

+
•
○
今後重要となる成人ダウン
症患者の疾患について

中山小児科クリニック
中山裕介



ダウン症で問題となる関連疾患

乳児期	小児期	青年期	成人期	壮年期
<ul style="list-style-type: none">先天性心疾患消化管異常免疫異常甲状腺機能低下嚥下機能障害	<ul style="list-style-type: none">精神発達遅滞視覚、聴覚障害睡眠時無呼吸症骨関節の問題	<ul style="list-style-type: none">思春期の遅れ肥満メンタルヘルス睡眠時無呼吸症退行様症状	<ul style="list-style-type: none">早期老化甲状腺機能低下不整脈、心疾患肥満睡眠時無呼吸症排尿障害退行様症状	<ul style="list-style-type: none">アルツハイマー型認知症運動機能低下精神的变化

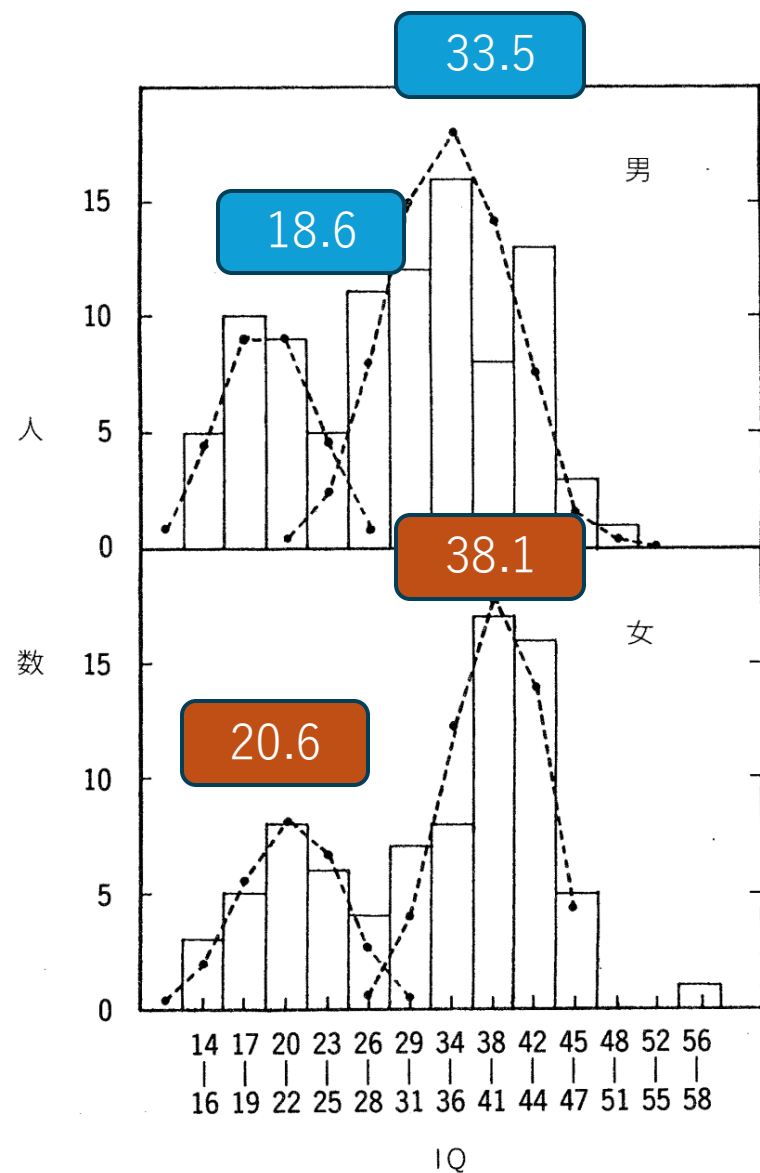
全年代を通じて問題となるのは運動精神発達遅滞であり、知的、言語、発達障害は重要な課題である。

また青年期以降では**睡眠時無呼吸症候群や退行様症状、肥満、排尿障害、アルツハイマー型認知症**などが特に大きな課題となってくる。

今日の内容

- ・ 10月5日にあったダウン症講演会の内容の要約と成人期に重要な疾患について
 - － 睡眠時無呼吸症
 - － 退行様症状
 - － Mガードなど神経伝達物質の効果
 - － 自閉症スペクトラム症

知的発達について



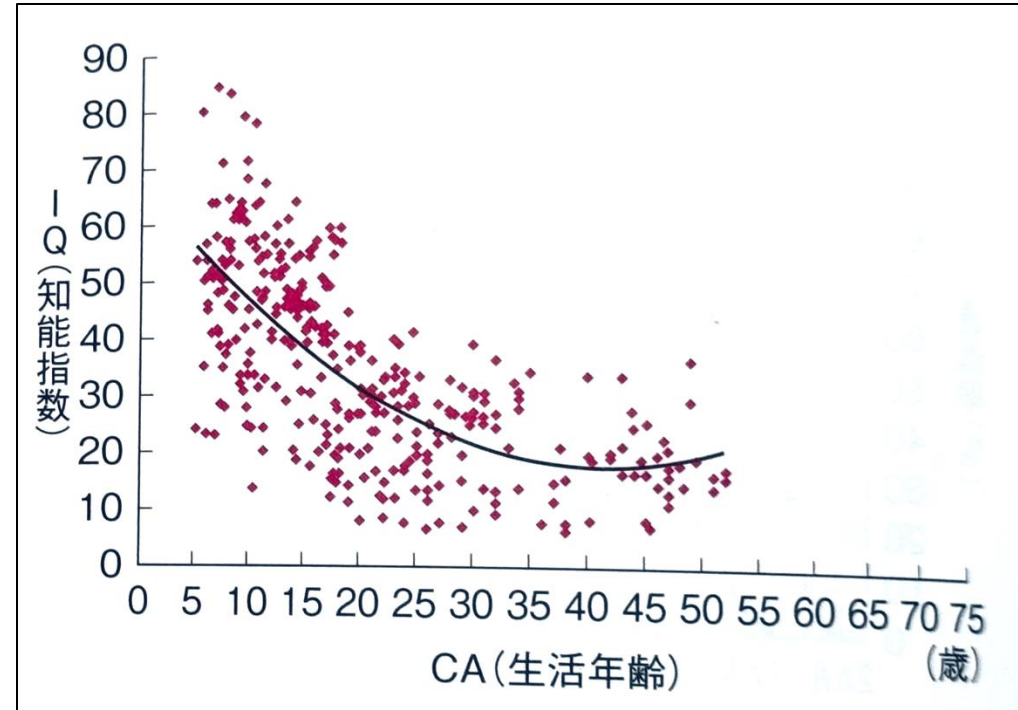
DSの知能指数 (IQ) については様々な報告があります。IQへの影響を与える因子として、年齢、核型、性、合併症、養育環境が挙げられます。

- 年齢が高くなるにつれてIQが下がる傾向
- 転座型は標準型より高値傾向
- 男性の方が女性より低い傾向
- 療育に取り組むと高い傾向
- 合併症として痙攣発作など脳に影響を与える状況が強いと下がる傾向可能性がある。

我が国での16歳以上

- 男性は29.39で標準偏差9.06 (高IQ群の平均IQは 33.5 ± 6.6 、低IQ群は 18.6 ± 2.9)
- 女性は42.40、標準偏差9.59 (高IQ群は 38.1 ± 5.6 、低IQ群は 20.6 ± 3.6)
- 男女ともに二峰性を示す

知的発達について



英国での調査では知能指数は小児期前半にIQ50前後で20歳でIQ30程度、40歳でIQ20程度と低下する。

しかし、IQ値は一般集団に対する相対的な数値であるため、近藤先生もTK診療室の中で年齢を16歳に設定したところ**30歳程度まではIQが下がらない**ことが確認できたと指摘しています。

睡眠時無呼吸症候群について

ダウン症の人々における睡眠時無呼吸症候群（SAS）は、非常に一般的な問題です。

研究によると、ダウン症の子供の約50-80%がこの状態を経験しており、これは彼らの生活の質や健康状態に重大な影響を与えます。

SASは、気道の閉塞によって夜間の呼吸が断続的に止まる状態です。

SASのあるダウン症患者とないダウン症者を10年間観察した研究では死亡、心筋梗塞、脳梗塞、心不全、不整脈、虚血性心疾患、心房細動、本態性高血圧、肺高血圧、糖尿病、およびアルツハイマー病の発生率が有意に高かったとの報告があります。

ダウン症における睡眠時無呼吸症候群の問題点

1.気道の解剖学的特徴:

- ダウン症では、扁桃肥大、アデノイド肥大、舌の大きさ、下顎の後退、上気道の狭小化などがしばしば見られ、これらがSASの主要な原因となります。

2.低筋緊張:

- 呼吸を維持する筋肉の低下や咽頭の筋肉のゆるみが無呼吸を悪化させる一因となります。

3.肥満のリスク:

- ダウン症の人々は肥満になりやすく、これがSASのリスクをさらに高めます。

4.合併症の頻度:

- SASが未治療の状態が続くと、心血管系障害、学習障害、日中の過剰な眠気、行動問題、生活の質の低下が発生するリスクが増すため、早期の検出と治療が不可欠です。

睡眠時無呼吸症の評価方法

1.問診と診察:

- 家族からのヒアリング、いびき、日中の過睡を評価します。
- 臨床診察で扁桃やアデノイドの肥大評価を行います。

2.ポリソムノグラフィー (PSG) :

- 診断のゴールドスタンダードです。睡眠中の脳波、呼吸パターン、血中酸素飽和度などを含む多くの生理的な指標を評価します。
- 在宅での簡易睡眠検査も、補助的なツールとして用いられることがありますが、正確な評価にはポリソムノグラフィーが推奨されます。

3.耳鼻咽喉科的評価:

- 気道の解剖学的異常を確認するため、耳鼻咽喉科での評価が必要です。

自宅でできる簡易モニターもある

簡易モニター



ポリソムノグラフィ



SASの治療

- ・ 持続的陽圧換気 (CPAP)



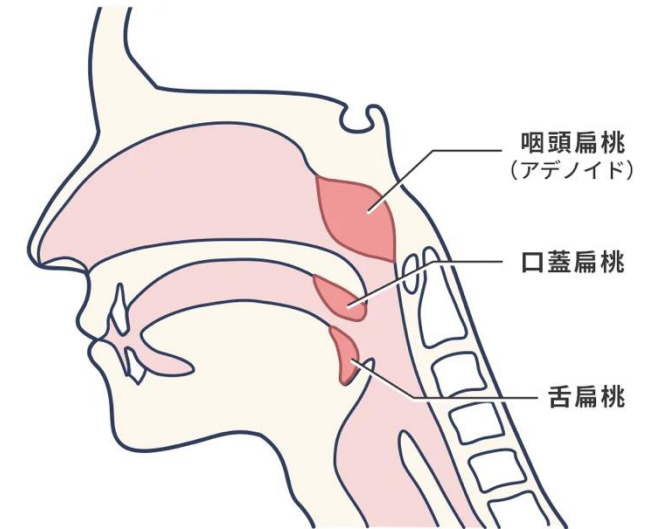
最も一般的で効果的であるが、装置を装着して、眠ることに苦痛を感じる患者も少なくない

- ・ マウスピース治療



マウスピースは下顎を前方に押し出すことで気道を確保する。しかし、DS者では口腔構造の異常があり、マウスピースが合わないことや装着を嫌がることもある。

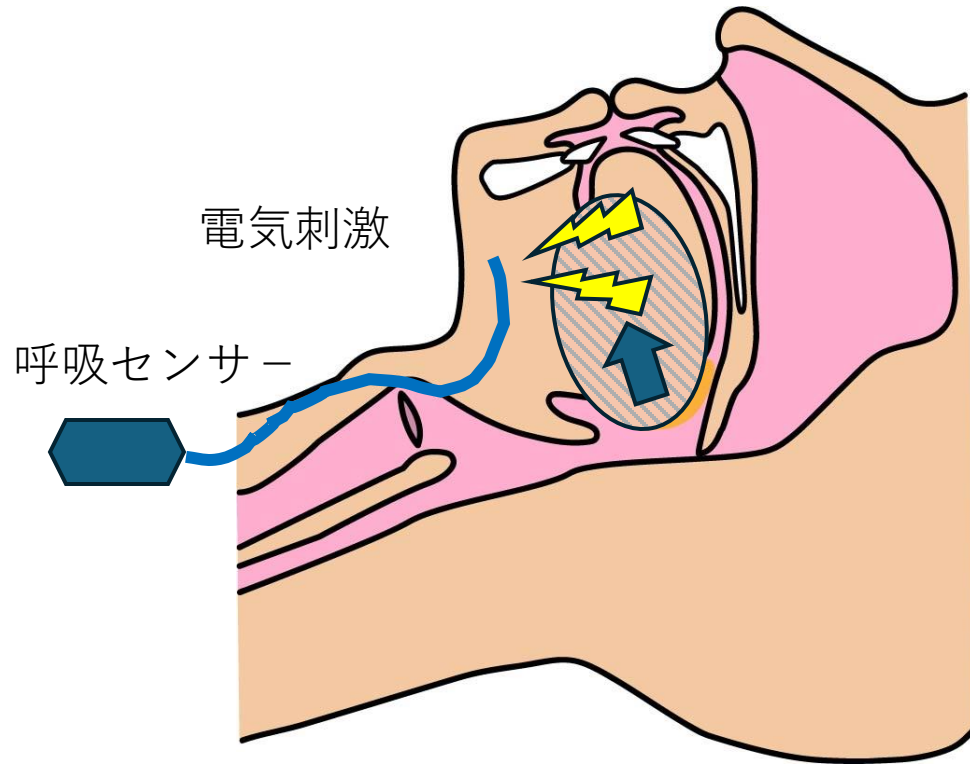
- ・ 外科的手術



扁桃、アデノイド切除はSASの治療として行われるが、特に骨格異常や肥満が無呼吸の原因となっている場合は効果が限定的である。

SASの治療

・舌下神経刺激（HGNS）



胸部と舌下に舌下神経刺激装置を外科手術で挿入する。
手術自体は比較的安全と言われる。

小児DS者ではまだ確立されていないが、成人では有効な治療法として保険適応となった。
ただメンテナンスのために数年毎の交換手術が必要となる。

退行様症状について

DS者が環境変化やある出来事を契機として、またはそのようなことを誰も気付かないまま、1-2年という比較的短期間に日常生活能力（ADL）の低下を来す急激退行とも言うべき症状のこと。

主症状から3つに大別される

- 元気がない、表情が乏しくなる、動きが鈍くなる、言葉数（又は発語数）が少なくなる、家（部屋）から出ないなどいわゆる**内向きの症状**
- イライラ、パニック、大声を出す、対人的に表情が険しいなどいわゆる**外向きの症状**
- 行動のみが非常に遅くなる動作緩慢タイプ

退行様症状診断基準

5項目以上で「確定」、2-4項目で「疑い」、0-1項目で「否定」

診断項目：

- (1) 動作緩慢 (Motor retardation)
- (2) 乏しい表情 (Lack of facial expression)
- (3) 会話・発語の減少 (Mutism)
- (4) 対人関係において、反応が乏しい (Lack of interpersonal response)
- (5) 興味消失 (Markedly diminished interest or pleasure)
- (6) 閉じこもり (Social withdrawal)
- (7) 睡眠障害 (Sleep disturbance)
- (8) 食欲不振 (Appetite loss)
- (9) 体重減少 (Weight loss)

退行様症状についてわかっていること

原因：生活環境の変化が契機となって発症するが、具体的な原因は不明。

治療：アルツハイマー型認知症の塩酸ドネペジル（アリセプト）や抗うつ薬、睡眠薬などで効果がみられることもあるが、明確な治療法はない。

転機：明らかな契機がなく、自然軽快することがあるが、軽快するまでに数年～20年以上続いていることもあるそうです。

Mガードなどの脳内神経系の治療について

アルツハイマーやてんかん治療薬として開発された脳内神経系治療薬が効果を示すかもしれない

神経伝達物質	作用	ダウン症での症状	薬剤
中枢性アセチルコリン	記憶力や学習意欲	記憶力低下、排尿障害	塩酸ドネペジル
GABA	不安改善、心身の緊張をほぐす抗不安作用	学習、記憶障害	なし (治験で有効性示せず)
グルタミン酸	興奮性神経伝達物質 学習や記憶に関わる	認知機能低下や学習障害	NMDAR遮断薬(メマンチン製剤) AMPA遮断薬(トピナ)
セロトニン	睡眠や体温調節、興奮や衝動、抑うつ抑制	精神遅滞、衝動性行動	SSRI
オリゴデンドロサイト (ミエリン)	認知機能	認知機能低下、退行様症状?	Mガード

MガードはすべてのDS者に推奨？

DSモデルマウス

- ・ 髄鞘化の阻害 (+)
- ・ オリゴデンドロサイトの成熟障害 (+)

患者の画像所見

- ・ 髄鞘化不良(+)

加齢により

- ・ 大脳基底核、海馬の容量減少
- ・ アルツハイマー様変化

遺伝学的に

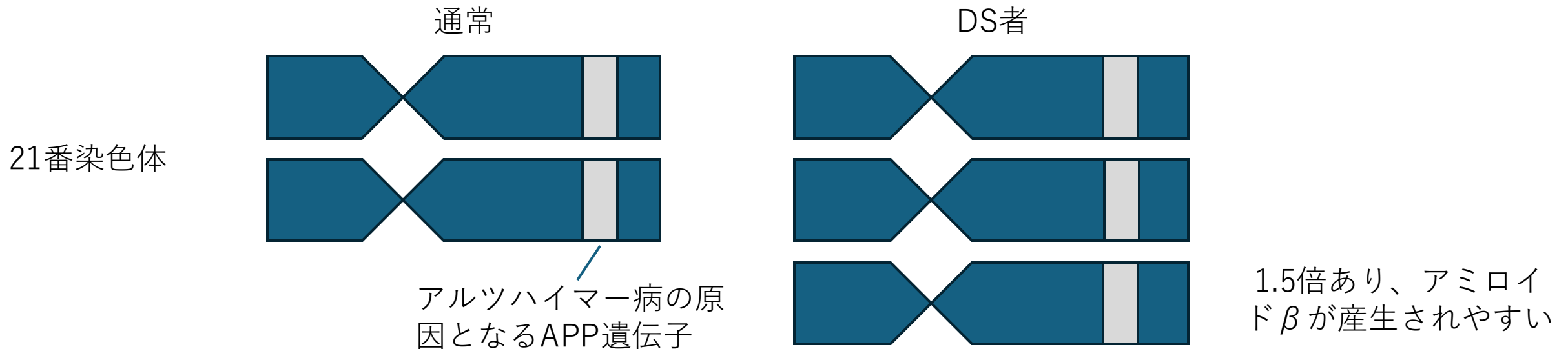
- ・ オリゴデンドロサイトの発生制御する遺伝子の過剰発現



髄鞘化を改善する作用のあるMガードはDS者に対して認知機能改善やアルツハイマー様症状の改善に繋がる可能性がある。

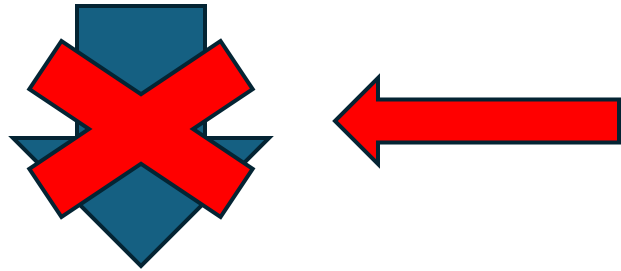
DS者のアルツハイマー病

DS者では約60%にアルツハイマー病の発症があるといわれています。それは21番染色体上にアルツハイマー病の原因蛋白として考えられているアミロイド β という物質を産生するAPP遺伝子があり、21番染色体が3本あるDS者では遺伝学的にアルツハイマー病を発症しやすくなります。



エピゲロカテキンはDS者の精神・認知機能に有効

DYRK1Aが過剰発現
(21番染色体上にある自閉症関連タンパク質キナーゼ)



自閉症スペクトラム症
アルツハイマー病認知症
の発症と関連

茶カテキン（エピゲロカテキン）
はDYRK1Aの活性を抑制する

2023年にはDYRK1Aと結合し、制御するFAM53Cというタンパク質が同定された。今後この疾患の発症予防や治療に繋がる可能性がある。

アルツハイマー病の主な治療

DS者のアルツハイマー病の治療の基本

- 薬物療法
- 環境整備

ダウン症候群に特化しての治療戦略というより、一般的な治療が行われる。

- アセチルコリンエステラーゼ阻害剤：ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン
- NMDA受容体拮抗薬（グルタミン酸）：メマンチン
- 2023年9月に承認されたレカネマブ（注射剤）はアミロイド β が脳内に留まるのを抑制する。
- レカネマブと同様にアミロイド β を排除するドナネマブも薬事審査中。
- 漢方薬の人参養栄湯も髄鞘化を改善し、認知機能改善に有用との報告がある。

しかし、DSではアセチルコリンやグルタミン酸のみならず他の神経伝達物質の不具合も知られているため症状によっては他の薬剤の使用も検討すべきかも知れません。

ダウン症における発達障害

ダウン症では知的障害以外に他の精神疾患が合併することがあり、特に自閉症スペクトラム症 (ASD) と注意欠陥多動性障害 (ADHD) があります。

- 自閉症スペクトラム症 (ASD)

対人関係が苦手・強いこだわりといった特徴をもつ発達障害の一つであり、視線があわない、表情が乏しい、抱っこや触られるのを嫌がるなどの特徴があります。

ダウン症患者では5～10%程度、報告によっては16%程度に合併するといわれています。

- 注意欠陥多動性障害 (ADHD)

注意や集中力が続かない、落ち着きがない、衝動的などといった特徴が持続的に認められる状態です。海外の報告では34～44%に合併するといわれています。

自閉症スペクトラム症について

○主な特徴

- 社会的コミュニケーションの障害

他者視点になれない、社会的合図に気づかない、対人関係の問題

- 限局性、反復性の特徴

新規場面への適応性の欠如、変化に弱い、こだわりが強い

社会的コミュニケーションの障害

- 非言語的コミュニケーションの問題

他者と目を合わせることが少ない。表情やジェスチャーを通じたコミュニケーションが少なくなりがち。

- 情緒的相互性の欠如

他者の意図や感情を読み取ることが苦手。感情のこもった会話のキャッチボールがうまくいかない。

- 仲間作りが困難

孤立型、積極奇異型（攻撃的）、受け身型

限局性・反復性の思考

- 常同的反復的様式

手を振る、同じ会話をするなどの反復的な動き。

- 同一性への固執

自分のルールにこだわり、習慣や日課の変化に対して強い抵抗を示す。

- 限局した特殊な興味

特定の物や事柄に強い興味を示す。

- 感覚過敏：他者の奇声に過敏に反応

ダウン症の自閉症スペクトラム症の問題点

1. 診断の困難さ

- ・ 知的障害の存在が**ASD**の特徴的な行動パターンをわかりにくくする
- ・ 通常の診断ツールがダウン症を伴う**ASD**に適していない可能性がある。

2. コミュニケーションの問題

- ・ 言語発達の遅れに加え、**ASD**の社会的コミュニケーションの障害により、通常よりコミュニケーションの障害が複雑になる。
- ・ 非言語的コミュニケーションの使用と理解が困難になる。

3. 行動上の問題

- ・ 固執性や反復な行動がより顕著となる可能性がある。
- ・ 感覚過敏や感覚鈍麻がより複雑となり、日常生活の適応が困難となる。

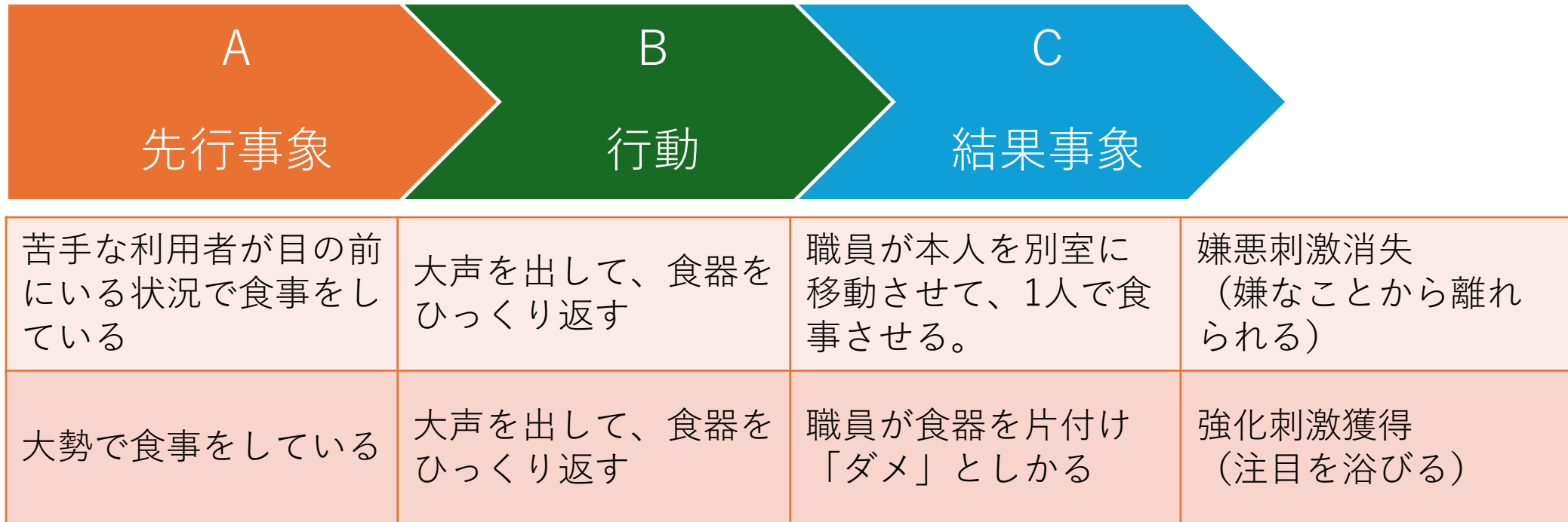
ダウン症の自閉症スペクトラム症の問題点

4. 社会性の発達：一般的なダウン症者より非社交的となる
5. 学習と認知発達：ダウン症の知的障害と**ASD**の合併により学習困難となる。
6. 情緒と行動の問題：抑うつや不安などのリスクが高まる。自傷行為、攻撃的行動が増える
7. 家族のストレス：ダウン症と**ASD**の両方に対応しなければならず、家族の負担が増える。
8. 長期的な支援とケア計画：複雑な精神的・行動的問題があると適切な支援を受けることが難しくなる。就労や自立生活の支援が困難となる。
長期的なケア計画が必要であり、より複雑になる。

問題行動への対応

- 応用行動分析
- ペアレントトレーニング
- 「ほめて伸ばすコーチ」
- ストレスマネジメント
- 包括的暴力防止プログラム（CVPPP）
- 教育支援プログラム（TEACCH）

応用行動分析 (ABA)



対処法：

A：先行事象を把握し、環境調整を行うことで刺激を減らす。

⇒苦手な人から離す、少人数や個別での食事環境とする。

B：行動を変える⇒言語でのコミュニケーションやカードでの意思表示など

C：結果を変える⇒できたら褒める、「ダメ」とはいわず、「～しようね」と肯定文で諭す。

ストレス・マネジメント

○癒やし系（感覚系の癒やし）

- リラクゼーション法

- 深呼吸**: ゆっくりとした深い呼吸を行うことで、心拍数を下げ、リラックス感を得ることができます。

- 瞑想**: 短時間でも集中して心を静めることで、ストレスを軽減できます。

- ヨガやストレッチ**: 身体を動かすことで、緊張をほぐし、リラクゼーションを促進します。

- 趣味や楽しみ

- ゲームや映画、ペットなど

○発散系（運動による発散）

- 運動：ウォーキングやジョギング、スイミングなど

- 歌う、話すなど：セラピストとの会話やカラオケで歌う

- 活動：ドライブ、音楽活動（太鼓や楽器）、料理など

TEACCHとは

- 自閉症の人のための教育、生活支援プログラムのこと。
- TEACCHにより自閉症の人が個性を活かして自立するためのシステムを確立してきた。

TEACCHで重要な4つのポイント

- 物理的構造化
- 個別のスケジュール
- ワークシステム
- 視覚的構造化

物理的構造化

周囲を物理的に整理することで不安を軽減し、これから起きることを予測可能にします。
この為に、「物理的構造化」を行い環境の意味、構造を整理します。

物理的構造化の手法は、大きく以下の2つです。

- エリアと期待される行動を対応させる（勉強する場所、遊ぶ場所、落ち着く場所）
- エリアを明確な仕切りで分ける（ついでに、棚、囲い、カーペット）

また、活動エリアは大きく4種類に分けられます。

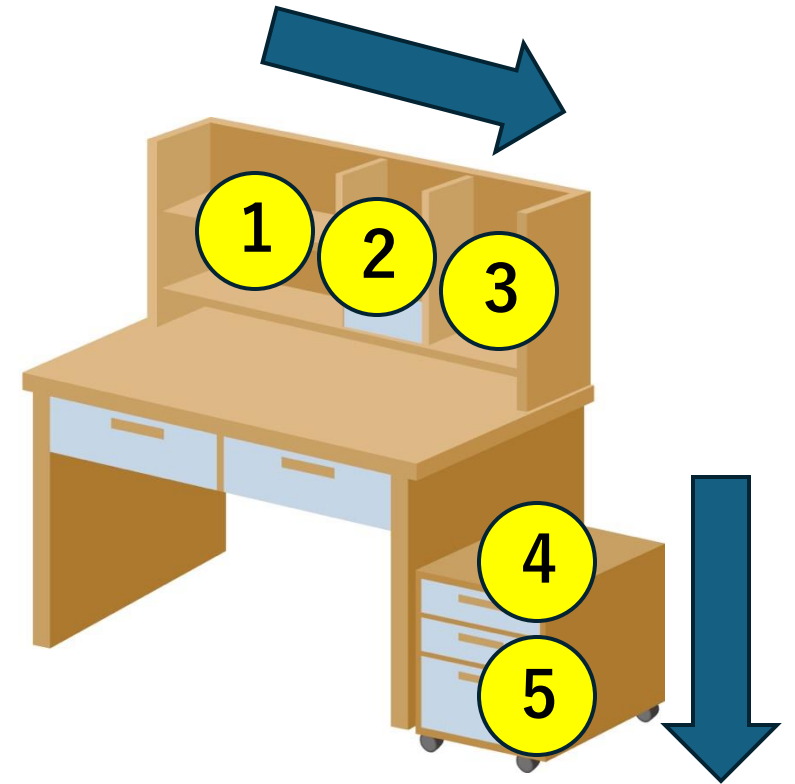
- 1.ワークエリア（作業、勉強をする場所）
- 2.プレイエリア（遊ぶ、落ち着くための場所）
- 3.トランジションエリア（中継地、その日あるいはこの後何をすればいいかなど、個別スケジュールが確認できる場所）
- 4.その他、カームダウンエリア（感情的になったとき、冷静になるための場所）など

ワークシステム

作業をするにあたり、手順の構造化（スケジュールを立てる）し、わかりやすく伝わるように環境を整える。

- ①どんな活動（学習や作業）をするのか
- ②どのくらいの時間、あるいは量の作業や活動をするのか
- ③その課題や活動はいつ終わるのか
- ④終わった後は何をするのか、何をしてもよいのか

作業の順番も左から右に、上から下に、というように決めておく。



視覚的構造化



視覚的コミュニケーション



視覚的指示
視覚的明瞭化
視覚的組織化