

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

Prader-Willi 症候群と Angelman 症候群との診断基準と
健康チェックの手引き作成に関する研究

研究分担者 齋藤伸治

名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野・教授

研究要旨

Prader-Willi 症候群（PWS）と Angelman 症候群（AS）とはゲノム刷り込み現象に関連し、中枢神経症状を主体とする疾患である。いずれも遺伝学的診断によりそれぞれ98%、90%の診断が可能である。昨年度は、欧米で用いられている診断基準を基に、本邦における診断基準（案）を作成した。本年度は、適切な診断を受けた後の健康チェックの手引きおよび年齢別診療の手引きの作成を行った。今後の研究において、本邦におけるこれら健康チェックの手引きおよび年齢別診療の手引きの有用性の検討が求められる。

A．研究目的

Prader-Willi 症候群（PWS）と Angelman 症候群（AS）とはゲノム刷り込み現象に関連する代表的な疾患である。ともに中枢神経症状を主要な症状とし、発達の遅れなどにより新生児期から乳児期に疑われる。発生頻度は両疾患ともに、出生15,000に1人と比較的頻度が高い。いずれも遺伝学的診断により確定診断が可能であり、PWSでは98%とほぼ全例の診断が可能である。ASでは90%が遺伝学的に確定診断が可能である。昨年度本研究に置いて、欧米の診断基準に基づき、本邦における診断基準（案）の作成を行った。その結果、標準的な診断が可能になった。そこで、本年度は、適切な診断の後に求められる、年齢別診療の手引きの作成を目的とした。

B．研究方法

年齢別診療の手引き作成にあたっては、Cassidy and Allanson. Management of Genetic Syndrome. 第3版および Wilson and Cooley. Preventive Management of Children with Congenital Anomalies and Syndromes. Cambridge University Press, 2000を参考にした。

日本語版作成にあたり、本邦の実情を踏まえて、適宜修正を行った。

C．研究結果

PWS および AS 年齢別診療の手引きを作成した（添付資料、表1および表2）。年齢別として、0-3歳、4-18歳と分けて作成した。0-3歳においては

新生児期、3か月、6か月、12か月、18か月、2歳、3歳における評価項目と連携が必要な項目を記載した。本年齢においては、早期からの遺伝学的診断、早期からの家族支援や患者会の紹介を明記した。それぞれの年齢においては、定期フォローアップにおける留意点を示し、また、小児科以外の専門科への紹介時期がわかるように心がけた。4-18歳においては4-6歳、7-9歳、10-12歳、中学生、高校生、成人と分けて記載した。それぞれの年齢での目標として、学童前では身の自立の確立を目指すことを示し、思春期の心理的評価と対応の重要性を指摘した。中学生以上では精神科・心理との連携を重視した。

ASにおいても0-3歳と4-18歳と分けて記載した。それぞれの項目での月齢、年齢の分け方はPWSと共通している。0-3歳ではPWSと同様に早期の遺伝学的診断を重視して記載した。また、家族支援、患者会の紹介の重要性を記載している。ASでは乳児期からけいれんやてんかんの発症が問題となる。そこで、6か月から脳波や頭部MRI検査の必要性を記載している。また、1歳6か月から療育への紹介を記載した。4-18歳では就学や学校との連携について記している。それぞれの年齢における評価では、あまり気付かれない合併症としての滲出性中耳炎や側彎、肥満について記載することで、もれのないように注意した。成人においては社会参加の支援と成人医療機関との連携、いわゆるトランジションについて記載した。

D. 考察

PWSとASとは遺伝学的診断法により大多数の例の診断が可能である。そして、近年では遺伝学的診断は早期に行われるようになり、新生児期に実施されることも稀ではない。そのため、未だに症状が揃っていないうちに診断を得ることが一般的になっている。そのため、家族および主治医は疾患の自然歴を知り、見通しをもった診療を行うことが求められている。

欧米ではこのような必要性の高まりにより、遺伝性疾患の診療の手引きの作成が進んでいる。PWSとASにおいても、複数の試みが示されている。しかし、本邦においては、このような診療の手引きは十分に完備されているとは言えない。

本研究においては、上記の問題を解決するために、本邦における診療の手引きの作成を行った。そして、その成果を日本小児遺伝学会のホームページを通して会員に公開した。そうすることで、本邦におけるPWSおよびAS診療の標準化と均てん化に寄与することが期待される。

PWSは特に、年齢による症状の変化が著しい。そして、それぞれの年齢ごとにもっとも気をつけない症状が変化する。そのため、PWSの診療においては、今現在存在する症状のみでなく、今後出現することが予想される症状に対して備えておく必要がある。本診療の手引きはそのような意味で重要な役割を果たすことができると考える。

ASにおける診療の手引きもPWSと同様に、見通しを持って診療を進めるために有益である。特に、けいれんやてんかんに対して発症前から注意を行うことができると、家族は慌てることなく、対応ができるようになる。また、稀な合併症を知ることによって、適切な時期に、他の専門科を受診することができる。

このようにこれらの診療の手引きは臨床的に有用と考えられる。しかし、広く使用されるためには、アクセス良く、入手できることが重要である。本診療の手引きは日本小児遺伝学会のホームページから、ダウンロードが可能である。このような有用性は研究班と関連学会との連携の重要性を示していると考えられる。

E. 結論

本邦におけるPWSとASとの年齢別診療の手引きを作成し、日本小児遺伝学会ホームページに公開した。これら診療の手引きはPWSとASとの診療における標準化と均てん化に重要な役割を果たす

と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueda H, et al. Combination of Miller-Dieker syndrome and VACTERL association causes extremely severe clinical presentation. *Eur J Pediatr* (in press)
2. Suzumori N, et al. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:1545-7.
3. Hamajima N, et al. Increased protein stability of CDKN1C causes a gain-of-function phenotype in patients with IMAGE syndrome. *PLoS One* 2013;8:e75137.
4. Yoneda Y, et al. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 2013;73:48-57.

2. 学会発表

- Togawa T, et al. Comprehensive mutation analysis by next generation sequencing in patients with neonatal intrahepatic cholestasis. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- Hosoki K, Saitoh S. Molecular and clinical study of 30 Angelman syndrome patients with UBE3A mutations. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- Negishi Y, et al. Homoplasmy of a mitochondrial 3697G>A mutation causes Leigh syndrome. 63rd Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Boston, USA, 10/22-26/2013
- 青山幸平ら. Greig cephalopolysyndactyly 症候群とMODY2を伴う隣接遺伝子症候群の1例. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 平成25年4月18日
- 根岸豊ら. ミトコンドリア DNA 3697G>A ホモプラスミ変異は Leigh 脳症の原因となる. 第58回日本人類遺伝学会 平成25年11月20-23日(仙台)

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