

## <15q25.2欠失症候群>

### ○概要

#### 1. 概要

15番染色体短腕25.2領域の欠失によっておこる隣接遺伝子欠失症候群である。先天性横隔膜ヘルニア、貧血、神経発達症などの症状を呈する。

#### 2. 原因

15q25.2-25.3領域の低コピー数リピートと呼ばれる繰り返し配列を介した非アレル間相同組み替えによって欠失が生じる。ホットスポット内の最低660kbの欠失による。ダイヤモンド・ブラックファン貧血は *RPS17*、難聴は *HOMER2*、原発性卵巣機能不全は *BNC1* 欠失との関連が報告されている。

#### 3. 症状

神経発達症に加えて、先天性横隔膜ヘルニア、鼠径ヘルニア、漏斗胸、貧血、血栓症、心疾患、停留精巣、原発性卵巣機能不全、難聴、けいれん、斜視などを合併する。軽微だが多様な顔立ちの特徴を認めるとされる。また貧血は、ダイヤモンド・ブラックファン貧血の他、巨赤芽球性貧血、鉄欠乏性貧血の報告がある。

主な症状は以下の通り。

- 神経発達症：運動発達遅滞および言語発達遅滞、知的障害、自閉スペクトラム障害、低緊張
- 胸腹部の形態異常：先天性横隔膜ヘルニア、鼠径ヘルニア、漏斗胸、先天性心疾患
- 血液の異常：貧血、血栓症
- 泌尿器生殖の異常：停留精巣、原発性卵巣機能不全
- その他：成長障害、低身長、難聴、けいれん、斜視など

#### 4. 治療法

現時点で本疾患の根本的な治療法はない。患者の症状や合併症の重症度に応じた包括的な治療、療育が必要である。随伴するそれぞれの合併症に対しては対症療法が中心となる。

#### 5. 予後

先天性横隔膜ヘルニアの重症度や、心疾患の有無による。

### ○要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

発症頻度は不明。

#### 2. 発病の機構

正確な発症機序は不明である。

#### 3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない）

#### 4. 長期の療養

必要（生涯にわたり、症例に応じたケアが必要である）

#### 5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

#### 6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、

かつ十分量で2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態（日本神経学会による定義）。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

3) 先天性心疾患があり、NYHA分類でII度以上に該当する場合。

4) 貧血の場合

Stage 3以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度10g/dL以上の者は対象外とする。

Stage 1	軽症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度10 g/dL 以上
Stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度7～10 g/dL
Stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度7 g/dL 以上
Stage 4	重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度7 g/dL 未満

#### ○情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人のより良い診断・診療体制の構築」研究班  
研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

#### <診断基準>

Definite を対象とする。

15q25.2 欠失症候群の診断基準

#### A. 症状

##### 【大症状】

I. 発達遅滞もしくは知的障害

II. 先天性横隔膜ヘルニア

III. 貧血

\* I は必須項目。

##### 【小症状】（合併しうる症状）

I. 先天性心疾患

II. てんかん、けいれん

III. 難聴

IV. その他

#### B. 検査所見

本症候群に特異的な検査所見はない。以下の所見を認める場合がある。

脳波：脳波異常

心臓超音波検査：先天性心疾患

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

その他の染色体微細構造異常による症候群

#### D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査により、15番染色体長腕 q25.2 領域の欠失を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite：Aのうち大症状のIを認め、Dの遺伝学的検査所見を満たしたものの。

<重症度分類>

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 本症候群を原因とする自閉症スペクトラム障害や難治性てんかんに対して投薬を必要とするもの。
- 2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。
- 3) 先天性心疾患があり、NYHA分類でII度以上に該当する場合。

●参考文献●

1. Palumbo O, Palumbo P, Palladino T, Stallone R, Miroballo M, Piemontese MR, Zelante L, Carella M. An emerging phenotype of interstitial 15q25.2 microdeletions: clinical report and review. *Am J Med Genet A*. 2012 Dec;158A(12):3182-9. doi: 10.1002/ajmg.a.35631. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23166063.
2. Wat MJ, Enciso VB, Wiszniewski W, Resnick T, Bader P, Roeder ER, Freedenberg D, Brown C, Stankiewicz P, Cheung SW, Scott DA. Recurrent microdeletions of 15q25.2 are associated with increased risk of congenital diaphragmatic hernia, cognitive deficits and possibly Diamond--Blackfan anaemia. *J Med Genet*. 2010 Nov;47(11):777-81. doi: 10.1136/jmg.2009.075903. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921022; PMCID: PMC3225959.