

ヤング・シンプソン症候群の長期的医療管理

研究分担者 近藤達郎

みさかえの園総合発達医療福祉センターむつみの家 診療部長

研究要旨

ヤング・シンプソン症候群は顔貌異常、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。班研究でその実態調査を行ったのと併せて、長崎県内を中心にして臨床診断が付きにくい奇形症候群患者の診断及び診断がついた遺伝性疾患についての遺伝カウンセリングのシステムの確立が出来つつある。このシステムからこれまで4例のヤング・シンプソン疑いの患者が示されて、3名は神奈川県立こども医療センターに遺伝子解析を依頼、残りの1名はその旨の説明を主治医にお願いしている所である。今後の症例のさらなる蓄積によって、本疾患に遺伝的多様性があるか否かなどが判明する可能性がある。

A. 研究目的

ヤング・シンプソン症候群は、これまでの報告から眼裂狭小などの特異顔貌、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞などを呈する疾患である。本研究班の実態調査に併せ、長崎県内を中心に相談出来る体制を構築し、ヤング・シンプソン症候群の可能性のある患者を発掘していくことを目的とする。

B. 研究方法

分担研究者が現施設に就職し、総合発達外来が立ち上がるのと同時に長崎県を中心とした小児科医へ本外来の周知を図ると同時に、封書などでの診断の依頼に応えるようにした。

（倫理面への配慮）

主治医から診断不明の患者およびその家族に当園の分担研究者に診断の依頼を行う旨、および更の場合によっては分担研究者が他の専門医に相談することもあり得る旨を口頭および文書で承諾をとっていた上でやっている。

C. 研究結果

みさかえの園総合発達医療福祉センターむつみの家において「総合発達外来」が開設された平成19年6月から延べ外来数は、393（平成19年）、1590（平成20年）、2215（平成21年）、2631（平成22年）、3475

（平成23年）、4105（平成24年）、4511（平成25年）と確実に増加傾向を示している。封書などの相談も年間30例程度あっている。これらを利用しての相談でヤング・シンプソン症候群疑いの症例はこれまで4例あった。それぞれは福岡県2例（北九州市立総合療育センター、産業医科大）、佐賀県1例（佐賀大学）、長崎県1例（長崎大学）であった。産業医科大の症例は、現在主治医が遺伝子解析のことも含め、家族と相談中である。他の3例については、各主治医を介して、神奈川県立こども医療センターに遺伝子解析を依頼したが、今のところ、KAT6B 遺伝子異常を検出できていない。

現在、当センターでフォローしている KAT6B 遺伝子異常のあるヤング・シンプソン症候群者は安定した生活を送っている。IPS 細胞の依頼を現在行っているところである。

D. 考察

長崎県は医学部のある大学が長崎大学しかなく、その歴史も1857年創立と古いことも関係してか、多くの病院医師が長崎大学医学部出身である。そのため、診療連携が行いやすい環境下にあるのかも知れない。分担研究者は長年、長崎大学病院で遺伝性疾患患者の診療にあたり、洞病院遺伝カウンセリング室で遺伝カウンセリングを行ってきたこともあり、現在のセンタ

一での遺伝性疾患患者の診断・フォローなども連携が出来つつある。今後もこのシステムを堅持しながら、ヤング・シンプソンの長崎県内外の患者の発掘に努める所存である。

E. 結論

長崎県内外で診断不明の奇形症候群患者についてのみさかえの園総合発達医療福祉センターむつみの家を介したコンサルト体制が大分整備されてきている。このシステムを体制にして、ヤング・シンプソン患者の診療を深めていきたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表: 関連するもので筆頭となったものはなし。
2. 学会発表: 関連するもので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

KAT6B 領域の微細欠失を有する男児例の臨床像に関する研究

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。

今回新生児期から眼瞼裂狭小を呈し当初眼瞼裂狭小症候群の一つと考えられていた多発奇形/精神遅滞（MCA/MR）の一例において、マイクロアレイ解析で KAT6B 領域の微細欠失を有する男児例を経験した。KAT6B を欠失領域の遠位に含む約 1.6Mb の欠失であり、KAT6B のハプロ不全を呈すると考えられる。臨床症状として、従来の KAT6B 変異のヤングシンプソン症候群に報告されている成長障害や関節症状、甲状腺機能異常が無く、精神遅滞の程度も軽度であった。今後の症例の蓄積と機能解析による検討が必要であろう。

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 を越える小児の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。

ヤングシンプソン症候群の診断は主たる症状である眼瞼裂狭小を契機になされることが多いと考えられる。今回、乳児期に眼瞼裂狭小を呈し当初眼瞼裂狭小症候群の一つと考えられていた多発奇形/精神遅滞（MCA/MR）の一例において、マイクロアレイ解析で

B. 研究方法

対象: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眼瞼裂狭小と精神遅滞を有する。診療録、患者画像、家族への聴取によりその臨床所見を記載した。遺伝学的検査としてのマイクロアレイ解析（Human Genome CGH Microarray 60K Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)の結果及び過去の報告情報を交えて考察する。

（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。写真の使用や研究報告への臨床情報の記載については書面で

同意を得た。

C. 研究結果

症例 6 歳男児。近親婚のない健康な両親（出生時母 27 歳、父 44 歳）の第 2 子として正期産にて出生。出生体重 3514g、身長 51cm、頭囲 35.5cm。新生児期には特記すべき異常や哺乳力不良は認められていない。3 ヶ月時に眼瞼下垂/眼裂狭小と特徴的顔貌を指摘されて某大学病院で染色体検査、脳画像検査、聴力などのスクリーニングを受けたが特記すべき異常は無かった。

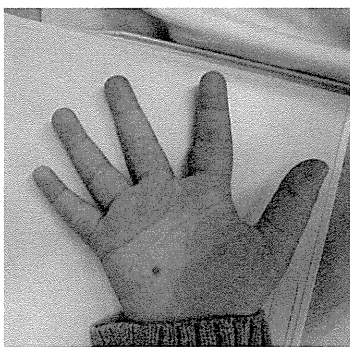
運動発達の遅れはなく始歩 11 ヶ月。1 歳時斜視が目立つようになる。2 歳時に眼瞼下垂に対して眼瞼形成術。

主な身体的特徴

全身：出生時の計測値は標準範囲内（前述）。3 歳時身長+1.5SD、体重+2SD、頭囲+0.1SD。

頭頸部：耳介は形成の異常があり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。鼻は低く鼻根部は幅広く扁平。頭髪の量は標準的である。

眼：眼瞼裂狭小、眼間開離を認める。



（図 1）患児の手指形態

四肢：特記すべき異常なし。母指及び母趾の大きさは他の指趾と比べて標準的な大きさ。

歯牙：歯牙早期萌出、及び軽度のエナメル質の低形成を認める。

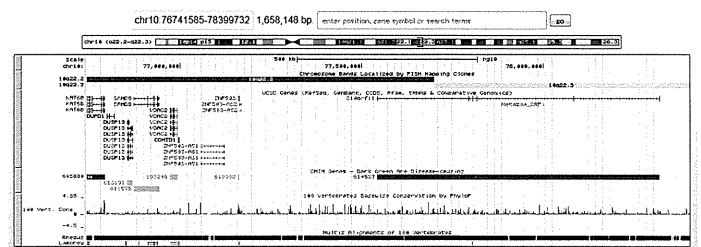
その他：甲状腺機能正常。

発達： 始歩 11 ヶ月。2 歳児の KIDS 乳幼児発達スケールで総合発達指数 96（運動 108、言語理解 84、表出言語 60 以下）。

性格：人なつっこい性格である。

遺伝学的検査：

染色体 G バンド分染法にて 46, XY 正常男性核型、アジレント社 Array-CGH (Human Genome CGH Microarray 60A Kit, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) にて、arr 10q22.2q22.3(76,741,585-78,399,732) x 1 log2 ratio=-0.789 の結果を得た。マイクロアレイで認められた欠失を確認するため、該当する領域の BACclone RP11-77G23 (10q22.2763-76.5Mb) をプローブに、CEP10 をコントロールとして分裂核 FISH を行い、全ての細胞において欠失を確認した。



D. 考察

2011 年に Clayton-Smith らは典型的な症状を有する 4 例の全エクソン解析により KAT6B のヘテロ変異を確認し、さらに複数例に KAT6B 変異を同定し本遺伝子をヤング・シンプソン症候群の原因として報告した。また翌 2012 年に同じく KAT6B の新生変異が Genitopatellar 症候群の原因となる事を Young らが示した。

KAT6B はヒストンアセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子であり、Rubinstein-Taybi 症候群や Kabuki 症候群と同様に、広義のヒストンのアセチル化/メチル化異常症の一つに分類される。

ヤングシンプソン症候群の既報告例は KAT6B の、数塩基の欠失やナンセンス変異を含めた truncating mutation であり、KAT6B の全領域を含む本症例は同様の症状を有すると考えられる。本症例の欠失領域に OMIM 遺伝子は他にホモ変異にて Albimism を発症する遺伝子が存在するのみである。

本症例は臨床的には運動発達は正常であり言語発達遅滞を主徴とする軽度の精神遅滞のみであり、

眼瞼裂狭小以外には内部奇形も無い。体格は正常標準に比して大きく、関節症状や内分泌異常、成長障害、長い母指など、ヤングシンプソン症候群や Genitopatellar 症候群の変異陽性例に特徴とされる所見も認められなかった。身体所見だけから本症例をヤングシンプソン症候群と診断することは困難であると考えられた。今後の症例の蓄積と機能解析による検討が必要であろう。

E. 結論。

Young Simpson 症候群の原因遺伝子である、KAT6B 領域の微細欠失を有する男児例の臨床像について検討した。従来の KAT6B 変異のヤングシンプソン症候群に報告されている成長障害や関節症状、甲状腺機能異常が無く、精神遅滞の程度も軽度であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M.

Developmental changes in mental rotation ability and visual perspective-taking in children and adults with Williams syndrome.

Front Hum Neurosci. 2013 Dec 11;7:856

2) Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y.

Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome.

Am J Med Genet A. 2013 Dec 19.[Epub ahead of print]

3) Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, Kosho T.

Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18.

Am J Med Genet A. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]

4) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N.

MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome.

Am J Med Genet A. 2013 Sep;161(9):2234-43

5) Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitoh S, Sugiura-Ogasawara M.

Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome.

J Obstet Gynaecol Res. 2013 Nov;39(11):1545-7

6) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y.

Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome.

Am J Hum Genet. 2013 Jul 11;93(1):173-80.

7) Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N.

Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature.

Am J Med Genet A. 2013 Jun;161A(6):1221-37.

8) Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T.

Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome.

PLoS One. 2013;8(3):e60105.

9) 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. 2013 Jan;34(1):108-10

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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

14) 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) 水野誠司、橋本真帆、菱川容子、木村礼子、山田憲一郎、山田裕一、若松延昭

COACH 症候群(JS-H:Joubert syndrome with hepatic disease)の双生児例

第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 23 日 仙台

2) 水野誠司、村松友佳子、谷合弘子、伊藤弘紀、三宅紀子、松本直通

カブキ症候群患児にみられた DIP 関節拘縮と屈曲線消失

第 53 回日本先天異常学会学術集会 2013 年 7 月 21 日 大阪

3) 村松友佳子、岡本伸彦、鈴木伸宏、要匡、柳久美子、谷合弘子、熊谷恭子、大林伸太郎、成富研二、齋藤伸治、杉浦真弓、水野誠司

BCOR 遺伝子変異を認めた Lenz microphthalmia syndrome における表現型の検討

第 53 回日本先天異常学会学術集会 2013 年 7 月 21 日 大阪

4) S. Mizuno, Y. Muramatsu, N. Miyake, N. Matsumoto
Distal interphalangeal joint contracture and absence of flexion crease in paediatric patients with Kabuki

syndrome with MLL2 mutation

The European Human Genetics Conference Paris,
June 8, 2013

5) Y. Muramatsu, H. Kakizawa, K. Shimizu, H. Ohashi,
S. Hayashi, J. Inazawa, S. Mizuno

Atypical interstitial deletion of 7q11.23 containing
whole ELN and partial LIMK1:

Phenotype comparison with typical Williams syndrome

The European Human Genetics Conference Paris,
June 8, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

ヤング・シンプソン症候群の内分泌学的特性の検討－4－
（成長および成長ホルモン分泌）

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 8 名（男児 6 名、女児 2 名）における身長・体重増加および成長ホルモン分泌能につき後方視的に検討した。出生時体重は 1,090g～3,920g に分布し、3 名が 2,500g 未満の低出生体重児であった。1 歳時の身長 SDS は、+1.49SD の 1 例を除き、-4.74～-0.75 に分布し、同様に 3 歳時の身長 SDS は、+0.77SD の 1 例を除き、-3.57～0.97 であった。以後、5 歳時は -2.30～-0.46 (n=6)、7 歳時は -2.09～-0.32 (n=5) で推移した。最終身長に到達していた症例は、男児 2 例 (163.8cm、170.0cm) および女児 1 例 (148.8cm) であった。血清 IGF-1 値測定は 3 例において実施されており、すべて年齢別正常範囲内であった。本症候群では、出生時サイズはほぼ正常であり、生後 1 年目から成長の鈍化をきたすことが示された。成長ホルモン分泌能に問題は無く、思春期遅発と相まって、最終的には重度の低身長とは至らないことが示唆された。

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）

花川 純子

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

大戸 佑二

（神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科）

A. 研究目的

われわれのこれまでの検討では、ヤング・シンプソン症候群では甲状腺機能低下症合併がほぼ必発であり、また、特に男児でより重度の性腺機能低下症の併発を認めている。今年度は、成長ホルモン分泌能に注目し、自験例の成長パターンおよび血中 IGF-1 濃度につき検討を加えた。

B. 研究方法

当院にてヤング・シンプソン症候群と診断された 8 症例につき、診療録より身長・体重に関連する情報を抽出し、2000 年度版の日本人基準値と比較した。ま

た、血中 IGF-1 濃度測定がなされている場合は、そのデータも検討に加え、文献上の日本人小児正常値と比較した。

（倫理面への配慮）

今回の検討は、医療上必要とされた診療行為を対象とし、診療録に残された情報を集積したものである。

C. 研究結果

1) 成長パターン

出生時、1 歳時、3 歳時、5 歳時の身長測定値を別表に示す。出生時体重は 1,090g～3,920g に分布し、3 名が 2,500g 未満の低出生体重児であった。1 歳時の身長 SDS は、+1.49SD の 1 例を除き、-4.74～-0.75 に分布し、同様に 3 歳時の身長 SDS は、+0.77SD の 1 例を除き、-3.57～0.97 であった。以後、5 歳時は -2.30～-0.46 (n=6)、7 歳時は -2.09～-0.32 (n=5) で推移した。最終身長に到達していた症例は、男児 2 例 (163.8cm、170.0cm) および女児 1 例 (148.8cm) であった。

2) 血中 IGF-1

血清 IGF-1 値測定は 3 例において実施されており、すべて年齢別正常範囲内であった。

8歳男児例: 480 ng/mL

14歳女児例: 350 ng/mL

5歳女児例: 314 mg/mL

D. 考察

本症候群では、出生時サイズはほぼ正常であり、生後1年目から成長の鈍化をきたすことが示された。これには、哺乳・摂食不良による栄養障害の関与、および心疾患や呼吸障害のどの身体的合併症による成長障害の関与が想定される。

詳細な成長ホルモン分泌検査は施行されておらず、また血中IGF-1測定も3例においてのみなされていた。しかし、血中IGF-1値は全く正常であり、また、3~7歳において身長 SDS 値が低減傾向を示さなかったことは、成長ホルモン分泌能に問題は無いことを強く示唆する。このことは、最終身長がほぼ正常域であったこととも合致する。われわれが明らかにした、本症候群における思春期遅発

も、最終身長の正常化に寄与した可能性が想定される。

E. 結論

ヤング・シンプソン症候群において、成長ホルモン分泌能が重度に障害されることはまれである。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別表

ID	性別	出生体重	1歳時 HtSDS	3歳時 HtSDS	5歳時 HtSDS	7歳時 HtSDS
1	M	2,390g	-1.54	-1.14	-0.46	-0.32
2	M	2,800g	-1.07	-1.4	-1.05	-0.42
3	M	3,400g	-1.15	-1.03	-1.81	-1.9
4	M	2,465g	-0.75	-0.97	-1.91	-1.7
5	M	2,410g	1.49	0.77		
6	M	3,920g				
7	F	2,785g	-1.62	-2.17	-2.3	-2.09
8	F	1,090g	-4.74	-3.57	-2.08	

M: 男児, F: 女児, HtSDS: 身長SDスコア

Ⅲ. 資料

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
ヤング・シンプソン症候群の病因・病態の解明と治療法開発のための基盤整備
に関する研究
（H25－難治等（難）－一般－034）

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）
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

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）
榎本啓典（JAとりで総合医療センター小児科 医師）
富永牧子（昭和大学横浜市北部病院小児科 医師）
黒田友紀子（神奈川県立こども医療センター 遺伝科 医師）
大橋育子（同 遺伝科 医師）
成戸卓也（同 研究員）
西川智子（同 認定遺伝カウンセラー）

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。また、マイクロアレイ染色体等で *KAT6B* を含む 10q22.2 領域の微細欠失を原因とすることもある。

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医療管理指針

(平成 25 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】

原因となる遺伝子が *KAT6B* と判明して以降、臨床症状の組み合わせおよび遺伝子診断 (マイクロアレイ染色体検査も含む) から診断を検討する。文献的考察および自験例より下記 6 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) 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。また、マイクロアレイ染色体等で *KAT6B* を含む 10q22.2 領域の微細欠失を原因とすることもある。

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。

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

【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るため、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、マイクロアレイ染色体検査が適応となる。

【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に、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、本格的な眼鏡処方と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、様々な表現手段を用いての理解を促すことも重要かもしれない。就学については地域の状況や親の意向、合併症の程度も考慮して総合的に対応する。歩行の不安定性はこの時期も目立つために、安全面は重視する。第二次性徴の発来は男女ともに認めるが、男児でやや遅い傾向がある。調査数が少ないため限定されるが、二次性徴の発来時期とパターンは一般健常集団との差は小さい。しかし、女児では不順月経などが目立つことがある。

青年期以降

青年期以降の情報は乏しいが、退行や能力低下などは目立っていない。医療管理としては専門医による定期医療管理が必要である。

【結語】

ヤング・シンプソン症候群の医療管理指針についてまとめた。上記は、臨床診断に基づいた症例に関する調査によるものであり、今後遺伝子レベルでの診断が可能となったことから、遺伝子型と症状の相関関係に関する情報が蓄積され、医療管理指針の見直しも必要となる。我が国においては、ヤング・シンプソン症候群の疾患概念はまだ確立されて間もないために周知されておらず、潜在的未診断例が多く存在することが予想される。生涯にわたる医療管理指針の策定および分子レベルでの病態の解明が重要課題である。

IV. 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
安達昌功	Part 1 ホルモンの作用と病態：成長ホルモンと身長増加 Part 2 さまざまな症状や検査異常への対応と診断・治療：低身長	有阪治	ビギナーのための小児内分泌診療ガイド	中山書店	東京	2014	8-11 80-85
佐藤武志 安達昌功	耐性誘導療法によりアルグルコシダーゼ α に対するアナフィラキシーを克服した小児型ポンペ病の1例	埜中征哉	ポンペ病症例集－早期診断・早期治療のために	メディカルトリビューン	東京	2014	31-35

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
Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai JI, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K.	Pure duplication of 19p13.3.	Am J Med Genet A.	61(9)	2300-4	2013
Nagase H, Ishikawa H, Kurosawa K, Furuya N, Itani Y, Yamanaka M.	Familial severe congenital diaphragmatic hernia: left herniation in one sibling and bilateral herniation in another.	Congenit Anom (Kyoto)	53(1)	54-7	2013
M Adachi, K Muroya, Y Asakura, T Tajima	Classic Bartter syndrome complicated with profound growth hormone deficiency: a case report.	Journal of Medical Case Reports	7	283	2013
曾根田明子、安達昌功	GHRH受容体異常症	ホルモンと臨床	60	497-500	2014