＜*SETBP1* ハプロ不全症候群（18q12 微細欠失症候群）＞（案）

〇概要

1．概要

*SETBP1*を含む 18q12.3 領域の欠失、あるいは *SETBP1*の機能喪失変異により、運動発達遅延、言語障害（小児発語失行を含む）、知的発達症、神経発達症、行動上の問題の症状を呈する。

2．原因

18 番染色体長腕 q12.3 領域に位置する *SETBP1*（SET binding protein 1）を含む 18q12.3 領域の欠失、あるいは *SETBP1* の機能喪失変異が原因である。*SETBP1* のハプロ不全によって生じる病態は、*SETBP1* Haploinsufficiency Disorder と呼ばれる。Schinzel-Giedion 症候群は、*SETBP1* の機能獲得型変異によるものであり、*SETBP1* のハプロ不全が原因の本症候群とは病因・病態が異なり、まったく別の疾患概念である。

3．症状

軽度の運動発達遅延および筋緊張低下、言語障害、知的発達症、神経発達症、行動上の問題、屈折異常および斜視が主な症状である。

- 運動発達遅延；94％に全般的な運動発達の遅れを認め、筋緊張低下は小児期によくみられる。70％の患者では微細運動の発達が遅れる。
- 言語障害：発語の遅れ、小児発語失行、音韻障害、構音障害を認める。小児発語失行のため、手話、ジェスチャー、補助的なデジタル機器などを用いて、発話や言語を補う患者もいる。
- 知的発達症：患者の 80％に認め、その程度は軽度～重度である。20％の患者は、正常または境界範囲（IQ80-90）である。

4．治療法

根本的な治療法はない。患者の症状や合併症の重症度に応じた包括的な治療、療育が必要である。特に、言語障害に対しては、患者の個別性に合わせた言語療法を行い、発話とその後の読み書き能力の発達を支援する必要がある。重度の発話および表出言語障害のある患者に対しては、非言語的サポートや補助的代替コミュニケーションを検討する。随伴するそれぞれの合併症に対しては対症療法が中心となる。

5．予後

生命予後が不良であるという報告はない。適切な療育、治療、健康管理を行うことで、患者の生活の質を向上させることができる。

〇要件の判定に必要な事項

1．患者数

本邦での患者数は不明。

2．発病の機構

正確な発症機序は不明である。

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ）

4．長期の療養

必要（生涯にわたり，症例に応じたケアが必要である。）

5．診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

6．　重症度分類

以下のいずれかに該当する者を対象とする。
1） 薬剤抵抗性てんかんの場合。
2） modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

○ 情報提供元
「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人のより良い診断・診療体制の構築」研究班
研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

＜診断基準＞
Definite を対象とする。
SETBP1 ハプロ不全症候群（18q12 微細欠失症候群）の診断基準

A. 症状
【大症状】
I. 運動発達遅滞
II. 言語障害（小児発語失行を含む）
III. 知的発達症
IV. 神経発達症
【小症状】（合併しうる症状）
I. 眼科的異常（屈折異常、斜視など）
II. 消化器系症状（便秘、下痢、胃食道逆流など）
III. 摂食障害
IV. その他

B. 検査所見
本症候群に特異的な検査所見はない。

C. 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
その他の染色体微細異常症候群

D. 遺伝学的検査
何らかの遺伝学的検査により *SETBP1* を含む 18 q12.3 領域の欠失、あるいは *SETBP1* の機能喪失変異を認める *SETBP1* の機能獲得変異は Schinzel-Giedion 症候群という異なる疾患概念の原因となる。
＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち大症状のいずれかを認め、D の遺伝学的検査所見を満たしたもの。
Possible: Aのうちいずれかの症状を認めたもの。

＜重症度分類＞
以下のいずれかに該当する者を対象とする。
1) 薬剤抵抗性てんかんの場合：主な抗てんかん薬 2～3 種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で 2 年以上治療しても、発作が 1 年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態（日本神経学会による定義）。

2） modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助5必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

日本脳卒中学会版
食事・栄養（N）
0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸（R）
0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

●参考文献●

1. Morgan A, Srivastava S, Duis J, van Bon B. SETBP1 Haploinsufficiency Disorder. 2021 Nov 18 [updated 2024 May 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. PMID: 34807554.
2. Freeth M, Al-Jawahiri R, Smith H, Stokes L. Speech, language and communication phenotyping in rare genetic syndromes: Commentary on Speech and language deficits are central to SETBP1 haploinsufficiency disorder. Eur J Hum Genet. 2021 Aug;29(8):1166-1167. doi: 10.1038/s41431-021-00942-6. PMID: 34413496; PMCID: PMC8385025.
3. Jansen NA, Braden RO, Srivastava S, Otness EF, Lesca G, Rossi M, Nizon M, Bernier RA, Quelin C, van Haeringen A, Kleefstra T, Wong MMK, Whalen S, Fisher SE, Morgan AT, van Bon BW. Clinical delineation of SETBP1 haploinsufficiency disorder. Eur J Hum Genet. 2021 Aug;29(8):1198-1205. doi: 10.1038/s41431-021-00888-9. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33867525; PMCID: PMC8385049.
4. Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T. Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. J Med Genet. 2011 Feb;48(2):117-22. doi: 10.1136/jmg.2010.084582. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21037274.
5. Oyler HO, Hudac CM, Chung WK, Green Synder L, Robertson S, Srivastava S, Geye T. SETBP1 haploinsufficiency and related disorders clinical and neurobehavioral phenotype study. Clin Genet. 2024 Oct;106(4):448-461. doi: 10.1111/cge.14579. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38923504.