

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。JaSMInの登録患者数は、本研究の開始年度のH26年の713名から現在1251名にまで増加している。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。本研究によりJaSMInのような患者登録制度の重要性と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。

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

先天代謝異常症は、患者数の極端に少ない遺伝性超希少難病の集合体である。近年、病態解明の進歩に伴い、治療法の開発と臨床応用が急速に進展している。しかしながら、わが国における患者数や患者の重症度、生活の質（QOL）など、患者の実態が明確にされていなかったため、新薬の国際共同治験に参加できず、欧米での承認後に、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。患者情報は、診療レベルの向上や新規治療法の開発のためには必要不可欠である。このような状況を解決するため、本研究は、関連患者家族会の全面的な協力を得て、先天代謝異常症患者登録制度（Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases / 以下 JaSMIn）を構築した。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。

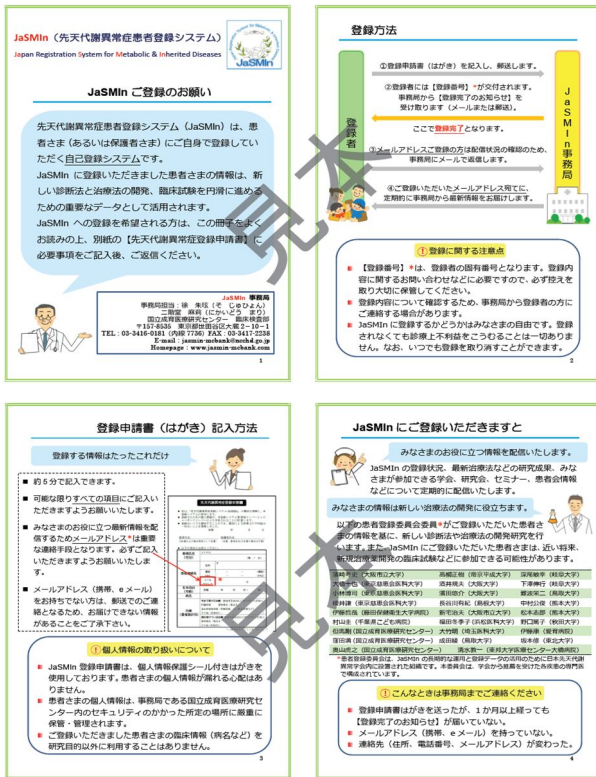
本研究の目的は、新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けて、患者会との連携及びJaSMInの運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。平成26年～28年度の研究内容及び成果について以下に報告する。

B．研究方法（登録制度の概要）

(1) 登録方法

先天代謝異常症の患者家族にJaSMInの登録を呼びかける。具体的には、患者登録委員会の委員を含む各疾患の専門医からの紹介、患者家族会との協力、関連研究グループとのコラボレーション、JaSMIn専用ホームページによる周知を行う。

本登録への同意は、「登録のお願い（図1）」の送付及び「登録申請書（図2）」の返信により行う。



【図1】登録のお願い

(2) 登録情報の管理

登録された患者情報は、事務局内のセキュリティのかかった所定の場所に設置されたサーバーへ、専用入力システムを通し安全に入力・保存・管理される。なお、登録情報の医学的正確性を担保するため、定期的に患者登録委員会によるデータクリーニングを行う。

登録者へは登録完了のお知らせ及び「JaSMIn登録カード(図3)」を発行する。



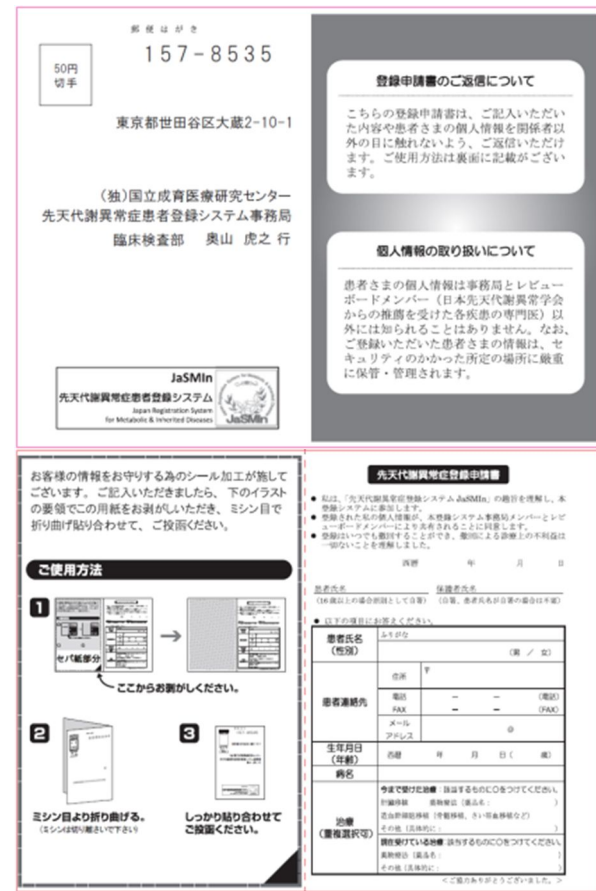
【図3】登録カード

(3) 登録情報の利用

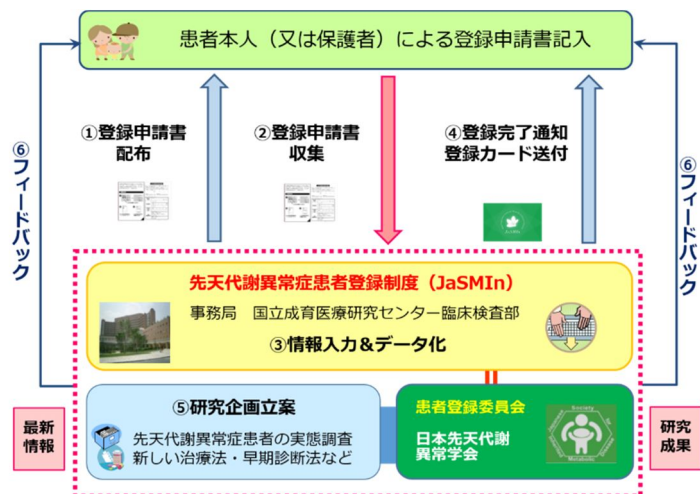
患者登録委員会(又は委員を含む研究グループ)は、JaSMInに登録された患者情報をもとに先天代謝異常症患者の実態調査や新しい治療薬の開発に関する臨床研究等を企画・立案する。

(4) 登録者へのフィードバック

上記で得られた研究の成果及び最新情報、患者家族の参加できるセミナー、勉強会、当該疾患の患者家族会情報など、患者家族の役に立つ情報をJaSMIn専用HPにて掲載、定期的にメールマガジンを発行するなど、登録者へ情報提供を行う(図4)。



【図2】登録申請書(個人情報保護シール付きはがき)



【図4】登録制度の概要

(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

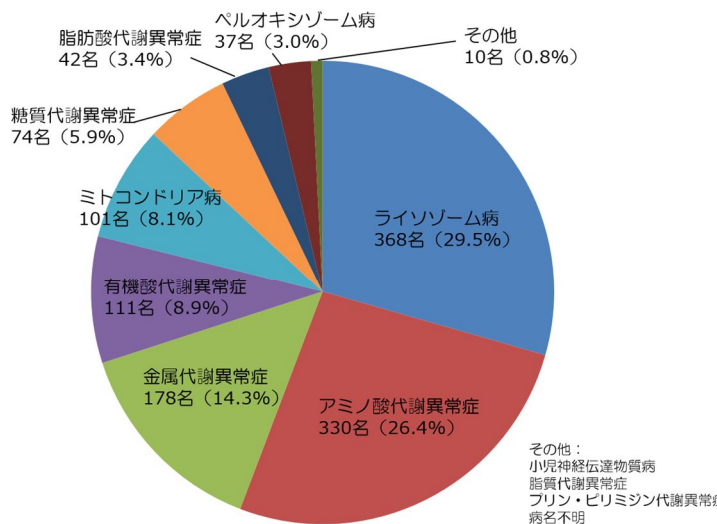
(1) JaSMInの登録状況について

患者登録数

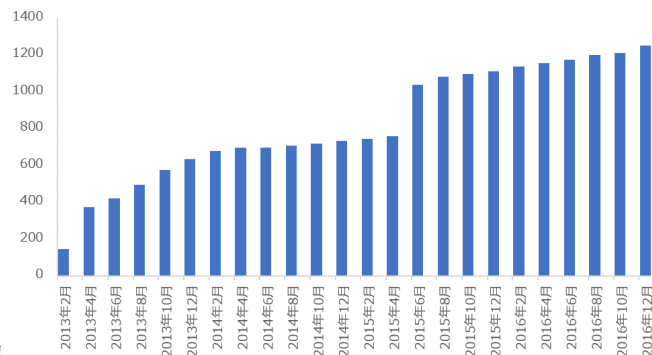
JaSMInは、2013年より登録を開始し2017年1月までに12疾患群(60疾患以上)に対し1251名の登録が確認されている。【図5】に疾患群別分布を、【表1】に疾患群別患者登録数を、【図6】に登録数の推移を示す。

疾患群	疾患名	人数	
アミノ酸代謝異常症	アルギニンコハク酸尿症	9	
	OTC欠損症	40	
	シトルリン血症	14	
	シトルリン欠損症	74	
	CPS1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	
	メーブルシロップ尿症	17	
	OAT欠損症	2	
	高チロシン血症II型	1	
	リジン尿性蛋白不溶解症	1	
	シスチン尿症	1	
	高メチオニン血症	2	
その他のアミノ酸代謝異常症	1		
ペルオキシゾーム病	副腎白質ジストロフィー	37	
	グルタル酸血症II型	8	
有機酸代謝異常症	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-ヒドロキシングタル酸尿症	2	
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	1	
脂肪酸代謝異常症	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	
	VLCAD	10	
	MCAD	11	
	CPT1欠損症	1	
	CPT2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	
フォシドーシス		1	
神経セロイドリポフスチン症		1	
ダノン病		2	
クラッペ病		9	
糖質代謝異常症	glut-1欠損症	30	
	糖尿病(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	
脂質代謝異常症	ガラクトース血症(病型不明)	1	
	無ベータリポ蛋白血症	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

【表1】疾患群別患者登録数



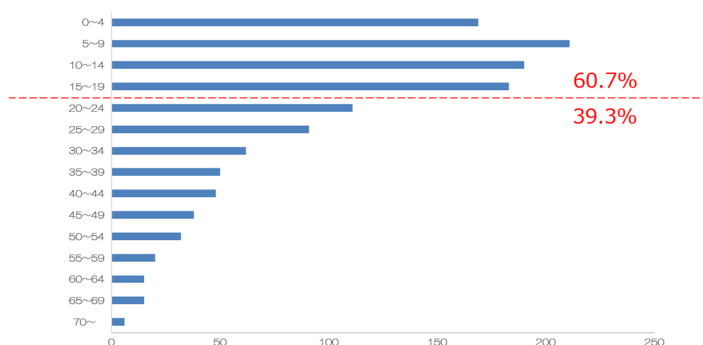
【図5】疾患群別分布



【図6】患者登録数の推移

登録患者の性別及び年齢分布

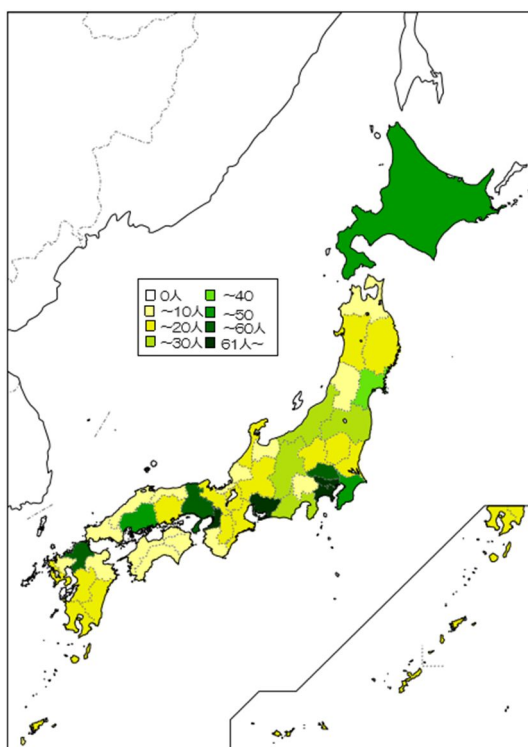
総登録数1251名のうち、男性患者は696名（55.6%）、女性患者は554名（44.3%）、不明1名（0.1%）で男性患者がやや多い傾向がある。登録患者の平均年齢は20.0歳であり、20歳未満の患者が60.7%、20歳以上の患者が39.3%で、20歳以上の成人患者が全体の約4割を示す。全患者の年齢分布を【図7】に示す。



【図7】登録患者の年齢分布

登録患者の地域分布

日本の47都道府県、すべての地域で登録があった。その中でも、東京都、神奈川県、埼



【図8】登録患者の地域分布

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。登録患者の地域分布を【図8】に示す。

D. 考察

現在、先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の登録患者数は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、多数の患者会の協力が必要不可欠であった。

また、研究期間中に2回にわたり患者会フォーラムを開催、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、登録患者へのフィードバックとして、専用HPを改変し、メールマガジンを発行した。これにより登録患者には定期的に疾患情報や最新研究情報、患者会情報などを発信し、登録へのモチベーションを上げるとともに情報提供を行った。なお、現在、JaSMInの登録情報を用いて新たに4件の研究が行われており、今後その数は増える見込みである。

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と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.
- 7) 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]
- 8) Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxigenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol.* 2015; 6: 297-310.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.

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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし