

### 研究要旨

結節性硬化症は脳、皮膚、眼、心血管、肺、腎などの身体的合併症に加え、精神・行動上の問題が長期管理の際に問題となる。海外の報告では、精神遅滞に加え、高頻度に自閉症、注意欠陥多動性障害の合併が知られている。しかし、本邦では結節性硬化症に関する精神・行動上の問題に関する調査は、これまで実施されてこなかった。今回、我々は1998年から2009年の小児慢性疾患の意見書を元に結節性硬化症の患者の精神・行動上の問題についての調査を行った。患者数・年度毎登録数・総患者数は1089名(男性583名、女性476名、性別無記載30名)であった。年間登録数は18-78人(平均38人)であった。1089人のうち精神遅滞の有無について記載があった1004人の約70%が精神遅滞を有し、約25%は重度の精神遅滞を有していた。知能指数の記載があった339名の平均は51.7であった。けいれん発作の有無について記載のあった1007名のうち、けいれん発作あり865名、けいれん発作なし142名であった。自閉傾向の有無について記載のあった947名のうち、自閉傾向あり206名、自閉傾向なし741名であった。多動の有無について記載のあった771名のうち、多動あり112名、自閉傾向なし659名であった。今回、結節性硬化症に関する精神・行動上の問題に関する本邦における始めての大規模な調査を実施した。適切な医療や福祉サービスへつなげるために、積極的に発達の評価や療育、精神科的介入が行えるよう、診断・初期治療に関わる小児科医・皮膚科医への啓発が必要であることが示唆された。

### A. 研究目的

結節性硬化症は脳、皮膚、眼、心血管、肺、腎などの身体的合併症に加え、精神・行動上の問題が長期管理の際に問題となる。海外の報告では、精神遅滞に加え、高頻度に自閉症、注意欠陥多動性障害の合併が知られている。しかし、本邦では結節性硬化症に関する精神・行動上の問題に関する調査は、これまで実施されてこなかった。今回、我々は1998年から2009年の小児慢性疾患の意見書を元に結節性硬化症の患者の精神・行動上の問題についての調査を行った。

### B. 研究方法

1998年から2009年までの12年間に厚生労働省に集積された小児慢性特定疾患の意見書の神経・筋疾患の部で結節性硬化症の診断で登録されている例2043例から、保健所番号および受給者

番号の重複しない例を抽出し、その記載項目を集計した。

### C. 研究結果

#### 患者数・年度毎登録数

総患者数は1089名(男性583名、女性476名、性別無記載30名)であった。年間登録数は18-78人(平均38人)であった。2005年から倍増している。それとともに発症年齢の低年齢化が進み、2006年以降は平均発症年齢が1歳未満となった。登録者の平均年齢は6.8-9.8歳であり、年々上昇傾向にある。1089人のうち精神遅滞の有無について記載があった1004人について重症度の分布を次表に示す。約70%が精神遅滞を有し、約25%は重度の精神遅滞を有していた。

表 1. 年度毎の登録数、年齢、発症年齢、新規登録者数の推移

年度	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
総数	95	96	76	82	82	125	100	320	345	373	334	15
平均年齢	7.5	6.8	7.7	7.6	7.8	8.4	8.1	8.9	9.4	9.5	9.8	7.2
平均発症年齢	1.1	1.3	1.6	1.5	1.2	1.0	1.1	1.0	0.9	0.9	0.8	1.8
新規登録者数	27	32	27	23	18	30	29	78	61	44	53	2

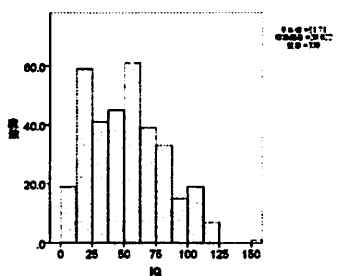
精神遅滞

1089 人のうち精神遅滞の有無について記載があった 1004 人について重症度の分布を次表に示す。約 70%が精神遅滞を有し、約 25%は重度の精神遅滞を有していた。

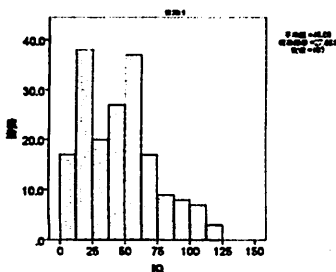
	人数(人)	割合(%)
精神遅滞なし	285	28.3
精神遅滞あり	719	71.6
軽度	187	18.6
中等度	202	20.1
重度	260	25.8
重症度不明	70	6.9

知能指数の記載があった 339 名についてその分布を次図に示す。平均知能指数は 51.7 (男性 46.0、女性 58.0) であり、女性が男性より高値であった。

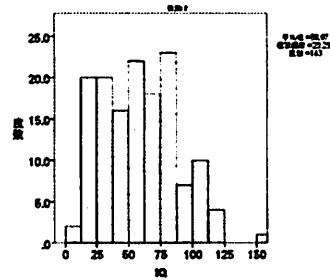
男性



女性

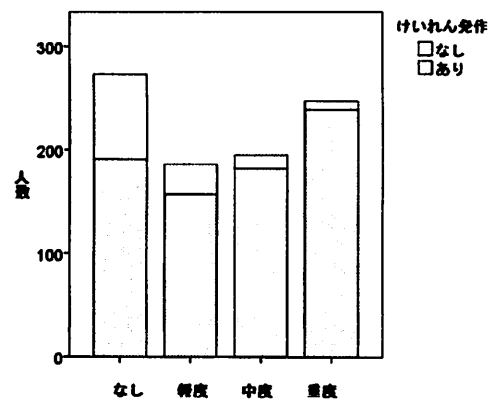


全体



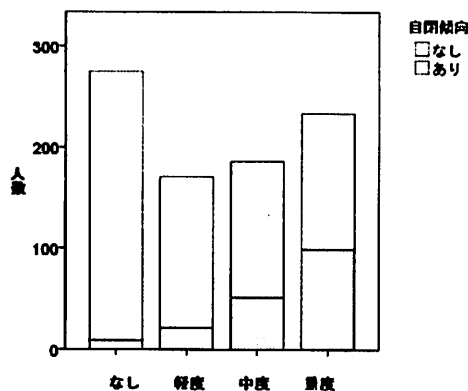
けいれん発作

けいれん発作の有無について記載のあった 1007 名のうち、けいれん発作あり 865 名、けいれん発作なし 142 名であった。けいれん発作と精神遅滞の重症度との関係を次図に示す。精神遅滞が重症であるほどけいれん発作を有する割合が高かった。



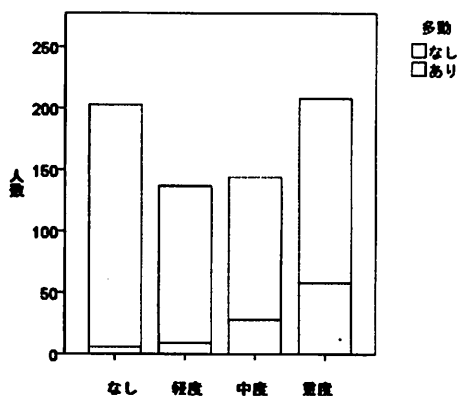
自閉傾向

自閉傾向の有無について記載のあった 947 名のうち、自閉傾向あり 206 名、自閉傾向なし 741 名であった。自閉傾向と精神遅滞の重症度との関係を次図に示す。精神遅滞が重症であるほど自閉傾向を有する割合が高かった。重度精神遅滞の約半数が自閉傾向を示すが、精神遅滞がない群で自閉傾向を示す例は少数であった。



### 多動

多動の有無について記載のあった771名のうち、多動あり112名、自閉傾向なし659名であった。多動と精神遅滞の重症度との関係を次図に示す。精神遅滞が重症であるほど多動を有する割合が高かった。



### D. 考察

結節性硬化症患者における精神遅滞、自閉症、多動などの精神・行動上の問題点を中心に小児慢性疾患の意見書を元に調査を行った。また精神遅滞の有無については7割が精神遅滞ありと回答しており、25%が重度精神遅滞であった。これらの結果は精神遅滞を有する割合が44-65%とした過去の報告に比べ、精神遅滞を有する割合が高かった。この結果から精神遅滞が明らかではない症例において未診断または小児慢性疾患の未登録例の存在が予想される。次に知能指数の分布については、女性が男性よりも平均知能指数が有意に高いことが明らかになった。分子遺伝学的背景、環境要因、診断に至りやすさといった選択バイアスなど、症状の性差の原因について今後検討していく必要がある。また、けいれんを有する症例で精神遅滞が重症となる傾向があることが示された。てんかんと精神遅滞が強く相関するとした過去の報告に合致する。精神遅滞とけいれんのどちらもない症例については、相当数が未診断・未登録

の可能性がある。海外の報告では自閉症が21-61% (Asperger 症候群などを含む広義の自閉症スペクトラム障害では50-86%)、多動が43-59%と言われている。しかし、本研究では自閉傾向が21.7%、多動が14.5%であり、先行研究の結果と比べ低い結果であった。またいずれの症状も精神遅滞の重症度に応じて頻度が高くなっており、本研究では重症例が多いことを加味すると、相当数が臨床的に過小評価されていると考えられる。

今回、結節性硬化症に関する精神・行動上の問題に関する本邦における初めての大規模な調査を実施した。これらの結果は、概ね過去の研究に合致する内容であったが、結節性硬化症の診断、精神・行動上の問題についての過少診断が示唆された。本研究における対象者の選択バイアスを考慮したうえで、本邦の結節性硬化症患者一般に当てはまるかどうかについて議論すべきではあるが、適切な医療や福祉サービスへつなげるために、積極的に発達の評価や療育、精神科的介入が行えるよう、診断・初期治療に関わる小児科医・皮膚科医への啓発が必要であることが示唆された。

### E. 結論

1998年から2009年の小児慢性疾患の意見書を元に結節性硬化症の患者の精神・行動上の問題についての調査を行った。患者数・年度毎登録数総患者数は1089名(男性583名、女性476名、性別無記載30名)であった。年間登録数は18-78人(平均38人)であった。今回、結節性硬化症に関する精神・行動上の問題に関する本邦における初めての大規模な調査を実施した。適切な医療や福祉サービスへつなげるために、積極的に発達の評価や療育、精神科的介入が行えるよう、診断・初期治療に関わる小児科医・皮膚科医への啓発が必要であることが示唆された。

### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

### 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