

ロスムンド・トムソン症候群のリーフレット作成

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

研究協力者 大西 秀典 岐阜大学大学院医学系研究科

生殖・発達医学講座 小児科学分野教授

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潜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い本邦での特徴を報告した。本邦での患者数は2010年10症例、2020年8症例であった。ロスムンド・トムソン症候群は極めて稀な疾患であるためロスムンド・トムソン症候群の早期診断・早期治療介入を可能とするには、診療ガイドラインの策定が必要である。そこで、我々は全国調査による本邦の特徴を参考にした上でロスムンド・トムソン症候群の診療ガイドラインを作成した。作成した診療ガイドラインは日本小児遺伝学会の学会承認を得ることができた。さらに、医療関係者以外にロスムンド・トムソン症候群の理解を深めてもらうために、市民公開講座を開催し、患者会創設に繋げた。また、患者会と協力し疾患のリーフレットを作成した。これらの研究活動により、ロスムンド・トムソン症候群の認知度が高まり、適確な診断がなされ、多職種による定期的なフォローが早期から行われることにより患者のQOLの向上、生命予後の改善が期待される。

A. 研究目的

本研究の目的は、本邦でのロスムンド・トムソン症候群の実態を明らかにし、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。以前報告したように、本邦での患者数は2010年10症例、2020年8症例と非常に少なかった。

稀少な疾患であるゆえにロスムンド・トムソン症候群に早期診断・早期治療介入するには、診療ガイドラインの策定が必須である。我々は、全国調査による本邦の特徴を参考にした上でロスムンド・トムソン症候群の診療ガイドラインを作成した。さらに、医療関係者以外にロスムンド・トムソン症候群の理解を深めてもらうために、市民公開講座を開催した。その後、患者会創設に繋げることができた。

B. 研究方法

ガイドラインの作成

本邦での全国調査とPubMedで得られた文献情報をもとにして、クリニカルクエスチョン(CQ)を作成した。班会議での意見をもとに修正を加えた。修正

したものをガイドライン案として日本小児遺伝学会に学会承認の申請をした。

市民公開講座の開催

2022年11月25日(金)15時から16時
Zoomを用いたWeb形式で開催した。

リーフレット作成

患者会の保護者から、リーフレット作成の希望が出された。疾患の概要や日常的に気を付けていることをわかりやすく記載することとした。対象は患者の学校関係者、患者のケアを行う人が想定した。

(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。「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

診療ガイドライン作成

ロスムンド・トムソン症候群の検索式として下記を用いた。PubMed及び医中誌で2022年6月30日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる17件を参考文献とした。

1. “Rothmund-Thomson” AND “syndrome” 751 件
2. “RECQL4” AND “mutation” 208 件
3. “Baller-Gerold” AND “syndrome” 83 件
4. “RAPADILINO” AND “syndrome” 43 件
4. “Rothmund-Thomson 症候群” or “ロスムンド・トムソン症候群” 161 件

文献検索と本邦症例の検討から、3つのCQを設定した(表)。

表 ガイドラインで用いたCQ

CQ1	RTSの診断に多形皮膚萎縮症は有用か？
CQ2	RTSに合併した骨肉腫の治療に通常のプロトコルは有用か？
CQ3	RTSの皮膚癌発症予防に紫外線を避けることが推奨される？

また、診療ガイドラインに組み入れる診断指針を以前、日本小児遺伝学会に承認された診断指針から修正した(図1)。変更点の概要は以下である。

ロスムンド・トムソン症候群を type1 と type2 に分けて記載した。type1 は、多形皮膚萎縮症、若年性白内障を特徴とする。骨肉腫の合併は稀である。一方、type2 は、多形皮膚萎縮症、骨の変形を特徴とし、骨肉腫を高率に合併する。

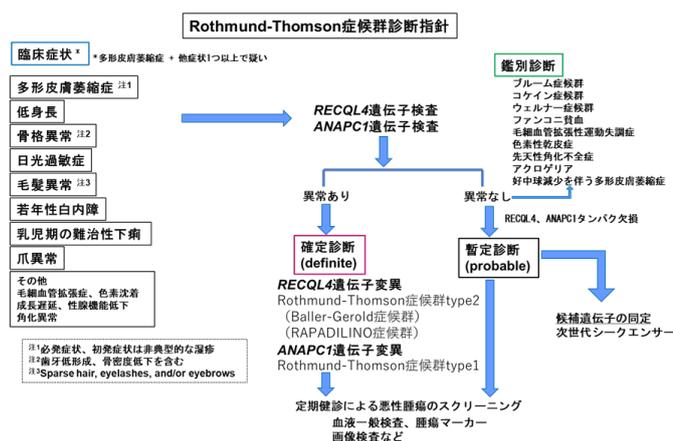


図1 ロスムンド・トムソン症候群診断指針

病因遺伝子は今後さらに新たな遺伝子が追加される可能性はあるが、現時点での知見として type1 ANAPC1、type2 RecQL4とした。

以上の内容を診療ガイドライン(案)として作成した。2022年度第1回研究班の会議に診療ガイド

ライン(案)を提出し、妥当性について議論した。班員からの修正のコメントを反映させた後、日本小児遺伝学会に、診療ガイドライン(案)の学会承認を依頼し申請した。日本小児遺伝学会での審議を経たのち、診療ガイドラインは学会承認を得ることができた(図2)。

日本小児遺伝学会審議結果通知書

令和5年1月29日

(申請者)
厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究
研究課題名：早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する
全国研究
課題番号：21FC1016
研究代表者：横手 幸太郎 殿



令和4年10月26日付けで申請のあった事項に係る審議結果を次のとおり通知します。

審議事項名	Minds 準拠の診断基準・診療ガイドライン 「ロスムンド・トムソン (Rothmund-Thomson) 症候群」 学会承認
審議結果	承認 【承認番号 2022-2】

図2 診療ガイドラインの日本小児遺伝学会による承認

市民公開講座の開催

市民公開講座を2022年11月25日 Web で開催した(図3)。参加者はロスムンド・トムソン症候群患者2名、バレー・ジェロルド症候群患者1名とその家族、主治医であった。市民公開講座の中で、日本ではロスムンド・トムソン症候群の患者会が存在していないこと、患者会活動の重要性を保護者に説明した。その後、参加者らにより患者会が創設された。市民公開講座の中で下記の質問、意見があった。

- ・皮膚の症状に対して保湿、UV ケアは具体的にどこまですればよいのか。
- ・学校でのUV遮蔽のシールについて、学校が対応してくれない場合がある。
- ・難聴があるがロスムンド・トムソン症候群には多いのか。

以上の質問事項に関して、患者間での情報交換を行うとともに、学校関係者に病気の簡単な説明書を作成し理解を得ることとした。



図3 市民公開講座の案内

リーフレットの作成

患者会の保護者から、リーフレット作成の希望が出された。疾患の概要として、骨と皮膚の病気であること、骨肉腫や皮膚がんが発症しやすいことを記載した（図4）。生活の中で気を付けていることとして、紫外線の対策をしていること、紫外線カットフィルムを貼るなどの環境設定を依頼する場合があることを記載した。本リーフレットは、ロスムンド・トムソン症候群 家族会ホームページ (<https://rts-family.wixsite.com/my-site>) に掲載され、希望者は自由に使用可能となっている。



図4 リーフレットの作成

D. 考察

ロスムンド・トムソン症候群のように希少疾患の診療ガイドラインを作成する際、CQ に対する根拠の確からしさのエビデンスが問題となる。3つのCQ に対して、既報の文献の情報から確かさはB~D としたが、今後の研究の進展により変更の可能性もある。

病因遺伝子は、type1 ANAPC1、type2 RecQL4 を記載したが、type1, 2ともにANAPC1、RecQL4 遺伝子が正常な家系が知られており、今後の研究の進展により病因遺伝子の追加の記載が必要となる可能性が考えられた。

市民公開講座の参加者は、多くはなかったが本邦で初の試みであり、参加者からは有意義であったとの評価であった。患者が日々の生活で直面する困りごとを研究者と患者が共有することができ、リーフレット作成に繋がった。今後も、患者会と連携し相互に情報を共有することで、患者の生活の質の向上

に寄与したい。

E. 結論

本邦での全国調査の結果を踏まえてロスムンド・トムソン症候群の診療ガイドラインを作成し、学会承認を得ることができた。さらに、医療関係者以外にロスムンド・トムソン症候群への理解を深めってもらうために、市民公開講座を開催した。その後の患者会創設に繋がった。患者会での意見をふまえて、リーフレットを作成した。これらの研究活動を通じて、患者のQOLの向上、生命予後の改善が期待される。

F. 健康危機情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaneko H, Kawase C, Seki J, Ikawa Y, Yachie A, Funato M.
Intellectual disability and abnormal cortical neuron phenotypes in patients with Bloom syndrome. *J Hum Genet.* 2023 May;68(5):321-327
- 2) Okada Y, Funato M, Takeda S, Kaneko H.
Duchenne muscular dystrophy diagnosis using fibroblast-derived myotube cells.
Pediatr Int. 2022 Jan;64(1):e15151. doi: 10.1111/ped.15151.
- 3) Kaneko H, Takemoto M, Murakami H, Ihara K, Kosaki R, Motegi SI, 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.
Pediatr Int. 2022 Jan;64(1):e15120. doi: 10.1111/ped.15120.
- 4) 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). 2022 62:82-83.
- 5) 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. 2022 7:85-97.

6) 金子英雄

Good症候群(免疫不全症を伴う胸腺腫)

別冊日本臨牀「血液症候群（第3版）II」2023年10月 pp309-314

7) 金子英雄

ブルーム (Bloom) 症候群

別冊日本臨牀「血液症候群（第3版）II」2023年10月pp304-308.

8) 金子英雄

ロスムンド・トムソン症候群 日本老年学会雑誌 2021 58:413-416

2. 学会発表

1) Hiroaki Murakami, Tatsuya Sakashita, Yumi Enomoto, Atsushi Imamura, Hideo Kaneko, and Kenji Kurosawa.

Nanopore long-read sequencing analysis of a three-way translocation t(9;17;20) in a patient with multiple congenital anomalies and developmental delay.

Human Genetics Asia 2023 (第68回 日本人類遺伝学会) 都市センターホテル(砂防会館 別館、全国都市会館、東京) Oct 11-14 2023

2) Hiroaki Murakami, Yumi Enomoto, Tatsuya Sakashita, Tatsuro Kumaki, Noriko Aida, Atsushi Imamura, Kenji Kurosawa, Hideo Kaneko.

Nanopore long-read sequencing analysis in patients with congenital malformations and balanced chromosomal abnormalities

ASHG annual meeting 2023 Walter E. Washington Convention Center (Washington DC) Nov. 1-5, 2023

3) 村上博昭、小林桜子、水野朋紀、湯澤壮太郎、阪下達哉、小林瑛美子、松波邦洋、桑原秀次、所訓子、松隈英治、今村淳、金子英雄：先天異常症候群の保険収載遺伝学的検査に対する当院の取り組み。日本小児科学会(第125回)(2022年4月15-17日 郡山市)

4) 村上博昭、熊木達郎、榎本友美、阪下達哉、寺澤厚志、今村淳、黒澤健司、金子英雄

STAG1を含むde novoの3q22.1q22.3欠失を有する、重度成長発達遅滞、多発奇形の男児例。

日本人類遺伝学会(第67回)(2022年12月14-17

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