

<KBG 症候群 (ANKRD11 を含む 16q24.3 欠失症候群)> (案)

○概要

1. 概要

ANKRD11 の異常により、特徴的な顔貌や知的発達症などの多彩な症状を認める症候群である。

2. 原因

16q24.3 に位置する ANKRD11 (ankyrin repeat domain-containing protein 11) の病的変異もしくは本遺伝子を含む染色体欠失による。ANKRD11 のハプロ不全によって生じる病態は KBG 症候群と呼ばれる。ANKRD11 は細胞内のさまざまな遺伝子の発現に関与すると考えられている。

3. 症状

知的発達症、行動異常と特徴的な顔貌が主徴となる。約 70% は ANKRD11 の病的変異によるものであるが、欠失の場合、その範囲によって含まれる遺伝子が異なるり、症状がより重篤になったり、多彩な症状の合併が認められることがある。知的発達症の程度はさまざまである。自閉スペクトラム症をしばしば合併する。顔貌の特徴は、①大きな門歯(特に上顎)、②逆三角形の顔、③短頭、④眼間開離、⑤太く濃い眉毛などである。しかしこれらの特徴的な顔貌を認めない例もある。そのほかの所見としては、低身長、先天性心疾患(心房中隔欠損症、動脈管開存、肺動脈狭窄など)、消化管(便秘、胃食道逆流、嚥下障害など)、聴力障害、てんかんなどがみられることがある。

4. 治療法

根本的な治療法はない。患者の症状の程度に応じた包括的な療養が望まれる。他に随伴する多彩な合併症に対しては対症療法が中心となる。

5. 予後

一般に良好である。合併症にもよる。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での患者数は不明。

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(対症療法のみ)

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) 薬剤抵抗性てんかんの場合。

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。

KBG 症候群 (*ANKRD11* を含む 16q24.3 欠失症候群) の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的発達症
- II. 自閉スペクトラム症

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 特徴的な顔貌
- II. てんかん
- III. 先天性心疾患

B. 検査所見

遺伝学的検査の他に本症候群に特異的な所見はない。

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症候群

D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査を実施し、*ANKRD11* の病的変異もしくは本遺伝子を含む 16 番染色体長腕 24.3 (16q24.3) 領域の欠失を認める。

< 診断のカテゴリー >

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

Possible: Aのうちいくつかの症状を認めたもの。

< 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) 薬剤抵抗性てんかんの場合。

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。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにならない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害:	発症以前から行っていた仕事や活動

	発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助5必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

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。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。

IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。
------	---

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO2)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、
「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

●参考文献●

1. Morel Swols D, Tekin M. KBG Syndrome. 2018 Mar 22. 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/NBK487886/>
2. Morel Swols D, Foster J 2nd, Tekin M. KBG syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2017 Dec 19;12(1):183. doi: 10.1186/s13023-017-0736-8.
3. Parenti I, Mallozzi MB, Hüning I, Gervasini C, Kuechler A, Agolini E, Albrecht B, Baquero-Montoya C, Bohring A, Bramswig NC, Busche A, Dalski A, Guo Y, Hanker B, Hellenbroich Y, Horn D, Innes AM, Leoni C, Li YR, Lynch SA, Mariani M, Medne L, Mikat B, Milani D, Onesimo R, Ortiz-Gonzalez X, Prott EC, Reutter H, Rossier E, Selicorni A, Wieacker P, Wilkens A, Wiczorek D, Zackai EH, Zampino G, Zirn B, Hakonarson H, Deardorff MA, Gillessen-Kaesbach G, Kaiser FJ. ANKRD11 variants: KBG syndrome and beyond. Clin Genet. 2021 Aug;100(2):187-200. doi: 10.1111/cge.13977. Epub 2021 May 14.