

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。本研究は、研究期間中 JaSMIn 登録事業を運用し、登録データを解析、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実施、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）
宮入 真紀子（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。本研究は、研究期間中 JaSMIn 登録事業を運用し、登録された患者の情報を解析、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、登録患者へのフィードバックの一環として、JaSMIn 専用 HP の運用、JaSMIn 通信特別記事リーフレットの製作、配布、患者会フォーラムの開催など、定期的に登録

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、地域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プレ調査及び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。本研究を開始した2017年4月の1251名と比較すると約3年間で314名の新規患者の登録があった。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2）。なお、日本の47都道府県、全ての地域において患者登録が確認されており、東京都、神奈川県、埼玉県を中心とした関東地域、愛知県、大阪府、兵庫県を中心とした中部・近畿地方の登録が多かった（図3）。

図1．疾患群別分布（2020年2月集計）

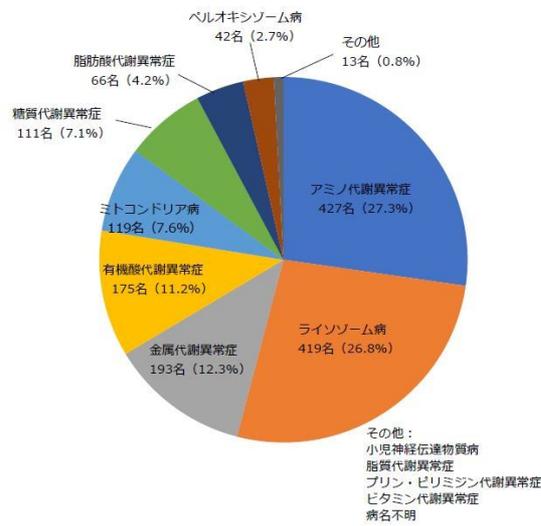


図2．年齢分布（2020年2月集計）

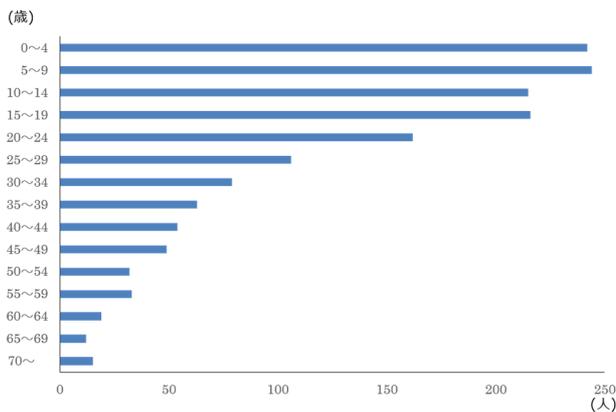


図3．地域分布（2020年2月集計）

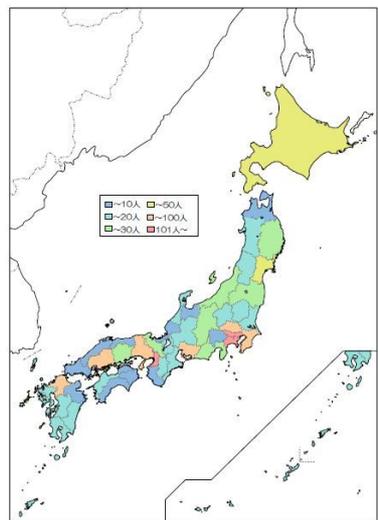


表1．疾患別患者登録数（2020年2月集計）

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血症	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 (CPS1) 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 (メチオニニアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)	2
	シスチン尿症	5
	シトルリン欠損症	89
	シトルリン血症	24
	テトラヒドロピオフェリン欠損症 (BH4欠損症)	4
	脳四肢神経根腫瘍様病変 (高オルニチン血症)	2
	非ケトアシドーシス型高チロシン血症	4
	フェニルケトン尿症	165
	ホモシスチン尿症	17
	メープルシロップ尿症	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
有機酸代謝異常症	イソ吉草酸血症	7
	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
	メチルマロン酸血症	51
	D-2-ヒドロキシグルタル酸血症	1
	L-2-ヒドロキシグルタル酸血症	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カルボキラーゼ欠損症 (メチルクロトニルグリシド血症)	18
	カクトース血症 (病型不明)	5
	カクトキナーゼ欠損症 (カクトース血症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	
糖原病 (ボンベ病以外)	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
ライソゾーム病	α-マンノシドーシス	1
	異常性白質シストロフィー	23
	カ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
	神経セロイドリポスタシス	3
	タタン病	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-カングリオシドーシス	4	
GM2-カングリオシドーシス	20	
脂肪酸代謝異常症	カルニチン/ミトイルトランスフェラーゼ (CPT) I欠損症	2
	カルニチン/ミトイルトランスフェラーゼ (CPT) II欠損症	8
	糖長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	20
	短鎖アシルCoA脱水素酵素 (SCAD) 欠損症	12
	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	20
	ミトコンドリアトリプトファン欠損症 (TFP) 欠損症	3
	その他の脂肪酸代謝異常症 (詳細不明)	1
	副腎白質シストロフィー (ALD)	42
	無ベータリポ蛋白血症	1
	プリン・ピリミジン代謝異常症	2
ミトコンドリア病	レッシュユナイハン (Lesch-Nyhan) 症候群	2
	ミトコンドリア病 (MELAS)	18
	ミトコンドリア病 (MERRF)	2
	嚙性進行性外眼筋痙攣症候群 (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	
レーベル遺伝性視神経症 (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	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	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

2018年度は、JaSMIn通信（メールマガジン）を利用し、メールアドレス登録のある患者1107名を対象にプレ調査を行った。2019年度は、住所登録のある1420名を対象に質問紙による本調査を行った。それぞれの調査結果については分担報告書にて報告した。

(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）。研究期間中に作成した特別記事は全35タイトルであり、リーフレットは、2017年度版、2018年度版、2019年度版を作成し、住所の登録のある患者、家族を対象に累計約4500部を無料で配布した。

図4 . JaSMIn通信特別記事リーフレット（2017～2019）



(4) 登録患者へのフィードバック

JaSMIn では、登録患者へのフィードバックとして、研究期間中以下の活動を行った。

専用 HP の活用

- 2 か月に 1 回、JaSMIn 登録状況を更新
- 月 1 回、JaSMIn 特別記事（専門医による最新情報のまとめ）を掲載
- 登録情報を利用した研究の進捗・結果を掲載
- 患者家族会、関連学会・セミナー情報を掲載

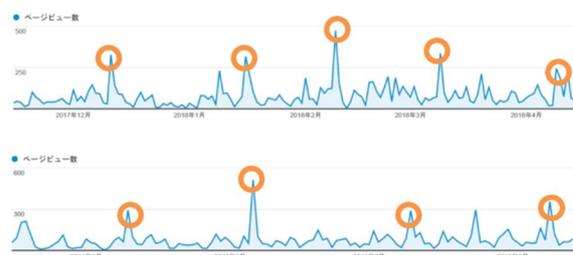
JaSMIn 特別記事の作成

- 特定の疾患や治療法について専門医が最新情報をまとめたコラム
- 月 1 回 / 最新号 No.35
- 年 1 回 / 特別記事と登録状況についてリーフレットの制作、登録者に無料で配布

JaSMIn 通信の発行

- メールマガジン（月 1 回 / 最新号第 40 号）
- 特別記事最新号、専用 HP 新着情報、患者・家族の参加できるイベント情報を配信
- JaSMIn 通信配信日は、専用 HP のページビュー数が平均（62）より約 3～6 倍（300～500）増加した（図 5）。

図 5 . JaSMIn 通信配信と専用 HP レビューの
 相関



患者会フォーラムの開催

2018年2月25日と2019年2月23日に、第5回と第6回の先天代謝異常症患者会フォーラムを開催した(図6)。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。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。

図 6 . 先天代謝異常症患者会フォーラム



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。本研究を開始した2017年4月の1251名と比較すると約3年間で314名の新規患者の獲得できた。希少疾患において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不可欠であった。

また、本研究では、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、JaSMIn登録データの解析と登録患者(又は保護者)を対象に成人期以後の診療科移行に関するプレ調査及び質問紙調査を行った。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%)。また、移行期である15~19歳、20~24歳の患者の割合が多く、質問紙調査の結果からも、専門医の不在、チーム医療など、診療科移行のための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、これらの調査結果をもとに、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する必要がある。

さらに、JaSMInは、登録患者へのフィードバックとして、専用HP、特別記事(専門医が作成した疾患情報コラム)、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。その結果、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、JaSMInの活動により、「患者家族との繋がり」を保っていると評価できる。また、このJaSMInが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 JJ, 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 JJ, 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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): 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
 - 2) 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
 - 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
- (予定を含む。)
- 該当なし