

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

「埼玉地区成育医療施設としての支援機能：ウィリアムズ症候群、ソトス症候群」

研究分担者 大橋 博文

埼玉県立小児医療センター遺伝科・科長兼部長

研究要旨

本研究班において、埼玉地区成育医療施設としての支援機能についてウィリアムズ症候群、ソトス症候群を中心に担当した。3年間で行った研究は、1) 先天異常症候群についての集団外来の開催、2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査、の2つである。1) 先天異常症候群集団外来。本分担研究者が担当である疾患のウィリアムズ症候群ならびにソトス症候群を含め、3年間で18疾患を対象に、延べ22回の集団外来を開催し、合計305家族が参加した。先天異常症候群の包括的診療として集団外来は、疾患診断後に不安と孤独を抱えがちな家族への一つの支援として重要であると考えられた。2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査。当センターに通院しているウィリアムズ症候群、ソトス症候群、22q11.2欠失症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、ヌーナン症候群、ラッセル・シルバー症候群、カブキ症候群、プラダー・ウィリー症候群の378人の親にアンケート調査依頼し、157件（回収率41.5%）の回答を得た。本人へ疾患情報は67件（43%）で伝えられていた。本調査結果を今後本人への疾患情報提供のより良いあり方の検討に供したい。

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

清水 健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科・医師）
大場 大樹（埼玉県立小児医療センター遺伝科・医師）
井上 絢香（埼玉県立小児医療センター遺伝科・医師）
金子実基子（埼玉県立小児医療センター遺伝科・認定遺伝カウンセラー）
渡辺 基子（埼玉県立小児医療センター遺伝科・認定遺伝カウンセラー）
渡辺 聡（長崎大学医学部・小児科）

A. 研究目的

先天異常症候群領域の指定難病等では遺伝学的確定診断技術の進展が目覚ましいものの、その自然歴情報を患者のQOLにつなげる道筋はまだ十分に進歩したとは言いがたい。また、疾患をもつ当事者家族は、疾患情報をインターネットを介して入手することは以前に比較して容易になったものの、稀少疾患であるがゆえに同じ疾患をもつ患者・家族との交流によって子育てのヒントを得たり、前向きな子育ての力を得る（ピアサポート）の機会が、極めて乏しい状態がある。これが、当事者の不安と孤独をより深刻なものにしていると考えられる。そのような先天異常症候群のうち、ウィリアムズ症候群、ソトス症候群を中心に、そのQOLの向上につながる患者家族支援機能を埼玉地区成育医療施設として果たすことが本分担研究として与えられた役割である。本分担研究として以下の2つを目

的とした。1) 先天異常症候群についての集団外来の開催、2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査、である。

B. 研究方法

1) 先天異常症候群についての集団外来の開催。埼玉県立小児医療センターを受診する新規患者ならびに継続フォロー中の再診患者の診察と平行して、集団外来の開催に向けてウィリアムズ症候群ならびにソトス症候群を含めた先天異常症候群等をもつ患者について情報の収集整理を行い、当該年度に開催すべき対象疾患を選定し、集団外来対象者のリストアップ、案内の郵送、集団外来申込者の受付、集団外来の事前準備、集団外来当日のプログラム実施、集団外来の報告書作成、という手順で研究を実施した。
2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査。当センターに通院しているウィリ

アムズ症候群、ソトス症候群、22q11.2欠失症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、ヌーナン症候群、ラッセル・シルバー症候群、カブキ症候群、プラダー・ウィリー症候群の378人の親に郵送でアンケート調査を依頼した。

(倫理面への配慮)

本研究では人を対象にした遺伝学的検査の実施等はない。2) のアンケート調査においては当施設倫理委員会での承認を得た。

C. 研究結果

1) 先天異常症候群集団。本分担研究者が担当である疾患のウィリアムズ症候群ならびにソトス症候群を含め、3年間で18疾患(ウィリアムズ症候群、ソトス症候群、ルビンシュタイン・タイビ症候群、ピット・ホプキンス症候群、カブキ症候群、アンジェルマン症候群、22q11.2欠失症候群、9p重複・9トリソミーモザイク症候群、プラダー・ウィリー症候群、ラッセル・シルバー症候群、コフィン・ローリー症候群、スミス・マゲニス症候群、ヌーナン症候群、1q重複症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、モザイク型ダウン症候群、コストロ症候群)を対象に、延べ22回の集団外来を開催し、合計305家族が参加した(うち、県外からの参加者は117家族)。

2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知)の実態調査。当センターに通院しているウィリアムズ症候群、ソトス症候群、22q11.2欠失症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、ヌーナン症候群、ラッセル・シルバー症候群、カブキ症候群、プラダー・ウィリー症候群の378人の親にアンケート調査を依頼し、157件(回収率41.5%)の回答を得た。本人へ疾患情報は67件(43%)で伝えられていた。情報を開示した年齢は、最も多かった時期は学童期前17件(26%)で、小学校高学年15件(22%)、小学校中学年10件(15%)、幼児期、小学校低学年、中学生それぞれ7件(10%)、高校生(16~18歳)1件(2%)、成人期以降(19歳~)0件、時期不詳3件(5%)だった。

D. 考察

1) 先天異常症候群についての集団外来の開催。先天異常症候群の包括的診療として集団外来は、疾患診断後に不安と孤独を抱えがちな家族への一つの支援として重要であると考えられた。

2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知)の実態調査。先天性の疾患の場合、本人にいつ疾患情報を伝えるかは重要な課題であるにも関わらず、今まで十分な検討がなされてこなかった事項である。本調査結果は今後本人への疾患

情報提供のより良いあり方の検討のための有益な情報になると考える。

E. 結論

ウィリアムズ症候群ならびにソトス症候群を含めた種々の先天異常症候群疾患についての集団外来の開催を進めた。先天異常症候群のQOL向上には、医学的情報のみならず心理支援も含めた包括的診療が望まれ、個別診療と集団外来を連携させる診療体系は地域における患者家族のQOL向上の一助になると考える。また、遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知)の実態調査を行った。本調査結果を今後本人への疾患情報提供のより良いあり方の検討において有益な情報になると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, H. Ohashi, T. Takatani, N. Okamoto, G. Nishimura, M. Kato, and N. Shimojo, „Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome., Congenit Anom (Kyoto),,,
- 2) T. Nakane, E. Sawanobori, H. Ohashi, and K. Sugita, „Hyperechoic renal medullary pyramids in a boy with Simpson-Golabi-Behmel syndrome., Clin Dysmorphol, vol. 27 no. 1, 25-26,2018
- 3) T. Miyamoto, S. N. Akutsu, A. Fukumitsu, H. Morino, Y. Masatsuna, K. Hosoba, H. Kawakami, T. Yamamoto, K. Shimizu, H. Ohashi, and S. Matsuura, „PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 ensures proper mitotic spindle orientation., Hum Mol Genet, vol. 26 no. 22, 4429-4440,2017
- 4) T. Shiohama, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Fujii, D. Oba, T. Takatani, M. Kato, and N. Shimojo, „l-Thyroxine-responsive drop attacks in childhood benign hereditary chorea: A case report, Brain Dev, vol. 40, no. 4, 353-356,2018
- 5) Umeki, T. Niihori, T. Abe, S. I. Kanno, N. Okamoto, S. Mizuno, K. Kurosawa, K. Nagasaki, M. Yoshida, H. Ohashi, S. I. Inoue, Y. Matsubara, I. Fujiwara, S. Kure, and Y. Aoki, „Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes,” Hum Genet, vol. 138, no. 1, pp. 21-35, Jan, 2019.
- 6) L. Guo, D. R. Bertola, A. Takanohashi, A. Saito, Y. Segawa, T. Yokota, S. Ishibashi, Y. Nishida, G. L. Yamamoto, J. Franco, R. S. Honjo, C. A. Kim, C. M. Musso, M. Timmons, A. Pizzino, R. J. Taft, B. Lajoie, M. A. Knight, K. H. Fischbeck, A. B. Singleton, C. R. Ferreira, Z. Wang, L. Yan, J. Y. Garbern, P. O. Simsek-Kiper, H. Ohashi, P. G.

- Robey, A. Boyde, N. Matsumoto, N. Miyake, J. Spranger, R. Schiffmann, A. Vanderver, G. Nishimura, M. Passos-Bueno, C. Simons, K. Ishikawa, and S. Ikegawa, "Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation," *Am J Hum Genet*, vol. 104, no. 5, pp. 925-935, May 2, 2019.
- 7) T. Motojima, K. Fujii, H. Ohashi, and H. Arakawa, "Catathrenia in Pitt-Hopkins syndrome associated with 18q interstitial deletion," *Pediatr Int*, vol. 60, no. 5, pp. 479-481, May, 2018.
- 8) R. Matsuura, S. I. Hamano, T. Iwamoto, K. Shimizu, and H. Ohashi, "First Patient With Salla Disease Confirmed by Genomic Analysis in Japan," *Pediatr Neurol*, vol. 81, pp. 52-53, Apr, 2018.
- 9) T. Niihori, K. Nagai, A. Fujita, H. Ohashi, N. Okamoto, S. Okada, A. Harada, H. Kihara, T. Arbogast, R. Funayama, M. Shirota, K. Nakayama, T. Abe, S. I. Inoue, I. C. Tsai, N. Matsumoto, E. E. Davis, N. Katsanis and Y. Aoki. Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet*;104.1233-1240.2019
- 10) A. Daida, S. I. Hamano, S. Ikemoto, Y. Hirata, R. Matsuura, R. Koichihara, D. Oba and H. Ohashi. Use of Perampanel and a Ketogenic Diet in Nonketotic Hyperglycinemia: A Case Report. *Neuropediatrics*;2020
- 11) F. Sekiguchi, Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. Mcgillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. Mcgregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsuhashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet*;64.1173-1186.2019
- 12) K. Shimizu, D. Oba, R. Nambu, M. Tanaka, E. Oguma, K. Murayama, A. Ohtake, K. I. Yoshiura and H. Ohashi. Possible mitochondrial dysfunction in a patient with deafness, dystonia, and cerebral hypomyelination (DDCH) due to BCAP31 Mutation. *Mol Genet Genomic Med*;8.e1129.2020
2. 学会発表
なし
- 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