

<ACTBハプロ不全症候群>

○概要

1. 概要

ACTBを含む 7p22.1 領域の欠失、あるいは ACTB の機能喪失変異により、成長障害と軽度から中等度の知的発達症、成長障害を主徴とする症候群である。

2. 原因

7 番染色体 p22.1 領域に位置する ACTB ハプロ不全が病態の中心と考えられている。

3. 症状

軽度から中等度の幅広い成長障害と知的発達症、特徴的顔貌所見(波形で途切れた眉毛、長い睫毛、眼間開離、幅広い鼻と口など)を主要徴候とし、その他小頭、筋緊張低下、鼠径ヘルニア、先天性心疾患等の身体所見を複数例に認める。

4. 治療法

筋緊張低下や知的発達症に対するリハビリテーションや療育支援とともに、先天性心疾患等の身体合併症に対する適切な治療を行う。

5. 予後

知的発達症や先天性心疾患等の身体合併症の重症度によるが、一般に生命予後不良との報告はない。

○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。海外では数十例の報告がある。

2. 発病の機構

常染色体顕性遺伝形式にて、多くは新生変異で生じるが、軽度の症状のある親からの遺伝例も報告がある。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

下記のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 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。

2) 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。

ACTBハプロ不全症候群の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 成長障害
- II. 発達遅滞あるいは知的発達症
- III. 特徴的顔貌所見(波形で途切れた眉毛、長い睫毛、眼間開離、幅広い鼻と口など)

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 小頭
- II. 先天性心疾患

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。

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症候群

D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査を実施し、ACTBを含む7p22.1領域の欠失あるいはACTBの機能喪失変異を認める。ACTBの機能獲得変異はBaraitser-Winter症候群という別の疾患概念の原因となる。

＜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＞

下記のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 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。

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:	買い物や公共交通機関を利用した

	何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	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： 歩行や身体的の要求には介助が必要である	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	

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. 咳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 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. Shimojima K, Narai S, Togawa M, et al. 7p22.1 microdeletions involving ACTB associated with developmental delay, short stature, and microcephaly. *Eur J Med Genet.* 2016 Oct;59(10):502–6.
2. Cuvertino S, Stuart HM, Chandler KE, et al. ACTB Loss-of-Function Mutations Result in a Pleiotropic Developmental Disorder. *Am J Hum Genet.* 2017 Dec 7;101(6):1021–1033.
3. Palumbo O, Accadia M, Palumbo P, et al. Refinement of the critical 7p22.1 deletion region: Haploinsufficiency of ACTB is the cause of the 7p22.1 microdeletion-related developmental disorders. *Eur J Med Genet.* 2018 May;61(5):248–252.
4. Baumann M, Beaver EM, Palomares-Bralo M, Santos-Simarro F, et al. Further delineation of putative ACTB loss-of-function variants: A 4-patient series. *Hum Mutat.* 2020 Apr;41(4):753–758.