

サポートグループの存在はこの点においても重要であると同時に、制度として家族の心理的支援の場が用意されることも必要であろう。療育施設や障害児医療専門施設の今後の役割の一つでもある。

教育的支援については、乳幼児期は保育園や通園施設の受入に関する要望が主体であるのに対して、学童期以後は教育関係者が本症候群を知らないことへの不安や疾患特性の理解を教育関係者に求める意見が多い。一般的に年長になるに従い各々の先天異常症候群の心理、認知、行動特性が顕著となる。しかし現時点では教育関係者が疾患名を参考にした個別の教育を行うという対応は、一部の関心のある教育者が行っているにすぎない。将来的には疾患名や Genotype による認知行動特性が明らかし、それを理解し応用した教育がなされることが必要であろう。

社会的支援に関する意見要望としては、社会福祉施設の不足、不足による利用制限に関する意見が大半であり、その他施設内での対応のこと、地域間格差についての意見要望があった。

医療的支援においては、財政的支援の項に記載した医療費に関する要望の他に、療育施設の不足及び施設不足に起因するリハビリテーションの制限についての意見要望が年少児において多かった。また本症候群の特性(たとえばケロイド体質)の理解を医師に求める意見も見られた。

学童期以後の親においては、小児医療から成人医療への移行に関する不安が多く訴えられた。すなわち成人医療機関においては本症候群を理解する医師が極めて少ないことにたいする不安である。また本症候群に限らず通常の医療処置を知的障害者に対して適切に行える医療機関もまた極めて少ないという現実がある。

遺伝子診断について、その診断の有用性については、回答 37 名中 31 名が有用性に同意している。保険診療については 8 割が賛成しており、その理由として、他の疾患と同様に確定診断が必要という回答がある。一方 2 割の反対者の意見として変異陽性率の低さ(約 60%前後)を挙げるものがある。

未検者に対して遺伝子診断の希望を問う質問では 4 割の人が希望するに留まったが、費用負担及び診断による医学的メリットの情報の前提が無い設問であるために結果の解釈が困難である。

遺伝子診断受検者への問いでは、確定診断を受けて将来へのビジョンが持てる、予測される病気がわかるなど、など多くが肯定的な受け止め方であると考えられた。

E. 結論

家族会アンケートによる国、行政への要望の中で、RubinsteinTaybi 症候群に特に関わる事項として、多

系統にわたる複数の合併症を有することによる医療費自己負担増大の軽減、同じく多系統にわたる障害に対応する福祉制度の情報提供、稀少先天性疾患の家族の心理的支援体制、教育関係者の疾患理解、成人期患者を対象とした専門的医療体制が挙げられた。

遺伝子診断についてはその有用性を理解する意見が多数であり、遺伝カウンセリングの体制を整えた上での保険診療が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- 特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Rubinstein-Taybi 症候群の有病率に関する検討

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本伸彦

研究要旨

大阪府立母子保健総合医療センターは大阪府の小児医療の中核的医療機関である。染色体異常症や先天異常症候群のは当センターに相当数集積している。主要な疾患の患者数との比較という方法で Rubinstein-Taybi 症候群の有病率と患者数の推測を試みた。その結果、Rubinstein-Taybi 症候群は出生 1 万 5 千から 3 万人に 1 人の罹患率と推測された。

A. 研究目的

Rubinstein-Taybi 症候群(以下 RTS)は精神運動発達遅滞、特徴的顔貌、幅広の母指趾、低身長などを呈する先天異常症候群である。先天性心疾患、停留精巣、呼吸器感染、眼科疾患などを認めることもある。責任遺伝子は *CREBBP* である。比較的良好に知られた先天異常症候群であるが、日本での有病率・患者数に関するデータは存在しない。オランダで出生 10 万人から 12 万 5 千人に 1 人という報告¹⁾があるが、日常臨床の印象からするとこれはかなり少なめである。RTS は特定疾患に指定されているわけでもなく、患者数を正確に把握する方法は存在しない。しかし、罹患率を明確にすることは、RTS に必要な医療供給体制の整備に重要である。小児専門病院の患者数から、大阪府域での RTS の有病率の推測を試みた。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センターは大阪府の中核的な小児医療機関である。RTS を疑われた小児は、確定診断をもとめて受診するため、近辺に在住する患者を把握可能である。比較的頻度の高い先天異常症候群やダウン症候群など、有病率に関するデータが存在する既知の疾患と比較することにより、およその有病率や患者数を推測した。RTS の診断は特徴的な身体所見に基づいて行い、典型例のみを対象とした。多くの症例は *CREBBP* 遺伝子診断も実施したが、第 2 遺伝子変異の可能性もあるため、遺伝子診断で変異陰性の場合も、RTS の診断を否定することはなかった。臨床診断は分担研究者である岡本伸彦が実施した。遺伝子診断は主任研究者である慶應義塾大学小児科学小崎健次郎准教授の研究グループが実施した。

C. 研究結果

当センターでは 19 歳以下の RTS 患者を 22 例フォロー中である。5 歳ごとに区分した年齢別の患者数を表に示した。初診時年齢は様々であるが、年間 1 例強の RTS 患者が初診で受診するという計算になる。ダウン症候群は年間約 30 例の初診があり、ほぼダウン症候群児 30 例に対して 1 例程度の RTS 児の初診があることになる。ダウン症候群の有病率(出生率)は 700-1000 人に 1 人とされており、単純に 30 倍すれば RTS の有病率(出生率)は 20,000-30,000 人に 1 人程度となる。ただし、ダウン症候群は大阪府南部からの受診例がほとんどを占めるのに対し、Rubinstein-Taybi 症候群は大阪府北部や他府県からの受診も存在するので、ダウン症候群との単純比較では多めの可能性がある。

一方、有病率に関する文献データが存在し、比較的頻度の高い他の先天異常症候群との有病率の比較を行った。当センターで 22 例の Rubinstein-Taybi 症候群を診断したのと同じ期間に、48 例の Prader-Willi 症候群(PWS)、22 例の Sotos 症候(STS)群、20 例の Williams 症候群(WS)、21 例の Beckwith-Wiedemann 症候群(BWS)が受診した。

PWS は主要な症候群の中では患者数が多く、RTS の約 2 倍であった。他 3 疾患と RTS の患者数はほぼ同数であった。PWS は過去の報告で出生約 12,000 人に 1 人の有病率とされている。少なめの報告では 25,000 人に 1 人である²⁾。STS は Gene tests に 14,000 人に 1 人という記載があるが、日本での罹患率の報告はない。WS は一般的に 20,000 人に 1 人程度とされている。WS はノルウェイでは 7500 人に 1 人という報告があるが、日常臨床ではそれほど多くない印象が強い。WS も日本での有病率の報告はない。BWS はジャマイカでは 13,700 人に 1 人と

いう報告⁹⁾があり、日本ではこれと軽症例を含めるとやや多いと考えられている。これから推測を行うと RTS の有病率は出生 1 万 5 千から 3 万人に 1 人と推測される。日本の出生数を 110 万人とすると、年間 40-80 名程度の RTS 児が出生していることになる。特別な合併症がなければ小児期の死亡例はないので、有病率と出生率はほぼ同様と考えてよいと思われる。

諸外国においても RTS の有病率に関する報告は少ない。Hennekam らは、オランダで出生 10 万人から 12 万 5 千人に 1 人の有病率を報告した。今回の検討結果と比較するとこの有病率は少なめである。診断のバイアスの可能性が高く、この数倍の RTS 患者が存在すると考えてよいと思われる。遺伝子の突然変異による疾患であるので、人種間による罹患率の差はほとんどないと予想されるが、大規模な調査がほとんどなく、今回の日本人での罹患率予測データは重要な資料となる。

表 主要な先天異常症候群の年齢群別患者数 (大阪府立母子保健総合医療センター患者統計)

	Rubinstein-Taybi 症候群	Prader-Willi 症候群	Sotos 症候群	Williams 症候群	Beckwith-Wiedemann 症候群
0-4 歳	6	8	5	4	5
5-9 歳	7	16	5	3	7
10-14 歳	5	10	5	9	4
15-19 歳	4	14	7	4	5
合計	22	48	22	20	21

D. 考察

ある疾患の患者数を把握することは、特定疾患などでは登録患者数を調査により可能である。しかし、RTS のような稀少な疾患においては悉皆調査は困難である。医療機関ごとの患者数は把握可能であるが、稀少疾患では一般の小児医療機関では正確な診断がついていない場合も少なくない。多数の患者が集積する専門医療機関での患者数からの推測は有用な手段となる。

今回の検討において、日本における RTS の罹患率は出生 1 万 5 千から 3 万人に 1 人と推測された。全国では年間 40-80 名程度の RTS 児が出生していることになる。RTS では生後早期の死亡例は少ないので、各世代で同様の患者数と考えられる。RTS の罹患率について、オランダで出生 10 万人から 12 万 5 千人に 1 人という報告があるが、これはかなり少なめということになる。他の地域での罹患率と比較する

ことにより、RTS の罹患率はさらに正確に推測できると考えられる。

RTS 患者は全国で数千人存在すると考えられる。特に成人では正確な診断を受けていない場合が多いと思われる。RTS の患者を正確に診断し、適切な医療ケアを提供できる体制が必要である。

E. 結論

日本における RTS の罹患率は出生 15,000 人から 30,000 人に 1 人と推測された。RTS 患者は全国で数千人存在すると考えられるが、正確な診断を受けていない患者が大多数であると思われる。悪性腫瘍の合併例もあり、RTS 患者の QOL 向上のため、長期的な予後の把握のための継続的な研究が必要である。

引用文献

- 1) Hennekam RC, Van Den Boogaard MJ, Sibbles BJ, Van Spijker HG. Rubinstein-Taybi syndrome in The Netherlands. *Am J Med Genet Suppl.* 1990b; 6: 17-29.
- 2) Smith A, Egan J, Ridley G, Haan E, Montgomery P, Williams K, Elliott E. Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child.* 2003 ;88:263-4.
- 3) Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, Fryns JP. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet.* 2004;12:238-40.
- 4) Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol.* 2002 ;17:269-71.
- 5) Thorburn MJ, Wright ES, Miller CG, Smith-Read EH. Exomphalos-macroglossia-gigantism syndrome in Jamaican infants. *Am J Dis Child.* 1970; 119: 316-21.

F. 研究発表

1. 論文

1. Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, Ohura T, Yoshino M, Tanaka A, Okamoto N, Inui K, Ozono K, Sakai N. Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet.* 54, 145-51 2009
2. Hilton E, Johnston J, Whalen S, Okamoto N, Hatsukawa Y, Nishio J, Kohara H, Hirano Y, Mizuno S, Torii C, Kosaki K, Manouvrier S, Boute O, Perveen R, Law C, Moore A, Fitzpatrick D, Lemke J, Fellmann F, Debray FG, Dastot-Le-Moal F, Gerard M, Martin J, Bitoun P, Goossens M, Verloes A, Schinzel A, Bartholdi D, Bardakjian T, Hay B, Jenny K, Johnston K, Lyons M, Belmont JW, Biesecker LG, Giurgea I, Black G. BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects. *Eur J Hum Genet* 1325-35 2009
3. Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama , Kosaki K, Okamoto N. A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and *NIPBL* gene mutation. *Congenit Anom (Kyoto).* in

press ,2010

4. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Hum Mutat (in press)*,2010
5. 岡本伸彦:遺伝学的検査アップデート_小児科 50 834-841,2009
6. 岡本伸彦:EEC症候群 小児内科 41 295-297 ,2009
7. 岡本伸彦:胎児ヒダントイン症候群 /胎児バルプロ酸症候群 小児内科 41 312-314,2009

2. 学会発表

1. Charge 症候群双生児例 日本小児遺伝学会 2009年 奈良市
2. 小頭症・橋小脳低形成を呈する CASK 異常症の臨床像 日本小児神経学会 2009年 米子市
3. *CADPS2*ハプロ不全と広汎性発達障害 日本人類遺伝学会 2009年 東京都
4. アレイCGHで診断された1p34.3微細欠失例 日本人類遺伝学会 2009年 東京都

G. 知的財産権の出願・登録

なし

Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定

分担研究者 小崎健次郎

慶應義塾大学小児科 准教授

研究要旨

Rubinstein-Taybi症候群は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾・低身長を伴う多発奇形症候群である。臨床症状が多彩であるため、同症候群の診断基準は世界的にも存在しない。診断は臨床所見からされ、同症候群と診断された患者のうち、原因遺伝子 *CREBBP* の遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度と残りは原因不明である。

有病率・臨床診断基準の確立は合併症の予防および、長期的な予後・QOLの改善を図る上で必須である。今回、我々は、全国調査を行い、詳細な臨床症状をデータベース化した後に、遺伝子変異陽性例のみの症状にもとづいて臨床診断基準を策定し、診断基準(案)を策定した。次いで、全国の疫学調査の情報をもとに、新たな診断基準で評価し、有病者数を推定した。

将来的な治療法の開発に向けて変異陽性患者のゲノムDNA等の生物試料のバンク化を行った。

A. 研究目的

Rubinstein-Taybi症候群は精神運動発達遅滞・特異顔貌・幅広の母指趾・低身長を伴う多発奇形症候群である。先天性心疾患・泌尿生殖器・腎疾患・呼吸器感染・眼科疾患など多臓器にわたる合併症を呈する。臨床症状が多彩であるため、同症候群の診断基準は世界的にも存在しない。Rubinstein-Taybi症候群はCREB結合蛋白質遺伝子(*CREBBP*)の変異により発症し、診断は臨床所見からされ、同症候群と診断された患者のうち、*CREBBP*の遺伝子変異が同定されるものは、30-50%程度と残りは原因不明である。臨床診断基準の確立は合併症の予防および、長期的な予後・QOLの改善を図る上で必須である。

これまで申請者らは*CREBBP*の変異スクリーニング法を開発し、55例の患者検体を集積し、遺伝子変異解析を行ったところ32例のみが変異陽性例であった。本研究では臨床診断に誤りのない、これらの遺伝子変異陽性例のみの症状にもとづいて臨床診断基準を策定し、正確な有病率と合併症のスペクトラムを把握することを目標とした。さらに根治療法の開発に向けて変異陽性患者のゲノムDNA等の生物試料をバンク化の準備を進めた。

B. 研究方法

(1) Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の作成

- ① Rubinstein-Taybi症候群について豊富な診療経験を有する臨床遺伝専門医によりワーキンググループを結成した。グループのコンセンサスに基づき、臨床診断上、有用と考えられる臨床症状を基に調査票を作成した。
- ② 全国の小児遺伝学会員(臨床遺伝専門医、約180名)に質問紙を送付し、過去3年間に所属施設を受診したRubinstein-Taybi症候

群ないしRubinstein-Taybi症候群の疑いの患者数の調査を依頼した(一次調査)。患者ありと報告した学会員に、調査票を送付し、詳細な臨床情報を収集した(二次調査)。調査手順は、「難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に準じた。二次調査にあたり、主任研究者の所属施設の倫理委員会にて「Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率に関する調査」を申請した。

- ③ ②の成績にもとづき、Rubinstein-Taybi症候群の臨床症状・遺伝子情報のデータベースを作成した。登録した項目は診断、性別、年齢、家族歴、発症にいたる経過、臨床症状、臨床・病理所見、遺伝子変異、選択した治療法、治療効果、臨床経過、転帰等である。
- ④ 同症候群の必須症状や随伴症状を明確にし、診断基準を作成診断の感度・特異度を100%に近づけるアルゴリズムを開発した。

(2) *CREBBP*変異陽性Rubinstein-Taybi症候群の患者の生体試料のバンク化

*CREBBP*遺伝子変異陽性例の末梢血リンパ球・ゲノムDNA等の生体試料の難病研究支援バンクへの寄託を目指した。初年度は関連機関の倫理的委員会への申請とインフラの整備を行った。

C. 研究結果

(1) 全国調査による遺伝子変異陽性例の臨床所見の要約と診断基準の策定

一次調査として日本小児遺伝学会会員の所属する179の医療機関にRubinstein-Taybi症候群(Rubinstein-Taybi syndrome:以下 RTSと略す)に関する調査票を送付した。二次調査にあ

たり、主任研究者の所属施設の倫理委員会にて「Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率に関する調査」を申請し、承認された。

症例有りとの返答のあった34施設(114症例)に臨床症状に関する詳細な二次調査票を送付し、回収された72症例の詳細な臨床症状をデータベース化した後に解析し、診断基準(案)を策定した。診断基準の策定にあたっては、Rubinstein-Taybi症候群の原因遺伝子*CREBBP*の遺伝子変異を有する14例(変異陽性例)の表現型を重視した。変異陽性例を重視した理由は現在の遺伝子診断技術によるRTSの遺伝子診断の感度は60%程度にとどまるため、遺伝子診断結果が陰性でもRTSをrule-outすることはできない。すなわち、遺伝子変異が陰性の症例における主要症状の出現頻度を算定しても、当該項目の特異度を評価した事にならない。

診断基準の策定にあたり、まず、変異陽性例において出現頻度が高い徴候を抽出致した。

次いで、これらの徴候の中で、特異性の高い徴候を客観的に選択するために、あるRTSを含む約4000の多発奇形症候群を含む国際標準の疾患データベース(London Dysmorphology Database:LDDB)において、各症状が含まれる多発奇形症候群の疾患数を評価し、当該所見の診断的価値を評価した。LDDBにはRTSを含む約4000の多発奇形症候群が記載されており、国際標準の疾患データベースである。

データベース全体で出現頻度が低い徴候を選択した。変異陽性例において出現頻度が高い徴候である、幅広の拇指・コルメラの延長・濃い眉毛&長い睫毛は、4000疾患のうち、それぞれ、0.7%・3.5%・0.5%の出現頻度であり、RTSに特異度が高い徴候と考えられた。また、4000疾患中、発達遅滞を伴う1400疾患に限定した場合にも、これらの徴候の出現頻度は低く、RTSに特異度が高いと考えられた。

主要徴候の出現頻度を算定し、各徴候の出現頻度を評価(別表1参照)し、診断基準に反映させた、診断基準(案)を策定した。

診断基準(案)

必発症状：発達遅滞。

- 主要症状：① 幅広の拇指・幅広の母趾
② コルメラの延長
③ 濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合にRTSと診断

この診断基準(案)に準じ、遺伝子検査実施済みで、変異を認めなかった症例22例と遺伝子検査のまだ実施していない36名を合わせた58名を

対象を検討したところ、58名中、35名が診断基準を満たした。遺伝子検査実施済みで変異を認められた14例と併せて、国内の患者数は49例と算定した。

(2) 生体試料のバンク化

本研究では患者細胞由来組織・DNAの難病研究支援バンクへの預託に向けて、倫理的な観点から準備を終えた。すなわち、参加施設の倫理委員会の承認と難病研究支援バンクの了承を得て、既存試料のバンク利用への患者へのインフォームド・コンセントを実施した。また、バンクへの預託について患者の再同意を得た。当研究班のバンク活動について国際学会や電子媒体を通じて、広報を行い、国内外の施設から生体試料を用いての共同研究の依頼、生体試料の分与について照会を受けている。

D. 考察

本研究班が平成21年度に行った神奈川県における罹患率の研究では、20,000出生に1人と推測され大阪府での同様の研究でも、出生15,000から20,000人に1人の出生率と推測された。全国で毎年50人程度の新規患者が出生していると考えられる。RTSの乳幼児死亡率はそれほど高くないことを考慮すると、全国の患者数は50人/年 x 数十年=数百人ない程度の患者が存在すると思われるが、今回の全国調査で確認された患者の数(50名程度)と乖離があり、相当数の患者が未診断であると考えられた。今後、診断基準を満たす成人患者を同定し、有病率・成人期に特有な合併症について解明することが必要である。また、成人期の鬱病・双極性障害・強迫性障害などの精神症状の頻度が高いことが示唆されたが、実態は不明であり、解明が望まれる。

また、遺伝子変異を認めなかった症例の半数が本研究により策定した診断基準を満たしており、現行の遺伝子解析法では検出されない変異を有している可能性が強く示唆された。さらに、遺伝子検査感度を向上させるため、マイクロアレイ等の新技術による解析が望まれる。

本研究により得られたRubinstein-Taybi症候群の臨床症状・遺伝子変異のデータベースや、これとリンクした患者由来生体試料の集積は世界例がなく、正確な臨床診断方法の確立に際して有用性が高い。

今後の国際共同研究への発展としては、当研究班の研究活動について国際学会やホームページ・電子媒体を通じて広報をし、海外の研究グループ等よりゲノムDNA検体のバンク化利用の依頼があり、本研究を通じて得られたRTS患者のコホートに対して、国際的な関心が喚起

された。

最近、*CREBBP*がヒストンアセチル酵素活性を有し、RTS患者ではその酵素活性の低下が多系統の障害をきたすことが示唆され、注目されている。今後、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬を含めた、新しい治療の開発のためには、患者由来細胞を用いた神経学的研究が必須である。薬剤開発にむけ、RTS由来生体試料からのiPS細胞の作成・神経系細胞の誘導という戦略には、試料バンクの活用が有用であると考えられる。

E. 結論

調査により得られた詳細な臨床症状をデータベース化した後に解析し、診断基準(案)を策定した。上記により策定した診断基準を満たす症例が35例であった。遺伝子変異陽性 14例とこれらを総合して、新規診断基準を満たす全国のRTS患者数は49名程度と判断された。出生15,000から20,000人の出生数から、相当数の患者が未診断であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

表1 診断基準作成の根拠としたデータ

徴候	英語名	和名	CREBBP 遺伝子変異を持つ14名の患者における出現人数	LDDDBに収録された4000疾患のうち当該所見を認める疾患の数	LDDDBに収録され発達遅滞を認める1400疾患のうち当該所見を認める疾患の数
1	broad thumbs	幅広の拇指	14	77	36
2	broad hallux	幅広の母趾	14	54	26
1&2			14(100%)	29(0.7%)	15(1.1%)
3	columella below alae nasi	コルメラの延長	12(86%)	14(305%)	10(0.7%)
4	thick eyebrows	濃い眉毛	13	71	49
5	long eyelashes	長い睫毛	13	51	35
4&5			13(93%)	20(0.5%)	15(1.1%)
6	Downslanting palpebral fissures	眼瞼裂斜下	14	304	167

わが国における Rubinstein-Taybi 症候群の発生頻度の推定

分担研究者 黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター 遺伝科科长

研究要旨

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、RUBINSTEIN-TAYBI 症候群の発生頻度を推定した。神奈川県立こども医療センターは県内唯一の小児専門医療機関であり、高度で専門的な医療を必要とする先天性多発奇形症例が集中する。観察期間 1984-1996 年の 13 年間に出生した 13 例の RUBINSTEIN-TAYBI 症候群を経験し、この間に 733 例の DOWN 症候群新患症例の受診があった。神奈川県におけるこの期間の DOWN 症候群発生頻度はほぼ一定で推移し、DOWN 症候群の遺伝外来受診状況は神奈川県一般集団におけるダウン症発生动向を反映していた。この期間の発生状況は偏りが少なく、年間 0-2 例の出生で平均 1.0/年であった。DOWN 症受診例と RUBINSTEIN-TAYBI 症例の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は 1:60 となり、この期間の神奈川県における推定の DOWN 症候群発生頻度 (10-12/10,000 出生) を考慮すると、確定診断例の発生頻度は少なくとも 50,000-60,000 出生に 1 例と推定される。診断の難易度による診断未確定例がその倍潜在している可能性を考慮すると 30,000 出生に 1 例と推測された。

共同研究者

榎本 啓典(神奈川県立こども医療センター 遺伝科)

石川 亜貴(同 遺伝科)

古谷 憲孝(同 遺伝科)

A. 研究目的

RUBINSTEIN-TAYBI 症候群 (OMIM. 180849) は、幅広い母指趾、精神遅滞、鼻翼より下方に伸びた鼻中隔や尖った頬を伴う特異顔貌などを特徴とする常染色体優性遺伝形式を示す先天性奇形症候群である。原因遺伝子は、染色体上 16P13.3 にマップされる CREBBP (CBP) (OMIM. 602700) 遺伝子で、CBP のハプロ不全により発症する。CBP は転写コアアクティベーターとして機能すると同時にヒストンのアセチル化の機能も有し、シグナル伝達に介在して基本的な細胞分化・成熟に関与する。モデル動物を用いて、RUBINSTEIN-TAYBI 症候群の多様な症状の解明が試みられているが、その全貌は現在でもまだ明らかになっていない。

先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療は困難である。こうした難治性疾患表である奇形症候群の自然歴を明らかにすることは極めて重要である。自然歴を明らかにすることにより、医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できるからである。同時に、こうした先天奇形症候群の発生

頻度を明らかにすることも重要である。それは、多くの医療問題を抱えた患者および患者家族をサポートする上で、明確な理念にもとづいた医療施策の基本データとして必須となり、さらに、地域ごとの大きな発生頻度の違いが評価方法のバイアスによるものであることを指摘することができるからである。

今回、我々は小児病院における受診例および人口ベースの先天異常モニタリング調査のデータより、RUBINSTEIN-TAYBI 症候群の発生頻度について検討した。RUBINSTEIN-TAYBI 症候群の発生頻度に関して海外では、HENNEKAM ら (1990) の 125,000 に 1 例という報告があるが、その値に関して以後検証されたことがなく、多くのテキストでこの発生頻度が引用されている。わが国において黒澤ら (1993) が約 30,000 出生に 1 例と推定しているが、より詳細な検討は、以後なされていない。RUBINSTEIN-TAYBI 症候群の殆どは突然変異であり、この点から人種差はないと仮定した。これまでの海外からの報告と比較しつつ検討を加えた。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター 遺伝科へ受診歴のある 27 例の RUBINSTEIN-TAYBI 症候群症例である。明確な診断基準はこれまで文献的には明らかにされていない。したがって、診断は臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かな DYSMORPHOLOGY の専門家によってなされた。18 例で RT1 をプローブとした

FISH解析あるいはCBPのシーケンス解析がなされ、欠失が1例、均衡型転座1例、点変異が2例に検出されている。これら27例の出生を年次ごとにまとめ、出生状況に揺らぎがあるか検討した。比較対象として、これら対象症例の出生年次に遺伝科を初診となったダウン症候群症例を取り上げた。ダウン症候群は最も頻度の高い常染色体異常症であり、一般集団における発生頻度は約800出生に1例で、人種差はない。発生頻度が比較的一定で、診断が容易であるダウン症候群との比を観察することにより、発生頻度を推定した。また、ダウン症候群の発生頻度が県内において一定であることを確認するために、神奈川県における先天異常モニタリング調査のデータも参考とした。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては全ての個人情報情報は潜在化させた。遺伝子解析は十分なインフォームドコンセントの後に文書により承諾を得た。

C, D. 研究結果と考察

27例のRUBINSTEIN-TAYBI症候群症例を出生年別にまとめた。1974年以前の出生症例は1例いたが、当時の診断精度、疾患の知名度の影響で、かなり低い発生頻度となっている。したがって、1975-1996年までの約20年間で出生した22例の発生状況から推定することとした。1997年以降の出生群についても解析対象から除外した。理由はこれまでの受診例から判明したこととして、新生児期の診断確定は極めて難しく、殆どの症例が幼児期ないしは学童期に診断告知を受けているため、正確に診断に至っていない症例が潜在しているからである。対象群を出生年別(1975-1996年)に図1にまとめた。22年間に22例の出生があり、年次変化はあるものの極端な集積や減少はなく、0-3例の出生で、平均1.0例/年の出生が認められた。この期間のDOWN症候群症例の遺伝科初診例数を図2にまとめた。1990年代前半に若干の低下傾向を認めるものの、55例前後で推移している。この間の神奈川県先天異常モニタリング調査(KAMP)でのDOWN症候群発生動向を確認すると、同様に1990年代前半に若干の低下傾向を見ているが、その後10,000出生あたり5-6で推移する(KAMPでの把握率は1980年代に67%(奇形児発生頻度が1.14%と評価されていた当時)と推定されているが、その後の奇形全体の発生頻度(評価方法の変遷により0.8%へ低下)から考えると、把握率は50%程度と考えられ、この期間のDOWN症候群発生頻度は10-12/10,000出生と考えられる)。したがって、人口ベースのモニタリング調査の傾向は、小児病院遺伝外来の患者分布にも反映されていることがわかる。しかも、今回検討した1984-1996年(13年間)については、DOWN症候群受診数と

RUBINSTEIN-TAYBI症候群数がほぼ一定比率となっていることがわかる。DOWN症候群733例に対して13例のRUBINSTEIN-TAYBI症候群症例の出生(平均60例のDOWN症例に対して1例のRUBINSTEIN-TAYBI症例)である。DOWN症候群出生が上述のモニタリングデータに従うと、RUBINSTEIN-TAYBI症候群の発生頻度は、50,000-60,000出生に1例の頻度となる。これは、HENNEKAMら(1990)の報告の倍に相当する。ただし、RUBINSTEIN-TAYBI症候群の診断は、必ずしもDOWN症候群のように小児医療に関わるものであるなら誰でも診断が可能であるわけではなく、ときに臨床専門医でも診断に躊躇することがあり、評価バイアスは考慮する必要がある。診断の難易度を考慮すると診断症例数は全体の半数程度になるかもしれない。したがってまとめると、30,000出生に1例が妥当な推定発生頻度かもしれない。

E. 結論

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、RUBINSTEIN-TAYBI症候群の発生頻度を推定した。観察期間1984-1996年の13年間に出生した13例のRUBINSTEIN-TAYBI症候群を経験し、この間に733例のDOWN症候群新患症例の受診があった。DOWN症候群の遺伝外来受診群は神奈川県一般集団における発生動向を反映していた。RUBINSTEIN-TAYBI症例13例の出生は13年間で偏りは少なく、DOWN症受診例とRUBINSTEIN-TAYBI症例の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は1:60となり、この期間の神奈川県における推定のDOWN症候群発生頻度(10-12/10,000出生)を考慮すると、確定診断例の発生頻度は少なくとも50,000-60,000出生に1例と推定された。診断の難易度による診断未確定例がその倍潜在している可能性を考慮すると30,000出生に1例と推測された。

謝辞

本研究の資料の一部は、神奈川県産科婦人科医会の協力による神奈川県新生児特別地域保健事業によっている。引用した先天異常モニタリング調査による研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究(主任研究者 平原史樹)」(H19-子ども一般007)による。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto K, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi M, Ito S, Tanaka Y, Masuno M, Chiyo H, Kurosawa K. Further Delineation Of 9q22 Deletion

- Syndrome Associated With Basal Cell Nevus (Gorlin) Syndrome: Report Of Two Cases And Review Of The Literature. *Cong Anom* 2009;49:8-14.
2. Fujita K, Aida N, Asakura Y, Kurosawa K, Niwa T, Muroya K Et Al. Abnormal Basiociput Development In Charge Syndrome. *Am J Neuroradiol* 2009;30: 629-634.
 3. Kuniba H, Yoshiura Ki, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H Et Al. Molecular Karyotyping In 17 Patients And Mutation Screening In 41 Patients With Kabuki Syndrome. *J Hum Genet* 2009;54:304-309.
 4. Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, Kaname T, Kano H, Miyake N, Toda T, Matsumoto N. Characterization Of The Complex 7q21.3 Rearrangement In A Patient With Bilateral Split-Foot Malformation And Hearing Loss. *Am J Med Genet Part A* 2009;149a:1224-1230.
 5. Yamanaka M, Ishikawa H, Saito K, Maruyama Y, Ozawa K, Shibasaki J, Nishimura G, Kurosawa K. Prenatal Findings Of Paternal Uniparental Disomy 14: Report Of Four Patients. *Am J Med Genet Part A* 2010;152a:789-791.
 6. Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M. Et Al. Maternal Uniparental Disomy 14 Syndrome Demonstrates Prader-Willi Syndrome-Like Phenotype. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6): 900-903.E1. Epub 2009 Oct 1.
 7. Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, Kurosawa K, Errami A, Gibson Km, Salomons Gs, Jakobs C, Osaka H. A New Case Of Gaba Transaminase Deficiency Detected With Proton Mr Spectroscopy. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:85-90.
 8. Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, Kurosawa K, Yamashita S. Mild Phenotype In Pelizaeus-Merzbacher Disease Caused By A Plp1-Specific Mutation. *Brain Dev* (In Press)
 9. Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 Deletion Syndrome Associated With Prader-Willi-Like Phenotype. *Pediatr Int* (In Press)
 10. 金子実基子, 鮫島希代子, 西川智子, 古谷憲孝, 吉橋博史, 蒔田芳男, 羽田明, 稲澤譲治, 千代豪昭, 黒澤健司 原因不明多発奇形・精神遅滞例を対象とした染色体微細構造異常解析における遺伝カウンセリング予備調査からー. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 2009;29:57-61.
 11. 小澤克典, 石川浩史, 丸山康世, 永田智子, 長瀬寛美, 古谷憲孝, 吉橋博史, 黒澤健司, 柴崎淳, 山中美智子 胎児期から 14 番染色体父性片親ダイソミーを強く疑った 1 例 *日本遺伝カウンセリング学会誌* 2009;30:19-22.
 12. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses Ag, Gillesen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y. Molecular And Clinical Analysis Of Raf1 In Noonan Syndrome And Related Disorders: Dephosphorylation Of Serine 259 As The Essential Mechanism For Mutant Activation. *Hum Mutat* 2010; 31:284-94.
2. 学会発表
 1. Enomoto K, Iju K, Kurosawa K, Ohta M. A New Case Of Double Aneuploidy Mosaicism: 47,Xx,+8 / 45,X. *American Society Of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009. 10. 20-14, Honolulu.*
 2. Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N Et Al. Characterization Of The Complex 7q21.3 Rearrangement In A Patient With Bilateral Split-Foot Malformation And Hearing Loss. *American Society Of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.*
 3. Kurosawa K, Tanaka M, Osaka H, Ohashi H, Hamano S, Enomoto K, Et Al. Complex Chromosomal Rearrangements In A Girl With Pelizaeus-Merzbacher Disease. *American Society Of Human Genetics, 59th Annual Meeting, 2009.10.20-14, Honolulu.*
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

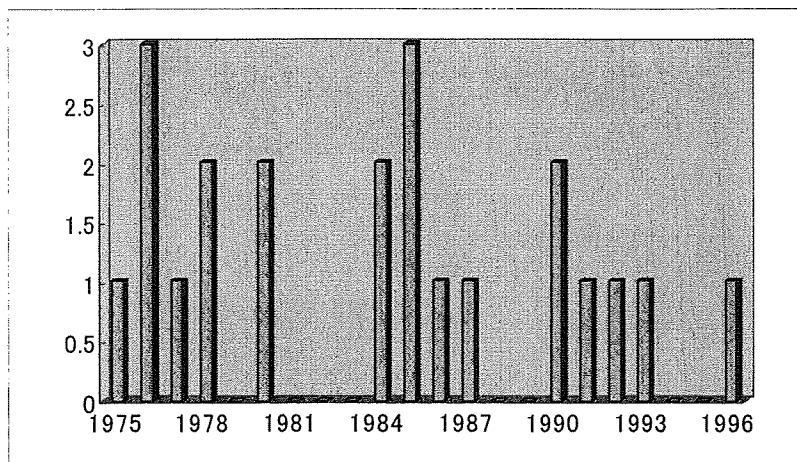


図 1. 遺伝外来を受診した Rubinstein-Taybi 症候群症例出生年

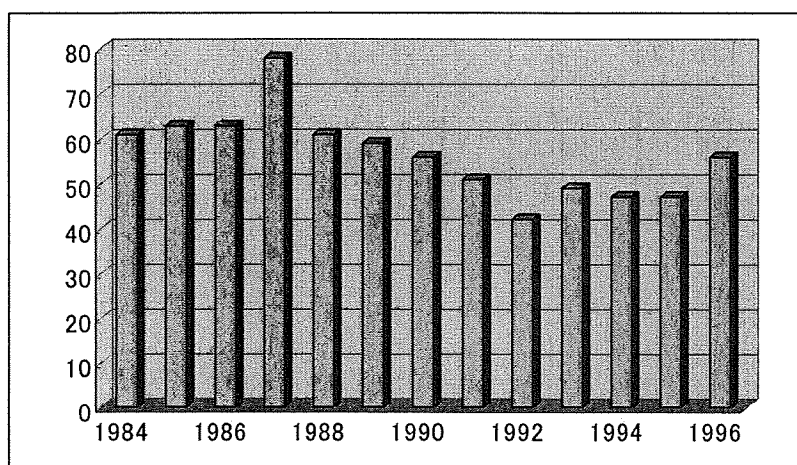


図 2. 遺伝外来を受診した Down 症候群症例数の動向

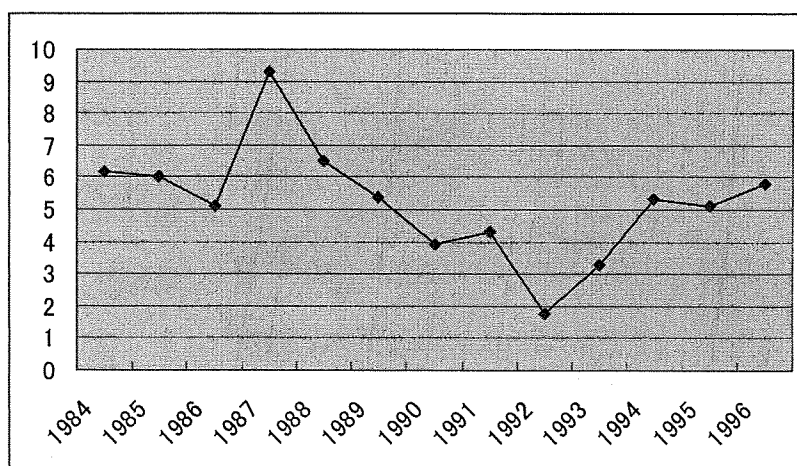


図 3. 神奈川県先天異常モニタリング調査からみた Down 症候群発生頻度の推移 (対 10,000 出生)

[IV]

刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小崎里華 訳	Hirshsprung病	福島義光	トンプソン&トンプソン遺伝医学	メデイカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2009	288
岡本伸彦 訳	Beckwith-Wiedeman症候群 片親性ダイソミーおよびインプリンティング異常	福島義光	トンプソン&トンプソン遺伝医学	メデイカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2009	256-7
岡本伸彦 訳	血栓傾向	福島義光	トンプソン&トンプソン遺伝医学	メデイカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2009	332-3
黒澤健司	奇形症候群の診断	日本小児神経学会教育委員会	小児神経学の進歩	診断と治療社	東京	2009	1-10

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yagihashi T, Kato M, Izumi K, <u>Kosaki R</u> , Yago K, Tsubota K, Sato Y, Okubo M, Watanabe G, Takahashi T, Kosaki K.	Adult phenotype of Muirvihill-Smith syndrome	Am J Med Genet	149	496-500	2009
<u>Kosaki R</u> , Migita O, Takahashi T, Kosaki K.	Two distinctive classic genetic syndromes, 22q11.2 deletion syndrome and Angelman syndrome, occurring within the same family.	Am J Med Genet	149	702-5	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A.	Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib.	Liver Transpl	15	1867-71	2009
小崎里華	Waardenburg synd	小児内科	41	228-229	2009
小崎里華	Smith-Magenis synd	小児内科	41	309-311	2009
小崎里華	Goldenhar 症候群	小児内科	41	301-303	2009
小崎里華	Poly X 症候群	小児科診療	72	77	2009
小崎里華	Tunrer 症候群	小児科診療	72	94	2009
Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, Ohura T, Yoshino M, Tanaka A, Okamoto N, Inui K, Ozono K, Sakai N.	Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation.	J Hum Genet.	54	145-51	2009
Hilton E, Johnston J, Whalen S, Okamoto N, Hatsukawa Y, Nishio J, Kohara H, Hirano Y, Mizuno S, Torii C, Kosaki K, Manouvrier S, Boute O, Perveen R, Law C, Moore A, Fitzpatrick D, Lemke J, Fellmann F, Debray FG, Dastot-Le-Moal F, Gerard M, Martin J, Bitoun P, Goossens M, Verloes A, Schinzel A, Bartholdi D, Bardakjian T, Hay B, Jenny K, Johnston K, Lyons M, Belmont JW, Biesecker LG, Giurgea I, Black G.	BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects.	Eur J Hum Genet	17	1325-35	2009
Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama , Kosaki K, and Okamoto N	A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation	Congenit Anom (Kyoto)	In press		2010
Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillissen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	Hum Mutat	In press		2010
岡本伸彦	遺伝学的検査アップデート	小児科	50	834-841	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡本伸彦	EEC症候群	小児内科	41	295-297	2009
岡本伸彦	胎児ヒダントイン症候群 胎児バルプロ酸症候群	小児内科	41	312-314	2009
Fujita K, Aida N, Asakura Y, <u>Kurosawa K</u> , Niwa T, Muroya K et al.	Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome.	Am J Neuroradiol	30	629-34	2009
Saitsu H, <u>Kurosawa K</u> , Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, (ほか 5名)	Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split-foot malformation and hearing loss.	Am J Med Genet Part A	149A	1224-1230	2009
Yamamoto K, Yoshihashi H, (ほか6名) <u>Kurosawa K</u> .	Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: Report of two cases and review of the literature.	Cong Anom	49	8-14	2009
Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, <u>Kurosawa K</u> , Tonoki H et al.	Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome.	J Hum Genet	54	304-9	2009
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, <u>Kurosawa K</u> , Kato M. et al.	Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype.	J Pediatr	155(6)	900-903	2009
Yamanaka M, (ほか4名), Shibasaki J, <u>Kurosawa K</u> .	Prenatal findings of paternal uniparental disomy 14: Report of four patients.	Am J Med Genet Part A	152A	789-791	2010
Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, <u>Kurosawa K</u> , et al.	A new case of GABA transaminase deficiency detected with proton MR spectroscopy.	J Inherit Metab Dis	33	85-90	2010
Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, <u>Kurosawa K</u> , et al.	Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation.	Brain Dev			in press
Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, (ほか4名), <u>Kurosawa K</u> .	1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype.	Pediatr Int			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi T, (ほか 24 名) Kurosawa K, Matsubara Y.	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	Hum Mutat	31	284-94	2010
金子実基子, 鮫島希代子, (ほか 7 名), 黒澤健司	原因不明多発奇形・精神遅滞例を対象とした染色体微細構造異常解析における遺伝カウンセリング予備調査から。	日本遺伝カウンセリング学会誌	29	57-61	2009
稲垣真一郎, 小坂仁, 辻恵, 鮫島希代子, 井合瑞江, 山田美智子, 山下純正, 黒澤健司 ほか	末梢血泡沫細胞と頭部 MRI での髄鞘化遅延を認めた GM1 ガングリオシドーシスの 1 例	日本小児科学会雑誌	113	967-971	2009
小澤克典, 石川浩史, (ほか 5 名), 黒澤健司, 柴崎淳, 山中美智子	胎児期から 14 番染色体父性片親ダイソミーを強く疑った 1 例	日本遺伝カウンセリング学会誌	30	19-22	2009
黒澤健司	先天異常の遺伝カウンセリング	小児看護	32	1519-21	2009

[V]

調查資料

Rubinstein -Taybi 症候群 調査表

性別 男・女
 年齢 歳 ヶ月
 身長 cm
 体重 kg
 頭囲 cm

出生時		
在胎	週	日
身長	cm	
体重	kg	
頭囲	cm	

該当する症状に○、 該当しない症状に×、 判断に困る場合は△ をご記入下さい。

	評価		評価
頭部・顔面		先天性心疾患	
前額部突出		PDA	
大泉門開大		ASD	
大泉門閉鎖遅延		VSD	
小頭		その他	()
上向きな前頭部毛髪		体幹	
太い眉毛		側わん	
長いまつげ		後わん	
眼瞼裂斜下		副乳	
内眼角贅皮		漏斗胸	
眼間開離		椎体の異常	
鼻涙管閉塞		頸椎不安定	
上顎低形成		その他	()
高口蓋		泌尿器	
小さな口		停留精巢	
小下顎		尿道下裂	
幅広な鼻稜		陰茎軸念	
鼻翼から下方に伸びた鼻中隔		襟巻き陰囊	
鼻中隔変位		腎盂重複尿管	
尖ったおとがい		膀胱尿管逆流症	
耳介変形		腎奇形	
後部毛髪線低位		ネフローゼ	
その他	()	その他	()
眼		四肢	
斜視		太い親指(手)	
近視		太い2-5指(手)	
遠視		第5指内彎	
白内障		太い親趾(足)	
緑内障		太い2-5趾(足)	
睫毛内反		第1,2趾間の足底の深い溝	
眼瞼下垂		多指(趾)症	
その他	()	合指(趾)症	
歯科		fingerパッド	
副歯を伴う切歯(Talon cuspis)		扁平足	
う歯		爪周囲炎	
叢生		巻き爪	
開口制限	()	陥にゆう爪	
その他	()	膝蓋骨脱きゆう	
		その他	()

神経系		その他の症状	
けいれん			
脳波異常			
脳梁欠損			
二分脊椎			
筋緊張低下			
歩行のふらつき			
その他	()		
内分泌系			
思春期早発			
月経	有り 無し		順調・不順
早発乳房			
皮膚			
多毛			
ケロイド形成			
額の赤い母斑			
後頸部の母斑			
カフェオレ斑			
その他	()		
腫瘍			
良性腫瘍	()		
白血病			
悪性腫瘍	()		
その他	()		
発達			
発達遅滞		有・無し	
		DQ	
		IQ	
言語(有意語)			
有		単語 語 2語文・3語文	
ゼスチャー		有・無し	
無し			
ゼスチャー		有・無し	
行動			
stereotyoiic movements			
mirror movements			
その他			
乳幼児期の呼吸感染			
哺乳困難			
便秘			
中耳炎			
遺伝子検査			
未			
済み		異常なし 異常あり (変異)	

ご協力賜り、ありがとうございました。
厚く御礼申し上げます。