



4pモノソミー症候群 疾患概要と健康管理

※集団外来開催時の資料を基本にしています。

※改訂を加えていますが情報が古い場合があります

※情報保護のため、個人利用以外の二次利用は禁止しています。

集団外来開催日：2016年7月20日（第5回4pモノソミー症候群）
最終レビュー日：2025年12月1日

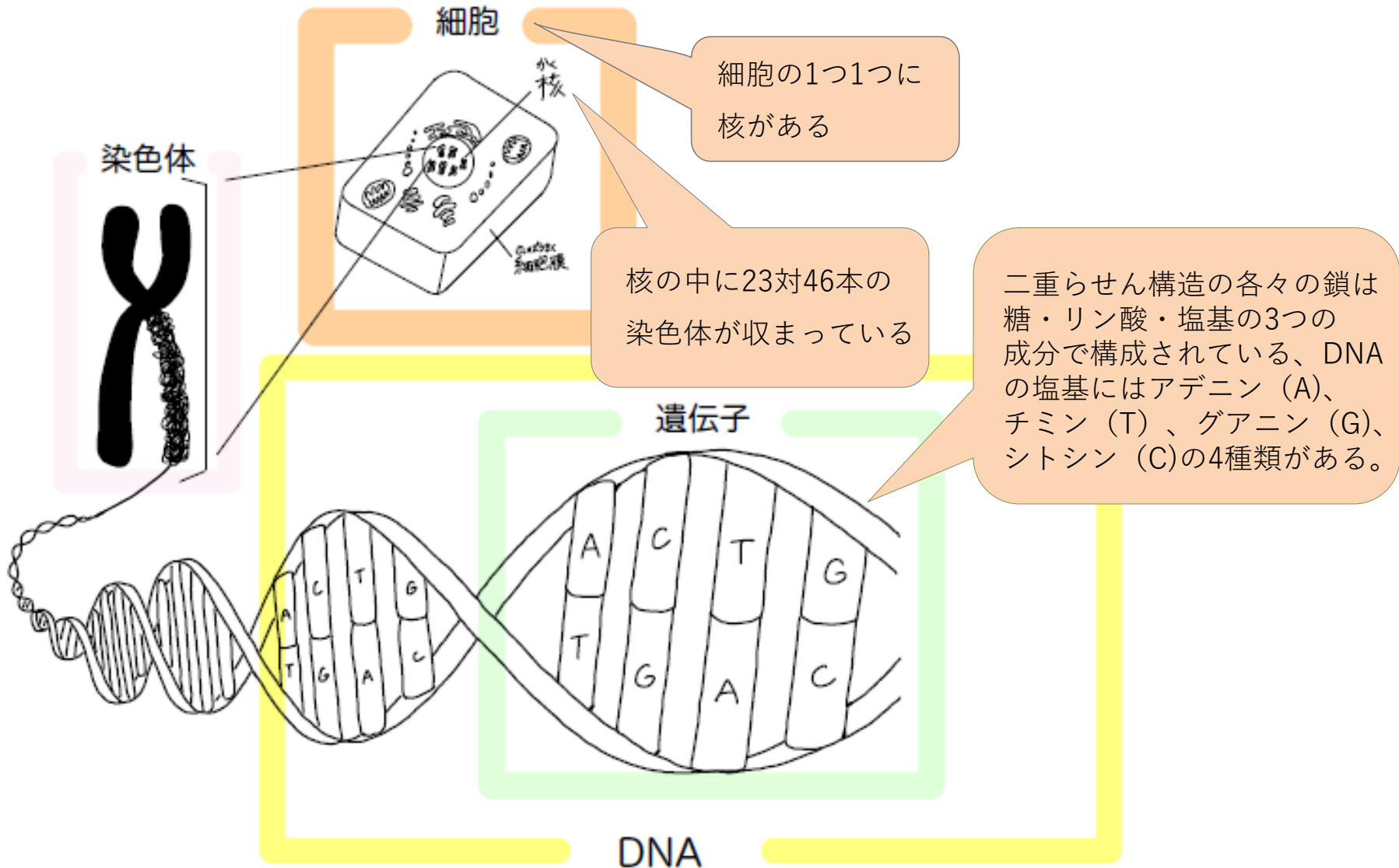
第5回

4pモノソミー症候群集団外来

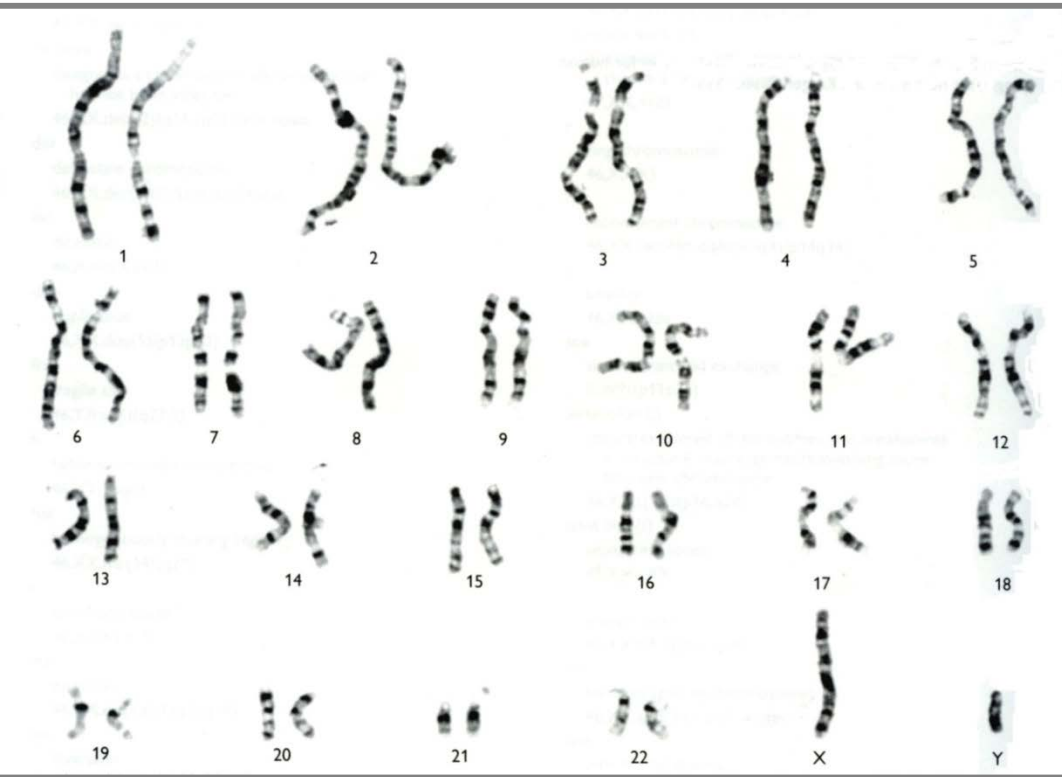
2016年7月20日
遺伝科 清水健司

遺伝情報は体の設計図

マクロ～ミクロへ

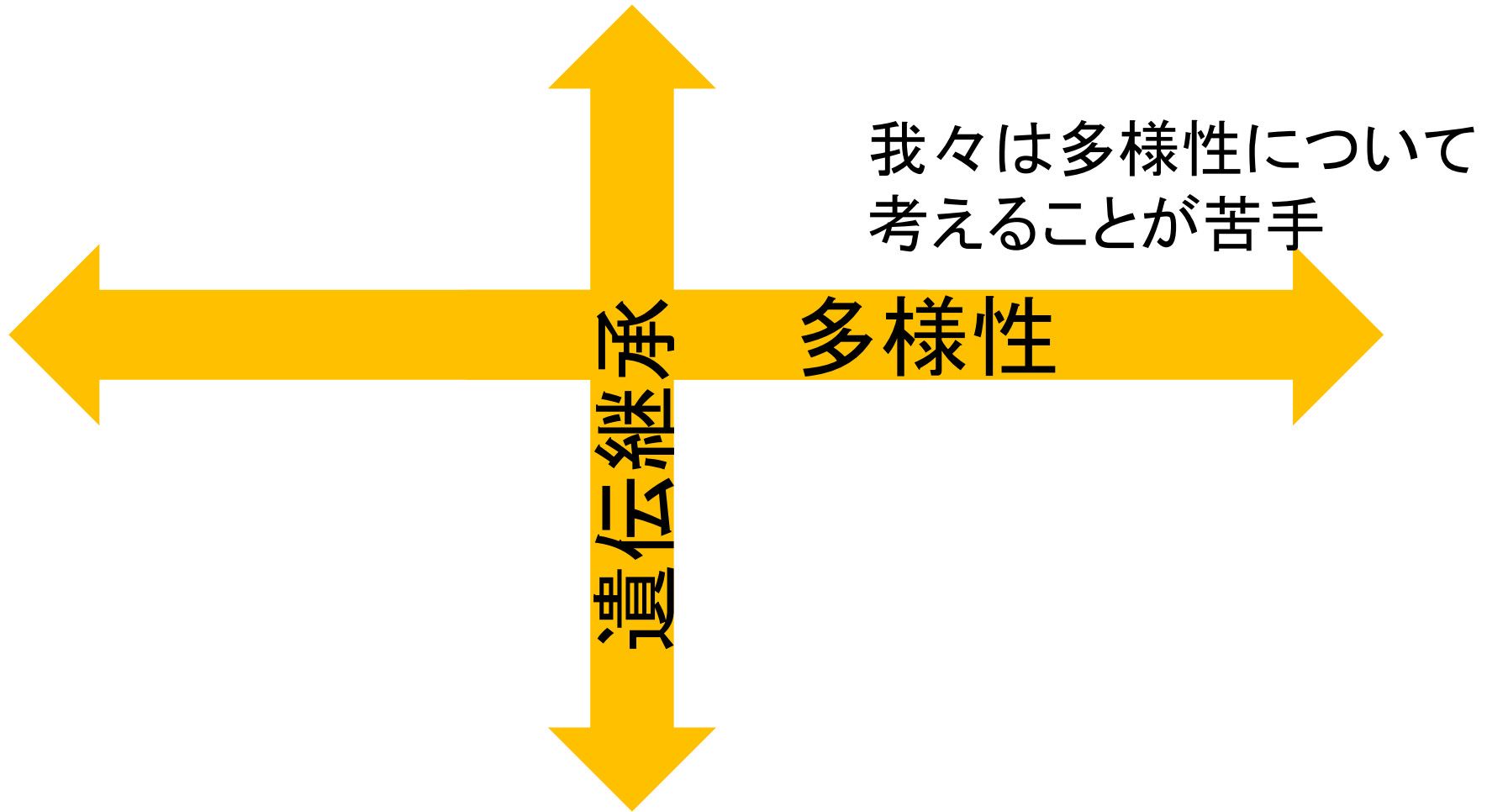


ヒト染色体(男性):46本



- 遺伝情報のおおまかな設計図
- すべての細胞の中に同じ情報がある
- 1番から22番とX, Yの区別がされている
- 2本ずつペアになっている
- 染色体に過不足があると設計図が変化し先天性疾患が生じる

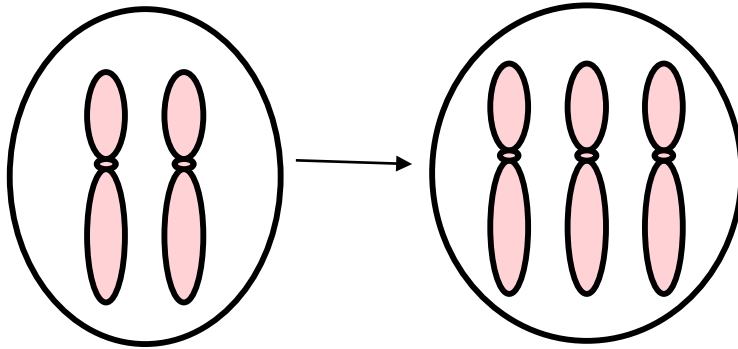
遺伝とは継承と多様性



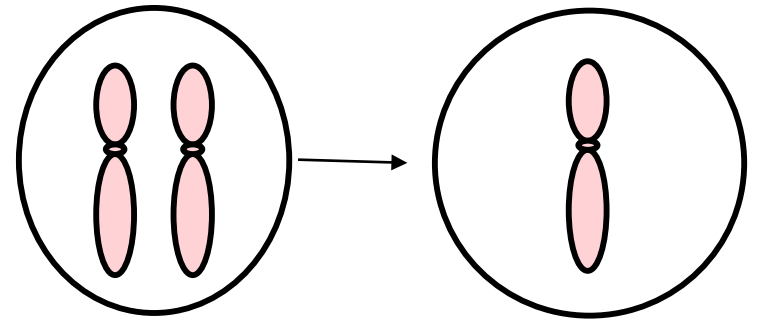
染色体の数的変化と構造変化

数的変化

1. トリソミー

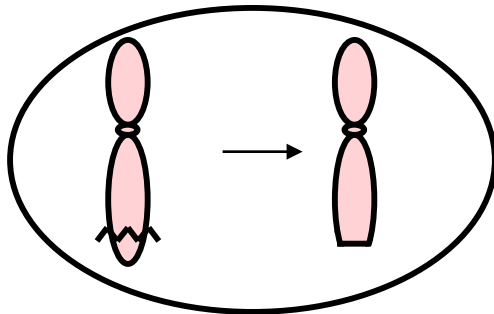


2. モノソミー

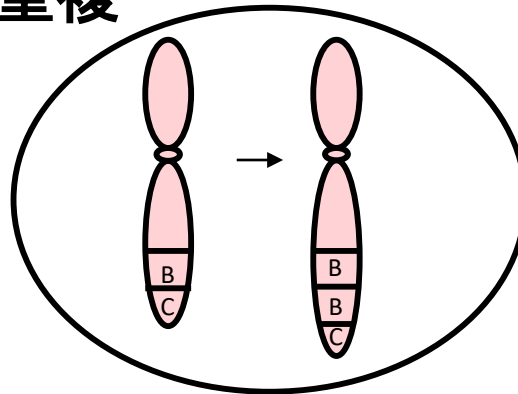


構造変化

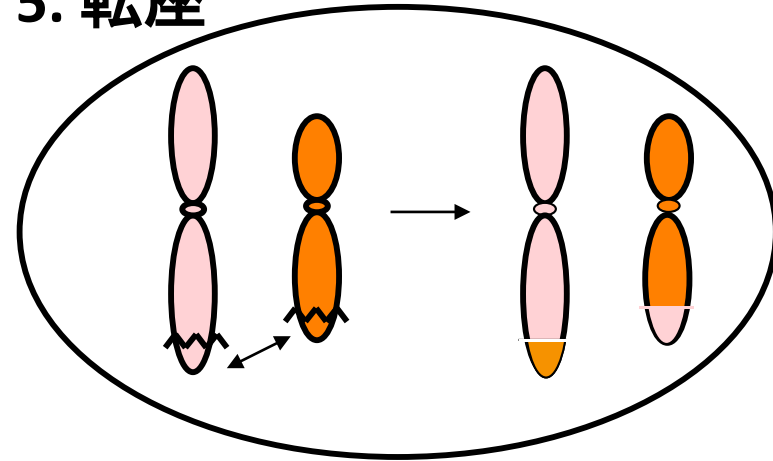
3. 欠失



4. 重複

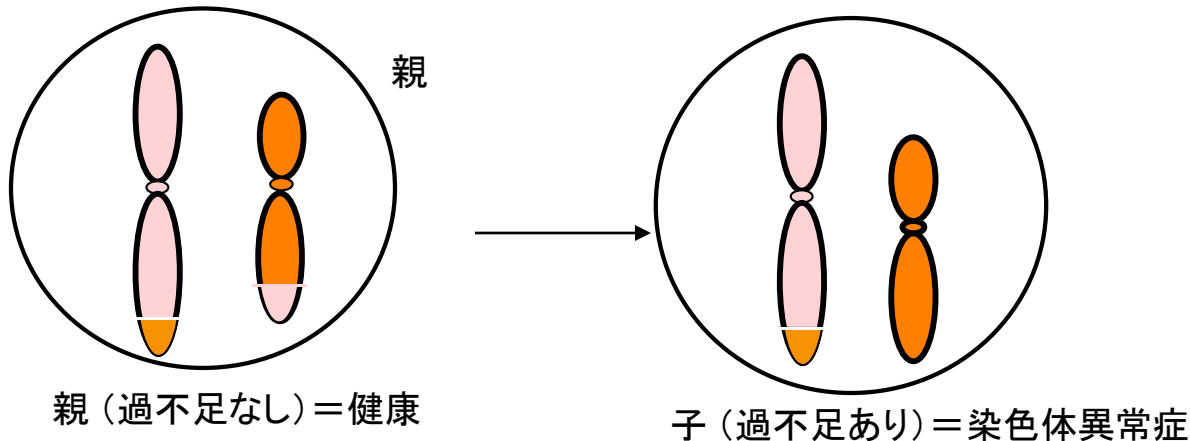


5. 転座

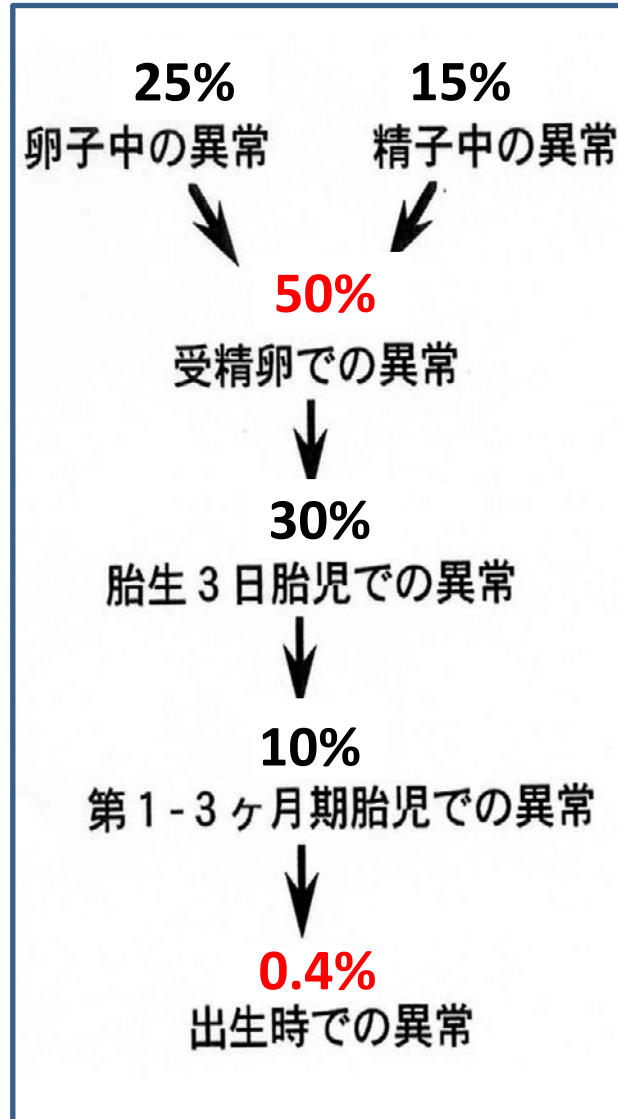


染色体異常発生の原因(起こり方)

- 突然の変化(突然変異): 誰にでもおこっている
 - 配偶子(精子、卵子)の形成時(減数分裂時)のイベント
 - 精子の15%、卵子の25%に様々な染色体異常
 - 受精卵では約45%に染色体異常
 - 上記受精卵は大部分は途中で淘汰されてしまう
 - 出生にいたる染色体異常は約0.4% (1/250) 出生
- 均衡型保因者から伝わる場合(時に)
 - 均衡型保因者: 健康 → 不均衡型転座(先天異常)

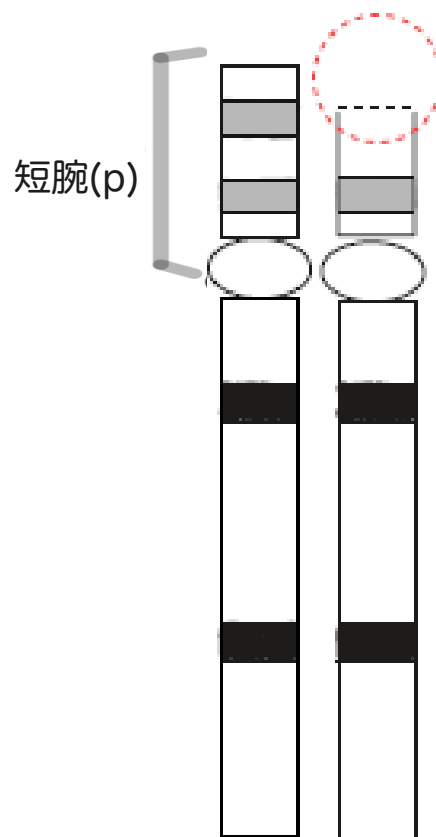


染色体異常症の淘汰



4pモノソミー症候群とは

- 1961年(Hirschhorn)と1965年(Wolf)により初めてまとめられた疾患概念
- 4番染色体短腕の一部欠失により起こる
- 頻度: 約3万出生に1人 男:女=1:2
- 主要臨床所見
 - 成長や発達の遅れ
 - けいれん(てんかん)
 - 身体所見の特徴
- 4p欠失の様々な領域や大きさと症状との関連が新たな知見として報告されている





欠失の分類と遺伝性

■ 分類

- 大部分(約6割)が単純な欠失
- 残りは不均衡型転座やその他の構造異常
- 不均衡型転座は8番染色体との合併多い

■ 遺伝性

- 9割が新規の突然変異(両親の染色体は正常)であり、次子と同じ4p欠失をもつ可能性は低い
- 1割で片親が保因者(不均衡型の染色体変化をもつ)であり、次子に不均衡の異常が伝わる可能性(1-3割)

個別の相談は遺伝科外来で

4pモノソミーの頻度別臨床症状

90%-100%

- ・けいれん(てんかん)
- ・発達遅滞
- ・呼吸器感染
- ・筋緊張低下・筋量の低下
- ・哺乳・摂食障害

50-75%

- ・骨格症状
- ・抗体(免疫)異常
- ・先天性心疾患

25-50%

- ・難聴
- ・眼(視神経・鼻涙管)合併症
- ・口唇口蓋裂
- ・中枢神経異常
- ・腎臓・尿生殖器合併症

<25%

- ・肝臓・胆のう疾患
- ・食道・消化器疾患



4pモノソミーにおけるけいれんの特徴

- ほぼ全員に発症し、健康管理上最も重要な合併症の1つ
- 主に乳児期（平均9-11ヶ月）に発症し、その後けいれんの重責状態をおこすことに注意
非典型的な欠伸発作へ移行する例もあり
- 多くは幼児期後半以降、けいれんは徐々に改善し、薬剤を漸減中止できる例も多い



大規模なけいれん調査の報告(2008)

- 米国とイタリアにおける4pモノソミー症候群の患者87人(男33人、女54人)のけいれん調査
- 年齢の中央値5.6歳、範囲1歳-25.6歳
- 93%(81/87)がけいれん発症、すべて3歳以内の初発、90%(73/81)に明らかな脳波異常あり
- 81%(65/81)はバルプロ酸(デパケン)とフェノバルビタール(フェノバル)の治療に反応
- 55%は調査時に3年以上けいれんなし



大規模なけいれん調査の報告(2008)

- 74%(60/81)が全般性強直間代性けいれん
- 18%に強直発作、12%に複雑部分発作
- 73%(59/81)が発熱を伴うけいれん
- 50%(36/72)が3歳までに重積状態を経験
- 33%(27/81)が1-6歳で非典型欠伸発作
(眼瞼と手のミオクローヌス(ぴくつき)を伴う)



成人期のけいれん調査(2008)

- 4pモノソミー症候群の成人27人(平均24.8歳、範囲17-40歳)の調査
- 66%(18/27)は調査時点で3年以上けいれんなし
- 3年以上けいれんをおこしていない上記患者において、最後のけいれん時の年齢は平均11.3歳(範囲2-28歳)

健康管理フォローアップモデル(1)

主に入院治療の中で、診断 / 呼吸・循環・栄養管理 / 合併症評価

診断

身体所見に基づき臨床診断(乳児期以降に遅れる場合もあり)
⇒遺伝学的検査 (染色体・FISH・マイクロアレイ)

呼吸・循環

必要な呼吸補助・エコー検査による先天性心疾患の評価

栄養

哺乳不良に対してチューブ栄養、必要に応じ嚥下や逆流の評価

腎・泌尿器

エコー検査による腎臓や腹部臓器評価、腎機能の評価

聴覚・眼科

呼吸、循環の安定とともに早期聴覚チェック、眼科による診察

骨格・免疫

初期評価として骨レントゲン評価、免疫グロブリン評価

中枢神経

必要に応じ中枢神経(脳)の評価(MRI)

出生後
～
新生児

健康管理フォローアップモデル(2)

けいれん、感染の対応と合併症フォローアップ、発達支援開始

乳児期
～
幼児期

けいれん

- ・発症前より発熱・けいれん時の対応指導
- ・発症後は救急対応と内服治療・専門診療科でのフォローアップ
- ・内服治療の選択(臭化カリウムなども)。重積発作の対策

感染・栄養

- ・チューブ栄養長期化の場合は胃瘻造設、栄養管理継続
- ・胃食道逆流強い場合は外科手術(噴門形成術)検討
- ・繰り返す呼吸器感染症の治療と対応

発達支援

- ・全身状態をみながら粗大運動発達支援(理学療法)より開始
- ・状況に応じ、その後作業療法や言語療法も検討

健康管理フォローアップモデル(3)

集団生活・運動発達とコミュニケーション支援・健康管理継続

幼児期
～
学童期

集団生活

通園施設～特別支援学校中心に
日常生活動作や社会技能獲得支援

発達支援

個別の発達支援(リハビリ)の継続
サイン言語などのコミュニケーション手段の指導

健康管理

各合併症の継続治療・フォローアップと定期検診
(小児科・専門診療科)

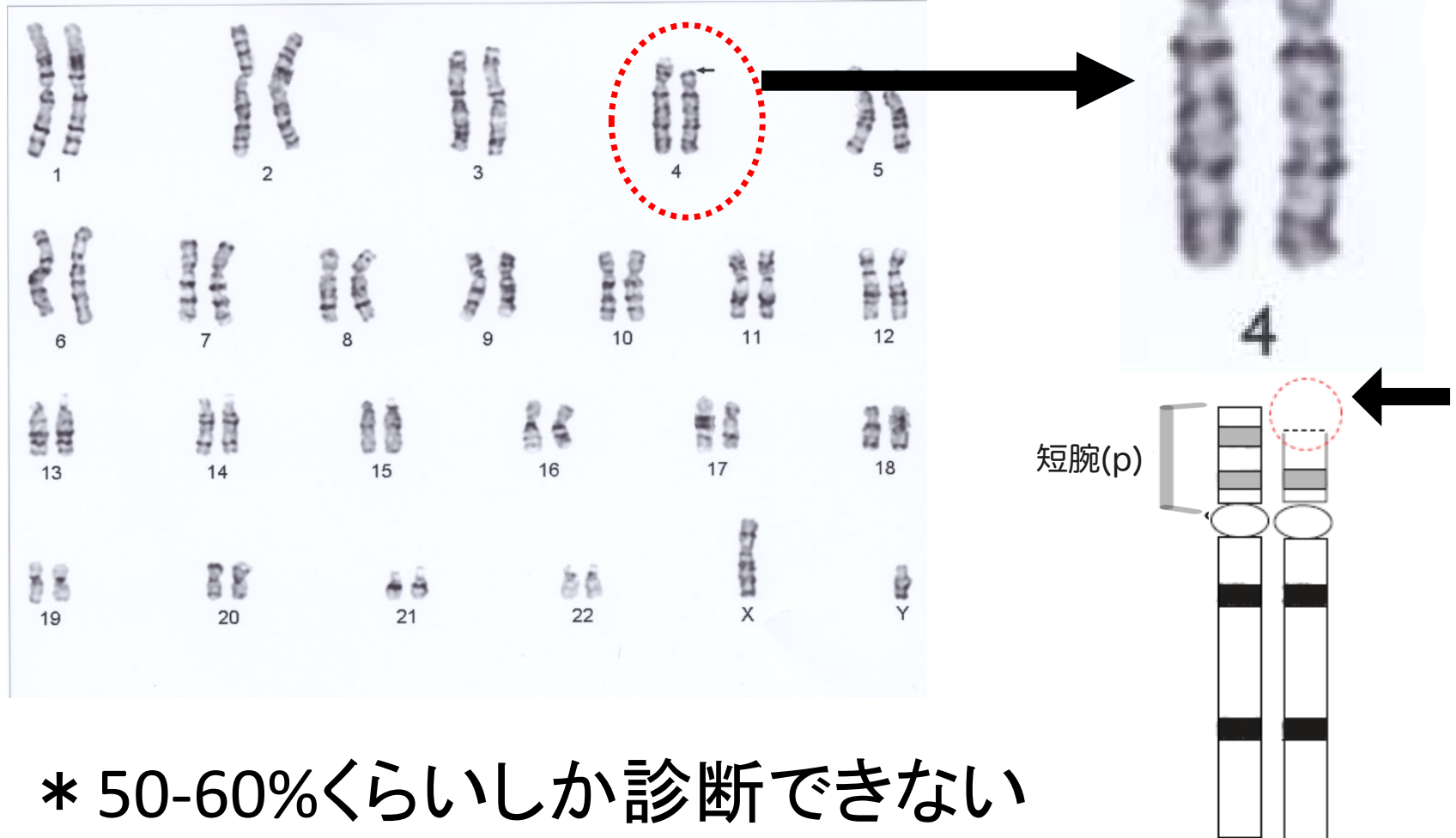
臨床遺伝学的支援・心理社会的支援

遺伝学的精査	・マイクロアレイ染色体検査による詳細な4p欠失領域と他の染色体領域のコピー数異常の有無の同定 ・FISH 検査による染色体再構成の確認
情報提供	・上記で判明した解釈をわかりやすい形で報告 ・原因や健康管理における新たな知見の情報提供 ・次子の家族計画の情報提供
心理社会的支援	・当院集団外来を通じた情報提供と家族間交流 ・医療費助成 -特別児童扶養手当 -身体障害者手帳・療育手帳 -小児慢性特定疾患 -指定難病

遺伝学的検査

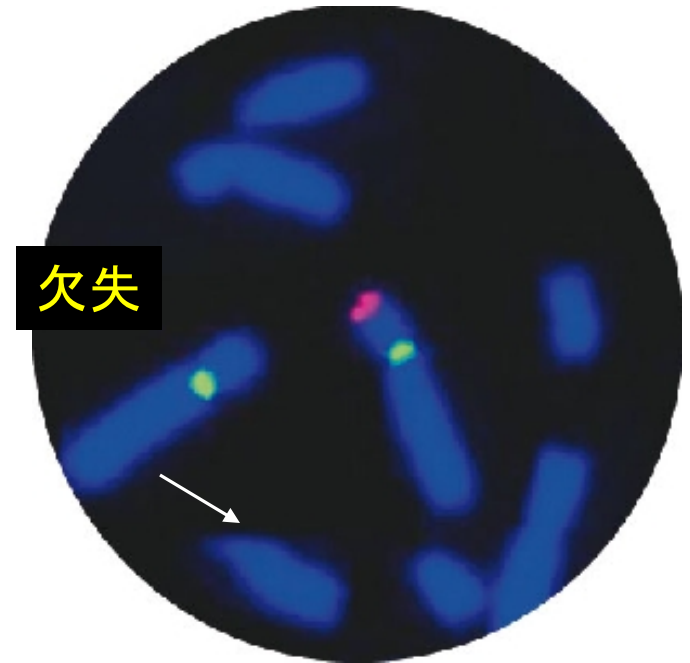
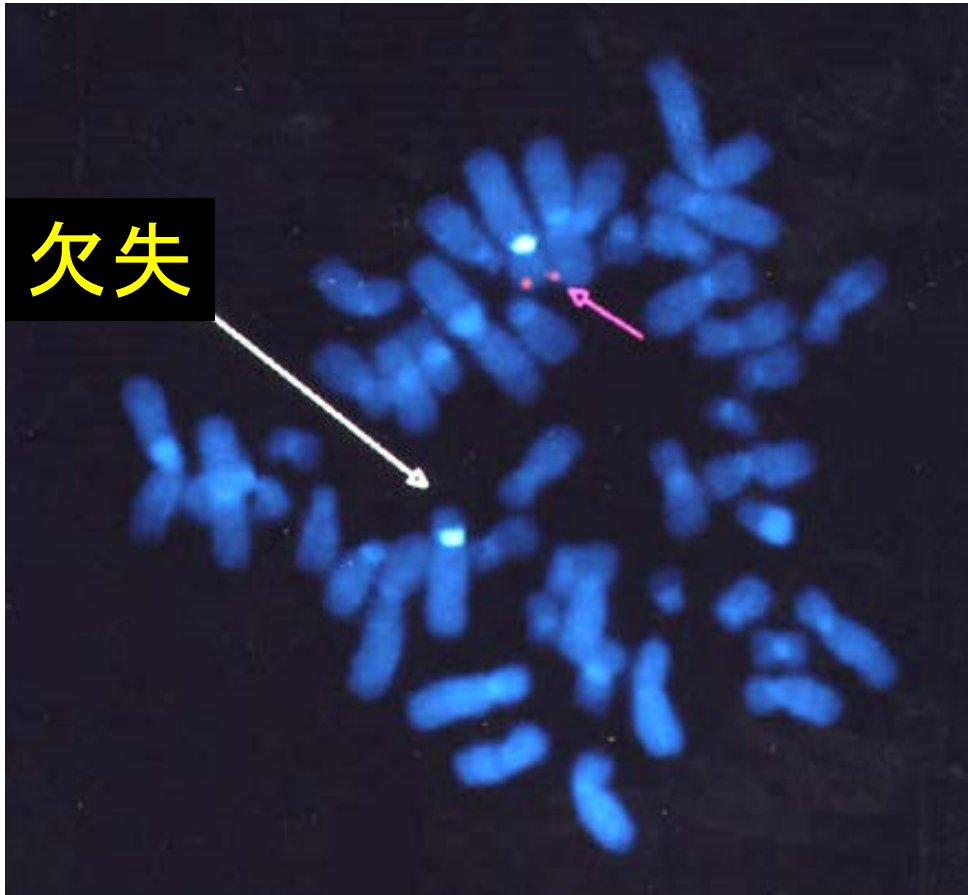
① 従来検査

G分染法(全体を大まかにみる)



②FISH法

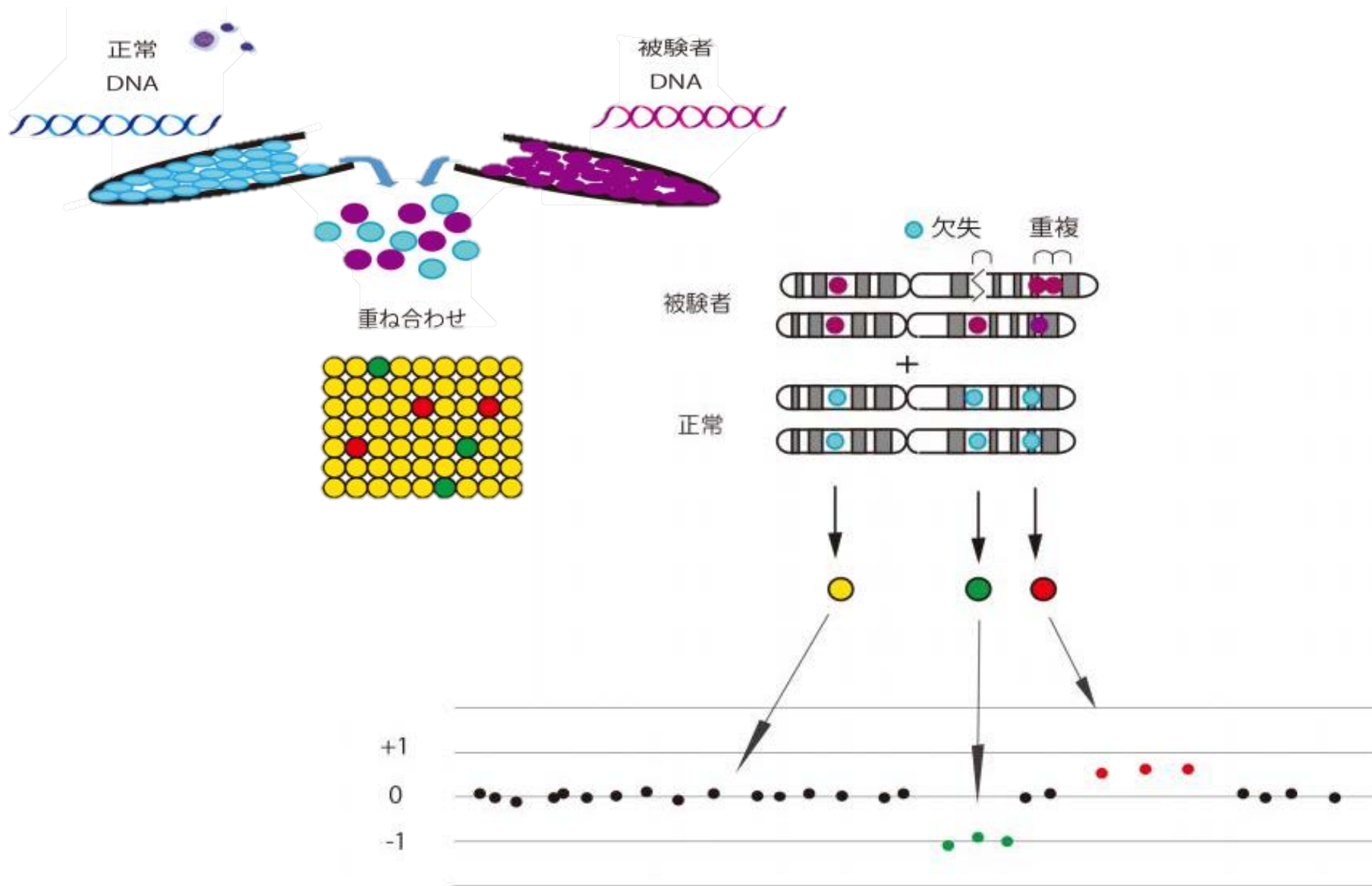
(ねらった場所をピンポイントで確認)



蛍光色素を使って
欠失を確認

* 95%くらいで診断できる
構造の変化を見ることができる

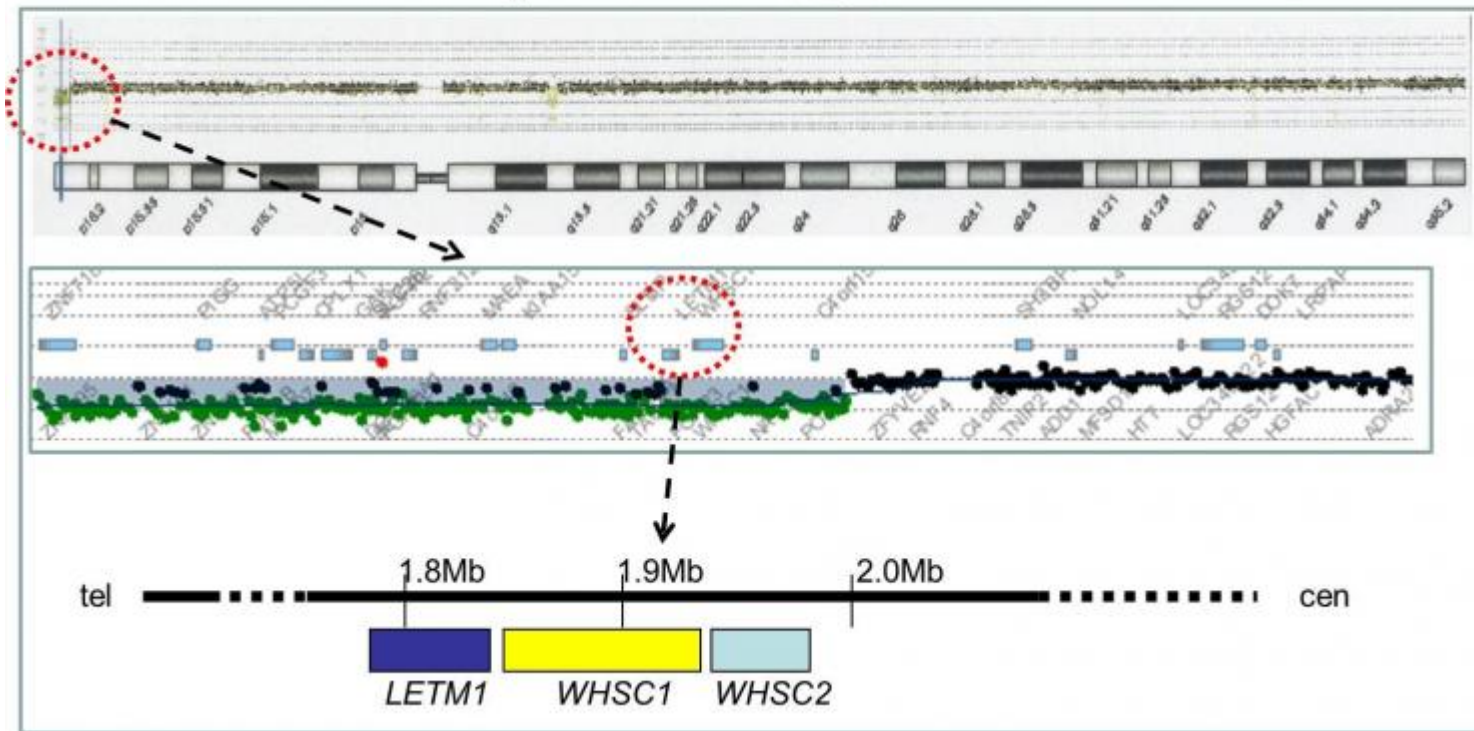
③ マイクロアレイ染色体検査の原理



③マイクロアレイ染色体検査(100%で診断)

- G分染法の50-100倍の解像度

マイクロアレイ解析例 (Agilent:244K)
4pモノソミー症候群



- 4p欠失の詳細な範囲とサイズの決定
 - 4p以外の場所の変化も一緒にわかる
- } 症状との関係がわかってくる可能性

医療費助成の拡大

小児慢性特定疾病情報センターより引用

＜当該事業における対象基準＞

基準(ア)、基準(イ)又は基準(ウ)を満たす場合

【基準(ア)】

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であること。

【基準(イ)】

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であること。

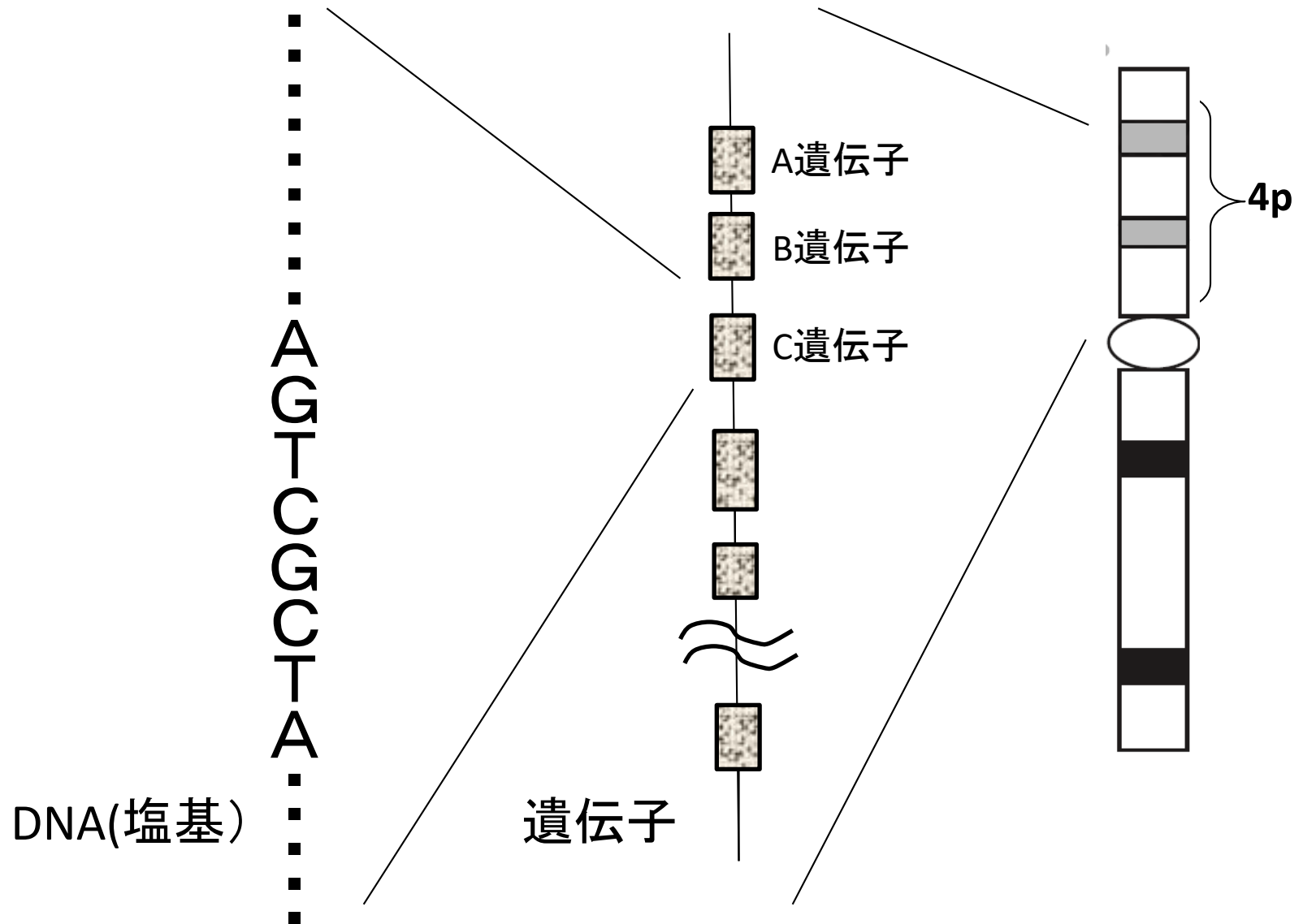
【基準(ウ)】

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いう。)、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であること。

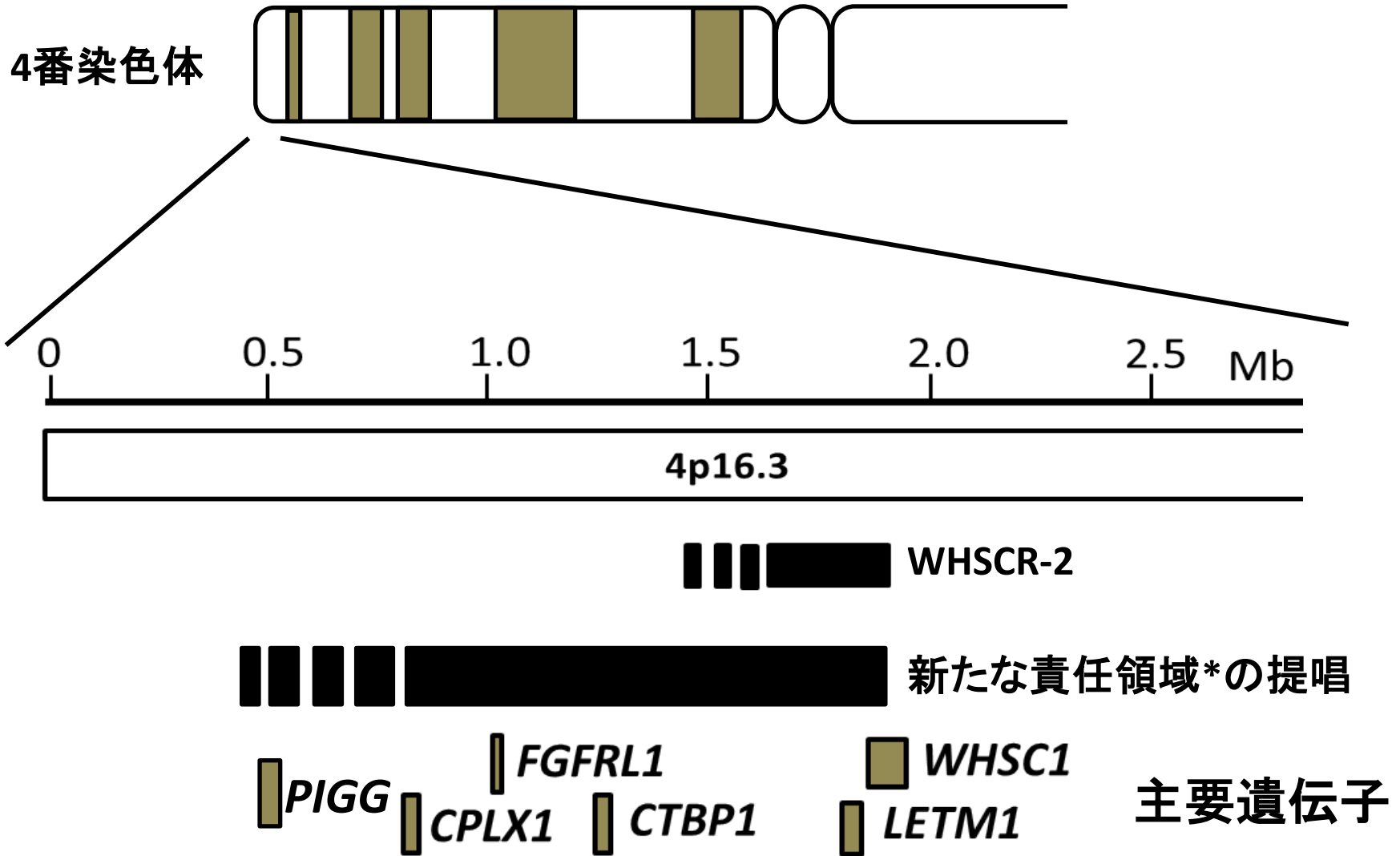
ソーシャルワーカーが仲介します: 遺伝科相談も可

研究・知見の進歩

染色体(4p)⇒遺伝子⇒DNA(塩基)へ



4p責任領域



* 主要臨床徴候を満たす欠失範囲

けいれん発症20人の調査:4p欠失サイズと重症度

(2014 Mar;164A(3):597-609 Shimizuら⁵⁾,2014より引用改変)

欠失サイズ<6Mb :6例

発症平均月齢:16.5ヶ月

乳児期発症率:33% (2/6)

重積頻度:17% (1/6)

6-15Mb:9例

発症平均月齢:8.2ヶ月

乳児期発症率:89% (8/9)

重積頻度:100% (9/9)

>15Mb:5例

発症平均月齢:6ヶ月

乳児期発症率:80% (4/5)

重積頻度:80% (4/5)

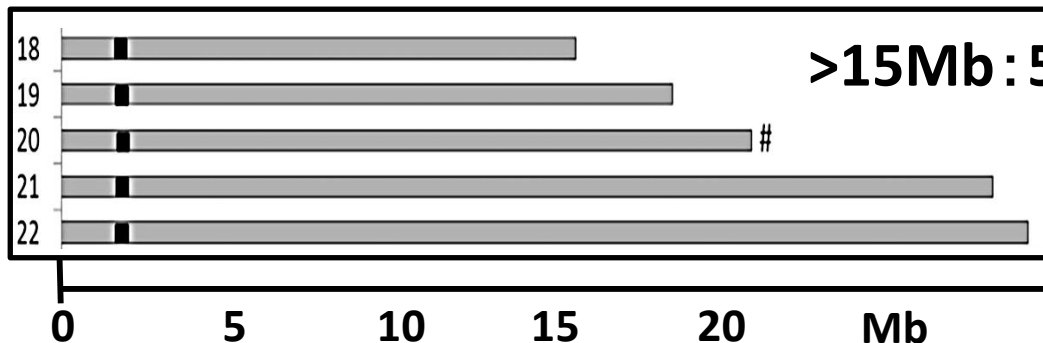
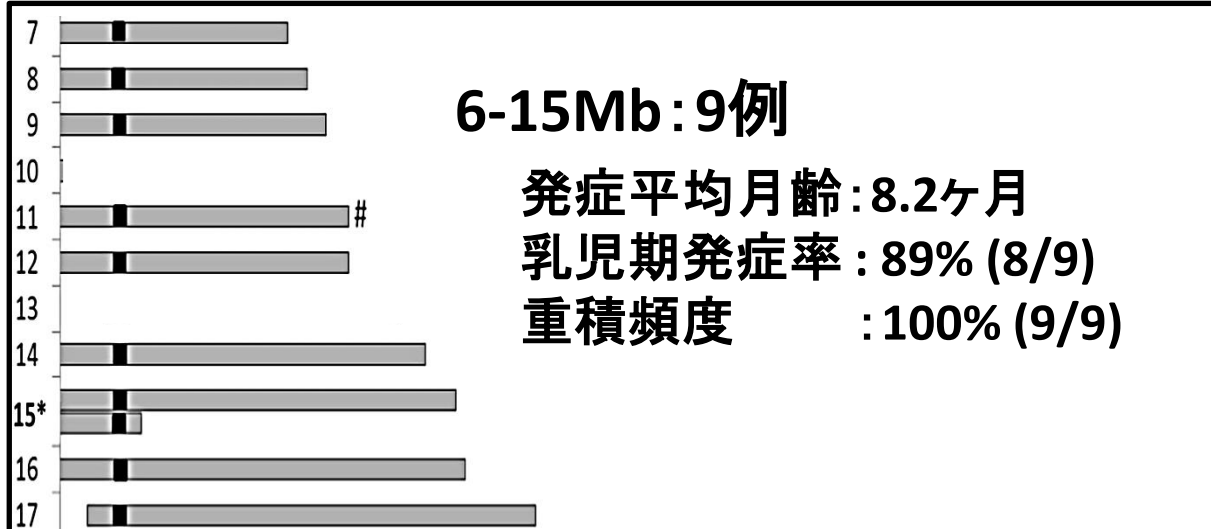
4p欠失範囲

WHSCR-2

その他領域重複合併

* 15は異なる欠失サイズのモザイク例

* 10,13はけいれんなし



フォローアップのまとめ

