

患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究

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

本研究は、新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けて、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-Bank）の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。登録患者数は700名以上、疾患数は40疾患以上であった。登録情報の研究利用は学会報告が3件であった。また、第3回患者会フォーラムを開催し、関連患者会との連携を構築、患者登録を促し登録者へのフィードバックとして情報提供を行った。今後は、さらに登録数を増やす方策と登録情報の研究への利用について検討する。

研究協力者

徐 朱玟（（独）国立成育医療研究センター 臨床検査部）
二階堂 麻莉（（独）国立成育医療研究センター研究所 バイオバンク バイオリソース倫理室）

A. 研究目的

先行研究で確立した先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-bank）は、現在日本先天代謝異常学会の患者登録委員会が運用主体となり継続している。この登録制度は、患者本人あるいは保護者が自ら登録を行う自己登録制度であり、匿名化のプロセスがない実名による登録を前提としている。さらに、患者家族会の全面的な協力を得て登録事業を進めている。

本研究の目的は、新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けて、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-bank）の登録状況と各種研究等への利活用状況を把握し、登録数を増やす方策と登録情報の研究への利用について検討することである。

B. 研究方法

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-bank）の登録状況を疾患別に調査・集計した。また、登録情報を用いた研究を学会や論文発表から検索した。さらに、第3回患者会フォーラムを開催し、MC-Bank登録情報の解析結果を報告した。

C. 研究結果

(1) 先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-bank）の登録状況について

MC-Bankは、2014年10月までに18疾患（郡）に対し687件の登録があった。JaSMInは、2014年10月までに約40疾患に対し713件の登録があった。疾患別登録数を表1、表2に示す。

表1. MC-Bank 疾患別登録数(2014年10月集計)

疾患名(群)	登録数
ファブリー病	54
glut1異常症	20
GM1-ガングリオシドーシス	2
GM2-ガングリオシドーシス	5
ゴーシェ病	29
副腎白質ジストロフィー	29
フェニルケトン尿症	104
ウイルソン病	142
クラッペ病	8
異染性白質ジストロフィー	10
シトリン欠損症	40
尿素サイクル異常症	44
ニーマンピック病C型	9
有機酸血症	43
脂肪酸代謝異常症	15
ボンベ病	26
ムコ多糖症	104
小児神経伝達物質病	3
合計	687

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患政策研究事業)）
分担研究報告書

表2. JaSMIn 疾患別登録数(2014年10月集計)

疾患群	疾患名	登録数
尿素サイクル異常症	アルギニノコハク酸尿症	7
	OTC欠損症	30
	シトルリン血症	11
	シトルリン欠損症	52
	NAGS欠損症	1
	CPS1欠損症	3
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	93
	BH4欠損症	2
	ホモシスチン尿症	6
	メーブルシロップ尿症	6
	OAT欠損症	2
ペルオキシゾーム病	副腎白質ジストロフィー	32
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症	6
	メチルマロン酸血症	26
	プロピオン酸血症	13
	イソ吉草酸血症	2
	L-2ヒドロキシグルタル酸尿症	1
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	1
	3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症	4
脂肪酸代謝異常症	VLCAD	3
	MCAD	2
	CPT欠損症	3
	TFP欠損症/LCHAD	1
ライソゾーム病	ムコ多糖症	76
	ムコリビドーシス	4
	Pompe病	29
	Fabry病	37
	ニーマンピック病C型	8
	Gaucher病	28
	GM1,GM2ガングリオシドーシス	9
	異染性白質ジストロフィー	12
	ガラクトシアリドーシス	1
	クラッペ病	1
糖質代謝異常症	glut-1欠損症	12
	糖尿病(Pompe病以外)	23
金属代謝異常症	Menkes病	5
	Wilson病	75
ミトコンドリア病	Leigh脳症、MELAS、PDHC異常症その他	84
	その他	診断名未確定
合計		713

(2) 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn & MC-bank) の登録情報を用いた研究・報告状況

登録制度の構築と運用、MC-Bank 登録情報の解析結果について、本年度3件の学会発表が実施された。また、JaSMIn 登録患者リストを利用した研究計画が本研究事業の中でも来年度実施される予定である。

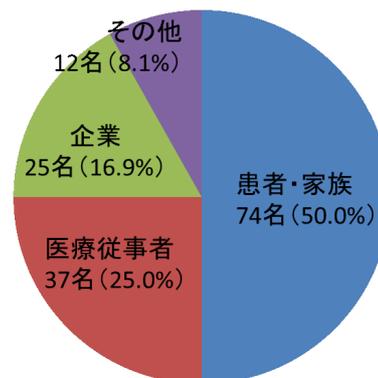
(3) 先天代謝異常症患者会フォーラムの開催

本研究では、希少疾患を対象とする登録制度の必要性と現状について広く伝え、登録を促すと同時に、関連患者会との連携を構築、登録者への情報提供の場として「第3回先天代謝異常症患者会フォーラム」を開催した。

「第3回先天代謝異常症患者会フォーラム」を開催した。

患者家族、専門医、研究者、企業等から148名が参加し、そのうち「患者・患者」が74名(50.0%)と一番多かった(図1)。その他は、スタッフ、ボランティア、所属不明である。

図1. フォーラム参加者数



患者会フォーラムでは、MC-Bank 登録情報の解析結果をポスター形式で発表し、診断、治療といった医学的なトピックのみならず、日常生活、就学・就労、患者会活動など幅広いテーマについて参加者同士で自由に話し合えるラウンドテーブルディスカッションを行った。また、フォーラムの継続と参加者へのフィードバックを目的に、参加者にはアンケートを実施した。全参加者148名のうちアンケート回答者は68名(45.9%)であった。フォーラムで一番興味があった演題としては、「患者登録制度」と「登録制度を利用した新規薬物研究の取り組み」の回答が一番多く、登録とその情報の利用に関する患者家族の関心が非常に高いことが分かる(図2)。次回の患者会フォーラムで取り上げてほしいテーマについては、「最新治療に関する情報」と「研究や治療に関する国内および海外の情報」の回答が一番多く、このような患者のニーズに応えるため、患者会フォーラムは最新の治療や研究に関する情報を直接患者家族に提供できる場として活用できると思われる(図3)。特に、ラウンドテーブルディスカッションについての意見、感想の記載が多く、主な内容を表3に示す。

本フォーラムのポスターを別紙に添付する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患政策研究事業)）
分担研究報告書

図2. 一番興味があった演題(複数選択)

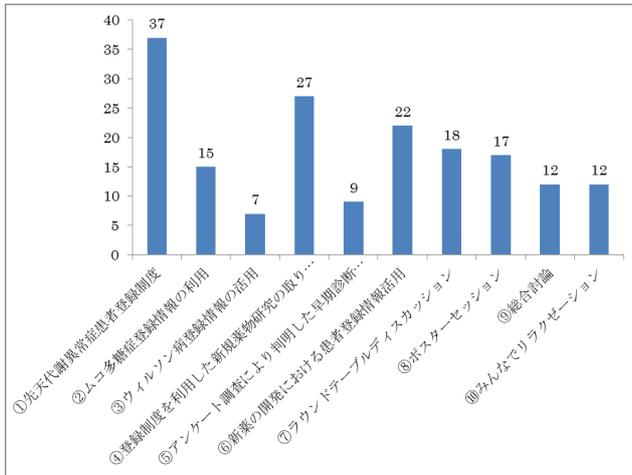
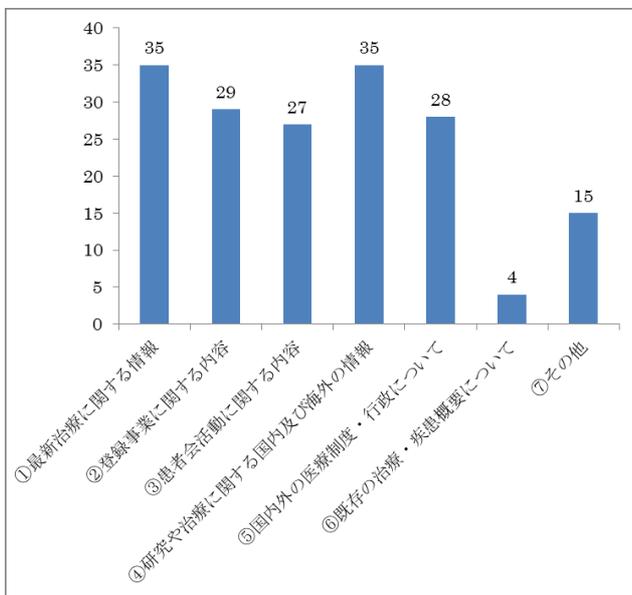


図3. 次回取り上げてほしいテーマ(複数選択)



D. 考察

日本先天代謝異常学会が主導する先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn & MC-bank)は、登録患者数が700名を超えている。短期間でこれだけの登録数を獲得できた背景には、多数の患者会の協力が必要不可欠であった。

また、患者会フォーラムに参加した患者・家族は、患者家族と医療従事者、研究者、企業等の先天代謝異常症に係る者同士が、治療と診療体制の向上を目指し、情報交換とコミュニケーションの場として、このような機会を多く望んでいた。一生病気と付き合いがなければならぬ患者の生涯にわたるフォローアップ体制を作るためには、患者と医療側でより強い協力関係が必要であり、患

表3. ラウンドテーブルディスカッションについての意見・感想(抜粋)

患者・家族
<ul style="list-style-type: none"> • 日頃悩んでいた事が少し解消できた。一步勇気を持って行動してみようと思えるような助言をもらえた。 • 指定テーブル制はユニークな取組みであったと思います。どこでだれと話してよいかわからない人も多いため、よい出会いの場になります。 • 同じ食事療法でもいろいろな制限や苦労があるんだと思いました。他の病気への知識がある親御さんもいて驚きました。別の病気の知識を得ることで、自分の子供のためにもなると感じました。 • 医師側、薬品会社側、他の難病の会の方のお話が聞けて情報が広がりました。 • 患者家族が困っていること、不便なこと、要望(製薬会社へ)等、たくさん話せました。このような場がないと、意見を言うこともなく、情報もはいつてこないの、とても有意義な場となりました。 • 情報開示、交換は出来るが、もう一歩先に進んでいけないのがもどかしい。けれど、何かきっかけとなることは良い場であったと思う。
医療者
<ul style="list-style-type: none"> • 様々な立場の方とお話が出来るととても有意義な時間でした。 • 小慢と難病の登録システムの統一をぜひ実現してほしい。
企業
<ul style="list-style-type: none"> • PKU患者のお母さんとお話する事が出来、ご家族は非常に多くの知識を持ち(自ら勉強し)新しい情報を必要としている事がわかりました。今後も高い使命感を持ち、従事しようとあらためて思いました。 • 患者さんと直接話す機会がありました。ありがとうございました。企業は自社が関連する疾患以外の患者会に対してどのようなあるべきか、考え始めるきっかけとなりました。

者会と共同で行った本登録制度(JaSMIn & MC-bank)は、非常に重要な役割を担っている。

さらに、本登録制度(JaSMIn & MC-bank)は、患者あるいはその保護者が、個人を特定できる情報と疾患の臨床情報をとともに登録するシステムである。登録の際に、氏名・住所などの個人を特定できる情報が、患者登録委員会の委員に共有されることについての同意を患者あるいはその保護者から得ているため、研究者は、先天代謝異常症患者を対象とした調査研究などを効率よく行うことができる。今後は、登録数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討する必要がある。

E. 結論

本研究により先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn & MC-bank) の研究利用における重要性和有用性を示唆する結果が得られた。今後は、登録数をより増やし登録情報を研究等へ有効に活用する方策を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

「特になし」

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) The complete type of pachydermoperiostosis: A novel nonsense mutation p.E141* of the *SLCO2A1* gene. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Kosaki K, Ogo A, Yamada T, Miyasaka M, Matsuoka K, Hirakiyama A, Okuyama T, Matsuda M, Nakabayashi K, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. *J Dermatol Sci*. 2014;75:193-195.
 - 2) CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. *Mol Genet Metab*. 2014;112:154-159.
 - 3) The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S. *Genet Med*. 2014;16:159-165.
 - 4) The novel *SLCO2A1* heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. 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. *Br J Dermatol*. 2014;170:1187-1189.
 - 5) Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy Y, Fietz M, Fu A, Jin D, Kim OH, Kosuga M, Kwun Y, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Nov 30;9(1):192.
- 1) 奥山虎之他。教育セミナー「治療可能なライソゾーム病の診断ポイント」第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014 年 4 月 11 日
 - 2) 中島英規、前田堂子、鈴木恵美子、渡辺倫子、小須賀基通、奥山虎之、重松陽介、原田正平。二次検査応用に向けた LC-MS による疾患マーカー分子分離分析系確立。第 41 回日本マススクリーニング学会。広島、2014.8.23
 - 3) Kosuga M, Kumagai T, Tajika M, Miwa Y, Fujimaki K, Uemura S, Fukuda T, Sugie H, Okuyama T, Umeda Y. Effects of pre-symptomatic initiation of enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease : Comparison in two siblings. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Innsbruck, Austria. 2014.9.4
 - 4) Kosuga M, Tajika M, Miwa Y, Fujimaki K, Matsuoka T, Soga K, Uemura S, Fukuda T, Sugie H, Umeda Y, Okuyama T. Effects of pre-symptomatic initiation of enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. American Society of Human Genetics 64th Annual Meeting. San Diego, USA. 2014.10.19
 - 5) 徐ジュヒョン、二階堂麻莉、小須賀基通、古城真秀子、田中あけみ、奥山虎之。先天代謝異常症臨床情報バンク [MC-Bank]: ムコ多糖症における患者登録。第 56 回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.13
 - 6) 徐ジュヒョン、二階堂麻莉、奥山虎之。先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn & MC-bank』の構築の運用。第 56 回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.15
 - 7) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐ジュヒョン、奥山虎之、青木継稔。MC-Bank 登録患者からみた日本人 Wilson 病患者の実態に関する検討。第 56 回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.15
 - 8) 中島英規、原田正平、石毛信之、穴澤昭、小須賀基通、藤本純一郎、山口清次、重松陽介、奥山虎之。新生児マススクリーニングにおける LC-MS による二次検査法開発。第 56 回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.14
 - 9) 熊谷淳之、奥山虎之、小須賀基通、藤直子、五十嵐仁美、開山麻美、二階堂麻莉。日本人ムコ多糖症 II 型患者 81 家系の遺伝子変異と表現型の相関について。第 56 回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.14
 - 10) 新井修平、小須賀基通、藤直子、奥山虎之、中島公子、田中健佑、石井陽一郎、池田健太郎、下山伸哉、小林富男。ポンペ病の酵素診断におけるピットフォール -α グルコシダーゼ活性値の解釈について。第 56 回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.14
 - 11) 小須賀基通、熊谷淳之、田鹿牧子、三輪善之、藤巻考一郎、上村茂、福田冬季子、杉江秀夫、奥山虎之、梅田陽。乳児型ポンペ病に対する酵素補充療法—早期治療の重要性。第 56 回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.14
 - 12) 田中あけみ、濱崎孝史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基通、加藤剛二、小林良二、加藤俊一。ムコ多糖症 II 型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果と IDS 遺伝子変異について。第 56 回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.15

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患政策研究事業)）
分担研究報告書

- 13) 小須賀基通、田鹿牧子、三輪善之、藤巻考一郎、松岡孝、曾我恭司、上村茂、福田冬季子、杉江秀夫、奥山虎之、梅田陽. 乳児型ポンペ病に対する酵素補充療法の効果(姉妹例における検討). 第59回日本人類遺伝学会. 東京、2014.11.21
- 14) 田中あけみ、濱崎孝史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基通、新理子、加藤剛二、小林良二、澤田智、鈴木康之、石毛美香、麦島秀雄、矢部普正、加藤俊一. ムコ多糖症 II 型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS 遺伝子変異について. 第59回日本人類遺伝学会. 東京、2014.11.22

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

「該当なし」