

ダウン症候群の健康長寿のための のトータル医療



バンビの会(染色体障害児・者を支える会) 30周年記念
第1部: Buddy Walk in Nagasaki 2016.11.5



みさかえの園総合発達医療福祉
センターむつみの家 診療部

近藤達郎

ダウン症フォーラムSAGA

2018.12.15

日本



みさかえの園総合医療福祉センター-むつみの家

診療は完全予約制です

希望される方は当センターまでお問い合わせ下さい。

診療時間 午前 9:00~12:00
午後 1:00~ 5:00

予約受付 ☎ 0957-34-3113

長崎大学病院



1857年創立
病床数:862床 (2013.5)

長崎県



人口: 140 万人
県庁所在地:長崎市
出生数:12,000名(2010)

みさかえの園総合発達医療福祉センター-むつみの家

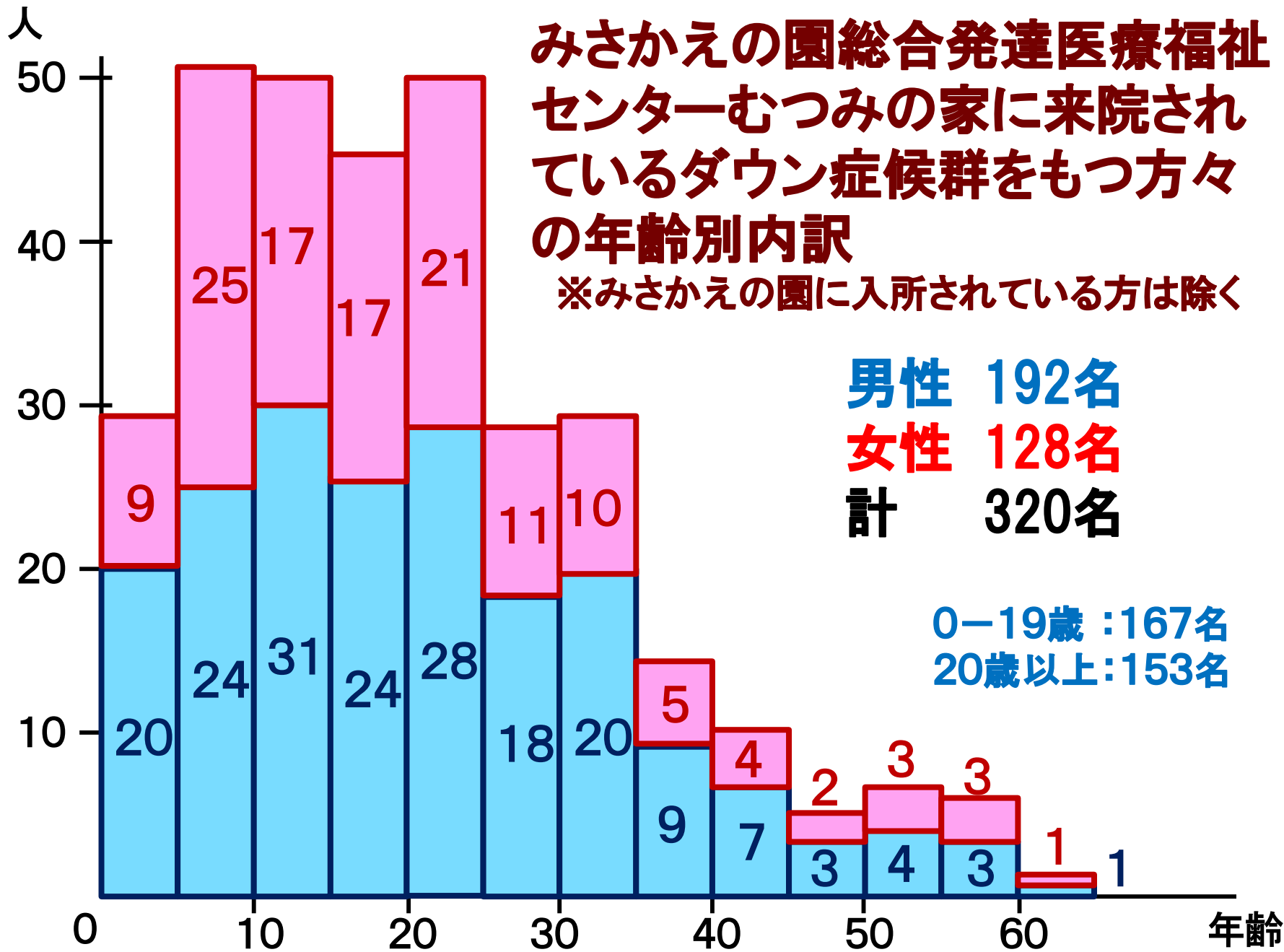


1966年創立
入所 180(短期入所含む)
総合発達外来(2007~)

みさかえの園総合発達医療福祉センターむつみの家

総合発達外来の現状と現在行っていること





みさかえの園でのダウン症児・者の外来内容

● 新生時期・乳児期・幼児期

遺伝カウンセリング、合併症のチェック、採血(甲状腺など)、リハビリ、集団療育、就園相談、福祉手続き など

● 学童期

就学相談、合併症のチェック、採血(甲状腺など)、リハビリ、福祉手続など

● 青年期

精神的問題対策、合併症のチェック、採血(甲状腺など)、福祉手続きなど

● 成人期以降

精神的問題対策、合併症のチェック、採血(甲状腺など)、福祉手続きなど

小さい時はリハビリが中心であるように思われる。家族支援はいつの年代でも重要である。甲状腺機能異常症は、唯一、機能亢進が進んだ時には体重減少があるが、検査をしないと分からないことが多い。高尿酸血症も同様。起立性低血圧は学童以上で注意。排尿障害、退行様症状も注意が必要。年齢が高くなると、けいれん発作、精神状況悪化、QOL低下、排尿障害が大きな問題となりえる。

ダウン症候群の成人期の主な合併症

臓器	成人期以降
精神運動発達	・精神発達遅延(個人差が大きい)
心臓・循環器	・小児期の手術後 ・起立性低血圧
消化器	・小児期の手術後 ・便秘 ・胃・十二指腸潰瘍
神経・頭部	・アルツハイマー病 ・てんかん ・脳波異常 ・精神疾患 ・社会性に関連する能力の退行様症状
血液	・白血病 ・貧血 ・腫瘍 ・免疫異常
内分泌	・甲状腺機能低下症 ・甲状腺機能亢進症 ・慢性甲状腺炎 ・糖尿病 ・性腺機能不全 ・高尿酸血症
眼科	・斜視 ・白内障 ・屈折異常 ・眼振 ・円錐角膜
耳鼻咽喉科	・難聴(伝音性、感音性) ・中耳炎
整形	・関節弛緩 ・環軸不安定症 ・短指 ・多指症/欠指症 ・後彎 ・膝蓋骨脱臼/亜脱臼 ・外反偏平足 ・股関節脱臼
泌尿器	・小陰茎/小陰囊 ・排尿障害
皮膚科	・皮膚大理石病 ・皮膚角化症 ・末梢循環不全 ・慢性湿疹
その他	・肥満 ・呼吸器感染症 ・無呼吸 ・咬合不全 ・歯列不整 ・歯牙欠損 ・歯肉炎 ・嚥下障害

「バンビの会」とは？

バンビの会(染色体障害児・者を支える会)は、

染色体障害児・者を支えようと保護者、医療関係者らの協力により1988年に作られました。

本人、保護者だけでなく医療や教育、福祉の専門の先生方も同じ会員としてご協力いただいています。

**県内を6支部に分け(長崎・諫早・大村・島原・佐世保・五島)それぞれ地域に密着した例会を開いています。
私は平成12年より、会長を拝命しています。**



会員数： 210名

〒852-8104

長崎市茂里町2-41 ハートセンター 5F 団体活動室内

Web: <http://www.banbinokai.com/>

ダウン症候群のある方々 の 自然歴について



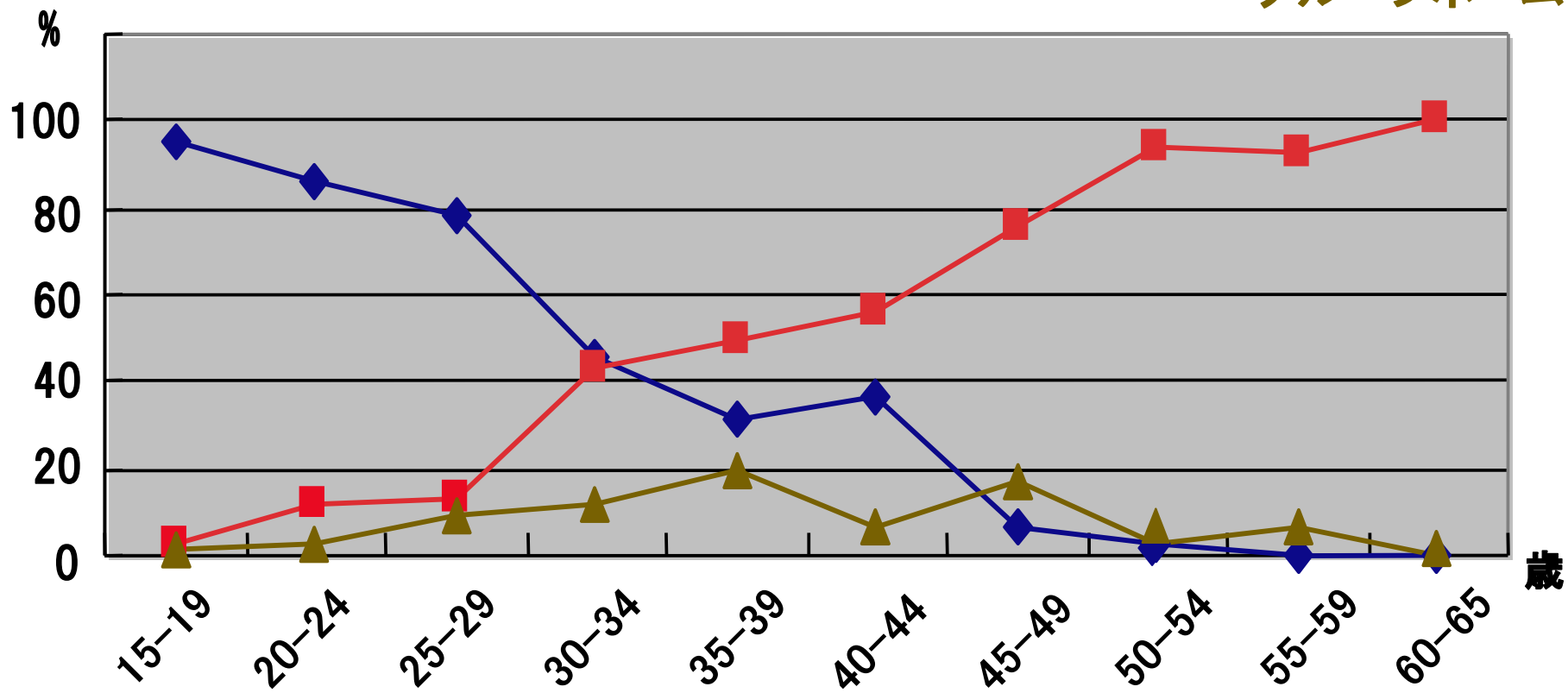
バンビの会20周年記念公演

生活の場

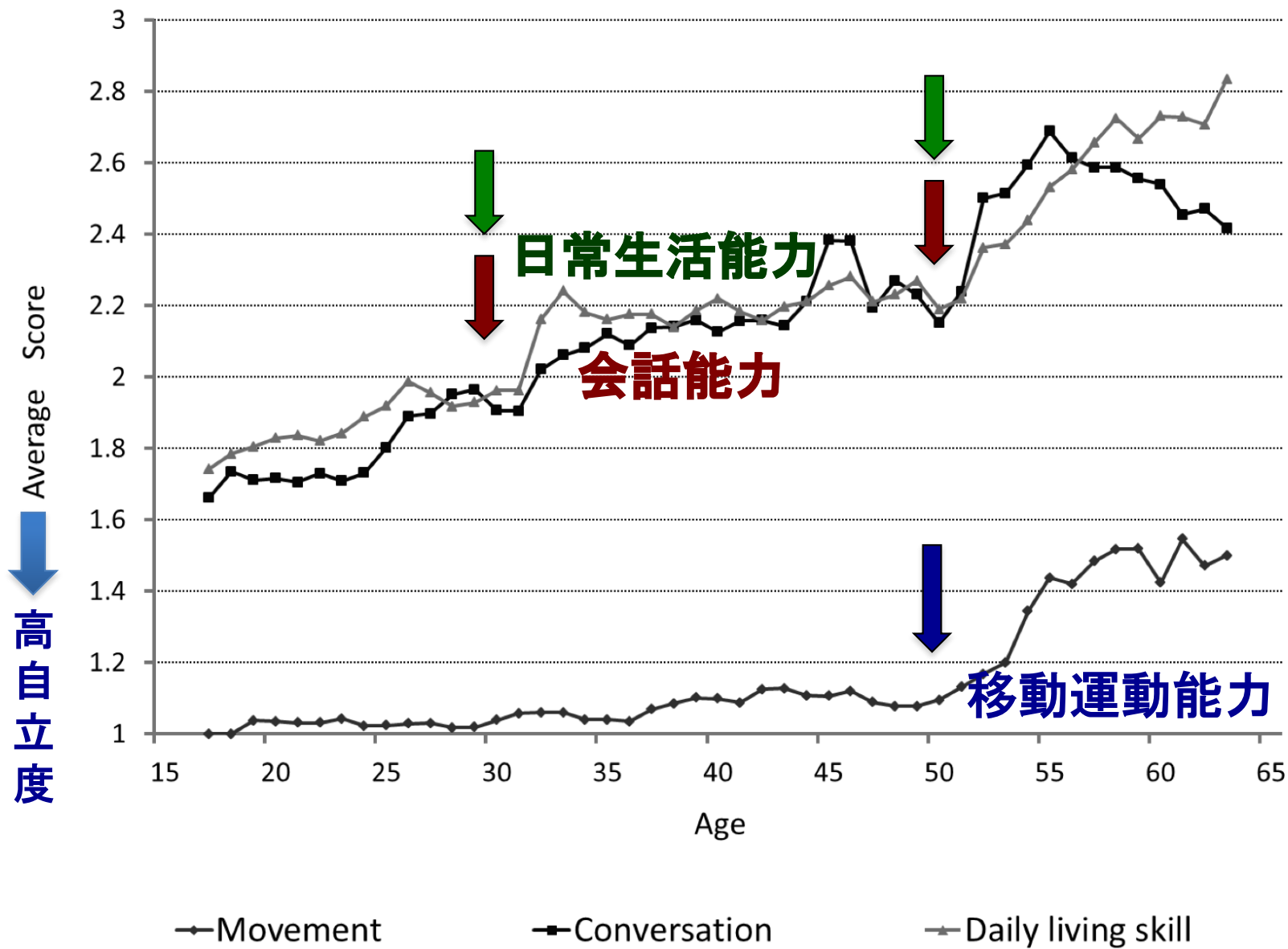
自宅 269名
施設 235名
グループホーム 47名

◆ 自宅
■ 施設
▲ グループホーム

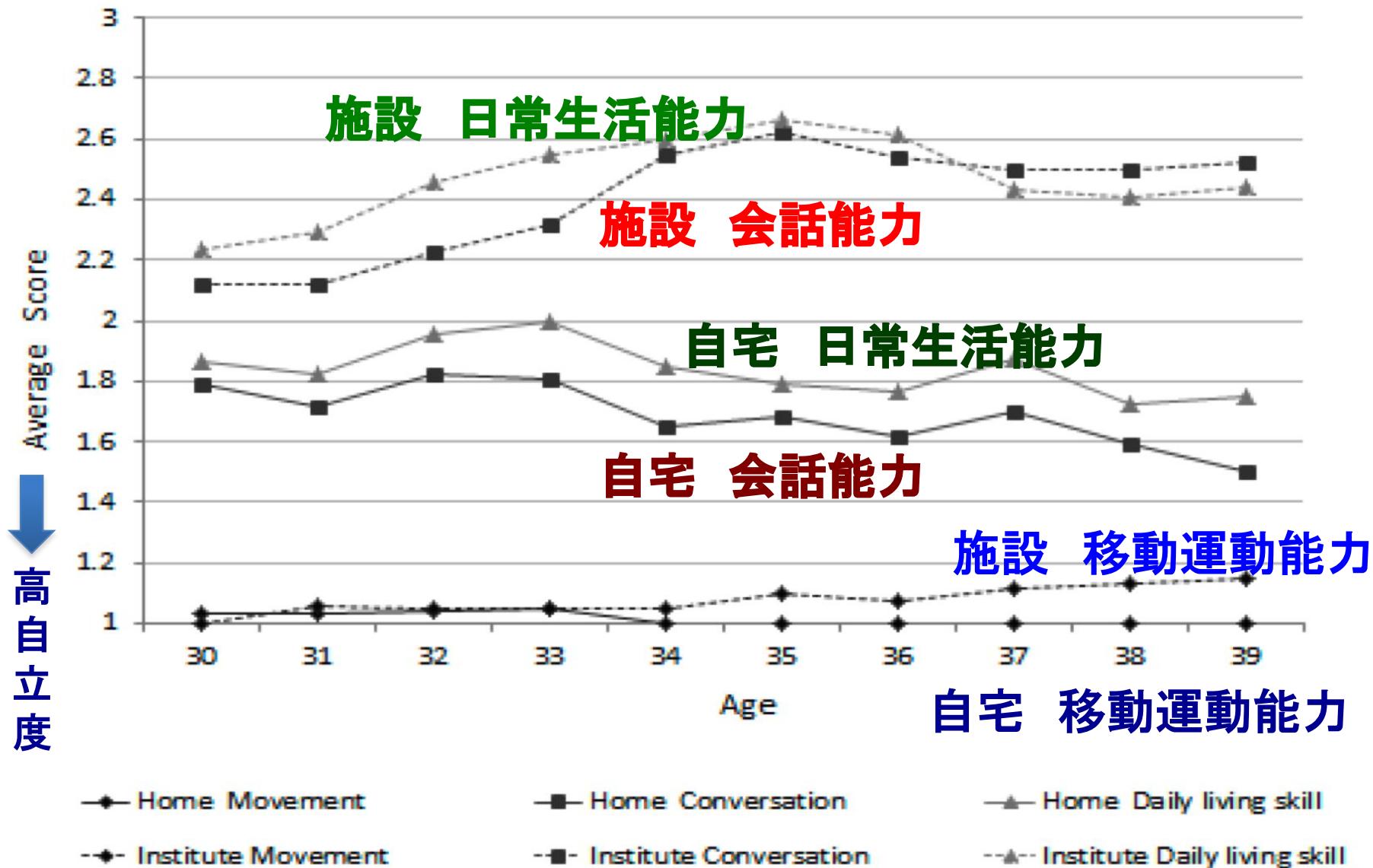
生活の場(年齢別)



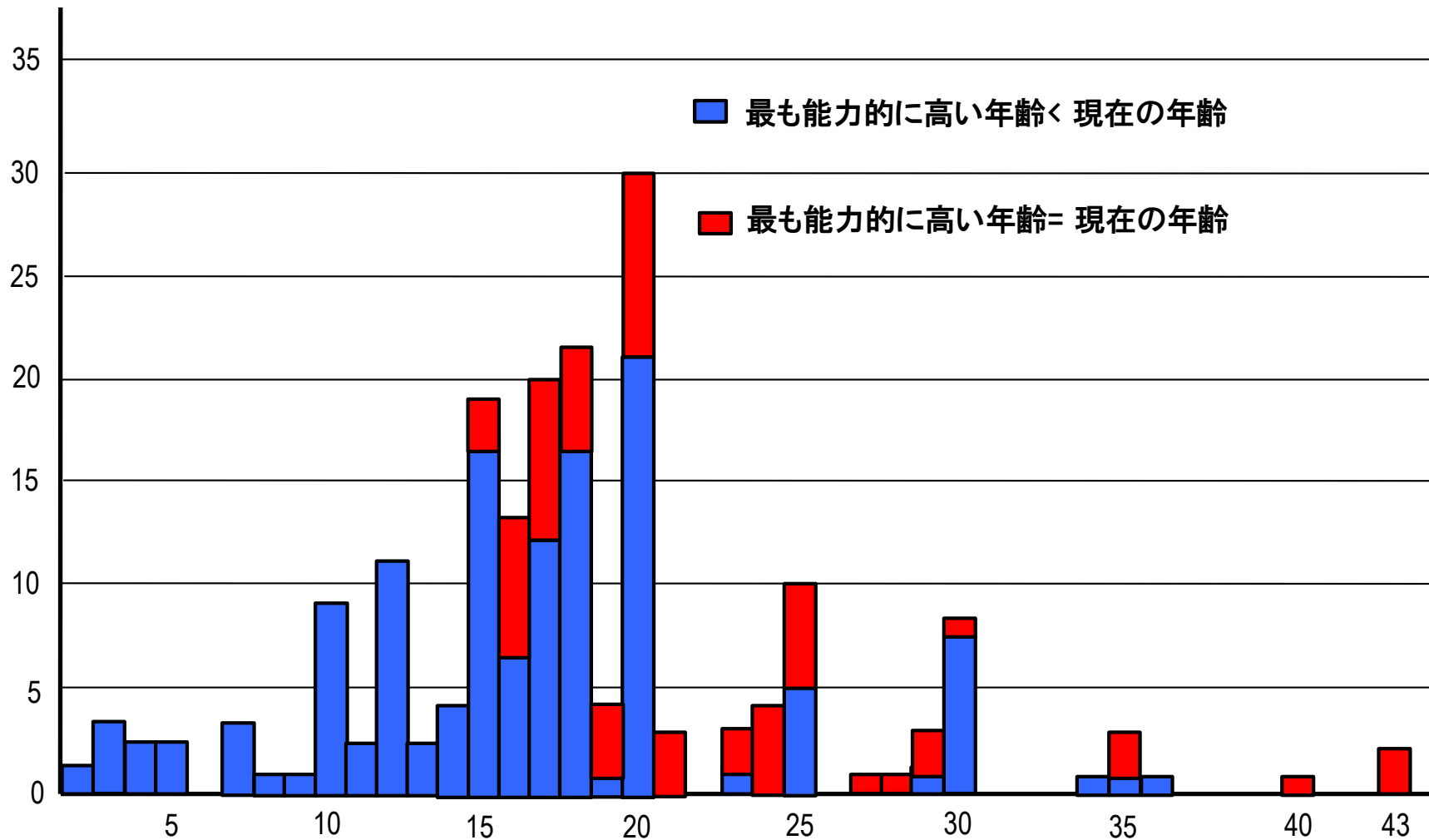
DS者における移動運動能力、会話能力及び日常生活能力



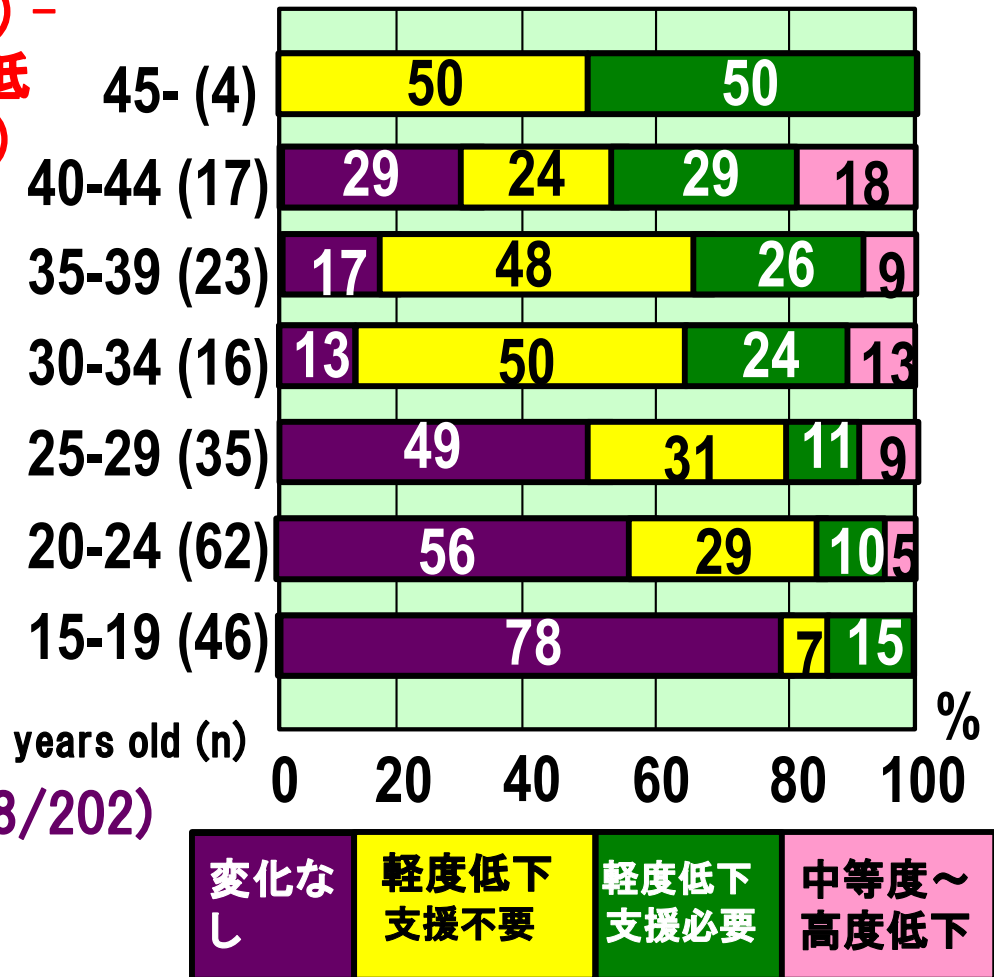
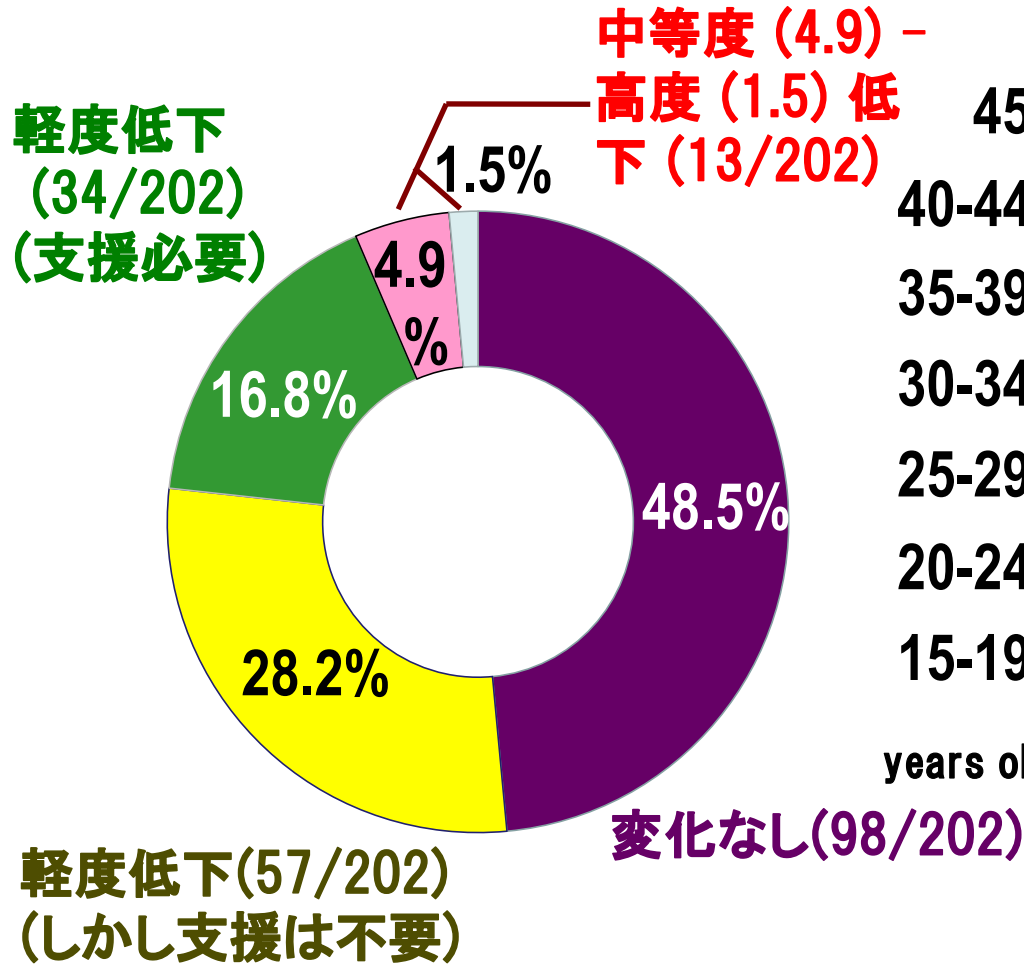
30歳代DS者における移動運動能力、会話能力及び日常生活能力



ダウン症者における最も能力的に高い年齢

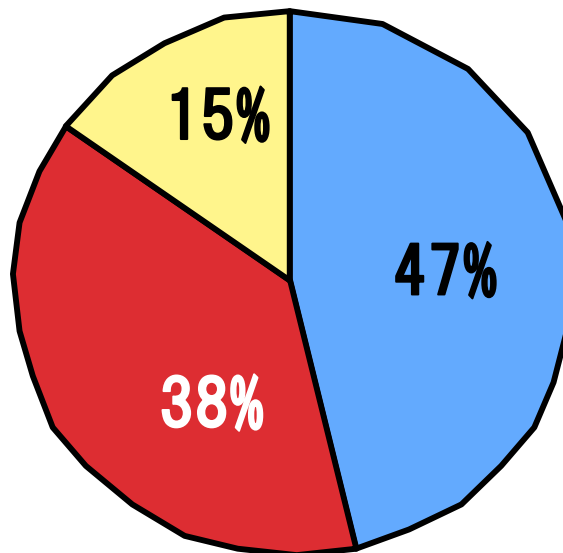


年齢別による最も能力的に高い年齢と比べての現状比較



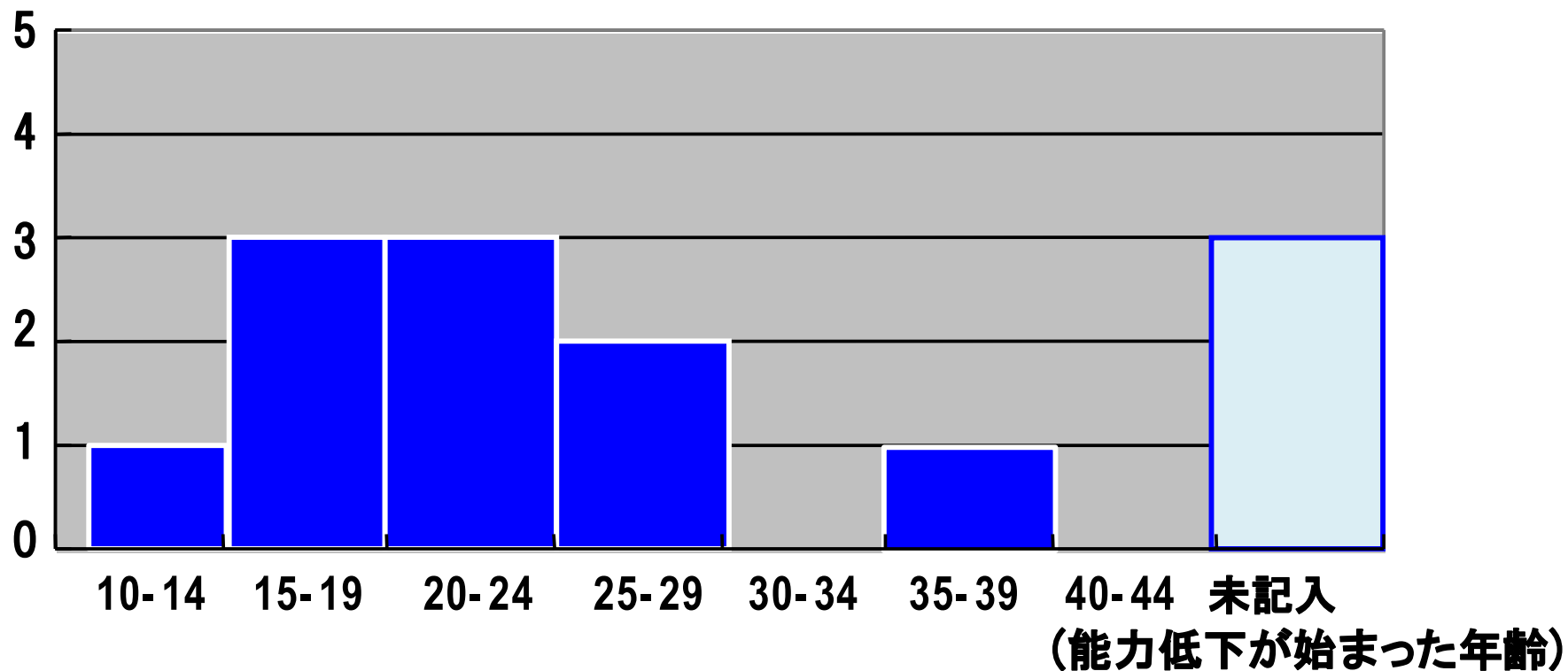
日常生活能力が中等度～高度低下したダウン症者

総数 13 (6.4%)
性別 男性 7, 女性 6
住まい 在宅 10
 施設 3



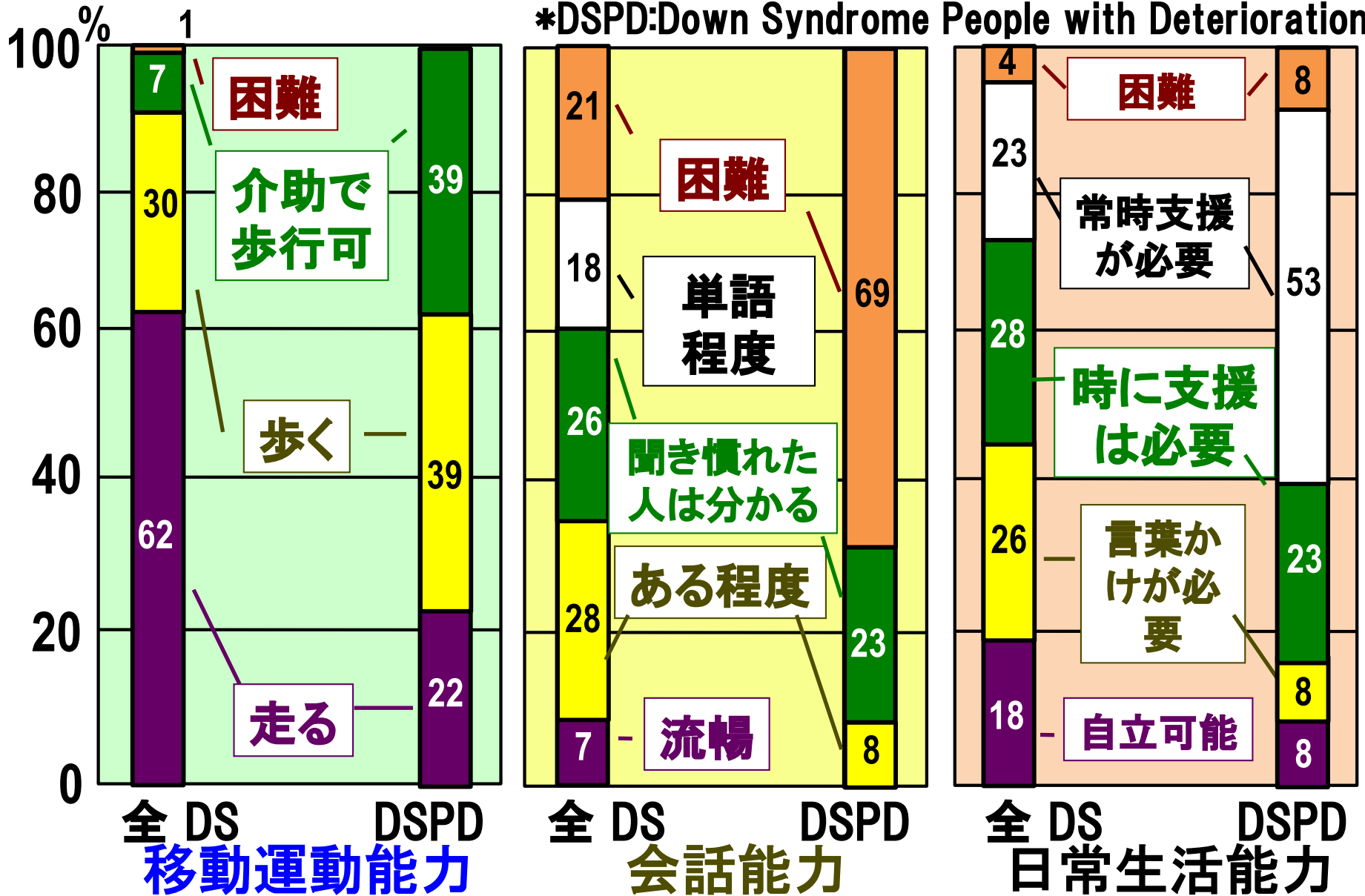
能力低下は急激(24ヶ月以内)に起こったか?

■ はい
■ いいえ
■ 未記入



能力低下が起こったダウン症者(DSPD*)の 移動運動能力/ 会話能力 / 日常生活能力の現状

*DSPD:Down Syndrome People with Deterioration



現在行っているダウン症候群 に関する様々な検討の紹介

1. 退行様症状についての一考、
2. 白血球数と老化・易感
染性、
3. 歯周病と活性酸素の関連、
4. 認知機能チェック
リストの日本語版作成、
5. 日常生活の一考、
6. 人生
ノート作成



染色体障害児(者)を支える会(バンビの会)

ダウン症候群の 退行様症状についての一考



染色体障害児(者)を支える会(ハンビの会)

ダウン症候群における主な神経伝達物質

種類		はたらき
モノアミン	ドーパミン	快楽や多幸福感を与えるとともに、動機付けや積極的な行動を促す。意欲や運動調節、ホルモン調節などに関わる。
	ノルアドレナリン	怒りや不安、恐怖の感情を生む他、覚醒や記憶とも関係がある。不足するとうつ状態になることが知られている。
	セロトニン	睡眠や体温の調節の他、過剰な興奮や衝動、抑うつ感を軽減する。不足するとうつ状態になることが知られている他、片頭痛の発症にも関係するという説がある。
β -エンドルフィン		強い痛みやストレスに対して、多幸福感や鎮痛作用をもたらす。ギャバと同じような働きをする。
アミノ酸	γ -アミノ酪酸 (ギャバ)	不安を鎮め、心身の緊張を解く抗不安作用、催眠作用やけいれんを静めたりする作用がある。
	グルタミン酸	興奮性の神経伝達物質で、学習や記憶に大きな役割を果たす。
アセチルコリン		大脳皮質や海馬などに広く分布し、記憶力や学習意欲などを高める。
神経ペプチド		鎮静作用、抗うつ・抗不安作用の他、食欲を高めて摂食を促進させる。



ダウン症候群における主な神経伝達物質異常と対策

脳内神経伝達物質		DS	対策
モノアミン	ドパミン		
	ノルアドレナリン	↓	L-DOPS(L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine) Selective norepinephrine reuptake inhibitors β AR stimulants
	セロトニン	↓	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)
β -エンドルフィン			
アミノ酸	ギャバ	↑	GABA A-A α 5 receptor antagonists (e.g., RG1662)
	グルタミン酸	↑	NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor blocker
アセチルコリン		↓	Acetylcholinesterase inhibitors (e.g., donepezil) Neuronal growth factor (NGF) therapy
神経ペプチド			Das D et al. 2014

抑肝散はセロトニン遊離を促進させ、グルタミン酸の過剰放出を抑制することが知られており、脳内伝達物質の不具合の解消に適合していると考えられる。ダウン症者の認知機能については様々な神経伝達物質が関与しているため、1つの神経伝達物質をターゲットしたものではありません。副作用に十分留意した慎重な選択が求められる。

抑肝散 (Yokukansan)

出典：保嬰撮要

Constituents

Atractylodes lancea rhizome (蒼朮)
Angelica acutiloba (当帰)
Poria cocos (茯苓)
Bupleurum root (柴胡)
Cnidium officinale (川芎)
Liquorice (甘草)
Uncaria hook (釣藤鈎)

効能

虚弱な体質で神経がたかぶる
ものの次の諸症：神経症、不眠症、
小児夜なき、小児疳症
.....

近年の臨床利用
BPSDの不安、攻撃性、焦燥感、被
刺激性および不眠などの神経症症状
(BPSD; Behavioral and Psychological
Symptoms of Dementia)

Mechanism (1)

グルタミン酸神経系

- グルタミン酸トランスポーター活性化
- グルタミン酸放出抑制



細胞外液グルタミン酸濃度上昇抑制

Mechanism (2)

セロトニン神経系

- 5-HT1A受容体
パーシャルアゴニスト作用
- 5-HT2A受容体
ダウンレギュレーション作用

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への対応

ダウン症のある成人に役立つ メンタルヘルス・ハンドブック

心理・行動面における強みと課題の手引き

デニス・マクガイア ◆ ブライアン・チコイン 著
長谷川知子 監訳 ◆ 清澤 紀子 訳



Mental Wellness in Adults with Down Syndrome:
A Guide to Emotional and Behavioral Strengths and Challenges
Dennis McGuire & Brian Chicoine



まずは、ダウン症者の特徴をよく
理解した環境整備



それでもなかなか心配の度合い
が改善しない場合には……

その症状に最も見合った薬物
療法を含めての診療を並行し
て考慮する

関わりの中で気を付けておきたいことは？

ダウン症候群の特徴として、グルーブ(こだわり、彼らなりの順序)が強いことと、記憶力がよいが時間の観念が弱いことが挙げられます。これをよく理解した上での対応が必要になります。支援する側の方々が臨機応変により良く対応を考える方が、ダウン症を持つ方により良い対応を進めるより効率的なことがあります。

困った行動を少なくする効率的な方法は？

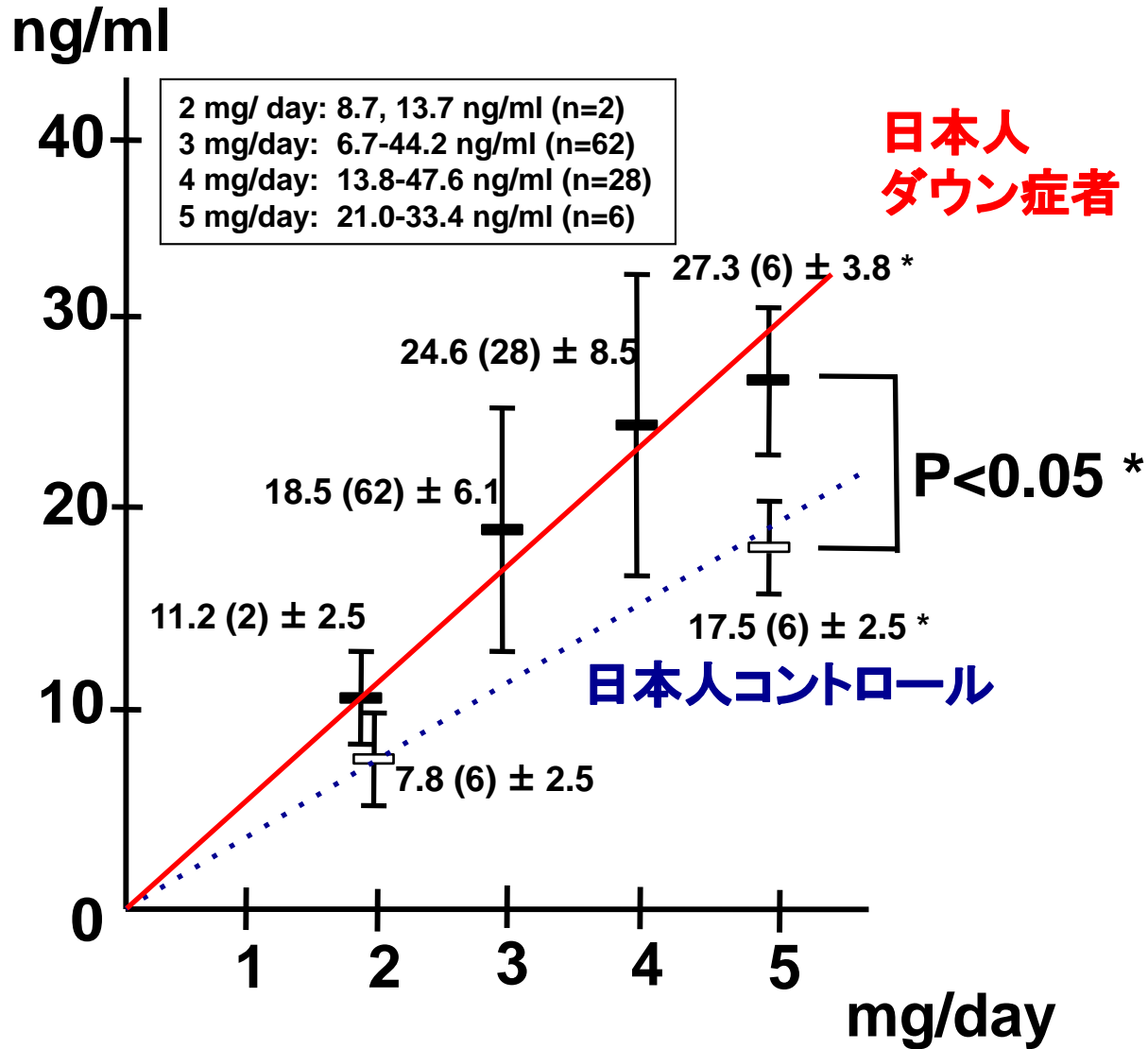
これはダウン症候群を持つ方に限らないのですが、困った行動に光をあてて対応しようとしてもかえって逆効果になることがあります(どうも困った行動を強化する方向に進むようです)。困ったことをしない普通の時に光をあてて、ほめるなどをすると普通の状況が強化され、不適応行動が減少すると言われています。

ダウン症候群における主な神経伝達物質からみた治療戦略

- ダウン症候群の脳内神経伝達物質において、アセチルコリン、セロトニン、ノルエピネフリン、ギャバ、グルタミン酸など多くの異常が報告されている。
- これらの神経伝達物質をターゲットとして、様々な治療戦略が試みられ、一定の効果を上げている。
- しかし、結局、ダウン症者の認知機能については様々な神経伝達物質が関与しているため、1つの神経伝達物質をターゲットしたのでは限界があるのかも知れない。
- 最終的には、各ダウン症者の神経／精神的諸症状から最も問題となっている神経伝達物質を推定し、それに対する治療を選択することが重要と思われる。また、その症状は時期や治療によっても変化することがありえるため、継続的な微調整が必要かもしれない。

ドネペジル 血中濃度

ダウン症候群患者では、
コントロール群と比し、
有意差をもって高い傾向
がある。これが、副
作用がしやすいのに関
係すると思われる。
血中濃度ををはかること
でより安全に使用でき
ると思われる。

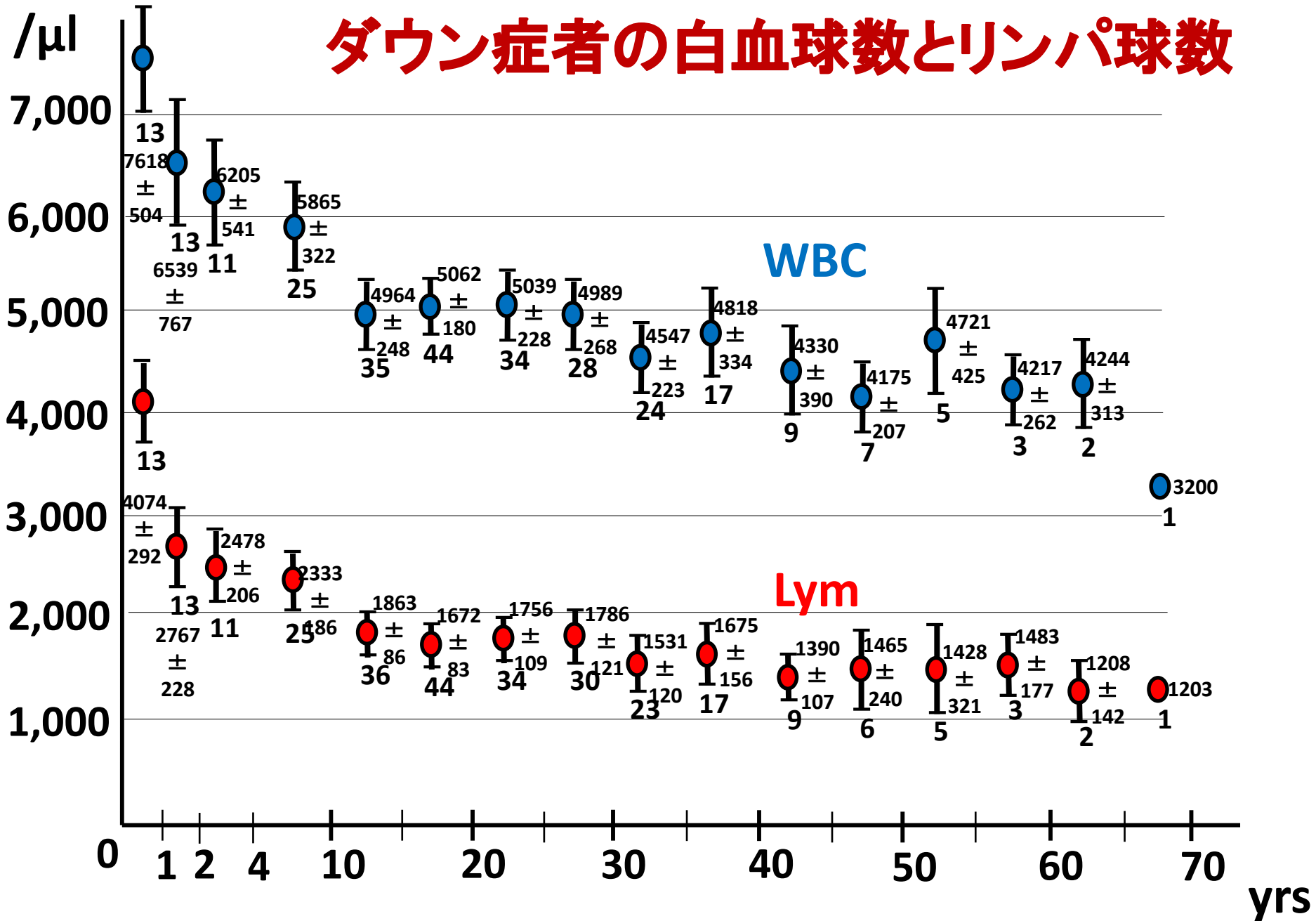


ダウン症候群の白血球数と 老化・感染症の関連 に関する検討

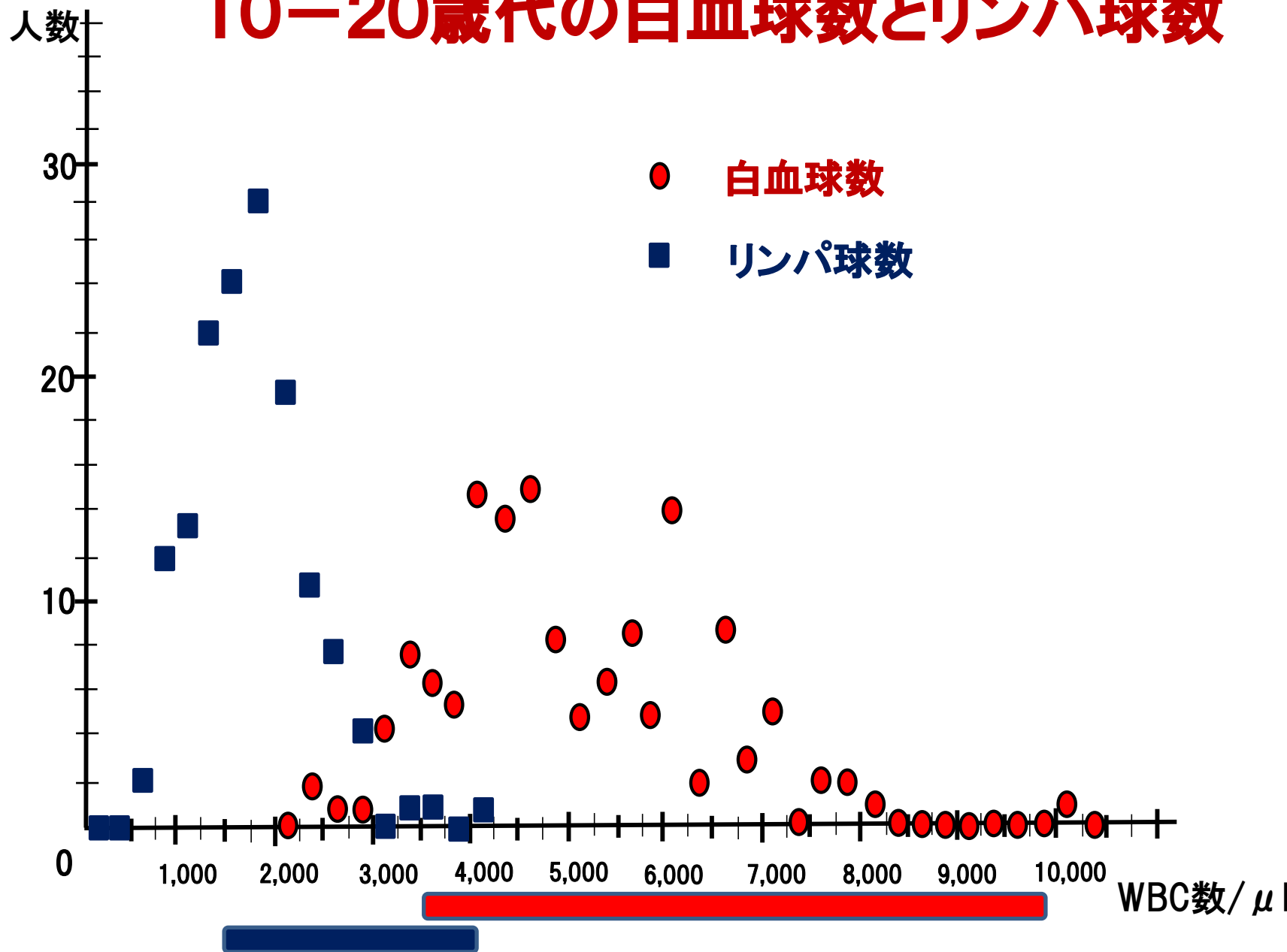


染色体障害児(者)を支える会(ハンビの会)

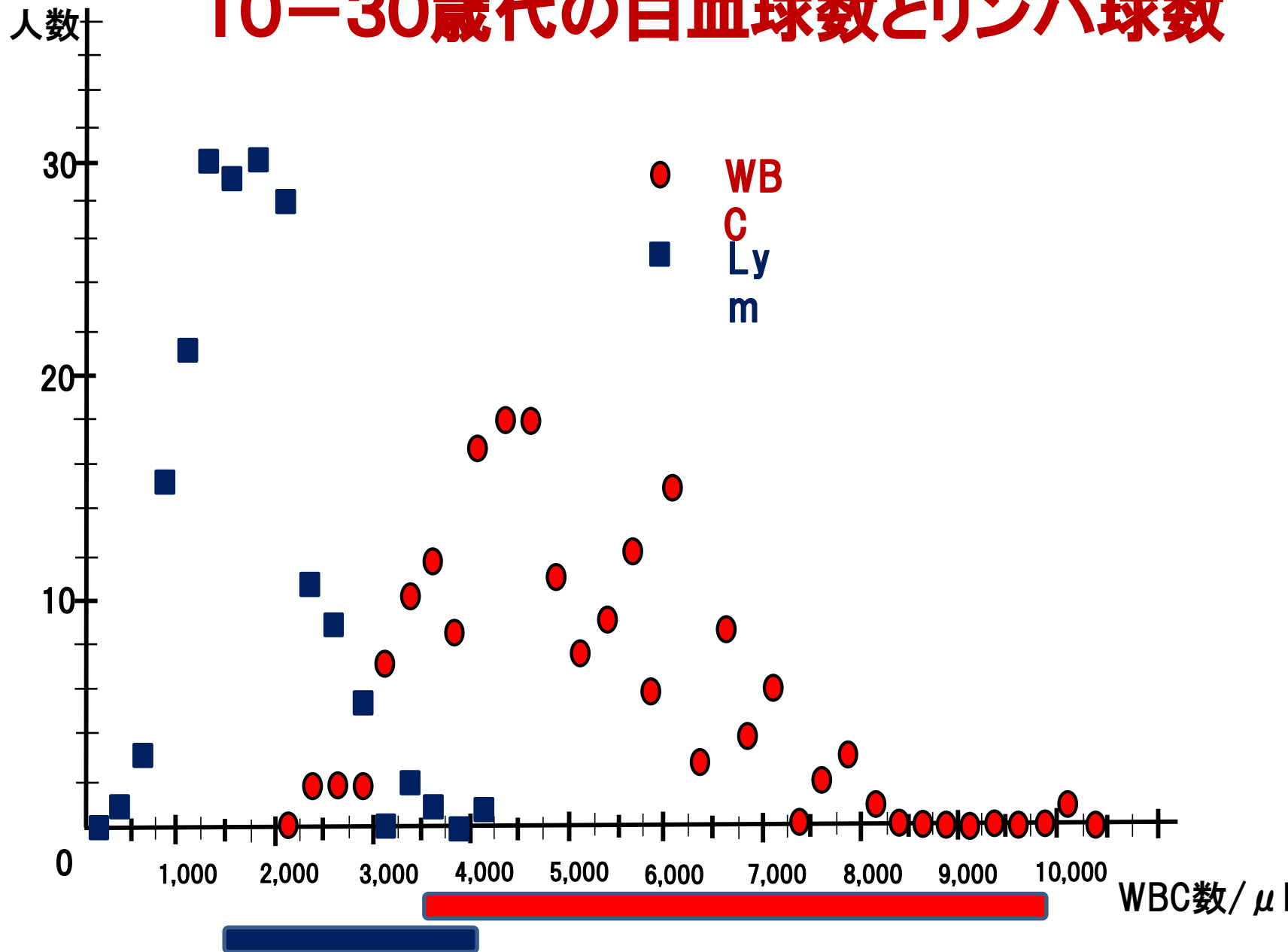
ダウン症者の白血球数とリンパ球数



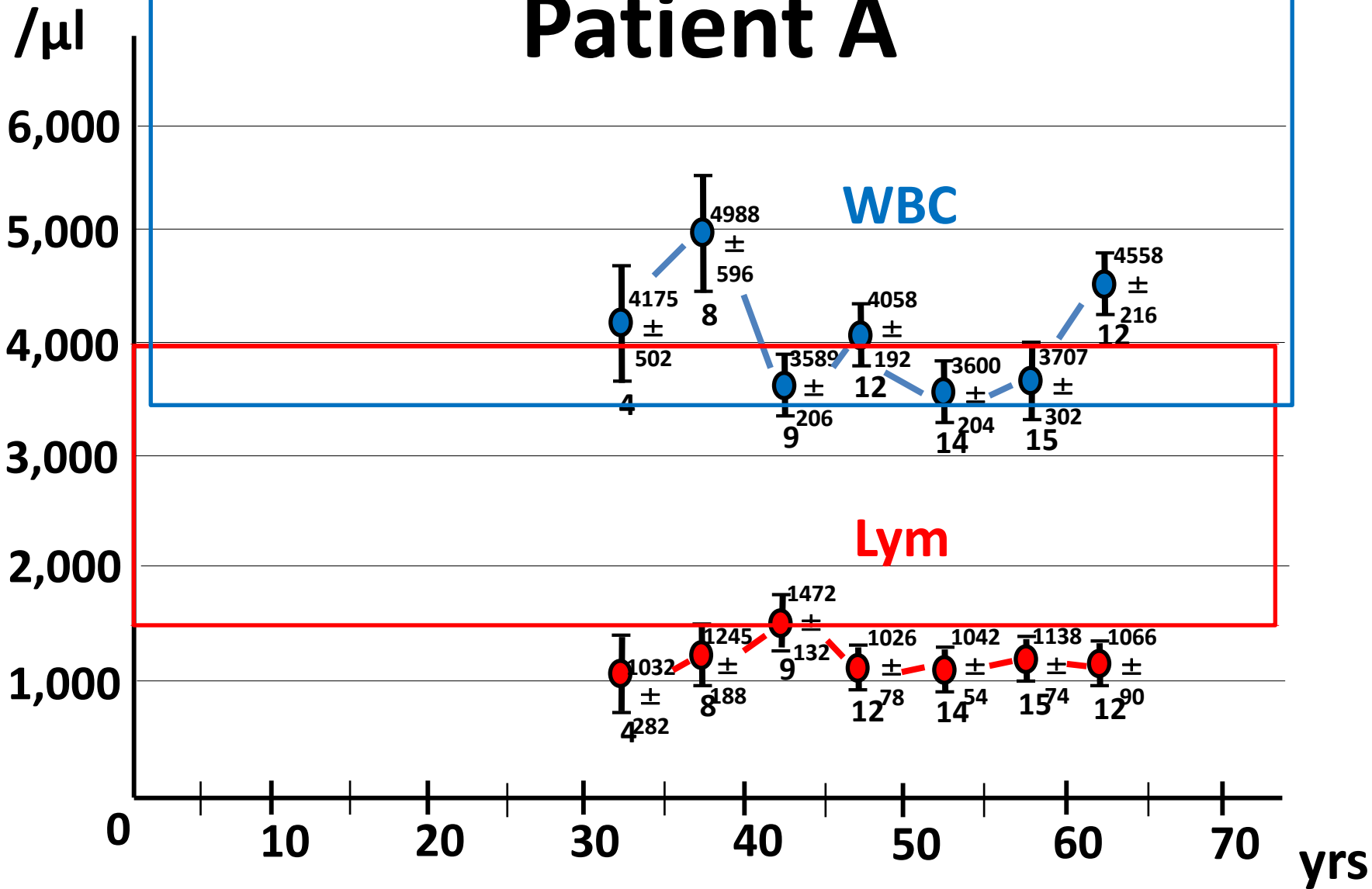
10-20歳代の白血球数とリンパ球数



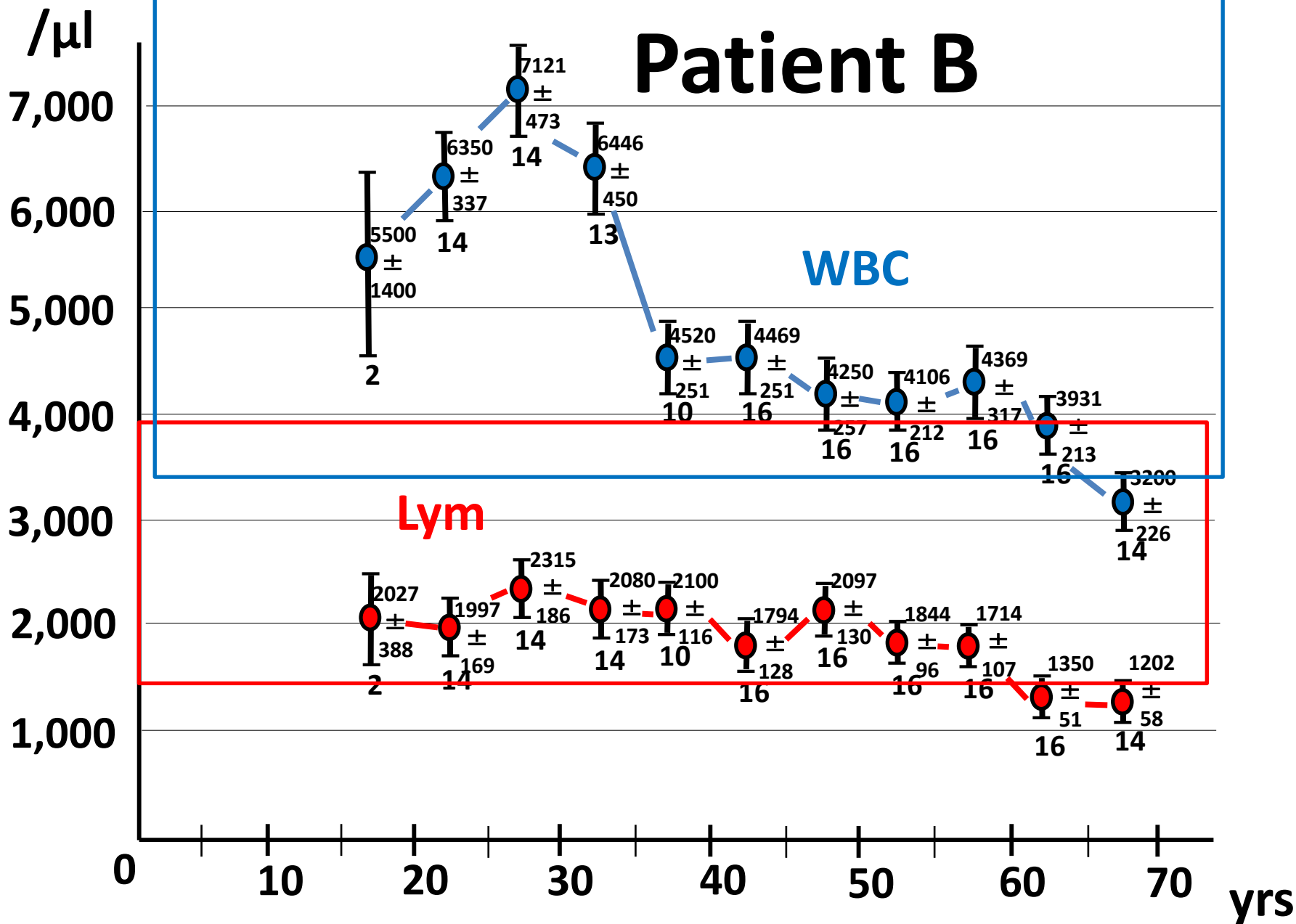
10-30歳代の白血球数とリンパ球数



Patient A



Patient B



ダウン症候群の白血球数(リンパ球数)と老化・感染症の関連に関する検討

- ダウン症候群のある人の中に白血球数、リンパ球数が少ない方々があります。
- ダウン症候群のある人は早く老化する傾向にありますし亡くなる原因の1つが感染症です。
- 誰でも老化するとリンパ球数が減る傾向にあります。
- **ダウン症患者でも若いうちは大きな問題がなさそうですが、年齢を重ねるうちに特に白血球数(リンパ球数)が少ない方はより注意が必要かどうかを検討しています。**

ダウン症候群の口腔内 活性酸素解析とその対策 に関する研究



バンビの会20周年記念公演

ダウン症候群者の唾液を用いた 歯周病・酸化ストレス疾患評価法による予防診断法の開発

う蝕・歯周病

酸化ストレス
の抗酸化評価

生活習慣病

メンタルストレス
による精神疾患

認知症

酸化ストレスによる
口腔疾患・全身体疾患を予防する

ダウン症候群者のヒト唾液生体試料

生体試料

唾液の解析

遺伝疾患への
酸化ストレス
の影響

疾患予防・健康長寿の延伸

歯周病と活性酸素の関連

- ダウン症候群のある人は歯周病に罹患しやすい傾向がある。また、活性酸素も高い傾向にあるとの報告がある。
- 歯周病に関しては、活性酸素の影響もその原因の1つかも知れないとされている。
- 唾液で活性酸素を測るシステムがある。
- 神奈川歯科大学主導でダウン症患者で唾液で活性酸素を測定することで、歯周病やひいては老化の指標になるかどうかを検討している。また、何かの酸化防止策で改善できるものかも併せて検討していく予定である。



ダウン症候群の 認知機能チェックリスト の日本語版作成



染色体障害児(者)を支える会(ハンビの会)

田中ビネー検査 (V) で生活年齢を16歳に固定した場合の分布

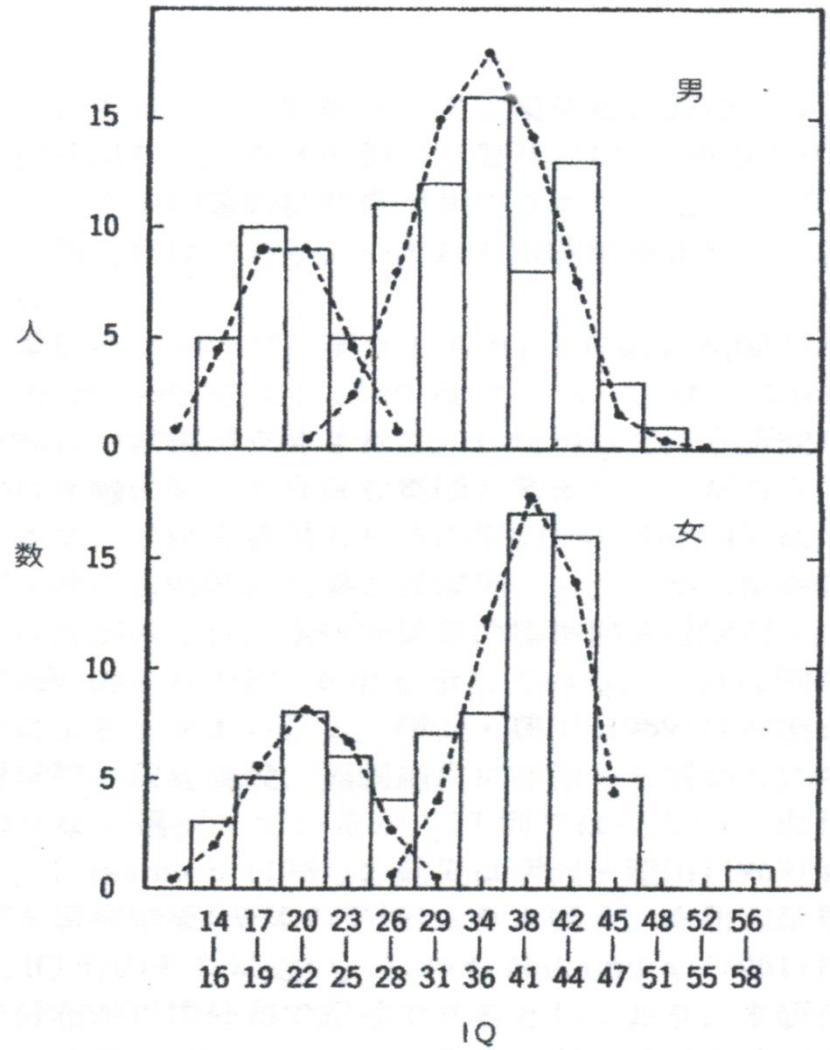
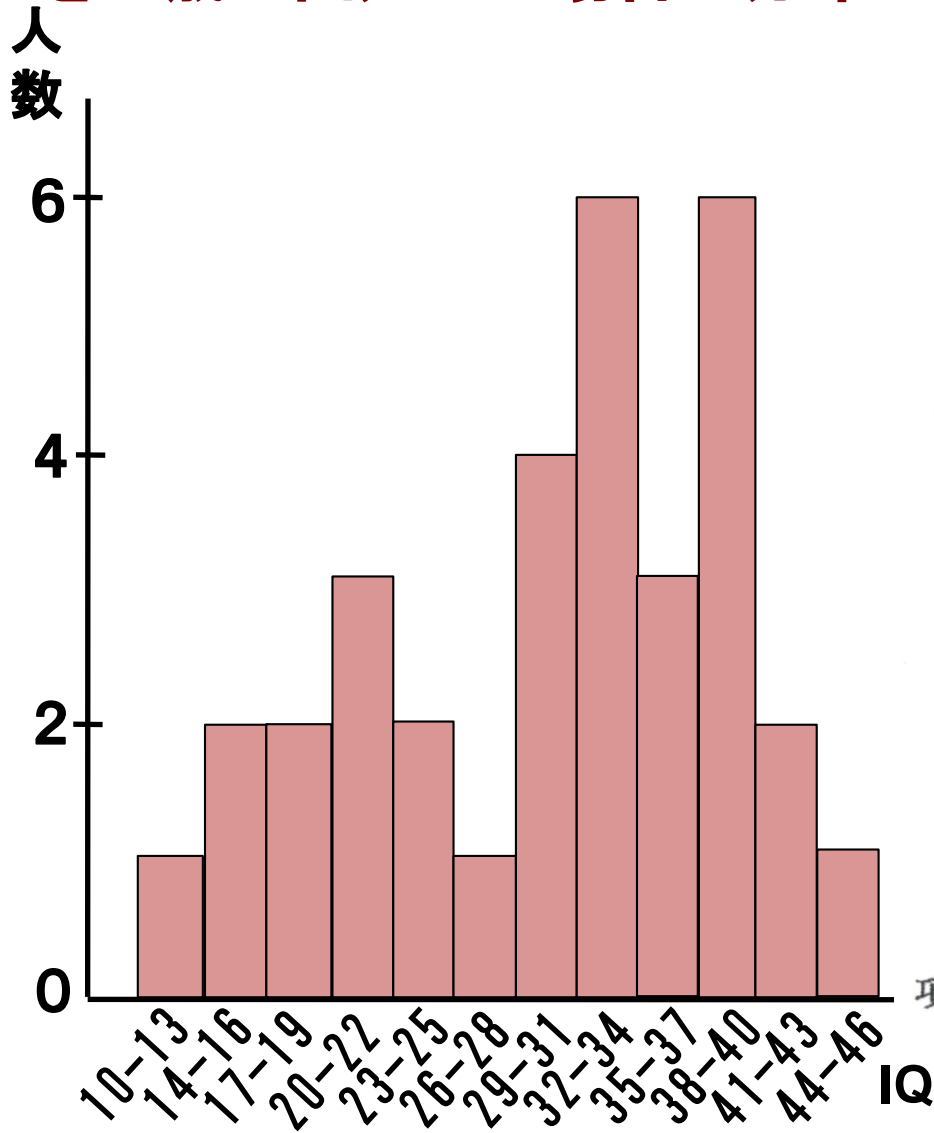


Figure 1. IQ の度数分布。折れ線(破線)は最適な2項分布から計算された頻度。

南雲直二：16歳以上のダウン症候群者のIQ分布と性差。心理学研究65；240-245, 1994.

ダウン症候群の脳の状況

DS者では**頭囲が小さい**ことが知られている。頭部CTでは、**Sylvius溝幅の開大、Sylvius溝比高値、第3脳室比狭小、巨大槽や透明中隔嚢胞**を持つ傾向にある。更に**脳内石灰化は85%**であり、沈着部位は**松果体が65%、大脳基底核が42%**で、**10歳代**から見られる。脳内の石灰化は特に**早老化現象の指標**になるかも知れないとの報告もある。その他に、**脳幹、小脳、帯状回、前頭葉中間部、上側頭回、海馬が小さく、小脳底部、紡錘状回、側頭葉中部の灰白質の容量の低下**を認める。加齢とともに**脳の容量は低下**することが知られている。

RESEARCH ARTICLE

Developing an Informant Questionnaire for Cognitive Abilities in Down Syndrome: The Cognitive Scale for Down Syndrome (CS-DS)

Carla M. Startin^{1,2*}, Erin Rodger^{1,2‡}, Lucy Fodor-Wynne^{1,2}, Sarah Hamburg^{1,2}, André Strydom^{1,2}

1 UCL Division of Psychiatry, University College London, London, United Kingdom, 2 The LonDownS Consortium

‡ Current address: Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guilford, United Kingdom

* carla.startin.09@ucl.ac.uk

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0154596 May 6, 2016



CrossMark
click for updates

**ダウン症候群の認知機能チェックリスト(CS-DS)
の論文が英国より2016年に報告されました。**

ダウン症候群の認知機能チェックリスト (CS-DS) の日本語版作成

- ダウン症候群のある人の認知機能がある程度正確に調べることができれば医療や療育、支援などに役立つと思います。
- 個々人でも加齢とともに認知機能が低下してきているのかどうかの判定ができます。
- 様々な支援で認知機能が改善してきているのかについても判定ができます。
- 長崎大学主導でCS-DSの日本語版を作成し、我が国のダウン症のある方の認知機能の現状を調べる検討を進めています。

ダウン症候群の日常の食事 に関しての一工夫



バンビの会20周年記念公演

緑茶成分、脳の機能向上に効果か ダウン症治療への道も

© 2016.06.17 Fri posted at 15:53 JST

<https://www.cnn.co.jp/fringe/35084446.html>

そこで目をつけたのが緑茶に含まれるEGCGという物質だ。研究チームは87人のダウン症患者に1年間にわたって認知能力の訓練をする一方で、半数にはEGCGを、残る半数には偽薬を与えた。するとEGCGを投与された人々は視覚記憶や計算能力が改善し、脳の画像診断でも神経細胞間の連携や言語に関する脳の部位の機能に改善がみられたという。

Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

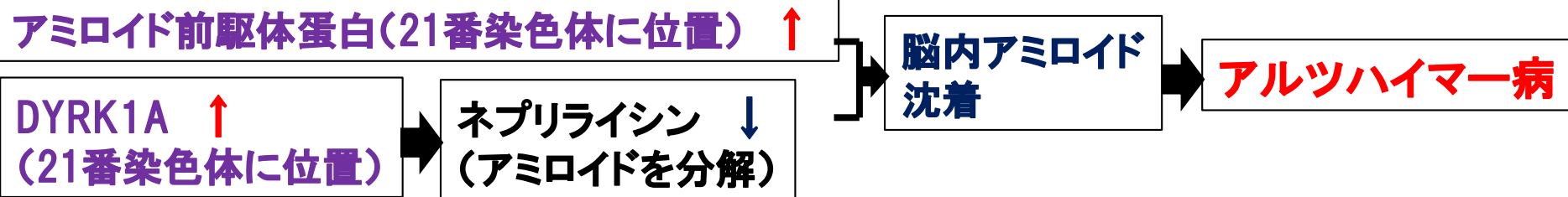


Lancet Neurol 2016; 15: 801-10

Rafael de la Torre, Susana de Sola, Gimena Hernandez, Magí Farré, Jesus Pujol, Joan Rodriguez, Josep María Espadaler, Klaus Langohr, Aida Cuenca-Royo, Alessandro Principe, Laura Xicota, Nathalie Janel, Silvina Catuara-Solarz, Gonzalo Sanchez-Benavides, Henri Bléhaut, Iván Dueñas-Espín, Laura del Hoyo, Bessy Benejam, Laura Blanco-Hinojo, Sebastián Videla, Montserrat Fitó, Jean Maurice Delabar, Mara Dierssen for the TESSAD study group

21トリソミーiPS細胞を用いた研究

- 21トリソミーと正常核型の一卵性双胎からのiPS細胞の作製に成功し、それを比べることで特徴的な神経分化を観察した。21番染色体上に位置する二重特異性チロシン(Y)リン酸化調整キナーゼ1A(DYRK1A)がこれらの異常に寄与していること新たな証拠を示した。重要なことは、私たちは薬理的またはsnRNAによってDYRK1Aを標的にすることで、これらの異常のかなりの修正が生じることを見出した。



➡ 茶カテキン(エピガロカテキンガレート)、ALGERNON

- 21トリソミーの低頻度モザイクの繊維芽細胞株から21トリソミーiPS細胞とヒト21番染色体(HSA21)が二染色体である同質遺伝子コントロールが得られた。すべての21トリソミーiPS細胞の分化は、コントロールと機能的に類似する同じくらいの神経細胞数を認めた。TS21iPS細胞とその神経細胞の誘導体の発現プロファイリングは、酸化ストレスへの代償対応に差異を認めた。

➡ 抗酸化作用のある食事

ダウン症候群と白血病



一過性骨髄異常増殖症TAM後の
白血病予防にクレソンが良い!?

熊本大学 国際先端医学研究機構
シンガポール国立大学 がん科学研究所
大里元美

平成30年3月31日ダウン症フォーラム長崎大学



ブロッコリーも効果
があるとのこと

更にこのような緑黄色野菜は活性酸素を軽減(抗酸化作用)する作用もある。

ダウン症候群の 人生ノート作成



バンビの会20周年記念公演

人生手帳の作成

親亡き後については、問題なく健やかに生活ができて行っているのかなどご心配になられているご家族も少なくないかも知れません。障害基礎年金の支給にあたっての必要と思われる記録などが整理されると良いとの思いから検討を始めました。その中で「**親心の記録～支援者の方々へ**」(日本相続知財センター)の存在を知り、参考にしています。更に、下記のようなことについても勉強会をはじめております。

先天異常症候群・知的障害(IQ30台)の20歳代の成人女性(以下「患者」)が、白血病の疑いで総合病院血液内科に紹介され検査を受けることになり、骨髄検査を行うこととなったが、当該患者は恐怖心が強く、骨髄検査を強く拒否し通常の局所麻酔後の骨髄検査ができなかった。このままだと抗がん剤治療も不可能であり命にも関わることから、患者の母親は、娘が嫌がっても強制的に骨髄検査を受けさせたいと考えている。知的障害があるにしても、成人の女性が拒否している検査について、母親の一存で検査を受けさせることが可能なのか。なお、父親と母親とは離婚しており、当該患者は長年にわたり母親と同居し、母親が面倒をみてきたという事情がある。

親が愛すべき子供のことについて、悩ましい医療局面に際し、少しでも考慮してほしい願いを「**リビング・ウィル**(生前に効力を発する遺言)や**アドバンス・ディレクティブ**(事前の指示書)」として書いておけるものも含めることも検討しています。

目次

はじめに.....	1
天国の特別な子ども	2
記載方法	3
プロフィール, 支える家族・仲間.....	4
生まれた時のこと.....	5
発達歴, 教育歴, 学校を卒業後の仕事先・施設名等.....	6
療育歴・習い事・福祉サービス, 診療歴.....	7
入院歴.....	12
補助医療の有無, 予防接種歴	16
その他の診療に関する資料.....	17
最新の福祉手続き, 成年後見人制度.....	20
現在の日常生活の状況 一日のおおよその流れ.....	21
現在の日常生活の状況 一週間のおおよその流れ.....	22
現在の日常生活の状況 危険なこと.....	23
現在の日常生活の状況 性格, 移動, 着替え.....	26
現在の日常生活の状況 食事, 排泄・生理.....	27
現在の日常生活の状況 入浴, 睡眠.....	28
現在の日常生活の状況 外出, 日常の体勢.....	29
現在の日常生活の状況 コミュニケーション.....	30
現在の日常生活の状況 対人関係, 好きなこと.....	31
現在の日常生活の状況 嫌いなこと, 学習面・日常生活能力の向上に向けて.....	32
リビング・ウィル, アドバンス・ディレクティブ.....	33
震災など突発的なことが起きたときのための日頃の備え	34
おわりに.....	36

本ノートが皆さまの今後に役立つことを願っております。ダウン症者用とそれ以外の方々用の2種類を作成しています。全44ページですが、1冊200円でお渡しします。ご興味があれば、後ろに注文用紙がありますのでお持ち下さい。

是非、ご一読いただけますと幸いです。



まとめ



染色体障害児(者)を支える会(ハンビの会)

ダウン症者を中心にした家族は 医療に何を期待しているのか？

2014.10

対象：染色体障害児・者を支える会会員 170名

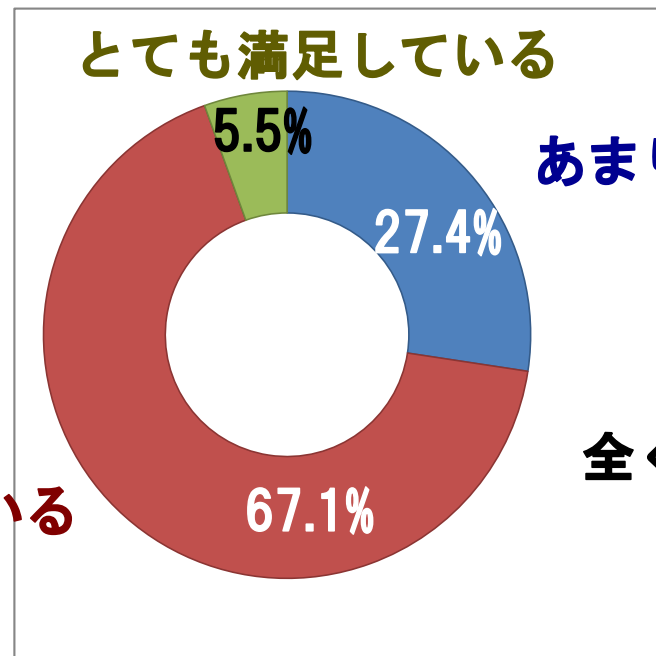
回答数：76名（ダウン症 70、それ以外 2、不明4）

年齢：20歳未満 44名、20歳以上 32名、不明 0名

療育手帳： A1+A2 47名、B1+B2 27名、不明 2名

Q1. あなたは現在の医療に満足していますか？

まずまず満足している



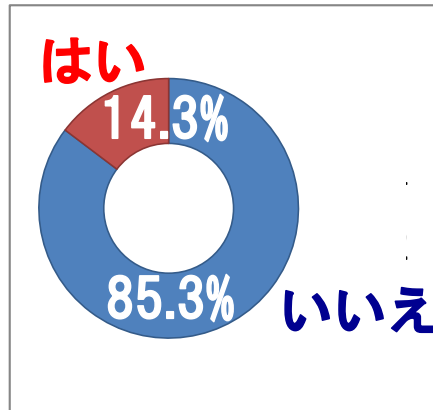
あまり満足していない

全く満足していない 0%

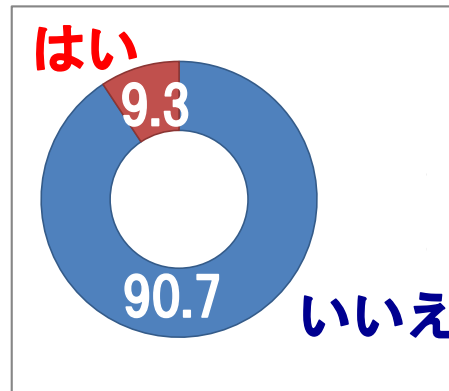
ダウン症者を中心にした家族は 医療に何を期待しているのか？ 2014.10

Q2. 現在の医療にどんな問題がありますか？（複数回答）

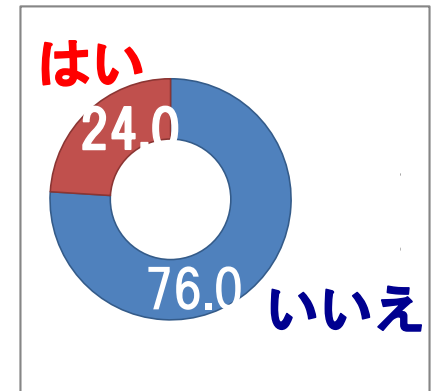
話を聞いてもらえない



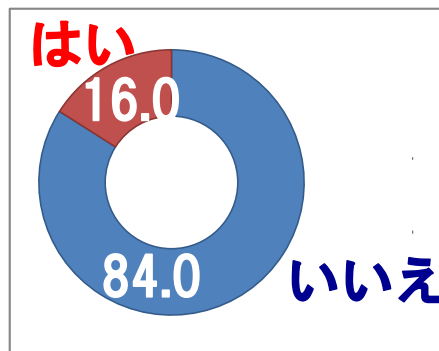
親身でない



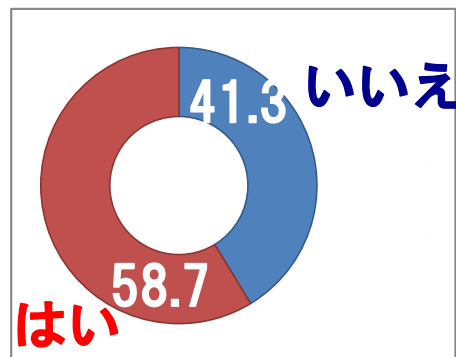
各科の連携が悪い



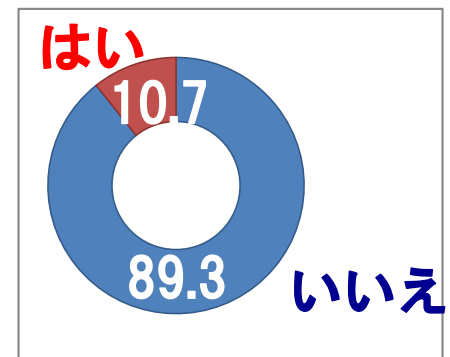
最新の情報が乏しい



トータル診療が不備



その他



ダウン症者家族は医療に何を期待しているか？

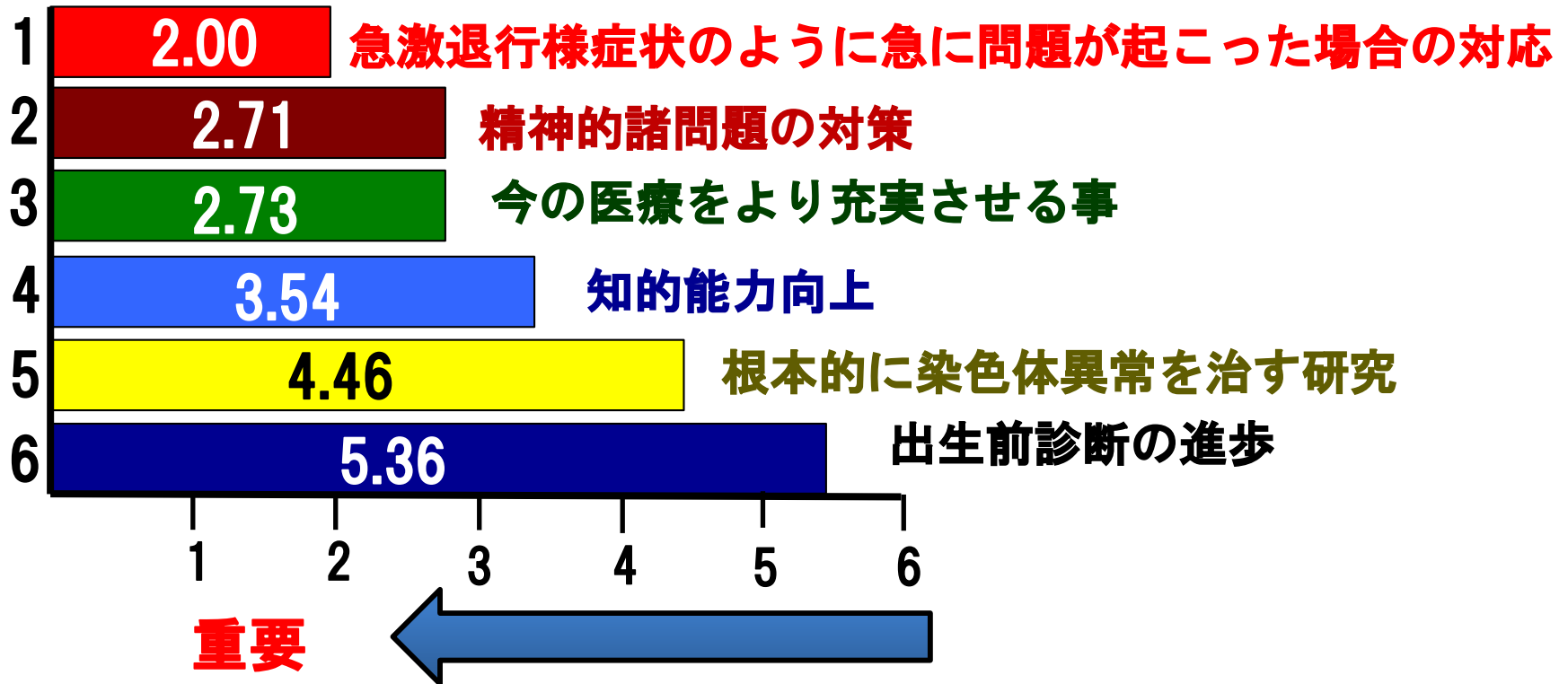
対象：染色体障害児・者を支える会会員 170名 回答数：76名 2014.10

年齢：20歳未満 44名、20歳以上 32名、不明 0名

療育手帳： A1+A2 47名、B1+B2 27名、不明 2名

Q3. 今後どのような医療を期待するか？

(下記の6項目について強いて重要と思えるものから1-6の番号をつけていただいた)



*知的程度（重度 vs 中等度・軽度）、年齢（成年 vs 未成年）別検討でも同様の結果を示した。

今後の遺伝医療はどう変わる???

診断そのものはもっと容易になる！

人工知能(AI)による外表奇形の診断が波及する可能性

例: face2geneシステム

細胞遺伝学、分子遺伝学の進歩

例: エクソーム解析、全ゲノム解析

情報の統合の進歩

例: PubCaseFinder

治療法についても進歩する！

外科技術についての器具の進歩の可能性

細胞遺伝学、分子遺伝学の進歩

例:ゲノム編集、iPS細胞の活用など

情報の進歩

今後大切なのは、更なる多医療関係、異業種との連携と、患者家族とのつながり(中心的に統合に関わるもの)、更には社会全体の協力

まとめ

- 今回、ダウン症候群で現在行っている研究などについて概説しました。
- ダウン症候群については今なお不明な点も少なくなく、これらが明確になれば、よりよい人生の一助になると期待されます。
- 複数の診療科の連携が同一病院内でも外であっても重要です。
- 社会との共生を進めるためには、みんなが関心を高める必要があると思います。教育も重要です。
- みんながはつらつと生活できる優しい道徳高い社会になることを期待します。



ご清聴ありがとうございました。