

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なくと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

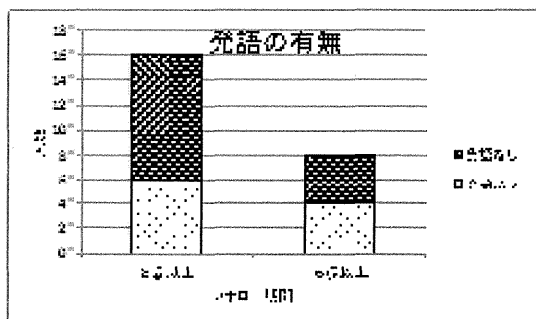
1. 運動(Fig1;別紙)

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)

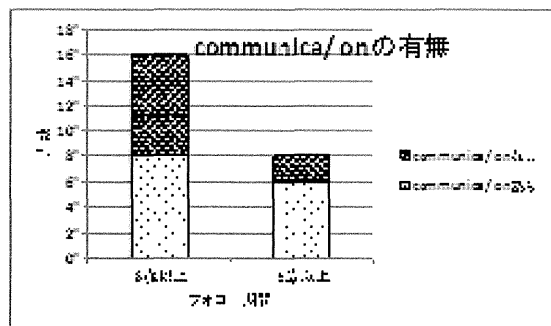
3歳以上観察した16例中6例、6歳以上観察した8例中4例で有意味語の発語が可能であったが、ほとんどが単語、もしくは二語文のみの獲得にとどまった。言語理解は発語の状況に比して良好であり、身振りなどを使ってのコミュニケーションが可能であると思われる児は3歳以上まで観察した児の50%、6歳以上まで観察が可能であった児では75%であった。よって発語が見られなくても何らかの代替言語の利用によるコミュニケーションの確立をめざした指導は重要と考えられた。



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).

2. 著書

- 1) 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) 平澤恭子. 「発達と療育指針」. 山本俊至, 編. 1p36 欠失症候群ハンドブ

ック. 東京: 診断と治療社, 2011: 73-82.

- 3) 平澤恭子. 「1p36 欠失症候群と行動特性・言語」. 山本俊至, 編. 1p36 欠失症候群ハンドブック. 東京: 診断と治療社, 2011: 100-3.

3. 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：1. 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。2. 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。

研究結果：文献レビューと症例調査から以下の点が明らかとなった。(1)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。(2)発作型は部分発作、全般発作など様々である。點頭てんかんに進展する場合がある。(3)モザイク例や知的障害が軽い症例では、てんかん発症が比較的少ない。(4)どの薬剤もある程度の有効性がある。點頭てんかんに対しては、早期にステロイド治療を開始した例で長期発作抑制例が多い。(5)発症が早い割に、発作抑止率は比較的高い。一方、日単位の発作が続く例もある。

結論：現時点では、1p36 欠失症候群のてんかんの治療は発作型に準備した標準的な治療が推奨される。

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、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する。

B. 研究方法

1、文献レビュー

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。

2、全国調査

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

1. 文献レビュー

てんかんに関して最も詳細な Bahi-Buisson ら(1)の報告では、てんかん発症率 58.2%、初発発作の中央値 2.75 ヶ月であった。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。

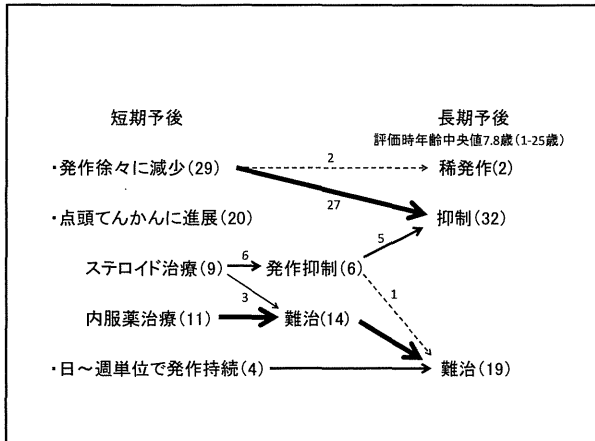


図1 てんかんの経過(文献1より引用)

長期治療効果は図1の通りであった。初期治療効果の良好な例は、最終予後も良好であった。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。経過上、點頭てんかんを発症したのは20例であった。ステロイド有効例の長期予後は良好であった。ステロイド未使用例と無効例は予後不良であった。

Heilstedt ら(2)の報告では、てんかん発症率は 58.3%であった。KCNA2 欠失例のてんかん発症率は 77.8%であり、點頭てんかんや初期難治例が多く見られた。KCNA2 非欠失例のてんかん発症率は 46.7%であり、発作抑制は良好であった。このことから KCNA2 欠失はてんかん発症率と発作重症度に関連性がある可能性がある。

Kurosawa ら(3)は本邦の 1p36 欠失症候群 11 例を報告した。8 例にてんかんを認

め、6 例は難治性てんかんであった。Kチャンネル β サブユニット (KCNA2) の欠失を認めた6例中4例が難治性てんかんであったが、てんかん未発症例(3例中1例)もあり、KCNA2 欠失とてんかんの関連は明瞭ではなかった。

2. 全国調査(4)

全国調査から 52 症例、患者調査から 7 例の計 59 例について集計した。てんかんは 45 例 (76.3%) に合併していた。発症年齢は、1 歳未満が全体の 83.3%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 (22 例、48.9%) (図 2)。7 歳と 12 歳初発例もそれぞれ 1 例ずつあった。

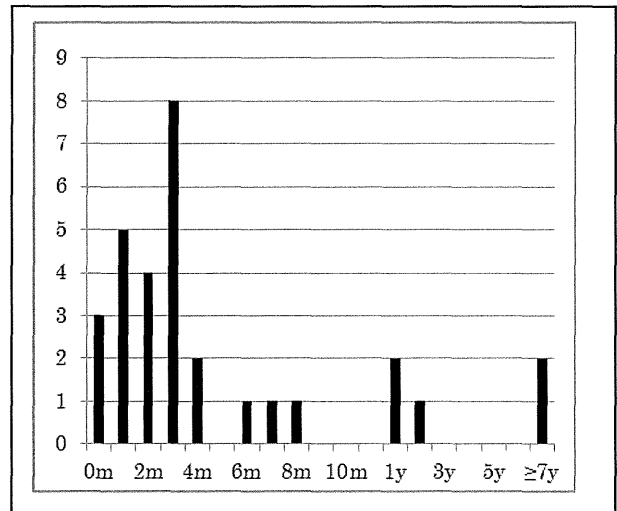


図2 てんかん発症年齢

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。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。

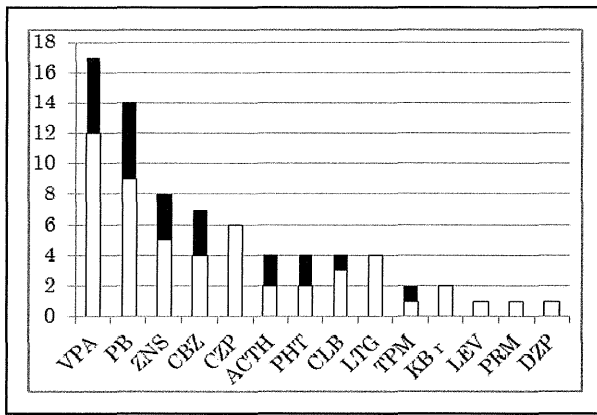


図3 抗てんかん薬の有効性 黒塗りは有効例、白抜きは無効例

発作の最終予後の判明した21例中16例は発作抑制されていたが、難治例も存在した。脳波所見は様々であった。染色体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。モザイクの3例中に2例はてんかん合併を認めなかった。1p36欠失に関連しうる2つの候補遺伝子(KCNAB2, GABRD)のうち、KCNAB2欠失の有無とてんかん発症率に関連がなかった。GABRDは全例に欠失を認めた。

D. 考察

文献レビューと今回の研究において1p36欠失症候群の特徴は以下の通りである。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。通常のとてんかん治療と同様、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た。従って現時点では発作型に対する標準的な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)。本邦の全国調査では、KCNAB2欠失の有無とてんかん発症率に差がなかった。GABA-A受容体δサブユニット(GABRD)は、全例に欠失を認めたので、てんかん発症に関連している可能性がある。

E. 結論

- ・てんかんは大部分が乳幼児期に発症する。
- ・発作型は多彩である。點頭てんかんに進展する場合がある。
- ・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。
- ・點頭てんかんにはステロイドを早期に使用すべきである。
- ・発作抑制例が多い一方、日単位の発作が続く例もある。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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)

前垣義弘、島田姿野、下島圭子、他。1p36欠失症候群のてんかんの特徴：全国調査の集計結果。第54回日本小児神経学会総会(札幌、平成24年5月17-19日)

3. 著書

前垣義弘 てんかんの特徴と治療。山本俊至編。1p36欠失症候群ハンドブック。診断と治療社。pp68-72, 2012.

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

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.
- 4) 前垣義弘 てんかんの特徴と治療. 山本俊至編. 1p36欠失症候群ハンドブック. 診断と治療社. pp68-72, 2012.

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・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 84 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 52 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 84 例の中から、二次調査では 52 例についてアンケートの回答を得て、これを分析した。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=52)

所見	全体 (%)	若年群 (%)	年長群 (%)
----	--------	---------	---------

尖った頤	69	63	72
深い眼球	73	63	78
顔面中部 後退	56	44	58
直線状眉 毛	60	62	58
幅広い鼻 根部	48	50	47
内眼角贅 皮	46	56	42
小頭症	48	38	19
耳介低位	46	50	44
長い人中	42	44	42
短頭症	21	19	22

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 5 例だったが(乳児 2 例、1 歳児 3 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 42%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	98
乳児期筋緊張低下	96
心奇形	81
哺乳不良	81
てんかん発作	74
頭部構造異常	80
脳波異常	73
乳児期嚥下障害	59
眼科的異常	71
骨格異常	52
口腔外科的異常	59
大泉門閉鎖遅滞	55
耳鼻科的異常	41
性器異常	27
甲状腺機能	20
腎奇形	9

合併症の中では精神遅滞が最も多く、重度 82%、中等度 16%であった。独歩は 40%の症例で認められているのに対して、発語は 23%、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 96%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 4 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 74%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 81%の症例で認められた(動脈管開存症 44%、心室中隔欠損症 31%、心房中隔欠損症 23%、心筋緻密化障害 14%、Ebstein 奇形 8%、両大血管右室起始症 4%、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 71%で認められた。斜視

45%、屈折障害 24%、眼振 22%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52%で認められ、側湾が35%と最多であった。口腔外科的異常は59%で認められた。高口蓋33%、口唇裂16%、口蓋裂18%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55%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30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38%であった。性器異常は全体では27%の合併頻度であったが、男児における停留精巣は15%と比較的頻度が高かった。甲状腺機能異常は20%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9%で認められ、その内訳は腎低形成1例、水腎症2例、腎盂拡大が1例であった。

D. 考察

本研究による二次調査の結果、52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、52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（投稿中）
2. 著書
1) 松尾真理. 「合併症と検査」. 山本俊至, 編. 1p36 欠失症候群ハンドブック. 東京: 診断と治療社, 2011: 51-9.

3. 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

1p36 欠失症候群の疫学

研究分担者 佐藤康仁 東京女子医科大学医学部 衛生学公衆衛生学第二講座 講師

研究要旨：本研究では、わが国で行われている希少疾患の疫学調査方法および海外で行われている 1p36 欠失症候群の疫学調査方法について検討することで、わが国において 1p36 欠失症候群の疫学調査を行う場合にはどのような課題があるのかについて整理した。続いて本研究班が行う全国実態調査について、方法を検討し、結果から 1p36 欠失症候群の疫学像について検討を行った。

A. 研究目的

遺伝性疾患は 2000 疾患以上知られており、多因子性の遺伝性疾患（環境要因も関わるもの）を含めると全疾患の 70% を占めるとも云われている。国連科学委員会の報告では、先天的な異常をもつ子供の頻度は、100 万人あたり 10 万 5900 人（100 人に 10 人）と推定されており、高頻度であることが示されている。

遺伝性疾患は、単一遺伝子病、ミトコンドリア遺伝病、多因子遺伝病、染色体異常症（数的異常、構造異常）の 4 つに分類することができる。このうち、染色体異常症はかなりの頻度で発生することが知られている。受精卵の 20~40% は染色体異常を持っており、その多くは着床しないと云われている。自然流産児では 50%、周産期死亡児では 6%、新生児では 0.6% に染色体異常があると報告されている。染色体異常には数的異常と構造異常がある。数的異常であるダウン症候群（21 トリソミー）は 1 万人あたり 10~12 人の罹患があり、染色体異常症では最も頻度が高いものである。クラインフェルター症候群（XXY）は 1 万人あたり 5~10 人、ターナー症候群（XO）は 1 万人あたり 0.3 人の罹患がある。構造異常では常染色体性構造異常が 1 万人あ

たり 5 人の罹患と報告されている。

1p36 欠失症候群は常染色体性構造異常の一つである。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。その存在は古くからあるものと考えられるが、近年の遺伝子検査技術の発達により、1p36 欠失症候群であることが診断できるようになり、注目されるようになってきた。一方で 1p36 欠失症候群の研究は始まったばかりであり、その疫学はいまだ明らかではない。

本研究の目的は、1p36 欠失症候群の疫学調査について、どのような手法が可能であるか、またどのような課題があるのかを検討・整理することである。また、本研究班が行う全国実態調査について、方法を検討し、調査の結果から 1p36 欠失症候群の疫学像について検討を行うことである。

B. 研究方法

本研究では、わが国における希少疾患の疫学調査の方法、および欧米における 1p36 欠失症候群の疫学調査の方法をまとめ、1p36 欠失症候群の疫学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。また、この結果を基に本研究班で行う全国実態調査の方法を計画し、本研究班による全国実態調査を分析することで、1p36 欠失症候群の疫学像について検討を行った。

(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。

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。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、疫学班、臨床班を組織し、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 次調査の 3 段階で行っている。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（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。難病の全国疫学調査においても、調査には時間、費用、手間が大きくなるのが指摘されている。

欧米における 1p36 欠失症候群の疫学調査には以下の報告がある。アメリカの Shapira ら (1997) は、1p36 欠失症候群は出生 1 万人に 1 人以上の発症と報告している。この数字はアメリカテキサス州ハリス郡での患者数と出生数から推定したものである。アメリカの医療システムでは、患者は地域の特定病院に集積することを利用した推定方法である。フランスの Giraudeau ら (2001 年) は、1p36 欠失症候群は出生 1 万人に 1 人程度の発

症であると推定している。人口の2～3%が知的障害に罹患しており、その内の40%が原因不明であり、原因不明の知的障害者の666人中4例(0.6%)に1p36欠失症候群を見いだしている。これは相対頻度を利用することで罹患率を推定したものである。アメリカのHeilstedtら(2003)は、1p36欠失症候群は出生1万人に2人程度の発症と報告している。この研究グループはShapiraらと同グループである。遺伝子検査で偽陰性になる例を考慮して再検討したところ、患者数は2倍になり、罹患率は1997年の報告より大きくなるとしている。

わが国において1p36欠失症候群の疫学調査を実施するにはいくつかの困難が考えられた。①1p36欠失症候群は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。②1p36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は臨床症状から本疾患を疑うことは困難であること。③1p36欠失症候群の確定診断には、遺伝子診断が必要であること。④1p36欠失症候群の発症は1万人に1~2人程度と考えられており発生頻度が低いこと。⑤わが国では患者が特定の病院に集積する傾向が小さいこと。⑥1p36欠失症候群の患者は必ずしも医療を受けているとは限らないこと。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。

そこで本研究班では、1p36欠失症候群を患者として抱えている可能性が高い学会員を対象とした調査を計画・実施した。対象は日本小児神経学会が認定する専門医1,034名、日本小児遺伝学会会員155名、合わせて1,189名である。1次調査は、患者の有無を尋ねる調査とした。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次調査を実施した。調査の結果、1次調査では84例の確定症例と19例の疑い症例を把握し、2次調査では56例の症例を把握している。

D. 考察

1p36欠失症候群の疫学調査は、様々な困難が予想されたが、学会員を対象にした調査を実施することで、多くの症例を把握するとともに、1p36欠失症候群の周知に寄与することができた。

疫学指標を求めるには調査方法に限界はあるが、本研究班は、特定施設への患者集積が大きい鳥取県に注目した。鳥取県は人口約60万人と小規模であり、人口移動が少ないのが特徴である。鳥取大学医学部が県内のほぼ全ての医療機関や保健行政を把握しており、難病患者のほとんどが鳥取大学医学部附属病院で精査を受けている。また、過去には鳥取県内にて出生モニタリング調査が実施されていた。そこでアメリカのShapiraらと同様

の方法で患者数を推計することとした。本調査では、鳥取県において2例の1p36欠失症候群を把握している。鳥取県の平成22年10月1日現在の0～14歳の推計人口は78,000人である。単純計算で1万人に0.26人の発症になるが、把握できなかった患者があることを考慮すると、欧米と同程度の罹患率である可能性が考えられた。

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、調査において1p36欠失症候群の例示、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た。これらの活動は、疾患に対する認知度の向上につながるものと考ええる。また認知度が上がることで、将来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欠失症候群の疫学調査の方法について検討を行った。また、全国実態調査の計画と結果の分析を行った。疫学指標は集団の中で発生する疾病や異常の頻度を測定するための共通のものさしである。疾病の

疫学指標が明らかになることで、診断・治療や疾病対策（医療の充実、福祉の充実）に役立てることが可能となる。一方で、1p36欠失症候群の疫学調査は困難が多く、疫学指標を明らかにするためには今後も継続した研究が必要であると考ええる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1p36欠失症候群の疫学（分担執筆）. 山本俊至編集. 1p36欠失症候群ハンドブック. 診断と治療社（2012.08）

2. 学会発表

山本 俊至, 平澤 恭子, 前垣 義弘, 松尾 真理, 佐藤 康仁, 星 佳芳. 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. 脳と発達 43 巻 Suppl. PageS132 (2011.05)

G. 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

1p36 欠失症候群に関する情報の収集：患者家族の視点から

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 欠失症候群の患者家族、医療提供者や研究者が、その疾患や関連する様々な情報を著作物や Web 上（インターネット上）の情報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 欠失症候群の患者家族が、より多くの確からしい情報にアクセス可能となっているか確認することを目的に、1p36 欠失症候群に関する情報を調査・収集した。今年度は、患者家族の視点から、「1p36 欠失症候群ハンドブック（山本俊至/編）」を手にとって読める環境にある公的図書館等を全国の図書館データベースより検索・情報収集した。更に、診療ガイドラインの基となる情報を得ることを目的に、患者家族側の視点に立ち、日本医療機能評価機構「Minds」内に公開されているコクランシステマティックレビュー・アブストラクトの日本語訳より、1p36 欠失症候群の患者に観られる「てんかん」「口唇裂・口蓋裂」に関する“簡易な要約（Plain language summary）”等の情報について検索し情報を収集した。

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、これまで広くは認知されていない疾患であった。また、著作物や Web 上にて得られる情報は限られていた。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・療育、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、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、患者家族等に限り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は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 にて閲覧可能であり、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った。但し、本研究班の成果として出版された「1p36 欠失症候群ハンドブック（山本俊至/編）」を手にとって無料で読める環境に有る人は未だ限られている。

一方、WHO や英国、オーストラリアを

はじめとする多くの先進諸国で、診療ガイドライン作成の基として、システムティックレビュー/メタアナリシスが利用され、ガイドラインの治療の推奨を決定する際の患者・家族の参加も進みつつある。最も、良い例として、英国では、コクランシステムティックレビュー・アブストラクトの中に、一般の方にも読み易い“簡易な要約

(Plain language summary)”が国民に無料で公開され、診療ガイドラインの基となる科学的根拠は、医療者と患者家族が共有し易い環境にある。近年、本邦でも、財団法人・日本医療機能評価機構「Minds」内に公開されているコクランシステムティックレビュー・アブストラクトの日本語訳より、1p36欠失症候群の患者に観られる「てんかん」「口唇裂・口蓋裂」に関する情報も取得可能となり、“簡易な要約

(Plain language summary)”等の情報についても日本語訳が開始されている。

そこで、この研究では、これらの情報が患者・家族にとっても取得可能であるか調査した。

B. 研究方法

<調査1>

「1p36欠失症候群ハンドブック（山本 俊至／編集）」の所蔵図書館を、国内図書館所属検索データベース等を用いて検索・調査した。その検索対象としたデータベースは表1に示す。各都道府県内の所蔵検索のデータベースが大学や研究機関の図書館情報も

検索対象としている場合は、それらの学校等も検索範囲に含めた。また、県内の横断検索データベースが検索対象としていない学校図書館等については、個別に調査した。更に、国内の多数の県や組織の所蔵図書を横断して検索出来るデータベースも活用した。

検索語は、本の“タイトル”または、“フリーキーワード”として、「1p36欠失症候群ハンドブック」とした。検索に時間を要して、タイムアウトとなるようなデータベースについては、検索語を「1p36欠失症候群」のみとした。また、検索結果の表示が不安定な場合は、多数の図書館を同時検索せず、1館のみを検索対象とするなどの工夫を行った。

<調査2>

財団法人・日本医療機能評価機構

「Minds (<http://minds.jcqh.or.jp>)」のホームページより、公開されているコクランシステムティックレビュー・アブストラクトについて以下の検索を行った。「医療提供者の方」の情報の中で、掲載情報の種類を「コクラン・レビュー・アブストラクト」として、キーワードを「てんかん」「唇裂」「口蓋裂」として検索を行った。検索結果からタイトルや書誌情報を抽出し、「Minds」での公開URLや原文の最新情報のURLも出版社のホームページ (<http://onlinelibrary.wiley.com>)にて確認した。「てんかん」については、明らかに脳卒中等に伴うてんかんについてのレビューは除外した。「簡

易な要約 (Plain language summary)」の翻訳が公開されているアブストラクトについては、その中でキーとなる文を抜粋・引用した。「簡易な要約」の日本語訳の公開が無いものについては、「レビューアの結論」または、「著者の結論」よりキーとなる文を抜粋・引用した。

(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 欠失症候群の著作物等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

<調査 1>

「1p36 欠失症候群ハンドブック (山本 俊至／編集)」を所蔵する図書館として、表 1 に示すデータベースを対象に検索を行ったところ (最終検索日 2013 年 1 月 31 日)、表 2 の通り、全国の大学や公共図書館において、計 30 館に所蔵されていた。

<調査 2>

資料 1 に「Minds」内に公開されているコクランシステマティックレビュー・アブストラクトの日本語訳より抽出した「てんかん」に関する情報の 9 件について示した。「てんかん」で抽出された 11 件のレビュー・アブストラクトのうち、明らかに脳卒中等に伴うてんかんについてのレビューが 2 件あり、除外した。

「Minds」内に公開されているコクランシステマティックレビュー・アブス

トラクトの日本語訳より抽出した「口唇裂・口蓋裂」に関する情報は、資料 2 に示した通り、3 件が抽出できた。

D. 考察

これまで、1p36 欠失症候群において、患者家族が確からしい情報にたどり着くには限界があった。しかし、本研究班の成果である「1p36 欠失症候群ハンドブック (山本 俊至／編集)」は、全国の図書館に少なからず所蔵されており、相互貸借等のサービスを利用すれば、無料で手に取って読むことが可能である。

診療のガイドラインの基となる「てんかん」や「口唇裂・口蓋裂」等のシステマティックレビュー・アブストラクト情報より、患者家族にも日本語でその要約が読める環境が整いつつあることを確認出来た。

米国医学研究所 (Institute of Medicine) の「比較効果研究のシステマティック・レビューの基準に関する委員会 (Committee on Standards for Systematic Reviews of Comparative Effectiveness Research)」が制定する基準を満たすシステマティック・レビューを利用した「信頼のおける診療ガイドライン」を、医療者や患者家族が選択出来る環境も整いつつある。但し、システマティックレビュー・アブストラクトの日本語要約は、患者家族にとって、更に分かりやすい解説が提供されるべきであろう。特に日本で発売されている薬剤に関する情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の一

般向けの情報等を活用して、インターネット上にあふれる薬の情報の中から、正しい薬の情報を選ぶスキルを身につけられるよう、医療者の助けが必要であろう。

また、ガイドラインの更新等に向けて、更にエビデンスの統合・治療の推奨度の決定に際しても、GRADEのフレームワーク (<http://www.grade-jpn.com/>) を参考に推進してゆく必要がある。患者家族のガイドライン作成への参加が進んでいる英国などの事例も参考にしてゆきたい。医療者や患者家族が参考とする「てんかん」や「口唇裂・口蓋裂」のガイドラインについても、AGREE/II(<http://www.agreetrust.org/>)にて評価した結果を、インターネット上で確認して、より優れたガイドラインを参考に出来るように整備が急務であろう。

E. 結論

本研究では、1p36 欠失症候群の患者家族、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であるか確認することを目的に、1p36 欠失症候群に関する情報を調査・収集した。

「てんかん」や「口唇裂・口蓋裂」等の個別の疾患・症状に関するエビデンスの蓄積は利用可能であることが分かった。更に患者家族が情報へアクセス出来るパスファインダー機能を持つ情報ポータルが存在が重要

であり、医療者による簡易な説明も必要である。

F. 参考文献

1) Guidelines International Network (G-I-N) Conference 2011: 第8回国際会議に参加して. 公益財団法人日本医療機能評価機構『News Letter』第11巻 6号 2-3頁 (http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/GIN/report_gin2011.pdf)

2) Clinical Practice Guidelines We Can Trust. (信頼できる診療ガイドライン) (訳: 相原守夫) Institute of Medicine.

(http://www.grade-jpn.com/iom/Clinical_Practice_Guidelines_We_Can_Trust-2011-j.pdf)

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

表 1. 「1p36 欠失症候群ハンドブック（山本 俊至／編集）」所蔵図書館検索のための対象データベース一覧

CiNii Books (NACSIS Webcat 後継サービス) http://ci.nii.ac.jp/books/
北海道立図書館・北海道内図書館 横断検索 http://www2.library.pref.hokkaido.jp/wo/crs/crs
青森県内公共・大学図書館横断検索 https://www.plib.pref.aomori.lg.jp/opac/CrossServlet
秋田県内図書館資料横断検索 http://www.apl.pref.akita.jp/ http://mets2.elib.gprime.jp/search_pref_akita/basic_table.php
岩手県内図書館横断検索 http://www.library.pref.iwate.jp/agent/
山形県公立図書館横断検索 http://www.lib.pref.yamagata.jp/crosssearch/index.html
宮城県内図書館総合目録（横断検索） http://www.library.pref.miyagi.jp/wo/crs/crs
福島県立図書館「横断検索」 http://mets.elib.gprime.jp/libmeta_fukushima/
東京都立図書館統合検索「東京都立図書館・市町村立図書館・東京資料サーチ」 http://www.library.metro.tokyo.jp/tabid/2137/Default.aspx
神奈川県立の図書館 OPAC（蔵書検索・横断検索） https://www.klnet.pref.kanagawa.jp/opac/CrossServlet
埼玉県立図書館・埼玉県内公共図書館等横断検索システム（大学図書館・国立保健医療科学院を含む 68 館） http://cross.lib.pref.saitama.jp/

千葉県内図書館横断検索

http://mets2.elib.gprime.jp/search_pref_chiba/basic_table.php

栃木県図書館総合目録システム（県内図書館一括検索）

<http://kensaku.tochilib-unet.ocn.ne.jp/cgi-bin/ilisod/odplus.sh>

茨城県図書館情報ネットワーク

http://mets.elib.gprime.jp/libmeta_ibaraki/index.php

群馬県立図書館/群馬県内の図書館を調べる（簡易な横断検索）

http://www.library.pref.gunma.jp/?page_id=13

山梨県立図書館・横断検索サービス（県立・県内大学他機関含む）

http://mets2.elib.gprime.jp/search_pref_yamanashi/basic_table.php

長野県内公共図書館横断検索サービス

<http://www2.library.pref.nagano.jp/>

新潟県立図書館・新潟県内の図書館所蔵資料の一括横断検索

<https://opac.pref-lib.niigata.niigata.jp/CrossServlet>

静岡県横断検索システム（おうだんくんサーチ）

http://mets.elib.gprime.jp/oudankun-search_pref_shizuoka/basic_table.php

愛知県内図書館横断検索「愛蔵くん」

http://www.aichi-pref-library.jp/oudan/aichi_oudan_f.htm

岐阜県の図書館横断検索「カーリルローカル」（岐阜県内 33 館）

<http://calil.jp/local/gifu>

三重県図書館情報ネットワークシステム

<https://ufinity52.jp.fujitsu.com/cass/usrshd.do?tenantId=milai>

富山県内図書館 OPAC・富山県検索ネットワークシステム

<http://lib2.lib.pref.toyama.jp/CrossLibrary/>

石川県内図書館横断検索

<http://www.library.pref.ishikawa.jp/htdocs/cross/index.html>