

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

「超稀少疾患の患者間相互支援について」

研究分担者 氏名 水野誠司

所属・職位 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・遺伝子医療研究部・非常勤研究員
愛知県医療療育総合センター中央病院 副院長

研究要旨

近年の次世代シーケンス技術による網羅的遺伝子解析によって先天多発異常症候群および知的発達障害を伴う多数の疾患の遺伝学的原因が明らかになった。患者がその原因を診断されることにより得られるメリットの一つが、ピアサポート、すなわち同じ疾患を有する患者及び家族から情報や支援が得られ患者家族間交流が可能となる事である。

しかしながら網羅的解析で診断される疾患の多くは極めて頻度の少ない疾患であり、患者会は存在せず患者家族同士が自らの努力で知り合うことは容易ではない。そこでこれら超稀少疾患を対象に2-4家族を対象として病院内で患者同士が交流する機会を診療の一つとして実施した。稀少疾患患者の病院での家族間相互支援の取り組みは患者への情報提供、遺伝カウンセリング、リハビリテーション、診察を包括した医療として実現可能であることを示した。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
稲葉美枝 愛知県医療療育総合センター中央病院 小児内科医長

A. 研究目的

現在、知的障害の原因となる単一の遺伝子は800近く同定され、解析対象となる患者の半数においてその原因が明らかとなっている。知的障害の患者がその原因を診断されることにより得られるメリットの一つが、同じ疾患を有する患者及び家族から情報や支援が得られ患者家族間で交流が可能となる事である。実際の子育てや患者の日常生活における情報は患者家族にとっては得がたい貴重なものである。

頻度の極めて少ない疾患においては、患者同士が自らの努力で知り合うことは容易ではない。稀少疾患を対象に2-4家族を対象として患者同士が交流する機会を病院内において計画し、その実現可能性と実施上の問題点及び患者の満足度について検討することを目的とする。

B. 研究方法

2015年からIRUD事業を含む網羅的解析において診断した知的障害を合併症とする遺伝子疾患のうち当センター通院中の複数の患児が該当する疾患を抽出。そのうち患児の年齢が近いこと

や全ての家族が当事者間の交流を希望されている症例を選び、同日に交流する機会を設定した。

(倫理面への配慮)

対象患者は未成年または知的障害を有するため、代理人である両親に対して書面で同意を得たうえで医療職と当事者間でのみ患児に関する情報共有を行った。

C. 研究結果

通院患者から複数の患者のいる下記の疾患を対象とした。

| | |
|-----------------------|------|
| Shaaf-Yang 症候群 | 2 家族 |
| Bainbridge-Ropers 症候群 | 2 家族 |
| CASK 異常症 | 4 家族 |
| FOXG1 異常症 | 2 家族 |
| Gillespie 症候群 (ITPR1) | 2 家族 |
| Ullrich 型先天性筋ジストロフィー | 2 家族 |

また網羅的解析で診断された稀少疾患以外に、同じ年齢層で同じ悩みを持つ患者群として、Mowat-Wilson症候群の成人期患者 2名
思春期のKlinefelter症候群男児 3名

を対象とし、それらについて、下記の場合を設定して実施した。実施後にスタッフミーティングによりメリットと問題点について検討した。

- a. 日帰り入院対応による交流会。医師による患児の診察、疾患概要と健康管理に関するミニレクチャー、療法士の集団療育と生活指導、患者同士の自由交流、昼食を病院で提供し摂食嚥下や食事動作の確認を行う。
- b. 外来診療対応の交流会。同一日に予約を入れて診療後に交流の場を提供する。医師による疾患概要と健康管理の指導、患者家族同士の自由交流を行う。（医療職は最小限の関わり）

主なメリットと問題点

- a. 入院対応であり時間の余裕があり、医師のミニレクチャー、理学療法士または作業療法士の直接的な関わり、食事指導など余裕を持った時間構成が可能。入院とするために診療報酬上のメリットがある。
- b. 外来診療と兼ねるために患者側、医療側の負担が少ない。患者間交流のモチベーションが必ずしも高くないため、交流の場所の設定やコーディネーターのスキルが必要。診療報酬がないため病院の利益はない。

D. 考察

ピアサポートとは、仲間が相互に支え合い課題解決する活動を指し、当事者が少なく当事者の状況が限定的であるため一般の人から理解されることが困難な場合に、当事者が支援する側とされる側を経験することにより問題解決能力を高めることを目的とする。稀少な先天異常症候群の子どもをもつ親や家族に対してピアサポートは医療だけでは解決できない諸問題に対して有効とされる。

小児科領域の先天異常疾患のピアサポートの形態としては、従来からある患者家族会の他、症慢性特定疾病事業における保健所の業務として行うもの、インターネットを介した患者グループなどがある。それらと比較して医療の一形態として行う場合のメリットとしては、最新の医療情報提供が可能であること、年齢層や生活上の諸問題のマッチングなど患者家族の細かなニーズに合った枠組みの設定が可能であることが挙げられる。また診療の一部であるため

に家族会への入会や他の家族との交流に心理的な抵抗のある家族にとっては参加のハードルが低い。

一方でこれらの取り組みに要する時間と運営に必要な人員は患者数の倍近く必要であり、一般的な診療費用でまかなう事は困難である為に、一般医療機関でこれを行うことは容易ではない。事前事後の連絡や患者とのコミュニケーションにおいては遺伝カウンセラー等の関わりが必須である。糖尿病患者の集団食事指導に医療保険の診療点数が算定できるように、一定の基準を定めて医療の一部とすることも今後のゲノム医療の推進の取り組みとして期待したい。

E. 結論

網羅的遺伝子解析で診断された同一の稀少疾患の患者を対象とした家族相互支援の取り組みを病院内で実施し、患者への情報提供、遺伝カウンセリング、リハビリテーション、診察を包括した医療として実現可能であることを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nixon K. C. J., Rousseau J., Stone M. H., Sarikahya M., Ehresmann S., Mizuno S., Matsumoto N., Miyake N., Study D. D. D., Baralle D., McKee S., Izumi K., Ritter A. L., Heide S., Heron D., Depienne C., Titheradge H., Kramer J. M. and Campeau P. M. A Syndromic Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in SMARCD1, a Core SWI/SNF Subunit Needed for Context-Dependent Neuronal Gene Regulation in Flies. *Am J Hum Genet.*104(4):596-610.2019
- 2) Fiordaliso S. K., Iwata-Otsubo A., Ritter A. L., Quesnel-Vallieres M., Fujiki K., Nishi E., Hancarova M., Miyake N., Morton J. E. V., Lee S., Hackmann K., Bando M., Masuda K., Nakato R., Arakawa M., Bhoj E., Li D., Hakonarson H., Takeda R., Harr M., Keena B., Zackai E. H., Okamoto N., Mizuno S., Ko J. M., Valachova A., Prchalova D., Vlckova M., Pippucci T., Seiler C., Choi M., Matsumoto N., Di Donato N., Barash Y., Sedlacek Z., Shirahige K. and Izumi K. Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment. *Am J Hum Genet.*105(5):987-995.2019
- 3) Sekiguchi F., Tsurusaki Y., Okamoto N., Teik K. W., Mizuno S., Suzumura H., Isidor B., Ong W. P., Haniffa M., White S. M., Matsuo M., Saito K., Phadke S., Kosho T., Yap P., Goyal M., Clarke L. A., Sachdev R., McGillivray G., Leventer R. J., Patel C., Yamagata T., Osaka H.,

- Hisaeda Y., Ohashi H., Shimizu K., Nagasaki K., Hamada J., Dateki S., Sato T., Chinen Y., Awaya T., Kato T., Iwanaga K., Kawai M., Matsuoka T., Shimoji Y., Tan T. Y., Kapoor S., Gregersen N., Rossi M., Marie-Laure M., McGregor L., Oishi K., Mehta L., Gillies G., Lockhart P. J., Pope K., Shukla A., Girisha K. M., Abdel-Salam G. M. H., Mowat D., Coman D., Kim O. H., Cordier M. P., Gibson K., Milunsky J., Liebelt J., Cox H., El Chehadeh S., Toutain A., Saida K., Aoi H., Minase G., Tsuchida N., Iwama K., Uchiyama Y., Suzuki T., Hamanaka K., Azuma Y., Fujita A., Imagawa E., Koshimizu E., Takata A., Mitsunashi S., Miyatake S., Mizuguchi T., Miyake N. and Matsumoto N. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet.*64(12):1173-1186.2019
- 4) Umeki I., Niihori T., Abe T., Kanno S. I., Okamoto N., Mizuno S., Kurosawa K., Nagasaki K., Yoshida M., Ohashi H., Inoue S. I., Matsubara Y., Fujiwara I., Kure S. and Aoki Y. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. *Hum Genet.*138(1):21-35.2019
- 5) van der Sluijs P. J., Jansen S., Vergano S. A., Adachi-Fukuda M., Alanay Y., AlKindy A., Baban A., Bayat A., Beck-Wodl S., Berry K., Bijlsma E. K., Bok L. A., Brouwer A. F. J., van der Burgt I., Campeau P. M., Canham N., Chrzanowska K., Chu Y. W. Y., Chung B. H. Y., Dahan K., De Rademaeker M., Destree A., Dudding-Byth T., Earl R., Elcioglu N., Elias E. R., Fagerberg C., Gardham A., Gener B., Gerkes E. H., Grasshoff U., van Haeringen A., Heitink K. R., Herkert J. C., den Hollander N. S., Horn D., Hunt D., Kant S. G., Kato M., Kayserili H., Kersseboom R., Kilic E., Krajewska-Walasek M., Lammers K., Laulund L. W., Lederer D., Lees M., Lopez-Gonzalez V., Maas S., Mancini G. M. S., Marcelis C., Martinez F., Maystadt I., McGuire M., McKee S., Mehta S., Metcalfe K., Milunsky J., Mizuno S., Moeschler J. B., Netzer C., Ockeloen C. W., Oehl-Jaschkowitz B., Okamoto N., Olminkhof S. N. M., Orellana C., Pasquier L., Pottinger C., Riehmer V., Robertson S. P., Roifman M., Rooryck C., Ropers F. G., Rosello M., Ruivenkamp C. A. L., Sagiroglu M. S., Sallevelt S., Sanchis Calvo A., Simsek-Kiper P. O., Soares G., Solaeche L., Sonmez F. M., Splitt M., Steenbeek D., Stegmann A. P. A., Stumpel C., Tanabe S., Uctepe E., Utine G. E., Veenstra-Knol H. E., Venkateswaran S., Vilain C., Vincent-Delorme C., Vulto-van Silfhout A. T., Wheeler P., Wilson G. N., Wilson L. C., Wollnik B., Kosho T., Wieczorek D., Eichler E., Pfundt R., de Vries B. B. A., Clayton-Smith J. and Santen G. W. E. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med.*21(6):1295-1307.2019
- 6) Yamada M., Uehara T., Suzuki H., Takenouchi T., Yoshihashi H., Suzumura H., Mizuno S. and Kosaki K. SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles. *Am J Med Genet A.*179(6):896-899.2019
2. 学会発表
- 1) 水野 誠司 稀少疾患の患者間相互支援と医療機関の役割 日本人類遺伝学会第64回大会 長崎市 2019.11.9
- 2) 稲葉美枝、根岸豊、原香織、鏡雅代、齋藤伸治、水野誠司 11p15重複と4p16欠失による Beckwith-Weidemann症候群と Wolf-Hirschhorn症候群の合併例 第41回日本小児遺伝学会学術集会 名古屋市 2019.1.12
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし