

## 178 モワット・ウィルソン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

モワット・ウィルソン症候群は、特徴的顔貌、重度から中等度の知的障害と小頭症を3主徴とする奇形症候群である。転写因子である ZEB2 遺伝子の片側のアレルの機能喪失型変異で発症する。通常、発語は見られず、歩行開始も3歳以降である。てんかん、巨大結腸症、先天性心疾患などの合併が見られる。食事、排せつなど日常生活の介護が終身必要である。

#### 2. 原因

両親から受け継いだ2個の ZEB2 遺伝子の中の1個の機能が喪失して(機能喪失型変異)で発症する。しかし、ZEB2 遺伝子によって引き起こされる病態は不明である。

#### 3. 症状

特徴的顔貌(内側部が濃い眉毛、吊り上がった耳たぶ、尖った顎)は 100%、重度から中等度の知的障害は 100%、小頭症が約 80%の患者に見られる。さらに、てんかんは約 70%、先天性心疾患、巨大結腸症(ヒルシュスプルング病)、停留精巣や尿道下裂などの腎・泌尿生殖器の奇形と脳梁の形成異常が約半数の患者に見られる。

#### 4. 治療法

先天性心疾患、巨大結腸症、尿道下裂などの先天奇形は外科的に治療を行う。バルプロ酸ナトリウムは約半数てんかんに有効である。幼少期からの積極的な療育や訓練で身振りや指さしでのコミュニケーションが向上する場合もある。

#### 5. 予後

出生時の先天奇形の手術を行うと生命予後は比較的良好であり、40 歳代の患者もいる。平均寿命は不明である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人
2. 発病の機構  
不明(ZEB2 遺伝子の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(重度知的障害と発達遅滞があり、改善しない。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 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。
  - 2) 先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合。
  - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

「Mowat-Wilson 症候群の臨床診断の確立と疾患発症頻度の調査」

「Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究」

研究代表者 愛知県心身障害者ころに一発達障害研究所 副所長兼遺伝学部長 若松延昭

## <診断基準>

### モワット・ウイルソン症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状

##### Major Criteria

1. 重度(中等度)精神運動発達遅滞(必須)
2. 特徴的な顔貌(必須):下記の3項目の内の2項目以上
  - ア)特徴的耳介形態(前向きに持ち上がった耳たぶ。中央が陥凹した耳たぶ)
  - イ)特徴的眼周囲所見(眼間開離、中央部が濃い眉毛)
  - ウ)特徴的頭部形態(細長い顔、尖ったあご、目立つ鼻柱)
3. 小頭症

##### Minor Criteria

1. 巨大結腸症(ヒルシュスプルング病)、難治性便秘
2. 細長い手指と四肢
3. 成長障害
4. 脳梁形成異常
5. 先天性心疾患
6. てんかん
7. 腎泌尿器奇形

#### 参考所見

1. 中耳炎
2. 側弯症

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:異常なし。
2. 画像検査所見:脳 MRI で約半数の患者に脳梁の形成異常が見られる。
3. 生理学的所見:報告なし。
4. 病理所見:報告なし。
5. 知能検査(IQ、DQ):重度あるいは中等度知的障害。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1) Goldberg-Shprintzen megacolon 症候群: 常染色体劣性の疾患であり、病因遺伝子は 10q22.1 に局在する KIAA1279 遺伝子である。

2) Angelman 症候群、1p36 欠失症候群、Rubinstein-Taybi 症候群: これらの疾患は、精神遅滞が重度で言葉がなく、下顎が目立ち、歩容(不安定な歩き方)の点で Mowat-Wilson 症候群に類似している。しかし、Mowat-Wilson 症候群とは特徴的顔貌の有無で容易に鑑別できる。

## D 遺伝学的検査

1. 片方の ZEB2(別名、ZFHX1B、SIP1) 遺伝子に機能消失性変異(欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異)が同定されれば、確定診断とする。

<診断のカテゴリー> (Major Criteria の1と2の 2項目は、全症例に認められる。)

Definite: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち 2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、Cを除外し、Dを満たすもの。

Probable: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち 2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、Cを除外したもの。

Possible: Major Criteria のうち 2項目と Minor Criteria 2項目以下を満たすもの。

<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きたす状態(日本神経学会による定義)。

2) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

**NYHA 分類**

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。