

登校困難を主訴に受診し2q37微小欠失症候群と診断した1例

| | | |
|-------------------|-----|--------------------|
| 函館五稜郭病院 | 小児科 | ○清水直政 |
| 函館五稜郭病院・福岡大学病院 | 小児科 | 八ツ賀秀一 |
| 函館五稜郭病院 | 小児科 | 八ツ賀千穂・鈴木雅彦 櫻井恭平 |
| 函館五稜郭病院・湘南藤沢徳洲会病院 | 小児科 | 立石格 |

【要旨】

2q37微小欠失症候群は、軽度～中等度の知的障害、中手骨短縮、筋緊張低下、自閉スペクトラム症などの幅広い臨床所見を特徴とする、まれな染色体異常である。今回我々は、めまい、動悸、登校困難を主訴として児童精神専門外来を受診し、短指症E型の指摘を契機として診断に至った2q37微小欠失症候群の13歳女児を経験した。主訴は知的障害に起因する適応障害によるものであると考えられた。

骨の異常所見は疾患特異的なものも多く、鑑別疾患を絞り込むうえで有用なことがあると考えられた。また、どのような主訴の受診でも、全身の身体所見を詳細に評価することが重要であることを再認識した。

【キーワード】：2q37微小欠失症候群、知的障害、短指症E型、中手骨短縮

【はじめに】

2q37微小欠失症候群は、軽度～中等度の知的障害、中手骨短縮、筋緊張低下、特異顔貌、自閉スペクトラム症、関節過可動性など、幅広い臨床所見を特徴とする比較的稀な染色体異常であり(表1)、2020年までに世界でおよそ150例が報告されている¹⁾。

我々は、幼少時期より筋緊張低下、関節過可動性、軽度の知的障害を指摘されていたが診断に至らず、今回、登校困難を主訴に受診し、短指症の指摘から診断に至った13歳女児を経験したので報告する。

【症例】

症例：13歳女児

主訴：めまい、動悸、登校困難

出生歴：特記事項なし

既往歴：4歳時にAクリニックで筋緊張低下を指摘された。小学6年生時、B総合病院で軽度の知的障害と肘関節の過可動性を指摘され、Ehlers-Danlos症候群の遺伝子検査を受けたが異常を認めなかった。

家族歴：兄が1年に2回骨折したことがある。家族もEhlers-Danlos症候群の遺伝子検査を受けたが異常を認めなかった。その他特記事項なし。

現病歴：2020年(中学1年生時)、筆記試験中に過換気発作を認め、試験の中断を余儀なくされたことがあった。2021年4月初旬(中学2年生時)より、前記のエピソードを思い出すことでめまいや動悸を認め、早退や欠席を繰り返すようになった。C小児科を受診し

たところ、起立性調節障害と診断され、メトリジン内服を開始した。症状はやや軽減したが、その後も登校困難が継続した。家族により心因性要因の関与を疑われ、同年7月、当院小児科の児童精神専門外来受診となった。

身体所見：身長149.4cm(-1.08SD)、体重39.9kg(-1.15SD)、肥満度-8.5%、特異顔貌あり(細く高い眉毛、突出した鼻尖、薄い上唇唇)、心雑音なし、呼吸音清、腹部平坦・軟、両側第3-5指と両側第4趾の短縮あり、左下肢半側肥大あり、二次性徴は年齢相当であった。

血液検査所見(表2)：血算、一般生化学検査に異常を認めなかった。甲状腺機能、副甲状腺機能も正常であった。

起立負荷試験：血圧回復時間は12秒であった。起立負荷後の有意な血圧低下や脈拍増加も認めなかった。

知能検査(WISC-IV)：全知能IQは73であり、軽度の知的障害と判定された。

両手エックス線写真(図1)：左第3-5中手骨、右第3-4中手骨の短縮を認めた。

両足エックス線写真(図2)：両側第4中足骨に短縮を認めた。

全身骨エックス線写真(図3)：正面像でCobb角は14度であり、軽度の脊柱側弯を認めた。皮下の石灰化やその他の骨の異常所見を認めなかった。

経過：染色体検査(G分染法)で46,XX,del(2)(q37.1)、マイクロアレイ検査でも2q37部位の欠失を認め、他に

有意な重複・欠失を認めず、2q37 微小欠失症候群と診断した。本症例の主訴は、知的障害に起因する二次的な適応障害によるものであると考えられた。

本症候群には先天性心疾患や消化管異常、ウィルムス腫瘍、骨減少症を認めることも報告されている¹⁾²⁾³⁾。心臓及び腹部エコーにて有意な異常は認めなかった。骨密度は腰椎 1.080 (YAM:98%)、右大腿骨頭 0.732 (YAM:73%) であり、大腿骨量の低下を認めた。

【考察】

本症例は幼少時よりいくつかの徴候を指摘されていたが、確定診断には至らず、家族に心因性要因の関与を疑われ、当院小児科の中でも児童精神専門外来を指定し受診された。当初より適応障害に伴う身体化症状の可能性を考え、精神領域の精査を進めたが、同時に詳細な身体所見を評価することにより短指症に気付かれ、短指症を手掛かりとして2q37 微小欠失症候群の確定診断に至った。

短指症は、Temtamy らによる分類が使われる⁴⁾。本症例は中手骨の短縮を認め、短指症分類のE型であった。短指症E型を呈する症候群の代表的なものとして、Albright 遺伝性骨ジストロフィー（偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型）、Turner 症候群、2q37 微小欠失症候群が挙げられる⁵⁾。Albright 遺伝性骨ジストロフィーは、低Ca血症、高P血症、intact PTH 高値のいずれも認めず否定的であった。残る2者の鑑別のために染色体検査（G分染法）を行ったところ、染色体欠失46, XX, del(2)(q37.1)を認めた。その後マイクロアレイ検査を追加したところ、同様に2q37に微小欠失を認め、他に有意な重複・欠失を認めなかったことより、2q37 微小欠失症候群と確定診断した。多彩な症候を認める症例の鑑別診断を行う際には、特異性の高い症候に注目すること、また、疾患の頻度や診断の容易さも考慮し疾患を絞り込むことも有用であると考えられる。特に骨の異常所見は疾患特異的なものも多く、鑑別疾患を絞り込む上で有用であると考えられる。

症候群や染色体異常には、知的障害や自閉スペクトラム症など、精神・行動の発達障害を症状として呈するものも多い⁶⁾⁷⁾⁸⁾。本症例のように、発達障害に起因する二次的な心身症の症状を主訴として、小児科、場合によっては心療内科、精神科等を受診するケースもあると考えられる。小児期より特徴的所見を認めていたにも関わらず、基礎疾患の確定診断が遅延したケースが散見されている⁹⁾¹⁰⁾。一方、発達障害を疑われていたが身体所見も評価することで、早期に稀な症候群の診断に至った報告も見られる¹¹⁾。本症例では、心身症的対応と同時に詳細な身体的評価を行うことで、初診から比較的早期に基礎疾患を診断できた。心因性要因

を疑う主訴で受診した場合でも、詳細な身体所見の評価を行うことが重要であると考ええる。

【まとめ】

家族より心身症を疑われ、児童精神専門外来を受診し、2q37 微小欠失症候群と診断された13歳女児を経験した。本症例は以前より筋緊張低下、関節過可動性、知的障害などを指摘されていたが、診断には至らなかった。今回我々は、短指趾症を指摘し、また、短指症のタイプ分類から鑑別疾患を絞り込むことにより、初診から比較的短期間で確定診断に至ることができた。どのような主訴であっても、全身の身体所見を詳細に評価することが重要であることを再認識した。また、骨の異常所見は疾患特異的なものも多く、鑑別疾患を絞り込む上で有用なことがあると考えられた。

【文献】

- 1) orphanet. 2q37 microdeletion syndrome. 2020, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=1001 [2023. 2. 10]
- 2) GeneReviews. 2q37 Microdeletion Syndrome. 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1158/?report=reader> [2023. 1. 15]
- 3) 成富研二, 2q37 欠失症候群, 小児科診療 2016; 79 巻増刊号:4-4.
- 4) Temtamy SA, McKusick VA. The Genetics of Hand Malformations New York: Alan R Liss, IN C. 1978:187-299.
- 5) David A, Vincent M, Quéré MP, et al. Isolated and syndromic brachydactylies: Diagnostic value of hand X-rays. Diagnostic and Interventional Imaging. 2015;96(5):443-448.
- 6) 田邊文子, 稲垣真澄, 知的能力障害/知的発達症. 小児内科 2022;54 巻増刊号:712-718.
- 7) 佐々木征行, 中川英二, 小牧宏文, 他. 知的発達の遅れ, 須貝研司, 国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科診断・治療マニュアル, 改訂第4版, 診断と治療社, 東京, 2022年, 17-22.
- 8) 小枝達也, 発達障害と鑑別を要する疾患. 小児科診療 2008;61:2353-2358.
- 9) 中奥大地・村上雅博, 清川麻知子, 他. 38歳で初めて診断された Prader-Willi 症候群の1例. 現代産婦人科 2015;64(suppl);S75-S76.
- 10) Palka C, Alfonsi M, Mohn A, et al. Delayed Diagnosis of Potocki-Shaffer Syndrome in a Woman with Multiple Exostoses and Mental Retardation. Molecular Syndromology. 2011;2:259-261.

11) 岡野聡美, 木村加弥乃, 福田郁江, 他. 言葉の遅れから自閉スペクトラム症が疑われた Wisconsin 症候群の女儿例. 脳と発達 2022;54:288-288.

本論文内容に関連する著者の利益相反なし

表1. 2 q 3 7 微小欠失症候群の臨床的特徴¹⁾²⁾³⁾

| 症候 | 本症例 |
|--------------------|-----|
| 発達遅滞/知的障害 (軽~中等度) | あり |
| 中手骨短縮 (第3-5指) | あり |
| 低身長 | なし |
| 肥満 | なし |
| 筋緊張低下 | あり |
| 特異顔貌 | あり |
| 自閉スペクトラム症・自閉的傾向 | あり |
| 関節過可動性 | あり |
| 先天性心疾患 | なし |
| 消化管異常 | なし |
| 脊柱側弯症 | あり |
| 痙攣 | なし |
| 中枢神経系異常 (水頭症、脳室拡大) | なし |
| 臍帯ヘルニア・単径ヘルニア | なし |
| 骨減少症 | あり |
| ウィルムス腫瘍 | なし |

表2. 血液検査結果

| 項目 | 結果 |
|------------|-------------------|
| WBC | 7,100 / μ L |
| RBC | 489万 / μ L |
| Hb | 13.8 g/dL |
| Ht | 41.0 % |
| PLT | 30.8万 / μ L |
| Na | 139 mEq/L |
| K | 3.9 mEq/L |
| Cl | 103 mEq/L |
| Ca | 9.4 mg/dL |
| IP | 4.8 mg/dL |
| TP | 7.9 mg/dL |
| Alb | 4.5 mg/dL |
| AST | 20 IU/L |
| ALT | 10 IU/L |
| ALP(IFCC) | 259 IU/L |
| LDH | 159 IU/L |
| UN | 9.4 mg/dL |
| Cr | 0.38 mg/dL |
| TSH | 1.110 μ IU/mL |
| Free T4 | 1.26 ng/dL |
| intact PTH | 38 pg/mL |



図1. 単純エックス線写真 (手)
左第3-5、右第3-4 中手骨の短縮を認める (○印)。

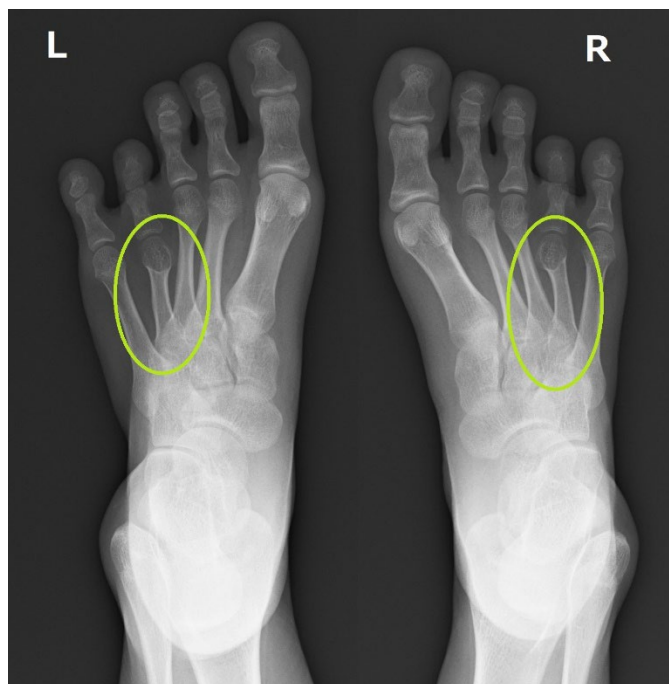


図2. 単純エックス線写真 (足)
両側第4 中足骨の短縮を認める (○印)。

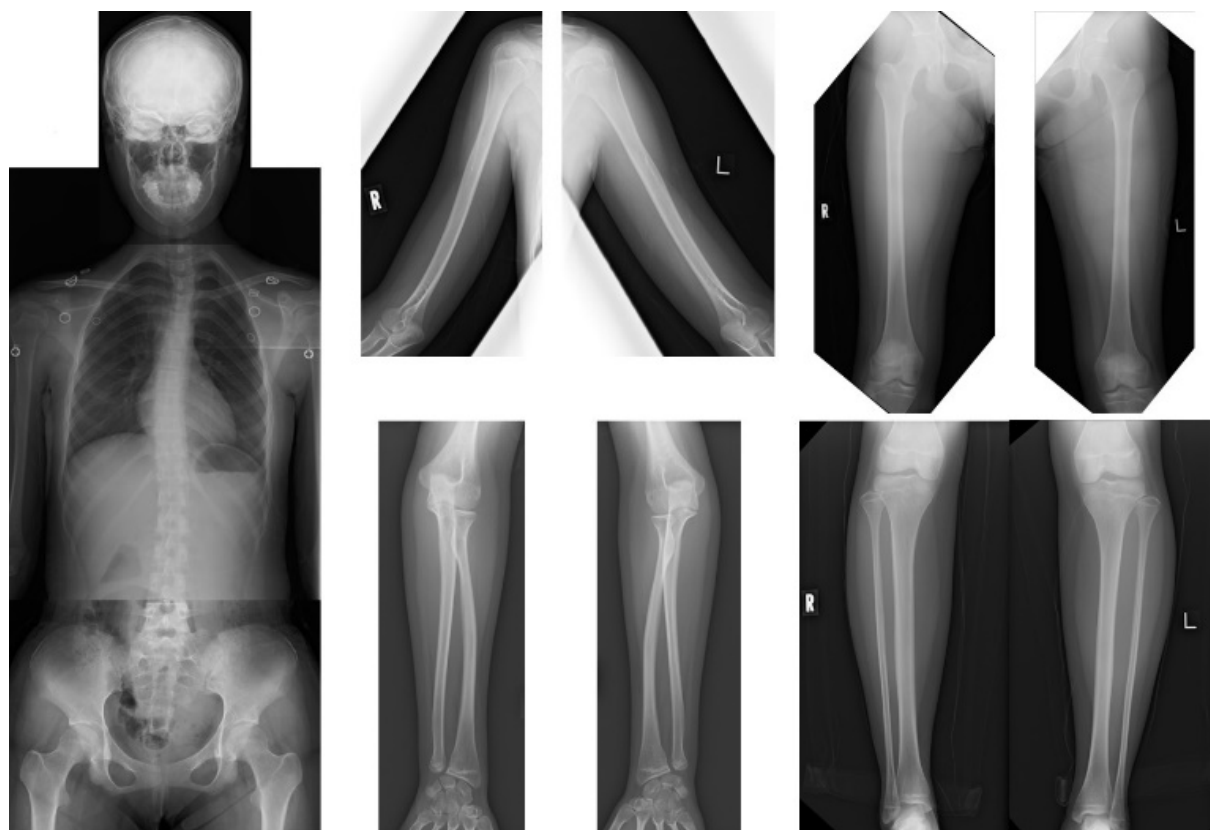


図3. 単純エックス線写真 (全身)
脊柱側弯を認める (Cobb 角:14 度)。皮下石灰化を認めず。他に骨の異常所見を認めず。