

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に出る確率)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ジメントガイドラインの包括的な適応を妨げることになる (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す。</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とす	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 (もしリストに加えた 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 多様な臨床的症状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> (TGF β 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 (もしリストに加えた 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>

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&マネージメント	✓	
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)</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>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：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。 <i>TGFBR1</i> および <i>TGFBR2</i> 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</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></p> <p>シーケンス解析の臨床的感度は <i>TGFBR1</i>・<i>TGFBR2</i> 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。<i>TGFBR2</i> 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ント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)</p> <p>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 <i>TGFBR1</i> および <i>TGFBR2</i> 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 <i>FBN1</i> 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、一連の致死性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—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】 マルフアン症候群；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	
● マルフア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的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下さい。	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>PTPN11</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</i>, <i>SOS1</i>, <i>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 style="text-align: right;">いつから利用可能か</p> <table> <tr> <td><i>PTPN11</i></td> <td>2002年</td> </tr> <tr> <td><i>KRAS</i>, <i>SOS1</i>, <i>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</i> , <i>SOS1</i> , <i>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</i> , <i>SOS1</i> , <i>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</i>+<i>SHOC2</i>) – 240件 ステージ2 (特定の <i>SOS1</i>+<i>RAF1</i> エクソン) – 92件 ステージ3 (特定の <i>SOS1</i>+<i>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？</p> <p>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</p> <p>～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）</p> <p>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。</p> <p>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>