

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

診療の手引き（疾患特異的成長手帳）作成に関する研究

小崎 里華

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 遺伝診療科・診療部長

**研究要旨**

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療を適切に行うことが求められる。以前の本研究班で小児期については、診療の手引きや重症度分類などが策定された。しかし、非典型症例の診断及び適切な診療と支援、成人となった患者の医療者間連携や合併症の把握など、問題点も残る。本研究班では医師・患者家族に対して、診療の手引きを普及・啓発し、年齢に応じた症状と合併症の把握を行い、その問題点を抽出した。さらに、策定した診療の手引きの改定と、成人独自の合併症を把握する目的で53の先天異常症候群について分担研究者と協力して情報収集を行なった。

**A. 研究目的**

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。一部の疾患については海外では医療者向け情報が存在するが、各国の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難である。また、患者家族の個人ウェブサイトやブログ等では、個々の症例において重症度や合併症において、やや偏りのある記載が見られ、医学的にも誤解を招くことが懸念される。

また、小児疾患特有の、年齢依存性の症状の変化、すなわち、新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期において医療的管理が年齢とともに変化していく共通の特徴を有する。そのため、全ライフステージを網羅する、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

本研究班では各疾患について年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成し、小児遺伝学会で普及・啓発活動を行った。「疾患特異的成長手帳」の日常診療での活用について、患者家族・患者本人・医療従事者からのフィードバックへ繋げる。また、情報量が少ない成人の患者や遺伝学的に確定診断された非典型的な症状を呈する患者について臨床症状、自然歴、合併症、予後等に関する情報を収集し、全自然歴を一貫して把握する

研究・診療体制の構築をめざす。特に重篤な合併症の実態を把握し、現行の診断基準・重症度分類の改訂を実現することが目的である。

**B. 研究方法**

学会員である医師を中心に、実際の診療の場で「疾患特異的成長手帳」を使用した際の問題点を抽出、フィードバックしてもらい、内容の検討を行った。非典型的な症状を呈する症例については遺伝子解析を実施した。成人となった患者については他科の医師とも連携し、患者の情報を収集する。表現型を集積し、成人期特有の合併症について調査した。

(倫理面への配慮)

施設の倫理審査委員会で承認されている。

**C. 研究結果**

作成した疾患特異的成長手帳についてその存在が小児遺伝学会員に周知され、診療への活用が行われ、日常診療においても有用であることが示された。

非典型症例の遺伝学的解析については、本年度より保険収載された疾患も一部あり、遺伝子検査を実施した（保険・研究室）。遺伝子検査により確定診断のついた症例については、疾患ごとに表現型を抽出し、再整理し、類型化することとした。

成人患者における合併症については、分担研究者及び他科の医師や患者家族会とも協力し、少数ではあるが情報を集めることができた。疾患によっては小児期からの合併症のみならず、今まで気づけなかった成人期特有の合併症が問題となる可能性が示唆された。但し、稀少疾患で乳幼児期の致死などにより、ほとんど成人例が掌握できない疾患もある。

#### D. 考察

本研究班で作成された疾患特異的成長手帳を活用し、さらなる臨床情報の収集と未診断症例の解析を行った。疾患特異的手帳は、発行部数が限定されており、疾患によっては、増版またはPDF版での普及に広げていきたい。今後、専門診療領域だけでなく、一般小児科、プライマリー、療育センターなどでも活用が期待される。

非典型症例の遺伝学的解析については、本年度より保険収載された疾患もあり、遺伝子検査の実施がより簡便になり、検査の臨床的有用性も明らかになった。また、あらたに明らかになった成人期における合併症については、海外での成人症例の報告も散見されるようになり、発症頻度、民族差等を考慮しつつも比較検討できるであろう。

今後も継続した情報収集が必要であることが示唆された。

#### E. 結論

本研究班で作成された疾患特異的成育手帳を活用した。策定した診療の手引きの改定と、成人独自の合併症を把握するため情報収集を行なった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kosaki R, Kubota M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K. Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes. American journal of medical genetics Part A. 2020;182(7):1601-7.
- 2) Yamashita Y, Ogawa T, Ogaki K, Kamo H, Sukigara T, Kitahara E, Izawa N, Iwamuro H, Oyama G, Kamagata K, Hatano T, Umemura A, Kosaki R, Kubota M, Shimo Y, Hattori N. Neuroimaging evaluation and successful treatment by using directional deep brain stimulation and levodopa in a patient with GNAO1-associated movement disorder. J Neurol Sci. 2020;411:116710.

- 3) Suzuki-Muromoto S, Kosaki R, Kosaki K, Kubota M. Familial hemiplegic migraine with a PRRT2 mutation: Phenotypic variations and carbamazepine efficacy. Brain & development. 2020;42(3):293-7.
  - 4) Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, Kosaki R, Cardinale F, Ricci S, Domínguez-Garrido E, et al. Prevalence of Immunological Defects in a Cohort of 97 Rubinstein-Taybi Syndrome Patients. Journal of clinical immunology. 2020;40(6):851-60.
  - 5) Takahashi Y, Kubota M, Kosaki R, Kosaki K, Ishiguro A. A severe form of autosomal recessive spinocerebellar ataxia associated with novel PMPCA variants. Brain & development. 2021;43(3):464-9.
  - 6) Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T, et al. Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy. Journal of clinical immunology. 2021.
  - 7) 小崎里華. 先天性疾患染色体検査 検査値を読む 2020 内科. 2020;Vol.125((4)):p588.
  - 8) 小崎里華. 本人に伝える遺伝カウンセリング. 臨床遺伝専門医テキストシリーズ③. 2021;小児領域.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Kosaki R, Kosaki K. EP300 related Rubinstein-Taybi syndrome: Expanding the phenotype and genotype spectrum. American Society of Human Genetics. USA(web) 2020.06.05.
  - 2) 金子英雄, 竹本稔, 井原健二, 小崎里華, 茂木精一郎, 谷口晃, 松尾宗明, 越坂理也, 前澤善朗, 横手幸太郎. 本邦におけるロスムンド・トムソン症候群の実態調査. 第65回 日本人類遺伝学会. 国内(Online). 2020.11.18-21.
  - 3) 高橋揚子, 小崎里華, 石黒精, 久保田雅也. 新規 PMPCA 遺伝子変異を認め、重度の表現型を呈した常染色体劣性脊髄小脳変性症. 第62回 日本小児神経学会学術集会. 国内(Online). 2020.08.18-20.

4) 小崎里華, 深見真紀. 国立成育医療研究センター遺伝診療科を受診した性染色体異常症トリプル X の自然歴. 第 123 回日本小児科学会学術集会. 国内(Online). 2020.08.21.

5) 小崎里華, 深見真紀. 当科を受診した性染色体異常症トリプル X の自然歴の実態調査. 第 65 回 日本人類遺伝学会. 国内(Online). 2020.11.18-21.

6) 堀田純子, 馬場遥香, 小崎里華, 上原朋子, 小崎健次郎, 濱崎考史, 瀬戸俊之. Rubinstein-Taybi 症候群の特徴に乏しい EP300 に病的変異を同定した 1 例. 第 65 回 日本人類遺伝学会. 国内(Online) 2020.11.18-21.

**G. 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