

奇形症候群の認知行動特性に関する文献レビュー

眞田 敏¹・河村 暁¹・加戸陽子²

奇形症候群はさまざまな外表奇形の他に、認知・行動面にも特異的な問題を呈することが稀ではなく、子どものみならずその家族にも影響を及ぼし、生活の質の低下につながる事が指摘されている。しかし、これら症候群の子どもの教育的支援に不可欠な認知行動特性に関する情報は未だ限られている。そこで著者らは、2015年にこの問題の解決に資する目的で奇形症候群に焦点を当てた論文レビューを行ったが、その後の同領域の研究活動には格段の発展がみられ注目すべき報告も少なくない。以上より、本論文では、性染色体異常からターナー症候群、クラインフェルター症候群、XYY症候群およびトリプルX症候群、染色体または遺伝子に変化を伴う症候群からプラダー・ウィリ症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群、歌舞伎症候群、ウィリアムズ症候群、および環境因子による奇形から、胎児性アルコール症候群、先天性風疹症候群および二分脊椎をとりあげ、これら障害にみられる認知行動特性に焦点を当てた文献レビューを行い、さらにこれら子どもたちへの教育的支援についても言及した。

キーワード

奇形症候群 Malformation Syndrome,
 認知行動特性 Cognitive and Behavioral Characteristics,
 病弱教育 Education for Health-impaired, 特別支援教育 Special Needs Education

所属

1 広島文化学園大学 Hiroshima Bunka Gakuen University

2 関西大学 Kansai University

はじめに

特別支援教育では、従前の特殊教育の対象の障害だけでなく、知的障害を伴わない発達障害も含め、通常の学級、通級による指導、特別支援学級、特別支援学校などの多様な教育の場で、個の教育的ニーズに応える教育が行われている。そこには病弱・身体虚弱、医療的ケアや介護を必要とする重度重複障害を伴う子ども、知的障害や、自閉スペクトラム症

(Autism spectrum disorder: ASD)、限局性学習症や注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) などの神経発達症などが含まれ、特別支援教育の教員を養成する大学では、教育の対象となる領域が広がっている。また病弱教育領域では、医療制度改革や医療技術の進歩にともない、在籍する子どもの背景にある疾患が変化し、新たな状況への理解と対応が求められている。つまり広範な



医学的知識を修得し、さらに日進月歩の研究成果を把握し、障害特性に基づく支援のために有用な情報の理解が求められており、その遂行は必ずしも容易ではない。著者らは上記背景を踏まえ、特別支援教育の対象となる各種障害の医学・心理学的研究論文を展望し、教員に求められる新知見を整理し概説する作業の一環として、2015年に、教育対象となる機会が少なくない奇形症候群に焦点を当て、論文レビュー¹⁾を行った。しかしこの報告以降の同領域の研究の発展には注目に値するものも少なくない。そこで特別支援教育の対象となる奇形症候群の認知・行動特性を中心に、特に最近の進歩に焦点をあててレビューを行うこととした。性染色体異常としてターナー症候群(45,X)と性染色体トリソミーのクラインフェルター症候群(47,XXY)、XYY症候群(47,XYY)およびトリプルX症候群(47,XXX)、染色体または遺伝子に変化を伴う症候群からプラダー・ウィリ症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群、歌舞伎症候群、ウィリアムズ症候群、および環境因子による奇形として、胎児性アルコール症候群、先天性風疹症候群および二分脊椎をとりあげた。

I. 性染色体異常

ターナー症候群(45,X)と性染色体トリソミーであるクラインフェルター症候群(47,XXY)、XYY症候群(47,XYY)およびトリプルX症候群(47,XXX)は、いずれも性染色体異常(sex chromosome abnormalities: SCAs)であるが、症状が軽い、もしくは無いこともあり診断されていない場合も多く、発生頻度や心理・神経心理プロフィールに関する情報は未だ十分とは言い難い現状にある。

1. ターナー症候群(Turner syndrome)

45X症候群とも呼ばれるターナー症候群は、

一本の正常なX染色体が存在するが、もう一方の性染色体が欠落しているか、構造的に変化している場合に発生し、臨床的特徴として低身長、首の皮膚が翼状に肩まで広がった翼状頸、女性性器の発育不全と月経異常などの性腺機能不全などを特徴とする性染色体異常症である。臨床症状発現の原因について、低身長には、性染色体偽(擬)常染色体領域のSHOX(short stature homeobox)とY染色体長腕近位のGCY(Y chromosome growth-control gene)が指摘されており、翼状頸の発現にはX染色体短腕とY染色体短腕に共有されるリンパ管形成遺伝子が指摘されている²⁾。この症候群の頻度は比較的高く、1/2,500人の女性に発生する³⁾。

ターナー症候群者の平均IQは約90であり、標準域内であるが、WAIS-Rを用いた研究により、言語性IQ(verbal IQ: VIQ)と全検査IQ(full scale IQ: FIQ)の間には有意差は認められないものの、動作性IQ(performance IQ: PIQ)とFIQの間には有意な差があることが指摘されている⁴⁾。しかしHong, Scalettaら⁵⁾は、視空間または実行処理の重要な要素を必要とする言語タスクに困難を感じる可能性があることを指摘しており、言語機能についてもさらなる検討が必要と思われるが、教育的支援上の留意点と思われる。さて、視空間認知には頭頂連合野が重要な役割を演じている⁶⁾が、Alexander, Moneyら⁷⁾は、ターナー症候群に、計算困難と左右失認を呈するGerstman症候群を伴う症例を報告し、ターナー症候群では頭頂葉機能の発達に問題が生じることを指摘しており、その後も多くの研究者によって頭頂葉の問題が指摘されている⁸⁾⁹⁾。ターナー症候群の脳構造上の問題は以前から指摘されていたが、これが神経発達に潜在的な影響を与える成長ホルモンや外因性エストロゲン療法の影響によ



るものか、また影響を受けるならその時期について、などの疑問が未だ解明されていない。しかし最近、Davenport, Cornea ら¹⁰⁾は、1歳のターナー候群の子どもの大脳をMRIで計測し、対照群との比較において、運動前野、体性感覚野および頭頂―後頭皮質の灰白質容積がすでに小さいことを指摘し、この表現型は胎生期または生後の早期にすでに起源があるものと指摘している。また頭頂葉の問題との関連で、計算障害についての報告も少なくない¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

Baker, Klabunde ら¹⁴⁾は、ターナー症候群における数学能力と視空間処理過程の関係を検討し、数学のパフォーマンスが視覚追跡、視覚運動協調、および図地処理に関連していたことを示し、このような視空間領域の影響が数学の成績不振につながる可能性を指摘している。

ADHD との関連では、Green, Sagar ら¹⁵⁾は、fMRI を用い注意機構のネットワークの機能的接続性を追究し、前頭頭頂系と背側系の双方の注意機構のネットワークの接続性が低下していることを明らかにした。この結果は、X染色体モノソミーがADHDのリスクを高める可能性を示唆しており、注意問題への介入効果を判定する生物学的マーカーとしても役立つことが期待されるとしている。また、一部の研究者は、この症候群に関連する心理的特性を調査し、ターナー症候群では、不安、うつ、自尊心の低下、社会的能力の低下などが報告されている⁵⁾。さらに、相貌認識困難もしばしば報告^{5) 16)}されているが、この問題は上記の視空間障害に関連していると思われる。

2. クラインフェルター (XXY) 症候群 (Klinefelter syndrome)

XXY 症候群とも呼ばれるクラインフェルター症候群は、1/666 人の男性に発生し、男性で最も多い染色体異常症であるが、多くの症例は小児期に気づかれず 30 代で不妊症を契

機に診断されることが多い¹⁷⁾。発生頻度に関し、2009 年に Morris, Alberman ら¹⁸⁾は、XYY, XXY および XXX の3種類の性染色体トリソミーの調査を行い、XXY は 1/581 人であり、1960 ~ 1970 年代に行われた調査結果の 1/917 人に比べ有意に増加しているが、XYY と XXX は増加していないことを報告し、原因は母親の高齢化ではなく、精子形成の第一減数分裂における父方の性染色体の不分離の頻度の増加によると推測している。クラインフェルター症候群の特徴は、長い脚、性腺機能低下症、不妊症、行動の問題などであり、この症候群の男性は、X 染色体が多く、XXY 染色体パターンを形成する¹⁹⁾。男性ホルモンが欠乏するため、同ホルモンを定期的に投与することになるが²⁰⁾、これにより筋力低下、女性化乳房などの同ホルモン欠乏に関連する症状はある程度の改善が期待できる。

クラインフェルター症候群の男性の FIQ は正常範囲内であり、PIQ は VIQ よりも高い²¹⁾²²⁾。Simpson, de la Cruz ら²³⁾は、包括的な神経心理学的バッテリーを用いて 35 人のクラインフェルター症候群の青年・成人の調査を行い、同症候群では、言語スキル、言語処理速度、言語および非言語の実行能力、および運動の器用さにおいて対照群より大幅に下回っていることを報告した。この症候群の知的および行動発達にはばらつきがあるため、知的および行動面の検査を含む臨床評価が推奨されるが、これは、同症候群の病因の理解に繋がり、より良い予後と最適な社会的および教育的発達につながると指摘されている²⁴⁾。van Rijn, de Sonnevile ら²⁵⁾は、同症候群では社会情緒的発達が不十分であることから、視空間処理・顔認識・感情表現刺激下の識別能力を調査し、その結果、情報処理障害が認められ、これは知的機能とは無関係に、刺激の「社会的負荷」の関



数として増加することを報告し、その背景に高次ラベリングや対人的手がかりの解釈に特異的な問題があると推測している。

3. XYY 症候群 (XYY syndrome)

XYY 症候群は、クラインフェルター症候群およびトリプル X 症候群と共に性染色体トリソミー (sex chromosome trisomies : SCTs) に分類されるが、同症候群の特徴は高身長と行動面の問題である。新生児男児の 1 / 840 人の発生率にもかかわらず、この症候群は小児期に診断されることは稀で²⁶⁾、Bardsley, Kowal ら²⁷⁾は少なくとも 85% は診断されないと推定しており、平均 FIQ は 91、平均 VIQ は 88、平均 PIQ は 95 であると報告している。しかし最近の Operto, Pastorino ら²⁸⁾は、11 名の同症候群男児を正常核型 (46,XY) の男児と比較し、認知プロフィールには異常を認めないが、情動・行動面には外在および内在化する二次障害の問題を認めたと報告している。同様に、注意や情動・行動面の問題として、注意散漫、多動性、癩癪の傾向が小児期と青年期にみられることが指摘されている²⁶⁾。上述の Bardsley, Kowal ら²⁷⁾は XYY の認知・行動に関する問題や併存障害の頻度を検討し、精神障害が 35%、ADHD が 52%、言語性や運動性チックが 18%、ASD が 29% と報告している。また Bryant, Hoeft ら²⁹⁾や Margari, Lamanna ら³⁰⁾も、XYY 症候群に ASD が併存するリスクを報告している。最近の Joseph, Farmer らの報告³¹⁾では XYY 症候群における ASD 併存の割合は 14% であり、ASD 症状のプロフィールは XYY 症候群を伴わない症例と類似していると報告している。

4. トリプル X 症候群 (Triple X syndrome)

トリプル X 症候群は XXX 症候群とも呼ばれ、X 染色体のトリソミーで SCTs の一つである。発生率は新生児女児の 1 / 1,000 人と報告³²⁾

されているが、同症候群はクラインフェルター症候群や XYY 症候群などの SCTs と同様に生下時に診断されることは稀である³²⁾。診断される平均年齢について、Berglund, Viuff ら³³⁾はデンマークにおける大規模な調査から、17.9 歳と報告している。また、その他の SCAs の平均診断時期について同上研究者ら³³⁾は、ターナー症候群が 15.1 歳、クラインフェルター症候群が 27.5 歳、XYY 症候群が 15.1 歳であったと記述し、いずれも思春期以降であることが注目される。IQ に関して、Printzlau, Wolstencroft ら³⁴⁾は、文献レビューを行い、FIQ が 83 ~ 93、VIQ が 82 ~ 87、PIQ が 87 ~ 100 の範囲であり、言語および視空間領域の問題があることを指摘しており、学習障害のリスク要因と考えられる。また同上論文³⁴⁾の中で、同症候群における ADHD の併存が 25% ~ 52% であり、SCAs に共通した問題と思われる。身体発育に関して、4 ~ 8 歳に身長が著しく伸び、特に脚が長く高身長になるが、体重は身長に比して軽く、頭位が有意に小さいことが報告³²⁾されている。また頭位と IQ との間に相関関係があることも報告³⁵⁾されている。さらにトリプル X 症候群の女性は自尊感情が低く、心理・行動・教育的支援が必要なことも指摘³²⁾されている。

II. 染色体または遺伝子に変化をともなう症候群

1. プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi syndrome)

プラダー・ウィリ症候群は、筋緊張の低下、停留睾丸、小さな手足、乳児期の哺乳不良、幼児期以降には過食とそれに基づく肥満、性腺の機能的活動の低下、および知的障害などの特徴がある³⁶⁾。症例の約 70% は 15 番染色体



の長腕 q11-q13 の欠失, 25% は同染色体が 2 本とも母親由来で父親由来の 15q 領域がないこと (母親の片親性ダイソミー; Maternal Uniparental Disomy: UPD) が, 残りの 5% は, ゲノムインプリンティングの障害である刷り込み変異または 15q.17 領域を含む染色体の転座が原因である³⁷⁾。有病率は 1 / 10,000-30,000 人である³⁸⁾。

FIQ は 60 ~ 70 と推定²⁵⁾ されているが, 視空間能力は比較的良好であるとされている³⁹⁾。たとえば, Dykens³⁹⁾ は, プラダー・ウィリ症候群の子どもがジグソーパズルの遂行において定型発達児よりも優れており, 年齢と IQ を一致させた対照児の 2 倍以上のパズルピースを配置できたと報告している。同症候群の行動特性として, Kato, Shimazaki ら⁴¹⁾ は, 文献レビューの結果, 論争的, 頑固, かんしゃく, 皮膚むしり, 過食, 強迫的であること, などの特徴として挙げている。また同症候群では, 受容性および表出性言語能力, 顔貌からの感情認識, 同輩との遊び, 対人的距離の理解や心の理論の理解などにも問題があると指摘されている⁴²⁾。薬物療法に関し, 従来, 気管支炎や肺気腫の去痰剤として処方されてきた N-アセチルシステインが, 近年, 同症候群における皮膚むしりに有効と報告⁴³⁾ されている。さらに, 同症候群児・者の生活は, 眠気によってさらに困難なっていることから, 睡眠障害の一つであるナルコレプシーの治療薬 (H3 受容体拮抗薬 Pitlisant) の投与を行い, 日中の眠気の改善とともに認知レベルの向上を報告⁴⁴⁾ しており, 新しい支援法の一つとして期待される。

2. ルビンシュタイン・テイビ症候群 (Rubinstein-Taybi syndrome)

ルビンシュタイン・テイビ症候群は, 顔貌特徴, 幅広い拇指趾, および知的障害からなる先

天性奇形の複合で, 遺伝子座は CREB 結合タンパク質 (CBP) の遺伝子を含む領域 (16p13.3) にある²⁶⁾。この症候群の頻度は 1 / 100,000 ~ 1 / 125,000 人である⁴⁵⁾。

FIQ は 30 ~ 79 の範囲で, 平均は 51 である⁴⁶⁾。注意力持続が短いこと, 協調運動不全を伴うこと, 成人期早期より突然の気分の変化を伴うことなどが特徴として挙げられている⁴⁵⁾。しかし, 同症候群では温厚な性格傾向であることも報告されており, 初対面では内気であるものの, 後には友好的で協調的になることも報告されている⁴⁷⁾。また学習障害をとめない, 特別支援学校における教育が効果的であると報告されている⁴⁵⁾。最近, Taupiac, Lacombe ら⁴⁸⁾ は, 表出言語, 音声模倣および象徴的な遊びのスキルの発達が大きく遅れているが, 社会的感情の発達は良好であり, 早期介入が望ましいと記述している。

3. 歌舞伎症候群 (Kabuki syndrome)

歌舞伎症候群は, 下眼瞼の外側約 1/3 の外反, 切れ長の眼瞼裂, 弓状で疎な眉, 鼻先のくぼみ, 大きく突出した耳介変形, 指短縮, 指尖の膨らみ, 軽度から中等度の知的障害, 出生後にはじまる成長障害などが特徴である⁴⁹⁾。さらに, 言語障害の原因となる異常として, 口唇 / 口蓋裂, 歯間空隙拡大や先天性歯欠如, 耳瘻孔, 難聴なども報告されている⁴⁹⁾。Miyake, Koshimizu ら⁵⁰⁾ は, 遺伝子制御のヒストン修飾に関わる lysine-specific methyl transferase 2D (KMT2D) 遺伝子 (MLL2 遺伝子) と lysine-specific demethylase 6A (KDM6A) 遺伝子が責任遺伝子で, 同症候群 81 例中, 50 例 (61.7%) に前者の変異が, 5 例 (6.2%) に後者の変異が認められたこと, 高いアーチ型の眉, 短い第 5 指, および乳児期の筋緊張低下は前者に高頻度であること, 低身長と出生後の成



長遅延が後者5例のすべてに認められたことなどを報告している。日本における同症候群の頻度は1/32,000人、オーストラリアとニュージーランドでは1/86,000人と推定されている^{51) 52)}。

知的障害は歌舞伎症候群の臨床症状と考えられているが、同症候群児・者の12%はIQ80.2以上で、ほとんどは軽度または中等度(平均IQ 52)で、重度の知的障害はまれである⁵³⁾。詳細な検討では、ほとんどの症例でPIQよりもVIQの方が優れ、具体的には、視空間構成力・空間記憶・空間類推に困難を示す。一方、単語を同定する能力は比較的良く、逐次のおよび系列的推論にも優れている^{54) 55) 56)}。さらにvan Dongen, Wingbermhühleら⁵⁷⁾は、28名の同症候群児・者の認知的側面を対照群と比較し、WAIS-IV/WISC-IIIで評価したFIQとBuktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (Beery VMI)で評価した視覚構成が2SD以下の低値を示したが、Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)で評価した記憶の即時再生では-1.09SD、遅延再生では-1.61SD、Key searchやZoo mapで評価した実行機能では-1.2SDから-1.66SD、Theory of Mind test-R (ToM test - R)で評価した対人社会的認知では-1.66SDとやや低値であるものの標準範囲内であることが示されている。また社会情緒的な観点から、歌舞伎症候群はアイコンタクトが不十分であることが報告されている一方で、陽気で、ラポールが得られやすい症例の報告もある⁵⁸⁾。また同症候群の子どもたちは音楽的適性があるとの報告もあり、音楽が新しいスキルや概念を教える際に効果的なツールであることも記述されている⁵⁹⁾。

4. ウィリアムズ症候群 (Williams syndrome)

ウィリアムズ症候群は、25～30個の遺伝子

を含む領域である染色体7q11.23の微細欠失³⁾によって引き起こされる隣接遺伝子症候群であり、1961年にWilliams, Barratt-Boyesら⁶⁰⁾によって、大動脈弁上狭窄症、知的障害、広い額や眼間開離、特徴的な頬、口幅が広くとがらせた唇、尖った顎などの顔貌 (elfin face)、歯の不正咬合などを特徴としてとして最初に報告された。さらに、Beuren, Apitzら⁶¹⁾は、大動脈弁上狭窄症を示し、知的障害や顔貌特徴が認められず極めて社会的であるという特性をもつ症例を報告、また、Beuren, Schulzeら⁶²⁾は末梢性肺動脈狭窄および矮小歯をはじめとする歯科的問題をとともうことも指摘した。Jones, Smith⁶³⁾は、19症例をもとに高カルシウム血症が高率にみられること、心雑音が多く症例に認められるが大動脈弁上狭窄症を含めた心臓血管の異常はさまざまであること、星状虹彩や眼瞼裂短縮、厚い唇等を認める妖精様顔貌 (elfin face) や、爪の形成不全が一貫してみられることなどを報告した。上記の遺伝子の欠失には、大動脈弁上狭窄症、鼠径ヘルニア、軟らかい皮膚などの結合組織の異常の原因となるelastin遺伝子 (ELN) と、視空間構成の障害に関わるlim kinase 1 LIMK1遺伝子などが含まれている²⁶⁾。同症候群の頻度は1/7,500～1/20,000人と推定されている⁶⁴⁾。

ウィリアムズ症候群児・者のIQは51～70の範囲である⁶⁵⁾。認知特性として、上記のLIMK1遺伝子に関わる視覚認知機能の問題が挙げられる。視覚情報処理に関するシステムは二系統あり、第一次視覚野から、頭頂葉に向かう背側路 (dorsal stream) と側頭葉に向かう腹側路 (ventral stream) に分かれているが、同症候群では背側路の機能不全が原因として指摘されている⁶⁶⁾。背側路は視覚対象の運動の方向と速度、視覚対象の動き、三次元や位置の知覚、視覚による運動の制御 (眼球運動の指示)



と関連し、腹側路は顔や色、形の知覚と物体の認知に関与するとされている⁶⁷⁾。そこで中村、水野ら⁶⁸⁾は比較的良好な腹側路の機能の一つである色の認識に着目し、漢字学習に彩色ガイドに基づく支援を行い、成果が認められたことを報告し注目されている。また、視覚認知機能に関し、視覚刺激を構成する要素の模写において、それらを適切に配置して全体を統合させることが困難であることも指摘されている^{69) 70)}。著者らは、平仮名・カタカナの書き取り課題で、用紙の輪郭に沿って左上から書字を開始し、次に下方へ向け、さらに左下から右下に向かい、外側に余白がなくなると内側に書き進めるといった特徴を示した一事例を経験し報告⁷¹⁾したが、前述の「適切な配置」および「統合」が困難な例であると考えられる(図1)。また永井、岩田ら⁷²⁾は線や図形の傾斜の認識の問題を指摘

しているが、著者ら⁷¹⁾が報告した前述の事例も、小学1～2年時に、ト音記号、平仮名やアルファベットのなどの曲線から構成される記号・文字の模写に困難があり、数字・文字の書字では著しい傾きが認められたが、小学5年の頃には傾きの問題の改善を認めた(図2)。このように発達に伴う改善が期待できるが、この点に関し、前述の中村、水野ら⁶⁸⁾は、初期の書字学習段階でのストレスを予防し、認知特性をふまえた適切な支援を行うことが重要としている。なお著者らが経験した事例⁷¹⁾では三次元図形の模写にも困難を認めたが、二次元の模写・書字には改善が期待できる一方で、三次元図形には改善が見られにくいことが報告⁷²⁾されており、教育的支援の際、留意しておく必要があると思われる。

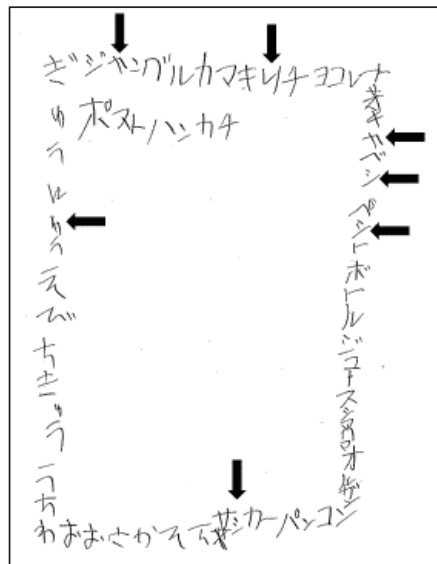


図1. ウィリアムズ症候群男児による特異的書字。文献⁷¹⁾より引用

用紙の輪郭に沿って書き始め、外側の余白がなくなると内側に書き進める特異的な書字スタイルが見られる。図中の矢印は主な誤りの箇所を示す。



書字した文字	小学1年生	小学2年生	小学3年生	小学4年生	小学5年生	小学6年生
え	エ	エ	え	こ	こ	え
ら	ら	ら	ら	ら	ら	ら
4	4	4	4	4	4	4
9	9	9	9	9	9	9
子	子	子	子	子	子	子
「しんによろ」を含む漢字		近	返	達	述	造
その他の漢字	木	顔	詩	飛	識	劇

図2. ウィリアムズ症候群男児による書字の経時的変化。文献⁷¹⁾より引用

小学1～2年時には数字・文字の書字に著しい傾きを認めたものの、小学5年の頃には改善している。

対話スキルの特徴として、常同的フレーズやイディオムを含むが発話は流暢であること、過度な親しみ、文脈に無関係な体験を語り、保続的な応答や不適切なタイミングで会話を開始することなどが挙げられ、共同注意が不十分で、ジェスチャーが少ないため、語用論的言語も制限され、会話の話題を維持することが困難であると報告されている^{73) 74) 75)}。

前述の Beuren, Apitz ら⁶¹⁾ は 1962 年の論文で、同症候群の 5～8 歳の 3 名の子どもたちが友好的で、人を愛し、誰からも愛され、非常に魅力的であること記述し、その後の多くの論文にも社交的または過度に社交的な性格について記述されている^{76) 77)}。しかし成人は、子どもと比較して、活気がなく、固執しやすく、落ち着きがなく、涙を流しやすく、喧嘩が多く、横柄であること、さらに女性は男性より陽気さや幸福感が乏しく、泣くことや喧嘩も多いことなどが報告⁷⁸⁾されており、将来の円滑な社会参加を考えれば、小児期からの適切な指導が肝要と思われる。

Ⅲ. 環境因子による奇形

1. 先天性風疹症候群 (Congenital rubella syndrome)

原虫、細菌やウイルスなどの微生物が母体から胎児に感染することを母子感染といい、重篤な障害が残る可能性があるものとして、トキソプラズマ (Toxoplasma)、風疹 (Rubella)、サイトメガロ (Cytomegalovirus)、単純ヘルペス (Herpes simplex virus)、その他 (Others) として梅毒やパルボウイルス B19 (Human parvovirus B19) などが挙げられる。これらの病原体により引き起こされる母子感染症の総称を、上記英語の頭文字 TRCH を順に並べ、さらにその他の「O」を二番目に挿入して TORCH 症候群と名付けている。

先天性風疹症候群 (Congenital rubella syndrome : CRS) は、風疹ウイルスに免疫のない母体が妊娠初期に同ウイルスに感染し、胎児が経胎盤感染することによって生じる先天異常で TORCH 症候群の一つである。症状として子宮内胎児発育不全、小頭症、髄膜脳炎、白



内障、網膜症、難聴、心臓の異常、および肝脾腫などがあげられる。妊娠初期の8週間の感染は白内障と先天性心疾患に、16週間の感染は難聴に関連する³⁾。CRS自体の治療法はないが、ワクチンによる予防が可能であり、多くの先進国ではMMR(麻疹、流行性耳下腺炎、風疹)混合ワクチンを導入している。しかし日本では流行性耳下腺炎ワクチン株によって無菌性髄膜炎が多発したため、主にMR(麻疹、風疹)ワクチンの接種が行われている。同症候群の推定発生率は、ワクチン接種の恩恵もあり出生数の2/100,000人未満と推定されている⁷⁹⁾。しかし、Robertson, Featherstoneら⁸⁰⁾は、2002年の段階で世界の214の国/地域の内、90か国/地域(42%)がワクチンを導入しておらず、アジア、アフリカ、アメリカ、東欧、東地中海などの発展途上国における同症候群の発生率が、出生0.4~4.3/1,000人であり、この率は先進国におけるワクチン導入前の率と同等またはやや高いと記述している。以上のようにワクチンの有効性が明確であることから、今後すべての国と地域において確実なワクチン接種の実施が望まれる。

知的レベルに関して、Macfarlane, Boydら⁸¹⁾は、検査を受けることに支障がない程度の視機能を有する92人の子どもの評価を、非言語的にとらえることのできるLeiter International Scaleを用いて行い、平均IQが99.46であったと報告しており、知的障害のないことが注目される。行動面への影響について、Chess⁸²⁾は243人の子どもの調査を行い、10人が自閉症であったと報告しており、その後もこの問題を取りあげた論文は少なくない⁸³⁾ ⁸⁴⁾ ⁸⁵⁾。

2. 胎児性アルコール症候群 (Fetal alcohol syndrome)

胎児性アルコール症候群 (Fetal alcohol syndrome: FAS) は、妊娠中の母親の飲酒が原因で、子宮内発育不全、小頭症、短い眼瞼裂、低い鼻梁、浅い人中、薄い上唇や小顎などが生じる先天異常である。FSAの発生率は、米国で0.33~2.2/1,000人の範囲であると推定されている⁸⁶⁾ ⁸⁷⁾ が、日本での頻度は1/10,000人以下であり、欧米のそれより低いと報告⁸⁸⁾ されている。

Matson, Rileyら⁸⁹⁾は、FAS 34人の子どもの認知能力を評価し、平均FIQは74.4、平均VIQは75.3、平均PIQは77.9と報告している。Thomas, Kellyら⁹⁰⁾は、介護者へのインタビューを通じてVineland Adaptive Behavior Scalesを用いた調査を行い、FASの子どもの社会的スキルを評価したところ、対人関係スキルを評価するサブドメインで問題があると報告している。またStevens, Nashら⁹¹⁾もFSAの子どもの対照群との比較において、自閉症様症状を示す指数が、対人・コミュニケーション領域で有意に低いことを報告している。またFASにADHDの併存が多いことも多くの研究者によって指摘されている⁹²⁾ ⁹³⁾。

FASには治療法がないため、妊娠中の飲酒を控えることが求められるが、安全な飲酒量の閾値に関する報告はない。これに関連し、須藤、佐藤は⁹⁴⁾、純アルコール14g以下の少量飲酒に限定した場合でも危険かどうかを明らかにする目的で論文レビューを行い、成長遅滞から言語、認知、行動の多岐にわたって影響が及ぶことを明らかにしており、少量飲酒を容認することは避けるほうが良いと報告している。

3. 二分脊椎 (spina bifida)

二分脊椎は神経管閉鎖不全 (neural tube defect) の一つで、先天的に脊椎に癒合不全を生じる状態である。遺伝と環境の複雑な



相互作用によって生じ⁹⁵⁾、神経症状がないものから症状の重いものまでさまざまな病態を示す。日本では発生頻度は2012年に出生5.18 / 10,000人であった⁹⁶⁾。脊柱管から脊髄馬尾神経が脱出して腫瘤を作る状態が嚢胞性二分脊椎 (spina bifida cystica) であり、さらに神経組織が嚢胞に含まれるものは脊髄 髄膜 瘤 (myelomeningocele: spina bifida myelomeningocele: SBM) と呼ばれる。SBMのある子どもでは、大脳が正常よりも低い位置にあるキアリ奇形や、脳脊髄液が貯まったことで頭蓋内の圧力が高まる水頭症などが合併し中枢神経の障害が生じることがある。また胎生期に長期に渡り 髄膜瘤に羊水が触れることで神経障害が生じると考えられ、髄膜瘤閉鎖術を生後1～2日後に行った場合に比べて、胎児期に子宮内手術を行うと水頭症などの発生率が低下する⁹⁷⁾。SBMのある子どもでは言語的な強さとともに知覚や運動の弱さが見られ⁹⁸⁾、VIQに対してPIQが低いことが知られてきた⁹⁹⁾。言語の中でも語彙や文法は保たれているが推論することや文レベルの技能は障害されており、読みの強さに対して読解の困難が見られる¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。また読みの困難は3%であるのに対して50%の子どもで算数困難が見られることも特徴¹⁰²⁾とされており、教育的支援を行う上での留意点と考えられる。

引用文献

- 1) Sanada, S., Takahashi, A., Diez, H. M., & Kageyama, M. (2015). Psychological and Behavioral Characteristics of Chromosomal Anomalies and Congenital Contiguous Gene Syndrome. *Bulletin of Faculty of Education, Okayama University*, 159, 31-41.
- 2) Ogata, T. (2001). Turner Syndrome: How Is It Made Up?. *Current Genomics*, 2(4), 357-377.
- 3) Menkes, J. H., Sarnat, H. B., & Maria, B. L. (Eds.). (2006). *Child Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- 4) Downey, J., Elkin, E. J., Ehrhardt, A. A., Meyer-Bahlburg, H. F., Bell, J. J., & Morishima, A. (1991). Cognitive ability and everyday functioning in women with Turner syndrome. *Journal of Learning Disabilities*, 24, 32-39.
- 5) Hong, D., Scaletta Kent, J., & Kesler, S. (2009). Cognitive profile of Turner syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15, 270-278.
- 6) 伝優子. (2002). 視空間操作における頭頂連合野の役割. <https://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/bitstream/2433/149879/1/ynink00156.pdf> (確認日 2021/1/28) .
- 7) Alexander, D., & Money, J. (1966). Turner's syndrome and Gerstmann's syndrome: Neuropsychologic comparisons. *Neuropsychologia*, 4 (3), 265-273.
- 8) Money, J. (1973). Turner's syndrome and parietal lobe functions. *Cortex*, 9(4), 387-393.
- 9) Brown, W. E., Kesler, S. R., Eliez, S., Warsofsky, I. S., Haberecht, M., & Reiss, A. L. (2004). A volumetric study of parietal lobe subregions in Turner syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 46 (9), 607-609
- 10) Davenport, M. L., Cornea, E., Xia, K., Crowley, J. J., Halvorsen, M. W., Goldman, B. D., Reinhartsen, D., DeRamus, M., Pretzel, R., Styner, M., Gilmore, J. H.,



- Hooper, S. R., & Knickmeyer, R. C. (2020). Altered brain structure in infants with Turner Syndrome. *Cerebral Cortex*, 30, 587-596.
- 11) Bruandet, M., Molko, N., Cohen, L., & Dehaene, S. (2004). A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. *Neuropsychologia*, 42 (3), 288-298.
- 12) Murphy, M. M., Mazzocco, M. M., Gerner, G., & Henry, A. E. (2006). Mathematics learning disability in girls with Turner syndrome or fragile X syndrome. *Brain and cognition*, 61 (2), 195-210.
- 13) Mazzocco, M. M., & Hanich, L. B. (2010). Math achievement, numerical processing, and executive functions in girls with Turner syndrome: Do girls with Turner syndrome have math learning disability?. *Learning and Individual Differences*, 20 (2), 70-81.
- 14) Baker, J. M., Klabunde, M., Jo, B., Green, T., & Reiss, A. L. (2020). On the relationship between mathematics and visuospatial processing in Turner syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, 121, 135-142.
- 15) Green, T., Saggar, M., Ishak, A., Hong, D. S., & Reiss, A. L. (2018). X-chromosome effects on attention networks: insights from imaging resting-state networks in Turner syndrome. *Cerebral Cortex*, 28 (9), 3176-3183.
- 16) Romans, S. M., Stefanatos, G., Roeltgen, D. P., Kushner, H., & Ross, J. L. (1998). Transition to young adulthood in Ullrich-Turner syndrome: neurodevelopmental changes. *American Journal of Medical Genetics*, 79, 140-147.
- 17) Groth, K. A., Skakkebaek, A., Høst, C., Gravholt, C. H., & Bojesen, A. (2013). Klinefelter syndrome-a clinical update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98 (1), 20-30.
- 18) Morris, J. K., Alberman, E., Scott, C., & Jacobs, P. (2008). Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing?. *European Journal of Human Genetics*, 16(2), 163-170.
- 19) van Rijn, S., Aleman, A., Swaab, H., Krijn, T., Vingerhoets, G., & Kahn, R. S. (2007). What it is said versus how it is said: comprehension of affective prosody in men with Klinefelter (47, XXY) syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 1065-1070.
- 20) Lanfranco, F., Kamischke, A., Zitzmann, M., & Nieschlag, E. (2004). Klinefelter's syndrome. *The Lancet*, 364, 273-283.
- 21) Bender, B. G., Linden, M. G., & Harmon, R. J. (2001). Neuropsychological and functional cognitive skills of 35 unselected adults with sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics*, 102, 309-313.
- 22) Ross, J. L., Roeltgen, D. P., Stefanatos, G., Benecke, R., Zeger, M. P., Kushner, H., Ramos, D., Elder, F. F., & Zinn, A. R. (2008). Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146, 708-719.
- 23) Simpson, J. L., de la Cruz, F., Swerdloff, R. S., Samango-Sprouse, C., Skakkebaek, N. E., Graham, J. M., Hassold, T.,



- Aylstock, M., Meyer-Bahlburg, H. F. L., Willard, H. F., Hall, J. G., Salameh, W., Boone, K., Staessen, C., Geschwind, D., Giedd, J., Dobs, A. S., Rogol, A., Brinton, B., & Paulsen, C. A. (2003). Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genetics in Medicine*, *5*, 460-468.
- 24) Iitsuka, Y., Bock, A., Nguyen, D. D., Samango-Sprouse, C. A., Simpson, J. L., & Bischoff, F. Z. (2001). Evidence of skewed X - chromosome inactivation in 47, XXY and 48, XXYY Klinefelter patients. *American Journal of Medical Genetics*, *98*, 25-31.
- 25) van Rijn, S., de Sonnevill, L., & Swaab, H. (2018). The nature of social cognitive deficits in children and adults with Klinefelter syndrome (47, XXY). *Genes, Brain and Behavior*, *17*, e12465.
- 26) Jones, K. L., Jones, M. C., & del Campo, M. (2013). *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Elsevier Health Sciences.
- 27) Bardsley, M. Z., Kowal, K., Levy, C., Gosek, A., Ayari, N., Tartaglia, N., ... & Ross, J. L. (2013). 47, XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *The Journal of Pediatrics*, *163*, 1085-1094.
- 28) Operto, F. F., Pastorino, G. M., Amadori, E., Mazza, R., Bernardo, P., Campanozzi, S., Lucia, M. & Coppola, G. (2019). Cognitive Profile, Emotional-Behavioral Features, and Parental Stress in Boys With 47, XYY Syndrome. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *32*(2), 87-94.
- 29) Bryant, D. M., Hoeft, F., Lai, S., Lackey, J., Roeltgen, D., Ross, J., & Reiss, A. L. (2012). Sex chromosomes and the brain: a study of neuroanatomy in XYY syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *54*, 1149-1156.
- 30) Margari, L., Lamanna, A. L., Craig, F., Simone, M., & Gentile, M. (2014). Autism spectrum disorders in XYY syndrome: two new cases and systematic review of the literature. *European Journal of Pediatrics*, *173*, 277-283.
- 31) Joseph, L., Farmer, C., Chlebowski, C., Henry, L., Fish, A., Mankiw, C., & Raznahan, A. (2018). Characterization of autism spectrum disorder and neurodevelopmental profiles in youth with XYY syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, *10*, 30.
- 32) Otter, M., Schrandt-Stumpel, C. T., & Curfs, L. M. (2010). Triple X syndrome: a review of the literature. *European Journal of Human Genetics*, *18*(3), 265-271.
- 33) Berglund, A., Viuff, M. H., Skakkebaek, A., Chang, S., Stochholm, K., & Gravholt, C. H. (2019). Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47, XXX and 47, XYY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *14*(1), 1-9.
- 34) Printzlau, F., Wolstencroft, J., & Skuse, D. H. (2017). Cognitive, behavioral, and neural consequences of sex chromosome aneuploidy. *Journal of neuroscience research*, *95*(1-2), 311-319.
- 35) Ratcliffe, S. G., Masera, N., Pan, H., & McKie, M. (1994). HEAD CIRCUMFERENCE AND IQ, OF



- CHILDREN WITH SEX CHROMOSOME ABNORMALITIES. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 36(6), 533-544.
- 36) Holm, V. A., Cassidy, S. B., Butler, M. G., Hanchett, J. M., Greenswag, L. R., Whitman, B. Y., & Greenberg, F. (1993). Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, 91 (2), 398.
- 37) Butler, M. G., Hanchett, J. M., & Thompson, T. (2006). Clinical findings and natural history of Prader-Willi syndrome. *Management of Prader-Willi Syndrome* (pp. 3-48). Springer New York.
- 38) Cassidy, S. B., & Driscoll, D. J. (2009). Prader-willi syndrome. *European journal of human genetics*, 17 (1), 3-13.
- 39) Dykens, E. M. (2002). Are jigsaw puzzle skills spared in persons with Prader-Willi syndrome *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43, 343-352.
- 40) Whittington, J., Holland, A., Webb, T., Butler, J., Clarke, D., & Boer, H. (2004). Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48, 172-187.
- 41) Kato, Y., Shimazaki, M., & Matsumi, J. (2012). Behavior characteristics associated with specific genetic disorders: Evidence from a review of literature on specific behavioral phenotype of people with Prader-Willi syndrome. *Behavioral Science Research*, 51, 45-56.
- 42) Rice, L. J., & Einfeld, S. L. (2015). Cognitive and behavioural aspects of Prader-Willi syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*, 28 (2), 102-106.
- 43) Miller, J. L., & Angulo, M. (2014). An open - label pilot study of N - acetylcysteine for skin - picking in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164 (2), 421-424.
- 44) Pullen, L. C., Picone, M., Tan, L., Johnston, C., & Stark, H. (2019). Cognitive Improvements in Children with Prader-Willi Syndrome Following Pitolisant Treatment-Patient Reports. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 24 (2), 166-171.
- 45) Hannekam, R. C. M. (2006). Rubinstein-Taybi syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 14, 981-985.
- 46) Stevens, C. A., Carey, J. C., & Blackburn, B. L. (1990). Rubinstein-Taybi syndrome: a natural history study. *American Journal of Medical Genetics*, 37, 30-37.
- 47) Padfield, C. J., Partington, M. W., & Simpson, N. E. (1968). The Rubinstein-Taybi syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 43, 94.
- 48) Taupiac, E., Lacombe, D., Thiébaud, E., Van-Gils, J., Michel, G., Fergelot, P., & Adrien, J. L. (2020). Psychomotor, cognitive, and socio-emotional developmental profiles of children with Rubinstein-Taybi Syndrome and a severe intellectual disability. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 1-10.
- 49) Adam, M. P., Hudgins, L., & Hannibal, M. (2019). Kabuki syndrome. *GeneReviews* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK62111/pdf/Bookshelf_



- NBK62111.pdf (確認日 : 2021/1/26)
- 50) Miyake, N., Koshimizu, E., Okamoto, N., Mizuno, S., Ogata, T., Nagai, T., ... & Niikawa, N. (2013). MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics Part A*, 161 (9), 2234-2243.
- 51) Adam, M. P., & Hudgins, L. (2005). Kabuki syndrome: a review. *Clinical Genetics*, 67, 209-219.
- 52) Matsumoto, N., & Niikawa, N. (2003). Kabuki make-up syndrome: a review. *American Journal of Medical Genetics Part C, Seminars in Medical Genetics*, 117, 57-65.
- 53) Schrandt-Stumpel, C. T. R. M., Spruyt, L., Curfs, L. M. G., Defloor, T., & Schrandt, J. J. P. (2005). Kabuki syndrome: clinical data in 20 patients, literature review, and further guidelines for preventive management. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 132, 234-243.
- 54) Defloor, T., Van Borsel, J., Schrandt - Stumpel, C. T., & Curfs, L. M. (2005). Expressive language in children with Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 132, 256-259.
- 55) Ho, H. H., & Eaves, L. C. (1997). Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: cognitive abilities and autistic features. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39, 487-490.
- 56) Mervis, C., Robinson, B., Bertrand, J., Morris, C., Klein-Tasman, B., & Armstrong, S. (2000). The Williams syndrome cognitive profile. *Brain and Cognition*, 44, 604-628.
- 57) van Dongen, L. C. M., Wingbermühle, P. A. M., van der Veld, W. M., Stumpel, C. T. R. M., Kleefstra, T., & Egger, J. I. M. (2019). Exploring the cognitive phenotype of Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 63(6), 498-506.
- 58) Sanz, J. H., Lipkin, P., Rosenbaum, K., & Mahone, E. M. (2010). Developmental profile and trajectory of neuropsychological skills in a child with Kabuki syndrome: implications for assessment of syndromes associated with intellectual disability. *The Clinical Neuropsychologist*, 24 (7), 1181-1192.
- 59) White, S. M., Thompson, E. M., Kidd, A., Savarirayan, R., Turner, A., Amor, D., ... & Bankier, A. (2004). Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 127 (2), 118-127.
- 60) Williams, JCP., Barratt-Boyes, BG., & Lowe, JB. (1961) . Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 24, 1311-1318.
- 61) Beuren, AJ., Apitz, J., & Harmjanz, D. (1962) . Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 26, 1235-1240.
- 62) Beuren, AJ., Schulze, C., Eberle, P., Harmjanz, D., & Apitz, J. (1964) . The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *The American Journal of Cardiology* 13, 471-483.
- 63) Jones, KL., & Smith, DW. (1975) . The



- Williams elfin facies syndrome. A new perspective. *The Journal of Pediatrics* 86, 718-723.
- 64) Carney, D. P. J., Henry, L. A., Messer, D. J., Danielsson, H., Brown, J. H., & Rönnerberg, J. (2013). Using developmental trajectories to examine verbal and visuospatial short-term memory development in children and adolescents with Williams and Down syndromes. *Research in Developmental Disabilities*, 34, 3421-3432.
- 65) Donnai, D., & Karmiloff-Smith, A. (2000). Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 164-171.
- 66) Atkinson, J., King, J., Braddick, O., Nokes, L., Anker, S., & Braddick, F. (1997). A specific deficit of dorsal stream function in Williams' syndrome. *NeuroReport* 8, 1919-1922
- 67) Bear, MF., Connors, BW., & Paradiso, MA. (2007). *Neuroscience: Exploring the Brain*, third edition. Lippincott Williams & Wilkins Inc., USA. Baltimore. (ベアー, MF., コノーズ, BW., パラディソ, MA. 加藤宏司・後藤 薫・藤井 聡・山崎良彦 (監訳) (2007). 第 10 章 中枢視覚系, 神経科学—脳の探求—. 西村書店, pp239-264.)
- 68) 中村みほ, 水野誠司, & 熊谷俊幸 (2010). Williams 症候群における視空間認知障害に対応した書字介入法の検討. *脳と発達* 42, 353-358.
- 69) Wang, PP., & Bellugi, U. (1993). Williams syndrome, Down syndrome, and cognitive neuroscience. *The American Journal of Diseases of Children* 147, 1246-1251.
- 70) Porter, MA., & Coltheart, M. (2006). Global and local processing in Williams syndrome, Autism, and Down syndrome: perception, attention, and construction. *Developmental Neuropsychology* 30, 771-789.
- 71) 加戸陽子, 窪田真理子, 石原忍, & 眞田敏. (2017). Williams 症候群をともなう小児の教育的支援に向けた認知特性の検討. *関西大学人権問題研究室紀要* (74), 19-38.
- 72) 永井知代子, 岩田 誠, 松岡瑠美子, & 加藤元一郎 (2001). Williams 症候群の視覚認知障害—なぜトレースできて模写できないのか—. *神経心理学* 17, 36-44.
- 73) Mervis, C., & John, A. (2010). Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: implications for intervention approaches.
- 74) Morris, C. A. (2010). The behavioral phenotype of Williams syndrome: a recognizable pattern of neurodevelopment. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154, 427-431.
- 75) Sampaio, A., Fernández, M., Henriques, M., Carracedo, Á., Sousa, N., & Gonçalves, Ó. F. (2009). Cognitive functioning in Williams syndrome: a study in Portuguese and Spanish patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, 13, 337-342.
- 76) Gosch, A., & Pankau, R. (1994). Social-emotional and behavioral adjustment in children with Williams - Beuren syndrome. *American Journal of medical genetics*, 53(4), 335-339.
- 77) Jones, W., Bellugi, U., Lai, Z., Chiles, M., Reilly, J., Lincoln, A., & Adolphs, R. (2000). Hypersociability in Williams syndrome.



- Journal of cognitive neuroscience*, 12(Supplement 1), 30-46.
- 78) Gosch, A., & Pankau, R. (1997). Personality characteristics and behaviour problems in individuals of different ages with Williams syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39 (8), 527-533.
- 79) Duszak, R. S. (2009). Congenital rubella syndrome-major review. *Optometry-Journal of the American Optometric Association*, 80, 36-43.
- 80) Robertson, S. E., Featherstone, D. A., Gacic-Dobo, M., & Hersh, B. S. (2003). Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Revista Panamericana de salud publica*, 14, 306-315.
- 81) Macfarlane, D. W., Boyd, R. D., Dodrill, C. B., & Tufts, E. (1975). Intrauterine rubella, head size, and intellect. *Pediatrics*, 55, 797-801.
- 82) Chess, S. (1971). Autism in children with congenital rubella. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1, 33-47.
- 83) Chess, S., Fernandez, P., & Korn, S. (1978). Behavioral consequences of congenital rubella. *The Journal of Pediatrics*, 93, 699-703.
- 84) Dammeyer, J. (2014). Symptoms of autism among children with congenital deafblindness. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(5), 1095-1102.
- 85) Mawson, A. R., & Croft, A. M. (2019). Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism. *International journal of environmental research and public health*, 16(19), 3543.
- 86) Abel, E. L., & Sokol, R. J. (1987). Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug and Alcohol Dependence*, 19, 51-70.
- 87) Abel, E. L., & Sokol, R. J. (1991). A revised conservative estimate of the incidence of FAS and its economic impact. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15, 514-524.
- 88) Tanaka, H. (1998). Fetal alcohol syndrome: a Japanese perspective. *Annals of medicine*, 30(1), 21-26.
- 89) Mattson, S. N., Riley, E. P., Gramling, L., Delis, D. C., Jones, K. L., & of Dysmorphology, T. D.**1** (1997). Heavy prenatal alcohol exposure with or without physical features of fetal alcohol syndrome leads to IQ deficits. *The Journal of Pediatrics*, 131, 718-721.
- 90) Thomas, S. E., Kelly, S. J., Mattson, S. N., & Riley, E. P. (1998). Comparison of social abilities of children with fetal alcohol syndrome to those of children with similar IQ scores and normal controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 528-533.
- 91) Stevens, S. A., Nash, K., Koren, G., & Rovet, J. (2013). Autism characteristics in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Child Neuropsychology*, 19(6), 579-587.
- 92) O'Malley, K. D. (2007). *ADHD and fetal alcohol spectrum disorders (FASD)*. Nova Publishers.
- 93) Rasmussen, C., Benz, J., Pei, J., Andrew, G., Schuller, G., Abele-Webster, L., ... & Lord, L. (2010). The impact of an ADHD co-morbidity on the diagnosis of FASD.



- Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 17 (1).
- 94) 須藤紀子, & 佐藤加代子. (2005). 胎児期のアルコール曝露の影響に関する前向きコホート研究の動向と少量飲酒が子どもの身体発育に及ぼす影響についての系統的レビュー. *栄養学雑誌*, 63 (5), 291-299.
- 95) Copp, A. J., & Greene, N. D. (2010). Genetics and development of neural tube defects. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 220 (2), 217-230.
- 96) The Centre of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual report 2014. Available from URL http://www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf (確認日 2021/1/31)
- 97) Adzick, N. S., Thom, E. A., Spong, C. Y., Brock III, J. W., Burrows, P. K., Johnson, M. P., Howell, L. J., Farrell, J. A., Dabrowiak, M. E., Sutton, L. N., Gupta, N., Tulipan, N. B., D'Alton, M. E., & Farmer, D. L. (2011). A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *New England Journal of Medicine*, 364 (11), 993-1004.
- 98) Fletcher, J. M., Francis, D. J., Thompson, N. M., Brookshire, B. L., Bohan, T. P., Landry, S. H., Davidson, K. C. & Miner, M. E. (1992). Verbal and nonverbal skill discrepancies in hydrocephalic children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14 (4), 593-609.
- 99) Dennis, M., Fitz, C. R., Netley, C. T., Sugar, J., Harwood-Nash, D. C., Hendrick, E. B., Hoffman, H. J. & Humphreys, R. P. (1981). The intelligence of hydrocephalic children. *Archives of Neurology*, 38 (10), 607-615.
- 100) Barnes, M. A., & Dennis, M. (1992). Reading in children and adolescents after early onset hydrocephalus and in normally developing age peers: Phonological analysis, word recognition, word comprehension, and passage comprehension skill. *Journal of Pediatric Psychology*, 17 (4), 445-465.
- 101) Barnes, M. A., Faulkner, H., Wilkinson, M., & Dennis, M. (2004). Meaning construction and integration in children with hydrocephalus. *Brain and language*, 89 (1), 47-56.
- 102) Fletcher, J. M., Northrup, H., Landry, S. H., Kramer, L. A., Brandt, M. E., Dennis, M., Barnes, M.A., Blaser, S.E., Hannay, H. J., Copeland, K., Francis, D.J. (2004). Spina bifida: Genes, brain, and development. *International review of research in mental retardation*, 29, 63-117.



Literature Review on the Cognitive and Behavioral Characteristics of Malformation Syndromes

Satoshi Sanada
Satoru Kawamura
Yoko Kado

Abstract

Malformation Syndromes exert significant impact on individual patients and their families, with particularly negative effects on quality of life. However, studies focusing on the cognitive and behavioral characteristics of children with malformation syndromes are still limited, though this information is indispensable for the educational support of such children. The authors have already conducted a literature review focusing on malformation syndromes with the aim of contributing to the solution of this problem, however, many of the recent developments in research of this area are noteworthy. In this paper, we reviewed latest articles dealing with cognitive and behavioral characteristics of children with Malformation syndromes including Turner syndrome, Klinefelter syndrome, XYY syndrome, Triple X syndrome, Prader-Willi syndrome, Rubinstein-Taybi syndrome, Kabuki syndrome, Williams syndrome, congenital rubella syndrome, fetal alcohol syndrome and Spina Bifida myelomeningocele. Educational support for these children is also discussed.