

表2 メビウス症候群の典型例と不全例の比較（基本情報）

|                | 典型例 20 例                                             | 不全例 7 例                                                          |
|----------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 男女比            | 10:10                                                | 3:4                                                              |
| 年齢             | 中央値 4 歳 (0~12 歳)                                     | 中央値 3 歳 (2~9 歳)                                                  |
| 診断時の年齢         | 中央値 0 歳 (0~3 歳)                                      | 中央値 0 歳 (0~5 歳)                                                  |
| 患児出生時の両親年齢     | 父: 33.1±13.2 歳 (25~45 歳)<br>母: 32.4±10.7 歳 (25~39 歳) | 父: <u>36.1±6.3 歳</u> (27~44 歳)<br>母: <u>32.1±4.8 歳</u> (26~40 歳) |
| 近親婚            | 0 / 18 例                                             | 0 / 6 例                                                          |
| 家系内発生          | 0 / 18 例                                             | 0 / 7 例                                                          |
| 妊娠中喫煙歴         | 1 / 16 例 (6%)                                        | 0 / 4 例                                                          |
| 妊娠中飲酒歴         | 0 / 15 例                                             | 0 / 4 例                                                          |
| 羊水過多           | 4 / 18 例 (22%)                                       | 2 / 7 例 (29%)                                                    |
| 分娩 (経膈: 帝切)    | 13:7                                                 | 5:1                                                              |
| 単胎: 双胎         | 18:2                                                 | 7:0                                                              |
| 在胎週数           | 中央値 37 週 5 日<br>(32 週 5 日~41 週 2 日)                  | 中央値 38 週 2 日<br>(37 週 3 日~40 週 0 日)                              |
| 仮死             | 9 / 19 例 (47%)                                       | 4 / 7 例 (57%)                                                    |
| 出生体重           | 2540±496 g (1380~3334 g)                             | 2739±306 g (2420~3446 g)                                         |
| 身長             | 47.0±17.2 cm (34.5~53.0 cm)                          | 48.7±17.1 cm (47.2~50.0 cm)                                      |
| 頭囲             | 33.4±10.2 cm (30.0~37.0 cm)                          | 32.6±11.4 cm (31.0~34.0 cm)                                      |
| 胸囲             | 30.0±13.2 cm (26.0~33.2 cm)                          | 31.5±14.3 cm (29.0~34.0 cm)                                      |
| 遺伝学的検査施行       | 18 / 20 例 (90%)                                      | 7 / 7 例 (100%)                                                   |
| 染色体検査 (G 分染法)  | 17 例                                                 | 7 例                                                              |
| マイクロアレイ        | 3 例                                                  | 1 例                                                              |
| DMPK 遺伝子       | 2 例                                                  | 1 例                                                              |
| タンデムマス         | 3 例                                                  | 1 例                                                              |
| 尿中有機酸分析        | 2 例                                                  | 0 例                                                              |
| 尿中アミノ酸分析       | 0 例                                                  | 2 例                                                              |
| 診療科            |                                                      |                                                                  |
| 新生児科           | 6 例                                                  | 3 例                                                              |
| 小児科            | 9 例                                                  | 4 例                                                              |
| 小児神経科          | 4 例                                                  | 2 例                                                              |
| 遺伝科            | 8 例                                                  | 1 例                                                              |
| 総合診療科          | 4 例                                                  | 2 例                                                              |
| 眼科             | 13 例                                                 | 4 例                                                              |
| 耳鼻咽喉科          | 8 例                                                  | 1 例                                                              |
| 整形外科           | 8 例                                                  | 1 例                                                              |
| 形成外科           | 3 例                                                  | 2 例                                                              |
| 歯科             | 7 例                                                  | 1 例                                                              |
| 最近 1 年間の受療状況   |                                                      |                                                                  |
| 入院             | 3 例                                                  | 0 例                                                              |
| 通院             | 12 例                                                 | 7 例                                                              |
| 入院と通院          | 1 例                                                  | 0 例                                                              |
| 転院             | 2 例                                                  | 0 例                                                              |
| 日常生活動作         |                                                      |                                                                  |
| 更衣             | 全介助 13 例<br>半介助 5 例                                  | 全介助 6 例<br>半介助 1 例                                               |
| 食事             | 全介助 12 例<br>半介助 6 例<br>自立 1 例                        | 全介助 6 例<br>半介助 1 例                                               |
| 排泄             | 全介助 14 例<br>半介助 4 例                                  | 全介助 6 例<br>半介助 1 例                                               |
| 入浴             | 全介助 15 例<br>半介助 3 例                                  | 全介助 6 例<br>半介助 1 例                                               |
| 現在の日常生活介助指導    |                                                      |                                                                  |
| きわめて濃厚な介助が必要   | 13 例                                                 | 5 例                                                              |
| 比較的簡単な介助と指導が必要 | 3 例                                                  | 2 例                                                              |
| 生活指導程度でよい      | 2 例                                                  | 0 例                                                              |
| 特に介助指導を必要としない  | 1 例                                                  | 0 例                                                              |
| 就学状況 (小学校)     | 普通級 1 例、特別支援学級 2 例<br>特別支援学校 2 例                     | 普通級 1 例、特別支援学級 2 例                                               |

(下線は両群間で特徴がある項目を示す)

表3 メビウス症候群の典型例と不全例の比較（臨床像と医療管理）

|                 | 典型例 20 例                                | 不全例 7 例                                 |
|-----------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 先天性顔面神経麻痺       | 20 / 20 例 (100%)                        | 7 / 7 例 (100%)                          |
| 仮面様顔貌           | 20 / 20 例 (100%)                        | 7 / 7 例 (100%)                          |
| 閉眼障害            | 17 / 19 例 (89%)                         | 3 / 6 例 (50%)                           |
| 流涎              | 14 / 19 例 (74%)                         | 6 / 7 例 (86%)                           |
| 左側=1 両側=16      |                                         | 両側=3                                    |
| 左側=2 両側=10      |                                         | 両側=5                                    |
| 先天性外転神経麻痺       | 20 / 20 例 (100%)                        | 0 / 7 例                                 |
| 共同水平注視麻痺        | 20 / 20 例 (100%)                        | 0 / 6 例                                 |
| 両側=16           |                                         |                                         |
| Duane 症候群       | 4 / 14 例 (29%)                          | 0 / 5 例                                 |
| 両側=3            |                                         |                                         |
| 内斜視             | 8 / 17 例 (47%)                          | 2 / 7 例 (29%)                           |
| 両側=3            |                                         | 両側=1                                    |
| 他の脳神経麻痺         | 17 / 20 例 (85%)                         | 5 / 7 例 (71%)                           |
| 開口障害            | 10 / 17 例 (59%)                         | 4 / 7 例 (57%)                           |
| 小顎症             | 14 / 18 例 (78%)                         | 3 / 7 例 (43%)                           |
| 口蓋裂             | 3 / 19 例 (16%)                          | 1 / 7 例 (14%)                           |
| 舌低形成            | 4 / 14 例 (29%)                          | 1 / 6 例 (17%)                           |
| 舌線維束性攣縮         | 2 / 15 例 (13%)                          | 0 / 7 例                                 |
| 開鼻声             | 2 / 8 例 (25%)                           | 0 / 4 例                                 |
| 呼吸障害            | 13 / 20 例 (65%)                         | 5 / 7 例 (71%)                           |
| 喘鳴              | 8 / 17 例 (47%)                          | 4 / 7 例 (57%)                           |
| 低換気             | 10 / 20 例 (50%)                         | 4 / 7 例 (57%)                           |
| 多呼吸             | 9 / 20 例 (45%)                          | 3 / 7 例 (43%)                           |
| 高炭酸ガス血症         | 10 / 19 例 (53%)                         | 2 / 5 例 (40%)                           |
| 哺乳障害            | 17 / 19 例 (89%)                         | 7 / 7 例 (100%)                          |
| 嚥下障害            | 14 / 20 例 (70%)                         | 5 / 6 例 (83%)                           |
| 運動発達遅滞          | 15 / 18 例 (83%)                         | 6 / 6 例 (100%)                          |
| 精神発達遅滞          | 14 / 18 例 (78%)                         | 7 / 7 例 (100%)                          |
| 言語発達遅滞          | 17 / 17 例 (100%)                        | 7 / 7 例 (100%)                          |
| 協調運動障害          | 11 / 15 例 (73%)                         | 5 / 7 例 (71%)                           |
| 自閉症             | 2 / 10 例 (20%)                          | 2 / 3 例 (67%)                           |
| 筋緊張低下           | 8 / 18 例 (44%)                          | 4 / 5 例 (80%)                           |
| てんかん            | 3 / 18 例 (17%)                          | 3 / 5 例 (60%)                           |
| 四肢奇形            | 16 / 20 例 (80%)                         | 3 / 7 例 (43%)                           |
| 内反尖足            | 14 / 20 例 (70%)                         | 1 / 7 例 (14%)                           |
| 右側=1 左側=1 両側=12 |                                         | 右側=1                                    |
| 外反偏平足           | 0 / 18 例                                | 2 / 7 例 (29%)                           |
| 指低形成            | 5 / 19 例 (26%)                          | 0 / 7 例                                 |
| 合指趾             | 3 / 20 例 (15%)                          | 0 / 7 例                                 |
| Poland 奇形       | 3 / 19 例 (16%)                          | 0 / 6 例                                 |
| 体幹              | 2 / 19 例 (11%)                          | 1 / 7 例 (14%)                           |
| Kippel-Feil 奇形  | 0 / 17 例                                | 0 / 6 例                                 |
| 側彎              | 2 / 18 例 (11%)                          | 1 / 7 例 (14%)                           |
| 閉眼障害による結膜炎      | 7 / 20 例 (35%)                          | 0 / 7 例                                 |
| 閉眼障害による角膜炎      | 5 / 20 例 (25%)                          | 0 / 7 例                                 |
| 慢性中耳炎による難聴      | 3 / 19 例 (16%)                          | 1 / 7 例 (14%)                           |
| 人工呼吸器管理         | 8 / 17 例 (47%)                          | 3 / 7 例 (43%)                           |
| 気管切開・喉頭気管分離     | 6 / 17 例 (35%) (気管切開<br>6 例、喉頭気管分離 0 例) | 1 / 7 例 (14%) (気管切開 1 例、<br>喉頭気管分離 0 例) |
| 経鼻胃管            | 13 / 19 例 (68%)                         | 5 / 6 例 (83%)                           |
| 胃瘻              | 3 / 17 例 (18%)                          | 1 / 5 例 (20%)                           |
| 死亡              | 2 / 20 例 (10%)                          | 0 / 7 例                                 |

(下線は不全例でまれな項目を示す)

表4 メビウス症候群の典型例と不全例の比較（中枢神経系画像所見）

|           | 典型例 20 例       |        |            | 不全例 7 例       |
|-----------|----------------|--------|------------|---------------|
| 中枢神経系画像所見 |                |        |            |               |
| 脳幹の萎縮・低形成 | 8 / 19 例 (42%) |        |            | 2 / 7 例 (29%) |
| 脳幹石灰化     | 6 / 19 例 (32%) |        |            | 0 / 7 例       |
| CT 施行例    | 6 / 10 例 (60%) |        |            | (CT 施行例なし)    |
| 視床病変      | 1 / 19 例 (5%)  |        |            | 0 / 7 例       |
| 基底核病変     | 1 / 19 例 (5%)  |        |            | 1 / 7 例 (14%) |
| 小脳低形成     | 1 / 19 例 (5%)  |        |            | 0 / 7 例       |
| 後頭葉萎縮     | 0 / 18 例       |        |            | 0 / 7 例       |
| 脳梁膨大部萎縮   | 4 / 18 例 (22%) |        |            | 2 / 7 例 (29%) |
| 検査法       |                |        |            |               |
| 脳幹の萎縮・低形成 | CT=3           | MRI=9  | CT・MRI=5 例 | MRI=7 例       |
| 脳幹石灰化     | CT=3           | MRI=8  | CT・MRI=7 例 | MRI=7 例       |
| 視床病変      | CT=2           | MRI=10 | CT・MRI=5 例 | MRI=7 例       |
| 基底核病変     | CT=2           | MRI=10 | CT・MRI=5 例 | MRI=7 例       |
| 小脳低形成     | CT=2           | MRI=10 | CT・MRI=5 例 | MRI=7 例       |
| 後頭葉萎縮     | CT=2           | MRI=10 | CT・MRI=5 例 | MRI=7 例       |
| 脳梁膨大部萎縮   | CT=3           | MRI=11 | CT・MRI=4 例 | MRI=7 例       |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

メビウス症候群の在宅医療管理支援のためのツール作成

研究分担者 大山 牧子

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 新生児科 医長

### 研究要旨

メビウス症候群の自然歴の調査から、新生児科・小児科受診例では、先天性顔面神経麻痺と外転神経麻痺以外に呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、精神運動発達遅滞などの頻度が高く、濃厚な医療管理を要していた。

これらの患者の早期在宅管理に移行するためには、家族が効率よく在宅医療的ケアを習得する必要がある。われわれは、最も高度な在宅医療ケアである気管切開とその管理方法について、家族が自己学習するツールを作成し、ウェブサイトで閲覧可能とした。

### 共同研究者

柴崎 淳（神奈川県立こども医療センター  
新生児科）  
松井 潔（同 総合診療科）

### A. 研究目的

メビウス症候群の在宅での健康管理のために、最も高度な在宅医療ケアである気管切開とその管理方法について、家族が自己学習できるツールを作成する。

### B. 研究方法

気管切開が必要な病態生理、気管切開の目的、気管切開術後のケアについて、家族が理解できるようなパワーポイントによる説明および動画を作成した。

（倫理面への配慮）

今回の研究では個人情報はいっさい含まない。

### C. 研究結果

気管切開が必要な病態生理、気管切開の目的、気管切開術後のケアについて、家族が理解できるようなパワーポイントによる説明ファイルを作成した。

動画については、人形による気管切開カニューレの交換を挿入した。

本研究班のウェブサイトをクリックタイムプレイヤー形式で閲覧可能とした。

「子どもの気管切開のお話」

- ・気管切開ってどんなもの？
- ・普段どんなケアが必要？
- ・何に注意すればいい？

<http://www.kawasaki-m.ac.jp/mw/dept/ms/>

### D. 考察

本研究結果により、メビウス症候群の健康管理指針の一つとなる気管切開という医学的処置の在宅管理についての家族指導の視覚的教材を作成した。

メビウス症候群の新生児期発症例は重症である。気管切開を要する患者の在宅指導を容易にすることで、家族の理解、技術習得が容易になり、在宅への不安が軽減するものと思われる。

## E. 結論

メビウス症候群の患者家族への具体的な健康管理指針を作成することで、患者とその家族の QOL を高めることができる。そのために、今後も、視覚的な健康管理のツールを継続して作成していく予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Murakami A, Gomi K, Tanaka M, Ohyama M, Itani Y, Ishikawa H, Aida N, Furuya M, Tanaka Y. Unilateral glomerulocystic kidney disease associated with tuberous sclerosis complex in a neonate. Pathol Int. 2012;62(3):209-215. (査読有)

大山 牧子.【Q&A で学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養】Q&A 小児科編 母乳. 周産期医学 42 巻増刊, 142-145, 2012.

### 2. 学会発表

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)

## 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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

メビウス症候群の中核 MRI 所見の研究：全国調査症例の中核画像解析から

研究分担者 相田 典子

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 放射線科 部長

### 研究要旨

メビウス症候群の実態を把握し、診断基準の作成と病因の解明に寄与するため、同症候群の中核画像所見を明らかにすることを目的とした。全国二次調査症例のうち、MRI による中核画像解析の協力が得られ画像が提供された 15 例（典型例 12 例、不全例 3 例）を、脳幹の形態と信号異常、2mm 以下の 3D 画像が撮像された 13 例では第 6・第 7 脳神経の形態について検討した。

15 例中、脳幹奇形と診断したのは 7 例で、2 例は中脳蓋肥厚と水頭症、橋から延髄に強い低形成を伴う共通の所見を呈し、5 例は橋から延髄が扁平な奇形を認め、全例が典型症例であった。残り 8 例では脳幹形態に奇形はなく、全体小作りや部分的にやや小さい症例が 5 例（典型例 3 例、不全例 2 例）で、正常脳幹が 3 例（典型例 2 例、不全例 1 例）であった。いずれも信号異常は指摘できなかった。

第 6・第 7 脳神経を thin slice で評価できた 13 例（典型例 10 例、不全例 3 例）全例で異常が認められ、第 7 脳神経の片側または両側の低形成/無形成が全例で、第 6 脳神経の異常は 9 例で認められた。このうち不全例 3 例では第 6 脳神経の異常は明らかではなかった。

以上より、今回調査対象とした新生児科・小児科受診例では、第 6・第 7 脳神経の低形成/無形成が高頻度で、特に第 7 脳神経異常はほぼ全例で認められることが示唆され、典型例では両神経の異常とともに奇形などの脳幹異常が高い頻度で認められると考えられる。

### 共同研究者

片岡 愛（神奈川県立こども医療センター  
総合診療科）  
柴崎 淳（同 新生児科）

像診断の観点から、メビウス症候群の診断基準作成と、単一ではないと考えられる病因の解明に寄与するため、同症候群の中核 MRI 所見を明らかにすることを目的とした。

### A. 研究目的

メビウス症候群は、先天性顔面神経麻痺、外転神経麻痺を特徴とし、高率に四肢異常や他の脳神経麻痺を伴う。原因、発生頻度は不明で、多くは孤発例だが家系例の報告がある。多彩な症状から、チーム医療による生涯にわたる健康管理が必要な疾患である。本分担研究では、画

### B. 研究方法

研究方法は retrospective study で、本研究班の全国二次調査で主治医の協力が得られた典型例 13 例と不全例 5 例のうち、前者 12 例、後 3 例の中核画像解析に患者家族の同意が得られ、提供された MRI の所見を、昨年度の神奈川県立こども医療センター症例での研究によ

り明らかになった脳幹形態と第6・第7神経の異常について検討した。画像評価は1名の小児神経画像診断を専門とする放射線診断専門医が評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は「メビウス症候群の全国調査に基づく診断基準と健康管理指針作成に関する研究」(申請者：升野光雄)として川崎医療福祉大学倫理委員会の承認(平成23年10月4日付け)を得て実施した疫学研究の一部であり、画像データの提供に際しては、研究協力者施設において連結可能匿名化し、研究者は対応表を受け取らない。

C. 研究結果

いずれも臨床的な典型症例のMRI画像を図1-4に示す。

1. 脳幹奇形群

15例中7例が脳幹奇形と診断され、全例が臨床的な典型例であった。このうち2例は中脳蓋の肥厚、中脳水道狭窄による水頭症、橋から延髄の低形成を示す共通の所見で、2例に小脳異常を合併した(図1)。5例は橋延髄移行部から延髄の低形成を呈し、全例で第6・第7脳神経の異常が見られた(図2)。

図1 水頭症合併脳幹奇形(2例)

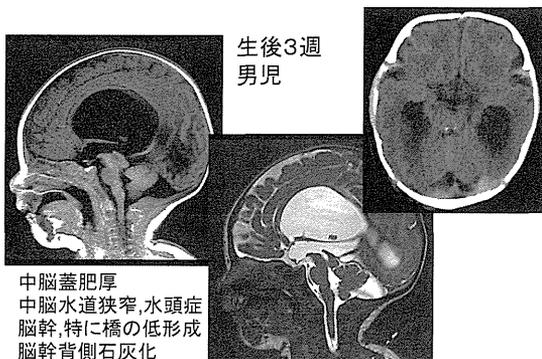
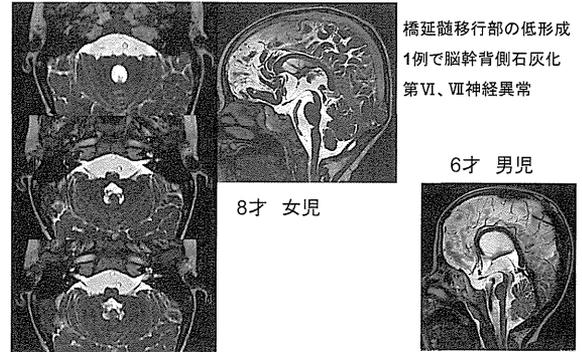


図2 橋延髄移行部の低形成



2. 非奇形群

脳幹奇形を認めない8例は全例信号異常や小脳異常を認めず、全体または部分的に小さい脳幹を呈した例が5例(典型例3例、不全例2例)で(図3)、正常脳幹が3例(典型例2例、不全例1例)であった(図4)。

図3 非奇形群 脳幹小作り 9才 女児

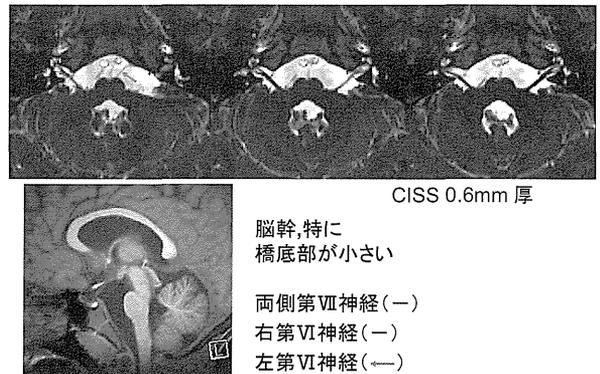
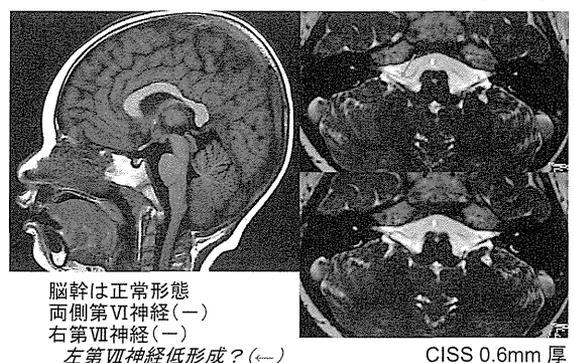


図4 非奇形群 正常脳幹 2才 女児



### 3. 第6・第7脳神経の評価

第6・第7脳神経を thin slice で評価できたのは13例（典型例10例、不全例3例）であった。1例でスライス厚が1.4mmであったが、残り全例では1mm以下のスライス厚で撮像されていた。この13例全例で異常が認められ、第7脳神経の片側または両側の低形成/無形成が全13例で、第6脳神経の異常は典型例の10例中9例で認められた。典型例1例と不全例3例では第6脳神経は両側ともに同定でき、異常は明らかではなかった（図3、4）。

#### D. 考察

メビウス症候群では第7脳神経の低形成/無形成がほぼ例外なく認められ、第6脳神経の異常も典型例ではほぼ全例に認めることが示唆され、典型例では両神経の異常とともに奇形などの脳幹形態異常が高い頻度で認められると考えられる。このように特徴的な画像所見が得られたことから、メビウス症候群の診断基準にMRIによる脳幹と第6・第7脳神経評価が反映できる可能性の高いことが示唆される。

#### E. 結論

新生児科・小児科を受診したメビウス症候群では、第6・第7脳神経の低形成/無形成が高頻度で、特に第7脳神経異常はほぼ全例で認められることが示唆され、典型例では両神経の異常とともに奇形などの脳幹異常が高い頻度で認められると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno 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 A*. 2012;158A(9):2347-2352. (査読有)

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. (査読有)

Niwa T, Aida N, Tanaka Y, Tanaka M, Shiomi M, Machida J. Scurvy in a child with autism: magnetic resonance imaging and pathological findings. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(6):484-487. (査読有)

Tanoue K, Matsui K, Nozawa K, Aida N. Predictive value of early radiological findings in inflicted traumatic brain injury. *Acta Paediatr*. 2012;101(6):614-617. (査読有)

Murakami A, Gomi K, Tanaka M, Ohyama M, Itani Y, Ishikawa H, Aida N, Furuya M, Tanaka Y. Unilateral glomerulocystic kidney disease associated with tuberous sclerosis complex in a neonate. *Pathol Int*. 2012;62(3):209-215. (査読有)

Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H. Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev*. 2012;34(10):861-865. (査読有)

Odagiri K, Omura M, Hata M, Aida N, Niwa T, Ogino I, Kigasawa H, Ito S, Adachi M, Inoue T. Treatment outcomes, growth height, and neuroendocrine functions in

- patients with intracranial germ cell tumors treated with chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):632-638. (査読有)
- Tachibana Y, Niwa T, Kwee TC, Takahara T, Kusagiri K, Nagaoka T, Watanabe R, Aida N. Effective performance of T(1)-weighted FLAIR Imaging with BLADE in pediatric brains. *Magn Reson Med Sci.* 2012; 11(1):17-26. (査読有)
- Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Saitsu H, Salomons GS, Jakobs C, Aida N, Toshihiro S, Kuhara T, Matsumoto N. Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):43-47. (査読有)
- Yamashita S, Miyake N, Matsumoto N, Osaka H, Iai M, Aida N, Tanaka Y. Neuropathology of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate caused by a homozygous mutation of DARS2. *Brain Dev.* 2012 Jun 5.[Epub ahead of print] (査読有)
- Gomi K, Tanaka M, Yoshida M, Ito S, Sonoda M, Iwasaki F, Niwa T, Aida N, Kigasawa H, Tanaka Y. Primary cerebellar histiocytic sarcoma in a 17-month-old girl. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10(2):126-129. (査読有)
- Tomiyasu M, Aida N, Watanabe Y, Mori K, Endo K, Kusakiri K, Kershaw J, Obata T, Osaka H. Monitoring the brain metabolites of children with acute encephalopathy caused by the H1N1 virus responsible for the 2009 influenza pandemic: a quantitative in vivo 1H MR spectroscopy study. *Magn Reson Imaging.* 2012;30(10): 1527-1533. (査読有)
- Hino-Shishikura A, Niwa T, Aida N, Okabe T, Nagaoka T, Shibasaki J. Periventricular nodular heterotopia is related to severity of the hindbrain deformity in Chiari II malformation. *Pediatr Radiol.* 2012; 42(10):1212-1217. (査読有)
2. 学会発表
- 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)
- 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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

次世代シーケンサーを用いたメビウス症候群の病因解析

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**

メビウス症候群類縁疾患における病因解析研究の2つの報告（Tischfield et al., Cell 140:74-87, 2010; Webb et al., Am J Hum Genet 91:171-179, 2012）を手掛かりに、脳幹形成および中枢神経系形成に関わる細胞骨格形成因子や転写因子がメビウス症候群病因遺伝子であると仮説を立て、候補遺伝子解析のシステムを整備した。マイクロアレイ CGH スクリーニングを第1次スクリーニングとして、第2次スクリーニングとして次世代シーケンサーでの網羅的解析にシフトした。

メビウス症候群の候補遺伝子を138に絞り込み、別疾患症例での解析シミュレーションでは極めて有効な変異検出率を達成した。また、絞り込み遺伝子の中には、実際の未知疾患遺伝子が含まれていることが判明し、このシステムが極めて有効であることを証明した。

**共同研究者**

松井 潔（神奈川県立こども医療センター  
総合診療科）

片岡 愛（同 総合診療科）

田上幸治（同 総合診療科）

黒田友紀子（同 遺伝科）

二宮伸介（倉敷中央病院遺伝診療部）

**A. 研究目的**

メビウス症候群は先天性顔面神経麻痺、外転神経麻痺、四肢欠損を特徴する多発奇形症候群で、1888年にメビウスによって提唱された（Möbius P.J., Munch Med Wochenschr 35:91-94, 1888）。孤発例がほとんどであるが、家族例もまれに報告されている。原因については現在まで明確にされていないが、遺伝的要因の可能性（Legum et al., Clin Genet 20:254-259, 1981; Stabile et al., Clin Genet 25:459-463, 1984）と血流の障害による虚血を原因とする可

能性（Bavinck et al., Am J Med Genet 23:903-918, 1986; St. Charles et al., Am J Med Genet 47:289-293, 1993）の2つが主に提唱されている。発生頻度は、50,000出生に1例と報告されている（Verzijl et al., Neurology 61:327-333, 2003）。

ごく最近になり、これまでほとんど進展が見られなかったメビウス症候群病因解析研究において、2つの大きな進展があった。一つは、6つの $\beta$ -tubulinの一つである $\beta$ -tubulin isotype IIIの異常が、神経軸索の伸長の方向性や維持に障害をきたし、脳幹部眼球運動ニューロンの障害を介して、先天性外眼筋線維化症3型（Congenital fibrosis of the extraocular muscle type 3; CFEOM3）を引き起こすことが報告された（Tischfield et al., Cell 140:74-87, 2010）。この症候群は、上記CFEOM3とよばれるものの、臨床的にメビウス症候群と極めて類似した臨床像を呈する。もう一つは、メビウ

ス症候群群類似の仮面様顔貌、難聴、顔面神経麻痺を呈した血族婚家系を手掛かりに、*HOXB1* のホモ接合変異を同定した報告である (Webb et al., Am J Hum Genet 91:171-179, 2012)。これらのことから、脳幹形成および中枢神経系形成に関わる細胞骨格形成因子や転写因子が病因として深く関わることが推測される。

奇形症候群の多くは孤発例であるために連鎖解析や家系分析は不可能であり、そのほとんどが病因不明であった。しかし近年の分子細胞遺伝学的解析の進歩により多くの奇形症候群の病因が明らかにされつつある。特にマイクロアレイ CGH の普及は奇形症候群責任遺伝子同定に大きく貢献している。具体的には、長く病因不明であった CHARGE 症候群はマイクロアレイ CGH 解析により微細なゲノム構造異常が検出されたことが手掛かりとなって責任遺伝子 *CHD7* が明らかにされている (Vissers et al., Nat Genet 36:955-957, 2004)。昨年度研究により、マイクロアレイ CGH スクリーニングでは臨床的意義ある CNV は検出されないことが分かった。

上記背景から、細胞骨格関連因子や脳幹形成転写因子をメビウス症候群病因候補遺伝子と仮定し、今年度は次世代シーケンサーによる候補遺伝子の網羅的解析に着手した。

## B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター受診歴のある 4 例のメビウス症候群症例である。明確な診断基準はこれまで文献的には明らかにされていない。したがって、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経験豊かな Dymorphology の専門家 (臨床遺伝専門医)、あるいは小児神経専門医によってなされた。4 例とも染色体検査およびマイクロアレイ

CGH など遺伝学的検査がなされて染色体微細構造異常を含めた既知の奇形症候群は臨床的に否定されており、本研究班作成の診断基準を満たしている。また、さらに全国に呼び掛け、現在まで複数の施設から解析協力を得ている。

末梢血液リンパ球を用いた通常の染色体分析は、標準的方法によった。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。マイクロアレイ 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。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。

次世代シーケンシングはデスクトップ型である MiSeq (Illumina 社製) を用いた。解析対象候補遺伝子の絞り込みとして、上述の文献情報・先行研究を参考とし、複数の遺伝子を挙げ、それらを手掛かりに国立遺伝学研究所が開設している Genome Network Platform に属する PPI Network から、関連する遺伝子をさらに絞り込んでゆく方法をとった。具体的には、*CHN1* (Duane retraction syndrome 責任遺伝子)、*HOXA1*、*HOXB1*、*KIF21A*、*PHOX2A*、*ROBO3* (controls neurite outgrowth, growth cone guidance 責任遺伝子)、*ROBO1*、*ROBO2*、*SALL4* (Duane-radial ray syndrome 責任遺伝子)、*TUBB3* (congenital fibrosis of the extraocular muscles type 3 責任遺伝子)、*CAD*、*TUBA1A*、*TUBA1B*、*TUBA1C*、*TUBA4A*、*TUBB2A*、*TUBB4B*、*TUBB3*、*TUBB*、*TUBB6* などを含む、51 遺伝子に絞り込んだ。解析方法

として、我々は、アレイによる候補領域のキャプチャーではなく、PCR ベースでのカスタムアンプリコン (HaloPlex) によるターゲットエンリッチメントを行った。理由は、ビーズ精製以外に解析機器を必要とせず、簡便なワークフローを実現できるからである。シーケンス可能なライブラリー作成は1日で終了できることも重視した。アンプリコンの設計は、アジレント社が開設しているウィザードから行い、各エクソンごとに上流下流 5–10bp を含む形とした。塩基配列情報は RefSeq を参照した。得られたデータは、MiSeq 付属の MiSeq Reporter により解析 (annotation、alignment) を行った。得られた情報の可視化として、Broad Institute の IGV を用いて (bam ファイル) 確認した。

(倫理面への配慮)

次世代シーケンサーによる解析は、神奈川県立こども医療センター倫理審査において、研究課題「次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患の解析研究」として平成 24 年 8 月 29 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、全ての個人情報情報を潜在化した。

### C. 研究結果

1) ターゲット領域 (目的遺伝子エクソン領域) のアンプリコン設計

既知疾患遺伝子を手掛かりとして、51 遺伝子の絞り込みと設計ができた。メビウス症候群は時に発達遅滞を伴うために、自閉症・発達遅滞関連遺伝子を含め、総数 138 遺伝子とした。ターゲット領域は 2430 領域、領域サイズは 477kb に及んだ。カバー率は 98.99% を達成できた。

2) 次世代シーケンサーによる解析調整

実際のメビウス症例を用いた解析を開始する前の段階として、遺伝性疾患 (Ehlers-Danlos

症候群、Marfan 症候群など) による本解析系が成り立つことを確認するために、メビウス症候群解析に準じて解析を行った (ターゲット領域 927、領域サイズ 141kb)。その結果、平均リード depth 178 (median では 109)、少なくとも 10x リードが得られた領域カバー率が 88.55% と比較的良好な結果が得られた。この HaloPlex とデスクトップ型シーケンサーとの組み合わせによる解析システムが有効であることを確認した。

3) 解析データのアラインメントと可視化

得られたデータ (bam ファイル) の IGV での可視化は確実に達成され、検証として必要な Sanger シーケンスの手掛かりにもなった。

### D. 考察

今年度は、計画通り病因解析としての次世代シーケンス解析の準備が達成できた。しかも具体的に、他の遺伝性疾患で、解析 (29 遺伝子、927 ターゲット領域 (141kb)、対象症例 15 例) を行ったところ、少なくとも 10x リードが 88.55% という解析精度で、対象症例の半数に当たる 7 例で病因遺伝子変異を検出できた。次世代シーケンサーでの網羅的解析がこのシステムで達成可能であることを確認できた。さらに、今回の 138 候補遺伝子絞り込み後に、新たに脳構造異常 (小頭症) として  $\beta$ -tubulin 遺伝子 *TUBB5* の異常が報告された (Breuss et al., Cell Report 2:1554-1562, December 27, 2012)。*TUBB5* は、今回の我々の解析候補遺伝子リスト中 *TUBB* として含まれている。このことは、PPI Network などパスイエイ情報が候補遺伝子絞り込みに有効であることを示しているともいえる。今回の結果を踏まえ、解析を進め、最終的にはエクソーム解析なども視野に入れて行くべきである。

## E. 結論

マイクロアレイ CGH で臨床的意義のある CNV を有さないメビウス症例に対して、病因解析として次世代シーケンサーと PCR ベースでのカスタムアンプリコンによる網羅的候補遺伝子スクリーニングの体制を整備した。事前検討として、他の遺伝性疾患を取り上げて同じシステムで解析を行い、システムが有効であることを証明した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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。日小児会誌。2012;116:1357-1364.

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.

Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui K, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012; 52(2):78-81.

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(1):75-77.

Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.23;p12.3). *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012; 52(2):106-10.

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno M, Yamada K, Kurosawa K. Expression analysis of a 17p terminal deletion, including YWHAE, but not PFAFH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(9):2347-2352.

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.

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.

### 2. 学会発表

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学術集会 (2012 年 4 月 19 日、久留米)

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)

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総会 (2012 年 5 月 18 日、札幌)

榎本啓典、近藤達郎、水野誠司、安達昌功、室谷浩二、眞鍋理一郎、Sengstag Thierry、富永牧

子、石川亜貴、黒田友紀子、古谷憲孝、西川智子、山内泰子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司。Trio+1 エクソーム解析による Young-Simpson 症候群の責任遺伝子同定。日本人類遺伝学会第 57 回大会(2012 年 10 月 27 日、東京)

黒田友紀子、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、斎藤敏幸、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 重複の女児例。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

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。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

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。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

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。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

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。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

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.

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.

Enomoto K, Sugawara Y, Hotate H, Motoyoshi Y, Hatai Y, Mizutani S, Kurosawa K. TSC2-PKD1 contiguous deletion syndrome with aortic stenosis and severe myopia. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012. 11.6-10.

#### 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。

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名  | 論文タイトル名                | 書籍全体の編集者名        | 書籍名            | 出版社名 | 出版地 | 出版年  | ページ         |
|-------|------------------------|------------------|----------------|------|-----|------|-------------|
| 升野光雄. | ダウン症候群 (21-トリソミー症候群) . | 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 | 今日の治療指針 2013年版 | 医学書院 | 東京  | 2013 | pp1238-1239 |

雑誌

| 発表者氏名                                                                                                                                                             | 論文タイトル名                                                                                                                                                           | 発表誌名                  | 巻号      | ページ       | 出版年  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------|-----------|------|
| <u>Kurosawa K</u> , Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, <u>Matsui K</u> , <u>Masuno M</u> .           | Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia.                                                                                  | Congenit Anom (Kyoto) | 52(2)   | 78-81     | 2012 |
| <u>Kurosawa K</u> , Tanoshima- <u>Takei M</u> , Yamamoto T, Ishikawa H, <u>Masuno M</u> , Tanaka Y, Yamanaka M.                                                   | Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.23;p12.3).                                                                                     | Congenit Anom (Kyoto) | 52(2)   | 106-110   | 2012 |
| <u>Masuno M</u> , Watanabe A, Naing BT, Shimada T, Fujimoto W, <u>Ninomiya S</u> , Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y. | Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the <i>COL3A1</i> gene.                                                                       | Congenit Anom (Kyoto) | 52(4)   | 207-210   | 2012 |
| Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, <u>Aida N</u> , <u>Masuno M</u> , Yamada K, <u>Kurosawa K</u> .                                         | Expression analysis of a 17p terminal deletion, including <i>YWHAE</i> , but not <i>PAFAH1B1</i> , associated with normal brain structure on MRI in a young girl. | Am J Med Genet Part A | 158A(9) | 2347-2352 | 2012 |
| 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 |

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



ORIGINAL ARTICLE

## Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia

Kenji Kurosawa<sup>1,6</sup>, Keisuke Enomoto<sup>1</sup>, Makiko Tominaga<sup>1</sup>, Noritaka Furuya<sup>1</sup>, Kiyoko Sameshima<sup>2</sup>, Mizue Iai<sup>2</sup>, Hiroshi Take<sup>3</sup>, Masato Shinkai<sup>3,6</sup>, Hiroshi Ishikawa<sup>4</sup>, Michiko Yamanaka<sup>4</sup>, Kiyoshi Matsui<sup>5</sup>, and Mitsuo Masuno<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Genetics, <sup>2</sup>Division of Neurology, <sup>3</sup>Department of Pediatric Surgery, <sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, <sup>5</sup>Department of General Pediatrics, <sup>6</sup>Institute for Clinical Research, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama and <sup>7</sup>Genetic Counseling Program, Graduate School of Health and Welfare, Kawasaki University of Medical Welfare, Kurashiki, Japan

**ABSTRACT** Down syndrome is an autosomal chromosome disorder, characterized by intellectual disability and muscle hypotonia. Muscle hypotonia is observed from neonates to adulthood in Down syndrome patients, but muscle hypertonicity is extremely unusual in this syndrome. During a study period of nine years, we found three patients with severe spastic quadriplegia among 20 cases with Down syndrome and congenital duodenal stenosis/atresia (3/20). However, we could find no patient with spastic quadriplegia among 644 cases with Down syndrome without congenital duodenal stenosis/atresia during the same period (0/644,  $P < 0.05$ ). Further, we did not find any cases with spastic quadriplegia among 17 patients with congenital duodenal stenosis/atresia without Down syndrome admitted during the same period to use as a control group (0/17,  $P < 0.05$ ). Our results suggest that congenital duodenal stenosis/atresia is a potential risk factor for spastic quadriplegia in patients with Down syndrome. Long-term survival is improving, and the large majority of people with Down syndrome are expected to live well into adult life. Management and further study for the various problems, representing a low prevalence but serious and specific to patients with Down syndrome, are required to improve their quality of life.

**Key Words:** Down syndrome, duodenal stenosis/atresia, *DYRK1A*, spastic quadriplegia

### INTRODUCTION

Down syndrome is a clinically recognizable autosomal chromosome disorder, caused by trisomy 21 (Epstein 2001). Common features for Down syndrome patients include intellectual disability and muscle hypotonia. The causes and mechanisms of muscle hypotonia are poorly understood, but several factors were proposed to contribute to the pathogenetic mechanisms of this disorder (Pueschel et al. 1980). The cardinal features involve congenital heart defects, gastrointestinal malformations, and leukemia, and these are more frequently observed in patients with Down syndrome than in the general population. Although several hypotheses have been put forward, it is unclear as to whether particular gene loci on chromosome 21 are sufficient to cause Down syndrome and its associated features (Korbel et al. 2009). To date, advances in medical management and understanding of the disorder have

contributed to the increase in life expectancy to 50 years among patients (Glasson et al. 2002). Management based on the natural history of Down syndrome has resulted in a further increase in the quality of life in people with this disease (Hunter 2005).

Cerebral palsy is a group of disorders of the development of movement and posture causing activity limitations, which are attributed to non-progressive disturbances that occur in the developing fetal or infant brain (Bax et al. 2005). It occurs in approximately 2.0–2.5 per 1000 live births. The classification of the disorder is divided according to the causes and mechanisms, and the most common type is spastic quadriplegia, which is found in 20–43% of patients with cerebral palsy (Odding et al. 2006). In this report, we described three patients with severe spastic quadriplegia and Down syndrome. Muscle hypertonicity is extremely unusual in patients with Down syndrome, except for cases with myelopathy caused by cervical instability, resulting from os odontoideum. We discuss here the potential risk factors for the disorder in Down syndrome.

### MATERIALS AND METHODS

During nine years, from 1999 to 2007, 664 patients with Down syndrome visited the genetic clinic of Kanagawa Children's Medical Center (KCMC). KCMC is a major tertiary children's referral center for pediatric cardiology, surgery, and cancer cases, and serves a large area in Kanagawa Prefecture, Japan. The confirmation of diagnosis for Down syndrome was made by karyotyping in all the cases. Neurological evaluation and diagnosis were performed based on the proposed definition of cerebral palsy (Bax et al. 2005). Patients with duodenal atresia but without any other congenital complications, who were admitted to our medical center during the same period, were enrolled as the control group in the study. Gestational ages, birth weights, and neurodevelopmental prognosis were retrospectively analyzed according to the medical records. Permission for the study was obtained from the Ethical Committee of our medical center. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test.

### RESULTS

Among the 664 patients with Down syndrome, 20 had congenital duodenal stenosis/atresia. Seventeen patients with congenital duodenal stenosis/atresia, but with no other congenital malformations, were admitted to our center for surgical repair during the same period and were used as the control group for this study. We detected three cases with spastic quadriplegia among the patients with Down syndrome. All of the three patients had duodenal

Correspondence: Kenji Kurosawa, MD, PhD, Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, 2-138-4 Mutsukawa, Minami-ku, Yokohama 232-8555, Japan. Email: kkurosawa@kcmc.jp

Received October 21, 2011; revised and accepted January 30, 2012.

**Table 1** Clinical characteristics of three cases with spastic quadriplegia and Down syndrome associated with congenital duodenal stenosis/atresia

|                            | Patient 1                                      | Patient 2                                         | Patient 3                                            |
|----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Sex                        | Male                                           | Male                                              | Female                                               |
| Gestational weeks at birth | 31                                             | 35                                                | 34                                                   |
| Birth weight (g)           | 1376                                           | 2746                                              | 1826                                                 |
| Delivery                   | Cesarean section for fetal distress            | Normal vaginal delivery                           | Cesarean section for fetal distress                  |
| APGAR scores (1 min/5 min) | 3/7                                            | 9/9                                               | 8/9                                                  |
| Respiratory problems       | Mechanical ventilation during the first 5 days | Tracheomalacia                                    | Mechanical ventilation during the first day          |
| Operative repair           | Day 3                                          | Day 2                                             | Day 65                                               |
| High caloric transfusion   | 6 days                                         | –                                                 | 70 days                                              |
| Jaundice                   | –                                              | 1 day phototherapy                                | 2 days phototherapy                                  |
| Congenital heart defects   | ASD/PH                                         | –                                                 | VSD                                                  |
| Cardiac failure            | –                                              | –                                                 | +                                                    |
| Discharge                  | Day 60                                         | Day 70                                            | Day 187                                              |
| Symptoms of spasticity     | 7 months                                       | 2 months                                          | 4 months                                             |
| Prognosis                  | Severe spastic quadriplegia; sudden death      | Severe spastic quadriplegia; institutionalization | Severe spastic quadriplegia; tracheostomy at 4 years |
| Other complications        | Hypothyroidism                                 | Tracheostomy at 2 years                           | Hypothyroidism                                       |

+, present; –, not present.

ASD, atrial septal defect; PH, pulmonary hypertension; VSD, ventricular septal defect.

stenosis/atresia and Down syndrome. However, we could find no patient with spastic quadriplegia among 644 cases with Down syndrome without congenital duodenal stenosis/atresia (0/644,  $P < 0.05$ ). Further, we did not find any cases with spastic quadriplegia among 17 patients with congenital duodenal stenosis/atresia without Down syndrome in the control group (0/17,  $P < 0.05$ ).

There is no significant difference between normal control and Down syndrome patients on operative procedures for duodenal stenosis/atresia. Clinical features and brain magnetic resonance images are shown in Table 1 and Figure 1, respectively.

## Clinical report

### Patient 1

He was born to an 18-year-old woman at 31 weeks of gestation by cesarean section because of fetal distress resulting from polyhydramnios, associated with congenital duodenal stenosis/atresia. The mother smoked during the pregnancy. APGAR scores were 3/7. Birth weight was 1376 g and length was 37 cm. Soon after delivery, the patient had respiratory failure requiring assisted mechanical ventilation, and he was transferred to the neonatal intensive care unit of our center. After birth, congenital duodenal atresia and atrial septal defect (ASD) were confirmed. On the fourth day of life, respiration improved and surgical procedures were performed to treat the congenital duodenal atresia. Intravenous high caloric transfusion was performed during the first six days, and gavage feeding was started from the seventh day of life. He attained the ability of oral intake by discharge. At the age of seven months, he developed spastic quadriplegia. Total repair of the ASD was performed at the age of 14 months. At the age of six years, he had severe pneumonia that developed into rhabdomyolysis due to severe hypertonicity associated with severe spastic quadriplegia. At the age of eight

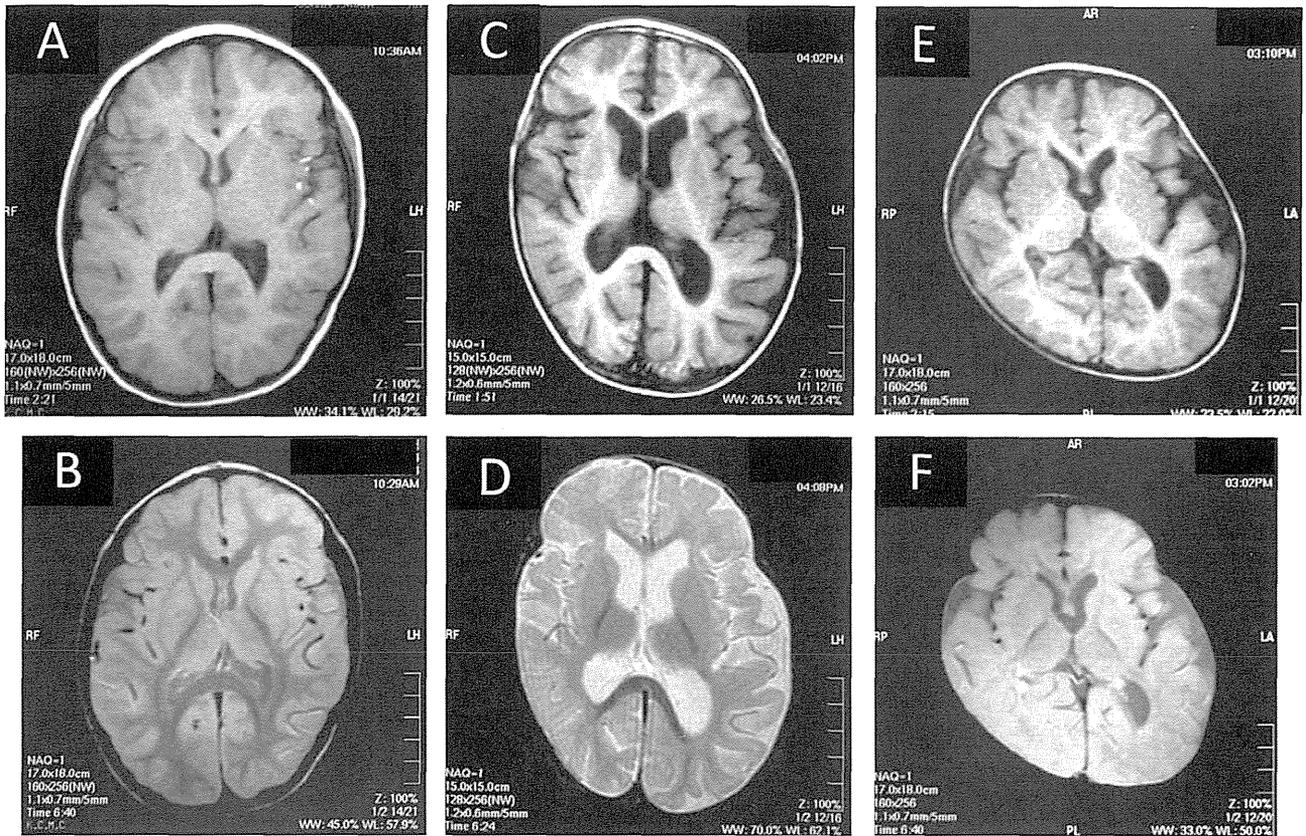
years, he suddenly died at his home of unknown causes. His parents declined to have a postmortem autopsy.

### Patient 2

He was born to a G4P4 43-year-old mother at 35 weeks of gestation by induced delivery at the perinatal institute of our center, complicated with polyhydramnios associated with congenital duodenal stenosis/atresia. APGAR scores were 9/9. Birth weight was 2746 g and length was 48 cm. On the third day of life, operative repair for the duodenal atresia was performed. Milk feeding started on the seventh day. Phototherapy for jaundice and supplement of thyroid hormone for hypothyroidism were performed. Respiratory failure caused by tracheomalacia was observed in the first month of life. At the age of two months, muscular hypertonicity was observed in his posture, and rehabilitation was required. At the age of three months, spastic quadriplegia was prominent in his movement and posture. For protection of hypoxic ischemic encephalopathy, he was treated with home oxygen therapy. At the age of 15 months, surgical repair for tracheomalacia was performed. Severe spastic quadriplegia was the cause for his recurrent respiratory infections.

### Patient 3

She was born to a G0P0 30-year-old woman at 34 weeks of gestation by cesarean section because of polyhydramnios associated with congenital duodenal stenosis/atresia. APGAR scores were 8/9. Birth weight was 1826 g and length was 43 cm. From the fourth day of life, she started intravenous high caloric transfusions. At the age of 21 days, cardiac failure was observed, and she was affected by sepsis caused by bacterial infection. Meningitis was excluded by examination of spinal fluid. Total repair of the duodenal atresia was performed at the age of 65 days. She was discharged at the age of six months. Severe spastic quadriplegia was observed from the age



**Fig. 1** Brain magnetic resonance image of the three patients with Down syndrome and spastic quadriplegia. A–B, Patient 1 at 5 years of age; C–D, Patient 2 at 11 months of age; E–F, Patient 3 at 14 months of age. Severe to moderate atrophy of the cortex was observed in all three patients, which is consistent with the clinical features found in cases with spastic quadriplegia in early infancy.

of four months. Spastic quadriplegia became worse until the age of seven months, and treatment with eperisone hydrochloride was started.

## DISCUSSION

According to our results, the prevalence of spastic quadriplegia is estimated to be approximately one per 200 cases with Down syndrome. Speculation on this prevalence is likely to be overestimated because of the characteristics of the Children's Hospital (Soneda et al. 2012). However, the prevalence of spastic quadriplegia may be higher in the present study group with Down syndrome than in the general population, reported to be approximately 2.0–2.5 per 1000 live births (Odding et al. 2006). We did not detect spastic quadriplegia among 17 patients with congenital duodenal atresia/stenosis without any other malformations during the same period. These results indicate that Down syndrome and congenital duodenal stenosis/atresia are likely to be risk factors for spastic quadriplegia, which is a typical form of classical cerebral palsy. There is limited information on neurodevelopmental prognosis of congenital duodenal stenosis/atresia. Escobar et al. (2004) analyzed the long-term prognosis of 169 patients with duodenal stenosis/atresia, and demonstrated that the associated late mortality rate was 6%. Forty-six cases with Down syndrome were included in their study group, but neurodevelopmental complications involving spastic quadriplegia

were not recorded in their report. Singh et al. (2004) analyzed the outcome of congenital duodenal obstruction in cases with/without Down syndrome, and demonstrated that Down syndrome does not affect the morbidity and mortality of duodenal obstruction but has a higher incidence of congenital heart defects. To our knowledge, it is unknown if there is a significant relationship between spastic quadriplegia and Down syndrome, especially in cases with duodenal stenosis/atresia. Kallen et al. (1996) performed an epidemiological study and reported on the major complications of Down syndrome, but spastic quadriplegia was not described in their study.

The environmental factors should be also considered as the risk factors for the spastic quadriplegia found in these patients. Socio-economic status has some association of low birth weight and prematurity, as found in Patient 1. Those are the major causes for the cerebral palsy. Shaken baby syndrome (SBS) may be also another risk factor for cerebral palsy and an important cause of developmental delay in infants. Retinal hemorrhage is a cardinal manifestation of abuse head trauma (Levin 2010). However, ophthalmologic investigation did not represent the possibility of SBS in our patients.

The pathological mechanisms of cardinal features of Down syndrome have been previously investigated. Recently, *DYRK1A* has been shown to be one of the most crucial genes for the pathogenesis for Down syndrome (Ortiz-Abalia et al. 2008; Korb et al. 2009). *DYRK1A* encodes for dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation