

ウィリアムス症候群の自然歴

(分担研究：先天異常の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究)

近藤郁子¹⁾、森本雄次¹⁾、桑島克子²⁾、福嶋義光³⁾、大橋
博文⁴⁾、金慶彰⁴⁾、外木秀文⁵⁾、永井敏郎⁶⁾、長谷川知子⁷⁾、
杉江秀夫⁸⁾、塚原正人⁹⁾、升野光雄¹⁰⁾、黒木良和¹⁰⁾

要約： ウィリアムス症候群 (WS)は幼児からの成長と知的発達障害、妖精様顔貌、人なつっこい性格、大動脈弁上狭窄などの血管、結合組織の異常を主症状とする先天異常症候群である。WS患者における生涯にわたるトータルケア構想を構築するために、31名の患者の自然歴を調査した。15歳以上の患者の4例は養護学校に通学 または 授産所に通っており、簡単な介助を必要としており、心血管の異常のために定期的に診療を受けていることが明らかとなった。

見出し語： ウィリアムス症候群、エラスチン遺伝子、隣接遺伝子症候群、血管壁狭窄

[目的]

ウィリアムス症候群 (Williams syndrome)は幼児期からの成長障害、中等度から軽度の知的発達遅延、妖精様顔貌といわれる特徴的な容貌、人懐っこく楽天的で、人見知りをしないカクテルパーティー様性格などの様々な臨床症状を伴う先天奇形症候群である¹⁾。患者の殆どは孤発例で、約2万人に1人の発症頻度と推定されるが、極まれに常染色体性優性遺伝を示す家族例が報告され、成人例では小児期に見られる特徴的な顔貌がなく

合併症である大動脈弁上狭窄などの心臓血管の異常は筋緊張の低下、ルーズな皮膚などの結合組織の異常と共に、7番染色体長腕のql1.3に位置するエラスチン遺伝子 (elastin gene:ELN)の完全欠失と、その近傍のいくつかの遺伝子欠失によることが明らかとなり、疾患の臨床症状の発現の予知が可能となりつつある²⁾。

従来、WS症候群の診断は臨床症状をもとに行われて来た。しかし、WS患者の臨床症状は成長とともに変化し、重度の障害を持たないことから

1) 愛媛大学衛生学、2) 茨城県立こども福祉医療センター小児科、3) 信州大学衛生学、4) 埼玉県立小児医療センター遺伝科、5) 北海道大学小児科、6) 東京都立清瀬小児病院、7) 静岡県立こども病院遺伝科、8) 浜松市発達医療総合センター小児神経科、9) 山口大学小児科、10) 神奈川県立小児医療センター遺伝科 (Dept. Hygiene, Ehime Univ. School Med.)

診断されることなく見過ごされている患者の存在が予想される。また、突然死の幼児、成人になって高血圧をきたして初めて診断された患者の報告も見られる³⁾。

白人のWS患者における本症の自然歴⁴⁾は、次の様に報告されている。乳時期には不機嫌、哺乳力障害、成長障害、心雑音がみられるために、小児科、心臓外来などで経過観察を受けていることが多いが、本症の診断を受けているものは少ない。幼児期には、軽度の知的発達の遅れ、人見知りをしない、人なつっこい性格、多動などの精神神経系の異常に気付かれ小児科を訪れるが、いずれも軽度の異常であることから、軽度の知的障害として経過観察となり、WSの診断を受けていないケースも多い。また、学童期以後には低身長、学習障害、心雑音などをもとに診断されるが、臨床症状のみでは診断の困難なケースが多くなり、様々な診断名で受診することになる。

さらに、思春期、成人のWS患者については、特徴的な妖精様の顔貌は少なくなり、言葉の発達、記憶力は比較的良好で、楽天的、行動的であることから、抽象的、概念的、数の理解が困難であるにも関わらず、知的障害に気付かれず、周囲の人々とうまくいかなくなるケースが多くなる。しかし、高血圧などの身体的な障害も発現するようになり、確実な診断のもとに、生涯にわたるトータルケアを要する疾患である。

以上のことから、我々はELN欠失を伴った典型的なWS患者の臨床症状を把握し、確実な臨床診断の基準を作成し、成人期の患者の自然歴を明らかにすることを目的として、ELN遺伝子診断でWSと診断された31例の臨床症状を検討した。

[研究方法]

2つの大学病院小児科外来、8つの病院の発達障害児の診断、訓練を目的とした特殊外来で、WSと診断されて経過観察中の31名の患者（男17名、女14名）の臨床症状を一定の書式にのっとりアンケート調査した。

ELN解析にはTrompらのPCR-RFLP法を用いた⁵⁾。さらに、末梢血を短期培養し、通常の染色体標本作成法で患者の染色体標本を作成し、Oncor社のエラスチン遺伝子を含むWilliams Syndrome Chromosome Resion(WSCR)をDNAプローブとして、蛍光In Situ Hybridization(FISH)を用いて、WSCR部分の欠失の有無を検討した²⁾。

[結果]

FISH法による遺伝子欠失の同定は31名に行い、明らかな欠失が同定され、モザイク例は見られなかった。

現在の患者年齢は2歳から21歳で、2歳以下の乳幼児は見られず、学童前の2歳から6歳までが16人と最も多く、7歳から14歳の小児が11人、15歳以上は4人であった。

初診時の年齢は1歳以下が16名と最も多く、2歳以後の患者は8名で、診断されやすい時期は臨床症状の組合せによって異なっていた。すなわち、初診時の主訴は特異的顔貌が6名、心雑音を含む先天性心疾患の疑いが10名で、これらの患者は生下時から3か月以内に小児科を受診して、WSと診断されていた。また、心臓外来を定期的に受診していた。残る7名は発育障害や発達障害を主訴として2歳から3歳に受診し、小児神経外来を受診していた。

家族歴はなく、全て孤発例であったが、1組

の1卵性双生児は両児が共に発症者で、2卵性双生児は1人のみに発症していた。患児出生時の両親の年齢は父親は26歳から37歳、母親は23歳から35歳で、一般集団との間に差異は見られなかった。

在胎週数は37週から41週で、早産児は見られなかった。生下時体重は3,000g以上は7名と少なく、3分の2の19名は、2,000gから3,000gであった。生下時の身長は45cm前後で、体格は小さい者が多かった。さらに、生下時の頭囲は33cm前後で正常範囲であったが、胸囲は28cmから30cmとやや小さく、樽様の胸をしていた。

発達の送れは全員に見られたが、その程度は様々で、発達指数は38から83であった。経時的に測定されていた患者では、年齢が進むにつれて発達指数が改善される傾向にあった。

特徴的な顔貌は全てに見られたが、チェック項目14項目中7項目以上の陽性者は20人であった。特異的な行動、性格について6項目を設定したが、4項目以上が陽性であった患者は7人で3分の1の患者は2項目が陽性であったにすぎなかった。

心疾患の合併例は29例でほぼ全員に心臓血管の異常が見られた。

一方、神経系検査を受けた患者は少なく、脳波検査は7例が受けており、5名は正常であった。

1卵性双生児の2人の脳波には異常がみられ、MRI検査でも脳幹部の萎縮が見みられた。1例の21歳の成人例では徐波が見られた。しかし、その他は全て正常で痙攣発作の合併は見られなかった。

〔考察〕

1993年にEwartらによって、WS患者はELN欠失

を伴うことが報告され、WSはELNを含む7q11.3に位置する遺伝子群の欠失による隣接遺伝子症候群であることを示唆した。そこで、臨床診断されたWS患者31名のELN解析を行った。診断にはPCR法とFISH法の2つの方法を用いた。その結果、FISH法では31名中24名には欠失は認められた。残る7名は検索中である。欠失遺伝子の由来は父親からと母親からとが同じ頻度であった。

2歳までの乳幼児のELN遺伝子欠失例では、妖精様顔貌と表現される特徴的な顔貌をしておりWS診断用のチェックリストの項目を14項目設定したが、4項目から5項目でWSと診断可能であることが分かった。また、体格は生下時から小柄で、生出後も哺乳力が弱く、発育は遅れる。今回のアンケート調査では性格と行動異常のチェック項目を6個項目設定したが、2項目の陽性者が最も多く、行動的で明るい性格がWSの特徴を表わすことが出来ることが分かった。発達の遅れは著明ではなく、年齢とともに、改善される傾向にあるが、小学生高学年からは特殊学級、高校では養護学校への通学が多くなり、成人例では授産所を通勤していた。

今回の患者の自然歴調査では小児期に診断された患者であるが、現在の年齢が小さく、成人例は1例のみであることから、成人期の自然歴が不明であった。従来の報告では成人になっても心臓血管異常のために1年に1-2回定期的に心臓外来を受診している患者が多く、生命予後は解特に問題になることは少ないが、大動脈弁狭窄のために、高血圧を合併していることが多いとされ、成人例での日常的観察が重要であるとされる。また、血管の狭窄は脳内の血管にもおこり、脳卒中発作を

みる患者もみられる^{6) 7)}。

したがって、特徴的な顔貌と性格と持つ乳幼児期にWSの確実な診断を行い、トータルケアを行っていくためには、小児科医を始め、乳幼児の健康診断に従事する看護婦と保健婦、また、日常的な個子供の保護者である保母など多くの職種の人々のWSを理解を助けるために、教育的な簡単なWSの紹介小冊子を作成し、早期診断を促すことが必要である。さらに、軽い知的障害を伴うことから、積極的に将来の職業訓練を目標にした学校教育が可能であることから早期診断は重要である。また、成人後は定期的な健康診断を行うと共に、地域、職場がWS患者を社会の1員として受け入れらような働きかけるも必要である。

また、我が国でも2年前から全国WS親の会が結成され、定期的な会員間の交流が図られている。このような組織の援助、指導によって、長期の患者のためのトータルケアシステムの構築への具体的な提案も考慮することが可能であることから、長い経過観察のためにチェックリストの作成も必要となるであろう。

文献

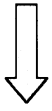
- 1) Williams JCP et al. Supravalvular aortic stenosis. Circulation 24:1311-1318, 1961.
- 2) Ewart AK et al. Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. Nature Genet 5:11-16, 1993.
- 3) Matsumoto A et al. Williams syndrome: A middle-aged case of markedly delayed diagnosis. Jap J Heart 34:653-659, 1993.
- 4) Morris CA et al. Natural history of Williams

syndrome: Physical characteristics. J Pediat 113, 318-326, 1988.

5) Tromp G et al. A to G polymorphic ELN gene Nucl Acids Res 19:4314, 19

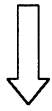
6) Kaplan P. et al. Cerebral artery stenosis in Williams syndrome causes strokes in childhood. J Pediat. 126, 943-5.

7) Soper R. et al. Ischemic stroke and intracranial multifocal cerebral arteriopathy in Williams syndrome. J Pediat 128, 945-8.0



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: ウィリアムス症候群(WS)は幼児からの成長と知的発達の障害、妖精様顔貌、人なつっこい性格、大動脈弁上狭窄などの血管、結合組織の異常を主症状とする先天異常症候群である。WS患者における生涯にわたるトータルケア構想を構築するために、31名の患者の自然歴を調査した。15歳以上の患者の4例は養護学校に通学または授産所に通っており、簡単な介助を必要としており、心血管の異常のために定期的に診療を受けていることが明らかとなった。