

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

診療の手引き（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

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 生体防御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、年齢に応じた診療を適切に行うことが求められる。以前の本研究班で小児期については、診療の手引きや重症度分類などが策定された。しかし、非典型症例の診断及び適切な診療と支援、成人となった患者の医療者間連携や合併症の把握など、問題点も残る。本研究班では医師・患者家族に対して、診療の手引きを普及・啓発し、その問題点を抽出することと、年齢に応じた症状と合併症の把握を行い、策定した診療の手引きの改定と、成人独自の合併症を把握する目的で53の先天異常症候群について分担研究者と協力して情報収集を行なった。

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。

本研究班では以前、各疾患につい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」の作成を行ない、小児遺伝学会で普及・啓発活動を行った。今年度はこの手帳の日常診療での活用について患者家族・患者本人・医療従事者からのフィードバックを収集し、最終版の作成を目指す。また、非典型的な症状を呈する患者や成人の患者について情報収集を行い、合併症に関する情報を収集する。

B. 研究方法

学会員である医師を中心に、実際の診療の場で使用した際の問題点を抽出、フィードバックしてもらい、内容の検討を行った。

非典型的な症状を呈する症例については遺伝子解析を試みた。診断のついた症例については疾患ごとに表現型を抽出し、類型化することとした。

成人となった患者については他科の医師とも連携し、患者の情報を収集する。表現型を集積し、成人期特有の合併症について調査した。分担研究者間で連携し、診療ネットワークを構築して検討を重ねた。

C. 研究結果

作成した疾患特異的成長手帳についてその存在が小児遺伝学会員に周知され、診療への活用が行われるようになった。

成人患者における合併症については分担研究者及び他科の医師とも協力し、情報を集めることができた。疾患によっては小児期からの合併症のみならず成人期特有の合併症が問題となる可能性が示唆された。

D. 考察

疾患特異的成育手帳が日常診療においても有用であることが示された。一方でこれまで気づかれにくかった問題点についても明らかとなりつつあるため、さらなる情報収集は継続して必要であると示唆された。

E. 結論

疾患特異的成育手帳の有用性について臨床遺伝専門医からのフォードバックを蓄積し、最終版を作成した。成人期における合併症については継続した情報収集が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R., Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. : Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). Eur J Hum Genet. 2019 Dec;27(12):1845-1857.
- 2) Suzuki-Muromoto S, Kosaki R. kosaki K., Kubota M. Familial hemiplegic migraine with a PRRT2 mutation: phenotypic variations and carbamazepine efficacy. Brain Dev. 2020 Mar;42(3):293-297
- 3) Yamashita Y, Ogawa T, Ogaki K, Kamo H, Sukigara T, Kitahara E, Izawa N, Iwamuro H, Oyama G, Kamagata K, Hatano T, Umemura A, Kosaki R., Kubota M, Shimo Y, Hattori N :Neuroimaging evaluation and successful treatment by using directional deep brain stimulation and levodopa in a patient with GNAO1-associated movement disorder. J Neurol Sci. 2020 Apr 15;411:116710. doi: 10.1016/j.jns.2020.116710. Epub 2020 Jan 31

2. 学会発表

- 1) Kawashima S, Mastubara K, Toki M, Kosaki R., Hasegawa Y, Fukami M, Kagami M. X chromosome inactivation in patients with X chromosome rearrangements. European Society for Paediatric Endocrinology 2019.9.19-21
- 2) Kosaki R., Kubota M, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K: Consecutive Medical Exome Analysis at a Tertiary Center: Diagnostic and Health-economic Outcomes European Society of Human Genetics, 2019 6.16
- 3) Urabe R, Abe Y, Kawai M, Hayakawa I, Katayama-Ueda N, Takei G, Suzuki-Muromoto S, Kosaki R., Kato M, Kubota M Therapeutic effectiveness of phenytoin in epilepsy of infancy with migrating focal seizures caused by mosaic SCN2A mutation: an infantile case report 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2019)2019. 9.19
- 4) Urabe R, Abe Y, Kawai M, Hayakawa I, Katayama-Ueda N, Takei G, Suzuki-Muromoto

S, Kosaki R., Kato M, Kubota M Two Sibling Cases of Familial Caveolinopathy Manifesting With Both Asymptomatic HyperCKemia and Rippling Muscle Disease. 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2019) 2019. 9.19

- 5) Kosaki R., Okuno H, Kosaki K. :EP300 related Rubinstein-Taybi syndrome:Expanding the phenotype and genotype spectrum. American Society of Human Genetics, 2019.10.16
- 6) 小崎里華 阿部裕一 久保田雅也 小崎健次郎 :Bohring-Opitz 症候群症候群の3 症例 第122回日本小児科学会 学術集会 2019. 4.21
- 7) 黒子由梨香 山本薫 横山美奈代 田惇朗 平林真介 真部淳 荻原正明 草川功 青木洋子 小崎里華 大頭症、軽度運動発達遅滞、白質信号異常を呈し、診断に苦慮したPTEN遺伝子変異の男児例 第61回 日本小児神経学会学術集会 .2019.5.31-6.18.
- 8) 安田葉月 持丸奈央子 新関寛徳 久保田雅也 小崎里華 吉田 恵: 顔面血管線維腫を契機に診断TSC2/PKD1 隣接遺伝子欠失症候群の1例 第118回 日本皮膚科学会総会 2019. 6.6
- 9) Sakakura S, Yuki K, Ota Y, Tsubota K, Muto K, Kosaki R. kosaki K. , Numabe H, Yamagata Z: Ocular manifestations in four cases of Hallermann-Streiff Syndrome 第30回 日本緑内障学会 2019. 9.6-8
- 10) Kosaki R. kosaki K. : Expansion of phenotypic spectrum of EP300 mutations: Normal thumbs, coloboma, and imperforate anus 第59回日本先天異常学会学術集会 2019. 7.26-29
- 11) 津島智子 長谷川冬雪 佐々木愛子 和田誠司、福原康之 小須賀基通 小崎里華 奥山虎之 左合治彦: 単一遺伝子疾患の出生前診断と遺伝カウンセリングにおける課題と遺伝看護 第43回日本遺伝カウンセリング学会・第26回日本遺伝子診療学会 合同学術集会 2019.8.2-4
- 12) 川嶋明香 松原圭子 土岐真智子 小崎里華 長谷川行洋 深見真紀 鏡雅代: コントロールおよび X 染色体構造異常を有する女性における X染色体不活化 escape 遺伝子のメチル化状態 日本小児内分泌学会 2019.9.26 -28
- 13) 小野寺洋平、赤石理奈、和田誠司、林彩世、栗野啓、舟木哲、金沢誠司、長谷川冬雪、西山深雪、室本仁、網田 光善、杉林里佳、小澤克典、和田 友香、丸山 秀彦、諫山 哲

哉、伊藤 裕司、福原 康之、小崎里華、左
合治彦: 当院の胎児先天性心疾患における
遺伝学的検査の実態 第64回 日本人類遺
伝学会 2019.11.7 長崎

14)小崎里華 奥野弘庸 小崎 健次郎:EP300
related Rubinstein-Taybi
syndrome:Expanding the phenotype and
genotype spectrum. 第64回 日本人類遺
伝学会 2019.11.8 長崎

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