

- 至. 皮質下嚢胞を伴う巨脳性白質脳症の1例. 第53回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
16. 下島圭子, Bertland Isidor, Cedric Le Caignec, 近藤章子, 坂田晋史, 大野耕策, 山本俊至. 5q31.3 新規微細欠失症候群. 第34回日本小児遺伝学会学術集会, 2011.8.11, 横浜.
17. 山本俊至, 下島圭子, 菅原みどり, 島田姿野, 成田綾, 前垣義弘, 齋藤聡, 鎌谷直之, 古川徹. トリオサンプルを用いた先天性疾患のエクソーム解析. 日本人類遺伝学会第56回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
18. 下島圭子, Bertland Isidor, Cedric Le Caignec, 近藤章子, 坂田晋史, 大野耕策, 山本俊至. 新規微細欠失症候群の確立; 5q31.3 deletion syndrome. 日本人類遺伝学会第56回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
19. 山本俊至, 下島圭子, 菅原みどり, 七字美延, 向田壮一, 高山留美子, 今井克美. Collybistin の機能喪失はてんかんを伴う症候性 X 連鎖精神発達遅滞の原因となる. 日本人類遺伝学会第56回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
20. 島田姿野, 宮一志, 渡辺祐紀, 熊田知浩, 小田望, 菅原みどり, 下島圭子, 山本俊至. 14q24.3 微細欠失による EIF2B2 の unmasked mutation で発症した Vanishing White Matter disease. 日本人類遺伝学会第56回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
21. 下島圭子, 井上貴仁, 今井由生, 荒井康裕, 藤田貴子, 井手口博, 安元佐和, 廣瀬伸一, 山本俊至. Pelizaeus-Merzbacher 病患者由来 iPS 細胞の樹立と病態解析. 日本人類遺伝学会第56回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
22. 井上健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至 & 小坂仁. 先天性大脳白質形成不全症の統合的研究の推進. 第53回日本小児神経学会総会, 2011.5.26-28, 横浜.
23. 島田姿野, 下島圭子, 荒井康裕, 岡本伸彦, 百崎謙, 大野耕策, 山本俊至. MECP2 領域微細重複の4例. 日本人類遺伝学会第56回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
24. 西恵理子, 村松友佳子, 谷合弘子, 水野誠司, 下島圭子, 山本俊至. 新規変異を認めた Simpson-Golabi-Behmel Syndrome の一例. 日本人類遺伝学会第56回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
25. 菅原みどり, 梁昭鉉, 下島圭子, 高山留美子, 夏目淳, 七字美延, 平澤恭子, 今井薫, 岡西徹, 水野誠二, 奥村彰久, 伊藤智城, 池田浩子, 高橋幸利, 小国弘量, 今井克美, 大澤眞木子, 山本俊至. CDKL5 変異は男児における難治性てんかん脳症にも関連している. 日本人類遺伝学会第56回大会, 2011.11.10-12, 千葉.
- 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

一次調査

確定例84例

二次調査

確定例52例の調査票

33例のマイクロアレイ解析

計37例

疑い例19名

9例のマイクロアレイ解析

異常あり
5例

異常なし
4例

1p36欠失
2例
(2例分調査票)

その他
del(2)
del(8)
del(X)

別ルートからの2例
(調査票未提出)

1p36 欠失症候群の療育ガイドライン作成に向けての検討

研究代表者 平澤 恭子 東京女子医科大学小児科・准教授

研究要旨

研究目的:

最も頻度の高い染色体サブテロメア欠失症候群である1p36欠失症候群についての発達経過の詳細は明確ではない。今回我々は家族会および医師に対する1p36欠失症候群アンケート調査を行い、これらの患者の発達経過についてまとめた。

研究方法:

厚生労働科学研究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」研究班による全国実態調査および家族会アンケート調査を行い、その中から運動発達、言語発達、摂食行動、その他の行動上の問題などの出現状況を調査した。

結果と考察:

運動発達の遅れは全例に認めるものの、平均 3 歳で独歩を獲得していた。一方で言語の遅れは大きく、有意味語を用いたコミュニケーションの確立が難しい場合が多い。また新生児期から乳児期早期にかけては摂食行動に問題が見られることが多いが、その後改善し過食に転じる場合もあり注意が必要である。自傷、昼夜逆転など生活介助上問題となる行動も高頻度に認められた。乳児期の遅れは高度であるが、発達とともに獲得していく機能も少なくとも有効な療育的介入は不可欠である。また行動面での問題などもあり、それらも考慮に入れた包括的な医療療育を考えていくことが重要と思われる。

結論:

1p36 欠失症候群の児の QOL を高めるための包括的医療介入が必要である。

A. 研究目的

1p36欠失症候群は染色体サブテロメア欠失の中でも最も頻度が高いとされ特徴的な顔貌や重度の発達遅滞を来すことが知られている。しかし診断手技的な問題や疾患認知度などの問題から未診断である患児も多く、発達経過の詳細も明確ではない。我々は厚生労働科学研究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」研究班による全国実態調査および家族会アンケートからその発達経過について検討した。

B. 研究方法

今回の研究事業を機に結成された家族会を通じて発達状況のアンケートの回答を得た20例(回答時年齢1歳2ヶ月から17歳7ヶ月)について一部は医師からの調査資料も参考に、運動、言語発達および栄養摂取状況の経年的変化について検討した。

C. 研究結果

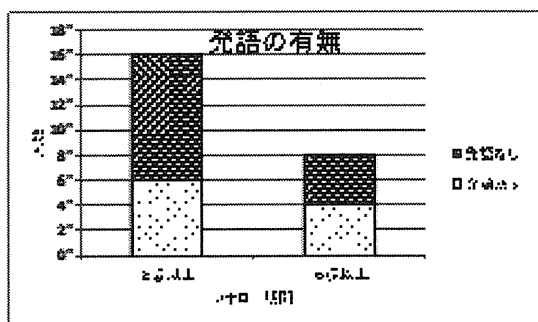
1. 運動(Fig1;別紙)

運動発達の遅れは全例に認められるが、

ゆっくりと歩行を獲得していく場合が少なく、3歳以上観察した16例中8例、6歳以上観察した8例中5例で歩行を獲得していた。歩行獲得患者での平均歩行獲得年齢は 3.41 ± 1.19 歳であった。また座位を獲得した児11名中8名が独歩を獲得していた。多くが低緊張であり、立位を保つことができるまでに長期間を要する傾向が認められた。また、けいれんの既往の有無と歩行獲得についてはけいれんの既往のない4例ではすべて歩行が可能であった。欠失が大きい児では運動到達レベルも低いという傾向が認められた。

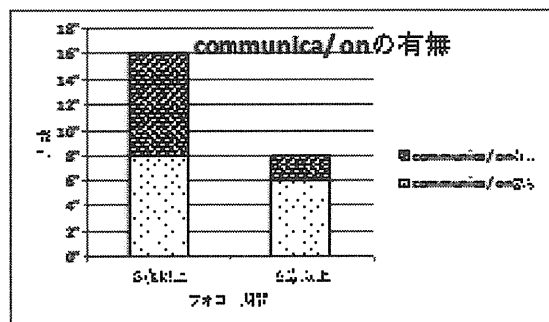
2. 言語(Fig2)

3歳以上観察した16例中6例、6歳以上観察した8例中4例で有意義語の発語が可能であったが、ほとんどが単語、もしくは二語文のみの獲得にとどまった。言語理解は発語の状況に比して良好であり、身振りなどを使ってのコミュニケーションが可能であると思われる児は3歳以上まで観察した児の50%、6歳以上まで観察が可能であった児では75%であった。よって発語が見られなくても何らかの代替言語の利用によるコミュニケーションの確立をめざした指導は重要と考えられた。



3. 摂食嚥下その他栄養面

新生児期に経管栄養必要児は9名であり、3歳以上まで経管栄養必要児は4名であったが、そのうちの2例では6、7歳以降に経口が可能となった。



4. その他の合併症

胃食道逆流が7名、呼吸障害は新生児期以降まで認められ、気管切開を施行している児が3例、また年長になるにつれて肥満の出現があり、それらなどの要因も加味された閉塞性無呼吸を呈した児が2例みとめられた。

また、難聴、視覚認知などの問題などを指摘されている児も認められた。

自傷など行動面での問題についての問いについては20例中17例と高率に自傷、こだわり、かんしゃくを起こすなどの問題があげられていた。睡眠については昼夜逆転があるが2例、夜間頻回覚醒を1例に認めていた。

D. 考察

運動・言語発達の重症度は欠失領域が大きいほど重症である傾向が認められたが、年齢とともにゆっくりとした発達はみとめられ、それらの促進のための療育、リハビリテーションは重要といえる。特に、顕著な発語の遅れにもかかわらず身振りなどのコミュニケー

ションが可能である、かんしゃくなどの行動面の問題はコミュニケーション未獲得児に多い傾向があることなどから、何らかのコミュニケーション手段を確立することは児のQOLを高めることにつながると考える。また摂食の問題を抱える児が多いが、長期経管栄養児でも経口摂取が可能になった児もあり、乳児期早期からの摂食嚥下訓練への期待も高く、効率的な訓練法の開発も必要である。

またさまざまな医療介入の必要な合併症も認められ、それらに対する検索、指導なども考慮したい。

E. 結論

今回の調査では昨年検討した自験例や既報告例と同様の発達経過をとることが示され、1p36欠失症候群の児のQOLを高めるための包括的医療介入が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirasawa K, Ito M, Aoyagi H, Uchiyama A, Kusuda S, Osawa M. Comparison between conventional EEG and amplitude integrated EEG in neonates. J of Tokyo Women's Medical University 81, 23-31 (2011).
- 2) 平澤恭子. 周産期の評価-ABR と VEP-. 周産期医学 41, 1459-1463 (2011).
- 3) 平澤恭子. 小児神経疾患のサポート 楠田 聡 編. 小児科臨床ピクシス 26, 中山書店, 東京, 30-37 (2011)

2. 学会発表

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

図 1



△ねがえり
 ○ 座位
 □ つかまりだち
 ☆歩行

□位のみの時期
 ■座位がとれる時期
 ▨歩行可能な時期

1p36 欠失症候群のてんかん治療ガイドライン作成

研究分担者 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:

日本小児神経学会の専門医と日本小児遺伝学会会員を対象に行った全国調査と患者会を通じて行った症例調査から、てんかん発症年齢や発作型、治療、予後などについて集計した。

結果と考察:

全国調査から 51 症例、患者調査から 7 例の計 58 例について集計した。てんかんは 43 例(74.1%)に合併していた。発症年齢は、1 歳未満が全体の 81.4%を占めており、そのうち生後 6 か月未満の発症が多かった(62.8%)。発作型は、部分発作も全般発作もあり多彩であった。乳児期発症の 35 例中 8 例は経過中に点頭てんかんと診断されていた(初発が点頭てんかんであったのは 2 例、他の発作型から点頭てんかんに移行したのは 6 例)。知的障害の軽い症例には、てんかん合併例が少ない傾向を認めた。頭部画像所見は多彩であり、てんかん発症との関連は明瞭ではなかった。発作型に合わせて、種々の抗けいれん薬が処方されていたが、どの薬剤も一定の有効性を認めた。発作の最終予後の判明した 20 例中 15 例は発作抑制されていたが、月単位(1 例)や日単位(4 例)の難治例も存在した。

結論:

1p36 欠失症候群ではてんかん合併率が高く、そのほとんどは乳児期に発症する。発症が早い割に、発作抑止率は比較的高い。

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、有効治療薬がある場合がある。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した。

B. 研究方法

日本小児神経学会の専門医と日本小児遺伝学会会員を対象に行った全国調査と患者会を通じて行った症例調査から、てんかん発症年齢や発作型、治療、予後などについて集計した。

C. 研究結果

全国調査から 51 症例、患者調査から 7

例の計 58 例について集計した。てんかんは 43 例(74.1%)に合併していた。発症年齢は、1 歳未満が全体の 81.4%を占めており、そのうち生後 6 か月未満の発症が多かった(62.8%)(図 1)。

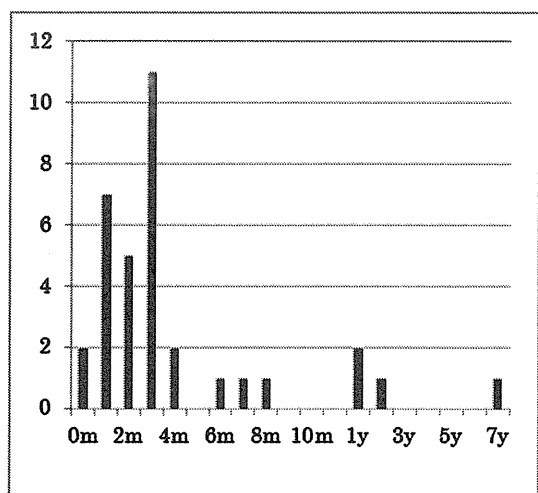


図1 てんかん発症年齢

発作型は、部分発作も全般発作もあり多彩であった。乳児期発症の 35 例中 8 例は経過中に點頭てんかんと診断されていた(初発が點頭てんかんであったのは 2 例、他の発作型から點頭てんかんに移行したのは 6 例)。知的障害の軽い症例には、てんかん合併例が少ない傾向を認めた(図 2)。

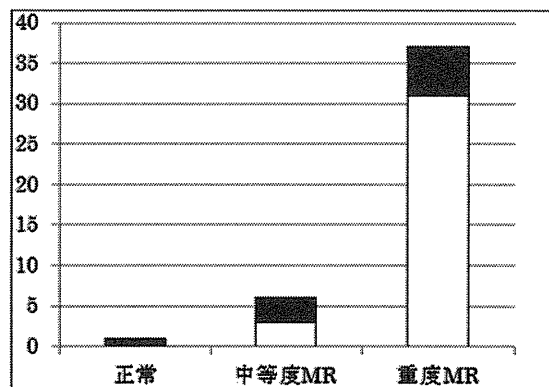


図 2 知的障害とてんかん 白抜きがてんかん合併例、黒塗りがてんかん非合併例

頭部画像所見は多彩であり、てんかん発症との関連は明瞭ではなかった。発作型に合わせて、種々の抗けいれん薬が処方されていたが、どの薬剤も一定の有効性を認めた。

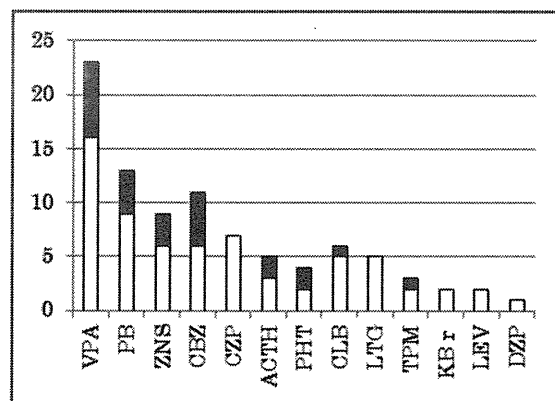


図 3 抗てんかん薬の有効性 黒塗りは有効例、白抜きは無効例

発作の最終予後の判明した 20 例中 15 例は発作抑制されていたが、月単位(1 例)や日単位(4 例)の難治例も存在した。脳波所見は様々であり、傾向を認めなかった。欠失の範囲とてんかん合併には一定の傾向を認めなかった。モザイク例は 3 例中に 2 例はてんかん合併を認めなかった。

D. 考察

1p36 欠失症候群のてんかんにはいくつかの特徴が報告されている(1)。今回の研究においても以下の点が確認された。①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。②一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。

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ている(1)。そ

れ以外の薬剤については、知見に乏しい。通常のでんかん治療と同様、発作型に合わせた投薬がなされていることが今回の調査で確認され、いずれも薬剤も一定の効果を認められた。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しうる2つの候補遺伝子(KCNAB2,GABRD)が報告されている(2)。てんかん発症や発作の難治性と遺伝子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(3)。今回の結果からも、欠失の範囲とてんかん発症率の間には関連性は認めなかった。

E. 結論

- てんかんは大部分が乳幼児期に発症する。點頭てんかんに進展する場合がある。
- 発作型は部分発作、全般発作など様々である。
- 知的障害が軽い症例では、てんかん発症が比較的少ない。
- どの薬剤もある程度の有効性がある。
- 発作抑制例が多い一方、日単位の発作が続く例もある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 北形 仁、百崎 謙、前垣義弘、他。
睡眠時無呼吸症候群を合併した1p36欠失症候群の2例。第53回日本小児神経学会総会(横浜、平成23年5月26-28日)

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

I. 参考文献

- 1) Bahi-Buisson N, et al. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 49:509-515,2008.
- 2) Heilstedt HA et al. Loss of the potassium channel β -subunit gene, KCNAB2, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 42:1103-11,2001.
- 3) Kurosawa K, et al. Epilepsy and neurological findings in 11 individuals with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev.* 27:378-82,2005.

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

1p36 欠失症候群は、精神遅滞、筋緊張低下、てんかん、先天性心疾患、特徴的な顔貌などを示す染色体微細欠失症候群である。発生頻度は 5000 人に一人と染色体サブテロメア欠失の中でも最多であるが、小児科医の間ではまだ広く認知されていない。そこで本邦における患者の詳細な臨床症状を収集分析、合併症診療ガイドライン案を作成し患者の QOL の向上に資することを目的とした。全国一次調査の結果、本症候群と診断確定した 76 例を対象に、患者の症状、発達状況、合併症の有無などについて詳細な二次調査票を郵送し、これを収集分析した。二次調査の結果 30 例について回答が得られた。特徴的顔貌は全ての例で認められた。また、年齢と共に認識されやすくなる傾向があると推測された。精神遅滞、筋緊張低下、てんかんなどの神経学的合併症の頻度が高く、小児神経科医、療育の介入が管理上重要と考えられる。心奇形は生命予後に影響を及ぼすため、生後早期よりその有無を評価し対応することが重要である。複数の合併症を併せ持つことが多く、乳幼児期から複数科でのフォローアップが必要になると推測される。今後は本調査および患者家族を対象とした調査の結果を元に、合併症診療ガイドラインを作成し、小児科医をはじめとする医療関係者、患者家族に情報を提供していきたい。

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により生じ、精神遅滞、筋緊張低下、てんかん、先天性心疾患、特徴的顔貌などの症状を示す。発生頻度は 5000 人に 1 人と染色体サブテロメア欠失の中で最多であるが、一般小児科医における認知度が低く、未診断例が多いと考えられる。本研究では、1p36 欠失症候群の本邦における患者の詳細な臨床症状を収集分析、合併症診療ガイドライン案を作成し、患者の QOL の向上に資することを目的とした。

B. 研究方法

平成 22 年 11 月の疫学調査(一次調査)の結果、本症候群と診断確定した 76 例を対象に二次調査を実施した。二次調査では個々の患者の詳細な症状について書面によるアンケート調査を行った。回収された患者の詳細な臨床症状を収集分析した。

(2) 倫理面への配慮

本研究においては患者情報に基づく疫学調査を行うことから、個人情報に配慮する必要があるため、東京女子医科大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。

C. 研究結果

一次調査で診断確定した 76 例の中から、二次調査では 30 例についてアンケートの回答を得て、これを分析した。30 例の内訳は、男性 11 例、女性 19 例で、年齢は 0～28 歳(平均 7.3 歳)であった。

1. 特徴的顔貌(表 1)

27 例で有効回答を得て、これらを若年群(乳児および前期幼児、9 例)と、年長群(後期幼児期以降、18 例)に分けて検討をした。27 例全例で、何らかの顔貌の特徴が認められた。

表 1. 顔貌特徴
(n=27)

所見	全体 (%)	若年群 (%)	年長群 (%)
尖った頤	74	67	78
深い眼球	74	67	78
顔面中部後退	63	56	67
直線状眉毛	59	56	61
幅広い鼻根部	56	44	61
内眼角贅皮	41	44	39
小頭症	38	33	39
耳介低位	37	44	33
長い人中	33	33	33
短頭症	19	22	17

全体の 50%以上の症例で認められた上位 4 項目の所見は、両群同様に高い認知率を示した。「幅広い鼻根部」は、若年群に比して年長群で高い認知率を示し、年齢と共にこの所見が明確化する可能性が考えられる。また、年長群では上位 5 項目と下位 5 項目の認知率に差があり、年齢と共に顔貌がより特徴的になると考えられる。若年群の中で 2 歳未満の症例は 3 例だったが(乳児 1 例、1 歳児 2 例)、尖った頤が共通して認知されており、顔貌が分かりづらい時期の所見として重要であると考えられる。今回の調査の結果は、Battagliaらによる 60 例の解析報告(Pediatrics 121: 404-10, 2008)とほぼ同様の傾向を示した。しかし、Battaglia らの報告で 100%の認知率を示した「長い人中」は、今回の調査ではその認知率は 33.3%にとどまった。この差の原因として、人種差がある可能性と、本研究では評価者の多くが dysmorphologist ではなく一般小児科医であった事が関与している可能性が考えられる。

2. 合併症(表 2)

合併症については、項目毎に有効回答数が異なり、得られた有効回答における合併率を検討した。

表 2. 合併症	(%)
精神遅滞	100
乳児期筋緊張低下	90
心奇形	86
哺乳不良	83
てんかん発作	83
頭部構造異常	82
脳波異常	79
乳児期嚥下障害	62
眼科的異常	59
骨格異常	54
口腔外科的異常	50
大泉門閉鎖遅滞	44
耳鼻科的異常	41
性器異常	21
甲状腺機能	21
腎奇形	12

合併症の中では精神遅滞が最も多く、重度 89%、中等度 11%であった。独歩は 32%の症例で認められているのに対して、発語は 14%、にとどまり、言語面での遅れが優位であった。

乳児期筋緊張低下は 90%の症例で認められ、乳児期の所見の中でも最も多く認められた。このため、乳児期に筋緊張低下を示す患者では、本症候群も原疾患の重要な候補となると考えられる。乳児期筋緊張が見られなかったのは 3 例のみで、このうち 2 例は中等度精神遅滞の比較的軽症例で独歩可能であり、このうち 1 例では発語もみられていた。それ以外の 1 例は超低出生体重児であり、評価自体が困難であった可能

性が否定できない。

てんかん発作は 83%の症例で認められ、発作型は多様であった。乳児期早期までの発症が多く、遅くとも 2 歳までに発症していた。

心奇形は 86%の症例で認められた(動脈管開存症 59%、心室中隔欠損症 35%、心房中隔欠損症 17%、心筋緻密化障害 17%、Ebstein 奇形 10%、両大血管右室起始症 7%、肺動脈狭窄 7%)。心奇形の合併頻度は高かったが、乳児期早期に手術を要するような複雑心奇形は少数であった。

眼科的合併症は 59%で認められた。斜視 32%、屈折障害 24%、眼振 20%であり、いずれも幼児期からの治療介入が必要である。骨格異常は 54%で認められ、側湾が 39%と最多であった。口腔外科的異常は 50%で認められた。高口蓋 23%、口唇裂 19%、口蓋裂 19%で、乳児期の哺乳不良の一因になるため、早期からの医療介入が必要となると考えられる。大泉門閉鎖遅滞は 44%で認められた。過去の報告では合併頻度が高いとされているが、本研究では有効回答数が 18 と少なく、評価不十分で見逃されている可能性も否定できない。耳鼻科的異常は 41%の症例で認められ、難聴は 37%であった。性器異常は全体では 21%の合併頻度であったが、男児における停留精巣は 30%と比較的頻度が高かった。甲状腺機能異常は 21%で認められたが、すべて甲状腺機能低下症であった。腎奇形は 12%で認められ、その内訳は腎低形成、水腎症、腎盂拡大が各 1 例であった。

D. 考察

本研究による二次調査の結果、30 例の詳細な臨床症状が明らかとなった。精神遅滞、てんかん、筋緊張低下など、神経学的合併症は比較的重度であった。小児神経科医による定期的な診療と、療育の介入が健康管理上重要であると考えられる。生命予後に影響を及ぼす合併症としては心奇

形の合併が多く、生後早期にその有無を評価し対応していく必要がある。また、殆どの症例が複数の合併症を併せ持ち、乳幼児期から複数科でのフォローアップが必要になると推測される。このため、早期に本症候群との診断を確定し適切な医療管理を提供することが重要であると考えられる。今後は本調査および患者家族を対象とした調査の結果を元に、合併症診療ガイドラインを作成する予定である。また、本症候群では青年期以降の情報が少ないため、今後も調査を継続し自然歴を確立することが重要であると考えられる。

E. 結論

調査の結果、30 例の本症候群患者の詳細な臨床症状が明らかとなった。今後は本調査および患者家族を対象とした調査の結果を元に、合併症診療ガイドラインを作成する。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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
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）
分担研究報告書

希少疾患、特に染色体異常症候群の疫学調査における一般的な問題点と今後の
在り方

研究分担者 佐藤康仁 東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学第二講座 講師

研究要旨

1p36 欠失症候群の疫学調査を実施する場合には、①小児科医の間で広くは認知されていない疾患であること、②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、特に乳児期においては臨床症状から本疾患を疑うことは困難であること、③確定診断には、遺伝子診断が必要であること、④発症は 5000 人から 1 万人に 1 人程度と考えられており発生頻度が低いこと、を考慮しなければならない。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。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、どのような方法が可能であるのかを検討することを目的として実施した。

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微細欠失が原因となる疾患である。患者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。ところで、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、特に乳児期において臨床症状から本疾患を疑うことは困難であると指摘されている。さらにわが国では、小児科医の間で広くは認知されていない疾患であるため、未診断のまま原因不明の重度精神発達遅滞児として重度心身障害児施設に入所している例が多いと考えられる。出生 5000 人に 1 人程度発症するとの報告があるが、正確な罹患率、有

病率はわかっていない。

本疾患は、これらの理由により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、希少疾患、特に染色体異常症候群の疫学調査における問題点を分析すると共に、今後どのような調査方法が可能であるのかを検討した。

B. 研究方法

本研究では、初めに他疾患の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点がポイントになるのか検討を行った。続いて 1p36 欠失症候群において疫学調査を行う場合にどのような集団でどのような調査が実施可能であるかの検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、1p36 欠失症候群の疫学調査の方法について検討するものであり、倫理面の問題は発生しないと判断した。

C. 研究結果

希少疾患を扱っている疫学調査として、先天異常モニタリングと難病の全国疫学調査を例に検討を行った。先天異常は 3~5%の頻度で発生すると云われているが、外的因子によるものは全先天異常の 5~10%程度とされている。先天異常モニタリングは 1972 年より日本産婦人科医会により構築された全国規模の定点観測システムである。全国 330 病院の協力の下、全国の出産児の約 10%をモニターし、満 22 週以降、生後 7 日以内に診断された先天異常を登録している。本モニタリングシステムは日本産婦人科医会会員の地道な努力に加え、複数の研究費による補助、市からの支援等により運営されている。また、本モニタリングシステムは現在、世界の先天異常の監視機構の一部としても機能しているが、この仕組みを構築するまでには相当な時間と費用がかかっている。

難病の全国疫学調査は 1972 年の厚生省特定疾患調査研究班の設置により始まっている。全国調査においては、疫学班と臨床班との共同で調査を実施している。調査では難病各疾患の頻度とその分布(記述疫学的特性)の把握に努めるとしている。一方で全国疫学調査はする側もされる側も大変な

手間と時間が必要であり、費用も相当必要であると指摘している。

難病の全国疫学調査は難病の特性として、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。1次調査は多数の医療施設に対して実施しているが、回収率を高めるために回答が容易であるように、原則男女別の患者数の把握のみを行っている。2次調査では、質問が詳細すぎると返送率が低下するため、調査項目を限定して、回答しやすい質問形式で、個々の患者の人口学的特徴、受療や医療費に関する事項、臨床的事項について調査を行っている。3次調査は患者集積性が高い施設に協力依頼を行うことで、詳細な臨床データ、生活習慣データ等の収集を行っている。

難病の全国疫学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。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(回収された施設では患者数が多い傾向、患者数の過大評価)、患者捕捉率(受療していない者や診療所で受療している者は捕捉されない、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)が指摘されている。

続いて、1p36 欠失症候群において

疫学調査を実施する場合に考慮しなければならない点をまとめた。1p36 欠失症候群は、①小児科医の間で広くは認知されていない疾患であること、②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、特に乳児期においては臨床症状から本疾患を疑うことは困難であること、③確定診断には、遺伝子診断が必要であること、④発症は5000人から1万人に1人程度と考えられており発生頻度が低いこと、の特徴がある。これらはいずれも疫学調査を難しくする要因になっている。また、本研究においては、難病の全国疫学調査のように疫学班、臨床班を設置するような大規模組織をつくることは難しく、時間や費用の制約も大きいことが上げられる。本研究における疫学調査はこれらの条件をクリアする必要がある。

D. 考察

1p36 欠失症候群において疫学調査を実施する場合、調査時に病気の周知を同時に行うこと、症状が一定になる年齢を調査の対象にすること、疑い例も調査の対象とし、追加調査において遺伝子検査を実施することが必要になる。

疫学指標は集団の中で発生する疾病・異常の頻度を測定するための共通のものさしである。1p36 欠失症候群の疫学指標を明らかにする場合、罹患率や有病率を直接調査するのが理想である。しかしながら罹患率や有病率を求める場合、分子となる患者数だけ

でなく、分母となる観察数（人口データ）を得る必要がある。時間や費用の制約の大きい中で、分母となる人口データを考慮しつつ患者データを集めることは難しいのが現状である。そこで、ある集団における 1p36 欠失症候群の相対頻度に注目し、既知疾患の有病率から、1p36 欠失症候群の有病率を推定する方法を提案した。例えば、重度心身障害児施設を調査対象とした場合、施設内の知的障害者数に対する 1p36 欠失症候群の相対頻度を求め、これより 1p36 欠失症候群の有病率を推定するということになる。

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。頻度が低く、認知度が低い上に、確定診断に遺伝子診断が必要になる 1p36 欠失症候群においては、特定の集団における相対頻度から、有病率を推定するのが次善の方法と考えた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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

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

1p36 欠失症候群に関する Web 情報の収集

研究分担者 星 佳芳 北里大学 医学部 衛生学
研究分担者 佐藤康仁 東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学第二講座
研究協力者 三宮範子 東京女子医科大学 歯科口腔外科学教室
研究協力者 坂本泰理 北里大学 医学部附属臨床研究センター
研究協力者 王 国琴 北里大学 医学部附属臨床研究センター
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

研究要旨

1p36 欠失症候群の患者、およびその家族、医療提供者や研究者が、その疾患やそれに関連する様々な情報を Web 上（インターネット上）から得られることは意義深い。近年、高速通信環境の普及や、PC ビューアー機能を持つ携帯電話、スマートフォン、タブレット PC 等の普及に伴い、無料の保健医療情報へのインターネットアクセスがより促進され、多くの人々が、疾患に関する情報にアクセス出来る環境となっている。

本研究は、1p36 欠失症候群の患者、およびその家族、または、医療提供者や研究者が、より多くの確からしい情報にアクセス可能となることを目的に、1p36 欠失症候群に関する Web 情報を調査・収集した。

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微細欠失が原因となる疾患であるが、小児科医の間でも広くは認知されていない疾患であり、その情報の普及も進んでおらず、Web 上で得られる情報は限られている。

それにより、患者家族も医療提供者側も、確定診断前だけに限らず、治療や家庭での療養、研究に際して、個別に情報収集することを強いられてきた。

ところが、昨年、本研究班にて作成

された Web ページや、患者会の情報が Web 上で閲覧出来るようになり、患者家族等に限って掲示版機能も用意され、患者家族間の情報交換も可能となった。さらに、本研究班の研究報告書が国立保健医療科学院が運営する「厚生労働科学研究成果データベース (<http://mhlw-grants.niph.go.jp>)」内で全文 PDF にて閲覧可能となれば、世界中の日本語が読める人が情報を享受出来るようになる。

但し、その情報へのアクセスは、「知っている人だけが知っている」状態ではなく、今回の調査がパスファインダ

一の役割を担えるようにする必要がある。

本研究は、1p36 欠失症候群の患者、およびその家族、または、医療提供者や研究者が、より多くの確からしい情報にアクセス可能となることを目的に、1p36 欠失症候群に関する Web 情報を調査・収集する。特に、医療提供者向け情報としては、診療ガイドラインの今後の更新に資する情報を収集することを目的とする。

B. 研究方法

本研究において、1p36 欠失症候群に関する Web 情報を収集する上で、その情報を利用する対象者・Web 閲覧の環境は以下の通りと想定した。

<収集する情報について>

1、対象者（情報利用者）の定義

- 1) 患者
- 2) 患者家族
- 3) 患者の療育に携わる者
- 4) 医療提供者（医師・歯科医師・薬剤師・看護師・臨床心理士等の医療従事者）
- 5) 研究者

2、Web 閲覧の環境の定義

パーソナルコンピュータでインターネットに接続されている状態として、携帯電話等での閲覧が可能であるかどうかは問わない。但し、無料で提供されている情報とした。

3、検索対象

1) Google の検索エンジンにて、「1p36 欠失症候群」「患者参加」「患者図書館」「闘病記」「患者情報」「1p36 欠失症

候群 患者」「診療ガイドライン」「治療ガイドライン」「診療指針」「治療指針」「治療手引き」「治療マニュアル」等で検索を行った。国・学会・研究機関のホームページ内の情報がヒットした場合は、そのホームページ内のリンク情報も閲覧し、関連情報が無いか確認した。

上位50のサイトを点検し、日本語で読める情報を採用する。営利目的である企業等の情報は基本的に不採用とするが、患者家族にとって有用だと思われる情報は採用する。

2) GeNii 学術コンテンツ・ポータル（国立情報学研究所、

<http://ge.nii.ac.jp/genii/jsp/index.jsp>）にて、Cinii(NII 論文情報ナビゲータ)、Webcat Plus、KAKAEN（科学研究費補助金データベース）、NII-DBR（学術研究データベース・リポジトリ）、JAIRO（学術機関リポジトリポータル）の横断検索を行った。検索語は「1p36 欠失症候群」とした。取得した情報は、EndNoteX5にて管理する。必要に応じて、Web 画面等の情報もファイルとして保存し、EndNoteX5 内にて管理する。著作権等を考慮し、今年度は研究者の個人管理とする。

3) J-GLOBAL 科学技術総合リンクセンター試行版（β版 1.6）（<http://jglobal.jst.go.jp>）内で「1p36 欠失症候群」を検索する。

4) Pub Med にて “1p36 deletion syndrome (Search details: "1p36 Deletion Syndrome"[All Fields])” を

検索し、明らかにテーマの違う論文とタイトルとアブストラクトから判断し除外する。論文の言語は日本語と英語のものを採用する。その後、フルテキストを取りよせ、更に明らかなテーマ違いの論文を除外する。北里大学内でオンラインジャーナルとして無料でダウンロード出来るもの以外は、国内外の図書館等からの取り寄せを行う。取得した論文は、EndNoteX5にて管理する。フルテキストのpdf等や紙媒体で取得した論文をスキャンしてpdf等にしたものも、EndNoteX5のファイル内に取り込む。著作権等を考慮し、今年度は研究者の個人管理とする。

5) U.S.National Library of Medicine[Bookshelf]にて、「1p36 Deletion Syndrome AND gene[book]」の検索式(Search details: 1p36[All Fields] AND Deletion[All Fields] AND Syndrome[All Fields] AND gene[book])で検索する。

6) 東邦大学医学メディアセンター「診療ガイドライン情報

(<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/mmc/guideline/>)」内で「1p36 欠失症候群」を検索する。ヒットしない場合は、「てんかん」のガイドラインを検索する。

7) 日本医療機能評価機構「Minds (<http://minds.jcqh.or.jp>)」内で「1p36 欠失症候群」を検索する。ヒットしない場合は、「てんかん」のガイドラインを検索する。

8) 「Cochrane Database of Systematic Reviews」の

「Reviews/Protocols listed by Cochrane Review Group

(<http://onlinelibrary.wiley.com/boook/10.1002/14651858/homepage/crglist.html>)」欄にて、“1p36 deletion syndrome”を検索する。

9) 米国 U.S.Department of Health & Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality の「National Guideline Clearinghouse/Guidelines

(<http://www.guideline.gov/browse/by-topic.aspx>)」にて“1p36 deletion syndrome”を検索する。

10) 英国 The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical guidelines の中で (<http://guidance.nice.org.uk/CG/Published>) 既に作成が完了しているものの中から“1p36 deletion syndrome”を検索する。

11) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Guidelines (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published>)の中で“1p36 deletion syndrome”を検索する。

12) The New Zealand Guidelines Group(NZGG) の The Guidance Library (<http://nzgg.org.nz/search>)の中で“1p36 deletion syndrome”を検索する。

13) The Finnish Medical Society Duodecim のガイドライン提供英語ページ

(<http://www.kaypahoito.fi/web/engl>)

[ish/guidelines](#)) 内で “1p36 deletion syndrome” を検索する。

(倫理面への配慮)

本研究は、あらかじめ Web 上に公開されている 1p36 欠失症候群の情報を収集するものであり、倫理面の問題は発生しないと判断した。

C. 研究結果

1) 資料 1 の通り、「1p36 欠失症候群」に関する Web ページや、疾患に特化しない患者支援・患者家族支援情報も渉猟出来た。(最終アクセス 2012.02.29.)

2) GeNii 学術コンテンツ・ポータル内で、CiNii: 6 件、WebcatPlus: 1 件、KAKEN: 3 件、NII-DBR: 0 件、JAIRO: 0 件の情報がヒットした(詳細は学術誌に投稿中)。(最終アクセス 2012.02.29.)

3) J-GLOBAL 科学技術総合リンクセンター試行版(β版 1.6)にて、全体 29 件(研究者 0 件、文献 28 件、特許 0 件、研究課題 0 件、機関 0 件、科学技術用語 1 件、化学物質 0 件、遺伝子 0 件、資料 0 件、研究資源 0 件)の情報がヒットした(詳細は学術誌に投稿中)。(最終アクセス 2012.02.29.)

4) Pub Med にて、42 件の情報がヒットした(資料 2)。(詳細は学術誌に投稿中)。(最終アクセス 2012.01.31.)

5) 下記の情報をはじめ、9 件の情報がヒットしたが、全ての情報が国内で渉猟出来ず、詳細を確認中である。(最

終アクセス 2012.02.29.)

~~~~~

Bookshelf ID: NBK1191PMID: 20301370

1p36 Deletion Syndrome  
Monosomy 1p36 Syndrome

Agatino Battaglia, MD

Stella Maris Clinical Research  
Institute for Child and Adolescent  
Neurology and Psychiatry

Calambrone (Pisa), Italy

Lisa G Shaffer, PhD, FACMG

Signature Genomic Laboratories  
Spokane, WA

Initial Posting: February 1, 2008.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>)

~~~~~

6) 東邦大学医学メディアセンター「診療ガイドライン情報内では、「1p36 欠失症候群」に関連するガイドラインはヒットしなかった。但し、「てんかん」の情報については、16 件がヒットした(資料 3)。(最終アクセス 2012.02.29.)

7) 日本医療機能評価機構「Minds」内では、「1p36 欠失症候群」と「てんかん」に関連するガイドラインはヒットしなかった。(最終アクセス 2012.02.29.)

8) 「Cochrane Database of Systematic Reviews」の中で、“1p36 deletion syndrome”では、ヒットせず、“1p36”では、以下の2つのプロ