

201324055B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した
患者臨床情報バンクの構築とその創薬等への活用

平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成26(2014)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築と その創薬等への活用	1
奥山 虎之 ((独)国立成育医療研究センター 臨床検査部)	
1. 先天代謝異常症臨床情報バンク:ムコ多糖症における患者登録	8
奥山 虎之 ((独)国立成育医療研究センター 臨床検査部)	
2. ファブリー病と副腎白質ジストロフィーの患者登録に関する研究	14
井田 博幸 (東京慈恵会医科大学 小児科)	
3. 先天代謝異常症臨床情報バンク:尿素サイクル異常症と有機酸血症における患者登録	19
遠藤 文夫 (熊本大学大学院 生命科学研究部 小児科学分野)	
4. 先天代謝異常症臨床情報バンク:クラッペ病、異染性白質ジストロフィー、ニーマンピック病C型、 Glut-I欠損症における患者登録	24
酒井 規夫 (大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学)	
5. ウイルソン病の研究	28
清水 教一 (東邦大学医療センター 大橋病院 小児科)	
6. 先天代謝異常症臨床情報バンク:ゴーシェ病における患者登録研究	31
高柳 正樹 (千葉県こども病院 小児科)	
7. GM1、GM2-ガングリオシドーシスの患者登録と創薬への活用に関する研究	35
難波 栄二 (鳥取大学 生命機能研究支援センター)	
8. ミトコンドリア病における患者登録に関する研究	38
大竹 明 (埼玉医科大学 小児科)	
9. 小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築と その創薬等への活用	41
土田 尚 ((独)国立成育医療研究センター 総合診療部)	
【別紙1】先天代謝異常症患者会フォーラム	44
【別紙2】MC-Bankについて(患者説明資料)	46
疾患登録シート	48
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	82

総合研究報告

小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築と その創薬等への活用

研究代表者 奥山 虎之（独）国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長

研究要旨

本研究事業の目的は、小児希少難病の中でも日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会のネットワークが主体となり登録事業を行う枠組みとなる『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』を構築し、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることである。各疾患の専門医(本研究事業の分担研究者および研究協力者)と患者家族会の代表者が共同で疾患登録シートを作成し、患者に配布、回収を行った。その後、MC-Bank に登録された患者臨床情報に関して各疾患別に集計を行った。

分担研究者

井田 博幸（東京慈恵会医科大学小児科 教授）
遠藤 文夫（熊本大学大学院生命科学研究部小児科 教授）
大竹 明（埼玉医科大学小児科 教授）
酒井 規夫（大阪大学大学院医学系研究科小児科 准教授）
清水 教一（東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授）
高柳 正樹（千葉県こども病院 副院長）
土田 尚（（独）国立成育医療研究センター病院総合診療部 医師）
難波 栄二（鳥取大学生命機能研究支援センター小児科 教授）

A. 研究目的

近年、小児希少難病の治療薬開発が進んでいる。特にライソゾーム病に対する酵素補充療法製剤など、先天代謝異常症に対する治療薬の進歩は著しい。しかし、これまでに日本は新薬の国際共同治験に参加できず、欧米での承認後に、国内臨床開発に着手するため、深刻なドラッグラグ問題が生じていた。

そのような状況で我々は、ムコ多糖症 IV 型酵素製剤の第3相国際共同治験に参加することができた。これは、厚生労働科学研究「治療法が確立した小児希少難病の疫学調査(研究代表者:奥山虎之)」の中で、日本ムコ多糖症親の会が把握しているムコ多糖症 IV 型患者リストをもとに日本人患者の現状を調査したことに端を発している。この調査報告書をもとに、酵素製剤を開発する米国企業と交渉したことにより、国際共同治験参加が可能となった。これは、患者家族会が積極的に臨床情報を収集すること

で、新薬の早期承認などに貢献できる可能性を示している。患者家族会の持つ患者情報がドラッグラグ解消につながったことは極めて意義深いものである。

「日本ムコ多糖症親の会」は、日本先天代謝異常学会関連の患者家族会としては、最も組織力のある団体のひとつであり、会員数も比較的多いが、その他の患者家族会の多くは、会員数も少なく、組織の脆弱な団体でもある。したがって、各患者家族会は相互にネットワークを形成し、統一的な枠組みで患者登録と臨床情報収集を進める必要がある。また、これまでの患者登録・フォローアップ事業はその多くが学会や研究班の活動として医師主導で行われたため、長期間継続できず登録数が少ないという限界があった。

上記を考慮し本研究事業は、日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会のネットワークが主体となり登録事業を行う枠組みとなる『先天代謝異常症臨床情

報バンク(MC-Bank /Inherited Metabolic Disease Clinical Information Bank)』を構築し、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

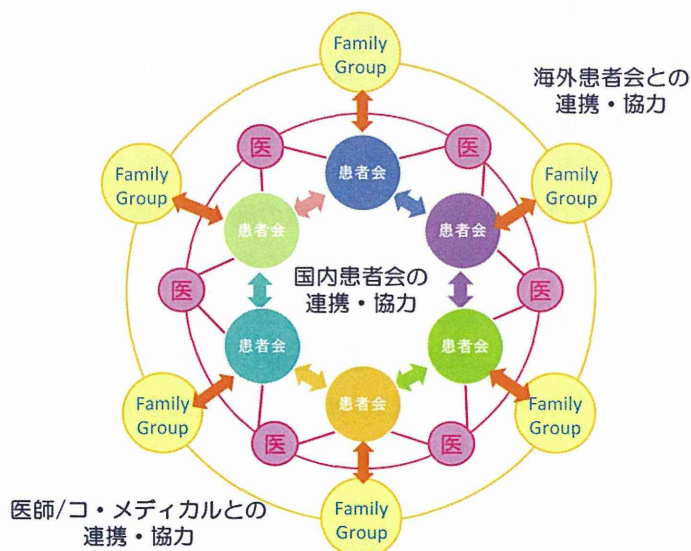
(1) 先天代謝異常症臨床情報バンクの構築

患者から得られた臨床情報を総合的に管理し、新規治療薬や早期診断法に関わる研究に有効活用するため、『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』を構築した。

(2) 先天代謝異常症患者家族会ネットワーク構想 & 国際連携

先天代謝異常症患者の臨床情報登録という共通の目的のため、日本先天代謝異常学会のバックアップのもと、各患者家族会が連携する「先天代謝異常症患者家族会ネットワーク」の構築を試みた。本研究を通じて築いた先天代謝異常症患者家族会のネットワークは、将来的には患者家族会の国際的交流への発展を目指す(図 1)。なお、本研究に協力した患者家族会(計 20 団体)を【表 1】に示す。

【図 1】患者家族会ネットワーク構想 & 国際連携



【表 1】協力患者家族会

(2014 年 3 月、順不同)

患者会名	疾患名
ひだまりたんぽぽ PA-MMAの会	有機酸・脂肪酸代謝異常症
NPO法人ALDの未来を考える会 /A-Future	副腎白質ジストロフィー
KapuaHouse	Gaucher病
日本ゴーシェ病患者及び親の会	Gaucher病
全国ファブリー病患者と家族の会 (別称)ふくろうの会	Fabry病
Fabry NEXT	Fabry病
PKU親の会連絡協議会	フェニルケトン尿症
glut1異常症患者会	glut1欠損症
クラブベ病患者とその家族の会	Krabbe病
日本ムコ多糖症親の会	ムコ多糖症
GM1、GM2-ガングリオシドーシス患者家族の会	GM1-ガングリオシドーシス GM2-ガングリオシドーシス
異染色性白質ジストロフィー患者家族の会	異染色性白質ジストロフィー
全国尿素サイクル異常症患者と家族の会	尿素サイクル異常症
ポンペ病患者会 Pompe House	Pompe病
シトリン血症の会	シトリン欠損症
ニーマンピック病c型患者家族の会	ニーマンピック病c型
小児神経伝達物質病家族会	小児神経伝達物質病
ウィルソン病友の会	Wilson病
認定NPO法人 難病のこども支援全国ネットワーク	難病(その他)
ミトコンドリア病患者・家族の会	ミトコンドリア病

(3) 疾患登録シートの作成と内容

疾患登録シートは専門医(本研究事業の分担研究者及び研究協力者)と患者家族会が共同で作成した。18 疾患を対象に、複数回の研究会議で議論を重ね、医学的、統計的に信頼性の高いデータが得られるよう修正を行った。なお、疾患登録シートは、経年的な変化を観察できるよう定期的に同一患者に配布できるものとした。

(4) 疾患登録シートの配布と回収

完成した疾患登録シートは、本研究事業に協力している各患者家族会から患者(会員)に郵送または直接配布した。疾患登録シートの回収は、直接患者から事務局に郵送で行った(図 3)。

(5) 登録カードの発行

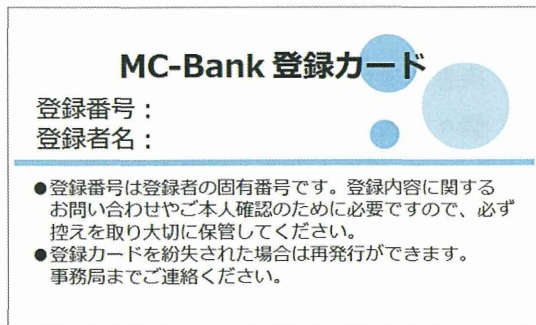
MC-Bank の登録が完了した患者には登録カードを発行した。登録カードに記載されている登録番号は、登録者の固有番号であり、登録内容の確認や

本人確認に用いられる(図 2)。

【図 2】登録カード



(表)



(裏)

(6) 登録情報データの入力と管理

膨大な患者情報を効率よく MC-Bank に登録し、安全に保存、体系的に運用するため、事務局である(独)国立成育医療研究センター内にサーバーを設置し、MC-Bank に特化したデータ入力及び管理ツールを開発した。患者から収集した情報は、

サーバーに入力し、院内セキュリティーにより安全性が確保されている状態で保管、管理した。

(7) 登録情報の研究利用

MC-Bank の登録情報を用い、新しい診断法や治療薬の開発などの研究を行う目的で各専門医、研究者、製薬会社等により登録情報開示の申請がある場合は、本研究事業の分担研究者と研究協力者で構成された委員会の審査後、連結可能匿名化したデータを開示する(図 3)。

(8) 登録患者への情報提供

MC-Bank の登録情報をもとに行われた研究の成果および最新情報は、患者家族が参加できる関連学会、セミナー、先天代謝異常症患者会フォーラム等を通じて患者にフィードバックする。これらの開催に関する情報は、定期的に各患者家族会の代表者及び事務局を通じて公表する。また、MC-Bank に登録された患者の臨床情報は、個人が特定できない形で集計し、専用ホームページで公開する(図 3)。

【図 3】登録の流れ



（倫理面への配慮）

本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。本研究の枠組みと疾患登録シートに関する研究申請を(独)国立成育医療研究センター倫理委員会に提出し、承認を得た(受付番号:619、平成24年11月6日承認)。

C. 研究結果

(1) 「先天代謝異常症患者家族会フォーラム」の開催

MC-Bank のような希少疾患を対象とする登録制度の必要性和現状について広く伝え、登録を促すと同時に、患者への情報提供の場として年に1回「先天代謝異常症患者家族会フォーラム」を開催した。患者家族会、専門医、研究者、企業から約120名が参加し、最新治療情報、患者会の活動と役割について紹介、患者登録制度の重要性和継続運営の必要性、情報提供の方法、患者会同士の交流および協力体制について議論を行った。

【別紙1】

「第1回先天代謝異常症患者家族会フォーラム」

「第2回先天代謝異常症患者家族会フォーラム」

(2) 専用ホームページの作成

MC-Bank 登録事業の周知と登録者への情報提供の手段として専用ホームページ（www.jasmin-mcbank.com）を作成した。MC-Bank 登録方法と内容、研究班組織、協力患者家族会情報、登録に関するQ&Aなどを掲載した。

(3) 疾患登録シートの作成

疾患登録シートは、数回の研究班会議を通じ、専門医(分担研究者、共同研究者)と患者家族会が共同で作成した。

1) 共通項目の策定

先天代謝異常症は、病態の異なる多くの疾患の集合体である。したがって、患者調査票も個々の

疾患の病態・臨床症状、治療法に則して個別に作成する必要がある。しかし、小児希少難病・単一遺伝性疾患としての共通の問題点もある。そこで、疾患登録シートを2本立てとし、はじめに共通項目を検討した。特に、医療上必要な情報だけでなく、患者・家族の日常生活上の問題が明らかになるような質問項目を設定した。

- 共通項目:患者氏名、生年月日、病名、かかりつけ病院、主治医名などの患者情報、生活状況、連絡先

2) 疾患別項目の作成

個々の疾患の特性を考慮した疾患別項目については、家族会代表と専門医(本研究の分担研究者あるいは研究協力者)でチームを作り、登録シートを作成した。

- 疾患別項目:病歴、過去と現在の治療状況

3) 対象疾患

対象疾患は次の18疾患である。Krabbe病と異染性白質ジストロフィーの登録シートは共通制作し、合計17の登録シートが完成した。

- ① ムコ多糖症
- ② Pompe病
- ③ Fabry病
- ④ 副腎白質ジストロフィー
- ⑤ 尿素サイクル異常症
- ⑥ 有機酸血症
- ⑦ Krabbe病
- ⑧ 異染性白質ジストロフィー
- ⑨ Niemann-Pick病C型
- ⑩ glut1欠損症
- ⑪ Wilson病
- ⑫ Gaucher病
- ⑬ フェニルケトン尿症
- ⑭ 小児神経伝達物質病
- ⑮ シトリン欠損症
- ⑯ 脂肪酸代謝異常症
- ⑰ GM1-ガングリオシドーシス

⑬ GM2-ガングリオシドーシス

に登録患者の年齢分布を示す。

【別紙 2】

「MC-Bank について(患者説明資料)」

「疾患登録シート」

(3) 登録データの集計

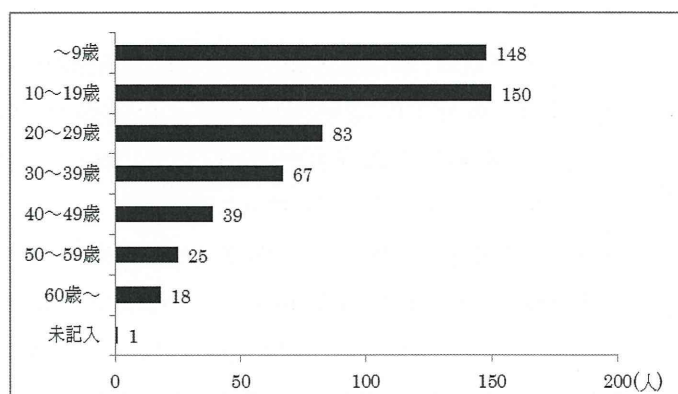
18 疾患の登録シートから得られた患者データについて、各疾患を専門とする研究者が分担し集計を行った。H25年11月から現在まで、登録シートの合計配布数は、1280部、回収数は531部、回収率は41.5%であった。【表2】に各疾患に対する登録数を示す。

【表2】疾患別登録数

疾患名	登録数
ムコ多糖症	85
Pompe 病	21
Fabry 病	49
副腎白質ジストロフィー	16
尿素サイクル異常症	42
有機酸血症	21
Krabbe 病/ 異染性白質ジストロフィー	6
Niemann-Pick 病 C 型	7
glut1 欠損症	17
Wilson 病	123
Gaucher 病	6
フェニルケトン尿症	88
小児神経伝達物質病	3
シトリン欠損症	32
脂肪酸代謝異常症	9
GM1-ガングリオシドーシス	1
GM2-ガングリオシドーシス	5
計	531

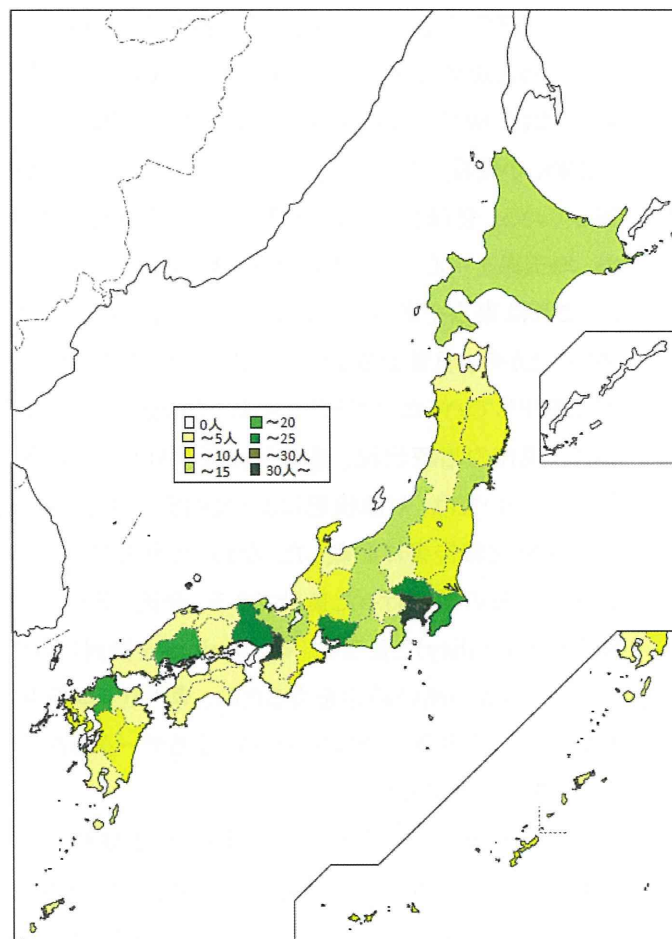
回収した531部のうち、男性患者は293名(55.2%)、女性患者は236名(44.4%)、未記入2名(0.4%)であった。患者の平均年齢は21.7歳である。【図4】

【図4】登録患者の年齢分布



地域分布をみると、東京都、神奈川県、埼玉県を中心とした関東地方と愛知県、大阪府、兵庫県、福岡県、広島県の患者登録が多かった。登録患者の地域分布を【図5】に示す。

【図5】登録患者の地域分布



18 疾患に対する詳細な集計内容は、各分担研究報告書に示す。

D. 考察

本研究事業は、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることを目的とし、患者登録制度である『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』を構築し、18 疾患に対する登録を行った。

現在までの総登録数は 531 件で、回収率は 41.5%である。登録シートの回収は現在も続いているので、回収率はさらに上がると思われる。医師主導で行われた従来の登録システムに比べ、本登録事業の回収率が高いのは、患者家族会が積極的に参加し、登録へのモチベーションを高めたことが主な理由と考えられる。登録患者の男女比は約 6:4 で、男性患者がやや多い傾向にある。先天代謝異常症の多くは常染色体劣性遺伝形式で男女比はほぼ同じであると予想できるが、今回は X 連鎖性劣性遺伝形式(ほとんど男性患者、まれにヘテロ型女性患者がいる)であるムコ多糖症 II 型、Fabry 病、副腎白質ジストロフィー、OTC 欠損症(尿素サイクル異常症)の患者登録が多かった影響であると推測される。登録患者の平均年齢は、21.7 歳で、20 歳未満の小児患者が全体の 56.1%を占め、小児期に多く発症する先天代謝異常症の特徴を表している。登録患者の地域分布では、東京都、神奈川県、埼玉県を中心とした関東地域の登録数が一番多かった。これは東京を拠点として活動している患者家族会が多いことから、患者家族会に加入している患者も関東地域に集中しているためだと思われる。その他の項目(病歴、過去と現在の治療状況、遺伝子検査の有無、生活状況など)については、対象疾患によって内容が異なるので、各分担研究報告書に記載した。なお、今回の集計は、統計学的解析の前に行った集計である。今後、データの信頼性(Reliability)と妥当性(Validation)を検討し、統計学的により質の高い結果を得るため、専門医(本研究事業の分担研究者及び研究協力者)によるデータの洗い直しを実施する予定である。

本研究事業では、希少疾患を対象とする登録制度の必要性和現状について広く伝え、登録を促すと同時に、患者への情報提供の場として年に 1 回「先天代謝異常症患者家族会フォーラム」を開催した。患者家族会、専門医、

研究者、企業から約 120 名が参加し、現状の患者登録制度の運用、最新治療情報、患者家族会の活動と役割について紹介、登録制度の継続運用の必要性、情報提供の方法について議論を行い、患者家族会同士の交流および協力体制を求める認識が高まった。また、MC-Bank 登録事業の周知と登録患者への情報提供の手段として、専用ホームページ(www.jasmin-mcbank.com)を作成した。今後は、先天代謝異常症の最新治療、研究に関する情報や登録事業の進行状況についての情報をアップロードし、積極的に情報を発信していく予定である。

E. 結論

本研究事業は 2 年間であり、先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)が運用できるシステム構築を重点的に行った。

各疾患の専門医と患者家族会が共同で作成した登録シートは、現在も順調に回収を進めている。患者家族会が積極的に参加して登録を行うことにより、登録患者数は先行研究と比べ劇的に増加すると期待される。また、医療サイドだけでなく、患者家族の視点からみた疾患の自然歴や治療の効果と限界が明らかになることにより、患者が本当に求めている医療や福祉の在り方が明らかになるだろう。

MC-Bank のような患者登録や実態調査は、希少疾患の新規治療法を検討する際に必要不可欠な情報となる。本研究事業で確立したような統一的な枠組みで多くの疾患を一括して登録するシステムは、国際的にも例がなく、その学術的・国際的意義は大きい。今後、MC-Bank に登録された疾患情報の収集が進むと、新薬開発などの新たな臨床研究のシーズ(データベース)が利用可能となることが中長期的には期待される。また、本研究事業を通して、複数の患者会が一致協力し事業を展開したことにより、患者会相互の連携や患者会と専門医の連携が密接なものとなった。将来的には、患者家族会の国際交流が発展することにより、欧米の患者家族会が進める研究者への助成制度の日本での導入も可能となり、新規治療法や早期診断法などの研究が推進できると期待される。

F. 健康危険情報

「特になし」

G. 研究発表

1. 論文発表

「各分担研究報告書を参照」

2. 学会発表

「各分担研究報告書を参照」

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

「該当なし」

分 担 研 究 報 告

先天代謝異常症臨床情報バンク:ムコ多糖症における患者登録

研究分担者 奥山 虎之 (独)国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長

研究要旨

本研究事業の目的は、日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会のネットワークが主体となり登録事業を行う『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』を構築し、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることである。本研究では、MC-Bankの構築とその運用を目指し、ムコ多糖症の登録シートを作成し、患者データの登録と集計を行った。

研究協力者

田中 あけみ (大阪市立大学大学院医療研究科発達小児医学 准教授)

古城 真秀子 ((独)国立病院機構岡山医療センター小児科 医師)

徐 朱玟((独)国立成育医療研究センター 臨床研究員)

A. 研究目的

『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』は、患者家族会が主体となり登録を行う自己登録システム(Self-Registration)である。患者や家族みずから登録を行うことで、従来の医師主導の登録事業と比べ、多数の登録が期待できる。また、MC-Bankで用いる疾患登録シートを専門医と患者家族会が協力し作成することにより、患者が本当に求めているニーズがより鮮明になり、患者家族に必要なとされる研究の方向性が明確になると思われる。

本研究では、MC-Bankの構築とその運用を目的にムコ多糖症の登録シートを作成し、実際に患者登録を行った。

B. 研究方法

(1) 登録シートの作成

登録シートは、専門医(本研究事業の分担研究者及び研究協力者)と患者家族会が共同で作成した。複数回の研究会議で議論を重ね、医学的、統計学的に信頼性の高いデータが得られるよう修正を行った。

(2) 登録シートの配布と回収

完成した登録シートは、「日本ムコ多糖症親の会」から各患者(患者会会員)に郵送または直接配布した。登録シートの回収は患者から事務局に郵送してもら

った。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。本研究の枠組みと疾患登録シートに関する研究申請を(独)国立成育医療研究センター倫理委員会に提出し、承認を得た(受付番号:619、平成24年11月6日承認)。

C. 研究結果

(1) 登録シートの作成と修正

登録シートの内容は、大きく共通項目と疾患別項目の2つに分けられる。共通項目は、医療上必要な情報だけでなく、患者・家族の日常生活上の問題が明らかになるような質問項目を設定した。疾患別項目は、疾患の病態、臨床症状、治療法などの個々の疾患の特性を考慮し質問項目を設定した。

- 共通項目:患者氏名、生年月日、病名、かかりつけ病院、主治医名などの患者情報、生活状況、連絡先
- 疾患別項目:病歴、過去と現在の治療状況

【別紙2】ムコ多糖症登録シート

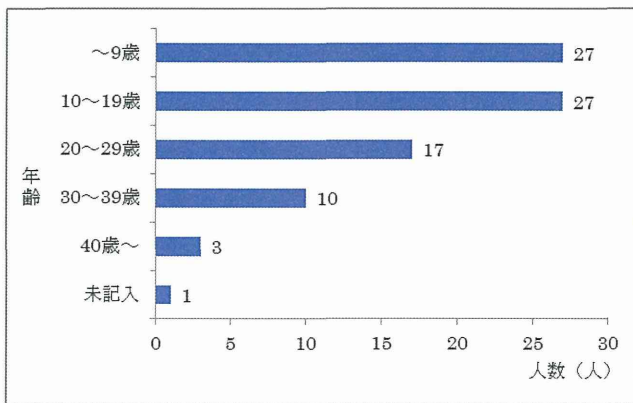
(2) 登録データの集計

登録シートにより得られた患者データについて集計を行った。登録シートは、合計 173 部を配布し、85 部を回収した。回収率は 49.1%である。

① 男女比と年齢分布

回収した 85 部のうち、男性患者は 68 名 (80.0%)、女性患者は 16 名 (18.8%)、未記入 1 名 (1.2%)であった。【図 1】に年齢分布を示す。

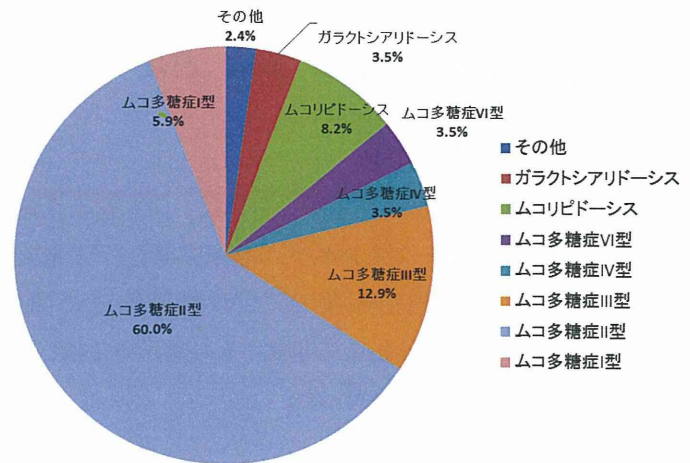
【図 1】年齢分布



② 病型別分布

ムコ多糖症は、I 型、II 型、III 型、IV 型、VI 型、VII 型、IX 型の 7 病型に分類される。本登録事業では、ムコ多糖症の 7 病型の他に、同じライゾーム病であるムコリビドーシス、ガラクトシアリドーシスの登録も行った。ムコ多糖症 I 型は 5 名 (6%)、II 型は 51 名 (60.0%)、III 型は 11 名 (12.9%)、IV 型は 3 名 (3.5%)、VI 型は 3 名 (3.5%)、ムコリビドーシスは 7 名 (8.2%)、ガラクトシアリドーシスは 3 名 (3.5%)、不明が 2 名 (2.4%)であった。今回の集計でムコ多糖症 VII 型、IX 型の登録は無かった。【図 2】に病型別分布を示す。

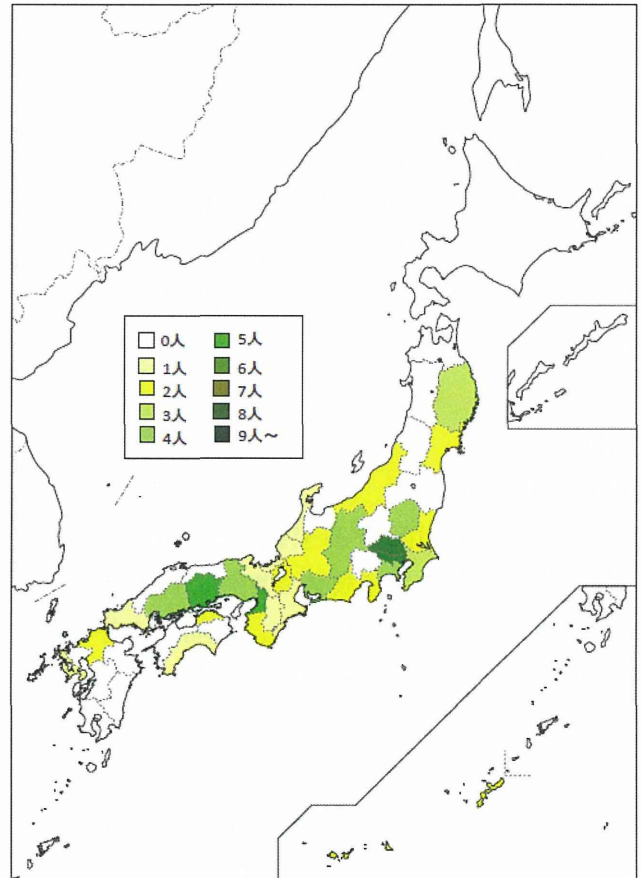
【図 2】病型別分布



③ 地域分布

東京都、千葉県、神奈川県を中心とした関東地方と大阪府、兵庫県を中心とした近畿地方の患者登録が多かった。患者の地域分布を【図 3】に示す。

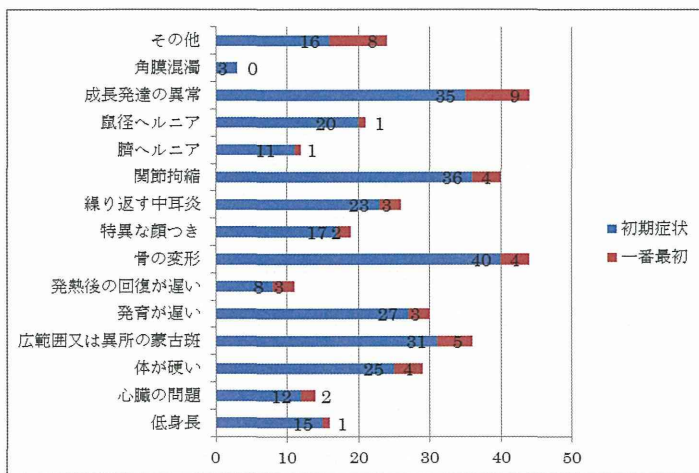
【図 3】地域分布



④ 初期症状（重複選択可能）

患者の初期症状に対する質問に、「成長発達の異常」、「骨の変形」が44人と一番多く、「関節拘縮」、「蒙古斑」、「発育が遅い」、「体が硬い」、「中耳炎」の順に回答があった。その初期症状の中でも、一番最初に現れた症状については、「成育発達の異常」が一番多く、その他の回答では、「他の病気（喘息、風邪）を契機に精査をして」、「毛深い」、「頭が大きい」、「兄弟がムコ多糖症、あるいは疑い」、「睡眠障害」、「呼吸音の異常」などがあった。【図4】にムコ多糖症でみられる初期症状を示す。

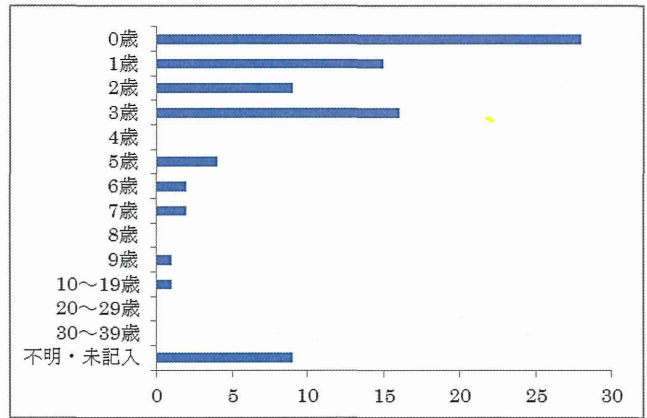
【図4】ムコ多糖症でみられる初期症状



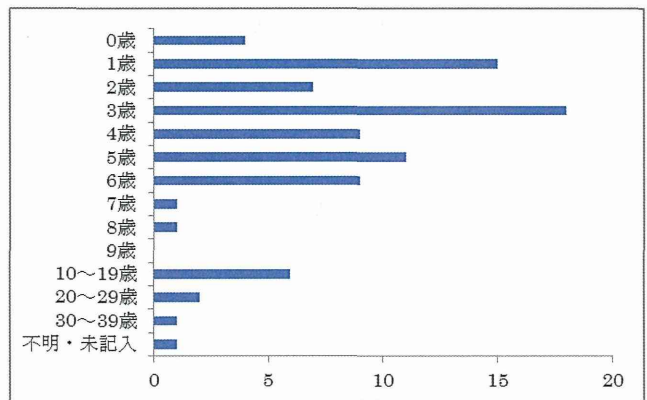
⑤ 初発・診断年齢

上記④の初期症状が現れた年齢（初発年齢）は、0～3歳の回答が一番多く、平均年齢は2歳3ヶ月である。ムコ多糖症の病名がついた年齢（診断年齢）は3～6歳の回答が一番多く、平均年齢は5歳3ヶ月である。【図5】と【図6】に初発年齢と診断年齢を示す。

【図5】初発年齢



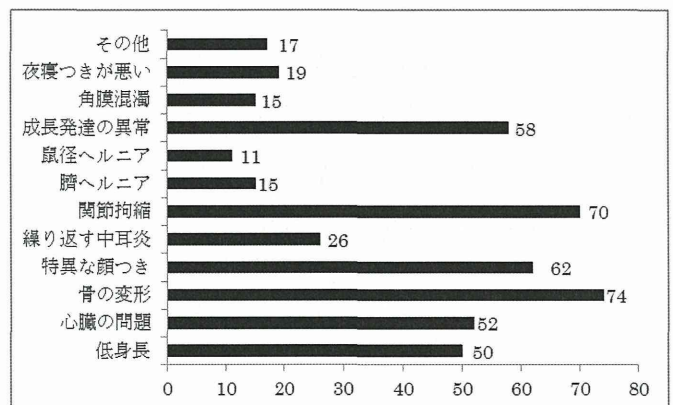
【図6】診断年齢



⑥ 現在の症状（重複選択可能）

今現在の症状については、「骨の変形」、「関節拘縮」、「特異な顔つき」、「心臓の問題」、「低身長」の回答が多かった。【図7】に現在の症状を示す。

【図7】現在の症状

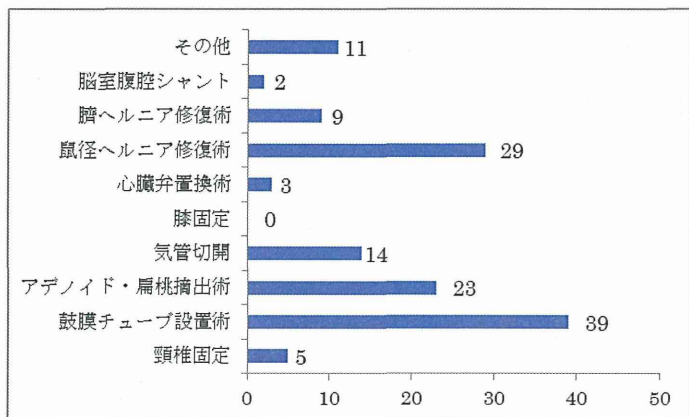


⑦ 治療（重複選択可能）

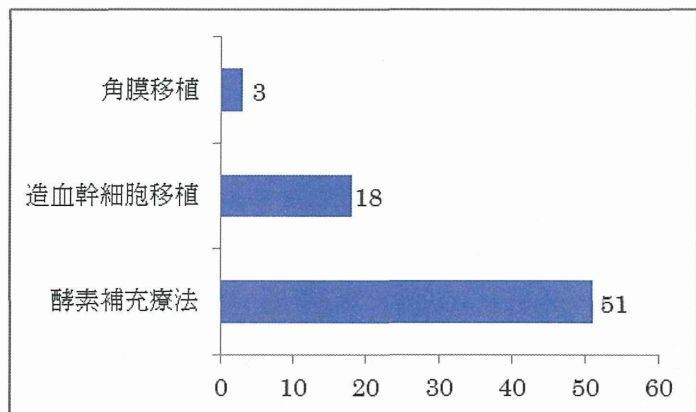
ムコ多糖症は、一部の病型に対し酵素補充療法が可能である。特殊治療では酵素補充療法を受

けていると答えた人が 51 人と一番多かった。今まで受けた手術、特殊治療、その他のケアについて【図 8】～【図 10】に示す。

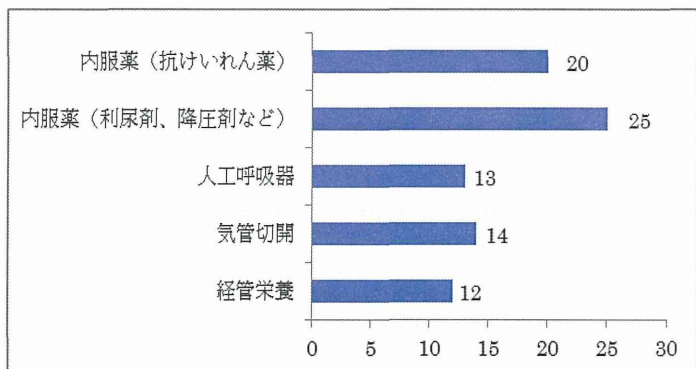
【図 8】治療（手術）



【図 9】治療（特殊治療）



【図 10】治療（その他のケア）

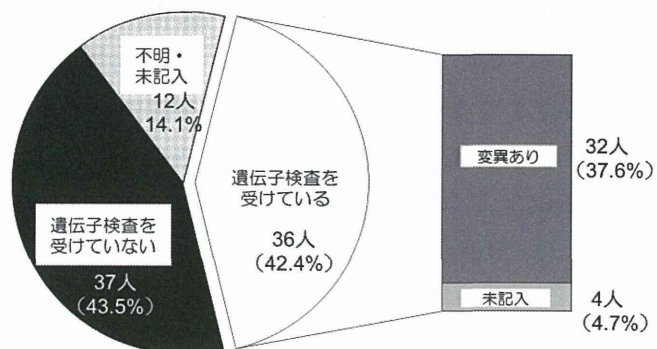


⑧ 遺伝子検査の有無

遺伝子検査を受けている患者は 36 名（42.4%）、受けていない人は 37 人（43.5%）、不明や未記入の人は 12 人（14.1%）であった。遺伝子検査を受

けている人で変異があった人は 32 人（37.6%）、未記入の人は 4 人（4.7%）であった。遺伝子検査の有無について【図 11】に示す。

【図 10】遺伝子検査の有無



D. 考察

ムコ多糖症の登録データについて集計を行った。回収数は 85 例で、回収率は 49.1%である。登録シートの回収は現在も続いているので、今後、回収率はさらに上がると思われる。男女比は 8:2 で男性患者の数が多いことが分かる。ムコ多糖症は II 型(X 連鎖性劣性遺伝形式:ほとんど男性患者、まれにヘテロ型女性患者がいる)を除き、常染色体劣性遺伝形式である。日本では II 型の患者が一番多いため、男性患者の数が多いことが分かる。患者年齢は、20 歳未満の小児患者が全体の 63.5%を占め、小児期に発症するムコ多糖症の特徴を表している。病型別に患者数を見ると、II 型が 51 名(60.0%)で一番多く、そのあと III 型と I 型が続く。これは、1982 年から 2009 年の間に岐阜大学で行われた病型別頻度調査や多くの先行研究とも一致する結果である。初期症状として多くの回答が得られたものは、成長発達の異常、骨の変形、関節拘縮、蒙古斑などであり、特に、成長発達の異常はその中でも一番最初に現れた症状であったことが分かる。初発年齢は平均 2 歳 3 ヶ月で、診断年齢は平均 5 歳 3 ヶ月であり、最初に症状が現れてから診断(病名)がつくまで、約 3 年かかったことが分かる。近年、診断技術の向上と治療法の開発が著しく進んでいる。特に、ムコ多糖症は現在 I 型、II 型および VI 型において、酵素補充療法による治療効果が期待されるため、早期診断と早期治療は非常に重要である。本研究により得られたデータは、ムコ多糖症の初期症状を明らかにするのに有用である。今後、ムコ多糖症における早期診断と早期治療に

役立つと思われる。現在の症状について回答が多かったのは、骨の変形、関節拘縮、特異な顔つき、成長発達の異常、心臓の問題、低身長などが挙げられる。初期症状と比べると特異な顔つき、心臓の問題、低身長、角膜混濁の回答数が著しく増加し、夜寝つきが悪いという回答が新たに加わった。現在受けている治療については、特殊治療の酵素補充療法の回答が一番多く、一部の病型において効果が期待できる造血幹細胞移植を受けている患者もいた。ムコ多糖症の確定診断は、尿中ムコ多糖の分析や酵素活性の測定により行われる。遺伝子検査は、確定診断として必須ではないが、保因者診断や出生前診断には有用である。このような状況を反映するように、遺伝子検査の有無についての回答は、検査を受けている患者と受けていない患者がほぼ同じ割合であった。

E. 結論

先天代謝異常症臨床情報バンク（MC-Bank）のシステムを構築し、患者家族会を中心とした疾患登録シートを作成することにより、患者家族が本当に必要とする内容を含めた登録シートが完成した。H25年11月から登録シートを患者に配布し、現在も順調に回収を進めている。患者家族自らの登録により MC-Bank に集められた患者臨床情報は、近い将来患者家族に役に立つ研究等に活用されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012;107:513-520.
2. Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene *SLCO2A1* and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci.* 2012;68:36-44.
3. Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab.* 2012;107:136-144.
4. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 2012;171:911-919.
5. Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab.* 2011;104:597-602.
6. Oda E, Tanaka T, Migita O, Kosuga M, Fukushi M, Okumiya T, Osawa M, Okuyama T. Newborn Screening for Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab.* 2011;104:560-565.
7. Furukawa Y, Hamaguchi A, Nozaki I, Iizuka T, Sasagawa T, Shima Y, Demura S, Murakami H, Kawahara N, Okuyama T, Iwasa K, Yamada M. Cervical pachymeningeal hypertrophy as the initial and cardinal manifestation of mucopolysaccharidosis type I in monozygotic twins with a novel mutation in the alpha-l-iduronidase gene. *J Neurol Sci.* 2011;15:121-125.
8. Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet.* 2011;56:110-124.
9. Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, Kosaki R, Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y, Moriuchi H. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *nt J Psychiatry Med.* 2011;41:71-89.
10. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T. Japan Elapraser((R)) Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99:18-25.

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

ファブリー病と副腎白質ジストロフィーの患者登録に関する研究

研究分担者 井田 博幸 東京慈恵会医科大学小児科 教授

研究要旨

ファブリー病と副腎白質ジストロフィーについて、初発症状・現状・問題点を明らかにするため、患者さんからのアンケート調査を行う準備として昨年登録シートを作成した。この登録シートを用いて患者家族会を通してアンケート調査を行い、患者データ登録、集計、そして疫学データの解析を行った。

共同研究者

大橋 十也(東京慈恵会医科大学小児科・DNA 研究所)

櫻井 謙 (東京慈恵会医科大学小児科)

A. 研究目的

先天代謝異常症は希少疾患ゆえ、その早期診断はしばしば困難である。また、治療の有効性については全国集計データが少なく明らかでない。本研究ではファブリー病と副腎白質ジストロフィーについて初発症状、治療に対する満足度、社会的現状と改善点などを患者さんに対してアンケート調査を行い、早期発見に重要な症状および治療効果を含めた今後の課題について患者さんの視点から明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

(1) 疾患登録シートの作成

初発症状および現在の症状についてはファブリー病と副腎白質ジストロフィーに認められる症状を専門医(本研究事業の分担研究者及び研究協力者)と患者家族会の方々に、複数回に及ぶ会議で協議を重ね、分かりにくい専門用語を避け、一般の方にも理解できるような表現で記載するように心がけた。治療に関してはファブリー病では酵素補充療法、副腎白質ジストロフィーでは造血幹細胞移植の満足度を調査した。満足していない患者さんにはその理由を記載してもらい治療の問題点を明らかにするよう工夫した。社会的現状については就学、就労、日常生活の3つについて調査した。そして今後の課題を明らかにするために、現在、困っている事を記載してもらうこととした。

(2) 疾患登録のシート配布と回収

ファブリー病は、「全国ファブリー病患者と家族の会、(別称) ふくろうの会」と「Fabry NEXT」の二つの患者会から、副腎白質ジストロフィーは、「NPO 法人 ALDの未来を考える会/ A-Future」より、郵送または直接、会員の患者家族に登録シートを配布した。登録シートの回収は患者から事務局((独)国立成育医療研究センター)に郵送された。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。

C. 研究結果

(1) 登録シートの作成と修正

専門医(本事業の分担研究者および分担協力者)が作成した登録シートをそれぞれの患者家族会と協議を重ね、患者家族会の意見を積極的に採用し作成したファブリー病および副腎白質ジストロフィー登録シートを、それぞれの患者家族会を通して配布し、アンケート調査を行った。

【別紙 2】「ファブリー病登録シート」

「副腎白質ジストロフィー登録シート」

(2) 登録データの集計

登録シートの回収率は、ファブリー病が、約 36.0% で、副腎白質ジストロフィーもほぼ同等の約 35.6% であった（表 1）。

【表 1】

疾患名	配布数	回収数	回収率
ファブリー病	136	49	36.0
副腎白質ジストロフィー	45	16	35.6

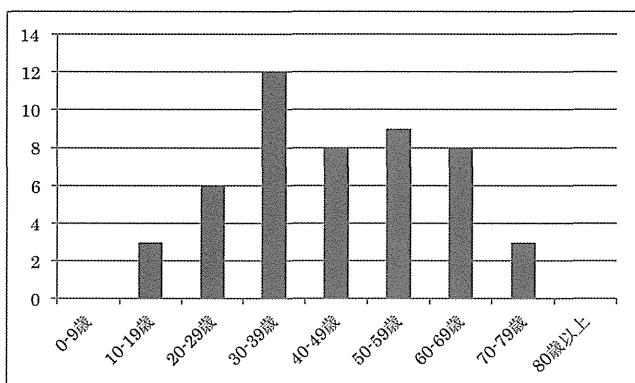
(3) 年齢分布(2014年2月12日現在)

a. ファブリー病

登録シート回答例のファブリー病の平均年齢は 45.2 歳で、最少年齢は 14 歳で、最高年齢は 77 歳だった。

回答者のうち最も人数の多い世代は 30-39 歳の 12 名で、全体の約 24.5% であった。20 歳以上の成人例が約全体の 93% を占めた（図 1）。

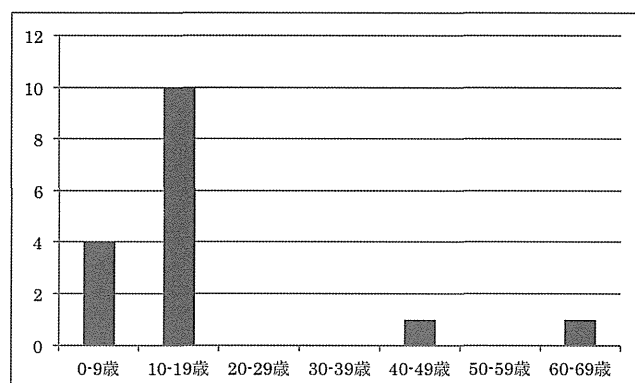
【図 1】ファブリー病 年齢分布



b. 副腎白質ジストロフィー年齢分布

登録シート回答例の副腎白質ジストロフィーの平均年齢は、約 18.3 歳で、最少年齢は 7 歳で、最高年齢は 63 歳だった。20 歳未満の割合は、約 87.5% であり、回答例の病型のほとんどが小児型と考えられた。成人 2 例の病型は成人型と Adrenomyeloneuropathy (AMN) であった（図 2）。

【図 2】副腎白質ジストロフィー 年齢分布



(4) 性別 男女比

a. ファブリー病

男性:28名(57.1%) 女性:21名(42.9%)

b. 副腎白質ジストロフィー

男性:16名(100%) 女性:0名(0%)

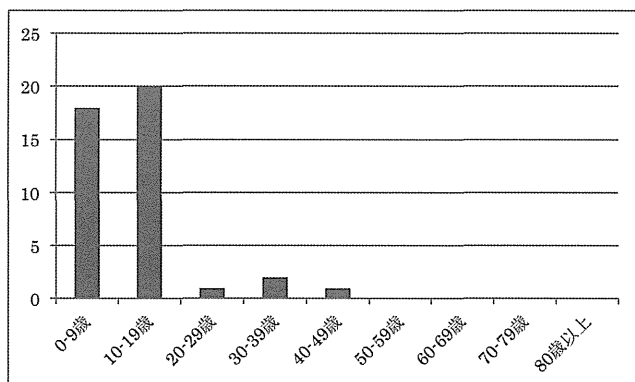
ファブリー病、副腎白質ジストロフィーの両疾患ともに X 染色体劣性遺伝形式を取るが、X 染色体のランダムな不活化などにより、ヘテロ女性も発症することが知られているが、今回の調査では、副腎白質ジストロフィーは全例男性であった。

(5) 初発年齢

a. ファブリー病

有効回答数は 42 で、初発平均年齢は約 11.7 歳、最少初発年齢は 3 歳、最高初発年齢は 43 歳であった。年齢分布を見ると、20 歳未満が約 90.5% を占め、10 歳未満も約 42.9% と若年齢での発症が目立った（図 3）。

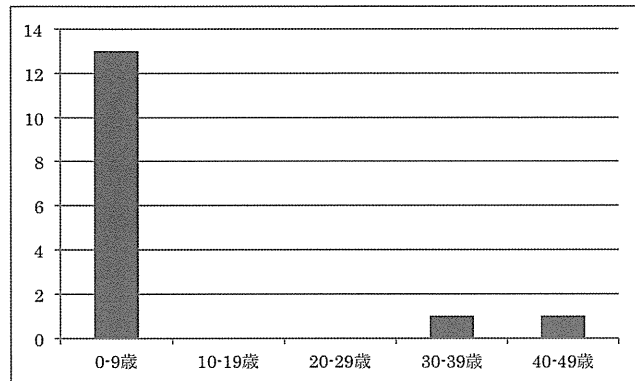
【図 3】ファブリー病 初発年齢分布



b. 副腎白質ジストロフィー

有効回答数は 15、未発症 1 例は除いた。初発平均年齢は約 11.5 歳で、最少初発年齢は 2 歳、最高初発年齢は 41 歳であった。10 歳未満が約 86.7%を占めた(図 4)。未発症の 1 例は同胞(兄)の診断に伴い、遺伝子検査で診断された。

【図 4】副腎白質ジストロフィー 初発年齢分布

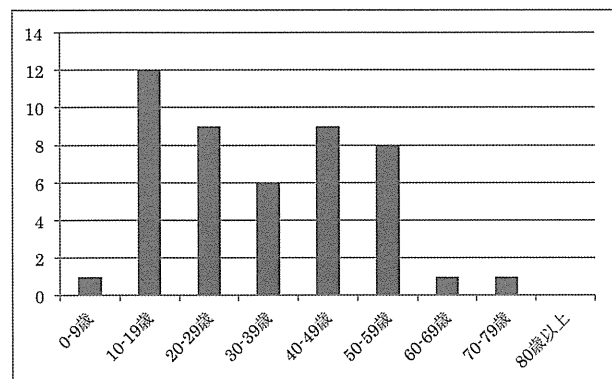


(6) 診断時年齢

a. ファブリー病

有効回答数は 47 で、平均診断時年齢は約 32.8 歳、最少診断時年齢は 5 歳、最高診断時年齢は 66 歳であった。年齢分布で見ると、幅広い年齢層に多く、特に 10 代から 50 代が多かった(図 4)。

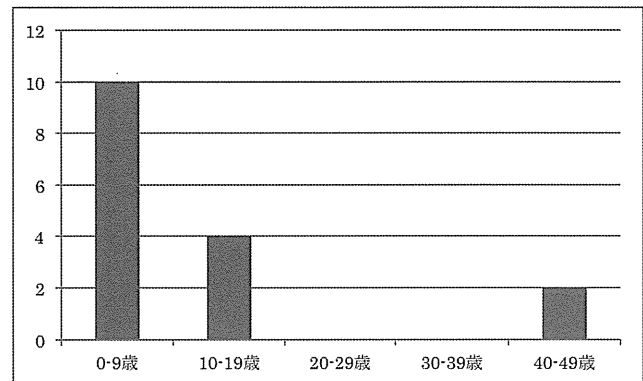
【図 4】ファブリー病 診断時年齢分布



b. 副腎白質ジストロフィー

有効回答数は 16(未発症例を含む)で、平均診断時年齢は約 12.7 歳、最少診断時年齢は 2.5 歳、最高診断時年齢は 45.8 歳であった(図 5)。

【図 5】副腎白質ジストロフィー 診断時年齢分布

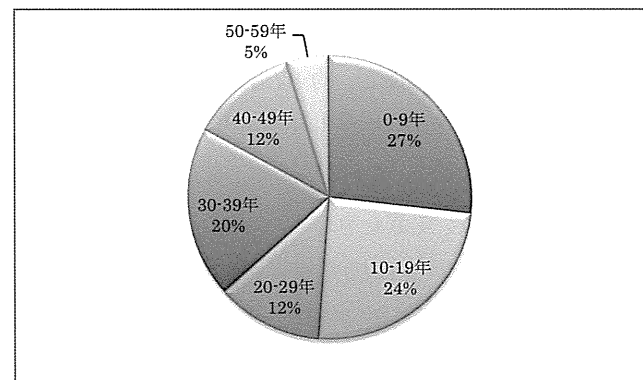


(7) 初発-診断時年齢差

a. ファブリー病

有効回答数は 41 で、平均初発診断時年齢差は約 22.0 年、最低初発診断時年齢差は 0 年、最高初発診断時年齢差は 56 年であった。診断までの期間が、10 年未満でも約 27%と低く、診断時年齢が、10 代から 50 代と幅広く、診断に時間がかかると推察される(図 6)。

【図 6】ファブリー病 初発-診断時年齢差分布



b. 副腎白質ジストロフィー

有効回答数 15(未発症 1 例を除く)で、平均初発診断時年齢差は約 1.7 年、最低初発診断時年齢差は 0 歳、最高初発診断時年齢差は約 10.75 歳であった。1 年未満に診断される例が約 60%だが、進行が早く、症状を認めてから進行する前に治療を行う必要があることを考えると、より早い診断が求められる(図 7)。