

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、病気でないとわかっている時に、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

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。

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。

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

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

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絞りを、(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。

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。

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	

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。

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 で一回の喀血があった。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。

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	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。

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	ルビンシュタイン－テイビ症候群
疾患の OMIM 番号	180849
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)	ルビンシュタイン症候群 RSTS
疾患－疾患の特徴を簡 潔に説明して下さい	ルビンシュタイン－テイビ症候群 (Rubinstein-Taybi Syndrome ; RTS) は、特異顔貌、偏位した幅広い母指・母趾、低身長、中～重度な精神発達遅滞によって特徴づけられる。特徴的な頭蓋および顔面徴候は、眼瞼裂斜下、鼻翼より下方に伸びた鼻柱 (鼻中隔下端)、高口蓋、しかめ面をした笑い、上顎切歯、過剰結節である。出生前の成長はしばしば正常である ; しかし、身長・体重・頭囲のパーセンタイルはともに生後数か月で急速に遅れる。肥満は児童期もしくは思春期に起こるかもしれない。IQ スコアは 25～79 の範囲である ; IQ の平均は 36～51 である。他のさまざまな所見はコロボーマ、白内障、先天性心疾患、腎奇形、停留辜丸である。
疾患－遺伝形式	常染色体優性遺伝
遺伝子－遺伝子名	(i) <i>CREBBP</i> (ii) <i>EP300</i>
遺伝子の OMIM 番号	(i) <i>CREBBP</i> :- 600140 (ii) <i>EP300</i> :- 602700
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) CREB-Binding Protein; <i>CBP</i> (ii) E1A-Binding Protein; <i>P300</i>
遺伝子－概要 (アンプリ コンの数も含めて)	(i) <i>CREBBP</i> 遺伝子は染色体 16p13.3 上にあり、核翻訳共同タンパク質をコードする。 <i>CREBBP</i> 遺伝子は 31 エクソン (38 アンプリコン) をもつ。 (ii) <i>EP300</i> 遺伝子は染色体 22q31 上にあり、ヒストンアセチル転移酵素をコードする。 <i>EP300</i> 遺伝子は 31 エクソン (40 アンプリコン) をもつ。
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)	点変異、数塩基の小さな欠失および重複 エクソン全体もしくは遺伝子全体の大きな欠失
技術的な方法	dHPLC およびシーケンシング、MLPA
妥当性検証のプロセス 注 : 自施設において、ど	2003 年、UKGTN はルビンシュタイン－テイビ症候 群患者の <i>CREBBP</i> 遺伝子分析を GeneDossier に承諾

<p>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>した。現在、本施設は Dossier に <i>EP300</i> 遺伝子の追加を思案中である。ルビンシュタイン-テイビ症候群疑いの患者から得た DNA120 検体を、dHPLC を用いて <i>CREBBP</i> 遺伝子を分析し、シーケンスにより確認し、そして、MLPA 法で欠失を分析している。本施設では、31 個の点変異もしくは小さな変異および 13 個の欠失を同定し、37% の症例では公表データと一致した (Roelfsema <i>et al</i> 2005 <i>Am J Hum Genet</i> 76 572-580)。 <i>EP300</i> 遺伝子は同じ方法を用いて分析する予定である。<i>EP300</i> 遺伝子のアンプリコンの設計されたプライマーは正常コントロールで検証された。プライマーは正しい塩基配列を増幅し、健常集団での SNP を同定した。</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>はい (<i>CREBBP</i> 遺伝子に関しては、UKGTN は 2003 年に Dossier に承認した。現在、<i>EP300</i> 遺伝子の追加を思案中。) 提供している場合： 報告書作成数： 120 陽性例： 44 陰性例： 76</p>

このサービスをどのくらいの間提供していますか？	7年間(<i>CREBBP</i> 遺伝子に関する Dossier 自体は2003年 UKGTN に提出された。)
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／いいえ 詳細を提供してください。 Southampton 地方、Princess Anne Hospital における Wessex 臨床遺伝サービス
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。	いいえ。 <i>CREBBP</i> 遺伝子および <i>EP300</i> 遺伝子はルビンシュタイン-テイビ症候群と関連することが知られる唯一の遺伝子である。
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？	17 件 発端者症例＝年間 13 件 血縁者の変異が同定されている家系員＝年間 4 件
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。	75 件
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。	英国内精査の推定最大数＝年間 75 件（下記の情報参照） 検査実施施設での実際の精査割合（ルビンシュタイン-テイビ症候群の患者を分析するためにリストされている英国の遺伝子検査実施施設のみ）＝年間 17 件（13 人の発端者と 4 人の血縁者） 英国精査の最大数は下記のように推定されている： (i) 新生児：12 人 100,000 人出生に 1 人の有病割合で (Hennekam, <i>et al</i> 2005)、2008 年、英国では 791,000 人出生に 1 人の出生率であった（英国による国の統計）。これは年間罹患者 8 人の出生および非罹患だが本罹患が疑われる 4 件の精査の推定数と等しい。 (ii) 成人および青年期：60 件 次の項目から推定される： a) 100,000 人出生に 1 人の有病割合 b) 患者が通常の寿命をもつというエビデンス c) 英国の人口を 6000 万人とする

	<p>したがって、英国における症例の総計は 600 症例であり、そのうち、推定最大 60 人はいずれかの 1 年で遺伝学検査が施行される。</p> <p>(ii) 変異がわかっている血縁者：3 件 変異は年間罹患者 8 人中 3 人で同定され、各症例で推定平均 1 人の血縁者（罹患者の両親、ついで妊娠した場合）が追加で遺伝学的検査の実施施設に到達するだろう。</p> <p><i>EP300</i> 遺伝子の追加解析リクエストの推定数（例：現在行われている <i>CREBBP</i> 遺伝子解析の追加で） =年間 4 件</p> <p>この推定数は <i>CREBBP</i> 遺伝子が同定されていない 8 件を含む年間 13 件の発端者数に基づいている（変異検出率は 37%）。8 件中 4 件は、<i>EP300</i> 遺伝子の追加解析の要求があるだろうと推定している。</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>Wessex 地域の遺伝学的検査実施施設が国全体のニーズを満たすことができる。</p>

疫学

<p>【英国での有病率】 この値を基準として情報を判断</p>	<p>100,000 人に一人 Hennekam et al 1990 Am J Med Genet Suppl.6,17-29.</p>
<p>【遺伝子変異の頻度】 保因者やアレルの頻度</p>	<p>とても低い。変異を持った患者は子供を持つ機会はめったになく、ほぼ de novo(両親は正常)の症例である。両親がモザイクである可能性はまれにある。平均余命は正常である。(Hennekem et al 2006 Eur J Hum Genet.14:981-985) 上記により、遺伝子頻度は 100,000 に一人である。</p>
<p>【浸透率】</p>	<p>どの変異でも 100%の浸透度である(Gene tests web site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/Gene_Tests/)</p>
<p>【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</p>	<p>特有の幅広い、時折角張った母指、幅白い足趾、低身長、中等度から重度の精神発達遅滞、特徴的な顔貌(鼻翼より下までのびた鼻中隔、高口蓋、おこったような笑顔、距錐咬頭など)</p>

【標的集団における有病率】	CREBBP 遺伝子の変異は 30-50%に認める。EP300 の変異はさらに 3-4%で認める。
---------------	---

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>ルビンシュタイン-テイビ症候群の特徴を示す患者の DNA・120 検体において <i>CREBBP</i> 遺伝子を分析した。<i>CREBBP</i> 遺伝子の分析は点変異もしくは小さな変異にはシーケンス法、欠失には MLPA 法を用いた。31 の点変異もしくは小さな変異および 13 の欠失を同定した。37% の症例では変異が同定され、公表されているデータと一致していた (Roelsema et al 2005 Am J Hum Genet 76 572-580)。EP300 遺伝子は同じ方法を用いて分析され、さらに 3~4% のケースで変異が同定されると予想される (Gene tests web site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/ および Bartholdi et al J Med Genet 2007;44:327-333)。</p> <p>dHPLC および DNA シーケンシングを用いた点変異および小さな変異の同定は、Wagner らによると感度 95% 以上 (Genomics 1999, 62, 369-376)、Taliana らによると 100% と推定されている (Genetic Testing 2001, 5, 1, 39-42)。全遺伝子もしくは全エクソンの欠失および重複のための MLPA 法は感度 99% と推定されている (Schouten et al Nucleic Acids Res 2002, 30 e57)。</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数、特異度においては病気でない人数である。</p>	<p>臨床的感度 (Clinical sensitivity) は 40% である。 (Gene tests web site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/)</p> <p>臨床的特異度はほぼ 100% である。(発端者の非罹患の両親は <i>CREBBP</i> 遺伝子もしくは <i>EP300</i> 遺伝子のモザイクである可能性がある。両親が臨床的に非罹患である時の生殖細胞系列のモザイクの確率やきょうだいの経験的再発率は 0.1% と推定される (Gene tests web site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/)。)</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>発端者の分析</p> <p>検査陽性は 100% の症例で疾患の表現型と関連していると予測される (モザイクによる非浸透の理論的確率はあるが)。</p> <p>発端者はすでに表現型を呈しているため、陰性的中率はこのコホートに適切でない。</p> <p>出生前診断</p> <p>血縁者ですでに同定された変異を診断するための出生前診断として、検査陽性で病気である確率は 100% および陰性ではほぼ 0% である (家族の変異が遺伝していない場合、<i>de novo</i> 変異が生じる可能性は非常に低い。)</p>

<p>検査手順</p> <p>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>	<ol style="list-style-type: none"> 1. dHPLC およびシーケンシングを用いた点変異および小さな変異の <i>CREBBP</i> 遺伝子の解析（変異は約25%の症例で同定される） ↓ 2. MLPA 法による <i>CREBBP</i> 遺伝子および <i>EP300</i> 遺伝子の解析（変異は約12%の症例で同定される） ↓ 3. dHPLC およびシーケンシングを用いた点変異および小さな変異の <i>EP300</i> 遺伝子の解析（変異は合計約3~4%のケースで同定され、<i>CREBBP</i> 遺伝子陰性の症例では5~6%で同定されるだろう）
<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>CREBBP 遺伝子変異もしくは EP300 遺伝子変異の同定は下記を可能にする：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 確定診断 2. 予後の予測 3. 次世代における再発率の評価 4. 両親や他の血縁者の遺伝カウンセリング 5. 出生前診断の可能性 <p>臨床的ケアの手順</p> <p>ルビンシュタイン-テイビ症候群 (RSTS) と診断された患者において、下記の評価を用いて疾患の程度を評価する。 [Wiley et al 2003 Am J Med Genet A, 119A: 101-110]：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成長のマネージメントおよび公表されている症候群特異的成長曲線の記録 ・粗大運動および微細運動、スピーチ/言語、認知能力および語彙を含む多領域の発達評価 ・眼科的診察 ・ABR (Auditory Brain stem evoked Response) を用いた聴力評価（詳細な評価に関しては、<u>難聴および遺伝性聴覚障害のオーバービュー</u>も参照） ・歯科および歯科矯正の評価 ・心臓病専門医による心奇形の心エコーもしくは評価 ・根拠のある胃・食道逆流の精査 ・便秘の精査 ・腎臓の超音波による診察 ・男性における停留睪丸の精査 ・母指および母趾、関節および背骨の整形外科的精査 ・いびき、特に睡眠時の姿勢、夜間の覚醒、および日中の過度の眠気が見られる場合、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の評価

<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>病気の徴候の治療: 早期介入プログラム、特別支援教育、発達障害に焦点をあてた職業訓練、および行動面の専門家/心理学者への精査および家族へのサポートグループ/サポート資源; 眼科的異常、聴覚障害、心奇形、停留睾丸、および睡眠時無呼吸への標準的治療; 顕著に偏位した母指もしくは母趾重複の手術; 胃・食道逆流および便秘への積極的マネージメント</p> <p>サーベランス: 成長および摂食のモニタリング、特に最初の 1 年間; 1 年毎の眼および聴覚の評価; および心臓、歯科および眼の異常に対する定期的なモニタリング</p> <p>遺伝カウンセリング: RSTS は通常常染色体優性遺伝形式で遺伝する。RSTS は家族内の <i>de novo</i> 変異として起こる。; ほとんどの患者は孤発例である。ほとんどの例で、RSTS の両親は罹患していない。両親が臨床的に罹患していない時、きょうだいの経験的再発率は約 0.1% である。RSTS の患者はほとんど生殖能力がない。家系内で <i>CREBBP</i> 遺伝子または <i>EP300</i> 遺伝子の変異もしくは欠失が同定されている場合には、罹患の可能性のある妊娠に対して出生前診断が可能である。</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エビデンスを提供して下さい。</p>	<p>検査陽性はさらなる臨床検査の必要性を取り除くだろう。心臓や腎臓の異常のような、関連する症状の早期検出をするだろう。これらの潜在的な障害の知識は、すべての関連した疾患の早期スクリーニング、検出および治療、患者や家族へのよりよい説明により、適切なケアをもたらすだろう。</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>NHS の費用や患者・家族のストレスを考慮しつつ、ルビンシュタイン-テイビの症例はさらなる遺伝学的検査や他の検査の対象となりうる。もし臨床診断がはっきりしなければ、ルビンシュタイン-テイビと関連した症状 (例: 心臓や腎臓の異常) が最適な治療のために十分早期に同定されないかもしれない。両親は、子どもの診断、疾患の経過および次回の妊娠のリスクがはっきりしないことで社会的および心理的な影響を受けるかもしれない。</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 について数センテンスで説明 して下さい。</p>	<p>検査は30～40%のケースで診断を確定することができる だろう。これは最適な治療の手順および疾患の重症度および 再発の可能性に関して患者・家族の適切なカウンセリング を可能にする。 検査陽性は疾患原因のさらなる精査の必要性を取り除く。</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</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>	

英国 NHS・UKGTN における検査適応基準

【疾患名】 シルバーラッセル症候群 (SRS 180860)

【遺伝子名】 H19 imprinted maternally expressed transcript –H19(1303280)
cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (p57, Kip2) –CDKN1C(600856)

【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。 (以下の該当するものにチェックを記載)	
	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
2. RSS 診断基準：1&2&3, かつ 4・8 の 2 項目	
1. 出生前からの成長障害/IUGR：出生体重が-2SD 未満	
2. 出生後からの成長障害/均衡な低身長：身長が-2SD 未満、骨格の構造異常はなく、高頻度に骨年齢の遅延を認める	
3. 正常(もしくは比較的正常範囲内の)頭囲、このため「偽性水頭症」の外観を呈する	
4. 第 5 指の内弯	
5. 上肢の左右差	
6. 典型的な顔貌：突出した前頭部と小三角形の顔、小下顎、下がった口角	
7. 低血糖	
8. カフェオレ斑	

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

<p>疾患－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) (A)－検査の基準</p>	<p>シルバーラッセル症候群 (Silver Russell Syndrome; SRS) シルバーラッセル症候群は正常な頭囲 (典型的には25パーセント以上) を伴う出生前からの発育遅延 (典型的には0.4パーセント以下) を有する疾患。罹患者は四肢の非対称および弯指症を有することもあるが他の臨床的な問題は通常ない。知能は一般的に正常と考えられる。</p>
<p>疾患の OMIM 番号</p>	<p>SRS- OMIM 180860</p>
<p>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)</p>	<p><i>H19</i> (ASM1) <i>CDKN1C</i> (p57; KIP2)</p>
<p>遺伝子の OMIM 番号</p>	<p><i>H19</i>- 103280 <i>CDKN1C</i> - 600856</p>
<p>変異スペクトル (どの検査を行うか)</p>	<p><i>H19</i> 遺伝子のメチル化喪失 母由来の 11p15 の重複</p>
<p>技術的な方法</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. メチル化特異的多重ライゲーション依存的プローブ増幅 (MS-MLPA 法) 2. MS-MLPA 法によって同定された陽性例において、片親性ダイソミーと確定するための 11p15 マイクロサテライト分析 3. MS-MLPA 法の裏付けとして、高解像度のメチル化特異的融解分析
<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>盲検化した 51 サンプル (24 人の健常者と 27 人の罹患者) を 1 つの「テストセット」として、この分析方法の妥当性を検証した。全てのサンプルは正確に同定された (Scott et al 2007, 添付資料参照)。 次いで、解析は健常コントロール 200 人を行い、いまだ偽陽性となる結果は認めなかった。この妥当性検証はサットン・がん研究所の Rahman 教授のラボにおいて実施された。</p> <p>単一実験において、MS-MLPA 法は、過成長や成長障害における 11p15 領域のエピジェネティックな変化やコピー数異常を全て検出するのに有効である。その領域における現存のメチル化アッセイとは違って、このアッセイは孤発性のメチル化異常から遺伝性のコピー数異常を区別する。加えて、MS-MLPA 法を第一選択のアッセイとして使用することにより、マイクロサテライト分析は少数の UPD 例となる。</p>

	したがって、現存する診断的検査のアプローチ方法を比較すると、このアプローチ方法 (MS-MLPA 法) は検出できる 11p15 異常の範囲を広げ、この領域の分析の複雑さとコストを軽減する。
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。	いいえ
このサービスをどのくらいの間提供していますか？	非該当
この疾患に特化した地域の臨床的／研究的な専門家がいますか？	はい／いいえ 詳細を提供してください。 Rahman 教授に臨床的および研究的専門知識があり、聖ジョージ (大学？病院？) の名誉顧問でもある。がん研究所付近にある彼の研究グループ (子どもの過成長研究, the Childhood Overgrowth (COG) study) は 11p15 領域の MS-MPLA 法を最適化した。 また、Kate Tatton Brown 医師も過成長の分野における広範囲な臨床および研究の専門家である。
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。	南ウェールズのテムズ川地域の分子遺伝学的診断のラボはベックウィズ-ヴィーデマン症候群、胎児期の臍帯ヘルニア、ウィルムス腫瘍および孤発性片側肥大症に対して同じ 11p15 MS-MLPA 法を提供しているだろう。現在他の過成長症疾患・ソトス症候群に <i>NSD1</i> 遺伝子検査を提供している。加えて、COG 研究グループは新規の過成長遺伝子と表現型との関連を同定しようと試みている。
現在の活動 自施設では、年間何件の検査を現時点では提供 (または予定) していますか？	約 100 件
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。	約 200 件。異なる技術により、これらの疾患に提供される検査実施件数に、この情報は基づいている。