

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す
小児から成人の診断・診療体制の構築」
分担研究報告書

染色体微細構造異常症候群のヘルスケアトランジションに関する文献的基礎調査

研究分担者 竹内 千仙 東京慈恵会医科大学附属病院遺伝診療部・講師

研究要旨

目的：

染色体微細構造異常症候群の患者に対する包括的診療体制の構築のために、小児医療から成人医療への移行（ヘルスケアトランジション）は重要である。わが国における成人移行支援を検討するために、諸外国の状況における文献的基礎調査を行った。

方法：

文献データベースとして、Pubmed、CINAHL、Cochrane Library を用い、染色体微細構造異常症候群のヘルスケアトランジション、染色体疾患のヘルスケアトランジションをキーワードに検索を行った。

結果と考察：

いずれのデータベースにおいても、本研究班で対象とする染色体微細構造異常症候群のヘルスケアトランジションの報告はなかった。その他の染色体疾患のヘルスケアトランジションでは、Turner 症候群、Down 症候群、22q11.2 欠失症候群、Williams 症候群、Klinefelter 症候群、Prader-Willi 症候群などの報告があったが、患者の多くは不十分な移行を経験しており、ケアの質や移行介入の効果に関する研究はほとんど行われてないことが明らかとなった。ヘルスケアトランジションには様々な障壁があり、成人診療科で知的障害のある成人の診療が困難であること、人材と財源面での不足が世界で共通の課題であった。

結論：

我が国でも同様に、患者の多くは不十分な移行を経験している。今後、本研究班の対象となっている染色体微細構造異常症候群のヘルスケアトランジションについて、その具体的なプロセスを提唱したい。

A. 研究目的

小児期発症慢性疾患を有する患者において、小児から成人の医療への移行（ヘルスケアトランジション）が重要であることは世界的なコンセンサスとなっているが、希少疾患である染色体微細構造異常症候群におけるヘルスケアトランジションについて、具体的な方策が論じられることは殆どなかった。本研究班の研究事業である染色体微細構造異常症候群における包括的な診療・支援体制の構築のため、文献的基礎調査を行った。

B. 研究方法

検索データベースとして Pubmed、CINAHL、Cochrane Library を用い、2022 年 12 月 1 日～2022 年 12 月 14 日に検索を行った。言語と発表年での制限は設けなかった。まず検索語の設定のため、染色体疾患（chromosomal condition）、染色体異常（chromosome aberration）など複数の検索語にて探索的施行を行った。Pubmed 検索においては当該領域の MeSH 用語を確認し、検索語を設定した。さらに本研究の対象の各疾患においても検索を行い、それぞれの疾患でのヘルスケアトランジションの報告を確認した。

C. 研究結果

1) 検索語の設定

①小児から成人の医療への移行（ヘルスケアトランジション）

Pubmed の検索語では Health care transition は Patient Transfer [MeSH Terms]にまとめられ、転科および転院、患者の地域医療への移行を含む広い概念であったため、Health care transition の検索では求める結果が得られなかった。そのため MeSH シソーラスの階層構造を確認し、Continuity of Patient Care の下位概念である Transition to Adult Care を検索語として採用した。

②本研究の対象である染色体微細構造異常症候群について

疾患名および症候群名（Steroid sulfatase deficiency、Phelan-McDermid syndrome、WAGR syndrome、Cat-eye syndrome、TAR syndrome、Kleefstra syndrome、Potocki-Lupski syndrome、Potocki-Shaffer syndrome、RCAD syndrome、ATR-16 syndrome）は、そのまま検索語に設定した。前述の疾患・症候群以外の対象疾患については、当該染色体領域の欠失・重複をキーワードとして検索した（例：22q11 duplication）。この際、syndrome を付けると（例：22q11 duplication syndrome）得られる検索結果が少なくなったため、syndrome はつけずに検索した。

③染色体疾患

染色体異常に起因する疾患群を表す包括的用語は複数あり、なるべく広く抽出できるように、以下の検索式を用いた。**((chromosome aberrations) OR (chromosome abnormalities) OR (Chromosome disorders))**

2) 微細構造異常症候群におけるヘルスケアトランジション：検索結果

本研究の対象である染色体微細構造異常症候群についての検索では、ステロイドサルファターゼ欠損症が最も多く、Phelan-McDermid 症候群、WAGR syndrome、Cat-eye 症候群が続いた。染色体構造異常部位での検索では、22q11 duplication が最も多かった。それぞれの検索で得られた結果と、Transition to Adult Care の AND 検索を行ったが、得られた文献はいずれも 0 であり、染色体微細構造異常症候群におけるヘルスケアトランジシ

ョンに関する文献は、これまでに報告されていないことが明らかとなった。

3) 染色体疾患におけるヘルスケアトランジション：検索結果

染色体疾患におけるヘルスケアトランジションについて、37 の論文が抽出された。その中で最も多く検討されていた疾患は Turner 症候群で全体の約 35.4% を占めた。ついで Down 症候群（18.8%）、22q11.2 欠失症候群（6.3%）、Williams 症候群（4.2%）、Klinefelter 症候群（4.2%）、Prader-Willi 症候群（4.2%）であった。以下に、常染色体異常に起因する疾患のヘルスケアトランジションの主な論点を述べる。

①Down 症候群

Down 症候群のある若年成人には肥満、骨粗鬆症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、甲状腺機能障害、セリアック病、てんかん、聴覚障害、視覚障害、精神疾患などの合併が多く継続的な医療が必要で、ヘルスケアトランジションにおいては自律的な意思決定と、医療と社会面の包括的なゴール設定が重要であることが強調されている（Baumer N, et al. *Curr Opin Pediatr*. 2014）。しかしながら医療者と患者の保護者の双方が、ヘルスケアトランジションのすべてのプロセスに対して懸念があることが報告されている（Peters VJT et al. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2022）。さらに、患者家族の所得、加入する医療保険の種類、患者の性別や人種などがトランジションの障壁となっていることが報告され（Varshney K, et al. *Am J Med Genet A*. 2022）、多くの患者は十分なヘルスケアトランジションを受けられていないことが明らかとなった。

②22q11.2 欠失症候群

22q11.2 欠失症候群では、移行中のプロセス、および移行後のケアのいずれにおいても必要な医療・社会サービスが受けられておらず、特に成人後の精神疾患の合併への対応が最も大きな課題であり、介護者の負担となっていることが報告されている（Karas DJ, et al. *J Intellect Disabil Res*. 2014）。

③Williams 症候群

Williams 症候群では、高齢期で関節拘縮、2 型糖尿病、肥満、大腸憩室症、高血圧症を発症するリスクが高く、合併症管理や外科的介入

のための入院の必要性が高いが、知的障害のある成人を対象とした特別な医療制度が存在しないことから、成人診療科は知的障害のある患者の診療に消極的であることが指摘されている。さらに Williams 症候群のヘルスケアトランジションにおけるガイドラインは存在せず、公的な財政確保が困難であることも指摘されている (Van Lierde A, et al. Am J Med Genet A. 2013)。

D. 考察

染色体微細構造異常症候群におけるヘルスケアトランジションは、これまでに全く検討されていないことが明らかとなった。小児期発症慢性疾患である染色体疾患において、小児から成人のヘルスケアの移行が重要であることは世界的なコンセンサスとなっているにもかかわらず、多くの疾患では具体的なプロセスやケアに関するガイドラインが存在せず、患者の多くは不十分な移行を経験している。さらに、ケアの質や移行介入の効果に関する研究はほとんど行われてないことが明らかとなった。移行には様々な障壁があり、成人診療科で知的障害のある成人の診療が困難であること、人的・財政的リソースの不足などが、世界で共通の課題として挙げられている。円滑で効果的なヘルスケアトランジションのためには、患者・家族と医療者とのコミュニケーションと、移行後の成人診療科における信頼関係の再構築が非常に重要で、コミュニケーションツールの活用が望まれる。

E. 結論

我が国でも同様に、多くの患者は不十分な移行を経験しており、十分なケアを受けられていないことが推測される。今後、本研究で対象となっている疾患における円滑で効果的なヘルスケアトランジションの実現のために、疾患ごとの具体的なプロセスを提唱し、患者・医療者間のコミュニケーションを円滑にするための患者参画型ツールの開発を検討したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 竹内千仙. 【今考える、移行期医療】疾患モデルから考えよう これからの移行期医

療 Down 症候群 Down 症候群の移行支援 (成人医療から). 小児科診療 85(秋増刊) 220-223, 2022.

2. Suzuki H, Li S, Tokutomi T, Takeuchi C, Takahashi M, Yamada M, Okuno H, Miya F, Takenouchi T, Numabe H, Kosaki K, Ohshima T. De novo non-synonymous DPYSL2 (CRMP2) variants in two patients with intellectual disabilities and documentation of functional relevance through zebrafish rescue and cellular transfection experiments. Hum Mol Genet. 16;31(24):4173-4182, 2022.
3. 杉原進, 竹内千仙, 沼部博直, 山本俊至, 今井祐之. 日光過敏症から骨髄性プロトポルフィリン症と診断されたモザイク型 18q21.2-q22.1 欠失の 1 例. 脳と発達 54(5) 352-355, 2022.
4. Kanbara Y, Takeuchi C, Mochizuki Y, Osako M, Sasaki M, Miyake H. Medical needs of adults with Down syndrome in a regional medical and rehabilitation center in Japan. J Nippon Med Sch. Epub ahead of print. 2023.
5. Osako M, Yamaoka Y, Takeuchi C, Mochizuki Y, Fujiwara T. Health care transition for cerebral palsy with intellectual disabilities: A systematic review. Rev Neurol (Paris). S0035-3787(23)00820-2. 2023.
6. Osako M, Yamaoka Y, Takeuchi C, Fujiwara T, Mochizuki Y. Benefits and Challenges of Pediatric-to-Adult Health Care Transition in Childhood-Onset Neurologic Conditions. Neurol Clin Pract. e200130, 2023.

2. 学会発表

1. 竹内千仙, 大迫美穂, 望月葉子: 成人期ダウン症候群における中枢神経合併症. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022/05
2. 望月葉子, 大迫美穂, 竹内千仙: 小児期発症神経系疾患を有する患者の成人診療科移行後の長期経過. 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022/05
3. Osako M, Yamaoka Y, Takeuchi C, Fujiwara T, Mochizuki Y: Roles of primary care providers in caring for adults with childhood-onset neurological conditions. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, 2022/05
4. 竹内千仙. 重症心身障害児(者)の遺伝カウンセリング. 第64回日本小児神経学会学

術集会, 高崎, 2022/06

5. 大迫美穂, 山岡祐衣, 竹内千仙, 藤原 武男, 望月葉子: 小児期発症神経系疾患患者の成人期医療への移行-小児科医と脳神経内科医に対する調査-. 第40回日本神経治療学会学術集会, 福島, 2022/11
6. 大迫美穂, 山岡祐衣, 竹内千仙, 藤原 武男, 望月葉子: 小児期発症神経系疾患患者のサービス利用と介護者の実態. 第10回日本難病医療ネットワーク学会学術集会, 東京, 2022/11

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし