

小児慢性特定疾患からみたレット症候群患児の生活予後

研究分担者 高橋 孝雄 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授

研究要旨：レット症候群は乳児期から姿勢・協調運動異常、常同運動、ジストニア、精神遅滞、自閉症を特徴とし、心電図異常や側彎症など症状は多臓器にわたり慢性に経過する疾患である。レット症候群患者に必要な医療は多領域かつ長期にわたるため、予後の実態は十分に明らかにされていない。小児慢性特定疾患治療研究事業は、全国的かつ定式化された臨床症状を縦断的に把握できる点で優れた研究資料となる。1998 から 2010 年の小児慢性特定疾患の意見書を元に、レット症候群の登録状況と生活予後に関わる項目（経管栄養、中心静脈栄養、酸素療法、人工呼吸管理、気管切開の有無）について調査を行った。13 年間の新規登録者は 378 名（ 9.5 ± 4.67 歳）であった。年齢の分布は 6～7 歳および 11～15 歳に二峰性のピークを認めた。精神遅滞の程度は軽度 9.7%、中等度 3.5%、重度 41.0%、最重度 45.8%であった。経管栄養を実施していた患者が 9.3%（ 12.0 ± 3.9 歳）、中心静脈栄養を実施していた患者が 0%、酸素療法を実施していた患者が 3.7%（ 13.0 ± 3.0 歳）、気管切開を実施していた患者は 0.7%（9 歳、19 歳）であった。レット症候群の自然経過は、乳児期に精神運動発達の退行、ジストニア性筋緊張、てんかん等が出現した後、学童期に一旦症状の進行が緩徐となるが、その後一部の患者では 10 歳以降に呼吸障害、咀嚼障害、嚥下障害を呈し、経管栄養、酸素療法、気管切開が必要となることが示された。レット症候群患者の診療においては、乳児期から思春期まで継続的な支援が重要であり、特に 10 歳以降の症状発現や増悪に留意する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

レット症候群は乳児期から姿勢・協調運動異常、常同運動、ジストニア、精神遅滞、自閉症を特徴とし、心電図異常や側彎症など症状は多臓器にわたり慢性に経過する疾患である。平成 22 年難治性疾患克服研究事業において、無作為施設抽出による横断研究で、本邦における患者数は約 1,000 人、有病率は女児の 0.009%と推定された。しかし、レット症候群患者に必要な医療は多領域かつ長期にわたるため、特定の施設に限られた横断的研究では、予後の実態の把握が困難である。小児慢性特定疾患治療研究事業は、レット症候群を含む慢性神経・筋疾患の全国的な発生状況と定式化された臨床症状を縦断的に把握できる点で優れた研究資料となる。本研究

は、小児慢性特定疾患治療研究事業データベースを用いて、レット症候群の生活予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 研究対象者

1998 から 2010 年の小児慢性特定疾患治療研究事業にレット症候群（F84.2）として登録された患者。

2) 研究資料

小児慢性特定疾患の主治医意見書の記載内容のデータベースから、登録患者の年齢および知能指数の分布について調査した。また 2004 年以降に登録のあった患者については、生活予後に関わる経管栄養、中心静脈栄養、

酸素療法、人工呼吸管理、気管切開の有無について、人数および初回導入時の年齢を調査した。

C. 研究結果

1) 登録状況と年齢分布

1998～2010年までの13年間における新規登録者は378名であった。平均年齢は 9.5 ± 4.67 歳（中央値9.0歳：四分位6～13歳）であり、6～7歳および11～15歳に二峰性のピークを認めた（図1）。

2) 精神遅滞の重症度

知能指数について記載のあった144名のうち、軽度精神遅滞（50-69）が9.7%、中等度（35-49）が3.5%、重度（20-34）が41.0%、最重度（20未満）が45.8%であった。知能指数は平均 20.9 ± 14.9 を中心とした分布がみられたが、60前後を中心とした比較的軽症の群が存在した（図2）。

3) 経管栄養、中心静脈栄養、酸素療法、気管切開の有無

2004年以降に登録のあった300名を対象として、生活予後の調査を行った。経管栄養を実施していた患者が28名（9.3%）、始めて経管栄養を開始した年齢は平均 12.0 ± 3.9 歳（中央値12歳：四分位9～15歳）であった。中心静脈栄養を実施している患者は0名であ

った。酸素療法を実施していた患者が11名（3.7%）であり、始めて酸素療法を開始した年齢は 13.0 ± 3.0 （中央値13歳：四分位11～15歳）であった。気管切開を実施していた患者は2名（0.7%）であり、それぞれ9歳、19歳であった。

D. 考察

1) 精神遅滞の重症度

約半数（45.8%）が最重度の精神遅滞であり極めて不良な発達予後が示された。一方、少数ではあるが知能指数60前後の比較的軽症の群の存在も明らかになった。これはレット症候群の原因がMeCP2遺伝子の変異によることが明らかになり、昨今の解析技術の普及により、軽症型や非典型が診断されるようになったことに関連する。レット症候群の診断はあくまで臨床症状によるが、今後分子遺伝学的検査の普及に伴い、より軽症・非典型的な患者が増加することが予想される。レット症候群のみならず、小児慢性特定疾患の神経・筋疾患のうち半数以上（結節性硬化症、重症乳児ミオクロニーてんかん、福山型先天性筋ジストロフィー、ミトコンドリア脳筋症）が特定の遺伝子変異を原因としていることから、今後、遺伝子検査により診断された軽症・非典型的な患者を古典的疾患群と同様に扱うべきか否かについて議論の必要がある。

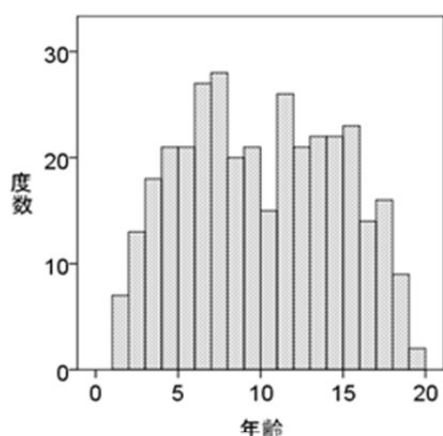


図1 新規登録時の年齢分布

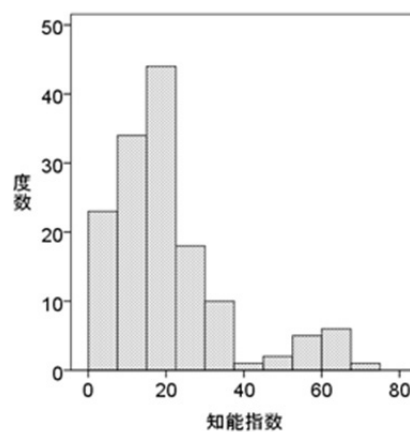


図2 知能指数の分布

2) 生活予後と年齢の関係

レット症候群は乳児期に精神運動発達の退行、ジストニア性筋緊張、てんかん等が出現し、学童期には一旦症状の進行が緩徐となるが、その後一部の患者では10歳以降に呼吸障害、咀嚼障害、嚥下障害を呈し、経管栄養(平均12.0歳)、酸素療法(平均13.0歳)、気管切開が必要となることが示された。小児慢性特定疾患への新規登録年齢の6~7歳および11~15歳に認める二峰性のピークは、乳児期の発症から就学前の療育に関わる時期、その後比較的安定した学童期を経て、10歳以降に再度医療的ニーズが増加することを反映している。レット症候群患者の診療においては、乳児期から思春期まで継続的な支援が重要であり、特に10歳以降の症状発現や増悪に留意する必要があることが示唆された。

E. 結論

レット症候群の生活予後について、小児慢性特定疾患治療研究事業データベースを元に調査を行った。レット症候群の一部の患者で10歳以降に呼吸障害、咀嚼障害、嚥下障害を呈し、経管栄養、酸素療法、気管切開が必要となることが示された。レット症候群患者の診療においては、乳児期から思春期まで継続的な支援が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
- 1) 柳橋達彦、小崎健次郎、高橋孝雄. 結節性硬化症の精神・行動上の問題に関する疫学的検討. 小児神経学会2012年5月、札幌(予定 演題受理済)

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