

## 205 脆弱 X 症候群関連疾患

## 206 脆弱 X 症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

X 染色体長腕末端部の *FMR1* 遺伝子に存在する3塩基(CGG)繰り返し配列が、代を経るごとに延長するために発症するトリプレットリピート病の一つである。50 から 200 の CGG 繰り返し配列をもつヒトのなかで、脆弱 X 随伴振戦／失調症候群といった脆弱 X 症候群関連疾患を発症することがある。この CGG 繰り返し配列が 200 を超えると小児期から知的障害や発達障害を伴う、脆弱 X 症候群となる。

#### 2. 原因

染色体 Xq27.3 に存在する *FMR1* 遺伝子の異常により発症する。患者では、遺伝子内の3塩基(CGG)繰り返し配列が延長している。正常では 50 以下の繰り返し配列数であるが、脆弱 X 症候群関連疾患では 50～200 繰り返し配列、脆弱 X 症候群では 200 を超える繰り返し配列が認められる。遺伝子異常により神経細胞の核内に凝集体が形成され、神経細胞の機能障害になることが推測されている。

#### 3. 症状

脆弱 X 症候群関連疾患では、50 歳を過ぎてから、進行性の小脳失調、パーキンソン様症状、認知障害、精神症状などが発症し、その症状は進行する。

脆弱 X 症候群では、男性患者は発達障害や重度の知的障害を伴う。身体的には細長い顔、大耳介、巨大睾丸が特徴とされている。思春期以降、様々な精神症状を呈することも多く、15%から 20%程度の男性患者はてんかんを伴う。関節の過伸展、扁平足、僧帽弁逸脱症、斜視、中耳炎、胃食道逆流症による摂食障害なども合併することがある。

#### 4. 治療法

現在、本質的な治療法は研究段階であり、特別な治療法はまだない。そのため対症療法が中心となり、精神症状に対する向精神薬投与を行ったり、僧帽弁逸脱症、斜視、中耳炎、胃食道逆流症による摂食障害などの症状に応じて個々に対応する必要がある。

#### 5. 予後

発症すると症状は進行し、一生涯生活の障害が続く。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(*FMR1* 遺伝子の異常が示唆される。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(進行性である。)
5. 診断基準  
あり(日本小児神経学会及び研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「日本人脆弱 X 症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究班」  
研究代表者 鳥取大学 教授 難波 栄二

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 【脆弱 X 症候群関連疾患(脆弱 X 随伴振戦／失調症候群)の診断基準】

#### A. 症状

1. 小脳失調
2. 運動時振戦
3. パーキンソンニズム
4. 認知症
5. 知的障害

#### B. 検査所見

1. MRI 検査にて中小脳脚 (middle cerebellar peduncles : MCP) 兆候

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. パーキンソン病
2. 脊髄小脳変性症
3. ハンチントン病
4. 大脳皮質基底核変性症
5. 進行性核上性麻痺
6. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症

#### D. 遺伝学的検査

*FMR1* 遺伝子の変異 (CGG 繰り返し配列の延長 (50~200 繰り返し)) を証明することが確定診断となる。

## <診断のカテゴリー>

Definite : Aのうち1項目以上+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Definite を対象とする。

#### 【脆弱 X 症候群の診断基準】

##### A. 症状

1. 知的障害(男性では重度、女性は軽度から重度まで幅がある)は必須症状。
2. 顔貌の特徴(大耳介、細長い顔)、巨大睪丸、行動異常(自閉的症候、他動、注意欠陥)、学習障害、関節の過伸展、扁平足などは参考症状。

##### B. 検査所見

遺伝学的検査以外に特徴的な検査所見はない。

##### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

広汎性発達障害、注意欠陥多動障害、プラダー・ウィリ(Prader-Willi)症候群、他の知的障害

##### D. 遺伝学的検査

1. *FMR1* 遺伝子の変異(CGG 繰り返し配列の延長(通常 200 繰り返し以上))を証明することが確定診断となる。
2. 染色体検査での Xq27.3 の脆弱部位の検出は参考とする(全ての患者で陽性にはならない)。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: A-1 を満たし、D-1 を満たすもの。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

**食事・栄養 (N)**

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。