

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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

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。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

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、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・診療体制の構築につなげる。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、稀少な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

本研究期間を通じて、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・医療スタッフに積極的に広報し、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 ルビンシュタイン・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、稀少疾患であるがゆえ、報告されていない合併症などの情報が収集された。また、海外での治験薬については、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、多くの稀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、検査を実施した。疾患の自然歴・実態が明らかになることにより、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。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、稀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。現在、本邦でも進められている移行期医療についても、この点が課題である。

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、稀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) Kosaki R, Kubota M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K. Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes. *Am J Med Genet A*. 2020;182(7):1601-7.
- 2) Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, Romaniouk I, Lougaris V, Cortesi M, Morreale A, Kosaki R, Cardinale F, Ricci S, Dominguez-Garrido E, Montin D, Vincent M, Milani D, Biondi A, Gervasini C, Badolato R. Prevalence of Immunological Defects in a Cohort of 97 Rubinstein-Taybi Syndrome Patients. *J Clin Immunol*. 2020;40(6):851-60.
- 3) 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.
- 4) Kawashima S, Hattori A, Suzuki E, Matsubara K, Toki M, Kosaki R, Hasegawa Y, Nakabayashi K, Fukami M, Kagami M. Methylation status of genes escaping from X-chromosome inactivation in patients with X-chromosome rearrangements. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):134.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Higashiyama H, Ohson 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
- 1) Kosaki R, Kosaki K, EP300 related Rubinstein-Taybi syndrome: Expanding the phenotype and genotype spectrum., *American Society of Human Genetics, USA (Online)*, 2020.10.27-30, 国際
 - 2) 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 (Online)*, 2021.10.18-22, 国際
 - 3) 高橋揚子, 小崎里華, 石黒精, 久保田雅也, 新規 PMPCA 遺伝子変異を認め、重度の表現型を呈した常染色体劣性脊髄小脳変性症, 第 62 回 日本小児神経学会学術集会, Web 開催, 2020.08.18-20, 国内
 - 4) 小崎里華, 深見真紀, 国立成育医療研究センター遺伝診療科を受診した性染色体異常症トリプル X の自然歴, 第 123 回日本小児科学会学術集会, Web 開催, 2020.8.21, 国内
 - 5) 堀田純子, 馬場遥香, 小崎里華, 上原朋子, 小崎健次郎, 濱崎考史, 瀬戸俊之, Rubinstein-Taybi 症候群の特徴に乏しい EP300 に病的変異を同定した 1 例, 第 65 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2020.11.18-21, 国内
 - 6) 小崎里華, 深見真紀, 当科を受診した性染色体異常症トリプル X の自然歴の実態調査, 第 65 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2020.11.18-21, 国内
 - 7) 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, Web 開催, 2021.4.16, 国内
 - 8) 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, Web 開催, 2021.5.28, 国内
 - 9) 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, Web 開催, 2021.5.28, 国内
 - 10) 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, Web 開催, 2021.7.10, 国内

2. 学会発表

- 11) 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, Web 開催, 2021.12.3-5, 国内
- 12) 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, Web 開催, 2021.10.23-34, 国内
- 13) 海野沙織,佐々木愛子,和田誠司,小澤克典,杉林里佳,室本仁,西山 深雪,長谷川冬雪,左合治彦,福原康之,小須賀基通,小崎里華,奥山虎之, 当センターにおける絨毛検査 653 例の検討, 第 66 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2021.10.13-16, 国内
- 14) 小崎里華,柳久美子,内田佳子,津島智子,植松悟子,窪田満,要匡, 当センターにおける院外心肺停止症例に対する死因究明—網羅的ゲノム解析における遺伝カウンセリング, 第 66 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2021.10.13-16, 国内
- 15) 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, Web 開催, 2021.10.13-16, 国内

- 16) 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ナ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