

## 200 第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群は、14 番染色体長腕の 32.2 領域(14q32.2)に存在するインプリンティング遺伝子の発現異常により生じる。羊水過多、小胸郭による呼吸障害、腹壁異常、特徴的な顔貌を示す。治療法は未確立で、対症療法が中心となる。

#### 2. 原因

患者の 14 番染色体がともに父親由来であるために正常では父親由来アレルからのみ発現する父性発現遺伝子が過剰発現となり、母性発現遺伝子の発現が消失することにより疾患が生じる。父性発現遺伝子の過剰発現及び母性発現遺伝子の消失を引き起こす遺伝学的原因としては母親由来アレル上の 14q32.2 インプリンティング領域を含む微小欠失、14 番染色体がともに父親に由来する第 14 番染色体父親性ダイソミー (UPD(14)pat)、UPD(14)pat も微小欠失も認めずメチル化可変領域の過剰メチル化を示すエピ変異がある。微小欠失、ダイソミーは染色体構造異常であるが、エピ変異のメカニズムは不明である。

#### 3. 症状

胎児期は、羊水過多を認める。羊水過多は、妊娠中期から始まり複数回の羊水穿刺を必要とする場合が多い。胎盤の過形成も認められる。出生後はベル型と形容される小胸郭による呼吸障害が認められ、ほとんどの症例で数か月にわたる人工呼吸管理を必要とするが経過とともに胸郭異常は改善する。また、臍帯ヘルニアや腹直筋の離開といった腹壁の異常を認める。前額部突出、眼瞼裂の縮小、平坦な鼻梁、小顎といった特徴的な顔貌を示す。多くの症例で哺乳不良が認められる。長期生存例では精神発達の遅れを認めている。

#### 4. 治療法

対症療法が中心となる。94%で出生直後より人工呼吸管理を必要とする。その後も呼吸障害があれば、人工呼吸管理を必要とする。摂食障害を認める場合、経管栄養を行う。経管栄養は、平均7か月程度で経口摂取が可能となるが、年余にわたり継続を要する場合もある。巨大な臍帯ヘルニアに対しては外科的治療が選択される。

#### 5. 予後

摂食障害と呼吸障害が生命予後に影響を与える。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常による。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準  
あり(学会及び研究班による診断基準あり。)
6. 重症度分類
  - 1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。
    - 1)難治性てんかんの場合。
    - 2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でII度以上に該当する場合。
    - 3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

## ○ 情報提供元

「14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患」

研究代表者 国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部 研究員 鏡雅代

「14番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断・治療指針作成」

研究代表者 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 室長 鏡雅代

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

## <診断基準>

### 第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群の診断基準

乳・幼児期からの特徴的な小胸郭を認め、下記の症状より第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群が疑われる場合、14 番染色体域内のメチル化可変領域である IG-DMR、MEG3-DMR の高メチル化を認めれば、第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群と診断する。

#### I. 主症状

- ・乳・幼児期からの特徴的な小胸郭(コートハンガー型、ベル型)と呼吸障害
- ・腹壁の異常(臍帯ヘルニア、腹直筋離開)
- ・前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中を含む特徴的顔貌
- ・妊娠中羊水過多及び胎盤過形成

#### II. 副症状

- ・発達遅延
- ・摂食障害
- ・翼状頸・短頸
- ・喉頭軟化症
- ・関節拘縮
- ・側弯症
- ・鼠径ヘルニア

### <重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合: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)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でII度以上に該当する場合。

### NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」  
をおおよその目安として分類した。

3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。