

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中村千恵子、高山真一郎、関 敦仁他：
VATER association における機側列異常の
特徴と治療について。日手会誌29-5,1-5,
2013
- 2) 中村千恵子、高山真一郎、関 敦仁他：
VATER association における機側列異常の
特徴について。日小整会誌21-2,345-349,
2012

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
VATER 症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく
有病率調査および DNA バンク・iPS 細胞の確立
総合研究報告書

VATER 症候群の疫学ならびに分子細胞遺伝学的検討

研究分担者 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

研究要旨

原因不明の VATER 症候群の病因を明らかにするために、疫学ならびに分子細胞遺伝学的検討を行った。最初に神奈川県先天異常モニタリング調査 (KAMP: Kanagawa Birth Defects Monitoring Program) から、VATER 症候群の主要症状である鎖肛 (A) および、食道閉鎖あるいは気管食道瘻 (TE) の 2 つの奇形を必須項目として 17 例を抽出し、腎 (R) 奇形を認めるものを 3 例、心奇形を認めるものを 4 例認め、VATER 症候群 (連合) を疑う例を計 7 例把握した。他に 2 例の 18 トリソミーと 1 例の汚溝外反シーケンス、CHARGE 症候群疑い例などを認め、こうした既知症候群との病因的関連性が示唆された。さらに具体的な症例解析として、アレイ CGH による典型 2 症例 (VATER のうち、V、T、E、R が揃った標準的的典型症例) の解析を行ったが、臨床的意義あるゲノムコピー数変化 (CNV) は認めなかった。こうした原因不明の先天奇形症候群の病因解析としてエクソーム解析が期待される。

A. 研究目的

VATER 症候群 (VATER 連合) は、椎骨異常 (V)、鎖肛 (A)、食道閉鎖あるいは気管食道瘻 (TE)、橈骨あるいは腎欠損 (R) の 5 つの奇形を特徴とする先天奇形である。しかし、その症状スペクトラムは広く、必ずしも上記 5 主要症状が必須項目ではなく、それぞれの症状に重きを置いて定義されることもある。

これまで、神奈川県先天異常モニタリング調査 (KAMP: Kanagawa Birth Defects Monitoring Program) のデータを用いて、VATER 症候群の合併奇形のスペクトラムを検討してきた。解析の手掛かりとしてマーカー奇形である鎖肛 (A) および、食道閉鎖あるいは気管食道瘻 (TE) の 2 つの奇形を必須項目として抽出し、17 例を把握し、さらに腎 (R) 奇形を認めるものを 3 例、心奇形を認めるものを 4 例検出し、VATER 症候群 (連合) を疑う例を計 7 例認めた。他に 2 例の 18 トリソミーと 1 例の汚溝外反シーケンス、CHARGE 症候群疑い例などを認めた。しかし、現在まで VATER 症候群の原因は不明であるため、この疫学調査による結果を踏まえ、VATER 症候群 (連合) の病因について検討を加えた。また、合わせて、同意を得られた典型例で分子細胞遺伝学的解析をおこなった。

B. 研究方法

神奈川県における先天異常モニタリングプログラム (KAMP) は既に述べているので省略する。報告形式の変更などから、1981 年から 2008 年の KAMP 終了までの間の 26 年 6 ヶ月のうち、以下の 2 期に報告された症例について検討を加えた。
1989-2000 : 479,982 (個表 18,953)
2001-2008 : 198,877 (個票 9,748)

責任遺伝子に関する考察として、VATER 症候群

との鑑別疾患責任遺伝子およびその機能的関連性を検討するためにウェブ上の Genome Network を利用した。

分子細胞遺伝学的検討は、アレイ CGH による全ゲノムの CNV スクリーニングを行った。診断は臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある Dysmorphology の専門家、あるいは小児科専門医によってなされた。アレイ CGH は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 8x60K を用いた。解析手順は、Agilent 社による標準プロトコールに準じて進めた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用した。比較対照 DNA は、Promega 社製 Female genomic DNA を用いた。解析したゲノム DNA は、QIAamp DNA Blood Mini kit を用いて自動抽出機で末梢血液から抽出した。アレイ CGH で検出されたゲノムコピー数異常は、ISCN2009 に準じて記載した。参照ゲノムマップとして UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (hg19) Assembly を用いた。

(倫理面への配慮)

神奈川県の先天異常モニタリング事業はすべての個人情報と切り離した形で登録され、施設内倫理審査により承認を受けた事業である。

アレイ CGH による解析は、こども医療センター倫理審査において、研究課題「原因不明多発奇形精神遅滞症候群のゲノムワイドな病因解析」として平成 22 年 7 月 22 日に承認を得たものである。検査前に十分な説明を行い、文書により同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報と潜在化した。

C. D. 研究結果と考察

食道閉鎖 (TE) を手掛かりとして、観察期間に 99 例の食道閉鎖症例を把握、18 トリソミーが 15 例 (15%) 含まれていた。99 例の中で鎖肛 (A) を伴う例が 17 例で、2 例の 18 トリソミー、1 例の汚溝外反シーケンス、外性器異常と鼻腔閉鎖を伴う CHARGE 症候群を強く疑う 1 例、などが含まれた。この明らかに既知の他疾患とされる 4 例を除いた 14 例の TE+A 症例のうち、腎奇形 (R) を伴うものは 3 例、心奇形を合併する例が 4 例だった。ほかに横隔膜ヘルニアを 1 例認めた。18 トリソミーがこうした関連検索で複数検出されたことは極めて興味深い。確かに、食道気管瘻 (TE)、腎奇形・橈骨欠損 (R) は 18 トリソミーで比較的高率に認められ、時に鎖肛 (A) も認める。18 トリソミーでは脊髄髄膜瘤も比較的高い頻度であり、V と同一視はできないものの、類似症状としてあげられるかもしれない。しかし、染色体異常症という理由のためか、18 トリソミーとの類似性は論文上ほとんど記載がない。

そこで、VATER 症候群 (連合) の鑑別疾患として挙げられている CHARGE 症候群 (*CHD7*)、Alagille 症候群 (*JAG1*)、Baller-Gerold 症候群 (*RECQL4*)、Currarino 症候群 (*HLXB9*, *MNX1*)、Holt-Oram 症候群 (*TBX5*)、Townsend-Brocks 症候群 (*SALL1*) などの各責任遺伝子について、Genome Network で関連検索を行ったが、各遺伝子に共通して、かつ 18 番染色体にマップされる関連遺伝子は確認できなかった。

以上をまとめると、やはり特定の責任遺伝子による発症メカニズムを想定することが極めて難しいことが考えられる。今回の調査で汚溝外反シーケンスも 1 例で検出されたが、これは Kallen らの報告 (2001) や Feldkamp らの報告 (2011) と矛盾しない。あらためて VATER 症候群 (連合) の分子レベルでの病因検討では、複数の責任遺伝子関与を視野に入れる必要があるかもしれない。

アレイ CGH 解析の行った 2 症例は、先天性心疾患、食道閉鎖、側わんを主要症状とする典型例であったが、いずれも

Segmental duplication、あるいは DGV (Database of Genomic Variants) の Structural variation として登録されている CNV が検出されたのみで、病因とみなされる CNV を検出することはできなかった。こうした孤発例の奇形症候群の病因解析として全エクソーム解析の適用が注目されている。特に孤発例におけるトリオ (父、母、罹患者) エクソーム解析も現実性が高まっている。アレイ CGH 解析と合わせて今後の課題と言える。

E. 結論

人口ベース疫学調査データを用いて VATER 症候群 (連合) の奇形スペクトラムを検討した。既知症候群や染色体異常症との共通性も指摘でき、本症の複数要因による分子レベルでの発生的検討が必要と考えられた。同時にアレイ CGH などの技術を用いた網羅的ゲノム解析も今後の VATER 症候群病因解析として重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、黒澤健司 CHARGE 症候群 26 例の臨床的検討 日児誌 2012;116:1357-1364.
- 2) Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol.* 2012;42:380-382.
- 3) Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masun M, Yamada K, Kurosawa K. Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, including YWHAE, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:2347-2352.
- 4) Asakura Y, Muroya K, Sato T, Kurosawa K, Nishimura G, Adachi M. First case of a Japanese girl with Myre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. *Am J Med Genet A.* 2012;158:1982-6.
- 5) Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2012;171:301-305.
- 6) 黒澤健司 確定診断とその進め方 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」 福嶋義光編 メディカルドゥ p58-9, 2011.7 大阪
- 7) 黒澤健司 先天奇形、先天奇形症候群、Dysmorphology 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」 福嶋義光編 メディカルドゥ p76-9, 2011.7 大阪
- 8) 黒澤健司 予想外の結果が得られた場合: 次世代シーケンス 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」 福嶋義光編 メディカルドゥ p345-7, 2011.7 大阪

2. 学会発表

- 1) 黒澤健司、石川亜貴、和田敬仁、小坂仁 Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) の臨床応用 第 53 回日本小児神経学会 2011.5.26-27. 横浜
- 2) Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y. Estimation of prevalence of malformation syndrome by population-based birth defects monitoring system in Japan. *European Human Genetics Conference* 2011. 2011.5.28-31. Amsterdam RAI, The Netherlands.
- 3) 富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、吉橋博史、黒澤健司 全サブテロメア MLPA 法による多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) の変異スクリーニング 第 114 回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京

- 4) 黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川亜貴、富永牧子、和田敬仁、升野光雄、黒木良和 先天異常モニタリング調査および遺伝外来受診例による先天奇形症候群発生頻度の推定 第114回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
- 5) 島貴史、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司、竹内麻希、関藍 先天代謝異常症を明らかにした、横紋筋融解症を繰り返した染色体複雑構造異常の1例 第114回日本小児科学会 2011.8.12-14. 東京
- 6) 石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、上田秀明、康井制洋、黒澤健司 高分解融解曲線分析法 (HRM) による Marfan 症候群原因遺伝子 FBN1 変異スクリーニング
- 7) 黒澤健司、塩味正栄、浜之上聡、永井淳一、齋藤敏幸、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、升野光雄、気賀沢寿人 del(1)(p22.3p22.1)により Diamond-Blackfan 症候群と好中球減少を呈した1女性例. 第56回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
- 8) 石川亜貴、田中藤樹、重富浩子、続晶子、黒澤健司 頭蓋骨早期癒合を呈した7番染色体短腕中間部欠失の女兒例. 第56回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉
- 9) 黒澤健司、富永牧子、古谷憲孝、和田敬仁、小坂仁、室谷浩二 新しい染色体微細構造異常-15q24欠失症候群の1男児例. 第313回日本小児科学会神奈川県地方会 2011.11.19. 横浜
- 10) 黒澤健司 希少難病と小児病院遺伝科 公開シンポジウム・成果発表会「難治性疾患の克服に向けて」 2011.7.10. 東京
- 11) 黒澤健司、富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、齋藤敏幸、永井淳一、和田敬仁、小坂仁、古谷憲孝、升野光雄 マイクロアレイ染色体検査の需要の推定 第35回日本小児遺伝学会 2012.4.19. 久留米
- 12) 富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、小坂仁、升野光雄、黒澤健司 小児病院におけるマイクロアレイ CGH の臨床導入 第115回日本小児科学会 2012.4.20-22. 福岡
- 13) 黒澤健司、富永牧子、和田敬仁、鮫島希代子、石川亜貴、高野亨子、井合瑞江、小坂仁、山下純正 小児病院におけるマイクロアレイ CGH 染色体検査の問題点 第54回日本小児神経学会 2012.5.17-19. 札幌
- 14) 黒田友紀子、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、齋藤敏幸、永井淳一、升野光雄、黒澤健司 知的障害、肥満を認めた 17p13.1-p13.2 重複の女兒例 第57回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 15) 大城亜希子、富永牧子、古谷憲孝、黒田友紀子、井合瑞江、升野光雄、黒澤健司 Down 症候群責任領域を含む 2.6Mb の 21q22 部分欠失の一男児例 第57回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 16) 成戸卓也、井田一美、黒田友紀子、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司 デスクトップ型次世代シーケンサーを用いた歌舞伎症候群の MLL2 遺伝子変異解析 第57回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 17) 井田一美、成戸卓也、富永牧子、黒田友紀子、古谷憲孝、中川栄二、後藤雄一、升野光雄、黒澤健司 MID1 遺伝子の一部を含む Xp22.2 に 310kb の微細欠失を認めた Opitz/BBB 症候群の1家系 第57回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 18) 榎本啓典、菅原祐之、保立麻美子、元吉八重子、畠井芳穂、水谷修紀、黒澤健司 まれな合併症を伴う TSC2-PKD1 隣接遺伝子症候群の一例 第57回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27. 東京
- 19) Kuroda Y, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Microdeletion of 19p13.3 in a girl with Peutz-Jeghers syndrome, intellectual disability, hypotonia, and dysmorphic features. 62nd America Society of Human Genetics, San Francisco 2012.11.6-10.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
VATER 症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく
有病率調査および DNA バンク・iPS 細胞の確立
総合研究報告書

VATER症候群における心奇形の実態

分担研究者 小崎里華
独立行政法人国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科 医長

研究要旨

VATER症候群は原因不明な多発奇形症候群である。生命予後の観点からは、心奇形が特に重要である。本研究では、全国調査を行い、VATER症候群と診断される症例を対象として、心奇形の実態について調査した。さらに心奇形を含め、VATER症候群と類似する先天異常症候群である Townes-Brocks症候群、X染色体連鎖性内臓錯位の原因遺伝子に関連する遺伝子群について比較を行い、VATER症候群の発症機転について推測した。アドリアマイシンを胎児に投与するとVATER症候群様の表現型を示すことが知られている。われわれは本研究でアドリアマイシンが2つのタンパクに特異的に結合することを同定し、これらの2タンパクがVATER症候群の発症と関与していると考えている。これら2タンパクをコードする遺伝子と関連する遺伝子群についても比較検討を行った。

研究協力者

小崎健次郎（慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター）

A. 研究目的

VATER症候群は原因不明な多発奇形症候群である。生命予後の観点からは、心奇形が特に重要である。本研究では、全国調査を行い、VATER症候群と診断される症例を対象として、心奇形の実態について調査した。

B. 研究方法

心奇形についての疫学的検討

VATER 症候群は VATER 連合とも呼称され、単一の疾患であるのか、異質な亜群を含むのかが、解明されていない。このため、研究開始の段階で暫定診断基準を確定してしまうと、選択バイアスが生じるとの懸念があった。そこで、本研究では、主治医が VATER 症候群（VATER 連合）と診断した症例について検討を行った。小児外科専門医が在籍する施設 179 施設、小児遺伝学会専門医が在籍する施設 166 施設に対して過去5年間の VATER 連合の症例の調査票を送付した。回答のあった197施設のうち、111施設から過去5年間に「症例あり」との回答を得た。111施設に対して、二次調査票を送付したところ、120症例について回答を得た。これら120症例について合併症としての心奇形を総括した。2次調査では、心奇形については下記の項目を質問した。鎖肛（心室中隔欠損・心房中隔欠損・Fallot 四徴症・動脈管開存・単一臍動脈）、その他の心奇形。

原因遺伝子に関する帰納的解析

特定の遺伝子と生物学的関連を有する遺伝子群を同定するためにトロント大学が開発したプログラム GeneMANIA を適用した。生物学的に関連は、タンパク間相互作用、遺伝子間相互作用、

パスウェイ、共発現、共局在、タンパクドメインの共通性を基に示唆された。GeneMANIA の初期設定条件下で、スコアの高い20遺伝子を対象として検討した。

（倫理的配慮）

個人情報保護に関する法律を踏まえて研究を実施した。変異陽性例の表現型の詳細な解析に際しては文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を、有病率に関する調査に際しては、文部科学省・厚生労働省「疫学研究指針」を遵守し、倫理委員会の承認下に研究を実施した。

C. 研究結果

アンケートで集積された120例のうち、水頭症合併症例と母胎糖尿病合併症例は、病因論的には他のVATER症候群患者と区別すべきであることが先行研究により示されていることから、以後の解析では112例に限った解析をおこなった。心室中隔欠損は112例中40例（36%）、心房中隔欠損は112例中26例（23%）、Fallot 四徴症は112例中12例（11%）、動脈管開存症は112例中20例（18%）に認められた。単一臍動脈は112例中11例（10%）に認めた。

その他、112例中で両大血管右室起始症を7例に認めた。右大動脈弓が5例、大動脈縮窄が6例、総動脈幹が2例と大動脈の異常が目立った。また、肺動脈閉鎖も3例認め、注意を要する病変と考えられた。

VATER 症候群と類似する疾患のうち、特に心疾患の特徴のある Townes-Brocks 症候群、X 染色体連鎖性内臓錯位の原因遺伝子に関連する遺伝子群を明らかにした。今後、患者検体の包括的な

解析・解釈を進める上で、優先度の決定に極めて有用であると期待される。

D. 考察

120例という比較的多数の患者を対象として、日本人 VATER 症候群患者における心奇形の分布を初めて明らかにすることができた。

VATER 症候群において心室中隔欠損 VSD の頻度が高いことから、VATER 連合と称することがあるように、本研究でも、心室中隔欠損の頻度が比較的高いことが明らかにされた。

本疾患は、新生時期に食道閉鎖や鎖肛など、手術を要する消化管合併症を来すことのある疾患であるが、外科手術の前に、心奇形の有無の判断、心奇形がある場合には、その詳細な解剖学的・機能的な評価が必須であることが示された。新生時期の手術の必要性を勘案すると、胎児エコーにより腎低形成や橈骨奇形により VATER 症候群が疑われた場合、詳細な心奇形の評価が望ましいと考えられる。

今回の検討では、小児遺伝専門施設・小児外科施設を対象として行われ、循環器専門施設に対するアンケートは行っていない。心奇形の分布に ascertainment bias である可能性も想定された。今後、小児循環器専門施設などに対する追加調査を行うことが望ましい。

疫学的調査と並行して、基礎的に研究も奨めた。VATER 症候群と類似する疾患のうち、特に心疾患の特徴のある Townes-Brocks 症候群、X 染色体連鎖性内臓錯位の原因遺伝子に関連する 40 の遺伝子群を示した。今後、患者検体の包括的な解析・解釈を進める上で、優先度の決定に極めて有用であると期待される。

E. 結論

水頭症や母体糖尿病の合併のない VATER 症候群患者 112 例中、心奇形は 77 例 (69%) に認められた。なかでも心室中隔欠損は 40 例 (36%) に認められ VATER 症候群の主要な合併症であることが確認された。Townes-Brocks 症候群、X 染色体連鎖性内臓錯位の原因遺伝子に関連する遺伝子群を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 56(1):50-3.2013
- 2) Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A.* 158(A)(10):2621-3.2012
- 3) Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M,

- Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A.* 158(A)(10):2537-41.2012
- 4) Kosaki R, Nagao K, Kameyama K, Suzuki M, Fujii K, Miyashita T. Heterozygous tandem duplication within the PTCH1 gene results in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet A.* 158(7):1724-28.2012
- 5) Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 52(2):82-6.2012
- 6) Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol.* 42(7):842-52.2012
- 7) Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A.* 158A(5):1219-20.2012
- 8) Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 158A(3):514-8.2012
- 9) Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J. Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet.* 57(3):191-6.2012
- 10) Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant.* 16(3):230-4.2012
- 11) Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H. A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing. *Exp Dermatol.* 20(1):74-6.2011
- 12) Shimizu H, Migita O, Kosaki R, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uemoto S, Nakazawa A, Kakiuchi T, Arai K. Living-related liver transplantation for siblings with progressive familial intrahepatic cholestasis 2, with novel genetic findings. *Am J Transplant.* 11(2):394-8.2011

- 13) Kosaki R, Fujita H, Ueoka K, Torii C, Kosaki K. Overgrowth of prenatal onset associated with submicroscopic 9q22.3 deletion. *Am J Med Genet A*. 155(4):903-5. 2011
- 14) Kosaki R, Fujita H, Takada H, Okada M, Torii C, Kosaki K. Monozygotic twins of Rubinstein-Taybi syndrome discordant for glaucoma. *Am J Med Genet A*. 155A(5): 1189-91. 2011
- 15) Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, Kosaki R, Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y, Moriuchi H. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiatry Med*. 41(1):71-89. 2011
- 16) Kosaki K, Saito H, Kosaki R, Torii C, Kishi K, Takahashi T. Branchial arch defects and 19p13.12 microdeletion: defining the critical region into a 0.8 M base interval. *Am J Med Genet A*. 155A(9):2212-4. 2011
- 17) Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K. Reproductive success in patients with Hallermann-Streiff syndrome. *Am J Med Genet A*. 155A(9):2311-3. 2011
- 18) Tsutsumi Y, Kosaki R, Itoh Y, Tsukamoto K, Matsuoka R, Shintani M, Nosaka S, Masaki H, Iizuka Y. Vein of Galen Aneurysmal Malformation Associated With an Endoglin Gene Mutation. *Pediatrics*. 128(5):1307-10. 2011
- 19) Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S. Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: Clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses of three patients with chromosomal defects at 6p25. *Am J Med Genet A*. 155A(12):2925-32. 2011
- 20) 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 one: Galloway-Mowat multiple congenital anomalies. *J Hum Genet*. 56(2):110-24. 2011
- 21) 小崎里華 CHARGE症候群 今日の小児の治療指針 医学書院:184. 2011.
- 22) 小崎里華 VATER症候群 今日の小児の治療指針 医学書院:190. 2011
- 23) 小崎里華 染色体異常症の子どもを経過観察する際のポイント。・小児思春期診療最新マニュアル 2011
2. 学会発表
- 1) Shimizu A, Torii C, Suzuki N, Mutai, J, Kudoh H, Kosaki R, Mmatsunaga T, Kosaki K. Rapid and efficient mutation in the hundreds of target genes by bench-top next generation sequencer with custom target capture method. American Society of Human Genetics, 2012
- 2) Kosaki R, Takeuchi T, Torii C, Nishina S, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OXT2 genes: Clinical evidence of synergistic effect of the two master genes in ophthalmogenesis. American Society of Human Genetics, 2012
- 3) Kosaki R, Okuno N, Torii C, Kosaki K: Hartsfield syndrome and Xq 24 microduplication European Society of Human Genetics, 2011
- 4) Kosaki K, Tanaka R, Kosaki R, Uchida C, Torii C, Ishi T, Sato T, Yoshihashi H. Wide phenotypic variability of Kabuki syndrome with MLL2 mutations. American Society of Human Genetics, 2011
- 5) 岡田 朋美 大柴 葉子 佐々木 愛子 谷口 公介 杉林 里佳 住江 正大 和田 誠司 柿島 裕樹 小須賀 基通 小崎里華 小澤 伸晃 左合 治彦: 羊水検査において FISH 法 (Aneuvysion) と G-band 法で異なった核型結果が得られた 2 症例 第 57 回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
- 6) 藤田 秀樹 小崎里華: 当院で経験した未診断の発達遅滞・先天性多発奇形症例のアレイ CGH 解析(続報) 第 57 回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
- 7) 和田 友香 花井 彩江 佐々木 愛子 藤田 秀樹 小崎里華: 近四倍体と 18 トリソミーのモザイクの 1 女児例 第 57 回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
- 8) 鳥居千春 丸岡亮 清水厚志 小崎里華 小崎健次郎: 次世代シーケンサーを用いた先天奇形症候群の網羅的診断 第 52 回 日本先天異常学会 2012. 7.6
- 9) 藤田秀樹 小崎里華: アレイ CGH で 1q24-q 25 領域に欠失を認めた精神運動発達遅滞児についての検討 第 52 回 日本先天異常学会 2012. 7. 6
- 10) 三須久美子 桐林和代 佐谷秀行 鳥居千春 小崎里華 小崎健次郎: 神経線維腫症 1 型の遺伝様式に関する患者家族の誤解の類型化 第 36 回 日本遺伝カウンセリング学会 2012 6.10
- 11) 岡田朋美 佐々木愛子 黒田くみ子 上田 英梨子 江川真希子 杉林里桂 住江正大 李紅蓮 藤田秀樹 小崎里華 左合治彦: 成育医療研究センターにおける周産期遺伝カウンセリング体制 第 36 回 日本遺伝カウンセリング学会 2012 6.9

- クソーム解析 第 56 回日本人類遺伝学会 2011
- 12) 武内俊樹 下郷幸子 山崎麻美 小崎里華 小崎健次郎 高橋高雄: L1CAM 変異により発症した先天性水頭症と Hirshsprung 病の合併例 第 54 回 日本小児神経学会総会 2012.4.19
- 13) 柳橋達彦 小崎健次郎 小崎里華 吉橋博史 井原正博 高橋孝雄: Williams 症候群における欠失範囲の大きさと発達遅滞の重症度との関係 第 115 回 日本小児学会学術集会 2012.4.22
- 14) 一宮優子 石黒精 中館尚也 前川貴伸 小崎里華 藤田秀樹 阪井裕一: TPO 受容体作動薬が有効であった 3p12-13 欠失の難治性慢性 ITP 第 115 回 日本小児学会学術集会 2012.4.22
- 15) 藤田 秀樹 小崎里華 : アレイ CGH で 2p 部分欠失を認めた自閉症患者についての検討 第 35 回 日本小児遺伝学会学術集会 2012.4. 19
- 16) 李紅蓮 林聡 左合治彦 小崎里華 : 妊娠中に Trisomy18 と診断された妊婦の意思決定 第 35 回 遺伝カウンセリング学会 2011
- 17) 藤田秀樹 小崎里華 : 閉症患者検体を用いたアレイ CGH 解析による原因遺伝子の検討 第 51 回日本先天異常学会学術集会 2011.7.22
- 18) 柳橋達彦 小崎健次郎 岡本伸彦 水野誠司 黒澤健司 小崎里華 : Rubinstein Taybi 症候群の精神症状の経時的変化と治療可能性 第 51 回日本先天異常学会学術集会 2011.7.23
- 19) 小崎里華 小崎健次郎 黒澤健司 岡本伸彦 水野誠司 高山真一郎: EEC 症候群 (Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia Cleft lip_palate syndrome) の本邦実態調査 第 51 回日本先天異常学会学術集会 2011.7.23
- 20) 藤田秀樹 小崎里華 : G 分染法で de novo 均衡型と診断されたてんかん・発達遅滞症例のアレイ CGH 解析 日本小児遺伝学会学術集会 2011.8. 11
- 21) 柳橋達彦 小崎健次郎 岡本伸彦 水野誠司 黒澤健司 小崎里華 : Rubinstein Taybi 症候群の behavioral pattern の経時的変化 日本小児遺伝学会学術集会 2011.8.11
- 22) 田中竜馬 小崎健次郎 吉橋博史 小崎里華 高橋孝雄: MLL 2 変異の確認されたカブキ症候群 10 例の臨床像 日本小児学会学術集会 2011.8. 13
- 23) 藤田秀樹 小須賀基道 奥山虎之 小崎里華 : 当センターで経験した X 連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)の出生前診断の 4 例 日本小児学会学術集会 2011.8. 13
- 24) 河合利尚 村山静子 新井勝大 小崎里華 奥山虎之 小野寺雅史 : 慢性肉芽腫症における非感染性炎症疾患の検討 日本小児学会学術集会 2011.8. 13
- 25) 塚口裕康 仲里仁史 森貞直哉 服部元史 伊藤秀一 小崎里華 飯島誠(球体異形成)の全エ
- 26) 武内俊樹 柳橋達彦 土屋裕行 鳥居千春 林久美子 小崎里華 高橋孝雄 小崎健次郎: モザイク環状 18 番染色体による Pitt-Hopkins 症候群の 1 例 第 56 回日本人類遺伝学会 2011
- 27) 仁科幸子 小崎里華 東範行 岡本伸彦 初川嘉一 黒澤健司 山根敬浩 水野誠司 都築欣一 小崎健次郎: CHD7 遺伝子変異による CHARGE 症候群の眼合併症 第 56 回日本人類遺伝学会 2011
- 28) 佐々木愛子 鈴木朋 今野秀洋 住江正大 林聡 左合治彦 小崎里華 鏡雅代: upd14 の出生前診断を行った 1 例 第 56 回日本人類遺伝学会 2011
- 29) 小崎里華 水野誠司 岡本伸彦 黒澤健司 小崎健次郎 高山 真一郎 EEC 症候群における有病率の調査と実態調査研究 第 56 回日本人類遺伝学会 2011
- 30) 藤田秀樹 鳥居千春 小崎健次郎 小崎里華 : 当院で経験した AEC(Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Cleft lip and/or palate) syndrome の一例 第 56 回日本人類遺伝学会 2011
- 31) 小崎健次郎 星野健 小崎里華 高山真一郎 岡本伸彦 水野 誠司 黒澤健司: VATER 連合の症状に関する全国調査とデータマイニング 第 56 回日本人類遺伝学会 2011
- 32) 岡田朋美 佐々木愛子 林聡 李紅蓮 藤田秀樹 小崎里華 左合 治彦 当センターにおける絨毛生検の検討 第 56 回日本人類遺伝学会 2011 「先天奇形の疫学、分類と診断、染色体異常、出生前診断」 妊娠と薬情報センター 2011.2.11
- 33) 「Rubinstein -Taybi 症候群 について」 ルビンステイン・テエイビ症候群 家族会 「こすもす」交流会 2011. 7. 23

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

C					
心奇形 有・無	VSD	ASD	TOF	PDA	単一臍帶動脈
有	有	有	有	有	有
77	40	26	12	20	11
68.7%	35.8%	23.3%	10.8%	17.9%	9.9%
無	無	無	無	無	×
33	36	43	52	42	39
29.5%	32.2%	38.4%	46.5%	37.5%	34.8%
	不明	不明	不明	不明	不明
	1	1	2	4	12
	0.8%	0.8%	1.7%	3.6%	10.7%
無回答	無回答	無回答	無回答	無回答	無回答
2	35	42	46	46	50
1.8%	31.2%	37.5%	41.0%	41.0%	44.6%

水頭症合併症例と母体糖尿病合併症例を除いた 112 例の解析結果

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
VATER 症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく
有病率調査および DNA バンク・iPS 細胞の確立
総合研究報告書

VATER 症候群の臨床的検討およびフォローアガイドラインの作成その応用

研究分担者 岡本伸彦
大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科

研究要旨

VATER 症候群（あるいは連合）は、脊椎奇形、鎖肛、心奇形、気管食道瘻など多系統の先天異常を呈する。多くの例で数回以上にわたって外科手術を必要とし、栄養管理、感染対策、リハビリテーションなどの継続的な医学管理を要する。合併症によっては QOL に関わる長期的な問題が生じる。多くの診療科の関与が必要な代表的な先天異常症候群である。当センター症例の分析および文献的考察を行った。有病率を算定し、出生 2 万から 3 万に 1 人と推定した。VATER 症候群では可能性のある多様な病態に対応するためには早期診断と必要な検査の実施が求められる。VATER 症候群は当センターのような小児の専門的医療機関に症例を集約し、包括的な対応を行うことが望ましいと考えられる。合併症の早期診断、適切な医学的評価を行う目的でフォローアガイドラインを作成した。ガイドラインについては今後適宜追加修正を行う方針である。

共同研究者

大阪府立母子保健総合医療センター
遺伝診療科
大町和美、山本悠斗、井上佳世、三島祐子

A. 研究目的

大阪府立母子保健総合医療センター（以下当センター）のような小児の総合医療機関では複数科に関わる遺伝性疾患や多発先天異常症例を多数診療している。VATER 症候群（VATER 連合ともよぶ）は、V: Vertebral defects 椎体異常、A: Anal atresia 肛門奇形（鎖肛など）、TE: Tracheoesophageal fistula with Esophageal atresia 気管食道瘻、R: Renal or Radial defects 腎奇形あるいは橈骨奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせに由来する。C: Cardiac anomalies を含めて VACTER 症候群と称する場合もある。あるいは四肢異常（Limb）を加えて VACTERL 症候群、水頭症（Hydrocephalus）の合併を加えて VACTERL-H 症候群という疾患名も用いられる。一部の症例では Fanconi 貧血の遺伝子変異が同定されているが、多くの例では責任遺伝子が不明である。

VATER 症候群は、新生児期より、呼吸・循環、消化器、腎泌尿器、運動器など多系統の症状・所見を呈する 1-3)。多くの例で数回以上にわたって外科手術を必要とし、栄養管理、感染対策、リハビリテーションなどの継続的な医学管理を要する。合併症の内容によっては排便機能障害や上肢機能障害など QOL での問題が生じる。多くの診療科の長期の関与が必要である。VATER 症候群は新生児期、乳児期、幼児期、学童期、成人期と問題点も変遷する。長期的な面ではまだ不明な点も少なくない。VATER 症候群の患児を育てる親にとって、日常生活での注意点、合併症の予後予測は重要な点である。

3 年間にわたる本研究においては VATER 症候群の有病率を推測し、当センター症例の分析を行い、文献的考察を含めて合併症の早期把握や健康管理に役立てるためにフォローアガイドラインの作成を行った。今後の研究の進展や内外の文献資料、他の専門医師、他職種や患者家族の意見を取り入れて内容を適宜更新し、有用性を高めることを考えている。また VATER 症候群は多系統の発生に関与する単一遺伝子の変異が原因と予想されているが、一部の症例において Fanconi 貧血遺伝子変異が同定されているのみであり、中核的な責任遺伝子が不明である。この研究期間においては責任遺伝子の同定まで至らなかったが、最新の解析を用いた検討を継続する方針である。

B. 研究方法

有病率の推定は、当センターの VATER 症候群受診者数と有病率データが存在する既知疾患との比較を行った。VATER 症候群の受診状況からその有病率を推定した。大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科で成長発達の評価や合併症の評価を実施した VATER 症候群 15 例について臨床的に分析を行った。現時点では VATER 症候群については明確な診断基準が存在しないが、主要な症状を 3 個以上呈し、染色体異常症や他の疾患を除外したものを VATER 症候群と診断した。患者の分析や内外の文献的考察を踏まえてフォローアガイドラインを作成した。

さらに一部の症例においてマイクロアレイ染色体検査を行った。「VATER 症候群の原因遺伝子

の同定」(大阪府立母子保健総合医療センター倫理委員会承認済み)において解析を継続している。

C. 研究結果

1) VATER 症候群の有病率の推定

表 1 は、主要な先天異常症候群の当センターにおける出生年別患者数一覧である。2009 年まで過去 20 年間の受診患者数を 5 年ごとにまとめ、有病率に関する文献的情報のある疾患と比較を行うことで VATER 症候群の有病率を推定した。VATER 症候群の有病率は、欧米では出生 1 万人に 1~1.6 人程度と言われている 4)。プラダー・ウィリー症候群 (PWS) は他の疾患数の倍であるが、他 6 疾患と VATER 症候群患者数はほぼ同数で年間約 1 例であった。また 700-1000 人に 1 人の出生とされるダウン症候群と比較すると、当センターでは年間約 30 例のダウン症候群初診があるので、単純に 30 倍すれば 2~3 万人に 1 人と推測される。以上のことから VATER 症候群の有病率は出生 2 万から 3 万に 1 人と推定された。

2) 臨床像の検討

遺伝診療科でフォロー中の 15 症例についてカルテの記録をまとめて臨床像を検討した。基本情報についての内訳は、男 10 人と女 5 人で男女比はほぼ 2 対 1 であった。年齢は、0 歳から 22 歳までであり、年齢別には、1 歳までが 5 人、1 歳以上 6 歳までが 5 人、6 歳以上が 7 人であった。出生時体重においては、出生体重が 1000 g 未満の超低出生体重児が 2 人、2500g 未満の低体重児が 7 人、2500g 以上の児が 8 人であった。生後すぐから NICU にて集中治療をうける例が多かった。

主要徴候ごとにまとめた結果を述べる。

(V) 椎体異常は、15 人全員に認められた。脊柱側彎は、女性 80%、男性 40%に、椎体癒合は、女性 60%、男性 10%と男女差が認められた。診断の契機は循環器や消化器系の問題があった場合に実施した新生児期の胸腹部の XP で早期に診断された例が多かった。一部の症例は経過観察上での精査目的での評価で診断した。椎体異常を認めた場合、整形外科を受診し、コルセット装着などの治療を受ける例もあった。

(A) 鎖肛は、男女ともに 80%以上でみられ、15 人中 13 名で合併がみられた。女性は高位鎖肛と低位鎖肛が 40%ずつであるが、男性では中間位 50%、高位 30%、低位 10%の順となった。当センターは大阪府下の新生児外科症例が多数集積することから、鎖肛症例が多く紹介される傾向にある。手術および術後の管理は小児外科でうけた。人工肛門についてはストマ外来で専門的な管理をうけた。

(C) 心疾患は、15 人中 14 名にみられた。VSD、ASD、ファロー 4 徴症など各種の心奇形がみられた。肺高血圧症もあった。当センターは大阪府下の新生児外科症例が多数集積することから、先天性心疾患症例が多く集積する傾向にある。心臓血管外科において手術治療をうけた。VACTER 症候群に該当する例が多かった。

(TE) 気管食道瘻など消化管奇形においては食道閉鎖を男性の 50%に、女性の 20%で認めた。一部

に十二指腸閉鎖や腸回転異常の例もみられた。鎖肛と同様、小児外科で新生児期早期に手術をうけ、術後のフォローもうける例が多かった。

(R) 橈骨奇形は、男女ともに 60%を占めていた。上肢奇形に左右差はなかった。四肢異常では、爪の形成異常や左右脚長差がみられた例があった。整形外科において専門的な外科治療を受け、術後のリハビリテーションをうけた。

腎臓に関して、膀胱尿管逆流が 60%の男性にみられた。男性 10 人中 3 人で尿道下裂が認められた。

その他の合併症：先天性、出血性のケースも含め、水頭症を認めたのは女性 2 例であった。先天性水頭症の症例は VACTERL-H 症候群に近いと考えられた。

3) 身体発育と心理発達面

男子例の身長 SD 値の平均は-1.8SD(-4.3~-0.5)、同体重-1.8SD(-3.9~-0.2)、同頭囲-1.2SD(-2~-0.4)で、女子例の身長 SD 値の平均は-1.6SD(-3.3~-0.2)、同体重-1.5SD(-2.3~-0.6)、同頭囲 0.1SD(-1.3~1.7)であった。身長体重の増加不良に比べて、頭囲は保たれる傾向があった。

心理発達テスト実施例 9 例中、DQ70 以下の精神発達遅滞が 9 名中 2 名認められた。1 例は自閉症と重度の知的障害を合併した。

4) 遺伝学的検査

全症例で染色体検査を行ったが、G 分染法では異常は認めなかった。マイクロアレイ検査を行った 3 例では異常は認めなかった。Fanconi 貧血の合併例はなかった。

D. 考察

VATER 症候群の多くは気管食道瘻や食道閉鎖、鎖肛や先天性心疾患を合併するため、新生児集中治療室に加えて、小児外科や心臓血管外科の専門的診療体制を持つ医療機関での入院治療が必要となる。脊椎奇形や四肢異常を伴うため、整形外科の治療が行われる。橈骨列に異常に対しては、小児の手指の外科を実施できる専門的な治療体制が求められる。小児科における成長発達面のフォローも重要である。VATER 症候群は小児専門病院など広域的に対応できる医療機関において、専門診療科の連携のもとに包括的な診療体制が必要な代表的な疾患である。出生 2-3 万人に一人の患者数とすれば、大阪府では年間数例程度の患者数と予想される。VATER 症候群の多くは気管食道瘻や食道閉鎖、先天性心疾患を合併するため、小児外科や心臓外科の専門的診療体制を持つ医療機関での入院治療が必要となる。脊椎や四肢異常を伴うため、整形外科の治療も必要である。包括的な診療体制の構築が必要である。

VATER 症候群の確定にいたらず、原因不明の先天異常症候群として診断が確定してない例もありうる。主要症状への対応だけでなく、可能性のある多様な病態に対応するためには早期に正確な診断が重要である。

先天異常の専門医の診療も必須である。Dysmorphology (異常形態学) 的な考察を行うこ

とが診断過程に求められる。VATER 症候群の確定にいたらず、原因不明の先天異常症候群として診断が確定していない例もある。VATER 症候群と鑑別が必要な症候群は多数存在する。Dysmorphology 的な考察が重要である 1)。

染色体検査など、遺伝学的検査ではあきらかな異常は認められなかった。四肢異常の全くない例や知的障害の強い例など、非典型的な症例もみられ、VATER 症候群の中でも、多様性が示唆された。通常実施される G 分染法による染色体検査では異常の検出率は 3%程度である。マイクロアレイ解析では 20%の検出率となる。病因についてはマイクロアレイや次世代シーケンサーによる解析を検討する方針である。検査の前後には遺伝カウンセリングを実施する。

自験例と文献的考察から VATER 症候群について解説を行う。表 3 および表 4 に VATER 症候群の健康管理チェック項目とフォローガイドラインをまとめた。

① 総合的事項

VATER 症候群は先天性気管食道瘻、鎖肛、心奇形、上肢奇形などから生後まもなく診断される機会が多い。一部の症状は胎児期に超音波検査で診断を疑われることもある。生後も治療をすすめながら可能性のある合併症の検索が必要である。

妊娠中の母体糖尿病罹患、薬物服用について問診が必要である。染色体異常症を鑑別するために G-band 検査を実施する必要がある。当センターでは診断された例はないが、VATER 症候群の一部で Fanconi 貧血が背景に存在する。血液学的異常を認めた場合など、Fanconi 貧血による染色体断裂の有無を調べる必要がある。

② 身体発育について

VATER 症候群では低出生体重例が多い。生後も体重増加不良例が多い。先天性心疾患に伴う心不全、腎機能障害、消化管異常があると成長障害が顕著にでやすい。

体重増加不良の場合、栄養摂取状況など原因検索をすすめる。カロリー不足の場合は経鼻チューブ栄養、補助栄養剤などで改善をはかる。場合によっては胃瘻も考慮する。低身長が目立つ場合、成長ホルモン分泌不全も念頭に置く必要がある。

③ 発達、神経系

通常、VATER 症候群では顕著な発達の遅れは認めない。水頭症など合併症の状況によっては遅滞を伴う例もある。VATER 症候群では新生児期から長期の入院治療を要し、外科手術の回数も多いことも発達に影響する。運動発達遅滞に対しては理学療法を考慮する。心理士による定期的な発達評価が望ましい。

水頭症を伴うと進行性の頭囲拡大、大泉門膨隆がみられる。頭部 CT 検査などで評価を行う必要がある。

児の成長とともに四肢奇形、排便機能障害、外性器奇形、多数の手術痕など、自己の身体イメージに問題が生じる可能性がある。そのような場合、精神的な面のケアも必要である。

④ 消化器系

VATER 症候群では、食道閉鎖および気管食道瘻と鎖肛は消化器系で重要な合併症である。食道閉鎖・気管食道瘻には様々なタイプがある。食道閉鎖だけで気管食道瘻を伴わないこともある。胎児期には嚥下障害による羊水過多の例が多い。新生児期呼吸障害、哺乳障害を認める。瘻を通じて肺にミルクや分泌物が入ると肺炎を生じる。食道閉鎖・気管食道瘻に対しては早急に外科手術を行う必要がある。術後も胃食道逆流症、気管支喘息様の症状が出現することがある。

鎖肛は新生児体温計測で肛門が同定できないことで気づかれることが多い。VATER 症候群に伴う鎖肛は高位鎖肛のことが多い。膀胱、尿道、膈に瘻を形成している場合があり、尿への大便混入に注意する。鎖肛では人工肛門を設置し、一定期間後に根治手術を行うことになる。術後に便秘や失禁を伴うことがある。QOL に関わる問題であり、専門的対応が必要である。

⑤ 先天性心疾患

VATER 症候群では 50%以上の例で先天性心疾患を合併する。VACTER 症候群の名称があてはまる。VSD、ASD、PDA、ファロー四徴症、大動脈縮窄など各種の先天性心疾患がみられる。VACTER 症候群を疑えば、XP やエコーを含めた循環器系の精査が必要である。心疾患の種類や重症度は様々である。心疾患の影響で成長障害を生じる場合があり、心疾患の術後に成長障害の改善が期待される。手術方法などは一般と変わらない。ただし、食道閉鎖・気管食道瘻や鎖肛のような消化器系の疾患を合併するので、手術の順序や全身管理について小児外科、心臓外科、麻酔科など関連各科による慎重な検討が必要である。

⑥ 気道、呼吸器系

喉頭狭窄、気管閉鎖を伴う例がある。気管閉鎖は生後すぐに呼吸困難が生じる。喉頭狭窄は慢性的な呼吸障害の原因となる。多呼吸、陥没呼吸が見られる場合、喉頭鏡などによる検索を行う必要がある。

⑦ 耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科的合併症について、副耳や耳珠の変形などの耳介奇形があれば必要に応じて形成外科治療を行う。中耳炎など慢性炎症の例がある。聴力の評価も重要である。後鼻孔閉鎖を合併すると生後まもなくから呼吸障害が生じる。

⑧ 眼科

小眼球、斜視、近視などの眼科的合併症の報告がある。眼科精査を行い、異常のあった例では治療、定期的なフォローを行う。

⑨ 腎、泌尿器系

VATER 症候群では腎無形成ないし低形成、腎嚢胞、馬蹄腎などの腎奇形を伴う例が多い。重症例では両側性の腎低形成を認める。尿路奇形 (尿管残存、水腎症、水尿管症など)もみられる。膀胱

尿管逆流症、閉塞性尿路障害、尿路感染に注意が必要である。男児では停留精巣、尿道下裂、小陰茎がみられる。女児では陰唇低形成、膣閉鎖などがみられる。

VATER 症候群では、鎖肛を認める場合に泌尿生殖器系の奇形を合併する率が高くなる。VATER 症候群を疑えば、エコーによる腎形態の評価を行う。造影剤を用いた検査を行う場合もある。定期的な検尿、腎機能検査 (BUN、Cr など) を行う。熱発時は尿路感染を見落とさないようにする。

⑩ 脊椎異常

VATER 症候群では脊椎異常は3分の2以上の症例で合併する。下部胸椎から腰椎の領域の異常が多い。半椎が最もよくみられる所見である。分節異常、椎体癒合、肋骨形態異常もみられる。椎体が欠損したり過剰であったりすることもある。脊柱のX線撮影を行う。

気管食道瘻や鎖肛があると脊椎異常の存在する可能性が高い。側彎にも注意が必要である。先天性側彎が最初に気づかれる異常所見の場合もある。側彎は進行性の場合があり、定期的な整形外科診察が望ましい。脊髄空洞症、二分脊椎や脊髄係留症候群の例がある。腰仙部の異常所見に注意する。

Klippel-Feil 奇形、頸椎異常があれば、斜頸を伴うことがあるので、姿勢に注意する。

⑪ 四肢奇形

上肢奇形は約2分の1の症例にみられる。橈骨形成不全、母指低形成、軸前性多指など、橈骨側の異常が多い。病変は多くの場合両側性である。橈骨が低形成の場合、前腕から手にかけて橈骨側に彎曲する。軽症例では母指低形成、母指球低形成程度である。下肢の異常としては、内反足や股関節脱臼がみられることがある。四肢の異常については早期に整形外科の評価を行う。骨延長術などの手術を専門とする整形外科での治療が必要である。術後の機能訓練も重要である。

⑫ 歯科、口腔

口唇口蓋裂を稀に合併する。齲齒予防も行う。矯正治療が必要になる例もある。

E. 結論

VATER 症候群の有病率は出生2万から3万に1人と推定された。15例の臨床的検討から、多彩な合併症の状況が把握できた。VATER 症候群は当センターのような小児の専門的医療機関に症例を集約し、包括的な対応が望ましいと考えられる。VATER 症候群では主要症状への対応だけでなく、可能性のある多様な病態に対応するためには早期診断と必要な検査の実施が求められる。予想される問題点について、ガイドラインに従った医学的評価や長期フォローを行う必要がある。ガイドラインについては今後適宜追加修正を行う方針である。

参考文献

- 1) Solomon BD, Bear KA, Kimonis V, de Klein A, Scott DA, Shaw-Smith C, Tibboel D, Reutter H, Giampietro PF. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:3087-100.
- 2) B.D.Hall :VATER/VACTERL association: Management of Genetic Syndrome,3rd ed, Willey-Liss, New Jersey,pp871-879,2010
- 3) B.D.Solomon. VATER/VACTERL association *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011,6;56
- 4) Khoury MJ, Cordero JF, Greenberg F, James LM, Erickson JD. A population study of the VACTERL association: evidence for its etiologic heterogeneity. *Pediatrics*. 1983 ;71:815-20.

F. 研究発表

- 1) Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto YI, Kohsaka S, Uchino S. Novel variants of the SHANK3 gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development. *Psychiatr Genet*. 2011 2011;21:208-11.
- 2) Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura KI, Harada N. Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a CUL7 gene mutation causing 3M syndrome. *Clin Genet*. 2010 Nov 20. On line
- 3) Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet A*. 2011;155:409-14.
- 4) Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV. *Am J Med Genet A*. 2011;155:1568-73.
- 5) Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: Observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:1949-58
- 6) Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. *Clin Genet*. 2011;80:161-6
- 7) Misako Naiki,Seiji Mizuno,Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, Nobuhiko Okamoto, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome *Am J Med Genet* 2011 on line

- 8) Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2011;155:2997-3001.
- 9) 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;56:707-15.
- 10) Hayashi S, **Okamoto N**, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet*. 2012. 131: 99-110
- 11) Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, **Nobuhiko Okamoto**, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet*. 2012. 158A: 97-102
- 12) Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, **Nobuhiko Okamoto**, Hiroko Morisaki Prenatal complex congenital heart disease with Loeys–Dietz syndrome. *Cardiology in the Young*. 2012. 22: 116-119
- 13) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, **Okamoto N**, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology*. 2012. 78: 803-810
- 14) Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, **Okamoto N**, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A*. 2012. 158A: 514-518
- 15) Tsurusaki Y, **Okamoto N**, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet*. 2012. 44: 376-378
- 16) Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, **Okamoto N**, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A*. 2012. 158A: 1292-1303
- 17) Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, **Okamoto N**, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y. Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A*. 2012. 158A: 1083-1094
- 18) Shimojima K, **Okamoto N**, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi MY, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet*. 2012. 57: 593-600
- 19) Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, **Okamoto N**, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet*. 2012. 55: 400-403
- 20) Wada Y, Kadoya M, **Okamoto N**. Mass spectrometry of apolipoprotein C-III, a simple analytical method for mucin-type O-glycosylation and its application to an autosomal recessive cutis laxa type-2 (ARCL2) patient. *Glycobiology*. 2012. 22: 1140-1144
- 21) Takanashi J, **Okamoto N**, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:3112-8

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

表1 有病率の推定（当センターを受診した主な先天異常症候群出生年別患者数）

	VATER症候群	CS チャージ	RTS ルビンシュタイン	PWS プラダウリ	Sotos ソトス	WS ウィリアムズ	BWS ベックウイズ	ダウン症候群
有病率 文献 データ	1/1600～ 10000 (欧米)	1/8500～ 10000	1/10000～ 125000	1/12000～ 25000	1/14000	1/20000	1/13700	1/700～1000
1990～94	4	5	4	14	7	4	5	当院 1年間の 初診数30例
1995～99	3	6	5	10	5	9	4	
2000～04	4	2	7	16	5	3	7	
2005～09	11	7	6	8	5	4	5	
合計過去20年間	22	20	22	48	22	20	21	

表2 男女別疾病保有割合

	全体の人数	男性	女性
V=椎骨異常	15人 (100%)	10人	5人
脊柱側彎	8人 (53%)	4人	4人
椎体癒合	5人 (33%)	1人	3人
A = 肛門奇形	13人 (84%)	9人	4人
鎖肛	13人 (84%)	9人	4人
直腸道瘻	4人 (26%)	4人	0人
TE=気管食道瘻	13人 (84%)	9人	4人
食道気管瘻	4人 (26%)	3人	1人
食道閉鎖	6人 (40%)	5人	1人
R=橈骨奇形および腎奇形	13人 (84%)	9人	4人
橈骨奇形	11人 (73%)	8人	3人
膀胱尿管逆流	7人 (46%)	6人	1人
その他			
心奇形	14人 (93%)	9人	5人
PFO(卵円孔開存)	7人 (46%)	2人	5人
PDA(動脈管開存)	5人 (33%)	4人	1人
四肢異常	4人 (26%)	2人	2人
水頭症	2人 (13%)	0人	2人
歯科 (口唇口蓋裂など)	4人 (26%)	2人	2人

表 3 VATER 症候群 新生児・乳児 健康管理チェック項目・フォローガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	NICU 入院治療 総合診察・遺伝学的検査 遺伝カウンセリング実施 家族支援	総合診察・身体計測 遺伝学的検査 家族支援 在宅医療管理 予防接種
発達・神経系	仙骨部陥凹 脊椎エコー XP 先天性側彎 レントゲン 筋緊張の評価	頭囲計測 水頭症鑑別 精神運動発達評価 理学療法実施
心臓・循環器系	心エコー・心電図・胸部 XP 先天性心疾患精査・治療	先天性心疾患手術 術後経過観察 RS ウィルス予防
消化器系	哺乳力評価・XP、エコー 嚥下障害の評価管理 食道閉鎖・気管食道瘻検査 および外科治療 鎖肛 胎便排泄、肛門確認	食道閉鎖術後管理 鎖肛術後管理 ストマケア 経口・経管栄養評価 鼠径ヘルニア
気道・呼吸器系	後鼻孔閉鎖・狭窄確認 気道検査・呼吸状態管理	喉頭・気管軟化症
耳鼻咽喉科	聴力検査 (ABR など) 顔面神経麻痺 耳介の形態 (左右比較) 内耳・中耳検査 (CT)	聴力検査・補聴器 顔面神経麻痺 耳介の形態 (左右比較) 内耳・中耳検査 (CT)
眼科	虹彩・眼底検査 小眼球など精査	虹彩・眼底検査 眼位
泌尿器系 内分泌	外性器所見 (精巣 陰茎) 腎エコー	外性器所見 (精巣 陰茎) 腎エコー
整形外科	筋骨格系評価 橈骨 指趾奇形評価 脊椎奇形 脊椎癒合不全	脊椎変形 橈骨 指趾奇形評価 斜頸 股関節脱臼評価
歯科・口腔	口唇・口蓋検査 哺乳力評価	口唇裂修復術 生歯状態確認

表4 VATER 症候群 幼児・学童期 健康管理チェック項目・フォローガイドライン

	幼児期	学童期以降
総合的	総合診察 身体発育評価 家族支援 療育機関と連携 予防接種実施	総合診察 身体発育評価 家族支援 学校と連携
発達・神経系	療育実施 就学準備 心理発達テスト 水頭症術後フォロー 脊髄係留に注意	就学相談・支援教育 心理発達テスト
心臓・循環器系	先天性心疾患フォロー 血圧測定	循環器定期健診 血圧測定
消化器系	胃食道逆流症管理 ストマ管理 便秘管理 経口・経管栄養管理 摂食嚥下訓練	便秘管理 経口・経管栄養管理
気道・呼吸器系	喉頭・気管軟化症 呼吸器感染対策	呼吸器感染
耳鼻咽喉科	定期的聴力検査 中耳炎治療 言語聴覚訓練	定期的聴力検査 中耳炎治療 言語聴覚訓練
眼科	視力検査・視能訓練 斜視 屈折異常 定期的眼科検診	視力検査・視能訓練 斜視 屈折異常 定期的眼科検診
泌尿器系 内分泌系	定期健診／検尿 神経因性膀胱鑑別	定期健診／検尿 神経因性膀胱鑑別
整形外科	筋骨格系検査 橈骨列異常の治療 側彎評価 理学療法 作業療法	筋骨格系検査 橈骨列異常の治療 側彎治療 理学療法 作業療法
歯科・口腔	定期的歯科検診 う歯予防	定期的歯科検診 う歯予防 必要に応じ矯正歯科

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
VATER 症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく
有病率調査および DNA バンク・iPS 細胞の確立
総合研究報告書

VATER症候群と表現形が重複する先天異常症候群患児の臨床像と家族支援に関する研究

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

VATER 症候群を構成する 5 種の先天奇形、すなわち椎骨異常(Vertebrae anomalies)、肛門奇形(Anal atresia)、気管食道瘻(Tracheoesophageal fistula)、橈骨奇形および腎奇形(Radial and Renal dysplasia)は、それぞれ単独であれば他の既知の先天異常症候群やまだ原因の未解明の多発奇形に認められることがある。またこれらを複数持つ場合でも 1 つの要素を欠くために VATER 症候群と診断されず、原因不明の MCA/MR とされている例もある。

今回当院に通院する先天異常もしくは知的障害を有する患児を対象に、1) VATER の構成要素を 1 つ以上もつ患者を抽出し、その中から複数をもつ症例の疾患名と数について検討した。2) 次に主たる奇形要素を一つ欠くために VATER 症候群と断定し得なかったケースについてその臨床症状を提示し、それらの患者の生活上の問題点について検討した。3) 表現形が一部重複する BRESEK 症候群の原因遺伝子について検討した。

主たる奇形要素を 1 つ欠くために VATER 症候群と診断されていないケースは稀ではなく、生活上の問題点の検討では、VATER 症候群と同様に複数の医療機関の通院が必要であった。我々の症例の解析で BRESEK 症候群の原因が *MBTPS2* のミスセンス変異によることを示し鑑別診断に寄与した。確定診断の得られない VATER 症候群類似の先天多発奇形患児への情報提供と包括医療についても今後の課題である。

研究協力者

小崎健次郎（慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター）

A. 研究目的

VATER 症候群は、V=椎体異常、A=肛門奇形、TE=気管食道瘻、R=橈骨奇形および腎奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名された症候群である。本症候群において、複数の臓器において先天異常が発症する機序は不明であるが、異常を持つ臓器の発症時期の多くが胎生期の初期（原腸形成期）であることから、この時期に胎児の広い範囲に障害が起きていると推測されている。

VATER 症候群を構成する先天奇形は、それぞれ単独であれば様々な既知の奇形症候群やまだ原因の未解明の先天異常症候群に認められることがある。またそれらを複数持つ場合でも 1 つの要素を欠くために VATER 症候群と診断されず、原因不明の多発奇形/精神遅滞とされている例もある。

これらの VATER 症候群の診断名を満たさない類似症例の症例数とその臨床像、医療や福祉などの生活情報について調査する。

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患児を対象とした施設内データベースを用いて当院に通院する先天異常もしくは知的障害を有する患児約 1700 名を対象に、VATER 症候群を構成する各徴候について、それらの奇形

を有する患児について抽出しその疾患名を列挙した

①VATER の構成要素を 1 つ以上もつ患者を抽出した。

②その中から、要素を一つ欠くために VATER 症候群と断定し得なかったケースについてその臨床症状と現在受けている医療や福祉の現状について検討した。

（倫理面への配慮）

今回の調査は、後方視的な観察調査であり患児の個人名が特定されることはない。患者らは未成年であるため、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

①VATERの構成要素を 1 つ以上もつ患者の抽出

V = 椎体奇形（椎骨の形態異常を伴わない側弯は除く）	
3 MC 症候群	1例
BRESEK 症候群	1例
Waardenburg 症候群	1例
Kabuki 症候群	1例
Cat Eye 症候群	1例

22q11.2欠失症候群	1例
原因未特定のMCA/MR	1例
A=肛門奇形（治療を必要とした症例）	
Down症候群	10例
Cat Eye症候群	2例
Opitz症候群	1例
原因未特定のMCA/MR	2例

TE=気管食道奇形（食道閉鎖含む）

Opitz症候群	1名
Down症候群	2例
CHARGE症候群	2例
原因未特定のMCA/MR	1例

R=橈骨奇形

Williams症候群	2例
Down症候群	1例
Cornelia de Lange症候群	1例
Kleinfelter症候群	1例
Oculo-Facio-Cardio-Dental 症候群	1例
Opitz症候群	1例

R=腎奇形（治療もしくは定期的観察を必要とする症例）

Sotos症候群	4例
Kabuki症候群	2例
Wolf-Hirschhorn症候群	2例
Williams症候群	1例
Simpson-Golabi-Behmel症候群	1例
XYY症候群	1例
Emanuel症候群	1例
22q11. 2欠失症候群	1例
22q13.3欠失症候群	1例
Turner症候群	1例
Rubinstein Taybi症候群	1例
BRESEK 症候群	1例
BOR症候群	1例
その他の染色体異常症	3例
原因未特定のMCA/MR	3例

上記を複数有する患者

BRESEK症候群	1例 (V+R)
Cat Eye症候群	1例 (V+A)
Opitz症候群	1例 (V+TE+R)

②要素を一つ欠くためにVATER症候群と断定し得なかった3症例の臨床症状

【症例1】 13歳男児。

現在までの診断名：

鎖肛、脊椎奇形、過剰肋骨、二分脊椎、側弯症、多指症（拇指）、神経因性膀胱、膀胱尿管逆流、水腎症、尿道下裂、水頭症、低身長、脚長差、停

留精巣、二分口蓋垂

病歴の概略：近親婚のない健康な両親の第1子として正産期にて地元のT市民病院にて出生。妊娠中の糖尿病や催奇形物質の曝露はない。出生時に鎖肛を診断されて日齢1に総合周産期センターのあるN総合病院小児外科に転院。日齢2に鎖肛の手術を受ける。入院中に脊椎奇形、多指症、水頭症を診断。退院後N大学病院整形外科受診（小児整形外科、手の外科、脊椎外科）。2歳で椎弓形成術、脊髄係留解除術をうける。排尿障害、排便障害があり失禁する。知的障害はなく、耳介奇形や特徴的顔貌も認められない。幼稚園、小学校は普通クラス。

患児は出生時に鎖肛を診断されて以来、複数の外科系診療科に通院を余儀なくされている。乳幼児期は主として鎖肛及び二分脊椎の検査治療、幼児期は多指症、側弯、水腎症。学童期には脚長差、側弯、神経因性膀胱、低身長が診療の主体であった。食道気管支奇形が無いためにVATER症候群には合致しない。

現状の問題点

患児は出生時に鎖肛を診断されて以来、複数の外科系診療科に通院を余儀なくされている。乳幼児期は主として鎖肛及び二分脊椎の検査治療、幼児期は多指症、側弯、水腎症。学童期には脚長差、側弯、神経因性膀胱、低身長が診療の主体であった。食道気管支奇形が無いためにVATER 連合には合致しない。現在までの時期においても年間に数十回の通院が必要であった。側弯も進行しており全体を統括する診療科がないために将来への不安が強い。将来の次子への遺伝についても質問があった。

【症例2】 3歳男児

現在までの診断名：食道気管支瘻、脊椎奇形、難聴、耳介奇形、耳小骨奇形、成長障害、口蓋裂、軽度精神遅滞

病歴の概略：近親婚のない健康な両親の第1子として出生。在胎39週、出生体重2100g、身長46cm。出生後の哺乳不良と経管チューブ挿入困難にて食道閉鎖を診断され大学病院小児外科医転院。その後複数の奇形を診断される。3ヶ月時に胃瘻造設。ABRで100dBの両側難聴、耳小骨奇形を診断される。耳介奇形、小耳症があり形成外科にて経過観察中。1歳9ヶ月で郊外形成術。独り歩き2歳6ヶ月、軽度の運動発達遅滞を認める。鑑別診断としてVATER症候群、CHARGE症候群が挙げられるが、いずれも診断基準を満たさず、現時点では診断未定の多発奇形症候群となる。橈骨奇形、腎奇形が無く、VATER症候群に合致しない。

現状の問題点。

患児は新生児期に食道閉鎖を診断され、自宅から遠方の大学病院に搬送された後に複数の先天奇形を診断された。現在10の診療科に通院している。通院先は、大学病院、地元の総合病院、地元の療育センターに大別される。生活上の主たる問題点

は、現在は摂食である。摂食に関わる食道奇形、口蓋裂、発達遅滞の診療が各々別の診療科であり、また大学病院には総合的に診療する診療科が存在せず、地元の総合病院は急性疾患の診療が主であるため包括的診療がなされていない。福祉支援として全体的な発達遅滞により療育手帳（C判定）を取得している。聴力霜害による身体障害者手帳の取得予定である。

【症例3】 5歳女児
現在までの診断名：鎖肛、脊椎奇形、心房中隔欠損症、外斜視、成長障害

病歴の概略：特記する遺伝歴のない健康な両親から出生した第一子。正期産にて出生体重2906g身長52cm頭囲33cmの標準計測値で出生。出生後に鎖肛に気付かれ出生産婦人科病院からN大学病院に転送入院。小児外科にて肛門形成術を受ける。その後心雑音から左末梢性肺動脈狭窄及び心房中隔欠損症を診断されN大学病院小児科循環器に受診。同じく乳児期に脊椎奇形（第4腰椎半椎）を診断されて整形外科受診し定期的に診察を受けている。脊椎奇形と鎖肛からVATER症候群を疑われていた。生後6ヶ月頃から斜視が認められてA小児総合センター病院眼科受診。-3SDの低身長に対し成長ホルモン分泌負荷試験を行い正常なGH分泌を認めている。精神発達は田中ビネーで81と境界領域。患児は橈骨異常を欠くためにVATER症候群に合致しない。

現状の問題点

患児は新生児期に鎖肛と先天性心疾患を診断され、自宅から遠方の大学病院に搬送された後に脊椎奇形を含む複数の先天奇形を診断された。現在10の診療科に通院している。食道気管支奇形が無く第一子であり、新生児期は次々に診断される疾患に戸惑い2歳過ぎからは軽度発達遅滞、低身長（成長障害）と生活における諸問題（鎖肛の合併症としての排便障害の対応が両親の心配事である。今後就学以後の通院の負担が両親の心配の一つである。

D. 考察

VATER 症候群(VATER 連合)は椎骨異常(Vertebrae anomalies)の他、肛門奇形(Anal atresia)、気管食道瘻(Tracheoesophageal fistula)、橈骨奇形および腎奇形(Radial and Renal dysplasia) の5徴候を主徴とし、心奇形(Cardiac anomaly)と橈骨以外の四肢異常(Limb anomalies)を合わせ持つ場合にVACTERL 症候群(VACTERL 症候群)と称する。複数の臓器において先天異常が発症する機序は不明であり、胎生期のごく初期(原腸形成期)に複数の部位に同時に発生異常が起きていると考えられている。

本症候群のように合併奇形の頭文字を並べた症候群名は、その疾患が広く臨床医に認識されやすい一方で、疾患の有する合併奇形の認識が固定化されて疾患の表現形の多様性の端にある症例

がその疾患概念から漏れるおそれがある。

我々は施設内データベースを用いて VATER 症候群の要素である奇形を持つ疾患名と患児数を検索し、VATER 症候群に一要素満たないために診断され得なかったケースを抽出した。

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科に受診通院中の患児約 1700 名を対象にして、VATER 症候群を構成する各徴候について、それらの奇形を有する患児について抽出しその疾患名を列挙した。

椎体異常は比較的頻度の少ない先天奇形であり、染色体異常症を伴うことが少ないと言われるが、今回の検討でも染色体異常症は 22q11.2 欠失症候群の 1 例だけであり、他は比較的まれな遺伝子異常症である。

鎖肛を含む肛門奇形は、ダウン症候群以外には比較的まれな合併症である。これもダウン症以外には染色体異常症に伴うことは多くない。

症候群の一つの症状としての気管食道奇形は Opitz 症候群と CHARGE 症候群にみられた他、原因不明の多発奇形精神遅滞患児に 2 名みられた。橈骨奇形は比較的頻度の高い症候群のまれな合併症として認められた。

腎の形成異常や形態異常は多くの症候群に合併する非特異的な先天奇形である。水腎症などのように他の部位の奇形の影響で二次的に形態異常が生じる例もあり、厳密に検討するためにはそれらを評価する必要がある。

上記を複数有する患者として、Opitz 症候群が 1 例(V+TE+R)、BRESEK 症候群が 1 例(V+R)、Cat Eye 症候群が 1 例(V+A)であった。

一般に染色体異常症が少ないと言われる脊椎奇形であるが、Cat eye 症候群(22q tetrasomy)

や 22q11.2 欠失症候群においてはその合併が知られている。

複数の部位の発生異常を伴う先天異常症候群が、VATER 症候群の鑑別診断として重要である。例として Opitz G/BBB 症候群、Baller-Gerold 症候群、CHARGE 症候群、Currarino disease、22q11.2 欠失症候群、Fanconi anemia、Feingold 症候群、Fryns 症候群、MURCS association、oculo-auriculo-vertebral spectrum、Pallister-Hall 症候群、Townes-Brocks 症候群、などが列挙される。

次いで、一主徴欠くために VATER 症候群と診断されなかった 3 例についての検討では、食道気管支奇形や橈骨奇形のいずれかが存在しないために VATER 症候群の診断に至っていない。VATER 症候群は現時点で臨床的診断基準がなく、類似症例の場合には Fanconi 貧血(心臓、四肢、椎体の異常)、Holt-Oram 症候群(心臓、上肢とくに橈骨側の欠損) Townes-Brocks 症候群(拇指の異常、鎖肛、鰓弓由来組織の低形成)なども鑑別する。その上で診断名が確定しない症例も少なくない。今回の 3 例も明かな知的障害は認められないために小児科でのフォローアップがなく各々の合併症の治療を担当する外科系の診療科の定期診療のみであるために、生活面での支援や成長発達を含めた包括的診療が十分ではないと考えられた。