

可能と考えられた。

4. 結論

インターネットを介して本症候群の登録を可能にした電子コンテンツを完成させ、平成23年3月から実際に電子登録を開始することができた。この調査システムは、本症候群の発生頻度を把握するに有用であり、他の難治性疾患の疫学調査にも応用可能と考えられた。

図：登録開始画面

患者ID	漢字(姓)	漢字(名)	カタカナ(姓)	カタカナ(名)	性別	生年月日	診断名などのメモ	紹介
201008131	旭川	太郎			男性	2010/08/13	TGA	
201008132	旭川	花子			女性	2010/08/10	TAPVC	

スタッフID	スタッフ名	役職
8010214_10	梶野浩樹	

5. 健康危険情報

なし。

6. 研究発表

直接関連したものはない。

7. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

【参考文献】

- 1) 梶野浩樹：小児期発症心疾患実態調査、患者状態適応型パス-電子コンテンツ 2009 年度版、p188-193、患者状態適応型パスシステム研究会編著、日本規格協会、2010

Ellis-van Creveld 症候群の疫学調査と治療指針作成
3. 遺伝子解析

研究分担者：中西敏雄（東京女子医科大学・循環器小児科学 教授）

研究要旨

本症候群患者 10 例について原因遺伝子とされる *EVC*・*EVC2* 遺伝子の全 exon の遺伝子変異を検索した結果、既報の 2 変異と新規変異の可能性が考えられる 4 変異が検出された。10 例中 4 例に *EVC* 遺伝子変異が認められ、3 例に *EVC2* 遺伝子変異が認められた。また 2 例については変異が認められなかった。

共同協力者： 古谷喜幸（東京女子医科大学・循環器小児科学 特任助教）
梶野浩樹（旭川医科大学・小児科学 准教授）

1. 研究目的・研究方法

総括研究報告書参照。

染色体 4p16 に存在する *EVC* 遺伝子と *EVC2* 遺伝子の全 exon を direct sequence 法にて検索した。対象は、アンケート調査の臨床情報がある 9 例のうち患者番号 1 と 7 を除く 7 例と、今回のアンケート調査で得た情報と同一の情報がない 3 例である。

2. 研究結果

遺伝子解析の結果を表に示す。

【*EVC* 遺伝子】

患者番号 8 と 9 の姉妹例において、Exon8 内の 1018 番塩基 C から T への点突然変異を heterozygosity で認めた。この変異は既報（Nature Genetics vol24, March 2000, 283-286）の nonsense 変異であり、アミノ酸 340 番が Arg から終止 codon に置換される。

患者番号/情報なし 3 において、Exon10 内の 1320 番塩基 T から A への点突然変異を heterozygosity で認めた。これは、SNP として既に報告されている。

患者番号/情報なし 1 と情報なし 2 において、Exon19 内の 2731 番塩基 C から T への点突然変異を両患者に heterozygosity で認めた。これは未報告の新規変異であり、アミノ酸 911 番が Arg から終止 codon に置換される nonsense 変異であった。

【EVC2 遺伝子】

患者番号/情報なし 3 において、Exon5 内の 688 番塩基 A から G への点突然変異を heterozygosity で認めた。これは、SNP として既に報告されている。

患者番号 4 において、Exon10 内の 1195 番塩基 C から T への点突然変異を heterozygosity で認めた。この変異は既報 (Taiwan J Obstet Gynecol vol49, No.4, 481-486, 2010) の nonsense 変異であり、アミノ酸 340 番が Arg から終止 codon に置換される。

患者番号 5 において、Exon13 内の 1964 番塩基 A が欠失する点突然変異を heterozygosity で認めた。これは未報告の変異であり、アミノ酸 655 番以降からアミノ酸の open reading frame がずれてしまう frameshift 変異である。

患者番号 6 において、Exon13 内の 1988 番に塩基 A が 1 塩基挿入する点突然変異を heterozygosity で認めた。これは未報告の変異であり、アミノ酸 663 番以降からアミノ酸の open reading frame がずれてしまう frameshift 変異である。

患者番号 4、5、6、8、9、情報なし 1、情報なし 2、情報なし 3 において、Exon14 内の 2095 番塩基 A から G への点突然変異を heterozygosity で認めた。これは、SNP として既に報告されている。

患者番号 4、5 において、Exon15 内の 2523 番に塩基 A が 1 塩基挿入する点突然変異を heterozygosity で認めた。これは未報告の変異であり、アミノ酸 841 番以降からアミノ酸の open reading frame がずれてしまう frameshift 変異である。

3. 考察

本研究において集積された本症候群患者 10 例について、原因遺伝子とされる *EVC*・*EVC2* 遺伝子の全 exon の遺伝子変異を検索した結果、既報の 2 変異と新規変異の可能性が考えられる 4 変異が検出された。10 例中、4 例 (40%) に *EVC* 遺伝子変異が認められ、3 例 (30%) に *EVC2* 遺伝子変異が認められた。また 2 例については、これら遺伝子については変異が認められなかった。

残念ながら本研究は単年度のみの結果でこの報告書を作成しなければいけなかったが、今後新規変異の可能性のある遺伝子変異について、健常者の確認や機能解析を含めた検討を加えていく予定である。また、これらの遺伝子に原因として妥当な異常がない場合は次世代シーケンサーを用いて原因遺伝子の探索を行いたいと考えている。

4. 結論

本症候群患者 10 例について原因遺伝子とされる *EVC*・*EVC2* 遺伝子の全 exon の遺伝子変異を検索した結果、既報の 2 変異と新規変異の可能性が考えられる 4 変異が検出された。10 例中 4 例に *EVC* 遺伝子変異が認められ、3 例に *EVC2* 遺伝子変異が認められた。また 2 例については変異が認められなかった。

表：EVC/EVC2 遺伝子解析

EVC			
患者番号	Ex8	Ex10	Ex19
1	■		
2	■		
3	■		
4	■		
5	■		
6	■		
7	■		
8	c1018y[R340R, stop]※		
9	c1018y[R340R, stop]※		
情報なし 1			c2731y(R911R, stop)
情報なし 2			c2731y(R911R, stop)
情報なし 3	t1320w[F440F, L] #		

EVC2					
患者番号	Ex5	Ex10	Ex13	Ex14	Ex15
1	■				
2	■				
3	■				
4		c1195y(R399R, stop)※		a2095g(T699T, A) #	c2523c, ins a(F841F, fs]
5			a1964a, del a[K655K, fs]	a2095g(T699A) #	c2523c, ins a(F841F, fs]
6			a1988a, ins a[K663K, fs]	a2095g(T699T, A) #	
7	■				
8				a2095g(T699T, A) #	
9				a2095g(T699T, A) #	
情報なし 1				a2095g(T699A) #	
情報なし 2				a2095g(T699A) #	
情報なし 3	a688r[S230S, G] #			a2095g(T699T, A) #	

※：既報変異、 #：SNP、 ■：解析なし

5. 健康危険情報

なし。

6. 研究発表

直接関連したものはない。

7. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

【参考文献】

- 1) Jones KL, Smith DM. Smith's recognizable patterns of human malformations. 5th ed. Saunders, Philadelphia. 1997; Pp:374-5.
- 2) Ellis RWB, van Creveld S: A syndrome characterised by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondro-dysplasia and congenital morbus cordis: report of three cases. Arch Dis Child 15:65-84, 1940
- 3) Polymeropoulos MH, Ide SE, Wright M, Goodship J, Weissenbach J, Pyeritz RE, Da Silva EO, Ortiz De Luna RI, Francomano CA: The gene for the Ellis-van Creveld syndrome is located on chromosome 4p16. Genomics 35:1-5, 1996
- 4) Ruiz-Perez VL, Ide SE, Strom TM, Lorenz B, Wilson D, Woods K, King L, Francomano C, Freisinger P, Spranger S, Marino B, Dallapiccola B, Wright M, Meitinger T, Polymeropoulos MH, Goodship J: Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodistal dysostosis. Nat Genet 24:283-6, 2000
- 5) Stuart W. J. Tompson · Victor L. Ruiz-Perez · Helen J. Blair · Stephanie Barton: Sequencing EVC and EVC2 identiWes mutations in two-thirds of Ellis-van Creveld syndrome patients, Hum Genet 120:663-670, 2007
- 6) Chen CP, Su YN, Hsu CY, Chern SR, Tsai FJ, Wu PC, Chen PT, Wang W: Ellis-van Creveld syndrome: prenatal diagnosis, molecular analysis and genetic counseling. Taiwan J Obstet Gynecol. 49(4):481-6, 2010

付録 1

Ellis-van Creveld 症候群の疫学調査と治療指針作成：二次調査用紙

(旭川医科大学小児科宛：全5ページ)

* 上記の内容をご確認の上、誤りがあれば訂正してください。

記入年月日 (西暦 年 月 日)
患者 貴院識別番号(記号) ()
生年月 (西暦 年 月)
性別 男 女
年齢(1歳未満は月齢)
貴院初診時 (歳)
本症候群の診断時 (歳)
現在 (歳)

家族歴・出生歴

家族歴の有無 なし 不明
あり ()
血族結婚の有無 なし 不明
あり ()
胎児期異常の指摘の有無 なし 不明
あり→ 四肢短縮 多指症・多趾症
狭胸郭 先天性心疾患
エコーによる後頸部浮腫(NT)
その他 ()
出生時の異常の有無 なし 不明
あり→ 呼吸窮迫 心雑音
 その他 ()

徴候

1 整形外科疾患

- 四肢短縮
- 多指症 → 両側尺側 その他：
- 多趾症 → 両側外側 その他：
- 胸郭異常 → 狭胸郭 漏斗胸 その他：
- 外反膝 → 踝間距離（ ）横指
X線異常なし X線異常あり
- 関節可動域制限 → 指関節 その他：
- 爪の異形成（低形成、肥厚）
- その他：

2 先天性心疾患

- なし
- 先天性心疾患 → 病名（ ）
- その他：

3 歯科口腔外科疾患

- 歯列異常 → 歯欠損 不正咬合 その他：
- 歯形態異常 → 円錐型の歯 その他：
- 上唇下唇小帯の異常 → 肥厚 多発性小帯 その他：
- エナメル質低形成
- その他：

4 その他の疾患

- なし
- 眼科疾患（斜視など）：
- 泌尿器科疾患（停留精巣、腎発生異常など）：
- 血液学的疾患：
- 中枢神経系疾患
 - 発生異常：
 - 精神遅滞 → 境界域 軽度 中等度 重度
 - その他：
- その他：

治療歴

1 整形外科疾患

手術 なし
あり

手術1 術式1 ()
手術時年齢 (1歳未満:月齢) 1 ()

手術2 術式2 ()
手術時年齢 (1歳未満:月齢) 2 ()

手術3 術式3 ()
手術時年齢 (1歳未満:月齢) 3 ()

現況 日常生活 支障なし 支障あり (程度:)
内服薬 なし あり (品名)
通院状況 なし あり (月・年に 回)

2 先天性心疾患

手術 なし
あり

手術1 術式1 ()
手術時年齢 (1歳未満:月齢) 1 ()

手術2 術式2 ()
手術時年齢 (1歳未満:月齢) 2 ()

手術3 術式3 ()
手術時年齢 (1歳未満:月齢) 3 ()

現況 NYHA I II III IV
不整脈 なし
あり → 治療なし 治療あり ()

弁異常 なし
あり
1 () 弁
狭窄 ごく軽度 軽度 中等度 重度
逆流 ごく軽度 軽度 中等度 重度
2 () 弁
狭窄 ごく軽度 軽度 中等度 重度
逆流 ごく軽度 軽度 中等度 重度

3 () 弁

狭窄 ごく軽度 軽度 中等度 重度

逆流 ごく軽度 軽度 中等度 重度

他の異常 ()

内服薬 なし

あり (品名)

通院状況 なし あり (月・年に 回)

3 歯科口腔外科疾患

手術 なし

あり

手術1 術式1 ()

手術時年齢 (1歳未満:月齢) 1 ()

手術2 術式2 ()

手術時年齢 (1歳未満:月齢) 2 ()

現況 通院等を要する問題点 なし あり ()

4 その他の医療介入

メンタルケア:内容

その他:

その他の現況

身長 () cm (成長中 最終身長)

体重 () kg

生存・死亡 生存

死亡

死亡時年齢 (1 歳未満は月齢) ()

死亡原因 ()

※死亡の場合でも死亡までの状況を下記に御記入ください

就学状況 ※過去に通学した学校の状況もチェックしてください

就学前

小学校 → 普通 養護 その他：

中学校 → 普通 養護 その他：

高等学校 → 普通 養護 その他：

専門学校・短大

大学・大学院

上記の学校の修了後

就労状況 無職 → 過去の就職歴 なし あり

パートタイム

フルタイム

障害者枠利用 なし あり

婚姻 なし → 婚姻歴なし 婚姻歴あり

婚姻中

以上です。

ご協力ありがとうございました。

付録 2

Japanese Registry of Pediatric Heart Disease

小児期発症心疾患実態調査

登録マニュアル

version 2.5

(2011年2月)

日本小児循環器学会

はじめに

日頃からの日本小児循環器学会に対する皆様のご協力に深謝申し上げます。

さて、日本小児循環器学会はわが国における小児期発症の心疾患の実態調査を開始することにいたしました。小児循環器の診療をしている本学会に所属の医師（主に小児科）には、“新規”に診断した全ての患者に対し、病名などの簡略な情報をインターネットを通して登録していただきます。

この調査の有益性は以下の通りです。

- 日本における小児期に発症する心疾患の実数を知る
 年度毎に、疾患別・地域別の実数の他、疾患毎の診断時齢などを算出します
- 心疾患診断時の救急搬送例の実数を知る
- 心疾患診断における心電図検診や乳幼児・学校健診の役割を知る
- 胎児心エコー検査の普及の程度を知る
- 小児循環器医の仕事量の指標の一つを得る
- 小児循環器医療連携体制の改善のための資料を得る

この調査は PCAPS（患者状態適応型クリニカルパス）の研究組織（東京大学大学院工学系研究科 飯塚・水流研究室）が開発したアプリケーションをこの調査用に改変していただいたものを使用しています。現段階の調査には直接関係のない部分が多く存在し、ファイルメーカーのように1人の患者情報を1ページで俯瞰できるような仕様にはなっておりません。しかし、それはこの調査が単なるアンケート調査ではなく、将来的に薬物治療や外科治療などの成績を含めた予後の調査などに発展した場合に備えて、このアプリケーションの能力を維持しておく必要があるためとご承知おきください。

日常診療が多忙な中、登録作業に時間を割くことは大変困難なことと存じますが、ぜひこの調査の有益性にご理解をいただき、ご協力くださいますようお願い申し上げます。

なお、特に当学会修練施設におかれましては、施設登録ならびに患者登録状況が理事会や学術委員会に報告されることになっております。また、当学会の稀少疾患サーベイランスはこの実態調査での登録に切り替わります。皆様の特段のご配慮を賜りますようお願い申し上げます。

平成 23 年 2 月

日本小児循環器学会

理事長 中西敏雄

学術委員会委員長 小川俊一

データベース委員会・小児期発症心疾患実態調査委員会委員長 梶野浩樹

患者情報の登録前に・・・

まず初めに施設登録「希望」の連絡をお願いします。

○ 登録方法

学会から調査開始のアナウンスがありましたら、調査事務局のメールアドレス「jspccsregistry-adm@umin.ac.jp」宛に、件名に施設名を示して、以下の施設情報を送ってください。

施設名、診療科（部署）名、郵便番号、住所、電話番号

登録責任者名、登録責任者 e メールアドレス（当学会員に限ります）

* その施設を退職される場合、必ず調査事務局までご連絡ください

登録協力者名、登録協力者 e メールアドレス（1名で結構です）

修練施設番号（該当する場合）

厚生局医療機関番号（医療事務の方が医療保険請求に使用する番号です）

診療科でのおよその年間心カテ件数（下記の中からお選びください）

a: 0 件, b: 1~24 件, c: 25~49 件, d: 50~99 件, e: 100~199 件, f: 200 件~

診療科内の日本小児循環器学会員数

○ 返信

以上の連絡をいただきますと、調査事務局は登録責任者宛に、「施設 ID 番号・スタッフ ID 番号・パスワード」を電子メールで返信いたします。ほとんどの場合は返信まで0日~3日しか要しませんが、場合によっては数週間を要することもあるかもしれません。

各施設の倫理委員会の審査承認を要するか否かは施設の取り決めに従ってください。申請書類作成の際は、返信メールに添付される当学会倫理委員会審査結果通知書およびそれを受けて改訂した研究計画書、外来の前などに掲示するための調査の実施を伝えるポスター、そして登録マニュアルをご利用ください。実際に各施設の皆さんが登録マニュアルに沿って施設の登録を行うのは、その承認を得てからでもかまいません。

アプリケーションのインストール

○ 初回は必ず登録マニュアルをご覧になりながらご使用ください。

○ システム条件

Windows XP SP3 以降：インターネット使用可能環境

Windows XP SP2 では動作に支障があることが判明しておりますのでご注意ください。

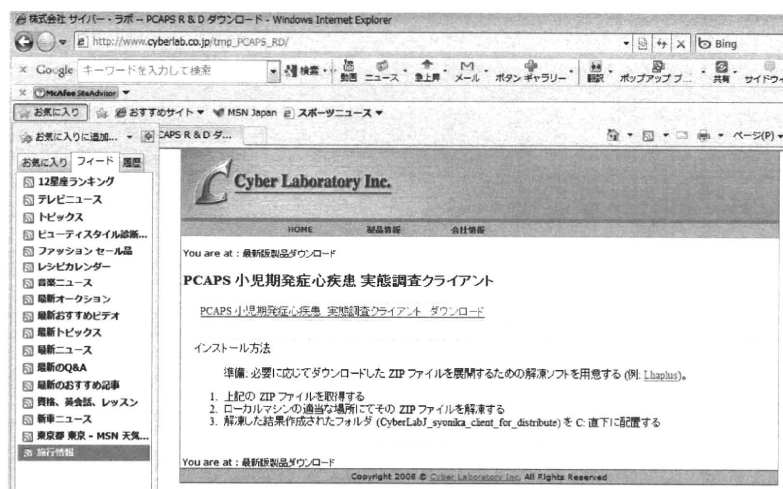
○ アプリケーションのインストール手順

1. ブラウザでURL：http://www.cyberlab.co.jp/tmp_PCAPS_RD/ から、「PCAPS 小児期発症心疾患 実態調査クライアントアプリダウンロード」をクリックして、CyberLabJ_syonika_client_for_distribute.zip をダウンロードし、保存します。

インストール用のアカウント：PCAPSRD

インストール用のパスワード：Jrphd001

「J」は大文字です。



2. ダウンロードされた zip ファイルを Lhaplus などの解凍ソフトで展開すると、新たに CyberLabJ_syonika_client_for_distribute フォルダができます。これを適当な場所に配置してください。

3. クライアントアプリケーションのショートカットの作成

CyberLabJ_syonika_client_for_distribute

→01.50

→Apps

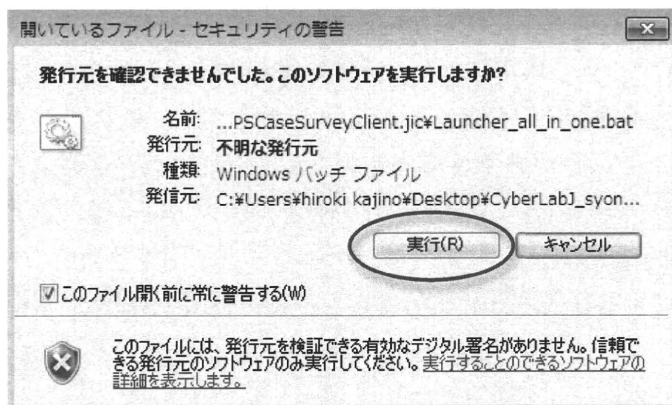
→PCAPSCaseSurveyClient.jic

→Launcher_all_in_one.bat

以上のように展開して、右クリックで Launcher_all_in_one.bat のショートカットを作成し、デスクトップなどに配置してください。

* 場合によっては、もう一度このファイルを解凍展開する必要があります。

4. Launcher_all_in_one.bat のショートカットをダブルクリックして、クライアントアプリ「PCAPS Admin Lite Client」を起動してください。



* 登録用コンピュータ (PC) へのインストールに関する注意

施設情報とスタッフ情報を設定した PC であれば何台でも接続可能です。自宅からでも登録することができます。しかし、別の場所から同時に患者情報を編集すると問題が発生しますので、原則として PC は各施設一つで運用して頂くようお願い致します。また、別の PC で登録すると同一施設の患者リストが別々の PC に存在することになってしまいます。各施設で患者リストを一元的に管理するためには、同じ PC で登録するか、アプリケーションのフォルダを USB などで保持し常にその USB からアプリケーションを起動する必要があります。

* PC がクラッシュした場合

- (1) サーバー上の情報から施設 ID とその患者情報の一覧が CSV ファイルで取得可能です。
- (2) クライアント (PC) アプリケーション上の患者情報について

CyberLabJ_syonika_client_for_distribute\01.50\PCAPS_ASP のディレクトリに全ての設定情報が入っており、このディレクトリをコピーしておけばバックアップになります。新たにクライアントアプリをインストールし直した後で、このディレクトリを入れ替えて、起動すれば、バックアップ時の設定から作業を継続することが可能です。逆に言うと、この情報をバックアップしておかないとクライアントアプリ上の実名入り患者リストは失われてしまいます。例えば USB にこの実態調査のフォルダごと保存しておくなどしてそのディレクトリのバックアップをとっておくこと、そうでないなら、せめてこまめに実名入り患者リストを CSV ファイルで保存しておくことが望まれます。

倫理的問題に関して

本調査は現段階では通常の診療録の記載から得られる既存資料を用いただけの観察研究であり、実名や生年月日の“日”などの個人情報登録しないため、政府の定める「疫学研究における倫理指針」に則って、患者からインフォームド・コンセントを得ないで行われます。本調査は当学会の倫理委員会での承認により各施設での患者登録が可能と考えておりますが、各施設での取り決めにより施設での倫理委員会の承認が必要な場合もあるかと存じます。その場合は、施設ID 番号などの情報を受け取る際に事務局から送付される研究計画書・当学会倫理委員会審査結果通知書・登録マニュアル・調査実施の患者に伝えるポスターのファイルをご利用ください。実際に各施設の皆さんが登録マニュアルに沿って施設の登録を行うのは、その承認を得てからでもかまいません。

登録医師・登録施設について

登録方法は登録マニュアルに記載してあります。

1. 登録責任者について

患者情報の登録は、スタッフIDをもつ1人の医師 = 登録責任者の名前で行うこととなります。登録責任者は当学会の学会員に限ります。協力者はその限りではありません。実際の主治医名は入力任意の欄に記載することができます。登録責任者の責任の下、各施設内で漏れのない、かつ重複のない登録方法の工夫をお願いいたします。病棟や外来で「入力項目チェックリスト」に情報を記載して、1～数週毎にまとめて、決まった人がPCに入力する、という方法が一般的かもしれません。

2. 登録の推進

登録責任者は各施設に1人しかおりませんが、全ての当学会員（小児科系）が全ての新規患者の登録を意識し、積極的に登録してください。その際、診断の精度には過敏にならないでください。ある程度の精度の診断でも多くの施設で多くの患者の登録が進むことが重要です。三次施設の医師の入力の負担をなくすことにもご協力ください。なお、診断名は後日変更することが可能です。仮に二重登録されたとしても後日片方の患者さんの記録を消去することもできますので、二重登録を恐れなくてください。

3. 患者の転院、医師の退職、施設名や住所等の変更について

患者が転院する場合、送る側が当学会員ならば、原則として送る側の医師が確定診断を行い、このレジストリーに登録してください。転院時にはお互いの医師が登録の有無を確認するようにしてください。

施設名や住所等に変更がございましたら調査事務局までご連絡をいただきます。

登録責任者がその施設を退職される場合も変更内容をご連絡ください。

4. 当学会員のいない施設で確定診断された患者の登録について

当学会員のいない施設で確定診断された患者は、その施設の医師に JRPD 入力項目チェックリスト（登録マニュアル 9 ページ目）を記載してもらって、学会員の責任のもと（学会員が診断を確認するなどして）、学会員の施設のコンピュータから登録する方法が考えられます。その際には学会員施設側 PC の患者リストに確定診断した施設名を記載しておくようにすると良いでしょう。または、当学会員のいない施設から直接登録するやり方もあります。責任医師は学会員である必要がありますので、学会員である先生のお名前を責任医師にして、協力者をその施設の医師にして施設登録を行う、そしてその施設から患者情報を入力していただく、という方法も考えられます。

どちらでも構いませんが、このようにして全国の患者を網羅することを目指したいと存じます。

患者を漏れなく登録するためには、心疾患をもった患者が発生した場合に本学会員がチェックできるシステムを持っていることが重要です。本学会員ではない医師が心疾患をもつ患者を診断し、その後も経過観察している場合はその医師にこの調査に対する協力を要請していただければ幸甚に存じます。

「新規」患者の意味について

今回の調査では、「新規」に診断した患者を登録します。

つまり、今まで外来などで経過観察していた患者を登録するわけではありません。生後 0 日で心雑音を契機に診断した VSD の赤ちゃん、心電図検診を契機に外来で診断した 6 歳の女兒など、その患者にとって初めて心疾患を診断された場合に登録します。今まで明確に、あるいは曖昧ながらもどこかの施設で心疾患があると見なされていた場合は、新規とはしないことにいたします。

繰り返しますが、診断の精度に過敏にならないでください。診断名は後日変更できます。患者が転院する場合でも、本学会員なら転院先の施設の医師に登録を任せないで、ご自分で登録されることをぜひお願いしたいと存じます。そして登録したことを転院先の施設に伝えていただくようお願い申し上げます。ぜひ患者にとって「新規」に診断された場合、速やかなご登録をお願い申し上げます。

マニュアル内容

付録) 入力項目チェックリスト

1. Launcher 画面
2. 患者リスト一覧画面
3. 登録作業の開始
4. サーバーアプリケーション「PCAPS R&D(JRPHD)」の概念
5. A1 ユニット：新規患者情報入力
6. ユニットの移行
7. A2：初回外来診断情報
8. A3：初回入院診断情報
9. A4：初回心血管疾患診断名
10. A5：胎児心エコー2次スクリーニング
11. A6：染色体異常・症候群診断名
12. A7：初回入力完了
13. 患者登録の終了、患者の切替・削除