

## 症例報告

## 15q13 テトラソミーと Ehlers-Danlos 症候群を合併した 1 症例

東京女子医科大学 医学部 小児科学

\*埼玉県立小児医療センター 遺伝科

ム トウ	レイ コ	ナガ キ	シゲル	ハヤシ	キタ ミ	フナツカ	マコト	サカウチ	マサ コ
武藤	玲子	永木	茂	林	北見	舟塚	真	坂内	優子
シラカワ	セイゴ	タチカワ	エミコ	オオハシ	ヒロフミ	オオサワ	マキコ		
白川	清吾	立川恵美子	大橋	博文*	大澤真木子				

(受付 平成12年2月16日)

## はじめに

15q13 テトラソミーは重度精神遅滞，難治性痙攣，特異顔貌等を呈する染色体異常症候群である<sup>1)</sup>。本症例は難治性痙攣を主訴に，原因精査のために提出した染色体検査で 47, XY, +mar. ish idic (15) (q13) (D15Z1++, SNRPN++) の核型と診断された。また，本症例では症状診断ではあるが皮膚，関節の過伸展が認められ，家族性の Ehlers-Danlos 症候群を合併した。過去に同疾患との合併の報告はなく，責任遺伝子の場所が異なっているため，本症例は偶然に二つの疾患が合併した可能性が高いが，稀な例と考えられたため報告する。

## 症 例

患者：12歳男児。

主訴：難治性痙攣，精神遅滞，関節の過伸展。

家族歴：母は妊娠時，子宮内膜症の治療を受けていた。母親と兄が Ehlers-Danlos 症候群と診断され，その他健康な兄が1人いる。

既往歴および現病歴：在胎38週3日，早期破水で陣痛促進剤を使用し出生した。出生時体重3,150g，仮死はなかった。9カ月定歩，11カ月座位，2歳時独歩，有意語なし等，精神運動発達の遅れを指摘されていた。9歳時には関節の過伸展が認め

られ，Ehlers-Danlos 症候群と診断された。11歳時より頭部を前屈させる脱力発作が認められるようになったため，抗痙攣剤の投与を開始されたが，抑制困難であったため当院に精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長151.2cm (+0.54SD)，体重44.2kg (-0.45SD)，頭囲54cm (+0.13SD)，胸囲72cm (0SD)。重度精神遅滞，難治性痙攣，眼瞼裂斜下，皮膚の過伸展性，関節の過可動性としてのスカーフ徴候，ウインドウ徴候，軽度高口蓋を認めた (図1)。心肺には異常はない。

入院時検査所見：血液一般，血液生化学，血液ガス，乳酸ピルビン酸，尿検査，髄液所見，心電図，胸部 X-p，頭部 MRI には異常は認められなかった。脳波では多棘徐波複合を認めた (図2)。

知能テスト：大脇式27, TKピネー31。

染色体分析：本症例では Gバンド法および FISH法を施行した。Gバンド法では，両端にサテライトを有する同腕二動原体染色体が認められた (図3)。FISH法では15番染色体傍動原体領域 (D15Z1 probe; 15p11.2)，Prader-Willi 領域 (SNRPN probe; 15q11-13) および15番長腕に特異的なプローブ (PML; 15q22) を用いた (図4)。マーカー

Reiko MUTO, Shigeru NAGAKI, Kitami HAYASHI, Makoto FUNATSUKA, Masako SAKAUCHI, Seigo SHIRAKAWA, Emiko TACHIKAWA, Hirofumi OHASHI\* and Makiko OSAWA [Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA), Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, \*Genetic Department of Saitama Children's Medical Center]: A case report of 15q13 tetrasomy syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome



図 1

- 1 皮膚の過伸展
- 2 中手指節関節の過伸展
- 3 患児母の皮膚の過伸展
- 4 股膝関節の過伸展

染色体上に D15Z1 および SNRPN のシグナルが認められ, PML は認められなかった. 以上の結果により, マーカー染色体は 15q13 を切断点として逆位で接合し, 重複しているものと判定した. 従ってこの症例の核型は 47, XY, +mar. ish idic (15) (q13) (D15Z1++, SNRPN++) で, 細胞遺伝学的診断は inv dup (15) (15q 部分テトラソミー) であった. 母親および同胞 2 人は正常核型であった.

#### 考 察

マーカー染色体は出生 4,000 人に対して 1 人の割合で出現し, その中で約半分を占めるのが 15 番染色体由来のマーカー染色体である<sup>2)</sup>.

inv dup (15) の特徴的所見としては, 精神遅滞, 自閉的傾向, 筋緊張低下, 脳波異常, 痙攣, 特異顔貌等があげられる.

inv dup (15) は Webb ら<sup>23)</sup>によってまとめられており, 同腕二動原体染色体の大きさが, G 群染色体のそれと比較して大きい小さいかによって分類される (表 1). 彼等は G 群染色体と同腕二動原

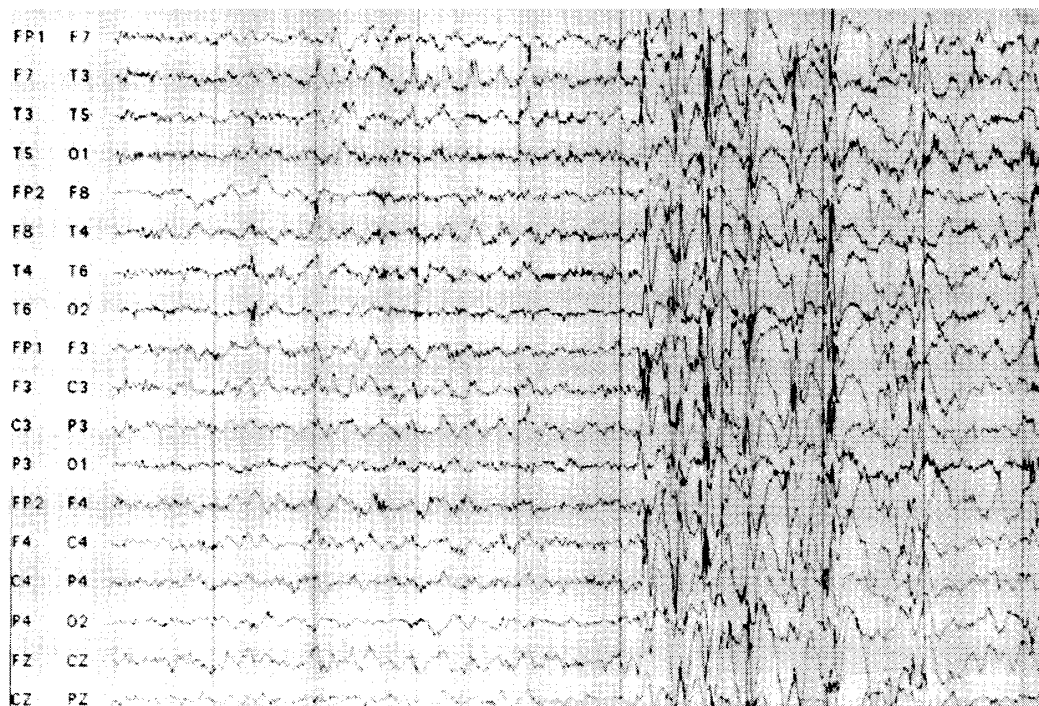


図 2 脳波所見  
全般性多棘波複合が認められる.

体の比較において、G群染色体より同腕二動原体が小さい群をグループ1, 同等の群をグループ2, 大きい群をグループ3およびモザイク群の4群にわけ, その中で15テトラソミーの特徴的な症状である精神遅滞, 筋緊張低下, 脳波異常, 形態異常, 痙攣の出現頻度を各群毎にまとめている. Webbらの分類によるとG群染色体よりも同腕二動原体が大きいグループ3では, 15テトラソミーに特徴的な症状は高頻度で認められる傾向にあり, 特に精神遅滞に関しては強い相関が認められた. また, 切断点による分類では, 15q12-13が切断点の方がよりセントロメア近傍に切断点をもつものより症状がより重いとされている<sup>2)</sup>.

本症例は同腕二動原体の大きさがG群染色体に比較して大きいグループ3に分類され, 重度精

神遅滞については説明されると考えられた. また, 本症例の痙攣は非常に難治であり, バルプロ酸, ベンザリン等を使用した, 一時脱力発作はおさまるがまた数日のうちに1日に40~50回に発作回数が増えるなど, 抑制困難であった. この難治性痙攣に関してはinv dup(15)では, GABAレセプター(GABRB3, GABRA5)に関する領域も含まれており, 難治性痙攣との関係も指摘されている<sup>4)</sup>. 他の症状についても本症例では高率に認められた.

Ehlers-Danlos 症候群に関しては, 患児は家族性に発症しており, 関節の過伸展性が強く, 皮膚の

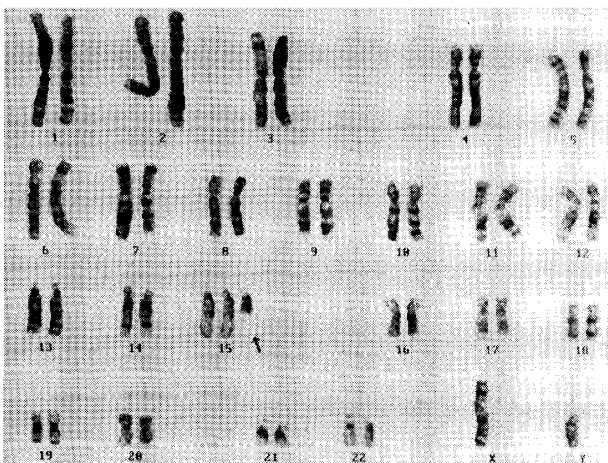


図3 G-banding: 47, XY, + idic(15)(q13)

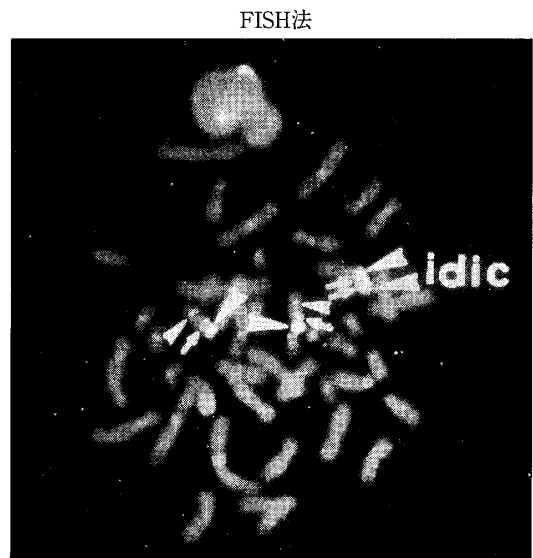


図4 47, XY, +mar. ish idic(15)(q13) (D15Z1++, SNRPN++)  
▶D15Z1, ⇨SNRPN, ▶PML.

表1 15テトラソミーの臨床所見

	Mental retardation	Hypotonia	Abnormal EEG	Dysmorphic	Seizure
Group 1	40	33	17	8	0
Group 2	80	27	22	24	32
Group 3	100	41	35	35	44
Mosaic	60	20	13	20	13
Patient	+	+	+	+	+

Group 1 <  
Group 2 = } G group chromosome  
Group 3 >  
(文献2より改変)

表2 Ehlers-Danlos 症候群

Type	Extensibility of skin	Flagility	Hypermobility of joint	Mode of inheritance	Gene
I	3+	3+	3+	AD	COL5A1 (9q34.2-3)
II	2+	2+	2+	AD	COL5A1 (9q34.2-3)
III	2+	+	3+	AD	COL3A1 (2q24.3-q31)
IV	-	3+	+	AD or AR	COL3A1 (2q24.3-q31)?
V	2+	+	+	XR	unknown
VI	3+	2+	3+	AR	1q36.3-q36.2
VII	2+	+	3+	AD	COL1A1 (17q21-22)
VIII	+	2+	2+	AD	COL1A2 (17q21-22)?
X	2+	2+	2+	AR	unknown
Patient	2+	+	3+	AD	

AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive, XR: X-linked recessive.  
文献5, 6より改変.

伸展性は中等度、皮膚の脆弱性は著明でないことより、III型が最も疑わしいと考えられた<sup>5)6)</sup> (表2). Ehlers-Danlos 症候群のIII型はCOL3A1が原因遺伝子として検出され、III型コラーゲンの異常である<sup>7)8)</sup>. これは2q31に位置しており、G2512 A点突然変異の異常等が報告されている<sup>9)</sup>.

COL3A1の異常はEhlers-Danlos 症候群のIV型での報告が最も多いが、同症候群の臨床上的型とIII型コラーゲンの異常との関連は認められていない<sup>10)</sup>. また15番染色体の関与もいわれていない. 本症例は偶然に二つの疾患が合併した可能性が高いと考えられた.

### 結 語

難治性の痙攣と精神発達遅滞が主訴である inv dup (15) と Ehlers-Danlos 症候群の症例を経験したので報告した. Gバンド法, FISH法で15番同腕二動原体染色体を検出し、また皮膚の過伸展性、関節の過可動性より Ehlers-Danlos 症候群III型と考えられた. III型は2番染色体上という報告があり、本症例は15q13テトラソミーとの偶然の合併と考えられた.

### 文 献

- 1) 成富研二: 15トリソミー症候群. 「臨床染色体診断法」pp418-420, 金原出版, 東京 (1996)
- 2) Webb T, Hardy CA, King M: A clinical, cytogenetic and molecular study of ten probands with

supernumerary inv dup (15) marker chromosomes. Clin Genet 53: 34-43, 1998

- 3) Webb T: Inv dup (15) supernumerary marker chromosomes (Review article). J Med Genet 31: 585-594, 1994
- 4) Battaglia A, Gurrieri F: The inv dup (15) syndrome: A clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. Neurology 48: 1081-1086, 1997
- 5) 許斐博史: Ehlers-Danlos 症候群, Marfan 症候群および類縁疾患. 小児内科 28 (増刊特集 小児疾患診察のための病態生理): 947-951, 1996
- 6) Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A: The Ehlers-Danlos Syndrome; Connective Tissue and Its Heritable Disorders. Chapter II. pp351-407, Wiley-Liss, New York (1993)
- 7) 植木靖好, 吉野智亮, 吉岡秀克: Ehlers-Danlos 症候群. 日臨 (別冊 領域別症候群シリーズ No. 19 先天代謝異常症候群下巻): 514-517, 1998
- 8) McKusick V: Mendelian Inheritance in Man Vol 1-3 12th ed. Johns Hopkins University Press, London (1998)
- 9) Narcisi P, Pope F: A family with Ehlers-Danlos syndrome type III/articular hypermobility syndrome has a glycine 637 to serine substitution in type III collagen. Hum Mol Genet 3: 1617-1620, 1994
- 10) Hamel J, Pals G, Steijlen P: Ehlers-Danlos syndrome and type III collagen abnormalities: a variable clinical spectrum. Clin Genet 53: 440-446, 1998