

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

先天異常症候群を有する患者の情報共有に関する研究
- 医療機関における集団外来 -

研究分担者 水野誠司
愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

研究要旨

稀少疾患の患者家族への情報提供と研究への参加を依頼する手段として、患者家族の団体を窓口として連携する方法がある。小児科領域の先天異常症候群の患者団体はその疾患数に比して少ない。全国に散在する患者家族が自然発生的に同一疾患を有する他の患者と知り合う機会を得ることは困難であるため、医療や福祉を提供する側が当初はその機会を設定する必要がある。

その一つの形態として、我々は医学情報のみならず生活全般の情報を求める家族に対する支援の一形態として集団外来を定期開催した。これは同じ先天異常症候群を持つ患児と両親が同一日に集合して診察を受け、疾患概要と最新知見の説明、療育担当者による生活指導、質疑応答と家族の自己紹介、家族間の情報交換の場の提供を行うものである。事後アンケートでは継続的な交流の場と情報提供を求める要望が多く、疾患別ウェブサイトの構築がその一助になると考えた。現実的な問題点として、集団外来のために費やす準備期間とスタッフの労力は一般病院における保険医療の枠組みでは行い難く制度的な支援も必要である。また今後さらに稀少な先天奇形症候群の場合には国内全域及び海外との連携も視野に入れるべきであろう。

A. 研究目的

先天異常や稀少疾患の研究においては、患者の検体を用いる基礎研究においても患者の臨床情報を扱う臨床研究においても、患者家族の研究事業への協力が不可欠である。

稀少疾患の患者家族への情報提供と研究への参加を依頼する手段として、患者家族の団体を窓口として連携する方法がある。小児科領域の先天異常症候群の患者団体はその疾患数に比して少ない。全国に散在する患者家族が自然発生的に同一疾患を有する他の患者と知り合う機会を得ることは困難であるため、医療や福祉を提供する側が当初はその機会を設定する必要がある。

医学情報のみならず生活全般の情報を求める家族に対する支援の一形態として、同一疾患の患児が特定の日集合して診療、学習、交流を行う集団外来を定期開催し、それを事後検証することでその意義と今後に向けた問題点を確認する。

B. 研究方法

集団外来の対象の選択：

通院中の同疾患の患者を自家製のデータベースから抽出し、参加者10～15名程度を想定して参加者の年齢差が9歳を越えないように年齢幅を設定。

家族への通知

ダイレクトメールで直接患者家族に通知すると同時に病院ウェブサイト掲示した。参加者間の情報交換のための個人情報表示の可否を文書で確認した。患児以外の当日参加家族人数について確認。当日に医師及びスタッフに質問したい事項について記載を求めた。

事後評価

事後評価として参加者に対するアンケート調査、企画及び実施職員の意見聴取、及び費用計算。

C . 研究結果

2008年から2013年までに計16回の集団外来を開催した。

疾患対象と疾患頻度

ダウン症候群(1/700人)、プラダーウィリー症候群(1/10000人)、Sotos症候群(1/14000人)、Kabuki症候群(1/32000)、1p36欠失症候群(1/10000人)、Mowat-Wilson症候群(1/100000人)、CHARGE症候群(1/10000人)、ウィリアムズ症候群(1/10000人)、軟骨無形成症(1/25000)、4p-症候群(1/50000人)、5p-症候群(1/10000人)、コルネリアアデラング症候群(1/50000人)、Costello,CFC症候群(1/50000~100000人)

集団外来の主な流れ

1. 受付(資料、参加者名簿配布)
2. 医師(小児科、小児神経科、整形外科など)及び療法士による講演(リハビリ、療育関連)
3. 質疑応答
4. 自己紹介
5. 集合写真撮影
6. 自由交流タイム
7. 個別診察

参加職員

医師 1~3名
事務職員 1名
看護師 2-4名
ケースワーカー 1名
療育部門療育士 1~2名
病院保育士 1名
ボランティア(3~8名)
準備期間 3ヶ月

参加患者数

8名~20名

主な事前質問事項

複数診療科の医師により治療方針が異なることに対する不安。

同じ遺伝子変異で何故症状が異なるのか知りたい

遺伝子の病的変異の発症メカニズムについて知りたい

当該症候群の患児はどんなことが得意か知りたい。

将来の進路、進学について

食事のリハビリ、言語の療育について

将来の結婚や出産について

歩行時の症状について

主なアンケート結果(自由記載抜粋)

このような集まりを毎年開催して欲しい。

同じ悩みを持つご両親の話を聞いて気持ちが楽になった。

同じ市内にいる患者さんを知って嬉しかった。

参加者よりも高い年齢の患児の参加を希望する。

予定があらかじめ早めに周知して欲しい。

託児施設を設けてほしい。学校が休みの期間に開催してほしい。内容は自分が知っていることが多かった。

主たる費用(参加者10名の場合)

歳入 96千円

3,200円×10人×3回=96,000円

3,200円(再診料70点 小児療養指導料250点)

支出:(最小の場合)

医師 1名、事務職員 1名、看護師 2名、ケースワーカーまたは遺伝カウンセラー 1名、療育部門療育士 1名、病院保育士 1名の4時間相当の労務費用(準備30分×2回+当日3時間)

D . 考察

先天奇形症候群の診断の患者家族にとっての利益は、合併症の早期診断と治療、次子再罹患率などの遺伝カウンセリング、フォローアップスケジュールの策定、全生活史の理解、同じ疾患の患者家族との交流が可能となること等であるが、患者家族が直接に診断のメリットを感じられるのは、全生活史の理解(将来の理解)と同一疾患患者家族との交流である。

稀少先天異常疾患の研究事業の成果を患者家族に還元する手段の一つとして、同一疾患の患者家族を同一の日時に医療機関で診療と情報提供と交流を行う集団外来を行い検討した。我々が把握する範囲では国内の主要な小児病院及び療育病院の一部で開催されている。

患者支援の一つの形態として同じ疾患を持つ患者家族が特定の日と同じ場所に集い、疾患の最新情報や療育についての指導を受け、患者家族同士で交流する集団外来は有効な支援の方法の一つであると考えられた。特により年齢層を同一にしたグループ外来での家族の満足度が高かった。

十数家族の3時間の集まりのために費やす準備期間、関わるスタッフの数は多大であり、一般病院の採算を考慮した診療では行い難い面も

ある。稀少疾患のグループ外来が普及するためには制度的な支援も必要であろう。

今回の対象疾患はダウン症候群を除き、1/10000人～1/100000人の疾患であるが、稀少疾患の場合には、一施設だけでは複数の患者家族を集めることは困難であり、全国的な規模で同一疾患の患者家族を集めた企画が必要であろう。

また今後課題はさらに稀少な先天奇形症候群の患者家族支援をいかに行うかである。近年のゲノムアレイ法、全エクソン解析の普及によって、特定の診断名を持たない先天異常の診断が可能になったが、その場合には今回のような同一原因の患者同士の交流は更に困難である。

極めて稀な疾患の場合には日本全体及び海外の医療機関との情報交換やDecipherなどの登録患者との交流も医療機関が介在する形で視野に入れるべきであろう。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Developmental changes in mental rotation ability and visual perspective-taking in children and adults with Williams syndrome. *Front Hum Neurosci*. 2013 Dec 11;7:856
- 2) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]
- 3) Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, Kosho T. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 4) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri

M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161(9):2234-43

- 5) Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitoh S, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Nov;39(11):1545-7

- 6) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013 Jul 11;93(1):173-80.

- 7) Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2013 Jun;161A(6):1221-37.

- 8) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.

2. 学会発表

- 1) 水野誠司、橋本真帆、菱川容子、木村礼子、山田憲一郎、山田裕一、若松延昭
COACH 症候群(JS-H:Joubert syndrome with hepatic disease)の双生児例
第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 23 日 仙台

2) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、伊藤弘紀、
三宅紀子、松本直通
カブキ症候群患児にみられた DIP 関節拘縮と屈
曲線消失
第 53 回日本先天異常学会学術集会 2013 年
7 月 21 日 大阪

3) 村松友佳子、岡本伸彦、鈴森伸宏、要匡、柳
久美子、谷合弘子、熊谷恭子、大林伸太郎、成
富研二、齋藤伸治、杉浦真弓、水野誠司
BCOR 遺伝子変異を認めた Lenz
microphthalmia syndrome における表現型の
検討
第 53 回日本先天異常学会学術集会 2013 年 7
月 21 日 大阪

4) S. Mizuno, Y. Muramatsu, N. Miyake, N.
Matsumoto
Distal interphalangeal joint contracture and
absence of flexion crease in paediatric
patients with Kabuki syndrome with MLL2
mutation
The European Human Genetics Conference
Paris, June 8 , 2013

5) Y. Muramatsu, H. Kakizawa, K. Shimizu,
H. Ohashi, S. Hayashi, J. Inazawa, S. Mizuno
Atypical interstitial deletion of 7q11.23
containing whole ELN and partial LIMK1:
Phenotype comparison with typical Williams
syndrome
The European Human Genetics Conference
Paris, June 8 , 2013

F . 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