

教育機関において疾患の周知や情報提供を行い、併せて、心理・社会支援が可能になると考える。

また、本症候群の疾患概念が新しく、かつ稀少疾患であるため、国内では MWS の疾患情報の収集が困難であること、また、多臓器障害による医療機関への受診への家族の精神的・肉体的・経済的負担が大きいことが問題として挙げられる。解決すべき問題点が多々あることが明かとなった。

E. 結論

Mowat-Wilson 症候群の臨床症状を呈し、病因遺伝子である ZFHXB 遺伝子 (ZFHX1B) の変異解析で確定診断された新規症例の臨床所見をまとめた。成長発達に伴う問題点を明らかにし、その対策を考察した。また、わが国の医療・療育機関に対する本疾患の周知を図ることにより、早期介入、療育の開始など慢性難治疾患としての対策を講じうると期待される。また、家族の

社会的負担の軽減など解決すべき問題が多々あることが明かとなった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

本年度、関連発表なし。

2. 学会発表

本年度、関連発表なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

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

Mowat-Wilson 症候群を持つ小児を育てる親の思い

研究分担者 岡本 伸彦

大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科

研究要旨

Mowat-Wilson 症候群は、Hirschsprung 病、便秘、小頭症、精神運動発達遅滞、成長障害、てんかん、特徴的顔貌などを呈する先天異常症候群である。診断患者数は徐々に増加しているが、本症候群に関する情報は多くない。Mowat-Wilson 症候群 2 例に対して保護者用アンケートを実施した。本症候群の状況を把握し、保護者の思いをまとめた。

共同研究者

若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

A. 研究目的

Wakamatsu らは Hirschsprung 病、小頭症、精神遅滞、眼間開離、粘膜下口蓋裂、低身長 of 患者において、*SMAD11* (*ZFX1B*) 遺伝子異常を報告した (Wakamatsu et al. 2001)。日本で臨床概念が確立し、原因遺伝子が同定された貴重な例である。その後、世界各地から報告がみられ、Mowat-Wilson 症候群と呼ばれるようになった。*ZFX1B* 遺伝子は胎児の神経系、神経堤細胞の発達に重要である。ミスセンス変異、ナンセンス変異などの遺伝子異常の他、遺伝子欠失、染色体 2q22-2q24.1 の欠失例も同様の所見を呈する。

Mowat-Wilson 症候群 of 患者 of 成長発達に伴う実態を明らかにするため、保護者を対象に実態調査を行った。同症候群をもつ児への医療・療育のありかた、長期的支援の有り方を探る貴重なデータとすることが目的である。

大阪府立母子保健総合医療センター受診中の本症候群患者において検討を行った。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センターでフォロー中の Mowat-Wilson 症候群 of 患者保護者を対象にアンケートに記載してもらう形で実態調査を行った。2 例について回答が得られた。

C. 研究結果

1. 診断および医療情報について

- 1) モワット・ウィルソン症候群と診断された時期はいつですか。
 - ・ 生後 9 か月
 - ・ 3 歳 1 か月
- 2) モワット・ウィルソン症候群と診断されるまでに疑われた別の疾患がありますか。
 - ・ 他の疾患は疑われていなかった。 2 名
- 3) 一番有用であった情報源は何ですか それ
はどんな内容でしたか。
2 例は小児科担当医からの情報であったが、
1 例はインターネットの情報も利用していた。
- 4) 病気に関わる、どんな情報を必要とされていますか。あるいはされていましたか (複数回答可能)。
 - ・ どのように成長・発達していくか 2 名

- ・病気の合併症 2名
- ・同じ病気の患者・親の立場からの情報 2名

2. 成育歴について

1) 出生時の状況

- ・2例とも正期産でAFD児であった。

2) 身体計測値

- ・6歳2ヶ月女兒 各1名

身長 100.5 cm (-2.8 SD)

体重 14.5 kg (-1.9 SD)

頭囲 47.4 cm (-1.9 SD)

- ・4歳男児

身長 93.0 cm (-1.8 SD)

体重 11.3 kg (-2.3 SD)

頭囲 47.5 cm (-1.8 SD)

3) 二次性徴について

- ・2例とも若年で、二次性徴は認めていない。

3. 健康状態について

1) 下記の疾患を持っていますか(持っているものは全て記入ください)。

- ・てんかん 2名
- ・脳梁形成異常 2名
- ・頑固な便秘 1名
- ・先天性心疾患 2名
- ・中耳炎 1名
- ・幽門狭窄 1名

2) 健康状態

- ・健康 2名

3) 入院歴

- ・なし 1名
- ・幽門狭窄 1名
- ・RS ウイルス感染 1名

4. 今までにうけてきた医療について

1) 頑固な便秘がある方にご質問します。

- ・効果のある治療をうけている 1名

内容はラキソベロン浣腸であった。

2) からだや健康、通院のことで気になっていること、困っていることなど。

- ・皮膚が弱い、発疹が治りにくい
- ・斜視なので視力が心配
- ・歩けないこと
- ・今後車いすが必要なかどうか
- ・声を出して笑うが話せないこと

5. 発達、特性について

1) 運動発達についておたずねします

- ・独歩未 2名
- ・伝い歩き 2名

2) 発語について

- ・言葉を話さない 2名

3) 欲しいものがあるときどのように表現しますか (複数回答可能)

- ・泣く 1名
- ・自分で取ろうとする 2名
- ・声を出す 1名
- ・周囲の人の手を引っ張っていく 1名
- ・身振りで伝えようとする 1名
- ・眼で追う 1名

4) 人への関心はいかがですか

- ・人への関心は強い 2名
- 笑う
- 家族はよくわかっている
- じっと見ている
- 一緒に遊び声出す
- かまってほしい人の顔をさわる

5) どのような行動の特徴をもっていますか (複数回答可)

- ・機嫌が変わりやすい 1名
- ・かんしゃくを起こしやすい 1名
- ・自傷行為 (怒った時に頭ぶつける) 1名
- ・こだわりが強い 1名
- ・口や鼻に指を入れる 1名

- 6) 感覚刺激への反応のしかたについて (現在、過去、いずれでも該当すればチェックしてください)。
- ・聴覚 苦手な音がある
 - ・触覚 手にべたべたしたものが付くと嫌がる
風に敏感 こそばがる
 - ・味覚 固形物をいやがる
飲み込みがにがて
 - ・固有受容感覚
くるくる回されるような激しい遊びが好き
 - ・視覚 何かをじっと見る 2名
- 7) お子さんはひとことというところどのような性格ですか。
- ・わがまま
 - ・主張が強いが伝えられずに癇癪を起す。
 - ・笑顔が魅力的で皆から好かれる。
 - ・にこにこして好かれるタイプ。
 - ・やさしい素直な子
- 各1名
6. 生活習慣について
- 1) 介助の必要性についておたずねします
 - ・食事、着脱、排せ 全介助必要 2名
 - 2) 食事について特に難しいと感じる部分がありますか
 - ・なし 1名
 - ・飲み込みが上手でない 1名
 - ・食べ物をうまくかめない 1名
 - 3) 睡眠について困難さがありませんか
 - ・夜中に起きだす 1名
 - ・布団を嫌がる 1名
 - ・早朝に起きてしまう 1名
7. 療育・教育について
- 1) リハビリの開始時期は
 - ・1歳8か月 1名
- 2) 療育(遊びや生活指導など)の開始時期はリハビリの開始時期は
- ・2歳 1名
 - ・1歳11か月 1名
 - ・4歳 1名
- 3) 現在、または過去に受けたリハビリは
- ・PT 2名
 - ・OT 1名
 - ・ST 1名
- 4) 手帳について
- ・療育手帳 A判定 2名
 - ・身体障害者手帳 1級 1名
2級 1名
- 5) 通園通学、通所(入所)について、今まで通ったものすべてに記入ください
- ・肢体不自由児通園施設 1名
 - ・心身障害児通園事業 1名
- 6) どんなリハビリ、療育が効果的だったと思われるですか。リハビリや療育へのご意見をご記入ください。
- ・リハビリ訓練を嫌がる。
 - ・学校入学後、刺激をうけた。
- 7) 学校教育に関して、ご意見をご記入ください。
- ・車で30分以上かかるので、近くにあればよい。
- 8) 成長するにつれ明らかになってきた発達・成長の様子、課題を教えてください。
- ・手を使うことがまだにがて。
 - ・座れるようになった。
 - ・意欲がいろいろ出てきた。
 - ・様々なことに時間がかかるので、少しずつでも成長してほしい。
 - ・学校入学後、刺激をうけた。
8. その他、国、行政、医療機関へ望むことがあればなんでもご記入ください。
- 1) 障害児施策、家族支援に関して

- ・今は抱けるが大きくなって車いすを使うようになれば制限が増えるのが心配。
 - ・特別支援学校が少ないので充実させてほしい。
- 2) 医療制度、医療機関に対し
- ・てんかんで遠方から受診しているが実際の診察時間が短い。
- 3) その他
- ・モワット・ウィルソン症候群を知っている小児科医、療育関係者が少ない。

D. 考 察

今回の対象者は比較的健康状態は安定しており、合併症に対する治療も順調な経過であるように考えられた。しかし、未歩行で有意語が得られておらず、発達遅滞は重度であり、日常生活でも要介助度の高い症例であった。本症候群では療育手帳や身体障害者手帳を保持している例が多いと考えられる。特に体格が大きくなったあとでの移動の便を考えると適切な時期に身体障害者手帳を取得しておくことが装具やバギー作成などに必要となる。福祉制度の利用のため、医療ソーシャルワーカーの紹介は重要である。多くの例が特別児童扶養手当の対象になると考えられる。

出生時は AFD 出生であっても、生後の成長障害は共通してみられた。1 例は食事面での困難さがめだった。便秘の例もあったが、治療に反応していた。栄養面の評価のために栄養士の相談も必要と思われる。

長期的な予後、将来の見通し、症候群の情報が少ないことなどが保護者の不安要因である。小児科医や療育関係者の間でも Mowat-Wilson 症候群の認知度は低く、情報を増やすことは今後の大きな課題である。インターネットの利用者が増えており、ホームページの充実は大きな課題である。ただし、個人的に保護者が作成したホームページは内容が正確でないこともあり、

専門家による正確な情報伝達システム構築が望ましい。

本症候群の特徴であるのか、児は人への関わりが積極的で、よく笑い、人から好かれるタイプという記載が共通していた。有意語はないものの、ジェスチャーやサイン言語など様々なコミュニケーション手段が有用であることと考えられた。心理職による発達評価、言語聴覚士によるコミュニケーション能力の訓練は重要と思われる。

学校に入学して発達が伸びたという記載があり、適切な環境刺激が児の予後改善に重要であると思われる。学校現場においても、本症候群の特性を理解した対応が必要であろう。

E. 結 論

Mowat-Wilson 症候群の成長発達過程には症候群の特徴が存在する。多数例について分析することで特徴がより明確になるとと思われる。

患者家族が利用しやすい情報提供が課題である。Mowat-Wilson 症候群には医師以外に、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士、栄養士、福祉関係者、教育関係者にも理解を広める工夫が必要である。

文 献

Wakamatsu N, Yamada Y, Yamada K et al. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nature Genet* 27: 369-370, 2001.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

本年度、関連発表なし。

2. 学会発表

山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司, 古谷憲孝, 松尾

真理, 浦野真理, 平木洋子, 秋丸憲子, 松田圭子, 岡本伸彦, 黒澤健司, 斎藤加代子, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群典型例にみられた新しい *ZFX1B* 遺伝子変異. 日本生化学会日本分子生物学会合同大会 (神戸) 2010.12.10.

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
- 3 その他
なし

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

Mowat-Wilson 症候群の成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究

研究分担者 平木 洋子

広島市こども療育センター 小児科

研究要旨

Mowat-Wilson 症候群の全国調査の一環として、自験 4 症例の調査結果をまとめた。平均診断年齢は 6 歳と遅く、医師の周知の低さと疾患情報の不足が浮き彫りとなった。また重度重複障害の実態が明らかとなった。幼児期は病弱で入退院を繰り返し、学童期においても医療依存は続く。失調様運動障害と感覚刺激の受け取りの偏りが推測され、持続的な発達への悪影響が懸念された。行動特性として、いつも笑っている、人を凝視する、奇妙な手の動き、あるいは自傷・他傷行為を高頻度に認めた。全員発語はなく、コミュニケーションの課題は大きかった。共通する保護者の声として特性に配慮した教育を求め、短期入所等の充実、補装具等負担金軽減を要望していた。

A. 研究目的

Mowat-Wilson 症候群(MWS)は、1998 年に初めて記載された新規症候群である (Mowat et al. 1998)。2001 年には、若松らが原因遺伝子(zinc finger homeobox 1b; *ZFX1B*) を同定した (Wakamatsu et al. 2001)。その後、国内外からの報告が続く、特徴的顔貌、小頭症、発達遅滞、Hirschsprung 病 (HSCR)、脳梁形成異常などの臨床特徴が明らかとなり、平成 21 年度本研究班において診断基準案が示された。

しかしながら、本症候群の発達、行動学的特性についてはほとんど知られていない(Adam et al. 2006, Zweier et al. 2005)。

我々は、本症候群の成長に伴う発達や情緒・行動面の特徴および問題点を把握し、本症候群の患者およびご家族への適切な支援を行うこと、またご家族のニーズをつかみ、医療的・社会的支援の有り方を検討することを目的に、本研究を行った。

B. 研究方法

対象：当センター小児科に通院し、MWS と確定診断された患者 4 名。なお、遺伝子解析は、愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所において実施された。

方法：診察時に調査目的を説明後、調査票を手渡し、郵送により回収。無記名。

C. 研究結果

調査内容：

1. 診断および医療情報について
2. 成育歴について
3. 健康状態について
4. 今までに受けてきた医療について
5. 発達、特性について
6. 生活習慣について
7. 療育・教育について
8. 国、行政、医療機関への意見

調査結果：

対象児の概要:男児 1 名、女児 3 名、回収率 100 %

1. 診断および医療情報について

● 年齢、診断時年齢 (表 1)

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
年齢(歳)	11.96	7.83	7.33	2.00
診断時年齢(歳)	10.30	6.67	5.17	2.00

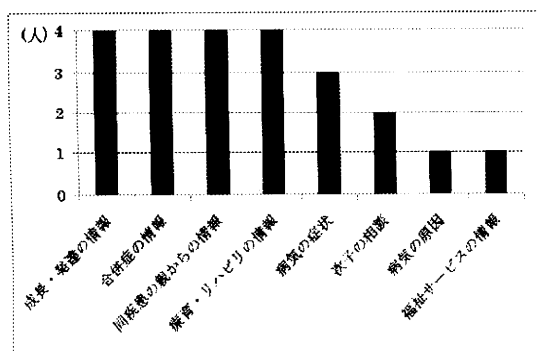
● 疑われてきた疾患 (表 2)

Angelman 症候群	Noonan 症候群	Sotos 症候群	Retf 症候群
2	2	1	1

● 一番有用な情報源

インターネット 2名、主治医 2名

● 欲しい情報 (図 1)



2. 成育歴について

● 成長に関して (表 3)

Z値(SD)	患者1	患者2	患者3	患者4
出生時体重	+1.0	-0.5	+0.1	+0.2
出生時身長	+0.2	-1.0	+0.5	±0
出生時頭圍	0.1	0.4	+0.0	+0.0
現在の体重	+1.3	-1.2	-1.1	-2.0
現在の身長	+2.2	-1.8	-1.6	-2.7
現在の頭圍	n.a.	-0.9	-2.3	-2.6

● 二次性徴発来について

あり 1名: 11.96 歳女児 (初潮 10.58 歳、その後生理は不規則)

なし 3名: 7.83 歳女児、7.33 歳男児、2.0 歳女児 2) 身体計測値

3. 健康状態について

● 合併症について (表 4)

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
CNS 構造異常	1	1	0	0
てんかん	1	1	1	0
Hirschsprung 病/ 頑固な便秘	1	1	0	0
先天性心疾患	0	1	1	1
腎尿路系異常	0	0	0	1
気管狭窄	0	0	0	1
眼科	1	0	1	0
耳鼻科	0	0	1	0
合計	4	4	4	3

● 健康状態、入院歴

いずれも幼児期に頻回の入院 (合併症の精査・治療、呼吸器感染症など) がみられる。6 歳以降は比較的健康的; 1名、現在も不調を生じやすい; 3名

4. 今までにうけてきた医療について

● 頑固な便秘への治療について (2名回答)

効果的な治療を受けている 0名

治療を受けているが有効でない (テレミン座薬、浣腸、酸化マグネシウム内服) 2名

● 健康・通院での悩み (自由記述)

- ・小児科の先生がモワットウイルソンのことを知らない。何年たっても知らない。
- ・便秘は親の工夫で改善していくもの・・・と言われ続け、つらくなる。
- ・座薬を使わないと排便しない
- ・てんかん薬の種類が多種になり、薬量が増える一方。
- ・疲れた時、ストレスがたまった時、興奮してコントロールができなくなりダイアップを使うことになるが、しんどそう。

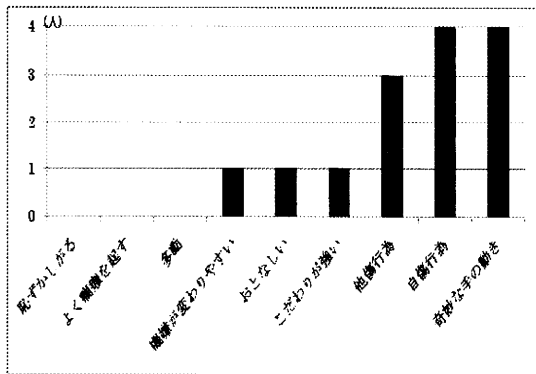
- ・体温調節が難しくこもり熱がでる (2名)。
- ・よく嘔吐する、何が原因か知りたい

5. 発達、特性について

- 運動発達、発語、要求表現および人への関心 (表 5)

	患者1 (12歳)	患者2 (7歳)	患者3 (7歳)	患者4 (2歳)
現在の運動発達	伝い歩き	登り降り	小走り	ずり這い
発語	なし	なし	なし	なし
要求表現				
泣く	0	0	1	1
自分でやろうとする	0	0	0	1
人に向わずに声を出す	0	1	1	1
人に向けて声を出す	0	1	1	1
クレーン	1	1	0	0
身振り	1	0	1	0
指(手)差し	1	0	1	0
ことば	0	0	0	0
人への関心	強い	強い	強い	強い

- 行動特性 (図 2)



奇妙な手の動き：頭の後ろに手を組み (2名)、離すを繰り返す。リズムカルに机をたたく。手をぶらぶらさせる。上方から手を1本1本順番に口に入れる。胸の前で手を合わせる (怖いとき)。両腕をひく(要求)

- 性格 (自由記述)

- ・笑顔がよい (2名)。明るい (2名)。
- ・元気のよい子、一方で興奮し手を出す乱暴な子
- ・人が好きで自ら相手とコミュニケーションを取りたがる (2名)。
- ・穴があくほど人を見つめる
- ・ひとなつこい

- ・簡単な指示にはきちんと応えてくれ誰とでも行動できる (落ち着いているときは)
- ・自分の思いが通らないと通るまであきらめない、がんこもの (2名)。
- ・リズムのある発声 (パーパパ、パーパパパなど) がみられる。

- 感覚機能など (表 6)

		患者1	患者2	患者3	患者4
聴覚	苦手な音がある	0	1	C	0
	町んでも聞こえていない	0	C	C	0
	その他	1	C	C	0
触覚	触れられるのを嫌がる	1	1	C	0
	手にべたべたを嫌がる	0	1	C	0
	二の中に手や物を入れる	0	1	1	0
	足裏に触れられるのを嫌がる	1	1	C	0
味覚	臭食が嫌い	0	C	C	0
	固形物を嫌がる	0	1	C	0
固有受容覚	ての他	1	C	C	0
	激しい遊びが好き	1	C	C	0
視覚	そのような遊びは苦手	0	1	C	0
	人をじっと見つめる	1	C	C	0
	物をじっと見つめる	0	C	C	0
	不定であるが、じっと見つめる	0	1	C	0
	視線が合いにくい	0	1	C	0

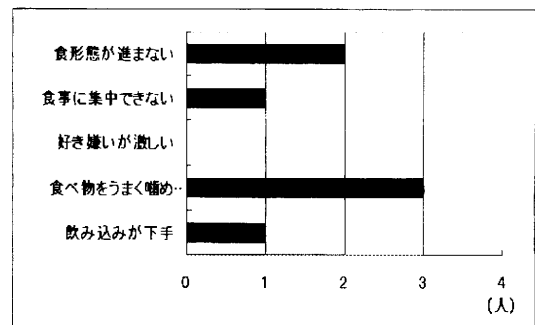
6. 生活習慣について

- 介助度

食事：全介助2名、半介助2名
着脱、排泄：全介助4名

- 食事についての問題 (図 3)

4名全員、食事に困難を示すと回答



食形態が進まない 2名の主な食形態は、ペーパースト食 (7歳)、およびみじん切り食 (7歳)であった。

●睡眠について (表 7)

睡眠に困難を示すと答えたのは4名中3名。

	患者1	患者2	患者3	患者4
睡眠障害がある	1	1	0	1
寝付きが悪い	0	1	0	0
夜中に起き出す	0	1	0	0
早朝に起きる	0	1	0	1
布団を嫌がる	0	0	0	1
昼夜逆転	0	0	0	0
睡眠剤を内服している	1	0	0	0
その他	0	0	0	0

7. 療育・教育について

●リハビリ開始時期

6 か月～21 か月 (平均 10.7 か月)

●療育開始時期

12 か月～36 か月 (平均 24.7 か月)

●現在、または過去に受けたリハビリ

PT : 4 名全員現在も受けている

OT : 1 名は未実施、3 名は現在も受けている

ST : 2 名は過去に受けていた。2 名は現在も受けている。

その他 : 音楽療法 (1 名)、視機能訓練 (1 名)

●手帳について (表 8)

	患者1	患者2	患者3	患者4
療育手帳	最重度	最重度	最重度	未判定
身体障害手帳	あり	あり	あり	あり
手帳(種)	1	1	1	1
手帳(級)	0	1	5(肢体) 3(視覚)	1
肢体不自由	1	1	1	0
聴覚障害	0	0	0	0
視覚障害	0	0	1	0
言語・咀嚼機能障害	0	0	0	0
内臓障害(心臓機能障害)	0	0	0	1

●療育、教育機関

乳幼児期 : 保育園 1 名、肢体不自由児通園施設 (3 名)、知的障害児通園施設 (1 名)、デイサービス事業 (1 名)、療育教室 (2 名)

学童期 : 学童児全員が特別支援学校 (3 名)

●リハビリや療育への意見 (自由記述)

- ・原因不明の子どものリハには困難なことが多かった。
- ・足底の過敏などのため年長になるまで立位が難しかったが、リハビリのおかげで運動機能が伸びてきた。
- ・理学療法士の先生に身体の状態をみてもらい、どこの筋肉を強くしていけば這い這いや自立姿勢につながるか、日々の生活の中でのアドバイスをもらえた。
- ・質の良い療育のおかげで心の土台がしっかり作れた。学童期に入っても精神的にも成長していると思う。

●学校教育に対して(自由記述)

- ・肢体不自由があっても行動面では知的障害であり、小学校を決める際、どこにも相談に乗ってもらえず自分ひとりで決めざるを得なかった。今は重複障害児が学校に少ない中、手探りでやっている
- ・一人ひとりの特性を尊重してほしい。ベテランの先生ほど、今までの経験で決めがちで、それ以上を見ようとしなない。
- ・元気そうに見える子どもでも生活の中でつらいこと(体温調節の難しさなど)があるので、配慮してほしい
- ・子どもや家庭の状況で学校を途中からでも替わられるように制度を変えてほしい
- ・障害に対してバリアフリーな知識をもっと取り入れてほしい。
- ・新しい知識をもっと教育に取り入れてほしい

●成長に伴う発達・成長の様子、課題

(自由記述)

運動発達、身辺自立に関すること

- ・年長ごろから運動機能がアップした。これを生かして、自力で動けるようにしていくのが課題
- ・大きくなってきたので自分のことは自分でできる力をつけるよう頑張っていきたい

・生活面すべてに介助が必要だが全介助ではない。進学にあたっては、きめ細かに使えていないといけない。

・手の操作性の幅を広げていきたい

コミュニケーションに関すること

・人が好きで自分から寄っていくが、コミュニケーションがとれず乱暴な行動に出ることが、成長につれ嫌がられるようになってきた、これは大きな課題だ

・意思がはっきりしてきているので、Yes、Noの提示ができるようにしたい

・手を使って手話のようにコミュニケーションをとれるようにしたい。

・自分の気持ちを伝えようとしているのにそれを表現できる手段がない

・コミュニケーションできるようになるか調べて欲しい。

8. 行政、医療機関への意見（自由記述）

●障害者(児)施策、家族支援に関して

・てんかんをもつので医療的機能を持つ施設に行くようにと主治医に言われたが、行動障害ももつため、重症心身障害児施設から断られ、あずかってもらえる施設がない。

・障害者自立支援法撤廃を希望する

・紙おむつ支給額を増やしてほしい。大きくなると枚数が足りない。

・座位保持装置は用途によって必要な姿勢が変わるので対応個数を増やしてほしい

・カーシートの自己負担分を減らしてほしい

・障害児の保育園への受け入れ枠を広げてほしい

・児童デイサービス、日中一時支援事業、短期入所など、施設の手手が足りなくて利用したくても結局使えない

●医療制度、医療機関に対して(自由記述)

・任意の予防注射の負担軽減（先天性心疾患を

もつのでかかると重篤になりかねないので)

●その他

・MWSと判っても、情報がほとんどなく、全てに手探りです。子どもの将来の姿も想像がつかない。そのような情報などが欲しい

・MWSの関係者(保護者)の集まりを開催してほしい

D. 考 察

4名の患者について、調査により明らかとなった成長発達に伴う問題点、課題およびその対策を考察する。

1. 診断の遅れ

4症例の平均年齢7歳3カ月、一方、平均診断時年齢は6歳0カ月と遅く(表1)、確定診断までの2~10年間は異なる遺伝性疾患の診断が付き、あるいは疑われていた(表2)。原因遺伝子が確定されて10年経過したが、未だ一般小児科医のMWSに対する周知は低い。

2. 疾患情報の少なさ

全員が、本疾患に関する幅広い情報を求めている(図1)。確定診断がなされても、情報は少なく、子育ては依然暗中模索で行っていると訴えている。今後、本研究により得られた成果は、ホームページなどを介し、医師、患者家族、また国民に広く社会的還元を行う必要がある。また、親の会の設立を望む声もあった。

3. 身体発育値の大きなばらつき、正常な二次性徴の発現

文献(Adam et al. 2006)によると生後の低身長($\leq -2SD$)は46%を占めるが、ばらつきがあると述べている。ばらつきの詳細は不明である。自験例において、身長は $+2.2SD$ から $-2.7SD$ (年齢は2~12歳)まで大きな幅を認めた(表3)。身長が $+2.2SD$ を示す12歳女児は幼少期から高身長を示した。また、11歳で初経の発来があった。本疾患における思春期発来をはじめとする内分泌学的データはごく限られており、本研究の重要

なテーマであろう。

4. 虚弱な健康状態、治療に難渋する頑固な便秘

全員が、幼児期病弱（合併症の治療、体重増加不良、発熱、呼吸器感染症、鼻炎による睡眠不足、など）で入院や通院を繰り返している。

2名において体温調節障害がみられ、1名に原因不明の嘔吐がみられた。Mowat 氏の私信において自律神経障害をもつ1名の患者のことが述べられている。MWS の重要な随伴症状である可能性がある。

頑固な便秘は2名に認め、いずれも治療に抵抗性であった。

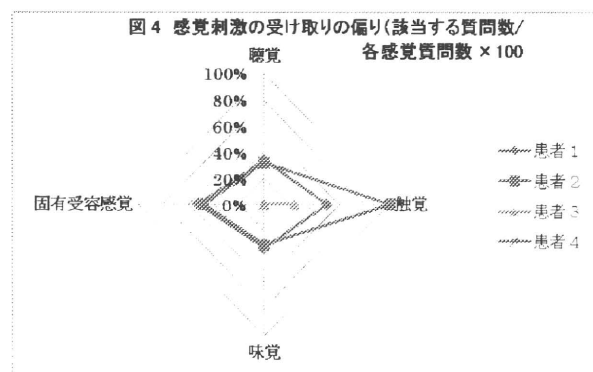
自然歴をふまえた各ライフステージにおける健康管理スケジュールの呈示が必要であろう。

5. 失調様運動障害、感覚刺激の受け取りの偏り

過去において、歩行の平均年齢は3~4歳であると報告されている(Adam et al. 2006, Zeier et al. 2005)。自験例においては4名中1名のみが5歳0カ月で歩行を獲得していた。しかし、歩容は不安定で失調様であり、運動発達の伸びは遅々としている。未独歩の年長児2名も同様で、いずれも失調様で、力の調整がしにくく粗雑な四肢の動きを示した。そのため、大きくなると、周囲から乱暴な子とみられ悩むと訴えている。

また、未独歩の年長児2名において、感覚刺激の受け取り方に偏りがあることが推測された(表6、図4)。ことに触覚と固有受容覚刺激において受け取りの偏り(過敏あるいは鈍感)が推測され、これらは粗大運動の遅れや粗雑な四肢の動き、頻発する自傷行為、摂食・嚥下機能の未熟さ(舌と顎が互いに連動し、分節的動きの制限される5-6カ月レベルの機能)、睡眠障害などにも関連していることが推測された。さらに、調査票に問題ないと回答している2歳児も、理学療法士の評価では足底に過敏さがあり立位化の遅れを生じていることが指摘されている。これらの問題は、出生直後からの粗大、微細運動機能の発達、さらには日常生活動作の獲得にも影

響を与えることが予想される。早期からの理学療法、作業療法、言語聴覚士などによる豊富な感覚運動経験は重要であると考えられた。



6. 行動特性

Adam ら(2006) は、患者はしばしば笑っていて幸せそうな様子を示すこと、また自傷行為がみられることを報告しており、自験例も同様であった(図2)。さらに加えて、全員に奇妙な手の動き(リズムカルに机をたたき、肘を挙上し上方から指で口元をさわると、ぶらぶらと手を振る、頭の後ろに手を組むなど)がみられた。これらは固有受容覚や触覚刺激の受け取りの鈍さのために、独特の姿勢をとり、また触覚刺激を重ねているとも推測された。

また、後ろを振り向いてまでも人を見続ける、穴があくほど見続ける、人との関わりを求めるといった特徴がみられた。一方、1名において、頑固、こだわり(慣れた場所でないと食事をとらないなど)があると回答している。

またイライラした時に相手の髪を引っ張る、頭をたたき、あるいはこちらを向いてほしいときたたき、などの他傷行為も見られた。これらは意思表示の不適切な代替手段であり、あるいはコミュニケーションがとれないことへのストレスから生じるものと推測できた。

7. 重複障害の実態

低年齢児1名を除き、全員、療育手帳最重度判定と身体障害者手帳 肢体不自由 1級~5級を

もち、重度重複障害の様相を示した(表 8)。ところで、身体障害者手帳 肢体不自由 1~3 級所持者は療育手帳判定時配慮され、一段階重い判定となることが多い。その場合、療育手帳が実際の知的能力を反映しなくなる。過去に正式な心理学的評価がなされた報告はなく、知能評価は今後の課題と感じた。

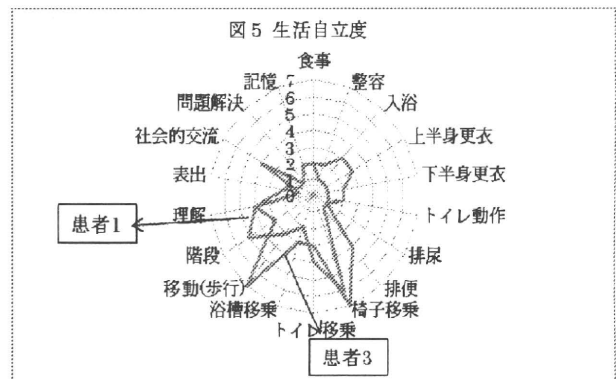
8. 身振り、指(手)差しでのコミュニケーション

多くの保護者が、コミュニケーション能力の獲得を願っていた。2 名において身振りや指(手)さしで要求を示し、また簡単な指示に従うことができた。しかし、全員が表出言語をもたなかった(表 5)。ここで、身振りサインをもつ 1 名に対し、言語獲得前段階期における言語発達能力を、長尾式発語前言語発達検査 (N-PLS : Nagao Pre-Linguistic Scale) (長尾ら 2009) により評価した。これは、「表出」「言語状況の場の理解」「象徴化されたものを有する能力」の 3 つの領域により言語発達能力を評価するものである。本児の場合、「表出」の強い落ち込み (1-2 カ月レベル) と、後 2 者の優勢な能力(各々、11 カ月、8 カ月レベル)がみられた。これが MWS の共通する言語発達の特徴であるならば、その特性を生かした代替えコミュニケーション指導が有効と思われた。

9. 生活習慣の自立状況について

全員、生活自立度は低い。しかしその詳細は明らかでない。保護者は生活能力が少しでも向上することを願っていた。そこで ADL の再評価を試みた。介助度において同レベル(食事は半介助、着脱・排泄においては全介助)である 2 名(患者 1 ; 12 歳、患者 3 ; 7 歳)に対し、「機能的自立度評価法」(FIM ; Functional Independence Measure) (千野監訳 1991) を実施した。FIM は、ADL 項目ごとの自立度や介護度を測定することを目的として作られており、1 から 7 に向かって自立度が高くなる。図 5 に示すように、2 名の機能的自立度の総得点は 126 点満点中、39 点(患者

1)と 54 点(患者 3)であった。また項目別得点の状況も両者で異なっており、ADL の自立度を総合的にとらえることが可能であった。



10. 保護者からの意見 (自由記述)

様々なご意見をいただいた。全文を「D 結果」に記載した。

MWS に対する幅広い情報を求め、小児科医、療育者、教育者などの本疾患への周知を求める声が大きかった。特に教育現場において特性(健康状態、重複障害)に配慮のある対応を求めている。

また、親の会の設立を訴えていた。

行政に求めることとして、医療的配慮が必要な「動く」重症児施設の整備充実。補装具(その中でも車在用を含む座位保持装置)の自己負担分の軽減。日常生活用具(特に紙おむつ)支給額の増額。医療費や任意予防接種における自己負担分の軽減などを求める声が複数みられた。さらに、保育所の障害児受け入れの促進、児童デイサービス、短期入所、日中一時預かり事業の充実・拡大を要望する意見が共通していた。

E. 結論

4 名の MWS 患者への調査結果をまとめると、身体発育は大きなばらつきを示す一方、12 歳女児において正常な二次性徴の発来を示した。幼児期・学童期において病弱で要医療度は高く、健康管理が欠かせない実態が明らかとなった。

感覚刺激の受け取り方の偏りが推測された。失調様の運動障害と合わせ、運動や摂食・嚥下機能の発達あるいは日常生活習慣の獲得をより不良なものにしている可能性がある。

言語表出は不良であったが、身振りや指(手)さしでの要求手段をもつ児もいた。人と関わろうとするが半面、自傷・他傷行為も頻発し、コミュニケーションスキルの向上は大きな課題である。

MWS の周知は低く、疾患情報を医師、患者家族、さらに国民広くに提供することは喫緊の課題である。

内分泌学的機能、精神発達や生活自立度、言語発達などについては今回の調査結果を踏まえ、さらに詳細な評価が必要と感じた。

行政に対しては、「動く」重症心身障害施設の充実・整備、児童デイサービス・短期入所・日中一時預かり事業等の充実、医療費や補装具の自己負担額の軽減、日常生活用具支給額の増額などの要望があった。

謝辞

今回の調査にあたり、全面的なご協力をくださった患者様とご家族の皆様に深謝いたします。また、FIM および長尾式発語前言語発達検査の使用にあたりご助言下さった慶応義塾大学医学部リハビリテーション科 辻 哲也 先生、長尾クリニック 長尾圭造先生に深謝いたします。さらに、患者様の評価にあたりご協力いただいた広島市こども療育センター 言語聴覚士 亀井悦子、理学療法士 関東佐智子、佐伯純、山田義光、および作業療法士 山根良子 各先生方に感謝いたします。

文献

Adam MP, Schelley S, Gallagher R et al. Clinical features and management issues in Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 140:2730-41, 2006.

Mowat DR, Croaker GDH, Cass DT et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23. *J Med Genet* 35: 61-623, 1998.

Wakamatsu N, Yamada Y, Yamada K et al. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nat Genet* 27:369-70, 2001.

Zweier C, Thiel CT, Dufke A et al. Clinical and mutational spectrum of Mowat-Wilson syndrome. *Eur J Med Genet* 48:97-111, 2005.

千野直一 (監訳) : FIM: 医学的リハビリテーションのための統一データセット利用の手引き (原著第3版). 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室, 東京, 1991

長尾圭造, 上好あつ子. 乳児検診で使える はじめてことばが出るまでのことばの発達検査マニュアル. 東京: 明石出版, 2009.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

本年度、関連発表なし。

2. 学会発表

山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司, 古谷憲孝, 松尾真理, 浦野真理, 平木洋子, 黒澤健司, 斎藤加代子, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群典型例における *ZFHX1B* 遺伝子変異. 日本人類遺伝学会 (さいたま) 2010.10.28.

Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Furuya N, Matsuo M, Urano M, Hiraki Y, Kurosawa K, Saito K, Wakamatsu N: Novel mutations of *ZFHX1B* responsible for the typical cases of Mowat-Wilson syndrome. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Washington DC, USA) 2010.11.5.

山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司, 古谷憲孝, 松尾

真理, 浦野真理, 平木洋子, 秋丸憲子, 松田圭子,
岡本伸彦, 黒澤健司, 斎藤加代子, 若松延昭:
Mowat-Wilson 症候群典型例にみられた新しい
ZFX1B 遺伝子変異. 日本生化学会日本分子生物
学会合同大会 (神戸) 2010.12.10.

(予定を含む。)

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

[IV]

平成 22 年度研究成果に関する刊行物一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
黒澤健司	染色体異常の理解	千代豪昭	臨床遺伝学講義ノート	オーム出版社	東京	2010	pp 37-49
古谷憲孝, 黒澤健司	口唇口蓋裂の遺伝	小林眞司	胎児診断から始まる口唇口蓋裂 集学的治療のアプローチ	メジカルビュー社	東京	2010	pp 32-38.
藤田秀樹, 小崎里華	妊娠前・妊娠初期の相談	北川道弘 村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導	医薬ジャーナル社	東京	2010	pp 41-42
小崎里華	こどもの障害（奇形）とケア	北川道弘 村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導	医薬ジャーナル社	東京	2010	pp 198-201
藤田秀樹, 小崎里華	こどもの障害（奇形）とケア	北川道弘 村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導	医薬ジャーナル社	東京	2010	pp 211-214
小崎里華	先天異常の疫学・分類・診断	伊藤真也 村島温子	妊婦と授乳	南山堂	東京	2010	pp 12-19

雑誌 (英文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada K, Miura K, Hara K, Suzuki M, Nakanishi K, Kumagai T, Ishihara N, Yamada Y, Kuwano R, Tsuji S, <u>Wakamatsu N</u>	A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations.	<i>BMC Medical Genetics</i>	11	doi:10.1186/1471-2350-11-171	2010
Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki K, Yamada Y, <u>Mizuno S</u> , <u>Wakamatsu N</u>	Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation	<i>Am J Med Genet A</i>	152A	3057-3057	2010
Yamada Y, Yamada K, Nomura N, Yamano A, Kimura R, Tomida S, Naiki M, <u>Wakamatsu N</u>	Molecular analysis of two enzyme genes, <i>HPRT1</i> and <i>PRPS1</i> , causing X-linked inborn errors of purine metabolism.	<i>Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids</i>	29	291-294	2010
Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, <u>Okamoto N</u> , Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, <u>Kurosawa K</u> , <u>Mizuno S</u> , Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	<i>Hum Mutat</i>	31 (3)	284-294	2010
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, <u>Okamoto N</u> , <u>Mizuno S</u> , <u>Kurosawa K</u> , Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, <u>Kosaki R</u> , Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.	<i>J Hum Genet</i>	Oct 28	Epub ahead of print	2010
Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, <u>Kurosawa K</u> .	1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype.	<i>Pediatr Int</i>	52	547-550	2010
Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, <u>Kurosawa K</u> , Errami A, Gibson KM, Salomons GS, Jakobs C, Osaka H	A new case of GABA transaminase deficiency detected with proton MR spectroscopy.	<i>J Inherit Metab Dis</i>	33	85-90	2010
Osaka H, Koizume S, Aoyama H, Iwamoto H, Kimura S, Nagai J, <u>Kurosawa K</u> , Yamashita S	Mild phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a PLP1-specific mutation.	<i>Brain Dev</i>	38	703-707	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Adachi M, Muroya K, Asakura Y, <u>Kurosawa K</u> , Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T.	Ruvalcaba syndrome revisited.	<i>Am J Med Genet A</i> .	152A	1854-1857	2010
Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Sasaki M, Saitsu H, <u>Kurosawa K</u> , Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K.	Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease.	<i>Ann Neurol</i>	68	250-254	2010
Komatsuzaki S, Aoki Y, Nihori T, <u>Okamoto N</u> , Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, <u>Mizuno S</u> , Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, <u>Kurosawa K</u> , Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y.	Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies.	<i>J Hum Genet</i>	55	801-809	2010
Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, <u>Kurosawa K</u> , Osaka H.	5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant.	<i>Brain Dev</i>	Sep 16	Epub ahead of print	2010
Saito Y, Kubota M, <u>Kurosawa K</u> , Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M.	Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome.	<i>Brain Dev</i>	Aug 12	Epub ahead of print	2010
Fujita H, Torii C, <u>Kosaki R</u> , Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K.	Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22.	<i>Am J Med Genet A</i> .	152A (4)	950-953	2010
Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, <u>Kosaki R</u> , Takahashi T, Kosaki K.	Interstitial microdeletion of 4p16.3: contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome.	<i>Am J Med Genet A</i>	152A (4)	1028-1032	2010
Fujita H, Yanagi T, <u>Kosaki R</u> , Torii C, Bamba M, Takahashi T, Kosaki K.	Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: concurrence malformation and disruption.	<i>Am J Med Genet A</i>	152A (4)	1033-1033	2010
<u>Kosaki R</u> , Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K.	Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement.	<i>Am J Med Genet A</i>	152A (7)	1844-1846	2010
Takahashi H, Hayashi S, Miura Y, Tsukamoto K, <u>Kosaki R</u> , Itoh Y, Sago H.	Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero.	<i>Obstet Gynecol Int</i>	Jul 25	Epub pii: 379534	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, <u>Kosaki R</u> , Sago H, Akiyama M, Shimizu H.	A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing.	<i>Exp Dermatol</i>	20 (1)	74-76	2011
Ohnuki Y, Torii C, <u>Kosaki R</u> , Yagihashi T, Sago H, Hayashi K, Yasukawa K, Takahashi T, Kosaki K.	Cri-du-Chat Syndrome Cytogenetically Cryptic Recombination Aneusomy of Chromosome 5: Implications in Recurrence Risk Estimation.	<i>Mol Syndromol</i>	1 (2)	95-98	2010
Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, <u>Kosaki R</u> , Nakazawa A, Uemoto S, Noda M, Naiki Y, Horikawa R.	Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency.	<i>Pediatr Transplant</i>	14 (8)	1036-1040	2010
Shimizu H, Migita O, <u>Kosaki R</u> , Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uemoto S, Nakazawa A, Kakiuchi T, Arai K.	Living-related liver transplantation for siblings with progressive familial intrahepatic cholestasis 2, with novel genetic findings.	<i>Am J Transplant</i>	11 (2)	394-398	2011
Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama, Kosaki K, <u>Okamoto N</u>	A case of Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and <i>NPBL</i> gene mutation	<i>Cong Anom</i>	50	129-132	2010
Okamoto N, Akimaru N, Matsuda K, Suzuki Y, Shimojima K, Yamamoto T.	Co-occurrence of Prader-Willi and Sotos syndromes.	<i>Am J Med Genet A</i>	152A	2103-2109	2010
Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, <u>Okamoto N</u> , Barkovich AJ	Neuroradiologic features of CASK mutations.	<i>Am J Neuroradiol</i>	31	1619-1622	2010
Filges I, Shimojima K, <u>Okamoto N</u> , Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T.	Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome.	<i>J Med Genet</i>	Oct 30.	Epub ahead of print	2010
Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, <u>Hiraki Y</u> , Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saito H, Miyake N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T.	Zebrafish gene knockdowns imply roles for human YWHAG in infantile spasms and cardiomegaly.	<i>Genesis</i>	48	233-243	2010