

ROHHAD症候群の診療ガイドライン・重症度分類の改定、疾患レジストリ作成

研究分担者 宇都宮 朱里

広島市立北部医療センター安佐市民病院 小児科部長

研究要旨

ROHHAD 症候群は超希少疾患であり、かつ臨床症状が顕在化・重症化するまで診断されておらず、一部症例では未診断のまま経過している現状にある。本研究では、本症候群患者会との連携を行い、疾患が疑われる患者症例を含め、診断バイオマーカーと考えられる自己抗体解析を併用し、潜在的な疑い症例を含めた患者群を含め早期診断を行い、患者同士・家族または医療従事者との最新の情報交換が可能な体制を構築する。また、本症候群の自然歴・臨床像は明らかとなっていない課題もあり、全国的な疫学調査を行い、今後これら調査結果を基盤とした疾患レジストリの構築を行い、将来的な診療ガイドライン・重症度分類を策定し、適切な治療管理対策を講じていく。

研究協力者：

小野泰輔 広島市立北部医療センター安佐市民病院小児科副部長

（倫理面への配慮）上記の抗体解析については、広島大学疫学研究『本態性高Na血症の発症に関与する脳室周囲器官に対する特異的抗体解析と発生機序の解明』（承認番号：E2012-0697）の研究分担者として承認済みであり、全国調査に関しては、所属施設の倫理承認済みである。

A. 研究目的

ROHHAD症候群患者会との連携を行い、診断マーカーである自己抗体解析を併用し、疑い症例を含めた患者群の早期診断を行い、患者同士・家族または医療従事者間で疾患に関する最新情報と継続的にコンタクトできる体制の構築を目的とする。

また、自然歴が不明であるため、全国的な疫学調査を実施し、疾病頻度や重症度、症状経過を明らかにすることで疾患の診療ガイドライン・重症度分類の策定を目的とする。

B. 研究方法

分担者らが構築したELISA法でのROHHAD 症候群関連自己抗体解析（抗ZSCAN 1抗体、抗Nax抗体）を伏見製薬所衛生検査センターにて受託開始するため、準備段階として、患者会や分担者までに相談依頼があった患者の主治医を通じて血清を収集し、解析を行なった。自然歴調査として全国小児科学会研修施設403施設を対象とした郵送アンケート方式での疫学調査を開始した。

C. 研究結果

抗体解析の結果として、9名中5名で抗体陽性を認めており、自己免疫的機序が関連するROHHAD症候群と考えられた。このうち、1症例は腫瘍合併による抗体価高値を認めており、免疫抑制治療も施行され現在も経過フォロー中である。全国調査は2024年3月末から開始し、2024年4月12日現在では177施設から返答が得られ、先行研究の診断例を含めて23名の患者が確認できた。

D. 考察

患者会ホームページから自己抗体解析依頼の症例が複数あったことから、本症候群は希少疾患ではあるが、全国的に潜在的な患者群が存在することが示唆された。一方、分担者らが開始した全国調査の一次調査結果から、同一施設でも専門性の違いにより

症例が認識されていない状況も推測されており、本症候群の診断基準の策定とさらなる疾患啓発が必要と考えられた。

E. 結論

患者会と連携し、新規例の5名で自己抗体解析による診断に至った。全国調査を開始しており、抗体検査を活用した適切な診断を行い本症候群の自然歴調査を進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura-Utsunomiya A, Yamaguchi K, Goshima N. Anti-ZSCAN1 Autoantibodies Are a Feasible Diagnostic Marker for ROHHAD Syndrome Not Associated with a Tumor. Int J Mol Sci. 2024;25(3).
- 2) Toca V, Nakamura-Utsunomiya A, Sonoda Y, Matsuoka W, Mizuguchi S, Muto Y, Hijioka T, Nogami M, Sasaoka D, Nagamatsu F, Oba U, Kawakubo N, Hamada H, Mushimoto Y, Chong PF, Kaku N, Koga Y, Sakai Y, Oda Y, Tajiri T, Ohga S. High-Titer Anti-ZSCAN1 Antibodies in a Toddler Clinically Diagnosed with Apparent Rapid-Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation Syndrome. Int J Mol Sci. 2024;25(5).

2. 学会発表

- 1) 島彦仁、田山耕太郎、中川智宏、三浦啓暢、川嶋明香、曾木千順、梅木郁美、鈴木大、上村美希、高山順、宇都宮朱里、菅野潤子、菊池敦生. 長期間の免疫グロブリン療法はROHHAD症候群の症状を改善する。第56回日本症に内分泌学会学術集会，埼玉，2023.10.19~21, 国内
- 2) トカンブラッド、中島佑、島本太郎、阿部希、虫本雄一、上田圭希、松岡若利、園田有里、水口壮一、チョンピンフィー、川久保尚徳、賀来典之、古賀友紀、酒井康生、宇都宮朱里、田尻達郎、大賀正一. 脳炎脳症と副腎腫瘍を認めたROHHAD症候群の女兒，第56回日本小児内分泌学会学術集会，埼玉，2023.10.19~21, 国内

- 3) 宇都宮朱里. 高ナトリウム血症の治療，第33回臨床内分泌 Update, 横浜，2023.11.3~4, 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