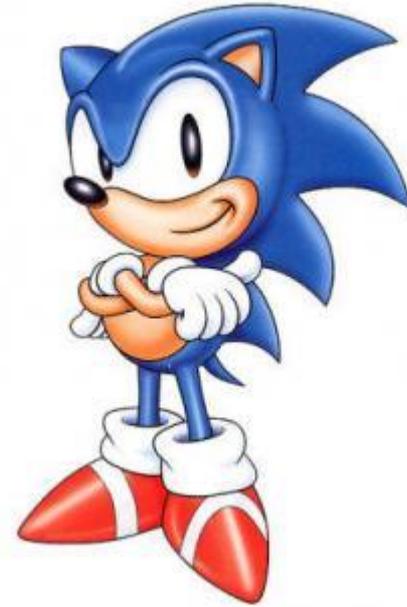


2021-2022
天使病院
遺伝セミナー9
2022.1.6



遺伝性疾患患児のマネジメント・
移行期医療の実際

自身がマルファン症候群であるため、第1子が罹患していないか心配になり受診した女性の例

クライアント：36歳女性

自身がマルファン症候群と診断されている。

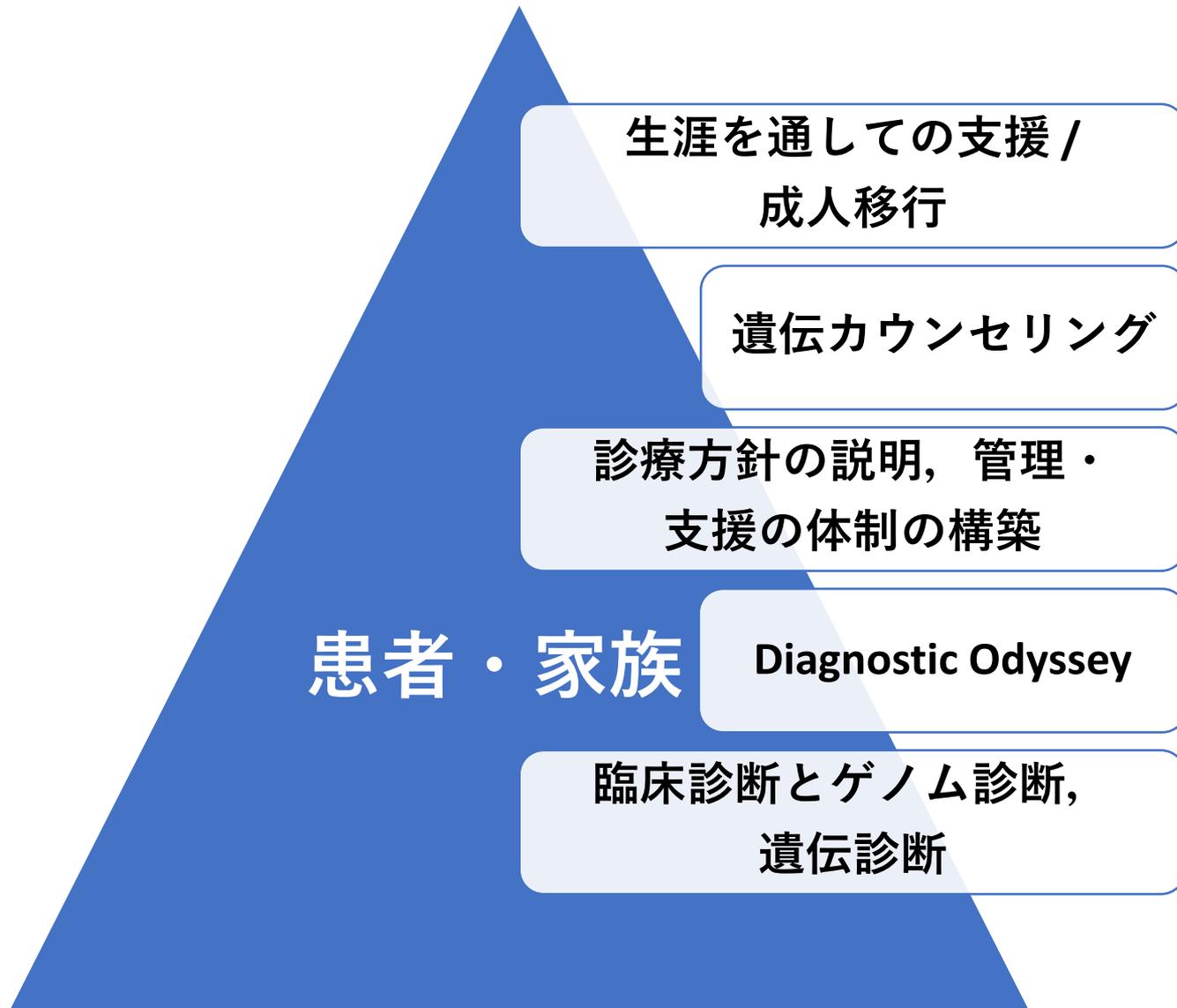
FBN遺伝子に変異が同定されている。

第1子を出産。

体格が小さく、あまりミルクを飲まず、少食であることを心配で受診。

解決策

- 1 クライアント（母）の遺伝情報の確認
- 2 第1子の診察：身体所見とマルファン症候群診断基準所見の照合→マルファン症候群ではない
- 3 第1子の遺伝子検査→母と同じ変異はない
- 4 少食と体格の問題について評価と診療



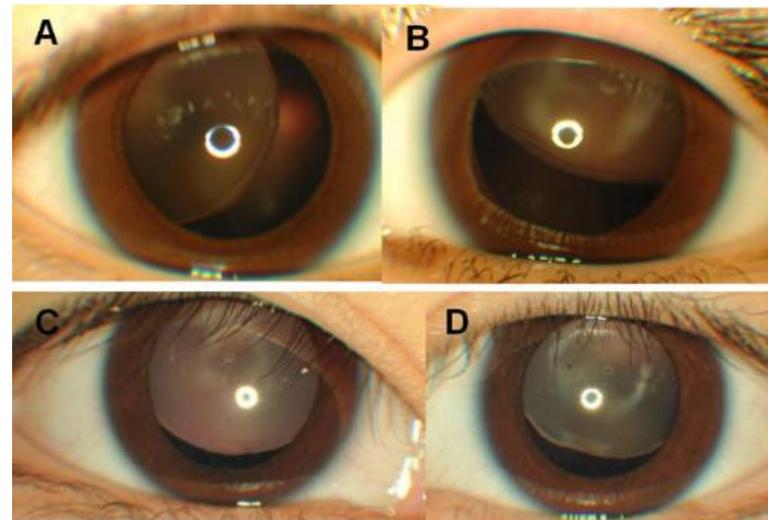
誰でも知っている遺伝性疾患

- 家族歴がある児
 - マルファン症候群**
 - ヌーナン症候群
 - ATR-X
 - Becker型筋ジストロフィー
 - 先天性筋ジストロフィー
- 散発・孤発発症の先天異常症候群
 - ダウン症候群**
 - トリソミー 18
 - 軟骨無形成症**
 - プラダー・ウィリー症候群
 - パリスター・キリアン症候群
 - 脊髄性筋萎縮症
 - モルキオ病

Diseases with mutations in **FBN1** and **TGF β R2** “TGF β シグナル伝達の統制異常”

- 長い指、側弯、胸部変形
- 水晶体亜脱臼
- 大動脈基部径の拡大

常染色体優性遺伝病



Marfan syndromeの管理

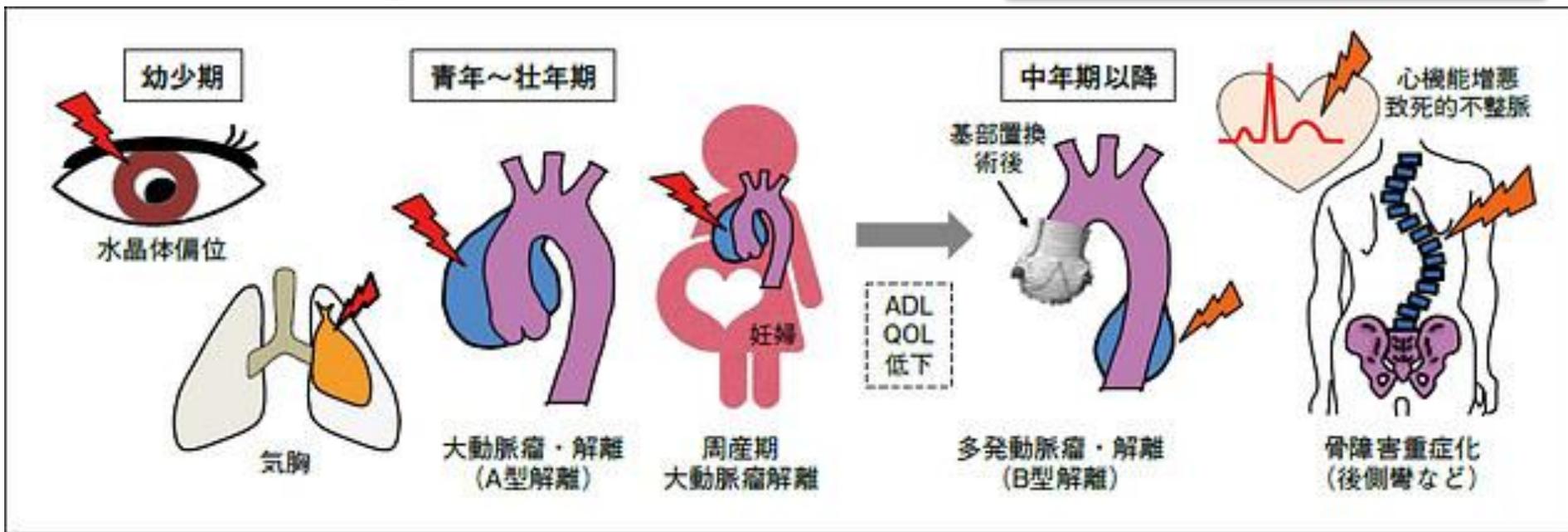
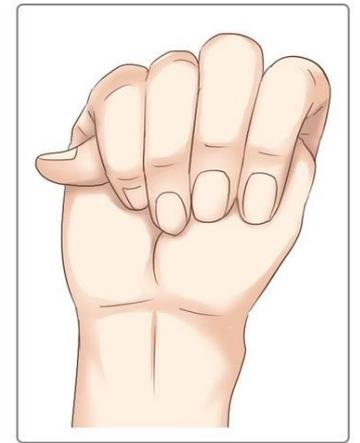
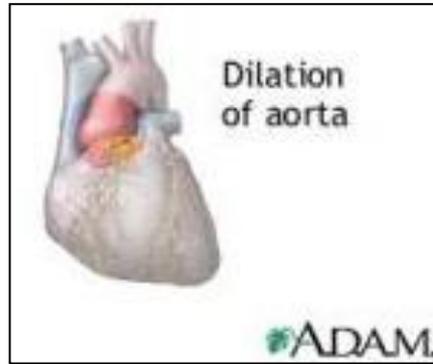
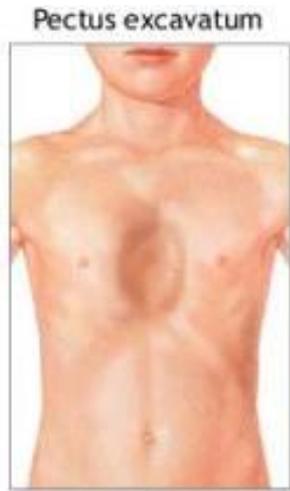


図 1 Marfan症候群の多系統障害

Marfan syndrome Ghentの診断基準

System系	Major Criteria大基準	Minor Criteria小基準
Skeletal System 骨格の症状	<ul style="list-style-type: none"> •Presence of at least four of the following manifestations: 以下の症状のうち少なくとも4例がみられる。Pectus carinatum 鳩胸 •Pectus excavatum requiring surgery 手術が必要な程の漏斗胸 •Reduced upper to lower segment ratio or arm span to height ratio greater than 1.05 下半身に対する上半身の長さが短い、あるいは身長に対するアームスパン（両手を横に広げたときの幅）の比が1.05より大きい。 •Wrist and thumb signs リストサイン（手首を握った際に親指が小指の第一関節を超える。注1）、サムサイン（親指を中にして手を握った際に小指の側から親指の爪が全て出る注1）がある場合 •Scoliosis > 20d or spondyloisthesis 脊柱側弯症（コブ角20度超）または脊椎すべり症 •Reduced extensions at the elbows (<170d) 肘の伸展制限（肘角170度未満） •Medial displacement of the medial malleolus causing pes planus 肘の伸展制限（肘角170度未満） •Protrusion acetabulae of any degree (ascertained on radiographs) 股臼底突出（X線撮影で確認） 	<ul style="list-style-type: none"> •Pectus excavatum of moderate severity 手術は必要ないがある程強い漏斗胸 •Joint hypermobility 非常に柔らかい関節 •Highly arched palate with crowding of teeth 歯が混み合って生えていて口蓋のアーチ（曲り）が高い •Facial appearance (dolichocephaly, malar hypoplasia, enophthalmos, retrognathia, down-slating palpebral fissures) 顔貌（長頭、頬骨の形成不全、眼球陥没、下顎の後退、眼裂外下方傾斜）
Ocular System 眼	<ul style="list-style-type: none"> •Ectopia lentis (dislocated lens) 水晶体偏位（水晶体脱臼） 	<ul style="list-style-type: none"> •Abnormally flat cornea (as measured by keratometry) 異常に平坦な角膜（角膜曲率測定法によって測定） •Increased axial length of globe (as measured by ultrasound) 眼軸長の伸長（超音波によって測定） •Hypoplastic iris or hypoplastic ciliary muscle causing decreased miosis 縮瞳を引き起こす虹彩または毛様筋の形成不全
Cardiovascular System 心臓血管	<ul style="list-style-type: none"> •Dilatation of the ascending aorta with or without aortic regurgitation and involving at least the sinuses of Valsalva; or バルサルバ洞を最低限含む上行大動脈の拡張（大動脈弁閉鎖不全症の有無によらない） •Dissection of the ascending aorta 上行大動脈の解離 	<ul style="list-style-type: none"> •Mitral valve prolapse with or without mitral valve regurgitation 僧帽弁逸脱（僧帽弁閉鎖不全症の有無によらない） •Dilatation of the main pulmonary artery, in the absence of valvular or peripheral pulmonary stenosis or any other obvious cause, below the age of 40 主肺動脈の拡張（肺動脈弁狭窄や末梢性肺動脈狭窄、他に明確な原因がない場合）（40歳未満） •Calcification of the mitral annulus below the age of 40 僧帽弁輪の石灰化（40歳未満） •Dilatation or dissection of the descending thoracic or abdominal aorta below the age of 50 下行胸部大動脈あるいは腹部大動脈の拡張または解離（50歳未満）
Pulmonary System 呼吸器	<ul style="list-style-type: none"> None メジャー基準はありません 	<ul style="list-style-type: none"> •Spontaneous pneumothorax 自然気胸 •Apical blebs (ascertained by chest radiography) 肺尖部水疱（胸部X線撮影で確認）
Skin and Integument 皮膚と外皮	<ul style="list-style-type: none"> None メジャー基準はありません 	<ul style="list-style-type: none"> •Stretch marks not associated with marked weight changes, pregnancy or repetitive stress 顕著な体重変化、妊娠または反復ストレスに関連しないストレッチマーク •Recurrent or incisional herniae 再発性ヘルニアまたは癒痕ヘルニア
Dura 硬膜	<ul style="list-style-type: none"> •Lumbosacral dural ectasia by CT or MRI 腰仙部の硬膜拡張（CTあるいはMRIで確認） 	<ul style="list-style-type: none"> None マイナー基準はありません
Family/Genetic History 家族/遺伝歴	<ul style="list-style-type: none"> •Having a parent, child or sibling who meets these diagnostic criteria independently これらの診断基準を満たす親、子供、きょうだいが存在 •Presence of a mutation in FBN1 known to cause the Marfan syndrome マルファン症候群の原因となるFBN1の突然変異 •Presence of a haplotype around FBN1, inherited by descent, known to be associated with unequivocally diagnosed Marfan syndrome in the family 家族内でマルファン症候群の確定診断を受けた親族から遺伝した、FBN1のハプロタイプの存在 	

- 下記の主要臨床症状のうちいずれか1つを認め、原因遺伝子（*FBN1*、*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3*遺伝子等）に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。
- 遺伝子診断が未実施ないし遺伝子変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち2項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状1つを満たせば臨床診断される。

主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変（20歳以上では大動脈基部径（バルサルバ洞径）の拡大がZスコア ≥ 2.0 、20歳未満ではZスコア ≥ 3.0 ）（※術後症例の基部病変については術前の状態を遡って診断することが可能）

軟骨無形成症



• 主症候

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
2. 特徴的な顔貌（頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出）
3. 三尖手

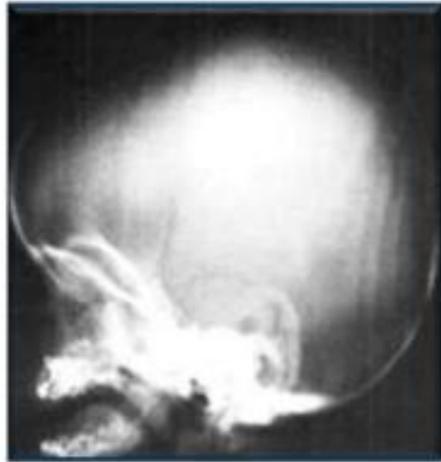
• 検査所見：単純X線検査により確定診断する

1. 四肢（正面） 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形（カッピング）、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆V字型、腓骨が脛骨より長い
2. 脊椎（正面、側面） 腰椎椎弓根間距離の狭小化（L4/L1比の低下）（乳児期には目立たない）、腰椎椎体後方の陥凹
3. 骨盤（正面） 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様
4. 頭部（正面、側面） 頭蓋底の短縮
5. 手（正面） 三尖手、管状骨は太く短い

• 遺伝子検査：FGFR3 c.1138G>A, p.Gly380Arg

• 家系情報：優性遺伝 親が罹患者である場合がある

軟骨無形成症のX線所見—1



Frontal bossing

Mid face hypoplasia



Trident configuration of hands



Thoracolumbar kyphosis with
narrow lumbar spinal canal



Champagne glass appearance

<https://www.orthobullets.com/pediatrics/4094/achondroplasia>

Skeletal dysplasias and dwarfism <https://www.slideshare.net/PraveenKumarReddyGorantla/skeletal-dysplasias-and-dwarfism>

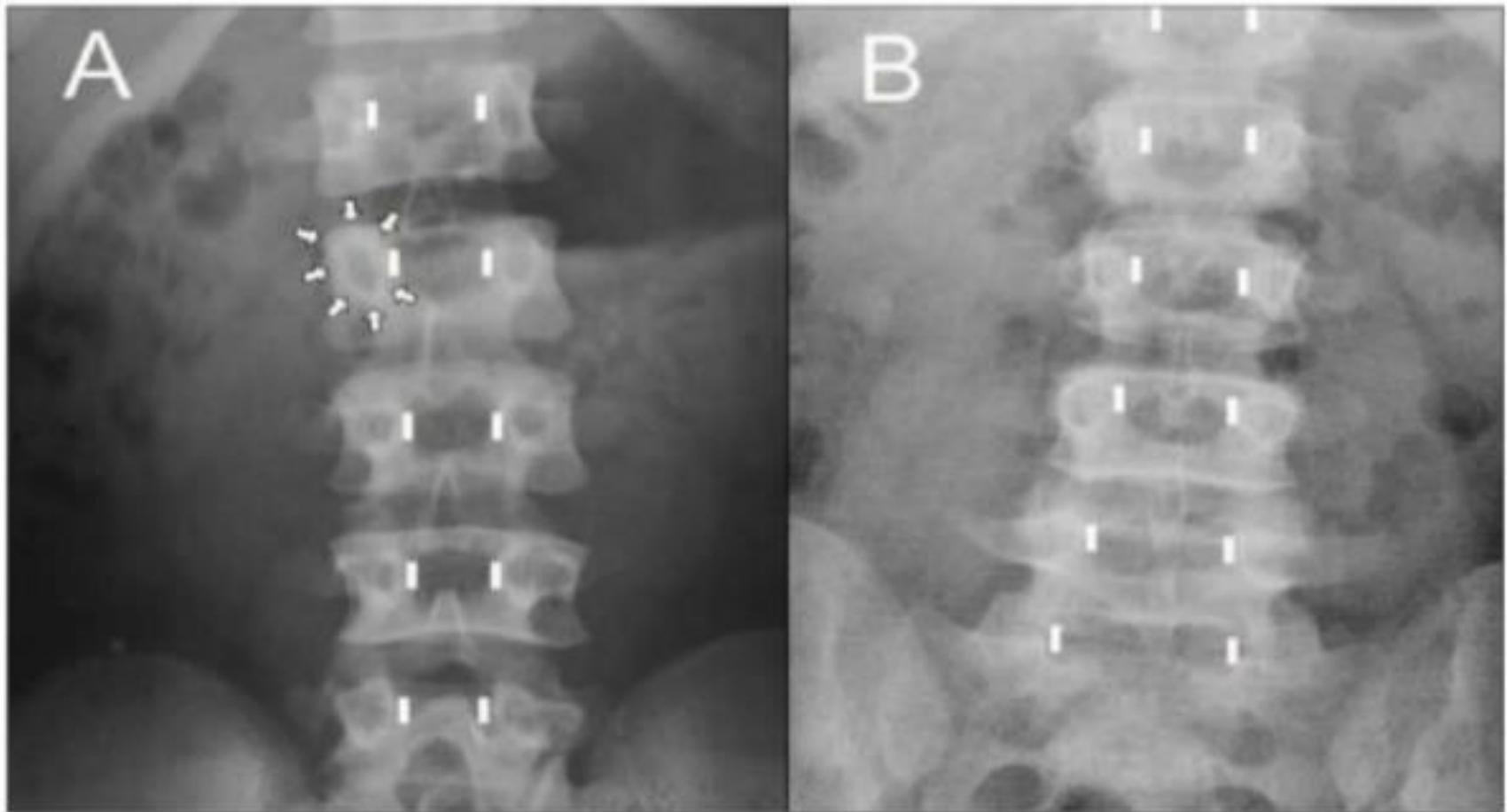


Figure 4. Lumbar spine x-ray of a child with achondroplasia (A) and a normal child (B). The white bars indicate the medial surface of the pedicles, one of which is surrounded by arrows.

Skeletal dysplasias and dwarfism <https://www.slideshare.net/PraveenKumarReddyGorantla/skeletal-dysplasias-and-dwarfism>

decreasing interpedicular distance in distal lumbar spine
椎弓間距離の減少

大孔狭窄：頸部の屈曲制限、後弓反張、四肢麻痺、深部腱反射の亢進、下肢のクローヌス

➡ 減圧術

無呼吸：中枢性と鼻咽頭閉塞➡突然死

➡ NPPV/扁桃摘出

水頭症

➡ シヤント

中耳炎 約90%で2歳までに発症 多くは慢性中耳炎に移行し、30~40%で伝音性難聴

➡ チュービング

咬合不整、歯列不整

➡ 矯正術

低身長・四肢短縮

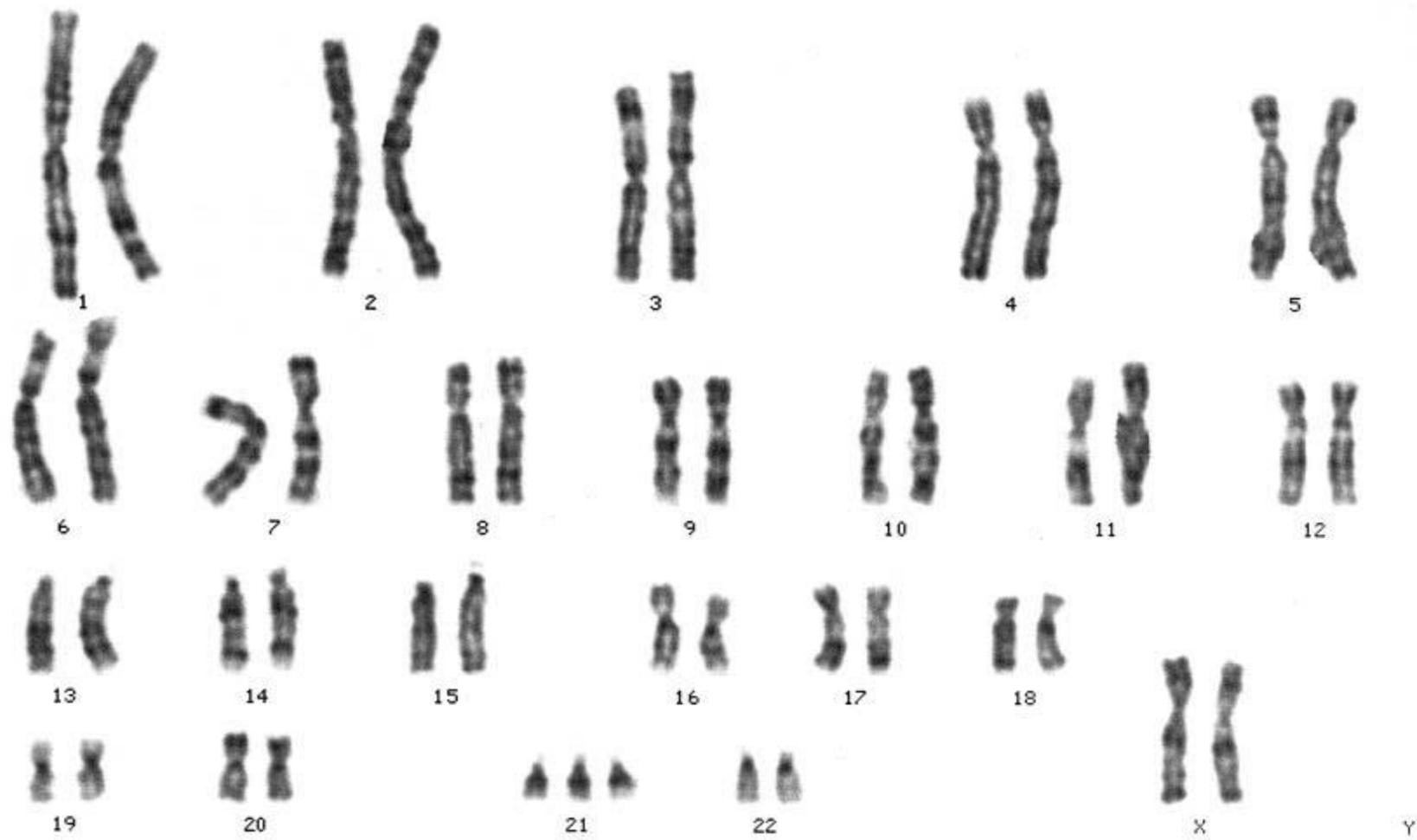
➡ 成長ホルモン
四肢延長術

脊柱管狭窄：しびれ、脱力、間欠性跛行、神経因性膀胱による排尿障害

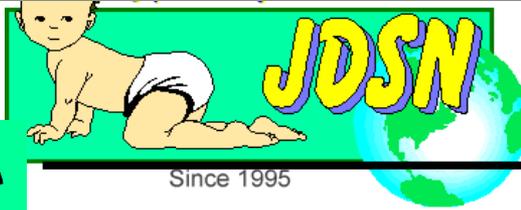
➡ 除圧術

変形性関節症

ダウン症



日本におけるダウン症候群者の生活



出生：ダウン症の疑い

染色体検査にて確定

生後6ヶ月程度からリハビリ開始。

遺伝カウンセリング
合併症への対策

告知



幼稚園、保育園



施設

職場（作業所、
授産施設が多い）。

小学校（普通クラス、
特別教育支援クラス、
特別教育支援校に1:1:1）。



在宅

中学校（特別教育
支援クラス、特別教育
支援校が多い）。

高等学校（特別教育
支援クラス、特別教育
支援校が多い）。

小児期の診療

- 先天性心疾患 小児心臓科 循環器外科
- 消化管疾患 小児外科
- 血液疾患 小児血液科
- 新生児期の管理 新生児科
- 精神運動発達遅滞 小児神経科 療育施設
- 発達障害 小児精神科
- 中耳炎他 耳鼻科
- 白内障・屈折障害 眼科
- 環軸椎不安定性 整形外科
- 日常診療 一般小児科
- コーディネート 遺伝科・主治医

ダウン症 2 小児遺伝専門医あるいは主治医の役割

1. 診断告知：疾患情報の説明，ライフイメージの提示
2. 遺伝カウンセリング
3. 診療チーム編成
4. 診療プラン作成
5. 定期診療の開始
6. 療育の開始
7. 療育手帳発行や特別児童扶養手当の申請
8. 知的発達評価
9. 就学相談
10. 発達障害の評価と対応

発達障害	先天奇形症候群
自閉症スペクトラム障害	ダウン症，歌舞伎症候群，ヌーナン症候群
注意欠如・多動性障害	ダウン症候群，歌舞伎症候群，プラダーウィリー症候群，
学習障害	神経線維腫症，ヌーナン症候群，22q11.2欠失症候群，クラインフェルター症候群
その他	ウィリアムズ症候群

発達障害の検査と治療

発達障害	検査と治療
自閉症スペクトラム障害	M-chat (1-2歳) 衝動性が顕著なら薬剤： リスパダール・エビリファ イ
注意欠如・多動性障害	AD/HDチェックシート RS-IV (学童以降) 衝動性が顕著なら薬剤： リスパダール・エビリファ イ
学習障害	特になし

学童期・成人期の診療

- 肥満
- 甲状腺疾患
- 重度遅滞・発達障害
- 定期診療

成人移行



- 肥満・日常診療
- 適応障害・退行
- アルツハイマー病

トリソミー18

1 / 6,000出生
低出生体重, 多毛,
後頭部突出,
瞼裂狭小,
小さい口, 小下顎,
手指の重なり,
揺り椅子状の足,
心奇形
重度の精神遅滞
生命予後極めて不良



- 家族歴があるなかで発症した児
マルファン症候群

ヌーナン症候群

ATR-X

Becker型筋ジストロフィー

先天性筋ジストロフィー

- 散発・孤発発症の先天異常症候群

ダウン症候群

トリソミー 18

軟骨無形成症

プラダー・ウィリー症候群

パリスター・キリアン症候群

脊髄性筋萎縮症

モルキオ病

疾患	臨床所見	ゲノム検査
ヌーナン症候群	心臓病変 診断基準	遺伝子検査
プラダー・ウィリー症候群	筋緊張低下	染色体FISH メチル化テスト
ダウン症候群	高頻度 特徴的顔貌	染色体G-banding
トリソミー 18	低頻度 特徴的外表所見	染色体G-banding
パリスター・キリアン症候群	低頻度 特徴的顔貌	培養皮膚細胞： 染色体G-banding 口腔粘膜擦過標本： 間期細胞核FISH

男児(8歳)



- 前額部は広く突出
- 内眼角贅皮
- 眼瞼下垂
- 眼間開離
- 眼瞼裂斜下
- 耳介低位
- 耳介後方回転

* *PTPN11* 遺伝子変異

* -3SDの低身長で経過しているが、
成長ホルモン分泌に異常はなかった

(1) 臨床診断

身体的特徴	A 主要徴候	B 副徴候
1. 顔 貌	(A-1) 典型的な顔貌※ ¹	(B-1) 本症候群を示唆する顔貌
2. 心 臓	(A-2) 肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見※ ²	(B-2) 左記以外の心疾患
3. 身 長	(A-3) 3パーセンタイル(-1.88SD)以下	(B-3) 10パーセンタイル(-1.33SD)以下
4. 胸 壁	(A-4) 鳩胸／漏斗胸	(B-4) 広い胸郭
5. 家族歴	(A-5) 第一度近親者に明らかなヌーナン症候群の患者あり	(B-5) 第一度近親者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	(A-6) 発達遅滞、停留精巣、リンパ管異形成のすべて	(B-6) 発達遅滞、停留精巣、 リンパ管異形成のうちのいずれかひとつ

上記の身体的特徴について、以下の(a), (b)いずれかの条件を満たす場合には、臨床診断としてヌーナン症候群と診断する。

(a) (A-1)と、(A-2)～(A-6)のうち1項目または(B-2)～(B-6)のうち2項目が該当

(b) (B-1)と、(A-2)～(A-6)のうち2項目または(B-2)～(B-6)のうち3項目が該当

※¹／典型的な顔貌とは、広く高い前額部、眼間開離、眼瞼下垂、内眼角贅皮と外側に向けて斜めに下がった眼瞼裂、厚い耳輪を持ち後方に傾いた低位耳介、高口蓋、小顎症、翼状頸を伴う短頸、後頭部毛髪線低位を指す。顔貌は、ときに特徴的でない場合があり、また年齢とともに変化する。各所見については、dysmorphology (臨床奇形診断学)に習熟した専門医による判定が必要で、類似した顔貌を示す他の疾患を鑑別診断することが重要である。

※²／特徴的な心電図所見とは、左前胸部誘導におけるR/S比の異常、幅広いQRS波、左軸変位、巨大Q波を指す。

疾患	チーム医療	療育
ヌーナン症候群	心臓 内分泌	精神運動発達遅滞 発達障害
プラダー・ウィリー症候群	内分泌 精神科	精神運動発達遅滞 発達障害・適応障害
ダウン症候群	心臓・内分泌・ 外科・耳鼻科・ 整形外科	精神運動発達遅滞 発達障害
トリソミー 18	心臓・集中医療 終末医療	重度心身障害児
パリスター・キリアン症候群	てんかん	重度心身障害児

- 家族歴があるなかで発症した児
マルファン症候群
ヌーナン症候群

ATR-X

Becker型筋ジストロフィー

先天性筋ジストロフィー

- 散発・孤発発症の先天異常症候群
ダウン症候群
トリソミー 18
軟骨無形成症
プラダー・ウィリー症候群
パリスター・キリアン症候群

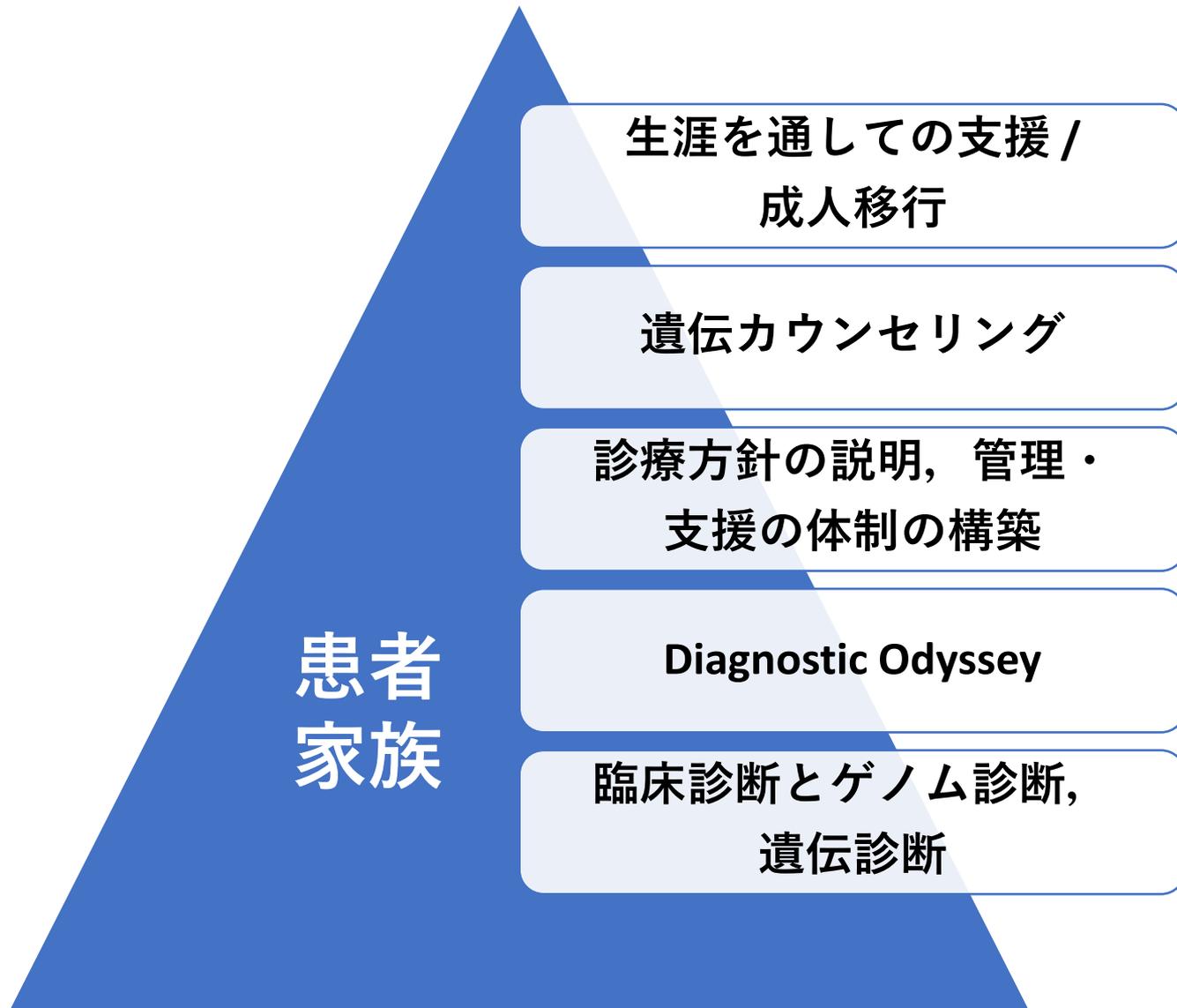
脊髄性筋萎縮症

モルキオ病

疾患	臨床所見	ゲノム検査
DMD/BMD	家族歴 臨床所見 高CK	MAPL法
脊髄性筋萎縮症	臨床所見 新生児遺伝子スクリーニング	SNM 1 遺伝子異常の証明
モルキオ病 あるいはいくつかの 先天酵素欠損（ファブリー病，ポンペ病， etc）	臨床症状 新生児遺伝子産物スクリーニング	原因遺伝子検査

遺伝カウンセリング

疾患	ゲノム異常	再発リスク
ダウン症候群 トリソミー 18 パリスター・キリアン症候群 プラダー・ウィリー症候群	染色体異常	
マルファン症候群 ヌーナン症候群	常染色体優性 遺伝	散発例 親が罹患者 50% 本人の子 50%
軟骨無形成症	常染色体優性 遺伝	罹患者同士の結婚で 罹患者ホモ
先天性筋ジストロフィー	常染色体優性 遺伝	表現促進
脊髄性筋萎縮症 モルキオ病	常染色体劣性 遺伝	
Becker型筋ジストロフィー ATR-X	X連鎖劣性遺 伝	



- 家族歴があるなかで発症した児

マルファン症候群

ヌーナン症候群

ATR-X

Becker型筋ジストロフィー

先天性筋ジストロフィー

- 散発・孤発発症の先天異常症候群

ダウン症候群

トリソミー 18

軟骨無形成症

プラダー・ウィリー症候群

パリスター・キリアン症候群

脊髄性筋萎縮症

モルキオ病

diagnostic odyssey

てんかん，難聴，血管腫，発達遅滞，成長障害

4p-症候群？ → FISH 陰性

Sturge-Weber症候群？ → 診断の決め手なし

Charge症候群？ → CHD7変異なし

MCA/MR

array CGH → 1q36欠失症候群？

臨床所見の照合

裏付け検査：FISH検査，MCFISH，G-banding

両親の検査

diagnostic odyssey

患者情報：病歴，理学所見，検査所見，家族歴
Major problemsとMinor anomalies

ターゲット診断

1. 思いつき
2. データベース



診断基準

鑑別診断

裏付け検査

ゲノム検査

酵素検査など

非ターゲット診断

1. G-banding
2. Array CGH
3. Exome Sequencing
4. WGS



表現型との照合

裏付け検査