

平成 16 厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

「遺伝子医療の基盤整備に関する研究」（主任研究者：古山順一）

分担研究：遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究（分担研究者：黒木良和）

## 5 p-症候群の自然歴と健康管理ガイドライン

研究協力者：黒澤健司

### 【要約】

5 p-症候群（猫泣き症候群症候）の自然歴及び自然歴に基づいた健康管理ガイドラインを作成した。小児専門医療施設を中心とした 35 例の医療記録を参考とした。年齢は平均 11.0（4～32 歳）で、18 歳以上を 8 例、観察期間は 9.4 年に及んだ。出生時状況は、父年齢 33.5、母年齢 29.7、在胎週数 39.1 週で一般集団と有意な違いはなかった。出生体重は男児 2563（n=13）、女児 2607（n=22）で一般集団より低体重が目立った。初診時 1 歳以下が 23 例で早期からの医療管理の必要性を示していた。新生児期の問題として哺乳不良（60%）があり、新生児期の経管栄養管理も 40%に及んだ。入院に至るエピソードは 16 例で経験あり、気道感染が特に目立った。特に気道感染は反復することがあった（14 例で繰り返す気道感染の既往あり）。他に心奇形も重要であった（10 例）。この新生児・乳児期の気道感染・哺乳不良・嚥下障害は年齢的な要素ばかりではなく、5p-症候群の喉頭の構造機能とも関連あることが予想される。独歩（n=19）は 4.6 歳で達成できている。身辺自立は 6 例で達成できたが、うち、2 例は染色体切断点は 5p15.3 で、必ずしも典型例ではなかった。行動面では自傷行動（症例 2、14）、睡眠障害・多動（症例 11）が挙げられる。13 例で側彎を認め、思春期に加速する。た。この側彎は 5p-症候群に高頻度に認められ、思春期以降特に重要である。ごく最近になり、マイクロアレー-CGH 法による正確な核型評価と臨床像の相関関係が明らかになってきた。実際今回の対象集団でも、最重度精神遅滞を呈するケースから DQ70 以上に及ぶケースまであり、臨床症状の議論では、核型の正確な診断は不可欠である。今後こうした染色体分析技術を導入したうえでの調査が必要となる。

見出し語：5 p-症候群，自然歴

### 【研究目的】

5 p-症候群（猫泣き症候群）は、Lejeune らが子猫様の鳴き声、特異顔貌、精神発達遅滞を呈した 3 症例を報告したことで確立された奇形症候群で、5 番染色体短腕の部分欠損を原因とする。発生頻度は約 50,000 出生に 1 例とされており、男女比は 0.72 で女性に多い。乳幼児期には子猫様の鳴き声や、特徴的な丸い顔貌から臨床診断は比較的容易ある。生命予後は比較的良好で、長期生存例も文献的には見られる。

これまでにわが国の 5 p-症候群の自然歴に関する研究では、中島らの 17 例の報告<sup>1)</sup>があり、そこでは 5p-症候群の自然歴および自然歴に基づいた医療管理指針が明

らかにされたきた。これら多発奇形/精神遅滞症候群（MCA/MR）は根本治療が困難であるが、その自然歴を明らかにすることは合併症管理および長期的予後改善に有用であり、さらに患者を支える家族や療育・医療など関連領域からの理解を得るのに役立つ。今回はさらに神奈川県立こども医療センター症例に加えて新たに 35 例に症例を増やし、観察期間を延長し、思春期・青年期も含め、その自然歴をまとめ、医療管理指針の基本を明らかにした。

### 【対象と方法】

対象は神奈川県立こども医療センター遺伝科（19 例）、大阪府立母子保健総合医療セ

ンター (1 例)、埼玉県立小児医療センター遺伝科 (3 例)、愛知県心身障害者コロニー中央病院 (4 例)、長崎大学小児科 (5 例)、旭川医大小児科・旭川療育センター (3 例)、各施設受診中ないしは定期的医療管理を受けた 5p-症候群症例 35 例 (男児 13 例、女児 22 例)、で、年齢は平均  $11.0 \pm 7.4$  歳 (4~32 歳) で、18 歳以上を 8 例含む。観察期間は平均  $9.4 \pm 6.2$  年に及んだ。診断は各医療機関の臨床遺伝専門医ないしは遺伝科医師の臨床診断に基づいた。観察体制は、3 歳までは 3~6 ヶ月ごとに、3 歳以後は約 1 回の割合で診察・身体計測ならびに発達チェックを行っている。必要に応じて合併症管理を目的として関連各診療科に併診し、生活管理を行ってきた。これら臨床記録に基づいて自然歴を検討した。

## 【結果】

### 〔出生状況〕

出生時の両親年齢は、父年齢  $33.5 \pm 5.6$ 、母年齢  $29.7 \pm 4.4$  で、日本の一般集団と有意差は認めなかった。同胞数は、 $0.90 \pm 0.83$  で、出生順位は  $1.64 \pm 0.76$  であった。患児の後に拳児に至った家系は、9 家系に及んだ。妊娠中の異常は 4 例で認められ、微弱陣痛などがあった。帝王切開分娩は 5 例あった。在胎週数は  $39.1 \pm 2.5$  週で一般集団と有意な違いはなかった。出生体重は男児  $2563 \pm 538$  (n=13)、女児  $2607 \pm 498$  (n=22) で一般集団より低体重が目立った。同様に身長は男児  $46.9 \pm 3.2$  cm、女児は  $47.0 \pm 3.8$  cm、頭囲は男児  $32.3 \pm 1.0$ 、女児  $31.0 \pm 1.6$  であった。

### 〔新生児・乳児期〕

初診時 1 歳以下が 23 例で早期からの医療管理の必要性を示していた。周産期の問題として、微弱陣痛、子宮内発育不全、双胎などを認めた。新生児期の問題として哺乳不良 (21 例、60%) があり、新生児期の経管栄養管理も 14 例 (40%) に及んだ。入院に至るエピソードは 16 例で経験あり、気道感染が特に目立った。特に気道感染は反復することがあり (14 例で繰り返す気道感染の既往あり)、多くの医療管理を要している。

5 回以上の入院を繰り返すケースも存在した。二次医療機関との連携も重要であった。しかし、気道感染ばかりではなく、この時期で目立つのは重症合併症によるもので、特に心奇形によるものも小さくない。心奇形は 10 例であり、主に心室中隔欠損が多いが、ほかに PDA を伴ったり、大血管転位症、ファロー四徴症など複雑心奇形も目立った (別項)。哺乳不良は乳児期にも 14 例 (40%) に見られ、長期にわたることがわかる。これらの問題が改善傾向を見る 1 歳頃からの療育参加が児の発達促進のみならず、親の養育意欲に対するサポートとして有用であった。

この新生児・乳児期の気道感染・哺乳不良・嚥下障害は年齢的な要素ばかりではなく、5p-症候群の喉頭の構造機能とも関連あることが予想される (後述)。

### 〔幼児期・学童期〕

この時期より合併症管理目的の医療もやや落ち着き、児の発達加速の時期にいたる。発達指標としては、定額 (n=27) は  $7.1 \pm 2.6$  ヶ月、坐位保持 (n=26) は  $21.6 \pm 9$  ヶ月、独歩 (n=19) は  $4.6 \pm 1.7$  歳で達成できている。ただしこうした発達は明らかに原疾患の重症度と相関し、染色体核型を切り離して議論はできない。独歩未達成の年長児も少なくない。身辺自立は 6 例で達成できたが、うち、2 例は染色体切断点は 5p15.3 で、必ずしも典型例ではなかった。療育参加は 31 例 (89%) で可能となっていた。

就学状況としては、小学校では就学年齢に達していた例のうち、普通クラスが 1 名、特殊クラスが 6 名、養護学校が 16 名。中学校では、10 例が養護学校に在籍し、普通クラスないしは特殊クラス在籍者はいなかった。9 例が養護学校高等部に在籍した。

### 〔思春期・青年期〕

思春期になる頃には合併症管理も落ち着き、体力的にも安定期になる。しかし、乳幼児期には認められなかった問題も生じる。特に行動異常が目立ってくるのもこの頃である。具体的には、自傷行動 (症例 2、

14)、睡眠障害・多動(症例11)が挙げられる。また、側彎の進行がこの時期加速する。13例で側彎を認めた。実際の側彎出現年齢の記録ははっきりしない例が殆どであるが、早期より出現している例が多い。3-4歳頃には目立ち始めている。手術治療例は今回の調査集団ではなかったが、症例によっては考慮するべきである。この側彎は5p-症候群に高頻度に認められ、思春期以降特に重要である。小幡らは手術治療例1例を含む7例の報告の中で、進行の原因として筋緊張の増大をあげている。しかし、これほどの頻度と急激な進行の原因を筋緊張のみに委ねてよいか疑問が残る。今後の課題である。

今回の症例は比較的成人例は少ないが、Van Buggenhoutらは成人期の問題をまとめている。そこでも行動問題は重視されている。

#### 〔各診療科ごとの合併症管理〕

##### 眼科

20例で眼科検診がなされ、眼鏡は3例で処方されていた。斜視に対する手術治療は5例で行われている。斜視は比較的頻度が高い。

##### 先天性心疾患

循環器精査は20例で行われ、先天性心疾患は10例で認めた。内容は心房中隔欠損(1例)、大血管転位症(1例)、ファロー四徴症(1例)、心室中隔欠損症(5例)、ほかに動脈管開存症などをみとめた。いずれのケースも乳児期より手術治療による修復を受けて、結果として日常生活の活動性向上が得られている。新生児期早期から積極的に取り組む合併症の一つである。

##### 中枢神経系

てんかんを4例で認めた。このうち、低酸素性虚血性脳症による症例を除くと、いずれも年長例に見られた。比較的頻度は低いものの、年長児で考慮すべき合併症かもしれない。中枢神経系の形成異常として脳梁欠損・低形成を2例で認めた。年少例で発達の遅滞が特に重度な例では、頭部CTおよびMRIなどの精査を考慮するべきであろう。

##### 喉頭軟化症

今回の対象群で目立ったものの一つが、喉頭軟化症であり、2例で気管切開がなされている。5p-症候群の呼称の由来である子猫の鳴き声様の声は、喉頭部の先天的な構造に由来するもので、責任領域は5p15.31-p15.32と考えられている。また、嚥下障害および誤嚥による窒息のエピソードが2例で確認されている。乳児期早期の繰り返す気道感染が高率に認められることを合わせると、これらの気道感染は5p-症候群の咽頭・喉頭機能に由来することが推測される。5p-の喉頭機能および嚥下機能に関する報告が少ないことから、今後検討すべき課題と言えるかもしれない。

##### 〔二次性徴〕

女兒で初潮を迎えた例ではそれぞれ、12歳、10歳であった。症例数が少ないものの、一般集団との違いは目立たないかもしれない。

##### 〔考察〕

ごく最近になり、マイクロアレイ-CGH法による正確な核型評価と臨床像の相関関係が明らかになってきた。実際今回の対象集団でも、最重度精神遅滞を呈するケースからDQ70以上に及ぶケースまであり、臨床症状の議論では、核型の正確な診断は不可欠である。今後こうした染色体分析技術を導入したうえでの調査が必要となる。自然歴の研究は膨大な時間と労力を要するものの、遺伝医療の根幹をなすものであり、多施設共同研究により発展させる必要があると考えられた。

##### 〔文献〕

- 1) 中島章子 今泉清 升野光雄 石井拓磨 黒木良和 5p-症候群の自然歴 日児誌 102:1195-1201, 1998.
- 2) Zhang X, Snijders A, Seagraves R, et al. High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization.

Am J Hum Genet 76:312-326, 2005.

- 3) 小幡浩之 竹林庸雄 三名木泰彦  
山下敏彦 横串算敏 佐々木鉄人 猫  
なき症候群にみられる脊柱側彎症の検  
討 整・災外 40:861-864, 1997.
- 4) Van Buggenhout GJCM, Pijkels E,  
Holvoet M, Schaap C, Hamel BCJ, Fryns  
JP. Cri du chat syndrome: Changing  
phenotype in older patients. Am J Med  
Genet 90:203-215, 2000.
- 5) Marinescu RC, Mainardi PC, Collins  
MR, et al. Growth chart for  
cri-du-chat syndrome: An  
international collaborative study.  
Am J Med Genet 94:153-162, 2000.
- 6) Mainardi PC, Perfumo C, Cali A. et  
al. Clinical and molecular  
characterization of 80 patients with  
5p deletion: genotype-phenotype  
correlation. J Med Genet 38:151-158,  
2001

平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

「遺伝子医療の基盤整備に関する研究」（主任研究者：古山順一）

分担研究：遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究（分担研究者：黒木良和）

## 22q11 欠失症候群の自然歴と健康管理ガイドライン

埼玉県立小児医療センター遺伝科 大橋博文

### 【はじめに】

先天性心疾患、口蓋異常、学習障害、免疫不全、低カルシウム血症などを主徴とする 22 番染色体長腕 q11.2 の微細欠失症候群である。従来から存在していた疾患概念である DiGeorge 症候群（先天性心疾患、免疫不全、低カルシウム血症）、口蓋帆・心・顔症候群（先天性心疾患、口蓋異常、学習障害）、円錐動脈幹・顔症候群（先天性心疾患、顔貌特徴）が共通してこの 22q11.2 の微細欠失を原因とすることが判明したため、22q11.2 欠失症候群と総称される。

今回の自然歴班では、国内 6 施設から本症 42 例のデータを収集できた。文献的考察とあわせて報告する。

### 【発生頻度】

22q11.2 欠失症候群の罹患率は出生 5,000 人に 1 人である。また全心疾患児の 20 人に 1 人、円錐動脈幹部心疾患児の 10 人に 1 人が本症と推定されている [Tahakashi et al, 1995]。

### 【臨床像】

#### 1. 心疾患

約 8 割に合併する。心疾患の種類は、ファロー四徴症を筆頭に、大動脈弓離断、心室中隔欠損、総動脈幹、心房中隔欠損などが続く。乳幼児期に心内修復可能な疾患の手術成績と遠隔予後は良好と考えられる。しかしながら、大動脈閉鎖、主要体肺側副動脈を伴うファロー四徴で心内修復に至らしめることが出来ない例などでは予後が不良であり、対症療法となる（城尾、2003）。

#### 2. 口蓋異常

約 8 割に鼻咽腔閉鎖不全あるいは口蓋裂（軟口蓋裂の方が多）などの口蓋異常をみる。これにより軟口蓋を咽頭に密着することによる鼻腔と咽腔との分離遮断が上手く出来ず、息が鼻に抜けた発音（開鼻声）となるため、早期診断と形成外科的治療並びに言語療法についての対応を（1 才頃までには）始めるていくことが大切である。パ行、パ行の発音で

鼻咽腔閉鎖不全の存在を把握でき、パパ、バイバイ、バス、プープー、テレビ、トケイ、タイコ、コップ、ゴハン、ジュース、などの単語が検査に用いられる。

### 3. 哺乳・栄養の問題

約3割に嚥下障害があり、重度の場合はチューブによる栄養補給を必要とする。軟口蓋の形成不全による鼻への逆流、嚥下運動協調障害、食道の蠕動運動の弱さなどの咽頭～食道領域の運動性異常による。

### 4. 免疫異常

T細胞の数的減少、機能異常が特徴。予防接種にあたっては注意を必要とする。生ワクチン接種による持続感染の恐れと、接種しても免疫を獲得出来ない心配があるためである。小川ら(2002)は本症の24例について免疫能を検討している。T細胞を示すCD3+T細胞が23例中4例で低値を示しており、その4例ではCD8+T細胞は低下しておらずCD4+T細胞が3例で低値を示したことから、T細胞の減少は主としてヘルパーT細胞の減少によるものと考えられた。予防接種可能とする判定基準としてCD4陽性リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>以上、並びにPHA刺激指数10以上を適用すると、この基準を超えない例は24人の患児のうち1例であったが、その患児はおたふくかぜ、BCG、ポリオの予防接種で副作用はなく、麻疹には自然罹患していたが重症化はなかったとのことである。また24例中麻疹の予防接種を15例が受けていたが、そのうち1人が予防接種による麻疹を発症していたが、永続感染にはならず軽快していた。従って、本症では大部分の患児は問題なく予防接種が進められるものの、予防接種にあたっては免疫能の検査を行い、接種後も慎重な経過観察が望ましい。

### 5. 低カルシウム血症

約5割に合併。副甲状腺機能低下が原因。新生時期に起こりやすく痙攣を伴うこともある。次第に改善するが、幼児、学童期になって現れることもある。特に食事が長期間摂取できない状況などでは要注意。

### 6. 知的発達障害

軽度の遅れを伴うことが多い。平均するとIQ約70。個人差が大きい。

### 7. 成長障害

低身長に入るものは約4割。

### 8. 腎臓異常

約3割に腎臓から膀胱にかけての異常がある。主に形態的な異常である。

## 9. 精神疾患

成人期に精神科疾患（統合失調、双極性障害、鬱病など）を合併する場合がある。

### 【診断基準】

本症の疾患概念の性格上、22q11.2の微細欠失の証明が診断の根拠となる。共通欠失領域は3 Mbであり、この責任領域に存在するプローブ(TUPLE1)を用いたFISHで診断する。

### 【鑑別診断】

Smith-Lemli-Opitz 症候群、Alagille 症候群、VATER 連合、oculo-auriculo-vertebral 症候群でも 22q11.2 欠失がないかに注意する。また、本症が疑われながらも上記の FISH 診断が陰性であった場合には、G-分染法で 22q11.2 を含んだ染色体構造異常が存在しないかを確認する。また、10p13-p14 にていても、その欠失で DiGeorge 症候群を呈する場合は報告されているので注意する。

### 【病因・遺伝性】

22q11.2 の 3 Mb の共通欠失が原因であるが、より小さい欠失もあり得る。欠失領域の両端の low copy repeats 配列の存在が共通欠失を誘発すると考えられている。共通欠失領域に含まれる遺伝子数は約 30 存在する。Yagi et al.(1993)は本症候群の臨床所見を持ちながら FISH で 22q11.2 内の欠失が証明されない例の中で TBX1 遺伝子内の変異を同定し、TBX1 が本症候群の主要徴候（顔貌異常、心疾患、胸腺低形成、口蓋・鼻咽腔異常、副甲状腺機能低下）の責任遺伝子の可能性を報告している。

殆どの例は新生突然変異例であるが、同疾患の親をもつ例が 5-10%あると報告されている。親に欠失がない場合（新生突然変異）は次子での再発率は低い。但し、性腺モザイクの可能性は否定できない。

### 【自然歴と健康管理ガイドライン】

文献的なデータと、研究班調査例（42 例）のまとめを記載する。42 例のうちわけは、男児 20 例、女児 22 例であった。年齢は 1 歳から最高 55 歳、平均 12 才であった。16 歳以上の例が 9 例あった。全例 22q11.2 の微細欠失が FISH で確認されている。

#### 1. 発育パターン

平均出生体重は 2663g で、最終計測時の平均身長は-1.6SD であった。16 歳以上の例が 9 例あり、その平均身長は-1.4SD であった。

#### 2. 標準的な発達の様子

歩行は平均1才7ヶ月（11ヶ月～3才6ヶ月）、初語が2才1ヶ月（12月～4才6月）、二語文が3才（2才～5才）であった。就学状況をみると、小学校に属するもの23名中、普通級が9名、特殊が12名、養護が2名、中学校に属する4名のうち、普通中2名、特殊2名、16才以上の9名のうち6名が高校に進学していた。成人に達したもののの中では、施設入所者1名、一般企業就職1名、就職したが失敗したものが1名の記載があった。

心理検査の記載があったものが26名あり、平均IQは68であった。新版K式を受けた12名（1才～8才）の分析では、認知72.8、言語70、総合71であった。WISC-IIIを施行した7例（8才～15才）の分析では、言語70、動作62、総合62であった。

### 3. 生命予後

生命予後は心疾患の重症度に左右されると考えるが、今回調査した42中には死亡例はなかった。

### 4. 臨床所見と治療・療育のガイドライン

#### 1) 臨床像

前述したものの他に今回の調査で記載のあった合併症として、中耳炎5例、側彎5例、斜視4例、屈折異常（遠視、乱視、近視）4例、てんかん3例、先天性内反足3例、外反扁平足1例、asymmetric crying face 1例、I型糖尿病1例、尿管拡張1例、腎低形成+膀胱尿管逆流2例、尿道異所開口1例、角膜混濁1例、副鼻腔炎2例、バセドー病1例、甲状腺炎2例、股関節炎+膝蓋骨亜脱臼1例、尿道下裂+鎖肛+直腸尿道瘻1例が報告されていた。

#### 2) 精神疾患について

精神疾患に関連する何らかの記載が全42例中13例にあった（表1）。精神疾患の病態、治療法、予防法などの研究は今後の大きな課題である。

表1. 22q11.2欠失症候群の精神症状・疾患

年齢	性別	疾患・症状
6才	男	高機能広汎性脳障害
7才	男	ADHD
8才	女	自傷（軽度）
10才	男	多動、集中力を欠く
10才	男	自閉症
11才	女	ADHD傾向
13才	男	こだわり強い
19才	女	症候性精神病、自作企図あり
20才	男	統合失調症



### 3) 治療・療育ガイドライン

#### ① 新生時期

心疾患の評価・診断と治療。低カルシウム血症への注意。もし低カルシウムがあれば補充療法。

#### ② 乳児期

口蓋裂、免疫不全について注意。形成外科診察のよって口蓋裂（粘膜下口蓋裂も含め）の有無の評価と対応。哺乳障害が強ければチューブ栄養も考慮。聴力検査（ABR 実施）と耳鼻科診察で聴覚異常や中耳炎をみる。先天性内反足に注意。免疫検査（PHA 刺激試験や CD4 陽性細胞数のチェックなど）を行い異常のないことを確認した後に予防接種を積極的に進める。1才頃からは言語指導にもつなげていく。眼科診察も1才頃から継続する。腎奇形の有無について腹部エコーでのチェックを行っておく。

#### ③ 幼児期

心疾患などの合併症のフォロー。う歯の予防のために歯科検診を行う。言語療法の継続、眼科、耳鼻科健診の継続を行う。心理テストで発達評価を行う。時期としては幼稚園と小学校に入る前の3才、6才頃が目安となる。外反扁平足にも注意し、程度によっては靴指導、装具装着を考慮。鼻咽腔閉鎖不全の手術をする際には、MRAによって内頸動脈の走行異常がないかを確認する（手術時のリスクになる）。

#### ④ 学童期

学習障害や行動面での問題について注意し、早期発見、早期介入を考える。環境調整ならびに、小児精神科診療受診・カウンセリングを通して、本人・家族指導・学校への必要な指示などが得ることもメリットとなる。潜在性副甲状腺機能低下に注意し、頭部 CT・MRI も考慮。心理検査を3年に一度程度はフォロー。言語指導の継続。低身長の場合が強い場合は成長ホルモン分泌不全の有無を精査する。

#### ⑤ 成人期

加齢と共に T 細胞の減少傾向があるために、自己免疫性疾患（慢性甲状腺炎などの甲状腺疾患や特発性血小板減少症など）に注意。精神疾患の存在に注意し、早期発見・治療を考える。

#### 【参考文献】

1. 城尾邦隆. 染色体異常疾患は成人期にどのように変化するのか、どのように診ていくのか. 小児科診療 66:1111-1118 (2003)

2. 小川 潔, 浦島 崇, 小野 博, 菱谷 隆, 星野健司, 大橋 博文. 日本小児循環器学会雑誌 18:2-8 (2002)
3. 福嶋義光、大橋博文、金慶彰：CATCH-22 症候群の自然歴調査. 平成7年度厚生省心身障害児研究“親子のこころの諸問題に関する研究：先天異常疾患の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究（分担研究）”－研究報告書：239-243 (1996)
4. 福嶋義光、金慶彰、大橋博文：CATCH-22 症候群の自然歴調査. 平成8年度厚生省心身障害児研究“ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究：先天異常疾患の成因と自然歴および遺伝医療情報のシステム化に関する研究（分担研究）”－研究報告書：199 (1997)
5. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE: Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 139:715-23 (2001)
6. Kurahashi H, Nakayama T, Osugi Y, Tsuda E, Masuno M, Imaizumi K, Kamiya T, Sano T, Okada S, Nishisho I Deletion mapping of 22q11 in CATCH22 syndrome: identification of a second critical region. *Am J Hum Genet* 58:1377-81 (1996)
7. Takahashi K, Kido S, Hoshino K, Ogawa K, Ohashi H, Fukushima Y: Frequency of a 22q11 deletion in patients with conotruncal cardiac malformations: a prospective study. *Eur J Pediatr*.154:878-81 (1995)
8. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, Moss E, Solot C, Wang P, Jacobs I, Handler S, Knightly C, Heher K, Wilson M, Ming JE, Grace K, Driscoll D, Pasquariello P, Randall P, Larossa D, Emanuel BS, Zackai EH The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 10:11-24 (1999)
9. Ming JE, McDonald-McGinn DM, Megerian TE, Driscoll DA, Elias ER, Russell BM, Irons M, Emanuel BS, Markowitz RI, Zackai EH Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am J Med Genet* 72:210-5 (1997)
10. Murphy KC :Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet*. 359: 426-30 (2002)
11. Yagi, H.; Furutani, Y.; Hamada, H.; Sasaki, T.; Asakawa, S.; Minoshima, S.; Ichida, F.; Joo, K.; Kimura, M.; Imamura, S.; Kamatani, N.; Momma, K.; Takao, A.; Nakazawa, M.; Shimizu, N.; Matsuoka, R. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome.. *Lancet* 362: 1366-1373, (2003)

#### 【有用な資料】

1. 専門的な参考図書のリスト
  - 1) CA Williams. Angelman syndrome in “Management of genetic syndromes (2nd ed.)” (S.B. Cassidy and J.E. Allanson) Wiley-Liss 2005

2. On-Line Resources

2) National Library of Medicine Genetics Home Reference

<http://ghr.nlm.nih.gov/>

22q11.2 deletion syndrome

3) Max Appeal

[www.maxappeal.org.uk](http://www.maxappeal.org.uk)

平成16年度厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

「遺伝子医療の基盤整備に関する研究」（主任研究者：古山順一）

分担研究：遺伝性疾患の自然歴とトータルケアに関する研究（分担研究者：黒木良和）

Angelman 症候群の自然歴と健康管理ガイドライン

大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部 岡本伸彦

### 【はじめに】

1965年に Angelman が 3 例を「Happy puppet」として報告した先天異常症候群である。症状としては、重度精神遅滞、てんかん、失調、容易に誘発される笑い、特徴的顔貌、低色素症などを特徴とする。脳波では高振幅徐波がみられ、診断的価値が高い。1987年に、染色体 15q11-13 の欠失が判明した。AS の基本病態は、母親由来の UBE3A (Ubiquitin-protein ligase E3A) 遺伝子の欠失ないし発現異常、機能異常である。UBE3A は脳において母親由来の遺伝子のみが発現し、父親由来の遺伝子は発現しない。この遺伝子はタンパク質を分解するユビキチン化過程に関与するが、本症候群の臨床所見との関連は研究段階の部分が多い。

今回の自然歴班では、国内 6 施設から 5 歳以上の AS32 例のデータを収集できた。文献的考察とあわせて報告する。

### 【発生頻度】

AS の罹患率は出生 10,000-40,000 人に 1 人である [Clayton-Smith & Laan 2003]。

### 【臨床像】

AS は臨床症状・身体所見と染色体あるいは遺伝子レベルの解析で診断される。

#### ①身体所見・顔貌

妊娠経過や出生直後に異常はなく、頭囲は正常範囲である。頭囲の増加速度は停滞し、2歳までに小頭症が明らかになる。後頭部は扁平である。下顎がよく発達し、口は大きく、舌を突出させていることがある。歯と歯の間に隙間がある。舌の動きはぎこちない。乳児期は哺乳障害、体重増加不良の場合が多い。平均身長は正常児の平均より低いが、-2SD 以下になることは少ない。

15 番染色体には OCA II (oculocutaneous albinism II : 従来 of p 遺伝子) という色素と関連した遺伝子があり、欠失型の AS では OCA II 遺伝子を欠失すると皮膚、頭髪や眼の色素低下が合併する。UPD の場合、OCA II 遺伝子は欠失せず、低色素はめだたない。AS で

は、30～60%に斜視がみられるため、眼科的精査を行う必要がある。アイパッチや斜視手術を行う。眼色素も少ない。

## ②運動機能障害

乳児期からじっとしている時間が少なく、体幹と四肢の多動がみられる例が多い。振戦様の運動は生後6ヶ月までに出現する。随意運動も不規則なことがあり、軽いぴくつきから粗大な非協調性運動が出現することがある。歩行・摂食・把握などに支障がでる。座位保持可能になる時期が12ヶ月以降、歩行は3～4歳(18ヶ月～7歳)まで遅れることが多い。つま先立ちの歩行や前傾歩行、跳躍歩行が見られる。重症例では、ぎこちないロボットのような動揺性歩行がみられる。言うことができても、立位姿勢が不安定な例が多い。肘関節を屈曲し、腕を挙上した状態でバランスをとる。股を大きく開いて、足を外側に向け、足底全体を地面につけて歩行する。理学療法や装具の利用が有効である。10%では歩行機能未獲得に終わる。深部腱反射が亢進している例がある。

## ③精神発達と言語機能

精神発達遅滞は必発であり、ほとんどの例が重度である。生後6ヶ月から12ヶ月までに発達の遅れが顕著となる。発達の退行はない。診断が明確になるのに1歳以降になる場合もある。言語発達の遅れがみられる[Williams, Angelman et al. 1995]。

会話能力が獲得できる例は稀と考えられていた。しかし、最近になってある程度言語表出のみられる例も報告されている。UPD例などでは、言語や認識の能力は欠失例よりも優れている場合が多く、10～20語を話す例もある。

重症例では視線も合いにくく、意思疎通は困難である。3歳までには非言語性の手段で意思を伝えようとし始める。簡単な指差しの指示や身振りで示し、指示を理解する能力は表出よりも高い。絵を書いた交流用の板を用いることもできる。

## ④行動異常

ASでは多動の例が多い。多動は乳児期から出現することがある。常に手指やおもちゃを口に入れて動き回る。注意集中も短く、意思疎通も難しい。多動は加齢とともに軽減する傾向がある。危険回避能力は乏しく、周囲の注意が必要である。自傷行為にも注意がいる。

ASの児は水が好きである。飽きることなく水で遊ぶ例がある。プラスチック製品や鏡、写真などの手触りを好む場合がある。熱に対して感覚が過敏なことがある。

ASでは笑いが頻繁にみられる。軽い刺激でも、突発的に長時間笑い続ける。幸福そうな表情を見せることが多い。笑いは乳児期早期から出現することがある。

## ⑤痙攣

90%以上の症例が痙攣を発症する。発症時期は3歳以前が多いが、生後12ヶ月までに痙

癲を起こすのは 25%以下である。初発は熱性けいれんの形をとりやすい。発作型は、四肢の強直間代性発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、複雑部分発作、強直発作など各種がみられる。重積発作もみられることがあり、欠神やミオクロニーの重積もある。抗癲薬治療が必要である。デパケンやクロナゼパムが多く用いられる。カルパマゼピンやピガバトリンで発作が増悪した報告がある。AS 患児では、四肢の振戦様の常同運動や不随意運動のため、てんかん発作と偽性発作の区別が困難な場合がある。脳波では高振幅徐波が存在するため、てんかんでない状態をてんかん発作と誤認する可能性があり、ビデオ脳波同時記録で確認する必要である。

年長になると発作が減少するという報告があったが、そうではなく、成人のてんかん例も多いようである。非定型欠神発作やミオクロニー発作が特に要注意である。

AS の MRI や CT による中枢神経画像診断では大きな異常を認めない場合が多いが、軽度大脳皮質萎縮や白質容量の減少がみられる例もある。

#### ⑥睡眠障害

AS では睡眠時間が短時間であったり、就寝や起床の周期の異常が認められることがある。入眠時間が遅かったり、中途覚醒、早朝覚醒の場合が多い。夜間覚醒回数が多く、総睡眠時間が減少する [Bruni et al.2004]。不眠により家庭生活が極端に障害される場合には、睡眠導入薬や鎮静剤が必要になる。メラトニン療法が有効という報告もある [Zhdanova et al.1999]。メラトニンは日本では薬物として認められていないが、アメリカでは栄養補助食品として容易に入手可能である。インターネットで個人輸入して使用している例もある。睡眠障害は加齢とともに軽減する。

#### ⑦摂食障害と口の運動

乳児期は哺乳障害のため、体重増加不良を招く。胃食道逆流症の合併例もある。摂食障害は多いが、重症例は少ない。通常、吸啜や嚥下の困難性として出現する。舌を突出させ、吸啜がうまく進まない場合がある。

舌の形状や大きさは正常であっても、恒常的な舌の呈出がみられる例が 30-50%である。舌を出したまま涎を流す。しばしば成人期まで継続する場合もある。よだれ掛けが必要となる。

#### ⑧思春期以降

思春期では、二次性徴の発現は 1~3 年遅れる。肥満を合併する例がある。青年期になっても退行現象はみられず、徐々に発達がみられる。精神疾患のリスクが高いわけでもない。運動失調が強い場合、リハビリテーションの継続は必要である。思春期に側彎が進行する場合があり、注意が必要である。コルセット治療や手術が必要になる。歩行不能例では側彎が悪化しやすい。

男女ともに生殖能力はある。15q11.2-q13 の欠失の AS 患者が、AS 児を出産した例の報告がある。青年期には、てんかん発作を持つ例はあるが、全般的に健康状態は良好である。

加齢とともに側彎がめだつ例がある。整形外科治療が必要になる。衣服の着脱や入浴も介助を要する例が多い。トイレトレーニングもある程度可能で、約 3 分の 1 では日中は失敗しないようになる。独立した生活はできないが、支援を得ながら家庭やグループで生活することは可能である。寿命に関するデータは乏しいが、平均と大差ないと考えられる。退行や悪性腫瘍の増加の報告はない。

### 【診断基準】

アメリカの AS 協会から、診断クライテリアが報告されている [Williams, Angelman et al 1995]。表 1 に引用する。

表 1 Angelman 症候群診断クライテリア

100%出現する所見	80%以上で出現する	20-80%で出現
重度発達遅滞  言語機能障害 有意語はみられないかあってもごくわずか 表出よりも理解力、非言語的な意思伝達力が優れる  運動ないし姿勢保持障害 歩行失調や四肢振戦様運動  奇異行動：頻回の笑い・微笑み、幸福そうな様子、容易に興奮する性格、手をばたばた動かす動作、過動傾向、注意集中が短い	頭囲の成長は遅れ、不均衡である 通常は 2 歳までに小頭症になる  痙攣が通常 3 歳までに発症  高振幅棘徐波や三相波などの特徴的脳波	後頭部扁平 後頭部の皺（稀） 舌が口からはみ出ている 舌を突き出す、吸啜や嚥下の異常 乳児期の摂食障害 下顎突出 大きな口、間隙の空いた歯 流涎が多い 嚙んだり、口を動かすしぐさが過剰 斜視 家族と比較して、皮膚低色素、頭髪や眼の色が薄い（欠失型のみ） 下肢腱反射亢進 歩行中に腕を挙上し、肘を曲げる 熱に敏感 睡眠障害 水にひかれ、水遊びを喜ぶ

AS の分子遺伝学的検査について、表 2 にまとめた。DNA メチル化解析はもっとも診断率の高い検査であり、80%の AS 例で診断できる。欧米ではメチル化解析を最初に行う場合

が多いようである。日本では、実施機関が限定されるので、FISH 検査を先に実施する機会が多い。FISH 検査は臨床検査として商業ベースで実施される。DNA メチル化解析は、検査会社では消費税込みで3・4万円で実施している。メチル化解析で異常の場合、欠失、UPD、刷り込み変異を区別する検査を行う。メチル化解析で異常ない場合、UBE3A のシーケンス解析を行うことになるが、RFLP 解析や刷り込み中心の変異解析も含め、特定の研究室レベルの解析である。

表 2 AS の分子遺伝学的検査と診断手順

メチル化テスト	検査	タイプ	頻度
異常	FISH	I 15q11.2-q13 欠失	70%
	UPD 解析 (RFLP)	II 父性 UPD	~7%
	刷り込み中心変異解析	III 刷り込み変異	0.5%
正常	UBE3A 変異解析	IV UBE3A 変異	11%
正常	上記すべて正常	V 正常	10~15%

#### 【鑑別診断】

Rett 症候群は鑑別で重要である。基本的には女兒にみられる疾患である。特徴的な手もみ動作がみられ、頭囲増加が停止し、運動機能が退行する。MECP2 遺伝子変異を認めると確定診断できるが、認めない場合もある。

Prader-Willi 症候群は欠失領域が同じであるので、間違われることがある。AS と Prader-Willi の区別が困難な例も知られている。

1p36 欠失症候群は重度精神遅滞、てんかんの合併が多い。サアブテロメア FISH で診断できる。

22q13.3 欠失症候群 (Phelan-McDermid 症候群) も鑑別必要である。

15q11-13 重複が AS 様の所見を呈する例が報告されている。

2q22-23 にある ZFX1B (SIP1) 遺伝子異常は Mowat-Wilson 症候群で、発達遅滞、特徴的顔貌を呈する。

ATR-X 症候群は筋緊張低下、重度発達遅滞、特徴的顔貌を呈し、赤血球に HbH 封入体を認める。ATRX 遺伝子変異を認める。

ミトコンドリア脳筋症は高乳酸・ピルビン酸を認める。

最近報告された CDKL5 遺伝子異常による重度精神遅滞はやや AS と症状が似る。

#### 【病因・遺伝性】

AS の基本病態は、母親由来の UBE3A (Ubiquitin-protein ligase E3A) 遺伝子の欠失ないし発現異常、機能異常である。UBE3A は脳において母親由来の遺伝子のみが発現し、父親由来の遺伝子は発現しない。この遺伝子はタンパク質を分解するユビキチン化過程に関



与する。UBE3A 近傍の ATP10C 遺伝子も脳内で組織特異的な母性発現がみられる [Meguro et al. 2001]。AS 患者では ATP10C の発現が減少しており、脳機能との関連が示唆される。AS の各種臨床所見と遺伝子機能との関連は今後の重要な研究課題である。

臨床症状としては、欠失例は UPD・刷り込み変異例よりも重症である。てんかんも重症で、小頭症、低色素症、発達遅滞の程度も強い [Lossie et al. 2001]。

UPD タイプはてんかん発作も少なく、頭囲も正常範囲であり、他のタイプよりも発達遅滞は軽い。高振幅徐波もみられない場合がある。数語の発語が見られる例もある。体格も欠失例より良好である。UBE3A 変異の場合は、けいれん、言語遅滞、小頭症に関しては欠失例と同程度であるが、運動機能、言語色素低下に関しては欠失例よりも軽度で、UPD 例に近い。発症機序不明の群は、欠失例と同程度である。

### タイプ別の病態と遺伝カウンセリング

表 3 に示したように、遺伝カウンセリングでは、発症機序によって再発率に差があることに注意が必要である。卵子細胞質内精子注入(ICSI)により、ゲノム刷り込み異常をきたして AS 児が出生した例が報告されている。この場合、刷り込み中心の欠失は認めず、孤発性のタイプ(Ⅲb)であった。

表 3. 発症機序分類と再発危険率

クラス分類	頻度	機序	再発リスク
I a	65-75%	3-5 Mb 欠失	<1%
I b	<1%	染色体不均衡転座ないし微細欠失	最大 50%
II a	3-7%	父性 UPD	<1%
II b	<1%	ロバートソン転座を伴う父性 UPD	父親が 15; 15 転座の場合、100%の再発危険率になる
III a	0.5%	刷り込み中心の欠失による刷り込み異常	母親にも刷り込み中心の欠失があれば、50%になる。
III b	2.5%	刷り込み中心の欠失のない刷り込み異常	(<1%)
IV	11%	UBE3A 変異	母親にも変異があれば、50%である。
V	10-15%	上記いずれにもあてはまらない	多くの場合は家族性でないが、50%の場合もある。

Ia. 母親由来の 15q11.2-q13 に約 3-5Mb の微細欠失が存在する。約 70%で最も多い。通常は G 分染法では欠失は同定できず、FISH 法が必要である。I a では再発リスクは低い。母親は、15 番染色体再構成以外に、小さなマーカー染色体を持つ場合がある。このマーカー染色体が原因で UPD が生じている例が報告されている。PWS では不妊の場合が大半であるが、PWS の母親が AS の児を出生したという報告がある。

Ib. 発端者で染色体再構成があれば、それが親由来のものか、新生突然変異かで、次子のリスクは異なる。

IIa. 父性ダイソミー (Paternal unipaternal disomy of chromosome 15) は、AS の原因のひとつである。全体の 3・7% を占める。結果的に、脳においては母親由来の 15q11.2-q13 染色体領域が発現しない。欠失型より軽症である。父性 UPD でかつ、ロバートソン転座を認めない場合は、次子の再発リスクは 1% 以下である。母親の方の減数分裂での 15 番染色体不分離の例があるため、再発リスクは 0 ではない。AS における pUPD は、多くの場合 isodisomy である。父親年齢も母親年齢も高い場合が多い。卵子が 15 番染色体の nullisomy で、精子由来の 15 番染色体が重複化することが考えられる。父親側の減数分裂の不分離例もある。

IIb. 稀な例であるが、父性 UPD で、父親が 15;15 転座の場合、100% の再発危険率になる。

IIIa. 刷り込み変異 (Imprinting defects) は 3% をしめる。「刷り込み中心」は前世代の刷り込みを消去し、次世代の性に応じた刷り込みの設定を行う。刷り込み変異は配偶子形成過程で刷り込みがリセットされる過程の異常による。15q11.2-q13 に存在する「刷り込み中心」に欠失があると、15q11.2-q13 領域の DNA メチル化と発現に異常が生じる。両親から 15 番染色体を引き継ぐが、母親由来の 15q11.2-q13 領域は父親型の epigenotype を示し、母親由来の 15 番染色体で発現する遺伝子が発現しないことになる。刷り込み中心の微細欠失は 6 ないし 200 kb の範囲である。欠失型より軽症である。

刷り込み中心の欠失の例では、母親が同じ欠失を持ちながら、表現型は正常という場合がある。母親の欠失は、祖父から由来する 15 番染色体に突然変異で欠失が生じた場合か、祖父の持つ刷り込み中心の欠失を引き継いだ場合か、のいずれかの理由による。(祖父から引き継いだ allele は発現しないので、欠失があっても影響がない。) また、このような母親の一部では、刷り込み中心の性腺モザイクを持つ可能性がある [Saitoh et al 1996]。性腺モザイクでは、末梢血の検査では異常は見出せない。母親に刷り込み中心の欠失が同定されていれば、同胞罹患の可能性は 50% である。

発端者の母親に刷り込み中心の欠失があった場合、母親の姉妹にも刷り込み中心の欠失が存在し、AS 児を出産する可能性がある。

IIIb. 刷り込み中心の欠失のない刷り込み変異 (Imprinting defects) で、AS の家族歴がない場合、母親の卵子発生過程での 15q11.2-q13 の刷り込み過程の突然変異が考えられ、次子のリスクは 1% 以下である。

IV. UBE3A 遺伝子変異 (5-11%)。15 番染色体が両親からそれぞれ由来し、DNA メチル化パターンも正常であるが、UBE3A 遺伝子の変異によって機能が失われている場合である。DNA メチル化パターンが正常患者の 40-50% は UBE3A の変異を持つ。Kishino et al (1997) および Matsuura et al (1997) は、AS 患者で UBE3A の遺伝子変異を同定した。蛋白短縮の生じる変異では典型的な AS 所見を呈する。UBE3A 変異は遺伝性の場合もあれ

ば、突然変異の場合もある。UBE3A 変異のモザイク例の報告もある。発端者の母親が UBE3A 変異を持つ場合、同胞罹患率は 50%である。

UBE3A は 16 個のエクソンを持ち、ミスセンス変異、ナンセンス変異など 60 種以上の変異が知られている。エクソン 9 に半数近い変異を認める。エクソン 15 と 16 にも変異が多い。

V. 他の原因(11-20%)。メチル化パターンも含め、上記のどの異常も同定されないが、欠失型と同様の AS 表現型を持つ。UBE3A の非コーディング領域の異常や、ubiquitin 経路に関わる別の遺伝子が関係する可能性がある。この群の場合、家族性でない場合が大半であるが、複数の AS 患者同胞のいる家族の報告がある。

#### 【自然歴と健康管理ガイドライン】

文献的なデータと、研究班調査例 (35 例) のまとめを記載する。35 例のうちわけは、男児 17 例、女児 18 例であった。学童以降を対象にしたので、年齢は 5 歳から最高 34 歳であった。24 例が欠失型、非欠失 5 例 (UPD1 例、UBE3A 遺伝子異常 3 例、検索中 1 例)、6 例は未検査 (臨床診断) であった。

##### 1) 発育パターン

研究班の調査では、17 歳以上で身長に記載のある例が 6 例あり、平均 SD は -2.5 であった。17 歳未満の例も -2SD から -0.5SD の場合が多かった。UPD の 1 例の身長は +0.2SD であった。10%以上の肥満合併例が 3 例あった。

##### 2) 標準的な発達の様子

乳児期から運動発達は遅滞する。座位保持可能になる時期が 12 ヶ月以降、歩行は 3~4 歳 (18 ヶ月~7 歳) である。つま先立ちの歩行、前傾歩行、跳躍歩行、動揺性歩行がみられる。這うことができても、立位姿勢が不安定な例が多い。10%では歩行機能未獲得に終わる。今回の調査では、6 歳以降で情報のあった 27 例中、24 例(89%)は独歩獲得していたが、3 例は未歩行であった。独歩開始時期は 1 歳半から 8 歳に分布し、平均 3 歳半であった。過去の報告と同様結果であった。UPD 例は 1 歳 9 ヶ月で歩いていた。

会話能力獲得例は稀と考えられていた。しかし、最近になってある程度言語表出のみられる例も報告されている。UPD 例などでは、言語や認識の能力は欠失例よりも優れている場合が多く、10~20 語を話す例もある。今回調査では、2 歳で単語のでた例が 1 例あったのみで、他は全例有意語はなかった。全員が養護教育を必要とした。要介護度の高い例が多かった。

##### 3) 生命予後

生命予後は良好であり、60 歳以上の例も知られている。悪性腫瘍の合併が特に多いという報告はない。今回調査では 3 歳での突然死例が 1 例あった。

##### 4) 臨床所見と治療・療育のガイドライン

乳児期の哺乳障害に対しては、乳首を工夫する。チューブ栄養が必要な例は稀である。

胃食道逆流症による体重増加不良や嘔吐がみられる場合があり、pH モニターによる精査がいる。内科的治療で改善しない場合、噴門形成術が必要になる場合もある。慢性的な便秘の場合がある。年長児で行動異常が新たに出現した場合も、胃食道逆流の影響を考える必要がある。

てんかんに対しては適切な治療薬で治療を行う。発作を正確に把握するためには、ビデオ記録が有用である。今回調査では 34 例でてんかんについて情報があり、非欠失型 2 例（UPD とタイプ不明各 1）以外は全員てんかん発作を合併していた。発作型は全般性強直間代発作が多く、強直発作、脱力発作、非定型欠神などがあつた。てんかん発症時期は 1～3 歳が多かつた。てんかん治療に対しては反応良好例が多く、難治性の例は少なかつた。UPD の例のみ脳波が正常あつたが、他は高振幅徐波など AS に特徴的な脳波がみられた。頭部 MRI では 6 例で脳室拡大、大脳萎縮がみられた。

睡眠障害は高頻度であるが、トリクロリールなどが用いられる。メラトニンの眠前投与が一部で奏功する。今回調査では睡眠障害について情報があつた 28 例中、11 例で入眠困難、入眠維持障害などの問題があつた。メラトニンを個人輸入している例があつた。AS 以外の疾患も含め医療機関でのメラトニン処方について検討が望まれる。

多動は行動療法に反応しにくく、危険回避に配慮する必要がある。リタリンが有効な例が一部に存在する。抗精神病薬は副作用が出やすく、使用に際しては注意がいる。マッサージやアロマセラピーが多動や集中力の改善に役立ったという記載がある。

AS の重度の精神運動発達遅滞に対しては、療育・リハビリテーションが必要である。言語獲得は困難であるが、理解力・意思表示能力を高めるために様々な取り組みがなされる。意思疎通のために、サイン言語、絵を書いたカードや交流用の板などが有効である。AS は特殊教育の対象になる。歩行・姿勢保持については、理学療法を行う。理学療法は継続的に必要で、機能低下を予防する必要がある。手指の巧緻運動には作業療法を行う。姿勢保持するために、適切な椅子や装具が用いられる。年長では側彎に注意が必要である。

【謝辞】本研究班調査に御協力いただいた先生方に深謝いたします。

神奈川県立こども医療センター遺伝科 黒澤健司先生、埼玉県立小児医療センター遺伝科 大橋博文先生、愛知県立コロニー中央病院小児科 水野誠司先生、長崎大学医学部小児科 近藤達郎先生、旭川医科大学小児科 蒔田芳男先生、旭川療育センター 宮本晶恵先生、独協医科大学越谷病院小児科 永井敏郎先生（順不同）