを目的に、TREAT-NMD(a network of excellence for neuromuscular diseases)が設立された。TREAT-NMDの活動は多岐にわたるが、治験や臨床研究に用いるための国際患者登録が一つのプロジェクトとして運営されている。TREAT-NMDによる患者登録はDMDと脊髄性筋萎縮症で開始され、その後対象疾患が増えている。われわれはTREAT-NMDの活動に関与する過程で日本での患者登録の必要性を認識するに至り、2008年より検討開始、2009年よりジストロフィン症(DMDとベッカー型筋ジストロフィー)を対象に患者登録制度(Remudy)の運用を開始した¹⁾。

Remudyへの登録は患者の希望によってなされるのが前提で、臨床情報の正確性を確保するために主治医の関与も必須としている。登録された臨床情報と遺伝子変異の情報はキュレーターと呼ばれる専門家によって確認され、必要に応じて修正されたうえで登録が行われる。Remudy登録患者に対しては治験や医療に関する情報をニュースレター(Remudy通信)として定期的に発行し、さらにホームページでの情報公開活動も積極的に行っている。

2015年12月現在、登録依頼総数はジストロフィンオパチー1477例であり、縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー²⁾や筋強直性ジストロフィーにも対象を広げている。2015年までに複数の情報開示依頼に対する回答、Remudyを用いた治験への患者組み入れ支援を行った実績を有しており、Remudyの有用性はすでに示すことができている。またRemudyの特徴の一つとして国際協調があげられる。RemudyとTREAT-NMDによるデータベースとの間で共通の登録項目を多く設定しておりそれによってグローバルデータベースとしての運用が可能となり、医薬品開発に大きく寄与している³⁾。このような仕組みを用いた実績によって神経筋疾患に限らず、希少疾病の医薬品開発のモデルとしても評価されている。また登録情報を1年に一度更新するようしており、それらのデータを用いることで臨床研究を行うことができ、実際にDMDの治療薬であるプレドニゾロンの長期効果を立証することができてい

る⁴⁾。希少疾病における患者登録の有用性は間違いないところであるが、効率性、正確性、継続性、倫理性などの担保が今後対象疾患を増加させ、継続性を担保し、より医薬品開発に有用なツールとして活用する際の検討課題である。

デュシェンヌ型筋ジストロフィー 診療ガイドライン

1. ガイドライン作成の背景と目的

筋ジストロフィーの代表的疾患であるDMDは男児出生3,000-4,000人に1人の割合で発生し⁵⁾⁶⁾、日本に4,000人程度存在すると推定されている。約50年前より全国27カ所の国立療養所などに筋ジストロフィー専門病棟が設置され、医療の提供が開始された。当初は入院による医療が主体であったが、福祉・教育制度・社会的背景の変化や医学の進歩によって在宅医療が可能となり、医療の中心は入院から在宅へ移行している。DMDは、疾患の進行とともにさまざまな合併症を示すようになる。筋ジストロフィーは根本的な治療法が存在しないが、診断、薬物治療、リハビリテーション、整形外科、呼吸器、循環器、栄養、心理社会的などの多面的な要素に対して多職種が連携し、診断時から継続して適切な医療を提供することで生命予後は大きく改善してきた。これまでに示されてきた筋ジストロフィーの診療に、一般の医師やメディカルスタッフが習熟することはその希少性などの理由から現実的ではなく、その情報に比較的容易にアクセスできる仕組みが必要であるとわれわれは考えている。その方策の一つとして、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドラインを作成するに至った⁷⁾。本ガイドラインは一般の医師がDMDの診療に携わった場合に参考になることを目指して作成した。対象疾患はすべての病期のDMDであるが、遺伝性疾患であることの特徴を踏まえ女性保因者や出生前診断の問題についても取り上げた。

2. ガイドライン作成の過程

本ガイドラインは精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの治験拠点整備、包括的診療ガイドラインの研究」班(以下筋ジストロフィー臨床研究班)と日本神経学会、日本小児神経学会の合同で作成した。費用はすべて筋ジストロフィー臨床研究班がすべて負担した。DMDが抱える問題は多岐にわ

たるため、神経内科医、小児神経科医、リハビリテーション医、循環器内科医、整形外科医、歯科医、遺伝カウンセラー、栄養士など関連する多分野の専門家も参加した。日本筋ジストロフィー協会代表者が編集委員、評価委員の双方に加わることで、患者側の意向が反映できるように配慮した。

本ガイドラインの作成においては Minds の診療ガイドライン作成の手引き2007⁸⁾を基に、GRADE システム⁹⁾も参考にした。臨床疑問 (clinical question: CQ) を編集委員から募集するとともに、筋ジストロフィー臨床研究班ホームページ、日本神経学会、日本小児神経学会のメーリングリストなどを通じて公募し1000近くの CQ が集積され、そのうち56の CQ を選定した。ガイドラインの構成は、①総論、②診断、③告知・遺伝相談・出生前診断、④保因者、⑤検査・機能評価、⑥リハビリ、⑦ステロイド治療、⑧呼吸ケア、⑨在宅人工呼吸療法、⑩災害対策、⑪心筋障害治療、⑫整形外科的治療、⑬麻酔・鎮静、⑭消化管障害、⑮嚥下・栄養・歯科学的問題、⑯発達障害・子育ての16章とした。

網羅的文献検索、一次文献選択、フルテキスト手配、構造化抄録作成など、ガイドライン作成の標準的手法に基づき作成を進めた。DMD のような希少疾病では一般的な手法に基づく文献検索では得られない情報も多く、それを補完するために筋ジストロフィー臨床研究班による約50年間の報告書を必要に応じて参考文献として扱った。採択された文献について研究デザインや内容に応じてエビデンスレベルの評価を行ったが、その際幅広い領域のエビデンスレベル評価が可能なエビデンスレベル分類である Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence を本邦ではじめて採用した。

推奨グレードは、推奨の方向 (行う、行わない) と強さ (強い推奨、弱い推奨) を組み合わせた4段階とした。推奨グレードおよび推奨文は、エビデンスの質や、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、患者・家族の価値観や好み、コストや資源の利用などを総合的に踏まえて討議し、採択は無記名投票での関連委員の80%以上による議決とした。

本文はエラーの予防、整合性の確保のために委員の間で相互にレビューを行う過程を入れ、さらに各執筆者の主観をできるだけ排し統一的な見解を得るために編集委員全員参加によるデルファイ法を用いて決定した。さらに外部評価委員会によるレビューとパブリックコメントを経たうえで最終稿を決定し

た。

3. ガイドライン作成の意義、今後の展開

希少疾病における診療ガイドラインの前例は少なく、われわれが知る限り CQ 方式に基づく DMD のガイドラインとしては世界初のものである。標準的診療の具体的方策は時代に応じて変化させていく必要があるため、本ガイドラインは5年後をめどに改訂を行いたいと考えている。DMD のような緩徐進行性の疾患では、疾患の進行や合併症の発生に対して予防的に対応することが重要である。DMD は希少疾病で、高いエビデンスが存在する CQ は少ないが、本ガイドラインではそのような課題に対してガイドラインの標準的な作成手順を踏み、編集委員の総意をもって、できるだけ客観性のある推奨を出すように努めた。ただしそれらの推奨は絶対的な基準ではなく、想定される利益・不利益について十分な説明と同意により患者の自律的選択で治療法が決定されるべきである。たとえば、本邦では欧米に比しステロイド治療や脊椎矯正術の実施率が低い特徴がある。ステロイド治療や外科的治療は、利益・不利益の説明を受け患者・家族の自律的選択により行われるべきものであるが、適切な時期に十分な説明が行われないと、治療機会の選択が保証されない。本ガイドラインではそれらの課題に対して説明の機会を保証すべきであることを推奨したが、今後の医療変化やエビデンスの蓄積によって、次回の改定時に再検討することになる。

謝辞 患者登録に関して国立精神・神経医療研究センター 木村円先生、中村治雅先生、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドラインに関して国立病院機構刀根山病院 松村剛先生、国立病院機構東埼玉病院 川井充先生ら多くの先生方の寄与するところが大きく、ここに付記する。

〈本論文は第29回日本医学会総会2015 関西 学術講演柱20-4 筋ジストロフィーの長期の医療と教育 で発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M et al. 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. doi : 10. 1186/1750-1172-8-60.
- 2) Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N et al. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2014. 9 : 150. doi : 10. 1186/s13023-014-0150-4.
- 3) Bladen CL, Rafferty K, Straub V et al. The TREAT-NMD Duchenne Muscular Dystrophy Registries: Conception, Design, and Utilization by Industry and Academia. *Hum Mutat* 2013 ; 34 : 1449-57.
- 4) Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H et al. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol* 2013 ; 260 : 3023-9.
- 5) 西村正明, 山田重昭, 西村悟子, 岐阜市学齡児における筋ジストロフィーの疫学調査. *脳と発達* 1997 ; 29 : 411-2.
- 6) Kanamori M. Genetic epidemiology of Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1988 ; 63 : 851-8.
- 7) 「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会編. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014. 東京:南江堂; 2014
- 8) Minds 診療ガイドライン選定部会監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 東京:医学書院; 2007.
- 9) GRADE ワーキンググループ (相原守夫 [ほか] 著). 診療ガイドラインのための GRADE システム. 弘前; 凸版メディア株式会社, 2010.