



コステロ症候群 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：2021年11月12日(第7回コステロ症候群)
最終レビュー日：2025年12月1日

コスト口症候群外来 疾患概要と健康管理

2021年11月12日

大橋博文

コスト口症候群外来

- 2009 疾患の説明と健康管理
- 2010 歯・口について
- 2011 歯科・口腔ケアについて
(調査結果報告)
- 2012 哺乳摂食障害
- 2014 厚労省難治性疾患克服研究報告
- 2019 疾患概念と健康管理

暫定診断基準(2012)

下記の臨床症状のいずれかを有し、かつHRAS
遺伝子変異が同定されること

- 顔貌の特徴
- 相対的大頭症
- カールしていて疎な毛髪・手足の深いしわ
- 柔らかく緩い皮膚
- 短頸・指関節の可動性亢進
- 出生後の哺乳障害・精神遅滞
- 心疾患
- 悪性腫瘍

原因遺伝子(*HRAS* 遺伝子等)に変異を認めればコステロ症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状があれば臨床診断される。

1. 主要臨床症状

相対的大頭症、カールした毛髪を含む特徴的な顔貌

出生後の哺乳障害・低身長

手掌・足底の深いしわ

肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈などの心疾患

精神発達遅滞

小児慢性特定疾患の診断基準から引用

対象基準

基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)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。

【基準(エ)】腫瘍を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合であること。ただし、治療から5年を経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

両制度共通

患者数

- 出生頻度：6～12万人に1人
- 患者数：123人（95%信頼限界、50-202）
- 有病率：1.4（人口100万人対）
- 成人例：6人（調査にて）

成長・内分泌

- 出生時は体重は標準か大きい傾向。
- 低血糖の心配
- 基礎代謝は高い
- 低身長
- 成長ホルモン分泌が悪い場合もある
 - 負荷テストをすると最大30%との報告も
 - 治療前には心臓チェック、治療中は腫瘍チェック
 - 身長よりも低血糖・筋力アップが目標
- 思春期の遅れあるいは早発

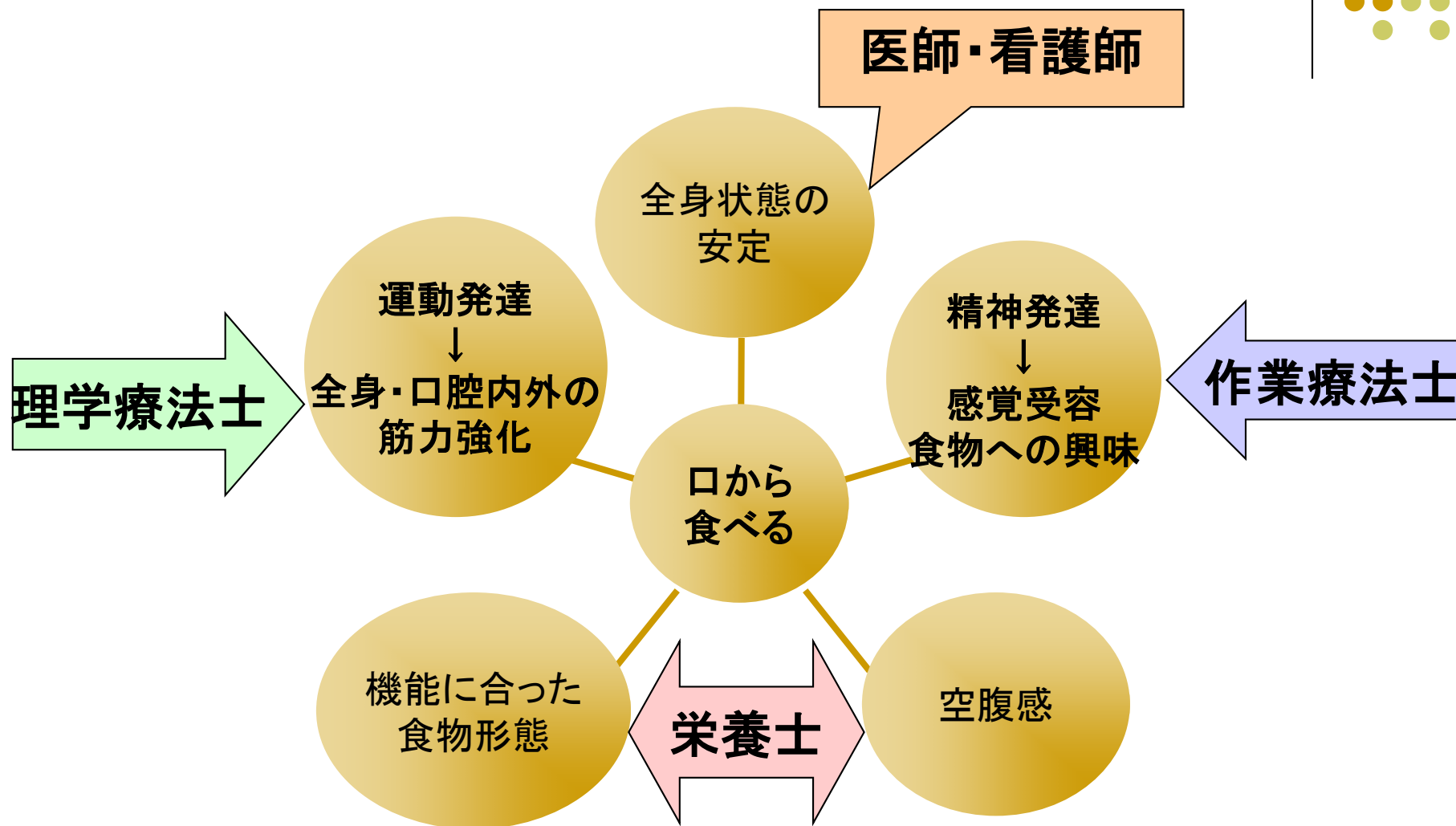
発達・心理

- 発達の遅れ(～80%)
 - 程度は軽度・中等度を中心に重度(1/5)から正常範囲(下限～平均; 1/10)まで。
- 注意障害: 1/3
- 自閉症スペクトラム関連症状
 - 幼少期(～4才)が見られやすいが成長とともに改善→青年期には社会性・友好性を発揮
- 不安症(分離、登校)

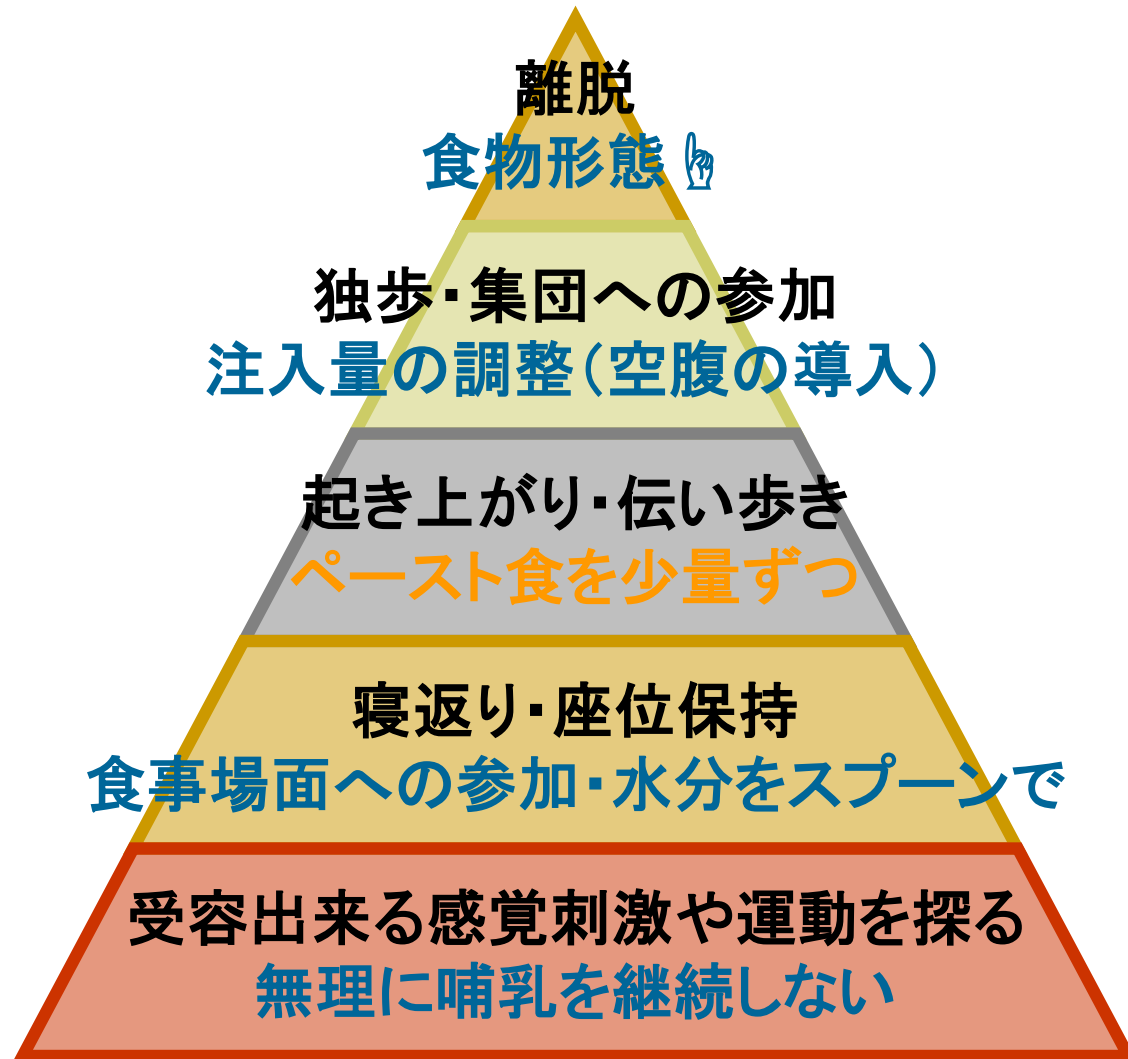
消化器・栄養

- 乳幼児期の哺乳や摂食の障害（共通）
- 哺乳・嚥下障害、経口摂取を嫌がる
- 胃食道逆流と消化管機能不良
- 幽門狭窄（2-4ヶ月で嘔吐が多い場合）
- 経管、胃ろうが必要な場合も多い
- 徐々に改善（2-4歳で経口に）
- 最初に受け付けられるのがスパイシーで刺激が強い味のことが多い

経口摂取を助ける要素



経口摂取への段階づけ



心疾患

- 85%に合併
- 肥大型心筋症
 - 進行性(約4割)、安定(1/4)、改善(14%)
- 不整脈(50%以上;上室性が多い)
 - 上質性頻拍、心房細胞、異所性心房頻拍
 - 上質性頻拍はしばしば1才までに診断され、70%は安定あるいは改善していく。
- 先天性心疾患(45%)
 - 肺動脈狭窄(15-20%):多くは無治療
 - ときに心房中隔欠損、心室中隔欠損、僧帽弁異常など

心疾患のケア

- 診断後はすみやかに循環器診療へ
- 評価：エコー、心電図、ホルター心電図など
- 乳幼児期（特に2才まで）は肥大型心筋症、不整脈へ特に注意が必要な時期
- 不整脈への薬物治療は多くの場合効果的
- 心筋肥大による流出路狭窄があれば心筋の部分切除術を考慮
- 長期予後は不明だが心疾患がない人も含めてすべての患者さんについて心臓（肥大型心筋症、高血圧、冠動脈疾患など）の評価継続は大切

歯科・口腔

- 歯肉肥厚
- 咬合不全
- 萌出遅延
- 歯ぎしり・摩耗
- 叢生
- 欠歯・過剰歯・矮小歯
- エナメル質形成不全と齲蝕歯

骨格系(整形外科)

- 柔らかい手関節/手指の尺骨側偏位
- 股関節異形成(17-45%)
- 足関節の位置異常(内反足、外反足、垂直距骨)
- アキレス腱の硬化(3/4)
- 肩や肘の関節拘縮(50-70%)
- 側弯・後弯(17-63%)
- 骨塩減少・骨粗鬆症

眼科

- 斜視(50%<)
 - 段差などの深みの把握や視力発達に悪影響
- 眼振
 - 徐々に改善
- 屈折異常(遠視・近視・乱視)
 - 眼鏡装用者多い(近視が多い)
- 光恐怖症で強い日光を避ける傾向
- 眼瞼下垂
- 出生時あるいは診断時からすぐに眼科診査開始(特に2才までは半年ごとに)。

腫瘍

- *HRAS*遺伝子の変異により発症する本疾患の固形腫瘍発生頻度は20歳までに10～15%
- 横紋筋肉腫、神経芽細胞腫は乳児期に、膀胱がんは学童期に発症頻度が上昇する。



定期的な固形腫瘍のスクリーニングが推奨される。

～10歳 ； 3～6ヶ月毎の腹部超音波検査

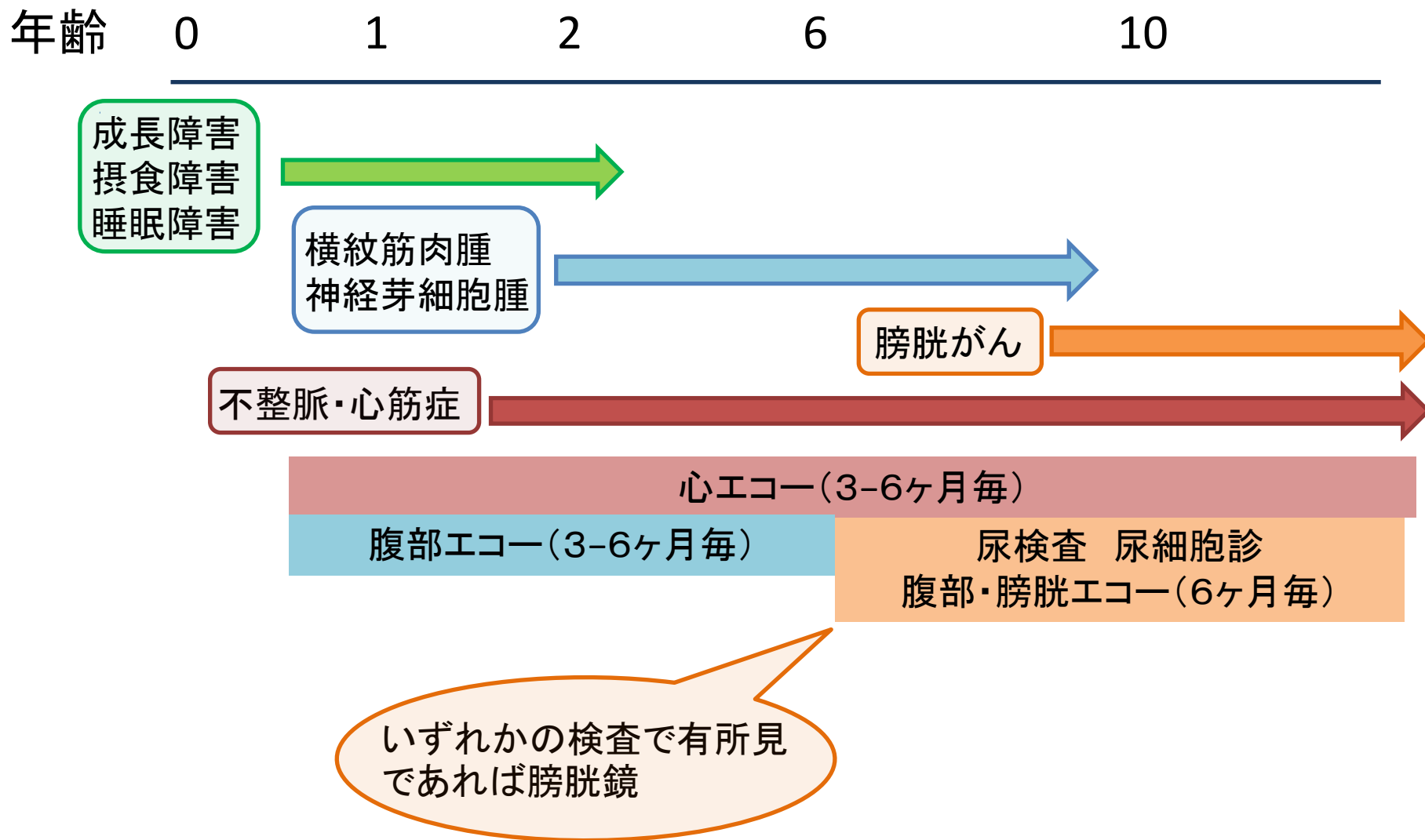
10歳頃～ ； 1年毎の尿検査

268例の集計

- 20才までに15%が発症
- 横紋筋肉腫19, 膀胱腫瘍4, 神経芽細胞腫5
- 横紋筋肉腫
 - 大多数は6才までに発症
 - 大多数は腹部・骨盤腔に発生
- 一般小児の頻度との比率は42.4倍
- 成人期の腫瘍発生は少ない？
 - 今までに1例のみ（膀胱腫瘍）の報告

(Gripp et al., AJMG 2019)

スクリーニング検査(案)



皮膚科

- 乳頭腫(71.7%)
 - 鼻、顔、耳垂、肛門周囲
- 皮膚角化
 - 手掌、足底
- 黒色表皮腫
- 湿疹・皮膚炎
- 無芳香の製品を使用(皮膚刺激を避ける)
- ローションより軟膏やクリーム
- 日光は避ける(帽子、サンスクリーン)

成人期

中等度から重度の精神遅滞があるものの、歩行や摂食はある程度可能で、持続的な入院はしておらず自宅で暮らしている。また、悪性腫瘍を合併した既往を持つ罹患者はいなかった。

成人期の情報

- 心疾患
 - 7割。特に心筋症と不整脈に注意。
- 胃食道逆流
 - 脳異常(キアリ I 奇形)の合併に注意
 - MRI撮影14人中4に合併した
- 骨密度減少
 - 調べた4人中3人、ただし骨折なし

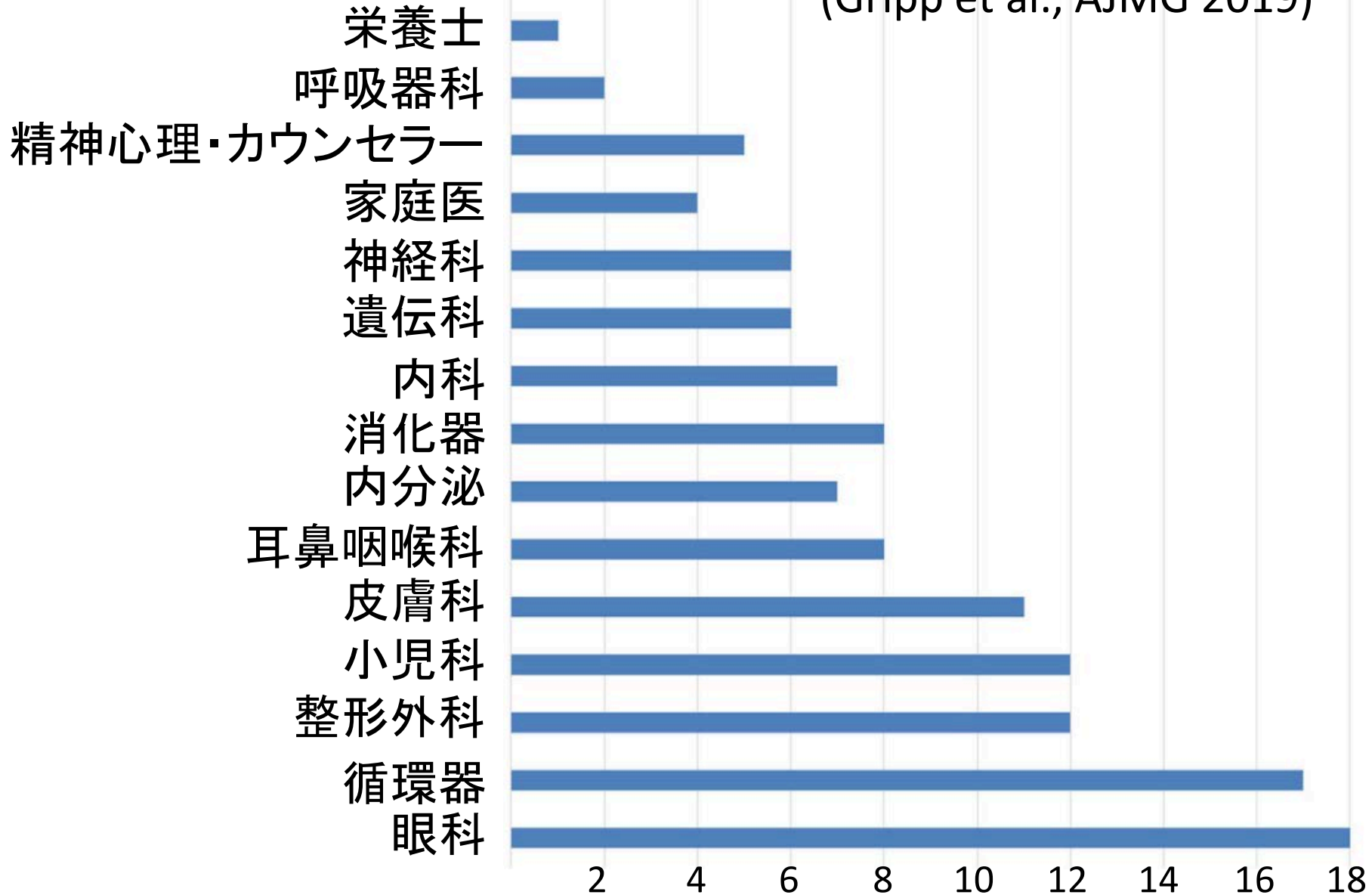
青年～成人期20人の情報

(Gripp et al., AJMG 2019)

- 性別：男性10人、女性10人
- 年齢：25.2才（16-40才）
- 生命：生存19、死亡1
- 生活環境
 - 独立1、家族16、施設37
- 移動
 - 問題なし7、歩行器1、一部車椅子9、車椅子3

定期フォロー中の医療関係者

(Gripp et al., AJMG 2019)



青年期～成人期の症状(20人中)

- 心臓

- 不整脈 11
- 心筋症 10
- 僧帽弁異常 7
- 肺動脈狭窄 2
- 大動脈拡張 2

- 神経系

- 痙攣既往 5
- キアリ奇形 8/16

- 整形外科(成長)

- 骨粗鬆症 9
- 成長ホルモン治療歴 6
- 側弯・後弯 15
- 関節拘縮 10
- 月経開始 16.3才(15-18)

- 眼科
 - 近視 12
 - 斜視 4
 - 眼振 2
- 耳鼻科
 - 耳垢 6
 - 難聽 1
- 精神・心理
 - 不安 13
- 皮膚科
 - 皮膚余剩 10
 - 乳頭腫 12
 - 胼胝 13
- 消化管
 - 便秘・下痢 5
 - 逆流 10
- 惡性腫瘍
 - 2-3

寿命

- 今後の調査が必要
- 多くは成人期に達している
- 死亡23例のうち、成人は2例のみ。
 - 27才男性：肥大型心筋症・不整脈・上行大動脈拡大
 - 47才男性：最年長例であった。以前の心電図では異常がなかった。

イタリア(ローマ)の大学病院の希少疾患・先天異常症センターの報告 ～成長に関して～

- 最近10年間の後方視的集計
- RASopathy 148人 (Costello S: 22, CFC S: 25, Noonan S: 101)
- Costello Sの20人の集計 (22人中2人は4歳と35歳時に感染症で死亡)

要点

- 体重は出生時は63%で週数相応、37%で大きく、1歳時は平均6.7 Kg, 3歳で10.2 kgと約-3.5 SDレベルと増加不良。
- 口腔機能が3～5歳で劇的に改善することが多い（胃チューブ抜去中央月齢45.6）
- 20人中19人は胃チューブ、7人は胃瘻使用し、経腸栄養開始は 35 ± 12 日、完全経口摂取可能になるまでに 4.2 ± 1.7 年。
- 高カロリー（+10%）栄養群と標準群でその後のBMIに差はなかった。→ 体重に応じたカロリーを！高カロリー栄養は総量を減らして消化管症状のリスク軽減目的で。