

201128131B

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22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 小崎里華

平成24(2012)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調査と
実態調査研究

平成 2 2 ~ 2 3 年度 総合研究報告書

研究代表者 小崎里華

平成 2 4 (2 0 1 2) 年 3 月

目 次

I. 平成22～23年度構成員名簿	1
II. 総合研究報告	
平成 22～23年度総合研究報告	3
小崎 里華(国立成育医療研究センター・器官病態系内科部遺伝診療科 医長)	
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(国立成育医療研究センター・臓器・運動器病態外科部 部長)	
2. 家族が自ら診断し受診した先天多発奇形患者例の検討	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 部長)	
3. EEC 症候群の口腔合併症調査とフォローアップガイドラインの作成	20
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 部長)	
4. 裂手裂足を特徴とする EEC 症候群の発生頻度と分子細胞遺伝学的解析	25
黒澤 健司(神奈川県立こども医療センター・遺伝科 部長)	
5. EEC症候群における有病率調査と実態調査研究	30
小崎 健次郎(慶應義塾大学・医学部・臨床遺伝学センター 教授)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
V. 資 料	
1. EEC症候群 一次調査・二次調査	57
2. AEC症候群 調査	64
2. EEC症候群 ウェブサイト	67
2. 論文	68

〔 I 〕

平成22～23年度構成員名簿

平成22～23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	国立成育医療研究センター 器官病態系内科部遺伝診療科	医長
研究分担者	高山真一郎 水野誠司 岡本信彦 黒澤健司 小崎健次郎	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部 愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 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 臨床遺伝学センター	部長 部長 部長 部長 教授
研究協力者	吉橋博史 藤田秀樹 奥野博庸 佐々木愛子 李紅蓮 鳥居千春	東京都立小児総合医療センター 臨床遺伝科 国立成育医療研究センター 器官病態系内科部遺伝診療科 慶應義塾大学医学部 小児科学教室 国立成育医療研究センター 周産期センター 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	医長 医員 医師 医員 看護師 技師

〔Ⅱ〕

総合研究報告書

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。

H22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。

H23年度は、①前年度、収集した詳細な臨床情報を、データベース化し、② EEC症候群の殊なサブグループを形成するAEC症候群について、国内の症例について一次調査を行い、12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、同意の得られた患者に対してp63遺伝子解析を実施した。遺伝子変異陽性症例の必須症状や随伴症状を明確にし、EEC症候群との表現型・遺伝子型関係を明らかにした。これらの情報をもとに、臨床診断基準(案)を再検討し、臨床診断基準(案)を決定した。③これらの研究成果を国内外の関連学会で発表し、疾患の周知・広報に努めた。

今後、疾患の周知ならび新診断技術法を用いて診断の向上を行い、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 臓器・運動器病態外科部 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 主任部長

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臨床遺伝学センター 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。本研究では、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、社会福祉対策の支援を行う。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にむけて研究の基盤整備を行う。

B. 研究方法

平成22年度

(1) 疫学調査

小児遺伝学会・日本口蓋裂学会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らは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、臨床診断基準(案)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。p63遺伝子の全翻訳領域およびエクソン/イントロン境界域の塩基配列の解析を行った。変異陽性例の症例は、(3)臨床診断基準(案)の策定において重視した。

(倫理的配慮) 遺伝子解析にあたり、解析施設の倫理委員会で承認されている。

常染色体優性遺伝病であり、遺伝子検査の結果の開示の際、主任・分担研究者(4名)は、日本人類遺伝学会認定 臨床遺伝専門医であり、必要に応じて各施設において遺伝カウンセリングを提供することが可能である。

(5) 患者の生体試料のバンク化

p63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。

平成23年度

(1) EEC症候群の臨床診断基準の妥当性の評価・検証

(i)前年度は、EEC症候群について豊富な診療経験を有する口蓋裂学会会員(主に形成外科医・口腔外科医により構成)、小児遺伝学会会員(主に臨床遺伝専門医により構成)を中心にアンケート調査を行い、暫定的な診断基準(案)として、以下の基準を策定した。調査により収集した臨床情報のデータベース化を行った。

(ii)EEC症候群の関連疾患であるAEC症候群(裂手裂足を欠くが、眼瞼裂の癒合や狭

小化を認める)/Rap-Hodgkin症候群(裂手裂足を欠くが、口唇口蓋裂および外胚葉異形成を認める)について、初年度のEEC症候群と同じ方法で全国調査を行った。回収した調査票をもとに、AEC症候群・Rap-Hodgkin症候群の臨床症状のデータベースを作成した。同意の得られた患者に対してp63遺伝子解析を実施した。

(iii)EEC症候群・AEC症候群の患者のうち、同意を得られた症例に対してp63 遺伝子解析した。新規解析検体数は3検体で、変異陽性例は2例であった。変異陽性例を用いて、策定した診断基準の妥当性、特に感度について検証する。また、遺伝子変異陽性症例の必須症状や随伴症状ならびにAEC症候群・Rap-Hodgkin症候群との関係を明確にし、臨床診断基準(案)を決定した。

(2) (1)により確立した新たな臨床診断基準にもとづいたEEC症候群の有病率の算出

(i) H22年度の調査とは、別に、小児整形外科医を対象とする全国調査を集計し、有病者数を検討した。

(ii)当研究班のメンバーの合議により、収集した情報をもとに各患者が(1)によって策定したEEC症候群の診断基準を満たすかどうか判定をした。

(iii) 全国におけるEEC症候群の患者数を明らかにし、わが国における有病率を算定した。

(3) 遺伝子変異陽性 EEC症候群の患者の生体試料のバンク化

遺伝子変異陽性例(p63変異)に関して主治医から患者家族に再度連絡をとり、末梢血リンパ球・ゲノムDNA・線維芽細胞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。生体試料を連結不能匿名化して、医薬基盤研究所「難病研究資源バンク」に寄託した。

(4)研究班活動により得られた知見を随時ホームページや研究成果を国内外の学術集会等で公開するとともに、患者家族会の設立を支援する。

C. 研究結果

平成22年度

(1)疫学調査

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 55症例であることが判明した。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。収集した情報をもとに、臨床情報を解析した。

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。

泌尿生殖器領域において、巨大重複尿管、停留精巢、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。

診断基準(案)

- 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

遺伝子変異陽性例(p63変異)に関して主治医から患者家族に再度連絡をとり、インフォームド・コンセントを再度取得した後、ゲノムDNAをバンク化した。

(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。

平成23年度

(1) EEC症候群の臨床診断基準の妥当性の評価・検証

前年度、収集した詳細な臨床情報を、データベース化し、診断基準(案)を再検討した。

② EEC症候群の殊なサブグループを形成す

るAEC症候群について、国内の症例について一次調査を行い、12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、解析するため、二次調査を行い、の12症例中4症例(回収率33.3%)の回答が得られた。収集した情報をもとに、データベースを作成した。

同意の得られた患者に対してp63遺伝子解析を実施し、遺伝変異Phe513Serを同定した。両親の遺伝子検査解析後、新規変異と診断した。未報告の遺伝子変異であるが、生物種間でアミノ酸配列が高度に保存された領域内に存在しており、疾患の原因となり得ると考える。EEC症候群はp63遺伝子のDNA結合部位の遺伝子変異によって生じ、AEC症候群はp63遺伝子のSAM(sterile alpha motif) domain内の変異で生じることが知られているが、結果は矛盾していない。EEC症候群との表現型・遺伝子型関係を明らかにした。これら遺伝子変異陽性症例の必須症状や随伴症状・AEC症候群・Rap-Hodgkin症候群の関係を明確にし、再検討し、EEC症候群の臨床診断基準(案)を決定した。

(2) (1)により確立した新たな臨床診断基準にもとづいたEEC症候群の有病率の算出

小児整形外科医を対象とした、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。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1・4・5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。

平成22年度の結果とあわせ、我が国における有病者数は少なくとも55名確認され、EEC症候群の発生頻度は、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例であった。

(3) 遺伝子変異陽性 EEC症候群の患者の生体試料のバンク化

遺伝子変異陽性例(p63変異)に関して主治医から患者家族に再度連絡をとり、末梢血リンパ球・ゲノムDNA・線維芽細胞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する。生体試料を連結不能匿名化して、医薬基盤研究所「難病研究資源バンク」に寄託する。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2名の患者から初年度中に協力同意を受けている。

(4)平成22・23年度の研究班活動により得られた研究成果を、研究班ホームページを開設・公開し、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会等の学術会議で発表し、データを公開した。また、個人でHPを運営している本症候群の患者・家族と今後の活動等について話す機会をもち、支援を行った。

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。我が国で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齢分布(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

従来の報告通り、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・強化が求められる。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。

(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なる可能性が否めない。

(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、特徴的な合併症を有する症例があり、EEC亜型・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座位)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、報告されている原因遺伝子座位 EEC1(Chr.7q11.2-q21.3), EEC2(Chr.19)を考慮すべきであろう。

また、EEC類縁疾患である、AEC(Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Cleft lip ive impairand/or palate) syndromeは、眼瞼癒着、外胚葉異形成、口唇/口蓋裂を主徴とする症候群である

が、3症状全てが揃わない症例もある。外胚葉異形成、口唇/口蓋裂は、EECと共通する症状であり、EECとの鑑別が難しいとされている。

遺伝様式は常染色体優性遺伝であり、EEC症候群の原因遺伝子p63遺伝子のヘテロ変異が原因である。EEC症候群は、p63遺伝子の(DNA-binding domain内の変異で生じ、AEC症候群はp63遺伝子のSAM(sterile alpha motif) domain内の変異で生じることが知られている。要に、p63遺伝子変異の部位の違いによりAEC syndromeとEEC syndromeと表現型の異なる症候群を呈している。眼瞼癒着を認めずAEC症候群かEEC症候群かの鑑別に苦慮した症例を経験したが、遺伝子解析の結果、SAM domain内に遺伝子変異を認め、AEC症候群と確定することができた。

これらの情報をもとに、臨床診断基準(案)を再検討し、臨床診断基準(案)を決定した。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。臨床診断を行う際あるいは遺伝カウンセリングを行う際に留意すべきである。

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。

今回の研究活動中に、複数の患者・家族から、本疾患の原因、根本的治療、治療・リハビリなど医療・福祉への共通する要望を拝聴する機会があった。今後、家族会設立などを通じて、これら共通する要望・ニーズを行政に伝えてゆく必要があると考えられる。

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、社会支援体制作りに向けて研究の基盤構築を行った。今後も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の向上を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

Kosaki R, Fujita H, Ueoka K, Torii C, Kosaki K. Overgrowth of prenatal onset associated with submicroscopic 9q22.3 deletion. *Am J Med Genet A.* 155(4):903-5. 2011

Kosaki R, Fujita H, Takada H, Okada M, Torii C, Kosaki K Monozygotic twins of Rubinstein-Taybi syndrome discordant for glaucoma. *Am J Med Genet A.* 155A(5):1189-91. 2011

Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima

M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, Kosaki R, Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y, Moriuchi H. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiatry Med.* 41(1):71-89. 2011

Kosaki K, Saito H, Kosaki R, Torii C, Kishi K, Takahashi T. Branchial arch defects and 19p13.12 microdeletion: defining the critical region into a 0.8 M base interval. *Am J Med Genet A.* 155A(9):2212-4. 2011

Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K. Reproductive success in patients with Hallermann-Streiff syndrome. *Am J Med Genet A.* 155A(9):2311-3. 2011

Tsutsumi Y, Kosaki R, Itoh Y, Tsukamoto K, Matsuoka R, Shintani M, Nosaka S, Masaki H, Iizuka Y. Vein of Galen Aneurysmal Malformation Associated With an Endoglin Gene Mutation. *Pediatrics.* 128(5):1307-10.2011

Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S. Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: Clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses of three patients with chromosomal defects at 6p25. *Am J Med Genet A.* 155A(12):2925-32. 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 applicati

on of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet.* 56(2):110-24 2011

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

Takahashi H, Hayashi S, Miura Y, Tsukamoto K, Kosaki R, Itoh Y, Sago H. Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero. *Obstet Gynecol Int.* pii:379534 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

Kosaki R. Developmental genetics and

congenital anomalies. Nihon Rinsho. 68 Suppl 8:33-7. 2010 Aug.

2.学会発表

Kosaki R., Okuno N., Torii C., Kosaki K. :Hartsfield syndrome and Xq 24 microduplication European Society of Human Genetics, 2011

Kosaki K. Tanaka R, Kosaki R., Uchida C, Torii C, Ishi T, Sato T, Yoshihashi H :Wide phenotypic variability of Kabuki syndrome with MLL2 mutations. American Society of Human Genetics, 2011

李紅蓮 林聡 左合治彦 小崎里華:妊娠中にTrisomy18と診断された妊婦の意思決定 第35回 遺伝カウンセリング学会 2011

藤田秀樹 小崎里華 :閉症患者検体を用いたアレイCGH 解析による原因遺伝子の検討 第51回日本先天異常学会学術集会 2011. 7.22

小崎里華 小崎健次郎 黒澤健司 岡本伸彦 水野誠司 高山真一郎: EEC 症候群(Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia Cleft lip palate syndrome)の本邦実態調査 第51回日本先天異常学会学術集会 2011.7.23

藤田秀樹 小崎里華 :G分染法でde novo均衡型と診断されたてんかん・発達遅滞症例のアレイCGH解析 日本小児遺伝学会学術集会 2011.8. 11

田中竜馬 小崎健次郎 吉橋博史 小崎里華 高橋孝雄 :MLL2変異の確認されたカブキ症候群10例の臨床像 日本小児学会学術集会 2011.8. 13

藤田秀樹 小須賀基道 奥山虎之 小崎里華 :当センターで経験したX連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)の出生前診断の4例 日本小児学会学術集会 2011.8. 13

河合利尚 村山静子 新井勝大 小崎里華 奥山虎之 小野寺雅史 :慢性肉芽腫症における非感染性炎症疾患の検討 日本小児学会学術集会 2011.8. 13

塚口裕康 仲里仁史 森貞直哉 服部元史

伊藤秀一 小崎里華 飯島誠(球体異形成)の全エクソーム解析 第56回日本人類遺伝学会 2011

武内俊樹 柳橋達彦 土屋裕行 鳥居千春 林久美子 小崎里華 高橋孝雄 小崎健次郎 :モザイク環状18番染色体によるPitt-Hopkins症候群の1例 第56回日本人類遺伝学会 2011

仁科幸子 小崎里華 東範行 岡本伸彦 初川嘉一 黒澤健司 山根敬浩 水野誠司 都築欣一 小崎健次郎 :CHD7遺伝子変異によるCHARGE症候群の眼合併症 第56回日本人類遺伝学会 2011

佐々木愛子 鈴木朋 今野秀洋 住江正大 林聡 左合治彦 小崎里華 鏡雅代 :upd14の出生前診断を行った1例 第56回日本人類遺伝学会 2011

小崎里華 水野誠司 岡本伸彦 黒澤健司 小崎健次郎 高山 真一郎 EEC症候群における有病率の調査と実態調査研究 第56回日本人類遺伝学会 2011

藤田秀樹 鳥居千春 小崎健次郎 小崎里華 :当院で経験したAEC(Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Cleft lip and/or palate) syndromeの一例 第56回日本人類遺伝学会 2011

小崎健次郎 星野健 小崎里華 高山真一郎 岡本伸彦 水野 誠司 黒澤健司 :VATER連合の症状に関する全国調査とデータマイニング 第56回日本人類遺伝学会 2011

岡田朋美 佐々木愛子 林聡 李紅蓮 藤田秀樹 小崎里華 左合 治彦 当センターにおける絨毛生検の検討 第56回日本人類遺伝学会 2011

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

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

H. 知的財産権の出願・登録

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

〔Ⅲ〕

分担研究報告書

平成23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)
総合研究報告書

「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 臓器・運動器病態外科部 部長

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。今回日本手学会を通じて裂手症の全国調査を実施し、裂手症全体における EEC 症候群の頻度について調査を行い、加えて当センターで最近手術を行った EEC 症候群の治療戦略及び結果について検討した。

A. 研究目的

EEC 症候群の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

昨年度に続き、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行った。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。

登録項目は、診療情報二次利用に位置づけられる内容で、生年・月（2008 年 5 月という情報まで）、性別、部位（左右 あるいは

両側）、家族歴 両親・兄弟・親類における手の先天異常の有無、全身性疾患の有無特に裂足症の合併の有無、手の正面のX線について、情報を収集した。

C. 研究結果

全国より集計された裂手症症例は 2010 年度及び 2011 年度を合わせて、173 例であった。男児 121 例、女児 50 例 不明 2 例と男児に多く、右 79 例、左 25 例、両側例は 68 例 不明 1 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 19 例で、このうち 16 例には両親兄弟いずれかの裂手症であった。これらの中で EEC 症候群の確定診断あるいは疑似診断がなされていたのは 5 例で、男児 3 例女児 2 例であった。1 例は父親も同様な裂手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。本症例は、両手足の再建手術を合計 3 回施行した。

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 趾のみの 3 趾型裂足を呈していた。この症例に対しても合指部分の分離及び斜走骨のアライメント矯正及び植皮による造指手術を行った。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 173 例中 5 例で、その頻度は予想より低いものであった。本調査は日本手学会評議員に対してのものであるため、他の合併症の把握が十分でないことも裂手症全体に占める EEC 症候群症例の比率が低い理由の一つと考えられた。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・形成外科領域の調査では、捕捉されることが少ない可能性も考えられた。

E. 結論

全国規模の裂手症調査で登録された 173 症例中の EEC 症候群は 3%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。EEC 症候群にみられる裂手裂足は重症型で、その再建は典型的裂手症と比較して困難な症例が多かった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

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

家族が自ら診断し受診した先天多発奇形患者例の検討

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

指趾の形成異常や頭頸部の特徴を伴う先天異常症は常に目に触れるために将来に向けての親の不安が大きい。その不安を解消する行動の一つとして両親はインターネットで情報収集を図る。近年の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、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、形態異常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、その重症例の情報や画像に衝撃を受けて不安が増大し、それが契機で当院に相談に来られるケースがある。今回我々の施設に親が自ら診断して初診で受診した症例を検討した。その中には形態異常が明確に認識できるにもかかわらず、正確な診断がなされず情報提供がなされないケースが含まれる。

今回自らインターネット検索で疾患名を想定して受診した症例について概要を提示するとともに、その中から自ら AEC 症候群を疑い受診し、その結果 TP63 遺伝子変異を同定した症例についてその臨床経過を示した。家族の不安に答えるためには、疾患の専門医の情報、長期的なフォローアップと健康管理に関する情報の掲載された、責任の明確な疾患単位の症候群のウェブサイトの構築が重要であろう。

研究協力者

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(慶應大学医学部臨床遺伝学センター)

A. 研究目的

指趾や皮膚の形成異常を伴う先天異常症は常に目に触れるために、その疾患の生命予後が特に不良な場合ではなくとも、患児の将来に向けての親の不安が大きい。その不安を解消する行動の一つとして両親はインターネットで様々な情報を得ようと努める。

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、先天的な形成異常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、皮膚症状を主訴にインターネットで当院の受診に至ったケースについて検討した。

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ることのないように留意した。

C. 研究結果

症例1 6歳女児 主訴:CHARGE 症候群を疑う

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付き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2 5歳女児 主訴:ソトス症候群を疑う

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付き、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トス症候群に合致する所見が多いと感じて、ソト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、ソトス症候群と診断した。

症例3 2歳男児 主訴 AEC 症候群を疑う

受診までの経緯

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。頭髪、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。

以下項目別に記載する。

【遺伝歴】

近親婚のない27歳の母と41歳の父から在胎41週出生。皮膚頭髪異常、口唇口蓋裂、先天性心疾患の患者は確認できる家系内に存在しない。同胞として姉1名。

【全般】

出生時は標準体格であるのに対して、2歳時点での身体計測値の標準に比しての偏位はDは、身長-1.8SD、体重-1.5SD、頭囲-0.8SDであり、軽度の成長障害と相対的大頭の傾向を認める。

【眼周囲】

鼻涙管閉鎖があり新生児期から眼脂付着が多量。鼻涙管が存在せず涙囊鼻腔吻合術が予定されている。睫毛の欠損があるが、治療が必要な程度の眼瞼裂の狭小はない。

【皮膚】

出生時から全身のびらんが著明で全身のワセリン塗布を行った。そのご上皮化が徐々に進んだが頭部の身はびらんが残り2歳時点でも治癒していない頭髪はわずかに認めるのみであり、脱毛がはやく常に短い頭髪である。全身の色素が薄い。(図1)。