

## 疾患レジストリの構築

研究分担者 竹谷 健 島根大学医学部小児科 教授

### 研究要旨

驚愕病は、遺伝子検査でしか確定診断が困難であるため、症状からは他の疾患や体質と捉えられて確定診断が確定診断に至らない症例も少なくない。また、常染色体優性あるいは常染色体劣性の遺伝形式を取るが、家族内でも症状の程度や治療の反応性が異なっている。さらに、確立した治療法が存在していない。したがって、正確な診断と臨床症状および治療の経過、日常生活への影響などを詳細にfollowする必要がある。しかし、個人情報保護法などの問題点から、継続的かつ個々人の情報を把握した疾患レジストリの登録が困難であった。これらの問題を解決して疾患レジストリを行うために、難病治療の追究を目的として、持続性のある仕組み作りを進め、研究者・医師・患者等、関わりのある全員が参加することへのメリットを提供できる場を構築した難病プラットフォーム（日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業）の疾患レジストリを用いることを検討した。その結果、これまで構築した既存の登録レジストリとは別に新規に難病プラットフォームが作成した疾患レジストリシステム（難病e-Catch）を用いることとした。しかし、継続して難病班が存在することおよびシステムの維持費に係わる費用を確保することが問題点として挙げられた。以上の結果から、難病プラットフォームの疾患レジストリシステム（難病e-Catch）は個人情報保護法の問題点をクリアしてかつ登録する医師あるいは患者が記入しやすいwebシステムを採用しているため、驚愕病を含めた希少難病の臨床像の把握だけでなく、原因の究明や治療法の確立にとっても非常に有用であるが、国レベルでの継続的な支援が不可欠であると思われた。

### A. 研究目的

驚愕病は、生直後から音や接触などの刺激により過剰な驚愕反応を示す疾患で、年齢とともに症状が改善するが、成人期になっても驚愕反応が残存することもある。適切な治療および指導を行わなければ、過度な驚愕反応による呼吸停止や転倒などにより致命的な経過をとることもある。血液検査や画像検査、生理学的検査では特徴的な異常を示さないため、他の疾患や体質として捉えられて、確定診断に至らない症例も少なくない。原因遺伝子である抑制性ニューロンの1つであるグリシン作動性神経伝達系に関与する遺伝子解析が確定診断となるが、常染色体優性あるいは常染色体劣性の遺伝形式を取り、家族内でも症状の程度や治療の反応性が異なっている。したがって、正確な診断と臨床症状および治療の経過、日常生活への影響などを詳細にfollowする必要がある。しかし、個人情報保護法などの問題点から、継続的かつ個々人の情報を把握した疾患レジストリの登録が困難であった。

この問題を解決して疾患レジストリを行うために、難病治療の追究を目的として、持続性のある仕組み作りを進め、研究者・医師・患者等、関わりのある全員が参加することへのメリットを提供

できる場を構築した難病プラットフォーム（日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業）の疾患レジストリを用いることを検討した。

### B. 研究方法

これまで、我々が研究班で行なっていた疾患レジストリの方法、内容をもとに、個人情報保護法の問題をクリアして、かつwebシステムによる疾患レジストリを行うことが可能な難病プラットフォームへの移行を検討するために、難病プラットフォームと個別相談を行った。

### C. 研究結果

2018年11月27日火曜日に、個別相談を行った。難病プラットフォームの概要の説明を受けた後、この疾患における登録レジストリについて相談した。その結果、難病プラットフォームの支援を受ける方向で進めることとなり、標準文書として、研究計画書、同意説明書、オプトアウト、データベース構造定義書、データベース構造定義書ガイドライン、症例報告書、統計解析計画書、帳票テンプレートの例示、研究実施に係わる標準手順書、研究関連文書の版数管理手順書、データマネジメント業務手順書、モニタリング及び監査手順書、

資料・情報の収集に係わるマニュアルを提供して頂く方向で調整することとなった(資料1)。

登録の流れとして、患者あるいは医師から登録するかは、今後の検討課題となった。

また、実際に難病プラットフォームが作成した疾患レジストリを使用する場合の問題点について議論した。

- 小児の時に代諾者から同意取得をしていた場合、患者さんが成人した時に本人から再同意を取得する必要があるか  
→本人から再同意することが望ましい。文書を郵送する等の対応でもよいと思われる。
- 標準データ入力システム(難病e-Catch)で自由記載は可能か?  
→可能である。
- 開業医が中央IRBを利用する場合、倫理審査依頼書(京大書式)の申請者は病院長でよいか?  
→そのとおりである。  
他の班ではプロトコル作成にどれくらいの期間を要しているか?  
→実施体制が決まっていれば、早い班ならば1ヶ月程度で作成されている。
- 難プラが無くなった場合、データはどうなるか?  
→この取り組みが継続されるように働きかけていく。
- 1つの標準データ入力システム(難病e-Catch)に類縁疾患を後から追加することは可能か?  
→追加は可能である。

#### D. 考察

難病プラットフォームの疾患レジストリシステム(難病e-Catch)は個人情報保護法の問題点をクリアしてかつ登録する医師あるいは患者が記入しやすいwebシステムを採用しているため、驚愕病を含めた希少難病の臨床像の把握だけでなく、原因の究明や治療法の確立にとっても非常に有用であると思われた。しかし、難病班が永続的に続かないため、経年的な費用(システム構築以外に、維持費として年間200万円弱)がかかるため、どのように予算を捻出するかを明らかにする必要があ

る。すべての難病班が継続して存在しない可能性があることから関連学会が費用負担を行うことも考えられるが、7,000以上の希少難病が存在することから、国レベルでの継続的な支援が不可欠であると思われた。

#### E. 結論

難病プラットフォームの疾患レジストリシステムに新たに驚愕病の疾患レジストリを行う方向性でまとめたが、継続した難病班の存在と予算の確保が喫緊の課題である。

#### F. 健康危険情報

本研究を実施するにあたり、当該観点からは特に問題となることはない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- \* Saini AG, Taketani T, Sahu JK, Singhi P. Startles, Stiffness, and SLC6A5: Do You Know the Condition? *Pediatr Neurol.* 2018 Apr;81:49-50.

##### 2. 学会発表

(国内)

- \* 竹谷健、柴田直昭、吾郷真子、山本慧、美根潤. 新生児期に驚愕反応と筋硬直を見たら、驚愕病を疑う. 第63回日本新生児成育医学会・学術集会、東京、2018年11月22-24日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 資料1

## 個別相談 議事録

受付番号	28			
日時	2018/11/27 (火)	15:00~16:00	京都アカデミアフォーラム 中会議室	
参加者	研究班	竹谷 健 (タケタニ タケシ) 先生 所属：島根大学医学部小児科		
	持参資料の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	
	難病プラットフォーム (敬称略、五十音順)	小野	古澤	
		要	松田	
		鈴木 (幸)	八木下	
丹澤 ○		山口 (Web)		
		山野		
議事作成	イーピーエス株式会社			
<b>確認項目</b>				
1	難病プラットフォーム支援業務内容の説明			
	<input checked="" type="checkbox"/>	難病プラットフォームとのデータシェアリングと各支援の内容の説明		
	<input checked="" type="checkbox"/>	研究実施計画書・同意説明文書等、標準文書の提供について		
	<input checked="" type="checkbox"/>	標準データ入力システムの提供について		
2	レジストリ研究の状況			
	レジストリは既に存在しているか、新規に構築するのか			
	<input checked="" type="checkbox"/>	新規 → 「議事録 (確認項目：新規研究)」へ		
	<input type="checkbox"/>	既存 → 「議事録 (確認項目：既存研究)」へ		

## 確認項目：新規研究

2	新規の場合			
2.1	構築を想定しているレジストリの概要			
	レジストリ名：	驚愕病の疫学、臨床的特徴、診断および治療指針に関する研究		
	対象疾患数	(1疾患)		
	対象患者総数	(把握している限りでは50名弱)		
	登録予定症例数	( ) 例		
	運用形態	<input type="checkbox"/> 事務局主導におけるヒアリング (Case I) <input checked="" type="checkbox"/> 医師によるヒアリング (Case II) 想定される医師の人数：( ) 名 想定される施設数 (10 ) 施設 事務局 ( <input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ <input type="checkbox"/> 無 ) 有の場合 場所：( 島根大学医学部小児科 )		
	レジストリに登録/管理される内容：下記※から選択			
	登録時	(A, D )		
	フォローアップ調査時	(A )		
		※A:臨床情報/B:生体試料情報/C:バイオレポジトリ情報/D:ゲノム情報/E:その他		
	関連するレジストリの既存データの有無 ( <input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ <input type="checkbox"/> 無 )			
	有の場合の確認事項			
		<input checked="" type="checkbox"/> 難病プラットフォームへのデータシェアリングの希望 ( <input type="checkbox"/> 有 ・ <input type="checkbox"/> 無 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 検討 ) <input type="checkbox"/> 現在使用しているシステム名 ( ) <input type="checkbox"/> シェアされるデータ形式 ( ) <input type="checkbox"/> 患者からの同意取得方法 ( <input checked="" type="checkbox"/> 文書同意 ・ <input checked="" type="checkbox"/> オプトアウト ) <input type="checkbox"/> 上記、オプトアウト採用の場合のオプトアウト雛形提供の要否 ( <input type="checkbox"/> 有 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 無 ) <input type="checkbox"/> その他		
2.2	難病プラットフォームとのデータシェアリングは可能であるか			
		<input checked="" type="checkbox"/> データシェアリング ( <input checked="" type="checkbox"/> 可能 ・ <input type="checkbox"/> 不可能 )		
2.3	研究実施計画内容のヒアリング			
	収集予定の情報 (いずれかを選択)			
		<input checked="" type="checkbox"/> 臨床情報のみ <input type="checkbox"/> 臨床情報 + バイオレポジトリ <input type="checkbox"/> 臨床情報 + バイオレポジトリ + ゲノム情報		
		<input checked="" type="checkbox"/> 国際連携の予定・希望の有無 ( <input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ <input type="checkbox"/> 無 ・ <input type="checkbox"/> 未定 ) (有の場合、その詳細) 患者さんが少なく臨床的・遺伝学的特徴が日本だけでは不十分なので、国際連携を希望します		