

**【有用な資料】**

1) 専門的な参考図書のリスト

CA Williams. Angelman syndrome in "Management of genetic syndromes (2nd ed.)" (S.B. Cassidy and J.E. Allanson) Wiley-Liss 2005

Joseph Wagstaff. UBE3A and the Angelman syndrome : INBORN ERRORS of DEVELOPMENT (C.J. Epstein, R.P. Erickson, A. Wynshaw-Boris) Oxford 2004

2) On-Line Resources

Angelman Syndrome Foundation

[www.angelman.org](http://www.angelman.org)

National Library of Medicine Genetics Home Reference

Angelman syndrome

NCBI Genes and Disease Webpage

Angelman syndrome

エンジェルの会

<http://www5f.biglobe.ne.jp/~angel-no-kai/>

東京医科大学

<http://www.tokyo-med.ac.jp/genet/as/indexj.html>

**【参考文献】**

Bruni O, Ferri R, D'Agostino G et al. (2004) Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Brain Dev.* 26:233-40.

Buiting K, Gross S, Lich C, Gillessen-Kaesbach G, et al. (2003) Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 72:571-7

Clayton-Smith J and Laan L (2003) Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 40:87-95

Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J (1997) UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. [published erratum in *Nat Genet* 1997 Apr;15(4):411] *Nat Genet* 15:70-3

Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, et al. (2001) Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 38:834-45

Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, et al. (1997) De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 15:74-77

Meguro M, Kashiwagi A, Mitsuya K et al. (2001) A novel maternally expressed gene, ATP10C, encodes a putative aminophospholipid translocase associated with Angelman syndrome. *Nat Genet.* 28:19-20.

Saitoh S, Buiting K, Rogan PK, et al. (1996) Minimal definition of the imprinting center and fixation of chromosome 15q11-q13 epigenotype by imprinting mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:7811-5

Saitoh S, Kubota T, Ohta T, et al. (1992) Familial Angelman syndrome caused by imprinted submicroscopic deletion encompassing GABAA receptor beta 3-subunit gene [letter]. *Lancet* 339:366-7

Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al (1995) Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet* 56:237-8

Zhdanova IV, Wurtman RJ, Wagstaff J. (1999) Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome J Pediatr Endocrinol Metab 12:57-67.

## Prader-Willi 症候群の健康管理ガイドライン

- 分担研究課題 : 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 (川崎医療福祉大学医療福祉学部教授)  
研究協力者 : 永井敏郎 (獨協医科大学越谷病院小児科教授)

1、はじめに：Prader-Willi 症候群 (PWS) の健康管理ガイドラインは、本症候群の症状、問題点が年齢と共に変化するため、年齢に応じたガイドラインを作成する必要がある。PWS 親の会 (竹の子の会) を中心とする患者 450 名の聞き取り調査を基礎に、現在、われわれが実際フォロー中の 74 名 (0~40 歳) の患者を対象に独自のガイドライン素案を提唱する。乳児期は栄養と筋力、幼児期は栄養管理、学童期は学習能力と栄養管理、低身長、思春期は性格・行動異常と性腺機能不全、成人では肥満、糖尿病、性格異常、が大きな問題となるため、これらの問題点を中心にガイドラインを作成した。治療方針の骨格は、①、食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤向精神療法、で実践している。今後、多様なガイドラインが提唱され、より良いガイドライン作成が望まれる。

## 2、発生頻度

15,000 から 25,000 人に 1 人位と考えられる。年間約 50 から 100 人が出生していると考えられる。人種差性差はない。

## 3、臨床像

PWS は、特徴的顔貌を呈する奇形症候群で、その病因は染色体 15 番長腕の異常により惹起される。本症は、特徴的顔貌のほか、低身長、肥満、糖尿病、性腺機能不全などの内分泌学的異常、と性格・行動異常という精神学的異常をも合併している。病因解明により、本症の診断は、分染法、FISH、メチレーションテスト、を用いることで 99% の診断率で確定されるようになり、新生児期からの早期診断が可能となった。さらに、日本人 PWS 患者の自然歴も解明され、現在は、早期介入による治療法が試されている状況である。その代表的かつ画期的治療法のひとつが成長ホルモン補充療法である。これの、身長、肥満度、最終身長に対する効果については、すでに多くの報告がある。最近、成長ホルモンの筋力、知能に対する効果が検討されている。現在、成長ホルモン、性ホルモン補充療法を継続中であり、これらの長期的効用の判定はまだ時間を要するが、現在まで有益な効果が認められる。

現在まで、1991年にわれわれが設立したPWSの親の会（竹の子の会）の患者450名からの情報に加え、当院でフォロー中の741名（0～40歳）の患者を具体的対象として得られた経験を基に、ガイドラインを提唱する。本症候群では、患者の症状、家族の抱える問題点が年齢層に伴って変化するため、年齢層に応じたガイドラインを作成が必要である。年齢層は、乳児期、幼児期、学童期、思春期、成人期に区別した。

ガイドラインは、本症候群の診断の決定時期により異なるが、最近では診断方法が確立し、確定診断が容易であることから、診断時期は乳児期が多い。そこで、今回のガイドラインは、新生児期から乳児期初期に確定診断が決定された場合でのものとする。

乳児期： 生下時前から胎児の体動が少なく、経産婦はすでに出生前からこどもの異常に気づくことがある。事実、生下時直後から患児は、筋緊張低下による哺乳障害が問題になる。多くの患者が期間には個人差があるが（自験例では1週間以内から約1年まで）、経管栄養を余儀なくされる。摂取カロリーは、乳児期は通常の乳児と同様でよいとする意見が多い。最近では、本症候群での肥満が強調されすぎ、家族の過剰な心配から低栄養による体重、身長への成長障害（栄養失調）に陥る乳児が試られる。本症候群では、年齢を問わず摂取カロリーの目安は70Kcal/cmとされているが、乳児期でもこの目安は有用である。われわれは、2名の栄養失調患者を経験した。この原因は、医者が過度に本症での肥満を強調したためであり、この栄養失調の発見は、成長曲線上、体重に加えて身長獲得の鈍化であった。乳児期の患児の栄養管理には、われわれが作成したPWS特異的成長曲線の使用が有益である。

乳児期のもう一つの問題点は、筋力低下による、定頸、寝返り、お座り、はいはい、などの粗大運動の遅れである。本症での筋力低下の特徴は、躯幹部に目立つ低下である。四肢の筋力は比較的維持されているが、体幹部の筋力低下のため、定頸、寝返りなどが極端に遅れる患児が少なくない。体幹部中心の筋力向上のリハビリテーションが有益な場合もあるが、われわれは、早期からの成長ホルモン投与により有益な効果を得ている。定頸、寝返り、独歩などが、成長ホルモン投与後、2週頃から認められる患児を経験している。極端に筋力低下を有する患児には、成長ホルモン投与は有効な治療法と考えられる。

乳児期早期から呼吸障害を示す患児が稀にみられ、このような患児では、突然死の危険性がある。これに対する有効な治療法は現在まで不明である。この時期の無呼吸は、その病因が中枢性無呼吸であることが多く、人口呼吸管理が余儀なくされる場合もある。このような患児に成長ホルモン投与が重なり、死亡した例が報告され、現在、重度の呼吸障害を有する患者での成長ホルモンの使用が禁忌になっているが、この禁忌には学問的根拠はなく、今後、変更され、むしろ無呼吸への治療策として使用される可能性もある。

乳児期から側弯症を認める場合が、稀にある。本症候群では、7割近い患者が側弯症を示すとされる。とりわけ、早期発症の側弯は、原則、進行性である。cob角の進行を少なくとも

も6ヶ月毎に行う必要があるが、これに対する有効な内科的治療法はない（コルセットでの成功は難しいと思われる）。しかし、早期の外科的介入（例えば、椎体固定術など）は、身長獲得に悪影響があり、その適応時期の決定は、今後の課題である。

他に、色素低下、外性器低形成（男児では90%以上が停留辜丸、陰嚢低形成、女児では、外陰部低形成の診断は男児ほど容易ではないが、陰核、陰唇の低形成）、などを認めるが、この時期に急な処置は必要ない。

#### 幼児期 :

この時期は、比較的患者は落ち着いており、親の管理すべきポイントは、摂取カロリーへの配慮が中心となる。PWS 患児は、2～4歳頃から過食、肥満傾向が始まるため、家族が終生監視する必要がある食餌療法の基本は、この時期に確立されるべきである。家族の銘記すべきことは、①家族が患者の食事管理は終生必要であることを認識すること、②食事を作る者（主として母親）は、カロリー計算の能力を身に着けること、③摂取カロリー量は、10Kcal/cm/dayを指標とすること、④この時期に、甘いものの味を覚えさせないこと、⑤食事療法に際しては、誕生日やクリスマス会などの御祭り日を設け、食べ過ぎた場合は、1週間を単位に修正すること、⑥食事制限が精神的虐待につながらないように、上手に” 飴と鞭” を使い分けること、⑦買い置きをしないこと、冷蔵庫に鍵をつけても良い（誘惑の除去）⑧食事の皿、グラス、などは小さいものを使用して、目でみて多いように見せる工夫をすること、⑨日常生活全般に時間単位で予定を決めてあげること（食事、おやつの時間の設定）、などである。

この時期は、筋力低下の影響で、運動能力がおとる。そのため、運動嫌いが多く見られるため、早期から水泳教室などにかよふことが推奨される。他に、構音障害も集団生活の中で問題となり、理学療法、作業療法にくわえて言語療法が必要な患者もいる。この時期は、食餌療法が中心で、比較的落ち着いている時期のため、家族にとって大切なことは、” 育児を充分楽しむことである”。

#### 学童期 :

学童期になると、学業の遅れが出現し、とりわけ算数での遅れが目立つ。小学校低学年は、普通学級が多いが、小学校高学年中学校にかけては特殊学級が多くなる。入学あるいは進学に際し、家族は方針を迷う場合が多いが、医療サイドは学校の内容に不慣れのことが多く、適切なアドバイスを家族に与えることは困難である。家族が、学校と良く話し合い、見学して、方針を決定することが望ましい。

学校に入ると、学業の他、給食が問題になる。学童の給食でのカロリー摂取量は、約700kcal となり、一日のカロリー摂取量の目安の半分以上となり、家庭での食事が難しくなる。これに対し、弁当を持参する、給食の量を減量する、給食は食べさせて自宅で摂取カロリーを工夫する、などの方法が試みられている。精神的側面を考慮して、給食を食べさ

せて自宅での摂取カロリーを制限している場合が多いが、この場合も、学校側の協力体制の有無により成功、不成功が決定されている。学校側への家族からの病気の説明、監視の必要の説得、などが不可欠である。

この時期から、低身長が問題となってくる。低身長に対しては、現在、健常児の-2SD 以下の患者には成長ホルモンの適応が認められている。成長ホルモンの身長への効果は、すでに昨年度報告しており、最終身長を約 10cm 改善すると考えている。成長ホルモン療法の開始時期については、いまだ議論のあるところであるが、身長獲得のみの目的では、9-10 歳頃からの使用で充分である（成長ホルモンで約 3 年間は有意に身長獲得があること、13 歳を超えると身長獲得が得にくい場合があることから）。成長ホルモンの PWS 患者への恩恵は、身長獲得に加えて、体組成改善が大切である。PWS 患者は、%脂肪が多い特徴を持ち、食餌療法でいくら体重をコントロールしても、体組成が悪い状態が残る。体組成でも、とりわけ体幹部の脂肪量が多く、将来の脳・心臓血管のトラブルの病因となる。この体組成異常を改善しうるのが、成長ホルモンで、とりわけ、使用開始後、半年でその改善は著しい（データ未発表）。他にも成長ホルモンの効果は、筋力向上、活動性増加、呼吸障害の改善、などが報告されている。

学童期に、筋力低下に肥満が重なると、閉塞性呼吸障害（強いいびきから無呼吸）を示し、放置すると肺性心となる（PWS 患者の約三分の一に何らかの呼吸障害がみられる）。扁桃腺、アデノイド摘出術で改善する場合があるため、耳鼻科へのコンサルトも必要な場合がある。

#### 思春期 :

患者は、程度の差は有るが、全例性腺機能不全を示す。女性では、生理を認める患者は数%認めるが、殆どは年間数回で数年で閉経に入るといふ、卵巣機能不全の状態を示す。男性では、90%以上が停留精巣を示し、精巣生検でも Leydig 細胞は殆ど認めない。思春期での二次性徴発来は、全例不十分である。最近、性ホルモン、成長ホルモン、セロトニン再吸収阻害薬(SSRI)などの治療とあいまって、女性で 3 名の妊娠出産の報告があるが、男性では、妊孕性はない。性ホルモン補充療法の目的は、二次性徴発来は勿論であるが、特に女性では、骨密度改善による骨折リスクの低下である。その他、精神的効果（男性は男性らしく、女性は女性らしく）が大きい。従来男性では、男性ホルモン補充に伴う精神的攻撃性増加が危惧され、必ずしも男性ホルモンの補充はなされていないのが、現状である。しかし、男性ホルモン補充療法が、従来月一回のエナルモン皮下注法であったが、これを月二回、少量頻回補充法に切り替えることで、攻撃性増加の危惧は減少あるいはなくなると思われる。要は、医者、家族が不足している男性ホルモンを絶対補充しようとするか否かにより、その適応が変わってしまう。原則は、足りないから補充する方針でわれわれは、実践している。女性は、カウフマン療法で補充していくが、注意すべきことは、膣分泌物の増加に対する清潔維持である。性ホルモン補充開始年齢は、決まったものはない。

欧米では、ターナ症候群で性ホルモン開始が約 12 歳であり、これに準ずる意見が多いが、日本では 16 歳以降（最終身長に達した後）の方が多。

PWS 患者が、家族あるいは周囲の人々を終生一番悩ませるのは、性格・行動障害である。この性格障害は、幼少児期から多少目立つが、年齢が長ずるに従い増悪することが多い。性格の概略は、人なつっこく、かわいい、→しつこい、→頑固で融通が利かない、→攻撃的でパニックに陥る、という様な傾向を示す。他に、ジグソーパズルが上手、生きたカーナビ、といわれる如く空間認の優秀さ、短期の記憶は悪いが、古い記憶の良さ、皮膚の引っかき、自傷行為の反復、糸・ひも・紙切れなどへの執着、予定の変更に対する融通の利かなさ、議論の下手さによる、黙り込みからパニック症状、など特徴的な性癖を有する。他に、反社会的行動として、嘘をつく、物を盗む、という行為が本人の社会的認知を悪くしていく。時には、電車で遠くまで行ってしまふ、あるいは、火をつける、などの行為が見られる。これらの反社会的行為が、悪いことであることは当然解る能力があるにも拘らず、これを繰り返していくことが家族を悩ませる。これに対し、自分より弱者と判断した人々、例えば老人や障害の強い子供たち、などへの優しさは強い。これらの家族を悩まし続ける性格・行動異常は、成人になるに伴い、落ち着く患者も少なくないが、欧米では SSRI を中心とした向精神薬が試みられている。患者の精神状態は、二極性障害、分裂病、パニック症候群、など多様な様相を呈するため、精神科医への紹介も必要となる。

成人期 :

成人期には、身長成長が止まるため、従来の摂取カロリー量では、体重の維持が困難となる、「1500Kcal では、太る、1000Kcal で横ばい」と経験的に言われるくらい食事制限は厳しくなる。そのため、多くの成人では、肥満度が増加する。勿論、成長ホルモンの成人への適応がないこともあり、成長ホルモン中止にともなう反発で体組成が悪くなる。この肥満に加えて、本症候群では糖尿病になり易い傾向があることから、成人での糖尿病発症が約 3~7 割の患者に見られる。肥満を伴う糖尿病の治療の基本は、食餌療法と運動療法であるが、この両者が苦手であるのが本症の特徴であり、経口糖尿病薬だけのコントロールあるいは、インスリン追加しても、理想的なコントロールは望めない。早い患者では、20 歳代後半から 30 歳前半で糖尿病性腎症から腎不全に陥り、透析の必要がでてくる。しかし、透析に伴う手術で、脂肪栓塞などで死にいたる合併症もある。

成人における性格障害に関する情報は少ない。われわれのフォローしている成人患者では、思春期に見られた攻撃性は比較的落ち着く傾向にあると思われる。しかし、本症の病因が染色体 15 番長腕の一部欠失ではなく、片親性ダイソミーに由来する患者では成人での精神障害の頻度が高いとする報告があり、この点については、今後の症例の蓄積による判断が待たれる。

#### 4、診断基準



以前は、Holm らの診断基準が用いられたが、最近では染色体（G-band 法、FISH 法）に加えて分子生物学的手法（メチレーション検査）が、国内でも簡単に行われるようになり、最終診断はこれらの方法での確認が必要である。検査の対象となる患者は、新生児期には、筋緊張低下、哺乳障害があり、色素低下、外性器低形成があれば検査適応である。ただし、片親性ダイソミーに起因する PWS 患者は、全体的に症状が軽く色素低下がないため新生児期に診断されえない場合がある。これらの点から、幼児期の対象患者は、低身長、肥満、発達遅延、筋緊張・筋力低下がみられれば検査対象と考える。本邦では、最近本症の診断時期は新生児期が多くなり、おそらく、診断の早さは、日本は世界のトップレベルにいると考えられる。

#### 5、鑑別診断

新生児期は、筋緊張・筋力低下が目立つことから、筋緊張性ジストロフィー、myotubular myopathy が鑑別必要である。前者は、母親を主とする家系内発症が多いこと、外性器低形成がないことが鑑別点である。後者は、外性器低形成も伴うことがあり時には鑑別が困難である。メチレーション試験で PWS の診断が 100% 可能となり、鑑別はそれ程、困難ではない。年長児では、Laurence-Moon-Biedl 症候群を代表とする、肥満、発達遅滞、性腺機能低下を示す疾患の鑑別が必要である。これらの疾患では筋力低下の程度が軽いあるいはない。

#### 6、病因、遺伝病、責任遺伝子

染色体 15q11-13 領域に存在するメチル化遺伝子による隣接遺伝子症候群と考えられるが、現在まで、遺伝子単離にまでは行き着かず、おそらく、従来の古典的分子遺伝学からの発想では説明困難なメカニズムを介する遺伝病と思われる。

欠失型が約 75%、片親性ダイソミーが約 20%、インプリンティングセンター異常数%と考えられている。欠失型と片親性ダイソミー型ともに突然変異で起こるため、再発危険率はない。インプリンティングセンター異常に起因する場合は、50%の確立で再発危険率がある。患者のご家族が、患児がどのタイプに起因する PWS が認識していないことが少なくないため、注意深く説明する必要がある。

#### 7、自然歴と健康管理ガイドライン

項目 3 で詳細に述べたので参照されたい。

①、発育パターン：日本人 PWS 患者の疾患特異的成長曲線はわれわれが、すでに報告してあるため、臨床現場で闊業していただきたい。

②、標準的な発達の様子：IQ は 60-70 とされてきたが、早期診断、早期医療介入により改善が期待される。

③、生命予後：PWS 患者の死亡原因は大きく 2 つに大別される。一つは、3 歳以前での上気道炎、下痢などのウイルス感染を契機にみられる突然死である。これは呼吸中枢の未熟性に起因すると推察される。もう一つは、成人期以降、肥満、糖尿病に起因した蜂窩織炎、糖尿病性ケトアシドーシス、などによる突然死である。逆に言えば、学童期は生命的には比較的安全であり、成人期には肥満への対策が大切である。

④、臨床所見と治療・療育のガイドライン

項目 3 参照。

8. 参考論文

- 1、永井敏郎。臨床に直結する内分泌・代謝疾患治療のエビデンス。Prader-Willi 症候群に対する成長ホルモン療法。P24-27. 監修 阿部好文、西川哲男。文光堂。2004 年 11 月。
- 2、永井敏郎。成長曲線は語る：疾患別成長曲線解説 I プラダー・ウィリー症候群の成長曲線。p 15 - 19. 2004 年 8 月。
- 3、K Obata, S Sakazume, A Yoshino, KC Kim, N Murakami, T Murai, R Sakuta. Satisfactory Effect of Growth Hormone treatment in Patients With Prader-Willi Syndrome. J Ped Endocri Meta. 16;155-162, 2003.
- 4、永井敏郎。Prader-Willi 症候群。成長パターン；成長曲線、藤枝憲二編、診断と治療社, pp32-36, 2002.
- 5、永井敏郎。Prader-Willi 症候群。小児の治療指針。小児科診療 Vol 65 aupple p 419-422. 診断と治療社。2002 4 月
- 6、永井敏郎。プラダー・ウィリー症候群に対する成長ホルモン療法。難病と在宅ケア。Vol 7.No. 10, :27-32, 2002
- 7、永井敏郎。小児疾患の診断治療基準。Prader-Willi 症候群。小児内科 2001 年 Vol. 33 増刊号 p 142-144
- 8、Nagai T, Matsuo N, Kayanuma Y, Tonoki H, Fukushima Y, Ohashi H, Murai T, Hasegawa T, Kuroki Y, Niikawa N. : Standard Growth Curves for Japanese Patients with Prader-Willi Syndrome. Am J Med Genet 95:130-134, 2000
- 9、永井敏郎。小児の治療指針：プラダーウィリー症候群。小児科診療臨時増刊号。1999 年 P527-529
- 10、永井敏郎。設苑；Prader-Willi 症候群の自然歴。日児誌。103；2-5、1999

## Noonan 症候群の健康管理ガイドライン

分担研究課題：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（川崎医療福祉大学教授）

研究協力者：永井敏郎（獨協医科大学越谷病院小児科教授）

## 1. はじめに

Noonan 症候群 (NS) は、常染色体優勢遺伝形式を示す奇形症候群で、特異な頭部顔面部奇形、低身長、肺動脈狭窄を主とする心血管系奇形、翼状頸、外反肘、漏斗胸などの症状を特徴とする。発達遅滞、難聴、男性では外性器低形成、停留睪丸などもしばしば伴う。さらに、胎児水腫や cystic hygroma などのリンパ管系の異常や juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) の血液系の異常の合併が時に見られる。

2001 年、Tartaglia らにより NS が染色体 12q24 上に位置する遺伝子 PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) の heterozygous missence 変異により惹起されることが報告された<sup>1)</sup>。その後、この遺伝子の変異は、全 NS の約半数に認められるが、残る半数には見出しえないことが報告され、遺伝的多様性が考えられている。

## 2. 発生頻度

発生頻度は、白人で 1,000-1,500 人に 1 人とされるが、日本人の報告では 10,000 人に 1 人とされる<sup>2)</sup>。この頻度の差異は人種差の可能性は否定できないが、本疾患が年齢と伴に症状が変化するため臨床現場で見落とされていることも考えられる。

## 3. 臨床像

日本人 NS 患者の一般的臨床像解析は、楳原が詳細に行っているので参照されたい<sup>2)</sup>。ここでは、われわれの解析した 45 名のデータを基に、遺伝子型による臨床症状を比較した<sup>3-6)</sup>。

遺伝子型を解析しえた 45 名中 18 名に、遺伝子異常を認めた。異常の内容は、3bp の欠失を 1 例、17 例にミスセンス変異を認めた。27 名には、異常を見出しえなかった。17 名は孤発例、1 名は家系例であった。

臨床型 : ①、成長パターンは、遺伝子変異の有無で差は見られなかった。生下時身長は、変異あり群では、 $-0.6 \pm 2.2SD$  (n=10) に対し変異なし群では、 $-0.6 \pm 1.4SD$  (n=21) で有意差はない ((p=0.95)。幼児期 (5~7) 歳の身長と比較では、変異あり群は、 $-2.6 \pm 1.1SD$  (n=14) に対し、変異なし群は、 $-2.1 \pm 1.6SD$  (n=22) で有意差はない ((p=0.28)。予測最終身長では、変異あり群は、 $-0.4 \pm 0.9SD$  (n=14) に対し変異なし群は、 $-0.2 \pm 0.7SD$  (n=17) で有意差なし (p=0.52) であった。

②、心疾患 : 肺動脈狭窄は、変異群に多かった (10/18 対 6/27, p=0.02)。心房中隔欠損症も変異群に有意に多い (10/18 対 4/27, p=0.005)。これに対し心筋症を有する患者

は5例全員変異のない群であり。変異を有する群には心筋症は見られなかった。

③、他の症状での遺伝子型、表現型に差異は見られなかったが、若年性単球性骨髄性白血病の発症は、変異群でのみ認められた (5/18 対 0/27,  $p=0.007$ )。

年齢による臨床像の変化は、楢原が詳細に記載しているため、それを参照されたい。

#### 4. 診断基準

①、頭部顔面奇形では、眼間解離、眼瞼裂斜下、眼瞼下垂が新生児期見られるが、年齢とともに目立たなくなる。

②、主症状である、肺動脈狭窄、低身長、翼状頸、外反肘、漏斗胸、など。

③、染色体正常 (ターナ症候群の否定)

④、遺伝子解析 (PTPN11) により、約半数の患者で確定診断が可能である。

#### 5. 鑑別診断

ターナ症候群は、臨床症状の類似が多いため、染色体検査により、X染色体モノソミーモザイクを否定する必要がある。

LEOPARD 症候群は、臨床症状は NS に類似するが皮膚所見が特徴的であらう。われわれは6名の LEOPARD 症候群の患者の PTPN11 遺伝子を解析し4名に変異を認めた。2名が新規の変異で2名は NS で既報の変異であった。

Neurofibromatosis-Noonan 症候群では、検索した範囲内では PTPN11 の変異が同定できず、異なる遺伝子異常に起因する可能性を考える。

#### 6. 病因、遺伝性、責任遺伝子

12q24 上に位置する遺伝子 PTPN11 の heterozygous missense 変異により惹起される。この遺伝子の変異は、全 NS の約半数に認められるが、残る半数には見出しえないことが報告され、遺伝的多様性が考えられている。多くが孤発例であるが、優生遺伝形式を示す家族がある。

#### 7. 自然歴

①、成長パターン：日本人 NS 患者の疾患特異的成長パターンはない。われわれの検討では、両親の身長から算出する予測最終身長に比較して、変異あり群は、 $-0.4 \pm 0.9SD$ 、変異なし群は、 $-0.2 \pm 0.7SD$  であった。

②、標準的発達：43名のアンケートで発達遅滞ありは11名 (変異あり17名中4名、変異なし群26名中7名  $p=0.55$ ) 認めたが、遺伝子型との相関はなかった。

③、生命予後：重症心疾患を有しない限り生命予後は良好である。

#### ④、臨床所見と治療・療育のガイドライン

##### (1) 発育・発達と療育、教育

低身長に対しては、成長ホルモン使用も考えられるが、心筋症の合併が問題となり治験は進行していなし。今後、PTPN11 の異常を有する患者では心筋症の合併がないことが広く認められるようになれば、成長ホルモン使用可能になることも考えうる。

難聴や言語発達遅延を呈する患者では、積極的社会的支援が必要である。

(2) 合併症の実態とその医療、生活管理

先天性心疾患の外科的治療法以外は、通常の対症療法である。

8. 参考文献

- 1、Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, van der Burg I, Crosby AH, Ion A, Jeffery S, Kaidas K, Patton MA, Kucherlapati RS, Gelb BD. Mutation in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 29:465-468, 2001
- 2、植原幸二：Noonan 症候群の自然歴—Noonan 症候群の実態調査—親子のこころの諸問題に関する研究（主任研究者 松井一郎）、p255-257, 厚生省心身障害研究 平成7年度研究報告書、1996
- 3、Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka Y, Kanegane H, Ohyama K, Onishi T, Hanew K, Okuyama T, Horikawa R, Tanaka T, Ogata T. : PTPN11 Mutation Analysis and Clinical Assessment in 45 Patients with Noonan Syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 89:3359-3364, 2004
- 4、Sasaki R, Miyata M, T Nagai T, Yamazaki T, Ogata T : A 3 bp Deletion Mutation of PTPN11 in an Infant With Severe Noonan Syndrome Including Hydrops Fetalis and Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Am J Med Genet* 128A:63-66, 2004
- 5、Yoshida R, Nagai T, Hasegawa T, Kinoshita E, Tanaka T, Ogata T. : Two Novel and One Recurrent PTPN11 Mutations in LEOPARD Syndrome. *Am J Med Genet* 130A:432-434, 2004
- 6、K Kosaki, T Suzuki, T Hasegawa, S Sato, N Matsuo, R Kosaki, T Nagai, Y Hasegawa, T Ogata. PTPN11(protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. 2002 *J Clin Endocrinol Metab* . 2002 87:3529-3533.

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）

### Rubinstein-Taybi 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】** Rubinstein-Taybi 症候群 (RTS) は幅広い拇指趾、特徴的顔貌、精神遅滞を特徴とする奇形症候群である。こうした奇形症候群の自然歴研究は合併症管理および長期的予後改善に有用である。これまでの RTS25 例の報告を基本に、観察期間を延長し、かつ症例を増やし、37 例の臨床像をまとめた。対象は医療管理状況が明らかな 37 例（男児 18 例、女児 19 例）で、平均  $15.1 \pm 7.4$  歳で、18 歳以上を 19 例含む。観察期間は平均 12.5 年に及んだ。37 例における医療管理を中心に自然歴をまとめた。初診時 1 歳以下が 18 例で早期からの医療管理の必要性を示していた。乳児期の問題として哺乳不良や入院に至る気道感染が目立った。身辺自立は約 80% で 5~8 歳までに達成可能であった。眼科的問題（斜視・屈折異常）はほぼ全例に、骨折など整形外科受診も重要であった。頸椎異形成およびそれによる頸椎亜脱臼が 4 例に見られ、重大な合併症と考えられた。頸椎スクリーニングは RTS の医療管理で必須なものである。腫瘍発生は石灰化上皮腫 10 例、脳腫瘍 1 例を認めた。RTS の言語特性を考慮した対応が重要であった。最終身長は男児 147.1cm、女児 143.5cm であった。18 歳以上のほとんどが作業所・授産施設に通所中で、新しい環境への適応も十分可能であった。成人期の健康管理としては、内科健診一般の他に、眼科・歯科の定期受診が重要であった。遺伝子解析例はわずかにとどまったが、変異解析技術の進歩により今後変異と臨床像の検討が課題となる。自然歴の研究は膨大な時間と労力を要し、多施設共同研究が必要である。

見出し語：Rubinstein-Taybi 症候群，自然歴

#### 【研究目的】

Rubinstein-Taybi 症候群 (RTS) は、幅広い拇指趾、特徴的顔貌、精神発達遅滞を特徴とする奇形症候群で、CREB-binding protein (CBP) 遺伝子の変異を原因とする。これまでにわが国の RTS の自然歴に関する研究では、黒澤らの 16 例の報告があり、ここでは RTS の医療管理指針が明らかにされた。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 25 症例に加えて新たに 37 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受診中ないしは定期的医療管理を受けた RTS 症例 25 例（男児 12 例、女児 13 例）、および小児専門医療機関ないしは中核医療機関で定期医療管理を受けてきた 12 例（大阪府立母子保健総合医療センター 4 例、埼玉県立小児医療センター 2 例、愛知県立心身障害者コロニー中央病院 2 例、長崎大学小児科 4 例）、合計 37 例（男児 18 例、女児 19 例）で、年齢は平均  $15.1 \pm 7.4$  歳（3~27 歳）で、18 歳以上を 19 例含む。観察

期間は平均 12.5 年 (3~27 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  $31.2 \pm 5.2$ 、母年齢  $28.8 \pm 4.4$  で、日本の一般集団と有意差は認めなかった。同胞数は、 $1.2 \pm 0.7$  で、出生順位は  $1.77 \pm 0.75$  であった。患児の後に挙児に至った家系は、10 家系に及んだ。妊娠中の異常は 7 例で認められ、羊水過多、胎児仮死兆候、切迫兆候などがあった。帝王切開分娩は 3 例あった。在胎週数は  $39.7 \pm 1.4$  週で一般集団と有意な違いはなかった。出生体重は男児  $2877 \pm 395$  ( $n=18$ )、女児  $2751 \pm 893$  ( $n=19$ ) で一般集団より低体重傾向であった。同様に身長は男児  $49.3 \pm 2.8$  cm、女児は  $47.6 \pm 2.6$  cm、頭囲は男児  $32.4 \pm 1.2$ 、女児  $32.2 \pm 1.6$  であった。

### 〔新生児・乳児期〕

初診時 1 歳以下が 18 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、仮死出生、黄疸、羊水過多、胎児仮死などを認めた。乳児期の問題として哺乳不良 (64%) や入院に至る気道感染 (40%) が特に目立った。特に気道感染は反復することがあり、多くの医療管理を要している。二次医療機関との連携も重要であった。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。

### 〔幼児期・学童期〕

身辺自立は約 80% で 5~8 歳までに達成可能であった。眼科的問題 (斜視・屈折異常) はほぼ全例に、骨折 28%、関節弛緩・脱臼

16%、など整形外科受診も重要であった。腫瘍発生は石灰化上皮腫 8 例、脳腫瘍 1 例を認めた。言語科受診が 28% でなされ、RTS の言語特性を考慮した対応が重要であった。皮膚科的問題として術後のケロイドの難治化が認められた。外科的処置を計画する場合に考慮すべき問題であった。この時期は感染症など急性医療が一段落した時期でもあるが、積極的な合併症管理は重要で、その範囲は上述のように多岐にわたることがわかった。自然歴および疾患特性を十分理解した上での医療管理が有用であると考えられた。

### 〔思春期・青年期〕

最終身長は男児 147.1cm、女児 143.5cm であった。18 歳以上の 5 例が作業所・授産施設に通所中で、新しい環境への適応も十分可能であった。成人期の健康管理としては、内科健診一般の他に、眼科・歯科の定期受診が重要であった。この年齢で比較目立つ問題として昼間遺尿症が上げられた。これは成書でもあまり触れていない問題である。新たな問題として進行する肥満があげられる。特に女性で目立った。今回の調査対象では最年長例も 30 歳であり、これだけではライフサイクルに基づいた調査にはまだ不完全である。この時点では少なくとも精神的ないしは体力的に退行を見た例は無かった。果たして、ダウン症候群例で認められる青年期以降の痴呆の進行、うつ病傾向、退行現象は今後可能性としてあるのかは、長期予後を知る上で重要な課題と思われる。1 例に環境の変化 (養護学校高等部卒業後、作業所へ通所開始となったころ) により、神経症様の精神症状を強く見た例があったが、精神科受診により徐々に落ち着きを取り戻しつつある。

### 〔頸椎異形成および亜脱臼〕

今回の調査では新たに頸椎の形成異常ないしは異形成、また、それによる頸椎亜脱臼の有無を検討した。この合併症は従来殆ど成書に記述がない。Yamamoto らはこれら RTS 症例の頸椎異常についてごく最近報告をしている。今回の調査では頸椎スクリー

ニングを行った11例中4例で頸椎異常を確認した。頸椎異形成は、頸椎癒合、Os odontoideum など、症例によりいくつかの組み合わせが存在し、頸椎亜脱臼の原因となっている。頸椎亜脱臼ないしは不安定性 (Atlantoaxial instability; AAI) の発生頻度と比較すると極めて高いことがわかる。その重大性を考慮すると、RTS における頸椎不安定性スクリーニングは必須のものといえる。しかし、まだ、症例数が少なく、スクリーニングの適切な時期、方法、基準、対応方法が今後の課題かもしれない。

#### 〔病因解析〕

病因解析は23例(62%)で行われていたが、実際のCBP遺伝子解析に至った例はごくわずかにとどまった。現在まで、RTSの病因解析では国内ではRT-1を用いたFISH解析をMasunoらが導入して以後可能となったが、実際に変異が検出(欠失例)されるのは数%にとどまるとされ、これは国内外で一致した検出率である。こども医療センターではさらにLeiden大学よりRT-100を始めとする責任領域をカバーするCosmid cloneを提供されてスクリーニングに応用しているが必ずしも検出率は向上していない。これはRTSの変異の殆どがCBP遺伝子の点変異によるものと考えられるからである。CBP遺伝子は非常に大きく、変異解析は容易ではないが、ごく最近の変異解析技術の向上、特にDHPLCの導入は著しい変革をもたらすことが予想される。今回の変異解析はごくわずかにとどまったが、今後、変異と臨床像の相関を検討する上でも、より多くの変異解析の集積が必要となる。

#### 【考察】

今回は、前回16例の調査に続くものであるが、思春期・青年期に重点を置いてその自然歴をまとめた。さらに、新しい問題として頸椎異形成に基づく頸椎亜脱臼を取り上げた。さらにCBP遺伝子解析が比較的容易になったために、変異と臨床像との関連を検討する必要性も提起した。調査参加医療機関が主に小児専門医療機関という制限があるものの、ライフサイクルを念頭に入れ

た生涯にわたる医療管理がこうした多発奇形/精神遅滞症候群では必要であることがわかった。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) 黒澤健司, 今泉清, 升野光雄, 黒木良和: Rubinstein-Taybi 症候群の自然歴. 日児誌 97: 1442-1448, 1993.
- 2) 黒木良和: 先天異常の包括医療. 日本臨床領域別症候群シリーズ 先天異常症候群辞典(下) 851-859, 2001.
- 3) Kurosawa K, Fukutani K, Masuno M, Kawame H, Ochiai Y. Gonadal sex cord stromal tumor in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Pediatrics Int* 44:330-2, 2002.
- 4) Kurosawa K, Masuno M, Tachibana K, Imaizumi K, Matsuo M, Kuroki Y. Premature thelarche in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 109:72-3, 2002.
- 5) Masuno M, Imaizumi K, Kurosawa K, Makita Y, Petrij F, Dauwerse HG, Breuning MH, Kuroki Y. Submicroscopic deletion of chromosome region 16p13.3 in a Japanese patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 53:352-354, 1994.



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）

### Sotos 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】

Sotos 症候群（以下 Sotos）は 1964 年に Sotos が記載した先天異常症候群である。Sotos は比較的よく遭遇する過成長症候群のひとつであり、頭囲大、特徴的顔貌、骨年齢促進、精神運動発達遅滞を呈する。先天性心疾患、腎尿路系異常、中枢神経異常、斜視などの眼科的異常、側彎などを合併する例もある。長崎大学の研究グループにより、責任遺伝子 NSD1 が解明された。約 2.2Mb の共通欠失領域を持つ Genomic disorder としての「欠失型 Sotos」と NSD1 単一遺伝子疾患としての「点変異型 Sotos」とに大きく分類され、所見が異なる。欠失例では内臓合併症が多く、過成長を認めない例も少なくない。血液凝固第 X II 因子活性低下例がある。

#### 【罹患率・疫学】

10000-20000 人に 1 人程度と考えられている。男女比は 1:1 と考えられているが、成富 [1997] の日本人例のまとめでは男 30 例、女 19 例と男児が多かった。Nagai et al [2003] の報告では、点変異例の男女比は 2:3 であったが、欠失例は 15:6 と男児が多かった。黒澤の欠失例の報告 [2004] でも 10:4 と男児が多かった。自験例では欠失例 7 例中 4:3 であった。欠失例は男児に多い傾向がうかがえるが、さらなる検討が必要である。

#### 【臨床所見】

①新生児期：新生児仮死、低血糖、低カルシウム血症、多血症、高ビリルビン血症を認める場合がある。NICU での適切な管理が必要である。哺乳障害例もあり、チューブ栄養を要する例がある。

②身体発育：出生時から標準の体格を上回る。出生時身長は+3.2SD、頭囲は+1.8SD、体重は+1.0SD である。生後 1 年で過成長が顕著になる。小児期を通じて身長と頭囲は 97% 以上を呈する。手足が長く、大きい。皮下組織が厚い。Sotos では過成長を認めることが診断の必要条件のように強調されていたが、欠失例では必発の所見ではない。また幼児期に過成長を認めても、成人期までに標準身長との差が小さくなる。最終身長は親の身長の影響を

受ける。

Cole & Hughes[1994]は 79 例の Sotos 症例の検討を報告した。出生時には身長が最も標準と差があった。小児期には頭囲が多く例で 97%を超えていたが、身長、体重は成人期には標準に近づく傾向があった。体格の正常化傾向は女性でより顕著であった。初期の発達遅滞は全例でみられ、骨年齢促進は 84%でみられた。

イギリスで 18 名の女性例の最終身長報告では平均 172.9 cm であった。9 名の成人男性例の最終身長報告では平均 184.3 cm であった。これらはイギリス人女性平均 163.5 cm、男性平均 175.5 cm と比較して正常範囲であるが、期待された最終身長よりも有意に高かった[Agwu, et al. 1999]

過成長を呈するが、成長ホルモン、IGF-I などに異常は認めない。多くの例で骨年齢は促進するが、遅延例も報告されている。

③顔貌：頭囲大で長頭である。前頭部は広く突出し、頭髪が生え際が後退している。耳介が大きく、眼間開離、眼裂斜下、高口蓋、狭口蓋、下顎はとがっている。顔貌の特徴は変化が激しく、新生児期には診断困難な例も多いので、過成長を示す乳児では Sotos や鑑別診断の項目にあげた症候群を念頭においてフォローすべきである。加齢とともに顔面は細長くなる。

④発達・神経系：精神運動発達の遅れ、認知機能障害が見られる。筋緊張低下は徐々に改善するが、運動に不器用さがみられる。Cole & Hughes[1994]は 23 例の平均 IQ/DQ は 78 (40-129) と報告した。Finegan et al. [1994]は IQ は 21 から 103 (平均 74) に分布し、注意欠陥多動症が 38%でみられると報告した。ただし、これらの報告例は欠失例と点変異例の区別はされておらず、比較的発達のよい点変異例を多く含んでいる可能性が高い。知的能力には個人差が大であるが、今後は欠失型と点変異型をわけて考える必要がある。

短気で攻撃的な行動がみられる例が存在する。注意欠陥多動症、広汎性発達障害の合併例も存在する。

深部腱反射が亢進している例が存在する。熱性痙攣やてんかんの合併が多く、脳波異常例もある。頭部 MRI では脳室拡大（三角部ないし後角拡大）、透明中隔腔やベルガ腔などの正中構造異常、脳梁欠損や低形成などの所見を認める。

⑤循環器系：10%で先天性心疾患を認める。ASD、PDA が多い。欠失型の方が合併が多い。

⑥腎泌尿器系：水腎症、膀胱尿管逆流、その他奇形の合併例がある。欠失例に多い。

⑦腫瘍合併：ウィルムス腫瘍をはじめとして、肝細胞癌、卵巣腫瘍、神経芽細胞腫、膈腫瘍、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、胃癌、肺癌などの例が報告されている。腫瘍合併率は 3.9%といわれる。腫瘍は小児期に発生する例が多い。成富は日本人例 49 例で仙尾部奇形腫と脊髄脂肪腫を各 1 例報告した。

⑧整形外科：側彎の合併が多い。定期的な整形外科診療が必要である。

⑨耳鼻咽喉科：中耳炎の合併が多く、伝音性難聴に注意する。

⑩眼科：屈折異常、斜視の合併が多い。

⑪歯科：生歯が早い傾向がある。

⑫止血異常：最近新たに注目されている合併症である。欠失例では血液凝固第XII因子の遺伝子を同時に欠失する（ヘミ接合になる）例が多く、検査を行うと活性が50%程度ないしそれ以下に低下している例がある[Kurotaki et al. submitted]。自験例では、活性19%の例があった。また、第XII因子の遺伝子多型が残存活性と関係がある。第XII因子欠損症は多くは無症状であるが、血栓例の報告がある。しかし、Sotos症候群で大出血後に止血困難になった例が報告されている[Shen et al.2005]。第XII因子活性低下は5q25のNSD1欠失の参考所見となりうる。

### 【診断基準】

Kurotaki et al. [2003]はソトス症候群において5q35にあるNSD1遺伝子のハプロ不全を証明した。約半数の症例はFISHで検出可能な5q35の微細欠失を認める。他の例はNSD1遺伝子の単一遺伝子異常である。遺伝子異常を認めない場合、コーディング領域以外の変異か、他の遺伝子異常の可能性もあるが、鑑別診断にあげる類似疾患の可能性について吟味が必要である。

### 【病態・遺伝】

Imaizumi et al. [2002]は、日本人例において46,XX,t(5;8)(q35;q24.1)の核型のソトス症候群を報告した。過去にも5q35に転座切断点を有する例があり、5q35切断点に候補遺伝子の存在が疑われた。Kurotaki et al. [2003]は42例のソトス症候群について解析を行い、20例でNSD1遺伝子(nuclear receptor binding Su-var, enhancer of zeste, and trithorax domain protein 1)のハプロ不全を証明した。2.2Mb以上の欠失が18例、やや小さい欠失が1例でみられた（ヘミ接合性欠失）。1例にナンセンス変異、3例にフレームシフト変異があった。

NSD1は8088塩基のORFを持、23個のエクソンを持つ新規遺伝子である。脳、腎臓、骨格筋、脾臓、胸腺などに発現する。Sotosの様々な臨床所見とNSD1異常の関連は未解明の点が多い。

遺伝形式は常染色体優性遺伝である。ほとんどの例は散発例で新生突然変異であるが、親子例・同胞例も報告されている。親子でNSD1に変異を確認された家族も報告されている。同胞例は性腺モザイクの可能性はあるが、Sotosの過成長は成人期には収束に向かい、表現型の薄れた成人例は未診断で経過する可能性もあるので、遺伝相談で注意が必要である。そのような例は欠失例でなく、点変異例が多いと思われる。

Miyake et al. [2003]は26例のSTSについて欠失の親由来を検討した。20例中18例で欠失は父親由来の染色体に生じていた。

Kurotaki et al. [2003]は70例の解析を追加し、合計112例について報告した。50例(45%)

が欠失、16例(14%)が点変異であった。日本人例では95例中49例(52%)が欠失であったが、日本人以外では17例中1例のみが欠失であった。共通欠失部分の上流と下流の低頻度反復配列(low copy repeats)が欠失の原因と考えられている[Kurotaki et al. 2005]。

NSD1 遺伝子異常が腫瘍発生を促進するのか、共通欠失領域に腫瘍関連遺伝子が別に存在するのか不明である[Nagai et al. 2003]。

外国例で欠失が少ない理由は、過成長を重要視するあまり、過成長を伴わず、発達遅滞の顕著な症例が Sotos と認識されずにいることも考えられる。

### 【鑑別診断】

NSD1 遺伝子欠失も変異も同定できない群については、遺伝的異質性や、他の要鑑別疾患の混入が考えられる。各種過成長症候群を鑑別する必要がある。

Beckwith-Wiedemann 症候群：巨舌、臍帯ヘルニアなどの臍異常、過成長（出生体重が 4kg 以上の場合あり）を三主徴とし、半身肥大、ウィルムス腫瘍などの腫瘍の合併が数%にみられる。

Weaver 症候群：過成長、顕著な骨年齢亢進を呈する。NSD1 遺伝子異常を認めた例があり、Sotos と allelic な疾患という説もみられたが、別個の疾患という意見が優勢である。嗄声、円形顔貌、筋緊張亢進、屈指、関節拘縮が特徴である。

Simpson-Golabi-Behmel 症候群：X連鎖性で GPC3 遺伝子異常である。巨口、粗野な顔貌が特徴的である。過成長は思春期以降も継続する。

脆弱 X 症候群：頭部が大きく、顔面が長い、耳介が大きい、など Sotos と類似する面がある。自閉症、精神遅滞が顕著である。

22q13 欠失症候群：染色体サブテロメア異常である。過成長を呈する例がある。頻度的に高いと考えられている。精神発達遅滞、自閉を伴う。Sotos を疑って否定された場合、必ず念頭に置くべきである。22q11.2 欠失症候群の検査で 22q13 部位のコントロールプローブで欠失が同定される。

Nevo 症候群：出生時の全身浮腫、筋緊張低下、関節拘縮、屈指などを呈する。

他に Marshall-Smith 症候群、Perlman 症候群、MOMO 症候群などを鑑別する。鑑別点の詳細は専門的な参考資料にあげた成書に詳しい。

### 【自然歴と健康管理ガイドライン】

#### 1) 発育パターンと合併症

日本人例では約半数の Sotos が欠失であるのに対し、欧米の症例では欠失例は数%である。過去の文献データは、点変異例が中心と考えられる。従って、Sotos の自然歴を検討する場合、今後は欠失例と点変異例にわけて考える必要がある。

成富ら[1997]は、日本人 Sotos49 例(男 30、女 19)について解析した。巨頭、前頭突出、長頭、大きな手足が主要症状であった。その他の症状では心奇形が 35% (PDA7 例、ASD4 例、