

12. 試料や情報の廃棄の方法

試料は個人情報等を判別不能な状態にして医療用廃棄物として処分する。同意取消などで個人情報を廃棄しなければならない場合には、紙媒体の時はシュレッダーで、電磁媒体は完全に消去して、情報が外部に絶対にもれないよう処理する。

13. 研究計画や方法の開示

提供者の希望があれば、他の患者さんの情報の保護や研究に支障を来さない範囲で研究計画書などの内容を閲覧できるようにする。また、遺伝子を調べる方法などに関する資料が必要な場合も用意する。

14. 遺伝カウンセリングの利用に関する情報

遺伝カウンセリング体制は鳥取大学医学部附属病院内に設置された、遺伝カウンセリング部門（責任者：鳥取大学医学部附属病院脳幹性疾患研究施設 脳神経小児科部門 大野耕策教授）で行う。他施設の患者さん等の場合には、各施設の遺伝カウンセリング部門に依頼する。

15. 研究成果の公表

この研究成果は、提供者やその家族などの個人情報を守秘して、学会や学術雑誌およびデータベースなどの形で発表する。

16. 研究資金と無償協力について

この研究には大学の予算、文部科学省や厚生労働省の研究補助金などによって行う。ただし、研究以外の一般医療に要する自己負担分については、患者等が負担する。また、提供者には無償で協力をお願いする。

17. 知的財産権について

この研究の結果が特許権などの知的財産権を生み出した場合には、その権利は研究機関などに属し、血液の提供者には知的財産権はないものとする。また、この知的財産権をもとにして経済的利益が生じた場合にも、提供者にはこの利益を得る権利はないものとする。

18. 質問や苦情などの窓口は以下に定める

鳥取大学医学部附属病院 脳神経小児科 助教授

岡 明

電話：0859-34-8038

ファックス：0859-34-8135

電子メール：oka@grape.med.tottori-u.ac.jp

鳥取大学遺伝子実験施設

難波栄二

電話：0859-34-8283

ファックス：0859-34-8284

電子メール：enanba@grape.med.tottori-u.ac.jp

「精神遅滞の原因と頻度に関する遺伝子の研究」へのお願い

1. 研究の意義と目的

精神遅滞の原因の多くはまだ明らかになっていません。その中には、遺伝子の異常が関係する病気もたくさんあると考えられています。また、この中では比較的研究が進んでいる脆弱X症候群のような病気でも、遺伝子で診断がつくようになってきましたが、まだ精神遅滞がおこるメカニズムがよくわかっていません。このメカニズムを解明して治療法を開発する研究が必要になります。さらに、脆弱X症候群をはじめとする遺伝子異常が将来どのくらい起こってくるかを研究することは病気の予防や病態解明などにも大切になります。

そのために、この研究では、まず精神遅滞の患者さんやその家族の方々を対象に、精神遅滞に関係する可能性のある遺伝子を解析します。また脆弱X症候群のように原因が分かった場合には、さらに詳しくメカニズムに関係した遺伝子も解析します。また、その病気がどのくらい発症するかを研究するために、患者さんの遺伝子の特徴をもとにして、精神遅滞のない人の遺伝子の解析を行います。この解析を通して、病気がどの程度おこってくるかが明らかになり、病気の予防や病態解明に役だつてゆくと考えられます。

2. 研究協力をお願いする人と同意や撤回について

本研究は、この説明文の研究計画に同意していただける精神遅滞の患者さんおよびその家族の人。または、この説明文の研究計画に同意していただける成人の方の協力をお願いします。この研究への協力は強制するものではなく、あなたの意志が最も尊重されます。また、研究に協力しなくても、あなたが不利益な対応をうけることは決してありません。

研究に協力してもらえる人には同意文書に署名をお願いします。また、同意文書に署名後に、この研究に協力をしたくなくなった場合には、いつでも同意を撤回することができます。この場合には同意取消通知書に署名して提出してください。保存試料の廃棄もあなたの希望どおりにします。

3. 研究の方法と協力者の危険性について

血液を 10ml いただきます。採血は通常の診療と同じやり方なので危険性は

ほとんどありません。この採取した血液の半分をリンパ球にして培養できる状態にします。残りの半分の血液から DNA という物質を分離します。この DNA をまず研究に使いますが、さらに研究を進める場合にはリンパ球を利用します。

遺伝子を解析する場所は、鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設、鳥取大学遺伝子実験施設、ならびに徳島大学ゲノム解析センターです。場合によっては、それ以外の施設の協力を得る可能性があります。この場合には倫理審査委員会を承諾を行うようにします。

4. 研究期間

平成 14 年 3 月から平成 16 年 3 月までの予定です。

5. 同意が本人から得られない場合

精神遅滞の患者さんやその家族の人の中には、16 歳以下の未成年者の方や病気のために説明が理解できないなどの理由で、本人から同意が得られない場合があります。この研究は患者さんやその家族の協力がなければ成り立ちません。そのため、この場合には、親権者、後見人の方に同意を得て、代諾者または署名代行者になっていただきます。親権者、後見人は提供者本人の配偶者、父母、祖父母、同居の親族又はそれらの親戚者に準ずる人としてします。

精神遅滞の患者さんやその家族以外の人では、本人の同意がない限り研究の協力はお願いしません。

6. 予測される研究結果および協力者に対する不利益

この研究を進めることにより、精神遅滞をおこしている原因が明らかになり、診断が可能になります。また、患者さん全体の中で、ひとつひとつの原因がどのくらいの割合になっているかを知ることができると考えています。このようなことが明らかになると、このような病気の予防や患者さんへの福祉などにとっても役立つと考えています。また、新しい治療法を開発してゆくためにも、この研究の成果が非常に役立つと考えています。

一方、原因が明らかになることにより生命保険などに影響を与える可能性もあります。また、場合によっては家族や家系の方々にも同様な病気が発症するリスクが明らかになることがあり、社会生活に影響を与える可能性もあります。そのために、試料や解析情報を以下に書くように慎重に扱い、できるだけ個人

の不利益にならないようにします。

7. 研究協力者への解析結果の説明について

A) 患者さんおよびその家族の人について

この研究では、精神遅滞の患者さんの中に遺伝子の異常が見つかる可能性があります。この遺伝子の異常が患者さんの原因と考えられる場合には、遺伝カウンセリングを受けていただくように進めます。遺伝カウンセリングの中で結果を詳しく説明します。もちろん、遺伝カウンセリングの過程で、この結果を知りたくない希望が出た場合には、その希望を尊重します。

B) それ以外の人について

病気とは関係しない人の遺伝子解析結果は原則としてお知らせしません。現在病気でない人では、例え遺伝子の解析結果が他の人と異なっても、それは精神遅滞の直接の原因ではないと考えられるからです。もちろん、研究が進む中では、直接の原因でなくても精神遅滞と関係する傾向が見つかる可能性はあります。しかし、この傾向は現在のところ直接本人の社会生活や利益に結びつく可能性は低いと考えられます。さらに研究が進んで、本人やその家族に重大な影響をもつと考えられる結果が得られた時には、倫理審査委員会で検討した上で、その解析結果の取扱いを決めます。この場合も提供者の人の希望を尊重するようにします。

8. 解析結果や個人情報の取扱い（匿名化の方法）

この研究は個人の情報が漏れないように、協力者の血液にはすべて標識記号をつけ、解析する場合にはすべてこの標識記号で取り扱います。しかし、原因と考えられる遺伝子の異常が見つかった場合などには、患者さんやその家族にその結果を伝える必要があります。このために、この標識記号から協力者が特定できる情報を管理します。この特定できる情報や個人情報（氏名、生年月日、性別、住所など）は鳥取大学医学部脳神経小児科に外部と遮断されたコンピューターを設置し、このコンピューターの中および施錠されたキャビネット内に厳重に保存します。また、この標識番号から患者さんの診療録を検索できるようにしておき、遺伝カウンセリングに対応します。

9. 他施設での試料や情報の扱い

この研究は日本のいくつかの施設での共同研究です。このために血液などの試料を他の機関で処理したり、共同で解析したりすることがあります。それらの場合、すべて標識記号であつかい、研究の途中で個人情報を他機関に提供することはありません。また、いずれの施設でもこれと同じ方法で同意を得て研究を進めます。

10. 試料等の保存及び使用方法

DNA や細胞の形で保存された試料は、それぞれの研究機関の冷蔵庫や冷凍庫などの保存庫の中に標識記号をつけて保管されます。そして、遺伝子解析を行う時に研究室内で利用されます。

11. 研究終了後の試料等の保存、使用

いただいた試料は原則としてこの研究に使いますが、同意がえられるなら、将来の研究のための貴重な資源として研究終了後も保存させていただきたいと思います。将来、試料を研究に使いたい場合には改めて研究計画を倫理審査委員会に提出し、その承認を得たうえで利用します。もし、その研究においてその個人にかかわる重大な情報が得られた場合には倫理審査委員会にはかかったうえで、その取扱いを決定します。この場合にも遺伝カウンセリングなどを利用して、提供者の希望を最大限尊重できるように努力します。

12. 試料や情報の廃棄の方法

試料は個人情報に絶対にならないようにして医療用廃棄物として処分します。同意取消などで個人情報を廃棄しなければならない場合には、紙媒体の時はシュレッダーで、電磁媒体の時は完全に消去して、情報が外部に絶対にもれないようにして処理します。

13. 研究計画や方法の開示

希望があれば、他の患者さんの情報の保護や研究に支障を来さない範囲で研究計画書などの内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法などに関する資料が必要な場合も用意します。

14. 遺伝カウンセリングの利用に関する情報

鳥取大学医学部附属病院では遺伝カウンセリングの体制を整えています。遺伝子異常が明らかになった場合には、担当者から遺伝カウンセリングを紹介するようにします。その他遺伝子解析に関して相談したい場合にも、このカウンセリングが利用できます。詳しくは主治医、インフォームド・コンセント担当医などにお尋ねください。

15. 研究成果の公表

この研究の成果は、提供者やその家族などの個人情報が決して明らかにならないようにして、学会や学術雑誌およびデータベースなどの形で公に発表することがあります。

16. 研究資金と無償協力について

この研究に関しては大学の予算、文部科学省や厚生労働省の研究補助金などによって行います。ただし、研究以外の一般医療に要する自己負担分については、あなたが負担することになります。また、この研究に対しての協力は無償でお願いします。

17. 知的財産権について

この研究の結果が特許権などの知的財産権を生み出す可能性があります。その権利は研究機関などに属し、血液の提供者には知的財産権はありません。また、この知的財産権をもとにして経済的利益が生じた場合にも、提供者にはこの利益を得る権利はありません。

18. 研究責任者の氏名および職名

大野 耕策

鳥取大学脳幹性疾患研究施設 脳神経小児科部門 教授

19. 質問や苦情などの窓口

鳥取大学医学部附属病院 脳神経小児科 助教授

岡 明

電話：0859-34-8038

ファックス：0859-34-8135

電子メール：oka@grape.med.tottori-u.ac.jp

鳥取大学遺伝子実験施設

難波栄二

電話：0859-34-8283

ファックス：0859-34-8284

電子メール：enanba@grape.med.tottori-u.ac.jp

同意文書

精神遅滞の原因と頻度に関する遺伝子の研究

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経小児科 大野耕策殿

私はこの研究に関して、以下の説明を十分にうけて理解しました。

説明文の、ご理解いただいた□にレ印をおつけください。

- 研究の意義と目的
- 研究協力をお願いする人と同意
や撤回について
- 研究の方法と協力者の危険性に
ついて
- 研究期間
- 同意が本人から得られない場合
- 予測される研究結果および協力
者への不利益
- 研究協力者への解析結果の説明
について
- 解析結果や個人情報の取扱い
- 他施設での試料や情報の扱い
- 試料等の保存及び使用方法
- 研究終了後の試料等の保存、使
用
- 試料や情報の廃棄の方法
- 研究計画や方法の開示
- 遺伝カウンセリングの利用に関
する情報
- 研究成果の公表
- 研究資金と無償協力について
- 知的財産権について

1. 血液を提供し、研究に協力することに同意します。(いずれかに丸をお願いします。)

はい

いいえ

2. 研究終了後のわたしの試料について (いずれかに丸をお願いします)

この研究が終了したら、すぐに試料を捨ててください

わたしの試料は保存され、将来倫理審査委員会に申請して遺伝子解析研究を含む医学研究に利用されることに同意します。

平成 年 月 日

氏名（試料等協力者または代諾者・署名代行者）

署名 _____

代諾者または署名代行者の場合

提供者の氏名 _____

提供者との関係 _____

住所： _____

電話番号： _____

（医師欄）

説明者の所属・職名 _____

説明者の氏名
署名 _____

同意取消通知書

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経小児科 大野耕策殿

「精神遅滞の原因と頻度に関する遺伝子の研究」への協力の同意の取消および、試料の使用、保存について以下のように希望するので通知いたします。

該当する項目に丸をつけ、署名した後に担当者に渡してください。

() わたしの試料を本研究に使用することをやめる

() わたしの試料の保存をやめ、廃棄する

平成 年 月 日

氏名 (試料等協力者または代諾者・署名代行者)

署名 _____

代諾者または署名代行者の場合

提供者の氏名 _____

提供者との関係 _____

住所： _____

電話番号： _____

審査結果通知書

平成14年2月26日

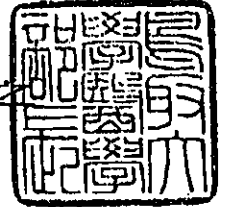
申請者（主任研究者）

脳神経小児科部門 教授

大野耕策 殿

鳥取大学医学部長

能勢隆之



課題名 「精神遅滞の原因と頻度に関する遺伝子の研究」

研究者名 大野耕策 脳神経小児科部門 教授

さきに申請のあった上記課題に係る実施計画について、医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会において審議の結果、下記のとおり判定されましたので、この答申に基づき通知します。

記

判定	<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 5px;">承認</div> 条件付承認 変更勧告 不承認 非該当
理由又は勧告	

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
遺伝性精神遅滞症脆弱X症候群の分子機構解析とその治療への応用
主任研究者 塩見春彦 徳島大学ゲノム機能研究センター教授
分担研究報告書

要旨

脆弱X症候群の診断及び治療に資する目的で、本邦における脆弱X症候群の把握状況の概況と、診断検査の利用状況を知るべくアンケート調査を行った。全国の知的障害関係施設（入所及び通所）、国立病院を含む基幹病院への質問から、504通の回答が寄せられた。これまで脆弱X症候群の診断検査を利用したことのあるものは全体の18.3%であり、現在のところ知的障害関係施設といった福祉施設よりも医療施設においてよく利用されていた。検査による診断確定数はのべ56人であり、検査実施数に対する陽性率は2.2%、今回のすべての回答における施設利用者に対する陽性率は0.13%であった。また、検査の利用経験が今後の検査への要望を強めていたが、これまで検査を行なったことのない施設や医師からも今後の検査を依頼したいとの回答が得られた。より多くの専門家が脆弱X症候群への関心を高めることが、今後、本症候群の治療・療育システムを構築していく上での留意点となると考えられた。

分担研究者

加我 牧子 国立精神神経センター精神保健研究所・部長

A. 研究目的

発達障害の20-40%を占めるとされる精神遅滞（mental retardation, MR）を発現する基礎疾患はDown症候群が最も多く、つづいて男子における脆弱X症候群が知られている¹⁾。本邦での脆弱X症候群の有病率は一般人口10,000人中1人、男性MRの0.8%といわれ²⁾、より確実なスクリーニング検査法の研究が進んでいる³⁾。しかし現状では、脆弱X症候群の非特異的な特徴（たとえば巨頭、長身、肥満）、目立った身体的所見のないこと、家族歴が必ずしも有用ではないこと、遺伝子検索が不十分であることといった多くの要因が診断を遅らせているとの指摘⁴⁾もある。本症候群の原因遺伝子が単離されたのが1991年とDown症候群に比べ遅く、それ以前に検査・診断がなされ、さまざま事情から

以後の検査が行なわれていない例も多いと推測される。このこともあって本邦では本症候群の有病率や発生動向、自然歴自体が未だ完全には明らかとは言えないのが現状である。

本症候群は临床上、自閉性障害との鑑別が重要とされ、認知機能の神経心理学的評価と、障害のメカニズムを明らかにすることが治療や療育をすすめる上で必要である。

本研究では脆弱X症候群の治療介入に活用する上でも必要となる症例の把握状況の概況を全国的規模で明らかにするため、本症候群の診断・治療ケアに関わっていると思われる専門施設と専門家への調査を計画した。調査は医学的検査の利用状況を明らかにすることと、それによって同定された患児・者数の評価を目的とした。

B. 研究方法

調査の対象は、1) 全国知的障害者関係施設名簿 (2001 年度版)⁶⁾ にもとづき無作為抽出した知的障害児通園・通所施設 (一部知的障害者施設を含む) 500 施設、2) 本邦の全大学病院 (分院を含む) 小児科 100 施設、3) 無作為抽出した国立病院、国立療養所小児科、公私立の地域の基幹病院小児科 190 施設、国公立小児科全専門病院 10 施設の計 200 施設、5) 日本小児神経学会の評議員 200 名とし、合計 1000 件の調査を行った。調査にあたって対象施設・対象者に調査の趣旨を説明し、協力を求める文章とアンケート用紙を郵送し、同封の返信用封筒により回答用紙を回収した。調査期間は 2002 年 2 月の 1 ヶ月間とした。

本調査には質問項目として、各施設の①利用者数 (入所施設については入所者数、通所施設や病院外来については通所・通院者数)、②脆弱 X 症候群の診断を利用したことがあるか、③利用した場合の人数、④各検査 (染色体検査、遺伝子検査、その他の検査方法) ごとの利用人数、⑤それらの検査の依頼先、⑥検査によって確定した患児・者数、⑦今後検査の利用の希望があるか、そして⑧感想や意見などの自由記述欄を設けた。施設名や施設所在地、施設の種類・規模、回答者氏名の記載は完全に任意とし、回答者の自由裁量にまかせた。

本調査はアンケート形式によるもので、調査者には脆弱 X 症候群の個々の症例の特定は一切できない形である。また調査回答者にとっては調査内容、回答者の所属等の属性などすべての内容への記入および郵送するかどうかの判断は本人の自由意志に任されている。従ってこの調査自体で倫理上、問題になる点が一切ないように配慮し、設定して実施した。

C. 研究結果

郵送した 1000 通のうち 504 通の回

答が寄せられ、回収率は 50.4%であった。調査用紙では回答施設、回答者自身に関する情報の記載は任意であり、匿名で可としたが、じっさいの回答のうち 487 通 (96.6%) が回答施設の種別を、446 通 (88.5%) が回答者名を記載していた。

①回答者の属性

回答施設、回答者の所属する施設の種別 (複数回答があり、のべ 572 施設) については、病院 (大学病院 70 を含む) が 161 (28.1%) と最も多く、知的障害児施設 154 (26.9%)、知的障害児通園施設 142 (24.8%)、知的障害者更生施設 34 (5.9%)、その他研究施設 6 (1.0%)、知的障害者授産施設 5 (0.9%) であった。施設の運営についての 500 施設の内訳は市立 (公立・公営) が 80 (15.9%)、都道府県立 61 (12.1%)、国立 61 (12.1%) であり、社会福祉法人のみによるものが 109 (21.6%)、社会福祉法人のうち地方自治体や共済組合などによって設立された法人によるものが 156 (31.0%) であり、そのうち社会福祉人と市によるものが 87 (17.3%) であった。

今回回答のあった各施設の利用者の数は、通院・通所者が 26282 人、入院・入所者が 15736 人であり、総計 42018 人であった。通院・通所者数の平均 (\pm SD) は 79.6 (\pm 154.5) 人、入院・入所者数は平均 52.1 (\pm 85.2) 人であった。

②検査の実施経験

今回の調査対象施設・者のうち、脆弱 X 症候群の診断のため染色体や遺伝子の検査を「実施したことがある」という回答は 92 人 (18.3%) であり、392 人 (77.8%) が「実施したことはない」と回答した。一方、検査を実施した対象者の数は総計 2528 人で、実施した施設では平均 (\pm SD) 33.7 (\pm 121.9) 人が検査を受けていた。なお、実施数については「数人」や「実施はしたが人数は不明」といった数値の不確実な回答や「実施したかどうか不明」といった回答が 20

あり解析には含めなかった。

検査を実施したことの施設を種別ごとに集計すると、大学病院とその他の病院がともに 33 施設 (504 全回答に対して 6.5%) ずつと最も多く、知的障害児通園施設が 9 施設 (1.8%)、知的障害児施設が 7 施設 (1.4%)、重症心身障害児施設が 3 施設 (0.6%)、研究施設と知的障害者更生施設がともに 1 施設ずつであった。大学病院や病院には検査を実施したことの施設が多く、その他の施設には少なかった ($\chi^2(df=12)=105.1, p<0.0001$)。

階層別に集計すると、10 人以下というところは 56 回答と、実施した 92 施設中の 60.9% を占め、11~20 人というところは 6 回答 (6.5%)、21~50 人というところが 5 回答 (5.4%)、51~100 人というところが 5 回答、101 人以上のところは 3 回答 (3.3%) であった。実施者数を施設別にみると大学病院 (n=28) では平均 66.1 (± 194.5) 人、その他の病院 (n=24) では平均 11.6 (± 17.9 人)、知的障害児通園施設 (n=9) では平均 13.1 (± 31.2) 人、知的障害児施設 (n=5) では平均 1.4 (± 0.5) 人が検査を受けていた。

③実施した検査の内容

検査の内訳は染色体の検査がのべ 2073 人、遺伝子の検査がのべ 575 人、その他の検査が 0 人であった。染色体検査については、実施人数が 10 人以下というところが 50 回答 (検査を実施した 92 施設のうち 54.3%)、11~20 人が 6 回答 (6.5%)、21~50 人というところが 6 回答、100 人以上というところが 4 回答 (4.3%) あった。各施設 (n=66) における平均 (\pm SD) 実施数は 31.4 (± 127.6) 人であり、施設別にみると大学病院 (n=26) では平均 60.2 (± 200.3) 人、その他の病院 (n=22) では平均 11.0 (± 11.8) 人、知的障害児通園施設 (n=8) では平均 2.6 (± 3.1) 人、知的障害児施設 (n=3) では平均 1.3 (± 0.6) 人が検査を受けていた。同様に遺伝子検

査では実施人数が 10 人以下というところが 12 回答 (検査を実施した 92 施設のうち 13.0%)、21~50 人というところが 2 回答 (2.2%)、51~100 人というところが 2 回答、200 人というところが 1 回答 (1.1%) あった。各施設における平均 (\pm SD) 実施数は 31.9 (± 54.2) 人であり、施設別にみると大学病院では平均 57 (± 86.8) 人、その他の病院では平均 10.7 (± 19.3) 人、知的障害児通園施設では平均 24.8 (± 47.5) 人が検査を受けていた。

④検査の依頼先について

検査の依頼先は、染色体については 80 回答のうち 1 回答 (1.3%)、遺伝子については 24 回答のうち 3 回答 (12.5%) は回答施設 (者) 自らが検査をしていた。染色体検査は 13 回答 (16.3%)、遺伝子検査は 17 回答 (70.8%) が他大学や病院などの他機関に依頼していた。それ以外の回答は民間の臨床検査会社に検査を依頼して実施していた。

⑤検査による診断確定数について

検査による脆弱 X 症候群の診断確定数はのべ 56 人であった。回答間に同一症例が含まれる可能性が否定できない。しかしこれを単純にさきの検査実施者数 2528 人で割ると検査実施数に対する陽性率は 2.2% となり、今回のすべての回答における施設利用者数 41939 人に対する陽性率は 0.13% ということになる。また、検査を実施した回答者の内での、検査実施数に対する診断の確定数の比率は平均 (\pm SD) 0.128 (± 0.30) であり、したがって検査を実施した回答者個別の陽性率は平均 12.8% ということになる。なお、最も高かった陽性率は、3 人の検査を行ない 2 人の陽性者を得た回答者の 66.7% である。

⑥今後の検査の希望について

今後の検査実施についての希望を質問したところ、504 回答のうち 309 回答 (61.3%) が「検査を希望しない」と回答し、113 回答 (22.4%) が「検査を

希望する」と回答した。2 回答 (0.4%) が「わからない」と回答し、その他の 80 回答 (15.9%) は無記入であった。施設の種別に見ると検査を希望「する」としたのは大学病院 (n=66) では 40 回答 (60.6%)、その他の病院 (n=79) では 43 回答 (54.4%)、重症心身障害児施設 (n=6) では 4 回答 (66.6%)、診療所 (n=5) では 3 回答 (60.0%)、とそれぞれ半数を超えた。一方、知的障害児通園施設 (n=107) では 9 回答 (8.4%)、知的障害児施設 (n=132) では 9 回答 (6.8%) と 1 割に満たなかった。知的障害児通園施設では 98 回答 (91.6%)、知的障害児施設では 123 (93.2%) が検査を希望「しない」と回答した。その他児童相談所 (n=1)、(大学病院ではない) 大学 (n=2)、知的障害児 (者) 支援施設 (n=1)、知的障害者通所更生施設 (n=1) はこの質問に対する回答数が少なかったが、検査を希望「する」と答えたものはなかった。

これまでの検査の利用経験と、検査の希望の有無との関連では、検査の経験がある回答施設・回答者 (n=87) のうちの 57 人 (65.5%) が、検査の経験の無いもの (n=327) のうち 55 人 (16.8%) が今後の検査を希望「する」と回答した。検査の経験の無いもののうち 272 人 (83.2%) が検査を希望「しない」と回答した (Fisher's exact test $p < 0.0001$)。

⑦自由記述欄について

全回答のうち 134 (26.6%) の回答施設・回答者が意見や感想などを記載していた。そのうち「検査をお願いしたい」「患者がいれば是非お願いしたい」といった脆弱 X 症候群の検査に対する積極的、肯定的な記述は 52 件 (38.8%)、「検査をする予定はない」「遺伝子検査は保護者の選択決定事項ですので学園として行なうことは無理があります」など消極的な意見は 43 件 (32.1%) があった。肯定的な意見 (複数回答) には「疑いのある場合お願いしたい」という回答が 21

件、「教えてほしい」という回答が 23 件あった。また、「初めて聞く障害名です」など脆弱 X 症候群について「知らなかった」という回答が 10 件あった。一方、否定的な意見 (複数回答) には「学園から保護者には検査を受けさせるようなことは言えない」など検査にあたって必要とされる保護者の同意に言及したものが 17 件、「患者さんの負担を考えるとなかなかできない」など検査の経済的負担に言及したものが 5 件あった。

D. 考察

脆弱 X 症候群の臨床特性から小児神経学の専門家あるいは専門施設で診断が行われ、直接的な診断の有無に関わらず、知的障害児通園施設場合によっては知的障害児・者入所施設での療育が行われていることが想定される。本研究では、本邦における脆弱 X 症候群の概況を把握するために、全国の知的障害関係施設、大学病院を含む大規模病院、発達障害の診療にあたる機会の多いと思われる医師にアンケート用紙を配布し、調査対象施設内における症例の把握状況、本症候群の検査の利用状況や、検査・診断についての要望、意見などを調査した。その結果、あわせて 56 名の脆弱 X 症候群を有する児・者が確認された。今回確認された 56 名という症例数は、重複の可能性をまだ否定できないものの、以下に述べるとおり調査回答者が予想以上の高率で所属施設の種別を特定して記入して下さったために、病院と療育施設という異なったタイプの施設間での比較が可能となった。

本調査に対する回答総数は配布数の半数を超え、郵送調査としては異例に高い回収率であった。また、回答施設・回答者の詳細な属性についての記載は完全に任意とし、匿名で可としたが、9 割近くの回答に回答者の氏名が記入されていた。本症候群に対する関心の高さ、本調査の目的が個々の症例を同定することではないこと、「詳しく教えて欲しい」や

「検査を依頼したい」といった要望があったことなどが背景に考えられる。

今回回答を寄せた施設・回答者のうち、脆弱 X 症候群の診断検査を利用したことがあるものは全体の 18.3%と 2 割近かった。また、今回の調査対象施設の利用者総数が 42018 人であるから、検査を実施した 2528 人はその 6.0%に相当する。今回の集計には含めなかったが、検査利用者数の記載には「数十人」や「数百人」の検査を実施したという回答もあった。本症候群に対する関心が高く、ルーチンとは言えないまでも発達障害においては比較的に利用される検査であることがうかがえる。

なお、今回の調査は質問の対象となる検査や診断について、行なわれた時期や期間の言及をしていない。したがって記入された数値が、たとえば 1 年間の実績なのか、あるいはこれまでに集積された数値なのか必ずしも明確ではない。しかし、脆弱 X 症候群の原因遺伝子が単離されてからこれまでに 10 年余しかたっており、調査用紙が期間を限定した質問をしなかったことで、今回の回答者は個々のこれまでの経験に基づいて回答したものと考えられる。今回の数値は年間発生数や発生数の継時的変化を表わすものではないが、これまでに本邦で把握された患者数を推測する上で有意義なものと考えられる。

今回検査を利用したことがあると回答した施設・回答者は 92 であったが、そのうち 33 (35.9%) が大学病院やその他の病院（今回調査用紙を配布したのは国立病院、小児専門病院や各地域にある公私立基幹病院である）であり、本症候群の検査は現在のところ知的障害関係施設といった福祉施設よりも医療施設においてよく利用されていた。知的障害関係施設では自施設で検査をするというよりは、病院などで受けた検査の情報を得ていると言うことである可能性が高い。そのため検査を受けていても異常がなければ保護者から施設に情報が伝達されて

いない可能性もある。しかし、それにしても知的障害関係施設のうち、検査を利用している施設の数が入所施設も通所・通園施設もほぼ同じであったが、検査を実施した対象者の 1 施設あたりの平均数では、大学病院に次いで通園施設が多く、入所施設である知的障害児施設では平均 1.4 人と、検査はあまり実施されていないことがわかった。一般に知的障害児・者の入所施設では常勤の医師が配属されていないことが普通であり、通所施設の方が、医療者が検査の同意者である保護者と直接会う機会が多く、検査の依頼が行なわれ易いことなどが考えられる。

発達障害における遺伝子診断の利用状況についての私たちの今回とは別のアンケート調査の結果⁷⁾からは、医師の年齢、勤務先地域の人口規模、専門外来における経験など複数の要因が遺伝子診断の利用経験と関係していることがわかっており、今回の調査結果は、現状において検査対象者の属する施設によっても利用頻度に差が有ることを示しており、また検査の利用経験が今後の検査への要望を強めることを示している。

一方で、これまで検査を行なったことのない施設や医師にも今後の検査を依頼したいとの回答が得られている。知的障害児施設 1 施設における遺伝子検査¹⁾ではそれまで原因不明とされていた MR50 人のうち 1 人において関連遺伝子が発見されたとも報告されており隠れたニーズを掘り起こし、より多くの専門家が脆弱 X 症候群への関心を高めることが、今後、本症候群の検査システムを構築していく上での留意点となると考えられる。

これまでの調査⁸⁾によると、染色体や遺伝子の検査は高頻度には計画されない検査ではあるものの、結節性硬化症など原因遺伝子の明らかとなっている疾患が疑われるときには検討される検査項目にあげられていた。今回調査した脆弱 X 症候群についても、原因遺伝子は解明されてきている。現時点において根本的な

治療法がないことは、本症候群についての染色体や遺伝子の検査を選択する上で負の要因となるかもしれないが、患児の認知機能の評価から治療・療育方法を提言していくことは可能と思われる。多施設間のネットワークにより検査情報のデータベースが構築できれば、本症候群に特異的な認知機能の障害と検査結果の関係が明らかにされ、治療・訓練に活用されることが期待される。もちろん検査は医療者側からの強制的なものであってはならず、保護者の理解と同意を得て行なわれなければならないが、そのための保護者への「説明」を適切に行なうためには、医療者自身が正しい知識を身に付けている必要がある。今回の調査を契機に、調査結果のフィードバックなどを通じて、医師のみならず、療育担当者にも本症候群に対する理解が深まることで、今後の治療・療育方法を進歩させることにつながると考えられる。

発達障害医療の現場では診断がすぐに必ずしも直接的治療に結びつかないことが多いのも事実であるが、フェニルケトン尿症や甲状腺機能低下症のように早期発見により精神遅滞を含む二次的な障害の予防が可能な疾患も存在する。本症候群の医学的診断にあたっては患児の認知機能の評価と、障害のメカニズムを明らかにすることが臨床的には必要であり、この医学的評価がのちの治療や療育への連携を計画する上できわめて重要になると言える。すなわち脆弱 X 症候群の性格・行動上の特徴として社会的な機能獲得の遅れ、社会的引きこもり、他者の視線を嫌う、注意の障害や多動、不安や抑うつ、自閉的な行動などが挙げられており、家庭や学校といった環境も性格や行動を変化させ得るといふ⁵⁾。行動上の類似性から本症候群に特異的な認知機能における特徴を明らかにするため、海外では自閉症や学習障害との比較研究が行なわれている。今後、臨床例の認知機能評価を十分行い、疾患の自然史を明らかにして年齢・発達に応じた治療・療育

方法を確立し実施できるようにすることが重要である。さらに患者本人あるいはご家族の同意をえて遺伝子診断を行うことで、原因遺伝子変異部位と臨床症状、自然歴などの比較を行っていくことを含めて発達障害の医療・療育に関わる人々の間で本症候群についての理解を更に深めていく必要がある。

E. 結論

本邦における脆弱 X 症候群の把握状況の概況と、診断検査の利用状況を知るべく調査を行った。全国から、504 通の回答が寄せられた。これまで脆弱 X 症候群の診断検査を利用したことのあるものは全体の 18.3%であり、現在のところ知的障害関係施設といった福祉施設よりも医療施設においてよく利用されていた。検査による診断確定数はのべ 56 人であり、検査実施数に対する陽性率は 2.2%、今回のすべての回答における施設利用者に対する陽性率は 0.13%であった。発達障害に関わるより多くの専門家が脆弱 X 症候群への関心を高めることが、今後、本症候群の治療・療育システムを構築していく上でも重要であると考えられた。

文献

- 1) 植松 貢, 山形崇倫, 津留智彦, 諏訪清隆, 桃井真里子. 精神薄弱児施設における精神遅滞の原因と脆弱 X 症候群の遺伝子診断スクリーニング. 小児科診療 1999; 62: 267-70.
- 2) Nanba E, Kohno Y, Matsuda A, et al. Non-radioactive DNA diagnosis for the fragile X syndrome in mentally retarded Japanese males. Brain Dev (Tokyo) 1995; 17: 317-21.
- 3) 難波栄二. 精神遅滞と脆弱 X 症候群. 脳と神経 1998; 50: 317-323.
- 4) Stoll C. Problems in the diagnosis of fragile X syndrome in young children are still present.

Am J Med Genet 2001; 100: 110-5.

- 5) Hessler D, Dyer-Friedman J, Glaser B, et al. The influence of environmental and genetic factors on behavior problems and autistic symptoms in boys and girls with fragile X syndrome. *Pediatrics* 2001; 108: E88.
 - 6) 財団法人日本知的障害者福祉協会（発行）. 全国知的障害関係施設名簿 2001 年版. 東京, 2001.
 - 7) 堀口寿広, 加我牧子, 稲垣真澄: 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究 - (第 2 報) 発達障害の診断に用いられる遺伝子検査の現状調査. *脳と発達* 2002; 34 (印刷中).
 - 8) 加我牧子, 堀口寿広, 稲垣真澄. 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究 - (第 1 報) 精神遅滞の診断に用いられる検査と連携先についての現状調査. *脳と発達* 2002; 34 (印刷中).
4. Shiroma N, Kanazawa N, Izumi M, Sugai K, Fukumizu M, Sasaki M, Hanaoka S, Kaga M, Tsujino S. Diagnosis of Alexander disease in a Japanese patient by molecular genetic analysis. *J Hum Genet* 2001;46:579-82
 5. 加我牧子: 特異的発達障害に対する神経生理学的アプローチ. *臨床神経生理学*. 29: 299-305, 2001.
 6. 春原則子, 宇野 彰, 平野悟, 加我牧子, 金子真人, 松田博史: 「すぐ忘れてしまう」ことを主訴とした小児の 1 例 - 認知神経心理学のおよび脳血流による検討 -. *脳と発達*. 38: 357-362, 2001.
 7. 佐田佳美, 稲垣真澄, 矢野岳美, 堀本れい子, 加我牧子: 意味カテゴリー一致判断課題における事象関連電位 N400 の特徴 - 等電位分布 (topography) による検討 -, *臨床神経生理学* 29: 342-351, 2001.
 8. 加我牧子, 稲垣真澄, 佐田佳美, 白根聖子, 金子真人, 宇野彰: 特異的発達障害と高次脳機能. *臨床脳波* 43: 695-700, 2001.
 9. 加我牧子, 堀口寿広: 注意欠陥多動障害 (ADHD) をめぐって. *医学の歩み* 197: 556-558. 2001.
 10. 昆かおり, 加我牧子, 岩崎裕治: 重症心身障害児へのアプローチとトータルケア. *精神神経科. 小児看護*. 24: 1149-1155. 2001.
 11. 加我牧子: 自閉症をめぐって - 特集にあたって -, *精神保健研究* 47: 3, 2001.
 12. 加我牧子: 中枢性聴覚障害. *医学の歩み* 200:181-185, 2002.
 13. 加我牧子: てんかんに伴う中枢性難聴. 加我君孝編, 池田勝久, 加我君

研究協力者

堀口寿広、稲垣真澄、杉江秀夫、佐々木匡子、白根聖子、羽鳥誉之、難波栄二、大橋啓子

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

- a. 論文発表
1. Sasaki K, Ohsawa Y, Sasaki M, Kaga M, Takashima S, Matsuda H: Cerebral cortical dysplasia: Assessment by MRI and SPECT. *Pediatr Neurol* 23: 410-415, 2001.
2. Horiguchi T, Kaga M, Inagaki M, Uno A: An assessment of the mental health of physicians specializing in the field of child neurology. *J Pediatr Nursing*, 2002, in press.
3. Kianoush S, Kaga K, Kaga M: An