

## Angelman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<sup>1)</sup>、桑島克子<sup>2)</sup>、水岸貴代美<sup>2)</sup>、山中恵子<sup>2)</sup>

要約：Angelman症候群は重度の知的発達障害を伴う先天異常症候群である。小頭症、あやつり人形様歩行、特有の笑い発作、けいれんなどの特徴が揃った学童期以後の患者では診断は比較的容易であるが、2歳以下の乳幼児での診断は困難である。しかし、15番染色体のq11-q13の部分欠失をFISHによる染色体分析で検出可能であり、DNA多型を用いて父親性ダイソミーを診断可能である。従来、本疾患のけいれんのコントロールは困難で言語発達がみられないとされているが、早期診断によりけいれん発作のコントロールは可能であり、言語理解は可能であることから、知的発達を促す生活訓練を行うために、早期診断は患者の予後を決める上に重要である。

見出し語：Angelman症候群、けいれん、15番染色体、片親性ダイソミー

### [研究目的]

Angelman症候群は重度の精神発達障害、歩行失調、けいれん発作を伴う隣接遺伝子症候群である。原因は母親由来の15番染色体q11-q13の部分欠失を伴うものが最も多く約70%を占め、父親性ダイソミーは極めて稀で2～3%を占めるに過ぎない。家族例を含む残り約25%の患者は原因不明である。臨床経過が白人例では詳細に観察されて、臨床所見に基づく診断基準が策定されている。また、積極的な遺伝子診断が進められ、原因別の臨床経過の比較も行われている。しかし、日本人での本疾患の臨床経過の報告は少なく、日本人患者での疾患の自然歴は不明である。一方、臨床症状が揃わない疑わしい患者においても染色体分析と遺伝子解析によって、

診断が可能であることから、疾患の早期診断例も多くなっている。そこで、患者の長期予後を明らかにし、早期診断によって、今後、患者の知的障害の軽減、家族、社会への関わりを改善するために、患者の自然経過をアンケート調査した。また、早期診断のための染色体検査とDNA診断法を検討した。

### [研究方法]

茨城県立こども福祉医療センターに紹介された知的発達障害またはけいれん発作を伴う患者の臨床所見、脳波所見を検討し、本疾患の疑われる10例の患者における15番染色体の高精度分染法による染色体分析とD15S10DNAプローブを用いたFISHを行った。また、両親の協力を得て末梢血よりDNAを抽出し、15番染色体上の遺伝子多

1) 愛媛大学医学部衛生学、2) 茨城県立こども福祉医療センター小児科(Dept. Hygiene, Ehime Univ. School Med)

型を示すDNAマーカーの遺伝子解析を行い、15番染色体の親由来を同定した。

〔研究成果〕（表1）

10例の患者の診断時年齢は1歳から13歳で、平均年齢は7.1歳であった。乳幼時の筋緊張低下、哺乳困難は全ての例に認められ、生後6ヶ月頃から発達の遅れに気づかれていた。歩行開始は2歳から4歳と遅れ、動揺性の不安定な歩行で、上肢を上挙し、体を左右にふってバランスをとる操り人形用の歩行であった。言葉の発達は著明に遅れ、言葉のない患者が9例で、有意語を持つ患者は2例のみであった。これらの例でも数語の単語の使用が可能であるに過ぎなかった。しかし、言葉による理解は良好で、言葉による禁止や命令には従う事ができた。学童期以後の患者ではニコニコして機嫌が良く、人懐っこく誰にでもよってよってきて抱きしめるようなしぐさが多く、落ち着きのない行動を示した。

けいれん発作は生後2歳頃から熱性痙攣で発症する事が多く、発作型は様々であった。服薬によるコントロールは年齢が進むにつれて容易となり、痙攣発作は少なくなる傾向がみられ、12歳以後は発作が消失した。

睡眠障害は年長児の多くの例にみられ、睡眠時間が短く、容易に覚醒し、夜中に起きて遊んでいる事が多く、昼寝を要する例もあった。

発達の遅れは著明で、歩行障害、言語発達の遅れにより、全ての患者が養護学校で教育を受けており、18歳以上の3例では、2例の姉妹例は在宅で養育を受けており、1例は養護施設に入所していた。

脳波異常は全ての例に認められた。1歳から2歳に遺伝子診断によってASと診断された患者では、けいれんの始まる前に脳波異常が確認された。

染色体検査でFISHによって15番染色体q11-q13の欠失の認められた患者は5例で、全て孤発例であった。DNA解析の結果、母親由来の15番染色体の欠失であることが確認された。欠失の認められなかった6例について、患者と両親のDNA解析の結果、2例は父親由来のホモダイソミーが確認され、1例は父親由来のヘテロダイソミーであった。残る3例では、染色体欠失も片親性ダイソミー証明されなかったが、この中の2例は姉妹例であった。

〔考察〕

Angelman症候群患者の現在の年齢は1歳から21歳で、成人例を含む10例での診断年齢は平均7歳であった。しかし、最近では生後1歳までに、筋緊張低下、哺乳力障害、運動発達遅滞などをもとに、FISHを併用した染色体検査によって診断された例が2例あり、本疾患の特徴的な小頭症、痙攣、あやつり人形様歩行などの臨床症状が確立される前に診断される患者が多くなってきた。そこで、早期診断によって、痙攣発作の始まる前に既に脳波異常が確認され、痙攣のコントロールが行われている患者もみられ、今後本疾患の予後を改善出来る可能性がみられた。

本疾患の知的発達は重度に遅延し、特に言語発達は著明に遅延することが知られている。有意語は殆どみられないが、言語理解は可能で簡単な命令に従うことが出来る。しかし、我々調査での2例は2歳6ヶ月から2歳10ヶ月でいくつかの単語を話すことができた。これらの患者の診断時年齢は2歳と6歳で、比較的早期に診断された患者で、機能訓練なども積極的に行われた。このことから、本疾患の早期診断は患者の予後の改善につながる事が示唆された。

けいれんは3歳の1例を除く全ての患者で8ヶ月から5歳9ヶ月にかけて始まっていた。しかし、抗けいれん剤の服用によって発作はコントロールされており、現在は10例全てけいれん発作はみられていない。また、けいれんのコントロールは成長とともに、容易になる傾向がみられた。

特徴的な顔貌は2歳頃から観察され、色白の四角い顔、突出した下顎などを伴い、いつもニコニコ機嫌の良い顔貌をしている。成長と共に、笑い発作様の顔貌や人なつっこい行動がみられる。

独立歩行は6歳までに可能であることから、通学可能であるが、言語発達が極めて悪いことから、教育は全て養護学校で行われており、日常生活にも常に介助が必要である。成人例では養護施設など入所も必要となる。

以上のように、本疾は身体的発育は標準範囲であることから、身体的発育には問題ないが、重度の知的発達障害を伴うことから、早期訓練による日常生活指導は重要である。

本疾患の確定診断は約80%の患者では染色体と遺伝子解析によって可能である。残る約20%の患者は原因不明であるが、最近E6-A P遺伝子のDNA変異が数例で検出された。従って、今後本疾患と確定診断するに当たっては、第1にFISHによる染色体分析を行い15q11-q13領域の欠失の有無を検討し、第2段階として欠失例では遺伝子欠失が母親由来であることを確認すると共に、欠失のない例ではDNA解析により父親由来の片親性ダイソミーを検討する事が重要である。さらに、これらの検査が正常の患者ではE6-A P遺伝子のDNA解析の必要となるであろう。

[文献]

- 1) Angelman H: "Puppet" children: a case report on three cases. Dev Med Child Neurol 1965;7:681-683.
- 2) Clayton-Smith J. Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: Observations on 82 affected individuals. Am J Med Gene 1993;46:12-15.

表1 Angelman症候群10例の臨床症状、染色体・遺伝子解析所見

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7	症例8	症例9*	症例10*
年齢	13歳	3歳	3歳	1歳7ヶ月	9歳	7歳	4歳	18歳	21歳	17歳
性別	女	男	女	男	男	女	男	男	女	女
診断時年齢	9歳	11ヶ月	2歳	1歳3ヶ月	6歳	5歳	3歳	15歳	16歳	13歳
出生歴										
在胎児週数	39週	38週	38週	40週	37週	41週	36週	39週	39週	40週
出生時体重	2680g	2850g	2600g	3600g	3298g	3350g	2856g	3250g	3200g	2470g
発達										
予定	4ヶ月	2-3ヶ月	3-4ヶ月	3ヶ月	3ヶ月	2ヶ月	2-3ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	8ヶ月
独歩	4歳	未	未	未	4歳	3歳	2歳	4歳	4歳	2歳6ヶ月
有意語	なし	なし	2歳10ヶ月	なし	2歳6ヶ月	なし	なし	なし	なし	なし
けいれん										
初発	3歳	3歳2ヶ月	なし	1歳	3歳	5歳5ヶ月	3歳2ヶ月	3歳	8ヶ月	5歳9ヶ月
最終発作	(11歳)	(3歳)		(1歳)	(9歳)	(6歳)	(4歳)	(10歳)	(17歳)	(12歳)
染色体・ 遺伝子解析	欠失	欠失	欠失	欠失	UPD	UPD	UPD	欠失(-)	欠失(-) UPD(-)	欠失(-) UPD(-)

\* : 症例9と10は異父姉妹例、 UPD : 片親性ダイソミー



## 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: Angelman 症候群は重度の知的発達障害を伴う先天異常症候群である。小頭症、あやつり人形様歩行、特有の笑い発作、けいれんなどの特徴が揃った学童期以後の患者では診断は比較的容易であるが、2歳以下の乳幼児での診断は困難である。しかし、15番染色体の q11-q13 の部分欠失を FISH による染色体分析で検出可能であり、DNA 多型を用いて父親性ダイソミーを診断可能である。従来、本疾患のけいれんのコントロールは困難で言語発達がみられないとされているが、早期診断によりけいれん発作のコントロールは可能であり、言語理解は可能であることから、知的発達を促す生活訓練を行うために、早期診断は患者の予後を決める上に重要である。