

神経・筋疾患群についての検討

研究分担者 小牧 宏文（国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究推進部）

研究要旨

平成 28 年度は、小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用い、対象疾患である先天性ミオパチーおよび福山型先天性筋ジストロフィーの疫学情報の解析を行った。

先天性ミオパチーについては、平成 25 年度の全登録例 162 例の解析を行った。年齢は 7.7 ± 5.4 歳、中枢神経系登録項目で精神遅滞の合併が多く、呼吸機能系登録項目で、人工呼吸管理実施例、気管切開例が多く登録されていた。本疾患のうち乳児重症型がより多く登録されていること、予後不良とされている乳児重症型の長期生存例が本邦では多いことを示唆する結果と考えた。これらの症例の長期予後の分析を指定難病と連携して行うことの意義があること、ならびに移行期医療についての検討が必要であると考えた。

福山型先天性筋ジストロフィーについては、平成 18～24 年度の旧小慢事業登録データを対象として解析を行い、家族会や患者登録事業における疫学データとの比較を試みた。平成 19～23 年度の 5 年間に総数 1691 件、506 名の情報が得られた。旧小慢事業においては入力項目が疾患毎に定められておらず、データクリーニングもなされていないため、疫学調査として有効利用出来るデータに限界があった。特に個人識別情報や重要データにおける欠損値は解析を困難にした。一方、患者家族会や患者登録事業と比して 1.5 倍程度の登録数があり、よりバイアスの少ない情報が期待できる。現在、登録情報の個別化や情報入力・管理システムの改善が計画されており、より有効なデータ登録・利用を行うためのシステム構築が課題であった。

平成 29 年度は、小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用い、疫学情報を解析することを目的に結節性硬化症、福山型先天性筋ジストロフィー、先天性ミオパチーの解析を行い、各疾患における課題が明らかになった。これらの症例の長期予後の分析を指定難病と連携して行うことの意義があること、ならびに移行期医療についての検討が必要であると考えた。

===== H28-1 =====

研究協力者：

粟屋 智就(京都大学大学院医学研究科
形態形成機構学 特定助教)
岡崎哲也(鳥取大学 脳神経小児科 助教)

A. 研究目的

<平成 28 年度>

1 先天性ミオパチーに関する検討

先天性ミオパチーは生直後あるいは乳児期早期より、顔面を含む全身の筋緊張低下を主症状と

する遺伝性筋疾患で、多くは非進行性である。しばしば高口蓋、呼吸障害、哺乳障害を認める。骨格筋の病理組織学的特徴から、ネマリンミオパチー、セントラルコア病、マルチミニコア病、ミオチューブラーミオパチー、中心核ミオパチー、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、還元小体ミオパチーなどに分類される。顔面筋を含む全身の筋緊張低下(フロッピーインファント)、高口蓋、呼吸障害、哺乳・嚥下障害、発育・発達の遅れ、関節拘縮、脊柱異常などを示す。

新生児期より強い呼吸障害、哺乳障害を認め、乳児期早期に死亡する乳児重症型、乳児期より筋緊張低下、発育・発達の遅れなどを示すが、歩行を獲得し、非進行性もしくは緩序進行性の経過を示す良性先天型、ならびに成人発症型に分類できる。

先天性ミオパチーは希少疾病であること、病型毎に経過、合併症が異なることなどより長期予後などの疫学情報が非常に少ない。今回小児慢性特定疾患治療研究事業登録データから先天性ミオパチーの疫学情報を得ることを本研究の目的とした。

2 福山型先天性筋ジストロフィーに関する検討

小児神経科医が日常的に携わる希少疾病の診療では、患者への情報提供の基盤となる疾患情報はかなり限られている。小児慢性特定疾患登録管理データ運用事業(以下、小慢)は、目的に「3. 研究の推進」として「登録データの研究への活用、研究成果の患児・国民への還元」と明記されており、国家プロジェクトによる大規模疫学調査として活用が期待される。

<平成 29 年度>

1 結節性硬化症データを用いた小児慢性特定疾患対策登録データの有用性の検討

小児慢性特定疾患対策(小慢)の概要には、「研究の推進ならびに登録データの研究への活用、そして研究成果の患児・国民への還元」が明記さ

れており、ホームページ上でも公開されている。結節性硬化症(TSC)のデータ解析を行い、小慢データの利用可能性を検討する。

2 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた福山型先天性筋ジストロフィーの疫学研究の試み

小児神経科医が日常的に携わる希少疾病の診療では、患者への情報提供の基盤となる疾患情報はかなり限られている。小児慢性特定疾患登録管理データ運用事業(以下、小慢)は、目的に「3. 研究の推進」として「登録データの研究への活用、研究成果の患児・国民への還元」と明記されており、国家プロジェクトによる大規模疫学調査として活用が期待される。

B. 研究方法

<平成 28 年度>

1 先天性ミオパチーに関する検討

日本小児神経学会「小慢・指定難病に関する委員会」の委員会活動の一環として、平成 25 年度の先天性ミオパチーのデータについて解析を行った。データの中で、けいれん発作、自閉傾向、精神遅滞、運動障害、呼吸異常、筋緊張低下、経管栄養、人工呼吸管理、酸素療法、気管切開管理に注目し、解析を行った。

2 福山型先天性筋ジストロフィーに関する検討

日本小児神経学会「小慢・指定難病に関する委員会」の委員会活動の一環として、平成 18~24 年度の旧小慢事業より、10. 神経・筋疾患領域(12 疾患)の粗データの提供を受け、福山型先天性筋ジストロフィーを対象として解析を行い、家族会や患者登録事業における疫学データとの比較を試みた。

<平成 29 年度>

1 結節性硬化症データを用いた小児慢性特定疾患対策登録データの有用性の検討

平成 18 年度から平成 25 年度までの 8 年分の TSC のデータを用いた。エクセル形式のデータを

手動で解析し、「データ登録数の年次推移」、「新規登録時の年齢」、「年齢層による皮膚病変の有無」、「年齢層による発達指数/知能指数」、「年齢層によるけいれん発作の有無」を検討した。

2 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた福山型先天性筋ジストロフィーの疫学研究の試み

日本小児神経学会「小慢・指定難病に関する委員会」の委員会活動の一環として、平成 18～24 年度の旧小慢事業より、10. 神経・筋疾患領域(12 疾患)の粗データの提供を受け、福山型先天性筋ジストロフィーを対照として解析を行い、家族会や患者登録事業における疫学データとの比較を試みた。

C. 研究結果

<平成 28 年度>

1 先天性ミオパチーに関する検討

平成 25 年度の全登録例 162 例の解析を行った。年齢は 7.7 ± 5.4 歳であった。(表 H28-1 参照)

- 1). 中枢神経系登録項目:けいれん発作や自閉傾向は一般の頻度と大きな違いはないと思われたが、精神遅滞の合併が多かった。
- 2). 運動機能系登録項目:運動障害や筋緊張低下は本疾患の特徴でもあり、「あり」が多かったが、一方で運動障害を認めないという例が少数ではあるものの 6 例認められた。
- 3). 呼吸機能系登録項目:人工呼吸管理を実施している症例が 162 例中 105 例と多く、そのうち気管切開を実施している症例が 89 例と非常に多かった。
- 4). 栄養系登録項目:経管栄養を実施している症例が多かった。

2 福山型先天性筋ジストロフィーに関する検討

平成 18～24 年度の全 1907 件の登録情報を入力した。初年度と最終年度はデータが著しく少なかったため、解析から除外した。平成 19～23 年度の 5 年間には 322～354 件/年とほぼ一定数のデータ入力があり、総数 1691 件、506 名の情報が得ら

れた。運動機能、知的障害の合併等について検討した。

<平成 29 年度>

1 結節性硬化症データを用いた小児慢性特定疾患対策登録データの有用性の検討

「データ登録数の年次推移」は毎年平均 49 名(39～61 名)の新規登録者があり、8 年間で全登録者は増加傾向だった。「新規登録時の年齢」は全ての年度で 3 歳以下の新規登録者が最も多かった。平成 25 年度のデータを用いた「年齢層による皮膚病変の有無」、「年齢層による発達指数/知能指数」、「年齢層によるけいれん発作の有無」の解析では、年齢層による明らかな違いは見られなかった。

2 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた福山型先天性筋ジストロフィーの疫学研究の試み

平成 18～24 年度の全 1907 件の登録情報を入力した。初年度と最終年度はデータが著しく少なかったため、解析から除外した。平成 19～23 年度の 5 年間には 322～354 件/年とほぼ一定数のデータ入力があり、総数 1691 件、506 名の情報が得られた。運動機能、知的障害の合併等について検討した。

D. 考察

<平成 28 年度>

1 先天性ミオパチーに関する検討

先天性ミオパチーの病型の中で、セントラルコア病 6 例、ネマリンミオパチー 20 例、先天性筋線維不均等症 3 例が登録されていたが、残りの例では病型の記載がないために、病型における特徴を明らかにすることはできなかった。今後登録事業において改善が必要なところと考えた。

中枢神経系登録項目で精神遅滞の合併が多かったことは、後述するように登録患者は乳児重症型がより多く登録されていることが想定され、乳児重症型では精神遅滞の合併が多いことを示唆する

結果と考えた。

運動機能系登録項目で運動障害を認めないという例が少数ではあるものの6例認められた。これは小児型では筋緊張低下や筋力低下を認めるものの、運動機能に大きな問題を示さない例が存在することを示唆する結果と考えた。

呼吸機能系登録項目で、人工呼吸管理実施例、気管切開例が非常に多く、本疾患では非侵襲的換気療法(NPPV)よりも気管切開管理を行っている症例が多いことを示唆する結果であるが、高率に気管切開管理を実施している症例が多いことは、本疾患のうち乳児重症型がより多く登録されていること、乳児重症型の予後は呼吸管理を実施しない場合には2歳未満であることを考慮すると、長期生存例が本邦では多いことを示唆する結果と考えた。本疾患の呼吸不全は呼吸筋力低下による拘束性換気障害が病態であり酸素療法の実施例が多いことは意外な結果であった。これについての分析が今後必要と考えた。

栄養系登録項目で経管栄養を実施している症例が多かったが、これは呼吸機能系登録項目のところで述べたように、乳児重症型がより多く登録されていることが示唆された。

2 福山型先天性筋ジストロフィーに関する検討

旧小慢事業においては入力項目が疾患毎に定められておらず、データクリーニングもなされていないため、疫学調査として有効利用出来るデータに限界があった。特に個人識別情報や重要データにおける欠損値は解析を困難にした。一方、患者家族会(193家族、200名、2016年12月15日)や患者登録事業(214名、2016年10月31日)と比して1.5倍程度の登録数があり、よりバイアスの少ない情報が期待できる。現在、登録情報の個別化や情報入力・管理システムの改善が計画されており、より有効なデータ登録・利用を行うためのシステム構築が課題である。

<平成29年度>

1 結節性硬化症データを用いた小児慢性特定疾病対策登録データの有用性の検討

TSCは症例により合併する症状、症状の程度などが大きく異なることが知られている。今回の解析で、小慢に登録しているTSC症例は症状が早期に出現している例が多く、TSC症例全体の症状、状態を反映している訳ではないことに注意を要すると考えられた。一方で、早期から医療の介入を要する患者が登録されており、今後TSCの症状に対する効果的な治療が開発された場合には、今回検討した年齢毎の症状の有無や程度が変化すると考えられた。

2 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた福山型先天性筋ジストロフィーの疫学研究の試み

旧小慢事業においては入力項目が疾患毎に定められておらず、データクリーニングもなされていないため、疫学調査として有効利用出来るデータに限界があった。特に個人識別情報や重要データにおける欠損値は解析を困難にした。一方、患者家族会(193家族、200名、2016年12月15日)や患者登録事業(214名、2016年10月31日)と比して1.5倍程度の登録数があり、よりバイアスの少ない情報が期待できる。

E. 結論

<平成28年度>

1 先天性ミオパチーに関する検討

乳児重症型が多く長期に生存していることが示唆されており、これらの症例の長期予後の分析を指定難病と連携して行うことの意義があること、ならびに移行期医療についての検討が必要であると考えた。

2 福山型先天性筋ジストロフィーに関する検討

次年度以降解析を継続し、結果をまとめていく。

<平成29年度>

1 結節性硬化症データを用いた小児慢性特定疾病対策登録データの有用性の検討

小慢データの経時的な検討は、TSC に対する医療の評価に有用な可能性がある。

2 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた福山型先天性筋ジストロフィーの疫学研究の試み

現在、登録情報の個別化や情報入力・管理システムの改善が計画されており、より有効なデータ登録・利用を行うためのシステム構築が課題である。

F. 研究発表

岡崎哲也、栗屋智就、林雅晴、小牧宏文、盛一享徳、掛江直子. 結節性硬化症データを用いた小児慢性特定疾病対策登録データの有用性の検討 . 第60回日本小児神経学会学術集会 . 2018.05.31 千葉

栗屋智就、岡崎哲也、林雅晴、小牧宏文、盛一享徳、掛江直子. 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた稀少疾患の疫学研究の試み ~ 福山型先天性筋ジストロフィーの例 ~ . 第60回日本小児神経学会学術集会. 2017.06.15 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得/実用新案登録/その他

なし/なし/なし

表 H28-1

	けいれ ん発作	自閉傾 向	精神遅 滞	運動障 害	筋緊張 低下	呼吸異 常	人工呼 吸管理	酸素療 法	気管切 開管理	経管栄 養
なし	90	93	48	6	1	15				
あり	10	2	53	99	141	83	105	88	89	100
自由記載	1	1			7	5				
無記入	61	61	61	57	13	59	57	74	73	62