

Asymmetric crying faceを呈した Angelman症候群の1男児例

藤中秀彦^{†1)2)} 古寺一樹²⁾ 三浦雅樹²⁾³⁾

IRYO Vol. 73 No. 10 (439–441) 2019

要 旨

症例は初診時2歳4カ月男児。重度の精神運動発達遅滞があり、Asymmetric crying face (ACF；非対称性泣き顔)を呈していた。既往に乳児期の水腎症を認めた。4歳5カ月時にAngelman症候群と診断した。ACFで臓器疾患を合併する場合は22q11.2欠失症候群などの染色体異常を有することがあると報告されているが、UBE3A遺伝子の機能喪失を原因とするAngelman症候群との関連は文献的にも報告がない。Angelman症候群は泣き顔よりもむしろ容易に誘発される笑いが特徴として知られる。乳幼児期にはむしろ泣き顔に特徴がある。などの文献的記載は見当たらず、ACFからAngelman症候群を想定することは一般的ではないと思われる。ACF患児への遺伝学的検査は、とくに心疾患の合併がない場合には早急に行う必要はなく、他の臨床症状の出現を待って最も疑われる疾患に絞って行うのがよいと思われた。

キーワード 非対称性泣き顔, Angelman症候群, 22q11.2欠失症候群

緒 言

Angelman症候群は重度の精神遅滞（とくに言語表出障害）、痙攣発作、容易に引き起こされる笑い、失調性歩行などを特徴とする疾患で、神経細胞特異的な母性発現遺伝子であるUBE3A（15番染色体q11-q13に位置）の機能喪失を原因とする。尖った下顎、大きな口などの顔貌や小頭症、色白皮膚など身体的な特徴があり、また他人との関わりをもちたがる、感受性が豊か、などの性格的長所が知られている。ただこれらの症状は乳児期には顕在化せず、診断まで数年を要することもある。Asymmetric crying face (ACF；非対称性泣き顔)は先天的な

片側口角下制筋の低形成や欠損のためにおこる症状で、それ自体は治療不要で自然治癒するものであるが、一部の患児に心奇形などの内臓奇形を合併する。基礎に染色体異常が存在する例が報告されているが、UBE3A遺伝子機能喪失を原因とするAngelman症候群との関連は報告がない。今回われわれは重度の精神運動発達遅滞をともなったACFで、4歳5カ月時にAngelman症候群と診断した1男児例を経験したので、考察を加えて報告する。

症 例

初診：2歳4カ月。主訴：発達の遅れ。家族歴：

国立病院機構新潟病院 1) 臨床研究部, 2) 小児科, 3) 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 †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
(2018年12月21日受付, 2019年6月14日受理)

A Case of Angelman Syndrome with Asymmetric Crying Face

Hidehiko Fujinaka¹⁾²⁾, Kazuki Kodera²⁾ and Masaki Miura²⁾³⁾, 1) Department of Clinical Research, 2) Department of Pediatrics, Niigata National Hospital, 3) Department of Child Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

(Received Dec.21, 2018, Accepted Jun.14, 2019)

Key Words: asymmetric crying face, Angelman syndrome, 22q11.2 deletion syndrome

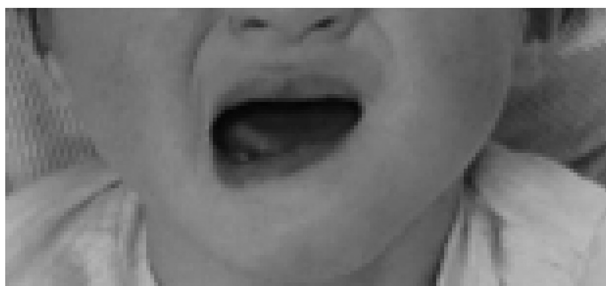


図1 患児に初診時にみられた asymmetric crying face

特記すべきことなし。出生歴・既往歴：第1子。在胎37週4日，2460g，正常頭位分娩にて出生した。新生児期に胆道閉鎖が疑われ精査を受けた際，水腎症（Grade 1）を指摘された。2歳時左上腕骨骨折，2歳3カ月時鼠経ヘルニア手術。現病歴・発達歴：頭定3.5カ月，寝返り6カ月，座位11カ月，四つ這い1歳6カ月，つかまり立ち1歳10カ月。2歳4カ月時点で独り立ちできず，有意語なし。口唇の動きの明らかな左右差には以前から気づかれていたが，閉眼や額の皺の左右差はなく他医で経過観察とされていた。

【身体所見】身長86cm（-0.5SD），体重11.0kg。心・肺に異常なし。腹部は平坦・軟。意識清明だが，視線は短時間しか合わない。神経学的所見：固視・追視は正常で眼球運動異常なし。額のしわ寄せ・閉眼・鼻唇溝に左右差ないが，啼泣時に口角は右のみ外側下方に牽引される（左側が異常のACFと考えられた）（図1）。聴覚正常，咽頭反射正常，嚥下良好，舌の偏位・萎縮・線維束攣縮なし。運動系：移動は「いざり」，筋緊張正常，深部腱反射上肢正常，下肢亢進，病的反射陰性。感覚系：全身の感覚過敏あり。【検査所見】血算・生化学一般検査・血液ガス：異常なし。心エコー：異常なし。頭部MRI：異常なし。遠城寺式発達検査：平均発達年齢10.5カ月，発達指数（DQ）38。

経 過

既往に内臓疾患（水腎症）もあることから，発達遅滞の療育のほか精査も含めた診療継続の方針とされた。発達遅滞に対しリハビリテーション（理学療法，作業療法）を開始した。3歳時には伝い歩きが可能となった。発語や言語理解に明らかな改善はなかったが，当初顕著であった自閉の傾向や遊びへのこだわり，対人関係の悪さは徐々に改善し他児に興味を

持ち自ら近づいていくようになった。泣き顔にともなう顔面非対称は消失し（自然治癒と思われた），むしろ療育の場で頻繁に笑い顔になった。3歳3カ月頃，重度の精神遅滞（とくに言語表出障害）が続き，またほぼこの時期に頭囲が小さいこと・下顎の突出・色白などの身体的特徴に気づかれ，痙攣のエピソードはなかったが，はじめてAngelman症候群が疑われた。両親への遺伝カウンセリングを行い，同意の過程を経て4歳5カ月時にAngelman症候群の遺伝学的検査を施行した。FISH法で観察したすべての15番染色体対の片方においてD15S10(15q11-q13)プローブのシグナルが認められなかったことから，Angelman責任領域（15q11-q13）の欠失が確認され，診断が確定した。

考 察

Angelman症候群は15番染色体q11-q13領域のUBE3A遺伝子の機能喪失を原因とするが，その機序は単一ではなく，母由来染色体15q11-q13微細欠失（70%），同領域の父性片親性ダイソミー，同領域のメチル化異常（刷り込み変異），UBE3A遺伝子の点突然変異，が知られ，原因不明とされる患者もいる。一般的に頭囲の発達の遅れや痙攣発作は乳児期には認められず，Angelman症候群が初めて疑われる時期は幼児期であることが多い¹⁾。痙攣発作はやや特徴的な脳波変化をともなう²⁾。精神発達遅滞に初めて気づかれるのは生後6カ月頃のことも多いが，Angelman症候群に特有の臨床的徴候は1歳すぎると顕在化せず，正確な臨床診断に至るまでに数年を要することもある。今回の症例は，2歳4カ月の初診時まで小頭症を指摘されていなかった。痙攣を認めず，泣き顔の特徴（ACF）が目立ち，笑いが特徴であるAngelman症候群とは逆の印象であった。乳児期にはむしろ泣き顔に特徴がある，などの文献的記載は見当たらず，ACFからAngelman症候群を想定することは一般的ではないと思われる。

ACFは心奇形の合併率が高く，文献的にはcardiofacial syndromeと称される複数の患者に22q11.2微細欠失が確認されてきた³⁾。また逆に22q11.2微細欠失のある症例の2-33%にACFがあること⁴⁾，まれに心奇形をともなわない例もあること⁵⁾から，心奇形をともなわなくても他臓器の疾患を合併するACFでは遺伝学的検査を行うことが提唱さ

れている⁴⁾。本症例では心奇形の合併がなく、最終的にcardiofacial syndrome (22q11.2欠失症候群)とは別の疾患と判明した。

ACFを特徴的に呈した本症例において、当初からAngelman症候群を疑って遺伝学的検査を行うことが可能であったか検討した。表現型「asymmetric + crying + face」を各種データベースで検索した。(1)PubMed; 20論文がヒットしたが、Angelman症候群との関連が記載されたものはなかった。(2)NCBI gene: 遺伝子*TFAP2A* (6p24.3)のみがヒットした。(3)NCBI Medgene; Branchiooculofacial syndrome (6p24.3)のみ、(4)NCBI GeneReviews; 22q11.2 deletion syndrome, Branchiooculofacial syndrome, IRF6-related disorders (1q32.2)の3疾患のみ。(5)NCBI OMIM; Cayler cardiofacial Syndrome (22q11) など6疾患がヒットしたが、Angelman症候群と関連するものはなかった。(6)NCBI ClinVar; 22q11.21など6遺伝子座位がヒットしたが、Angelman症候群と関連するものはなかった。(7)Genecards; 269遺伝子がヒットし、そのなかでACF遺伝子とされているものはCayler cardiofacial syndrome (22q11)であった。またそれとは別にAngelman症候群の原因遺伝子とされている*UBE3A*もリストされていたが高スコアではなく、引用文献を参照してもACFの明らかな記載はなかった。

以上より、ACFからAngelman症候群を疑うことはやはり難しかったと思われる。多発奇形+精神遅滞からマイクロアレイを行えば早期診断できた可能性もあるが本邦では保険適応ではない。ACFで最も可能性の高い染色体異常はcardiofacial syndrome (22q11)であり、心疾患も認めない患児の場合は遺伝学的検査を急ぐ必要はなく、各種遺伝性疾患の

可能性を念頭におきつつ発達支援を行い、臨床症状の出現を待って、最も疑わしい疾患について遺伝学的検査を行うのがよいと思われた。

結 語

ACFを呈したAngelman症候群の一例を提示した。

利益相反について：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J et al. Angelman syndrome 2005 : updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006 ; **140** : 413-8.
- 2) Korff CM, Kelley KR, Nordli DR Jr. Notched delta, phenotype, and Angelman syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2005 ; **22** : 238-43.
- 3) Giannotti A, Digilio MC, Marino B et al. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11 : part of the CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet* 1994 ; **53** : 303-4.
- 4) Innes AM. Asymmetric crying facies and associated congenital anomalies: the contribution of 22q11 microdeletions. *J Child Neurol* 2001 ; **16** : 778.
- 5) Stewart HS, Smith JC. Two patients with asymmetric crying facies, normal cardiovascular systems and deletion of chromosome 22q11. *Clin Dysmorphol* 1997 ; **6** : 165-9.