

## 症候群と先天性心疾患：染色体異常から単一遺伝子病へ

城尾 邦隆

九州厚生年金病院小児科

## Key words:

Down syndrome, trisomy 18, deletion 22q11 syndrome, Williams syndrome, Noonan syndrome

Syndromes Associated with Congenital Heart Disease:  
from Chromosomal Anomalies to Single-gene Diseases

Kunitaka Joo

Department of Pediatrics, Kyushu Koseinenkin Hospital, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

**Background:** Patients with congenital heart disease occasionally have complications due to extra-cardiac malformations. These deformities have been recognized as cardiac syndromes by J. Burn. They have been classified as chromosomal anomalies, micro-deletion syndromes, single-gene diseases and unknown causes. Recently, revolutionary advancements in clinical genetics and epidemiology have contributed to the development of improved medical practices including diagnosis, management of care and extension of life expectancy of affected patients. One example of this is to look at individuals affected by conotruncal anomaly face syndrome. These individuals have a micro-deletion of chromosome 22q11.2.

**Methods:** Review of a single institutional experience for 30 years.

**Results:** 1) In patients with Down syndrome, intensive management has dramatically improved mortality. Preoperative pulmonary hypertension was improved after corrective surgery in the majority of cases. However, it was noticed that several patients with Down syndrome acquired diabetes mellitus during the long-term follow-up period. On the other hand, cardiac surgery was disappointing in patients with trisomy 18. They had complicated sequelae such as severe disabilities and hepatoblastoma even after cardiac surgery. 2) We diagnosed 96 patients with 22q11.2 deletion syndrome, including about 10% of cases in the same family. The combination of tetralogy of Fallot, pulmonary atresia and aortopulmonary collaterals are especially unfavorable when trying to achieve corrective surgery. They also had a variety of extra-cardiac problems. These included developmental delay, immunological disorders and autoimmune diseases. We also encountered 27 patients with Williams' syndrome (7q11.23 deletion). Included among them were one case in the same family and one twin. A spot mutation in the *ELN* gene was identified in a patient with supra-aortic stenosis. Developmental delay and elfin face were both found to be absent. 3) Clinical manifestations of Noonan syndrome are variable and confusing, and have related disorders. However, the mutational analysis in *PTPN11* may contribute to a more precise diagnosis of Noonan syndrome.

**Conclusions:** Pediatric cardiologists have come to play a more important and integral role in the management and assistance of affected patients and their families.

## 要 旨

先天性心疾患に顔貌など体表の徴候や他臓器の病変を伴うことは稀ではない。特に心疾患を伴う症候群を、(1)古典的染色体異常、(2)微細欠失症候群、(3)単一遺伝子異常、(4)原因不明に分類整理することは、臨床的にも発生学基礎研究にも有用である。著者は同一施設で約30年間診療して、臨床疫学と遺伝学発展、例えば円錐動脈幹異常顔貌症候群から22q11.2欠失への展開を身近にし、遠隔期の問題にも直面しているので、心臓症候群の診断と治療、家族説明、遠隔期援助の要点などを解説する。(1)Down症候群の生命予後は改善され、中等度以上の肺高血圧残存はごく例外的であった。遠隔期に糖尿病の増加がみられる。18トリソミーへの外科治療の試みは満足できるものではなく、遠隔期には肝芽腫や高度精神発達遅滞がみられた。(2)22q11.2欠失症候群を96例診断した。Fallot四徴・肺動脈閉鎖・主要体肺側副動脈(TOF.PA.MAPCA)の心内修復達成率はなお低く、精神発達遅滞、免疫

別刷請求先：〒806-8501 北九州市八幡西区岸浦1-8-1

九州厚生年金病院小児科 城尾 邦隆

不全、自己免疫疾患など問題は多彩である。家族性発症が約 10%だった。Williams 症候群(7q11.23 欠失)は 27 例で、母児遺伝 1 組と双生児 1 組だった。妖精様顔貌や発達遅滞を欠く大動脈弁上狭窄(SVAS)例に *ELN* 遺伝子の変異が検出された。(3) Noonan 症候群は臨床像が多彩で類縁疾患もあり混乱していたが、*PTPN11* (12q24.1) 変異の発見で大きな進展がある。

## はじめに

先天性心臓病にはしばしば他臓器の病変を伴うことが知られていた。組み合わせに規則性があり全体で一つの病像をなすことを症候群というが、Burn は先天性心疾患を伴う 300 以上の症候群を cardiac syndromes として一覧表に示して、染色体異常や微細欠失、遺伝子異常などが心臓の異常と正常発生の過程を明らかにする役割を果たしてきたことを強調している<sup>1)</sup>。臨床的には、小児循環器診断や外科治療の進歩により生命予後が著しく改善したために、包括的医療が求められている。

## 臨床的疫学と診断へのアプローチ

1981～89 年に行われた「Baltimore-Washington Infant Study」(BWIS)によれば、合併する先天異常の頻度は、対照群 3.4%に対して心疾患群では 27.7%と高率である<sup>2)</sup>。Table 1 に最近の知見を取り込んだ。調査対象は出生 90 万人で、本邦の年間出生数におよそ近似できる。症候群診断の近道は、心臓や循環に由来する所見や徴候にとどまることなく、特異な顔貌や声、幾つかの小奇形、精神運動発達の遅れ、療育困難などにも気を配り、手元のアトラス<sup>3)</sup>を参照することである。生命予後の改善は新たな長期療育の指導分野を生み、その成果は「Management of Genetic Syndromes」にみられ、各臓器-機能分野の障害と治療、援助の方法など有益である<sup>4)</sup>。日本循環器学会に「遺伝学的検査とカウンセリングに関するガイドライン(2006)」がある。以下、第 44 回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008 年)シンポジウム報告(Table 2)に若干の追加をして解説する。

## 古典的染色体異常症

### 1. 21 トリソミー (Down 症候群)

先天性心臓病を 40～50%に合併する。小児循環器診療の 5～10%を占める極めて重要な症候群である。膜様部心室中隔欠損や心内膜床欠損、心房中隔二次孔欠損など高肺血流型心疾患が多くて肺血管病変が予後を左右したが、乳児早期の開心術により生命予後は改善した。約 10 年間の経験 83 例では、生後 6 カ月

前後に心内修復手術を行えば、肺高血圧は 1 カ月後に軽度残存しても、ほぼすべてが 1 年後には正常化した (Table 3, Fig. 1)。遠隔期は、成人期加齢に伴う諸問題、甲状腺機能異常、肥満、高尿酸血症、白内障、とりわけインスリン依存性糖尿病に注意が必要である (Table 4)。

経験的再発率は 1～2%である。Down 症児出産時の母親年齢により再発率には違いがあり、高齢であれば年齢相応の発生リスク、30 歳以内であれば最高 6 倍までのリスク増が知られている<sup>4)</sup>。Robertson 転座では 5～15%に急増するので、カウンセリングの対象になる。英国の疫学調査では、出生前診断による発生の抑制と母体高齢化による増加、生命予後の改善などがバランスされていた<sup>5)</sup>。

### 2. 18 トリソミー (Edward 症候群)

頻度は出生 3,600～6,000 人に 1 とされるが、NICU を有する施設での経験は増加の印象があり、高齢妊娠の増加が一因かもしれない。出生体重は 2,000g 前後で子宮内成長障害が強く、多くは後頭部が突出した逆三角形の特有な顔、短い胸骨、ゆり椅子様足底、関節拘縮などがそろって、臨床診断は容易である。

#### 1) 心血管病変

心疾患は 90%以上にみられ、ほとんどは膜様部心室中隔欠損に心房中隔欠損、動脈管開存が合併して、大量の左右短絡による心不全と肺高血圧症状を示す。半月弁や房室弁に肥厚や結節などの変化があるのは染色体異常に特徴的である。報告数の増加により心疾患は多彩となり、右室流出路狭窄や肺動脈弁狭窄、あるいは大動脈弁狭窄や大動脈縮窄などを合併、10%ほどに両大血管右室起始、大血管転換、左心低形成などの複雑心疾患を合併することが分かってきた。

#### 2) 予後と治療適応など

生命および精神発達の予後は極めて不良で、侵襲的検査や外科的治療は倫理的配慮も含めて控えられてきた。しかし、近年、5～10%に 1 歳を超える生存例が存在すること、新生児専門医や家族の話し合いで積極的な外科治療を期待される場面が増えてきた。特に「重症障害新生児医療のガイドライン(田村正徳, 2004 年)」を契機に、新生児専門医と循環器医との協議が深めら

Table 1 心臓症候群一覧

症候群と心疾患 The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989年より				
	全出生数	906,646		
	先天性心疾患	4,390 (4.9/1,000)		
	先天性心疾患のみ	3,176 (72.3%)		
	心疾患以外の合併症	1,214 (27.7%)		
	対照群の心外合併症	(3.4%)		
症候群	発症	計	頻度	発症の原因となる遺伝子と領域など
古典的染色体異常		522	11.9%	
21トリソミー (Down症候群)	385			21q22.2-q22.3
18トリソミー (Edward症候群)	44			18q11.1
13トリソミー (Patau症候群)	25			
Turner症候群 (XO)	18			short arm
8トリソミー	2			
4qトリソミー	1			
その他	47			
微細欠失症候群		44	1.0%	
22q11.2欠失症候群	30			22q11.2 ( <i>TBX1</i> , <i>UFD1L</i> , <i>COMT</i> など)
Williams症候群	14			7q11.23 ( <i>ELN</i> , <i>LIMK1</i> など): elastin, LIM kinase
単一遺伝子異常		42	1.0%	
Noonan症候群	15			<i>PTPN11</i> (12q24.1) 50%, <i>KRAS</i> (12p12.1) 5%
Holt-Oram症候群	7			<i>TBX5</i> (12q24.1)
結節性硬化症	7			<i>TSC1</i> (9q34), <i>TSC2</i> (16q13.3)
Cornelia de Lange	6			<i>NIPBL</i> (5p13)
CHARGE症候群	4			<i>CHD7</i> (8q12) 60%, <i>SEMA3E</i> (7q21.1)
Kartagener症候群	3			<i>DNAI1</i> (19p21-p13) : ciliary dyskinesia, dextrocardia
Marfan症候群	—			<i>FBL1</i> (15q21.2) : fibrillin
Osler-Rendu-Weber (HHT)	—			<i>ENG</i> (9q34.1) : endoglin HHT1, <i>ACVRL1</i> (12q11-q14) : HHT2
Alagille症候群	—			<i>JAG1</i> (20p12) : Notch ligand 94%, <i>NOTCH2</i> (1p12)
von Recklinghausen (NF1) 病	—			<i>NF1</i> (17q11.2)
遺伝性症候群		241	5.5%	
無脾・多脾症候群 (Ivemark)	68			<i>ZIC3</i> (Xq26.2), <i>LEFTYA</i> (1q42.1)
VATER連合	37			
Goldenhar症候群 (HFM)	8			14q32
Pierre Robin sequence	6			<i>COL2A1</i> (12q13)
Ellis-van Creveld症候群	4			<i>EVC</i> , <i>EVC2</i> (4p16)
Smith-Lemli-Opitz症候群	4			<i>DHCR7</i> (11q12-q13)
その他	114			
非遺伝性症候群		38	0.9%	
胎児アルコール症候群	12			
胎児ヒダントイン症候群	3			
先天性風疹症候群	2			
その他	21			
心臓外臓器奇形		229	5.2%	
泌尿生殖器	55			
消化器	48			
中枢神経系	33			
骨格・四肢	20			
口唇・口蓋裂	11			
その他	62			

Table 2 心臓症候群

組み合わせに規則性があり全体で一つの病像をなす場合、症候群という。先天性心疾患に顔貌など体表の徴候や他臓器の病変を伴うことは稀ではなく、J. Burnはcardiac syndrome (いわゆる心臓症候群)としてまとめることを提唱している。

- 1) 古典的染色体異常  
Down症候群, 18トリソミー, Turner症候群
- 2) 微細欠失症候群  
22q11.2欠失症候群, Williams症候群 (隣接遺伝子)
- 3) 単一遺伝子異常  
Noonan症候群PTPN11 (12q24.1), Alagille症候群, Osler-Rendu-Weber症候群 (HHT), CHARGE症候群
- 4) 原因不明の奇形症候群  
VATER連合, Goldenhar症候群 (HFM)

Table 3 Down症候群と肺高血圧

対象	高肺血流量型心疾患	83例 (1996 ~ 2007年)
手術時月齢 (月)		6.2 (0.6 ~ 133.6)
経過観察期間 (年)		3.3 ± 2.8
心疾患	心室中隔欠損 (VSD)	38
	心内膜床欠損 (ECD)	21
	心房中隔欠損 (ASD)	16
	動脈管開存 (PDA)	6
	Fallot四徴 (TOF)	2
一期的手術		78
二期的手術		5
	動脈管結紮	3
	肺動脈絞扼	2
肺生検		6
死亡		2
	術前 (ASD, IPAH)	1
	術後 (PDA, SIDS)	1

IPAH: 特発性肺動脈性肺高血圧, SIDS: 乳児突然死症候群

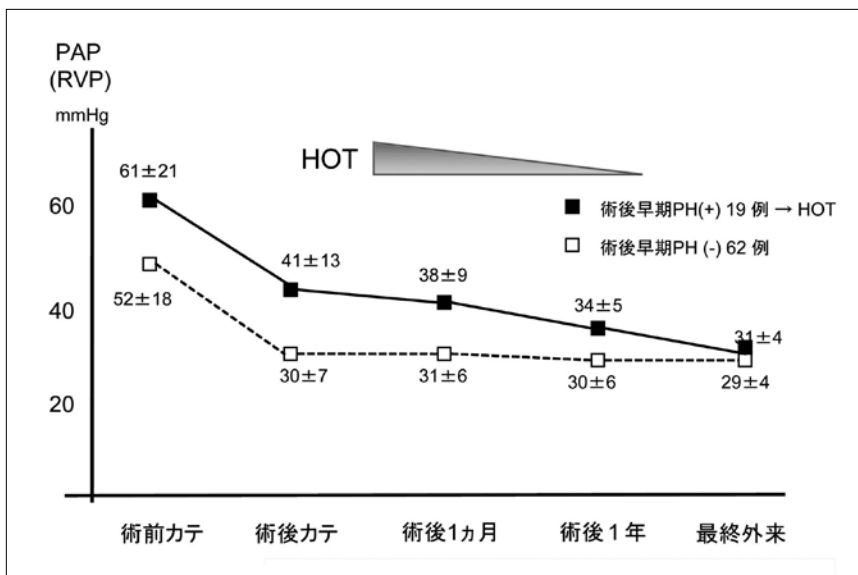


Fig. 1 術後早期PH(+)群とPH(-)群の転帰  
最終外来での推定右室収縮期圧29±5 mmHg(最高値 43 mmHg).  
在宅酸素療法(HOT)は17/19例で中止可能になった(2~19ヵ月).  
PAP: 肺動脈収縮期圧, RVP: 右室収縮期圧

れてきた。われわれも、心臓以外に重篤な疾患がなく、心室中隔欠損閉鎖や動脈管結紮、肺動脈絞扼術など比較的単純な手術で在宅療育が期待できる児7例(1989 ~ 2007年)に治療介入してきた(Table 5 ~ 7)。しかし、退院7名中2名を突然死で失った(Table 8)。原因は十分に解明されていないが、肺血管閉塞性病変

(Eisenmenger 症候群化)の早期発生(Fig. 2)とともに気道系の問題があるようだ。個々の症例に対して、在宅酸素療法などを含む、慎重な治療と指導が必要である。遠隔期に、肝芽腫、Wilms 腫瘍など悪性新生物の発症リスクが高いことが実証されてきた。自験最年長者は、現在19歳、乳児早期に心室中隔欠損閉鎖術を

Table 4 Down症候群：遠隔期の問題

心血管病変：肺高血圧症(予後改善)	
心内膜床欠損術後僧帽弁閉鎖不全再手術	1例
精神発達遅滞：	
内分泌：糖尿病(インスリン依存性)	5例
甲状腺機能異常	
頸椎亜脱臼：固定手術	3例
白内障：手術	1例

Table 5 18トリソミー：治療介入(新生児科医と協議)

1989～2007年7月	新生児集中治療室に入院した28例 (うちモザイク3例)
性別	男児11例 女児17例
平均在胎週数	36週6日(28～42週)
平均出生体重	1,592g(994～2,698g) *全例著しい子宮内成長障害

Table 6 18トリソミー：疾患と手術

疾患	心臓手術あり(n=7)	心臓手術なし(n=21)
在胎週数(w)	38±2.4	36±3.6
出生体重(g)	1,957±524	1,470±494
心疾患外合併症		
食道閉鎖	—	4→保存的3, 胃瘻1
臍帯ヘルニア	—	2→手術
横隔膜ヘルニア	—	1→保存的
肝芽腫(遠隔期)	2	—
心疾患		
心室中隔欠損	7	11
動脈管開存, 心房中隔欠損, 大動脈縮窄		
両大血管右室起始		6
心内膜床欠損		3
総動脈幹遺残		1

行い、幼児期は肺炎やけいれんで度々入院し、さらに肝芽腫も合併したがその治療も終了した。特別支援学校高等部卒業後、現在デイケアに通い、いくつかの単語で感情表現し、一人歩きができる。

本症候群臨床像について、責任領域は18番染色体長腕近位部8q11.1付近で、モザイクが5%に認められる。再発率に関してはDown症の経験値から1～2%とされてきたが、1%よりやや低い可能性がある<sup>4)</sup>。

### 3. Turner 症候群

出生女児2,500～3,000人に1の頻度で、ほとんどが散発性である。染色体核型は、45,X 典型例が約半数で、45,X/46,XX や45,X/46,Xi(Xq)モザイクなどの亜型が多い。新生児期に、頸部の皮膚のたるみや足背のリンパ浮腫が注目される。心疾患に翼状頸・後頭部毛髪線低位、盾状の胸・乳頭間開離、外反肘・細い凸状爪などが合併し、Noonan 症候群との鑑別が問題となる。さらに、小柄や性成熟の遅れを唯一の徴候とする

ことがある。このような場面で、染色体検査が行われ、一般的血液染色体検査が不十分とされれば、検査細胞数を20から100に増やすことや皮膚線維芽細胞の検査が推奨されている<sup>4)</sup>。

#### 1) 心血管病変

17～45%にみられる。核型と心疾患の頻度に一定の傾向はない。大動脈縮窄が3/4を占め、その半数に大動脈二尖弁・狭窄を合併する。このような左心系異常は女児に少ないので診断価値がある。ほかに心室中隔欠損、心房中隔欠損、部分肺静脈還流異常<sup>6)</sup>、稀に左心低形成を伴う。大動脈縮窄(juxtaductal CoA)に、大動脈弓低形成や鎖骨下動脈起始異常などを伴う非典型例が多く、明瞭な血管造影所見をもとに治療計画を立てるべきである。特に、大動脈壁に病理組織学的な大動脈中膜嚢胞壊死(cystic medial necrosis)があり、実際、バルーン拡張治療で解離破裂合併例が散見されるので、一次的治療としては控えるべきである。さらに60%に腎奇形、10～20%に一次性高血圧が合併す

Table 7 18トリソミーの心臓手術と生命予後

予後	心臓手術あり (n=7)	心臓手術なし (n=21)	全体 (n=28)
<b>生存期間</b>			
生後～7日		5(23%)	5(18%)
～1カ月		4(43%)	4(43%)
～3カ月	1(14%)	3(57%)	4(46%)
～6カ月	1(29%)	4(76%)	5(64%)
～1歳		2(86%)	2(71%)
～1歳半		1(90%)	1(75%)
累積死亡数(累積死亡率)	2(29%)	19(90%)	21(75%)
<b>死亡原因</b>			
呼吸循環不全	—	17	
突然死	2	—	
感染症	—	2	

Table 8 18トリソミーの心臓外科手術症例のまとめ

	出生時		手術時			経過
	週数	体重(kg)	日齢	体重(kg)	術式	
1.	37	1.5	138	3.0	根治術	生存 19歳, 養護学校へ. 肝芽腫治療(3歳), 呼吸器感染入退院, 難治性痙攣あったが現在は安定
2.*	42	2.7	45	2.6	肺動脈絞扼術	生存 5歳, 肝芽腫治療後, 家族の受け入れに問題があり施設入所. つかまり立ち
3.	35	1.3	295	3.2	根治術	生存 4歳, 体重5.6kg, 未頸座, 食事は経口摂取
4.	39	1.9	14	1.7	肺動脈絞扼術	生存 3歳, 無呼吸→気管切開で呼吸管理・他院長期入院中
5.*	41	2.5	89	3.0	根治術	生存 10カ月, 体重増加不良だが状態安定し再入院はなし, 未頸座
6.	37	1.8	50	1.5	肺動脈絞扼術	死亡 月齢3, 入院中に突然心室細動を発症
7.	39	2.0	83	2.4	肺動脈絞扼・鎖骨下動脈フラップ大動脈形成術	死亡 月齢6, 他院で突然死

心疾患は心室中隔欠損 and/or 動脈管開存

\*モザイク症例

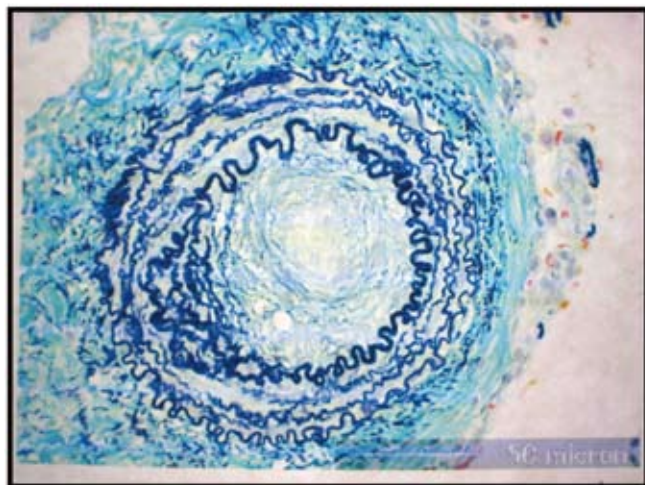


Fig. 2 高度な肺血管閉塞性病変：18トリソミー(月齢4)

- ・不可逆性病変である線維性内膜の肥厚が直径150 $\mu$ mの肺小動脈にみられ血管腔を完全に閉塞→絶対的根治不適応の診断
- ・この結果をもって根治術施行せず, 5カ月時に退院。
- ・現在11カ月, 体重5.5kg, SpO<sub>2</sub>は80%前後で呼吸状態は安定しその後の入院歴はない. 頸座は未, あやし笑いあり.

日本肺血管研究所八巻重雄先生より

る。大動脈縮窄、大動脈二尖弁、高血圧などは大動脈解離の危険要因であり、多くの成人報告例がある。

## 2) 遠隔期予後など

生命予後は良好である。精神発達は正常範囲にあることが多いが、平均 IQ 90 で言語能力に劣るとされ、乳幼児期の反復性中耳炎と進行性感音性難聴に注意すべきである。低身長に対する成長ホルモン療法は、血圧上昇や脳血管病変の進行の危険を伴っており、定期的な血圧測定が必要である。成長とともに二次性徴発現の欠如が明らかとなり、性ホルモン補充治療の対象となるが、患者は本質的には不妊のため結婚などの相談があれば対応は難しい。次世代への影響はない。

## 染色体部分異常症

染色体異常の大部分は胎生期に淘汰され、氷山の一角として出生した軽症例が Down 症候群であり、ほかに多くの染色体部分異常症がある。しかし軽症とはいえず光学顕微鏡で見える最小領域には数十個の遺伝子が存在し、部分異常の影響ははかり知れない。検査精度が高まり、この分野での知見が蓄積されている。

## 染色体微細欠失症候群

単一の遺伝子による多面効果(pleiotropy)では説明できないほど多岐にわたる徴候を示す疾患群がある。そのうち、通常の G バンド分染法では検出できず FISH 法などで検出される微細な染色体異常を微細欠失症候群(micro-deletion syndrome)という。かつては、ゲノム上に隣接する複数の遺伝子に欠失や重複などの変異を生じたものとして隣接遺伝子症候群(contiguous gene syndrome)といい、ゲノム刷り込み現象、片親性ダイソミーなど重要な概念が生まれる契機になった。これらの症候群でも、責任遺伝子が判明して単一遺伝子病に区分されたものがある。

### 1. 22q11.2 欠失症候群

出生 3,000 ~ 4,000 人に 1。先天性心臓病の 1 ~ 2% (自験例 96, 外来登録の約 1%) を占め、Down 症候群について多い心臓症候群である。

本症候群は、1976 年高尾篤良(東京女子医科大学名誉教授)が円錐動脈幹異常顔貌症候群(conotruncal anomaly face syndrome: CAFS)を提唱して臨床診断を確立したことにはじまる。循環器外来での疑診は、その顔貌の特徴、すなわち眼間隔離・細く短い眼瞼、鼻根部扁平・小さな鼻翼・上向き鼻、薄くて丸い耳輪、短い下口唇・小顎などに注意をすれば比較的容易である。ほとんどの例が FISH 法で 22q11.2 欠失が証明

Table 9 22q11.2欠失症候群の臨床疫学と長期予後

【対象】1975~2008年 96例	
*小児循環器登録患者の約 1%	
男	51例
女	43例
年齢	月齢 3~44歳(中央値12歳)
親子例(11家系)	11.6%
父由来	3例(2家系)
母由来	8例

される。そして、このことにより、1978年に Shprintzen が報告した軟口蓋心臓顔貌症候群(velo-cardio-facial syndrome: VCFS)と全く同じ疾患であることが判明した。しかし、胸腺欠損と大動脈弓離断 B 型を発見の契機とした DiGeorge 症候群(DGS, 1968年)では 22q11.2 欠失以外の原因もあり得る。

### 1) 心血管病変

心血管病変を 80 ~ 90% と極めて高率に合併し、Fallot 四徴が基本である。逆に、Fallot 四徴の 15 ~ 20% は本症候群である。Fallot 四徴兼肺動脈閉鎖は、その約 50% が本症候群に属し、右室造影側面で右室流出路盲端が観察されることなどから Fallot 四徴の最重症(極型)との考えが受け入れられている。臨床場面では、このようなチアノーゼ性心臓病の対極にあり早期に心不全に陥る総動脈幹遺残や大動脈弓離断 B 型が本症候群を構成することにも注意すべきである。大動脈弓離断 B 型の 50% 以上という。

病型分布には施設間で多少の差があるが、自験 96 例(Table 9, 10)は一地方病院のもので比較的バイアスのない一般の分布を反映していると思われる。Fallot 四徴と類縁の両大血管右室起始で 41 例(43%)、Fallot 四徴・肺動脈閉鎖・主要体肺側副動脈(TOF.PA. MAPCA) 21 例(22%)、心室中隔欠損 15 例(16%)が続く。大動脈弓離断 B 型は 9 例(9.5%)であった。心室中隔欠損や心房中隔欠損(静脈洞欠損が多い)などにも高位大動脈弓や内頸動脈走行異常、鎖骨下動脈の起始異常、左上大静脈遺残を伴った。このように Fallot 四徴以外の心疾患にも共通して小奇形ともいべき血管病変が高率にみられることは、臨床診断のヒントになる。広い視野で心血管造影とともに、MD-CT が気管・気管支との関連などに有用である(Fig. 3)。

### 2) 遠隔期の諸問題

#### (1) 免疫・内分泌異常など

胸腺は無あるいは低形成のことが多く、胸部 X 線で

Table 10 22q11.2欠失症候群96例の心疾患(1975~2008年)

Falot四徴と類縁疾患	64	大動脈弓異常	11	左右短絡疾患など	21
Falot四徴	37	大動脈弓離断B型	9	心室中隔欠損	15
Falot四徴・肺動脈閉鎖	21	総動脈幹遺残	1	心房中隔欠損	5
両大血管右室起始	4	右肺動脈上行大動脈起始	1	肺動脈弁狭窄	1
Falot四徴・肺動脈弁欠如	2				

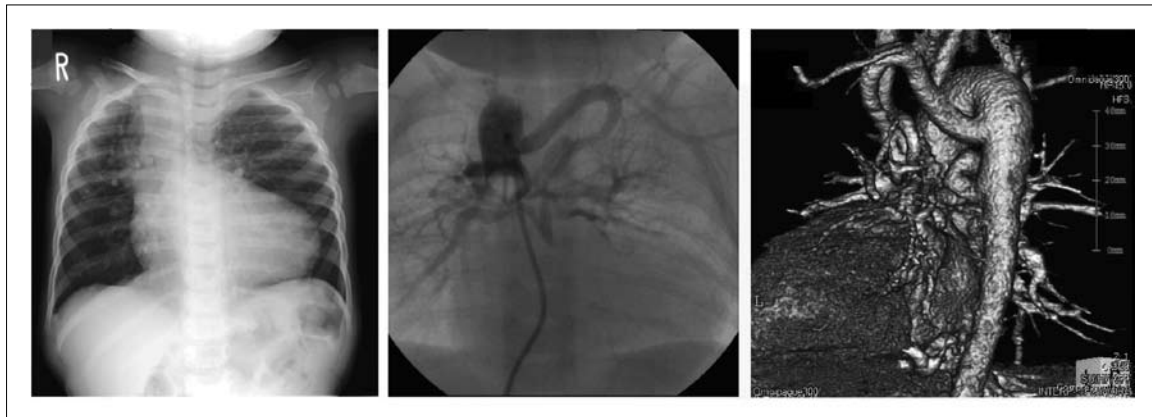


Fig. 3 22q11.2欠失症候群:「Falot四徴・肺動脈閉鎖・主要体肺側副動脈」女児の画像診断  
 A: 胸部X線写真. 月齢 1: 木靴型心陰影, 胸腺なし, 右高位大動脈弓, 不均一な肺血管が特徴的である.  
 B: 胸部大動脈造影像. 月齢 1: 胸部大動脈バルーン閉塞法により左鎖骨下動脈より起始したMAPCAを介して中心肺動脈が描出され, 短絡手術を計画した.  
 C: MD-CT像. 2歳: 背部よりMAPCA, 肺動脈, 気管支などの関係を見る.

A | B | C

心基部を慎重に観察し, 手術記録を確実にしたい. 生命にかかわるほどの免疫不全はないが, 細胞性免疫の低下を反映して, ワクチンの一次および二次不全, 慢性アトピー性皮膚炎, さらに特発性血小板減少症や関節リウマチ, 甲状腺の橋本病など自己免疫疾患の合併症例をわれわれも経験した. 新生児, 乳児早期には低Ca血症のため十分なCa補充やビタミンD投与が必要で, 特に心臓手術直後は要注意である. 多くは成長とともに改善するが, Ca需要の増す思春期に潜在的副甲状腺機能低下の顕在化が指摘されている.

## (2)口蓋裂や身体成長など

乳児期にはやや高い声で泣き, たびたびミルクを鼻から吐き出す. 次第に開放性鼻声といわれる特有の声になる. 粘膜下口蓋裂などが高率だが, 形態的異常がなくても上記症状をみる. アデノイドの低形成が指摘されている. 口腔外科治療では後方弁移植などの工夫もあるが評価は確立していない. 適応や効果判定にも検討の余地を残している. 一方, 口唇裂の合併はない. 平均出生体重は2,700gくらいで子宮内成長障害

があり, その後も約半数に低身長や成長の遅れをみる. 成長ホルモン分泌不全の報告もあるが, すべてを説明できるものではない. 手足の指が細くて長い. 新生児期には突出した大きな臍輪が目立つ. 鼠径ヘルニアが多い. 年長児では指関節の拘縮や側彎症など整形外科的問題が発生する.

## (3)精神発達面の予後

生命の予後は心疾患による. これまでDGSの生命予後が極めて不良とされてきた最大要因は大動脈弓離断B型や総動脈幹遺残で, 外科治療成績の向上により改善した. Falot極型は, たとえ姑息的治療でも比較的長期に生存する. その他は良好である.

そこで精神発達遅滞がより大きな問題となる. 乳児から幼児期の運動発達に遅れは少ない. 構音障害も加わって言葉の遅れが最初に気づかれ, 就学年齢頃には家族も不安になるが, 境界から軽度遅滞(IQ 70~90)で普通学校へ入学することが多い. 性格が明るくて対人関係はよいが, 十分な理解と解決能力を身に着けることは困難で, 小学校も後半になると算数などの遅れ



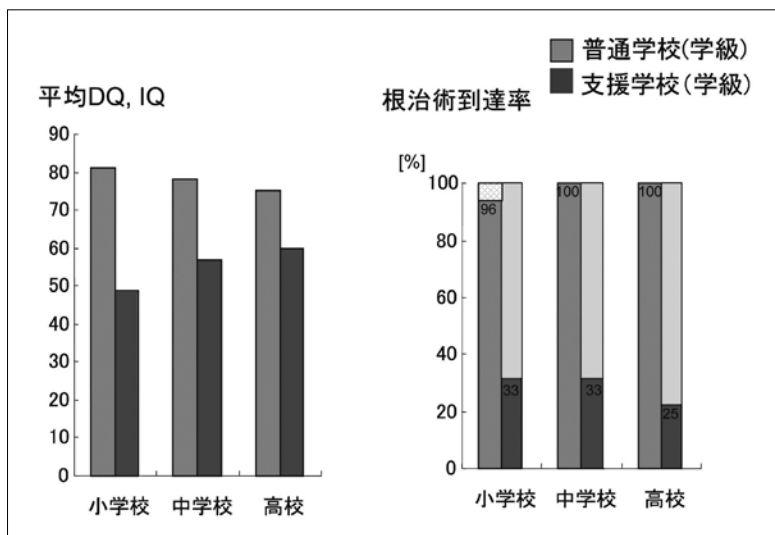


Fig. 4 就学と発達・心疾患

が顕著になる。学習障害、注意欠陥などの特徴も指摘されて特別支援学校への転出が増える (Fig. 4)。軽症例では公立高校を卒業し、就業や結婚して普通の家庭生活を営んでいるが、一方で、成人の10～20%で統合失調症や双極性障害(うつ状態)を含む精神科領域の病状を示すことが知られてきた。電卓やコンピュータ操作の指導で教育効果がみられる半面、安易なクレジットカード利用や携帯電話・インターネットチャットによる思いがけない事件に発展する可能性があり、慎重な指導が必要である (Table 11)。

### 3) 遺伝学的問題

本症候群は、22番染色体長腕q11.2領域のヘテロ微細欠失に起因する遺伝子のハプロ不全で、欠失領域は1.5-3Mbで、約30個の遺伝子が含まれている。欠失領域の両端にDNA反復配列(low copy repeat sequences: LCRs)があり、染色体組み換え時のミスマッチが原因とされている。

多くは健康な両親からの突然変異である。しかし、東京女子医科大学との共同研究中、自験例で両親いずれかに22q11.2欠失症候群の軽微な臨床症状(円錐動脈幹異常顔貌と鼻声)と染色体欠失(heterozygote)が証明された家系が12.5%(6/48)にあった。現在、臨床的判断では、11.6%(11家系)である。染色体欠失は優性遺伝形式をとるため次世代は50%の発生となり、遺伝相談の対象となる。次子に関する相談は、両親の核型が正常と証明されれば問題はほとんどないが、女性患者の妊娠に関しては、当事者の理解と判断力に問題があり、特別な支援体制が必要である。

Table 11 22q11.2欠失と精神症状: 30歳女性

心血管病変: 心室中隔欠損術後良好
普通高校卒業後、郵便局配送係のパートタイム労働
20歳 IQ 48(言語性65; 社会性, 適応性あり)
30歳 福岡市で姉と同居中
インターネットチャットで金銭浪費
ネット友達に会うため堺市まで単独で旅行
携帯電話をたよりに新幹線-JR在来線, 私鉄利用
警察に保護された

## 2. Williams 症候群

1961年 Williams が報告した。出生約20,000人に1の発生だが、小妖精様顔貌(elfin face)と大動脈弁上狭窄(SVAS)の組み合わせはよく知られている。

顔貌は年齢とともに異なる印象を与える。乳児期には短い眼裂と腫れた上眼瞼、長い人中など、幼児期に特徴的な妖精様、さらに成長すると口唇が分厚く荒々しくなる。歯は小さく隙間が目立ち、人なつっこいおしゃべり、低い声、歩行異常などがある。

### 1) 心血管病変

70～80%にみられ、SVASと肺動脈末梢部狭窄の合併が典型である。おのおの孤立性狭窄、大動脈弁狭窄、心室中隔欠損、僧帽弁逸脱などが続く。われわれの経験27例(1975～2008年)を、Table 12にまとめた。肺動脈病変はほとんどが自然軽快するので、慎重な経過観察が望まれる。SVASは弓部に及ぶ広範な低形成がほとんどで腕頭動脈起始部を含む。大動脈の病

Table 12 Williams症候群(7q11.23欠失)27例の心血管病変(1975~2008年)

大動脈弁上狭窄	21(手術 4うち死亡 2)
僧帽弁閉鎖不全(逸脱)	2
心内膜床欠損	1(手術)
心房中隔欠損・肺動脈狭窄	1(手術)
両大血管右室起始・心室中隔欠損・肺動脈狭窄	1

変は進行性で、特に乳児期の圧較差が20mmHg以上の場合には将来手術が必要となることが多い。この際、冠動脈は長期間高血圧にさらされ、硬化病変を生じている可能性があり、周術期の血圧低下で心筋虚血が現れることがある。さらに、Valsalva洞上縁の内膜肥厚により冠動脈開口部狭窄を生じれば、心筋虚血の原因となる。小手術にもかかわらず、全身麻酔で予期しない死亡事故が発生していることと無縁ではあるまい。手術時期の遅れは左室心筋の肥厚、内膜下虚血となる。Meyer法により狭窄は解除されたにもかかわらず、術後高度の低拍出症候群で救命できなかった例を経験した。

## 2) 予後

生命予後は比較的よいが、多彩な問題に指導と援助が必要である(Table 13)<sup>7)</sup>。心血管病変の本質は全身の血管弾性組織の中心素材であるエラスチン産生の半減による血管壁の傷害と肥厚であり、成人期に向かって定期的に血圧を測定して高血圧に備える。関節拘縮や胃腸障害、脱肛、排尿障害などが出てくる。精神発達遅滞が最重要である。幼児期は言葉が多く社交的で気づかれないが、就学とともに学業不振が目立つ。IQ評価は期待を裏切ることが多く40~60が一般的で、特に部分と全体に関する視空間認知に劣る。注意欠陥多動性障害、過度の不安反応、ときに精神科専門医の介入が必要なほどのうつ状態もみられる。成人しても自立困難で、福祉施設への入所が多い。

現代社会は地域や共同社会の緩衝が薄れて、本人や家族への負荷が強い。高校卒業とともに、ひずみが顕在化した例を示す(Table 14)。

## 3) 遺伝学的問題

染色体7q11.23の欠失領域(1.5Mb)には20個ほどの遺伝子があり、臨床像との相関が検討されている。まず、elastin遺伝子ELNとSVASの関係が明らかにされ、周辺のLIMK1遺伝子などの欠失が他の徴候に関わる。ほとんどは孤発性発生である。染色体欠失は優性遺伝形式となるのは22q11.2欠失と同様だが、精神発達遅滞がより重度で、子孫を残しにくいように思わ

れる。しかし、われわれの経験27例には、双生児1組のほかに母-娘遺伝1家系がある(Table 15)。さらに、本症候群の周辺に、心血管病変SVASのみで、しかも家族性発生がみられることを観察していたが、その1家系にelastin遺伝子の点突然変異(point mutation)が確認された(Fig. 5)。

## 単一遺伝子異常

最近、いくつかの心臓症候群で責任遺伝子が同定された。これら単一遺伝子異常症で、発生機構と臨床像の解析が行われている。結果的に、複数の遺伝子座が明らかになることがある。

### 1. Noonan 症候群

1963年NoonanとEhmkeが提唱、出生1,000~2,500人に1の発生とされる。表現型の多様性と非特異性、加齢変化などで診断は容易ではないが、染色体12q24.1領域の遺伝子PTPN11が責任遺伝子の一つとして証明されたことが転機となる<sup>8)</sup>。

顔貌、すなわち眼(眼間隔離、内眼角贅皮、眼瞼裂斜下)、耳(低位耳介、肉厚の変形耳介)、頸部(翼状頸、後髪線低位)に特徴がある。身体的には低身長、乳頭間離開、外反肘、停留睾丸など。リンパ浮腫や血小板減少、凝固障害(XI因子部分欠損など)による出血、骨髓異形成など血液疾患を合併する。女兒にはTurner症候群との鑑別が重要で、染色体検査は正常、心疾患の違いも参考になる。

そのほかに、neurofibromatosis 1(NF1, von Recklinghausen病)やLEOPARD症候群(cardiomyopathic lentiginosis)、心臓顔皮膚症候群(cardio-facio-cutaneous症候群:CFC)とは多くの類似点がありや一部に重複が指摘されてきた。Costello症候群は手掌の深いしわ、さらに口、鼻、肛門周囲の乳頭腫(papillomas)発生で鑑別する。

#### 1) 心血管病変

70~80%に合併する。おもなものは肺動脈狭窄で、狭小な弁輪や弁尖の異形成による。肺動脈主幹部

Table 13 Williams症候群の成長に伴う医学的諸問題

	部位	症状	頻度 (%)	乳児期	小児期	成人期
1	眼・視覚	内斜視	50	○		
2		遠視	50		○	○
3	耳・聴覚	慢性中耳炎	50	○	○	
4		音への過敏反応	90	○	○	○
5	歯牙	不正咬合	85		○	○
6		歯牙低形成	95		○	○
7	心血管	全般	80	○	○	○
8		大動脈弁上狭窄	75	○	○	○
9		肺動脈弁上狭窄	25	○	○	○
10		肺動脈末梢狭窄	50	○		
11		腎動脈狭窄	45	○	○	○
12		全身の動脈狭窄	20		○	○
13		心室中隔欠損	10	○		
14		高血圧	50		○	○
15	泌尿器	腎尿路奇形	20	○	○	○
16		遺尿症	50		○	
17		腎結石	< 5	○	○	○
18		反復性尿路感染症	30			○
19	消化管	摂食障害	70	○	○	
20		便秘	40	○	○	○
21		結腸憩室	30		○	○
22		直腸脱	15	○	○	
23	皮膚・体表	皮膚のたるみ	90	○	○	○
24		鼠径ヘルニア	40	○		
25		臍ヘルニア	50	○		
26		若年白髪	90			○
27	筋・骨関節	関節過伸展	90	○	○	
28		関節拘縮	50	○	○	○
29		腰椎前彎	40		○	○
30		ぎこちない歩行	60		○	○
31	カルシウム代謝	高カルシウム血症	15	○		○
32		高カルシウム尿症	30	○	○	○
33	内分泌	甲状腺機能低下	2	○	○	○
34		思春期早発	50		○	
35		糖尿病	15			○
36		肥満	30			○
37	神経	深部腱反射亢進	75		○	○
38		Chiari I 奇形	10	○	○	○
39		中枢性低緊張	80	○	○	
40		末梢性過緊張	50		○	○
41	精神・認知	発達遅滞	95	○	○	
42		精神遅滞	75		○	○
43		視空間認知障害	95		○	○
44	行動・学習	注意欠陥多動	70		○	
45		過剰な不安反応	80		○	○

Table 14 Williams症候群(不安反応の24歳女性)

心疾患：軽症大動脈弁上狭窄(砂時計型：収縮期圧較差18 mmHg)  
 消化管異常(直腸脱)，歩行異常  
 精神発達遅滞：中等度(IQ 14歳時 49, 20歳時 35)  
 音に敏感，おとなしい，優しい  
 多くの不定愁訴，市販薬に依存  
 施設での簡単な作業に手につかない  
 眠りが浅く物音ですぐに起きる  
 精神症状\*；うつ状態，過敏性，不安反応

\*Morris CA. Management of genetic syndromes 2nd. p 659

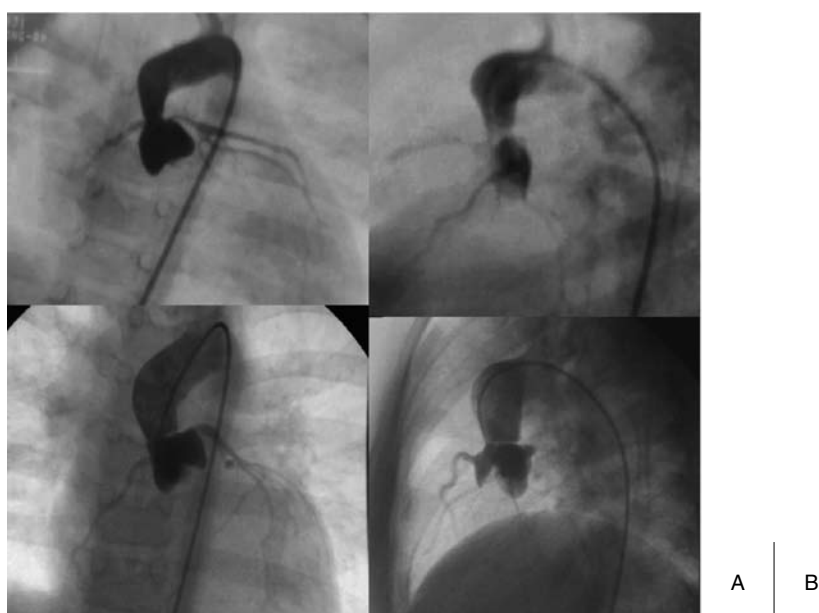


Fig. 5 家族性Non-Williams症候群：大動脈弁上狭窄(砂時計型)の姉妹例. elastin遺伝子に点突然変異(point mutation)による塩基置換が確認された.  
 A：姉3歳時，カテーテル法による収縮期圧較差91 mmHg. 左冠動脈起始部狭窄に注目  
 B：妹10歳時，カテーテル法による収縮期圧較差42 mmHg.

の拡大がなく，分岐部狭窄の合併が多い. 肺動脈弁バルーン拡大術は無効のことが多い. 心房中隔欠損をはじめ，不完全型心内膜床欠損やFallot四徴，大動脈狭窄など多彩な心血管奇形の合併がある<sup>9)</sup>. 肥大型心筋症を20～30%に認めるが，症候群を伴わない例との比較では，超音波検査や病理組織学的には差はないものの，不整脈出現や心事故の頻度が少ないとされている<sup>4)</sup>. 乳幼児期に左心室の拘束性拡張障害があり，心不全と肺リンパ拡張症との鑑別が困難な例も経験する.

Table 15 家族性大動脈弁上狭窄：Williams症候群とNon-Williams症候群

Williams症候群(27例)	
親子例	1家系(母-娘)
双生児(一卵性)	1組
Non-Williams症候群(6例)	
親子例	1家系(父-男児)
兄妹	1組
姉妹	1組(ELN mutation)

## 2) 予後と遺伝学的問題

乳児期に哺乳障害が強い。学齢期で25%に精神発達遅滞や学習障害をみるが、IQは48～130(平均86)と極めて広範囲にわたり、知的発達の遅れへの先入観は戒めねばならない。一般に生命予後は良好である。半数は常染色体優性遺伝形式とされてきたが、ようやく責任遺伝子としてチロシンリ酸化酵素 SHP-2 をコードする *PTPN11* (12q24.1) が同定され、臨床診断例の40～50%で異常が確認されている。家族発症例で59%、孤発例では37%である。そのほかに *KRAS* 遺伝子 (12p12.1) の変異が5%に認められる<sup>10)</sup>。現在、臨床症状や周辺の疾患と遺伝子変異について検討が進んでいる。LEOPARD 症候群の責任遺伝子も *PTPN11* であることが判明して、同一座における異なる変異 (allelic heterogeneity) である。Razzaque らは肥大型心筋症の合併に *RAF1* の関与を報告した<sup>11)</sup>。今後、各遺伝子変異と、肥大型心筋症や先天性心疾患など臨床像との相関が明らかにされるであろう。

## 2. Alagille 症候群

1969年 Alagille が記載し、動脈・肝異形成症 (arteriohepatic dysplasia) と同義である。頻度は出生7万～10万人に1と少ない。新生児・乳児早期に先天性胆道閉鎖症との鑑別が重要で、循環器医も診断の一端を担う。

顔貌に、前額の突出、落ちくぼんだ眼、低い鼻根部、突き出た顎などの特徴があるが、比較的稀な疾患であり、これらをもとに診断することは困難であろう。黄疸・胆汁うっ滞、心血管、眼症状(後部胎生環)、顔貌、蝶型脊椎(弓部融合不全)の5大症状のうち、前3症状が特異的である。ときに成長ホルモン不応による身体発育の遅れや精神発達の遅滞がみられる。

### 1) 心血管病変

ほぼ全例に心雑音を聴取する。ほとんどは末梢性肺動脈狭窄症で、15～20%は広範な高度狭窄のため治療が必要である。Fallot 四徴や心室中隔欠損、心房中隔欠損などで手術が検討される。肺動脈弁狭窄や、稀に大動脈弁狭窄や腎動脈狭窄、腎形成不全、高血圧の報告がある。心臓病と肝病変の重症度が相関する可能性がある。

### 2) 予後と遺伝学的問題

かつて生命予後は良好とされたが、幼児期死亡も多く、肝不全に至れば肝移植が行われる。常染色体優性遺伝。1997年に原因遺伝子 *JAG1* が同定され、75～94%に変異が確認された<sup>12)</sup>。 *JAG1* は形態形成過程の細胞分化誘導シグナル系 Notch のリガンドで、 *JAG1* 変異のない例で *NOTCH2* に変異が認められたことは

興味深い。

## 3. Osler-Rendu-Weber 症候群

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) と同義で、出生約50,000人に1の頻度である。多くは10歳までに鼻出血で発症し、消化管や性器、泌尿器からの出血が続く。口腔粘膜や皮膚に血管拡張(後毛細管小静脈)がみられるようになるのは5～20年後のことである。

### 1) 心血管病変

15%に肺動静脈瘻を合併し、逆に、肺動静脈瘻の約60%は本症候群とされる。易疲労、呼吸困難、チアノーゼ、太鼓バチ指のほか、胸部X線で下肺野に腫瘤影を認め、診断確定にコントラストエコー検査やCT検査が有用である。一部にコイル塞栓術の適応があるが、多発性で再発しやすく対症的治療にとどまる。頭痛や脳膿瘍の原因になるが、最近では10%ほどに脳動静脈瘻の発症が報告されている。

### 2) 遺伝学的問題など

常染色体優性遺伝だが発症時期に幅がある。9q34の *endoglin* 遺伝子 (*ENG*) に異常が証明された。形質転換成長因子 (TGF- $\beta$ ) に結合する蛋白の機能異常により損傷血管の修復が阻害されて発症する (HHT1)。次に血管内皮に発現して血管の成長や修復に関与する遺伝子アクチビン受容体様キナーゼ1遺伝子 (*ACVRLK1*) の異常が検出され、症状の進行が穏やかで軽いことが多い (HHT2)<sup>13)</sup>。

## 4. Holt-Oram 症候群

1960年 Holt と Oram が記載し、心臓-上肢 (heart-hand, cardiac-limb) 症候群と同義である。出生10万人に1と稀である。

### 1) 心血管病変

二次孔心房中隔欠損と房室ブロックが特徴的である。心室中隔欠損や心内膜床欠損、Fallot 四徴などもみられる。上肢、特に橈骨側異常を伴い、母指欠損・三節母指、橈骨欠損・低形成、合指、アザラシ肢などが、左側に2倍多い。橈骨側欠損などは VATER 連合にもみられるが、心疾患スペクトラムに隔たりがある。

### 2) 遺伝子異常と類縁疾患

1994年に大家系の連鎖解析で責任遺伝子座が12q21.3-q22に認められ、家系による表現型の違い、心臓病の頻度(33% vs 100%)・重症度や骨症状、が示された。その後、転写因子をコードする *TBX5* が単離された。 *TBX5* の変異の種類が、中胚葉に特異的な遺伝子群の活性化に影響して、さまざまな臨床像を示す

ようである。本症候群の周辺では、伝導障害を伴う二次孔心房中隔欠損で遺伝子異常(*NKX2.5: 5q35*)と伝導障害のない家族性二次孔心房中隔欠損に *GATA4* の変異が証明されている。

## 5. CHARGE 症候群

1979年 Hall が報告した。Coloboma of iris(虹彩欠損)、Heart disease、Atresia choanae(後鼻孔閉鎖)、Retarded growth and development、Genital hypoplasia、Ear anomalies の頭文字からなり、Pagan の診断基準は4症状以上である。後鼻孔閉鎖や食道閉鎖など緊急度の高い疾患が特徴的で、出生直後に呼吸管理を要することがある。

### 1) 心血管病変

チアノーゼ性心疾患を中心に75～80%の合併。Fallot 四徴40～50%をはじめ円錐動脈幹異常が多い。時に、心内膜床欠損やEbstein 奇形、完全大血管転換などを合併する。

### 2) 予後と遺伝学的問題など

複雑心疾患に食道閉鎖・後鼻孔閉鎖の合併があれば生命予後は不良で、さらに咽頭喉頭機能障害による嚥下性肺炎の危険が加わる。ほぼ全例にさまざまな程度の精神発達遅滞を認める。稀に家族発生があるとされてきたが、最近、8q12 領域で chromodomain helicase DNA-binding gene family に属する *CHD7* 遺伝子に異常が検出された<sup>14)</sup>。変異は患者の60%前後と比較的高率で、さらに別の遺伝子異常(*SEMA3E* mutation)も報告されている<sup>15)</sup>。

## 原因不明の症候群

数多くある原因不明の奇形症候群のなかで、比較的頻度が高く多彩な合併症があり、22q11.2 症候群や CHARGE 症候群と類似の印象がある Goldenhar 症候群(HFM)と VATER 連合を取り上げる。多くは散発性だが一部に遺伝が観察され、遺伝子異常症の可能性がある。神経堤の発生異常が想定され、研究進展が期待される。

心疾患の治療を端緒として主治医になる小児循環器医が、胸部 X 線検査の脊椎の観察、心エコー検査時の腹部観察、心血管造影後の排泄 IP 所見などで合併病変を発見して、心臓外科医、小児外科医のほか眼科医、耳鼻科医、整形外科医などと連携した治療計画を立案する役割を引き受けることも多い。

## 1. Goldenhar 症候群

1952年 Goldenhar が報告。約5,000人に1、男児に

やや多い。branchial arch syndrome(鰓弓症候群)や hemifacial microsomia(HFM、顔面半側萎縮)、oculoauriculovertebral dysplasia(眼球耳介椎骨異形成)と同義。第1・2鰓弓に由来する上下顎骨や特に耳の異常が特徴的で、眼球結膜上類皮腫や脊椎異常を合併する。病変は片側に起こりやすい。3病変をもって診断するが、たとえば耳の異常は耳介変形、小耳、外耳道閉鎖、難聴などのように多彩な表現型を示し、診断を難しくすることがある。

### 1) 心血管病変

約20%に合併し、その50～70%が心室中隔欠損と Fallot 四徴といわれている。しかし、無脾症候群、両大血管右室起始、房室錯位などの複雑心疾患の報告もみられる。BWIS の8例には一定の傾向がなかった。

### 2) 予後・遺伝

生命予後は良好で、形成外科の問題が中心となる。ほとんどは散発性で、一部に家族性発生をみている。耳の変形の詳細な分析により常染色体優性遺伝を示唆する報告があり、責任領域は14q32とされている。

## 2. VATER (VACTERL) 連合

1972年 Quan と Smith が報告した。Vertebral and Vascular defects(椎骨および血管異常)、Anal atresia(鎖肛)、Tracheoesophageal fistula with esophageal atresia(気管食道瘻を伴う食道閉鎖)、Radial and Renal dysplasia(橈骨および腎異形成)の頭文字からなり、3種類の異常で診断する。臨床場面では比較的多い疾患である。Smith-Jones の第6版(2006)では VATER association と表記された<sup>3)</sup>。cardiac malformations(先天性心疾患)、limb anomalies(四肢異常)を加えて、VACTERL 連合ともいわれる。

### 1) 心血管病変

20～78%の合併。多数例の報告では、心室中隔欠損が約50%、次に Fallot 四徴、心房中隔欠損。広範なスペクトラムを示し非特異的とする意見もある。

### 2) 予後・遺伝

生命予後は心疾患による。約半数は身体発育が不良で重症心疾患例に多い傾向が指摘されているが、脊椎異常の寄与もある。精神発達に大きな遅れはないが、水頭症の合併があるので注意したい。多くは散発性だが、稀に家族例がある。

本論文の要旨は、第44回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008年7月、福島県郡山市)のシンポジウムにおいて発表した。

謝 辞：長年にわたりともに診療に携わってきた医師たち一渡邊まみ江, 弓削哲二, 大野拓郎, 宗内 淳, 山村健一郎(現九州大学医学部小児科), 合志光史(現中津市民病院小児科)の各氏一と, 図版作成に協力いただいた酒谷幸雄医学写真技師長に心より感謝します。

#### 【参考文献】

- 1) Burn J: The aetiology of congenital heart disease, in Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, et al (eds.): Paediatric Cardiology, 2nd ed. London, Churchill-Livingstone, 2002, pp141–213
- 2) Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, et al: Epidemiology of congenital heart disease; The Baltimore-Washington infant study 1981–1989. New York, Futura Publishing Co, 1993
- 3) Jones KL: Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th ed. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2006
- 4) Cassidy SB, Allanson JE (eds): Management of genetic syndromes, 2nd ed. Hoboken, John Wiley & Sons, 2005
- 5) Irving C, Basu A, Richmond S, et al: Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. Eur J Hum Genet 2008; **16**: 1340–1336
- 6) Bechtold SM, Dalla Pozza R, Becker A, et al: Partial anomalous pulmonary vein connection: an underestimated cardiovascular defect in Ullrich-Turner syndrome. Eur J Pediatr 2004; **163**: 158–162
- 7) Committee on genetics AAP: Health care supervision for children with Williams syndrome. Pediatrics 2001; **107**: 1192–1204
- 8) Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al: Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet 2001; **29**: 465–468
- 9) Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al: Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. J Pediatr 1999; **135** : 703–706
- 10) Schubert S, Zenker M, Rowe SL, et al: Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. Nat Genet 2006; **38**: 331–336
- 11) Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al: Germline gain-of-function mutations in RAF1 causes Noonan syndrome. Nat Genet 2007; **39**: 1013–1017
- 12) McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al: Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. Circulation 2002; **106**: 2567–2574
- 13) Bossler AD, Richards J, George C, et al: Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. Hum Mutat 2006; **27**: 667–675
- 14) Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, et al: Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. Nat Genet 2004; **36**: 955–957
- 15) Lalani SR, Safiullah AM, Molinari LM, et al: *SEMA3E* mutation in a patient with CHARGE syndrome. J Med Genet 2004; **41**: e94