

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

研究分担者 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**

希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、その問題点を抽出することと、非典型患者での遺伝子診断・疾患スペクトラムの確立、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と成人独自の合併症を把握することが目的である。また、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い、患者・家族会との連携構築を継続した。さまざまな課題が抽出され、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**

希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、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、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遺伝子解析し、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**

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、皮膚の異常を共通症状とする先天異常症候群などを含めて、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。情報収集の方法として、患者・家族会参加による情報交流を通して得る。特に、希少かつ重篤な合併症の実態を把握し、データベースの統合、現行の診断基準・重症度分類の改訂へ還元・寄与する。

(倫理面への配慮)

施設内倫理委員会で承認されている。

## C. 研究結果

前年度にひきつづき、疾患特異的成長手帳を小児遺伝学会員や関連診療科の医師・医療スタッフに広報しており、日常診療への活用が行われている状況が確認できた。

先天異常症候群の非典型症例の遺伝学的解析については、遺伝子検査を実施し（保険収載・研究室）確定診断のついた症例については、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、遺伝子型—表現型において疾患スペクトラムとして認識す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-テイビ症候群については、オンラインでの交流会に参加し、成人患者・家族からの質疑応答をうけ、課題・問題点を抽出した。

成人患者における合併症については、希少疾患であるがゆえ、報告されていない合併症（ステロイド抵抗性ネフローゼ、もやもや病、悪性疾患）などの情報が収集された。また、海外での治験薬（ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬）については、根本的治療がない現状、患者・家族の関心は高かった。医療者側からは、近年の医療情報を含め、日常生活の支障となりうる医学的諸問題についてアドバイスし、患者・家族との信頼構築に努めた。

## 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、近年、多くの希少疾患が保険収載されたことにより、遺伝子検査の実施がより容易になった。検査前・後には、遺伝カウンセリング実施のもと、検査を実施し、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、今度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を期待される。

また、希少疾患は小児期からの合併症のみならず、疾患ごとに、成人期特有の合併症が問題となることが課題となった。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徐々に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。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。また、希少疾患であるがゆえ、報告されていないあらたな合併症などの情報が収集された。合併症と疾患特異性に

については、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。

また、本研究班活動において、患者家族会に積極的に継続して、参加することにより、家族会の運営が孤立することなく、独立して運営する形態にかわってきていることが実感された。また、近年、遺伝子検査の保険収載化により、一般施設から遺伝子検査へのアクセスが容易となり、当該疾患患者と研究班がリンクしていない事例が生じている、医療側は、希少疾患や難病等の家族会と、小規模・緩やかなネットワーク連携により、今後も正確な医療情報提供と情報収集が行える可能性が示唆された。今後も医療者はアドバイザーとして、医学研究・臨床試験における患者・市民参画（PPI: Patient and Public Involvement）への発展・取組みへも繋がっていききたい。

## 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情報収集を行なった。患者・家族会との連携構築を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hatakeyama S, Goto M, Yamamoto A, Ogura J, Watanabe N, Tsutsumi S, Yakuwa N, Yamane R, Nagase S, Takahashi K, Kosaki R, Murashima A, Yamaguchi H. The safety of pranlukast and montelukast during the first trimester of pregnancy: A prospective, two-centered cohort study in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022;62(4):161-8.
- 2) Higashiyama H, Ohsone Y, Takatani R, Futatani T, Kosaki R, Kagami M. Two infants with mild, atypical clinical features of Kagami-Ogata syndrome caused by epimutation. *Eur J Med Genet*. 2022;65(10):104580.
- 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;188(7):2246-50.
- 4) Saito T, Okamura K, Kosaki R, Wakamatsu K, Ito S, Nakajima O, Yamashita H, Hozumi Y, Suzuki T. Impact of a SLC24A5 variant on the retinal pigment epithelium of a Japanese patient with oculocutaneous albinism type 6. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2022;35(2):212-9.
- 5) Shiohama T, Fujii K, Kosaki R, Watanabe Y, Uchida T, Hagiwara S, Kinoshita K, Sugita K, Aoki Y, Shimojo N. Severe neuroglycopenic symptoms due to nonketotic hypoglycemia in children with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(12):3505-9.

- 6) 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;244:38-48 e1.
- 7) Urabe R, Abe Y, Kosaki R, Koshimizu E, Miyatake S, Matsumoto N, Kato M, Kubota M. A case of epilepsy of infancy with migrating focal seizures caused by mosaic SCN2A mutation. Epilepsy & Seizure. 2022;14(1):17-24.
- 8) Fukui K, Amari S, Yotani N, Kosaki R, Hata K, Kosuga M, Sago H, Isayama T, Ito Y. A Neonate with Mucopolysaccharidosis Type VII with Intractable Ascites. AJP Rep. 2023;13(1):e25-e8.
- 9) Murofushi Y, Hayakawa I, Kawai M, Abe Y, Kosaki R, Suzuki H, Takenouchi T, Kubota M. Oral Baclofen Therapy for Multifocal Spinal Myoclonus with TBC1D24 Variant. Mov Disord Clin Pract. 2023;10(4):719-21.
- 10) Yaga T, Iguchi A, Nakayama R, Kosaki R, Ishiguro A. Potocki-Shaffer syndrome revealed in a WAGR syndrome case with multiple exostoses. Pediatr Int. 2023;65(1):e15405.

## 2. 学会発表

- 1) 畠山史朗, 後藤美賀子, 山元彩可, 小倉次郎, 渡邊憲和, 堤誠司, 八鍬奈穂, 山根律子, 永瀬智, 高橋邦彦, 小崎里華, 村島温子, 山口浩明, 妊娠第 1 三半期使用におけるプラシルカストおよびモンテルカスト使用の安全性評価：二施設共同前向きコホート研究, 日本薬学会第 142 年会, Web 開催, 2022.3.25-28, 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