

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

「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

国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部遺伝診療科 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定されているのが現状である。疾患によっては乳児期、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いくことから、年齢に応じた診療を適切に行うことが求められる。以前の研究班では、典型例の詳細な情報収集により、診療の手引きや重症度分類などが策定されたが、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っている。本研究班では医師・患者家族に対して、診療の手引きの普及・啓発を行い、その問題点を抽出することとした。また年齢に応じた症状と合併症の把握を行い、策定した診療の手引きの改定を行うため、成人独自の合併症を把握する目的で分担研究者と協力して情報収集を行なった。今年度は、分担研究者及び他科の医師だけでなく、患者家族会とも協力し、成人患者における合併症について情報を集めることができた。また、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。これにより様々な課題が抽出され、成人期特有の問題点も指摘することができた。このことは現在行われている移行期医療についても問題となることが予想され、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。

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、ウェブサイトやブログ等では、より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、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医療的管理が乳児期、幼児期、学童期、成人期と年齢とともに変化していく特徴を有する。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。医療機関のみでは、情報源が限られていることか

ら、より詳細な情報を収集するため、患者家族会にも参加をおこなう。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は臨床症状、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。コロナウイルス感染症の流行もあり、今年は患者会・家族会にオンライン参加し、当事者から小児期、成人期の情報収集を行った。

成人となった患者については、他科の医師とも併せて連携し、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。先天異常を疑う疾患で非典型症例の遺伝学的解析については、遺伝学的検査を実施した(保険収載・研究室)。遺伝学的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、Phenotype Ontology形式に従った臨床症状の体系的・網羅的データ集積およびデータベース機能の統合を実施した。その結果、疾患の幅の広がりやスペクトラムとして認識できることが示唆された。担当する先天異常症候群ルビンスタイン-ティビ症候群については、オンラインでの交流会に参加し、支援を実施し、より詳細な情報収集を行った。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。先天奇形症候群のうち、比較的頻度の高い疾患について実数調査に協力を行った。

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。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。その結果、疾患のスペクトラムの幅が広がる有用な所見に繋がった。疾患の自然歴・実態が明らかになることにより、今後、小児慢性疾患や指定難病の申請対象となりうる疾患の基礎データとなりうることが期待される。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。疾患によっては小児期からの合併症のみならず、成人期特有の合併症が問題となる可能性が示唆された。現在、本邦でも進められている移行期医療についても、この点が課題となることが懸念される。

以上のことから、来年度も全ライフステージを網羅する情報収集の継続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長手帳を活用した。策定した診療の手引きの利用と、遺伝学的解析による疾患スペクトラムの構築、成人独自の合併症を把握するため、より詳細な情報収集を行なった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy. *J Clin Immunol*. 2021;41(5):967-74.
2. Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki-Muromoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M. Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan. *Brain Dev*. 2021;43(8):873-8.
3. Maruwaka K, Nakajima Y, Yamada T, Tanaka T, Kosaki R, Inagaki H, Kosaki K, Kurahashi H. Two Japanese patients with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2. *Am J Med Genet A*. 2022.
4. Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T. Genome Analysis in Sick Neonates and Infants: High-yield Phenotypes and Contribution of Small Copy Number Variations. *J Pediatr*. 2022.
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 Dev*. 2021;43(3):464-9.
6. 小崎 里華. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版】染色体異常、先天異常 Rubinstein-Taybi 症候群. *小児内科*. 2021;53(増刊):242-4.
7. 小崎 里華. 【産婦人科診療に必要な遺伝カウンセリングの基本知識と実際】遺伝性疾患保因者診断に関する遺伝カウンセリング. *産婦人科の実際*. 2022;71(2):131-5
8. 小崎 里華. Rubinstein-Taybi 症候群、Coffin-Siris 症候群 特集 知っておくべき

周産期・新生児領域の遺伝学的検査を展望する, 周産期医学,52(5),2022

2. 学会発表

1. Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T, Genomic sequencing in critically ill newborn infants shows high diagnostic rate in neurometabolic phenotypes and positive impact on clinical management., American Society of Human Genetics, USA(web), 2021.10.18-22, 国際
2. 福井加奈, 甘利昭一郎, 余谷暢之, 小崎里華, 秦健一郎, 左合治彦, 難治性腹水を認めたムコ多糖症VII型の一例, 第124回日本小児科学会学術集会, 京都(オンライン), 2021.4.17, 国内
3. 小杉洋平, 塚本桂子, 岩崎由佳, 生田泰久, 上原陽治, 甘利昭一郎, 和田友香, 丸山秀彦, 余谷暢之, 中村知夫, 小崎里華, 阿部裕一, 諫山哲哉, 伊藤裕司, 網羅的遺伝子解析によりKLHL40遺伝子変異が判明し生後早期にネマリニンミオパチーの診断に至った1例, 第124回日本小児科学会学術集会, 京都(オンライン), 2021.4.17, 国内
4. 川井未知子, 早川格, 永井由紗, 佐々木亜希子, 室伏佑香, 大橋瑛梨, 小崎里華, 阿部裕一, 発達遅滞児の臨床症状と遺伝学的診断の検討, 第63回日本小児神経学会学術集会, 福岡(オンライン), 2021.5.28, 国内
5. 小西采良, 黒子由梨香, 代田惇朗, 横山美奈, 島袋林秀, 草川功, 荻原正明, 小崎里華, てんかん発症後に多彩な非てんかん発作を認めたMECP2遺伝子変異を有する男児例, 第63回日本小児神経学会学術集会, 福岡(オンライン), 2021.5.28, 国内
6. 齊藤亨, 岡村賢, 小崎里華, 若松一雅, 伊藤祥輔, 中島修, 山下英俊, 穂積豊, 鈴木民夫, 日本人の眼皮膚白皮症6型に認められたSLC24A5遺伝子変異が網膜色素上皮に及ぼす影響について, 第47回皮膚かたち研究学会学術大会, 福岡(オンライン), 2021.7.10, 国内
7. 鈴木寿人, 野崎昌俊, 吉橋博史, 今川和生, 梶大悟, 山田茉未子, 山口有, 森貞直哉, 江口麻優子, 大橋祥子, 二宮伸介, 瀬戸俊之, 徳富智明, 飛弾麻里子, 豊島勝昭, 近藤昌敏, 乾あやの, 黒澤健司, 小崎里華, 伊藤裕司, 岡本伸彦, 小崎健次郎, 武内俊樹, 重症新生児85名における遺伝学的解析: 構造変異の検出と精緻な新生児ゲノム医療の実現, 第66回日本人類遺伝学会, 横浜(オンライン), 2021.10.13-16, 国内
8. 鈴木民夫, 齊藤亨, 岡村賢, 小崎里華, 若松一雅, 伊藤祥輔, 中島修, 日本人の眼皮膚白皮症6型(OCA6): マウスモデルによるSLC24A5遺伝子の機能解析, 第66回日本人類遺伝学会, 横浜(オンライン), 2021.10.13-16, 国内
9. 齊藤亨, 岡村賢, 小崎里華, 若松一雅, 伊藤祥輔, 中島修, 山下英俊, 穂積豊, 鈴木民夫, 眼皮膚白皮症6型の日本人症例に認められたSLC24A5遺伝子変異が網膜色素上皮に及ぼす影響の検討, 色素細胞学会, 仙台(オンライン), 2021.10.23, 国内
10. Toru Saito, Ken Okamura, Rika Kosaki, Kazumasa Wakamatsu, Shosuke Ito, Osamu Nakajima, Hidetoshi Yamashita, Yutaka Hozumi, Tamio Suzuki, Impact of a SLC24A5 novel mutation identified in the first Japanese patient with oculocutaneous albinism 6 on retinal pigment epithelium, 第46回日本研究皮膚科学会, 京都(オンライン), 2021.12.4, 国内

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