

遺伝子修復異常症 (ヘリカーゼ異常症)

Genetic instability diseases by helicase disorder

☑ ホーム

☑ あいさつ

☑ ブルーム症候群
診断指針

☑ ロスマンドートムソン症候群
診断指針

☑ RAPADILINO症候群
診断指針

☑ Baller-Gerold症候群
診断指針

☑ 厚生労働省
難治性疾患克服事業金子班

☑ 遺伝子修復異常症
(ヘリカーゼ異常症)

↳ 医療者用

↳ 一般の方向

☑ 研究業績

☑ お問い合わせ



独立行政法人
国立病院機構



国立病院機構
NAGARA
Medical Center 長良医療センター

長良医療センター 小児科



岐阜大学

研究概要

Bloom症候群は、生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。さらに際立った特徴は、高率に癌腫が合併することである。国外での報告では、20歳代までに約1/3のBloom症候群がなんらかの癌腫を発症している。また、複数の癌腫を合併することも知られており、早期に診断して、定期的にフォローすることが重要である。一方、Rothmund-Thomson症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。同様に高率に癌腫(特に、骨肉腫、皮膚扁平上皮癌)を合併する。RAPADILINO症候群、Baller-Gerold症候群はRothmund-Thomson症候群の類縁疾患であり頭蓋骨早期融合と橈骨欠損・低形成を特徴とする。

病因遺伝子はDNAの複製・修復に関与するDNAヘリカーゼであるBLM遺伝子とRECQL4遺伝子である。これらは同様な症状を示し、診断に苦慮する場合も多い。Bloom症候群診断にはsister chromatid exchange (SCE)の増加が参考となる。しかし、SCEの検査は保険適応が無く、簡単に患者をスクリーニングする方法の開発が望まれている。本研究の目的は、Bloom症候群とその類縁疾患であるRothmund-Thomson症候群、RAPADILINO症候群、Baller-Gerold症候群の本邦における実態を明らかにし、そのQOL向上に寄与することを目的とする。

最新情報

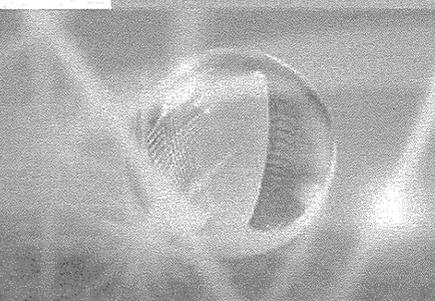
▶ 2011年12月7日

[ホームページを公開しました。](#)

[>>一瞥をみる](#)

遺伝子修復異常症 (ヘリカーゼ異常症)

Genetic instability diseases by helicase disorder



ホーム

あいさつ

ブルーム症候群
診断指針

ロスムンドートムソン症候群
診断指針

RAPADILINO症候群
診断指針

Baller-Gerold症候群
診断指針

厚生労働省
難治性疾患克服事業金子班

遺伝子修復異常症
(ヘリカーゼ異常症)

医療者用

一般のほう

研究業績

問い合わせ



独立行政法人
国立病院機構



国立病院機構
長良医療センター

長良医療センター 小児科



岐阜大学

ホーム » あいさつ

あいさつ

遺伝子の複製・修復にかかわる機構の障害は、染色体異常を伴い、発癌遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の欠失をともなうことから、発癌をきたしやすく、遺伝性高発癌症候群とよばれることもあります。私たちは、遺伝子の複製・修復にかかわる機構の中でもとくに、DNAの2本鎖を1本鎖に巻き戻していくのに、必須のタンパクであるヘリカーゼとよばれるタンパクの異常により生じる病気の研究、診断法の開発について、研究を行っています。ヘリカーゼは5つの種類が知られており、早老症を示すウエルナー症候群の原因もこの中に含まれています。

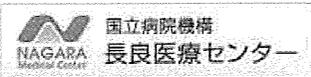
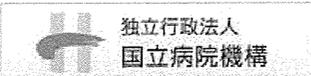
Bloom(ブルーム)症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全症、高発癌を特徴とします。今回の、研究班の調査により本邦では、10名の確定患者さんが存在し、免疫不全としてIgMの低下や比較的commonな遺伝子変異が存在することが明らかになりました。また、Rothmund-Thomson(ロスムンドートムソン)症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多型皮膚萎縮症を特徴とします。本邦では、10名の患者さんが存在すること、診断は特徴的な皮膚症状によりなされていることが多いといった傾向が明らかになりました。以上の結果を基にして、診断の指針を作製致しました。今後も、研究を通じて、患者様のQOL向上に寄与していきたいと考えております。

厚生労働省難治性疾患克服事業
「遺伝子修復異常症(Bloom症候群、Rothmund-Thomson症候群、RAPADILINO症候群、Baller-Gerold症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」
(研究代表者 独立行政法人国立病院機構長良医療センター
臨床研究部長 金子英雄)

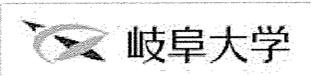
遺伝子修復異常症 (ヘリカーゼ異常症)

Genetic instability diseases by helicase disorder

- ホーム
- あいさつ
- ブルーム症候群
診断指針**
- ロスマンドートムソン症候群
診断指針
- RAPADILINO症候群
診断指針
- Baller-Gerold症候群
診断指針
- 厚生労働省
難治性疾患克服事業金子班
- 遺伝子修復異常症
(ヘリカーゼ異常症)
- 医療者用
- 一般の方用
- 研究業績
- 問い合わせ



長良医療センター 小児科



ホーム > ブルーム症候群 診断指針

ブルーム症候群 診断指針

1. 概要

Bloom症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。高率にさまざまな癌腫の合併がみられる。20歳までに、約3割の症例がなんらかの癌腫を発症する。染色体の姉妹染色体分体交換が高率に認められる。

2. 原因

DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパクBLMをコードするblm遺伝子の異常により、発症する。

3. 症状

生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全症。発癌、糖尿病の内分泌系の症状も合併する。男女ともに、不妊のことが多い。

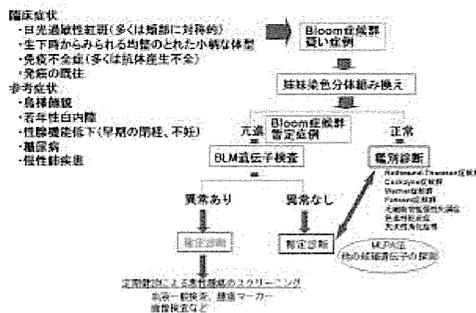
4. 合併症

きわだった特徴は、癌腫の高率な発症である。20歳までに約3割の患者さんが、なんらかの癌腫を発症する。一旦、治癒しても二次癌、三次癌の発症をみることもある。免疫不全に伴う易感染による肺炎の合併も、生命予後を左右する。

5. 治療法

定期的な検診により癌腫の発生を早期に発見し、外科的切除、抗がん剤による治療を行う。また、感染に対しても抗生剤の投与により、早期から対処する。

Bloom症候群診断指針



遺伝子修復異常症 (ヘリカーゼ異常症)

Genetic instability diseases by helicase disorder

ホーム

あいさつ

ブルーム症候群
診断指針

ロスムンドートムソン症候群
診断指針

RAPADILINO症候群
診断指針

Baller-Gerold症候群
診断指針

厚生労働省
難治性疾患克服事業金子班

遺伝子修復異常症
(ヘリカーゼ異常症)

↳ 医療者用

↳ 一般の方用

研究業績

問い合わせ



独立行政法人
国立病院機構



国立病院機構
長良医療センター

長良医療センター 小児科



岐阜大学

ホーム > RAPADILINO症候群診断指針

RAPADILINO症候群診断指針

1. 概要

RAPADILINO症候群は、橈骨欠損・低形成 (radial hypoplasia)、膝蓋骨低形成 (patella hypoplasia)、口蓋の低形成、口蓋裂 (cleft palate)、慢性の下痢 (diarrhea)、関節の脱臼 (dislocated joints)、小柄な体型 (little size)、四肢の奇形 (limb malformation)、細長い鼻 (nose slender)、正常な知能 (normal intelligence) を特徴とする。高率に癌腫 (特に骨肉腫) を合併する。

2. 原因

DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク質RECQL4の異常により発症する。

3. 症状

橈骨欠損・低形成、母指の欠損・低形成、膝蓋骨の低形成が認められる。細長い顔、細長い鼻、小さな顎を特徴とする特徴的な顔貌を呈する。知的な発達に障害されないことが多い。嘔吐や慢性の下痢が認められる。カフェオレ斑に似た色素沈着が認められる。Rothmund-Thomson症候群に特徴的な多形皮膚萎縮症は認められない。

4. 合併症

癌腫が高率に発症する。骨肉腫、皮膚癌等の合併が報告されている。

5. 治療法

下痢が持続することがあるので、栄養状態を定期的にフォローする。整形外科的処置も必要である。定期的な検診により癌腫の発生を早期に発見し、外科的切除、抗がん剤による治療を行う。

遺伝子修復異常症 (ヘリカーゼ異常症)

Genetic instability diseases by helicase disorder

ホーム

あいさつ

ブルーム症候群
診断指針

ロスムンドートムソン症候群
診断指針

RAPADILINO症候群
診断指針

Baller-Gerold症候群
診断指針

厚生労働省
難治性疾患克服事業金子班

遺伝子修復異常症
(ヘリカーゼ異常症)

医療者用

一般のほう

研究業績

問い合わせ

独立行政法人
国立病院機構

国立病院機構
NAGARA
Medical Center
長良医療センター

長良医療センター 小児科

岐阜大学

ホーム » Baller-Gerold 症候群診断指針

Baller-Gerold 症候群診断指針

1. 概要

Baller-Gerold症候群は、**頭蓋骨早期癒合**、**橈骨欠損・低形成**、**多形皮膚萎縮症**、**成長障害**を特徴とする。

2. 原因

DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク質RECQL4の異常により発症する。

3. 症状

冠状縫合の早期癒合により短頭を呈する。前頭の突出、眼球突出、耳介低位も認められる。頭蓋骨早期癒合の存在により、他のRECQL4の異常により発症するRothmund-Thomson症候群、RAPADILINO症候群と区別される。橈骨欠損・低形成と共に、尺骨が短いことが多い。指の欠損・低形成、指の数の減少が認められる。心室中隔欠損などの心奇形を伴うことがある。多形皮膚萎縮症、小柄な体型(-2SD以下)が認められる。

4. 合併症

骨肉腫、皮膚癌、リンパ腫等の合併が報告されている。

5. 治療法

発達等のチェック、頭蓋骨早期癒合に対して脳神経外科的なフォローも必要である。定期的な検診により癌腫の発生を早期に発見し、外科的切除、抗がん剤による治療を行う。

遺伝子修復異常症 (ヘリカーゼ異常症)

Genetic instability diseases by helicase disorder

🏠 ホーム

🏠 あいさつ

🏠 ブルーム症候群
診断指針

🏠 ロスマンドートムソン症候群
診断指針

🏠 RAPADILINO症候群
診断指針

🏠 Baller-Gerold症候群
診断指針

🏠 厚生労働省
難治性疾患克服事業金子班

🏠 遺伝子修復異常症
(ヘリカーゼ異常症)

↳ 医療者用

↳ 一般の方用

🏠 研究業績

🏠 お問い合わせ



独立行政法人
国立病院機構



国立病院機構
長良医療センター

長良医療センター 小児科



岐阜大学

ホーム >> 厚生労働省 難治性疾患克服事業金子班

厚生労働省 難治性疾患克服事業金子班

研究者名	分担する研究項目	所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	所属研究 機関に おける職名
金子 英雄	研究調査の総括 すべてを担当	独立行政法人国立病院機構 長良医療センター (長良医療センター)	臨床研究 部長
深尾 敏幸	BLM, RECQL4遺伝子変異の同定・解析	岐阜大学大学院医学系研究科(岐阜大学)	教授
谷内江昭宏	免疫能を含めた検査、BLM, RECQL4タンパクの発現についての検討	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科(金沢大学)	教授
清河 信敬	タンパク診断法の検討	独立行政法人国立成育医療センター研究所・小児腫瘍学・(国立成育医療センター研究所 小児血液・腫瘍研究部)	部長
内田 靖	患者情報の収集、診断指針・治療指針の作製	独立行政法人国立病院機構 長良医療センター (長良医療センター)	部長
滝田 順子	遺伝子診断法の検討	東京大学医学部附属病院無菌治療部(東京大学)	講師
山崎 直也	皮膚科	国立がんセンター皮膚腫瘍科(国立がんセンター中央病院)	科長
田内 久道	患者情報の集積	愛媛大学医学部附属病院 小児科(愛媛大学)	准教授
加藤善一郎	構造生物学的解析	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学	准教授

二次アンケート 1

Bloom症候群・Rothmund-Thomson症候群に関する二次調査票 1

施設・記載者情報

貴施設名		診療科	科
電話番号		FAX	
記載者氏名	先生	E-mail	

症例情報 どちらかに○をつけて下さい。Bloom症候群またはRothmund-Thomson症候群

症例イニシャル(名、姓)			性別		
生年月日	西暦	年	月	1.男	2.女
家族歴(家族内の発症)	あり(兄、妹など)	なし			
血族結婚	あり	なし			
初発症状 (日光過敏性紅斑など)・その時の年齢					歳
染色体異常	あり	内容()なし	姉妹染色分体交換(SCE)の上昇	あり	なし (検査機関)
遺伝子異常	BLM・RecQL4	遺伝子変異	あり	なし	遺伝子解析した機関
遺伝子変異の内容					

発症時(初診時) data

白血球	リンパ球分画		免疫グロブリン・補体		
白血球数	/ μ l	T細胞	%	IgG	mg/dl
好中球	%	B細胞	%	IgA	mg/dl
リンパ球	%			IgM	mg/dl
単球	%	NK活性	%lysis	IgE	IU/ml
Hb	g/dl			CH50	U/ml
Plt	/ μ l				

現在の治療法

生存または死亡

抗生剤の予防投与	あり	なし	現在生存中	現在の年齢
ガンマグロブリン補充	あり	なし	死亡	死亡時年齢
造血幹細胞移植	あり	なし	死因について記載ください	
その他				

二次アンケート 2

合併症記入用紙 2 該当する項目の□をチェックし、データを記入ください

1	小柄な体型	生下時		歳	歳	
		身長	cm	身長	cm	cm
		体重	Kg	体重	Kg	体重
2	皮膚疾患	<input type="checkbox"/> 日光過敏性紅斑 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 多形皮膚萎縮症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 毛細血管拡張 発症年齢 歳 ヶ月		
		<input type="checkbox"/> 色素沈着 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他	発症年齢 歳 ヶ月		
3	悪性腫瘍	<input type="checkbox"/> 悪性リンパ腫 発症年齢 歳 ヶ月 月 病理	<input type="checkbox"/> 白血病 発症年齢 歳 ヶ月 月 病理	<input type="checkbox"/> 骨肉腫 発症年齢 歳 ヶ月 月 病理		
		経過	経過	経過		
		<input type="checkbox"/> 扁平上皮癌 発症年齢 歳 ヶ月 月 病理	<input type="checkbox"/> 消化器癌 発症年齢 歳 ヶ月 月 病理	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月 月 病理		
		経過	経過	経過		
4	皮膚疾患	<input type="checkbox"/> 関節リウマチ 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> SLE 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> AIHA 発症年齢 歳 ヶ月		
		<input type="checkbox"/> ITP 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月			
		経過				
5	筋・骨・関節疾患	<input type="checkbox"/> 鞍鼻 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 側わん 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 拇指低形成 発症年齢 歳 ヶ月		
		<input type="checkbox"/> 橈骨形成異常 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 歯牙形成異常 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月		
6	アレルギー	<input type="checkbox"/> 気管支喘息 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月		
		経過				
7	神経疾患	<input type="checkbox"/> 脳症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 脳炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 髄膜炎 発症年齢 歳 ヶ月		
		<input type="checkbox"/> 脳膿瘍 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 末梢神経炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月		
		経過				
8	発達遅滞・中枢神経奇形	<input type="checkbox"/> 精神運動発達遅滞 DQ: IQ: (測定年齢 歳 ヶ月)	<input type="checkbox"/> 脳形成異常 <input type="checkbox"/> 小脳低形成	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月		
		経過				
9	心血管疾患	<input type="checkbox"/> 拡張型心筋症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 肥大型心筋症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 心筋炎 発症年齢 歳 ヶ月		
		<input type="checkbox"/> 心内膜炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 心外膜炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 不整脈 発症年齢 歳 ヶ月		
		<input type="checkbox"/> 先天性心疾患 病名	<input type="checkbox"/> その他() 発症年齢 歳 ヶ月			
		経過				

二次アンケート 3

合併症記入用紙 3 該当する項目の□をチェックし、データを記入ください

10	筋・骨・関節疾患	<input type="checkbox"/> 二分脊椎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 側わん 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 骨炎/骨髄炎 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 関節炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月	
		経過		
11	呼吸器疾患	<input type="checkbox"/> 間質性肺炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 肺高血圧 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> COPD 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 肺のう胞 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 拘束性肺障害 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 閉塞性肺障害 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 気管支拡張症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 肺分画症	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月
		経過 呼吸機能やSpO ₂ 、在宅酸素の有無など		
12	腎・泌尿器疾患	<input type="checkbox"/> 糸球体腎炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 尿細管障害 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 尿路奇形 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 血尿 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 蛋白尿 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発 症年齢 歳 ヶ月
		経過		
13	消化管疾患	<input type="checkbox"/> Crohn病 <input type="checkbox"/> UC <input type="checkbox"/> 腸管Bechet病 発症 年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月	
		経過		
14	肝・胆・膵疾患	<input type="checkbox"/> 急性肝炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 慢性肝炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 肝硬変 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月		
		経過		
15	眼疾患	<input type="checkbox"/> 白内障 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 緑内障 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月
		経過		
16	耳鼻科疾患	<input type="checkbox"/> 中耳炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 難聴 発症年齢 歳 ヶ月	
		<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月		
		経過		
17	代謝・内分泌疾患	<input type="checkbox"/> 1型糖尿病 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> Basedow病 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 橋本病 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> Addison病 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月	
		経過		
18	その他	病名： 経過 発症年齢 歳 ヶ月		

ご協力、ありがとうございました

Ⅱ. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、
Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究

分担研究課題:Bloom 症候群の全国調査の解析

研究分担者 金子英雄 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部長
谷内江昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授
田内久道 愛媛大学医学部 准教授
加藤善一郎 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 臨床教授

研究要旨:本研究の目的は、Bloom 症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者のQOL向上、生命予後の改善を図ることである。全国調査を行い本邦のBloom 症候群に関して詳細な調査を施行した。確診例は8家系、9症例であった。9例中5例が死亡していた。9例中6例にB細胞系のリンパ腫が認められた。MDSが3例に認められた。9例中5例に糖尿病が合併していた。8例中7例がIgMの低値(50mg/dl以下)を示した。本調査により、本邦におけるBloom 症候群の実態が明らかになった。

A. 研究目的

本研究の目的は、Bloom 症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者のQOL向上、生命予後の改善を図ることである。本研究班で、実態把握のため、全国調査を行った。

B. 研究方法

一次アンケートにて、Bloom 症候群の患者の診療経験ありと回答があった施設に二次アンケート調査を行った。臨床経過、合併腫瘍、免疫グロブリン値等について、調査を行った。

(倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては、「遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」として倫理委員会の承認を既に得ている。十分なインフォームドコンセントを行ったのち、書面にて署名を得て行った。

C. 研究結果

確診例は8家系、9症例であった。9例中5例が死亡していた。全例生下時からの小柄な体型が認められた。9例中6例にB細胞系のリンパ腫が認められた。MDSが3例に認められた。9例中5例に糖尿病が合併していた。8例中7例がIgMの低値(50mg/dl以下)を示した。

表1 Bloom 症候群二次調査の結果

No	性別	年齢	身長(年齢)	体重(年齢)	皮膚症状	発癌の有無	その他の合併症
1	F	37歳(死亡)	141cm(39歳)	25kg(39歳)	なし	乳がん(31歳)、B細胞リンパ腫(34歳)、再生不良性貧血(38歳)	難わん、NASH、DM
2	M	26歳(生存)	139cm(25歳)	29kg(25歳)	なし	B細胞リンパ腫(8歳)	初発症状、低身長(1歳)
3	F	17歳(死亡)	125cm(13歳)	24kg(13歳)	カフエゲレ斑	Burkittリンパ腫(13歳)、MDS、AML	DM(2型)
4	F	20歳(生存)	140cm(20歳)	32kg(20歳)	なし	なし	気管支喘息
5	M	7歳(死亡)	不明	不明	脱色素斑	Wilms 腫瘍(5歳)、MDS(5歳)	
6	F	16歳(生存)	118cm(9歳)、142cm(16歳)	20kg(9歳)、42kg(16歳)	日光過敏性紅斑、毛細血管拡張、色素沈着	現在まで認めず	ASD、DM(2型)、尿路結石、初発症状、体重増加不良
7	F	28歳(死亡)	140cm(20歳)	37kg(26歳)	なし	リンパ腫(13歳)、乳癌(26歳)、MDS、AML、膵膵血移種	DM、肝障害
8	M	23歳(死亡)	143cm(21歳)	43kg(21歳)	日光過敏性紅斑	B細胞リンパ腫(23歳)	DM(1型)
9	F	40歳(生存)	144cm(19歳)	48kg(19歳)	日光過敏性紅斑	B細胞リンパ腫(26歳)	

表2に免疫グロブリンの値を示す。IgMの低値(50mg/dl以下)が9症例中7例に認められ、Bloom 症候群に特徴的な免疫不全の表現型と考えられた。易感染の程度としては、中耳炎の記載はあったが、その程度は、強くなかった。

表 2 Bloom 症候群の検査値

No	SCEの増加	WBC	好中球	リンパ球	IgG	IgA	IgM
1	不明	2000	75%	21%	385	120	80
2	あり	3400	62%	26%	461	103	21
3	あり	4000	54%	36%	600	66	27
4	あり	7300	75%	12.90%	711	110	33
5	あり	2500	55%	37%	1690	39	27
6	あり	6910	56%	32%	700	137	43
7	あり	4800	52%	35%			
8	あり				1166	233	28
9	あり	3260	54%	36%	770	199	16

今回の集計からも明らかなように Bloom 症候群では、高率に癌腫の合併をみる。なかでも、血液腫瘍の頻度が多かった。

D. 考察

Bloom 症候群の際立った特徴は、高率に癌腫を合併することである。国外での報告では、20 歳代までに約 1/3 の Bloom 症候群がなんらかの癌腫を発症しており、最も癌腫の発症頻度の高い疾患の一つである。今回の調査でも 9 例中 5 例が癌腫が原因で死亡していた。なかでも、B 細胞リンパ腫が高率に認められた。小柄な体型と SCE が解析した全例に認められ、診断上重要な所見と考えられた。免疫不全の特徴として、易感染の程度は強くない症例が多かった。免疫学的検査では IgM の低値が特徴的な所見であった。癌腫に対する治療法として、今後、さらに症例を蓄積すると同時に、リツキサンなどの分子標的療法の有効性についても検討していきたい。

E. 結論

確診例は 8 家系、9 症例であった。9 例中 5 例が死亡していた。9 例中 6 例に B 細胞系のリンパ腫が認められた。MDS が 3 例に認められた。9 例中 5 例に糖尿病が合併していた。8 例中 7 例が IgM の低値 (50mg/dl 以下) を示した。本調査により、本邦における Bloom 症候群の実態が明らかになった。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

著書

- 金子英雄 色素脱失を伴う免疫不全症 156-158
自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患
編集 近藤直実、平家俊男 診断と治療社
2012
- 金子英雄 DNA 修復障害 248
自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患
編集 近藤直実、平家俊男 診断と治療社
2012
- 金子英雄 毛細血管拡張性小脳失調症 (ataxia-telangiectasia) 249-250
自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患
編集 近藤直実、平家俊男 診断と治療社
2012
- 金子英雄 Bloom 症候群 251-252
自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患
編集 近藤直実、平家俊男 診断と治療社
2012

雑誌

- 金子英雄 免疫不全を伴う特徴的な症候群—毛細血管拡張症、Bloom 症候群—
小児科診療 76 : 413-418 : 2013
- 金子英雄 Bloom 症候群 別冊日本臨床
先天代謝異常症候群 (第 2 版) No.19 641-644 :
2012
- 金子英雄 ロスマンド・トムソン症候群
先天代謝異常症候群 (第 2 版) No.19 681-683 : 2012
- 金子英雄 ブルーム (Bloom) 症候群
別冊日本臨床 血液症候群 (第 2 版) No.22
297-299 : 2013
- 金子英雄 Good 症候群 (免疫不全症を伴う胸腺腫)
別冊日本臨床 血液症候群 (第 2 版) No.22 300-303 : 2013

- Tanaka H, Shimazawa M, Takata M, Kaneko H, Tsuruma K, Ikeda T, Warita H,

- Aoki M, Yamada M, Takahashi H, Hozumi I, Minatsu H, Inuzuka T, Hara H. ITIH4 and Gpx3 are potential biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2013 Feb 23.
2. Funato M, Kaneko H, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kanda K, Kato Z, Kondo N. Peripheral blood stem cell transplantation in a significant body weight difference between a smaller donor and a larger recipient: A case report. *Transfus Apher Sci*. 2013
 3. Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Murase K, Kanoh H, Kato Z, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. In Vitro Analysis of the Functional Effects of an NLRP3 G809S Variant with the co-Existence of MEFV Haplotype Variants in Atypical Autoinflammatory Syndrome. *J Clin Immunol*. 2013 Feb;33(2):325-34.
 4. Teramoto T, Matsui E, Fukao T, Sakai K, Yonezawa H, Kato Z, Ohnishi H, Kaneko H, Kondo N, Azuma J, Nishima S. Repeated-dose pharmacokinetics of inhaled ciclesonide (CIC-HFA) in Japanese children with bronchial asthma: a phase I study. *Allergol Int*. 2012 Dec;61(4):619-24.
 5. Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kanda K, Ozeki M, Mizuta K, Hirose Y, Kaneko H, Kondo N. Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive kaposiform hemangioendothelioma of the temporomastoid region: Case report and review of the literature. *Head Neck*. 2012 Aug 21.
 6. Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y, Ohara O, Seishima M, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Autosomal-dominant chronic mucocutaneous candidiasis with STAT1-mutation can be complicated with chronic active hepatitis and hypothyroidism. *J Clin Immunol*. 2012 Dec;32(6):1213-20.
 7. Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, Kondo M, Kawamoto M, Matsui E, Teramoto T, Kasahara K, Bai C, Zhang G, Omoya K, Matsukuma E, Morimoto M, Suzuki H, Aoki Y, Kimura T, Nada M, Morita H, Tokumi T, Takemura M, Seishima M, Shiraki M, Iwasa S, Kondo N. Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(2):116-25.
 8. Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol*. 2012 Apr;32(2):221-9.
 9. Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kubota K, Yamamoto T, Matsui E, Teramoto T, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Structural property of soybean protein P34 and specific IgE response to recombinant P34 in patients with soybean allergy. *Int J Mol Med*. 2012 ;29:153-8.
 10. Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Yamada T, Kondo N. Augmented cell death with Bloom syndrome helicase deficiency. *Mol Med Report*. 2011;4: 607-9.
 11. Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N. A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. *J*

- Allergy Clin Immunol. 2011 [Epub ahead of print]
12. Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kubota K, Ozeki M, Orii K, Kaneko H, Kondo N. Successful treatment of pediatric immune thrombocytopenic purpura associated with ulcerative colitis. *Pediatr Int.* 2011 Oct;53(5):771-3.
 13. Funato M, Kaneko H, Kubota K, Ozeki M, Kanda K, Orii K, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Pediatric acute lymphoblastic leukemia mimicking Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int.* 2011 Oct;53(5):766-8.
 14. Funato M, Kaneko H, Ohkusu K, Sasai H, Kubota K, Ohnishi H, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Refractory chronic pleurisy caused by *Helicobacter equorum*-like bacterium in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Microbiol.* 2011 Sep;49(9):3432-5. Epub 2011 Jun 15.
 15. An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K, Kondo N. Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. *Int J Mol Med.* 2011 Jun;27(6):795-801.
 16. Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kondo N. Antigen-specific immune response to endotoxin-free recombinant P34. *Allergy.* 2011 Jul;66(7):985-6.
- immunomodulation therapy in patients with cow's milk allergy. 16th Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory and Immunology Oct 28 ~ 30, 2011 Fukuoka, Japan
2. Kaneko H, Ohnishi H, Funato M, Kondo N. Pathogenesis and clinical feature of primary antibody deficiencies The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research April 30 ~ May 3, 2011 Denver, Colorado, USA
 3. 金子英雄、深尾敏幸、谷内江昭宏、清河信敬、滝田順子、内田靖、近藤直実：Bloom 症候群の実態調査と診断指針の策定の試み 日本免疫不全症研究会（第4回） 2011年1月22日 福岡
 4. 金子英雄、内田靖、大西秀典、深尾敏幸、谷内江昭宏、清河信敬、滝田順子、山崎直也、田内久道、近藤直実 本邦における Bloom 症候群の実態調査 第49回日本小児アレルギー学会 大阪 2012年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

2. 学会発表

1. Kaneko H, Ohnishi H, Morita H, Yamamoto T, Kubota K, Teramoto T, Kato Z, Matsui E, Kato H, Nakano T, Kondo N. Development of enzymatically digested peptides for

遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、
Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究

分担研究課題：Bloom 症候群の診断指針の作製

研究分担者 金子英雄 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部長
内田靖 国立病院機構長良医療センター小児科成育診療部長

研究要旨

Bloom 症候群は、発癌が生命予後を左右する。早期に診断し、定期的にフォローすることが重要と考えられる。そこで、Bloom 症候群の診断指針の作製をこころみた。全国調査から、小柄な体型は全例に認められたため、重要な所見とした。免疫不全は、IgM の低値（50mg/dl 以下）が特徴的な所見であった。検査では、姉妹染色分体組み換えの頻度の増加が、Bloom 症候群に特異的であり、健常人の 15 倍から 40 倍に増加していた。姉妹染色分体組み換えの頻度の増加が認められた場合は暫定症例とした。確定診断は遺伝子検索を行うこととした。

A. 研究目的

本研究の目的は、Bloom 症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者のQOL向上、生命予後の改善を図ることである。今回、全国アンケート調査等を基にして Bloom 症候群の診断指針を作製した。

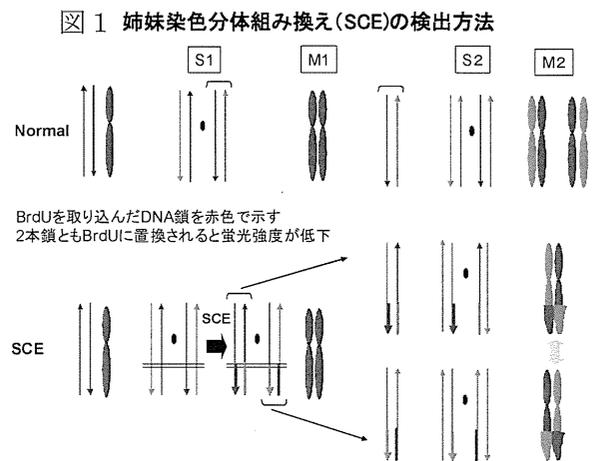
B. 研究方法

姉妹染色分体組み換えは、末梢血単核球細胞に PHA を添加し、2 回細胞分裂をさせ、その時に BrDU をとりこませる。DNA が二本鎖とも、BrDU を取り込むと蛍光強度が低下することをを用いて、姉妹染色分体組み換えの頻度を測定した(図 1)。

(倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化とする。一次調査、二次調査に関しては、「遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」、遺伝子変異解析に関しては、「先天性免疫不全症の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明」として、倫

理委員会の承認を既に得ている。十分なインフォームドコンセントを行ったのち、書面にて署名を得て行った。

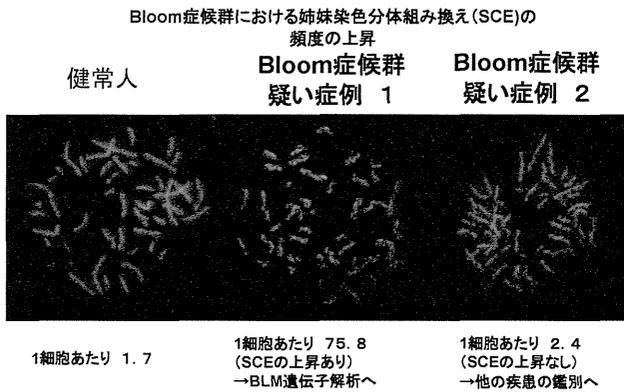


C. 研究結果

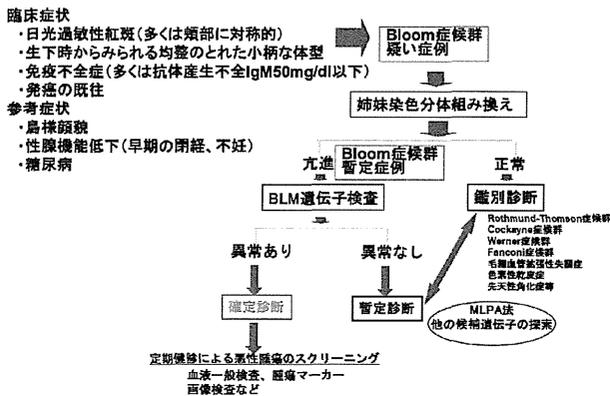
健常人、Bloom 症候群患者、Bloom 症候群疑い症例の姉妹染色分体組み換えを示す(図 2)。Bloom 症候群では健常人の約 15 倍から 40 倍の姉妹染色分体組み換えの頻度の上昇が認められたが、疑い症例は、健常人とほぼ同等だった。姉妹染色分体組み換えの頻度の上昇は、Bloom 症候群であることを強く

示唆すると考えられ暫定症例とした。また、二次アンケートから、全例に小柄な体型が認められたことから、Bloom 症候群には、必須な所見と考えられた。以上をもとに、Bloom 症候群の診断指針を作製した。

図 2 Bloom 症候群の診断手順



Bloom 症候群診断指針



D. 考察

二次アンケート調査の結果から、IgM の低下姉妹染色分体組み換えの頻度の上昇は、Bloom 症候群に特異的な所見と考えられた。今回、全国調査で姉妹染色分体組み換えの増加は全例に認められていた。今後、作製した Bloom 症候群の診断指針を実際の症例に応用して、その結果を分析して、追加や修正を行う予定である。

E. 結論

Bloom 症候群の診断指針を作製した。小柄な体型

などの臨床症状や、IgM の低下、姉妹染色分体組み換えの頻度の上昇など検査所見をもとに診断フローチャートを作製した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

著書

- 金子英雄 色素脱失を伴う免疫不全症 156-158 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 編集 近藤直実、平家俊男 診断と治療社 2012
- 金子英雄 DNA 修復障害 248 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 編集 近藤直実、平家俊男 診断と治療社 2012
- 金子英雄 毛細血管拡張性小脳失調症 (ataxia-telangiectasia) 249-250 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 編集 近藤直実、平家俊男 診断と治療社 2012
- 金子英雄 Bloom 症候群 251-252 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 編集 近藤直実、平家俊男 診断と治療社 2012

雑誌

- 金子英雄 免疫不全を伴う特徴的な症候群—毛細血管拡張症、Bloom 症候群— 小児科診療 76 : 413-418 : 2013
- 金子英雄 Bloom 症候群 別冊日本臨床 先天代謝異常症候群 (第 2 版) No.19 641-644: 2012
- 金子英雄 ロスマンド・トムソン症候群 先天代謝異常症候群 (第 2 版) No.19 681-683: 2012
- Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Yamada T, Kondo N. Augmented cell death with Bloom

syndrome helicase deficiency. Mol Med
Report. 2011;4: 607-9.

2. 学会発表

1. Kaneko H, Ohnishi H, Morita H, Yamamoto T, Kubota K, Teramoto T, Kato Z, Matsui E, Kato H, Nakano T, Kondo N. Development of enzymatically digested peptides for immunomodulation therapy in patients with cow's milk allergy. 16th Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory and Immunology Oct 28 ~ 30, 2011 Fukuoka, Japan
2. Kaneko H, Ohnishi H, Funato M, Kondo N Pathogenesis and clinical feature of primary antibody deficiencies The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research April 30 ~ May 3, 2011 Denver, Colorado, USA
3. 金子英雄、深尾敏幸、谷内江昭宏、清河信敬、滝田順子、内田靖、近藤直実：Bloom 症候群の実態調査と診断指針の策定の試み 日本免疫不全症研究会（第4回） 2011年1月22日 福岡
4. 金子英雄、内田靖、大西秀典、深尾敏幸、谷内江昭宏、清河信敬、滝田順子、山崎直也、田内久道、近藤直実 本邦における Bloom 症候群の実態調査 第49回日本小児アレルギー学会 大阪 2012年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究

分担研究課題:本邦 Bloom 症候群における BLM 遺伝子変異の解析

研究分担者

金子英雄

(国立病院機構長良医療センター臨床研究部長)

深尾敏幸

(岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科/大学院医学系研究科小児病態学 教授)

研究要旨

Bloom 症候群の病因遺伝子産物は RecQ ヘリカーゼファミリーに属する BLM タンパクである。BLM 遺伝子のコーディング領域は 4437bp であり、1417 アミノ酸をコードしている。本邦 Bloom 症候群における、BLM 遺伝子変異の解析をおこなった。8 症例のうち、3 症例が homozygous に 631delCAA を有していた。1 症例は heterozygous にミスセンス変異を有していた。2 症例が、1つの allele の BLM 遺伝子変異のみ同定できた。16alleles のうち 9alleles で、631delCAA が認められ、本邦 BLM 遺伝子変異における common な変異と考えられた。

A. 研究目的

Bloom 症候群では、小柄な体型、日光過敏性紅斑さらには、高率に癌腫を合併する常染色体劣性の遺伝性疾患である。病因遺伝子 BLM は、ヘリカーゼ活性を有し、DNA の複製・修復に関与する。BS の診断は sister chromatid exchanges (SCE) の増加が、参考になるが、他の染色体脆弱症候群との境界例も存在し、診断に苦慮する場合も少なくない。最終的には、遺伝子診断により、確定診断をすることになる。そこで、本邦 Bloom 症候群の BLM 遺伝子変異の有無について解析した。

B. 研究方法

- 1) 末梢血単核球から、DNA を抽出し PCR 法で、BLM 遺伝子の 20 個のエクソンを増幅した。ダイレクトシーケン法にて、塩基配列を決定した。
- 2) 631delCAA 変異の簡易検出法:プライマーに HinfI site を導入した。正常コントロールでは、PCR 産物が HinfI で切断されるが、631delCAA では、切断されず、電気泳動により、簡便に識別できる。

3) bImAsh 変異の簡易検出法: bImAsh が存在すると BstNI site が出現するため、PCR 産物を BsTNI で切断し、電気泳動により、正常コントロールと移動度の差により、識別する。

(倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては、「Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」、遺伝子変異解析に関しては、「先天性免疫不全症の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明」として、倫理委員会の承認を得ている。十分なインフォームドコンセントを行ったのち、書面にて署名を得て行った。

C. 研究結果

本邦 8 人の Bloom 症候群について、BLM 遺伝子の全エクソンを増幅し、塩基配列を解析した。表に示すように、6 症例で、両 allele に BLM 遺伝子異常を認めた。2 症例で、1つの allele の BLM 遺伝子変異しか検出できなかった。8 症例のうち、3 症例が homozygous に 631delCAA を有し

ていた。両 alleles にミスセンス変異を有する症例が1例存在した。16allelesのうち9allelesで、631delCAAが認められ、本邦BLM遺伝子における、commonな変異と考えられた。制限酵素サイトの有無による、631delCAA変異の検出は、簡便に患者、保因者、健常パターンを区別することができた。

表 本邦におけるBLM遺伝子変異

	SCEの増加	zygosity	BLM遺伝子変異	BLMタンパク変異
1	不明	不明	不明	不明
2	あり	heterozygous	631delCAA	S186X
3	あり	heterozygous	631delCAA 735delACTG	S186X 221-10-X
4	あり	homozygous	631delCAA	S186X
5	あり	heterozygous	1536-1554insA	
6	あり	heterozygous	A2475C T2979C	S801R S969P
7	不明	heterozygous	631delCAA 1610insA	S186X 514-1-X
8	あり	homozygous	631delCAA	S186X
9	あり	homozygous	631delCAA	S186X

D. 考察

本邦 Bloom 症候群患者の BLM 遺伝子について、解析した。ナンセンス変異を有する症例が多かった。2例は、1alleleの変異のみ検出できたが、他のalleleはエクソン上に、変異は認められなかった。631delCAAは、3bpの欠失であるが、186番目にストップコドンを生じ、機能的なBLMタンパクは産生されないと考えられる。症例6は両allelesにミスセンス変異が検出されたが、本症例は16歳まで、悪性腫瘍の発症を認めておらず、ナンセンス変異を有する症例と表現型に差がある可能性もあり、今後も継続して経過観察をおこなっていく予定である。

E. 結論

8症例のうち、3症例がhomozygousに631delCAAを有していた。1症例はheterozygousにミスセンス変異を有していた。2症例が、1つのalleleのBLM遺伝子変異のみ同定できた。16allelesのうち9allelesで、631delCAAが認められ、本邦BLM遺伝子変異におけるcommonな変異と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency whoshare a mutation , c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylvcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. JIMD reports 3:107-115, 2012
2. Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y, Ohara O, Seishima M, Kaneko H, Fukao T, Kondo N: Autosomal-dominant chronic mucocutaneous candidiasis with STAT1-mutation can be complicated with chronic active hepatitis and hypothyroidism. J Clin Immunol 32:1213-1220, 2012
3. Teramoto T, Matsui E, Fukao T, Sakai K, Yonezawa H, Kato Z, Ohnishi H, Kaneko H, Kondo N, Azuma J, Nishima S. Repeated-Dose Pharmacokinetics of Inhaled Ciclesonide (CIC-HFA) in Japanese Children with Bronchial Asthma: A Phase I Study. Allergol Int. 61:619-624, 2012
4. Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kanda K, Ozeki M, Mizuta K, Hirose Y, Kaneko H, Kondo N: Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive kaposiform hemangioendothelioma of the temporomastoid region: Case report and review of the literature. Head Neck. 2012 Aug 21. doi: 10.1002/hed.23107
5. Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. Hum Mutat in press
6. Ozeki M, Kando K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N. Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation.