

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の診療と患者レジストリの充実

研究分担者 難波 栄二
国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 特任教授

研究要旨

脆弱X症候群および脆弱X症候群関連疾患は知的障害以外に特徴的な症状が無い場合も多く、確定診断されている患者数は少なく、患者レジストリの充実が重要な課題となっている。本研究は、これらの疾患の診断基準を整備し、遺伝学的検査の体制を検討し、患者レジストリの充実を図ることを目的とした。本年度は、患者・家族のための情報提供・情報交換・交流を目的としてオンラインミーティングを3ヶ月ごとに定期的開催した。本年度から、新たな試みとして認定遺伝カウンセラーなどがファシリテーターとなり、患者・家族のみの「家族間の交流タイム」を設定した。この試みは、患者・家族から好評であり、コミュニケーションを促進したと考えられた。また、学会専門医・学会員等を対象として3,053名に、脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査を実施した。回答は現在分析中であるが、遺伝学的検査が保険適応であることを8割以上が把握しているも、提出したことがあるものは45.7%だった。回答者の2割が脆弱X症候群症例の診療経験を有しており、診断される症例の増加が伺えた。患者レジストリの登録として新たに脆弱X症候群 2例の症例が加わり、計13家系21名の登録となった。

研究協力者

足立 香織 鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター 准教授
岡崎 哲也 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科 助教
青木 智彩子 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科 技術職員
新里 早紀 鳥取大学 大学院医学系研究科 医科学専攻博士前期課程 大学院生
山本 彩 札幌学院大学 心理学部 臨床心理学科 教授
郷司 彩 徳島大学病院 小児科 特任助教

A. 研究目的

脆弱X症候群（FXS）は、知的障害、自閉的症状、細長い顔、大耳介などの症状をもち、Xq27.3に存在するFMR1遺伝子の5'非翻訳領域にあるCGG繰り返し配列の全変異により発症する。また、脆弱X症候群関連疾患には、脆弱X随伴振戦/運動失調症候群（FXTAS）、脆弱X関連早期卵巣不全（FXPOI）があり、FMR1遺伝子のCGG繰り返し配列の前変異により発症する神経変性疾患で、パーキンソン病、核内封入体病などとの鑑別が必要である。本疾患は脆弱X症候群家系に一定の頻度で発症する。

脆弱X症候群関連疾患（告示番号205）ならびに脆弱X症候群（告示番号206）は、平成27年7月1日に指定難病となり、平成28年度からは保険診療による遺伝学的検査が可能となっている。今までに効率的な解析キットを衛生検査所に導入し、遺伝学的検査を全国に提供できる体

制を整えており、診断される患者数は増加してきている。このFMR1遺伝子の5'非翻訳領域にあるCGG繰り返し配列前変異の長さについては、多くの知見が集積され世界的に標準化が図られている。

脆弱X症候群では世界的に治療研究が進められており、日本においても治療研究のための患者レジストリを構築している。その登録患者数の増加が重要な課題である。

本研究では、世界的な基準に照らし診断基準を見直すとともに、遺伝学的検査などの検討を行い、患者レジストリの充実を図ることを目的としている。

本年度は、患者・家族への情報提供や連携体制を強化するために、前年度に開始したオンラインミーティングをさらに充実させ、3ヶ月ごとの定期的な開催とした。また、日本では脆弱X症候群と診断される症例がまだまだ少ない。

その原因を明らかにし、診断率向上を図るため、小児神経の専門家を対象にアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

1. 患者・家族のための情報提供・オンラインミーティング

患者・家族に直接情報を提供し、悩みなどについてお聞きできる体制として、令和3年度からFXSミーティング（オンラインミーティング）を行っている。本年度は、充実を図るために3ヶ月ごとの定期的な開催とした。本年度は新しい試みとして、患者家族の間の交流をより促進することを目的とした「家族間の交流タイム」を設定した。この交流タイムはZoomのブレイクアウトルーム機能を利用し、研究者や医師などの専門家は参加せず、認定遺伝カウンセラーならびに遺伝カウンセラー養成課程の大学院生がファシリテーターとなった。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査

日本小児神経学会の専門医1,217名および日本小児遺伝学会の学会員367名、さらに小児神経を専門とする医師が参加するメーリングリスト（1,469名）の参加者を対象として、鳥取大学倫理審査委員会の承認を得てアンケート調査を行った（内容は別添に示す）。アンケートの期間は2023年2月1日～3月31日であった。

3. 患者レジストリの新たな症例の追加を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認（22A006G、22A081）を得ている。

C. 研究結果

1. FXSミーティング（患者・家族のためのオンラインによる情報提供を含めた交流会）

患者レジストリに登録された患者・家族のほか、関係する医療関係者も対象として、定期的にオンラインミーティングを開催した。開催日及び参加登録者数は以下の通りである。

	開催日	参加登録者数
第2回	2022年6月17日	20名 (医療関係者13名、患者・家族7名)
第3回	2022年9月16日	21名 (医療関係者12名、患者・家族9名)
第4回	2022年12月9日	16名

		(医療関係者9名、患者・家族7名)
第5回	2023年3月10日	16名 (医療関係者9名、患者・家族7名)

NFXF (National Fragile X Foundation, USA) がウェブサイトで公開している様々な情報をトピックスとして話題提供したほか、心理・社会支援に関する情報提供などを行った。「家族間の交流タイム」は、専門家を外すことで患者家族が発言しやすい環境を整え、患者家族の情報交換ならびに交流を行った。参加者アンケートでは高い満足度を示し、特に家族交流の時間については大変好評であった。

また、この交流タイムの時間を使って、研究者や医師などの専門家は別のZoomブレイクアウトルームを用いて、診療や治療などに対する情報交換ならびに今後の研究の推進に関する打ち合わせも行った。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査

国内で脆弱X症候群と診断される症例が非常に少ない原因を明らかにするため、ならびに診断率向上および遺伝カウンセリング体制整備に向けた知見を得るために、日本小児神経学会および日本小児遺伝学会の学会員を対象として、アンケート調査を行った。386件の回答が得られ、現在、結果を分析している。現時点で得られた解析では、遺伝学的検査が保険適応であることを8割以上が把握しているも、提出したことがあるものは45.7%だった。7割近くが「どのような患者さんに検査を行うのかよくわからない」と回答しており、具体的な指針の策定、さらなる啓発活動が必要であると考えられた。一方で、回答者の2割が脆弱X症候群症例の診療経験を有しており、診断される症例の増加が伺えた。

3. 患者レジストリの登録

新たに脆弱X症候群関連疾患 2例の症例を加えた。令和4年度末時点で計13家系、21名の登録となっている。

D. 考察

1. FXSミーティング（患者・家族のためのオンラインによる情報提供を含めた交流会）

患者・家族の方々は、FXSミーティングに参加する時に、ほとんどの方がニックネームを用い、Zoomに顔を出すこともほとんどなく、発言が少なかった。新型コロナウイルス感染予防のために、Face to Faceの会が開催できなかったことも

あり、患者・家族とのコミュニケーションが大きな課題であった。

本年度からの新たな試みである「家族間の交流タイム」では、ファシリテーターが入ることで患者・家族間で情報交換や交流を行うことができ、たいへん好評であり、患者・家族とのコミュニケーションの課題を解決する手段の一つになると考えられた。

今後は、さらに患者・家族とのコミュニケーションを充実させるため、個人情報保護法を遵守しながら、患者・家族名簿の作成を行ない、患者・家族間での直接のコミュニケーションを充実させたい。また、Face to Faceの患者・家族との交流会を開催できる状況になってきており、令和5年度はFace to Faceの会も企画し、患者・家族会の設立を目指す。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査

脆弱X症候群に関するアンケート調査は、2009年-2011年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「日本人脆弱X症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究」（代表：難波栄二）の研究活動として、日本小児神経学会、日本児童青年精神医学会、全国の保健所を対象に実施した。その結果、診断例が65症例あることを把握したが、その後の調査は進んでおらず、当時は患者レジストリの構想もなかった。

その後、2016年度に本疾患の遺伝学的検査が保険収載され、診断例はさらに増加していると考えられる。

今回の調査の回答については、現在分析中であるが、脆弱X症候群を診断した経験のある医師が2割との結果で、疾患の認知度が向上し診断患者例が増加していると考えられる。本アンケートを通して、診断や患者レジストリの充実に向けての現在の課題を明らかにしたい。

3. 患者レジストリの登録

新たに脆弱X症候群関連疾患 2例の症例を加えた。令和4年度末時点で計13家系、21名の登録となっている。さらに多くの診断例があると考えられ、さらなる充実を図ってゆく必要がある。

E. 結論

1. FXS ミーティング

患者・家族への情報提供ならびに交流のためのオンラインミーティングを3ヶ月ごとに定期的で開催した（年間4回）。本年度は患者・家族が中心の「家族間の交流タイム」を設け、患者・家族のコミュニケーションを図ることがで

き、患者・家族の満足度も高かった。今後も、これらの活動を充実させてゆく予定である。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査

脆弱 X 症候群の診断の課題を明らかにするために、小児神経を専門とした医師等を対象にアンケート調査を実施した。3,053名にアンケートを送付し、386件の回答を得た。現在、回答を分析しており、診断や患者レジストリの充実に向けた課題を抽出する予定である。

3. 患者レジストリの登録

新たに脆弱X症候群関連疾患 2例の症例が加わり、合計13家計、21名の登録となった。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) 岡崎哲也,足立香織,難波栄二. 「脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患のレジストリ」の現状. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 群馬. 2022.6.2-5, 国内

G. 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

(別添)

「国内の脆弱 X 症候群の診断率向上および遺伝カウンセリング体制整備に向けた研究」への協力へのお願い

脆弱 X 症候群 (FXS) は知的能力障害を主症状とする国外では患者数が多く広く知られた疾患です。国内でも遺伝学的検査が 2017 年に保険収載されたこともあり、診断される患者さんが少しずつ増えています。一方で疾患頻度が欧米に比べ低いと考えられていますが、国内では予測よりも診断されている症例が少ない状況が続いています。本研究では、国内で想定以上に脆弱 X 症候群と診断される症例が少ない原因を客観的に明らかにし、「脆弱 X 症候群の診断率向上および遺伝カウンセリング体制整備」に向けた知見を得るために、“脆弱 X 症候群の診断の場”における課題の抽出を行うことを目的とします。本研究で得られる成果は FXS のみならず、難病全体の診療向上に寄与すると考えています。つきましては、下記をご確認いただき、ご同意頂きましたらアンケートにお答えください。

本研究の趣旨を理解し調査の協力を同意しますか

- a. 同意します
- b. 同意しません

以下がアンケートになります。10 分程度の時間がかかりますが、ご協力をお願い致します。

1) あなたの年齢を教えてください

- a. 30 歳未満
- b. 30-39 歳
- c. 40-49 歳
- d. 50-59 歳
- e. 60 歳以上

2) あなたの性別を教えてください

- a. 男性
- b. 女性
- c. その他

3) あなたの主たる診療実施施設として最も近いものを選んでください

- a. 大学病院
- b. 総合病院あるいは総合病院に近い役割を担っている病院 (大学病院以外)
- c. 比較的患者さんの疾患領域が限られている病院 (特定の疾患や慢性疾患診療が中心など)
- d. 小児専門病院
- e. 診療所
- f. その他 (具体的に教えてください:)

4) あなたが有している「専門医」を教えてください (複数回答可)

- a. 小児科専門医
- b. 小児神経専門医
- c. 臨床遺伝専門医
- d. その他 (具体的に教えてください:)

5) あなたが所属している学会を教えてください (複数回答可)

- a. 小児科学会、b. 日本新生児保育医学会、c. 日本小児循環器学会、d. 日本小児神経学会、e. 日本小児血液・がん学会、f. 日本小児アレルギー学会、g. 日本先天代謝異常学会、h. 日本小児腎臓病学会、i. 日本小児内分泌学会、j. 日本小児感染症学会、k. 日本小児呼吸器学会、l. 日本小児栄養消化器肝臓学会、m. 日本小児心身医学会、n. 日本小児臨床薬理学会、o. 日本小児遺伝学会、p. 日本小児精神神経学会、q. 日本外来小児科学会、r. 日本小児東洋医学会、s. 日本小児救急医学会、t. 日本小児リウマチ学会

6) あなたが提出した遺伝学的検査の結果の解釈が“分からないとき”について教えてください。(複数選択可)

- a. 院内の遺伝の専門家に聞くことができる
- b. 院外の遺伝の専門家に聞くことができる
- c. 自身が専門家である
- d. 相談できる体制がない
- e. 遺伝学的検査を出したことがない
- f. その他

今回のアンケートは、遺伝学的検査を提出したことがある方を対象としています。「e. 遺伝学的検査を出したことがない」を選ばれた方は、ここで終了となります。御協力頂きまして、誠にありがとうございました。e.以外を選ばれた方は7)に進んでください。

7) 保険診療のマイクロアレイ染色体検査について教えてください。

- a. 提出したことがある
- b. 提出したことがない

8) 保険診療のマイクロアレイ染色体検査の結果解釈についてお聞きします。(複数選択可)

- a. 診療をしている施設が「遺伝カウンセリング加算の届出」を提出していないので、行う場合には他施設へ紹介する
- b. 自分ひとりで結果の解釈をしている
- c. 自分を含め複数名で結果の解釈ができる体制になっている
- d. 自分以外の院内の遺伝の専門家が結果の解釈をする体制になっている
- e. 結果の解釈をする体制はない
- f. その他 ()

9) 発達遅滞/知的能力障害の原因精査に関連した国内でのガイドラインや指針の作成が望ましいと感じますか。

- a. 感じる
- b. やや感じる
- c. どちらともいえない
- d. やや感じない
- e. 感じない

ここからは、あなたの「遺伝学的検査の実施」における方針を教えてください。「明らかな発達の遅れ」は2-5歳くらいの児で有意語がない等、明らかな発達遅滞がみられる場合を想定しています。複数施設で診療をされている場合には、主に診療を行っている施設での、あなたの方針をお答えください。

10) 男児で「明らかな発達の遅れ」がみられるも、他に行動の問題や身体的特徴、家族歴等がない場合に、最初に実施する遺伝学的検査を選択肢から1つ選んでください。

- a. 遺伝学的検査は提出しない
- b. 専門的な知識を有する医師/施設へ紹介する
- c. 染色体検査 (G-band)
- d. 脆弱 X 症候群の検査
- e. 染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- f. マイクロアレイ染色体検査
- g. マイクロアレイ染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- h. その他 (自由に記載:)

11) 男児で「明らかな発達の遅れ」と「行動の問題 (自閉症状や多動等)」がみられ、他に身体的特徴、家族歴がない場合に、最初に実施する遺伝学的検査を選択肢から1つ選んでください。

- a. 遺伝学的検査は提出しない
- b. 専門的な知識を有する医師/施設へ紹介する

- c. 染色体検査 (G-band)
- d. 脆弱 X 症候群の検査
- e. 染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- f. マイクロアレイ染色体検査
- g. マイクロアレイ染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- h. その他 (自由に記載:)

1 2) 男児で「明らかな発達の遅れ」と「脆弱 X 症候群では知られていない身体的特徴」がみられ、他に行動異常、家族歴がない場合に最初に実施する遺伝学的検査を選択肢から 1 つ選んでください。可能性が高いと考えられる鑑別疾患が挙がっていない状況とします。※脆弱 X 症候群の身体的特徴：細長い顔、大耳介、巨大精巣等

- a. 遺伝学的検査は提出しない
- b. 専門的な知識を有する医師/施設へ紹介する
- c. 染色体検査 (G-band)
- d. 脆弱 X 症候群の検査
- e. 染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- f. マイクロアレイ染色体検査
- g. マイクロアレイ染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- h. その他 (自由に記載:)

1 3) 女児で「明らかな発達の遅れ」がみられるも、他に行動の問題や身体的特徴、家族歴等がない場合に、最初に実施する遺伝学的検査を選択肢から 1 つ選んでください。

- a. 遺伝学的検査は提出しない
- b. 専門的な知識を有する医師/施設へ紹介する
- c. 染色体検査 (G-band)
- d. 脆弱 X 症候群の検査
- e. 染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- f. マイクロアレイ染色体検査
- g. マイクロアレイ染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- h. その他 (自由に記載:)

1 4) 女児で「明らかな発達の遅れと行動の問題 (自閉症状や多動等)」がみられ、他に身体的特徴、家族歴がない場合に、最初に実施する遺伝学的検査を選択肢から 1 つ選んでください。

- a. 遺伝学的検査は提出しない
- b. 専門的な知識を有する医師/施設へ紹介する
- c. 染色体検査 (G-band)
- d. 脆弱 X 症候群の検査
- e. 染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- f. マイクロアレイ染色体検査
- g. マイクロアレイ染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- h. その他 (自由に記載:)

1 5) 女児で「明らかな発達の遅れと脆弱 X 症候群では知られていない身体的特徴」がみられ、他に行動異常、家族歴がない場合に実施する遺伝学的検査の提出についてお聞きします。可能性が高いと考えられる鑑別疾患が挙がっていない状況とします。最初に実施する遺伝学的検査を選択肢から 1 つ選んでください。

- a. 遺伝学的検査は提出しない
- b. 専門的な知識を有する医師/施設へ紹介する
- c. 染色体検査 (G-band)
- d. 脆弱 X 症候群の検査
- e. 染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施
- f. マイクロアレイ染色体検査
- g. マイクロアレイ染色体検査と脆弱 X 症候群の検査を同時に実施

h. その他（自由に記載： ）

ここからは、あなたが遺伝学的検査を検討する背景についてお聞きします。

1 6) あなたが発達遅滞の原因精査目的で遺伝学的検査を実施するかどうかの決定にあたり、「発達遅滞/知的能力障害の家族歴」の重要性をおしえてください

- a. とても重要
- b. やや重要
- c. どちらでもない
- d. やや重要でない
- e. 全く重要でない

1 7) あなたが発達遅滞の原因精査目的で遺伝学的検査を実施するかどうかの決定にあたり、「自閉スペクトラム症（ASD）あるいは ASD でみられる行動の特徴」の重要性をおしえてください

- a. とても重要
- b. やや重要
- c. どちらでもない
- d. やや重要でない
- e. 全く重要でない

1 8) あなたが発達遅滞の原因精査目的で遺伝学的検査を実施するかどうかの決定にあたり、「注意欠如多動症（ADHD）あるいは ADHD でみられる行動の特徴」の重要性をおしえてください

- a. とても重要
- b. やや重要
- c. どちらでもない
- d. やや重要でない
- e. 全く重要でない

1 9) あなたが発達遅滞の原因精査目的で遺伝学的検査を実施するかどうかの決定にあたり、「1つの小奇形」の重要性をおしえてください

- a. とても重要
- b. やや重要
- c. どちらでもない
- d. やや重要でない
- e. 全く重要でない

2 0) あなたが発達遅滞の原因精査目的で遺伝学的検査を実施するかどうかの決定にあたり、「2つ以上の小奇形」の重要性をおしえてください

- a. とても重要
- b. やや重要
- c. どちらでもない
- d. やや重要でない
- e. 全く重要でない

アンケートは以上です。ご協力頂きまして誠にありがとうございました。