

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ヴィーデマン・スタイナー症候群 8 症例の臨床像と遺伝カウンセリング

研究分担者 岡本 伸彦

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 遺伝診療科 主任部長・研究所所長

**研究要旨**

ヴィーデマン・スタイナー症候群（Wiedemann-Steiner 症候群：以下WSS）は、成長障害、精神運動発達遅滞、毛深い肘など多毛傾向、特異顔貌などを特徴とする新しい常染色体顕性遺伝の先天異常症候群である。WSSでは、*KMT2A* 遺伝子のヘテロ接合型の病的バリエントを認める。小児慢性特定疾患では「染色体又は遺伝子異常を伴い特徴的な形態的異常の組み合わせを呈する症候群」に分類される。まだ国内での報告例は少なく、合併症の内容や自然歴においては不明な点が多い。自験例WSS 8 症例について、成長発達の状況、合併症の状況などを検討した。遺伝カウンセリングを行い、保護者の心理状況を把握した。

研究協力者

西恵理子	大阪母子医療センター遺伝診療科	副部長
長谷川結子	大阪母子医療センター遺伝診療科	医師
松田圭子	大阪母子医療センター遺伝診療科	認定遺伝カウンセラー
川戸和美	大阪母子医療センター遺伝診療科	認定遺伝カウンセラー
西村夕美子	大阪母子医療センター遺伝診療科	認定遺伝カウンセラー

**A. 研究目的**

ヴィーデマン・スタイナー症候群（OMIM# 605130、Wiedemann-Steiner 症候群：以下WSS）は、成長障害、精神運動発達遅滞、毛深い肘など多毛傾向、特異顔貌などを特徴とする新しい常染色体顕性遺伝の先天異常症候群である。Jones ら（AJHG2012）はエクソーム解析で共通した特徴的所見を持つ4例を解析し、*KMT2A*遺伝子に変異を同定した。WSSは、*KMT2A* のヘテロ接合型の病的バリエントが原因である。2021年にヴィーデマン・スタイナー症候群（WSS）があらたに小児慢性特定疾患に指定された。「染色体又は遺伝子異常を伴い特徴的な形態的異常の組み合わせを呈する症候群」に分類されている。WSSの診断基準も示された（表1）。まだ国内での報告例は少なく、成長発達の状況、合併症の内容や自然歴においては不明な点が多い。

大阪母子医療センターにおいて遺伝学的に確定診断されたWSS 8 症例について臨床情報をまとめた。

**B. 研究方法**

当院でWSSと遺伝学的に確定診断した8症例（年齢3歳～15歳、男児3名、女児5名）の経過を診療録から後方視的に検討した。遺伝学的検査として未診断疾患プロジェクト（IRUD）やかずさDNA研究所での解析による。

（倫理面への配慮）

IRUDは中央倫理審査を受けている。遺伝学的検査は書面で意思確認を行い、検査の前後に遺伝カウンセリングを行った。

**C. 研究結果**

遺伝学的検査の結果、全例に*KMT2A*遺伝子に病的バリエントを同定した。両親検索の結果、両親にバリエントはなく、全例*de novo*であった。バリエントはヘテロ接合性であった。臨床的な評価の結果、8例とも診断基準に合致した。全症例で結果開示にあたって認定遺伝カウンセラー®による遺伝カウンセリングを実施した。臨床所見のまとめは表2にまとめた。

## D. 考察

WSS は一定の所見を共有する認識可能な症候群と考えられる。一施設で 8 症例経験しており、頻度の高い症候群の可能性がある。8 例全例が病的バリエーションを有し、診断基準を満たした (表 1)。鑑別診断として、コルネリア・デランゲ 症候群、コフィン・シリス症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群などが鑑別にあげられる。これらの疾患では多毛が共通してみられるが、特異顔貌で区別できる。

Dysmorphology 的な考察が重要である。現在、遺伝学的検査はかざさ DNA 研究所で実施可能である。

身体発育：WSS では乳児期より成長発達の遅延、低身長、精神運動発達遅滞を認める。8 例中 5 例で  $-2SD$  以下の低身長を認めた。成長ホルモン分泌不全症の合併はなかった。 $-2SD$  以下の小頭症は 1 例のみであった。

発達：WSS の精神運動発達遅滞は軽度の例が多く、言語獲得は可能な例が多い。乳児期は筋緊張低下例が多い。一部の例では自閉症スペクトラム障害を合併する。今回検討した 8 例中、重度知的障害が 2 例、中度知的障害が 1 例、軽度知的障害が 5 例であった。注意欠如多動症や行動異常の例が存在した。

特異顔貌：8 例全例で特徴的顔貌と多毛を認めた。眉毛叢生、連続眉毛、眼間開離、平坦な顔、耳介低位、長い人中、キューピッドの弓状の上口唇、短鼻、低い鼻陵、斜視、内眼角贅皮、眼瞼裂狭小、眼瞼裂斜下、高口蓋などを認める。皮膚所見として、背部多毛、肘周辺が多毛 (hypertrichosis cubiti) が非常に特徴的であり、診断的意義が高い。

その他の合併症：思春期早発症 2 例、乳歯早期喪失 3 例、側弯症 2 例、歯列不正 2 例、てんかんおよび熱性けいれん、心疾患 (大動脈基部拡張、肺高血圧症)、感音難聴、尿道下裂、膀胱尿管逆流症、鼻咽腔閉鎖不全、矢状縫合早期癒合症、頸髄症、甲状腺機能低下症、卵巣奇形腫などを認めた。便秘が 4 例みられた。

合併症は多彩であり、WSS では成長発達の評価に加えて全身の評価が必要である。

*KMT2A* 遺伝子 (旧名称 *MLL*) は 11q23.3 に座位する。この遺伝子は造血系においてホメオボックス遺伝子の転写を活性化することにより、未分化な造血細胞の増殖を促進する機能がある。*KMT2A* 遺伝子の再構成は乳児急性リンパ性白血病など様々な白血病との関連が注目されている。特に AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); *KMT2A-MLL3* (*MLL-AF9*) は *KMT2A* が関わる白血病の中では最も頻度が高いものの 1 つとされている。*KMT2A* 遺伝子変異による WSS では白血病や

悪性腫瘍の合併例の報告はないが、今回の検討では卵巣奇形腫が 1 例存在した。現状では特別な腫瘍スクリーニングは行っていない。

注目すべき合併症として頸髄症を 1 例で認めた。海外の報告でも頸椎異常は報告されており、WSS では注意すべき合併症と考えられる。MRI による評価が必要な場合も考えられる。

WSS は 2012 年に報告された新しい症候群であり、情報が少ない。患者家族にとっては症状や発達、健康管理や予後などの情報を得ることが困難な状況である。今回の対象者は全例遺伝カウンセリングを行った。確定診断後の家族との対話の中において、児が生涯変化することのない疾患を抱えることへの悲嘆や諦めの気持ちを訴える例があった。また比較的臓器合併症が少ないため、原因不明で見通しがつかず不安な思いから、過去症例などの情報が得られることにより前向きな心境へ変容が促される側面もあった。しかし、新たな合併症も否定できないので、経過観察を継続し、新たな情報提供、同疾患家族との面談の調整など継続的な関わりが必要であると考え。長期的な健康管理や就学、就職など、児の将来についての情報提供が重要である。

WSS においては現状では特別な治療はなく、療育訓練が必要である。外科的な合併症に対しては手術治療が行われる。多動症については必要に応じて投薬治療を行うことになる。

## E. 結論

ヴィーデマン・スタイナー症候群 (以下 WSS) は、成長障害および精神運動発達遅滞、多毛、特徴的顔貌等を呈する常染色体顕性遺伝性疾患である。

*KMT2A* 遺伝子の病的バリエーションを同定した WSS の 8 例を経験した。全例に精神運動発達遅滞、知的障害、多毛といった WSS の特徴とされる所見が共通して認められた。WSS の確定診断を得られたことにより、健康管理のため遺伝診療科を定期受診し、継続的なフォローに結び付いている。同疾患患者家族の交流の機会も家族の不安や孤独感の緩和に有効であると思われる。WSS の臨床的特徴について、発達の詳細な評価も含めた症例の蓄積・検討を行い、遺伝カウンセリングの場での情報提供に生かしていくことが望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Lima AR, Ferreira BM, Zhang C, Jolly A, Du H, White JJ, Dawood M, Lins TC, Chiabai MA, van Beusekom E, Cordoba MS, Caldas Rosa ECC, Kayserili H, Kimonis V, Wu E,

Mellado C, Aggarwal V, Richieri-Costa A, Brunoni D, Cano TM, Jorge AAL, Kim CA, Honjo R, Bertola DR, Dandolo-Girardi RM, Bayram Y, Gezirici A, Yilmaz-Gulec E, Gumus E, Yilmaz GC, Okamoto N, Ohashi H, Coban-Akdemir Z, Mitani T, Jhangiani SN, Muzny DM, Regattieri NAP, Pogue R, Pereira RW, Otto PA, Gibbs RA, Ali BR, van Bokhoven H, Brunner HG, Sutton VR, Lupski JR, Vianna-Morgante AM, Carvalho CMB, Mazzeu JF. Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome. Hum Mutat. 2022;43(7):900-18.

- 2) Nagai K, Niihori T, Okamoto N, Kondo A, Suga K, Ohhira T, Hayabuchi Y, Homma Y, Nakagawa R, Ifuku T, Abe T, Mizuguchi T, Matsumoto N, Aoki Y. Duplications in the G3 domain or switch II region in HRAS identified in patients with Costello syndrome. Hum Mutat. 2022;43(1):3-15.
- 3) Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome. Am J Med Genet A. 2022;188(2):446-53.

## 2. 学会発表

- 1) 西村夕美子、鈴木寿人、西恵理子、長谷川結子、山田茉未子、武内俊樹、小崎健次郎、岡本伸彦, Opitz G/BBB症候群の2家系の遺伝カウンセリング, 第67回 日本人類遺伝学会, 横浜市, 2022.12, 国内
- 2) 西村夕美子, 松田圭子, 長谷川結子, 西恵理子, 川戸和美, 井上佳世, 岡本伸彦, 当院におけるウィーデマン・スタイナー症候群8症例の遺伝カウンセリングと継続フォロー, 第46回 日本遺伝カウンセリング学会, 東京都, 2022.6, 国内
- 3) 岡本伸彦, 宮冬樹, N-カドヘリン異常による先天異常症候群, 第62回 日本先天異常学会, 金沢市, 2022.7, 国内

## 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

## 表 1

### ウィーデマン・スタイナー症候群の診断基準

原因遺伝子 (KMT2A 遺伝子等) に病的バリエーションを認めればウィーデマン・スタイナー症候群と診断が確定する。病的バリエーションを認めない場合もあり、下記の症状の組み合わせがあれば臨床診断される。

主要臨床症状の1～3を必須とし、4項目以上を満たす場合にウィーデマン・スタイナー症候群と臨床診断される。

#### A. 症状

1. 主要臨床症状
2. 眼瞼裂狭小、丸い鼻尖、眼瞼裂斜下を含む特徴的顔貌
3. 多毛
4. 精神運動発達遅滞
5. 筋緊張低下
6. 多動等の行動異常
7. 脳梁低形成等の脳構造異常

表2

## ヴィーデマン・スタイナー症候群のまとめ

	1	2	3	4	5	6	7	8
	3歳(男児)	15歳(女児)	15歳(男児)	12歳(女児)	12歳(男児)	10歳(女児)	6歳(女児)	6歳(女児)
遺伝子変異	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>
	ミスセンス変異	ミスセンス変異	ナンセンス変異	ナンセンス変異	ナンセンス変異	フレームシフト変異	フレームシフト変異	スプライシング変異
成長障害	+	+	-	+	-	-	+	+
身長(最終診察時)	-2.6SD	-4.2SD	-1.2SD	-2.9SD	-1.3SD	-1.8SD	-2.2SD	-2.3SD
体重	-3.2SD	+0.3SD	-0.9SD	-0.9SD	-0.8SD	-0.9SD	-1.7SD	-1.6SD
頭囲	-1.7SD	-1.0SD	-1.9SD	-1.9SD	-0.2SD	-0.9SD	-2.6SD	-1.1SD
精神運動発達遅滞/ 知的障害	重度	中度	軽度	重度	軽度	軽度	軽度	軽度
その他合併症	難聴、尿道下裂 大動脈基部拡張 熱性けいれん、脳波異常	てんかん、脳波異常 甲状腺機能低下症 鼻咽腔閉鎖不全 矢状縫合早期癒合症 頸髄症 側弯症 卵巣奇形腫	思春期早発症 脳梁部分欠損 停留精巣	肺高血圧症	思春期早発症 ADHD 歯列不正	早期乳歯喪失 歯列不正 行動異常	早期乳歯喪失膀胱尿管逆流	早期乳歯喪失 歯列不正 側弯
特異顔貌	+	+	+	+	+	+	+	+
全身多毛/肘多毛	+/+	+/+	+/+	+/NA	+/+	+/+	+/+	+/+
便秘	+	-	-	+	-	-	+	+