

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

「結合組織疾患のQOL向上に向けた包括的研究」
「北陸地区成育医療施設としての支援機能」

研究分担者 渡邊 淳

金沢大学附属病院 遺伝診療部 特任教授・部長

研究要旨

結合組織疾患であるエーラスダンロス症候群(EDS)は、指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている。EDSは、複数の病型を有しており、2つの結合組織疾患において病型の違いによる診断までの経緯、臨床症状やQOLについて検討した。EDSでは各病型で主たる症状や原因遺伝子が異なり、発症年齢や症状出現部位が異なっている。診断までの過程には、診断基準、疑う主要症状や遺伝学的検査の位置づけが大きい。遺伝型により必ずしも重症度を反映していない症例が散見された。今後、疾患だけでなく、病型ごとの症例集積による、自然歴の解明がQOLの向上には重要な要素と考えられる。

EDSの主症状の1つである関節可動亢進について検討を加え、新分類で病型の1つになったテネイシン欠損症との関連を検討した。関節症状を主とする関節（可動亢進）型EDSは旧分類ではテネイシン欠損症が含まれていた。テネイシン欠損症は、新分類では類古典型に位置付けられたが、関節型EDSでは半数がテネイシン低下を来していた。原因が判明していない関節型において、複数の原因により生じている可能性を示唆すると考えられた。

A. 研究目的

結合組織疾患、エーラスダンロス症候群(EDS)は、指定難病、小児慢性特定疾患になっている。EDSは、主たる6病型は主となる病変部位や好発年齢が異なり原因遺伝子も違っており、皮膚病変が主たる古典型、関節型、血管、腸管が主たる血管型等がある。本研究では、病型の違いによる診断までの経緯、臨床症状やQOLについて検討した。

関節可動亢進はEDSの主症状の1つであり、程度に幅がありながら各病型で伴っている。主症状の1つである関節可動亢進について検討を加え、新分類で病型の1つになったテネイシン欠損症との関連を検討した。また、EDSと同様に指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている低ホスファターゼ症（HPP）と比較し、診断までの経緯、とともにQOLについて検討する。北陸地域における地域としての疾患の対応についても検討を加える。

B. 研究方法

日本医科大学附属病院遺伝診療科ならびに金沢大学附属病院で受診あるいは検査依頼を受け

た。また、国内で文献報告されたEDSにおいて、診断までの過程、遺伝学的検査等の検査結果、臨床症状について各疾患、各病型の比較検討を行った。

HPPにおいては金沢市で第13回ALPS研究会の開催に伴い患者会を支援する機会があり、EDSと同様に複数の病型を有する本症においてQOL向上どのように支援するか検討を加えた。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については、関連ガイドラインを遵守して行った。解析に当たっては、施設内倫理承認を得たのち、文書による同意を全例（日本医科大学附属病院）で得た。

C. 研究結果

EDSは、古典型EDSではつかまり立ちを機会に出現する特徴的な症状（額、下腿の癬痕形成）があるにもかかわらず、診断に結び付くまでの時間が長くなる症例が散見され、創傷対応等の予防の機会を逸しているケースが散見された。関節型EDSにおいては、思春期以降の多関節の関節可動亢進、疼痛がQOLに影響してい

る。関節可動亢進、疼痛、他の合併症の有無に幅を認めた。

EDS では病型によっても関連する診療科が異なっていた。改訂された医師意見書（小児慢性）や臨床調査個人票（難病）の内容を比較したところ、記載にあたってはより詳細の疾患の知識が必要となってきた。提出書類の記載内容と概要や診断の手引きが対応できていなく、申請が不十分になる可能性が示唆された。

異動した金沢大学附属病院は、希少疾患や北陸 IRUD を中心に北陸地域の拠点病院である。北陸 3 県における 2 つの疾患の診断数には偏りがあると推察され、疾患の周知（鑑別疾患に入るか否か）が重要な要素と示唆される。

関節症状を主とする関節（可動亢進）型 EDS は旧分類ではテネイン欠損症が含まれていた。テネイン欠損症は、新分類では類古典型に位置付けられたが、関節型 EDS では半数がテネイン低下を来していた。

HPP 患者会では、全国から患者家族は集まり、地域における課題があることが示唆された。

D. 考察

EDS は、各病型で原因が異なり、臨床症状も病型で特徴があり、病型間は個々の異なる疾患という認識が必要と考える。各病型における診断基準や、また病型が気づかれる症状、好発年齢の明確化が本疾患の周知に繋がると考えられた。

EDS の共通症状である関節可動亢進を通して、EDS 新分類における関節型について検討を加えた。まだ、原因が判明していない関節型において、複数の原因により生じている可能性を示唆すると考えられる。重症度との関連の精査は今後の課題である。

EDS だけでなく、同じように病型分類がされている HPP と比較対照することで、遺伝性疾患、希少疾患が有する周知、啓発が重要であると再認識された。

E. 結論

EDS においては新国際分類を日本において周知する機会が重要となる。特に、関節可動亢進という症状だけでは、原因（遺伝子）が判明していない現状で病型との関連の判断が難しくなることが示唆された。

EDS の日本における QOL 向上への要素として、診断までの過程、特に診断基準や遺伝学的検査の位置づけとともに医療体制の連携強化、書類作成につながる診断の手引きや診療ガイドラインの充実に向けた啓発活動等のサポートの改善が求められ、引き続き検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hayakawa H, Kouduma Y, Sase M, Watanabe A, Miyazaki O, Nishimura G : Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *Prenat Diagn* 37, 491-496, 2017
- 2) Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, Okada S, Fujiwara I, Kokaji M, Mochizuki H, Ogata T, Tatebayashi K, Watanabe A, Yatsuga S, Kubota T, Ozono K : Safety and Efficacy of Treatment with Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia (HPP): Results from Japanese Investigator-Initiated Clinical Trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 87, 10-19, 2017
- 3) Kaneko T, Arai M, Watanabe A, Tsuruoka S: Effectiveness of Measuring Genetic Polymorphisms in Metabolizing Enzymes of Tacrolimus within One Medical Facility. *J Nippon Med Sch* 84, 274-279, 2017
- 4) 渡邊淳 : 希少疾患の児童との向き合い方. *こどもと保健* 95, 10-11, 2017
- 5) 渡邊淳, 市石博, 巽純子, 中川奈保子, 松田雅代, 米田勝将, 武田正道, 大野智久, 菅野治虫, 佐々木元子, 田村和朗, 櫻井晃洋 : 学校教育における「ヒトの遺伝・遺伝学」導入の実践—初等・中等教育において「ヒトの遺伝」をどのように導入するか. *生物の科学 遺伝* 72, 86-92, 2018
- 6) 渡邊淳 : 希少疾患のこども・家族との向き合い方—低ホスファターゼ症を通して. 「難病の早期診断のために小児歯科医ができること—低ホスファターゼ症—」小児歯科臨床 23, 33-37, 2018
- 7) 中込さと子 (監修), 西垣昌和 (編集), 渡邊淳 (編集) : 「基礎から学ぶ遺伝看護学」東京, 羊土社, pp.1-177, 2019
- 8) Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H. Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. *J Obstet Gynaecol*;40:132-4, 2020
- 9) Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, Kamei T, Hoshida T, Takeuchi K, Otsuka K, Okazaki M, Watanabe M, Kanemoto K, Watanabe A, Saito K, Tanii H, Shimo Y, Hara M, Saitoh S, Kinoshita T, Kato M, Yamada N, Akamatsu N, Fukuchi T, Ishida S, Yasumoto S, Takahashi A, Ozeki T, Furuta T, Saito Y, Izumida N, Kano Y,

- Shiohara T, Kubo M, for the GENCAT Study Group: Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients. *JAMA Neurology* 75, 842-9, 2018
- 10) Ikeue R, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Watanabe A, Muramatsu T, Sato T, Okada T.: Bone-Targeted Alkaline Phosphatase Treatment of Mandibular Bone and Teeth in Lethal Hypophosphatasia via an scAAV8 Vector. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 10, 361-70, 2018
- 11) 渡邊淳: 6.社会における遺伝リテラシー向上。(第5章 多因子疾患の遺伝情報と社会)「最新多因子遺伝性疾患研究と遺伝カウンセリング」(編集: 櫻井晃洋) 遺伝子医学 MOOK 283-8, 2018;
- 12) Togashi T, Meguro-Horike M, Nagaya S, Sugihara S, Ichinohe T, Araiso Y, Yamaguchi K, Mori K, Imai Y, Kuzasa K, Horike SI, Asakura H, Watanabe A, Morishita E. Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. *Thromb Res.* 188:115-8, 2020
- 13) Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T, Matsuda F, Kosugi S: Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study *J Hum Genet.* 65: 337-43, 2020
- 14) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K: Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS One.* 14, e0222931, 2019
- 15) Yamada K, Watanabe A, Takeshita H, Fujita A, Miyake N, Matsumoto N, Matsumoto K-i: Measurement of Serum Tenascin-X in Joint Hypermobility Syndrome Patients. *Biol Pharm Bull* 42, 1596-9, 2019
- 16) 渡邊淳: Ehlers-Danlos 症候群. 特集診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために. *小児科臨床* (in press)
2. 学会発表
- 1) 渡邊淳: 遺伝子関連検査における課題—遺伝と検査専門医の視点から—. 第1回 東海・北陸地区ゲノム研修会. 名古屋、2019.2、国内
- 2) 渡邊淳、黒田文人、藤原浩、和田隆志、大江宏康、渡邊真紀、岩本礼子、谷内江昭宏: 金沢大学附属病院遺伝診療外来開設に向けて—現状と今後の課題. 第39回北陸臨床遺伝研究会、金沢、2019.3、国内
- 3) 小島 慎也、渡邊 淳、川村 摩耶、佐原 知子、宮川 世志幸、笠原 優子、折茂 英生、南史朗、岡田 尚巳: 骨粗鬆症のリスクファクター、層別化における低 ALP 血症、ALPL 病的変異の意義—成人型低ホスファターゼ症の症状の1つが骨粗鬆症である. 第13回 ALPS 研究会. 金沢、2019.7、国内.
- 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