

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の分析、登録患者に対するフィードバックとしてリーフレットの制作・配布などの情報提供を行った。

研究協力者氏名

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。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、および最新登録状況の疾患（群）別登録者数、登録患者の年齢、性別分布等登録状況の集計、(2) 質問紙調査（成人期以後の診療科移行に関する調査、2019年3月～8月実施）の回答結果の分析・考察、(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 を運用し、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）。

C. 研究結果

(1) JaSMIn の登録状況について

JaSMIn は、2022年3月1日時点で14疾患群70以上の疾患に対し、計1731名の患者登録があった。前年同月以降の1年間で得られた新規登録患者は82名であった。全登録者について、図1に疾患群別分布を、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が955名（55.2%）、女性患者は774名（44.7%）、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17歳0ヶ月であり、20歳未満の患者が57.7%と全体の約6割を占めた。

図1. 疾患群別分布（2022年3月1日集計）

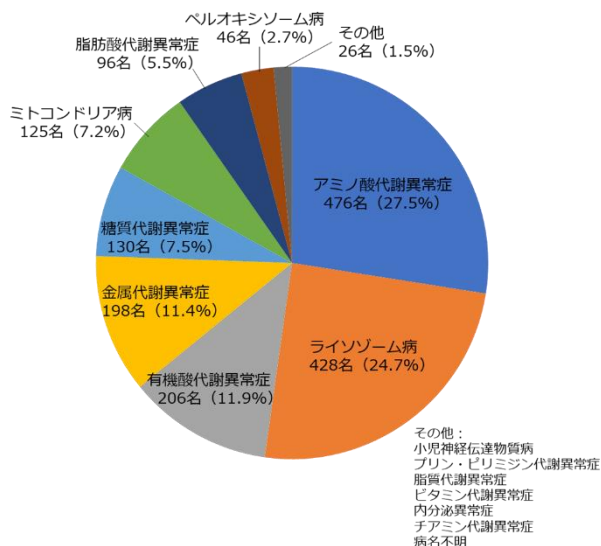


表 1 疾患別患者登録数 (2022年3月1日集計)

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	13	
	アルギニン血症 (アルギナーゼ欠損症)	1	
	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	62	
	カルバモイルリン酸合成酵素I (CPS1) 欠損症	11	
	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 (HH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	18	
	高メチオニン血症 (メチオニアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)	4	
	シスチン尿症	12	
	シトルリチン欠損症	97	
	シトルリン血症	26	
	テトラヒドロピオペリン欠損症 (BH4欠損症)	4	
	脳回状脈絡膜網膜萎縮症 (高オルニチン血症)	2	
	非ケト-シス型高チロシン血症	4	
	フェニルケトン尿症	173	
	ホモシスチン尿症	19	
	メーブルシロップ尿症	22	
	リシン尿性蛋白不耐症	2	
	その他のアミノ酸代謝異常症 (詳細不明)	1	
	イソ吉草酸血症	8	
	有機酸代謝異常症	グルタル酸血症I型	13
		グルタル酸血症II型	9
		複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)	8
		プロピオン酸血症	78
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)		2	
メチルマロン酸血症		58	
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	
β-ケトチオラーゼ欠損症 (ミトコンドリアアセチルCoAチオラーゼ欠損症)		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カルボキシラーゼ欠損症 (メチルクロトニルグリシン尿症)		24	
ガラクトース血症 (病型不明)		9	
ガラクトキナーゼ欠損症 (ガラクトース血症II型)		7	
糖質代謝異常症	グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症	43	
	先天性糖鎖合成異常症 (CDG) Ia型	1	
	糖原病 (ポンペ病以外)	67	
	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症	3	
	ウィルソン (Wilson) 病	186	
	メンケス (Menkes) 病	12	
金属代謝異常症	α-マンノシドーシス	1	
	異染性白質ジストロフィー	23	
	ガラクトシアリドーシス	10	
	クラッベ (Krabbe) 病	17	
	ゴーシェ (Gaucher) 病	62	
	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	
	タノン病	3	
	ニーマンピック (Niemann-Pick) 病C型	21	
	ファブリー (Fabry) 病	63	
	フコシドーシス	1	
	ポンペ (Pompe) 病	36	
	ムコ多糖症	141	
	ムコリビドーシスII型・III型	11	
	GM1-ガングリオシドーシス	6	
	GM2-ガングリオシドーシス	21	
	脂質代謝異常症	カニチン/カルニチントランスフェラーゼ (CTP) I欠損症	3
カニチン/カルニチントランスフェラーゼ (CTP) II欠損症		14	
極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症		31	
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)		14	
中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症		29	
ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症		4	
その他の脂質代謝異常症 (詳細不明)		1	
副腎白質ジストロフィー (ALD)	46		
ペルオキシソーム病	1		
脂質代謝異常症	無ベータリポ蛋白血症	1	
	低ベータリポ蛋白血症	1	
ブリン・ペリミジン代謝異常症	レッシュナイハン (Lesch-Nyhan) 症候群	3	
ミトコンドリア病	ミトコンドリア病 (MELAS)	19	
	ミトコンドリア病 (MERRF)	2	
	慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)	5	
	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症	12	
	リー (Leigh) 脳症	44	
	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	コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症	1	
	セピアブテリン還元酵素 (SR) 欠損症	1	
	チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症	1	
	芳香族L-アミノ酸脱水素酵素 (AADC) 欠損症	6	
ピタミン代謝異常症	コバラミン代謝異常症	1	
内分泌異常症	21-水酸化酵素欠損症	1	
チアミン代謝異常症	チアミントランスポーター (SLC19A3) 欠損症	1	
その他	診断名未確定	9	
	合計	1731	

(2) 成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査

本調査は2019年にJaSMIn登録患者(又は保護者)を対象に郵送にて実施しており、416件の有効回答が得られている。得られた結果について、現在詳細な分析、考察を行っている。

(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1600部を無料で配布した。

図2 JaSMIn 通信特別記事リーフレット



(4) その他の活動

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。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。

また、2022年1月29日(土)に開催された第8回先天代謝異常症患者会フォーラムにおいては、JaSMIn専用HPを活用した開催支援を行うとともに、JaSMInの活動状況について報

告した。

これらの継続的な活動の結果、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 99.0%となった。

D. 考察

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は、患者登録事業を開始し 9 年目となった。現在も継続的に新規登録を得ており、総登録患者数は 1700 名を超えた。多くの登録を獲得し続けている背景には、患者家族会との連携と協力が必要不可欠であった。今後も患者家族会および専門医との連携のもと、登録事業を継続していく。

成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査は現在結果の詳細な分析・考察を行っている。今後結果について論文執筆などのまとめ作業を進め、患者の状況の把握に努めたい。JaSMIn 登録患者においても成人患者数は増加傾向にあり、成人以後の診療科移行は先天代謝異常症患者に関わる重要な課題であることは明らかである。調査結果については患者へのフィードバックを行っていききたい。

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。今後も情報提供および相互の連絡を維持することで、患者リストの質に維持に努めるとともに、研究への活用を推進する。

E. 結論

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は登録事業開始から 9 年目を迎え、登録患者の新規獲得・維持、質問紙調査、継続的情報提供など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ている。これは新規治療薬の開発において活用できる患者リストとしての可能性を示唆している。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) Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector. *Genes Cells*. 2021 Nov;26(11):891-904.
- 2) Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*. 2021 Jul;133(3):277-288.
- 3) Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 10;22(20):10938.
- 4) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Physiology and Pathophysiology of Heparan Sulfate in Animal Models: Its Biosynthesis and Degradation. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 10;23(4):1963.

2. 学会発表

- 1) 山下和香奈 他, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 診療科移行に関する質問紙調査, 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会, 2021

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし