

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

分担研究者 小崎 里華

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。本年度は、継続して先天異常症候群について、遺伝子-表現型解析や情報収集を行った。また、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作成された「疾患特異的成長手帳」を用いて、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

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作成した「疾患特異的成長手帳」を用いて、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、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

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-ティビ症候群については、本年度は現地開催の交流会に参加し、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。

D. 考察

我々が作成し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ものが期待される。

また、本研究班活動において、患者家族会に積極的に継続参加している。今年度は、Covid19ウイルス感染症拡大の状況を考慮して実施されていなかった現地開催が実施された。

成人患者・家族からは医学的合併症だけではなく、付随するに日常生活や社会生活の営みの上での課題が多い。その対処法や解決法を共有することにより、生活支援や家族の精神的負担軽減へ繋がる。オンラインではなく、対面での実施により、患者・家族間で直接交流することによって、入手・共有した情報量の多さに加え、家族間同志や医療者との信頼関係が再構築されたことを実感した。

一方で、他の数疾患では、家族会創立メンバー・家族の高齢化により、家族会の継続・存続が難しい状況が生じることがある。SNS等を通じて、同病の全く異なる団体が設立、複数グループの存在など種々の活動形態がとられている状況もある。

医療側は、稀少疾患や難病等の家族会と、公平に小規模・緩やかなネットワーク連携

が求められる。実態調査・情報収集するとともに、遺伝子診断・新薬開発など患者・家族への還元へ繋げていきたい。

E. 結論

疾患特異的成育手帳を活用した。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) 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 Intrac table Ascites. AJP Rep. 2023;13(1):e25-e8.
- 2) 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.

2. 学会発表

- 1) 矢賀勇志、井口晶裕、小崎里華、中山ロバート、石黒精. 外骨種を生じたWAGR症候群患者にマイクロアレイ検査を施行し、Potocki-Shaffer症候群の合併と診断した一例, 第126回日本小児科学会, 東京, 2023.4.14_16, 国内
- 2) 伊藤裕司、福井加奈、甘利昭一郎、諫山哲哉、余谷暢之、小崎里華、秦健一郎、左合治彦、小須賀基通. 重症胎児水腫の原因としてムコ多糖症がみつかった症例, 第59回日本周産期新生児医学会学術集会 ランチョンセミナー, 名古屋, 2023.7.9_11, 国内
- 3) 蘇哲民、津島智子、福原康之、宇佐美憲一、井口晶裕、坂口大俊、小崎里華、奥山虎之、小須賀基道. 造血幹細胞移植と脳室内酵素補充療法を併用し治療を行ったムコ多糖症II型10症例の検討, 第64回日本先天代謝異常学会, 大阪, 2023.10.5_7, 国内
- 4) 松山茉衣、肥沼悟郎、小崎里華, Silver Russel症候群と嚢胞性線維症を合併した日本人小児, 第55回日本小児呼吸器学会学術集会, 豊岡, 2023.10.7_8, 国内

- 5) Tomoe Ogawa , Yohei Kosugi, Toshihiro Matsui, Yasuto Suzuki, Ryoji Kobayashi, Maki Fukami, Masatoshi Tateni, Rika Kosaki, Masayo Kagami. Molecular Analysis in a Case with Beckwith-Wiedemann Syndrome, Placental Mesenchymal Dysplasia, and Hepatoblastoma, 第68回日本人類遺伝学会 , 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 6) Motomichi Kosuga, Tetsumin So, Satoko Tsushima, Yasuyuki Fukuhara, Rika Kosaki, Torayuki Okuyama, Haruhiko Sago. A case of pre-symptomatic testing and genetic counseling on infantile metachromatic leukodystrophy, 第68回日本人類遺伝学会, 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 7) Hayate Masubuchi, Kaori Hara, Rika Kosaki, Goro Koinuma, Kenjiro Kosaki, Maki Fukami, Masayo Kagami. A patient with cystic fibrosis revealed by maternal uniparental disomy of chromosome seven, 第68回日本人類遺伝学会, 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 8) 増渕颯、原香織、小崎里華、肥沼悟郎、小崎健次郎、深見真紀、鏡雅代. 7番染色体母親性ダイソミーにより顕在化したCystic fibrosisの1例, 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 埼玉, 2023.10.19_21, 国内
- 9) 小川朋恵、小杉洋平、松井俊大、鈴木靖人、小林良二、立野正敏、小崎里華、鏡雅代. 間葉性異形成胎盤に肝芽腫を合併したBeckwith-Wiedemann症候群女兒例の遺伝学的解析, 第56回日本小児内分泌学会学術集会 , 埼玉, 2023.10.19_21, 国内
- 10) 小崎里華、小須賀基道、要匡、中林一彦、松原圭子、深見真紀、左合治彦、松原洋一. 国立成育医療研究センター 遺伝診療センター設立 ～子と母とその家族に最良の遺伝医療の提供に向けて～, 第46回日本小児遺伝学会学術集会, 沖縄, 2023.12.8_9, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし