

<17q12 反復重複症候群>

○概要

1. 概要

17q12 重複症候群は、17 番染色体 q12 領域に 1.4Mb のヘテロ接合性の反復重複が存在することで発症する遺伝性疾患である。主要な特徴として、言語発達の遅れ、筋緊張低下、運動発達の遅れが挙げられるが、発達遅滞の程度は軽度から重度まで幅広く、他にも多様な臨床症状を呈する。自閉症スペクトラム障害や統合失調症、行動異常（攻撃性や自傷行為）などの精神・行動上の問題も報告されている。てんかん発作、小頭症、眼の異常、内分泌異常、低身長、腎臓や心臓の異常等も報告されている。浸透率は不完全であり、症状の重さや種類は患者によって大きく異なる。

2. 原因

17q12 重複症候群は、17 番染色体 q12 領域に 1.4Mb の重複が生じることで発症する。重複は約 90%が親から子へと常染色体顕性遺伝形式で引き継がれ、約 10%は新生変異として生じるが、重複を持つ親の症状が軽微であったり、全く症状が見られない場合もある。

3. 症状

下記のような多彩な症状を示す。

- 知的障害と発達遅延：知的能力の範囲は正常から重度の障害まであり、71%の患者で発達遅延や知的障害が見られる。言語発達の遅れも 65%の患者に見られる。
- 筋緊張低下と運動遅延：患者の 49～73%に筋緊張低下（筋肉の弱さ）や運動発達の遅れが報告されている。
- 行動および精神障害：自閉症スペクトラム障害、統合失調症、攻撃性や自傷行為などの行動異常が一部の患者で見られる。
- てんかん発作：約 36%の患者がてんかん発作を経験している。
- 小頭症と脳の異常：約 40%の患者が小頭症を患い、脳の MRI で脳の奇形が確認される場合がある。
- 眼の異常：28%の患者で斜視、乱視、白内障などの眼の異常が報告されている。
- 成長の異常：22%の患者で低身長が見られ、一部では高身長（6%）も報告されている。
- 内分泌の異常：26%の患者で糖尿病、成長ホルモン不足、電解質異常などの内分泌系の異常が確認されている。
- 心臓および腎臓の異常：小さな心室中隔欠損や馬蹄腎、腎嚢胞などが報告されている。

4. 治療法

根本的な治療法は存在しない。患者に認められる症状は多彩であり、個々の患者の病状に合わせた治療が必要である。知的障害や発達障害に対しては、障害を通じたケアが必要である。治療は症状に応じて個別に行われる。発達遅延や知的障害がある場合、神経発達小児科医や臨床心理士、精神科医による評価が必要である。てんかん発作は神経科医による標準的な治療が行われる。視力、内分泌、心臓、腎臓の異常がある場合は、それぞれの専門医が管理する。定期的な精神運動発達の評価や心理評価、発作の新規発症の監視、栄養状態の評価が推奨される。また、家族のニーズに応じたサポートが提供されることが望まれる。

5. 予後

生命予後が不良であるという報告はない。知的能力や発達障害の程度はさまざまであり、遺伝による影響も存在するが、全体的な予後は早期診断と適切な治療によって改善が期待

される。また、発作や行動異常などの症状を適切に管理することで、患者の生活の質を向上させることができる。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 2443～2675 出生に対して 1 人と推定する報告がある。本邦での罹患頻度は不明である。

2. 発病の機構

染色体 17q12 領域の約 1.4 Mb の重複が原因であり、生殖細胞における減数分裂時の非アレル間相同組み換えによって生じる。

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（生涯にわたり症状が持続する）

5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準が存在する）

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。

○ 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。

17q12 反復重複症候群の診断基準

A. 症状

【大症状】

I. 知的障害 (IQ70 未満)

II. 神経発達症 (不安障害、限局性恐怖症、選択的寡黙、ADHD、ASD、反抗的態度)

III. 特徴的顔貌 (大頭症、短頭症、幅広い前額部、直線的な眉、くぼんだ眼、長いまつ毛、広い鼻根、低く付着した鼻柱、短い人中、薄い上口唇、高い口蓋、小顎症、顔面の左右非対称)

IV. てんかん発作

【小症状】(合併しうる症状)

I. 心血管疾患：上行大動脈の拡張 (46%)、PDA、中隔欠損症など

II. 痙攣 (約 18%)

III. 低身長（約 17%）

IV. 中枢神経 MRI の異常

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 MRI：脳形成異常

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染色体 17q12 領域の重複を認める。

<診断のカテゴリー>

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

<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) 難治性てんかんの場合。

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. Mefford H. 17q12 Recurrent Duplication. 2016 Feb 25 [Updated 2022 Jan 13]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344340/>