

た。重度の知的障害はあるものの、身体面では比較的安定した生活を送られている。

#### D. 考察

YSS の様な稀少疾患の自然歴や検討を行うためには疾患そのものを良く理解している医師の存在と、各地域で勤務している専門医師間の連携は極めて大切である。今回、九州で遺伝性疾患を専門に診療している医師が連携をとりやすくする目的で KDC を設立し、メーリングリストも作成した。今後、KDC から九州の YSS のより詳細な情報収集を効率よくはかれる様に更なる検討をしていく予定である。これまでの経緯から YSS 典型例の存在は認められにくく、非常に稀な疾患である事が推測される。今後、遺伝子解析で診断が確定した患者がより多く認められれば、YSS の病態がもっと明確になると期待される。

#### E. 結論

九州で遺伝性疾患患者の診療に専門的にあたっている医師の連携を図るため、Kyushu Dysmorpholy

Conference を設立した。そこから、眼裂狭小を伴う 2 症例の存在が明らかになった。今後、その詳細を検討して行く予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表：関連するもので筆頭となったものはなし。

2. 学会発表：関連するもので筆頭となったものはなし。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得：なし

実用新案登録：なし

3. その他

# Kyushu Dysmorphology Conference (KDC) 会則

平成 23 年 3 月 31 日案作成

平成 23 年 7 月 31 日案変更

平成 23 年 8 月 20 日承認

# Kyushu Dysmorphology Conference (KDC) 会則

## 第一条 名 称

本会の正式名称を「Kyushu Dysmorphology Conference」とし、略称を「KDC」とする。

## 第二条 目的と理念

外表奇形を伴う先天異常症の患者や家族において健康保持とその増進、及び疾病の早期発見や予防・治療および適切な療養・療育を行うためには、その疾患の診断、原因や病態を理解することは不可欠である。本会は、臨床医や放射線科医など実際に臨床の現場で従事している医師、臨床遺伝専門医、細胞遺伝学者、分子遺伝学者などが一同に会し、診断や病態生理などにおいて不明な点が多い患者について多見地から検討を行うことを目的とする。

## 第三条 活動内容

会員の研修を目的として、学術研究発表や最新の知見の紹介などを討論する場を提供するため、年1回以上の学術講演会（研究会）を開催する。さらに、必要に応じてメーリングリストなどを利用して、会員の情報交換を行う。これらについては、患者自身についての情報を取り扱うことも想定されるため、その際には個人情報保護の観点から特別の配慮を行う。

## 第四条 学術研究発表

本会及び本会を経由しての学会、論文発表に際しては以下の点を遵守することとする。

1. 症例発表に際しては、患者家族の同意を得ること、及び個人情報保護の配慮を充分に行うこと。
2. 症例発表の主導権は、原則として主治医にある。但し、主治医が他に委託した場合にはその限りでない。

## 第五条 事務局

本会の事務局を長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設分子医療部門 変異遺伝子解析研究分野（原研遺伝学教室）内におく。

## 第六条 会員

本会の趣旨に賛同し入会を希望する者は所定の参加申込書に必要事項を記入し、事務局に送付する。入会は幹事会で承認するものとし、事務局において会員登録を行う。

## 第七条 退会

本会の退会を希望する者は、氏名、所属、連絡先および退会理由を記した文書を事務局へ送付し、事務局で所定の手続きの上、会長名で受理するものとする。

## 第八条 会費

年1回学術講演会開催時に会費（参加費）を支払う。

## 第九條 幹事会

本会は役員として、会長1名、代表幹事1名、幹事を複数名おく。会長以下幹事の就任、退任については、幹事会の承認を得るものとする。その他、本会の活動、運営内容等についても幹事会の承認を経るものとする。幹事会の議決は、役員の半数以上の出席のもとに出席者の半数以上の賛同による。

## 第九條 会計

本会の経費は、会費、賛助会費およびその他の収入をもって充当するものとし、幹事会の承認のもとに適正な運用を行う。会計年度は毎年4月1日に始まり、翌年3月31日をもって終了するものとする。

Kyushu Dysmorphology Conference 入会申込書

Kyushu Dysmorphology Conference 入会申込書

申込日： 年 月 日

Kyushu Dysmorphology Conference 会長

松本 正 殿

氏 名： \_\_\_\_\_

ローマ字綴り： (姓) \_\_\_\_\_ (名) \_\_\_\_\_

生年月日： 20 年 月 日

Kyushu Dysmorphology Conference に入会致したく必要事項を書き添えて申し込みます。

自宅住所： 〒 \_\_\_\_\_

TEL: - - ; FAX: - -

勤務先（機関・部局名）： \_\_\_\_\_

(職位) \_\_\_\_\_

勤務先住所： 〒 \_\_\_\_\_

TEL: - - ; FAX: - -

e-mail address: \_\_\_\_\_

連絡先： 自宅 ・ 勤務先

職 種： 医 師（医籍登録： \_\_\_\_\_ 年 月 日）

\_\_\_\_\_： 非医師（研究者・技術者・他 \_\_\_\_\_）

最終学歴： \_\_\_\_\_： \_\_\_\_\_ 年卒（修了）

専門分野： \_\_\_\_\_

## 眼瞼裂狭小精神遅滞を呈する男児例の臨床像に関する研究

研究分担者 水野誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

### 研究要旨

ヤングシンプソン症候群は、眼瞼裂狭小を主とする眼症状、骨格異常、甲状腺機能低下症、外性器異常、精神遅滞などを特徴とする先天奇形症候群であり、先天異常症候群の中ではその頻度が少なく臨床医に十分にその臨床像が知られていないために学術報告症例が少ない。その臨床像を明らかにして診療する機会のある医師に提供することにより潜在的な患者を見出すことが可能となると考えられる。今回我々が経験した眼瞼裂狭小精神遅滞を呈する男児例の臨床像を検討しその鑑別診断について考察した。本症例は眼瞼裂狭小と精神遅滞を伴ヤングシンプソン症候群に類似するが甲状腺機能異常や関節異常を伴わない。眼連裂狭小を伴う症候群は10近くあり各々に他の形態的特徴を有する。本症はヤングシンプソン症候群と一部重なる表現形を持ち、遺伝子解析の結果によってはヤングシンプソン症候群の表現形の多様性を示す症例となり得る。

### 研究協力者

黒澤健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科）

#### A. 研究目的

ヤングシンプソン症候群は1987年にYoungとSimpsonによって初めて報告された先天異常症候群である。その後も本邦を含めて報告があったが、1000を越える先天異常症候群の中ではその知名度は高くないため報告例が少ない。数少ない症例の臨床像を明らかにしてその鑑別診断について検討し、その情報を診療する機会のある医師に提供することによって、潜在的な患者を見出すことが可能となると考えられる。

#### B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科を受

診中の眼瞼裂狭小と精神遅滞を有する患者のうちヤングシンプソン症候群の診断基準を満たさないが、類縁疾患と考えられる男児について、過去の病歴録や診療録の解析、あるいは患児の親への聞き取り調査により、その遺伝歴、周産期歴、成長発達の経過、身体的特徴、精神発達について分析した。

#### （倫理面への配慮）

当院通院中の患者は未成年でありかつ知的障害を有するため、研究への参加としての情報の収集に際しては代理人である両親に対して説明を行い同意を得た上で、個人情報保護の観点から患者氏名が特定されることのないように留意した。

#### C. 研究結果

症例6歳男児。近親婚のない健康な両親（出生時

母 33 歳、父 34 歳) の第 2 子として正期産にて出生。出生体重 2748g、身長 49.5cm、頭囲 31.5cm。新生児期に哺乳力低下を認めたが特に医療は必要としていない。運動発達の遅れを認め、始歩は 4 歳。

主な身体的特徴

全身：6 歳時の身長は日本人の標準に対して  $-0.7SD$ 、体重は  $-1.2SD$ 、頭囲は  $-2.0SD$  相当である。

頭頸部：長円形の顔の輪郭である。耳介は小さく外耳道狭小を認める。耳介の位置は低く後方回転している。眉毛は薄く上方に凸である。鼻は低く幅広の鼻底で上口唇は薄い。頭髪の量は標準的である。

眼：眼瞼裂狭小、眼瞼裂は斜上。視野狭窄があると考えられるが正確な評価は不明。遠視、乱視、弱視があり矯正視力で 0.3 程度である。

四肢：肘関節の異常や足関節の異常を認めない。母指は太く長く屈曲線の過剰を認める(図)。母指の関節の軽度屈曲制限を認める。下肢の関節の Laxity を認め歩行の不安定さの原因になっている。歯牙：乳児期の歯牙の萌出遅延、および癒合歯を認める。

泌尿生殖器：停留精巣を新生児期から認め、精巣固定術を受けている。腎臓の超音波診断において奇形を認めない。

頭部 MRI：特に形態学的な異常を認めない。

発達：定頸 5 か月、つかまり立ち 2 歳 6 か月、独歩 4 歳。6 歳時点で有意語の表出はなく、言語理解は 3 歳相当であるが他者とのコミュニケーションを好む。

性格：人なつっこく怖がりの性格である。



図 大きな母指と屈曲線の過剰

#### D. 考察

本症は眼瞼裂狭小と精神遅滞を有するが、現時点ではヤング・シンプソン症候群と確診していない。2011 年に Clayton-Smith らは典型的な症状を有する 4 例の全エクソン解析により KAT6B のヘテロ変異を確認し、さらに複数例に KAT6B 変異を同定し本遺伝子をヤング・シンプソン症候群の原因として報告した。

Kat6b ノックアウトマウスで眼瞼裂狭小と長い母指を認めたことは、ヤング・シンプソン症候群の症状と合致する。本症例も明らかに長い母指を持ち、これは他の先天奇形症候群に合併することの少ない症状であることから、長い母指は本症候群の診断の鍵となる特徴的所見と言えよう。

形態的な特徴ではないが、幼少時は人見知りが強くと怖がりであり、年長になるにつれて社交的で楽しい性格、人との関わりを楽しむ性格を呈している。今後行動や性格の Phenotype についても検討されれば、ヤング・シンプソン症候群の診断に参考になると考えられる。

#### E. 結論

Young Simpson 症候群類縁と考えられる眼瞼裂狭小精神遅滞の男児例を経験し、その臨床像と鑑別診断について示した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 論文発表

Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N. MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. Am J Med Genet A. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]

Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niihori T, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. J Hum Genet. 2011 Oct;56(10):707-15

Seiji Mizuno, Daisuke Fukushi, Reiko Kimura, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Toshiyuki Kumagai, Nobuaki Wakamatsu. Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q (9q34.1-qter) . Am J Med Genet A, 2011 September; 155 (9):224-228.

Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. Epilepsia. 2011 Oct;52(10):1835-42

Miyajima Y, Kitase Y, Mizuno S, Sakai H, Matsumoto N, Ogawa A. Acute lymphoblastic

leukemia in a pediatric patient with Marfan's syndrome. Rinsho Ketsueki. 2011 Jan;52(1):28-31.

Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. J Hum Genet. 2011 Feb;56(2):110-24.

## 2. 学会発表

Eriko Nishi, Seiji Mizuno, Toshiyuki Yamamoto  
A novel mutation in GPC3 in a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome (SGBS)  
61st annual meeting of American Society of Human Genetics Montreal 2011.10.11

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当無し

ヤング・シンプソン症候群の内分泌学的特性の検討－2－  
（性腺機能）

研究分担者 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

研究要旨

遺伝子異常を確認したヤング・シンプソン症候群の男児に於いて、性腺機能の表現型が、早発恥毛→思春期早発→中枢性性腺機能低下症と変遷した。副腎ホルモン合成障害の存在は否定的であり、かつ中枢性性腺機能低下症は永続性のものと考えられた。プラダー・ウィリー症候群男児では、以上の3つの表現型がすべて報告されており、病因面での共通性が示唆される。今後、同症候群との異同に関する詳細な検討と、多数のヤング・シンプソン症候群での検討が望まれる。

共同研究者

室谷 浩二

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

朝倉 由美（所属）

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群では、軽度の甲状腺機能低下を高率に伴うが、他の内分泌異常、特に性腺機能低下症の合併についても報告が散見される。しかしその正確な合併頻度や病態生理の詳細は不明である。今回、分子生物学的に診断された本症候群の男性につき、長期の性腺機能の観察と、詳細な性腺機能の検討を行ったので、ここに報告する。

B. 研究方法

平成2年出生の男性。4歳時に臨床的にヤング・シンプソン症候群と診断されており、本研究班の

検討により、責任遺伝子の変異も今回確認されている。当科では、2歳時より甲状腺機能低下症に対して甲状腺ホルモン補償療法を継続している。同時に、性腺機能の継時的評価および性腺機能低下症に対する治療も実施している。本症例の性腺機能の詳細を検討する目的で、診療録の後方視的検討を行った。

（倫理面への配慮）

今回の検討は、医療上必要とされた診療行為を対象とし、診療録に残された情報を集積したものである。本報告書では、匿名化して報告する。

C. 研究結果

1) 早発恥毛症

6歳時に陰毛の発生が確認され、骨年齢の軽度促進（歴年齢7.75歳時のGP法骨年齢8.83歳）および副腎性アンドロゲンの分泌増加を伴っており（血中DHEA-S：6歳時5.2μg/dL→7歳時18.6μg/dL）早発恥毛症と考えられた。

2) 思春期早発傾向

早発恥毛症に引き続き、精巣容積の増大（最大5cc

大まで)と血中ゴナドトロピン・テストステロン値の上昇(7歳時:血中LH 0.89 IU/L, FSH 2.14 IU/L, テストステロン 13 ng/dL)が認められた。体毛の増加も軽度認められた。しかし、8歳以降、その進行は停止した。

### 3) 中枢性性腺機能低下症

15歳を過ぎても二次性徴が進行せず、血中ゴナドトロピン・テストステロン値も思春期前レベルで停滞し、性腺機能低下症と考えられた。16歳の段階で陰毛はTanner分類2度で、睾丸容積は6cc大。血中LH 0.23 IU/L, FSH 1.10 IU/L, テストステロン 3 ng/dLであった。大腿骨骨折を機にテストステロン製剤筋注によるホルモン補充療法を開始した。

## D. 考察

本症例の性腺の表現型は、早発恥毛→思春期早発→中枢性性腺機能低下症と変遷し、特異な経過と思われた。早発恥毛の原因となるような副腎ホルモン合成障害の所見は認められず、中枢からの副腎皮質網状巣刺激が主因と想定された。また中枢性性腺機能低下に関しては、ホルモン補償療法開始後も改善は無く、永続性のものと考えられた。染色体刷り込み異常であるプラダー・ウィリー症候群の男児では、中枢性性腺機能低下症を呈することが多いが、一部の症例では早発恥毛を伴い、また稀ではあるが思春期早発症の症例報告も散見

される。

プラダー・ウィリー症候群と今回の症例との類似点からは、ヤング・シンプソン症候群に於いても、視床下部性の性腺機能障害が存在する可能性が示唆された。

今後、血中インヒビン濃度やミューラー管抑制因子などの測定を行い、プラダー・ウィリー症候群との異同を検索することが必要と思われる。また、多数例の性腺機能の解析も重要であると考ええる。

## E. 結論

遺伝子変異の確認されたヤング・シンプソン症候群の男性例に於いて、特異な性腺機能の変遷を経験した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ. 資料

表 1

ヤング・シンプソン症候群の医療管理

	特徴	対応	窓口	福祉サービス
新生児期から乳児期	哺乳不良 甲状腺機能低下症 先天性心疾患（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、肺動脈(弁)狭窄症） 目を開けることが少ない 涙がたまる 難聴、外耳道がせまい 内反足、膝関節の脱臼や拘縮 筋緊張低下、強いそり返り 停留精巢（男性）、膀胱尿管逆流症	管を使用して授乳 哺乳指導 先天代謝異常スクリーニング 心臓超音波検査（心エコー） 内科的・外科的治療 視力発達への影響を定期的に評価 鼻涙管閉塞の評価 新生児聴覚スクリーニング ギプス固定、外科的修復術 理学療法 外科的治療	新生児科・小児科 看護・リハビリテーション科 新生児科・小児科 小児循環器専門医 眼科 新生児科、耳鼻咽喉科 整形外科 リハビリテーション科 泌尿器科	療育手帳 <福祉事務所など市町村により窓口が異なります> 小児慢性特定疾患 <保健所> 自立支援医療（育成医療） <保健所または役所>
幼児期	人懐こい性格となる 表出言語と理解言語の差が大きい	集団療育で社会性の獲得 言語療法		特別児童扶養手当 <福祉事務所など市町村により窓口が異なります>
学童期	知的障害（精神遅滞）	学習環境を整える 特別支援学級、特別支援学校	就学相談 <教育委員会> 学校	<福祉事務所など市町村により窓口が異なります> （所得制限があります）
思春期	男性で二次性徴の遅れ 女性の月経不順		小児科	

専門医療機関におけるお子さんの診療情報を控えておきましょう（氏名）

年齢	症状	内服中の薬	手術歴	備考

表2 日常の医療管理について  
～かかりつけの先生へ～

一般的に、本症候群をもつお子さんの予防接種や感冒時の治療などは通常に対応と変わりません。心臓の手術を控えているなど特に注意が必要な点は下記の専門医療機関の「主治医から、かかりつけ医への伝言」をご覧ください。

日常の診療面でお困りのことなどがありましたら、下記主治医へご相談ください。

主治医から、かかりつけ医への伝言

主治医連絡先

ヤング・シンプソン症候群の臨床診断基準  
<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

かかりつけ医から、主治医への伝言

かかりつけ医連絡先

## ヤング・シンプソン症候群の 医療管理

### 一家族とかかりつけ医の 疾患の理解のために

平成23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)  
「ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療  
管理指針作成に関する研究」班作成

ヤング・シンプソン症候群の病態解明と

医療管理指針作成に関する研究

(平成 23 年度改訂)

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

(H23-難治-一般-093)

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）

富永牧子（同 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
- 7) 遺伝子診断により **KAT6B** 遺伝子に疾患特異的変異を検出する。

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

(平成 23 年度改訂)

## 【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 7 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。新たに遺伝子診断を加えた。

## 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
- 7) 遺伝子診断により **KAT6B** 遺伝子に疾患特異的変異を検出する。

## 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】

ヤング・シンプソン症候群の責任遺伝子が *KAT6B* と同定されたものの、遺伝的異質性を考慮する必要があり、*KAT6B* のみでの診断確定は現時点で確立されていない。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

KAT6B 遺伝子の遺伝子診断が適応となる。現在まで報告された変異は遺伝子内変異であるが、遺伝子全欠失の可能性も否定できず、シーケンス解析の結果の解釈には慎重を要す。変異が検出されない典型例では、マイクロアレイ CGH や MLPA 法による検討も必要である。

### 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ものが多い。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