

ハンドブック, 福嶋義光編, メディカル・ドゥ, p317-321, 2011.

升野光雄, 山内泰子. 資料編 1. 三次遺伝カウンセリング施設一覧. 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, p350-351, 2011.

升野光雄, 山内泰子. 資料編 2. 臨床遺伝専門医の所属先一覧 (二次・三次遺伝カウンセリング施設). 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, p352-356, 2011.

升野光雄, 黒木良和. 資料編 18. 関連書籍. 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, p407-410, 2011.

升野光雄. 多科連携における不育症への小児科の役割ー出生前対応を含むー. 周産期医学 42(8):1021-1025, 2012.

升野光雄. ダウン症候群 (21-トリソミー症候群). 今日の治療指針2013年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編, 医学書院, 東京, 1238-1239, 2013.

2. 学会発表

Enomoto K, Furuya N, Adachi M, Mizuno S, Yamanouchi Y, Masuno M, Kondoh T, Kurosawa K. Follow-up and management of Young-Simpson syndrome. 60th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Washington DC, 2010.11.2-6

Kurosawa K, Enomoto K, Kondoh T, Mizuno S, Adachi M, Muroya K, Yamanouchi Y, Nishikawa T, Furuya N, Tominaga M, Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Sengstag T, Manabe R, Masuno M. Trio-exome sequencing identifies mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B/MYST4 in individuals with the Young-Simpson

syndrome. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10

Yamanouchi Y, Nishikawa T, Enomoto K, Furuya N, Mizuno S, Kondo T, Adachi M, Muroya K, Masuno M, Kurosawa K. Support for patients with Young-Simpson syndrome, their families and other peoples concerned: Study of patients and family group meetings. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10

榎本啓典、富永牧子、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、山内泰子、升野光雄、近藤達郎、黒澤健司. Young-Simpson 症候群の長期的な臨床像ー新生児期から青年期にかけてー. 日本人類遺伝学会第 55 回大会 (2010 年 10 月 29 日、さいたま)

山内泰子、小野晶子、佐藤有希子、西田千夏子、升野光雄、黒木良和. 日本における認定遺伝カウンセラーの現状ーアンケート調査 2010ー. 第 34 回日本遺伝カウンセリング学会 (2010 年 5 月 29 日、東京)

Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Masuno M, Kuroki Y. Trends of the incidence of twin births in Japan. 60th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Washington DC, 2010.11.2-6

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, Amsterdam RAI, 2011.5.28-31

飛騨美希、山内泰子、牧優子、升野光雄、黒木良和. 患者およびその家族に対する遺伝性疾患のガイドブック作成について. 第 35 回日

本遺伝カウンセリング学会（2011年6月18日、京都）

市川真臣、升野光雄、山内泰子、黒木良和. 日本における遺伝カウンセリングの包括的な情報資源の構築. 第35回日本遺伝カウンセリング学会（2011年6月18日、京都）

黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川亜紀、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回日本小児科学会学術集会（2011年8月12日、東京）

Ohashi I, Sasaki T, Kusaka T, Shimanouchi Y, Masuno M, Itoh S. Interstitial duplication of 1p13.3-p22.3: Report of a patient and review of the literature. 61th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, Montreal, 2011.10.11

升野光雄、渡邊 淳、Naing BT、島田 隆、藤本 亘、二宮伸介、上田恭典、近藤英生、山内泰子、尾内一信、黒木良和. *COL3A1* 遺伝子新規ミスセンス変異による血管型 Ehlers-Danlos 症候群の1例. 日本人類遺伝学会第56回大会（2011年11月10日、千葉）

山内泰子、山村真弘、永井 敦、杉原 尚、濃野 勉、升野光雄. 地域の大学病院における遺伝医療に関する意識とニーズー遺伝医療体制の整備を目的とした事前調査ー. 日本人類遺伝学会第56回大会（2011年11月10日、千葉）

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回日本小児科学会学術集会（2012年4月22日、福岡）

牧 優子、山内泰子、升野光雄、黒木良和. 岡

山県の保健所設置市における保健師の遺伝に関する相談の実態ー遺伝医療と地域保健との連携についての検討ー. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（2012年6月8日、松本）

山内泰子、升野光雄、峠 和美、大西敬子、黒木良和. 地域における臨床医の遺伝医療に関する意識調査. 日本人類遺伝学会第57回大会（2012年10月26日、東京）

升野光雄、黒澤健司、松井 潔、片岡 愛、田上幸治、大山牧子、柴崎 淳、相田典子、小河原昇、山本敦子、二宮伸介、山内泰子、黒木良和. メビウス症候群の小児期の臨床像と医療管理. 日本人類遺伝学会第57回大会（2012年10月27日、東京）

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 Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10

升野光雄、山内泰子、赤池洋人、荻田聡子、尾内一信. 川崎医科大学附属病院小児科遺伝外来 ～8年間の概要～. 第85回日本小児科学会岡山地方会（2012年12月2日、岡山）

G. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし

先天性奇形症候群の地域ベースでのサポート体制に関する研究

研究分担者 近藤達郎 総合発達医療福祉センター みさかえの園むつみの家 診療部長

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群 (YSS) は顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を特徴とする疾患である。この3年間で、(1) 長崎で診療しているYSS患者の経過、(2) 長崎県内小児科医へのYSS患者に関するアンケート調査、(3) Kyushu Dysmorphology Conference (KDC) の設立とYSS患者に関する調査、(4) 「ハンディを負った方々が地域社会で幸せに暮らすために」というテーマでのシンポジウム開催を行った。九州内で典型的なYSS患者は現在フォローしている患者以外は現時点で認められていない。Ohdo症候群疑い患者が1例、TSS疑い例が2例であった。アンケート調査などでTSSについての認識は少なくとも少しは広げることができた。また、長崎で「ハンディを負った方々が地域社会で幸せに生活するために」というテーマでシンポジウムを行い、関係者には共通認識が持てたとと思われる。

A. 研究目的

ヤングシンプソン症候群 (YSS) のフォロー患者の詳細を調べることと、YSS患者における実態調査、及びハンディを負った方が地域社会で幸せにするための現状把握を目的として、平成22年度から24年度様々な試みを行った。

B. 研究方法

現在フォローしているYSS患者は現在20歳を超えた成人になっている。甲状腺機能低下症、外反膝はあるものの生命予後的には安定している。言語機能では、言語理解はある程度可能ではあるものの発語は難しく、最重度の知的障害を認めている。YSS患者の新たな発掘と本疾患認識を広げる目的で、平成22年に長崎県内小児科医213名を対象にアンケート調査を行った。平成23年には、Kyushu Dysmorphology Conference (KDC) を設立し、その中でYSSについての周知と患者の存在を確認した。平成24年には、「ハンディを負った方々が地域社会

で幸せに生活するために」というテーマでシンポジウムを行った。

C. 研究結果

平成22年に行った長崎県在住の小児科医へのYSS患者に関するアンケート調査では、新たなYSS患者を認めることはできなかったが、YSSについての疾患周知はできたものと考えられる。次に平成23年には、九州の小児遺伝を専門にしている医師を中心としたKyushu Dysmorphology Conference (KDC) を設立し、その中でYSSの周知とYSS患者の動向を調査した。結果、YSSと異同が取りざたされているOhdo症候群が疑われる患者1名、YSS疑い患者2名の存在が確認できた。内2名は遺伝子検査で遺伝子異常が認められなかった。残りの1名は検討中である。YSS患者を含め、ハンディを負われた方々がより幸せに地域社会で生活するために現状を把握することと、ハンディを負った患者家族の意見を聴取する目的でシンポジウ

ムを平成24年12月2日(日)に210名の出席者数で開催した。帰る際に、当日配布したアンケート調査を回収し、その回収数は116(55.2%)であった。各講演内容については、おおむね満遍なく良かったとの解答が多かった。我が国において、知的、視覚、運動、難病、精神、聴覚、脳性まひ、重心心身障害において幸せに暮らせる状況になっているかという問いについては、1.全くそう思う、2. ややそう思う、3. 何とも言えない、4. 余りそう思わない、5. 全くそう思う の5択で選んでいただいたところ、平均はそれぞれ、3.34、3.47、3.41、3.66、3.67、3.41、3.56、3.56とどの分野でも、大きな変化はなかった。しかし、4. 余りそう思わない が 3. 何とも言えない を上回ったのは、知的障害と精神障害のみであった。

D. 考察

この3年間で、長崎を中心にした九州で典型的なYSS患者を見つけ出すことはできなかったが、関連疾患疑いかYSS疑いの患者が3名存在した。2名は遺伝子異常を発見できず、残りの1名は検討中である。

しかし、アンケート調査およびKDCの開催を契機にYSSについての認識は高まったものと期待される。今後は、この認識を継続的に維持していく必要があると思われる。現在、長崎県内でフォローしている遺伝子異常を示した典型的YSS患者は20歳を超えた。生命予後は今のところ悪くないように思えるが、精神・知的障害の状況も含め継続的なフォローを行っていく予定である。

今回はじめて様々な専門家が一同にそろって意見を聞くフォーラムを開催できた。各専門家はそれぞれの分野で信念を持って精力的に活動されていることは理解できたが、それぞれの領域の連携の必

要性を感じた。周りの方々の理解、療育制度、教育制度、医療制度、福祉制度、経済的支援について自由記載も様々な解答を得たが、これらを整理して、次に繋げていくことが必要と考えられる。ハンディを負われた方々が幸せに暮らすためには、このような認識を高め、広める対策は不可欠である。今後とも継続的にこのような試みを進めていく予定である。

E. 結論

この3年間でYSS患者の小児科医への認識の浸透、新たな患者存在の調査を行った。さらに、彼らを含めたハンディを負われた方々が幸せにくらす為に、理解度を深める目的でのフォーラムを開催できた。今後ともこのような試みを継続して進めていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表: 関連するもので現時点では筆頭となったものはなし。

2. 学会発表: 関連するもので現時点では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。)

1. 特許取得: なし

2. 実用新案登録: なし

3. その他: なし

Young-Simpson 症候群及び眼瞼裂狭小を伴う奇形症候群の鑑別診断に関する研究

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る。2011年にその責任遺伝子としてKAT6Bが同定され、その臨床像やアレリックな疾患が明らかにされているが、先天異常症候群全体の中ではその頻度が少なくその臨床像や鑑別診断についても十分な報告がない。

今回我々が経験したKAT6B変異陽性症例の臨床像を検討し、眼瞼裂狭小を伴う多発奇形/精神遅滞(MCA/MR)の鑑別診断について考察した。眼瞼裂狭小と精神遅滞を伴う症候群は複数知られており、それぞれに眼瞼裂狭小以外の形態的特徴及び精神運動発達の特性を有する。ヤングシンプソン症候群は、大きい母指、関節拘縮、社交的な性格、表出言語の少なさなど、特徴的な身体所見と行動特性によって臨床診断しうる症候群であると考えられる。

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。2011年にその責任遺伝子としてKAT6Bが同定され、その臨床像やアレリックな疾患が明らかにされた。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。

今回当院で経験したKAT6B変異陽性のヤングシンプソン症候群の2症例の症例の臨床像を記すとともに他の眼瞼裂狭小と精神遅滞を伴う奇形症候群の臨床像との異同について検討した。

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Young Simpson症候群の男児2例について、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。

ついで文献的に眼瞼裂狭小を伴うことが報告されている多発奇形精神遅滞症候群を抽出し、その臨床像との異同を比較しその鑑別診断について検討した。

(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、個人情報の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1】 ヤングシンプソン症候群 11歳男児。
近親婚のない健康な両親（出生時母 27歳、父 33歳）の第2子として正期産にて出生。出生体重 3290g、身長 52cm、頭囲 35cm。出生時に眼裂が小さく開眼しないことを指摘され眼科受診。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。その後生後5ヶ月で定額なし。

主な身体的特徴

全身：身長体重はほぼ日本人男児の平均値であり、頭囲は-1.5SD相当である。

頭頸部：長円形の顔の輪郭である。耳介の位置は正常であり耳輪の巻き込みがやや強い。眉毛は薄く上方に凸である。やや大きめの鼻尖と幅広の鼻底で上嘴唇は薄い。頭髪の量は標準的である。

眼：眼瞼裂狭小、小眼球症を認める。眼瞼裂狭小に伴う内反睫毛があり外科的に加療している。視野狭窄があると考えられるが正確な評価は不明である。

四肢：肘関節の伸展制限があり常時肘を曲げた状態が目立つ。先天性内反足に対して装具を常用している。軽度の側弯があり定期的診察を受けている。胸郭は横幅が狭く前後径が長い特徴的な形態をしている。

指趾は同年齢同身長の小児の平均に比して長い。拇指に過剰屈曲線を認める。

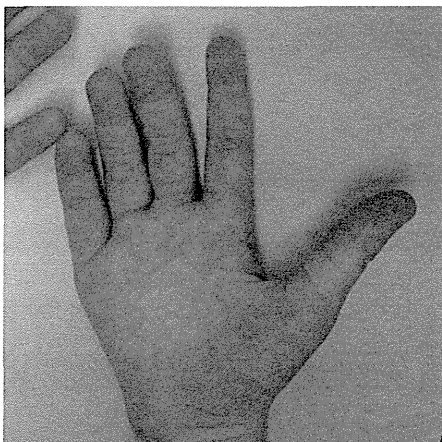


図1 症例1 5歳時 大きい母指と屈曲線の過剰を認める

泌尿生殖器：

歯牙：乳児期の歯牙の萌出遅延、および歯牙欠損を認める。

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。精巣は年齢に比して小さい。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：生後5ヶ月で定形なし。つたい歩き1歳10ヶ月、独歩4歳。9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：人なつこく社交的でユーモアを解する性格である。

【症例2】 ヤングシンプソン症候群 7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嘴唇は薄い。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他、関節の軽度屈曲制限を認める（図2）。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。

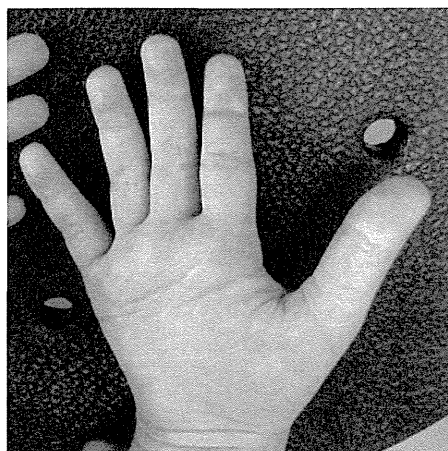


図 2. 症例 2 4 歳時：太く長い母指

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：定額 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。

遺伝子解析：c. 4911_4921del、(p. V1638AfsX27)

【眼瞼裂狭小を伴う MCA/MR (先天多発奇形・精神遅滞症候群)】

OMIM データベースにて眼瞼裂狭小を伴う MCA/MR (先天多発奇形・精神遅滞症候群) を検索し、Blepharophimosis, epicanthus inversus and ptosis (BPES)、Marden-Walker 症候群、Freeman-Sheldon 症候群、Dubowitz syndrome、Facial ectodermal dysplasia、Kaufman oculocerebrofacial 症候群、Schwartz-Jampel 症候群、Oculopalatoskeletal 症候群、Oculofaciocardiodental 症候群、Lenz microphthalmia 症候群、16p13.3 重複症候群、Koolen-De Vries 症候群が挙げられた。

D. 考察

奇形症候群データベース検索によって得られた眼瞼裂狭小を伴う MCA/MR (先天多発奇形・精神遅

滞症候群) について、ヤング・シンプソン症候群との異同を検討した。

Blepharophimosis, epicanthus inversus and ptosis (BPES) は基本的に精神遅滞を有さないもしくは軽度であり、また四肢の症状を呈さない点で異なる。Marden-Walker 症候群は眼瞼裂狭小を伴う症候群であるが、全身の筋が未発達で四肢が細いこと、顔貌が無表情であること、精神運動発達遅滞が重度であることがヤング・シンプソン症候群と異なる。Freeman-Sheldon 症候群は、基本的に遠位の関節拘縮を主体とする症候群であり、ヤング・シンプソン症候群とは肘関節や膝、足関節症状など一部合致する部分もあるが、これも精神遅滞を伴わない症候群であり眼瞼裂狭小がないもしくは軽度である点で異なる。Facial ectodermal dysplasia は皮膚、毛髪、歯牙に病的所見を認める症候群であり、精神遅滞を伴わない。Kaufman oculocerebrofacial 症候群は関節拘縮、眼瞼裂狭小、視機能障害を伴う点でヤング・シンプソン症候群と同様な形態異常を有する症候群であるが、成長障害が著しいこと、鼻翼の低形成や低い鼻柱挿入部、長細い顔貌と知的障害がより重度であることなどの点で異なるが、念頭に置くべき重要な鑑別疾患である。Schwartz-Jampel 症候群も眼瞼裂狭小を伴う症候群であるが長管骨の変形が著明でありその原因遺伝子 HSPG2 が同定されている。Oculopalatoskeletal 症候群は頭蓋骨早期癒合症を主体とする症候群で口蓋裂および眼瞼裂狭小、眼瞼下垂を伴い特徴的顔貌を呈する。Oculofaciocardiodental 症候群は先天性心疾患、口蓋裂、過剰歯などの歯牙の奇形を伴い指の形態、鼻尖部の形態が特徴的である。Lenz microphthalmia 症候群は眼瞼裂狭小だけではなく小眼球やコロボーマを伴うことが多く、耳介の奇形、歯牙の奇形、椎体の奇形など奇形の合併も多い。

16p13.3 重複症候群は、知的障害が重度であり口蓋裂や先天性心疾患の内部奇形を伴うことが多い。母指の近位部付着と短小が特徴であるのに対して、ヤング・シンプソン症候群では長く太い母指、母指の屈曲線過剰が特徴であり鑑別点となり得る。

上記の検討から、明らかに長い母指ないし母指屈曲線の過剰はヤング・シンプソン症候群に特異的な

所見と考えられ、他の眼瞼裂狭小精神遅滞症候群との鑑別のポイントとなり得る。Kat6b ノックアウトマウスで眼瞼裂狭小と長い母指を認めることも、ヤング・シンプソン症候群の特異的な症状であることを示唆する。

さらに形態的な特徴ではないが、幼少時は人見知りが強く怖がりであり、年長になるにつれて社会的で楽しい性格、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

眼瞼裂狭小精神遅滞の2例を経験し、その臨床像と鑑別診断についてについて他の眼瞼裂狭小精神遅滞症候群と比較検討した。明らかに長い母指ないし母指屈曲線の過剰はヤングシンプソン症候群に特異的な所見と考えられた。幼少時の人見知りが強く怖がりの性格、年長時の社会的で楽しい性格も認知行動の Phenotype として特徴的であると示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N.

KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. Hum Mutat. 2012 Oct 17. doi: 10.1002/humu.22229. [Epub ahead of print]

2) 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 Dec;158A(12):3112-8.

3) 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). 2012 Jun;52(2):82-6.

4) 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 Jun;158A(6):1292-303.

5) 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 Mar 18;44(4):376-8

6) 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 Part A 2012. 158A:97-102.

2. 学会発表

1) S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu
BRESHECK syndrome and IFAP syndrome are allelic

disorders caused by mutation in MBTPS2
European Human Genetics Conference 2012,
Nuremberg, Germany 2012.6

2) 水野誠司、西恵理子、谷合弘子、村松友佳子 1、
青木洋子、松原洋一
3 歳以降まで原因不明の摂食障害を呈した Noonan
症候群及び CFC 症候群の 3 例
第 35 小児遺伝学会、久留米 2012.4.19

3) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、齋藤加世子、
若松延昭
Mowat-Wilson 症候群の手指及び身体の形態的特徴
第 52 回日本先天異常学会学術集会 東京
2012.7.6

4) 水野誠司、西恵理子、村松友佳子、黒澤健司、
岡本伸彦、鶴崎美德、三宅紀子、松本直通
Coffin Siris 症候群の 2 例 - ARID1B 欠失例と変
異例 -
第 57 回日本人類遺伝学会 2102.10.24

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

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

ヤング・シンプソン症候群の内分泌学的特性を検討した。

- 1) 全国調査で集積された7症例につき、甲状腺機能異常の詳細を検討した。6例が甲状腺機能低下症と診断され、うち5例で甲状腺ホルモン投与が行われていた。残る1例も軽症（乃至は代償性）甲状腺機能低下症と考えられた。把握可能であった4症例では、新生児期からの発症であることが確認された。
- 2) 自施設で経験した男性では、4名全員が生下時に停留精巣を呈していた。このうち成人年齢となった1名では、明らかな中枢性性腺機能低下症に移行した。女性の2名では、1例が続発性無月経で14歳時より治療中であった。

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

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

佐藤 武志

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

れた12症例のうち、甲状腺機能についての情報が得られた7症例を検討の対象とした。

性腺機能の検討は、当院にてヤング・シンプソン症候群と診断された症例を対象とした。

（倫理面への配慮）

本検討においては、匿名化された情報のみを取り扱った。

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群では、甲状腺機能低下症の合併が特徴とされるほか、停留精巣を伴う症例もよく経験される。本分担研究では、同症候群における内分泌機能を評価する目的で、甲状腺機能および男女の性腺機能に着目し、集積された症例につき検討を加えた。

B. 研究方法

甲状腺機能に関しては、平成22年度に実施されたヤング・シンプソン症候群全国一次調査で集積さ

C. 研究結果

(1) 甲状腺機能

主治医からの報告では、7例中6例で甲状腺機能低下が「あり」とされ、さらにそのうちの5例で甲状腺ホルモン剤が投与されていた。投与されていない1例では、血中甲状腺刺激ホルモン(TSH)値の上昇が軽度の、いわゆる軽症(代償性)甲状腺機能低下症に相当する症例であった。把握可能であった4症例では、新生児期からの発症であることが確認された。2例において、甲状腺の画像検索がなされ、正位に正常大の甲状腺が認められていた。

いっぽう、主治医が甲状腺機能低下「なし」と報告した1例についても、特に乳児期に於いて、複数回の測定でTSHが高値を示し、軽症(代償性)甲状腺機能低下症と呼称する方がより正確であろうと考えられた。

(2) 性腺機能

1) 男性例

4例が該当し、調査時の年齢は、2歳・6歳・11歳・19歳であった。全例で*KAT6B*遺伝子の変異が同定されていた。両側の停留精巣が全例に認められ、3例では矮小陰茎を伴っていた。19歳の成人例では、早発恥毛→思春期早発を経て中枢性性腺機能低下症に移行していた。この例で血中抗ミュラー管ホルモン値を測定したところ48.1ng/mlと高値を示し、中枢性の性腺機能低下に合致する所見であった。

2) 女性例

14歳と22歳の2例が該当した。前者は*KAT6B*遺伝子に変異を有する例で、11歳時に初経を認めたが、14歳時に続発性無月経と診断され、黄体ホルモン投与が開始された。LHRH負荷試験では、血中エストラジオール低値(28.1pg/mL)に比してゴナドトロピンが高値を示し、原発性の障害が推察される所見であった。後者は*KAT6B*遺伝子に変異を認めない症例で、13歳で初経を認め、以後不規則ではあるが定期的な性器出血を認めている。

D. 考察

(1) 甲状腺機能

検討した7例全員に甲状腺機能低下症が存在することとなり、本症候群では、先天的な甲状腺機能異常がほぼ必発の所見であることが推察された。甲状腺の

形態に異常を認めた症例が存在しないことより、甲状腺機能低下の本態は、甲状腺ホルモン合成障害である可能性が想定された。

(2) 性腺機能

自験のヤング・シンプソン症候群6例のうち、5例に性腺系の障害を認め、特に男性例では全員に停留精巣を認めた。また、女性2名では初経を認めたのに比して、男性の外性器低形成は概して重度で、かつ成人1例では明らかな中枢性機能障害であり、男性例により重度の性腺機能障害が存在する印象であった。

E. 結論

ヤング・シンプソン症候群では、先天性原発性甲状腺機能低下症がほぼ必発である。性腺機能低下も、特に男性で高頻度である。

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

第46回日本小児内分泌学会・口演

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 資料

ヤング・シンプソン症候群 診断基準（平成24年度 改訂版）

- 1) 特徴的な顔貌
- 2) 精神遅滞：中等度から重度
- 3) 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
- 4) 骨格異常：内反足など
- 5) 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
- 6) 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎

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
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。

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。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。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。

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が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

合も再評価は必要。心臓超音波による先天性心疾患の検索は不可欠である。著しい脳奇形などは報告されていないが、新生児脳超音波検査も必要である。新生児聴覚検査（ALGO）検査で難聴が指摘される場合には、言語聴覚専門士、小児耳鼻咽喉科専門医による評価が必要となる。新生児期にはほとんど目をあけることがなく、眼瞼裂狭小もあり、眼科的評価が極めて難しい。小児眼科専門医師の評価が不可欠である。症状の組み合わせから、比較的早い段階でヤング・シンプソン症候群を鑑別の一つに挙げるべきである。ただし、除外診断は重要で、他の奇形症候群や染色体異常症を各種の検査解析で否定したのちに、ヤング・シンプソン症候群の診断を下すことが望ましい。上述のように新生児乳児期から医療管理を必要とされることが多いため、両親の理解を得るためにも早い段階での診断は重要であるが、医療サイドには慎重な対応が求められる。

乳児期

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

幼児期

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

幼児期後期から学童期

手術を要する医療管理も一段落の時期となる。身辺自立を目指した生活指導も重要となる。表出言語と理解言語の差が極めて大きいことは考慮すべきことで、