

二次的合併症の予防

膀胱尿管逆流症に対しては予防的抗生剤投与が必要である。

免疫不全が明らかになった場合、IgG の静脈内投与や抗生剤の予防内服といった対策が考慮される。

監視（サーベイランス）

定期的に全身所見を観察することにより、リハビリテーションを調整したり、発達スキルの改善のための治療・後退に対する治療の調整、および医療的必要性の変化に対する調整が可能となる。

治験（観察下での治療）

本疾患における治験は行われていない。

その他

Carbamazepine は非典型的小発作を有する患者の脳波所見を悪化させる可能性がある。

遺伝外来：臨床遺伝の専門家のいる遺伝外来では、患者・家族にその疾患の自然歴、治療法、遺伝形式、他の血縁者に対するリスクなどの情報を提供するとともに、一般消費者向けの情報提供も行っている。

Consumer Resources（情報資源）参照： 本疾患に特化した、あるいは包括的なサポート機関があり、患者・家族に様々な情報を提供したり、他の患者・家族を紹介するなどの援助を行っている。

遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質、遺伝、健康上の影響などの情報を提供し、彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである。以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価、遺伝子検査について論じる。この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし、遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない。」

遺伝形式

WHSは4p16に局在するWHSの責任領域が欠失することによって発症する。欠失にはいくつかの遺伝学的機序が知られている。

家族のリスク

家族のリスクは欠失の機序によって異なる。

患者の親

- 患者の親は罹患していない。
- 約75%の患者は新規の4p16の欠失である。
 - 新規の欠失の85%において、欠失を有する染色体は父由来である。
- 約12%は稀な染色体構造異常（環状4番染色体など）である。
- 約13%は親の均衡型構造異常に由来する不均衡型構造異常による4p16の欠失である。

親が均衡型転座を有する患者の約2/3において、転座を有する親は母である。

- したがって、WHS患者の親は、4p16に関連した均衡型相互転座、または稀であるが4p16に関係した逆位の有無を調べる目的で、染色体検査を行うべきである。一見したところ新規の欠失と考えられる患者においても、4番染色体のpainting probeを用いたFISHを両親に対して行うことは、crypticな（隠れた）転座を検出するのに有用である。

患者の同胞

- 発端者の同胞のリスクは両親の遺伝的状态による。
- 発端者が新規の欠失の場合、同胞のリスクは無視できる
- 親が均衡型相互転座を有していれば、同胞が 4pモノソミーまたは4pトリソミーに罹患する確率は増す。

患者の子親となった WHS患者はいない。

発端者の他の家族

患者が不均衡型染色体構造異常を有していることがわかれば、他の家族も均衡型構造異常を有するリスクが生じる。

特別なカウンセリング上の問題

4pと他の染色体とが関与した相互転座を親が有している場合の特別な再発リスクについてはデータがない。遺伝カウンセリングが行われるべきである。

出生前検査

高リスク妊娠。出生前検査は親が均衡型染色体構造異常の保因者とわかっている家族においては実施可能である。妊娠 10～11週に絨毛穿刺 (CVS) によって得られた細胞、または妊娠 15～16週に羊水穿刺によって得られた細胞を、患者と親の検査結果から必要と考えられた細胞遺伝学的手法を用いて解析する (G分染法、FISH、4番染色体painting probe)。

ノート：妊娠週数は最終月経日の初日から数えられた、あるいは超音波計測により算出された週数として表示される。

低リスク妊娠。3D超音波検査により、子宮内成長障害のある胎児で、“ギリシャ兵士のヘルメット様”の特征的顔貌が観察されることがある。

着床前遺伝子診断 (PGD) は、均衡型染色体構造異常の保因者とわかっているカップルが妊娠を望む場合には、技術的には可能であり、米国においてはこの技術を提供する検査機関がある。

関連情報

サポート・グループ

1. The 4p-Support Group ,Inc (<http://www.4p-supportgroup.org>)
フォーシーズン <4番染色体起因しょうがい児 (4p-症候群) サークル<http://homepage2.nifty.com/f-season>>
(訳者注、日本における染色体異常症のサポートグループ)
2. FLC (染色体起因しょうがい親の会FOUR-LEAF CLOVER <http://www.eve.ne.jp/FLC/>) (訳者注、日本における染色体異常症のサポートグループ)

変更履歴：

1. GeneReview 著者： Agatino Battaglia , MD; John C Carey, MD; Tracy J Wright, PhD.
日本語訳者：古庄知己 (信州大学医学部附属病院遺伝子診療部)
GeneReview 最終更新日：2002.4.29. 日本語訳最終更新日：2003.8.21.

原文 [Wolf- Hirschhorn Syndrome](#)

印刷用ページ

GRJ GeneReviews Japan

<http://grj.umin.jp>

4pモノソミー症候群集団外来 ～疾患の概要と最近の知見～

2009.12.18 遺伝科

“症候群”と“遺伝情報”について

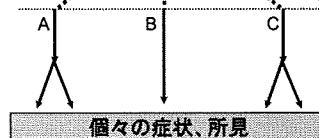
症候群とは

- ※ “症候群”とは、複数の特徴や症状の共通の組み合わせが一つの疾患単位として認識されたもの
- ※ 現在まで数千種類の症候群が報告されている
- ※ 多くは、遺伝子や染色体の異常などの単一の原因により起こると考えられるが、原因が明らかになっていないものも多い

症候群の成り立ち

単一の原因(遺伝子、染色体他)

発生段階
複数の場所に
影響

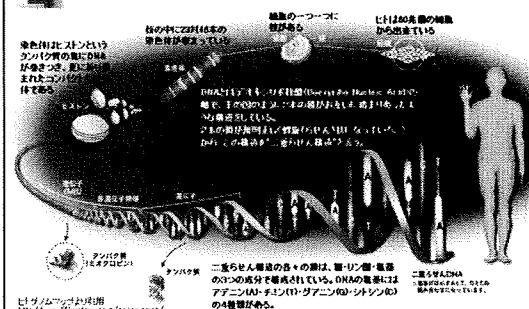


Down syndrome

“症候群”を診断する意義

1. なぜおこったのかをはっきりとしなかった複数の症状が、疾患の全体像として明らかになる
2. 今後気をつける症状も併せた健康管理を行う
3. 同じ症候群を持つ家族間の交流の機会をもつことが可能(集団外来・サポートグループ)
4. 今後の医学的発展により、より良い健康管理や治療につながる可能性

ヒトの遺伝情報



染色体

染色体検査(G分染法)

短腕(p)
長腕(q)
4番染色体

上記情報は1つの細胞の中に

染色体と遺伝子の関係

貨物列車→染色体全体
各々の車両→染色体の番地
各車両の荷物→遺伝子

遺伝情報に乗せた貨物列車(=染色体)の中に、重要な設計図(=遺伝子)がたくさん入っている

全染色体中に遺伝子は二万数千種類ある

4pモノソミー症候群の概要

4pモノソミー症候群とは

- ※ 4番染色体短腕(4p)の部分欠失による染色体異常症候群
- ※ 1961年に初めて報告
別名: Wolf-Hirschhorn 症候群
- ※ 出生約2万人に1人の頻度
男:女=1:2
- ※ 成長障害、発達遅滞、けいれん(てんかん)が主な合併症
- ※ 欠失している大きさは個々により幅があり、症状との関連が近年注目されてきている

欠失
短腕(p)
4番染色体

4pモノソミー症候群の診断

G分染法
多くは短腕端部の欠失

FISH法

欠失
欠失

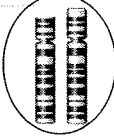
蛍光色素を使って欠失を確認

欠失の分類と遺伝性

分類

- ※ 大部分(約7割)が単純な欠失
- ※ 残りは不均衡型転座やその他の構造異常
- ※ 不均衡型転座は8番染色体との合併多い

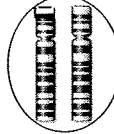
単純な欠失



遺伝性

- ※ 9割が新規の突然変異(両親の染色体は正常)であり、次子の染色体異常の可能性は低い
- ※ 1割で片親が保因者(不均衡型の染色体変化をもつ)であり、次子に不均衡の異常が伝わる可能性(1-3割)

不均衡型



合併症と健康管理 最近の知見

けいれんと発達遅滞

4pモノソミー症候群の健康管理において重要な合併症である

- ※ けいれん(てんかん)
- ※ 発達遅滞

についての詳細な情報と新たな知見を紹介

4pモノソミーにおけるけいれんの特徴

- ※ ほぼ全員に発症し、健康管理上最も重要な合併症の1つ
- ※ 主に乳児期(平均9-11ヶ月)に発症し、その後けいれんの重責状態をおこすことに注意
非典型的な欠伸発作へ移行する例もあり
- ※ 多くは幼児期後半以降、けいれんは徐々に改善し、薬剤を漸減中止できる例も多い

大規模なけいれん調査の報告(2008)

- ※ 米国とイタリアにおける4pモノソミー症候群の患者87人(男33人、女54人)のけいれん調査
- ※ 年齢の中央値5.6歳、範囲1歳-25.6歳
- ※ 93%(81/87)がけいれん発症、すべて3歳以内の初発、90%(73/81)に明らかな脳波異常あり
- ※ 81%(65/81)はバルプロ酸(デパケン)とフェノバルビタール(フェノバル)の治療に反応
- ※ 55%は調査時に3年以上けいれんなし

大規模なけいれん調査の報告(2008)

- ※ 74%(60/81)が全般性強直間代性けいれん
- ※ 18%に強直発作、12%に複雑部分発作
- ※ 73%(59/81)が発熱を伴うけいれん
- ※ 50%(36/72)が3歳までに重積状態を経験
- ※ 33%(27/81)が1-6歳で非典型欠伸発作(眼瞼と手のミオクローヌス(ぴくつき)を伴う)

成人期のけいれん調査(2008)

- ※ 4pモノミー症候群の成人27人(平均24.8歳、範囲17-40歳)の調査
- ※ 66%(18/27)は調査時点で3年以上けいれんなし
- ※ 3年以上けいれんをおこなっていない上記患者において、最後のけいれん時の年齢は平均11.3歳(範囲2-28歳)

けいれんの治療

- ※ けいれん初発後は速やかに内服治療を開始することが大切
- ※ 近年、けいれん重責状態の治療に臭化ナトリウムが非常に有効との報告(Kagitani et al.2005)
- ※ 年齢と共に改善してくることからも、いかに幼児期までの重積状態をコントロールしていくかが大切

4pモノミーと発達遅滞

- ※ 従来は重度の精神運動発達遅滞が必ずおこると考えられていたが、この10年でより詳細な報告が集まってきており、以前考えられていたよりよい発達をたどる人が多いことがわかってきた

4pモノミーの発達調査(2008)

- ※ 米国、イタリアからの87人の発達調査
- ※ すべてが粗大運動の発達遅滞あり
- ※ 45%が自立歩行もしくは補助での歩行可歩行開始年齢は2-12歳と幅広い
- ※ 18%は衣服の着脱や簡単な家事が可能
- ※ 10%が摂食の自立(4-12歳)
- ※ 10%が排泄の自立(4-14歳)

4pモノミーの発達調査(2008)

- ※ 表出言語は発音不明瞭だが、意志伝達の形を示すことも
- ※ 6%が簡単な文を話せる
- ※ コミュニケーションに対する意志を認める
- ※ 何らかの表出言語をもつ4pモノミー症候群(4-17歳)12人の認知能の調査では、抽象的推理よりも言語的、量的推理が得意

発達のまとめ

- ※ 4pモノミー症候群における23年に及ぶ追跡調査において、発達のすべての要素においてゆっくりではあるが確実な進歩を示した
- ※ 具体的には運動面の進歩、言語理解、意志伝達の向上、ジェスチャーの種類の増加、孤立や不安の軽減など
- ※ 早期からの療育の継続、サイン言語などのコミュニケーションツールの有用性

原因と症状との関連 最近の知見

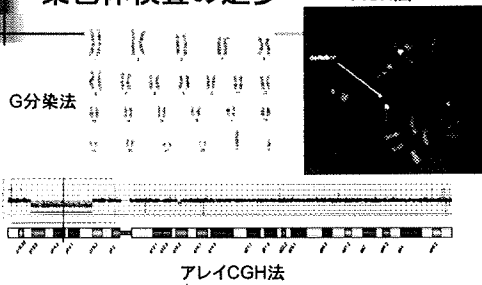
病因について:最近の話題

- ※ 染色体検査の進歩とともに、4番染色体の欠失範囲と症状との関係が細かくわかってきた
- ※ 欠失の大きさと症状の程度は関係があるのか
- ※ 4pモノソミー症候群の原因となる最も重要な場所(領域)は4番染色体短腕中のどこか
- ※ けいれん(てんかん)やその他の症状と欠失領域との関連は?



4番

染色体検査の進歩



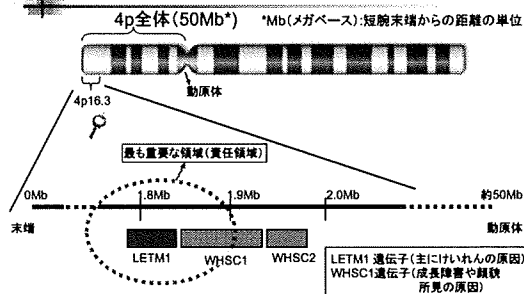
より細かく、網羅的に調べることが可能に

欠失の大きさと関係

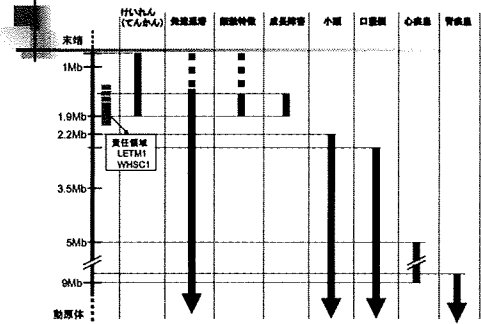
- ※ 中等度サイズの欠失
 - ※ 典型例:大部分はこの範囲の欠失 典型的な症状を示す
- ※ 小さいサイズの欠失
 - ※ 軽症例:典型例に比べて症状が軽度、重篤な合併症も少ない傾向
- ※ 大きいサイズの欠失
 - ※ 重症例:身体合併症や発達遅滞の程度がより重い

* 必ずしも欠失の大きさだけで重症度は決まらない

もっとも重要な領域は?



主な症状と染色体領域との関連は?

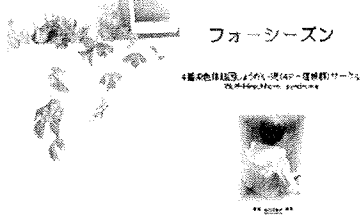


知見のまとめ

1. 4pモノソミー症候群をひきおこす最も重要な最小限の領域(責任領域)がわかってきた
2. 欠失のサイズが大きくなるほど症状も重くなる傾向がある
3. 欠失領域の中の重要な遺伝子としては、
LETM1遺伝子:主にてんかんの発症に関連
WHSC1遺伝子:成長、発達、顔貌所見に関連
4. 各症状と関連する領域も大まかにわかってきた

家族会の情報(1)日本

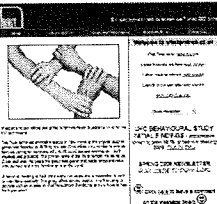
<http://homepage2.nifty.com/f-season>



家族会の情報(2) 海外

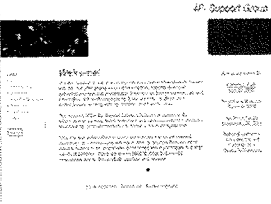
イギリスのサポートグループ

<http://www.whs.webk.co.uk>



アメリカのサポートグループ

<http://www.4p-supportgroup.org>



終わりに

- 教科書や報告には現れない、生きた情報の話し合いの場、交流の場としての集団外来の活用
- 今ある情報をもとに、よりよい健康管理を継続することが重要。今後の医学的発展によりさらに有用な情報へとつながる可能性

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
福嶋義光	遺伝と疾病	伴信太郎	内科学書（改訂第7版）Vol 1	中山書店	東京	2009	15-20
福嶋義光	遺伝子診療と倫理	日本糖尿病学会編	糖尿病学の進歩 2009	診断と治療社	東京	2009	86-89
福嶋義光、涌井敬子、松田和之	染色体検査・遺伝子関連検査	金井正光	臨床検査法提要改訂第33版	金原出版	東京	2010	1113-1164

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
福嶋義光	遺伝子診断と生命倫理	小児科	50	813-817	2009
涌井敬子	染色体検査結果をどう読むか	最新医療情報雑誌 アニムス特集遺伝医学	59	21-26	2009
<u>Kosho T</u> , Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yashihara T, Igawa Y, Yashihara T, Ono H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, <u>Wakui K</u> , <u>Fukushima Y</u> , <u>Matsumoto N</u> .	A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related Manifestations	Am J Med Genet Part A		in press	
Muramatsu Y, <u>Kosho T</u> (corresponding author), Magota M, Yokotsuka T, Ito M, Yasuda A, Kito O, Suzuki C, Nagata Y, Kawai S, Ikoma M, Hatano T, Nakayama M, Kawamura R, <u>Wakui K</u> , Morisaki H, Morisaki T, <u>Fukushima Y</u>	Progressive aortic root and pulmonary artery aneurysms in a neonate with Loeys-Dietz syndrome type 1B.	Am J Med Genet A.	152A(2)	417-21	2010
Yamazaki M, <u>Kosho T</u> (equal contribution, corresponding author), Kawachi S, Mikoshiba M, Takahashi J, Sano R, Okada K, Yoshida K, Watanabe T, Kato H, Komatsu M, Kawamura R, <u>Wakui K</u> , Knappskog PM, Boman H, <u>Fukushima Y</u> .	Cold-induced sweating syndrome with neonatal features of Crisponi syndrome: longitudinal observation of a patient homozygous for a CRLF1 mutation.	Am J Med Genet A.	152A(3)	764-9	2010

古庄知己	13トリソミー症候群	小児科診療増刊号「小児の症候群」	72	Sup : 15	2009
古庄知己	18トリソミー症候群	小児科診療増刊号「小児の症候群」	72	Sup : 19	2009
古庄知己	染色体異常症のファミリー・サポートグループ	小児内科	41 (6)	910-915	2009
古庄知己	13トリソミー	小児内科 増刊号「小児疾患診療のための病態生理2」	41 増刊号	233-235	2009
古庄知己	18番染色体異常症	小児内科 増刊号「小児疾患診療のための病態生理2」	41 増刊号	240-242	2009
古庄知己	Ehlers-Danlos症候群, Marfan症候群	小児内科 増刊号「小児疾患診療のための病態生理2」	41 増刊号	973-980	2009
古庄知己	SGAの疫学と発症要因 胎児側の要因	周産期医学「特集：SGAをめぐる諸問題」	40 (2)	170-173	2010
古庄知己	先天異常児の発達支援	周産期医学	in press	in press	in press
古庄知己	18トリソミーの自然歴およびマネジメントの確立をめざして	小児科学会誌	in press	in press	in press
大橋博文	4番染色体異常	小児疾患診療のための病態整理 (第4版)	小児内科 41	223-235	2009

