

疫学

【英国での有病率】 どの情報に基づいたか提供して下さい。	まれ：100,000 人に一人以下
【遺伝子変異の頻度】 保因者やアレルの頻度 どの情報に基づいたか提供して下さい。	まれ：100,000 人に一人以下
【浸透率】 どの情報に基づいたか提供して下さい。	<i>TGFBR1</i> に関しては 100%に達する。病原性変異については不明であるが、 <i>TGFBR2</i> において、不完全な浸透率を呈することがある。 (Stheneur et al, Hum. Mut, 29: E284-E295) 2008(online); Matyas et al, Hum.Mut.27(8): 760-769(2006) LSD のある児の父親で体細胞モザイクを認めた症例が一例報告されている。(Watanabe et al Am J Med Genet 146A(23):3070-4(2008)).
【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。(例：検査基準に掲載されている最低限の基準によって定義される集団)	確定診断目的で臨床的に罹患している患者および家族における再発確率の評価 ロイス-ディーツ症候群の最低限の診断基準は未だ確立されていないが、以下の特徴の少なくとも 2 項目以上を満たす。 ◆ 大動脈起始部の拡張、大動脈解離 ◆ その他の動脈瘤形成や動脈蛇行 ◆ 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
【標的集団における有病率】	ロイス-ディーツ症候群の患者の 95%で <i>TGFBR1</i> または <i>TGFBR2</i> の変異を認めた。

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&マネジメント	✓	
発症前検査	✓	
血縁者のリスクアセスメント	✓	
リスクアセスメントー出生前検査		✓

検査の特性

<p>分析的感度および特異度 (Analytical sensitivity and specificity) 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>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 (3100, 3130XL, 3730) および Mutation Surveyor software を解析している。また、また、本検査実施施設は UK NEQAS および EMQN 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>両方向の直接シーケンス分析はほぼ 100% の特異度である。この方法は、大きな挿入や欠失およびエクソンから遠く離れたイントロンの変異は検出しない。TGFBR1 および TGFBR2 遺伝子では、現在まで文献上そのような変異は報告されていない。</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> シーケンス解析の臨床的感度は TGFBR1・TGFBR2 遺伝子ともにロイス-ディーツ症候群の 95% と報告されている。Loeys et al; N Engl J Med. 2006 Aug 24;355(8):788-98</p> <p>急速に進行する疾患の特異度も高いと予想される。TGFBR2 遺伝子の変異は重症な LDS から非症候性で成人期発症のより軽症な家族性胸部大動脈瘤および解離 (Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection ; TAAD) までの一連の表現型の原因となる。病的意義不明のバリエーションは罹患者あるいは非罹患者の検査で同定されるかもしれない。</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、その検査がどの程度、表現型、臨床的疾患、体質の有無 (易罹患者性) の有無を予測できるかである。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。</p>	<p>陽性的中率は臨床的にロイス-ディーツ症候群に罹っている患者を対象集団とした場合に高い。マルファンおよびマルファン様の患者では TGFBR1 および TGFBR2 遺伝子変異が同定される可能性は低いと報告されている。Stheneur et al, Hum. Mut, 29; E284-E295) 2008 (online)</p> <p>大動脈起始部の拡張/動脈解離およびマルファン様体型の患者では FBN1 遺伝子変異で生じるマルファン症候群も評価されるべきだが、陰性的中率も高い。</p>

<p>検査手順 もし1つ以上の遺伝子が検査される場合、またプロセスの各パートにおける陽性結果の予想される割合のデータがある場合は検査ストラテジーを含めて下さい。フローチャートで示してください。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>TGFBR1</i> と <i>TGFBR2</i> 遺伝子は自動化サンプル操作を使って同時に検査される。</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>発症は小児期早期から起こる可能性があり、一連の致命的動脈解離の平均年齢は 20 代半ばであった。 したがって、疾患が急速に進行するので確定診断は不可欠であり、また適切なマネージメントと家系内の非保因者の安心のためにも必要である。</p> <p>検査の実施はロイス - ディーツ症候群 (<i>TGFBR1/2</i>) と似た異なる診断 (鑑別診断) を臨床医が区別するのにも役立つ。 例: マルファン症候群や他の結合織疾患</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>罹患者は頻繁な心血管エコー検査および血管の画像検査から利益を得られ、スポーツや運動のような生活上の問題や上行大動脈のサイズをモニターのため、ロイス - ディーツ症候群の診断は重要である (LDS 患者の 50% 程度は心血管エコー検査で検出できないが、動脈瘤をもつ)。 罹患者は若年での動脈解離もしくは破裂の高いリスクがあり、大動脈径は本来これらのイベントを予測するものではない。外科チームが診断と合併症の可能性を認識しており、LDS 患者における外科的な介入は一般的にうまくいく。妊娠中の綿密な医学的管理は必要不可欠である。</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>患者の疾患の分子学的原因を同定することは似た異なる疾患 (鑑別診断) の更なる分子学的検査を行うことを防ぐ (その中のいくつかはコストがかかる。例えば、マルファン症候群の <i>FBNI</i> 遺伝子など)。 ECG スクリーニングは、家系内で変異を持っていないことが示された血縁者には必要ない。 遺伝子変異を受け継ぎ発症する可能性のある血縁者の MRA スクリーニングは発症前遺伝学的診断によって避けうる。遺伝子検査で陽性の患者に医学的なフォローアップが提供されうる。</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>予期できない大動脈解離による突然死。 患者の疾患の原因とそれに続く再発率の評価を明確にできない。</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>時期を逃さず、徴候を予測し、サーベイランスや外科的治療を通して死亡を防ぐため、遺伝子変異一陽性の親族を同定。 非保因者は安心でき、スクリーニング検査を必要としない。</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>唯一の診断の代替手段は臨床的な特徴のみによる。これは頭部から骨盤位までの 3D 復元の磁気共鳴血管造影 (Magnetic Resonance Angiography; MRA) もしくは CT スキャンを含む。</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】 マルファン症候群；MFS（154700）

【遺伝子名】 Fibrillin 1; FBN1（134797）

【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(成人もしくは小児)	

【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
改訂版 Ghent の診断基準(Loeys2010)によりマルファン症候群疑い	
かつ	
● 大動脈起始部の拡張	
● 水晶体亜脱臼	
● マルファン症候群を疑う家族歴	
● 症状スコアが7点以上(スコアは下記ボックスを参照)	
上記いずれか	
かつ、個々の既知ので変異を検査する為には下記条件を一項目以上満たす	
大動脈の病変のスクリーニング/臨床的な管理に影響する	
または、出生前診断	
または、次世代の検査ができる	
発端者または血縁者で不要な検査や臨床医の診察を回避できる	
目的に沿った血縁者の臨床上のスクリーニングができる	
遺伝的リスクの提供	

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。

改訂版 Ghent 診断基準(Loeys 2010)

Loeys BL et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. Journal of Medical Genetics 2010; 47:476-485, Doi:10.1136/jmg.2009.072785

Table 1. 症状のスコアを計算する

症状	スコア
Wrist サインと Thumb サイン	3
Wrist または Thumb サイン	1
鳩胸	2
漏斗胸もしくは胸郭の左右差	1
後足の変形	2
扁平足	1
気胸	2
硬膜の拡張	2
寛骨臼の前方脱出	2
上肢節/下肢節の低下、かつ指端距離と身長比の増加	1
側弯または胸腰椎の後弯	1
肘の伸展制限	1
3-5 の顔貌の特徴	1
皮膚紋理	1
近視	1
僧帽弁逸脱	1

最大点 20 点

スコア 7 点以上で疑い

US/LS=上節/下節比

大動脈起始部の拡大(Z-score が 20 歳以上で 2 以上、20 歳未満で 3 以上)

大動脈径は年齢と体格で標準化して考えなければならない

Z-score が 2 以上は標準区間 95%を超えており、3 以上になると 99%を超えている。

英国 NHS・UKGTN における検査適応基準

【症状を象徴する承認された名称：ヌーナン症候群類縁疾患】	OMIM number
Noonan syndrome 1: NS1, Noonan syndrome 3: NS3	1163950, 609942
Noonan syndrome 4: NS4, Noonan syndrome 5: NS5	610733, 611553
Noonan syndrome 6: NS6, Noonan syndrome 7: NS7	613224, 613706
Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia; NSLL	613563
Cardio-facio-cutaneous syndrome; CFC	115150
Costello syndrome; FCS syndrome	218040
LEOPARD syndrome 1 (multiple lentigines syndrome)	151100
LEOPARD syndrome 2, LEOPARD syndrome 3	611554, 613707
Legius syndrome(Neurofibromatosis type1- like syndrome)	611431
【認証された遺伝子名】	
Protein tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11; PTPN11	176876
V-RAF Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; BRAF	164757
Son Of Sevenless, Drosophila, homolog 1; SOS1	182530
Murine Leukaemia Viral Oncogene Homolog 1; RAF1	164760
Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog 1; KRAS	190070
V-HA-RAS Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; HRAS	190020
Neuroblastoma Ras Viral Oncogene Homolog; NRAS	164790
Suppressor of Clear, C.Elegans, Homolog of; SHOC2	602775
CAS-BR-M Murine Ecotropic Reteroviral Transforming Sequence Homolog; CBL	165360
Sprouty-Related EVH1 Domain-Containing Protein 1; SPRED1	609291
Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1; MAP2K1	176872

Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase: MAP2K2	601263
--	--------

【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	
小児循環器専門医	
胎児診断専門医 出生前スクリーニングの適正をもつが審査員団ではない	

【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
ヌーナン症候群を示唆するような特徴的な症状や RAS/MAPK が関連疾患	

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

提出検査施設: London South West RGC St Georges	認可日: 2012年9月
1. 疾患/症状 OMIM で公表されている認可された疾患名および記号	ヌーナン症候群 (Noonan syndrome ; NS) Noonan syndrome 1;NS1 -163950 Noonan syndrome 3;NS3 -609942 Noonan syndrome 4;NS4 -610773 Noonan syndrome 5;NS5 -611553 Noonan syndrome 6;NS6 -613224 Noonan syndrome 7;NS7 -613706 若年性骨髄単球性白血病を合併する/合併しない ヌーナン症候群様疾患; NSLL-613563 疎な毛髪を伴うヌーナン症候群様疾患; NSLH-607721 Cardio-facio-cutaneous 症候群-115150 コステロ症候群-218040 レパード症候群 1 型 -607721 レパード症候群 2 型 -611554 レパード症候群 3 型 -613707 レジウス (Legius) 症候群 -611431
2. 疾患/症状の OMIM 番号	上記の通り
3. 疾患/症状－疾患/症状および罹患者の予後の特徴を簡潔に説明して下さい。平易な言葉で情報を提供してください。	ヌーナン症候群および関連疾患 (Rasopathies) は常染色体優性遺伝の先天性症候群である。これらの疾患は特異顔貌、広い範囲の心疾患、出生後の成長障害、外胚葉および骨格の異常、および認知障害の特徴を有する。いくつかの徴候はしばしば特定の疾患に関連しているが、様々な表現型は臨床での確定診断を困難にする。疾患を正確に同定することは適切なケアと経過観察がもたらされることを保障し、不必要な検査を避けるのに不可欠である。
4. 疾患/症状－遺伝形式	常染色体優性遺伝 (完全浸透)
5. 遺伝子－HUGO データベースで公表された遺伝子名および符号 (他の名前は UKGTN のウェブサイトリストされるだろう)	Protein Tyrosine Phosphatase, Non-receptor type 11; <i>PTPN11</i> V-RAF Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; <i>BRAF</i> Son Of Sevenless homolog 1 (Drosophila); <i>SOS1</i> v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1; <i>RAF1</i> v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; <i>KRAS</i> V-HA-RAS Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; <i>HRAS</i> Neuroblastoma RAS viral (v-ras) Oncogene Homolog;

	<p><i>NRAS</i> Soc-2 suppressor of clear homolog (C. elegants); <i>SHOC2</i> Cas-Br-M (murine) ecotropic reteroviral transforming sequence; <i>CBL</i> Sprout-related, EVH1 domain contacting 1; <i>SPRED1</i> Mitogen-activated protein kinase 1; <i>MAP2K1</i> Mitogen-activated protein kinase 2; <i>MAP2K2</i></p>
6. 遺伝子の OMIM 番号	上記の通り
7. 遺伝子—説明	上記の通り
7b. 検査を提供するアンプリコンの数	143 アンプリコン
7c. この検査が割り当てられている MoIU/Cyto band	MoIU Band G 2012/13 GenU Band H 2013/14
8. 頻度の高い変異を含む検査の変異スペクトル	ミスセンス変異—全ての遺伝子 ナンセンス、スプライスおよび挿入/欠失変異 — <i>CBL</i> 遺伝子, <i>SPRED1</i> 遺伝子のみ
9. 技術的な方法	<p>サンガーシーケンス—<i>PTPN11</i> 遺伝子エクソン 3 およびエクソン 8、バリエーションの確定および家族性の変異検出のプレスクリーン</p> <p>Roche 454 (NewGene Limited により提供) は—大規模並行パイロシーケンス—1 パラレルで全 12 遺伝子の大規模スクリーニングができる (11 遺伝子の全翻訳領域 (エクソン) と <i>SHOC2</i> 遺伝子のエクソン 2)。聖ジョージで現在施行され、UKGTN にリストされている 3 段階スクリーニングサービス (<i>PTPN1</i>, <i>RAF</i>, <i>SOS1</i>, <i>SHOC2</i> および <i>KRAS</i> 遺伝子) はこのサービスを優先して中止になるだろう。</p>
10. 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	Roche 454-盲検化したスクリーニング試験で、サンガーシーケンスによりあらかじめ同定された既知の変異をもつ複数検体を健常コントロールと一緒に解析する。結果はすべてあらかじめの所見と一致した。加えて、以前スクリーニングされなかった遺伝子において、健常コントロールで変異が同定された。 <i>PTPN11</i> 遺伝子の exon 3 および 8 のプレスクリーニングは、2002 年から提供されている。
11a. すでにこの検査を提供していますか。	はい
11b. 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?	2012 年 4 月から開始している
11c. 変異陽性例の報告数	
11d. 変異陰性例の報告数	

12. このサービスをどのくらいの間提供していますか？									
13a. 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？	はい								
13b. もし提供しているならば、詳細を提供してください。	<p>聖ジョージの研究検査実施施設は10年以上ヌーナン症候群の原因遺伝子単離の研究をしている。彼らは最終的に <i>PTPN11</i> 遺伝子を同定したグループの共同研究者である。彼らは関連遺伝子である <i>KRAS, SOS1, RAF1</i> 遺伝子にも取り組んできた。聖ジョージの臨床遺伝学の顧問である Patton 教授はこの目標に尽力し、Noonan/LEOPARD 症候群および関連疾患の世界的な権威である。彼は Rasopathies の国際的なワーキンググループの一員として共同研究している。</p>								
14. 今回のものに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 style="text-align: right;"><u>いつから利用可能か</u></p> <table> <tr> <td><i>PTPN11</i></td> <td>2002年</td> </tr> <tr> <td><i>KRAS, SOS1, HRAS</i> および <i>RAF1</i></td> <td>2008年</td> </tr> <tr> <td><i>SHOC2</i></td> <td>2010年</td> </tr> <tr> <td><i>CBL</i></td> <td>2011年</td> </tr> </table>	<i>PTPN11</i>	2002年	<i>KRAS, SOS1, HRAS</i> および <i>RAF1</i>	2008年	<i>SHOC2</i>	2010年	<i>CBL</i>	2011年
<i>PTPN11</i>	2002年								
<i>KRAS, SOS1, HRAS</i> および <i>RAF1</i>	2008年								
<i>SHOC2</i>	2010年								
<i>CBL</i>	2011年								
現在の活動 もし適応できるのであれば一自施設では、年間何件の検査を現時点では提供していますか？	<p>現在のところ、本パネル検査は提供していない。しかし Noonan/LEOPARD 症候群は現在3段階の検査として提供されている。下記は2010～2011年に提供されたそれぞれの精査である。</p> <p>ステージ1 (<i>PTPN11+SHOC2</i>) -240件 ステージ2 (特定の <i>SOS1+RAF1</i> エクソン) -92件 ステージ3 (特定の <i>SOS1+KRAS</i>) -42件 家族性変異-114件 コストロ症候群の <i>HRAS</i> 解析も提供されているが、1年あたり10件以下である。</p>								
15a. 発端者症例	発端者症例：400件								
15b. 変異が知られている血縁者	陽性例の約3分の1（最終的な検出率は～20%まで）が家族の追従検査を受ける。								
Gene Dossier に認可された際の許容件数 もし GeneDossier に承認され、NHSの基金に推奨された場合、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。	454 シーケンスによる巨大な産出力と情報処理量のため、技術的な産出力による実用的な限界はない。しかし、情報処理のため、理論的な限界は600件であろう。家族の変異検査は通常の検査であり、需要は高く、年間約300件と予測する。								
16a. 発端者症例	600件								

16b.変異が知られている血縁者	300 件
<p>経験も基づいて、何件くらいの検査が全国(イギリス全体)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>昨年は、新規の Noonan/LEOPARD 症候群は 200 件、家族は 170 件を解析した。PTPN11 遺伝子のエクソン 3 と 8 のプレスクリーニングは～16%の検出率と推定される。上記にリストされている他の関連疾患はより稀で、相対的な頻度から、1 年につき追加で新規 80～100 件の精査が予測される。</p>
17a.発端者症例	<p>～250 件－ヌーナン症候群の精査のため、PTPN11 遺伝子の Exon3 と Exon8 のプレスクリーニング ～300 件－Roche454 のパネルスクリーニング (プレスクリーニング陰性+他の疾患の直接の精査)</p>
17b.変異が知られている血縁者	～200 件
<p>18. 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合致されるか情報を提供して下さい。例として、地域限定で NHS の患者にこの検査を提供している他の検査実施施設 (UKGTN のメンバーもしくはその他) があることを知っていますか。NHS 患者が平等にアクセスするのに問題があるかどうか見積もるためにこの質問は含まれます。検査実施施設によってはこの質問に答えることができないかもしれないだろう。この場合は「不明」と記入して下さい。</p>	<p>聖ジョージはヌーナン/LEOPARD 症候群の解析を提供する UKGTN に登録されている唯一のセンターである。 マサチューセッツは CFC 症候群のサービスを提供する。</p> <p>リストされている全疾患の全ての国内ニーズを我々は提供すると予想する。</p>

疫学

<p>19. UK での有病率 どの情報に基づいたかも記載してください。</p>	<p>ヌーナン症候群は 1,000-2,500 人に一人と推測されている。(Tartaglia et al.2001) その他の症候群に関してはその希少性から、計算することができないが、徐々に診断される患者が増加してくれば計算が可能となるだろう。多くの患者が未だすべての経路の遺伝子を解析しておらず、診断が未確定となっている。</p>
<p>20. 遺伝子変異の頻度 (保因者やアレル頻度) どの情報に基づいたかも記載してください。</p>	<p>ヌーナン症候群は 1,000-2,500 人に 1 人である (Tartaglia et al.2001). その他の疾患に関してはアレルを保持する希少性から、計算できないが徐々に診断される患者が増加してくれば計算が可能となるだろう。</p>
<p>21. 浸透率 どの情報に基づいたかも記載してください。</p>	<p>これらの遺伝子の変異はすべて 100%の浸透率であることが保証されている。これまでの文献においても、また私たちの施設における広範囲のスクリーニングにおいても浸透度を満たさない症例は報告されていない。</p>
<p>22. 標的集団における有病率 どの情報に基づいたかも記載してください。</p>	<p>ヌーナン症候群の臨床的な診断は診断基準を満たす 20-25%の患者で確定されている。その希少性により類縁疾患での標的集団での保有率については不明である。</p>

使用計画書 (回答には付録 A を使用して下さい。)

23. 検査の妥当な臨床目的にチェックしてください。

パネル検査は発症前検査、保因者診断および出生前診断には使用されないだろう。なぜならこのケースでは家族の変異がすでに知られているため、完全なパネル検査は必要でないからだ。

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		✓
血縁者のリスクアセスメント		✓
出生前検査		✓

検査の特性

24. 分析的感度および特異度 (Analytical sensitivity and specificity)

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。

454 シーケンスおよび確定診断のためのサンガーシーケンスの組み合わせは、分析的感度 98%以上および分析的特異度は 98%以上である。

25. 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、検査結果が陽性とな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、検査結果が陰性となる確率である。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。

臨床的感度 –ヌーナン症候群 ~70%

Cardio-facio-cutaneous 症候群 98%以上

レパード症候群 95%以上

コステロ症候群 80~90%

レジウス (Legius) 症候群 ?% (3~25%と報告されている)

臨床的特異度 –100% (全て完全浸透)

26. 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) の有無を予測できるかである。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。

陽性的中率：全疾患において 100%

陰性的中率：ヌーナン症候群 70%， Cardio-facio-cutaneous 症候群 98%以上，レパード症候群 95%以上，コステロ症候群 80~90%，レジウス (Legius) 症候群 –知られていない

27. 検査する遺伝子が 1 つ以上の検査手順

もし 1 つ以上の遺伝子が検査される場合、また過程の各パートにおける予測陽性結果のデータがある場合は検査ストラテジーを含めて下さい。フローチャートで示してください。

第一段階として、*PTPN11* 遺伝子変異の~80%を含む Exon3 および 8 のプレスクリーニングを施行するが必須ではない。本施設のデータによると、本プレスクリーニングの検出率は特にヌーナン症候群の精査では~16%だろう。

12 遺伝子がパネルになった NewGene Limited 社の Roche454 高温シーケンスは直接行われる場合と、陰性の *PTPN11* 遺伝子のプレスクリーニングについて行われる場合がある。要求基準に合わないアンプリコンはいずれもサンガー法で再検証する。病的と考えられる変異も確定のためにサンガー法を用いて再度シーケンスする。

家族の変異の検査はすべてサンガーシーケンスを用いて行われる。

臨床的有用性

28. 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予後に影響を与えるか？

分子学的検査を施行する以前には、臨床診断は難しく、凝固や心臓の検査を含む多くの専門家による精査が必要になる。分子学的検査は診断のプロセスを単純化する。ヌーナンスペクトラムの疾患の有意な臨床的オーバーラップのため、正しい遺伝子を標的とすることはいまだに問題があり、この包括的な分析系は以前より迅速に正確な診断を可能にする。また、このアプローチは全ての遺伝子を個別に精査するよりはるかに安いだろう。

変異スペクトラムはよく定義されており、また非浸透性の症例は認められていないため、陽性の検査結果は症候群の確定診断をもたらすだろう。重要なことに、陽性の検査結果はどの疾患であるか決定することにもなり、特定の疾患の医療的介入アプローチが重要となる。ほとんどのケースが *de novo* であるため、再発率および（もしくは）安心が家族にもたらされるかもしれない。

陽性の結果は標準的な臨床検査の必要性を否定するわけではなく、高額な費用と多くは入院を必要とする長引く専門家の検査を減らし、臨床的マネージメントの的を絞るだろう。特に成長ホルモン治療、発達遅滞のための特別支援教育提供、血液学的なモニタリング、生命を脅かす大出血を避けるための新鮮凍結血漿を用いた治療の決定において手助けとなるだろう。凝固異常の評価も心臓や他の異常に対する外科的手術の前に重要である。JMML 関連のヌーナン症候群ではしばしば自然寛解し、分子学的診断は骨髄移植のような不必要な治療を防ぐであろう。

29. 検査の利用可能性がどのように患者や家族生活に影響を与えるか。

正しい診断の吟味や確定により、適切なマネージメントが患者にもたらされる。不適切もしくは不必要な検査も防ぐことができるだろう。入院も減らすことができ、多くのケースでは患者は外来中心でマネージメントできるだろう。病的変異の同定は有益な遺伝カウンセリングおよび（もしくは）家族内の他の罹患者における確定診断を容易にするだろう。確定診断は家族にヌーナン症候群協会（Noonan Syndrome Association; NSA）や CFC インターナショナルのような患者サポートグループの利用を可能にするだろう。

30. 検査の利益

検査の全体的な利益についての要約を提供して下さい。

分子学的解析は臨床的診断の確定もしくはこれらの症候群を区別できる唯一の方法である。確定診断は臨床的な方法のみではできない。複数の症例において行われる 5 つ以上の異なる分子学的検査は費用も時間もかかる。単独パネルで知られている遺伝子を全て検査することにより、確定診断はより迅速により安く提供されるだろう。各疾患が特定の臨床予後を有するので、適切なマネージメント/モニタリングは最小限の遅れにとどまらせるだろう。

31. 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？

その場合（特に生化学的検査がある場合）、分子学的診断の利点について述べてください。

他の解析は確定診断を提供できない。

32. この検査に特異的な倫理的、法的、社会的問題はないか？

なし

<p>33. 検査基準がまだない場合、検査基準は完成されるべきである。 もし検査基準がある場合、それに賛成するか。 はい もし賛成しない場合：代替の検査基準を提案し、さらに変更の理由も説明せよ。</p>											
<p>34. 国内の予想される活動、診断のコスト回避および遺伝学的検査のコストに基づいて、診断手順で年間どのくらいお金を節約できるかもしくは投資が必要か。見積もりを示せ。</p>											
<p>この遺伝サービスのコスト（11 遺伝子の全解析を含む 12 遺伝子）は診断精査の数の推定に基づく。 250 件のプレスクリーニング@1 件 150 ユーロ=37,500 ユーロ 300 件のパネルスクリーニング@1 件 950 ユーロ=285,000 ユーロ 合計=322,500 ユーロ</p>											
<p>NS と CFC は 300 件の「もっとも一般的な第一」ストラテジーで要求され、各段階の検出率を考慮すると数字は下記のようになる。 NS（ステージ 1）－300 件×450 ユーロ=135,000 ユーロ（25%が陽性） NS（ステージ 2）－225 件×450 ユーロ=101,250 ユーロ（12%が陽性） NS（ステージ 3）－198 件×450 ユーロ=89,100 ユーロ（18%が陽性） CFC －162 件×1034 ユーロ=167,670 ユーロ（98%が陽性） 合計=493,670 ユーロ</p>											
<p>これらの疾患の分子学的確定を迅速に提供することは多くの専門分野にまたがる検査からよりのめを絞り、(多くの) 専門家による精査の必要性を減らす。疾患症状はさまざまであり、この解析が行われることによるお金の節約は患者間で非常に異なる。しかし、多くの臨床診断された患者では単純化された臨床検査と的確なマネージメントのための早期診断により、明らかに費用軽減できると推定される。</p>											
<p>35. もはや有料で行う必要がなくなった診断検査/手順をリストせよ。</p>											
<table border="1"> <tr> <td>画像診断の費用と種類</td> <td></td> </tr> <tr> <td>検査実施施設の病理検査の費用 (Gene Dossier に提出された分子学的/細胞遺伝学的なもの以外で)</td> <td>パネルアプローチを用いない遺伝学的検査－詳細は 34 を参照</td> </tr> <tr> <td>身体学的検査の費用と種類(例:ECG)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>他の検査/手順の費用と種類 (例:生検)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>必要がなくなった検査費用と手順の合計</td> <td></td> </tr> </table>	画像診断の費用と種類		検査実施施設の病理検査の費用 (Gene Dossier に提出された分子学的/細胞遺伝学的なもの以外で)	パネルアプローチを用いない遺伝学的検査－詳細は 34 を参照	身体学的検査の費用と種類(例:ECG)		他の検査/手順の費用と種類 (例:生検)		必要がなくなった検査費用と手順の合計		
画像診断の費用と種類											
検査実施施設の病理検査の費用 (Gene Dossier に提出された分子学的/細胞遺伝学的なもの以外で)	パネルアプローチを用いない遺伝学的検査－詳細は 34 を参照										
身体学的検査の費用と種類(例:ECG)											
他の検査/手順の費用と種類 (例:生検)											
必要がなくなった検査費用と手順の合計											
<p>36. 実生活での症例検討 臨床面を主として、検査がどのように患者の経験を改善したかを示す実際の症例を説明してください。</p>											
<p>YR は子宮内で胎動の減少と羊水過多が認められた。出生時、哺乳不良と肺敗血症疑いのため SCBU に入院した。経過中、彼女は低緊張と左骨盤異形成を認めた。5 か月で体重が減少し、血液学専門医による精査を契機に JMML が疑われた。彼女は血小板が 17,000 で一回の咯血があった。複数の血液学的精査がこれらの異常を同定するために行われた。最終的に全血および血小板輸血が行われた。NS のいくつかの特徴は、眼瞼下垂・耳低形成および低緊張を含め、非典型的である。心雑音は認められない。YR は NS 疑いのため 9 か月で遺伝専門医に紹介・精査された。</p>											

YR は SGH において NS と関連する *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *SHOC2* の検査をされ、それから CFC 関連遺伝子 *BRAF*, *MAP2K1*, *NAP2K2* の検査のためマサチューセッツに送られた。遺伝子変異は認められなかった。*CBL* は発達プロジェクトの一部として 2011 年にスクリーニングされ、変異が同定された。分子遺伝学的検査の費用トータル=2385 ユーロ (*CBL* を除く)

37. 症例で、もし経費削減されるのであれば、下記に記入してください。

遺伝子検査 前

画像検査の種類と費用	胎児エコー×2 (600 ユーロ) 心エコー (250 ユーロ) 合計 850 ユーロ
病態検査の種類と費用 (Gene Dossier に提出された分子学的/細胞遺伝学的検査以外で)	基本的・特定の血液検査 (2,000 ユーロ) 全血および血小板の輸血 (3,000 ユーロ) 遺伝学的:- 核型 (200 ユーロ) 22q の欠失 FISH (120 ユーロ) 5 分子スクリーニング (2385 ユーロ) 合計 7,705 ユーロ
生理学検査の種類と費用 (例.ECG)	ECG×2 (200 ユーロ) 合計 200 ユーロ
他の検査/処置の種類と費用 (例.生検)	骨髄穿刺+解析 (2000 ユーロ) 合計 2000 ユーロ
外来診察の費用 (遺伝および遺伝以外)	小児科的診察 (750 ユーロ) 循環器の診察 (750 ユーロ) 血液学の診察 (1000 ユーロ) 遺伝学的な診察 (600 ユーロ) 合計 3,100 ユーロ
入院	21 日 (37,800 ユーロ)
遺伝学的検査前の費用 合計	51,655 ユーロ

遺伝子検査 後

画像検査の種類と費用	胎児エコー×2 (600 ユーロ) 心エコー (250 ユーロ) 合計 850 ユーロ
病態検査の種類と費用 (Gene Dossier に提出された分子学的/細胞遺伝学的なもの以外で)	基本的な血液検査 (500 ユーロ) 合計 500 ユーロ
Gene Dossier で提供する遺伝子検査の費用	950 ユーロ
生理学検査の種類と費用 (例.ECG)	なし
他の検査/処置の種類と費用 (例.生検)	骨髄穿刺+解析 (2000 ユーロ) 合計 2000 ユーロ
外来診察の費用 (遺伝および遺伝以外)	小児科的診察 (250 ユーロ) 循環器の診察 (250 ユーロ) 血液学の診察 (250 ユーロ) 遺伝学的な診察 (150 ユーロ) 合計 900 ユーロ
入院	7 日 (12,600 ユーロ)

遺伝学的検査前の費用 合計	17,800 ユーロ
38. 症例で経費削減の推定は 33,855 ユーロ	

英国 NHS・UKGTN における検査適応基準

【疾患名】 ルビンシュタイン-テイビ症候群; RSTS (180849)

【遺伝子名】 CREB binding protein; CREBBP(600140), E1A binding protein p300; EP300(602700)

【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	
小児科専門医	

【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
新生児期 特徴的な頭部・顔貌所見 <ul style="list-style-type: none"> ● 濃い毛髪、時折前額部に及ぶ ● 長いまつげ ● 鼻翼より下までのびた鼻中隔 ● 高口蓋 ● 小顎 ● 眼瞼裂斜下 ● おこったような閉眼した顔貌 かつ、下記の症状の 1 項目を満たす	
乳幼児以降、成人 ● 特徴的な頭部所見・顔貌 ● 眼瞼裂斜下 +/-眼瞼下垂 ● 鼻翼より下にのびた鼻中隔 ● しかめ面の笑顔 ● 距錐咬頭 かつ、下記症状の 2 項目を満たす	
1. 幅広く偏位した母指、太い足趾	
2. 低身長	
3. 中等度から重度の精神発達遅滞	
変異が知られている家族でリスクがある個人を調べている	

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。