

医療機関・ナショナルセンター等での受託体制の検討
エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

研究分担者 後藤 雄一
国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター長

研究要旨

難病の遺伝学的検査体制モデルの提唱を目指して、医療機関、特にナショナルセンターの役割を検討した。ナショナルセンターの疾患専門性や臨床検査としての遺伝学的検査の基盤となる科学性を支える活動と疾患専門家としての関与が望ましい。具体的には、衛生検査所登録の必要性があることから設備と人員の確保を目指すべきである。また、難病には網羅的遺伝学的検査は必須であり、そのための医療体制としてエキスパートパネルの性格付けとゲノムをよく知る各診療領域の臨床医ネットワークの構築を急ぐべきである。

A. 研究目的

本研究班の目的は、新たな精度管理基準に対応できる検査実施体制のモデル構築とその提示である。検査を担う機関は、登録衛生検査所としての検査会社であることが基本である。しかしながらこれまでの難病の診断には、その疾患の専門医や専門家が所属する医療機関や研究機関が重要な任務を担ってきた。そのために、さらに難病の診断には遺伝学的検査ばかりでなく、特殊な診断手段が必要なこともあり、直ちに検査会社が全面的に担うことの出来ない専門性も存在する。

したがって、精度管理基準を満たしながら、難病医療の専門性を生かした遺伝学的検査体制を構築するには、工夫が必要になる。

1) ナショナルセンター等での受託体制の検討

そのために、従来から我が国における中核として先天代謝異常症や免疫不全症等の診断・治療を行ってきた国立成育医療研究センター、遺伝性筋疾患等の診断・医療を行ってきた国立精神・神経医療研究センターにおいては、遺伝学的検査体制にどう関わることができるかを検討する必要がある。これが第一の目的である。

2) エクスパートパネルの設定条件・運用基準の

検討

また、多種多様な難病診断において網羅的ゲノム検査の汎用性・有用性が欧米で明確になっており、我が国においても至急体制を整備することが喫緊の課題である。その検査で生じる数多くのバリエーションの臨床的妥当性を判断する「エキスパートパネル」の仕組みを早急に具体化させる必要がある。これが第二の目的である。

B. 研究方法

1) ナショナルセンター等での受託体制の検討

専門性を生かしながら、精度管理基準を満たす方法を検討する。

2) エクスパートパネルの設定条件・運用基準の

検討

2019年度から開始されたがんゲノム医療におけるエキスパートパネルの条件や運用方法について検討する。このテーマは、AMEDゲノム創薬基盤研究

事業「ゲノム情報研究の医療への実応用を促進する研究」A-②：ゲノム情報患者還元課題「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：小杉真司）（以下、小杉班）と連携して進める。

(倫理面への配慮)

倫理委員会への申請を要する研究内容はない。

C. 研究結果

1) ナショナルセンター等での受託体制の検討

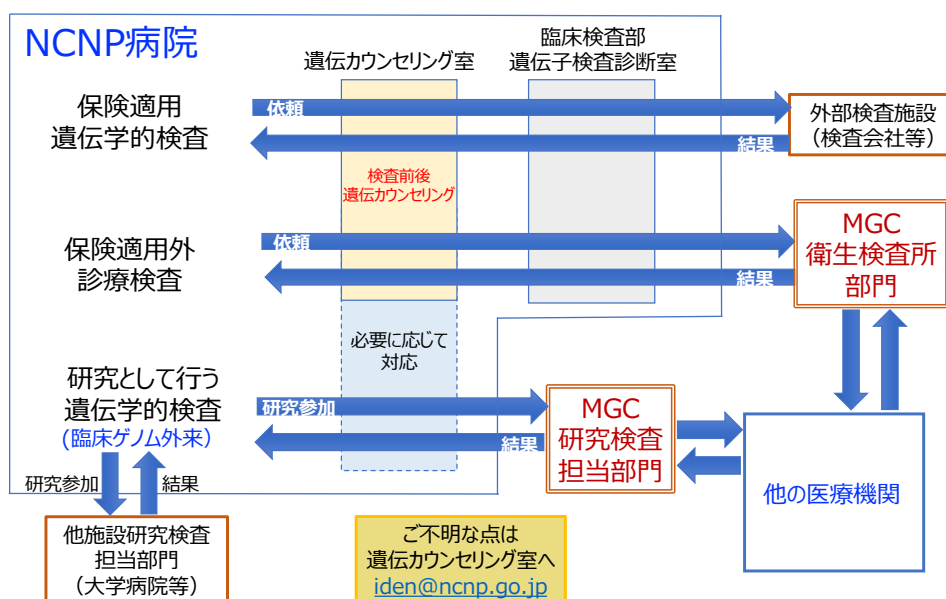
改正医療法への適応を考えると、他施設から多くの検査を受託するには、自施設内で完結する院内ラボとして遺伝学的検査を行うことは無理であり（患者が検査施設を受診する必要がある）、衛生検査所登録を目指す必要がある。

国立精神・神経医療研究センター（以下、NCNP）では、病院内に「遺伝子検査・診断室」を作り、ジストロフィン検査を保険適用以前から研究的に行っており、一部の方法（MLPA法）が保険適用になった後も、全塩基配列検査などの研究的検査も適宜行いながら診断を行ってきた。また、ミトコンドリアDNAの検査は、30年ほど前から筋病理検査と連動させて研究的に行っており、必要に応じて生化学検査などを加えて正確な診断を目指して行ってきた。

衛生検査所として行う検査は臨床検査であり、精度管理を行うための施設や人員を確保して行う必要がある、研究とは一線を画する。また、これまで行ってきた研究的な検査は、十分な研究費と人員を確保して行ってきたとはいいがたく、衛生検査所登録に必要な費用と人員確保のハードルは存外が高い。さらに、難病の遺伝学的検査は、がんゲノム医療と異なり、数多くの疾患があってもそれぞれの頻度は低く、臨床検査として医療経済的に維持させることが困難な側面もある。

したがって、NCNPでは、すでに臨床検査として確立して他の検査会社等での検査が可能な検査を原則外注することとし、疾患の専門家が高度専門施設として、研究的な検査を行うことができる体制をメディカル・ゲノムセンター（以下、MGC）内に整備することとした。

NCNPにおける遺伝学的検査



2) エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

小杉班での議論に参加し、難病医療におけるエキスパートパネルの構成員や二次的所見における難病専門医ネットワークの構築の重要性を考察した。

D. 考察

1) ナショナルセンター等での受託体制の検討

2020年4月に、難病の遺伝学的検査の保険収載項目が大幅に増加した。しかし、単に保険収載項目を増やすのみで、すべて問題が解決できるわけではない。疾患によっては、数個の遺伝子の検査が臨床的に意味を持つ場合もあるが、ミトコンドリア病などのように200近くの原因遺伝子が見つかる場合などはパネル検査やエクソーム検査が必要になる疾患もある。費用についても、使用する検査法によってかなりの幅があることや、結果の解釈を担うところの費用についても、十分考慮されている訳ではない。

難波班ではこれらの論点についても引き続き検討を行い、診療費用を含めた検査体制モデルを提唱できるように今後も努力したい。

2) エキスパートパネルの設定条件・運用基準の検討

難病の遺伝学的検査におけるエキスパートパネルにおいては、疾患領域や発生頻度を考慮したきめ細かい体制作りが必要である。頻度の少ない疾患には、拠点の設定や小さい診療ネットワークの活用が理に適っており、専門性の高い領域では、ナショナルセンターなどを中核として運用することが推奨される。いずれにしても、情報の共有化やネットワークが不可欠である。

小杉班の活動報告書においても、それらの点が考察され、その上で、難病ゲノム医のオールジャパン相談体制の構築を目ざして、今後も活動を行うことと

している。

E. 結論

ナショナルセンター等の役割の明確化とその体制整備を早急に行うことが必要である。

また、ゲノムをよく分かる人材の養成を行い、難病専門医ネットワークの早期実現を図ることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(参考)

- 後藤雄一. 稀少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究. pp. 125-137, 小杉班報告書 令和2年3月 http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/a08_hokokusho.pdf
- 後藤雄一. ワークショップ6) 二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク. pp. 113-117, pp. 188-195, 第17回全国遺伝子医療部門連絡会議令和元年(2019年)報告書 <http://www.idenshiiryoubumon.org/img/top/17thConference.pdf>

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

NDB を用いたミトコンドリア病患者の記述疫学研究

研究分担者：藤野 善久（産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室 教授）
藤本 賢治（産業医科大学 産業保健データサイエンスセンター 助教）
松田 晋哉（産業医科大学医学部 公衆衛生学教室 教授）
三牧 正和（帝京大学医学部 小児科 教授）
後藤 雄一（国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部 部長）

研究要旨

本研究では、わが国のミトコンドリア病の有病者数を厚生労働省が運営するレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB, National Database）を用いて推定した。結果として、わが国におけるミトコンドリア病患者の有病者数は3,629人、有病割合は人口10万対で2.9（95%信頼区間: 2.8-3.0）であった。

研究協力者：

居林 興輝（産業医科大学 産業生態科学研究所
環境疫学研究室 大学院）

報・特定健診等情報データベース（NDB, National Database）を用いた⁽¹⁾。

また、本研究では2009年4月から2019年3月までのデータを利用した。

A. 研究目的

従来より、わが国のミトコンドリア病を含む希少疾患の疫学調査の多くは、アンケート方式によって行われてきたが、この調査方法は研究者および実地臨床家にとって人的・時間的・費用的に負担の大きいものであった。

しかし近年、わが国ではレセプトデータの研究目的利用が推進されており、希少疾患の疫学研究について利用されるケースも出てきている。本研究では、厚生労働省が管理するレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB, National Database）を用いてミトコンドリア病患者の有病者数の推定をはじめとする記述疫学調査を行った。

B. 研究方法

1) 対象

本研究では、厚生労働省が管理するレセプト情

2) 研究実施施設

産業医科大学産業生態科学研究所環境疫学研究室にて実施した。

3) 方法

2009年4月から2019年3月の期間で入院レセプトの発生したミトコンドリア病患者、およびそれに紐づく外来データを、表1に示す傷病名コードで抽出し、厚生労働省から受領した。また、傷病名コードを集計の便宜上、疾病グループ1から5、およびその他に分類し⁽²⁾、解析を行った(表1)。また、有病割合（人口100万対）の計算には、分母に2018年10月1日における総人口を用いた⁽³⁾。

統計ソフトは、Stata/IC 16 for Windows (StataCorp LLC, Texas, USA)を用いた。

4) 評価項目

主要評価項目は、ミトコンドリア病患者の有病者数および有病割合の推定とした。

また、副次評価項目として、性別・年齢階級などの基本統計量、入院日数や費用の集計、死亡者数の推定、および各都道府県における患者分布の記述とした。

5) 倫理面およびプライバシーへの配慮

本研究は、産業医科大学における倫理委員会にて承認を得た後、厚生労働省にNDBデータの利用申請を行い、許可を得て実施された。また、NDBデータ利用の「最小集計単位の原則」に従い、本報告書では患者数表記の際、10人未満の度数については“<10”とした。また、ある項目の合計から10人未満の度数が推測可能な場合は、次に小さな度数を実数ではなく不等号で表記した。以下に例を示す。

例.合計100人の度数がそれぞれ(35人、25人、20人、15人、5人)の場合
→(35、25、20、<20、<10)

C. 研究結果

1) 主要評価項目（有病者数の推定）

2009年4月から2019年3月までのミトコンドリア病患者の入院レセプト発生数は、37,236件であり、それに紐づく外来レセプト発生数は225,113件であった(表2)。これらのデータから、患者匿名化IDのうちのID1(保険者番号、被保険者証の記号およびその番号、生年月日、性別から作成される)をもとに、1年ごとの期間でのIDの重複を削除することによって有病者数を求めた。結果として、直近(2018年4月～2019年3月)の有病者数は3,629人、有病割合は人口10万対で2.9(95%信頼区間:2.8-3)と推定された(表3)。

2) 副次評価項目

2)-a. 2018年4月～2019年3月の期間における各種集計

表4では、2018年4月～2019年3月の1年間のデータについて、疾病グループごとの各種集計を示した。

該当する期間の患者3,629人の内、疾病グループ1が最も多く、1,953人であった。また、疾病グループ4が最も少なく、14人であった。

男女比は、全体では男：女=47:53とわずかに女性の割合が大きかった。疾病グループ2と3においても、ほぼ同様の傾向であった。最も男女比を認めたのは疾病グループ5で、男性の割合が大きかった(男：女=78:22)。

年齢は、全体では40-49歳の階級が最も多く(496人、14%)、中央値(四分位範囲)は、34.5歳(15-59)であった。また、疾病グループ2では、5-9歳の年齢階級が最も多く(59人、29%)、中央値(四分位範囲)は、12歳(5-19)と疾病グループ間で最も小さかった。次いで、疾病グループ3では70-79歳の年齢階級が最も多く(33人、27%)、中央値(四分位範囲)は、54.5歳(30-79)と疾病グループ間で最も大きかった。

2)-b. 都道府県別の患者数

表5と図1では、2018年4月から2019年3月までの都道府県別の患者数および有病割合(人口10万対)を示した。

患者数は東京都で最も多く、477人であった(全国に占める割合は13%=477/3,629)。患者数が最も少ない都道府県は山梨県であり、13人(全国に占める割合は1%)であった。

都道府県別の有病割合(人口10万対)は、鹿児島県(有病割合:8.4, 95%信頼区間:7.1-10)や沖縄県(4.7, 3.7-6)で大きく、青森県(1.7, 1.1-2.6)や埼玉県(1.7, 1.4-2)、および山梨県(1.6, 0.8-2.7)で小さかった。

2)-c. 死亡患者の集計

表6では、2009年4月から2019年3月までの死亡患者の各種集計を示した。

当該期間での死亡患者数は、合計912人であった。男女比は、男：女=49:51であり、わずかに

女性の割合が大きかった。

年齢階級は60-69歳が最も多く(163人、18%)、中央値(四分位範囲)は54.5歳(30-69)であった。

2)-d. 入院件数および外来受診回数の集計

年度ごとの全ての患者の入院日数を合計したものを合計入院日数(日/年)、外来レセプト発生数を外来受診回数(回/年)とみなす。

2009年4月からの1年間では、合計入院日数および外来受診回数はそれぞれ64,698日/年および13,006回/年であったが、毎年増加傾向を認め、2018年4月からの1年間では、合計入院日数および外来受診回数はそれぞれ104,217日/年および29,001回/年であった(表7および8)。

入院患者一人あたりの入院日数中央値(四分位範囲)および外来受診患者一人あたりの外来受診回数の中央値(四分位範囲)は、2009年4月からの1年間ではそれぞれ39日(14.5-127)および5回(2-9)であり、2018年4月からの1年間ではそれぞれ48日(16-151)、7回(4-12)であった。

2)-e. 費用

表9に入院と外来を合計した医療費(日本円)を示す。

2009年4月から2019年3月の期間で要した医療費(日本円)の合計(入院と外来)は21.7億円/年であったが、毎年増加傾向を認め、2018年4月からの1年間では47.2億円/年であった。

患者一人当たりの費用は、2009年4月から2010年3月の期間では、中央値14万円/年(3-86)、平均値97万円/年(89-105)であった。2018年4月からの1年間では中央値21万円/年(6-122)、平均値130万円/年(122-139)であり、毎年漸増傾向を認めた。

表10と表11には、入院医療費(入院患者に限定)、外来医療費(外来受診患者に限定)をそれぞれ分けて示した。入院費用合計、外来費用合計、また一人当たりの費用(中央値、平均値)において、入院外来合計費用(表9)と同様に毎年漸

増傾向を示した。

D. 考察

本研究において、ミトコンドリア病の有病者数は3,629人、有病割合は2.9(人口10万対)と推定された。参考までに、2018(平成30)年度の衛生行政報告例における特定医療費(指定難病)受給者証所持者数は、1504人(内訳:ミトコンドリア病1422人、レーベル病82人)であり⁽⁴⁾、本研究で推定された有病者数の半数以下であった。

本研究は、NDBデータベースを用いた研究であるが、データベースの性質として以下の限界が挙げられる。

まず、NDBデータベースは全額公費で負担される患者のレセプトは収載されないため⁽⁵⁾、例えば生活保護受給者のミトコンドリア病患者のレセプト情報に関しては見逃してしまい、有病者数を過小評価する要因となる。また、有病者数の推定に用いた患者匿名化ID(ID1)は、就職、転職、退職などに伴う保険者の変更によって変わりうるため⁽⁶⁾、実際では同一の患者を複数の患者とみなしてしまう可能性があり、有病者数を過大評価する要因となる。

本研究では疾病グループの分類に際して、便宜上ミトコンドリア脳筋症を疾病グループ1に分類したが、この病名は他の疾病グループの患者を含んでいる可能性がある。従って、これは疾病グループ1の患者数の過大評価を引き起こしているかもしれない。また、ミトコンドリア異常症、ミトコンドリア難聴、ミトコンドリア腎症、新生児ミトコンドリア病、新生児・乳児ミトコンドリア病、乳児ミトコンドリア病等の臨床的に用いられている傷病名は、現時点ではレセプトの傷病名コード上で分類されておらず、従って個別に抽出することはできなかった。

都道府県別の患者数および有病割合に関して、NDBでは患者住所地の記載がなく、医療機関住所地を用いているため、結果の解釈に注意が必要と考えられる。例を挙げると、東京都で患者数が多く(患者数477人、有病割合3.5)、それに比較

して埼玉県では少ない（125人、有病割合1.7）という結果となったが、前述の住所地の問題から埼玉県の患者が医療機関受診目的で東京に流入しているためとも考えられる。あくまで各都道府県における医療受診状況を反映するものとして参考にするべきであり、地理的な患者の集積性として結果を解釈するのは適切ではないかもしれない。

死亡数の推定に関しては、NDBデータベースにおいては医療機関以外での死亡が記載されていないため⁽⁵⁾、実際の死亡数よりも過小評価している可能性がある。また、費用に関しては、公費の負担割合に関する情報等はNDBに記載されていないため、個々の患者の費用負担の特徴を知るとは困難である。また、アンケート方式を用いれば入手可能な患者の臨床検査データや遺伝子情報などのデータに関しては記載されていないため、患者の重症度の把握などは現時点では大変困難である。

また、本研究のデータ取得方法から生じる限界として、本研究では入院レセプト発生患者のみを対象としたため、本研究対象期間で1度も入院しておらず、外来のみ受診した患者は見逃してしまい、その点において有病者数を過小評価しているかもしれない。なお、本研究で、入院経験のある患者に限定した理由は、上記で説明した通り、レセプトでは重症度の把握ができないこと、また、専門医からの意見として、疑い病名としてミトコンドリア病が挙げられることが少なくないということを考慮し、一定程度の重症度を把握する手段として、入院を経験した患者に限定した。

上記のような制約はあるものの、希少疾患の疫学調査のためにNDBデータベースを利用することは有用と考えられる。近年、希少疾患の患者把握に関わる取り組みとして、NDBと難病等のデータベースの結合に関する意見交換が行われている⁽⁷⁾。また、医療費助成の側面から希少疾患患者の登録が行われてきた反面、助成の対象とならない軽症者に関する把握が不十分である現状を鑑みて、重症度の有無に関わらない全数患者登録制度の整備も進められつつある⁽⁷⁾。したがって、本研

究は、有病者数や患者特性、費用といった多方面から、上記に挙げた希少疾患に関わる取り組みの妥当性の検討に資すると考えられる。

E. 結論

本研究において、ミトコンドリア病の有病者数は3,629人、有病割合は2.9（人口10万対）と推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・居林興輝、藤本賢治、松田晋哉、伏見清秀、三牧正和、後藤雄一、藤野善久：DPCデータを用いたミトコンドリア病の記述的研究。厚生省の指標, 2020年4月号(第67巻第4号)

2. 学会発表

- ・居林興輝、藤野善久、藤本賢治、松田晋哉、伏見清秀、三牧正和、後藤雄一：DPCデータを用いたミトコンドリア病患者の記述疫学研究。第30回日本疫学会学術総会、京都、2020年2月

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。

H. 参考文献

- 1)レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン
(<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000135460.pdf>)
- 2)村山圭, 小坂仁, 米田誠:ミトコンドリア病診療マニュアル2017(日本ミトコンドリア学会 編集, 診断と治療社, ISBN9784787822710)
- 3) e-Stat/都道府県, 男女別人口及び人口性比－総人口, 日本人人口(平成30年10月1日現

在)(a00400.xls)

- 4) 衛生行政報告例 / 平成 30 年度衛生行政報告例
統計表 年度報:第 10 章 難病・小児慢性特定
疾病:特定医療費（指定難病）受給者証所持者
数, 年齢階級・対象疾患別(hj0010.csv)
- 5) レセプト情報・特定健診等情報の提供に関する
ホームページ:FAQ1. NDB に格納されている
データに関するご質問
(<https://www.mhlw.go.jp/content/000524788.pdf>)
- 6) 奥村泰之, 佐方信夫, 清水沙友里, 松居宏樹: ナ
ショナルデータベースの学術利用促進に向け
て: レセプトの落とし穴. MonthlyIHEP 268:
16-25, 2017.
- 7) 「難病・小児慢性特定疾病研究・医療ワーキン
ググループ」のとりまとめ
(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000581774.pdf>)

表1. 疾病グループと対応する傷病名

疾病グループ	傷病名	コード
1	MELAS症候群*	8846079
	ミトコンドリア脳筋症	8841410
2	リー症候群	8840933
3	慢性進行性外眼筋麻痺症候群	8846059
	カーンズ・セイアー症候群	8831018
4	MERRF症候群†	8846080
5	レーベル遺伝性視神経症	8848684
	ピアソン症候群	8846217
その他	ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	8848412
	ミトコンドリア病	8845613
	MNGIE‡	8846084
	ミトコンドリア心筋症	8846224
	ミトコンドリア肝症	8846972
	ミトコンドリア糖尿病	8849469
	ミトコンドリア糖尿病・眼合併症あり	8849470
	ミトコンドリア糖尿病・ケトアシドーシス合併あり	8849471
	ミトコンドリア糖尿病・昏睡合併あり	8849472
	ミトコンドリア糖尿病・神経学的合併症あり	8849473
	ミトコンドリア糖尿病・腎合併症あり	8849474
	ミトコンドリア糖尿病・多発糖尿病性合併症あり	8849475
	ミトコンドリア糖尿病・糖尿病性合併症なし	8849476
	ミトコンドリア糖尿病・糖尿病性合併症あり	8849477
	ミトコンドリア糖尿病・末梢循環合併症あり	8849478
	フマラーゼ欠損症	8849678
	アルパース病	8842457

* MELAS, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes

† MERRF, Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers

‡ MNGIE, Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy

表 2. レセプト発生数および患者数

年度.月	レセプト発生数, 件		患者数, 人	
	入院	外来	入院	外来
2009.4-2010.3	2,629	13,006	704	1,997
2010.4-2011.3	3,065	15,874	760	2,102
2011.4-2012.3	3,417	18,614	869	2,478
2012.4-2013.3	3,461	20,692	839	2,550
2013.4-2014.3	3,878	22,629	886	2,726
2014.4-2015.3	3,867	24,502	910	2,953
2015.4-2016.3	3,903	25,798	917	3,102
2016.4-2017.3	4,262	26,797	944	3,280
2017.4-2018.3	4,388	28,200	971	3,310
2018.4-2019.3	4,366	29,001	966	3,346
合計	37,236	225,113	-	-

表 3. 患者数および有病割合

患者数	
期間(年.月)	人
2009.4-2010.3	2,245
2010.4-2011.3	2,351
2011.4-2012.3	2,762
2012.4-2013.3	2,814
2013.4-2014.3	2,999
2014.4-2015.3	3,235
2015.4-2016.3	3,381
2016.4-2017.3	3,576
2017.4-2018.3	3,617
2018.4-2019.3	3,629
有病割合 (人口 10 万対) *	
	2.9

* 分子は 2018 年 4 月から 2019 年 3 月における患者数、分母は 2018 年 10 月 1 日の人口推計 (総人口) を用いた。

表 4. 2018 年 4 月～2019 年 3 月の期間における集計（入院および外来）

	合計		疾病グループ 1		疾病グループ 2		疾病グループ 3		疾病グループ 4		疾病グループ 5	
人数, 人	3,629		1,953		204		122		14		69	
性別	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
男	1,712	47	920	47	98	48	60	49	<10	-	54	78
女	1,917	53	1,033	53	106	52	62	51	<10	-	15	22
年齢												
年齢階級	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-4 歳	315	9	77	4	41	20	<10	-	<10	-	<10	-
5-9 歳	333	9	140	7	59	29	<10	-	<10	-	<10	-
10-14 歳	233	6	137	7	33	16	<10	-	<10	-	<10	-
15-19 歳	244	7	156	8	35	17	<10	-	<10	-	<10	-
20-29 歳	352	10	230	12	22	11	11	9	<10	-	<10	-
30-39 歳	432	12	256	13	<10	-	14	11	<10	-	13	19
40-49 歳	496	14	291	15	<10	-	16	13	<10	-	13	19
50-59 歳	431	12	255	13	<10	-	17	14	<10	-	<10	-
60-69 歳	377	10	198	10	<10	-	15	12	<10	-	11	16
70-79 歳	302	8	152	8	<10	-	33	27	<10	-	<10	-
80 歳以上	114	3	61	3	<10	-	<10	-	<10	-	<10	-
中央値, 歳 (四分位範囲)	34.5(15-59)		34.5(15-59)		12(5-19)		54.5(30-79)		44.5(30-59)		44.5(30-69)	

集計結果が n<10 は非表示とする

表 5. 各都道府県における患者数および有病割合（2018 年 4 月～2019 年 3 月）

都道府県	患者数, 人 (%)	有病割合 (95%CI)*	都道府県	患者数, 人 (%)	有病割合 (95%CI)*
北海道	169(5)	3.2(2.7-3.7)	滋賀	53(1)	3.8(2.8-4.9)
青森	22(1)	1.7(1.1-2.6)	京都	86(2)	3.3(2.7-4.1)
岩手	43(1)	3.5(2.5-4.7)	大阪	263(7)	3(2.6-3.4)
宮城	79(2)	3.4(2.7-4.3)	兵庫	162(4)	3(2.5-3.5)
秋田	19(1)	1.9(1.2-3)	奈良	44(1)	3.3(2.4-4.4)
山形	29(1)	2.7(1.8-3.8)	和歌山	29(1)	3.1(2.1-4.5)
福島	33(1)	1.8(1.2-2.5)	鳥取	15(1)	2.7(1.5-4.4)
茨城	87(2)	3(2.4-3.7)	島根	22(1)	3.2(2-4.9)
栃木	56(2)	2.9(2.2-3.7)	岡山	55(2)	2.9(2.2-3.8)
群馬	54(1)	2.8(2.1-3.6)	広島	73(2)	2.6(2-3.3)
埼玉	125(3)	1.7(1.4-2)	山口	24(1)	1.8(1.1-2.6)
千葉	162(4)	2.6(2.2-3)	徳島	16(1)	2.2(1.2-3.5)
東京	477(13)	3.5(3.2-3.8)	香川	19(1)	2(1.2-3.1)
神奈川	218(6)	2.4(2.1-2.7)	愛媛	42(1)	3.1(2.2-4.2)
新潟	56(2)	2.5(1.9-3.2)	高知	18(1)	2.5(1.5-4)
富山	30(1)	2.9(1.9-4.1)	福岡	183(5)	3.6(3.1-4.1)
石川	36(1)	3.1(2.2-4.4)	佐賀	23(1)	2.8(1.8-4.2)
福井	21(1)	2.7(1.7-4.2)	長崎	50(1)	3.7(2.8-4.9)
山梨	13(1)	1.6(0.8-2.7)	熊本	45(1)	2.6(1.9-3.4)
長野	52(1)	2.5(1.9-3.3)	大分	39(1)	3.4(2.4-4.7)
岐阜	44(1)	2.2(1.6-3)	宮崎	40(1)	3.7(2.6-5)
静岡	86(2)	2.4(1.9-2.9)	鹿児島	136(4)	8.4(7.1-10)
愛知	174(5)	2.3(2-2.7)	沖縄	68(2)	4.7(3.7-6)
三重	39(1)	2.2(1.6-3)	全国	3,629	2.9(2.8-3)

* 人口 10 万対の有病割合（95%信頼区間）。

（全国の有病割合）=（全国の患者数）/（2018 年 10 月 1 日における総人口）

（各都道府県の有病割合）=（各都道府県の患者数）/（2018 年 10 月 1 日における各都道府県の人口）

図1.各都道府県における有病割合

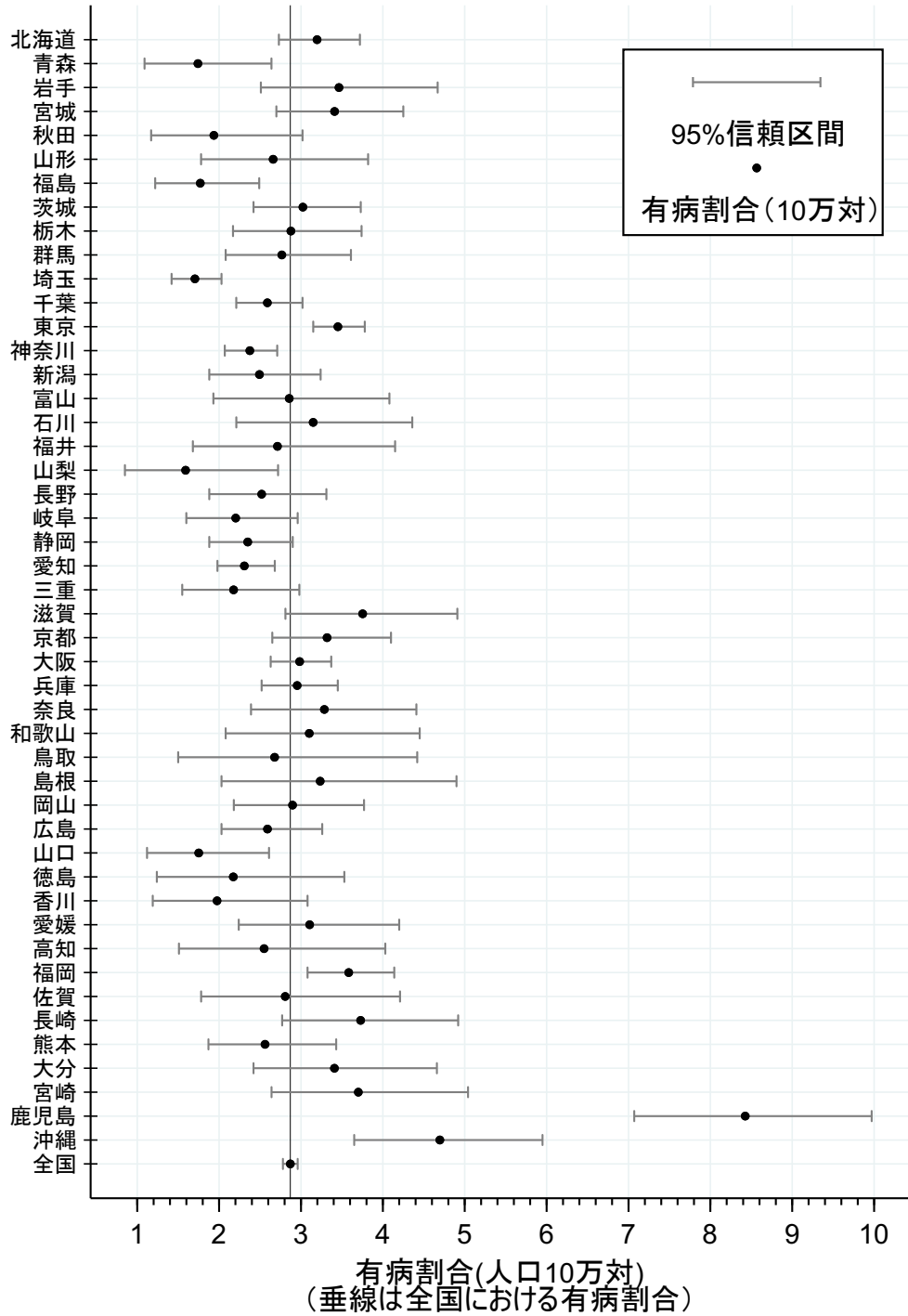


表 6. 死亡患者の集計

患者数（合計），人	
	912
患者数（期間ごと），人	
2009.4-2010.3	49
2010.4-2011.3	66
2011.4-2012.3	79
2012.4-2013.3	97
2013.4-2014.3	90
2014.4-2015.3	91
2015.4-2016.3	108
2016.4-2017.3	103
2017.4-2018.3	119
2018.4-2019.3	110
性別，人（％）	
男	341(49)
女	360(51)
年齢階級，人（％）	
0-4 歳	69(8)
5-9 歳	26(3)
10-14 歳	22(2)
15-19 歳	29(3)
20-29 歳	57(6)
30-39 歳	69(8)
40-49 歳	109(12)
50-59 歳	159(17)
60-69 歳	163(18)
70-79 歳	133(15)
80 以上 歳	76(8)
年齢階級中央値，歳（四分位範囲）	
	54.5(30-69)

表 7. 入院日数

年度.月	患者数 (入院)	合計(日/年)	中央値, 日 (四分位範囲)	平均値, 日 (95%信頼区 間)
2009.4-2010.3	704	64,698	39(14.5-127)	92(84-100)
2010.4-2011.3	760	74,460	37(14-134.5)	98(89-106)
2011.4-2012.3	869	83,411	41(18-123)	96(88-104)
2012.4-2013.3	839	82,760	37(12-135)	99(90-107)
2013.4-2014.3	886	92,539	36.5(13-151)	104(96-113)
2014.4-2015.3	910	92,354	41(14-134)	101(93-110)
2015.4-2016.3	917	92,735	39(13-131)	101(93-109)
2016.4-2017.3	944	100,941	40.5(15-151)	107(99-115)
2017.4-2018.3	971	103,115	43(14-155)	106(98-114)
2018.4-2019.3	966	104,217	48(16-151)	108(100-116)

表 8. 外来受診回数

年度.月	患者数 (外来)	合計(回/年)	中央値, 回 (四分位範囲)	平均値, 回 (95%信頼区 間)
2009.4-2010.3	1,997	13,006	5(2-9)	7(6-7)
2010.4-2011.3	2,102	15,874	7(3-11)	8(7-8)
2011.4-2012.3	2,478	18,614	7(3-11)	8(7-8)
2012.4-2013.3	2,550	20,692	7(4-11)	8(8-8)
2013.4-2014.3	2,726	22,629	7(4-11)	8(8-9)
2014.4-2015.3	2,953	24,502	7(4-11)	8(8-9)
2015.4-2016.3	3,102	25,798	7(4-12)	8(8-9)
2016.4-2017.3	3,280	26,797	7(3-11)	8(8-8)
2017.4-2018.3	3,310	28,200	7(4-12)	9(8-9)
2018.4-2019.3	3,346	29,001	7(4-12)	9(8-9)

表 9. 費用（入院と外来の合計）

年度.月	患者数	合計, 億円	中央値, 万円 (四分位範囲)	平均値, 万円 (95%信頼区間)
2009.4-2010.3	2,245	21.7	14(3-86)	97(89-105)
2010.4-2011.3	2,351	27.6	22(6-106)	118(108-127)
2011.4-2012.3	2,762	32.7	20(5-119)	118(110-127)
2012.4-2013.3	2,814	33.6	21(6-112)	119(111-128)
2013.4-2014.3	2,999	38.4	22(6-108)	128(119-137)
2014.4-2015.3	3,235	40.1	21(6-112)	124(116-132)
2015.4-2016.3	3,381	41.2	20(6-109)	122(114-130)
2016.4-2017.3	3,576	43.1	19(5-96)	121(112-129)
2017.4-2018.3	3,617	44.7	21(6-103)	124(115-132)
2018.4-2019.3	3,629	47.2	21(6-122)	130(122-139)

表 10. 費用（入院）

年度.月	患者数	合計, 億円	中央値, 万円 (四分位範囲)	平均値, 万円 (95%信頼区間)
2009.4-2010.3	704	16.3	113(44-309)	231(211-251)
2010.4-2011.3	760	19.9	119(47-377)	261(239-284)
2011.4-2012.3	869	22.8	130(54-359)	262(242-283)
2012.4-2013.3	839	22.9	123(46-398)	273(250-296)
2013.4-2014.3	886	26.5	131(49-442)	299(275-322)
2014.4-2015.3	910	26.9	140(52-445)	296(274-319)
2015.4-2016.3	917	27.0	132(52-432)	295(272-317)
2016.4-2017.3	944	29.2	143(49-470)	310(283-336)
2017.4-2018.3	971	29.5	148(49-445)	304(280-328)
2018.4-2019.3	966	30.2	161(60-435)	312(290-335)

表 11.費用（外来）

年度.月	患者数	合計, 億円	中央値, 万円 (四分位範囲)	平均値, 万円 (95%信頼区間)
2009.4-2010.3	1,997	5.5	7(2-24)	27(25-30)
2010.4-2011.3	2,102	7.8	12(4-33)	37(34-40)
2011.4-2012.3	2,478	9.9	12(4-37)	40(37-43)
2012.4-2013.3	2,550	10.7	13(4-41)	42(39-45)
2013.4-2014.3	2,726	12.0	13(4-43)	44(41-47)
2014.4-2015.3	2,953	13.2	13(4-44)	45(42-48)
2015.4-2016.3	3,102	14.2	12(4-43)	46(43-49)
2016.4-2017.3	3,280	13.9	12(4-38)	42(40-45)
2017.4-2018.3	3,310	15.2	12(4-39)	46(42-50)
2018.4-2019.3	3,346	17.0	13(4-45)	51(47-55)

ジュベール症候群関連疾患、レット症候群、MECP2重複症候群の研究総括

研究分担者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長
研究協力者 小保内俊雅 多摩北部医療センター小児科 部長
研究協力者 北見欣一 東京都立小児総合医療センター 医師

研究要旨

本研究では、レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の臨床調査研究、ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) の診療支援を行なった。

RTT では、患者データベースの追跡調査を行なった。MECP2ds では診断基準を策定し、小児慢性疾患登録を行った。これらにより、RTT と MECP2ds の自然歴調査を始めた。

JSRD では、診断のための多彩な遺伝子解析を行った。診断あるいは疑われた 5 症例の解析の結果、4 例の原因遺伝子異常を明らかにした。

A. 研究目的

本研究では、レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の研究、ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) の臨床研究を行なう。

(a) レット症候群 (RTT) の追跡調査と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の疫学調査を行い、その結果から自然歴、臨床実態を明らかにし、診断基準を作成する。MECP2ds においては、小児慢性特定疾患登録を行う。さらに、関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTT と MECP2ds の普及と啓発を行う。

(b) ジュベール症候群関連疾患 (JSRD: セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を含む) の原因遺伝子は、すべて繊毛の構造に関連する分子をコードし数 100kDa に及ぶ巨大分子で、その原因遺伝子は 36 以上に及ぶ。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ない。我々のこれまでの研究から、診断のための遺伝子解析を行う。

B. 研究方法

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究: RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行った。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を調べた。MECP2ds の診断基準を作成し、小児慢性特定疾患の登録を行う。

(b) JSRD の臨床研究: 臨床的に JSRD と診断あるいは疑われた 5 例患者の遺伝子解析を行った。はじめに、ターゲットシーケンス解析を行い、遺伝子異常が見つかった際には、各種データベースから病因性を探索し、サンガー法による検証を行った。遺伝子異常がなかった場合は、全エキソーム解析を行った。

遺伝子診断は、当該施設の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意を得て行われた。

C. 結果

(a) ①RTT の臨床研究: 疫学調査とその解析: RTT 患者データベースに登録されている 150 例の登録者のうち 5 年を経過した 35 例について、現況調査として再度登録用紙の提供を依頼した。その結果、15 例の回答を得て解析を行なっている。

②MECP2ds の臨床研究: 診断基準を策定し、小児慢性特定疾患登録を行った。

(b) JSRD の臨床研究: 遺伝子解析した 5 例のうち、病因性が考えられた遺伝子異常は 4 検体であった。ミスセンス変異と欠失が多く、遺伝子では *C5ORF42*、*CEP290* と *TMEM67* が多かった。

D. 考察

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究: RTT の自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。また、MECP2ds の疫学調査は、これまで世界的にも報告がなく、貴重な資料を提供することができる。MECP2ds の指定難病の未登録は、幼小児期から成人に至る長期の医療・療育を強いられる患者およびその家族にとって、早期に解決しなければならない。

(b) JSRD の臨床研究: 遺伝子診断システムを確立し、原因遺伝子の発見に貢献した。JSRD の診療ガイドラインと合わせて、診療支援体制が確立してきた。しかし、遺伝子診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

E. 結論

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究: RTT 患者データベース登録の追跡調査と MECP2ds 患者の疫学調査を行なった。MECP2ds の小児慢性特定疾患を行なった。指定難病の早期登録が必要である。

(b) JSRD の臨床研究: JSRD の遺伝子診断を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh M, Dai H, Horike S, Ganzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y, Kato Y. Biallelic *KARS* pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain* 2019;142:560-573. doi.org/10.1093/brain/awz001
2. Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M. MeCP2_e2 partially compensates for lack of MeCP2_e1: a male case of Rett syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(2):e1088. doi:10.1002/mgg3.1088.
3. 伊藤雅之. ジュベール症候群関連疾患. 生涯教育シリーズ 96. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整 (監修・編集). 日本医師会雑誌 148 (特別号 1). 日本医師会. 東京. 131pp., 2019.

2. 学会発表

1. 伊藤雅之. 最近のレット症候群患者データベースについて. レット症候群・MECP2 重複症候群 合同シンポジウム in Tokyo. 東京. 2020年2月2日.
2. Itoh M. Joubert syndrome and Joubert syndrome related diseases in Japan. CILIA & CENTROSOMES. COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES. Suzhou, China, 15th Oct., 2019.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成

研究分担者 岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究要旨

本研究では、ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診療ガイドラインを作成した。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。これまでの研究成果から、各分野の専門家を集め、診療ガイドライン作成委員会を作り、システムアテック・レビュー作業により診療ガイドラインを編集し、日本小児神経学会の校閲を経て作成した。

「ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン 2018」は、難病情報センターや患者会などへ提供した。

A. 研究目的

ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診療ガイドラインを作成する。これらの疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が混乱している。我々は全国調査を行い、患者数と多様な臨床像を呈することを明らかにしてきた。これまでの研究成果から、小児科、小児神経科、小児腎臓科、小児眼科、リハビリテーション科、療育、臨床遺伝等の専門家を集め、これら 4 疾患の診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法と結果

対象疾患の臨床像の多様性と特殊性から、東京大学医学部附属病院小児科を中心に診療経験のある専門家を集め、Minds (Medical Information Network Distribution Service) のマニュアルに従って診療ガイドライン作成委員会を作った。その後、岩崎裕治ら（分担研究者：東京都立東部療育センター）の作成した Clinical questions (CQ) を検討し、PubMed からの 544 論文と医学中央雑誌からの 125 論文をシステムアテック・レビュー対象とした。各執筆者による原稿作成と編集委員会による編集作業、および患者会の意見を取り入れ、診療ガイドラインを作成し、日本小児神経学会の専門家校閲を経て、「ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン 2018」を完成させた。

C. 考察

システムアテック・レビューのために検索しえた論文は相当数にのぼるが、症例報告や総説が多く、専門家や患者会の意見を交えて個別の CQ への対応を行なった。今後、作成した診療ガイドラインは日本小児神経学会と日本神経学会の専門家校閲を加えて再編集した。

(参考文献)

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博編集. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構発行. 2016 年 3 月 15 日.
2. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編集, 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2015 年 3 月 15 日.

D. 結論

ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン作成委員会と患者会の協力のもとに「ジュベール症候群関連疾患診療ガイドライン 2018」を作成した。難病情報センターや患者会などへ提供した。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. Brain Dev 2019;41(10):862-869.
2. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M. Deletion in the Cobalamin Synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. J Am Soc Nephrol 2020;31(1):139-147.

2. 学会発表

岡明 みんなで創るこれからの小児保健 次世代
の成育に向けて 第66回日本小児保健協会学術集会
2019年6月21日、東京

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

疫学研究と重症度評価法の確立

研究分担者 岩崎裕治 東京都立東部療育センター 副院長

研究要旨

ジュベール症候群関連疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が遅れる現状がある。これまで、我々は診断のみならず広く診療支援を行ってきた。本研究では、全国疫学調査の結果に基づきの診断基準を作成し、診療ガイドラインを作成し、医療機関などへの情報提供・周知を行なう。昨年度に診療ガイドラインを作成し出版した。今年度、全国の病院、療育施設に配布を行い、疾患の啓蒙に努めた。また疾患に対しての診断や遺伝子解析などの相談を行なった。本研究班が主導して発足したジュベール症候群関連疾患の家族会については、研修などの支援を実施し、また家族会会員を対象にアンケート調査を実施した。さらに、ジュベール症候群関連疾患や類似疾患児を対象にリハビリテーションを実施した。

A. 研究目的

これまで、我々はジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の全国疫学調査を行い、患者数と臨床症状の特異性などについて明らかにしてきた。対象疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、診断が遅れることによる治療や療育の対応が混乱することが少なくない。本邦では、全国に約 100 名の患者数と少ないため、経験のある診療にあたる医療機関と関係者が少ないのが現状である。このため、我々は診断依頼などの診療支援を行ってきた。これらの成果に基づき、昨年作成した診断基準を含む診療ガイドラインの作成を行い、出版、配布などを実施しさらなる情報提供を実施する。また、この研究班が主導して発足した日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会の支援を行なう。

B. 研究方法

昨年度作成・出版を行ったジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインを配布することにより疾患の理解を促進する。
また、この研究班が主導して発足した、ジュベール症候群関連疾患の家族会について、研修などの支援を実施し、また家族会会員を対象にアンケート調査を実施した。

C. 結果

前年度出版した、ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインを全国の日本小児科学会指導医のいる病院 417 箇所、療育施設 209 箇所に配布を行い、疾患の啓蒙に努めた。
また当センターにてジュベール症候群関連疾患の研修会・家族会を開催した。参加人数は、21 家族 49 名。

家族会のテーマは、研究班からの情報提供、役員人事、研修会（情報共有など）であった。その際、家族会会員を対象にアンケート調査を実施した。結果、困っていることとしては、医療的なことでは、呼吸のこと、腎症状の進行、睡眠障害、自閉症状、リハビリテーション、急変時の対応など。学校関連では、卒業後の進路の不安、いじめ、バス乗車など。生活・福祉関連では、近くに療育施設・デイサービス・居宅介護事業所がない、呼吸の問題があると受け容れてもらえない、同じ疾患の子がいないなど。経済的なことでは、家族が働けない、年金、衛生材料やおむつのコストが負担など。

研究班に望むことは、研究内容では、年齢ごとの成長や症状の変化について知りたい、精神面の症状と対応について、遺伝子で症状や予後がわかるとよい、遺伝子治療。支援関係では、遺伝子検査の公費負担、入院費の支援、成年以降の福祉について、リハビリ施設の充実、継続的に支援が受けられる体制作り、疾患の啓発・広報などであった。

また研究期間を通じ、ホームページなどを介しての、疾患や遺伝子分析などの相談に応じた。

さらに、当センターに通われているジュベール症候群関連疾患児に対してリハビリテーションを実施し、無料配布されているアプリケーションの有用性などについても検討した。

症例：未就学児のジュベール症候群児に対して iPad を用い「ゆびつむぎ」「あそべビプラス」というアプリケーションを利用し、リハビリテーションを実施した。触覚過敏が認められていたが抵抗なくリーチして繰り返してタッチする様子がみられた。

(参考文献)

Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M. Nationwide survey of Arima syndrome: revised diagnostic criteria from epidemiological analysis. *Brain Dev.* 36(5):388-93, 2014

D. 考察

家族会では研修や情報交換など実施した。家族会のホームページもたちあがり、登録者も徐々に増加している。今回、家族を対象にアンケート調査を実施したが、医療的なこと、福祉サービス、生活面、経済面などの課題があげられた。

E. 結論

昨年度に作成したジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインの配布・啓蒙を行い、ホームページを介しての相談も継続した。日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会については継続して支援活動を行なったことで会員の増加やホームページの開設につながった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 岩崎裕治, 堀江久子, 木原肖子, 斎木博, 山路野百合, 山本雅章 重症心身障害者のグループホームに関する研究 (第1報) -グループホームのニーズ調査 日本重症心身障害学会誌 44 : 547-554, 2019
2. 山本雅章, 岩崎裕治, 堀江久子, 木原肖子, 斎木博 重症心身障害者のグループホームに関する研究 (第2報) -先駆的グループホーム調査から 日本重症心身障害学会誌 44 : 555-563, 2019
3. 真野ちひろ, 家後理枝, 岩崎裕治, 加我牧子 重症心身障害児 (者) 施設の入所者における腎石灰化・腎尿路結石形成についての考察 日本重症心身障害学会誌 44 : 511-517, 2019
4. Arai Y, Iwasaki Y, Suzuki T, Ide S, Kaga M Elimination of amyloid precursor protein in senile plaques in the brain of a patient with Alzheimer-type dementia and Down syndrome. *Brain Dev* 41(1):106-110, 2019
5. Sakai T, Honzawa S, Kaga M, Iwasaki Y, Masuyama T Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability. *Brain Dev* 42(3):256-263, 2020

2. 学会発表

1. 岩崎裕治, 椎木俊秀, 曾根翠, 米山均, 堀江久子, 益山龍雄, 後藤一也, 宮野前健, 田村正徳 重症心身障害児 (者) における短期入所のニーズ調査 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019

2. 益山龍雄, 田中彩子, 岩崎裕治, 加我牧子 短期入所を安全に提供するために インシデント・アクシデントレポートから考える 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019
3. 本澤志方, 岩崎裕治, 益山龍雄, 加我牧子 悪性腫瘍を発症した重症心身障害児 (者) の1症例 -治療方針決定のプロセスと多職種での支援の取り組み 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019
4. 野口ひとみ, 高木真理子, 山本晃子, 立岡祐司, 本澤志方, 荒井康裕, 益山龍雄, 岩崎裕治, 加我牧子 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019
5. 山本晃子, 岩崎裕治, 加我牧子, 後藤雄一, 岩間一浩, 松本直道. A case of Rett-like phenotype male with novel CACNA1D mutation(Rett 症候群類似の臨床像を呈しCACNA1D変異を有する男性例)第61回 日本小児神経学会, 名古屋, 2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

レット症候群重症度評価とMECP 重複症候群の実態に関する調査研究

研究分担者 松石豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨 レット症候群（RTT）とMECP2重複症候群（MECP2-DS）の診療支援のため、RTTの本邦で有用かつ使用可能な重症度分類を日本語訳し4つの評価項目が有用である事を検証した。MECP2-DSの診断基準、および日本での患者数を調査し約50名が把握された。

A. 研究目的

RTTの臨床評価、国際的な重症度分類を日本語訳し、臨床現場での有用性、点を明らかにし、国際比較の基盤作成を行う。MECP2-DSの診断基準を作成し、実態調査を行い支援を検討する。

B. 研究方法

RTTで国際的に用いられている重症度分類、Rett Syndrome Severity Scale (RSSS)、Scoring for Different Clinical Features (SDCF)、行動質問票 (RSBQ)等の日本語版の作成、および社会性と行動、認知機能の日本語版の作成を行い、有用性、実行可能性を検証した。MECP2-DSでは診断基準作成、患者数を把握した。

（倫理面への配慮）

研究対象が発達期の小児である事を十分に把握し、信頼関係が患者さんの両親、養育者に研究者への申し込みを行う。研究の主旨、内容が理解できた保護者で十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とする。

C. 研究結果

4例の典型的RTT女児で、RSSS、SDCF、CSS、RSBQを検討しパイロット研究を行った。

D. 考察

RTTでは年齢により症状が変化し、スケールの特徴が異なる事より、多軸的評価が必要であり、複数の評価法を組み合わせる必要性が示された。MECP2-DSでは、臨床的特徴と遺伝子検査の確立で正確な本邦での患者数が把握できると思われる。

E. 結論

本邦で使用可能なRTTの重症度分類、およびMECP2-DSの実態が判明し、支援の必要性が明らかになった。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shirota N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishi T, Goto Y, Matsumoto N. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. J Med Genet 2019;56:396-407. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105775

2. 学会発表

1. 松石豊次郎、弓削康太郎、織本健司、高橋知之、池田 恭。レット症候群のジストニアにグレリンは有効か？-多施設共同研究を目指した評価指標の検討と問題点-。第34回日本大脳基底核研究会、2019年8月24日、鳥取。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制の確立と疫学調査に関する研究

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科

研究要旨

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制を確立し、診療支援と疫学調査を進めることを目的とした。臨床症状に基づく診断基準に合致していた症例では、全例で病因遺伝子に変異が同定された。一方、診断基準に合致していなかった症例では、MECP2 遺伝子に変異を認めることはなかった。これらの結果は、診断基準の感度・特異度が高いことを示している。非典型的レット症候群とのオーバーラップのある CDKL5 異常症と FOXP1 異常症の診断基準が確立されれば、より精度の高い診断が可能になる。

A. 研究目的

レット症候群とMECP2重複症候群の診療支援に向けて、遺伝子診断体制を確立し、疫学調査・解析を行う。

B. 研究方法

レット症候群の遺伝子診断は、MECP2, CDKL5, FOXP1 遺伝子について、サンガー法あるいはMLPA法にて行う。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行う。MECP2重複症候群では、MLPA法にて数的異常のスクリーニングを行い、より詳細な重複範囲の決定のためにはアレイCGH法にて解析を行う。転座が疑われる場合には、FISH法を行う。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、旭川医科大学の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意が得られた場合に行われる（承認番号 775-2, 17145-2）。

C. 研究結果

本年度は、レット症候群の遺伝子診断の依頼を11件受けた。レット症候群の診断基準に合致していたのは8例であり、その全例でMECP2遺伝子に変異が同定された。残り3例のうち1例でFOXP1遺伝子に変異が同定された。CDKL5遺伝子変異が同定された例はなかった。

MECP2重複症候群の遺伝子診断の依頼は1件のみであったが、その症例にてMLPA法により数的異常を検出し、array CGH法により重複範囲を決定できた。

D. 考察

レット症候群、MECP2重複症候群の臨床症状による診断基準に合致していた症例では、全例で病因遺伝子変異に変異が同定された。レット症候群の診断基準に合致していなかった症例のうち1例で、FOXP1遺伝子変異が同定された。この結果は、診断基準の感度・特異度が高いことを意味している。今後、CDKL5異常症、FOXP1異常症の臨床的特徴が明確になり、診断基準が作成されればより精度の高い診断が可能になると期待される。

E. 結論

レット症候群とMECP2重複症候群の遺伝子診断体制を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M. MeCP2_e2 partially compensates for lack of MeCP2_e1: a male case of Rett syndrome. Mol Genet Genomic Med 2019;8:e1088. doi: 10.1002/mgg3.1088
2. Takahashi S, Takeguchi R, Kuroda M, Tanaka R. Atypical Rett syndrome in a girl with mosaic triple X and MECP2 variant. Mol Genet Genomic Med 2020;8:e1122. doi: 10.1002/mgg3.1122

2. 学会発表

1. 竹口 諒, 黒田真実, 田中亮介, 鈴木菜生, 高橋 悟, 友納優子, 井原由紀子, 杉山延喜, 伊藤雅之:
MECP2 遺伝子エクソン 1 にモザイク変異を有する
典型的 Rett 症候群の男児例, 第 61 回日本小児神
経学会学術集会, 令和元年 5 月 31 日, 名古屋市
2. 竹口 諒, 黒田真実, 田中亮介, 高橋 悟:
MECP2 重複症候群に合併するてんかんの臨床像, 第
24 回日本てんかん学会北海道地方会, 令和 2 年 2
月 15 日, 札幌市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

MECP2 重複症候群の臨床像の解析—てんかんの特徴—

分担研究者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師

研究要旨

MECP2 重複症候群は、2005年に報告された新しい疾患で、乳児期の筋緊張低下や便秘、重度の知的障害、反復性の呼吸器感染、難治性てんかん、進行性の痙性麻痺を特徴とする。てんかんは疾病負荷の高い症状で、合併するてんかんについての検討は重要である。今回、国内症例の特徴を検討する前に、これまでに報告された論文の知見をまとめるため、文献のレビューを行った。

てんかん発作は、50%程度の患者で認められ、発症年齢は平均6-7歳であった。多彩な発作が出現し、6-8割の患者では難治に経過することが特徴で、脱力発作による転倒に注意が必要である。治療戦略は限られるが、脳梁離断術は治療候補の一つと考えられた

A. 研究目的

MECP2重複症候群は、2005年に初めて報告された疾患で、Xq28に存在するMECP2遺伝子が重複することによって生じる疾患である。乳児期の筋緊張低下や便秘、重度の知的障害、反復性の呼吸器感染、難治性てんかん、進行性の痙性麻痺を呈する。これまでに230名を超える患者が報告されており、てんかんの合併率も、およそ50%とされている。

てんかんは、成人においても小児においても、主要な疾病負荷の1つであり、MECP2重複症候群のてんかんの実態調査に先立ち、文献からのレビューを行った。

B. 研究方法

MECP2重複症候群の症例報告、総説論文をまとめて、合併するてんかんについて検討する。

（倫理面への配慮）

症例報告など、過去の論文をまとめる研究であるため、倫理面での問題はないと考えられた。

C. 研究結果

2020年3月1日にPubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)にて、MECP2 duplication epilepsyを検索用語として検索をしたところ、36件がhitした。このうち、動物実験・細胞実験などを除いた症例報告で、実際に、MECP2重複症候群のてんかんに関するものは、10件であった¹⁻¹⁰⁾。

多数例をまとめた研究は2件あり^{6, 7)}、それぞれの症例数は86例の患者中59例、47例中の22例で、てんかんの合併率はそれぞれ59%、47%であった。発症年齢は、日齢1から35歳と幅広く、平均6-7歳であった。発作型は、全般強直間代発作、脱力発作、ミオクロニー発作、焦点意識減損発作、欠神発作（非定型欠神発

作）、遅発性スパズムなどがあり、脳波やてんかん発作の特徴からてんかん性脳症やレノックス・ガスト一症候群と診断される例も含まれた。他の研究で、遅発性スパズムが特徴とする研究もあった¹⁾。

バルプロ酸やレベチラセタムで改善する症例もあったが、60-80%の患者が難治に経過した。ケトン食療法や修正アトキンズ食を試みた症例もあったが、中程度の改善にとどまった。脳梁離断術の有効例や⁵⁾、迷走神経刺激術の有効例も報告されている¹⁾。

もともと知的障害は重度だが、知的退行は、50%程度に認め、特に難治てんかんの発症や進展とともに、知的退行が出現したとすることが90%以上(20/22)に認められ、てんかんのない症例で誘因なく退行した症例が20%(5/25)であったことと比較して、有意に高い確率となっていた。中には、てんかん発症後に知的退行が進んだことから精査を進めて、MECP2重複症候群と診断がついた症例もあった。

D. 考察

てんかんは、様々な神経症状の中でも健康管理上、大きな問題となりやすい症状である。MECP2重複症候群でも半数にてんかんが合併し、合併した場合は難治に経過することが多いことが判明した。発作型も、脱力発作の頻度が高かった。脱力発作は、突然前兆なく転倒する危険な発作であり、注意していても転倒・受傷を防ぐことが困難なため、管理上大きな問題となる。脳梁離断が有効であった報告が1例あり、難治例では検討する価値がある。

知的退行がてんかん発症を契機に進むことも特徴的であり、診断につながるキーワードの1つと考えられた。

E. 結論

MECP2重複症候群では、50%程度の患者で、6-7歳頃に

てんかんを発症することがある。多彩な発作が出現し、6-8割の患者では難治に経過することが特徴で、脱力発作による転倒に注意が必要である。治療戦略は限られるが、脳梁離断は治療候補の一つと考えられた。

参考文献

1. Caumes R, et al. Late onset epileptic spasms is frequent in MECP2 gene duplication: electroclinical features and long-term follow-up of 8 epilepsy patients. *Eur J Pediatr Neurol* 2014;18:475-81.
2. de Palma L, et al. Eating-induced epileptic spasms in a boy with MECP2 duplication syndrome: insights into pathogenesis of genetic epilepsies. *Epi Dis* 2012;14:414-7.
3. Echenne B, et al. Neurologic aspects of MECP2 gene duplication in male patients. *Pediatr Neurol* 2009;41:187-91.
4. Kanai S, et al. Successful corpus callosotomy for post-encephalopathic refractory epilepsy in a patient with MECP2 duplication syndrome. *Brain Dev* 2019;41:296-300.
5. Lotti F, et al. Electroencephalographic and epilepsy findings in mecp2 duplication syndrome. A family study. *Brain Dev* 2019;41:456-9.
6. Marafi D, et al. Spectrum and time course of epilepsy and the associated cognitive decline in MECP2 duplication syndrome. *Neurology* 2019;92:e108-e14.
7. Miguet M, et al. Further delineation of the MECP2 duplication syndrome phenotype in 59 French male patients, with a particular focus on morphological and neurological features. *J Med Genet* 2018;55:359-71.
8. Nascimento FA, et al. Deep brain stimulation for the management of seizures in MECP2 duplication syndrome. *Seizure* 2014;23:405-7.
9. Rajaprakash M, et al. Valproic acid as a monotherapy in drug-resistant methyl-CpG-binding protein 2 gene (MECP2) duplication-related epilepsy. *Epi Behav Case Rep* 2018;10:133-6.
10. Vignoli A, et al. Electroclinical pattern in MECP2 duplication syndrome: eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia* 2012;53:1146-55.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa

E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saito H, Matsuishi T, Goto Y I, Matsumoto, N. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. *J Med Genet* 56:396-407, 2019.

2. Itoh M, Dai H, Horike S I, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y I, Kato, Y. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain*,142:560-573, 2019.

2. 学会発表

1. AAN2019, the 71st American Academy of Neurology Annual Meeting: 19.05.09, Philadelphia, USA. Genetic, Biochemical and Clinical Characteristics Correlations in Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome in a Single Center Study. Shin NABATAME, Rie NAKAI, Ryoko Hayashi, Junpei TANIGAWA, Koji TOMINAGA, Kuriko KAGITANI-SHIMONO, Keiichi OZONO.
2. 第13回 香川小児てんかん懇話会 : 19.09.13, 香川. ケトン食療法の実際・薬物療法併用の工夫. 青天目 信
3. 第3回 TG学会 : 19.10.19, 東京. 長期間の高脂質食の継続が必要な GLUT1 欠損症の長期経過について. 青天目信
4. 第53回日本てんかん学会シンポジウム8「小児期発症のてんかん性脳症 up to date」: 19.10.31, 神戸. 先天性 GPI 欠損症. 青天目 信

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

GeneReviews:MECP2重複症候群の日本語訳

研究分担者 黒澤健司 神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長
研究協力者 熊木達郎 神奈川県立こども医療センター遺伝科

研究要旨

MECP2 重複症候群は、乳児期の筋緊張低下や精神運動発達の遅れによる重度知的障害、言語発達の乏しさ、進行性の痙縮、繰り返す呼吸器感染（～75%の患者で起こる）、痙攣発作（～50%）の症状を特徴とする。疾患情報がより広く共有されることを目的として、GeneReviews の MECP2 duplication syndrome の日本語訳を行い、GeneReviews Japan に「MECP2 重複症候群」として公表した。より広く医療に活用されることが期待される。

A. 研究目的

MECP2 重複症候群は、乳児期の筋緊張低下や精神運動発達の遅れによる重度知的障害、言語発達の乏しさ、進行性の痙縮、繰り返す呼吸器感染（～75%の患者で起こる）、痙攣発作（～50%）の症状を特徴とする。現在まで、国内では症例を中心とした報告がほとんどであり、遺伝学的診断や臨床での対応も含む包括的なレビューはない。海外では、700 疾患以上にわたって詳述する GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>) が知られている。国内ではこの GeneReviews のミラーサイトとして、日本語訳が GeneReviews Japan (<http://grj.umin.jp/>) として知られている。

今回、疾患情報がより広く共有されることを目的として、海外でも信頼がおかれている GeneReviews の中の” MECP2 duplication syndrome” の日本語訳を試みた。

B. 研究方法

日本語訳に当たっては、2014 年版の GeneReviews の ” MECP2 duplication syndrome” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1284/>) を参照した。用語の翻訳に当たっては、国内で知られている標準的な医学用語を用いた。出生前診断や着床前診断については、国内状況も念頭に置いた。遺伝学的検査については、保険制度が異なることも考慮に入れた。

（倫理面への配慮）

日本語訳において倫理的配慮はないものの、著作権については、GeneReviews Japan の「サイトの趣旨とご利用上の注意点について」に従った。

C. 研究結果

以下のような構成で日本語訳を GeneReviews Japan にアップロードし公表を行った。

疾患の特徴

MECP2 重複症候群は重度の神経発達障害であり、乳児期の筋緊張低下や精神運動発達の遅れによる重度の

知的障害、言語発達の乏しさ、進行性の痙縮、繰り返す呼吸器感染（～75%の患者で起こる）、痙攣発作（～50%）の症状を特徴とする。MECP2 重複症候群の浸透率は男児では 100%である。MECP2 の重複を持つ女児ではときどき関連のある症状を起こすことがあり、重複領域の不活化を阻害する X 染色体の異常を持っていることが多い。全身性の強直間代発作は頻度が高いが、脱力発作と欠伸発作が認められることがある。男児の患者の 3 分の 1 は歩行を獲得できない。約 50%の男児の患者は繰り返す感染や神経学的な退行により 25 歳までに死亡する。中核症状に加えて、罹患した男児では自閉症や、胃腸機能障害がしばしば認められる。家族間で症状の違いが認められることがあるが、家族内では重症度は一貫していることが多い。

診断・検査

全ての罹患男性患者ではMECP2の重複は0.3～4Mbか、それ以上が認められ、さまざまな検査により検出することができる。G 分染法で検出できる 8 Mb より大きな Xq28 重複 (MECP2 領域を含む) は罹患男性の 5%未満である。

臨床的マネジメント

病変に対する治療：筋緊張低下、摂食困難、感染、発達と言語の遅れ、痙縮や痙攣を定期的にマネジメントする。

二次的な合併症の予防：理学療法が関節可動域を保ち、拘縮の予防につながる。

検査：進行する痙縮や自閉傾向、発語の消失、痙攣発作や抗てんかん薬への反応、感染症、消化管症状を定期的にモニタリングする。

遺伝カウンセリング

MECP2 重複症候群は X 連鎖性遺伝である。罹患男児の非常に多くは MECP2 の重複を保因者の母親から遺伝している。しかし、de novo の症例も報告がある。患者の母親が MECP2 の重複をもっている場合、各妊娠で MECP2 の重複が受け継がれる確率は 50%である。MECP2 重複を受け継いだ男児は必ず発症する。女児のほとんどは無症状の保因者になる。MECP2 重複症候群が罹患患者で確定していれば、高リスクな妊娠での着床前や

出生前診断が可能である。

D. 考察

MECP2 症候群は、極めてまれな染色体ゲノムの微細重複症候群で、臨床症状の組み合わせのみでは、その診断確定は極めて困難である。マイクロアレイなど分子細胞遺伝学的解析が不可欠である。診断後の医療管理は、根本的治療は困難であるが、遺伝カウンセリングをはじめとして、疾患を理解した上での医療介入は不可欠である。その際に、幅広く記述されている GeneReviews の記載内容は、医療サイドや患者家族において有用な情報源となりえる。今後、改訂に合わせて再度の見直しも考慮する必要がある。

E. 結論

GeneReviews の MECP2 duplication syndrome の日本語訳を行い、GeneReviews Japan に「MECP2 重複症候群」として公表した。より広く医療に活用されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsurusaki Y, Kuroda Y, Yamanouchi Y, Kondo E, Ouchi K, Kimura Y, Enomoto Y, Aida N, Masuno M, Kurosawa K. Novel USP9X variants in two patients with X-linked intellectual disability. Hum Genome Var 2019;6:49. doi: 10.1038/s41439-019-0081-7. eCollection 2019.

2. Murakami H, Uehara T, Tsurusaki Y, Enomoto Y, Kuroda Y, Aida N, Kosaki K, Kurosawa K. Blended phenotype of AP4E1 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. Brain Dev 2020;S0387-7604(19)30716-8. doi: 10.1016/j.braindev.2019.12.008.

2. 学会発表

1. 村上博昭、榎本友美、西村直人、熊木達郎、鶴崎美徳、黒田友紀子、黒澤健司 NAA10のN 末端アセチルトランスフェラーゼドメインに変異を認めた2症例 日本人類遺伝学会第64回大会 2019. 11. 6-9 長崎
2. 熊木達郎、木村雄一、辻恵、榎本友美、鶴崎美徳、上原朋子、小崎健次郎、黒澤健司、後藤知英 GNB1 遺伝子変異患者で神経脆弱性が示唆された症例の検討 日本人類遺伝学会第64回大会 2019. 11. 6-9 長崎

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

なし