

## 感染症を繰り返した X 染色体長腕末端部分重複の 1 男児例

東京女子医科大学医学部小児科学

タニ	ユミ	ヨシイ	ケイスケ	ヒラサワ	キョウコ
谷	諭美	吉井	啓介	平澤	恭子
カラキ	カツジ	イトウ	ヤスシ	オオサワ	マキコ
唐木	克二	伊藤	康	大澤	眞木子

(受理 平成 24 年 12 月 26 日)

## A Distal Xq Functional Disomy Patient with Recurrent Infections

Yumi TANI, Keisuke YOSHII, Kyoko HIRASAWA,  
Katsuji KARAKI, Yasushi ITO and Makiko OSAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Distal Xq functional disomy refers to chromosomal disorders resulting from aberrations involving the long arm of the X chromosome (Xq). It is characterized by distinct facial features, severe developmental delay, feeding difficulty, abnormal genitalia, and infection susceptibility, the severities of which are dependent upon the gender of the patient and content of the duplicated segment.

At least 100 cases of Xq28 functional disomy have been reported. We describe a patient with Xq functional disomy showing a distinct facial appearance, generalized hypotonia and genital hypoplasia. He had repeated infections in early infancy, including aspiration pneumonia. Because of these recurrent infections and the existence of gastroesophageal reflux (GER), an esophagogastroplasty was performed at age 23 months and additional therapy was administered, including low dose antibiotics and frequent artificial cleaning of the airway at home.

These treatments remarkably reduced the infection frequency. It appears to be important to control infections with early evaluation of swallowing and, if present, GER. We recommend constructive and prophylactic (OR: proactive) therapy, including surgical procedures, in to improve quality of life for such patients.

**Key Words:** distal Xq functional disomy, recurrent infections, gastroesophageal reflux

## 緒 言

X 染色体長腕末端部分重複を示す患者は、重度精神運動発達遅滞・てんかん・気道感染症の反復を示す。Xq 末端に存在する Rett 症候群の責任遺伝子 Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) は、X 染色体長腕末端部分重複の症状にも大きく関わっていることが明らかになってきた。Rett 症候群は女兒 1 万人に 1 人の割合で認められ乳児期以降に発症する重度の自閉性障害、重度知的障害、手揉み様運動を主な特徴とする X 連鎖優性遺伝形式を示す症候群である。その後、Rett 症候群で認められる変異とは異なる MECP2 の変異が様々な程度の精神運動発達遅滞を示す男児に認められている<sup>1)~3)</sup>。MECP2 を含む Xq 領域のゲノム重複を示す男児では様々な症状

を呈する<sup>4)5)</sup>。

今回、子宮内発育不全があり、重度の精神運動発達遅滞を認め、乳児期早期よりウイルス感染、胃食道逆流に伴う誤嚥性肺炎を繰り返した X 染色体長腕末端部分重複の 1 男児例を経験したので臨床経過、文献的考察を合わせて報告する。

## 症 例

**患者:** 男児 (現在 3 歳 4 ヶ月)

**家族歴:** 母 35 歳 (3 経妊 2 経産)、在胎 28 週で稽留流産歴あり。父 40 歳。

同胞 (姉 6 歳) 健常児。家系内に類症なし。

**発達歴:** 追視 5 ヶ月、定頸 8 ヶ月、寝返り 1 歳、支え坐位 2 歳 2 ヶ月と乳児早期より発達の遅れが著明であり、独歩および有意語は未獲得である。

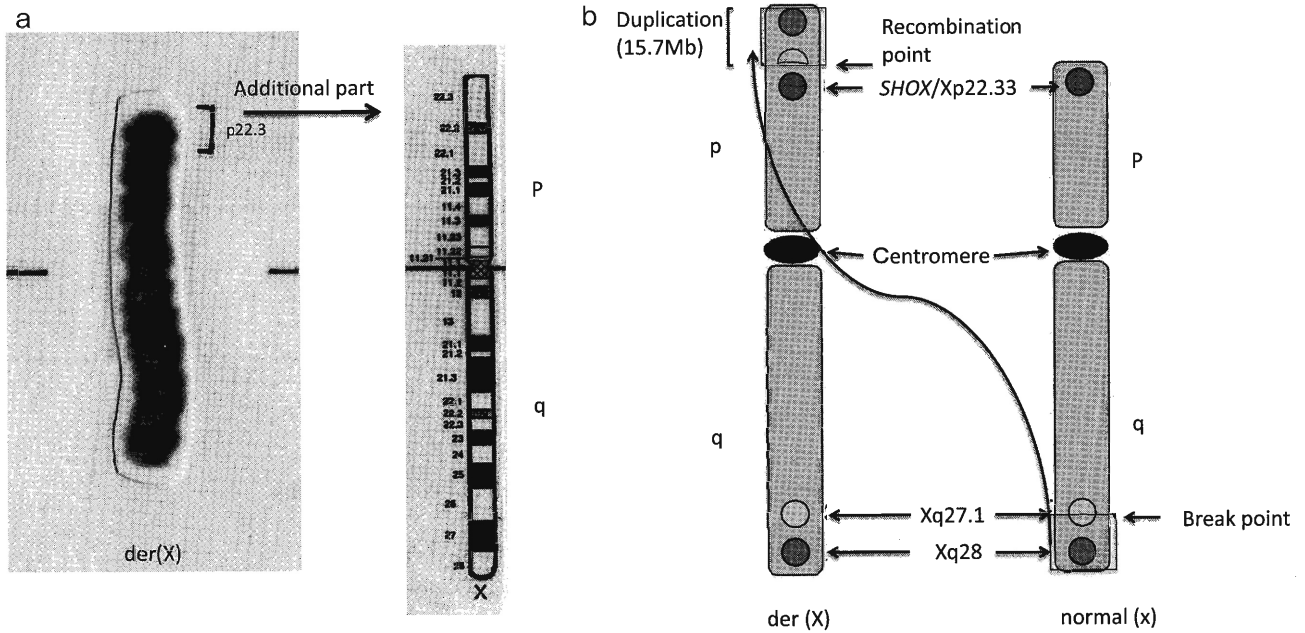


Fig. 1

Fig1-a is a picture of the actual chromosome itself (left) and a schema (right) of the affected X chromosome.

Fig1-b shows the detailed results of the FISH analysis.

The breakpoint is seen at the Xq27.1 and this part has been added to the terminus of the Xp. Based on these results, the patient was given a diagnosis of duplication of this part of Xq.

**予防接種歴：**接種したワクチンでの有害事象はなかった。

**臨床経過：**妊娠初期の催奇形因子への暴露歴や妊娠高血圧症、妊娠糖尿病の合併はなかった。在胎31週ころより子宮内胎児発育不全 (intrauterine growth retardation : IUGR) を指摘されていた。在胎40週0日に頭位経膈分娩で仮死なく出生した。出生時体重1,982g (-3.7SD), 身長45.0cm (-2.3SD), 頭囲31.0cm (-1.6SD) と均衡型子宮内胎児発育不全 (symmetrical IUGR) であった。

扁平な前額部、眼瞼裂狭小、鼻根部平低化、巨舌、狭口蓋、小口症や両側耳介低位、耳介低形成などの特徴的な顔貌や短頸、樽状の胸郭、矮小陰茎、陰囊低形成、停留精巣を認めた。出生後より筋緊張低下、哺乳障害、嚥下困難、体重増加不良、さらに後述する気道感染症を反復したため、染色体異常を疑い、G分染法による染色体分析を行ったところ、46,XY, add(X)(p22.3)であった。この核型はX染色体短腕p22.3-pterの欠失、および同部位への由来不明断端の付加を意味しているため、short stature homeobox-containing gene (SHOX) 領域 (Xp22.3) と FUN14 domain containing 2 (FUNDC2) 領域

Xq28を検出するプローブを用いたFISH法を施行した。その結果46,Y,der(X)(qter→q26::p22.3→qter).ish der(X)(qter→q27.1::p22.33→qter)(SHOX+, FUNDC2++)であり、X染色体短腕末端の付加部分は、X染色体Xq27.1-qterの約15.7Mbであることが明らかになり、本児の症状は主に付加領域であるXq27.1-qterの重複によって生じていることが確認できた (Fig. 1)。なお、両親の希望により両親および同胞の染色体検査は行っていない。

頭部MRIでは両側前頭・側頭葉の脳溝拡大、脳梁低形成を認めた。血液生化学検査に特記すべき異常は認めなかった。哺乳障害に対する嚥下機能評価でsilent aspirationを認め、気道感染時に行った胸部CTで右上肺野に肺炎像を認めたことより誤嚥性肺炎と診断した。繰り返す誤嚥性肺炎に対して上部消化管造影を行い胃食道逆流症と診断し (Fig. 2), 5ヵ月時に経鼻胃管導入、1歳11ヵ月時腹腔鏡下噴門形成術、胃瘻造設術を施行した。その結果、1歳6ヵ月までに入院を要する誤嚥性肺炎を4回反復したが、術後より誤嚥性肺炎は起こさなくなり、入院頻度が激減した。誤嚥性肺炎以外にも軽度の気道分泌物の増加など慢性気管支炎も認め、3歳2ヵ月時に

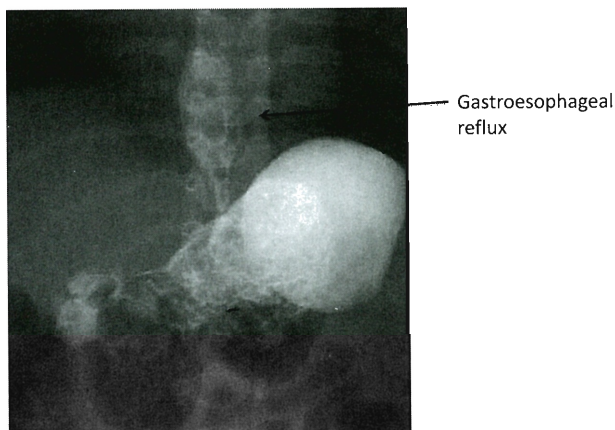


Fig. 2

Radiological examination of the gastrointestinal tract  
The arrow shows where contrast medium was regurgitated from the stomach into the middle part of the esophagus.

無呼吸発作が認められ、複雑部分発作と考えカルバマゼピンの内服を開始した。現在3歳4ヵ月であるが、地域の療育施設への安定した通園が可能になった (Fig. 3)。

### 考 察

本児では、出生時より子宮内発育不全が認められ、特徴的な顔貌、筋緊張低下、重度精神運動発達遅滞、外陰部奇形を認めたため何らかの染色体異常を疑い染色体検査を行ったところ、G分染法でX染色体短腕の付加染色体が認められ、最終的にFISH法でX染色体長腕末端が付加部分の由来でありX染色体短腕末端の付加部分はX染色体q27.1-qterの約15.7Mbの領域であった。この領域には、MECP2、水頭症の一原因となるL1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM)、X連鎖性心血管異形成や脳室周囲異形成に関与するFilamin A (FLNA)の他にX連鎖性精神遅滞に関与するSOX3や脆弱X症候群に関与するFragile X Mental Retardation 1 (FMR1)、胎児脳に関与するGDP Dissociation Inhibitor 1 (GDI1)などが含まれている。Xq28上にあるMECP2は女性に発症するRett症候群の原因遺伝子として知られている。近年MECP2の重複は男性の精神遅滞、てんかんなどの神経学的異常の原因となることが明らかにされた<sup>4)</sup>。神経学的異常として、有意語未獲得(95%)、筋緊張低下(85%)、歩行障害(63%)が認められ、神経系以外では胃食道逆流症、繰り返す感染症が特徴的であると報告されている<sup>4)~7)</sup>。また、L1CAM、FLNAの異常も神経疾患の原因となることが明らかになっている<sup>5)</sup>。

X染色体長腕末端部分重複では、反復性気道感染は96%に合併する<sup>7)</sup>といわれ、IgA低下などの免疫グロブリン異常を伴うとの報告や、Xq28上に存在するMECP2近傍のInterleukin1 Receptor-Associated Kinase1 (IRAK1)がインターロイキン1誘導発現上昇に関係する遺伝子であり、この異常が反復性気道感染に関係する遺伝子であり、この遺伝子の重複が反復気道感染と関係していると考えられている<sup>8)9)</sup>。本児での気道感染の予防に対して家庭における上気道吸引の実施に加え、嚥下困難と胃食道逆流を合併したため早期に経管栄養を行い、経口摂取を中止したが胃食道逆流によると思われる誤嚥、それに引き続く肺炎は減少せず、1歳6ヵ月までに入院を要する誤嚥性肺炎を4回繰り返した。手術に耐えうる体重増加が得られるのを待ち、1歳11ヵ月時噴門形成術・胃瘻造設術を行い、さらにクラリスロマイシン予防内服を継続することで入院頻度が激減した。乳児期の感染は児の生活に大きく影響し、本疾患の予後を左右するため、誤嚥の有無など感染反復に関与する要因を検索し積極的な感染予防を行っていくことが本症候群の児のQOL向上のために重要であると考ええる。

本児では噴門形成術・胃瘻造設術という外科手術まで早期に行った。それにより本児の健康状態が安定し、療育施設への通園などが可能になり、quality of life (QOL)は著明に改善した。

この症候群では嚥下障害や胃食道逆流の合併は88%の患者でみられ、これらによる誤嚥が反復感染の一因となることは容易に想定できることである<sup>7)</sup>。よって栄養確保に加えて感染予防という点からも乳児期の嚥下および逆流の評価が必要であり、症例によっては本児のように早期の外科的介入が大切であると考えられた。

今回報告した男児に認められたX染色体長腕末端部分重複の由来は、母親自身が本児とまったく同じX染色体長腕末端部分重複の保因者である可能性と、母親におけるX染色体の均衡型腕間逆位から由来している可能性、そして突然変異の可能性がある<sup>10)11)</sup>。母親は保因者診断を希望していないが、健全な姉も保因者である可能性があるため、今後も継続的な遺伝カウンセリングの機会を提供する必要がある。

### 結 語

Xq27-28を含むX染色体長腕末端部分重複と診断された児を経験した。早期の嚥下・誤嚥の評価により反復感染が誤嚥や胃食道逆流にあることが判明

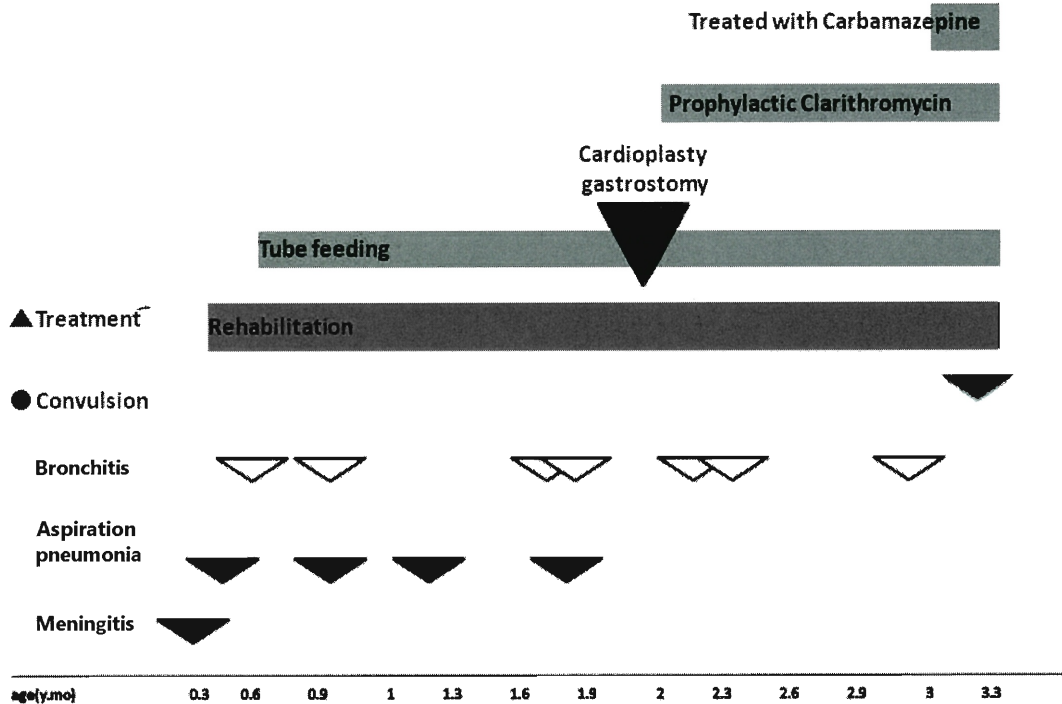


Fig. 3 Clinical course

Each rectangle shows the corresponding treatment in each area.

Each triangle indicates an episode of each event depicted on the left.

After the surgical procedures, the patient had fewer respiratory infection episodes.

した。胃食道逆流防止術など外科的対応も含めた積極的な感染予防が、児のQOLの改善に有用であった。

#### 謝 辞

本症例の診断にあたり、FISH法を埼玉県立小児医療センター遺伝科 大橋 博文先生に施行して頂きました。

開示すべき利益相反状態はない。

#### 文 献

- 1) Schanen C, Francke U: A severely affected male born into a Rett syndrome kindred supports X-linked inheritance and allows extension of the exclusion map. *Am J Hum Genet* **63**: 267-269, 1998
- 2) Orrico A, Lam C, Galli L et al: MECP2 mutation in male patients with non-specific X-linked mental retardation. *FEBS Lett* **481**: 285-288, 2000
- 3) Wan M, Lee SS, Zhang X et al: Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet* **65**: 1520-1529, 1999
- 4) 斎藤貴志, 本田 尚, 中川栄二ほか: 重度精神遅滞と難治てんかんを呈したMECP2重複症候群の2男児例. *てんかん研究* **20**: 24-31, 2010
- 5) Goodman BK, Shaffer LG, Rutberg J et al: Inherited duplication Xq27-qter at Xp22.3 in severely affected males: molecular cytogenetic evaluation and clinical description in three unrelated families. *Am J Med Genet* **80**: 377-384, 1998
- 6) Van Esch H, Bauters M, Ignatius J et al: Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* **77**: 442-453, 2005
- 7) Friez MJ, Jones JR, Clarkson K et al: Recurrent infections, hypotonia, and mental retardation caused by duplication of MECP2 and adjacent region in Xq28. *Pediatrics* **118**: e1687-1695, 2006
- 8) Kirk EP, Malaty-Brevaud V, Martini N et al: The clinical variability of the MECP2 duplication syndrome: description of two families with duplications excluding L1CAM and FLNA. *Clin Genet* **75**: 301-303, 2009
- 9) Smyk M, Obersztyn E, Nowakowska B et al: Different-sized duplications of Xq28, including MECP2, in three males with mental retardation, absent or delayed speech, and recurrent infections. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* **147B**: 799-806, 2008
- 10) Sanlaville D, Prieur M, de Blois MC et al: Functional disomy of the Xq28 chromosome region. *European journal of human genetics: EJHG* **13**: 579-585, 2005
- 11) Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Turleau C: Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet journal of rare diseases* **4**: 4, 2009