

## 10年間隔で実施したロスムンド・トムソン症候群全国調査の比較

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。我々は2010年と2020年にロスムンド・トムソン症候群の全国調査を行った。今回、10年間隔で実施した全国調査の結果を比較した。2010年の調査では10症例、2020年には8症例の登録があった。皮膚所見はほとんどすべての症例に認められた。骨の所見はそれぞれ4名に認められた。2020年にはRECQL4遺伝子異常が2症例に認められた。RECQL4遺伝子の異常を有する症例は、多形皮膚萎縮症と骨所見を示し、ロスムンド・トムソン症候群の典型的な症状を有していた。臨床症状に加えRECQL4の遺伝子解析を行うことはロスムンド・トムソン症候群の正確な診断に重要であると考えられた。

### A. 研究目的

本研究の目的は、本邦でのロスムンド・トムソン症候群の患者数、臨床症状等を明らかにし、診断基準、ガイドラインを作成し、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2010年と2020年に2回のアンケート調査を実施した。10年間隔で実施された本邦での2回の全国調査の結果について比較した。

### B. 研究方法

一次調査票の回答があった施設へ二次調査を送付した。2010年と2020年の調査票の質問項目は同一ではないが、皮膚、骨所見等の臨床症状はどちらの調査にも含まれていた。2010年の調査では515の小児科専門医研修を行う病院の小児科、500の皮膚科専門医研修を行う病院の皮膚科、377のがんセンターの部門に一次調査票を送付した。2020年の調査では495の小児科専門医研修を行う病院の小児科、658の皮膚科専門医研修を行う病院の皮膚科の部門に一次調査票を送付した。がんセンターは2010年の回答率が低値なため2020年は送付しなかった（図）。

（倫理面への配慮）

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化した。

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

2010年の一次調査では小児科専門医研修を行う病院の小児科、皮膚科専門医研修を行う病院の皮膚科、がんセンターに送付後、それぞれ427、342、136施設から回答があった。2020年の一次調査では小児科専門医研修を行う病院の小児科、皮膚科専門医研修を行う病院の皮膚科に送付後、それぞれ370、317病院から回答があった。最終的に2010年は10症例、2020年は8症例の回答があった。2010年、2020年の調査で同一の患者が1人登録されたが、この症例は2020年に組み入れた。2つの調査で計17症例が登録された。

		Primary questionnaire	Reply (response rate)	Secondary questionnaire
2010 survey	The department of pediatrics at the pediatrician training hospitals	515 →	427 (83%) →	1
	The department of dermatology at the dermatologist training hospitals	500 →	342 (68%) →	8
	Hospitals with a cancer center	377 →	136 (36%) →	1
2020 survey	The department of pediatrics at the pediatrician training hospitals	495 →	370 (75%) →	6
	The department of dermatology at dermatologist training hospitals	658 →	317 (63%) →	2

図 2010年と2020年の全国調査のフローチャート。

表に2010年と2020年調査の臨床的特徴を示す。男女比、登録時の平均年齢に大きな差はなかった。骨肉腫による死亡が2010年の調査で1症例、2020年の調査で2例認められた。皮膚病変は記載のない1症例を除いてすべての症例に認められた。骨病変は2010年、2020年に4症例ずつ認められた。2020年はそのうち3症例が橈骨欠損であった。白内障は2010年、2020年に1症例ずつ認められた。知的障害は2010年、2020年に、それぞれ1症例、3症例認められた。RECQL4遺伝子の異常は2020年の調査で2症例に認められた。この2症例は、多形皮膚萎縮症と橈骨病変を有していた。

表 2010年と2020年調査の臨床的特徴

Table 1 Clinical features of RTS in 2010 and 2020 survey

	2010 survey (9 cases)	2020 survey (8 cases)
Male:female	7:2	5:3
Alive:dead	7:2	6:2
Present age of alive patients	15 yrs (1-37)	15 yrs (5-24)
Age at death (cause)	8 yrs (lung metastasis of osteosarcoma) 25 yrs (respiratory insufficiency)	14 yrs (lung metastasis of osteosarcoma) 18 yrs (multi-organ metastases of osteosarcoma)
Skin lesion	9 cases	7 cases
Bone lesion	4 cases	4 cases
Tooth dysplasia	0 case	4 cases
Osteosarcoma	1 case	2 cases
Eye lesion	1 case (cataract bilateral)	1 case (cataract), 1 case (amblyopia)
Intellectual disability	1 case	3 cases
RECQL4 analysis	3 cases (no mutations were detected)	7 cases (2 of 7 cases had mutations)

One case in 2020 survey did not answer most of questions.

#### D. 考察

我々は10年の間隔でロスムンド・トムソン症候群の全国調査を行い、結果を比較した。皮膚症状、特に多形皮膚萎縮症が診断に重要であった。骨肉腫は比較的多く認められた。現在の診断基準はRECQL4遺伝子変異をロスムンド・トムソン症候群の診断に必須としているが、今回の全国調査では皮膚症状、特に多形皮膚萎縮症、または骨病変などの臨床症状を有していれば、RECQL4遺伝子変異がなくても、症例として組み入れた。これは、本研究のlimitation であると考えられる。しかし、ロスムンド・トムソン症候群の40%にRECQL4遺伝子の変異が同定されないとの報告もあり、今後、他の病因遺伝子を明らかにすることが重要である。

#### E. 結論

10年の間隔でロスムンド・トムソン症候群の全国調査を実施し、結果を比較した。本邦では非常に

まれな疾患であり、皮膚病変(特に多形皮膚萎縮症)、骨病変が診断に重要であることが明らかになった。今後、RECQL4遺伝子異常を有する症例と有さない症例を分けて、集計していくことにより、治療や予後に関してさらに正確な情報を集積することが可能と考えられる。

#### F. 健康危惧情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kaneko H, Takemoto M, Murakami H, Ihara K, Kosaki R, Motegi S, Taniguchi A, Matsuo M, Yamazaki N, Nishigori C, Takita J, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K. Rothmund-Thomson syndrome investigated by two nationwide surveys in Japan

Pediatrics International in press

2) Okada Y, Funato M, Takeda S, Kaneko H. Duchenne muscular dystrophy diagnosis using the fibroblast-derived myotube cells

Pediatrics International in press

3) Funato M, Uehara T, Okada Y, Kaneko H, Kosaki K. Cohesinopathy presenting with microtia, facial palsy, and hearing loss caused by STAG1 pathogenic variant. Congenit Anom (Kyoto). 2021 Dec 16. doi: 10.1111/cga.12454.

4) Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H. Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures. Epilepsia Open. 2021 Nov 13. doi: 10.1002/epi4.12560.

5) Otsuka Y, Morita H, Kimura Y, Mori R, Miyazaki K, Shimokawa Y, Tatebayashi K, Funato M, Kaneko H. Threshold dose of cow's milk in sensitization to casein higher than those of casein and  $\beta$ -lactoglobulin in children with cow's milk allergy. Asian Pac J Allergy Immunol. 2021 Apr 18. doi: 10.12932/AP-220720-0927.

6) 金子英雄 ロスムンド・トムソン症候群 日本老年学会誌 58: 413-416, 2021

2. 学会発表

金子英雄

シンポジウム 早老症診療ならびに研究の進歩  
小児期に発症する RecQ ヘリカーゼ異常症（ブルーム症候群、ロスマンド・トムソン症候群）の本邦における実態調査 第 32 回日本老年学会総会・第 63 回日本老年医学会学術集会 2021 年 6 月 11 日  
名古屋 Web 開催

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