

## 奇形症候群分野

# Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS: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 10% 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

国内で 500~1000 人程度の患者数。生殖補助医療との関連性についての報告もある。

### 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)、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 10% 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

ゲノムインプリンティング異常症 5 疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究班

ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成班