



スミス・キングスモア症候群とは？

スミス・キングスモア症候群(SKS)は、2013年に確認された希少な遺伝性の神経発達障害で、MTOR遺伝子の変化(疾患の原因となるバリエーション)により発症します。具体的な遺伝子変化は個々のSKS患者さんによって異なるため、症状もさまざまです。SKSの主な症状には以下があります。

- 知的障害
- 発達障害
- 脳の巨大化(巨脳症)
- てんかん発作
- 睡眠障害

MTOR遺伝子とは？

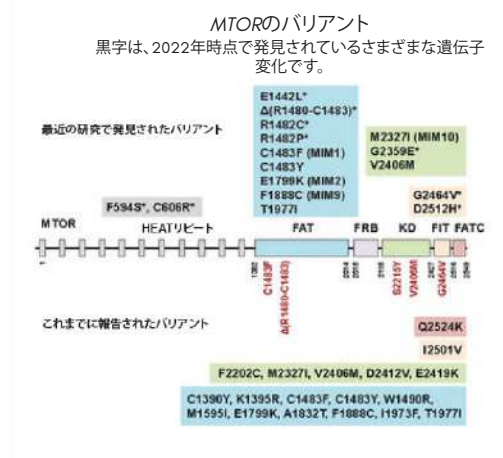
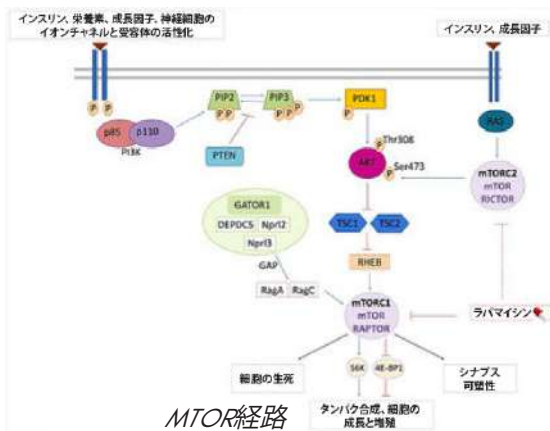
私たちの身体は、DNAと呼ばれる構造からの指令に従って生きています。遺伝子はDNAの一部で、特定の機能や仕事に関する指令を出します。

MTOR遺伝子は、MTOR経路に関する指令を身体に送ります。経路は私たちの身体の細胞間の伝達方法を提供します(たとえば成長するタイミングや速さなど)。MTOR遺伝子は1番染色体、具体的には1p36という領域にあります。

MTOR遺伝子の変化(バリエーションまたは変異とも呼ばれます)は、過剰な活性化(機能獲得)を引き起こすことがあります。経路の過剰活性化の結果、影響を受けた神経細胞(ニューロン)が異常に大きく成長したり変形したりして、脳奇形、認知遅延、てんかんが引き起こされます。

MTOR遺伝子の変化が神経発達障害の原因として最初に発見されたのは、2013年のことです。特定のMTOR遺伝子のバリエーションに関連する特徴を明らかにするには、今後も研究が必要です。現時点では、MTORの遺伝子変化は3つの臨床タイプに分類されています。

- 最初のグループには、脳全体の過成長(巨脳症)、知的障害、自閉症、筋緊張低下のある患者さん(一般的にSKSと見なされる患者さん)が含まれます。
- 2番目のグループには、びまん性の脳過成長、脳表面の異常(多小脳回)、皮膚の色素沈着異常のある患者さんが含まれます。
- 3番目のグループには、脳の限局性異常(限局性皮質異形成または片側巨脳症)があり、早期にてんかんを発症する患者さんが含まれます。





発症の原因は？

人間の遺伝子にはそれぞれコピーが2つあり、それぞれの親から1つずつ受け継がれます。SKSは通常、常染色体顕性（優性）の疾患です。つまり、各細胞に変化したMTOR遺伝子のコピーが1つ存在すれば、この疾患の原因となります。

MTOR遺伝子の変化は通常、受胎前に卵子または精子の中でランダムに起こる出来事（散発的または新生（de novo））であり、どちらの親からも受け継がれません。この種の変化は、この疾患患者さんのすべての細胞に存在し、生殖細胞系列バリエーションと呼ばれます。

SKS患者さんの中には、すべての細胞ではなく一部の細胞でMTOR遺伝子が増えていることがあり、これは体細胞モザイクと呼ばれます。この種の変化も新生（de novo）（親から受け継いだものはない変化）であり、妊娠期間中の赤ちゃんの発育過程のある時点で起こります。これらのSKS患者さんのMTOR遺伝子変異は、病変組織のサンプルでしか検出できず、血液や唾液のサンプルでは検出されない場合があります。

まれに、SKS患者さんは、精子または卵細胞（生殖細胞系列組織）にのみMTOR遺伝子変化がある非罹患の親から変化した遺伝子を受け継ぐことがあります。これは生殖細胞系列モザイクと呼ばれ、まれではありますが、SKSでは他の疾患よりも頻繁にみられます。

将来生まれてくる子どもが発症するリスクは？

同じ家族で2人以上に遺伝子変化が起こるリスクは、再発危険率と呼ばれます。

SKS患者さんのお子さまが同じ疾患を患う可能性は最大50%です。しかし、SKS患者さんの身体のすべての細胞に遺伝子変化があるのか、それとも一部の細胞だけに変化があるのかによって異なるため、正確なリスクを計算することは困難です。

SKSの診断方法は？

お子さまにSKSの主な特徴が見られる場合は、遺伝子検査を受けることが推奨されます。SKSの診断は分子的に確定されます（MTOR遺伝子の変化を調べる遺伝子検査を実施します）。遺伝子検査は通常、血液または唾液のサンプルを用いて行われます。

モザイク（遺伝子変化のある細胞とない細胞が混在している状態）が疑われる場合は、別のサンプルで遺伝子検査を実施することがあります。

遺伝学チームに相談して、お子さまに最適な検査を判断することをお勧めします。





臨床像または症状

SKSの症状はさまざまです。以下に詳細をまとめています。



行動的側面

- 自閉症/自閉症的特性/感覚情報処理障害
- ADHD (注意欠如・多動症)
- 非言語/発話異常 — 発話の遅延または欠如、構音障害
- 自傷行動

神経学的側面

- 全般的な発達遅延/知的障害
- 大頭症/巨脳症/心室肥大/多小脳回/その他のMRI脳異常/生後6ヵ月間の頭部の急速な成長
- 低緊張 (筋緊張低下)
- てんかん発作 (夜間焦点性てんかんを含む)
- 睡眠障害 (不眠症、夢遊症、睡眠時無呼吸)
- 聴覚障害
- 皮質性視覚障害



身体的側面

- 縮毛/癖毛
- 特徴的顔貌
 - 前額突出、開いた口、目立って長い人中、鞍鼻、巨口、両眼隔離
- 巨大児 (在胎不当過大児)
- 皮膚色素沈着/ブラシュコ(Blaschko)線/色素欠乏症/伊藤白斑/カフェオレ斑
- 発汗/暑熱耐性の低下
- 生後18か月～2年の成長が加速
- 骨年齢の遅れ (2歳時のスキャン画像が新生児に相当) /または骨年齢がやや進行
- 運動能力障害



消化/胃腸側面

- 消化器系の問題 (腹痛、便秘)
- 過食症 — 食欲の異常な増進

SKSの治療法や治療薬は？

現在、スミス・キングスモア症候群の治療法は存在せず、米国食品医薬品局(FDA)によって承認された治療薬もありません。従って対症療法が基本になります。

治験中の治療薬

SKS患者さんの中には、難治性てんかん発作 (他の薬剤では完全にコントロールできない発作) の治療のためにシロリムス (ラパマイシン) またはエベロリムスが処方されています。現在、これらの薬の効能 (有効性) に関するデータは発表されておらず、これらの薬剤は現在、SKSの治療薬としてFDAの承認を受けていません。ラパマイシンがSKS患者さんの神経認知発達に及ぼす長期的な影響を明らかにするための研究は保留中であり、ラパマイシンの潜在的な有効性を明らかにするための臨床試験が必要です。



医学的な懸念

成長

SKS患者さんは、出生時に体が大きい(巨人症)ことがよくあります。出生前に大頭症(頭部が大きい)、巨脳症(脳が大きい)および/または心室肥大と診断されることもあります。

筋緊張

SKS患者さんは、しばしば筋緊張低下(筋緊張低下)があり、寝返り、座る、這う、歩くなどの発達が遅れることがあります。

てんかん発作

SKS患者さんの約30~40%がてんかん発作を起こしています。多くの場合、継続的な管理のために抗てんかん薬(AED)が必要です。

睡眠

多くのご家族が、SKSを患うお子さまの睡眠障害を訴えています。睡眠検査は睡眠障害の評価に役立ち、睡眠専門医や小児科医が内科的治療を推奨することが可能になります。

聴覚と視覚

皮質性視覚障害の症例が報告されています。これは、目で見たものを脳が処理する方法に原因がある視覚障害です。これは、目の異常ではなく、脳の異常が原因です。また、内耳の損傷や内耳から脳への神経経路の損傷による難聴の症例も報告されています。人工内耳の恩恵を受けているSKS患者さんも少なくありません。

胃腸

SKS患者さんの多くが、便秘、消化管運動障害、食道逆流症などの胃腸障害を訴えます。約30%の患者さんに過食症(食欲が異常に増進)が見られます。

発達と行動に関する懸念

粗大運動:

SKS患者さんのほとんどに筋緊張低下に関連する粗大運動能力の低下が見られ、早期から理学療法を受けることが有効です。大半のSKS患者さんは自立歩行ができませんが、8歳未満の患者さんで自立歩行が困難で歩行補助具を必要とする場合もあります。

微細運動:

SKS患者さんは、はさんで掴む、食事をする、書くなどの微細運動能力に遅れが見られることがよくあります。このような運動能力の遅れは、筋緊張の低下に関連しています。

学習:

学習障害の程度は軽度から重度までさまざまです。幼児期より介入支援を受けることが有効です。通常の学校教育で教育を受ける患者さんもいれば、ニーズに合わせて特別支援教育を受ける患者さんもいます。必要なサポートの量は、お子さまの学習レベルや認知障害によって異なります。通常、成人期まで継続的な支援と監督が必要です。

行動:

SKS患者さんの多くは、知的障害および/または自閉症と診断されているか、自閉症に似た特性を持っています。不安障害、ADHD、OCDの症例が記録されています。多くの患者さんは友好的で幸福感を持ちますが、自傷行為はよく見られます。

発話:

ほぼ全てのSKS患者さんには、表現力と理解力の両面でコミュニケーションに遅れがあります。発話が遅いことが多く、語彙が限られている患者さんもいれば、非言語的なコミュニケーションにとどまる患者さんもいます。一部には手話や支援テクノロジー機器など、代替のコミュニケーション手段の恩恵を受ける場合もあります。



管理

小児科:

- 成長と発展をモニタリングするために年1回の受診
- 便秘の内科的治療が必要になることがよくあります
- 免疫細胞機能の異常による病気のモニタリング

発達小児科:

- 課題のアセスメントと治療法の推奨につながる発達と行動の評価
- 理学療法、作業療法、言語療法/摂食療法、行動療法、視覚療法を含む適切な治療法の評価
- 個別化した教育計画(IEP)の案内

遺伝科および遺伝カウンセリング:

- 遺伝子検査の内容と結果の確認
- 再発危険率に関する情報の提供
- 医療ケアのコーディネートを提供

神経科:

- てんかん発作が疑われる場合は、EEG(脳の電氣的活動の測定)が推奨される
- 脳の奇形を確認するには、MRIを検討する必要がある

眼科/神経眼科:

- 皮質性視覚障害(CVI)のスクリーニング

聴覚:

- 定期的な聴力検査(出生時および毎年)

内分泌科:

- 低血糖症が発症した場合、または早発思春期(早熟)が疑われる場合は専門科への紹介を検討

整形外科/理学リハビリテーション科:

- 筋緊張低下、運動障害、および/または骨異常による補助器具の必要性を評価

神経心理:

- 学齢期のお子さまの場合、神経心理学的な評価が最適な教育支援と学校教育の特定に有用

定期的な歯科治療および/または歯列矯正治療のほか、言語療法、理学療法および作業療法、行動療法/心理カウンセリングも推奨されます。

研究

患者さんは、CoRDS SKS Global Patient Registryに無料で登録でき、将来のSKS研究に貢献することができます。

その他の研究に関する情報は、公式ウェブサイトを更新されています。

<https://smithkingsmore.org/patient-registry/>



つながって、サポートを受けてください

Smith-Kingsmore Syndrome Foundationは、国際的なSKSコミュニティの支援を目的とした501(c)(3)非営利団体です。私たちの使命は、最先端の研究と医療従事者の協働を支援することにより、SKSの影響を受ける人々の生活の質を向上させることです。

ソーシャルメディアで私たちとつながりましょう:

