

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 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) 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。登録患者数は約 1100 名、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 4 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 (国立成育医療研究センター 臨床検査部)
二階堂 麻莉 (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) 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) 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 4 回患者会フォーラムを開催し、現在の患者登録状況について報告した。

(倫理面への配慮) 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は、国立成育医療研究センターの倫理委員

会の承認を受けている(受付番号 569、平成 24 年 5 月 21 日付け)。

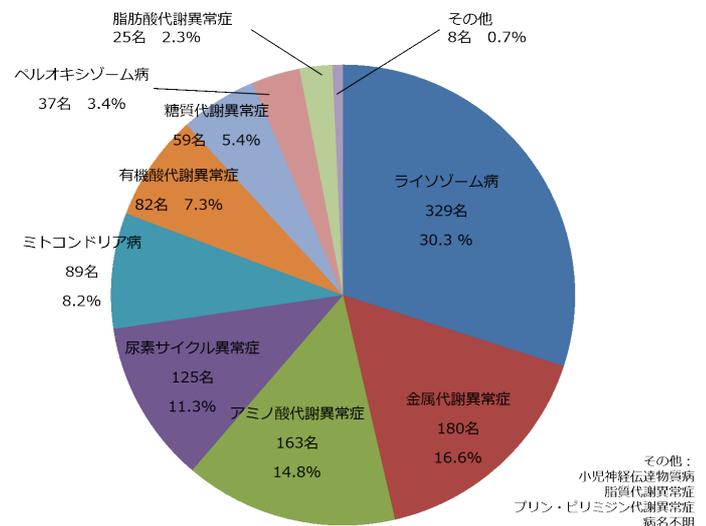
C. 研究結果

(1) 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の登録状況について

患者登録数

JaSMIn は、2015 年 10 月までに約 40 疾患に対し 1097 件の登録があった。図 1 に疾患郡別分布を、表 1 に疾患別登録数を示す。

図 1. JaSMIn の疾患郡別分布 (2015 年 10 月集計)



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1. JaSMInの疾患別登録数(2015年10月集計)

疾患群	疾患名	登録数
尿素サイクル異常症	シトルリン血症	9
	シリン欠損症	70
	アルギニノコハク酸尿症	7
	OTC 欠損症	34
	CPSI 欠損症	4
	その他の尿素サイクル異常症	1
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	138
	BH4 欠損症	2
	ホモシスチン尿症	9
	メーブルシロップ尿症	9
	その他のアミノ酸代謝異常症	4
ペルオキシゾーム病	副腎白質ジストロフィー	37
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症	10
	メチルマロン酸血症	33
	プロピオン酸血症	25
	イソ吉草酸血症	3
	その他の有機酸代謝異常症	12
	脂肪酸代謝異常症	VLCAD ¹
MCAD ²		7
CPTI, II 欠損症		6
その他の脂肪酸代謝異常症		6
ライソゾーム病	ムコ多糖症	122
	ムコリピドーシス	8
	ポンペ病	32
	ファブリー病	65
	ニーマンピック病C型	13
	ゴーシェ病	44
	GM1-ガングリオシドーシス	13
	GM2-ガングリオシドーシス	
	異染性白質ジストロフィー	18
	クラッペ病	9
	その他のライソゾーム病	5
糖質代謝異常症	GULT-1 欠損症	26
	糖原病(ポンペ病以外)	30
	その他の糖質代謝異常症	3
脂質代謝異常症	無ベータリポ蛋白血症	1
金属代謝異常症	メンケス病	6
	ウイルソン病	174
ミトコンドリア病	Leigh脳症、MELAS、PDHC異常症の他	89
小児神経伝達物質病	小児神経伝達物質病	4
プリン・ピリミジン代謝異常症	HPRT 欠損症など	1
その他	診断名不明	2
合計		1097

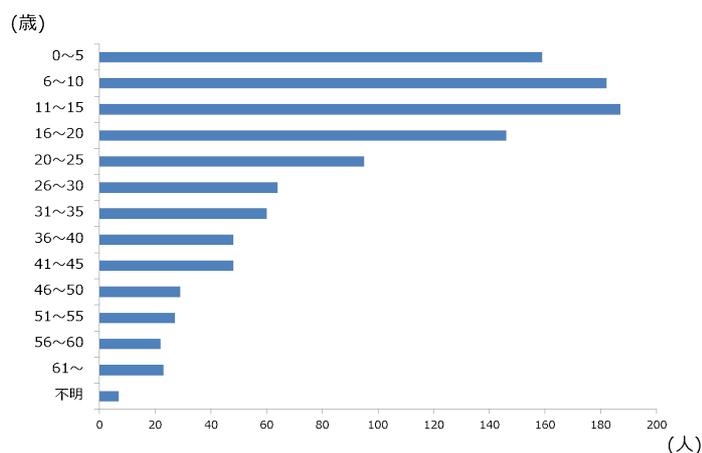
1 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

2 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

性別・年齢分布

総登録数 1095 名のうち、男性患者は 623 名(56.8%)、女性患者は 473 名(43.1%)、不明 1 名(0.1%)であった。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。登録患者の平均年齢は、20.7 歳で、20 歳以下の患者が全体の 60.3%と約 6 割を占めている(図 2)。

図 2. 年齢分布



地域分布

日本の 47 都道府県、すべての地域から登録があり、その中でも、東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県を中心とした関東地域、愛知県、大阪府を中心とした中部・近畿地方の登録が多かった(図 3)。

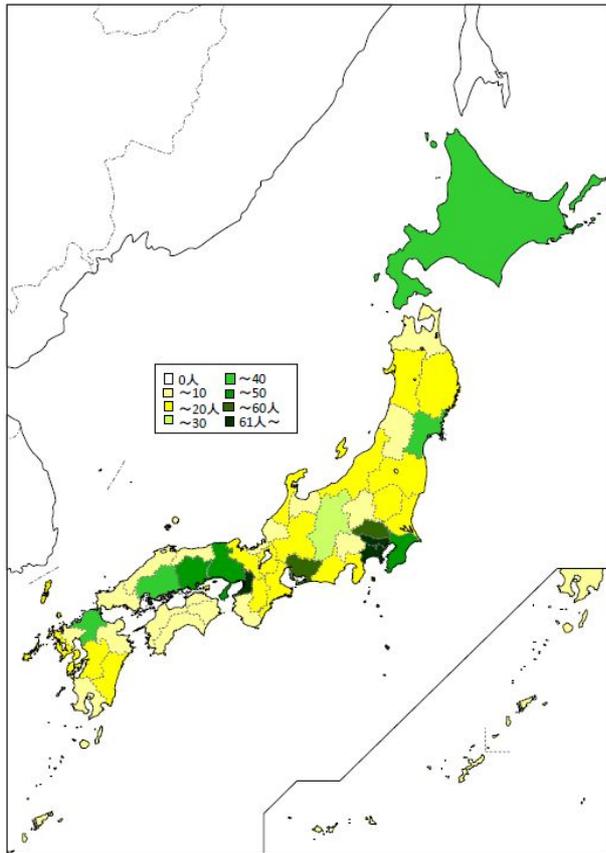
(2) 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の登録情報をういた研究・報告状況

登録制度の構築と運用、登録情報の解析結果について、本年度 5 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 2016 年 2 月の時点で計 4 件あり、そのうち 3 件はすでに開始されている。

(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 4 回先天代謝異常症患者会フォーラム(以下、患者会フォーラム)」を開催した。

図 3. 地域分布

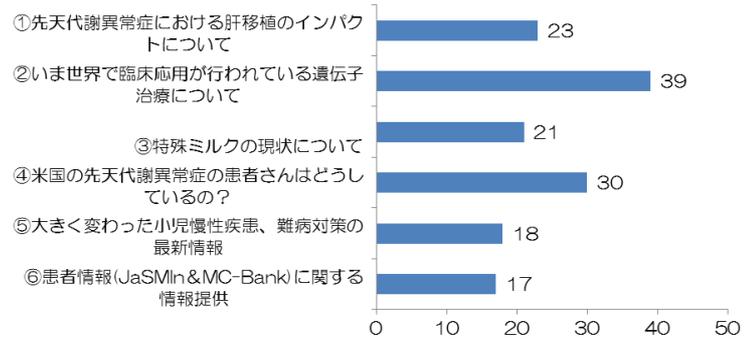


患者家族、医療従事者（専門医、研究者等）、企業等から約 96 名が参加し、そのうち「患者・患者」が 45 名（46.8%）と一番多く、14 の患者家族会団体、13 の医療機関、13 の企業から参加があった。

第 4 回患者会フォーラムでは、先天代謝異常症における肝移植、遺伝子治療、特殊ミルクといった現在の治療法や小児慢性特定疾患及び難病対策に関する最新情報を専門家により情報提供した。また、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の現在の登録状況と登録情報の研究への活用法について報告し、患者家族会との連携の必要性和登録制度の重要性について再確認した。なお、今回のフォーラムでは、アメリカマウントサイナイ病院の日本人専門医とインターネット回線を利用してリアルタイムで講演を行い、アメリカの先天代謝異常症患者に対する医療体制等について情報共有を行った。さらに、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、アンケートを実施した。全参加者 96 名のうちアンケート回答者は 52 名（54.2%）であった。フォーラムで一番興味があった演題として、最も多く選択さ

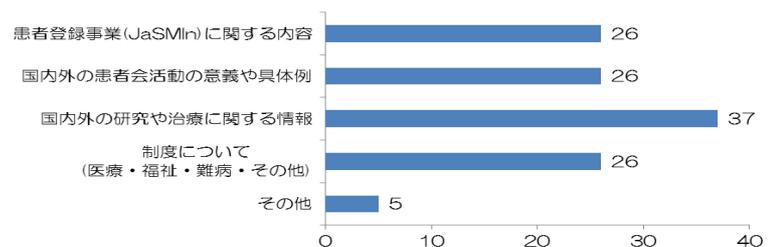
れた演題は「いま世界で臨床応用が行われている遺伝子治療について」（75.0%）と「米国の代謝異常症の患者さんはどうしているの？」（57.7%）であった（図 4）。

図 4. 一番興味があった演題（複数選択）



次回取り上げてほしいテーマとして最も多く選択されたテーマは、「国内外の研究や治療に関する情報」（71.2%）であった。その他としては、「代謝以外の分野との連携」、「患者さんのお話（生きていく上で困ること、生活、成長など）」、「メディアの有効活用（普及のための認知度向上、誤解の解消など）」が挙げられた（図 5）。

図 5. 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の患者登録委員会が主体として運用する先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）は、登録患者数が 1000 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、患者会と共同で行った本登録制度 (JaSMIn) は、非常に重要な役割を担っている。

さらに、本登録制度 (JaSMIn) 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) 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) Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr Int*. 2016 Feb 10. [Epub ahead of print]
- 2) Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol*. 2015; 6: 297-310.
- 3) Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet*

Metab. 2015; 115: 41-47.

- 4) Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, Okuyama T, Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M. Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol*. 2015 Dec;161(2):391-3.
- 5) Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, Okuyama T, Shiohama A, Sasaki T, Kudoh J, Amagai M, Ishiko A. Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. *J Dermatol*. 2015 Jul;42(7):710-4.
- 6) 奥山虎之、ゴーシェ病の酵素補充療法、BRAIN and NERVE 神経研究の進歩(特集:酵素補充療法). 2015. 67 巻 9 号、1109-1113.

2. 学会発表

- 1) 小須賀基通、熊谷淳之、藤直子、開山麻美、五十嵐仁美、二階堂麻莉、三浦愛、高林奈穂子、真嶋隆一、奥山虎之、ムコ多糖症 II 型日本人 81 家系の遺伝子変異と表現型との相関について. 日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.17
- 2) 徐朱玟、二階堂麻莉、小須賀基通、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、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.15
- 3) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明、先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn & MC-Bank) の構築と運用、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.15
- 4) 佐々木愛子、和田誠司、小澤克典、杉林里佳、藤村千鶴子、西山深雪、李紅蓮、右田王介、福原康之、小須賀基通、小崎里華、奥山虎之、佐合治彦. 当センターにおける遺伝性疾患の出生前遺伝子学的検査. 日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.16
- 5) 奥山虎之. ライソゾーム病の中枢神経症状に対する酵素補充療法の開発. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会 (併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 6) 熊谷淳之、奥山虎之、小須賀基通、開山麻美、久保田雅也、内田猛、福田晃也、笹原群生、乾あやの、成田綾. 新生児ヘモクロマトーシスの診断で肝移植に Niemann-Pick 病 C 型と診断された 1 例. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会 (併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 7) 真嶋隆一、田中美砂、坂井英里、中島英規、熊谷淳之、小須賀基通、奥山虎之. 極長鎖脂肪酸を指標とした副腎白質ジストロフィーのスクリーニング法の開発. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会 (併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 8) 小須賀基通、熊谷淳之、木田和宏、矢部普正、奥山虎之. 早期の造血細胞移植により予後良好なムコ多糖症 I 型の症例. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会 (併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 9) 奥山虎之、小須賀基通、徐朱玟、こうあら、じんどん

きゅう・ムコ多糖症 II 型に対する脳内酵素補充療法
臨床試験に向けた新たなバイオマーカーの創出 .
第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13
回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、
2015.11.12

- 10) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明 . 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn』の現状と展望 . 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 11) 二階堂麻莉、徐朱玟、小須賀基通、奥山虎之. Pompe 病患者家族からみた Pompe 病の実態 . 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 12) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐朱玟、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank 登録患者からみた本邦における Wilson 病治療の実態に関する検討 . 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 13) 藤直子、小須賀基通、開山麻美、五十嵐仁美、高林奈穂子、三浦愛、奥山虎之. Pompe 病 29 症例の遺伝子解析結果について . 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.13
- 14) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐朱玟、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank 登録患者からみた神経症状を呈する Wilson 病症例の現状に関する検討 . 第 57 回日本小児神経学会学術集会、大阪、2015.05.28

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

「該当なし」