

## <Malan 症候群 (NFIX を含む 19p13.2 欠失症候群) > (案)

### ○概要

#### 1. 概要

19 番染色体短腕 19p13.2 領域の NFIX 遺伝子を含む微細欠失、あるいは NFIX の機能喪失変異によっておこる症候群である。知的発達症と前頭の突出、三角の顔などの特徴的顔貌を示す。

#### 2. 原因

切断点は様々で、19p13.2 領域の NFIX 遺伝子を含む欠失、あるいは NFIX の機能喪失変異が原因である。新生変異で発症するが生殖細胞系列のモザイクでの発症の報告がある。

#### 3. 症状

中等度から重度の知的発達症、自閉スペクトラム症、行動異常、聴覚過敏などが認められる。体格はスレンダーで特徴的顔貌（目立つ前頭・前頭部の突出/長い三角の顔/目立つ頤、薄い上口唇等）、大頭 (> 2SD) がみられる。骨格では、長い手、漏斗胸、側弯などがみられ、3 割で骨折合併の報告がある。眼科的異常（屈曲異常、青色強膜、斜視など）などを示す。てんかん、頭部 MRI では側脳室の拡大、脳梁の低形成、キアリ奇形 I 型などがみられる。心疾患の合併はすくない。

#### 4. 治療法

症状が多岐にわたるため各々に対応した治療が必要である。定期的な身長、体重、頭囲測定。小児神経、整形外科、眼科などのフォローが望ましい。特に骨折症例では骨密度の測定や骨粗しょう症の望ましい。遺伝学的診断に基づく遺伝カウンセリングが欠かせない。

#### 5. 予後

知的発達症の重症度や、てんかん、心疾患の有無による。

### ○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

患者のほぼ全ては生殖細胞系列における新生変異によって生じると考えられている。

#### 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) 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。

Malan 症候群 (*NFIX* を含む 19p13.2 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
  - III. 行動異常 (不安など)
  - IV. 特徴的顔貌 (目立つ前頭・前頭部の突出/長い三角の顔/目立つ頤、薄い上口唇)
- \*I は必須項目。

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 聴覚過敏
- II. 大頭
- III. 骨所見 (長い手、漏斗胸、側弯、骨折など)
- IV. 眼科所見 (屈曲異常、青色強膜、斜視など)
- V. 頭部 MRI 所見 (側脳室の拡大、脳梁の低形成、キアリ奇形 I 型)

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: 側脳室の拡大、脳梁の低形成、キアリ奇形 I 型

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Sotos 症候群、Weaver 症候群、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 *NFIX* を含む染色体 19p13.2 領域の欠失もしくは *NFIX* の病的バリエーションを認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち大症状のうち I 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>

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		参考にするべき点
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 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	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、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 (peakVO <sub>2</sub> )
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. Bellucco FT, de Mello CB, Meloni VA, et al. Malan syndrome in a patient with 19p13.2p13.12 deletion encompassing NFIX and CACNA1A genes: Case report and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(12): e997. doi: 10.1002/mgg3.997
2. Klaassens M, Morrogh D, Rosser EM, et al. Malan syndrome: Sotos-like overgrowth with de novo NFIX sequence variants and deletions in six new patients and a review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2015;23(5):610-15. Doi: 10.1038 /ejhg.2014.162.
3. Macchiaiolo M, Panfili FM, Vecchio D, et al. A deep phenotyping experience: up to date in management and diagnosis of Malan syndrome in a single center surveillance report. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):235. doi: 10.1186/s13023-022-02384-9