

4p-(Wolf-Hirschhorn syndrome)の自然歴と健康管理

(分担研究： 先天異常の自然歴、トータルケアおよび遺伝医療情報のシステム化に関する研究)
研究協力者： 千葉県こども病院遺伝科

石切山 敏

要約： 4p-症候群（以下 4p-）の自然歴を明らかにすることにより 4p-のトータルケアの向上に寄与する事を目的として、11施設中の8施設に受診した18症例を対象に本研究を行った。女兒が多く、体格は小さい。生命予後は比較的良好だが、発語は不可能独歩は困難であり知的予後は不良であった。大半の症例が乳児期からの癲癇発作を伴っていた。心奇形の合併も大半の症例で見られ、特に心房中隔欠損が多かった。癲癇と心奇形に留意した健康管理が必要と考えられる。4p-の欠失部分の大きさと症状の軽重との間には関係が認められなかった。両親の染色体分析が行われた家系では4割に均衡転座保因者が見出だされており、遺伝相談が重要である。

見出し語： ギリシヤの兜様顔貌、癲癇、心奇形、均衡転座保因者、遺伝相談

目的：

4p-症候群（Wolf-Hirschhorn syndrome; 以下、4p-と略す）は、4番染色体短腕 p16近辺の部分欠失を原因とし知的障害・特異顔貌・癲癇などを伴う。染色体異常の常として頻度が低い。4p-の自然歴については不明な点が多い。4p-の自然歴を明らかにすることにより 4p-の健康上の問題点を明らかにし健康管理の基準を作り、4p-のトータルケアの向上に寄与する事を目的として本研究を行った。

研究方法：

「分担研究：先天異常疾患の自然歴、トータルケアおよび遺伝医療情報のシステム化に関する研究班」に参加している11施設を受診した 4p-症例の情報・資料を収集し分析した。

結果：

頻度

弊院遺伝科では1988年の開院以来の7年間に2例の 4p-患者を診察している。一方、同一期間に116例のダウン症候群患者を診察している。周知のように現在の日本国内におけるダウン症候群患者は新生児では1/1,000とされているので、この数値から推定すると 4p-患者の頻度は1/58,000程度と考えられる。この数値はいままでの報告とほぼ一致する。

症例数

本分担研究所属の11施設中8施設に計18例の 4p-患者が存在した。

性別

性別は男6名：女12名と例数は少ないが、いままでの報告同様女兒が多かった。

病歴

在胎中の異常の記載はほとんどなかった。

4例が帝王切開（骨盤位、過期産）で生まれているが、他の14例は自然分娩であった。2例は骨盤位、16例は頭位であった。生下時の在胎週数は平均39週5日（36週～42週）とほぼ全例満期産であった。生下時体重は平均 1,995g（1278g～2376g）と明らかに SFD（small for date）であった。生下時の両親の年齢は、父32才4ヶ月、母29才1ヶ月と一般に比しやや高かった。

各施設初診時の年齢は平均10ヶ月（0ヶ月～6才4ヶ月）で、14例は初診時には乳児であった。死亡例を除く調査時点での年齢は、平均7才8ヶ月（4ヶ月～14才5ヶ月）であった。

成長

乳児期以降の成長は、1才時の身長男児平均66.0cm（標準75.0±2.3cm）女児平均63.7cm（標準73.9±2.6cm）・体重男児平均5.52kg（標準9.5±1.0kg）女児平均5.57kg（標準9.0±1.0kg）・頭囲男児平均39.4cm女児平均39.9cm、3才時の身長男女平均76.1cm（標準男児99.3±3.6cm、標準女児92.1±3.6cm）・体重男女平均7.2kg（標準男児13.8±1.6kg、標準女児13.1±1.4kg）・頭囲男女平均40.0cm、5才時の身長男女平均87.8cm（標準男児106.5±4.0cm、女児標準106.3±4.1cm）・体重男女平均9.9kg（標準男児17.7±2.4kg、標準女児17.5±2.4kg）・頭囲男女平均42.4cmと、明らかな成長障害があった。

精神運動発達

18例中7例では未定額。定額した7例の平均は7ヶ月（3～18ヶ月）であった。

寝返りは18例中8例では未だできなかった。寝返りができる児で可能となったのは、平均18ヶ月（6～36ヶ月）であった。

座位は18例中9例では未だとれなかった。座位がとれる児で可能となったのは、平均32ヶ月（17～60ヶ月）であった。

独歩は18例中1例のみが60ヶ月で可能となっただけで、残りの17例は未だ独歩できなかった。

単語のみでも発語が認められた児は18例中皆無であった。

年長児では知能指数（IQ）の判定不能な児が多く、発達指数（DQ）は判定済みの7例での平均は30（遠城寺式及び新K式、10～42）であった。

日常生活能力では、ほとんどが全介助を要する状態であった。就学年齢に達している児は全て、養護学校に通学していた。

臨床所見：

奇形

奇形のうち50%以上の頻度で認めた項目は、以下の通りであった。

小頭 13/14、前額突出 15/16、眉間突出 14/17、弓状の眉 15/17、両眼開離 16/16、眼瞼裂斜下 10/14、眼球突出 8/16、内眼角贅皮 10/14、斜視 9/13、幅広い鼻梁 12/17、単純耳介 10/

14、耳介低位8/14、短い人中10/14、幅広い人中8/13、口唇裂7/14、口角斜下7/13、高口蓋9/12、小顎15/16、下顎後退7/15、乳頭間開離6/12、心奇形16/18(内ASD6、PS3、ASD+PS3、ASD+PS+PDA1、ASD+PS+VSD1、フォロー四徴症1、右胸扁位心1)。

以上の内、前額突出・眉間突出・弓状の眉・両眼開離・眼瞼裂斜下・眼球突出・内眼角贅皮・幅広い鼻梁・短い人中・幅広い人中・小顎・下顎後退などは4p-に特徴的とされる「ギリシャの兜様顔貌」の部分症状であり、個々の奇形を個別にとらえるよりも全体として「ギリシャの兜様顔貌」と認識する事が重要である。

癲癇

癲癇発作は18例中15例で起きており、平均1才4ヶ月で発症していた。発作の型としては全身強直性8例、強直間代性3例が多かった。特に難治例はなかった。

心奇形

奇形の項で述べたように心奇形の合併率の高さが目立った。特にASDは18例中12例に合併しており、高頻度であった。心奇形が直接の死因となった例はなかった。

死亡例

2才3ヶ月で肺炎?のために死亡した1例と11才4ヶ月で脳幹出血で死亡した1例の計2例以外は全て生存しており、以前の報告では乳児期の生命予後は悪いとされていたが、今回の調査で見ると乳児期を含め生命予後は比較的良好。乳児期早期から経過を見ている児が多いので、乳児期を生き延びた年長児が多いためのバイアスは考えにくい。

細胞遺伝学上の所見:

18例中16例では通常のギムザ染色による染色体分析(GTG)で確定診断がつけられたが、残りの2例はGTGでは見落とされていた。この2例は臨床所見、特に「ギリシャの兜様顔貌」と「癲癇」とから4p-を強く疑われ、うち1例は高精度分染法によりもう1例はfluorescence in situ (FISH)法により確定診断されていた。このことは4p-の診断にあたっては「ギリシャの兜様顔貌」と「癲癇」などの臨床所見が極めて重要であることを強く支持する。この2例とも他の16例に比べ特に症状が軽くはなかった。染色体欠失部位は4p16を含むp11~p16から短腕末端までの広い範囲にわたっていたが、欠失部の大小と症状との関係は認められなかった。4p-においては、FISH法でしか検出できないような小さな欠失でも重度の障害を伴うと考えられる。これは5p-と異なる点である。

遺伝的側面:

18例中10例で親の染色体分析を行っており、10例中均衡相互転座由来4例の他は新生例であった。親の染色体未分析の1例では、次回妊娠時の羊水穿刺による染色体分析で発端者同様の4p-が認められたので、父母のいずれかの均衡相互転座由来例と推定されるが、両親の希望で両親の染色体分析は未だ行われていない。5夫婦間で次回以降の妊娠時に計6回の出生前診断が行われ、前記例を含む2夫婦間の2例で染色体異常胎児(1例は4p-、もう1例は4p-と4p- + markerとのモザイク)であったためそれぞれの夫婦の強い希望で人工流産となった。

健康管理:

知的予後は不良だが比較的に生命予後は良く、「癲癇」と「心奇形(特に心房中隔欠損)」の合併頻度が高いため、運動

発達訓練および「癲癇」と「心奇形」の早期発見治療とに留意した健康管理体制をとるべきであろう。試案としての健康管理スケジュールを以下に掲げる。

健康管理スケジュール

新生児期

- * 両親に対する疾患の説明・遺伝相談(両親の染色体分析を行うかどうか含む)
- * 体重の安定的増加が確認できるまでは新生児病棟入院が望ましい
- * 小児循環器専門医による心奇形の検索

乳児期

- * 1ヶ月毎の成長の経過観察と栄養指導
- * 1ヶ月毎の発達の経過観察と(全身状態が落ち着けば)運動訓練・指導
- * 心奇形の合併があれば、循環器専門医による経過観察・投薬。必要・状況により心臓外科的対応
- * 癲癇発作が出現すればその時点で脳波検査などを実施し、必要に応じて抗痙攣剤の投与・血中濃度測定・副作用チェックなどを行っていく。乳児期に未だ癲癇発作がない場合でも乳幼児期には出現する事が多いので、乳児期に脳波検査を行い、脳波に異常があれば予防的に抗痙攣剤の投与を開始することも検討すべきである
- * 体調が安定した時点での唇裂などの外科処置
- * 体調が安定した時点でのDPT(I期)・ポリオ・BCGなどの予防接種

幼児期

- * 3ヶ月毎の成長・発達の経過観察と指導
- * DPT(II期)・麻疹などの予防接種
- * 就学への協力

学童期以降

- * 6ヶ月~1年毎の成長・発達の経過観察と指導

結語:

4p-の発生率は1/58,000程度と推測される。

4p-のはほぼ半分は新生例であった。片親の均衡転座由来例では、出生前診断が有効であった。適切な遺伝相談が重要と考えられる。

4p-の欠失の大きさと重症度とは関係なかった。

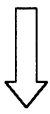
先天性心奇形の頻度が高く、特に心房中隔欠損が多かった。癲癇も大半の症例で合併していた。しかし、生命予後は比較的良好だった。成長や発達の予後は極めて不良であった。

したがって、循環器・神経科を中心とした医療・運動訓練を中心とした療育・遺伝相談などからなる総合的な健康管理が重要である。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約: 4p-症候群(以下 4p-)の自然歴を明らかにすることにより 4p-のトータルケアへの向上に寄与する事を目的として、11 施設中の 8 施設に受診した 18 症例を対象に本研究を行った。女兒が多く、体格は小さい。生命予後は比較的良好だが、発語は不可能独歩は困難であり知的予後は不良であった。大半の症例が乳児期からの癲癇発作を伴っていた。心奇形の合併も大半の症例で見られ、特に心房中隔欠損が多かった。癲癇と心奇形に留意した健康管理が必要と考えられる。4p-の欠失部分の大きさと症状の軽重との間には関係が認められなかった。両親の染色体分析が行われた家系では 4 割に均衡転座保因者が見出だされており、遺伝相談が重要である。