

201024227A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

E E C 症候群における有病率 調査と
実態調査研究

平成 2 2 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎里華

平成 2 3 (2 0 1 1) 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

E E C 症候群における有病率の調査と
実態調査研究

平成 2 2 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎里華

平成 2 3 (2 0 1 1) 年 3 月

目 次

I. 平成22年度構成員名簿-----	1
II. 総括研究報告	
平成22年度総括研究報告-----	3
小崎 里華(独立行政法人国立成育医療研究センター・内科系診療部・遺伝診療科)	
III. 分担研究報告	
1. EEC症候群における有病率調査と実態調査研究-----	13
高山 真一郎(独立行政法人国立成育医療研究センター・外科系専門診療部)	
2. 先天多発奇形患者家族の情報収集行動とEEC症候群ウェブサイト作成-----	15
水野 誠司(愛知県心身障害者コロニー中央病院・臨床第一部)	
3. EEC症候群の口腔合併症の分析-----	19
岡本 伸彦(大阪府立母子保健総合医療センター・遺伝診療科)	
4. 先天異常モニタリング調査からみたEEC症候群の発生頻度の推定-----	21
黒澤 健司	
(独立地方行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター・遺伝科)	
5. EEC症候群における有病率調査と実態調査研究-----	25
小崎 健次郎(慶應義塾大学・医学部・小児科)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	35
V. 資 料	
1. EEC症候群 調査票(一次調査票・二次調査表)-----	41
2. EEC症候群 ウェブサイト-----	46

〔 I 〕

平成22年度構成員名簿

平成22年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業

EEC症候群における有病率調査と実態調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	小崎里華	独立行政法人国立成育医療研究センター 内科系診療部遺伝診療科	医長
研究分担者	高山真一郎	独立行政法人国立成育医療研究センター 外科系専門診療部	部長
	水野誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部	部長
	岡本伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科	科長
	黒澤健司 小崎健次郎	神奈川県立こども医療センター遺伝科 慶應義塾大学医学部小児科学教室	部長 准教授
研究協力者	吉橋博史	東京都立小児総合医療センター 臨床遺伝科	医長
	藤田秀樹	独立行政法人国立成育医療研究センター 内科系診療部遺伝診療科	医員
	奥野博庸	慶應義塾大学医学部小児科学教室	医師
	佐々木愛子	独立行政法人国立成育医療研究センター 周産期診療部	医員
	李紅蓮 鳥居千春	独立行政法人国立成育医療研究センター 看護部 慶應義塾大学医学部小児科学教室	看護師 技師

〔Ⅱ〕

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

「EEC 症候群における有病率調査と実態調査研究」

研究代表者 小崎里華

国立成育医療研究センター 遺伝診療科 医長

研究要旨

EEC症候群(Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia Cleft lip/palate syndrome)は、E=裂手裂足・E=外胚葉異形成・C=口唇口蓋裂を3主徴とし、多臓器にわたる合併症を呈する。患者毎の重症度の差が大きく、診断は容易でない。手術による矯正・機能改善が試みられるが、障害は慢性的かつ持続的で一生涯にわたり、生活面でも長期にわたり支障を来す。わが国におけるEEC症候群の有病率は不明である。発症機構には、アポトーシスの亢進の関与が示唆されているが、特定臓器のみが障害される機序は不明である。3分の2の症例において、転写調節因子p63遺伝子の変異により発症するが、3分の1の症例にp63遺伝子の変異を認めず、原因は不明である。本症候群を早期に的確に診断するために、実態調査ならびに臨床診断基準の確立、医療福祉政策提言が求められている。

今年度は、① 異分野の専門医(小児整形外科・臨床遺伝・口腔外科)が連携し、国内の症例について一次調査を行い、55名以上の患者を確認した。次いで、収集した詳細な臨床情報を、解析した。② 同意の得られた患者に対してp63遺伝子解析を実施した。変異陽性例の症状を重視した臨床診断基準案を策定した。③ X染色体長腕に遺伝子異常(重複)を有する症例を世界に先駆けて報告した。④ 研究班ホームページを開設、患者本人による学会講演を実現し、患者団体との連携を開始した。今後、疾患の周知ならび新診断技術法を用いての診断の向上を行い、家族・一般小児科医への情報提供を通じた医療の均てん化と患者QOLの向上が目標である。

研究分担者

高山真一郎	国立成育医療研究センター 外科系専門診療部 部長
水野誠司	愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長
岡本伸彦	大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 科長
黒澤健司	神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長
小崎健次郎	慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授

A 研究目的

EEC症候群は、裂手裂足(E)、外胚葉異形成(E)、口唇口蓋裂(C)を3主徴とし、四肢・頭蓋・顔面・皮膚・泌尿器など多臓器にわたる合併症を呈する疾患である。患者毎の臨床症状が多彩であり、重症度の差が大きい。3主徴が伴わない症例では、診断は容易でない。治療は、主に、手術による矯正・機能改善が試みられるが、障害は慢性的かつ持続的である。生活面でも長期にわたり支障を来す。本年度は、全国調査を行い、疾患の有病者数・実態を把握し、診断基準を策定することを目的とする。また、同意が得られた症例においては、p63遺伝子の解析を行い、原因遺伝子同定を行う。患者家族会はまだ設立されておらず、社会支援対策を行う。EEC症候群の臨床症状・遺伝子変異のデータベースや、生体試料のバンクは世界に例がなく、今後、診療の標準化や再生治療法の開発、社会支援体制作りをむけて研究の基盤構築を行う。

B 研究方法

(1)疫学調査

小児遺伝学会・日本口蓋裂学からご協力いただき、本症候群を診療する機会を有する小児科医、形成外科医、口腔外科医、歯科医の学会員(計499名)を対象に国内症例の有無について郵送で一次調査票を送付した(一次調査)。

一方、分担研究者が行っている神奈川県神奈川県先天異常モニタリング調査等からのEEC症候群の発生頻度を検討した。発症率の把握を目的とするため、目標症例数は設定しなかった。

(2)EEC症候群の実態調査

(1)の一次調査で「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。収集した情報をもとに、当研究班の分担研究者に詳細な症状の特徴を検討し、データベースを作成した。登録項目は診断、性別、年齢、家族歴、裂手裂足(E)、外胚葉異形成(E)、口唇口蓋裂(C)の3徴候、合併症、遺伝子変異、臨床経過、転帰等であった。

(倫理的配慮)二次調査にあたり、分担研究者の所属施設の倫理委員会にて、「EEC症候群における有病率調査と実態調査研究」を申請し、承認

された。

(3) EEC症候群の臨床診断基準の作成

豊富な臨床経験を有する分担研究者らにより(2)の実態調査を基盤に臨床診断上、有用と考えられる臨床症状を検討した。同症候群の必須症状や随伴症状を明確にし、診断基準を作成した。

(4) 原因遺伝子の同定

同意の得られた患者に対して我々が確立した遺伝子診断システム(DHPLC/シークエンシング法)を用いて、原因遺伝子p63遺伝子解析を実施した。変異陽性例の症例は(3)臨床診断基準案を策定において重視した。

(5) 患者の生体試料のバンク化

CREBBP遺伝子変異陽性例に主治医を通じて再度連絡をとり、患者・家族から末梢血リンパ球・ゲノムDNA等の生体試料のバンク化についてのインフォームド・コンセントを再度取得した。

(6) 患者・家族会との連携

研究班ホームページを開設、患者団体との連携を開始し、小児四肢先天異常の医療推進・社会的啓発に貢献した。

C 研究結果

(1) 一次調査:

小児遺伝学会・日本口蓋裂学会員(計499名)を対象に国内症例について、一次調査を行った結果、499名中328名(回収率66%)から回答が得られた。その結果、本症候群は国内 57症例であることが判明した。

また、EEC関連疾患であるAEC症候群は12症例であった。

また、神奈川県先天異常モニタリング調査(KAMP: Kanagawa Birth Defects Monitoring Program)の結果と神奈川県立こども医療センター遺伝外来受診症例を参照し、EEC症候群の発生頻度を検討した結果、裂手・裂足、あるいは裂手・口蓋裂の組み合わせは、7-12万出生に1例でみられた。しかし、古典的なEEC症候群と推定可能な症例は認められなかった。

(2) EEC症候群の実態調査

一次調査で、「EEC症候群 症例有り」と回答のうち、二次調査可能と返答した55症例(36診療施設)に対して二次調査を行い、55症例中28症例(回収率50.9%)の回答が得られた(資料1)。収集した情報をもとに、データベースを作成した。年令の中央値は11才6ヶ月(1才6ヶ月-28才7ヶ月)、男女比は1:1であった。家族歴を有する症例は、2症例のみであった。出生時の在胎週数は平均36週1日 平均身長46.1cm、平均体重2.56kgであった。

頭部・顔面領域においては、薄い頭髪、皮膚が認められた。

口腔・口唇領域においては、口唇裂 97%で認め、多くは両側性口唇裂であった。これは従来からの傾向と一致した。60%は両側性口唇裂と口蓋裂を合併していた。1例のみが口唇裂のない口蓋裂のみの例であった。

歯の低形成・欠損が70%の患者に認められ、3徴候以外に歯科領域の異常を高頻度に認めた。半数近くに繰り返す中耳炎を認める。

眼科領域においては、鼻涙管閉塞が50%の患者に認められる他、眼瞼炎、涙のう炎も認めた。

四肢においては、裂手・裂足は 60-75%に認めた。両側裂手・裂足は 40%、片側裂手・裂足はともに右側が多かった。合指・合趾の合併も両側・片側で認めた(資料2)。

泌尿生殖器領域において、巨大重複尿管、停留精巣、腎奇形、水腎症、膀胱尿管逆流、小陰茎、鎖肛・直腸瘻も認めた。

その他の合併症として、頻度は高くないが、発達遅滞、成長障害、低身長、下垂体機能低下等も認めた。

神経・筋症状として、全身筋力低下、脳梁欠損、lobar 型全前脳胞症、中枢性尿崩症、免疫不全を認めた。

明かな家族歴を有する症例は3家系であり、遺伝子検査を受けた2家系中1家系にp63遺伝子の変異を認めた。

(3) EEC症候群の臨床診断基準の作成

(2)で得られた28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、当研究班の分担研究者で、詳細な症状の特徴を検討し、診断基準(案)を策定した。診断基準の策定にあたっては、EEC症候群の原因遺伝子p63の遺伝子変異を有する3例(変異陽性例)の表現型を重視した臨床診断基準案(仮)を策定した。

i) 4肢のうち1肢以上の中手列・中足列の欠損

ii) 口唇裂・口蓋裂

iii) 皮膚付属器ないし歯牙の異常の3徴

(4) 原因遺伝子の同定

28症例中、遺伝子検査が行われた6症例において、p63 遺伝子変異が同定されたものは6症例中3症例であった。変異は、C269Y, R280Cであった。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。

分担者施設で経験した X 染色体長腕に遺伝子異常(重複)を有する症例を新規遺伝子診断法(アレイCGH法)によって解析し、米国人類遺伝学会において、世界に先駆けて報告した。

(5) 患者の生体試料のバンク化

生体試料を国内外の研究者に配布可能な状態とし、同症候群の発症機序の解明に関する研究に寄与する。寄託について5名の患者から初年度中に協力同意を受けている。

(6) 患者・家族会との連携

研究班ホームページを開設、患者本人による学会講演を実現し、患者団体との連携を開始した。

D 考察

(1) 罹患率と患者数の推定

EEC症候群は1970年代に Rieger らが疾患の提唱を行い、世界で200症例以上の報告がある。本での疫学調査は行われたことが無く、有病者数・罹患率などは不明であった。

本研究班が平成22年度に行ったEEC症候群の全国推定有病者数は55名であった。神奈川県先天異常モニタリング調査においても7-12万出生に1例の結果から、非常に希少性の高い疾患であることが推察された。本疾患の乳幼児死亡率はそれほど高くないことを考慮すると、2次調査で得られた症例の年令分布(最高年齢28才)が偏っていることが、今回の全国調査で確認された患者数との乖離の原因であることが推測される。主に小児期に、外科的手術が行われており、その後の医療機関の受診が途絶えていることが要因の一つとも考えられる。

また、理由には、本疾患の診断の難しさがあげられる。裂手と裂足の組み合わせは必ずしも一致

せず、裂足のみのこともあり、未診断例が多数あることが推察される。

今後、大規模疫学調査よりは、各症例ベースでの疫学調査が望ましいかも知れない。また、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。

(2) 実態調査

従来報告通り、発生頻度の性差は認められなかった。平均在胎週数が36wであり、早産傾向であるが、理由は不明である。また、調査時の平均身長・体重は、男女ともに-1SD以下であり、低身長の傾向を認めた。

裂手・裂足、口唇裂は高頻度で認め、次いで歯の低形成・欠損が70%の患者に認められた。歯科領域の診療・治療ケアの重要性が明らかとなった。今後、口腔外科・歯科との連携・強化を推進したい。また、口蓋裂を伴う疾患のため、半数近くに繰り返す中耳炎を認める。言語発達障害を予防するために耳鼻科、言語療法などのフォローも必要である。

家族歴を有する症例においてもp63遺伝子の変異を認めない症例があり、p63遺伝子以外の新規遺伝子の存在を強く疑う。

今後、症例数を集積し、自然歴、合併症、予後などの詳細な情報をデータベース化し、疾患情報を共有化していくことが必要と考える。

EEC症候群類縁疾患であるAEC症候群は、有病者数のみ明かとなったが、次年度以降、臨床症状など詳細な情報の調査・遺伝学的検討を行いたい。

(3) EEC症候群の臨床診断基準の作成

4肢のうち1肢以上の中手列・中足列の欠損を24症例(85.7%)に認めた。

口唇裂and/or口蓋裂は全ての症例に認めたこと、遺伝子変異陽性症例を基に、臨床診断基準(案)を策定した。四肢異常を1肢とすることにより、随伴する徴候の診断への手がかりとなることを考慮した。早期診断のためには、疾患の実態を把握し、実態に即した診断基準が求められている。本年度の症例数が限られていることから、今後、更なる症例を集積し、再検討した改定案が必要と考えている。

(4) 原因遺伝子の同定

p63遺伝子変異は、全て、DNA binding

domain内のミスセンス変異であり、既出の報告であった。また、3徴候以外に、免疫不全、全前脳胞症、尿崩症など頻度は低いが特徴的な合併症を有する症例があり、EEC Ⅱ型・類縁疾患(ADULT syndrome)の存在を強く疑い、興味深い。遺伝子検査において、半数がp63の変異(EEC3)を認めなかった。一例は絞扼輪を認め、おそらくEEC症候群ではなく、絞扼輪症候群であった可能性がある。変異を認めなかった1症例は遺伝的異質性も示唆される。現在まで、報告している原因遺伝子座EEC1(Chr.7q11.2-q21.3)、EEC2(Chr.19)を考慮すべきであろう。

また、X染色体長腕重複を有する症例を世界に先駆けて報告し、新規原因遺伝子の同定が期待される。診断技術の精度向上においては、今後、本研究で確立したマイクロアレイ法による診断法も含め本疾患の遺伝子検査を臨床応用の促進、研究成果の社会還元を図るべきであると考えられる。

(5) 生体試料のバンク化

生体試料のバンク化について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。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、今後の研究体制整備の充実を精力的にはかりたい。

(6) 患者・家族会との連携

稀少疾患であるために、患者会等もなく、医療関係者も含めて本疾患の情報提供・啓発活動が喫緊の課題と考えられた。疾患克服のためには、医療・療育・福祉サービスなどの連携強化が必須である。今後、ホームページ等を通じて、本疾患の診断に関する情報や支援制度など社会・福祉資源についての情報も含め、社会の福利厚生への還元を推進したい。その結果、疾患の克服のための施策が具体化に繋がることを期待している。患者家族・一般小児科医への情報提供を通じた医療の均てん化と患者QOLの向上が目標である。

常染色体優性遺伝疾患であり、生命予後が良好であることから、同一家系内でも浸透率の低下により表現型に差を認めることが知られている。遺伝カウンセリング上、留意が必要である。

今回、患者本人から、医療者へむけて、次世代への遺伝等、根本的治療などを強く望む声を直接、拝聴することができた。このような機会は大変

に有意義であり、今後、家族会設立などへ向けての第一歩と感じた。

今年度は、病態解明と診断に向けての基盤の整備を実現することができ、研究成果を社会へ還元するために大きく前進したといえる。稀少疾患であるため、疾患情報の収集が困難であり、支援体制を含め、解決すべき問題点が多々あることが明かとなった。

E 結論

EEC症候群の全国調査を実施し、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。また、国内のEEC患者数は55名程度であり、稀少疾患であることが判明した。診療の標準化や再生治療法の開発、社会支援体制作りらむけて研究の基盤構築を行った。今後、疾患の周知ならび新規診断技術法を用いての診断の向上を行い、家族・一般小児科医への情報提供を通じた医療の均てん化と患者QOLの向上を目標とする。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K. Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. ; Am J Med Genet A. ;152A(4):950-3. 2010

Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Interstitial microdeletion of 4p16.3: contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet A.;152A(4):1028-32. 2010

Fujita H, Yanagi T, Kosaki R, Torii C, Bamba M, Takahashi T, Kosaki K. : Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: concurrence of malformation and disruption. Am J Med

Genet A.;152A(4):1033-5. 2010

Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement. Am J Med Genet A. ;152A(7):1844-6 2010

Takahashi H, Hayashi S, Miura Y, Tsukamoto K, Kosaki R, Itoh Y, Sago H. Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero. Obstet Gynecol Int. ;2010

Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H.

A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing. Exp Dermatol. 20(1):74-6 2011

Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. J Hum Genet. 2010

Ohnuki Y, Torii C, Kosaki R, Yagihashi T, Sago H, Hayashi K, Yasukawa K, Takahashi T, Kosaki K. Cri-du-Chat Syndrome Cytogenetically Cryptic Recombination Aneusomy of Chromosome 5: Implications in Recurrence Risk Estimation. Mol Syndromol. 1(2):95-98. 2010

Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Uemoto

S, Noda M, Naiki Y, Horikawa R.
2.Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *Pediatr Transplant.* ;14(8):1036-40 2010

Shimizu H, Migita O, Kosaki R, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uemoto S, Nakazawa A, Kakiuchi T, Arai K. .Living-related liver transplantation for siblings with progressive familial intrahepatic cholestasis 2, with novel genetic findings. *Am J Transplant.* 11(2):394-8. 2011

小崎里華: 発生遺伝学と先天異常 p33-37 遺伝子診療学(第二版) 日本臨床 68巻増刊号8 2010

小崎里華: 口唇、口、口腔領域 (Standard terminology for the lips, mouth and oral region) 小児内科 p1339-1355 vol.42,2010.

2.学会発表

Kosaki R., Okuno N, Torii C, Kosaki, K. :Holoprosencephaly, ectrodactyly, and bilateral cleft lip-palate syndrome and Xq microduplication :A clue to understanding the genetic cause. American Society of Human Genetics, 2010

藤田秀樹 鳥居千春 緒方勤 小崎健次郎 小崎里華 :当院で経験した未診断の発達遅滞・先天性多発奇形症例のアレイCGH解析胎 第55回日本人類遺伝学会 2010

小崎里華 「先天奇形の疫学、分類と診断、染色体異常、出生前診断」 妊娠と薬情報センター 2010.3.20

小崎里華 「遺伝子診断」 妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師講習会 2010.10.17

小崎里華 「先天奇形の疫学、分類と診断、染色体異常、出生前診断」 妊娠と薬情報センター 2011. 2.11

2. 学会発表
なし

H 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

(資料1)

2次調査結果

	頭部・顔面						
	薄い髪	爪低形成 手	爪低形成 趾	皮膚角化症	薄い皮膚	無・低汗症	
○	50.0%	両 32.2%	28.6%	21.5%	39.3%	14.3%	
×	32.2%	左 14.3%	7.2%	50.0%	35.8%	50.0%	
△	7.1%	右 3.5%	7.1%	14.3%	7.1%	17.9%	
無回答	10.7%	50.0%	57.1%	14.2%	17.8%	17.8%	

	口腔・口唇				
	歯低形成	歯欠損	う歯	口唇裂	口蓋裂
○	75.0%	67.9%	39.3%	両 64.3%	85.8%
×	3.6%	10.7%	28.5%	左 25%	10.7%
△	14.3%	10.7%	10.7%	右 7.2%	0.0%
無回答	7.1%	10.7%	17.8%	3.5%	3.5%

	耳			眼				
	難聴	耳介低形成	繰り返す 中耳炎	鼻涙管閉塞	眼瞼閉鎖	色素の 薄い虹彩	羞明	眼瞼炎
○	10.8%	17.9%	46.5%	46.5%	3.6%	3.6%	7.2%	14.3%
×	60.7%	71.4%	39.3%	42.9%	89.3%	82.2%	64.3%	64.3%
△	17.8%	0.0%	3.5%	3.5%	3.6%	3.5%	17.8%	10.7%
無回答	10.7%	10.7%	10.7%	7.1%	3.5%	10.7%	10.7%	10.7%

	眼		
	涙のう炎	斜視	黄斑ジストロ フィー
○	14.3%	3.6%	0.0%
×	64.3%	82.2%	78.6%
△	7.2%	3.5%	7.2%
無回答	14.2%	10.7%	14.2%

	胸部		その他				
	漏斗胸	乳頭の 低形成	発達遅滞	成長障害	低身長	繰り返す 呼吸器感染	下垂体 機能低下
○	0.0%	両 3.6%	28.6%	14.3%	7.2%	7.2%	10.8%
×	82.2%	左 3.6%	53.6%	67.9%	75.0%	78.6%	57.1%
△	7.1%	右 0%	14.3%	14.3%	14.3%	7.1%	25.0%
無回答	10.7%	92.8%	3.5%	3.5%	3.5%	7.1%	7.1%

	手			足		
	裂手	合指症	多指症	裂足	合趾症	多趾症
両方	46.5%	3.6%	3.6%	39.3%	14.3%	0.0%
左	7.1%	17.9%	14.3%	7.2%	14.3%	10.8%
右	21.4%	3.5%	0.0%	10.7%	10.7%	3.5%
無回答	25.0%	75.0%	82.1%	42.8%	60.7%	85.7%

	泌尿・生殖器							
	腎奇形	水腎症	膀胱尿管逆流	巨大・重複尿管	尿道下裂	そけいヘルニア	鎖肛・直腸腫ろう	小陰茎
○	10.8%	10.8%	7.2%	14.3%	0.0%	0.0%	3.6%	7.2%
×	64.3%	67.9%	71.4%	67.9%	75.0%	85.8%	82.2%	64.3%
△	14.2%	14.2%	10.7%	10.7%	3.6%	3.5%	0.0%	7.1%
無回答	10.7%	7.1%	10.7%	7.1%	21.4%	10.7%	14.2%	21.4%

	停留精巣
○	10.8%
×	64.3%
△	3.5%
無回答	21.4%

	家族歴	遺伝子検査(p63)	
		実施	遺伝子異常
有	10.8%	17.9%	50.0%
無	85.7%	71.4%	50.0%
無回答	3.5%	10.7%	-

(資料2)
四肢の異常

症例	手			足		
	裂手 左・右	合指症 左・右	多指症 左・右	裂足 左・右	合趾症 左・右	多趾症 左・右
1	-	-	-	左	左	-
2	左 右	左	-	左 右	-	-
3	左 右	左 右	-	左 右	左 右	-
4	左 右	右	左 右	左 右	左 右	-
5	右	左	-	-	-	-
6	左 右	-	-	左 右	-	-
7	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-
9	左 右	-	-	右	左	-
10	左	左	左	左	左	左
11	右	-	左	-	左 右	左
12	左 右	-	-	左 右	-	-
13	右	左	-	-	-	-
14	左 右	-	-	左 右	-	-
15	左 右	-	-	左 右	-	-
16	右	左	-	右	左 右	-
17	左 右	-	-	左 右	-	-
18	右	-	-	-	左	-
19	-	-	-	-	-	-
20	左 右	-	-	-	-	-
21	右	-	左	右	右	左
22	左 右	-	-	左 右	-	-
23	左 右	-	-	左 右	-	-
24	-	-	左	-	右	右
25	-	-	-	-	右	-
26	左 右	-	-	左 右	-	-
27	-	-	-	-	-	-
28	左	-	-	-	-	-

〔Ⅲ〕

分担研究報告書

平成22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)
分担研究報告書

「EEC症候群における有病率調査と実態調査研究」

研究分担者 高山真一郎 国立成育医療研究センター

研究要旨

整形外科領域における EEC 症候群の問題点は、裂手裂足症である。裂手症の全国調査を企画し、その中における EEC 症候群の頻度や実態について調査を行った。

A. 研究目的

EEC 症候群はまれな疾患で、整形外科的問題は裂手裂足の発現であることは知られているが、その発現頻度は不明である。今回裂手症における EEC 症候群の頻度を調査する目的で、裂手症の全国調査を企画した。

B. 研究方法

日本手外科学会先天異常委員会の協力を得て、裂手症および形態上裂手を呈する疾患の全国症例登録を企画した。登録施設は全国の大学病院・小児医療施設・手外科の診療を行っている地域拠点病院とし、過去 5 年間に受診した裂手症患者について、以下の項目について調査し、症例の登録を行った。

1. 患者イニシャル (first name の最初の文字のひらがなを登録 太郎であれば“た”というように)
2. 登録病院名・登録医師名
3. 施設内整理番号 (2009 年の 3 症例目なら 09-03 という番号を割り振る)
4. 患者住所 (都道府県・市郡区名 東京都世田谷区というような情報まで)
5. 生年・月 (2008 年 5 月という情報まで)
6. 性別
7. 他院の受診歴の 有 無 病院名がわかれば記載
8. 部位(左右 あるいは両側)
9. 家族歴 両親・兄弟・親類における手の先天異常の有無
10. 合併症 全身性疾患の有無 特に裂足症の合併の有無

11. X線所見 (手の正面のX線)と撮影年・月

それぞれの担当医師は患者氏名を把握しているが、登録に際しては名前の頭一文字のみと生まれ年・月までの情報しか送付されないため、事務局で集計したデータから個人を同定できない仕組みとなっている。また過去の症例の調査であるため、“診療情報二次利用”に位置づけられる研究である。

C. 研究結果

研究結果 全国より集計された 2010 年度の裂手症症例は 156 例であった。男児 108 例、女児 48 例と男児に多く、右 77 例、左 25 例、両側例は 54 例であった。家族歴については詳細な情報が得られなかった症例も多いが、明らかな家族歴を有するものは 11 例であった。これらの中で EEC 症候群の診断がなされていたのは、3 例で、いずれも男児であった。1 例は父親も同様な裂指裂足を有する男児で、両手とも環指の変形が著しい 3 指型の裂手、両足は 12 趾および 34 趾の合趾症を呈していた。別の男児は、右手が環指小指のみの 2 指型合指、左手は環指基節骨が著しく斜走し、低形成の母指と小指しか存在しない 2 指型、足は第 145 のみの 3 趾型の裂足を呈していた。他の 1 例の男児は、両手が著しい変形を伴った 2 指型および 3 指型、両足は 2 指型の裂足であった。また右手の 3 指型裂手で口唇口蓋裂を合併した症例もあったが、本例は EEC 症候群の確定診断はなされていなかった。

D.考察

今回の調査結果からは、裂手を呈する症例で実際に EEC 症候群の診断がなされた症例は 155 例中僅か 3 例で、その頻度は予想より低いものであった。しかしながら、裂手はみられないものの EEC 症候群で裂足のみの症例の経験もあり、的確な数値を示すまでには、さらに多くの症例を渉猟する必要がある。今回 EEC 症候群と診断された裂手裂足症例はいずれも裂手症は両側の手足罹患例で裂手症としての程度は重症型であった。このような症例は、手足の再建対象となり得ない症例も多いため、整形外科領域の調査では、捕捉されることが少ない可能性が考えられた。

E.結論 全国規模の裂手症調査で登録された 155 症例中の EEC 症候群は2%であったが、いずれも重度な裂手裂足を呈する症例であった。

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

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)
研究分担報告書

先天多発奇形患者家族の情報収集行動と EEC 症候群ウェブサイト作成

研究分担者 水野誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

研究要旨

インターネットの普及と発展により、専門的な情報もネット上に蓄積されるようになり、さらに最近の検索技術の向上は誰もが情報をウェブ上で入手可能にした。従来はいわゆるその領域の専門家しか入手が困難な情報が、それを専門としない一般の人でも見ることが可能になった。このような背景の中で、先天多発奇形を持つ患児の親が自ら子どもの身体所見をインターネットで検索して、専門医しか知らないような稀少疾患にたどり着くことがある。今回我々の施設に初診で受診した症例の中で、自ら特定の診断名を疑って受診したケースについて検討した。また今後本症候群の患児家族への正確な情報提供の手段として EEC 症候群のウェブサイトを構築し公開した。

共同研究者

小崎里華

(国立成育医療研究センター遺伝診療科)

小崎健次郎 (慶應大学医学部小児科)

A. 研究目的

インターネットの普及と発展により、専門的な情報もネット上に蓄積されるようになり、さらに最近の検索技術の向上は誰もが情報をウェブ上で入手可能にした。従来はいわゆるその領域の専門家しか入手が困難な情報が、それを専門としない一般の人でも見ることが可能になった。このような背景の中で、先天多発奇形を持つ患児の親が自ら子どもの身体所見をインターネットで検索して、専門医しか知らないような稀少疾患にたどり着くことがある。今回我々の施設に初診で受診した症例の中で、自ら特定の診断名を疑って受診したケースについて検討した。また今後本症候群の患児家族への正確な情報提供の手段として EEC 症候群のウェブサイトを構築し公開した。

B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受診中の先天多発奇形症候群の患児のうち、

患者の親が自らインターネット等で情報検索して複数の身体所見をもとに特定の診断名を疑って受診したケースについて、その患児の臨床像、診断名について検討した。

(倫理面への配慮)

すべての患者は未成年であるため、研究の対象としての情報収集に際しては代理人である両親に対して説明を行い同意を得た上で、個人情報の保護の観点から患者氏名が特定されないように留意した。

C. 研究結果

親が自らインターネット検索で稀少疾患を疑って受診した症例は以下の3例であった。

症例1 6歳女児 主訴:CHARGE 症候群ではないでしょうか

正期産 AFD で出生。出生時に心雑音で

PDA 診断。3ヶ月になっても追視しないため眼科受診して視神経乳頭コロボーマを指摘。左視覚は光覚程度。その後音への反応がないことに気づき ABR で 110dB で無反応。その後視覚訓練、眼科、耳鼻科、神経科に通院していたが難聴についてインターネットで調べている時に眼の合併症を伴う疾患として CHARGE 症候群を知り、CHARGE 症候群の情報と患児の所見が類似していることから眼科医に相談して当科に紹介受診。

身長 -1SD、発達指数 66 (KIDS-C)、知能指数 68 (田中ビネー)、人工内耳装着にて日常会話可能。顔面の非対称、特徴的耳介等から CHARGE 症候群と診断し、慶應大学医学部小児科に依頼して CHD7 遺伝子解析を行い既知のナンセンス変異を確認し確定診断とした。

症例 5歳女児 主訴:ソス症候群でしょうか

在胎 40 週 出生体重 2868g 身長 52cm 頭囲 52cm。新生児期に特記すべき所見なし。乳児期から発達の遅れに気づき、始歩 22 ヶ月。小児科において発達の遅れの一般的検査として脳画像、染色体 G 分染法を施行されたが異常は認められていない。

高身長と発達の遅れから両親がインターネット検索中にソス症候群に合致する所見が多いと感じて、ソス症候群ではないかという主訴で当科受診した。総合発達指数 69 (KIDS-T)、身長 阿 +1.2SD 体重 +1SD 頭囲 +0.7SD。内部奇形の超音波スクリーニングで先天性心疾患なし、腎奇形無し。

広い額、高い毛髪境界、尖った顎部の所見があり、5q35NSD1 領域の FISH 解析を行ったが欠失なし。次いで慶應大学医学部において行った NSD1 遺伝子解析で疾患原因と考えられる変異を同定し、ソス症候群と診断した。

1歳女児 主訴 我が子は AEC 症候群ではないでしょうか。

在胎 41 週 出生体重 2872g 身長 50cm 頭囲 33.5cm。

出生時に両側口唇裂口蓋裂、頭部の無毛、心雑音。循環器精査で総肺静脈還流異常症。その

後皮膚のびらんが体幹背側で続く。頭髮、眉毛が薄く睫毛は短く少ない。鼻涙管閉塞を認める。爪の変形と低形成が著しい。歯牙は小さい。

家族が口蓋裂の情報検索過程で指の特徴と無毛を有するものとして EEC 症候群を発見し、その後裂手がないことから AEC 症候群ではないかと疑って当科を自ら受診した。

ウェブサイトの作成と公開

インターネット上で本症候群を検索する対象者は、本症候群に関係する医療者および患者関係者の両者が想定される。両者が閲覧することを想定して本研究班のホームページを作成し公開した。

研究班の概容、EEC症候群とは

- ・厚生労働省の難治性疾患克服事業の概説

- ・設立の経緯と研究目的

EEC症候群の解説

- ・医師向けおよび患者向け情報

研究成果

- ・患者数の推計と診断基準案

- ・遺伝子診断の案内

関連情報リンク

よくあるご質問と回答

- ・患者向けのQ&A

