

ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行 様症状に対し塩酸ドネペジルが著効したダウン症候 群の14歳女児例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 多田, 春香, 老谷, 嘉樹, 鈴木, 恵子, 梅津, 亮二, 加藤, 文代, 杉原, 茂孝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031774

ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状に対し 塩酸ドネペジルが著効したダウン症候群の14歳女児例

東京女子医科大学東医療センター小児科

タダ ハルカ オイタニ ヨシキ スズキ ケイコ
多田 春香・老谷 嘉樹・鈴木 恵子
ウメヅ リョウジ カトウ フミヨ スギハラ シゲタカ
梅津 亮二・加藤 文代・杉原 茂孝

(受理 平成29年2月10日)

Efficacy of Donepezil Hydrochloride Treatment for “Regression of Social and Communication Skill in Down Syndrome” in a 14-year-old Girl

Haruka TADA, Yoshiki OITANI, Keiko SUZUKI,
Ryoji UMEZU, Fumiyo KATO and Shigetaka SUGIHARA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Down syndrome is characterized by the regression of social and communication skills that leads to poor quality of life at about 20 years of age. Specifically, the regression includes slowness, poor expression, reduced conversation, loss of interest, stubbornness, excitement, sleep disorder, loss of appetite, and weight loss. Eventually, there is a decrease in the daily living capacity, enough to necessitate full assistance. However, the recognition of these regression symptoms remains poor. It seems that the regression symptoms are sometimes misdiagnosed as “depression”, “mood disorder”, “initial symptoms of Alzheimer's disease”, and so on. Clinical trials to test the efficacy of treatment with donepezil hydrochloride are underway since August 2013.

In this study, donepezil hydrochloride was administered to a 14-year-old girl diagnosed with having regression symptoms based on diagnostic guidance. Previous treatment with antidepressants did not cause any improvement, and her symptoms worsened until the diagnosis was made. However, donepezil hydrochloride therapy led to a remarkable improvement, enabling the child to become independent and capable of performing daily activities. We hope that diagnostic guidance for the regression of social and communication skills in Down syndrome will become widespread in the future and that more cases will be treated properly.

Key Words: Down syndrome, regression, donepezil hydrochloride, depression, Alzheimer's disease

緒 言

ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状は20歳前後で日常生活能力が比較的短期間で急激に低下するもので、動作・行動面、対人面、情緒・性格面、身体面に現れる。具体的には緩慢、表情の乏しさ、会話減少、興味消失、頑固、興奮、睡眠障害、食欲減退、体重減少があげられ、後期には全面介助が必要なほどの日常生活能力の高度低下

がみられる¹⁾。退行様症状に対し塩酸ドネペジル内服が有効であると推測されているが²⁾、2013年8月より臨床試験が開始されたばかりである。今回、塩酸ドネペジルが著効した退行様症状を認めたダウン症候群の14歳女児例を経験したので報告する。

症 例

患者：14歳，女児。

主訴：経口摂取不良，体重減少，活気不良。

✉：多田春香 〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学東医療センター小児科
E-mail: tada.haruka@twmu.ac.jp

出生歴：在胎 39 週 4 日，体重 2,550 g，身長 47.1 cm，正常経膈分娩。他院 NICU 入院しダウン症候群 (21 トリソミー) と診断された。

既往歴：心合併症なし。甲状腺疾患なし。マイコプラズマ肺炎・急性胃腸炎・溶連菌感染症罹患時，頻回嘔吐によりいずれも入院加療。

家族歴：母 ベーチェット病，父 慢性肺疾患。

生活歴：特別支援学校中学 3 年生。13 歳 8 か月時に両親が離婚し，父子家庭となる。母とは長期休暇などに面会している。

現病歴：元来はダンス好きの活発な女兒であった。IQ38 だが日常生活はほぼ自立し，支援学級に登校していた。しかし 14 歳 9 か月頃から食欲と活動性の低下を認めた。学校は欠席が増え，発語も減少したことから 14 歳 10 か月に東京女子医科大学東医療センター小児科外来を受診した。1 か月で約 7 kg の体重減少を認めたことから 14 歳 11 か月に入院精査加療となった。

入院時現症：身長 147 cm，体重 35.7 kg (肥満度 -19%)，体温 36.6 度，心拍数 96 回/分，呼吸数 24 回/分，全身状態は比較的良好。意識は清明。ダウン様顔貌を認め，咽頭は軽度発赤を認めた。甲状腺，胸腹部に異常所見を認めなかった。皮膚は打撲痕などの虐待を疑う所見を認めず，身形も清潔であった。

検査所見：血算，生化学，甲状腺ホルモン，尿定性沈渣，腹部単純 X 線写真，腹部超音波検査，頭部単純 MRI 検査では異常を認めなかった。整形外科診察では環軸椎亜脱臼を認めなかった。

入院後経過 (Fig. 1)：入院時は感染症，甲状腺機能低下症などは否定的であり，両親の離婚などの環境変化に伴う抑うつ状態と考えた。心理カウンセリングも試みたが，発語も活動性も乏しく困難を極めた。そのため当院精神科医師の診察を受け，三環系抗うつ薬 (クロミプラミン塩酸塩) 20 mg/日の内服を開始した。2 日後に起き上がれない，立位がとれないなど見られたため同日より 10 mg/日へ減量した。内服開始 1 週間後には多弁となり，気分は高揚しているようであった。薬剤性の躁状態を考え，同日から内服を中止した。中止 1 週間後から表情が乏しくなった。発語が減り，経口摂取量も減少した。

15 歳 1 か月，精神科を再診し選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (塩酸セルトラリン) 25 mg/日の内服を開始。内服開始 5 日後から 50 mg/日へ増量した。表情はやや明るくなったものの拒食傾向は続き，体重は 34 kg 台となった。さらに日中は臥床して過

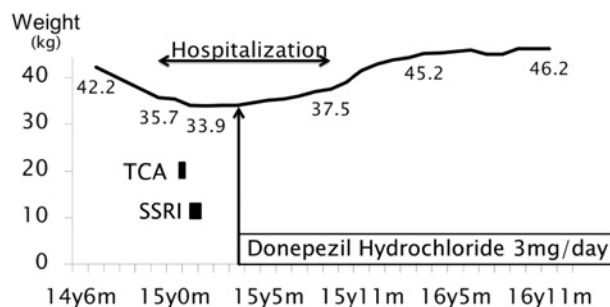


Fig. 1 Clinical course

TCA, tricyclic antidepressants; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors.

ごすようになり，選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (塩酸セルトラリン) は 26 日間で中止した。15 歳 3 か月頃から尿失禁を認め，日常生活は全介助となった。体重は 33.9 kg まで減少した。経管栄養も考慮したが，本人の受け入れが難しかった。そのため介助しながら時間をかけて食事をとる方針を継続した。

「ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状」の診断の手引き²⁾から，本児も退行様症状であると考えられた。父に対し，同病態と治療法である塩酸ドネペジルの適応外使用について，書面を用いた十分な説明を行い，書面による同意を得たうえで，15 歳 4 か月より塩酸ドネペジル 3 mg/日の内服を開始した。なお塩酸ドネペジル 3 mg は口腔内崩壊錠であり，内服は比較的容易であった。15 歳 5 か月 (内服開始 1 か月後) 頃より全介助だが食事時間は短くなり，尿失禁は見られなくなった。体重も増加し始めた。15 歳 7 か月 (内服開始 3 か月後) には自ら更衣が可能となり，発語が増え，表情が明るくなった。15 歳 8 か月 (内服開始 4 か月後) 日常生活は介助不要となった。日中は院内学級に参加したり，保育士や同室児と遊んだりして過ごすようになった。試験外泊を繰り返し，15 歳 10 か月に軽快退院した。なお経過中，副作用と言われる腹部症状やパニック症状は認めなかった。退院後は発症以前の患児に戻り，特別支援学校高等部に進学している。

考 察

ダウン症候群患者における社会性に関連する能力の退行様症状は 20 歳前後で日常生活能力が比較的短期間で急激に低下するものである。認知症やうつ状態との鑑別が難しいが，発症年齢が若いことや抗うつ薬への反応が乏しいことから別の病態と考えられている²⁾。わが国では 1993 年より急激退行と称し

Table 1 Body Functionality Checklist

	At the start of Donepezil Hydrochloride	1 month later	18 months later
Global mental functions	3.7	2.8	1.0
Specific mental functions	3.6	3.0	2.2
Voice and speech functions	4.0	3.0	2.0
Functions of the digestive	3.6	3.0	3.0
Urinary functions	4.0	3.3	3.0
Movement-related functions	4.5	3.0	3.0

て議論されてきたが、原因が確定されていないこと、用語自体が十分に浸透していないことから、現在はダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状 (Regression of Social and Communication Skill in Down syndrome) と命名されている。ただその特徴はバラつきも多く、不明な点も多いことから診断基準ではなく「診断の手引き」が提唱されている。診断項目は、(1) 動作緩慢、(2) 乏しい表情、(3) 会話・発語の減少、(4) 対人関係において、反応が乏しい、(5) 興味消失、(6) 閉じこもり、(7) 睡眠障害、(8) 食欲不振、(9) 体重減少の9項目である。このうち比較的短期間に該当項目が揃い、持続する項目数が5以上の場合を確定、2~4の場合を疑い、0~1の場合を否定とする。なお脳炎、環軸脱臼、甲状腺機能異常症、うつ病など原因が特定できる器質性疾患の除外が必要である³⁾。

塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アルツハイマー型認知症の治療薬である。ダウン症候群とアルツハイマー型認知症に神経病理学的かつ生化学的な共通点が認められることから、ダウン症候群患者に対して本薬剤を用いた治療研究が様々行われている。その中でも近藤らは、ダウン症候群患者の退行様症状に対する塩酸ドネペジル療法を2002年から研究し、有効性が推測されている¹⁾。対象は13~58歳の退行様症状を伴ったダウン症候群患者である。なお調べる限りでは加療した最年少例は大坪らが報告した5歳児であった⁴⁾。副作用としては消化器症状(軟便、下痢、嘔吐、胃痛)、尿失禁・便失禁の増加、肝機能の悪化が挙げられるが、減量することで改善するとのことであった⁵⁾。

本症例は上記手引きの診断項目のうち睡眠障害以外の8項目が合致し、感染症、甲状腺機能低下症、脳腫瘍、環軸椎亜脱臼などは否定されたことから、塩酸ドネペジル3mg/日による治療を開始した。副作用は認めず、内服開始1か月後から抑うつ状態と拒食傾向は改善し、体重は増加傾向となった(Fig.

1)。継続内服により日常生活は自立し、退院後は発症以前の患児に戻った。また客観的評価尺度として心身機能チェックリスト⁶⁾を使用した。これは国際生活機能分類を基に東京学芸大学で作成され、知能指数の低いダウン症候群患者でも評価に有用であるとされている¹⁾。6つの領域に分かれており、それぞれ3~20の項目で構成される⁶⁾。退行様症状が現れる前と比較し、軽くなったを1点、やや軽くなったを2点、変わらないを3点、やや重くなったを4点、重くなったを5点として評価した。本症例では投与開始時、内服開始1か月後と18か月後に評価した。各領域の平均値を比較したところ、ほぼ全ての領域で点数が下がった(Table 1)。以上より、本症例において塩酸ドネペジルは著効したと考えられた。

我が国ではダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状に対する塩酸ドネペジル治療は2013年8月より臨床試験が開始されているが、そもそも退行様症状に対する認知度があまり高くない。本症例でも抑うつ状態として加療を開始したように、うつ、気分障害、アルツハイマー病初期症状などと評価され、適切に診断されていない症例も多く存在しているものと思われる。

結 語

ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状に対し、塩酸ドネペジルが著効した1例を経験した。現時点では不明な点も多いが、今後は診断の手引きが広く普及し、適切に加療される症例が増えることが望まれる。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 近藤達郎, 森内浩幸: ダウン症候群患者への塩酸ドネペジル療法. 日小児会誌 114: 15-22, 2010
- 2) Capone G, Goyal P, Ares W et al: Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down Syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 142C: 158-172, 2006

- 3) 日本小児遺伝学会：「ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状」の診断手引き.
http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/downloads/Down_synd_guideline.pdf (参照 2017年1月24日)
 - 4) 大坪善数, 後田洋子, 近藤達郎ほか：塩酸ドネペジル療法により日常生活能力と成長率の改善が見られた Down 症候群の1例. 日小児会誌 **116** : 1239-1243, 2012
 - 5) 近藤達郎, 森内浩幸：染色体検査でどこまでわかるか ダウン症候群患者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法. 小児内科 **41** : 916-918, 2009
 - 6) 伊藤 浩, 菅野 敦：知的障害者の退行・早期老化の評価尺度としての心身機能チェックリストの有効性に関する研究. 発達障害支援システム学研究 **7** : 9-17, 2008
-