

## ロスムンド・トムソン症候群の全国実態調査

研究分担者 金子 英雄 岐阜県総合医療センター 小児療育内科部長

**研究要旨:**ロスムンド・トムソン症候群は、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。本研究の目的はロスムンド・トムソン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。全国の小児科専門医研修施設、日本皮膚科学会認定研修施設に一次調査を送付し、回答のあった確定例・疑い例 8例を臨床的にロスムンド・トムソン症候群と考え二次調査を行った。記載のない1例除き、7例に多形皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状認めた。骨症状は3例で認めた。骨肉腫で2例が死亡していた。白内障は2例に認められた。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。重症度は、死亡から無症状まで幅広く分布していた。以上より、本邦におけるロスムンド・トムソン症候群の実態が明らかになった。RECQL4 遺伝子異常の存在しない症例も多く、新規病因遺伝子の探索並びに、診断基準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、ロスムンド・トムソン症候群の患者数、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

全国の小児科専門医研修施設、日本皮膚科学会認定研修施設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。一次調査時には、多形皮膚萎縮症の写真や橈骨欠損の写真を添付して、症例の収集を行った(図1)。一次調査に、確定例または疑い例ありと回答の得られた11例に二次調査を行った。二次調査はロスムンド・トムソン症候群の症例数、皮膚病変、骨病変、重症度等についての質問をした。

#### (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・岐阜県総合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(図2)。8例のうち2例が骨肉腫で死亡していた(図3)。記載のない1例除き、多形皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状認めた(図4)。皮膚症状の中には、多形皮膚萎縮症が6例と最多であった。骨症状は3例で認められた(図5)。橈骨形成異常が3例で認められた。歯牙形成異常が4例に認められた(図6)。眼症状は2例に認めた(図7)。発達遅滞が、4例に認められた(図8)。RECQL4 遺伝子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。modified Rankin Scale (mRS)による重症度の検討では、死亡例を除くと、スケール0の「まったく症候がない」からスケール3の「中等度の障害」まで、幅広く分布していた(図9)。

こんな患者さんはいませんか？

ロスムンド・トムソン症候群

・多形皮膚萎縮症（急性期：多くの皮疹は乳児期に顔面（頬部）からはじまり次第に四肢に広がる。慢性期：3歳くらいまでに、毛細血管拡張、色素沈着などの混在する多形皮膚萎縮症と呼ばれる皮膚症状を呈する）。ロスムンド・トムソン症候群の最も特徴的な症状。  
・小柄な体型  
・疎な毛髪、眉毛  
・骨格の異常（母指欠損、橈骨欠損、膝蓋骨欠損など）  
・骨肉腫



左上  
9か月男児 多形皮膚萎縮症急性期  
疎な毛髪、疎な眉毛  
右上  
3歳男児 多形皮膚萎縮症慢性期  
左  
2歳 母指欠損、橈骨欠損

American Journal of Medical Genetics 102:11-17 (2001)

図1 一次調査に添付した資料

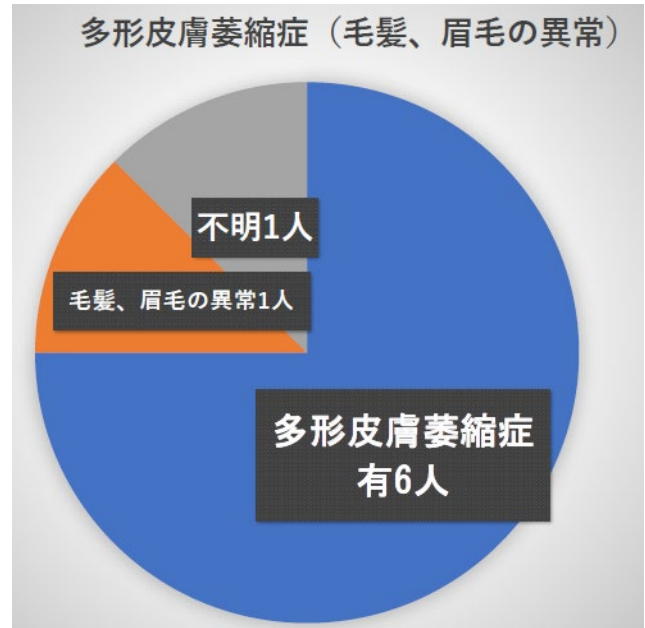


図4 皮膚症状の内訳

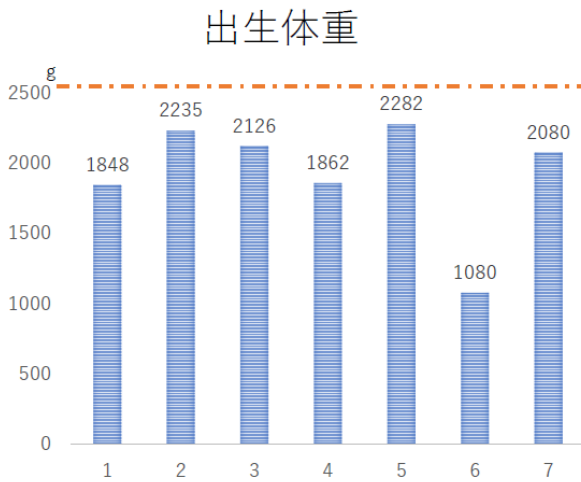


図2 出生時体重

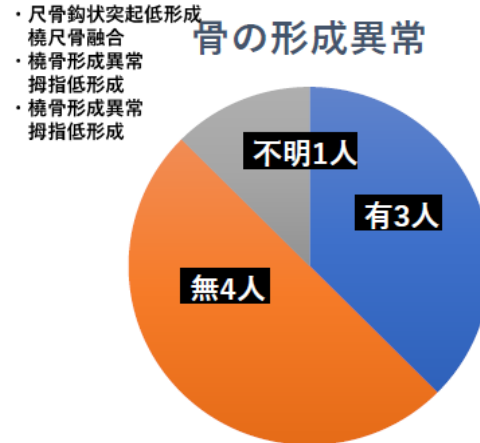


図5 骨症状の内訳

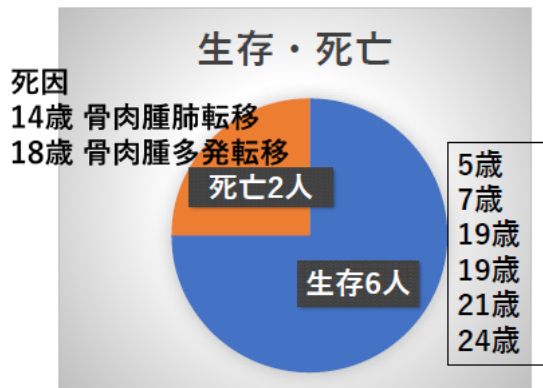


図3 生存・死亡者数

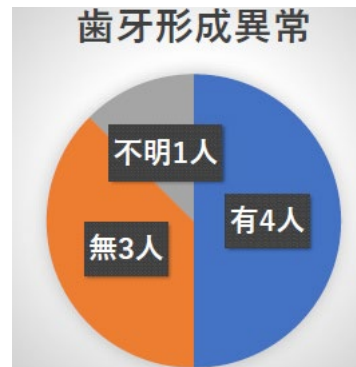


図6 歯牙形成異常の有無

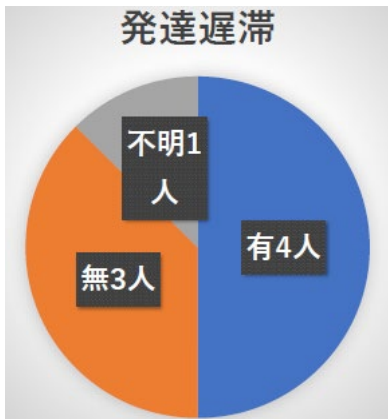


図7 発達遅滞の有無

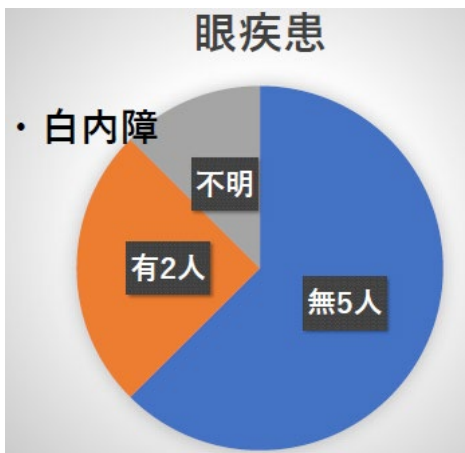


図8 眼症状の有無

重症度

重症度	modified Rankin Scale (mRS) 重症度	説明
1人	0	まったく回復がない
1人	1	日常生活に必要となる軽度の障害はないが、日常生活の制限が生じる
1人	2	軽度の障害 日常生活の制限が生じているが、自分の身の回りのことはこなすことができる
1人	3	中等度の障害 日常生活に制限を必要とするが、歩行は可能にできる
2人	4	重度の障害 日常生活に重大な制限が生じているが、歩行は可能である
2人	5	死亡

図9 modified Rankin Scale を用いた重症度

D. 考察

ロスムンド・トムソン症候群は、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。疑い症例には

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。今回の調査では、無症候から死亡まで、重症度は幅広く分布していることが明らかになった。

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、最近、保険診療で可能になった。今後、パネル遺伝子解析で変異が見つからなかった症例を次世代シーケンサーで解析し、新規病因遺伝子の探索も必要と考えられる。

現在、指定難病としてのロスムンド・トムソン症候群の診断基準は RECQL4 遺伝子の変異が必須となっている。今回の解析を踏まえて、多形皮膚萎縮症と骨病変の存在で臨床的にロスムンド・トムソン症候群と診断できるよう診断基準の変更も検討が必要と思われた。

E. 結論

ロスムンド・トムソン症候群の臨床症状として、皮膚症状、特に多形皮膚萎縮症は診断に重要である。RECQL4 遺伝子異常の存在しない症例も多く、今後、新規病因遺伝子の検討が必要である。また、臨床的にロスムンド・トムソン症候群と診断することが可能かの検討が必要と思われた。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T.

Digenic mutations in ALDH2 and ADH5 impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome. Sci Adv. 2020 Dec 18;6(51)

2. 金子英雄（日本小児感染免疫学会編）  
3.3 Bloom症候群  
小児感染免疫学 641-644 朝倉書店 2020。
3. 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
4. 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.
5. 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.
6. Ohuchi K, Funato M, Yoshino Y, Ando S, Inagaki S, Sato A, Kawase C, Seki J, Saito T, Nishio H, Nakamura S, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H.  
Notch Signaling Mediates Astrocyte Abnormality in Spinal Muscular Atrophy Model Systems.  
Sci Rep. 2019 Mar 6;9(1):3701
7. Ohuchi K, Funato M, Ando S, Inagaki S, Sato A, Kawase C, Seki J, Nakamura S, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H.  
Impairment of oligodendrocyte lineages in spinal muscular atrophy model systems.  
Neuroreport. 2019 Mar 20;30(5):350-357.
8. Kameyama T, Ohuchi K, Funato M, Ando S, Inagaki S, Sato A, Seki J, Kawase C, Tsuruma K, Nishino I, Nakamura S, Shimazawa M, Saito T, Takeda S, Kaneko H, Hara H.  
Efficacy of Prednisolone in Generated Myotubes Derived From Fibroblasts of Duchenne Muscular Dystrophy Patients.  
Front Pharmacol. 2018 Dec 3;9:1402
9. Takeuchi H, Inagaki S, Morozumi W, Nakano Y, Inoue Y, Kuse Y, Mizoguchi T, Nakamura S, Funato M, Kaneko H, Hara H, Shimazawa M.  
VGF nerve growth factor inducible is involved in retinal ganglion cells death induced by optic nerve crush.  
Sci Rep. 2018 Nov 6;8(1):16443
10. Ohuchi K, Ono Y, Joho M, Tsuruma K, Ogami S, Yamane S, Funato M, Kaneko H, Nakamura S, Hara H, Shimazawa M.  
A Docosaehaenoic Acid-Derived Pro-resolving Agent, Maresin 1, Protects Motor Neuron Cells Death.  
Neurochem Res. 2018 Jul;43(7):1413-1423.
11. Ueno HM, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, Kondo N, Nakano T.  
Hypoallergenic casein hydrolysate for peptide-based oral immunotherapy in cow's milk allergy.  
J Allergy Clin Immunol. 2018 Jul;142(1):330-333.

## 2. 学会発表

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

本邦におけるロスマンド・トムソン症候群の実態調査  
第65回日本人類遺伝学会 Web 開催  
2020年11月18日～12月2日

## 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