

資料1: 診断の手引き

ヒストンアセチル化・メチル化異常症 チャージ症候群

必発症状:

- 耳介奇形を伴う両側性難聴
- 低身長
- 発達遅滞 を有する症例のうち、

大症状:

- 眼コロボーマ(種類を問わない)
- 「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」
- 顔面神経麻痺または非対称な顔

小症状:

- 心奇形
- 食道気管奇形
- 矮小陰茎または停留精巣(男児)または小陰唇低形成(女児)

大症状2以上または大症状1 + 小症状2を有する症例をCHARGE症候群と診断。

ヒストンアセチル化・メチル化異常症 歌舞伎症候群

(1) 特徴的な顔貌 (~100%)

下眼瞼外側 1/3 の外反・切れ長の眼瞼裂(ほぼ 100%), 外側 1 / 2 が疎な弓状の眉, 先端がつぶれた鼻, 短い鼻中隔, 突出した大きな耳介変形

(2) 骨格系の異常 (~92%)

指短縮(特にV指、中節骨短縮), 脊柱側弯, 椎体矢状裂、肋骨異常など

(3) 軽度~中等度精神遅滞 (~92%)

(4) 生後始まる成長障害(低伸長)(~88%)

(5) 皮膚紋理異常 (~90%)

指尖部の隆起(finger pad), 指三叉c,dの欠損, 小指球部蹄状紋増加など

ヒストンアセチル化・メチル化異常症 ルビンシュタイン - テイビ症候群

必発症状: 発達遅滞。

主要症状: 幅広の拇指・幅広の母趾

コルメラの延長

濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、 . . . を満たす場合に Rubinstein-Taybi 症候群と診断

ヒストンアセチル化・メチル化異常症 ウォルフヒルシュホーン 症候群

臨床的特徴から疑い、G 分染法または FISH 法により本症の責任領域の欠失を示すことで診断される。

1) 顔貌上の特徴

“ギリシャ兵士のヘルメット様”と称される鼻の特徴
前頭部の連続する幅広い鼻稜

その他の特徴

小頭症

前額が広く、眉間が目立つ

眼間開離

内眼角ぜい皮

高く弓状の眉毛

短い人中

下を向いた口

小顎症

低形成耳介（突起やろう孔を伴う）

2) 出生前に始まり、出生後も続く成長障害

3) 発達遅滞および知的障害

主に下肢の筋緊張低下および筋肉の発育不良

ゲノム刷り込み現象 プラダーウィリー症候群

Prader-Willi 症候群に対する DNA 診断の適応基準 (Gunay-Aygun et al, Pediatrics 2001;108:e92).

診断時年齢

DNA 診断の適応基準

出生～2 歳

1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下

2～6 歳

1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下
2. 全般的な発達遅延

6～12 歳

1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往（筋緊張低下はしばしば持続）
2. 全般的な発達遅延
3. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と
中心性肥満（適切な管理がなされない場合）

13 歳～成人

1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞
2. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と
中心性肥満（適切な管理がなされない場合）
3. 視床下部性腺機能低下、そして/もしくは、
典型的な行動の問題（易怒性や強迫症状など）

ゲノム刷り込み現象 アンジェルマン症候群

- ・ 発達遅滞、重度
 - ・ 運動もしくはバランスの障害、通常は失調性歩行、もしくは四肢の振戦運動、時に短い急速な動きや鈍い運動
 - ・ 特徴的な行動、容易に引き起こされる笑い、易興奮制、上肢の常動運動
 - ・ 言語遅滞、有意語はほとんど存在しない、表出性言語は言語理解や非言語性コミュニケーションより劣る。
- B. しばしば存在（80%）
- ・ 頭囲の成長障害、一般的には2歳までに-2SD以下となる。小頭症は15q11-q13欠失例に多い。
 - ・ てんかん発作、一般的に3歳未満で発症する。てんかん発作の程度は年齢とともに減少するが、生涯持続する。
 - ・ 脳波異常、特徴的なパターンを示す。脳波異常は2歳前から出現し、臨床的な発作に先行し、時に発作の有無と関連しない。
- C. (20%–80%)時に出現（20-80%）
- ・ 平坦な後頭部
 - ・ 後頭部の溝
 - ・ 舌の突出
 - ・ 舌の突出；哺乳／嚥下障害
 - ・ 哺乳障害、乳児期の体幹の筋緊張低下
 - ・ 下顎突出
 - ・ 大きな口、歯間のすきま
 - ・ 流涎
 - ・ 口にもものを入れる動作
 - ・ 斜視
 - ・ 家族と比べて皮膚の低色素症、薄い色の髪の毛、薄い色の虹彩（欠失型の患者のみ）
 - ・ 下肢の腱反射亢進
 - ・ 歩行時に上肢を拳上し屈曲する
 - ・ 歩行時に足を開き、足首を外転する
 - ・ 熱に感受性が高い

ゲノム刷り込み現象 ベックウィズ-ヴィーデマン症候群

主症状

- ・ 巨舌
- ・ 巨大児
- ・ 腹壁欠損（臍帯ヘルニア、腹直筋解離、臍ヘルニア）
- ・ 耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩
- ・ 片側肥大
- ・ 胎児性腫瘍

副症状

- ・ 新生児期低血糖
- ・ 腹腔内臓器腫大
- ・ 腎奇形

診断

主症状3つ以上または主症状2つと副症状1つ以上

ゲノム刷り込み現象 シルバーラッセル症候群

主症状

- ・胎児発育遅延
- ・生後成長障害
- ・特徴的顔貌（相対的大頭、突出した前額、逆三角形の顔など）

副症状

- ・骨格の左右非対称
- ・第5指の短小、内彎
- ・合指症
- ・言語発達の遅れ
- ・摂食障害
- ・口角の下降
- ・筋緊張低下
- ・運動発達の遅れ
- ・不整な歯
- ・猿線

片親性ダイソミー 第14番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患

主症状

- ・特徴的な小胸郭(コートハンガー型、ベル型)と呼吸障害
- ・腹壁の異常(臍帯ヘルニア、腹直筋離開)
- ・特徴的顔貌(前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中)

特徴的な小胸郭+他の主症状1つ以上

副症状

- ・発達遅延
- ・摂食障害
- ・翼状頸・短頸
- ・喉頭軟化症
- ・関節拘縮
- ・側弯症
- ・鼠径ヘルニア

マルファン症候群

家族歴がない場合；

- (1) 大動脈基部病変^{注1)}(Z 2)かつ 水晶体偏位 「マルファン症候群」*
 - (2) 大動脈基部病変(Z 2)かつ *FBN1* 遺伝子変異^{注2)} 「マルファン症候群」
 - (3) 大動脈基部病変(Z 2)かつ 身体兆候(7点) 「マルファン症候群」*
 - (4) 水晶体偏位 かつ 大動脈病変と関連する *FBN1* 遺伝子変異^{注3)} 「マルファン症候群」
- ・水晶体偏位があっても、大動脈病変と関連する *FBN1* 遺伝子変異を認めない場合は、身体兆候の有無にかかわらず「水晶体偏位症候群(ELS)」とする。
 - ・大動脈基部病変が軽度で(バルサルバ洞径； $Z < 2$) 身体兆候(5点で骨格所見を含む)を認めるが、水晶体偏位を認めない場合は「MASS」^{注4)}とする。
 - ・僧帽弁逸脱を認めるが、大動脈基部病変が軽度で(バルサルバ洞径； $Z < 2$) 身体兆候を認めず(<5点)、水晶体偏位も認めない場合は「僧帽弁逸脱症候群(MVPS)」とする。

家族歴^{注5)}がある場合；

- (5) 水晶体偏位 かつ 家族歴 「マルファン症候群」
- (6) 身体兆候 (7点) かつ 家族歴 「マルファン症候群」*
- (7) 大動脈基部病変 (20歳以上では Z 2、20歳未満では Z 3) かつ 家族歴 「マルファン症候群」*

*この場合の診断は、類縁疾患である Shprintzen-Goldberg 症候群、Loeys-Dietz 症候群、血管型エーラスダンロス症候群などとの鑑別を必要とし、所見よりこれらの疾患が示唆される場合の判定は、*TGFBR1/2* 遺伝子、*COL3A1* 遺伝子、コラーゲン生化学分析などの諸検査を経てから行うこと。なお、鑑別を要する疾患や遺伝子 (表1) は、将来変更される可能性がある。

注1) 大動脈基部病変：大動脈基部径 (バルサルバ洞径) の拡大 (Zスコアで判定) または大動脈基部解離

注2) *FBN1* 遺伝子変異：別表にくわしく規定される (仔細省略)

注3) 大動脈病変と関連する *FBN1* 遺伝子変異：これまでに、大動脈病変を有する患者で検出された *FBN1* 遺伝子変異

注4) MASS：近視、僧帽弁逸脱、境界域の大動脈基部拡張 (バルサルバ洞径； $Z < 2$)、皮膚線条、骨格系症状の表現型を有するもの

注5) 家族歴：上記の (1) ~ (4) により、個別に診断された発端者を家族に有する

身体兆候 (最大 20 点、7 点以上で身体兆候ありと判定)

- 手首サイン陽性かつ親指サイン陽性 3点
(手首サイン陽性または親指サイン陽性のいずれかのみ 1点)
- 鳩胸 2点
(漏斗胸または胸郭非対称のみ 1点)
- 後足部の変形 2点
(扁平足のみ 1点)
- 肺気胸 2点
- 脊髄硬膜拡張 1点
- 股臼底突出 2点
- 重度の側彎がない状態での、上節/下節比の低下 + 指極/身長比の上昇 1点
- 側彎または胸腰椎後彎 1点
- 肘関節の伸展制限 1点
- 特徴的顔貌 (5つのうち3つ以上)：長頭、眼球陥凹、眼瞼裂斜下、頬骨低形成、下顎後退 1点
- 皮膚線条 1点
- 近視 (-3D を超える) 1点
- 僧帽弁逸脱 1点

マルファン症候群との鑑別を要する疾患 (表1)

鑑別される疾患	原因遺伝子
ロイス・ディーツ症候群 (LDS)	<i>TGFBR1/2</i>
Shprintzen-Goldberg 症候群 (SGS)	<i>FBN1</i> and other
先天性拘縮性クモ指症 (CCA)	<i>FBN2</i>
水晶体偏位症候群 (ELS)	<i>FBN1</i> 、 <i>LTBP2</i> 、 <i>ADAMTSL4</i>
ホモシスチン尿症	<i>CBS</i>
家族性胸部大動脈瘤症候群 (FTAA)	<i>TGFBR1/2</i> 、 <i>ACTA2</i>
二尖弁を伴った FTAA (BAV)	
動脈管開存を伴った FTAA (PDA)	<i>MYH11</i>
動脈蛇行症候群 (ATS)	<i>SLC2A10</i>
エーラス・ダンロス症候群 (血管型・心臓弁型・後側弯型)	<i>COL3A1</i> 、 <i>COL1A2</i> 、 <i>PLOD1</i>

訳者注) ELS、MASS、MVPS などの表現は 20 才以上の成人に対して用いる。上記の MFS の診断基準を満足しない小児(20 才未満)の場合は、将来、症状が進展してくる可能性もあるため、孤発例では、「非特異性結合織病(non-specific connective tissue disorder)」、家族例及び *FBN1* 変異陽性例では「潜在性マルファン症候群(potential MFS)」として、経過観察を行う。

ロイス・ディーツ症候群

大小動脈瘤・動脈解離・動脈蛇行などの血管病変、マルファン症候群類似の骨格病変、特徴的顔貌などを有し、*TGFBR1* または *TGFBR2* 遺伝子変異を認める。

コステロ症候群・CFC 症候群類縁疾患 コステロ症候群

下記の臨床症状を有し、かつ *HRAS* 遺伝子変異が同定されること。

< 臨床症状とその合併頻度 >

- ・特徴的な顔貌(92%)
- ・手足の深いしわ(88%)
- ・相対的大頭症(85%)
- ・柔らかく緩い皮膚(77%)
- ・指関節の可動性亢進(58%)
- ・心疾患(73%) ~ 肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)
- ・患者の約 15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)を合併
- ・出生後の哺乳障害(88%)
- ・精神遅滞(81%)
- ・カールしていて疎な毛髪(77%)
- ・短頸(58%)

(注) 成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される。

コステロ症候群・CFC 症候群類縁疾患 CFC 症候群

下記の臨床症状をもつ患者で、遺伝子解析にて *KRAS*・*BRAF*・*MEK1*・*MEK2* の遺伝子変異が同定された場合は、CFC 症候群と確定診断される。しかしながら、CFC 症候群の約 40%では原因遺伝子が不明のため、遺伝子変異が同定されない場合でも本症を否定することはできない。

< 臨床症状とその合併頻度 >

- ・特徴的な顔貌(>92%)
- ・言葉の遅れ(96%)
- ・相対的大頭症(92%)
- ・低身長(76%)
- ・心疾患(84%) : 肥大型心筋症(44%)、肺動脈狭窄症(36%)、不整脈(12%)
- ・多彩な皮膚症状 : 毛孔角化症(60%)、角化症(56%)、色素沈着症(40%)
- ・精神遅滞(100%)
- ・カールした毛髪(96%)
- ・短頸(88%)

(注) 成人の患者は日本で同定されていないため、本診断基準は未成年にのみ適用される

早老症 PCS/MVA 症候群（染色分体早期解離 / 多彩異数性モザイク症候群）

下記の臨床症状を持ち、特徴的な染色体所見を示した場合、PCS(MVA)症候群と診断する。

【臨床症状】

主症状

- 出生前から始まる低身長と低体重
- 小頭症、両眼の白内障
- Dandy-Walker 奇形、生後数ヶ月から始まる難治性けいれん
- ウィルムス腫瘍または横紋筋肉腫の合併

副症状

- 小眼球症
- 口蓋裂
- 外性器異常
- 肥満

【染色体所見】

染色分体早期解離（PCS）陽性細胞を 49～87%、かつ多彩異数性モザイク（MVA）陽性細胞を 10%以上認める。

ヤング・シンブソン症候群

診断基準：

- 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。