

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）
小須賀 基通（国立成育医療研究センター遺伝診療センター遺伝診療科 診療部長）

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／埼玉医科大学ゲノム医療科）

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集計した。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における支援などを行い、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。
（倫理面への配慮）

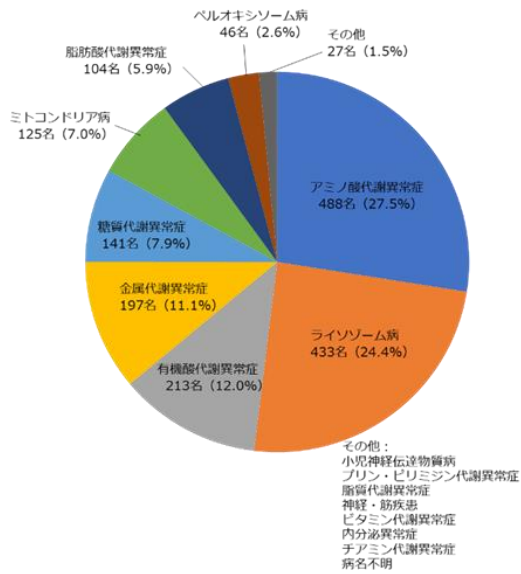
JaSMIn は、国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けている（受付番号 569、平成 24 年 5 月 21 日付）。

C. 研究結果

(1) JaSMIn の登録状況について

2023 年 3 月 9 日時点で 15 疾患群 70 以上の疾患について、計 1774 名の患者登録があった。図 1 に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が 978 名（55.1%）、女性は 794 名（44.8%）、不明 2 名（0.1%）であった。登録患者の平均年齢は 21.2 歳、中央値は 17 歳 7 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 56.4%と全体の 6 割弱を占めた。

図 1. 疾患群別分布 (2023 年 3 月集計)



(2) 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まりリーフレットを制作した (図 2)。2020 年度版、2021 年度版、2022 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 5000 部を無料で配布した。

図 2. JaSMIn 通信特別記事リーフレット (2020 ~2022)



表 1. 疾患別登録者数 (2023 年 3 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	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	64	
	カルバモイルリン酸合成酵素 I (CPSI) 欠損症	12	
	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・ホモントリリン尿症 (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	20	
	高メチオニン血症 (メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)	5	
	胱スチン尿症	14	
	シトリン欠損症	100	
	シトルリン血症	27	
	テトラヒドロピオペリン欠損症 (BH4欠損症)	4	
	脳回転状神経線維腫瘍 (高オルニチン血症)	2	
	非ケトosis型高チロシン血症	4	
	フェニルケトン尿症	172	
	ホモシスチン尿症	21	
	メーブルシロップ尿症	22	
	リジン尿性蛋白不耐症	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	8	
	グルタル酸血症I型	13	
	グルタル酸血症II型	10	
	複合カルボキシル欠損症 (MCD)	9	
	プロピオン酸血症	79	
	ミトコンドリアPHMG-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-CoA合成酵素欠損症)	4	
	メチルマロン酸血症	61	
	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カルボキシル欠損症 (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)	10	
	ガラクトキナーゼ欠損症 (ガラクトース血症II型)	9	
グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症	45		
先天性糖鎖合成異常症 (CDG) Ia型	1		
糖原病 (ポンペ病以外)	73		
フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症	3		
ライソソーム病	α-マンノシドーシス	1	
	異染色性白質シストロフィー	24	
	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	64	
	シズチノーシス (シズチン症)	8	
	神経セロイドリポフスチン症	4	
	タノ病	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	140	
	ムコリビドーシスII型・III型	12	
	GM1-カングリオシドーシス	6	
	GM2-カングリオシドーシス	23	
	脂肪酸代謝異常症	カルニチン/カルニチン-オキシトランスフェラーゼ (CPT) I欠損症	4
カルニチン/カルニチン-オキシトランスフェラーゼ (CPT) II欠損症		16	
極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症		34	
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)		15	
中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症		30	
ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症		4	
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)		46	
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	
プリン・ピ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)	20
		ミトコンドリア病 (MERRF)	2
慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)		4	
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)	41		
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	
	セピアアデニン還元酵素 (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	
ビタミン代謝異常症	コバラミン代謝異常症	1	
	21-水酸化酵素欠損症	1	
	チアミン代謝異常症	1	
	チアミントランスポーター (SLC19A3) 欠損症	1	
チアミン代謝異常症	神経・筋疾患	2	
	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (CPH) 欠損症	2	
	その他	診断名未確定 8	
合計	1774		

(3) 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。

① 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
- 関連する患者家族会情報のイベント等告知やリンクの掲載
- 関連学会・セミナー情報を掲載
- 先天代謝異常症患者会フォーラム実行委員会と連携し、フォーラム情報の周知等の開催支援

② JaSMIn 通信特別記事の作成

- 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.72
- 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

③ JaSMIn 通信の発行

- メールマガジン（月 1 回／最新号第 81 号）
- 特別記事最新号、専用 HP 新着情報配信

(4) JaSMIn 登録情報の研究への利活用

研究実施期間中、日本先天代謝異常学会患者登録委員会による承諾を得た 3 件の研究について、JaSMIn 登録情報の利用が開始され、JaSMIn 事務局を介して調査票の郵送や Web アンケートの発送を実施した。

D. 考察

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）は、現在登録患者数が 1700 名を超えている。総登録者数は 3 年前と比較し 209 名増加しており、多くの新規登録患者を獲得できた。関連する各患者家族会における登録案内など、連携協力が必要不可欠であった。

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 99.0% 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、登録情報は自然歴調査や質問紙調査など、各調査への利活用も進んでおり、JaSMIn が新規治療法の開発などにつながりう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唆している。

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 10 年目を迎え、登録患者の新規獲得・維持、継続的情報提供、研究活用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。また、関係患者会とは新規登録の推進、各イベント等の告知案内等、相互の協力体制を築いている。

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推進、患者への情報還元を進めていく必要がある。

F. 研究発表

- 論文発表
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
- 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.
- 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.
 - 5) Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K. Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Sep 28;33:
 - 6) Hattori A, Okuyama T, So T, Kosuga M, Ichimoto K, Murayama K, Kagami M, Fukami M, Fukuhara Y. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome. *Hum Genome Var.* 2022 Sep 12;9(1):32. 2.
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
 - 2) 山下和香奈 他, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 長期運用に向けた取り組みと課題, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 2022
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
該当なし