

先天性代謝異常疾患群についての検討

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）

研究要旨

平成28年度は、小児慢性特定疾患（小慢）登録データと日本先天代謝異常学会患者登録委員会が運用する『先天代謝異常症患者登録制度 JaSMIn (Japan Registration System of Inherited and Metabolic Diseases)』における疾患別患者登録数をおもな新生児マススクリーニング対象疾患に関して比較した。小慢データでは JaSMIn 患者登録数の2倍程度であった。疾患別の登録患者数は小児慢性特定疾患統計では、フェニルケトン尿症が最も多く、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メープルシロップ尿症が多くを占めていた。この傾向は、JaSMIn でもほぼ同様であった。いずれの登録においても、特定の疾患に大きな偏りがないことが示された。

平成29年度は、小児慢性特定疾患患者データベースおよび先天代謝異常症患者登録システム（JaSMIn）の疾患別患者登録データをもとに、ライソゾーム病の年齢分布を検討した。先天代謝異常症患者登録システム（JaSMIn）の20歳以下の患者数は、199人で、小児慢性特定疾患患者データベース（H25年度）は389人であった。疾患別の患者数の割合は、両者に差がなかった。疾患別の年齢分布では、20歳以上の患者割合が、ムコ多糖症38%、ムコリピドーシス36%、ゴーシェ病、52%、ファブリー病97%と、成人期の患者割合が35%を超える疾患がほとんどであった。先天代謝異常症は小児特有の疾患というイメージが強いが、実際には、小児から成人まで幅広く分布する疾患であることが示された。小児慢性特定疾病から指定難病への切れ目のない継続が必要である。

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）

A. 研究目的

<平成28年度>

小児慢性特定疾患（小慢）の登録データと日本先天代謝異常学会患者登録委員会が運用する『先天代謝異常症患者登録制度 JaSMIn (Japan Registration System of Inherited and Metabolic

Diseases)』における疾患別患者登録数を新生児マススクリーニング対象疾患について比較し、それぞれの登録制度の相違について考察する。

<平成29年度>

小児慢性特定疾患患者データベースと先天代謝異常症患者登録システム（JaSMIn）の20歳以下の患者に限定した疾病構成を比較する。さらに、先天代謝異常症患者登録システム（JaSMIn）の疾患別患者登録データをもとに、わが国におけるライソゾーム病患者の年齢分布を疾患ごと

に明らかにして、患者の年齢分布を把握する。

B. 研究方法

<平成 28 年度>

データクリーニング後の小児慢性特定疾患(小慢)の登録データと JaSMIn における新生児マススクリーニング対象疾患の疾患別患者登録数を比較した。なお、JaSMIn には、20 歳以上の患者も登録されているので今回の検討では、20 歳以下の患者に限定し、比較検討を行った。

<平成 29 年度>

- 1) 小児慢性特定疾患患者データベースと先天代謝異常症患者登録システム(JaSMIn)の 20 歳以下の患者に限定した患者数を疾患別に算出し、疾患構成を比較する。
- 2) 先天代謝異常症患者登録システム(JaSMIn)の疾患別患者登録データをもとに、わが国におけるライソゾーム病患者の年齢分布を疾患ごとに明らかにして、患者の年齢分布を把握する。特に、20 歳未満の患者数と 21 歳以上の患者数を比較する。

(倫理面の配慮)

JaSMIn は国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得ている(受付番号 569、平成 24 年 5 月 21 日付け)。小児慢性特定疾病登録データを用いた検討は、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査(受付番号:1637)による承認済である。

C. 研究結果

<平成 28 年度>

小慢の新生児マススクリーニング対象疾患の疾患別登録数を【図 H28-1】に、JaSMIn の疾患別登録数を【図 H28-2】に示す。図 H28-1 に示すように、小慢では、フェニルケトン尿症(51.1%)が最も多く、メチルマロン酸血症(14.9%)、プロピオン酸血症(8.5%)、メープルシロップ尿症(5.0%)が多数を占めていた。これに対して、図 H28-2 に示すように、

JaSMIn の登録状況では、フェニルケトン尿症(50.5%)が最も多く、メチルマロン酸血症(19.7%)とプロピオン酸血症(20.2%)がほぼ同数で、メープルシロップ尿症(7.4%)のそれに次いで多数であった。

<平成 29 年度>

1. 小児慢性特定疾患患者データベースと先天代謝異常症患者登録システム(JaSMIn)の疾患構成比較:平成 25 年度の小児慢性特定疾患患者データベースにおけるライソゾーム病患者の患者数は、389 名で先天代謝異常症患者登録システム(JaSMIn)の 20 歳以下の患者に限定したライソゾーム病患者の患者数は 199 名であった。疾患構成に大きな乖離はなかった。
2. ライソゾーム病患者の年齢分布:ライソゾーム病登録患者の 20 歳以上の割合は、ムコ多糖症 38%、ムコリポドーシス 36%、ゴーシェ病、52%、ファブリー病 97%と、多くの疾患で成人期の患者割合が 35%を超えていた。

D. 考察

<平成 28 年度>

疾患により若干の差はあったものの全体に対する疾患登録数の割合はほぼ同じ傾向を示し、疾患登録総数では、小慢が JaSMIn の約 2 倍であった。

これは、昨年検討したムコ多糖症とも一致する成績であった。小慢の登録では医療費助成が受けられるという患者家族への直接のメリットがある。これに対し JaSMIn は、登録により研究が促進する可能性があるという専門医の説明に理解を示した患者家族が自らの意思で登録する自己登録制度(Self-registration)であり、患者家族には小慢のような直接的なメリットはない。これを考慮すると、2 倍という登録者数の差は大きなものではないと思われる。

特筆すべきは、疾患ごとの登録数に両者で大きな差がなかったことである。これは、いずれの登録制度も日本人患者の罹患者数の傾向をある程度正確に反映している可能性を示唆している。

<平成 29 年度>

小児慢性特定疾患患者データベースと 20 歳以下の患者に限定した先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn) で、ライソゾーム病の疾病構成の比較を試みたが、特に大きな乖離は見られなかった。二つのデータベースは、ともに悉皆性を担保しているものではないが、大きな乖離がなかったことはどちらのデータベースもある程度わが国の実情を反映していることを示唆している。

ライソゾーム病の 20 歳以上の割合が多く、疾患で 35% を超えていた。治療の進歩で生存期間が長期化したことを反映しているとともに、酵素補充療法の出現でファブリー病のような成人期発症のライソゾーム病診断率が飛躍的に向上したことが一因と考えられる。

E. 結論

本研究により、成人期のライソゾーム病患者が 40% 近くになっていることが明らかとなった。ライソゾーム病は小児特有の疾患ではなく、小児から成人まで幅広く存在する疾患群として把握する必要がある。患者支援、医療費助成、難病研究の観点から、小児慢性特定疾病から指定難病への切れ目のない継続が必要である。

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) 櫻井謙, 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 20(2), 225-231, 2017-02

2. 学会発表

- 1) 徐朱玟、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、徐朱玟、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, 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

1. 特許情報/実用新案登録/その他

なし/なし/なし

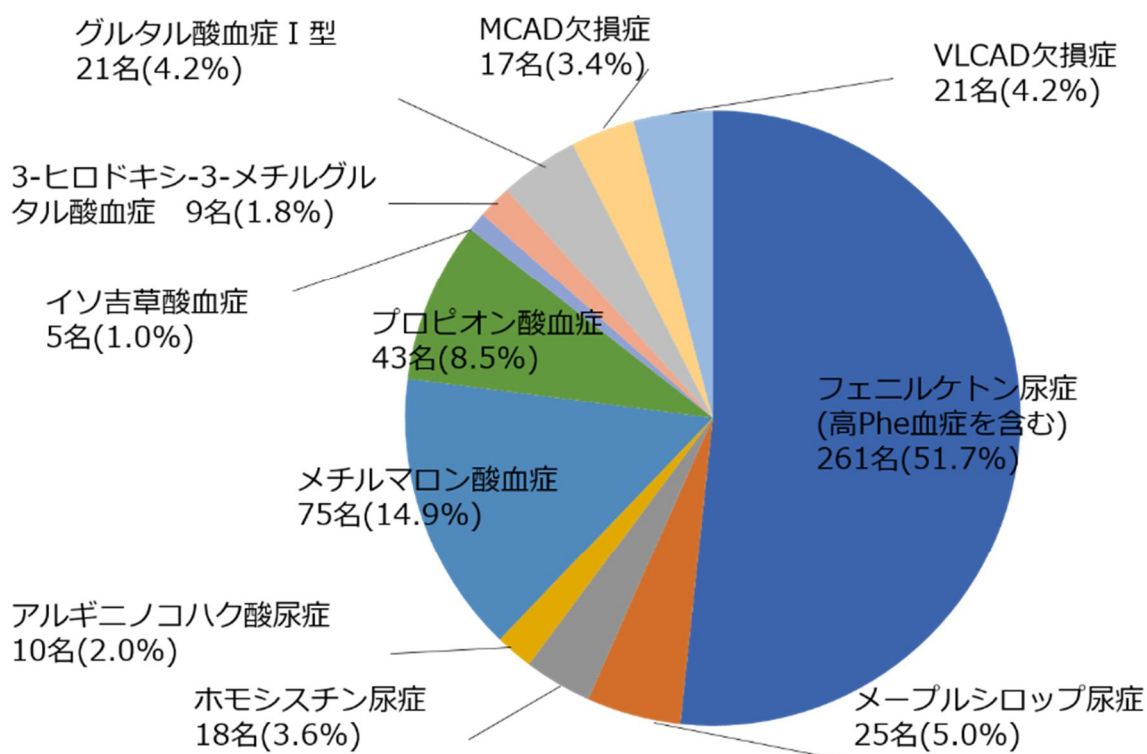


図 H28-1 小慢の NBS 対象疾患の疾患別登録数

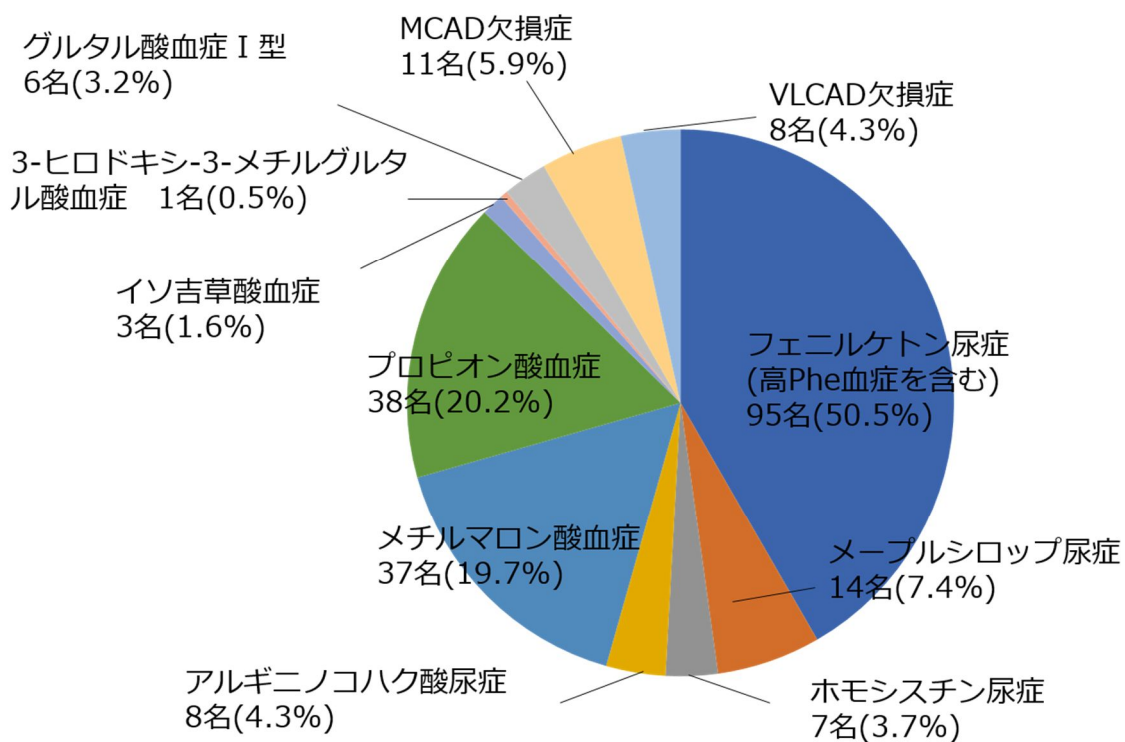


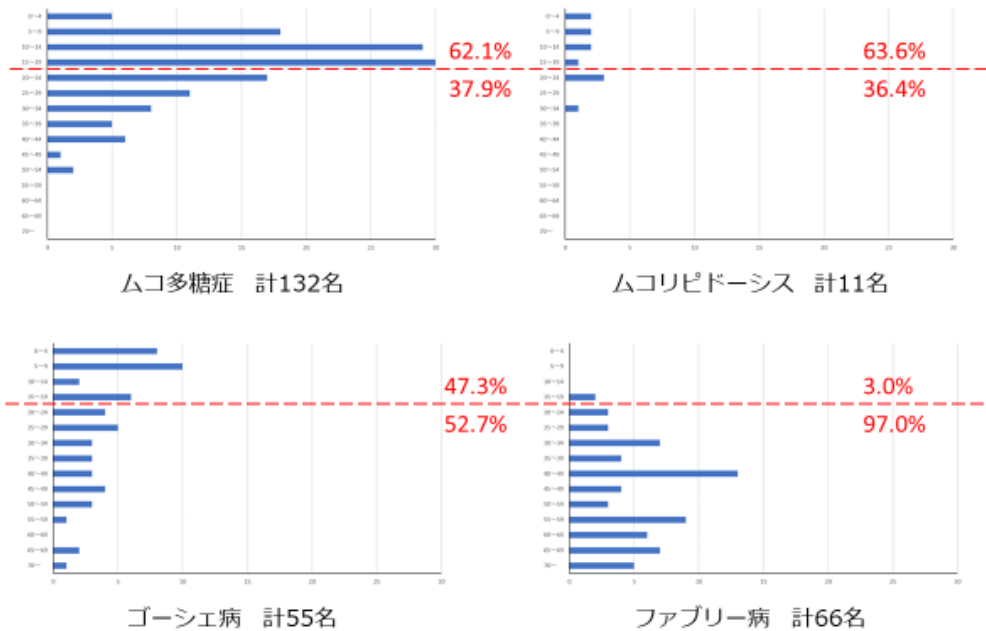
図 H28-2 JaSMIn の NBS 対象疾患の疾患別登録数

表 H29-1

小慢とJaSMInにおけるライソゾーム病登録患者数の比較

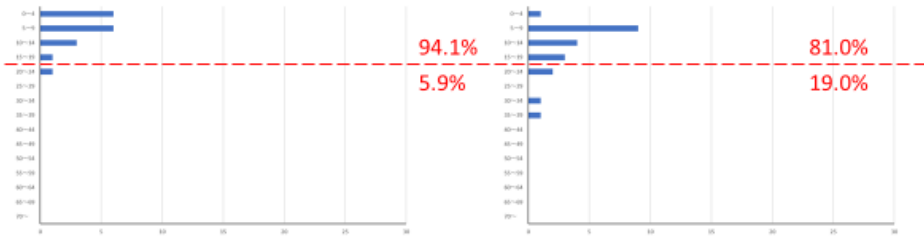
	小慢 (H25年度)	JaSMIn(20歳未満)	JaSMIn(全体)
ムコ多糖症Ⅰ型(ハーラー症候群)	8	8	9
ムコ多糖症Ⅱ型(ハンター症候群)	117	67	88
ムコ多糖症Ⅲ型(サンフィリップ病)	15	12	19
ムコ多糖症Ⅳ型(モルキオ病)	9	4	9
ムコ多糖症Ⅵ型(マロトー・ラミー症候群)	3	3	5
ムコ多糖症Ⅶ型(スライ病)	0	0	0
ムコ多糖症(詳細不明)	24	1	2
シアリドーシス	1	0	0
GM1-ガングリオシドーシス	4	3	3
GM2-ガングリオシドーシス(テイサックス病)	16	11	14
異染性白質ジストロフィー	17	18	21
ニーマン・ピック病	7	11	14
ゴーシェ病	38	24	55
ファブリー病	57	5	66
クラッペ病	11	8	11
ファーバー病	1	0	0
ムコリピドーシスⅡ型(I-セル病)	16	6	6
ムコリピドーシスⅢ型	4	2	4
ムコリピドーシス(詳細不明)	0	0	1
ボンベ病(糖原病Ⅱ型)	30	13	31
酸性リパーゼ欠損症	0	0	0
神経セロイドリポフスチン症	4	3	3
マルチプルスルファターゼ欠損症	1	0	0
β-ガラクトシダーゼ-ノイラミダーゼ欠損症	4	0	0
スフィンゴリピドーシス	2	0	0
計	389	199	361

JaSMInライソゾーム病年齢分布



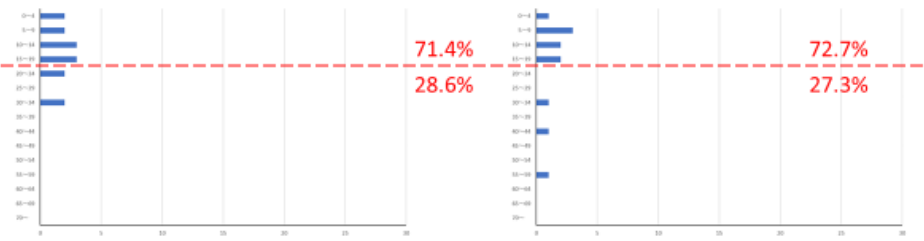
☒ H29-1

JaSMInライソゾーム病年齢分布



GM1,GM2-ガングリオシドーシス 計17名

異染性白質ジストロフィー 計21名



ニーマンピック病C型 計14名

クラッペ病 計11名

☒ H29-2

