

- Lucke B, Hennies HC, Hildebrandt F (2003) A gene locus for branchio-otic syndrome maps to chromosome 14q21.3-q24.3. *J Med Genet* 40:515–519
6. Engels S, Kohlhase J, McGaughran J (2000) A *SALL1* mutation causes a branchio-oto-renal syndrome-like phenotype. *J Med Genet* 37:458–460
 7. Hoskins BE, Cramer CH, Silviu D, Zou D, Raymond RM, Orten DJ, Kimberling WJ, Smith RJ, Weil D, Petit C, Otto EA, Xu PX, Hildebrandt F (2007) Transcription factor *SIX5* is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet* 80:800–804
 8. Kumar S, Deffenbacher K, Marres HAM, Cremers CWRJ, Kimberling WJ (2000) Genomewide search and genetic localization of a second gene association with autosomal dominant branchio-oto-renal syndrome: clinical and genetic implications. *Am J Hum Genet* 66:1715–1720
 9. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G (2002) Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 30:e57
 10. Stockley TL, Mendoza-Londono R, Propst EJ, Sodhi S, Dupuis L, Papsin BC (2009) A recurrent *EYA1* mutation causing alternative RNA splicing in branchio-oto-renal syndrome: implications for molecular diagnostics and disease mechanism. *Am J Med Genet A* 149A:322–327
 11. Han JS, Boeke JD (2005) LINE-1 retrotransposons: modulators of quantity and quality of mammalian gene expression? *Bioessays* 27:775–784
 12. Kazazian HH Jr (2004) Mobile elements: drivers of genome evolution. *Science* 303:1626–1632
 13. Chen JM, Stenson PD, Cooper DN, Férec C (2005) A systematic analysis of LINE-1 endonuclease-dependent retrotranspositional events causing human genetic disease. *Hum Genet* 117:411–427
 14. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A (1976) A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58:258–263
 15. Xu PX, Adams J, Peters H, Brown MC, Heaney S, Maas R (1999) *Eya-1*-deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordia. *Nat Genet* 23:113–117
 16. Sanggaard KM, Rendtorff ND, Kjaer KW, Eiberg H, Johnsen T, Gimsing S, Dymose J, Nielsen KO, Lage K, Tranebjærg L (2007) Branchio-oto-renal syndrome: detection of *EYA1* and *SIX1* mutations in five out of six Danish families by combining linkage, MLPA and sequencing analyses. *Eur J Hum Genet* 15:1121–1131
 17. Chang EH, Menezes M, Meyer NC, Cucci RA, Vervoort VS, Schwartz CE, Smith RJ (2004) Branchio-oto-renal syndrome: the mutation spectrum in *EYA1* and its phenotypic consequences. *Hum Mutat* 23:582–589
 18. Vervoort VS, Smith RJ, O'Brien J, Schroer R, Abbott A, Stevenson RE, Schwartz CE (2002) Genomic rearrangements of *EYA1* account for a large fraction of families with BOR syndrome. *Eur J Hum Genet* 10:757–766
 19. Orten DJ, Fischer SM, Sorensen JL, Radhakrishna U, Cremens CWRJ, Marres HAM, Camp GV, Welch KO, Smith RJH, Kimberling WJ (2008) Branchio-oto-renal syndrome (BOR): novel mutations in the *EYA1* gene, and a review of the mutational genetics of BOR. *Hum Mutat* 29:537–544
 20. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, Levi-Acobas F, Cruaud C, Merrer ML, Mathieu M, König R, Vigneron J, Weissenbach J, Petit C, Weil D (1997) Clustering of mutations responsible for branchio-oto-renal (BOR) syndrome in the *eyes absent* homologous region (*eyaHR*) of *EYA1*. *Hum Mol Genet* 6:2247–2255

V. 資料

別添1

関係各位殿

平成21年11月吉日

平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度調査と遺伝子診断法の確立に関する研究」

主任研究者 飯島一誠（神戸大学大学院医学研究科小児科学分野こども発育学部門）

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」 協力をお願い

拝啓

紅葉の季節、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

鰓弓耳腎（Branchio-oto-renal (BOR)）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群です。BOR症候群の欧米での頻度は4万人に1人とされ、小児高度難聴の2%を占めるとされています。

本症候群は先天性の高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児科医、耳鼻咽喉科医、遺伝専門医らによる総合的な医療を要しますが、わが国では、その発症頻度すら明らかになっていないのが現状です。

そこで、本研究班では、わが国におけるBOR症候群の患者数・発症頻度を把握するための全国調査を平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の調査研究として実施する運びとなりました。なお、本研究は、神戸大学医学倫理委員会の承認を得て行うものであります。

先生方におかれましては、何とぞ本調査にご協力いただきますよう宜しくお願い申し上げます。

ご多忙中恐縮ですが、別紙のFAXにて12月末までにご回答くださいますようお願い申し上げます。

なお、患者数や発症頻度の調査ですので、対象患者さんがいらっしゃらない場合でも必ずご回答いただきますようお願い申し上げます。また、対象患者さんがいらっしゃる場合には、後日、二次調査をお願いする可能性もございますが、その際にもご協力宜しくお願い申し上げます。

敬具

神戸大学大学院医学研究科
小児科学分野こども発育学部門
飯島 一誠

ご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。

本調査の連絡先：NPO法人 日本臨床研究支援ユニット 栗原

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13

西山興業御茶ノ水ビル3F

TEL：03-5297-6258, FAX：03-5297-6259

e-mail: kuri@crsu.org

FAX: 03-5297-6259

NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット

「鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の発症頻度等の全国調査」(栗原) 行

FAX 回答用紙

「鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の発症頻度等の全国調査」

- ① BOR 症候群患者 (別紙: 診断基準参照) の診療の有無 (過去 3 年間) をお答えください。
- あり (②の設問へ)
- なし (これで終了です)
- ② BOR 症候群患者さんの生年月、性別、主な症状、家族歴の有無、おおよその最終受診日について記載してください。

患者	生年月 (西暦)	性別	主な症状	家族歴	最終受診日	
1	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 第 2 鰓弓奇形 <input type="checkbox"/> 耳介奇形 <input type="checkbox"/> 中耳奇形 <input type="checkbox"/> 他 ()	<input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> 腎奇形 <input type="checkbox"/> 内耳奇形 <input type="checkbox"/> 耳小窩 <input type="checkbox"/> 外耳道奇形 <input type="checkbox"/> 副耳	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月
2	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 第 2 鰓弓奇形 <input type="checkbox"/> 耳介奇形 <input type="checkbox"/> 中耳奇形 <input type="checkbox"/> 他 ()	<input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> 腎奇形 <input type="checkbox"/> 内耳奇形 <input type="checkbox"/> 耳小窩 <input type="checkbox"/> 外耳道奇形 <input type="checkbox"/> 副耳	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月
3	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 第 2 鰓弓奇形 <input type="checkbox"/> 耳介奇形 <input type="checkbox"/> 中耳奇形 <input type="checkbox"/> 他 ()	<input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> 腎奇形 <input type="checkbox"/> 内耳奇形 <input type="checkbox"/> 耳小窩 <input type="checkbox"/> 外耳道奇形 <input type="checkbox"/> 副耳	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月
4	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 第 2 鰓弓奇形 <input type="checkbox"/> 耳介奇形 <input type="checkbox"/> 中耳奇形 <input type="checkbox"/> 他 ()	<input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> 腎奇形 <input type="checkbox"/> 内耳奇形 <input type="checkbox"/> 耳小窩 <input type="checkbox"/> 外耳道奇形 <input type="checkbox"/> 副耳	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月
5	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 第 2 鰓弓奇形 <input type="checkbox"/> 耳介奇形 <input type="checkbox"/> 中耳奇形 <input type="checkbox"/> 他 ()	<input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> 腎奇形 <input type="checkbox"/> 内耳奇形 <input type="checkbox"/> 耳小窩 <input type="checkbox"/> 外耳道奇形 <input type="checkbox"/> 副耳	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月

(記載欄が不足の場合には、コピーしてください)

ご所属 _____

お名前 _____

電話番号 _____

FAX 番号 _____

BOR 症候群診断基準

家族歴のない患者では、以下の主症状を3つかそれ以上、あるいは主症状を2つと副症状を2つかそれ以上。

家族歴のある患者では、主症状を1つかそれ以上。

主症状

● 第2 鰓弓奇形

(鰓溝性瘻孔あるいは鰓溝性嚢胞がある。鰓溝性瘻孔は胸鎖乳突筋の前方で、通常は頸部の下方1/3の部位の微小な開口。鰓溝性嚢胞は胸鎖乳突筋の奥で、通常は舌骨の上方に触知する腫瘤。)

● 難聴 (程度は軽度から高度まで様々であり、種類も伝音難聴、感音難聴、混合性難聴のいずれもありうる。)

● 耳小窩 (耳輪の前方、耳珠の上方の陥凹)

● 耳介奇形 (耳介上部の欠損)

● 腎奇形 (腎無形成、腎低形成、腎異形成、腎盂尿管移行部狭窄、水腎症、膀胱尿管逆流症など)

副症状

● 外耳道奇形 (外耳道閉鎖、狭窄)

● 中耳奇形 (耳小骨の奇形、変位、脱臼、固着。中耳腔の狭小化、奇形)

● 内耳奇形 (蝸牛低形成、蝸牛小管拡大、前庭水管拡大、外側半規管低形成)

● 副耳

● その他 (顔面非対象、口蓋奇形)

鰓弓耳腎（BOR）症候群の患者数推計

患者数推計の枠組み

推計する数＝定めた期間内に対象施設で診療を受けた患者数。

ここで、期間＝3年間

対象施設＝病床数が200床以上の全国の病院の小児科と耳鼻咽喉科、
および、特別施設（小児腎臓評議員・小児病院の腎臓科と遺伝科など、今
回とくに調査対象とした施設）

調査対象施設の補足

発送した施設は1710施設、未発送の5施設から回収があった。

この5施設は特別施設層に加えた。

診断基準の判定

(家族歴無 or 不明)+(主症状3つ以上)

(家族歴無 or 不明)+(主症状2つ以上)+(副症状2つ以上)

(家族歴有)+(主症状1つ以上)

*「家族歴不明で主症状1つ」などの場合は判定不能とした。

集計患者数

全報告数→102例

診断基準を満たし、調査期間内に最終受診をしている→82例

診断基準を満たさない、もしくは調査期間外の最終受診→17例

判定不能→3例

*以後の集計は判定不能の症例を含めた85例を対象とした。

推計の前提

1) 対象施設以外の患者数は0。

すなわち、一般診療所や病床数が200床未満の病院（特別施設を除く）には、患者は受診していない。仮に、対象施設のすべてから回収率100%で患者数が報告されれば、その合計した患者数が真の患者数と見なす。

2) 調査対象施設は対象施設の中から無作為に選定。

すなわち、対象施設のうち、調査対象にした施設の平均患者数は、対象施設全体の平均患者数と同じと期待できる。

3) 回答は調査対象施設の中から無作為に回収。

すなわち、回答ありの施設の平均患者数は、調査対象施設の平均患者数と同じと期待できる。

推計の方法

以上の前提の元で、患者数別の回収施設数が多項超幾何分布に従うことを利用。

調査対象施設の全国施設数に対する抽出率と調査対象施設における回収率とを用いて、施設の層ごとに患者数を推計。95%信頼区間は近似的に求めた。

施設の層：200床以上の病院の耳鼻咽喉科／200床以上の病院の小児科／特別施設

200床以上の病院の耳鼻咽喉科／200床以上の病院の小児科の全国の施設数は、2005年医療施設調査から得た。

結果

調査による報告数85人(最小数)

有効数字2桁程度とすると、推定値は250人(95%信頼区間170-320人)

推計の層別、対象施設の全国の施設数、調査対象施設数、回収施設数

診療科	全国の施設数	調査対象施設数	抽出率	回収数	回収率
病床数が200床以上の病院					
耳鼻咽喉科	1355	887	65.5	384	43.3
小児科	1306*	669	51.2	334	49.9
特別施設	159	159	100.0	102	64.2
計	2820	1715		820	

*特別施設に含まれる小児科118施設を除く。

推計の層別、患者数

診療科	患者あり施設数	患者数	患者報告数別患者あり施設数						
			0	1	2	3	4	5	11
病床数が200床以上の病院									
耳鼻咽喉科	20	45	364	5	9	3	2	1	0
小児科	8	12	326	5	2	1	0	0	0
特別施設	14	28	88	11	1	0	1	0	1
計	42	85							

推計患者数

推計患者数		推計患者数	信頼区間	
			下限	上限
	耳鼻咽喉科	158.8	94.7	222.9
	小児科	46.9	15.6	78.3
	特別施設	43.6	21.6	65.7
	計	249.4	174.7	324.0

