

表4 染色体異常に由来する効果のスペクトラム

1. 未着床
2. 妊娠初期の自然流産
3. 形態形成の障害による死産, あるいは新生児死亡
4. 形態形成の障害を有しながらもある程度の生存
5. 中等度の形態形成異常とその結果としての生命予後
6. 軽度の形態形成異常とその結果としての生命予後
7. 最小, あるいは表現型として現れない効果

表5 観察細胞数と除外できるモザイク率
(文献³⁾より改変)

観察細胞数	信頼度 95 % で除外 できるモザイク率
10	26 %
15	19 %
20	14 %
30	10 %
40	8 %
50	6 %
99-112	3 %

能なゲノム欠失あるいは重複の限界)?, といった問題が挙げられる。臨床の現場では, これらを理解したうえで検査依頼(あるいは自らでの解析)をする必要があるが, 一般臨床医で全部をカバーすることは難しい。検査室サイドからのコメントは臨床診断において極めて重要である。時代はアレイ CGH(comparative genomic hybridization)の時代になりつつあり, 海外では既に高密度オリゴアレイ(全ゲノムアレイ)が商業ベースで採用されている。しかし, 全ゲノムアレイでは常に CNVs(copy number variants), あるいは CNCs(copy number changes)の問題を考慮する必要性があり, その臨床応用には解析に関する十分な理解や遺伝カウンセリング体制の整備が不可欠である。また, 均衡型転座や転座保因者の診断ではアレイ CGH より FISH 解析が優れる。低頻度モザイク症例や複雑な転座症例の解析も同様である。

一般に採用されている FISH 検査対象疾患グループは主に商業的に入手できるもの(Abbott-Vysis 社製品など)が中心である。代表的な対象疾患と実際に異常が検出できる割合や注意点を表6にまとめた。表6からわかるとおり, 臨床

的に診断できても FISH で検出できる微細欠失例の割合は疾患ごとに大きく異なる。Prader-Willi 症候群や Angelman 症候群では, FISH で欠失を認めなかった場合でも片親ダイソミーやインプリンティング異常による発症を考慮しなければいけない。一方, Williams 症候群では FISH 検査ではほぼすべての例が診断可能であり, 欠失がない場合には Williams 症候群とした臨床診断をもう一度考え直すべきである。正確な遺伝学的診断を行うことは, 次子での再発率の評価など遺伝カウンセリングに極めて有用である。Sotos 症候群や Prader-Willi 症候群微細欠失例で親の微細転座に由来する例はないが, Miller-Dieker 症候群や Wolf-Hirschhorn(4p-)症候群では親の微細転座例が存在し, 転座の有無を確認するために親の FISH 検査が適応となる。疾患ごとの慎重な対応が必要となる。ゲノム病(染色体微細構造異常症)のほとんどは, 上記の点を注意する必要がある。検査をオーダーする側に求められる態度として, FISH 検査での診断率や変異が検出された場合の親の検査の意義, 同胞再発率, FISH 検査で変異を検出されなかった場合の考え方などを十分説明することが求められる。

4. アレイ CGH の臨床応用における問題

アレイ CGH 法で原因不明の精神遅滞症例を検索した場合, 平均すると 13 % 程度で変異を検出することができる⁶⁾。国内でも, 林らが, 既知の染色体微細構造異常やサブテロメア異常を検出可能なターゲットアレイを 1 次スクリーニングに, BAC ベースの全ゲノムアレイを 2 次スクリーニングに用いた原因不明多発奇形・精神遅滞例の解析をまとめている⁷⁾。これによると,

表 6 商業ベースの検査センターで委託可能な先天異常疾患 FISH 検査

疾患	責任領域	検出シグナル領域	FISH で診断が得られる割合	注意事項	再発率および保因者診断
Williams 症候群	7q11.23	ELN	>99 %	95 % 以上が平均 1.55 Mb の欠失であるが、より重症例(発達遅滞などの症状)では 2-4 Mb 欠失が疑われる。	非罹患者である親からの同胞再発は 1 例報告のみ(性腺モザイク)。
Prader-Willi 症候群	15q11-13	D15S11, D15S10, GABRB3, SNRPN など	70-75 %	片親ダイソミー(25-29%)やインプリンティング異常(<1%)は検出できない。	まれな転座例を除けば、欠失型での再発の可能性は<1%。
Angelman 症候群			-68 %	片親ダイソミー(-7%)やインプリンティング異常(-3%), UBE3A 変異(-11%)は検出できない。	まれな転座例を除けば、欠失型での再発の可能性は<1%。親の性腺モザイクは 1 例報告のみ。
Miller-Dieker 症候群	17p13.3	LIS1	典型例ではほぼ 100 %	顔貌異常など他の合併症状を伴わない。 isolated lissencephaly sequence (ILS) では 54 % の検出率。	80 % が新生突然変異だが、20 % は片親の転座などの染色体微細構造異常に由来する。
22q11.2 欠失症候群	22q11.2	TUPLE1	>95 %	22q11.2 領域のより微細な欠失や点変異が<5%。	93 % が新生突然変異で、7 % が親の欠失に由来する。親が欠失を有している場合の再発率は最大 50 % である。
Wolf-Hirschhorn 症候群	4p16.3	WHSCR	>95 %	欠失の大きさと症状にはある程度の相関がある。	75 % は新生突然変異による欠失、12 % は r(4) などの構造異常、13 % は親の均衡型転座に由来する。4p16.3 領域の親の微細転座あるいは微細な逆位には注意する。
5p- 症候群	5p15.2	D5S23	典型例ではほぼ 100 %	欠失の大きさや領域と臨床症状との間にある程度の相関があり、特徴的な泣き声は p15.2 で、それより近位まで欠失が及ぶと精神遅滞は重度になる。	85 % は新生突然変異で、15 % は親の転座に由来する。
Smith-Magenis 症候群	17p11.2	RAI1	-90 %	5-10 % は RAI1 遺伝子の変異に由来する。	ほとんどもが新生突然変異。親のモザイクや複雑転座による例は数例のみ。
Sotos 症候群	5q35	NSD1	50-70 %	FISH で診断可能な欠失例は 70 % で、NSD1 の点変異例は-12%。人種によりその検出率が異なると思われるが、これは臨床像に関する考え方の違いに由来すると思われる ¹⁾ 。	FISH で診断可能な微細欠失例のほとんどは新生突然変異。

約10%の症例において1次スクリーニングで変異を検出し、2次スクリーニングで20%以上の症例に変異を検出できている。解析対象の選択基準によっても検出率は異なるが、参考にはなる検出率であり、アレイの特性がわかる。

アレイ CGH 法や MLPA 法の先天異常診断におけ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。特に、前述の CNCs あるいは CNVs の問題は重要である。研究として解析を進める場合と、臨床診断方法の一つとして導入する場合とで大きく異なる。使用するプラットフォーム(オリゴアレイか BAC アレイか、全ゲノムアレイか特定疾患診断用のターゲットアレイか?)により、結果解釈も異なってくる。正常変異と考えられる13症例の CNCs を11の臨床検査センターの責任者に送ってその解釈を求めたところ、参加11施設すべての解釈が一致していた症例はなかったという報告がある⁹⁾。アレイ CGH が診療に取り入れられているアメリカでさえこのような状況であることは、十分留意しておく必要がある。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。また、使用適応に関しても明確にはされていない。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、遺伝学的検査にかかわる様々な問題を話し合う必要がある¹⁰⁾。

5. 結果解釈

標準 G 分染(GTG)でもアレイ CGH でも、結果の解釈が重要で、特に正常変異に注意する必要は上述のとおりである。しかし、実際には得られた結果が本当に臨床診断と整合性が保たれているかをもう一度検討する必要がある。報告書をそのまま患者・当事者あるいはその血縁者(親)に伝えるべきではない¹¹⁾。‘染色体検査報告書’は染色体の結果が記載されているが、臨床診断が記載されているわけではない。各検査法の限界を十分把握しておくことは既に述べた。更に意外な事態としては、染色体異常を偶然合併した Mendel 遺伝病などが挙げられる。著者の施設でも性染色体異常を合併した Mendel 遺伝病を複数経験している¹²⁾。診断は、細胞遺伝学的診断と臨床診断の矛盾点から出発する。アレイ CGH により、CNCs(CNVs)でない微細な変異が検出された場合の臨床診断との整合性を検討することは難しい。手がかりとして、アトラスなどの成書はもちろん、DECIPHER データベースなどを活用する必要がある¹³⁾。

おわりに

細胞遺伝学的診断のアルゴリズムとして、各種検査法の適応や限界、注意点をまとめた。広く用いられている標準 G 分染法でさえ隠れた問題点が沢山ある。報告書に書かれていることと書かれていないことを十分理解することが重要である。そのためには、臨床現場と検査室の対話(情報交換)は極めて重要であり、検査が複雑にかつ詳細になるほど、結果を解釈して患者に伝える担当医の果たす役割が重要となることを理解しておく必要がある。

■ 文 献

- 1) 福嶋義光：染色体異常疾患. 小児科臨床 43: 2882-2890, 1990.
- 2) Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3rd ed, Oxford University Press, New York, 2004.
- 3) Hook EB: Exclusion of chromosomal mosaicism: Table of 90 %, 95 %, and 99 % confidence limits and comments on use. Am J Hum Genet 29: 94-97, 1977.
- 4) Warburton D: De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. Am J Hum Genet 49: 995-1013, 1991.
- 5) De Gregori M, et al: Cryptic deletions are a common finding in "balanced" reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. J Med Genet 44: 750-762, 2007.
- 6) Subramonia-Iyer S, et al: Array-based comparative genomic hybridization for investigating chromosomal abnormalities in patients with learning disability: systemic review meta-analysis of diagnostic and false-positive yields. Genet Med 9: 74-79, 2007.
- 7) 林 深ほか：ゲノム微細構造異常と先天異常疾患. 小児科臨床 72: 31-37, 2009.
- 8) Tsuchiya KD, et al: Variability in interpreting and reporting copy number changes detected by array-based technology in clinical laboratories. Genet Med 11: 866-873, 2009.
- 9) Manning M, Hudgins L: Use of array-based technology in the practice of medical genetics. Genet Med 9: 650-653, 2007.
- 10) Ou Z, et al: Bacterial artificial chromosome-emulation oligonucleotide arrays for targeted clinical array-comparative genomic hybridization analyses. Genet Med 10: 278-289, 2008.
- 11) 梶井 正：染色体異常をみつけたら. <http://www16.ocn.ne.jp/~chr.abn/>
- 12) Kurosawa K, et al: Unmasking 15q12 deletion using microarray-based comparative genomic hybridization in a mentally retarded boy with r(Y). Am J Med Genet 130A: 322-324, 2004.
- 13) Firth HV, et al: DECIPHER: Database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using Ensembl resources. Am J Hum Genet 84: 524-533, 2009.

外表奇形

黒澤健司*

はじめに

先天代謝異常症のなかでも、顔貌異常などの外表奇形を特徴とする疾患は少なくない。ムコ多糖症やムコリピドーシスにおけるガーゴイリズム、糖原病の人形様の顔貌など国家試験レベルで記憶されるものもある。一方で、Smith-Lemli-Opitz 症候群や糖タンパク質糖鎖合成異常症も外表奇形を特徴とするが、外表奇形だけからの鑑別は非常に難しい。検査項目として「先天代謝異常スクリーニング」という言葉があるが、たいていは血清ないしは尿での検査である。しかし、外表奇形も先天代謝異常症のスクリーニングとしては有用なことがあり、なによりも「検査費用」がかからないことが大きな利点といえるかもしれない。本稿では、先天代謝異常症の診断へのアプローチとして、外表奇形の所見の取り方、考え方をまとめた。

I Recognizable patterns

先天奇形症候群のアトラスとして有名な『Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation』¹⁾でも、代表的な先天代謝異常症は上げられている(表1)。Smith-Lemli-Opitz 症候群は、Storage diseases の項目には掲載されていないが、7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) の欠損による代謝疾患と位置づけられる²⁾。Men-

表1 『Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation』に掲載された先天代謝異常症

- ・ GM1 gangliosidosis
- ・ I-cell 病
- ・ Mucopolipidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy 症候群)
- ・ Hurler 症候群 (Mucopolysaccharidosis I H)
- ・ Scheie 症候群 (Mucopolysaccharidosis I S)
- ・ Hurler-Scheie 症候群 (Mucopolysaccharidosis I H/S)
- ・ Hunter 症候群 (Mucopolysaccharidosis II)
- ・ Sanfilippo 症候群 (Mucopolysaccharidosis III)
- ・ Morquio 症候群 (Mucopolysaccharidosis IV)
- ・ Maroteau-Lamy mucopolysaccharidosis 症候群 (VI)
- ・ Sly 症候群 (Mucopolysaccharidosis VII)
- ・ Smith-Lemli-Opitz 症候群
- ・ Zellweger 症候群
- ・ Menkes 症候群

kes 症候群、Zellweger 症候群も同様に掲載されている。このテキストは、題名のとおり recognizable pattern を呈している疾患が中心となったアトラスである。つまり、外表奇形の組み合わせからある程度診断が可能と考えられる疾患のリストともいえる。注意深い外表奇形の観察、所見の評価からある程度診断が可能であるため、所見の取り方が診断を左右する。

一方で、 α -galactosidase A (GALA) の欠損による Fabry 病は奇形症候群に分類されないが、顔貌、体幹、四肢に認める微妙な変化は、診断の手がかりになりえるとされている³⁾。ごく最近になり、四肢・顔貌の異常を特徴とする Miller 症候群も、exome 解析により pyrimidine 合成経路における酵素欠損であることが判明した⁴⁾。先天代謝異常症で外表奇形を正しく評価することは重要と考えられる。

Kurosawa Kenji

* 神奈川県立こども医療センター遺伝科
〒232-8555 横浜市南区六ツ川 2-138-4
TEL 045-711-2351 FAX 045-742-7821
E-mail: kkurosawa@kcmc.jp

表 2 診断方法に関する手引き

II 外表奇形の評価 — 診察のポイント

診察でのポイントは、以下の3点にまとめることができる。

- 1) それぞれの小奇形は正しい用語^{5,6)}で表現・記述してはじめて客観的なデータとなる。とくに診断的価値が高い、特異な症状・形態は検索の際のキーワードとなりうる。
- 2) 顔貌では、小奇形の組み合わせによる全体像、あるいは Gestalt も重視する。
- 3) 小奇形を定量的に評価する。

これについては日本人の正常身体測定値が成書⁷⁾の巻末にまとめてあるので、活用する。さらに、計測方法や名称の定義などについては Hallらのハンドブック⁸⁾が有用である。

一度ですべて診断を下さず、診断が確定的でなければ慎重に次回2回目の診察を予定に組むべきである。その理由の第1は、最初の印象だけで診断を下すことを避ける意味がある。再来で印象が異なり、最初の診断がやや疑わしくなることは少なくはない。診断を希望して親は来院しているものの、「診断をはっきりさせてほしい」という気持ちと「症候群というほどの異常ではないかもしれない」という気持ちとが入り混じっている。所見から特定の症候群が想定されるならなおのこと、説明は慎重になるべきである。再来を予定とする第2の理由は、多発奇形症例は診断が確定しなくとも合併症管理は不可欠だからである。器官ごとの合併症管理と同じく、児の医療および生活全体を見渡し、適切なアドバイスを与えることは重要で、dysmorphologist が現代医療の最後の generalist とも表現される所以でもある。代謝疾患ではゆるやかな症状の進行を見逃さないようにしなければならない。

必ずしも一度の診察で診断が得られるとは限らず、症候群によっては新生児期・乳児期の顔貌と幼児期以降の顔貌で大きく変化してくるものもある。期間をおいて再度診察することも時に必要である。また、写真による記録を残し、検査所見と合わせて考えることも重要である。患児の記録を写真として残すには保護者の承諾は当然ながら、

- Aase JM : Diagnostic Dysmorphology. Plenum Publishing, New York, 1990
- Stevenson RE, Hall JG : Human Malformations and Related Anomalies. 2nd ed, Oxford University Press, New York, 2006
- Kozlowski K, Beighton P : Gamut Index of Skeletal Dysplasias : An Aid to Radiodiagnosis, 3rd ed, Springer-Verlag, New York, 2001
- Reardon W : The Bedside Dysmorphologist : Classic clinical signs in human malformation syndromes and their diagnostic significance. Oxford University Press, New York, 2007
- Hall JG, Allanson JEMD, Gripp KW, Slavotinek AM : Handbook of Physical Measurements. Oxford University Press, New York, 2nd ed, 2006
- Firth HV, Hurst JA, Hall JG : Oxford Desk Reference Clinical Genetics : An essential guide (Oxford desk reference series), Oxford University Press, New York, 2005

十分な倫理的配慮が必要である。

III 診 断

問診・診察での情報に基づいて診断を決めていく場合、アトラスやコンピューターデータベース・オンラインリソースが役立つことが多い(表2)。

具体的には、下記の方法がある。

- 1) 最も特徴的な所見(キーワード)を手がかりとする。

アトラスの巻末に gamut index がある。また『Human Malformations and Related Anomalies』, 2nd ed (Stevenson RE, Hall JG) は症状から検索できる。「過成長」はそれだけできわめて診断的意義の高い特徴である一方、「精神遅滞」、「成長障害」は、キーワードとしては成り立ちづらい。

- 2) アトラス (Smith's など) を1ページずつ眺めてゆく。

地味な作業だが、結構確実な方法である。

染色体あるいは遺伝子レベルで確定できた場合を除けば、やはり医療サイドの主観が診断に反映される。月ごとに違う診断名が提示され、そのたびに遺伝学的検査を重ねられたケースに遭遇することがある。親の医療サイドに対する不信感を助

長し、児に対する養育へ影響を及ぼす。担当医の熱意がすべて逆にとられてしまうことがあり、慎重を要す。疑う場合、あるいは診断確定に至らない場合でも、定期的な診察により見落としていた所見に気づくことがあり、それが診断への大きな手がかりとなることがある。

おわりに

先天代謝異常症の外表奇形の評価について述べた。最近になり、『American Journal of Medical Genetics Part A』で外表奇形の標準化が特集された⁹⁾。この特別号は、実際にオンラインでダウンロードが可能であり、外表奇形を正しく評価するためには、必須のテキストとなる可能性がある。「発達遅滞、顔貌異常」を主訴として来院する多くの症例の中から、先天代謝異常症に絞込むことは容易でないが、外表奇形の正しい評価はすぐに応用できる重要な診察手技である。

文 献

- 1) Jones KLJ: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6th ed, Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2006
- 2) Irons M: DHCR7 and Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome and cyclopamine teratogenesis. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds): Inborn Errors of Development, 2nd ed, Oxford University Press, New York, pp280-290, 2008

Key Points

- ① 外表奇形から診断（鑑別）可能な先天代謝異常症も少なくなく、外表奇形の所見の取り方を心得ておく必要がある。
- ② 外表奇形は正しい用語で記述し、それを手がかりに種々のリソースで検索をかける。用語の定義を習得する。
- ③ 患者（こども）の外表特徴を手がかりとして診断アプローチを受けることは、その親にとっては決して快いものではないことを十分認識して診察に臨む。

- 3) Ries M, et al: Quantitative dysmorphology assessment in Fabry disease. Genet Med **8**: 96-101, 2006
- 4) Ng SB, et al: Exome sequencing identifies the cause of mendelian disorder. Nat Genet **42**: 30-35, 2010
- 5) 日本小児科学会先天異常委員会, 日本小児遺伝医学会: 外表小奇形用語集. 日小児会誌 **94**: 1915-1920, 1990
- 6) 近藤達郎: 奇形徴候の診かた. 小児内科 **37**: 1305-1310, 2005
- 7) 梶井 正, 黒木良和, 新川詔夫, 福嶋義光編: 新先天奇形症候群アトラス, 南江堂, 1998
- 8) Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE: Handbook of Normal Physical Measurements, Oxford Medical Publications, 1989
- 9) Allanson JE, et al: Elements of morphology: introduction. Am J Med Genet Part A **149A**: 6-28, 2009

* * *

