

Rothmund-Thomson 症候群の全国実態調査

研究分担者 金子 英雄 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部長

研究要旨: Rothmund-Thomson 症候群は、多形皮膚萎縮症、骨格の異常を特徴とする常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患である。本研究の目的は Rothmund-Thomson 症候群の本邦での患者数、臨床症状を明らかにし、以前作成された診断基準の検証を行い、普及させることで、患者の QOL の向上、生命予後の改善を図ることである。二次調査に回答のあった 8 例を解析した。記載のない 1 例除き、7 例に多型皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状認められた。骨症状は 3 例で認められた。骨肉腫で 2 例が死亡していた。発達遅滞は 4 例に認め、比較的頻度が高かった。RecQL4 遺伝子は 7 例に検索されていたが、異常があったのは 2 例のみであった。以上より、Rothmund-Thomson 症候群の臨床症状として、皮膚症状は診断に重要であり、若年での骨肉腫の発症は Rothmund-Thomson 症候群を考慮する必要があると考えられた。さらに、RecQL4 遺伝子異常の存在しない症例も多く、新規病因遺伝子の検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究の目的は、Rothmund-Thomson 症候群の患者数、臨床症状等を明らかにし、以前作成された診断基準を検討し修正後、普及させることにより、患者の QOL の向上、生命予後の改善を図ることである。本邦における実態を明らかにするため、二次アンケート調査を実施した。

B. 研究方法

一定規模以上の病院に調査用紙を送付し、アンケートを実施し、全国の病院からの患者情報、検体の収集を行った。一次調査に、確定例または疑い例ありと回答のあった 11 例に二次調査票を送付した。二次調査では Rothmund-Thomson 症候群の症例数、皮膚病変、骨病変、QOL 等についての質問した(別添資料)。

(倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては「ロスムンド・トムソン症候群の全国疫学調査」として国立病院機構長良医療センターの倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

11 例のうち 10 例から回答が得られた。2 例は該当

する疾患がないとのことであった。8 例について解析を行った。男性 5 人、女性 3 人。出生体重は記載のあった 7 例のうち 7 例が 2500g 以下の低出生体重児であった。8 例のうち 2 例が骨肉腫で死亡していた。記載のない 1 例除き、多型皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状認められた (図 1)。骨症状は 3 例で認められた (図 2)。眼症状は 2 例に認められた。狭頭症、発達遅滞が、それぞれ 4 例に認められた。RecQL4 遺伝子は 7 例に検索されていたが、異常があったのは 2 例のみであった。

図 1

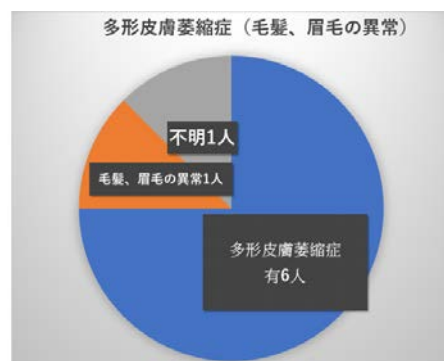


図 2



D. 考察

Rothmund-Thomson 症候群は、多形皮膚萎縮症、骨病変を特徴とするが、特異的な症状に乏しく診断が困難な症例が存在すると思われる。二次調査を通じて、本症候群の実態と診断基準の妥当性の検証を行うのが、本研究の目的である。今回の調査では、回答のあった全例に多形皮膚萎縮症を中心とする皮膚症状を認め、本症候群の中核をなす症状であることがわかった。一方、骨症状は約半数にしか認められず、補助的な症状と考えられる。ただし、海外の報告では、レントゲン検査を加えると骨所見が明らかになることが報告されている。本症例を疑った場合は全身骨のレントゲン検査を行った上での、骨所見の評価が必要と考えられる。狭頭症、発達遅滞が半数に認められ、診断の参考になると考えられる。

RecQL4 遺伝子異常を有していたのは 2 例のみであり、5 例は異常がなかった。RecQL4 遺伝子とその類縁疾患の病因遺伝子のパネル解析は、保険診療で可能になっている。今後、パネル遺伝子解析を普及させることで、再度、RecQL4 遺伝子の異常の有無を検証したい。

海外の報告では RecQL4 遺伝子異常の存在しない Rothmund-Thomson 症候群は報告されており、新たな病因遺伝子の探索も必要と考えられる。

E. 結論

Rothmund-Thomson 症候群の臨床症状として、皮膚症状は診断に重要である。若年での骨肉腫の発症は Rothmund-Thomson 症候群を考慮する必要があると考えられた。RecQL4 遺伝子異常の存在しない症例も多く、新規病因遺伝子の検討が必要である。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ando S, Funato M, Ohuchi K, Inagaki S, Sato A, Seki J, Kawase C, Saito T, Nishio H, Nakamura S, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H.
The Protective Effects of Levetiracetam on a Human iPSCs-Derived Spinal Muscular Atrophy Model.
Neurochem Res. 2019 Jul;44(7):1773-1779
- Kawamoto N, Kaneko H, Kawamoto M, Ohnishi H, Matsui E, Teramoto T, Kato Z, Fukao T, Ueno HM, Nakano T, Kondo N.
Oral immunotherapy with antigenicity-modified casein induces desensitization in cow's milk allergy.
Allergy. 2020 Jan;75(1):197-200.
- Ohmori H, Kada A, Nakamura M, Saito AM, Sanayama Y, Shinagawa T, Fujita H, Wakisaka A, Maruhashi K, Mizukami A, Takizawa N, Murata H, Inoue M, Kaneko H, Taniguchi H, Sano N, Tanuma N, Kumode M, Takechi T, Koretsune Y, Sumimoto R, Miyanomae T.
Deep Vein Thrombosis in Severe Motor and Intellectual Disabilities Patients and Its Treatment by Anticoagulants of Warfarin Versus Edoxaban.
Ann Vasc Dis. 2019 Sep 25;12(3):372-378.

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し