

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

結合組織疾患のQOL向上に向けた包括的研究  
北陸地区成育医療施設としての支援機能

研究分担者 渡邊 淳  
金沢大学附属病院 遺伝診療部 特任教授

**研究要旨** Ehlers-Danlos 症候群(EDS)は、指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている。結合組織疾患に分類されている疾患である低ホスファターゼ症（HPP）と比較し、診断までの経緯と共にQOLについて検討した。また、北陸地域の医療機関を通して、地域としての疾患の対応についても検討を加えた。医師意見書（小児慢性）や臨床調査個人票（難病）の内容を比較したところ、内容は共通化されたが、記載には詳細な知識が必要となり、提出書類の記載内容と概要や診断の手引きとの乖離がみられていた。希少疾患においては、概要や診断の手引きの充実やupdateが診断とともに、疾患の啓発やQOLの向上に繋がると示唆される。

#### A. 研究目的

Ehlers-Danlos 症候群(EDS)は、指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている。小児慢性特定疾患では先天代謝異常の結合組織異常症に分類される疾患である低ホスファターゼ症

(HPP)と比較し、診断までの経緯と共に QOL について検討する。また、分担者が異動した北陸地域の医療機関を通して、地域としてのこれらの疾患をはじめとした難病の対応についても検討を加える。

#### B. 研究方法

日本医科大学付属病院遺伝診療科ならびに金沢大学附属病院で受診あるいは検査依頼を受けたまた、国内で文献報告された Ehlers-Danlos 症候群および低ホスファターゼ症において、診断までの過程、遺伝学的検査等の検査結果、臨床症状について各疾患、各病型について、比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については、関連ガイドラインを遵守して行った。

#### C. 研究結果

EDS では主となる病変部位や好発年齢が異なりや原因遺伝子が異なり、皮膚病変が主たる古典型、関節可動亢進型、血管、腸管が主たる血管型等、主たる 6 病型がある。一方、HPP は、原因は単一遺伝子であるが発症年齢や症状出現

部位が異なり発症年齢で病型に分かれている。骨病変の出現とともに、血清 ALP 低値として臨床的に診断される。小児期以降の診断の契機になる乳歯早期脱落症状は歯科で気づかれるが、血清 ALP を測定するまでの期間が長い症例が散見された。

それぞれの疾患はともに病型によっても関連する診療科が異なっていた。改訂された医師意見書（小児慢性）や臨床調査個人票（難病）の内容を比較したところ、内容は共通化されてきた。EDS では小児慢性医師意見書は 1 種類の書類の中にすべての病型を含んでおり、記載が病型ごとになっていない部位もあり、記載にあたってはより詳細の疾患の知識が必要となっていた。提出書類の記載内容と概要や診断の手引きが対応できていなく、申請が不十分になる可能性が示唆された。

異動した金沢大学附属病院は、希少疾患や北陸 IRUD を中心に北陸地域の拠点病院である。北陸 3 県における 2 つの疾患の診断数には偏りがあると推察され、疾患の周知（鑑別疾患に入るか否か）が重要な要素と示唆される。

#### D. 考察

EDS は、各病型で原因が異なり、臨床症状も病型で特徴があり、病型間は個々の異なる疾患という認識が必要と考える。各病型における診断基準やまた病型を気づかれる症状、好発年齢の明確化が本疾患の周知・啓発に繋がると考えられた。

HPPでは、診断基準となる血清ALP値は、小児期には成人の3倍となることから、小児期以降の診断には、年齢に合わせた基準値の設定と結果が異常（パニック）値として反映されるシステムの構築が必要である。また、日本で測定する血清ALP値は欧米(IFCC法)とは3倍となるため、欧米のHPPスクリーニング方法が日本では導入できない点も小児期以降の臨床診断を難しくしている理由と考えられたが、日本の検査手法も数年後にIFCC法に統一されることから、診断の手引き等のupdateが必要となる。

## E. 結論

結合組織疾患、とくにEhlers-Danlos 症候群(EDS)、低ホスファターゼ症 (HPP) のQOL向上要素として、診断までの過程、特に診断基準や遺伝学的検査の位置づけとともに書類作成につながる診断の手引きや診療ガイドラインの充実についての啓発活動等のサポートが必要であり、それによりQOLの向上に繋がると期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中込さと子 (監修), 西垣昌和 (編集), 渡邊淳 (編集):「基礎から学ぶ遺伝看護学」東京, 羊土社, 2019, pp.1-177.
- 2) Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H. Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. J Obstet Gynaecol (in press)
- 3) Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, Kamei T, Hoshida T, Takeuchi K, Otsuka K, Okazaki M, Watanabe M, Kanemoto K, Watanabe A, Saito K, Tanii H, Shimo Y, Hara M, Saitoh S, Kinoshita T, Kato M, Yamada N, Akamatsu N, Fukuchi T, Ishida S, Yasumoto S, Takahashi A, Ozeki T, Furuta T, Saito Y, Izumida N, Kano Y, Shiohara T, Kubo M, for the GENCAT Study Group: Association of HLA-A\*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population. JAMA Neurology 75, 842-9, 2018

- 4) Ikeue R, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Watanabe A, Muramatsu T, Sato T, Okada T.:Bone-Targeted Alkaline Phosphatase Treatment of Mandibular Bone and Teeth in Lethal Hypophosphatasia via an scAAV8 Vector. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018; 10, 361-70.
- 5) 渡邊淳: 6.社会における遺伝リテラシー向上. (第5章 多因子疾患の遺伝情報と社会)「最新多因子遺伝性疾患研究と遺伝カウンセリング」(編集: 櫻井晃洋) 遺伝子医学 MOOK 2018; 283-288.

## 2. 学会発表

- 1) 渡邊淳: 遺伝子関連検査における課題 — 遺伝と検査専門医の視点から —. 第1回 東海・北陸地区ゲノム研修会. 名古屋, 2019.2、国内
- 2) 渡邊淳, 黒田文人, 藤原浩, 和田隆志, 大江宏康, 渡邊真紀, 岩本礼子, 谷内江昭宏: 金沢大学附属病院遺伝診療外来開設に向けて—現状と今後の課題. 第39回北陸臨床遺伝研究会, 金沢, 2019.3、国内

## 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