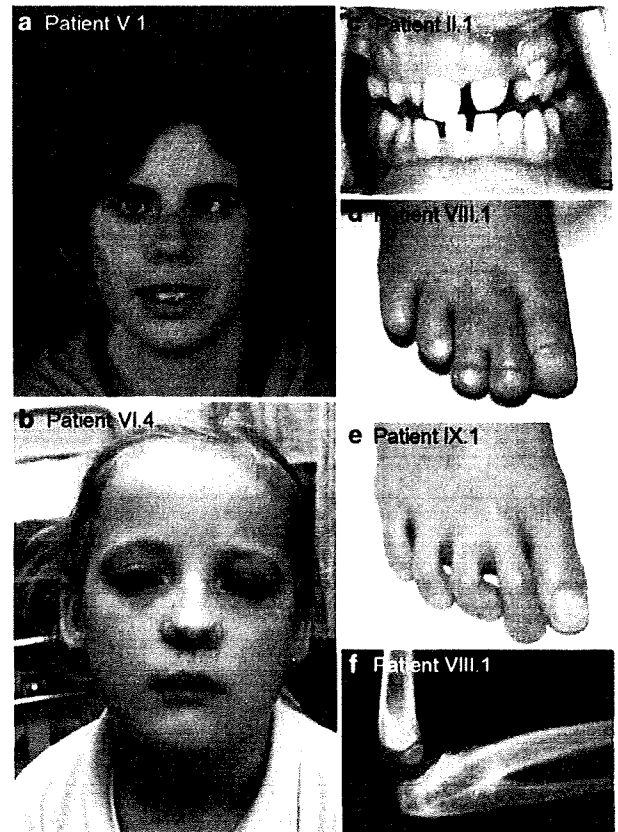


Table 3 Phenotypes associated with OFCD syndrome in patient cohort

Feature	Occurrences	% Affected
Females with <i>BCOR</i> mutation	35	
Females with OFCD syndrome phenotype	34/35	
Ocular		
Recorded	34/34	
Affected	34/34	100
Congenital cataract	34/34	100
Microphthalmia/microcornea	28/34	82
Coloboma	1/34	3
Ptosis	3/34	9
Secondary glaucoma	4/34	12
Lens dislocation	1/34	3
Optic disc dysplasia	1/34	3
Phthisis bulbi	1/34	3
Iris synechia	2/34	6
Retinal detachment	1/34	3
Facial		
Recorded	31/34	
Affected	26/31	84
Septate nasal cartilage	25/26	96
High nasal bridge	11/26	42
Long narrow face	8/26	31
Palate/uvula anomalies	8/26	31
Simple ears	2/26	8
Cardiac		
Recorded	27/34	
Affected	20/27	74
Unresolved heart murmur	1/20	5
Septal defects	17/20	85
Patent ductus arteriosus	3/20	15
Valve incompetency	4/20	20
Pentalogy of Fallot	1/20	5
Dextrocardia	1/20	5
Double outlet right ventricle	1/20	5
Dental		
Recorded	30/34	
Primary dentition only	8/30	
Primary and secondary dentition	22/30	
Affected	22/22	100
Delayed/persistent/unerupted dentition	18/22	82
Root radiculomegaly (secondary teeth)	20/22	91
Hypodontia/duplication/fusion (secondary teeth)	14/22	63
Skeletal		
Recorded	29/34	
Affected	28/29	97
Hammer toes	15/28	54
Second-third toe syndactyly	16/28	57
Radioulnar synostosis/limited supination at wrist	9/28	32
Lordosis/scoliosis/vertebral fusion	7/28	25
Short fingers	1/28	4
Other		
Mental retardation	6/34	18
Cerebral atrophy	1/34	3
ADHD	1/34	3
Hearing impairment	5/34	15
Poor feeding/vomiting/reflux	3/34	9
Asplenia	1/34	3
Vesicoureteral reflux	1/34	3

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder.


Figure 3 OFCD syndrome. (a, b) Typical facial features of OFCD syndrome include microphthalmia (left eye of each patient), long narrow facies and septate nasal cartilage. (c) The dental phenotype of OFCD syndrome includes hypodontia and tooth fusion and duplication. (d, f) Digit anomalies in OFCD syndrome include second-third toe syndactyly (d) and hammer toes (e). (f) Radioulnar synostosis in a patient with OFCD syndrome.

Skeletal A number of abnormalities of the skeleton have been reported to be associated with OFCD syndrome and in 29 patients examined, we observe skeletal anomalies in 28 cases. Hammer toes are present in 54% (15/28) of affected patients (Figure 3e) and second-third toe syndactyly in 57% (16/28; Figure 3d); 93% (26/28) of patients have at least one of these phenotypes. Radioulnar synostosis is more recently recognized as a skeletal feature of OFCD syndrome and was detected in 25% (7/28) of affected patients of the cohort described here (Figure 3f), with a further two patients reporting limited supination.

Other Developmental problems have been observed in patients with OFCD syndrome and in the cohort presented here, 18% (6/34) of patients demonstrate a level of mental retardation, although in most cases this is mild. Hearing loss, both conductive and sensorineural, is

observed in 15% (5/34) of patients. Patients with OFCD syndrome may manifest gastrointestinal problems, possibly as part of a laterality phenotype, and we report feeding difficulties and repeated vomiting and reflux in 9% (3/34) of the cohort presented here. A further manifestation of defective lateral patterning, asplenia, is observed in one patient.

Sequence analysis of *BCOR* in males with presumed X-linked ('Lenz') microphthalmia syndrome

To date, a single family in which males are affected by X-linked microphthalmia remain the sole patients with 'Lenz' microphthalmia syndrome to have been shown to carry a *BCOR* mutation.³ We have sequenced the *BCOR* gene in 21 males with a putative diagnosis of Lenz microphthalmia syndrome, based on an ocular phenotype presenting with additional features of Lenz microphthalmia syndrome, including mental retardation, hearing impairment and skeletal/digital anomalies. In the majority of cases (20/21), there was no evidence of a family history.

We identified a missense mutation in one patient with Lenz microphthalmia syndrome, c.254C>T, predicting p.P85L substitution at the protein level (Lenz I; Table 2). This missense change is identical to the mutation previously described to be associated with Lenz microphthalmia syndrome.³ The patient presented with bilateral microphthalmia, mild mental retardation, atrial septal defect and a typical array of skeletal and digital abnormalities. Interestingly, the patient presented with right radioulnar synostosis, a phenotype not previously associated with Lenz microphthalmia syndrome but strongly linked to OFCD syndrome.

We did not find a mutation in *BCOR* in 20 of the male patients, suggesting that (1) the diagnosis of Lenz microphthalmia syndrome is disputed or (2) mutations in *BCOR* are not the major cause of Lenz microphthalmia syndrome, a finding replicated by others.²²

Sequence analysis of *BCOR* in patients with unspecified ocular developmental anomalies

To investigate the contribution of mutations in *BCOR* in non-specific forms of ocular and mental retardation syndromes, we analysed the *BCOR* gene in a panel of 96 patients with isolated microphthalmia, coloboma and/or mental retardation. We identified a single mutation in *BCOR* in a female patient with what had been recorded as isolated bilateral cataract and unilateral microphthalmia (OFCD VII.1). The proband's mother had a similar phenotype. The mutation was c.4303_4307delCCATG p.P1435LfsX24. On further questioning, it was found that the patient had numerous primary teeth removed in teenage years and had second-third toe syndactyly, suggesting that this female has a mild OFCD syndrome phenotype.

Sequence analysis of *BCOR* in patients with unspecified lateral specification defects

We have previously identified defects in lateral specification as part of the clinical spectrum of OFCD syndrome.¹¹ We therefore hypothesize that mutations in *BCOR* may account for non-syndromic laterality defects, with heart defects representing the most common manifestation of defects in lateral determination. This hypothesis is supported by the observation that in population studies, there is a ~2:1 male predominance of patients with laterality defects not attributable to mutations in *ZIC3*;^{12,26} further X-linked genes, such as *BCOR*, may therefore be involved in human lateral specification. We analysed the *BCOR* gene in a panel of 96 patients with a variety of cardiac/laterality defects. We identified sequence alterations in three patients: a female with *situs inversus* and dextrocardia (heterozygous, c.2288G>T, p.R763L), a female with mesocardia, VSD, partial anomalous pulmonary venous return and intestinal malrotation (heterozygous, c.3974A>G, p.K1325R) and a male with transposition of great arteries, pulmonary atresia, VSD and asplenia (hemizygous, c.3974A>G, p.K1325R). These sequence alterations do not appear in SNP databases or within the available EST sequences. However, these changes were also identified in three sequences from a panel of 171 ethnically matched unaffected controls (one female heterozygous for c.2288G>T, p.R763L; two females heterozygous for c.3974A>G, p.K1325R), suggesting that they are rare polymorphisms rather than pathogenic changes.

Discussion

In this study, we have focused on the precise clinical features of OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, allelic disorders caused by mutation of the *BCOR* gene, as examples of X-linked syndromic microphthalmia-associated conditions. Given the heterogeneity amongst X-linked microphthalmia syndromes, extension of our knowledge of the mechanism by which *BCOR* mutation is associated with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes may be pertinent to other disorders. To that end, we searched for mutations in the *BCOR* gene in patients with OFCD syndrome, presumed X-linked recessive ('Lenz') microphthalmia syndrome, isolated ocular defects and lateral specification defects.

Amongst pathogenic sequence variants that cause OFCD syndrome and Lenz microphthalmia syndromes, the mutations presented here confirm the sharply demarcated genotype/phenotype correlation whereby hemizygous males that carry a missense mutation in *BCOR* have Lenz microphthalmia syndrome and heterozygous females carrying a null allele have OFCD syndrome. The phenotype in female patients may be variable, not only due to differential X-inactivation effects, but also due to somatic

mosaicism, a novel finding in three females in the cohort presented here. To date, mutations in *BCOR* are the sole molecular cause of OFCD syndrome and all mutations identified are null alleles. It is notable that females with putative diagnoses of OFCD syndrome in the absence of radiculomegaly prove to be negative for mutations in *BCOR*, suggesting a strong association of this cardinal phenotype with mutations in *BCOR*. The mutation we found in a female patient with apparently isolated microphthalmia and cataract suggests that OFCD syndrome may be under diagnosed and, at the mild end of the spectrum, may have relatively insignificant non-ocular features.

Three patients with OFCD syndrome with manifestations consistent with defective lateral patterning (dextrocardia, asplenia and intestinal malrotation) have been described.¹¹ The clinical features of two of these patients (II.1 and III.6), who display dextrocardia and asplenia respectively, are described in more detail in this report. As it has been demonstrated that *BCOR* is necessary in the frog embryo to confer correct lateral organization of heart and intestinal tract, it is hypothesized that defects of lateral patterning, particularly of internal organs, are a feature of OFCD syndrome. The association of cardiac septal defects and correct laterality specification is well documented and it is likely that the high frequency of cardiac septal defects in OFCD syndrome is the most common manifestation of aberrant laterality specification. Defects of the midline are aetiologically linked with lateral patterning and it is possible that the facial clefting and septate nasal cartilage observed in OFCD syndrome also result from defective lateral patterning.

Amongst the skeletal features associated with OFCD syndrome it is of note that radioulnar synostosis, a more recently recognized feature, was detected in 25% of the patients with a skeletal phenotype described here. This was also a feature of the patient with Lenz microphthalmia syndrome with the c.254C>T, p.P85L missense mutation. This is identical to what was previously described in Lenz microphthalmia syndrome,³ supporting the pathogenicity of this sequence variant and also suggesting that radioulnar synostosis is an important marker of *BCOR* mutation.

The genetic causes of Lenz microphthalmia syndrome thus remain largely undefined. Subsequent to the first report by Lenz (1955),⁴ there have been a large number of reports of X-linked recessive microphthalmia syndrome.^{27–41} These reports show broad phenotypic variability in males with multiple congenital anomalies. However, in some cases, the absence of a proven X-linked family history must call into question the validity of the diagnosis. It is likely that some reported cases of 'sporadic Lenz microphthalmia syndrome' are in fact misdiagnosed and represent other forms of 'syndromic microphthalmia'. As a result, the exact incidence of Lenz microphthalmia syndrome remains uncertain although the number of

families with proven X-linked inheritance is very small. Unfortunately, a genotypic diagnosis of Lenz microphthalmia syndrome is currently impossible due to lack of genetic information. Lenz microphthalmia syndrome has been associated with at least two genetic loci, one at Xq27-q28¹ and the second occupied by the *BCOR* gene.^{2,3} After exclusion of a *BCOR* mutation in all except one of our male cohort, we examined other candidate genes which might be associated with X-linked microphthalmia/mental retardation, specifically *PQBP1* (mutations in which cause microphthalmia and mental retardation)⁴² and *BCOR-like 1* (based on homology to *BCOR* and chromosomal location at Xq26.1, in the region of the *MCOPS1* locus). No mutations were found in either gene (data not shown), demonstrating that neither is a major cause of X-linked microphthalmia syndromes. Combined with the low incidence of mutations in *BCOR* in male microphthalmia patients, these data suggest that the major locus for X-linked microphthalmia/mental retardation remains unidentified.

In summary, we have undertaken careful phenotypic analysis of both females with OFCD syndrome and male patients with *MCOPS2*. Apart from ocular defects, facial dysmorphism, congenital heart defects and dental anomalies, we find a high incidence of skeletal defects. Although both congenital heart defects and defects of laterality determination may be associated with OFCD, we did not find *BCOR* sequence variants amongst those with unspecified lateral specification defects. Nonetheless we recommend that laterality defects should be investigated, both as cardiac manifestations and intestinal problems in patients with OFCD syndrome. Finally, we suggest that the skeletal phenotype of radioulnar synostosis – which we have seen to be associated with both OFCD and Lenz microphthalmia syndrome – as a further clinical predictor of *BCOR* mutation.

Acknowledgements

EH is funded by the Wellcome Trust (UK) and BDF Newlife (UK). *SW* is funded by la Fondation pour la Recherche Médicale (France). This research was supported in part by the Intramural Research program of the National Human Genome Research Institute, NIH (US). We thank Patricia Contevelle and Nathalie Collot for technical support.

References

- Forrester S, Kovach MJ, Reynolds NM, Urban R, Kimonis V: Manifestations in four males with and an obligate carrier of the Lenz microphthalmia syndrome. *Am J Med Genet* 2001; **98**: 92–100.
- Ng D, Hadley DW, Tiftt CJ, Biesecker LG: Genetic heterogeneity of syndromic X-linked recessive microphthalmia-anophthalmia: is Lenz microphthalmia a single disorder? *Am J Med Genet* 2002; **110**: 308–314.
- Ng D, Thakker N, Corcoran CM *et al*: Oculofaciocardiodental and Lenz microphthalmia syndromes result from distinct classes of mutations in *BCOR*. *Nat Genet* 2004; **36**: 411–416.

- 4 Lenz W: Recessive, sex-limited microphthalmia with multiple abnormalities. *Z Kinderheilkd* 1955; 77: 384–390.
- 5 Hayward JR: Cuspid gigantism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 500–501.
- 6 Marashi AH, Gorlin RJ: Radiculomegaly of canines and congenital cataracts – a syndrome? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 802–803.
- 7 Marashi AH, Gorlin RJ: Radiculomegaly of canine teeth and congenital cataracts: confirmation of a syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 143.
- 8 Wilkie AO, Taylor D, Scambler PJ, Baraitser M: Congenital cataract, microphthalmia and septal heart defect in two generations: a new syndrome? *Clin Dysmorphol* 1993; 2: 114–119.
- 9 Aalfs CM, Oosterwijk JC, van Schooneveld MJ, Begeman CJ, Wabeke KB, Hennekam RC: Cataracts, radiculomegaly, septal heart defects and hearing loss in two unrelated adult females with normal intelligence and similar facial appearance: confirmation of a syndrome? *Clin Dysmorphol* 1996; 5: 93–103.
- 10 Gorlin RJ, Marashi AH, Obwegeser HL: Oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 63: 290–292.
- 11 Hilton EN, Manson FD, Urquhart JE *et al*: Left-sided embryonic expression of the BCL-6 corepressor, BCOR, is required for vertebrate laterality determination. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1773–1782.
- 12 Lin AE, Ticho BS, Houde K, Westgate MN, Holmes LB: Heterotaxy: Associated conditions and hospital-based prevalence in newborns. *Genet Med* 2000; 2: 157–172.
- 13 Niel F, Martin J, Dastot-Le-Moal F *et al*: Rapid detection of CFTR gene rearrangements impacts on genetic counselling in cystic fibrosis. *J Med Genet* 2004; 41: e118.
- 14 Yau SC, Bobrow M, Mathew CG, Abbs SJ: Accurate diagnosis of carriers of deletions and duplications in Duchenne/Becker muscular dystrophy by fluorescent dosage analysis. *J Med Genet* 1996; 33: 550–558.
- 15 Pinkel D, Straume T, Gray JW: Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity fluorescence hybridisation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2934–2938.
- 16 Opitz C, Horn D, Lehmann R, Dimitrova T, Fasmers-Henke K: Oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndrome. *J Orofac Orthop* 1998; 59: 178–185.
- 17 Schulze BR, Horn D, Kobelt A, Tariverdian G, Stellzig A: Rare dental abnormalities seen in oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndrome: three new cases and review of nine patients. *Am J Med Genet* 1999; 82: 429–435.
- 18 Barthelemy I, Samuels L, Kahn DM, Schendel SA: Oculo-facio-cardio-dental syndrome: two new cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 921–925.
- 19 Kawamoto T, Motohashi N, Ohyama K: A case of oculo-facio-cardio-dental syndrome with integrated orthodontic-prosthetic treatment. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41: 84–94.
- 20 Hedera P, Gorski JL: Oculo-facio-cardio-dental syndrome: skewed X chromosome inactivation in mother and daughter suggest X-linked dominant inheritance. *Am J Med Genet* 2003; 123: 261–266.
- 21 Tsukawaki H, Tsuji M, Kawamoto T, Ohyama K: Three cases of oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndrome. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 467–476.
- 22 Horn D, Chyrek M, Kleier S *et al*: Novel mutations in BCOR in three patients with oculo-facio-cardio-dental syndrome, but none in Lenz microphthalmia syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 563–569.
- 23 Oberoi S, Winder AE, Johnston J, Vargervik K, Slavotinek AM: Case reports of oculo-facio-cardio-dental syndrome with unusual dental findings. *Am J Med Genet* 2005; 136: 275–277.
- 24 Turkkahraman H, Sarioglu M: Oculo-facio-cardio-dental syndrome: report of a rare case. *Angle Orthod* 2006; 76: 184–186.
- 25 McGovern E, Al-Mudaffer M, McMahon C, Brosnahan D, Fleming P, Reardon W: Oculo-facio-cardio-dental syndrome in a mother and daughter. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 1060–1062.
- 26 Ware SM, Peng JL, Zhu LR *et al*: Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 93–105.
- 27 Hoefnagel D, Keenan ME, Allen FH: Heredofamilial bilateral anophthalmia. *Arch Ophthalmol* 1963; 69: 760–764.
- 28 Goldberg MF, McKusick VA: X-linked colobomatous microphthalmos and other congenital anomalies: a disorder resembling Lenz's dysmorphogenetic syndrome. *Am J Ophthalmol* 1971; 71: 1128–1133.
- 29 Ogunye OO, Murray RF, Osgood T: Linkage studies in Lenz microphthalmia. *Hum Hered* 1975; 25: 493–500.
- 30 Baraitser M, Winter RM, Taylor DS: Lenz microphthalmia – a case report. *Clin Genet* 1982; 22: 99–101.
- 31 Glanz A, Forse A, Polomenom RC, Cole DE: Lenz microphthalmia: a malformation syndrome with variable expression of multiple congenital anomalies. *Can J Ophthalmol* 1983; 18: 41–44.
- 32 Pallotta R, Dallapiccola B: A syndrome with true anophthalmia, hand-foot defects and mental retardation. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1983; 4: 19–23.
- 33 Brunquell PJ, Papale JH, Horton JC *et al*: Sex-linked hereditary bilateral anophthalmos: pathologic and radiologic correlation. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 108–113.
- 34 Traboulsi El, Lenz W, Gonzales-Ramos M, Siegel J, Macrae WG, Maumenee IH: The Lenz microphthalmia syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 40–45.
- 35 Graham CA, Redmond RM, Nevin NC: X-linked clinical anophthalmos: localization of the gene to Xq27-Xq28. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1991; 12: 43–48.
- 36 Antoniadis K, Tzouveleki G, Doudou A, Nanas C: A sporadic case of Lenz microphthalmia syndrome. *Ann Ophthalmol* 1993; 25: 342–345.
- 37 Ozkinay FF, Ozkinay C, Yuksel H, Yenigun A, Sapmaz G, Aksu O: A case of Lenz microphthalmia syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 604–606.
- 38 Temtamy SA, Ismail SI, Meguid NA: Lenz microphthalmia syndrome: three additional cases with rare associated anomalies. *Genet Couns* 2000; 11: 147–152.
- 39 Lehman DM, Sponsel WE, Stratton RF *et al*: Genetic mapping of a novel X-linked recessive colobomatous microphthalmia. *Am J Med Genet* 2001; 101: 114–119.
- 40 Ersin NK, Tugsel Z, Gokce B, Ozpinar B, Eronat N: Lenz microphthalmia syndrome with dental anomalies: a case report. *J Dent Child* 2003; 70: 262–265.
- 41 Gupta A, Srinivasan R, Panadian DG, Babu KR: Lenz microphthalmia syndrome in an Indian patient. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 462–463.
- 42 Martinez-Garay I, Tomas M, Oltra S *et al*: A two base pair deletion in the PQBP1 gene is associated with microphthalmia, microcephaly and mental retardation. *Eur J Hum Genet* 2006; 15: 29–34.

Supplementary Information accompanies the paper on European Journal of Human Genetics website (<http://www.nature.com/ejhg>)

原因不明多発奇形・精神遅滞例を対象とした染色体微細構造異常解析における遺伝カウンセリング—予備調査から—

金子実基子^{1) 2)}, 鮫島希代子²⁾, 西川智子³⁾, 古谷憲孝²⁾, 吉橋博史²⁾,
蒔田芳男⁴⁾, 羽田明⁵⁾, 稲澤譲治⁶⁾, 千代豪昭¹⁾, 黒澤健司²⁾

Genetic counseling on screenings for submicroscopic chromosomal rearrangements:
A pilot study on parents of children with multiple congenital anomalies/mental
retardation

Mikiko KANEKO^{1), 2)} Kiyoko SAMEISHIMA²⁾ Tomoko NISHIKAWA³⁾ Noritaka FURUYA²⁾
Hiroshi YOSHIHASHI²⁾ Yoshio MAKITA⁴⁾ Akira HATA⁵⁾ Joji INAZAWA⁶⁾
Hideaki CHIYO¹⁾ Kenji KUROSAWA²⁾

Summary

Purpose: The utility of array-based comparative genomic hybridization (CGH) and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) in clinical practice has been increasing and is expected to identify the etiology of children with multiple congenital anomalies / mental retardation. However little data are available regarding how the families understand these results. This pilot study evaluated how negative results were accepted by parents of the patients. **Methods:** We surveyed 9 families who had negative results analyzed using targeted array-based CGH for detecting the chromosomal imbalance syndromes or using MLPA for detecting the subtelomere imbalance. **Results:** No family had information about array-based CGH or MLPA before undergoing testing. However of 9 families, 8 families had understood the objective, the possible limitations, the sensitivity of testing, and the methodologies used in analysis after genetic counseling. In our study, most families expected future medical advances and hoped new testing to improve access to service, guiding medical management, and/or preventing other testing as well as improving the quality of life. **Conclusion:** Our study demonstrates that using a new testing

- 1) お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科
Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu
University, Tokyo, Japan
- 2) 神奈川県立こども医療センター 遺伝科
Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical
Center, Yokohama, Japan
- 3) 神奈川県立こども医療センター 認定遺伝カウンセラー
Certified Genetic Counselor, Kanagawa Children's Medical
Center, Yokohama, Japan
- 4) 旭川医科大学 教育センター
Education Center, Asahikawa Medical College, Asahikawa,

- Japan
- 5) 千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学
Department of Public Health, Graduate School of Medicine,
Chiba University, Chiba, Japan
- 6) 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子細胞遺伝学
Department of Molecular Cytogenetics, Medical Research
Institute and School of Biomedical Science, Tokyo Medical
and Dental University, Tokyo, Japan

平成20年8月11日受付
平成20年10月3日受理

in a clinical setting, physicians should be aware of issues of family education and potential limitations of testing, and practice genetic counseling to allow the implementation of the testing with maximum benefit and minimum risk.

キーワード：array-based CGH, MLPA, mental retardation, genetic counseling

【はじめに】

精神遅滞は、一般集団の1-3%に及ぶ発生頻度の高い神経疾患でありながら、その殆どは原因不明である。特に、重度精神遅滞の約半数は病因として遺伝的背景が推測されていて、その診断および病因解明は遺伝医療における大きな課題である^{1, 2)}。ごく最近になり、こうした原因不明多発奇形・精神遅滞 (Multiple congenital anomalies / mental retardation: MCA/MR) の約3-7%が染色体微細構造異常によるものであることが知られてきた^{3, 4)}。染色体微細構造異常は、顔貌異常や、外表奇形、成長障害など多様な非特異的所見を伴う。その解明には、Array-based comparative genomic hybridization法 (アレイ CGH) や Multiplex ligation-dependent probe amplification法 (MLPA) などの開発と普及が大きな役割を果たし、研究レベルから臨床応用の段階に入りつつあり、変異スクリーニング法として注目されている。特に、既知の染色体異常症や奇形症候群の診断を目的とした解析においては、Bacterial artificial chromosome (BAC) クローンを基本としたターゲットアレイが適応となっている。しかし実用化にあたっては、ヒトゲノムに存在する大きなサイズのゲノムコピー数変化である Copy number variation (CNV)、解析に伴うコスト、アレイ設計や結果報告の標準化などの問題が挙げられ、慎重な適用が求められている⁵⁾。実際、CNVは疾患との関連が非常に重要であるが、未だに不明な部分が多い^{6, 7)}。

今回我々は、2005年10月よりアレイ CGH法を、2007年3月よりサブテロメア MLPA法を原因不明 MCA/MR 症例の病因解析研究として導入した。対象症例の多くが就学前であり、両親や家族は、社会適応や成長に期待のある反応期であり、確定的な診断がついていない中で「障害」の受け入れ過程にあると考えられる。こうした時期に、遺伝学的検査としての先端解析技術を臨床応用することには、いくつかの問題点があり、インフォームド・コンセントは重要な問題点の一つである。そのためには、検査の意義を家族がどのように理解し、「変異が検出された」もしくは「変異が検出されなかった」という結果に対しどのように理解しているかを明らかにする必要がある。実際は、大部分の家系に対して「病因としての変異が検出されなかった」ことを告知することになる。今回我々は、「変異を検出しえなかった」家系について「解析を提示された時の期待感」解析および説明に対する理

解・満足度」「病因としての変異が検出されなかったことに対する思い」を調査することにより、遺伝学的変異解析の患者家族への影響を検討し、さらに、新しい解析技術に対するインフォームド・コンセントの問題点を検討した。

【対象と方法】

対象は、神奈川県立こども医療センターで臨床研究として行われた研究課題「染色体異常症を疑う遺伝疾患の潜在的ゲノム構造異常の探索と疾患遺伝子の同定、ならびに遺伝子診断法の開発」に参加した80家系 (実施期間: 2005年10月から2007年3月) および、「MLPA法を用いた発達遅滞患者の染色体異常スクリーニング」に参加した32家系 (実施期間: 2007年3月から2007年8月) で、病因となる変異が検出されなかった家系のうち9家系 (表1)である。アレイ CGH法は、東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝学教室により開発された、ゲノム病診断アレイおよびMCG全ゲノムアレイを用いた^{6, 8)}。ゲノム病診断アレイは、27症候群と41サブテロメア異常の診断が可能なBACクローンベースのプラットフォームで、MCG全ゲノムアレイ・4500は全ゲノムを0.5-1Mb間隔でカバーしたプラットフォームとなっている。MLPA法は、サブテロメア領域の変異を検出するMRC-Holland社製キットP036C/P0709)を用いた。2つの解析研究は、神奈川県立こども医療センター倫理会議の承認の下で進められた。それぞれの解析方法による陽性率は、これまでの報告とほぼ同一の割合を示していた³⁾。方法は、2007年11月に外来受診し、診察後に同意が得られた両親に対し、質問項目 (表2)を設定し、自由な意見を反映できるように配慮し、臨床遺伝専門医とともに10-30分の対面式面談を行った。医学情報に関しては診療録も参考とした。

【結果】

対象児およびその家系の概要を表1にまとめた。本調査における対象児は、幼児期 (3.1±1.4歳)であり、重度の発達遅滞 (平均DQ30)を有している。また、多くの診療科を併診しており、医療管理が必要な多発奇形を有する群であることがわかる。両親年齢は、母親33.3±5.2歳、父親35.4±5.5歳であった。母親の出産年齢は、一般集団のそれとほぼ一致していた。対象児の半数に同胞は

なく、次の子どもを考える年齢である。

以下、本研究の結果の内容を表3にまとめた。

遺伝学的検査の認知度

9家系すべてが、アレイCGH法、サブテロメアMLPA法を知らなかったと答え、検査の認知度は低かった。

遺伝学的検査の理解

ほとんどの家系(8家系)が解析研究の目的と意義、限界を自分なりに理解していた。原因を明らかにすることにより、疾患の本質が解明される可能性なども理解されていた。一方、説明を聞いたのが配偶者であり、説明文書を読んだものの、正確に理解することができなかったという意見もあった。

遺伝学的検査の感想

解析を実施したことに対し、7家系が意義を認め、1家系はどちらとも言えない、もう1家系は診断に至らなかったことに対し、不満を抱いたことが示唆された。

意義を認めた理由としては、「出来ることは何でもやりたい」「結果がどうであれ情報の一つとなる」といった意見に加え、「異常がなかったことがよかった」「安心できた」という陰性結果を得られたことに対する理解があった。どちらとも言えない、残念だと答えた理由としては、「受ける前と後とでは何も状況が変わっていない」「わからなかったからがっかりした」という解析技術に対する高い期待と結果に対する失望が強調された。

遺伝学的検査参加の決定者

8家系が夫婦二人で決め1家系は祖父母も入れ家族全員で相談して決めた。

今後の遺伝学的検査の参加

原因説明のための遺伝学的検査法が新たに開発されたら希望するかという質問に対し7家系が希望すると答え、参加の希望が少なくないことが示唆された一方、2家系は、どちらともいえないという意見だった。

希望する理由としては、「原因説明の可能性があるのでやりたいと思う」「診断、治療、今後の計画につながるなら希望する」「出来ることがあるなら何でもやりたい」といった、より多くの情報を求める考え方の他に、「医学の発展につながる」「原因がわかっても治るわけではないが、調べた方がいいと思う」といった臨床研究への参加により、社会への還元や技術の発展に対する期待が見られた。一方で、「原因がわかってもどんなメリットがあるのかわからない」「検査があること自体知りたいかわからない」という根本治療が困難な先天性疾患の遺伝学的検査に対する疑問を訴える例もあった。

結果の理解

半数以上(6家系)が、「今回の検査では異常はなかったが、ほかのどこかに異常がある」「調べた範囲では見つ

からなかった」「今の技術では見つけられなかった」と陰性結果の意義に対し理解を示した。

技術の進歩および臨床応用

以下、技術の進歩および、技術の臨床応用についての意見について記す。

「どんどん進むなら、子どもの原因を解明するチャンスがまだあるかもしれない」「同じように辛い思いをしている親がいるはず。技術が進歩することはいいことだと思う」といった賛同的な意向が示された一方、「原因を知っても治療に結びつかない」「遺伝子差別の時代がきたら嫌だ」「自分の子どもの原因解明には役に立たない」という非賛同的な意見や、「医療に反映するものならいいが、出生前診断に使われることは賛成できない。障害児や自分の子どもを否定したくない」という検査の適応に関して慎重な検討を訴える意見もあった。

【考察】

アレイCGH法やMLPA法の染色体異常症や奇形症候群の診断に対する臨床応用が進歩する一方で、検出された変異が病因といえるのかどうかの判断が難しい状況が生まれている。臨床応用可能な遺伝学的解析技術は飛躍的に進歩しているが、現段階では、そのプラットフォーム、解析精度、結果の報告様式は標準化されていない。アレイCGH法では、重症度・予後・遺伝形式が異なる多くの疾患が同時に診断・スクリーニングされるため、本来目的としない疾患の診断・スクリーニングがなされる可能性がある。また、包括的な理解が進まないうちに、患者および医療サイドに対して膨大な情報が呈示されることにもなる。今後アレイCGH法やMLPA法といった、新しい遺伝学的解析技術が一般的に使われるようになるためには、解析精度、解析方法・技術、報告書などの標準化が必要である。また、研究目的で行われる場合、検査に対する患者家族への費用負担はないが、診断目的で臨床応用に使われる場合、患者家族への高額な費用負担がかかることも想定される⁹⁾。したがって、検査前の遺伝カウンセリングとして、解析精度や変異検出の限界、検査の結果や予期せぬ変異を検出する可能性、費用など、遺伝学的検査に関わる様々な問題を話し合う必要がある¹⁰⁾。

アレイCGH法やMLPA法の臨床応用において、インフォームド・コンセントの重要性が増すことは明らかである。小児における非進行性の先天異常疾患の遺伝学的検査に伴うインフォームド・コンセントでは、当然ながら変異が検出された場合と検出されなかった場合のそれぞれの利益、不利益を考慮し、伝える必要がある。変異が検出された場合の利益としては、診断の確定による親の罪悪感の軽減や、適切な合併症管理が可能となること、不必要な検査を回避することができること、療育・社会

福祉サービスへのアクセスが可能となること、再発リスクの評価が可能となるなどが挙げられる。一方、不利益としては、「異常」であることを再認識し、さらに根本治療の困難さを自覚することによって、養育意欲が失われる可能性が挙げられる。変異が検出されなかった場合の利益としては、「新しい技術の利用」「子どものため」など満足感が得られること、比較的頻度の高い染色体異常症等を否定する結果がえられたということが上げられる。この比較的頻度の高い染色体異常症を否定したことは、遺伝カウンセリング上極めて有用な情報でもある。一方、不利益では、「どんな技術を使っても何もかわらない」ために徒労感の増強につながる可能性がある。以上のことを踏まえ、患者家族には、検査による利益・不利益や検査の意義、プライバシー保護、解析結果の報告などについて、遺伝学検査への適切な理解を促し、よりよい意思決定ができるように情報提供をする必要がある。それまでに行われてきた種々の検査の結果と同じく今回も異常が検出されなかったと受け止めていた家系では、今回の解析が既知の症候群・サブテロメア異常症の否定を意味するということが理解されていない可能性がある。

今回の調査結果をまとめると、先天異常病因解明の手段としてのアレイCGH法ないしはMLPA法の適用において考慮すべき点として、1) 結果の正確な解釈が利益感の増強および不利益感の減少につながる、2) 対象児を抱えた家族の「先端技術の臨床応用」および「医学の進歩」に対する期待は小さくない、の2点が挙げられる。新しい遺伝学的解析技術の進歩は目覚しく、BACクローンを基本としたアレイ以外に、オリゴDNAによるアレイが諸外国では臨床応用されつつある¹¹⁾。アレイCGH法およびMLPA法の臨床応用に関する倫理的検討、情報開示、インフォームド・コンセントなどの問題の議論より技術革新が先行しているのは明らかである。技術に対する正しい理解や結果に対する正確な情報を患者家族に提供する上で、専門家による遺伝カウンセリングは必要不可欠である。そのため、継続的な影響の評価、理解度の客観的な評価、家族内の意見の相違の評価、検査と疾患に対する家族の受容プロセスとの相関性の検討が課題となる。

参考文献

- 1) McLaren J, Bryson SE: Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard* 92:243-254, 1987.
- 2) Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F: The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 39:125-132, 1998.

- 3) Subramonia-Iyer S, Sanderson S, Sagoo G et al: Array-based comparative genomic hybridization for investigating chromosomal abnormalities in patients with learning disability: Systematic review meta-analysis of diagnostic and false positive yields. *Genet Med* 9:74-79, 2007.
- 4) Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E et al: Detection of chromosomal imbalance in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridization (array-CGH). *J Med Genet* 42:699-705, 2005.
- 5) Manning M, Hudgins L: Use of array-based technology in the practice of medical genetics. *Genet Med* 9:650-653, 2007.
- 6) 井本逸勢:ゲノムコピー数変化(CNV). 稲澤譲治, 蒔田芳男, 羽田明(編)アレイCGH診断活用ガイドブックー知っておきたい染色体微細構造異常症 第1版, 医薬ジャーナル社, 東京, 2008, p62-65.
- 7) Freeman JL, Perry GH, Feuk L et al: Copy number variation: New insights in genome diversity. *Genome Res* 16:949-961, 2006.
- 8) Hayashi S, Kurosawa K, Imoto I et al: Detection of cryptic chromosome aberrations in a patient with a balanced t(1:9) (p34.2;p24) by array-based comparative genomic hybridization. *Am J Med Genet* 139A: 32-36, 2005.
- 9) Northrop EM, Ren H, Bruno DL et al: Detection of cryptic subtelomeric chromosome abnormalities and identification of anonymous chromatin using a quantitative multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) Assay. *Hum Mutat* 26 :477-486, 2005.
- 10) Scacheri C, Redman JB, Pike-Buchanan L, Steenback K: Molecular testing: improving patient care through partnering with laboratory genetic counselors. *Genet Med* 10:337-342, 2008.
- 11) Ou Z, Kang SHL, Shaw CA et al: Bacterial artificial chromosome-emulation oligonucleotide arrays for targeted clinical array-comparative genomic hybridization analyses. *Genet Med* 10:278-289, 2008.

表1 対象児および家系のまとめ

対象児	
性別	男児：3名，女児：6名
年齢（歳）	3.1±1.4 (2.2 - 6.6)
平均 DQ (遠城寺式)	30 (20 - 50)
併診診療科数	4.8 (2 - 8)
対象家系	
母親年齢（歳）	33.3±5.2 (25 - 41)
父親年齢（歳）	35.4±5.5 (27 - 45)
同胞数（対象児を含む）	1.4±0.5

表2 質問項目

項目	内容
1 遺伝学的検査の認知	アレイ CGH 法ないしは MLPA 法という遺伝学的検査法を知っていたか。
2 遺伝学的検査の理解	当該検査の目的，意義，限界についてわかったか，わからなかったか。また，どのように理解しているか。
3 遺伝学的検査の感想	やってよかったか，よくなかったか。およびその理由。
4 遺伝学的検査の最終決定	検査を受けると誰が決定したか。
5 今後の遺伝学的検査の参加	採血でわかる原因解明のための別の遺伝学的検査法に対する希望の有無，およびその理由。
6 結果の理解	結果の説明がわかったか，わからなかったか。またどのように理解しているか。
7 技術の進歩および臨床応用	アレイ CGH 法や MLPA 法など，解析方法が新しく導入されることに対してどのように感じるか。科学の発展，進歩についてどのように感じているか。

表3 結果のまとめ

1 アレイ CGH 法，サブテロメア MLPA 法を知らなかった	9/9家系
2 遺伝学的検査の目的と意義，限界を自分なりに理解した	8/9家系
どちらとも言えない	1/9家系
3 検査を受けることを夫婦で決めた	8/9家系
祖父母も含め家族全員で決めた	1/9家系
4 検査をやってよかった	7/9家系
残念だった	1/9家系
どちらともいえない	1/9家系
5 今後も積極的な参加を希望する	7/9家系
わからない	2/9家系
6 結果を自分なりに理解していると思う	6/9家系
どちらともいえない	3/9家系

末梢血泡沫細胞と頭部 MRI での髄鞘化遅延を認めた GM1 ガングリオシドーシスの 1 例

神奈川県立こども医療センター神経内科¹⁾, 同 遺伝科²⁾, 同 検査科³⁾, 同 放射線科⁴⁾, 同 病理科⁵⁾,
(独) 産業技術総合研究所糖鎖医工学研究センター細胞制御解析チーム⁶⁾,
鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野⁷⁾

稲垣真一郎¹⁾ 小坂 仁¹⁾ 辻 恵¹⁾ 鮫島希代子¹⁾
井合 瑞江¹⁾ 山田美智子¹⁾ 山下 純正¹⁾ 黒澤 健司²⁾
永井 淳一³⁾ 相田 典子⁴⁾ 田中 祐吉⁵⁾ 豊田 雅哲⁶⁾
中村 充⁶⁾ 難波 栄二⁷⁾

要 旨

我々は、発達遅滞を主訴に来院し、末梢血細胞では空砲化を認め、頭部 MRI では髄鞘化遅延のみを呈し、診断に苦慮した GM1 ガングリオシドーシスの 1 例を経験した。本児は、1 歳時の発達遅延、巨舌や下肢の拘縮を呈し、レントゲン写真では、椎体の変形が見られた。末梢血および骨髄塗抹標本で泡沫細胞を認め、ライソゾーム病が疑われた。しかし、頭部 MRI では髄鞘化遅延を認めたのみであったため、当初はシアル酸転送異常の検索を進めた。2 歳時の頭部画像検査では、髄鞘化遅延に加え、視床の異常信号を認めたため、β-ガラクトシダーゼの酵素活性測定を行い、GM1 ガングリオシドーシスと診断した。遺伝子解析では、D448V/W582X のいずれも新規の遺伝子変異をコンパウンドヘテロ接合に有していた。患児は現在 3 歳になり、発達の退行や体重減少が見られ、中枢性の無呼吸発作に対して非侵襲的人工換気療法を行っている。

GM1 ガングリオシドーシスの頭部画像所見では、視床の異常信号が知られているが、初期においては髄鞘化遅延のみを来たす場合があり、留意する必要があると考える。

キーワード：ライソゾーム病, β-ガラクトシダーゼ, GM1 ガングリオシドーシス,
末梢血泡沫細胞, 髄鞘化遅延

はじめに

GM1 ガングリオシドーシスは、ライソゾーム酵素である酸性β-ガラクトシダーゼの欠損によるライソゾーム病である。

GM1 ガングリオシドーシスは、その発症年齢および臨床症状より、乳児型、若年型(後期乳児型/若年型)、成人型(成人型/慢性型)に臨床分類される。発症年齢により臨床経過が異なるのは、残存酵素活性の違い、基質特異性の変化によるためと考えられている。一般的に、乳児型や若年型はβ-ガラクトシダーゼの活性が低値であり、成人型では正常に近い値をとる。

今回我々は、発達の退行や末梢血のリンパ球空砲化を認め、ライソゾーム病を疑うも診断に苦慮した GM1 ガングリオシドーシスの 1 例を経験した。特徴的な MRI 所見を呈したため報告する。

症 例

症例：初診時 1 歳男児。発達遅滞を主訴に当院紹介。家族歴：血族婚なし。父、母、姉(4 歳)ともに健康。母は幼少時より鼻出血が多く、血小板無力症が疑われ医療機関に通院、無治療にて自然軽快している。母方祖母・姉にも同様な既往歴がある。

既往歴：在胎 37 週 3 日、頭位自然分娩にて出生。出生時体重 3,414g、身長 51cm、仮死・けいれんなし、マスキング異常なし。

発達歴：定頸 3 か月、初笑い 4 か月、寝返り 4 か月、お座り 10 か月

人見知り、はいはい、つかまり立ち、発語はすべて未現病歴：2005 年 3 月(5 か月時)、肺炎のため近所の大学病院に入院した。同年 4 月(6 か月時)、アデノウイルス感染症、蛋白漏出性胃腸症、リンパ管腫疑い、川崎病疑いのため同病院再入院となった。その後も同病院にてフォローされていたが、2005 年 11 月(1 歳 1 か月時)、発達の遅れが見られたため(この時点で、は

(平成 20 年 3 月 27 日受付)(平成 20 年 10 月 22 日受理)

別刷請求先：(〒113-8603) 文京区千駄木 1-1-5

日本医科大学小児科

稲垣真一郎

表

《血液検査》		ビルビン酸	1.53 mg/dl
WBC	8,700 / μ l	乳酸	20.8 mg/dl
Eo	4.0 %	静脈血ガス	
Lym	63.0 %	pH	7.486
Stab	6.0 %	pO ₂	63.3 mmHg
Seg	21.0 %	pCO ₂	27.3 mmHg
リンパ球空胞を認める		HCO ₃ ⁻	20.2 mmol/l
Hb	12.8 g/dl	《髄液検査》	
Ht	33.9 %	細胞数	1/3 μ l
Plts	27.4 $\times 10^4$ / μ l	蛋白	19.9 mg/dl
AST	129 IU/l	糖	56.8 mg/dl
ALT	33 IU/l	ビルビン酸	1.20 mg/dl
LDH	717 IU/l	乳酸	17.0 mg/dl
ALP	1,473 IU/l	Neuron specific enolase	110 ng/ml
CK	52 IU/l	Myelin basic protein	40.0 pg/ml 以下
BUN	8.3 mg/dl		(正常 102 以下)
Cre	0.35 mg/dl		
血糖	91 mg/dl		
CRP	0.10 mg/dl		
NH ₃	40 μ mol/l		



図1 骨髄中に foam cell (A), ならびに sea blue histiocyte (B) を認める.

いはい、独り立ち、発語はいずれも認めなかった), 何らかの先天代謝異常が疑われた. 末梢血および骨髄検査において泡沫細胞が認められ, I-cell 病などのムコリピドーシスを疑い精査が行われたが, 診断確定には至らなかった. 精査目的にて当院紹介入院となった.

入院時現症: 体重 9.8kg (± 0 SD), 身長 77cm (± 0 SD), 体温 37.0°C. バイタルサイン異常なし. 明らかな外表奇形は見られなかったが, 巨舌を認めた. 胸部聴診上, 心雑音は認めなかったが, 吸気時喘鳴を聴取した. 軽度の陥没呼吸が見られ, 腹部は全体的に硬く, 軽度の膨満が見られたが, 肝臓・脾臓は触知しなかった. 腸蠕動音に異常を認めなかった.

神経学的には, 追視ならびに固視は見られたが, 発語は認めなかった. 嚥下運動には異常を認めなかった. 驚愕反射は明らかに亢進していた. 姿勢は frog pos-

ture をとり, 筋トーンは全体的に低下していた. 痙性を認めたが, 固縮は認めなかった. 自発運動はほぼ消失し, 下肢に尖足拘縮を認めた. 上腕二頭筋・三頭筋反射・膝蓋腱反射およびアキレス腱反射は両側亢進し, Babinski 反射は陽性であった. 明らかな小脳症状は認められなかった.

入院時検査所見 (表): 末梢血にリンパ球空胞を認め, 生化学所見では AST/ALT の軽度高値を認めた.

血中アミノ酸分析 (41 種) では異常所見は認められなかった. 骨髄塗抹標本では泡沫細胞, sea blue histiocyte を多数認め, ライソゾーム病が疑われた (図 1). 聴性脳幹反応の潜時は正常であったが, 運動神経伝導速度では腓骨神経 33.4m/秒, 脛骨神経 22.3m/秒と下肢の神経伝導速度に遅れを認めた. 眼底検査では cherry-red spot を認めなかった. レントゲン写真にお

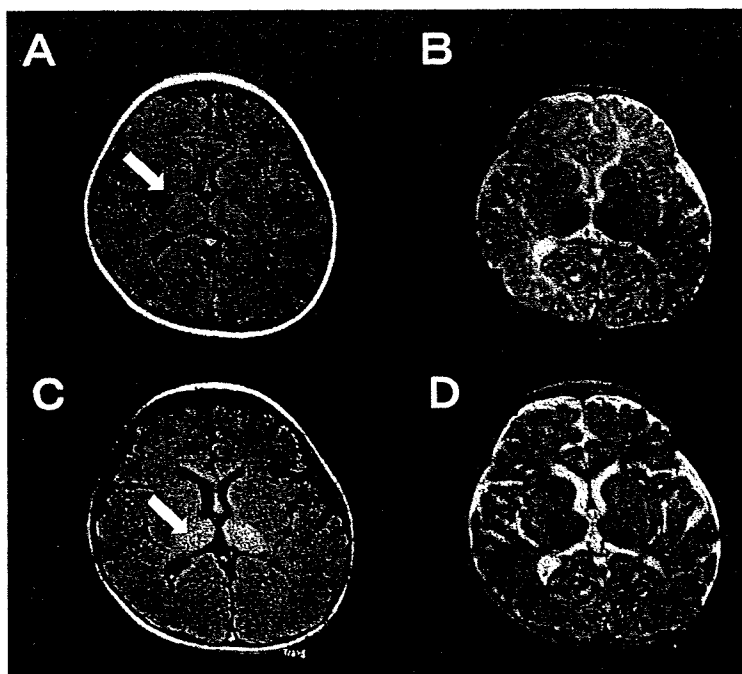


図2

入院時 (1歳1か月時 A, B) :

上段左側 (A) T1 強調画像軸位, 右側 (B) T2 強調画像軸位

入院時 (1歳1か月時) の T1 強調画像では, 内包後脚・視床・脳梁膨大部の高信号域, T2 強調画像ではテント上の髄鞘化はほとんど見られず, 写真からは月齢2~5か月相当と考えられる。T2 強調画像でのテント上の白質の低信号化がほとんど見られない。脳全体の萎縮は目立たない。

現在 (3歳時 C, D) :

下段左側 (C) T1 強調画像軸位, 右側 (D) T2 強調画像軸位

髄鞘化の進行は見られず, T1 強調画像での白質容量の低下と大脳半球の萎縮が進行している。T1 強調画像における視床の高信号化 (矢印) が目立ってきている。

いて肋骨はオール状で椎体の変形を認めた。腹部エコー上, 肝実質に明らかな輝度異常はなく, 軽度肝腫大のみの所見であった。

入院時から現在までの経過: 入院時, 末梢血リンパ球の空胞化, ならびに骨髓球中に泡沫細胞を認めたため, ライソゾーム病を疑った。頭部 MRI にて髄鞘化遅延を来していたことより (図2 上段), シアル酸の転送異常である infantile sialic acid disease (ISSD), または Salla 病を疑い精査を進めた。当院にて, 原因遺伝子である sialin (SLC17A5) の遺伝子解析を白血球 RNA を用いた RT-PCR で増幅, 塩基配列解析を施行した結果, 異常配列は認めなかった。次に, 尿中の遊離シアル酸の測定を行った。食事制限なし, および動物蛋白制限下においてもそれぞれ 193.3mg/Cr, 127.5mg/Cr (正常は 173.4 ± 80) といずれも正常範囲であったため, シアル酸の代謝異常は否定的であった。2歳時に撮影された頭部 MRI 画像にて, 髄鞘化遅延に加え, T1 強調画像で視床の高信号化を認めた (図2 下段)。そこで, GM1 ガングリオシドーシスを疑い, β -ガラクトシダー

ゼの酵素活性測定を行った。測定は2回行い, 6.72, 9.08 nmol/mg/hr (116 ± 71 ; Mean \pm 2SD, n=18 当院での正常値を対照) と低値であり, これは GM1 ガングリオシドーシスに合致する所見であった。患児の β -ガラクトシダーゼの遺伝子解析では, exon13 に A-to-T の置換 (D448V), および exon16 に G-to-A の置換 (W582X) をコンパウンドヘテロ接合に認め, いずれも新規の遺伝子変異であった。現在, 患児は3歳になるが退行は更に進み, cherry-red spot が出現, 追視・定額・座位といずれも不可能な状態となり, 中枢性の無呼吸発作に対して, 持続陽圧呼吸療法を行っている。体重も 7.5 kg ($-3.5SD$) と低下傾向を認めている。臨床的には乳児型に類似した経過をたどっており, 予後不良が予想されるため, 現在は小児神経科, 遺伝科, 小児外科の医師, 看護師, ケースワーカーにより総合的にフォローアップを行っている。

考 察

GM1 ガングリオシドーシスは, 1959 年に乳児型が

報告されたのが最初であり¹⁾、その後、蓄積物質の同定²⁾、欠損酵素の証明³⁾がなされた。以降、病態や臨床症状が明らかになるとともに、生化学的スクリーニング検査も広く行われるようになった。それに伴い、後年発症の症例や慢性的な経過をたどる症例が見つかるようになった⁴⁾。GM1 ガングリオシドーシスは、遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式をとり、日本人では20~30万人に1人と非常にまれな疾患であり、上述のようにβ-ガラクトシダーゼの欠損により引き起こされる。残存酵素活性の違い、基質特異性の変化によって臨床型の違いが生じると考えられている。β-ガラクトシダーゼの活性が正常の8~10%あれば、発症しないとされる⁵⁾。β-ガラクトシダーゼの残存活性の量は遺伝子の変異の種類によって規定されている。欠失や挿入、スプライシング変異、ナンセンス変異といった蛋白が全くできない遺伝子変異の場合には、残存酵素活性はゼロであり最重症型となる。他方、ミスセンスなど全長の酵素蛋白の合成が可能である場合には残存酵素活性は高く、緩弱進行性の軽症型となる傾向にある。

乳児型では、生後3~6か月の間に退行あるいは発達遅延が生じ、その後数か月のうちに、中枢神経症状が出現する。病初期には全身の筋緊張の低下を認め、病状の進行に伴い、筋強直や全身性けいれんを引き起こすようになる。乳児型に特徴的とされる聴覚過敏反応、cherry-red spot、深部腱反射亢進や錐体路症状などは、本症例でも認められた。また同様に乳児型の特徴とされるムコ多糖症様の骨変形や巨舌も見られた。一方、乳児型に特徴的である角膜混濁、肝脾腫、関節拘縮、粗毛、歯肉肥厚は認められなかった。一般的に、乳児型の生命予後は不良で、2~3歳までに上気道炎が主な原因で死亡する。若年型では、1~3歳ころより退行が始まり、神経変性が進行し、痙性四肢麻痺やけいれんも呈するが、cherry-red spot、臓器症状、骨症状は見られない。一方、成人型では通常幼児期までの発達は良好で、発症年齢は3~30歳と幅がある。歩行障害や構音障害が最初の症状として認められることが多い。ジストニアが主体の進行性の錐体外路症状と脊椎変形が主な症状である。軽度の知能障害を認める場合もある。Cherry-red spotや臓器症状はなく、骨症状は軽度である⁴⁾。治療法は、いずれの型にも根本的な治療はなく、骨髄移植も無効とされる⁶⁾。

本症例では乳児型と若年型の移行形の臨床症状をとるが、これは本児の遺伝子異常が乳児型に多いナンセンス変異(W528X)と若年型に多いミスセンス変異(D448V)のコンパウンドヘテロであることが関与している可能性が高い。いずれにせよ、残存した酵素活性により、3つの臨床型に当てはまらない移行型をとりうるということを本症例は示唆している。

β-ガラクトシダーゼは、保護蛋白と結合してライソゾーム中に安定な形として存在していて、スフィンゴ脂質活性化蛋白1(SAP-1)の存在下で、GM1 ガングリオシド糖鎖のβ-ガラクトースを切断する。また、β-ガラクトシダーゼは、ガラクトースを含むオリゴ糖やムコ多糖のケラタン硫酸の分解にも必要である。GM1 ガングリオシドーシスで蓄積する物質は、中枢神経系では主としてGM1 ガングリオシド、骨では主としてケラタン硫酸であるが、臓器にはこの他にオリゴ糖が蓄積するため、GM2 ガングリオシドーシスと異なり、臓器肥大、骨変化など中枢神経外の症状を呈する。

画像検査におけるGM1 ガングリオシドーシスに特徴的な所見は、CTやMRIでの全般化した皮質の萎縮と脳質の拡大を特徴とした中枢神経のびまん性の萎縮とT1強調画像での視床の高信号化とされる⁷⁾。更に幼児型では、MRIでの大脳白質の髄鞘化遅延も特徴的な所見である⁷⁾。

本症例ではCT上は有意な所見はないものの、MRIでは著明な髄鞘化遅延を認めた。髄鞘化遅延を来たす鑑別疾患としては、18q-症候群やPelizaeus-Merzbacher病、Salla病、Trichothiodystrophyなどが主に挙げられる⁷⁾。本症例でも、1歳1か月時のMRIでは、全般化の髄鞘化遅延を認めたのみであり、GM1 ガングリオシドーシスは鑑別にあがらなかったため、Salla病の検索を行ったが、異常を同定することが出来なかった。2歳時のMRIでは、本症に特徴的とされるT1強調画像での視床の短縮を認め、酵素診断、遺伝子診断により確定診断に至ったが、最終的に確定診断に至るまでに一年を要した。本症例は、GM1 ガングリオシドーシスの初期画像は髄鞘化遅延のみを来たす場合がある事を示している⁸⁾。本症例のように、発達の退行を呈し、末梢血リンパ球の空胞化、ならびに髄鞘化の遅延がある症例では、GM1 ガングリオシドーシスも診断の一つとして考慮する必要があると考えられる。

謝辞 最後に本症例の遺伝子診断を行っていただいた北九州市立総合療育センター 矢野光江先生に深謝致します。

文 献

- 1) Norman RM, Urich H, Tingey AH, et al. Tay-Sachs disease with visceral involvement and its relationship to Nieman-Pick disease. *J Pathol Bacteriol* 1959; 78: 409-421.
- 2) O'Brien JS, Stern MB, Landing BH, et al. Generalized gangliosidosis: another inborn error of ganglioside metabolism? *Am J Dis Child* 1965; 109: 338-346.
- 3) Okada S, O'Brien JS. Generalized gangliosidosis: beta-galactosidase deficiency. *Science* 1968; 160: 1002-1004.

- 4) Suzuki Y, Oshima A, Nanba E. Beta-galactosidase deficiency (β -galactosidosis) : GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In : Scriber CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease : 8thed. New York : McGraw-Hill, 2001 : 3775—3809.
- 5) 鈴木義之. ケミカルシャペロン. 小児科診療 2006 ; 69 : 1710—1715.
- 6) Shield JP, Stone J, Steward CG. Bone marrow transplantation correcting beta-galactosidase activity does not influence neurological outcome in juvenile GM1-gangliosidosis J Inherit Metab Dis 2005 ; 28 : 797—798.
- 7) Barkovich AJ. Toxic and metabolic brain disorders. In : Barkovich AJ, ed. Pediatric neuroimaging. 4thed. Lippincott Williams and Wilkins, 2005 : 76—189.
- 8) Di Rocco M, Rossi A, Parenti G, et al. Different molecular mechanisms leading to white matter hypomyelination in infantile onset lysosomal disorders. Neuropediatrics 2005 ; 36 : 265—269.

A Case of GM1-gangliosidosis with Foam Cells in Peripheral Blood and Dysmyelination in Brain-MRI

Shinichiro Inagaki¹⁾, Hitoshi Osaka¹⁾, Megumi Tsuji¹⁾, Kiyoko Samejima¹⁾, Mizue Iai¹⁾, Michiko Yamada¹⁾, Sumitada Yamashita¹⁾, Kenji Kurosawa²⁾, Junichi Nagai³⁾, Noriko Aida⁴⁾, Yuukichi Tanaka⁵⁾, Masatetsu Toyoda⁶⁾, Mitsuru Nakamura⁶⁾ and Eiji Nanba⁷⁾

¹⁾Department of Neurology, Kanagawa Children's Medical Center

²⁾Department of Genetics, Kanagawa Children's Medical Center

³⁾Department of Clinical Laboratory, Kanagawa Children's Medical Center

⁴⁾Department of Radiology, Kanagawa Children's Medical Center

⁵⁾Department of Pathology, Kanagawa Children's Medical Center

⁶⁾Advanced Industrial Science and Technology, Research Center for Glycoscience

⁷⁾Division of Functional Genomics, Research Center Bioscience and Technology, Tottori University

We report a patient of GM1-gangliosidosis, in which the diagnosis was difficult to make because of the atypical clinical course and presence of myelination delay on the initial brain MRI.

A 1-year-old boy was admitted to our hospital because of his developmental delay. On admission, he had a macroglossia, contracture of inferior limbs and vertebral body deformation in roentgenogram. The presence of foam cells in the peripheral blood and brain MRI findings indicated the possibility of congenital myelination disorders such as Salla disease, but the occurrence of thalamic signal abnormalities on MRI with reduced activity of beta-galactosidase led to the diagnosis of GM1-gangliosidosis. By gene analysis, mutations of D448V in Exon13 and W582X in Exon16 were found and they are novel mutations. The patient is three years old, shows severe developmental delay and weight loss, and has received continuous positive airway pressure therapy for his apnea. His clinical features seems to be intermediate between those in infantile and juvenile types of GM1-gangliosidosis. The possibility of atypical GM-1 gangliosidosis should be considered in patients having the combination of foam cells in the peripheral blood and myelination delay on brain MRI.

胎児期から14番染色体父性片親ダイソミーを強く疑った1例

小澤克典¹⁾, 石川浩史¹⁾, 丸山康世¹⁾, 永田智子¹⁾, 長瀬寛美¹⁾
 古谷憲孝²⁾, 吉橋博史²⁾, 黒澤健司²⁾, 柴崎淳³⁾, 山中美智子⁴⁾

A case of prenatally suspected as paternal uniparental disomy 14.

Katsusuke OZAWA¹⁾, Hiroshi ISHIKAWA¹⁾, Yasuyo MARUYAMA¹⁾, Tomoko NAGATA¹⁾, Hiromi NAGASE¹⁾,
 Noritaka FURUYA²⁾, Hiroshi YOSHIHASHI²⁾, Kenji KUROSAWA²⁾, Atsushi SHIBAZAKI³⁾, Michiko YAMANAKA⁴⁾

Summary

This report describes a case of paternal uniparental disomy 14 (pUPD 14) prenatally suspected as pUPD 14 by transmaternal X-ray photo of the fetus which showed the typical deformation of ribs called "coat hanger appearance". The mother was 28 years of age and the father was 29 years of age, past history and familial history of both were nothing particular. The mother was referred to our hospital because of suspect of fetal omphalocele at 19 weeks of gestation. The fetal ultrasound examination revealed omphalocele (2.5 cm x 2.5 cm) with wide stalk of the hernia without any other findings. We have informed about the natural history of congenital omphalocele including the probability of other complication and/or anomalies. Polyhydramnios was developed after 22 weeks of gestation which required serial amnio-reduction. The amniotic fluid karyotyping revealed 46, XX. Other fetal findings, such as narrow thorax, slight shortness of the limbs, slightly enlarged lateral ventricles and enlarged abdominal circumference with atypical omphalocele with wide stalk, have become obvious, therefore we suspected pUPD 14. The X-ray photo of the fetal thorax through mother showed "coat hanger appearance" which was taken at 33 weeks of gestation. Thus we informed the parents about pUPD 14. A female infant weighed 3,372 grams was born at 36 weeks of gestation by cesarean section because of breech presentation with Apgar scores 5/5 (1 minute / 5 minutes). She needed mechanical ventilation for 5 days for respiratory distress, however, she discharged from hospital at 51 days with home oxygen therapy. The finding of chest X-ray photo after birth was same as prenatal, and pUPD 14 was confirmed by methylation PCR analysis.

キーワード: paternal uniparental disomy 14 (pUPD 14), X-ray photo of the fetus, omphalocele, Polyhydramnios, prenatal information

14番染色体父性片親ダイソミー、胎児レントゲン、臍帯ヘルニア、羊水過多症、出生前の情報提供

【緒言】

片親性ダイソミー (UPD) は、相同染色体の両方ともが片親に由来し、その染色体上の imprinting 遺伝子に起因する異常であり^{1)~3)}、Prader-Willi 症候群の maternal UPD15、Angelman 症候群の paternal UPD15、Beckwith-Wiedemann 症候群の paternal UPD11などが知られている。UPD の発生機序としては、trisomy rescue、monosomy duplication、gemate complementation、somatic recombinationなどが考えられている。14番染色体父性片親ダイソミー (pUPD14) は、14q32.2に存在する imprinting 遺伝子の発現異常に起因し、特徴的な顔貌、胸郭低形成による呼吸障害、腹壁異常、発達遅滞を伴い、胎児期には羊水過多を主症状とする疾患である。呼吸障害のため生後1年以内に死亡することも少なくない疾患であり、Mattesらがまとめた pUPD14の19例では、少なくとも7例が1年以内に死亡している⁴⁾。しかし、その時期を乗り越えると長期生存も可能である。胸部レントゲン写真上、coat hanger appearance と呼ばれる肋骨が波打つような特徴的な形態から出生後の診断は比較的容易である。一方、胎児期の超音波検査による pUPD14の出生前診断の可能性を論じた報告⁵⁾もあるが、出生前に本疾患を積極的に疑った症例の報告は殆ど無い。今回、胎児期に pUPD14を強く疑った1例を経験した。本症例の経験を元に、出生前の両親への情報提供のあり方や、出生後の治療の準備について考察したい。

【症例】

母体は28歳、1回経妊0回経産で既往症、家族歴に特記すべき事なく、夫は29歳で同様に既往歴、家族歴に特記すべきことはない。自然妊娠に至り、妊娠19週5日、胎児臍帯ヘルニアの疑いで紹介、当院を受診された。初診時には、2.2cm×2.5cmの莖が太い胎児臍帯ヘルニアを認めしたが、それ以外の明らかな異常所見は認められなかった。本人と夫に臍帯ヘルニアの予想される経過、治療法、予後、また他の合併奇形の可能性について説明した。外来経過観察としていたが、妊娠22週頃より羊水過多となり、妊娠24週から34週の間、羊水過多症による母体症状軽

減のため計3回の羊水穿刺・排液を要した。臍帯ヘルニアは、腹部全体が膨隆した、基部が太い非典型的な像 (図1) を呈しており、妊娠27週頃からはベル型の胸郭狭小 (図2)、軽度の四肢短縮、軽度の側脳室拡大などの所見を認めるようになった。複数の異常所見を認めることから染色体異常症の可能性を考慮し、本人と夫に説明し染色体検査および遺伝子検査の承諾を得た上で、妊娠24週に羊水染色体検査 (G分染法) を提出したが、正常核型であった。一方、胸部の変形や四肢短縮などの所見から骨系統疾患の可能性も考慮し、妊娠33週に経母体的に胎児レントゲン検査を施行した。胎児正面像での肋骨は特徴的な彎曲を示しており、pUPD14の新生児レントゲン所見に酷似していた (図3)。

そこで妊娠34週に、本人と夫へ①胎児の超音波画像では、典型的な臍帯ヘルニアではなく、羊水過多もあり、基礎疾患の存在を強く疑う。②胎児のレントゲン画像で見られる肋骨の形状から、pUPD14が最も疑われる。③この場合、出生後は呼吸障害が問題となり、長期の呼吸管理が予想され、多くは人工呼吸器が必要となる。また発達遅滞も伴うが、いずれの症状も個人差がある、という情報を新生児科医師、遺伝科医師とともに説明し、また出生後の治療方針についても説明を行った。そして pUPD14の発生機序の説明を行い、次子再発リスクが増加する可能性は低いこともお話しした。二人には戸惑う様子も見られたが、出生後の治療に備えることを再確認した。

羊水過多による切迫早産のコントロールが困難となり、骨盤位であったため、妊娠36週3日に選択的帝王切開術を施行した。新生児は体重3,372g、身長45cmの女児で、Apgar Score 5点 (1分後)、5点 (5分後) であった。呼吸障害のため気管内挿管を要した。肉眼的所見として、①腹直筋離開、②小腸が脱出した約4cm径の臍帯ヘルニア (図4)、③毛深い前額、長い人中、④短頸、⑤手指の関節拘縮といった身体所見を認めた。出生後の胸部レントゲン写真では、胎児期と同様に肋骨が coat hanger appearance を呈しており、pUPD14の臨床診断に至った。日令1に臍帯ヘルニア還納術を施行した。呼吸状態は比較的安定しており、5日間の人工呼吸管理を要したが、日令51に在宅酸素・注入栄養で退院となった。その間にメチル化PCR解析で遺伝子でも pUPD14の診断が確定した (国立成育医療センターの鏡雅代先生、緒方勤先生により解析)。

【考察】

pUPD14は、特徴的な顔貌や呼吸障害、胸部レントゲンの波打つような肋骨像や腹壁異常から、出生後の臨床診断は比較的容易である。しかし出生前診断の立場で

1) 神奈川県立こども医療センター 産婦人科

2) 同 遺伝科 3) 同 新生児科

4) 大阪府立大学看護学部/看護学研究所

1) Division of Obstetrics and Gynecology, Kanagawa Children's Medical Center

2) Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center

3) Division of Neonatology, Kanagawa Children's Medical Center

4) Osaka Prefecture University, School of Nursing and Graduate School of Nursing

平成21年1月8日受付

平成21年2月23日受理

ると、顔貌の特徴や腹直筋離開を胎児超音波で確実に評価することは不可能であり、また胸郭の形態異常も主観的に疑うことはできても定量的評価は困難である。このようなことから、pUPD14の出生前診断についてはほとんど検討されてこなかった。MattesらはpUPD14と診断された19例について、胎児期の所見をまとめている。羊水過多を17例に、早産を11例に認めた。また、臍帯ヘルニアは6例に合併していたが、その形態的特徴については言及していない。さらに、胸郭の形態異常を胎児期に指摘されていた例は3例に留まっていた⁴⁾。今回の症例では、基部が太い非典型的な臍帯ヘルニア像と胸郭の低形成を疑う超音波所見から胎児レントゲンを撮影した結果、出生前にpUPD14を疑うに至った。しかし、pUPD14症例の全てが出生前にこのような特徴的なレントゲン所見を呈するのかどうかは不明である。また、超音波で認められた基部の太い臍帯ヘルニアの像がpUPD14に特徴的な所見なのか他の疾患でも認められる所見なのかははっきりしない。そもそもpUPD14は頻度が高い疾患とは言えず、出生前の診断に必要な所見の集積は容易ではない。

しかしながら羊水過多に伴って腹壁異常、胸郭の低形成が疑われた時には本疾患も念頭に置き、必要に応じて胎児レントゲン撮影を行うことにより、出生前の適切な情報提供、および出生後の円滑な治療に結びつけられる可能性がある。しかしながら、pUPD14を出生前に疑う基準は現時点では確定しておらず、また本疾患の予後は幅が広いので、家族への情報提供は慎重に行う必要があると考える。今後、症例を集積することによって、pUPD14

の出生前診断における基準が確立することが望まれる。

【結語】

胎児超音波検査所見に加え、特徴的な胎児胸部レントゲン所見から、出生前にpUPD14を疑うことができた症例を経験した。出生前の情報提供と、新生児期の治療の準備のためには出生前診断は必要であるが、一方で胎児の特異的な所見は確立しておらず、出生前診断に限界がある点についても情報提供を行う必要がある。今後とも症例を重ねた検討が必要である。(尚、本症例においては患者さんの同意を得て報告している。)

【文献】

1. Logos Curtis, Eric Antonelli, Yvan Vial, et al: Prenatal diagnostic indicators of paternal uniparental disomy 14, *Prenat Diagn*, 26:662-666, 2006.
2. Philip D. Cotter, Sara Kaffe, Leslie D. McCurdy, et al: Paternal Uniparental Disomy for Chromosome 14: A Case Report and Review, *Am J Med Genet*, 70:74-79, 1997.
3. 黒澤健司, 五十嵐葉子, 佐藤義朗, 他: 新しい奇形症候群 父性片親ダイソミー14, *こども医療センター医学誌*, 32(3): 123-125, 2003.
4. Joerg Mattes, Bruce Whitehead, Thomas Liehr, et al: Paternal Uniparental Isodisomy for Chromosome 14 With Mosaicism for a Supernumerary Marker Chromosome 14, *Am J Med Genet*, 143A:2165-2171, 2007.

図1 胎児超音波画像： 腹部全体が膨隆した、基部が太い非典型的な臍帯ヘルニア像（水平断）。

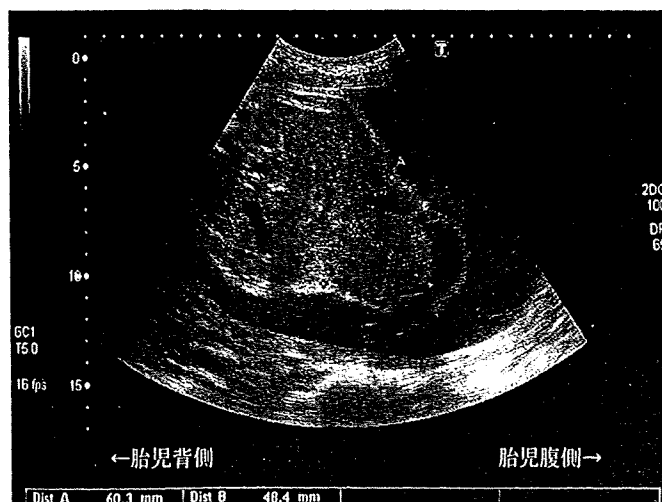


図2 胎児超音波画像： ベル型の胸郭狭小像（矢状断）。

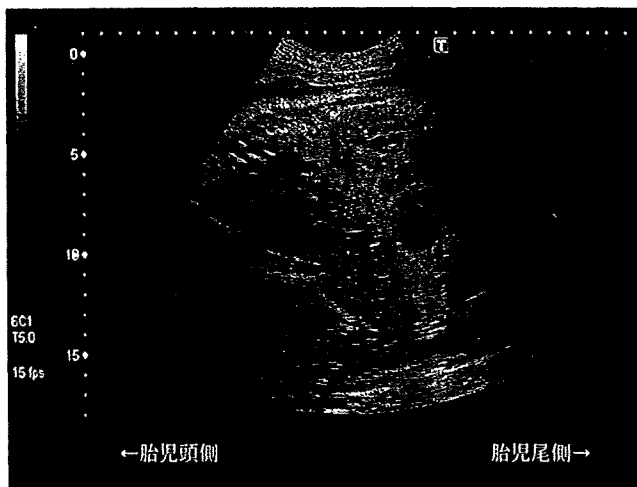


図3 胎児レントゲン画像： 特徴的な波打つような肋骨の形態像（coat hanger appearance）。



図4 小腸が脱出した約4cm径の臍帯ヘルニア（出生直後）。



先天異常の遺伝カウンセリング

黒澤健司 Kurosawa Kenji
神奈川県立こども医療センター遺伝科科長

先天異常は全出生の約3%を占め、新生児全体からするとわずかであるが、医療においては大きな割合を占めている。先進国の新生児乳児死亡の原因の30%以上を占め、わが国においても平成18年度(2006年)の「死因順位第10位までの死因別死亡の状況」では、乳児(35.2%)、新生児(39.4%)、いずれも「先天奇形、変形及び染色体異常」が第1位となっている。しかし、実際には先天異常の多く(50~60%)が原因不明である。一般的には先天異常の原因による分類は、多因子遺伝(20~25%)、環境要因(7~10%)、遺伝子変異(7~8%)、染色体異常(6~7%)とされ、遺伝的要因が少なくない¹⁾。したがって遺伝カウンセリングにおいても先天異常を対象とすることは少なくない。先天異常の遺伝カウンセリングでは、次子での再発率の評価が重要であるが、正確な再発率を提示することが困難な場合が多く、経験的再発率を適応することになる。しかし、実際の先天異常の遺伝カウンセリングの重要な点は、再発率の評価にとどまらず、むしろ先天異常に対する親の理解と受容を促すことにある。先天異常の自然歴を明らかにすることは、こうした遺伝カウンセリングの基礎となるものである。

診断アプローチ — Dismorphology —

従来、原因不明とされてきた先天異常の一つである奇形症候群もその多くが遺伝子レベルで解析可能となり、これら奇形症候群の病因遺伝子が、しばしばヒトの発生や他の多くの遺伝子の発現調節にかかわる重要な役割を

小児看護, 32(11): 1519-1521, 2009.

表1 奇形・先天異常症例医療管理の基本的枠組み

- ・病歴聴取
 - 家族歴聴取, 妊娠分娩歴
 - 出生時身体計測
 - 成長, 発達
- ・過去の検査成績(放射線学的評価)の確認
- ・診察
 - 外表奇形, 内臓奇形, 身体計測
 - 写真による記録
- ・検査
- ・放射線学的評価
- ・その他
 - 家族の身体所見の評価
- ・全体のまとめ
 - もっとも中心的所見をあげる
 - 全体のパターンに注意する
 - 既知症例と比較する(個人の経験・文献)
- ・診断の確定
 - 治療
 - 遺伝カウンセリング
 - 原因の確定, 予後の推定, 再発リスクの評価
- ・定期フォロー
 - 家族の遺伝学的検査
 - 合併症管理

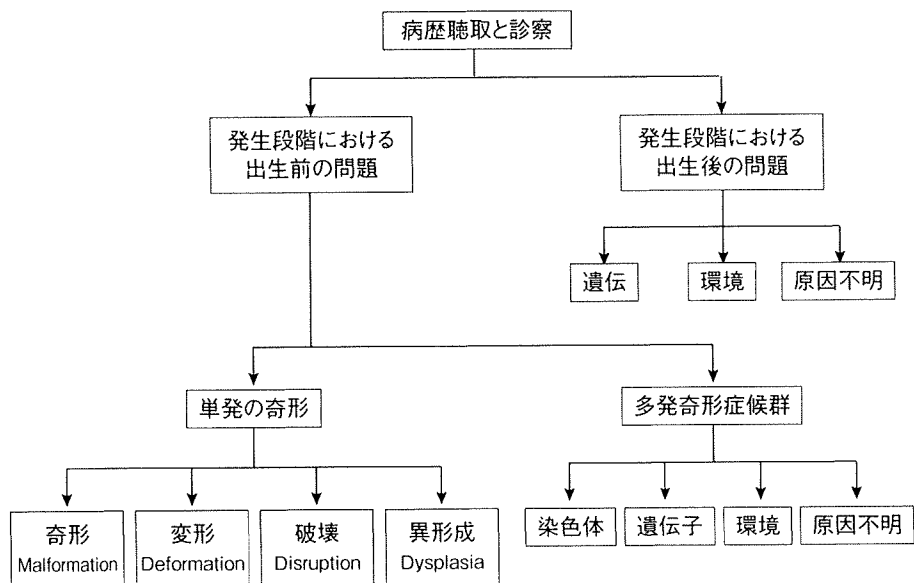


図1 奇形・先天異常症例診断へのアプローチ

表2 奇形症例に対する問診のポイント

項目	内容と想定される症候群など
親年齢	父親高齢〔突然変異：Apert 症候群, Achondroplasia (軟骨無形成症) など〕 母親高齢(染色体異常：ダウン症候群など)
血族婚の有無	常染色体劣性遺伝病
家族歴	染色体転座, 原因不明の精神遅滞
妊娠歴	流産, 胎児死亡, 胞状奇胎, 妊娠中のウイルス感染
出生時情報	在胎週数, 出生体重(SFD*の有無)・身長・体重
放射線曝露	—
薬剤摂取	アルコール(胎児アルコール症候群), 喫煙, 薬物・治療薬
妊娠中の疾患	糖尿病, 甲状腺疾患, 心疾患
発達歴	定額, 寝返り, 独歩, 言語, ADL など

* SFD : small for date (在胎週数に比して体重・身長が小さい児)

担っていることが判明しつつある²⁾。この奇形症候群をはじめとしたヒトの形態異常に重きを置き、発生異常を系統的に検討する分野を、Clinical Dysmorphology とよぶ。その目標とするところは、正確な診断により、両親および医療サイドの理解を得て、合併症管理に応用し、

長期的予後改善に生かすことと、次子再発危険率を正しく評価し、遺伝カウンセリングに応用することにある。実際の診療の流れを表1にまとめた。

診断は、系統的に進めることが重要であり(図1)、詳細な診察の前に問診は重要である。とくに家族歴は、もっ