



ピットホプキンス症候群 疾患概要と健康管理



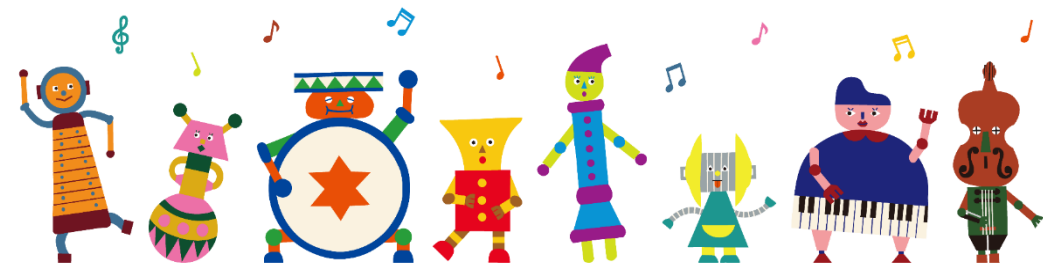
※集団外来開催時点の情報に基づいた資料であり、
古い情報を含んでいる可能性があります。

※情報保護のため、個人利用以外の二次利用は禁止しています。

Pitt-Hopkins症候群集団外来

埼玉県立小児医療センター 遺伝科

大場 大樹



目次

PTHSと

- 遺伝科の関わり : 集団外来の歴史、受診状況
- 診断 : 臨床と遺伝(国際基準をもとに)
- 健康管理(医療) : 注意すべき合併症と対応・治療
- 社会福祉情報 : 福祉資源と家族会
- 最新の研究 : PTHSに関連した最近の知見

目次

PTHSと

- 遺伝科の関わり : 集団外来の歴史、受診状況
- 診断 : 臨床と遺伝(国際基準をもとに)
- 健康管理(医療) : 注意すべき合併症と対応・治療
- 社会福祉情報 : 福祉資源と家族会
- 最新の研究 : PTHSに関連した最近の知見

先天異常症候群 集団外来

- 医師や専門職種スタッフによる情報提供(前半)
- 自己紹介、グループ交流会、家族同士の意見交換等(後半)

1. 継続的に開催している疾患とテーマ

- | | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| • 2q37欠失症候群 | • コステロ症候群 | • ブラダーウィリー症候群 |
| • 4pモノソミー | • コフィン・シリス症候群 | • ベックウィズ症候群 |
| • 5pモノソミー | • コフィン・ローリー症候群 | • モザイク型ダウン症候群 |
| • 9pトリソミー | • コルネリア・デ・ラング症候群 | • ヤコブセン(11qモノソミー)症候群 |
| • 12pトリソミー | • スミス・マゲニス症候群 | • ラッセルシルバー症候群 |
| • 18qモノソミー・r(18) | • ソトス症候群 | • ルビンシュタイン・ティビ症候群 |
| • 22q11.2欠失症候群 | • チャージ(CHARGE)症候群 | • 就学について(疾患横断的集団外来) |
| • アンジェルマン症候群 | • ヌーナン症候群 | |
| • ウィリアムズ症候群 | • ピットホプキンス症候群 | |
| • カブキ症候群 | | |

Pitt-Hopkins症候群(PTHS)集団外来は4回目

※初回はMowat-Wilson症候群との合同開催

遺伝科初診：2012～2022年度

疾患名	人数
Down症候群	848
神経線維腫症 I 型	237
Noonan症候群(関連疾患)	85
22q11.2欠失症候群	60
歌舞伎症候群	48
Williams症候群	46
Beckwith-Wiedemann症候群	44
Sotos症候群	43
片側肥大	42
Marfan症候群	34
Prader-Willi症候群	32
CHARGE症候群	26
Coffin-Siris症候群	23
18トリソミー	23
Russell-Silver症候群	21

疾患名	人数
Angelman症候群	20
2型コラーゲン異常症	20
軟骨無形成症	19
結節性硬化症	19
鰓弓症候群	17
Rubinstein-Taybi症候群	16
Cornelia de Lange症候群	15
18トリソミー	15
Ehlers-Danlos症候群	14
4pモノソミー症候群	13
5pモノソミー症候群	13
Klinefelter症候群	13
Turner症候群	11
Smith-Magenis症候群	9
Pitt-Hopkins症候群	9

目次

PTHSと

- 遺伝科の関わり : 集団外来の歴史、受診状況
- 診断 : 臨床と遺伝(国際基準をもとに)
- 健康管理(医療) : 注意すべき合併症と対応・治療
- 社会福祉情報 : 福祉資源と家族会
- 最新の研究 : PTHSに関連した最近の知見

PTHSの歴史

- **Pitt-Hopkins症候群の由来**

オーストラリアの小児科医、David PittとIan Hopkinsが別家系の2症例を1978年に初めて報告

- **PTHSの原因遺伝子の解明**

2007年にAntje Brockschmidtらが原因遺伝子として *TCF4* 遺伝子を報告 (*TCF4* 遺伝子のみを含む欠失例)

- **頻度：11,000～40,000出生に1人**

PTHSの診断

- 臨床診断

症状からの診断

2019年に国際的な臨床診断基準の提唱

- 遺伝学的診断

*TCF4*遺伝子に関連した遺伝学的検査

※ *CNTNAP2*、*NRXN1*遺伝子: PTHS様症候群

顔立ちの特徴

- ①横幅の狭い前額（おでこ）
- ②外側が薄い眉毛
- ③幅広い鼻根部
- ④広がった尾翼
- ⑤豊かな頬
- ⑥大きい口、厚い口唇（弓状の上口唇）
- ⑦厚い耳介

特徴的所見

✓頭蓋顔面の特徴: 4点

左記①～⑦のうち3つ以上

✓発達の遅れ(重度): 2点

有意語はないか5語未満

✓呼吸の異常: 2点

過呼吸や無呼吸

補助所見

✓近視

✓便秘

✓手の特徴

細長い指、手掌横線の違い

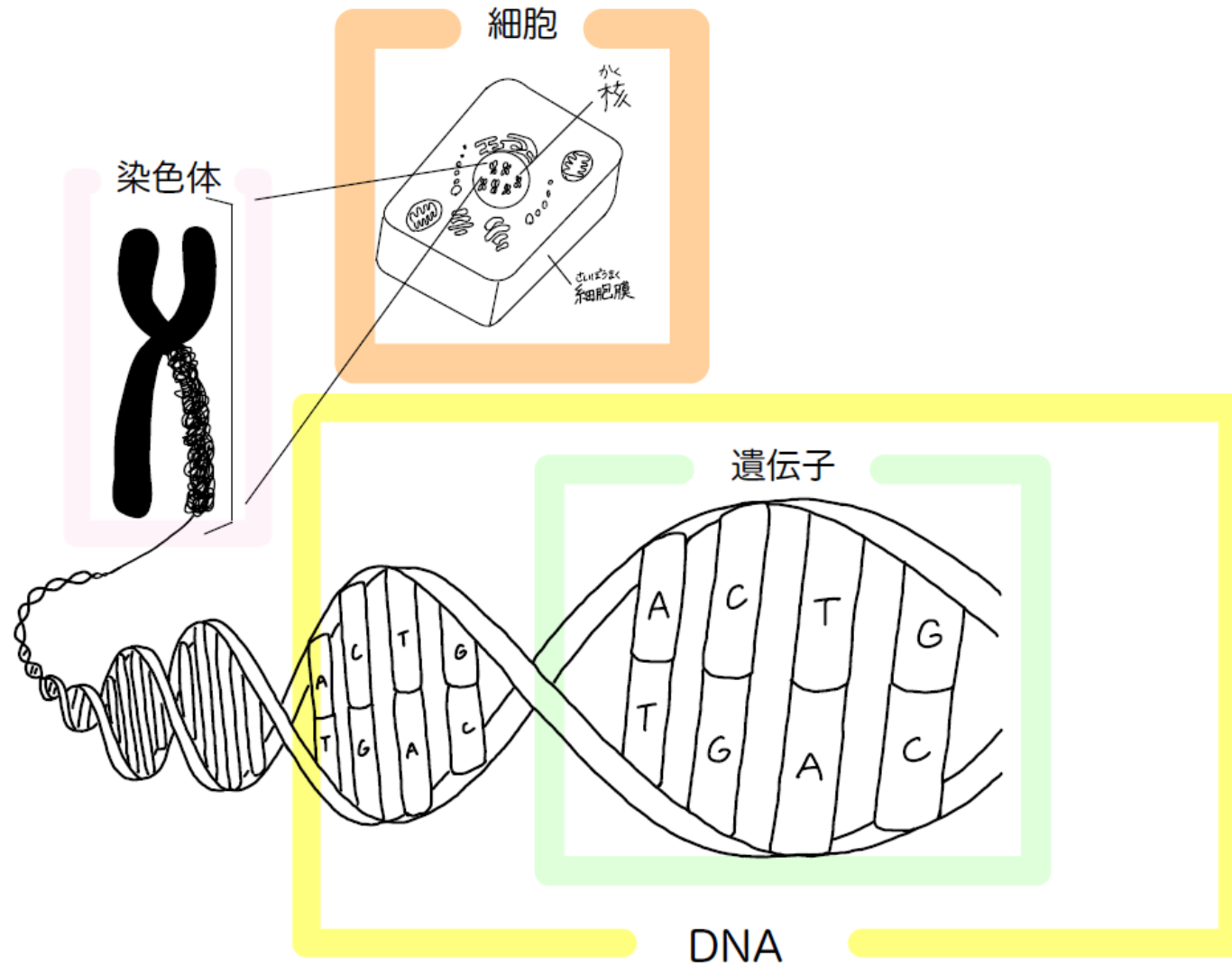
✓不安定な歩行

各1点

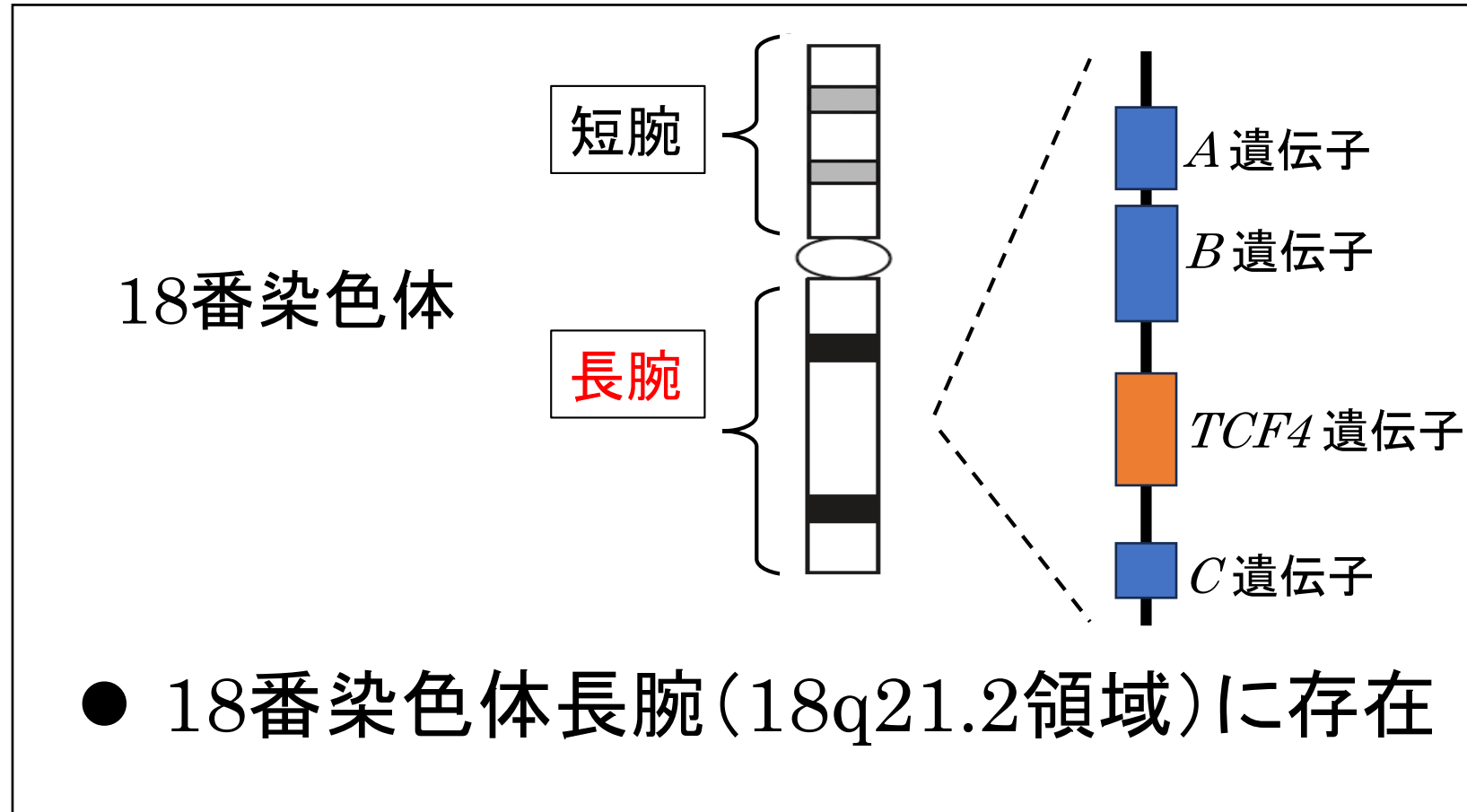
PTHSの臨床診断(確定): ≥ 9 点

PTHS疑い: 6～8点

遺伝情報とは

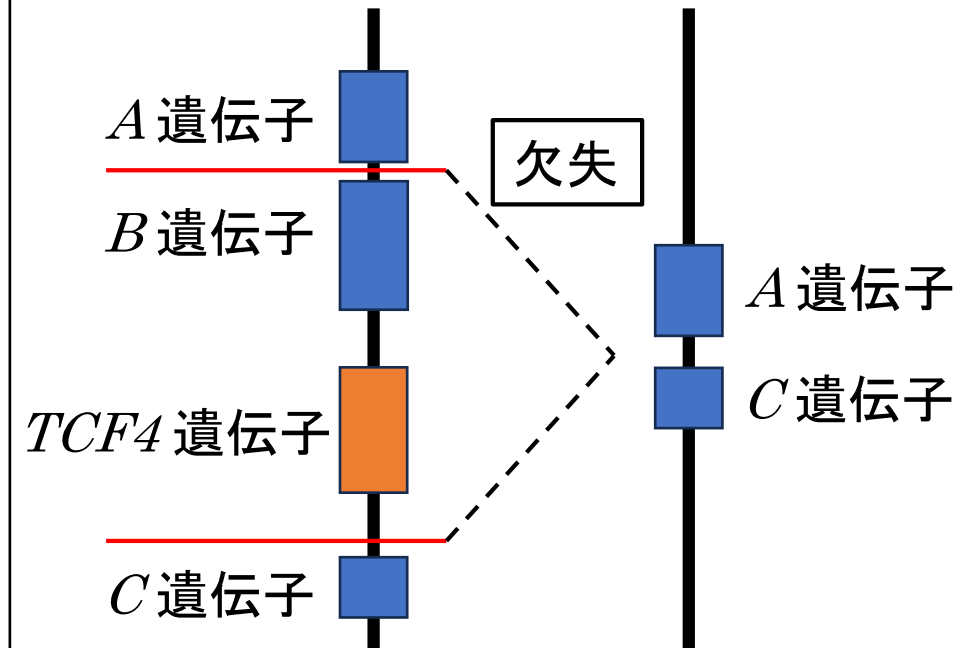


PTHSの原因遺伝子: *TCF4*

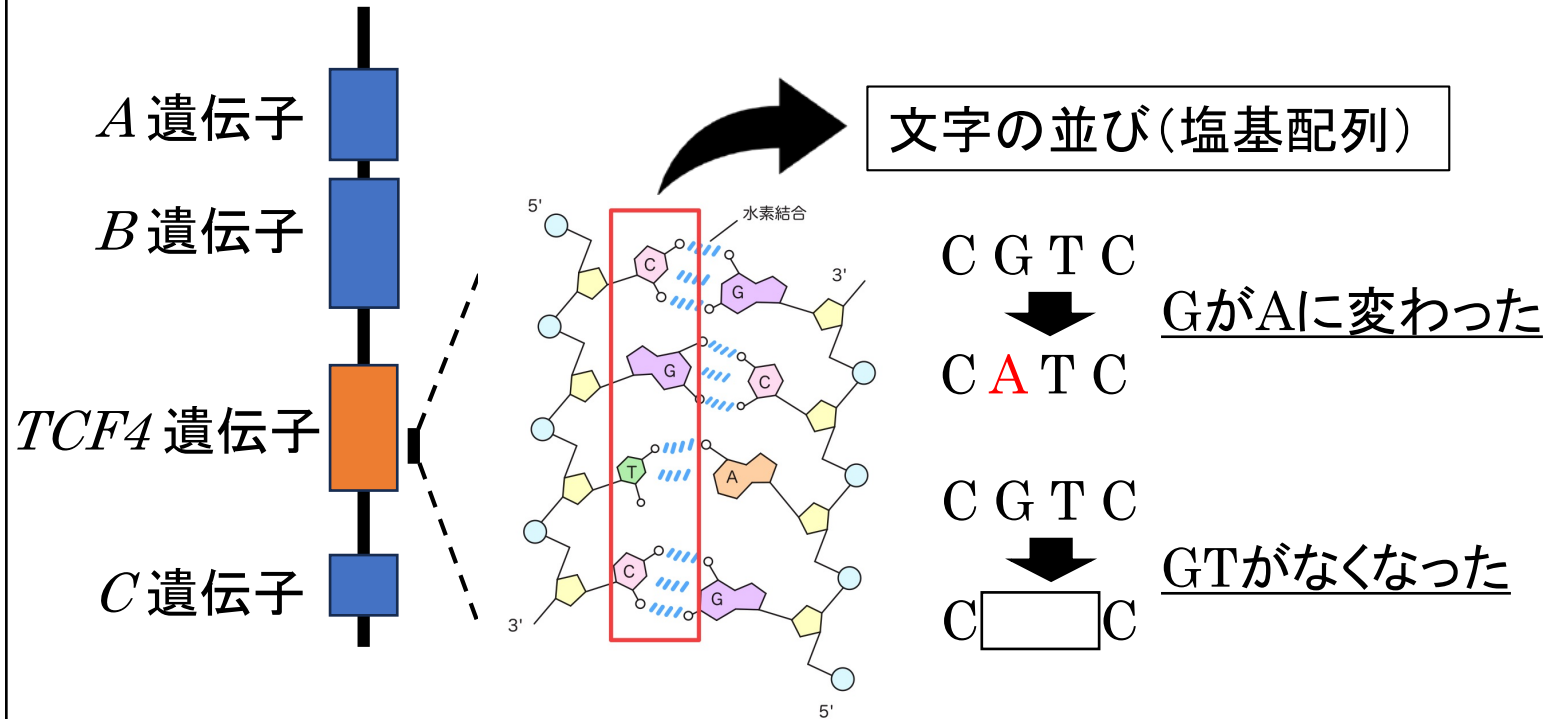


PTHSの遺伝学的原因

*TCF4*遺伝子の欠失 (欠失型)



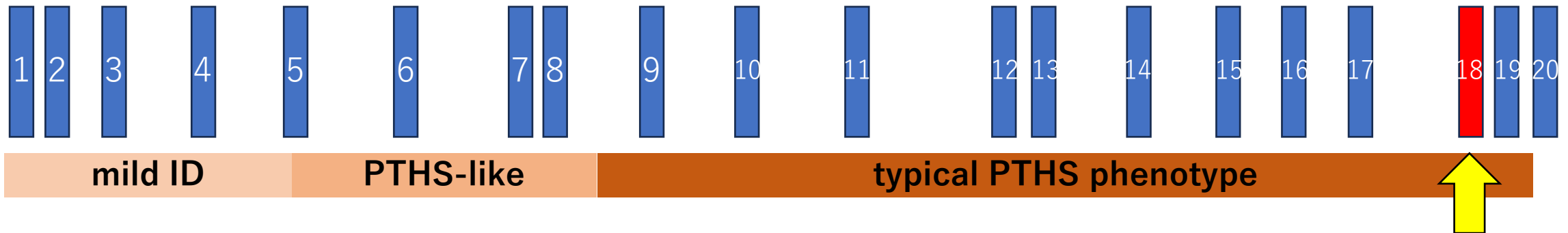
*TCF4*遺伝子内の変化 (遺伝子内変異)



欠失型と遺伝子内変異で表現型(症状)の差はない

遺伝子変異と表現型

遺伝子内変異(TCF4)



ミスセンス変異はエクソン18に集中

Zollino Mら. Clin Genet 2019

目次

PTHSと

- 遺伝科の関わり : 集団外来の歴史、受診状況
- 診断 : 臨床と遺伝(国際基準をもとに)
- **健康管理(医療) : 注意すべき合併症と対応・治療**
- 社会福祉情報 : 福祉資源と家族会
- 最新の研究 : PTHSに関連した最近の知見

注意すべき合併症

- 呼吸 : 過呼吸・無呼吸
- 神経 : てんかん、発達の遅れ、行動特性
- 消化管 : 胃食道逆流、便秘、げっぷ
- 眼科 : 屈折異常(近視、遠視、乱視)、斜視
- 整形外科 : 側弯、外反扁平足

呼吸

- **過呼吸/無呼吸発作：50%（一部、90%との報告も）**

早い呼吸（過呼吸）の後に呼吸停止（無呼吸）、2～5分続く

興奮、ストレス、不安が引き金の場合がある

顔色不良や意識減損が生じることもあるが睡眠中には生じない

発症年齢：約6歳

治療：アセタゾラミド（ダイアモックス）有効性の報告あり

※副作用としての低カリウム血症には注意

アセタゾラミド

- 海外の文献報告

学童期のPTHS児に250mg/日（分2～3）の内服

不応の場合には500mg/日の高容量投与の報告も

- 日本での使用量（てんかん治療薬として）

小児神経科医、精神科医と要相談

開始量：5～7mg/kg/日（成人量：250mg/日）

維持量：10～20mg/kg/日（成人量：250～750mg/日）

神経

- てんかん：40~50%

発作形式：様々なものがあり、PTHS特異的な発作はない

発症時期：乳児期～青年期まで幅広い

報告の多い治療薬

バルプロ酸（デパケン）、レベチラセタム（イーケプラ）
ラモトリギン（ラミクタール）、カルバマゼピン（テグレトール）

- 睡眠障害：50%

メラトニン（メラトベル）の効果は約20%にとどまる

● 発達の遅れ

運動発達：独立歩行は3~5歳の30%、6~10歳の75%

※歩行は不安定なことが多い

言語発達：55%が10歳までに発語

※発語は5語程度までの単語にとどまることが多い

◆ 対応

療育、発達支援による運動機能の向上

言語以外の代替コミュニケーション：絵カード、サイン、タブレット

● 行動の問題

かんしゃく: 髪を引っ張る、ものを投げる、蹴るなど

場面にふさわしくない笑い、自傷行為など

◆ 対応: 環境整備(それに対応困難なら内服検討)

- ・音楽による精神安定(音楽が好きなPTHSの方が多い)
- ・日常行動の習慣化(日常と異なるイベントが不安を増強する)

・効果報告のある内服薬

小児神経科医、精神科医と要相談

メチルフェニデート(コンサータ)、クロニジン(カタプレス)、ロラゼパム(ワイパックス)
アリピプラゾール(エビリファイ)、リスペリドン(リスパダール)

消化管

- **便秘: 70~80%**

一般的な便秘治療でコントロール

- **胃食道逆流: 40%**

通常使われる内服治療でコントロールできることが多い

プロトンポンプ阻害剤(PPI; オメプラゾール)が有効との報告も

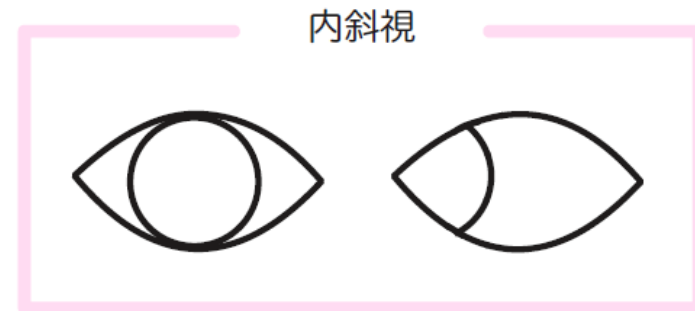
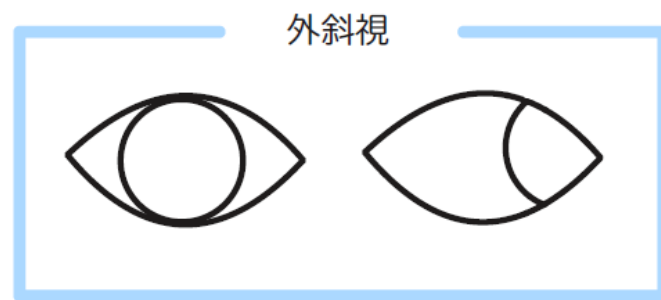
- **嘔気(げっぷ): 30%**

眼科

- 屈折異常：近視(50%)、遠視(22%)

強度近視($<-6D$)が多い、2歳以前に眼鏡装用も多い

- 斜視：40%



- 眼振：15%(病的意義は低い)

整形外科

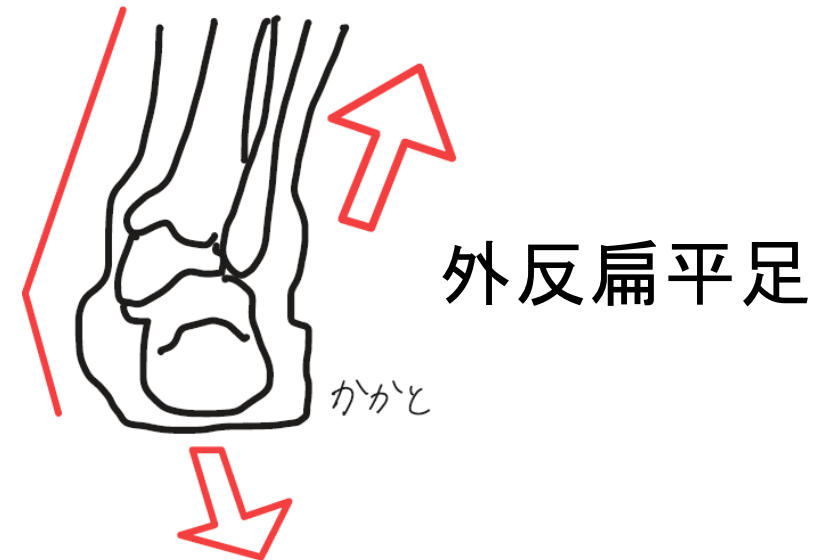
- **側弯: 20%**

進行する場合はコルセット治療や手術
成長期に進行しやすい(乳幼児期は稀)

- **外反扁平足: 25%**

下肢装具やインソールを含む装具治療

- **親指の可動制限: 50%**



目次

PTHSと

- 遺伝科の関わり : 集団外来の歴史、受診状況
- 診断 : 臨床と遺伝(国際基準をもとに)
- 健康管理(医療) : 注意すべき合併症と対応・治療
- **社会福祉情報** : **福祉資源と家族会**
- 最新の研究 : PTHSに関連した最近の知見

小児期の福祉制度

- 特別児童扶養手当
 - ✓ お子さんの発達状況に合わせて取得を検討(1歳以降)
- 療育手帳
 - ✓ 知的な遅れのあるお子さんが対象(3歳頃)
- 身体障害者手帳
 - ✓ 歩行困難(車いすや装具介助歩行)などの肢体機能障害
- 小児慢性特定疾病
 - ✓ 認定基準を満たすお子さんが対象

特別児童扶養手当

目的

精神又は身体に障害を有する児童について手当を支給することにより、これらの児童の福祉の増進を図ることが目的。

支給要件

20歳未満で精神又は身体に障害を有する児童を家庭で監護、養育している父母等に支給。

手当の適用

眼科疾患、耳鼻科疾患、循環器疾患、腎疾患、血液疾患、肢体不自由、**知的障害**

※概ね発達指数(DQ)や知能指数(IQ)が50未満が対象、所得制限あり

身体障害者手帳

概要

身体障害者福祉法に定める身体上の障害がある者に対して、都道府県知事、指定都市市長又は中核市市長が交付する。

交付対象者

別表に定める障害の種類(いずれも、一定以上で永続することが要件とされている)

視覚障害、聴覚又は平衡機能の障害、音声機能、言語機能又はそしゃく機能の障害

肢体不自由、心臓、じん臓又は呼吸器の機能の障害、ぼうこう又は直腸の機能の障害

小腸の機能の障害、ヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害、肝臓の機能の障害。

※交付にあたり指定医による診断書が必要

療育手帳

- 療育手帳は、児童相談所又は知的障害者更生相談所において、知的障害があると判定された方に交付される手帳です。
- 療育手帳をお持ちの方は、障害者総合支援法に基づく障害福祉サービスや、各自治体や民間事業者が提供するサービスを受けることができます。
- 療育手帳制度は、各自治体において、判定基準等の運用方法を定めて実施されております。
- 具体的な手続方法等については、お住まいの市町村の担当窓口にお問い合わせください。

小児慢性特定疾病

- 医療費助成、入院中の食事代や日常用具(一部)の補助
- 令和3年(2021年)11月1日に追加
- 13. 染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群
 - ✓ 40. 染色体又は遺伝子異常を伴い特徴的な形態的異常の組み合わせを呈する症候群(厚生労働省健康局長の定めるものに限る。)
 - ✓ 認定基準あり(「診断の手引き」→「当該事業における対象基準」参照)

基準（ア）、基準（イ）、基準（ウ）又は基準（エ）を満たす場合

基準（ア）

症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうち一つ以上続く場合であること。

基準（イ）

治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬又は β 遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合であること。

基準（ウ）

治療で呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするものをいう。）、酸素療法又は胃管、胃瘻、中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合であること。

基準（エ）

腫瘍を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合であること。ただし、治療から5年を経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

青年・成人期の福祉制度

- 障害年金
 - ✓ 20歳の前後3ヶ月に申請可能
- 障害支援区分の医師意見書
 - ✓ 18歳以降で生活介護等の福祉サービス利用時

※現行制度では指定難病には該当項目なし

地域連携室・相談支援センター

● 2F(正面玄関のフロア)、会計窓口左手

相談支援センター

患者さんとお家族の方に安心して生活して頂けるよう、様々なご相談をお受けいたします。



- 経済的なご心配（医療費、医療費以外の療養生活にかかる金銭的負担）
- 医療費助成制度、社会福祉制度、手当等のご案内と諸手続きのサポート
- 地域の社会資源について
- 社会生活（就学、学校生活、就職等）について
- きょうだいや家族関係についての心配事
- 入院、通院中、退院後の生活上の心配事
- どうしたらよいかわからない、どこに相談してよいかわからない
- 誰かと話をしたい

など。

ご相談内容に応じて、ソーシャルワーカーが院内関係職種（医師、看護師、コメディカル、CLS、医事担当等）や、行政機関、地域関係機関と連携し、安心した社会生活を送れるようお手伝いさせていただきます。

また、相談場所がわからない内容につきましても、必要な職種や地域窓口をご紹介しますので、まずはお声かけください。

目次

PTHSと

- 遺伝科の関わり : 集団外来の歴史、受診状況
- 診断 : 臨床と遺伝(国際基準をもとに)
- 健康管理(医療) : 注意すべき合併症と対応・治療
- 社会福祉情報 : 福祉資源と家族会
- 最新の研究 : PTHSに関連した最近の知見

神経症状への治療薬に関する最近の研究

- *Tcf4*遺伝子変異を持つマウスは神経興奮、行動異常が生じる
 - ✓ マウスではNa_v1.8(ナトリウムチャンネルの一つ)が機能亢進
 - ✓ Na_v1.8をブロックすることで神経症状が改善



ナトリウムチャンネル遮断薬※がPTHSの神経症状改善につながる可能性

※カルバマゼピン(テグレトール)、ラモトリギン(ラミクタール)、ラコサミド(ビムパット)

治験

- オーストラリアの製薬会社: Neuren Pharmaceuticals
 - ✓ NNZ-2591の投与で *Tcf4*変異マウス (PTHSモデルマウス) の記憶、行動、学習面の改善に効果
 - ✓ アメリカ、ヨーロッパで第2相試験※(すでに登録終了)
 - ※少数の患者で有効性、安全性の確認

医療
(病院)

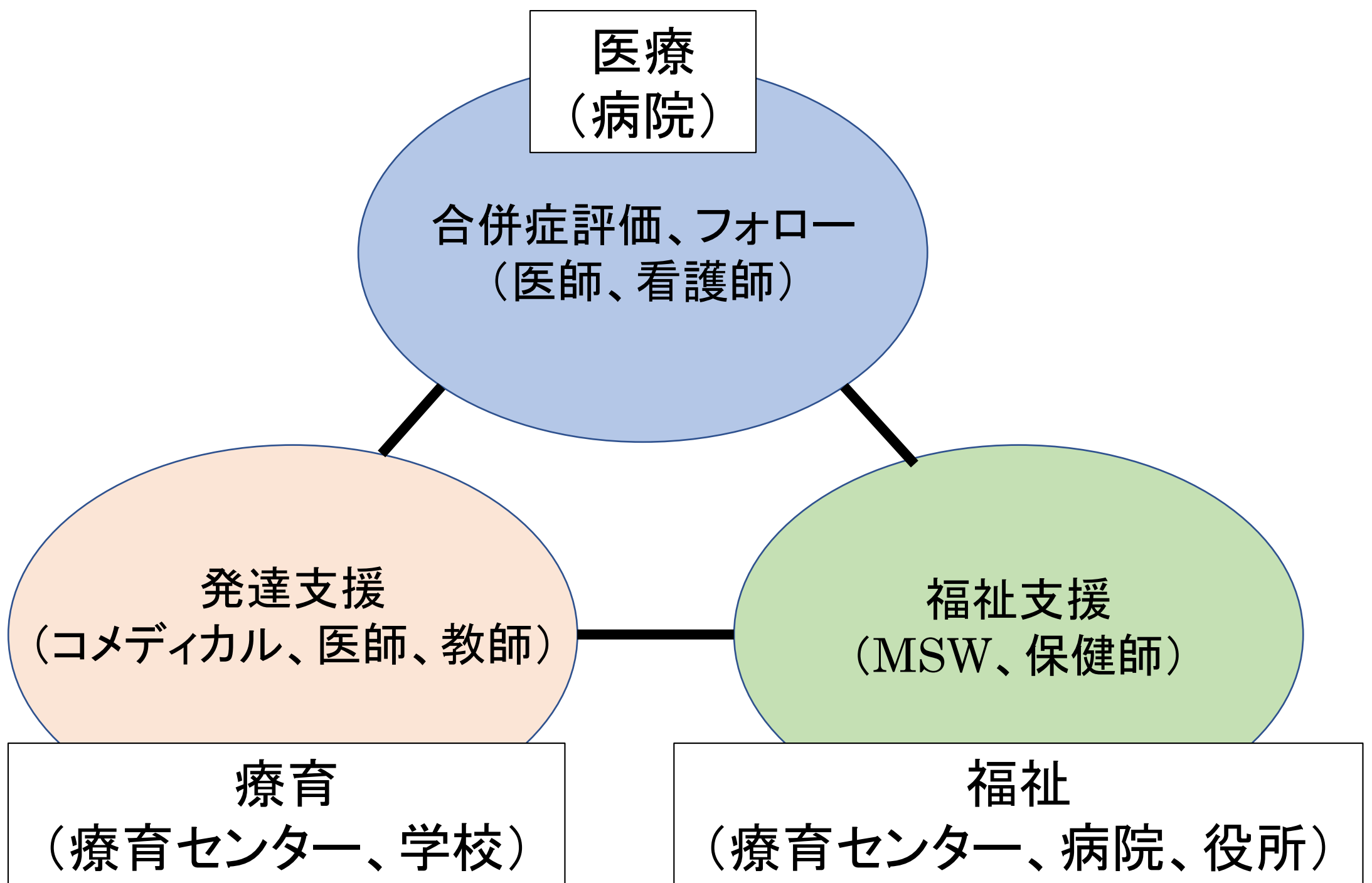
合併症評価、フォロー
(医師、看護師)

発達支援
(コメディカル、医師、教師)

療育
(療育センター、学校)

福祉支援
(MSW、保健師)

福祉
(療育センター、病院、役所)



より良い健康管理を

