

教育講演

発達障害からみた遺伝性疾患

— 臨床遺伝学の観点から —

成 富 研 二 (琉球大学大学院医学研究科・医学部 医科遺伝学分野)

はじめに

一般に、発達遅滞または精神遅滞は、DQ（発達指数）またはIQ（知能指数）が70以下と定義される。発達遅滞または精神遅滞を症状にもつ遺伝性疾患を、小生の開発した遺伝性疾患データベース（UR-DBMS）第10版で検索すると、遺伝性疾患総数6,400中2,050疾患が該当する。これらには奇形症候群を筆頭に染色体異常や神経筋疾患、先天代謝異常など多数の疾患が含まれる（図1）。

I. 診断方法

奇形症候群をはじめとする遺伝性疾患は、種類が多くかつ各々の頻度が少ない、または非常にまれであるという特徴がある。しかも診断には特殊な知識（Dysmorphology）が必要で、診断が難しいため理論的な管理がしにくいのが特徴である。

診断がつかない患者の多くはMCA/MR（多

発先天奇形/精神遅滞）症候群として、はっきりした観察方針もなく対症的に経過観察されているのが実情である。これらの患者に対して十分な医学的管理を行うには、診断不明例をなくし、さらに後述する原因遺伝子の解明により、病態を明らかにすることが重要であり急務である。

診断が困難な奇形症候群や遺伝性疾患の診断を容易にするために、現在2つのデータベースが世界で使用されている。

一つはオーストラリアで開発され世界的に使用されている奇形症候群用データベース POS-SUM 5.6 (Windows 95/98) であり、これはWebまたはCDで提供されている。X線写真、図、組織病理図、ビデオを含んでおり、アドレスは<http://www.possum.net.au/>である。

もう一つは小生が開発し日本のみで使用されている奇形症候群を中心とし遺伝性疾患も網羅するデータベースUR-DBMS (University of the Ryukyus-Database for Malformation Syndrome) と、このデータベースの症状データを利用して作成した日本語用診断ソフト Gen Dis と英語用診断ソフト Syndrome Finder である。症状、疾患解説、文献、文献要旨、遺伝子変異、遺伝子 cDNA, OMIM などの情報を含む。画像は1,200枚あり著作権の関係で日本でのみ使用でき、直接演者まで申し込む必要がある。

UR-DBMSは1986年からIBMのパソコンを使って作成開始し、1992年初版を公開して以来、毎日新しいデータを取り込み、毎年4月改訂版を公開している。2003年には第10版を Syndrome Finder と同時に公開した。現在、

疾患総数 (UR-DBMS Ver. 10) 6,400

発達遅滞/精神遅滞をもつもの 2,050

奇形症候群/単独奇形	1,075	血液疾患	25
染色体異常	384	免疫異常	14
神経筋疾患	212	代謝異常	11
先天代謝異常	194	耳鼻科疾患	6
内分泌疾患	34	消化器疾患	6
眼科疾患	30	心血管疾患	5
皮膚科疾患	29	腫瘍性疾患	5
骨系統疾患	25	腎疾患	3
		環境因子	29

図1

UR-DBMSは日本全国の大学病院など約300施設で使用されており、実費提供なので日本で最も多く使用されている。

実際の診断には診断専用ソフト Syndrome Finderを使用する。検索画面には、必須症状チェックボックス、症状入力フィールド(50症状入力可能)、検索ボタン、症状コード用ボタンが配置されている(図2)。図のように症状

を入力し検索ボタンをクリックすると疾患総数6,590の中から検索を開始する。検索結果は症状の一致率が高い順に表示される(図3 必須症状加味検索結果)。

検索コードは大コード, 中コード, 小コードから構成され, 文字検索による結果のものを防ぐように工夫されている。例えば06605というコードは, 06目, 066眼球, 06605小眼球という

Search mode (overview)

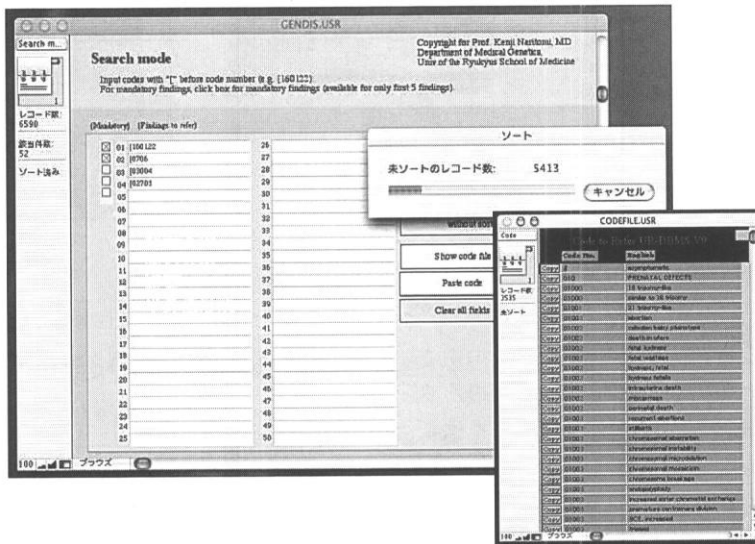


図 2

Result

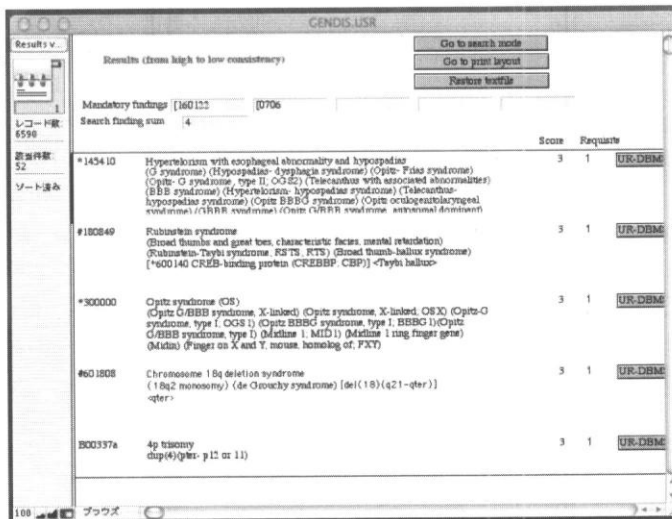


図 3

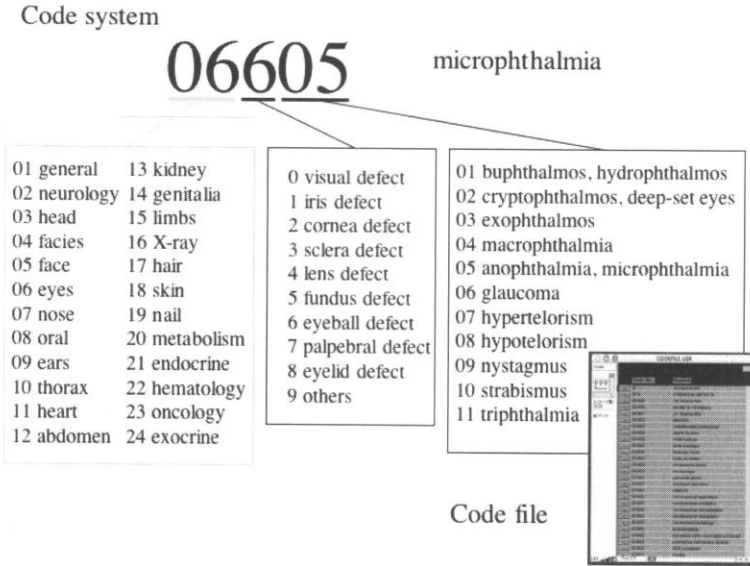


図 4

構成であり、06 と入力すると目の異常のある全疾患を、066 と入力すると眼球に異常のある全疾患を、06605 は小眼球をもつ全疾患を選択する (図 4)。

検索結果表示画面からは、疾患参照のため UR-DBMS 本体画面と文献画面を覗くボタンが配置されている。

II. 医学的・療育的管理をどうするか？

1. 自然歴情報の活用

比較的報告例の多い奇形症候群は自然歴調査が可能で報告もあるが、まだ少数である。自然歴情報が得られない場合は、自分で症例報告を集め医学的検査計画の参考としなければならないが、UR-DBMS は疾患解説情報を含んでいるのでこれを参考にしてもよい。要は、診断された疾患でこれまでに報告されている異常症状や合併症の種類をチェックし、患者にそれらの症状がないかどうか検査し、定期健診でも注意することである。

2. 療育の問題

患者の親にとっては患児の将来への不安が大きい。そのためには、大まかな患児個人の療育方針を作成し、予想結果とその対策を両親に理

ダウン症候群の健康管理

1) 健診間隔

- 1歳未満→毎月
- 1歳すぎ→3カ月～6カ月に1回

2) 検査項目

- 小児科：身体計測、血液生化学検査、脳波、発達検査
内分泌学的検査 (耐糖能、血糖)
- 眼科：斜視、白内障、眼振、睫毛乱生症
- 泌尿器科：停留睾丸、性腺発育不全
- 整形外科：骨年齢、環軸椎亜脱臼 (歩行開始のころ)
- 耳鼻科：滲出性中耳炎 (難聴の原因となる)

図 5

解してもらうことが大切である。また、同じ疾患患児をもつ親の会を紹介することも不安を軽減するため必要である。親の会は多数のホームページが公開されているが、パソコンをもっていない場合は、印刷して渡すようにする。

例として、ダウン症の健康管理 (図 5) と療育方針 (図 6) を示す。重要項目は滲出性中耳炎の早期発見および治療と日常の注意、統合訓練の開始、心奇形がある場合の早期の手術である。学校の選択については、諸説があり、一概にはいえないが、現在の日本の教育環境では最初から養護学校を選択することを勧めている。

ダウン症候群児の療育方針

約1歳	発達センター紹介 統合訓練の開始	この時期の成果が大切
3~4歳	障害児保育(保育園)	心奇形で手術できるものは なるべく早く受ける
5歳	障害児保育(幼稚園)	
6歳	小学校の選択 普通学級, 特殊学級, 養護学校小学部	肥満を管理
12歳	中学校の選択 養護学校中学部	
15歳	養護学校高等部 高等養護学校	
18歳	就職・作業所・施設などの選択	

図 6

患者管理でのポイント

- 1) 両親のショックへの対応
疾患の説明と両親の納得 (positive thinking)
離婚の危機
- 2) 家計経済面への配慮 (慣れてから)
療育手帳、確定申告などのアドバイス
- 4) 滲出性中耳炎(難聴)に特に注意する
早期でのかぜへの対応を納得させる
- 5) 地域での施設の紹介
- 6) 学校選択へのアドバイス

図 7

3. 患者管理でのポイント (図7)

疾患説明 (遺伝相談) 時での両親が受けるショックを理解しておく必要がある。安易な対応は離婚の危機を生じる場合がある。両親が納得し、疾患を受け入れ、将来に対して positive thinking できるように配慮する。遺伝相談に関しては人類遺伝学会のプログラムを講習することを勧める。

患者家族との接触が増え信頼感が確立したら、若い (生活が苦しい) 親が多いため家計経済面への配慮も必要になるかもしれない。療育手帳申請や、確定申告などについてアドバイスする。

先に Down 症候群で述べたように、すべての奇形症候群で滲出性中耳炎に特に注意する。このことが原因で、すでにハンディキャップをもつ患児に、難聴などの障害をさらに負荷することになるからである。かぜへの早め対応を徹底させる必要がある。

また地域での訓練施設の紹介を適切な時期に行う必要がある。このためには医療を中心に管理する施設と訓練を中心に管理する施設が、その地域で密に連携することが大切である。また親の会をとおして患者家族がいろいろな情報を共有し、必要な情報を入手できるような環境をつくる必要がある。

Ⅲ. 責任遺伝子の発見 (単離) の重要性

疾患の責任遺伝子単離は、疾患病態の発生機序を理解するため、また病態への対処方法を発見するために必要である。現時点では責任遺伝子が単離されていると遺伝子診断に応用できる

し、将来は遺伝子治療は無理としても、場合によっては薬物 (遺伝子発現物質) 投与の可能性もある。

ここでは長崎大学医学部原研遺伝の新川詔夫教授を中心に、全国小児遺伝共同研究チームにより2002年解明された Sotos 症候群の責任遺伝子 NSD1 遺伝子の発見と、患者での変異解析結果を供覧したが、紙面の都合上詳細は割愛する。

要約すると、相互転座 t(5;8) をもつ患者の切断点を中心にした BAC/PAC コンテイングから、二分されたクローンを検出し、その解析から NSD1 遺伝子を発見した。NSD1 は23のエキソンをもつ ORF 8,088bp の遺伝子であった。患者解析では遺伝子変異と遺伝子を含む欠失をもつ患者がみられ、日本人患者の約50%、日本人以外では患者の約25%が欠失患者であった。変異または欠失のない患者も日本人35%、日本人以外70%みられ、NSD1 以外の責任遺伝子の存在が示唆された。

現在、変異が証明されている遺伝性疾患は1,518疾患あり、奇形関連でも197遺伝子が単離され変異が証明されている。今後責任遺伝子の解明は飛躍的に進むと思われ、遺伝子治療や薬物療法への応用が期待される。

ま と め

- ① 精神遅滞を伴う遺伝性疾患に的確な診断をつけるためのデータベースなどを紹介した。
- ② 患児の管理についての概要・注意点を説明した。
- ③ 責任遺伝子の解明について Sotos 症候群を例に提示した。