

## 報 告

## Wolf-Hirschhorn 症候群患者の医療福祉状況：家族会の調査

下島 圭子<sup>1,2)</sup>, 山本 俊至<sup>1,3)</sup>

## 〔論文要旨〕

Wolf-Hirschhorn 症候群 (4p-症候群; WHS) 患者の医療福祉の現況を把握するために, 平成19年度集会に参加した17組の患者家族に対して, 匿名での記述式アンケート調査を行った。17名の患者のうち15名 (93%) でてんかん発作の既往があり何らかの治療を受けていた。身障者手帳は10名 (59%), 療育手帳は15名 (88%) が取得していた。患者家族の多くは今後の成長・発達に関する不安を感じており, ピアカウンセリングとしての患者家族会は家族にとって重要な役割を果たしていると考えられた。

Key words: Wolf-Hirschhorn 症候群 (4p-症候群), 染色体異常, 医療福祉状況, てんかん, ピアカウンセリング, 遺伝カウンセリング

## I. はじめに

Wolf-Hirschhorn 症候群 (以下, WHS) (OMIM# 194190) は4p16を含む4番染色体短腕遠位部の欠失によって生じる稀少染色体異常症候群である。頻度は約50,000出生に1人と言われていたが<sup>1)</sup>, 過去には診断技術の精度が原因で診断できなかった例が存在したことが推測されるため, 最近では実際の発症頻度はこれより多いのではないかと指摘されている<sup>2-6)</sup>。男女比は男:女=1:2である<sup>1)</sup>。約75%の患者が新規の4p16欠失を, 約12%の患者が環状4番染色体などの頻度の低い構造異常を, そして約13%の患者が親の均衡型相互転座に由来する不均衡型相互転座により4p16欠失を呈する<sup>1)</sup>。

主な臨床症状は“Greek warrior helmet appearance (ギリシャ兵士のヘルメット様)”と称されるように前額部から続く幅広く隆起した

鼻梁が特徴的な顔貌, 胎児期からの成長障害, 筋緊張低下, 精神発達遅滞である<sup>1)</sup>。けいれんは1年以内に50~100%の患者でみられる<sup>2,7-9)</sup>。そのほか, 小頭症, 眉間突出, 両眼分離, 内眼角贅皮, 短い人中, 小顎症, 副耳を伴った耳介低形成といった顔貌所見, 骨格異常 (60~70%), 先天性心疾患 (30~50%), 聴覚障害 (40%以上), 尿路奇形 (25%), 脳の構造異常 (33%) などが合併する<sup>10,11)</sup>。

WHSにおいて, これまで上記のような医学的な知見が蓄積されてきているが, 実際にWHS患者自身とその家族がどのような状況におかれているかについて, 医療福祉サービスの受け手の視点からの考察はほとんどなされていない。医療福祉サービスの提供者がトータルケアを実践するためには患者の医学的情報の分析だけでなく, 患者をとりまく医療福祉の現況を把握することは不可欠である。本目的のため,

Medical and Welfare Circumstance of Patients with Wolf-Hirschhorn Syndrome :  
Questionnaire Survey to the Families of Patients

(1982)

Keiko SHIMOJIMA, Toshiyuki YAMAMOTO

受付 07.11.27

採用 08. 4.21

1) 東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート (IREIIMS) (医師/小児科)

2) 信州大学医学部小児医学講座 (医師/小児科)

3) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター (医師/小児科)

別刷請求先: 下島圭子 東京女子医科大学 国際統合医科学インスティテュート (IREIIMS)

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

Tel : 03-3353-8111 Fax : 03-3352-3088

WHSの患者家族の会「フォーシーズン」において、記述式アンケート調査を行ったので報告する。

## II. 方法

WHSの患者家族の会「フォーシーズン」から、あらかじめ調査の趣旨への賛同をいただき、平成19年度集會に参加した17組の家族に対して、匿名での記述式アンケートを同日実施し集計した(表1)。疾患に対する理解度、公的制度の利用状況、合併症としてのてんかん発作の状況、患者家族の現在の悩みや心配事などについて設問し、回答は自由記載とした。

## III. 結果

参加患者家族17組全員から回答をいただいた(回答率100%)。患者年齢は0歳から19歳(平均5.7歳)、性比は男:女=4:13であった。自由記述内容を分類・集計し、円グラフで記載した(図1)。

### 1. 診断確定までの経過(Q1, Q2)

患者の8名(47%)が新生児期までに、12名(70%)が生後6か月以内に染色体異常を疑われていたが、その一方で3名(18%)は1歳以降になって初めて疑診されていた。逆に4名(24%)は出生前にすでに疑われており、2例(12%)は羊水検査で診断確定されていた。

### 2. 疾患についての理解度(Q3, Q4, Q5)

親の染色体検査の重要性は17組全員(100%)が理解しており、4組(24%)は実際に検査を受けていた。しかし、FISH法については検査を受けたことを確実に記憶していたのは5組(29%)のみであった。遺伝子の欠失範囲と臨床症状との関係について知っていたのは7組(41%)で、知らないと答えたのは6組(35%)、詳しくは知らないと答えたのは4組(24%)であった。

### 3. 公的制度の利用状況(Q6)

調査時にまだ1歳未満の乳児であった1名以外は公的支援を活用していた。身障者手帳は10名(59%)が取得しており、そのうち重度は9名(53%)、療育手帳は15名(88%)が取得しており、そのうち重度は13名(76%)であった。両方ともに取得していたのは9名(53%)であった。

### 4. てんかんの治療状況(Q7, Q8)(Q8は複数回答あり)

患者17名中15名(88%)でけいれん発作の既往があった。発作がないと答えたうちのひとりはまだ生後1か月の乳児であった。治療薬を内服していない4名のうち2名は発作がなく、2名は有熱時けいれんのみであった。内服薬はさまざまで、2剤併用は7名(41%)、3剤併用は2名(12%)で認めた。臭化ナトリウム・臭化カリウム製剤を内服していた者は3名(18%)であった。

表1 アンケート調査項目

Q1.	生まれてどれくらい経ってから染色体異常の疑いがあることを知りましたか?
Q2.	生まれた病院ですぐに診断がつきましたか? それとも専門病院に紹介されてから初めて診断がつきましたか?
Q3.	FISH法という染色体検査方法をご存知ですか? FISH法検査を受けましたか?
Q4.	4番染色体の欠失範囲の大きさが症状と関連していることをご存知ですか?
Q5.	両親の染色体検査が必要な場合もあることをご存知ですか?
Q6.	身障者手帳、あるいは療育手帳をお持ちですか? お持ちの方は等級はどうでしたか?
Q7.	てんかん発作を起こしたことがありますか? 今も起こりますか?
Q8.	抗てんかん薬を内服していますか? 何というお薬を飲んでいますか?
Q9.	一番気になることは何ですか?

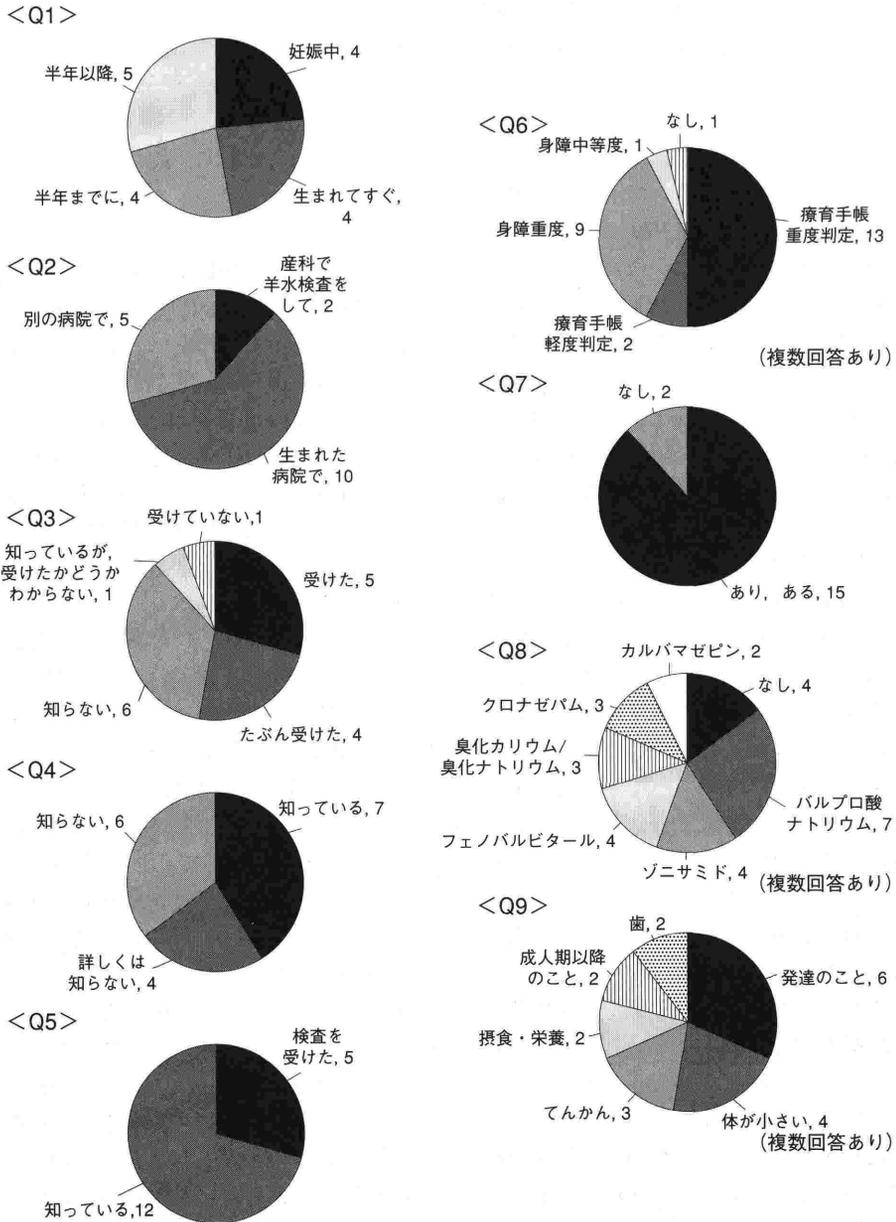


図1 アンケート調査結果

各質問項目に対する回答を集計し、円グラフで示した。円グラフ内の各項目は質問に対する具体的な回答を示し、数値は回答実数を示す。Q1～5とQ7については総数17の回答はいずれかに分類され、Q6とQ8～9は複数回答ありのため、のべ数で表示。

5. 患者家族の現在の悩みや心配事 (Q9) (複数回答あり)

患者家族の心配事は、多い順から発達のこと(6組 (32%)), 体が小さいが(4組 (21%)), てんかんが(3組 (16%)), 摂食栄養が(2組 (11%)), 成人期以降のことが(2組 (11%)), 歯が(2組

(11%))であった。

IV. 考 察

1. 疾患の医学的状況 (Q1～Q5)

WHSの診断が確定した時期がさまざまであることから、受診施設により診断能力がばらつ

いていることが示された。WHSの身体的な特徴として子宮内からの発育遅延を認めるため、胎児超音波検査の普及と精度の向上によって出生前に本症候群の可能性を指摘される例は今後さらに増加してくると予想される<sup>12)</sup>。確定診断に関しては生まれた病院で確定した例が半数以上の10例(59%)であり、産科医または新生児科医が最初に診察し、疾患の疑いがあることや染色体検査について、家族に説明するところまでを含む遺伝カウンセリングを行っていることが推測される。

WHSの診断は、G-band法、あるいはWHCR(Wolf-Hirschhorn Critical Region; WHSの責任領域)のプローブを用いたfluorescent *in-situ* hybridization(FISH)法で4番染色体短腕末端の欠失を認めることで確定する<sup>13)</sup>。この場合、染色体欠失が突然変異によるものか、親の均衡型相互転座に由来する不均衡転座によるものかによって、次回以降の妊娠における再発リスクが異なることを知っているかどうかは非常に重要である。遺伝カウンセリングは非指示的であるべきであって、染色体転座の保因者診断を受けるかどうかはあくまでも本人の判断に拠らなければならない。しかし、その前提として、そのようなリスクの可能性を伝え、それに対する選択肢を示すことは最低限必要である。その点、今回のアンケート調査対象者は全員このリスクを理解しており、対象者全員が親の均衡型相互転座による染色体異常の発生の機構について説明を受けていたと考えられる。一方、FISH法の詳細については知らないと答えた家族が35%いたことから、詳細な染色体検査法については正確な理解には至っていない可能性がある。臨床の現場での医療者からの説明だけでは限界があると考えられるので、親の会などの集まりで行われる講演などを通じて啓蒙していくことも重要であろう。

## 2. 公的制度の利用状況(Q6)

公的支援の利用状況においては、1歳未満の乳児を除いて全員身体障害者手帳か療育手帳を取得しており、半数以上は重度の認定を受けていた。この結果を見る限り福祉サービスは行き届いているように見えるが、それに対する満足

度が十分かどうかは不明である。合併症によっては手帳以外にも特別児童扶養手当や、訪問看護、介護サービスも必要となる。これら福祉サービスの現況とそれらの情報をいつ誰から提供されたかなどについて今後さらに調査が必要である。

## 3. てんかんの治療状況(Q7, Q8)

WHS患者においてQOLを維持していくためにはてんかん発作をコントロールすることが重要である。WHS患者60例の報告によると、けいれん発作の既往は1歳までに50~100%の患者に認められ<sup>2,14)</sup>、発症は3か月~23か月、好発月齢は9か月~10か月と報告されている。発作パターンは片側性の間代性、強直性、全身性の強直間代性、などさまざまで、発熱が誘因となることが多く、58%の患者においてけいれん重積発作が認められている。60%以上の患者で1~5歳の間に非典型的な欠神発作に進展し、半数では内服薬に抵抗性を示すが、年齢とともに消失する傾向があり、約3分の1の患者では2~13歳までに発作がおさまると報告されている<sup>2,14)</sup>。従って、乳幼児期のコントロールがQOL維持において非常に重要となる。今回のアンケート調査の対象患者では、15名(88%)でけいれん発作の既往があったと答えている。発作がないと答えたうちのひとはまだ生後1か月の乳児であり、今後起こりうる可能性がある。臭化ナトリウム・臭化カリウム製剤を内服していた患者は3名(18%)であった。WHSのてんかん発作に対する臭化ナトリウムの早期内服の有効性が最近報告されており<sup>15)</sup>、小児神経専門医による適切なてんかん治療が行われていることが推測された。

## 4. 患者家族の現在の悩みや心配事(Q9)

患者家族の心配事としては今後の成長・発達に関する悩みが多かった。本症候群のような希少疾患患児を持つ家族にとって、疾患に関する医学的情報が少なく、トータルケアを提供できる医療・福祉の体制が整っていないことが不安を助長する原因となっていると考えられる。それに対しては家族の会が大きな支えになっているようである。ピアカウンセリングとしての集

会や、インターネットを通じた情報交換といった交流は、子育てや療育に関連した経験や感情を共有したり、学習知識を共有し問題解決の方向性を見出すというセルフヘルプ機能を持つ<sup>16)</sup>。WHSの患者家族の会「フォーシーズン」では、年1回の集会のほかに、メーリングリストを用いた情報交換や、ホームページでの疾患についての知識の共有がなされている。そして今回、本報告で示しているように、会員アンケート調査によって会員の状況を明らかにすることに積極的である。医療・福祉従事者からの一方的な情報提供に甘んじることなく、患者家族グループが自立的に情報収集しようという姿勢から、この家族会はピアカウンセリングとして重要な役割を果たしていると考えられた。

一方、これまで WHS の患児は重度の知的発達遅滞を呈し、有意語が話せず最低限のコミュニケーション技術しか持たないと一般的に言われていたが、最近の報告では知的能力の幅がかなり大きいことが明らかになった。すべての患者において、ゆっくりだが着実な発達を認め、従来考えられてきたよりも良好な発達を遂げることもわかってきた<sup>2,17)</sup>。近年の染色体検査の飛躍的な進歩により、欠失範囲の同定に基づいた臨床症状と原因遺伝子の関連性の解明はさらに進むことが予測される。それに伴い臨床、研究両面において新しい情報が次々と明らかになる可能性がある。医療者としては、それらの正確で新しい医学的情報や成長・発達に関する具体的な情報を患者とその家族にフィードバックし、継続的に支援していくことが求められる。

## 謝 辞

本調査にご協力いただきました WHS の患者家族の会「フォーシーズン」の皆様へ感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Lurie IW, Lazjuk GI, Ussova YI, et al. The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics. *Clin Genet* 1980 ; 17 : 375-384.
- 2) Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, et al. Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome : experience with 15 cases. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 830-836.
- 3) Battaglia A, Carey JC, Viskochil DH, et al. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) : a history in pictures. *Clin Dysmorphol* 2000 ; 9 : 25-30.
- 4) Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, et al. First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet* 2001 ; 99 : 338-342.
- 5) Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr* 2001 ; 48 : 75-113.
- 6) Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, et al. First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet* 2001 ; 99 : 338-342.
- 7) Guthrie RD, Aase JM, Asper AC, et al. The 4p-syndrome. *Am J Dis Child* 1971 ; 122 : 421-425.
- 8) Centerwall WR, Thompson WP, Allen IE, et al. Translocation 4p-syndrome. *Am J Dis Child* 1975 ; 129 : 366-370.
- 9) Stengel-Rutkowski S, Warkotsch A, Schimanek P, et al. Familial Wolf's syndrome with a hidden 4p deletion by translocation of 8p segment. Unbalanced inheritance from a maternal translocation (4 ; 8) (p15.3 ; p22) . Case report, review and risk estimates. *Clin Genet* 1984 ; 25 : 500-521.
- 10) Battaglia A. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Management of Genetic syndromes*. 2nd Ed. Wilmington : Wiley-Liss, Inc, 2002 : 667-676.
- 11) Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *GeneReviews : Genetic Disorder Online Reviews at Genetests-Geneclinics (database online)*. Copyright, University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org>.
- 12) Sepulveda W. Prenatal 3-dimensional sonographic depiction of the Wolf-Hirschhorn phenotype : the "Greek warrior helmet" and "tulip" signs. *J Ultrasound Med* 2007 ; 26 : 407-410.
- 13) 松嶋一茂. 染色体異常の精密診断. *小児科診療* 2004 ; 67 : 189-193.

- 14) Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr* 2001 ; 48 : 75-113.
- 15) Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, et al. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia* 2005 ; 46 : 150-155.
- 16) 北川かほる, 岡崎美智子. 障害児者の家族交流会のセルフヘルプ機能に関する検討—交流会の分析から—。日赤看護学会誌 2005 ; 5 : 90-97.
- 17) Battaglia A, Carey JC. Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 1999 ; 89 : 111-115.

Hirschhorn syndrome (WHS), who came to the annual meeting of the WHS family group, to investigate the current state of medical welfare surrounding patients' families. Among 17 patients, 15 patients (93%) showed past histories of epileptic seizures and medical treatments with anti-epileptic drugs. Most of them have been registered as physically-disabled (10 patients ; 59%) and as mentally-disabled (15 patients ; 88%). Many families feel anxious about their children's growth and development. The WHS family group plays an important role as a peer-counseling group.

[Key words]

Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-syndrome), chromosomal abnormality, medical welfare, epilepsy, peer counseling, genetic counseling

[Summary]

We performed a survey by anonymous questionnaire for 17 families of patients with Wolf-

会 合 案 内

日本子ども虐待防止学会 (JaSPCAN) 第14回学術集会 ひろしま大会

日 程 : 2008年12月13日 (土) ~12月14日 (日) (12月12日 (金) プレ企画開催)

会 場 : 広島国際会議場 (広島市), 広島修道大学 (広島市)

大会テーマ : 『しっかり キャッチ!! 親と子どものSOS』

重点テーマ : 1. 法改正と連携のあり方

2. 支援の実際

3. 医療の役割

主 催 : 日本子ども虐待防止学会第14回学術集会 ひろしま大会実行委員会

実行委員長 : 田中義人 (広島大学大学院保健学研究科発達期健康学 教授)

対 象 : 虐待問題に関わる専門職と民間団体・学生など (医療・保健・福祉・教育・保育・司法・行政など)

参 加 費 : 会員9,000円 非会員10,000円 学生 (大学院生は除く) 3,500円

【問い合わせ先】 日本子ども虐待防止学会第14回学術集会 ひろしま大会 運営事務局

〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田2-2-22 ハービス ENT 11F

株式会社ジェイコム コンベンション事業本部内

TEL : 06-6348-1391 FAX : 06-6456-4105

E-mail : jaspacan14@jtbcom.co.jp

専用ホームページ : <http://hiroshima-ped.com/jaspacan14/>