

Williams 症候群

1. 疾患名ならびに病態

Williams 症候群

7番染色体長腕の中間部にある領域（7q11.23）に生じた欠失（1.5～1.8Mb：通常2コピーあるものが1コピーへと変化）が原因で発症する遺伝性疾患である。主な症状として、特徴的な顔貌、心血管疾患、知的障害、発達遅滞、骨格異常、内分泌異常が挙げられる。成人期に向けた医療支援が重要となる。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

筋緊張低下、顔貌の特徴（広い前額部、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩、丸い鼻尖を伴う短い鼻、上向き鼻孔、長い人中、大きな耳介、厚い口唇、幅広の口）柔らかく弛緩した皮膚、社交的で多弁な性格、先天性心疾患、難聴、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、注意欠陥・多動障害（ADHD）、嚔声、便秘、発育・発達の遅れ、視空間認知障害など

◇ 診断の時期と検査法

大動脈弁状上狭窄などの心疾患や顔貌の特徴から疑われ、乳児期早期に FISH 法またはマイクロアレイ検査で 7q11.23 領域の欠失が確認できれば確定診断となる。

◇ 経過観察のための検査法

心臓超音波検査、心電図検査、血圧測定、血液検査（カルシウム、甲状腺機能）、尿検査、視力・聴力検査を定期的実施。診断時には腎臓超音波検査も実施する。適宜、発達評価や療育の導入も検討する。定期的な歯科通院も重要である。

◇ 治療法

先天性心疾患に対する外科的・内科的治療。高カルシウム血症の管理（食事療法、薬物療法）。療育や特別支援教育の導入。ADHD や不安障害に対する行動療法や薬物療法。児の健康状況や発育・発達状況、抱えている問題点などについて家族とともに整理する医療者の存在も重要である。

◇ 合併症および障がいとその対応

成長障害：子宮内発達遅延を伴う成長障害

知的障害：表出能力に比較して認知能力の問題が目立つ。特に視覚性認知障害がある。多動傾向がある。

筋骨格系合併症：脊椎側湾・前弯・後弯、橈尺骨癒合、関節弛緩や拘縮、外反母趾、爪低形成

歯科合併症：歯牙低形成・欠損・エナメル低形成

循環器合併症：先天性心疾患（大動脈上狭窄、抹消性肺動脈狭窄など）腎動脈狭窄、冠動脈狭窄、狭窄は全ての動脈に起こりうる、高血圧（特に欠失領域に NCF1 遺伝子を含む場合に

ハイリスクとなる)

腎泌尿器合併症：石灰化腎、尿路結石、低形成腎、膀胱尿管逆流、膀胱憩室など
その他：高カルシウム血症、嘔声・低い声

適切な専門医と連携し、予防的なケアを含めた診療体制を構築することが求められる。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

Williams 症候群の患者は多くの診療科にかかることがあり、成人期移行時に適切な診療継続ができるよう引き継がなければならない。小児科医がトータルケアを担っている場合、成人診療を担う医師と連携し、移行を円滑に進める必要がある。

◇ 成人期の診療の概要

現在のところ、Williams 症候群の患者の寿命に関するはっきりとしたエビデンスはない。老化が早く進む傾向にあるとする報告もある。成人期の患者には、心血管疾患、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症の予防と管理が重要である。特に循環器合併症のリスクが高く、定期的な心臓検査や血圧管理が不可欠である。また、行動上の課題や精神的なケア、社会的なスキル向上も含めた多面的な支援が必要である。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

成人期の患者は、複数の医学的問題に継続的に対応する必要がある。最も重要なのは心血管系の問題で、高血圧、大動脈弁上狭窄、末梢動脈狭窄などの管理が生涯にわたって必要である。高血圧は腎動脈狭窄により生じる場合もあることに注意する必要がある。また、糖尿病や脂質異常症などの生活習慣病のリスクが高まる。甲状腺機能低下症や高カルシウム血症が発生する可能性がある。加齢とともに大腸憩室や膀胱憩室のリスクが高まることの情報提供は必要である。

精神神経学的側面では、知的障害の程度に合わせた支援に加え、不安障害、強迫性障害、注意欠陥・多動性障害 (ADHD)、聴覚過敏、視空間認知機能障害、過度な社交性など、生活の質に影響を与える症状への対応が必要である。

成人期以降の Williams 症候群にみられる合併症を以下に示す

- 循環器合併症：大動脈弁上狭窄、肺動脈弁上狭窄、その他の動脈狭窄、高血圧、QT 延長、僧帽弁逸脱、動脈硬化
- 内分泌・代謝合併症：肥満、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、高カルシウム尿症
- 腎泌尿器合併症：腎石灰化、膀胱憩室、尿路感染症、過活動性膀胱
- 消化器合併症：便秘、大腸憩室および憩室炎の増加、胆石

- 筋骨格系合併症：関節拘縮、側弯症、脊椎後弯症、腰椎の過前弯、酩酊歩行、四肢の疼痛
- 眼科合併症：遠視、白内障
- 耳鼻科合併症：進行性感音性難聴、音に対する過敏
- 歯科合併症：不正咬合、矮小歯、う歯
- 精神疾患：睡眠障害、全般性不安障害、特定の恐怖症
- その他：早期の白髪化、月経随伴症状

◇ 生殖の問題

生殖能力は基本的に保たれていることが多いため、適切な時期に避妊方法や妊娠の可能性について、本人の理解度に合わせた情報提供と支援が求められる。子は理論上 50%の確率で Williams 症候群罹患者となる。女性の場合、妊娠そのものが高血圧、不整脈、心不全のリスクとなることから、妊娠初期からのモニタリングが必要である。

月経に関する健康管理や性に関する健全な理解を促進するための教育は重要である。

◇ 社会的問題

成人期の自立と生活の質の向上には、包括的な社会的支援が不可欠である。就労機会の提供や職業訓練、日常生活スキルの獲得と向上のための継続的な支援が重要である。居住環境については、個々のニーズに合わせた住環境の整備や、グループホームなどの支援付き住居の選択肢も検討する必要がある。長期的な視点では、サポートネットワークの構築、高齢期に向けた医療・介護サービスの準備、定期的な健康診断や予防医療を積極的に活用し、二次的健康問題の予防と早期発見に努めることで、生涯を通じた健康維持を図ることができる。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

経済的安定のためには、障害者手帳の取得や障害年金の申請などの公的支援制度を最大限に活用することが推奨される。治療中又循環器系の重症度基準に当てはまる場合は、小児慢性特定疾病（告示番号 73）の対象となる。成人期では、先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類で II 度以上に該当する場合、指定難病（指定難病 179）医療費助成制度の対象になる。

◇ 生活支援

小児の場合には、障がいの程度によって、特別児童扶養手当や障害児福祉手当が該当する場合がある。20 歳以上の成人では、障がいの程度により障害基礎年金や特別障害者手当が支給される場合がある。

◇ 社会支援

Williams 症候群のある児では、受給者証を取得することで、児童発達支援や放課後等デイサービスなどを利用できる。療育手帳は等級によって、公共交通機関の割引、税金の控除や減免などを受けることができる。その他に身体障害者手帳や精神障害者保健福祉手帳が該当する場合もある。また、18 歳以上では障害支援区分を申請することで福祉サービスを利用できる場合がある。

【参考文献】

- 1) Cherniske EM, Carpenter TO, et al. Multisystem Study of 20 Older Adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;131(3):255-264.
- 2) Kozel BA, Barak B, et al. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):42.
- 3) Morris CA, Braddock SR, et al. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. *Pediatrics*. 2020;145(2):e20193761.
- 4) Van Lierde A, Menni F, et al. Healthcare transition in patients with rare genetic disorders with and without developmental disability: neurofibromatosis 1 and Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(7):1666-1674.

【参考ウェブサイト】

<https://williams-syndrome.org.uk/>

【文責】

日本小児遺伝学会