

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

先天性異常症候群の疾患特異的情報の患者家族への提供に関する研究

研究分担者 氏名 大橋 博文
埼玉県立小児医療センター遺伝科

研究要旨

本分担研究として、以下の3点を行った、1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。本研究班全体として作成した、先天異常症候群16疾患に関する疾患特異的成長手帳の中の1つとして作成。2) 先天異常症候群の集団外来の推進。先天異常症候患者家族への情報の還元と心理支援の実践を目的としたもので、平成24年度は、6月から12月まで、毎月2回、計14回の外来を開催した。参加家族数は2～30（平均12）家族、他県からの参加家族も平均3家族あった。アンケート（回収率67%）では、とてもよかった71%、よかった28%をあわせて99%。どちらでもないとの評価の方が1名のみであった。平成25年度は、計15回の外来を開催した。参加家族数は4～27家族（平均12家族；他県からの参加も平均3家族）であり、合計すると、参加家族数は延べ181家族、参加人数は407名となった。新たな形態の集団外来として、個別の疾患の枠を超えた疾患横断的な集団外来の開催も試みた。3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用様症状の診断の手引き”の策定と周知。治験として“退行用症状が認められ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が行われているが、その前提として、このいわゆる急激退行とい病態の定義が明確となり、社会的な認知を得ることが重要と考えられるため、この病態についての診断の手引きの策定と周知を行った。

研究協力者

清水 健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）
西牧 謙吾（国立特別支援教育総合研究所）

A．研究目的

先天異常症候群の疾患特異的な自然歴情報の臨床現場への還元は必ずしも十分に系統だっているとは言いがたい。そういった疾患情報を家族へ還元につなげるために、分担研究では次の3点を進めた。1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。疾患の自然歴に基づく年齢に応じたアンジェルマン症候群の疾患特異的健康管理手帳の作成を進めた。2) 先天異常症候群の集団外来の推進。種々の先天異常症候群について、患者が通院する医療施設での疾患集団外来の開催を通じた患者家族への情報提供と心理支援の実践を行う。3) ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状の診断の手引き”の策定と周知。ダウン症候群の青年期以降に日常生活適応の水準が急激に低下する病態があり、“急激退行”（菅野らが1993年に提唱）と称され、その基盤には脳内のコリン作動性障害の存在が指摘されている。このコリン作動性障害を改善するア

セチルコリンエステラーゼ阻害薬（アルツハイマー型認知症の対症薬）である塩酸ドネペジルの有効性が臨床研究により示唆されている。それを受けて治験として“退行用症状が認められ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が行われることとなった。その前提として、このいわゆる急激退行とい病態の定義が明確となり、社会的な認知を得ることが重要と考えられるため、この病態についての診断の手引きの策定と周知を行うこととした。

B．研究方法

1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。

小崎班全体で、疾患横断的に共通のフォーマットを検討し、それに従った患者の年齢に応じたチェックポイントを明示したアンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳を作成する。また、平成21年度に本分担研究者が研究代表者として行った「アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究」から、本症98名の患児の担任教師から実際の教育状況をアンケート調査で取

集・整理して本症の教育ガイドブックを作成するための準備として、その構成の検討も行った。

2) 先天異常症候群の集団外来の実践

基本的に毎月2疾患を取り上げて、埼玉県立小児医療センターに通院中の患者家族に郵送で集団外来開催の案内を行い、事前申し込みの予約を行う。集団外来のプログラムは、医療サイドからの情報提供と自由意見交流会か、自由意見交流会単独とした。これらの集団外来の進行コーディネーターは医師ではなく認定遺伝カウンセラーが担当した。集団外来参加者全員での集合写真撮影を行い、参加者に後日郵送した。また、平成24年度には、参加者にアンケートを行った。アンケートの内容は、今の気持ちとして、外来に参加してよかったか？、目的を果たすことができたか？、役に立つ情報が得られたか？、次回の集団外来に参加したいか？という観点から、とてもそう思う、そう思う、どちらでもない、そう思わない、全くそう思わない、の5段階の中から選択し、さらに具体的な気持ちを自由に記載してもらった。また、現在子育てに困っていること、または工夫していることなどについても記載してもらったこととした。取り上げる疾患の選定については、比較的頻度が高く受診患者数が多い疾患をはじめ、共有すべき重要な情報や新たな知見がある場合、臨床研究の推進との関連がある場合、新たに診断を受けた患児や集団外来開催の家族からの希望が多い場合などを勘案して決定した。

3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の遅延様症状の診断の手引き”の策定と周知。

本研究班と密接に連携している日本小児遺伝学会（理事長：小崎健次郎研究班長；薬事委員長：大橋博文県有分担者）として、診断の手引きを策定し、学会ホームページから公開する。2010年度難治性疾患克服研究事業「急激退行症（21トリソミーに伴う）の実態調査と診断基準の作成」研究班が提唱した診断基準（平成22年度 総括・分担研究報告書；平成23（2011）年3月）を参考にした。

C. 研究結果

1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成

本研究班全体として策定した共通フォーマットに則して、アンジェルマン症候群の疾患特異的健康管理手帳を作成した。また、今後の課題となったが、アンジェルマン症候群の教育現場で使用できるような教育ガイドブックの作成の準備として、ガイドブックの構成として、a) アンケートの趣旨、b) アンジェルマン症候群の医学的情報（原因、遺伝性、病態、症状、治療など）c) アンケート実施方法の解説、d) 収集したアンケートの大まかな解析（回収率、地域、年齢、タイプ別など）e) アンケート収集データ（基本的に全てを載せる）f) 質問項目別に類型化し代表的実践例を記載、g) エンジェルマンの会（全国の親の会）の紹介、h) まとめ、とすることを検討した。

2) 先天異常症候群の集団外来の実践

平成24年度に開催した集団外来の状況を表1に示す。本年6月から12月まで、毎月2回、計14回

表1. 平成24年度開催 先天異常症候群 日付順開催状況とアンケート結果

日付	疾患名	参加人数	家族数	他県より 家族数	他県より 総人数	アンケート					アンケート 回収率
						とてもよ かった	よかった	どちらで もない	あまり よくな かった	よくな かった	
2012/6/12	ウィリアムス症候群	65	24	9	20	13	4				70.83%
2012/6/19	18q-リソグ18症候群	21	8	1	2	7					87.50%
2012/7/10	2q-症候群	6	2	0	0	1					50.00%
2012/7/31	2回コフィンシリス症候群	15	7	0	0	3	3				85.71%
2012/8/21	ラッセルシルバー症候群	15	6	1	2	1	1				33.33%
2012/8/28	ヤコブセン症候群(11q-症候群)	9	3	0	0	2					66.67%
2012/9/11	コステロ症候群	13	6	0	0	3	3				100.00%
2012/9/18	ソトス症候群	28	15	3	3	10	3				86.67%
2012/10/16	22q11欠失症候群	61	30	3	4	19	9				93.33%
2012/10/19	WAGR症候群	12	7	1	2	3	2	1			71.43%
2012/11/13	コルネリアデランゲ症候群	25	10	1	6	2	2				40.00%
2012/11/20	モザイクDS	23	8	0	0	2	2				50.00%
2012/12/11	カブキ症候群	29	17	8	14	6					35.29%
2012/12/18	ブラダーウィリー症候群	49	25	17	7	未	未				
	2012年開催回数	14回									
	2012年合計	371	168	44	60	72	29	1			
	2012年平均	26.50	12.00	3.14	4.29	71.0%	28.0%	1.0%			66.98%

の開催だった。参加家族数は2～30（平均12）家族、他県からの参加家族も平均3家族あった。アンケート（回収率67%）では、とてもよかった71%、よかった28%をあわせて99%。どちらでもないとの評価の方が1名のみであった。

平成25年度は、4月から12月まで、月2回を基本に、計15回開催した（表2）。参加家族数は4～27家族（平均12家族）、他県からの参加も平均3家族であった。すべての外来を合計すると、参加家族数は延べ181家族、参加人数は407名となった。平成25年度の新たな集団外来の試みとして、個別の疾患の枠を超えた疾患横断的な集団外来を開催した。1）ピット・ホプキンス症候群とモワット・ウィルソン症候群の合同集団外来。互いに稀少疾患であり、それぞれ3家族と2家族をフォロー中であった。2疾患ともに重度の発達遅滞などの共通する症状をもつ。共通点と差異とを意識しつつ、疾患の自然歴と健康管理の情報提供と家族間の交流を行ったが、アンケート結果では大変有意義との回答を得た。2）就学をテーマとして疾患横断的な集団外来。疾患の種類を問わず、共通して多くの患児・家族が遭遇する課題がある。その代表の1つが就学問題である。本年、この就学をテーマとして疾患横断的な集団外来を開催した。具体的には、個別の集団外来を開催している23疾患（発達遅滞を伴う）の患児の中で、2015年度就学予定（5才児）と2016年就学予定（4才児）のもの62名を選び、外来の案内を行った。その結果16人（総人数31人）が参加した。

3)「ダウン症候群における社会性に関連する能力の遅延様症状」の診断の手引きの策定と周知。

日本小児遺伝学会を通して、以下のように本病態の診断の手引きを策定し学会ホームページから公開した。

<診断の手引き>下記の9診断項目の中で、比較的短期間に該当項目がでそい、それらが数か月以上持続する項目数が5以上の場合「確定」、2-4の場合「疑い」、0-1項目の場合「否定」とする。なお、類似の症状を呈する除外疾患を鑑別する必要がある。

診断項目：

- (1) 動作緩慢（Motor retardation）
- (2) 乏しい表情（Lack of facial expression）
- (3) 会話・発語の減少（Mutism）
- (4) 対人関係において、反応が乏しい（Lack of interpersonal response）
- (5) 興味消失（Markedly diminished interest or pleasure）
- (6) 閉じこもり（Social withdrawal）
- (7) 睡眠障害（Sleep disturbance）
- (8) 食欲不振（Appetite loss）
- (9) 体重減少（Weight loss）

注釈：発症前の状況や日常生活能力において個人差が非常に大きいことと、知的障害がありコミュニケーションが充分に取ることが難しいことも想定されるため、本人に加え、本人を良く知るケアギバーからの情報の聴取が重要である。また、

表2. 2013年度開催 先天異常症候群集団外来開催状況

日付	疾患名	テーマ	家族数	参加人数	他県よりの家族数	他県よりの総人数
2013/4/30	18q-リング18症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	11	1	2
2013/5/14	チャージ症候群	疾患の自然歴と健康管理	8	16	1	3
2013/6/4	5p-症候群	疾患の自然歴と健康管理	11	32	3	9
2013/6/11	コフィン・シリウス症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	14	2	5
2013/8/6	陥裂狭小症候群	疾患の自然歴と健康管理	4	12	0	0
2013/7/2	ヤコブセン症候群	疾患の自然歴と健康管理	5	12	1	2
2013/8/27	ソトス症候群	疾患の自然歴と健康管理	17	52	2	7
2013/9/3	22q11欠失症候群	疾患の自然歴と健康管理	17	35	2	6
2013/9/10	ルビンシュタイン・タイビ症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	13	0	0
2013/10/8	ピット・ホプキンス症候群 モワット・ウィルソン症候群	疾患の自然歴と健康管理	5	13	2	5
2013/10/29	ヌーナン症候群	疾患の自然歴と健康管理	19	38	3	7
2013/11/5	疾患横断的研修会	就学について	16	31	5	11
2013/11/12	カブキ症候群	先輩のお母さんの話	17	32	11	22
2013/12/3	ウィリアムス症候群	作業療法的発達特性	27	60	10	23
2013/12/17	プラダー・ウィリー症候群	カレーバイキング	17	36	4	13

2013年開催回数 15回

2013年合計	181	407	47	115
2013年平均	12	27	3	8

その状況が環境整備などでも数ヶ月以上持続するものを所見として取り上げる。(1)から(9)の諸症状は、経時的に個々に出現し、項目数が増加して行くこともあるし、該当項目がほぼ同時に出現してくる事もある。しかし、上記のように該当項目数が判定時に一定の数に到達することを確認する事が診断に必要である。

除外疾患：

- (1) 脳炎・脳腫瘍・髄膜炎・頭部外傷などを合併している、または後遺症を来したもの
- (2) 環軸脱臼で症状を呈したもの
- (3) 高度難聴・高度視力異常を来しているもの
- (4) 甲状腺機能異常症
- (5) 日常生活に影響を与えうる肝疾患に罹患しているもの
- (6) 関節炎、重度筋炎に罹患しているもの
- (7) うつ病
- (8) てんかん
- (9) 広汎性発達障害
- (10) 上記以外の、原因が特定できる器質性疾患

D. 考察

1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成

アンジェルマン症候群の自然歴情報に基づいた成長過程に沿った健康管理手帳を作成した。こういった手帳の作成によって医療ケアの標準化をはかることは全国的な本症患者の健康管理の質の向上に寄与する者と考えられる。また、今後、この手帳の内容を拡大して、教師向けの教育支援ガイドブックへと発展が望まれる。

2) 先天異常症候群の集団外来の実践

先天異常症候群のほとんどは稀少疾患である。それゆえに、診断された患者家族の不安と孤独は深いものとなる。先天異常症候群の診断と健康管理のためのフォローアップは医療機関で行われる。その医療機関で開催される集団外来は、上記の不安と孤独をもつ患者家族の心理的支援として大変有益と思われる。また新たに、疾患横断的な集団外来にも取り組んだ。疾患は異なっても、共通した心配点をもつことは稀ではない。症状が類似する疾患同士、あるいは共通したテーマを設定しての集団外来は、きわめて稀少な疾患の集団外来開催の実現、また効率のよい情報提供と家族間での意見交換に役立つ一つの方法と考えられた。

3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状の診断の手引き”の策定と周知。

“退行様症状がみられ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にE2020の有効性及び安全性を確認するプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が2013年度に開始された。ダウン症候群は頻度が高く、先天異常症候群の代表的疾患である。合併症の治療成績の向上によって生命予後は格段に改善して、その寿命は約60才となり、これから成人期の健康管理は重大な課題となっている。その一つが今まで

できていたことが比較的短期間のうちに急にできなくなり生活に支障を来す“急激退行”の病態である。これに対する塩酸ドネペジル療法の治験が開始されたことは、先天異常症候群における精神神経機能の改善をめざした画期的なことである。今後様々な先天異常症候群に関する治験の進展が期待されるが、その際、学会や研究班による病態の明確な定義や診断基準を整備し、社会的な認定を確立していくことは治験の推進に欠かせない。先天異常症候群の治療を視野にいたれた本研究班と日本小児遺伝学会のこの連携は極めて有意義と考えられる。

E. 結論

先天異常症候群の疾患特異的な自然歴情報の臨床現場への還元の方法の検討として、1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成、2) 先天異常症候群集団外来の推進、3) ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用症状の診断の手引き”の策定と周知、に取り組んだ。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 161:2234-43.
2. 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 93:173-80
3. Takahashi M, Ohashi H. Craniofacial and dental malformations in Costello syndrome: A detailed evaluation using multi-detector row computed tomography. *Congenit Anom*. 2013 53:67-72

4. 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 161:1221-37
5. Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, Hatsuse H, Shiohama T, Uchikawa H, Miyashita T. Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. Fam Cancer. 12:611-4, 2013
6. Nishimoto H, Mochizuki H, Iida M, Ohashi H. Patient with terminal 9 Mb deletion of chromosome 9p: Refining the critical region for 9p monosomy syndrome with trigonocephaly. Congenit Anom 53: 49-53, 2013
7. Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. Pediatrics 129: e1621-5, 2012

2 . 学会発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

1 . 特許取得

なし。

2 . 実用新案登録

なし。

3 . その他

特になし。