

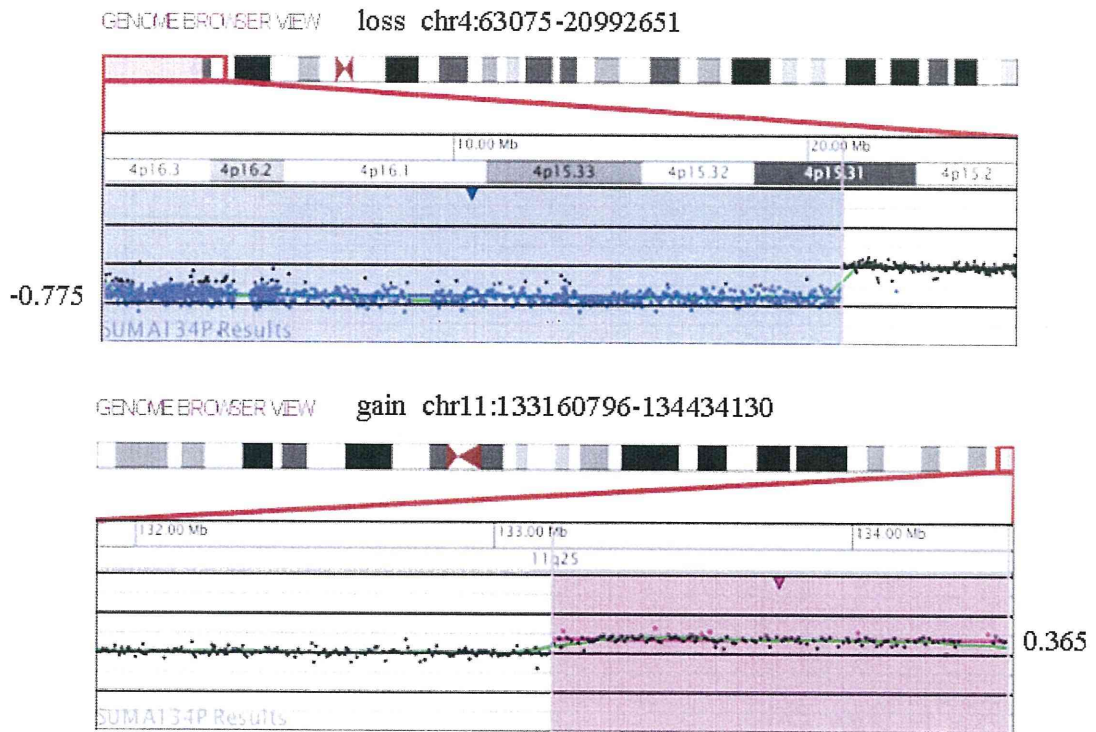
b. モザイク構造異常を有する WHS 患者の metaphase FISH 解析結果

WHS 症例 20: 単純短腕端部欠失 4 番染色体と、短腕端部欠失 4 番染色体切断点へ 11 番染色体長腕端部断片が転座した派生 4 番染色体とのモザイク例. アレイ解析結果から確認に至った.

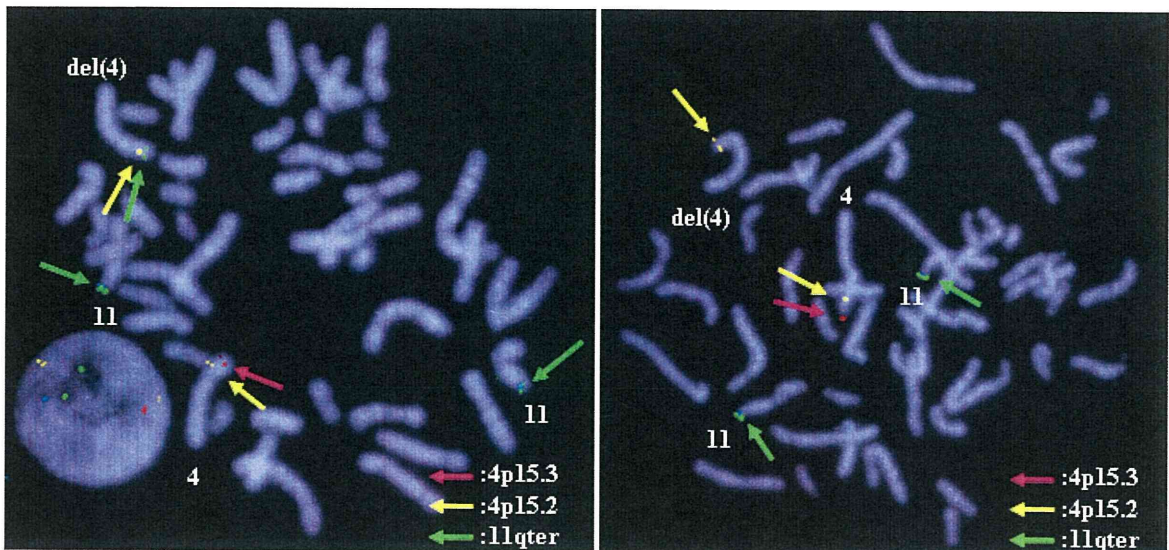
WHS 症例 23: 欠失の大きさの異なる 2 種類の単純短腕端部欠失 4 番染色体のモザイク例. G 分染法では 4p の中間部欠失と正常核型とのモザイクと判定されていた. モザイクであることはアレイ解析結果からは読み取れなかった.

WHS症例20

ゲノムアレイ解析結果 概要

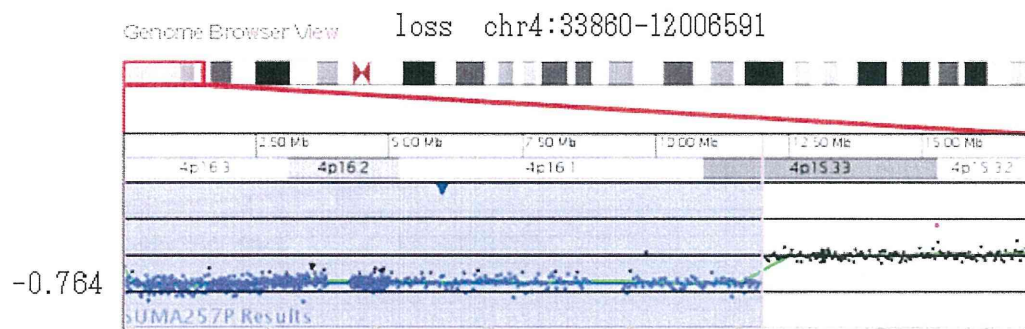


Metaphase FISH 解析結果 概要

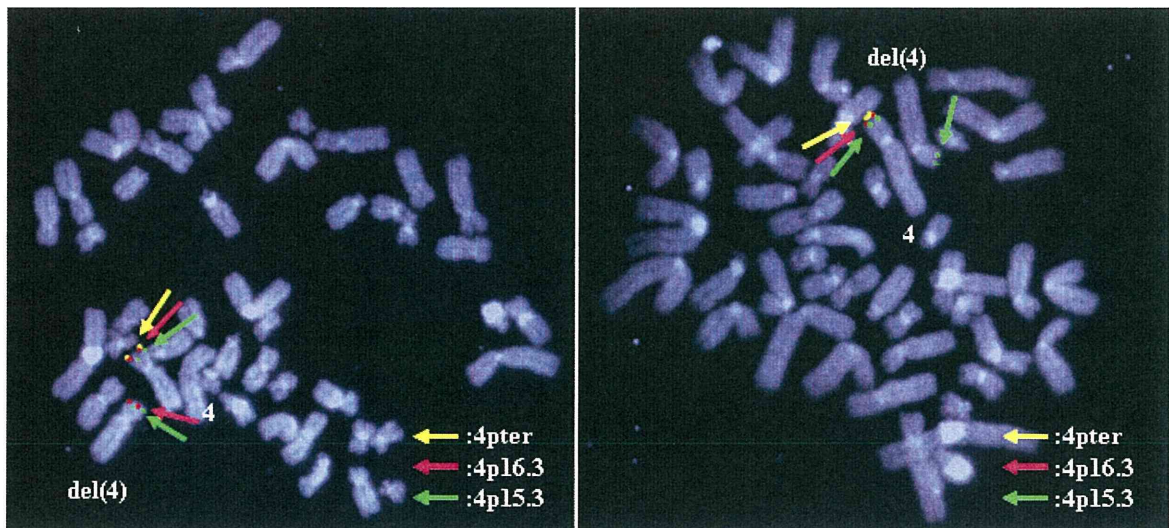


WHS症例23

ゲノムアレイ解析結果 概要



Metaphse FISH 解析結果 概要



資料7 WHS患者15例の遺伝型・表現型相関解析結果

表 a. 主な身体所見

| 分類 | 症例 | 年齢/性 | 4p欠失サイズ(Mb) | その他 異常領域 | 顔貌特徴 | 身長/体重 (SD) | 栄養 | 口唇・口蓋裂 | 心臓 | 腎・泌尿器 | 骨格所見 | 眼合併症 | 難聴 | その他特記合併症 |
|---------------|----|---------|----------------------|------------------|---------|--------------|------|----------|---------|-----------------------|-----------|--------------|-----|--------------------|
| 1 (~5Mb) | 1 | 6y / F | 2.06 | dup10q: 0.77(Mb) | mild | -2.4 / -2.0 | 経口 | - | ASD | - | - | - | - | |
| | 2 | 13y / F | 2.29 | | typical | -5.4 / -3.5 | | - | ASD | N.I. | 側彎(軽度) | - | - | 多発性骨軟骨腫 |
| | 6 | 16y/F | 5.49 | | typical | -4.9 / -3.0 | | - | - | - | N.I. | 内斜視 | - | |
| 2 (6~15Mb) | 7 | 18y/F | 6.92 | | typical | -5.1 / -2.5 | 経口 | - | PS | 腎低形成・腎不全 | 扁平足 | N.I. | 中等度 | 高Cho, 高尿酸 |
| | 8 | 2y/M | 7.51 | | typical | -4.7 / -4.5 | | N.I | - | - | N.I | N.I | - | |
| | 10 | 7m/M | 8.77 | | typical | -4.5 / -3.9 | Tube | +(ft.OP) | PDA | - | - | - | - | |
| | 11 | 8y8m/F | 8.77 | dup8p: 8.15(Mb) | typical | -4.1 / -3.3 | Tube | +(SMCP) | AR | - | N.I. | 斜視 鼻涙管閉塞 | - | |
| | 12 | 16y3m/F | 8.77 | | typical | -11.7 / -5.3 | | +(CL/CP) | PS | 腎低形成・腎不全 | 側彎(軽度) | 外斜視 | 高度 | |
| | 13 | 12y/F | 8.85 (1.37-10.22) | | mild | -3.0 / -2.3 | Tube | - | VSD | - | - | - | - | |
| | 14 | 5y/F | 11.11 | | typical | -5.2 / -4.0 | 経口 | + | ASD | - | - | - | 中等度 | |
| | 15 | 1y11/F | 12.33 | | typical | -3.4 / -2.7 | Tube | +(SMCP) | PDA/ASD | 水腎/水尿管 | 内反足 | 外斜視 鼻涙管狭窄 | - | |
| | 16 | 18y/F | 13.6 (0.84-14.5) | | typical | -5.3 / -3.8 | 経口 | - | ASD | 腎低形成・腎不全 | 左臼蓋形成不全 | N.I. | - | 高Cho |
| 3 (>15Mb) | 17 | 3y/F | 15.7 | | typical | -5.6 / -4.0 | Tube | - | PS/ASD | 腎低形成・腎不全 | 矢状縫合早期癒合 | 両側コロボーマ | - | 高Cho |
| | 21 | 2y10m/F | 28.35 | | typical | -2.3 / -3.1 | 胃瘻 | +(CP) | PDA/ASD | 腎盂尿管移行部狭窄・腎不全 | 左内反足・頸椎異常 | - | 高度 | 誤嚥強 (喉頭気管分断術施行) |
| | 22 | 6y/M | 29.42 | | typical | -1.3 / -1.4 | 胃瘻 | + | ASD | 腎異形成・腎不全 停留精巢・尿道下裂 | - | 白内障 コロボーマ | 高度 | |

表 b. 神経所見

| 分類 | 症例 | 年齢/性 | 4p欠失サイズ(Mb) | その他 異常領域 | けいれん初発 | 重症・群発 | けいれん治療・経過 | 中枢奇形 | 精神運動発達遅滞 |
|---------------|----|---------|----------------------|------------------|----------------|-------|-------------------------------|---------------|------------------|
| 1 (~5Mb) | 1 | 6y / F | 2.06 | dup10q: 0.77(Mb) | - | - | - | | 中等度(DQ41)、独歩2y3m |
| | 2 | 13y / F | 2.29 | | 2y6m | - | VPA・最終発作8歳 | | 重度(IQ23)、独歩7y |
| | 6 | 16y/F | 5.49 | | 2y1m | - | 発熱時のDZP・8歳頃消失 | | 重度、独歩7歳 |
| 2 (6~15Mb) | 7 | 18y/F | 6.92 | | 6m (West synd) | + | VPA/KBr/VitB6・発作数年なし | | 重度(IQ≤10)、独歩7y |
| | 8 | 2y/M | 7.51 | | 7m | + | VPA/PB/CBA 3歳よりKBr・KBr開始後発作改善 | | 重度、寝返り1y5m |
| | 10 | 7m/M | 8.77 | | -(7ヶ月現在) | - | - | | 評価難、定頭未 |
| | 11 | 8y8m/F | 8.77 | dup8p: 8.15(Mb) | 6m | + | VPA/PB・2歳頃より改善・最終発作6歳 | - | 重度(DQ≤10)、独歩不可 |
| | 12 | 16y3m/F | 8.77 | | 7m | + | VPA/PHT・重責頻回、最終発作4歳 | | 重度、独歩不可 |
| | 13 | 12y/F | 8.85 (1.37-10.22) | | - | - | - | | 中等度、独歩2y3m |
| | 14 | 5y/F | 11.11 | | 9m | + | VPA/KBr | | 重度、独歩不可 |
| | 15 | 1y11/F | 12.33 | | 9m | + | VPA/LGT/CZP・発作頻回 | 脳梁非薄化、脳幹・小脳萎縮 | 重度(DQ30)、定頭9ヶ月 |
| | 16 | 18y/F | 13.6 (0.84-14.5) | | 12m | + | 発作時のみ・発作数年なし | 脳梁低形成 | 重度(IQ≤10)、独歩5y |
| 3 (>15Mb) | 17 | 3y/F | 15.7 | | 14m | + | VPA/KBr/CZP | | 重度、定頭のみ |
| | 21 | 2y10m/F | 28.35 | | 11m | + | TPM/CLB・2歳頃より発作なし | 大脳萎縮 | 重度 |
| | 22 | 6y/M | 29.42 | | 2m | + | VPA/ESM/PB・発作頻回 | 脳梁低形成、白質容量減少 | 重度(DQ≤10)、定頭不可 |

資料 8 GeneReviews Japan <<http://grj.umin.jp/>>に掲載したウォルフヒルシュホーン症候群に関する情報

Wolf- Hirschhorn 症候群

(Wolf- Hirschhorn Syndrome)

[4p- Syndrome, Del(4p) Syndrome, Monosomy 4p, include :Pitt-Rogers-Danks Syndrome }

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) , 福嶋義光 (信州大学医学部附属病院遺伝子診療部)

GeneReview 最終更新日: 2009.3.24. 日本語訳最終更新日: 2010.1.18.

原文 [Wolf- Hirschhorn Syndrome](#)

要約

疾患の特徴

Wolf- Hirschhorn 症候群 (WHS) は、乳児期には、次のような典型的な頭部顔面の特徴を呈している：“ギリシャ兵士のヘルメット様”と称される鼻（前頭部に続く幅広い鼻稜）、小頭症、高い前頭部と突出した眉間、眼間開離、内眼角贅皮、高く弓状の眉毛、短い人中、下を向いた口角、小顎症、耳近傍の突起を伴った耳介低形成。すべての患者において、子宮内から始まり出生後も続く成長障害、筋緊張低下、およびさまざまな程度の発達遅滞/知的障害が認められる。けいれんが50～100%の患者に認められる。その他、骨格異常（60～70%）、先天性心疾患（30～50%）、聴覚障害（ほとんどの場合伝音性）（40%以上）、尿路奇形（25%）、脳の構造異常（33%）が認められる。

診断・検査

WHSの診断は特徴的な顔貌、成長障害、精神運動発達遅滞、痙攣により疑いがもたれ、Wolf- Hirschhorn Critical Region (WHCR, WHSの責任領域, 4p16) の欠失を検出することにより確定診断がなされる。従来の細胞遺伝学的分析（ルーチンのG分染法と高精度分染法）では、WHSにおける欠失の60～70%（あるいはもっと少ない）しか検出できないが、WHCR (Wolf- Hirschhorn Critical Region ; WHSの責任領域) のプローブを用いたFISH法では95%以上を検出できる。検査は臨床検査として実施可能である。ほとんどの患者が、他の染色体構造異常を伴わない欠失（いわゆる単純な欠失）を有するが、環状4番染色体、4p-モザイク、不均衡型相互転座に由来する派生染色体といった複雑な染色体構造異常を有する場合もある。

臨床的マネジメント

WHSを有する患者の治療としては次のようなものがある：リハビリテーション、言語・コミュニケーション療法とサイン言語、非典型的な小発作に対するバルプロ酸投与、てんかん発作に対するベンゾジアゼピン投与、摂食障害に対する” Haberman feeder”、経管栄養、and/ or 胃瘻造設。骨格異常、眼科的異常、先天性心疾患、および聴力障害に対しては、標準的なケアが推奨される。

遺伝カウンセリング

WHSは、いくつかの遺伝的機序の一つに基づき4p16に局在するWHS責任領域が欠失することによって発症する。約75%の患者が新規の4p16欠失を、約12%の患者が環状4番染色体などの頻度の低い構造異常を、そして約13%の患者が親の不均衡型相互転座に由来する不均衡型相互転座による4p16欠失を呈する。再発リスクは欠失の遺伝学的機序によって異なる。親が染色体構造異常の保因者であることがわかっている場合、出生前診断は臨床的に可能である。

診断

臨床診断

WHSの診断は特徴的な顔貌、成長障害、精神運動発達遅滞、痙攣により疑いがもたれ、Wolf- Hirschhorn Critical

Region (WHCR, WHSの責任領域, 4p16) の欠失を検出することにより確定診断がなされる。

典型的な顔貌の特徴

WHSを伴う個人の顔貌は年齢と共に変化し、それぞれの時期に応じて典型的なパターンを呈する[Battaglia et al 2000]。顔貌上の特徴には、“ギリシャ兵士のヘルメット様”と称される鼻の形（前頭部に連続する幅広い鼻稜）が含まれる。これは、すべての患者で出生から小児期に認められるが、思春期には目立たなくなる。他の頭蓋顔面の特徴には、小頭症、高い前頭部と突出した眉間、眼間開離、内眼角ぜい皮、高く弓状の眉毛、短い人中、下を向いた口、小顎症、耳近傍の突起を伴った耳介低形成が含まれる。

子宮内に始まり、出生後も続く成長障害は全ての患者において認められる。

種々の程度の発達遅滞／精神遅滞は、全ての患者において認められる。筋緊張低下および主として下肢に認められる筋発達不良が、すべての患者に観察される。

検査

細胞遺伝学的検査 従来の細胞遺伝学的分析（ルーチンのG分染法と高精度分染法）では、WHS患者の約60～70%において4p16を含む4番染色体短腕遠位部の欠失を検出できる。ほとんどの患者が、他の染色体構造異常を伴わない欠失（いわゆる単純な欠失）を有するが、環状4番染色体、4p-モザイク、不均衡型相互転座に由来する派生染色体といった複雑な染色体構造異常を有する場合もある。

細胞遺伝学的に観察できる欠失が親の不均衡型相互転座に由来する派生染色体に認められるかどうかは、分子細胞遺伝学的手法により確認できる可能性がある。

- ・ サブテロメア領域のFISHスクリーニングは、派生4番染色体を同定するための、おそらく最も感度、特異度ともに高い方法である。転座例の場合（転座例の大多数はサブテロメア領域に関与している）、サブテロメア領域のスクリーニングにより転座に関わるもう一方の染色体も同定できる。
- ・ SKY法（Spectral Karyotyping）またはM-FISH法を用いることにより、従来の細胞遺伝学的方法において付加部分が4pに付着していることが観察された例における付加部分の同定が可能となる。

遺伝学的検査

遺伝子。Wolf- Hirschhorn Critical Region (WHCR, WHSの責任領域, 4p16) の欠失が、Wolf- Hirschhorn 症候群において知られている唯一の原因である。

細胞遺伝学的に観察できる欠失が親の不均衡型相互転座に由来する派生染色体に認められるかどうかは、分子細胞遺伝学的手法により確認できる可能性がある。FISHによるサブテロメア領域における欠失のスクリーニングは、多分最も感度特異度ともに高い方法であろう。転座例の場合（転座例の大多数はサブテロメア領域に関与している）、サブテロメア領域のスクリーニングにより転座に関わるもう一方の染色体も同定できる。従来の細胞遺伝学的方法において付加部分が4pに付着していることが観察された例では、SKY法（Spectral Karyotyping）またはM-FISH法が付加部分の同定に使用される場合がある。

臨床における利用

診断

出生前診断

- 臨床検査

FISH (fluorescence in situ hybridization) : WHSの責任領域であるWHCRの全領域を含むプローブ (WHSCR probe, LPU 009, Cytocell Ltd) を用いたFISH法により、95%以上の患者において欠失が認められる。

- 以前用いられていたプローブはWHCRの外にあるので偽陰性の結果をもたらす可能性がある。
- サブテロメア領域のプローブキットが用いられた場合は中間部欠失を見落とす可能性がある
 - 欠失／重複解析：リンパ球細胞株から抽出されたDNAを4p16.3の端部領域に広がるBACクローンのパネルにハイブリダイズさせることにより、中間部欠失を含む大きな欠失を検出することができる。この領域におけるクローンマップの何カ所かの小さなギャップは正確な切断点の位置情報の妨げになるかもしれないが、当初の目的である欠失の存在の診断には十分である。

表1 Wolf- Hirschhorn 症候群に用いられる遺伝学的検査

| 検査 | 検出される欠失 | 検出率 | 検査 |
|----|---------|-----|----|
|----|---------|-----|----|

| | | | |
|--|-----------|---------|----------------------|
| 染色体分析 | 4p16.3の欠失 | ~60-70% | 臨床ベース |
| FISH ¹ / 欠失・重複解析 ² | WHCRの欠失 | >95% | 臨床ベース Testing |

1. WHSCR probe (Catalogue Number LPU 009, Cytocell, Ltd) を使用
2. ゲノムDNAのシーケンス解析では容易には検出できない欠失／重複を検出する検査：定量PCR法，リアルタイムPCR法，multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法，あるいはアレイCGH法など様々な方法が用いられる。

患者の検査計画

WHSを疑ったすべての患者に対して、下記の検査を行うことが妥当である。

- 大きい欠失や複雑な構造異常（環状染色体、不均衡型相互転座）を検出するための通常染色体検査
- WHCRを含む微小欠失を検出するためのFISHあるいは欠失／重複解析
もし、必要であれば、サブテロメア領域のFISHスクリーニング，あるいはアレイCGHにより，WHCRの欠失が不均衡型転座によるものかどうかを決定することができる。

遺伝的に関連した疾患

Rauchらは、部分的にWHSの症状（身長に比して低体重、WHSの顔貌上の特徴、神経心理学的異常と関連した言語発達遅滞）を示しており、WHCRに限局した de novo の小さな中間部欠失を有する患者を初めて報告した。

臨床像

以前は異なる疾患と考えられていたWHSとPitt-Rogers Danks 症候群（PRDS）は、現在では1つの症候群の臨床的スペクトラムであると認識されている。

Pitt-Rogers- Danks syndrome (PRDS) は、1984年に子宮内発育遅延、低身長、小頭症、特徴的顔貌、精神遅滞、けいれんを有する4患者（うち2人は姉妹）として報告された。12年後、Clemensらは上の姉妹および2人の未報告患者においてWHSでみられるのと同じ4p遠位部の微小欠失を見いだした。PRDSとWHSとは、責任領域のサイズおよび表現型が共通しており、同一症候群の臨床的スペクトラムではないかと考えられている。

古典的な WHS WHSにおける臨床症状の出現頻度を表2に示す。

表2 WHSにおける臨床症状の出現頻度

| 頻度 | 症状 |
|--------|---|
| >75% | <ol style="list-style-type: none"> 1. 特徴的顔貌（臨床診断の項を参照） 2. 子宮内発育遅延／出生後の成長障害 3. 精神遅滞 4. 筋緊張低下 5. 筋容量低下 6. けいれん／特有の脳波異常 7. 摂食障害 |
| 50～75% | <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚の変化（血管腫；大理石様／乾燥した皮膚） 2. 骨格異常 3. 頭部顔面の非対称 4. 眼瞼下垂 5. 歯の異常 6. 抗体欠損 |
| 25～50% | <ol style="list-style-type: none"> 1. 聴力障害 2. 先天性心疾患 3. 眼／視神経異常 4. 口唇裂／口蓋裂 5. 性器尿路異常 6. 脳の構造異常 |

| | |
|------|---|
| | 7. 定型化した行動（手を洗うようなしぐさ、手をたたくようなしぐさ、揺れるしぐさ） |
| <25% | 以下のような奇形 1. 肝臓 2. 胆嚢 3. 消化管 4. 横隔膜 5. 食道 6. 肺 7. 大動脈 |

出生後の成長障害：WHSを持つすべての患者は、適切なエネルギーと蛋白の摂取を行っていても、著しい子宮内発育遅延、出生後の低身長、体重増加不良をきたす。

精神遅滞：WHSを持つ患者は重度の知的発達遅滞を呈し、話ができず、最低限のコミュニケーション技術しか持たないと一般的に言われているが、最近の経験では知的能力の幅がかなり大きいことが明らかになった。Battaglia と Careyによれば、知的発達遅滞の程度は軽度（8%）、中等度（25%）、重度（67%）であった。したがって、患者の三分の一は軽度から中等度の精神遅滞を有していることになる。発語は、ほとんどの患者では喉頭音（[k、g、xなど]）または2音節の音に限られるが、6%の患者では単文のレベルに達した。理解は、特別な文脈（状況）に限られているようである。コミュニケーションしたいという意欲ほとんどの患者にあるようであり、身ぶり手ぶりのレパトリーを増やすことで上手になっていく。

約10%の患者が、通常8～14歳の間に、日中の尿・便をコントロールできるようになる。2～12歳までに、25%は独立して、20%は支えを使用して歩行可能となる（あわせて45%の患者は歩行する）。約30%の患者が自分の意志で行動できるようになる：食事をする（10%は全く独力で）、着衣と脱衣をする（20%）、単純な家内の作業を行う。全ての患者において、ゆっくりであるが、着実な進歩が見られ、従来考えられてきたよりも良好な発達をとげる。

けいれんは50～100%の患者に見られる。発症は月齢3～23とさまざまであるが、月齢9～10が最も多い。けいれんのパターンは、片側性の間代性であったり、強直性であったり、二次性全般化を伴ったり伴わなかったり、最初から全身性の強直間代性であったり、とさまざまである。発熱が契機となることが多い。群発し、15分以上持続することもある。58%の患者において、けいれん重積発作が認められる。60%以上の患者で、1～5歳の間に非典型的な欠神発作に発展する。幼少期にはコントロールが困難な患者もいるが、適切な治療により長ずるにしがって消失する傾向がある。けいれんは、33%の患者では2～13歳までに止まり、17%の患者では投薬がなされていない。

70%の患者において、明らかな脳波異常が認められた。

摂食障害の原因は、筋緊張低下、口唇口蓋裂およびそれに関連した吸てつの難しさ、嚥下協調運動不良に伴う誤嚥、そして胃食道逆流などである。胃食道逆流は健常児では一時的であるが、WHS患者では持続しておきており、これが体重増加不良および呼吸器疾患の原因となる。

骨格異常としては、椎体奇形に伴う脊椎後弯側弯、過剰のまたは癒合した肋骨、内反足、裂手など、患者の60～70%に認められる。

眼科的異常としては、外斜視、鼻涙管閉鎖、眼球・視神経コロボーマ、網膜中心窩低形成などが最も一般的なものである。植皮を要する眼瞼の低形成が時々認められる。緑内障は治療困難なことがある。

歯牙異常。乳歯の残存、乳歯における長髄歯（臼歯に見られる発育異常で、歯根が根尖のごく近傍で分岐しているため、髓室が異常に大きくかつ長く、根管は非常に短いというもの）、くぎ状の歯、歯の構成物の無形成などを伴った歯芽の萌出遅延が50%以上の患者にみられる。

先天性心疾患は約50%に見られ、通常は単純な異常である。最も頻度が高いのは、心房中隔欠損（27%）であり、続いて多いのは肺動脈狭窄、心室中隔欠損、動脈管開存、大動脈弁閉鎖不全、ファロー四徴症である。

抗体欠損（IgAのIgG2サブクラス欠損、単独IgA欠損、多糖類の反応異常）が69%に認められ、反復性の呼吸器感染症や中耳炎の原因ではないかと考えられている。

造血器の異常が2例の患者で報告されている。一例は進行性で難治の血球減少症であり、もう一例は急性リンパ性白血病である。

難聴（ほとんどの場合は伝音性）が40%の患者に認められる。感音性難聴が少なくとも7例に報告されている。中耳と内耳の先天的な異常が聴力障害に関係しているようである。

さまざまな尿路奇形が25%の患者に見られる。腎無形成、のう胞性異形成/低形成、oligomeganephroma（ネフロン数の減少とネフロン構成物の過形成により特徴付けられる腎低形成）、馬蹄腎、腎の回転異常、膀胱外反、閉塞性腎症など。oligomeganephroma は慢性腎不全と関係する。これらの奇形のいくつかは膀胱尿管逆流を合併する。

尿道下裂と停留睾丸は50%の男児例にみられる。

子宮無形成、索状性腺が女児例に報告されている。

中枢神経系の構造異常は1/3の患者に認められる。その多くの例で脳梁菲薄化を伴い、さらに、少数例では、び漫性の白質減少、両側小脳半球後葉の著しい低形成/無形成を伴うこともある。他の奇形として、脳回の狭小化を伴った脳低形成、arhinencephaly（無鼻症）、アンモン角のH2領域の短縮、小脳脳回の萎縮・異形成が報告されている。

睡眠の問題は、乳幼児期に見られるが、容易に克服できる。

さまざまなその他の先天異常が少数の患者で報告されている。

遺伝型と臨床型の関連

WHSにおける臨床的多様性を説明するために、4p欠失のサイズと臨床症状の重症度との間の関連が調べられてきた。Wieczorek らと Zollono らがそれぞれ、部分的なあるいは完全な遺伝型・表現型の関連を示したが、そうした関連はないと結論付けた研究もある。Meloni らは重度の精神遅滞を持つ典型的な症状の患者でもFISHでしか検出できない微小欠失を有する場合や、逆に通常の染色体検査で確認できる大きい欠失を有するにもかかわらず軽度～中等度の精神遅滞を呈するのみで大奇形もない場合があると述べている。以上から、欠失のサイズと臨床症状との間に関連はないと推測される。

当初は微細欠失であると考えられていたが、潜在性の染色体不均衡が二箇所で見つかり、結局は大きな欠失が原因であった症例が報告され、WHSの臨床的多様性を理解するためには、欠失領域の大きさは重要な要因である可能性がある。

用語の定義

WHSと Pitt-Rogers-Danks 症候群とは、異なる疾患であると考えられていたが、現在では、一つの症候群の臨床スペクトラムであると認識されている。

頻度

従来、WHSの頻度は約1/50,000出生児（女児：男児=2：1）とされてきた。しかし、誤診されていたり、認識されていない患者もいることから、頻度はもっと高いと推測される。

鑑別診断

近位部 4p欠失 4pの中間部欠失を有するが数人報告されている。これらの欠失は通常WHSの責任領域よりも近位の4p12-p16を含む。これはWHSとは区別する独立した症候群である。

WHSの表現型 WHSの臨床症状特に顔貌は特徴的であるが、以下の疾患と重複する症状があるために誤診される場合がある。

- Seckel 症候群（子宮内発育遅延、出生後の成長障害、小頭症、鳥のくちばしのようなとがった鼻）
- CHARGE連合（コロボーマ、先天性心疾患、成長障害、知的障害、性器低形成、耳介変形/難聴）は、*CDH7* の変異に関係している。
- Smith-Lemli-Opitz 症候群（SLOS）は、出生前後の成長障害、小頭症、中等度から重度の精神遅滞、多発大奇形、小奇形が特徴的である。奇形としては、特徴的な顔貌、先天性心疾患、性腺低形成（男児の場合）、軸後性多指症、II・III合趾症、などが見られる。SLOSの原因は、7-dehydrocholesterol reductase の酵素欠損である。本症は常染色体劣性遺伝疾患で、診断は臨床的に疑われ、血中7-dehydrocholesterol濃度の上昇と7-dehydrocholesterol：コレステロール比の上昇が検

出されることによりなされる。責任遺伝子である *DHCR7* の変異解析による分子遺伝学的検査が実施可能である。

- Opitz -GBB 症候群の特徴は特徴的な顔貌（両眼隔離，前頭突出，widow' s peak，幅広い鼻稜，前向き鼻孔），喉頭・気管・食道の異常，生殖器・尿路奇形（尿道下裂，停留精巢，二分陰囊／陰囊低形成）などである。約50%の患者には精神遅滞／発達遅滞と口唇裂／口蓋裂がみられる。50%以下の患者にみられる奇形としては，先天性心疾患，鎖肛・異所性肛門，脳中央部の奇形（Dandy-Walker奇形，脳梁欠損・低形成，小脳虫部の欠損・低形成）などがある。遺伝的異質性があり，X連鎖型は *MID1* の変異が原因であり，常染色体優性遺伝型は，22q11.2に連鎖している。
- Malpuech 症候群の特徴は，成長障害，両眼隔離，広い前頭部，高い弓状の眉毛，性器尿路奇形，聴力障害などである。
- Lowry-MacLean症候群の特徴は，成長障害，精神遅滞，口蓋裂，先天性心疾患，緑内障などである。
- Williams症候群（WS）の特徴は，認知障害（通常は軽度精神遅滞），特殊な認識様式，特異な性格特性，特徴的顔貌，心疾患（エラスチン異常による動脈異常）などである。さまざまな程度の結合組織異常が見られ，高カルシウム血症および高カルシウム尿症が見られるのも一般的である。WSはエラスチン遺伝子（*ELN*）を含むWS責任領域（7q11.23）の欠失を伴う隣接遺伝子症候群である。臨床的にWSと診断される患者のうち，99%はWS責任領域の欠失があり，この欠失はFISH法により検出可能である。この欠失は常染色体優性遺伝形式により伝達されるが，ほとんどの症例は *de novo*（突然変異）により発症する。
- Rett 症候群はX連鎖優性遺伝疾患である。女兒の場合は，生下時は正常であり，生後6ヶ月から18ヶ月は明らかに正常な精神運動発達をとげるが，その後，短い停滞する期間があり，その後急激に，言語および動作のスキルが退行する。この疾患の特徴は，目的をもって手を使用することができず，定型化した繰り返す手の動きにおきかわっていることである。自閉的傾向，パニック様の発作，歯ぎしり，間歇的無呼吸・多呼吸，失調歩行，行動不能症，振戦，および後天性の小頭症も見られる。この疾患は比較的安定するようになるが，女兒では長ずるにしがって，ジストニア（筋緊張異常），手足の変形をきたすことが多い。Rett症候群の女兒の50%にはけいれんがみられ，全身性强直間代けいれんや部分複雑けいれんが最も一般的である。説明のできない突然死の頻度が増加している。46,XYの核型を有する男性患者は重度の新生児脳症を伴い2歳までには死亡する。診断は古典的病型において確立している臨床診断クライテリアおよび *MECP2* 遺伝子の分子遺伝学的検査に基づいてなされる。*MECP2* 遺伝子の検査は実施可能である。
- Angelman症候群（AS）の特徴は，重度の発達遅滞・知的障害，重度の言語障害，失調歩行，四肢の振戦，頻繁な笑い・微笑み・興奮を含む不適切に幸せそうな振る舞いなどのユニークな行動である。小頭症と痙攣は一般的である。診断は，臨床的特徴，分子遺伝学的検査および細胞遺伝学的分析の組み合わせによって行われる。ASの臨床診断基準については合意が得られつつある。15q11.2-q13領域の親特異的DNAメチル化インプリンティング解析により，78%のAS患者を検出できる。この中には，欠失，片親性ダイソミー，あるいはインプリンティング異常が含まれている。1%以下の患者は細胞遺伝学的分析により検出可能な染色体再構成（相互転座，逆位）を有している。*UBE3A* シークエンス解析により，さらに11%以下の患者が検出される。したがって，分子遺伝学的検査（メチル化分析と *UBE3A* シークエンス解析）により，約90%の患者における変化を同定することができる。ASの古典的表現型の特徴を有する約10%の患者においては，現在までのところ，遺伝学的発症機序を同定することはできず，診断のための検査法はない。
- Smith-Magenis 症候群（SMS）の特徴は，明確に区別できる特異顔貌，発達遅滞，認知障害，および行動異常である。顔貌の特徴は，幅広い四角い形の顔，短頭，前頭突出，眉毛癒合，眼瞼斜斜上，落ちくぼんだ眼球，幅広い鼻稜，明らかな顔面中央部の低形成，短く低い鼻，幼少期の小下顎（長ずるにしがって下顎突出の傾向となる），肉質で外反した上口唇（テント状の外観を呈する）を伴う特徴的な口の形，などである。認知・適応能力は，通常，中等度の精神遅滞の領域に入る。行動に関する表現型としては，明らかな睡眠障害，常同症，適応障害，自傷行為などである。乳幼児期には，摂食障害，体重増加不良，筋緊張低下，昼間の睡眠時間延長（哺乳のために起こす必要がある），全身倦怠などが特徴的である。SMSの原因は，17p11.2の中間部欠失であり，これは通常のG分染法あるいはFISH法で検出可能である。G分染法の分析精度が適切であれば（550バンドレベル以上），一般的な17p11.2の中間部欠失を有する全ての患者を検出することができる。FISH法で欠失が除外された患者に対しては，本症の原因遺伝子である *RAI1* の分子遺伝学的検査が実施可能である。

臨床的マネジメント

最初の診断に引き続いて行われる評価

Wolf-Hirschhorn症候群と診断された患者においては，疾患の範囲を明らかにするために，次の評価を行うことが推奨される。

- 身体計測と成長チャートへの記入
- 身体所見および神経学的所見に関する診察
- 認知，言語，運動発達，および社会的スキルの評価

- 小児期（主に1～5歳の間）には、気づかれにくい非典型的欠神発作を検出するための脳波検査（覚醒時および睡眠時の video-EEG-polygraph 検査）
- 摂食の問題および胃食道逆流の評価と摂食障害チームへの紹介
- 骨格系異常（内反足、側弯症、脊柱後弯など）の有無に関する診察；異常がある場合は、整形外科への紹介および理学療法的評価（全ての生体力学的評価を含む）
- 乳幼児期には特に異常がなくても、眼科へのコンサルテーション
- 乳幼児期には心臓の評価（聴診、心電図、心エコー検査）
- 免疫不全に関する検査（特に血清免疫グロブリン値、リンパ球サブセット、多糖体反応性）；WHS患者の免疫不全についてのデータは限られているが、これらの検査を行うことは適切である。
- 耳鼻咽喉科学的な包括的評価と聴カスクリーニング（脳幹聴性反応）を適切な時期に介入ができるようにできるだけ早期に行う。
- 腎機能検査と腎エコー検査を乳児期に腎臓の構造的な異常および膀胱尿管逆流症を検出するために行う

症状に対する治療

知的障害.

運動発達、認知、コミュニケーション、社会的スキルの点に注目して、適切に評価し、個人に合ったリハビリテーションプログラムに組み入れるべきである。身ぶりの言葉の利用はコミュニケーション技術を促進し、話し言葉の出現を妨げることはない。早期からの発達訓練とその後の適切な学校選択がきわめて重要である。

けいれん. WHS患者の約95%は複数回のけいれんを経験する。最も多いきっかけは、発熱である。2/3の患者ではその後バルプロ酸が有効な非典型的欠神発作に移行するため、初めてのけいれんの後すぐに、バルプロ酸を開始するのが適切である。非典型欠神発作はバルプロ酸とエトスクシミドによって良好にコントロールされる。

最近、てんかん重積の発症を予防するための最初の治療として臭化ナトリウムが提唱されている。

間代性、強直間代性、欠神発作、あるいはミオクローヌスのてんかん重積はベンゾジアゼピン（ジアゼパム）の経静脈的投与により良好にコントロールされる。

WHSの患者は、明らかな脳波異常を有するが、必ずしもけいれんと関係があるわけではないため、ここ5年間けいれん発作が認められない場合には抗けいれん薬を中止するのが妥当である。

摂食障害 口腔運動のスキルに注目した摂食訓練もまた必要である。筋緊張の低い乳児/子どもには（口蓋裂がない場合、また口蓋裂の外科的修復術前の場合）、特別な摂食技術あるいは器具（Haberman Feederなどのような）を利用することができる。協調的嚥下が弱い患者にはチューブ栄養が考慮される。

胃食道逆流は通常の方法によって処理されるべきである。

44%のWHS患者が胃ろう造設術を受けており、胃噴門形成術が行われることもしばしばであるという報告がある。

骨格奇形 内反足、側弯、後弯などの骨格奇形は個々に対応されるべきである。早期からの治療（理学療法および外科手術）が考慮される。

眼科的異常は標準的方法により治療される。

先天性心疾患 通常複雑なものではなく、修復術を行わなければならない。

聴力障害はヒアリングエイドを試してみる。

睡眠に関する問題 中耳炎、胃食道逆流、湿疹などの医学的問題がないのに、親から睡眠の問題が強く訴えられた場合、親の注意や関心をやわらげることが有効な介入となる。

その他、構造的異常（横隔膜、消化管、歯牙など）には通常の方法により注意が払われるべきである。

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”の特徴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児の親の会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 GeneReviewsJapan

<http://grj.umin.jp>

4pモノソミー症候群集団外来

～マイクロアレイ検査でわかる
欠失範囲と症状との関連～

2011.7.12 遺伝科

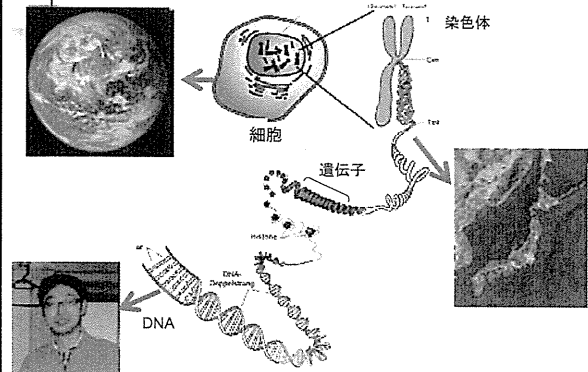
今回の内容

- 新たな診断技術(マイクロアレイ法)により先天性疾患のお子さんのより細やかな原因の診断が可能になってきました。これらの解析技術を生かして検討することにより、疾患に有用な情報が得られることが期待されます。
- 4pモノソミー症候群をもつお子さんにおいても、マイクロアレイ法の解析と臨床症状との関連を調査中であり、その経過についてお伝えします

項目

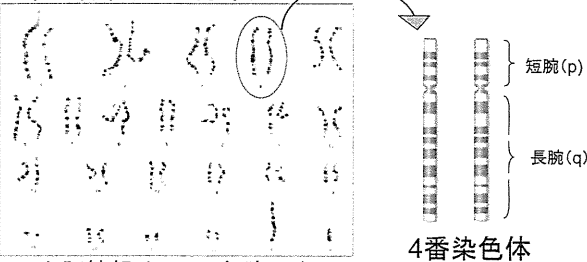
1. 4pモノソミーの診断方法
従来行っている診断検査
マイクロアレイ検査との違い
2. マイクロアレイでの解析状況
4pモノソミー症候群をもつ20人の調査
3. 4p欠失範囲と臨床症状との関連
よりよい健康管理にむけて

遺伝情報の大きさ比較



4番染色体の場所

染色体検査(G分染法)

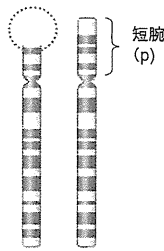


上記情報は1つの細胞の中に

4pモノソミー症候群

- 4番染色体短腕(4p)の部分欠失が原因
- 1961年に初めて報告
Wolf-Hirschhorn(ウォルフ・ヒルシュホルン)症候群ともよばれる
- 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
- 欠失している範囲は個々により幅があり、大きさと症状との関連が近年注目されている

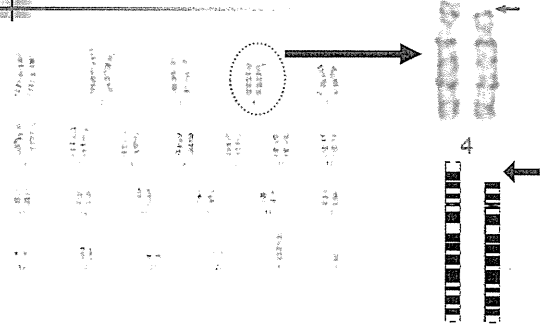
4pモノソミー症候群の診断



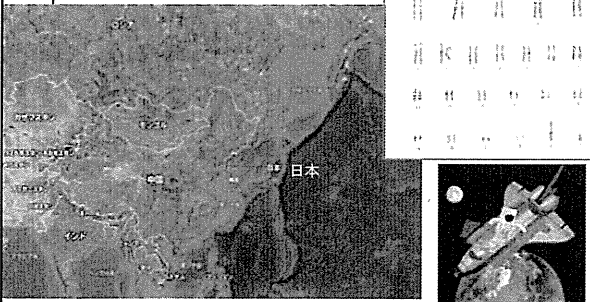
4番染色体

- どのような検査で欠失を見分ける？
- 欠失が小さい場合も見分けられる？
- 欠失の大きさは調べられる？

診断(1) G分染法

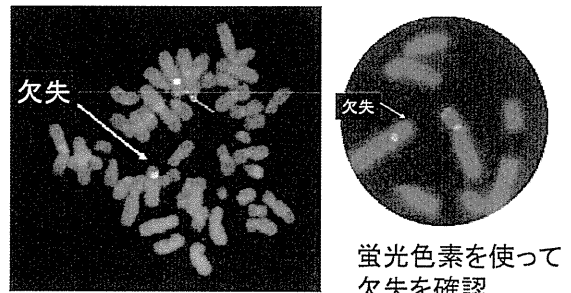


G分染法



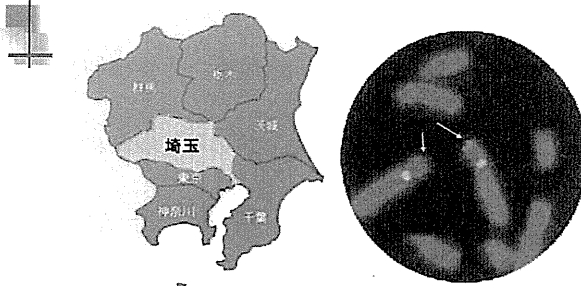
スペースシャトルから見る日本、韓国、中国(各染色体)
世界全体(遺伝情報全体)を見渡せるが詳細は不明

診断(2) FISH法 (より小さな場所を調べられる)



蛍光色素を使って
欠失を確認

FISH法



世界の中で埼玉県があるかどうか調べたい
埼玉県があれば光る(特定の場所の有無を調べる)

検査の比較

- **G分染法**: 幅広く、大まかにみる検査
 - 4pの大きな欠失がある場合はわかる
 - 小さい欠失はわからない
- **FISH法**: 小さな領域をピンポイントで調べる検査
 - 4pの小さな欠失の有無がわかる
 - 幅広くみることができない

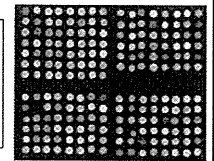
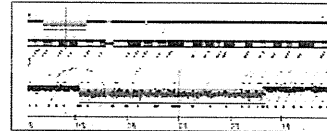
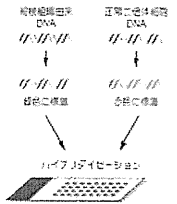
そこで……

細かく、かつ幅広く見ることができる
検査方法があれば……

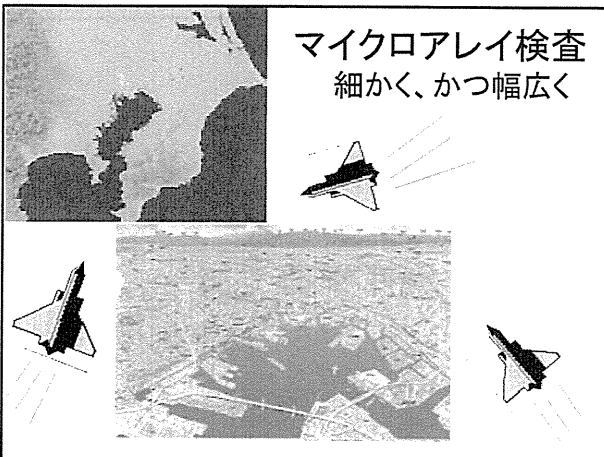
- 様々な大きさの4p欠失を調べられる
- 欠失範囲を比べることも可能
- 4p以外の場所の変化も一緒にわかる
- 症状との関係がわかってくる可能性

マイクロアレイCGH法 (Comparative Genomic Hybridization)

- 染色体全体を詳細に、幅広く調べる検査
- 例えるなら、飛行機で低空飛行しながら様々な都市を調べるのに似ている



マイクロアレイ検査 細かく、かつ幅広く



マイクロアレイ検査を使って 何を調べることができるのか

- 4pモノソミーをもつ複数の患者さんに対してマイクロアレイを施行、4pの欠失範囲や遺伝情報を細かく調べる
- ↓
- 各々に対し臨床症状を詳しく調査
- ↓
- 原因と症状との関係を調べる

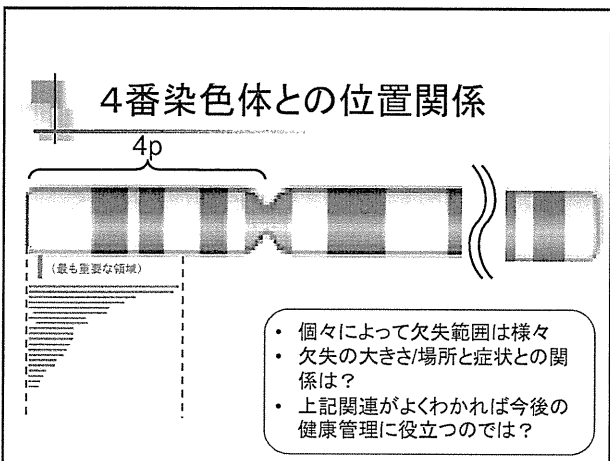
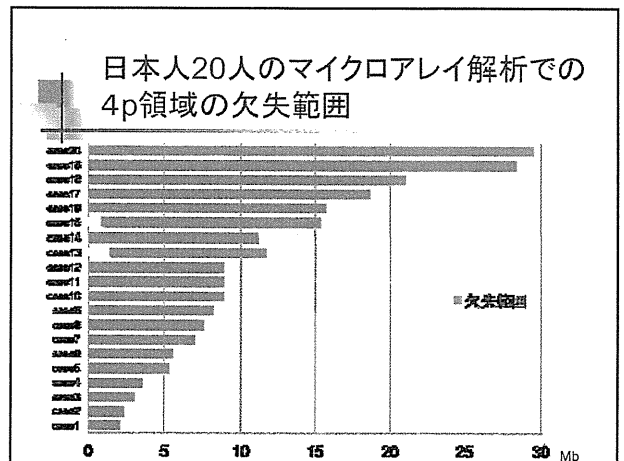
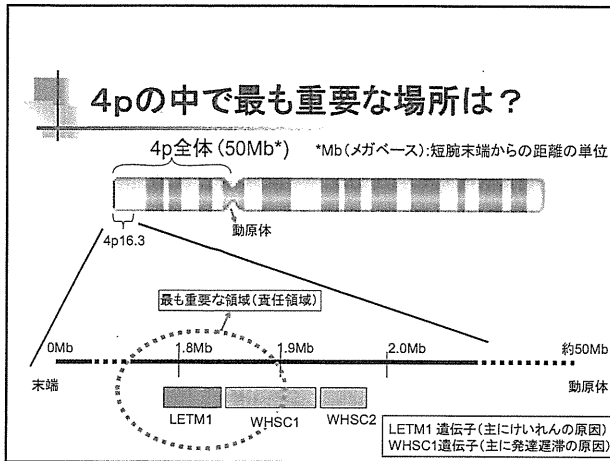
どのように役立てられるか？

- 欠失サイズや欠失場所と各症状(けいれんなど)との関係がわかることで、あらかじめアレイ検査で原因を細かく特定しておくことにより、その後の健康管理に役立てられる可能性がある

(例) アレイ検査での欠失範囲が〇〇なら
□□の症状が強くなるため早期に薬が必要
欠失範囲が××なら□□の症状は心配ない

現在までの日本における 4pモノソミー症候群のお子さん マイクロアレイ解析状況

厚生労働省科学研究難治性疾患克服研究事業
信州大学遺伝子診療部(研究代表者: 福島義光)



欠失の大きさと症状との関連を調査

臨床症状 “けいれん”について

- 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、その後重責(30分以上持続する強いけいれん)をおこすことがある
- 海外の報告では50%(36/72人)が3歳までに重積状態を経験
- けいれんの重症度は後の神経症状や発達にも影響するため、その対応がとても重要

けいれんの調査項目

- 初めて起こった年齢
- 重責(強い発作>30分)経験
- 治療の経過
- けいれんの経過(最終発作)

結果(1)

欠失サイズとけいれんとの関係

| 匿名化 (性別) | 4p欠失の サイズ (Mb) | けいれん | | | |
|-------------|----------------------|------|------------|--------------------|------------------|
| | | 初発 | 重責 >30分 | 経過(最終発作) | 治療 |
| 1(女性) | 2.3 | 2歳 | なし | 脳波異常のみ 最終発作8歳 | バルプロ酸 |
| 2(女性) | 5.5 | 2歳 | なし | 3歳頃より軽快 最終発作10歳 | ジアゼパム |
| 3(男性) | 7.5 | 7ヶ月 | あり | 3歳頃より内服変更 徐々に改善 | バルプロ酸 臭化ナトリウム |
| 4(女性) | 8.8 | 7ヶ月 | あり | 1歳まで重責頻回 5歳以降改善 | バルプロ酸 フェニトイン |
| 5(男性) | 8.8 | 6ヶ月 | あり | 1歳時重責 2歳頃より改善 | バルプロ酸 フェノバルール |

その他合併症の調査項目

- 心臓疾患
- 口唇・口蓋裂
- 腎臓疾患
- 骨格症状
- 発達の経過(寝返り、座位、独歩)

結果(2)

欠失サイズと他合併症との関係

| 匿名化 (性別) | 4p欠失の サイズ (Mb) | 身体所見 | | | | 発達 |
|-------------|----------------------|------------|------|------|------|------|
| | | 先天性 心疾患 | 口蓋疾患 | 腎臓疾患 | 骨格症状 | |
| 1(女性) | 2.3 | あり | なし | なし | あり | 独歩7歳 |
| 2(女性) | 5.5 | なし | なし | なし | なし | 独歩7歳 |
| 3(男性) | 7.5 | なし | なし | なし | なし | 寝返り |
| 4(女性) | 8.8 | あり | あり | あり | あり | 寝返り |
| 5(男性) | 8.8 | あり | あり | なし | なし | 座位 |

5名での調査経過から

- 欠失サイズが約5Mb以下の比較的
小さい2例ではけいれん重責がなかった
が7Mbを超える2例で重責を経験して
いた。欠失サイズが大きいほど重責する
傾向が強い?
- 欠失サイズが大きいほど、腎臓や口蓋異
常などの合併症をきたす例が増える傾向
にあった

今後の方向性

- さらに多い人数において臨床症状と
欠失サイズ、欠失領域中の遺伝情報
との関連について調査していく
- 新たな知見が判明すれば、それが4p
モノソミー健康症候群の健康管理に
どのように生かせるか(合併症評価や
治療法など)について検討していく

研究分担者：古庄知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・講師）

研究分担者：鳴海洋子（信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座・助教）

ゲノムコピー数異常を伴う先天奇形症候群の診断方法を確立するために、対象となる症例を収集し、詳細に臨床症状を検討した。患者・家族への適切な情報提供のために、遺伝情報サイトであるGeneReviews Japan <<http://grj.umin.jp/>>にウォルフヒルシュホーン症候群に関する最新情報（疾患の特徴、頻度、診断・検査、鑑別診断、臨床像、合併症、マネジメント、遺伝カウンセリング等）の記載を翻訳・改訂して掲載したのに引き続き、本年度、ゲノムコピー数異常を伴う可能性のある遺伝性疾患も複数追加掲載した。

研究分担者：涌井敬子（信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座・助教）

NimbleGen CGX array を用いたゲノムアレイ解析とゲノムコピー数異常をふまえた metaphase FISH 解析を、ウォルフヒルシュホーン症候群を含むゲノムコピー数異常を伴う奇形症候群を疑うあるいは原因不明の MCA/MR 患者を対象に実施した。ゲノムアレイ解析は数十 kb 程度の微細なゲノムコピー数の異常を検出可能とする優れた技術であり、わが国でも欧米先進国並みに臨床検査として実施するための体制整備が必要である。しかし、ヒトには病気の発症とは全く関係のない Copy Number Variation(benign CNV:bCNV)を示す領域が多数存在することが明らかにされており、ゲノムアレイ解析の結果解釈には、検出されたゲノムコピー数変化が疾患の原因と考えるか bCNV との鑑別が必要なため、日本人の bCNVs データベース構築が必要である。また、ゲノムコピー数異常をふまえた metaphase FISH 解析により、染色体構造異常は従来考えられていた以上に複雑なメカニズムで生じていることが推測され、アレイ解析のみでは同定できない染色体再構成について分子細胞遺伝学的に確認することの必要性を明らかにした。ゲノムアレイ解析を精度の高い解析を進めるために、最新の遺伝学的解析に関する技術と知識に加え、従来の染色体分析技術と知識も有する臨床細胞遺伝学の専門家を継続的に育成してゆくための教育体制もあわせて整備することが重要課題である。