

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 23 年度第 1 回班会議議事録

日 時：平成 23 年 11 月 23 日（水・祝） 13：00～15：45

場 所：心研研究部 2 階 瞑想室

出席者：山本俊至（研究代表者）、平澤恭子（分担研究者）、前垣義弘（分担研究者）、佐藤康仁（分担研究者）、星佳芳（分担研究者）、島田姿野（研究協力者）、下島圭子（研究協力者）

【事務局】篠原由梨

議 題：

1. 山本研究代表者より「今年度の活動報告」
2. 平澤分担研究者より「2 次調査のまとめ：療育に関して」
3. 前垣分担研究者より「2 次調査のまとめ：てんかんに関して」
4. 島田研究協力者より「2 次調査のまとめ：合併症に関して」
5. 佐藤分担研究者より  
「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について」
6. 星分担研究者より「インターネット上の情報収集と情報発信の在り方について」

議 事：

議事に先立ち、山本研究代表者より今後の研究活動の方針について報告があった。最終年度における、研究結果や合併症診療ガイドラインの策定を目指し、家族会とも協力して研究成果をまとめていくことが述べられた。また、研究成果の学会での発表や論文投稿の方針についても述べられた。

議題 1（山本研究代表者）について

全国調査は、一次調査を小児遺伝学会や小児神経学会を通じて全国の専門医を対象として行い、二次調査は一次調査で回答のあった施設を対象に行った。

一方、主治医を対象とする調査には限界があり、研究班が設立を支援した患者家族の会の会員を対象とした新たな調査を実施した。家族を対象とした調査では、患者の日常生活に則した情報を得ることが出来る為、大変有用であると考えられる。

議題 2（平澤分担研究者）について

経過という点から 2 次調査の結果と家族会のアンケートをまとめたものの報告があった。

運動発達については、座位が獲得できた患者は 2 歳ころから歩行へつながっていき、歩行獲得平均年齢は 3.4 歳となっている。また、痙攣がない症例は歩行へつながっていく可能性が大きい。言語発達については、発語が無くてもジェスチャーで理解しているようだとの記載が多かった。3 歳以上で 37.5%、6 歳以上で 50%の発語がみられることがわかった。ただし、IQ が 80 以上などの場合を除き、簡単な単語や文章にとどまる。合併症については、ほとんどの場合が新生児期から乳児期に多い。難聴は 2 歳から 3 歳頃に改善したとの報告が多かった。痙攣については乳児期早期から頻発している報告が多く、肥満に関しては 20 例中 3 名程度となった。栄養については、嚥下障害が乳児期早期に多く、その後も刻み食やペースト、丸呑みや早食いなど、食事に関して問題を抱えている場合が多い。療育に関しては、療育センターへ通う場合が多く、母子入園や保育園、施設入所もいた。福祉面のサポートとしては、療育手帳・身障手帳を取得している人が多く、それなりの福祉のサポートを受けていると思われることがわかった。発達経過にみる問題点のまとめとして、摂食嚥下訓練、言語訓練、コミュニケーション指導の必要性を改めて実感した。

平澤分担研究者の報告を受け、山本研究代表者より、経管栄養に関しては改善する人が多く、患者の親にすればとても勇気づけられる結果だという意見があった。

### 議題 3（前垣分担研究者）について

合併症としてのてんかんについて、2 次調査やアンケート等の結果をまとめた結果について報告があった。

58 例中てんかん発症率は 74.1%で、うち 81%は 1 歳未満となっている。特に新生児期から 3 カ月以内がピークとなっており、非常に早い時期に発症していること大きな特徴である。発作に関しては、初発発作のうち部分発作が 9 例、全般発作が 14 例となっている。薬はいろいろはものが使用されており、どの薬にしても 2~3 割の患者は有効と回答している。知的障害に関しては重度がほとんどで、軽度の場合ではてんかん発症率が低い。1p36 欠失症候群のてんかんの特徴のまとめとして、乳児期に発症する率が非常に高い、発作は多様である、知的障害が軽い例に関してはてんかんの合併が少ない、画像所見との関連は乏しいが画像所見が軽微な場合はてんかん発症率が低い、薬剤はどの薬剤に対してもある程度の有効性がある、発症が早い割には予後が良い、などの点が明らかとなった。

### 議題 4（島田研究協力者）について

2 次調査の全体的な結果について報告があった。

2次調査で回答のあった53名のうち、性別は男児：女児が1：2程度、診断年齢は多岐にわたっていた。診断方法としてはGバンドとFISHの組み合わせが多く、FISHのみやアレイとの回答もあった。アレイCGHの欠失範囲では、一番小さな患者で0.86であった。家族会を通して改めて感じたのは、顔貌の特徴であるとの話があった。今回の調査では82.5%に特徴的な顔貌があるとの回答があった。合併症等については眼科6割、耳鼻科は3～4割、口腔が5割、骨格異常が5割、甲状腺機能の低下が2割弱、泌尿器や外科的な問題が25%強であった。エプスタイン奇形や心筋緻密化障害が1p36に関係しているのではないかとの論文が最近出ているとの話があった

#### 議題5（佐藤分担研究者）について

疫学調査の方法論について報告があった。

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班における疫学調査は、発症例の数が少ないこと、一般医師の認知度が低いこと、年齢とともに症状が変化すること等の原因により、調査が困難となっている。専門家に対する1次調査から患者数を推計するには、回答者の所属施設の規模別に患者数を推計し、そこから平均患者数を推計する、または回答医師の担当患者数から逆算して考える等の方法がある。

今後の調査については、専門家ではなく施設に対する調査や、地域と年齢を絞った調査を行うことも良いのではないかとの提案があった。

#### 議題6（星分担研究者）について

インターネット上の情報収集について報告があった。

ウェブキャットプラス、サイニー、グーグルスカラー、今日の診療、ブックシエルフ、アーク、電子教科書、MDコンサルト、ダイナメッド、マインズ等様々なホームページの紹介があった。ニュージーランドのガイドライングループが作成している患者向けリーフレットも紹介があった。患者に知りたい情報・知りたくない情報等をアンケート調査し、また、どのような記載や絵があると傷つくのかまで気を配りた上で発行されているリーフレットである。ホームページ上に掲載されており、誰でもプリントアウトすることができる。米国国立がん研究所のホームページには、医療情報の発信の仕方のガイドラインが200ページ程で掲載されており、とても参考になる。ガイドラインを作成したらアグリーの評価をすることが多くなっており、また、グレードというグループの作成したツールでガイドラインを作成することが浸透してきている。リーフレットの作成費用や更新費用等がかかるので、家族会代表者が各地で講演を行って資金源を得ていたり、寄付金等で資金を賄っている場合が多い。

以上

## アンケート票

記入年月日 年 月 日

\*このアンケート調査は厚労科研における難病調査の目的だけに使用され、集計されたデータのみが公開されま  
す。公開される場合は、個人情報保護されるよう配慮致します。また、本アンケート票は、病院カルテと同様に、  
施錠したロッカーに厳重に保管されますので、安心して調査にご協力下さいますようお願い致します。

氏名:

生年月日: 年 月 日(現 歳)

性別: 男・女

### ● 生まれる前の様子を教えてください

妊娠中に赤ちゃんの異常を指摘されましたか? はい・いいえ  
はいの場合、具体的にどのようなことを指摘されましたか?  
(体重の増えが悪いなど、、、)

### ● 生まれた時の様子を教えてください

在胎週数	週
出生時の体重	g
身長	cm
頭囲	cm
人工呼吸器を使用しましたか?	はい・いいえ
NICUに入院しましたか?	はい・いいえ
生まれた時の様子をもう少し詳しく教えてもらえませんか? (例えば 保育器にはいったとか、すぐ泣かなかった。体重が増えなくて困った、 ミルクを飲むのがむずかしかったなど、、、)	

### ● 診断について

診断は何歳の時に、どこでどのようにして行われましたか?  
(具体的に何という検査方法で診断が付きたか覚えていたら教えてください。)

### ● 入院について

これまでに入院したことがありますか? はい・いいえ  
その時の様子をもう少し詳しく教えてもらえませんか?  
(病気の内容や先生の説明を覚えていたら教えてください。)

### ● 手術について

これまでに手術を受けたことがありますか? はい・いいえ  
はいの場合、何の手術を受けたか教えてもらえますか?  
また、その時の様子をもう少し詳しく教えてもらえませんか?

● 合併症について

心臓の合併症がありますか？ はい・いいえ  
はいの場合、何の問題があると言われましたか？そしてどのように治療していますか？  
(しんきんちみつかしょうがい 心筋緻密化障害、しんきんししょう 心筋症など)

聴力の合併症がありますか？ はい・いいえ  
はいの場合、何の問題があると言われましたか？  
(かんおんせいなんちよう 感音性難聴、でんおんせいなんちよう 伝音性難聴など)

眼科の合併症がありますか？ はい・いいえ  
はいの場合、何の問題があると言われましたか？  
(しゃし 斜視、きんし 近視など)

他に合併症がありますか？該当するものに○を付けて下さい。

脳の合併症

(のうしつかくだい 脳室拡大・まくのうほう くも膜嚢胞・だいのうひしつていけいせい 大脳皮質低形成・のうりょうていけいせい 脳梁低形成・ずいしようかちえん 髄鞘化遅延・  
のうしつしゅういけつせつせいいいしよせいかいはくつ 脳室周囲結節性異所性灰白質・だいせんもんへいさちたい 大泉門閉鎖遅滞・その他 )

口腔内の合併症

(こうしんれつ 口唇裂・こうがくれつ 口蓋裂・なんこうがくれつ 軟口蓋裂・こうこうがい 高口蓋)

骨格の合併症

(ほねねんれいちえん 骨年齢遅延・そくわん 側彎・ろっこついじよう 肋骨異常・手足の変形)

腎尿路の合併症

(すいじんしよう 水腎症・じんてんい 腎転位・ていりゅうせいそう 停留精巣・いんのうていけいせい 陰囊低形成・がいせいきていけいせい 外性器低形成・しきゅうていけいせい 子宮低形成)

その他

(こうじようせんきのう 甲状腺機能低下、あるいはこうしん 亢進・その他 )

● 社会福祉について

身体障害者手帳を持っていますか？ はい・いいえ  
はいの場合、等級を教えてください。

療育手帳を持っていますか？ はい・いいえ  
はいの場合、等級を教えてください。

● 療育訓練について

療育施設に通園あるいは入所したことがありますか？  
はい・いいえ  
はいの場合、具体的な内容をもう少し詳しく教えてもらえませんか？  
(どこの施設？デイケア？ショートステイ？)

特殊な靴、杖 歩行器などの歩行装具を使用したことがありますか？  
はい・いいえ

● 食事について

経口摂取ができていますか はい・いいえ

飲み込みにくい・むせやすい、ということがこれまでにありましたか？

はい・いいえ

誤嚥ごえんにともなう肺炎にかかったことはありますか？ はい・いいえ

現在の食事形態を教えてください。

普通食・キザミ・ペースト・流動・トロミ など

経管栄養けいかんえいようを行ったことがありますか？ はい・いいえ

はいの場合、経鼻けいび、胃ろうなど、具体的な内容を教えてもらえませんか？

嘔吐をしやすいということがありますか？

しやすい・たまにする・めったにしない

食事の好き嫌いがありますか？ はい・いいえ

過食かしょくがありますか？ はい・いいえ

丸飲み早食いのくせがありますか？ はい・いいえ

その他、食事面で困っていること、工夫されていることがありますか？あれば教えてください。

● 排泄について

排泄はいせつはどの程度自分でできますか？  
完全自立・声掛け・部分介助・完全介助(オムツ使用)

便秘べんぴはありますか？ はい・いいえ

● 日内リズムについて

睡眠障害すいみんしょうがいはありますか？ はい・いいえ

はい、の場合どのような症状ですか？  
(夜寝なくて困る、夜中に何回も起きる、昼夜逆転など、、、)

● けいれん発作について

けいれん発作を起こしたことがありますか？ はい・いいえ

初めて発作を起こしたのは何歳の時でしたか？ 歳 カ月

発作の頻度はどの程度ですか？  
(例：月に5回くらい)

最終発作はいつですか？今も発作が続いていますか？

どのような薬を使いましたか？あるいは使っていますか？

● 発達について

次のことができるようになったのは何歳頃ですか？

ねがえり  
おすわり  
ひとりあるき  
話し始め

歳  
歳  
歳  
歳

カ月  
カ月  
カ月  
カ月

現在の運動発達はどの程度ですか？  
(ねがえりするが、おすわりできない、など)

現在の言語発達はどの程度ですか？  
(指さしするが、意味のある言葉は話せない、など)

● コミュニケーション手段について

どのようにしてコミュニケーションしていますか？  
(指さし、ジェスチャー、マカトン法、言語など)

● 行動面について

次のような行動問題がありますか？

こだわり

はい・いいえ

自傷行為

はい・いいえ

かんしゃく

はい・いいえ

社会的交流が苦手

はい・いいえ

その他、気になる行動がありますか？

● 学校について (未就学の場合答えなくて結構です。)

現在所属しているクラスについて教えてください。  
(普通級、支援級、養護学校など)

● 学歴について (該当する部分だけお答え下さい。)

小学校は？  
(普通級、支援級、養護学校など)

中学校は？  
(普通級、支援級、養護学校など)

高校は？  
(普通級、支援級、養護学校など)

高校以上の学歴、あるいは就労等は以下に記載をお願いします。

● 学校教育に不満がありますか？

● 医療体制に不満がありますか？

● 現在困っていることや悩んでいること、不安なことがありますか？

● 家族会に期待することは何ですか？

● 家族会交流会に期待することは何ですか？

● こうせいろうどうしょうなんちせいしっかんこくふくけんきゅうじぎょう 厚生労働省難治性疾患克服研究事業に期待することは何ですか？

多くの質問項目にお答えいただきましてご協力ありがとうございました。  
可能な限り7月中に返信していただけますと幸いです。よろしく願い致します。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山本俊至	臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査		臨床遺伝に関わる人のためのマイクロアレイ染色体検査	診断と治療社	東京	2012	318

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto, T., Shimojima, K., Nishizawa, T., Matsuo, M., Ito, M., Imai, K.	Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6.	American Journal of Medical Genetics Part A	155A	113-119	2011
Shimojima, K., Okumura, A., Natsume, J., Aiba, K., Kurahashi, H., Kubota, T., Yokochi, K., Yamamoto, T.	Spinocerebellar ataxias type 27 derived from a disruption of the fibroblast growth factor 14 gene with mimicking phenotype of paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia.	Brain & Development			in press
Shimojima, K., Yamamoto, T.	Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome.	J Ped Genet			in press
Shimojima, K., Okamoto, N., Inazu, T., Yamamoto, T.	Tandem configurations of variably duplicated segments of 22q11.2 confirmed by fiber-FISH analysis.	Journal of Human Genetics	56	810-812	2011
Tohyama, J., Yamamoto, T., Hosoki, K., Nagasaki, K., Akasaka, N., Ohashi, T., Kobayashi, Y., Saitoh, S.	West syndrome associated with mosaic duplication of FOXG1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14.	American Journal of Medical Genetics Part A	155A	2584-2588	2011

Hirose, M., Haginoya, K., Yokoyama, H., Kikuchi, A., Hino-Fukuyo, N., Munakata, M., Uematsu, M., Iinuma, K., Kato, M., Yamamoto, T. Tsuchiya, S.	Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space.	Neuropediatrics	42	163-166	2011
Okamoto, N., Hatsukawa, Y., Shimajima, K. Yamamoto, T.	Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV.	American Journal of Medical Genetics Part A	155A	1568-1573	2011
Shimajima, K., Okanishi, T. Yamamoto, T.	. Marfanoid hypermobility caused by an 862 kb deletion of Xq22.3 in a patient with Sotos syndrome.	American Journal of Medical Genetics Part A	155A	2293-2297	2011
Okumura, A., Yamamoto, T., Shimajima, K., Honda, Y., Abe, S., Ikeno, M. Shimizu, T.	Refractory neonatal epilepsy with a de novo duplication of chromosome 2q24.2q24.3.	Epilepsia	52	E66-69	2011
Yamashita, S., Okumura, A., Yamamoto, T., Shimajima, K., Tanabe, T. Shimizu, T.	SCN1B is not related to benign partial epilepsy in infancy or convulsions with gastroenteritis.	Neuropediatrics	42	135-137	2011
Siggberg, L., Peippo, M., Sipponen, M., Miikkulainen, T., Shimajima, K., Yamamoto, T., Ignatius, J. Knuutila, S	9q22 Deletion--first familial case.	Orphanet Journal Rare Diseases	6	45	2011
Shimajima, K., Sugawara, M., Shichiji, M., Mukaiida, S., Takayama, R., Imai, K. Yamamoto, T.	Loss-of-function mutation of collybistin is responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy.	Journal of Human Genetics	56	561-565	2011

Liang, J. S., Shimojima, K., Takayama, R., Natsume, J., Shichiji, M., Hirasawa, K., Imai, K., Okanishi, T., Mizuno, S., Okumura, A., Sugawara, M., Ito, T., Ikeda, H., Takahashi, Y., Oguni, H., Osawa, M. Yamamoto, T.	CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders.	Epilepsia	52	1835-1842	2011
Kitoh, H., Kaneko, H., Kondo, M., Yamamoto, T., Ishiguro, N. Nishimura, G.	Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy.	American Journal of Medical Genetics Part A	155A	845-849	2011
Shimojima, K., Isidor, B., Le Caignec, C., Kondo, A., Sakata, S., Ohno, K. Yamamoto, T.	A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination.	American Journal of Medical Genetics Part A	155A	732-736	2011
Okamoto, N., Tamura, D., Nishimura, G., Shimojima, K. Yamamoto, T.	Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay.	American Journal of Medical Genetics Part A	155A	2997-3001	2011
Tanaka, T., Motoi, N., Tsuchihashi, Y., Tazawa, R., Kaneko, C., Nei, T., Yamamoto, T., Hayashi, T., Tagawa, T., Nagayasu, T., Kuribayashi, F., Ariyoshi, K., Nakata, K. Morimoto, K.	Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB.	Journal of Medical Genetics	48	205-209	2011
Filges, I., Shimojima, K., Okamoto, N., Rothlisberger, B., Weber, P., Huber, A. R., Nishizawa, T., Datta, A. N., Miny, P. Yamamoto, T.	Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome.	Journal of Medical Genetics	48	117-122	2011

Kibe, T., Mori, Y., Okanishi, T., Shimojima, K., Yokochi, K. Yamamoto, T.	Two concurrent chromosomal aberrations involving interstitial deletion in 1q24.2q25.2 and inverted duplication and deletion in 10q26 in a patient with stroke associated with antithrombin deficiency and a patent foramen ovale.	American Journal of Medical Genetics Part A	155A	215-220	2011
山本俊至	マイクロアレイ染色体検査の臨床応用	日本小児科学会雑誌	116	32-39	2012
山本俊至	疾患の責任遺伝子に関する研究の進歩	脳と発達			in press
山本俊至、下島圭子	てんかん診療最前線 アレイ CGH 法 新技術によるてんかんの遺伝子研究	Epilepsy: てんかんの総合学術誌	5	47-52	2011
山本俊至、下島圭子	ゲノムコピー数異常と疾患 iPS 細胞を用いた病態解析	東京女子医科大学雑誌	81	215-219	2011
山本俊至	次世代シーケンサーによる遺伝子解析	小児科	52	1591-1597	2011
下島圭子、山本俊至	【神経系における iPS 細胞 iPS 細胞の活用も含めた神経機能修復の現状と将来】 iPS 細胞の小児神経疾患の病態解析への応用	脳 21	14	218-223	2011
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 Pelizaeus-Merzbacher 病とその類縁疾患.	脳と発達	43	435-442	2011
元井奈都紀, 田中健之, 根井貴仁, 森本浩之輔, 土橋佳子, 田澤立之, 栗林太, 山本俊至, 有吉紅也, 中田光	疾患形成における標的分子の役割 成人発症の GM-CSF 受容体 common $\beta$ 鎖発現異常による先天性肺胞蛋白症症例の分子機序.	分子呼吸器病	15	106-110	2011

