

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

先天異常症候群研究事業への患者家族の参加と情報提供に関する研究

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

稀少な先天異常症候群の研究は、特定の疾患群を研究対象とする研究者とその患者を診療する臨床医と研究に協力する意志を持つ患者家族との共同作業である。臨床医の役割は研究者に対してはその疾患を臨床的に正確に診断し、研究に資する患者の検体を円滑に研究者に提供することであり、患者家族に対しては疾患に関する情報を提供して疾患の治療、特異的な合併症の予防などにより生活の質の向上を図る。患者家族に対して研究事業への参加を促し、その成果を患者と家族に還元するための一形態としては、全国的な患者家族会がその役割を担う場合があるが、疾患の数に比して実際に存在する患者家族会は少ないため、通院患者を対象に医療機関主導型の集団外来を開催した。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、特に稀少疾患においては疾患別ウェブサイトの構築がその一助になると考えた。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。また集団外来対象患者の選定のため、医療機関における先天異常症候群患者の診療情報管理に遺伝性疾患に特化したデータベースが有用であった。

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に集合して診療、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

【集団外来の実施】

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)

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)

【自家製の患者情報データベースの作成】

集団外来に参加する患者の管理には自家製のデータベースソフトを用いた。

これはFileMaker社のデータベース作成ソフトウェアFileMakerProVer12（ファイルメーカー社）を用いて、診療と診断に必要な下記の項目でフィールドを作成したもので、一画面で患者の主要な情報が一覧できるように作成し、同一疾患の患児や同じ身体的特徴を有する患児の抽出に有用である。以下に基本的な項目を記載する。

【基本診療情報】

氏名、生年月日、性別、同胞の数、家族構成、出生時の父母の年齢、紹介元医療機関、紹介元【遺伝歴、周産期情報】

家系内の主な保因者情報、周産期の仮死の有無。

【主要所見】

複数の奇形所見の中で診断的価値があると思われる特記すべき8所見を記入。

【患者画像】

データベースとは別の領域に患者別フォルダーに身体所見の画像を保存。

【診断名】

既知の疾患名を有する場合は、診断名、染色体異常名を記載。未診断の場合は、MCA/MR 他、特記すべき合併症を英語で記載。

【身体計測値】

出生時の在胎週数、身長、体重、頭囲を全例記載。現在の身長、体重、頭囲をSD値で記載。

【特徴的身体所見】

自由記載で160字の入力が可能。

【遺伝学的検査】

染色体G分染核型、マイクロアレイ検査(染色体番号と開始点と終点の塩基番号)、遺伝子検査その他の遺伝学的検査

【画像及び各種検査結果】

中枢神経系の画像所見、主な画像診断所見、骨年齢、主な検査所見。

【合併症及び過去及び現在の医療】

循環器合併症、眼科合併症、耳鼻科合併症、整形外科的合併症、歯科合併症、外科泌尿器合併症、内分泌的合併症、神経科および精神科合

併症の項目を作成して、合併症や必須検査受検の有無、現在の通院状況を記載。

【発達発育歴】

発達のマイルストーンとなる寝返り、坐位、始歩、始語の月齢を記載。DQ 及び IQ の数値も記載。

【療育歴】

【その他】

現在の投薬内容、生活上の問題点、必要な医療的ケアの内容(胃瘻、気管切開など)の項目を設けた。

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に同じ場所に集い、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. 結論

先天異常症候群の遺伝学的研究事業への患者家族の参加と研究成果の還元のための一形態として集団外来を実施した。極めて稀な疾患においては医療機関主導の患者家族会の設立が、研究事業の継続と患者家族の継続的な支援に有用であると考えられた。

医療機関における先天異常症候群患者の診療情報管理には、遺伝性疾患に特化したデータベースが有用であった。

F. 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.

9) 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. 2013 Jan;34(1):108-10

10) 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. 2012 Dec;158A(12):3112-8.

11) 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). 2012 Jun;52(2):82-6.

12) 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 A. 2012 Jun;158A(6):1292-303.

13) 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, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.
Nat Genet. 2012 Mar 18;44(4):376-8

14) 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 2012.158A:97-102.

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

G . 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