

200925156A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

顔面形態異常を伴う先天性奇形症候群（スミスマゲニス症候群を含む）の  
3次元デジタル画像解析の復元データに基づく  
診断基準の作成と患者数の把握に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成 22 (2010) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

顔面形態異常を伴う先天性奇形症候群（スミスーマガニス症候群を含む）の  
3次元デジタル画像解析の復元データに基づく  
診断基準の作成と患者数の把握に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成22（2010）年 3月

# 目 次

## I 総括研究報告

顔面形態異常を伴う先天性奇形症候群（スミスーマゲニス症候群を含む）の3次元デジタル画像解析の復元データに基づく診断基準の作成と患者数の把握に関する研究

..... 1

研究代表者 国立成育医療センター 奥山虎之

## II 分担研究報告

1 スミスーマゲニス症候群の睡眠障害に関する研究

..... 5

熊本大学 遠藤文夫

2 日本人Smith-Magenis症候群患者調査研究

..... 7

北里大学大学院 高田史男

3 スミスーマゲニス症候群の顔貌異常に関する研究  
ー3Dイメージキャプチャを用いた新生児顔の研究ー

..... 10

熊本大学 三淵 浩

4 スミスーマゲニス症候群の診断基準の作成に関する研究

..... 14

国立成育医療センター 奥山虎之

總 括 研 究 報 告

## 顔面形態異常を伴う先天性奇形症候群（スミスーマゲニス症候群を含む）の3次元デジタル画像解析の復元データに基づく診断基準の作成と患者数の把握に関する研究

研究代表者 奥山虎之 国立成育医療センター 臨床検査部長

### 研究要旨

スミスーマゲニス症候群（以下SMS症候群）は、17番染色体短腕の微細欠失による染色体異常症である。アンケート等を利用した全国調査で34名の患者が把握できた。本症の診断においては、CGHマイクロアレイがとくに有用性であると考えられた。さらに、睡眠障害に対する薬物治療の臨床研究や適切なガイドラインの必要性が示唆された。

### 分担研究者

遠藤文夫（熊本大学 小児科）  
三淵浩（熊本大学 小児科）  
高田史男（北里大学 小児科）

### A. 研究目的

スミスーマゲニス症候群（以下SMS症候群）は、17番染色体短腕の微細欠失による染色体異常症である。1980年代にAnn Smith（遺伝カウンセラー）とEllen Magenis（医師）が、この染色体の一部の欠失を持つ子供たちの特有の問題を指摘した。SMS症候群は、一般的な常染色体異常に見られる多発奇形と精神運動発達遅滞を呈ほかに、特に睡眠障害や自傷行為などが特徴的である。発症頻度は25000人にひとりとされている。また、米国では、大規模な患者家族団体PRISM（Parents and Researchers Interested in Smith-Magenis Syndrome）があり、病態解明、治療法や療育方法等についての研究支援や情報提供を組織的に行っている。わが国にも、小規模な患者家族連絡組織（SMSのこどもを持つ家族の会）はあるが、わが国においては、罹患者数や治療・療育の実情は明らかではない。上記の背景から、本研究では以下の3点を研究目的として検討を加える。

- （1） アンケート等を利用した全国調査でわが国におけるSMS症候群患者数を把握する。
- （2） SMSの診断基準を作成する。

- （3） 睡眠障害に対する治療実態を調査する。

### B. 研究方法

（1） 全国調査によるSMS罹患者数の推測  
全国で染色体異常についての診療を主として行っている大学病院、こども病院の小児科、小児神経科、小児遺伝科など201施設（小児総合医療50、大学病院151（各診療科別含））にたいして、往復はがきによるアンケート調査を行った。質問項目は、（1）SMS症候群の診療実績の有無、および（2）診療しているSMS患者の性別および年齢、である。11月13・16日に発送し、12月5日を締め切りとした。

（2） SMS診断基準の作成  
SMSの臨床症状および確定診断のための検査法の組み合わせによるわが国で実効性の高い診断基準の作成を試みた。臨床症状は、欧米のSMS患者に対する顔面3次元デジタル画像の調査結果を参考にした。また、本症の診断は、一般的な染色体検査（G分染法）では、診断できない場合もある。そこで、染色体FISH（fluorescent in situ hybridization）法やゲノムアレイ（CGHマイクロアレイ）法における診断法について検討した。最終的に、臨床症状の評価と適切な検査法の組み合わせによる診断基準の作成を試みた。

### (3) 睡眠障害に対する薬物治療の実態

SMS の特徴的な睡眠障害のメカニズムの解明と治療の進歩の最新情報を PRISM の発信する情報等より入手する。これと日本人患者の治療実態を比較する。

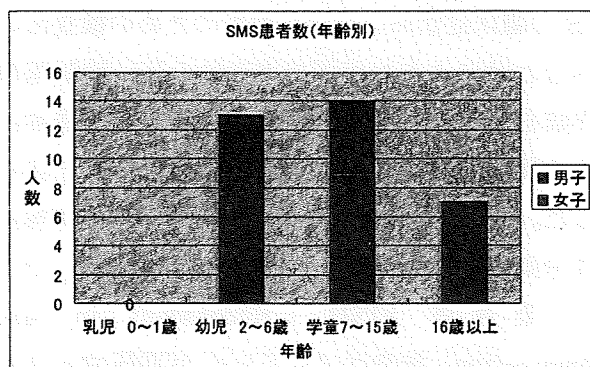
#### (倫理面への配慮)

患者調査については、連結可能な個人情報を含まない「連結不可能匿名化」された情報のみを取得することで、個人情報の保護に配慮した。なお、今後、SMS 患者の詳細な実態調査を行う場合は、研究者の所属する施設の倫理審査委員会での承認を求める。

## C. 研究結果

### (1) SMS 患者数把握のための全国調査

アンケートの結果、最低 34 名の SMS 日本人患者がいることが判明した。年齢および性別の分布を以下の表に示す。なお、アンケート回収率は 52.2%（配布数 201 件、回答数 105 件）であった。患者家族連絡組織（SMS のこどもを持つ家族の会）が把握する患者数 43 名に匹敵するものであり。この家族会の協力が、今後の病態研究や睡眠障害に対する薬物治療の臨床研究などの有用であることが示唆された。しかし、欧米で罹患率から推定して、この患者数は明らかに少数であり、診断されていない症例が多数存在することが示唆された。



### (2) SMS 症候群の診断基準作成

特徴的な臨床症状から SMS 症候群を疑い、染色体微細構造異常を検出する検査で確定する。

#### 1. 臨床症状：SMS を疑う特徴的な臨床症状につ

いて、以下の 4 点が特に重要である。

- 1) 特徴的な顔貌：顔貌の特徴：「顔の中央部が平坦で、頬が盛り上がっている」、「顎が突出」、「眉毛が濃く中央でつながっている」などの特徴がある。
- 2) 睡眠障害：眠りが浅く、昼夜が逆転、昼間に眠くなる傾向がある。
- 3) 自傷行為：痛み鈍感のため、自らを傷つける。
- 4) パニック：予期せぬ状況に直面したとき非常に不安になり、突然パニックになる。

2. 染色体検査：17 番染色体の短腕の一部（17p11.2）の欠失を検出する。一般的な染色体検査（G 分染法）で診断できる場合もあるが、FISH 解析法や CGH マイクロアレイ法がより確実である。

### (3) 睡眠障害に対する薬物治療の実態

SMS の睡眠障害には昼夜逆転、睡眠の分割化などがある。最近の治療から、松果体ホルモンであるメラトニンの分泌パターンに異常があることが明らかとなってきた。そのため、メラトニンとβブロッカーの摂取の組み合わせが睡眠障害に有用であるとの指摘があり、欧米で臨床試験が施行された。Leersynder（フランス）らは、6 歳から 18 歳の 9 人の SMS 患者にβブロッカー（Acebutolol）を朝食後にメラトニンアゴニスト（Agomelatine）を夕食後に投与した。投与開始後、49 週で、9 例全例で、夜間の覚醒頻度と時間の減少（平均 60 分）および昼間の睡眠時間の減少を認めた。4 例に重篤な有害事象があったが、臨床試験との関連はなしと判断された。患者家族会の調査によるとわが国でも 4 例にメラトニンの投与が行われているが、βブロッカーを併用した症例の報告はなく、また、その効果についても体系的な検討はなされていない。

## D. 考察

本研究により、SMS の本邦における罹患患者数が明らかとなり、また診断基準を提唱することができた。さらに、本邦 SMS 患者に関して、睡眠障害に対する適切な薬物治療がなされていない可能性が示唆され、今後の研究の方向性が示された。

E. 結論

SMS 症候群の本邦の罹患患者数が明らかとなった。欧米の罹患率から考えると、診断されていない症例が多数あることが予想された。また、本邦 SMS 患者に関して、睡眠障害に対する適切な薬物治療がなされていない可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分 担 研 究 報 告



## スミスーマガネニス症候群の睡眠障害に関する研究

研究分担者 遠藤文夫 熊本大学小児科教授

### 研究要旨

スミスーマガネニス症候群（以下SMS症候群）は、17番染色体短腕の微細欠失による染色体異常症である。昼夜の逆転など特徴的な睡眠障害があり、βブロッカー・メラトニンによる薬物療法が効果的とされている。本研究では日本人本症患者の実情を把握するための調査を行った。その結果、ほとんどの患者で適切な薬物療法が実施されていない可能性を示唆する結果が得られた。今後、臨床研に基づくガイドラインの作成が必要である。

### A. 研究目的

スミスーマガネニス症候群（以下SMS症候群）は、17番染色体短腕の微細欠失による染色体異常症である。1980年代にAnn Smith（遺伝カウンセラー）とEllen Magenis（医師）が、この染色体の一部の欠失を持つ子供たちの特有の問題を指摘した。SMS症候群は、一般的な常染色体異常に見られる多発奇形と精神運動発達遅滞を呈ほかに、特に睡眠障害や自傷行為などが特徴的である。発症頻度は25000人にひとりとされている。本研究では、スミスーマガネニス症候群に特徴的とされる睡眠障害の実情を把握し、今後の課題を提言する。

### B. 研究方法

米国における、大規模な患者家族団体 PRISM（Parents and Researchers Interested in Smith-Magenis Syndrome）や過去の文献等から、SMSの特徴的な睡眠障害のメカニズムの解明と治療の進歩の最新情報を入手する。これをもとに、これと日本人患者の治療実態を比較する（倫理面への配慮）

患者調査については、連結可能な個人情報を含まない「連結不可能匿名化」された情報のみを取得することで、個人情報の保護に配慮した。

### C. 研究結果

SMSの睡眠障害には昼夜逆転、睡眠の分割化など

がある。最近の治験から、松果体ホルモンであるメラトニンの分泌パターンに異常があることが明らかとなってきた。そのため、メラトニンとβブロッカーの摂取の組み合わせが睡眠障害に有用であるとの指摘があり、欧米で臨床試験が施行された。Leersynder（フランス）らは、6歳から18歳の9人のSMS患者にβブロッカー（Acebutolol）を朝食後にメラトニンアゴニスト（Agomelatine）を夕食後に投与した。投与開始後、49週で、9例全例で、夜間の覚醒頻度と時間の減少（平均60分）および昼間の睡眠時間の減少を認めた。4例に重篤な有害事象があったが、臨床試験との関連はなしと判断された。患者家族会の調査によるとわが国でも4例にメラトニンの投与が行われているが、βブロッカーを併用した症例の報告はなく、また、その効果についても体系的な検討はなされていないことが判明した。

### D. 考察

SMSの睡眠障害のメカニズムが次第に解明されるとともに、その病態に即した薬物治療が欧米を中心に始められていることが明らかとなった。しかし、わが国ではいまだにほとんどの症例で睡眠障害を認めるにもかかわらず、適切な治療が施されていない可能性が示唆される結果を得た。今後、SMS日本人患者に対する臨床研究の実施とガイドラインの作成が必要である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

E. 結論

SMS 日本人患者における睡眠障害の治療の実態を調査した結果、適切な薬物療法が実施されていない可能性が示唆された。体系的な臨床研究に基づくガイドラインの作成が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 日本人 Smith-Magenis 症候群患者調査研究

研究分担者 高田 史男 北里大学大学院 医療系研究科 臨床遺伝医学講座 教授

### 研究要旨

わが国に於ける Smith-Magenis 症候群の年齢層別、性別を併せた患者数把握を目的に、国内の大学病院、こども病院の小児科、小児神経科、小児遺伝科など201施設にアンケート調査を実施した。その結果、少なくとも38名の患者の存在が確認された。これは海外の有病率データと比較して明らかに低く、わが国に於いては多数の患児・患者が未診断のまま本症に必要な適切な医療を受けられずにいる可能性が示唆された。今後、未診断患者の掘り起こしと、引き続いての医療導入を図るためにも、本症候群診断の必要性ないし重要性に関する臨床医への啓蒙活動の展開、および、そのための一般臨床現場への本症に関する情報提供の推進が求められる。

### A. 研究目的

Smith-Magenis 症候群（以下 SMS）は、17 番染色体短腕の微細欠失による染色体異常症である。1980 年代に Ann Smith（遺伝カウンセラー）と Ellen Magenis（医師）が、この染色体の一部の欠失を持つ子供たちの特有の問題を指摘した。SMS は、一般的な常染色体異常に見られる多発奇形と精神運動発達遅滞を呈すほかに、特に睡眠障害や自傷行為などが特徴的である。発症頻度は 25,000 人に 1 人と言われている。また、米国では大規模な患者家族団体 PRISM（Parents and Researchers Interested in Smith-Magenis Syndrome）があり、病態解明、治療法や療育方法等についての研究支援や情報提供を組織的に行っている。わが国にも小規模な患者家族連絡組織（SMS のこどもを持つ家族の会）はるものの、罹患患者数の詳細や治療・療育の実情は明らかではない。以上の背景から、本分担研究では、アンケート等を利用した全国調査でわが国における SMS 患者数（年齢層別・性別）を把握する事を研究目的とする。

### B. 研究方法

全国で染色体異常症についての診療を主として行っている大学病院、こども病院の小児科、小児神経科、小児遺伝科など 201 施設（小児総合医療施

設 50、大学病院 151（各診療科別含））に対して、往復はがきによるアンケート調査を行った。質問項目は、（1）SMS の診療実績の有無、および（2）診療している SMS 患者の性別および年齢層、である。平成 21 年 11 月 13・16 日に発送し、12 月 5 日を締め切りとした。

### （倫理面への配慮）

患者調査については、連結可能な個人情報を含まない情報のみを収集することで、個人情報の保護に配慮した。なお、今後、SMS 患者の詳細な実態調査を行う場合には、研究者の所属する施設の倫理審査委員会での承認を求める。

### C. 研究結果

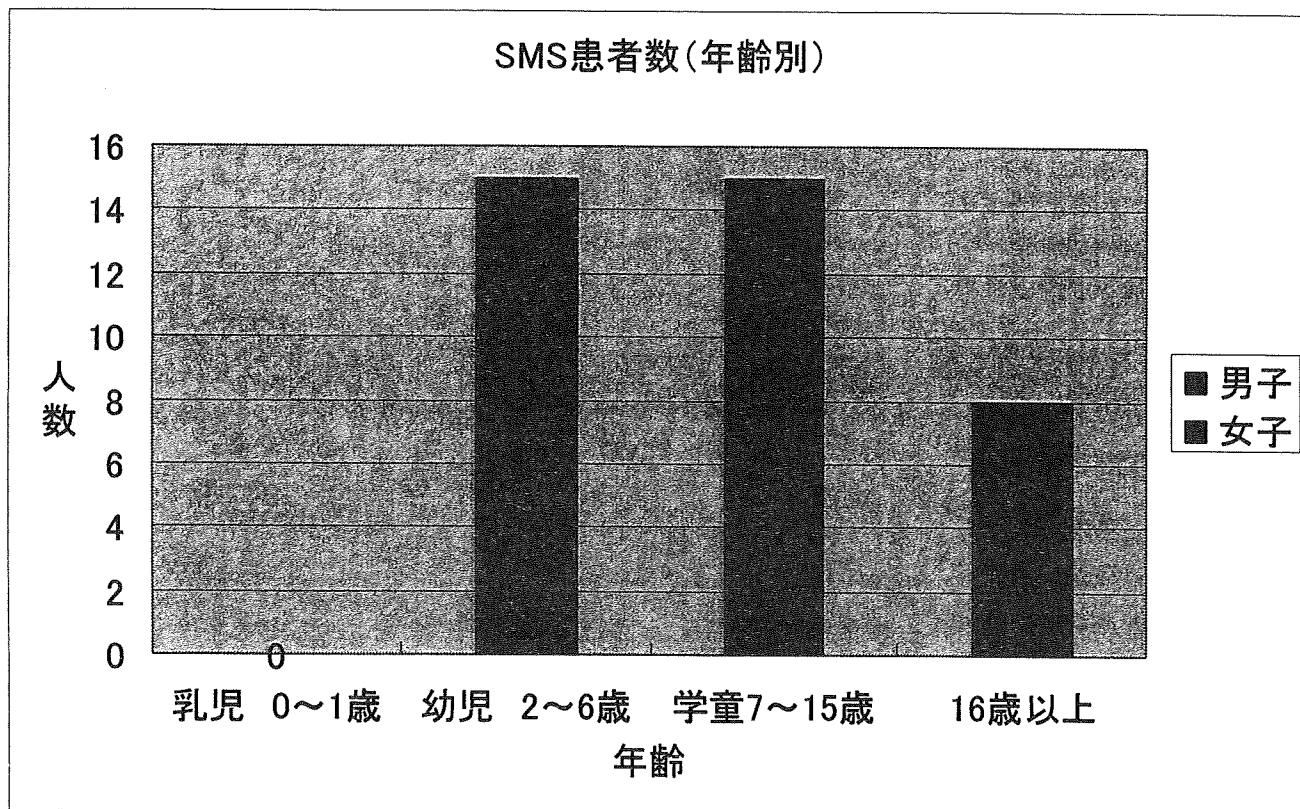
アンケートの結果、38名の患者の存在が確認された。換言すれば国内に少なくとも38名以上の SMS 患者がいることが判明した。内訳は、性別は男児 13 名、女児 25 名で、概ね男：女 = 1：2 と女児が男児の約 2 倍程度認められた。年齢層別では、1 歳未満が 0。2 歳～6 歳迄の幼児が 15 例、7 歳～15 歳迄の学童が 15 例、16 歳以上が 8 例であった。年齢および性別の分布を次頁の表に示す。なお、アンケート回収率は 57.2%（配布数 201 件、回答数 115 件）であった。今回把握した症例数は、患者家族連絡組織（SMS のこどもを持つ家族の会）が把握する患者数 43 名に追従するものであった。

#### D. 考察

今回の調査により把握された症例数は、患者家族連絡組織の把握する患者数に匹敵するものであり、稀少疾患の初回・単発の一次調査としては有効に遂行出来た事が確認された。同時に、患者家族会の協力が今後の本症の病態研究や睡眠障害に対する薬物治療の臨床研究などの遂行に際して不可欠であることが示唆された。しかし、欧米での罹患率から推定して、この患者数はそれでも明らかに少数であり、診断されていない症例が多数存在することが示

唆された。加えて、今回のアンケート結果から乳児でフォローアップされている症例は皆無であった事から、乳児期の診断が困難というだけでなく、診断に至るまで相当数の年月がかかるという事も予測され、認知度の低さがその原因の一つとなっている事が示唆された。今後は、臨床遺伝専門医、小児科医その他、先天異常症候群を診療の守備範囲とする医師への、稀少疾患である本症候群の啓蒙、情報提供を進め、全例適切な医療が受けられる様、見落とし無く診断・把握が進む体制を整備していく必要があると考えられた。

表.



#### E. 結論

今回、わが国に於ける SMS 患者数把握の調査を実施し有効なデータが得られた。この成果は今後の本症の病態研究や睡眠障害に対する薬物治療の臨床研究に役立つものと思われるが、一方で未発見・未診断のまま本症の諸症状に苦しむ患者や家族の存在が示唆され、稀少疾患でありながらも一般診療の場で発見・同定（診断）される体制整備の必要性が急

務と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

2. 学会発表

なし。

H. 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

スミスーマゲニス症候群の顔貌異常に関する研究  
—3D イメージキャプチャを用いた新生児顔の研究—

研究分担者 三淵 浩 熊本大学新生児学特任教授  
研究協力者 佐藤 歩 熊本大学小児科診療助手  
田尻博子 熊本大学大学院

研究要旨

スミスーマゲニス症候群（以下SMS症候群）は、特徴的な顔貌異常があり、診断の重要な基準となるが客観的な評価がされているとはいえない。本研究では顔貌の客観的な評価のための予備研究を行った。3D イメージキャプチャ「Danae100SP」を用いて、新生児の顔貌の3次元計測を行うための問題点を明らかにした。その結果、本装置を用いることにより新生児の顔貌の3次元計測が可能であり、SMS症候群をはじめとした顔貌奇形の客観的な評価に有用であることが期待される。

A. 研究目的

近年、コンピューター技術、画像処理技術の進歩により、立体的な構造を3次元画像、座標として捉え処理する技術が発展してきた。人の顔を科学的に解析する研究も進歩してきている。しかし、医学的な応用は放射線科、形成外科を中心とした、画像診断、美容診断に応用されているが、顔の形態異常を症状とする病気の研究は遅れているように思われる。小児科領域においては数多い奇形症候群の診断において顔の特徴を評価することは非常に重要である。しかし、顔の特徴を評価することは非常に困難であり、数少ないディスマルフォロジストが高い専門性をもって診断することも多い。誰もが容易に顔の特徴を評価し、奇形症候群を診断するためには3次元座標データとしてコンピューター解析することが非常に有用と考えられる。そこでわれわれはNECエンジニアリング社製の3Dイメージキャプチャ Danae100SPを利用して、顔貌異常をきたす先天性奇形症候群のコンピューター解析をこころみることとした。本装置は成人においては安全性は確認されているが、小児においては使用経験が少なく、不明な点が多い。今回は予備実験として新生児において Danae100SP の撮影条件の設定、

問題点を検討し、今後の課題を提言する。

B. 研究方法

Danae100SP を用いた新生児の3D 顔写真の撮影を進めることに関して、まずは成人による撮影により問題点を検討した。次に新生児において安全に容易に撮影が可能であるか人形を使用して検討した。撮影に用いるハロゲンランプ、LED ランプの安全性は確立しているが、新生児においては、重量のある機械を用いることと、撮影中の転倒防止を中心とした安全性も問題になる。また、新生児の呼吸運動などの微細な動きの影響、周辺の影響などを検討した。

（倫理面への配慮）

成人においてはボランティア 5 名に同意のもとに撮影を行い、撮影後データは破棄した。新生児については人形を用いており、倫理的には問題ない。今後の実際の撮影においては配慮が必要となる。

C. 研究結果

成人においては、薄暗い部屋において、付属の椅子を利用し座位にて、カメラ位置から 60cm の距離に前額部を保持してもらい、備え付けの台座を利用し撮影

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

時間 0.6 秒で撮影可能であった（図 1）。ある程度の薄暗さが必要であるが、暗闇にする必要はなく、安全に撮影できた。理解力のある成人では何の問題もないが、判断能力のない児、知的障害で安静ができない児の場合は撮影は困難であり、何らかの鎮静剤および体の固定が必要と思われた。



図 1

逆に新生児においては、それほど大きな体動はないことが多い。しかし、自力での座位は不能であり、どのように安全に撮影できるのか工夫する必要がある。まずわれわれは、人形を用いて撮影を行った。成人用の付属の椅子を用いてやわらかいクッションと人手による支えを用いて座位を保持し撮影を行った。その縞模様画像と 3D 画像をコンピューター画面像として図 2 と図 3 に示した。成人と同じようにきれいな縞模様画像と 3D 画像が撮影されている。

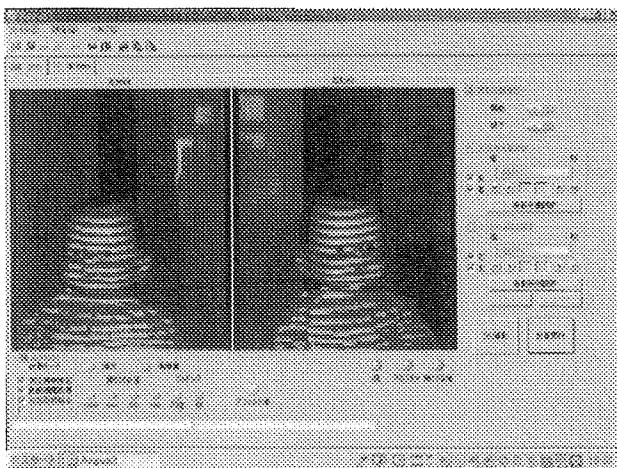


図 2

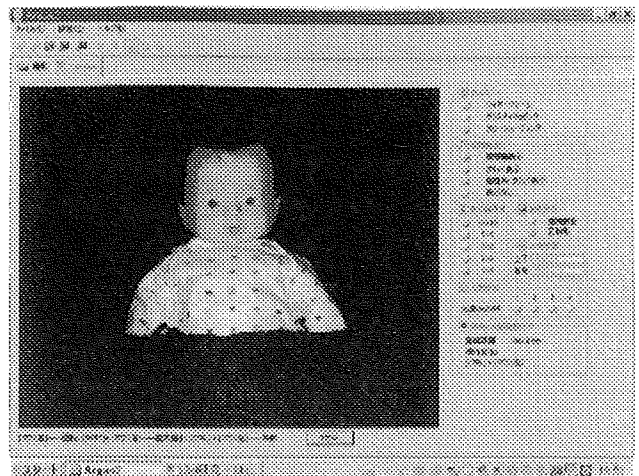


図 3

次に明るい部屋における撮影結果を図 4、図 5 に示した。実際に新生児を撮影する場合、明るい部屋のほうが安全と考えられるが、明るい部屋においては全体に明るくなり、縞模様像が不鮮明であり、3D 像は中心部が抜けて解析不能であった。

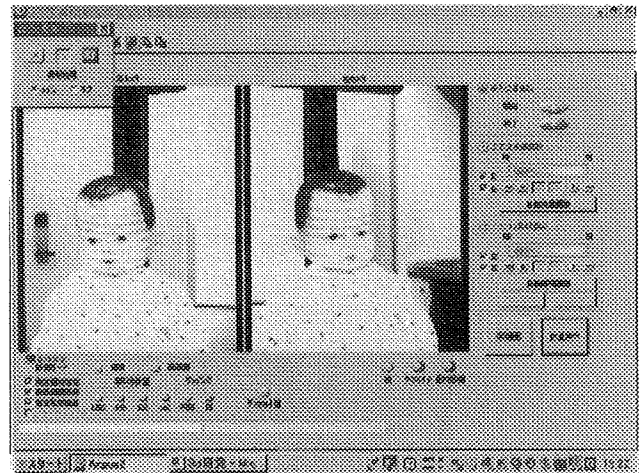


図 4

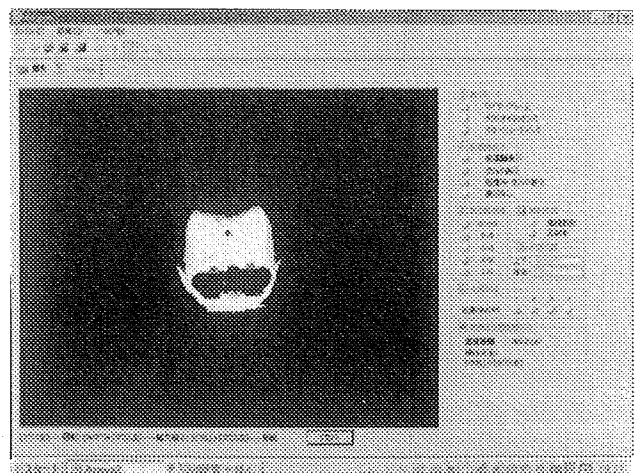


図 5

次に軽度の振動を与えながら撮影した（図 6）。軽

度の振動では問題がなく撮影できている。

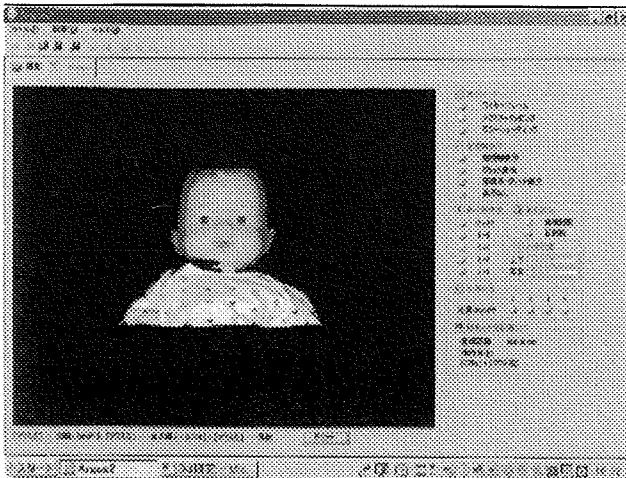


図 6

実際の撮影においては、新生児で座位保持は困難なことが多く、コットでの仰臥位での撮影が安易である。われわれは Danae100SP をコットの上方 60cm に固定する装置を開発した（図 7）。



図 7

これを用いるとコットに臥床したまま撮影が可能である。実際の撮像はコットの縁も問題にならず、満足する画像が取得できた。しかし、本体重量が約 20kg あり、図のようになりにかなり重厚な構造となり、機動性と場所占拠が問題になる。そこで、備え付けの台座の角度を 30 度まで傾け、コットを斜めにし、頭部固定の枕を用いて撮影した（図 8）。レンズに向かって正面より上方を向いていることになるが、撮影は可能で分析も可能であった。このやり方で撮影した像を図 9 に示した。図 9 からわかるようにコットの敷物は黒いものが適切である。

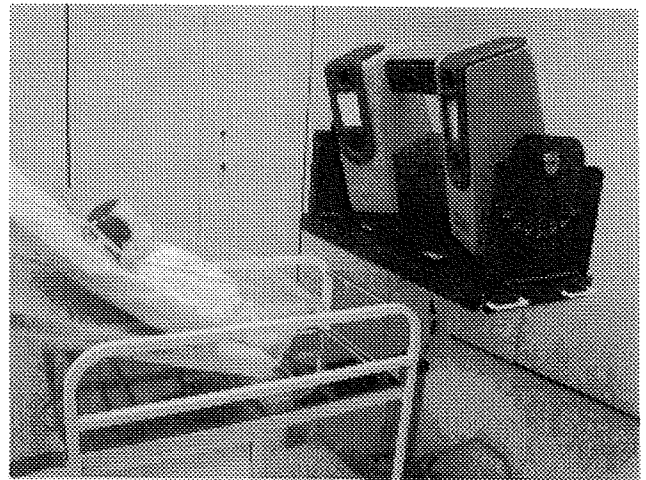


図 8

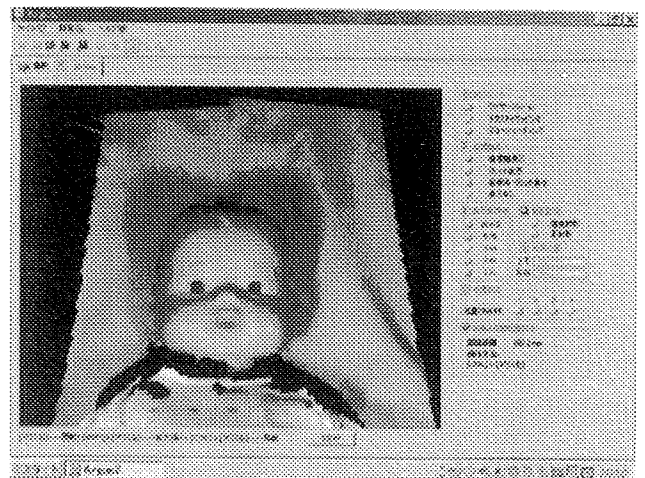


図 9

#### D. 考察

コンピューター技術、画像処理技術の進歩により、立体的な構造を 3 次元画像、座標として捉え処理する技術が発展してきた。一方、人の顔を科学的に解析する研究も進歩してきている。しかし、医学的な応用は放射線科、法医学、形成外科において、画像診断、顔の識別、美容診断に応用されているが、顔の形態異常を症状とする病気の研究は遅れているように思われる。したがって今回の研究では最新のコンピューター技術、画像処理技術の応用により、奇形症候群の顔貌異常の診断法を提供することができるとかを検討する。今回用いた Danae100SP は多眼正弦波格子位相シフト法（二つ以上の位置から発せられた正弦波状に強度変調した光パターンを、二つ以上の視点位置から観察することで、高精度かつ高速な立体形状計測を行う手法）を用い、縞を投影する正弦波格子フィルムの移動に、段差を設けた多段円筒カムを適用することで 3 次元計測の高速化／高精度化を実現している。



高速、高精度ということが臨床応用には非常に重要である。また、コスト的にも安価なものとなってきている。実際の新生児での応用では、安全面と精度面が重要であるが、今回は人形による研究であったが、十分にデータ取得可能と考えられた。一度得られたデータは図 10 のように様々な角度から画像を再構成することが可能である。A は上向き、B は下向き、C は右向き、D は左向きといったように角度を変えて再構成し観察することも可能である。

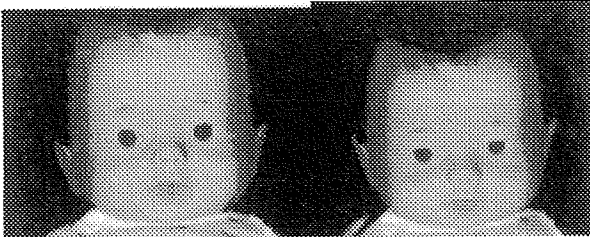


図 10A,B



図 10C,D

また、奇形症候群の顔貌の評価では各ポイントの客観的評価が重要である。たとえば SMS では特異的な顔貌として、短頭症、平坦な顔、眼裂斜上、眼間乖離、幅広い鼻梁、反転した上口唇、下顎突出が特徴づけられている。本装置では図 11 のように一度撮影したデータをもとに角度、距離、および距離に関する比率も簡単に計算可能である。

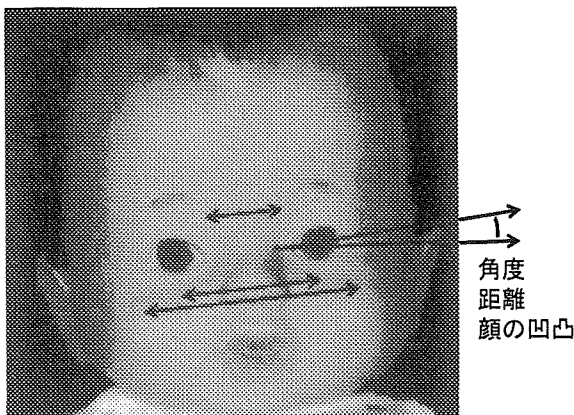


図 11

また、3次元データであるので、平坦な顔かどうかも客観的な数字として評価可能と思われる。以上きわめて応用性の高い方法と考えられる。しかし、新生児のデータはほぼ皆無であるので、まずは正常新生児のデータ集積と平均顔の作成が重要である。現在、解析準備を行っている。

#### E. 結論

3D イメージキャプチャ「Danae100SP」を用いて、新生児の顔貌の 3 次元計測を行うための問題点を明らかにした。その結果、薄暗い環境が提供できれば、本装置を用いてコット臥床のままに高精度の新生児の顔貌の 3 次元計測が可能であり、SMS 症候群をはじめとした顔貌奇形の客観的評価に有用であることが期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## スミスーマゲニス症候群の診断基準の作成に関する研究

研究分担者 奥山虎之 国立成育医療センター 臨床検査部長

### 研究要旨

スミスーマゲニス症候群（以下SMS症候群）は、17番染色体短腕の微細欠失による染色体異常症である。本症の診断基準を作成した。診断の流れは、特徴的な臨床症状からSMS症候群を疑い、染色体微細構造異常を検出する検査で確定する。確定診断には、染色体検査が必須であるが、一般的な染色体検査（G分染法）では見逃される場合もあり、CGHマイクロアレイが最も確実である。

### A. 研究目的

スミスーマゲニス症候群（以下SMS症候群）は、17番染色体短腕の微細欠失による染色体異常症である。SMS症候群は、一般的な常染色体異常に見られる多発奇形と精神運動発達遅滞を呈ほかに、特に睡眠障害や自傷行為などが特徴的である。発症頻度は25000人にひとりとされている。わが国にSMSの認知度はひくく、診断症例も極めて少ないのが現状である。本研究では、海外の文献や米国の患者家族団体PRISM（Parents and Researchers Interested in Smith-Magenis Syndrome）の発信する情報や日本人症例の臨床症状をもとに、SMSの診断基準を作成することを目的とする。

### B. 研究方法

SMSの臨床症状および確定診断のための検査法の組み合わせによるわが国で実効性の高い診断基準の作成を試みた。臨床症状は、欧米のSMS患者に対する顔面3次元デジタル画像の調査結果を参考にした。また、本症の診断は、一般的な染色体検査（G分染法）では、診断できない場合もある。そこで、染色体FISH（fluorescent in situ hybridization）法やゲノムアレイ（CGHマイクロアレイ）法における診断法について検討した。最終的に、臨床症状の評価と適切な検査法の組み合わせによる診断基準の作成を試みた。

（倫理面への配慮）

連結可能な個人情報を含まない「連結不可能匿名化」された情報のみを取得することで、個人情報の保護に配慮した。

### C. 研究結果

以下に示す診断基準を作成した。

特徴的な臨床症状からSMS症候群を疑い、染色体微細構造異常を検出する検査で確定する。

1. 臨床症状：SMSを疑う特徴的な臨床症状について、以下の4点が特に重要である。

1) 特徴的な顔貌：顔貌の特徴：「顔の中央部が平坦で、頬が盛り上がっている」、「顎が突出」、「眉毛が濃く中央でつながっている」などの特徴がある

2) 睡眠障害：眠りが浅く、昼夜が逆転、昼間に眠くなる傾向がある（図1）。

3) 自傷行為：痛み鈍感のため、自らを傷つける。

4) パニック：予期せぬ状況に直面したとき非常に不安になり、突然パニックになる。

2. 染色体検査：17番染色体の短腕の一部（17p11.2）の欠失を検出する。一般的な染色体検査（G分染法）（図2）で診断できる場合もあるが、FISH解析法やCGHマイクロアレイ法（図3）がより確実である。

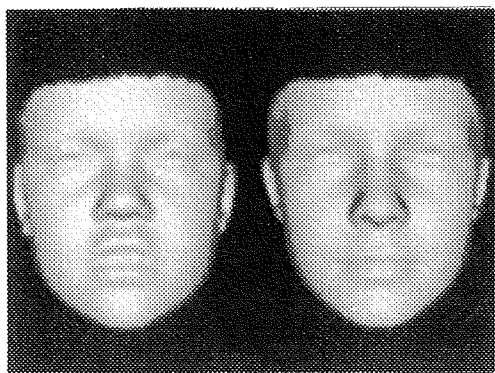


図1. SMS の顔面3次元デジタル画像（左図）

断に、積極的に CGH マイクロアレイを導入することが最も確実である。SMS は、治療的介入が可能な疾患であるので、診断を付けることはたんに学問的興味だけでなく、患者家族の QOL に直結する問題である。

#### E. 結論

SMS の診断基準を作成した。見逃し症例を少なくするためには、CGH マイクロアレイの導入が有用である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

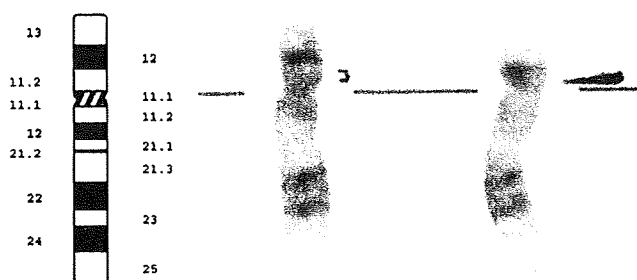


図2. SMS の G 分染法による診断

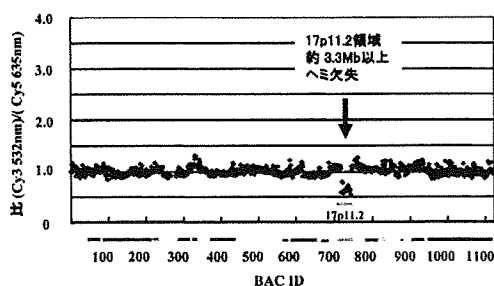


図3. CGH アレイによる SMS の診断

#### D. 考察

本邦における SMS の診断症例数は、極めて少ない。本研究の分担研究者高田らの調査では、40名にも満たない。それは、本疾患の認知度が低いことにある。さらに、通常の染色体検査では、その欠失があきらかでない場合もあり、見逃し症例も少なくない可能性がある。見逃し症例を少なくするためには、この疾患の認知度を高めることだけでなく、奇形症候群患者の診

