

脆弱X症候群の自然歴

脆弱X症候群のhealth care guidelineについて

(分担研究：先天異常疾患の自然歴、トータルケアおよび遺伝医療情報のシステム化に関する研究)

研究協力者：杉江秀夫¹⁾、伊藤政孝¹⁾、福田冬季子¹⁾、杉江陽子²⁾

要約：脆弱X症候群は遺伝性の精神遅滞として欧米では比較的多い疾患である。種々の程度の神経症状（精神遅滞、行動異常、高次脳機能障害など）、耳鼻科的、循環器的、眼科的な症状を呈する疾患である。本症の自然歴について、身体発育、症状調査を昨年度報告したが、それを踏まえ本症を医療福祉の面でトータルケアを行うためのガイドラインを作成した。中でも本症にとって発達の経過、合併症状を十分に把握すると共に、その時点で適した処遇を考慮して行くことが重要である。

見出し語：脆弱X症候群、精神遅滞、療育、福祉、遺伝子診断

緒言：脆弱X症候群は遺伝性の精神遅滞として欧米では比較的多い疾患である。種々の程度の神経症状（精神遅滞、行動異常、高次脳機能障害など）、耳鼻科的、循環器的、眼科的な症状を呈する遺伝性疾患である。疾病の本態はXq27.3のFMR-1遺伝子（fragile X mental retardation-1 gene）のexon 1の非翻訳領域のCGG反復が異常に増加し、FMR-1遺伝子によってコードされる蛋白FMRPが発現しないことによって発症する。FMRPの発現量は症状と比較的相関するようである。genotypeとしてはCGG反復が50～200のpremutationと200以上のfull mutationが存在する。

研究方法：平成6、7年度施行した脆弱X症候群の自然歴調査を元に、本年度は本疾患における発達年齢毎のhealth care guidelineを作成した。また本guidelineには欧米での症状頻度なども参考に作成した。

結果：

(1) 脆弱X症候群患者の診断

神経症状ではpsychomotor retardation、seizure、behaviour disorderが問題となり頻度も高い、またphenotypeではlarge head、long face、large ear、prominent jaw、puffiness of eyes、macroorchidismが認められる。本調査でmacroorchidismが従来報告されているよりは早期に認められることであり、5歳以降で4 ml以上のtestis容量は本疾患を疑うことができる。診断は葉酸欠乏培地での染色体検査が一般的であるが、遺伝子診断がより確実である。近年遺伝子産物であるFMRP（fragile X mental retardation -1 protein）に対する抗体も使用できるようになり、末梢血塗末標本を用いた簡便なスクリーニングあるいは白血球の

mRNA発現を検索する方法も可能となっている。

(2) 脆弱X症候群のhealth care guideline

a) 新生児・乳児期

大部分の例は特に問題なく経過するが、(1) connective tissue abnormalitiesのチェック（cleft palate、club foot、hip dislocation、GER）(2) apnea attack、SIDSの危険がやや高いという報告もある(3) 再発性の浸出性中耳炎は頻度が高く、聴力に影響するので耳鼻科的チェックが必要である。

b) 幼児期

精神運動発達の経過観察が重要で、特に言語発達遅滞が2歳以降に明らかになってくるため、2歳半～3歳までに一度言語療法士の評価を受けておく必要がある。また微細・粗大運動、協調運動の稚拙さがあるので作業療法士の評価もこの時期に受けておき、今後の運動療法につなげて行く。行動面での問題がこの時期認められるようになる。特に多動、注意障害、衝動性などが見られるようになるので、適切な対応の仕方及び行動面での指導が必要である。特に行動面での薬物療法の適応について小児神経科などに受診し確認しておく。さらに幼児期には脆弱X症候群の15～20%にけいれんを認める事からもし発作が疑われるならば脳波検査が必要である。発作型としては複雑部分発作が多い。本症には眼科的問題として斜視、ptosisなどを伴うこともあり4歳までには眼科的検査をしておくことが必要である。特に斜視は放置すると弱視の原因にもなり注意が必要である。sphincter controlが遅れる傾向があり、母親にtoilet trainingの適切なアドバイスが必要である。この時期には集団での療育が望ましいので適切なグループを紹介し参加させるように働きかけ、集団の中での刺激を心がける。

1) 浜松市発達医療総合センター小児神経科 Department of Pediatric Neurology, Hamamatsu City Medical Center for Developmental Medicine 2) 浜松医科大学小児科 Department of Pediatrics, Hamamatsu Medical College

c) 学童期

教育面で、教育現場との情報交換・処遇について相談協力が必要である。行動面（特に多動性）でのコントロールが社会性にプラスに働くことが多いので、定期的に教育現場および医療現場での行動観察、評価を行って行く。行動面でのコントロールに薬物療法が必要な場合も多い（methylphenydate、pemoline、clonidineなど）。側わん、flat feetなどの整形外科的問題に注意する。側わんに関しては程度が強いようであれば整形外科を受診させる必要がある。また欧米ではmitral valve prolapse(MVP)の頻度が約50%と報告されているので、小児循環器科へ一度受診しておく。年齢があがるほどMVPの頻度が高くなる。夜尿症が比較的多く認められるので、薬物療法も含めて適切な家族指導が必要なことがある。

d) 思春期早期

思春期の問題はやはり行動面であり、多動性が持続するが、年齢とともに比較的軽減して行く。パニックがときおり発生することが問題となってくるが、その誘発因子についてよく調べ、環境調整をおこなって対処する必要がある。行動面でのコントロールのため薬物療法を試みる価値がある。macroorchidismは思春期にははっきりとしてくるが、特に治療は必要がない。ただしhemia、hydrocele testisが報告されている。またまれにseminomaの発生の報告もある。精神機能の評価をこの時期で行っておくことが今後の処遇に参考となる。

e) 思春期後期・成人期

この時期は社会への接触の機会が多くなり、行動面での問題（不安感、衝動性、パニックなど）が社会への適応に対して最も問題となる。薬物療法および定期的な状況の把握が必要で、よりよい社会生活のための指導が必要である。定期的な理学所見、神経学的所見、また薬物療法をしている場合は副作用のチェックなども必要になる。自立困難な例では今後の施設利用などについて家族にガイダンスをして行く。全経過を通じてソーシャルワーカー等からの情報提供を家族に逐次紹介して行く事が重要である。

3) 脆弱X症候群患者の評価に関わる専門職

小児科医	成長発達の評価、神経学的所見の評価 医学的検査、行動評価、薬物療法の適応の判断、家族支援、相談
臨床心理	精神機能検査、社会性機能検査 注意、行動評価、家族支援、 カウンセリング
言語治療士 作業療法士	言語発達検査、構音検査、言語訓練 微細、粗大運動機能評価 感覚統合評価、ADL評価、訓練
家族支援	教育機関、保育・療育機関との連携 遺伝相談
ソーシャルワーカー	福祉制度、補助の説明
その他	眼科的検査、小児循環器 整形外科、耳鼻咽喉科、遺伝相談 脳波、ABR、MRI、遺伝子診断

考察：今回示したguidelineは本研究班で行った調査を元に作成した。脆弱X症候群はダウン症候群について頻度が多いとされているものの、実際の本邦での頻度調査はなされていない。精神遅滞の施設で行われた頻度では0.8%から4.1%と幅があり、日本では欧米に比べおそらく頻度は少ないと考えられる。我々が精神遅滞の患者で実施した遺伝子診断では、患者の頻度は1.6%であった。本疾患は成長とともに次第に症状が明らかになってくることもあり、早期に診断し、母子を含めた療育などの援助を提供していく必要があると考えられる。本疾患は遺伝子診断が可能な疾患であり家族から希望があれば遺伝相談の形で対応して行くことが重要である。本ガイドラインは一般の外來診療のなかで必要とされるべき項目を示したが、本疾患のような発達障害児に対しては、さまざまな専門職の協力によってよりよいトータルケアを構築して行くことが重要であり、その連携のなかで処遇を考えて行くことが必要である。

結語：脆弱X症候群のhealth care guidelineを試作した。本症例の日本における頻度調査、本症へのトータルケアへの取組のためのシステム作りなどが今後の課題であろう。

文献：

- 1) 伊藤政孝、杉江秀夫ら。脆弱X症候群の男性患者におけるFMR-1遺伝子の発現について。脳と発達 27:405-7、1995。
- 2) The National Fragile X Foundation. Fragile X syndrome: a handbook for families and professionals. 1995.
- 3) 伊藤政孝、杉江秀夫ら。脆弱X症候群の診断：RT-PCR法を用いた遺伝子発現の検討と末梢血塗抹標本の免疫染色を用いた蛋白発現の検討 日本小児科誌（印刷中）
- 4) Hagerman R. Fragile X syndrome: Diagnosis, Treatment and Research. Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1996.
- 5) National Fragile X Foundation (internet home page).
- 6) Proceedings: 5th International Fragile X Conference, Portland Oregon, USA, 1996.

Abstract

Health care guideline for Fragile X syndrome
H.Sugie, M. Ito, T Fukuda, Y Sugie

We present a health care guideline for Fragile X syndrome according to the results of collaborative survey of Fragile X syndrome in Japan. It will be important to know how is the incidence and what system is needed for supporting the patients with Fragile X syndrome.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:脆弱X症候群は遺伝性の精神遅滞として欧米では比較的多い疾患である。種々の程度の神経症状(精神遅滞,行動異常,高次脳機能障害など)、耳鼻科的、循環器的、眼科的な症状を呈する疾患である。本症の自然歴について、身体発育、症状調査を昨年度報告したが、それを踏まえ本症を医療福祉の面でトータルケアを行うためのガイドラインを作成した。中でも本症にとって発達の経過、合併症状を十分に把握すると共に、その時点で適した処遇を考慮して行くことが重要である。