

4p-症候群(Wolf-Hirschhorn syndrome)の自然歴

(分担研究：先天異常疾患の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究)

石切山 敏

要約：4p-症候群の自然歴を明らかにしトータルケアの向上をはかるため本研究を行った。4p-の発生率は1/58,000程度と推測された。大半は新生児であった。均衡転座由来例では出生前診断が有効であった。欠失の大きさと重症度とは関係なかった。先天性心奇形（特に心房中隔欠損）・癲癇を大半の症例で合併していた。生命予後は比較的良かった。成長・発達は極めて不良であった。したがって、4p-のケアでは循環器・神経科を中心とした医療と運動訓練を中心とした療育・遺伝相談とが重要である。

見出し語：ギリシヤの兜様顔貌、癲癇、心房中隔欠損、微小欠失、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ため、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：先天異常疾患の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究班」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：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。

本分担研究所属の11施設中7施設に計14例の4p-患者が存在した。

性別は男6名：女8名と例数は少ないものの、女兒が多いとするいままでの報告とは異なり、明らかな性差はなかった。

在胎中の異常の記載はほとんどなかった。

千葉県こども病院・診療部・遺伝科

(Division of Medical Genetics, Chiba Children's Hospital)

4例が帝王切開（骨盤位、過期産）で生まれているが、他の10例は自然分娩であった。2例は骨盤位、12例は頭位であった。生下時の在胎週数は平均39週3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 1,962 g（1,278 g～2,328 g）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7ヶ月、母29才2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12ヶ月（0ヶ月～6才4ヶ月）で、11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5才9ヶ月（4ヶ月～11才2ヶ月）であった。

乳児期以降の成長は、1才の身長男児平均66.0 cm（標準75.0±2.3cm）女児平均63.3cm（標準73.9±2.6cm）・体重男児平均5.52kg（標準 9.5±1.0kg）女児平均5.51kg（標準9.0 ±1.0kg）・頭囲男児平均39.4cm女児平均39.8cm、3才の身長男女平均 75.35cm（標準男児 99.3 ±3.6cm、標準女児 92.1 ±3.6cm）・体重男女平均 7.1kg（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才の身長男女平均88.9 cm（標準男児106.5 ±4.0cm、女児標準106.3 ±4.1cm）・体重男女平均9.41kg（標準男児17.7±2.4kg、標準女児17.5±2.4kg）・頭囲男女平均42.3cmと、明らかな成長障害があった。

発達歴は以下の通りであった。

定頸14例中7例は未定頸。定頸した7例の平均は8ヶ月（3～18ヶ月）であった。

寝返りは14例中6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14例中6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（17～48ヶ月）であった。

独歩は14例中1例のみが60ヶ月で可能となったのみで、残りの13例は未だ独歩できなかった。

発語が認められた児は14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6例での平均は33（遠城寺式及び新K式、20～42）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。

2才3ヶ月で肺炎？のために死亡した1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、今回の調査で見る限り乳児期を含め生命予後は比較的良い。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。

癲癇発作は14例11例で起こしており、平均1才7ヶ月で発症していた。発作の型としては全身強直性6例、強直間代性3例が多かった。

理学所見のうち50%以上の頻度で認めた項目は、以下の通りであった。

小頭 9/10、前額突出 12/12、眉間突出 11/13、弓状の眉13/14、両眼開離 13/13、眼瞼裂斜下 10/12、眼球突出6/12、内眼角贅皮8/10、斜視7/11、幅広い鼻梁 11/13、単純耳介7/10、耳介低位 5/10、短い人中9/12、幅広い人中8/11、口唇裂5/10、口角斜下 6/9、高口蓋 9/9、小顎12/12、下顎後退6/11、乳頭間開離 6/9、心奇形12/14（内 ASD 4、PS 3、ASD+PS 2、ASD+PS+PDA 1、ASD+PS+VSD 1、ファロー四徴症 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。

心奇形の合併率の高さが目立った。特に ASD は 14 例中 8 例に合併しており、高頻度であった。

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。このことは 4p- においては、後述するような fluorescence in situ (FISH) 法でしか検出できない小さな欠失でも重度の障害を伴う事を意味する。これは 5p- と異なる点である。

14 例中、6 例で親の染色体分析を行っており、均衡相互転座由来 1 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、前記の 2 夫婦間の 2 例で染色体異常児（1 例は 4p-、もう 1 例は 4p- と 4p- + marker とのモザイク）であったため夫婦の強い希望で人工流産となった。14 例中 12 例では通常のギムザ分染による染色体分析 (GTG) で確定診断がつけられたが、残りの 2 例で GTG では見落とされていた。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 1 例は 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 12 例に比べ症状が軽いということとはなかった。

考察： 4p- の発生率は 1/58,000 程度と推測される。

4p- の大半 (5/6) 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かった。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と運動訓練を中心とした療育・遺伝相談とが重要である。

文 献

- 1) Lurie IW et al. (1980): The Wolf-Hirschhorn syndrome. Clin Genet 17: 375-384.
- 2) Lazjuk VP et al. (1980): The Wolf-Hirschhorn syndrome. Clin Genet 18: 6-12.
- 3) Wilson MG et al. (1981): Genetic and clinical studies in 13 patients with the Wolf-Hirschhorn syndrome. Hum Genet 59: 297-307.

Abstract

Natural History of 4p- syndrome (Wolf-Hirshhorn syndrome)

Satoshi Ishikiriyama

Division of Medical Genetics, Chiba Children's Hospital

We experienced 6 boys and 8 girls with 4p- syndrome. The frequency appeared to be 1 per 58,000. Though their growth and development were very poor, only one boy died at 2 years and 3 months old. The prognosis was not so unfavorable. Seizures and congenital heart defects, especially atrial septal defects, were present in most patients. There was no correlation between the size of deletions of chromosome 4 and the clinical severity.



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-症候群の自然歴を明らかにしトータルケアの向上をはかるため本研究を行った。4p-の発生率は 1/58,000 程度と推測された。大半は新生例であった。均衡転座由来例では出生前診断が有効であった。欠失の大きさと重症度とは関係なかった。先天性心奇形(特に心房中隔欠損)・癲癇を大半の症例で合併していた。生命予後は比較的良かった。成長・発達は極めて不良であった。したがって、4p-のケアでは循環器・神経科を中心とした医療と運動訓練を中心とした療育・遺伝相談とが重要である。