

明されれば、脳に障害が起きる ATR-X 以外の病気にたいしても、治療法の開発につながる可能性があります。

この臨床的遺伝子診断のために使われる検体は、医学の発展に伴って将来行われるであろう研究にも貴重なものとなる可能性があります。今回の検体が将来の医学研究にも使うことが出来るよう、私たちの趣旨を十分ご理解の上、あわせて、同意をお願いいたします。

#### 《診断方法》

血液を用いますが、採血の方法は通常行われている検査の時と変わりありません。この採血にもなう危険性は、痛みを伴うこと以外はほとんどありません。

血液に含まれる DNA や RNA という物質を取り出し、*ATRX* 遺伝子の構造を解析します。調べられる遺伝子の種類を追加する可能性もあります。これらが他の人とどのように違うか、症状との関係はどうかなどについて調べます。

具体的には、原因遺伝子 *ATRX* 遺伝子の塩基配列を調べて、検討します。また、*ATRX* 遺伝子の異常により引き起こされることが明らかにされている、ゲノム DNA の変化 (DNA のメチル化) を調べます。

#### 《研究計画などを見たいとき》

御希望があれば、個人情報保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることが出来ます。

#### 《研究に御協力して頂けるかどうかを考えるために》

(1) この研究に御協力して頂けるかどうかは、こちらが強制するものではなく、ご自分の意志で決めていただきます。たとえ、協力されなくても、医療の質が低下するといったご心配は全くありません。

一旦同意された場合でも、気がお変わりになったら、いつでも文書により同意を撤回することができます。その場合は採取した血液や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。遺伝子解析に関する意思の確認書の原本は、実施機関において保管します。あなたには、その写し一部をお渡しします。

#### (2) 遺伝子解析を受けた場合に考えられる利益および不利益

患者さんの病気の診断が臨床的にはっきりしている場合は、研究で遺伝子構造の違いが見つかる、見つからないということが、患者さん自身の診断、治療を左右するわけではありません。ただし、病気の原因となる遺伝子構造が見つかった場合には、患者さんのご家族についても調べられるようになり、その人達や子孫の健康管理に貢献できる可能性があります。

患者さんの病気の診断がまだはっきりしていない場合は、病気を起こす遺伝子構造がみつければ、診断がより確実になります。さらに、今後でてくる可能性のある症状を事前に知って、早期発見や予防的措置を行うことができる場合もあります。

患者さんの血縁者の場合、その家系で病気の原因となっている遺伝子構造がわかっている場合、病気の原因となる遺伝子の異常を受け継いでいるかどうかを、ほぼ確実に診断できます。女性の場合、受け継いでいないとわかれば、自分の子どもへ遺伝しないこともわかります。

遺伝子診断を受けたことにより、不安を感じたり、悩むことがあるかもしれませんが、当施設では、遺伝カウンセリング部門を整備していますので十分対応できるよう配慮いたします。

### (3) 遺伝子診断を受けなかった時に予想される不利益と利益

遺伝子診断の結果によりわかったかもしれない新しい情報を得ることができません。その病気になりやすい遺伝子の構造を持っているかどうかはつきりしないため、不安が残ります。また、家族のための遺伝子診断の開発が遅れるかもしれません。遺伝子診断を受けなければ、それによって起きたかもしれない新たな問題を避けることができます。

### (4) 個人情報他には漏らしません

患者さん個人の情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報はそのなかでも最も厳重に管理されます。

遺伝子解析の結果は、他人に漏れないように、取扱いを慎重に行っています。解析を開始する前に、あなたの試料や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます（匿名化）。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、試料を採取した病院で個人情報管理担当医師が厳重に保管します（連結可能匿名化）。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には、誰の試料を解析しているのか分かりません。

### (5) 遺伝子解析の結果のお伝えの仕方

遺伝子解析の結果についての説明は、御本人またはご両親にお伝えすることを原則としています。同じ遺伝子を受け継いでいるかもしれない血縁者への連絡については、解析を受けた本人が行うことを原則としますが、了解のもとに担当医が行うことも可能です。

なお、本人が結果を知らないでいたいと最初からあるいは途中から表明していた場合は、遺伝子解析の結果はお伝えしません。

遺伝子解析の結果について説明を希望される場合は、申し出てください。

### (同意する人が遺伝子解析を受ける本人ではない場合)

未成年者が遺伝子診断を受ける場合には、基本的に、親権者の求めに応じて、親権者だけに結果を説明します。この場合、未成年者の意向を確認し、それを尊重します。また、未成年者本人が明確に説明を希望している場合には、基本的に、その未成年者に説明をします。この場合、親権者の意向を確認し、これを尊重します。

### (6) 解析結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、個人が誰であるかわからないようにした上で、学会や学術雑誌などで発表されることがあります。

### (7) 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究実施者などに属し、試料の提供者には属しません。またその

特許権により経済的利益が生じる可能性があります，試料の提供者はこれについても権利がありません。

(8) 遺伝子解析が終わった試料がどう扱われるか

血液などの試料は，匿名化されたまま厳重に保存され，原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ，将来の研究のための貴重な資源として，研究終了後も保管させていただきます。

(9) バンク事業への協力について

血液やDNAなどの試料を集め，誰にもどこの誰のものかわからないようにした（連結不可能匿名化）上で広く研究用に提供する事業（バンク事業）が行われています。将来，別の遺伝子解析研究のために使わせていただけるよう，試料をバンク事業に提供し，国民の共有財産として様々な研究に利用させていただくことも併せてお願いします。

(10) 遺伝子解析の費用について

遺伝子解析は研究費によって行われますので，その費用をご家族が払う必要はありません。しかし，遺伝子解析の結果により病気の診断が付き新たな検査や治療が必要となったときや遺伝カウンセリングには，一般診療と同様の個人負担となります。また，この研究への協力に対する報酬は支払われません。

(11) 遺伝の悩み及び遺伝子解析前後の不安に対する遺伝カウンセリング

病気のことや遺伝子解析に関して，不安に思ったり，相談したいことがある場合は，遺伝カウンセリング担当者（\*）が相談を受けます。診療を担当する医師，インフォームド・コンセント担当者等にその旨お伝えください。その場合，病気の予防・診断・治療に最善を期すだけでなく，患者さん・家族の方の気持ち，考え方，ライフスタイル，社会的背景を尊重し，納得のいくまであらゆることに関する相談・カウンセリングを行います。それによって，精神的にも最善の結果が得られるようフォローアップいたします。

（\*） 神奈川県立こども医療センター 神経内科あるいは遺伝科

研究責任者

和田敬仁

神奈川県立こども医療センター 神経内科

〒232-8555 横浜市南区六ツ川 2-138-4

電話；045-711-2351 FAX；045-721-3324

E-mail：twada@kcmc.jp

## 資料 5

### ATRX遺伝子変異の解析についての意思の確認書

＜説明を受け理解した項目＞

遺伝子について

研究協力は自由意思で、協力しない場合も不利益は受けません。文書による同意の撤回も自由です。

希望により、研究計画書を見ることができます。

研究目的と方法：遺伝子の構造や機能の解析により、病気との関係を調べ、より正確な診断ができるようにしようとするものです。血液 10-20ml を採血し、DNA、RNA を取り出して、X連鎖 $\alpha$ サラセミア・精神遅滞症候群(ATR-X)の原因である可能性のある ATRX 遺伝子という遺伝子などを解析します。

検体提供者に対する利益と不利益：診断が確実な場合、遺伝子解析によって診療方針が大きく変わることはありません。診断が確実ではない場合は、診断が確実となり、予防・早期診断などに有益な可能性があります。遺伝子変異が見つからない場合もこの疾患であることを否定できない可能性は残ります。但し原因の遺伝子変異がわかれば、女性血縁者に対しての保因者診断が可能になり、お子さんの出産を考える場合の遺伝カウンセリングの手がかりとなります。

検体と診療情報は、分析前に、住所・氏名などを削り、新しく符号をつけます（匿名化）。個人名とこの符号を結びつける対応表は、検体採取を行った施設において厳重に保管します。解析結果の説明などが必要な場合には、この符号を氏名に戻す操作を行います。

遺伝子解析結果の開示：希望される場合、解析結果の説明を本人に対してのみ行います。承諾なしに他の人に告げません。しかし、ある条件下では血縁者に連絡を取る可能性もあります。

研究の成果は、個人が特定されない方法で学術雑誌等に公表されることがあります。

研究から知的財産権が生じても、検体提供者には属しません。

検体を匿名化のまま遺伝子診断終了後も保管するか廃棄するかについて。将来、検体を研究に用いる場合は、改めて研究計画書を遺伝子解析専門倫理委員会に提出し承認を受けます。

不安や相談がある場合、遺伝カウンセリングを受けることができます。

解析に関する費用の負担はありません。

説明者の氏名および職名

---

説明者の署名または記名・押印

---

以上について、説明文書を用いて説明を受けたことをチェックを入れて確認し、次に研究協力及び結果の開示についての意思を明らかにします。(1・2・3のいずれか及び4・5のいずれかに○を付け、署名して下さい。)

1. 本遺伝子解析を受けることに同意します。また、私の検体が将来、実施される遺伝子解析を含む医学研究に使用されることに同意します。
2. 本遺伝子解析を受けることに同意します。しかし、私の検体を将来、医学研究に使用しないでください。
3. 本遺伝子解析を受けることに同意しません。
4. 私の検体の本遺伝子解析の結果を知りたい。
5. 私の検体の本遺伝子解析の結果を今は知りたくないが、私が後日(5年以内)希望したときには教えてほしい。

本人氏名： \_\_\_\_\_

住所： \_\_\_\_\_

電話： \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

本人署名または記名・押印： \_\_\_\_\_

代諾者氏名： \_\_\_\_\_

代諾者と本人との関係： \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

代諾者署名または記名・押印： \_\_\_\_\_

<追加事項>

偶然に重要な遺伝情報が見つかった場合、それを知りたいですか？(いずれかに○をつけてください) ・はい ・いいえ

不慮の事故等で遺伝子解析の結果を聞くことができなくなった場合、どうされますか？(いずれかに○をつけてください) ・誰にも伝えない。 ・下記の人に伝えて欲しい。

氏名：

続柄：

住所：

電話番号：

\* 本意思の確認書のコピー一部を必ずもらってください

研究責任者

和田敬仁

神奈川県立こども医療センター 神経内科

〒232-8555 横浜市南区六ツ川 2-138-4

電話； 045-711-2351 FAX； 045-721-3324

E-mail： twada@kcmc.jp

ATR-X 症候群をお持ちの患者さんやご家族と共に

Q. ATR-X とは、どのような疾患ですか？

A. ATR-X は、X 連鎖  $\alpha$  サラセミア・精神遅滞症候群 (X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome) の略称です。

「X 連鎖」とは；発症の原因となる遺伝子（設計図）が X 染色体に載っている、ということを表しています。（後で、ご説明します）

「 $\alpha$  サラセミア」とは；血液中の赤血球の中にある、酸素を運ぶ役目をしているヘモグロビンを構成するグロビンというタンパクは  $\alpha$  と  $\beta$  を 2 つずつ、計 4 つが組み合わさって出来ています。 $\alpha$  サラセミアでは、 $\alpha$  鎖が量的に不足していて、 $\beta$  鎖が過剰な状態を指します。

精神遅滞とは；通常、運動や言葉の発達の遅れを伴います。

Q. 疾患について、もう少し詳しく教えてください。

- A.
1. 患者さんは、皆さん男性です。
  2. 精神運動発達の遅れ：多くの患者さんでは、言葉を使ってお話しをすることが難しいです。しかし、ジェスチャなどで、コミュニケーションが可能な患者さんもいらっしゃいます。自分で歩くことが困難な患者さんが多く、歩き始めが 10 歳代と遅れることがほとんどですが、3 歳くらいから歩き始める方もいらっしゃいます。  
アルファサラセミア（血液のなかの酸素を運ぶグロビンというタンパク質が十分には作られていない。）
  3. 消化器の症状：特に、嘔吐を繰り返す、空気を飲み込んでお腹が張ってくる、腸管の動きが悪くなる（イレウス）、便秘を繰り返す、などが頻度が多い症状です。周期的に繰り返す患者さんもいらっしゃいます。乳児期には、経管栄養が必要な患者さんが多いですが、乳児期を過ぎると経口可能となるかたが多いです。
  4. 骨格。背骨が曲がる（側弯症）、指の関節がまっすぐ伸びにくい、といった症状を認めることがあります。
  5. 外性器：精巣が降りきらない（停留睾丸）、小さい（小精巣）、ペニスが小さい、などの症状を認めることがあります。
  6. 特徴的な顔立ち
  7. 特徴的な行動：いつも口に手を入れている、手のひらを上にして首を絞める、手を口に入れて嘔吐を誘発する。常同運動（指をこねる、など）。周期的に、意識が悪くなる、元気がなくなる、何も食べなくなるといった発作（てんかん発作とは異なります）
  8. サラセミア：検査で判る所見です。貧血の原因の一つですが、健康上の問題となるこ

とはほとんどありません。患者さんの20%では見つかりません。

9. てんかん：脳波異常を伴うてんかん発作を認める患者さんが3割ほどいらっしゃいますが、通常、お薬で改善しやすい、と考えられています。

Q. どうして、そのようなことが起こるのですか？

A. X染色体にある、ATRX遺伝子（設計図）が上手く働かないことにより、発症することが分かっています。

生まれつき持っているこの仕組みの設計図（遺伝子）が、上手く書かれていないことにより発症します。ですから、「妊娠中にこうしておけば良かった、こうしておけば防ぐことが出来た」という疾患ではありません。設計図が上手く書かれていなかった、ということは、偶然の出来事です。

Q. 染色体、遺伝子って何ですか？

A. ひと、みんな、お父さん、お母さんから設計図（遺伝子）をもらいます。

ヒトの設計図（遺伝子）の数は約3万種類あります。

ATRX遺伝子はその一つです。

「遺伝子＝設計図＝音楽の曲」「染色体＝カセットテープ」と考えるとわかりやすいです。お父さん、お母さんから曲（遺伝子）を渡す方法は、それぞれ、3万曲を23本のカセットテープ（染色体；第1～22巻と付録XあるいはY）に分けて、お子さんに伝えます。ですから、お子さんは、46本のカセットテープ（第1～22巻を2本ずつ、付録XとY、あるいは付録XとX）を受け取ります。

付録XとYをもらえば男の子、付録XとXをもらえば女の子ということになります。

3万曲は、お父さん、お母さんからそれぞれ受け取るので、同じ曲を2つずつもらうことになります。

ATRX遺伝子(曲)は付録Xのテープ(染色体)に載っています。

Q. どうして、男の子だけに発症するのですか？

A. それは、ATRXという設計図が、男性か女性かの性別を決める設計図と関連した場所にあるからです。

今注目している、ATRXという曲（遺伝子）は付録Xというテープ（染色体）に載っています。つまり、男の子（XとY）ならATRXという曲を1曲、女の子（2つのX）なら2曲持っていることになります。

女の子は2曲持っているので、1曲が上手く書かれていなくても、もう一つは問題ないので症状がありません。しかし、男の子の場合は、一曲しか持っていないので、これが上手く書かれていないと、正常な設計図を持たないことになり、病気になってしまいます。

これが、男の子だけで発症する理由です。

Q. どうして、設計図（遺伝子）が上手く書かれていないのですか？

A. 2つの場合があります。

(1) お母さんの2つの ATRX 遺伝子のうちの 하나가上手く書かれていなかった。(一般的に、遺伝するといわれているタイプ)

(2) お母さんの ATRX 遺伝子は2つとも正常だが、お子さんが作られる早い段階（受精卵）で、設計図の異常が起こった。(遺伝しないとされているタイプ)

一般的に、お母さんが保因者（1のタイプ）である確率は2/3、保因者でない（2のタイプ）確率は1/3といわれています。

もし、お母様の男の兄弟、お母様の姉妹の男のお子さん、あるいは、お母様の母方のおじさんが同じ疾患を発症しているとする、お母様自身は（1）の保因者であることが確実となります。また、ご兄弟が2人以上で発症している場合（兄弟例）は、お母様が保因者である可能性は高くなります（まれに、性腺モザイクとよばれるタイプがあります。）

Q. もし、保因者と診断された場合、何か注意することはありますか？

A. お母さんが保因者であっても、健康であることには、今までと同様です。

次のお子さんを希望される場合は、いくつかの点を考慮しなくてはなりません。

もし、男の子だと、2分の1の確率で健常児、2分の1の確率で ATR-X の患者さんであると予想されます。女の子だと、皆、健常児ですが、保因者である確率は2分の1となります。

Q. 保因者かどうかは調べなくてはならないのですか？

A. かならずしも、明らかにする必要はありません。なぜなら、お母さんが保因者であるかどうかは、患者さんであるお子さんの医療には全く関係ないからです。もし、ご自分が保因者かどうかを調べたいとお考えだしたら、いろいろなことを考えなくてははいけません。十分な遺伝カウンセリングが必要です。

(1) なぜ、調べようとするのか？

(2) 結果が出た時に、誰にとって、役に立つ情報となるのか。

(3) 知らなくてもいい情報を知ってしまうことにはならないか？

(4) 検査自体が可能なのかどうか？

一方で、保因者であると診断されれば、次子を授かることを希望される場合、大切な情報となります。また、お母さん方に親族がいらっしゃる場合、必要な情報を親族に伝える必要があるかどうか、慎重に検討する必要があります。

特に、患者さんの、通常未成年である姉妹の保因者診断を行うことには、十分慎重である



べきで、通常、診断を受けようとする者が成人に達してから、自分の意思で受けることが原則です。

ここで、注意が必要です。X連鎖性の疾患で、お母様の保因者診断をすることは、決して、「犯人捜し」をしているのではないことに注意しなければなりません。

遺伝子の変化による疾患は、偶然の出来事です。お父様も、お母様も誰でも3万個の遺伝子のうち十数個は異常であると推定されています。皆健康でいられるのは、それぞれ2個ずつある遺伝子のうちの一方が壊れていても、何ら支障がないからです。ただし、お子様で偶然、壊れた遺伝子同士が出会った場合、発症することになります。X連鎖性の場合、上に述べた理由で、男子のみ発症することになり、女子は発症せずに、保因者となる可能性があります。

Q. 治療はありますか？

A. 現段階では、根本的な治療方法はありません。

しかし、イギリスや日本を中心に患者さんの情報が次第に集まってきているので、どのようなことに気をつければよいか、使わない方がいい薬があるか、など、少しずつ分かってきています。

Q. これからどうすればいいですか？

A. 症状は、患者さん一人一人皆違います。

主治医の先生を中心に、定期的に診察してもらうことが大切です。また、適切なリハビリテーションを行って、手足を十分動かさないことで関節が硬くならないようにすること、は大切です。

ATR-X 症候群は、未だ余り知られておらず、医学的な情報が十分ではありません。お父様、お母様方が一番の主治医です。情報を交換しながら、お子さんと共に皆さんで頑張っていきましょう。

(作成：神奈川県立こども医療センター 神経内科 和田敬仁、平成21年8月3日)

連絡先：twada@kcmc.jp



資料7

第2回  
X連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群  
(ATR-X症候群)  
患者さんに関わる皆さんのための勉強会

平成22年9月18日  
神奈川県立こども医療センター  
講堂

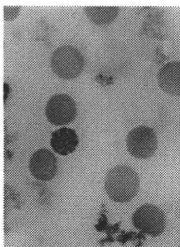
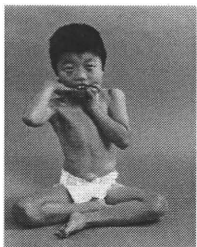


和田 皆さん、こんにちは。今日は3連休でお忙しいところ、どうもありがとうございました。神奈川県立こども医療センター・神経内科の和田です。どうぞよろしくお願ひします。

今日は「第2回・X連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群 (ATR-X 症候群) の患者さんに関わる皆さんのための勉強会」ということで、今年の2月20日に第1回をさせていただいて、まだ半年しか経っておりませんが、今回は9月にさせていただきました。道が混んでいて遅れている方もいらっしゃると思いますが、今のところ、10家族の方々、そして学校関係者の方々も来てくださっていて、本当にありがとうございます。最初に私が10分間、昨年度のATR-X症候群の研究班のお仕事ということでお話しさせていただきたいと思います。今日は1回目に参加された方は大体半分の5家族ぐらいで、今日初めての方も4~5家族ぐらいということで、半々という感じのようです。

### ATR-X症候群とは?

X-linked α-thalassemia/mental retardation syndrome  
X連鎖 αサラセミア 発達の遅れ 症候群



- 男性
- 発達の遅れ
- HbH病(サラセミア)
- 特徴的な顔立ち
- 外生殖器異常
- 骨格異常
- 特徴的行動
  - 自閉症的

(和田、脳と発達、1998年から)

今日は言うまでもなく、ATR-X 症候群の勉強会ですが、XはX連鎖、ATはαサラセミア(血液の病気)、Rというのは発達の遅れ(Mental Retardation)を示しています。いろいろな症状の組み合わせから、ある一つの疾患ということで、ATR-X 症候群という略字で呼ばれています。

男の子だけに発症して、発達がおくれて、血液の病気があります。血液の病気といっても、これが症状を出すわけではないです。特徴的な顔立ち。外生殖器異常、おちんちんの玉がしっかりと下がっていないとか、小さめであるとか。骨格の異常。そして、特徴的行動が特徴だと言われています。



今年の2月に、ATR-X 症候群ネットワークジャパンと名づけて、ATR-X 症候群の情報交換の場ということでホームページを立ち上げるとともに、研究班の代表として昨年度よりチームで取り組んでいます。もし見たことのない方がいらっしゃったら、「ATR-X」で検索してみてください。

### ネットワークの目的

- 自分たちのお子さんのATR-X 症候群を理解しましょう
- ATR-X症候群の正しい診断が出来る様に、医療者に働きかけましょう
- みんなで集まり、大きな力にいきましょう
- 治療や療育につながる研究を応援していきましょう
- 個性を理解していきましょう

## 今日のテーマ

このネットワークの目的は、自分たちのお子さんをもつ ATR-X 症候群とはどんな疾患なんだろうということをもまず理解していきましょうということです。そして、正しい診断ができるように医療者に働きかける、ATR-X 症候群を周知させる、ということになります。

多くの患者さんの検査のご依頼を受けていますが、最近感じる問題点として、ATR-X 症候群ということで紹介されてきて、結局、遺伝子検査をしても、変異が見つからない患者さんも中にはいらっしゃいます。この場合、ATR-X 症候群ではないのか、遺伝子の探し方が悪い(検査の限界)のか、あるいは似たような症状を呈するんだけど原因は全く別なのか、ということを考えてくれないけません。「遺伝子が見つかりません、だからあなたは ATR-X ではありません」ということでは必ずしもありません。正しい診断というのは、診断がつく人にはきちんと診断し、疑わしい患者さんには、その後、どうやって診断していくかを考えていかなければならないということも含んでいます。

なかなか希な疾患で、主治医もどうしていいかわからなくて困っているご家族の方も多と思います。今日の勉強会を通して、皆さん同士で情報交換などをしていただくことによって大きな力になることを期待します。

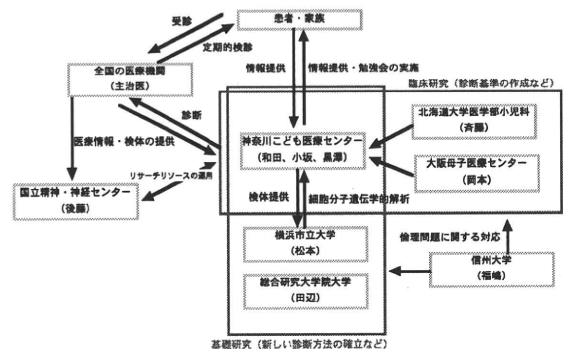
また、今日は富山から富山大学の北島勲先生、別府秀幸先生においでいただきました。患者さんのつながりから、臨床のみならず基礎研究に発展させるということもこのネットワークにとって非常に重要な役割と考えています。研究というと、もしかしたら試験管の中で患者さんを材料に何かをしているという印象があるかもしれませんが、そうではなくて、患者さんのいろいろな情報を一つにまとめることで基礎研究につなげていき、その基礎研究が、なぜ疾患が起こるのかとか治療をどうしたらいいかを考えるきっかけになります。私たちのネットワークが、臨床研究および基礎研究の発展につながるよう、ぜひ応援していきたいと考えています。

みんなちがって みんないい

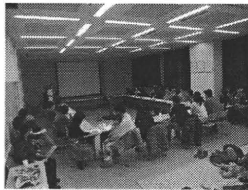
ATR-X症候群だって、みなそれぞれ

一方で、個性を理解していくことも忘れてはいけません。ATR-X 症候群と診断がつくと、「ATR-X 症候群だから」というところが医療関係者にも多いかと思いますが、ATR-X 症候群といえども、皆さんもそれぞれお互いを見ておわかりのように個性がありますから、個性が大切だということを理解していただければと思います。

7. 研究の概要 (流れ図)



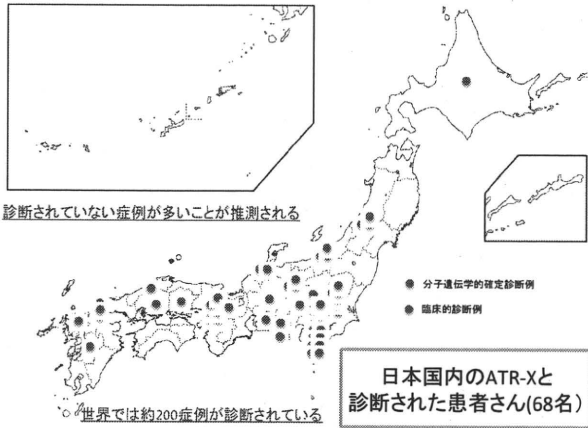
研究班はこのように私を入れて9名で、臨床研究と基礎研究の2本立てで進めています。第1回目の勉強会は今年の2月20日に約15家族、総勢60名の方に参加していただき、勉強会をさせていただきました。



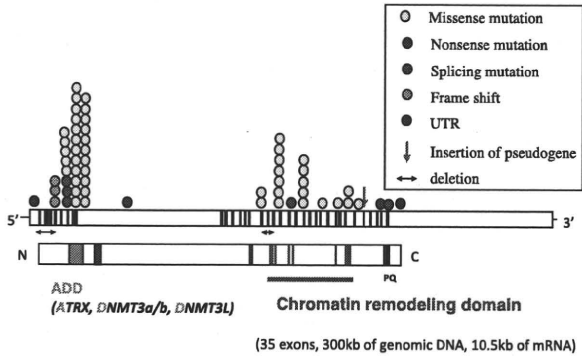
第1回  
ATR-X症候群  
患者さんに関わる皆さんのための勉強会  
平成22年2月20日  
神奈川県立こども医療センター 講堂

1. 医療スタッフによる講演
2. 情報交換会

参加者数 60名  
患者さん・ご家族 15家族  
患者さん関係者  
認定遺伝カウンセラー 6名  
当センタースタッフ  
医師・看護師・PT



### ATR-X症候群の日本人患者62例の ATR-X 遺伝子変異



これが現時点で一番新しいデータですが、今のところ日本国内でATR-X症候群と診断された患者さんは68名いらっしゃいます。遺伝学的に診断された方は62名で、いろいろな臨床症状から恐らく間違いないだろうという方も含めて68名ということになります。このように神奈川、東京、あと大阪で非常に診断数が多い。一つは人口が多いということもありますけれども、ATR-X症候群を経験している先生、関東では黒澤健司

先生だったり、関西では岡本伸彦先生だったり、非常に診断に長けた先生がいらっしゃる地域では患者さんが多くなりますし、ほかの地域では、まだ診断されていない症例が多いということが予想されます。このセンターでも、この半年で新しい患者さんが5名近く診断されています。

私たち研究班の一つの目標としては、こういう会を通じて皆さんの日ごろ困っていることとかを実際に教えていただき、また、全国の医療関係者に診断基準を示して、よりの確に診断するための基準をつくるということです。この診断基準に関しては試案ということで、皆さんのプリントの一番後ろのほうに2枚つづりで、載せています。11月にワシントンDCで行われるアメリカ人類遺伝学会でこの診断基準を中心に、このネットワークのことも含め、日本でのATR-X症候群に対する取り組みを報告させていただく予定です。

### ATR-X症候群の診断基準の作成(1)

【診断基準】  
必発症状・所見 (>90%)(5つ揃えば、ATR-X症候群を強く疑う所見)

1. 男性患者
2. 重度精神運動発達
3. 特徴的顔貌  
顔面中心部の低形成(鼻孔が上向き、厚い下口唇、鼻根部が平低、三角口、すき間の空いた門歯)、小頭、耳介低位
4. 消化器系の異常  
空気嚥下症、嘔吐、胃食道逆流、便秘、イレウス、流涎過多
5. 特異的症候・行動  
手を口に突っ込み嘔吐を誘発  
突然の笑い発作、感情の高ぶり  
自閉症様:視線を合わそうとしない、常同運動(指をこする、など)  
姿勢:斜め上を見上げる、手のひらを上に向けて、顎を突き上げる、あるいは首をしめる仕草  
自傷行為

今日のメニューですが、まず、黒澤先生から「ATR-X症候群における健康管理」ということでお話いただきます。そして、今日は臨床と基礎の研究から一つずつテーマということで、長野県立こども病院、リハビリテーション科の笹木昇先生から「ATR-X症候群における嚥下機能と消化器運動の問題点」ということでご講演いただきます。そして後半には富山大学の北島先生から、ATR-X症候群を理解するためにということで、ATR-X症候群のネズミを使った研究をご紹介します。後半は、情報交換会ということにしたいと思います。

## 第2回勉強会のメニュー

午後1時～		
• ATR-X症候群ネットワークジャパン昨年度の報告	(10分)	
- 神奈川県立こども医療センター 神経内科 和田敬仁		
• ATR-X症候群における健康管理	(20分)	
- 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司		
• ATR-X症候群における嚥下機能と消化器運動の問題点	(30分)	
- 長野県立こども病院 リハビリテーション科 苗木 昇		
	(休憩15分)	
午後2時15分～		
• ATR-X症候群を理解するためにネズミを使った研究の紹介	(45分)	
- 富山大学大学院医学薬学研究部 臨床分子病態検査学講座		
	(休憩15分)	
午後3時15分～		
• 情報交換会		

平成22年度 厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業  
「わが国におけるX連鎖αサラセミア・精神遅滞症候群(ATR-X)の診断基準・診療指針の作成および医療・患者間の情報ネットワークの確立」  
主任研究者 和田敬仁  
セミナー 平成22年9月18日

### ATR-X症候群の健康管理

神奈川県立こども医療センター 遺伝科  
黒澤 健司

黒澤 今ご紹介いただきました、神奈川県立こども医療センター、遺伝科の黒澤でございます。今日はまたちょっと汗ばむ陽気が戻ってきましたが、私に与えられたテーマは健康管理ということで、15分ほどお話しさせていただきます。

### ATR-X症候群の発生頻度について

—神奈川県統計から—

その前に、先ほど和田先生からお話がありました発生頻度ということをお話ししたいと思います。ATR-X症候群のお子さん方は国内でどれぐらいいらっしゃるのか。和田先生から遺伝子レベルできちんと解析

して診断が確定した人が68人というお話がありましたが、あくまでもそれは診断がついたという方であって、日本に一体何人いるのか、毎年何人のお子さんが生まれていらっしゃるのか、そういうデータは日本にはありませんし、当然、世界でもありません。教科書にもそういうことはほとんど書いていないという状況です。

なぜこれが大事かということ、一つは、例えば国の施策、方針として、一体どれぐらいの予算をATR-X症候群のお子さん方の医療に投入していけばいいのかとか、そういうことを考えるとき、どうしても何人いらっしゃるのかというきちんとしたエビデンスが、施策上の問題で必要だということです。

もう1点は、地域で「いやいや、うちの県にはそういうお子さんはいらっしゃらないですよ」と。それはあり得ないのです。どの県でも、ある一定の人口がある以上、そういうお子さん方はいらっしゃるということが言える。それが2点目です。

3点目としては、世界的な比較をしたときに、遺伝の病気によっては、例えばATR-Xのサラセミアではなく特殊なサラセミア、普通に東南アジアというサラセミアは日本の人種の比ではありません。それは気候とか環境によってセレクションがかかっているからです。そういう遺伝の病気の世界的な頻度の差があるのか、ないのかをきちんと評価する。

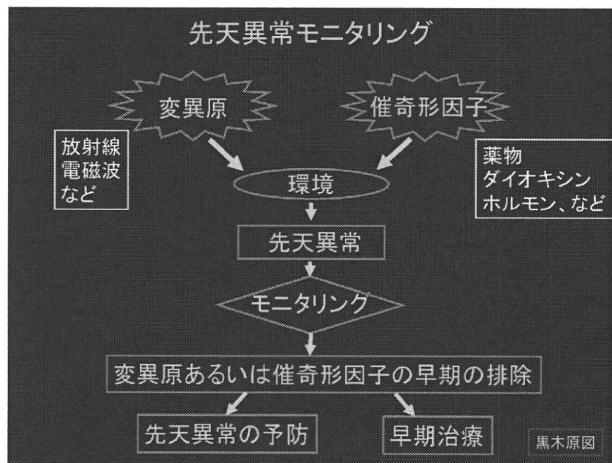
そういう意味で、発生頻度、本当はお子さん方が一体何人いらっしゃるのかという評価は極めて重要なことです。

### 神奈川県の 先天異常モニタリングシステム

Kanagawa Birth Defects Monitoring Program  
KAMP

それに関して神奈川県統計を使って簡単にまとめましたので、申し上げたいと思います。神奈川県は先天異常のモニタリングシステムというものを1981年から行っております。厚生省の班の活動から始まって、最終的には神奈川県の活動として（行っております）。正式な名称はちょっと長くて、「神奈川県新生児特別地域保健事業」という名前なんですね。神奈川県で生まれた赤ちゃんの半分ぐらいについて先天異常の有無をチェックして、それを登録している。もちろん個人情報を取り扱うことは一切ないんですね。それぞれに先天異常があったのか、なかったのか。それがこのモニタリングの一般的な目的です。神奈川県の事務局は、私がいる神奈川県子ども医療センター、遺伝科のほうでこのデータを、個人情報は一切なしで処理しているということです。

26年にわたってのデータの中で、ATR-X症候群のお子さん方はどういう形で見つかるのか。結論から言うと、見つかることはないんですね。こういうモニタリングではなかなかとらえることはできません。



モニタリングというと、今言ったように先天異常のお子さんなんですけれども、この事業のスタートとしては、ATR-X症候群のお子さん方とはちょっと違って、いわゆるサリドマイド問題がきっかけです。1961年、今年が50周年ということで世界的にもかなり話題にはなっているんですけれども、あのサリドマイドの不幸を二度と繰り返すなということで、サリドマイドのような薬剤、あるいは放射線とか、そういうものによって先天異常が起こることをいち早くキャッチして、それを世界に報告

していくというのが先天異常のモニタリングということです。チェックしていくんですね。

この先天異常モニタリングというのは人口ベースです。病院単位ではなく、その地域にいろいろなお子さんがどれぐらいいるのか。それを監視して、サリドマイドのようなものは早く取り除きましょうと。サリドマイドを二度と繰り返すなというのが一つの目標です。

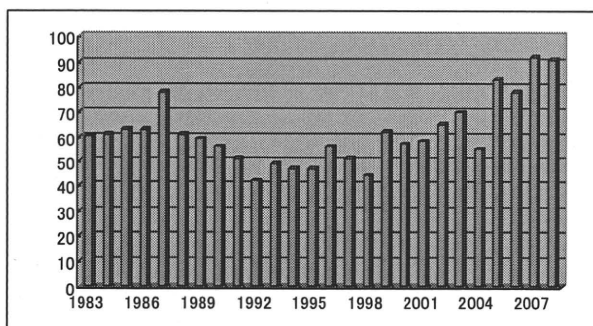
## 先天異常モニタリングの展開

- 人口ベース先天異常モニタリング(KAMP)の確立
- 先天異常の発生状況を監視し、催奇形物質の早期発見を目指す
- 環境要因による奇形の発生を減少させる
- 生活習慣と奇形発生の関連性を指摘
- 偏りのない先天異常発生頻度の推定
- 母子保健に関する偏りのない指標が得られる

黒木

特にこういう環境、内分泌攪乱物質とかダイオキシンとか、いろいろなものを早めにキャッチしましょうと。それから、生活習慣との関連とはアルコールとかたばこで、これは随分明らかになっています。それから、偏りのない先天異常発生頻度の推定。最近ではサリドマイドのような大きな問題は全然ないんですけれども、先天異常発生頻度の推定は極めて重要です。今日はこれもお話したいんですね。それから、もちろんそれに伴って母子保健に関する偏りのない指標を得るというのが、現在では大きな目標ということになっております。

## 子ども医療センターを受診した ダウン症候群の子どもたち



ちょっと話は違うんですけれども、今のが神奈川県の



はもうちょっと少ないかもしれませんが、生まれているはず。ということは、10年で100人ぐらいのお子さんがいるはずということです。

そういう計算がどこまで正確か、検証はなかなか難しいんですけども、こうやっておおよその発生頻度というものをとらえて、先ほど申し上げましたような目的に合わせて検討を加えているということになると思います。

今がおおよその発生頻度のお話でした。発生頻度一つとっても、20何年というデータがあります。先ほど神奈川県はこうですよと言いましたが、26年、毎年4万人出生をカバーするので、我々のほうのコンピュータには99万人のデータがあるわけです。それを抽出することによって、これだけの解析ができるんですね。これをもう一度やるというのはそう簡単ではないんですけども、こうやって、地味な仕事ではありますけれども、できるだけ患者さんの参考となるデータを集めているということを知っていただければと思います。

## 健康管理

後半の話ですけども、健康管理のことです。健康管理をするためにまず何よりも重要なことは、自然歴、それから合併症の広がりをはきちんと把握するということです。できれば症状が出る前に先手を打つ、予防する、対応策をとる。それが一番重要なことです。そのためにも自然歴を把握しておくことが重要です。

症 状	頻度 (%)
重度精神遅滞	96
特異顔貌	94
骨格異常	90
HbH	88
新生児期の筋緊張低下	84
外性器異常	79
小頭症	77
腸管蠕動不良	76
低身長	65
痙攣	34
心奇形	21
腎・尿路系の異常	15

重度の精神遅滞はほぼ100%に近い形であらわれております。それから、特徴的な顔貌、骨格の異常。ヘモグロビンについては、先ほど和田先生からお話がありました。新生児期から筋緊張が弱いので、新生児期での診断も決して不可能ではないのだと思います。それから、外性器の異常、小頭症、腸管の動きの問題、それから成長の問題やけいれんの問題。ただし、けいれんが何歳ぐらいからどういう形で出るのか、そしてそれに対してはどのお薬が効果的なのか、まだまだ情報を集めなければいけないと思います。

染色体によっては、このお薬はよく効くお子さんが比較的多いというものの中にはあります。ATR-X 症候群ではこのお薬が特に一番効くという話は、今のところ聞いてはいないんですけども、ただ、人数、たくさんの情報が集まることによって、それも少し傾向がわかってくるかもしれません。それも我々の課題です。

それから、心奇形。それほど複雑ではないんですけども、確かに心臓の奇形もあります。これはどうしてなのか。お子さんを診ているだけでは、なかなかその疑問は解けません。こういうときこそ基礎の先生に、何で心臓の問題まで含まれるのか、ぜひともお話を聞いてみたいところなんです。それから、腎・泌尿器系の問題ということ

で す ね 。



## 新生児期の哺乳不良

- 筋緊張低下、嚥下の協調運動によることもあり、その場合には誤嚥性肺炎をきたすこともある。
- 経管栄養も考慮する

## 発達の遅れ

- リハビリテーション
- 療育参加
- 理解言語に比べて表出言語が遅れる
- 規則正しい生活
- 就学の相談

## 新生児期の哺乳不良

- 繰り返す嘔吐の時には、逆流も考慮する。⇒外科受診、精査
- 成長障害は、必ずしも「栄養不足」が原因ではないので、成長曲線でチェックすることは重要

先ほどの問題と対策ということですが、新生児期の哺乳不良。一般的に飲めないというのは飲み方がうまくないということもあるんですけど、一番は筋力の問題が大きいかもしれません。それから、飲み込むためには協調運動。この話は後で専門の先生からお話があるんですけど、この二つが大きなポイントになるだろうと。

経管栄養も考慮する。でも、どうやってトレーニングしていけばいいのか、どう評価すればいいのか。これも専門の先生からお話があると思います。したがって、外科の受診とか精密検査などは必要だと思います。ただ、正確な評価としては、栄養不足の評価も一緒にやっていく必要があるのかなと思います。

それから、発達のおくれ。これに対しては、リハビリテーション、療育の参加、それから規則正しい生活、年長になったら就学の相談という形で、時間の流れと地域・空間的な流れの二つがあるということをご理解いただければと思います。

## 胃食道逆流

- 外科による精密検査
- 逆流性の誤嚥による肺炎の有無
- 薬剤によるコントロール
- 手術によるコントロール
- 手術時あるいは手術後の管理
- 摂食を極度に嫌がる場合は、逆流性食道炎が引き起こす食道粘膜びらん・潰瘍による拒否も考慮する

逆流のことに関しては、どうしてもこういう腸管の問題は多いんですけど、リハビリの先生からもう少し深く対応するお話がいただけるとと思います。逆流性食道炎など、場合によってはこういうことも考慮していく必要があるだろうということです。

## 行動特性

- 嘔吐誘発
- 自分で頸を締め付けるような動作
- 家族や親しい人への抱きつくようなしぐさ
- 自傷

それから、行動特性。理解をする。学校、あるいは実際にかかわる先生方にもよく把握していただきたいことです。嘔吐を誘発するような動作、あるいは頸を締めつけるような動作、あるいは強く抱きつくようなしぐさ、自傷。こういうものがどういうときに、なぜ出るのか。行動の一つ一つをもう一度順序立てて考えていく必要があると思います。まだどういうメカニズムなのか、はっきりと全貌がわかったわけではないんですね。これは大きな課題でもあるのだと思います。

## 行動特性

- 1対1の丁寧なかかわりは、社会性の獲得に重要
- 激しい行動異常に対しては、薬物療法なども考慮

1対1の丁寧なかかわりというのは、社会性の獲得にも重要です。こういう行動特性から幾つか手がかりが得られればということです。それから、かなり激しい場合には薬物などを考慮してもいいのかもしれませんが。そのほか、先ほど申し上げましたけれども、てんかん発作とか、外科的な対応に関しては和田先生がお話しされたとおりです。一つ一つをもう一度記述して、それぞれ医療管理の専門家にわかってもらうということが極めて重要だと思えます。

## その他の医学的管理

症状	検査・受診	対策
てんかん	脳波検査 頭部CT/MRI	薬物治療
停留精巣 斜視	泌尿器科受診 眼科受診	手術、ホルモン療法 アイパッチ、手術
心奇形	循環器科受診 心臓超音波検査	

課題はまだたくさんあるんですけども、和田先生を中心としたグループでもう少しまとめられればと考えております。

以上です。どうもありがとうございました。(拍手)

和田 黒澤先生、どうもありがとうございました。次に長野県立こども病院・リハビリテーション科の笛木昇先生に、ATR-X 症候群で一番問題になっている消化器、おなかの問題についてお話しいただきます。ATR-X 症候群では、皆さんご経験があるように、消化器が非常に問題になってきます。胃食道逆流症、嘔吐を繰り返すとか、空気をのみ込むとか、おなかの動きが突然悪くなるとか、ふだんはよくても突然悪くなって、おなかがぼんぼんになって、イレウスという状態を起こすということもよく経験されることです。

私は今年の4月から神奈川に来ていますが、それまでは6年半、信州大学で過ごして、長野県立こども病院の笛木先生には大変お世話になりました。長野県にも3家族ぐらい ATR-X 症候群のご家族がいらっしゃいますが、今日はその中の症例を中心に笛木先生からお話しただこうと思います。

## ATR-X症候群における 嚥下機能と消化器運動の問題点

長野県立こども病院 リハビリテーション科  
笛木 昇

長野県立こども病院

笛木 長野県立こども病院、リハビリテーション科の  
笛木です。今日は ATR-X 症候群の勉強会に誘っていた  
のですが、私自身は 1 人の症例しか知りません。  
その 1 人の症例について少しお話ししたいと思います。

## HY君との出会い

長野県立こども病院

HY君というのですけれども、H. Y君は在胎 39 週、  
3025 グラムで出生されました。首の据わりが 6 カ月で  
少し遅くて、寝返りが 1 歳半で、座位保持が 1 歳 7 カ月  
でした。独歩、有意語がまだありません。生後より上下  
肢の関節拘縮があって、多発性関節拘縮症として医学療  
法を受けていました。摂食障害もあって、10 カ月から  
言語療法も開始して、2 歳から作業療法というリハビリ  
をやっていました。精神・運動発達遅滞があって、顔貌  
の特徴やヘモグロビン H の存在で、1 歳半のときに和田  
先生に診断されました。

1 歳過ぎより食事を食べなくなって、たびたび脱水で  
入院という既往歴があります。時々、全く食べられなく  
なるエピソードがありました。主治医の先生がてんかん  
発作を疑われて抗てんかん剤を開始したところ、食べな  
くなるエピソードが減りました。そのときに幾つか試さ  
れているのですが、デパケンというお薬とかテグレート

ルというお薬です。デパケンというお薬は、少し食欲を  
増進するような作用もあるというふうに言われていま  
す。ただ、そういうエピソードがよくなったり、悪くな  
ったりしているために、幾つかほかのお薬を使いました。

体重増加不良があって、2 歳 8 カ月のときから経管栄  
養を行っています。胃瘻（いろう）造設（ぞうせつ）といって、おな  
かの胃のところに穴をあけて、そこから注入したほうが  
本人の生活の質が得られるのではないかと指摘されて、  
去年、うちの病院の摂食嚥下外来を受診しました。エク  
セグランというお薬とトピナというお薬には少し食欲  
が低下するような副作用もあり、あと尿路結石という副  
作用もありますので、中止しました。

あと、胃食道逆流症があるかどうかについて評価入院  
をしました。24 時間食道 pH モニタリングというのは、  
後でお話ししますが、鼻から管を入れて食道と胃の pH  
を調べる、酸性か、アルカリ性かということ調べる検  
査です。24 時間やっている中で、食道のほうの酸性に  
なる時間、pH が 4 以下になる時間が 11% ぐらいありま  
した。一般の人がこの検査を行うと 4% 以下ぐらいの値  
になるので、少し高いんですけれども、外科の先生に手  
術をしてもらうような方だと 20% ぐらいになるので、  
もうちょっと様子を見ましようということになりました。

10 月、下肢に力が入って、目が泳ぐようになり、意  
識が減損するような、発作かなという同じ動作が繰り返  
されまして、幾つかのけいれんをとめるお薬を使いま  
したが改善しなくて、また評価のほうに来ました。そのエ  
ピソードのときに脳波をとってみたのですが、脳波異常  
はなくて、てんかん発作ではないのかなということでド  
ルミカムというものを減少しました。ただ、このエプ  
ソード以外のときには脳波異常がちょっとありましたの  
で、ほかのお薬を使いました。アレビアチンというお薬  
の内服になってから少しずつ食事も食べるようになって、  
退院となりました。

その後は外来で診ていたのですが、今年の 8 月にせき  
と嘔吐、拒食ということになりまして、唾液を飲み込も

うとしなくて、唾液を誤嚥して嘔吐となる、むせ込んでしまうようなエピソードがありました。これはまた逆流かなということと同じ pH モニターでやりましたが、11.5%で、やはりあまり変わっていないということでした。

そのときに浣腸をして定期的に排便しようということにして、また自然に食べるようになりましたので、今回退院になっています。ただ、鼻から胃のほうにチューブが入っていると、胃から食道のほうに逆流しやすい状態ではあるので、胃瘻造設という手術についてまた考えていきたいと思いますということになりました。

こういう流れで、何回か食べなくなったり、吐いてしまうというエピソードがあって、それがてんかんに関係するものと、あとは本人の意思というか、そのようなもので何回か食べなくなるエピソードがありました。

最初にお見せするビデオは、NST(栄養サポートチーム)の嚥下外来のほうに最初に来ていただいたときのものです。

## ビデオ1.

唾液の漏出なし、ムセなし。  
食品への興味あるが、手で持とうとはしない。

長野県立こども病院

こんな感じで、いつも嚥下外来に来ている患者さんはビデオを撮らせていただくのですが、食べ物に対する興味はあるんです。ただ、それを手で持って食べようとか、そういうことはこのときにはあまりありませんでした。お母さんがお口のほうにゼリーを持っていくのですが、食べてくれるときと食べてくれないときがあります。

お口をあけているときには少し唾液が出てしまうのですが、それ以外のときにむせ込むことはあまりありません。

本人も食べる気になると口をすぼめて、スプーンから

ちゃんと哺食できます。

手をあまり使わなくて、自分で手を動かしているのですが、道具として手を使っているということがこのときにはあまりありませんでした。

これはたまごボーロをやっているところなんですけれども、口をすぼませて、飲んでくれるときとそうでないときがあります。口に入れた後は舌を左右に回したりして、結構そしゃくのような運動があります。

こちら側にお母さんがいて、僕たちが周りを囲んで見る形で見ています。時々、ちらっとお母さんのほうを見ながら……。

今のように、ちょっと舌を前のほうに出したのに合わせて、飲み込めなかったものが外に出ていってしまうようなことがあります。

時々、口を大きく開けて、唾液を飲み込むのが大変だなというのがあったのですが。

このときのビデオだと、本人は食べることも楽しいんですけれども、やっぱり自分の中で楽しいことをイメージしているような感じだと思います。

## ビデオ2.

食べたい時に口を開ける。  
手でパンの袋を持っている。  
ヨダレは多くなるが、ムセこみはなく、  
口を開けているため、歯列不正のためか？

長野県立こども病院

こちらは9カ月後、また嚥下外来に来ていただいたときのものです。前回に比べて、これはパンの包装紙なんですけれども、自分の手でさわっています。食事に対して少し手を道具として遊べるようになっている段階です。今、パンを、大きく口をあけて食べられました。

どうしても口をあけてしまうことが多いので、こういうところに出てきてしまうものはあるんですけれども、前回、9カ月前のときに比べて食べることに意欲が増していて、上肢のほうも使えるようになっていて、発達が