

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝子医療の基盤整備に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古山 順一

平成 16 (2004) 年 3 月

目 次

I 総括研究報告書

- 遺伝子医療の基盤整備に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
関西看護専門学校 学校長 古山 順一

II 分担研究報告書

1. 臨床遺伝専門医制度のフォローアップ・・・・・・・・・・・・ 7
関西看護専門学校 学校長 古山 順一
2. 遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究・・・・・・・・ 10
川崎医療福祉大学医療福祉学部保健看護学科教授 黒木 良和
3. 認定遺伝カウンセラーの養成と資格認定に関する研究・・・・・・・・ 34
大阪府立看護大学 臨床遺伝学教授 千代 豪昭
4. 遺伝子医療実施のための情報整備に関する研究・・・・・・・・ 48
京都大学大学院医学研究科教授 藤田 潤
5. 遺伝子医療部門の活動状況とその問題点に関する研究・・・・・・・・ 54
信州大学医学部社会予防医学講座教授 福嶋 義光
6. 産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究・・・・・・・・ 83
国立成育医療センター胎児診療科医長 左合 治彦
7. わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築・・・・・・・・ 92
東北大学大学院医学系研究科教授 松原 洋一
8. 遺伝子診療センターの基盤整備に関する研究・・・・・・・・ 100
国立成育医療センター遺伝診療科医長 奥山 虎之

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 107

総括研究報告書

遺伝子医療の基盤整備に関する研究

主任研究者 古山 順一 関西看護専門学校 学校長（兵庫医科大学名誉教授）

研究要旨：平成 14 年 4 月 1 日より制度として発足した遺伝子医療の担い手である臨床遺伝専門医は現在 512 名となった。遺伝子医療のパートナー、認定遺伝カウンセラー制度については平成 16 年の認定試験の実施に向けて日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会から選出された準備委員会が発足した。アンケート調査により遺伝子医療の拠点としての遺伝子診療部またはセンターの基盤整備は急速に進んでいることが明らかになる一方、問題点が浮き彫りとなった。この問題は全国遺伝子医療部門連絡会議で継続して審議されることになった。生殖医療に付随する産科診療における遺伝カウンセリングシステムの現状が明らかとなり、商業ベースの乗らない約 80 の遺伝性疾患の遺伝子検査の臨床的有用性を評価した。これは一般の臨床家に有用なガイドライン作成に繋がる。また病院等で行なわれる遺伝子検査実施の際のルールのプロトタイプを意図した遺伝子検査取扱規程を策定した。わが国の症例に基づいた自然歴と健康管理ガイドラインの作成は着々と進行中である。遺伝子医療実施のための情報整備は平成 10 年からインターネットホームページ（いでんネットと genetopia）には毎日 75 名程度のアクセスがあり、開始以来の相アクセス数は 12 万となった。ユーザー登録は 1690 名。インターネットの内容は毎年、充実・更新が行われている。

研究分担者：奥山虎之（国立成育医療センター医長）、黒木良和（川崎医療福祉大学教授）、左合治彦（医療国立成育センター医長）、千代豪昭（大阪府立看護大学教授）、福嶋義光（信州大学教授）、藤田潤（京都大学大学院教授）、松原洋一（東北大学大学院教授）

A. 研究目的

遺伝子医療の健全な発展を促す基盤（人材、施設、技術、情報等）整備を行なうことが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 臨床遺伝専門医制度のフォローアップ：1) 臨床遺伝専門医制度委員会に分担研究者が顧問として参加し運営を支援する。2) 臨床遺伝専門医の研鑽組織〔臨床遺伝研究会〕を支援する。3) 全国遺伝子医療部門連絡会議を主催する。

2. 遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究：研究協力者ごとに共同調査書式を定め、共同調査をおこなう。さらに進捗状況に応じて、健康管理ガイドラインを試作する。なお、自然歴調査への患者・家族の参加に際しては、十分なインフォームドコンセントをとり、個人の尊厳とプライバシー保護を徹底させる。

3. 認定遺伝カウンセラーの養成と資格認定に関する研究：1) 修士課程に遺伝カウンセラーの養

成コースを設置している大学院の責任者に対して、コースの概要、大学の教育課程における位置づけ、募集方法、応募状況、カリキュラムの概要の調査を行なう。2) 公的機関、学会（研究会を含む）が遺伝医療の普及を目的に継続して開催している研修コースである家族計画協会主催の研修会、遺伝医学セミナー（臨床遺伝専門医制度の認定研修会）、家族性腫瘍研究会主催の研修会の責任者に質問を行い、コースの概要、講義・実習内容と時間、問題点について回答を得る。3) 認定システムと認定制度規則の作成チーム、大学院専門課程の教育コースに関する調査チーム、認定研修会の運営に関する調査チーム、遺伝カウンセラーの社会的認知と医療システムに関する研究チームを作ったうえで作業を進め、全体会議で他の分担班の意見を聞いたうえでさらに検討を重ねる方法をとる。

4. 遺伝子医療実施のための情報整備に関する研究：インターネットのサイト、「いでんネット（<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/>）」で集積・公開している遺伝カウンセリング施設情報、遺伝子検査情報、遺伝子治療情報等の整備・更新を継続する。大学・研究所で行われている遺伝子検査と一般企業で行われている遺伝子検査の情報を統合し、より使いやすいデータベースとする。遺伝子治療学会と共同で、我が国の遺伝子治療研究状況のアンケートをおこなう。また、遺伝カウンセリングの各施設に所属する臨床遺伝

専門医の数を調査する。インターネットのサイト genetopia で公開している各種遺伝性疾患に関する説明、患者サポートグループ情報、遺伝カウンセリング事例集を充実させる。

(倫理面への配慮)

実際に個人を対象として研究を行うわけではなく、倫理的な問題は生じない。なお、ホームページへの個人名等の公開は当事者の了解を得た場合のみとする。

5. 遺伝子医療部門の活動状況とその問題点に関する研究：1) 平成14年度に行ったアンケート調査結果を解析し、現在各施設で立ち上がりつつある遺伝子医療部門の抱える問題点を明らかにし、討論しやすいように整理する。2) 全国遺伝子医療部門連絡会議を開催し、参加者を対象として、連絡会議開催の意義についてのアンケート調査を行う。

6. 産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究：平成14年度はアンケート調査表を作成し、日本産科婦人科学会専門医でありかつ臨床遺伝専門医である85名に郵送した。主な質問事項は回答者の 1) バックグラウンド 2) 遺伝カウンセリングの活動内容と体制 3) 出生前診断の内容 4) 産科・不妊・婦人科診療の内容、などである。平成15年度はこの調査結果を詳細に解析する。

7. わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築：稀少遺伝性疾患の中から、現在、臨床的に遺伝子検査が用いられている疾患、疾患関連遺伝子が同定され遺伝子診断の臨床応用が検討されている疾患を選び出す、次いで、一般臨床家に有用な遺伝子検査ガイドラインを作成するための必要項目、記載内容について討議・検討を行う。

8. 遺伝子診療センターの基盤整備に関する研究：国立成育医療センターで遺伝子検査実施のための規程を策定するため遺伝子検査規程策定委員会を立ち上げる。遺伝診療科医長が平成15年8月遺伝医学関連10学会が提出した「遺伝学的検査のガイドライン」に基づき原案を作成し、センターの最高決定機関である運営会議において最終案を承認する。

C. 研究結果

1. 臨床遺伝専門医制度のフォローアップ：1) 臨床遺伝専門医制度；平成15年度の認定試験および移行措置により54名が臨床遺伝専門医として認定され専門医の総数は512名となった。臨床遺伝専門医制度研修施設は新たに15施設が認定され研修施設は20施設となった。平成17年4月以降、研修施設ではなくなる44の暫定研修施設の施設長と指導責任医に対し再認定の申請を

行うよう通知した。臨床遺伝専門医の名簿を日本人類遺伝学会および日本遺伝カウンセリング学会のホームページに掲載することになった。臨床遺伝専門医への移行措置は2004年3月末日をもって終了した。臨床遺伝専門医制度規則、細則の一部が改正された。2) 臨床遺伝研究会；第3回臨床遺伝研究会は永井敏郎会長(独協医科大学教授)のもと平成15年10月25日長崎市の長崎大学医学部ポンペ会館にて、第26回日本小児遺伝学会との合同学術集会として開催された。3) 全国遺伝子医療部門連絡会議；第1回全国遺伝子医療部門連絡会議は平成15年11月29日東京・日本教育会館において本研究班主催、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会後援により開催された。

2. 遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究：1) 健康管理ガイドラインの試作；昨年度作成したDown症候群、Rubinstein-Taybi症候群に次いで、平成15年度はPrader-Willi症候群、糖原病Ia型の自然歴および健康管理ガイドラインを完成させた。研究協力者による詳細な内容は分担研究報告とは別に資料として添付報告した。2) 自然歴調査；Noonan症候群についての自然歴調査を行い、遺伝子型と表現型の相関分析が進行中である。中間報告を分担報告の末尾に資料として添付報告した。3) 共同調査用紙の作成；共同調査の調整が遅れている下記の疾患については、共同調査用紙の作成段階まで終了した。Kabuki症候群、4p-症候群、5p-症候群、22q11欠失症候群、尿素サイクル異常症、分担報告書の末尾に、4p-症候群、22q11欠失症候群および尿素サイクル異常症の共同調査用紙を資料として添付報告した。

3. 認定遺伝カウンセラーの養成と資格認定に関する研究：1) 大学院専門課程の教育コースの実態について；信州大学および北里大学の遺伝カウンセラー養成専門コースにおける教育カリキュラムは、本研究班が提示したカリキュラム案に準拠したものであり、大学における位置づけは大学院医学研究科修士課程と大学院医療系研究科修士課程と相似の位置づけであった。応募状況は一方が2002年受験者0、2003年受験者2(合格1)、2004年受験者3(合格1)、他方が2003年受験者2(合格2)、2004年受験者2(合格1)であった。その他カリキュラム作成と運用の問題点および学習の達成度について調査したが、個々の大学の事情や個人の出身母体に依存するため詳細は分担報告にゆずる。2) 研修コースの受講により認定遺伝カウンセラーの認定試験の受験資格を得ようとする者が利用できる研修会の実態について；当該研修会は家族計画協会主催の研修会(日

本遺伝カウンセリング学会後援)、遺伝医学セミナー、家族性腫瘍研究会主催の研修会の3つであり、それぞれのコースの概要、講義・実習内容と時間、問題点の調査結果を分担研究報告に掲載した。

4. 遺伝子医療実施のための情報整備に関する研究：平成10年4月以降のいでんネットの総アクセスは約12万件となった。ユーザー登録は1690名(平成16年3月)である。登録している遺伝カウンセリング施設数は172である。各施設の臨床遺伝専門医の数は、1名在籍施設が90施設。専門医がいない施設が38施設(22%)であった。大学・研究所と一般企業で行われている遺伝子検査及び染色体検査の情報を統一し、「ヒトgermline遺伝子・染色体検査オンラインデータベース」とした。登録検査室総数は140、遺伝子検査の種類はのべ470であった。

いでんネットにリンクしている東京医大小児科の遺伝のページでは、従来のJPEG方式の図の他に、PowerPoint形式の参考図をいくつか新たに作成して追加掲載した。genotopiaでも、事例集等の内容を改訂・追加した。

5. 遺伝子医療部門の活動状況とその問題点に関する研究：1) 遺伝子医療に関する調査の結果、全国85施設中64施設で遺伝子医療部門が既に開設あるいは開設予定であった。2) 全国遺伝子医療部門連絡会議開催の案内を85施設に送付したところ、11月29日当日は52施設から計69名の参加者があり、充実した発表と活発な討論が行われた。診療体制、人員確保の問題、診療費、遺伝子検査に関わる費用の問題、施設や行政への働きかけなどについては、今後、この会が中心となって行なうことになった。全国遺伝子医療部門連絡会議開催の申しあわせが承認され、次年度以降も継続して開催されることになった。

6. 産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究：アンケート対象者75名のうち55名(73.3%)より回答を得た。1) 回答者のバックグラウンド：男女比は、男性が87%。年齢では40代が40%、50代が25%、30代が20%であった。勤務先は大学・大学付属病院(49%)、病院(25%)、周産母子センター(18%)。地域別、専門領域別は分担報告にゆずり、勤務先に遺伝科や遺伝子診療部があるのは31%であった。2) 遺伝カウンセリング活動内容：48名(87%)が遺伝カウンセリングを行っていた。遺伝カウンセリングで多いのは、出生前診断関連と高齢妊娠で、次いで「遺伝性疾患罹患、妊娠中の薬剤服用・ウイルス感染・放射線被曝・催奇形性物質、先天異常児出産既往、反復・習慣流産であった。診療形態は、専門外来(22%)、日常診療科の中での

遺伝カウンセリング枠(40%)で、38%は日常診療の中で行なわれていた。遺伝カウンセリングの年間件数は100件以上が20%、50件以下が64%であった。遺伝カウンセリングを行なう人数は単独(51%)、チーム(49%)であった。チームの人数は3人(52%)、2人(24%)であった。チームの職種は看護師、助産師、臨床心理士、産婦人科医、小児科医、臨床遺伝専門医などであった。3) 出生前診断診療内容：妊娠初期のNuchal translucency計測は、45%が計測していない、38%はほぼ全例に計測していた。母体血清マーカー検査は、希望者のみに使用が56%で、現在使っていないが18%であった。羊水検査は81%、絨毛検査は36%、臍帯穿刺は52%、遺伝子検査は58%の回答者が行なっていた。4) 産科・不妊・婦人科診療内容：92%が分娩を、67%は人工妊娠中絶を取り扱っていた。不妊治療は、ホルモン療法が74%、AIHが57%で、IVF-ETは19%、ICSIは11%であった。婦人科腫瘍の診療は、婦人科悪性腫瘍の手術(52%)、婦人科悪性腫瘍の化学療法(54%)であった。学会については日本産科婦人科学会と日本人類遺伝学会にはほとんどの回答者が加盟していた。

7. わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築：遺伝性疾患の中から比較的頻度が高くよく知られていて遺伝子診断の臨床的有用性が高いと考えられるものなどを中心に取捨選択を行い、81疾患を選定(分担報告表1)した。ついで、各疾患の遺伝子検査における評価項目について共通のフォーマットを作成し記載例に準じて記載することに決定した。

評価に際しては、評価者の主観によって判断をおこなうのではなく、これまでに発表された主要な文献を網羅的に検討することによって、エビデンスに基づいた判定を行うことにした。また、国際的な標準との比較検討を行うために、以下のウェブサイトを参照する：

- 1) GeneTests (<http://www.geneclinics.org/>)
- 2) Human Gene Mutation Database (<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>)

8. 遺伝子医療センターの基盤整備に関する研究：1. 国立成育医療センターにおける遺伝子検査は以下に示す6項目を基本原則とした。1) 基本方針を討議する運営委員会と個々の事例について討議する実施委員会を分けて作る。2) 院内で行なわれる遺伝学的検査のプロセスを一本化し、遺伝診療科医師がすべて統括・管理する。すべての検査について、遺伝診療科で検査前カウンセリングを行う。3) 検体を病院外に出す場合は、連結可能匿名化を行い、個人情報管理は遺伝

診療科医長が副院長の指導の下で行なう。4) 結果の電子カルテ記載については、遺伝診療科医師が、患者本人の診療に直接関連する情報だけに止める。5) 電子カルテ非記載項目については、検査を依頼した主治医に遺伝診療科医師が口頭で伝える。6) 電子カルテ非記載項目は、文書化し、病院の定める所定の場所に保管し、その管理責任は遺伝診療科医長が負う。

2. 上記の基本方針をもとに、規程を作成した。

D. 考察

1. 臨床遺伝専門医制度のフォローアップ：臨床遺伝専門医の総数は512名である。米国における同等な資格MD Clinical Geneticsは現在1,075名で本邦のおよそ2倍である。人口比が1/2の日本は数の上では米国のレベルに到達したように見えるが、非医師のGenetic Counselorが米国では1410名存在し遺伝カウンセリングに従事しているため、遺伝カウンセラーの存在しない日本ではまだまだ遺伝カウンセリングを担当する要員は不足していると判断される。

臨床遺伝専門医が切磋琢磨する研修の場として設置した臨床遺伝研究会の学術集会は第3回を数え、日本小児遺伝学会との合同学術集会とはいえ集会の内容は充実したものになって研究会は定着しつつある。

遺伝子医療の基盤整備に関する研究班の分担研究課題として平成14年度には遺伝子診療部の活動状況とその問題点に関する研究(分担研究者；福嶋義光)、平成15年度は遺伝子医療部門の活動状況とその問題点に関する研究がおこなわれ、平成14年度の遺伝子医療に関するアンケート結果、多くの解決すべき問題点のあることが明らかになったのでその解決に向けた第1回全国遺伝子医療部門連絡会議が開催され、診療体制・要員確保の問題、診療費・遺伝子検査に関わる費用の問題、施設や行政への働きかけを連絡会が中心に行なっていくことが望ましいこと、次年度以降も継続して連絡会を開催することが申し合わせとして承認され連絡会は意義のあるものであった。

2. 遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究：(1)平成15年度はPrader-Willi症候群、糖原病1a型の自然歴および健康管理ガイドラインを完成させが、いずれもわが国の症例の特異性が示されており、臨床現場で有用なものとなる。

3. 認定遺伝カウンセラーの養成と資格認定に関する研究：1) 大学院専門コースの設置数が現時点でまだ2大学に過ぎず、認定対象者数がきわめて少ないため、臨床現場のニーズに対応出来な

いばかりか、資格制度そのものが社会的認知を受けることが困難。2) 遺伝カウンセリングの多様なニーズに応えるためには、カウンセラー資格を医療系学部の卒業者に限らず、多様な人材が遺伝カウンセラーへの道を選びやすいような配慮が適当。また、近い将来、遺伝専門看護など、遺伝医療に関連した専門コースが開設される可能性があり、遺伝カウンセラー資格に移行可能なように、研修制度を充実しておく必要がある。3) 少数ではあるが、現在すでに遺伝医療の現場で活躍しているコメディカル・スタッフが存在しているため、追加研修により資格を取得できるよう経過措置が必要。の理由で、当分のあいだは研修コースを設ける必要があるのではないかと考えられる。

4. 遺伝子医療実施のための情報整備に関する研究：「専門医資格」を広告できるように人類遺伝学会、遺伝カウンセリング学会のホームページに専門医の氏名および勤務先を公開する。施設ごとの専門医数もいでんネットに公開する。指導医ではなく専門医ですら、複数在籍している施設は1/4しかなく、今後臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーの研修を行っていく体制としては不十分である。正確な診断のために遺伝子検査が不可欠なケースが増えている。しかし、目的の遺伝子検査を行っている施設を探すのは困難なことが多く、既に検査を中止していることもある。これらの技術を移転しやすい体制作りが急がれる。個人情報管理システムに関する検討から、理想的な遺伝子医療の基盤を構築するには教育と人材必要性が示唆された。

5. 遺伝子医療部門の活動状況とその問題点に関する研究：遺伝子医療に関する調査の結果、日本の遺伝子医療の基盤整備は急速に進んでいることが示された。一方早急に解決すべき問題点も浮き彫りにされた。これらの問題点は全国遺伝子医療部門連絡会議で継続審議されることが第1回会議で承認された。

6. 産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究：産科診療における遺伝カウンセリングの中核となる人材である産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有する者の背景や遺伝カウンセリング活動、産科・不妊・婦人科診療内容が明らかになった。産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医が産科診療における遺伝カウンセリングの担い手であり、大多数が遺伝カウンセリングに関わっているが、能力を十分発揮する環境は整っていない。遺伝カウンセリングをチームとして専門外来で行なうには、遺伝カウンセリングの料金設定や遺伝カウンセラーなどの人材確保、小児科など他科の臨床遺伝専門医との連携

が不可欠である。そのためには一般市民や医師への遺伝カウンセリングの啓蒙が重要である。地域格差を解消し、産科診療における遺伝カウンセリングを推進するためには遺伝カウンセリングの全国ネットワーク作りが重要である。

7. わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築：遺伝性疾患は、その頻度や遺伝子変異について民族差が大きく、欧米人のデータをそのまま日本人症例の遺伝子検査にあてはめることは出来ない。しばしば、遺伝医学を専門としない医師が米国の遺伝子検査施設に日本人患者の遺伝子検査を依頼し、欧米人に頻度の高い変異だけをスクリーニングされるケースがある（たとえば腭嚢胞性線維症）。このような遺伝子検査は無意味である。今後、稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査をわが国に医療として定着させるためには、遺伝子医療体制の充実に加えて、日本人を対象とした遺伝子検査の評価作業が不可欠である。

8. 遺伝子診療等センターの基盤整備に関する研究：平成15年8月、長年にわたり議論されてきた「遺伝学的検査に関するガイドライン」が、遺伝医学関連10学会の連名で発表された。国立成育医療センターでは、これをもとに、具体的な実施規程を盛り込んだ遺伝子検査取扱規程の策定を試みた。現在、当院ではこの規程に基づいて遺伝子検査を行なっているがとくに大きな問題は指摘されていない。しかし、遺伝子検査は保因者診断を可能としさらに出生前診断を可能にする検査であり、実際出生前診断の依頼は急増している。来年度は、出生前診断についても一定のルールを設け、倫理的配慮や遺伝カウンセリングの充実などを明らかにしたい。

E. 結論

遺伝子医療の担い手を認定する臨床遺伝専門医制度は順調に運用され平成15年度末に専門医は512名に達した。

遺伝子医療のパートナー、遺伝カウンセラー制度は平成16年の認定試験の実施に向けて遺伝カウンセラー認定準備委員会が発足した。

先天異常疾患の人種差の存在、各施設における症例数の制限を克服し、日本人症例の特性に沿った診療を遂行するために極めて有用なわが国の症例に基づいた自然歴研究と健康管理ガイドラインの作成が進行中である。

本研究班がまとめた遺伝カウンセラー養成カリキュラムを採用した養成コースが平成15年医学部修士課程に誕生し、教育が開始されている。これらの専門コースの教育実態を調査し、認定遺伝カウンセラー資格試験との整合性が検証された。また、専門コースによらず認定遺伝カウンセ

ラーの資格を得るために利用できる研修コースの実態を調査し、単位認定についての見解をまとめた。

遺伝子医療に必要な情報を提供する基盤システムの一つとして、研究班のインターネットのサイトの内容を更新・充実させた。特に遺伝子検査のデータベースを、公的な機関と企業のものとの統合し、より使いやすいものへと改良した。検査提供が中止になったものが多数存在しその対応を急がねばならない。

日本の遺伝子医療の基盤整備は急速に進んでいるが、早急に解決すべき問題点も浮き彫りにされた。これらの問題点は継続して検討する必要がある。全国遺伝子医療部門連絡会議で継続審議されることが承認された。

産科診療における遺伝カウンセリングの中核となる人材である産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有する者の背景や遺伝カウンセリング活動、産科・不妊・婦人科診療内容が明らかになった。

わが国における稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の有用性をエビデンスに基づいて評価した。これは遺伝子検査の臨床への適切な導入に大きく役立つものと思われる。ひいては、これらの疾患の早期診断・早期治療につながり、わが国における乳幼児の障害予防と治療に大きく貢献するものと考えられる。

遺伝子医療の基盤整備の一環として、生殖細胞系列の遺伝子検査に対する検査実施規程を策定した。

F. 健康危険情報

本研究課題では健康危機に関わる問題は派生しないが、臨床遺伝専門医および遺伝カウンセラーの養成・研修カリキュラムの中では倫理的配慮と相俟って健康危機情報の把握と迅速な対応を周知徹底させる。

G. 研究発表

古山順一、総括研究報告 遺伝子医療の基盤整備に関する研究。平成14年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第4/11), 2003; 531-538.

古山順一、分担研究報告 臨床遺伝専門医制度のフォローアップ。平成14年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第4/11), 2003; 539-544

古山順一・千代豪昭：臨床遺伝専門医と遺伝カウンセラー・周産期医学・2003, 33: 1167-1173

Tamura, K., Fukuda Y., Sashio, H., Takeda, N., Y., Banba, H., Kosaka, T., Fukui, S., Sawada, K., Tamura, K., Satomi, M., Yamada, T., Yamamura, T., Yamamoto, Y., Furuyama, J., Okamura, H and

Shimoyama, T. *IL18* polymorphism is associated with an increased risk of Crohn's disease. *J. Gastroenterol.*, 2002, 37[suppl 14], 111-116.

Sashio, H., Tamura, K., Ito, R., Yamamoto, Y., Bamba, H., Kosaka, T., Fukui, S., Sawada, K., Fukuda Y., Tamura, K., Satomi, M., Shimoyama, T. and Furuyama, J. Polymorphisms of *TNF* gene and *TNF receptor superfamily, member 1B* gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics.*, 2002, 53, 1020-1027.

古山順一, 総括研究報告 遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究. 平成13年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 2002; 543-549.

古山順一, 分担研究報告 臨床遺伝専門医制度に関する研究. 平成13年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 2002; 550-574

古山順一, 総合研究報告書 遺伝医療システムの構築と運用に関する研究. 平成13年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 2002; 642-649.

田村和朗, 宇都宮謙二, 古山順一, 家族性腺腫性ポリポーシス. year note 2003 別冊, SELECTED ARTICLE 2003. 主要病態・主要疾患の論文集(医学情報研究所編), MEDIC MEDIA, 東京, 2002, 113-122.

武田直久, 田村和朗, 西上隆之, 津田祥美, 指尾宏子, 古山順一, 福井 信, 坂上 隆, 里見匡迪, 下山 孝, 潰瘍性大腸炎に合併する colitic cancer・dysplasia の遺伝子異常とその応用. *日本大腸検査学会雑誌*, 2002, 19, 147-150.

指尾宏子, 古山順一, 武田直久, 福井 信, 坂上 隆, 里見匡迪, 下山 孝, 西上隆之, 津田祥美, 田村和朗, 多発大腸癌患者における遺伝子異常とその応用. *日本大腸検査学会雑誌*, 2002, 19, 155-158.

田村和朗, 古山順一, 山本義弘, 下山 孝, 山村武平, 蘆田 寛, 西脇 学, 胆管癌の発生要因に関する遺伝学的・分子生物学的研究. 成人病生活習慣病, 2002, 32, 1343-1345.

田村和朗, 宇都宮謙二, 古山順一, 家族性腺腫性ポリポーシス. year note 2001 (別冊) 主要病態・主要疾患の論文集, (医学情報科学研究所 編), MEDIC MEDIA, 東京, 2001; 109-118.

田村和朗, 指尾宏子, 古山順一, 下山孝, 炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子: 潰瘍性大腸炎, クローン病の候補遺伝子多型との association study. 炎症と免疫, 2001; 9: 399-407.

田村和朗, 山村武平, 古山順一, 下山孝, 家族性腺腫性ポリポーシスの分子生物学的情報の医療への活用法. *小児外科*, 2001; 33: 781-785.

高 穎, 玉置(橋本)知子, 家本敦子, 島博基, 古山順一, Histone deacetylase 阻害剤の肝癌細胞の増殖阻止と p21^{waf1} 遺伝子発現に対する効果. *兵庫医大医会誌*, 2001; 26, 155-167.

Yoshikawa, R., Kusunoki, M., Yanagi, H., Noda, M., Furuyama, J., Yamamura, T. and Hashimoto-Tamaoki, T., Dual antitumor effects of 5-fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: a novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. *Cancer Res.*, 2001; 61: 1029-1037.

Kishimoto, H., Urade, M., Hashimoto-Tamaoki, T. and Furuyama, J., Overexpression of SCC antigen and cyclins in an adenoid squamous carcinoma cell line derived from the maxillary sinus. *Int. J. Oncol.*, 2001; 18: 297-303.

Tamura, S., Saheki, K., Takatsuka, H., Wada, H., Fujimori, Y., Okamoto, T., Takemoto, Y., Hashimoto-Tamaoki, T., Furuyama, J. and Kakishita, E., Early detection of relapse and evaluation of treatment for mixed chimerism using fluorescence in situ hybridization following allogeneic hematopoietic cell transplant for hematological malignancies. *Ann. Hematol.*, 2001; 79: 622-626.

Hirano, T., Kaneko, S., Kaneda, Y., Saito, I., Tamaoki, T., Furuyama, J., Tamaoki, T., Kobayashi, K., Ueki T. and Fujimoto, J., HVJ-liposome-mediated transfection of HSVtk gene driven by AFP promoter inhibits hepatic tumor growth of hepatocellular carcinoma in SCID mice, *Gene Ther.*, 2001; 8: 80-83.

Tsuji, Y., Tamaoki, T. H., Hasegawa, A., Kashiwamura, S. I., Iemoto, A., Ueda, H., Muranaka, J. Adachi, S., Furuyama, J., Okamura, H. and Koyama, K., Expression of interleukin-18 and its receptor in mouse ovary. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2001; 46: 349-357

古山順一, 総括研究報告 遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究. 平成12年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 2001; 645-649.

古山順一, 分担研究報告 臨床遺伝専門医制度に関する研究. 平成12年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 2001; 650-657.

田村和朗, 指尾宏子, 古山順一, 炎症性腸疾患と TNF- α , TNFR2, IL-18 遺伝子多型の相関, 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 平成12年度研究報告書, 2001; 25-29.

平成 15 年度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

遺伝子医療の基盤整備に関する研究
分担研究課題：臨床遺伝専門医制度のフォローアップ

分担研究者 古山 順一 関西看護専門学校 学校長（兵庫医科大学名誉教授）

研究協力者：朝本明弘（石川県立中央病院部長）、新井一夫（日本家族計画協会遺伝相談センター所長）、江見充（日本医科大学老人研教授）、大浦敏博（東北大学大学院）、大澤真木子（東京女子医科大学教授）、小野正恵（東京通信病院医長）、小崎健次郎（慶應義塾大学講師）、斎藤加代子（東京女子医科大学教授）、佐藤孝道（聖路加国際病院部長）、末原紀美代（大阪府立看護大学教授）、菅野康吉（栃木県立がんセンター副主幹医長）、玉置知子（兵庫医科大学教授）、田村和朗（兵庫医科大学先端研助教授）、千代豪昭（大阪府立看護大学教授）辻省次（東京大学大学院教授）、恒松由記子（国立成育医療センター医長）、戸田達史（大阪大学大学院教授）、中堀豊（徳島大学教授）、新川詔夫恵（長崎大学教授）、羽田明（千葉大学大学院教授）、長谷川知子（復生あせび会）、福島義光（信州大学教授）、藤田弘子（三菱化学ビーシーエル顧問）、前田徹（北里大学教授）、宮川公子（県立新潟女子短期大学教授）、吉岡章（奈良県立医科大学教授）

研究要旨：臨床遺伝専門医制度は順調に運営され 512 名の臨床遺伝専門医が認定された。専門医の研修会と位置づけられる臨床遺伝研究会の学術集会開催は第 3 回を終了した。本研究班が主催した全国遺伝子医療部門連絡会議も第 1 回が開催され、継続することになった。フォローアップの課題は平成 15 年度をもって終了とする。

A. 研究目的

平成 10～13 年度の厚生科学研究の成果として平成 14 年 4 月 1 日より臨床遺伝専門医制度が発足し、平成 16 年 3 月 1 日現在 512 名の臨床遺伝専門医が日本人類遺伝学会および日本遺伝カウンセリング学会の両学会により認定されている。遺伝医療において遺伝カウンセリングは不可欠で本邦の遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医（平成 14 年 4 月以前は遺伝相談認定医師カウンセラーまたは臨床遺伝学認定医）によって行なわれている。遺伝カウンセリングの需要は遺伝医療に限らず、遺伝子解析研究においても試料等の提供が行なわれる機関の長に対して遺伝カウンセリング体制の整備を行なうことが文部科学省、厚生労働省、経済産業省の 3 省合同の指針の中で求められている。わが研究班は遺伝カウンセリングを担当する臨床遺伝専門医の生みの親として臨床遺伝専門医制度が順調に充実発展していくよう支援していく義務がある。

B. 研究方法

1. 日本人類遺伝学会および日本遺伝カウンセリング学会が共同で設置する専門医制度委員会に分担研究者がオブザーバーとして参加し、提言および支援を行なう。
2. 臨床遺伝専門医のために設けられた臨床遺伝研究会開催を支援する。

3. 全国遺伝子医療部門連絡会議開催を支援する。

C. 研究結果

1. 臨床遺伝専門医制度委員会

本委員会は日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会および家族性腫瘍研究会の 3 学会から推薦された 13 名の委員から構成され、委員長は本研究班の分担研究者福島義光がつとめている。

1) 臨床遺伝専門医：平成 15 年度の臨床遺伝専門医認定試験および移行措置により 54 名が臨床遺伝専門医として認定され認定証が交付された。平成 15 年度末の専門医の総数は 512 名となった。

2) 臨床遺伝専門医制度研修施設：申請に基づいて新たに 15 施設が臨床遺伝専門医制度施設と認定された。すでに認定されている 5 施設と合わせて新制度による研修施設は 20 施設となった。平成 17 年 3 月末までに再認定を受けないと、平成 17 年 4 月以降、研修施設ではなくなる 44 の暫定研修施設の施設長と指導責任医に対し再認定の申請を行うよう通知した。

3) 臨床遺伝専門医のホームページ上での公開：臨床遺伝専門医の名簿（氏名および勤務先）を日本人類遺伝学会および日本遺伝カウンセリング学会のホームページに掲載することになった。

4) 移行措置の終了：旧制度の認定医等（日本人類遺伝学会臨床遺伝学認定医および日本遺伝カウンセリング学会遺伝相談認定医師カウンセラー）から臨床遺伝専門医への申請手続きなどの移行措置は2004年3月末日をもって終了した。

5) 臨床遺伝専門医制度規則、細則の改定：臨床遺伝専門医制度規則、細則の一部が改正された。

2. 臨床遺伝研究会

第3回臨床遺伝研究会は永井敏郎会長（独協医科大学教授）のもと平成15年10月25日長崎市の長崎大学医学部ポンペ会館にて、第26回日本小児遺伝学会との合同学術集会として開催された。参加者は94名。一般演題14題、サテライトミーティング1題、特別講演1題、ランチョン特別講演1題、特集 Noonan 症候群指定演題4題で盛会裡に無事終了した。

3. 全国遺伝子医療部門連絡会議

第1回全国遺伝子医療部門連絡会議は平成15年11月29日東京・日本教育会館において本研究班主催、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会後援により開催された。参加者は52施設69名であった。

D. 考察

臨床遺伝専門医の総数は512名である。米国における同様な資格 MD Clinical Genetics は現在1,075名で本邦のおよそ2倍である。人口比が1/2の日本は数の上では米国のレベルに到達したように見えるが、非医師の Genetic Counselor が米国では1410名存在し遺伝カウンセリングに従事しているので、遺伝カウンセラーの存在しない日本ではまだまだ遺伝カウンセリングを担当する要員は不足していると判断される。

臨床遺伝専門医が切磋琢磨する研修の場として設置した臨床遺伝研究会の学術集会は第3回を数え、日本小児遺伝学会との合同学術集会とはいえ集会の内容は充実したものになって研究会は定着しつつある。

遺伝子医療の基盤整備に関する研究班の分担研究課題として平成14年度には遺伝子診療部の活動状況とその問題点に関する研究（分担研究者：福嶋義光）、平成15年度は遺伝子医療部門の活動状況とその問題点に関する研究がおこなわれ、平成14年度の遺伝子医療に関するアンケート結果、多くの解決すべき問題点のあることが明らかになったのでその解決に向けた第1回全国遺伝子医療部門連絡会議が開催され、診療体制・要員確保の問題、診療費・遺伝子検査に関わる費用の問題、施設や行政への働きかけを連絡会が中心に行なっていくことが望ましいこと、次年度以降も継続して連絡会を開催することが申し合わ

せとして承認され連絡会は意義のあるものであった。

E. 結論

臨床遺伝専門医制度は大過なく順調に運用され平成15年度末には認定された専門医は512名に達した。臨床遺伝専門医の研修会である臨床遺伝研究会は第3回目の学術集会を終了し会は益々充実への方向を歩んでいる。全国遺伝子医療部門連絡会議も第1回が開催され継続することが合意された。臨床遺伝専門医を取り巻く環境は徐々に整備されてきたのでフォローアップの分担課題は平成15年度をもって終了する。

F. 健康危険情報

フォローアップの分担課題では健康危機に関わる問題は派生しないが、臨床遺伝専門医の研修カリキュラムの中では倫理的配慮と相俟って健康危機情報の把握と迅速な対応を周知徹底させる。

G. 研究発表

古山順一、総括研究報告 遺伝子医療の基盤整備に関する研究。平成14年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書（第4/11）、2003；531-538。

古山順一、分担研究報告 臨床遺伝専門医制度のフォローアップ。平成14年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書（第4/11）、2003；539-544

古山順一・千代豪昭：臨床遺伝専門医と遺伝カウンセラー。周産期医学・2003、33：1167-1173

Tamura, K., Fukuda Y., Sashio, H., Takeda, N., Y., Banba, H., Kosaka, T., Fukui, S., Sawada, K., Tamura, K., Satomi, M., Yamada, T., Yamamura, T., Yamamoto, Y., Furuyama, J., Okamura, H and Shimoyama, T. *IL18* polymorphism is associated with an increased risk of Crohn's disease. *J. Gastroenterol.*, 2002, 37[suppl 14], 111-116.

Sashio, H., Tamura, K., Ito, R., Yamamoto, Y., Bamba, H., Kosaka, T., Fukui, S., Sawada, K., Fukuda Y., Tamura, K., Satomi, M., Shimoyama, T. and Furuyama, J. Polymorphisms of *TNF* gene and *TNF* receptor superfamily, member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics.*, 2002, 53, 1020-1027.

古山順一、総括研究報告 遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究。平成13年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書（第2/7）、2002；543-549。

古山順一、分担研究報告 臨床遺伝専門医制度に関する研究。平成13年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書（第

2/7), 2002;550-574

古山順一, 総合研究報告書 遺伝医療システムの構築と運用に関する研究. 平成13年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 2002; 642-649.

田村和朗, 宇都宮譲二, 古山順一, 家族性腺腫性ポリポーシス. year note 2003 別冊, SELECTED ARTICLE 2003. 主要病態・主要疾患の論文集(医学情報研究所編), MEDIC MEDIA, 東京, 2002, 113-122.

武田直久, 田村和朗, 西上隆之, 津田祥美, 指尾宏子, 古山順一, 福井 信, 坂上 隆, 里見匡迪, 下山 孝, 潰瘍性大腸炎に合併するcolitic cancer・dysplasiaの遺伝子異常とその応用. 日本大腸検査学会雑誌, 2002, 19, 147-150.

指尾宏子, 古山順一, 武田直久, 福井 信, 坂上 隆, 里見匡迪, 下山 孝, 西上隆之, 津田祥美, 田村和朗, 多発大腸癌患者における遺伝子異常とその応用. 日本大腸検査学会雑誌, 2002, 19, 155-158.

田村和朗, 古山順一, 山本義弘, 下山 孝, 山村武平, 蘆田 寛, 西脇 学, 胆管癌の発生要因に関する遺伝学的・分子生物学的研究. 成人病生活習慣病, 2002, 32, 1343-1345.

田村和朗, 宇都宮譲二, 古山順一, 家族性腺腫性ポリポーシス. year note 2001 (別冊) 主要病態・主要疾患の論文集, (医学情報科学研究所 編), MEDIC MEDIA, 東京, 2001; 109-118.

田村和朗, 指尾宏子, 古山順一, 下山孝, 炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子:潰瘍性大腸炎, クローン病の候補遺伝子多型との association study. 炎症と免疫, 2001; 9: 399-407.

田村和朗, 山村武平, 古山順一, 下山孝, 家族性腺腫性ポリポーシスの分子生物学的情報の医療への活用. 小児外科, 2001;33: 781-785.

高 穎, 玉置(橋本)知子, 家本敦子, 島博基, 古山順一, Histone deacetylase 阻害剤の肝癌細胞の増殖阻止と p21^{waf1} 遺伝子発現に対する効果. 兵庫医大医会誌, 2001; 26, 155-167.

Yoshikawa, R., Kusunoki, M., Yanagi, H., Noda, M., Furuyama, J., Yamamura, T. and Hashimoto-Tamaoki, T., Dual antitumor effects of 5-fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: a novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. Cancer Res., 2001; 61: 1029-1037.

Kishimoto, H., Urade, M., Hashimoto-Tamaoki, T. and Furuyama, J., Overexpression of SCC antigen and cyclins in an adenoid squamous carcinoma cell line derived from the maxillary sinus. Int. J. Oncol., 2001; 18: 297-303.

Tamura, S., Saheki, K., Takatsuka, H., Wada, H., Fujimori, Y., Okamoto, T., Takemoto, Y., Hashimoto-Tamaoki, T., Furuyama, J. and Kakishita, E., Early detection of relapse and evaluation of treatment for mixed chimerism using fluorescence in situ hybridization

following allogeneic hematopoietic cell transplant for hematological malignancies. Ann. Hematol., 2001; 79: 622-626.

Hirano, T., Kaneko, S., Kaneda, Y., Saito, I., Tamaoki, T., Furuyama, J., Tamaoki, T., Kobayashi, K., Ueki T. and Fujimoto, J., HVJ-liposome-mediated transfection of HSVtk gene driven by AFP promoter inhibits hepatic tumor growth of hepatocellular carcinoma in SCID mice, Gene Ther., 2001; 8: 80-83.

Tsuji, Y., Tamaoki, T. H., Hasegawa, A., Kashiwamura, S. I., Iemoto, A., Ueda, H., Muranaka, J. Adachi, S., Furuyama, J., Okamura, H. and Koyama, K., Expression of interleukin-18 and its receptor in mouse ovary. Am. J. Reprod. Immunol., 2001; 46: 349-357

古山順一, 総括研究報告 遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究, 平成12年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 2001; 645-649.

古山順一, 分担研究報告 臨床遺伝専門医制度に関する研究. 平成12年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 2001; 650-657.

田村和朗, 指尾宏子, 古山順一, 炎症性腸疾患と TNF- α , TNFR2, IL-18 遺伝子多型の相関. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 平成12年度研究報告書, 2001; 25-29.

平成15年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝医療の基盤整備に関する研究（主任研究者：古山順一）
分担研究課題 遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究

分担研究者 黒木良和（川崎医療福祉大学医療福祉学部教授）

研究協力者：大橋博文（埼玉県立小児医療センター遺伝科医長）、大和田 操（駿河台日本大学病院小児科助教授）、岡本伸彦（大阪府立母子保健総合医療センター企画調査部室長）
黒澤健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科医長）、呉 繁夫（東北大学大学院医学研究科小児医学助教授）、永井敏郎（独協医科大学越谷病院小児科教授）

研究の要旨

遺伝性疾患は頻度が高いにもかかわらず、その自然歴や健康管理のあり方は明らかにされていない。本研究の目的はわが国における代表的遺伝性疾患の自然歴を明らかにし、それらに基づいた健康管理ガイドラインを提示することである。本年度までに Down 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群、Prader-Willi 症候群および糖原病 Ia 型の自然歴と健康管理ガイドラインを完成した。さらに Noonan 症候群の自然歴を明らかにした。Kabuki 症候群、4p-症候群、5p-症候群、22q11 欠失症候群、尿素サイクル異常症の共同調査用紙を作成した。

キーワード：遺伝性疾患、自然歴、共同調査、トータルケア

A. 研究目的

代表的な先天代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群について、わが国の症例に基づいた自然歴を明らかにし、それに応じた標準的な健康管理ガイドラインを提言する。

B. 研究方法

昨年度の実績に従って、研究協力者ごとに共同調査書式を定め、共同調査を開始した。さらに進捗状況に応じて、健康管理ガイドラインを試作している。なお、自然歴調査への患者・家族の参加に際しては、十分なインフォームドコンセントをとり、個人の尊厳とプライバシー保護を徹底させている。

C. 結果と考察

(1) 健康管理ガイドラインの試作

昨年度終了している Down 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群に次いで、今年度は Prader-Willi 症候群、糖原病 Ia 型の自然歴および健康管理ガイドラインを完成させた。いずれもわが国の症例の特異性が示されており、臨床現場で有用なものとなる。研究協力者による詳細な内容は分担研究報告とは別に資料としてつけた。

(2) 自然歴調査

Noonan 症候群についての自然歴調査が進行しており、遺伝子型と表現型の相関分析が進行中である。中間報告を分担報告の後に資料として付けた。

(3) 共同調査用紙の作成

共同調査の調整が遅れている下記の疾患については、共同調査用紙の作成段階まで終了している。平成16年度に共同調査を行い、健康ガイドラインの作成まで完成させる予定である。

- ・ Kabuki 症候群
- ・ 4p-症候群
- ・ 5p-症候群
- ・ 22q11 欠失症候群
- ・ 尿素サイクル異常症

本分担報告書の後に、4p-症候群、22q11 欠失症候群および尿素サイクル異常症の共同調査用紙を資料として追加した。

D. 結語

共同調査の進行状況に差はあるものの、わが国の症例に基づいた自然歴研究と健康管理ガイドラインの作成が進行中である。本研究は、先天異常疾患の人種差の存在、各施設における症例数の制限を克服し、日本人症例の特性に沿った診療を遂行するために極めて有用なものである。

E. 研究発表

- 1) Kuroki Y (1995): Growth patterns in children with Down syndrome: from birth to 15 years of age. Vermeer, Davis (ed): Physical and motor development in mental retardation. S Karger, pp159-167.
- 2) 黒木良和 (編集・執筆): 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.34 先天異常症候群辞典 (2巻)、日本臨牀社、2001
- 3) Kuroki Y and Kurosawa K (2004): No sex differences in 18 trisomy births in Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). Cong Anom 44(in press)
- 4) Kurosawa K, Fukutani K, Masuno M, Kawame H, Ochiai Y (2002): Gonadal sex cord stromal tumor in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome. Pediatrics Int 44:330-332.
- 5) Kurosawa K, Masuno M, Tachibana K, Imaizumi K, Matsuo M, Kuroki Y (2002): Premature thelarche in Rubinstein-Taybi syndrome. Am J Med Genet 109:72-73.
- 6) Imaizumi K, Kimura J, Matsuo M,

Kurosawa K, Niikawa N, Kuroki Y (2002): Sotos syndrome associated with a de novo balanced reciprocal translocation t(5;8)(q35;q24.1). Am J Med Genet 107:58-60.

7) Kurosawa K, Sasaki H, Sato Y, Yamanaka M, Shimizu M, Ito Y, Okuyama T, Matsuo M, Imaizumi K, Kuroki Y, Nishimura G. (2002): Paternal UPD14 is responsible for a distinctive malformation complex. Am J Med Genet 110:268-272.

8) 黒澤健司、西村 玄 (2002): 14番染色体父性ダイソミーに基づく新しい奇形症候群

医学のあゆみ 202:1043-1045.

資料

平成 15 年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「遺伝医療の基盤整備に関する研究」（主任研究者：古山順一）

分担研究課題：遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究

分担研究者 黒木良和

研究協力課題：Prader-Willi 症候群の健康管理ガイドライン

研究協力者 永井敏郎（獨協医科大学越谷病院小児科教授）

研究要旨

Prader-Willi 症候群 (PWS) の健康管理ガイドラインは、本症候群の症状、問題点が年齢と共に変化するため、年齢に応じたガイドラインを作成した。PWS 親の会（竹の子の会）を中心とする患者 450 名の聞き取り調査を基礎に、現在、われわれが実際フォロー中の 51 名（0～47 歳）の患者を対象に独自のガイドライン素案を提唱する。乳児期は栄養と筋力、幼児期は栄養管理、学童期は学習能力と栄養管理、低身長、思春期は性格・行動異常と性腺機能不全、成人では肥満、糖尿病、性格異常、が大きな問題となるため、これらの問題点を中心にガイドラインを作成した。治療方針の骨格は、①、食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤向精神療法、で実践している。今後、多様なガイドラインが提唱され、より良いガイドライン作成が望まれる。

キーワード：プラダー・ウィリー症候群、食事療法、運動療法、成長ホルモン補充療法、性ホルモン補充療法、向精神療法、

A. 研究目的

PWS は、特徴的顔貌を呈する奇形症候群で、その病因は染色体 15 番長腕の異常により惹起される。本症は、特徴的顔貌のほか、低身長、肥満、糖尿病、性腺機能不全などの内分泌学的異常、と性格・行動異常という精神学的異常をも合併している。病因解明により、本症の診断は、分染法、FISH、メチレーションテスト、を用いることで 99% の診断率で確定されるようになり、新

生児期からの早期診断が可能となった。さらに、日本人 PWS 患者の自然歴も解明され、現在は、早期介入による治療法が試されている状況である。その代表的かつ画期的治療法のひとつが成長ホルモン補充療法である。これの、身長、肥満度、最終身長に対する効果については、昨年度すでに報告した。現在も、成長ホルモン、性ホルモン補充療法を継続中であり、これらの長期的効用の判定はまだ時間を要する。今回、50 名

の自験例を基に、本症の健康管理ガイドラインを提唱する。

B. 研究方法

現在まで、1991年にわれわれが設立したPWSの親の会（竹の子の会）の患者450名からの情報に加え、当院でフォロー中の51名（0～47歳）の患者を具体的対象として得られた経験を基に、ガイドラインを提唱する。本症候群では、患者の症状、家族の抱える問題点が年齢層に伴って変化するため、年齢層に応じたガイドラインを作成が必要である。年齢層は、乳児期、幼児期、学童期、思春期、成人期に区別した。

C. 結果と考察

ガイドラインは、本症候群の診断の決定時期により異なるが、最近では診断方法が確立し、確定診断が容易であることから、診断時期は乳児期が多い。そこで、今回のガイドラインは、新生児期から乳児期初期に確定診断が決定された場合でのものとする。

乳児期： 生下時前から胎児の体動が少なく、経産婦はすでに出生前からこどもの異常に気づくことがある。事実、生下時直後から患児は、筋緊張低下による哺乳障害が問題になる。多くの患者が期間には個人差があるが（自験例では1週間以内から約1年まで）、経管栄養を余儀なくされる。摂取カロリーは、乳児期は通常の乳児と同様でよいとする意見が多い。最近では、本症候群での肥満が強調されすぎ、家族の過剰な心配から低栄養による体重、身長成長障害（栄養失調）に陥る乳児が試られる。

本症候群では、年齢を問わず摂取カロリーの目安は70Kcal/cmとされているが、乳児期でもこの目安は有用である。われわれは、2名の栄養失調患者を経験した。この原因は、医者が過度に本症での肥満を強調したためであり、この栄養失調の発見は、成長曲線上、体重に加えて身長獲得の鈍化であった。乳児期の患児の栄養管理には、われわれが作成したPWS特異的成長曲線の使用が有益である。

乳児期のもう一つの問題点は、筋力低下による、定頸、寝返り、お座り、はいはい、などの粗大運動の遅れである。本症での筋力低下の特徴は、躯幹部に目立つ低下である。四肢の筋力は比較的維持されているが、体幹部の筋力低下のため、定頸、寝返りなどが極端に遅れる患児が少なくない。体幹部中心の筋力向上のリハビリテーションが有益な場合もあるが、われわれは、早期からの成長ホルモン投与により有益な効果を得ている。定頸、寝返り、独歩などが、成長ホルモン投与後、2週間頃から認められる患児を経験している。極端に筋力低下を有する患児には、成長ホルモン投与は有効な治療法と考えられる。

乳児期早期から呼吸障害を示す患児が稀にみられ、このような患児では、突然死の危険性がある。これに対する有効な治療法は現在まで不明である。この時期の無呼吸は、その病因が中枢性無呼吸であることが多く、人口呼吸管理が余儀なくされる場合もある。このような患児に成長ホルモン投与が重なり、死亡した例が報告され、現在、重度の呼吸障害を有する患者での成長ホルモンの使用が禁忌になっているが、この禁忌には学問的根拠はなく、今後、変更され、

むしろ無呼吸への治療策として使用される可能性もある。

乳児期から側弯症を認める場合が、稀にある。本症候群では、7割近い患者が側弯症を示すとされる。とりわけ、早期発症の側弯は、原則、進行性である。Cobb角の進行を少なくとも6ヶ月毎に行う必要があるが、これに対する有効な内科的治療法はない（コルセットでの成功は難しいと思われる）。しかし、早期の外科的介入（例えば、椎体固定術など）は、身長獲得に悪影響があり、その適応時期の決定は、今後の課題である。

他に、色素低下、外性器低形成（男児では90%以上が停留辜丸、陰嚢低形成、女児では、外陰部低形成の診断は男児ほど容易ではないが、陰核、陰唇の低形成）、などを認めるが、この時期に急な処置は必要ない。

幼児期：

この時期は、比較的患者は落ち着いており、親の管理すべきポイントは、摂取カロリーへの配慮が中心となる。PWS患児は、2～4歳頃から過食、肥満傾向が始まるため、家族が終生監視する必要がある食餌療法の基本は、この時期に確立されるべきである。家族の銘記すべきことは、①家族が患者の食事管理は終生必要であることを認識すること、②食事を作る者（主として母親）は、カロリー計算の能力を身に着けること、③摂取カロリー量は、10Kcal/cm/dayを指標とすること、④この時期に、甘いものの味を覚えさせないこと、⑤食事療法に際しては、誕生日やクリスマス会などの御祭りを設け、食べ過ぎた場合は、1週間を単位に修正すること、⑥食事制限が精神

的虐待につながらないように、上手に”飴と鞭”を使い分けること、⑦買い置きをしないこと、冷蔵庫に鍵をつけても良い（誘惑の除去）⑧食事の皿、グラス、などは小さいものを使用して、目でみて多いように見せる工夫をすること、⑨日常生活全般に時間単位で予定を決めてあげること（食事、おやつの時間の設定）、などである。

この時期は、筋力低下の影響で、運動能力がおとる。そのため、運動嫌いが多く見られるため、早期から水泳教室などにかよふことが推奨される。他に、構音障害も集団生活の中で問題となり、理学療法、作業療法にくわえて言語療法が必要な患者もいる。この時期は、食餌療法が中心で、比較的落ち着いている時期のため、家族にとって大切なことは、”育児を充分楽しむことである”。

学童期：

学童期になると、学業の遅れが出現し、とりわけ算数での遅れが目立つ。小学校低学年は、普通学級が多いが、小学校高学年中学校にかけては特殊学級が多くなる。入学あるいは進学に際し、家族は方針を迷う場合が多いが、医療サイドは学校の内容に不慣れが多く、適切なアドバイスを家族に与えることは困難である。家族が、学校と良く話し合い、見学して、方針を決定することが望ましい。

学校に入ると、学業の他、給食が問題になる。学童の給食でのカロリー摂取量は、約700kcalとなり、一日のカロリー摂取量の目安の半分以上となり、家庭での食事が難しくなる。これに対し、弁当を持参する、給食の量を減量する、給食は食べさせて自

宅で摂取カロリーを工夫する、などの方法が試みられている。精神的側面を考慮して、給食を食べさせて自宅での摂取カロリーを制限している場合が多いが、この場合も、学校側の協力体制の有無により成功、不成功が決定されている。学校側への家族からの病気の説明、監視の必要の説得、などが不可欠である。

この時期から、低身長が問題となってくる。低身長に対しては、現在、健常児の-2SD以下の患者には成長ホルモンの適応が認められている。成長ホルモンの身長への効果は、すでに昨年度報告しており、最終身長を約10cm改善すると考えている。成長ホルモン療法の開始時期については、いまだ議論のあるところであるが、身長獲得のみの目的では、9-10歳頃からの使用で充分である（成長ホルモンで約3年間は有意に身長獲得があること、13歳を超えると身長獲得が得にくい場合があることから）。成長ホルモンのPWS患者への恩恵は、身長獲得に加えて、体組成改善が大切である。PWS患者は、%脂肪が多い特徴を持ち、食餌療法でいくら体重をコントロールしても、体組成が悪い状態が残る。体組成でも、とりわけ体幹部の脂肪量が多く、将来の脳・心臓血管のトラブルの病因となる。この体組成異常を改善しうるのが、成長ホルモンで、とりわけ、使用開始後、半年でその改善は著しい（データ未発表）。他にも成長ホルモンの効果は、筋力向上、活動性増加、呼吸障害の改善、などが報告されている。

学童期に、筋力低下に肥満が重なると、閉塞性呼吸障害（強いいびきから無呼吸）を示し、放置すると肺性心となる（PWS患者の約三分の一に何らかの呼吸障害がみら

れる）。扁桃腺、アデノイド摘出術で改善する可能性があるため、耳鼻科へのコンサルトも必要な場合がある。

思春期：

患者は、程度の差は有るが、全例性腺機能不全を示す。女性では、生理を認める患者は数%認めるが、殆どは年間数回で数年で閉経に入るといふ、卵巣機能不全の状態を示す。男性では、90%以上が停留精巣を示し、精巣生検でもLeydig細胞は殆ど認めない。思春期での二次性徴発来は、全例不十分である。最近、性ホルモン、成長ホルモン、セロトニン再吸収阻害薬(SSRI)などの治療とあわせて、女性で3名の妊娠出産の報告があるが、男性では、妊孕性はない。性ホルモン補充療法の目的は、二次性徴発来は勿論であるが、特に女性では、骨密度改善による骨折リスクの低下である。その他、精神的効果（男性は男性らしく、女性は女性らしく）が大きい。従来男性では、男性ホルモン補充に伴う精神的攻撃性増加が危惧され、必ずしも男性ホルモンの補充はなされていないのが、現状である。しかし、男性ホルモン補充療法が、従来月一回のエナルモン皮下注法であったが、これを月二回、少量頻回補充法に切り替えることで、攻撃性増加の危惧は減少あるいはなくなると思われる。要は、医者、家族が不足している男性ホルモンを絶対補充しようとするか否かにより、その適応が変わってしまう。原則は、足りないから補充する方針でわれわれは、実践している。女性は、カウフマン療法で補充していくが、注意すべきことは、腔分泌物の増加に対する清潔維持である。性ホルモン補充開始年齢

は、決まったものはない。欧米では、ターナ症候群で性ホルモン開始が約 12 歳であり、これに準ずる意見が多いが、日本では 16 歳以降（最終身長に達した後）の方が多

い。PWS 患者が、家族あるいは周囲の人々を終生一番悩ませるのは、性格・行動障害である。この性格障害は、幼少児期から多少目立つが、年齢が長ずるに従い増悪することが多い。性格の概略は、人なつっこく、かわいい、→しつこい、→頑固で融通が利かない、→攻撃的でパニックに陥る、という様な傾向を示す。他に、ジグソーパズルが上手、生きたカーナビ、といわれる如く空間認の優秀さ、短期の記憶は悪いが、古い記憶の良さ、皮膚の引っかき、自傷行為の反復、糸・ひも・紙切れなどへの執着、予定の変更に対する融通の利かなさ、議論の下手さによる、黙り込みからパニック症状、など特徴的な性癖を有する。他に、反社会的行動として、嘘をつく、物を盗む、という行為が本人の社会的認知を悪くしていく。時には、電車で遠くまで行ってしま

う、あるいは、火をつける、などの行為が見られる。これらの反社会的行為が、悪いことであることは当然解る能力があるにも拘らず、これを繰り返していくことが家族を悩ませる。これに対し、自分より弱者と判断した人々、例えば老人や障害の強い子供たち、などへの優しさは強い。これらの家族を悩まし続ける性格・行動異常は、成人になるに伴い、落ち着く患者も少なくないが、欧米では SSRI

ため、精神科医への紹介も必要となる。

成人期 :

成人期には、身長

の成長が止まるため、従来の摂取カロリー量では、体重の維持が困難となる、「1500Kcal では、太る、1000Kcal で横ばい」と経験的に言われるくらい食事制限は厳しくなる。そのため、多くの成人では、肥満度が増加する。勿論、成長ホルモンの成人への適応がないこともあり、成長ホルモン中止にともなう反発で体組成が悪くなる。この肥満に加えて、本症候群では糖尿病になり易い傾向があることから、成人での糖尿病発症が約 3~7 割の患者に見られる。肥満を伴う糖尿病の治療の基本は、食餌療法と運動療法であるが、この両者が苦手であるのが本症の特徴であり、経口糖尿病薬だけでのコントロールあるいは、インスリン追加しても、理想的なコントロールは望めない。早い患者では、20 歳代後半から 30 歳前半で糖尿病性腎症から腎不全に陥り、透析の必要がでて

D. 結語

いる。しかし、透析に伴う手術で、脂肪栓塞などで死にいたる合併症もある。

成人における性格障害に関する情報は少ない。われわれのフォローしている成人患者では、思春期に見られた攻撃性は比較的落ち着く傾向にあると思われる。しかし、本症の病因が染色体 15 番長腕の一部欠失ではなく、片親性ダイソミーに由来する患者では成人での精神障害の頻度が高いとする報告があり、この点については、今後の症例の蓄積による判断が待たれる。

示した。現在、治療法が試みられている、成長ホルモン療法については、身長、体重の変動に加えて、骨密度・体組成の解析を続行中である。性ホルモン療法効果は、骨密度・体組成の解析を行っている。しかし、今後時間を掛けて解決すべき性格・行動異常に対する方策については、具体的方向性が見出されていない。今回提案したガイドラインが、時間を重ねて改定されていくことが必要である。

E. 研究発表

口頭発表

1. 永井敏郎： Prader-Willi 症候群における成長ホルモン療法の現状と今後の課題。第 76 回日本内分泌学会、横浜、2003 5。クリニカルアワー講演。
2. 永井敏郎： プラダー・ウィリー症候群

における成長ホルモン療法の骨密度と体組成に対する影響。第 4 回日本人類遺伝学会、長崎、2003 10。

3. 永井敏郎： Prader-Willi 症候群における成長ホルモン療法と呼吸障害。KIGS Japan National Meeting, 東京、2004
4. 永井敏郎： Prader-Willi 症候群における成長ホルモン療法のアドバースイベント。成長科学協会学術集会、東京、2004

発表論文

永井敏郎。Prader-Willi 症候群の体組成改善目的での成長ホルモン療法の試み。厚生労働省科学研究。小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究。第 14 年度研究報告書。p 309-312. 平成 15 年 4 月。

資料

平成15年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「遺伝医療の基盤整備に関する研究」（主任研究者：古山順一）
分担研究課題：遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究
分担研究者 黒木良和

協力研究課題：糖原病 Ia 型の治療と長期予後に関する研究
研究協力者 呉 繁夫（東北大学大学院医学系研究科小児医学講座遺伝病学分野助教授）

研究要旨

糖原病 Ia 型は、グルコース-6-リン酸 (G6P) からグルコースを生成するグルコース 6-フォスファターゼ (G6Pase) の遺伝的欠損により生ずる先天代謝異常症の一つで、乳児期・学童期の肝腫大、低血糖、発育遅延を特徴とする。日本人では、G6Pase 遺伝子変異アレルの90%を占める高頻度遺伝子変異、g 727 t 変異が存在する。この高頻度遺伝子変異の存在で、日本人糖原病 Ia 型の遺伝子診断が容易に行えるようになり、早期診断・早期治療が可能となった。この早期介入により、思春期以降の腎障害、肝腺腫、痛風といった合併症を防止し、その発症頻度を減らす事ができるか、という点は重要な課題と考えられる。今回、糖原病 Ia 型の自然歴に関するアンケート調査を行い、現在までに臨床像を把握できた15症例を対象にその結果をまとめた。最近の症例では、患児への負担が大きい負荷試験などを行わず、遺伝子検査のみで診断をつけている例が目立つ。治療予後については今後更に症例数を増やし詳細に検討する必要性が明らかとなった。臨床症状では低血糖やそれに伴う精神発達遅滞の頻度が低く、全体に欧米の症例に比べ症状が軽い傾向が認められた。

見出し語：糖原病 Ia 型、自然歴、低血糖発作、肝腫大

A. 研究目的

糖原病 I 型は、グルコース-6-リン酸 (G6P) からグルコースを生成するグルコース 6-フォスファターゼ系 (G6Pase system) の遺伝的欠損により生ずる先天代謝異常症の一つで、乳児期・学童期の肝腫大、低血糖、発育遅延などの症状を特徴とする。遺伝学的には G6Pase の異常に起因する Ia 型と G6P トランスポーターの異常に基く Ib 型が存在する。日本人糖原病 Ia 型患者では、G6Pase 遺伝子変異アレルの90%を占める高頻度遺伝子変異、g 727 t 変異が存在する。日本人患者の約80%は、g 727 t 遺伝子変異のホモ接合体であるため、治療効果などを同じ遺伝子変異を持つ症例を対象に評価する事ができる有利さあると考えられる。また、この高頻度遺伝子変異を利用し、遺伝子診断が容易に行えるようになり、早期診

断・早期治療が可能となった。臨床的にはこうした早期介入により、思春期以降の腎障害、肝腺腫、痛風といった合併症を防止し、その発症頻度を減らす事ができるか、という点を明らかにする事が重要であると考えられる。

B. 研究方法

アンケート用紙を糖原病の診療を行っている医師宛に送付した。質問内容は、平成14年度の本研究報告書に記載した（文献1）。今回は、現在までに臨床像を把握できた15症例を対象とした。

C. 研究結果

①診断について

診断がついた平均年齢は、3.2才であった。15例中8例で遺伝子検査により診断が確定していた。そのうち2症例では、負荷試験な