

19. 三須久美子 桐林和代 佐谷秀行 鳥居千春
小崎里華 小崎健次郎:神経線維腫症1型の
遺伝様式に関する患者家族の誤解の類型化
第36回 日本遺伝カウンセリング学会 2012
6.10
20. 岡田朋美 佐々木愛子 黒田くみ子 上田英
梨子 江川真希子 杉林里桂 住江正大 李
紅蓮 藤田秀樹 小崎里華 左合治彦: 成育
医療研究センターにおける周産期遺伝カウ
ンセリング体制 第36回 日本遺伝カウンセ
リング学会 2012 6.9
21. 武内俊樹 下郷幸子 山崎麻美 小崎里華
小崎健次郎 高橋高雄: L1CAM変異により
発症した先天性水頭症とHirshsprung 病の
合併例 第54回 日本小児神経学会総会
2012.4.19
22. 柳橋達彦 小崎健次郎 小崎里華 吉橋博史
井原正博 高橋孝雄:Williams症候群におけ
る欠失範囲の大きさと発達遅滞の重症度との
関係 第115回 日本小児学会学術集会
2012.4.22
23. 一宮優子 石黒精 中館尚也 前川貴伸 小
崎里華 藤田秀樹 阪井裕一 :TPO受容体作
動薬が有効であった3p12-13欠失の難治性慢
性ITP 第115回 日本小児学会学術集会
2012.4.22
24. 藤田 秀樹 小崎里華 : アレイCGHで2p部
分欠失を認めた自閉症患者についての検討
第35回 日本小児遺伝学会学術集会
2012.4. 19
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
無し
 2. 実用新案登録
無し
 3. その他
無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

ヤング・シンプソン症候群の診療指針確立と情報・検体共有のためのシステム構築

分担研究者 黒澤 健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

京浜地区成育医療施設である神奈川県立こども医療センターを中心として、希少難病の一つである奇形症候群ヤング・シンプソン症候群の診療指針をまとめた。診断基準を明確にし、遺伝子診断も診断基準に組み入れた。診療指針は、年齢ごと、臓器・症状ごとにまとめ、診療に有用な情報となるように組み合わせた。平成 25 年度に新たにゲノム微細欠失例を 2 例検出したために、診断基準の見直しを反映させた。こうした希少難病の多くにおいて研究が進まない理由として生体試料の不足があげられるため、治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備した。さらなる疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題である。

A. 研究目的

先天異常は全出生の約 3%を占め、先進国の新生児乳児死亡の原因の 30%以上を占める。わが国においても平成 18 年度の「死因順位第 10 位までの死因別死亡の状況」では、乳児（35.2%）、新生児（39.4%）いずれも、「先天奇形、変形及び染色体異常」が第 1 位となっている。しかし、実際にはその多く（50-60%）が原因不明であり、原因として多因子遺伝（20-25%）、環境要因（7-10%）、遺伝子変異（7-8%）、染色体異常（6-7%）などが推測されている。

従来原因不明とされてきた奇形症候群が遺伝子レベルで解析可能となり、これら奇形症候群の病因遺伝子がしばしばヒトの発生や他の多くの遺伝子の発現調節に関わる重要な役割を負っていることが解明されつつある。一般に、先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療は困難で、発生頻度は数万出生に 1 例である場合がほとんどである。こうした希少難治性疾患である奇形症候群の診療指針を明らかにすることは極めて重要である。医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。

神奈川県立こども医療センターは、京浜地区成育医療施設として、先天奇形症候群を含めた希少難病の医療管理を行っている。今回、奇形症候群の一つであるヤング・シンプソン

症候群の診療指針をまとめ、さらに治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備したので、その流れをまとめた。平成 25 年度には、診断基準の見直しや、難病バンクの検体共有の拡大を検討した。

B. 研究方法

ヤング・シンプソン症候群は、1987 年に顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を呈する原因不明の奇形症候群で、その病因・病態の解明が進みつつある。平成 22 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「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究（研究代表者黒澤健司）」により、臨床像は極めて均一であり、症候群としても明確な疾患範疇として確立できることがわかった。2011 年に海外のグループにより責任遺伝子が KAT6B と同定されて以降、遺伝子レベルでの正確な診断に基づく診療指針の確立が重要となっている。上記研究班で収集された遺伝子レベルでの確定症例の各臨床症状を見直し、新たに診療指針をまとめた。合併症の羅列でなく、成長・発達ごとの指針となるように配慮した。さらに、ヤング・シンプソン症候群は、histone acetyltransferase 活性を有す KAT6B を原因遺伝子とするが、その発症メカニズムはほとんど解明されていない。そこで、基礎研究の促進を目的として、検体共有のための難病バ

ンク（独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク）への細胞寄託を進めるため、施

C. 研究結果

診断基準：

- 1) 精神遅滞：中等度から重度
- 2) 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
- 3) 骨格異常：内反足など
- 4) 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
- 5) 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎
- 6) 除外診断：他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる
- 7) 遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出する。また、マイクロアレイ染色体等で KAT6B を含む 10q22.2 領域の微細欠失を原因とすることもある。

補助項目：

羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常

鑑別診断・同義語：

Ohdo 症候群

Say/Barber/Biesecker/Young-Simpson type of Ohdo

Blepharophimosis-mental retardation (BMR) 症候群

除外診断：眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群（眼瞼裂狭小症候群）；

Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome BPES)

他の染色体異常症（上述 BPES 微細欠失型 3q22.3 欠失症候群も含め）

診療指針

新生児期

出生後間もなくからの、呼吸障害、哺乳障害が目立ち、多くの医療管理が必要となる。哺乳不良に関しては経管栄養も検討する。新生児・周産期専門医が揃った施設での医療管理が望ましい。呼吸障害に対しては呼吸評価のもとでの適切な呼吸管理が必要となる。内反足は出生時から目立つものが多く、小児整形外科医による評価と対応（ギプス固定など）を必要とする。甲状腺機能低下は新生児期から検査上明らかになることがあるので、評価このころから自閉的傾向から人懐こい行動への大きな変化が目立ってくる。社会性の獲得が進むことと一致しているかもしれない。

設内倫理審査および寄託手続きについてまとめた。

を行う。異常がない場合も再評価は必要。心臓超音波による先天性心疾患の検索は不可欠である。著しい脳奇形などは報告されていないが、新生児脳超音波検査も必要である。新生児聴覚検査（ALGO）検査で難聴が指摘される場合には、言語聴覚専門士、小児耳鼻咽喉科専門医による評価が必要となる。新生児期にはほとんど目をあけることがなく、眼瞼裂狭小もあり、眼科的評価が極めて難しい。小児眼科専門医師の評価が不可欠である。症状の組み合わせから、比較的早い段階でヤング・シンプソン症候群を鑑別の一つに挙げるべきである。ただし、除外診断は重要で、他の奇形症候群や染色体異常症を各種の検査解析で否定したのちに、ヤング・シンプソン症候群の診断を下すことが望ましい。上述のように新生児乳児期から医療管理を必要とされることが多いために、両親の理解を得るためにも早い段階での診断は重要であるが、医療サイドには慎重な対応が求められる。

乳児期

親の疾患理解と、各専門領域の合併症管理が本格的に進む時期である。耳鼻咽喉科では難聴評価とそれに対する補聴器の作成、整形外科では内反足に対するギプス固定と難治例に対する観血的修復術の計画策定、眼科では積極的な眼科的評価が求められる。新生児期の哺乳障害は、乳児期には改善傾向が認められ、経口哺乳練習も組み入れて行く。リハビリテーションの参加も自宅での生活リズムが安定した時点で考慮すべき問題である。新生児からこの乳児期までは、強いそり返りとそれと矛盾する筋緊張低下が目立つので、小児リハビリテーション専門医の評価と訓練は重要である。不明熱を繰り返す場合には、泌尿器系合併症を疑い、小児泌尿器の専門医の評価を受ける。また、外性器異常（停留精巣など）についても同様である。

幼児期

集団療育への参加も社会性獲得の手段として重要である。内反足手術と治療の結果、歩装具での立位歩行が促される。運動能力の拡

大がみられる時期である。言語も含めた多方面からの療育訓練が求められる。眼科では正確な評価が可能となり、本格的な眼鏡処方となされることになる。

幼児期後期から学童期

手術を要する医療管理も一段落の時期となる。身辺自立を目指した生活指導も重要となる。表出言語と理解言語の差が極めて大きいことは考慮すべきことで、様々な表現手段を用いての理解を促すことも重要かもしれない。就学については地域の状況や親の意向、合併症の程度も考慮して総合的に対応する。歩行の不安定性はこの時期も目立つために、安全面は重視する。第二次性徴の発来は男女ともに認めるが、男児でやや遅い傾向がある。調査数が少ないため限定されるが、二次性徴の発来時期とパターンは一般健常集団との差は小さい。しかし、女児では不順月経などが目立つことがある。

青年期以降

青年期以降の情報は乏しいが、退行や能力低下などは目立っていない。医療管理としては専門医による定期医療管理が必要である。

次世代シーケンサーとマイクロアレイ染色体検査を組み合わせた診断体制の確立

これまで、変異が集中する KAT6B exon 18 を中心に分析を進めてきたが、exome 解析により exon 16 に新規の変異症例を経験したことから、全エクソンの迅速診断システムの確立が重要と考え、次世代シーケンサーを用いた変異スクリーニング体制を確立した。KAT6B 遺伝子全 exon18 領域を 7 つの PCR 産物でカバーできるようにプライマーを設計し、PCR 産物(LA-PCR を併用)を Nextera (Illumina) で処理し(ライブラリー化)、卓上型次世代シーケンサーMiSeq (Illumina) を用いて、極めて効率的に迅速に解析するシステムを確立した。その結果、10-15 サンプルは同時解析が可能であることを確認した。このことにより疑い例の迅速解析が可能となった。また、read depths は極めて高く(数千以上)、その信頼度も高いことが確認できた。また、この手法により、収集新規サンプルに変異陽性を検出した。

診断未定 2 例についてマイクロアレイ染色体 (SurePrint G3 8x60k, Agilent

Technologies) で、KAT6B を含むゲノム微細欠失を検出した。微細欠失によるヤング・シンプソン症候群はこれまで報告がなく、新しい発症メカニズムおよび病態の検討に極めて有用な症例と考えられた。

難病研究資源バンクへの細胞寄託

図のような形での流れを確立し、平成 25 年度に検体共有をより広く進めるための見直しを図った。また、倫理審査承認を得た。

D. 考察

平成 24 年度ではヤング・シンプソン症候群の診療指針の作成を達成した。ヤング・シンプソン症候群は、国内ではほとんど報告がなく、極めてまれな奇形症候群と考えられてきた。しかし、今回責任遺伝子が同定され、遺伝子診断により明確な診断が得られた症例は、京浜地区成育医療施設である神奈川県立こども医療センター1 施設だけでも確定例 4 例が確認された。さらに疑い例もあげると数例の追加症例が想定され、10 万出生に 1 例と想定された発生頻度に矛盾ないことが推察される。国内他の地域での診断症例がないのは、診断基準や診療指針が明確でないことに由来するかもしれないので、今回の確立は極めて重要と思われる。さらに、ヤング・シンプソン症候群責任遺伝子 KAT6B は、histone acetyltransferase 活性を有し、MOZ/MORF 複合体を構成して転写活性を有するタンパクである。同様の histone acetyltransferase 活性を有する転写因子として CREBBP があり、これも臨床的には Rubinstein-Taybi 症候群の原因遺伝子として知られている。また、さらに同様に histone methyltransferase の一つである MLL2 も代表的奇形症候群の一つである Kabuki 症候群の責任遺伝子である。ヤング・シンプソン症候群をはじめとしたこれらのヒストンタンパク修飾因子を原因とする奇形症候群の病態は、極めて複雑で、医療管理上も困難を伴う。正確な病態解明と新規治療法の開発のためには、患者由来の細胞を用いた実際の病態に即した疾患モデルの構築が必要となる。そのためにも、今回の難病バンク寄託のシステムを確立・拡大見直ししたことは有意義と考えられた。

E. 結論

奇形症候群の一つであるヤング・シンプソン症候群の診療指針をまとめ、さらに治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備した。従来病態が不明とされてきた希少難治性疾患である奇形症候群の診療指針を明らかにすることは極めて重要である。医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。さらなら疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、黒澤健司 CHARGE 症候群 26 例の臨床的検討 日児誌 2012;116:1357-1364.

Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol.* 2012;42:380-382.

Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. *Cong Anom* 2012;52:78-81.

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:75-77.

Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). *Cong Anom* 2012;52:106-110.

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masun M, Yamada K, Kurosawa K. Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, including YWHAE, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure

on MRI in a young girl. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:2347-2352.

Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2012;171:301-305.

Asakura Y, Muroya K, Sato T, Kurosawa K, Nishimura G, Adachi M. First case of a Japanese girl with Myre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. *Am J Med Genet A.* 2012;158:1982-6.

Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-Function Mutations in RIT1 Cause Noonan Syndrome, a RAS/MAPK Pathway Syndrome. *Am J Hum Genet* 2013;93(1):173-80.

Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai JI, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K. Pure duplication of 19p13.3. *Am J Med Genet A.* 2013 Sep;161(9):2300-4

Yasuda S, Imoto K, Uchida K, Machida D, Yanagi H, Sugiura T, Kurosawa K, Masuda M. Successful Endovascular Treatment of a Ruptured Superior Mesenteric Artery in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(7):975.e1-5.

2. 学会発表

黒澤健司、富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、齋藤敏幸、永井淳一、和田敬仁、小坂仁、古谷憲孝、升野光雄 マイクロアレイ染色体検査の需要の推定 第35回日本小児遺伝学会 2012.4.19. 久留米

富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、小坂仁、升野光雄、黒澤健司 小児病院におけるマイクロアレイCGHの臨床導入 第115回日本小児科学会 2012.4.20-22. 福岡

- 黒澤健司、富永牧子、和田敬仁、鮫島希代子、石川亜貴、高野亨子、井合瑞江、小坂仁、山下純正 小児病院におけるマイクロアレイ CGH 染色体検査の問題点 第 54 回日本小児神経学会 2012.5.17-19. 札幌
- 榎本啓典、近藤達郎、水野誠司、安達昌功、室谷浩二、眞鍋理一郎、SengstagThierry、富永牧子、石川亜貴、黒田友紀子、古谷憲孝、西川智子、山内泰子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 Trio+1 エクソーム解析による Young-Simpson 症候群の責任遺伝子同定 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 黒田友紀子、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、斎藤敏幸、永井淳一、升野光雄、黒澤健司 知的障害、肥満を認めた 17p13.1-p13.2 重複の女兒例 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 大城亜希子、富永牧子、古谷憲孝、黒田友紀子、井合瑞江、升野光雄、黒澤健司 Down 症候群責任領域を含む 2.6Mb の 21q22 部分欠失の一男児例 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 成戸卓也、井田一美、黒田友紀子、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司 デスクトップ型次世代シーケンサーを用いた歌舞伎症候群の MLL2 遺伝子変異解析 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 井田一美、成戸卓也、富永牧子、黒田友紀子、古谷憲孝、中川栄二、後藤雄一、升野光雄、黒澤健司 MID1 遺伝子の一部を含む Xp22.2 に 310kb の微細欠失を認めた Opitz/BBB 症候群の 1 家系 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 榎本啓典、菅原祐之、保立麻美子、元吉八重子、畠井芳穂、水谷修紀、黒澤健司 まれな合併症を伴う TSC2-PKD1 隣接遺伝子症候群の一例 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- Yamanouchi Y, Nishikawa T, Enomoto K, Furuya N, Mizuno S, Kondo T, Adachi M, Muroya K, Masuno M, Kurosawa K. Support for patients with Young-Simpson syndrome, their families and other peoples concerned: Study of patients and family group meetings. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- Kurosawa K, Enomoto K, Kondoh T, Mizuno S, Adachi M, Muroya K, Yamanouchi Y, Nishikawa T, Furuya N, Tominaga M, Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Sengstag T, Manabe R, Masuno M. Trio-exome sequencing identifies mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B/MYST4 in individuals with the Young-Simpson syndrome. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- Kuroda Y, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Microdeletion of 19p13.3 in a girl with Peutz-Jeghers syndrome, intellectual disability, hypotonia, and dysmorphic features. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- Enomoto K, Sugawara Y, Hotate H, Motoyoshi Y, Hatai Y, Mizutani S, Kurosawa K. TSC2-PKD1 contiguous deletion syndrome with aortic stenosis and severe myopia. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- 黒田友紀子、大橋育子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司 Marfan 類縁疾患に対する次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス解析 第 36 回日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.18. 広島
- 黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬仁、小坂仁、松井潔、黒澤健司 先天奇形症候群での次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析. 第 116 回日本小児科学会学術集会 2013.4.19-21. 広島
- 黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬二、松井潔、小坂仁、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた小児神経疾患のターゲットシーケンス解析のワークフロー. 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分

黒田友紀子、大橋育子、松浦久美、西川智子、黒澤健司 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析における遺伝カウンセリング。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2013.6.20-23.

Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of mandibulofacial dysostosis. 63rd American Society of Human Genetics, 2013.10.22-26. Boston

成戸卓也、黒田友紀子、大橋育子、黒澤健司 ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた小児疾患ターゲットシーケンスの臨床応用 日本人類遺伝学会第58回大会 2013.11.20-23. 仙台

大橋育子、黒田友紀子、成戸卓也、真鍋理一郎、吉武和敏、池尾一穂、黒澤健司 エ

クソーム解析により新規疾患関連遺伝子変異を同定した多発奇形・発達遅滞同胞例 日本人類遺伝学会第58回大会 2013.11.20-23. 仙台

黒田友紀子、大橋育子、成戸卓也、高野亨子、和田敬仁、黒澤健司 Ciliopathy (Joubert 類縁疾患) パネルを用いた網羅的遺伝子解析 日本人類遺伝学会第58回大会 2013.11.20-23. 仙台

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

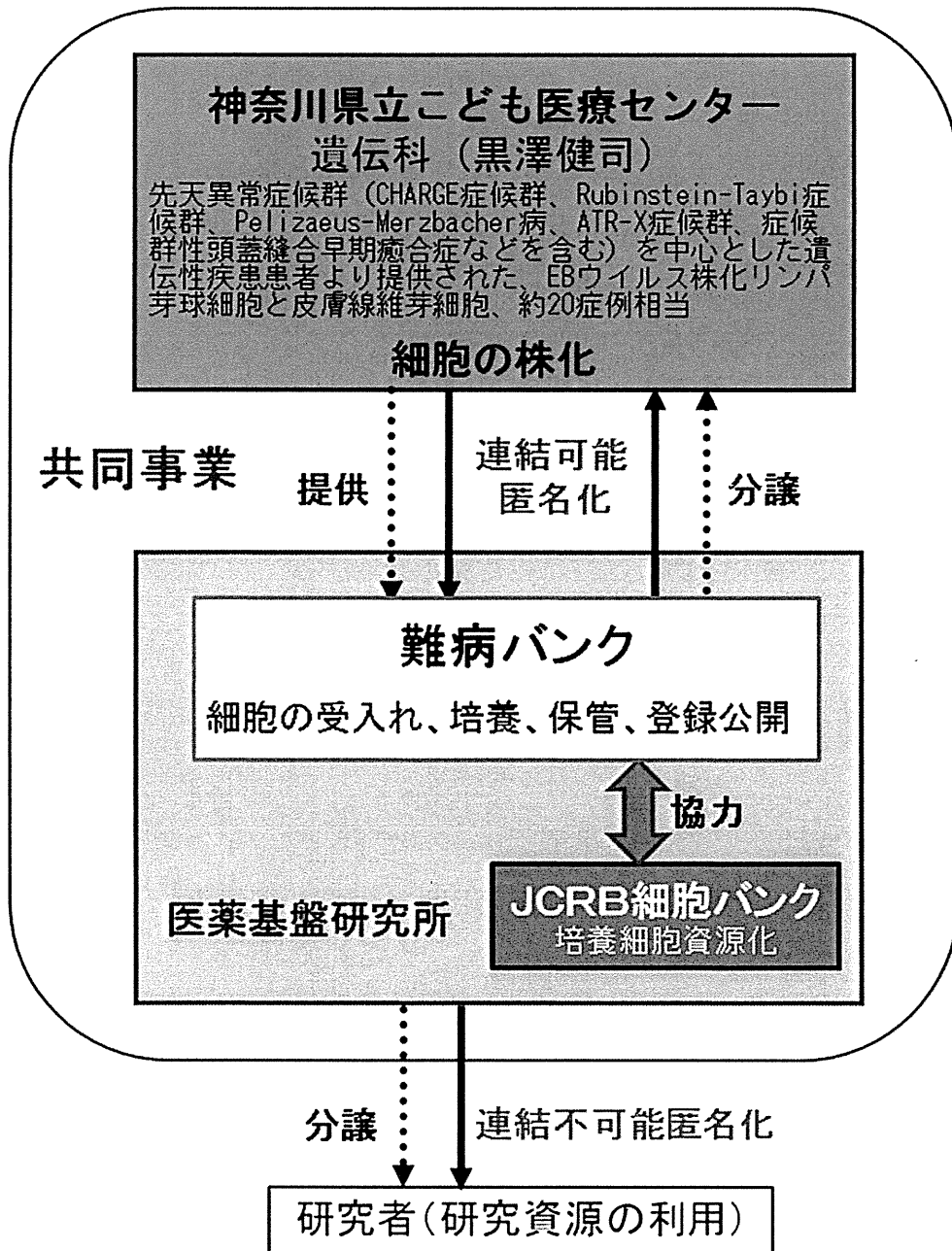
3. その他

なし

課題名 「先天異常症候群患者の保存細胞の難病研究資源バンクへの寄託」により収集された患者試料の受入（共同事業）

情報および試料の流れ図

試料 →
情報 ……→



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

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 氏名 大橋 博文
埼玉県立小児医療センター遺伝科

研究要旨

本分担研究として、以下の3点を行った、1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。本研究班全体として作成した、先天異常症候群16疾患に関する疾患特異的成長手帳の中の1つとして作成。2) 先天異常症候群の集団外来の推進。先天異常症候患者家族への情報の還元と心理支援の実践を目的としたもので、平成24年度は、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。平成25年度は、計15回の外来を開催した。参加家族数は4～27家族（平均12家族；他県からの参加も平均3家族）であり、合計すると、参加家族数は延べ181家族、参加人数は407名となった。新たな形態の集団外来として、個別の疾患の枠を超えた疾患横断的な集団外来の開催も試みた。3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用様症状の診断の手引き”の策定と周知。治験として“退行用症状が認められ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が行われているが、その前提として、このいわゆる急激退行とい病態の定義が明確となり、社会的いな認知を得ることが重要と考えられるため、この病態についての診断の手引きの策定と周知を行った。

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。そういった疾患情報を家族へ還元につなげるために、分担研究では次の3点を進めた。1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。疾患の自然歴に基づく年齢に応じたアンジェルマン症候群の疾患特異的健康管理手帳の作成を進めた。2) 先天異常症候群の集団外来の推進。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う。3) ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状の診断の手引き”の策定と周知。ダウン症候群の青年期以降に日常生活適応の水準が急激に低下する病態があり、“急激退行”（菅野らが1993年に提唱）と称され、その基盤には脳内のコリン作動性障害の存在が指摘されている。このコリン作動性障害を改善するア

セチルコリンエステラーゼ阻害薬（アルツハイマー型認知症の対症薬）である塩酸ドネペジルの有効性が臨床研究により示唆されている。それを受けて治験として“退行用症状が認められ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が行われることとなった。その前提として、このいわゆる急激退行とい病態の定義が明確となり、社会的いな認知を得ることが重要と考えられるため、この病態についての診断の手引きの策定と周知を行うこととした。

B. 研究方法

1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成。

小崎班全体で、疾患横断的に共通のフォーマットを検討し、それに従った患者の年齢に応じたチェックポイントを明示したアンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳を作成する。また、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」から、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の準備として、その構成の検討も行った。

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、平成24年度には、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。取り上げる疾患の選定については、比較的頻度が高く受診患者数が多い疾患をはじめ、共有すべき重要な情報や新たな知見がある場合、臨床研究の推進との関連がある場合、新たに診断を受けた患児や集団外来開催の家族からの希望が多い場合などを勘案して決定した。

3) “ダウン症候群における社会性に関連する能

力の退行様症状の診断の手引き”の策定と周知。本研究班と密接に連携している日本小児遺伝学会（理事長：小崎健次郎研究班長；薬事委員長：大橋博文県有分担者）として、診断の手引きを策定し、学会ホームページから公開する。2010年度難治性疾患克服研究事業「急激退行症（21トリソミーに伴う）の実態調査と診断基準の作成」研究班が提唱した診断基準（平成22年度 総括・分担研究報告書；平成23(2011)年3月）を参考にした。

C. 研究結果

1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成

本研究班全体として策定した共通フォーマットに則して、アンジェルマン症候群の疾患特異的健康管理手帳を作成した。また、今後の課題となったが、アンジェルマン症候群の教育現場で使用できるような教育ガイドブックの作成の準備として、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、とすることを検討した。

2) 先天異常症候群の集団外来の実践

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	よかった	どちらで もない	あまり よくな かった	よくな かった	
2012/6/12	ウィリアムス症候群	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	ブ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%

平成24年度に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。

平成25年度は、4月から12月まで、月2回を基本に、計15回開催した（表2）。参加家族数は4～27家族（平均12家族）、他県からの参加も平均3家族であった。すべての外来を合計すると、参加家族数は延べ181家族、参加人数は407名となった。平成25年度の新たな集団外来の試みとして、個別の疾患の枠を超えた疾患横断的な集団外来を開催した。1）ピット・ホプキンス症候群とモワット・ウィルソン症候群の合同集団外来。互いに稀少疾患であり、それぞれ3家族と2家族をフォロー中であった。2疾患ともに重度の発達遅滞などの共通する症状をもつ。共通点と差異とを意識しつつ、疾患の自然歴と健康管理の情報提供と家族間の交流を行ったが、アンケート結果では大変有意義との回答を得た。2）就学をテーマとして疾患横断的な集団外来。疾患の種類を問わず、共通して多くの患児・家族が遭遇する課題がある。その代表の1つが就学問題である。本年、この就学をテーマとして疾患横断的な集団外来を開催した。具体的には、個別の集団外来を開催している23疾患（発達遅滞を伴う）の患児の中で、2015年度就学予定（5才児）と2016年就学

予定（4才児）のもの62名を選び、外来の案内を行った。その結果16人（総人数31人）が参加した。

3) 「ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状」の診断の手引きの策定と周知。

日本小児遺伝学会を通して、以下のように本病態の診断の手引きを策定し学会ホームページから公開した。

<診断の手引き>下記の9診断項目の中で、比較的短期間に該当項目がでそろい、それらが数か月以上持続する項目数が5以上の場合「確定」、2-4の場合「疑い」、0-1項目の場合「否定」とする。なお、類似の症状を呈する除外疾患を鑑別する必要がある。

診断項目：

- (1) 動作緩慢 (Motor retardation)
- (2) 乏しい表情 (Lack of facial expression)
- (3) 会話・発語の減少 (Mutism)
- (4) 対人関係において、反応が乏しい (Lack of interpersonal response)
- (5) 興味消失 (Markedly diminished interest or pleasure)
- (6) 閉じこもり (Social withdrawal)
- (7) 睡眠障害 (Sleep disturbance)
- (8) 食欲不振 (Appetite loss)
- (9) 体重減少 (Weight loss)

注釈：発症前の状況や日常生活能力において個

表2. 2013年度開催 先天異常症候群集団外来開催状況

日付	疾患名	テーマ	家族数	参加人数	他県よりの家族数	他県よりの総人数
2013/4/30	18q-/リング18症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	11	1	2
2013/5/14	チャージ症候群	疾患の自然歴と健康管理	8	16	1	3
2013/6/4	5p-症候群	疾患の自然歴と健康管理	11	32	3	9
2013/6/11	コフィン・シリス症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	14	2	5
2013/8/6	皸裂狭小症候群	疾患の自然歴と健康管理	4	12	0	0
2013/7/2	ヤコブセン症候群	疾患の自然歴と健康管理	5	12	1	2
2013/8/27	ソトス症候群	疾患の自然歴と健康管理	17	52	2	7
2013/9/3	22q11欠失症候群	疾患の自然歴と健康管理	17	35	2	6
2013/9/10	ルビンシュタイン・タイビ症候群	疾患の自然歴と健康管理	6	13	0	0
2013/10/8	ピット・ホプキンス症候群 モワット・ウィルソン症候群	疾患の自然歴と健康管理	5	13	2	5
2013/10/29	ヌーナン症候群	疾患の自然歴と健康管理	19	38	3	7
2013/11/5	疾患横断的研修会	就学について	16	31	5	11
2013/11/12	カブキ症候群	先輩のお母さんの話	17	32	11	22
2013/12/3	ウィリアムス症候群	作業療法的発達特性	27	60	10	23
2013/12/17	プラダー・ウィリー症候群	カレーバイキング	17	36	4	13

2013年開催回数 15回

2013年合計	181	407	47	115
2013年平均	12	27	3	8

人差が非常に大きいことと、知的障害がありコミュニケーションが充分に取ることが難しいことも想定されるため、本人に加え、本人を良く知るケアギバーからの情報の聴取が重要である。また、その状況が環境整備などでも数ヶ月以上持続するものを所見として取り上げる。(1)から(9)の諸症状は、経時的に個々に出現し、項目数が増加して行くこともあるし、該当項目がほぼ同時に出現してくる事もある。しかし、上記のように該当項目数が判定時に一定の数に到達することを確認する事が診断に必要である。

除外疾患：

- (1) 脳炎・脳腫瘍・髄膜炎・頭部外傷などを合併している、または後遺症を来したものの
- (2) 環軸脱臼で症状を呈したものの
- (3) 高度難聴・高度視力異常を来しているものの
- (4) 甲状腺機能異常症
- (5) 日常生活に影響を与えうる肝疾患に罹患しているもの
- (6) 関節炎、重度筋炎に罹患しているもの
- (7) うつ病
- (8) てんかん
- (9) 広汎性発達障害
- (10) 上記以外の、原因が特定できる器質性疾患

D. 考察

1) アンジェルマン症候群の疾患特異的成長手帳の作成

アンジェルマン症候群の自然歴情報に基づいた成長過程に沿った健康管理手帳を作成した。こういった手帳の作成によって医療ケアの標準化をはかることは全国的な本症患者の健康管理の質の向上に寄与する者と考えられる。また、今後、この手帳の内容を拡大して、教師向けの教育支援ガイドブックへと発展が望まれる。

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ロ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。また新たに、疾患横断的な集団外来にも取り組んだ。疾患は異なっても、共通した心配点をもつことは稀ではない。症状が類似する疾患同士、あるいは共通したテーマを設定しての集団外来は、きわめて稀な疾患の集団外来開催の実現、また効率のよい情報提供と家族間での意見交換に役立つ一つの方法と考えられた。

3) “ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状の診断の手引き”の策定と周知。“退行様症状がみられ、日常生活能力に支障がみられるダウン症候群患者を対象にE2020の有効性及び安全性を確認するプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期継続試験”が2013年度に開始された。ダウン症候群は頻度が高く、先天異

常症候群の代表的疾患である。合併症の治療成績の向上によって生命予後は格段に改善して、その寿命は約60才となり、これから成人期の健康管理は重大な課題となっている。その一つが今までできていたことが比較的短期間のうちに急にできなくなり生活に支障を来す“急激退行”の病態である。これに対する塩酸ドネペジル療法の治験が開始されたことは、先天異常症候群における精神神経機能の改善をめざした画期的なことである。今後様々な先天異常症候群に関する治験の進展が期待されるが、その際、学会や研究班による病態の明確な定義や診断基準を整備し、社会的な認定を確立していくことは治験の推進に欠かせない。先天異常症候群の治療を視野にいたした本研究班と日本小児遺伝学会のこの連携は極めて有意義と考えられる。

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疾患特異的成長手帳の作成、2) 先天異常症候群集団外来の推進、3) ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行用症状の診断の手引き”の策定と周知、に取り組んだ。

F. 研究発表

1. 論文発表
1. Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 161:2234-43.
2. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013 93:173-80
3. Takahashi M, Ohashi H. Craniofacial and

- dental malformations in Costello syndrome: A detailed evaluation using multi-detector row computed tomography. *Congenit Anom*. 2013 53:67-72
4. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2013 161:1221-37
 5. 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*. 12:611-4, 2013
 6. 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
 7. 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
なし。
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

先天異常症候群研究事業への患者家族の参加と情報提供に関する研究

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を図る。患者家族に対して研究事業への参加を促し、その成果を患者と家族に還元するための一形態としては、全国的な患者家族会がその役割を担う場合があるが、疾患の数に比して実際に存在する患者家族会は少ないため、通院患者を対象に医療機関主導型の集団外来を開催した。同じ先天異常症候群を持つ患児と両親が同一日に集合して診察を受け、疾患概要と最新知見の説明、療育担当者による生活指導、質疑応答と家族の自己紹介、家族間の情報交換の場の提供を行うものである。事後アンケートでは継続的な交流の場と情報提供を求める要望が多く、特に稀少疾患においては疾患別ウェブサイトの構築がその一助になると考えた。集団外来のために費やす準備期間とスタッフの労力は一般病院における保険医療の枠組みでは行い難く制度的な支援も必要である。また集団外来対象患者の選定のため、医療機関における先天異常症候群患者の診療情報管理に遺伝性疾患に特化したデータベースが有用であった。

A. 研究目的

先天異常や稀少疾患の研究においては、患者の検体を用いる基礎研究においても患者の臨床情報を扱う臨床研究においても、患者家族の研究事業への協力が不可欠である。

稀少疾患の患者家族への情報提供と研究への参加を依頼する手段として、患者家族の団体を窓口として連携する方法がある。小児科領域の先天異常症候群の患者団体はその疾患数に比して少ない。全国に散在する患者家族が自然発生的に同一疾患を有する他の患者と知り合う機会を得ることは困難であるため、医療や福祉を提供する側が当初はその機会を設定する必要がある。

医学情報のみならず生活全般の情報を求める家族に対する支援の一形態として、同一疾患の患児が特定の日に集合して診療、学習、交流を行う集団外来を定期開催し、それを事後検証することでその意義と今後に向けた問題点を確認する。

B. 研究方法

集団外来の対象の選択：

通院中の同疾患の患者を自家製のデータベースから抽出し、参加者10～15名程度を想定し

て参加者の年齢差が9歳を越えないように年齢幅を設定。

家族への通知

ダイレクトメールで直接患者家族に通知すると同時に病院ウェブサイト掲示した。参加者間の情報交換のための個人情報表示の可否を文書で確認した。患児以外の当日参加家族人数について確認。当日に医師及びスタッフに質問したい事項について記載を求めた。

事後評価

事後評価として参加者に対するアンケート調査、企画及び実施職員の意見聴取、及び費用計算。

C. 研究結果

【集団外来の実施】

2008年から2013年までに計16回の集団外来を開催した。

疾患対象と疾患頻度

ダウン症候群（1/700人）、プラダー・ウィリー症候群（1/10000人）、Sotos症候群（1/14000人）、Kabuki症候群（1/32000）、1p36欠失症候群（1/10000人）、Mowat-Wilson症候群（1/100000

人)、CHARGE 症候群 (1/10000 人) ウィリアムズ症候群 (1/10000 人) 軟骨無形成症 (1/25000)、4p-症候群 (1/50000 人)、5p-症候群 (1/10000 人)、コルネリアデラング症候群 (1/50000 人)、Costello,CFC 症候群 (1/50000~100000 人)

集団外来の主な流れ

1. 受付 (資料、参加者名簿配布)
2. 医師 (小児科、小児神経科、整形外科など) 及び療法士による講演 (リハビリ、療育関連)
3. 質疑応答
4. 自己紹介
5. 集合写真撮影
6. 自由交流タイム
7. 個別診察

参加職員

医師 1~3 名 事務職員 1 名 看護師 2-4 名
ケースワーカー 1 名 療育部門療育士 1~2 名
病院保育士 1 名 ボランティア (3~8 名)

参加患者数

8 名~20 名

主な事前質問事項

複数診療科の医師により治療方針が異なることに対する不安。

同じ遺伝子変異で何故症状が異なるのか知りたい

遺伝子の病的変異の発症メカニズムについて知りたい

当該症候群の患児はどんなことが得意か知りたい。

将来の進路、進学について

食事のリハビリ、言語の療育について

将来の結婚や出産について

歩行時の症状について

主なアンケート結果 (自由記載抜粋)

このような集まりを毎年開催して欲しい。

同じ悩みを持つご両親の話を聞いて気持ちが楽になった。

同じ市内にいる患者さんを知って嬉しかった。

参加者よりも高い年齢の患児の参加を希望する。

予定があらかじめ早めに周知して欲しい。

託児施設を設けてほしい。学校が休みの期間に開催してほしい。内容は自分が知っていることが多かった。

主たる費用 (参加者 10 名の場合)

歳入 96 千円

3,200円×10人×3回=96,000円
3,200円 (再診料70点 小児療養指導料250点)

支出:(最小の場合)

医師 1名、事務職員1名、看護師2名、ケースワーカーまたは遺伝カウンセラー1名、療育部門療育士 1名、病院保育士 1名の4時間相当の労務費用(準備30分×2回+当日3時間)

【自家製の患者情報データベースの作成】

集団外来に参加する患者の管理には自家製のデータベースソフトを用いた。

これはFileMaker社のデータベース作成ソフトウェアFileMakerProVer12 (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たもので、一画面で患者の主要な情報が一覧できるように作成し、同一疾患の患児や同じ身体的特徴を有する患児の抽出に有用である。以下に基本的な項目を記載する。

【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【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。

【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8所見を記入。

【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。

【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。

【特徴的身体所見】

自由記載で160字の入力が可能。

【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】

【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。

D. 考察

先天奇形症候群の診断の患者家族にとっての利益は、合併症の早期診断と治療、次子再罹患率などの遺伝カウンセリング、フォローアップスケジュールの策定、全生活史の理解、同じ疾患の患者家族との交流が可能となること等であるが、患者家族が直接に診断のメリットを感じられるのは、全生活史の理解(将来の理解)と同一疾患患者家族との交流である。

稀少先天異常疾患の研究事業の成果を患者家族に還元する手段の一つとして、同一疾患の患者家族を同一の日時に医療機関で診療と情報提供と交流を行う集団外来を行い検討した。我々が把握する範囲では国内の主要な小児病院及び療育病院の一部で開催されている。

患者支援の一つの形態として同じ疾患を持つ患者家族が特定の日に同じ場所に集い、疾患の最新情報や療育についての指導を受け、患者家族同士で交流する集団外来は有効な支援の方法の一つであると考えられた。特により年齢層を同一にしたグループ外来での家族の満足度が高かった。

十数家族の3時間の集まりのために費やす準備期間、関わるスタッフの数は多大であり、一般病院の採算を考慮した診療では行い難い面もある。稀少疾患のグループ外来が普及するためには制度的な支援も必要であろう。

今回の対象疾患はダウン症候群を除き、1/10000人～1/100000人の疾患であるが、稀少疾患の場合には、一施設だけでは複数の患者家族を集めることは困難であり、全国的な規模で同一疾患の患者家族を集めた企画が必要であろう。

また今後課題はさらに稀少な先天奇形症候群の患者家族支援をいかに行うかである。近年のゲノムアレイ法、全エクソン解析の普及によって、特定の診断名を持たない先天異常の診断が

可能になったが、その場合には今回のような同一原因の患者同士の交流は更に困難である。

極めて稀な疾患の場合には日本全体及び海外の医療機関との情報交換やDecipherなどの登録患者との交流も医療機関が介在する形で視野に入れるべきであろう。

E. 結論

先天異常症候群の遺伝学的研究事業への患者家族の参加と研究成果の還元のための一形態として集団外来を実施した。極めて稀な疾患においては医療機関主導の患者家族会の設立が、研究事業の継続と患者家族の継続的な支援に有用であると考えられた。

医療機関における先天異常症候群患者の診療情報管理には、遺伝性疾患に特化したデータベースが有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Developmental changes in mental rotation ability and visual perspective-taking in children and adults with Williams syndrome. *Front Hum Neurosci.* 2013 Dec 11;7:856

2) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]

3) Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, Kosho T. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]

4) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri

- M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161(9):2234-43
- 5) Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitoh S, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Nov;39(11):1545-7
- 6) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013 Jul 11;93(1):173-80.
- 7) Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2013 Jun;161A(6):1221-37.
- 8) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.
- 9) 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*. 2013 Jan;34(1):108-10
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) 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) 水野誠司、橋本真帆、菱川容子、木村礼子、山田憲一郎、山田裕一、若松延昭
 COACH 症候群(JS-H:Joubert syndrome with hepatic disease)の双生児例
 第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 23 日 仙台
 2) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、伊藤弘紀、三宅紀子、松本直通
 カブキ症候群患児にみられた DIP 関節拘縮と屈曲線消失

第 53 回日本先天異常学会学術集会 2013 年
7 月 21 日 大阪

3) 村松友佳子、岡本伸彦、鈴木伸宏、要匡、柳
久美子、谷合弘子、熊谷恭子、大林伸太郎、成
富研二、齋藤伸治、杉浦真弓、水野誠司
BCOR 遺伝子変異を認めた Lenz
microphthalmia syndrome における表現型の
検討

第 53 回日本先天異常学会学術集会 2013 年 7
月 21 日 大阪

4) S. Mizuno, Y. Muramatsu, N. Miyake, N.
Matsumoto

Distal interphalangeal joint contracture and
absence of flexion crease in paediatric
patients with Kabuki syndrome with MLL2
mutation

The European Human Genetics Conference
Paris, June 8, 2013

5) Y. Muramatsu, H. Kakizawa, K. Shimizu,
H. Ohashi, S. Hayashi, J. Inazawa, S. Mizuno
Atypical interstitial deletion of 7q11.23
containing whole ELN and partial LIMK1:
Phenotype comparison with typical Williams
syndrome

The European Human Genetics Conference
Paris, June 8, 2013

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

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 Loeys–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.* 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,