

奇形症候群分野

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

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の確立

奇形症候群分野

歌舞伎（Niikawa-Kuroki）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。女児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

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の確立

奇形症候群分野

ルビンシュタインテイビ症候群

1. 概要

ルビンシュタインとテイビ(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、ルビンシュタインテイビ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、ルビンシュタインテイビ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、眼瞼裂斜下、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、停留辜丸、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。

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

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。

6. 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。

7. 研究班

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の確立

奇形症候群分野

ウォルフヒルシュホーン 症候群

1. 概要

4番染色体短腕に位置する遺伝子群の欠失により引き起こされる疾患であり、重度精神遅滞、成長障害、難治性てんかん、多発奇形を主徴とする。

2. 疫学

5万出生に1人、おそらく1000人以下と推定

3. 原因

本症の一部では、染色体検査により4番染色体短腕に欠失があることが証明されるため、4番染色体短腕に位置する遺伝子群の半数不全（haplo-insufficiency）が原因と考えられるが、WHSC1（Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1）はヒストンメチル化酵素であり、ウォルフヒルシュホーン症候群の症状の一部はヒストンメチル化異常と関連する。

4. 症状

特徴的顔貌、成長障害、重度精神遅滞、筋緊張低下、難治性てんかん、摂食障害など

5. 合併症

頭部・顔面非対称、難聴、眼瞼下垂、視神経異常、歯牙異常、先天性心疾患、唇裂口蓋裂、性腺・腎尿路障害、脳形態異常、IgA欠損症、睡眠障害など

6. 治療法

精神遅滞にたいしては、運動発達、認知、言語、社会性の能力を伸ばすための訓練などを行う。けいれんに対しては、抗けいれん薬（バルプロ酸、Ethosuximide、Diazepam等）の投与を行う。摂食障害に対しては、摂食訓練を行う。また、胃食道逆流症がある場合は胃瘻造設、噴門部縮小術などの外科的治療を行う。その他の合併症に対しては、通常どおりの治療・ケアを継続して実施する。

7. 研究班

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の確立

奇形症候群分野

プラダーウイリ症候群

1. 概要

プラダーウイリ症候群は、1956 年内分泌科医のプラダーと神経科医のウイリーが報告した奇形症候群で、内分泌学的異常としては肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全など、神経学的異常としては発達遅滞、筋緊張低下、特異な性格障害・行動異常などを特徴とし、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である。

2. 疫学

約 4,000 人（実体調査結果、発症率、人口、寿命から推定）

3. 原因

本症候群は、ゲノムインプリンティングの関与が初めて見出された疾患である。染色体 15q11-13 領域に存在する遺伝子群は、その由来が父親か母親かにより働きがことなっているため、父親由来の遺伝子群の欠失ではプラダーウイリ症候群、母親由来の欠失ではアンジェルマン症候群という全く異なる疾患となる。この父親由来の遺伝子欠如は、欠失、片親性ダイソミー、刷り込みセンター異常に起因し、それぞれの頻度は、約 70%、25%、数%といわれている。しかし、各臨床症状が出現する機序は不明であり、近年、snoRNA の関与が報告されているが、詳細は不明である。

4. 症状

新生児-乳児期は筋緊張低下、色素低下、外性器低形成を 3 大特徴とする。筋緊張低下は、哺乳障害を生じる。色素低下は、ときに著明で白皮症と誤診される場合もある。外性器低形成は、女児では目立たないが、男児では停留精巣が 90%以上に認められる。3~4 歳頃から過食傾向が始まり、幼児期には肥満、低身長が目立ってくる。学童期には、学業成績が低下し、性格的にはやや頑固となってくる。思春期頃には、二次性徴発来不全、肥満、低身長、頑固な性格からパニック障害を示す人がいる。思春期以降、肥満、糖尿病、性格障害・行動異常などが問題となる。

5. 合併症

最も問題となっている合併症は、糖尿病、呼吸障害、側弯症である。糖尿病発症頻度は 10 歳以上では 30%におよび、その治療法もきまっていない。呼吸障害は、中枢性と閉塞性の混合性呼吸障害による。成長ホルモンは扁桃肥大を介して閉塞性呼吸障害を増悪する可能性がある。また、側弯症の頻度は、40%を上回り成長ホルモン治療との関連が危惧されているが、現在まで不明である。最近手術適応例が増加し、手術前の内科的管理の重要性が強調されてきている。

6. 治療法

肥満に対する基本的な食事療法や運動療法、低身長に対する成長ホルモン投与、性腺機能不全にたいする性ホルモン治療、精神的問題に対する向精神薬投与がなされている。しかし、これらの治療法の適応や効果はきちんと評価されておらず、治療指針は定まっていない。糖尿病の治療法は、患者の発達遅滞や摂食異常などを根拠に、積極的治療が行われていない。しかし、成人患者の死亡原因が、肥満・糖尿病とその合併症によることから、積極的インスリン治療の導入が提唱されてきている。

7. 研究班

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の確立

奇形症候群分野

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 3000 名以上が存在すると考えられる。

2. 疫学

約 3000 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

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の確立

奇形症候群分野

ベックウィズ-ヴィーデマン症候群

1. 概要

ベックウィズ-ヴィーデマン症候群は、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

ベックウィズ-ヴィーデマン症候群の大部分は孤発例であり、家族例は 15% である。ベックウィズ-ヴィーデマン症候群の原因遺伝子座は 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。ベックウィズ-ヴィーデマン症候群の原因の約 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。ベックウィズ-ヴィーデマン症候群の約 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

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の確立

奇形症候群分野

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 500~1000 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

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の確立

奇形症候群分野

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

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の確立

奇形症候群分野

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、TGF β 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 TGF β の過剰活性化の知見から、TGF β 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

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の確立

奇形症候群分野

ロイス・ディーツ症候群

1. 概要

マルファン症候群に類似する大動脈、骨格病変を主所見とするが、口蓋裂・二分口蓋垂・眼間解離などの特徴的な顔貌、全身動脈の蛇行、頭蓋骨早期融合、先天性心疾患、精神発達遅滞などをしばしば伴う疾患で TGF β 受容体（1型あるいは2型）遺伝子（TGFBR1, TGFBR2）の変異（機能障害）を認める。症状は非常に多彩で、以前には水晶体亜脱臼を伴わないマルファン症候群（2型）と呼ばれたものも含み、しばしばマルファン症候群との鑑別が必要となる。

2. 疫学

約 3,000 人

3. 原因

TGFBR1 あるいは TGFBR2 遺伝子のヘテロ変異（機能障害）による常染色体優性遺伝性疾患であるが、半数以上は新規突然変異により発症する。現時点では遺伝子変異同定が診断根拠となる。遺伝子変異により TGF β シグナルの活性化などの機能異常を生じ、大動脈など血管系をふくむ全身の結合組織の脆弱化を生じているとされるが、病態の詳細は不明である。

4. 症状

マルファン症候群と同様に、大動脈病変（基部拡張・大動脈瘤・大動脈解離）、骨格病変が特徴的である。マルファン症候群との鑑別が問題となる症例も少なくないが、水晶体亜脱臼は通常みられず、高身長を認めない例も少なくない。一方、全例ではないが、口蓋裂・二分口蓋垂・眼間解離などの特徴的な顔貌、全身動脈の蛇行、頭蓋骨早期融合、先天性心疾患、精神発達遅滞などの合併を認める例がある。血管病変は大動脈のみならず、全身の動脈蛇行や脳動脈を含む中小動脈の瘤の合併が多いとされている。

5. 合併症

マルファン症候群と同様に、大動脈瘤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をきたすことがある。他の大動脈疾患に比べ、血管病変はより若年で生じ、大動脈拡張が軽度であっても解離にいたる傾向が指摘されている。そのほか、脳動脈瘤、口蓋裂、斜視、頸椎不安定症、側彎症、内反足がある。妊娠・分娩時の子宮破裂の報告もあるが稀である。

6. 治療法

大動脈瘤・解離に関しては内科的に降圧剤（ β ブロッカーなど）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、解離予防、急性解離に対して、大動脈弁置換を含む人工血管置換術などの外科的治療を行う。口蓋裂、斜視に対しては外科的修復が行われる。頸椎不安定症、側彎症、内反足に対しては固定術あるいは整形外科的修復が行われる。

7. 研究班

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の確立

奇形症候群分野

コストロ症候群

1. 概要

先天的なH R A S 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

H R A S 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H R A S 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

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の確立

奇形症候群分野

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

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の確立

奇形症候群分野

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

一対の 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

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の確立