

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

## チャージ症候群

#### 1. 概要

CHD7 遺伝子のヘテロ変異により発症する多発奇形症候群である。

発症頻度は、出生児 20,000 人に1人程度に発症する希少疾患である。

C-網膜の部分欠損(コロボーマ)、H-心奇形、A-後鼻孔閉鎖、R-成長障害・発達遅滞、G-外陰部低形成、E-耳奇形・難聴を主症状とし、これらの徴候の頭文字の組み合わせにより命名されている。

#### 2. 疫学

平成 21 年度の研究においては 2 万分の 1 程度。

#### 3. 原因

チャージ症候群の原因遺伝子 ha8 番染色体 8q12.1 に存在する Chromodomain helicase DNA binding protein-7(CHD7)であるが、多系統にわたり障害が発症する機序は不明である。

#### 4. 症状

① 成長障害や精神遅滞はほぼ必発である。成長障害は出生後に顕著となる。一部の症例に成長ホルモン分泌不全を伴う。② 70%程度に先天性心疾患を認める。③ 顔面の非対称性(顔面神経麻痺症状)を認める。左右の耳介の形態も異なることが多い。眼陰下垂、上顎低形成、下顎低形成(PierreRobin シークエンス)、口唇口蓋裂などの合併あり。これらの奇形に加えて、咽頭・喉頭の協調運動の低下により、哺乳障害・嚥下障害をきたす。④ 片側ないし両側性の虹彩・網膜・脈絡膜・乳頭のコロボーマ(欠損)はほぼ必発である。⑤ 耳垂の無または低形成などの耳奇形に加え、感音性・伝音性または混合性難聴を認める。⑥ 膜性・骨性の後鼻孔閉鎖(狭窄)を認める。口蓋裂の合併例も多く、その場合には後鼻孔閉鎖を認めない。⑦ 停留精巣・尿道下裂、陰唇の低形成・二次性徴の欠如など性器低形成(~70%)。

#### 5. 合併症

成長障害・発達遅滞に加えて視力障害、心不全・チアノーゼ、呼吸障害、性腺機能不全、難聴などを合併する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を伴う、慢性的かつ持続的な疾患であり、生活面での長期にわたる支障を来す。

#### 6. 治療法

多臓器に合併症をきたすため、多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害である。すみやかに気道(後鼻孔・口蓋・喉頭・気管)、心臓の評価と治療を進める。必要に応じて、後鼻孔閉鎖・狭窄に対する外科的治療をおこなう。喉頭の構造異常等により上気道閉塞を生じる場合には気管切開をおこなう場合もある。多くの患者では嚥下機能が低下しており、周術期には誤嚥に注意する。成長障害・発達遅滞を合併することから栄養・成長・療育等の問題について、早期介入・継続的な

## 奇形症候群分野

フォローを必要とする。哺乳障害・摂食障害が続く場合には経管栄養・胃瘻造設をおこなう。

### 7. 研究班

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）小崎 健次郎

（分担研究者）小崎 健次郎

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### 口－顔－指症候群 I 型

#### 1. 概要

口－顔－指症候群 I 型 (OFD1) は原発性繊毛機能障害による神経発達障害である。外表形態異常 (頭蓋顔面および口腔) や中枢神経系・内臓疾患を含む。口－顔－指症候群 I 型は X 連鎖優性形式をとるが、罹患男性は致命的で出生に至らないことが多い。

#### 2. 疫学

年間 25 万～50 万出生に 1 人

#### 3. 原因

染色体 Xp22 に存在する OFD1 遺伝子の変異が口－顔－指症候群 I 型を引き起こすことが知られている。OFD1 遺伝子は中心体および原発性繊毛機能障害の基部に存在するタンパク質をコードしている。高い浸透率を呈するが表現型には幅がある。ほとんどが新生突然変異であり、罹患女性の 75% は家族歴がない。

#### 4. 症状

主な症状は口腔および顔面に認められる。

口腔: 分葉舌、舌の過誤腫、口腔内小帯、歯槽不整、不規則な口蓋裂

顔面: 鼻翼軟骨の低形成による細い鼻、内眼角開離

指: 短指、合指、斜指

小児期～成人期に多嚢胞腎が認められる。

軽度知的発達遅滞も 50% に認められる。

#### 5. 合併症

哺乳障害や呼吸器感染による成長障害、乳幼児期死亡の危険がある。

#### 6. 治療法

口蓋裂、口腔小帯、過誤腫、多指症などに対しては外科的処置が考慮される。口唇裂がある場合には、定期的な言語や聴覚のアセスメントが必要である。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 小崎 健次郎

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# フリーマン-シェルドン症候群

#### 1. 概要

フリーマン-シェルドン症候群は先天性関節拘縮を伴う症候群の1つである。小さな口など特徴的な顔貌と手の尺側偏位、指趾の関節拘縮を主症状とする症候群である。

#### 2. 疫学

100例以上の報告があるが稀。性差なし。

#### 3. 原因

ほとんどの症例は家族歴のない孤発症例である。MYH3 遺伝子変異によって引き起こされる。

#### 4. 症状

特徴的顔貌、手指の尺側偏位、内反足が認められる。

特異顔貌: 頬は張っていて突出し、鼻は小さく、長い人中に小さい口から口笛を吹いている様子にたとえられる。鼻翼は上部に切れ込んでいるようで特徴的である。典型的な顔貌は50%に認められる。手指は尺側に偏位しており、指は屈曲拘縮を認め、特に母指は内転拘縮を認める。片側、両側性の内反足(80%)、後側彎(60%)を認める。筋の萎縮や他の関節の可動制限なども認める。

#### 5. 合併症

小さい口、小顎、頸部の拘縮。

本症候群の麻酔管理には注意が必要である。

#### 6. 治療法

生命予後は良好である。機能的予後の改善を目標として、関節拘縮に対する理学療法や必要によって手術を行う。眼科的経過観察、口腔外科的な治療も必要によって検討する。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 小崎 健次郎

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

## ヌーナン症候群

#### 1. 概要

細胞内の Ras/MAPK シグナル伝達系にかかわる遺伝子の先天的な異常によって、特異的顔貌、先天性心疾患、低身長、鎧状胸郭、停留精巣、精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患。

#### 2. 疫学

患者数は数千人以上と推測されているが、実態は不明。

平成 22 年の本研究班における全国調査で 520 人の患者が報告された。

#### 3. 原因

ヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでに PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1, SHOC2, NRAS, CBL 遺伝子の先天的な異常が報告されている。しかしながら、約 40% の患者ではこれらの遺伝子に変異を認めず、新規病因遺伝子が存在すると考えられている。

#### 4. 症状

特異的顔貌、先天性心疾患、低身長、鎧状胸郭、停留精巣、精神遅滞などが認められる。

#### 5. 合併症

ときに白血病を合併する。

#### 6. 治療法

1) 低身長に対する成長ホルモン投与

2) 対症療法

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 松原 洋一

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群

#### 1. 概要

シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群 (SGS) は、頭蓋骨早期癒合症、マルファン症候群様体型、学習障害を主徴とする稀な先天奇形症候群で、骨格系、神経系、心血管系の異常を呈する遺伝性結合織疾患である。

#### 2. 疫学

不明。きわめて稀。( < 1 / 1,000,000 人 )

#### 3. 原因

不明。一部の患者では SKI 遺伝子のヘテロ変異で発症することが知られている。

#### 4. 症状

頭蓋骨早期癒合

顔貌異常 (眼間開離、口蓋裂、高口蓋、眼球突出、斜視、他)

マルファン症候群様体型 (るい瘦、クモ状指、側弯、胸郭異常、扁平足、関節異常、他)

頸椎異常

心血管系異常 (僧帽弁逸脱/閉鎖不全、大動脈基部拡張、他)

脳奇形 (キアリ奇形、水頭症、他)

ヘルニア

学習障害

#### 5. 合併症

頭蓋骨早期癒合による脳発達障害と水頭症

頸椎不安定症に伴う、脊髄障害

斜視による視力調節障害

僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全

#### 6. 治療法

口蓋裂、斜視、頭蓋骨早期癒合に対しては、外科的修復。

頸椎不安定症、側弯症、内反足に対しては固定術あるいは整形外科的修復。

大動脈基部拡張に対しては、解離の予防のために降圧剤による血圧コントロールが行われるが、大動脈弁閉鎖不全 (逆流)、解離の予防、急性大動脈解離に対しては、弁置換術、大動脈置換術などの外科的治療が選択される。

#### 7. 研究班

## 奇形症候群分野

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）小崎 健次郎

（分担研究者）森崎 裕子

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### マルファン症候群

#### 1. 概要

大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織が脆弱になる遺伝性疾患。結合組織が脆弱になることにより、大動脈瘤や大動脈解離、高身長、側弯等の骨格変異、水晶体亜脱臼、自然気胸などを来す。

#### 2. 疫学

約 20,000 人

#### 3. 原因

常染色体優性遺伝による遺伝性疾患であり、約75%は親からの遺伝、約25%は出生時の突然変異で起こる。原因遺伝子は、フィブリリン1、トランスフォーミング(形質転換)成長(増殖)因子(TGF)β受容体1、2が判明しているが、それら以外の未解明の原因遺伝子の存在も疑われている。細胞骨格の構成物質であるフィブリリン1の異常により、全身の結合組織が脆弱になるとともに、TGFβの過剰活性化が脆弱化に関与していることも指摘されている。

#### 4. 症状

大動脈瘤破裂や大動脈解離により突然死を来すことがある。突然死を来さなくても、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈したり、大動脈解離では、末梢臓器循環不全を呈することがある。骨格病変としては高身長、長指、側弯、漏斗胸などの胸郭形成不全等を呈する。その他、水晶体亜脱臼により視力の低下、自然気胸により呼吸困難などを呈する。

#### 5. 合併症

大動脈起始部瘤では、破裂、大動脈弁閉鎖不全や心不全を呈することがある。大動脈解離では、腎不全などの末梢臓器の循環不全を呈することがある。心臓弁膜機能障害がある場合は細菌性心内膜炎の危険性が高い。胸郭変形による呼吸困難。腰痛、関節脱臼。体型の悩みなどによる不安神経症など。

#### 6. 治療法

大動脈瘤、大動脈解離に対しては、人工血管置換術を行う。水晶体亜脱臼、重度の側弯、漏斗胸などに対しても手術が行われる。大動脈瘤、解離に対しては、降圧ならびに心拍数減少の目的にて、βブロッカーによる薬物療法が行われてきたが、最近の TGFβの過剰活性化の知見から、TGFβを抑制する作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が行われることもある。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

# 奇形症候群分野

(分担研究者) 森崎 裕子

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# ロイス・ディーツ症候群 1 型

#### 1. 概要

ロイス・ディーツ症候群(LDS)は TGF- $\beta$  シグナル伝達系の遺伝子の異常による遺伝性結合織疾患として新規に提唱された疾患で、大動脈病変を主に、心血管系、骨格系、皮膚他にも特徴的な症状を伴う全身性の遺伝性結合織疾患であり、症状によりいくつかのサブタイプに分類されている。大動脈瘤・解離・動脈蛇行などの血管病変はほぼ全例で認めるが、中でも 1 型は、口蓋裂、頭蓋骨早期癒合症、内反足、胸郭変形、側弯等の骨格系症状が強いことが特徴で、小児期から多診療科にわたる診療を必要とする。効果的な内科的・外科的治療法の選択基準は不明である。疾患管理や治療面では、LDS は他の類縁疾患に比べて若年で大動脈瘤や動脈解離を発症する傾向があるといわれている。

#### 2. 疫学

不明。推定では 1,000 人程度

#### 3. 原因

TGF  $\beta$  受容体(1 型あるいは 2 型)遺伝子の変異(機能異常)が病因である。発症機序は不明。

TGF  $\beta$  シグナル伝達異常(機能亢進)による血管平滑筋機能維持およびリモデリングの障害という説もある。

#### 4. 症状

主症状は、血管系症状(脳・胸・腹部動脈の動脈瘤・解離・血管蛇行)と骨格系所見(漏斗胸または鳩胸、側弯、弛緩性関節、クモ状指趾、先天性内反足)である。血管病変は大動脈に限定せず、脳動脈を含む中小動脈にも認めることが多い。特徴的顔貌(眼間解離、二分口蓋垂・口蓋裂、頭蓋骨早期癒合症)や、特徴的皮膚所見(ビロード状で透過性の皮膚、アザができやすい、広範で萎縮性の瘢痕)も高頻度で認める。その他、先天性心奇形、斜視、頸椎不安定症などを認めることがある。

#### 5. 合併症

頭蓋骨早期癒合による脳発達障害と水頭症

頸椎不安定症に伴う、脊髄障害

斜視による視力調節障害

大動脈解離による急性循環不全。大動脈弁閉鎖不全等による心不全。大動脈解離については、他の類縁疾患に比べ、より若年発症で、大動脈基部拡張がより軽度であっても解離を生ずる傾向が指摘されている。

#### 6. 治療法

口蓋裂、斜視、頭蓋骨早期癒合に対しては、外科的修復。

頸椎不安定症、側弯症、内反足に対しては固定術あるいは整形外科的修復。

大動脈瘤、慢性大動脈解離に関しては内科的に降圧剤による血圧コントロールが行われるが、大動脈弁閉

## 奇形症候群分野

鎖不全(逆流)、解離の予防、急性大動脈解離に対しては、弁置換術、大動脈置換術などの外科的治療が選択される。

### 7. 研究班 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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 森崎 裕子

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# スティックラー症候群

#### 1. 概要

遺伝性進行性の結合組織疾患で、コラーゲン形成異常によって関節の軟骨組織や眼球の硝子体に異常をきたす。臨床症状として強度近視、白内障、網膜剥離、口蓋裂、顔面正中低形成、難聴、脊椎骨端異形成が特徴的である。典型的な型(タイプ 1)はⅡ型コラーゲン遺伝子(COL2A1)の異常に起因し、小児期に網膜剥離を起こす主要な原因である。常染色体優性遺伝形式をとるが家族内で臨床症状に差異がある。突然変異による発症も多い。

#### 2. 疫学

約 12,000 人(1 万人に 1 人)

#### 3. 原因

原因遺伝子 COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2 が同定され、タイプ I, II, III, IV, V に分類された。未知の遺伝子の関与も推測されている。スティックラー症候群の 80~90%を占めるタイプ 1 は、Ⅱ型コラーゲン遺伝子の異常に起因し、網膜剥離の頻度が高い。10~20%を占めるタイプ 2 は、XI型コラーゲン遺伝子の異常に起因し、眼、顔面、骨格異常のほか高度の難聴をきたすことが特徴である。

#### 4. 症状

眼症状として、強度近視、硝子体の液化と凝集、白内障、網脈絡膜変性、及び網膜剥離の進行による高度の視力障害をきたすことが特徴的である。タイプによって症状の有無や程度が異なるが、ほかに小顎、口蓋裂、顔面正中低形成、進行性の聴覚障害、骨格や関節の異常によって、さまざまな症状をきたす。

#### 5. 合併症

眼合併症として網膜剥離の発生頻度が 50~70%と高率であり、失明の原因となる。強度近視、白内障、網脈絡膜萎縮も進行性で、視力障害をきたす。小顎、口蓋裂、顔面正中低形成のため乳児期に呼吸や哺乳障害をきたす。さまざまな程度の進行性の聴覚障害を伴い、中耳炎を併発しやすい。また小児期に骨格異常により側弯、低身長、関節の過伸展を起こし、若年性の関節炎をきたす。

#### 6. 治療法

弱視や網膜剥離の早期発見のため、定期的な屈折および眼底検査が必要である。強度近視に対し眼鏡による矯正、網膜剥離に対しては手術治療を行うが難治である。新生児期の呼吸管理、乳児期の口蓋裂修復術、小児期中耳炎に対する鼓膜チューブ留置、整形外科的ケアや補装具の使用など全身的な管理と治療が必要である。

#### 7. 研究班

## 奇形症候群分野

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）小崎 健次郎

（分担研究者）仁科 幸子

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### ワルデンブルグ症候群

#### 1. 概要

ワルデンブルグ症候群は感音難聴と色素異常(毛髪、虹彩、皮膚)を主症状とする遺伝性疾患である。最も頻度の高い常染色体優性遺伝の症候群性難聴であり、先天性難聴の 1-4%に認められる。症状からI型からIV型の4タイプに臨床分類される。中枢神経および末梢神経の障害の有無によりさらに細分類される場合もある。遺伝的異質性があり、各タイプは原因遺伝子によってさらに分子分類される。I型は優性遺伝、II型、III型、IV型は優性または劣性遺伝である。

#### 2. 疫学

約 3,000 人

#### 3. 原因

神経堤細胞由来のメラノサイトの発生異常が原因である。現在までに 6 遺伝子 (PAX3, MITF, EDN3, EDNRB, SOX10, SNAI2) が原因遺伝子として報告されている。I型の 90%以上に PAX3 変異のヘテロ接合が認められる。II型はMITF, SOX10, SNAI2 変異が約 30%で認められるが、約 70%原因はまだ同定されていない。III型はPAX3変異のホモ接合あるいはヘテロ接合、IV型はEDN3、EDNRB変異のホモ接合あるいはヘテロ接合、SOX10 変異のヘテロ接合が報告されている。

#### 4. 症状

大症状として、先天性感音難聴、前頭部白髪あるいは毛髪の色素脱失、虹彩異色、内眼角開離、第一近親者に罹患者あり。小症状として、先天性の皮膚の色素脱失、眉毛癒合、高い鼻梁、鼻翼低形成、早期の白髪(30歳前)。2つの大症状または1つ大症状と2つの小症状を認めるとI型と診断される。内眼角開離がないとII型と診断される。III型はI型に四肢奇形、IV型はII型にヒルシュシュプルング病を伴う。II型あるいはIV型に髄鞘形成不全を伴うタイプは、それぞれ PCW, PCWH と分類される場合がある。

#### 5. 合併症

小児難聴の結果としての言語発達の遅れ。内耳奇形を認める場合もあり、そのような患者では平衡障害による運動発達の遅れを認める。中枢性の髄鞘形成不全を有すると知的障害、発達障害を認める。稀に二分脊椎、髄膜瘤を伴う。ヒルシュシュプルング病を伴わない患者に、偽性腸閉塞、慢性的強い便秘などの腸管機能障害を認める場合がある。

#### 6. 治療法

根本的治療はなく、各症状に対して個別に対応する。両側性難聴で言語習得に支障がある場合は、補聴器による言語訓練。その効果が低い場合は人工内耳による言語訓練を行う。ヒルシュシュプルング病など高度の腸管機能障害では外科的手術を行う。軽度、中等度では便秘に対して保存的治療を継続する。四肢奇形

## 奇形症候群分野

に対しては外科的手術を行う。知的障害、発達障害に対しては適正な療育を行う。

### 7. 研究班

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）小崎 健次郎

（分担研究者）松永 達雄

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# クリッペル・トレノーネイ・ウェーバー症候群

#### 1. 概要

クリッペル・トレノーネイ・ウェーバー症候群は皮膚血管腫、四肢の片側肥大、静脈瘤の3徴候を呈する。出現する臨床症状には幅がある。

#### 2. 疫学

有病率は不明だが、これまでに1,000症例が報告されている。

#### 3. 原因

体細胞変異で起こることが知られている。

#### 4. 症状

四肢: 先天的または幼児期早期の片側肥大は通常一肢、時に複数肢に起こる。

皮膚: 血管腫は足、臀部、腹部、下部体幹によく見られるが、全身に認められる。血管病変は毛細管血管腫、静脈血管病変、リンパ管異常などさまざまな形態をとる。

#### 5. 合併症

静脈瘤による潰瘍や慢性浮腫による感染、重症動静脈瘻による心不全、感染性心内膜炎をときに認めることがある。

#### 6. 治療法

外科的処置は通常必要ない。浮腫や静脈瘤に対しては弾性ストッキングの着用などで対処する。内臓、脳、眼、消化管など多岐にわたる症状に対する検査も重要である。血管病変の評価には非侵襲的検査であるMRIが有用である。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 小崎 里華

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# ゴールデンハー症候群

#### 1. 概要

ゴールデンハー症候群は、顔面の低形成(片側のことが多い),眼デルモイド、脊椎奇形を来す。耳介奇形の存在は診断に必須であると考えられている。

#### 2. 疫学

5,000~25,000 人に 1 人

#### 3. 原因

第 1・第 2 鰓弓の発生異常が原因と考えられている。母体糖尿病が原因となることがある。

#### 4. 症状

半数程度の症例で眼科的異常をともなう。類上皮腫を認めることが多い。外耳の奇形を 2/3 程度の症例に認める。副耳、小耳、伝音性難聴を伴う。椎体奇形、半脊椎、肋骨の癒合、側弯等を合併する。心奇形・尿路奇形・肺を含む呼吸器の奇形をきたすことがある。

#### 5. 合併症

出生後三ヶ月程度は呼吸障害に注意する。初診時に腎奇形と心奇形をスクリーニングする。時に中枢神経奇形を合併する。

#### 6. 治療法

罹患側の下顎に対して外科治療を行い、外耳や頬部を再建する。

矯正歯科的な経過観察が必須である。心奇形・腎奇形にそれぞれ対応する。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 小崎 里華

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# 色素失調症

#### 1. 概要

色素失調症は Bloch-Sulzberger 症候群ともよばれ、出生時より特異な丘疹と炎症様水泡疹、その後特徴的な色素沈着を残す。皮膚症状(100%)のほかに、歯(90%)、毛髪(50%)、骨格(40%)、眼(35%)、中枢神経(30%)などの病変を伴う疾患である。X 連鎖性優性遺伝形式をとる。罹患男性のほとんどは致死的であり、罹患者はほとんどが女性である。

#### 2. 疫学

10 万人出生に 0.7 人。女性:男性の割合は 20:1

#### 3. 原因

色素失調症は染色体 Xq28 上の NEMO 遺伝子変異により引き起こされる。NEMO 遺伝子は皮膚の正常化に必須な NF-Kappa-B の活性化を司っている。家族性が 10~25%、孤発例が ~50%以上である。エクソン 4~10 の欠失は 80%の症例で認められる。

#### 4. 症状

皮膚症状(100%):出生時より特異な丘疹と炎症様水泡疹、その後特徴的な色素沈着を残す。

歯(90%):萌出遅延、歯牙欠損、円錐歯

毛髪(50%):びまん性円形脱毛症

骨格(40%):後側彎症、半側椎骨

眼(35%):色素性網膜症、網膜血管病変

中枢神経(30%):精神発達遅滞、けいれん発作

#### 5. 合併症

眼症状:色素性網膜症・網膜血管病変の結果、血管新生、線維組織の増殖などの未熟児網膜症と似た変化をきたし、牽引性網膜剥離などを引き起こし失明に至ることもある(眼症状を伴う患者の 10~20%)

#### 6. 治療法

皮膚症状に対しての特異的な治療はない。色素斑は4~5歳以降消退し、消失する。眼や神経合併症は重篤であり、それらの合併症に対する治療が重要である。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 小崎 里華

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

## シー・エフ・シー症候群(CFC 症候群)

#### 1. 概要

細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在する遺伝子の先天的な異常によって、成長・発達障害、精神発達遅滞、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症などがみられる遺伝性疾患。

#### 2. 疫学

約 100～200 名と推定される。

#### 3. 原因

約半数強の患者で、KRAS, BRAF, MEK1, MEK2 遺伝子のいずれかに先天的な異常が認められる。残る患者群では、病因遺伝子はまだ同定されていない。これらの遺伝子は細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在するが、その異常がなぜ発達障害や種々の臨床症状をきたすかについては解明されていない。

#### 4. 症状

成長・発達障害、精神発達遅滞、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症などが認められる。

#### 5. 合併症

ときに、白血病などの悪性腫瘍を合併する。

#### 6. 治療法

根本的な治療法は知られていない。対症療法がおこなわれる。心疾患や悪性腫瘍の早期発見と早期治療が、予後を大きく改善する。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 青木 洋子

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### コステロ症候群

#### 1. 概要

先天的なHRAS遺伝子の異常によって、成長・発達障害、精神発達遅滞、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症、悪性腫瘍の合併などがみられる遺伝性疾患。

#### 2. 疫学

約 100 名と推定される。

#### 3. 原因

HRAS 遺伝子の先天的な異常による。しかしながら、従来がん遺伝子として知られてきたHRASの異常が、なぜこのような発達障害や種々の症状をきたすかについては解明されていない。

#### 4. 症状

成長・発達障害、精神発達遅滞、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症などが認められる。

#### 5. 合併症

約 10%に、膀胱がん、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などの悪性腫瘍を合併する。

#### 6. 治療法

根本的な治療法は知られていない。悪性腫瘍の早期発見・早期治療が予後を大きく改善することから、定期検診が必要である。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 青木 洋子

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### 鎖骨・頭蓋異形成症

#### 1. 概要

鎖骨頭蓋異形成症は鎖骨欠損または低形成、頭蓋骨縫合骨化遅延、歯牙萌出遅延を呈する骨系統疾患である。常染色体優性遺伝形式をとる。ほとんどは新生突然変異であるが、罹患者からは50%の確率で遺伝する。

#### 2. 疫学

100万人に1人

#### 3. 原因

染色体6p21に存在するRUNX2遺伝子が鎖骨頭蓋異形成症を引き起こすことが知られている。RUNX2遺伝子は、骨芽細胞および骨形成の分化に関連している。

#### 4. 症状

主な症状は鎖骨・頭蓋骨・歯牙に認められる。

鎖骨:完全ないし部分欠損を呈し、肩関節の過剰可動性を伴う。

頭蓋骨:泉門・縫合の開大を呈する。

歯牙:乳歯は正常に萌出するが長期間脱落せず、永久歯の萌出は著しく遅延する。過剰歯、埋伏歯周囲の嚢胞形成、歯列不整も認められる。

#### 5. 合併症

新生児期にまれに胸郭低形成に伴う呼吸障害を生じる。

罹患者女性の1/3は狭骨盤のため出産に際し帝王切開を要する。

#### 6. 治療法

生歯障害に対する管理は重要である。歯科の外科的措置は歯牙萌出遅延や歯列不整の歯科矯正のために考慮される。言語指導も必要となることがある。膿瘍/中耳炎に対する治療や聴力検査は必須である。骨粗鬆症を予防するため、骨密度の定期的な測定も必要である。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 森山 啓司

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# 基底細胞母斑症候群(ゴーリン症候群)

#### 1. 概要

基底細胞母斑症候群(NBCCS)は、多発性の顎骨嚢胞や基底細胞癌の発生を特徴とし、PTCH1 遺伝子の異常により発症する。60%の患者で、大頭症・広い額・稗粒腫を伴う特徴的顔貌を認める。また、多くの例で骨格異常も合併する。大脳鎌の石灰化は 90%以上で認める。小児の 5%で髄芽腫を合併する。生命予後は良好である。

#### 2. 疫学

40,000 人に 1 人

#### 3. 原因

責任遺伝子は PTCH1 で、PTCH1 のハプロ不全で発症する。遺伝子内点変異から PTCH1 を含む染色体の微細欠失まである。PTCH1 は腫瘍抑制遺伝子に分類されている。

#### 4. 症状

- 1) 30 歳以下での基底細胞癌の発症、あるいは 10 個以上の基底細胞母斑、
- 2) 顎骨嚢胞。
- 3) 手掌・足底の小窩(3 つ以上)。
- 4) 大脳鎌石灰化。

#### 5. 合併症

多発性の顎骨嚢胞、主に 20 代から発症する基底細胞癌、特異顔貌、肋骨などの骨格異常、異所性石灰化(大脳鎌石灰化)、心臓腫瘍、卵巣腫瘍、小児での髄芽腫。

#### 6. 治療法

対象療法が中心。顎骨嚢胞に気付いたら早期に外科的処置を行う。他の腫瘍発生についても同様に外科的対応を行う。切除の際は、正常組織は残すようにする。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 黒澤 健司

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# トリーチャーコリンズ症候群

#### 1. 概要

常染色体優性遺伝形式を示す奇形症候群で、耳介変形、外耳道閉鎖による難聴、頬骨の低形成を伴う眼瞼裂斜下、下眼瞼の部分欠損、顔面骨低形成などを呈する。基本的に精神遅滞を伴わない。形成外科的対応や聴覚のサポートなど専門家による医療管理が重要。家系内での表現型の違いもある。

#### 2. 疫学

50,000 出生に 1 例

#### 3. 原因

4つの原因遺伝子が知られ、TCOF1 が 78–93%を占め、他に POLR1C や POLR1D, EFTUD2 などが知られている。EFTUD2 のハプロ不全は、トリーチャーコリンズ症候群類縁の、小頭症を伴う下顎顔面異形成症の原因として知られる。

#### 4. 症状

頬骨、下顎の低形成。耳介変形、外耳道閉鎖。下眼瞼の部分欠損。難聴。屈折異常。口蓋裂。閉塞性の呼吸障害。運動発達あるいは言語発達の遅れ。

#### 5. 合併症

難聴、閉塞性呼吸障害、言語発達遅滞、咬合障害、口蓋裂、後鼻孔閉鎖、中耳炎など。

#### 6. 治療法

個々の症例に合わせての顎顔面形成術、耳介形成術など。気道閉塞に対しては気管切開を行う。口蓋裂に対しては口蓋形成術。外耳道閉鎖等による難聴に対しては補聴器の作成や言語訓練が適応となる。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 黒澤 健司

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### ヤング・シン普森症候群

#### 1. 概要

ヤング・シン普森症候群は、1)特徴的な顔貌、2)精神遅滞:中等度から重度、3)眼症状:眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4)骨格異常:内反足など、5)内分泌学的異常:甲状腺機能低下症、6)外性器異常、などを特徴とする先天奇形症候群で、2011年にヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常を原因とする。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。羊水過多、新生児期の哺乳不良など、早期から生涯にわたっての医療管理を必要とする。国内でも、遺伝子診断が可能となり、変異陽性例が報告されている。

#### 2. 疫学

100 例(約 10 万出生に 1 例)

#### 3. 原因

2011年にヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常が原因であることが判明した(Clayton-Smith, 2011; Simpson, 2012; Campeau, 2012)。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。当研究班でも exome 解析により同様の結果を得た(2012)。しかし、多臓器にわたる病態のメカニズムは、ほとんど解明されておらず、今後の課題でもある。

#### 4. 症状

診断基準は、以下の主要 6 症状からなる。1)特徴的な顔貌、2)精神遅滞:中等度から重度、3)眼症状:眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4)骨格異常:内反足など、5)内分泌学的異常:甲状腺機能低下症、6)外性器異常:主に男性で停留精巣および矮小陰茎。補助項目として、羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常、遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出することがあげられる。

#### 5. 合併症

約 7 割で羊水過多を認めた。新生児期の特徴は、出生後の軽度呼吸障害があり、哺乳障害はほぼ必発。哺乳力が弱い、鼻からよくミルクが出てくるなどといった症状に加えて、体幹の反り返りが強くて直接授乳(母乳)が困難。筋緊張低下を認めるのに後弓反張も認める。眼瞼裂狭小でほとんど目は開けないし視線も合わない。哺乳不良を多く認める反面、経管栄養施行のためか体重増加不良は目立たない。身長は正常かやや低い傾向にある。感覚器:強度の弱視、難聴は多く経験され、医療管理が必要な程度のもが多く、成人期の QOL にまで影響しうる合併症として重要。機能的な問題点としててんかんの合併がある。精神遅滞は中等度から重度で、表出言語は極めて乏しく、理解言語と表出言語の差が大きい。

#### 6. 治療法

対症療法が中心。内反足では固定の他に手術治療を選択することも少なくない。心奇形についても同様であ

## 奇形症候群分野

る。眼科的評価は不可欠で、鼻涙管閉塞に対する処置や屈折異常に対する眼鏡処方なども必要。早期の療育参加やリハビリテーションは重要である。甲状腺機能低下症に対しては甲状腺ホルモン投与が必要。聴覚評価に基づき、補聴器も検討する。生涯にわたる医療管理はよりよい生活のために必要。

### 7. 研究班

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）小崎 健次郎

（分担研究者）黒澤 健司

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### ウィリアムズ症候群

#### 1. 概要

染色体の微細欠失によって発症し、大動脈弁上狭窄を中心とした心血管病変、特徴的な顔貌、精神発達遅滞を主症状とする。

#### 2. 疫学

2万人に1人

#### 3. 原因

エラスチン遺伝子を含む7番染色体長腕q11.23領域の部分欠失による。発達遅滞の発症機序の詳細は不明である。FISH法により、95%の患者で欠失を検出できる。

#### 4. 症状

心血管病変: 大動脈弁上狭窄・末梢性肺動脈狭窄など、さまざまな部位の血管狭窄

特異顔貌: 厚ぼったい口唇

精神発達遅滞: 幅があるが、中等度の精神発達遅滞

その他: 出生前からの低身長、特徴的な低い声。一過性の高カルシウム血症を伴うことがある。

#### 5. 合併症

空間認知の障害

成人後は動脈硬化による心疾患などのリスクが高まる。

#### 6. 治療法

療育と社会支援が重要である。

心大血管と高血圧に対する定期的なフォローアップが必要である。重症の大動脈弁上狭窄に対する手術が考慮される。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 大橋 博文

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### ソトス症候群

#### 1. 概要

NSD1 遺伝子の機能異常による大頭、過成長、骨年齢促進、発達遅滞、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常症候群

#### 2. 疫学

約 800 人

#### 3. 原因

NSD1 遺伝子(5 番染色体長腕 35 領域に座位)のハプロ不全による。NSD1 遺伝子を含む染色体微細欠失型(約半数;Low copy repeat によるゲノム病)と NSD1 遺伝子内変異型(約 1 割)とに分けられる。欠失型と変異型とでは一部症状の差異が指摘されている。遺伝学的原因の異質性として、19 番染色体上の NFIX 遺伝子が第 2 の責任遺伝子として報告されている。

#### 4. 症状

大頭、過成長、骨年齢促進、発達遅滞

#### 5. 合併症

痙攣、心疾患、尿路異常、側彎、外反扁平足

#### 6. 治療法

自然歴情報に基づいた早期からの健康管理への介入と対症療法。療育的支援。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 大橋 博文

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# エーラスダンロス症候群

#### 1. 概要

皮膚、関節、血管など結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。その原因と症状から、6 病型(古典型、関節可動性亢進型、血管型、後側彎型、多関節弛緩型、皮膚脆弱型)に分類されており、全病型を合わせた推定頻度は約 1/5,000 人とされている。なお、デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素欠損に基づく「新型」を含め、6 病型に分類されない新たな病型の発見が相次いでいる。

#### 2. 疫学

全病型合わせて 2 万人程度、血管型は 400~2,000 人、新型は 10 人前後。

#### 3. 原因

コラーゲン分子またはコラーゲン成熟過程に関与する酵素の遺伝子変異に基づく。

#### 4. 症状

古典型においては、皮膚の脆弱性(容易に裂ける、萎縮性瘢痕)、関節の脆弱性(柔軟、脱臼しやすい)、血管の脆弱性(内出血しやすい)。関節可動性亢進型においては、関節の過伸展性が中心(脱臼・亜脱臼)である。血管型においては、小関節の弛緩、特徴的顔貌、皮下静脈の透見などの症状がある。「新型」では、皮膚、関節、血管あらゆる臓器の脆弱性を伴う、幼少期には特徴的顔貌および全身関節拘縮を呈する。

#### 5. 合併症

古典型においては、皮膚・関節脆弱性に加え、心臓弁の逸脱・逆流、上行大動脈拡張を呈する場合がある。関節可動性亢進型においては、反復性脱臼、若年発症変形性関節症などの関節症状に加え、慢性難治性疼痛、機能的腸疾患、自律神経異常などを呈する。血管型においては、動脈解離・瘤・破裂、頸動脈海綿状静脈洞ろう、腸管破裂、子宮破裂、気胸といった重篤な合併症を生じる。「新型」においては、巨大皮下血腫、脊椎後側彎、足変形、心臓弁の逸脱・逆流、難治性便秘、大腸憩室、(血)気胸、膀胱拡張、骨そしょう症、緑内障など多彩な合併症を呈する。

#### 6. 治療法

古典型における皮膚、関節のトラブルに対しては、激しい運動を控えることやサポーターを装着するなどの予防が有用である。皮膚裂傷に対しては、慎重な縫合を要する。関節可動性亢進型においては、関節を保護するリハビリテーションや補装具の使用、また疼痛緩和のための鎮痛薬の投与を行う。血管型においては、定期的な動脈病変のスクリーニングおよびトラブル発症時の慎重な評価と治療(できる限り保存的に、進行性の場合には血管内治療を考慮)、また最近  $\beta$  遮断薬(セリプロロール)の有効性が報告された。腸管破裂の発症時には、迅速な手術が必要である。「新型」においては、定期的な骨格系(側彎、脱臼)の評価、心臓血管の評価、泌尿器系の評価、必要に応じた整腸剤・緩下剤内服、巨大皮下血腫に対する止血剤投与などが考慮

## 奇形症候群分野

される。

### 7. 研究班

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）小崎 健次郎

（分担研究者）古庄 知己

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# コフィンーサイリス症候群

#### 1. 概要

1970年に Coffin と Siris により初めて報告された先天性奇形症候群であり、重度の知的障害、成長障害、特異的顔貌(疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など)、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とする疾患である。

#### 2. 疫学

稀な疾患でこれまで80症例しか報告されておらず、正確な頻度は不明である。

#### 3. 原因

ほとんどが孤発例であるが、家族例や同胞例の報告も散見されるため、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝の両方の遺伝形式が想定されている。我々は、常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子として、SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, ARID1A, ARID1B の5遺伝子を同定し、これらにより本症候群の約8割が説明できる。これらはクロマチン再構成因子として知られるSWI/SNF複合体のサブユニットをコードし、本症候群の病態にSWI/SNF複合体異常が深く関与する。

#### 4. 症状

重度の知的障害、成長障害、特異的顔貌(疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など)、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とする。

#### 5. 合併症

時に見られる合併症として、脳構造異常(Dandy-Walker症候群、脳梁欠損など)、眼瞼下垂、斜視、口蓋裂、先天性心疾患、脊柱側弯、臍ヘルニア、鼠径ヘルニア、停留睾丸、子宮内発育障害、乳児以降も継続する低血糖発作などが挙げられる。

#### 6. 治療法

対症療法のみ。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 古庄 知己

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# 第 14 番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患

#### 1. 概要

第 14 番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患は、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、胎盤過形成、胸郭低形成、腹壁異常、特徴的顔貌を示す。

#### 2. 疫学

本邦で約 30 名(2009 年施行本研究班一次調査の結果)

#### 3. 原因

- 1) 第 14 番染色体父親性ダイソミー: 患者の 14 番染色体がともに父親に由来し、父親由来アリルからのみ発現する父性発現遺伝子の過剰発現、母親由来アリルからのみ発現する母性発現遺伝子の発現消失が生じ発症する。
- 2) 微小欠失: 母親由来染色体上のインプリンティングセンターとして働く二つメチル化可変領域(DMR)を含む微小欠失により、父性発現遺伝子の過剰発現、母性発現遺伝子の発現消失が生じ、発症する。
- 3) エピ変異: 母親由来染色体上のインプリンティングセンターとして働く二つメチル化可変領域(DMR)の過剰メチル化により、父性発現遺伝子の過剰発現、母性発現遺伝子の発現消失が生じ、発症する。

#### 4. 症状

羊水過多、胎盤過形成を認め、出生後は、ベル型と形容される胸郭低形成、臍帯ヘルニアや腹直筋の離開といった腹壁の異常、特徴的顔貌(前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎など)を示す。少数の長期生存例では精神発育遅延を呈する。

#### 5. 合併症

動脈管開存、心房中隔欠損などの心疾患、鼠径ヘルニア、肝芽腫

#### 6. 治療法

対症療法が中心となる。乳児期において呼吸障害に対し、数ヶ月間の人工呼吸管理が必要とされる場合が多い。巨大な臍帯ヘルニアに対し、外科的治療が選択される。哺乳不良に対し、乳児期において経管栄養となる場合があるが幼児期には経口摂取が可能となる。

#### 7. 研究班

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

## 奇形症候群分野

(研究代表者) 小崎 健次郎

(分担研究者) 緒方 勤

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# シルバーラッセル症候群

#### 1. 概要

第 11 番染色体上 11p15.5 領域の低メチル化(エピ変異)によるインプリンティング遺伝子の発現異常、および第 7 番染色体母親性ダイソミーを原因として発症する。エピ変異を原因とするものが 30-50%、第 7 番染色体母親性ダイソミーを原因とするものが 5-10%であり、残りの約半数はなお原因不明である。出生前後の成長障害、相対的大頭、骨格の左右非対称、特徴的顔貌、第 5 指短小・内彎、その他多彩な小奇形を示す。

#### 2. 疫学

本邦で約 500~1,000 名(2009 年インプリンティング関連疾患調査研究班報告)

#### 3. 原因

- 1) エピ変異: 父親由来第 11 番染色体上のインプリンティングセンターとして働くメチル化可変領域(H19-DMR)の低メチル化により、父性発現遺伝子である IGF2 遺伝子の発現抑制が生じ、発症する。
- 2) 第 7 番染色体母親性ダイソミー: 患者の 7 番染色体がともに母親に由来する。母親由来アリルからのみ発現する母性発現遺伝子の過剰発現、父親由来アリルからのみ発現する父性発現遺伝子の発現消失が生じ発症することが推測されているが、詳細な機序は解明されていない。

#### 4. 症状

出生前後の成長障害、相対的大頭、骨格の左右非対称、突出した前額と小顎を伴う逆三角形の特徴的顔貌、第 5 指の短小・内彎などを主な特徴とし、その他多彩な小奇形を呈する。第 7 番染色体母親性ダイソミーを原因とする症例では、言語発達遅延や新生児期の摂食障害・多汗などが多くみられることが知られている。

#### 5. 合併症

発達障害、合趾症、胃腸障害、胃食道逆流、食道炎、嚥下障害、新生児期低血糖、心奇形など

#### 6. 治療法

対症療法が中心となる。新生児期、乳児期には哺乳不良を認め遷延する経管栄養が必要な場合があるが、年齢とともに改善する傾向にある。出生後の成長障害に対しては、成長ホルモンによる治療が可能であり、一定の効果が認められる。一般に成人では症状が軽微となることが多い。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 緒方 勤

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# アンジェルマン症候群

#### 1. 概要

重度精神遅滞、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動を特徴とする疾患である。15,000 出生に一人くらいの頻度であり、日本には 3,000 名以上が存在すると考えられる。

#### 2. 疫学

約 3,000 名

#### 3. 原因

15 番染色体 q11-q13 に位置する刷り込み遺伝子 UBE3A の機能喪失により発症する。UBE3A は神経細胞では母由来アレルのみが発現しており、ゲノム刷り込み現象により発現が制御されている。UBE3A 機能喪失の機序として、母由来染色体 15q11-q13 の欠失、15 番染色体の父性片親性ダイソミー、刷り込み変異、UBE3A の変異が知られている。UBE3A は経験依存的シナプス可塑性に必須の蛋白と考えられており、経験依存的シナプス可塑性の障害が脳障害の主要な原因と考えられている。

#### 4. 症状

重度精神遅滞、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動異常、睡眠障害、低色素症、特徴的な顔貌(尖った下顎、大きな口)。

#### 5. 合併症

内蔵合併症はほとんどない。

#### 6. 治療法

てんかん発作に対しては抗てんかん薬、睡眠障害に対しては睡眠薬などの対症療法。包括的な療育が望まれる。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 齋藤 伸治

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# ピット・ホプキンス症候群 (Pitt-Hopkins 症候群)

#### 1. 概要

18q21.2 に位置する TCF4 遺伝子の機能障害により起こる症候群。自閉症スペクトラム障害、重度知的障害、過呼吸と無呼吸を示す呼吸障害を特徴とする。

#### 2. 疫学

100 人

#### 3. 原因

18q21.2 に位置する TCF4 遺伝子の機能障害が原因である。TCF4 は中枢神経発生で重要な転写因子であるが、症状と関連する標的遺伝子は十分には明らかにされていない。

#### 4. 症状

主たる症状としては、発達の遅れ、自閉性障害、有意語を示さない重度知的障害、特徴的顔貌(大きな口、鼻根部平坦)を示す。

#### 5. 合併症

$\alpha$ サラセミアの合併が診断上重要である。末梢血液の Brilliant Cresyl Blue 染色によるゴルフボール様に染色される封入体を含む赤血球の存在により示される。先天性心疾患、腎奇形や中枢神経奇形によるてんかんなどの合併が知られている。

#### 6. 治療法

対症療法が主体である。総合的な療育が望まれる。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 齋藤 伸治

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### モワット・ウィルソン症候群

#### 1. 概要

胎生期の様々な器官形成に関与する ZEB2 遺伝子の片側のアレルの機能不全で発症し、重度精神運動発達遅滞、特徴的な頭部顔面の所見と小頭症を主徴とする症候群。

#### 2. 疫学

疾患頻度は約 10 万人に 1.3 人、全国に約 1,500 人

#### 3. 原因

胎生期の神経板および神経堤細胞の形成に関与する ZEB2 遺伝子の片側のアレルの機能不全により中枢神経系、腸管神経節細胞、頭部と体節の形成異常が起こり発症する。ほとんどの症例に ZEB2 遺伝子のナンセンス、フレームシフト変異あるいは欠失などの機能喪失型突然変異 (loss-of-function mutation) が見られる。

#### 4. 症状

- (1) 重度精神運動発達遅滞、有意語は話せない。歩行開始は、通常 2.5 歳以降。
- (2) 特徴的な頭部顔面所見: 眼間開離、細くて目立つ顎、深くて目立つ眼、目立つ鼻尖、折れ曲がった耳朵、後方に回転した耳介、離れた中央部が濃い眉毛など。
- (3) 小頭症(頭囲が $-2SD$ 以下)が約 8 割に認められる。

#### 5. 合併症

てんかんを約 7 割に認める。発作型は多様。脳梁欠損や低形成も見られる。感覚器では、斜視、眼振、反復性中耳炎を合併する。約半数に先天性心疾患(肺動脈狭窄、動脈管開存症、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、ファロー四徴症など)が見られる。腎泌尿器奇形(尿道下裂、陰茎彎曲、二分陰嚢、停留精巣、水腎症、膀胱尿管逆流など)を約半数に認める。消化器系では、約半数にヒルシュスプルング病が見られ、難治性便秘の合併も多い。

#### 6. 治療法

ヒルシュスプルング病合併例は新生児期から乳児期に根治手術を行う。てんかん合併例は抗てんかん薬で治療。熱性痙攣の合併も多く、痙攣重積例も少なくない。精神運動発達遅滞に対して適切な時期から療育を行い、必要に応じて装具を作成する。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

# 奇形症候群分野

(分担研究者) 水野 誠司

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# アペール症候群(尖頭合指症)

#### 1. 概要

頭蓋縫合早期癒合、合指趾を主要症状とする先天異常症候群である。

#### 2. 疫学

6-10 万出生に 1 人

#### 3. 原因

FGFR2 遺伝子変異による。機能獲得変異により、頭蓋縫合早期癒合に至る。

#### 4. 症状

頭蓋の変形、合指趾を認める。眼球突出、眼間離間、高口蓋や口蓋裂などを呈する。気道狭窄による呼吸障害を認める例もある。進行すると水頭症の合併、頭蓋内圧亢進を認める。

#### 5. 合併症

放置すると知的障害やけいれんがみられる。視力障害もみられる。

#### 6. 治療法

頭蓋縫合早期癒合の解除のための、脳外科手術を行う。合指趾に対しては整形外科の専門的治療を行い、術後は機能訓練を行う。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 岡本 伸彦

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# クルーゾン病

#### 1. 概要

頭蓋縫合早期癒合を主要症状とする先天異常症候群である。

#### 2. 疫学

2-3万出生に1人

#### 3. 原因

頭蓋縫合早期癒合を主要症状とする先天異常症候群である。

#### 4. 症状

頭蓋縫合早期癒合による頭蓋の変形を認める。これは3D-CTで診断可能である。眼球突出、眼間離開、高口蓋や口蓋裂などを呈する。気道狭窄による呼吸障害を認める例もある。進行すると水頭症の合併、頭蓋内圧亢進を認める。

#### 5. 合併症

適切な治療がなければ知的障害やけいれんがみられる。視力障害に陥ることもある。頭蓋内圧亢進により危険な状態になる可能性がある。

#### 6. 治療法

脳外科手術を行うことになる。顔面の形成手術も必要となる。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 岡本 伸彦

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# コフィンローリー症候群

#### 1. 概要

X連鎖性の知的障害の中では比較的頻度が高い疾患である。特徴的顔貌や身体所見が診断に有用である。

#### 2. 疫学

数万に1人以上

#### 3. 原因

RPS6KA3 遺伝子が責任遺伝子である。X連鎖性であり、母親が保因者の場合は、同胞の罹患の可能性がある。遺伝子診断で確定できる。

#### 4. 症状

中度から重度の知的障害を認める。特異顔貌、小頭症、先細りの指など骨格系の特徴を有する。女性の保因者も軽度から中等度の知的障害を示すことがある。音や触覚などの急な刺激で意識消失を伴わない脱力発作を呈することがある。

#### 5. 合併症

心疾患、側彎症を認めることがある。

#### 6. 治療法

対症療法が行われる。脱力発作には抗てんかん薬などが用いられる。適切な療育を行う。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 岡本 伸彦

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# ルビンスタイン-ティビ症候群

#### 1. 概要

RubinsteinとTaybi(1963年)が“Broad thumbs and toes and facial abnormalities“と題して、精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾をもつ7症例を報告したのが最初で、以後、同様の症例が報告され、Rubinstein-Taybi症候群と呼称される多発奇形症候群。

#### 2. 疫学

100-200名

#### 3. 原因

ほとんどが散発例。

16p13.3に座位するCREB-binding protein遺伝子(CREBBP or CBP)が責任遺伝子と判明した。原因遺伝子のCREBBPはヒストンアセチルトランスフェラーゼであり、Rubinstein-Taybi症候群はヒストンアセチル化異常症と考えられる。

#### 4. 症状

精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾

#### 5. 合併症

##### a. 周産期

ときに羊水過多を認める。ほとんどが満期産で、出生時体格も標準のことが多い。

##### b. 成長・発達

低身長を示す。平均最終身長は男性で約152cm、女性で約143cm。精神遅滞は必発である。通常IQは40-50台。

##### c. 頭部・顔面

特異顔貌: 小頭、大泉門開大、前頭部突出、太い眉毛、長い睫毛、眼陰裂斜下、内眼角贅皮、両眼開離、上顎低形成、幅広い鼻稜、鼻翼より下方に伸びた鼻中隔、小さい口、小顎、耳介変形、後頭部毛髪線低位

##### d. 眼科

斜視、屈折異常、鼻涙管閉塞、白内障、緑内障

##### e. 四肢・体幹

幅広い母指・母趾(ときに横側に偏位)、幅広い末節骨、第5指内彎、指尖の皮膚隆起、手掌単一屈曲線、扁平足、関節過伸展、頸椎後弯、脊椎側弯、停留睪丸、小陰茎、尿道下裂、膀胱尿管逆流症

##### f. 皮膚

多毛、前頭部の火焰状母斑、ケロイド形成ときに石灰化上皮腫。

## 奇形症候群分野

### g. 神経学的所見

筋緊張低下、てんかん、脳波異常

### h. ときにみられる症状

5-10%に良性・悪性腫瘍(特に脳、神経堤由来組織)、思春期早発、脳梁欠損、先天性心奇形、膝蓋骨(亜)脱臼

## 6. 自然歴と予後

新生児・乳児期には反復性呼吸器感染、哺乳障害、嘔吐、誤嚥、便秘が問題となる。

学童期になると精神運動発達遅滞や肥満傾向がみられる。悪性腫瘍の合併以外は、一般に、生命予後は良好である。先天性であり、多臓器の障害は慢性かつ持続的であり、生活面での長期にわたる支障を来す。合併症の治療を積極的に行い、QOLの向上に努める。てんかんのコントロールも重要である。

## 7. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。早期の合併症に対応することで長期的予後の改善をはかる。

## 8. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 岡本 伸彦

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

## PCS/MVA 症候群

### (染色分体早期解離／多彩異数性モザイク症候群)

#### 1. 概要

常染色体劣性の染色体不安定症候群。発育遅滞と小頭症、高発がん性を伴い、患者細胞は染色分体早期解離(PCS)と多彩異数性モザイク(MVA)を高頻度に示す。

#### 2. 疫学

15-20 人。発生頻度は 100 万人に 1 人、保因者頻度は 200-300 人に 1 人と推定。

#### 3. 原因

一对の BUBR1 遺伝子の一方がタンパク質を作らない変異で、他方がタンパク質の機能低下を来す変異(またはタンパク質発現が低下するが変異が見つからない)。染色分体間の接着を司るコヒーシンの機能低下により細胞分裂中期に PCS を来す。紡錘体チェックポイントの機能不全のために紡錘体の動原体接続に異常が生じてもチェックされずに細胞周期が進行する。さらに BUBR1 は老化に関与することが明らかとなって来た。

#### 4. 症状

出生前から低身長と低体重を示し、重度の小頭症を伴い精神発育遅滞を呈する。小脳虫部の低形成・Dandy-Walker 奇形・白内障を伴い、生後数ヶ月から難治性けいれんを発症する。

#### 5. 合併症

ほぼ全例が Wilms 腫瘍や横紋筋肉腫を発症する。Wilms 腫瘍は生後 2~16 ヶ月で通常よりも早く発症し、両側性のことが多い。腫瘍組織は腎嚢胞を伴って成熟度が比較的高い。

#### 6. 治療法

悪性腫瘍の早期診断と治療が重要。紡錘体チェックポイント機能が破綻しているので、紡錘体重合を阻害するビンクリスチンやタキソールの使用には注意が必要である。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 松浦 伸也

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### ウィーバー症候群

#### 1. 概要

Weaver 症候群は、出生前からの過成長、特異顔貌、骨年齢促進、軽度～中等度の発達遅滞を呈する症候群である。ほかに、大頭症、粗く低い泣き声、小顎症、臍帯ヘルニア、指・四肢関節伸展・拘縮、余剰皮膚、細く粗な毛髪などの多彩な症状を呈する。

#### 2. 疫学

約数 20 名

#### 3. 原因

常染色体優性遺伝様式。ほとんどが孤発例であるが、遺伝的異質性を認める。幹細胞の維持と細胞分化誘導を担う、ヒストンメチル基転移酵素 histone methyltransferase をコードする EZH2 遺伝子の突然変異により発症する(2011)。半分の症例で EST ドメインでの変異が同定された。本症候群とソトス症候群は、臨床症状が重複するので、EZH2 変異が特定されない場合、ソトス症候群原因遺伝子 NSD1 遺伝子を疑う。

#### 4. 症状

出生前からの過成長、特異顔貌(両眼乖離)、骨年齢促進、軽度～中等度の発達遅滞を呈する症候群である。ほかに、大頭症、粗く低い泣き声、小顎症、顎と下唇の間に水平な皺、臍帯ヘルニア、出生時の緊張指・四肢関節伸展・拘縮・彎曲、余剰皮膚、細く粗な毛髪などの多彩な症状を呈する。

#### 5. 合併症

心疾患、口蓋裂、外耳道閉鎖、軸後性多指症、頸椎不安定、側弯、痙攣、小脳萎縮

#### 6. 治療法

対象療法が主。屈指・関節拘縮、側弯については整形外科的治療。発達遅滞については地域療育施設にて、理学・作業・言語療法。次子再発、次世代への影響等の遺伝学的情報提供を遺伝相談。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 副島 英伸

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### シン普森・ゴラビ・ベーメル症候群

#### 1. 概要

Simpson-Golabi-Behmel 症候群(SGS)は、出生前からの過成長と特異顔貌、多発奇形を主徴とする。多発奇形は、多指、爪の低形成、口蓋裂、心奇形、副乳、鼠径ヘルニアなどを伴う。知能は一般に正常。また、Wilms 腫瘍、肝芽腫などの胎児性腫瘍の発生リスクが高い。

#### 2. 疫学

数十名

#### 3. 原因

SGS の責任遺伝子 GPC3 遺伝子変異(座位 Xq26)によって発症する。GPC3 は、細胞外プロテオグリカン glypican 3 をコードし、胎児期の中胚葉組織の成長をコントロールしている。インスリン様成長因子(IgF2 蛋白)と複合体を形成し、成長因子の働きをコントロールしている。IgF2 発現の調節障害により過成長をきたすと考えられる。

#### 4. 症状

出生前からの過成長。顔貌は粗な顔貌、大頭、眼間乖離、広い鼻、大きな口。四肢は多指、爪低形成。知能は正常。女性保因者は無症状。

#### 5. 合併症

最も重要な合併症は、Wilms 腫瘍、肝芽腫、横紋筋肉腫など胎児性腫瘍が発生である。その他の過成長症候群との共通の症状として、巨舌、口蓋裂、内臓肥大、臍ヘルニア、新生児期低血糖がある。

#### 6. 治療法

胎児性腫瘍に関しては、定期的な腹部超音波検査と血清アルファフェトプロテインの測定を行う。腫瘍発生時は、化学療法と外科的治療、放射線治療などプロトコールに従って治療を行う。低血糖は、新生児期に限らず数ヶ月後に出現することもあるので注意を要する。臍帯ヘルニアには外科的根治術や舌肥大による哺乳障害については、舌縮小術などの外科的手術を行う。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 副島 英伸

## 奇形症候群分野

### 奇形症候群

# ベックウィズ-ヴィーデマン症候群

#### 1. 概要

BWS は、臍帯ヘルニア(Exomphalos)、巨舌(Macroglossia)、巨体(Giantism)を三主徴とする先天異常症候群である。症状の頭文字を合わせて EMG 症候群ともいわれる。約 15%の症例で Wilms 腫瘍、肝芽種、横紋筋肉腫など胎児性腫瘍が発生する。Sotos 症候群等の過成長を呈する疾患との鑑別が必要。

#### 2. 疫学

H21 年度調査によると全国で少なくとも 218 例

#### 3. 原因

BWS の大部分は孤発例であり、家族例は 15%である。BWS の原因遺伝子座は 11 番染色体短腕 15.5 領域 (11p15.5)で、この領域には多くの刷り込み遺伝子がクラスターを形成して存在する。BWS の原因の約 2/3 は、11p15.5 の刷り込み異常によって生じる。11p15.5 には、2 つの刷り込みドメイン、KIP2/LIT1 ドメインと IGF2/H19 ドメイン、があり、それぞれ刷り込み調節領域により周辺の刷り込み遺伝子の発現が制御されている。BWS の約 30-50%は KIP2/LIT1 ドメインの DNA 低メチル化により KIP2 (CDKN1C)の発現が低下し、約 5-10%では IGF2/H19 ドメインの DNA 高メチル化により IGF2 の発現が上昇していることがわかっているが、これらのメチル化異常が生じる原因は未解明のままである。約 17%に父性ダイソミー(patUPD11)モザイク、5-7%で KIP2 の遺伝子変異、10%で染色体構造異常が認められる。約 1/3 ではこれらの異常は認められない。

#### 4. 症状

臍帯ヘルニア(Exomphalos)、巨舌(Macroglossia)、巨体(Giantism)を三主徴である。臍帯ヘルニアについては、肝臓・腎臓・脾臓・膵臓など臓器の肥大が見られるため、腹腔内に臓器がおさまり切れず、圧出された腸がへその緒に突出し、臍帯ヘルニアとなる。新生児期以降も鼠径ヘルニア、臍ヘルニア、腹直筋離開などで手術を要することがある。巨舌については、口腔内に収まり切れない巨舌を放置した場合、ほ乳障害を、長期的には咬合障害・下顎前突を生じる。このような障害が合併する場合には、舌縮小術(舌部分切除術)を要する。巨体については、胎生期から過成長を示し、胎盤重量増加・羊水過多・臍帯過長が見られる。

#### 5. 合併症

三主徴の他に、新生児期の低血糖、耳垂の線状溝、内臓腫大、片側肥大などを伴う。男性では不妊になることがある。また、約 15%の患児に Wilms 腫瘍、肝芽種、横紋筋肉腫など胎児性腫瘍が発生する。

#### 6. 治療法

臍帯ヘルニア、巨舌については、必要に応じてヘルニア根治術や舌縮小術などの外科的手術を行う。

低血糖については、50mg/dl 以下にならないように 6 時間毎にモニタリングし、グルコースを補充する。脳障害

## 奇形症候群分野

を生じると長期的加療が必要となる。

胎児性腫瘍については、定期的に超音波、CT、MRI 等によるスクリーニングが必要。腫瘍が生じた場合は、化学療法および外科的切除をおこなう。

半身肥大の場合は、脚長の左右差が生じるため脚延長術を施行することもある。

### 7. 研究班

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）小崎 健次郎

（分担研究者）副島 英伸

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### 歌舞伎症候群

#### 1. 概要

1981年に我が国から発信した原因不明の先天異常症(多発形態異常症候群)。患者の切れ長の目をもつ顔貌が歌舞伎役者の隈取に似ることから命名された。国内外から約400例の報告がある(推定罹病率は1/32,000)。ほとんどが孤発例で家族例は極く少数。

#### 2. 疫学

推定頻度から算出した推計罹患者は約4,000人

#### 3. 原因

臨床的に歌舞伎症候群と診断された患者の約70%にMLL2遺伝子の変異が認められる。MLL2はヒストンメチル化酵素(H3K4)であり、歌舞伎症候群はヒストンメチル化異常症と考えられる。

#### 4. 症状

##### (1) 特徴的な顔貌(～100%)

下眼瞼外側1/3の外反・切れ長の眼瞼裂(ほぼ100%)、外側1/2が疎な弓状の眉、先端がつぶれた鼻、短い鼻中隔、突出した大きな耳介変形

##### (2) 骨格系の異常(～92%)

指短縮(特にV指、中節骨短縮)、脊柱側弯、椎体矢状裂、肋骨異常など

##### (3) 軽度～中等度精神遅滞(～92%)

##### (4) 生後始まる成長障害(低伸長)(～88%)

##### (5) 皮膚紋理異常(～90%)

指尖部の隆起(finger pad)、指三叉c,dの欠損、小指球部蹄状紋増加など

#### 5. 合併症

易感染性、口蓋裂に続発する中耳炎とその後の伝音性難聴、内臓奇形に伴う種々の合併症など。女兒については性早発が時に見られる。

#### 6. 治療法

本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 吉浦 孝一郎

# 奇形症候群分野

## 奇形症候群

### ハーラーマン・ストライフ症候群

#### 1. 概要

ハーラーマン・ストライフ症候群は小眼球、凸形の鼻堤、乏毛を呈する原因不明の先天異常症である。100 症例程度の文献報告がある。ほとんどが孤発例であるといわれている。

#### 2. 疫学

文献報告によると 100 症例以下。

Less than 100 cases have been reported so far in the literature and the vast majority of cases are sporadic. The genetic basis is still unknown.

#### 3. 原因

原因遺伝子は同定されていない。ほとんどの症例は突然変異である。

#### 4. 症状

- ① 特徴的な顔貌: 下顎低形成、凸の鼻堤
- ② 発達: 低身長
- ③ 毛髪: 乏毛 (80%)
- ④ 眼: 先天性白内障を伴った小眼症 (80%)
- ⑤ 歯: 歯数不足 (80%)
- ⑥ 皮膚: 顔の皮膚委縮(しわ) (70%)
- ⑦ 鎖骨および肋骨の低形成

#### 5. 合併症

上気道閉塞が小顎症に伴う小鼻孔や舌下垂によって引き起こされ、肺性心につながる可能性がある。いびきや日中の眠気は睡眠研究により示唆される。気管軟化は慢性呼吸機能不全を引き起こす。

#### 6. 治療法

現在、原因不明で有り、対症的対応となる。

#### 7. 研究班

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) 小崎 健次郎

(分担研究者) 沼部 博直