

201024093A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

急激退行症（21トリソミーに伴う）の実態調査と
診断基準の作成

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成23（2011）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

急激退行症（21トリソミーに伴う）の実態調査と
診断基準の作成

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成23（2011）年 3月

目 次

I 総括研究報告	
急激退行症（21トリソミーに伴う）の実態調査と診断基準の作成	1
研究代表者（独）国立成育医療研究センター 奥山虎之	
II 分担研究報告	
1 ダウン症児・者のQOL向上のための塩酸ドネペジル療法の研究	5
みつみの家 みさかえの園 近藤達郎	
2 ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラムの企画・実行	8
長崎大学 森内浩幸	
3 Down症候群急激退行症に対する新規治療導入の検討に関する研究	30
北里大学 高田史男	
4 急激退行症（21トリソミーに伴う）の自然歴調査	32
天使病院 外木秀文	
5 ダウン症に見られる急激退行症の出現状況の変化に関する研究	34
東京学芸大学 菅野 敦	
6 ダウン症患者由来のiPS細胞の樹立	38
（独）産業技術総合研究所 中西真人	
7 急激退行症（21トリソミーに伴う）の実態調査方法の検討	41
（独）国立成育医療研究センター研究所 掛江直子	
8 急激退行症（21トリソミーに伴う）の診断基準の作成	44
（独）国立成育医療研究センター 奥山虎之	
III 研究成果の刊行一覧表	49

総括研究報告

急激退行症（21 トリソミーに伴う）の実態調査と診断基準の作成

研究代表者 奥山虎之（独）国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長

研究要旨

若年から中高年期のダウン症者に見られる急激退行症状について、その実態を解明にするとともに、アルツハイマー型認知症の治療薬である塩酸ドネペジルの有効性を証明するための評価方法の作成を試みた。はじめに、中学卒業以降の 551 名のダウン症者の自然歴アンケート調査を行い、これをもとに暫定的な診断基準を作成した。また、長崎県を中心に塩酸ドネペジルを使用している患者の改善度を調査し、塩酸ドネペジルの有効性を示唆する成績を得た。しかし、塩酸ドネペジルをダウン症の急激退行症状に使用することは、適応外使用であり、新たな臨床試験によって、その有効性を証明する必要がある。そこで、上記の調査結果を参考に、ICF 国際生活機能分類を改良した心身機能チェックリストを作成し、これをもとに、急激退行の実態調査のための調査票を作成した。並行して行った、海外でのダウン症者に対するアリセプト使用例の検討と、今後の病態解明研究に不可欠であるダウン症者の多能性幹細胞の樹立を開始した。

研究分担者

近藤 達郎 みさかえの園 むつみの家 診療部長
森内 浩幸 長崎大学大学院 教授
高田 史男 北里大学大学院 教授
外木 秀文 天使病院 小児科科長
菅野 敦 東京学芸大学 教授
中西 真人 (独) 産業技術総合研究所・幹細胞工学研究センター 副センター長
掛江 直子 (独) 国立成育医療研究センター研究所 室長

A. 研究目的

本研究の目的は、1. 急激退行の実態を明らかにする、2. 塩酸ドネペジルの効果を適切に評価できる評価方法を確立する、3. ダウン症者の iPS 細胞を樹立し病態解明研究に資する、ことである。

ダウン症は、出生約 600 人にひとりのもっとも発症頻度の高い染色体異常症である。特に、高齢妊娠が増加しているわが国においては、ダウン症の発症頻度は増加する傾向にあり、ダウン症に対する適切な医療の提供は、少子化対策上も重要な課題である。合併症に対する積極的な外科的治療の実施や、発達障害に対する療育法の進歩などにより、小児期ダウン症の QOL は向上し、生命予後も改善している。小児期ダウン症の研究・臨床の進歩は著しいが、これに比べて成人ダウン

症の実情についての調査研究はわが国においてはほとんど皆無である。最近、成人ダウン症の一部の症例で「急激退行症」と呼ばれる病態（「言葉を発しない」、「寝たきりになる」、「コミュニケーションが取れない」など）が突発的に生じることが報告されるようになった。さらに、成人ダウン症患者では、脳内アミロイド沈着が若年期から増加することから、この急激退行症とアルツハイマー病との関連が指摘されている。症例報告あるいは小規模な臨床研究のレベルで成人ダウン症患者の急激退行症に対して、アルツハイマー病薬の有効性を示す報告もあり、急激退行症の期発見は治療に直結し QOL の改善に寄与する課題である。

B. 研究方法

1. 小規模ダウン症者自然歴アンケート調査解析 (近藤、森内)

急激退行の診断基準について	
急激退行の定義：脳部外傷（脳挫傷）、脳炎、髄膜炎や甲状腺機能低下などの身体的問題、うつ病などの精神的問題が明確でない状況において、1-2年という短期間で生活能力や適応行動にこれほどと比較して、より強い支障が起こること。	
診断基準：以下の症状が1-2年という短期間で明らかに起こること。	
1. 動作遅滞	2. 乏しい表情
3. 会話、発話の減少	4. 前かがみ、小胸か歩行
5. 対人関係においておどろがましい	6. 対人関係において、過緊張
7. 嘔吐や夜泣	8. 閉じこもり
9. かんこ、固執の増進	10. 興奮、パニック
11. 睡眠障害	12. 過睡眠
13. 食欲不振	14. 体重減少

中学校卒業後のDS者がどのような人生を送っているのかを明確にするため、2009年から2010年にかけて長崎県を中心に16歳以上のDS者を対象に自然歴アンケート調査を行った。

2. 塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者を中心としたアンケート調査

(近藤、森内)と暫定的な診断基準の作成平成15年より定期的にドネペジル服用DS者家族間の情報交換を行っていた。平成22年に正式に家族会として発足し、現在40家族が加入している。この40家族を対象に平成22年7月にアンケート調査を行った。これをもとに、暫定的な診断基準の作成を試みた。

3. 塩酸ドネペジルの有効性を評価するための指標の作成 (菅野、掛江、奥山)

ダウン症に伴う急激退行症の実態を評価するのに適した評価指標をICF国際生活機能分類に基づいて作成する。具体的には、ICFの心身機能に含まれる項目に準拠した「心身機能チェックリスト」を作成した。さらに、ダウン症者の退行症状に関連する各種症状が、いつ頃、どのように現れているのか、またその実態を明らかにすることを目的とした調査方法を確立する。また、本研究のための適切な研究対象者の選択方法を検討する。

4. ダウン症における塩酸ドネペジル使用に関するこれまでの研究の文献的考察を行う。(奥山、高田)

5. 病態解明研究に資するためのダウン症の疾患iPS細胞の樹立を開始する(中西)。

C. 研究結果

1. 小規模ダウン症者自然歴アンケート調査解析 (近藤、森内)

アンケートの最終回答数は551通で、最年長は女性65歳、男性63歳であった。30-34歳で在宅と施設生活者の数がほぼ同じになり、それ以降は施設居住者数が増加していた。グループホーム居住者の数は非常に少数であった。日常生活能力が最も高いと考えられる時期は、5歳間隔で比較すると15-19歳との回答が最も多いが、20歳以上との回答は全体の約43%であった。その一方、最も良い時期と比べ、現状の日常生活能力が落ちたため、介護者の対応が必要となった割合は、199名中47名(23.6%)であり、そのうち30歳未満は21名(44.7%)であった。「介護者が対応しても、日常生活がやや困難な事がある。」「介護者の対応があっても日常生活が非常に困難である。」という回答は13名(6.5%)であった。この13名のうち困難であると感じ始めた年齢は、無記名3名を除くと、10代が4名、20代が5名、30代が1名で、半数以上が1-2年の内に退行を起こしたと回答していた。さらに急激に退行を来したダウン症者の現状を調べてみると、そのまま日常生活が困難である状況が継続している場合が非常に多いことも判明した。

2. 塩酸ドネペジル服用ダウン症者家族会におけるアンケート調査と暫定的な診断基準の作成(近藤、森内)

塩酸ドネペジル療法により、少なくとも2名のうち1名が改善を認めた項目を検討した。症例の50%以上が改善をした項目は6項目であった。割合の多い順から、(1)好きな物で遊んだり、好きなことをする時に笑顔が見られ、機嫌よく快活に取り組むことができるようになった(22/35)、(2)精神的な元気が出てきた(21/35)、(3)人に思い

やりをもって接したり、愛想を持って接するといった協調性を持てるようになった(20/35)、(3)状況に見合った感情を出すことができるようになった(20/35)、(5)他人に注意や関心を向けるようになった(19/35)、(6)人と目を合わせる、コミュニケーションをとる、または友達と遊ぶと言ったことができるようになった(18/35)、という内容であった。これをもとに、ダウン症の急激退行の暫定的な診断基準を作成した。

3. 塩酸ドネペジルの有効性を評価するための指標の作成 (菅野、掛江、奥山)
自発的な動作・行動に困難を示す重度・最重度知的障がい者や重度重複障がい者の精神的・身体的機能をアセスメントすることを目的に ICF 国際生活機能分類の心身機能に含まれる項目に準拠して作成した。項目は、1) 全般的精神機能、2) 個別的精神機能、3) 音声と発話の機能、4) 摂食機能、5) 尿路機能、6) 運動機能の6項目である。ICFの各項目を「できる」「できない」で分類し5段階、1) 完全にできる、2) かなりできる、3) どちらともいえない、4) あまりできない、5) 完全にできない、での回答をもとめることとした。

4. ダウン症における塩酸ドネペジル使用に関するこれまでの研究の文献的考察 (奥山、高田)
オープン試験では、塩酸ドネペジルの有効性を示唆する成績を複数認めたが、比較的規模の大きい二重盲検試験では、明らかな効果が検証された研究はなかった。しかし、印象として有効である可能性が否定できないとしている論文も見られ対象者の選択、評価方法の再検討などを行い、二重盲検等を用いて明らかな優位差を観察できるように臨床試験の作成が必要であることが示唆された。

5. ダウン症の疾患 iPS 細胞の樹立 (中西)
これまで iPS 細胞の樹立には線維芽細胞が必要とされていたが、より侵襲の少ない血液細胞からの iPS 細胞の樹立が適切である

と考え、その準備を進めた。

D. 考察

わが国のダウン症の出生頻度と自然歴などから類推すると、わが国の中学卒業以上のダウン症者約 50,000 名の内、何らかの介護者の対応が必要な方が約 12,000 名、その中で急激に後退現象を示したものが約 3,300 名となり、この方々は長年に渡って高度の介護の対応が必要と言うことになる。

更に急激に日常生活上後退現象が起こる状況(急激退行)について、以下の項目のうち6項目でカットオフとすると急激退行を判定できることが示唆された。(1)動作緩慢、(2)乏しい表情、(3)会話、発語の減少、(4)前かがみ・小刻み歩行、(5)対人関係において、反応が乏しい、(6)対人関係において、過緊張、(7)興味喪失、(8)閉じこもり、(9)がんこ、固執の増悪、(10)興奮、パニック、(11)睡眠障害、(12)過睡眠、(13)食欲不振、(14)体重減少。この項目から更に絞り込む方が良いか、除外項目をどうするかなど、対象数を広げて検討する必要がある。

ダウン症に対する塩酸ドネペジル療法についてはその効果を明らかにしたエビデンスレベルの高い論文は調べて得た範囲では存在しなかった。これには、ダウン症の疾患特性に対する考慮が不十分な評価指標が用いられたことが要因とわれわれは考えている。今回、自発的な動作・行動に困難を示す重度・最重度知的障がい者や重度重複障がい者の精神的・身体的機能をアセスメントすることを目的に ICF 国際生活機能分類の心身機能に含まれる項目に準拠して作成した。

E. 結論

本研究では、ダウン症者の急激退行の暫定的な診断基準と塩酸ドネペジル療法の有効性を示唆する成績を得た。しかし診断基準を確定するためには、さらなる調査研究と病態解明のための基礎的研究が不可欠である。また塩酸ドネペジルは、長崎大学を中心とした投与試験が臨床研究レベルで継続しているが、現状では薬事法上の承認を得て保険診療として同薬剤を使用するための

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

道筋が示されておらず、治験開始に必要なデータを収集することも次年度以降の重要課題である。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表
論文発表

学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分 担 研 究 報 告

ダウン症児・者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法の研究

研究分担者 近藤達郎 みさかえの園むつみの家 診療部長

研究要旨

中学卒業以降の 551 名のダウン症者の自然歴アンケート調査を行った。また、これまでに塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者家族に、心身機能チェックリストを用いての効果について、排尿・排便機能について、および退行現象についてアンケート調査を行った。自然歴としては、15 歳から 19 歳が身体的にも知的にもピークであったと答えた方が最も多く、その時と現状でかなり日常生活能力が低下した(している)方が少なからず存在した。塩酸ドネペジル投与ダウン症者では、日常生活能力にある程度効果をみられた方が多く、この評価法として心身機能チェックリストは有用であった。排尿、排便機能も改善を認めた患者が過半数を超えていた。更に、急激退行についても診断基準の案ができた。ダウン症者の日常生活能力改善には、塩酸ドネペジル療法は 1 つの方法となり得ると考えられ、今後の更なる検討が期待される。これらの内容を長崎大学医学部で行なわれた第 5 回ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラムで発表した。

共同研究者

A. 研究目的

長崎大学を中心としてダウン症(DS)者の QOL 改善のための塩酸ドネペジル療法を平成 14 年から開始し、日本小児遺伝学会としても一貫してこの試みを支援している。DS 者の退行の現状調査とこの療法に対して更なる検討を進めることを目的とする。

B. 研究方法

(1) 小規模ダウン症者自然歴アンケート調査解析

中学校卒業後の DS 者がどのような人生を送っているのかを明確にするため、2009 年から 2010 年にかけて長崎県を中心にアンケート調査を行った。長崎大学倫理審査委員会承認のもと、16 歳以上(一部 15 歳)の DS 者を対象に自然歴アンケート調査を行った。

(2) 塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者を中心としてのアンケート調査

平成 15 年より定期的にドネペジル服用 DS 者家族間の情報交換を行っていた。平成 22 年に正式に家族会として発足し、現在 40 家族が加入している。この

方々を対象に平成 22 年 7 月にアンケート調査を行った。

a. 心身機能チェックリストのについての検討: 東京学芸大学で作成された心身機能チェックリストは、全体的精神機能 18 項目、個別的精神機能 20 項目、音声と発話の機能 6 項目、摂食機能 7 項目、尿路機能 3 項目、運動機能 9 項目の 6 領域計 63 項目からなり、症状が軽くなったが 5 点、重くなったが 1 点と五段階評価になっている。これでダウン症者 35 名におけるドネペジル療法の効果を検討した。

b. 排便機能と排尿機能について: 26 名のドネペジル服用ダウン症者で、排便機能障害と排尿機能障害がどれくらい存在するのか、塩酸ドネペジルにて改善できるのかを検討した。

c. 急激退行について: これまでの経験から 1. 動作緩慢, 2. 乏しい表情, 3. 会話、発語の減少, 4. 前かがみ・小刻み歩行, 5. 対人関係において、乏しい反応が乏しい, 6. 対人関係において、過緊張, 7. 興味喪失, 8. 閉じこもり, 9. がんこ、固執の増悪, 10. 興奮、パニック, 11. 睡眠障害, 12. 過睡眠, 13. 食欲不振, 14. 体重減少の 14 項目が急激退行の症状として考えられ

る。急激退行と思われる DS 患者 6 名と異なる DS 患者 13 名で上記のどの項目が該当するかの検討を行った。

（倫理面への配慮）

アンケート調査については、長崎大学医学部倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

（1）小規模ダウン症者自然歴アンケート調査解析

回答数は 551 通で、最年長は女性 65 歳、男性 63 歳であった。一番能力が高い時期は 15-19 歳と答えた方が最も多く、その後、日常生活能力が低下し、介護者の対応が必要になった方は 23.6%、そのうち介護者が対応しても厳しい方は 6.5%であった。

（2）塩酸ドネペジルを服用しているダウン症者を中心としてのアンケート調査

a. 心身機能チェックリストのについての検討:6 領域の平均改善率は、全体的精神機能 42.3 %、個別的精神機能 34.6 %、音声と発話の機能 24.9 %、摂食機能 21.7 %、尿路機能 39.1 %、運動機能 17.4 %であった。

b. 排便機能と排尿機能について:26 名のダウン症者で、ドネペジル療法前に排便機能障害を示した者は 14 名 (53.8%)、排尿機能障害を示した者は 17 名 (65.4%)であった。ドネペジル療法で便の状態に変化があったのは 21 例中 13 名 (61.9%)でほとんどが便秘の改善であった。排尿機能で変化があったのは、20 名中 15 名 (75.0%)であり、ほとんどが排尿障害の改善であった。

c. 急激退行について:14 項目のうち、急激退行を示している症例全員が 7 項目以上該当したのに対し、示していないものは全員が 5 項目以下であった。急激退行群で 14 項目のうち 80%以上該当した項目は、1. 動作緩慢、5. 対人関係において、乏しい反応が乏しい、7. 興味喪失、8. 閉じこもり、11. 睡眠障害の 5 項目であった。

d. ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラムへの発表:これまでの成果を発表した。

D. 考察

急激退行について、14 項目のうち 6 項目でカットオ

フとすると臨床症状的に急激退行を判定できそうな結果であった。この項目から更に絞り込む方が良いか、除外項目をどうするかなど、対象数を広げて検討する必要がある。これまでに 60 名のダウン症者に最長 8 年 6 ヶ月余りドネペジル療法を継続している。重篤な身体的な副作用は皆無であった。その中で心身機能チェックリストを用いて、施設入所者ダウン症者のダブルブラインド検討では有為差をもってドネペジルの効果を認めた。排便、排尿障害にも何らかの効果があろうだが、急激退行との関連性について今後検討を重ねる必要がある。以上より、評価法の選定などにまだ課題はあるものの、本薬剤がダウン症者の QOL 向上および排尿機能改善に何らかの効果がある事は確認できた。今後これらのメカニズムについて今後検討していく必要がある。

E. 結論

塩酸ドネペジル療法は意義があるものと思われ、保険適応の拡大など今後の発展が期待される。

F. 健康危険情報

現在 60 数名のダウン症者に塩酸ドネペジルを投与しているが、わが国での通常使用量 (5mg/日) より少ない量 (3mg/日) を主体としており、しかも血中濃度 (トラフ値) を服用 4 週間後に測定しているせいか、腹部症状などの臨床症状を呈したり、血液検査で悪化を示した症例はない。しかし、服用途中でパニックになるなどの外向的な問題を呈する患者も少なからず認め、その場合には減量などの対処が必要であった患者も出現した。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 近藤達郎、森内浩幸:ダウン症候群患者への塩酸ドネペジル療法. 日本小児科学会雑誌114, 15-22, 2010.

(2) T.Kondoh, A.Kanno, H.Itoh, M.Nakashima, R.Honda, M.Kojima, M.Noguchi, H.Nakane, H.Noizaki, H.Sasaki, T.Nagai, R.Kosaki, N.Kakee, T.Okuyama, M.Fukuda, M.Ikeda, Y.Shibata, H.Moriuchi: Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J

Psychiat in Med 41, 71-89, 2011.

(3)近藤達郎. QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法.
ダウン症候群児・者のヘルスケアマネジメント 岡本伸彦、
巽 純子監修 かもがわ出版 京都 pp179-187. 2010
年7月15日

(4)近藤達郎. ダウン症候群患者のQOL向上のための塩
酸ドネペジル療法. The Japanese Journal of
Rehabilitation Medicine, in press.

2. 学会発表

(1)近藤達郎:ダウン症候群の温故知新:トータルケア
を考える上での諸問題. 第33回日本小児遺伝学会
教育講演. 盛岡. 2010年4月22日.

(2)近藤達郎:シンポジウム4:リハ促進的薬物治療の新
たな展開「ダウン症候群患者のQOL向上のための塩
酸ドネペジル療法」第47回日本リハビリテーション医
学会. 鹿児島. 2010年5月21日

(3) T.Kondoh, K.Morifuji, T.Matsumoto, H.Nakane,
E.Tsukada, M.Fukuda, M.Doii, H.Motomura, S.Honda,
H.Moriuchi. Natural history of Down syndrome
patients in Japan: A questionnaire investigation. 60th
Annual Meeting of the American Society of Human
Genetics. Washington DC, Nov 2-6, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラムの企画・実行

研究分担者 森内 浩幸 長崎大学病院小児科 教授

研究要旨

ダウン症者の包括的な医療ケアを目指して、長崎大学医学部小児科が中心となって多くの診療科の医師の協力を仰ぎながら開催している「ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラム」において、塩酸ドネペジル療法をテーマとして取り上げ、この治療法の意義とこれまでのデータについて報告した。参加者へのアンケート調査によって、本フォーラムが情報の共有と今後の研究の展開への一助となる可能性が示された。

共同研究者

近藤 達郎(みさかえの園むつみの家)

本村 秀樹(長崎大学病院小児科)

土居 美智子(長崎大学病院小児科)

場所:長崎大学医学部記念講堂

テーマ:ダウン症者への塩酸ドネペジル療法

また参加者へのアンケート調査を実施して、本フォーラムへの感想や今後のフォーラムの内容等への要望を受けるようにした。

(倫理面への配慮)

本フォーラムの開催はダウン症候群患者の心身の問題をサポートするためのものであるが、一般市民に公開して行うため、個々の患者さんのプライバシーは細心の注意を払って厳守する。

また、子連れに参加希望者に配慮して会場施設内に託児ができるようにした。

A. 研究目的

ダウン症候群患者の抱える様々な心身の問題(特に小児期を過ぎる頃からの問題)についての包括的な医療ケアを実施するために、関連診療科同士の連絡と患者家族や療育関係者への啓蒙の機会としてフォーラムを開催する。特に今回は「ダウン症者への塩酸ドネペジル療法」をテーマとして、この治療法の意義とこれまでのデータについて報告し、周知を図り、今後の研究への協力を募る。

B. 研究方法

ダウン症候群患者の抱える様々な心身の問題、特に小児期を過ぎる頃からの問題についてはこれまでなおざりにされてきた。長崎大学医学部では、小児科が中心となって多くの診療科の医師がダウン症者の包括的な医療ケアを目指して取り組んでおり、平成 18 年度から年一回「ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラム」を開催して、お互いの連絡を強固にし、患者家族や療育関係者にも広く啓蒙する機会を設けている。

平成 22 年度は以下のようにフォーラム開催を計画した(添付資料 1「第 5 回ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラム」プログラムを参照のこと)。

日時:平成 23 年 2 月 12 日 13:00-17:00

C. 研究結果

プログラムに沿って 6 つの演題発表が 8 名によって行われた。その概要は(1)最近研究に参加するようになった埼玉県立小児医療センターでの状況、(2)ダウン症者の排尿障害および塩酸ドネペジルがそれにどのような効果を持つか、(3)ダウン症年少児への使用経験、(4)塩酸ドネペジル療法を受けている家族による評価、(5)長崎県における 8 年以上にわたる塩酸ドネペジル療法の概要、そして(6)どのようにすれば今後ダウン症者が塩酸ドネペジルのような未認可薬を普通に使うことができるようになるかであった。

続いて総合討論では、発表者間に加えて聴衆との間とも活発な意見交換が行われた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

フォーラム終了後に回収したアンケート結果（添付資料2「第5回ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラム」アンケートまとめを参照のこと）より、以下のような評価・感想が寄せられた。

・80%の参加者が「内容は非常に興味深かった」と回答した。

・92%の参加者が「内容は非常に、またはまずまず、分かりやすかった」と回答した。

・ダウン症者に塩酸ドネペジルを使用することの是非については、57%の参加者が「非常に理解できる」、39%が「まずまず理解できる」と回答した。

・必要に応じて塩酸ドネペジルを使用することについて、63%の参加者が「非常に賛成」、32%が「まずまず賛成」と回答した。

・塩酸ドネペジルの保険適応については、84%の参加者が「非常に賛成」、13%が「まずまず賛成」と回答した。

・関係するダウン症者に必要に応じて塩酸ドネペジルを使用することには、68%の参加者が「非常に賛成」、27%が「まずまず賛成」と回答した。

フォーラムそのものへの質問に対しては、

・92%の参加者が、フォーラムの継続を「非常に希望」した。

・次回のフォーラム開催に出席を、72%が「非常に希望」、24%が「まあまあ希望」した。

D. 考察

ダウン症候群の心身両面に及ぶ様々な問題に対して包括的かつ長期的に対応する試みは、全国的に類を見ず、世界的にも殆ど例を見ない。活動の中心は市民（含、ダウン症者、家族、療育関係者）へ広く公開して開催するダウン症候群トータル医療ケア・フォーラムであり、これまで4回のフォーラム同様、参加者からは高い評価と継続の要望が寄せられた。

特に今回は塩酸ドネペジル療法のみをテーマにしたもので、このようなフォーラムが開催されたのは、おそらく世界初であったと思われる。長崎県での8年以上に及ぶ治療経験と、医療者と患者家族との信頼関係の深さから、非常に緊密で精度の高い安全性のモニタリングと治療効果判定が行われていると考えられ、

今後全国規模で研究を展開していく上でのヒントが随所に認められる内容であった。

E. 結論

十分な説明ときめ細かな管理体制の元で行うことによつて、塩酸ドネペジル療法が安全かつ有効であることが確認され、それを参加者と共有することができた。参加者の多くが塩酸ドネペジル療法が待望の治療法であるという認識を持った。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

第5回 ダウン症候群 トータル医療ケア・フォーラム

日時：平成23年2月12日 13:00～17:00

場所：長崎大学医学部記念講堂

テーマ：ダウン症者への塩酸ドネペジル療法

主催：長崎大学医学部小児科学教室

共催：厚生科研難治性疾患克服研究事業「急激退行症（21トリ
ソミーに伴う）の実態調査と診断基準の作成」班
染色体障害児・者を支える会（バンビの会）

プログラム

- 13:00~13:10
ご挨拶 長崎大学病院小児科 森内浩幸 先生
- シンポジウム1(演題1-3) 13:10~14:40
司会 長崎大学病院小児科 森内浩幸 先生
1. ダウン症者の塩酸ドネペジル療法の埼玉県における状況
埼玉県立小児医療センター 遺伝科 大橋博文 先生
2. ダウン症者の排尿障害及び塩酸ドネペジルの効果
佐賀大学医学部附属病院 泌尿器科 野口 満 先生
追加発言：長崎大学病院 泌尿器科 木原敏晴 先生
3. ダウン症児への使用例 長崎大学病院 小児科 白川利彦 先生
- 休憩 20分 14:40~15:00
- シンポジウム2(演題4-6) 15:00~16:30
司会 長崎大学病院小児科 森内浩幸 先生
4. 塩酸ドネペジルを使用している家族側からの現状
塩酸ドネペジル療法ダウン症者家族会 代表 山口幸子 様
追加発言：実際にアリセプトをご使用になられているご家族
5. これまでのダウン症者への塩酸ドネペジル療法の概要
みさかえの園むつみの家 近藤達郎 先生
6. 厚生科研難治性疾患克服研究事業「急激退行症(21-トリソミーに伴う)の実態調査と診断基準の作成」の立場から
同主任研究者 国立成育医療研究センター 奥山虎之 先生
- 休憩 10分 (総合討論準備) 16:30~16:40
- 総合討論 16:40~17:00
司会 長崎大学病院小児科 森内浩幸 先生

はじめに

長崎大学病院小児科 森内浩幸

少なからぬ数のダウン症者は、様々な心身の健康上の問題を抱えて多くの診療科にかからなければならなくなります。しかし、全体的にコーディネートする医師が乏しいことが問題となって、抛り所のないご家族はある程度状態が落ち着かれたら医療から遠のいてしまうという現状があるようです。

ダウン症候群は 1866 年にその存在が知られて以来 145 年という年月が経ち、しかも、染色体異常症の中で頻度が高いものの 1 つであるにも関わらず、医療医学の目覚ましい進歩により、今なお新しい知見が数多く得られています。

これらの情報を皆様と共有し、ダウン症者に対して包括的な医療ケアを行うことができるようになることを目指して、「ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラム」を平成 18 年より始めました。本フォーラムに対しての皆様の賞賛をいただいていることでここまで継続できているものと感謝申し上げます。

今回は、私どもによる本邦初の取組み、「塩酸ドネペジル療法」を取り上げました。これまでの経緯を少しご説明致します。ダウン症者の QOL 改善に塩酸ドネペジルが効果的かもしれないという報告が、世界で初めて英国の医学雑誌に掲載されたのが平成 11 年です。奇しくもこの年に日本で本薬剤が承認されています。私どもは平成 13 年にその存在を知って以来、この薬剤がダウン症者の人生に福音となるかも知れないとの思いで検討を重ねました。平成 14 年 6 月からこのお薬をダウン症者へ投与するようになり、開始後数ヶ月にはその期待が真実であることを確信するようになりました。

それから 8 年 10 ヶ月が経過した現在の私どもの課題は、本薬剤の保険適応をアルツハイマー型認知症のみからダウン症者でお困りの方にまで広げることです。今のままでは混合診療の壁があるため、本薬剤をダウン症者へ投与することは困難であり、長崎県と埼玉県のみで臨床研究の一環としてお薬を提供しているのが現実です。保険適応が拡大されて、より多くのダウン症者及びご家族が QOL を向上させるための選択肢の 1 つとして塩酸ドネペジルを使用できるようになることを願っております。

本日のフォーラムでは、ダウン症者への塩酸ドネペジル療法のわが国の現状をご理解いただけます様に、幅広い方面の方々を招いてお話をお聞きする予定です。この治療法についてのご理解を深めていただけましたら幸いです。

1. ダウン症者の塩酸ドネペジル療法の埼玉県における状況

埼玉県立小児医療センター 遺伝科 大橋博文

【はじめに】

埼玉県は関東地域に位置する人口が約 700 万人の比較的人口の多い県です。年間の出生数も約 6 万人に及び、埼玉県立小児医療センター（当センター）には毎年約 100 名のダウン症のお子さんが新たに受診されています。医療環境などの進歩によって近年ダウン症者の生命予後は著しく改善されて大多数の方が成人期を迎えらえるようになっており、当センターにおいても思春期から青年期に達したダウン症の人も決して少なくありません。

そのような状況の中、思春期・青年期になった方の中に急に QOL が低下する例を経験しておりました。長崎の近藤達郎先生のグループがダウン症者の QOL 改善のための塩酸ドネペジル(DH)療法のしっかりとした科学的な研究成果を発表されたことを受け、当センターでも本療法の導入の必要性を強く感じました。また当時実際にそれを必要とする患者さんがおられたことも当センターでの DH 療法開始の契機となりました。

【塩酸ドネペジル療法開始までの経緯】

平成 20 年度に近藤達郎先生をお招きし埼玉県内の地域家族会の皆さまを含めた関連者に DH 療法について講演をいただきました。それを受け、平成 20 年 2 月に当センター倫理委員会に申請して本療法の認可を受けました。基本的に長崎プロトコールをほぼ完全に踏襲することとし、適応はダウン症者の早期認知症または急激退行ならびに著しい膀胱機能障害を呈する場合としました。保険適応外での薬剤使用で自費の診療です。なお、平成 21 年度にはもういちど近藤先生に本療法を含めた御講演を家族会の皆さまにさせていただいています。

【埼玉県立小児医療センターでの塩酸ドネペジル療法の実績】

現在までに 6 名のダウン症者に DH 療法を開始しました。当センターでの治療の承認を待って 2008 年 6 月に 14 歳の女性が一人目として治療を開始されました。この方は日常の生活 QOL の低下とともに反復する尿閉があり導尿を必要とすることもありました。その後、2009 年は新たに 1 人（19 歳女性）、2010 年に入ってから 4 人（17 歳女性、18 歳男性、21 歳女性、20 歳男性）に投与を開始しています。この 5 名はすべて QOL の低下が症状です。DH 投与量は基本的に 2 mg からスタートし血中濃度を測定したのちに 3 mg に増量しさらに血

中濃度を確認しています。3 mg 投与で安定している 4 名の血中濃度は 16~26 ng/ml と望ましい有効濃度に達しています。投与開始したばかりですが 1 名は 2 mg でも 18.1 ng/ml に達したために同量で維持しています。投与期間は長い人で 2 年半、短い人でまだ 2 カ月です。半年以上投与している 4 名のうち 3 名では QOL の向上が家族から報告されています。最初に投与を開始した女性はその後一度も尿閉も起こっていません。重大な副作用はあらわれていません。ただ投与中止が 1 名ありました。この方は内服開始後に活動性が上昇し、劇的な効果があったと最初思われたのですが、学校での興奮が攻撃的な行動につながり家族が心配されたために一時休薬となりました。これは DH が本来外に出せなかった自分の意思の表出を促したとみることができるかもしれません。また生理の時期に関連して QOL が下がる傾向が 2 名にみられています（さらに、中止した患者さんも行動の問題が生理に時期と重なっていました）。

【考察】

6 名のうち DH 療法の提案から実際に療法を受けることをかなり迷い悩まれた家族が 2 家族ありました。その理由として、国が認めた保険適応としての治療ではないことに不安を感じる、DH 療法＝認知症（ご息ご令嬢が認定症とは思えない・思いたくない）、当センターでの経験の少なさ、長期的な使用経験による効果の保証がないことへの不安があげられていました。実は、DH 療法が有益かと思われる例が他に数例以上あり、ご家族に DH 療法を勧めましたが踏み切れずに保留となって経過をみています。現在急激退行や重度の膀胱機能障害と適応を厳しく設定していますが、もう少し適応を広げてダウン症者の QOL 向上に役立つより普遍的療法へと位置付けられる可能性もあると思います。さらに研究成果の蓄積による DH 療法の適応の検討が必要でしょう。そして国による保険適応によって本療法がダウン症者の医療として組み込まれることが本人家族が安心して治療を受けられるために強く求められます。長崎を中心に進められてきた DH 療法がそれ以外の地域として埼玉県で行われはじめたことが、今後この療法が全国のダウン症の方に提供されるステップの一助となれば幸いです。近藤先生をはじめ本フォーラムに関連されている皆さま、埼玉県内の家族会の皆さん、関連学会とともに情報を共有し、連携をとりながら、埼玉県においてもダウン症者の QOL 向上のために選択しうる一つの治療法として慎重にかつ着実に進めていきたいと考えています。

2. ダウン症者の排尿障害及び塩酸ドネペジルの効果

佐賀大学医学部附属病院 泌尿器科 野口 満

これまでにダウン症者に排尿障害が高率に起こっていることを報告してきました。その排尿症状の多くは、一日の排尿回数が1～2回と極端に少なく、排尿に時間がかかるためトイレにいる時間が長いこと、排尿後に病的と思われる残尿が発生していることです。これらダウン症者の排尿障害の原因は、排尿に極めて重要な神経伝達物質である脳内の“アセチルコリン”の減少に起因するものと現在のところ我々は考えています。このアセチルコリンの減少は年齢とともに進むことから、乳幼児期には問題になることは少なく、むしろ比較的早期にオムツが取れてお漏らしが少なく喜ばれていたかもしれません。ところが、年長になり成人になってくると、排尿困難という形になって現れてきます。トイレで力んで排尿をするため、同時に排便もすることがあるのはこのためです。一回の排尿時間がとても長くかかる場合、病態をご存じない方からは仕事をさぼりたいのだろうなどと誤解されることもあるようです。重症になってくると、下腹部は膀胱にたまった尿で膨隆し、満杯になった膀胱から尿が溢れ失禁を、腎臓がはれてくる場合もあります。このため、ダウン症者の排尿ケアのポイントを次の3つと考えています。①定期的にトイレへ誘導して排尿させる（誘導排尿：4～5時間毎を目安、夜間睡眠中は不要）。②症状が重度あるいは腎臓への障害が懸念される場合はアリセプト®（塩酸ドネペジル）による治療を考慮する。③進行性の排尿障害と考えられ年に1回程度の定期的な尿路のチェックを行う。

なかでも、アリセプトによる排尿症状改善への治療効果はダウン症者の方とその介護者にとって朗報の一つと思われます。先に書いたように、排尿障害の原因が脳内のアセチルコリン低下によるものとすれば、脳内のアセチルコリンを増加させるアリセプトで排尿障害がコントロール可能になるわけです。現在まで15例のダウン症者でアリセプトによる治療を行い、排尿機能の変化を解析しており、今回この解析結果をご報告させていただきます。なかでも2例の尿閉（尿がまったく出せなくなる状態）でカテーテルを留置されていたダウン症者がアリセプトによる治療1.5カ月で自排尿となったのを経験しました。明らかにダウン症の排尿障害には効果があるものと考えます。さらに、排便状態も改善するようです。このように排尿・排便障害に対してアリセプトによる治療は一般的に有効と思われるものの全例が著効というわけではありません。このこ