

ブルーム症候群の人とその家族が
ブルーム症候群の人とその家族のために
書いたハンドブック

ブルーム症候群の概要 (非公式)

第1版
2018年7月9日

免責事項

このハンドブックに記載されている医薬品、治療又は製品に関する情報は、ブルーム症候群の医学的な解説又は推奨と考えるしないでください。この情報に基づいて、常に主治医と相談して治療を進めてください。

はじめに

ブルーム症候群と診断された患者又は患者の家族や、これまでブルーム症候群について学んでこられた方など、皆さんは多くの疑問点を持っておられると思います。このハンドブックは患者家族との話し合いから作成されていて、ブルーム症候群を理解するため、あなたにとって必要なことと不必要なことを明確にするため、最新の状況を平易な言葉でまとめています。また、患者又はその家族の経験などに基づいた情報を記載しています。

このハンドブックは「生きていくための説明書」となるようにデザインされています。患者が生きていくため、ブルーム症候群協会のウェブサイト上の連絡フォームを通して、コメント、追加、個人的な情報及び修正をハンドブックの編集者に電子メールでお寄せください。

ブルーム症候群は稀な病気で、自分自身や愛する人のための最善の治療に関する情報を見つけようとするのは難題であり、病気を理解することは非常に困難です。このハンドブックがこの病気を理解することに役立てば幸いです。

上記の免責事項に記載されているように、本ハンドブックに書かれていることに基づいて何らかの行動を起こす前に、必ず主治医に相談してください。

目次

- 第1章 序文
- 第2章 成長
- 第3章 栄養摂取
- 第4章 皮膚
- 第5章 免疫系 / ワクチン
- 第6章 歯科領域
- 第7章 糖尿病及び内分泌系
- 第8章 生殖力
- 第9章 知能
- 第10章 がん
- 第11章 呼吸器 / 肺
- 第12章 眼 / 視力
- 第13章 聴力
- 第14章 社交 / 感情
- 第15章 環境要因
- 第16章 保因者
- 第17章 結論

添付

- A. ブルーム症候群登録
- B. オンライン情報
- C. 成長曲線
- D. 引用文献

1. 序文

ブルーム症候群とは

ブルーム症候群は下記の病態を特徴とする遺伝病である。

- 小柄な体型（出生前後） - 詳細は第 2 章及び第 3 章
- （しばしば）日光過敏性紅斑 - 詳細は第 6 章
- 免疫不全（免疫系が適切に機能せず、感染症や様々な病気を引き起こす） - 詳細は第 5 章
- 糖尿病や他の内分泌系疾患発症の高リスク - 詳細は第 7 章
- 発がんの高リスク - 詳細は第 10 章

ブルーム症候群の人は慢性的な病気を抱えながらも、健常者と同様に生産的な生活を送っていて、ほとんどの場合幸福であることを認識すべきです。このハンドブックの著者と読者の間にほとんど相違はなく、健康で、診断とその結果についてそれほど心配していません。健康なブルーム症候群の人は健康です。

ブルーム症候群の病因

ブルーム症候群は常染色体劣性遺伝病であり、患者はすべてブルーム遺伝子(*BLM*)の機能していない遺伝子コピーを 2 つ持っていることを意味しています。

遺伝子は親から子へと受け継がれます。大多数の症例において、ブルーム症候群の患者は、母親から変異遺伝子を 1 つ、父親から変異遺伝子を 1 つ受け継ぎ、両親ともにブルーム症候群の「保因者」でした。（他に、遥かにまれなケースではあるが、変異が子宮内で非常に早期に自然発生した可能性がある。）保因者はブルーム症候群の明らかな徴候を全く示さないため（詳細は第 12 章）、ブルーム症候群と診断された子供が生まれるまで保因者であることを知らないことが多い。

あなたやあなたのお子さんが変異した *BLM* 遺伝子を持っている場合、ブルーム症候群登録制度（付録 A）でその情報を共有してください。この登録では、既知の変異であるかどうか、あるいは、最初の保因者であるかどうかを伝えることができます。

ブルーム症候群の診断

ブルーム症候群は、臨床的に(観察可能な特徴を通して)又は臨床検査によって診断されます。歴史的には、低身長、顔面発疹の可能性やブルーム症候群と一致する他の特徴の臨床的観察を通して診断されます。最近では、診断は一般には臨床的観察を通して最初に疑われ、遺伝子検査を通して確定されます。

ブルーム症候群の 23andMe 試験を聞いたことがある。ブルーム症候群の診断を確定するために、私も子供も検査を受けることができますか

23andMe は消費者向け遺伝子検査会社で、ブルーム症候群に対して米国食品医薬品庁(FDA)が承認した検査を提供しています。しかし、この検査では、しばしば *BLMAsh* と呼ばれるアシュケナージ系ユダヤ人集団によくみられる既知の変異のみを検出することになります。もしあなたの変異がブルーム症候群を引き起こす可能性のある他の多くのものの 1 つである場合、23andMe 試験ではあなたの変異は明らかになりません。もしお子さんにブルーム症候群が疑われる場合や、どの変異があなたやお子さんのブルーム症候群の原因となったのか気になる場合は、ブルーム症候群の原因となる既知のすべての変異を検査する、より包括的な遺伝子検査を受けることについて、主治医と相談してください。

ブルーム症候群の発見者

ブルーム症候群は 1954 年にニューヨーク市の Dr. David Bloom によって発見され、そこで彼は低身長で顔に発疹のある 3 人の子供に気づきました。彼はこれが遺伝的症候群であることを示唆し、後に 1990 年代に *BLM* 遺伝子のマッピングを通して確認しました。

ブルーム症候群の患者数

ブルーム症候群の登録では 287 例の患者が登録されています。すべての症例が登録されているわけではなく、多くの国でこの病態が誤診断されている可能性があるため、他の症例が含まれている可能性が高い。遺伝子の塩基配列決定法が一般的になり、インターネットによって世界中の人々がより容易に接続できるようになるにつれて、今後数年でより多くの症例が登録されるようになる可能性が高い。

ブルーム症候群の予後

ブルーム症候群と診断された患者がオンラインで見つけた最初の一つは、患者の寿命の中央値が 27 歳であることです。これは、ブルーム症候群と診断されたばかりの子供の平均余命が 27 年であることを意味しているわけではありません。この数字は、1960 年代にさかのぼって登録されたすべての記録に基づいて

いて、がんのスクリーニングと治療の方法に関するわれわれの理解は、過去半世紀にわたってかなり進歩しています。登録によれば、少なくとも 1 人の患者が 60 歳まで生きており、これは稀なようです。他のブルーム症候群の患者たちは 50 歳代まで生きており、40 歳代まで生きる患者が増えています。

とはいえ、ブルーム症候群によって起こりうる合併症は数多くあり、身体のさまざまなシステムに影響を及ぼします。医師がブルーム症候群を理解していることを確認し、そうでない場合は、この文書を医師と共有し、掲載されている情報を参照してください。あなたの健康はこの情報提供に依存しているかもしれません。

ブルーム症候群の患者やその家族を支援するための組織

ブルーム症候群の患者とその家族のために、研究、支援、地域社会に焦点を当てたグループや組織がいくつかあります。

- ブルーム症候群登録（BSR）：
 - BSR は、ブルーム症候群の患者に関する情報の本部組織です。彼らの研究はブルーム症候群の研究を推進するのに役立ち、情報を提供することによって登録をサポートしているため大変重要です（ブルーム症候群はこのように稀な疾病であり、あらゆる症例が重要です）。
 - 参照：<http://weill.cornell.edu/bsr/>
 - BSR の現在の代表である Dr. Chris Cunniff に連絡してもよい：
cmc9039@med.cornell.edu
 - BSR については付録 A を参照
- ブルーム症候群協会（BSA）
 - BSA は、ブルーム症候群の患者のための国際的な家族支援および患者支援団体です。BSA の使命は、「メンバー間の相互協力を育み、互いに学び、支え合うこと」、「治療法を進歩させ、ブルーム症候群を治癒させるための研究資金を募ること」、また「この症候群と国際的ながん研究の重要性について一般の認識を高めること」です。
 - 参照：<http://www.bloomssyndromeassociation.org/>
- 米国ブルーム症候群財団（BSF-米国）：
 - BSF-米国は、2004 年に「ブルーム症候群の治療法の開発とその合併症、主に若年での発がんの予防の研究に資金を提供する」ことを目的に設立されました。
 - 参照：www.bloomssyndrome.org/
- 欧州ブルーム症候群財団（BSF-欧州）：
 - BSF-欧州も、主に欧州でブルーム症候群に関する研究に資金を提供しています。
 - 参照：<http://www.bloomssyndrome.eu/>
- Bloom's Connect:
 - Facebook を通じて大規模に運営されている Bloom's Connect は、ブルーム症候群の患

者とその家族が互いにつながる場です。

➤ 参照：<https://www.facebook.com/groups/130771598288/>

➤ 追加情報は下記にサイトを参照：

<https://sites.google.com/a/bloomsconnect.org/www/>

● ブルーム症候群ナノコース 2017 Facebook ページ：

➤ このページは、CC-TDI で開催された 2017 年ナノコースの中から作成され、患者登録のニュースや他の最新情報を共有できます。

➤ 参照：<https://www.facebook.com/groups/468812696835205/>

ブルーム症候群に関する 2 つの最新の科学論文があり、主治医と共有することが非常に有用です。本ハンドブックでは、これらの論文を重点的に参照しています。我々は、これらの論文の内容を繰り返さず、ブルーム症候群の患者やその家族の経験を補うと共に重要なポイントを分かりやすい言葉で要約しています。

題名：ブルーム症候群：臨床スペクトル、分子病因、及び発がん傾向

著者：Christopher Cunniff, Jennifer A. Bassetti, Nathan A. Ellis

書名：Molecular Syndromology 2017

題名：ブルーム症候群患者の管理 *

著者：Christopher Cunniff ら

* 会員はブルーム症候群協会（BSA）のウェブサイトから入手可能

他の組織や情報源

組織、ウェブサイト、情報源の一覧は、付録 B に掲載している。

他の情報

- ジェネティクスの理解に役立つ情報：<https://ghr.nlm.nih.gov/primer>
- ブルーム症候群の遺伝学的概観：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>

2. 成長

ブルーム症候群における成長への影響

小柄な体型はブルーム症候群の特徴の一つです。この成長遅延は出生前から始まり、ブルーム症候群の成人は身長が5フィート（1.5m）未満であることが多い。成長曲線は、1999年以降ブルーム症候群登録情報で系統的に研究されたり更新されたりしていませんが、そのデータによれば、典型的には、ブルーム症候群の男性は身長1.49m（4フィート、10インチ）まで成長し、女性は1.38m（4フィート、6インチ）まで成長します。

最近では、妊娠中の母親と乳児がモニタリングされ、小柄な体型がブルーム症候群として最初に疑われます。IUGR（子宮内発育遅延）や発育不全などの用語は、妊娠中も妊娠後も、ブルーム症候群の小児の両親によく知られています。これらは聞くには非常に辛い言葉ですが、ブルーム症候群の患者にとっては、一度この症候群と診断されると、あなたと主治医は成長遅延を認識することになります。

ブルーム症候群の患者はなぜ成長遅延するのか

現在、ブルーム症候群患者の体型が「正常な」サイズより小さくなる原因は不明です。仮説として、下記の1つまたはそれ以上のいずれかによるものであると考えられています：

- 細胞増殖が遅くなるのは、BLM蛋白質が欠損している細胞ではDNA複製に時間がかかるから。
- 内分泌系が影響を受けている（参照：第7章）。
- BLM蛋白質の欠損によって引き起こされる多くの細胞死。

小柄な体型の原因を解明するにはさらなる研究が必要です。そのため、ブルーム症候群登録情報で患者の記録を最新のものにしておくことが重要です。

ブルーム症候群の患者の身長や体重などの比較

診断前に、親の多くは乳幼児に十分な食事を与えていないか、還流やその他の条件が子供の栄養不良の原因となっているのではないかと心配することがあります。診断後も、いまだに多くの親や医師はどのくらい小さいのかを知ることに苦労しています。

1990 年代のブルーム症候群登録情報のデータを分析したところ、ブルーム症候群患者の成長速度は一般集団とは異なることが分かりました（Keller 1999）。このハンドブックの著者らは、このデータを用いてブルーム症候群患者の成長グラフを作成しており、このハンドブックの付録 C に掲載されています。私たちの希望は、このグラフがあなた自身と主治医がお子さんの成長を他の患者と比較のため使用されることです。

ブルーム症候群の子供の両親は、床の上の赤ちゃんの吐瀉物から失われたカロリーを推定しようとしています。このハンドブックの多くの著者は、お子さんの成長が遅いのは、お子さんが食べられないことが原因ではなく、ブルーム症候群が原因であると述べています。吐瀉物にストレスを感じることは、何も助けになりません。お子さんにできる最善のことは、ブルーム症候群について、また合併症を発症したお子さんの治療について、あなたとお子さんの主治医が情報を共有することです。

栄養チューブからの栄養補給は成長を促進するか？

ブルーム症候群の患者登録において、栄養補給（NG チューブ又は G チューブによる）を受けたブルーム症候群の小児では、身長ではなく脂肪の増加がみられたと報告されています。子供を栄養チューブで栄養補給した家族の中には、子供が食べ物を経口摂取することを拒否し、嘔吐が増えたため、摂取量を増加させなかったと報告しています。

3. 栄養

子供が小さいと思えるとき、栄養補給が適切かどうか知ることはできますか

第2章で述べたように、ブルーム症候群の子供の標準を知ることは困難であり、脂肪がない（または少ない）ことが、栄養不足のようにみえることがあります。ブルーム症候群の若い患者は皮下脂肪がほとんどなく、栄養失調の一因となっています。偏食者とは異なった要求をする遺伝性疾患の子供や成人を管理した栄養士の役割は有用です。はじめに、付録Cの成長グラフ上で子供の成長を追跡していき、子供の成長曲線が類似しているかどうかを認めることです。

それ以外にも、お子さんに高カロリー、低栄養価の食品を食べさせようとする誘惑があるかもしれませんが、ブルーム症候群では糖尿病がよくみられることを覚えておくことが重要です。また、幅広い健康的なオプションを提供し、お子さんを自分のペースで成長させたほうがよいでしょう。お子さんが数オンスを得ることを期待して余分なカロリーを強制するよりも、お子さんが食品と健康的な関係を築くことが重要になるかもしれません。

貧血はブルーム症候群では一般的ですか

ブルーム症候群の患者の数人が貧血であると報告されています。我々の知る限りでは、患者登録情報や他の研究者が、有病率や原因を調査していることはありません。貧血やその他の欠乏症の有無を調べるために血液検査を受け、欠乏症を補うために適切なビタミン剤を服用することは有用です。

ブルーム症候群の私の赤ちゃん/子供は、哺乳又は食事後に重度の逆流と嘔吐があります。 どうすべきですか

逆流（しばしば胃食道逆流症またはGERDと呼ばれる）は、乳児および幼児におけるブルーム症候群の一般的な症状です。消化器専門医と相談すると、投薬を勧められることもあります。しかしながら、多くの家族は、一般的な薬物療法は役に立たない、または軽度しか役に立たないと指摘しています。少量の頻回の食事は、大量の食事よりも優れているようであり、赤ちゃんや子供を少し傾斜して寝かせると役立つことがあります。

殆どの子供は2～3歳までに逆流が生じますが、吐き気や膨満感などの消化管症状の一部は成人期ま

でも続きます。

第4章：皮膚

ブルーム症候群の患者によくみられる顔面の発疹について

ブルーム医師がブルーム症候群と結論付けた最初の特徴の一つは、顔面の発疹であり、鼻と頬を横切る蝶の形でした。この発疹は、皮膚が紫外線に反応したためであると思われます（紫外線の多くは日光によるものですが、ハロゲンランプや電球によるものもあります）。

顔面の発疹と表現されていますが、頸部、肩、手、顎にも現れ、口唇の水疱形成を引き起こすことがあります。それも、必ずしも蝶型ではありません。

この発疹の原因は正確にはわかっていませんし、体の一部にだけ現れる理由もわかっていません。発疹は発熱によって悪化するようですが、その関連性は確立されていません。。

ブルーム症候群の患者はだれでも顔面に発疹が現れますか

ブルーム症候群の患者全員に発疹がみれるとは思えませんが、患者やその家族から、また文献でも報告されています（付録 D：参考文献を参照）。ブルーム症候群を発症する特定の遺伝子変異と顔面皮疹の間に関係があるかどうかは不明です。

ブルーム症候群の患者の発疹は継続しますか

顔面の発疹は3歳未満の小児に多くみられると報告されていますが、発疹は後年までみられなかったという報告もあります。ブルーム症候群の子供の親のほとんどは、日焼け止めを使用することに注意を払って、子供は日焼け止めを塗り直し、年をとるにつれて帽子を着用するようになります。そのため、発疹が時間とともに改善するのか、あるいは日焼け止めの効果のために見られないのかは、不明です。とはいえ、ほとんどの患者は、加齢とともに頻度も重症度も低下すると言っています。

顔面皮疹の治療法

ほとんどの場合、発疹や水疱に痛みはありませんが、かゆみを伴うことがあり、感染しない限り治療する必要はありません。重度の発疹に対しては、一部の皮膚科医はコルチゾンクリームや市販の酸化亜鉛を処

方していますが、ほとんどの人がこれらは効果がないと報告しています。ステロイドクリームを処方する皮膚科医もいるかもしれませんが、ステロイドを長期間使用すると、免疫系が弱くなるため合併症を起こす可能性があります。

発疹が感染症を引き起こした場合は、抗生物質による治療のため医師の診察を受けるべきです。

顔面発疹の予防

常に、顔や手など露出した体の部分に、高 SPF の日焼け止めを使用してください。野球帽などの帽子を着用することで、直射日光への曝露を最小限に抑えることもできます。紫外線の多い時間帯（午前 10 時～午後 2 時）は、直射日光にあたらないようにしてください。

子供が就学している場合は、学校と協力して日中に 1～2 回、日焼け止めが子供に再塗布されていることを確認してください。

ブルーム症候群に関連するその他の皮膚疾患

ブルーム症候群の患者では、「カフェオレ斑」として知られる生まれつきの斑点がよくみられ、周囲の皮膚よりも濃い部分や薄い部分もみられます。これらは単独では問題を引き起こすことは知られていませんが、一部の患者にとっては美容上の問題となる場合もあります。

第 5 章 免疫系とワクチン

ブルーム症候群における免疫系への影響

ブルーム症候群の患者では、たとえ他に病気の徴候がなくても、軽度から中等度の免疫不全症がよくみられます。特に小児では、耳の感染症、胃の不調、風邪、肺の感染症が頻繁に起こり、特に若年期に多いことが報告されています。ブルーム症候群の子供の中には、他の子供よりこれらの病気の頻度が少ない場合もあります。お子さんが感染症にかかっている可能性があると考えられる場合は、適切な診断と治療を行うために、小児科医に相談することが重要です。お子さんの診察を受ける必要があるかどうかかわからない場合は、医師に電話し、お子さんの症状がこれまでと同様になるまで指示に従ってください。

BLM 蛋白質がどのようにして免疫系に影響を及ぼすのかよく分かっていません。おそらく、(1) ブルーム症候群患者のリンパ球（免疫系の一部である白血球）が増殖しない、(2) 免疫細胞が、ある種類と他の種類の間で変化しようとするため、「クラススイッチ」に欠陥ができる、という仮説があります。

自分または子供の免疫系が低下しているかは、どのようにしてわかりますか

現在のガイドライン（保健管理の論文参照）では、免疫不全の徴候がある場合は免疫グロブリン（抗体）量の検査のみを推奨しています。あなたやお子さんの免疫グロブリン値を知っておくことには、将来何かが発症した場合にベースライン（基準値）として役立つかも知れません。

免疫グロブリンの臨床検査では、IgG、IgA、IgM の 3 つの主要な免疫グロブリンを測定します。ブルーム症候群で最も多く報告されているのは、IgG 特に IgG2 が低値になることです。

もし自分や子供の免疫グロブリン値が低ければ、どのようなことができますか

お子さんが完全に健康にみえても、ブルーム症候群の患者はしばしば免疫力が低下しています。これは、感染が急速に進行することを意味します。

IgG/IgM 値が非常に低い場合、主治医はお子さんの年齢が上がるにつれて免疫グロブリン（IVIG）療法を勧めることがあります。患者によっては、免疫グロブリン療法が気分を良くし、感染症と闘うのに非常に役立つと報告されている一方で、免疫グロブリン療法の効果が弱い患者もいます。免疫グロブリン投与前に抗ヒスタミン薬を服用することで、免疫グロブリン投与による刺激がある程度改善されています。

小児期のワクチン接種について

お子さんが免疫不全である場合、小児期のワクチン接種スケジュールを守ることは極めて重要です。ある種の小児期の予防接種で抗体が産生しなかった、すなわち、効果がなかったと報告した患者がいることに留意することが重要です。お子さんの主治医は予防接種によって抗体価が上がらない場合は、追加免疫としてワクチンの再接種を勧めることがあります。

また、予防接種を受けていない子供からお子さんを遠ざけた方がよいでしょう。ブルーム症候群の子供が麻疹やおたふくかぜにかかったという報告はありませんが、予防接種を受ける人が少なくなることが懸念されています。百日せきは米国で増加傾向にあり、ブルーム症候群の患者は肺感染症のリスクが高いことが懸念されています。

がんと闘う免疫系の活用

腫瘍免疫学は、今日、がんの世界で最も注目されている研究分野の一つであり、ある種の治療への応用が増えています。ブルーム症候群では免疫系がどのように影響を受けているか不明のため、新しい免疫療法（チェックポイント阻害剤や CATR-T 療法など）が有効かどうかは十分に分かっていません。化学療法や放射線療法よりも毒性がはるかに低いということを考えると、これらの治療法に期待しています。

これらの治療法についてがん専門医に尋ね、もしそのうちの一つの治療法を受けた場合、他の人たちがあなたの経験から学ぶことができるように、ブルーム症候群登録情報に報告してください。

第 6 章 歯科領域

ブルーム症候群の患者は歯科疾患にかかりやすいか

一部の歯には天然エナメル質被覆が少なく、むし歯になりやすいという報告もあります。また、歯が弱くなって歯が割れやすくなるという報告もあります。

その原因が何であるのか、若年でよくみられる逆流とのつながりがあるのか、またブルーム症候群の一つの症状なのかはわかっていません。

歯と口を守る方法

早期及び定期的な歯科検査が重要です。また、ブルーム症候群の人は一般集団よりもはるかにがんにかかりやすいということを、歯科医師が理解していることも重要です。

ブルーム症候群保健管理の論文に記載されているように、6 か月ごとの定期的な歯科検診と清掃を行ってください。また、お子さんの乳歯や永久歯にシーラントを埋めることについて、歯科医師と話し合っておくよいでしょう。

ブルーム症候群の患者における口腔がんの症例が報告されています。通常、歯科医は成人患者に対して頭頸部の診察や口腔がんのスクリーニングを行います。

歯科医師が歯の X 線撮影をする場合、どうすべきか

まず、歯科医がブルーム症候群と放射線に関連するリスクを理解していることを確認しましょう。(もし歯科医が理解していると思わない場合は、歯科医を変えるのをためらわないでください)

殆どの歯科医は、放射線被曝の ALARA (As Low as Reasonably Achievable) 原則に従います。これは、患者を評価し、診断を下すために、歯科医が可能な限り少量の X 線を撮影することです。ブルーム症候群の患者は一般集団より口が小さいため、平均的な患者よりも X 線撮影が少ないと予想されます。(歯の X 線フィルム数は、ブルーム症候群の患者で 2 枚、他の場合は 4 枚)。

甲状腺は放射線を吸収するために頭頸部領域で最も X 線に感受性が高い組織であるため、頸部領域

へのX線曝露に対しては鉛エプロンで遮蔽されなければなりません。

X線は、ブルーム症候群の患者の歯科治療のために使用されてきました。歯列矯正器を装着している人もいれば、他の目的でX線検査が必要になった人もいます。

CBCT (Cone Beam Computed Tomography) スキャナは、歯科において利用頻度が高い新しい検査方法です。日常的なCBCTスキャンの使用は、電離放射線レベルが高いため議論の余地があります。ブルーム症候群患者の日常の診察にCBCTスキャンを使用することは避けるべきです。特別の理由または診断（すなわち、インプラントの外科的留置）のためにCBCTを実施する必要がある場合、歯科医は可能な限り最小の照射範囲で使用するべきです。更に、より新しいCBCTの中には超低線量モードを有するものもあります。(Planmeca スキャナはこの技術を利用している)。出来る限りブルーム症候群の患者にはこのモードを利用すべきです。

他の診断法が利用できるかどうか、歯科医と話し合ってください。

第 7 章 糖尿病及び内分泌系

ブルーム症候群の患者は糖尿病の素因があるか

糖尿病は、一般集団よりもブルーム症候群患者でより多くみられ、一般集団よりも早い年齢で発症します。小児では 4 歳で診断されていますが、平均すると 26 歳前後に現れます。

内分泌の疾病をどのように監視すべきか

ブルーム症候群健康管理ガイドラインは、空腹時血糖と脂質について 10 歳から毎年検査することを推奨しています。お子さんが 10 歳以前に何らかの症状を呈した場合は、早急に内分泌専門医を受診することについて主治医に相談してください。

疲労、便秘、冷感、体重増加など甲状腺機能低下症の症状がある場合は、甲状腺機能の検査について担当の医師に相談してください。

医者から「前糖尿病」と言われたことがあります、その意味は何ですか

前糖尿病症は「警告サイン」とみなすことができます。これは血糖値が正常な範囲より高い場合ですが、糖尿病とみなすには十分ではありません。治療について主治医相談してください。

ブルーム症候群患者の成長ホルモン療法について

ブルーム症候群の患者への成長ホルモン療法の報告例はわずかです。文献（Reyes 2013、Brock 1991、及び Stahnke 1992）に報告された症例では、小児 5 例中 4 例ががんを発症し、B 細胞性非ホジキンリンパ腫が最も多かったと報告されています。これらのがんが成長ホルモン治療に関係していたのか、それとも他の原因で発生したのかは不明です。

ブルーム症候群の小児が成長ホルモン療法を受けていて、がんの発生が全くないと思われる報告もありますが、未発表です。成長ホルモン治療を受けた小児は、成長が促進したことを示しています。

登録情報をまとめた Gene Reviews によると、ブルーム症候群の小児への成長ホルモン投与で、殆どの場合成長速度や成人身長が増加はみられないが、一部の患者では直線的成長の改善がみられています。成長ホルモンの使用は腫瘍が発生するリスクが増加するため、慎重に行われています。

ブルーム症候群保健管理の論文では、成長ホルモンで治療された場合は、大きな注意を払うべきであり、がんの監視が最も重要であると報告されています。具体的には、成長ホルモン療法中は成長反応、血清 IGF1、IGFBP3 濃度をモニタリングすべきであり、反応が認められない場合は治療を中止すべきであると記載されています。

ブルーム症候群患者の思春期の遅れについて

ホルモン性の思春期の遅れがある患者では、骨の成長が数年遅れますが、結果として初期の成長曲線から予想されたものと比較して身長が増加すると言われています。

また、一部の人は、成長の自然な経過を変化させるため、医学的に（ホルモンの）介入することは非倫理的であると感じていることにも注意することが重要です。

これらの質問は明らかに複雑であり、医療専門家（内分泌医、がん専門医、おそらく心理学者や精神科医）との綿密な相談のもとに行われるべきであるが、最終的には、各人および家族が、どのような経過をとるかについて、慎重に自身の決定を下さなければならない。

他の情報

1. ブルーム症候群協会の消化器系（新陳代謝を含む）のページ
<http://www.bloomssyndromeassociation.org/?page=thedigestivesystem>
2. ブルーム症候群に関する GeneReviews の論文：
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>

第 8 章 生殖力

ブルーム症候群の患者は子供を持つことができますか

ブルーム症候群の女性は子供をもっていますが、妊娠が困難になることがあり、多くの場合、一般集団よりもはるかに早く更年期になります。

ブルーム症候群の男性の生殖能についてはあまり明らかではありません。あまり研究されていませんが、男性患者の大部分は無精子症（精液中に生存可能な精子がない）であり、または重度の精子減少症（精子数が少ない）でした。興味深いことに、チュニジアの症例に関する最近の論文は、ブルーム症候群の男性が父親になったことを示しているようです(付録 D: 参考文献を参照)。この分野ではより多くの研究が必要である。

受胎能力の問題について誰と相談すべきか

不妊治療専門医への紹介については、かかりつけ医とよく相談してください。ブルーム症候群に関する情報を医師と共有し、選択肢について話し合ってください。道は厳しいですが、不可能ではないかもしれません。

第9章 知能

ブルーム症候群患者の知的障害や学習障害のリスク

ブルーム症候群の患者の知的障害や学習障害については、十分な情報がありません。ブルーム症候群の小児では学習障害や注意欠陥多動性障害（ADHD）が、罹患していない小児よりも多くみられるという報告があります。未熟児では ADHD やそれに関連した症状がより一般的であることが知られているため、ブルーム症候群との関連性を明確にすることは困難です。患者登録情報では過去に登録者が正常な知能であると報告されており、登録者の中にはより高いレベルの教育を受けている患者もいます。

ブルーム症候群の患者やその家族の中には、失読症などの学習困難を経験している人がいます。あなたやお子さんの場合、地元の学区の関係者と相談しましょう。米国では、あなたが学習障害の有無を求めた場合、お子さんを評価することが法律で義務付けられており、学習障害であることが判明した場合は、あなたと協力して個別教育計画（IEP）を作成します。

他の情報

米国教育省個別教育プログラムの手引き:

<https://www2.ed.gov/parents/needs/speced/iepguide/index.html>

第 10 章 がん

なぜブルーム症候群の患者はがんのリスクが高いのか

がん細胞は止まることなく分裂し、周囲の組織に広がってがんが発生します。がんは私たちの細胞の成長や分裂を制御する遺伝子の変異によって引き起こされます。細胞が分裂するたびに、DNA は複製されます。この工程は誤りやすく、変異を引き起こします。また、タバコや放射線照射などの外部の曝露に応じて、変異が蓄積されていきます（環境への曝露の詳細については第 15 章を参照）。BLM 蛋白質はこのエラーを修復するのに役立っているため、BLM 蛋白質が欠損しているブルーム症候群の患者では、修復できなかった変異を持つことにより、がんが発生しやすくなります。

がんの発症リスク

患者登録情報では、ブルーム症候群患者の少なくとも 33.4%は 25 歳までにがんを発症し、80.9%は 40 歳までにがんを発症します。

2018 年現在、患者登録情報はがんの種類別の発症頻度を調べるために、徹底的な分析を行っています。この間に患者登録情報に報告された症例一覧表が、健康管理ガイドラインに掲載されています。

ブルーム症候群にけるがん転移の可能性

これは現在のところ不明で、さらなる研究が必要です。いずれにせよ、殆どのがんでは、より早期の検出と治療がより良い結果に繋がっています。推奨される健康管理指針に従って、転移の兆候がみられた場合は、出来るだけ早く担当医に相談することをお勧めします。

がんと診断された場合、誰に連絡を取るべきか(医師に連絡を取ってもらうべきか)

ブルーム症候群患者のがん治療に関する世界の専門家

患者登録情報は、あなたのがん専門医がブルーム症候群の患者さんのがん治療を行った他のがん専門医と連絡を取れるようにすることができます。一部のがん専門医は、ブルーム症候群の何人かの患者のがんを治療しています。

地域社会として、私たちのがんに関する情報や、治療に使われた計画書を共有することが重要です。この情報センターとなる患者登録情報から情報を共有し、他の患者達の治療に役立ててください。

ブルーム症候群の患者で発生するがんの種類

ブルーム症候群の患者では、様々な種類のがんが発生することがあります。白血病（特に急性骨髄性白血病）とリンパ腫（特に非ホジキンリンパ腫）はよくみられるがんです。大腸がん、乳がん、皮膚がん、ウィルムス腫瘍も一般集団より多くみられます。

がんの検査について

健康管理ガイドラインの論文では、以下の検査を推奨しています：

がんの種類	推奨されるスクリーニング及び予防
白血病	● 蒼白、異常出血、点状出血、疲労、意図しない体重減少など白血病の症状の自覚
リンパ腫	● リンパ節腫大、原因不明の発熱、寝汗、疲労、意図しない体重減少などの症状の自覚 ● 1～2 年毎の全身 MRI 走査、12～13 歳で開始
大腸がん	● 10～12 歳で開始し、6 ヶ月毎の内視鏡検査及び糞免疫化学検査
乳がん	● 18 歳から毎年の乳房 MRI 検査
皮膚がん	● 日光への過剰曝露を減らす ● 露出皮膚を覆う ● SPF30 のサンスクリーンを使用し、1 日 2 回、屋外であれば 2～3 時間毎に塗布
ウィルムス腫瘍	● 血尿や無痛性の腹部腫瘍などの症状の自覚 ● 診断時から 8 歳までの 3 ヶ月毎の腹部超音波検査

がんが発症したら、別の治療が必要になるでしょうか

もちろん、あなたのがん専門医はブルーム症候群を理解し、化学療法や放射線療法を受けた場合に二次発がんのリスクが高いことを理解することが重要です。

化学療法を適応すべきです。患者の忍容性は通常の投与量の 50%又はそれ以下です。電離放射線又はアルキル化剤は、さらなる障害の可能性があるので推奨されません。

これまでに使用されてきた、多くのがん治療計画書をまとめたいと考えています。その間に、あなたががんとして診断され、自分の経験についてもっと学ぶために、がんに打ち勝った人たちと連絡が取れたなら、患者登録情報にお知らせください。

他の情報

米国国立がん研究所の「がんとは」:

<https://www.cancer.gov/aboutcancer/understanding/what-is-cancer>

第 11 章 呼吸器 / 肺

ブルーム症候群と関連する肺の問題は何か

ブルーム症候群の患者数人が慢性閉塞性肺疾患（COPD）により死亡し、他の患者は再発性気管支炎を起こしています。気管支炎がよくみられる場合は、免疫不全の検査について免疫専門医に相談してください。

気管支拡張症に役立つのは何ですか

健康管理ガイドラインの論文では、咳嗽補助装置、振動ベスト及び毎日の鼻腔洗浄が、胸部及び副鼻腔から粘液を除去するのに有用であると推奨されています。

第 12 章 眼 / 視力

ブルーム症候群と関連している眼や視力への問題

文献に記録されたものではありませんが、乱視（若年で発症し、その後軽減する）や全般的に視力低下などの問題があると言われています。もし乱視がみられたら、患者登録情報の編集者に知らせてください。

第 13 章 聴力

聴力への影響

数人のブルーム症候群患者が聴覚障害を報告しており、その一部は出生時から症状があり、あるいは若年で発症していました（おそらくは逆流によって引き起こされた複数の耳感染症による）。その他、副作用として難聴が知られている抗生物質の使用により、経時的に発症した患者も報告されています。ブルーム症候群自体が聴覚障害を引き起こすことを示す証拠はありませんが、少なくとも 1 人は出生時から中等度の聴力障害を持っていたことが報告されています。

第14章 社交 / 感情

どの年齢で、ブルーム症候群にかかっている子供に伝えるべきですか

これは正しい答えがない難しい質問です。他の遺伝性疾患の子供をもつ家族も同じ疑問に直面しています。自閉スペクトラム症の資料からいくつかの有用なポイントがあります。

「子供の性格、能力、社会的意識は、子供が診断についての情報を得る準備ができているかどうかを判断する上で、すべて考慮すべき要因である」

「多くの家族が、家族一人ひとりの性格について明確に話すことが、素晴らしい出発点だと感じています。出来る限り早期に、診断前に病気について説明するならば、ほかの子供との違いについて前向きな態度をとるようになります。誰もが、実際には自分自身の好き嫌い、長所と短所、身体的特徴をもっています。他の子供との差異は、子供が差異の具体例を理解する年齢になるとすぐに、事実に基づいて議論されます。「モミーには眼鏡があり、ダディには眼鏡がない」「ボビーはボール遊びが好きで、あなたは読書が好き」などが実例です。身近な人たちの間で前向きな対比の具体例を継続的に使用することで、お子さんの診断に関連する他の相違について、話し合いやすくなる可能性があります。

どのような考え方が年齢にふさわしいかについて、小児科医と話し合ってください。情報を共有することが適切です。

ブルーム症候群とどのように連携できるのでしょうか

Bloom's Connect Facebook、ブルーム症候群協会のメンバーのみのサイト及びブルーム症候群協議会は、ブルーム症候群の患者やその家族と出会う素晴らしい場所です。

第 15 章 環境要因

ブルーム症候群に影響をおよぼす環境因子

上述のように、ブルーム症候群の患者はがんと顔面皮疹の両方のリスクが高いため、直射日光曝露を避けるべきである。ブルーム症候群の患者は、紫外線曝露に加えて、既知又は可能性のある発がん性物質、変異原物質、及び生殖毒性物質（CMR）への曝露を避けるか、制限すべきです。

- **発がん性物質（C）**：吸入または経口摂取した場合、または皮膚に浸透した場合にがんを誘発し、その発生率を上昇させる可能性のある物質および製剤。
- **変異原性物質（M）**：吸入または経口摂取した場合、または皮膚に浸透した場合に遺伝性の遺伝子欠損を誘発し、その発生率を上昇させる物質や製剤。
- **リプロトキシン（R）**：吸入または経口摂取された場合、または皮膚に浸透した場合、子孫における非遺伝性の有害作用の発生または発生率の上昇、雄または雌の生殖機能または生殖能力の障害を引き起こす可能性がある物質および製剤。

上記の詳細については、以下の論文を参照してください。

その他の情報

- 環境中のがん原因物質。米国国立がん研究所
- がんの危険因。米国国立がん研究所
- 既知および可能性のあるヒト発がん性物質。アメリカがん学会
- がん予防のための 10 の掃除裏技。環境ワーキンググループ

第 16 章 保因者

ブルーム症候群の保因者であることについて、私は何を知るべきですか

ブルーム症候群の保因者であれば、*BLM* 遺伝子の機能する遺伝子コピーは 1 つだけです。パートナーもブルーム症候群の保因者である場合、その子供がブルーム症候群である確率は 25%、保因者である確率は 50%、*BLM* の機能する遺伝子コピーを 2 つ持っていて、保因者ではない確率は 25%です。

お子さんがブルーム症候群と診断された方法によっては、*BLM* 遺伝子の塩基配列を決定し、変異が分かっていた可能性があります。既にブルーム症候群登録情報に知られている変異、または全く新しい変異である可能性があります。いずれにせよ、ブルーム症候群についてさらに学ぶことができるように、ブルーム症候群登録情報とこの情報を共有してください。

保因者はがんのリスクが高いか

保因者ががんを発症するリスクが高いかどうかは現在のところ不明です。もしあるならば、そのリスクは一般集団よりわずかに高いだけです。研究に用いられる動物試験では、保因者はリスクが高いことが明らかにされています。ヒトの集団研究では相反する結果が見られています。いずれにしても、あなたがブルーム症候群の保因者であるという事実について主治医と話し合い、一般集団のためのガイドラインとは異なるがんのサーベイランスを勧めるかどうかについて話し合ってください。。

この問題の詳細については、以下の情報を参照してください。

他の情報

- *BLM* 遺伝子における遺伝性変異体と乳がんの危険性および臨床的特徴。がん

第18章 結論

著者らは、この解説書が他の考え方やもたらされた質問によって情報量が増加し、患者やその家族が熱望している研究や調査を推し進めることを期待しています。各章の最後で強調したように、あなたの経験についてのあなたの考えを共有したり、回答を見たい追加の質問を提案したりしてください。

付録 A: ブルーム症候群患者登録

登録の概要と歴史

米国コーネル大学医学部のブルーム症候群患者登録は、患者とその家族に関する情報を収集するために 1960 年に設立されました。James German 博士は長年にわたり患者登録の代表で、ブルーム症候群の患者とその家族から情報及び生体試料を収集しています。

2012 年に Chris Cunliffe 医師が新たな登録担当者となり、登録情報を更新し、情報をデジタル化する作業に取り組んできました。

患者登録情報を最新の状態に保つ重要性

希少疾病における患者登録は信じられないほど重要です。このような少数の患者を対象とした臨床試験を行うことは困難であるため、登録における情報は、治療を比較するための「自然史」として利用することができます。

あなたやお子さんがブルーム症候群で経験した健康状態の最新情報を共有することは、ブルーム症候群の自然史を構築する上で重要です。また、患者登録は定期的な会議やその他の活動を行うために、過去数年間の活動をさらに発展させたいと考えています。また、あなたの情報を最新にすることが、その活動の一部になるための最善の方法であることを確認したいと思います。

患者情報登録への問い合わせ

Chris Cunliffe, MD
Chief, Division of Medical Genetics
646-962-2205

郵便の宛先
Chris Cunliffe, MD
Division of Molecular Genetics
Weil Cornell Medicine 525 East 68th Street, Box 128
New York, NY 10021

他の情報

- ブルーム症候群登録のウェブサイト: <http://weill.cornell.edu/bsr/>
- 米国国立衛生研究所の症例登録についての情報:
<https://www.nih.gov/healthinformation/nih-clinical-research-trials-you/list-registries>

付録 B: オンライン情報

ブルーム症候群組織

- ブルーム症候群協会: <http://www.bloomssyndromeassociation.org/>
- ブルーム症候群財団(欧州): <http://www.bloomsyndrome.eu/>
- ブルーム症候群財団(米国): <http://www.bloomssyndrome.org/>
- ブルームコネクトフェイスブックページ:
<https://www.facebook.com/groups/130771598288/>
- ブルーム症候群ナノコース 2017 Facebook ページ:
<https://www.facebook.com/groups/468812696835205/>

がんの研究と情報

- 米国がん研究協会 (AACR) : <http://www.aacr.org>
 - 小児がん検診および DNA 修復障害(ブルーム症候群を含む)のサーベイランスに関する米国がん協会の勧告:
<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/11/e23>
- 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) : <https://www.asco.org/>
- 国立保健研究所: <https://www.nih.gov/>
 - 米国国立がん研究所: <https://www.cancer.gov/>
- 米国がん学会: <https://www.cancer.org/>

希少疾病

- 国立稀少疾患研究機構: <https://rarediseases.org/>
- 世界の遺伝子: <https://globalgenes.org/>

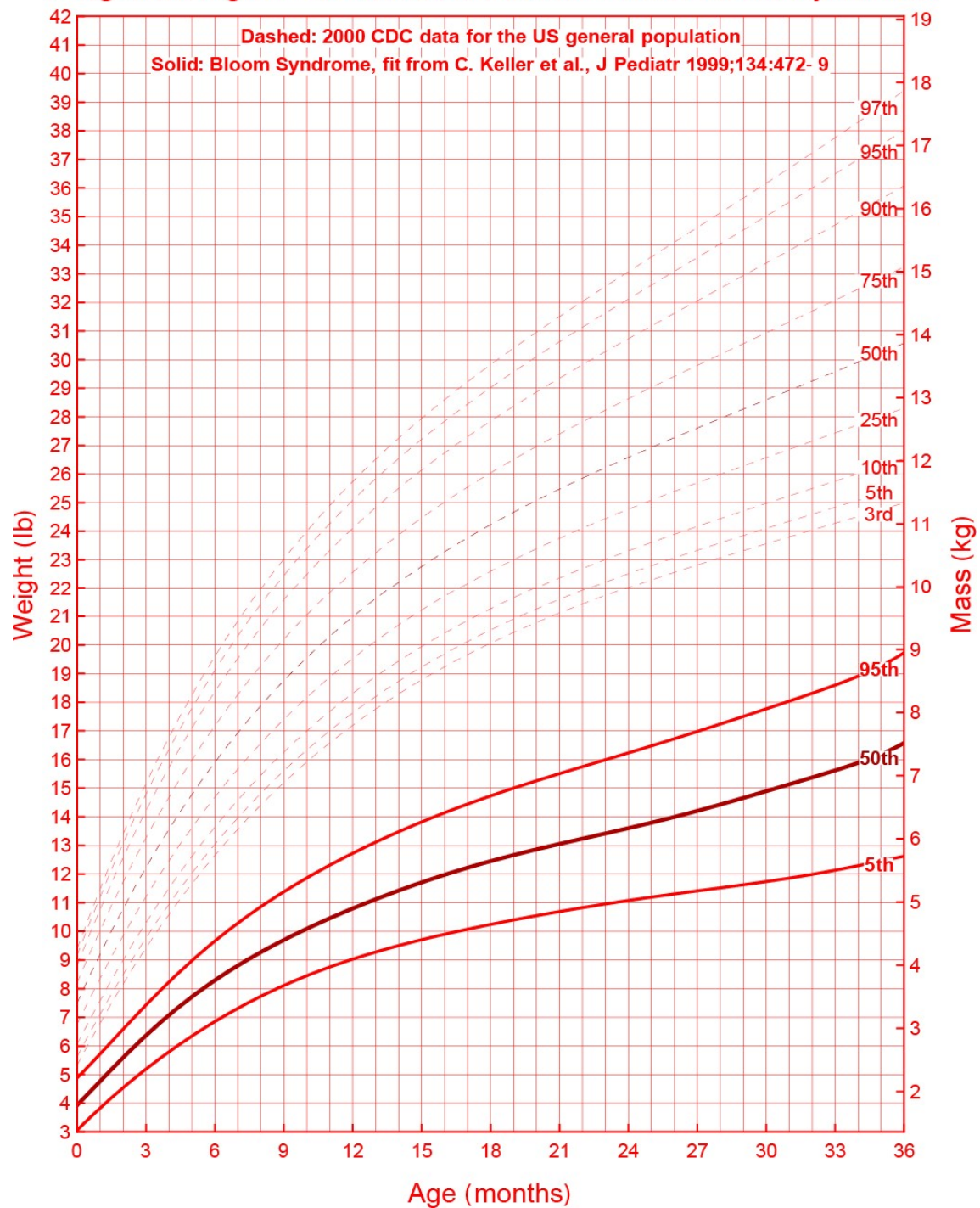
付録 C: 成長曲線

ここに示した成長曲線は、1999 年に発表された論文から引用されたブルーム症候群患者の成長曲線を示しています。これらの図は、医師に持参していただき、希望があれば手渡して成長状況を把握できるように、すべてのページが印刷できるようになっています。

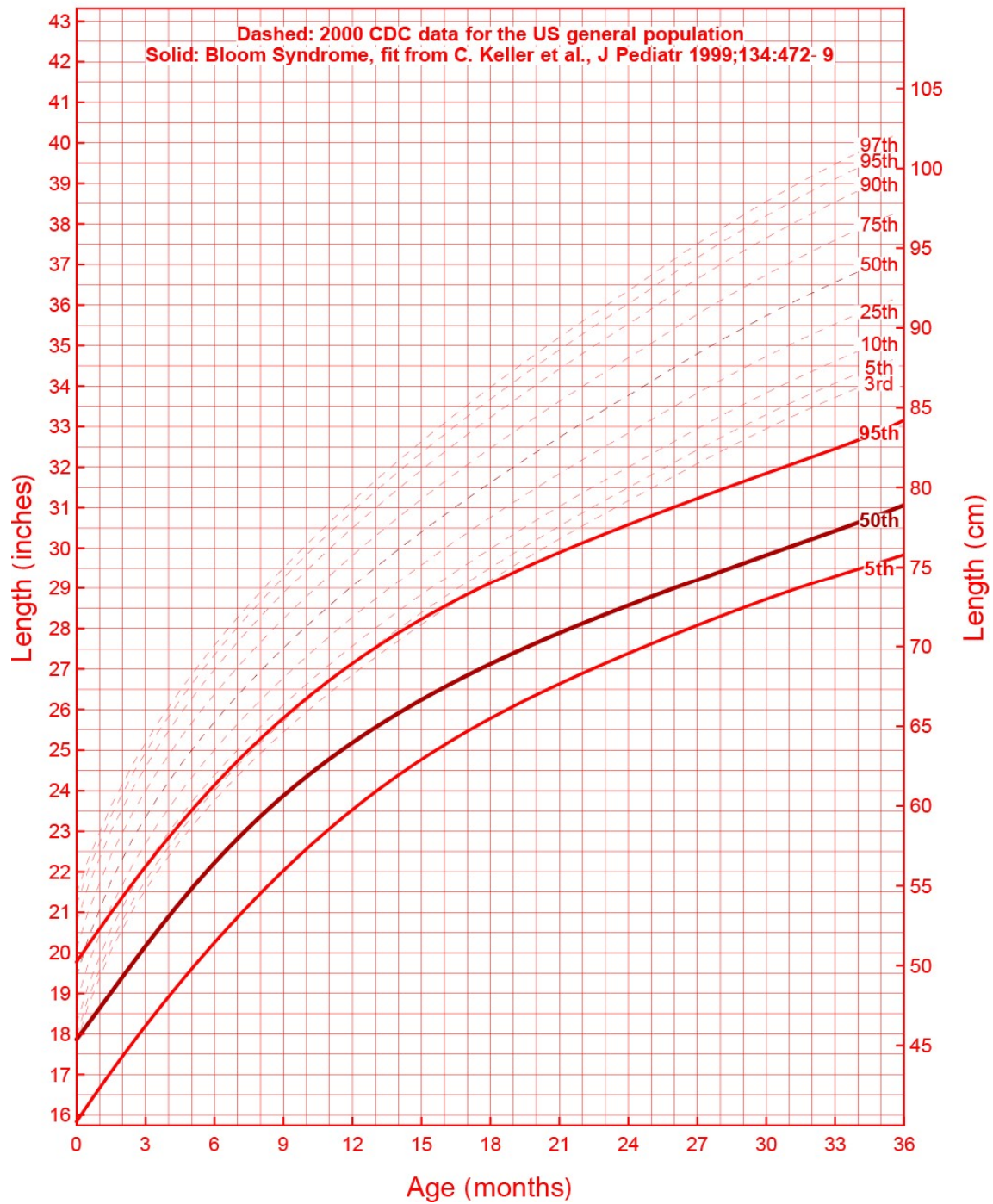
これらの曲線を作成するために用いたデータは限られているため、それらを文字通りに、特にそれらの終点付近を利用するべきではありません。Wes Campbell がこれらの曲線を更新しますので、疑問や要望があれば、いつでも (wes@physics.ucla.edu) に連絡してください。

注: これらの成長曲線ができるだけ正確であることを確認するために、追加情報が必要です。可能であれば、お子さんの資料を患者登録にお渡しください。

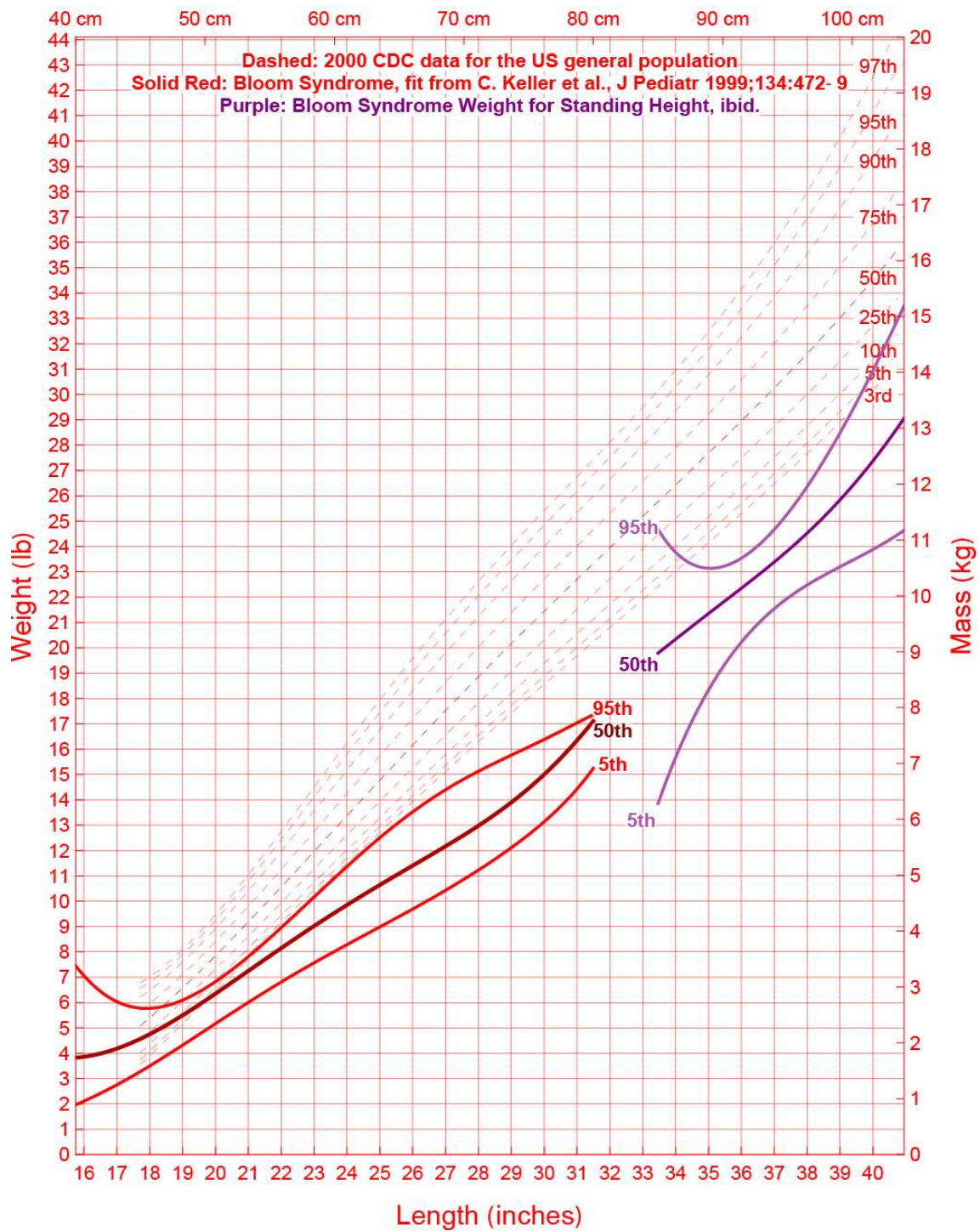
Weight for Age 0- 36 months, Females with Bloom Syndrome



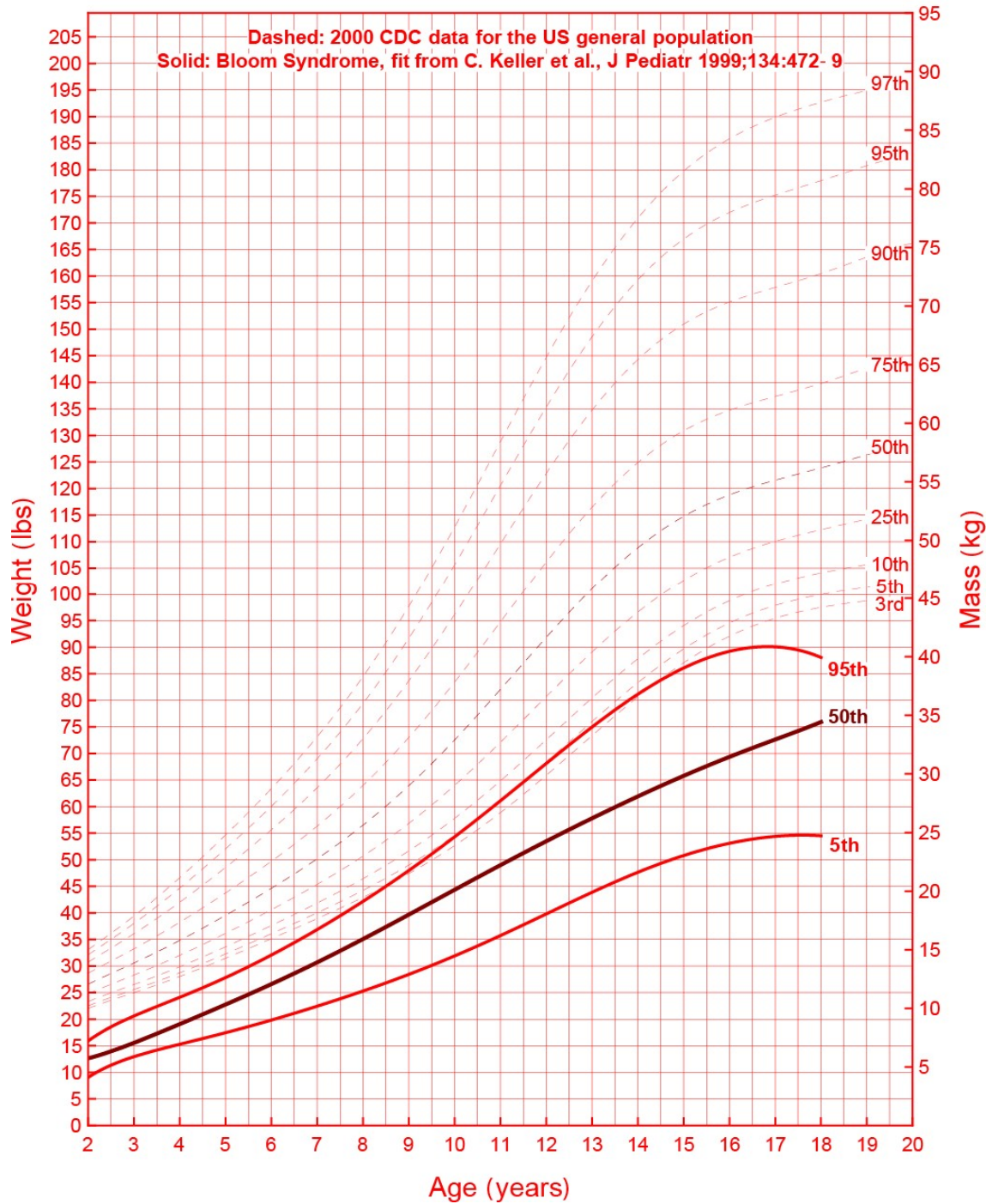
Length for Age 0- 36 months, Females with Bloom Syndrome



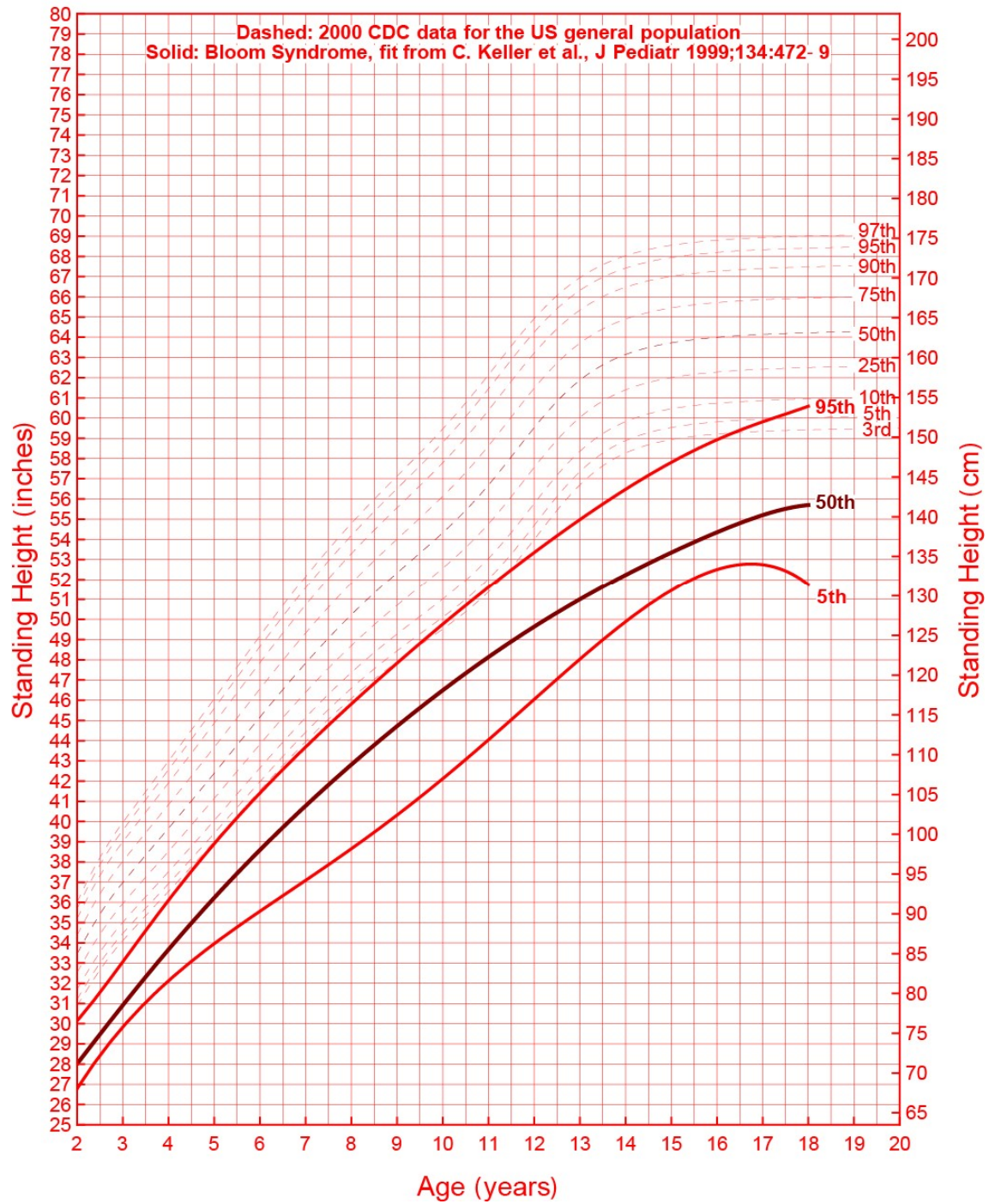
Weight for Length 0- 36 months, Females with Bloom Syndrome



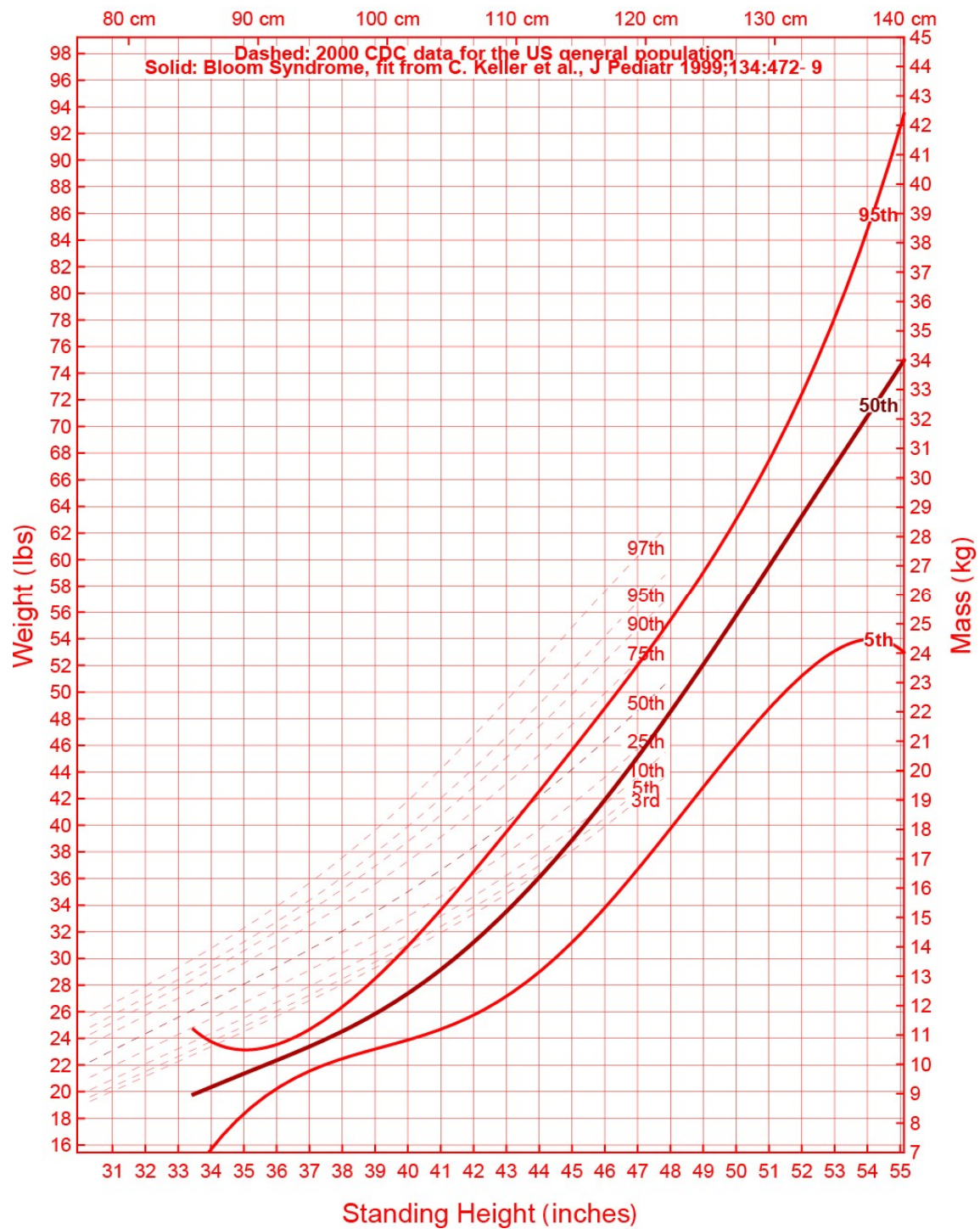
Weight for Age 2- 18 yrs, Females with Bloom Syndrome



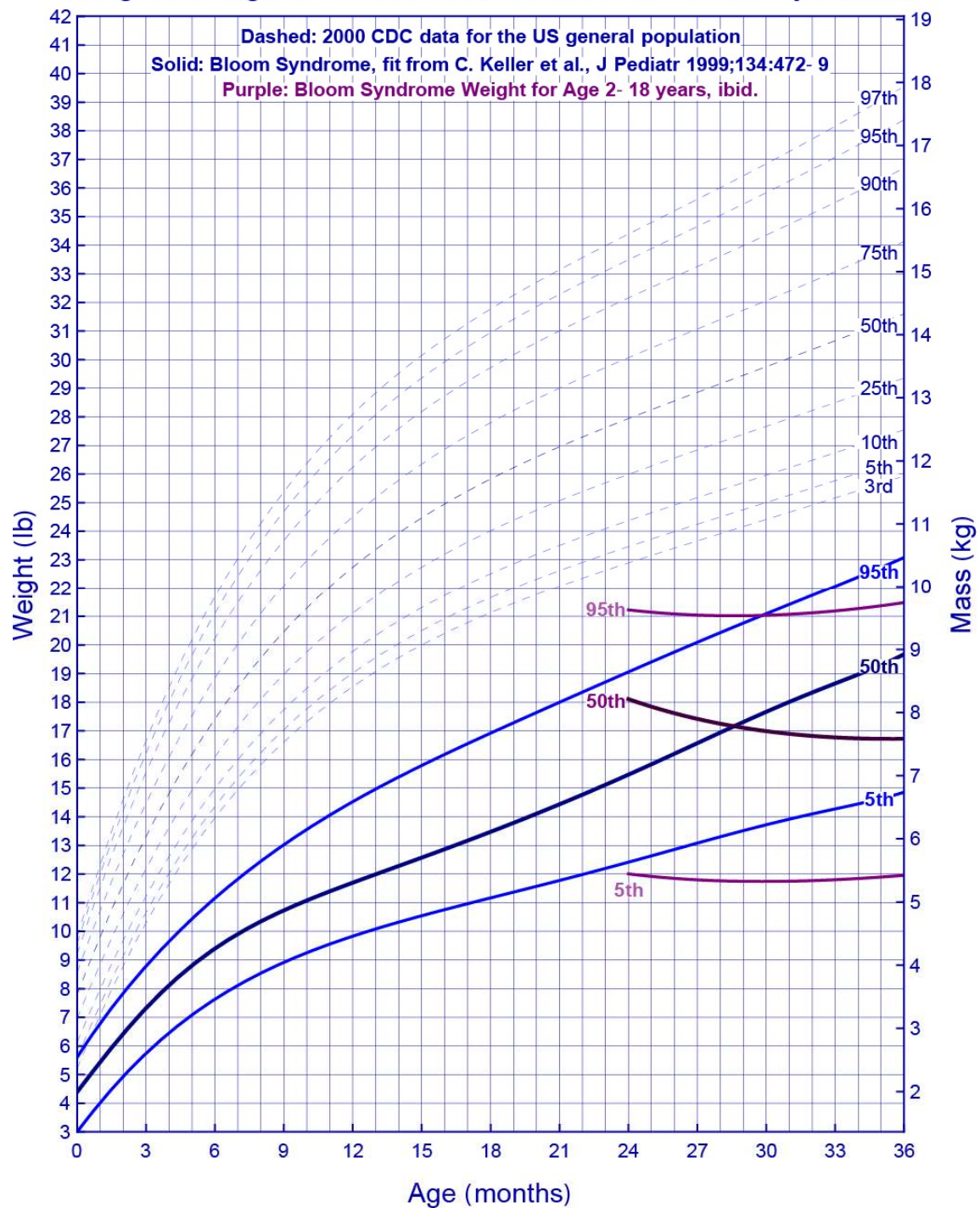
Height for Age 2- 18 yrs, Females with Bloom Syndrome



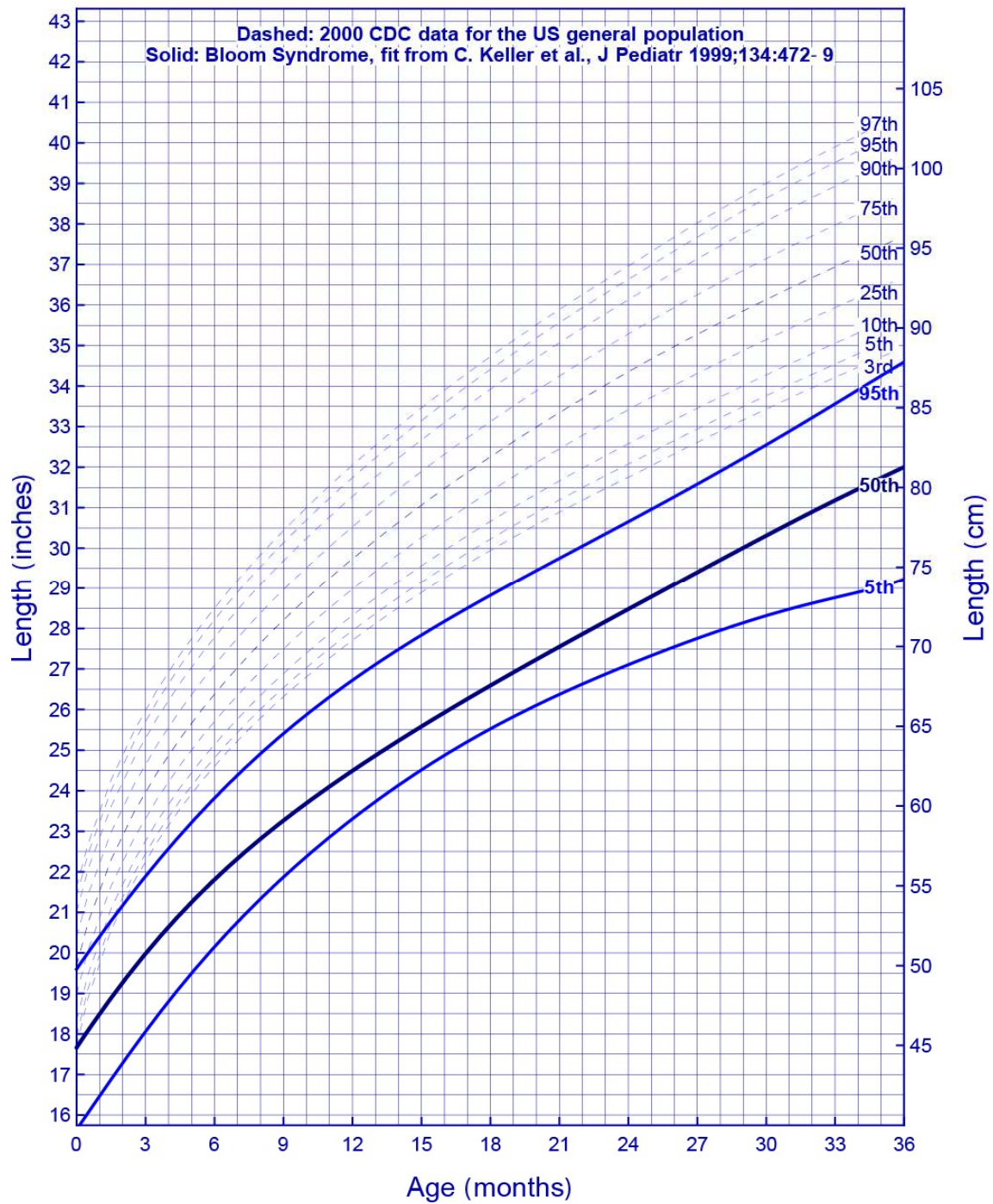
Weight for Height 2- 18 yrs, Females with Bloom Syndrome



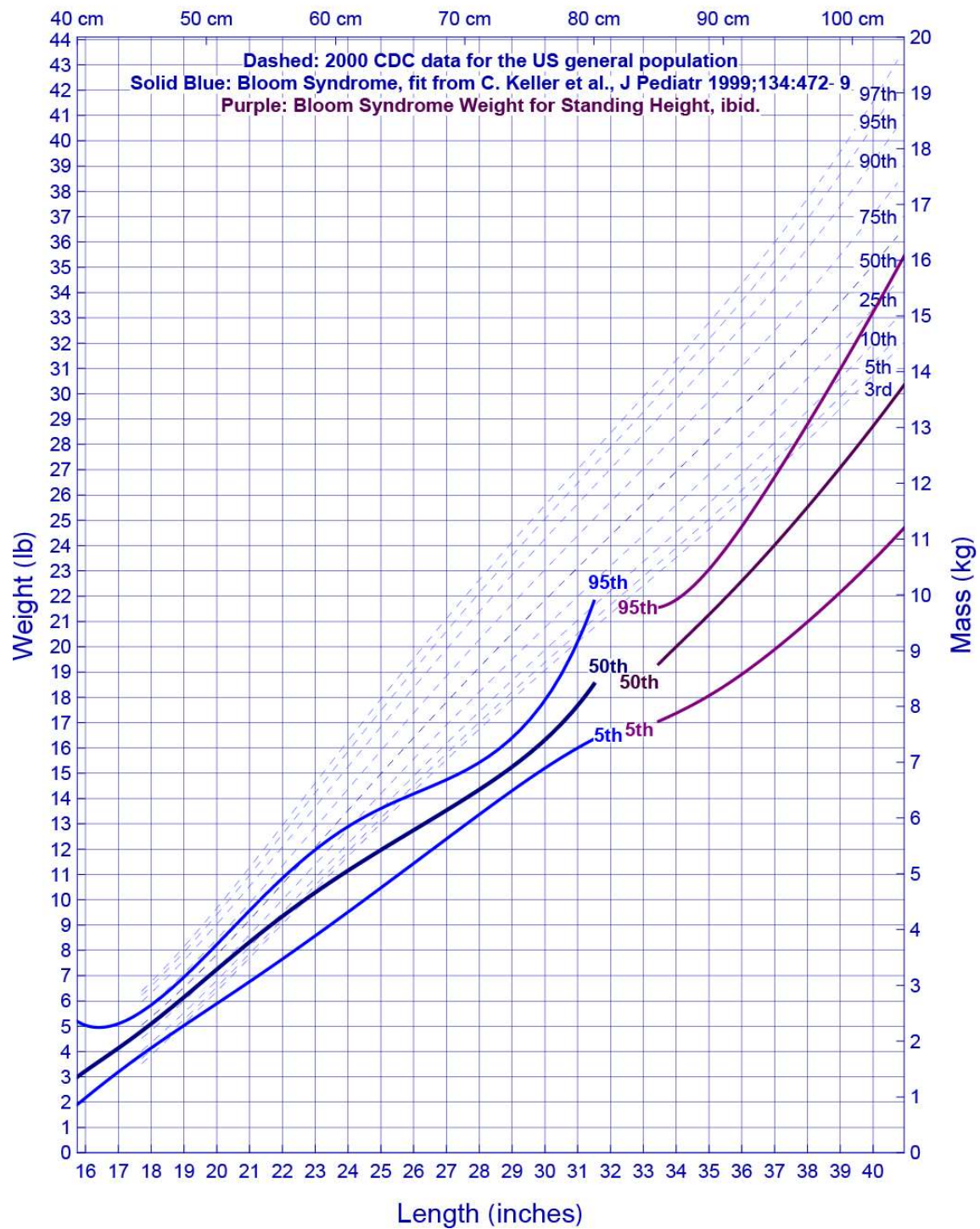
Weight for Age 0- 36 months, Males with Bloom Syndrome



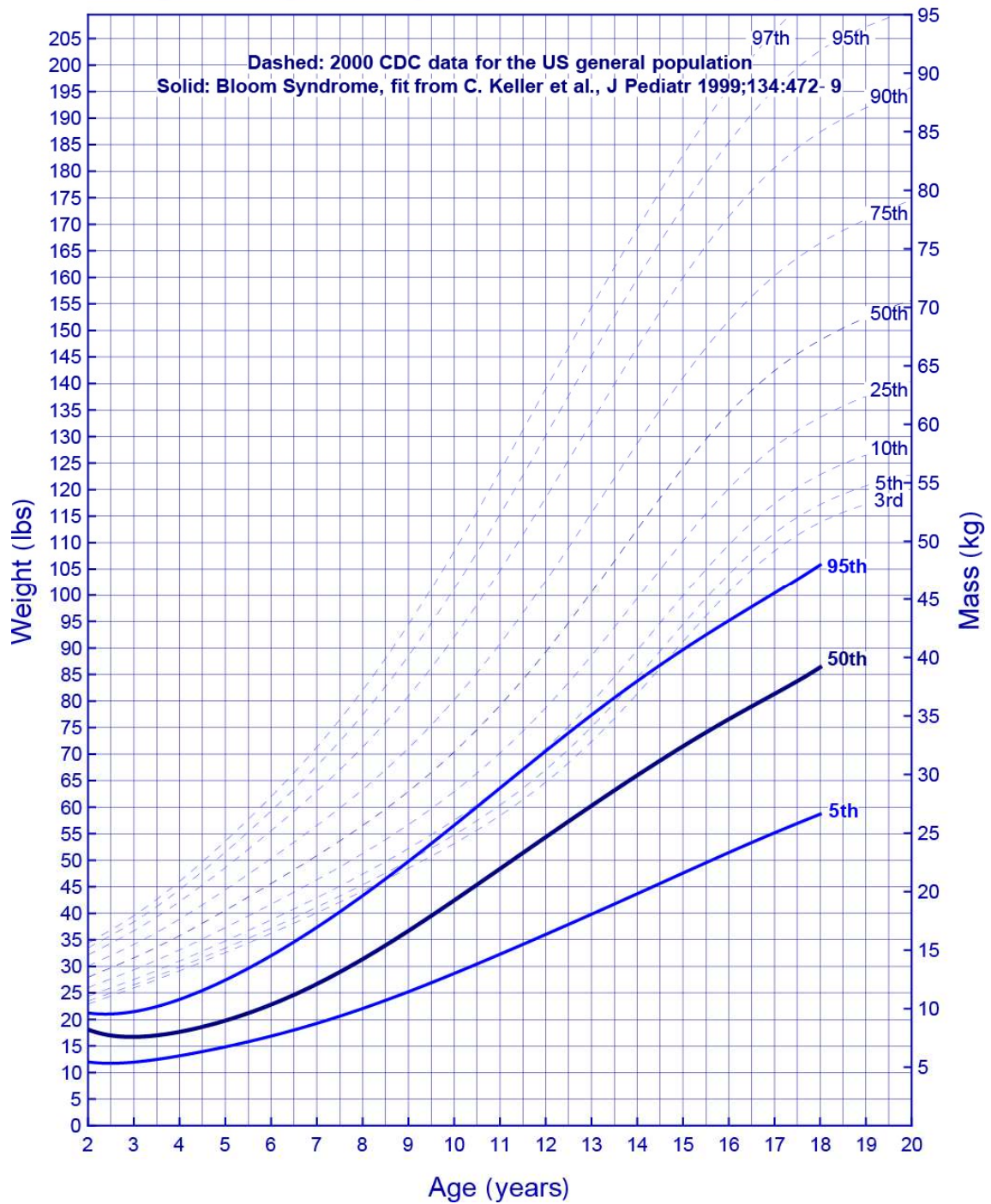
Length for Age 0- 36 months, Males with Bloom Syndrome



Weight for Length 0- 36 months, Males with Bloom Syndrome



Weight for Age 2- 18 yrs, Males with Bloom Syndrome



付録 D: 引用文献

下記の引用文献が必要な場合は、Digital Object Identifier (DOI) をコピーして、インターネット検索エンジン又は <https://dx.doi.org/> の検索ボックスから入手してください。

概要/総説

- Bloom's Syndrome: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition (2016): 10.1159/000452082
- Health Supervision paper

ブルーム症候群のワークショップやイベントの概要

- Bloom syndrome: research and data priorities for the development of precision medicine as identified by some affected families (2018): 10.1101/mcs.a002816
- Bloom's syndrome workshop focuses on the functional specificities of RecQ helicases (2008): 10.1016/j.mad.2008.09.005

成長

- Growth deficiency and malnutrition in Bloom syndrome (1999): 10.1016/S0023-347(99)70206-4

顔面皮疹/皮膚

- First Two Cases of Bloom Syndrome in Russia: Lack of Skin Manifestations in a BLM c.1642C>T(p.Q548X) Homozygote as a Likely Cause of Underdiagnosis (2017): 10.1159/000454820

免疫

- The Bloom's Syndrome Helicase Is Critical for Development and Function of the alpha-beta T-Cell Lineage (2007): 10.1128/MCB.01402-06
- Immunodeficiency in Bloom's Syndrome (2018): 10.1007/s10875-017-0454-y

がんのスクリーニング

- Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders (2017): 10.1158/1078-0432.CCR-17-0465
- Health Supervision paper

がんの治療

- Toxicity of Chemotherapy in a Patient with Bloom Syndrome's Diagnosis (2017): 10.17265/2328-2150/2017.07.006
 - Unsuccessful treatment of 21 year old in Brazil
- Successful treatment of mature B-cell lymphoma with rituximab-based chemotherapy in a patient with Bloom syndrome (2017): 10.1002/pbc.26385
 - Successful treatment of 11 year old in Saudi Arabia
- Adenocarcinoma of the Right Colon in a Patient with Bloom Syndrome (2016): 10.1155/2016/3176842
 - Successful treatment of 40 year old in Brazil
- Burkitt lymphoma in a child with Bloom syndrome: Burkitt's lymphoma and Bloom syndrome: about a pediatric observation (2016): 10.1016/j.arcped.2015.12.004
 - Unsuccessful treatment of 5 year old in Tunisia
- Acute myeloid leukemia after treatment for acute lymphoblastic leukemia in girl with Bloom syndrome (2014): 10.4172/2157-7412.1000177
 - Unsuccessful treatment of 9 year old in UK
- Proton beam therapy for malignancy in Bloom syndrome (2013):
 - Unsuccessful treatment of 32 year old in Japan
- Discrepant outcomes in two Brazilian patients with Bloom syndrome and Wilm's tumor: two case reports (2013): 10.1186/1752-1947-7-284
 - Successful treatment of 3.5 year old in Brazil; Unsuccessful treatment of 4 year old in Brazil
- Bloom syndrome complicated by colonic cancer in a young Tunisian woman (2011): 10.1016/j.clinre.2011.06.001
 - Unsuccessful treatment of 19 year old woman in Tunisia
- Combined modality treatment for locally advanced squamous-cell carcinoma of the oropharynx in a woman with Bloom's syndrome; A case report and review of the literature (2001): 10.1023/A:1011106202939
 - Unsuccessful treatment of patient in Australia

保因者の発がんリスク

- Deleterious Germline BLM Mutations and the Risk for Early onset Colorectal Cancer (2015): 10.1038/srep14060