

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、小児科から成人科移行（トランジション）についてアンケート調査を行い、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、小児科から成人科移行（トランジション）についてアンケート調査を行い、診療体制の在り方について検討を行った。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）の疾患（群）別の登録状況、登録患者の年齢、性別分布について集計した。また、JaSMIn登録患者を対象に成人期以後の診療科移行に関する意識調査を行った。

（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、2019年1月末までに60以上の疾患に対し1437名の登録があった。図1に疾患郡別分布を、表1に疾患別患者登録数を示す。また、男性患者は799名（55.6%）、女性患者は637名（44.3%）、不明1名（0.1%）で男性患者がやや多い傾向がある。なお、登録患者の平均年齢は20歳、中央値は16歳であり、20歳未満の患者が59.9%と全体の6割を占めている。

図1. 疾患群別分布 (2019年1月集計)

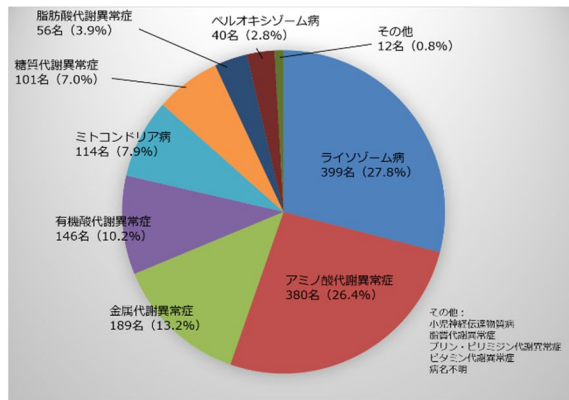


表1. 疾患別患者登録数 (2019年1月集計)

疾患群	疾患名	人数
アミノ酸代謝異常症	アルギニンコハク酸尿症	9
	オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症	47
	カルバモイルリン合成酵素I(CPSI)欠損症	8
	カルバモイルリン合成酵素(CPS)欠損症(病型不明)	2
	高チロシン血症I型	1
	高チロシン血症II型	1
	高フェニルアラニン血症	8
	高メチオニン血症 (メチオニリアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)	2
	シスチン尿症	2
	シトルリン欠損症	82
	シトルリン血症	16
	テトラヒドロピオプテリン欠損症(BH4欠損症)	3
	脳回状脈絡線網膜萎縮症(高オルニチン血症)	2
	非ケトーシス型高グリシニン血症	4
	フェニルケトン尿症	156
	ホモシスチン尿症	15
	メーブルシロップ尿症	20
	リジン尿性蛋白不耐症	1
	その他のアミノ酸代謝異常症(詳細不明)	1
有機酸代謝異常症	イソ吉草酸血症	5
	グルタル酸血症I型	9
	グルタル酸血症II型	6
	複合カルボキシルラーゼ欠損症(MCD)	7
	プロピオン酸血症	55
	メチルマロン酸血症	46
	D-2-ヒドロキシグルタル酸尿症	1
	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	2
	3-メチルクロトニル-CoAカルボキシルラーゼ欠損症 (メチルクロトニルグリシン尿症)	14
脂肪酸代謝異常症	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
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症	17
	全身性カルニチン欠乏症 (カルニチントランスポーター異常症)	10
	中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症	17
	ミトコンドリア三頭酵素(TFP)欠損症	3
	その他の脂肪酸代謝異常症(詳細不明)	1
ライソゾーム病	異染色性白質シストロフィー	22
	ガラクトシアリドーシス	8
	クラッペ(Krabbe)病	12
	ゴッシュ(Gaucher)病	57
	シスチノーシス(シスチン症)	8
	神経セロイドリポフスチン症	3
	ダノン病	3
	ニーマンピック(Niemann-Pick)病C型	14
	ファブリー(Fabry)病	64
	フォドローシス	1
	ポンペ(Pompr)病	33
	ムコ多糖症	140
	ムコリポドーシス	12
	GM1-ガングリオシドーシス	4
GM2-ガングリオシドーシス	18	
糖質代謝異常症	ガラクトース血症(病型不明)	5
	ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)	4
	グルコーストランスポーター1(GLUT-1)欠損症	41
	糖尿病(ポンペ病以外)	49
	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)欠損症	2
ヘルペシスウイルス感染症	副腎白質シストロフィー(ALD)	40
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	ウィルソン(Wilson)病	180
	メンケス(Menkes)病	9
ミトコンドリア病	リー(Leigh)脳症、MELAS、PDHC異常症の他	114
小児神経伝達物質病	小児神経伝達物質病	4
ビタミン代謝異常症	コバラミン代謝異常症	1
その他	病名不明	5
合計		1437

(2) 成人期以後の診療科移行に関する意識調査

JaSMIn通信(メールマガジン)によるプレ調査と質問紙による本調査を行う。本年度はプレ調査の結果を報告する。

メールアドレスの登録のある1107名のうち166名から返信があった(回答率15.0%)。現在、小児科を受診していると答えた133名に、成人になってから希望する診療科について質問したところ、今後も引き続き小児科、小児科と成人科の両方で診てほしいという意見が全体の69%を占めた(図2)。また、その理由としては専門医の有無、チーム医療の実践が多かった(表2)。

図2. 成人期以後の希望する診療科

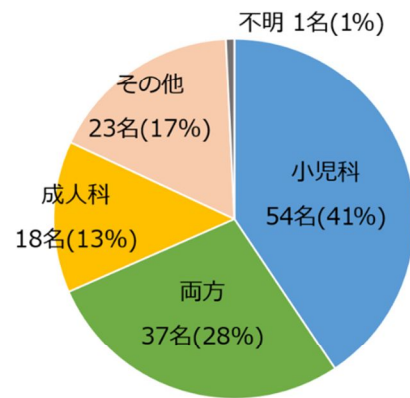


表2. 回答理由

小児科→小児科	<ul style="list-style-type: none"> ずっと同じ先生に診てもらいたい 成人科に専門医がいらない 引継ぎが不安、信頼関係を築くのが大変
小児科→成人科	<ul style="list-style-type: none"> 成人になってからも小児科を受診することに本人(患者)が抵抗を感じるのでは 成人科の専門医に診てもらいたい 成人の体のケアが小児科で十分にできるか不安
小児科→両方	<ul style="list-style-type: none"> 専門医に診てもらいたい 小児科と成人科の両方の視点で診てもらいたい 成人科へ移行することが不安なので小児科も一緒に 小児科を中心とした小児・成人チーム医療がほしい すぐにではなく、徐々に移行したい
その他	<ul style="list-style-type: none"> 適切な対応をしてもらえるのであれば科はどこでもいい 1人の先生ではなくチーム体制で対応してほしい 専門医がいらない まだ先のことを考えられない 科より担当医を優先する、今の先生に診てもらいたい いづろ病院を変えれば(移行すれば)いいかわからない

(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、メールマガジン(月1回)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 1400 人に無料で配布した。

(4) 患者会フォーラムの開催

2019 年 2 月 23 日、第 6 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。

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 1400 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、まずは、全登録患者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 4 割を示し、疾患によっては 20 歳以上の患者が半数以上を示した (50~90%)。これは、新しい治療法の開発と臨床応用が進められたことにより、原疾患と合併症を持ったまま成人になる患者が増えたためと推測される。特に、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、診療科移行のための患者支援対策が求められている。

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。我々は、本年度実施したプレ調査をもとに質問紙を作成、調査を実施することで課題をより具体化し、疾患や患者に個別化した支援モデルについて検討したい。

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。今後も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し、それぞれの患者に対する「最善の医療」を患者家族と一緒に考えていく必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Fukami M, Jin DK, Okuyama T, Nishimura G. The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: a milder phenotype than originally reported. *Clin Dysmorphol.* 2019 Jan;28(1):26-29.
- 2) Ohira M, Okuyama T, Mashima R. Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 7;17:9-15.
- 3) Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, Okuyama T, Jin DK. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jul 5.
- 4) O Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev.* 2018 Aug 1.

- 5) Takase Y, Nagai T, Kubota T, Takeo H, Kosuga M, Okuyama T, Tabata H. Progression of Left Ventricular Fibrosis in a Woman with Anderson-Fabry Disease: Longitudinal Observations Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. CASE (Phila). 2018 Feb 14;2(2):69-72.
- 6) Mashima R, Maekawa M, Narita A, Okuyama T, Mano N. Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals. Mol Genet Metab Rep. 2018 Mar 21;15:90-95.
- 7) Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Okuyama T, Sasaki M. Interpretation of acid α -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. Brain Dev. 2018 Oct;40(9):837-840.
- 8) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M⁵, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. JIMD Rep. 2018;41:101-107.
- 9) Ozono T, Kinoshita M, Narita A, Hirakiyama A, Kosuga M, Okuyama T, Fukada K. Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) disease with a novel deletion and duplication in the PPT1 gene. J Neurol Sci. 2018 May 15;388:4-6

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: 患者家族との繋がり, 第60回日本先天代謝異常学会総会, 2018

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし