

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

中部地区（東海・北陸・甲信越）の集計と新たに SIP1 異常が同定された
3 症例について

分担研究者：長屋 昌宏

（愛知県心身障害者コロニー中央病院 院長）

研究協力者：加藤 純爾、新美 教弘、田中 修一、加藤 禎洋

（愛知県心身障害者コロニー中央病院小児外科）

研究要旨

2001 年に愛知県心身障害者コロニーにおいて発見されたヒルシュスプルング病 (HSCR) の新たな関連遺伝子、*ZFHX1B* (*SIP1* をコードする)の異常に基づく知的障害を伴った HSCR について調査する事を目的にした。平成 13 年度の調査で、中部地区に 1,344 例の HSCR が集計されたが、うち 84 例、6.3 % に知的障害を伴っていた。これらのうち 52 例、61.9 %が Down 症で占められた。そして *SIP1* の異常に基づく HSCR に認められる特異な顔貌を伴った症例が 14 例集計された。この 14 例と原因不明とされた 10 例の合わせた 24 例 (11 施設) を対象に臨床所見を詳細に調査した。その結果、新たに 3 例が *ZFHX1B* の異常に基づく知的障害を伴った HSCR と同定でき、さらにその疑いが濃厚な症例を数例抽出できた。ここからこの病態の臨床的な全体像を把握でき、いくつかの特徴を発見できた。

A. 研究目的

ヒルシュスプルング病 (HSCR) の新たな関連遺伝子が日本において発見され、2001 年に報告された。それは 2 番の染色体に存在し、Smad Interacting Protein 1 (*SIP1*) をコードする *ZFHX1B* という遺伝子である。臨床的な特徴は特異な顔貌と身体・精神ともの発達障害、小頭症とてんかんであり、心奇形を高率に合併する。このような極めて特異な病態をもつ HSCR がどの程度の頻度で発生しているかについては未知であった。そこで、前年の調査で得られたこの病態が疑われる症例を対象により詳しい臨床調査を行い、そこからこの病

態の全体像を明らかにすることを目的に研究した。そして私共の症例で新たに 3 例で同じ関連遺伝子の異常が発見され、前年報告分を加えて 7 例になった。これらに関して詳述する。

B. 研究方法

平成 13 年度の調査で、中部地区に 1,344 例の HSCR が集計されたが、うち 84 例、6.3 %に知的障害を伴っていた。これらのうち 52 例、61.9 %が Down 症で占められた。そして *ZFHX1B* の異常に基づく HSCR に認められる特異な顔貌を伴った症例が 14 例集計された (表 1)。この 14 例と原因不明とされた 10 例の合わせた 24 例 (11 施設) を対象に表 2 のような調査票を送付した。その主だった内容は知的障害、身体的発育障害、小頭症、てんかんなどを伴った HSCR に関する調査である。私共の症例に関しては診療録などを後方視的に分析した。

C. 研究結果

1. アンケートの回収

調査票は 11 施設に送付したが、うち 8 施設、73 %から回答され、15 例を分析できた。

I) 愛知県心身障害者コロニー中央病院以外の施設の集計

1. 表 3 のように 7 例が集計されたが、5 例は *ZFHX1B* の異常が疑われ、2 例が原因不明の症例であった。
2. 特異な顔貌 (眼裂解離、斜視、幅広い鼻根部、尖った顎) を伴った症例は 3 例いたが、うち 1 例 (福井医大) はすでに死亡していた。従って、石川県立病院からの 1 例と新潟大学からの 1 例の 2 例が強く疑われる症例と考えられた。
3. 他の 4 例は臨床像からその可能性は薄いと思われた。

II) 愛知県心身障害者コロニー中央病院の分析

210 例の HSCR のうち 23 例、11.0 %が知的障害を伴った。知的障害の原因は 8 例が Down 症であり、*ZFHX1B* 異常症例が 4 例 (前年度報告)、*ZFHX1B* 異常が疑われた症例が 3 例、原因不明が 3 例であった。残りの 5 例は何らかの後天性の原因であった。本年度は *ZFHX1B* 異常が疑われた 3 例について臨床像の詳

細な把握と遺伝子分析を行った。そして前年度報告の 4 例と合わせた臨床像の分析を行った。

1. *ZFHX1B* 異常が疑われた 3 症例の遺伝子分析：

症例 5 は *ZFHX1B* 遺伝子の exon 3 から 10 までの欠失が発見され、症例 6 は *SIP1* 遺伝子の exon 2 から上流へ 2 Mb の欠失が発見され、症例 7 では exon 4 から上流へ 12 Mb の欠失が発見された。従って *ZFHX1B* 異常が疑われた 3 例ともが *ZFHX1B* を含めた広範囲の異常であったことが判明した。前年報告分を加えた 7 例の *SIP1* 遺伝子の異常は図 1 のようになった。すなわち、frame shift が 1 例、nonsense mutation が 2 例、他の 4 例が *ZFHX1B* を含めた種々の範囲での欠失であった。

2. 前年報告分を加えた *SIP1* 遺伝子の異常 7 例での臨床的な分析 (表 4, 5, 6)：

性別は男 2 人に対し女 5 人であった。妊娠分娩に異常を認めたのは 1 例のみで他は問題なかった。在胎週数も満期が 6 例であった。出生体重では在胎 36 週が 1.98 kg であった以外は 2.8 kg 以上であった。1 つの特徴的な所見は出生時頭囲にあり、全例で正常の -2 SD 以下で、最も重い症例では -4 SD と著しく小さかった。ヒルシュスプルング病の範囲は、6 例が recto-sigmoid であり、1 例が splenic plexure までの long type であった。心奇形の合併は 4 例で認められ、うち 3 例が動脈管開存症で、他の 1 例はファロー四徴症であった。その他の合併奇形として、図 2 に示したような脳梁欠損を 2 例に、幽門狭窄症と大脳萎縮を各 2 例に、そして脊柱側彎症を 1 例に認めている。

染色体検査では 5 例が正常であったが、異常所見として、t(2;13)(q22;q22) を 1 例に、del2q(22.2-24.2) を 1 例に認めた。*ZFHX1B* 遺伝子異常に関しては前述した。顔貌に 1 つの特徴があることは前年度に報告したが、Hypertelorism と wide nasal bridge それに sharp jaw は全例に認められた。そして、strabismus は 6 例で確認されている。図 3 に本年度新たに同定された 3 症例の顔写真を示した。

臨床経過の分析では小頭症は全例で認められ、てんかんが臨床的に発作として 5 例で、脳波上の異常所見として 6 例に認められた。日本人の各年齢での平均身長の下 2SD 以下の低身長を 3 例に認めた。発育に関する分析では、定額、はいはいの開始、独歩、などで著しい遅れが全例で認められ、発達指数でも 7 から 33 が 5 例で、他の 2 例は計測不能と判定された。

平成 14 年次の状況に関しては、年齢は 2 歳 8 ヶ月から 25 歳までである。歩行がしっかりできるのは 3 例で、よろよろしながらが 1 例、他の 3 例はいまだ歩けていない。身長は 3 例が-2SD 以下であり、体重に関しても 4 例が-2SD 以下であった。そして、頭囲については、全例が-2SD 以下と小さく、しかも出生時に比べてその程度が進行性であった(図 4)。言葉に関しては、数語のみが 4 例、何もないが 3 例であり、当然のこととして会話は不可能であった。

D. 考察

HSCR はその特異な臨床像から遺伝子異常が強く関わっていると考えられてきた。そして、1993 年に Luo らによって *RET* が HSCR の関連遺伝子として初めて提唱された。それ以来現在までに 5 個の関連遺伝子が報告されている。従って今回発見された *ZFHX1B* は 6 個目の関連遺伝子ということになるが、臨床像の偏りからもそれは単に HSCR に留まらず、神経提の発生に強く関連している遺伝子と考えられる。HSCR に知的障害や身体的な発達障害を伴った疾患群が存在することは、臨床的見地から知られていたが、遺伝子学的に同定された疾患群としては今回の発見が最初であると思われる。しかし、私共が 2001 年 4 月にそれが *SIP1* 遺伝子 の異常にあることを報告した後、Cacheux らによって追試が行われ、Mowat によって報告された症例が同様の遺伝子異常であったことが報告された。ここから両者の疾患群は同様のものと考えて良いと思われる。私共の HSCR の経験は 210 例であったので、そのうちの 7 例は 3.3 %に相当する。この頻度は無視して通ることができない数字と考えられる。そして、今回の臨床的な検討から、出生時にすでに頭囲が正常の-2SD 以下と著しく小さいことであり、母子手帳などに記載された資料から、この事実が認識された場合には、その後の経過の中で、この疾患群に留意する必要があると思われる。しかも頭囲の変遷は進行性で、加齢とともに遅れが顕著になっていく傾向も明らかであるので、遺伝子分析を待たずに、この病態を臨床的に推定することが可能であると思われる。

E. 結論

1. 中部地区で行ったアンケート調査から特異な顔貌 (眼裂解離、斜視、幅広い鼻根部、尖った顎) を伴った HSCR は 14 例おり、それは総数 1,344 例の 1.0%であった。

2. それらに対する詳細なアンケート調査を行った。
3. その結果、5例の症例が *ZFHXB* 異常に伴う HSCR が強く疑われた。そのうち3例で、遺伝子学的にも *ZFHXB* の異常を同定できた。
4. 前年度報告した4例をあわせた7例での臨床経過について詳しく調査した。その結果、この病態は、HSCR の約3%に発生していた。

臨床的な特徴として、前年報告した特異な顔貌はもとより、出生時から頭囲が正常平均の-2SD 以下と小さいことを発見でき、新生児期からの予測の可能性を示唆した。

F. 研究発表

原著論文

1. Nagaya M, Kato J, Niimi, N, Tanaka S, Wakamatsu N: Clinical feature of a form of Hirschsprung's disease caused by a novel genetic abnormality. *J Pediatr Surg* 37: 1117-1122, 2002.
2. 長屋昌宏, 加藤純爾, 新美教弘, 田中修一, 加藤禎洋, 甲斐田章子: C型食道閉鎖症における下部食道の移動と術後合併症. 日本小児外科学会雑誌 38: 755-761, 2002.

学会発表

1. Kato Y, Nagaya M, Kato J, Niimi N, Tanaka S, Wakamatsu N: Newly recognized form of Hirschsprung disease identified by a novel genetic abnormality. 日本小児外科学会総会 (東京) 2002.
2. 加藤純爾, 長屋昌宏, 新美教弘, 田中修一, 加藤禎洋, 若松延昭: SIP1 の異常を認めたヒルシュスプルング病5例の検討. 日本小児消化管機能研究会 (片山津) 2003.
3. 長屋昌宏, 加藤純爾, 新美教弘, 田中修一, 加藤禎洋, 甲斐田章子: 愛知県における一般新生児外科症例の regionalization の実態. 日本小児外科学会総会 (東京) 2002.
4. 山田裕一, 山田憲一郎, 石原尚子, 野村紀子, 三浦清邦, 熊谷俊幸, 大木隆史, 大屋一博, 瀬川昌巳, 三牧正和, 米田誠, 長屋昌宏, 若松延昭: 神経堤障害を伴う知的障害、ヒルシュスプルング病-MR 症候群の *ZFHXB* 変異. 日本人類遺伝学会 (名古屋) 2002.

5. 石原尚子, 山田憲一郎, 山田裕一, 三浦清邦, 加藤純爾, 桑原直樹, 長屋昌宏, 若松延昭: 2q22-23 の部分欠失を有する SIP1 欠損症 3 症例の臨床像と遺伝子異常. 日本人類遺伝学会 (名古屋) 2002.
6. 石原尚子, 山田裕一, 山田憲一郎, 三浦清邦, 大木隆史, 熊谷俊幸, 加藤純爾, 桑原直樹, 小林康子, 米田誠, 長屋昌宏, 若松延昭: Sip1 欠損症の多様な臨床型と遺伝子異常. 日本分子生物学会 (横浜) 2002.
7. Ishihara N, Yamada K, Yamada Y, Miura K, Ohya K, Nakayama A, Yoneda M, Nagaya M, Wakamatsu N: Molecular characterization of *ZFHX1B* in patients with SIP1 deficiency. The American Society of Human Genetics, Annual Meeting (Baltimore USA) 2002.

班会議

1. 長屋昌宏: 中部地区の集計と新たに SIP1 異常が同定された 3 例について. 平成 14 年度厚生科学研究 (こころの健康科学事業、H13-こころ-018) 第 2 回班会議研究発表会 (名古屋) 2003.2.28.

表 1. 2001 年度 中部地区の総括

| | |
|--|-------------|
| Hirschsprung病の総数 : | 1,344例 |
| うち知的障害を伴う例 : | 85例 (21施設) |
| ● Down Syndrome : | 52例 (61.9%) |
| ● 13q(-) : | 1例 (1.2%) |
| ● 47XY+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)mat : | 1例 (1.2%) |
| ● SIP1 異常 : | 4例 (4.8%) |
| ● SIP1 異常? : | 10例 (11.9%) |
| ● Opitz Syndrome: | 1例 (1.2%) |
| ● Secondary*: | 6例 (7.1%) |
| ● Unknown : | 10例 (11.9%) |

* Meningitis: 2, Hydrocephalus: 1, Schizophrenia: 1, Ondine's curse: 2.

表 2. アンケート用紙

SIP1の異常が疑われる症例に関する調査票

昨年度の調査のうちに貴施設からSIP1異常が疑われる症例の報告をいただきました。本年度はその症例に限ってより詳しい資料を集めたいと思います。どうかご協力下さいますようお願いいたします。

貴施設名 _____ 所在地 _____
 報告者 _____ 電話 _____ FAX _____

1. 家族について 両親 日本人 その他 _____ 姉弟 兄 人, 姉 人, 弟 人, 妹 人
 血族 yes no 家族にHirsch あり なし

2. 妊娠と分娩 妊娠経過 異常なし 異常あり _____
 在胎週数 _____ 週 分娩様式 経膣 帝王切 その他 _____
 出生時体重 _____ g 出生時頭囲 _____ cm

3. 出生年と性 出生年 _____ 年 性 男 女

4. Hirschsprung病について
 発症時期 新生児期 乳児期 それ以降 _____
 無神経腸管範囲 short long entire _____ 初期治療 人工肛門 根治術 保存的
 根治術式 Duhamel Soave Swenson Other _____

5. 心奇形 心奇形 あり _____ なし _____ 管理 保存的 手術

6. 他の合併奇形 _____

7. 染色体異常 あり _____ なし _____

8. 特異な顔貌 Hypertelorism あり なし _____ Strabismus あり なし _____
 Wide nasal bridge あり なし _____ Low set ear あり なし _____

9. 小頭症 あり なし _____

10. てんかん あり なし _____ 脳波所見 _____

11. 低身長 あり なし _____

12. 身体発育 定額 _____ 月 はいはい _____ 月 独歩 _____ 歳
 身体発育 正常 やや遅れ 遅滞 高度遅滞

13. 精神発達 発達指数 (DQ) _____ 歳 精神発達 正常 やや遅れ 遅滞 高度遅滞
 教育 普通 特殊学級 養護学校 その他 _____

14. 現在の年齢 _____ 歳

15. 現状 歩行 不可 よろよろ しっかり _____
 身長 _____ cm 体重 _____ g 頭囲 _____ cm
 言葉 ない 喃語程度 正常 _____ 会話 不可能 少し通じる 普通
 異常行動 自傷 他害 その他 _____

16. 備考 _____

表 3. 愛知県心身障害者コロニー中央病院以外の施設の分析

| Items | Details | 福井医大 | 新潟大学 | 石川県立 | 静岡子ども 1 | 長野赤十字 | 浜松医大 | 豊橋市長 |
|----------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Year of birth | | 1993 | 1986 | 1985 | 1987 | 1988 | 1988 | 1954 |
| Sex | | female | male | male | male | male | female | female |
| Family | Race of parents | both Japanese | both Japanese | both Japanese | both Japanese | both Japanese | both Japanese | both Japanese |
| | Brother & sister | 2 sisters & a brother | 2 brothers | none | none | none | a sister & a brother | 2 sisters |
| | Consanguinity | yes | yes | yes | yes | yes | yes | yes |
| | Present state | healthy | healthy | healthy | healthy | healthy | healthy | healthy |
| | Hirschsprung D. | none | none | none | none | none | none | none |
| Pregnancy & labor | Pregnancy | uneventful | uneventful | uneventful | toxemia | uneventful | uneventful | ? |
| | Gestational age | 40w | 40w | 39w | 38w | 40w | 40w | ? |
| | Labour | vaginal | vaginal | vaginal | C/S | vaginal | vaginal | ? |
| | Birth weight | 3898g | 3270g | 2906g | 2795g | 3020g | 3422g | ? |
| | Head circumference | 34.0cm(-0.8SD) | ? | ? | 38.5cm(+3.6SD) | ? | ? | ? |
| Hirschsprung disease | Onset of symptom | shortly after birth | shortly after birth | shortly after birth | shortly after birth | shortly after birth | shortly after birth | shortly after birth |
| | Aganglionic segment | entire | short | long | entire | short | long | short |
| | Initial surgery | ileostomy | colostomy | colostomy | colostomy | enema | colostomy | enema |
| | Radical procedure | Duhamel | Duhamel | Duhamel | Duhamel | Duhamel | Duhamel | Lynn |
| Congenital heart disease | Diseases | no | ASD | no | no | no | no | no |
| | Managements | | ? | | | | | |
| Other associated anomalies | | no | hearing loss | no | no | no | no | no |
| | | | | | | | | |
| Items | Details | 福井医大 | 新潟大学 | 石川県立 | 静岡子ども 1 | 長野赤十字 | 浜松医大 | 豊橋市長 |
| Chromosome | | 46,XX | 46,XY | 46,XY | 46,XY | 47,XY | 46,XX | 46,XX |
| Gene abnormality | ZFX1B(SLPI) | ?? | ?? | ?? | ?? | ?? | ?? | ?? |
| Facial appearance | Hypertelorism | yes | no | yes | no | ? | no | ? |
| | Strabismus | no | no | no | no | ? | no | ? |
| | Wide nasal bridge | yes | no | yes | yes | no | no | ? |
| | Low set ear | yes | yes | yes | no | no | no | ? |
| Microcephaly | | yes | yes | ? | no | yes | yes | no |
| Epilepsy | Seizure | yes | yes | ? | no | no | no | no |
| | EEG findings | HVS with polyspike | giant spikes | | | | | |
| Short stature | | yes | no | no | no | no | no | yes |
| Physical development | Head control | ? | 7m | ? | ? | 6m | 4m | ? |
| | Crawling | not yet | 3y | ? | ? | 2y | ? | ? |
| | Walking | not yet | 15y | ? | 1y | 3y | 1y5m | ? |
| | Development | severely retarded | severely retarded | moderately retarded | mildly retarded | mildly retarded | normal | mildly retarded |
| Mental development | DQ | ? | ? | ? | 35 | ? | ? | 25 |
| | Development | severely retarded | severely retarded | severely retarded | severely retarded | mildly retarded | mildly retarded | severely retarded |
| Present age | Education | under education | handicapped class | ? |
| | Gait | ? | ? | staggeringly | steadily | steadily | steadily | steadily |
| Present state | Height | ? | 164cm (-0.8SD) | 167cm (-0.5SD) | 166cm(-0.3SD) | 158cm(-1.0SD) | 157.4cm (-1.1SD) | 155.0cm (-2.7SD) |
| | Body weight | ? | 42kg (-1.8SD) | 47kg (-1.2SD) | 60kg(+0.1SD) | 40kg(-1.4SD) | 54.8kg (+0.2SD) | 51kg (-1.2SD) |
| | Head circum. | ? | ? | ? | ? | ? | 52.0cm (-2.2 SD) | ? |
| | Speech | ? | none | a few words | normal | normal | normal | a few words |
| | Talking | ? | impossible | impossible | normal | normal | normal | impossible |
| Staying | Communication | ? | difficult | difficult | normal | normal | normal | difficult |
| | | died at 5y0m | at home | at home |

表 4. SIP1 異常症例の特徴 - 1

| | |
|-----------------|--|
| 性 | 男 : 2, 女 : 5 |
| 妊娠 | 羊水過多 : 1, 異常なし : 6 |
| 分娩 | 経膣 : 6, 緊急帝王切 : 1 |
| 在胎週数 | 満期 : 6, 36w : 1 |
| 出生時 体重 頭囲 | 満期 : 2.8 kg - 3.3 kg, 36w : 1.98 kg - 2.0 SD ~ - 4.0 SD |
| ヒルシュスプルング病 | Recto-sigmoid: 6, Splenic flexure: 1 |
| 心奇形 | PDA : 3, TOF : 1, なし : 3 |
| 他の奇形 | 幽門狭窄 : 2, 側彎症 : 1, 脳梁欠損 : 2, 大脳萎縮 : 2 |

表 5. SIP1 異常症例の特徴 - 2

| | |
|-----|--|
| 染色体 | 正常 : 5, t(2;13)(q22;q22) : 1, del 2q(22.2-24.2) : 1 |
| 遺伝子 | frame shift : 1, nonsense mutation : 2 deletion of a part in SIP1 : 1 deletion of SIP1 : 3 |
| 顔貌 | Hypertelorism : 7/7 Strabismus : 6/7 Wide nasal bridge : 7/7 Sharp jaw : 7/7 Low set ear : 2/7 |

表 6. SIP1 異常症例の特徴 - 3

| | |
|---------------|---------------------------------|
| 小頭症 | 7/7 (進行性) |
| てんかん | 発作 : 5/7, 脳波異常 : 6/7 |
| 低身長 (< -2 SD) | 3/7 |
| 発育 | 高度遅延 : 7/7 |
| 定額 | 4-5m : 6, 1y3m : 1 |
| はいはい | <1y : 2, 1-4y : 4, not yet : 1 |
| 独歩 | 3-8y : 4, not yet : 3 |
| DQ | 7-33 : 5, 不能 : 2 |
| 現在 | 2y8m - 25y |
| 歩行 | しっかり : 3, よろよろ : 1, not yet : 3 |
| 身長 | < -2 SD : 3, > -2 SD : 4 |
| 体重 | < -2 SD : 4, > -2 SD : 3 |
| 頭囲 | < -2SD : 7 |
| ことば | a few words : 4, none : 3 |

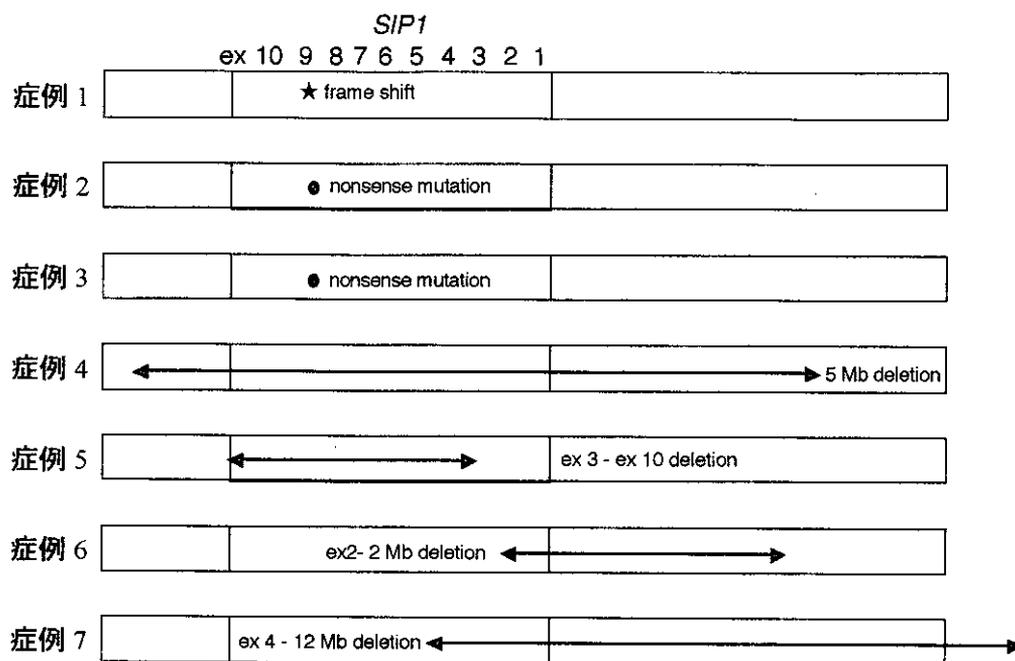
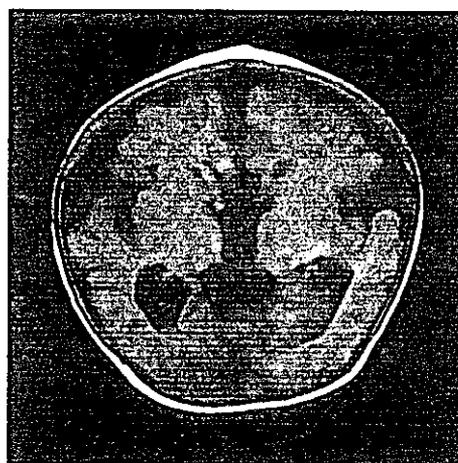


图 1. 遺伝子異常



症例 4



症例 7

图 2. 脑梁欠損



症例5, 25y

症例6, 3y0m

症例7, 2y8m

図 3. 新たな 3 症例の顔写真

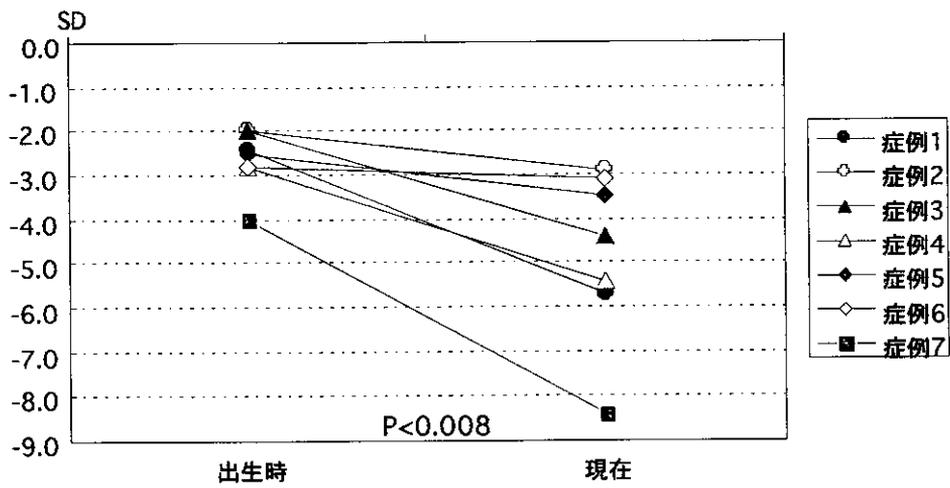


図 4. 頭囲の変化

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

知的障害を呈する巨大結腸症の集積とその患者の臨床型の確立
—関東地区における調査—

分担研究者：佐伯 守洋（国立小児病院 副院長）

研究協力者：黒田 達夫（国立小児病院 外科医長）

研究要旨

関東地区の日本小児外科学会認定施設を対象に昨年度行われた一次調査の対象 1278 症例中、知能障害もしくは特異な顔貌を呈する症例で既知の染色体異常を除いた 24 症例を対象として、本研究班の統一書式で二次調査を行った。二次調査に回答のあった施設は大学病院 1、小児総合医療施設（小児病院）3 の計 4 施設で、このうち Sip1 遺伝子異常の疑いが濃厚として最終的な集計対象となった症例は 6 例であった。これは一次調査で集められた症例の 0.47%にあたる。詳細調査の傾向をみると、これらの症例の特徴として、

- (1) 家族歴・妊娠分娩歴は特記すべきことがないこと
- (2) 性別は男児に多いこと
- (3) Hirschsprung 病は short type が多い一方、一般の症例よりも全結腸型など長い無神経節部を持つ症例が多いこと
- (4) 心奇形の合併頻度は少ないこと（心奇形では PDA が多い）
- (5) その他の合併奇形としては泌尿器系の奇形が多く、顔面の奇形は他の染色体異常を合併しないと少ないこと
- (6) 身体発育、精神発育はほとんどの症例で遅れること

などの点がまとめられる。関東地区の症例では小頭症の記載は見られず、近畿地区の報告とは異なっているが、これは小頭症の基準が定量的に評価されないことが原因と考えられ、関東地区の症例も再評価すると自験例を含めて小頭症とされるものが含まれるのではないかと思われる。今後は、各症例について臨床経過と合わせて遺伝子診断をすすめてゆく必要があるものと考えられた。

A. 研究の背景・目的

若松、長屋らによって報告された Hirschsprung 病患者における SIP1 遺伝子の異常は、臨床的には知能障害などの特異な臨床像を呈する一群の Hirschsprung 病症例の診断、管理の上で重要であり、また、神経系、特に神経堤の発育分化の観点より本症の病因を解明する上で極めて重要な手掛かりを提供するものと思われる。関東地区を対象とした昨年度の一次調査では 1278 例の Hirschsprung 病症例が集まり、このうち 21-trisomy など既知の染色体異常を除いて特異な顔貌を呈した症例は 10 例 (0.78%)、知能障害を呈した症例は 18 例(1.4%) 認められた。本年度はこの中から臨床的に Sip1 遺伝子異常がより疑わしい症例を探し出す目的で、より詳細な臨床像について二次調査を施行した。

B. 研究の対象と方法

昨年度に関東地区の日本小児外科学会の認定施設を対象とした一次調査で集められた 18 施設の 1278 例の Hirschsprung 病症例の中から、特異な顔貌もしくは知能障害を呈し既知の染色体異常を除いた 8 施設の 24 例を対象として、その臨床像について本研究班の統一書式による二次詳細調査を行った。該当症例をもつ 8 施設へのアンケート調査結果を集計し検討した。

C. 研究結果

1. 回答施設および調査症例数

今回の二次調査に協力して回答のあった施設は大学病院 1、小児総合医療施設（小児病院）3 の計 4 施設であった。

これらの施設より回答の寄せられた Hirschsprung 病症例は 10 例あり、このうち 4 例は新たに 21-trisomy など既知の染色体異常があることが確認されたため除外された。従って、今回の詳細調査の対象となった症例は 6 例であった。

2. 調査項目

上記の対象症例の詳細調査の結果は以下のようであった。

1) 家族歴

6 例全例が両親とも日本人（民俗学的に）で、家族歴には Hirschsprung 病はなく、また血族結婚もなかった。3 例では兄弟はなく、3 例では各々兄、弟、妹があったが、同胞内で同様の臨床像を呈する症例はなかった。

2) 妊娠・分娩歴

6例とも満期産で、帝王切開1例のほかは全て経膈分娩であった。生下時体重は5例が正常(2760-3300g)で、1例が2100gとSFDであった。

3) 性別

性別は男児が5例、女児が1例であった。

4) Hirschsprung 病の臨床像

発症は5例が新生児期で1例のみ乳児期以降であった。新生児期発症の5例では初期治療として人工肛門が造設された。病変の長さは全結腸型が2例、long typeが1例で残る3例はshort typeであった。根治術式はSoave法が2例、Duhamel法が1例、その他の方法が2例で取られており、1例は記載がなかった。

5) 心奇形の合併

6例中1例で心奇形を合併していたが、保存的に管理されていた。

6) その他の合併奇形

泌尿器系の合併奇形が最も多く4例で見られた。内訳は右腎低形成が2例、尿道下裂が1例、停留精巣が1例であった。また1例では口蓋裂などの顔面奇形が見られた。

7) 染色体異常の合併

22q trisomy と Xxmale 症候群が各1例ずつ見られた。

8) 特異な顔貌

hyperterolism が2例、wide nasal bridge が1例、low set ear が2例、strabismus が1例で見られた。(同一症例で重複あり)

9) 小頭症

3例では「なし」と記載されていた。他3例は記載なし。

10) てんかん

1例であり、2例でなしと記載され、3例は記載がなかった。

11) 低身長

3例ではなしと記載され、3例は記載がなかった。

12) 身体発育

1例で軽度遅滞、1例で遅滞、1例で高度遅滞と記載されていた。残り3例は記載がなかった。

13) 精神発達

遅滞の記載が1例、高度遅滞の記載が2例で見られた、就学に関しては

記載のあった2例とも養護学校であった。

14)現在の年齢

5-18歳。ただし6例中1例は死亡していた。

15)現症

歩行は2例が不能、1例はしっかり歩行可能で、3例は記載なし。

言語では、喃語程度が2例、発語ないものが1例であった。会話は2例で不可能、1例は少し通じると記載されていた。異常行動の記載は見られなかった。

16)その他・備考

上記の6症例のうち1例は自験例で、昨年報告されたようにいわゆる hot spot での Sip1 遺伝子変異が確認されている。臨床的に Waardenburg 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群を疑われていた症例が各1例ずつあった。また、22q trisomy があって、顔面奇形を伴った1例は2歳時に死亡していた。

D. 考察

今回の関東地区における二次調査の結果、SIP1 遺伝子異常の疑いが濃厚として最終的な集計対象となった症例は結局6例であった。これは一次調査で集められた症例の0.47%にあたる。本調査の対象施設は小児外科学会の認定施設であるが、Hirschsprung 病が外科疾患で小児外科施設での加療を受けている可能性が高いこと、長期療養型施設や身体障害者施設で加療されているのしても同一症例があちこちの施設に雇っていることを考慮すると、調査のサンプリング手法にはあまり問題はなく、本疾患の症例を相当網羅して拾いあげているように思われる。

詳細調査の傾向をみると、これらの症例の特徴として、

- (1) 家族歴・妊娠分娩歴は特記すべきことがないこと
- (2) 性別は男児に多いこと
- (3) Hirschsprung 病は short type が多い一方、一般の症例よりも全結腸型など長い無神経節部を持つ症例が多いこと
- (4) 心奇形の合併頻度は少ないこと (PDA が多い)
- (5) その他の合併奇形としては泌尿器系の奇形が多く、顔面の奇形は他の染色体異常を合併しないと少ないこと
- (6) 身体発育、精神発育はほとんどの症例で遅れること

などの点がまとめられる。関東地区の症例では小頭症の記載は見られず、近畿地区の報告とは異なっているが、これは小頭症の基準が定量的に評価されないことが原因と考えられ、関東地区の症例も再評価すると自験例を含めて小頭症とされるものが含まれるのではないかと思われる。

詳細調査の問題点として、**Waardenburg** 症候群や他の染色体異常の合併を疑われた症例が挙げられており、これらの症例の臨床的特徴がそうした遺伝子異常や染色体異常に基づくものか、**Sip1** 遺伝子異常に基づくものかは臨床調査では解明できない。今後、可能であれば、これらの症例については遺伝子診断のステップに進んで調べて行く必要があると思われた。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

東北・北海道地区における SIP1 欠損症の現状
(第二次アンケート調査中間報告)

分担研究者：大井 龍司

(東北大学医学部 小児外科 教授)

研究協力者：天江 新太郎、石井 智浩、西 功太郎、吉田 茂彦、
神山 隆道、仁尾 正記（東北大学医学部 小児外科）
林 富（東北大学医学部 小児腫瘍外科）
小林 康子（宮城県拓桃医療療育センター 小児科）

研究要旨

ヒルシュスプルング病に特徴的な顔貌 (hyperterolism, strabismus, wide nasal bridge) と脳発育遅延 (知的障害、運動発育遅滞、てんかん、小頭症) を伴う症候群 (以下、本症候群) 患児の北海道・東北地区における実態をアンケート調査により把握する目的で研究を進めた。北海道・東北地区の小児外科関連 36 施設のうち一次アンケートで特徴的な顔貌があると回答していた 6 例 (2 施設) に対して第二次アンケート調査を行った。現在まだ、二次アンケート結果の回答が得られておらず調査中であるが、宮城県内の小児科施設より主任研究者へ報告があった症例が 2 例であり、1 例は詳細不明であり調査中である。これまでに、北海道・東北地区で本症候群が疑われたのは 8 例のみであり、1 例を除く 7 症例については現在調査中である。

A. 研究目的

近年、ヒルシュスプルング病 (HSCR) はその病因として、複数の遺伝子の関与が明らかにされてきた。2001 年には主任研究者らによって、新たに HSCR に特徴的な顔貌 (hyperterolism, strabismus, wide nasal bridge) と脳発育遅延 (知的障害、運動発育遅滞、てんかん、小頭症) を伴う症候群 (HSCR-MR 症候群) の患児において、Smad-Interacting Protein 1 (SIP1) をコードする遺伝子 *ZFHX1B* の異常が報告された。今回の目的は、北海道・東北地区の主な小児外科施設