

## < SETD2 関連症候群 (3p21 欠失症候群) > (案)

### ○概要

#### 1. 概要

SETD2 関連症候群は、SETD2 を含む 3p21 欠失または SETD2 遺伝子の病的変異によって引き起こされる稀な常染色体顕性遺伝性疾患である。発達の遅れ、特徴的な顔貌、過成長、行動上の問題を主な特徴とする。SETD2 の R1740W 変異の場合、多臓器に亘る先天性疾患を合併する。

#### 2. 原因

SETD2 関連症候群の原因は、SETD2 を含む 3p21 欠失または SETD2 遺伝子の病的変異である。SETD2 はヒストンメチルトランスフェラーゼをコードしており、ヒストン H3 リジン 36 のトリメチル化を介して DNA 修復や遺伝子発現調節に重要な役割を果たしている。この遺伝子の機能喪失や欠失は、細胞の正常な発達や修復機構を損ない、多様な臨床症状を引き起こす。SETD2 の R1740W 変異は優性阻害効果により、より重篤な症状を来すと考えられている。

#### 3. 症状

SETD2 関連症候群の主な症状は、さまざまな程度の知的発達症、自閉スペクトラム症、頭囲異常、脳形成障害、過成長を伴う肥満、骨年齢亢進である。前額部突出、耳介低位などの特徴的顔貌がある。また、一部の患者ではてんかんや心疾患を伴うことがある。SETD2 の R1740W 変異の場合、先天性心疾患、腎尿路系・眼科系の異常など、多彩な症状を伴う。

#### 4. 治療法

SETD2 関連症候群に対する根治的治療法は現在確立されていない。理学療法、言語療法、行動療法などの対症療法を中心とした包括的なケアが推奨される。さらに、症状の多様性を考慮し、個別化された診療と支援が必要である。

#### 5. 予後

適切な診断と早期介入によって、患者の生活の質を向上させる可能性がある。しかし、症状の重症度や多様性により、予後は個々の患者で異なる。

### ○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

SETD2 を含む 3p21 領域の欠失、または SETD2 遺伝子の機能喪失変異、あるいは R1740W 変異が原因。

#### 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。

*SETD2* 関連症候群 (3p21 欠失症候群) の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 発達遅滞あるいは知的発達症
- II. 筋緊張低下
- III. 脳形成異常

【小症状】

- I. 頭囲異常
- II. 過成長
- III. 自閉スペクトラム症
- IV. 行動異常 (攻撃的な爆発、自傷行為、欲求不満、不耐性、不安、過食症、および常同運動など)
- V. 関節可動域亢進
- VI. 先天性心疾患を含む多彩な先天異常

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

C. 鑑別診断

他の染色体微細欠失症候群。

D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査により *SETD2* を含む 3p21 領域の欠失、または *SETD2* 遺伝子の R1740W を含む病的変異を認める。

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aのうち大症状の 1 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 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. Pappas J, Rabin R. SETD2 Neurodevelopmental Disorders. 2021 Dec 30 [updated 2022 Sep 22]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. PMID: 34978780.