

歌舞伎症候群

1. 疾患名ならびに病態

歌舞伎症候群 (Kabuki 症候群)

特徴的顔貌、出生後成長障害、軽度から中等度の知的障害、骨格異常、指尖の膨らみなど特徴的な症状を有する先天性疾患である。クロマチンリモデリングに関わる遺伝子の機能喪失型変異より発症し、KMT2D 遺伝子 (12q13.12) に病的バリエントを有する患者が約 75%、KDM6A 遺伝子 (Xp11.3) に病的バリエントを有する患者が約 5%とされる。現行の遺伝子解析では責任遺伝子の病的バリエントが検出されず、臨床診断のみの患者が約 20%とされる。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

特徴的顔貌 (外側 1/3 の下眼瞼外反を伴う切れ長の眼瞼裂、弓状で幅広い外側部が疎な眉毛、丸い鼻尖を伴う短い鼻柱、大きく聳立した耳)、出生後に始まる成長障害、軽度から中等度の知的障害、指尖の膨らみ、脊柱の異常、短く内弯した第 5 指、指の中節骨短小、先天性心疾患、腎尿路生殖器異常、口唇裂、口蓋裂、歯の異常、眼の異常、中耳炎、難聴、女兒での早発乳房、易感染性、自己免疫疾患、摂食の問題、痙攣など

◇ 診断の時期と検査法

乳児期の筋緊張低下、乳幼児期の発達遅滞や知的障害、成長障害、並びに特徴的顔貌をはじめとする主要症状をきっかけに本症候群を疑い、遺伝学的検査 (単一遺伝子検査または多遺伝子パネルなどの標的遺伝子検査、あるいはエクソームシーケンスや全ゲノム解析などの網羅的ゲノム検査) により KMT2D 遺伝子あるいは KDM6A 遺伝子の病的バリエントあるいは遺伝子欠失が検出されれば確定診断となる。

また、遺伝子バリエントを認めない場合もあり、①下眼瞼外側 1/3 の外反を伴う切長な眼など特徴的な顔貌、②脊椎奇形など骨格の異常、③指尖部の隆起、④知的障害、⑤出生後の成長障害など主要な症状や口蓋裂、斜視、歯の異常、鎖肛など消化器疾患、先天性心疾患など歌舞伎症候群の合併症状がある場合は臨床診断となる。

◇ 経過観察のための検査法

合併症の検索のため、心臓および腹部超音波検査、整形外科での骨関節レントゲン評価、明らかな口蓋裂がない場合でも構音障害がある場合は粘膜下口蓋裂の評価を行う。聴力、視力検査、血液検査は定期的実施する。発達に関してはそれぞれの患者の状態に応じて療育やリハビリテーション (作業療法・理学療法・言語療法) の必要性を家族に説明し、適切な時期に紹介する。

◇ 治療法

全身に種々の合併症を生じる可能性があるため各診療科と適切に連携し、必要な治療を適切な時期に行う。多くの患者で易感染性を示すことから、集団での療育や通園・通学が始

まる際には感染予防や感染症罹患時の早期治療の重要性について家族に説明を行う。療育による発達支援や、特別支援教育が必要である。また、家族と共に児の健康状態を整理・理解し、支援の中心とな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

主な合併症を以下に示す。

低身長：歌舞伎症候群の患者の 25-30%に成長ホルモン分泌不全症があり、成長ホルモン分泌評価が必要である。

摂食困難：乳幼児期には患者の約 70%で摂食困難が見られる。経鼻胃管や胃瘻造設が必要となる場合がある。

眼科合併症：斜視、コロボーマ、眼瞼下垂、屈折異常、下眼瞼外反に伴う流涙症などがある。

耳鼻科合併症：患者の 80%で難聴を認める。多くは伝音性難聴または混合性難聴で、その 24-82%は反復性中耳炎による。早期の診断と適切な治療が聴力維持に有効である場合がある。補聴器が必要な場合がある。かかりつけの耳鼻科を持つことは必須である。

口腔内合併症：口唇裂、口蓋裂、粘膜下口蓋裂の頻度は高い。欠歯、歯列不整、不正咬合、エナメル質低形成など口腔内トラブルは多く歯科の定期受診が必要である。

循環器合併症：先天性心疾患は、約 70%に見られる。左心系の閉塞性病変、特に大動脈縮窄症の合併がよく見られる。その他、心房中隔欠損、心室中隔欠損、二尖大動脈弁などがある。

消化器合併症：鎖肛・肛門前庭瘻・前位肛門を含む肛門直腸奇形を認める。

腎尿路生殖器合併症：約 25%以上に見られる。腎臓の位置異常、腎異形成、水腎症、腎盂尿管移行部通過障害、重複腎盂。男児では尿道下裂と停留精巣が見られることがある。

内分泌合併症：低身長、早発乳房、高インスリン血症、甲状腺機能異常、副腎不全、複合型下垂体機能不全、尿崩症、成長ホルモン分泌不全、思春期早発症、糖尿病など多岐にわたる。

免疫系合併症；免疫機能障害による易感染性、低ガンマグロブリン血症、B 細胞減少、T 細胞サブセットの異常（一般的にはワクチン接種には支障は来さない）、特発性血小板減少症、Evans 症候群などの自己免疫疾患の合併は特徴的である。

神経系合併症；痙攣が 10~39%に見られるが、多くは一般的な抗痙攣薬で良好にコントロールされる。その他乳児期の筋緊張低下が高頻度に見られる。小頭症や頭蓋骨早期癒合症を合併することもある。

筋骨格系合併症：関節弛緩、側弯、股関節脱臼、反復性膝蓋骨脱臼がある。

発達：軽度から中等度の知的障害、発達遅滞、言語障害、注意欠陥障害や多動などの行動障害を伴う。

悪性腫瘍の発症の症例報告は散見されるが、歌舞伎症候群の患者で特に発症が増加するという知見はなく、腫瘍のサーベイランスが必要であるとする明らかなエビデンスもない。合併症については、必要に応じて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重要である。

本人はもとより親やきょうだいなどの家族に対する心理的支援が重要である。疾病につい

ての家族の受容段階や状況にも配慮する。心理的・精神的援助が必要な家族に対しては多職種連携で対応する。心身ともに健康的な生活を実現するために本人や保護者を取り巻く地域社会への啓発も必要となる。

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

歌舞伎症候群の患者は複数の診療科にかかることが多く、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、成人診療を担当する医師と連携し、移行を円滑に進める必要がある。また、知的障害の程度は軽度あるいは境界領域や正常下限である方も少なくない。本人への理解度に合わせた説明も重要である。

◇ 成人期の診療の概要

小児期から継続する複数の医学的課題に継続的に対応する必要があると考えられる。歌舞伎症候群の成人患者の報告は限られているが、関節脱臼や自己免疫性疾患の合併など成人期に初めて認める合併症が知られている。思春期以降から肥満のリスクが増加し、肥満は膝蓋骨脱臼など合併症の悪化が懸念され注意が必要である。現在のところ著しく短命であるという報告はないが、早期老化（薄毛、早発白髪、しわ、など）の可能性が報告されている。

身体的合併症の診療以外にも、不安が強い傾向にあり行動面や精神面・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

成人期以降の歌舞伎症候群で報告されている症状を以下に挙げる

内分泌・代謝疾患：肥満症、糖尿病、脂質代謝異常症

循環器疾患：成人先天性心疾患

顔貌の特徴：小児期よりも目立たなくなる。切れ長の眼瞼裂や大きく聳立した耳などを認めない患者もいると報告されている。

眼科疾患：斜視、近視、白内障

耳鼻科疾患：伝音性難聴、感音性難聴、混合性難聴

整形外科的疾患：反復性膝蓋骨脱臼

歯科的問題：不整咬合、欠歯、エナメル質低形成

免疫系疾患：低IgG血症、低IgA血症、低ガンマグロブリン血症、免疫性血小板減少症（ITP）、分類不能型免疫不全症（CVID）

発達：知的障害は軽度から中等度のこともあるが、境界領域や正常の方も少なくないと報告されている。食事、排泄、更衣、入浴などは自分自身でできる方が多い。経済面では支援が必要なため家族と同居している方が多いとされる一方で、就労しながら一人暮らしされている方もいる。不安が強い傾向がありメンタルヘルスにも配慮が必要である。

◇ 生殖の問題

多くの患者は正常な思春期を経験する。男児では思春期が通常より若干遅れる場合がある。女児では早発乳房が高頻度に見られるが特に治療を必要としないことが多い。生殖能力に大きな異常は報告されていない。

*KMT2D*は常染色体顕性遺伝形式で、次世代は50%の確率で遺伝子の病的バリエーションを受け継ぐ。*KDM6A*はX連鎖遺伝形式で、男性患者の場合、子供を持った報告はない。*KDM6A*のヘテロ接合性に病的バリエーションを持つ女性患者では、次世代に50%の確率で病的バリエーションを受け継ぐ。同じバリエーションを有している場合に女児の方が男児よりも表現型が軽度である傾向がある。

◇ 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。小児慢性特定疾病（告示番号12）や指定難病（指定難病187）の対象疾患に指定されている（対象基準が別途あり）。

◇ 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受給される場合がある。就労に関しては、障害者手帳を保持している場合には就労移行支援や障害者雇用などの制度を利用できる。

◇ 社会支援

歌舞伎症候群の児では、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) Adam MP et al., Kabuki Syndrome, Gene Reviews, 2011
- 2) Kabuki Syndrome Guideline Development Group, Management of Kabuki Syndrome: A Clinical Guideline, 2010
- 3) Priestley et al., Unmasking the challenges of Kabuki syndrome in adulthood: A

case series, Am J Med Genet 2023, 128-138

〔参考ウェブサイト〕

小児期発症慢性疾患を持つ患者のための移行支援・自立支援情報共有サイト

<https://transition-support.jp/about>

〔文責〕

日本小児遺伝学会