

使用計画書（回答には付録 A を使用して下さい。）

該当項目にチェックをしてください	はい	いいえ
診断	✓	
治療		✓
予後&マネージメント	✓	
発症前検査	✓	
リスクアセスメント	✓	

検査の特性

<p>分析的感度および特異度 (Analytical sensitivity and specificity)</p> <p>特定の検査を適応するためのデータがない場合、もしくは、まだ検査が確立されていない場合、使用される方法や技術の分析的感度・特異度のデータは自施設ラボのデータに基づくべきである。</p>	<p>上記に記載された妥当性のデータ (妥当性を検証したデータ) によると、MS-MLPA 法は分析的感度・特異度がほぼ 100%と示されている。</p>
<p>対象者における臨床的感度・特異度</p> <p>臨床的感度 (Clinical sensitivity) は、病気であるとわかっている時に、陽性の検査結果が出る確率のことである。臨床的特異度 (Clinical specificity) は、病気でないわかっている時に、陰性の検査結果が出る確率である。このケースの分母は、感度においては病気である人の数、特異度においては病気でない人の数である。</p> <p>陽性的中率および浸透率は概念上どの単一アレルでも同様である。つまり、陽性の検査結果により与えられる疾患の発症の確率は陽性的中率および浸透率と一致している。しかし、疾患責任遺伝子が1つ以上の遺伝子の場合、より複雑になる(遺伝子座異質性：染色体の異なる遺伝子座における遺伝子変異が同一の表現型を示す場合)。また、1つの遺伝子でも複数のアレルをもつ場合 (アレル異質性)、全てのアレルを検査しない限り、同様の分析が複数のアレル上の遺伝子に適応されるかもしれない。これらのケースでは、臨床的感度および陰性的中率に含意がある。例えば、2つの異なる遺伝子によって引き起こされると考えられる病気 (例：APKD) は、たとえ浸透率が100%であっても、臨床的感度および陰性的中率 (加えて臨床的妥当性) はどちらも減少する。臨床的感度は、その最大値が特定の遺伝子によって病気が</p>	<p>臨床的感度 (Clinical sensitivity)</p> <p>BWS この検査は、<i>CDNK1C</i> 遺伝子以外の変異 (~5%) を除く、BWS で認められる 11p15 上のすべての異常を検出することができる。したがって、臨床的感度は、変異に関わらず全ての BWS で 75%と推定されており、(検査で認識される) 欠失をもつケースでは 95%と推定される。</p> <p>臍帯ヘルニア 11p15 異常、原発性の <i>ICD2</i> 遺伝子のインプリンティング異常および <i>CDKN1C</i> の変異は出生前に臍帯ヘルニアと診断された 10~20%で同定される。この検査では <i>ICD2</i> 遺伝子のメチル化異常は全て検出できるが <i>CDKN1C</i> 変異は検出できない。したがって、感度は胎児期の臍帯ヘルニアでは 10~15%と推定される。</p> <p>NB. <i>CDKN1C</i> 遺伝子のシーケンス解析は現在開発中で、このサービスは後日提供される予定である。</p> <p>臨床的特異度 上記に記載された妥当性のデータ (妥当性を検証したデータ) によると、この検査の特異度はほぼ 100%と示されている。</p>

引き起こされる割合を超えないと考えられ（臨床的感度は特定の単一遺伝子によって引き起こされる疾患においても信頼できる）。また、陰性的中率においても、遺伝子 A の陰性の結果は、遺伝子 B がその病気を引き起こすかもしれないため、患者が表現型（臨床症状）を呈さないことを保証するわけではない。複数のアレルを持つ遺伝子の解析においても、全てのアレルを検査しない限り、同様の分析が複数のアレル上の遺伝子に適応されるかもしれない。

臨床的妥当性

(対象集団での陽性的中率と陰性的中率)

遺伝学的検査における臨床的妥当性は、その検査がどの程度、表現型、臨床的疾患、体質の有無（易罹患性）を測定できるかである。これは陽性的中率(疾患であった場合に陽性に出る確率)と陰性的中率(疾患でなかった場合に陰性に出る確率)で示される。

この場合、母集団は各々のテストの陽性人口と陰性人口になり、疾患の罹患者と非罹患者ではない。

臨床的妥当性は感度・特異度と対象集団での有病率で推定される。陽性的中率と陰性的中率は検査集団の有病率に依存する。

陽性的中率および浸透率は概念上どの単一アレルでも同様である。つまり、陽性の検査結果により与えられる疾患の発症の確率は陽性的中率および浸透率と一致している。陽性的中率と浸透度は概念的にどの単一アレルでも同様である。つまり、陽性であった場合に疾患である確率は同等である。しかし、疾患責任遺伝子が1つ以上の遺伝子の場合、より複雑になる(遺伝子座異質性：染色体の異なる遺伝子座における遺伝子変異が同一の表現型を示す場合)。また、1つの遺伝子でも複数のアレルをもつ場合(アレル異質性)、全てのアレルを検査しない限り、同様の分析が複数のアレル上の遺伝子に適応されるかもしれない。これらのケースでは、臨床的感度および陰性的中率に含意がある。例えば、2つの異なる遺伝子によって引き起こされると考えられる病気(例：APKD)は、たとえ浸透率が100%であっても、臨床的感度および陰性的中率(加えて臨床的妥当性)はどちらも減少する。臨床的感度は、その最大値が特定の遺伝子によって病気が引き起こされる割合を超えないと

陽性的中率／浸透率

公表されたデータでは、検査で検出できる11p15異常は十分に浸透率があると考えられ、陽性的中率はほぼ100%である。

陰性的中率

出生後のMLPA法を用いた11p15分析では、陰性的中率は95%程度である。残り約5%のBWSのケースで認める*CDKN1C*遺伝子の変異は検出できないことによる。出生前に臍帯ヘルニアと診断されたケースではより高い割合で*CDKN1C*遺伝子変異が同定され、MPLA法を用いた11p15分析ではわずかに低い陰性的中率となる。しかし、出生前に臍帯ヘルニアと診断されたケースで*CDKN1C*遺伝子が認められる割合を示した確立したデータは今のところ入手できない。

11p15分析は、診断を除外するというよりは、原則的に確定診断に用いられ、再発率の情報提供することを目的とし、ウィルムス腫瘍のリスクを推定するのに用いられる(臨床的有用性のセクションも参照)。陰性のテスト結果の場合、患者/家族は正常の11p15をもつが表現型を呈する個人向けの経験的リスクによってカウンセリングされる。

遺伝性の11p15異常がある稀な家族においては、発症前診断をアットリスクの個人に対して行うことができる。

(例：*H19*遺伝子の微小欠失)

この場合、陰性的中率は非常に高い(ほぼ100%)。

<p>考えられ（臨床的感度は特定の単一遺伝子によって引き起こされる疾患においてもっとも信頼できる）。また、陰性的中率においても、遺伝子 A の陰性の結果は、遺伝子 B がその病気を引き起こすかもしれないため、患者が表現型（臨床症状）を呈さないことを保証するわけではない。</p> <p>複数のアレルを持つ遺伝子の解析においても、全てのアレルを検査しない限り、同様の分析が複数のアレル上の遺伝子に適応されるかもしれない。</p>	
---	--

<p>対象集団での臨床的有用性 (注釈 A 参照)</p> <p>検査を受けた患者の臨床的治療経過は詳細にすべて記載するように。</p> <p>検査のために医療専門家が参照できるように詳細も含んでいることが必要である。</p> <p>(B) 検査基準</p> <p>検査がどのように患者のマネージメントや臨床経過に影響を与えるか？</p> <p>この検査によって、この疾患の集団において代替となるような管理や検査の必要性を除外できるか？ (不必要な検査を除外できるか)</p> <p>代替となるような診断や分子学的診断ではなく予測する方法があるか？</p> <p>もしあるならば(もしくは生化学的検査があるならば)、分子学的検査の利点を記述せよ。</p>	<p><u>検査の基準</u></p> <p>1. BWS の診断基準を満たす人 (大基準 2 つ以上 および 小基準 1 つ以上 大基準：胎児期の過成長、耳垂の線状溝、巨舌、腹直筋離開、片側肥大／非対称な成長、胎児性腫瘍もしくは腎臓の異常 小基準：羊水過多、新生児期の低血糖、顔面の火焰状母斑、心奇形もしくは特異顔貌)</p> <p>2. 胎児期に臍帯ヘルニアと診断された人</p> <p><u>精査を行う臨床医</u> 臨床遺伝専門医 (コンサルト もしくは スペシャリストの登録) 小児科医によるコンサルト 胎児診療医もしくは産科医によるコンサルト</p> <p><u>アウトカム</u></p> <p>1. 11p15 異常の同定</p> <p>a. BWS の診断の出生前もしくは出生後の分子学的確定 臍帯ヘルニアの精査に伴う出生前の BWS の診断は両親を安心させ、適切なスクリーニングの導入を可能にしうる。BWS の診断は、児が生まれた後も、BWS の合併症 (例：新生児期の低血糖およびスクリーニング)、もし該当する場合には、ウィルムス腫瘍に対する適切なスクリーニングの導入を可能にしうる。</p> <p>b. MS-MLPA 法 MS-MLPA 法は、非遺伝性の 11p15 異常から遺伝性の変化を区別し、再発率や児のリスクを正確に推定することを可能にする。</p> <p>c. 11p15 異常の正確な分類は、アットリスクの患者にウィルムス腫瘍をターゲットにしたサーベランスを可能にする。ある 11p15 異常 (UPD, 11p15 重複もしくは <i>H19</i> 遺伝子の高メチル化) はウィルムス腫瘍のリスク増加に関連しているが、一方で、<i>KvDMR1</i> 遺伝子の脱メチル化には関連しない。<i>KvDMR1</i> 遺伝子の脱メチル化の児 (50% の BWS のケース) はウィルムス腫瘍のスクリーニングを必要としない。これらの子どもにおいて不必要なスクリーニングを避けることは、NHS の大きな</p>
---	--

<p>この検査に特異的な倫理的、法的、社会的問題はないか？</p>	<p>財政負担や両親の不安を減らす。</p> <p>2. 異常が何も認められない場合</p> <p>a. 陰性の 11p15 検査結果に続いて、両親/家族は、正常な 11p15 で表現型のあるグループの経験的リスクによるカウンセリングをされうる。</p> <p>b. 家族内に遺伝性の 11p15 異常がある場合、アットリスクの血縁者における陰性の検査結果は、安心をもたらし、患者への適切なカウンセリングおよび不必要なサーベイランスを避けることを可能にする。</p> <p>この検査に特異的な倫理的、法的もしくは社会的な問題はない。</p>
-----------------------------------	--

次のページの精査手順と検査基準のフォームを記入して下さい。

精査手順のテンプレート

注：このページをテンプレートとして使用してください。必要に応じてテキストボックスを拡大してください。

対象集団

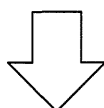
1. BWS の診断基準を満たす人

(大基準 2 つ以上 および 小基準 1 つ以上)

大基準：胎児期の過成長、耳垂の線状溝、巨舌、腹直筋離開、片側肥大／非対称な成長、胎児性腫瘍もしくは腎臓の異常

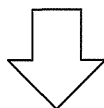
小基準：羊水過多、新生児期の低血糖、顔面火焰状母斑、心奇形もしくは特異顔貌)

2. 胎児期に臍帯ヘルニアと診断された人



どの専門家もしくは臨床医から検体を受け取るか。

1. 臨床遺伝専門医（コンサルト もしくは スペシャリストの登録）
2. 小児科医によるコンサルト
3. 胎児診療医もしくは産科医によるコンサルト

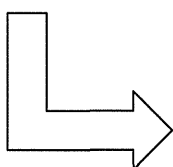


どのように精査医が妥当性をアセスメントしたか詳細を提供してください。

検査の基準は UKGTN のウェブサイト公表されている。

1 年後に、このサービスは精査医に監査される。

精査されるケースの種類を分析し、必要に応じて基準を改正することができる。



年間何件の検査を提供しますか？
100 件

英国 NHS・UKGTN における検査適応基準

【疾患名】 歌舞伎症候群 1; KABUKI (147920)

【遺伝子名】 myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 2, MLL2 (602113)

【患者名】	【患者生年月日】
【患者コード】	【NHS 番号】
【申請医氏名】	
【職名】	
【検査施設 ID】	

【申請医資格】 以下のいずれかを満たすものでなければならない。	
	下記にチェックを記載
臨床遺伝専門医	

【遺伝子解析するにあたり最低限満たさなければならない診断基準】	
診断基準項目	チェック記入欄
歌舞伎症候群を示唆するような特徴的な顔貌： ● 下眼瞼外側の外反を伴う切れ長の眼瞼裂 ● 広く弧を描く外側が薄い眉 ● 鼻尖を押し下げる短い鼻柱 ● 大きく突出した耳、又はカップ状の耳	
かつ、発達障害	
または、新生児期のみ：歌舞伎症候群を示唆するような先天奇形の合併	

対象が臨床の診断基準を満たさなかった場合や申請医の資格を満たさなかった場合において、検査が必要と考えられる場合は検査施設まで問い合わせをお願いします。

NHS Gene Dossier における遺伝学的検査評価のための申請書

検査－疾患－対象者

疾患－疾患名	歌舞伎症候群
疾患の OMIM 番号	147920
疾患－他の疾患名 (もしリストに加えた い別名があれば提供し てください)	歌舞伎メイキャップ症候群 (KABUKI MAKE-UP SYNDROME; KMS) ニイカワークロキ症候群
疾患－疾患の特徴を簡 潔に説明して下さい	歌舞伎症候群は、特異顔貌、低身長、様々な他の先天的奇形(例:口蓋裂および先天性心疾患)および医学的合併症(例:新生児期の低血糖、免疫不全および甲状腺機能不全症)を伴った発達遅滞/学習障害が特徴的である。
疾患－遺伝形式	常染色体優性遺伝 (通常、新規突然変異 de novo)
遺伝子－遺伝子名	<i>MLL2</i>
遺伝子の OMIM 番号	602113
遺伝子－他の遺伝子名 (もしリストに加えた い別名があれば提供し てください)	<i>ALR, MLL4, AAD10, KMT2B, KMT2D, TNRC21, CAGL114</i>
遺伝子－概要 (アンプリ コンの数も含む)	<i>MLL2</i> 遺伝子は 54 エクソンからなり、78 のアンプリコンで解析される。
変異スペクトル (頻度の 高い変異の詳細も含む)	点変異および挿入および微細欠失 頻度の高い変異 (common mutations) は同定されていない。 今のところ、複数エクソンの欠失や重複がこの遺伝子の変異スペクトラムに有意に関連しているかどうかは知られていない。
技術的な方法	<i>MLL2</i> 遺伝子のシーケンス解析 (順逆の両方向) この解析は、全エクソンおよびエクソン-イントロンの境界領域を含む。
妥当性検証のプロセス 注: 自施設において、ど のようにこの検査の妥 当性を検証したか説明 してください	シーケンスプライマーは全 78 個のアンプリコンに対し設計され、最適化された。歌舞伎症候群疑いの 60 人と正常コントロールが 1 つのパネルとしてシーケンス解析によりスクリーニングされた。このパネルの 60 人中 35 人 (58%) に変異が同定された。この方法により、 <i>MLL2</i> 遺伝子の頻度の高い多型も同定することを可能である。 また、本検査実施施設は UK NEQAS および EMQN

	<p>の全ての妥当性ある EQA 枠組みに参加している： 2007 -EQA でシーケンシングされた 3 検体全てを正しく判定した。 2006 -EQA でシーケンシングされた 3 検体全てを正しく判定した。 2005 -EQA でシーケンシングされた 3 検体全てを正しく判定した。 2004 -EQA でシーケンシングされた 4 検体全てを正しく判定した。</p>
<p>この検査をすでに提供していますか？もし提供しているならば、いくつか報告書を作成しましたか？すでに報告した陽性例・陰性例の数を教えてください。</p>	<p>妥当性検証中から、2010 年に研究ベースで提供している。 報告書作成数： 50 陽性報告書数： 35 陰性報告書数： 15</p>
<p>このサービスをどのくらいの間提供していますか？</p>	<p>6 か月</p>
<p>この疾患に特化した地域に医師／研究者はいますか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>はい / <input type="checkbox"/>いいえ 詳細を提供してください。 Richard Scott 医師：ニューイングランド テムズ川地域遺伝サービスの臨床遺伝学部長</p>
<p>今回のものと関連している他の遺伝子や疾患について検査していますか？詳細を教えてください。</p>	<p>いいえ</p>
<p>現在の活動 もし可能であれば—自施設では、現在、年間何件の検査を提供していますか。</p>	<p>発端者症例：40 件 血縁者の変異が同定されている家系員：50 件</p>
<p>Gene Dossier に登録された場合の受け入れ可能件数 Gene Dossier に登録され、NHS 基金に推奨された場合に年間何件の検査を提供できますか。</p>	<p>発端者症例：50 件 血縁者の変異が同定されている家系員：100 件</p>

<p>経験も基づいて、何件くらいの検査が全国で必要とされますか？ どの情報に基づいているかも明記してください。</p>	<p>発端者症例：年間で 50 症例。推定有病率 32,000 人に 1 人に基づく (Niikawa et al Am J Med Genet 1988;31:565-89)。 血縁者の変異が同定されている家系員：年間 40～50 件。 60～75%の変異検出率 (Ng et al. Nat Genet 2010;42:790-, Paulussen et al Hum Mutat Epub 2010) および両親の検体が得られない可能性 (~20%) で推定。通常、変異が <i>de novo</i> であることを確定するために両親の検査をしている。症例が蓄積されると、明らかな病的変異の際、両親の検査は不要になるであろう。</p>
<p>国での活動 (イングランド、スコットランド、ウェールズ&北アイルランド) もし自施設が国全体のニーズ全ては満たすことができないならば、どのように国の要求にあうか情報を提供して下さい。</p>	<p>本検査実施施設は国のサービスを提供できる。 また、マサチューセッツ検査施設が UKGTN にこのサービスを提供予定であり、合わせて、我々の検査施設は予想されている発端者 50 症例を超え、国の要求を満たす。</p>

疫学

【UK での有病率】 どの情報に基づいたか 記入	32,000 人に 1 人(後方視的な医療機関でのデータに基づいた予測値; Niikawa et al Am J Med Genet 1988; 31:565-89)
【遺伝子変異の頻度】保 因者やアレル頻度	50,000 人に 1 人(有病率と 60-75%の現在予測される <i>MLL2</i> 遺伝子変異頻度に基づく (Ng et al Nat Genet 2010; 42: 790-3; Paulussen et al Hum Mutat Epub 2010))
【浸透率】	100% (Ng et al Nat Genet 2010; 42: 790-3; Paulussen et al Hum Mutat Epub 2010)
【標的集団】 規定された臨床的・家 族歴を満たすものを標 的集団とする	歌舞伎症候群の診断となる可能性があるもの(下記の診断基準を参照) 1. 歌舞伎症候群の顔貌の特徴を満たすもの ◆ 下眼瞼外側の外反を伴う切れ長の眼瞼裂 ◆ 外側が疎な弓状の眉 ◆ 鼻尖を押し下げる短い鼻柱 ◆ 大きく突出した耳、又はカップ状の耳 2. 発達遅滞 または、新生児に限り、歌舞伎症候群がもっとも疑われるような先天性の奇形症候群がある
【標的集団における有 病率】	90%以上、変異の頻度は 50%以上

使用計画書 (回答には付録 A を使用して下さい。)

該当項目にチェックをしてください	はい	いいえ
診断	✓	
治療	✓	
予後&マネージメント	✓	
発症前検査		✓
リスクアセスメントー家族	✓	
リスクアセスメントー出生前	✓	

検査の特性

<p>分析的感度および特異度 (Analytical sensitivity and specificity) 現在自施設で用いられている検査またはセットアップされた方法技術の分析的感度・特異度に基づいていること。</p>	<p>直接シーケンス法は本施設で高い感度である。本施設では、Big Dye chemistry, ABI Analyzer (3130XL, 3730XL) および Mutation Surveyor software を使用している。本施設はシーケンス解析の EQA プログラムに参加し、実施している。 大きな挿入／欠失やイントロンの変異は検出できないが、両方向のシーケンス解析はほぼ 100%の特異度である。</p>
<p>対象者における臨床的感度・特異度 臨床的感度 (Clinical sensitivity) は、病気であるとわかっている時に、陽性の検査結果が出る確率のことである。臨床的特異度 (Clinical specificity) は、病気でないとわかっている時に、陰性の検査結果が出る確率である。このケースの分母は、感度においては病気である人数、特異度においては病気でない人数である。</p>	<p><u>臨床的感度 (Clinical sensitivity)</u> 臨床的感度は、今のところ、60～75%と推定される。</p> <p><u>臨床的特異度</u> 臨床的特異度は、ほぼ 100%である。 (Ng et al Nat Genet 2010;42:790-3; paulussen et al Hum Mutat Epub 2010)。</p>
<p>臨床的妥当性 (対象集団での陽性的中率と陰性的中率) 遺伝学的検査における臨床的妥当性は、その検査における表現型、臨床的疾患、体質の有無 (易罹患性) の予測性である。これは陽性的中率(疾患であった場合に陽性に出る確率)と陰性的中率(疾患でなかった場合に陰性とする確率)で示される。</p>	<p>陽性的中率 ～100% (Ng et al Nat Genet 2010;42:790-3; paulussen et al Hum Mutat Epub 2010)</p> <p>陰性的中率 検査は原則として臨床診断を確定するために用いられるため、陰性的中率は適切でない。</p>

<p>検査手順 もし1つ以上の遺伝子を検査する場合、またその過程における各パートの陽性結果の予測割合のデータについて、検査計画に含めて下さい。フローチャートで示して下さい。これはもし必要ならば別紙に追加することも可能です。</p>	<p><i>MLL2</i> 遺伝子の全翻訳領域のシーケンス解析（順方向と逆方向の両方向）</p>
<p>対象集団での臨床的有用性 （注釈 A 参照）</p> <p>検査を受けた患者の臨床的治療経過は詳細にすべて記載するように。</p>	<p>陽性の検査結果の有用性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床診断を確定し、両親への説明をもたらす。 ・ マネージメントガイドライン（www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/264_Kabuki_Guidelin.pdf and Adam and Hudgins Clin Genet 2004;67:209-19）の適応を確定する。つまり、子どものマネージメント（例：心奇形・腎奇形および前眼房異常や視覚成熟の遅れに対する眼科的診察）に影響しうる。 ・ 胆道閉鎖、特発性血小板減少紫斑病のような稀な合併症の可能性に対するマネージメントを医師に注意喚起することができる。 ・ 歌舞伎症候群では多くの症例が de novo であるため、再発リスクが低いことが確定することで、適切な遺伝カウンセリングを提供する。性腺モザイクのわずかなリスクは残り、これには出生前診断の選択肢もある。これらは両親が将来の挙児においての意思決定の際、有用な情報となるだろう。低い再発リスクは両親の安心につながりうる。 ・ 両親が教育や社会福祉のサポートにアクセスすることを助ける。UK では非公式なメールネットワークがあるが国際組織はカナダにある。 （www.kubukisynndrome.com） <p>もし診断がなされれば、医師は学習障害の他の原因探索をやめ、患者はさらに多くの検査（その多くは侵襲的な検査）を受けることが不要になる。</p> <p>KS のケースでは、特有の利益がある；Rubinstein-Taybi 症候群の早期鑑別診断に重要である。また、多くの KS 患者はすでに染色体微小欠失陰性であり、Malpuech 症候群のようなまれな劣性遺伝病が考慮されたりした。したがって、将来妊娠時において検査の見通しのない高／中程度の再発リスクが与えられた。KS の診断が確定することにより、両親は非常に低い再発リスクであることを意味し、生殖にかかわる決断に甚大なインパクトをもつと考えられる。この状態は臨床的に認識されうるが、表現型は多彩で、軽症もしくは身長が正常範囲内の症例について、専門家の間でさ</p>

	<p>えもしばしば多くの議論がある。しかし、他の検査はない。陰性の検査結果の有用性： 変異陰性例では、歌舞伎症候群を引き起こすような他の遺伝子の同定を目的に、CGH アレイ、他の単一遺伝子、エクソーム研究のような追加の原因探索のための優先順位づけを行う。</p>
<p>検査がどのように患者のマネージメントもしくは臨床的アウトカムに影響を与えるか。</p>	<p>歌舞伎症候群の多くの症例では、診断が疑われるが、臨床的な根拠で確証が得られないことがある。これはしばしば確立された臨床マネージメントガイドラインの包括的な適応を妨げている (www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/264_Kabuki_Guidelin.pdf and Adam and Hudgins Clin Genet 2004;67:209-19)。これは見逃される可能性がある多数の関連疾患の同定を含む（例：粘膜下の口蓋裂、甲状腺機能不全、免疫不全および無症候性の低血糖）。そのような症例において診断の分子学的確定は臨床マネージメントガイドラインの適応を可能にする。</p>
<p>この検査は NHS にどんな影響を与えますか。 例：この検査によって、この疾患の集団において代替となるような管理や検査の必要性を除外できるか？（不必要な検査を除外できるか） 自施設のサービスから根拠を提供して下さい。</p>	<p>検査結果・陽性のケースでは、内在する原因の継続的な探究の必要性／コストを取り除くだろう（複数の診察、CGH アレイおよび他の単一遺伝子分析を含む）。また、オーダーメイドのマネージメントガイドライン（上記参照）に罹患者を含むことを可能にし、関連する医学的な問題の診断の見逃しによるフォローアップのコストを潜在的に減らす。 (www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/264_Kabuki_Guidelin.pdf and Adam and Hudgins Clin Genet 2004;67:209-19)</p>
<p>この遺伝学的検査をしていない結果はどのようになるか。 監査官は検査の導入をサポートするために、特定の情報を求めています。</p>	<p>臨床的に不明確なケースでは、オーダーメイドのマネージメントガイドライン（上記参照）を適切に順守することができない。これは関連する医学的な問題（例：粘膜下の口蓋裂、甲状腺機能不全、免疫不全および無症候性の低血糖）の同定に失敗することにもつながり、重症で有害な転帰をもたらさう。</p>
<p>NHS における検査の有用性 疾患に対する検査の有用性について数行で説明して下さい。</p>	<p>しばしば臨床的根拠が不確実であるケースで診断を確定する。これは以下を可能にする。 (1) オーダーメイドマネージメントプログラムに、臨床的に不確かだが（検査により）証明された例を含める；(2) 正しい遺伝カウンセリング；(3) 出生前検査；(4) 不必要な継続的原因検索を避ける</p>

<p>代替となるような診断や分子学的診断ではなく予測する方法があるか？ もしあるならば(もしくは生化学的検査があるならば)、分子学的検査の利点を記述せよ。</p>	<p>いいえ 診断は典型的な症例でのみ臨床的になされる。</p>
<p>この検査に特異的な倫理的、法的、社会的問題はないか？</p>	<p>なし</p>

英国 NHS・UKGTN における検査適応基準

【疾患名】

ロイス-ディーツ症候群 TYPE1A; LDS1A (609192)

ロイス-ディーツ症候群 TYPE2A; LDS2A (608967)

ロイス-ディーツ症候群 TYPE2B; LDS2B (610380)

ロイス-ディーツ症候群 TYPE1B; LDS1B (610168)

【遺伝子名】

transforming growth factor, beta receptor I; TGFBR1 (190181)

transforming growth factor, beta receptor II (70/80kDa); TGFBR2 (190182)

【患者名】	【患者生年月日】
【患者コード】	【NHS 番号】
【申請医氏名】	
【職名】	
【検査施設 ID】	

【申請医資格】以下のいずれかを満たすものでなければならない。	
	下記にチェックを記載
臨床遺伝専門医	
循環器専門医	

【遺伝子解析するにあたり最低限満たさなければならない診断基準】	
診断基準項目 下記の特徴の少なくともいずれか二項目をみたま	チェック記入欄
<ul style="list-style-type: none"> ● 大動脈の起始部・分岐部の拡張 ● その他の動脈の瘤形成や位置異常 ● マルファン様の身体的特徴 ● 頭蓋骨早期癒合症、眼間乖離、口蓋裂・口蓋垂分離のような頭部や顔貌の特徴 ● 透き通った皮膚 	
注意点	
1. ロイス-ディーツ症候群の診断基準は未だ確立していない	
2. 大動脈起始部の拡張や大動脈解離、マルファン様の身体的特徴がある患者はマルファン症候群について精査するべきである。	

対象が臨床の診断基準を満たさなかった場合や申請医の資格を満たさなかった場合において、検査が必要と考えられる場合は検査施設まで問い合わせをお願いします。

NHS Gene Dossier における遺伝学的検査評価のための申請書

検査－疾患－対象者

疾患－疾患名	ロイス-ディーツ症候群
疾患の OMIM 番号	609192; 608967; 610380; 610168
疾患－他の疾患名 (もしリストに加えない別名があれば提供してください)	家族性胸部大動脈瘤 (Familial thoracic aortic aneurysm 3 (AAT3)) 家族性胸部大動脈瘤 (Familial thoracic aortic aneurysm 5 (AAT5)) ファーロング症候群 (Furlong syndrome) ロイス-ディーツ大動脈瘤症候群 胸部大動脈瘤および解離
疾患－疾患の特徴を簡潔に説明して下さい	ロイス-ディーツ症候群は広範におよぶ全身の症状や多様な臨床的症狀をもつ大動脈瘤症候群である。常染色体優性遺伝形式をとる。この疾患は動脈蛇行および動脈瘤、眼間解離、二分口蓋垂もしくは口蓋裂によって特徴づけられる。もし口蓋裂、頭蓋骨早期癒合症もしくは眼間解離からなる顔貌症状 (特異顔貌) があれば、患者は1型に分類される。2型の患者は、二分口蓋垂をもつ者はいるが、これらの所見はない。他の特徴にはマルファン様の身体的特徴やビロード状で透過性の皮膚を有する。
疾患－遺伝形式	常染色体優性遺伝
遺伝子－遺伝子名	<i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> (TGFβ受容体 (1型/2型)) TGF: Transforming growth factor
遺伝子の OMIM 番号	190181 190182
遺伝子－他の遺伝子名 (もしリストに加えない別名があれば提供してください)	<i>ALK5</i> (<i>TGFBR1</i>) <i>HNPCC6</i> (<i>TGFBR2</i>)
遺伝子－概要 (アンプリコンの数も含めて)	<i>TGFBR1</i> －座位 9q22 最も長い転写産物は9つのエクソン(9アンプリコン)および504個のアミノ酸からなる。 <i>TGFBR2</i> －座位 3p22 最も長い転写産物は8つのエクソン (文献では1, 1a~7と番号がふられている) および593個のアミノ酸からなる。エクソン4は3つの重なるフラグメントを増幅し、全部で10個のアンプリコンがある。
変異スペクトル (起こりやすい変異の詳細も含め、どの検査を行うか)	ミスセンス、ナンセンス、小さな挿入や欠失の変異。起こりやすい変異は知られていない。
技術的な方法	両方向の蛍光 DNA シーケンス

<p>妥当性検証のプロセス 注：自施設において、どのようにこの検査の妥当性を検証したか説明してください</p>	<p>DNA シーケンシングは変異検出する診断的サービスのために検査実施施設で使用される標準的な分析方法である。検査実施施設はシーケンス分析に対する外部の質的評価に参加している。使用している全てのプライマーは定期的に一塩基多型 (SNP) で照合される。</p>
<p>この検査をすでに提供していますか？もし提供しているならば、いくつ報告書を作成しましたか？すでに報告した陽性例・陰性例の数を教えてください。</p>	<p>いいえ 提供している場合： 報告書作成数： 陽性例： 陰性例：</p>
<p>このサービスをどのくらいの間提供していますか？</p>	<p>新サービス</p>
<p>この疾患に特化した臨床的／研究的な専門知識がありますか？</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>はい / <input type="checkbox"/>いいえ 詳細を提供してください。 Angela Barnicoat 医師（臨床遺伝学専門医、顧問） および Ajith Kumar 医師（臨床遺伝学専門医、顧問） 患者は現在一般遺伝学診療所で診察される。将来は London Heart 病院、London Chest 病院および Essex Cardiothoracic センターの循環器専門医と協力して、遺伝サービスを発展させるのが適切であると考えられる。</p>
<p>今回のものと関連している他の遺伝子や疾患について検査していますか？詳細を教えてください。</p>	<p>いいえ</p>
<p>現在の活動 もし適当できるのであれば—自施設では、年間何件の検査を現時点では提供していますか？</p>	<p>自施設では現在検査を提供していないが、地域の臨床遺伝部では年に 10～15 人の患者診療を行っている。この数は循環器遺伝学の診療所の導入で増加すると予想される。</p>
<p>Gene Dossier に認可された際の許容件数 あなたの検査実施施設では、年間何件の検査を提供できますか。</p>	<p>発端者症例：50 件 既知変異の血縁者：150 件</p>