

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性異常症候群の疾患特異的情報の患者家族への提供に関する研究

研究分担者 大橋博文  
埼玉県立小児医療センター遺伝科

**研究要旨**

本年度は、1)平成21年度研究班「アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究」(本症98名の患児の担任教師から実際の教育状況のアンケート結果の情報を収集)から、本症の教育支援ガイドブック作成による教育コンテンツとして教育現場での活用をめざす計画と、2)種々の先天異常症候群について、医療施設での疾患集団外来の開催を通じた患者家族への情報提供と心理支援の実践、の2つを分担研究として行った。1)に関しては、ガイドブックの構成を検討し、各々の内容の検討をはじめており、来年度には完成をめざす。2)に関しては、本年度の集団外来として、本年6月から12月まで、毎月2回、計14回の外来を開催した。参加家族数は2~30(平均12)家族、他県からの参加家族も平均3家族あった。アンケート(回収率67%)では、とてもよかった71%、よかった28%をあわせて99%。どちらでもないとの評価の方が1名のみであった。自由記載のアンケート内容は現在集計し、今後のより質の高い集団外来を目指したい。

**研究協力者**

清水健司 (埼玉県立小児医療センター遺伝科)  
西牧謙吾 (国立特別支援教育総合研究所)

**A. 研究目的**

先天異常症候群の遺伝子解析を含めた臨床研究の進展と成果は目覚ましい。しかしその疾患特異的な自然歴情報の臨床現場への還元は必ずしも十分に系統だっているとは言いがたい。わが国で昔から使用されている母子手帳のように、疾患特異的な成長手帳の作成と普及は重要である。そういった疾患情報を家族へ還元につなげるために、本年度の分担研究では、1)平成21年度に本分担研究者が研究代表者として行った「アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究」(本症98名の患児の担任教師から実際の教育状況のアンケート結果の情報を収集)から、本症の教育支援ガイドブック作成による教育コンテンツとして教育現場での活用をめざして準備を進めること、2)アンジェルマン症候群に限定せず種々の先天異常症候群について、患者が通院する医療施設での疾患集団外来の開催を通じた患者家族への情報提供と心理支援の実践を行った。

**B. 研究方法**

**1) アンジェルマン症候群の教育支援ガイドブック**

本症98名の患児の担任教師から実際の教育状況をアンケート調査で収集・整理して本症の教育ガイドブックを作成するために、その構成の検討を行った。

**2) 先天異常症候群の集団外来の実践**

基本的に毎月2疾患を取り上げて、埼玉県立小児医療センターに通院中の患者家族に郵送で集

団外来開催の案内を行い、事前申し込みの予約を行う。集団外来のプログラムは、医療サイドからの情報提供と自由意見交流会か、自由意見交流会単独かとした。これらの集団外来の進行コーディネーターは医師ではなく認定遺伝カウンセラーが担当した。集団外来参加者全員での集合写真撮影を行い、参加者に後日郵送した。また、参加者にアンケートを行った。アンケートの内容は、今の気持ちとして、外来に参加してよかったか?、目的を果たすことができたか?、役に立つ情報が得られたか?、次回の集団外来に参加したいか?という観点から、とてもそう思う、そう思う、どちらでもない、そう思わない、全くそう思わない、の5段階の中から選択し、さらに具体的な気持ちを自由に記載してもらった。また、現在子育てに困っていること、または工夫していることなどについても記載してもらったこととした。

**C. 研究結果**

**1) アンジェルマン症候群の教育支援ガイドブック**

ガイドブックの構成として、a) アンケートの趣旨、b) アンジェルマン症候群の医学的情報(原因、遺伝性、病態、症状、治療など)、c) アンケート実施方法の解説、d) 収集したアンケートの大まかな解析(回収率、地域、年齢、タイプ別など)、e) アンケート収集データ(基本的に全てを載せる)、f) 質問項目別に類型化し代表的実践例を記載、g) エンジェルの会(全国の親の会)の紹介、h) まとめ、とすることを計画した。本年度に各々

の内容の検討をはじめており、来年度には完成をめざす。

## 2) 先天異常症候群の集団外来の実践

開催した集団外来の状況を表1に示す。本年6月から12月まで、毎月2回、計14回の開催だった。参加家族数は2～30（平均12）家族、他県からの参加家族も平均3家族あった。アンケート（回収率67%）では、とてもよかった71%、よかった28%をあわせて99%。どちらでもないとの評価の方が1名のみであった。自由記載のアンケート内容は現在集計中である。また、医学的情報提供した集団外来の例として、WAGR症候群外来で配布した資料を本報告書の後に添付した。

表1. 平成24年度開催 先天異常症候群 日付順開催状況とアンケート結果

日付	疾患名	参加人数	家族数	他県より 家族数	他県より 総人数	アンケート				アンケート 回収率
						とてもよ かった	よかつた	どちらで もない	あまり よくな かつた	
2012/6/12	ウィリアムズ症候群	65	24	9	20	13	4			70.83%
2012/6/19	18q-リング18症候群	21	8	1	2	7				87.50%
2012/7/10	2q-症候群	6	2	0	0	1				50.00%
2012/7/31	2回コフィンシリス症候群	15	7	0	0	3	3			85.71%
2012/8/21	ラッセルシルバー症候群	15	6	1	2	1	1			33.33%
2012/8/28	ヤコブセン症候群(11q-症候群)	9	3	0	0	2				66.67%
2012/9/11	コステロ症候群	13	6	0	0	3	3			100.00%
2012/9/18	ソトス症候群	28	15	3	3	10	3			86.67%
2012/10/16	22q11欠失症候群	61	30	3	4	19	9			93.33%
2012/10/19	WAGR症候群	12	7	1	2	3	2	1		71.43%
2012/11/13	コルネリアデランゲ症候群	25	10	1	6	2	2			40.00%
2012/11/20	モザイクDS	23	8	0	0	2	2			50.00%
2012/12/11	カブキ症候群	29	17	8	14	6				35.29%
2012/12/18	プラダーウィリー症候群	49	25	17	7	未	未			
2012年開催回数 14回										
2012年合計		371	168	44	60	72	29	1		
2012年平均		26.50	12.00	3.14	4.29	71.0%	28.0%	1.0%		66.98%

## D. 考察

### 1) アンジェルマン症候群の教育支援ガイドブック

来年度の分担研究では、この教師向けの教育支援ガイドブックの完成をめざしたい。完成したら全国の特別支援学校へ配布し、さらに国立特別支援教育総合研究所のWEBの教育コンテンツへの掲載などを通して公的な情報資源としたい。さらには、他の先天性稀少疾患（先天異常症候群）の教育的対応のあり方への一般化のために、本調査をパイロットスタディーとして位置づけ、様々な先天性稀少疾患（先天異常症候群）の教育的対応のあり方の研究をすすめるストラテジー策定にもつなげたい。

### 2) 先天異常症候群の集団外来の実践

先天異常症候群のほとんどは稀少疾患である。それゆえに、診断された患者家族の不安と孤独は深いものとなる。先天異常症候群の診断と健康管理のためのフォーアップは医療機関で行われる。その医療機関で開催される集団外来は、上記の不安と孤独をもつ患者家族の心理的支援として大変有益と思われる。本年度に調査したアンケートの自由記載を分析し、今後の家族が病識を深めるとともに、ピアカウンセリングとしての心理的な支援を十分に受けられるように集団外来の質の向上を考えていきたい。

## E. 結論

先天異常症候群の疾患特異的な自然歴情報の臨床現場への還元の方法の検討として、1) アンジェルマン症候群の教育支援ハンドブック作成ならびに、2) 先天異常症候群の集団外来の実践、の2つの課題について本年度の分担研究を進めた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, Hatsuse H, Shiohama T, Uchikawa H, Miyashita T: Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Fam Cancer*. 2013 Mar 12. [Epub ahead of print]
- 2) Mitsui N, Shimizu K, Nishimoto H, Mochizuki H, Iida M, Ohashi H: Patient with terminal 9 Mb deletion of chromosome 9p: Refining the critical region for 9p monosomy syndrome with trigonocephaly. *Congenit Anom* 53:49-53, 2013
- 3) Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S: Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics* 129:e1621-5, 2012

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

平成24年10月9日(火)

## WAGR症候群外来

## 無虹彩症

- 約5万人に1人
- 常染色体優性遺伝性疾患
- 眼症状
  - 視力障害(0.1程度)、眼振、緑内障、白内障、斜視、水晶体偏位、角膜混濁、黄斑低形成、視神経低形成など
- Wilms腫瘍の合併リスク

## WAGR症候群

- W --- Wilms腫瘍
- A --- 無虹彩症(Aniridia)
- G --- 泌尿生殖器異常  
(Genital anomalies)
- R --- 発達の遅れ(Retardation)

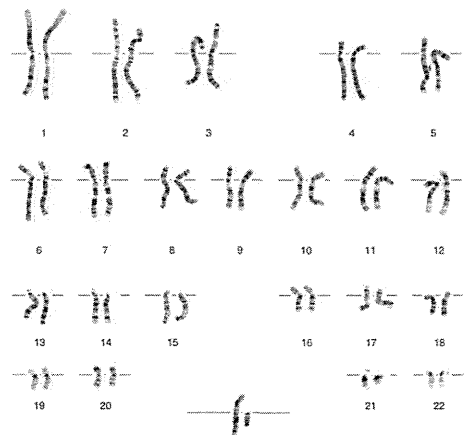
## WAGR症候群の医学史

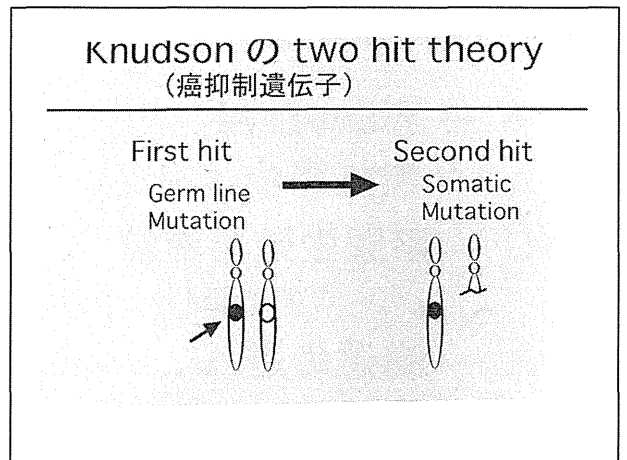
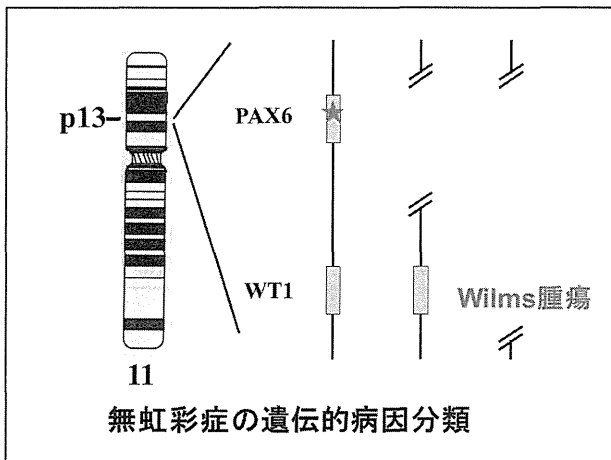
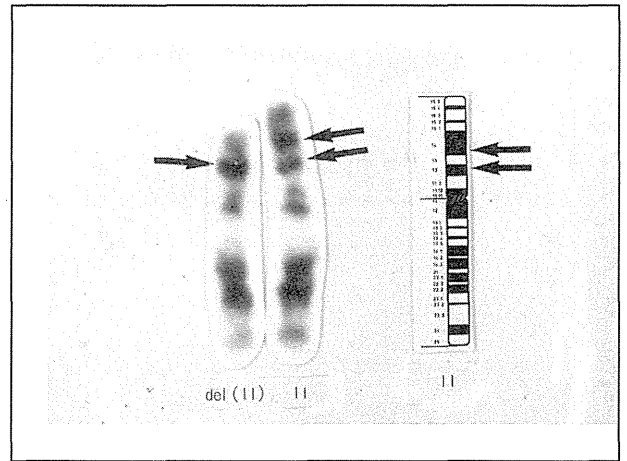
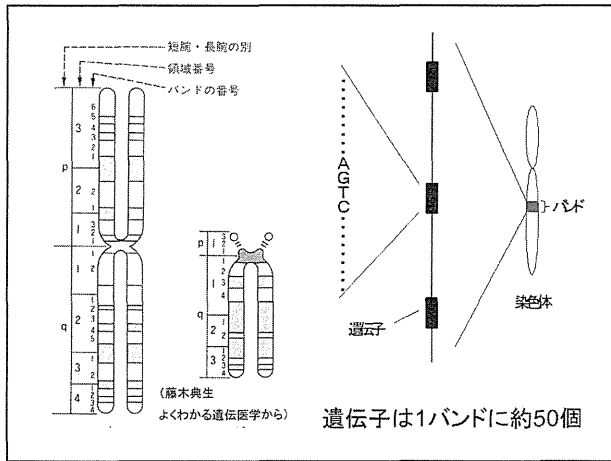
- 1953 -- 無虹彩症とWilms腫瘍の関連？
- 1964 -- 上記が確認される
  - Wilms腫瘍400例に無虹彩併発6例、発達の遅れ3例。その後、泌尿生殖器異常の合併も観察
- 1978 -- 11番染色体短腕p13の欠失例
- 1990 -- 無虹彩症のPAX6遺伝子同定
- 1991 -- Wilms腫瘍のWT1遺伝子同定
- 2003 -- 長期的な腎合併症への注意を

図2.11



【トクファン4000プログラム遺伝学】  
© 2009 株式会社トクファン・バイオ・ラボ





### 無虹彩症18例の分析

- 8例が WT1 欠失あり
  - そのうち4例がWilms腫瘍発症
- 10例はWT1欠失なし
  - Wilms腫瘍発症例はなし
- 染色体G分染のみでの評価では不十分でFISHの併用が有用

Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients.

Muto R, Yamamori S, Ohashi H, Osawa M.  
Am J Med Genet 108:285-9, 2002

- 無虹彩症患者102例中29例がWT1を欠失
- そのうちの13例(45%)がWilms腫瘍発症
- 非欠失例に腫瘍発症はなし

## Wilms腫瘍について

- 診断の時期(中央値): 22ヶ月
  - 非WAGRでは39ヶ月
- 両側性: 17%
  - 非WAGRでは6%
- ほとんどは6歳までの発症
- 治療成績は良好

## 無虹彩症におけるWilms腫瘍に備えたフォローアップ指針

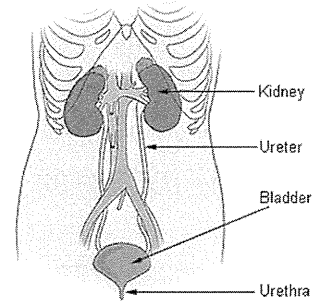
- FISH法でWT1の欠失例は少なくとも3ヶ月以内の間隔で8歳まで腹部エコースクリーニング。
- Wilms腫瘍の早期発見によりできるだけ腎機能温存的な治療計画をめざす。
- Wilms腫瘍を発生しなかった無虹彩症においても、WT1欠失を認める場合には、腎機能について長期フォローアップ。

## WT1遺伝子の働き

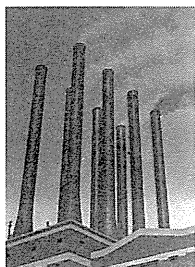
- 腫瘍発生抑制機能
  - Wilms腫瘍
- 腎泌尿生殖器発生への関わり
  - 腎泌尿生殖器発生異常(腎形成異常、停留精巣、尿道下裂)
- 腎糸球体機能の維持
  - 腎機能不全

## Kidneys and what they do (1)

### Components of the Urinary System

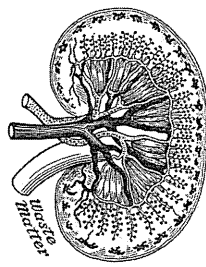


International WAGR association (IWSA) より



Product

Cars



Homeostasis

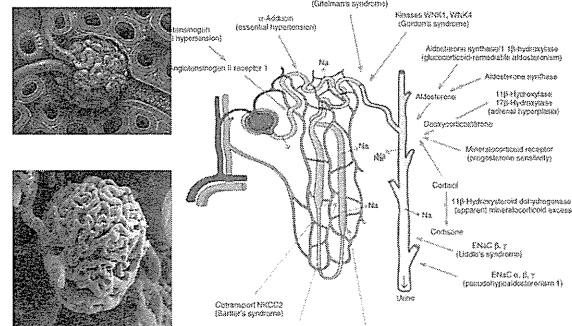
Waste

Smoke

Urine

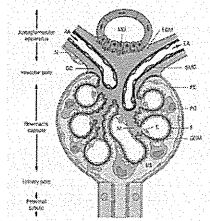
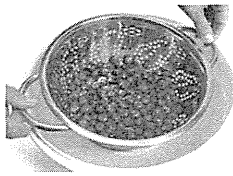
IWSA

## 1 million nephrons in each kidney: each is glomerulus + tubule



IWSA

Glomerular filtration: filtering small molecules from the circulation

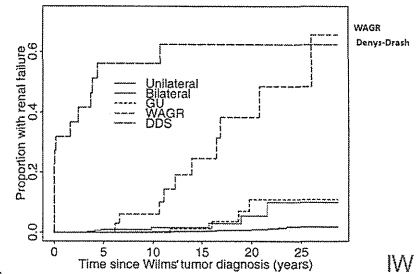


- Renal blood flow ~1000 mL/min
- Renal plasma flow ~600 mL/min
- Glomerular filtration rate (GFR) ~100 mL/min = ~150 L/day

IWSA

Wilms tumor: CKD is common when there is a genetic basis

- National registry of Wilms tumor, 1969-1995
- N = 5965 enrolled at <16 yr
- Renal failure:  $cr > 2.5$  or dialysis



Breslow Cancer Res 2000

IWSA

## 腎症について

- 長期的には腎機能障害に至る心配がある(巣状糸球体硬化症)。
- 腎臓科によるフォロー: 検尿(タンパク)、血圧の継続的チェック。治療。
- 体重コントロール(肥満予防)。

- 成長、発達と精神心理 その他
  - 低身長、肥満、発達の遅れ、ADHD、自閉傾向、不安症、うつ、強迫神経症
- 骨格
  - 内反足、重複母趾、脊椎彎曲
- 耳鼻科
  - 中耳炎、副鼻腔炎
- 消化器
  - 膵炎
- 歯科異常

## 関連する科・部門

- |             |         |
|-------------|---------|
| • 眼科        | • 発達・心理 |
| • 放射線科      | • 整形外科  |
| • 血液腫瘍科(外科) | • 栄養指導  |
| • 腎臓科       | • 歯科    |
| • 泌尿器科      |         |

遺伝科

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

先天異常症候群を有する患者の外来診療データベースの構築と  
疾患特異的研究者との情報共有に関する研究

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**

稀少な先天異常症候群の研究は、特定の疾患群を研究対象とする研究者とその患者を診療する臨床医と研究に協力する意志を持つ患者家族との共同作業である。臨床医の役割は研究者に対してはその疾患を臨床的に正確に診断し、研究に資する患者の検体を円滑に研究者に提供することであり、患者家族に対しては疾患に関する情報を提供して疾患の治療、特異的な合併症の予防などにより生活の質の向上に努めることである。

小児科領域だけで 1000 以上あると言われる先天異常症候群を対象とする臨床医が全ての患者の合併症の種類や成長発達歴などの患者情報を把握することは難しいため、診療の現場において患者情報の体系的な理解のために、市販のデータベースソフトでデータベースを構築した。

一画面で診療に必要な約 50 の項目を一覧でき、ネット上の最新情報の検索も画面から行える。汎用の電子カルテでは行えない複数の患者からの特定の小奇形をキーワードとして検索を行うことができる。このデータベースの活用で、カブキ症候群患者で第二原因遺伝子の同定に貢献した他、診断基準を満たさないマルファン症候群や Noonan 類縁疾患の診断にも有用であった。先天異常症候群の診断をより容易にするためにも先天異常症候群に特化したデータベースは有用であると考えられる。

**研究協力者**

小崎健次郎

(慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター)

**A. 研究目的**

稀少な先天異常症候群の研究は、特定の疾患群を研究対象とする研究者、その患者を診療する臨床医、および研究に協力する意志を持つ患者家族との共同作業である。臨床医は、遺伝学的な病態を解析する疾患特異的な研究者に対して、診断した患者の正確な臨床情報および研究に資する患者の検体を円滑に研究者に提供することが求められる。そのためには、患者家族も研究に参加する意識を持つことができるように、医療者との良好な関係を築くことも重要である。

先天異常症候群の診療の難しさの一つは、診察間隔が長い一方で、医師が把握すべき患児の情報は縦横に広く、それを診察時に十分に理解していなければならないことである。多くの場合に、稀少な先天異常症候群は当初診断不明の先天奇形・精神遅滞として長期間フォローアップされており、それらの患者の中からディスモルフォロジーによる診断及び遺伝学的検査により確定診断に至る。極めて稀少な疾患においては、Dysmorphology による診断は一つのアートであり、知識と経験を有する特定の医師の存在に負うところが大きい。医療の継続性と普遍性においては課題でもある。

診断未確定例を含めた先天異常症候群の効率的な診療と家族への情報提供、診断のための身体所見情報検索、類縁疾患の検出が容易に行えることを目的として、市販のデータベースソフト

トを用いた施設内の診療データベースを作成し、その活用状況を明らかにすることを研究目的とする。

**B. 研究方法**

FileMaker 社のデータベース作成ソフトウェア FileMakerPro (ファイルメーカー社) を用いて、診療と診断に必要な下記の項目でフィールドを作成し、一画面で患者の主要な情報が一覧できるように作成し、小児の臨床遺伝の外来診療において利用する。

**【基本診療情報】**

氏名、生年月日、性別、同胞の数、家族構成、出生時の父母の年齢、紹介元医療機関、紹介元医師名。

基本診療情報は初診時に入力する。

同胞の数は、例として Δ■□と家系図を想起できる記号で表示した。家族構成も両親の婚姻状態と保因の有無が一瞥できるよう記号で表示した (例 □/—●)

**【遺伝歴、周産期情報】**

家系内の主な保因者情報、周産期の仮死の有無など最小限の情報を記述入力。

**【主要所見】**

複数の奇形所見の中で診断的価値があると思われる特記すべき所見を記入。8つの所見が入力できる。



### 【患者画像】

データベースとは別の領域に患者別フォルダーに身体所見の画像を保存し、データベース画面からボタン一つでそのフォルダーを開くことができるようにスクリプトを作成した。

### 【診断名】

既知の疾患名を有する場合は、診断名、染色体異常名を記載。未診断の場合は、MCA/MR 他、特記すべき合併症を英語で記載。

### 【身体計測値】

出生時の在胎週数、身長、体重、頭囲を全例記載。現在の身長、体重、頭囲をSD値で記載。これらにより Postnatal もしくは Prenatal の Overgrowth, Growth retardation、相対的大頭の有無による疾患の鑑別に有用である。

### 【特徴的身体所見】

自由記載で160字の入力が可能。部位別のフィールド設定は行っていない。

### 【遺伝学的検査】

染色体G分染核型、マイクロアレイ検査（染色体番号と開始点と終点の塩基番号）、遺伝子検査その他の遺伝学的検査

### 【画像及び各種検査結果】

中枢神経系の画像所見、主な画像診断所見、骨年齢、主な検査所見。

### 【合併症及び過去及び現在の医療】

循環器合併症、眼科合併症、耳鼻科合併症、整形外科的合併症、歯科合併症、外科泌尿器合併症、内分泌的合併症、神経科および精神科合併症の項目を作成して、合併症や必須検査受検の有無、現在の通院状況を記載。

### 【発達発育歴】

発達のマイルストーンとなる寝返り、坐位、始歩、始語の月齢を記載。DQ及びIQの数値も記載。

### 【療育歴】

現在の通学通園場所、受けている療育、取得している障害者手帳、所属する患者会の項目を設けた。

### 【その他】

現在の投薬内容、生活上の問題点、必要な医療的ケアの内容（胃瘻、気管切開など）の項目を設けた。

### 【フォローアップメモ】

自由記載のフォローアップメモ欄を作成。受診時の所見や伝えた内容、次回受診時の備忘的メモなどに用いている。単語での検索が可能である。

### 【インターネット情報とのリンク】

この他に、診療中にインターネット上の最新情報にアクセスできるように、診断名最上位の項目をボタン一つで、PubMed, OMIM, GeneReviews から同時に検索が可能になるようにスクリプトを作成したほか、琉球大学成富教授作成の奇形検索ソフト UR-DBMS も FileMaker からボタン一つで立ち上げることを可能とした。

本データベースをもとに、眉毛の形態からカブキ症候群類似症例を検索。カブキ症候群の疾患特異的研究者に解析を依頼した。爪の低形成

をキーワードに MCA/MR 患者を検索して Coffin-Siris 症候群の原因遺伝子検索を依頼した。水晶体脱臼を有するが高身長や心血管病変の無い Ghent の基準を満たさない Marfan 症候群類縁患者にマルファン症候群の遺伝子解析を依頼した。

## C. 研究結果

平成24年12月現在で2465名の患児を登録した。診断未特定の複数の大奇形または小奇形をとともなう患者は約200名。

カブキ症候群類似患者から、KDM6A 遺伝子にヘテロ接合性の3塩基欠失を同定した。

爪の低形成をキーワードに検索した患児から ARID1B の変異を同定した。同様に水晶体脱臼を有するが高身長や心血管病変の無い Ghent の基準を満たさない Marfan 症候群類縁患者は FBN1 の変異を同定した。

## D. 考察

先天異常症候群の研究においては、疾患を有する患者の診療にあたる臨床医、疾患を有する患者本人もしくは保護者、疾患の原因遺伝子や病態の解明にあたる疾患特異的研究者、検体の保存や移送に関わる専門職の連携が必要である。臨床サイドの業務は、患者の正確な診断、診断にもとづいた治療や療育、疾患についての最新情報の家族への提供を行い、患者との信頼関係を構築するとともに、患者家族自身も研究的な視点を共有することで、臨床情報の共有や検体の提供の協力が得られやすくなる。

通常の診療記録としてのカルテは、このような先天異常症候群の診療を想定して設計されていないために、先天異常症候群に特化した施設内の小データベースを設計した。

一面の画面に必要な臨床情報が全て表示され、画像ファイルへのアクセスも瞬時に行え、インターネットでの文献や遺伝情報の検索もその画面から直接可能である。

複数の患者から共通する身体所見をキーワードに検索することは、現行の電子カルテでは不可能であり、先天奇形症候群に特化したデータベースはその点での利用価値が高い。また診療車の主観的なコメント、たとえば耳介形態がある症候群に類似していると感じるという感想も奇形症候群の診断には参考になることがあり、複数の医療者で診療する場合や、将来担当医が変わる場合を想定した場合に、意義のあることだと考えられる。

本年度は本データベースをもとに、カブキ症候群類似疾患を検索し、KDM6A 遺伝子にヘテロ接合性の3塩基欠失を有する第二のカブキ症候群遺伝子の報告にも貢献した。

Coffin-Siris 症候群の原因遺伝子が特定されたのを受けて、爪の低形成をキーワードに MCA/MR 患者を検索して ARID1B 変異解析を研究者に依頼して変異陽性患者1名を同定した。

同様に水晶体脱臼を有するが高身長や心血管病変の無い Ghent の基準を満たさない Marfan 症候群類縁患者に、FBN1 の変異を同定した。

このほか、相対的大頭、内眼角贅皮、低身長を検索語句として Noonan 症候群類縁疾患の抽出を行い新規遺伝子の検索研究事業に検体提供した。

詳細な身体所見をデータベース化することで、従来の診断基準に合致しない類縁疾患の患者から新たな原因遺伝子の同定に貢献することが期待される。

今後の課題はデータベースをサーバー上に設置して複数人での利用とセキュリティを高めることである。

## E. 結論

先天異常症候群の診療に特化したデータベースは症候群の診断、フォローアップ、類縁疾患の抽出による原因遺伝子の探索に有用であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat.* 2012 Oct 17. doi: 10.1002/humu.22229. [Epub ahead of print]
- 2) Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A.* 2012 Dec;158A(12):3112-8.
- 3) Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat.* 2012 Oct 17. doi: 10.1002/humu.22229. [Epub ahead of print]
- 4) Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 2012 Jun;52(2):82-6.
- 5) Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A.* 2012 Jun;158A(6):1292-303.
- 6) Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S,

Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2012 Mar 18;44(4):376-8

- 7) Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N. MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2012.158A:97-102.

### 2. 学会発表

- 1) S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu. BRESHECK syndrome and IFAP syndrome are allelic disorders caused by mutation in MBTPS2. European Human Genetics Conference 2012, Nuremberg, Germany 2012.6
- 2) 水野誠司、西恵理子、谷合弘子、村松友佳子 1、青木洋子、松原洋一 3 歳以降まで原因不明の摂食障害を呈した Noonan 症候群及び CFC 症候群の 3 例 第 35 小児遺伝学会、久留米 2012.4.19
- 3) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、齋藤加世子、若松延昭. Mowat-Wilson 症候群の手指及び身体の形態的特徴 第 52 回日本先天異常学会学術集会 東京 2012.7.6 through MDC1-dependent pathway. *PLoS One* 2012; 7(11); e49245
- 4) 水野誠司、西恵理子、村松友佳子、黒澤健司、岡本伸彦、鶴崎美徳、三宅紀子、松本直通. Coffin Siris 症候群の 2 例 - ARID1B 欠失例と変異例 - 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

CHARGE 症候群および Rubinstein-Taybi 症候群の疾患特異的健康手帳作成

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本伸彦

研究要旨

CHARGE 症候群および Rubinstein-Taybi 症候群の健康管理に役立てるために疾患特異的健康手帳を作成した。年代別のガイドラインも作成した。CHARGE 症候群では 18 例の *CHD7* 遺伝子変異陽性例の自験例を、Rubinstein-Taybi 症候群では 16 例の *CREBBP* 遺伝子変異陽性例の自験例のデータを検討した。実際の外来指導でも試験的に使用した。両症候群の長期予後に関する文献資料は乏しく、まだ不明な点も多い。今後の研究の進展や内外の文献資料、他の専門医師、他職種や患者家族の意見を取り入れて内容を適宜更新し、有用性を高める予定である。

共同研究者

大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科  
大町和美、山本悠斗、井上佳世、三島祐子  
慶應義塾大学臨床遺伝学センター 小崎健次郎

A. 研究目的

先天異常症候群の中で、CHARGE 症候群(CS)および Rubinstein-Taybi 症候群 (RTS) は特有の臨床所見、経過を認める。CS も RTS も多様な合併症があり、多くの診療科の関与が長期にわたって必要な疾患である。新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も変遷する。長期的な面ではまだ不明な点も少なくない。保護者や関係者にとって、日常生活での注意点、合併症の予後予測、将来児はどのように育っていくか、というようなことは非常に気になる点である。CS および RTS の健康管理に役立てるために、遺伝子診断で確定した診断の確実な症例の情報を整理し、疾患特異的健康手帳を作成することが目的である。

また本研究班では治療法開発も重要なテーマであり、次年度に向けた方針も検討した。

B. 研究方法

当研究班で集積されたデータ、研究分担者が勤務する大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中の CS および RTS 児についての診療経験、内外の文献から健康管理に必要な情報を集積した。実際に外来において CS および RTS 患者の親への疾患の説明に利用した。

CS および RTS について下記の診断基準に適合するとともに、遺伝子診断で変異が陽性の診断が確実な症例をもとに検討を行った。

最初に両疾患の診断基準を次に示す。

CHARGE 症候群 (CS) は遺伝子変異により成長発達の遅れ、視聴覚障害、内臓疾患を伴う先天異常症候群である。責任遺伝子は *CHD7* である。CHARGE 症候群の診断基準を示す。

必発症状：

- ① 耳介奇形を伴う両側性難聴
- ② 低身長
- ③ 発達遅滞 を有する症例のうち、大症状：

- ① 眼コロボーマ（種類を問わない）
- ② 「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」
- ③ 顔面神経麻痺または非対称な顔

小症状：

- ① 心奇形
- ② 食道気管奇形
- ③ 矮小陰茎または停留精巣（男児）または小陰唇低形成（女児）

→大症状 2 以上または大症状 1 + 小症状 2 を有する症例を CHARGE 症候群と診断する。

Rubinstein-Taybi 症候群 (RTS) の診断基準を示す。

必発症状： 発達遅滞。

主要症状：

- ① 幅広の拇指・幅広の母趾
- ② コルメラの延長
- ③ 濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合に Rubinstein-Taybi 症候群と診断する。

C. 研究結果

慶應義塾大学小児科、臨床遺伝学センターにおいて、CS の *CHD7* 遺伝子解析および、RTS の *CREBBP* 遺伝子解析を行った。その結果、CS では 18 例の変異陽性例を診断し、RTS では 16 例の変異陽性例を診断できた。変異陽性例は全例診断基準に適合した。変異は欠失、フレームシフト、ナンセンス変異、ミスセンス変異、フレームシフト変異など多様であった。変異未解析例も含め、1 医療機関としては、CS についても RTS についても多くの症例を経験している。年齢層は 2 歳か

ら成人例まで存在した。遺伝子変異で確定した症例を通じて診療指針、健康管理ガイドラインを作成した。文献的考察も行った。

健康管理ガイドラインでは新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期にわけて記載し、簡便にチェック項目を確認できるようにした。

#### D. 考察

CS や RTS のような稀少な多発先天異常症候群や難治性疾患においては健康管理に必要な情報が十分ではない。英語圏においては各種先天異常症候群の健康管理や長期予後の特徴を整理した論文や成書が多く存在するが、日本独自の資料は乏しいのが現状である。特に、患者家族や患者に関わる通園施設職員、保育士、学校教師などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。今回、1 医療機関において経験した症例で遺伝子解析によって多数例を確定診断できた。

CS や RTS は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科が長期にわたって対応が必要な疾患である。臨床所見は一定のパターンは有するものの、合併症の内容や重症度も個人差が大きい。長期的にどのような経過をたどるのか注意深いフォローが要求される。

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者の QOL 向上のために必要である。また、早期に自然歴を把握することで、長期的見通しをもった育児が可能となる。今回作成した健康管理の冊子は患児の健康管理や療育に関わる様々なスタッフ、保護者に有用なものと考えられる。

研究分担者の所属する医療機関においても外来診療に用いており、患者の疑問に答えることができるように対応している。

CS や RTS の長期予後に関する文献資料は乏しいのが現状である。本研究班では一部の年長患者の状況も調査している。こうした新しい内容を加えてさらなる充実をはかることが必要と考えている。

#### E. 結論

遺伝子診断で確定した症例の情報をもとに CS および RTS の健康管理ガイドラインを作成した。各分野の専門家や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う予定である。今後も自験例や文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで更新する予定である。

遺伝子診断で確定した症例の中で iPS 細胞作成を行い、発症機構の解明や治療方法の研究に役立てていく方針である。

#### F. 研究発表

- 1) Hayashi S, **Okamoto N**, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar

- hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet.* 2012. 131: 99-110
- 2) Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, **Nobuhiko Okamoto**, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet.* 2012. 158A: 97-102
- 3) Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, **Nobuhiko Okamoto**, Hiroko Morisaki Prenatal complex congenital heart disease with Loey's-Dietz syndrome. *Cardiology in the Young.* 2012. 22: 116-119
- 4) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, **Okamoto N**, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology.* 2012. 78: 803-810
- 5) Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, **Okamoto N**, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 2012. 158A: 514-518
- 6) Tsurusaki Y, **Okamoto N**, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2. 2012. 44: 376-378
- 7) Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, **Okamoto N**, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A.* 2012. 158A: 1292-1303
- 8) Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, **Okamoto N**, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y. Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A.* 2012. 158A: 1083-1094
- 9) Shimojima K, **Okamoto N**, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi MY, Hattori H,

- Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet.* 2012. 57: 593-600
- 10) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, **Okamoto N**, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet.* 2012. 55: 400-403
- 11) Wada Y, Kadoya M, **Okamoto N**. Mass spectrometry of apolipoprotein C-III, a simple analytical method for mucin-type O-glycosylation and its application to an autosomal recessive cutis laxa type-2 (ARCL2) patient. *Glycobiology.*2012. 22: 1140-1144
- 12) Takanashi J, **Okamoto N**, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:3112-8

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし

表1 CHARGE 症候群 新生児・乳児 健康管理ガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	総合診察・遺伝学的検査 (染色体・遺伝子検査) 遺伝カウンセリング実施 家族支援	総合診察・身体計測 遺伝学的検査  家族支援
発達・神経系	筋緊張の評価 運動発達評価 脳神経検査	精神運動発達評価 理学療法実施
心臓・循環器系	心エコー・心電図・胸部 レントゲン 先天性心疾患精査・治療	先天性心疾患手術 手術後のフォロー RS ウィルス感染予防
消化器系	哺乳力評価・レントゲン 嚥下障害の評価管理 食道閉鎖・気管食道瘻手術	胃食道逆流症管理 経口・経管栄養管理 嚥下機能評価
気道・呼吸器系	後鼻孔閉鎖・狭窄治療 気道検査・呼吸状態管理	後鼻孔閉鎖・狭窄 喉頭・気管軟化症
耳鼻咽喉科	聴力検査 (ABR など) 顔面神経麻痺 耳介の形態 (左右比較) 内耳・中耳検査 (CT)	聴力検査・補聴器 顔面神経麻痺 耳介の形態 (左右比較) 内耳・中耳検査 (CT)
眼科	虹彩・眼底検査 小眼球など精査	虹彩・眼底検査 眼位
泌尿器系 内分泌	外性器所見 (精巣 陰茎) 腎エコー 甲状腺機能	外性器所見 (精巣 陰茎) 腎エコー
整形外科	筋骨格系評価	
歯科・口腔	口唇・口蓋検査 哺乳力評価	口唇裂修復術 生歯状態確認

表2 CHARGE 症候群 幼児期・学童期 健康管理ガイドライン

	幼児期	学童期以降
総合的	総合診察 身体発育評価 家族支援 療育機関と連携	総合診察 身体発育評価 家族支援 学校と連携
発達・神経系	就学準備 心理発達テスト 言語聴覚訓練 作業療法	就学相談・支援教育 心理発達テスト 言語聴覚訓練
心臓・循環器系	先天性心疾患フォロー 血圧測定 RS 予防	循環器定期健診 血圧測定
消化器系	胃食道逆流症管理 経口・経管栄養管理 摂食嚥下訓練	経口・経管栄養管理
気道・呼吸器系	喉頭・気管軟化症 呼吸器感染症注意	
耳鼻咽喉科	定期的聴力検査 CT 評価 補聴器・人工内耳検討 中耳炎治療 言語聴覚訓練	定期的聴力検査 補聴器・人工内耳 中耳炎治療 言語聴覚訓練
眼科	視力検査・視能訓練 斜視 屈折異常 定期的眼科検診	視力検査・視能訓練 斜視 屈折異常 定期的眼科検診
泌尿器系 内分泌系	外性器発育／検尿 成長評価 骨年齢 成長ホルモン測定 不足なら補充療法	定期健診／検尿 性ホルモン検査 思春期遅延評価 必要時 性ホルモン補充
整形外科	筋骨格系検査 側彎評価 理学療法 作業療法	筋骨格系検査 側彎評価 理学療法 作業療法
歯科・口腔	定期的歯科検診 う歯予防	定期的歯科検診 う歯予防 必要に応じ矯正歯科

表3 ルビンシュタイン-テイビ症候群 健康管理ガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	総合的な診察 診断を疑う 染色体検査 遺伝カウンセリングが必要 医療・保健・福祉の連携 保健師家庭訪問 社会資源の紹介	発達評価 運動発達促進 身体計測 染色体・遺伝子検査 呼吸器感染症に注意 予防接種勧奨
神経	筋緊張低下	運動発達遅滞の評価 頸定、寝返り、座位、 よつばいなど 遅れあれば療育を考慮
心臓、循環器 呼吸器	先天性心疾患の検査 超音波検査、レントゲン、 心電図	先天性心疾患の検査 RS ウイルス予防 呼吸器感染に注意
消化器系	嘔吐 哺乳不良	胃食道逆流症 誤嚥に注意 経口摂取不良 離乳の遅れ 嘔吐、便秘に注意
腎臓 泌尿器系	停留精巣 尿道下裂	停留精巣 尿道下裂 腎エコーによる腎形態評価
眼科	斜視、 鼻涙管閉鎖・狭窄 内反症、結膜炎	左記同様 定期的診察
耳鼻咽喉科	聴力検査 (ABR など)	聴力検査 上気道の問題
整形外科	母指変形、多指症など	母指変形、多指症など
歯科・口腔	高口蓋	咀嚼が苦手 生歯状態確認



表4 ルビンシュタイン-テイビ症候群 健康管理ガイドライン

	幼児期	学童期
総合的	6ヶ月ごとの診察 療育機関 (PT OT ST) 身体発育評価 療育手帳 特別児童扶養手当	年1回の診察 肥満・メタボリック症候群 栄養相談 身体発育評価 ケロイド体質に注意 療育手帳 特別児童扶養手当
神経 発達 精神	筋緊張低下 精神運動発達遅滞 2-4歳で歩行開始 行動面、発達状況を把握する 心理発達テスト実施	精神運動発達遅滞 行動面確認 学習面のサポート 教育現場との連携 心理発達テスト実施
心臓、 循環器 呼吸器	先天性心疾患手術後経過観察 間質性肺炎に注意	心疾患既往者の経過観察 抜歯後は感染性心内膜炎予防
消化器系	経口摂取不良 胃食道逆流 逆流性食道炎 嘔吐 便秘	便秘
内分泌系 腎臓	腎疾患に注意 検尿する	思春期早発例あり 肥満、血糖や脂質代謝検査 蛋白尿 ネフローゼ症候群
眼科	近視、乱視、遠視、斜視 鼻涙管狭窄 さかまつげ 白内障 緑内障	近視、乱視、遠視、斜視 定期的眼科診察 白内障 緑内障
耳鼻咽喉科	滲出性中耳炎、難聴、扁桃肥大 睡眠時無呼吸	滲出性中耳炎、難聴、扁桃肥大 睡眠時無呼吸
整形外科	定期的整形外科診察 環軸椎亜脱臼 扁平足 指の手術を行うことあり	環軸椎亜脱臼 扁平足 外反母趾 その他の関節の状態確認
歯科・口腔	定期的歯科受診 齲歯予防 咬合の状態	定期的歯科受診 齲歯予防 咬合の状態

表5 ルビンシュタイン-テイビ症候群 健康管理ガイドライン

	成人期
総合的	年1回の内科的診察を行う（必要に応じてさらに多く） 健康状況・生活状況を把握する 肥満、生活習慣病の精査 血球計算、肝機能・腎機能、脂質代謝、血糖など年1回の血液検査実施尿検査も行う 腫瘍の合併に注意 ケロイド体質に注意する
神経・精神	認知面 精神面の評価
心臓、循環器	聴診を行う 必要に応じてレントゲン 心電図 エコー検査
消化器系	胃食道逆流 便秘 消化器系がん（胃がん、大腸がんの検診）
泌尿器科 婦人科	女性では子宮がん、乳がんの検診を受ける
眼科	近視、遠視、乱視、緑内障、白内障に注意 定期的眼科検診
耳鼻咽喉科	滲出性中耳炎、睡眠時無呼吸
整形外科	環軸椎亜脱臼（有症状時の検査） 扁平足 膝蓋骨、膝や足関節の状態を確認
歯科・口腔	定期的歯科受診 齲歯予防 咬合の状態 歯周疾患

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究

研究分担者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究要旨

信越地域は広大であり、かつ、1施設で持ちうる診療上の機能が限定的である。従来、先天異常疾患群患者に対する医療的、療育的支援の施設間・主治医間格差が問題となっていた。本プロジェクトにおいて、上信越を代表する成育医療施設である信州大学医学部附属病院を中心に、プラダー-ウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病などに関する多施設・多職種の連携診療体制を構築した。

Wolf-Hirschhorn 症候群は、4 番染色体短腕の欠失に基づき、顔貌上の特徴、成長障害、精神運動発達遅滞、および痙攣などを生じる症候群である。今回、本症に関する本邦初の実態調査を行った。アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析により、複雑な構造異常やモザイクを検出することに成功した。患者における染色体構造異常の正確な把握には、アレイ CGH と FISH 法による詳細な解析を組み合わせることが有用である。また、*CTBP1* 遺伝子を含む 0.84-1.3Mb 領域が痙攣発症と関係している可能性を示した。

18 トリソミーは、重篤な先天異常症候群の代表的存在であり、積極的治療を行うべきか、緩和的医療を提供すべきか、様々な意見がある。今回、18 トリソミーの会との共同研究で、本症に関する包括的実態調査を行った。少なくない施設で帝王切開、人工呼吸管理などの積極的治療が行われていた。こうした積極的治療により、児の生命予後は改善し、児は生存している限り緩徐ながらも精神運動面の発達を遂げ、家族と何らかの交流を持ち、そしてそのことが、家族にとってのかけがえのない時間を提供していた。

「上信越成育医療施設としての支援機能および Wolf-Hirschhorn 症候群に関する研究」プロジェクトチーム

古庄知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部、小崎班分担研究者）

福嶋義光（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）

涌井敬子（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）

大橋博文（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

清水健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科）

西恵理子（長野県立こども病院遺伝科）

A. 研究目的

上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

信州大学医学部附属病院は、長野県立こども病院とともに、上信越を代表する成育医療施設である。当地域は広大であり、かつ、1施設で持ちうる診療上の機能が限定的である。従来、先天異常疾患群患者に対する医療的、療育的支援の施設間・主治医間格差が問題となっており、どこに生まれても児にとって最適な支援が受けられるようなシステムの構築が急務であった。

本プロジェクトの目的は、いくつかの代表的な疾患について多施設共同診療体制を構築、統一的な標準プロトコールに沿った医療的、療育的支援を模索することである。

Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

4p-症候群（Wolf-Hirschhorn syndrome）は、4 番染色体短腕の欠失に基づき、顔貌上の特徴、成長障害、精神運動発達遅滞、および痙攣などを生じる症候群である。頻度は 1/50,000 出生児と推定されている。男女比は 1:2 と女兒が多い。

G 分染法で検出しえない微細欠失を有する場合には診断されていない症例もあるとされる。～55% は単純な欠失、40～45% が不均衡型相互転座（*de novo* の場合、片親が均衡型相互転座保因者の場合）、残りが他の複雑な構造異常により発症する。G 分染法で検出する欠失が 50～60%、責任領域 WHSCR（Wolf-Hirschhorn syndrome critical region）のプローブを用いた FISH 法で検出する欠失が 95%以上とされる。WHSCR は 4 番染色体短腕末端より約 2Mb に局在する 165kb 領域（WHSCR1）と 1.3～1.9Mb に局在する 300～600kb 領域

（WHSCR2）とが指摘されている。両領域にまたがる *WHSC1* 遺伝子が 4p-症候群の顔貌上の特徴および精神運動発達遅滞に関与すると推定されている。また、WHSCR2 に局在する *LETMI* 遺伝子が痙攣発症に関与している可能性が示唆されている。

75%以上の例に認められる症状として、顔貌上の特徴（Greek warrior helmet appearance、小頭、前頭部～眉間の突出、眼間開離、内眼角ぜい皮、弓状眉毛、短い人中、両端の下がった口、小顎、耳前部突起・ろう孔を伴う耳介低形成）、子宮内に始まる成長障害、知的障害、筋緊張低下、筋低形成、

痙攣・特徴的な脳波異常、経口摂取困難がある。50～75%の例に認められる症状として、皮膚変化（血管腫、大理石様・乾燥した皮膚）、骨格異常、頭蓋顔面非対称、眼瞼下垂、歯の異常、抗体欠損がある。25～50%の例に認められる症状として、難聴、心疾患、視神経・聴神経異常、口唇口蓋裂、泌尿生殖器系の異常、脳構造異常、型にはまった動き（手を洗う・ぱたぱたする、体をゆらす）がある。25%未満の例に見られる症状として、肝臓、胆嚢、腸管、横隔膜、食道、肺、大動脈の異常がある。

生命予後は痙攣、先天性心疾患、腎疾患・腎機能の重症度による。神経学的予後については、約45%が2～12歳で歩行可能となる（25%が独立歩行、20%がサポートを得て）。知的障害は軽度10%、中等度25%、重度65%である。6%が単純な文章を話す。ほとんどの例がコミュニケーション・スキルを持ち、年齢とともに改善する。18%が自律的に摂食したり、着替えたり、簡単は手伝いをする。約10%が8～14歳で日中の排便コントロールが可能となる。全例、緩徐ながらもあらゆる側面で着実に発達を遂げる。

以上のように、自然歴データが蓄積されつつある本症であるが、痙攣発作の発症機序の詳細を含め、病態には未だ不明な点が多い。また、本邦における本症患者の自然歴に関するまとまった臨床記録は未だない。本プロジェクトの目的は、平成22-23年度 Wolf-Hirschhorn 症候群班（福嶋班）の活動で開始された国内患者に対する臨床的および分子細胞遺伝学的調査の総括を行うことである。さらに、最新の文献および国内診療状況をふまえて、実践的なフォローアップ指針（案）を作成することである。

#### その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

##### <18トリソミーの包括的調査>

18トリソミーは、3,500～8,500人に1人の頻度で見られる頻度の高い染色体異常症候群であり、重度成長発達遅滞、先天性心疾患など多彩な合併症を呈する。13トリソミーとともに生命予後不良の先天性疾患の代表的存在であり、海外の大規模調査によれば1年生存率は5～10%、主な死亡原因は無呼吸発作とされている。日本の新生児医療現場では、愛護的ケアに重点を置く施設もあれば、積極的治療を考慮する施設もあり、こうした対応上の相違を生じる一因は医療的介入の有効性を含めた自然歴に関する情報の不足にあると考えられる。

近年、積極的治療を進める日本の施設から医療的介入の有効性を含めた重要な知見が報告されており、呼吸・循環・栄養管理を含めた標準的な新生児集中治療により生命予後が改善されること

（1年生存率で20-30%、主な死亡原因は先天性心疾患・肺高血圧を背景とした心不全・肺高血圧の増悪）（Kosho et al., 2006）、児によっては適切なタイミングの心臓手術により生命予後・QOLが改善

されることが明らかになりつつある（Kaneko et al., 2008, 2009; Kobayashi et al., 2010; Maeda et al., 2011）。

本プロジェクトの目的は、本症の診療指針を構築する上での基本となる、より包括的かつ詳細なエビデンスを構築することである。

## B. 研究方法

### 上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

本年度、多施設、多職種による共同診療体制の構築が求められる疾患/症候群をリストアップし、連携体制構築のための検討会を開催した。

### Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

全国の小児医療機関に呼びかけ、臨床症状および染色体G分染法・4pサブテロメアFISH法により診断された22患者を収集した。アレイCGHとFISH法による詳細な染色体構造解析および臨床症状の分析を行った。また、最新の文献および国内診療状況に基づいて、フォローアップ指針（案）の作成を試みた。

### その他の染色体異常症における自然歴構築および健康管理指針の構築

#### <18トリソミーの包括的調査>

2003年に患者会「18トリソミーの会」

（<http://18trisomy.com/>）が行った質問紙による実態調査結果を見直し、論文化への作業を行った。

## C. 研究結果

### 上信越成育医療施設としての先天性異常疾患群患者への支援機能の構築

現時点で多施設・多職種共同診療体制を構築しえた疾患/症候群またはテーマはプラダー-ウィリ症候群、ジストロフィン異常症、ファブリー病、先天性難聴、不妊症、新型出生前検査（NIPT）であり、定期的な検討会を開催している。プラダー-ウィリ症候群においては、2歳前までの成長ホルモン早期導入と早期からの積極的栄養管理からなる県内統一プロトコルを策定、他地域で類を見ない多施設および多科共同診療体制を構築した。ジストロフィン異常症については、初の県内患者実数調査を行い、国立精神・神経医療研究センターが主導する「筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク」の施設に認定（単一施設ではなく地域連携チームとしては全国初）された。また、マルファン症候群、エーラスダンロス症候群などの結合組織疾患、ダウン症を初めとする染色体異常症についても実質的には多科・多施設連携共同診療体制を構築しえた。

### Wolf-Hirschhorn 症候群における病態解明、自然歴および健康管理指針の構築

23%が単純な欠失ではなく、複雑な染色体構造異常を呈していた。全般に、欠失範囲が大きいほど、臨床的に重症であった（図1、表1）。4p末端から