

脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の患者・家族支援に関する検討

研究分担者 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

研究要旨

脆弱X症候群は知的障害を主症状とする遺伝性疾患で、欧米を中心に治療研究が進められており、日本においても患者レジストリの充実が重要な課題である。本研究は、脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の患者支援のベースとなる、診療ガイドライン・重症度分類の見直し、診療・遺伝カウンセリング体制の検討および患者レジストリ登録の推進を目的としている。本年度はオンラインミーティング（FXS ミーティング）を定期的に4回開催し、患者家族間の協調・連携を深めるとともに、診断確定後の患者のフォローアップについて医療関係者間で課題を共有し、心理検査を含む、診療・フォローアップ体制の検討を開始した。また、令和4年度に実施したアンケート調査結果の分析を行い、疾患の認知度は以前に比べて向上したと考えられるものの、遺伝学的検査の実施に関して課題があることが判明した。今後は、遺伝学的診断が付くことの利点について、医療関係者、患者・家族の双方に周知する方策を検討する。また、オンラインミーティングを継続し、患者家族が求める支援について、さらに情報収集・検討を行っていく。

研究協力者

難波 栄二 鳥取大学 研究推進機構・特任教授
岡崎 哲也 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科・助教
／岡山大学 学術研究院医歯薬学域 臨床遺伝子医療学分野・特任講師
野中 智生 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 医学専攻・大学院生
／鳥取大学 医学部 医学科 医学教育学講座 医学教育学分野・特命助教
山本 彩 札幌学院大学 心理学部 臨床心理学科・教授

A. 研究目的

脆弱X症候群（FXS）は、知的障害、自閉傾向、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リピート配列の伸長（200リピート以上、全変異）により発症する。また、脆弱X症候群関連疾患として脆弱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）などがあり、FMR1遺伝子のCGGリピート配列の伸長（55～200リピート、前変異）をもつ方のうちの一部、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

となった。衛生検査所での検査受託体制が整えられ、診断症例が徐々に増加している。

脆弱X症候群は欧米を中心に治療研究が進められており、2024年現在、ClinicalTrials.govには17件の治験が登録されているほか、多くの治療薬開発が検討されている。日本においても、治療研究を見据えた患者レジストリを構築し、衛生検査所と協働して登録を進めており、患者レジストリの周知と登録数の増加が重要な課題である。

本研究は、診療ガイドライン・重症度分類について、世界標準に合致するよう見直しを行うことと共に、診療・遺伝カウンセリング体制の検討および患者レジストリ登録の推進を目的としている。

本年度は、オンラインミーティングを通

して患者・家族間の連携を図るとともに、医療関係者間で診療・遺伝カウンセリング体制の検討を行った。また、令和4年度に行ったアンケート調査結果の分析を行った。

B. 研究方法

1. オンラインミーティングの実施

令和3年度に開始したオンラインミーティング（FXSミーティング）では、患者・家族への情報提供に加え、Zoomのブレイクアウトルームを活用した家族間交流の時間を設けている。本年度は、患者・家族のブレイクアウトルームとは別に医療関係者のブレイクアウトルームを設け、診療・遺伝カウンセリング体制の検討を行った。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査結果の分析

日本小児神経学会 専門医（1,217名）、日本小児遺伝学会 学会員（367名）および小児神経を専門とする医師（1,469名）を対象として令和4年度に実施したアンケート調査で得られた回答の分析を行った（回答期間：2023年2月1日～3月31日）。

（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を得て実施している（承認番号22A006G、22A081）。

C. 研究結果

1. FXSミーティング

患者レジストリに登録された患者・家族および医療関係者のほか、ホームページ（<http://fragile-x.med.tottori-u.ac.jp/>）にも開催情報を掲載し、参加登録できる体制を整えた。開催日時、参加登録者数および内容は以下の通りである。

◇第6回FXSミーティング

参加登録16名（患者・家族5名、医療関係者11名）

日時：2023年6月23日（金）14:30～16:30

- ・ NFXF (National Fragile X Foundation) から情報を得る（3）
- ・ 家族間の交流タイム

◇第7回FXSミーティング

参加登録12名（患者・家族4名、医療関係者8名）

日時：2023年9月29日（金）14:30～16:30

- ・ UC Davis MIND Institute訪問記 ほか
- ・ 家族間の交流タイム

◇第8回FXSミーティング

参加登録14名（患者・家族5名、医療関係者9名）

日時：2024年1月26日（金）14:30～16:00

- ・ UC Davis MIND Institute訪問記
- ・ 脆弱X症候群に関する話題提供（医療費助成を含む）
- ・ 家族間の交流タイム

◇第9回FXSミーティング

参加登録15名（患者・家族5名、医療関係者10名）

日時：2024年3月15日（金）14:30～16:30

- ・ 脆弱X症候群に関する話題提供
- ・ 家族間の交流タイム

NFXFが公開しているウェブサイト（<https://fragilex.org/>）には多くの情報が掲載されており、トピックスとして疾患概要の情報提供を行った。このほか、脆弱X症候群の専門家が在籍し、診療・研究・治療などを積極的に行っているUC Davis MIND Institute (USA) についても紹介した。また、医療費助成のトピックスには患者家族の高い関心が示された。

「家族間の交流タイム」（Zoomのブレイクアウトルーム）では認定遺伝カウンセラー2名がファシリテーターおよび記録を担当し、参加した患者家族の情報交換や交流を促した。初期の頃から参加している方および初めて参加した方のいずれも高い満足度を示していた。

「家族間の交流タイム」の間、医療関係者は別のブレイクアウトルームへ移動し、診療・遺伝カウンセリング体制の検討や治療に関する情報交換を行った。

また、患者・家族間および患者・家族と医療関係者とのコミュニケーションの充実をはかるため、個人情報提供の同意を得た上で名簿を作成し、名簿に掲載した個人へ配布した。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査結果の分析

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、令和4年度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、現時点で得られた解析では、脆弱X症候群の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。脆弱X症候群の遺伝学的検査に限らず、明らかな発達遅滞／知的障害を有する症例において、小児神経専門医（臨床遺伝専門医を除く）の3割は、遺伝学的検査を実施しないと回答していた。これらの結果から、遺伝学的検査の活用に関する課題が明らかになった。アンケートから得られた、知的障害／発達障害症例の遺伝学的診断における小児神経科医の意識に関し、令和6年5月の第66回日本小児神経学会学術集会で発表する予定である。

3. 患者レジストリの登録と維持

本年度の新たなレジストリ登録はなく、計13家系21名を維持した。

D. 考察

1. FXSミーティング

これまでに開催した9回のFXSミーティングに参加登録した患者家族は計17名で、このうち、約半数となる8名は4回以上の参加登録があった。参加中の患者家族は映像OFFとすることがほとんどであったものの、定期的に開催し、回を重ねることで本ミーティング「家族間の交流タイム」や他の参加者への安心感を覚え、拠り所となっている様子を発言から伺うことができた。研究協力者（新里）の文献レビューによると、脆弱X症候群では、患児のみならず母親や母方祖父母など保因者家族のケアも重要であり、多職種・地域連携を基にして、家族のニーズに応じた継続的・総合的な支援が必要であると考察している（第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会で発表）。オンラインミーティングを継続し、患者家族が求める支援について、今後さらに情報収集・検討を行っていく。

医療関係者のブレイクアウトルームでは、診断確定後の患者のフォローアップについて検討が行われた。脆弱X症候群の主症状は知的障害や発達障害であり、僧帽弁逸脱症、中耳炎、胃食道逆流症などの症状がない患者では診断確定後、医療機関への受診の機会が減り、療育施設での対応が主となる。そのため、日本における脆弱X症候群患者の自然歴はほとんど収集されていないことが課題である。このことに関して、知能や適応行動、自閉スペクトラム症特性などを測定す

る世界的に標準化された心理検査を定期的に行う提案がなされ、令和6年度以降、複数の病院の協力を得ながらパイロットスタディの実施を目指すこととする。海外の治験においては心理検査による評価がなされたケースもあり、日本でのパイロットスタディと標準化は今後重要な検討課題となる。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査結果の分析

脆弱X症候群の遺伝学的検査は前述の通り、平成28年度から保険診療での実施が可能となった一方で、患者レジストリへの登録数は緩やかな増加に留まっている。

アンケート調査結果の分析から、保険適応の遺伝学的検査であっても、検査を実施しない場合があることが判明し、診断例・患者レジストリ登録数の鈍化の一因となっている可能性があると考えられた。脆弱X症候群の遺伝学的検査の保険適応に関して8割以上が把握していたことから、疾患自体の認知度は以前に比べて向上したと考えられる。今後は、脆弱X症候群のみならず知的障害／発達障害症例の遺伝学的診断が付くことの利点について、医療関係者、患者・家族の双方に周知する方策を検討していく。この手始めとして、令和6年度は医療関係者向けの啓発パンフレットを作成する予定である。

E. 結論

オンラインミーティングを定期的に行い、患者・家族間の協調・連携を深めるとともに、医療関係者間での診療・フォローアップ体制の検討を開始した。

アンケート調査結果の分析から、疾患および遺伝学的検査の認知度が判明し、検査実施に関する課題も明らかになった。遺伝学的検査を実施し診断が付くことについての医療関係者および患者・家族の理解を深める方策を検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡崎哲也, 足立香織, 難波栄二. 【重篤な遺伝性疾患の着床前診断・患者ニーズと診断・治療の現状】疾患各論 脆弱X症候群(fragile X syndrome). 臨床婦人科産科. 2024;78(2):223-7.

2. 学会発表

- 1) 新里早紀, 青木智彩子, 岡崎哲也, 足立香織, 難波栄二. 脆弱X症候群の家族のwell-beingに関する文献レビュー, 第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 長野, 2023.7.7_9, 国内
- 2) Tetsuya Okazaki, Tomoki Nonaka, Saki Shinzato, Aya Yamamoto, Kaori Adachi, Chisako Aoki, Eiji Nanba. Regular social events for interaction among patients/families with Fragile X Syndrome and Fragile X-Related Disorders, 日本人類遺伝学会第68回大会, 東京, 2023.10.11_14, 国内

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