

## 患者家族会を介した患者登録制度の構築に関する研究

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

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が主体となり登録事業を行構築し、その運用を開始した。各疾患の専門医（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、各患者に配布、回収を行った。回収の進んでいる疾患について集計を開始した。

### 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、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、先行研究である厚生労働科学研究「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明らかにしたものである。

上記を考慮し本研究事業は、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) 疾患登録シートの作成と内容

疾患登録シートは、専門医と患者家族会が共同で作成した。17 疾患を対象に、作成した。

#### (2) 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、患者家族会から患者家族会会員に郵送または直接配布した。

#### (3) 登録情報データの入力と管理

国立成育医療研究センター内にサーバーを設置し、データ入力及び管理ツールに入力した。

（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) 疾患登録シートの作成

##### 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。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。

- 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 17 疾患である。

ムコ多糖症、Pompe 病、Fabry 病、副腎白質ジストロフィー、尿素サイクル異常症、有機酸血症、Krabbe 病、異染性白質ジストロフィー、Niemann-Pick 病 C 型、glut1 欠損症、Wilson 病、Gaucher 病、フェニルケトン尿症、小児神経伝達物質病、シトリン欠損症、脂肪酸代謝異常症、GM1 ガングリオシドーシス、GM2 ガングリオシドーシス

## (3) 登録データの集計

17 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。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。

## D. 考察

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。今後、データの信頼性(Reliability)と妥当性(Validation)を検討し、統計学的に意味のある解析を行うため、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。

## E. 結論

本研究事業では、患者家族会を介した先天代謝異常症 17 疾患の患者登録制度を構築し、その運用を開始した。

## F. 健康危険情報

「特になし」

## G. 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 SLC02A1 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. Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 39:942-947,2013.
6. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings.Mol Genet Metab. 108: 172-177、2013.
7. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype.Br J Dermatol. doi:10.1111/bjd.12790. 2013 Dec 16.
8. 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之。ボンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用，日本マススクリーニング学会誌、23:51-55,2013 .

#### H. 知的財産権の出願・登録状況