

CdLS Japan 交流会 2017 講演

日時：2017年9月23日(土) 13:00～14:00

会場：障害者スポーツ文化センター 横浜ラポール 視聴覚室

CdLSの^いま^まの現在（更新版）

社会福祉法人恩賜財団済生会支部埼玉県済生会川口総合病院小児科
東邦大学佐倉看護専門学校（非常勤講師） 石井拓磨

元 川口工業総合病院附属こどもクリニック（院長）

元 千葉県こども病院遺伝科（非常勤医師）

元 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学教室

元 千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部

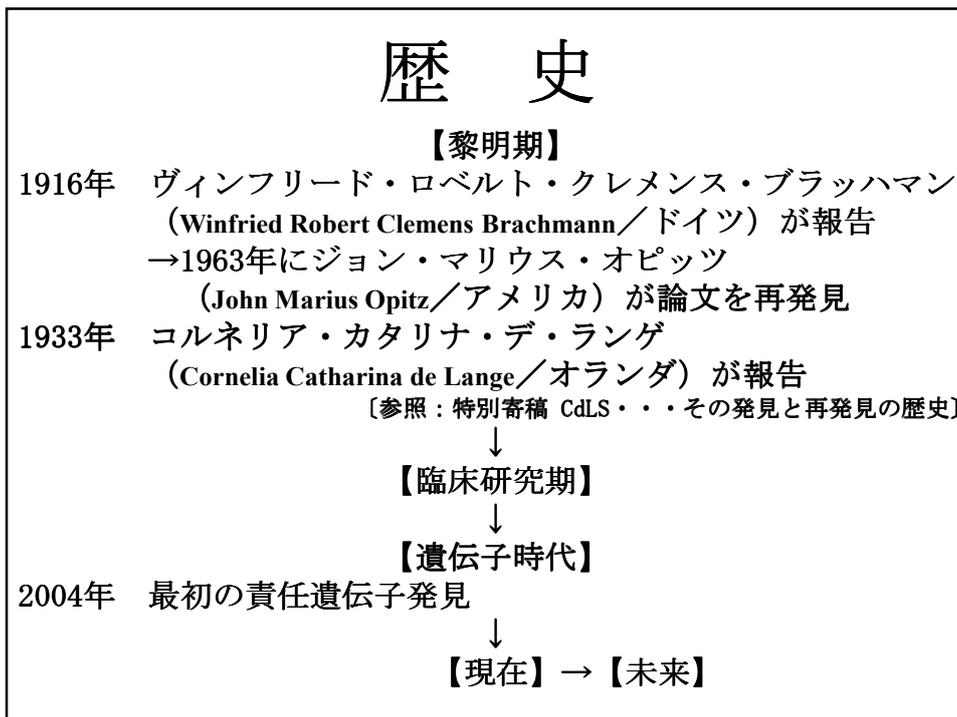
元 千葉大学看護学部看護学研究科（非常勤講師） 他



社会福祉法人 済生会支部
埼玉県済生会川口総合病院

メニュー

1. 歴史
2. 分類と責任遺伝子の現状
3. 診断
4. 次のお子さんの心配（遺伝）
5. 健康管理（要点）
6. 療育のヒント
7. 小児慢性特定疾病・等
8. 私の勤務先
9. 御質問や御相談（個別可）



分類と責任遺伝子の現状

★ CdLS1
NIPBL (2004)

CdLS3
SMC3 (2007)

CdLS2
SMC1 (A) (2006)

CdLS5
HDAC8 (2012)

CdLS4
RAD21 (2012)

注) 遺伝子名には別名 (ときに複数) あり

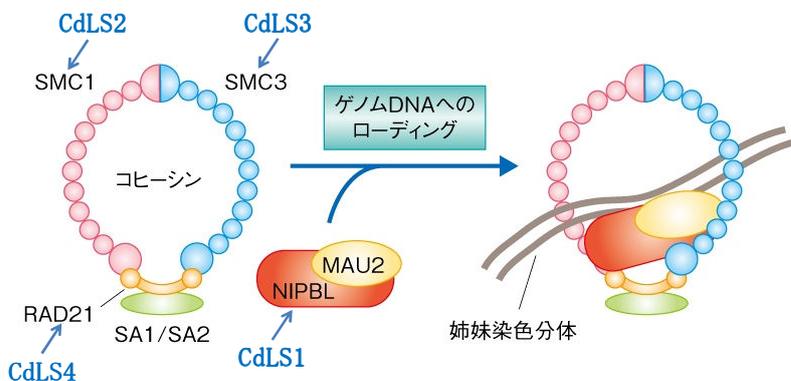
★が変異証明例のほとんどを占め、他は各々せいぜい数%程度。
★は古典型 (典型例) が多く、他は軽症型 (非典型例) が多い。

古典型 (典型例) は変異が証明されやすい (それでも70%程度)
軽症型 (非典型例) は変異が証明されにくい (せいぜい50%程度)

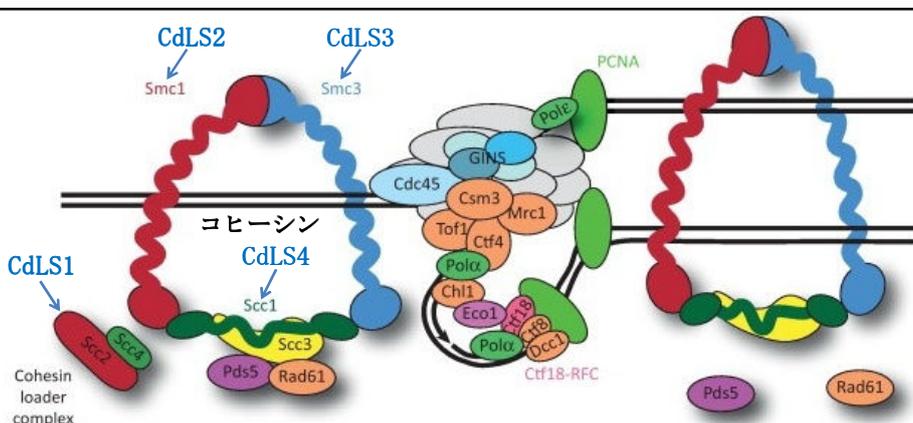
変異が証明されない→①遺伝子解析技術の限界
②未知の責任遺伝子によるCdLS
③CdLSではない? (が近縁の症候群?)

©2015 武藤 彰彦 Licensed under a Creative Commons 表示 2.1 日本 License

これらの遺伝子の産物はコヒーシンとその補助をする蛋白質複合体を形成し細胞分裂時に複製した染色体をまとめて適切に分配する働きをしている。特に手足の初期発生（形成）に重要な働きをしている。



共同して働くため、どの遺伝子の変異でも類似した症状になる。
→類縁の症候群を含め**コヒーシン病**としてまとめられつつある。



責任遺伝子候補はまだ多数！
分類はもっともっと増えていくはず！（CdLS10とかCdLS20とか）
コヒーシン病である近縁の症候群も同様に増えていくはず！

したがって・・・

- 遺伝子解析には相当な限界がある。あくまでも臨床診断が優先される。
- × 変異が認められないのでCdLSではありません。
- ○ 変異は認められないが、症状が合致する（あるいは類似点が多い）のでCdLSです。

・・・ということで、**CHOPS症候群** (2015年に確立)です。

C : Cognitive impairment 発達遅滞 / Coarse facies 粗い顔貌

H : Heart defects 心奇形

O : Obesity 肥満

P : Pulmonary involvement 肺の異常

S : Short stature 低身長 / Skeletal dysplasia 骨形成異常

・・・ですが、症状はCdLSと非常に近く、コヒーシンと関連するAFF4 (5q31.1に座位) が責任遺伝子です。

つまり、

コヒーシン関連病=CdLS近縁症候群

・・・の1つなのです。

診 断

古典型 (典型例)

- ・臨床診断で明白。遺伝子解析は事実上不要 (確認できるかもしれないだけ)。
- ・経験豊富な医師による臨床診断は遺伝子解析より正確。

軽症型 (非典型例)

- ・遺伝子解析は臨床診断を補足する選択肢の1つだが、変異が見つかるとは限らない)。

染色体検査は1回だけ必要。ただし、違いが認められても、CdLSでないとは限らない (既知の責任遺伝子に関連する違いや未知の責任遺伝子につながる可能性のある違いやCdLSとは無関係だが他の疾患とも直接の関係がない違いなどもある・・・さらにハイレベルな遺伝カウンセリングが不可欠)。

解析結果は治療や療育や将来予測にはほぼ役立たない!

一部の特別な家族を除き出生前診断や着床前診断は不要&事実上実施不可能 (引き受ける施設はないも同然)。つまり解析結果が役立つことはない。

診 断 ・ 続

臨床診断から長い年月を経過している、特に軽症型（非典型例）の遺伝子解析は極めて慎重に！

変異が認められなかったとき→診断不明と言われてしまうかもしれない！

別の疾患と判明したとき →別の親の会はほぼありません！

・・・の覚悟はありますか？ 今さらメリットはありますか？

成長障害（胎児期に始まる）・多毛・顔貌の特徴・手足の特徴・他がそれなりに合致するならCdLSの診断で問題ありません。

性格や行動の特徴（後記）も診断を支持する重要な所見の1つです（経験豊富な医師なら、これだけでも診断できるくらいです）。

CdLS Japan は近縁の症候群（コヒーシン病）も対象にしていくことになるでしょう（自然な流れ）。

真の遺伝カウンセリングを欠く例（治療や療育などの総合的な方針が明確に示されない／解析報告書や資料を渡して終了に近い例も??）での「他医療機関の尻拭い」には、さすがに飽き飽きしています。

次のお子さんの心配（遺伝）

【誤った説明】

×常染色体優性遺伝またはX連鎖性遺伝する疾患。

×平均的な再発率は0%（1.5%とか4%とか）。

（1人だけ100点で他全員が0点の試験の平均点同様に無意味な計算値）

【正しい説明】

○ほとんどが突然変異で非遺伝性。再発率は一般と変わらず、数万分の1程度（正確な発症頻度自体が不明確）。

○性腺モザイク（精子や卵子の一部だけに変異があること）による兄弟姉妹例がごく一部に存在する。再発率は家族ごとに異なるが正確な推定は事実上不可能（数～数10%程度?）。

○極端な軽症例（非典型例）のみ親から遺伝している可能性がある。その場合のみ、CdLS1/3/4の再発率は25%、CdLS2/5は少々複雑だが最大で25%。

○つまり両親が無症状なら（眉毛が濃くてつながっている程度なら軽症患者ではない）再発率は非常に低い。両親や同様に無症状の兄弟姉妹などの血縁者の遺伝子解析の意義はない。

次のお子さんの心配（遺伝）・続

- 卵子の遺伝子解析は理論的に不可能。精子の遺伝子解析は理論的には可能だが事実上不可能（引き受ける施設がない）。
- どうしても心配な場合は、完璧ではないが（違いは妊娠後期にはっきりしてくる）、信頼できる産婦人科医に胎児超音波検査で経過観察してもらうこと（小さくないか／指の欠損はないかなど）。兄弟姉妹例の症状の程度は基本的に違わない。遺伝子を用いた出生前診断や着床前診断は事実上不可能（引き受ける施設はないも同然）。

遺伝子解析が進んだ結果、外見的特徴のみで発達正常なCdLSの報告もある（これをCdLSと診断してよいものか・・・）。

古典型（典型例）と軽症例（非典型例）をまぜこぜに説明すること自体に無理がある。

遺伝カウンセリングは個別に行われるべきものです（必要ならご連絡下さい）

健康管理（要点）

- 診断直後（多くは新生児期）は合併症の検索と治療が重要（特に心疾患や難聴や口蓋裂）。
- チューブ栄養の児もいずれ多くは経口になる。チューブの抜去時期の見極めは非常に難しいが、将来に備えた摂食訓練を絶対に怠らないこと（抜くに抜けなくなってしまう）。一見正常に見える粘膜下口蓋裂にも注意。
- 小さくとも（身長が通常児の-8SD~-10SDでもCdLSでは普通）、数か月～数年間、体重増加がなくとも、全体として元気ならば問題ない。必要以上の高栄養は消化管の負担になるので厳禁。
- 手術に理想的な体重まで待つと時機を逸することがある。体重だけではなく児の状態を総合的に判断することが重要。
- CdLSは体細胞の分裂自体が弱いので、成長ホルモン治療は無効（児の負担になるだけ）。体が小さいのは、天の配剤なのかもしれない。

健康管理（要点）・続

- 誤嚥性肺炎（不明熱として見つかることが多い）を繰り返す児の他、自傷や奇声や興奮が多い児、口をもごもごしている児、非常に頑固な便秘の児は、胃食道逆流（横隔膜ヘルニアの合併も多い）や腸回転異常症（十二指腸狭窄の合併もある）の可能性を考慮すること（検査自体が簡単ではないのでCdLS児全てを検査する必要はない）。
- 突然の理解しがたい重症な嘔吐や継続する腹痛を疑わせる不穏状態は、腸回転異常症からの軸捻転によるイレウス（腸閉塞）を念頭に置いた診療が不可欠。
- 女兒は原発性無月経（生理がないこと）であることが多いが、生理が発来した場合、将来の骨粗鬆症リスクを減らすメリットがあると理解すること。
- 男児の停留精巣や小陰茎は必要に応じて治療する。
- 腎尿路系の超音波検査を一度は実施する。

健康管理（要点）・続々

- 手足の症状の程度は非常に幅広いが、児の発達に沿って適切なリハビリを実施する。補装具や自助具の作成、形成や拘縮解除といった外科手術が機能の向上に有効なこともある。
- 過緊張や反り返りに自律神経調整薬や筋弛緩剤が試みられる。てんかん（非けいれん性のこともある）にも注意。
- 重症の眼瞼下垂や斜視は視機能の発達を阻害せぬよう外科治療が必要。
- 結膜炎を繰り返す場合、逆さまつげ（睫毛内反）の他、鼻涙管閉塞や狭窄（涙嚢炎になることもある）も考慮する。強度近視が網膜剥離につながることもあるので注意。
- 鼻～咽頭の狭窄や小顎症などによる開口障害が、呼吸（特に上気道感染時）、経管栄養、麻酔の障害となることがある。
- 齲歯治療が簡単ではないので、フッ素塗布による予防を推奨。

療育のヒント

- 胃食道逆流や腸回転異常症などのための不快感やコミュニケーションエラーによる自傷は治療や療育で解消する必要がある。特に、眼球や眼瞼に対する自傷は将来の失明リスクを増すので早期に解決の努力をしなければならない。
- 一方で、自身の手指、光るもの、動くもの、特定のものなどに強い興味を示したり、特定の人以外に興味を示さなかったり、振動系のおもちゃで遊び続けたり、頭などを軽く叩き続けたりするが（遊びの1つ）、これはCdLS児特有の性格傾向や行動であって、自閉症児に見られる自傷や常同運動とは異なる。
- 古典型（典型例）では、話し言葉の獲得はなかなか難しいが、それなりのコミュニケーションは可能。サイン言語や絵カードに加えてiPadなどのITツールの使用も試みる価値が高い。
- 今ではなく児が成人する未来の社会を見据えて療育方法を選択していくことが重要。

小児慢性特定疾病・等

「重症であること※」が条件で、小児期の医療費等へのメリットもそれほどないが、可能なら認定取得を！
成人後の保証につながる*…かもしれない！？

※症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうち一つ以上続く場合
治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合

治療で呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするものを用いる。）、酸素療法又は胃管、胃瘻、中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合
以上の何れかを満たす場合

* キャリーオーバー児（小児に特有な疾病の成人患者）の医療は未知の領域で保証がない。消失しない病院（大学病院や大きな公的病院）をかかりつけとしてキープし続けることが必要。

結果として一部しか認定（＝把握）されないの
で、研究的意義にも限界がある。

参照：小児慢性疾病情報センター (<http://www.shouman.jp/about/>)

注) 療育手帳（愛の手帳・緑の手帳など）や身体障害者手帳が取得可能な場合は、そちらを！！

私の勤務先

社会福祉法人恩賜財団済生会支部
埼玉県済生会川口総合病院小児科

住所：埼玉県川口市西川口5-11-5

JR京浜東北線川口駅または同西川口駅より直通バスあり
駐車場あり（有料）

電話：048-253-1551（代）

FAX：048-256-5703

外来：水曜日午前中（朝一番は混み合います）

紹介状が必要です（簡単なものでも可）

あらかじめお電話ください。

<http://www.saiseikai.gr.jp/>



おことわり

1. 昨年の完全版を一部更新したものです。
2. わかりやすさ重視で数値等はざっくりになっています。
3. 海外の記述もそうなってはいますが、CdLS児の性格傾向や行動を自閉症や自閉傾向、次子再発率を平均で書いてある文章は、CdLS児の臨床や遺伝カウンセリングを正しく理解していない方によるものです。注意してお読み下さい。
4. 小児内科41巻（2008・2009年）増刊号 小児疾患診療のための病態生理2—改訂第4版— III. 染色体異常，先天異常 19. Brachmann-de Lange症候群（自著）・・・も合わせてお読みください（変更点は責任遺伝子の増加のみです）。
5. 遺伝子解析の研究的意義は別論です。現在及び近い将来のCdLS児の根本治療には全くと言っていいほど結びつきませんが、求められて意義を感じれば、ご協力ください。