

脆弱X症候群の自然歴

身体発育と臨床像の分析

(分担研究：先天異常疾患の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究)

杉江秀夫¹⁾、伊藤政孝¹⁾、鶴井聡¹⁾、坂爪一幸²⁾、中林睦美²⁾
鈴木伸子²⁾、伊藤智恵子³⁾、本間恵美子⁴⁾、杉江陽子¹⁾

要約：脆弱X症候群について調査用紙を作成し、自検例について身体発育と臨床像について検討した。自検例では思春期前の症例のみであったが身長、体重とも健常児と身体発育曲線とはほぼ類似の経過を示した。頭囲は生下時は健常児と変わりはないが2歳をすぎると全例50%タイルを超え2SDをこえる症例も見られた。臨床像ではphenotypeとして頭囲が大きい、耳長の増大が見られたが、行動面で多動、注意集中困難が高頻度に認められた。また精神遅滞の家族歴を有する例が半数以上認められた。

見出し語：脆弱X症候群、精神遅滞、3塩基反復、X連鎖性精神遅滞

身体発育と臨床像の分析

[研究目的]

乳幼児期から見られる精神遅滞は男児優位である。この性差にはX連鎖性の精神遅滞(XLMR)が関与している。脆弱X症候群はXLMRのひとつでダウン症候群について頻度の多い精神遅滞と考えられ、男児では1/1500、女児では1/2500と推定されている。phenotypeでは長い突出した耳、細長い顔、思春期以降ではmacroorchidismが見られる。近年遺伝子座位も決定され(Xq27.3)DNA診断も可能となっている(表1)。

精神遅滞を示す脆弱X症候群はphenotypeとして頭囲の増加が特徴的であるが、身長・体重などの一般

表1 脆弱X症候群

脆弱X症候群(fragile X syndrome)

病因：FMR-1遺伝子5'側のnon-coding regionに(CGG)の繰り返しが高度に増加しているためFMR-1 proteinの発現が抑制される。
症状：精神遅滞、長い顔、大きな耳、突出した眼窩上縁と下顎、行動異常、巨大こうがん。
頻度：男性約2500人に1人、重度の精薄児の6%、女性の約5000人に1人。ダウン症候群につく頻度。
遺伝：性染色体劣性遺伝。異状遺伝子を持つ男性の約20%が無症状で、女性の30%が発症する。
診断：染色体分析(脆弱部位の検出)、DNA分析、mRNA発現の有無
治療：なし、家系診断が可能

浜松市発達医療総合センター小児神経科1)、臨床心理2)、保健婦3)、療育課4)

Department of Pediatric Neurology, Hamamatsu City Medical Center for Developmental Medicine

身体発育に関する本邦でのまとまった報告はない。日本人脆弱X症候群における身体発育を調査することによって遺伝相談などに必要な自然歴のひとつの基礎データを得ることができる。またどのような臨床像が脆弱X症候群に特異的なのかを検討することは臨床場面での患者の適切な診断指導に有用である。

[研究方法]

(1) 脆弱X症候群の調査票を作成。(2) 対象は染色体分析(葉酸欠乏培地)で4%以上の脆弱X染色体が認められた11例の男児(年齢1歳~11歳)。身長、体重、頭囲について成長曲線を0~2歳、0~17歳で作成した。臨床像については調査票から得られた項目から特にButlerの提唱している15項目のチェックリストを比較検討した。

[結果]

(1) 調査票は脆弱X症候群の患者情報、臨床症状、身体発育の3点から表2のようなポイントを重点として作成した。

表2 脆弱X症候群調査票の骨子

脆弱X症候群調査票

- | | |
|-------------|--------|
| (1) | (2) |
| ・施設/患者データ | ・臨床症状 |
| ・家族歴 | |
| ・妊娠/出産歴 | |
| ・発達歴 | (3) |
| ・日常生活関連動作 | ・身体発育表 |
| ・日常生活介助指導 | |
| ・就園/就学/生活状況 | |
| ・医療/療育の関わり | |
| ・検査結果 | |

身体発育の結果を図1~図3に示す。身長、体重とも今回の症例の年齢内では健常児の身体発育とほぼ同じであった。頭囲は生下時は健常児とかわらないが2歳以降になると次第に健常児の平均を上回り2SDを超える例も認められた。

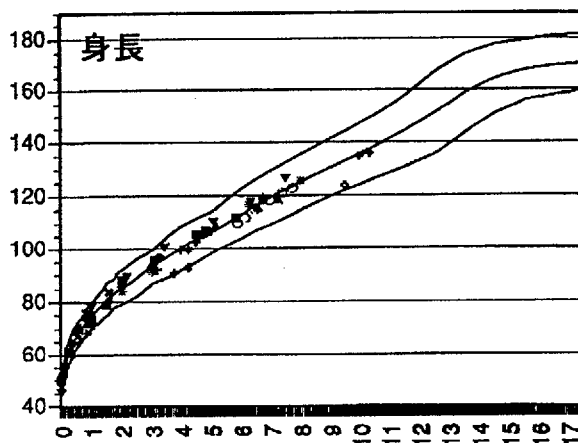


図1

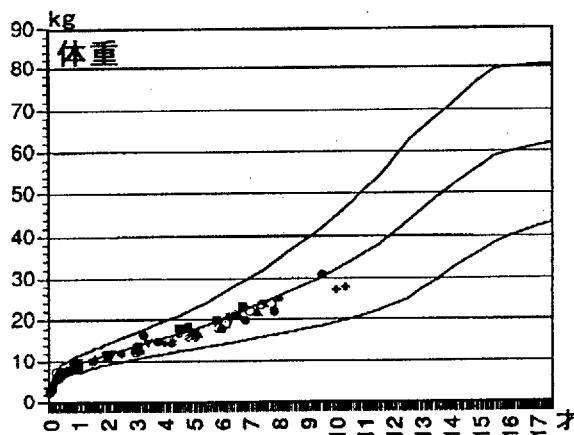


図2

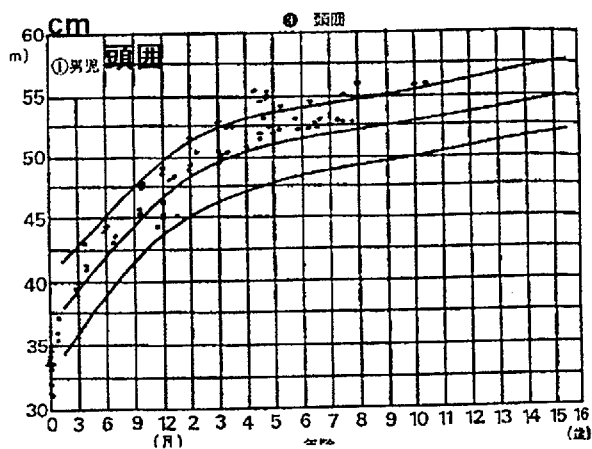


図3

臨床像は図4に示す如く行動面で多動、注意集中困難などのbehaviourの異常が多数を占めた。また表在奇形では耳長の拡大が優位に見られた。家族歴では精神遅滞の陽性を示す例が半数以上存在した。

Butlerの報告との比較ではmacroorchidismが我々の例では認めなかったが、これは我々の症例がまだ思春期前でmacroorchidismが発現するにまだ至らないと考えられた。

脆弱X症候群の症状の比較

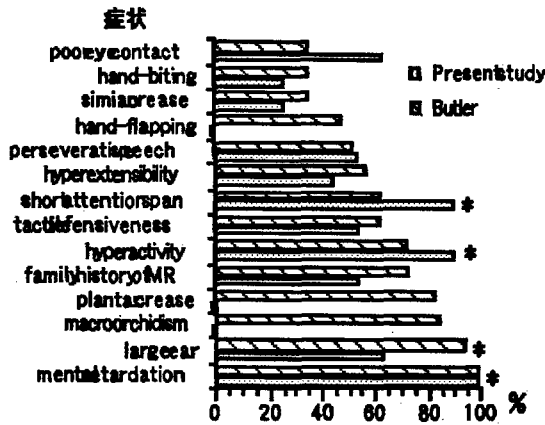


図4

[考察]

本邦における本疾患の身体発育の詳細を研究した報告はまだ見られないが、今回の11例における調査では思春期前では身長、体重ともほぼ健常児と同様に推移していた。ただし頭囲は年齢が上がるにつれ平均を上回るようになり2SDを超えるものも見られた。米国の本疾患の身体発育調査では、身長は15歳ごろまではほぼ健常児と同様な推移をしめすが最終身長はやや正常を下回る値になる。体重は12歳ごろまではほぼ健常児と同様であるが、その後やや上向きとなる。最終体重はやや正常より低い傾向となって行くことが示されている。頭囲は常に正常より大きく推移し、特に6ヵ月から6歳が最も健常児

との開きが大きくなる。我々のデータは11歳までの思春期前の例であり、容易に比較する事は困難であるが、今後例数を増やして日本人の本疾患の身体発育を検討する必要がある。臨床症状はButlerの15個のチェック項目を用いた報告があるが、我々の分析と比較すると行動面での異常を示す例がわれわれの場合多かった。これは我々の例が乳幼児、学童であり、behaviour problemが最も目立ちやすい時期を見ているためかもしれない。しかし主訴を考えると言語発達遅れの遅れ、多動が圧倒的に多く、また医療機関を受診するのもおそらくその時期が多いと考えられるので一般小児神経外来での対応としては早期に診断するマーカーとして使用しうらと思われる。一般に脆弱X症候群は精神遅滞が前景に立つがその中にさまざまなbehavioural abnormalitiesが合併してくる。たとえば多動、注意集中困難、自閉傾向などであるが、これらは小児期の発達障害では比較的頻繁に見られる症状でもあり、脆弱X症候群に特異的とはいえない。Butlerは15のチェックリストを用いそのうちのplantar crease, simian crease, hyperflexibility, large testes, large ears, positive family historyの6つがそろっている場合93%が脆弱X症候群に特異的であると述べているが、今後日本人においてこれが利用できるのか、あるいはもう少し違った特徴を有しているかの検討が必要であろう。今回行った身体発育および臨床像は外来において適切に検査を行い診断に結びつけるために重要な基礎資料となると思われる。また遺伝相談にも利用できるであろう。

[文献]

- (1) Butler MG et al.: A 15-item checklist for screening mentally retarded males for the fragile X syndrome. Clin Genet 39:347-354, 1991.

(2) Butler MG et al. : Standards for selected anthropometric measurements in males with the fragile X syndrome. *Pediatr* 1059-1062,1992.

(3) Hagerman RJ, Silverman AS. Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment, and research. Baltimore: The Johns Hopkins University Press 1991.

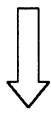
(4) Lachiewicz AM et al. : Do young boys with fragile X syndrome have macroorchidism? *Pediatr* 93:992-995, 1994.

(5) 近藤郁子ら : X連鎖性家族性知的障害、脆弱X症候群の遺伝子変化と遺伝相談 : 日本公衛誌 40:599-605, 1993.



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 症候群について調査用紙を作成し、自検例について身体発育と臨床像について検討した。自検例では思春期前の症例のみであったが身長、体重とも健常児と身体発育曲線とほぼ類似の経過を示した。頭囲は生下時は健常児と変わりはないが2歳をすぎると全例 50%タイルを超え 2SD をこえる症例も見られた。臨床像では phenotype として頭囲が大きい、耳長の増大が見られたが、行動面で多動、注意集中困難が高頻度に認められた。また精神遅滞の家族歴を有する例が半数以上認められた。