

3、知的発達、言語発達

重度の知的発達の遅れを認め、またそのために言語発達も遅れる。3歳くらいになり発声が見られるようになるが、有意語の発達にはつながらないことが多い。

サイン言語を獲得するという報告もあるが、また指さしなどの獲得も悪いなどの報告もあり、その程度は様々であると思われる。自験例では指さし、共同注意などの反応が2歳を過ぎてみられるようになるなどもあり、これらをきっかけに家族からの働きかけへとつながり、児の発達促進的な影響を及ぼしている。コミュニケーションの障害は後に述べる行動上の問題への関与などが示唆されており、言語療法などの導入により確実なサイン言語の獲得などコミュニケーションの向上を目指す必要がある。

4、眼科的問題

遠視、斜視などの問題を合併しやすい。また白内障を合併したなどの報告もあり、乳児期からの定期的な眼科診察が必要である。

5、聴覚及びその他の耳鼻科的問題

感音性難聴、また乳幼児以降一側性の伝音性難聴を来したという症例報告もあり定期的な耳鼻科診察、聴性脳幹反応などの検査などが必要である。

6、行動障害

多くの例でパニックになる、自傷行為などが報告されており、これらのコントロールは家族を含めたQOL向上には不可欠と考えられる。

7、その他の問題

医療的にはけいれんのコントロール、甲状腺機能低下や成長ホルモン分泌不全の可能性が報告されており、定期診察でのチェックが必要である。

また、多くの低緊張を伴う発達遅滞児と同様に胃食道逆流や嚥下障害などの合併も指摘されておりこれらも念頭に置いたケアが必要となる。

8、今後の課題

重度の発達の遅れがあり、どのような働きかけが有効なのかを介護者が判断するのが難しい場合がある。

そのため心理発達学的手法を取り入れたより詳細な発達行動評価が必要であり、そのためには欧米で用いられている Bayley developmental test などを用いたより詳細な発達評価を行いそれらの情報に基づいた療育指導が可能になるとと思われる。

表1は現段階での療育方針であるが、今後さらに具体的な方法の提示へとつなげる必要がある。〔開始時期は児の発達に合わせて考慮する必要があり、暫定的な年齢を示す〕

	必要な指導	開始時期
粗大運動発達	理学療法	新生児期
微細運動発達	作業療法	10ヶ月から1歳頃
知的発達	作業療法 集団療育	1歳6ヶ月から2歳
言語発達	言語療法 集団療法	1歳過ぎ
医療的なチェック	てんかん 栄養消化器	新生児期より定期的に

	甲上腺機能 眼科耳鼻科	
--	----------------	--

D. 考察

本疾患では様々な障害を持っており早期診断を行ったうえでコミュニケーションの獲得に向けた療育指導が特に必要であると考えられ、本疾患児の発達特性をさらに分析し適切な療育指針を作成していくことが望まれる。

E. 結論

本研究では、1p36 欠失症候群の療育ガイドライン作成に向けて検討した。今後、全国調査の結果や、家族会を対象としたアンケート調査を実施することにより、より詳細な現状を把握して最終的なガイドラインを作成していくことが肝要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

1p36 欠失症候群のてんかん治療ガイドライン作成

分担研究者 前垣 義弘 鳥取大学医学部脳神経小児科・准教授

研究要旨

研究要旨

研究目的:1p36 欠失症候群のてんかん有病率は 44-58% と高い。てんかん発作は日常生活に影響を及ぼし、患者のQOLを低下させる。本研究は 1p36 欠失症候群のてんかんの特徴を明らかにし、治療ガイドラインを作成することを目的とする。

研究方法:1p36 欠失症候群のてんかんに関する医学論文を解析し、その特徴や治療法、治療効果などを検討する。

研究結果:てんかん発作型や治療について複数例をまとめた 5 論文を調査対象とした。発症年齢は新生児～乳児期が大多数であった。発作型は全般発作(ミオクロニー発作、スパズム、強直発作、強直間代発作)が多いが部分発作も認められた。複数の発作型を併せ持つ例もあった。治療成績は概ね良好で約 2/3 は最終的には発作が抑制された。點頭てんかんはステロイド有効例の長期予後は良好であった。日単位・週単位の発作頻発例は予後不良が多かった。點頭てんかんに対するステロイド以外には、1p36 欠失症候群に有効な薬剤選択の検討は不十分であった。

結論:現時点においては、発作型に合わせた治療薬の選択を行うことが基本である。點頭てんかんを発症した場合には、速やかにステロイド治療を開始すべきである。

A. 研究目的

1p36 欠失症候群のてんかん有病率は 44-58% と高い。てんかん発作は日常生活に影響を及ぼすため、患者のQOLを保証する上で、治療法の確立は重要である。てんかん治療は発作型やてんかん分類によりなされるが、基礎疾患に特有のてんかん症候群や発作型、治療薬選択がある場合がある。本研究は、1p36 欠失症候群のてんかんの特徴を明らかにし、治療ガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

1p36 欠失症候群のてんかんに関する医学論文を解析し、その特徴や治療法・治療効果を検討する。発作や治療について記

述がある複数症例の論文を調査対象とした。

C. 研究結果

1、文献1 (Bahi-Buisson et al.(1))

91 例中 53 例(58.2%)にてんかんを発症した。初発発作の中央値 2.75 ヶ月(新生児～2歳8ヶ月)。初発発作は全般発作 25(強直 8、強直間代 6、ミオクロニー/間代 8、スパズム 7)、部分発作 20 であった。経過中 20 例が點頭てんかんを発症した。

長期治療効果は上図の通りであった。初期治療効果の良好な 29 例は、最終的に 27 例が発作抑制され、2 例は稀発作を認めるのみであった。経過上點頭てんかんを発症したのは 20 例であった。ステロイド治療を行った 9 例中 6 例は発作抑制され、そのうち 5

例は長期的にも発作抑制された。内服治療を行った 11 例とステロイド無効 3 例は全例難治性てんかんとなった。初期から発作の頻発していた 4 例は長期的にも難治の経過であった。最終的に難治性てんかんとなった 19 例は種々の発作型を呈した(全般性強直あるいは強直間代発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、脱力発作、部分発作)。

MRIでは、脳萎縮と脳室拡大 41 例、白室信号異常 20 例 であった。

2、文献2(Kurosawa et al.(2))

本邦の 1p36 欠失症候群 11 例中 8 例にてんかんを認め、6 例は難治性てんかんであった。発作型は全般性強直間代発作 4 例であり、4 例は不明であった。知的障害とてんかんの重症度は欠失の長さに関連した。Kチャンネル β サブユニット(KCNAB2)の欠失を認めた 6 例中 4 例が難治性てんかんであり関連性が疑われたが、てんかん未発症例(3 例中 1 例)もあった。

3、文献3(Heilstedt et al(3))

24 例中 14 例(58.3%)にてんかん発症した。KCNAB2 欠失例 9 例中 7 例(77.8%)がてんかんであり、点頭てんかん 3、初期の難治例 3、4 歳初発 1 であった。1 例に臨床発作を伴わない脳波異常を認めた。KCNAB2 非欠失例 15 例中 7 例(46.7%)がてんかんであり、乳児期一過性発作 3、コントロール良好 4 であった。KCNAB2 欠失はてんかん発症率と発作重症度への関連性が示唆された。

4、文献4(Shapira et al(4))

13 例中 9 例(69.2%)にてんかんを認め臨床経過は 2 パターンに分けられた。乳児期に発症するが稀発作であり脳波は正常で、1 歳以降は発作を認めない予後良好なグループ(4 例)と、乳児期に発症し脳波異常を認め長期間治療が必要なグループ(5 例)であった。

5、文献5(青天目ら(5))

3 例報告。乳児期に焦点性発作を呈した 2 例にカルバマゼピンを投与して、数日で点頭てんかんに進展し、カルバマゼピン中止と他剤追加で抑制された。乳児期に焦点性発作群発を呈した 1 例にカルバマゼピン投与し有効であった。3 例とも KCNB2 と GABA-A 受容体 δ サブユニット(GABRD)領域が欠失していた。

D. 考察

1p36 欠失症候群のてんかんにはいくつかの特徴がある。発症が早く、新生児期から乳児期に発症する例が大部分である。一般に発症時期の早いてんかんは難治性であるが、1p36 欠失症候群のてんかんは、発症が早いにもかかわらず予後の良い例が比較的多いのが特徴である(1/2 から 2/3 は発作抑制される)。乳児期のみ発作を数回認め早期に寛解する例がある。初期に薬剤抵抗性である場合にも長期的には減少する例がある。点頭てんかんについても、早期にステロイド治療が成功した場合は経過が良好である場合が多く、この治療成績は潜因性点頭てんかんに匹敵している。一方、難治例のほとんどは点頭てんかんの治療抵抗例と、発症初期から日単位・週単位の発作頻発例である。

治療法に関しては、點頭てんかんは早期のステロイド治療が推奨される。點頭てんかん以外の治療薬の有効性に関する研究はない。過去の報告においても治療薬について詳細に記述されているのは、點頭てんかんを除けば、青天目ら(5)の3例のみである。従って、現時点では発作型に対する薬剤選択を行うことが基本となる。

1p36 欠失症候群のてんかん発症に関して、てんかん原性に関連する2つの候補遺伝子(KCNAB2GABRD)が報告されている。てんかん発症や発作の難治性とKCNAB2 欠失との関連が推測されるが、これのみでは説明できない症例も少なくない。今後の解析が必要である。遺伝子欠失に特異的な治療法の開発が待たれる。

E. 結論

- ・てんかん発症率は 44-58% と高率である。
- ・発症年齢は新生児～乳児期が大多数である。
- ・発作型は全般発作(ミオクローニー発作、スパズム、強直発作、強直間代発作)が多いが部分発作もある。複数の発作型を併せ持つ例もある。
- ・約 2/3 は薬剤で抑制されるが難治例もある。
- ・點頭てんかんには早期にステロイドを投与することが推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

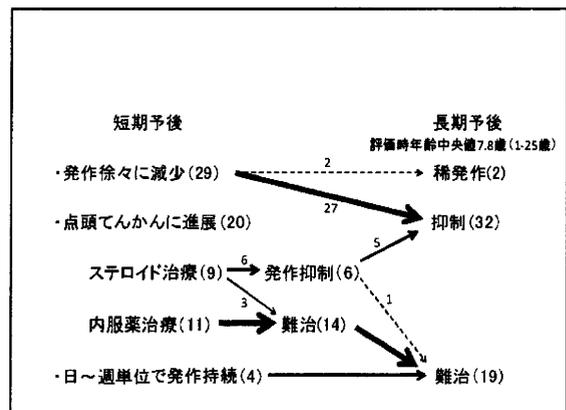
なし

3. その他

参考文献

- 1)Bahi-Buisson N, et al. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 49:509-515,2008.
- 2)Kurosawa K, et al. Epilepsy and neurological findings in 11 individuals with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev.* 27:378-82,2005.
- 3)Heilstedt HA et al. *Epilepsia* 42:1103-11,2001.
- 4) Shapira SK et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 61:642-650,1997.
- 5)青天目ら. 脳と発達 39:289-94,2007.

まとめ



1p36 欠失症候群の臨床診断基準の作成

研究分担者 松尾真理 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・非常勤講師

研究要旨

研究要旨:1p36 欠失症候群は、出生 5000 人に 1 人程度発症するとの報告があるが、わが国では、小児科医の間で広く認知されていない疾患である。このため、本疾患の臨床的な診断基準、あるいは診断ガイドラインの作成が急務である。診断基準・診断ガイドラインを周知させることで、より多くの未診断例が新たに診断され、そのことによる適切な医療・療育が早期に受けられるようにすることが本研究の目的である。今年度は、より多くの疑い症例が漏れることなく確実に鑑別にあげられるようすることを考え、診断ガイドライン(案)を検討した。

A. 研究目的

1p36 欠失症候群は、1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となる疾患である。症状は重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴を示す。出生 5000 人に 1 人程度発症するとの報告があるが、わが国では、小児科医の間で広く認知されていない疾患である。

本疾患は、広く認知されていないため、臨床医が確実に鑑別診断にあげられるように配慮した診断ガイドラインの作成が必要と考えた。

B. 研究方法

過去に報告された文献や自験例の臨床症状を詳細に検討し、見落としのないよう、参考となる所見を列挙し、どのような場合に 1p36 欠失症候群を疑って検査を実施するかを検討した。

C. 研究結果

1p36 欠失症候群は、1 番染色体短腕 1p36 の部分欠失によって起きる染色体微

細欠失症候群である。染色体サブテロメア欠失の中では、5000 人に 1 人と最も高頻度であり、特発性精神遅滞の 1%を占めるとされている。細胞遺伝学的検査で確定診断が可能であるが、従来の 550 バンドレベルの染色体分析では、当該領域が白バンドであるため欠失の判定は非常に困難で 25%の症例しか診断されない。このためスクリーニング検査としての染色体分析では見逃される可能性が高く、臨床所見から 1p36 欠失症候群を疑って FISH 法を実施する必要がある(95%以上の症例で診断可能)。

検討した結果、主要な臨床所見は表1に示す通りである。

特徴的な顔貌、精神遅滞、筋緊張低下はほぼ全例でみられ、これら3主徴が認められれば 1p36 欠失症候群を疑って FISH 法などの検査を実施するべきである。表出言語の遅れまたは欠如、けいれんまたは脳波異常を伴う場合、本症をさらに支持する。しかし一方で、特徴的な顔貌は年齢と共に明らかとなるため、乳児期には分かり難い事もある。また Prader-Willi 症候群(PWS)とは、精神遅滞、先天性筋緊張低下、小さい手足、幼児期以降の肥満など多くの共通し

た所見がある。このため PWS を疑われ他症例が検査で否定された場合には、本症を鑑別する必要がある。

表1. 臨床所見

特徴的な顔貌	100%
発達の遅れ・精神遅滞	100%
表出言語の遅れまたは欠如	100%
筋緊張低下	95%
脳奇形	88%
短屈指症	80%
短い足	80%
先天性心疾患	71%
けいれん	58%
眼科合併症	52%
行動障害	47%
骨格異常	41%
感音性難聴	28%
消化器奇形	28%
外性器異常	25%
心筋緻密化障害型心筋症	23%
腎疾患	22%
甲状腺機能低下症	15~20%
肛門奇形	3%

D. 考察

1p36 欠失症候群は認知度が低いですが、特徴的な顔貌、精神遅滞、筋緊張低下の3徴候が診断には有効である。顔貌の特徴は文章では伝わりにくいため、今後、患者さんの顔貌の特徴をイラスト化するなど、より分かりやすい診断ガイドラインが必要と考える。

E. 結論

1p36 欠失症候群では本研究では、特徴的な顔貌、精神遅滞、筋緊張低下はほぼ全例で見られるので、この3徴候を鑑別のためのキーワードとすべきである。顔貌の特

徴は視覚的にかわりやすく伝わる方法を考える必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Lausch E, Janecke A, Bros M, Trojandt S, Alanay Y, De Laet C, Hübner CA, Meinecke P, Nishimura G, Matsuo M, Hirano Y, Tenoutasse S, Kiss A, Machado Rosa RF, Unger SL, Renella R, Bonafé L, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. Nat Genet 43: 132-137, 2011.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

1p36 欠失症候群における疫学調査の方針

研究分担者 佐藤康仁 東京女子医科大学衛生学公衆衛生学(2)教室・准講師

研究要旨

研究要旨: 1p36 欠失症候群は、出生 5000 人に 1 人程度発症するとの報告があるが、わが国では、小児科医の間で広く認知されていない疾患である。このため、本疾患の疫学調査を行う際には、さまざまな困難が予想される。そこで、本研究は、1p36 欠失症候群に関する疫学調査を行う場合、どのような問題点があり、どのような方法が望ましいのかを検討することを目的として実施した。初年度においては、関連学会員に対する調査を実施することで、本疾患の周知を図り、患者はどのような施設に集積しているのかを明らかにする計画を立てた。また、将来的な調査の検討では、地域を限定した疫学調査の可能性について検討した。

A. 研究目的

1p36 欠失症候群は、1 番染色体短腕末端のサブテロメア領域の部分欠失が原因となる疾患である。症状は重度精神発達遅滞、難治てんかん、突出した下顎や落ち窪んだ眼などの特徴を示す。出生 5000 人に 1 人程度発症するとの報告があるが、わが国では、小児科医の間で広く認知されていない疾患である。

本疾患は、広く認知されていないため、疫学調査を行うとしても、さまざまな困難が予想される。そこで、本研究では、1p36 欠失症候群に関する疫学調査を行う場合、どのような問題点があり、どのような方法が望ましいのかを検討することを目的として実施した。

B. 研究方法

本研究では、初めに一般的な疫学調査についてまとめ、1p36 欠失症候群における疫学調査においてはどのような調査になるのか検討を行った。次に、難病の全国疫学調査の方法を参考に、1p36 欠失症候群に

おいて調査を行う場合にどのような点に注意すべきかについて検討を行った。

C. 研究結果

1p36 欠失症候群は、年齢とともに症状が変化し、顔貌の特徴も変化していくため、若年においては臨床症状から疑診することは困難であると考えられている。そのため、疫学調査においては、罹患者の把握は難しく、有病患者の把握を始めに行うべきと考えた。

次に 1p36 欠失症候群は、5000 人に 1 人程度の発症と頻度が低いこと、および小児科医の間で広く認知されていないことが疫学調査の妨げになる。そこで、本年度は、本疾患の周知を図りつつ、患者はどのような施設に集積しているのかを明らかにする調査を計画した。対象は本疾患を患者として抱えている可能性が高い、日本小児神経学会が認定する専門医 1034 名、日本小児遺伝学会会員 155 名、合わせて 1189 名である。1 次調査は、患者の有無を尋ねる調査である。また、患者有りとした医師に対

しては、詳細な情報を収集する 2 次調査を計画した。

難病の全国疫学調査では、大変な手間と時間、そして費用を用いて調査を実施している。調査は患者数を把握するための 1 次調査、疾患の臨床疫学像を把握するための 2 次調査、さらに詳細な情報を収集するための 3 次調査を行っている。調査の単位は診療科単位としており、調査対象診療科ごとに層化無作為抽出を行い、調査を実施している。難病の特性として、患者数が少なく、致命率が高くなく、治癒の割合が低いことを考慮し、1 年間を対象期間として、入院・外来および新規・再来のすべての患者を把握する調査を実施している。患者数の推計には層別に報告患者数、回収施設数、対象施設数のデータを用いて推計を行っている。患者数推計に関わる問題点としては、回収の偏り(患者数の過大評価)、患者捕捉率(患者数の過小評価)、重複報告例(患者数の過大評価)、不適格例(患者数の過大評価)の問題が指摘されている。

一方、本研究における将来的な疫学調査の検討では、難病の全国疫学調査の様に大規模な調査を行うことは、費用等の制約があるため難しいと判断した。しかしながら、1 都道府県程度の地域を限定しての疫学調査であれば可能であると判断した。例えば鳥取県で調査を実施した場合、人口は約 60 万人、患者数は 120 人程度と予想される。病院数は 40 施設あるが、診療科を絞り込むことでさらに少ない施設が調査の対象になる。施設数が少ないため、回収率を高める工夫ができるメリットもある。また患者の移動が少ないメリットがある。神奈川県で調査を実施した場合、人口は約 900 万人、

患者数は 1800 人程度と予想される。病院数は 300 施設あるが、診療科を絞り込むことでより少ない施設が調査の対象になる。この程度の施設数であれば、全数調査は可能であるが、都市部であるため、回収率は低くなる可能性がある。また、東京への患者の移動もあることがデメリットになる。一方で、把握する患者数を多くすることができるため、詳細な臨床データの収集や遺伝子解析用のサンプルの収集には適していると考えられる。

D. 考察

1p36 欠失症候群における疫学調査の難しさは、疾患の頻度が低いうえに、疾患が広く認知されていないことがあげられる。本研究では、疫学調査のみでなく、公開シンポジウムの開催、診断支援、家族会の支援等を行っている。これらの活動を通して疾患に対する認知度が上がるものと期待される。また認知度が上がることで、精度の高い疫学調査の実施が可能になっていくと考える。

E. 結論

本研究では、1p36 欠失症候群における疫学調査の可能性について検討した。また、難病の全国疫学調査の方法を参考に、1p36 欠失症候群において同様の方法で調査を行う場合にどのような点に注意すべきかについて検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

1p36 欠失症候群の第一次全国調査結果と今後の患者登録における方針の検討

研究分担者 星 佳芳 北里大学医学部 衛生学・公衆衛生学 講師
研究協力者 下島圭子 東京女子医科大学統合医科学研究所 特任助教
研究分担者 佐藤康仁 東京女子医科大学衛生学公衆衛生学(2)教室 准講師
研究代表者 山本俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授

研究要旨

研究要旨:1p36 欠失症候群は、出生 5,000 人に 1 人程度発症するとの報告があるが、わが国では、臨床医や患者家族にも広く認知されておらず、正確な罹患率・有病率に関する疫学調査も行われていない。そこで、当研究班において、本年度は、本疾患の周知を図りつつ、患者はどのような施設に集積しているのかを明らかにする調査を行った。対象は本疾患を患者として抱えている可能性が高い日本小児神経学会が認定する専門医 1034 名、日本小児遺伝学会会員 155 名、合わせて 1189 名である。1 次調査は、患者の有無(疑い症例を含む)を尋ねる調査であり、440 名の回答中(回収率 37%)、52 名(51 施設)より「患者有り」の回答があった。また、各回答者から 1~10 症例の報告があり、全体で、診断確定症例 76 例・疑い症例 17 例(一部症例の重複の可能性有り)となった。また、「患者有り」とした 52 名の医師のうち、40 名より「2 次調査に応じる」と回答があり、詳細な情報を収集する 2 次調査を現在行っている。また、本研究では、1p36 欠失症候群に関する 2 次調査結果を、どのような集計方法でまとめるべきかについて、他の疾患等のデータベースを調査し、今回の患者登録データベース構築に資する情報を収集した。

A. 研究目的

1) 1p36 欠失症候群は、出生 5,000 人に 1 人程度発症するとの報告があるが、わが国では、臨床医や患者家族にも広く認知されておらず、正確な罹患率・有病率に関する疫学調査も行われていない。そこで、当研究班において、本年度は、本疾患の周知を図りつつ、患者はどのような施設に集積しているのかを明らかにすることを目的として調査を行った。

1 次調査では、患者の有無(疑い症例を含む)を尋ねる調査であり、同時に、詳細な情報を収集する 2 次調査の依頼に応じる施設を募ることを目的とした。

2) 1p36 欠失症候群は、年齢とともに症状が変化し、顔貌の特徴も変化していくため、若年においては臨床症状から疑診することは困難であると考えられている。但し、診療や福祉にかかわる保健医療従事者や、療育上の問題点に直面する患者家族に資する情報を、将来、提供していける可能性を拓げるために、成長の経過を追い、変化する臨床症状を追跡調査することが求められる。その為には、重複登録の回避を行い、個人情報の保護に留意しつつ追跡可能な調査項目とすることが望ましい。

この研究班において、1p36 欠失症候群に関する 2 次調査を行う場合、どのような調査項目とするか確定するために、他の疾患等のデータベースを調査し、今回の患者登

録データベース構築に資する情報を収集する必要がある。

そこで、本研究では、1p36 欠失症候群に関する疫学調査を行う場合、どのような問題点があり、どのような調査項目が望ましいのかを検討することを目的として患者登録データベース事例の調査項目情報を収集した。

B. 研究方法

1) 1 次調査は、東京女子医科大学内の倫理委員会の承認を得た上で、日本小児神経学会と日本小児遺伝学会の協力のもと実施された。

調査の対象は本疾患を患者として抱えている可能性が高い、日本小児神経学会が認定する専門医 1034 名、日本小児遺伝学会会員 155 名、合わせて 1189 名である。

調査は、郵送法(2010 年 11 月末発送)により、調査の依頼書とともに、以下の資料が同封され、回答用の葉書(添付資料 A)の返送を依頼した(葉書返送締切日:2010 年 12 月 18 日)。

葉書の回答欄には、確定症例数、疑い症例数の記入欄を設け、2 次調査への協力要請に応じるか否かを尋ねた。

【1 次調査依頼時の同封資料】

資料①「1p36 欠失症候群とは？」

資料②診断支援の方法について

資料③詳細解析について(欠失範囲の詳細解析)

資料④過去の論文に提示された患者さんの顔貌

2) 2 次調査を基に作成する患者登録データベースの登録項目候補の情報を収集す

るために、[大阪府医師会 Malignant Tumor 届出票(2009 年 7 月改訂版)]および、[一般社団法人 National Clinical Database (NCD):共通基本入力項目、NCD 入力項目一覧の患者属性情報]と、そのデータベース情報収集方法等について調査した。

C. 研究結果

1) 1 次調査の結果、1189 名中、440 名から回答があり(回収率 37%)、52 名(51 施設)より「患者有り」の回答があった。また、各回答者から 1~10 症例の報告があり、全体で、診断確定症例 76 例・疑い症例 17 例(一部症例の重複の可能性有り)となった。また、「患者有り」とした回答者に対しては、詳細な情報を収集する 2 次調査の依頼を計画しているが、52 名中、40 名より「2 次調査に応じる」回答があつた(表 1、図 1)。

2) 大阪府悪性新生物患者登録事業(大阪府がん登録)では、大阪府個人情報保護審議会にて審議・承認された上で以下の 3 種の方法で情報が各施設にて作成され、専用の封筒を使用し郵送にて収集されている(http://www.mc.pref.osaka.jp/ocr/ocr_hcr/ocr/、最終アクセス 20110105)。

(1) 所定の届出票に記載

(2) 専用の「がん患者登録システム」を利用し、そこから作成された届出データファイルをフロッピーディスクにコピー、または CSV ファイル形式により届出

(3) 届出票と同じ項目・分類を所定の方法で電子化した情報を届出。また、データの安全(セキュリティ)保護にも厳重な対策が取られている。登録項目については、[大阪府医師会 Malignant Tumor 届出票(2009 年 7

月改訂版]]によると、患者を特定する情報として以下のような項目がある。

〈必須記入項目〉

- 医療機関(名称・所在地)
- 診療科
- 届出医師名もしくは届出担当者名
- 自施設患者 ID
- 患者姓名(漢字)
- 性別
- 生年月日(西暦あるいは年号年・月・日)
- 住所(マンション名・号室まで記入)
- 診断情報(初発・初発治療開始後・再発・疑い例)
- 自施設診断日
- 初回診断日
- 診断根拠(組織診・細胞診・腫瘍マーカー・臨床検査。臨床診断)

〈その他、必要に応じて記入する項目〉

- 発見経緯
- 病巣の拡がり
- 初回治療内容
- 死亡年月日

以上。

一般社団法人 National Clinical Database (NCD)の外科手術・治療情報データベース事業におけるデータの登録方法(<http://www.ncd.or.jp/>、最終アクセス 2011.01.07)について調査したところ、各施設の NCD アクセスメンバー権限の付与を、以下の3種に分けて行うこととなっている。

- (1)診療科長
- (2)NCD 主任外科医
- (3)データマネージャー

また、将来の追跡疫学研究・臨床研究

(介入研究を含む)に備え、患者コードを各施設内で作成し、患者氏名と患者コードの対応表の作成を義務化している(連結可能匿名化)。

入力項目一覧・患者属性として以下のような項目がある。

院内管理コード
患者イニシャル
患者の生年月日
母親の生年月日
患者の性別
患者の血液型
患者の出生地
以上。

D. 考察

1p36 欠失症候群における疫学調査のデータベース登録の難しさは、将来の追跡調査を想定して重複無く正確な情報を取ろうとする程、情報を送る側にとっては、負担が重くなり症例数が集まらなくなる可能性を持っている点である。

一般社団法人 National Clinical Database (NCD)の外科手術・治療情報データベース事業においては、多くの外科系学会の認定医・専門医制度と運動していることにより、情報を送る側のインセンティブが働くという利点があった。

また、施設内の診療科毎の責任者を明確にすることで、繰り返し調査が正確に行える利点があると考えられる。

E. 結論

研究では、1p36 欠失症候群における疫学調査(1次調査)の結果と、今後の2次調査の登録に資する情報を収集した。データ

の安全な管理を含め、費用と人的資源との兼ね合いで、患者登録システムとその情報収集方法を決定していくこととなる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「1p36欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成
（H22-難治-一般-213）」

平成22年度 第1回班会議プログラム

（平成22年10月11日（月）東京女子医科大学中央校舎1階、第一会議室）

1. 開会の挨拶	13:00	【研究代表者】東京女子医科大学統合医科学研究所		山本 俊至 准教授	
2. 研究発表	TIME	研究者	同席研究協力者 (●:代理発表者)	発表演題	
座長 山本 俊至	1	13:20	山本 俊至 (東京女子医科大学統合医科学研究所)		<全般的な研究の方針> <これまでのアレイCGHによる解析の結果>
	2	13:40	平澤 恭子 (東京女子医科大学小児科)		<1p36欠失症候群症例報告> <今年度の研究方針>
	3	14:00	前垣 義弘 (鳥取大学脳神経小児科)		<1p36欠失症候群症例報告> <てんかんの治療指針策定に向けての方針>
	4	14:20	松尾 真理 (東京女子医科大学 附属遺伝子医療センター)		<1p36欠失症候群症例報告> <詳細な診断基準を作成するに当たっての方針>
		14:40 ~ 14:50	休 憩		
座長 山本 俊至	5	14:50	佐藤 康仁 (東京女子医科大学 医学部衛生学公衆衛生学(2))		<一般的な疫学調査と1p36における疫学調査の方針について>
	6	15:00	星 佳芳 (北里大学医学部 衛生学公衆衛生学教室)		<一般的な患者登録の方法と特に今回の1p36での患者登録の方針について>
	7	15:20	山本 俊至 (東京女子医科大学統合医科学研究所)	●下島 圭子 (東京女子医科大学 統合医科学研究所)	<1p36ホームページ紹介> <はむるの会の一般向けイベント「1p36班会議のブース」出展報告>
	8	15:30	山本 俊至 (東京女子医科大学統合医科学研究所)		<患者会設立に向けての方針> <シンポジウム開催に向けての方針>
3. 討論	15:40	今後の方針について			
4. 閉会	16:00				
【事務局】議事録作成・会計処理（交通費・会議出席謝金等）；篠原由梨					

厚生労働科学研究費補助金
「1p36 欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成」
平成22年度 第1回班会議議事録

日 時:平成 22 年 10 月 11 日(月・祝) 13:00～16:20

場 所:中央校舎 1 階 A 会議室

出席者:山本俊至、平澤恭子、前垣義弘、松尾真理、佐藤康二、星佳芳、下島圭子
(研究協力者)

【オブザーバー】七字美延、菅原みどり

【事務局】篠原由梨

議 題:

1. 山本研究代表者「全般的な研究の方針、これまでのアレイCGによる解析の結果」
2. 平澤研究分担者「1p36 欠失症候群症例報告、今年度の研究方針」
3. 前垣研究分担者「1p36 欠失症候群症例報告、てんかんの治療指針策定に向けての方針」
4. 松尾研究分担者「1p36 欠失症候群症例報告、詳細な診断基準を作成するに当たっての方針」
5. 佐藤研究分担者「一般的な疫学調査と 1p36 における疫学調査の方針について」
6. 星研究分担者「一般的な患者登録の方法と特に今回の 1p36 での患者登録の方針について」
7. 下島研究協力者「はるむの会の一般向けイベント「1p36 班会議のブース」出展報告」
8. その他

議 事:

開会の挨拶

引き続き、山本研究代表者から、研究班メンバーの紹介がなされた。

議題 1 について

山本研究代表者から、なぜ 1p36 欠失症候群の研究が必要なのか、本研究の目的などの説明があった。また、アレイCGH や 1p36 の説明、文献の紹介がなされ、今後の研究方針や、最終報告の役割分担などの発表があった。

議題 2 について

平澤研究分担者より、症例報告があった。

また、発育上の問題やサポートの必要性などを挙げ、今年度の研究にて、有効なリハビリテーションの紹介などしていきたい旨の発表があった。

議題 3 について

前垣研究分担者より、2 例の症例報告があった。

また、1p36 欠失症候群のてんかんについて、合併率や特徴などについて発表があった。

議題 4 について

松尾研究分担者より、1p36 欠失症候群の説明や、2 例の症例報告があった。

また、診断基準を作成するに当たっての方針について説明があった。

それに関連して山本研究代表者より、今回作成する基準は、1p36 かどうかの判断のための基準ではなく、1p36 が疑わしいかどうかを判断するための基準としたい旨や、チェック項目の点数化は難しいのでチャート方式にしたほうが良い旨などの提案があった。

議題 5 について

佐藤研究分担者より、疫学調査についての説明があった。

本研究においては、遺伝子解析のための分母を意識しない分子データの収集が目的か、疫学指標を求めるための分母と分子を意識したデータ収集が目的なのかをまずは定めることが必要となる。

また山本研究代表者より、第一段階として学会会員などに、症例のある患者さんがいそうか否かをアンケート調査し、症例のある患者さんがいそうと回答した方には、第二段階として症例についてアンケートを行う旨の提案があった。

議題 6 について

星研究分担者より、一般的な患者登録の方法の説明がなされ、それを踏まえたうえで、本研究の患者登録はどのように行っていくのか、問いかけがあった。

また、前垣研究分担者より、鳥取大学での倫理審査の必要性について質問があった。

議題 7 について

下島研究協力者より、はむるの会に出展した旨の報告があった。

議題 8 について

山本研究代表者より、11 月 21 日に行われる公開シンポジウムと 1p36 欠失症候群

家族の交流会の計画について話があった。

以上

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「1p36欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成
（H22－難治－一般－213）」

平成22年度 第2回班会議プログラム

（平成23年1月10日（月）東京女子医科大学心臓血圧研究所2F瞑想室）

1. 開会の挨拶	13:00	【研究代表者】東京女子医科大学統合医科学研究所		山本 俊至 准教授	
2. 研究発表	TIME	研究者	同席研究協力者 （●：代理発表者）	発表演題	
座長 山本 俊至	1	13:10	山本 俊至 （東京女子医科大学統合医科学研究所）		<アレイCGH解析結果について>
	2	13:20	山本 俊至 （東京女子医科大学統合医科学研究所）	●下島 圭子 （東京女子医科大学 統合医科学研究所）	<公開シンポジウム報告> <患者会設立について>
	2	13:25	平澤 恭子 （東京女子医科大学小児科）		<1p36欠失症候群療育ガイドラインについて>
	3	13:35	前垣 義弘 （鳥取大学脳神経小児科）		<1p36欠失症候群てんかんの治療ガイドラインについて>
	4	13:45	松尾 真理 （東京女子医科大学 附属遺伝子医療センター）		<1p36欠失症候群診断基準について>
		13:55 ～ 14:15	休 憩		
座長 山本 俊至	5	14:15	星 佳芳 （北里大学医学部 衛生学公衆衛生学教室）		<1p36欠失症候群の第一次全国調査の結果と今後の患者登録について>
	6	14:25	佐藤 康仁 （東京女子医科大学 医学部衛生学公衆衛生学(2)）		<1p36欠失症候群における疫学調査の方針について> <特に地域限定調査について>
	7	14:35	山本 俊至 （東京女子医科大学統合医科学研究所）		<平成22年度報告書作成について>
	8	14:45	山本 俊至 （東京女子医科大学統合医科学研究所）		<次年度に向けた取組について>
3. 討論	14:55	次年度の方針について			
4. 閉会	15:15				
【事務局】議事録作成・会計処理（交通費・会議出席謝金等）；篠原由梨					

厚生労働科学研究費補助金
「1p36 欠失症候群の実態把握と合併症診療ガイドライン作成」
平成 22 年度 第 2 回班会議議事録

日 時:平成 23 年 1 月 10 日(月・祝) 13:00~15:45

場 所:心研研究部 2 階 瞑想室

出席者:山本俊至、平澤恭子、松尾真理、佐藤康仁、星佳芳、下島圭子(研究協力者)

【オブザーバー】七字美延

【事務局】篠原由梨

(前垣義弘研究分担者は大雪のため欠席)

議 題:

1. 山本研究代表者「アレイ CGH 解析結果について」
2. 下島研究協力者「公開シンポジウム報告と患者会設立について」
3. 平澤研究分担者「1p36 欠失症候群療育ガイドラインについて」
4. 松尾研究分担者「1p36 欠失症候群診断基準について」
5. 星研究分担者「1p36 欠失症候群の第一次全国調査の結果と今後の患者登録について」
6. 佐藤研究分担者「1p36 欠失症候群における疫学調査の方針について、特に地域限定調査について」
7. 山本研究代表者「平成 22 年度報告書作成についてと次年度に向けた取り組みについて(次年度の方針について)」

議 事:

議題 1 について

山本研究代表者より、これまでに行ったアレイCGH解析の結果について報告があった。これまでに報告のないモザイク例が 2 例あり、中間部欠失例も 1 例発見され、ほんの少しの調査でいろいろな例が発見されたことで、何をもちて 1p36 欠失症候群とするかの定義をはっきりとさせる必要があるとの発表があった。

議題 2 について

下島研究協力者より、2010 年 11 月 20 日に開催された第 1 回公開シンポジウムと患者会についての報告があった。シンポジウム・患者会に参加した御家族からの要望により、家族会を設立したこと、また、難病情報センターのホームページや、厚労省の難病対策委員会についての紹介があった。これに関連して星研究分担者より、患者会情報センターのホームページに 1p36 山本班の情報を載せたらよいのではないかとの提案があった。

議題 3 について