

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究

分担研究者： 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、患者会との連携及び先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。本年度は、JaSMIn登録患者の情報を分析し、移行期及び成人期の診療体制の在り方について検討を行った。

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

先天代謝異常症患者登録制度（Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases / 以下 JaSMIn）は、患者本人あるいは保護者が自ら登録を行う“Self-Registration（自己登録システム）”を基本とした総合的・継続的・実効性のある患者登録制度である。また、JaSMIn は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、患者会との連携及び JaSMIn の運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。本年度は、JaSMIn 登録患者の情報を分析し、移行期及び成人期の診療体制の在り方について検討を行った。

B．研究方法

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の登録状況について疾患（群）別に集計した。また、全登録患者の年齢分布と登録数の多い主要疾患（群）16グループの年齢分布について解析

を行った。

（倫理面への配慮）

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) JaSMInの登録状況について

JaSMInは、2017年1月末までに約50疾患（群）に対し1251名の登録があった。図1に疾患（群）別分布を、表1に疾患（群）別患者登録数を示す。

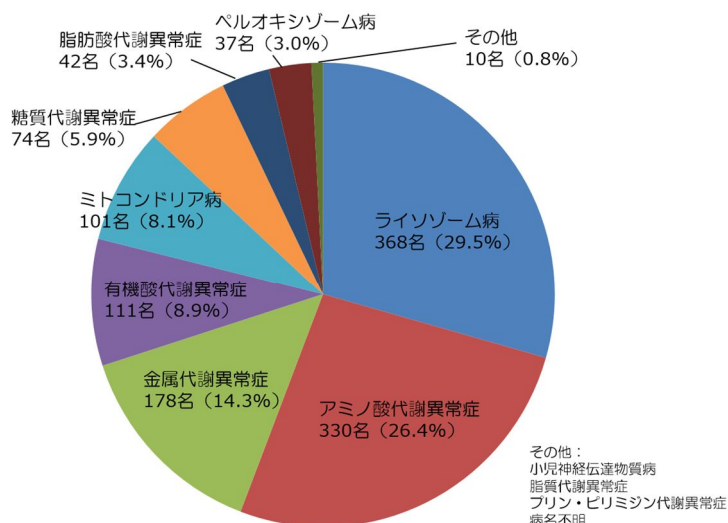


図1．疾患（群）別分布

表1. 疾患(群)別患者登録数(2017年1月集計)

疾患群	疾患名	人数	
アミノ酸代謝異常症	アルギニノコハク酸尿症	9	
	OTC欠損症	40	
	シトルリン血症	14	
	シトルリン欠損症	74	
	CPSII欠損症	6	
	CPS欠損症(病型不明)	1	
	フェニルケトン尿症	149	
	BH4欠損症	2	
	ホモシスチン尿症	10	
	メープルシロップ尿症	17	
	OAT欠損症	2	
	高チロシン血症II型	1	
	リジン尿性蛋白不耐症	1	
	シスチン尿症	1	
ベルオキシゾーム病	高メチオニン血症	2	
	その他のアミノ酸代謝異常症	1	
有機酸代謝異常症	副腎白質ジストロフィー	37	
	グルタル酸血症I型	8	
	グルタル酸血症II型	4	
	メチルマロン酸血症	38	
	プロピオン酸血症	40	
	イソ吉草酸血症	3	
	L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症	2	
	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	10	
	複合カルボキシラーゼ欠損症	5	
脂肪酸代謝異常症	VLCAD	10	
	MCAD	11	
	CPTII欠損症	1	
	CPTII欠損症	8	
	TFP欠損症/LCHAD/CDSF	3	
	全身性カルニチン欠乏症	8	
	その他の脂肪酸代謝異常症	1	
	ライソゾーム病	ムコ多糖症	134
		ムコリビドーシス	12
		Pompe病	32
Fabry病		65	
ニーマンピック病C型		15	
Gaucher病		54	
GM1-ガングリオシドーシス		3	
GM2-ガングリオシドーシス		13	
異染性白質ジストロフィー		20	
ガラクトシアリドーシス		7	
フコシドーシス		1	
神経セロイドリポフスチン症		1	
ダン病		2	
クラッペ病		9	
糖質代謝異常症		glut-1欠損症	30
	糖原病(Pompe病以外)	38	
	FBPase欠損症	2	
	ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)	3	
	ガラクトース血症(病型不明)	1	
脂質代謝異常症	無ペータリポ蛋白血症	1	
プリン・ピリミジン代謝異常症	レッシュナイハン症候群	1	
金属代謝異常症	Menkes病	6	
	Wilson病	172	
ミトコンドリア病	Leigh脳症、MELAS、PDHC異常症の他	101	
小児神経伝達物質病	小児神経伝達物質病	4	
その他	診断名未確定	4	
合計		1251	

(2) 登録患者の年齢情報解析

全患者の性別・年齢分布

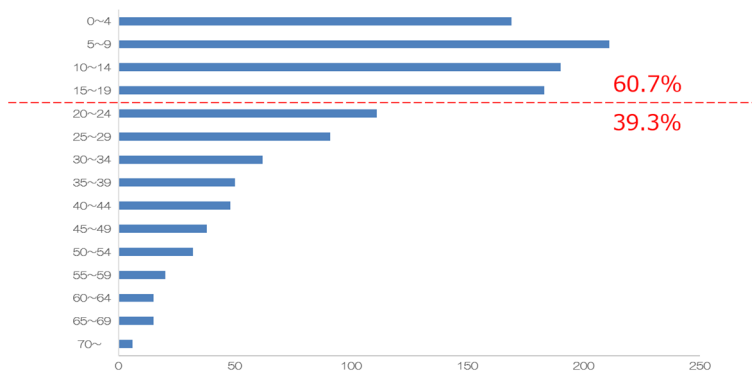


図2. 全患者の年齢分布

総登録数1251名のうち、男性患者は696名(55.6%)、女性患者は554名(44.3%)、不明1名(0.1%)で男性患者がやや多い傾向がある。登録患者の平均年齢は20.0歳であり、20歳未満の患者が60.7%、20歳以上の患者が39.3%で、20歳以上の成人患者が全体の約4割を示す。全患者の年齢分布を図2に示す。

(3) 主要疾患(群)別年齢分布

比較的患者登録数の多い疾患(群)16グループの年齢分布について以下図3~18に示す。

有機酸代謝異常症

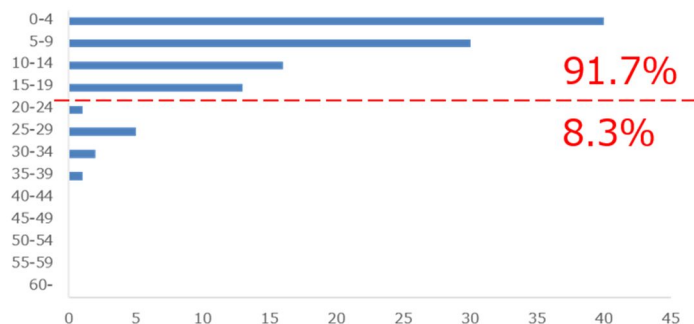


図3. 有機酸代謝異常症

脂肪酸代謝異常症

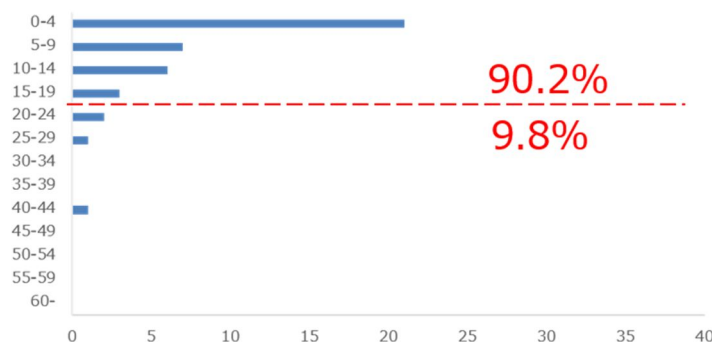


図4. 脂肪酸代謝異常症

尿素サイクル異常症

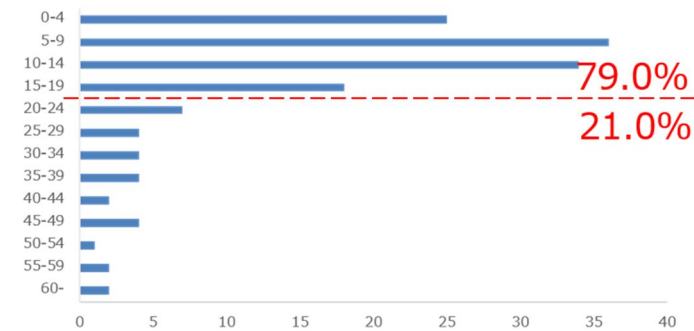
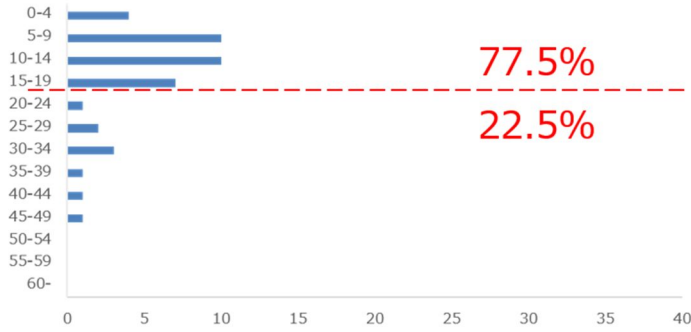


図5. 尿素サイクル異常症

OTC欠損症 (尿素サイクル異常症のうち)

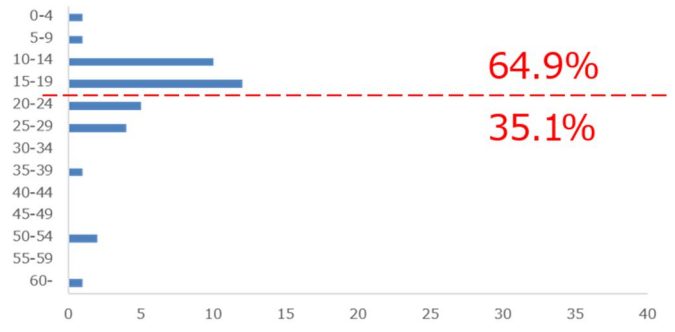


77.5%

22.5%

図 6 . OTC 欠損症

ALD

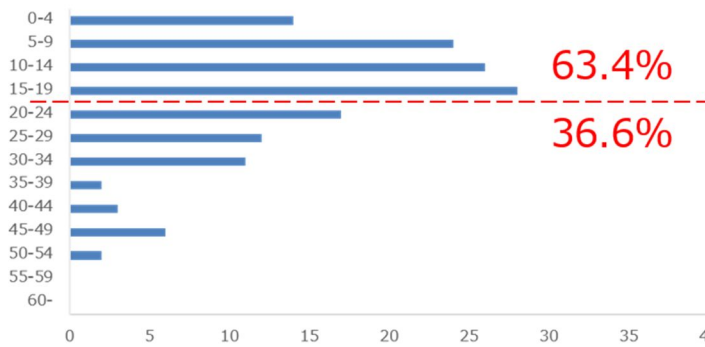


64.9%

35.1%

図 10 . 副腎白質ジストロフィー

PKU

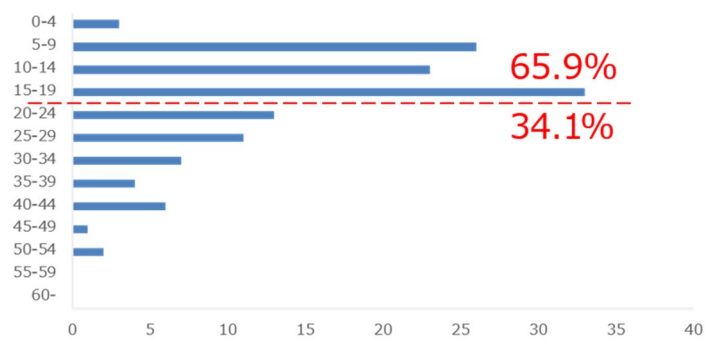


63.4%

36.6%

図 7 . フェニルケトン尿症

MPS

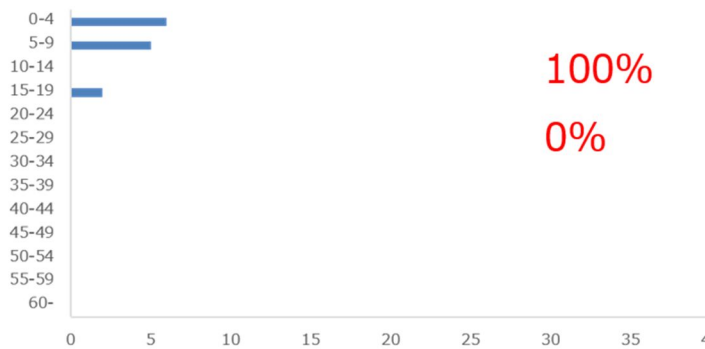


65.9%

34.1%

図 11 . ムコ多糖症

GM2

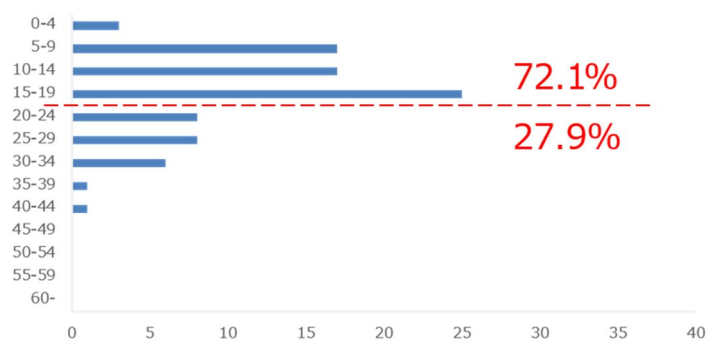


100%

0%

図 8 . GM2 ガングリオシドーシス

MPSII (MPSのうち)

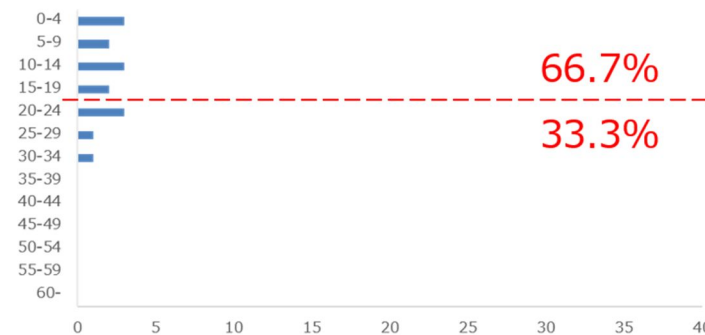


72.1%

27.9%

図 12 . ムコ多糖症 II 型

NPC

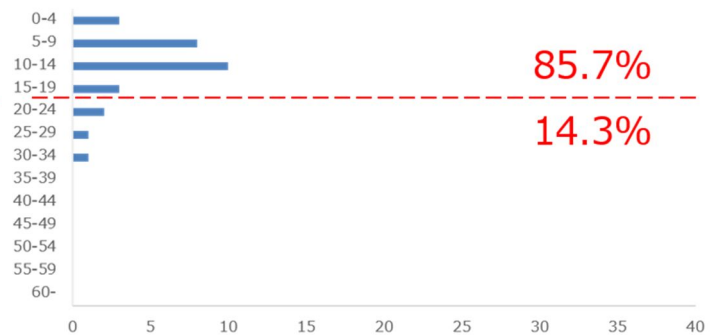


66.7%

33.3%

図 9 . ニーマンピック病 C 型

Glut-1



85.7%

14.3%

図 13 . glut-1 欠損症

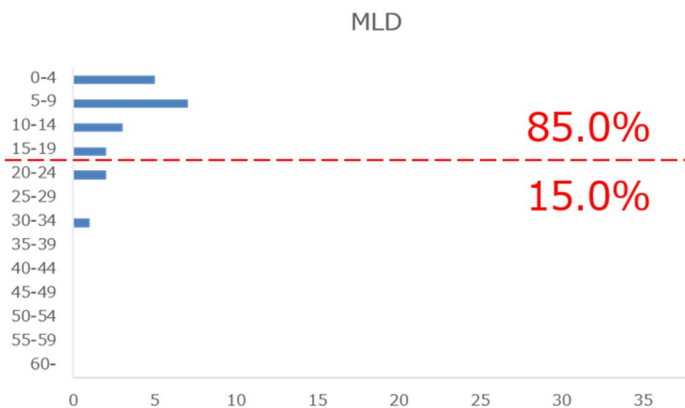


図 14 . 異染性白質ジストロフィー

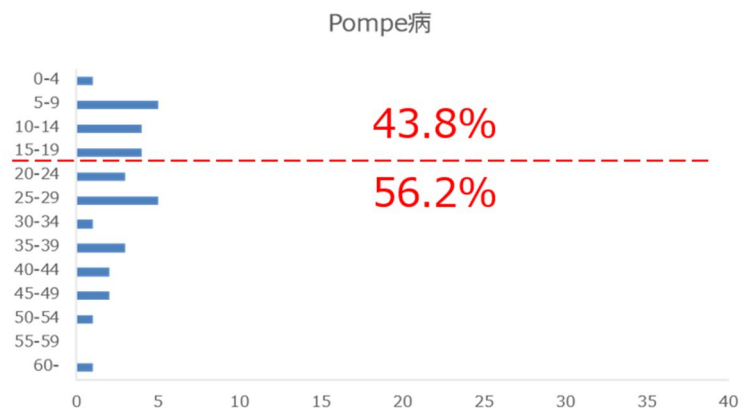


図 18 . Pompe 病

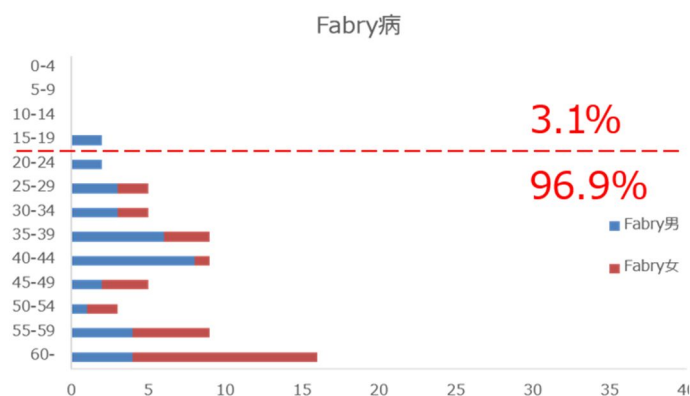


図 15 . Fabry 病

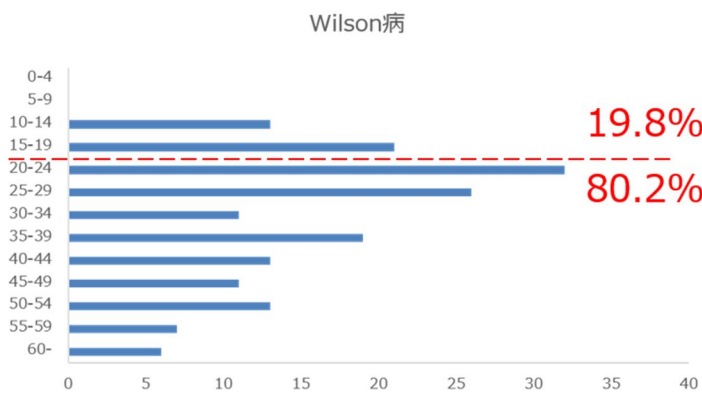


図 16 . Wilson 病

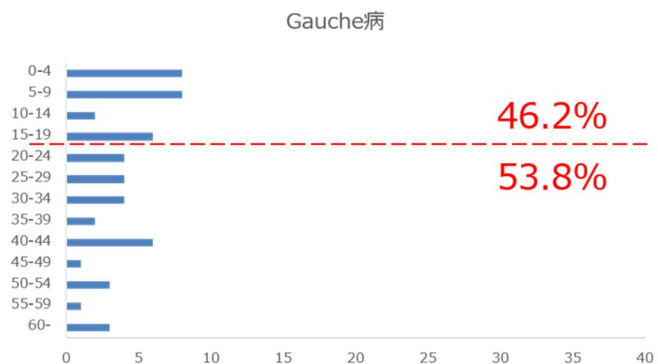


図 17 . Gaucher 病

#### D . 考察

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は、現在その登録患者数が1200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、多数の患者家族会との連携と協力が必要不可欠であった。

本年度の研究では、移行期及び成人期の診療体制の在り方について検討を行うため、比較的登録数の多い主要疾患 (群) 16グループの年齢分布について解析を行った。その結果、20歳以上の成人患者が全体の半分以上を示す疾患は、Fabry病、Gaucher病、Pompe病、Wilson病であった。この4疾患は、酵素補充療法をはじめとする治療法の存在する疾患である。他の疾患においても、特に、近年新しい治療法の開発が活発に進められているライソゾーム病を中心に、20歳以上の成人患者の割合が増加する傾向を示し、全体的に患者の予後が向上していると推測される。また、ムコ多糖症II型を含むいくつかの疾患においては、移行期である15~19歳、20~24歳の患者の割合が多く、患者の身体的症状の改善により自然歴や予後が変化してきた可能性があり、今後、成人期へのトランジションについてどう対処するかが重要な課題となる。

JaSMInは、患者または保護者が自ら登録を行う自己登録システムであるため、登録へのモチベーションが高い、診断期、治療期の患者の登録

が多い傾向がある。また、患者のリクルートは主に診断が行われる医療施設で行われることが多いため、小児期発症の疾患が多い先天代謝異常症は、20歳未満の小児患者の登録が多いのである。

しかし、JaSMIn登録患者の年齢分布が我が国の全ての先天代謝異常症患者の年齢分布を反映しているとは言えない。また、疾患によっては、発症時期、診断時期、治療法の有無、予後などが異なるため、疾患によって年齢分布も異なる。移行期及び成人期患者に対する診療体制については、疾患(群)別に検討する必要があると思われる。

#### E . 結論

本研究により、先天代謝異常症の移行期及び成人期患者の診療体制に対する検討の必要性について再確認できた。また、JaSMIn登録情報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、新規患者の獲得及び登録情報を研究等へ有効に活用する方策についてより多方面で検討する必要がある。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Nov 18;9:98-105.
- 2) Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med.* 2016;55(18):2723-5.
- 3) Mashima R, Sakai E, Kosuga M, Okuyama T. Levels of enzyme activities in six lysosomal storage diseases in Japanese neonates determined by liquid chromatography-tandem mass

spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2016, 9:6-11.

- 4) Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep.* 2016, 7:16-19.
- 5) Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* (2016) 7:87-91.
- 6) Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo J-H, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized 16 novel mutations in the *IDS* gene: genetic, pathological and structural studies of iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2016, 118: 190-197.

##### 2. 学会発表

- 1) 徐じゅひょん、井上永介、小須賀基通、濱崎考史、新宅治夫、奥山虎之. 酵素製剤の静脈内投与を行っている重症型ムコ多糖症II型患者の発達年齢の推移. 第58回先天代謝異常学会. 東京、2016.10.27~29
- 2) 二階堂麻莉、徐じゅひょん、奥山虎之、大竹明. 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の現状:登録から研究への活用、患者家族への還元に向けた体制の構築. 第58回先天代謝異常学会. 東京、2016.10.27~29

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし