

Rothmund-Thomson 症候群の実態調査

研究分担者 金子 英雄 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部長

研究要旨: Rothmund-Thomson 症候群は、多形皮膚萎縮症、骨格の異常を特徴とする常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患である。本研究の目的は Rothmund-Thomson の本邦の患者数、QOL 等を明らかにし、以前作成された診断基準の検証を行い、普及させることで、患者の QOL の向上、生命予後の改善を図ることである。小児科専門医研修施設、皮膚科専門医研修施設に調査用紙を送付し、アンケート調査を実施した。小児科からは5施設から症例ありとの回答が得られ、3例の確定例、3例の疑い例であった。皮膚科からは4施設から症例ありとの回答が得られ、2例の確定例、2例の疑い例であった。今後、二次調査を実施、QOL 等について調査、集計を行い詳細に解析する予定である。

A. 研究目的

本研究の目的は、Rothmund-Thomson 症候群の患者数、QOL 等を明らかにし、以前作成された診断基準を検討し修正後、普及させることで、患者の QOL の向上、生命予後の改善を図ることである。本邦における患者数把握のために一次アンケート調査を実施した。

B. 研究方法

一定規模以上の病院に調査用紙を送付し、アンケートを実施し、全国の病院からの患者情報、検体の収集を行った(添付資料)。一次調査に引き続き二次調査を実施し、本邦の Rothmund-Thomson 症候群の症例数、皮膚病変、骨病変、QOL についての調査、集計を行い、詳細に解析する。

(倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては「ロスムンド・トムソン症候群の全国疫学調査」として国立病院機構長良医療センターの倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

小児科専門医研修施設の 74.7%、皮膚科研修施設の 63.3%から回答を得た。小児科からは5施設から症例ありとの回答が得られ、3例の確定例、3例の疑い例であった。1施設が2例の確定例を有していた。皮膚科からは4

施設から症例ありとの回答が得られ、2例の確定例、2例の疑い例であった。1症例は、皮膚科ではなく遺伝科からの報告であったが便宜上、皮膚科として集計した。

男女比は確定例5例のうち、4例が男性であった。また、疑い例5例のうち、2例が男性であった。

	送付数	回答数	回収率	確定	疑い
小児科	495	370	74.70%	3	3
皮膚科	658	417	63.30%	2	2

D. 考察

8年前に施行した全国調査では、Rothmund-Thomson 症候群は確定例が、9例、疑い例が11例報告された。確定例9例のうち、8例が皮膚科からの回答であった。前回の調査では確定例に RECQL4 遺伝子異常を認めた症例は存在しなかった。今回の確定例は RECQL4 遺伝子異常有するものとしており、5例が報告されている。この8年間で、Rothmund-Thomson 症候群を疑った場合 RECQL4 遺伝子異常の解析を行う医師が増加し、本症候群についての認識が向上していると思われた。

一方、Rothmund-Thomson 症候群は、多形皮膚萎縮症、骨病変を特徴とするが、特異的な症状に乏しく診断が困難な症例が存在すると思われる。二次調査を通じて、本症候群の実態と診断基準の妥当性の検証を行い、必

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

要であれば、より正確に本症候群の診断に有用なものに修正する予定である。

E. 結論

Rothmund-Thomson 症候群の一次調査を行った。Rothmund-Thomson 症候群は疑い例を含めて 10 例の報告があった。今後二次調査を行い、実態を明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohuchi K, Funato M, Yoshino Y, Ando S, Inagaki S, Sato A, Kawase C, Seki J, Saito T, Nishio H, Nakamura S, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H. Notch Signaling Mediates Astrocyte Abnormality in Spinal Muscular Atrophy Model Systems. *Sci Rep.* 2019 Mar 6;9(1):3701.

2. Ohuchi K, Funato M, Ando S, Inagaki S, Sato A, Kawase C, Seki J, Nakamura S, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H. Impairment of oligodendrocyte lineages in spinal muscular atrophy model systems. *Neuroreport.* 2019 Mar 20;30(5):350-357.

3. Kameyama T, Ohuchi K, Funato M, Ando S, Inagaki S, Sato A, Seki J, Kawase C, Tsuruma K, Nishino I, Nakamura S, Shimazawa M, Saito T, Takeda S, Kaneko H, Hara H. Efficacy of Prednisolone in Generated Myotubes Derived From Fibroblasts of Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Front Pharmacol.* 2018 Dec 3;9:1402.

4. Takeuchi H, Inagaki S, Morozumi W, Nakano Y, Inoue Y, Kuse Y, Mizoguchi T, Nakamura S, Funato M, Kaneko H, Hara H, Shimazawa M. VGF nerve growth factor inducible is involved in retinal ganglion cells death induced by optic nerve crush. *Sci Rep.* 2018 Nov 6;8(1):16443.

5. Inagaki S, Kawase K, Funato M, Seki J, Kawase C, Ohuchi K, Kameyama T, Ando S, Sato A, Morozumi

W, Nakamura S, Shimazawa M, Iejima D, Iwata T, Yamamoto T, Kaneko H, Hara H. Effect of Timolol on Optineurin Aggregation in Transformed Induced Pluripotent Stem Cells Derived From Patient With Familial Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 May 1;59(6):2293-2304.

6. Ohuchi K, Ono Y, Joho M, Tsuruma K, Ogami S, Yamane S, Funato M, Kaneko H, Nakamura S, Hara H, Shimazawa M. A Docosahexaenoic Acid-Derived Pro-resolving Agent, Maresin 1, Protects Motor Neuron Cells Death. *Neurochem Res.* 2018 Jul;43(7):1413-1423.

7. Ueno HM, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, Kondo N, Nakano T. Hypoallergenic casein hydrolysate for peptide-based oral immunotherapy in cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jul;142(1):330-333. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.005. Epub 2018 Apr 26.

8. Ohmori H, Nakamura M, Kada A, Saito AM, Sanayama Y, Shinagawa T, Fujita H, Wakisaka A, Maruhashi K, Okumura A, Takizawa N, Murata H, Inoue M, Kaneko H, Taniguchi H, Kawasaki M, Sano N, Akaboshi S, Tanuma N, Sone S, Kumode M, Takechi T, Koretsune Y, Sumimoto R, Miyanomae T. Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial of Warfarin and Edoxaban Tosilate Hydrate for the Treatment of Deep Vein Thrombosis in Persons with Severe Motor Intellectual Disabilities. *Kurume Med J.* 2018 Dec 21;65(1):11-16.

2. 学会発表

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

こんな患者さんはいませんか？

ロスムンド・トムソン症候群

・多形皮膚萎縮症（急性期：多くの皮疹は乳児期に顔面（頬部）からはじまり次第に四肢に広がる。慢性期：3歳くらいまでに、毛細血管拡張、色素沈着などの混在する多形皮膚萎縮症と呼ばれる皮膚症状を呈する）。ロスムンド・トムソン症候群の最も特徴的な症状。

- ・小柄な体型
- ・疎な毛髪、眉毛
- ・骨格の異常（母指欠損、橈骨欠損、膝蓋骨欠損など）
- ・骨肉腫



左上

9か月男児 多形皮膚萎縮症急性期

疎な頭髪、疎な眉毛

右上

3歳男児 多形皮膚萎縮症慢性期

左

2歳 母指欠損、橈骨欠損

記載者御氏名： _____

記載年月日： 2019年 _____月 _____日

「1. なし」もしくは「2. あり」のどちらかに○をお付けください。

* 「2. あり」の場合は、患者症例数をご記載ください。

■ロスマンド・トムソン症候群「確定」患者

1. なし 2. あり [男 _____例 ; 女 _____例]

■ロスマンド・トムソン症候群「疑い」患者

1. なし 2. あり [男 _____例 ; 女 _____例]

【記入上のお願い】

1. RECQL4 遺伝子異常が確定している患者さんは「確定」患者の欄に臨床症候のみの場合は「疑い」患者の欄にご記入ください。
2. 貴診療科において、過去 10 年間に経験された症例に関してご記入ください。
3. 全国における有病患者の推計を行いますので、該当患者がいない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返答ください。
4. 症例をご経験の施設には、後日、第 2 次調査をお願いいたく存じます。その際にはご協力のほどお願い申し上げます。
5. ご住所等に誤りがございましたら、お手数ですがご訂正をお願いいたします。

2019年2月22日までに、ご返送くださいますようお願いいたします。