

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、先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けて、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）
宮入 真紀子（国立成育医療研究センター 臨床検査部）

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、先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けて、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、成人期医療への移行を支援するモデル案を作成するための基礎データをまとめた。また、JaSMIn 通信特別記事リーフレットを製作、患者会フォーラムを実施し、患者・患者会との協力関係を深めた。

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ライソゾーム病8疾患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、2018年1月末までに60以上の疾患に対し1337名の登録があった。図1に疾患郡別分布を、表1に疾患（群）別患者登録数を示す。

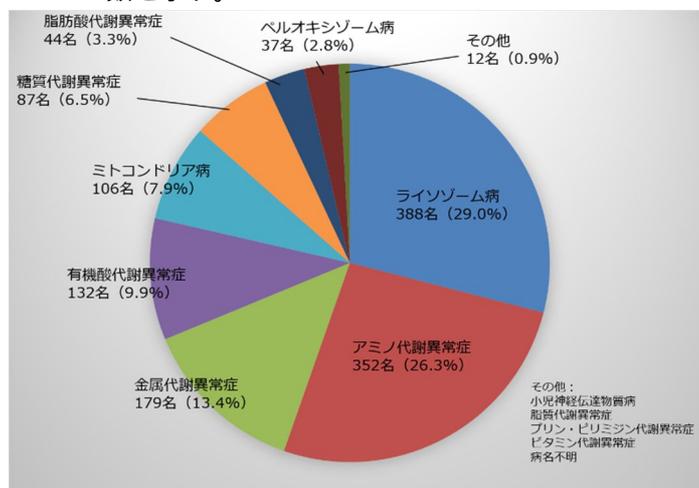


図 1．疾患群別分布

表1. 疾患(群)別患者登録数(2018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
	オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症	43
	シトルリン血症	15
	シトルリン欠損症	78
	カルバモイルリン酸合成酵素I(CPSI)欠損症	7
	カルバモイルリン酸合成酵素(CPS)欠損症(病型不明)	1
	フェニルケトン尿症	158
	BH4欠損症	2
	ホモシスチン尿症	11
	メープルシロップ尿症	19
	脳回転状脈絡膜網膜萎縮症(高オルニチン血症)	2
	高チロシン血症I型	1
	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
	高メチオニン血症	2
	その他のアミノ酸代謝異常症(詳細不明)	1
ペルオキシゾーム病	副腎白質ジストロフィー(ALD)	37
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症I型	9
	グルタル酸血症II型	5
	メチルマロン酸血症	41
	プロピオン酸血症	49
	イソ吉草酸血症	5
	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	2
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	13
	複合カルボキシラーゼ欠損症(MCD)	6
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症	12
	中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症	12
	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)I欠損症	1
	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)II欠損症	7
	ミトコンドリア三頭酵素(TFP)欠損症	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(詳細不明)	1	
ライソゾーム病	ムコ多糖症	136
	ムコリポドーシス	12
	ボンベ病	33
	ファブリー病	66
	ニーマンピック病C型	15
	ゴーシェ病	56
	GM1-ガングリオシドーシス	3
	GM2-ガングリオシドーシス	14
	異染性白質ジストロフィー	22
	ガラクトシアリドーシス	8
	フコシドーシス	1
	神経セロイドリポフスチン症	3
	ダノン病	2
	クラッペ病	11
	シスチノーシス(シスチン症)	6
	グルコーストランスポーター1(GLUT-1)欠損症	37
	糖原病(ボンベ病以外)	41
フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(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)	4	
ガラクトース血症(病型不明)	3	
脂質代謝異常症	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	メンケス病	6
ミトコンドリア病	ウィルソン病	173
小児神経伝達物質病	リー脳症、MELAS、PDHC異常症の他	106
ビタミン代謝異常症	小児神経伝達物質病	4
その他	コバラミン代謝異常症	1
	病名不明	5
	合計	1337

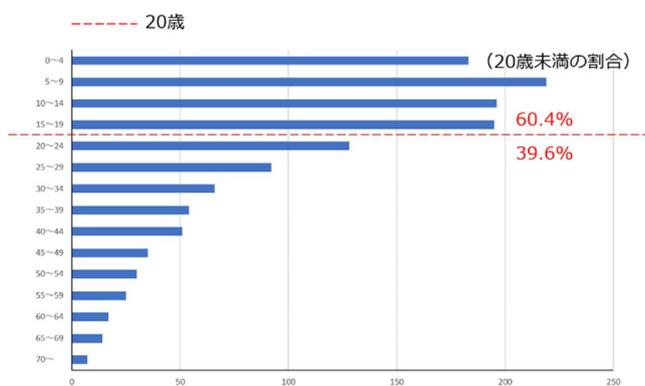


図2. 全患者の年齢分布

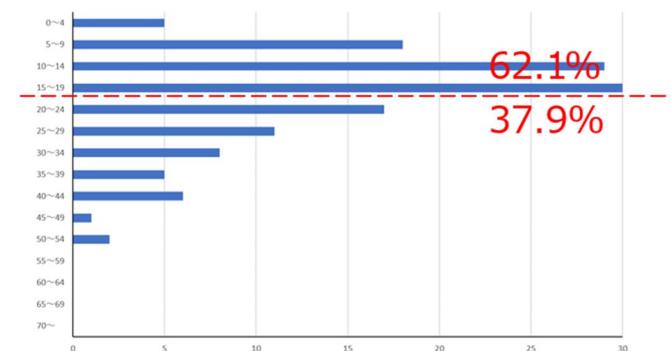


図3. ムコ多糖症

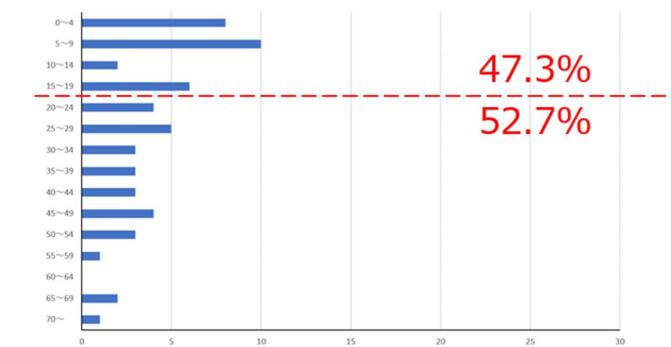


図4. ゴーシェ病

(2) 登録患者の年齢情報解析

総登録数1337名のうち、男性患者は742名(55.5%)、女性患者は594名(44.4%)、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、中央値は16歳である。20歳未満の患者が60.4%、20歳以上の患者が39.6%で、20歳以上の成人患者が全体の約4割を示す。全体の患者の年齢分布及びライソゾーム病8疾患の年齢分布を以下図2~10に示す

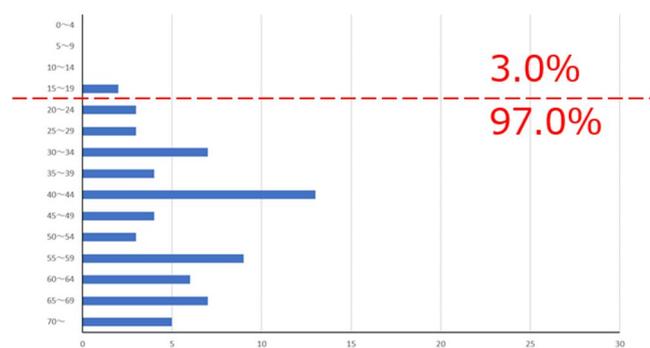


図5. ファブリー病

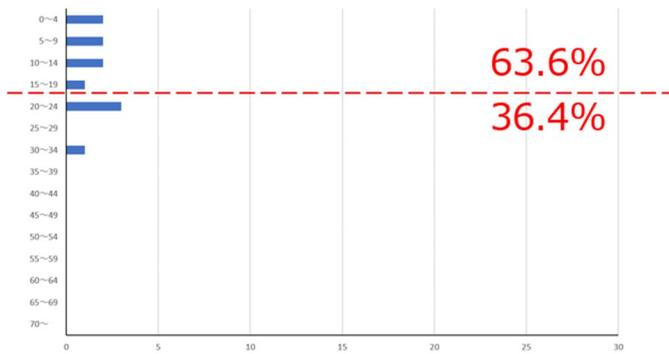


図 6 . ムコリピードシス

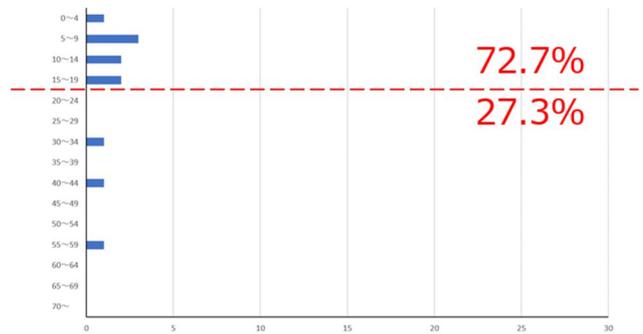


図 10 . クラッペ病

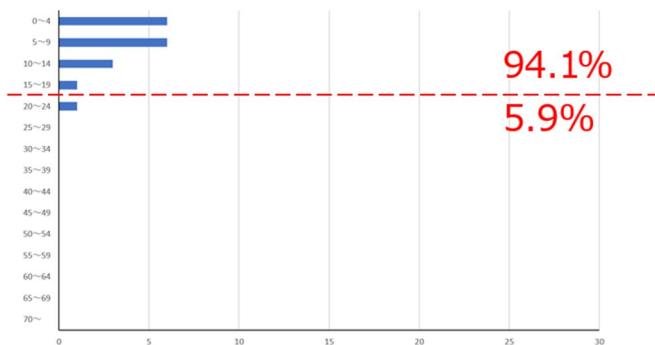


図 7 . GM1,GM2 ガングリオシドーシス

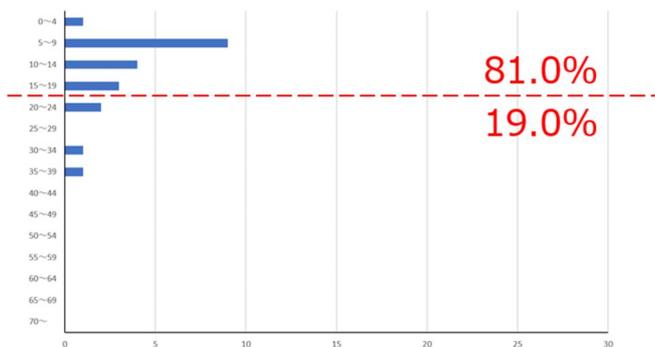


図 8 . 異染性白質ジストロフィー

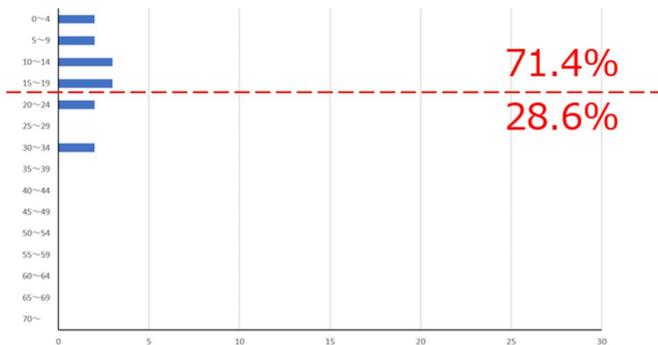


図 9 . ニーマンピック病 C 型

(3) JaSMIn 通信特別記事リーフレットの制作
 JaSMIn では、登録患者へのフィードバックの一環として、月 1 回、メールマガジンと専用 HP にて JaSMIn 通信特別記事を発行した。これは、先天代謝異常症の専門医が特定の疾患(群)の最新の臨床や研究情報を記事として作成し、登録患者への情報提供の役割を担っている。本研究では、この特別記事と登録状況の解析結果をリーフレットとして制作し、登録患者約 1300 人に無料で配布した。



(4) 患者会フォーラムの開催

2018年2月25日、第5回患者会フォーラムが開催された。患者会フォーラムは、患者・家族、患者会との交流を深めるために、2012年から毎年開催されているものである。今回、JaSMInでは患者登録の必要性和JaSMInの誕生秘話、現在の登録状況と未来へ向けた取り組みについて報告し、患者・家族との協力関係をより強いものとするための努力について考察した。

第5回
**先天性代謝異常症
患者会フォーラム**
お互いの状況を知り合い、より良い未来に向けて手をつなぎましょう
2018.2.25 日 10:00~16:00
in TKP品川カンファレンスセンター

インターネット参加可能
参加費無料!
登録10名(休職中) 無料参加申し込み 希望者まで
「保存スペースあり」
患者10名(休職中) 無料参加申し込み 希望者まで

10:00~10:10
●先天性代謝異常症における遺伝カウンセリング
千葉医科大学 遺伝カウンセリングセンター 秋山原 友子

11:00~12:00
●平成29年度日本先天性代謝異常症学会 月会 月会
— 最新の治療法はどうでしょう — 東京医科大学 高柳 正樹

12:00~13:10
●昼食 いこのグループに分かれて懇話会を行います
13:10~13:30
●先天性代謝異常症診療の現状について 千葉医科大学 中村 公俊

13:30~14:10
●社会的課題をうまく扱うには 千葉医科大学 国際ソーシャルワーカー 岡野 洋

14:10~15:20
●第8回国際遺伝子診断フォーラム開催
— 先天性代謝異常症への遺伝子診断はどこまで進んだか — 病児病者ケアセンター 栗山 成之

15:20~16:00
●JaSMInの取り組みについて 病児病者ケアセンター 藤本 友

参加無料
(片道代/1000円)
当日参加歓迎
(可能であれば事前に申し込みください)

品川駅
TKP品川カンファレンスセンター
(品川駅より徒歩1分)

事前申し込み方法
①氏名・住所・年齢
②連絡方法(当場参加orインターネット参加)
③連絡可能なメールアドレスが読取可能
④保存情報の有無(有の場合はお子様の情報)
⑤その他お問い合わせやメッセージなど
メールのタイトルを「先天性代謝異常症フォーラム参加申し込み」として、届着するお申し込み欄(1)まで送信をお願いします。

【患者会に所属しており治療費に一定額の患者会費の引】
→「費用の負担を減らしたい」という旨のメッセージを添えてください
【患者会に所属しない(インターネット参加、当日参加)】
→「患者会費を減らしたい」という旨のメッセージを添えてください

m.takayanagi@thu.ac.jp

D. 考察

先天性代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)は、現在その登録患者数が1300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。

本年度は、成人期医療への移行を支援するモデル案を作成するための基礎データをまとめることを目標に、まず、ライソゾーム病8疾患の年齢分布について解析を行った。その結果、Fabry病、Gaucher病、Pompe病においては、20歳以上の成人患者が全体の半分以上を示した。特に、

この3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、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る。

先天対象異常症は、これまでに「小児特有の疾患」というイメージが強かったが、「小児から成人まで幅広く分布する疾患」ということが明らかになった。そのため、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性代謝異常症は、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性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、先天性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。今後は、他の疾患(群)、登録情報について継続的に解析を行い、成人期医療への移行を支援するモデル案についてより多方面に検討する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 櫻井謙, 大橋十也, 徐朱ヒョン, 奥山虎之, 井田博幸. 患者登録制度から判明した Fabry 病の診断と治療の現状と課題. 小児科臨床 2017. 70(2): 225 -231.
- 2) Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. Pediatrics. 2017 Jul;140(Suppl 1):S24-S45.
- 3) Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. Mol Genet Metab Rep. 2017 Oct 31;14:3-9.
- 4) Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up. Mol Genet Metab Rep. 2017 Sep 14;13:69-75.
- 5) Matsubara Y, Miyazaki O, Kosuga M, Okuyama T, Nosaka S. Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis. Pediatr Radiol. 2017 Nov;47(12):1659-1669.
- 6) Mashima R, Okuyama T. Enzyme activities of α -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. Mol Genet Metab Rep. 2017 Jul 7;12:110-114.
- 7) Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T.

Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the AGA gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan. Brain Dev. 2017 May;39(5):422-425.

2. 学会発表

- 1) 徐朱玟, 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59回日本先天代謝異常学会総会, 2017

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし