

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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昨年まで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。

本研究班では昨年度までに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」の作成を行なった。今年度はこの手帳の普及・啓発活動を行い、日常診療での活用を促した。また、問題点を抽出し、類型化する。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した。

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してもらい、フィー

ドバックしてもらったこととした。これは今後も継続して行なっていく。

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

Web (<https://raredis.nibiohn.go.jp/malformation/>)

公開後が、今後の診療への活用に期待が持たれた。

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。今後さらに情報を収集し、診療の手引きを改定する必要があると示唆された。

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、さらなる情報収集と基準の改定が必要であることが示唆された。

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ている。成人期における合併症についても情報を集めているところである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichimiya Y, Wada Y, Kunishima S, Tsukamoto K, Kosaki R, Sago H, Ishiguro A, Ito Y. 11q23 deletion syndrome (Jacobsen syndrome) with severe bleeding: a case report. J Med Case Rep. 2018 ;8;12(1):3.
- 2) Kosaki R, Horikawa R, Fujii E, Kosaki K. Biallelic mutations in LARS2 can cause Perrault syndrome type 2 with neurologic symptoms. Am J Med Genet A. 2018 ;176(2):404-408.
- 3) Takahashi K ,Sasaki A, Wada S,Wada Y,Tsukamoto K,Kosaki R,Ito Y,Sago H.The outcomes of 31 cases of trisomy 13 diagnosed in utero with various management options. Am J Med Genet A. 2017;173(4):966-971
- 4) Uehara T, Takenouchi T, Kosaki R, Kurosawa K, Mizuno S, Kosaki K. Redefining Phenotypic Spectrum of Constitutional CDK13 mutations: Three Patients without Cardiac Defects. Eur J Med Genet. 2018 May;61(5):243-247
- 5) Kosaki R, Ono H, Terashima H, Kosaki K. Timothy Syndrome with Syndactyly but without Prolongation of the QT Interval. Am J Med Genet A., 2018 Jul;176(7):1657-1661
- 6) Kosaki R, Ono H, Terashima H, Kosaki K. Timothy Syndrome with Syndactyly but without Prolongation of the QT Interval. Am J Med Genet A., 2018 Jul;176(7):1657-1661
- 7) 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.
- 8) 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

- 9) 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) R. Kosaki, R. Horikawa, K. Kosaki; Siblings with Perrault syndrome and LARS2 mutation who presented with neurologic abnormalities American Society of Human Genetics, 2017 10.18
- 2) M. Kagami, K. Nagasaki, R. Kosaki, R. Horikawa, Y. Naiki, S. Saitoh, T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, S. Mizuno, A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, T. Ogata; Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients European Society of Human Genetics, 2017 5.27
- 3) 矢本香織, 小崎里華, 永田絵子 鹿野博 池川志郎 加藤芙弥子 高田修治 深見真紀 才津浩智 緒方勤 : 先天性四肢形成不全症92 家系における分子遺伝学的解析 第40回日本小児遺伝学会学術集会 2018. 1.12
- 4) 小崎里華 石丸大地 松本和 後藤雅式 成松久 高山真一郎 : 当センターにおける遺伝性多発性外骨腫の遺伝子解析 第62回日本人類遺伝学会 2017.11.16
- 5) 黒田知子 川崎奈美 林博子 大島一輝 藪内晶子 小崎里華 加藤恵一:四か所切断再配列保因者夫婦に対する着床前診断の経験 第62回日本人類遺伝学会 2017.11.16
- 6) 片山菜穂子 占部良介 神岡哲治 柿本優 武井剛 寺嶋宙 久保田雅也 小崎里華 岡明 : 眼球運動失行を初発症状とした NPHP1 遺伝子欠損のある Joubert 症候群関連疾患の2例 第59回日本小児神経学会学術集会 2017.6.16
- 7) 岡本伸彦 大橋博文 外木秀文 小崎里華 黒澤健司 小野正恵 岡田法大 小林由美 玉井浩 : 日本人ダウン症者に対する既存認知機能評価スケールの適切性の確認と認知機能プロファイルについて 一観察研究試験

からの報告— 第59回日本小児神経学会学術集会 2017.6.15

- 8) 谷山禎彦 中舘尚也 前川貴伸 福原康之 小崎里華 奥山虎之 宮寄治 石黒精 窪田満 : 大理石骨病4例の臨床的特徴 第120回 日本小児科学会学術集会 2017 4.15
- 9) 鏡雅代 長崎啓祐 小崎里華 齋藤伸治 中村明枝 松原圭子 深見真紀 緒方勤 : Temple症候群32症例における遺伝子診断に基づいた臨床像の検討 第120回 日本小児科学会学術集会 2017 4.14
- 10) R. Kosaki, M. Kubota, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, K. Kosaki. Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes. American Society of Human Genetics, 2018 10.16
- 11) 和田友香 生田泰久 長澤純子 甘利昭一郎 丸山秀彦 塚本桂子 井上毅信 小崎里華 松原圭子 鏡雅代 深見真紀 諫山哲哉 伊藤裕司 : 新生児期・乳児期に筋緊張低下, 哺乳不良を認めた児に対するインプリンティング異常症の検索 第121回 日本小児科学会学術集会 2018 4.21
- 12) 鈴木寿人 上原朋子 武内俊樹 小崎里華 大橋博文 緒方勤 岡本伸彦 倉橋浩樹 黒澤健司 齋藤伸治 長谷川奉延 小崎健次郎 : 日本人稀少疾患患者文献データ由来の病的バリエーションデータベースの構築と展望 第121回 日本小児科学会学術集会 2018 4.21
- 13) 柏井洋文、早坂格 寺嶋宙 小崎里華 小崎健次郎 渡辺博 久保田雅也 : 孤発性 CAPOS 症候群の一例 A sporadic case of CAPOS syndrome 第60回日本小児神経学会学術集会 2018.6.1
- 14) 小崎里華 : Rubinstein -Taybi 症候群: 第58回 日本先天異常学会 2018.7.29
- 15) 小崎里華 久保田雅也 上原朋子 鈴木寿人 武内俊樹 小崎健次郎 : 三次小児医療センター臨床遺伝診療部門におけるメディカルエクソーム解析の臨床的有用性と医療経済の評価 第62回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 16) 山崎成敏 福原康之 佐藤奈保子 井上毅信 蘇哲民 Seo Joo-Hyun 津島智子 真嶋隆一 吉田和恵 小須賀基通 石黒精 窪田満 小崎里華 奥山 虎之 : 末梢血アレイCGH検査でコピー数異常を検出した Pallister-Killian症候群の男児例 第62回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 17) 鈴木寿人 上原朋子 吉橋博史 福島紘子 須磨崎亮 山口有 武内俊樹 小崎里華 小崎健次郎 : エクソームデータを元にした新しいCNV検出アルゴリズムの評価; 325人の未診断患者での検討 第62回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 18) 矢本香織 才津浩智 小崎里華 芳賀信彦 外木秀文 永田絵子 加藤 英弥子 大高幸之助 藤澤泰子 西村玄 池川志郎 高田修治 深見真紀 緒方勤 : 裂手・裂足症95家系における分子遺伝学的解析 第62回日本人類遺伝学会 2018.10.12
- 19) 阿部裕一 小崎里華 久保田雅也 : A novel mutation in GRIN1 gene associated encephalopathy. 第52回日本てんかん学会 2018.10. 26
- 20) 占部良介 早川格 上田 武井剛 鈴木智神岡哲治 寺嶋宙 久保田雅也 小崎里華 加藤光広 : 新生児期発症の難治性てんかん性脳症をきたした SCN2A 変異の男児例 第52回日本てんかん学会 2018.10. 27
- 21) 小崎里華 阿部裕一 久保田雅也 小崎健次郎 : Bohring - Opitz症候群の3症例 第41回日本小児遺伝学会学術集会 2019.1.11
- 22) 小崎里華 阿部裕一 久保田雅也 小崎健次郎 : Bohring - Opitz症候群の3症例 第41回日本小児遺伝学会学術集会 2019.1.11
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Urabe R, Abe Y, Kawai M, Hayakawa I, Katayama-Ueda N, Takei G, Suzuki-Muromoto S, Kosak 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
- 26) Urabe R, Abe Y, Kawai M, Hayakawa I, Katayama-Ueda N, Takei G, Suzuki-Muromoto S, Kosak 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
- 27) 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

- 28)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
- 29)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 . 2019.5.31-6.1
- 30)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し得た 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
- 31)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
- 32)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
- 33)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

- 34)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
- 35)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
- 36)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