



ベックウィズ・ヴィーデマン症候群 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：2024年7月19日(第8回ベックウィズ・ヴィーデマン症候群)
最終レビュー日：2025年12月1日

第8回

ベックウィズ・ウィーデマン症候群(BWS)外来



埼玉県立小児医療センター遺伝科

令和6年7月19日
大橋博文・清水健司

BWS集団外来

	年度	基本テーマ or with トピック
第1回	2001年4月1日	疾患概念・健康管理
第2回	2003年8月29日	舌縮小術後の味覚
第3回	2005年8月26日	疾患概念・健康管理
第4回	2007年8月31日	半身肥大
第5回	2011年8月26日	原因と遺伝学的検査
第6回	2015年7月31日	巨舌と歯科矯正、半身肥大
第7回	2019年7月12日	本人の疾患理解と遺伝カウンセリング
第8回	2024年7月19日	疾患概念・健康管理

発表の内容

- 疾患概念の理解
- 原因と遺伝学的検査
- 合併症と健康管理
- 成人期の情報

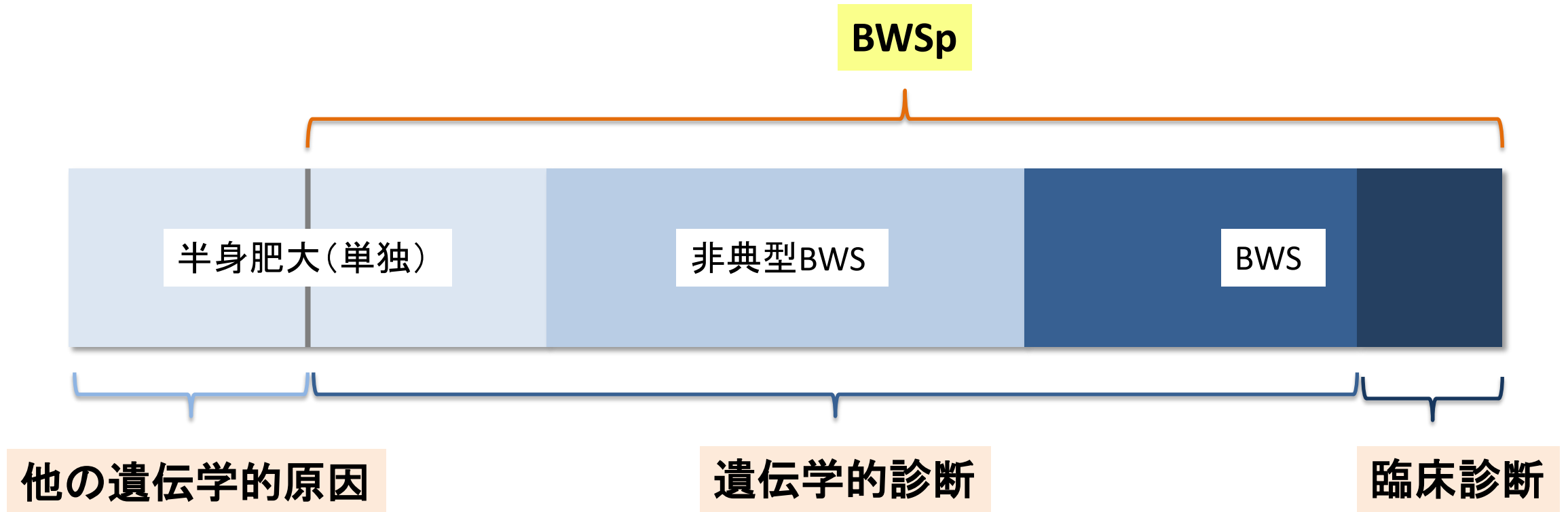
疾患概念

- 11番染色体上の成長因子関連の遺伝子発現の変化により成長促進（過成長）を生じる病態。
- 頻度：10,000人～13,700人に1人
- 性差：なし。
- 半身肥大症（単独）と原因が一部オーバーラップ

BWSの主要症状

- ・ 過成長
 - ・ 臍ヘルニア
 - ・ 巨舌
 - ・ 半身肥大
 - ・ 低血糖(新生児)
 - ・ 胎児性腫瘍
- ・ 耳垂の線状溝
 - ・ 耳輪後縁の小窩

ベックウィズ・ウィーデマンスペクトラム (BWSp)



診断基準

- 主要症状

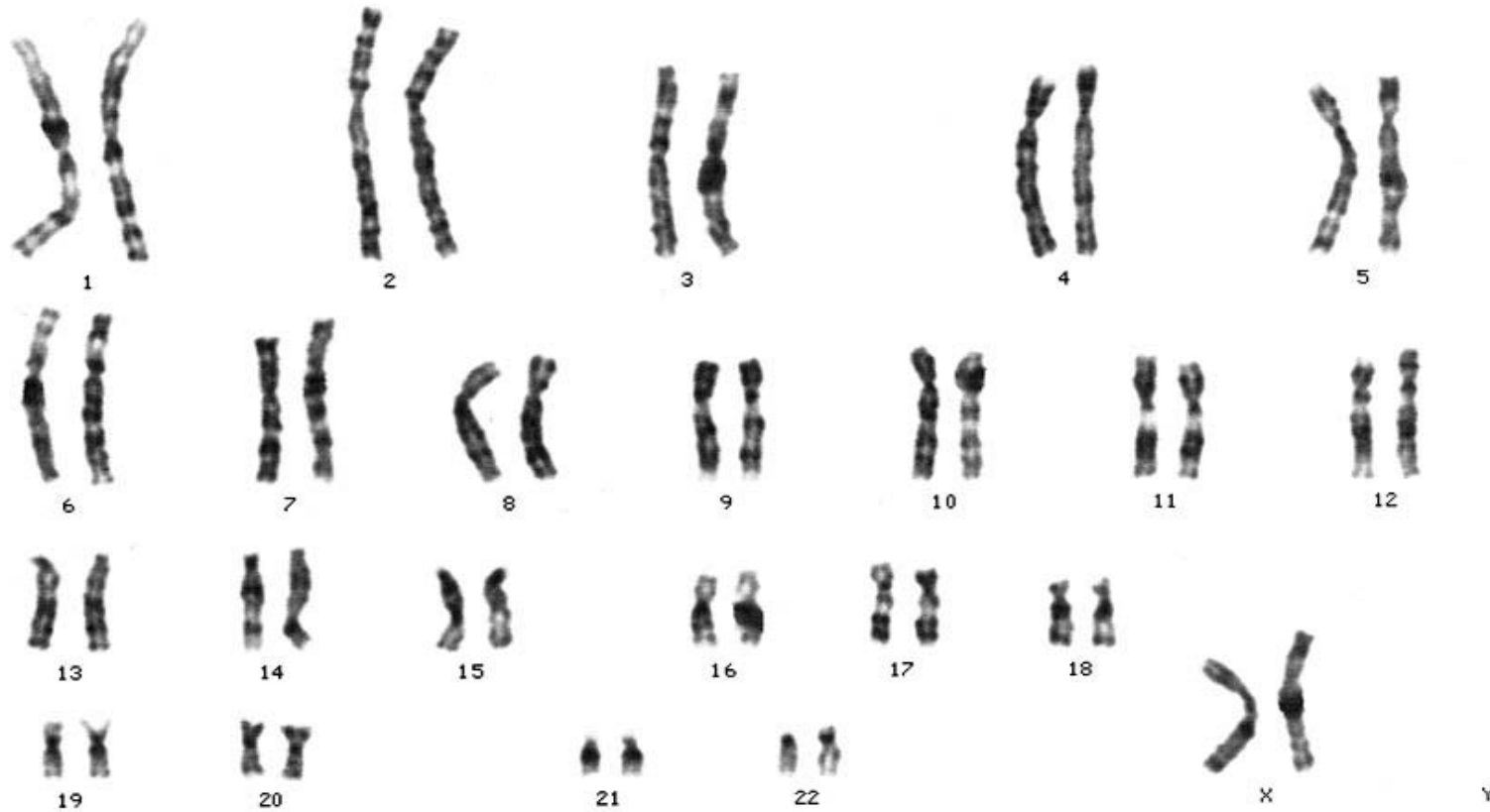
- 巨舌
- 巨大児
- 腹壁欠損（臍帯ヘルニア、腹直筋解離、臍ヘルニア）
- 耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩
- 片側肥大
- 胎児性腫瘍

- 副症状

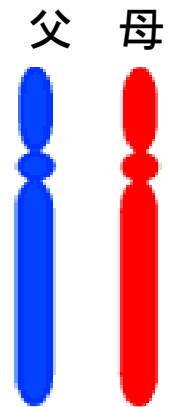
- 新生児期低血糖
- 腹腔内臓器腫大
- 腎奇形

- 主症状3つ以上または主症状2つと副症状1つ以上
- 遺伝学的確定診断

染色体: 23対46本

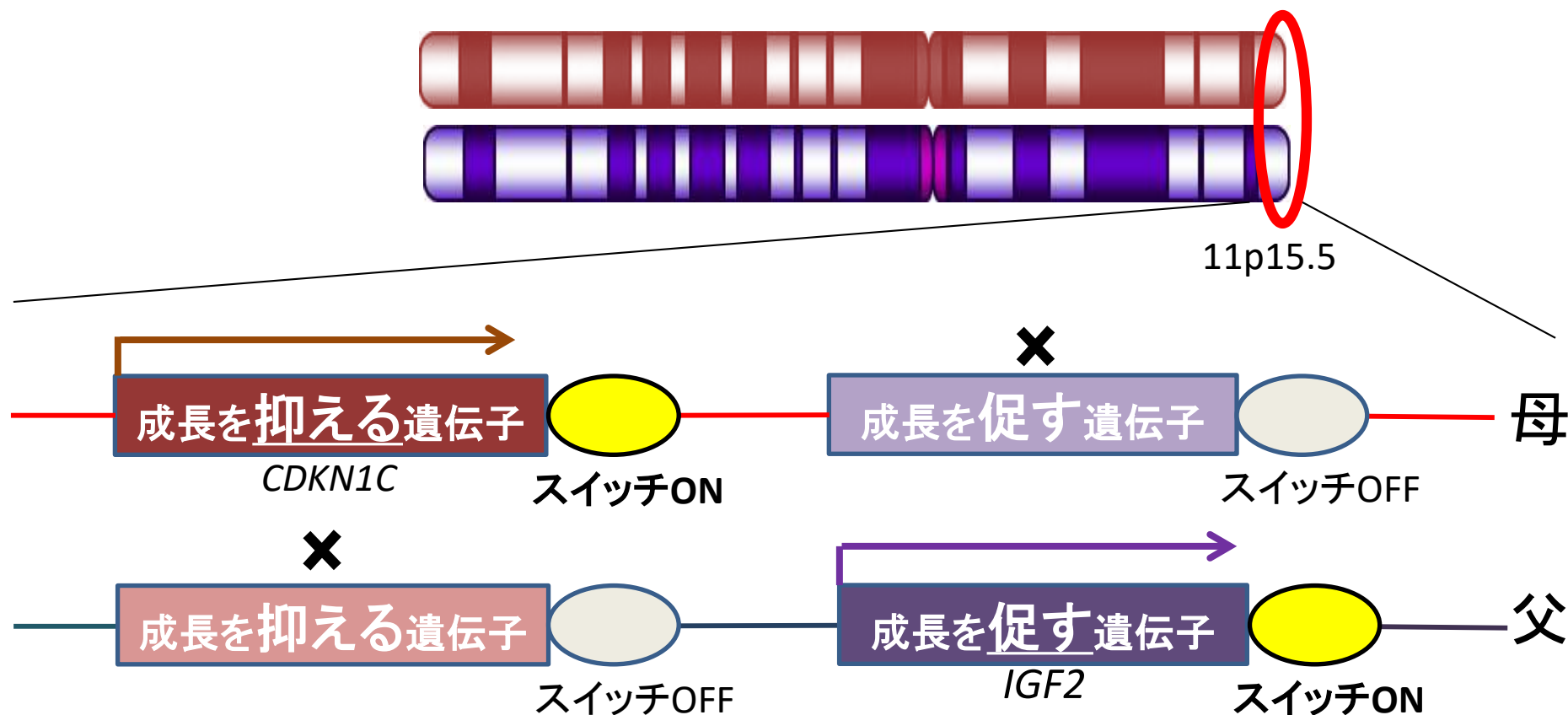


父(精子由来)と母(卵子由来)の
染色体で1セットとなっている
染色体中に2万の遺伝子があり

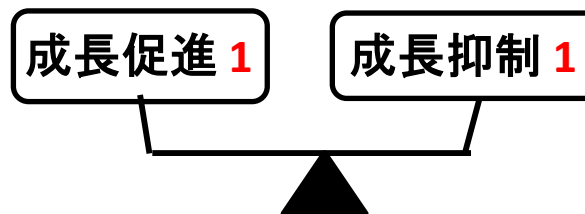


11番染色体

“成長”に関するインプリンティング遺伝子

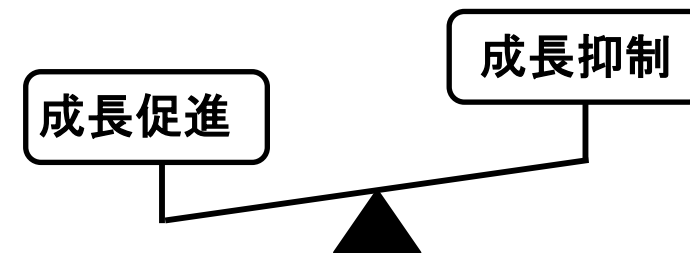


二つの遺伝子が一つずつ働くことで
“成長”のバランスをとっている



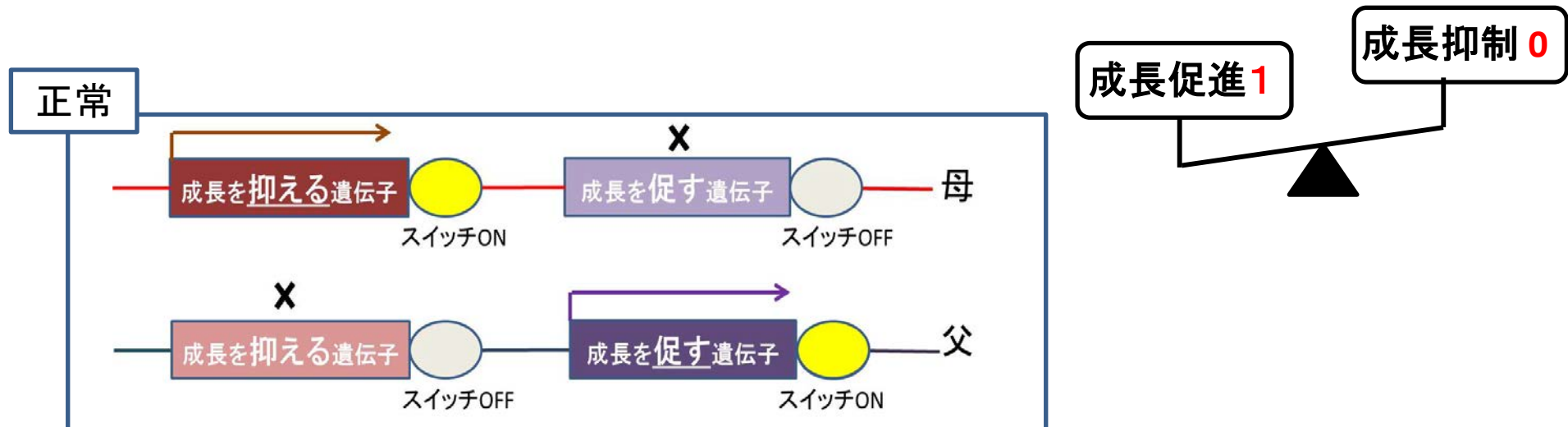
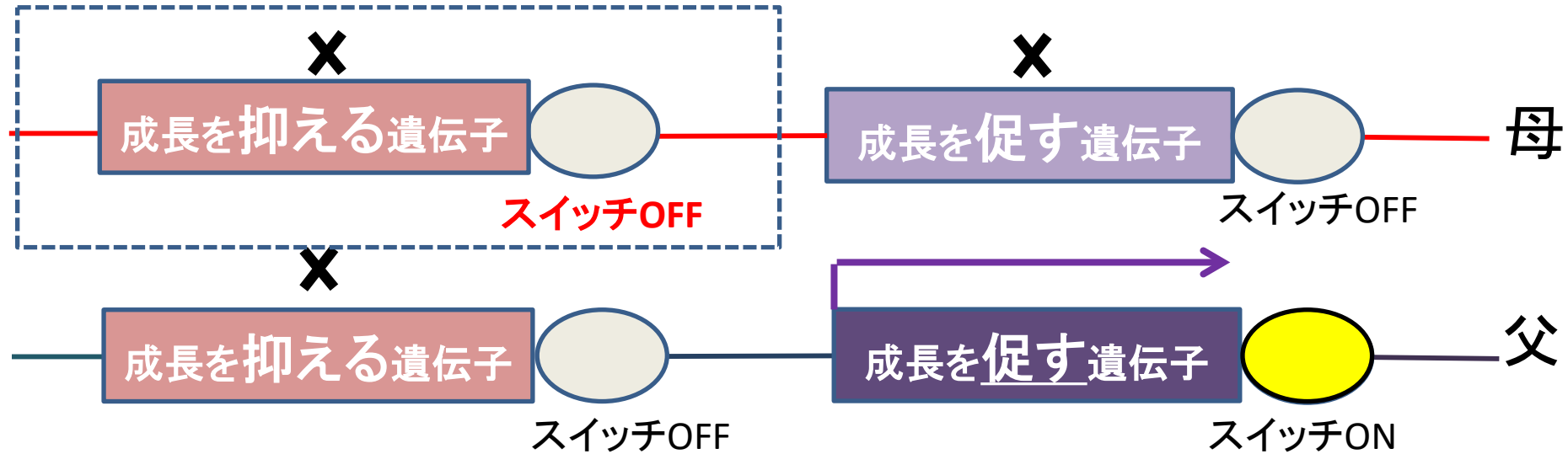
BWSの原因

- 11番染色体における <成長を“促す”> 遺伝子と <成長を“抑える”> 遺伝子のバランスが崩れ、相対的に成長を促すバランスが強くなった状態。
- このことがBWSの大きな体格、片側の過形成、腫瘍の発生など共通の合併症の原因となる



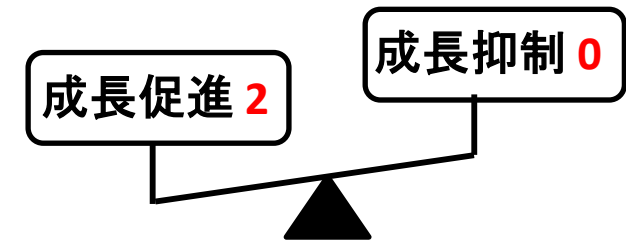
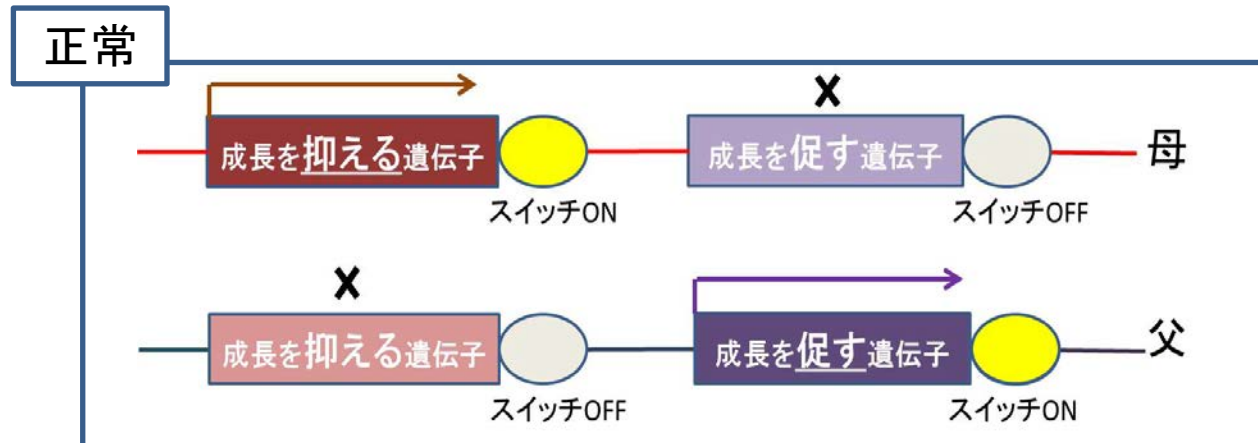
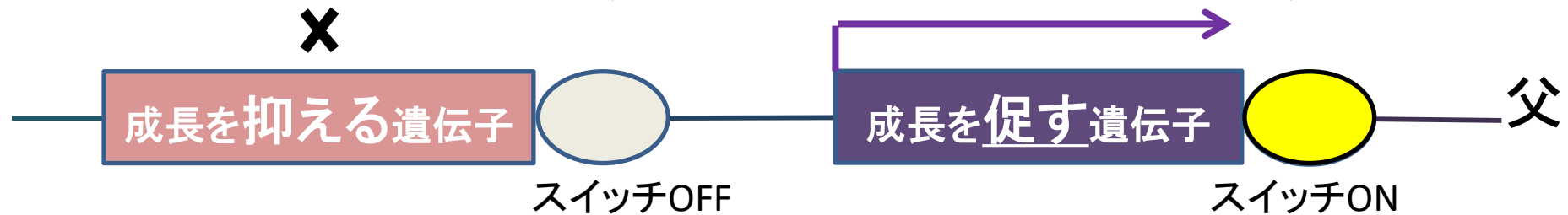
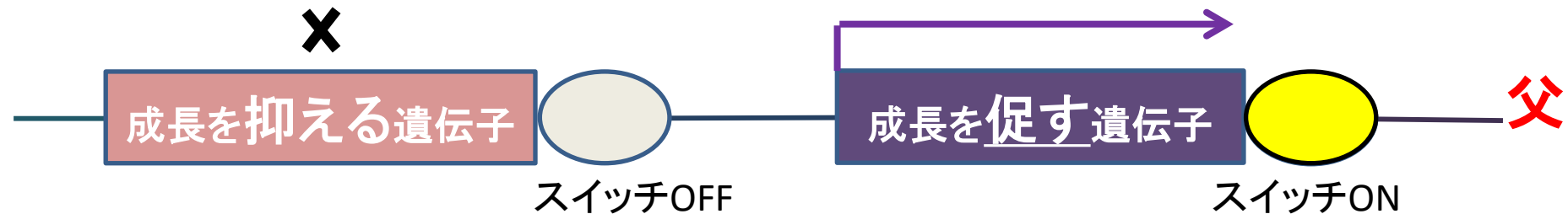
BWSの主な原因(1)メチル化異常

[母由来の抑制遺伝子スイッチOFF]



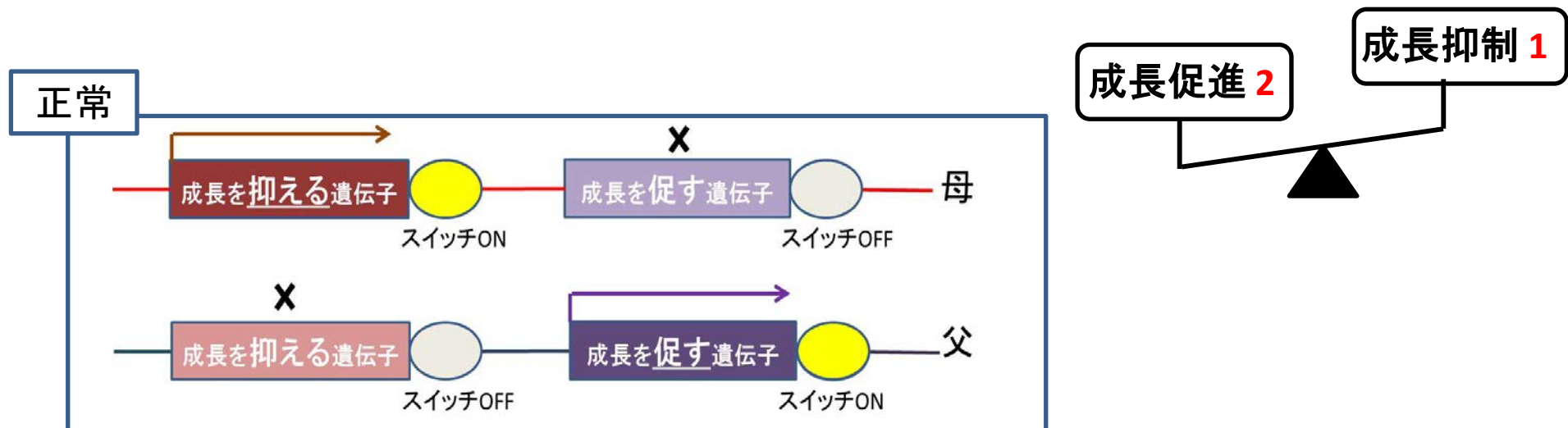
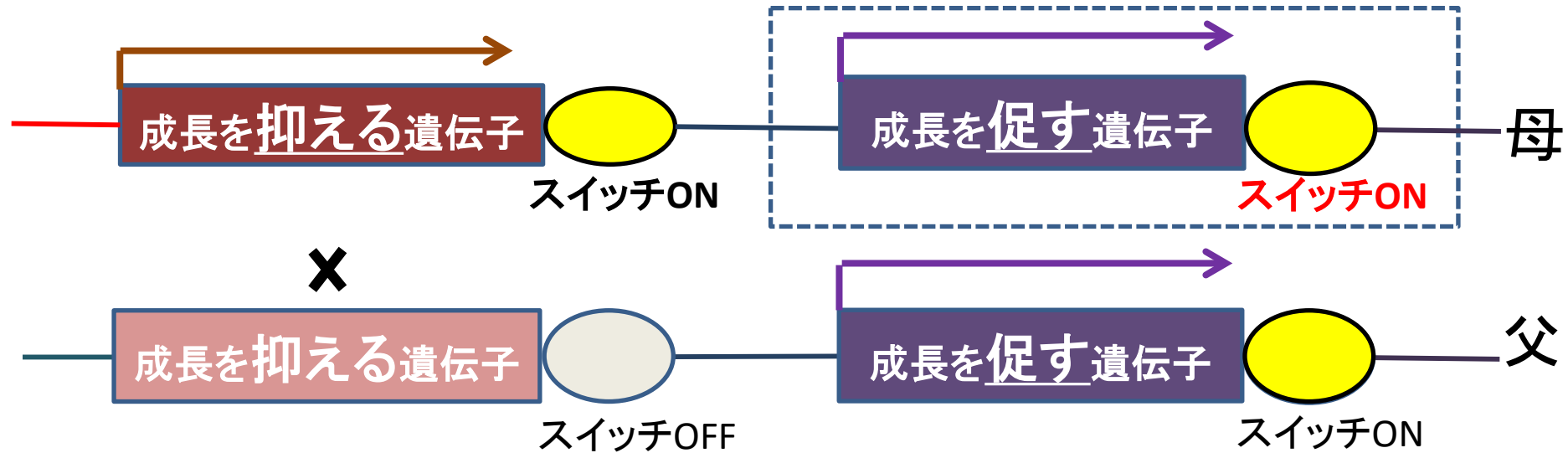
BWSの主な原因(2) 父性片親性ダイソミー(pat UPD)

[両方が父由来の領域に変化]



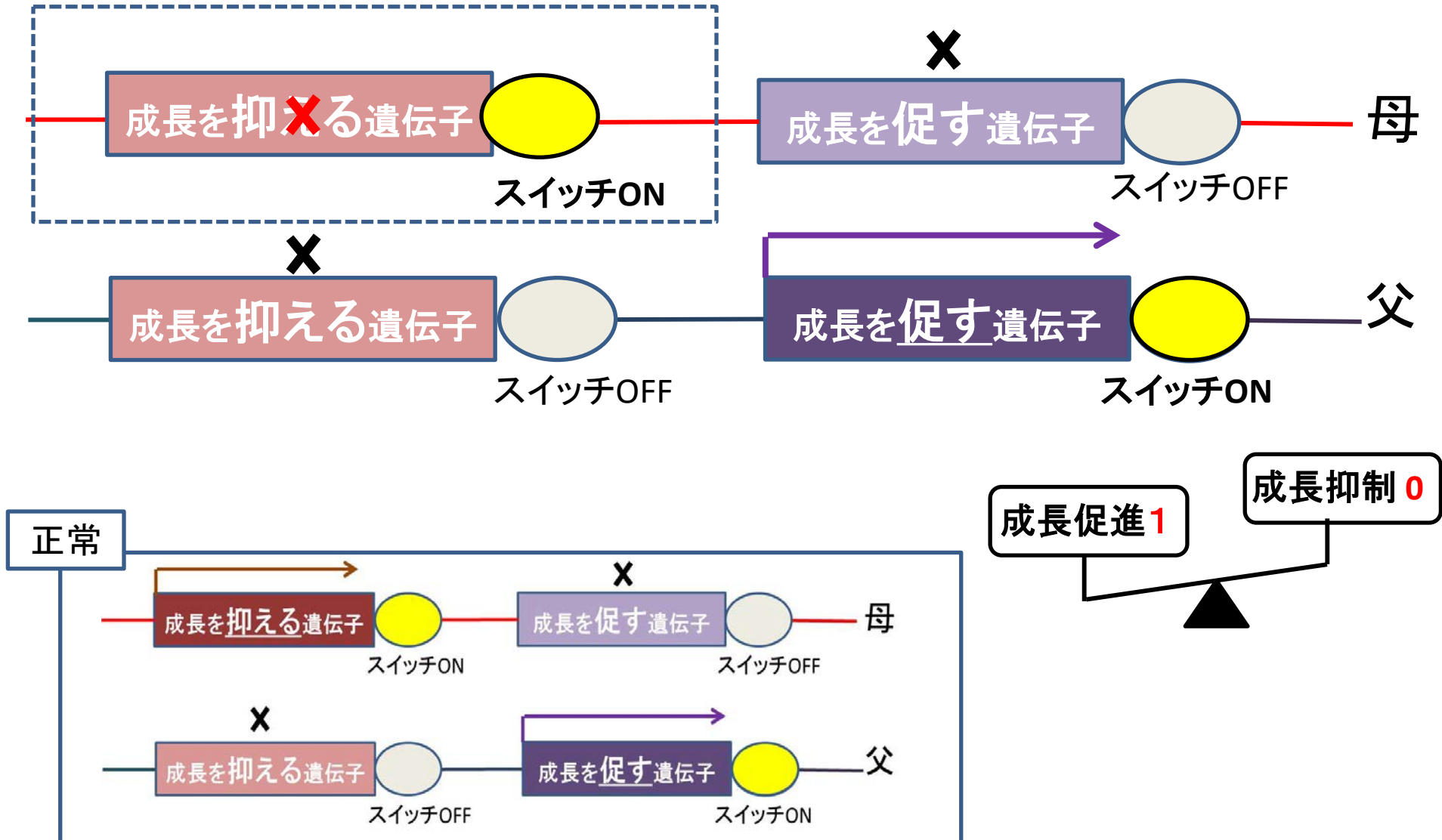
BWSの主な原因(3)メチル化異常

[母由来の促進遺伝子スイッチON]



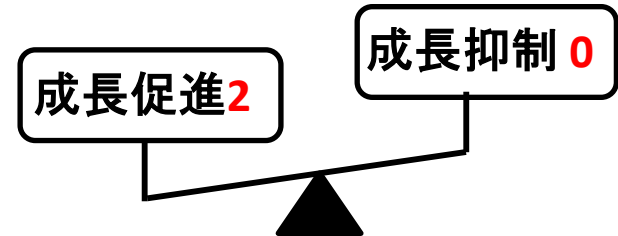
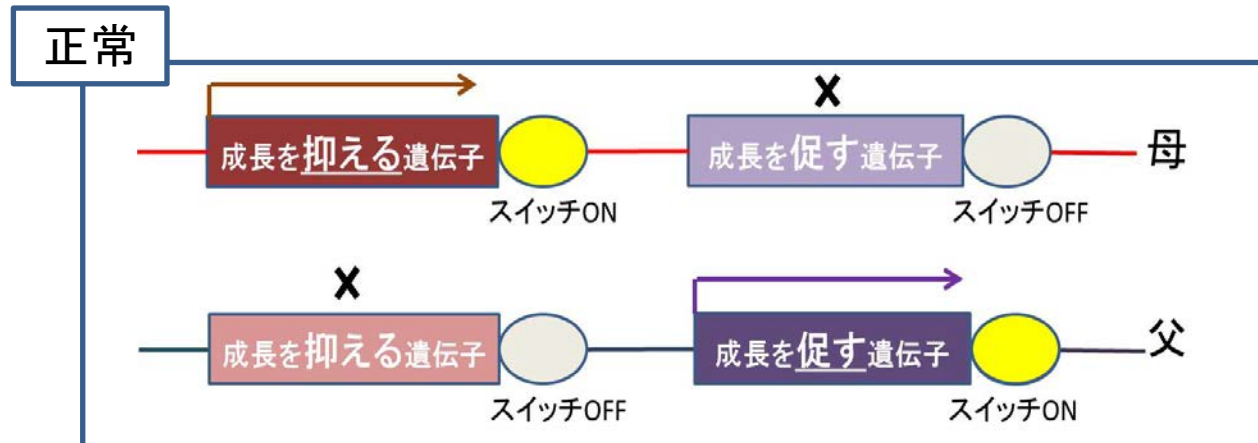
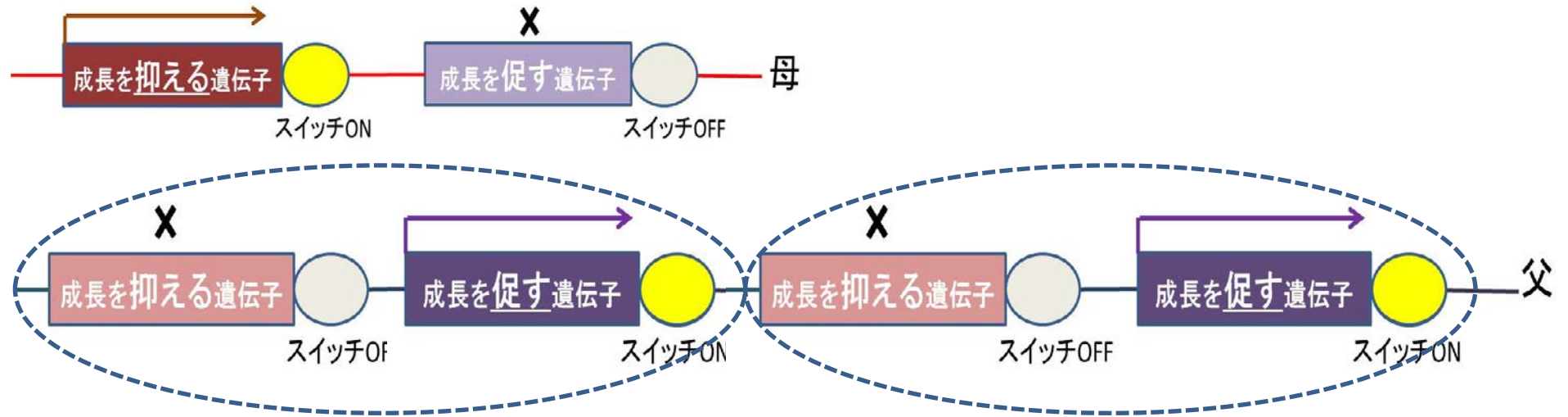
BWSの主な原因(4)遺伝子変異

[母由来の抑制遺伝子内部の配列異常]



BWSの主な原因(5)染色体異常

[父由来の染色体が一部重複]



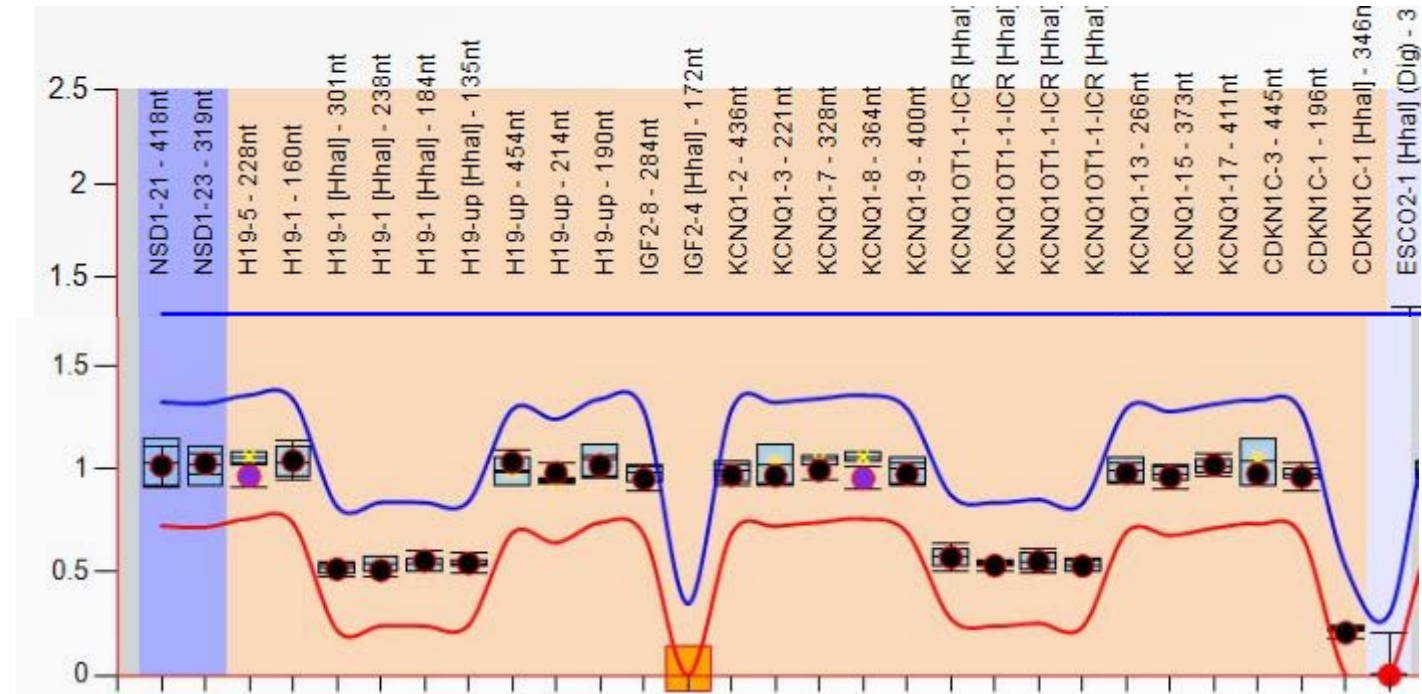
検査について

- 染色体の構造をみるための検査
 - G分染法・FISH法・マイクロアレイ解析
- スイッチON/OFFの異常(メチル化異常)をみる検査
 - メチル化感受性酵素使用
サザンブロット法・MLPA法
- 遺伝子配列異常の検査
 - シーケンス法(変異解析)
- 染色体の由来を見る検査(父由来 or 母由来)
 - 多型タイピング・MLPA法

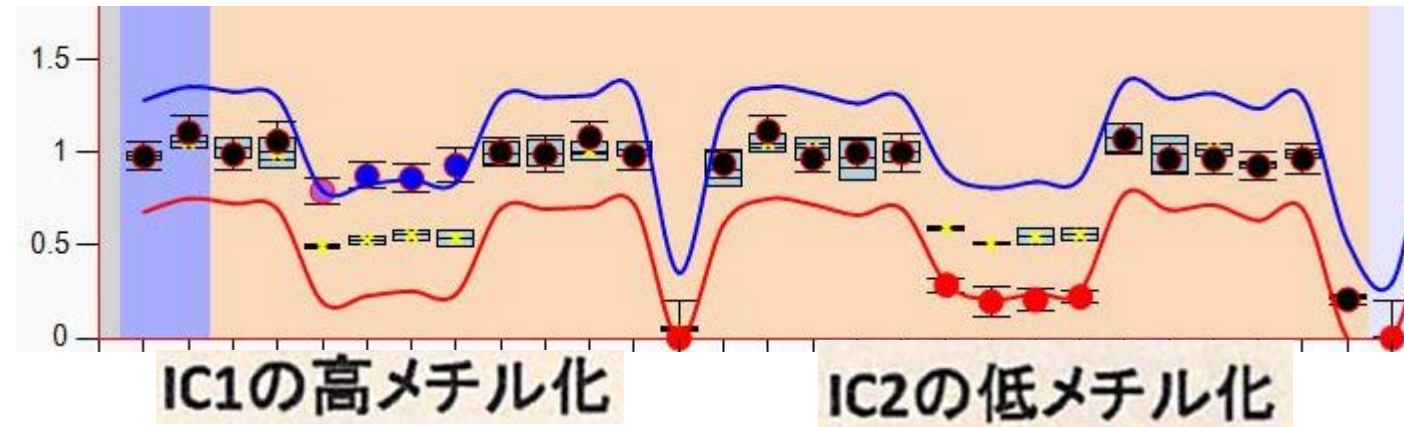
* 上記検査でも原因がわからない場合2割あり

メチル化特異的MLPA

正常



父性片親性
ダイソミー(モザイク)



原因分類別頻度 遺伝性

- ・ 孤発例(家族に1人): 約85%; 家族例: 約15%(多くは母から)

分類	頻度	専門用語での分類	家族例	次子・次世代 BWS
母由来・ 抑制遺伝子OFF	50%	IC2の低メチル化 (インプリンティング異常)	なし	低い
母由来・ 促進遺伝子ON	5%	IC1の高メチル化 (インプリンティング異常)	なし	低い
両方父由来	20%	父性片親性ダイソミー	なし	低い
母由来・ 抑制遺伝子異常	5%	<i>CDKN1C</i> 遺伝子内変異	あり	多くて50%
染色体構造異常	1%	重複、逆位、転座	あり	多くて50%

* 約2割で原因がみつからない

周産期

- 羊水過多、早産(半数)。
- 胎児期から過成長(平均3,800 g)
- 低血糖(3～5割)。
- 腹壁異常
 - 臍(帯)ヘルニア、腹直筋離開
 - 臍帯ヘルニアは早期手術
 - 臍形成術も考慮

巨舌

- 哺乳・呼吸障害
 - 口蓋裂用乳首、一時的経管栄養も。
- 構音障害・下顎前突（不正咬合）
 - 形成、言語、歯科との連携。舌の部分切除の適応も検討。
- 舌部分切除
 - 通常2～3歳までに施行、舌尖～舌中央部切除が一般的。
 - 舌部分切除後塩味と苦味の減弱が報告されているが味盲はなく、食生活・食嗜好性の変容はない。

(早期舌切除後の無呼吸低呼吸指数において、3ヵ月未満の手術例での改善率は高い) Cohen et al., Plast Reconstr Surg 2020 PMID 32221229

過成長

- 約9割に認める。
- 出生後数年間が顕著。
- 身長は正常上限で推移し、学童期に成長は緩やかとなる。
- 最終身長は50～97パーセンタイル；両親の身長も影響。

半身肥大

- 25%に認める。
- 全体肥大から部分的肥大。
- 下肢長不等は歩行へ影響。
- 整形外科的な定期健診の上、靴の補高や、思春期での骨端固定術を考慮する。
 - 靴補高：インソール±アウトソール（例 $1\text{ cm} + 2\text{ cm} = 3\text{ cm}$ ）
 - 3 cm ・・・保存療法の限界が近い。
 - 骨端閉鎖術は10～12歳頃（女性は早め）。

腫瘍

- 7.5%に合併
- Wilms腫瘍が最多、肝芽腫や副腎腫瘍、良性腫瘍も
- 2歳までが最も発症しやすい時期
- 殆どは8歳までに発症
- 3ヵ月毎の超音波検査による経過観察を8歳まで行う

肝芽腫の発症年齢

- 平均：7.1カ月±6.0ヶ月
- 中央値：5.0ヶ月

一般小児

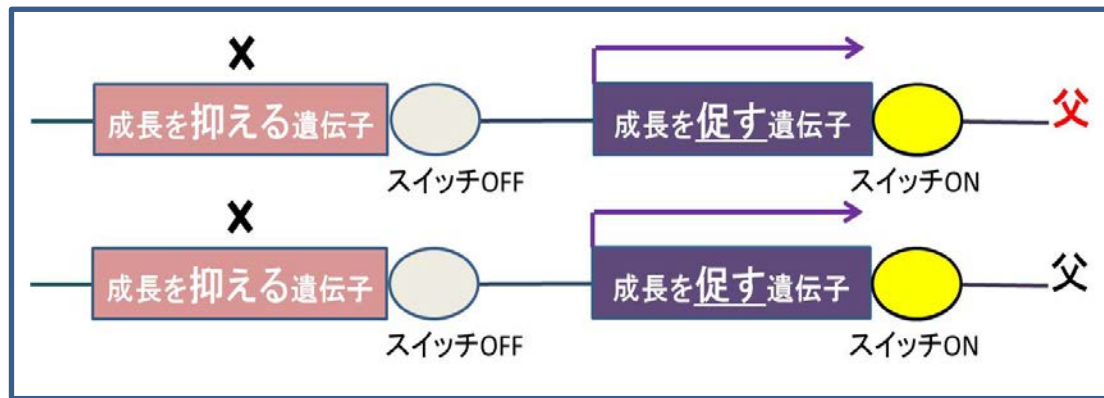
- 平均19.5ヶ月±14.7ヶ月
- 中央値：16.0ヶ月

BWS/半身肥大例のWilms腫瘍の手術後の生存率

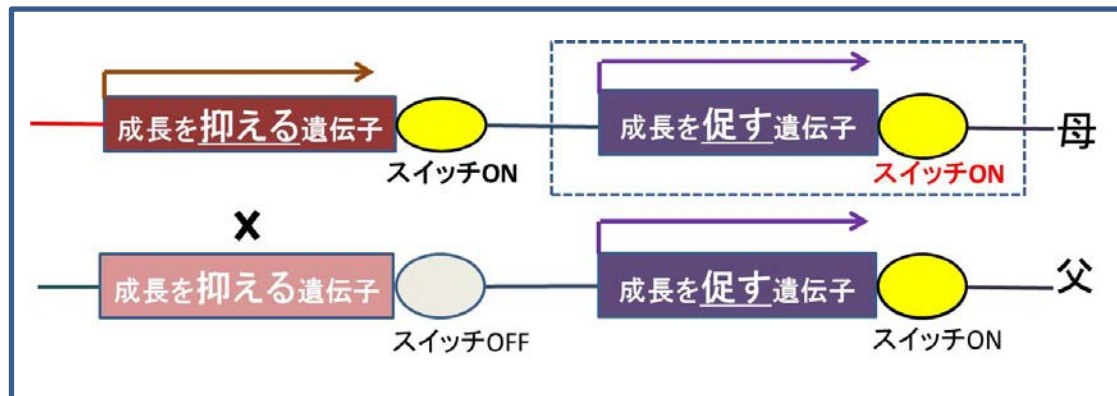
3年間無イベント生存率：92.3%

原因分類と腫瘍発生との関連(1)

- 腫瘍発生の比較的高いタイプ



両方父由来
(pat UPD)

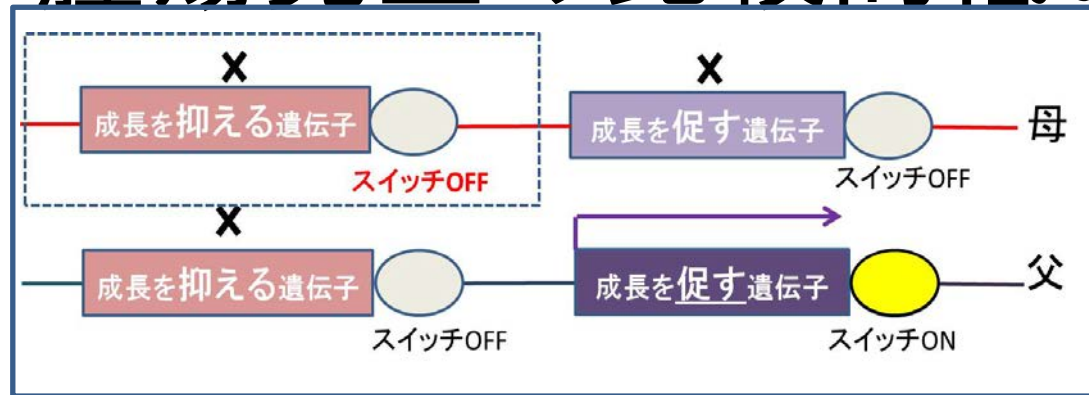


母由来の
成長促進遺伝子
スイッチON

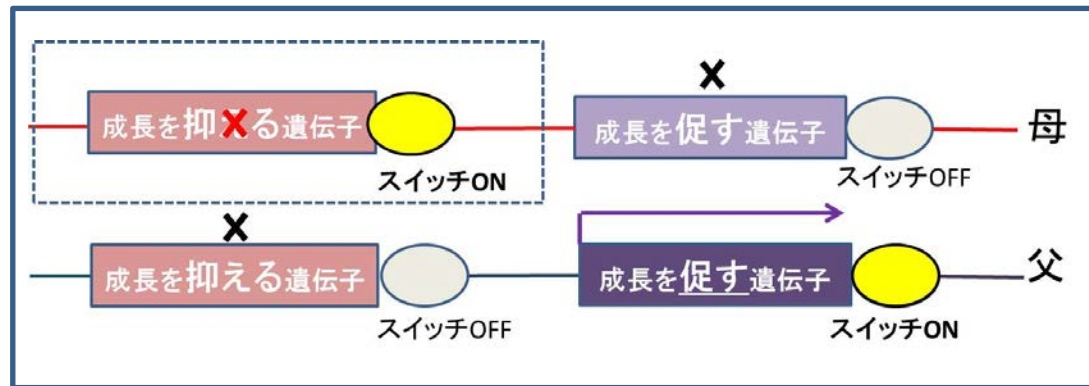
* 成長促進遺伝子↑のタイプでは腫瘍の発生率比較的高い

原因分類と腫瘍発生との関連(2)

- 腫瘍発生の比較的低いタイプ...



母由来の
成長抑制遺伝子
スイッチOFF



母由来の
成長抑制遺伝子
配列異常

* 成長抑制遺伝子↓タイプでは腫瘍の発生率は比較的低い

原因分類別頻度 腫瘍

分類	頻度	専門用語での分類	腫瘍	腫瘍の傾向
母由来・抑制遺伝子OFF	50%	IC2の低メチル化	2.6%	多様
母由来・促進遺伝子ON	5%	IC1の高メチル化	28.1%	Wilms腫瘍
両方父由来	20%	父性片親性ダイソミー	16%	Wilms腫瘍・肝芽腫・副腎腫瘍
母由来・抑制遺伝子異常	5%	CDKN1C遺伝子内変異	6.9%	神経芽細胞腫
原因不明	20%	原因不明	6.2%	Wilms腫瘍

腎・泌尿器 (28～61%)

- 重複腎、嚢胞、膀胱尿管逆流、水腎症
 - 小児期エコーで発見。尿路感染、腎機能障害には注意。
- 髓質海綿腎
 - 集合管が嚢胞状に膨れる。結石や感染でわかることが多い。腎機能は比較的よいことが多い。
- 腎石灰化症
 - ほとんどは良性で特に治療は必要ない状態。

BWSの健康管理

腫瘍 (腹部エコー)	巨舌 (形成/歯科/ST)	半身肥大 (整形/PT)	その他 (重要事項)
---------------	------------------	-----------------	---------------

新生児

毎3ヶ月

呼吸・哺乳

臍帯ヘルニア
低血糖

乳児期



幼児期

言語評価指導

靴補高

学童期

毎1年

舌部分切除

本人への説明

思春期

歯科矯正

骨端閉鎖

成人期

- 腫瘍
 - サーベイランスの推奨ではない。
- 循環器疾患
 - 先天性心疾患があった場合にはそれに応じたフォローアップ。
 - KCNQ1異常を来すIC2欠失等ではQT延長症候群の経過観察。
- 妊孕性
 - 男性で妊孕性低下を示唆した報告がある（不妊率は不明）
- 腎疾患
 - 成人期移行時には一度エコー、血圧等チェックを。

妊孕性について

～19の論文の家系情報の集計～

	女性		男性	
	患者	非患者	患者	非患者
子どもなし	3	—	15	—
子どもあり	11	27	3	11
子どもの数	43	120	12	34

Moutou et al., J Med Genet 1992 PMID 158363から引用改変

成人期の調査(本人55名のWebで自己申告情報)

- 口腔症状(60.4%)
 - 咬合異常、歯列不整等
 - 87.5%は小児期から巨舌、手術後の65%が口腔症状
- 背中の異常(57.1%)
 - 脊椎弯曲、痛み等
- 消化器症状(42.6%)
 - 腸管ガス、便秘、過敏性腸症候群等
- 腎・泌尿器(54.7%)
 - 結石、髓質海綿腎等(多様)

Drust et al., Am J Med Genet
C 2023; PMID 37163416

小児慢性特定疾患

- 医療費自己負担分の一部、食費（入院）の半額を助成
- 所得で6区分の自己負担額（月額：無料～15,000 円；重症患者認定で上限10,000 円、人工呼吸器等装着者認定で500 円）

【認定要件】

- 呼吸管理（人工呼吸器、気管切開、経鼻エアウェイ等）
- 酸素療法
- 胃管・胃瘻・中心静脈栄養等
- 腫瘍の合併（治療から5年を経過した場合は除外）