

当初Prader-Willi症候群(PWS)が疑われた20番染色体母性片親性ダイソミー(UPD(20)mat)の1女児例

藤中秀彦^{1)2)†} 古寺一樹²⁾ 長崎啓祐²⁾³⁾

IRYO Vol. 74 No. 8 / 9 (364-368) 2020

要旨

症例は初診時生後5カ月女児。発育・発達の遅れのため国立病院機構新潟病院小児科(当科)を紹介され受診した。体重増加不良は哺乳力が弱いためと考えられ、筋緊張低下、色白という身体的特徴から当初Prader-Willi症候群が疑われたが、生後7カ月時の遺伝子検査で診断を特定できなかった。その後2歳以降も著明な身体発育不良が継続し、新生児期にSGA (Small-for-Gestational Age; 在胎不当過小児)があったこと、比較的大頭(正常頭囲)や三角顔貌といった特徴からSilver-Russell症候群が疑われた。既知ゲノムインプリンティング異常症の包括的スクリーニング検査の結果、20番染色体母性片親性ダイソミー(UPD(20)mat)に一致した結果が得られ、マイクロサテライトマーカー解析で診断が確定された。症例は体外受精による生児であるが、近年高齢出産や生殖補助医療の増加にともなうゲノムインプリンティング異常症の頻度の増加が指摘されており、診断経過を含めた本症例の報告が今後の小児科診療の一助になると考えた。

キーワード 20番染色体母性片親性ダイソミー, Prader-Willi症候群, 在胎不当過小児, Silver-Russell症候群, ゲノムインプリンティング異常症

緒言

ゲノムインプリンティング(刷り込み)とは遺伝子発現制御方法の一つである。通常、遺伝子は父親と母親のそれぞれから一つずつ受け継がれるが、特定の遺伝子では発現する親由来が決まっている。たとえば15番染色体上のPrader-Willi症候群(PWS)の責任遺伝子は父親由来のみが選択的に発現するので、父由来の15q11.2-q13の欠失、また母性片親性ダイソミー(Maternal Uniparental Disomy for

Chromosome 15(UPD(15)mat): 母親由来が重複し、父親由来がない)はPWSの原因となる¹⁾。PWSは新生児期・乳児期には筋緊張低下が著明で哺乳障害のため経管栄養となることが多い。筋緊張低下・色白(皮膚色素低下)・外生殖器低形成がこの時期の三主徴であるが、外生殖器の特徴は女児では気づかれにくい。また症状は年齢に従い変化し、幼児期以降は肥満が目立つようになる。0-3歳と3歳以上成人期までと異なる臨床診断基準が提唱されている²⁾。出生児10,000-15,000人に1人の頻度とされ³⁾ゲ

国立病院機構新潟病院 1) 臨床研究部, 2) 小児科, 3) 新潟大学医歯学総合病院 小児科 †医師
著者連絡先: 藤中秀彦 国立病院機構新潟病院 臨床研究部 〒945-0847 新潟県柏崎市赤坂町3-52
e-mail: dext007@hotmail.com

(2019年10月30日受付, 2020年5月8日受理)

A Female Infant Case of Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 20 (UPD(20)mat) with Initially Suspected Prader-Willi Syndrome (PWS)

Hidehiko Fujinaka¹⁾²⁾, Kazuki Kodera²⁾ and Keisuke Nagasaki²⁾³⁾, 1) Department of Clinical Research, 2) Department of Pediatrics, NHO Niigata National Hospital, 3) Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital (Received Oct. 30, 2019, Accepted May 8, 2020)

Key Words: Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20(UPD(20)mat), Prader-Willi syndrome(PWS), small-for-gestational age(SGA), Silver-Russell syndrome(SRS), genomic imprinting disorders

ノムインプリンティング異常症としては高頻度で、また最初に報告された疾患であり⁴⁾、比較的有名である。今回われわれはその身体的特徴から当初PWSを疑ったが、最終的により頻度の低いゲノムインプリンティング異常症である20番染色体母性片親性ダイソミー (UPD(20)mat) と診断しえた症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

初診：生後5カ月。主訴：発育・発達の遅れ，筋緊張低下。家族歴：特記すべきことなし。出生歴：体外受精による妊娠成立で，胎児発育不全 (FGR; Fetal Growth Restriction) を指摘されていた。出生時母41歳，父44歳。第1子。在胎38週1日，児心音低下による緊急帝王切開で出生，Apgar score (1分値) 9点。身長42.0cm (-2.8SD)，体重，1,952 g (-2.4SD)でSGA (Small-for-Gestational Age)の基準を満たした。発育・発達歴：生後41日2,610 gで退院したが，生後5カ月の時点で著明な身長体重増加不良が続き，また未予定のため，精査およびリハビリ目的で国立病院機構新潟病院小児科 (当科) 紹介された。

【身体所見】 (生後5カ月15日) 身長58.3 cm (-2.70SD)，体重3,910 g (-3.88SD)。皮膚色は白い。追視あり。心・肺に異常なし。腹部は平坦・軟。陰唇・陰核の低形成なし，明らかな外表奇形なし。複数のフロッピーインファントの所見を認めた：引き起こして全体に低緊張で頸部が後屈する，Landau反射陽性 (水平腹臥位抱きで逆U字まではいかないが，頭部は挙上できない)，heel-to-ear徴候陽性，frog-position陽性。

【検査所見】血算・一般生化学検査：異常なし，頭部MRI：異常なし，心エコー：異常なし。染色体検査 (G分染法)：正常核型。

【経過】体重増加不良は哺乳不良のためと考えられ，筋緊張低下，色白という身体的特徴から，当初PWSを疑った。両親への遺伝カウンセリングの過程を経て，PWS責任領域15q11.2-q13のFISHおよびメチル化PCRでの検査を施行したが，異常を確認できなかった (FISHは保険適応でG分染法より高感度であり，PWSの約7割を占める父由来15q11.2-q13の欠失を診断できる。メチル化PCRは，通常メチル化 (不活化)・非メチル化の2本のバンドを検出するが，PWSではメチル化 (不活化) バンドの

みが検出されることで診断に繋がる。FISHで診断できないUPD(15)matも含めてPWSの99%を診断しうる)。

その後リハビリで発達援助を継続し，生後6カ月で定額，9カ月でつかまり立ち，1歳0カ月で独り立ち，1歳1カ月で独歩と，運動発達はキャッチアップした。知的能力は1歳0カ月で喃語・指差しあり，1歳6カ月は身振りによる意思表示のみであったが，2歳頃から有意語が出始めた。一方，身長体重のキャッチアップはみられなかった (図1)。2歳1カ月時点で身長72.9cm (-4.3SD)，体重6.37kg，頭囲は48.6 cm (+0.7SD)で体格に比較し大頭であった。SGA性低身長であり，顔貌の特徴 (三角顔貌；幅広く目立つ額・狭い下額) があり，脚長差などの左右非対称はみられなかったが，Silver-Russell症候群 (SRS) が疑われた。SRSを含む複数の既知ゲノムインプリンティング異常症の包括的スクリーニング検査 (パイロシーケンス法) が施行された。SRSの既知の遺伝学的原因である11番染色体および7番染色体のメチル化異常は認められなかったが，UPD(20)matに一致するメチル化異常を認めた。マイクロサテライトマーカー解析でも，20番染色体上の2種類のマーカーでいずれも父親由来がなく，母親由来が重複していることが確認され，診断が確定した (図2)。

考 察

遺伝子は体細胞に父由来アレルと母由来アレルが対で存在する。インプリンティング遺伝子は，PWSの責任遺伝子であれば男女問わず体細胞に父由来活性化アレルと母由来不活化 (メチル化) アレルの両方が存在する。このインプリンティングは始原生殖細胞でいったんリセットされる。新たなインプリンティングの獲得は配偶子形成過程でおこり，PWSの責任遺伝子は男性由来生殖細胞 (精子) ではすべて活性化アレルとなり，女性由来生殖細胞 (卵子) ではすべて不活化 (メチル化) アレルとなる。生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology: ART) はこの時期の配偶子を操作することから，ゲノムインプリンティング異常症と関連する可能性がある。ART出生児でのゲノムインプリンティング異常症は2002年頃からAngelman症候群⁵⁾ や Beckwith-Wiedemann症候群⁶⁾ について報告がみられ，その後ART後の疾患発生頻度の増加はSRSに

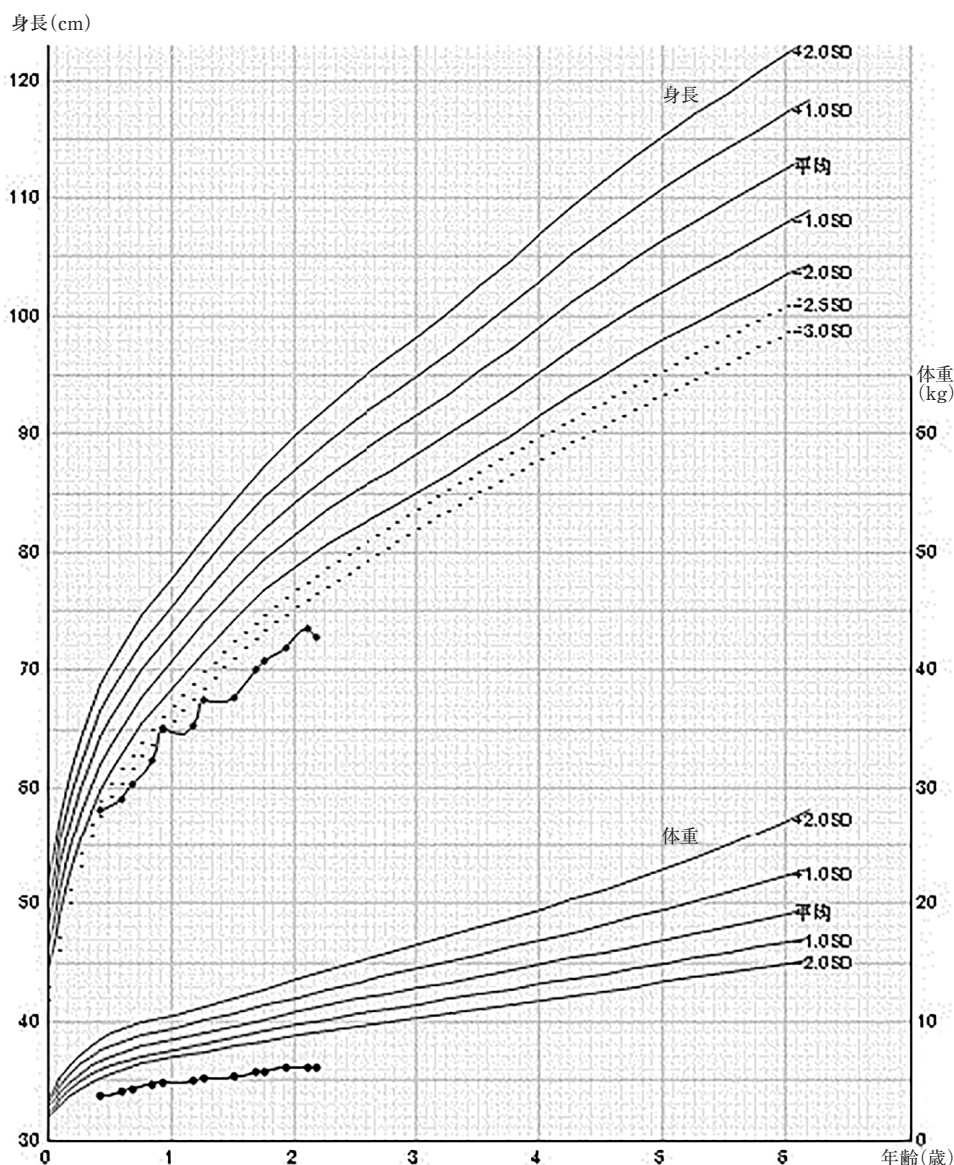


図1 成長曲線

当院初診時以降、身長体重ともに-2SD以下のままキャッチアップはみられなかった。

についても報告されている⁷⁾。PWSについては、ARTによる発生頻度の増加がないとする報告⁸⁾と、増加したとする日本の報告⁹⁾がある。母親の高年齢が片親性ダイソミーに影響するとした報告⁹⁾¹⁰⁾もあり、ゲノムインプリンティング異常症の原因がARTそのものなのか高齢出産なのかあるいは両者なのかは、疾患によりさらに検討の余地がある。

本症例でPWSが否定されたのちにUPD(20)matの診断に至ったのは、SGA性低身長の病歴からSRSを疑ったことが契機になった。SGAは、本邦では出生体重および身長の両方が在胎週数相当の10パーセントイル未満と定義され、そのなかで暦年齢2歳

までに-2SDスコア以上にキャッチアップしないものがSGA性低身長症とされる¹¹⁾¹²⁾。SGA性低身長症の原因は多岐にわたり、胎盤・臍帯因子、母体因子、胎児因子(ゲノムインプリンティング異常症を含む)の順に多かったとの報告¹³⁾がある。それらのなかでSRSは、診断に用いられるNetchine-Harbisonの臨床スコアリングシステム(N-H CSS)¹⁴⁾によれば、以下6項目中4項目: 1) SGA出生(-2SD以下)、2) 生後成長障害、3) 相対的頭囲拡大、4) 前頭部突出、5) 左右非対称、6) 摂食障害、を満たす場合とされており、遺伝学的には異質性の高い疾患といえる。SGA性低身長を示すインプリンティン

マイクロサテライト解析結果

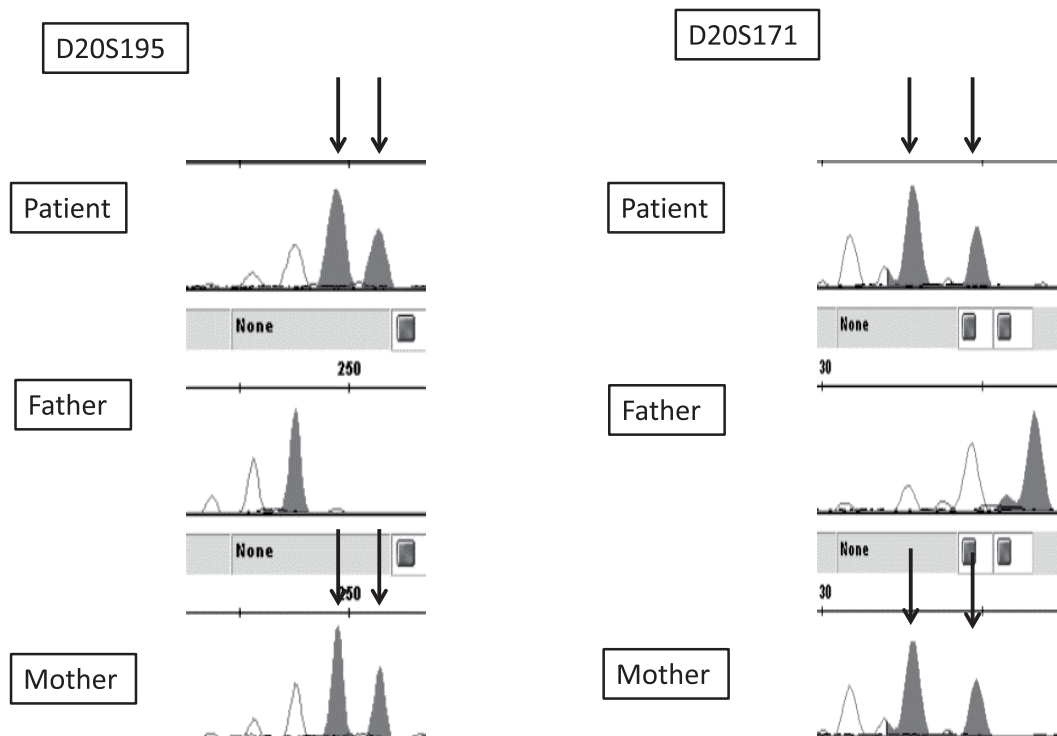


図2 マイクロサテライトマーカー解析

20番染色体上の2種類のマーカー (D20S195, D20S171) が解析された。いずれのマーカーにおいても、患児の2つのアレル (矢印) は母親由来の重複であり、父親由来がないことが確認された。

グ異常症はSRSのほかにも知られており、本症例のように包括的なスクリーニング検査が有用と思われるが、一般診療の範囲内では施行されていない。UPD(20)matはSRSやSGA性低身長と臨床診断された症例で数例の報告があり¹⁵⁾、成長障害や哺乳不良の原因となるほか、PTHやTSHなどのホルモン受容体感受性亢進のための症状 (高カルシウム血症や甲状腺機能亢進症) が成長にともなって出現しうるとされるので、本症例でも留意が必要である。

本症例は3歳を過ぎても身長のキャッチアップがなく、SGA性低身長の適応基準¹¹⁾に従って成長ホルモン治療が開始された。現在経過観察中である。

結 語

当初その身体的特徴からPWSを疑ったが、最終的により頻度の低いゲノムインプリンティング異常症である20番染色体母性片親性ダイソミー (UPD(20)mat) と診断しえた症例を経験した。診断に到達しえたのは、SGA性低身長症と正常頭圍

(比較的大頭)、顔貌の特徴からであった。高齢出産やARTの増加にともないこれらの疾患が今後増加する可能性があり症例報告とした。

謝辞：パイロシーケンス法およびマイクロサテライトマーカー解析にご協力いただいた国立成育医療センター研究所分子内分泌研究部、鏡雅代先生に深謝の意を表します。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし

[文献]

- 1) Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG et al. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989; **342**: 281-5.
- 2) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993; **91**: 398-402.

- 3) Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet* 2000 ; **97** : 136-46.
- 4) Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleiwuchs, Kryptoorchidismus und Ologophrenie nach mytonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956 ; **86** : 1260-1.
- 5) Cox GF, Bürger J, Lip V et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002 ; **71** : 162-4.
- 6) Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet* 2003 ; **40** : 62-4.
- 7) Wakeling EL, Amero SA, Alders M et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2010 ; **47** : 760-8.
- 8) Gold JA, Ruth C, Osann K et al. Frequency of Prader-Willi syndrome in births conceived via assisted reproductive technology. *Genet Med* 2014 ; **16** : 164-9.
- 9) Hattori H, Hiura H, Kitamura A et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics* 2019 ; **11** : 21.
- 10) Matsubara K, Murakami N, Fukami M et al. Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet* 2016 ; **89** : 614-9.
- 11) 田中敏章. 【早産児の成長・発達の異常とその予防】早産児のNICU退院後の成長とその異常 SGA性低身長症の成長ホルモン治療適応条件と治療効果・安全性. *周産期医* 2009 ; **39** : 603-7.
- 12) 田中敏章, 富田美香. 成長ホルモン治療を受けたSGA性低身長症の思春期開始時年齢と身長の検討 ノルディトロピン製造販売後調査の中間解析結果. *日成長会誌* 2017 ; **23** : 59-65.
- 13) 藤岡一路, 森岡一朗, 三輪彰浩ほか. 在胎週数相当の-2SD未満のSmall-for-Gestational-Age児の臨床像 単一施設の入院症例における検討. *神録会誌* 2012 ; **28** : 73-7.
- 14) Azzi S, Salem J, Thibaud N et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2015 ; **52** : 446-453.
- 15) Kawashima S, Nakamura A, Inoue T et al. Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 ; **103** : 2083-8.