

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

京浜地区成育医療施設としての支援機能
Beare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeve

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

Apert症候群、Pfeiffer症候群、Crouzon症候群と同じFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の一つであるBeare-Stevenson症候群の2例の医療管理についてまとめた。FGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の気道問題としてTracheal cartilaginous sleeve (TCS)がある。TCSは、先天性の気管の発生異常で、tracheal ringの癒合と背部の膜様部欠損を特徴として、固く肥厚した軟骨部分は気管としての柔軟性を欠如し、気道閉塞を来しやすい。Beare-Stevenson症候群はまれな疾患で、生命予後は不良であることが記載あるものの、具体的な記載が限られている。2例のTCSを合併したBeare-Stevenson症候群の経過から、FGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症のなかでも特にBeare-Stevenson症候群は、TCS合併率が高く、そのことが予後に影響を与えている可能性が示唆された。

A. 研究目的

Beare-Stevenson症候群は、頭蓋骨縫合早期癒合症、脳回様の皮膚、発達遅滞を特徴とする希なFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の一つである。FGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症であるApert症候群、Pfeiffer症候群、Crouzon症候群とは臨床症状および遺伝子変異の位置の違いによって区別される。現在まで知られている主要な変異は、FGFR2 S372Y、およびY375Cである。他のFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症と比較して、生命予後は不良とされている。その原因の一つにtracheal cartilaginous sleeve (TCS)があげられているが、報告は限られている。tracheal cartilaginous sleeveは、先天性の気管の発生異常で、tracheal ringの癒合と背部の膜様部欠損を特徴として、固く肥厚した軟骨部分は気管としての柔軟性を欠如し、気道閉塞を来しやすい。対応としては、早期の診断と気管切開等による気道の確保が重要である。現在まで、Pfeiffer症候群、Apert症候群でのTCSは広く知られているが、Beare-Stevenson症候群でのTCSは、報告が限られている (Wenger et al., 2015)。今回、TCSを合併する2例のBeare-Stevenson症候群を経験したので、その管理と予後についてまとめた。

B. 研究方法

対象は上記の特徴的臨床症状から、診断を疑い、FGFR2 遺伝子シーケンス解析により確定

した2例のBeare-Stevenson症候群で、症例1は5歳女児、症例2は死亡時12歳の男児であった。それぞれ、経過のなかで診療として行われた画像検査等をまとめた。遺伝学的解析は、Beare-Stevenson症候群に特異的とされるS372Y、およびY375Cを含む領域を中心にサンガー法によりシーケンス解析を行った。(倫理面への配慮)

サンガー法による遺伝学的解析は、こども医療センター倫理審査において、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

症例1は、出生後、後鼻腔狭窄により重度の呼吸障害を呈して呼吸管理をおこなった。乳児期の胸部・気管領域のCTで気管の背部への突出と気管リングの欠如を認め、TCSと診断した。その後、水頭症を来すChiari奇形を認めたことからVPシャントと頸髄除圧術を施行した。5歳ころから再び睡眠時無呼吸を来したことからTCSの悪化を推測したが、MRIにより脊髄圧迫の悪化を確認したことから除圧術を行った。乳児期にみとめたTCSでの気管変形・気管壁の突出はむしろ改善していた。遺伝学的解析でFGFR2のc.1124A>G (p.Tyr375Cys)を検出した。

症例2は、呼吸障害により日齢16に気管切開をおこなった12歳男児で、身体所見からBeare-Stevenson症候群と診断した。10歳ころから睡眠時無呼吸を認め、胸部・気管CTによりTCSと診断した。12歳時にTCSによる気管変形の結果、気管切開カニューレがはまり込むような陥凹が生じ、結果として気道閉塞を起こして突然死に至った。FGFR2解析によりc.1115C>G (p.Ser372Cys)を検出し、診断確定となった。病理所見では、気管軟骨の著しい異形成を確認した。

D. 考察

今回、TCSを合併した2例のBeare-Stevenson症候群を提示した。1例は乳児期早期から認められたものの、TCSによる呼吸障害は重症化しなかったものの、重度のChiari奇形による中枢性の呼吸障害が成長とともに顕在化し、呼吸管理を余儀なくされた。頸髄MRIおよび夜間呼吸モニターにより、呼吸障害が必ずしもTCSではなかったことを確認した。一方で、症例2は同様に新生児期より呼吸障害が著しく、典型的なTCSを認めたことから早期より気管切開をおこなったが、のちにTCSの特徴としての気管の柔軟性の欠如の結果気管カニューレの先端が陥凹した気管壁にはまり込むようになり、気道閉塞をきたして突然死に至った。剖検でもTCSの所見を確認した。

これまで、Pfeiffer症候群でのTCSはよく知られているが、Beare-Stevenson症候群でのTCSは、報告が限られている(Wenger et al., 2015; Ttater et al., 2015)。Beare-Stevenson症候群での生命予後を左右する要因について明記された報告は少ない。今回の2症例の経験から、TCSが要因として重要であることが推測された。一方で、中枢性の呼吸障害を来すChiari奇形も同様に重要な要因といえる。Apert症候群、Pfeiffer症候群、Crouzon症候群を含むFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の合併症として考慮する必要がある。さらに、Beare-Stevenson症候群は極めてまれな疾患であるが、他のFGFR2関連疾患よりTCS合併の確率が高いことも推測できる。引き続きの症例の蓄積と定期的気道精査がFGFR2関連頭蓋骨縫合早期癒合症の管理上極めて重要であることが確認された。

E. 結論

TCSを合併した2例のBeare-Stevenson症候群を経験した。呼吸障害の要因としてTCSは極めて重要であるが、合わせて中枢性の要因も念頭に置き、総合的な医療管理が必要であることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi S, Yokoi T, Hatano C, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Naruto T, Kobayashi M, Ida H, Kurosawa K. Biallelic mutations of EGFR in a compound heterozygous state cause ectodermal dysplasia with severe skin defects and gastrointestinal dysfunction. *Hum Genome Var*. 2018 Jun 8;5:11. doi: 10.1038/s41439-018-0011-0. eCollection 2018.
- 2) Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Naruto T, Kurosawa K. Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy. *Hum Genome Var*. 2018 Jul 20;5:20. doi: 10.1038/s41439-018-0019-5
- 3) Yokoi T, Saito T, Nagai JI, Kurosawa K. 17q21.32-q22 Deletion in a girl with osteogenesis imperfecta, tricho-dento-osseous syndrome, and intellectual disability. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019;59:51-52.
- 4) 黒澤健司 ヤング・シンプソン症候群 新薬と臨床 2018;67:1371-1374.
- 5) 黒澤健司 多発性翼状片症候群 日本臨床内分分泌症候群(第3版)IV 領域別症候群シリーズ4 443-445、2019
- 6) 黒澤健司 CHARGE症候群 日本臨床内分分泌症候群(第3版)IV 領域別症候群シリーズ4 p475-479、2019

2. 学会発表

- 1) 柊一哉、石川浩史、長瀬寛美、望月昭彦、西川智子、鶴崎美徳、黒澤健司 短肋骨異形成症と内臓錯位症候群を合併した一例(A case of short-rib dysplasia with heterotaxia) 日本人類遺伝学会第63回大会 2018.10.10-13 横浜
- 2) 横井貴之、榎本友美、鶴崎美徳、上原朋子、小崎健次郎、黒澤健司 Whole Exome Sequencingで遺伝学的に診断した皮膚症状の乏しいD群色素性乾皮症(Xeroderma pigmentosum group D without skin symptoms diagnosed with Whole Exome Sequencing) 日本人類遺伝学会第63回大会2018.10.10-13横浜
- 3) 池田頌子、望月昭彦、長瀬寛美、西川智子、村上博昭、黒田友紀子、黒澤健司、石川浩史 胎児超音波にて膀胱の腹腔外脱出を認め、出生後にGoltz症候群と診断した1例(Goltz syndrome with omphalocele: A case report.) 日本人類遺伝学会第63回大会 2018.10.10-13 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし