

患者登録制度および患者会との連携に関する研究

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）
山下 和香奈（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・研究への利用である。

B. 研究方法

本年度は、(1) JaSMIn 登録の推進および疾患（群）別の登録状況、登録患者の年齢、性別分布等登録状況の集計、(2) 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（2019年3月～8月実施）の回答の集計・分析、(3) JaSMIn 通信特別記事リーフレットの制作・配

布を軸に、その他 JaSMIn 専用 HP の運用、登録患者・家族への情報提供を継続的に行った。（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、2021年2月末までに計12疾患群72以上の疾患に対し、計1669名の登録があった（前年同月比+104名）。図1に全登録者の疾患群別分布を、表1に疾患別患者登録数を示す。また、登録者の性別は、男性患者が915名（54.8%）、女性患者は752名（45.1%）、不明2名（0.1%）であった。なお、登録患者の平均年齢は20.3歳、中央値は16歳6ヶ月であり、20歳未満の患者が58.5%と全体の約6割を占めた。

図1. 疾患群別分布 (2021年2月末集計)

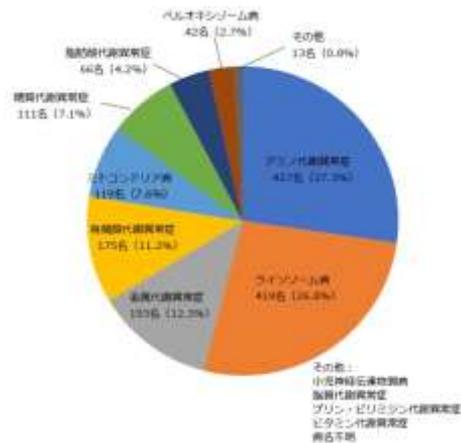


表1. 疾患別患者登録数 (2021年2月末集計)

疾患群	疾患名	人数
アミノ酸代謝異常症	アルブミニウム代謝異常症	11
	β1-マンノシドラーゼ欠損症 (M1)	59
	カリドヘキシルリン酸合成酵素 (CPSII) 欠損症	10
	カリドヘキシルリン酸合成酵素 (CPSII) 欠損症 (病型不明)	2
	高オレニンチン血症・高アンモニウム血症・ホモシチリン血症 (HHC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	14
	高メチオニン血症	4
	メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症	9
	シスチン血症	93
	シトルリン血症	26
	テトラヒドロピオプテリン血症 (B6H欠損症)	4
	胎前胎後脳神経障害 (高オレニンチン血症)	2
	チロシノール血症	170
	ホモシスチン血症	18
	メチルシロップ血症	22
	リタン酸性蛋白不耐症	2
	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
グルタル酸血症I型		13
グルタル酸血症II型		9
複合カルニチンシラーゼ欠損症 (HCD)		8
プロピオン酸血症		72
ミトコンドリアβ-CoA合成酵素欠損症 (ミトコンドリアβ-ドコキシ-3-メチルグルタル-CoA合成酵素欠損症)		2
メチルマロン酸血症		54
ヒドロキシグルタル酸血症		1
ヒドロキシグルタル酸血症		1
ホクテオラーゼ欠損症		1
(ミトコンドリアアセトアセチルCoAチオラーゼ欠損症)		2
3-メチルcrotonil-CoAチオラーゼ欠損症 (メチルcrotonil-CoAチオラーゼ欠損症)		23
糖質代謝異常症	ガラクトース血症 (病型不明)	7
	ガラクトースチラーゼ欠損症 (ガラクトース血症I型)	7
	グルコーストランスポート1 (GLUT-1) 欠損症	43
	先天性糖質症候群 (GSD) Ia型	1
	糖原病 (ホムペリ以外)	63
ペルオキシソーム病	フルクトース1,6-ビスリン酸ターゼ (FBPase) 欠損症	3
	ウォルソン (Wilson) 病	184
	メンケス (Menkes) 病	12
	α-マンノシドシス	1
	真性白質ストロフィー	24
	ガラクトシアリドシス	10
	クラッペ (Krabbe) 病	15
	ゴーシェ (Gaucher) 病	63
	シアリドシス (α-ガラクトシドシスI型)	1
	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	4	
脂肪酸代謝異常症	ダンソン病	3
	ニーマンピック (Niemann-Pick) 病C型	20
	ファブリー (Fabry) 病	64
	プロシドシス	1
	ポンペ (Pompe) 病	36
	ムコ多糖症	141
	ムコリポドシスII型・III型	12
	GPII-カンダリオドシス	6
	GPIII-カンダリオドシス	21
	カリドリン(β)-トリトランスフェラーゼ (βT) 欠損症	3
カリドリン(β)-トリトランスフェラーゼ (βT) II欠損症	12	
脂肪酸アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	25	
脂肪酸アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 (脂肪酸アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症)	14	
中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MLAD) 欠損症	25	
短鎖アシルCoA脱水素酵素 (SLAD) 欠損症	3	
その他の脂肪酸代謝異常症 (詳細不明)	1	
ペルオキシソーム病	新腎白質ストロフィー (ALD)	44
	脂質代謝異常症	1
	プリン・ペリニシシ代謝異常症	2
ミトコンドリア病	レッシュナイハン (Lesch-Nyhan) 症候群	2
	ミトコンドリア病 (MELAS)	19
	ミトコンドリア病 (MERRF)	2
	毒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	12
	リー (Leigh) 脳症	42
レーベル病 (Leigh) 症候群 (レーベル病)	2	
ミトコンドリア病 (その他、詳細不明)	42	
小児神経伝達物質病	チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症	1
	芳香族アミノ酸代謝異常症 (AADC) 欠損症	5
	小児神経伝達物質病 (病名不明)	1
内分泌異常症	コラミン代謝異常症	1
	内分泌異常症	1
その他	診断名未確定	7
合計		1669

(2) 成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査

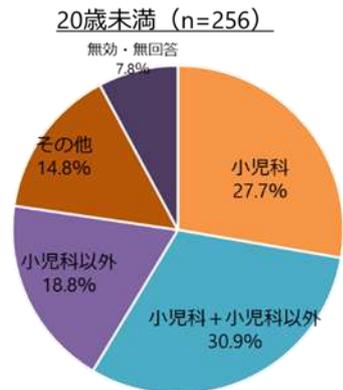
成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査は、JaSMIn登録患者 (又は保護者) を対象に郵送にて実施し、調査時点で住所登録のある1420名のうち418名から回答が得られ (回答率29.4%)、有効回答は389件であった (有効回答率93.1%)。回答者の年齢の中央値は15歳 (0~86歳) であり、成人患者 (20歳以上) が130名 (33.4%)、未成年患者 (20歳未満) は256名 (65.8%)、不明3名 (0.8%) であった。

現在の診療科について尋ねたところ、成人患者でいつも又はだいたい小児科にかかっていると回答した患者は60.0%であった (図2)。また、未成年である患者256名に対し、成人後に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が全体の61.5%であった (図3)。

図2. 現在の診療科 (20歳以上)



図3. 現在未成年で成人期以後の希望する診療科



(3) JaSMIn 通信特別記事リーフレットの制作

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疾患に関する最新の臨床や研究の情報をまとめた記事と、登録状況の集計を合わせたリーフレットを制作した（図4）。リーフレットは、住所登録のある患者、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、定期的な情報提供を継続的に行った。専用 HP では、2 ヶ月に 1 回、JaSMIn の登録状況を解析、その結果を公開し、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。本年度は、患者登録委員会委員の協力のもと、COVID-19 に関連する患者向けの情報提供も行った。

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。こうした定期的な情報提供の結果、JaSMIn 事務局から何らかの手段で連絡が可能な登録患者は、全体の 99.2%となった。

D. 考察

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）は、発足より8年が経過した。現在も登録患者数は増え続けており、総登録患者数は1600名を超えている。多くの登録者を獲得し続けてきている背景には、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、前年度に実施した、成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査について分析を行った。結果、既に成人を迎えている回答者のうち6割が小児科を主な診療科としていること、また、未成年の回答者では半数以上が成人後も小児科診療を受け続けたいと考えていた。先天代謝異常症患者において、成人後も小児科へのニーズがあることが明らかとなった。背景には疾患の希少性や、小児科医と培った信頼関係などがあると推察されるが、今後具体的な記述回答の分析により、患者の状況の把握に努めたい。

JaSMIn発足から年数が経過するにつれ、登録当初は小児期にあった患者も、次第に移行期、成人期を迎えつつある状況である。登録者への質問紙調査結果のまとめを示すことは、希少疾患における移行期医療の推進、また登録者への有用なフィードバックとなりうると思う。今後、質問紙調査で得られたデータをより詳細に分析し、具体的な課題について検討したい。

また、JaSMInでは、専用HP、JaSMIn通信（メールマガジン）のツールを活用した継続的な情報提供により、登録者と連絡可能な状況を保ち続けている。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おいて有用なツールとして活用できる可能性を示している。

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) Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021 Feb 27;21:67-75.
- 2) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, Yoshino M, Okano Y, Ito T, Okuyama T, Nakamura K, Matuo M, Endo F, Ida H. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatr Int.* 2021 Jan;63(1):8-12.
- 3) Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Dec 10;25:100692.
- 4) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Sato Y. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):671-679.
- 5) Iwahori A, Maekawa M, Narita A, Kato A, Sato T, Ogura J, Sato Y, Kikuchi M, Noguchi A, Higaki K, Okuyama T, Takahashi T, Eto Y, Mano N. Development of a Diagnostic Screening Strategy for Niemann-Pick Diseases Based on Simultaneous Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analyses of N-Palmitoyl-O-phosphocholine-serine and Sphingosylphosphorylcholine. *Biol Pharm Bull.* 2020 Sep 1;43(9):1398-1406.
- 6) Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jul 29;24:100630.
- 7) Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, Yamamoto R, Okuyama T, Eto Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, a biosimilar of agalsidase beta, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. *Mol Genet Metab.* 2020 Jul;130(3):215-224.
- 8) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Biomarkers for Lysosomal Storage Disorders with an Emphasis on Mass Spectrometry. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 14;21(8):2704.
- 9) Nakama M, Sasai H, Kubota M, Hasegawa Y, Fujiki R, Okuyama T, Ohara O, Fukao T. Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Hum Genome Var.* 2020 Apr 2;7:10.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

該当なし