

1. ホルト・オーラム症候群 (HOS) とは、どんな疾患ですか？

上肢(じょうし)の形成異常, 先天性心疾患, 心伝道障害を主な症状とする先天性の疾患です. なお, 症候群とは, いくつかの症状が一緒に合併する場合のことをいいます. 1960 年に英国の Holt と Oram という二人の医師が4世代にわたる家族性の家系を初めて報告しました. 別に, 心臓・手 (heart-hand) 症候群と呼ばれることもありました.

2. ホルト・オーラム症候群の頻度は、どのくらいですか？

1991 年に発表されたハンガリーで先天性疾患の登録事業から, 出生児の 0.95/100,000 人に認めたとの報告がされました. その後, 2014 年には, 欧州全体の先天性疾患の登録事業で, 1990 年から 2011 年までの 73 人の子どもを認めたとの論文が発表されています. 全体の出生数から推測して, 100,000 人に 0.7 から 1 人と報告されています. 世界中ですべての民族において報告があります.

3. ホルト・オーラム症候群の原因はわかっていますか？

1977 年に *TBX5* 遺伝子の特徴・変化が原因であるとわかりました. *TBX5* 遺伝子は, 心臓と四肢・指趾の胎児期の発生に重要な働きを有する遺伝子です. 発生の時期に他の遺伝子とも関わりあつて心臓と四肢を作り上げると考えられています.

通常, 遺伝子を一对持っています. すなわち父由来と母由来の2つのこの遺伝子を有していますが, そのうちどちらかの遺伝子に変化を有すると, その遺伝子の働きがうまくゆかなくなり, 疾患を発症します.

なお, 臨床的に本症候群と診断された場合, すべてにこの遺伝子の変化が見出されず, 約 70% 以上に遺伝子の変化を認めると報告されています.

4. ホルト・オーラム症候群は、家族の中でどのように遺伝子を引き継ぎますか？

上記に書きましたように, 2つある遺伝子のどちらか 1 つに変化があると疾患になります. このような遺伝と疾患の仕組みのことを, 常染色体優性遺伝といいます.

HOS の約 85%は, 孤発性(家系内にひとりだけ見られる場合), 約 15%は家族性と報告されています(図1). しかし日本人でのデータはありません.

疾患を有する人が子どもを授かる場合には, 1/2 (50%)の確率で遺伝子を受け継ぎ疾患を有します(図2). この場合の症状の程度は, 必ずしも親と同様ではなく多様であることが知られています.

新生突然変異（親が罹患者ではない場合）

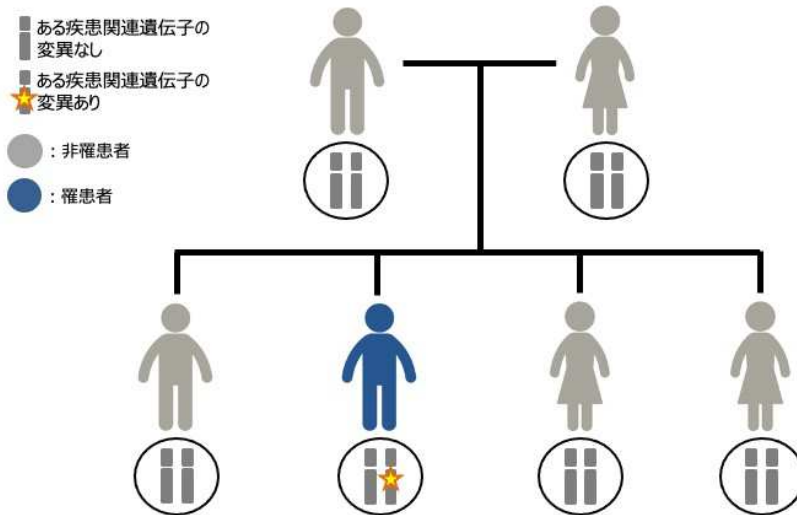


図1. 親が罹患者ではない場合

常染色体優性遺伝形式

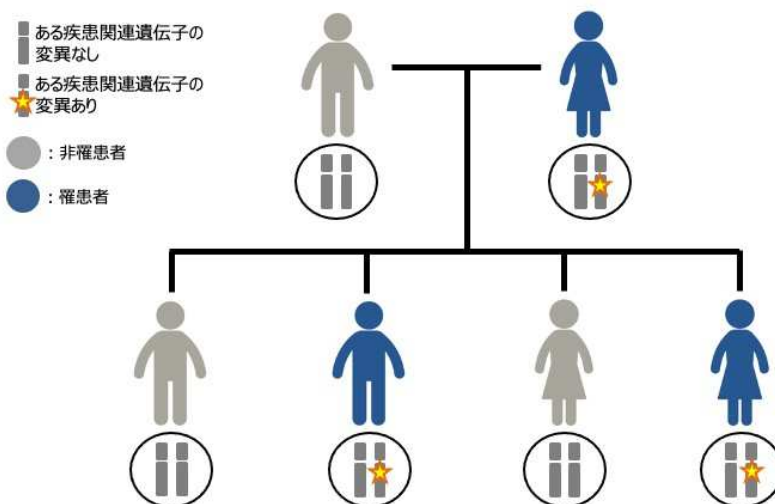


図2. 親のどちらかが罹患者の場合、子どもには男女関わらず 1/2(50%)で疾患の原因となる遺伝子を受け継いで疾患を有する。

5. ホルト・オーラム症候群の遺伝学的検査は可能ですか？

現在、我が国では、臨床の枠組み・保険診療において **TBX5** 遺伝子の遺伝学的検査は行われていません。

6. ホルト・オーラム症候群はどんな症状を有しますか？

- 手の症状

母指側の形成異常が多く、母指形成不全、欠損と幅広い状態を示す。なんらか軽微であっても手の症状は有する。両側で生じることが多いが、その程度は様々である。時に橈骨の欠損や低形成、手の関節の骨形成異常、なで肩や肩関節の動きの制限、また漏斗胸などの胸郭の形成異常を合併することもある。下肢には認めないのが特徴です。

- 先天性心疾患

約 75%に先天性心疾患を有する、最も多く認めるのは、心房中隔欠損症(ASD)と心室中隔欠損症(VSD)です。その他のファロー四徴症などタイプの先天性心疾患を有することもあります。

- 心伝道障害

約 50%に心伝道障害を認めます。心房性の不整脈や房室ブロックを認めることが多く、これは先天性心疾患を有していなくても認めることがあります。

7. ホルト・オーラム症候群と疑われた場合にはどの科を受診したら良いですか？

- 診断について：

出生後に認める上肢・親指側の形成異常と先天性心疾患を認めたら、本症候群を疑います。また、本人に先天性心疾患がない場合、家族歴において親のどちらかが手の形成異常や不整脈を有する場合も診断の可能性ががあります。

- 診療科について：

- 出生後はまず新生児科で診察、治療・健康管理を受けて、先天性心疾患の評価を行います。上肢・手に関しては、形成外科、あるいは整形外科に受診します。
- 心疾患については、小児期の場合は、循環器科、あるいは外科手術が必要な場合は、心臓外科に受診します。
- 原則、知的障がいとは合併しませんが、発達がゆっくりであったりすることがあり、その場合は、神経科あるいは発達診療科あるいはリハビリ科に受診します。
- また、HOS 全体として、遺伝科や遺伝診療部にて包括的な健康管理や次子や家族の再発率に関しての情報提供を含めて遺伝カウンセリングを提供することがあります。

8. ホルト・オーラム症候群と診断された場合、遺伝科(遺伝診療部)の役割

遺伝科や遺伝診療部では、多くの場合、その症候群に関して豊富な情報を有している医師がいます。それらの情報をもとに、HOS をひとつの体質と捉えて、定期的な成長・発達のフォロー、各科での診療状況の把握をしながら、個人の症状にあわせて健康管理や遺伝カウンセリングを提供していることが多いです。HOS を有する場合、複数の診療科に受診することも多いかと思えます。HOS 全体として診察しながら、成長と発達を見守る科として利用してください。

また、遺伝子のこと、遺伝形式、家族での再発率の情報提供なども遺伝カウンセリングの枠組みで提供します。さらに、年齢に応じて HOS を有する本人が自身の疾患を有することの説明、将来

自身で健康管理を行うための成人期への移行のお手伝いも家族とともにすることも行うことも可能です。

- ホルト・オーラム症候群と診断された場合、患者やそのご家族の今後の生活や生き方について遺伝科としての助言

初めに健やかな成長と発達のために、有する合併症の診察・治療・健康管理をしっかり受けていただくことを薦めます。特に心臓の合併症は命に関わる場合がありますので、最優先にて診療を受け、術後、さらに生涯にわたって定期的な診察を受けることが大切です。

また手や腕の形成異常は、機能的な障がいに繋がりますので、形成外科・整形外科の診療を受けながら、個人個人の状態に合わせて、装具による矯正、手術療法、リハビリテーションなども合わせて検討していただきます。また、手の手術は心臓の治療が優先されますので、心臓の治療とのタイミングと調整しながら行われることになります。

ホルト・オーラム症候群と診断された場合の妊娠と出産に関して少し記載します。女性の場合、心臓の合併症に応じて、妊娠や分娩のリスクのある場合があります。心臓の診療を担当している医師に事前に相談をして、産科の医師にも体質のあることを十分に把握して受診することが大事となります。

この疾患の出生前診断は、詳細な妊娠中の超音波検査で、上肢や心臓を調べることで可能の場合があります。しかし一般のカップルの場合、確定診断は困難です。親のどちらかが HOS を有している場合、50%で同じ体質を有する子どもを授かります。その場合は、詳細な妊娠中の超音波検査で、上肢や心臓を調べることで診断の可能な場合があります。ただし、超音波検査で正常であっても否定はできません。

- ホルト・オーラム症候群の患者様、そのご家族へ遺伝科からの言葉

希少な疾患であり、生涯にわたって手術などを受けて治療・健康管理が必要な方が多いかと思えます。福祉資源も利用しながら、できる限りみなさまで情報交換をしながら、医師のみならず多くの関係者を巻き込み、すなわち啓発していただけるといいかと思えます。

そして、まだまだ全ての病院にはないのですが、遺伝科や遺伝診療部の扉を叩いてみてください。上に書きましたように、横断的・包括的に少しでも何かお手伝いできることがあるかも知れません。

資料: GeneReviews® : McDermott DA, Fong JC, Basson CT.による Holt-Oram Syndrome のサイト. アップデート 2019 May 23 ; In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.