

いう行動がふえてきました。

今日は、日ごろ K がお世話になっている、センターのクラスの担任の L 先生と M 先生と一緒に参加させていただきました。

あと、東京都の大田区に住んでいるのですが、大田区には緊急一時保護という制度があります。私が去年、体調を崩したときとかもその制度を利用して、ヘルパーさんを月に 16 時間、区の制度を使って利用することができます。それで毎週水曜日、整体に通っているんですけども、今日は、もともと療育センターの保母さんだったのですが、N さんとお嬢様がヘルパーで来てくれました。皆さんお住まいになっているところの行政も違うと思うんですけども、そういった制度があったりとか、そういうお話もいろいろと聞ければいいなと思っています。これからもよろしくお願いします。(拍手)

O 兵庫県の姫路市から来ました O と、父と母です。生まれて 1 年ぐらいたって、難治性てんかんの West 症候群というものにかかりました。寝返りになりそうだなというところでそういうものにかかってしまって、動かなくなってしまうんですけども、今年の 5 月か 6 月ぐらいに ATR-X 症候群が判明しまして、今は 2 歳になりました。昨日初めて和田先生に診てもらって、今日、このような会に参加させていただいたんですけども、ブログとかで見た顔もあるので、初めてという気はあまりしません。特に a 君は一緒の名前ということもありまして。似たような境遇の方もいろいろといらっしゃるので、今日、またいろいろな話ができればいいなと思っています。嫁さんから何か一個、オチをつけろと言われてたんですけども、こうやって話しているときにはオチは考えられなかったもので、これで失礼します。(笑)(拍手)

P はじめまして。東京都大田区から参りました、P といいます。主人と姉の 4 人家族です。つい最近、検査入院をして、今月の 10 日に ATR-X 症候群という診断をいただきました。ですから、ほやほやの新入りです。よろしくお願いします。嘔吐とか逆流とかはないんです

けれども、便秘がちちょっと悩みだったりします。あと、何回か低血糖症を起こして、3 回目でもたまたま検査入院しているときにも起こしてしまって、機能性の低血糖症という診断がついて、それに対する対応というか、食事のこととかをこれから栄養士さんや先生と相談しながらやっていこうかなというふうに思っているところです。今日は、急遽だったんですけども、先生から連絡をいただいて、こういう勉強会に参加することができて本当によかったと思っています。これからも参加していきたいので、よろしくお願いします。

K 君と同じ療育センターで、先生方、看護師さんに来ていただいて、本当に感謝しています。ありがとうございます。これからもよろしくお願いします。ありがとうございました。(拍手)

Q 長野県の飯田市から来ました。息子は、5 歳です。先ほど講師の笛木先生が紹介されていたビデオに映っていた H Y 君が Q です。生まれたときからミルクを全然飲まなくて、1 年間ぐらいい様子を見ていたんですけども、Q のおじさんが障害を持っていて、同じ ATR-X 症候群でした。おじさんは 38 年前、信州大学病院で、やっぱりミルクが飲めなくて、昔だったので遺伝子とかも全然わからなくて、原因不明と言われていました。昔は、わからないとすぐに脳性麻痺だと診断されて、甲状腺機能低下といって、障害者手帳をもらうたびにそういう診断を書いてもらっていたのですが、おじさんと表情、顔とかが似ているので、おかしいということで、4 年前に信州大学病院の遺伝子診療部に行きました。

和田先生に診察していただいたところ、顔を見てすぐに診断がつかしました。兄は 38 年前、全然わからなかったのですが、Q のおかげでやっと病名がわかりました。もし Q が女の子だったら、ATR-X 遺伝子を持っていても大体健康だと聞いたので、もし Q が生まれなかったら兄の病名もわからなかったんだなと思っています。

あとは、生まれたときから全然食べられなくて、月に 1 回、近くの病院に毎月のように入院していて、地元の病院では入院回数が多いというふうに言われていたん

ですけれども、てんかんがあるということがわかり、最近経管栄養にすることになって、食べられないときには栄養を入れていて、入院することもなくなりました。

あと、最初の1人目は生まれて3カ月で亡くなったんですけれども、ここにいらっしゃる a 君の名前を聞いて、すごく縁があるんだということがわかりました。生まれて3カ月で、心臓が悪くて、気管軟化症だと言われて、息をするのもえらくて人工呼吸とかをしていて、Q と同じ顔をしているので、恐らく ATR-X 症候群、同じ病気だったのかなと思いました。そのときは遺伝科とかがあることを知らなかったもので、もうちょっと早く調べておけばよかったなと思いました。そのときに小児科の先生に「おじさんに障害を持っている人がいるので、遺伝が関係しているんですか」と言ったら、関係ないと言われたのですが、もう少し検査すれば病名とかがわかったのかなと思いました。

あと、Q しか子供はいないので、やっぱり次の子のことも考えちゃうというか。もし男の子だったら半分は同じ病気が出るという話を聞いているので、もし同じ子がもう一人生まれたらどうしようかなと思ったりして、自分も年齢的に 30 歳を過ぎているので、次の子供を産むことも考えてしまいます。両親亡き後のことを考えると死んでも死に切れないというか、きょうだいがいたほうが、後々……。兄を見ていると、おじさんというか、ケアホームの話が出ているので、将来のこととかがすごく心配で、やっぱりきょうだいがいたほうがいいのかかと。悲しくなりますけれども、そんなことを言っても Q の病気が治るわけじゃないので。

生まれたときには、歩けたらいいとか、ハイハイしたらとか、いろいろと期待はしましたけれども、今はそういうことより、健康で来てくれるだけでいいと思うようになりました。子供の幸せを考えて、毎日元気に過ごしてくれればいいかなと思うようになりました。以上です。(拍手)

R どうもはじめまして。「はじめまして」じゃない人も(笑)、R と母と父です。ブログを見ていただいて

いる方はもうわかっていると思うのですが、R も ATR-X 症候群の病気が1歳ぐらいのときにわかりました。嘔吐が激しかったので胃食道逆流症の手術と、胃瘻の手術もしました。胃瘻は今は使っていないくて、口からの摂食ができるようになっていきますので、薬とか風邪を引いたときの水分補給などに使っています。

皆さん、いろいろな悩みとかを同じ病気の人に相談したいという思いがあると思うんですけれども、R のブログをぜひ活用していただければと思います。気軽にご利用していただけたら、私もブログをつくってよかったなと思いますので、R のブログのコメントに、日記と関係ないことでも構いませんので、ぜひ書いてください。



<http://ayukunn-love.blog.so-net.ne.jp/>

あと、ATR-X 症候群のサークルをつくってしまって、会員さんは今、8名なんですけれども、会員制にさせていただいていますので、遺伝子の病気の詳しい話とか、個人情報のやりとりも直接患者さん同士でできるようなシステムになっていますので、ぜひ登録していただいて、活用していただければと思っています。ぜひブログを見てみてください。よろしくお祈りします。(拍手)

S 今日とは2回目の参加です。前は息子を連れてこなかったんですけれども、今日は私が休みをもらえたもので……。この笑顔でいつもだまされて。(笑) もうすぐ、4日で22歳になるんですね。生まれたときは病院で先生に「1年もたない」と言われたんですけれども、こんなに大きく成長しました。今は大きくなって、私も1人で育てているので、施設のほうに預けています。今日は江東区のセンターから来ました。夏休みにどこに

も連れていけなかったので、子供には旅行だということ
で来ました。(笑)

この子を育てるのにいろいろとあったんですけども、この笑顔で……。小さいときは a 君と同じような
顔をしていたんです。本当に笑った顔がかわいくて、頑
張って育ててきました。これからも頑張っていこうと思
っております。皆さんもこの会を通じてご指導などがあ
りましたら、お願いしたいと思います。以上です。(拍
手)

T 横浜市から参りました、T と弟です。T のほうが
4歳6カ月、弟が1歳2カ月になります。あとお父さん
と私と、T がふだんお世話になっている療育センターの
U 先生と V 先生にも一緒に来ていただいています。あ
と、今日は来ていないんですけども、小学校5年生の
お姉ちゃんがいる、あとは T の三つ上のお兄ちゃんが
4年前に亡くなっています。

最近の T は自己主張が本当に激しく、こうやりたい
んだ、ああやりたいんだとか、いたずらばかりで、日々、
格闘です。弟のほうは ATR-X 症候群以外に喉頭軟化症
等、いろいろとありまして、2月に気管切開をしており
ます。ちょっと吸引があったりとか、……。ふだん
はヘルパーさんとか訪問看護師さんとかにお世話にな
りながら生活しています。U 先生は3年間もずっと担
任ですので、ちょっとコメントをいただければと。

U 療育センターで T 君が2歳児さんのとき、3歳の
誕生日を迎える年から担任をしていて、今年で3年目
になります。初めのころ、T ちゃんは結構自分の世界でマ
イペースに遊んでいることが多かったんですけども、
だんだんと周りを気にしたり、人の反応を見たり、怒る
とにらみつけてきたり、いろいろな T ちゃんを發揮し
てくれるようになってきて、年々、大分変化が見られて
いるなと思います。集団の中で自分が今どう動けばいい
んだらうとか、T ちゃんなりにいろいろと考えていて、
いろいろな気持ちをあらわしてくれているので、これか
らそんな T ちゃんの反応を拾っていければいいなと
思っています。PT とか OT とかの訓練も頑張っていて、

片手を持って一生懸命歩いたり、クレヨンとか、いろい
ろな制作とか、そういうことも T ちゃんなりに頑張っ
てくれているなと思っています。お父さんとお母さんも
忙しい中、基本的に親子で通ったり、単独で通ったり、
いろいろなパターンがあるんですけども、その中で頑
張っていつも来ていただいています。みんなと笑いの絶
えない楽しいクラスを過ごしています。

T よろしくお願ひします。(拍手)

和田 どうもありがとうございました。富山県から来
られている別府先生は今日、まだ一言もお話しされてい
ないので、ぜひ一言、お願ひします。

別府 どうもはじめまして、別府です。先ほど北島先
生から紹介がありました ATR-X の変異マウスを、アメ
リカに留学しているときにつくらせていただきました。
私自身、患者さんにお会いするのは今回が初めてなん
ですけども、今日、皆さんが非常に明るく活発な交流を
されている姿を見まして、一刻も早く我々の基礎的な研
究からなるべく患者さんの役に立つようなものを開発
できるように、スピードを速めて頑張りたいと思います。
今後ともよろしくお願ひいたします。(拍手)

和田 どうもありがとうございました。せっかくの機会
なので、今日の研究の内容に関する事とか、笛木先生
に嚙下、食事のこととか、何かご質問がありましたらお
受けしたいと思います。

まず、先ほど B さんから攻撃性のことについて、暴
れるとか、かみつくとか、パニックなりやすいとか、そ
ういう行動とか対処法ということで質問がありました。
先ほどの北島先生のお話でも、攻撃性というところがあ
りました。ならばみんな平均的になってしまうという
ところがまた興味深いのですが、攻撃性というところが
一つ。前回の話でも攻撃性というところがちょっとあつ
たかと思ひますけれども、いかがでしょうか。攻撃性が
問題になる、うちでも気になるという症例はあるでしょ
うか。また、その対処法とかはありますか。黒澤先生、
攻撃性についてはいかがですか。

黒澤 攻撃はしないと思うんですけども、環境の変

化とか違う場面、新しい場面、あるいは新しい人などに（出会った）場合にはエモーショナル、情緒面、情動面の振幅は大きいかもしれません。慣れると変わるのだと思います。そんな印象はあります。ですから、攻撃ということとはちょっと意味が違うのかもしれないですね。慣れない場面、慣れない人では、情動面での振幅が大きいというようにとらえたほうがいいのかもしいかなですね。皆さんはどうお考えでしょうかね。

和田 いかがでしょうか。場に関係なく、けたけた笑うとかということは、けいれん発作でもあり得ますし、場面には関係ない笑いというのは、ATR-X 症候群に限らず、関連の疾患で時々見る症状ではあります。ちなみに、動物実験で攻撃しやすいということが見られるマウスもありましたけれども、マウスの面でそういう点はどういうふうに考えるというか、手がかりとかはあるのでしょうか。なかなか難しいですか。

北島 マウスの情動というのは、なかなか解析が難しいんですね。お猿さんとか、もう少し高等な動物であればいろいろとできるようなんですけども。ただ、新しい環境に移したときにどういう行動をとるかということとはマウスでもできるようです。それを見ると、光を強く当てたときの問題とか、狭いケージで飼っているのですが、それを広いところにぼんと移したり、飼育しているときに電気をつけて急に人が入ってきたり、そういう刺激に対して、もしかするとこのマウスは振幅の幅が非常に大きいというところがありそうな感じがします。

黒澤 ありがとうございます。この問題についてフロアのほうから何かございますでしょうか。多分、気持ちの振幅の幅が大きい。では、どういうかわり方がいいかという、一つには固定した人との非常に親密なやりとり、それから、あらかじめ予習というわけにはいかないんですけども、場面になれる。なれた場面のレポートをできるだけ多く持つということが一つの対応策なのかもしれませんね。

そのほか、フロアのほうから今日のお話について、あるいは後半でそれぞれ意見もいただきましたけれども、

何かございますでしょうか。

今年の夏は特に暑かったんですけども、体温コントロールとかの話はあまり出ていなかったんですけども、大丈夫だったでしょうか。あるいは、今年は特に暑かったということで、寝苦しいということもあったんですけども、日常生活という面では睡眠リズムをかなり乱された可能性もあります。そういう問題に関してはいかがだったでしょうか。皆様のほうからございますでしょうか。

R Rの母です。夏の初めのころ、急に温度がばーっと上がったときに、体温調節がうまくできずに、急に熱がぼーんと上がって、病院に着くと下がっているということは何回か繰り返した時期がありました。それは季節の変わり目のときだけで、あとはエアコンを24時間ずっとつけるようにしたら大分おさまって、それ以降は全くなくなりました。皆さんはどうだったのかなというふうにブログで語りかけてみたりはしたんですけども、そういうときは熱中症というよりも、体温のコントロールができていなかったということなのでしょうか。

黒澤 あまり教科書には書いていないですけども、体温コントロールがうまいほうではないのかもしれませんがね。ですから、注意は必要ですよ。エアコンもいいんですけども、コントロールがつかないということは、そのまま体温も下がり切ってしまうというか下がってしまうので、そういうところも必要かもしれませんね。

それから、ATR-X 症候群のお子さんでぶくぶくしている子はいないですよ。一般的にはみんなスレンダーですから、なおのこと環境の温度には結構影響を受けやすいのかなと思います。寝苦しい夏ではあるんですけども、エアコンなどには注意していただいたほうがいいかもしれないですね。睡眠不足というのは情緒面でも非常に不安になりますので、できるだけ一定の気持ちを維持するために、睡眠と環境は大きいかもしれないですね。

R あと、今年初めておなかの調子が悪くなって、入院したんです。呼吸もできなくて真っ青になるぐらい空

気のみ込んでしまって、かん腸をしてもウンチが出ないような状態で、一度入院したんですけれども、そのときに先生からはイレウスではないと言われたんですね。たまたま胃瘻があったので、胃瘻を点滴みたいにつるしてつけっ放しにして、ずっと空気を抜き続けて、やっと治って退院したという感じだったんですけれども、そういったことはよくあるのでしょうか。

黒澤 季節的にはいつですか。

R 春、ゴールデンウィークぐらいでした。

黒澤 冬などには割と動きが悪くなる。ATR-X 症候群のお子さんでなくても、染色体異常のお子さんなどでは、低体温になりますと動きが悪くなりますので、イレウスではないということですが、一般論としてはイレウス様になりやすいお子さんが多いんですけれども、どうなんですかね。対応策としては、本当に動かなければ入院ということになりますけれども、その前に、動かすお薬が何種類かありますので、できるだけ経口のお薬で早めに対応するのがいいのかもしれないですね。

R かん腸とかではなくて。

黒澤 いや、ご自宅ではまずはかん腸ですね。かん腸が第一です。

R わかりました。ちょっと主治医の先生と相談してみます。

和田 空気嚥下症というのは、ATR-X 症候群では必ず出てきて、空気をのみ込んでおなかがぱんぱんになって、おなかの動きが悪くなるということは皆さんよくご経験されると思います。おなかの動きが悪くなるということに関して、笛木先生、いかがでしょうか。ふだんは何ともないんだけど、突然、食べなくなる、発作を起こす。前回は話がありましたけれども、急におなかが動かなくなるとか、ぱんぱんになるとか、急性腹症という外科的な処置を受けたという例もあるようですけれども、ふだん気をつけることとか、何かありますでしょうか。発作的なものは難しいでしょうけれども。

笛木 一般論になりますけれども、立位とか座位がとれる方は、食べたものが自然にだんだん下のほうに行っ

て、空気は上のほうに行くんですね。だから、げっぷを出して空気を抜くことができます。だけど、仰向けで寝ている人はそれを出しにくいので、確かに胃瘻から引いたり、胃チューブから引いてあげることが大切です。

寝ている姿勢が多い人は、腸管はずっと長いんですけれども、腸の中に空気の層とミルクの層と、あとは下のほうに便の層があります。特に点滴とは違って、腸から水分が吸収されるというのは一定のリズムではないので、ちょっと便がかたくなったりするとますます腸の動きが悪くなって、麻痺性イレウスという形になるのではないかと思います。

ですから、適度な腹臥位とか上体拳上位とか、そういう運動をしてあげることがいいと思います。あとは、適宜、かん腸してあげるのがいいのではないかと思います。

和田 今、消化器、おなかのほうの問題が少し話題になりました。今日のテーマの一つでもありますけれども、日常にお困りの方とか、いろいろあるかもしれない。ご質問とかはありますでしょうか。今日は初めての方もいらっしゃると思いますが、1回目に出ていない方にとっては、今日の2回目は1回目の内容が少し省かれている部分もあるので、なかなか理解しにくい部分があったかもしれません。申しわけありません。1回目の議事録も、ご希望があれば手元に何冊かありますのでお渡します。お帰りのときにでも言ってください。

消化器の問題、おなかの問題ということでほかに何かありますでしょうか。周期的に繰り返すということが、ATR-X 症候群では時々ある。食べなくなるとか、1年に1回、1週間、寝込んでしまうとか、そういう発作が、てんかん発作ではなく、時々あるお子さんもいるんですよ。そういうメカニズムとかの手がかりがあればとは感じるところです。

消化器の問題はよろしいでしょうか。では、おなかに限らず、ふだん気になることとかはいかがでしょうか。今回、Aさんのブログでも書かれていまして、先ほどお母さんもお話しされていましたけれども、今は何年生で

したか。

A 中学2年です。

和田 A君は、結構大きくて、ブログの写真とかを見ると、とても元気だったんですね。それがあつた日、突然、ICUに入院しましたという状況で、普段元気そうでもそういうことが起き得るんだと驚きました。栄養状態が2週間、3週間前からよくなかったということもあつたようですし、この猛暑も関係があつたのかもしれないですけども、ふだんは元気でも、そういう状態になりやすいんだということで、少し注意が必要かもしれないですね。

感染症が重くなりやすいとか治りにくいとか、いわゆる免疫不全があるということは決してないんですけども、やはり油断してはいけません。それはどのお子さんにも同じなんですけれども、そういうことが言えるかもしれない。特に逆流ということが問題になってきます。先ほど笛木先生のビデオでもありましたけれども、おなかに入ったものが上に出てきて、それが肺に入って誤嚥性肺炎を繰り返すということが、ATR-X症候群の患者さんが入院される一つの大きな原因ではないかと思つたので、それは十分に注意されたほうが良いと思つた。

逆流の問題では、胃瘻とか手術ということがあります。今回、患者さんの中でも胃瘻をされているという方も何人かいらっしゃいましたけれども、それに当たって目安とか検査とかはありますか。胃瘻の手術とか逆流の手術とか、そういう点ではいかがですか。

笛木 外科の先生の基準としては、先ほど示した上部消化管造影の逆流の程度と、pHモニターの逆流時間ということになると思つた。でも、食べているときに少し気持ちが悪くなることによって、食べることに本人にとって苦痛になってしまうような場合には、もうちょっと早く胃瘻の手術や逆流防止の手術をしてあげてもいいかなとは思つております。でも、人それぞれで、そのほかの要素もあります。本人が食べるということにどれぐらい集中できているかによつてです。やっぱり食べな

いときもありますので。ですから、モチベーションの問題と胃食道逆流とか誤嚥という悪い要素の場合をはかりにかけながら、個別に対応するしかないかなと思つた。

和田 モデルマウス、ネズミさんの話が出てきましたけれども、感想でもよろしいですし、質問でもよろしいですけども、何かありませんか。こんなことはどうなんだろうとか、こういうことをぜひしてほしいとかということはありませんか。

〇〇 実際の臨床実験に行くまでには、どれぐらいの道のりがかかるのか。まずは特定されなければいけないですね。実際に人にアプラインするまでに、どういう過程で進むのでしょうか。

北島 ご紹介したように、ATR-X症候群は非常に幅広く、症状がたくさんありますから、何かに絞らなければいけない。例えば学習能力を少しアップさせるようなものとか、いま消化器の問題とかが出ていますので、マウスで何かが出てくれば、そういうものに絞っていく。次に、この病気に対しては特効薬とかがまだない状態ですから、現在、けいれんにしても何にしても、世の中で出されているお薬がたくさんありますよね。それがこのマウスに対して有効かどうかということトライアル、試してみて、それが使えるかどうかのスクリーニングとか、そういうことはある程度できる可能性があるのではないかという気がします。

それから、富山県は漢方薬が有名なんです。比較的飲みやすいとか、においがあつて子供さんにはなかなかきついかもかもしれないけど、副作用も少なく、例えば夜泣き・かんむしのお薬とか、昔からおじいちゃん、おばあちゃんが使っている漢方薬みたいなものがあります。そういうものがこの補助みたいなものとして使えないかということをやろうと計画していたこともあります。

ですから、このマウスの病気が何か、ある程度決まってきたら、次の方向性としては、基礎的な研究として、根本的な原因は何かとか、そういうことを突き詰める研

究と、もう一つは、現在できるようなお薬とか、何か使えるもので、マウスがこの病気を少しでも改善したということを示すようなものをスクリーニングする。それが見つかって、既にお薬として売られているものであれば、こういうものが効きますという情報を提供して、すぐにあしたにでも使ってもらえるかもしれません。

新薬を開発するというのは非常に難しいと思うんですね。まだ時間がかかりますけれども、いま市売されているお薬の何がこのマウスに効くかということはやっていないので、それをまず急ぎたいという気がしています。

〇〇 DNAの配列がおかしいという病気ですよ。それに対して薬で何とかできるものなんですか。

北島 今、DNAそのものを治すとすれば、遺伝子治療とかですね。

〇〇 漢方薬で DNA をどうにかするというのではないんですか。

北島 そうではないです。漢方薬がどうか、今やっているけいれんのお薬とか胃腸のお薬とか、たくさん症状が出てきますよね。

〇〇 あくまでも症状を和らげるという意味での漢方薬ということですか。

北島 はい。すぐにあしたにでもお役に立てる情報が出せるとすれば、それをやっていく。将来的に遺伝子そのものをさわらないと、どうしても根本治療にはならないと思います。それが最終目標になってきますけれども、そこまではまだまだ道のりは遠いのではないかと思います。

和田 治療というのは大きな問題です。1回目のときに、これはどんな病気かということをちょっと説明させていただきましてけれども、先ほど北島先生のお話にもあったように、ATR-X 症候群というのは非常に多彩な症状があるんですね。脳の症状だったり、血液の症状だったり、骨の症状だったり。ですから、ATR-X というものが働かないと結局、それによって調節されている設計図、遺伝子がうまく働かないのだろうと考えられてい

ます。だから、一つの遺伝子が壊れただけで多彩な症状が出る。多彩な症状を出す原因となっている遺伝子がわかって、それがどのようにうまく働いていないのかということがわかれば、それが治療に結びつく。

ですから、ATR-X は治せなくても、それによって調節される下流のほうにわかって、下流のほうをうまく調節できるような薬が見つければ、治療に結びつくかもしれません。設計図自身はちゃんとあるわけですが、それがうまく働いていない。眠っているのであれば、起こしてあげよう。働き過ぎているのであれば、眠らせてあげよう。そのターゲットがわかれば、ATR-X 自身がうまく働いていなくても、ターゲットをうまく調節することが一つの治療としてあるのかなという考えです。そういう病態を持つ疾患なんだろうということは昔から予想されています。先ほどの北島先生の研究がより進み、メカニズム、どうしておかしいのか、何がターゲットなのか、ATR-X が働かなかつたら結局、どこがおかしくなって症状が出るのかということがわかれば、治療になります。

実際にそういう疾患があつて、上のほうは治せない。遺伝子の病気だから上流のほうは治せなくても、下流の方がより働くような食べ物などをより多く食べることで、うまく体が働くようにすることが治療法として試されている疾患もあります。ですから、直接 ATRX 遺伝子を治す遺伝子治療というのは最終的なものかもしれませんが、まずはメカニズムというところが大切です。

ATR-X 症候群は 1995 年ぐらいに見つかっていますが、非常に難しい病気です。北島先生や別府先生のグループにそこを何とか突破していただけることを期待したいと思います。よろしくお願いします。今日あしたの治療でないということは皆さんにとって歯がゆいところかもしれないですけども、私たちが頑張っていきたいと思います。

K 前からあつたんですけれども、最近、笑い発作だと思われるのですが、夜になると必ず、ふだん笑ってい

るのは明らかに違って、名前を呼ぶ、さわるだけでも異常な笑い方で、それがしばらく続く。声をかけると一応おさまるんですけども、多分、笑い発作だと思うんですね。脳波の検査のときにはそれが出ないので、特に異常はないと言われたんですけども、そういうときに対処する方法として、医学的なところと、民間治療ではないですが、お母様たちがどういうふうに対応しているのかをこの場で聞ければいいと思うのですが。

和田 いかがでしょうか。先ほどもちょっと出ましたが、感情、笑い発作というところで、経験されているという方はいらっしゃるでしょうか。

J うちも夜になると急に笑い出して、名前を呼んでもげらげら笑っていて、それがしばらく続いて、こてつと寝ちゃうんですね。それが笑い発作なのか、ただ単にテンションが上がって笑っているだけなのか、ちょっとわからないんですけども。

和田 K 君のところは、笑い発作で、声をかけてあげればおさまるというところを見ると、いわゆるけいれん発作ではないという印象はありますけれども、けいれんか、けいれんでないか。てんかんか、てんかんでないかということになりますかね。最終的には笑い発作のときに脳波異常が出ているかどうかを調べるしかないのかなと思いますけれども、声をかけると治るという意味では、てんかん発作ではないらしいという印象があります。ほかにはどうですか。

S うちの笑い過ぎちゃうとだんだん顔色が悪くなってきて、けいれんみたいになっちゃうときがありますね。夜、寝るときとは限らないですけども、ふだんは普通にしている、笑っているなど。最初はニコニコしている感じだけど、だんだん声が大きくなってきて。もっとひどいときは、小さいときには泣いて息をとめちゃうということもありました。

和田 笛木先生、笑い発作に関して何かありますか。笛木先生はリハビリテーション科、神経内科、我々と同じ小児神経の専門の先生ですが、笑い発作ということではいかがですか。

笛木 どうなんですかね。ひくっとなって、目つきが少し変わって、そのときに笑っているように見えるというような患者さんの場合は、どちらかという脳波異常があるという場合が多いと思います。あとは、視床下核といって、脳のある部分の形成異常があったりすると笑い発作が起こるようです。でも、今のお話のようなのだと感情の起伏の面も少しあるのかなと思うので、睡眠と覚醒リズムを調整してあげるのがいいのかなと思います。

和田 なかなか難しいですけども、笑い発作は朗らかでいいかなと考えて、困っていなければ薬は要らないということにもなるのかなとは思っています。

ほかにいかがでしょうか。

Q 今、けいれんの薬を飲んでいるんですけども、発作のある方がいたら、どんな発作なのかを教えてくださいんですけども。

和田 いかがでしょうか。ATR-X 症候群の患者さんでは発作が3分の1ぐらいに見られるということです。ただ、比較的少ない薬で治る方が多いんですけども、Q 君の場合はなかなか治りにくいという部分があり、笛木先生のもとで調節していただいて、今は元気になっていますけれども、てんかん発作というところではいかがでしょうか。

J うちの4年前に発作で入院しまして、薬を飲んで、それ以降は出ていませんが、多分、無呼吸発作だということで、現在も薬は飲んでます。あと、発作という感じは、まだ私は一度も見ていません。唇の色が紫になって、チアノーゼになるというのも発作ですね。

O うちの、自己紹介のときにも言ったんですけども、West 症候群という難治性てんかんにかかりまして、それは脳がどんどん萎縮するてんかんらしくて、今は3種類の薬を飲んでます。ちょっとおさまったかなと思ったら、半年ぐらいたったら再発するというので、微妙に薬の量を調節しています。ちょっと減らしたら、また出るという感じ。年がたつにつれて薬の効きも悪くなるらしくて、脳波をはかったりして、定期的に診て

もらっています。3カ月ぐらい前にまた発作が起きたんですけれども、薬と、名前は忘れたんですけれども、何とかという注射を打って抑えたというところなんです。1週間か2週間ぐらいたったら、また脳波をとろうかという話をしています。

Q 発作というのは、大きな発作ですか。5分以上とか。

O 5分以上ですね。

Q 座薬のダイアップでとまりますか。

O いや、座薬ではとまりません。

和田 てんかん発作というのはなかなか難しく、一つ注意しなければならないのは、ATR-X 症候群の患者さんでは時々、先ほどの笑いも含めて、本当にてんかん発作なのか、発作でないのか、力を入れているのが発作なのか、発作でないのかということはなかなか微妙で、見ただけでは判断がつかないケースも多いのではないかなと思うんですね。てんかんではないのにてんかんだと行って、薬をどんどん増量しかねないということもあるので、もしてんかんが疑われるというときには、状況によってはなかなか難しいんですけれども、脳波検査できちんと評価する。発作を起こしているときに脳波をとって、発作中に脳波異常を伴っているかどうかという評価をきちんとするということが一番大切です。そこをしないで薬ばかりをふやすということがないようにしなければならぬ。

ただ、発作が少ない人ですと、1週間入院しても1回も発作がなくて、つかまらないという難しさもあります。ただ、発作と紛らわしい症状があるということに気をつけて、むやみに評価せずにお薬増量だけをするということのないように注意する必要があるかなと思います。時にまじっています。発作と発作でないものが非常に似ているときがあります。

West 症候群を発症されたというお友達もいましたけれども、West 症候群を発症する ATR-X 症候群というのは比較的まれですね。私はお聞きしたのは初めてです。ただ、典型的な脳波ではなかったということがあります

ので、難しいですね。

あとはいかがですか。アンケートがありますので、ぜひ記載して下さい。ご希望があればまた第3回を引き続いてやりたいと思いますし、アンケートの結果によってはこれが最後になるかもしれないです（笑）。

この場は私たちが皆さんに情報を提供して教えるということではなく、ぜひ皆さんが発信者となって、私たちとお互いに共有して、日本じゅう、世界じゅうに発展させていければいいかなと考えています。そういう意味で、今度、アメリカの学会でも診断基準ということで発表させていただきますけれども、皆さんの一つ一つの表情だったり、日常的事物だったり、しぐさだったり、そういうところも非常に重要だと思いますので、ご協力いただければと思います。

では、最後にゲストの先生からお一人ずつ、ごあいさつをいただきたいと思います。

笛木 今日はこういう会に参加させていただきまして、本当にありがとうございました。今日、皆さんから教えていただいたことを参考に、これからも臨床のほうでやっていきたいと思いますので、どうぞよろしく願います。（拍手）

別府 今日は和田先生にこういう機会をいただきまして、ありがとうございました。患者さんのこういう集まりを見て本当に励まされましたので、これからまた大学に戻って研究に頑張りたいと思います。（拍手）

北島 本日はどうもありがとうございました。私たちは基本的に患者さんから学ぶ、教えてもらうということで、答えはみんな患者さんの中にあるんですね。そういうことを学びました。特に皆様方がどういうことで困っていたらしゃって、どういうことで不安に思っていたらしゃるかということが、この目で見て初めてわかりました。また、今日は初めてたくさん患者さんを見ることができました。ありがとうございます。

見ると、みんなとても優しいというか、かわいい顔をしているなど。いやされるような笑顔を持っている方がたくさんいて、うちのマウスもみんないやされる顔をし

ているんです。(笑) 一緒だなと思ったのが、ぱっと初めて顔を合わせたときの印象でした。これはひょっとしたら、私たちのやっていることは皆様方のお役に立てるんじゃないかなというふうに直感しました。頑張りたいと思います。よろしくお願いします。(拍手)

和田 診断されていない患者さんがまだまだたくさんいらっしゃいます。今日来て下さっている中にも、お母さんが必死に調べてたどり着いて、主治医の先生にお願いして診断してもらったという方もいらっしゃいますし、お母さん同士で「似ているんじゃない？」ということがきっかけになって診断されたという方もいらっしゃるのと伺っております。私たちも医療機関でより診断できるように、よりいろいろな情報を皆さんに提供できるようにしていきたいと思います。

今日は長い間、どうもありがとうございました。またよろしくお願いします。(拍手)



(注意:プライバシー保護のためご家族や関係者のお名前は隠しました。また、内容を損なわない範囲で、表現を適宜変更させていただきました。ご了承ください。)

文責:和田敬仁

この勉強会は、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)「ATR-X(X連鎖αサラセミア・精神遅滞)症候群の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」の一環として行われました。



Clinical and Molecular Genetic Study of ATR-X syndrome Patients in JAPAN and Proposal of Clinical Diagnostic Criteria of ATR-X syndrome

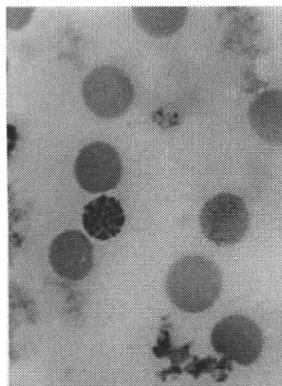
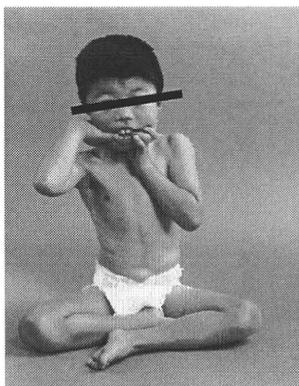
Wada T¹, Shimbo T¹, Mitani H¹, Osaka H¹, Kurosawa N¹, Okamoto N²

1. Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, JAPAN
2. Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, JAPAN

60th Annual Meeting of American Society of Human Genetics,
Washington DC, 2010 Nov. 5th

ATR-X syndrome

X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome



- Male patients
- Severe mental retardation
- HbH (α -thalassemia)
- Characteristic facies
- Genital abnormalities
- Skeletal abnormalities
- Characteristic behavior

- Mutation of *ATRX* gene on Xq13.3

- More than 200 patients in the world, including 40 Japanese patients [Gibbons RJ, Wada T, et al. *Hum Mut*, 2008]

ATRX gene mutation causes both Syndromic and non-specific X-linked mental retardation

- **Syndromic X-linked MR**

- ATR-X
 - ATR-X in female
[Badens C, *Am J Med Genet*, 2006]
- X-linked MR with spastic paraplegia

- Juberg-Marsidi syndrome
 - Carpenter-Waziri syndrome
 - Holmes-Gang syndrome
 - Smith-Fineman-Myers syndrome
 - Chudley-Lowry syndrome

=> ATR-X syndrome

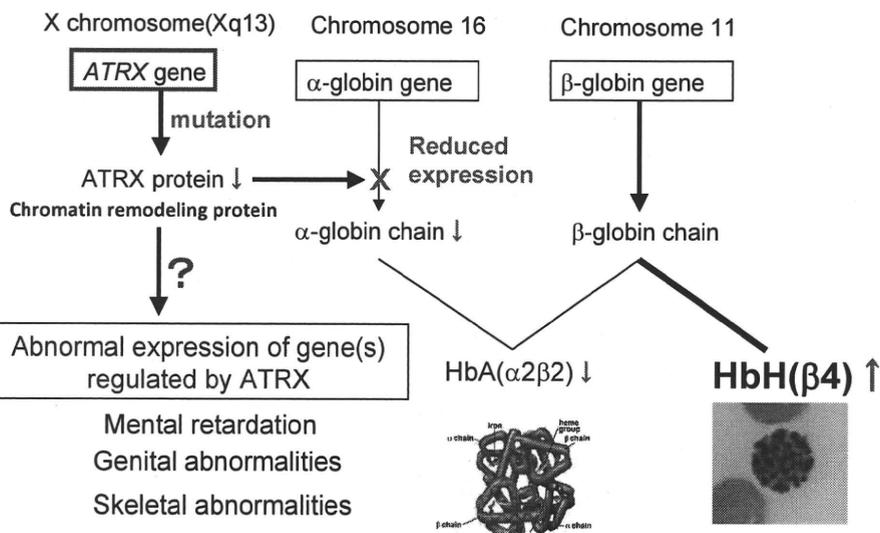
- **Non-specific MR in male**

[Guerrini R. *Ann Neurol*, 2000; Yntema HG. *Am J Med Genet*, 2002]

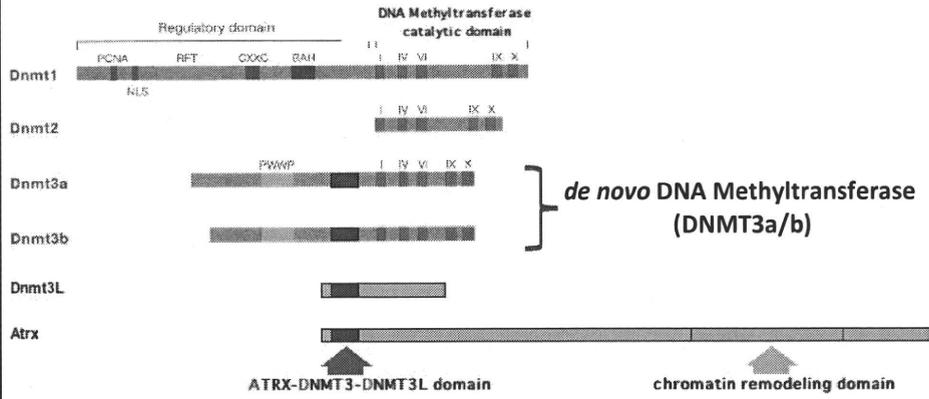
- **Non-specific MR in female**

[Wada T. *Am J Med Genet.*, 2005]

Pathophysiology of ATR-X

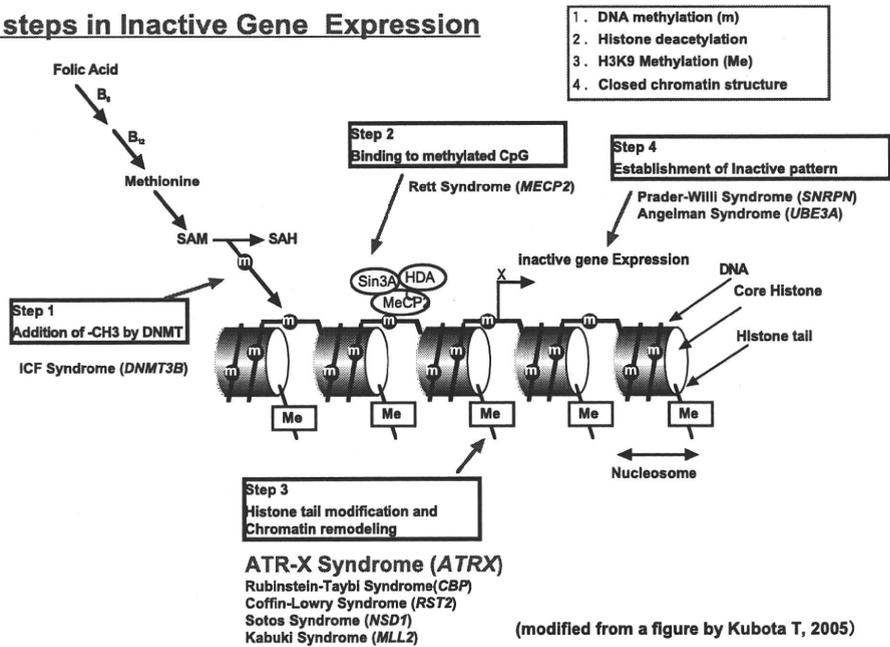


ATRX protein is a chromatin remodeling protein, which share the domain with *de novo* DNA Methyltransferase (DNMT3a/b)



ATRX is involved in the establishment or maintenance of DNA methylation [Gibbons RJ, 2000]

4 steps in Inactive Gene Expression



ATR-X症候群の患者さんやご家族のために ATR-X症候群 ネットワーク ジャパン Only in Japanese



ATR-X syndrome Network Japan

- For patients & families, and all involved in ATR-X syndrome
- To provide clinical information to patients and families
- To exchange information between families
- To make ATR-X syndrome known to doctors
- To register patients, and collect clinical information
- To offer molecular genetic testing
- To do clinical and basic study for ATR-X syndrome

ATR-X症候群とは
About ATR-X syndrome

ATR-X症候群と遺伝
ATR-X syndrome and heredity

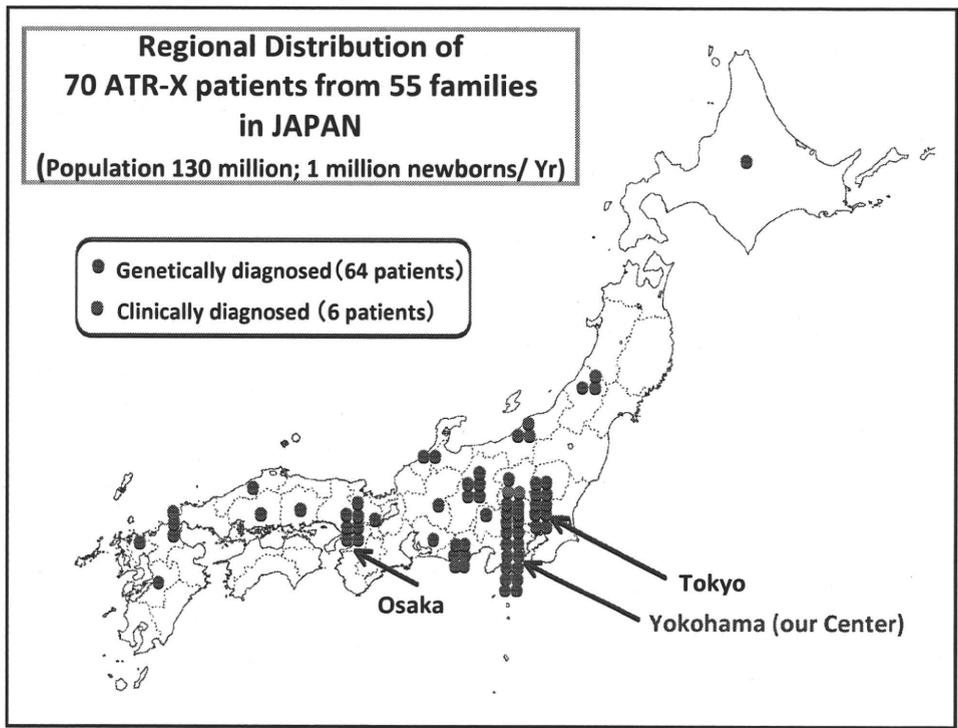
Q & A



<http://kcmc.jp/ATR-X/index.html>

ATR-X Meeting in Yokohama, 2010 Feb.

Network Japan. All rights reserved.



Estimation of the prevalence of ATR-X syndrome

Down syndrome	V.S.	ATR-X syndrome
1599 patients for 25 years		11 patients from 9 families for 25 years

Down syndrome : ATR-X syndrome=145:1

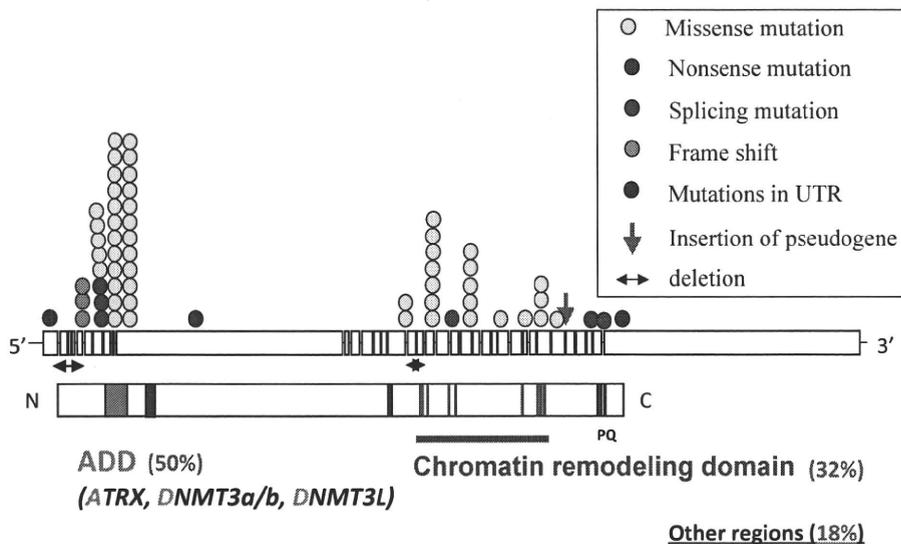
Down syndrome	➔	ATR-X syndrome
10-12 patients /10,000 newborns		1 patients / 60,000–70,000 newborn boys

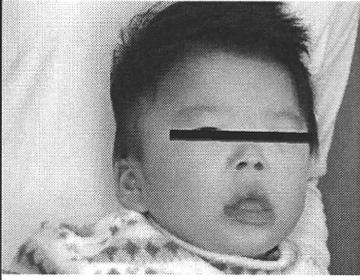
1 million Newborn in JAPAN => 7 – 9 New ATR-X Patients every year

Considering the probability of substantial under-ascertainment, the prevalence can be much higher; 1 patients / 30,000–40,000 newborn boys ?

(From data of Dr. Kurosawa, Div. of Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, JAPAN)

ATR-X gene mutations of 64 Japanese ATR-X syndrome Patients





- **III-2; 1Yr4Mo, boy**
- **Clinical course**
 - **At birth**
 - G.A. 39w3d, Wt3025g, HC31.7
 - Asphyxia (-)
 - **Neonate**
 - Poor feeding, poor weight gain
 - **Infant**
 - Monthly attack of poor feeding and dehydration
- **Delayed development**
 - Head control, 9mo; Sitting, not yet
 - No meaningful words
- **Physical features**
 - General hypotonia
 - Characteristic facies; hypotonic facies
 - Genital abnormalities
 - Small and undescended testis
 - Skeletal abnormalities
 - Contracture of fingers
 - Eye contact is rare





Diagnostic criteria of ATR-X syndrome (extracts)

Consistent & Diagnostic signs and symptoms (>90%)

1. **Male patients**
2. **Severe mental retardation**
no meaningful words
3. **hypotonic facies**
Microcephaly, Upswept of the frontal hair, hypertelorism, depressed nasal bridge, small triangular nose, tented upper lip, prominent lower lip, open mouth,
4. **Gastrointestinal abnormalities**
feeding difficulty (need gavage feeding), vomiting, gastroesophageal reflux, aerophagia, ileus, constipation, excessive drooling
5. **Characteristic behavior and/or posture**
Autistic behavior : avoiding eye contact, stereotype movement
Emotionally labile; bouts of prolonged crying or laughing
Looking up obliquely with his chin up, Tilting his head
Self injury or self-vomiting; pushing up his jaw or throttling his neck with his palm upward

Frequent signs and symptoms (>50%)

Neonate ; general hypotonia

Abnormal External genitalia ; small or undescended testes,
micropenis, hypospadias

Skeletal anomalies ; tapered digits, joint contracture, kyphosis or
scoliosis

Growth ; short stature

Testing ; HbH inclusions in erythrocyte by Brilliant cresyl blue
staining (80%)

Associated signs and symptoms (<50%)

CNS; epilepsy, abnormal brain MRI (cerebral atrophy, abnormal
signal of white matter, agenesis of corpus callosum)

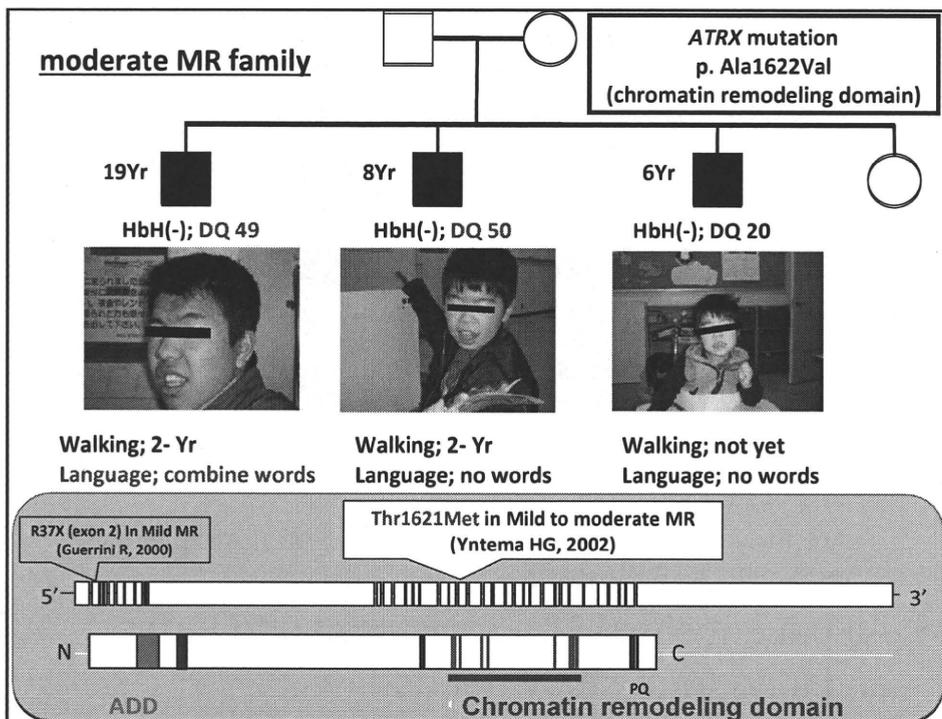
Congenital Hear disease;

Kidney; anomaly

Eye; strabismus, cataract

Miscellaneous; periodic attack of poor activity and/or feeding for
several days, apnea or cyanosis attack

Others: X-linked suspected family history (*de novo* -30%)



Discussion (1/2)

- We should evaluate the validity of this criteria
 - We have analyzed patients, whose phenotypes are relatively typical (selection bias).
 - *ATRX* mutation can cause wider clinical spectrum.
 - We should do *ATRX* mutation analysis for mental retardation patients, and re-evaluate their clinical phenotype as *ATRX* gene mutation “positive”.
- The prevalence of ATR-X syndrome may be much higher than expected.
 - 1 patients / 30,000–40,000 newborn boys?
 - Many patients remains to be diagnosed.

Discussion (2/2)

- No apparent genotype-phenotype correlations
 - Mutations in chromatin remodeling may cause milder phenotypes.
- We should analyze ATR-X-LIKE patients who have no *ATRX* mutations.
 - Are their diagnosis other syndromes, just similar to ATR-X syndrome, with other gene mutations ?
 - Do they have *ATRX* mutations, which cannot be detected by our method?
 - Are they ATR-X patients, whose mutated gene product work with *ATRX* protein?
- All patient should be registered and further and long-term study needed.

Acknowledgement

I thank patients & their families, and their doctors.

- Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford, UK
 - **Gibbons RJ**
- Kanagawa Children's Medical Center
 - **Kurosawa K, Enomoto K, Nishikawa T**
 - **Osaka H, Shimbo H, Mitani T, Wada T**
- Hokkaido University
 - **Saitoh S**
- Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
 - **Okamoto N**
- Shinshu University
 - **Fukushima Y**
- Yokohama City University,
 - **Matsumoto N**
- The Graduate University for Advanced Studies
 - **Tanabe H**
- National Center of Neurology and Psychiatry
 - **Goto Y**

The research grant for Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan supports this work



By Ms Chiaki Sakuyama,
Kanagawa Children's Medical Center