

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 統括部長）

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、成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査を実施し、診療科移行を支援するモデル案作成のためのデータ分析を行った。

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）  
中田 邦子（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、成人期以後の診療科移行(トランジション)に関する質問紙調査を実施し、診療科移行を支援するモデル案作成のためのデータ分析を行った。また、JaSMIn 専用 HP の運用、通信特別記事リーフレットの製作、配布し、登録患者、家族への情報提供を行った。

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(又は保護者)を対象に成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査を行った。

(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、2020年2月末までに計12疾患群72以上の疾患に対し1565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862名(55.1%)、女性患者は701名(44.8%)、不明2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6ヶ月、中央値は16歳4ヶ月であり、20歳未満の患者が59.5%と全体の6割を占めている。

図1．疾患群別分布（2020年2月集計）

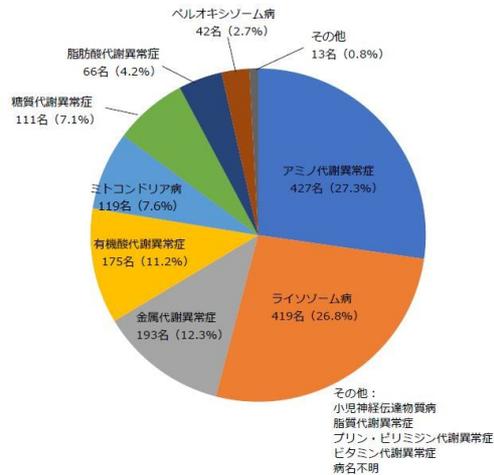


表1．疾患別患者登録数（2020年2月集計）

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	10
	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	55
	カルバモイルリン酸合成酵素I (CPSI) 欠損症	10
	カルバモイルリン酸合成酵素 (CPS) 欠損症 (病型不明)	2
	高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症 (HHH症候群)	1
	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	11
	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
	フェニルalanin尿症	5
	シトルリン欠損症	89
	シトルリン血症	24
	テトヒドロピオテリン欠損症 (BH4欠損症)	4
	脳回転状脈絡網膜萎縮症 (高オルニチン血症)	2
	非ケトース型高グリシン血症	4
	フェニルケトン尿症	165
	ホモシスチン尿症	17
	メーブルシロップ尿症	22
	リジン尿性蛋白不動態	1
	その他のアミノ酸代謝異常症 (詳細不明)	1
イソ志留酸血症	7	
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症I型	12
	グルタル酸血症II型	8
	複合カルボキシルーゼ欠損症 (MCD)	8
	プロピオン酸血症	66
	ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症 (ミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-CoA合成酵素欠損症)	1
	メチルmalon酸血症	51
	D-2-ヒドロキシルグルタル酸尿症	1
	L-2-ヒドロキシルグルタル酸尿症	1
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	2
	3-メチルcrotonil-CoAカルボキシルーゼ欠損症 (メチルcrotonilグリシン尿症)	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)	6
	グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症	42
	先天性糖鎖合成異常症 (CDG) Ia型	1
	糖尿病 (インスリン以外)	55
	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症	2
金属代謝異常症	ウィルソン (Wilson) 病	184
	メンケス (Menkes) 病	9
	α-マンノシドーシス	1
	菌毒性白質ジストロフィー	23
	ガラクトシアリドーシス	9
	クラッベ (Krabbe) 病	14
	ゴーシェ (Gaucher) 病	61
	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
	ダンロン病	3
	ニーマンピック (Niemann-Pick) 病C型	19
	ファブリー (Fabry) 病	65
	プロシドーシス	1
ポンペ (Pompe) 病	36	
ムコ多糖症	140	
ムコリポドーシス	12	
GM1-カンダリオシドーシス	4	
GM2-カンダリオシドーシス	20	
脂質代謝異常症	カルニチン/レニチン/トランスフェラーゼ (CPT) I欠損症	2
	カルニチン/レニチン/トランスフェラーゼ (CPT) II欠損症	8
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	20
	単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)	12
	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	20
	ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症	3
	その他の脂質代謝異常症 (詳細不明)	1
	ベルオキシゾーム病	42
	副腎白質ジストロフィー (ALD)	1
	脂質代謝異常症	1
プリン・ピリミジン代謝異常症	2	
ミトコンドリア病	レスシュナイハン (Lesch-Nyhan) 症候群	18
	ミトコンドリア病 (MELAS)	2
	ミトコンドリア病 (MERRF)	2
	慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)	6
	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症	11
	リー (Leigh) 脳症	40
レーベル遺伝性神経線維症 (レーベル病)	2	
ミトコンドリア病 (その他、詳細不明)	40	
小児神経伝達物質病	4	
小児神経伝達物質病	4	
ピタミン代謝異常症	1	
コバミン代謝異常症	5	
その他	診断名未確定	5
合計		1565

(2) 成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査

昨年度JaSMIn通信(メールマガジン)により実施したプレ調査の結果をもとに、JaSMIn登録患者(又は保護者)を対象に成人期以後の診療科移行に関して郵送による質問紙調査を行った。

住所登録のある1420名のうち418名から返信があった(回答率29.4%)。現在、小児科を受診していると答えた患者は258名(61.0%)と全体の6割を占めていた(図2)。また、現在未成年である患者278名に対し、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答えた患者は171名と全体の61.5%を占めた(図3)。その理由としては、医師との信頼関係、専門医の有無、チーム医療の実践という意見が多かった(表2)。

図2．現在の診療科(全年齢)

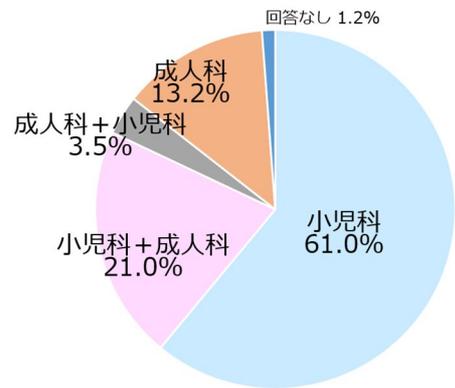


図3．現在未成年で成人期以後の希望する診療科

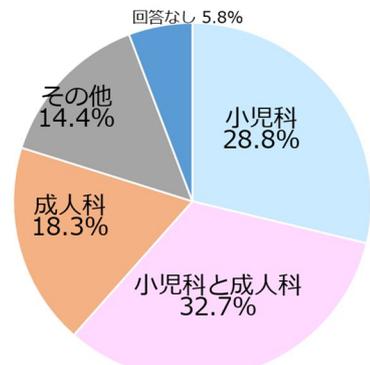


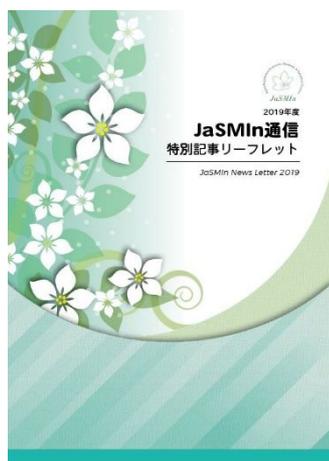
表 2 . 現在未成年で成人期以後の希望する診療科 (回答理由)

小児科	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ずっと同じ先生に診てもらいたい</li> <li>• 現在の医療施設の診療体制に満足している</li> <li>• 成人科に専門医がいないので不安</li> <li>• 引継ぎが不安、信頼関係を築くのが大変</li> <li>• 疾患特徴 (小児発症、知的障害等) のため</li> </ul>
小児科 + 成人科	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 子どもの成長と症状の経過に合わせてそれぞれ小児科、成人科で診てほしい</li> <li>• 現在の担当医を中心とした小児・成人チーム医療がほしい</li> <li>• 成人科には専門医がいないので不安</li> <li>• 本人 (患者) の意思を尊重したい</li> </ul>
成人科	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 遠い小児専門病院よりは近くて通いやすい成人科</li> <li>• 大人になってからも小児科を受診することに違和感を感じる、周りの視線が気になる、小児科に迷惑になるのでは</li> <li>• 成人科の専門医に診てもらいたい</li> <li>• 成人の体のケアが小児科で十分にできるか不安</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 専門医がいて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</li> <li>• 科より担当医を優先する、今の先生に診てもらいたい</li> <li>• 子どもがまだ小さいので先のことは考えていない</li> <li>• そもそも年齢によって診療科が分けられるのが理解できない</li> </ul>

### (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、先天代謝異常症の専門医が特定の疾患について最新の臨床や研究情報をまとめた記事を作成し、登録状況の解析結果とまとめリーフレットを制作した (図 4)。リーフレットは、住所の登録のある患者、家族を対象に約 1500 部を無料で配布した。

図 4 . JaSMIn 通信特別記事リーフレット



### (4) その他の活動

JaSMIn では、登録患者へのフィードバックとして、専用 HP、JaSMIn 通信 (メールマガジン) のツールを活用し、定期的に情報提供を行っ

た。専用 HP では、2 ヶ月に 1 回、JaSMIn の登録状況を解析、その結果を開示し、月 1 回、専門医が作成した特別記事を公開、その他に、登録情報を利用した研究の進捗や結果、患者家族会、関連学会、セミナー等についての情報を公開した。また、これらの更新情報について、月 1 回、メールアドレスの登録のある患者、家族を対象に、JaSMIn 通信 (メールマガジン) を発行、情報提供を行った。

### 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 1500 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、昨年度実施したプレ調査と本年度に実施した質問紙調査により得られたデータを詳細に解析し、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。

また、登録患者へのフィードバックとして、専用 HP、JaSMIn 通信 (メールマガジン) のツ

ルを活用し、定期的に情報提供を行った結果、JaSMIn事務局から、郵送、メール、電話など、何らかの手段で連絡が可能な登録患者は全体の99.2%に上る。これは、新規治療法の開発など患者リスト情報が必要不可欠である関連研究に非常に有用なツールとして活用できる可能性を示唆している。

## 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、対策を立てるための基礎データを確保することができた。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。また、先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は、様々な活動を通じて「患者家族との繋がり」を維持することができ、新規治療薬の開発に活用できる可能性を見出した。今後も現在の体制を維持、向上するとともに、長期運用に伴う問題の解決、登録情報の関連研究への活用、患者への還元を推進する必要がある。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N  
Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 10;20(20).
- 2) Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T. Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion. *Hum Genome Var*. 2019 Oct 18;6:47.
- 3) Maekawa M, Jinnoh I, Narita A, Iida T, Saigusa D, Iwahori A, Nittono H, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. Investigation of diagnostic performance of five urinary cholesterol metabolites for Niemann-Pick disease type C. *J Lipid Res*. 2019 Dec;60(12):2074-2081.
- 4) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance.. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 13;14(1):137.
- 5) Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Keenan HA, Munoz-Rojas MV, Okuyama T, Viskochil D, Whitley CB, Wijburg FA, Muenzer J. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet*. 2019 Oct;96(4):281-289.
- 6) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 29;14(1):118.
- 7) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Jun;41(6):546-550..
- 8) Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev*. 2019 May;41(5):460-464.
- 9) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Iduronate-2-

Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. Mol Ther. 2019 Feb 6;27(2):456-464.

- 10) Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, Okuyama T. Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats. Pediatr Int. 2019 Feb;61(2):180-189.2.

## 2. 学会発表

- 1) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn): 先天代謝異常症患者の診療科移行に関するアンケート調査, 第61回日本先天代謝異常学会総会, 2019

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし