

<Koolen-de Vries 症候群（*KANSL1* を含む 17q21.3 微細欠失症候群）>

○概要

1. 概要

染色体 17 q21.3 領域の欠失により引き起こされる染色体微細欠失症候群である。症状は多様であるが、一般的な特徴としては、低出生体重（0.4～9 センタイル）、新生児の筋緊張低下、乳児期の摂食不良（しばしば一定期間経鼻胃栄養が必要）、中等度の運動あるいは言語における発達の遅れがある。過度に馴れ馴れしい行動を示すという行動特性を示す。その他の臨床的に重要な特徴には、てんかん、心疾患（ASD、VSD）、および腎臓/泌尿器の異常が含まれる。欠失範囲にある *KANSL1* バリエーションによっても同様の症状を来すことが明らかになり、Koolen-de Vries 症候群との別名でも呼ばれる。

2. 原因

17 q21.3 微細欠失の切断点には分節的反復配列が存在しており、非アリル間染色体組み換えによって生じる。そのため患者における染色体微細欠失領域のサイズはほとんど共通しており、500 ～ 650kb である。この領域には *KANSL1* 遺伝子が位置しており、*KANSL1* のハプロ不全が原因とされている。

3. 症状

在胎週数に比べ低体重で出生することが多く、乳児期早期より筋緊張低下と哺乳不良を示し体重増加が不良である。筋緊張のためか関節可動域の亢進、側弯を認めることがある。その後、運動あるいは言語における発達の遅れ、神経発達症、てんかんなどを示すことが多い。心臓や尿路系を含む内臓の形態異常を示す場合もある。また、面長、眼瞼裂斜上、眼裂狭小、眼瞼下垂、内眼角贅皮など特徴的な顔貌を示すことがある。

4. 治療法

根本的な治療法はない。内臓の形態異常に対しては外科的な処置が必要な場合がある。てんかんに対しては、発作型に合わせた治療が必要である。神経発達症に由来する多動や行動障害に対しては、環境調整や必要に応じた薬物療法を要することがある。

5. 予後

合併症によるが、一般的に生命予後が不良であるという報告はない。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

不明。

2. 発病の機構

分節的反復配列間の非アリル間染色体組み換えが原因である。

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。

- 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。

Koolen-de Vries 症候群 (*KANSL1* を含む 17q21.3 微細欠失症候群) の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的能力障害 (IQ70 未満)
- II. 筋緊張低下
- III. 哺乳不良
- IV. 低出生体重
- V. 特徴的顔貌 (面長な顔)

* I は必須項目。

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 心理社会的行動異常
- II. てんかん
- III. 側弯などの骨格系の形態異常
- IV. 心臓や尿路系を含む内臓の形態異常
- V. 皮膚瘻孔

B. 検査所見

上記症状よりマイクロアレイ染色体検査を含む何らかの遺伝学的検査を実施し、17 番染色体長腕 q21.3 領域の欠失を確認することにより確定される。ただし、欠失領域に *KANSL1* 遺伝子を含んでいること。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の染色体微細構造異常による症候群

D. 遺伝学的検査

1. 染色体 17q21.3 領域の欠失

<診断のカテゴリー>

Definite: A のうち大症状の I を認め、染色体 17q21.3 領域の欠失を認めたもの。

<重症度分類>

- 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以上を対象とする。
- 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. Koolen DA, et al. (2006) A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet*; 38(9):999-1001.
2. Koolen DA, et al. (2008) Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet*; 45(11):710-20.
3. Shaw-Smith C, et al. (2006) Microdeletion encompassing MAPT at chromosome 17q21.3 is associated with developmental delay and learning disability. *Nat Genet*; 38(9):1032-7.
4. Dubourg C, et al. (2011) Clinical and molecular characterization of 17q21.31 microdeletion syndrome in 14 French patients with mental retardation. *Eur J Med Genet*; 54(2):144-51.
5. Koolen DA, et al. (2012) Mutations in the chromatin modifier gene KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet*; 44(6):639-41.
6. Koolen DA, et al. (2016) The Koolen-de Vries syndrome: a phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a KANSL1 sequence variant. *Eur J Hum Genet*; 24(5):652-9.