

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

先天異常症候群の診断基準等の改定および情報提供ツールの構築

分担研究者 沼部 博直  
東京医科大学遺伝子診療センター 教授（令和2年度・令和3年度）

**研究要旨**

ハーラマン・ストライフ症候群をはじめとする先天異常症候群の診療ガイドライン・重症度分類の改定の参考とするため、小児科施設を対象に当該疾患の全国アンケート調査、日本人症例の文献調査、当該疾患患者会での患者調査を行った。また、臨床遺伝学関連画像資料の作成や、先天異常症候群を中心とした遺伝性疾患に関する講演会等を実施し、先天異常症候群の患者・家族への啓発を行った。

**A. 研究目的**

●ハーラマン・ストライフ症候群をはじめとする先天異常症候群の診断基準ならびに重症度分類を見直し、改訂を行う。

●先天異常症候群の患者・家族は、疾患の発生機序やその遺伝性、自然歴や合併症、予後、治療法などに関して、幅広い知識を求めている。一方で、遺伝医学の進歩に伴い、検査診断法やサーベイランス計画、治療へのアプローチなども日々、変化しており、新規情報を求める声も少なくない。

これらの情報をなるべく即時性を保ちつつも、EBM（evidence-based medicine：エビデンスに基づく医療）に準ずる情報を選択して、患者・家族にも理解しやすい形で提供することを目的とした。

**B. 研究方法**

ハーラマン・ストライフ症候群の患者調査や文献調査により、診療ガイドライン・重症度分類の見直しを行った。また医学研究、医学教育ならびに診療の場で自由に使用できる画像、動画などを順次作成し、一部はプレゼンテーション形式にして、インターネットのウェブ上で公開した。

**C. 研究結果**

ハーラマン・ストライフ症候群の小児科領域での全国調査では6例の確定診断例と2例の疑診

例、患者会調査ではその他に6例の確定診断成人例と2例の疑診成人例が見出された。

臨床遺伝学関連医療従事者の教育、ならびに患者・患者家族への説明に資するべく、遺伝子疾患や先天異常症候群の診断ならびに遺伝カウンセリングに関する画像資料を作成した。画像は著作権フリーの形で公開予定である。

また、分担研究者が作成していた東京医科大学のホームページとは独立した形で、より管理しやすいウェブサイトを作成し、そこに主に先天異常症候群を含む遺伝性疾患や染色体異常症、遺伝医学に関する基礎知識や、それらに関する画像や動画を公開した。

遺伝医学用語の改訂に際しては、優性遺伝を顕性遺伝、劣性遺伝を潜性遺伝に変更した新規バージョンも作成した。

染色体模式図なども、マイクロアレイ検査の普及で、より精細な模式図が必要とされてきていることから、ISCNの最新版に基づき、新たに作図を行った。

小児難病の親の会の連絡会において、遺伝子診断の進歩について講演を行う機会を得たので、参加者限定ではあるが、講演内容を録画し、YouTubeで限定公開している。

**D. 考察**

ハーラマン・ストライフ症候群のアンケート調査では同一患者が複数の施設から重複して報告されていた例が複数、文献調査や患者会調査で確認された。明確な臨床症状を示さない、もしくはいくつかの補助的な表現型しか持たない

患者について、新たな診断基準に基づき確定診断が下された症例が認められたことより、

作成した画像資料は様々なファイル形式から成り、容量が大きいものもあるため、収納先や管理方法の検討が必要である。

遺伝学的検査の進歩に関する講演は、有意義ではあったが、患者家族には難解な内容であったとの声も少なくなく、今後はそれぞれの閲覧者の遺伝医学に関する知識レベルにあわせた多段階の情報提供を行うことが望まれる。

## E. 結論

ハーラマン・ストライフ症候群に関しては、少なくとも国内に 12 例の確定診断症例を確認することが出来た。

遺伝医学の情報提供サイトとして以下を構築し、先天異常症候群を含む画像資料を追加掲載した。 <https://cligen.org/>

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 沼部 博直. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 遺伝カウンセリング 疾患再発率の算出法. 小児科臨床. 2020;73(5):621-6.
- 2) 沼部 博直. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 遺伝カウンセリング 家系図の作成法とその注意点. 小児科臨床. 2020;73(5):615-20.
- 3) 沼部 博直. 先天異常症候群と SIDS. 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌. 2020;20(1):16-22.
- 4) Numabe H, Kosaki K. Prevalence of Hallermann-Streiff syndrome in a Japanese pediatric population. *Pediatr Int.* 2021;63(4):474-5.
- 5) 沼部 博直. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版】 染色体異常、先天異常 胎児性アルコール症候群および胎児性アルコールスペクトラム症. 小児内科. 2021;53(増刊):234-7.
- 6) 沼部 博直. 先天性疾患と遺伝カウンセリング. 泌尿器科. 2021;13(2):203-8.
- 7) Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals

with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e15007.

- 8) 坂倉 早紀, 結城 賢弥, 太田 友香, 村田 栄弥子, 小崎 里華, 小崎 健次郎, 沼部 博直 et al. Hallermann-Streiff 症候群成人例における眼所見. 日本眼科学会雑誌. 2022;126(9):760-71.
  - 9) 沼部 博直. 先天異常の遺伝学的診断. 東京医科大学雑誌. 2022;80(2):81-7.
- ### 2. 学会発表
- 1) 沼部 博直, 先天異常症候群と SIDS, 第 26 回 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 東京(Web), 2020.8.27, 国内
  - 2) 森地 振一郎, 沼部 博直, 石田 悠, 渡邊 由祐, 加納 佳奈子, 高松 朋子, 竹下 美佳, 森島 靖行, 小穴 信吾, 山中 岳, 河島 尚志, 頭囲拡大, 発達遅滞を契機に Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群の診断に至った 1 例, 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 東京(オンライン), 2021.5, 国内
  - 3) 直宮 理絵, 森地 振一郎, 沼部 博直, 渡邊 由祐, 加納 佳奈子, 高松 朋子, 高橋 英城, 竹下 美佳, 奈良 昇乃助, 石田 悠, 小穴 信吾, 山中 岳, 河島 尚志, 全前脳症を伴った環状 21 番染色体症候群の 1 例, 第 61 回日本先天異常学会学術集会, 東京(オンライン), 2021.8, 国内
  - 4) 尾崎 佐知子, 沼部 博直, 藤田 京志, 三橋 里美, 松本 直通, 長鎖シークエンスと細胞遺伝学的アプローチを組み合わせた染色体複雑構造異常の解析, 日本人類遺伝学会 第 66 回大会, 第 28 回日本遺伝子診療学会大会, 横浜(ハイブリッド), 2021.10, 国内
  - 5) 沼部 博直, 腸重積症を契機に診断に至った Peutz-Jeghers syndrome の 1 例: 指定発言, 第 678 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京(オンライン), 2022.1, 国内

## 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