

## <16p11.2-p12.2 欠失/重複症候群> (案)

### ○概要

#### 1. 概要

概要 16 番染色体短腕のセントロメア近傍 16p11.2-12.2 の 5.7~8.7 Mbにおよぶ領域の欠失/重複で発症する染色体異常症候群である。知的能力障害、神経発達症、特徴的顔貌がみられる。

#### 2. 原因

分節的繰り返し配列が両切断点に存在し、非アレル間相同染色体組換によって生じる欠失/重複が原因である。De novo、あるいは顕性遺伝で両親のうちの一方からの遺伝で発症する。ただし、欠失/重複を有していても症状を呈さない場合もあり、浸透率が低い。

#### 3. 症状

運動あるいは言語における発達の遅れはすべての患者で見られる。知的能力障害(軽度-重度)、神経発達症を示し、頭部画像診断によって何らかの所見を示すことがある。脳波異常を伴うてんかんを示すことがある。

#### 欠失の場合

運動あるいは言語における発達の遅れ、知的能力障害、神経発達症、筋緊張低下、特徴的顔貌(平らな顔、深い眼球、眼裂斜下、耳介低位、後ろに傾いた耳介、軽度尖った頤で筋緊張の低下した顔貌、薄い上口唇)、先天性心疾患、中耳炎による難聴、低身長、手足の形態異常(単一手掌屈曲線、細くて長い指、第 5 指彎指症、外反母趾)、乳児期の摂食障害などの報告がある。

#### 重複の場合

特徴的顔貌(低く広い大きな鼻梁、斜視、上向きまたは狭い眼瞼、両眼隔離症、および長いテント状の人中)、低身長、頭囲の異常(小頭症あるいは大頭症)、手足の形態異常(先細り、長い、短い、および/または過可動性の指、顕著な指先パッド、短趾症、合趾症)、繰り返す感染症、眼振などの報告がある。

#### 4. 治療法

症状に応じた治療を行う。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

知的能力障害の重症度、心疾患の重症度による。

### ○要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

不明である。

#### 2. 発病の機構

非アレル間相同染色体組換が原因と想定されるが、無症状の血縁者と共有している場合があり、浸透率が低い。

### 3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない）

### 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) 難治性てんかんの場合。

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。

16p11.2-p12.2 欠失/重複症候群の診断基準

### A. 症状

#### 【大症状】

I. 知的能力障害（IQ70 未満）

II. 神経発達症（ASD、ADHDなど）

III. 言語発達遅滞

IV. 特徴的顔貌（平らな顔、深い眼球、眼裂斜下、耳介低位、軽度尖った頤で筋緊張の低下した顔貌、薄い上嘴唇/低く広い大きな鼻梁、上向きまたは狭い眼瞼、両眼隔離症、長いテント状の人中）

\*Iは必須項目。

#### 【小症状】（合併しうる症状）

I. 手足の形態異常

II. 心疾患（洞性徐脈、三尖弁逆流、2尖大動脈弁、心室中隔欠損症など）

III. 低身長

IV. 小頭症

V. 筋緊張低下

VI. けいれん

VII. 中耳炎

### B. 検査所見

上記症状よりマイクロアレイ染色体検査を含む何らかの遺伝学的検査を実施し、16番

染色体短腕p11.2-p12.2 領域の欠失/重複を確認することにより確定される。微細欠失/重複は 16p11.2-12.2 の 5.7~8.7 Mbを示し、遠位断端は 21.3 Mbに存在する。

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の染色体微細構造異常を鑑別する。

### D. 遺伝学的検査

#### 1. 染色体 16p11.2-12.2 領域の欠失/重複

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち I を認め、染色体 16p11.2-12.2 領域の欠失/重複を認めたもの。

Possible: 遺伝学的検査結果が合致しても、症状を満たさない場合。

<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) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。
- 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以上を対象とする。
- 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。

### ●参考文献●

1. Battaglia A, et al. (2009) Further characterization of the new microdeletion syndrome of 16p11.2-p12.2. *Am J Med Genet A*; 149A(6):1200-4.
2. Ballif BC, et al. (2007) Discovery of a previously unrecognized microdeletion syndrome of 16p11.2-p12.2. *Nat Genet*; 39(9):1071-3.
3. Barber JC, et al. (2013) 16p11.2-p12.2 duplication syndrome; a genomic condition differentiated from euchromatic variation of 16p11.2. *Eur J Hum Genet*; 21(2): 182-9.
4. D'Alessandro LC, et al. (2014) The prevalence of 16p12.1 microdeletion in patients with left-sided cardiac lesions. *Congenit Heart Dis*; 9(1):83-6.