

小崎 健次郎 参考人資料

# 先天異常症候群分野の難病研究

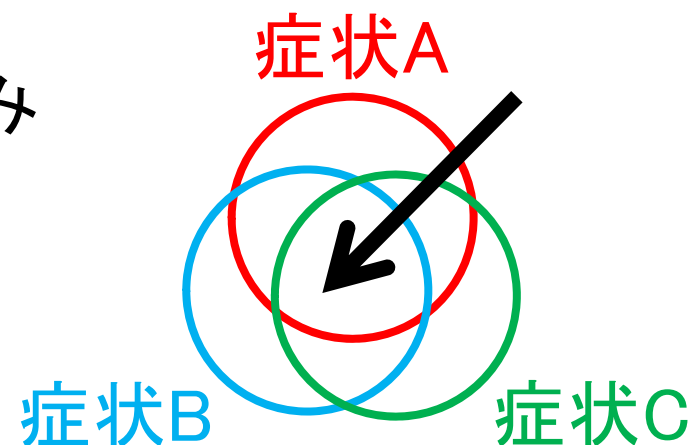
慶應義塾大学医学部

臨床遺伝学センター

小崎健次郎

# 先天異常症候群とは

- 体の各部の先天異常・症状の組み合わせにより臨床診断
- 現在までに数百の症候群が確立
- 多くは遺伝性疾患
- 各症候群に特有な重要な合併症



難病の4要件(希少性・原因不明・効果的な治療法が未確立・生活面への長期にわたる支障)を満たす疾患群

近年の研究により、多くの疾患で原因遺伝子が判明

遺伝子変異から症状に至るメカニズムは依然不明

# 国際疾病分類第10版 (ICD10) における 先天異常症候群の位置づけ

全22大分類

- 9 I00-I99 循環器系の疾患 (標準病名マスター作業班
- 10 J00-J99 呼吸器系の疾患 ICD階層病名より引用)
- 11 K00-K93 消化器系の疾患
- 12 L00-L99 皮膚および皮下組織の疾患
- 13 M00-M99 筋骨格系および結合組織の疾患
- 14 N00-N99 尿路性器系の疾患
- 15 O00-O99 妊娠,分娩および産じょく<褥>
- 16 P00-P96 周産期に発生した病態
- 17 Q00-Q99 先天奇形,変形および染色体異常
- Q87 多系統に及ぶその他の明示された先天奇形症候群

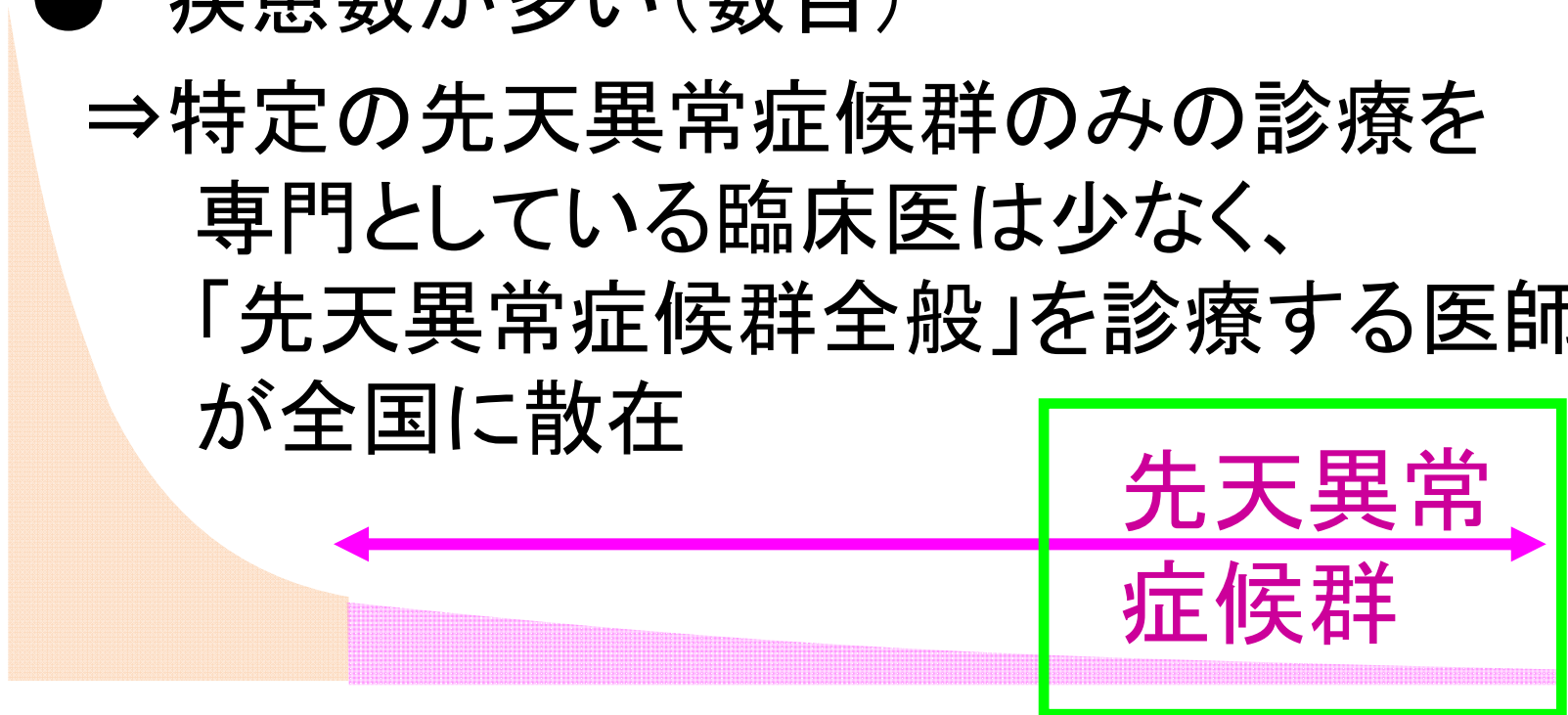
「多系統に及ぶ」疾患のため、  
従来の臓器別難病の研究体制では対応が困難

# 先天異常症候群領域における 難病研究の困難さ

- 個別の疾患の発症頻度が低い  
( <1/10000人 )
- 疾患数が多い(数百)

⇒特定の先天異常症候群のみの診療を  
専門としている臨床医は少なく、  
「先天異常症候群全般」を診療する医師  
が全国に散在

患者数



# 先天異常症候群領域における 難病研究ネットワークの形成と展開の経緯

「先天性異常の疾患群の  
診療指針と治療法開発をめざした情報・  
検体共有のフレームワーク」研究班(平成25年度～)

個別の研究奨励班として  
平成21年～スタート

CHARGE症候群  
ルビンシュタイン・  
テイビ症候群  
コステロ症候群  
CFC症候群  
Noonan症候群  
マルファン症候群関連疾患  
ベックウィズ症候群  
Prader-Willi症候群  
Angelman症候群

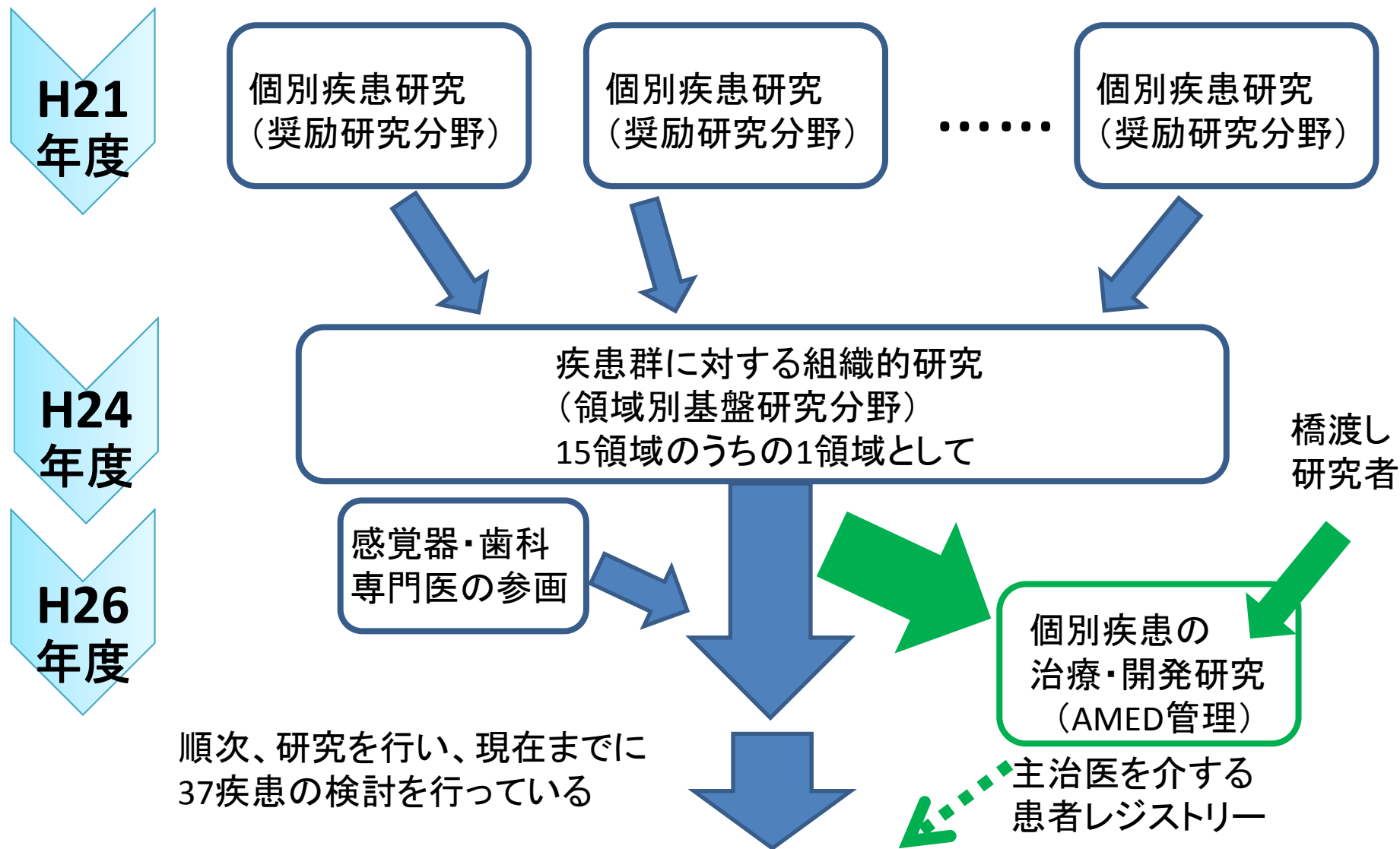
主に遺伝子解析を行っていた施設が  
代表となって個別の奨励研究班を構成

- 遺伝診療を専門とする  
診療科を有する  
専門医療施設  
(東京・神奈川・埼玉・  
大阪・名古屋等)
- 研究奨励班の代表者



国立成育医療研究C  
国立循環器病研究C  
国立東京医療C  
国立医薬基盤研究所

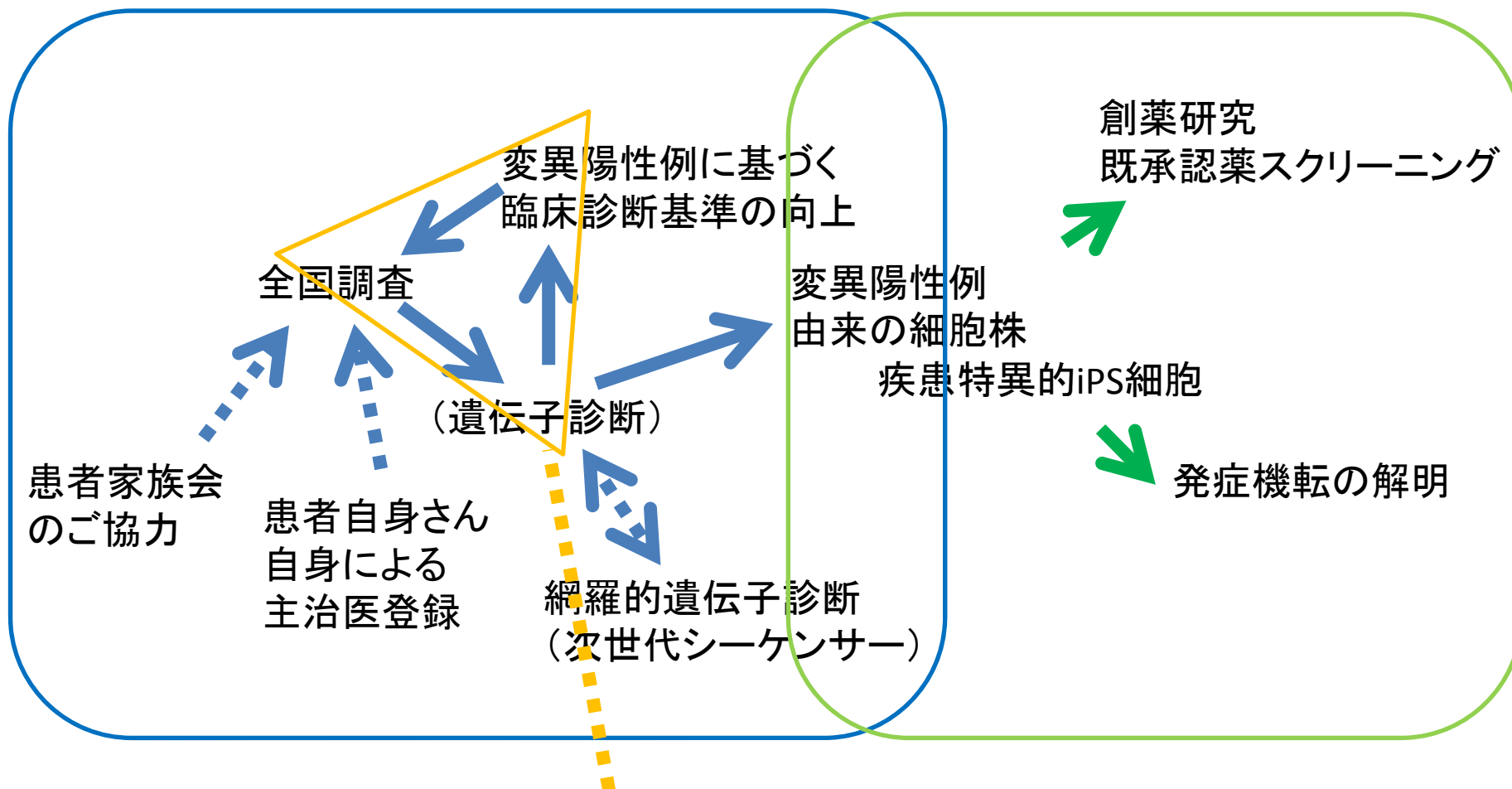
# 先天異常症候群研究ネットワークの創成



順次、研究を行い、現在までに  
37疾患の検討を行っている

平成26年度末までに、37疾患について診断基準を作成  
4疾患が既に指定難病に、17疾患について指定難病(第2次実施分)

# 先天異常症候群領域における難病研究



先天異常症候群の原因遺伝子全体を同時に解析するシステムの開発と運用

変異陽性例で高頻度に認め、先天異常症候群一般で頻度の低い徴候を診断基準案に包含一方で、変異陽性の非典型的例が除外されないように診断基準案を修正



# 診断・診療の手引の作成

- 平成26年度末までに、37疾患について診断基準を作成（遺伝子変異陽性に基づく）
- これらの疾患について年齢別の診療の手引きを作成  
⇒検査実施や、他科紹介のタイミングについて先天異常症候群を専門としない医師に対して周知・配布
- 日本小児遺伝学会・日本先天異常学会と連携
- 4疾患が既に指定難病に、17疾患について指定難病（第2次実施分）

# 疾患特異的成長手帳 (ルビンシュタイン・テイビ症候群)

- ▼「ルビンシュタイン・テイビ症候群」とは？
- ▼「ルビンシュタイン・テイビ症候群」の概要と健康管理
- ▼親の会について
- ▼規約
- ▼入会の案内
- ▼入会フォーム
- ▼賛助会員入会フォーム
- ▼活動経過
- ▼病院・医師
- ▼成人期懇談会から
- ▼「ルビンシュタイン・テイビ症候群Q&A」について
- ▼「ルビンシュタイン・テイビ症候群思春期・成人期」について
- ▼冊子希望フォーム
- ▼メーリングリスト
- ▼リンク
- ▼問い合わせ

ルビンシュタイン・テイビ症候群 健康チェックガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	総合的な診察 診断を疑う 染色体検査 遺伝カウンセリングが必要 医療・保健・福祉の連携 保健師家庭訪問 社会資源の紹介	発達評価 運動発達促進 身体計測 染色体・遺伝子検査 呼吸器感染症に注意 予防接種勧奨
神経	筋緊張低下	運動発達遅滞の評価 顎定、寝返り、座位、 よつばいなど 遅れあれば療育を考慮
心臓、循環器	先天性心疾患の検査 超音波検査、レントゲン、 心電図	先天性心疾患の検査 RSウイルス予防
消化器系	嘔吐 哺乳不良	胃食道逆流症 誤嚥に注意 経口摂取不良 離乳の遅れ 嘔吐、便秘に注意
腎臓 泌尿器系	停留精巣 尿道下裂	停留精巣 尿道下裂 腎エコーによる腎形態評価 左記同様 定期的診察
眼科	斜視、	

患者家族会ホームページでの活用例

# 患者会へのアンケートから得られた成果の例

ルビンシュタイン・テイビ症候群の2010年の患者交流会のあと、アンケート調査を送付し、1歳から38歳までの計63名について、113項目からなるChild Behavior Checklist (CBCL)について検討した。

82 *Congenital Anomalies* 2012; 52, 82–86

doi:10.1111/j.1741-4520.2012.00356.x

---

## ORIGINAL ARTICLE

---

### Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome

Tatsuhiko Yagihashi,<sup>1,2</sup> Kenjiro Kosaki,<sup>3</sup> Nobuhiko Okamoto,<sup>5</sup> Seiji Mizuno,<sup>6</sup> Kenji Kurosawa,<sup>7</sup> Takao Takahashi,<sup>1</sup> Yuji Sato<sup>2</sup>, and Rika Kosaki<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Center for Clinical Research, <sup>3</sup>Center for Medical Genetics, Keio University School of Medicine, <sup>4</sup>Division of Clinical Genetics and Molecular Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, <sup>5</sup>Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Central Hospital, Aichi Human Service Center, Aichi, and <sup>7</sup>Department of Medical Genetics, Kanagawa Children's Hospital, Kanagawa, Japan

# 標準化と国際化への対応

国際基準に基づく形態異常記載用語  
先天異常症候群研究ネットワークメンバーにより全訳(H22年)  
⇒以後の研究の標準化のために活用

The screenshot shows a web interface for a medical ontology. The top navigation bar includes 'ホーム', '頭部と顔', '眼高周囲領域', '鼻と人中', '外耳', '口唇,口,口腔内領域', and '手足'. Below this, there are tabs for '頭蓋 (CRANIUM)', '顔 (FACE) 1', '顔 (FACE) 2', and 'オトガイ (頤) (CHIN)'. The main content area is titled '頭蓋 (CRANIUM)' and '短頭 (Brachycephaly)'. It includes a list of related terms on the left, a definition of '短頭 (Brachycephaly)' as a cephalic index of 81% or more, and a comment explaining the cephalic index as a percentage of head width to head length.

- 短頭 (Brachycephaly)
- 長頭 (Dolichocephaly)
- 巨頭症 (Macrocephaly)
- 小頭症 (Microcephaly)
- 後頭部扁平 (Occiput,flat)
- 後頭部突出 (Occiput,Prominent)
- 斜頭 (Plagiocephaly)
- クローバー様頭蓋 (Skull,Cloverleaf)
- 三角頭 (Trigonoccephaly)

**短頭 (Brachycephaly)**  
定義  
頭長幅指数 (cephalic index)が 81%以上である場合 (客観的) (図 5)。 または前後径が幅に比較して短い場合 (主観的)。  
コメント  
cephalic index とは頭長に対する頭幅の百分率である。正常値は 76~80.9%とされる。頭長は

国際標準に基づく臨床症状の網羅的・階層的記述  
H26年～ 研究班で使用開始  
⇒難病一般の政策研究にも活用可能

The screenshot shows the 'The Phenomizer' software interface. It has a menu bar with 'Menu', 'Support the Phenomizer', and 'Help'. There are three tabs: 'Features', 'Diseases', and 'Ontology'. The 'Ontology' tab is active, showing a tree view of medical terms under 'Abnormality of the myocardium'. The 'Patient's Features' panel on the right shows a table with columns for 'HPO.', 'Feature.', and 'Modifier.'. It lists two categories: 'Abnormality of connective tissue (2 Items)' and 'Abnormality of the cardiovascular system (4 Items)'. The first category includes 'Abnormality of connective tissue' (HP:0003549) and 'Flexion contracture' (HP:0001371), both marked as 'observed'.

# 先天異常研究における国際連携

EUの難病研究支援団体  
Orphanetとの連携開始



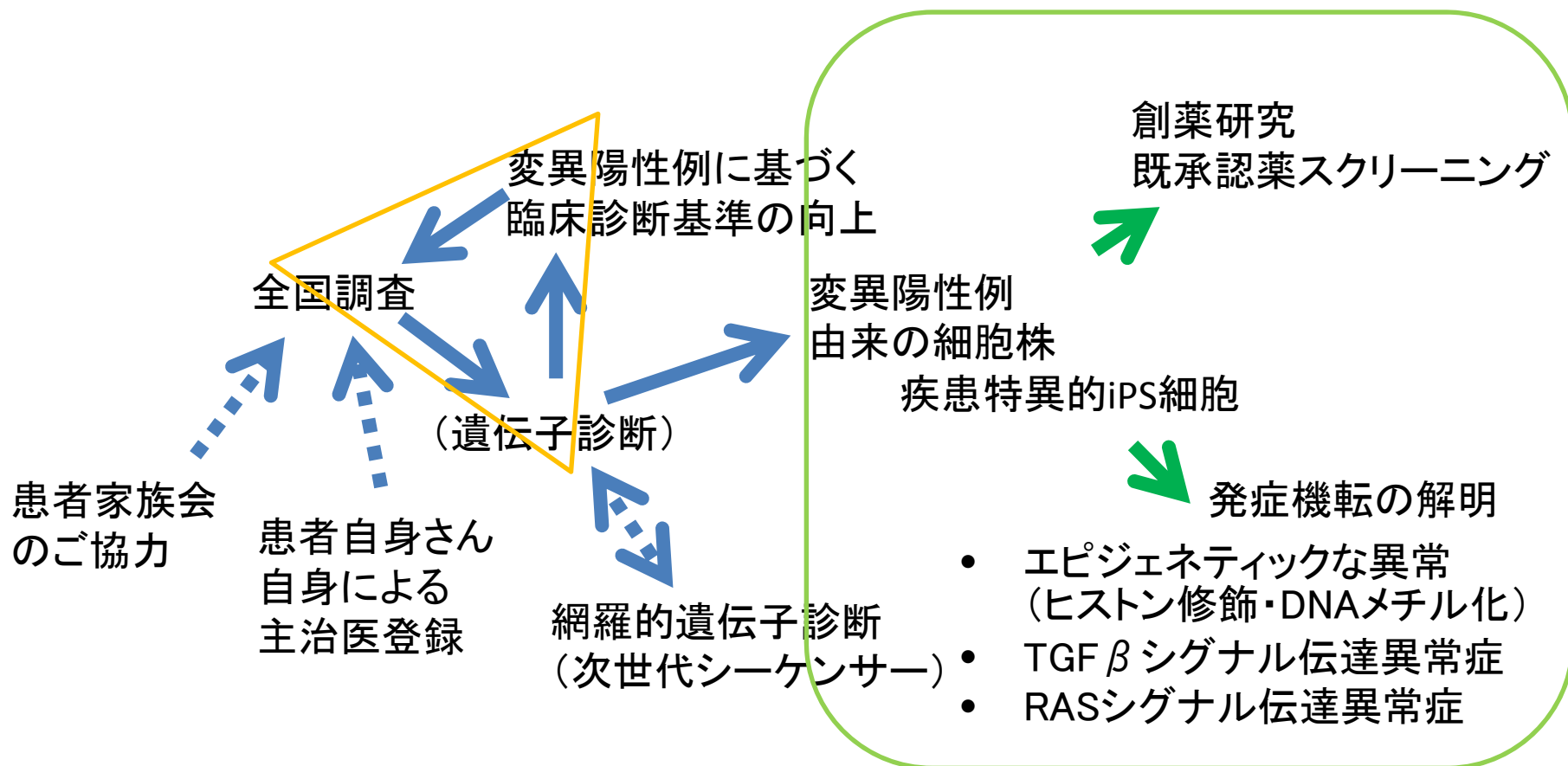
Ayme 医博  
(Orphanet 創立者)

遺伝性疾患の症状の多様性  
に関する国際共同研究



Muenke 医博  
NIH臨床遺伝学部門

# 先天異常症候群領域における難病研究



# 今後

- 他の先天異常症候群の診断基準の作成
- 必要に応じて既存の診断基準の修正
- 診療ガイドラインの充実・修正  
特に頻度の低い合併症への予防的対応  
合併症への対応の標準化
- 未診断疾患（未だ病名のない  
先天異常症候群等）への対応  
Undiagnosed diseases program

# 難病研究のキーワード

## 先天異常症候群領域の経験から

- 学会と連携した臨床医・研究者のネットワーク
- 情報共有の促進
  - 専門家間・症状記載の標準化・国際化
  - 非専門家への情報提供
- 客観的な診断方法の活用  
(網羅的遺伝子診断等)
- 基礎研究者との連携の促進
  - ＝政策研究と実用化研究の架け橋
  - 疾患特異的iPS研究・ドラッグリポジショニング・
  - バンキング