

染色体 G-band 検査をきっかけに診断された Angelman 症候群の 1 男児例

東田 好広 高岡 正明 松浦 里 高橋 昭良
漆原 真樹 中津 忠則 吉田 哲也

徳島赤十字病院 小児科

要 旨

症例は1歳7ヶ月の男児である。以前より精神運動発達遅滞を指摘されていた。発語なく、つかまり立ち程度、多動傾向。しかし機嫌は良く、よく笑う。2003年4月、発熱時に全身強直痙攣が出現、当院に救急搬送されたがジアゼパム静注により痙攣は抑止された。病歴より染色体異常症を疑い G-band 分析を依頼したところ15番染色体 q11-q13の部分欠失が認められ、FISH 法により Angelman 症候群と確定診断した。Angelman 症候群は重度の精神運動発達遅滞、ぎこちない動作、多動、よく笑う、小頭症、色白、てんかんなどの特徴を示し、発症にゲノム刷り込み現象が関係しているとされる。G-band 分析は本症においては責任領域の微細欠失を検出できないことが多く、通常 FISH 法による検査などが必要になるが、本例のような場合もあるため、診断に迷う場合にまず行って見る価値がある検査と思われる。

キーワード：Angelman 症候群、染色体 G-band、FISH 法、ゲノム刷り込み、てんかん

はじめに

Angelman 症候群は重度の精神運動発達遅滞、ぎこちない動作、多動、よく笑う、小頭症、色白、てんかんの併発などの特徴を示し¹⁾、Prader-Willi 症候群と共に発症にゲノム刷り込み現象が関係しているとされている²⁾。1～4万人に一人の割合で発生すると推測されている³⁾が、疾患の存在とその特徴を把握していなければ臨床現場において本疾患を疑うことは必ずしも容易ではない。今回我々は以前より精神運動発達遅滞を指摘されていたものの確定診断されていなかったが、痙攣重積をきっかけに当院を受診し G-band 分析を行ったところ微細欠失を認めたため、Angelman 症候群の診断に至った1男児例を経験したので報告する。

症 例

症例：1歳7ヶ月男児

既往歴：以前より精神運動発達遅滞を指摘されていた。発語なく、多動傾向あり。しかし機嫌は良く、よく笑うとのことであった。四肢筋緊張は低下を認め、

深部腱反射は亢進していた。つかまり立ち程度が可能であった。また、先天性喘鳴があり呼吸器感染を繰り返していた。

妊娠・分娩歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003年4月中旬、感冒症状が出現し近医で処方を受けていたが、解熱剤使用後に全身強直痙攣が出現、近医でジアゼパム坐剤4mg挿肛した後、直ちに当院に救急搬送された。集中治療室でジアゼパムを静注したところ痙攣は停止した(約1時間)。同夜には意識回復し、熱性痙攣の重積状態と考えられた。

入院時検査では、肝機能の低下が認められる以外に異常値はなかった(表1)。肝機能も後に改善しており、感染の影響と考えられた。

頭部CTでは軽度脳萎縮が認められた(図1)。入院中の脳波は投薬のため徐波傾向であったが発作波の出現は認められなかった。

入院翌日には一般病棟に移床し、フェノバルビタール坐剤(15mg)3個×2/日挿肛にて再発予防とし、その後フェノバルビタール40mg分2内服に変更した。その後退院し、外来フォローとなった。退院時に頭部MRI撮影したが、CT同様に軽度脳萎縮を認めた(図2)。

同年6月に嘔吐下痢症にて入院した際に肝機能低下出現した(後に改善)ためフェノバルビタールを漸減

表1 初回入院時検査. 肝機能の低下が認められる.

WBC11070/μl, Hb11.8g/dl, Pit354000/μl
Na129mEq/l, K4.9mEq/l, Cl96mEq/l, Ca11.1mEq/l
BUN12mg/dl, Cr0.2mg/dl
GOT132U/l, GPT192U/l, γ GPT35U/l, LDH335U/l
T-bil0.5mg/dl, NH ₃ 70μg/ml
CRP0.5mg/dl, IgG893mg/dl, IgA30mg/dl, IgM156mg/dl
インフルエンザ迅速検査 (-), HBs 抗原 (-), HCV 第三世代抗体 (-)

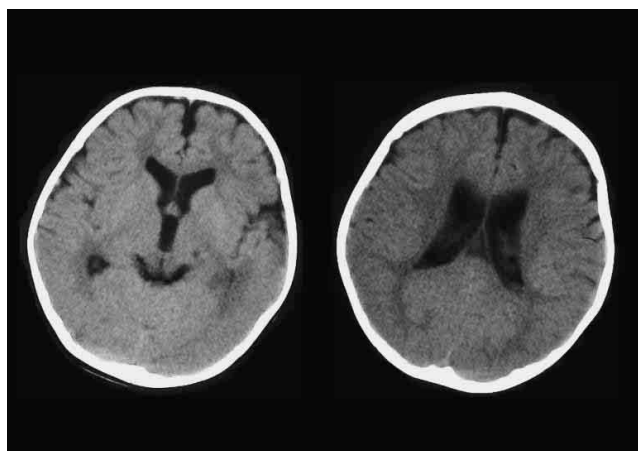


図1 初回入院時の頭部CT. 軽度萎縮を認める.

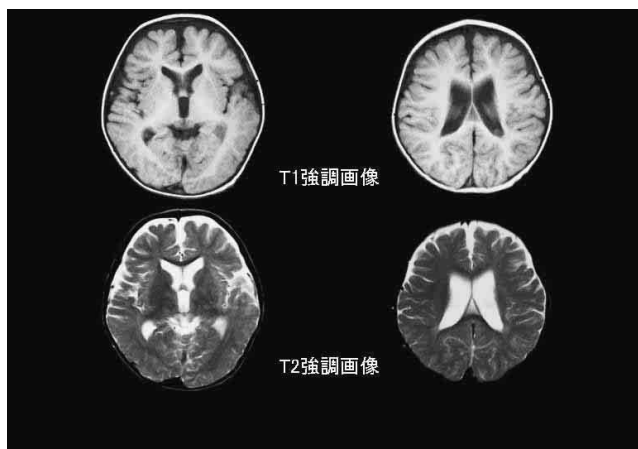


図2 初回入院時の頭部MRI 軽度萎縮を認める.

中止した(表2). 退院時に染色体G-band分析を提出したところ15番染色体q11-q13の部分欠失が認められ, Angelman 症候群が疑われたため FISH 法による分析を再提出, 診断が確定した(図3). このころ入眠時や発熱時に短時間の意識低下が度々認められるようになったが, 脳波では異常波認めず(図4), 必要

表2 第2回入院時検査. 肝機能の低下が認められる.

WBC6690/μl, HB14.6g/dl, Pit280000/μl
Na135mEq/l, K4.3mEq/l, Cl107mEq/l
BUN26mg/dl, Cr0.3mg/dl
GOT365U/l, GPT409U/l, LDH314U/l, CRP0.3mg/dl
単純ヘルペス IgM (-), 単純ヘルペス IgG (±)
サイトメガロ IgM (-), サイトメガロ IgG (-)



図3 15番染色体を検出するプローブおよび Angelman 症候群責任領域を検出するプローブを用いて FISH 法を行ったところ欠失が認められた.

時にジアゼパム坐剤挿肛としていた.

しかし12月初旬, 発熱時に右半身優位な全身強直間代性痙攣が約3分間出現したため脳波検査行ったところ, 右後頭部中心に棘徐波が頻発していた(図5). 御両親の希望もあり抗痙攣剤使用せず発熱時ジアゼパム坐剤挿肛としていたが, 2004年1月中旬, 2月初旬にも発熱時に短時間の痙攣が出現し, その後も1回/月程度の発作が認められていた.

7月中旬頃からは発熱に関係なく1回/週程度の頻度で短時間の発作が認められるようになったため相談の上バルプロ酸徐放製剤の投薬を開始した. 350mg/日(23mg/kg)分2まで増量し, 血中濃度122μg/mlを得たが, 発作は完全には抑制できなかったため, 8月下旬よりクロバザム3mg/日(0.2mg/kg)を眼前に1回追加した(バルプロ酸はやや減量). むしろ興奮気味で眠れなくなったためその後朝食後1回に変更したところ夜間は眠れるようになった. 以降発作は抑制され, 10月中旬の脳波(図6)ではほとんど異常波を認めなかった.

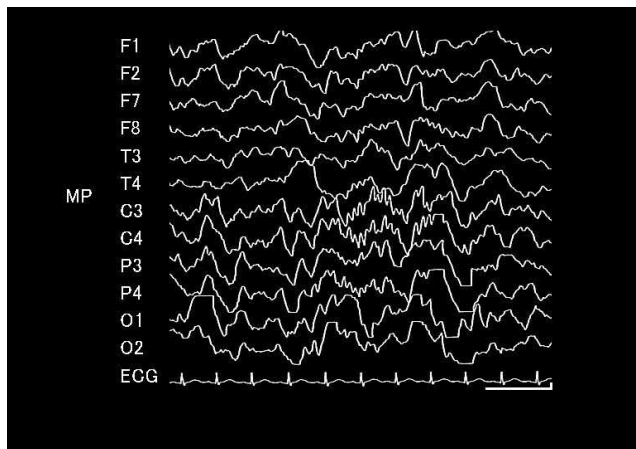


図4 第2回入院後の睡眠時脳波。入眠時や発熱時に短時間の意識低下が度々認められたが、脳波上ははっきりとした異常波は認められなかった。



図6 バルプロ酸およびクロバザム投与後の睡眠時脳波。異常波ははっきりしない。

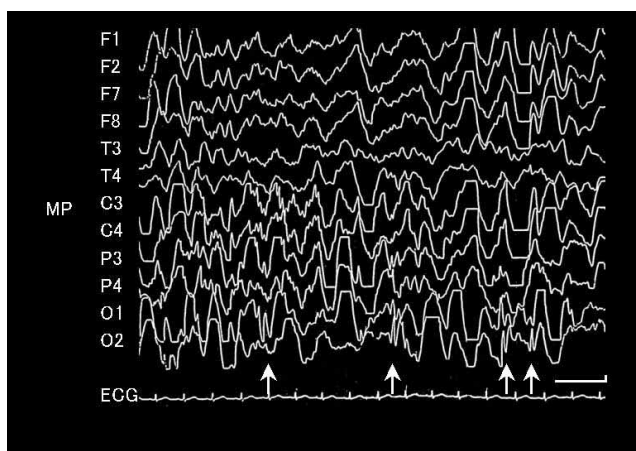


図5 2003年12月初旬に発熱時に右半身優位な全身強直間代性痙攣が約3分間出現した際の睡眠時脳波。右後頭部中心に棘徐波が頻発していた。

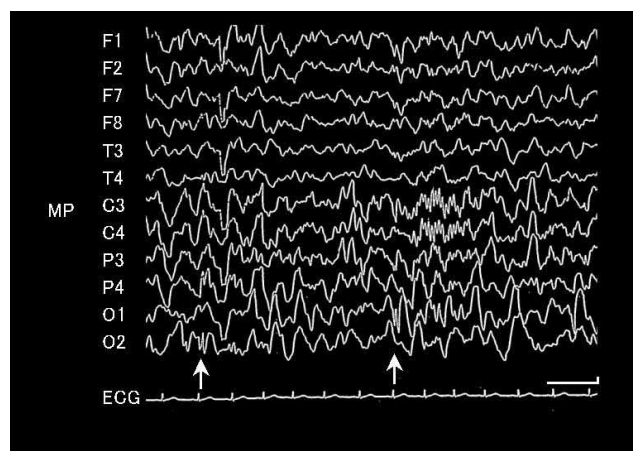


図7 2005年4月の睡眠時脳波。左右後頭部に棘徐波が認められる。

2005年4月の脳波では左右後頭部に棘徐波が再び頻発してきたためクロバザムを5mg/日(0.3mg/kg)に増量した(図7)。4歳現在バルプロ酸280mg/日、クロバザムを5mg/日としているが、目立った発作は出現していない。なお、未だ発語は認められず重度知的障害の状態であるが、独歩は可能となっている。

考 察

G-band分析をきっかけに診断に至ったAngelman症候群の1例を報告した。

本症候群の臨床症状としては精神運動発達遅滞、失調性歩行や四肢の振戦様運動、容易に引き起こされる笑い、多動、不注意などがほぼ必発、小頭症、痙攣な

どがついで多く認められるという(表3)。画像等で特徴的な所見はないが、脳の軽度萎縮を認めたという報告もある¹⁾。生命予後は良好であるが自立は難しいと考えられている。

責任遺伝子(UBE3Aと呼ばれる)は15番染色体q11-q13領域にあり、患者全体の70%程度は同領域の微細欠失によるものである⁴⁾。この領域はPrader-Willi症候群の責任領域を含んでいるが、ゲノム刷り込み現象により欠失が父由来なら母由来のPrader-Willi症候群責任領域が不活化されているためPrader-Willi症候群に、欠失が母由来なら父由来のAngelman症候群責任領域が不活化されているのでAngelman症候群になる。また、欠失がなくとも染色体2本ともが父親由来である片親性ダイソミーや、母親由来のAngelman

表 3

Angelman 症候群の症状；Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J et al : Angelman Syndrome : Consensus for diagnostic criteria. Am J Med Genet56 : 237, 1995より

必ずみられる症状 (100%)

重度発達遅滞

言語障害, 発語は無いか有ってもわずか；感受性は強く, 言語を用いるより非言語的コミュニケーションのほうが得意. 動作や平衡の異常, 通常, 失調性や四肢の振戦様運動がみられる.

特異的行動；容易に笑ったり微笑んだりする, 嬉しそうな振る舞い, 容易に興奮する性格, しばしば手を羽ばたかせる；多動；集中力に欠ける.

多くみられる症状 (80%以上)

頭囲増大の遅れまたは不均衡, 通常は2歳までに小頭症を来す.

痙攣, 通常3歳未満に発症

特徴的な脳波異常, 高振幅棘徐波や三相波

ときにみられる症状 (20-80%)

後頭部の扁平 舌のはみだし 舌を突き出す；吸啜や嚙下の異常 乳児期の哺乳・摂食障害 下顎の突出

大きな口, 間隙の空いた歯 顔回の流涎 嚙んだりもぐもぐする動作の過剰 斜視

家族に比較して皮膚や髪, 眼球の色が薄い；欠失を持つ症例においてのみ認められる 下肢深部腱反射の亢進 歩行中に腕を持ち上げ曲げる 熱に対する感覚過敏 睡眠障害 水を好み引き付けられる

症候群責任遺伝子が不活化されている場合などにも発症する. 本症候群の微細欠失は G-band 分析では検出できないことが多く, 実際には FISH 法などによる検査が必要になる. しかし本例のように G-band 分析により責任領域の欠失が明らかになる場合もあることから, 診断の確定していない精神運動発達遅滞児においてまず行っておく価値はあると思われる. なお, 欠失が見出せない場合にはメチレーション PCR 法などが行われる^{5), 6)}が, 詳しくは割愛する.

文 献

- 1) Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J et al : Angelman syndrome : Consensus for diagnostic criteria. Am J Med Genet 56 : 237-238, 1995
- 2) Nichols RD, Knepper JL : Genome organization,

function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. Annu Rev Genomics Hum Genet 2 : 153-75, 2001

- 3) Clayton-Smith J, Laan L : Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. J Med Genet 40 : 87-95, 2003
- 4) Nicholls RD, Saitoh S, Horsthemke B : Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. Trends Genet 14 : 194-200, 1998
- 5) Kosaki K, McGinniss MJ, Veraksa AN et al : Prader-Willi and Angelman syndromes : diagnosis with a bisulfite-treated methylation-specific PCR method. Am J Med Genet 73 : 308-13, 1997
- 6) Kubota T, Das S, Christian SL et al : Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis. Nat Genet 16 : 16-7, 1997

An Example of the Boy of Angelman Syndrome Diagnosed Starting with Chromosome G-band Analysis

Yoshihiro TODA, Masaaki TAKAOKA, Sato MATSUURA, Akiyoshi TAKAHASHI,
Maki URUSHIHARA, Tadanori NAKATSU, Tetsuya YOSHIDA

Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 19-month-old boy. A diagnosis of psychomotor retardation had been made previously. The boy did not speak, was able to stand if there was something to hold on to and tended to be hyperactive. He was however good-tempered and laughed frequently. In April 2003, generalized tonic convulsion developed during fever. At that time, he was carried urgently to our hospital and his convulsion was successfully controlled by intravenous diazepam treatment. We suspected chromosomal aberration in this case on the basis of his disease history and arranged a G-band test. The test revealed partial deletion of q11-q13 on chromosome 15. Subsequent FISH allowed a definite diagnosis of Angelman syndrome. Angelman syndrome can be characterized by severe psychomotor retardation, awkward manner of walking, tendency to autism, frequent laugh, microcephaly, fair skin, epilepsy, etc. Its onset is considered to involve genomic imprinting. Since the minute deletion responsible for this syndrome is often not detectable with a G-band test, an additional test using FISH, etc., is often needed. However, our experience with the present case suggests that G-band analysis deserves to be tried if at a loss in diagnosing the condition of a given patient.

Key words: Angelman syndrome, G-band analysis, FISH, genomic imprinting, epilepsy

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 11:51–55, 2006
