

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

「疾患特異的成長手帳」作成に関する研究

研究分担者 小崎 里華  
国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科 医長

### 研究要旨

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。本研究班では医師・患者家族に対して、年齢に応じた手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。

### A．研究目的

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。一部の疾患については海外では医療者向け情報が存在するが、内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難である。患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

そこで、本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化することを目的とした。

### B．研究方法

疾患特異的成長手帳の作成にむけて、成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別チェックリスト「疾患特異的成長手帳」を作成した。主に遺伝子診断などで確定した診断の確実な患者群の情報を勘案して作成した。16疾患について作成した疾患特異的成長手帳は別添の通りである。

意見の集積に際しては、デルファイ法に準じた考え方を適用した。すなわち、当該先天異常症候群を診療する機会の多い臨床医（小崎健・岡本・水野・黒澤・緒方・齋藤・古庄・小崎里

ら）と当該疾患の研究者（松原・吉浦・松浦・副島・森崎・平田ら）がそれぞれ独自に意見を出し合い、相互参照を行って再び意見を出し合う作業により多くの専門家の意見を収斂させた。特に、患者のアウトカムの改善に有用か（科学的根拠、理解可能性、行動可能性、患者にとって意味があるか）指標の実施（実現可能性）の観点から評価した。

比較的頻度が低い合併症であっても、予後に対する影響が大きいものや治療可能な合併症は疾患特異的成長手帳に言及することが望ましいと考えた。

先天異常症候群は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科による長期な対応が必要である。そこで、小児内科のみならず、外科系診療科との連携を視野に入れた記載を行った。

疾患特異的成長手帳には、「必要に応じて遺伝子診断を実施」と記載したが、先天異常の遺伝子診断を継続的に提供しうる仕組みはわが国には存在せず、公的研究費補助金に依存している状況である。特に疾患原因遺伝子が同定された後は、疾患原因遺伝子の同定を目的とする研究費での研究プロジェクトの遂行が困難となっている。本研究では副島らが、課金により外部医療機関等からの検査を実施しうる仕組みを起案し、運営を開始した。

### C．研究結果

疾患特異的成長手帳によるフォローアップ指針の明文化を達成した。すなわち、先天異常症候群領域の16疾患における疾患毎・年齢ごとにチェックすべき点について疾患特異的成長手帳の作成を行った（資料2：診療の手引き）。

かかりつけ医師や家族がチェックポイントをチェックし、さらに各科の担当医が追記することを前提としている。15種の先天異常症候群の標準的な医療の進め方をプライマリケア医師・患者家族の視点から時系列に沿って明示した。年齢別の管理指針や合併症の予見のためのスクリーニング検査のあり方や早期治療を示す内容となっており、患者家族への一貫した情報の提供や非専門家の主治医への標準的な治療方針を提示することが可能となった。

健康管理については内科的な問題だけでなく、心理発達や視聴覚、整形外科、歯科口腔まで、様々な視点から記載を行った。基盤研のホームページ上で印刷可能な電子媒体として公開した ([http://raredis.nibio.go.jp/malformation/management\\_guidelines](http://raredis.nibio.go.jp/malformation/management_guidelines))。

## D．考察

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者のQOL向上に寄与する。本研究で策定した疾患特異的成長手帳は、合併症の予防・早期診断という観点から医療の標準化と稀少疾患の診療の施設間・主治医間格差の解消を促すと期待される。

疾患特異的成長手帳は、患者が幼少期においては、プロスペクティブに、今後起こりうる問題に対処するための指針となる。

一方で、患者が成人に達した際には、レトロスペクティブにこれまで受けてきた各診療科での治療の記録となりうる。先天異常症候群の多くは多数の診療科における定期的な受診を要するが、年齢の上昇とともに、フォローアップの間隔は長くなり、一時的には受診が不要となることもある。この場合、カルテの保存年限の問題で、診療の記録が失われ、成人に達したあと、小児期の治療内容が不詳となる事態が発生する。多数の診療科にわたる診療記録の要点が長期にわたり記録される疾患特異的成長手帳は、先天異常症候群の受診記録の要約として機能すると期待される。

本研究で扱う先天異常症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても検討されており、疾患特異的成長手帳は上記の小児期から成人へのトランジションの問題解決に貢献するものと期待される。疾患特異的成長手帳の作成・運用はトランジション問題の解決を有する他の難治性疾患の診療にも応用可能である。

先天異常症候群のような稀少疾患では患者家族のみならず、患者に関わる児童福祉、学校教育関係者などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。本管理指針には、医療機関と教育・福祉関係者との連携を促進する働きも期待できる。

今回の手帳の作成に際して、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統

一を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなった。今後の研究班の班構成の際に勘案すべき事項と考えられた。

一部の疾患については海外において、疾患特異的成長手帳と同様の試みはあるものが、大部分の疾患については前例がなく、今回の研究で16疾患について年齢に応じた手引きを作成することができたのは大きな成果であった。患者の年齢に応じたチェックポイントを明示した疾患特異的成長手帳は、わが国が世界に誇る「母子手帳」を難病の診療に外挿した独創的な冊子であり、国際的・社会的意義は重要であると考えられる。今後は英訳を進め、国際的な活用を進めたい。

疾患特異的成長手帳の臨床的有用性が示されたので、今後は、手帳が対象とする疾患の数を増やしてゆく予定である。本手帳は、患者家族が持ち歩き、各科の担当医がチェックをし、記載をする方式となっている。患者会等に配布し、普及を図る計画である。

一方で、手帳を実際の患者の診療に用いて、内容が適切かどうかについて検討を続け、必要に応じて継続的にアップデートすることが求められる。先天異常症候群の専門家ばかりでなく、一般小児科医や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う必要がある。また、今後、各疾患について国内外から新たな合併症が見いだされると考えられる。ネットワーク内での診療経験の共有や、文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで最新の内容を保持することが必要と考えられる。

## E．結論

本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で16疾患を対象に「疾患特異的成長手帳」を作成した。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。

## F．研究発表

### 1. 論文発表

1. Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and

- germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A.* (Epub ahead of print ) Jan.2014
2. Takeuchi T, Hayashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. 1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay. *Am J Med Genet A.* 164(2):456-60. Feb., 2014
  3. Takeuchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet A.* 164(2):392-6. Feb. 2014
  4. Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kuroswa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M. Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. *Am J Med Genet A.* 164A(1):264-6. Jan. 2014
  5. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M. Mutations in SERPINB7, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis. *Am J Hum Genet.* 7:93(5):945-56 Nov. 2013
  6. Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A.* 161(12):3057-62. Dec. 2013
  7. Takenouchi T, Saito H, Oishi N, Fukushima H, Kosaki R, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Daytime somnolence in an adult with Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 161A(7):1803-5. Jul. 2013
  8. Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. *Am J Hum Genet.* 6:92(6):927-34. Jul. 2013
  9. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 56(1):50-3. 2013
  10. Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A.* 158(A)(10):2621-3. 2012
  11. Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A.* 158(A)(10):2537-41. 2012
  12. Kosaki R, Nagao K, Kameyama K, Suzuki M, Fujii K, Miyashita T. Heterozygous tandem duplication within the PTCH1 gene results in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet A.* 158(7):1724-28. 2012
  13. 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(2):82-6. 2012
  14. Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol.* 42(7):842-52. 2012
  15. Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A.* 158A(5):1219-20. 2012
  16. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 158A(3):514-8. 2012
  17. Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J. Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet.* 57(3):191-6. 2012
  18. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M,

- Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant*.16(3):230-4.2012
19. 小崎里華: 遺伝の基礎知識・考え方 月刊母子保健12月号 2013
  20. 小崎里華 : 遺伝性内分泌疾患に関する遺伝カウンセリング 内分泌・糖尿病・代謝内科 vol.37 No.4 2013
  21. 小崎里華 : 先天異常の分類 小児科臨床 6巻増刊号 2013
- ## 2. 学会発表
1. Narumi Y, Nishina S, Tokimoto M, Aoki Y, Kosaki R, Kosho T, Murata T, Takada F, Fukushima Y. Missense mutation of *MAF* in a Japanese pedigree with congenital cataract. *American Society of Human Genetics*, 2013
  2. Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic *CTNNB1* mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline *GPC3* mutation. *American Society of Human Genetics*, 2013
  3. Kosaki R, Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Sever congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of *FBN1* causing a recognizable phenotype. *European Society of Human Genetics*, 2013 6.9
  4. Shimizu A, Torii C, Suzuki N, Mutai, J, kudoh H, Kosaki R, Mmatsunaga T, Kosaki K. Rapid and efficient mutation in the hundreds of target genes by bench-top next generation sequencer with custom target capture method. *American Society of Human Genetics*, 2012
  5. 鳴海洋子 仁科幸子 時光元温 青木洋子 小崎 里華 涌井敬子 村田敏規 高田史男 古庄知己 福嶋義光 : 先天性白内障家系におけるMAF遺伝子変異の同定 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
  6. 佐々木 愛子 藤田 秀樹 和田 誠司 小崎 里華 堀川 玲子 左合 治彦 : 高齢妊娠を契機に羊水検査を行いX/XY 混合性性腺異形成と診断された3 例の臨床経過 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
  7. 藤田 秀樹 小崎 里華 : FGFR2 変異を確認したBeare-Stevenson 症候群の一例 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
  8. 小崎健次郎 小崎里華 : 先天異常症候群診断パネルの臨床応用 第3回 NGS現場の会 2013.9.4
  9. 藤田秀樹 小崎里華 : 20q端部欠失を認めたVATER連合に類似す多発奇形症例第53回 日本先天異常学会 2013.7.22
  10. 佐々木愛子 藤田秀樹 和田誠司 住江正大 杉林里佳 上出泰山 岡田朋美 太崎友紀子 藤村千鶴子 李紅蓮 小崎里華 左合治彦 : 日本における出生前診断の現況 第37回 日本遺伝カウンセリング学会 2013 6.21
  11. 竹澤祐介 余谷暢之 石黒精 紙谷万里子 益田博司 師田信人 小崎里華 宮寄治 西村玄 阪井裕一 : 当センターで経験した点状軟骨異形成症の環軸亜脱臼に関する臨床的経過の検討 第116回 日本小児学会学術集会 2013.4.20
  12. 高木優樹 藤田秀樹 小崎里華 内木康博 鳴海覚志 三宅紀子 鶴崎美德 才津浩智 中島光子 松本直通 西村玄 長谷川奉延 : SERPINH1遺伝子変異による骨形成不全症の本邦初発例 第36回 日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.17
  13. 藤田 秀樹 小崎里華 : 染色体G分染法で48,XYYYと49,XYYYYのモザイクを認めた一例 第36回 日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.17.
  14. 岡田 朋美 大柴 葉子 佐々木 愛子 谷口 公介 杉林 里佳 住江 正大 和田 誠司 柿 島 裕樹 小須賀 基通 小崎 里華 小澤 伸 晃 左合 治彦 : 羊水検査においてFISH 法 (AneuVysion) とG-band 法 で異なった核型結果が得られた2 症例 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
  15. 藤田 秀樹 小崎 里華 : 当院で経験した未診断の発達遅滞・先天性多発奇形症例のアレイCGH 解析( 続報) 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
  16. 和田 友香 花井 彩江 佐々木 愛子 藤田 秀樹 小崎 里華 : 近四倍体と18 トリソミーのモザイクの1 女児例 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
  17. 鳥居千春 丸岡亮 清水厚志 小崎里華 小崎健次郎 : 次世代シーケンサーを用いた先天奇形症候群の網羅的診断 第52回 日本先天異常学会 2012.7.6
  18. 藤田秀樹 小崎里華 : アレイCGHで1q24-q25領域に欠失を認めた精神運動発達遅滞児についての検討 第52回 日本先天異常学会 2012.7.6
  19. 三須久美子 桐林和代 佐谷秀行 鳥居千春 小崎里華 小崎健次郎 : 神経線維腫症1型の遺伝様式に関する患者家族の誤解の類型化 第36回 日本遺伝カウンセリング学会 2012 6.10
  20. 岡田朋美 佐々木愛子 黒田くみ子 上田英梨子 江川真希子 杉林里桂 住江正大 李紅蓮 藤田秀樹 小崎里華 左合治彦 : 成育医療研究センターにおける周産期遺伝カウ

セリング体制 第36回 日本遺伝カウンセリング学会 2012.6.9

21. 武内俊樹 下郷幸子 山崎麻美 小崎里華  
小崎健次郎 高橋高雄: L1CAM変異により  
発症した先天性水頭症とHirshsprung 病の  
合併例 第54回 日本小児神経学会総会  
2012.4.19
22. 柳橋達彦 小崎健次郎 小崎里華 吉橋博史  
井原正博 高橋孝雄: Williams症候群におけ  
る欠失範囲の大きさと発達遅滞の重症度との  
関係 第115回 日本小児学会学術集会  
2012.4.22
23. 一宮優子 石黒精 中館尚也 前川貴伸 小  
崎里華 藤田秀樹 阪井裕一: TPO受容体作  
動薬が有効であった3p12-13欠失の難治性慢

性ITP 第115回 日本小児学会学術集会  
2012.4.22

24. 藤田 秀樹 小崎里華 : アレイCGHで2p部  
分欠失を認めた自閉症患者についての検討  
第35回 日本小児遺伝学会学術集会  
2012.4.19

#### **G. 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