

手指の dysmorphology として種々のものが知られており、非特異的な特徴や複数の特徴の組み合わせによって、手指の形態がその先天異常症候群の診断に役立つ場合がある。例えば Coffin-Lowry 症候群の先細りの指は時に楓様の指とも称される特徴的なもので診断の確診につながる所見である。Rubinstein-Taybi 症候群の平らな指、へら状の指、Russel-Silver 症候群の第 5 指内彎短小、Kabuki 症候群の Fingertip pad と DIP 関節屈曲線の消失など、様々な診断の鍵となりうる手指の特徴がある。

今回の検討で Mowat-Wilson 症候群の手指の特徴として細い指が挙げられる。さらに本症に特徴的なのは、先細りではなく、むしろ DIP 関節と PIP 関節が目立つ竹のような指が全例にみられる。また多発奇形を伴う多くの染色体異常症や先天異常症候群で第 5 指の短小がみられるのに対して、Mowat-Wilson 症候群ではむしろ第 5 指の長さが目立つ症例がある。

耳介についての検討で、全例に見られるのは耳輪の強い巻き込みである。起始部、横行部から下行して耳朶との接着部まで全集にわたり巻き込みが強い。しかしながら耳輪の強い巻き込みは形成はかならずしも本症だけに特徴的ではなく、むしろ耳朶の形態が本症に特異的と言える。それは比較的大きい円形の耳朶であり、全例において中心部に陥凹が見られる。赤血球の形態に類似している。通常 Y 字型にみえる対耳輪であるが、本症の場合はその後脚は症例 7 を除きいずれも認識できない。対耳輪幹部の隆起は強いために舟状窩の溝が深い。耳朶の陥凹はこの舟状窩の延長上にある。

これらの複数の所見は本症に特異的であり、この特徴の認識が診断に有用と考えられる。

## E. 結論

Mowat-Wilson 症候群は、出生時は標準計測値であるが、その後は成長障害で身長と体重は約-2

SD、頭囲は約 -3 SD を示し、明らかな Postnatal Growth retardation が見られた。

指趾の特徴は「節々の目立つ竹のような細長い指」が本症に特徴的な所見である。耳介の特徴は、耳輪の全周にわたる強い巻き込み (overfolding) と、上方にもちあがり (uplifted) 前方を向いた (front facing)、大きく肉厚で中央が陥凹した耳垂である。顔貌の特徴と合わせて本症の診断の鍵となる所見である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

関連発表なし。

### 2. 学会発表

水野誠司, 西恵理子, 村松友佳子, 若松延昭:

Mowat-Wilson 症候群の耳介形態. 日本先天異常学会学術集会 (東京) 2011.7.22.

Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Nishi E, Ishihara N, Akimaru N, Urano M, Matsuda K, Okamoto N, Hiraki Y, Wakamatsu N: Molecular analysis of *ZEB2* responsible for the Mowat-Wilson syndrome.

International Congress of Human Genetics and Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Montreal, Canada) 2011.10.13.

山田裕一, 山田憲一郎, 水野誠司, 西恵理子, 石原尚子, 今高城治, 鈴木由香, 鮫島希代子, 秋丸憲子, 松田圭子, 岡本伸彦, 平木洋子, 若松延昭: Mowat-Wilson 症候群における *ZEB2* 遺伝子解析. 日本人類遺伝学会/東アジア人類遺伝学会共同大会 (千葉) 2011.11.10.

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 症候群典典型例における *ZFH1B* 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 *ZFH1B* 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 *ZFH1B* 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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 症候群患児の成長発達に伴う問題点と対策、および知的側面の分析

研究分担者 齋藤加代子

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

## 研究要旨

てんかん、精神発達遅滞により Mowat-Wilson 症候群と臨床診断した同胞 3 例発症の 1 家系を含む 4 症例に遺伝子変異を認めた。いずれも過去に報告のない *ZEB2 (ZFHX1B)* のナンセンス変異であった。臨床所見については、以前から報告のある重度発達遅滞、顔貌の特徴を認め、てんかんについては 4 症例すべて合併していたが、発作は一定の傾向はなかった。

平成 22 年度に我々はアンケートにより、Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関するアンケート調査を行った。発達としては、運動面は伝い歩きから独歩を獲得しているレベルであったが、有意語を表出するものはなかった。いずれも重度の精神運動発達遅滞のレベルにあり、それに伴う療育・教育を受けていた。本分担研究では症例の成長発達に伴う問題点とその対策に関する心理・社会的側面を考察した。さらに平成 23 年度には、Mowat-Wilson 症候群の成長発達の中でも知的側面に関して調査を行った。いずれも重度の精神運動発達遅滞のレベルにあり、喃語のみの患児がほとんどであった。症例の知的側面の分析を行い、発達に伴う問題点とその対策に関して報告を行った。

-----

## 共同研究者

浦野 真理

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

平木 洋子

広島市こども療育センター

若松 延昭

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

本研究では Mowat-Wilson 症候群の病態を把握し、成長・発達に関する情報を収集して、まとめることで同症候群をもつ子どもたちへの医療・療育の有り方、長期的支援の有り方を検討する。

## B. 研究方法

成長発達に関する問題点を抽出したのは、東京女子医科大学附属遺伝子医療センター受診患者において、本症候群と臨床診断され、遺伝子検査を実施し、変異が同定された 4 症例について検討を行った。母親への聴取によりアンケートを実施した。アンケートは広島市こども療育センターの平木洋子が作成し、8 項目より成る質問紙を使用した。

## A. 研究目的

Mowat-Wilson 症候群は若松らが眼間開離、離れた薄い眉毛などの特徴的顔貌、Hirschsprung 病、小頭症、精神遅滞、粘膜下口蓋裂、低身長 of の患者において、*ZEB2 (ZFHX1B)* 遺伝子異常を報告した症候群である。

知的発達についての分析対象は、本研究班で病因遺伝子である *ZEB2* の変異解析で診断が確立した症例のうち、発達検査を実施できた 12 例である。Mowat-Wilson 症候群の患児では表出言語が認められない児が多いため、通常年齢相当に用いられる知能検査では測定できず、親への質問紙方式や非言語を用いた検査が実施された。実施された検査に基づき、発達指数 (DQ) を算定し、分析を行った。

## C. 研究結果

### I 成長・発達に関する問題点について

症例 1、2、3 は同胞発症。

- 症例 1 12 歳 女児
- 症例 2 10 歳 女児
- 症例 3 8 歳 男児
- 症例 4 4 歳 男児

#### 1. 診断および医療情報について

- 症例 1~3 は Kabuki 症候群を疑われ、症例 3 のてんかん治療の際に紹介受診した。症例 4 は近医より本症を当初より疑われていた。
- 医療情報は小児科担当医、インターネットから得ていた。症例 4 は昨年の愛知県心身障害者コロニーで実施された Mowat-Wilson 症候群の勉強会に出席し、患者・家族と交流し、情報を得た機会は有用だったと回答していた。

#### 2. 成育歴について

- 4 例とも正常分娩で出生。

#### 3. 健康状態について

- 4 症例ともてんかんを合併していた。同胞例の 3 人の発作は異なっている。てんかんの治療は薬物療法。
- 4 症例とも入退院を繰り返すような状態はなく、現在、健康。症例 3 については 1 歳 4 カ月時に West 症候群、6 歳に停留精巣手術のため入院。症例 4 は熱性けいれんのため、3 歳時に入院を経験したがそれ以外は長期入院はなし。

#### 4. 今までにうけてきた医療について

- 便秘について：症例 3 以前は重質酸化マグネシウムを服用しなければならなかったが、現在は解消されており、治療はしていない。他の 3 例についても現在便秘の治療は受けていない。

#### 5. 発達、特性について

- 運動発達は症例 2 が 5 歳で独歩可能となり、現在小走りもできる。症例 1 は独歩が 5 歳 8 ヶ月より可能になった。症例 3、4 はつかまり立ちが可能。症例 3 の男児は歩行器使用かはいはいで移動。症例 4 の男児は手を持ってかなりの距離も歩行できる状態だが、家の中は四つばい移動。
  - 4 人ともに言語は喃語のみ。要求は自分で行おうとする (症例 1)、指さしが可能 (症例 2)、泣く (症例 3、4) とレベルは様々。
  - 症例 1~3 の同胞は性格が似ているのか、知っている人への関心は強いが、他人への関心はあまりないとのことだった。
  - 性格傾向として、かんしゃくを起こしやすい、機嫌が変わりやすいことは 4 人とも共通していた。
  - 壁に頭を打ち付ける自傷行為が 4 症例ともあった。
  - 症例 1~3 および症例 4 の親とも言語表現ができないことから、子どもの要求が理解しにくいことでの難しさを挙げていた。
- #### 6. 生活習慣について
- 食事について、症例 1 は自立しており、固形も食べることが可能であった。症例 2 はかきこんで食べるため、固形よりも離乳食に近い形の食形態にしており、介助が必要。症例 3,4 は離乳食よりは固めだが、全介助。
  - 衣服の着脱、排泄は 4 症例とも全介助が必要であった。症例 1~3 の母は 3 人とも着脱、排泄の自立ができていないことを生活上の困難さであると記述。

## 7. 療育・教育について

- 症例 1~3 は特別支援学校、症例 4 は保育園に在籍し、週に 1 度療育施設に通園。
- 療育は PT、OT を受けていた。症例 4 は ST を希望しているも、希望者に対して、職員の数が足りず、今のところ受けられていない。
- 療育手帳は症例 1~3 が A<sup>○</sup>、症例 4 が 2 度。身体障害者手帳は 3 名が 1 種 1 級を取得。

## 8. その他：国、行政、医療機関に望むこと

- 症例 4 は近くに適切な療育機関がなく、また定員に空きがなく、遠方の他区の施設を利用している。利用者数を考慮し、区内で通える施設を作って欲しい。
- 症例 1~3 の 3 人の母親は、国からの支援として特定疾患に入ることを望んでいた。

## II 知的側面について

12 例の発達検査の実施年齢は 1 歳 4 か月~9 歳 2 か月であった。その結果、DQ の平均は 27.75 であった。DQ の分布としては、DQ50~70 (軽度発達遅滞) が 1 例、35~49 (中度発達遅滞) は 3 例、20~34 (重度発達遅滞) は 4 例、19 以下 (最重度発達遅滞) は 4 例となっており、その分布は中等度の発達遅滞以下にあり、知能の低い側へ偏っていることが明らかになった。

## D. 考察

4 症例の経過として、てんかんについては坑てんかん薬で治療を行っていた。4 例ともに便秘については現在治療をしているものはなかった。

運動発達遅滞に関しては、幼少期より理学療法を受けており、歩行が可能な児からつかまり立ちのレベルまでであった。本症の児は人への興味があり、関わりを楽しむといわれるが、3 人の同胞は見知った人には関心が強いことが母より報告された。性格としてはかんしゃくをおこしやすく、機嫌が変わりやすい特徴を持っていた。

また、以前より、Mowat-Wilson 症候群の患児で

は重度の精神発達遅滞を伴うことが知られていたが、発達指数をまとめてみると、数値では DQ8~53 まで幅はあったが、発達の遅れは全員に共通しており、その障害の程度は重度のレベルであることが追認された。

言語表出は喃語のみの患児がほとんどであり、要求の表出は「泣く」という手段や指さしくらいまでの段階で、発達指数から推測される水準の言語コミュニケーションに相応していると考えられた。要求の表現としての言語がなく、表出手段が限られていることから、かんしゃくを起こしやすと考えられ、周囲から見ると気分の波があるように思われる傾向に対して、親が児の訴えをうまくとらえられていないと感じることが多かった。そのため、日常生活での養育の難しさが窺われた。

また、本症候群は常染色体優性遺伝で片方の染色体のハプロ不全で発症するが、同じように NSD1 遺伝子のハプロ不全で起こる Sotos 症候群の知的側面との比較を試みた。Sotos 症候群では、本症候群と同様に、早期に運動発達の遅れが見られ、何らかの知的障害を有する患児が多いとされている。しかし、その程度は様々で、軽度から重度まで幅がある。多くの患児は言語表出に困難さを伴うが、有意語の表出が認められる児が少ない本症候群とはレベルが異なっていることがわかった。発達遅滞の程度は本症候群の児の方がより重く、日常生活において介助の必要性も大きいことが示唆された。

有意語の表出がないことが大人とのコミュニケーションを難しくしている一因でもあった。指さしや自分で行動できる児についてはまだ理解が可能であるが、「泣く」という手段でしか要求をあらわせない児は、主な養育者である母親たちの不安につながるため、今後はサイン言語や絵カードを用いた表出の機会等の手段を取得できるように療育していく必要が感じられた。

## E. 結 論

Mowat-Wilson 症候群の臨床症状を呈し、*ZEB2* の変異解析で確定診断された症例の知的側面の分析を行った。有意語の表出できる児が稀で、喃語レベルがほとんどであった。このような臨床症状が明らかになることで、療育機関での児への言語交流に関する早期介入を実現することが望ましいと考えられた。

国内でも本症候群のネットワークが構築されつつあり、確定診断を通じて、様々な情報が家族に提供できることで、医療や療育機関での児への早期介入が実現できることが期待される。それによりきめ細かな家族の心理・社会的援助が可能となると考えられた。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
関連発表なし。
2. 学会発表  
関連発表なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

- 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 症候群の発生頻度推定と FIM による ADL 評価

研究分担者 黒澤 健司

神奈川県立こども医療センター 遺伝科

研究要旨

先天奇形症候群は、発生頻度が極めて低く、特徴的合併症を伴う先天異常疾患であり、その多くがメンデル遺伝病に分類される。2年間の研究において、最初に神奈川県先天異常モニタリング調査（KAMP: Kanagawa Birth Defects Monitoring Program）の結果と神奈川県立こども医療センター遺伝外来受診症例を手掛かりとして、Mowat-Wilson 症候群の発生頻度を検討し、約 110,000 出生に 1 例と推定した。この値は、平成 21 年度報告書で水野らが提示した推定値 100,000 出生に 1.3 例に比較的近い値と考えられた。次に、Mowat-Wilson 症候群の小児例を中心に FIM（Functional Independence Measure）による ADL 評価を試みた。セルフケア能力に比較して社会的認知能力は比較的点数を獲得し、この症候群で言われている社会性の豊かさなどの行動特性と連動する評価となった。今後、多症例での長期的評価が重要と考えられた。

共同研究者

平木 洋子

広島市こども療育センター

岡本 伸彦

大阪府立母子保健総合医療センター

A. 研究目的

現在まで、われわれは人口ベースの先天異常モニタリング調査により、母年齢の上昇の影響や多胎発生頻度の変化、生殖補助医療の与える先天異常発生の動向を明らかにしてきた。しかし、こうしたモニタリング調査で報告されるものは確認された個々の奇形が対象となっており、奇形の組み合わせから得られる診断ではない。これは、先天異常モニタリング調査の限界でもある。奇形症候群の多くはメンデル遺伝病に分類され、発生頻度が極めて低く、その医療管理は合併症の種類と程度に影響を受け、専門的な医療を必要とする希

少難病である。希少難病に分類される先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることは、医療施策立案や治療、さらに疾患予防において重要な基本情報となる。

Mowat-Wilson 症候群は、精神遅滞、小頭症、てんかんなどの中枢神経症状と特異顔貌を特徴とする奇形症候群で、2q22 にマップされる *ZEB2* (*ZFH1B*) 遺伝子のハプロ不全によって発症する。また、Hirschsprung 病は同症候群 50–60% で合併が認められる。現在までに、多くの Mowat-Wilson 症候群に関する報告はあるが、発生頻度に関する報告は極めて限られている。Amiel ら(2001)は、Hirschsprung 病 (8000 出生に 1 例) 患者 250 例に 8 例の同症候群を検出し、かつ Hirschsprung 病合併症例は Mowat-Wilson 症候群の 50% を占めることから、70,000 出生に 1 例と推定している (ZEB2 and Mowat-Wilson syndrome. In *Inborn Error of Development*, Oxford University Press,

2008)。最初に、神奈川県で行われた人口ベースの先天異常モニタリング調査と、同じ医療圏に属する小児専門医療機関の遺伝外来における受診例を手掛かりとして、Mowat-Wilson 症候群の発生頻度を推定した。

こうした疫学調査に加え、Mowat-Wilson 症候群の ADL について検討した。運動発達は、乳児期から遅れが目立ち、中等度から重度の発達遅滞を認める。行動特性としては、一般的には陽気で社会性があり、ひとなつこい性格を呈することが知られている。我が国においても変異および合併症に関する報告はあるものの、行動特性や日常生活動作 (ADL) に関する報告は少ない。Mowat-Wilson 症候群の小児例を中心に FIM (Functional Independence Measure) による ADL 評価を試み、検討を行った。

## B. 研究方法

### 1) Mowat-Wilson 症候群の発生頻度推定

対象は、神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある 8 例の Mowat-Wilson 症候群症例である。遺伝子解析はほぼ全例でなされて、遺伝子変異の検出により確定している。比較対象として、これら対象症例の出生年次に遺伝科を初診となったダウン症候群症例を取り上げた。発生頻度が比較的一定で、診断が容易であるダウン症候群との比を観察することにより、発生頻度を推定した。また、ダウン症候群の発生頻度が県内において一定であることを確認するために、神奈川県における先天異常モニタリング調査のデータも参考とした。神奈川県における先天異常モニタリングプログラム (KAMP) の方法論については既に述べているので省略する。

### 2) FIM による Mowat-Wilson 症候群 ADL の評価

対象は、臨床的に Mowat-Wilson 症候群と診断がなされ、遺伝子解析により *ZEB2* の変異を確認した 6 例で、評価方法は FIM (Functional

Independence Measure) で、7 歳以下の場合には WeeFIM を考慮した。FIM の採点方法など評価解釈については、成書を参考とした。

### (倫理面への配慮)

神奈川県の先天異常モニタリング事業はすべての個人情報と切り離した形で登録され、施設内倫理審査により承認を受けた事業である。

## C. 研究結果

### 1) Mowat-Wilson 症候群の発生頻度推定

1989 年から 2007 年の 19 年間に 8 例の Mowat-Wilson 症候群症例が遺伝外来を受診した。この期間の Down 症候群症例の遺伝科初診例数 1122 例に対して 8 例の Mowat-Wilson 症候群症例が遺伝外来を受診したことになる。受診比率が Mowat-Wilson 症候群と Down 症候群とが一致すると仮定するならば、Down 症候群 140 例に対して 1 例の割合で Mowat-Wilson 症候群症例が受診していることになる。Down 症候群の発生頻度を 800 出生に 1 例とすると、約 110,000 出生に 1 例の発生頻度が推定されるが、評価バイアスは考慮する必要がある。

### 2) FIM による Mowat-Wilson 症候群 ADL の評価

6 症例の FIM 評価表をまとめた。合計点では 19-53 と幅が大きかった。セルフケアでは、6 例中 5 例がほとんどの項目で 1 点であった。コミュニケーションは、セルフケアがほとんど達成されない症例でも比較的高い点数が計上され、状況の理解が習慣にしたがって獲得されやすいことが推測された。社会的認知も、セルフケアの低さに比較して、比較的高い点数が得られ、社会性の豊かさが今回の調査からもわかった。記憶においてはほぼ全例が 2 点以上の評価を得、日課・習慣の重要性が確認できた。

## D. 考 察

今回の検討により、Mowat-Wilson 症候群の発生頻度は少なくとも 110,000 出生に 1 例 (100,000 出生に 0.91) と推定された。この値は、平成 21 年度報告書で水野らが提示した推定値 100,000 出生に 1.3 例に比較的近く、Amiel ら(2001)の 70,000 出生に 1 例 (100,000 出生に 1.42) と近い。若松ら (2010) の報告と今回の我々の推定値は、いずれも遺伝子レベルでほぼ確定した症例に基づいた推定値であり、実際は未診断例が潜在している可能性が高い。今後の課題としては、診断基準に基づく客観的評価と遺伝子診断のスクリーニング体制の確立があげられるかもしれない。

ADL および行動特性に関して、Evans ら (Evans et al., Am J Med Genet Part A 2012;158A: 358-366.) は、Mowat-Wilson 症候群の行動特性として、常套動作や痛み刺激に対する反応の低さ、陽気な気質、人懐こさなどを挙げる一方で、情緒面の障害や歯ぎしりなどの口腔動作の異常などを指摘している。成人と異なった発達リハビリテーションという面では今後長期的な FIM 評価が課題と考えられた。

## E. 結 論

小児病院遺伝外来の受診状況から Mowat-Wilson 症候群の発生頻度を少なくとも 110,000 出生に 1 例と推定した。この値は従来の報告とほぼ等しい。今後の課題として、症例ベースでの疫学調査、診断基準に基づく客観的評価、さらに遺伝子診断のスクリーニング体制の確立があげられる。

FIM による Mowat-Wilson 症候群小児例の ADL 評価をおこなった。セルフケア能力に比較して社会的認知能力は比較的点数を獲得し、この症候群で言われている社会性の豊かさなどの行動特性と連動する評価となった。

## 謝 辞

本研究の資料の一部は、神奈川県産科婦人科医学会の協力による神奈川県新生児特別地域保健事業によっている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

関連発表なし。

### 2. 学会発表

黒澤健司: 希少難病と小児病院遺伝科. 公開シンポジウム・成果発表会「難治性疾患の克服に向けて」(東京) 2011.7.10.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 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

モワット・ウィルソン症候群の成長発達に伴う問題点と対策及び  
患者・家族会の設立の支援  
研究分担者 小崎 里華  
国立成育医療研究センター 遺伝診療科

## 研究要旨

本研究の目的は、従来報告されている Mowat-Wilson 症候群（以下 MWS）の症状とわが国の症例の症状スペクトラムを比較検討し、成長発達に伴う問題点を明らかにし、その対策に関する研究を行うことである。

本分担研究では、症例検討した特徴的な臨床像（重度精神遅滞・特異な顔貌・小頭症等）の比較を行い、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、本疾患の患者・家族会の設立にむけて、医療者の取り組み・サポートを行ったことを報告する。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。

### A. 研究目的

Mowat-Wilson 症候群（以下 MWS）は、重度精神遅滞、特異な顔貌、小頭症を主徴とする先天性多発奇形症候群である。無神経節性巨大結腸症や先天性心疾患などの内臓奇形を伴うこともある。

本研究の目的は、従来、海外で報告されている MWS の症状とわが国の症例の症状スペクトラムを比較検討し、今後に向けて、医療・療育機関に対する本疾患の周知を図ることである。

また、比較的、新しい疾患の稀少疾患であることから、疾患情報が少ないのが現状である。そのため、患者・家族はほとんど疾患情報の入手が困難となり、疾患を理解することが難しい。社会の認知も乏しいため、周囲からの理解や協力も得にくく、家族は孤立し、育児不安の原因となりうる。医療・療育機関に対する本疾患の周知を図り、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ことを目的とし、医療者の家族会の設立へ向けて、取り組み・サポートを行う。

### B. 研究方法

①MWS 患者の臨床症状を呈し、原因遺伝子である *ZEB2* (*ZFHX1B*) の変異解析で確定診断された当施設の症例の臨床所見をまとめた。

遺伝子解析では、抹消血リンパ球から抽出した DNA を鋳型とし、遺伝子 *ZEB2* (GenBank accession no NN\_014795) の翻訳領域を PCR 法で増幅し、増幅産物をダイレクトシーケンシングを行った。

②愛知県心身障害者コロニー中央病院 で開催された MWS グループ外来（本研究班主催）に参加された患者・家族（東京在住）を対象に、家族会のニーズについて聞き取り調査を行った。その結果、家族会の設立に向け、前向きな意見がきかれた。研究分担者からの呼

びかけのもと、患者家族が自ら、資料検索、難病関連支援機関へ相談、学校関係者へ協力要請、患者家族へ連絡など、設立へむけて準備を開始した。

## C. 研究結果

### ①症例検討

症例 1 : 5 才女児。

在胎 39w 3314 g で出生。生後 8 ヶ月、発達遅滞を認めた為、当センターを受診。1 才 5 ヶ月時、原因精査のため、遺伝診療科を紹介され受診となった。身長 50%tile、体重 10% tile 頭囲 <10% tile. 大泉門開大、筋緊張低下、色白な皮膚、Square face, prominent chin, lateral sparse eyebrow, uplifted ear lobes, inner epicanthus folds, frontal bossing などの特徴的な顔貌を呈した。

熱性痙攣複合型 5 回、睡眠障害、右内斜視、反復する中耳炎を認めた。

原因精査のため、遺伝学的検査を行った。染色体 (G 分染) 正常核型、FISH (D15S10) 欠失なし、SNRPN メチル化テスト 正常、サブテロメア解析等で異常を認めなかった。

2 才 3 ヶ月時、ZEB2 を解析し、遺伝子変異を認めたため、MWS と確定診断された。

合併症 :

#1 外斜視 : 2 才 手術

#2 反復性中耳炎 : チュービング

#3 very small VSD, PFO 1.1 mm

#4 epilepsy : デパケン、エグセクラン、マイスタン内服 EEG : P402 small spike

#5 アトピー性皮膚炎

乳幼児期は呼吸器感染、胃腸炎のため、入退院を繰り返す。便性は軟らかく、便秘を認めない。

発達 : 5 才 坐位未 寝返りや crawling で移動。表情は笑顔多く、情緒穏やか。

社会福祉 : 障害児童福祉手当、身体障害者 (肢

体不自由 体幹 1 級)

療育 : 地元の発達センター

検査結果 : ZEB2 遺伝子解析 フレームシフト  
変異 R 473 fs X486

症例 2 : 4 才男児。

在胎 39w 3305 g (50-75<sup>th</sup> パーセントタイル)、身長 45.7 cm (50-75<sup>th</sup> パーセントタイル)、頭囲 34 cm (3<sup>rd</sup> パーセントタイル) で出生。生下時から、前頭部突出、大きな耳垂などの特徴的顔貌を認めた。地域の医療機関でフォローされていたが、発達の遅れが明らかになった。原因精査のため、専門医に、紹介となった。遺伝子検査で ZEB2 遺伝子にヘテロのナンセンス変異 (R343X) を認めたため、MWS と診断した。

4 才時 身長 96.0 cm (10<sup>th</sup> パーセントタイル)、体重 14.9 kg (25-50<sup>th</sup> パーセントタイル) 頭囲 51.5 cm (75<sup>th</sup> パーセントタイル)、筋緊張低下、精神運動発達遅滞、色白な皮膚、prominent chin, low set and posteriorly roated ears, uplifted ear lobes, frontal bossing, prominent nasal tip などの特徴的な顔貌を呈した。

合併症 :

#1 epilepsy: 有熱時・無熱時痙攣発作。VPA, CZP 内服

EEG: rt-Fp-P-O diffuse irregular SSWC

頭部 MRI: 構造異常を認めない。

脳梁やや菲薄だが、全長形成されている。

脳回形成異常の所見なし。水頭症なし。

#2 便秘: 注腸で Hirshsprung 病は否定。S 字状結腸過長あり。毎日、浣腸施行。

#3 泌尿・外性器異常

VUR: 11 ヶ月、2 才時 grade II、3 歳時 VUR(-)

VCG: 後部尿道弁認めるが、神経因性膀胱・VUR 認めず。

繰り返す UTI (CCL 予防内服)、

停留精巣(右): 精巣固定術

#4 二分脊椎: S1 以下。腰部 XP, MRI で仙骨離

開認めるが、tetherd cord, myelocoeleなどは認めず。

#### #5 近視性強度乱視

乳幼児期に、感染源不明の発熱を年3回程繰り返し、随伴する痙攣発作のため、入退院を繰り返した。

発達：定頸 0：3、坐位 1：0、寝返り 1：2、  
crawling 3：6

表情は笑顔多く、情緒穏やか。

社会福祉：障害児童福祉手当、身体障害者（肢体不自由、体幹1級）

療育：療育センター、特別支援学校

検査結果：ZEB2 遺伝子解析

1027C>T (R343X) de novo

#### ②家族会の設立と支援

MWS 患児の数家族（東京在住）が、主治医の家族会設立への呼びかけに賛同した。1家族が中心となり、資料検索、「難病のこども支援全国ネットワーク」へ相談、学校関係者へ協力要請を開始した。また、同疾患の患者への呼びかけは、昨年度、開催された MWS グループ外来での参加者資料を参照した。

2011年11月、都内で、3家族（9名）が集まり、「モワット・ウィルソン症候群家族会」（略称 MWS 家族会）準備会ならびに第一回患者・家族会が開催された。当日、都合が悪く、参加不可能だった2家族があった。医療関係者の参加者（オブザーバー）は、3名で、当研究班研究分担者ならびに患者の主治医らであった。

準備会では、当会の設立趣意、会則などが説明され、参加者からの同意が得られたため、引き続き、第1回患者・家族会が開催された。第一回では、会則の承認、役員を選出が行われた。今後の活動として、家族会 HP の作成・公開や、関連医療機関への広報活動、学会参加などについて議案された。

その後、患者・家族から、オブザーバーへ、

医療・療育機関との連携、福祉医療・行政支援等について質疑応答があった。2012年3月に集会が予定されている。

#### D. 考 察

MWS は、重度精神遅滞、特異な顔貌、小頭症を主徴とする先天性多発奇形症候群である。無神経節性巨大結腸症や先天性心疾患などの内臓奇形を伴うこともある。

2番染色体q22に位置する ZEB2 の転写産物である SIP1（転写因子）は、胎生期の様々な器官（脳神経、心臓、頭頸部など）の形成に関わるため、小頭症、無神経節性巨大結腸症、脳梁欠損、腎・泌尿器系、先天性心疾患、小眼球などの構造異常をおこす。また、機能障害では、痙攣、精神運動発達遅滞、成長障害、慢性便秘などの症状を呈すると考えられる。

両症例では ZEB2 の変異が同定されており MWS と確定診断された。遺伝子変異はフレームシフトとナンセンス変異であり、ZEB2 のハプロ不全により発症したと考えられる。

本症例では、MWS に特徴的な重度精神遅滞、特徴的顔貌、小頭症（3主徴候）を認めた。しかし、明かな外表奇形を認めなかったこと、また乳児期は発達遅滞の程度の評価が難しかったことなどから、確定診断されたのは2歳過ぎであった。

重度精神発達遅滞、痙攣、睡眠障害などはアンジェルマン症候群にも共通する所見であり、特に Hirschsprung 病などの多発奇形を伴わない症例では、両者の鑑別が重要である。実際、症例1においても、当初はアンジェルマン症候群を疑い、SNRPN メチル化テストを行い、除外されている。一般に奇形症候群の特徴的顔貌は民族的特徴により修飾されるため、海外文献に掲載された顔貌写真が参考になりにくい事が多い。今後、日本人の MWS の特徴的顔貌について一般小児科医に周知を

図っていく必要がある。本症例は遺伝子診断により確定された症例であるが、無神経節性巨大結腸症や便秘など、典型例に高頻度に出現する合併症を認めなかった。症例の積み重ねにより、わが国の MWS 患者における表現型と遺伝子型の関連が解明されること期待される。

発症原因の多くの場合は突然変異が考えられ、次子再発率は極めて低いことが予想される。ただし、性腺モザイクの報告例もあり、次子再発率がゼロではないことを家族に伝えることは遺伝カウンセリング上、重要である。

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から、疾患を理解することが難しい。原因遺伝子が本邦で同定されたにも関わらず、社会の認知も乏しいため、周囲からの理解や協力も得にくく、家族は孤立し、育児不安の原因となりうる。今回、患者家族への均一的な提供できるような組織、併せて、心理・社会支援が可能となりうる当該疾患の患者・家族会のニーズを把握したため、家族会の設立の立ち上げを支援した。

患者・家族会は、いうまでもなく、当事者同士による相互援助(ピアサポート)により、同じ立場であることから、感情を理解しあえるというメリットがある。患者・家族と医療者がお互いに尊重する姿勢すなわち「連携」をもって、「疾患克服」という共通の目的に向かって協同する場が「患者家族会」である。

一般に患者・家族会の目的は、共通の経験や困難を分かち合うこと、教育や研究推進、政策提言、権利擁護など多岐にわたる。今回、設立された家族会は「MWS についての社会への認知・理解の促進、患者・家族の交流範囲の拡大、情報収集・提供、社会支援システムの要請、治療へつながる研究の促進」を目的

として組織された。詳細な計画はまだであり、社会情勢や科学の進歩により変更する可能性もあるが、現時点で、同じ気持ちをもつ同志が一堂に集結できたことは、大変に画期的であり喜ばしいことである。まさに、本事業による患者・家族への還元に値する本来の活動であると考ええる。より良い発達支援のために、今後の療育・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。小さな組織からのスタートではあるが、当会の継続を期待し、支援を続けたい。

## E. 結論

MWS の臨床症状を呈し、病因遺伝子である ZEB2 の変異解析で確定診断された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ために、MWS の患者・家族会の設立を支援した。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らかとなった。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
関連発表なし。
2. 学会発表  
関連発表なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

- 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 症候群の診療経験より

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 症候群は特徴的顔貌、精神運動発達遅滞、小頭症、てんかん、先天性心疾患、Hirschsprung 病、脳梁欠損ないし低形成などを認める。新しい症候群であるが徐々に認識が高まり、症例数は増加している。当センターの経験例をまとめた。

共同研究者

井上 佳世、大町 和美、三島 祐子

山本 悠斗

大阪府立母子保健総合医療センター

水野 誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院

山田 裕一、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 et al. (2001) 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、*ZEB2 (ZFHX1B)* 遺伝子異常を報告した。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 (MWS) と呼ばれるようになった。本研究班では MWS 多数例について調査解析を行った。その中で得られた臨床情報や過去の国内外の文献をもとに、フォローアップのプロトコールを作成した。従来、MWS のフォローアッププロトコールはなかったが、ひとつの参考になると考えられる。大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科で経験した MWS 8 症例の合併症や発達状況をまとめた。

B. 研究方法

カルテの記録から、当センターの MWS 8 症例の成長発達状況、合併症の内容をまとめた。

C. 研究結果

表にまとめを示した。新生児から 8 歳の 8 例であった。8 例とも MWS に矛盾しない特徴的顔貌を認めた。

発達遅滞は重度の例が多かった。歩行機能獲得例は 1 例であったが、伝い歩きまで可能であり、今後歩行する可能性を持つ例もあった。有意語獲得例はなかったが、他者や周囲への関心を持つ例が多かった。多くの例は日常生活の多くの面で介助を要した。

てんかん合併例が多かった。てんかん発作を起こしていない例でも脳波異常を認め、今後注意が必要と考えられた。

心疾患としては PDA が多かった。Hirschsprung 病の例があった。Hirschsprung 病を合併しない例でも便秘の合併は多かった。

幼児例は全例何らかの療育訓練を受けていた。学童期の例は特別支援学校に在籍した。

D. 考察

MWS では先天性心疾患、Hirschsprung 病など

の内臓疾患の合併が多い。心エコーや造影検査が適宜必要である。てんかんの合併も多く、脳波検査を定期的に行う必要があると考えられる。てんかんに対しては一般的な治療方法でよいと考えられる。脳梁形成異常については MRI 検査が必要である。

精神運動発達遅滞は重度の例が多かった。筋緊張低下例が多く、関節の状態、扁平足、側彎などについて定期的な評価を実施する必要があると考えられた。

幼児期の例は何らかの療育訓練を受けていた。平成 22 年度の研究では、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。

平成 22 年度の研究では、MWS 患児を育てる親にとって、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った。小児科医や療育関係者の間でも MWS 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。

## E. 結論

MWS のフォローアップについて記載した。新

生児期より各種合併症があり、適切な時期に必要な検査を行う必要がある。合併症に対しては定期的なフォローアップを行う。発達遅滞については療育訓練を実施する。

MWS のフォローアップについては本年度作成したプロトコルの有用性の確認を行う必要がある。外来診察で実際に使用する予定である。

成人期以降の MWS 患者の状況や加齢に伴う合併症は今後の研究課題である。

## 謝 辞

本研究に協力いただいた患者家族の皆様に感謝します。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
関連発表なし。
2. 学会発表  
関連発表なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得  
なし
- 2 実用新案登録  
なし
- 3 その他  
なし

表 Mowat-Wilson 症候群のまとめ

症例	年齢 性別	特徴的顔貌 体格	発達状況 IQ/DQ	てんかん 脳梁形成異常	心奇形 腎奇形 Hirschsprung 病 (HSCR)	その他	遺伝子変異
1	8歳 女兒	特徴的顔貌 体格小 小頭	伝い歩き(+) 立位 (+) 有意語なし 人に関心あり	てんかん(+) 投薬中 脳梁低形成	PDA 便秘	支援学校 療育手帳 A、 身障 1 級	ZEB2 c.1822delG 608fs620X
2	4歳 女兒	特徴的顔貌 体格小 小頭	DQ26 3歳で歩行	てんかん(+)	右水腎症 VSD 便秘	療育中	ZEB2 c.1534delG 512fs515X
3	5歳 男児	特徴的顔貌 体格小 小頭	座位(+) ずりばい (+) 寝返り(+) 有意語なし	てんかん (+) 脳梁低形成	PDA 幽門狭窄	療育中	ZEB2 164delT 55fs74X
4	4歳 男児	特徴的顔貌 体格小 小頭+	伝い歩き(+) 有意語なし	てんかん(+) 脳梁欠損	PDA HSCR(+) 便秘症	療育中 外反扁平足 痛覚閾値高い?	ZEB2 2q22 部分欠失
5	1歳 男児	特徴的顔貌 体格小 小頭	座位(+) 津守 ①7ヶ月16日 DQ48.9 ②9ヶ月17日 DQ52.6 有意語 まま	てんかん(+)	PDA 便秘症	療育 保育園	ZEB2 c.1027C>T p.R343X
6	5ヶ月 男児	特徴的顔貌	頸定遅れ	脳梁低形成	PDA 心室中隔欠損 肺高血圧 尿道下裂		解析中
7	2歳 女兒	特徴的顔貌 体格小	重度遅滞	脳波棘波多発	PDA HSCR(+)	人工肛門 乱視	c.647delG ストップコドン
8	新生児 男児	小頭+	重度遅滞	大脳萎縮	DORV 水腎症		46,XY,del(2)(q21q23)

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（総括）

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 症候群の成長発達に関する実態調査において、平成 22 年度は調査票の作成、および自験例の調査結果をまとめた。平均診断年齢は 6 歳と遅く、本疾患への医師の周知の低さが明らかであった。また重度重複障害の実態が明らかとなった。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。低いコミュニケーション能力に対して、生活の困難さや問題行動への発展がみられ、保護者の問題意識も高かった。そこで、平成 23 年度において、コミュニケーション能力の詳細な評価を行った。有用情報の得られた 18 名全員に発語を認めない。また、長尾式発語前言語発達検査を実施した 8 名において、表出能力（発語器官の構音・発声能力）は低く、言語状況の場の理解（外界の認知・予測、あるいは習慣行動の理解）は相対的に高かったが、いずれも 18 か月を超えなかった。これらの言語発達特性を背景とするコミュニケーション指導のありかたに言及した。

共同研究者

岡本 伸彦

大阪府立母子保健総合医療センター

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

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。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。そこで、我々は、平成 21 年度から平成 23 年度の 3 年間にわたり、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検討することを目的に調査を行った（平成 22 年度）。引き続き、課題の大きいコミュニケーショ

ン能力の評価、支援の在り方の検討（平成 23 年度）をおこなった。なお、筆者は、平成 22 年度からの参加であった。

B. 研究方法

1. 平成 22 年度調査票の作成

- 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

（文末に参考資料として掲載）。

2. 実態調査の実施

作成した調査票により実施。対象は 当センター小児科に通院する、MWS 患者 4 名。

### 3. コミュニケーション能力評価の実施

長尾式発語前言語発達検査法を使用。

対象は MWS 患者 8 名

## C. 研究結果

### 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 カ月と遅い。多くの患者が、確定診断に至るまでの 2~10 年間、異なる遺伝性疾患の診断がつき、あるいは疑われていた。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。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。

### 3. 成長障害、正常な二次性徴の発現

自験例において、身長は+2.2SD から-2.7SD (2~12 歳) まで大きな幅を認めた。また、年長児では 11 歳で初経の発来があった。

### 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 名に自律神経障害様症状がみられた。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。

### 5. 失調様運動障害、感覚刺激の受け取りの偏り

4 名中 1 名のみが歩行を獲得（5 歳 0 カ月時）していた。未独歩の年長児 2 名も含め、いずれも失調様運動障害を示した。力の調整がしにくく粗雑な四肢の動きを示した。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みられた。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）がみられた。これらの児は粗大運動の

遅れや粗雑な四肢の動き、頻発する自傷行為、および睡眠障害を示した。

### 6. 摂食・嚥下機能の未熟さ

2 歳から 12 歳に至る 4 名全員において、摂食・嚥下機能の未熟さを示した。舌と顎が互いに連動し、分節的動きの制限される 5-6 カ月レベルの機能に留まっており、咀嚼運動は未発達であった。

### 7. 行動特性

しばしば笑っていて幸せそうな様子がみられ、また、奇妙な手の動き（リズムカルに机をたたき、頭の後ろに手を組むなど）がみられた。

また、穴があくほど人を見続けるといった特徴がみられた。一方、1 名において、頑固でこだわりがあると回答している。

### 8. 低い表出能力、および相対的に高い人への働きかけおよび事態への予測能力

有用情報の得られた 18 名（1 歳~37 歳、平均年齢 10 歳）において、全員に発語を認めなかった。また長尾式発語前言語発達評価法を使用し、8 名（1 歳~12 歳、平均年齢 5 歳 10 カ月）において発語の準備状態の評価を実施した。その結果、人とのコミュニケーションの形成、さらに人への働きかけ、環境を理解・把握し事態を予測する能力が 17 か月レベルに到達するものが 1 名（7 歳）、10 カ月~12 か月に至るものが 4 名（12 歳、8 歳、3 歳、2 歳）、10 カ月に至らぬものが 3 名（7 歳、5 歳、1 歳）であった。さらに、4 名（12 歳、8 歳、7 歳、5 歳）において表出能力（発語器官の構音・発声・発語形成能力）が、発語準備状態の 4 つの要素（“表出能力” “言語状況の場の理解” “コミュニケーションの形成” “象徴機能”）のなかで最も低かった。

## D, E. 考察と結論

MWS 患者への調査結果をまとめると、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および失調様の

運動障害の影響は、粗大運動および巧緻動作、さらに摂食・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。

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。

さらに、コミュニケーション能力の詳細な評価において、“外界の認知・予測、習慣的行動の理解”、および“周囲の人への働きかけ、周囲の人の働きかけへの反応”は相対的に高い能力を示し18か月に至ろうとする者もいたが、一方で“発語器官の構音・発声機能”は相対的に低い傾向がみられた。これは、認知能力の低さ、および失調様運動障害および感覚機能障害とも強く関連するものと考えられる。幼少期からの積極的な感覚運動訓練の重要性、および早期からの選択行動を促すなど、自己表出さらにコミュニケーションの成功体験に結びつく言語指導のありかたを平成23年度報告書において提言した。

保護者からは、「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。

さいごに、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。

## 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、協力いただいた当センター 言語聴覚士：亀井悦子、水野 徹、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、の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: 2730-2741, 2006.

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

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: 369-370, 2001.

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）。慶応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 はじめてのことばが出るまでのことばの発達検査マニュアル. 明石出版, 東京, 2009.

江草安彦（監修）：重症心身障害療育マニュアル 第2版. 医歯薬出版, 東京, 2011.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

関連発表なし。

### 2. 学会発表

平木洋子、坪倉ひふみ、夜船展子、土方 希、山根希代子、田辺明男、伊予田邦昭、山田裕一、若松延昭：Mowat-Wilson 症候群の遺伝型と表現型の関連-自験例から。第62回中国四国小児科学会（広島）2010.10.23.

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。第55会日本人類遺伝学

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 *ZFHX1B* 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

平木洋子、山田裕一、若松延昭 : Mowat-Wilson 症候群の成長・発達における特性と課題. 第21回日本小児神経学会中国・四国地方会 (岡山) 2011.7.23.

Yamada Y, Yamada K, Mizuno S, Nishi E, Ishihara N, Akimaru N, Urano M, Matsuda K, Okamoto N, Hiraki Y, Wakamatsu N: Molecular analysis of *ZEB2* responsible for the Mowat-Wilson syndrome.

International Congress of Human Genetics and Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Montreal, Canada) 2011.10.13.

山田裕一、山田憲一郎、水野誠司、西恵理子、石原尚子、今高城治、鈴木由香、鮫島希代子、秋丸憲子、松田圭子、岡本伸彦、平木洋子、若松延昭 : Mowat-Wilson 症候群における *ZEB2* 遺伝子解析. 第56回日本人類遺伝学会大会 (千葉) 2011.11.10.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1 特許取得

なし

### 2 実用新案登録

なし

### 3 その他

なし