

はじめに

「竹の子の会」の会員の皆様には、昨年度、厚生労働省・障害福祉研究事業「知的障害のあるひとへの適正な医療の提供に関する研究」のためのアンケート調査にご協力いただきありがとうございます。このレポートはその結果の一部をご報告するとともに、プラダー・ウイリー症候群のある子の子育てに役立てばと言う思いで書きはじめています。

プラダー・ウイリー症候群については、私は1970年代の学生時代に「肥満をきたす疾患」として学んだと思います。そして、はじめて患者さんを診たのは1976年、卒業して3年目、ミルクを飲まない、色が白く、体が柔らかい淳子ちゃんという赤ちゃんの主治医をした時でした。私は診断をつけることはできませんでしたが、回診やカンファレンスを含め、私の尊敬する先生や先輩方、誰もプラダー・ウイリー症候群の名前を出した人はいませんでした。この病気がはじめて記載されたのは1956年で、比較的新しい病気でもあり、その当時、この病気のお子さんを診断がついた状態で長く見ている小児科医はほとんどなかったのだらうと思います。その3年後、島根県の石見地方の病院に出張した時に、淳子さんとお母さんにお会いし、「先生、ある先生からプラダー・ウイリー症候群ではないかと言われました」と言われ、確かに肥満が出てきており、これがプラダー・ウイリー症候群なのかと理解したつもりでございました。しかし、赤ちゃんの時に確実にプラダー・ウイリー症候群を疑うことができるようになったのは、その後、妙香ちゃん、育枝ちゃん、加恵ちゃんの3人の赤ちゃんを診てからでした。そして、確実に診断出来るようになったのは、1981年に見つけられた染色体15番の欠失による診断法が一般化してからのことです。

淳子さん、妙香さん、育枝さん、加恵さん、4人が成人になって、ある人は糖尿病のコントロールの難しさ、ある人は勝手に通信販売やローンを組んで品物を買う問題行動、ある人は周期的な気分の変動と自分の顔に対する自傷行為、ある人は人が見ていない所での悪さなど、食欲とは直接関係しないいろいろな問題行動を伺い、これはなかなか大変な病気であると感じてきました。人が社会に適應して生きていくためには、知能と適應能力が必要です。「竹の子の会」の皆さんへのアンケート結果でもプラダー・ウイリー症候群では、知的レベルに対して、適應能力が悪い実態を知り、まずは、どうして不適應行動が出るのかを考えなくてはいけないと思いました。

## 1. 「竹の子の会」へのアンケート調査結果の概要

「竹の子の会」の会員の方、369家族にアンケートをお送りし、173家族からお返事をいただきました。

### 1) 食欲・肥満と関係する問題行動

肥満と糖尿病ですが、図1に示しますように、肥満は7歳以下では12.9%ですが、18歳以上では93%の方に見られるようになり、18歳以上では48.2%の人が糖尿病

を合併し、そのうち71%の人が糖尿病の治療を受けておられます。プラダー・ウイリー症候群の成人では、肥満と肥満による糖尿病の合併が大きな問題であることは明らかです。糖尿病のコントロールがうまくいっているかどうか？栄養のバランスと適切なカロリーを考えた食事がいつもとれている～だいたいとれている人は18歳以上29人中16人で、約半数の方では食事管理がうまくいっていません。この原因は、買い食い、家族が留守中に食べ物をあさる、食事制限によるストレスからくる問題行動をあげておられます。図2に示しますように、18歳以上では29人中24人に過食があり、23人は盗み食いをしています。

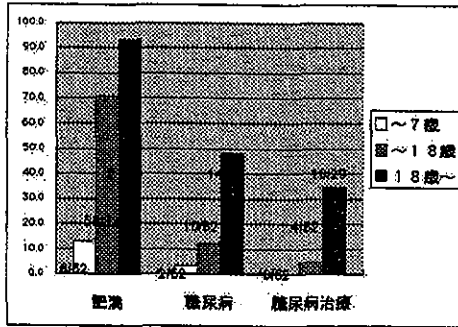


図1: 肥満・糖尿病の頻度と治療

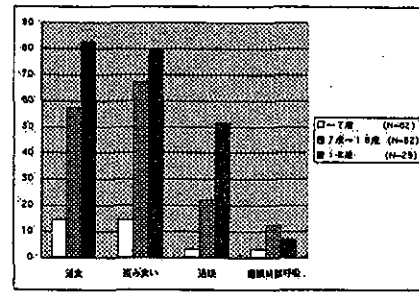


図2: 食欲・肥満と関係する問題行動の頻度

## 2) 知能と就労

親の会に属する173人の知能レベルを表1に示しています。不明の方が40%と多く参考程度ですが、不明の方を除いた97人では、正常～軽度が65%で、575人を対照とした1991年のCurfsさんらの調査の64%と変わりありません。18歳以上では軽度以上の方は9人、中等度が15人、不明が5人ですが、就労しているのは2人：販売(月給4万円)、自動車部品工場(月給1万8千円)、後の15人は授産所または作業所です(10人は不明、2人は高等部在籍)。知能のレベルと比較しますと就労状況が悪すぎるように思います。これは知的能力に比較して、適応能力が低いためと考えられます。この適応能力の低さが異常な食欲を背景とする行動だけによっているのか考えていく必要があります。

	正常	境界	軽度	中等度	重度	不明
7歳未満(N=62)	4.8%	11.3%	11.3%	0%	1.6%	62.0%
7歳～18歳(N=82)	1.2%	18.3%	25.6%	17.1%	4.9%	31.7%
18歳以上(N=29)	0%	3.4%	27.6%	51.7%	0%	13.8%
全体 (N=173)	2.3%	13.3%	20.8%	16.8%	2.9%	39.9%
不明を除く(N=97)	4%	24%	37%	30%	5%	
Curfs 1991(N=575)	5%	27%	32%	27%	6%	

## 3) 食欲と関係しない問題行動

外国の報告では、固執、執着、強迫行動などが多く、情緒不安定な面が多いことが知られています。図3に竹の子の会のアンケートでの行動の問題の頻度を載せています。同じことを反復する、かんしゃく・パニックは学童期に多いのですが、成人後少なくなる傾向にあります。頑固・こだわる、強迫行為、自傷行為は7歳以上で多くなるものの学童期と

成人での頻度は変わりません。一方、気分の変動、攻撃的言動、嘘をつくは18歳以降で顕著になり、60～70%の人がこれらの問題行動を示しています。

また、頻度は20%位までですが、無気力、躁うつ、幻覚、妄想といった精神症状も18歳以上で目立ちます(図4)。

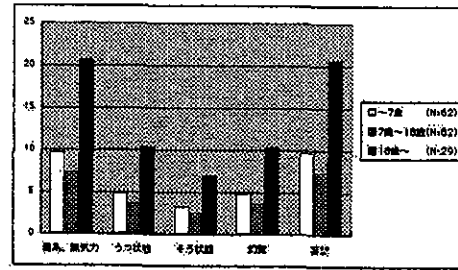
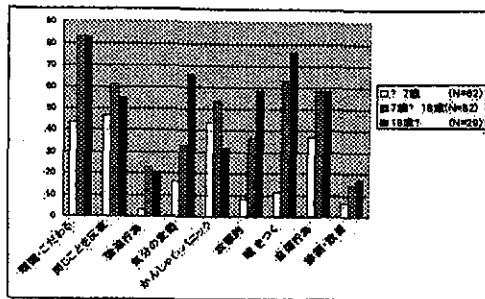


図4. 精神症状の頻度

## 2. 肥満・糖尿病

今回のプラダー・ウイリー症候群のアンケートにお答え頂いた最高年齢の方は31歳です。18歳～31歳の29例で糖尿病の合併が50%であること、体重や糖尿病のコントロールがうまくいかない人が多いことを考えますと、合併症が進行し、これまでのプラダー・ウイリー症候群のある方の寿命は短かったのではないかと予測されます。しかし、プラダー・ウイリー症候群の死亡年齢については、データがありません。日本病理剖検輯報という日本で解剖された方の情報を掲載した雑誌があります。私はこの輯報に基づき結節性硬化症のある方の死亡年齢を推定したことがあります。しかし、この輯報には肥満という情報はあっても、プラダー・ウイリー症候群のキーワードがないのです。結節性硬化症は100年以上前に記載された疾患、プラダー・ウイリー症候群は病気として記載されて50年たっていない疾患で、まだ医学的にも、社会的にも認知度が低い病気と言わざるを得ません。

プラダー・ウイリー症候群が小さいときから診断されるようになり、将来起こる可能性のある問題を主治医の先生や「竹の子の会」で知ることによって、小さいときからの食生活習慣の樹立や運動の習慣を努力していくことで、肥満・糖尿病の合併は減少する可能性があります。さらに、成長ホルモン療法の認可によって、肥満の程度が抑制され、今後糖尿病の発症が遅れる、または少なくなる可能性が高くなって来ています。しかし、成長ホルモン療法は18歳までです。従って、食生活習慣が確立しなければ、今後もプラダー・ウイリー症候群の肥満と糖尿病の危険は高いと考えなければなりません。また、これまで食事制限がうまくできていても、環境が変わると、一挙に悪くなる可能性があります。

プラダー・ウイリー症候群のある人が肥満、糖尿病のリスクが高く、そのコントロールが困難な人が多く、この結果プラダー・ウイリー症候群で糖尿病を合併した人の寿命が短い可能性があります。この辺の現状を将来、さらに明らかにして行くことが必要です。

## 3. 不適応行動

就学前頃は人なつこく大人しかったプラダー・ウイリー症候群の子が、思春期から成人になる頃に多くの問題を出してきます。18歳以上の50%が糖尿病に罹患し、身体的に不

健康な状態にあることに加えて、気分の変動、攻撃的言動、嘘をつくなどの問題行動が60～75%にあり、20%の人が無為・無気力、躁うつ、妄想などの精神症状を示します。これらの行動の問題が知的レベルに比べて、社会的適応能力を低下させている原因であることは明らかで、こういう行動の問題がおこりやすいのがプラダー・ウイリー症候群と考える必要があります。なぜ問題行動がおこるのかを考え、どうすれば将来の行動の問題を少なくできるか考えていく必要があります。しかし、まだ正しい答えは誰も知りません。

食欲コントロールの障害による行動と感情と行動のコントロールの未熟さは、二次的な行動の問題をおこしやすい注意欠陥／多動性障害のある子と共通の背景があるように思います。しかし、それだけではないような気がします。

### 1) 過食、盗み食い、お金を盗む

プラダー・ウイリー症候群の問題行動を考えるにあたって、食欲が一番大きい問題です。過食、盗み食いは就学前、学童期とその頻度は増加し、18歳以上では80%の子が、過食・盗み食いをしています。食欲はプラダー・ウイリー症候群の個性の最も特徴的なものです。

プラダー・ウイリー症候群のある子は、何も考えずに自分の食欲のおもむくままに行動する可能性をいつも持っています。一方ではそれを抑制するように教育されています。自分の中におこる欲求を抑えることにエネルギーを使っていれば、どうしても自己中心的なものの見方になる可能性があります。また、食欲が満たされない不満を持ち、食欲に伴う衝動的「過食」、「盗み食い」、「隠れての買い食い」などの行動を否定されて、被害的な気持ちになっていると思われる。叱られても制御できず、自信をなくし、情緒不安定になっているはず。プラダー・ウイリー症候群の問題行動のいくつかは、こういった異常な食欲を制御する葛藤を背景としておこっているに違いありません。また、家庭で肥満を防止できる食生活習慣が出来ていても、異常な食欲がなくなっているわけではなく、環境が変わることで、他人の食べ物を盗んだり、お金を盗んで買い食いしたりして、その習慣が崩れる場合があります。

第1に、家族や周りのものは、プラダー・ウイリー症候群のある子はいつも異常な食欲があること、それを理性で抑制している状況にあることを理解する必要があります。この食欲と関係する問題行動は、言葉で、叱っても、叱ってもなかなか効き目がありません。叱り方がだんだん激しくなり、双方が、情緒不安定になる危険があります。食欲を満たそうとする行動は、しつこく頑固です。このしつこさに根負けして、逆に、要求を受け入れすぎると、今度は自己中心性や我慢不足が増強され、将来、親に命令するような問題行動へとつながる危険があります。

頭ごなしに叱るよりは「やめなさい」とだけ言って、食べ物を手の届かない所に置く、冷蔵庫に鍵をかける、食べるときは家族みんな一緒などの対応の方が良い場合があります。新潟の竹の子の会で、家族が同じものを同じ量だけ食べて、納得させてうまくいっていると言う話を伺いました。家族と同じものを食べることを納得させ、ほめてあげる。辛いかもしれませんが、お母さんが評価してくれることで自信がつく。私は、「なるほど」と納得して、鳥取でも薦めてみるのですが、「お兄ちゃんたちが育ち盛りの食欲旺盛な時期で、なかなかそうはいきません」と言われる家族もあり、なかなか難しいことは私も良く理解できます。でも、うまくできている家族もありますから、焦らずに、家

族全員で取り組みましょう。

異常な食欲とその抑制と関係する将来の問題行動を防ぐためには、言葉だけで叱ることを避け、プラダー・ウイリー症候群のある子の苦しみを共有しながら対応出来る方法を考えて行くしかないかと思えます。自尊心を傷つけないように、被害的な気持ちにさせないように、情緒不安定に陥らせないように心がけることが、将来の問題行動を減らす上で大切な点だと思えます。

## 2) かんしゃく、パニック

この背景には、食欲を満たせない不満、異常な摂食行動を制止される被害心による情緒不安定だけでなく、行動・感情コントロールの発達も悪いことが関係していると思えます。叱られたり、いつもの予定が突然変更になる時、自分の持ち物がなくなった時、自分の欲求が満たされない時などに、自分の混乱した気持ちを表現できず、自制のできないかんしゃくやパニックの形で表現してしまうのだと思えます。プラダー・ウイリー症候群のかんしゃくやパニックは年少児・学童期に多く、成人ではやや少なくなります。理解力が伸び、ある程度自分をコントロールできる能力が身に付いてくる結果ではないかと思えます。

自分の身体を傷つける自傷行為も、衝動的に自分の身体を出血するほど強く傷をつける場合は同じ背景からくると思われます。アンケートでお答え頂いた自傷行為は成人になってもあまり減っていません。この自傷行為には、皮膚のピッキングも含まれていると考えられ、情緒不安定に加え、痛みをあまり感じないことと関係する強迫症状も含まれていると考えられます。

## 3) 攻撃的言動

かんしゃくやパニックは18歳以上で少なくなります。年齢が高くなると攻撃的言動が増加してきます。言語能力が高くなり、自分の混乱した状態を言葉で表現するようになって来るのだと思えます。

プラダー・ウイリー症候群のある子は注意欠陥／多動性障害（ADHD）を合併しているのではないかと報告があります（Gross-Tsur V；2001）。かんしゃくやパニックはADHDのある子にしばしば認められ、二次的情緒障害として攻撃的言動もしばしば認められます。また、いじめられる、好かれない、引っ込み傾向、一人が好きもADHDのある子にしばしば認められます。これらのADHDに見られる情緒障害の背景として

1. 行動の問題のため、周囲の評価が低く、叱責が多く、他児からいじめられやすい。その結果自己像が低くなり、劣等感、疎外感、孤独感、絶望感などを抱きやすい。
2. 社会性が未熟であり、周囲から孤立しやすい。
3. 感情が未熟で不安定であり、ストレスに対する脆弱性がある。
4. 脳の機能障害、未熟性のために、二次的情緒障害を示しやすい生物学的背景を有する。以上の可能性が考えられています（星野仁彦。注意欠陥多動性障害。精神科治療学1994）。プラダー・ウイリー症候群のある子のかんしゃく、パニック、攻撃的言動もほぼ同じ様な背景ではないかと思っています。

ADHDのある子の行動・感情のコントロールの未熟さから来る興奮への対応策として、『もし興奮しそうになった時は、間髪をいれず止めます。だいたい兆しとしては、

声が大きくなったり、体の動きが激しくなったり、目つきが変わったりします。この最初の段階で「これこれはいけません」ときちんと指示を出します。本当に初期消火が大切です。」と小児神経科医の石崎朝世先生は薦めておられます（石崎朝世編著。多動な子どもたちQ&A ADHDを正しく理解するために。すずき出版 pp38～40、1999）。

また、高機能自閉症のパニック・興奮の場合には興奮状態を落ち着かせるため、「静かな場所に連れて行って、落ち着くのを待って、「何がしたかったのか」をたずねてみることに、決して叱らずにその子なりの理由があれば主張を肯定し、「そんな時にはこうすれば良かったね」と望ましい行動を教えることが大切である」と言われています（自閉症ガイドブック シリーズ2 学齢期編。社団法人「日本自閉症協会」pp69～70、2003）。

#### 4) 気分の変動、無為・無気力、うつ状態、躁状態

プラダー・ウイリー症候群の行動の問題のうち1)～3)は、食欲のコントロール困難、感情・行動のコントロールの未熟さで説明がつくのではないかと思います。これらの問題行動は向精神薬で抑制するのではなく、その背景を理解し、問題行動を減らすような対応を考えるべきではないかと考えます。一方、周期的に興奮ぎみに行動したり、全くなにもしなくなったりする子がいます。私が赤ちゃんの時に診て現在成人になっている4人のうちの一人もこの問題を持っています。この方は、体重のコントロールは比較的良好で、比較的社会的な関係は保てる子ですが、感情表現はあまり得意そうではありません。この子はパニックになると自分の顔面を打ち付ける自傷行為で出血をおこします。食べることで寝ることしかしない時期となにかにとりつかれた様にある作業を続ける様な時期が周期的に來ます。こういった周期的に気分が変動するのは1つの精神症状と考えられます。Descheemaeker (2002) は、53例のプラダー・ウイリー症候群中8人でこういった精神症状を示す子を報告しています。アンケートで成人の約6割に気分の変動があり、無為・無気力、うつ状態、躁状態などが20%に見られていますが、精神症状と考えられます。私どもの地域の方は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤を服用し、その気分の変動の幅が少なくなって來ました。このような精神症状による問題行動には、薬が有効な場合があります。

#### 5) その他の問題行動

プラダー・ウイリー症候群の食欲コントロール、感情コントロール、行動コントロールの障害、さらに気分（ムード）の障害の結果、いくつかの行動の問題が出ている可能性について考えてきました。しかし、学童期から成人の60～80%にみられる頑固、こだわりの、約20%に見られる徘徊・放浪などの背景は、まだ良くわかりません。この他、今回のアンケートの項目にはありませんでしたが、主張が多い、注目を得ようとする、日常の小さな変化に混乱する。些細なことで泣く、敵愾心などの頻度もプラダー・ウイリー症候群で多いと言われてはいますが、このあたりの背景も十分に明らかではありませんが、一部は自閉症のある子との類似点もあり、以下にその背景を考えます。

また、嘘をつくのも学童期から成人の60～75%にみられるようになります。この嘘は、異常な食行動、盗み、徘徊・放浪のいいわけとして生じてきます。衝動的な行動に対する自己防御です。プラダー・ウイリー症候群のある子のこれらの行動の問題は、衝

動的で、自分でもうまく説明できないはずですし、綿密な計画に基づいたものではありませんからたいてい嘘はすぐにばれます。その行動で大騒ぎになって、後始末で腹が立つかも知れませんが、「嘘をつく」くらいはかわいい所だと思って、我慢してやりませんか。

#### 4. コミュニケーション障害・対人関係障害

プラダー・ウイリー症候群のある子の社会的適応能力を低下させているのは、知的能力に加え、食欲のコントロールの障害、行動・感情コントロールの未熟さ、気分の障害などによって適応能力を低下させている可能性について述べてきました。さらに、頑固、こだわり、日常の小さな変化に混乱するなどは、コミュニケーション障害・対人関係障害を示す自閉症のある方と似た部分も持っている様に思います。

##### 1) 染色体15番には自閉症の原因領域がある？

プラダー・ウイリー症候群の原因染色体領域15番長腕q11-q13の領域は、自閉症の原因領域としても注目されています。これは1990年に自閉症、重度の知的障害、非典型的な双極性感情障害（躁うつ病）を示した33歳の方に15番染色体q12の欠失が報告されて以来、現在まで染色体15番と自閉症の研究がたくさん見られます。現在では、自閉症の場合は欠失ではなく、重複の異常（この領域が余分にあること）が自閉症と関係していると考えられるようになって来ています。特に自閉症の1つの症状である「同一性の保持」という症状と15番のq11-q13の領域が関連していることが知られています。またプラダー・ウイリー症候群の行動についての研究の第一人者であるDykens（2002）は、ジグソーパズルを正常の発達の子より早く完成させるのは、欠失のあるプラダー・ウイリー症候群で、自閉症で断片を組み合わせる能力が強いことと染色体15番が関係しているのではないかと報告しています。

##### 2) シャベるほどには理解していない？

高機能自閉症（アスペルガー症候群）のある子では、「シャベるほどには理解していない」と言われています。また、比喩・皮肉、言葉のうらの意味の理解が出来ません。現在、鳥取の近くに住んでいる方たちの協力を得て、いろんな心理検査で、プラダー・ウイリー症候群の認知機能の検査を始めています。まだ、印象でしかありませんが、検査と分析をしてくれている医師は、「みんな、一般的理解や話す内容に比較して、こちらの言うことの意味が悪いようです。」と話しています。これは新潟の庄司さんからお聞きしたことと共通しています。もしそうであれば、一方的会話、一方的主張が多くなります。プラダー・ウイリー症候群も「シャベるほどには理解していない」可能性があり、耳からの言葉（指示）の理解が悪いのであれば、指示を与えるときは、簡潔な文章で、具体的な話をし、時には、「視覚に訴えた指示」を与えることが必要になります。高機能自閉症（アスペルガー症候群）のある子では、からかうのは子どもを混乱させ、傷つけるだけで、興奮やパニックの原因になることがありますので、からかうのは禁止とされています（アスペルガー症候群を知っていますか？ アスペルガー症候群の理解のために。社団法人「日本自閉症協会東京支部」2002）。プラダー・ウイリー症候群もこういう可能性があると考えて接して行く必要があると考えます。

プラダー・ウイリー症候群では難聴がある場合もあり、口頭での指示に従えない場合は、難聴も疑う必要があります。

### 3) 時間や場所の変化の概念が弱い？

プラダー・ウイリー症候群のある子で見られる、「日常の小さな変化に混乱する」、「質問を何度も繰り返す」「同じことを反復する＝同一性の保持」、は、自閉症のある子でも見られます。自閉症のある子は「場所や時間の変化の概念」が薄く、同じ場所で異なった目的の行動をする時や、突然のスケジュールの変更に混乱します。

自閉症では、理由なく泣き叫ぶ、自傷行為、おもちゃを破壊するなどの行動があり、その背景には、コミュニケーションの障害、情緒不安定、理解力の不足、こだわり、我慢することができないなどがあると言われていています。このような問題行動には、場面の構造化、安定したスケジュール、学習や作業の手順を具体的に示す、視覚的にわかりやすい指示を与える、決まった手順を作る、実際の作業の流れを身につけさせるなどの工夫が薦められています（自閉症ガイドブック シリーズ2 学齢期編。社団法人「日本自閉症協会」pp 14～16、2003）。これは自閉症の教育で使われるTEACCH法の「場所や時間の構造化」と言われる方法です。プラダー・ウイリー症候群でも、日常生活の時間的変化や場所的変化を視覚的にわかりやすくすることは、問題行動の対応として有効な場合があるのではないかと考えています。また日常のスケジュールの変更に混乱のある場合は、前もって注意してやる必要があります。

### 4) 他人の心を読むのが苦手？

高機能自閉症のある子は、「ひとの心を読むこと」が苦手で、他人の考えていることの理解が困難です。この結果、グループゲームに参加が困難です。プラダー・ウイリー症候群のある子もグループゲームに参加することは苦手の場合もあるようですが、「人の心を読むこと」が苦手とは思えません。むしろ人の行動をジーと観察し、自分に好意的な人かそうでないかを敏感に見抜く力があるのではないかと考えています。しばらく前のことですが、外来に、一人の成人の方が、手紙を持って来たり、外来を受診したりしてくれました。にこにことして、身体を傾け、得意そうに歩いてきます。自分からはほとんど話をせず、にこにこ返事をするだけです。帰る時も同じような表情と格好で帰って行きます。数回来て、その後、ぱたりと受診しなくなりました。私には、何となく心当たりがありますが、彼女の期待に私が添えなかったのだと思います。言葉で何か嫌みを言った訳ではありません。彼女は敏感に察したのだと思っています。

乳幼児期、診察医の顔はジーと見るのに、人見知りや泣かれたことは記憶にありません。診察医の顔をジーと見るのが印象的です。プラダー・ウイリー症候群のある子は、自閉症のある子と違って、人の心を読むことは、むしろ鋭く、好き嫌いの感情は強いのではないかと思います。好きな人と一緒にいる時は落ち着き、嫌いな人に対しては反抗的問題行動を多く見せるのではないかと気がしています。このあたりは注意欠陥／多動性障害で問題行動を起こすようになった年長児に似ているかも知れません。

## 5. プラダー・ウイリー症候群の良いところ

プラダー・ウイリー症候群のある子は、自尊心が強く（強制されることに反発）、大人



の注意を引こうとし、他人の面倒を見たり、人に評価されることを望んでいます。他人の面倒をみたり、人の注意を引く様な行動は、自閉症のある子には見られません。注意欠陥／多動性障害や自閉症のある子に似たところはそれぞれの障害で薦められている方法で接することが薦められますが、プラダー・ウイリー症候群の子は、自尊心が強く、人に評価されることを求めていることを理解して対応することが大切だと思います。良いことをした時はしっかり褒めてあげましょう。また褒美をあげても良いでしょう。

プラダー・ウイリー症候群のある子は、盗んだり、ひとの見ていないところで何かを壊したり、問題行動が多いことは確かです。乱暴な行動や攻撃的な言動をすることはありますが、攻撃的行動によって他人に危害を加えることは、その他の知的障害のある人と頻度は全く変わりません (Eifinfeld et al. 1999)。攻撃的言動や何かを壊すような問題行動は、暴力的な性格によるのではないと思います。不安や情緒不安定はあるものの、本来は優しい性格の子が多いと考えて良いと思います。

## 6. おわりに

プラダー・ウイリー症候群は異常な食欲、肥満、糖尿病によって身体的健康が障害されやすいだけでなく、精神的健康も障害されやすい病気であることが理解いただけたと思います。身体的・精神的健康が両方障害され、プラダー・ウイリー症候群のある成人の生活の質は著しく低いと思います。これまで述べてきた問題が全ての人に見られるわけではありませんが、このような問題がおこりやすい病気であること、そしてそれは育て方の問題ではないこと、をまず理解する必要があります。

現在、成長ホルモン療法が多くの子で行われ、小さいときから将来の不適応行動について聞かされ、現在成人の方と10年後に成人になる方の糖尿病の発生率、社会的適応能力は大きく変化する可能性があります。また、成長ホルモン療法をきっかけに、多くの小児科医がプラダー・ウイリー症候群を定期的に診ています。これからプラダー・ウイリー症候群の問題行動の背景について研究しようとする小児科医も増えてきて、将来、問題行動を少なくする育児法・教育法が見つけられる可能性も期待できます。

しかし、プラダー・ウイリー症候群は遺伝子の異常でおこり、その結果、食欲の亢進と二次的な身体的／精神的障害、さらに現在はまだ明らかに出来ていない背景による行動の問題がおこっている病気であることは間違いありません。これから、身体的健康／精神的健康が障害されるのを軽減出来る可能性はありますが、これらの障害を完全に治すことは今のところ不可能だと考えないといけません。

家族と関係者がこの病気を正しく理解し、肥満をコントロールし、問題行動の出現を少なくする努力が大切ですが、それだけではいけないと思います。まず第1に、世の中の人にも、プラダー・ウイリー症候群を理解してもらうことが必要です。プラダー・ウイリー症候群Q&Aやプラダー・ウイリー症候群のカロリーブックのように、成人になったウイリー・プラダー・ウイリー症候群が共通しておこしやすい問題とその対応を、学校の先生や施設の指導員に読んでもらえる資料が必要です。第2には、プラダー・ウイリー症候群のある人も日本国民であり、憲法にある「健康で文化的な生活を営む権利」を有しており、「健康で文化的な生活」を保障される必要があります。身体的／精神的健康の障害を防ぐ医学・教育学的方法の研究と開発、防ぐことが出来ない段階では、その障害に対する成人後の医療費補助と適切な福祉を求めていく必要があります。

脳と発達〔第37巻・第1号〕別刷

2005年1月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

---

= 原著論文 =

## モヤモヤ病発症に関連性を示さなかった IGF2R 遺伝子多型

山本 俊至<sup>1,2</sup> 赤阪 裕子<sup>3</sup> 大谷 恭一<sup>4</sup> 林 隆<sup>5</sup>  
 柏木 史郎<sup>6</sup> 市山 高志<sup>7</sup> 西河 美希<sup>7</sup> 加藤 光広<sup>8</sup>  
 前垣 義弘<sup>9</sup> 岡 明<sup>9</sup> 大野 耕策<sup>9</sup>

**要旨** モヤモヤ病は原因不明の脳血管疾患である。日本人をはじめとする東アジアの民族に多い、10%は家系内に発症者がある、などの事実から、遺伝要因が関与していると推定される。家系解析の報告では母子例が多いことから、母方アレルのみが発現するゲノム刷り込み遺伝子との関連性を考え、6番染色体上のIGF2R遺伝子について分子生物学的手法を用い検討した。その結果、IGF2R遺伝子多型の頻度は患者-対象間で差がなく、モヤモヤ病の発症に関連しているとは考えられなかった。

**見出し語** モヤモヤ病, ウイルス動脈輪閉塞症, IGF2R 遺伝子, ゲノム刷り込み現象

### はじめに

モヤモヤ病は頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部、すなわち Willis 動脈輪の狭窄または閉塞により、その上部に独特な網状の細い動脈像を示す症例として1963年に鈴木らによりはじめて報告された<sup>1)</sup>。

1994年に施行された本邦での疫学調査では、発症率は人口10万人あたり0.35と推定されている<sup>2)</sup>。発症の男女比は約1:1.8で、好発年齢は二峰性を示し、5歳前後に梗塞症状で発症するタイプと30~40歳代に脳内出血で発症するタイプがある<sup>3)</sup>。病因研究においてはHLA抗原や自己抗体の関与が指摘されたり、病理所見の類似性より血管炎説などの研究がされてきたが、未だ定説は得られていない<sup>4)</sup>。その後の研究により後天的な緩徐進行性の血管内腔の狭窄性変化により、供給領域の血流不全が起こり、代償性に側副血行路として脳底部穿通動脈を母体として各主幹動脈間に形成された側副血行路が脳底部異常血管網、すなわちモヤモヤ血管の本体であると理解されるようになった<sup>5)</sup>。

10%以上の症例で家系内発症例が認められることや、その罹患率が日本や韓国をはじめとする東アジアの民族で高く、欧米では低いということから、その成因には何らかの遺伝的要因が関与していると考えられている<sup>6,7)</sup>。一卵性双生児での一致率が80%と非常に高いこと、ハワイの日系人では本土の日本人と同じような発症率を示す、という事実は環境要因などを排除し、遺伝要因を強く示唆する<sup>8,9)</sup>。池田ら

#### 第43回日本小児神経学会総会推薦論文

- <sup>1</sup> 神奈川県立こども医療センター遺伝科
- <sup>2</sup> 鳥取大学遺伝子実験施設
- <sup>3</sup> 同 大学院医学系研究科生命科学科神経生物学
- <sup>4</sup> 鳥取県立中央病院小児科
- <sup>5</sup> 山口県立大学看護学部
- <sup>6</sup> 山口大学医学部脳神経外科
- <sup>7</sup> 同 小児科
- <sup>8</sup> 山形大学医学部小児科
- <sup>9</sup> 鳥取大学医学部脳神経小児科

連絡先 〒232-8555 横浜南区六ツ川2-138-4  
 神奈川県立こども医療センター遺伝科  
 (山本俊至)

E-mail: tyamamoto-jes@umin.ac.jp

(受付日: 2004. 3. 1, 受理日: 2004. 7. 30)

はミトコンドリア多型とY染色体多型を用い、モヤモヤ病患者における遺伝的背景を検討し、多型の集積性から発症のルーツの存在を予測している<sup>10)</sup>。すなわちモヤモヤ病は創始者効果のある遺伝病であるということであり、多因子遺伝ではなく、単一遺伝子病で説明しやすいということである。

家族発症例の家系解析の報告によると、父子例に比べ母子遺伝例が多いことが知られている<sup>11)</sup>。そこで我々は、発症機序として、母方のアリルのみが発現するゲノム刷り込み遺伝子が関連しているのではないかと考えた。これまでの連鎖解析の報告では、候補領域として3p, 6q, 17qの報告がある<sup>12)~14)</sup>。これらの領域の中で、ゲノム刷り込み遺伝子として知ら

れている6qのIGF2R遺伝子(# MIM 147280; IGF2R)に注目し、モヤモヤ病との関連について検討した<sup>15)</sup>。

I 対 象

対象は書面に基づいてインフォームド・コンセントを(未成年においてはその親権者から)得て採取したモヤモヤ病患者36人(男/女=12/24, 平均年齢7.8歳)、およびその両親である。末梢血液中のリンパ球をEBウイルスにて芽球化したものを使用した。モヤモヤ病の診断は厚生労働省研究班の診断の手引きに従った<sup>16)</sup>。同じくインフォームド・コンセントを得た日本人ボランティア118人を正常対象とした<sup>10)</sup>。なお、本研究は鳥取大学医学部倫理委員会の承認済みである。

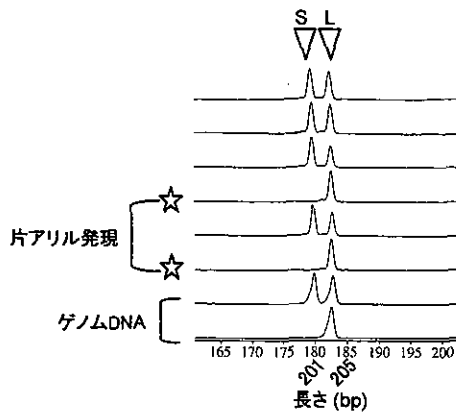


図1 IGF2Rのアリル発現解析

短いアリル (S:201-bp) と長いアリル (L:205-bp) の2つのパターンが認められる。下2列は両親のゲノムDNAでの解析結果であり、上6列はゲノムDNAの解析で、SアリルとLアリルのヘテロであることが確認された例におけるRT-PCRでのアリル発現解析結果。黒丸で示した患者では両アリルの発現が認められるものの、両親のゲノムDNA解析の結果から、母由来アリルの発現が強発現していることが示された。星印のサンプルにおいては、ゲノムDNAではヘテロであるにもかかわらず、RT-PCRでは片アリル発現を示しており、ゲノム刷り込みを確認できる。

表1 患者および正常コントロールでの多型頻度

アリル頻度	S	L	Total
モヤモヤ病患者	6 (8.3%)	66 (91.7%)	72
コントロール	50 (21.2%)	186 (78.8%)	236

遺伝子型の頻度	SS	SL	LL	Total
モヤモヤ病患者	0 (0%)	6 (16.7%)	30 (83.3%)	36
コントロール	2 (1.7%)	24 (20.3%)	92 (78.0%)	118

発現パターン	片アリル発現	両アリル発現	Total
モヤモヤ病患者	2 (33.3%)	4 (66.6%)	6
コントロール	11 (25%)	33 (75%)	44

## II 方 法

上記リンパ(芽)球から抽出したゲノム DNA を用い、*IGF2R* の多型 (3'UTR の 2 塩基 (CA) 繰り返し配列多型) を含む領域を Xu らの方法により Cy5 でラベルしたプライマーを用いて PCR で増幅し、塩基配列自動決定装置 (Amersham-Pharmacia) で泳動させ、フラグメント解析ソフトで解析した<sup>13)</sup>。さらにゲノム刷り込みの有無を確認するために、多型がヘテロを示した例において、RNA レベルでの両アレルの発現の差異について RT-PCR 法にて増幅し、ゲノム DNA と同様に解析し検討した。

## III 結 果

ゲノム DNA の解析では、全対象において短いアレル (S:201-bp) と、長いアレル (L:205-bp) の 2 種類の多型が確認された (図 1)。モヤモヤ病患者では S の頻度が 8.3%、対象では 21.2%であったが、 $\chi^2$  検定では有意差は得られなかった (表 1)。遺伝子型の割合も有意差は認められなかった。なお、ゲノム DNA 解析結果では両アレルのピークに差を認めるサンプルは認められなかった。

ゲノムレベルでヘテロを示した例において、両アレルの発現を確認するために RT-PCR で増幅し解析したところ、モヤモヤ病患者で 6 例中 1 例、対象で 44 例中 11 例において、片アレルだけの発現パターンを認めた (図 1)。一部の患者では父方アレルの発現量が低下していることが示されたが、両親の検体がともに揃った検体の数が少ないため、片アレル発現を示すアレルの親起源までは同定できなかった。

## IV 考 察

モヤモヤ病はその原因が未だに明らかにされていない。当初は日本人特有の疾患と考えられていたが、現在では東アジアの民族に多い疾患とされ、日本人で約 3,900 人、次いで韓国人が約 3,000 人と報告されている<sup>2)</sup>。10%の患者が家族性と家族集積性が高く、遺伝的要因の関与が強く疑われる<sup>2)</sup>。

過去にはモヤモヤ病の原因が自己抗体によるものという説があり、HLA のタイピングを行い、DRB1\*0405 が負の、DRB1\*1510-DQA1\*01021-DQB1\*0602 のハプロタイプが正の相関を示し、このパターンは高安静脈炎や全身性エリテマトーデスと同様に HLA は本症への病因に直接関与している

か、あるいは HLA 領域近傍に HLA と連鎖不均衡を持つ責任遺伝子の存在する可能性が示されてきた<sup>14)</sup>。その後 Inoue らは家族性モヤモヤ病患者 20 例において 6 番染色体における連鎖解析を行った。その結果、D6S441 は 19 家系の 82% で共有されており、強い連鎖が示された<sup>14)</sup>。

モヤモヤ病の親子例の中では父子例に比べて母子例の方が多という報告があることから<sup>14)</sup>、我々は母方アレルのみが発現するゲノム刷り込み遺伝子が関連しているのではないかという仮説を立てた。ヒトの遺伝子で母方アレルのみが発現することが明らかでない遺伝子のうち、モヤモヤ病との連鎖が報告された 6 番染色体上に存在する遺伝子として *IGF2R* に注目した。

*IGF2R* は insulin と insulin growth factor 1 (IGF1) に相同性があり、肝細胞癌の 70% で loss of heterozygosity (LOH) が認められており、腫瘍抑制と関係があると考えられている<sup>15)</sup>。また、transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) の活性化に関与していることが判っている。Ueno らはモヤモヤ病患者で TGF  $\beta$  1 の発現が亢進しているという報告<sup>16)</sup>をもとに、TGF  $\beta$  1、TGF  $\beta$  R2 両遺伝子のモヤモヤ病との関連をゲノム多型の頻度を調べるにより検討し、関連を否定している<sup>20)</sup>。我々は、Ueno らと同様の方法で、*IGF2R* とモヤモヤ病との関連をゲノム多型の頻度を解析することにより検討したが、患者一対象間で有意差がなく、*IGF2R* とモヤモヤ病の発症に関連性はなかった。

また、本研究では、ゲノム DNA で多型をヘテロで持つことが確認されたサンプルにおいて RNA 発現を検索したところ、片アレル発現を示す例の存在を確認した。また、完全な片アレル発現ではなく、一方のアレルの発現が低下している例も認められた。*IGF2R* では、父アレルが刷り込みを受けていることが明らかなので、父アレルの発現が低下しているものと考えられたが、今回の検討では、両親の由来を確認するだけの十分なサンプル数がなく、親起源を特定するにはいたらなかった。

今後は、細胞内の TGF  $\beta$  調節因子について、さらに検討する予定である。

ご指導いただきました鳥取大学大学院医学系研究科機能再生医学専攻生体医学講座遺伝子機能工学分野 押村

光雄教授，正常検体を提供していただきました同 坂谷費司先生，検体採取にご協力いただきました患者様とご家族に感謝申し上げます。

本論文の要旨は第43回日本小児神経学会総会（2001年，岡山）で発表した。なお，本研究は，日本学術振興会科学研究費補助金により行われた。

## 文 献

- 1) 鈴木二郎，高久 晃，旭 方祺，古和田正悦. 日本人に多発する脳底部網状異常血管像を示す疾患群の検討. *脳と神経* 1965;17:767-76.
- 2) 若井建志，玉腰暁子，大野良之，ら. ウィリス動脈輪閉塞症の記述疫学像：全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患「ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班」平成7年度研究報告書. 1996:33-8.
- 3) 松島善治. もやもや病. 「小児内科」「小児外科」編集委員会，共編. 小児疾患の診断基準. 小児内科 Vol. 33 増刊号. 東京：東京医学社，2001:672-3.
- 4) 吉田康子，吉本高志. モヤモヤ病の原因遺伝子. 東儀英夫，編. 血管障害臨床と研究の最前線. 別冊医学のあゆみ. 東京：医歯薬出版，2001:74-5.
- 5) 鈴木二郎. Moyamoya 病. 東京：医学書院，1983.
- 6) Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K. Moyamoya disease. *Neuropathology* 2000;20 (suppl): S61-4.
- 7) Goto Y, Yonekawa Y. Worldwide distribution of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1992;32:883-6.
- 8) 福山幸夫，金井信子，大澤真木子. ウィリス動脈輪閉塞症の臨床遺伝学的研究. 厚生省特定疾患「ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班」平成4年度報告書. 1993:141-6.
- 9) Graham JF, Matoba A. A survey of moyamoya disease in Hawaii. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 (suppl 2): S31-5.
- 10) 池田秀敏，吉本高志. もやもや病と遺伝子—もやもや病の民族的偏在に関する分子生物学的検討—. 分子脳血管病 2002;1:45-8.
- 11) Houkin K, Tanaka N, Takahashi A, Kamiyama H, Abe H, Kajii N. Familial occurrence of moyamoya disease. Magnetic resonance angiography as a screening test for high-risk subjects. *Childs Nerve Syst* 1994;10:421-5.
- 12) Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet* 1999;64:533-7.
- 13) Yamauchi T, Tada M, Houkin K, et al. Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke* 2000;31:930-5.
- 14) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* 2000;15:179-82.
- 15) De Souza AT, Hankins GR, Washington MK, Fine RL, Orton TC, Jirtle RL. Frequent loss of heterozygosity on 6q at the mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor locus in human hepatocellular tumors. *Oncogene* 1995;10:1725-9.
- 16) Sakatani T, Wei M, Katoh M, et al. Epigenetic heterogeneity at imprinted loci in normal populations. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:1124-30.
- 17) Xu Y, Goodyer CG, Deal C, Polychronakos C. Functional polymorphism in the parental imprinting of the human IGF2R gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:747-54.
- 18) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, et al. DNA-typing of HLA in the patients with moyamoya disease. *Jpn J Hum Genet* 1997;42:507-15.
- 19) Hojo M, Hoshimaru M, Miyamoto S, et al. Role of transforming growth factor- $\beta$  1 in the pathogenesis of moyamoya disease. *J Neurosurg* 1998;89:623-9.
- 20) Ueno M, Kira R, Matsushima T, et al. Moyamoya disease and transforming growth factor- $\beta$  1. *J Neurosurg* 2000;92:907-8.

## No Association between Moyamoya Disease and Polymorphism of *IGF2R*

Toshiyuki Yamamoto, MD, Yuko Akasaka, Kyoichi Ohtani, MD, Takashi Hayashi, MD,  
Shiro Kashiwagi, MD, Takashi Ichiyama, MD, Miki Nishikawa, MD, Mitsuhiro Kato, MD,  
Yoshihiro Maegaki, MD, Akira Oka, MD and Kousaku Ohno, MD  
Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Kanagawa (TY) ;  
Gene Research Center (TY) and Department of Neurobiology, School of Life Sciences (YA) and  
Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences (YM, AO, KoO),  
Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori ;  
Department of Pediatrics, Tottori Prefectural Central Hospital, Tottori (KO) ;  
School of Nursing, Yamaguchi Prefectural University, Yamaguchi (TH) ;  
Departments of Neurosurgery (SK) and Pediatrics (TI, MN),  
School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Yamaguchi ;  
Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata (MK)

Moyamoya disease is a cerebrovascular disorder of unknown etiology. Its high incidence in East Asia and accumulation in family members suggest a genetic background. A high incidence of maternal inheritance implicates genomic imprinting in this disorder. Based on this hypothesis, we studied the association between moyamoya disease and *IGF2R* gene on chromosome 6, but found no evidence for such association between them. On the other hand, heterogeneous expressions of *IGF2R* were confirmed in the lymphocytes. Some individuals showed monoallelic expression and others showed biallelic expression.

*No To Hattatsu 2005;37:15-9*

### 研究グループ紹介

### 第45回大阪小児てんかん研究会

期 日 2004年6月19日

会 場 大阪第一生命ビル

#### 特別講演

光感受性発作の脳波診断と防止策  
高橋剛夫 (八乙女クリニック)

#### 演 題

1. 光突発応答 photo-paroxysmal response がみられたてんかん症例の検討  
柏木 充, 原 啓太, 田辺卓也, 鈴木周平,  
玉井 浩 (大阪医大小児科)
2. 当科における光過敏性てんかんの検討—  
ポケモン症例を中心に—

妹尾早苗, 石田 博, 田中勝治, 服部英司,  
松岡 収, 山野恒一 (大阪市立大小児科)

3. 光過敏性てんかん, 視覚誘発発作の検討  
青天目信, 神尾範子, 沖永剛志, 今井克美,  
大菌恵一 (大阪大小児科)
4. 関西医大小児神経グループで経験した光感  
受性てんかんのまとめ  
安原昭博, 原 統子, 村上貴孝, 荒木 敦,  
原田佳明 (関西医大小児神経グループ)

次回開催予定 2004年10月16日  
大阪第一生命ビル (大阪)

が、有意なものではなかった。精神発達遅滞と判定された児は20.3%で、前回調査の17.5%に比して有意な増

加ではなかった。また、両眼失明した児は前回の2.2%から1.0%へと減少傾向であった。したがって、1990

年から95年の5年間という期間で明らかかなELBW児の予後の改善は得られなかった。

### 特別講演/ライフサイクルからみた極低出生体重児の支援

松石豊次郎 (久留米大学小児学教授)

座長 高島幸男 (柳川療育センター)

近年、周産期医療の進歩にともない、極低出生体重児の救命率が改善し、早期介入をはじめとする、さまざまな支援が行われている。わが国でも極低出生体重児の短期、長期の神経学的予後の調整が行われ、従来正常と思われていた児のなかに学習障害などの少くないことが指摘されてきた。

本講演では今後の研究、支援の方向性として、学童期以後の思春期、成人期、老年期にいたるライフサイクルからみた極低出生体重児の支援の必要性について述べる。

今後ライフサイクルからみた幅広い視野で医療・教育・療育・福祉の連携が必要となる(表)。新生児期、乳児期には、母親の不安の解消、母親の産後のうつ状態の理解と支援、子どものセルフエスティームを高めるための支援を視野に入れた早期介入の導入などが必要である。

日本全体で問題になっている子どもの生活リズム、行動・情緒・心理などを含めた評価と支援も必要となる。また、アスペルガー障害や注意欠陥/多動性障害、学習障害などの発生も低出生体重児からの発生が高いことが知られており、子どもの行為

障害、うつ病などの併存症の予防治療介入も必要となってくる。注意欠陥/多動性障害などでは、見過ごし放置されると、学校で学習、集団活動

がうまくいかず、子どもに必要な経験が不足し友達から非難され衝突したり、反抗的となったり、社会的問題が生じやすいことが知られている。

表 ライフサイクルからみた極低出生体重児の支援

年齢	医療	教育	療育	福祉
胎児	Prenatal Visit			
新生児	S病院			
乳幼児	K大学			
学童				療育手帳
思春期		特別支援養護高等		
成人				デイサービス
老人				障害年金

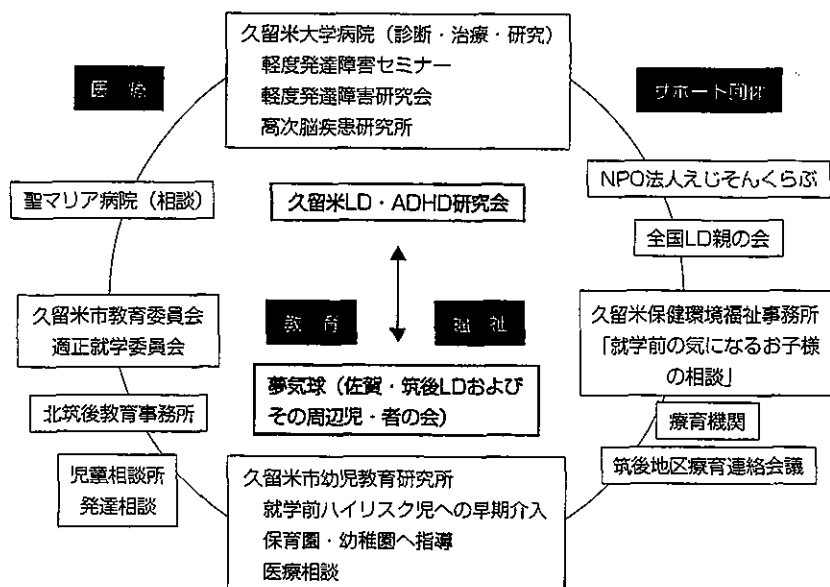


図 久留米市の医療・家族・教育・福祉の連携



今後、極低出生体重児を含む子どもを支援するにあたっては、セルフエスティームを高めること、目標設定スキル、意志決定スキル、コミュニケーションスキル、ストレスマネジメントの確立が重要である。また新生児科医、小児科医は発達支援を行

う地域資源や地域の子育て支援サークルを知っておく必要がある。われわれの取りくんでいる久留米市の医療・家族・教育・福祉の連携システムを紹介した(図)。新生児科医、小児科医は子どもの支援を自覚し、アドボケーターとして子どもの擁

護、子どもの利益、権利の代弁者として活動することが期待されると強調した。まだまだライフサイクルからみた極低出生体重児の長期的な研究、支援は緒についたばかりだが、今後このような視点からのシステム構築の方向性も重要と考えられる。

## 招請講演/グリーンケア

武田康男(北九州赤十字総合医療センター(産科) 産長) 奥 起久子(川口市立医療センター)

医療は子どものいのちを支えることを目的とします。一方、グリーンケアは子どもを喪失した家族のケアが目的と考えられています。

しかし、グリーンケアが本来意味するものは、この相反すると考えられている領域が、子どもにかかわる医療において相補うものとしてあることです。グリーンケアから見れば、

医療は子どもの死で敗北するのではなく、誕生から死まで子どもと家族との人生を最も身近で支え、かかわっていく営みだということになるのではないのでしょうか。

地域の小児科や産科の先生や看護師と連携したグリーンケアを視野に入れた私たちがかわりには、以下の3点に集約できます。

- ①療育的ケアを行うこと
- ②子の亡き後、家族とのかかわりを繋ぐこと
- ③地域のネットワークによるグリーンケアを充実すること

私たちの数少ない臨床の経験を紹介することで、それに含まれる医療と療育の今後の課題を一緒に考えていくことができれば幸いです。

## 一般演題 1

産長 三科 潤(東京女子医科大学母子総合医療センター)

### 当科における超低出生体重児脳性麻痺合併率の検討

松戸市立病院新生児科 喜田善和

NICUにおける治療技術の目覚ましい進歩により、これまでは救命がきわめて難しかった重症新生児も救命可能となり生存率は向上したが、その生存例の発達予後向上も新生児科に課せられた使命である。

今回われわれは、超低出生体重児の発達予後のうち、比較的短期間で、客観的に評価できる脳性麻痺の合併率に着目し、16年間の経時的変化を検討した。

目的および方法：1985年1月1日

より2000年12月31日までの16年間に、当科に入院し治療を受けた超低出生体重児300名を後方視的に検討した。生存退院は212名で、そのうち修正24ヵ月まで外来で経過観察できた197名につき、脳性麻痺合併率を4年間ごとに期間を区切り、古い順にI~IV期と4期に分けて検討した。同期間の新生児死亡率、死亡退院率も合わせて検討した。

結果：各群の症例数、平均在胎

NO TO  
HATTATSU

## 脳と発達

Vol. 36 No. 3

OFFICIAL JOURNAL OF THE JAPANESE SOCIETY OF CHILD NEUROLOGY

第 36 卷

2004

第 3 号

第 46 回日本小児神経学会総会のお知らせ (第 5 報) ・宿泊・交通のご案内

= 巻 頭 言 =

小児神経学における精神遅滞の分類 .....岡 鏡次... (186)

= 特集・第 45 回日本小児神経学会総会 =

(2003 年 5 月 22 日～24 日, 福岡)

&lt;シンポジウムⅢ: 小児神経学会の新たな活動の展開—社会活動・広報委員会の発足&gt;

序 論 .....松石豊次郎, 小西行郎... (187)

学会の社会的課題—「すぐ取り組む班」として .....杉本健郎... (189)

てんかんをもつ人における運転免許と非医療者による与薬・坐剤の挿入

—小児神経科医の役割— .....伊藤正利, 三宅捷太... (194)

医療的ケアへの専門医師としての取り組み .....北住映二... (200)

親・専門スタッフとの連携を求めて .....三宅捷太... (207)

研究助成の現状と提案 .....小西行郎... (211)

教育との連携を求めて .....橋本俊顕, 小枝達也... (214)

&lt;特別企画ワークショップ&gt;

障害児者の地域移行と支援費制度 .....阿部敏明... (220)

= 原 著 論 文 =

(ターゲット論文)

精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究

第 4 報 専門外来における精神遅滞児の

医学的検査指針について .....田中恭子, 堀口寿広, 稲垣真澄, 加我牧子... (224)

ターゲット論文コメント

小児神経外来での知的障害児の家族へのインフォームド・コンセント .....杉本健郎... (230)

発達遅滞児/精神遅滞児の評価における臨床検査の意義 .....松石豊次郎... (230)

精神遅滞の医学的検査指針 .....宮尾益知... (231)

コメントに対する回答: 医学的検査は障害をもつ子どもと

その家族の支援のために .....田中恭子... (231)

言語音および非言語音 (tone burst) の認知機能に関する臨床神経生理学的研究

第 1 報 刺激音別 P300 の健常発達 .....羽鳥誉之, 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子... (232)

発達障害児に対する医療・福祉資源の活用と連携の現状

第 1 報 専門医師と施設・他職種間の連携について .....稲垣真澄, 堀口寿広, 加我牧子... (241)

初回熱性けいれんとヒトヘルペスウイルス 6, 7 型感染症との関係 .....村上貴孝... (248)

= 症 例 報 告 =

重度精神遅滞, 両側眼裂狭小, 眼瞼下垂, 小眼球, 小頭, 性腺機能低下,

低身長を伴う 1 女児例

— Ohdo 眼裂狭小症候群との異同 — .....平山恒憲, 小林朋子, 藤田武久, 藤野 修... (253)

= 短 報 =

両麻痺における正中神経刺激短潜時体性感覚誘発電位の前頭部 N30 および頭頂部 N20 の特徴

— 他の脳性麻痺各型との比較 — .....福田千佐子, 富田 豊, 前垣義弘,

上野 誠, 汐田まどか... (258)

= 地 方 会 =

第 31・32・33・34 回日本小児神経学会近畿地方会

(2002. 3. 30, 2002. 11. 9, 2003. 3. 29, 2003. 10. 18) ..... (265)

= ニ ュ ー ス =

人事往来 (269) 内外の学術集会 (270) 神経学の散歩道 (188) 2004 年度会費納入のお願い

(257) 国立精神・神経センター小児神経セミナー (193) 国立精神・神経センター筋病理セミナー

(210) 山口県小児神経研究会 (199) (205) 新潟小児神経基礎セミナー (219) 新潟小児神経

学研究会 (239) 第 3 回理事選挙候補者について

= 議 事 録 =

脳と発達編集委員会 (274)

編集後記

「脳と発達 (NO TO HATTATSU)」は Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica に記載されています。

専  
門  
医  
ニ  
ュ  
ー  
ス  
:  
(261)

## = ターゲット論文コメント =

小児神経外来での知的障害児の家族への  
インフォームド・コンセント

知的障害児の検査指針を論じる前に、しっかり確認する  
内容があると思います。それは個々の検査の持つ意義と限  
界です。乳幼児期の子どもの家族にとっては、肢体不自由  
と違って知的障害の場合は障害内容がはっきりと目に見え  
ません。多くの場合、そのために障害受容が遅れます。こ  
のことが早期療育、保育への弊害になっています。

この論文は重度の知的障害があるにもかかわらず、「大病  
院の専門外来で検査してもらったら、ほとんど正常であっ  
た」という例が多いことを示します。

「所見がなかった」と「正常」の聞き違いが起こります。  
親は後者と認知します。「脳の検査が正常であったら、今に  
言葉は出るはずだ」と短絡的に考えます。しかし、この論  
文の示す検査項目の中で、発達検査（知能検査）はしっかり  
異常が遅れがあるのです。これが大切なのです。他の検  
査と同列には扱えません。

インフォームド・コンセントとは小児科の場合、多くは  
親対象になり、親が子どもの病状をどれだけ理解するかだ  
と思います。MRIは単におおざっぱな形態だけ、脳波はて  
んかん波があるか否かだけ、染色体は遺伝子障害の否定に  
はならないことなどをしっかり理解してもらわねばなりま  
せん。そして専門保育などへの早期対応を親に納得して  
もらうため、検査は受容に向けてのチャンスであり手段なの  
です。

いま小児神経科専門医に問われているのは、検査指針で  
はなくて、正確な診断と療育指針のコンセンサスだと思  
います。この論文は精神遅滞（MR）、広汎性発達障害（PDD）  
の検査での異常検出率などについて貴重なものと思  
います。だからこそ臨床心理職や保健師をはじめとする地域療育機  
関とのネットワークによる本人・家族支援の必要性が極めて  
高い疾患群であることを強調すべきだと思います。「検査結  
果ではたいした異常はないよ」という医者の一言で障害受  
容が随分遅れる例がたくさんあることはご存じの通りです。  
子ども自身が今後少しでも快適な人生を送るために支援す  
る視点でしっかりとかつ継続的なインフォームド・コンセ  
ントを行うべきだと思います。

地域での支援のキーパーソンは保健師です。専門外来は  
単なる検査結果の異常・正常のみを伝える場でなく、地域  
の療育サポートへしっかりつなげていく場であってほしい。  
そのためにはわれわれは、何をすべきか、どう考えるべき  
かの指針こそが問われていると思いました。MRやPDDは  
社会医学的視点が特に大切な疾患群なのです。

杉本健郎

〒614-8366 八幡市男山泉19

関西医科大学男山病院小児科

E-mail: ken-sugi@gb3.so-net.ne.jp

発達遅滞児/精神遅滞児の評価におけ  
る臨床検査の意義

本論文は精神遅滞（MR）を診療する小児神経科専門医  
にとって重要な、しかも有用な多くの情報を含んでいる。  
精神遅滞の診断および知的機能障害の重症度は、ICD-10、  
DSM-IVなどの定義、分類を用い、軽度、中等度、重度、  
最重度と分離するのが一般的である。本論文では特発性  
MR 67人（3カ月～16歳）なので、3カ月の乳児期～幼  
児には、IQでなくDQを用いて診断していると考えられ  
る。津守・稲毛式や新版K式DQなど必ずしもDQがIQ  
に完全に相関しないという報告もあり、MRの定義、分類  
上一部に問題がある可能性がある。乳幼児で運動機能が低  
ければ、DQが低く算出される可能性があるため、本論文  
での乳幼児のMRの定義を述べるべきである。一般にはIQ  
の定義を満たし、適応機能の欠陥、または不全を満たして  
いなければならない。したがって、3カ月乳児では精神運  
動発達遅滞などと一時的な診断名にして、特発性MRなど  
とは診断しないのが一般的と思われるので、全てをMRと  
するのは問題が残る。

検査では、頭部MRI、脳波、聴性脳幹反応（ABR）、視  
覚誘発電位（VEP）などを1検査とすることには異論はな  
いですが、例えば、採血でCK、GOT、GPT、LDH、BUN、  
血清アミノ酸分析、甲状腺機能などの採血は1項目をどの  
ように扱っているのかが不明。一般的な採血も同じ位置づ  
けのひとつとすると、重度MRほど有検査異常所見率は、  
一般採血などの検査が多ければ低くなるのが考えられる。  
脳波所見等も施行時年齢、児の協力性により、覚醒～睡眠、  
睡眠脳波のみと同一検査でも異常の有見率の割合が異なる  
可能性がある。日本では多くの都道府県で3歳以下は乳  
幼児公費補助制度があり、染色体検査等の高額な検査はそ  
れまでに施行されている可能性が高く、重度MRでの施行  
が高いと考えられる。ABR、VEPなどの特殊な誘発電位の  
検査は、大学病院や研究機関では施行可能であるが、一般  
の小児神経科専門医の常駐する市中の大きい病院でも施行  
できないことも多いと考えられ、ディスカッションでも簡  
単に述べた方がよい。

MR児の医学的検査指針についての項の前半部分の論旨  
は重要で、さまざまな施設を受診する際、各種検査の重複  
を避けることは患者、家族の負担を軽減するためにも重要  
である。具体的に今後検査した日時と所見等を共通の情報  
活用となりうる母子手帳に記載するようなことも提言して  
欲しい。

本論文は以上のさまざまな検討すべき点はあるが、本邦  
ではこのような論文は少なく、ひとつのMR児の検査の診  
断指針を示したものとして重要である。

松石豊次郎

〒830-0011 久留米市旭町67

久留米大学医学部小児科

E-mail: tmatsu@med.kurume-u.ac.jp

＝ 学 会 の 窓 ＝

自閉症における水銀・チメロサールの関与に関する声明

2004年3月にある報道番組で自閉症の水銀キレート療法のリポートが放映され、患者・家族に動揺を与えています。そこで自閉症の発症や増悪に対して水銀・チメロサールが影響を与えるのか、および自閉症に対する水銀キレート療法の有効性について学術的知見を収集・整理しました。その結果、三学会合同の見解として、現時点における判断を以下に提示いたします。

- (1) 自閉症の原因が水銀中毒であるということを積極的に肯定する根拠は乏しい。
- (2) 自閉症とチメロサル含有ワクチンとの間に明確な関連性は見出されていない。
- (3) 自閉症に対する水銀キレート療法の有効性を支持できる根拠は乏しい。

ただし、環境汚染物質や環境ホルモンと発達障害との関連性については、現状では客観的なデータが不十分であり、今後、正しい方法論による研究を蓄積していくことが重要である。

平成 16 年 6 月 1 日

日本小児神経学会  
日本小児精神神経学会  
日本小児心身医学会

上記判断のプロセスならびに解説

1. 患者・家族からの主な問い合わせ項目

上記メディア報道後、全国の各医療機関において、患者および家族から、自閉症が水銀中毒という話を初めて聞いた、水銀を含んだワクチンを接種したが自閉症にならないか心配である、自分の子どもに水銀キレート療法を行って欲しい、などの問い合わせが相次いだ。これらの問い合わせに適切に対応するため、臨床的疑問の定式化を行い、以下の三項目に関する検討を行った。

- (1) 自閉症は水銀中毒か？
- (2) 自閉症と予防接種ワクチンに含まれるチメロサルには関連があるか？
- (3) 自閉症に水銀キレート療法は有効か？

2. 学術的知見の収集ならび検討の方法

上記項目について、autism and mercury, autism and thimerosal, autism and chelation をキーワードとしてPubMed検索を用いた。約30件の論文が抽出された。主な論文をレビューし、その知見を収集・整理した。

3. 結果

(1) 自閉症は水銀中毒か？

自閉症と水銀の関係が提起されたのは2001年 Bernardらの論文に始まる<sup>1)</sup>。これによると、自閉症と水銀中毒に関連性を肯定する根拠は、自閉症の症候と水銀中毒の症候の類似性、自閉症の生化学的異常と水銀中毒にみられる生化学的異常の類似性、さらに保存剤のチメロサルが含まれる予防接種の高頻度な使用をあげている。これに呼応する形で米国の Autism Research Institute という団体が、自閉症と水銀が関連するという論文を収集し、インターネット上で公開している (<http://www.autism.com/ari/>)。翌2002年、Kiddが合計274編の論文を引用した長大なレビューを発表した<sup>2)</sup>。この中で水銀と自閉症に関して言及している部分で引用されている論文は4編<sup>1)4)~6)</sup>があるが、いずれも Autism Research Institute 関連の著者によるものであった。

一方、2003年 Pediatrics に Nelsonらがコメントを発表し、自閉症と水銀との関連、チメロサルとの関連について疑問を投げかけた<sup>7)</sup>。この commentary は明確に議論の論点を絞っているが、価値の高い論文である。「自閉症と水銀中毒の臨床症状は類似し