



コルネリア・デ・ランゲ症候群 健康管理と疾患概要

※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：2023年9月22日(第4回コルネリア・デ・ランゲ症候群)
最終レビュー日：2025年12月1日

コルネリア・デ・ランゲ症候群集団外来

～疾患概要と健康管理について～

2023年9月22日
遺伝科 村越 由佳

※情報保護のため、個人利用以外の二次利用（ネットへのアップなどは禁）



本日のプログラム

1. 疾患についての理解
2. 合併症と健康管理について
3. 頂いたご質問



1. 疾患についての理解

コルネリア・デ・ランゲ症候群（Cornelia de Lange Syndrome: CdLS）とは・・・

- ・どのような病気なの？→疾患の概要
- ・なぜおこるの？→原因
- ・どんな症状があるの？→臨床症状と診断

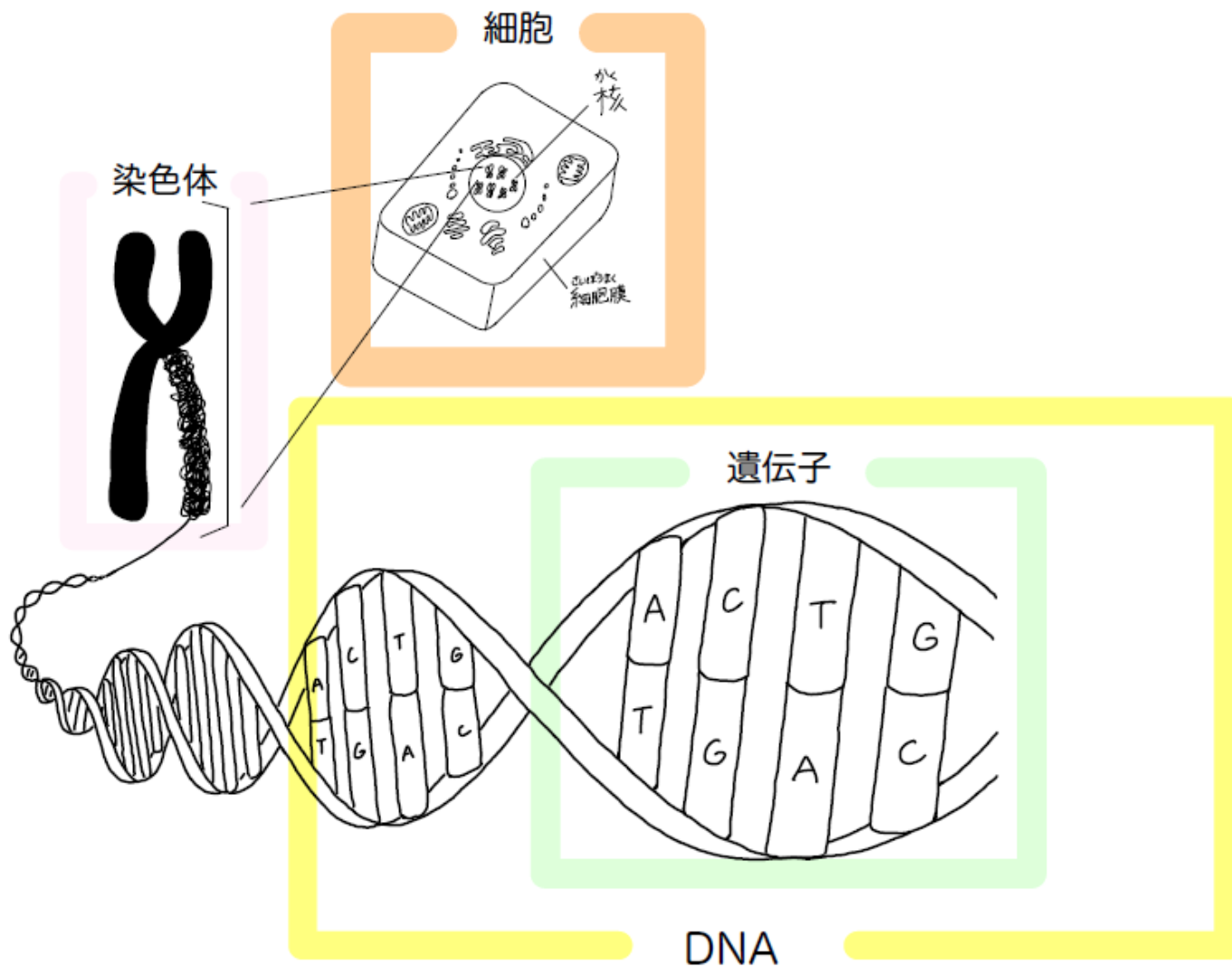


疾患の概要

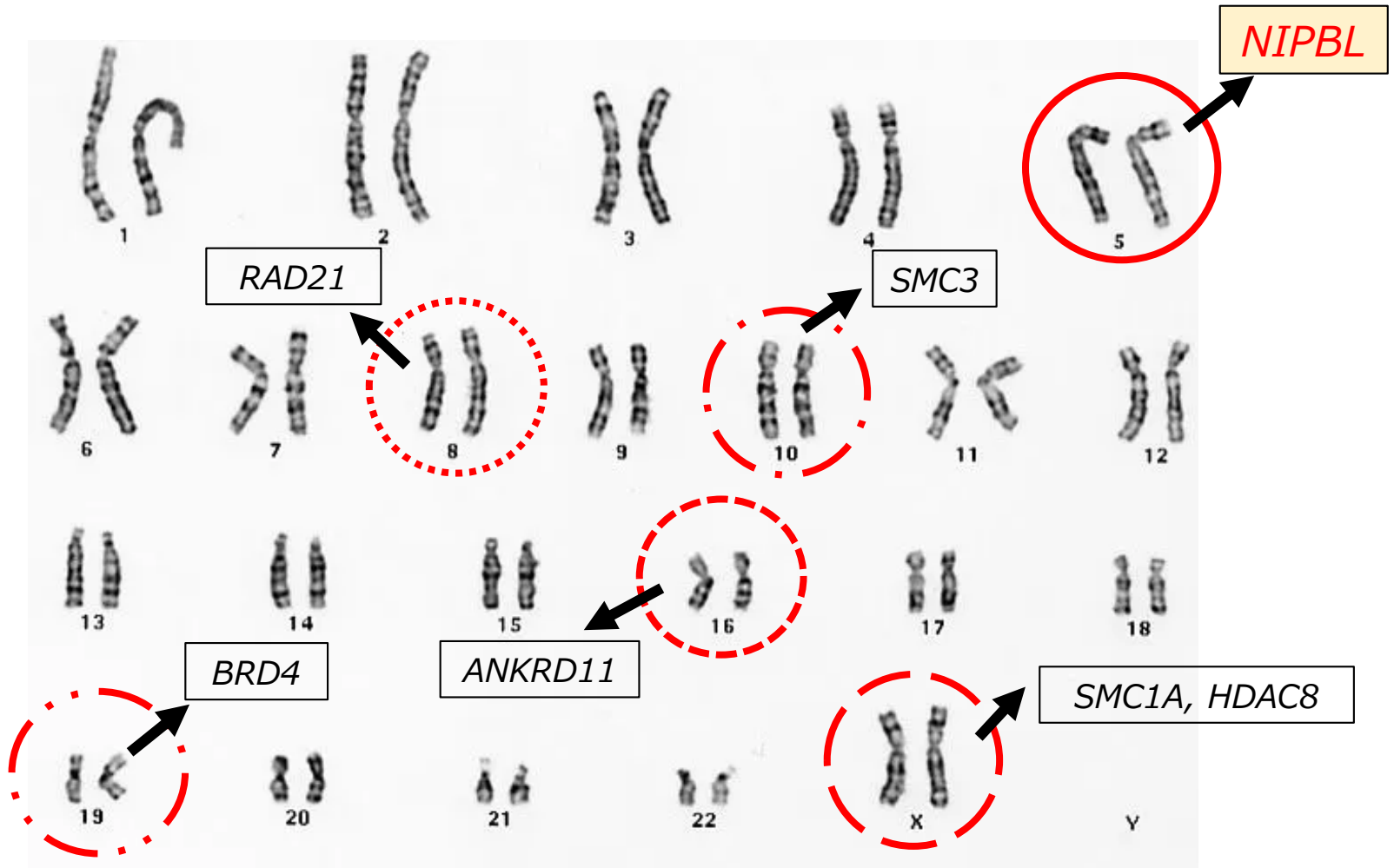
- 1933年にオランダの小児科医師Cornelia de Langeにより報告。
- 頭蓋顔面の特徴（濃い眉毛、薄い上口唇、長い人中など）に加えて、成長障害、精神発達遅滞、手足の形態異常などを認める。
症状は幅広く、個人差があるのが特徴。
- 頻度は出生約5万人に1人と報告されているが、症状がそろわず診断されていない例も多いと考えられている。



原因：CdLSは遺伝子の変異により生じる



CdLSの原因遺伝子の位置



※女兒の染色体

CdLSの原因遺伝子

- 判明している遺伝子は、*NIPBL*、*SMC1A*、*RAD21*、*HDAC8*、*SMC3*、*BRD4*など。およそ3-5%は不明。

遺伝子	CdLSの割合
<i>NIPBL</i>	約80%
<i>SMC1A</i>	約5%
<i>HDAC8</i>	約4%
<i>SMC3</i>	1-2%
<i>RAD21</i>	1%未満
<i>BRD4</i>	1%未満
不明	3-5%



臨床診断

- 特有の頭蓋顔面の外観
 - 小頭症
 - 高い眉毛、濃い眉毛を伴う眉毛癒合
 - 長く濃い睫毛
 - 短い鼻梁、上向きの鼻孔を伴う上向きの鼻尖
 - 長く平坦な人中と上嘴唇の薄い唇紅、下向きの口角
 - 高度な高口蓋
 - 小さな歯、歯間空隙の拡大
 - 下顎骨棘の有無にかかわらず、小顎症
- 成長障害 出生後も持続する可能性あり
- 発達遅滞/知的障害 軽度から重度まで様々
- 四肢の異常 症状は様々
- 多毛症 濃い頭髪が広がる



原因遺伝子からみた症状の特徴

CdLSの症状は幅広い

→症状の幅が広いことの原因の1つに、遺伝子に関係している

遺伝子	症候群の割合	表現型
<i>NIPBL</i>	約80%	古典的な特徴（特徴的顔貌や四肢の異常など）を持つ人が多い。
<i>SMC1A</i>	約5%	<i>NIPBL</i> を有するよりも構造異常が少なく発育不全は軽度だが、中等度～重度の顕著な知的障害を持つ場合が多い。
<i>SMC3</i>	1-2%	
<i>HDAC8</i>	約4%	男児の場合、大泉門閉鎖遅延、眼瞼下垂、眼間開離で、朗らかで友好的な性格を示す。成長もそこまで影響を受けないことが多い。
<i>RAD21</i>	1%未満	成長障害、軽度の骨格異常、軽度の認知機能のことが多い。



診断の確定

CdLSの診断は、臨床的特徴を持つ場合において、
および/または分子遺伝学的検査により診断される。



合併症と健康管理

どのような症状がどのタイミングで合併しやすいのか、
それに対してどのようにフォローしていけばよいのかが
重要になります。



合併症① 成長・栄養

- 出生前の子宮内発育遅延
 - 低出生体重児
- 出生後の成長障害
 - 平均身長と体重は生涯5パーセンタイル未満
 - 成人の平均身長は男155.8cm、女131.1cm
- 出生からの哺乳・摂食障害
 - 胃食道逆流症
 - 口周囲の筋肉の低下、小さな口と顎、咀嚼困難などの影響がある
 - 経鼻胃管栄養が必要なことも珍しくない
- 軽度の臨床的特徴を持つ場合は、成長への影響はそれほどでない。



合併症① 成長・栄養 健康管理

- 成長曲線での定期的な身長、体重、頭囲の評価
 - 成長速度が予想よりも遅い場合は、胃食道逆流、甲状腺機能障害、成長ホルモン分泌異常の検査を考慮する
- 哺乳不良の場合には経鼻胃管栄養により適切なカロリー摂取を行う
- 胃食道逆流などの身体合併症に対して外科的介入を考慮
- 栄養指導。適切な運動とバランスのとれた食事が重要



合併症② 発達・行動

• 発達

- ゆっくり。個人差がある。
- 独立歩行は、生後24か月までに半数、10歳までに95%の子どもができるようになる。
- 自分での食事摂取は、3歳までに半数、10歳までに95%の子どもができるようになる。
- 運動は言語や音声ほど深刻な遅れは少ない

• 行動

- 様々な行動問題が報告されている
- 時に多動や自閉症傾向、自傷行為、攻撃性、睡眠障害などの行動の問題を認めることがある。
- 行動問題は多くの場合、意思疎通の困難さからの欲求不満に直接関連する。
- 胃食道逆流などの医学的症状が悪化させている可能性がある。



合併症② 発達・行動 健康管理

- 知的障害

- IQは30～102までと幅広く、平均は55-70の軽度～中等度。
- 理解言語に比べ、表出言語のほうが苦手。
- 程度は関与する遺伝子とほぼ関連している。

- 発達/知的

- 早期に療育センターでの訓練プログラム（理学療法、作業療法、言語療法）
- 就学後は学校、必要に応じて発達・心理専門家などとともに対応していく
- 定期的に聴力検査を評価する

- 行動

- 悪化があれば、胃食道逆流や中耳炎、頭痛などの身体症状が原因となっていることもあるため、医学的に原因がないか介入する
- 成長とともに、睡眠障害、ADHD、不安、ASDを示唆する特性を含む行動についてスクリーニングする



合併症③ 神経 健康管理

- 約25%にはけいれんを認める。

部分てんかんは最も一般的なタイプで、通常2歳前に発症する。

健康管理

- 脳波検査や病歴から抗けいれん薬の加療を検討

多くは標準的な薬物療法が効果的。

数年後には薬物療法を中止することができる。



合併症④ 骨格系

- 広範囲の四肢の形成異常を認める。下肢は上肢より影響は少ない。
- 2-3割に上肢の重度の形成異常を認める。
上肢欠損は、前腕が完全にない重度のもの～指の欠損まで。
- 四肢欠損がない場合、ほぼすべての人に小さな手、母指の近位位置異常や第5指彎指症あり。先細りの指が特徴。
- 橈尺骨癒合症による肘関節の伸展障害あり。
- 驚くほど細かい運動能力を持っている

合併症④ 骨格系 健康管理

- 整形外科での評価
- 優れた細かい運動能力を持っていることが多く、外科的介入よりは運動発達支援（理学療法と作業療法）が重要。
- 必要に応じ、外科的介入を行う。
- 上肢X線写真を検討：橈尺骨癒合症の評価のために



合併症⑤ 消化管 健康管理

- 胃・食道逆流症

最も頻度が多い。

重症/難治性には、内視鏡検査やPHプローブ検査を検討する。

貧血や肺炎、時に行動異常の原因になることも。

→内服、体位、とろみ栄養、経鼻胃管栄養、胃瘻を検討

- その他の合併

幽門狭窄（新生児期に持続する嘔吐）、腸回転異常、先天性横隔膜ヘルニア

→外科的介入

- 栄養士も含めた栄養状態の評価



合併症⑥ 眼科 健康管理

- 60%も何らかの眼症状を有する
- 眼瞼下垂、近視（60%）、斜視、鼻涙管閉塞など多い。まれに白内障や緑内障もある。重度の近視は網膜剥離のリスクあり。

健康管理

- 定期的な眼科フォローで内科的/外科的介入を行う。
- 眼瞼下垂の手術は運動能力の発達を助ける。



合併症⑦ 耳鼻科 健康管理

- 90%以上に聴覚障害を認める
- 外耳道が狭いため、難聴の原因になる中耳炎の評価が難しい
- 様々な程度の難聴（感音性難聴は40%、伝音性難聴は60%）
- 多くの難聴が時間経過とともに改善する可能性がある（最大46%）

健康管理

- 中耳炎による伝音性難聴に対し定期フォローと中耳炎の治療
- 難聴を認めた際には、専門の耳鼻咽喉科を受診
- 早期に診断し補聴器を使用することで言語発達を促すことができる



合併症⑧ 腎尿路生殖器 健康管理

- 腎尿路異常は、膀胱尿管逆流（12%）、停留精巢（73%）、医学的に小さい外性器（57%）、尿道下裂（男性の9%）などあり。
- 女児では25%に腹痛の原因となり得る双角子宮あり

健康管理

- 必要に応じ外科的介入を検討する
- 尿路形態異常による尿路感染症に注意



合併症⑨ 心血管 健康管理

- 2割程度に先天性心疾患を合併する
(最多は心室中隔欠損症)

肺動脈弁狭窄または末梢肺動脈狭窄、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、大動脈弓縮窄または低形成、大動脈弁異常、ファロー四徴症、両大血管右室起始症

健康管理

- 内科外科的治療/循環器科フォロー
外科的介入はほかの患者さんと同様



合併症⑩ 免疫学 健康管理

- 数名に抗体欠損の報告あり。
→重症/反復感染症罹患患者において免疫学的スクリーニングや免疫不全症の管理の必要性があり。
- 中耳炎、肺炎を含む呼吸器感染症が頻回に生じないか注意する。



合併症⑪ 血液学 健康管理

- 貧血や血小板減少症を認める。
- 血小板減少は乳児期以降に消失することが多いが、まれに持続する

健康管理

- 原因不明な貧血や出血、あざがある場合には精査を。
- 輸血を検討
- 免疫性血小板減少に対しては標準的な加療を



合併症⑫ 頭蓋顔面 健康管理

- 口蓋裂は20%に認める。
- 小顎症や小口症の報告もある。
- 歯の密集、小さい歯、歯の欠損は、虫歯のリスクあり。
- 歯ぎしりもよく認める

健康管理

- 口蓋裂に対し、呼吸や哺乳の補助、形成外科的治療。
術後は、言語発達のために言語療法
- 定期的なデンタルケアと歯の評価

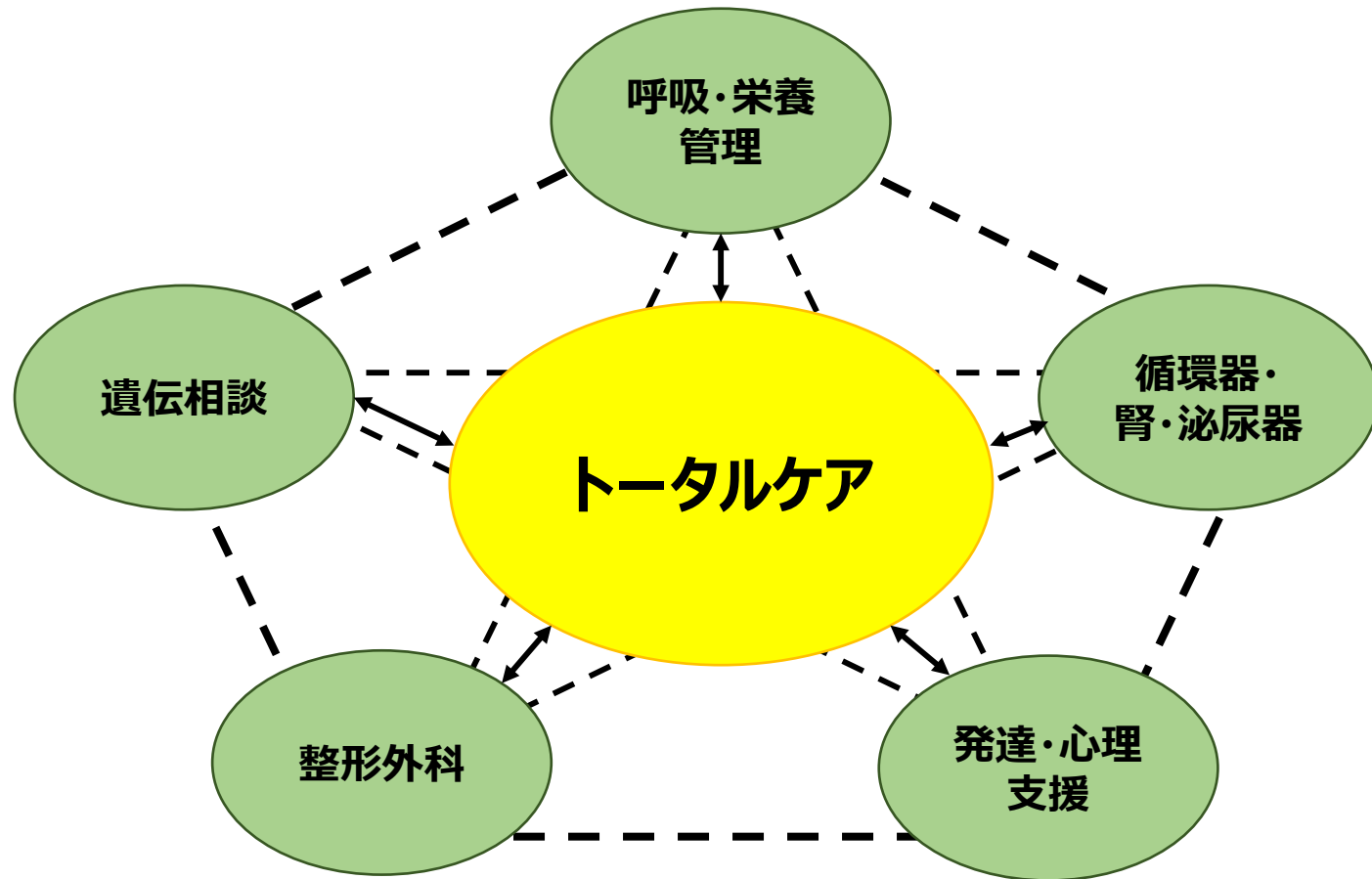


各時期に応じたフォロー

	主な合併症	検査・対応
新生児期	心疾患 難聴 哺乳障害	レントゲン・エコー 聴力検査 哺乳指導
乳児期	哺乳・摂食障害・GER 運動発達遅延 上肢形成異常・口蓋裂	造影検査・PHモニター 理学療法、整形外科 整形、形成外科、歯科
幼児期	屈折異常 中耳炎・難聴 停留精巣・尿路異常 運動発達遅延	眼窩 耳鼻科・チューブ留置、補聴器 泌尿器科 療育センターでの支援
学童期以降	思春期早発 行動面での問題 発語・構音の問題	ホルモン検査、代謝内分泌科 合併症検査、心理支援 言語療法



各専門家でのフォローとトータルケア



健康管理における注意点

- 乳児期、幼児期、学童期～成人期と各段階で合併しやすい症状があり、注意が必要
- すべての症状を同時に併せ持つわけではない。
個人差、症状の幅がある。
- ➡ 現在ある情報を基盤としつつ、
個々において適切な対応を考えていくことが大切



? スムーズに言葉がでないことがある。CdLSと吃音とは関係があるのか？

- 吃音とCdLSの関連はあまり多くはない。CdLSには、言葉の遅れが多い。
- CdLSではない一般的に幼児にも10-20人に1人が吃音を認める。男児に多い。
- 対応：環境調整と言語訓練
 - 「温かく聞いてもらえる」という環境づくり、周囲の理解
 - ゆっくり、おちついて、ストレスになるので言わない
 - ゆっくり話し、言葉の先取りをしない、言い直しをさせない
 - 最後までゆっくり話を聞く
- 改善策：完全に消失するのは難しいかもしれないが、環境を整えたり、訓練したりする中で症状の軽減を目標にしていく。



? 聞こえているとは思いますが…聴力、発語に特徴的な聴力の問題はあるのか。その改善方法についてあれば。

特徴

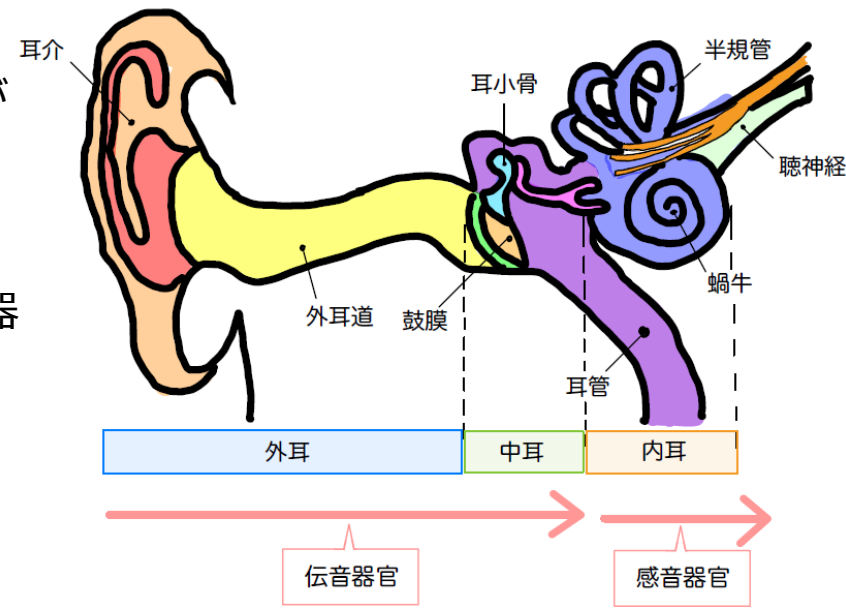
- 軽度～重度なものまで様々
- 伝音難聴(60%)は、滲出性中耳炎に随伴する二次的原因
- 感音難聴(40%)は、内耳や耳神経の奇形が原因
- 多くの難聴が時間の経過とともに改善する（最大46%）
- 外耳道狭窄により、難聴の原因になる中耳炎の評価が難しい

発語

- 聴力のみならず口腔周囲の筋肉や形態異常も影響
- 発語は遅い。5歳で話し始めるが38%という報告がある

方法

- 聴力：中耳炎の評価、外科的介入の評価、補聴器の検討
- おしゃべり：言語訓練



？ 就学にあたり、普通学級に通っているのはどのくらいか。
また、小学校進学にむけて事前の準備は？

- 普通学級への進学は少ない。
CdLSのうちどのくらいの割合か、などの文献はない。
- 小学校進学に向けての準備
 - ✓ 普通学校、支援級、支援学校を決める
 - ✓ “一番大事なのは、本人が楽しめること”。
IQのみならず、いろいろな側面から決定していく。
 - ✓ 療育などのサポートを受けていく
 - ✓ できることをほめていき、できることを増やしていく。



? 側弯症について教えてほしい。

- 定義：脊柱側弯症とは正面から見た場合に、脊柱が左右に曲がっている状態
- 疫学：一般的に、10歳以降に多く、女児の方が多い
- リスク因子：生活習慣（姿勢の悪さ、偏食、睡眠時間、布団かベットなど）は関係ない
- リスク因子：身長伸びと同時に悪化する
- 症状：自覚症状はほとんどない。軽度の側弯が腰背部痛の原因になることはない。

軽度側弯では、整容面による心理的ストレス。

側弯が強くなると呼吸や心臓に負担がかかる。

- 治療：経過観察、装具治療、手術がある。整形外科と相談して決定していく。

? 側弯症について教えてほしい。

CdLSと側弯との関係

- CdLSの約30%に認める
- とある報告では、CdLSの患者のうち、39%に側弯を認めた。
1 人の患者には外科的手術が必要であった。
7%は胸椎後弯症を患っていて、最も重度の場合は118度でした。

Kline AD, Grados M, Sponseller P, et al. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C: 248-60.

