

症例報告 横紋筋融解症を伴った低カルシウム血症による
痙攣を契機に 22q11.2 欠失症候群と
診断された 1 男子例

大川 恵¹⁾ 石川 琢也²⁾ 阿部 祥英*³⁾
石井 瑤子¹⁾ 大貫 裕太⁴⁾ 布山 正貴²⁾
渡邊 常樹⁴⁾ 外山 大輔⁵⁾ 西岡 貴弘²⁾
加古 結子¹⁾ 池田 裕一^{2,4)}

抄録：22q11.2 欠失症候群は特徴的な顔立ちや先天性心疾患を合併し、小児期早期に診断されることが多い。本疾患は思春期に発達障害の合併率が70~90%と高いことから、早期診断により適切に病状が理解されれば、有効な患者支援につながる。しかし、臨床症状が非特異的であるため診断が遅れ、必要な支援を受けられていない患者が一定数存在する。今回、横紋筋融解症を伴う痙攣を契機に低カルシウム血症が判明し、本疾患と診断された13歳の男子を経験した。低カルシウム血症による痙攣を認めた場合には、年齢に関わらず、22q11.2 欠失症候群を鑑別に挙げる必要がある。

キーワード：22q11.2 欠失症候群，低カルシウム血症，痙攣，横紋筋融解症

はじめに

22q11.2 欠失症候群 (OMIM #188400, #192430, #217095) は出生約 5 千人に 1 人と、染色体微細欠失症候群の中で最も頻度が高い。第 3, 4 咽頭嚢由来の組織に発生異常を生じるため、複数の臓器に多彩な症状を有する¹⁾。診断年齢や診断契機となる所見もさまざまである。先天性心疾患は約 64% に合併し、円錐動脈幹の奇形である心室中隔欠損症、Fallot 四徴症、大動脈離断は頻度が高く、それぞれ 23%, 18%, 11% に合併する¹⁾。また、口蓋の異常も 67% と合併率が高く、鼻咽腔閉鎖不全による開鼻声の特徴的である。他に免疫不全 (77%)、学習障害 (70~90%) も合併する。顔立ちは腫れぼったい上

眼瞼による軽度の眼瞼下垂や鼻屋の頬側への張り出し、鼻翼の低形成などの特徴²⁾がある。各々の所見は特異的ではないため、顔立ちのみを手掛かりとしてこの疾患を認識することは容易ではない。先天奇形をはじめとした合併頻度の高い症状との組み合わせからこの疾患が想起されるが、それらを認めない軽症例では診断が思春期以降になることもある。

今回、横紋筋融解症を伴う痙攣を契機に低カルシウム (Ca) 血症が判明し、22q11.2 欠失症候群と診断した 13 歳の男子を経験した。本症例は当初の身体診察において 22q11.2 欠失症候群を想起することができなかった。痙攣を伴う低 Ca 血症を認める場合には 22q11.2 欠失症候群を鑑別に挙げるべきであると考え、報告する。

¹⁾ 昭和大学医学部小児科学講座

²⁾ 昭和大学藤が丘病院小児科

³⁾ 昭和大学江東豊洲病院こどもセンター

⁴⁾ 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター

⁵⁾ 東海大学医学部附属病院小児科

*責任著者

〔受付：2021 年 2 月 23 日，受理：2021 年 3 月 23 日〕

症 例 呈 示

13歳の男子.

主訴：痙攣.

現病歴：学習塾で自習中に痙攣発作を認めた。発作は、眼球上転・顔面チアノーゼを伴う両側下肢の強直性痙攣であり、約5分で自然に頓挫した。

前医に救急車で搬送され、低Ca血症と高クレアチニンキナーゼ（CK）血症を認めた。血清カルシウム（Ca）値の補正と補液による急性腎不全の予防が必要であったが、前医で入院病床が確保できなかったため当院に搬送され、入院した。

既往歴：熱性痙攣（3回）、側彎症（整形外科で無治療経過観察中）、低身長（11歳時に学校健診で指摘され、経過観察中）、慢性感染症の経過なし。

薬剤服用歴：特記事項なし。

周産期歴・出生歴：周産期歴に異常なし。在胎39週、出生体重2,434gで出生。

発達歴：幼児期に構音障害のため療育センターへの通院歴あり。中学校で成績の低下を指摘されていた。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長148cm（-1.7SD）、体重34kg（-1.6SD）、意識レベルE4V5M6、体温36.7℃、心拍数76bpm、呼吸数16回/min、血圧102/50mmHg、SpO₂98%、全身状態良好、髄膜刺激徴候なし、脳神経学的所見異常なし、咽頭発赤なし、呼吸音清、ラ音なし、心音整、雑音なし、腹部平坦かつ軟、筋緊張正常、末梢冷感なし、皮疹なし。

血液検査所見（表1）：低Ca血症（血清Ca：6.3mg/dl、血清Ca²⁺：0.82mmol/l）と高リン血症（6.8mg/dl）を認めた。血中のCK（7,889IU/l）とミオグロビン（489.3IU/l）は高値であり、ミオグロビン尿を認めた。

12誘導心電図（図1a）：QT延長を認めた（QTc=571msec）。

心臓超音波検査：左室壁運動は良好、心嚢液貯留なし、明らかな構造異常なし。

頭部CT（第1病日）：大脳基底核の石灰化なし。

頭部MRI（第5病日）：下垂体の異常なし。

臨床経過：低Ca血症に対してグルコン酸カルシウムの静脈内投与を行った。入院時の12誘導心電図ではQT延長を認めた。第4病日にintactPTHは30pg/ml未満であることが判明した。腎機能は

正常であり、低Ca血症は副甲状腺機能低下症によるものと判断された。Ca値が正常化した後、第6病日からアルファカルシドールの内服を開始し、最終的にグルコン酸カルシウムの持続点滴投与を中止した。第14病日、12誘導心電図は正常波形であった（図1b）。補液後、CK値は正常化し、腎機能障害は認めなかった。入院中は痙攣発作なく、内服薬でもCa値が低下しないことが確認されたため、退院した。

小児期においてPTH分泌不全を伴う副甲状腺機能低下症のうち22q11.2欠失症候群は頻度が高く³⁾、22q11.2欠失症候群を鑑別に挙げた。両親を代諾者として同意を得た後、染色体検査を行った。22q11.2欠失症候群は欠失部位が微細であることからG分染法では確認できない。標的部位を蛍光色素で標識するFISH法を用いて同部位の欠失を確認し、臨床症状と合わせて22q11.2欠失症候群と診断した（図2）。退院後もアルファカルシドールの内服を継続し、痙攣の再発なく経過している。脳液検査ではてんかんを示唆する明らかな突発波を認めなかった。WISC-IV知能検査では、全検査IQは73であり軽度低下を認めた〔全検査IQ73、言語理解指標74、知覚推理指標85、ワーキングメモリー指標82、処理速度指標70〕。

考 察

本症例は、横紋筋融解症を伴う痙攣を契機に低Ca血症、副甲状腺機能低下症が判明し、22q11.2欠失症候群の診断に至った13歳の男子である。

22q11.2欠失症候群はさまざまな合併症を有する^{1,4,5)}。Fallot四徴症や大動脈離断などの先天性心疾患を認める場合には、新生児期に診断されることが多い。また、ほぼ全例に腫れぼったい上眼瞼による軽度の眼瞼下垂や鼻屋の頬側への張り出し、鼻翼の低形成などを認める。しかし、それらの顔立ちの特徴は非特異的であり、顔立ちのみを手掛かりとしてこの疾患を想起することは容易ではない。本症例においても、確定診断後の身体診察で、当初は気付かなかった腫れぼったい一重まぶた、やや小さい鼻翼、開鼻声を確認したが、鼻屋の頬側への張り出しは認めなかった。他に鼻咽腔閉鎖不全、学習障害、免疫不全症、低Ca血症なども合併しうるが、いずれも非特異的な症状である^{6,7)}。表2に22q11.2欠失

表 1 入院時検査所見

血球算定		生化学		内分泌 (施設基準値)	
WBC	7,590 μ l	TP	6.4 g/dl	TSH	2.92 μ IU/ml
REC	387 万 / μ l	Alb	3.9 g/dl		(0.500 ~ 5.000)
Hb	10.5 g/dl	T-Bil	0.6 mg/dl	F-T3	3.25 pg/ml
Ht	32.5%	AST	104 IU/l		(2.30 ~ 4.00)
PLT	15.5 万 / μ l	ALT	23 IU/l	F-T4	1.19 ng/dl
		LDH	457 IU/l		(0.9 ~ 01.70)
	凝固	ALP	1,039 IU/l	intPTH	16 pg/ml
PT-INR	1.46	リパーゼ	25 U/L		(10 ~ 65)
APTT	32.1 秒	BUN	8.6 mg/dl	アルドステロン	72 pg/ml
FDP	232 μ g/ml	Cre	0.51 mg/dl		(35.7 ~ 240.0)
Dダイマー	2.8 μ g/ml	UA	6.2 mg/dl	レニン活性	1.1 ng/ml/hr
		CK	7,889 IU/l		(0.3 ~ 2.9)
	血液ガス分析 (静脈血)	CK-MB	2%	25 (OH) VitD	24.1 ng/dl
pH	7.402	CK-MM	98%		
pCO ₂	43.8 mmHg	ミオグロビン	489.3 IU/l		尿検査
HCO ₃	26.6 mmol/l	Ald	45.9 U/l	色調	黄
BE	1.6 mmol/l	Glu	117 mg/dl	pH	6.5
Lac	1 mmol/l	NH ₃	46 μ g/dl	比重	1.015
Ca ²⁺	0.82 mmol/l	BNP	35.3 pg/ml	U-Ca	3 mg/dl
		Na	140 mEq/l	U-iP	57.5 mg/dl
		Cl	104 mEq/l	U-Cre	92.6 mg/dl
		K	3.3 mEq/l	蛋白定性	-
		Ca	6.3 mg/dl	糖定性	-
		iP	6.8 mg/dl	ケトン体定性	-
		Mg	1.6 mg/dl	潜血	-
		CRP	<0.04 mg/dl	白血球反応	-
				ミオグロビン定量	38.8 ng/ml

症候群の症状のうち頻度の高いものを示した⁸⁾。そのうち、本症例にあてはまる症状は低Ca血症と境界域の知能指数低下のみだった。顕在化した所見が少なかったことが、早期診断に至らなかった要因と推測される。しかし、頻度の高い症状の合併がなくても、低Ca血症を認めた場合には本疾患を鑑別に挙げる必要がある。22q11.2欠失症候群は精神遅滞を主症状とし染色体の変化に起因する疾患としてはDown症候群に次いで頻度が多い。それにも関わら

ず、早期診断に至らない事例があるのは、小児科医の本疾患に対する認識が不十分なためかもしれない。また、本疾患の診断基準が確立していないことも診断が遅くなる原因の一つと考える。

低Ca血症をきたす疾患には、慢性腎不全、ビタミンD欠乏症、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症などがある。本症例では、intact PTH低値 (<30 pg/ml)、高リン血症、腎機能正常であることから、副甲状腺機能低下症による低Ca血症

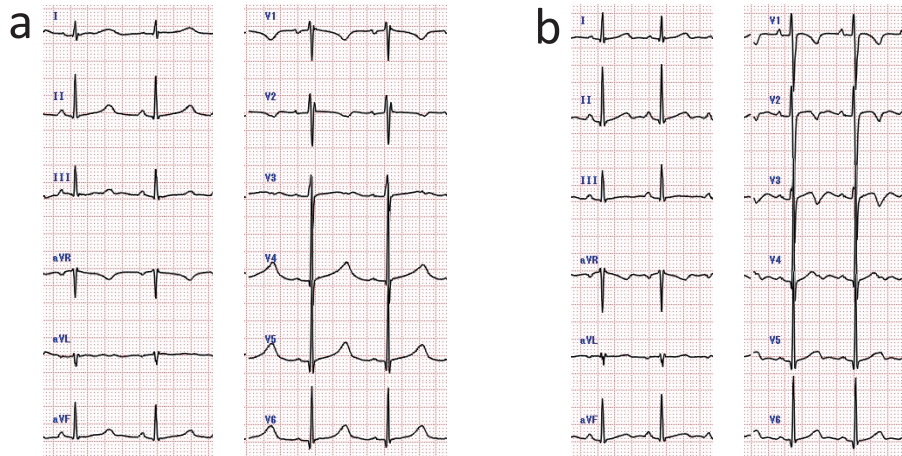


図 1 血清カルシウム値補正前後の心電図変化
 a：入院時の心電図所見. QTc=571msecにてQT時間の延長あり.
 b：カルシウム値補正後の心電図所見. QT時間は正常化した.

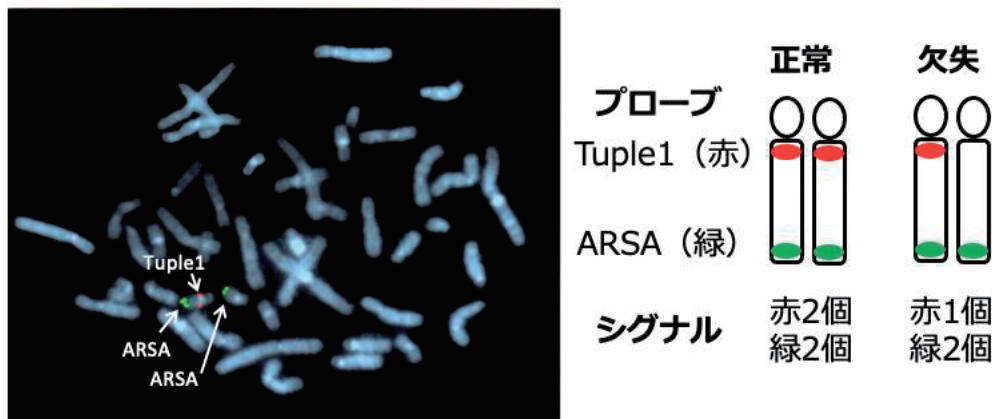


図 2 染色体検査結果 (FISH 法)
 22 番染色体長腕 11.2 領域に存在する Tuple 1 を赤で標識し、端部に存在する ARSA をコントロールプローブとして用いた。正常構造であれば、赤 2 個・緑 2 個のシグナルが観察される。分析したすべての細胞で、Tuple 1 のシグナルは一つしか認められず、この部位の欠失を確認した。

と診断した⁹⁾。副甲状腺機能低下症の原因疾患を病態により分類すると副甲状腺の先天性形成不全、副甲状腺の Ca 感受性の異常、自己免疫性、PTH 遺伝子異常による分泌不全、低マグネシウム血症に分けられる。22q11.2 欠失症候群は副甲状腺の先天形成不全に含まれ、出生約 5 千人に 1 人の頻度で認められる³⁾。本症例でも PTH 分泌不全による副甲状腺機能低下症の鑑別として本疾患を第一に挙げ、診断に至った。

脳波検査でてんかんは否定的で、副甲状腺機能低下症に伴う低 Ca 血症が痙攣を誘発したと考える。

また、本症例は入院時に痙攣による横紋筋融解症を認めた。筋肉組織の破壊が高リン血症を増悪させ、リンとカルシウムが結合することで低 Ca 血症が助長されたと推測する¹⁰⁾。さらに、11 歳の時血液検査では、血清 Ca (8.3 mg/dl) が軽度低値、血清リンは軽度高値 (5.6 mg/dl) であった。以前から副甲状腺機能低下症によるごく軽度の低 Ca 血症があり、痙攣が誘発されない程度に保たれていた可能性がある。

22q11.2 欠失症候群の場合、血清 Ca 値と intact PTH 値は正常範囲内でも、ストレスによりカルシウムの需要が高まると、潜在性副甲状腺機能低下症

表 2 22q11.2 欠失症候群の症状と頻度

主要症状	頻度 (%)	時にみられる症状	頻度 (%)	
心奇形	77	食道運動の問題	36	
ファロー四徴症	20	低カルシウム血症	49	
心室中隔欠損症	21	腎奇形	36	
大動脈弓離断症	12	腎構造異常	31	
免疫不全	77	腎無形成	10	
T細胞減少	67	異形成腎	10	
IgG産生の遅延	10	接食・嚥下の問題	35	
口蓋の問題		歯の問題		
鼻咽腔閉鎖不全	42	う歯	32	
粘膜下口蓋裂	16	エナメル質の低形成	32	
口蓋裂	11	歯牙萌出の遅延	26	
ウェクスラー知能指数		脊椎		
平均	90-109	18	頸椎不安定性	33
平均の下	80-89	20	眼の問題	
境界域	70-79	32	後部角膜胎生環	49
非常に低い	<69	30	網膜血管の蛇行	34
			斜視	18
			難聴	
			伝音性難聴	31
			行動 / 精神の問題	
			恐怖症	42
			注意欠陥多動障害	54
			自閉症	14

McDonald-McGinnら⁸⁾ 2011 より抜粋

■：本症例にみられた症状

の合併によりPTHが適切に分泌されず、低Ca血症を補正できないと考えられている¹¹⁾。先天性心疾患に対する手術もストレスの一つであり、術後に初めて低Ca血症を認めることもある¹²⁾。手術以外の心身へのストレスに関しては、牟禮ら¹³⁾は成長ホルモン(GH)治療中に潜在性副甲状腺機能低下症が顕在化し、低Ca血症をきたした症例を報告している。GH治療では骨形成が促進され、通常であればPTHが適切に分泌されて血清Ca値は保たれる。しかし、潜在性副甲状腺機能低下症の影響でPTHが十分に分泌されず、低Ca血症をきたしたと考察されている。本症例でもカルシウムの需要を高める何らかの誘因があったと推測される。本症例の身長は、11歳(134 cm)から13歳(148 cm)の時期に急速に伸びており、二次性徴に伴うGH分泌が骨形成を亢進し、カルシウムの需要を高めた誘因である可能性

がある¹³⁾。また、McDonald-McGinnら^{1,4)}は、病気や思春期、妊娠などのストレスが低Ca血症を顕在化することがあると報告している。本症例でも思春期自体が低Ca血症を顕在化するストレスになった可能性がある。

Eatonらの研究によると、22q11.2欠失症候群のうち、36.9%がてんかんと診断されるが、てんかん以外の痙攣の誘因として、9.1%が低Ca血症、4.5%が心臓手術後のストレス、4.5%が虚血性脳症によるものと報告されている¹⁴⁾。すなわち、22q11.2欠失症候群合併者において低Ca血症による痙攣発作は少なくない。また、痙攣の既往がある症例の21.4%が熱性痙攣を経験しており、本症例の経過と合致する。

副甲状腺機能低下症による低Ca血症の治療は、痙攣やテタニーなどの症状をきたす場合、最初に点

滴静注でカルシウムの補正を行う。その後、カルシウム製剤やビタミンDの内服管理に移行する。前述のように、何らかの誘因をきっかけに生じた低Ca血症においては一過性のこともある。術後に生じた低Ca血症は60%が一過性¹²⁾であるという報告もあり、本症例もアルファカルシドールの内服を中止できる可能性がある。

本疾患において学習障害は約70~90%に認められると報告されている¹⁾。本疾患を早期診断する意義は、合併症の検索に留まらない。知能や学習面でのどのような特性を有しているかを把握し、教育現場と協力して適切に介入することが大切である。そのため、本疾患を医師が広く認知する必要がある。

結 論

低カルシウム血症を伴う痙攣を認めた場合には、年齢に関わらず22q11.2欠失症候群を鑑別に挙げる必要がある。

利益相反

この論文に関する利益相反はない。

池田裕一、石川琢也、石井瑤子、大貫裕太、布山正貴、渡邊常樹、外山大輔、西岡貴弘、加古結子は論文の作成過程において、論文の構想、デザイン、データの収集、分析、考察および解釈において貢献した。

大川恵は論文執筆を行った。

阿部祥英は論文の責任指導者として本稿の作成に関与した。

引用文献

- 1) McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, *et al.* 22q11.2 deletion syndrome. Gene Reviews updated 2020. In *Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. eds. GeneReviews(R)*. Seattle: University of Washington; 1993-2021. (accessed 2021 Jan 24) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/pdf/Bookshelf_NBK1523.pdf
- 2) Yagi H, Furutani Y, Hamada H, *et al.* Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003;362:1366-1373. (accessed 2021 Jan 24) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603146326?via%3Dihub>
- 3) 遠藤逸朗, 松本俊夫. 低カルシウム血症. 鑑別診断と副甲状腺機能低下症の分類. 日内会誌. 2007;96:688-695.
- 4) McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, *et al.* 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071. (accessed 2021 Jan 24) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900471/pdf/nihms791382.pdf>
- 5) 山岸敬幸. 22q11.2欠失症候群の包括的診療. 日小児循環器会誌. 2004;20:542-545.
- 6) Monteiro FP, Vieira TP, Sgardiolli IC, *et al.* Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2013;172:927-945.
- 7) Bassett AS, Chow EWC, Husted J, *et al.* Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;1:307-313.
- 8) McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:1-18.
- 9) 竹内靖博. カルシウム代謝疾患の救急 高カルシウム血症クリーゼと低カルシウム血症性テタニー. 日内会誌. 2016;105:658-666.
- 10) 萩野剛史. 腫瘍崩壊症候群. 癌と化療. 2010;37:984-988.
- 11) Kapadia CR, Kim TE, McDonald-McGinn DM, *et al.* Parathyroid hormone reserve in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2008;10:224-228.
- 12) Fujii S, Nakanishi T. Clinical manifestations and frequency of hypocalcemia in 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Int*. 2015;57:1086-1089.
- 13) 牟禮慎子, 折山恭子, 李 知子, ほか. 成長ホルモン治療中の低カルシウム血症を契機に診断した22q11.2欠失症候群. 兵庫医大医会誌. 2017;42:109-112.
- 14) Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, *et al.* Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2019;60:818-829.

Hypocalcemic convulsion with rhabdomyolysis, an indicator of 22q11.2 deletion syndrome in an adolescent boy

Megumi Okawa¹, Takuya Ishikawa², Yoshifusa Abe^{*3},
Yoko Ishii¹, Yuta Onuki⁴, Masaki Fuyama²,
Tsuneki Watanabe⁴, Daisuke Toyama⁵, Takahiro Nishioka²,
Yuko Kako¹ and Hirokazu Ikeda^{2, 4}

Abstract — A characteristic facial appearance and congenital heart diseases are the most common clinical features of patients with 22q11.2 deletion syndrome, many of whom are diagnosed in early childhood. Approximately 70%–90% of adolescent patients develop developmental disorders. Hence, early diagnosis is vital to accurately determine their clinical status and provide effective treatment and support. However, some patients are not properly diagnosed and treated due to nonspecific clinical features. Here, we report the case of a 13-year-old boy who presented with convulsion accompanied by rhabdomyolysis, signs that ultimately led to a diagnosis of hypocalcemia and 22q11.2 deletion syndrome. In patients with convulsions due to hypocalcemia, 22q11.2 deletion syndrome should be considered as a differential diagnosis, despite the adolescent age and absence of any other specific complications.

Key words: 22q11.2 deletion syndrome, hypocalcemia, convulsion, rhabdomyolysis

[Received February 23, 2021 : Accepted March 23, 2021]

¹Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

²Department of Pediatrics, Showa University Fujigaoka Hospital

³Children's Medical Center, Showa University Koto Toyosu Hospital

⁴Children's Medical Center, Showa University Northern Yokohama Hospital

⁵Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine

* To whom corresponding should be addressed