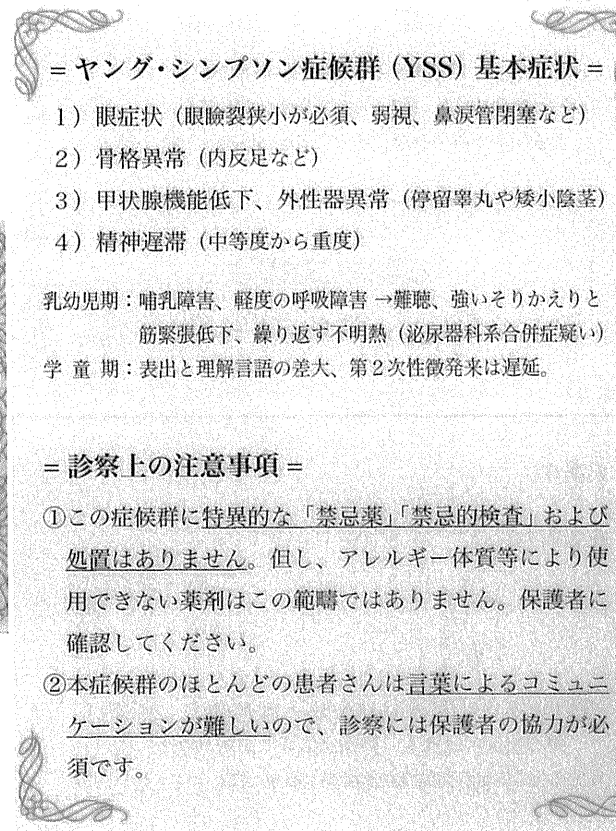


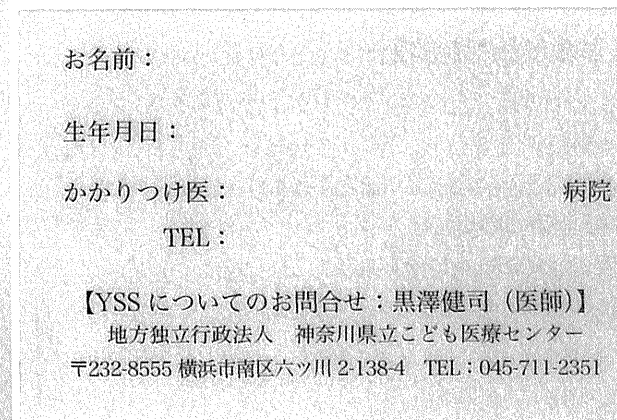
YOUNG-SIMPSON SYNDROME CARE CARD (カードサイズ)



表紙



表紙裏と
裏表紙裏



裏表紙

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
水野誠司	22q11. 2欠失症候群	五十嵐 隆	小児疾患の診断 治療基準 改訂 4版：	東京医学社	東京	2012	134-135
近藤達郎	ダウン症候群	大関武彦、 古川 漸、 横田俊一 郎、水口 雅	今日の小児治療 指針 第15版	医学書院	東京	2012年	pp179

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K.	A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy.	Pediatr Radiol	42	380-2.	2012
Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M.	Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia.	Cong Anom	52	78-81.	2012
Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masun M, Yamada K, Kurosawa K.	Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, including YWHAE, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl.	Am J Med Genet Part A	158A	2347- 2352.	2012

Masuno M, Watanabe A, Naing BT, Shima da T, Fujimoto W, Ni nomiya S, Ueda Y, K adota K, Kotaka T, K ondo E, Yamanouchi Y, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y.	Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the COL3A1 gene.	Congenit Anom (Kyoto).	52	207-210.	2012
近藤達郎、森淳子、谷川仁美、深町亮、青木繁、松本正、福田雅文	みさかえの園むつみの家総合発達医療福祉センターの現状.	長崎県小児科医学会報	28	40-44	2012
近藤達郎	ダウン症者へのアリセプト療法についての最近の動向	長崎県小児科医学会報	28	45-47	2012
近藤達郎	ダウン症児への生活支援	小児歯科臨床	8	8-14	2012
大坪善数、後田洋子、近藤達郎、森内浩幸	塩酸ドネペジル療法により日常生活能力と成長率の改善がみられたDown症候群の1例	日本小児科学会雑誌	116 (8)	1239-1243	2012
土居美智子、近藤達郎、森藤香奈子、本村秀樹、増崎英明、松本正、森内浩幸	染色体異常児家族への告知に関する家族・医師へのアンケート調査から見えてくるもの—より良い告知の目指して—.	日本周産期・新生児医学会雑誌	48(4)	897-904	2013
Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N.	MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome	Am J Med Genet Part A	158	97	2012
Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S,他 Matsumoto N.	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome	Nat Genet	44	376	2012
Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J	The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints	Am J Med Genet Part A	158	1292	2012
Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R	Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome	Congenit Anom (Kyoto)	52	82	2012

Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J	Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations	Am J Med Genet A	158	3112	2012
Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N	KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome	Hum Mutat		Epub ahead of Print	of 2012
R. Anzai, M. Adachi, N. Sho, K. Muroya, Y. Asakura, K. Onigata	Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyper-thyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations.	Thyroid	22	1069-75	2012
A. Soneda, M. Adachi, K. Muroya, Y Asakura, M Takagi, T. Hasegawa, H. Inoue, M. Itakura	Novel compound heterozygous mutations of the growth hormone-releasing hormone receptor gene in a case of isolated growth hormone deficiency	Growth Hormone & IGF Research			In press
Y. Asakura, K. Muroya, T. Sato, K. Kurosawa, G. Nishimura, M. Adachi.	First case of a Japanese girl with Myhre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation	Am J Med Genet	158A	1982-6	2012
M. Adachi, A. Soneda, Y. Asakura, K. Muroya, Y. Yamagami, F. Hirahara.	Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of bloodsamples on filter paper	Eur J Endocrinol	166	829-38	2012

V. 研究成果の刊行物・別刷

Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, Including *YWHAE*, but not *PAFAH1B1*, Associated With Normal Brain Structure on MRI in a Young Girl

Keisuke Enomoto,^{1,2} Yasuhiro Kishitani,¹ Makiko Tominaga,¹ Aki Ishikawa,¹ Noritaka Furuya,¹ Noriko Aida,³ Mitsuo Masuno,⁴ Ken-Ichiro Yamada,⁵ and Kenji Kurosawa^{1,6*}

¹Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

²Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo, Japan

³Department of Radiology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

⁴Genetic Counseling Program, Graduate School of Health and Welfare, Kawasaki University of Medical Welfare, Yokohama, Japan

⁵Department of Pediatrics, Hiratsuka City Hospital, Hiratsuka, Japan

⁶Kanagawa Children's Medical Center, Institute for Clinical Research, Yokohama, Japan

Manuscript Received: 28 September 2011; Manuscript Accepted: 1 June 2012

Tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon polypeptide (*YWHAE*), on chromosome 17p13.3, has been shown to play a crucial role in neuronal development. The deletion of *YWHAE*, but not platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform 1b, subunit 1 (*PAFAH1B1*), underlies a newly recognized neurodevelopmental disorder, characterized by significant growth retardation, developmental delay/intellectual disability (DD/ID), distinctive facial appearance, and brain abnormalities. Here, we report on a girl with a terminal deletion of 17p13.3, including *YWHAE* but not *PAFAH1B1*, showing normal brain structure on MRI. She had mild developmental delay, a distinctive facial appearance, and severe growth retardation despite normal growth hormone levels, which was improved by growth hormone therapy. Expression analysis of *YWHAE* and *PAFAH1B1* yielded results consistent with array CGH and FISH results. These results indicate that the dosage effect of *YWHAE* varies from severe to very mild structural brain abnormalities, and suggest that the expression of *YWHAE* is associated with a complex mechanism of neuronal development. © 2012 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: *YWHAE*; *PAFAH1B1*; microdeletion 17p13.3; growth retardation

INTRODUCTION

Deletions of 17p13.3 result in the neuronal migration disorders including lissencephaly and variable structural disorders of the brain [Dobyns et al., 1993]. Haploinsufficiency of platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform 1b, subunit 1 (*PAFAH1B1*) and tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon polypeptide (*YWHAE*), genes located in this region, are responsible for Miller–Dieker syndrome, which is

How to Cite this Article:

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno M, Yamada K-I, Kurosawa K. 2012. Expression analysis of a 17p terminal deletion, including *YWHAE*, but not *PAFAH1B1*, associated with normal brain structure on MRI in a young girl.

Am J Med Genet Part A 158A:2347–2352.

characterized by lissencephaly, distinctive facial appearance, and severe neurological dysfunctions [Cardoso et al., 2003].

Recently, it has been shown that patients with deletion of *YWHAE*, but not *PAFAH1B1*, have significant growth retardation, developmental delay/intellectual disability (DD/ID), distinctive facial appearance, and brain abnormalities [Nagamani et al., 2009; Bruno et al., 2010; Mignon-Ravix et al., 2010; Schiff et al., 2010; Shimojima et al., 2010; Tenney et al., 2011]. These results indicated that the *YWHAE* plays a crucial role in neuronal development [Toyo-oka et al., 2003]. The structural abnormalities

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

Grant sponsor: The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

*Correspondence to:

Kenji Kurosawa, M.D., Ph.D., Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, 2-138-4 Mutsukawa, Minami-ku, Yokohama 232-8555, Japan. E-mail: kkurosawa@kcmc.jp

Article first published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com): 7 August 2012

DOI 10.1002/ajmg.a.35542

observed in the brain and cognitive deficiency present in these patients is variable. Recently much attention has been given to the genotype–phenotype correlations based on the breakpoints distal to *PFAH1B1* in 17p13.3 [Bi et al., 2009].

Here, we report on the case of a girl with mild developmental delay but normal brain structure on MRI, with a terminal deletion of 17p13.3 that involved *YWHAE*, but not *PFAH1B1*, as demonstrated by FISH and gene expression studies. These results imply that *YWHAE* is associated with a complex mechanism of neuronal development.

CLINICAL REPORT

The 5-year-old girl was born at 40 weeks of gestation by cesarean due to fetal distress, to healthy, non-consanguineous parents. The father and mother were 34 and 33 years old, respectively, and previously had a healthy son. There was no family history of epilepsy and intellectual disability. The girl's birth weight was 2,156 g, length 46 cm, and occipito–frontal circumference (OFC) 33.6 cm, respectively. Her Apgar scores were 6/8. She was hospitalized for severe congenital anemia, caused by fetomaternal transfusion syndrome, and persistent pulmonary hypertension of the newborn.

Developmental milestones were mildly delayed; head control was achieved by 4 months, sitting by 8 months, walking by 18 months, single word by first year, and two-word phrase by 2 years. At 3 years, a ligation procedure for the patent ductus arteriosus was performed. The developmental quotient (DQ), using the Kyoto Scale for Psychological Development, was 70 at the age of 4 years and 9 months. At this age, she presented febrile convulsion lasting 1 min. Biochemical analysis revealed normal levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), basal growth hormone (GH), thyroid function, cortisol, adrenocorticotropic hormone (ACTH), and prolactin. GH levels in response to stimulation tests were normal for her age. However, growth hormone therapy was started from the age of 4 years as growth retardation had been noted from infancy; this was effective to achieve catch-up growth. Standard karyotyping was normal.

On examination at the age of 5 years, her height was 97.5 cm (−2.4 SD), weight 14.1 kg (−1.5 SD), and OFC 51.4 cm (+0.6 SD). Her facial appearance was distinctive characterized by macrocephaly, a high forehead, hypertelorism, and thin upper lip vermilion (Fig. 1). Brain MRI at 3 T showed almost normal appearances without any structural abnormality but faint patchy high-intensity areas in the frontal subcortical white matter on T2-weighted and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images (Fig. 2).

MATERIALS AND METHODS

Written informed consent was obtained from the parents of the patient in accordance with the Kanagawa Children's Medical Center Review Board and Ethics Committee.

Molecular Cytogenetic and Array CGH Investigations

An initial FISH analysis for patients with DD/ID and/or multiple congenital anomalies (MCA) was carried out with subtelomeric probes (Vysis, Downers Grove, IL) according to the standard

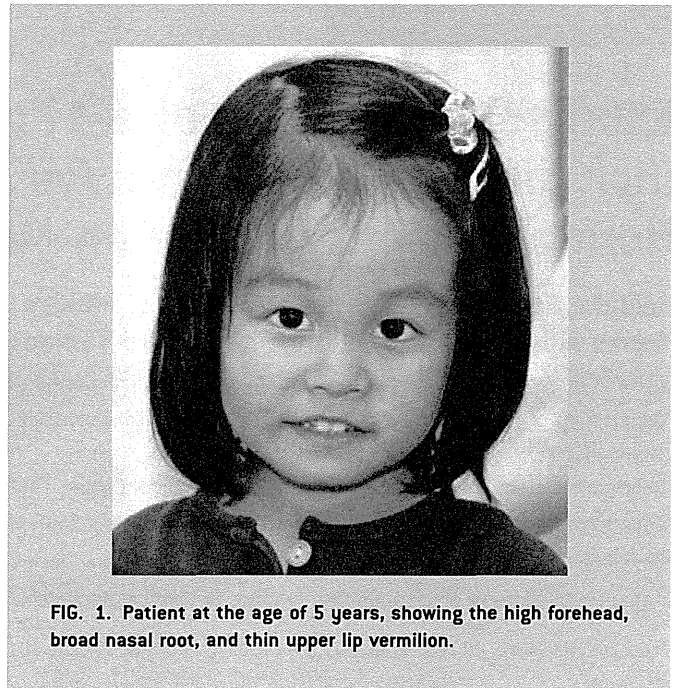


FIG. 1. Patient at the age of 5 years, showing the high forehead, broad nasal root, and thin upper lip vermilion.

protocol. A probe specific for Miller–Dieker syndrome (LIS1; Vysis) was also used.

Further FISH analysis for determining the breakpoint on 17p13.3 was carried out using bacterial artificial chromosome (BAC) clones that were selected from the May 2004 (NCBI35/hg17) Assembly of the UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>) for Human. A centromere probe for chromosome 17 was used to confirm chromosome 17.

All DNAs were labeled by nick translation, according to the manufacturer's instructions (Vysis). Hybridization, post-hybridization washing, and counterstaining were performed according to standard procedures. Slides were analyzed using a completely motorized epifluorescence microscope (Leica DMRXA2) equipped with CCD camera. Both the camera and microscope were controlled with Leica CW4000 M-FISH software (Leica Microsystems Imaging Solutions, Cambridge, UK) [Yamamoto et al., 2009].

Array-CGH was performed using the Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit 8×60K (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA) according to the manufacturer's instructions. The total genomic DNA of the patient was prepared using the standard techniques. The results were analyzed using Agilent Genomic Workbench software. Only experiments having a DLR spread value <0.30 were taken into consideration.

Real-Time PCR

YWHAE is highly conserved and is ubiquitously expressed, but is expressed at highest levels in the brain [Toyo-oka et al., 2003]. To reduce the effects of SNP of *YWHAE* or other genes studied in each subject, we used lymphoblastoid cell lines [Ikeda et al., 2008].

Total RNA from lymphoblastoid cell lines were isolated with the use of a QIAamp RNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Valencia, CA).

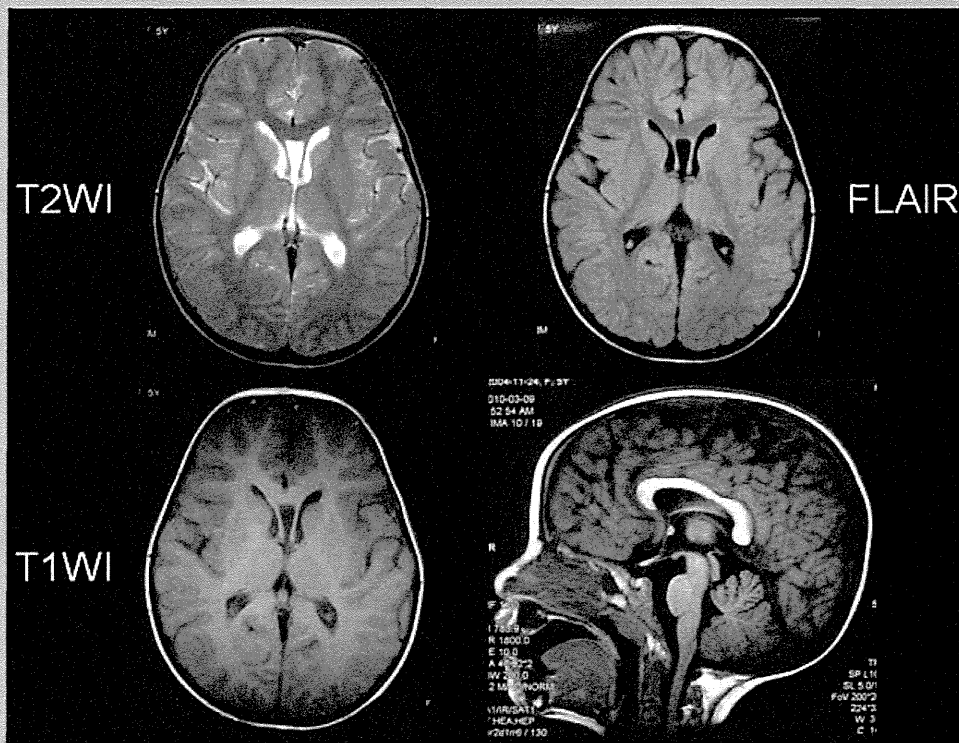


FIG. 2. Brain MRI at the age of 5 years. T1-, T2-weighted, and FLAIR images at 3-Tesla show no clinically significant abnormality but faint patchy high-intensity areas in the frontal subcortical white matter on T2-weighted and FLAIR images.

One microgram of total RNA was used for first-strand cDNA synthesis, using a Transcriptor High Fidelity cDNA synthesis kit (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland). Real-time reverse transcription PCR was performed in a LightCycler 480 (Roche Diagnostics) using SYBR green, under the following cycling conditions: 10 min at 95°C, 45 cycles at 95°C for 30 sec, 60°C for 30 sec, and 72°C for 15 sec. The forward and reverse primer sequences used for *YWHAE* were 5'-GGATACGCTGAGTGAAGAAAGC-3' and 5'-TATTCTGCTCTTCACCGTCACC-3'; for *PAFAH1B1*, primers were 5'-ATGGTCTCTGCTTCAGAGGATG-3' and 5'-GTCATATCTGCAGAACAGGAAGC-3'. Beta-actin was chosen as the reference gene. Statistical analysis was performed using the delta-delta CT method. Lymphoblastoid cell lines from the patient's parents, as well as from a patient with Miller-Dieker syndrome caused by submicroscopic translocation of 17p13.3, including *PAFAH1B1* [Masuno et al., 1995], and from normal females were used for the control materials.

RESULTS

Molecular Cytogenetic and Array CGH Investigations

The complete subtelomere probe set analysis detected a 17pter deletion in the patient. However, the *LIS1* probe signal was retained

in the derivative chromosome. To characterize the size of the deletion, we further applied FISH analysis using the BAC clones that mapped to the region (Supplementary eFig. 1—See Supporting Information online). This revealed that the breakpoint was just on the telomeric site of the *PAFAH1B1* gene, about 2.44 Mb from 17pter (Fig. 3). The deleted region included *YWHAE* and *CRK*. Exclusion of mosaicism of the 17pter deletion was confirmed by observation on more than 100 cells.

Subsequent array CGH analysis revealed a 17p13.3 terminal microdeletion of approximately 2.3 Mb in size (chr17: -2,371, 138), which is consistent with the FISH results. No other genomic imbalances were identified on the array analysis. FISH analysis with relevant BAC clones indicated that the translocation was absent in both parents, and therefore had occurred de novo.

Real-Time PCR of *YWHAE* and *PAFAH1B1* mRNA

We compared the expression level of *YWHAE* mRNA between the patient, her parents, a Miller-Dieker syndrome patient, and normal female controls by quantitative real-time PCR (Fig. 4). The relative expression levels were standardized to those of the patient with Miller-Dieker syndrome, which entails haploinsufficiency for both *YWHAE* and *PAFAH1B1*. We found that the *YWHAE* gene expression level in the patient was equal to that in the Miller-Dieker

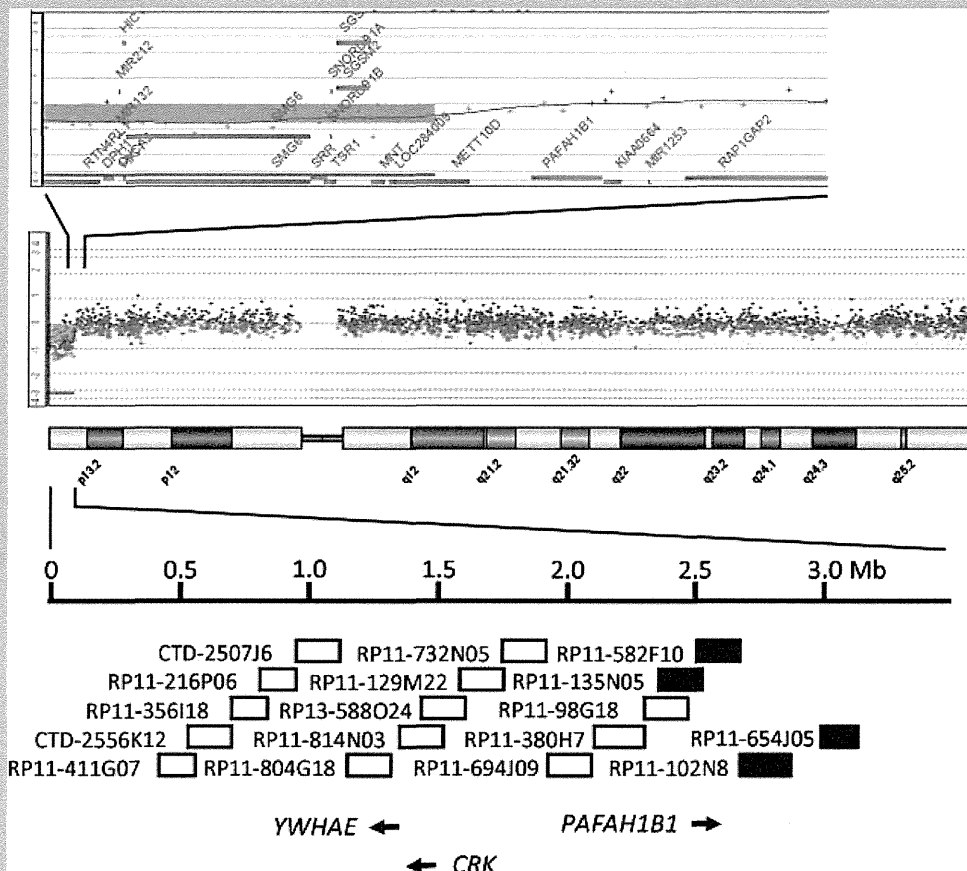


FIG. 3. Schematic representation of 17p13.3 region and bacterial artificial chromosome [BAC] clones used for refinement of the breakpoint derived from the results from array analysis. The map and position of the BAC clones are based on the information from the UCSC Genome Browser [Assembly 2004, NCBI35/hg17] and Human 32K BAC Re-Array from Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI) BACPAC Resource. Signal retention was detected at RP11-135N5, but not at RP11-98F18, demonstrating that the breakpoint was just distal from *PAFAH1B1*. The deleted clones are indicated by open boxes, and non-deleted clones by full boxes.

syndrome patient, but was half that of her parents and normal controls. However, the expression level of *PAFAH1B1* in the patient was equal to that of the controls, but was twofold that of Miller–Dieker syndrome patient. These results were consistent with the molecular cytogenetic results.

DISCUSSION

Microdeletion of 17p13.3 involving *YWHAE*, but distal to *PAFAH1B1*, is a newly recognized syndrome associated with variable disorders of cortical development and facial dysmorphism. Here, we describe identification of a terminal microdeletion of 17p13.3 involving the *YWHAE* gene and *CRK* gene but not *PAFAH1B1*, in a girl, who had experienced mild developmental delay, short stature, and had a distinctive facial appearance, but who demonstrated normal cortical development on MRI. Expression

studies of *YWHAE* and *PAFAH1B1* correlated with FISH results. This is the first report of evidence of dosage effects of the *YWHAE* gene in a patient with 17p13.3 microdeletion. *YWHAE* haploinsufficiency results in brain malformation, including cortical defects and corpus callosum hypoplasia, in both mice and humans [Toyooka et al., 2003; Mignon-Ravix et al., 2010]. However, the present case demonstrated normal brain structure on MRI. The structural brain abnormalities in patients with deletion of *YWHAE*, but not *PAFAH1B1*, have been shown to be variable; this variation included normal MRI findings [Nagamani et al., 2009; Bruno et al., 2010; Mignon-Ravix et al., 2010; Schiff et al., 2010; Shimojima et al., 2010; Tenney et al., 2011]. To our knowledge, two other cases with *YWHAE* deletion, but without obvious abnormalities on MRI, have been reported (Case DR00-063a1 in Cardoso et al. [2003], Patient 3 in Nagamani et al. [2009]). The structural variation of the brain and severity of intellectual disability or development

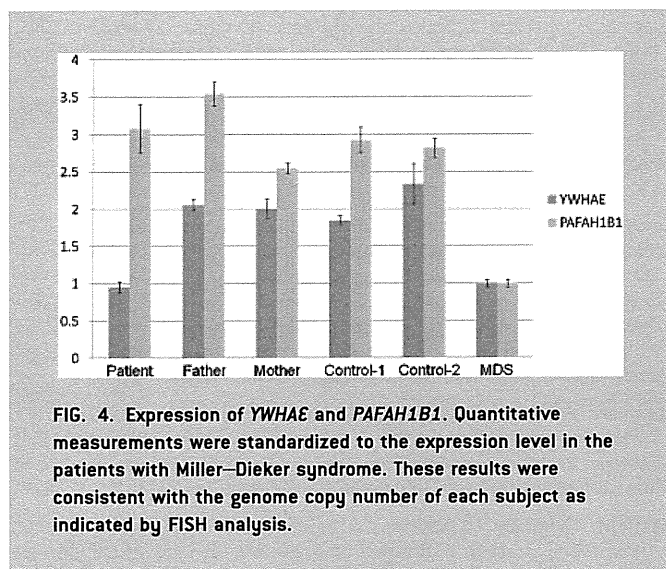


FIG. 4. Expression of *YWHAE* and *PAFAH1B1*. Quantitative measurements were standardized to the expression level in the patients with Miller–Dieker syndrome. These results were consistent with the genome copy number of each subject as indicated by FISH analysis.

YWHAE has been shown to function within a complex with several other factors, such as *PAFAH1B1* and *NUDEL*. Recently, using the global gene expression and pathway analysis in targeted gene mutations of *Lis1*, *Dcx*, *Ywhae*, and *Ndel1*, Pramparo et al. [2011] demonstrated that cell cycle and synaptogenesis genes are similarly expressed and are co-regulated in the developing brains of normal and mutant mouse in a time-dependent manner. Thus, reduced expression levels of *YWHAE* may still be able to mediate normal brain structure, as detected by MRI in humans [Bruno et al., 2010]. Further analysis of correlation between clinical phenotype and expression levels of related genes in brain development are required for elucidating the mechanism of neurodevelopmental disorders associated with mutations involving *YWHAE*.

The present patient we described here showed prenatal onset of growth retardation, in the absence of growth hormone deficiency; however, growth hormone therapy was effective in mediating catch-up growth from the age of 4 years. Prenatal onset of severe growth retardation is common to patients with deletions of the subtelomeric region of 17p13.3 involving *YWHAE*. However, in those cases with small, limited deletions involving *YWHAE*, growth retardation is not so severe, as seen in Patient 1 reported by Nagamani et al. [2009] and the patient described by Mignon-Ravix et al. [2010]. Therefore, evaluation of hormones associated with growth in patients with a 17p13.3 microdeletion will also provide further insights into the genotype–phenotype correlations attributed to genes involved in these disorders.

represented no strict correlation in the cases with deletion of *YWHAE* but not *PAFAH1B1* (Fig. 5). These results indicated that the *YWHAE* plays a crucial role in neuronal development in humans, but does not result in structural abnormalities of the brain in a haploinsufficiency state. This is in contrast to *PAFAH1B1*; haploinsufficiency of this gene alone contributes to lissencephaly.

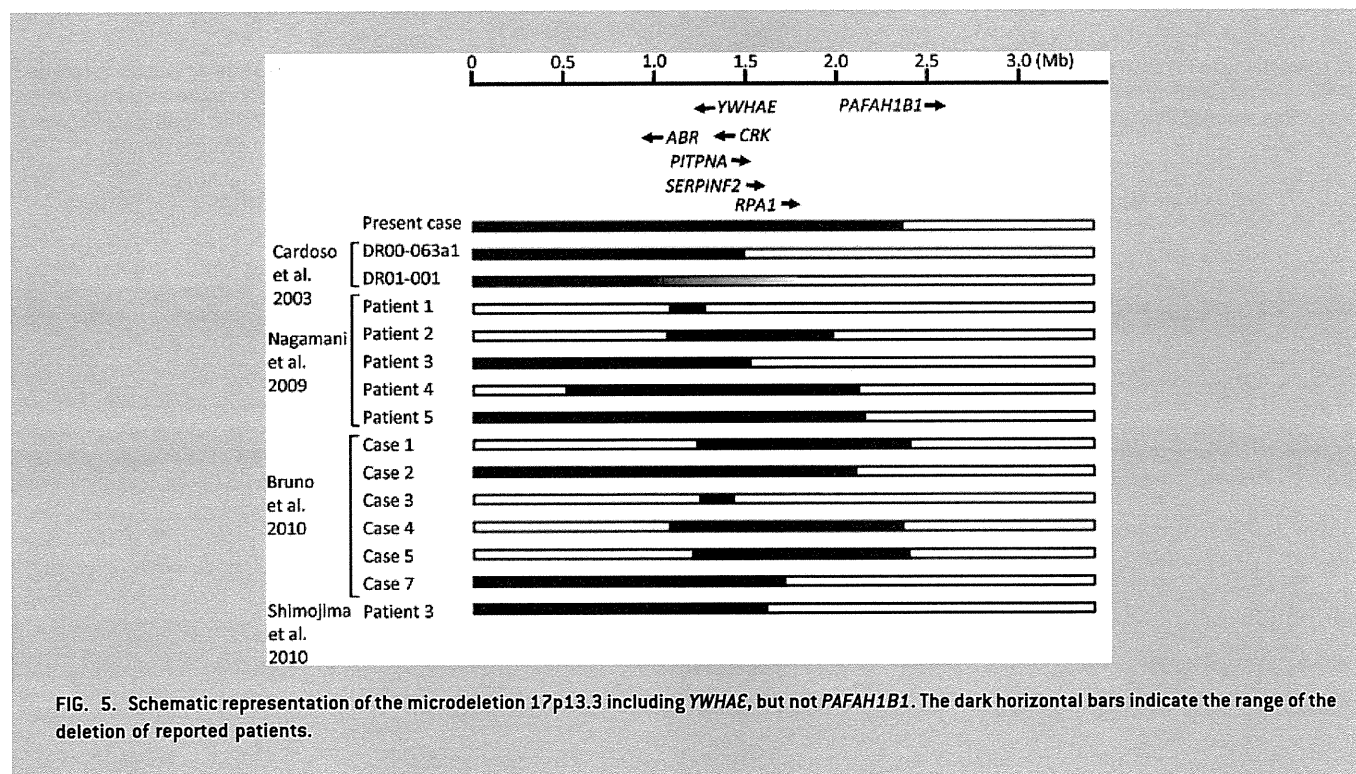


FIG. 5. Schematic representation of the microdeletion 17p13.3 including *YWHAE*, but not *PAFAH1B1*. The dark horizontal bars indicate the range of the deletion of reported patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the patient and her family for making this study possible. We are also grateful to Dr. Shuki Mizutani (Tokyo Medical and Dental University) and Dr. Hiroyuki Ida (Tokyo Jikei University) for their valuable comments. This research was supported in part by a Grant-in-aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

REFERENCES

- Bi W, Sapir T, Shchelochkov OA, Zhang F, Withers MA, Hunter JV, Levy T, Shinder V, Peiffer DA, Gunderson KL, Nezarati MM, Shotts VA, Amato SS, Savage SK, Harris DJ, Day-Salvatore D-L, Horner M, Lu X-Y, Sahoo T, Yanagawa Y, Beaudet AL, Cheung SW, Martinez S, Lupski JR, Reiner O. 2009. Increased LIS1 expression affects human and mouse brain development. *Nat Genet* 41:168–177.
- Bruno DL, Anderlid BM, Lindstrand A, van Ravenswaaij-Arts C, Ganesamoorthy D, Lundin J, Martin CL, Douglas J, Nowak C, Adam MP, Kooy RF, Van der Aa N, Reyniers E, Vandeweyer G, Stolte-Dijkstra I, Dijkhuizen T, Yeung A, Delatycki M, Borgström B, Thelin L, Cardoso C, van Bon B, Pfundt R, de Vries BB, Wallin A, Amor DJ, James PA, Slater HR, Schoumans J. 2010. Further molecular and clinical delineation of co-locating 17p13.3 microdeletions and microduplications that show distinctive phenotypes. *J Med Genet* 47:299–311.
- Cardoso C, Leventer RJ, Ward HL, Toyo-Oka K, Chung J, Gross A, Martin CL, Alanson J, Pills DT, Olney AH, Mutchinick OM, Hirotsune S, Wynshaw-Boris A, Dobyns WB, Ledbetter DH. 2003. Refinement of 400-kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller-Dieker syndrome, and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3. *Am J Hum Genet* 72:918–930.
- Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, Ledbetter DH. 1993. Lissencephaly. A human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. *JAMA* 270:2838–2842(Review).
- Ikeda M, Hikita T, Taya S, Uraguchi-Asaki J, Toyo-oka K, Wynshaw-Boris A, Ujike H, Inada T, Takao K, Miyakawa T, Ozaki N, Kaibuchi K, Iwata N. 2008. Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3 epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 17:3212–3222.
- Masuno M, Imaizumi K, Nakamura M, Matsui K, Goto A, Kuroki Y. 1995. Miller-Dieker syndrome due to maternal cryptic translocation t(10;17)-(q26.3;p13.3). *Am J Med Genet* 59:441–443.
- Mignon-Ravix C, Cacciagli P, El-Waly B, Moncla A, Milh M, Girard N, Chabrol B, Philip N, Villard L. 2010. Deletion of YWHAE in a patient with periventricular heterotopias and pronounced corpus callosum hypoplasia. *J Med Genet* 47:132–136.
- Nagamani SC, Zhang F, Shchelochkov OA, Bi W, Ou Z, Scaglia F, Probst FJ, Shinawi M, Eng C, Hunter JV, Sparagana S, Lagoe E, Fong CT, Pearson M, Doco-Fenzy M, Landais E, Mozelle M, Chinault AC, Patel A, Bacino CA, Sahoo T, Kang SH, Cheung SW, Lupski JR, Stankiewicz P. 2009. Microdeletions including YWHAE in the Miller-Dieker syndrome region on chromosome 17p13.3 result in facial dysmorphisms, growth restriction, and cognitive impairment. *J Med Genet* 46:825–833.
- Pramparo T, Libiger O, Jain S, Li H, Youn YH, Hirotsune S, Schork NJ, Wynshaw-Boris A. 2011. Global developmental gene expression and pathway analysis of normal brain development and mouse models of human neuronal migration defects. *PLoS Genet* 7:e1001331.
- Schiff M, Delahaye A, Andrieux J, Sanlaville D, Vincent-Delorme C, Aboura A, Benzacken B, Bouquillon S, Elmaleh-Berges M, Labalme A, Passemard S, Perrin L, Manouvrier-Hanu S, Edery P, Verloes A, Drunat S. 2010. Further delineation of the 17p13.3 microdeletion involving YWHAE but distal to PAFAH1B1: Four additional patients. *Eur J Med Genet* 53:303–308.
- Shimajima K, Sugiura C, Takahashi H, Ikegami M, Takahashi Y, Ohno K, Matsuo M, Saito K, Yamamoto T. 2010. Genomic copy number variations at 17p13.3 and epileptogenesis. *Epilepsy Res* 89:303–309.
- Tenney JR, Hopkin RJ, Schapiro MB. 2011. Deletion of 14-3-3{varepsilon} and CRK: A clinical syndrome with macrocephaly. Developmental delay, and generalized epilepsy. *J Child Neurol* 26:223–227.
- Toyo-oka K, Shionoya A, Gambello MJ, Cardoso C, Leventer R, Ward HL, Ayala R, Tsai LH, Dobyns W, Ledbetter D, Hirotsune S, Wynshaw-Boris A. 2003. 14-3-3 Epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDEL: A molecular explanation for Miller-Dieker syndrome. *Nat Genet* 34:274–285.
- Yamamoto K, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi M, Ito S, Tanaka Y, Masuno M, Chiyo H, Kurosawa K. 2009. Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: Report of two cases and review of the literature. *Congenit Anom (Kyoto)* 49:8–14.

日本周産期・新生児医学会雑誌

第48巻第4号 2013(平成25)年1月

別刷

周産期新生児誌
J Jpn Soc Perin Neon Med

一般社団法人 日本周産期・新生児医学会
Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine

原 著

染色体異常児家族への告知に関する 家族・医師へのアンケート調査から見えてくるもの —より良い告知を目指して—

(平成 24 年 9 月 3 日受付)

(平成 24 年 10 月 9 日受理)

長崎大学病院小児科¹⁾, 長崎大学医学部保健学科²⁾, みさかえの園むつみの家³⁾, 長崎大学病院産婦人科⁴⁾

土居美智子¹⁾ 近藤 達郎^{1) 3)} 森藤香奈子²⁾ 本村 秀樹¹⁾
 増崎 英明⁴⁾ 松本 正^{2) 3)} 森内 浩幸¹⁾

Key words

Down syndrome
 Chromosomal aberration
 Notification of chromosomal test results
 Questionnaire investigation

概要 今回、染色体異常児の親への「望ましい告知」の在り方を考える目的で、告知を受ける側(親)、および行う方(産婦人科医・小児科医)にアンケート調査を実施した。家族の満足度(満足又はやや満足)は検査前説明、検査後告知いずれも50%未満で、理想像と現状では大きなギャップがみられた。しかし患児の年齢が若い程満足度が高くなり、状況は改善していると思われた。産婦人科医と小児科医へのアンケート調査では、望ましい診断時期として、産婦人科医では妊娠22週未満、小児科医ではバラツキが大きく時期は重要でないとの意見が多かった。検査前説明については産婦人科医、小児科医ともそれぞれ自分たちの診療科が中心に行うべきであると考えていた。患者の自然歴や生活環境全体を把握した上での説明が必須であると思われた。今後、様々な分野の専門家が集まってチーム医療を構築し、その上での検査前説明、検査後告知の在り方を考える必要がある。

目的

出生後の児にダウン症などの染色体異常が疑われる場合、その事を両親へ伝えることが必要となるが、説明・告知の仕方によっては親がうつ状態やパニック状態に陥ってしまうこともある。このような説明・告知に対する親の受け止め方には、自身の性格や生活環境、そして児の状態の如何だけでなく、医療者の説明・告知の仕方が大きな影響を与えうる。

子どもの障がいに対する親の受容に関しては、いくつかの報告が見られる。ダウン症候群のように早期に診断可能な場合、その82.4%が専門家によって先に異常に気付かれ、それを伝えられた親は受動的に障がいを認識し受容を進めていかざるを得ないという報告がある¹⁾。障がい児を受容する親を支える存在は配偶者同士であるとの報告もある²⁾。また、障がいの受容過程については、Drotarらの報告³⁾を始めとする「段階説」、中田ら⁴⁾が提案している「螺旋形モデル」や「慢性

的悲観」など、いろいろな分析がなされている^{2)~8)}。さらに、障がい児を持つ親の受容は一直線に進むのではなく、行きつ戻りつしながら親自身が変容し成長していく中で行われるとされている²⁾。

子どもの障がいの告知に関して親はどのように思っているのかについても、いくつか報告がある^{9)~12)}。正確で最新の医療情報ばかりでなく、医療・療育の現状と限界についても、率直で偏りのない態度で、わかりやすい言葉や図書、パンフレットを使用して必要があるとされている。しかし、障がい児の親への告知に関して、伝える立場にある小児科医や産婦人科医がどのように思っているのかについては、殆ど報告されていない。

長崎県では、2000年に長崎大学病院内に遺伝カウンセリング室が開設され、それまでは主に個々の医療機関で対応していた「告知」が、徐々に遺伝カウンセリングとして対応されるようになってきた^{13)~19)}。

表1 検査前説明満足度

	0-7歳	8-14歳	15歳以上	小計
満足またはやや満足	9 (31.0%)	3 (12.5%)	5 (13.5%)	17 (18.9%)
どちらとも言えない	6 (20.8%)	8 (33.3%)	8 (21.6%)	22 (24.5%)
不満足またはやや不満足	11 (37.9%)	12 (50.1%)	17 (46.0%)	40 (44.4%)
説明なし	1 (3.4%)	0	1 (2.7%)	2 (2.2%)
未記入	2 (6.8%)	1 (4.1%)	6 (16.2%)	9 (10.0%)
計	29 (100%)	24 (100%)	37 (100%)	90 (100%)

表2 検査後告知満足度

	0-7歳	8-14歳	15歳以上	計
満足またはやや満足	19 (65.6%)	14 (58.3%)	10 (27.0%)	43 (47.8%)
どちらとも言えない	4 (13.8%)	3 (12.5%)	5 (13.5%)	12 (13.3%)
不満足またはやや不満足	6 (20.6%)	7 (29.2%)	17 (46.0%)	30 (33.3%)
説明なし	0	0	0	0
未記入	0	0	5 (13.5%)	5 (5.6%)
計	29 (100%)	24 (100%)	37 (100%)	90 (100%)

今回、障がい児の親への告知の現状を把握し「理想的な告知」を考えるため、告知を受ける側の染色体障害児をもつ親および実際に告知を行う側の産婦人科医・小児科医にアンケート調査を実施し解析したので報告する。

方法

出生後に判明したダウン症候群などの染色体異常に関しては、医療サイドが先にその可能性を認識する場合がほとんどと思われる。従って、「告知」とは病気を疑われた段階で医療者から家族に「異常が疑われます」と伝えるところから始まる。そのため、まだ確定診断が得られる前の「染色体異常が疑われるので検査を行いましょう」という説明を「検査前説明」、検査結果が判明し「染色体異常でした」という説明を「検査後告知」と分けて検討した。

1. 調査概要

2009年6月20日-7月21日の期間、長崎県染色体障害児・者を支える会（バンビの会）に加入している染色体障害児の両親202名（ダウン症165名（81.7%）、その他の染色体異常37名（18.3%））及び長崎県内の産婦人科・小児科の開業医・勤務医（各々255名、155名）を対象に、アンケート調査を行った。方法としては、検査前説明、検査後告知および遺伝カウンセリングに関するアンケートを封書で送付し、無記名回答を受けた。アンケートの設問には選択式回答と自由記載式回答が求められるが、本論文では主として前者の結果について述べる。自由記載式回答部分については両親が告知を受けた体験や感情などの心理過程を分析し、告知に求めるものとの関係について検討した（森藤ら

投稿中）。アンケートの回収数は、患者家族が90名（44.6%）、産婦人科医86名（32.9%）、小児科医115名（74.2%）であった。

2. 倫理的配慮

所属機関の倫理委員会の承認後、バンビの会役員会にて目的、方法、個人情報の保護、自由意思での参加について説明し、承認を得た。対象者へはアンケート用紙と共に研究目的、自由意思での参加であること、および結果の公表方法に関する説明文書を同封し、アンケートの返信をもって同意とみなした。

結果

対象となった患児の年齢分布は、7歳以下が29名（32.2%）、8～14歳が24名（26.6%）、15歳以上が37名（41.1%）であった。7歳以下の群は、長崎県に遺伝カウンセリングシステムが作られた以降に出生した児が相当する。

検査前説明及び検査後告知に関して「満足」または「やや満足」と回答したのは、検査前説明で18.9%、検査後告知で47.8%であった。年齢群別にわけて検討すると、検査前・検査後ともに7歳以下の若年群で満足度が高い傾向にあった（表1、2）。

検査前説明については更に、説明・検査を行う時期（表3）、説明を行う場所（表4）、説明を受ける者（表5）、説明を行う者（表6）、説明を行う時間（表7）について調査を行った。実際に行った時期（表3）は、生後1週間未満が最も多かった。家族の希望も同様に生後1週間未満が最も多かったが、時期は重要でないとの意見もそれに次いで多かった。また、生後1カ月未満と妊娠22週未満という意見も少なくなかった。産婦人科医

表3 検査前説明の時期(複数回答あり)*

	家族(実際)	家族(希望)	産婦人科医	小児科医
妊娠22週未満	3 (3.3%)	15 (15.3%)	51 (51.6%)	18 (14.9%)
22週～出生前	4 (4.5%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	11 (9.1%)
出生日当日	14 (15.6%)	3 (3.1%)	0	1 (0.8%)
1週間未満	29 (32.1%)	23 (23.3%)	7 (7.1%)	24 (15.1%)
1週～1カ月	9 (10.0%)	16 (16.3%)	9 (9.1%)	24 (15.1%)
1～3カ月	11 (12.2%)	9 (9.2%)	2 (2.0%)	12 (9.9%)
3カ月以降	4 (4.5%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	4 (3.3%)
時期は重要ではない	0	20 (20.4%)	13 (13.1%)	27 (22.3%)
説明なし	10 (11.1%)	0	0	0
未記入	6 (6.7%)	8 (8.2%)	13 (13.1%)	12 (9.9%)
計	90 (100%)	98回答(100%) / 90名	99回答(100%) / 86名	121回答(100%) / 115名

* : パーセンテージは全回答数で割ったものを示す。

表4 検査前説明の場所(複数回答あり)*

	家族(実際)	家族(希望)	産婦人科医	小児科医
一般診療室	35 (38.8%)	1 (1.1%)	17 (16.8%)	4 (2.9%)
隔離された部屋	16 (17.8%)	18 (20.0%)	33 (32.7%)	63 (46.3%)
遺伝カウンセリング室	6 (6.7%)	40 (44.5%)	37 (36.6%)	53 (39.0%)
その他	19 (21.1%)	1 (1.1%)	3 (3.0%)	5 (3.7%)
場所は重要でない	0	19 (21.1%)	7 (6.9%)	9 (6.6%)
未記入	14 (15.6%)	11 (12.2%)	4 (4.0%)	2 (1.5%)
計	90 (100%)	90 (100%)	101回答(100%) / 86名	136回答(100%) / 115名

* : パーセンテージは全回答数で割ったものを示す。

表5 検査前説明の対象者

	家族(実際)	家族(希望)	産婦人科医	小児科医
母のみ	23 (25.6%)	0	2 (2.3%)	1 (0.9%)
父のみ	18 (20.0%)	3 (3.3%)	0	2 (1.7%)
両親で	29 (32.2%)	74 (82.2%)	76 (88.3%)	107 (93.0%)
その他	7 (7.8%)	5 (5.6%)	4 (4.7%)	4 (3.5%)
未記入	13 (14.4%)	8 (8.9%)	4 (4.7%)	1 (0.9%)
計	90 (100%)	90 (100%)	86名(100%)	115名(100%)

では妊娠22週未満が検査前説明の時期として理想的と回答したものが最多であったが、小児科医では出生後1カ月未満という回答が多いもののバラツキも大きく、時期は重要でないとの意見が最多であった。説明の場所(表4)は一般診療室であることが殆どであった一方で、家族、産婦人科医、小児科医ともに遺伝カウンセリング室や隔離された部屋で行うことが望ましいと答えていた。説明を受ける者(表5)として、実際は両親揃ってのことばかりでなく、母のみまたは父のみということも多かったが、両親揃って受ける方が良いとは家族、医師ともに思っていた。説明を行ったのは産科

医1名だったと答えたものが最多で、次いで小児科医1名であった(表6)。産婦人科医は産科医1名か複数名で説明を行うべきとの回答が多かったが、小児科医は小児科医1名かそれに看護師がついて説明を行った方が良いと思っていた。一方、多くの両親は産科医1名に説明を受けたいと答えた。説明にかかる時間は5～15分程度のことが多かったが、親の希望はもう少し時間をかけてもらいたいというものであった。しかし、産婦人科医は15～30分が妥当と思っている回答が多かった。話してもらいたい内容(表8)としては、児の状態の説明を親の心理面を配慮しながらしてもらいた

表6 検査前説明者(複数回答あり)*

	家族(実際)	家族(希望)	産婦人科	小児科
産科医1名で	33 (36.8%)	34 (31.9%)	26 (22.5%)	14 (9.9%)
小児科医1名で	26 (28.9%)	20 (18.7%)	7 (6.1%)	34 (24.2%)
産科医複数名で	2 (2.2%)	9 (8.4%)	21 (18.2%)	10 (7.1%)
小児科医複数名で	2 (2.2%)	4 (3.7%)	11 (9.6%)	15 (10.6%)
産科医1名+看護師	3 (3.3%)	9 (8.4%)	17 (14.8%)	3 (2.1%)
小児科医1名+看護師	3 (3.3%)	12 (11.2%)	8 (7.0%)	27 (19.1%)
産科医複数名+看護師	0	1 (0.9%)	6 (5.2%)	8 (5.7%)
小児科医複数名+看護師	2 (2.2%)	2 (1.9%)	7 (6.1%)	18 (12.8%)
その他	6 (6.7%)	7 (6.5%)	8 (7.0%)	10 (7.1%)
未記入	13 (14.4%)	9 (8.4%)	4 (3.5%)	2 (1.4%)
計	90名(100%)	107回答(100%) /90名	115回答(100%) /86名	141回答(100%) /115名

* : パーセンテージは全回答数で割ったものを示す。

表7 検査前説明にかける時間(複数回答あり)*

	家族(実際)	家族(希望)	産婦人科	小児科
5分未満	15 (16.7%)	0	0	1 (0.8%)
5~15分	26 (28.9%)	5 (5.4%)	12 (13.8%)	9 (7.4%)
15~30分	22 (24.4%)	21 (22.6%)	32 (36.9%)	43 (35.5%)
30~60分	9 (10.0%)	25 (26.9%)	19 (21.8%)	38 (31.4%)
60分以上	2 (2.2%)	7 (7.5%)	1 (1.1%)	7 (5.8%)
時間は重要でない		24 (25.8%)	18 (20.7%)	21 (17.4%)
未記入	16 (17.8%)	11 (11.8%)	5 (5.7%)	2 (1.7%)
計	90名(100%)	93回答(100%) /90名	87回答(100%) /86名	121回答(100%) /115名

* : パーセンテージは全回答数で割ったものを示す。

表8 時期による期待説明内容の変化(複数回答あり)*

	検査前説明	検査後告知	遺伝カウンセリング
児の状態の説明	62 (68.9%)	45 (50.0%)	23 (25.6%)
児の染色体異常の説明	17 (18.9%)	44 (48.9%)	15 (16.7%)
今後の見通し		40 (44.4%)	54 (60.0%)
今後行うべきこと		53 (58.9%)	64 (71.1%)
児への優しさ	15 (16.7%)	17 (18.9%)	21 (23.3%)
親の心理面への配慮	43 (47.8%)	45 (50.0%)	65 (72.2%)
計	90名	90名	90名

* : パーセンテージは患者数(90)で割ったものを示す。

いと希望していた。

検査前説明の後、児から採血して染色体検査を行うことになる。通常結果が出るのに2-3週間かかるが、その間「辛かった」46名(51.1%)、「やや辛かった」13名(14.4%)と、59名(65.5%)の方が辛い気持ちを持っていた。

その後の告知の時期は、やはり検査を受けて極力早くと答える家族が多く、これは産婦人科医、小児科医

も同様であった(表9)。告知をうける場合には両親一緒に話をした方が良いと家族、産婦人科医、小児科医とも思っており、実際もそうになっていた(表10)。告知の場所は、遺伝カウンセリング室や隔離された部屋が良いし(表11)、時間も小一時間位はかけた方が良いと家族・医師も考えていた(表12)。告知の時には、児の状態、染色体異常のこと、今後の見通し、今後行うべきことなどを満遍なく、親の心理面に配慮しつつ説明

表9 検査後告知の時期

	家族(希望)	産婦人科医	小児科医
検査を受けて極力早く	63 (70.0%)	70 (81.4%)	78 (67.8%)
1～3カ月	7 (7.8%)	1 (1.2%)	7 (6.1%)
3カ月以降	3 (3.3%)	0	0
親の心の準備次第(親が決定)	4 (4.4%)	5 (5.8%)	19 (16.5%)
時間は重要ではない	5 (5.6%)	3 (3.5%)	4 (3.5%)
その他	1 (1.1%)	3 (3.5%)	2 (1.7%)
未記入	7 (7.8%)	4 (4.7%)	5 (4.3%)
計	90 (100%)	86名(100%)	115名(100%)

表10 検査後告知の対象者

	家族(実際)	家族(希望)	産婦人科医	小児科医
母のみ	12 (13.3%)	0	0	1 (0.9%)
父のみ	3 (3.3%)	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
両親で	64 (71.2%)	81 (90.0%)	80 (93.0%)	108 (92.2%)
その他	9 (10.0%)	7 (7.8%)	4 (4.7%)	5 (4.3%)
未記入	2 (2.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (1.7%)
計	90 (100%)	90 (100%)	86名(100%)	115名(100%)

表11 検査後告知の場所

	家族(実際)	家族(希望)	産婦人科医	小児科医
一般診療室	47 (52.3%)	3 (3.3%)	4 (4.7%)	1 (0.9%)
隔離された部屋	22 (24.4%)	7 (7.8%)	26 (30.2%)	40 (34.7%)
遺伝カウンセリング室	12 (13.3%)	60 (66.6%)	44 (51.1%)	62 (54.0%)
その他	4 (4.4%)	0	4 (4.7%)	4 (3.5%)
場所は重要でない		15 (16.7%)	7 (8.1%)	6 (5.2%)
未記入	5 (5.6%)	5 (5.6%)	1 (1.2%)	2 (1.7%)
計	90 (100%)	90 (100%)	86名(100%)	115名(100%)

して欲しいと思っていた(表8)。

近年、遺伝カウンセリングへの認識が少しずつ高まっているが、家族のイメージとしては、告知を受けて、今後のことを中心に聞きたいと思っているようであった(表8)。

考察

出産という大きな喜びを体験した直後に、赤ちゃんに治療不可能な病気があると判明することは、両親にとって極度のショックを与えることになる。そのショックをどのように受け止め、前を向けるようになるかは人それぞれであるが、最初にどのような形でその事を知るか、また以後どのように周囲がサポートしていくかによって、その過程に大きな違いが生じうる。

今回、家族・医療者それぞれにアンケート調査を行った。家族の満足度は全体的に18.9%と低かったが、最近7年間では31%とやや改善傾向にあった。当院に

は平成12年に遺伝カウンセリング室が開設され、主治医に加えて臨床遺伝専門医師が患者へ直接説明する機会が増えたことや、経験の浅い医師へのサポート体制が構築されつつあることもその一因と言えるであろう。

今回のアンケートの中で、説明に対する家族の希望の中で最も多かった答えを集約すると、検査前説明に関しては「出生後1週間以内に、両親揃って、カウンセリング室または隔離された部屋で、産婦人科の主治医に30-60分かけて赤ちゃんの状態の説明、考えている病名などについて説明を受けたい」となった。検査後告知については「結果が出たら極力早く、カウンセリング室または隔離された部屋で、両親揃って、主治医1名で30-60分かけて、染色体異常の説明、今後の見通し、今後すべきことなどについて説明を受けたい」、そして遺伝カウンセリングについては、「遺伝カウ

表12 検査後告知にかかる時間

	家族(実際)	家族(希望)	産婦人科	小児科
5分未満	4 (4.4%)	0	0	0
5～15分	15 (16.7%)	4 (4.4%)	7 (8.1%)	0
15～30分	33 (36.7%)	12 (13.3%)	20 (23.3%)	18 (15.7%)
30～60分	25 (27.8%)	34 (37.9%)	29 (33.8%)	60 (52.1%)
60分以上	3 (3.3%)	12 (13.3%)	5 (5.8%)	14 (12.2%)
時間は重要でない		21 (23.3%)	23 (26.7%)	20 (17.4%)
未記入	10 (11.1%)	7 (7.8%)	2 (2.3%)	3 (2.6%)
計	90名(100%)	90名(100%)	86名(100%)	115名(100%)

セリングは重要であり、遺伝専門医から主に今後のことについて説明を受けたい」という希望が多かった。平成22年に群馬県立小児医療センター遺伝科で行なわれたダウン症候群の診断告知に関するアンケート調査(80名対象、ほとんどが5歳以下)が報告されたが、その結果(<http://square.umin.ac.jp/same2010/201108down.pdf>)とは若干の異同が見られる。検査前説明の時期は過半数が生後1週間未満であることはほぼ同様であった。説明に要する時間は不明を除くと検査前では15分未満は50%程度と差異はないが、30分以上時間をかけているのは群馬アンケートでは7-8%程度、長崎アンケートでは14-15%程度で、長崎の方が時間をかけている傾向にあった。検査後告知にかかる時間は、不明を除くと、群馬アンケートでは15分未満が43-44%程度、30分以上が5%程度であったが、長崎アンケートでは15分未満が23-24%、30分以上が35%程度と、長崎の方が時間をかけていた。相談件数が長崎では少ないために時間がとりやすいのか不明であるが、群馬アンケートでは検査前説明、検査後告知で家族が分かりやすかったと回答した比率はそれぞれ50%、73%と良好であり、時間が少ない中で工夫されているのかも知れない。群馬アンケートでは検査結果の説明は、全員医師及び医師と看護師(2.5%)で行われていたが、その後の再度質問・説明にあっていたのは、最初に染色体検査を進めた医療関係者、染色体検査を受けた医療機関の医療関係者、染色体検査結果を告知した医療関係者、別の医療関係者、保険師など様々であった。それぞれの地域でもっとも適切な方法を考える必要があると思われる。

説明の時期については、これまでの報告によると全国で告知の早期化が進んでおり^{20) 21)}、今回のアンケート調査でも早期の告知を希望する割合が多かった。また、説明の対象者についてはこれまでの報告同様、両親揃って聞きたいという割合が高かった²¹⁾。しかしながら、実際には合併症の治療などの為に他院への転院を必要とする症例や里帰り出産症例なども多く、まずは父か母のどちらかのみと話さざるを得ない状況が少

なくない。その場合には改めてご両親揃った際に説明することが重要であると思われる。また、これまでは意図的に出産後の母を気遣って一定の秘匿期間を置くことも多かったが、それは自分だけが知らなかったという「心理的侮辱」にもなりえるので注意が必要との報告もある²¹⁾。説明の場所や時間についても、プライバシーの守られた場所で長い時間をかけて説明をするような配慮を希望されていた。医師もその希望は理解しているものの、実際の診療においてはなかなか実現していない現状がうかがえた。

医療者は説明をする際は色々な職種の同席が望ましいと思っているのに対し、両親はむしろ主治医のみから話を聞きたいと思っていることもわかった。結果への不安や大人数の前で話を聞くことから来る圧迫感によるものと考えられるが、その場合説明者は一人で心理的サポートを行い、専門性の異なるいろいろな業種に関することもある程度理解していないといけない点や、その後それぞれの専門家につないでいく必要性の担保などが大きな課題となる。

また、今回のアンケートの中で興味深かった点の一つは、両親は「染色体異常の疑いがある」という検査前説明を産婦人科の主治医から受けたいと考えている割合が多かったことである。約10カ月間受診した産科との信頼関係によると思われるが、より専門志向の強い都会での調査であれば、また違った結果になったのかもしれない。現実的に、特に開業医においては、今回の調査から浮かび上がって来た患者家族の希望に沿うような詳細な説明・告知・カウンセリングを行うことは困難であると思われる。従って、最初に接した産科医がどこまでを説明し、その後どのような形で小児科へと引き継いでいくのかを、地域ごとにあらかじめ検討しておくことも重要であると思われる。

親が「よりよく児の状態を理解する」ためには両親揃って説明を聴く機会を設けるとともに、平易な言葉を用いる、繰り返し説明する、印刷物を使用するなど工夫すべき点が多くある。

しかし、「よりよく告知する」ことは、実は児の状態

を上手に伝えて親によく理解してもらうことが主たる目的ではない。「告知する」ことはまず親が児の状態を「理解」し、その上で「親」になること、それも「障害児の親」になること、そして児が家庭の中で成長し、家族がより幸せな生活を送っていくための第一段階に過ぎないという認識が必要であろう。言い換えれば、「よりよい告知」を考えるとすることは、「よりよい理解」の上にある「よりよい受容」について考えるということである。「できないことだけでなく、将来へのほんの少しでもある希望がほしい」という言葉が、印象的であった。

親はわが子の病気を知る時、その衝撃や困難は大きく、「よりよい告知」によっても「よりよい受容」に直ちに結びつくものではない。しかし告知は親が児を受け入れていく過程を、よりスムーズに次の段階へ進めることにはつながると思われる。医療者はその一端を担う存在であり、しかもその最初の段階に関わるために、親の受容に与える影響が大きく、その責任は重い。

しかも、その過程は親の個性や家族環境などの多因子により各家庭の受容過程は当然異なってくるため、画一的な「よりよく受容してもらうための告知方法」があるわけではない。告知の際に児の療育やサポート組織の紹介など児の将来設計に役立つ情報を提供することは「よりよく受容をする」一端にもなりえるが、どんなに「よりよい告知」を行っても、一回の説明のみで「よりよい受容」を導くことはできない。

森藤らは、今回のアンケートの自由記載内容の分析によって、親が告知直後の混乱や否定的な感情から前向きな気持ちに転換していく過程に、医療者の関わり、両親の努力や子どもの反応が影響しており、育児中の様々な場面において、この過程を振り返っていると考察した。また、親は告知により子供の将来への不安に加えて親として傷つき、孤独感や不安感などの様々な感情を有するため、両親のとらえ方や気持ちなどの内的視点に着目した継続したフォロー体制を整えていくことが重要であると報告した。(森藤ら 投稿中)重要なことは「告知」の場のみで終了するのではなく家族との継続的な関わりを通じて、その家族のその受容過程そのものを個々にサポートしていくことである。

また、受容過程はどこかで終了するものではなく、行きつ戻りつするものであるから、主治医や遺伝専門医などを軸としつつも、その後関わりのある全ての人たちが一緒になって児や家族を支えていくことができる体制の構築が同時に必要である。「よりよい告知」への考察は色々といわれているが、児や家族へ関わる人の裾野が広いため、児の疾患に対する最新の知識とともに啓蒙を行う事がより大切であると思われる。

告知をした後家族が孤立することがないように、小児科医、臨床遺伝専門医師や療育施設を中心に、患者家

族の会、心理士、助産師、保健師、理学療法士など児に関わる多職種がチームとなって長期的に一人一人の児と親を支えていくことができるフォロー体制の構築が必要であると思われる。また、そのチームには合併症という病気をみるという意味での主治医ではなく、包括的に児の一生に関わっていける主治医がチームリーダーとして不可欠である。また、特に出生前には指摘されなかった異常が出生後に判明した場合、例えそれが出生前には医学的にわからないことであっても、家族のショックやその後の怒りの矛先が産科の医師へ向かってしまうことも少なくなく、家族とともに医師にとっても辛い体験として長期に引きずっている例が少なくないこともわかった。このチームの中に産科医にも加わってもらい、その後の児や両親の様子を見ることが正確な知識の向上とよりよい告知につながると思われる。また、今回は出生後に異常が判明した場合について主に検討を行ったが、現状では胎児期に異常が判明することが少なくない。この場合、現状では産科医のみでの対応がほとんどであるが、この時期に判明した場合についても同様に、チームとして対応していく体制の構築が望ましいと思われる。

[謝辞]

本研究にご協力下さいました長崎県染色体障害児・者を支える会バンビの会の会員の皆様、長崎県産婦人科医会の皆様、そして長崎県小児科医会の皆様に心より感謝申し上げます。

利益相反について

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 中田洋二郎, 上林靖子, 藤井和子, ほか. 親の障害認識の過程—専門機関と発達障害児の親の関わりについて—. 小児の精神と神経 1995; 35: 329-342
- 2) 泊祐子, 豊永奈緒美. 障害児を育てる親の「親となる」意識の発達. 岐阜県立看護大学紀要 2005; 6: 3-10
- 3) Drotar D, Backlewicz A, Irxin N et al. The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation. A hypothetical model. Pediatrics 1975; 56: 710-717
- 4) 中田洋二郎. 親の障害の認識と受容に関する考察—受容の段階説と慢性的悲哀—. 早稲田心理学年報 1995; 27: 83-92
- 5) Miller LG. Toward a greater understanding of the parents of the mentally retarded child. J Pediatr 1988; 73: 699-705
- 6) 三木安正. 親の理解について. 精神薄弱児研究 1975; 1: 4-7
- 7) 鎌幹一郎. 精神薄弱児の親の子供受容に関する分析的研究 1963; 9: 145-172
- 8) 桑田左絵, 神尾陽子. 発達障害児をもつ親の障害受容過程についての文献的研究. 九州大学心理学研究