

ヤング・シンプソン症候群の診断基準と治療指針

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究
（H22－難治－一般－036）

研究代表者 黒澤 健司
地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター遺伝科部長

分担研究者

升野光雄（川崎医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科教授）
山内泰子（川崎医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科准教授）
近藤達郎（社会福祉法人聖家族会重症心身障害児施設みさかえの園むつみの家
診療部長）
水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院臨床第 1 部長）
安達昌功（地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センタ
ー内分泌代謝科部長）

研究協力者

榎本啓典（地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センタ
ー遺伝科）
古谷憲孝（同 遺伝科医長）
西川智子（同 看護局）

診断基準：

- 1) 精神遅滞：中等度から重度
- 2) 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
- 3) 骨格異常：内反足など
- 4) 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
- 5) 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎
- 6) 除外診断：他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる

補助項目：

羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常

ヤング・シンプソン症候群の医療管理指針

【緒言】

ヤング・シンプソン症候群は、1) 精神遅滞（中等度から重度）、2) 眼症状（眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など）、3) 骨格異常（内反足など）、4) 内分泌学的異常（甲状腺機能低下症）、5) 外性器異常（主に男性で停留精巣および矮小陰茎）、などを特徴とする原因不明の先天奇形症候群である。これまで限られた症例数での報告例はあるものの、自然歴に基づいた医療管理指針はない。今回、ヤング・シンプソン症候群の長期にわたる医療管理経験に基づきその管理指針をまとめた。

【診断】

現段階で原因遺伝子は未同定のため、臨床症状の組み合わせから診断を検討する。文献的考察および自験例より下記 5 項目を基本症状とし、鑑別・除外診断を設けた。また、診断において極めて有用と思われる症状を補助項目として設けた。

診断基準：

- 1) 精神遅滞：中等度から重度
- 2) 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
- 3) 骨格異常：内反足など
- 4) 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
- 5) 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎
- 6) 除外診断：他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる

補助項目：

羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常

鑑別診断・同義語：

Ohdo 症候群

Say/Barber/Biesecker/Young-Simpson type of Ohdo

Blepharophimosis-mental retardation (BMR) 症候群

除外診断：

特に眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群（あるいは眼瞼裂狭小症候群；Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome BPES）との鑑別は重要。BPES は *FOXL2* (3q22.3) 遺伝子の異常による常染色体優性遺伝病で浸透率はほぼ 100% である。一般に BPES では精神遅滞は目立たないが、微細欠失型の場合は精神遅滞、成長障害、関節症状などを合併することがあり、混同されやすく注意が必要である。また、他の染色体異常症（上述 BPES 微細欠失型 3q22.3 欠失症候群も含め）を除外する必要がある。

【検査】

現在までヤング・シンプソン症候群の原因遺伝子は明らかにされていないので、遺伝子レベルでの確定は不可能である。上記、除外診断方法として染色体検査や FISH 解析、マイクロアレイ CGH 解析による検査が適応となる。

【主な臨床症状】

性比

対象 7 例中 6 例が男性であり、症状も女性例で軽症である。過去の報告で明らかな男女差を指摘したものはない（むしろ女性例が多い報告がある）が、X 連鎖性の遺伝形式を除外できない家族例の報告（Ohdo 症候群として報告されている）もあり、今後の検討課題である。男児の診断例が目立つ理由には外性器異常合併が男児に有意であることも上げられる。

家族歴

全例孤発例である。

両親年齢

今回の調査対象母集団が少数のため正確な年齢効果についての検討は困難だが、一般集団との有意差は認められない。

胎生期

約 7 割で羊水過多を認めた。発症機序は不明である。乳児期に認める哺乳・嚥下障害と関連するか明らかでない。出生前からの問題として重視される。

細胞遺伝学的検査

全例で G 分染法に異常なく、染色体の微細構造異常を示唆する検査結果もない。マイクロアレイ CGH によるゲノムコピー数解析で異常が指摘できなかった過

去海外の報告と矛盾しない。

新生児期の特徴

出生後の軽度呼吸障害が多く見られた。しかし、ほとんどは酸素投与などの保存的治療で対応可能で、人工呼吸管理を要した例はない。哺乳障害はほぼ必発。哺乳力が弱い、鼻からよくミルクが出てくるなどといった症状に加えて、体幹の反り返りが強くて直接授乳(母乳)が困難であったとの訴えは多い。筋緊張低下を認めるのに後弓反張も認めるというこのエピソードは、新生児～乳児期にかけての極めて特徴的な神経所見あるいは行動特性とも言える。眼瞼裂狭小でほとんど目は開けないし視線も合わない。

成長

全例正期産児、低出生体重児は少ない。哺乳不良を多く認める反面、経管栄養施行のためか体重増加不良は目立たない。身長は正常かやや低い傾向にある。

頭頸部の特徴

眼瞼裂狭小、眼瞼下垂、耳介前瘻孔、小顎を中心とした顔貌所見は極めて特徴的で診断価値は高い。

感覚器

強度の弱視、難聴は多く経験され、医療管理が必要な程度のものが多く、成人期の QOL にまで影響しうる合併症として重要である。幼少期の鼻涙管閉鎖は多い。強い外耳道の狭窄も目立つ。耳前瘻孔は診断的価値が高いが、病的意義は低い。

中枢神経系

大きな中枢神経奇形は伴わない傾向にあるが、機能的な問題点としててんかんの合併が挙げられる。

発達・行動特性

精神遅滞は中等度から重度である。表出言語は極めて乏しく、理解言語と表出言語の差が大きい。乳児期には反応が乏しく発達の遅れが目立つ一方で、幼児期後期あるいは学童期以降には、人懐こい性格が明らかとなり、社会性の獲得が進んでゆくことは極めて大きな行動特性としてあげられる。

心血管系異常

半数近くに先天性心疾患を合併しているが、複雑奇形は少ない。過去の報告例でも肺動脈(弁)狭窄症の合併は比較的多い。

内分泌学的異常（第二性徴）

甲状腺機能低下はほぼ必発で甲状腺ホルモンの内服補充が適当と判断される例がほとんどであるが、基本的に軽症である。新生児マススクリーニングにおいて TSH 異常高値で検出される例が多い。また、正常例でも潜在的な甲状腺機能低下の可能性はある。

月経不順は過去の例でも報告されている。内分泌学的症状の可能性もある。第二性徴の遅れが男性例で認められる。女性例では第二性徴の目立った遅れはなく、過去の例とも矛盾はしない。これも内分泌学的異常の一症状である可能性はある。

筋骨格系異常

下肢優位の関節拘縮が特徴的で、内反足は外科的な治療が必要なことが多い。膝関節の脱臼や拘縮も認められた。上肢には、関節の拘縮だけでなく過伸展も認められる。乳児期には目立たないが、成人期で目立つ手指あるいは足趾が長いことは骨格特徴の一つに挙げられる。

泌尿・生殖器系異常

男性例では両側の停留精巣が必発である。矮小陰茎もほぼ必発である。膀胱尿管逆流症と後部尿道弁は泌尿器系の合併症として特筆すべきものかも知れない。

【自然歴に基づいた医療管理指針】

新生児期

出生後間もなくからの、呼吸障害、哺乳障害が目立ち、多くの医療管理が必要となる。哺乳不良に関しては経管栄養も検討する。新生児・周産期専門医が揃った施設での医療管理が望ましい。呼吸障害に対しては呼吸評価のもとでの適切な呼吸管理が必要となる。内反足は出生時から目立つものが多く、小児整形外科医による評価と対応（ギプス固定など）を必要とする。甲状腺機能低下は新生児期から検査上明らかになることがあるので、評価を行う。異常がない場合も再評価は必要。心臓超音波による先天性心疾患の検索は不可欠である。著しい脳奇形などは報告されていないが、新生児脳超音波検査も必要である。新生児聴覚検査（ALGO）検査で難聴が指摘される場合には、言語聴覚専門士、小児耳鼻咽喉科専門医による評価が必要となる。新生児期にはほとんど目をあけることがなく、眼瞼裂狭小もあり、眼科的評価が極めて難しい。小児眼科専

門医師の評価が不可欠である。症状の組み合わせから、比較的早い段階でヤング・シンプソン症候群を鑑別の一つに挙げるべきである。ただし、除外診断は重要で、他の奇形症候群や染色体異常症を各種の検査解析で否定したのちに、ヤング・シンプソン症候群の診断を下すことが望ましい。上述のように新生児乳児期から医療管理を必要とされることが多いために、両親の理解を得るためにも早い段階での診断は重要であるが、医療サイドには慎重な対応が求められる。

乳児期

親の疾患理解と、各専門領域の合併症管理が本格的に進む時期である。耳鼻咽喉科では難聴評価とそれに対する補聴器の作成、整形外科では内反足に対するギプス固定と難治例に対する観血的修復術の計画策定、眼科では積極的な眼科的評価が求められる。新生児期の哺乳障害は、乳児期には改善傾向が認められ、経口哺乳練習も組み入れて行く。リハビリテーションの参加も自宅での生活リズムが安定した時点で考慮すべき問題である。新生児からこの乳児期までは、強いそり返りとそれと矛盾する筋緊張低下が目立つので、小児リハビリテーション専門医の評価と訓練は重要である。不明熱を繰り返す場合には、泌尿器系合併症を疑い、小児泌尿器の専門医の評価を受ける。また、外性器異常（停留精巣など）についても同様である。

幼児期

このころから自閉的傾向から人懐こい行動への大きな変化が目立ってくる。社会性の獲得が進むことと一致しているかもしれない。集団療育への参加も社会性獲得の手段として重要である。内反足手術と治療の結果、歩装具での立位歩行が促される。運動能力の拡大がみられる時期である。言語も含めた多方面からの療育訓練が求められる。眼科では正確な評価が可能となり、本格的な眼鏡処方がなされることになる。

幼児期後期から学童期

手術を要する医療管理も一段落の時期となる。身辺自立を目指した生活指導も重要となる。表出言語と理解言語の差が極めて大きいことは考慮すべきことで、様々な表現手段を用いての理解を促すことも重要かもしれない。就学については地域の状況や親の意向、合併症の程度も考慮して総合的に対応する。歩行の不安定性はこの時期も目立つために、安全面は重視する。第二次性徴の発来は男女ともに認めるが、男児でやや遅い傾向がある。調査数が少ないため限定されるが、二次性徴の発来時期とパターンは一般健常集団との差は小さい。しか

し、女兒では不順月経などが目立つことがある。

青年期以降

青年期以降の情報は乏しいが、退行や能力低下などは目立っていない。医療管理としては専門医による定期医療管理が必要である。

【結語】

ヤング・シンプソン症候群の医療管理指針についてまとめた。上記は、臨床診断に基づいた症例に関する調査によるものであり、今後遺伝子レベルでの診断が可能となると症状のスペクトラムが拡大し、医療管理指針の見直しも必要となる。我が国においては、ヤング・シンプソン症候群の疾患概念はまだ確立されて間もないために周知されておらず、潜在的未診断例が多く存在することが予想される。原因遺伝子同定と合わせて生涯にわたる医療管理指針の策定および分子レベルでの病態の解明が重要課題である。

ヤング・シンプソン症候群の会 プログラム

日時 平成 23 年 2 月 11 日（建国記念の日） 10:00～12:00

場所 こども医療センター 本館 2 階講堂

地方独立行政法人神奈川県立病院機構

神奈川県立こども医療センター

- 10:00 開会のあいさつ 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司
- 10:05 「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成に向けて」
神奈川県立こども医療センター 遺伝科 榎本啓典
- 10:25 「私たちの取り組み ～ヤング・シンプソン症候群の原因解明から治療へ向けて～」
神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司
- 10:55 質疑応答
- 11:05 休憩
- 11:15 懇談会
- 12:00 解散

主催 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」

研究代表者 黒澤健司 神奈川県立こども医療センター遺伝科部長

分担研究者 升野光雄 川崎医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科教授

近藤達郎 社会福祉法人聖家族会重症心身障害児施設みさかえの園むつみの家診療部長

水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院臨床第 1 部長

山内泰子 川崎医療福祉大学医療福祉学部医療福祉学科准教授

安達昌功 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科部長

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
 主催:「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と
 実態把握に関する研究」(研究代表者:黒澤健司)
 平成23年2月11日
 神奈川県立こども医療センター

ヤング・シンプソン症候群 —わかったことと、これからの課題—

地方独立行政法人神奈川県立病院機構
 神奈川県立こども医療センター 遺伝科
 黒澤健司

この研究グループで行ったこと

1. 全国1次調査
2. 発生頻度の推定
3. 診断基準の作成
4. 原因遺伝子同定を目指した
エクソーム(Exome)解析
5. ホームページ開設(現在作成中)

わかったこと(1)

全国1次調査

遺伝に詳しい医師のいる施設へ郵送:160施設(240通)

118施設(73.8%)から回答あり

神奈川県	5人
長崎県	1人
愛知県	1人
ほかに	5人
論文等での報告	1人
合計	13人

わかったこと(2)

発生頻度の推定

20年間に5人のヤング・シンプソン症候群の方が受診:
 偏りは比較的少なく
 約5年に1人(2-9年)

ダウン症候群 : ヤング・シンプソン症候群
 1334人 : 5人
 266人 : 1人

1 / 210,000出生  1 / 100,000出生
 診断の難しさを考慮

わかったこと(3)

診断基準の作成

- 1) 精神遅滞
- 2) 眼症状
眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞
- 3) 骨格異常
内反足など
- 4) 内分泌学的異常
甲状腺機能低下症
- 5) 外性器異常
主に男性で停留精巣および矮小陰茎
- 6) 除外診断:
他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる

わかったこと(3)

診断基準の作成

補助項目:
 羊水過多
 新生児期の哺乳不良
 難聴
 行動特性
 泌尿器系異常

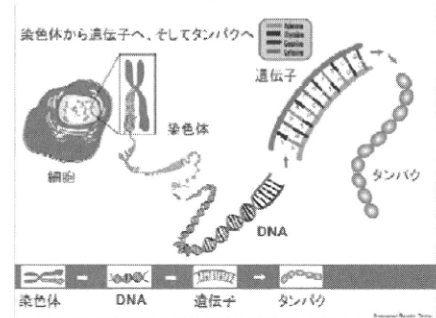
わかったこと(4)

症状に合わせての治療指針の作成

整形外科
眼科
内分泌科
泌尿器科
耳鼻咽喉科
新生児科
遺伝科

これからの課題(1)

原因の解明
—原因遺伝子の同定—



「原因となる遺伝子を明らかにする」ことの意義

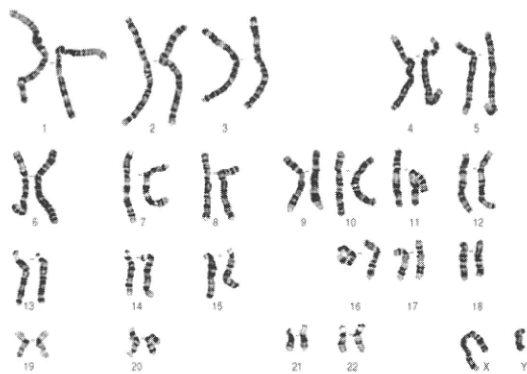
Q なぜ、遺伝子を探すことが重要なのですか？

- ✓ 診断が確実になる
- ✓ 遺伝子の機能から病気の本質がわかる
- ✓ 何らかの治療への手掛かりが得られる
- ✓ 遺伝カウンセリングに応用できる

どのように原因遺伝子を見つけたるか？

全ゲノム解析

- 1) マイクロアレイCGH法 ⇒ 染色体を細かく分析
- 2) エクソーム(Exome)解析 ⇒ 遺伝子を全部読み解く



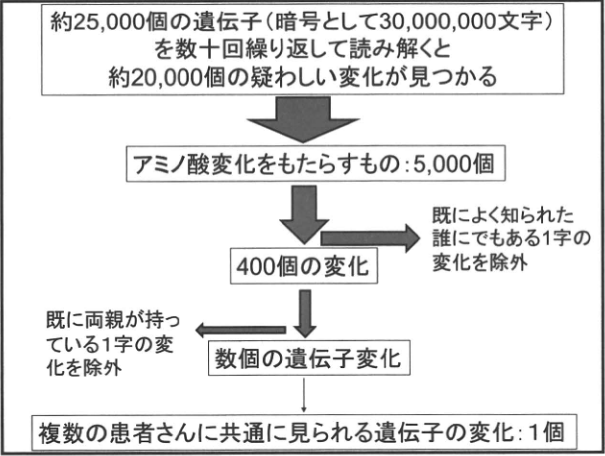
男性の染色体

2) エクソーム(Exome)解析

次世代シーケンサーでひとり分のすべての遺伝子
(約25000個くらい)を読み解く



コンピューターを使って、その中から患者特有
の変化を見つけたす



問題

細かく分析すればするほど、「異常」と「人との違い」が分からなくなってくる

Q どうして遺伝子の違いが起こるの？

Watson博士のゲノムに検出された疾患遺伝子における変異(多型)

Table 3 | SNPs matching HGMD mutations causing disease or other phenotypes

HGMD accession	Chromosome	Coordinate	HUGO symbol	Gene name	Cytogenetic	Phenotype	Zigosity
CM003589	1	97937679	DPYD	Dihydropyrimidine dehydrogenase	16p22	Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency	Heterozygous
CM003484	1	157441978	FY	Duffy blood-group antigen	1q	Duffy blood group antigen, absence	Homozygous*
CM042034	4	619702	PDE6B	Phosphodiesterase 6B, cGMP-specific, rod, beta	4p16.3	Retinitis pigmentosa 40	Heterozygous
CM021718	9	36308225	GNE	UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase	9p	Myopathy, distal, with rimmed vacuoles	Heterozygous
CM080633	10	50348375	ERCC1	Excision-repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 1 protein (C18)	10q	Cockayne syndrome	Homozygous†
CM050716	11	76531431	MYO1A	Myosin VIA	11p15.5	Usher syndrome 1b	Homozygous†
CM050928	12	46812979	PFKM	Phosphofructokinase, muscle	12p13.3	Glycogen storage disease 7	Homozygous*
CM032029	14	20899880	RPS6P1	Retinitis pigmentosa 13 transmembrane interacting protein 1	14q11	Cone-rod dystrophy	Heterozygous
CM060205	19	18047618	IL2RB1	Interleukin-12 receptor, beta 1	19p13.1	Mycobacterial infection	Heterozygous
CM024138	19	43014441	NPH1	Nephrosis-1, congenital, Finnish type	19q	Congenital nephrotic syndrome, Finnish type	Heterozygous
CM002052	22	48610605	ARSA	Arylsulfatase A	22q	Metachromatic leukodystrophy	Heterozygous

* Coverage at these SNP positions is less than 5. However, both produce benign phenotypes.
† Coverage at these SNP positions is greater than 5. Both would produce severe phenotypes if they were truly homozygous.

874

DNAの二重らせん発見者であるWatsonは、異染性脳白質ジストロフィー(MLD)のヘテロ保因者であった！！

Wheeler et al., Nature 2008;452:872-876.

ヒトは誰でも、生命に関わる重大な劣性遺伝因子を10個以下は持っている。
—従来の定説—

↓

ヒトは誰でも、生命に関わる重大なメンデル遺伝病の変異アレルを沢山持っている。
—Personalized genome の時代の常識—

遺伝学の重要性

- ✓世界中では何百万という家族が遺伝の影響を受けている。
- ✓全妊娠の5%は重篤な遺伝性疾患や先天奇形・機能障害を有する児の出生。
- ✓重度の精神遅滞(IQ<50)の約43%は、単一遺伝子、あるいは染色体異常に起因する。
- ✓先進国の小児病院の入院患者の36~53%は何らかの遺伝的要因が関与している。
- ✓発展途上国では周産期および乳児期死亡の15~25%に遺伝的要因が関与している。

一般正常集団におけるベースラインリスク

何らかの先天異常の生まれる確率	1／30
重度肢体不自由児 あるいは精神遅滞児の生まれる確率	1／50
自然流産の確率	1／8
死産の確率	1／125
周産期死亡の確率	1／150
カップルが不妊である確率	1／10

先天異常の位置づけ

乳児死亡の原因

順位	死因	割合(%)
1.	先天奇形、変形、染色体異常	35.7
2.	周産期に特異的な 呼吸障害・心血管障害	13.5
3.	乳幼児突然死症候群	5.5
4.	不慮の事故	5.1
5.	胎児及び新生児の出血性障害 及び血液障害	4.6
6.	心疾患	2.6

厚生省の指標 国民衛生の動向 6. 乳児死亡(2010)

2本の染色体のいずれかを次世代に受け
渡す組み合わせ

2^{23} つまり、8,388,608通り

Q どうして遺伝子の違いが起こるの？

成熟分裂(減数分裂)
⇒ ヒトの多様性

遺伝情報をこどもたちに受け渡すことは、
個性を与えること

A いろいろなひとがいて社会が成り立つから

ヤング・シンプソン症候群の会 アンケート

本日はヤング・シンプソン症候群の会にご参加いただきましてありがとうございます。

私たちがこれまでヤング・シンプソン症候群の原因解明と治療をめざして研究に取り組んできた成果を、ご家族の皆さまへお伝えすることができましたことをうれしく思います。この会がヤング・シンプソン症候群に関する理解を深め、ご家族同士で交流を持って頂く機会となれば幸いです。

私たち医療者がご家族を理解し今後の医療支援や研究に役立てるために、アンケートにご協力をお願いいたします。

1、お子さまがヤング・シンプソン症候群と診断された年齢を教えてください。

2、ヤング・シンプソン症候群を理解するために役に立ったことを教えてください。

・ インターネットの情報

(役に立った 役に立たなかった 情報は得られなかった どちらでもない)

・ 医師の説明

(役に立った 難しかった あまり役に立たなかった どちらでもない)

・ その他、ヤング・シンプソン症候群についての情報をどこで得られましたか。

[]

3、ヤング・シンプソン症候群のお子様のことで困っていることや心配していることを教えてください。

・ 医療的問題

[]

・ 生活上の問題

[]

・ その他

[]

4、ご家族・ご親族のことで困っていることや心配していることを教えてください。

[]

5、今回の会に参加して参考になったことを教えてください。

[]

6、その他、医療者へのご意見をお聞かせください。

[]

ご協力ありがとうございました。

ヤング・シンプソン症候群研究班一同

No	診断年齢	理解に役立った手段				お子様のことで困っていること			家族や親族のことで困っていること	会に参加して参考になったこと	医療者への意見
		インターネット情報	医師の説明	どこで情報を得たか	医療上	生活上	その他				
		(1)役立った、2)役立 ない、3)情報得られな い、4)どちらでもない	(1)役立った、2)役 立ない、3)あまり役立 たなかった、4)どちら でもない								
1	0歳	1	1	医師から聞かされてイン ターネットを調べてちよつ とわかりましたね	これから先どの位(金 額?)かかるのかとて も心配ですね	いつも目が離せない 感じです。ちよつとづ つ大きくなるにつれ、 対応になれ安心する 様になりました。	色々な問題がありす ぎ、ふくさつな気もち です	自由記載	自由記載	自由記載	これから先もよろしくお願 いします。
2	0歳	3	1	今まで十分な情報は得ら れませんでした。こう いう機会で新しい情報が 都度いただければよいと 考えます	言葉を使った人との コミュニケーションが いつになるのか	いじめの問題で社会 への不安	医療費などの経済 面、成人の時の社会 的認知度	自由記載	自由記載	自由記載	国の認定を強化していただ き、社会的認知をされるよ う、また独立できる人間にな れるようご協力をお願いしま す。
3	0歳4か月	3	1	担当の医師	内反足や眼科の問 題。尿管がないの ですぐに目やにでか ふれてしまう	転倒しやすいのでケ ガの心配。聴覚過敏 で少しパニックにな る。		言葉がどの程度話せるように なるのか、本にの意志がわ かりづらい	将来的になにを気をつければい いのかかわかった。	医師や家族等の疾患への認知 が低いということが分かったの で、今後は多くの人がこの疾患 について理解してほしいと思っ た。	研究を進めていただきたい、 将来どうなるのか。日常生活 の中でどの様にフォローを をしていけばいいのかわか らなかつた。
4	出生時 (1か月)	1	1	厚生労働省のホーム ページ	言葉が口から摂取で きるか心配	自立して身の回りのこ とが出来ようになる か心配	子供の世話が自分中心で休 みがなくなる				
5	1か月	3	1	医師	視力・聴力	日常の生活ができる のか?歩く、しゃべ る、見る					
6	3歳ころ	4	1			トイレのサインが全く なく、時間をみてトイレ に連れて行く状態。 おしっここの間隔が不 安定。	体が不安定。歩行が むずかしくなったこ と。				
7	10歳位	3	1	子ども医療の安達先生 より、ヤングシンジバパン症 候群ではないかと話をい ただいた。	痛気になった時、障 害名を聞かれたが、 理解して(わかって) もらえない	排泄、言葉、咀嚼など たくさんありすぎて書 けない	今後どのような支援を親とし ていくべきか	このような会ができた事の安心 感(?)はあります。年1度程度 の会があったのも良いと思いま す。	医学がどんどん進歩してい くので、あと20年後位には、 いろいろな事が明確になっ ていけるように。	発達障害や眼がよく見える のかよくわからないですが、 眼科に行ってもメガネは 作っても目をつぶつてしま い、めがねをかけてくれず、 でも冷蔵庫の中身はよくわ かるみたいで、見えてい るのだと安心している。	
8	小学校中学年 (9歳位)	3	1	子ども医療センター 安達医師	最近病気がしなく元 気ですが、急な発熱 とかは気を付けて対 処している。	特にな い	おむつとか、言葉の 問題が非常にむずか しく感じる。	将来の様子も心配でしたが、 先生方のお話を聞いて安心 しました。	共通する認識がもてるようにな り、この病気は女の子がすくなく ないので参考になりました。		
9	生後9か月 だったかな		2	たまたま小児科の本を知 人にお知恵もらい病院 にこいあわせて見せても らえた。		歩行の不安定であ ぶなっかしい所です	元気なのでまだ特に なし	なし。毎日なにかでかすの を楽しみ見守ってくれます。	ありがとうございます。この報 告会 今後も続けていただけれ ば、はげみになります。	国からの予算がずっと続い て研究もうち切りなどないよ う、是非宜しくお願いいたし ます。	

されたままのかなづかいで記載した。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究班

ホーム

ヤング・シンプソン
症候群について

診断基準と医療管理指針

主な臨床症状

研究班員の紹介



Contents pick up

主な臨床症状

- 性比
- 新生児期の特徴
- 感覚器
- 先天性心疾患
- 筋骨格系
- 家族歴
- 成長
- 中枢神経系
- 甲状腺機能低下
- 泌尿・生殖器系
- 胎生期
- 頭頸部の特徴
- 発達・行動特性
- 第二次性徴

〒232-8555 神奈川県横浜市南区六ツ川2-138-4

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター遺伝科

tel:045-711-2351

難病情報センター
Japan Intractable Diseases Information Center

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

地方独立行政法人
神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター

神奈川県立こども医療センター
遺伝科

Copyright © ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究班 All rights reserved.

ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究班

ホーム

ヤング・シンプソン
症候群について

診断基準と医療管理指針

主な臨床症状

研究班員の紹介

診断基準と医療管理指針

ヤング・シンプソン症候群（以下、本症）は、眼症状（眼瞼裂狭小は必須、弱視・鼻涙管閉塞など）、骨格異常（内反足など）、甲状腺機能低下症、外性器異常（主に男性で停留精巣および矮小陰茎）、精神遅滞などを特徴とする先天奇形症候群です。しかし本症は未だ原因不明であること、限られた数の報告しかないこと、類縁疾患の報告も多いことなどから、詳しい自然経過に基づいた医療管理指針や診断基準などは示されてきませんでした。

そこで本研究班では、神奈川県立こども医療センターなどを中心とした全国の小児専門医療施設における本症の長期にわたる詳しい医療管理経験に基づき、本症の医療管理指針と診断基準をはじめて作成しました。^{*1}

*1 2010年度：厚生労働科学研究費補助金-難治性疾患克服研究事業として正式報告

診断基準

現段階^{*2}で原因遺伝子は未同定のため、臨床症状の組み合わせから診断を検討することになります。文献的考察と本研究班の調査にご協力頂いた患者さんの臨床情報から、下記5項目を基本症状とし、鑑別・除外診断を設けました。また、診断において極めて有用と思われる症状も補助項目として設けました。

*2 2011年2月現在

基本症状

1. 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
2. 骨格異常：内反足など
3. 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
4. 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎
5. 精神遅滞：中等度から重度
6. 除外診断：他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる

補助項目

羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常

除外診断

特に眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群（あるいは眼瞼裂狭小症候群；Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome：BPES）との鑑別は重要です。BPESはFOXJ2（3q22.3）遺伝子の異常による常染色体優性遺伝病で浸透率はほぼ100%です。一般にBPESでは精神遅滞は目立ちませんが、欠失型BPESの場合には精神遅滞、成長障害、関節症状などを合併することがあり、本症（ヤング・シンプソン症候群）と混同されやすく注意が必要です。また、それ以外の染色体異常症も除外する必要があります。

検査

現在まで本症の原因遺伝子は明らかにされていないので、遺伝子レベルでの確定は不可能です。しかし、上述のように本症と類似する染色体微細構造異常症などもあることから、それらを鑑別するためにFISH解析やマイクロアレイCGH解析などの検査は適応となります。

医療管理指針

本症（ヤング・シンプソン症候群）の自然歴に基づいた医療管理指針についてまとめました。これは上述の基準などによる臨床診断に基づいて診断された患者さんたちの医療情報をもとにして作成されたものです。そのため、今後遺伝子レベルでの診断が可能となると症状の幅が拡大し、当然この管理指針の見直しも必要となるでしょう。

我が国においては本症の疾患概念はまだ確立されて間もないため、一般臨床医だけでなく研究者の間にもまだまだ周知されていないことから、診断されていない患者さんたちが潜在的に多くいらっしゃる事が予想されます。“生涯にわたる医療管理指針の策定”とともに、“原因遺伝子の同定”やそれに続く分子レベルでの“病態の解明”が重要課題です。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
黒澤健司	染色体異常の理解	千代豪昭	臨床遺伝学講義ノート	オーム出版社	東京	2010	pp37-49
古谷憲孝 黒澤健司	口唇口蓋裂の遺伝	小林真司	胎児診断から始まる口唇口蓋裂—集学的治療のアプローチ—	メジカルビュー社	東京	2010	pp32-38.
近藤達郎	QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法	岡本伸彦 異 純子 監修	ダウン症候群児・者のヘルスケアマネジメント	かもがわ社出版	京都	2010	pp179-187.

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
Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K.	1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype.	Pediatr Int	52	547-550	2010
Oikawa M, Kuniba H, Kondoh T, Kinoshita A, Nagayasu T, Niikawa N, Yoshiura K.	Familial brain arteriovenous malformation maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11: Linkage analysis with clipped fingernail DNA on high-density SNP array.	Eur J Med Genet	53	244-249	2010
Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, NishimuranG, Narumi S, Hasegawa T.	Ruvalcaba syndrome revisited.	Am J Med Genet Part A	152A	1854-1857	2010
黒澤健司	神経線維腫症1型における分子細胞遺伝学的スクリーニング	日レ病会誌	1	35-37	2010
黒澤健司	細胞遺伝学的診断のアルゴリズム	日本臨床	86 (増刊号8)	170-176	2010
黒澤健司	外表奇形	小児内科	42	1123-1125	2010

V. 研究成果の刊行物・別刷