

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

バルデビードル症候群における診療ガイドラインの作成

研究分担者 氏名 室谷 浩二

所属・職位 神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科 部長

研究要旨

バルデビードル症候群 (Bardet-Biedl Syndrome: BBS) は、肥満、知的障害、網膜色素変性症、慢性腎障害、性腺機能低下症、多指症・合指症を特徴とする常染色体劣性疾患である。肝線維化による肝硬変の合併や、女性における卵巣内の高アンドロゲン血症に起因する月経異常が知られている。本邦ではローレンス・ムーン・ビードル症候群と呼ばれることが多いが、それは世界的には肥満のない別の疾患を指すとされる。通常は小児期に発症し診断されるが、時に成人になってから診断されることもある。本研究では、BBSの診断水準向上のためのガイドライン作成を行う。

A. 研究目的

バルデビードル症候群 (Bardet-Biedl Syndrome: BBS) における診療ガイドラインの作成

B. 研究方法

1. BBSの診療ガイドラインにおけるクリニカルクエスション (CQ) を設定する。CQに関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行い、推奨レベルの検討を実施し、ガイドラインを作成する。パブリックコメント・学会承認を経て診療ガイドラインの修正を行い、公表する。

C. 研究結果

1. BBSにおける診療ガイドラインの作成

診療ガイドラインにおける以下のCQを設定した。

CQ-1: 現行の臨床診断をメインとした診断基準の直しが必要か？

CQ-2: 責任遺伝子にどんなものがあるのか？遺伝子解析は必須か？

CQ-3: 発症頻度は？ 諸外国と違うのか？ 性別による違いがあるのか？

CQ-4: 多指症以外にどのような四肢/手足病変があるのか？

CQ-5: 網膜色素変性症以外にどのような眼病変があるのか？

CQ-6: 多嚢胞腎以外にどのような腎病変があるのか？

CQ-7: 対症療法以外に、特異的な治療法はあるのか？

<参考文献>

1. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999 Jun;36(6):437-46.

2. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl Syndrome—Now and in the Future. *Front Pediatr.* 2018 Feb 13; 6: 23.

D. 結論

1. BBSの診療ガイドラインの作成に向け、クリニカルクエスション (CQ) を設定した。今後、CQに関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行って、早期に診療ガイドラインを完成する方針である。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwano R, Toki M, Hanakawa J, Asakura Y, Adachi M, Tanaka Y, Muroya K. Quantification of serum thyroid hormones using tandem mass spectrometry in patients with Down syndrome. *Biomed Chromatogr* 36(1): e5249, 2022.

2. Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Muroya K, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Kosho T, Kagami M. A patient with Silver-Russell syndrome with multilocus imprinting disturbance, and Schimke immunosseous dysplasia unmasked by

- uniparental isodisomy of chromosome 2. *J Hum Genet* 66(11): 1121-1126, 2021.
3. Ushijima K, Ogawa Y, Terao M, Asakura Y, **Muroya K**, Hayashi M, Ishii T, Hasegawa T, Sekido R, Fukami M, Takada S, Narumi S. Identification of the first promoter-specific gain-of-function SOX9 missense variant (p.E50K) in a patient with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Am J Med Genet A* 185(4): 1067-1075, 2021.
 4. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högler W, **Muroya K**, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int* 108(5): 622-633, 2021.
 5. Adachi M, **Muroya K**, Hanakawa J, Asakura Y. Metreleptin worked in a diabetic woman with a history of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during infancy: further support for the concept of 'HSCT-associated lipodystrophy'. *Endocr J* 68(4): 399-407, 2021.
 6. Yoshino A, Kawamoto S, Abe T, Hidaka Y, **Muroya K**, Tokumoto T, Takeda T. A case of hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia syndrome with kidney failure and recurrent pancreatitis: Questions. *Pediatr Nephrol* 36(12): 4067-4069, 2021.
 7. Takizaki N, Tsurusaki Y, Katsumata K, Enomoto Y, Murakami H, **Muroya K**, Ishikawa H, Aida N, Nishimura G, Kurosawa K. Novel *CUL7* biallelic mutations alter the skeletal phenotype of 3M syndrome. *Hum Genome Var* 7: 1, eCollection 2020.
 8. Adachi M, Tajima T, **Muroya K**. Dietary potassium restriction attenuates urinary sodium wasting in the generalized form of pseudohypoadosteronism type 1. *CEN Case Rep* 9(2): 133-137, 2020.
 9. Iwahashi-Odano M, Nagasaki K, Fukami M, Nishioka J, Yatsuga S, Asakura Y, Adachi M, **Muroya K**, Hasegawa T, Narumi S. Congenital Hypothyroidism Due to Truncating PAX8 Mutations: A Case Series and Molecular Function Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 105(11): dgaa584, 2020.
 10. Mizutani A, Sabu Y, Naoi S, Ito S, Nakano S, Minowa K, Mizuochi T, Ito K, Abukawa D, Kaji S, Sasaki M, **Muroya K**, Azuma Y, Watanabe S, Oya Y, Inomata Y, Fukuda A, Kasahara M, Inui A, Takikawa H, Kusuhara H, Bessho K, Suzuki M, Togawa T, Hayashi H. Assessment of Adenosine Triphosphatase Phospholipid Transporting 8B1 (ATP8B1) Function in Patients With Cholestasis With ATP8B1 Deficiency by Using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages. *Hepatol Commun* 5(1): 52-62, 2020.
 11. Kawashima S, Yagi H, Hirano Y, Toki M, Izumi K, Dateki S, Namba N, Kamimaki T, **Muroya K**, Tanaka T, Fukami M, Kagami M; Japanese SHOX study group. Screening for imprinting disorders in 58 patients with clinically diagnosed idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 33(10): 1335-1339, 2020.
 12. Kinjo K, Nagasaki K, **Muroya K**, Suzuki E, Ishiwata K, Nakabayashi K, Hattori A, Nagao K, Nozawa RS, Obuse C, Miyado K, Ogata T, Fukami M, Miyado M. Rare variant of the epigenetic regulator SMCHD1 in a patient with pituitary hormone deficiency. *Sci Rep* 10(1): 10985, 2020.
 13. Miyoshi Y, Yorifuji T, Shimizu C, Nagasaki K, Kawai M, Ishiguro H, Okada S, Kanno J, Takubo N, **Muroya K**, Ito J, Horikawa R, Yokoya S, Ozono K. A nationwide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. *Clin Pediatr Endocrinol* 29(2): 55-62, 2020.
2. 学会発表
なし

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