

しいこともありました。でも、今はおかげさまで、家族5人で元気に過ごさせてもらっています。今日初めてこの勉強会に参加させてもらいまして、ホームページを見ていて、全国のあちこちにいらっしゃるということはわかっていましたが、今回、こうやってお会いすることができて、これから皆さんと交流ができたらいいなと思っています。あと、今日はおくれてきまして、先生たちの貴重な話が聞けなかったのがちょっと残念でしたし、昼も食べていなかったの、来るなりおにぎりを食べたりして失礼しました(笑)。またこれからよろしくお願ひしたいと思います。ありがとうございます。(拍手)

U: 東京から参りました。今朝、子供を抱き上げたときに腰を痛めてしまいまして、直立できない状況なんです(笑)、よろしくお願ひします。子供は今、身長が92センチ、体重が13キロ、3歳10カ月です。大阪とは少なからず縁がありまして、1歳半のときに主治医の先生から岡本先生を紹介していただきまして、遺伝子検査をしていただきました。その結果、ATR-Xであることを見つけていただきました。最近、4月から江東区の障害者発達支援センターというところに週4日、午前中に通っています。集団保育のようなことをしているんですけども、最初は半泣き状態で、先生に抱きついて離れないような状態だったのですが、最近は大分周りの子供になれてきて、自分からほかの子と遊ぶようになってきました。ですから、集団保育にもなかなか意味があるのかなと思っています。それによって考え方とか意思がはっきりしてきたし、嫌なことは嫌だとちゃんと出すようになってきていると思います。あと、活動が大分活発になって、最近、ひざ立ちからつかまり立ちに移りつつあります。ですから、集団保育のような形をとってあげれば、もう少し発達が促進されるのではないかなと思って、2人で見守っているところです。勉強会には第1回から参加してまして、今日で皆勤賞です。(笑) 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す。ご家族の中で、後から来てまだ自己紹介をされていない方はいらっしゃいませんか。では、時間の関係で1名ずつの紹介はでき

ませんが、大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科の先生、スタッフの皆さんは立っていただけますか。今日、参加していただき、いろいろと手伝っていただいています。どうもありがとうございます。(拍手) あと、近畿大学大学院の遺伝カウンセラー養成課程の皆さんにもお手伝いいただいています。どうもありがとうございます。よろしくお願ひいたします。(拍手) それから、川崎医療福祉大学の山内泰子さんです。遺伝カウンセラーで准教授をされています。(拍手) 神奈川県立こども医療センターから、遺伝カウンセラーの西川智子さんと遺伝科の富永牧子先生が来ています。ありがとうございます。(拍手)

梶川邦子先生: 大阪府立母子保健総合医療センターの近くにありますが、堺市立南こどもリハビリテーションセンターの通園施設のつぼみ園から5人、参りました。1人、ATR-Xの患者さんがいらっしやいまして、私も初めてのATR-Xのお子さんですので、今日はいろいろと勉強して帰りたいと思います。よろしくお願ひします。(拍手)

V: B君が小学校の1年生から3年生まで担任させていただきました。今は違う支援学校に行っているんですけども、すごく大きくなって、小さいときから「いやしのヨシ君」と言われていて、本当に学校の中ではアイドルみたいで、どの先生からもかわいがっていただいて、私も3年間、本当に楽しく過ごさせていただきました。小学校を卒業された後も時々はお会いして、今日のこの勉強会も、ご家族の方からお知らせをいただきまして、またぜひ一緒に勉強したいなと思って参加させていただきました。これからも勉強しながら、B君の成長を見ていきたいと思っています。(拍手)

和田: 人数の関係で、一人一人ごあいさつできない方には大変申しわけありませんでした。今日は消化器ご専門の位田先生や、経験豊富な岡本先生がいらっしやっていますので、いろいろなことを聞いていただきたいと思っています。まずは消化器のほうの問題について、何か確認したいということはありませんでしょうか。

U: 先ほど位田先生から、嘔吐とGER、逆流症は違う

というお話を伺ったのですが、どういう点で違うのでしょうか。また、子供の食事の様子を見て、嘔吐しているのか、逆流症なのかを我々が判断できる基準みたいなものはあるのでしょうか。

位田 症状的には、繰り返す嘔吐はなかなか難しいんですけども、定義の中では一応、意図しない、たらっと流れるのが逆流だと言われています。でも実際には、ヨーロッパの文献でも、嘔吐と溢乳の区別がなかなかできない。厳密に言えば、嘔吐は吐くということで、呼吸器とか、腹圧がかかってウエツとなってしまうというものです。逆流というのは、たらっというものです。厳密にはそういう違いがあります。

例えばアレルギーがあって吐くわけですが、それは基本的には嘔吐だと思います。それは GER からはだんだん外れていくのだらうと思います。正直、今は一緒くたになっています。ただ、繰り返す嘔吐の場合は、やっぱり嘔吐する原因があり得る。例えばアレルギー、あるいは代謝の問題で、腎臓が悪いとか〔ゴハン?〕も含めて、そういうことがあり得るとのことだけは頭の隅に入れて見ていかなければいけないと思います。

U：食事で戻すときの様子を見て、嘔吐か、逆流症かを我々が判断することは難しいということでしょうか。

位田：そうですね。なかなか難しいです。起こっていることは、胃に一たん入ったものが戻るとのことですが、厳密にはなかなか区別が難しいです。厳密には溢乳と嘔吐は違うという話をさせていただきましたが、GER とか逆流のももとの定義としては、げっぷをしたときに、空気だけでなく物も一緒に戻ってしまうということです。ですから、吐く程度が違うということかもしれません。食事したときの違いとしては、なかなか区別が難しいと思います。

例えば吐くものの中に胆汁とか、黄色いものが混じるというのは、逆流ではないんですね。それはやっぱり嘔吐なんです。食べたものだけでなく、胆汁とか、緑の液とか黄色い液と一緒に戻ってくるようであれば、それは嘔吐だと思います。それは逆流とは少し違うと考えなければいけないということになると思います。

ただ、食事の話が出ましたので一つお話ししますと、嚥下の機能、協調運動が下手で、ひっかかるというか、それが刺激になって吐いてしまうこともありますので、食事の形態はすごく大事だと思います。要するに、どの形態で食べているのか。粒がちょっとでもあつたらだめとか、さらさら過ぎても誤嚥してしまう。かたさ、粘度、粘調さというのはすごく大事だと思います。例えばミルクでも、少しとろみをつけてあげるだけで、肺のほうには行かずにうまく嚥下できて、結果的に吐かずに済むこともよくあります。ですから、かたさとか形態というのはすごく大事だと感じます。

U：大きくなっていくにつれて、だんだん食の形態を普通食にしていきたいというのが普通だと思いますが、普通食に向かうために粒を大きくしていくときの注意点みたいなものはありますか。

位田：ひっかかって吐くというような症状があるのであれば、ちょっと無理だということで、もとに戻してあげるしかないのかなと思います。押したり引いたりじゃないですけども、そういう形になるのかなと思います。

U：戻さない程度には大きくしていきつつ、吐くようであればもとに戻すという感じで、様子を見ながらやったほうがいいということでしょうか。

位田：そういうことだと思います。

U：いえ、ありがとうございます。

和田：食事の話、嘔吐と逆流の違いということが出ました。先ほど、今まで食事はあまり問題なかったのに、だんだん下手になってきて食べなくなってしまったというお友達がいましたね。今、どういう状況かをちょっとお話しただいて、位田先生にアドバイスをいただければと思います。

G：つい最近のことで、この1年と前の1年を比べると、激減とまではいかないんですけども、ちょっと減っているんですね。この子自体が知恵でやっているのかどうかはわからないのですが、吐く行動、ウエツとするんです。そうすると、支援学校の先生はそこで食事をとめるという形です。支援学校から帰ってきて連絡簿を見ると、小学4年のときはほぼ完食であったり、よく全

部食べられましたという表記があったのですが、今はほぼ食べない毎が続いています。家庭に戻ってきても、食べるのはうどんとかで、好きなもの以外は自分で受け付けられないようにしています。例えばうどんであれば、そのままつると食べるのではなく、私たちが全部刻んで、1センチもいかないかな、それぐらいにして食べさせています。

位田：G君は、私も「おなかの先生」ということで小さいときから一緒に見ていて、今日初めてそういうことをちゃんとお聞きしたんですけれども、先ほどお父さん、お母さんも言っていたんですけれども、自然経過にしてはちょっとあれなので、逆流なのかとか、食道炎を起こしていないかとか、そういうことは一度きちんと見ておくほうがいいのかなと思います。順番にやってみましょうかね。

G：皆さんはどうなのかわからないんですけども、口に手を入れるのが日常で、今も手に持っているのですが、そういうものはずっと欠かせないものなんですね。ダイソーで売っている100円のもので、色も変わったりしていますが、口腔からばい菌が入って、月に一度ぐらい、40度を超えるような熱をずっと繰り返して、地元でかかっている小児科の先生に「ああ、ばい菌やな」と。白血球の数値が異常に高く上がります。40度の熱でも、熱に強いのか、ぐったりするのでもなく、39度ぐらいだと普通に家の中を歩いているんですね。もう寝なさいと言っても、氷枕とかは嫌がりますし。数値が高いときは、3日4日、連続で点滴しておさまるのを待つということの繰り返しです。短いスパンであれば、月に2回訪れるときもあります。年に10回以上は小児科にかかっています。「いつもの熱ですね」という感じで伝えられています。

位田：今のポイントの一つは、ほかのお子さんでもそうなのですが、周期性の発熱がある。それはやっぱり自律神経の問題が一つあるのかなと。ほかのお子さんの周期性嘔吐みたいな形で、発熱を伴うのかなと。そういうことが少しあるのかなと思います。あとは誤嚥をしているかどうかという検索が要るのかなと思います。最近、食べないということもありますので、GERで誤嚥性肺炎

とか、少なくとも食道炎を起こしていないかという検索は要るのかなと思います。しかも、G君は便秘なんですよ。

G：そうです。自力で便を出したことは、今まで1回だけです。

位田：ですから、食べているものに問題がないのかとか、少し調べようね。そのようにさせていただきます。少し検索が要るかなというところですね。

和田：どうもありがとうございました。周期的に調子が悪くなる。特に周期的に発熱があるということですが、ほかにも周期的に熱が出て、風邪だろうと言われてお世話になっているお子さんはいらっしゃいますか。——1人、いらっしゃいますね。それはやっぱり周期的に熱を出すという感じですか。どれぐらいの周期でしょうか。

J：多いときだと、月に3回か4回ぐらいは病院に行くし、皆さんのお話でもあったように、寝ないときが1週間とかあるんですよ。ひたすら起きて、ひたすら泣いて、ひたすら飲まないとか食べないとか。そういうのが終わった後に調子が悪くなって熱が出て、病院に通うことになるんですけども、行っても「風邪やな」と言われるぐらいです。決まって1カ月に何回かは病院に行っています。

和田：私の経験でも、周期的に調子が悪くなる方が結構いらっしゃいます。ただ、私自身は周期的に熱を繰り返すという患者さんの経験はあまりないのですが、小さいお子さんと風邪なのかもしれません。私が診ている何人かの患者さんの中では、周期的といってもかなり長いんですけども、年に1回とか2回とか、突然1週間、全く食べなくなってしまう。そのときには、「またその時期にが来たね」という感じでご家族も慣れていています。特に感染を起こしているわけではなく、寝込んだようになる。食事のときだけちょっと起きてくるけれども、ほとんど寝てばかり。1週間すると普通に戻る。そのようなお友達が時々いらっしゃいます。岡本先生はいかがですか。周期的な発熱とか調子が悪くなるという患者さんの経験はありますか。

岡本：そういうお子さんはいらっしゃいますよね。全

然食べなくなったり、また食べられるようになる。ただ、検査をしても、はっきりとしたホルモンの異常などがつかまるわけではありません。それはこの症候群の原因になっている遺伝子の働きに、体のリズムを調整している部分との結びつきがあるのかもしれませんが、これはあくまでも推測です。お薬を使っても、はっきりと効果が出たという印象はないんですけれども、確かにそういう周期的なものは、かなり長い周期の人もあるし、月に何回とかという方もいるようですけれども、それはこの症候群の本質的なところと結びついているのかもしれないですね。

和田：ほかに、消化器系に限らず、今困っていることはありますか。

H：胃瘻と逆流防止の手術をしたんですけれども、噴門形成術をしたらちょっとげっぷが出にくくなって、おなかにガスがたまると1時間ぐらい、泣いたり、機嫌が悪くなったりします。1日に1回、かん腸をやっているんですけれども、ガスをたまらなくするには、定期的にかん腸などをしたほうがいいのでしょうか。

位田：噴門形成術とは、げっぷをできなくする手術なんです。ですから、げっぷができないということが一番の問題になります。でも、1年ぐらいたつと大分大丈夫になってくることが多いです。胃瘻があるので、胃瘻を開放するとか。B君と一緒にいろいろ悩んだんですけれども、噴門形成術をした後にすごくおなかが張ってしまった。夜間は胃瘻を開放していますか。先ほど言いましたように、1回嚥下すると15ccの空気をのみ込むそうです。げっぷが出ないと当然、下にたまります。形成術をされたほかのお子さんは、夜間、できるだけ胃瘻を開放してもらおうようにしています。そうすると、意外と空気だけが抜けるんですね。もちろんかん腸はせざるを得ないんですけれども、胃瘻を開放すると、胃液は出ずに空気だけが抜けることが多いので、それはやってみられてはどうかと思います。1年とか2年たつと、意外とおさまってくる人が多いです。

H：まだ半年です。

位田：そうですね。長野の主治医の先生と相談して

もらったらいいと思いますが、GERの手術の後の合併症というか、起こり得ることの一つです。

H：胃瘻を開放するやり方がわからないのですが。

位田：これはほかのお母さんに聞いて、ほかの人にも伝えているんですけども、胃瘻を、チューブをつけたままほっておく。中の胃液が出てきたら大変ですので、一応手袋かビニールの袋かをしておいて、どれぐらい出るかだけを観察してもらおう。たくさん液が出てくるようだったら、それはそれで脱水とかにもなりますが、意外と大丈夫です。タオルの間に胃瘻のチューブを挟むだけでも、意外といけることが多いです。ちょっとやってみないとわからないのですが。

H：夜だけですか。

位田：まあ、夜かな。昼間でも……。Bさんのところは、夜は大丈夫ですね。寝てしまうと、いいですね。

B：1時間に1回、抜いています。

位田：1時間に1回、抜いているそうです。それでかなり空気だけが抜けますよね。

V：うちもものすごくおなかが張って、一回、2リットル抜けたことがあります。特に食後はあるんですけども、1時間に1回、抜いていただいて。あと、腸にたまったガスは肛門からしか出ないので、いつときは毎食後に、ガスを出すためにかん腸をしていました。今はちょっと落ちついて、1日に1回、かん腸をして腸にたまったガスを出すようにして、あと1時間に1回は、学校の時間があるときに抜いていただいているというのはずっと変わっていないんです。

位田：学校では看護師さんが抜いてくれるんですか。

V：はい。うちは看護師さんが配備されていますので。

位田：おなかが張る以外は、先ほど熱を出すとおっしゃっていましたが、そちらはよくなったんですね。

H：体調のほうは、月に1回、ご飯を食べなくなってしまって、入院することがよくありました。血液検査をしても異常はありませんでした。熱が出ているときには脱水にもなりました。ある時、脳波検査をして、これはてんかん発作と言われました。今は胃瘻というか、注入していますので、食べられなくて困るということはなく

なって、一応体調はいいんですけども、2カ月に1回、夜に寝なくて朝まで起きているというときに、けいれん発作を誘発することがあります。寝ているときに睡眠導入剤というか、トリクロシロップと、ロゼレムという、メラトニンのかわりに出たお薬を飲んでいて、今はそれでコントロールしているような感じです。

位田：実際によく似たことが起こっています。本当にそっくりですね。とにかく胃から・・・を抜く。それから、本当に調子が悪いときは、水分だけ、T3顆粒か何かを入れるのでしょうか。栄養はともかく、点滴のかわりに、1日か2日、胃瘻から水分だけを入れるようにすればいいかなと思います。

H：今は口からの量が少ないので、1日3回、ミキサ一食です。ミキサ一食が入ると、余計に空気が抜けにくい。ラコールは水分ですので、さらさらしておく空気は抜けやすかったんですけども、食べ物が入ると、どうしても詰まりやすいので、抜けにくいなど。外科の先生からは、げっぷが出る子は出るという話を聞いていたので、ちょっと話が違うなど（笑）。

位田：噴門形成術というのは、胃で胃を巻いて、どれぐらいの圧を残すかというのは外科医のさじかげんというところがあります。さじかげんという言い方は失礼ですが、機能をつくる手術はとても難しい。でも、少し時間をかければいける部分もあるし、とにかく空気は抜いてやらないと悪循環になってしまうのかなと思います。

和田：今日は19家族の方が来ていますけれども、胃瘻を置いている方はどれぐらいいらっしゃいますか。——5家族ですね。胃瘻を置くタイミングというのは如何でしょうか。

位田：GERですごく手術をした時期があるんですね。腹腔鏡で手術をして、あまり切らずに済みますし、手技としては割と確立されてきています。だけど、多くの方は、やっても半分ぐらい症状が残ってしまうということがあります。先ほど、今は反省期にあると言ったんですけども、今日、ご家族にお聞きするとみんな調子がいいということで、むしろATR-Xは悪くないのかなという印象です。まだ結論は出せないんですけども、ATR-X

では噴門機能自体の異常がしっかりとあるということかもしれません。

Bさんは内圧もやっているし、噴門のレスの圧が低かったというようなことはなかったのですが、私たちがやってもらった人たちはみんな調子がいいようで、少なくともGERだったら、ATR-Xに関しては噴門形成術がいいのかなど。この病気に関してはいいのかもしれないということで、しっかりと見たほうがいいのかと思います。また、先ほどの軸捻転なども、おなかが張るので割と起こしやすいんですけども、そのときには胃を前壁固定で引き上げますので、軸捻転の手術にもなります。胃瘻というのは、チューブが取れないお子さんとか食べにくいお子さんには、どの時期でもあってもいいのかなと思います。噴門形成術でなく、胃瘻形成術だけでもいい方向に行ける可能性があるのではないかと思います。ですから、どの時期でもいいと思います。摂食困難があれば、考えてもいいのではないかと思います。

和田：ほかにご質問のある方はいらっしゃいますか。

K：皆さんのいろいろなお話を聞いて、そちらの病院で一度検査してほしいと思ったんですけども、どのような手順であれ（手続？）をすればいいのでしょうか。事務的な話になってしまうのですが、ぜひ先生に診察していただきたいのですが、それにはどうすればいいでしょうか。

位田：母子保健総合医療センターでということですか。

K：はい。東京から行こうと思っています。

位田：紹介型病院ですので、だれに書いてもらってもいいので、どなたかからの紹介状をいただいでください。そして、地域連携室で初診の予約をとってもらえばいいと思います。位田と岡本が同じ日に診察しておりますので、適当な日に来てもらえばいいと思います。ただ、ゆっくり話をしたほうがいいので、具体的に言えば、私は火、木、金に診察しているんですけども、月曜日から水曜日が好都合です。申し込んでもらえれば、調節はします。短期入院をして調べさせてもらうこともできます。こども病院ですので、ファミリーハウスなどもあります。1泊1000円でしたか。手続をしてもらえば、そこに泊

まってもらえることもできます。地域連携室を通して申し込んでもらえば、すぐに来ることができます。

K：わかりました。ありがとうございました。

和田 紹介状なら、いつでも私が書きます。(笑)

K：お願いします。

和田：消化器の問題は非常に大きくて、こども医療センターにも専門家がたくさんいるんですけども、消化器内科専門の先生はなかなか少ないのですよね。そういう意味では、位田先生のような消化器がご専門の先生にお話を伺える機会はなかなか少ないので、私も聞きたいことが山ほどあります。

G： GER の手術というのは、リングをつけるんですか。

位田 胃の入り口のところを縛るんですけど、何といたしますか、小さくして、逆流しないようにする感じですね。

G： 最初のスライドにあった胃軸捻転というのは、頻繁に起こるんですか。

位田：調べたら、結構起こるようですね。2006年の報告を見ますと、胃というのは靱帯というひもみたいなもので腹壁とある程度固定されるんですけども、ATR-Xではその固定が悪いのではないかということが言われていました。

G： 一回、捻転が起こると、自分で回復するときもあるわけですか。行ったり来たりする？

位田：そうですね。慢性の捻転ですので、おなかのガスなどの問題で、そのガスがとれれば戻るし、常にその形ではないということです。

G： 常に捻転しているわけではなく、調子が悪いときに捻転したりする。

位田：そうです。ですから、おなかのガスを抜くこともすごく大事です。要するに、胃を押し上げてしまうんですね。

G： ガスを抜いても、捻転している状態ではまたたまってしまうんですね。

位田：また、たまってしまうんです。ですから、とにかく常におなかのガスを抜くということです。それには胃

の形をちゃんと保つという意味合いもあると思っています。ですから、急性軸捻転では血流も遮断されますので、手術しなければいけないこともあるのですが、ATR-Xで起こっているのは慢性のもので、ひっくり返ったり、もとに戻ったりすると思います。

G： それは痛みは伴わないんですか。

位田：普通は伴いません。痛みを伴うような捻転は、もとに戻すような手術しなければいけません。それ自体では多分、腹痛にはならないです。

G： もう一つ質問なんですけれども、小さいころには食べられたのに、最近は食べられなくて、戻してしまうんですね。それは逆流というより、むしろアレルギーに近い可能性が高いのでしょうか？

位田：それはぜひ調べたほうがいいかなという状況だと思います。それから、逆流が起こってくることで、食道が細くなるとか、結構きつい食道炎とかが繰り返し起こってきている可能性もあるのではないかと思います。

G： 最近は植物性の油をとらないように心がけて…。動物性のたんぱく質をとらないような食事を心がけているんですけども、それがどうもうまくいっている感じがします。それもアレルギーの一種でしょうか。

位田：アレルギーと言ってしまうと……。ごめんなさい。意外とあるんですよという話をさせてもらったんですけども、牛乳、ミルク類に関しては GER との関連という報告がすごくたくさんあるんですね。それは言えるのですが、ほかの食事と同じかと言われると、それについてはあまりデータがありません。ただ、食事の内容は嘔吐に直接影響すると思います。アレルギーというか、不耐症というか、合うか、合わないかという診断は、やってみて悪くなって、除去してよくなるということが根本にあります。その後、例えば血液などの補助診断でそれを証明できるかどうかということになりますが、やってみて悪くなって、除去してよくなるというのが一つの診断根拠になります。そこはなかなか難しいところがありますので、いろいろな先生が実際に客観的に見ながらということになると思います。動物性のものをやめて、植物性のものにしたらよくなったというのは、多少、そういう

ことがあるのかもしれませんが。

G：ありがとうございます。

和田：食物アレルギーというのは、診断が難しいところですね。

位田：そうです。非常に難しい。

和田：一般に一度発疹が出たから、アレルギー症状だと思って控えている人もいますが、実際にはそうではないというケースが多く見られます。

位田：そうですね。ですから、ここで「そうだ」と言ってしまうと、意図することと反することになります。神奈川でも非常にたくさんアレルギーの診断をされていますし、前は除去していましたが、アレルギーの治療自体は今、ちょっとずつ刺激を与えて治していくという方向に行っています。反省があって、今はそちらに戻っています。ただ、量を減らすのは大事なという気がします。同じものを繰り返さないことは大事だと思います。先ほどちょっと出しましたが、間違ったスライドを持ってきてしまったのかもしれませんが、例えば経管栄養でずっとエンシュアだけということになったら、やっぱりよくないというか、足りないものが出てくる。いろいろなものが入っていくのが基本だと思います。

和田：いろいろなものが入っていくのがすごく重要ということですが、実際にどのようにあげたらいいのかということが一番困る。いろいろなものをあげたくても、チューブが細いから入らないという現実的な問題があると思います。この子は栄養が十分なのかどうかということについては、何を指標にすればいいのでしょうか。

位田：一つは、先ほどデータを見せましたが、やはり身長、体重です。すごくアバウトですけども、そこに尽きるのかなと思います。ただ、ATR-Xの皆さんの正常な成長曲線などがないわけです。成長曲線に乗せるとしても、この病気を持っていない子供さんたちの成長曲線ですので、その比較はなかなか難しいです。ただ、体重がふえていっているということはすごく大事だと思います。簡単に言えば、思春期前のお子さんで、身長がある程度伸びていっているときは、大体栄養はいけているのだろうと。体重は上下しますので、右上がりのカーブで

行っていれば、基本的にはいいのかなと思います。身長が伸びなくなったら、側湾の問題など、またいろいろと考えなければいけないと思います。それから、昔からアルブミンの値というのは、簡単ですけども、やっぱり一つの指標になると思います。その子自身の動きの中で……。どこでも血液検査で必ずアルブミンはやりますので、それが正常維持されているということは大事だと思います。あと、栄養状態は、やはり BMI、身長と体重のバランスということになると思います。

和田：活動量が少なく、かつ体重がどんどんふえると、今度は太るばかりになってしまうということで、減らさずに微増を目指しましょうという非常にあいまいな指導しかできなくて大変申しわけなく思っています。

位田：でも、結局はそうなる。カロリーメトリーとか、どれぐらいカロリーを消費しているのかという指標を、個人ごとにある程度見ることはできますけれども、やっぱり微増ということですね。私自身の経験からすると、10キロ、20キロ、30キロと、本人たちがすごく変わっていきますので、まずは10キロを目指しましょう、次は20キロを目指そうということで、体重がふえていくことのできるようになっていきますよね。その辺には多少こだわりつつ、アバウトではありますけれども、結局はちょっとずつふやすことを目標にという形になっています。

和田：ATR-Xの正常曲線というのはいないんですよね。ほかの症候群ではあるんですけども、ATR-Xの正常曲線はありません。どういうところで正常かというのは非常に難しいのですが、皆さんの成長曲線を調査して、どういう形で行くのが自然かというようなデータが出れば、発達を見る上で役に立つと思いますので、そういうこともしていきたいと思います。主治医の先生を通して、体重の表などを情報として教えていただくということを今後考えたいと思いますので、ご協力いただければと思います。ほかにはいかがでしょうか。ご家族の方、ないしは遺伝カウンセラーの方、母子保健総合医療センターの方はどうですか。

位田：一つ質問ですが、扁桃腺肥大があると言われた方はおられますか。――あまりないですか。吐いたり、

物がひっかかったりするということには、扁桃腺肥大が意外と大きな要素になっています。呼吸に対してもそうなんですけれども、なければいいです。どうかなおってお聞きしました。

和田：今は消化器の話が中心に出てきていますけれども、ほかに困っていること、あるいは、うちはこういうことが気になるということはあるですか。

では、ちょっと消化器を離れましょうか。先ほど低気圧で調子が悪くなる、低気圧がわかる、地震もわかるというお友達がいらっしゃいました。1回目のときにも、成人の方ですごく音に敏感な方がいました。飛行機の音にすごく敏感で、だれにもわからないのに、本人が反応したと思ったら、あとから飛行機が飛んできた。そういう敏感な部分があると感じている方もいらっしゃいますが、うちの子供も気圧や音に敏感とか、こんな特技を持っていると感じたことはありますか。

W：うちも台風にすごく敏感で、すごくハイ状態になって、夜中じゅう起きていたことが何回もあります。その次の日か次の次の日ぐらいに、はるか南海上に台風が発生しました。そういうことが何回もあって、全く合致しているわけではないんですけども、80%ぐらいは当たります。寝ないときには、なぜかなと思っているんですけども、次の日にニュースを見たら台風発生ということがかなり多いです。この8月末から台風がばんばん来ていますので、最近も寝なかったり、食欲がなかったりということが何号でなっているのかわからないぐらいです。(笑) 特技というか、そういうことはあります。

和田：全国の敏感なお友達の情報を集めたら、天気予報ができますね。(笑)

O：特技ではないんですけども、湿気が多いときなどに体というか手のひらに汗をかく。それで必ず熱が出たりします。手が汗ばむ。いつもはしっとりしてないんだけど、足の裏とか手が汗ばんでくるというか、しっとりしてくるんですよ。そうすると、次の朝に熱が出たり、何日か後に熱が出たりすることがあります。

和田：同じようなお友達はいらっしゃいますか。あとはいかがでしょうか。年齢的には、小さいお子さんから、

今日は高校生が一番大きいかなと思います。小さいお友達としては、大きくなったときにどんなことが気になるかなということもあるでしょうし、それぞれ個性がありますので比べられない部分もあるかなと思いますけれども。

U：最近、ちょっと気になっているのですが、息子が痛みとか冷たいものに対して鈍感ではないかと思うことがあります。小さいときにはベビーカーから落ちてても泣きませんし、すごく大きなたんこぶができるときぐらいしか泣きませんでした。冷たい氷とかをほったに当てても特に反応がなく、嫌がるそぶりもないという傾向がありました。最近やっと、冷たいものが手に触れるとよけたり、蚊に刺されるとかいたりするようになって、そういう感覚がちょっと出てきたかなと思っていますが、痛みとか冷たいものに対する発達が遅いのかなという気がします。そういう経験をお持ちの方はいらっしゃいますか。

N：うちも痛みには全く鈍感で、注射とかをしても全く泣かないです。腰椎穿刺という、脊髄をとる検査をしたんですけども、そのときにも全く泣かなかったです。うちのほうでは原因不明の脳萎縮が進んでいまして、多分そのせいだろうとは言われているんですけども、うちも一緒に、全く泣かないです。

和田 痛みに弱い原因の一つは、神経の走り方、伝導速度が弱いということもありますが、今まで神経の走り方が弱いというような報告はないんですね。ですから、神経のほうに問題があるのではなく、頭のほうでの受けとめの発達が少しのんびりしているのか、鈍いのか。育ってきて、最近は少し反応が出てきているというのはそういうことなのかもしれません。

これはなかなか難しい問題で、痛みに鈍いと、いろいろな病気に気づきにくいということもあります。例えばおなか痛くてもなかなか訴えられなくて、重症になってから発見されるということも起こり得ます。そういうことでは気をつけなければならない。熱が出たときには、全身をきちんと診てもらうことが大切かなと思います。

ほかにはどうでしょうか。

K：今の和田先生の説明で納得したんですけども、



8月に母子入園をしているときに、テーブルをバンバンたたいて、自分の体に何かを食い込ませるような、とんがったおもちゃをいつも持っていたりします。そのPTの先生からは、ATR-Xに限らず、こういう発達のおくれているお子さんは、刺激を自分で感じたいので、物をたたいたりするしぐさになりやすいということは言われました。息子も小さいころは注射をしても泣かなくて、確かに痛みとか温度差に対して鈍かったんですね。成長とともに、集団保育などを通じていろいろなことを理解するようになって、神経も少しずつ発達してきていて、いろいろなものを感じられるようになってくるのかなというのを期待しています。リハビリとしては、手のひらの真ん中を、大人が押すと痛いぐらいぎゅーっとしてあげたりすると、スイッチが入ったように立ち上がったたり、あとは、ブラシでなでてあげたり、そういう刺激を送り込んであげるといいとご指導いただきましたので、もしよかったらやってみてください。

和田：発達のゆっくりしているお子さん皆さんに見られるわけではないというのも、興味深いところです。ATR-Xのお子さんでは、自閉的な部分もあり、発達のおくれが同じぐらいのお友達と比べると、目を合わせにくいか、周囲にあまり興味を示さないとか、そういう傾向が強いということは、私も昔の印象ではありました。最近では、いろいろなお友達を見て、いわゆる自閉症に見られる自閉的な部分とはちょっと違うのかなという印象もあります。ある音に敏感だったり、ある刺激に鈍感だったりする。今お話があったように、自分で刺激を楽しむ、強い刺激を楽しむということが見られるのも、いわゆる発達の質的なまばらさがあるお子さんに目立つ特徴ではないかと思います。ただ、それはお子さんそれぞれですので、みんなが痛みを感じないわけでもないということです。昔、私が15年前に初めてお友達を見たときには、ずっと重心施設に入っているお子さんしか見たことがなかったのですが、ほとんど動きがないお子さんばかりでした。3年間、いろいろなお友達を拝見させていただくと、特に早いうちに診断されて、一生懸命訓練に取り組んでいるという方は、どんどん周囲に興味を持った

り、いろいろなことができるようになるということが明らかです。施設での環境とお家での取り組み、いろいろなスタッフがかかわって一生懸命に取り組むから、どんどん伸びていくということで、環境は非常に大きいのかなと最近は感じています。

K：遺伝カウンセラーの方がたくさんお見えになってますけれども、例えばお子さんのきょうだいとかを考えているお母さんもいるかと思います。現在の遺伝子の治療はどこまで進んでいるのかを教えてくださいたいです。

和田：治療は大きな問題ですけれども、いわゆる遺伝子治療というのはまだないです。それはどの病気も同じで、まだありませんが、確実にその可能性に近づきつつある。どこまで近づいているのかと言われるとなかなか難しいのですが、例えば認知の面で、脳機能に関しては、先ほど途中で日本人も頑張っているという論文をちょっとお見せしました。まだネズミの段階ですので、そのまま人に応用できるかどうかはわからないのですが、ある部分の酵素の活性が落ちているので、それを高めることが治療に結びつくのではないかとということで、ネズミに投与してどうなるかを試そうとしています。

まだ論文にはなっていませんが、先にお目にかかった先生方はそこに興味を持って研究されています。アルツハイマーなどの治療薬は既に出てきていて、そういうお薬を使うことで、知的な面、認知面、記憶の面などを伸ばせるのではないかとという基礎研究は出てきています。

ただ、なかなか難しいのは、ヒトも同じかという問題です。また、ある部分では酵素が高くなっているんだけど、ある部分では低くなっているんで、ある薬を使うことで一律にいい方向に行くのかどうかは未知数のところがまだあるようです。今すぐ治療があるかということもなかなか難しいですけれども、基礎研究は進んでおり、頭のここの働きが悪くなっていることがこういう症状と関連しているから、その酵素を上げる、ないしは下げる治療の可能性があるのでないかということは出てきています。対症療法ですけれども、そういう可能性があるということです。

遺伝子が壊れているのだから、それを入れればいいのか、そういうことはまだメカニズムとして難しいので、まだ治療にまでは至っていません。ただ、この間も来日された Gibbons 先生がお話しになっていましたが、ATR-X 蛋白が今まで想像していた以上に、細胞が生きていく上でかなり基本的な役割をしていることが明らかになってきました。すぐに治療に結びつくかどうかはわかりませんが、どういう構造のところに ATR-X 蛋白がくっつくかということがわかり始めたところです。そのターゲットとなる場所はどこかということを目指せば、治療に結びつく可能性はあります。私の立場としては、皆さんの遺伝子の検査をして、ATR-X 蛋白の大切なところはどこなのか、症状の軽い・重いはどこに違いがあるのか、それを高める有効ではないかを検討していきたいと考えています。ある疾患では、たんぱくが少ないのであれば、ある食事を食べることでそれを上げることはできないか、そういう治療の可能性があるたんぱくもあります。ATR-X のたんぱくは、そういうことのできるものとはちょっと違うようです。そこがなかなか難しいところです。

16 年前に遺伝子はわかっているのですが、何をしているのかはまだ見えてこない。私が 6 年前に留学して取り組んだときに比べると、方向性はだいぶ変わってきています。富山大学や東北大学で ATR-X モデルマウスをつくっているいろと研究されています。そういう意味でも、確実に病態解明が進みつつあるということはお話できると思います。

位田先生、最後に一言、お願いします。(注：岡本先生は所用により、情報交換会の途中で退席されました。)

位田：今日はたくさんの患者さんたちにお会いできて、私も非常によかったです。おなかの病気に関して、また一緒に考えて、一緒にやっていければうれしいと思います。今日は本当にこちらがありがとうございました。どうもありがとうございました。(拍手)

和田：次回、チャンスがあれば、私は北海道出身ですので北海道でやるのもいいなと思っています。(笑) そうすれば、関西の方も関東の方も平等かな、と思うのですが。新しい方もいますけれども、毎年参加される方もい

て、消化器や嘔吐など、皆さん同じ問題を抱えていますので、どうしても話題が繰り返されるかもしれません。毎年確実に仲間がふえているということをお願いして、またこういう会を持ちたいと思います。主治医の先生を通して皆さんの症状などをお聞きする機会があるかと思いますが、ぜひご協力いただければと思います。今日は長い間、本当にありがとうございました。気をつけてお帰りください。(拍手)



(注意：プライバシー保護のため医療者以外の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 23 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  $\alpha$  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。

## [II] 分担研究報告

## ATR-X 症候群の消化器系合併症に関する研究

研究分担者 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科 岡本伸彦

### 研究要旨

ATR-X症候群は特徴的顔貌、軽度HbH病、重度運動精神遅滞、外性器低形成などを特徴とするX連鎖性の先天異常症候群である。Weatherallらが $\alpha$ サラセミアをともなう精神遅滞3家系を報告した後、Wilkieら(1990)がX連鎖の遺伝形式をとる1つの症候群として確立した。GibbonsらがATR-X遺伝子の変異が原因であることを明らかにした。遺伝子座位はXq13で、責任遺伝子はZinc finger型DNA結合ドメイン、DNAヘリカーゼドメインを持つ転写調節因子である。わが国でも小児病院を中心として症例報告が行われており、60例以上の症例がいられている。ATR-X症候群では消化器系の合併症が多く、医学的管理の中で重要な問題である。大阪府立母子保健総合医療センターでの経験例をまとめた。

### 主任研究者

神奈川県立こども医療センター神経内科 和田敬仁

### A. 研究目的

$\alpha$ サラセミアX連鎖性精神遅滞症候群（略称ATR-X）は、生後まもなくからの筋緊張低下、特徴的顔貌、軽度の $\alpha$ サラセミア（ヘモグロビンH）による貧血、精神運動発達遅滞、外性器異常などを特徴とする。消化器系の合併症が多いことが特徴のひとつである。ATR-X症候群の消化器系の合併症の内容は多彩である。乳児期から哺乳障害がめだち、チューブ栄養を必要とする例が多い。唾液分泌が多い。胃食道逆流症（GERD）の頻度が高く、誤嚥や誤嚥性肺炎を起こしやすい。嘔吐物を気管につめて窒息した例が報告されている。便秘の例も多い。ATR-X症候群の消化器系合併症の管理は栄養面だけでなく、生命予後にも大きく影響する。経過を長く観察できている自験例8例について消化器系合併症を中心にまとめた。

食道下部の括約筋の緊張低下や胃内での食物の滞留が背景に存在する。胃軸捻転で幽門から十二指腸への流れが留まる場合もある。便秘が続くと腹部が膨満し、嘔吐が悪化する。

表2にはGERDの症状を記載した。Sandifer症候群とはGERDにおいて胃酸が逆流する苦痛を軽減するために頭部を横に傾ける異常姿勢である。ATR-X症候群でも報告がある。

表1 ATR-X症候群の消化器系症状・合併症

---

哺乳障害  
唾液分泌過多  
嘔吐  
胃食道逆流（GER）  
誤嚥・誤嚥性肺炎  
空気嚥下  
腹部膨満  
便秘  
イレウス 偽性腸閉塞  
食道裂孔ヘルニア  
巨大結腸  
腸回転異常  
脱肛

---

表2 GERによる症状

- 1) 消化器症状  
嘔吐、吐血、下血、哺乳不良、反芻運動
- 2) 呼吸器症状  
慢性咳嗽、喘鳴、反復性呼吸器感染  
ALTE (apparent life-threatening events)  
無呼吸
- 3) その他 胸痛・腹痛、貧血、体重増加不良、不機嫌、咽頭痛、Sandifer症候群

## B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科でフォロー中の遺伝子診断で確定した ATR-X 症候群で年齢が 2 歳以上の 7 例について検討した。臨床経過については、診療録の記載を整理した。

## C. 研究結果

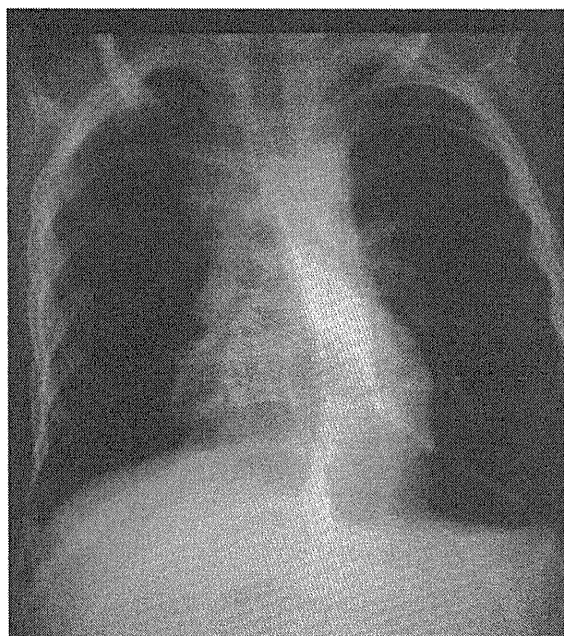
症例の概要は表にしめた。全例 ATRX 遺伝子変異を有し、臨床的には典型的な症例であった。全例が乳児期の哺乳障害、栄養摂取における問題を有していた。

7 例中 4 例が GERD による噴門形成術を受けていた。1 例は GERD はあるが形成術は要しなかった。2 例は胃瘻を作っていたが、その内 1 例は常時の使用ではなかった。

重度精神運動発達遅滞は全員で認めたが、3 例は歩行機能を獲得していた。身体発育障害は 6 例で認めた。年長例ほど身長、体重の SD 値は低値の傾向があった。歩行可能な 3 例は経口栄養摂取も良好であった。

特記すべき合併症として、低気圧時の不機嫌があった。年長の 3 例で確認できた。2 日以上も不機嫌で泣き叫び、食事を全くうけつけなくなる状態が続くこともあった。特に台風のように低気圧の程度が強いほど症状が重かった。太平洋上で台風が発生するころからすでに発症する場合もあり、特有の感受性を有していることが考えられた。この詳細な原因は不明である。

図 1 ATR-X 症候群でみられた滑脱ヘルニア



## D. 考察

Martucciello らは ATR-X 症候群 128 例について消化器系の問題をしらべた。36%で唾液分泌過多がみられた。72%で胃食道逆流症がみられた。便秘が 30%でみられた。10%が噴門形成術をうけ、9%が胃瘻造設術をうけた。10%で上部消化管出血が認められた。3 例が嘔吐物の誤嚥で死亡していた。腸回転異常ないし軸捻転で腸管壊死による死亡例もあった。イレウスないし偽性イレウスで入院を反復する例があった。これ以外にも食事水分摂取も長期間できなくなり、入院を余儀なくされるエピソードが経験されている。

ATR-X 症候群では特に唾液分泌過多、嘔吐、逆流症は多い。自験例でも 7 例中 4 例が GERD で治療を必要とした。慢性便秘も 5 例で認められた。GERD や便秘に対しては症例の状況に応じた検査、治療が必要である。GERD の合併が多いので、上部消化管造影検査、pH モニターなどの検査を適宜実施する。

GERD があれば授乳後の体位の工夫、少量頻回授乳などの指導実施、制酸剤処方などを行う。内科的治療で十分効果がなければ外科的治療を実施する。

7 例中 3 例が低気圧通過時の不機嫌を訴えていた。特に台風発生を敏感に感じる能力があり、2-3 日間も不眠状態が持続することがあった。GERD 治療後も継続しており、正確な原因は不明である。

## E. 結論

ATR-X 症候群を 7 例経験し、消化管合併症を中心にまとめた。唾液分泌亢進、嘔吐、胃食道逆流症、便秘は多い合併症であった。ATR-X 症候群では消化器系合併症の頻度が高く、医学管理上重要な問題である。専門的な対応が必要である。

## 文献

Martucciello G, Lombardi L, Savasta S, Gibbons RJ. Gastrointestinal phenotype of ATR-X syndrome. Martucciello G, Lombardi L, Savasta S, Gibbons RJ. Am J Med Genet A. 2006;140:1172-6.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

学会発表  
別記載  
論文発表  
別紙参照

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表3 ATR-X症候群のまとめ

年齢	発達状況	消化器	他合併症	身体計測 SD値
16歳男児 38週 2838g	座位不可 移動不可 言語なし 自傷行為 手を口に入れる 睡眠障害	GERD 噴門形成術後 胃瘻 便秘 唾液多い 経口摂取を受け つけなくなるこ とある	喉頭軟化症 てんかん 停留精巣  低気圧時機嫌不良	Ht 140cm -4.9SD Wt 31kg -2.7SD Hc 48cm -4.1SD
15歳男性 40週 2600g	座位不可 移動不可 言語なし	GERD 噴門形成術後 胃瘻 便秘 唾液多い 空気嚥下症	心房中隔欠損 てんかん 停留精巣  低気圧時機嫌不良	Ht 126cm -4.6SD Wt 20.4kg -3SD Hc 47.2cm -4.5SD
14歳男児 40週 2700g	歩行可能 言語なし	GERD 噴門形成術後 経口摂取良好 唾液多い	てんかん  低気圧時機嫌不良	Ht 132cm -4.2SD Wt 27kg -2.5SD Hc 53cm -0.7SD
11歳男児 38週 2300g	歩行可能 「イヤ」 など発語	GERD 便秘 経口摂取良好	多動	Ht 115cm -4SD Wt 19kg -2.2SD Hc 47cm -4.1SD
2歳男児	寝返りまで	一時的に チューブ栄養 便秘	てんかん 性腺機能低下 停留精巣 鼠径ヘルニア	Ht 82.6cm -0.7SD Wt 8.8kg -2.2SD Hc 44cm -2.6SD
3歳男児	座位不可 寝返りまで	GERD 噴門形成術後	停留精巣 心房中隔欠損	Ht 91cm -1.3SD Wt 11.8kg -1.6SD Hc 43.6cm -3.7SD
5歳男児	歩行可能	便秘 経口摂取良好	停留精巣 尿道下裂 内反足 熱性けいれん	WNL

## 厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

### ATR-X（X連鎖 $\alpha$ 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

#### 分担研究報告書

#### 治療法のあるX連鎖精神遅滞のスクリーニング方法と診断法の開発に関する研究 脳内クレアチン代謝異常症

分担研究者 小坂 仁 神奈川県立こども医療センター

研究要旨：本研究では、クレアチン代謝異常の早期診断のためのスクリーニング法の開発、臨床および分子遺伝的診断システムの確立、および治療法の開発を目指した。弱酸性陽イオン交換カラムおよび弱酸性のリン酸水溶液を用いたクロマトグラフィーによる、尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸の簡便な検出方法を開発し、本法を用いて、当センター神経外来患者104名を対象として尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸を測定し、年齢別の正常値を設定した。また、X連鎖精神遅滞症候群が疑われた一家系において、本法により尿中クレアチン/クレアチニン比の異常高値を検出し、スクリーニング方法が有用であることが示された。

#### A. 研究目的

精神遅滞(mental retardation: MR)は、簡単には「知能指数が70以下」で、かつ「意思伝達・自己管理・家庭生活・対人技能・地域社会資源の利用・自律性・学習能力・仕事・余暇・健康・安全のうち、2種類以上の面にも適応問題がある」病態と定義される。人口の1-3%と高頻度であり、特に小児科あるいは小児神経科領域の臨床の場で遭遇する頻度が最も高い病態の一つである。<sup>1)</sup>

精神遅滞の原因は、環境的要因と遺伝学的要因からなり、近年、急速に病態が明らかにされ始めている。中等度以下の精神遅滞(IQ<50)の20-25%、軽度の精神遅滞(50<IQ<70)の5-10%は遺伝学的要因が原因と見積もられ、特に重度精神遅滞の50%は遺伝的要因と考えられている。遺伝学的異常による精神遅滞の発症は、その変異した遺伝子がコードする蛋白の機能により、(1)細胞骨格、細胞内情報伝達、シナプス形成、細胞分化など神経細胞の機能そのものに関わる遺伝子群、(2)エピジェネティクスに関わる遺伝子を含めた遺伝子の転写制御に関わる遺伝子群、(3)代謝に関わる遺伝子群、(4)その

他、に分類できる。特に、代謝に関わる遺伝子の変異による精神遅滞は、早期の診断および早期の治療により治療可能である可能性がある。すなわち、精神遅滞は「治らない疾患」から、「治し方が分からなかった疾患」そして「治療可能な疾患」に変貌しつつある。

主に男性のみが発症し、その責任遺伝子がX染色体上に局在しているX連鎖精神遅滞(XLMR)の分子遺伝学的研究が、欧米を中心に急速に進展し、現在までに、精神遅滞のみを主症状とする非症候群性XLMR(non-syndromic XLMR)では37遺伝子、精神遅滞以外に様々な臨床的特徴を持つ症候群性XLMR(syndromic XLMR)では72遺伝子が同定されてきた。また、最近では、常染色体に責任遺伝子を持つ精神遅滞の報告も増えている。<sup>2)</sup>

クレアチン/リン酸クレアチン系は、脳や筋における化学的エネルギーの細胞質貯蔵の緩衝系として働くが、クレアチン生合成や輸送の障害は脳内クレアチン欠乏をきたし、精神遅滞、言語発達遅滞、てんかんを引き起こし、脳内クレアチン欠乏症候群として、グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症、アルギニン・グ

リシンアミジノ基転移酵素 (AGAT) 欠損症、クレアチン輸送体 (CRT) 欠損症の3疾患が知られている。クレアチン欠乏症候群において臨床的重要な点は、クレアチンの早期投与により症状の改善が期待される、治療可能な精神遅滞症候群である点である。また、特に、X連鎖精神遅滞の一つとして知られる、CRT欠損症は、欧米においては遺伝性精神遅滞の中で最も頻度が高い (全人口の 1/1000-2500) 脆弱X症候群と同等の頻度と報告され、非症候群性X連鎖精神遅滞の男性の5.4-2.1%、あるいは精神遅滞男性の2.2%と推定されている。日本においては、クレアチン欠乏症候群の症例報告は見当たらず、診断されていない症例が少なくないと考えられる。

本研究では、クレアチン代謝異常の早期診断のためのスクリーニング法の開発、臨床および分子遺伝的診断システムの確立、および治療法の開発を目指し、クレアチン代謝異常症の簡便なスクリーニング法として、弱酸性陽イオン交換カラムおよび弱酸性のリン酸水溶液を用いたクロマトグラフィーによる、尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸の簡便な検出方法を開発した<sup>4)</sup> [特許出願2011-19561]。

また、本法を用いて、尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸を測定し、年齢別の正常値の設定、および、クレアチン代謝異常症の検出を試みた。なお、本研究は、既に当センター倫理委員会において承認されている。

## B. 方法

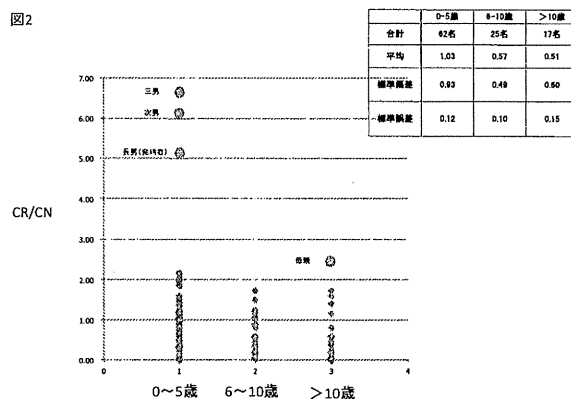
弱酸性陽イオン交換カラムおよび弱酸性のリン酸水溶液を用いたクロマトグラフィーによる、尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸の簡便な検出方法を開発した。この方法は、尿 500  $\mu$ l で解析することが可能であり、また、従来の分析方法と比較しても、検出感度をあげるために特殊な試薬と反応 (誘導体化) させる必要がなく、経済性および簡便性において有用である。[Wada T, et al. Amino Acids, 2011]

## B. 対象

当センター神経内科外来を受診した患者の尿検体 500  $\mu$ l をもちいて、尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸を測定した。対象患者数は、0~5才 62名、6~10才 25名、10~才 17名、合計 104名である。

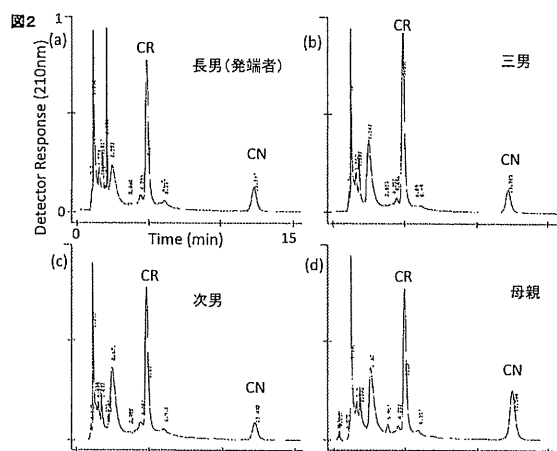
## D. 結果

(1) 尿中クレアチン/クレアチニン (CR/CN) 比は、0~5才、6~10才、10才~の3つの年齢層において、それぞれ平均値±標準偏差、1.03±0.93、0.57±0.49、0.51±0.60を得た。(図1)



(3) 男3兄弟が中等度の精神遅滞、てんかん、言語発達遅滞を、母親が軽度の発達遅滞を呈し、X連鎖性精神遅滞が疑われた家系の解析を行い、発端者において尿中 CR/CN 比が高値を示した。(図1および2) 本症例はクレアチン欠乏症候群の中のクレアチントランスポーター異常症が疑われたため、発端者の脳 MRS (脳基底核で解析) を行ったところ、クレアチンピークが低下し、脳クレアチン欠乏症が疑われ、*SLC6A8* 遺伝子解析を行ったところ、変異が検出され、分子遺伝学的に確定診断された。他の同胞2人及び母親においても尿中 CR/CN 比が高値を示し (図1および2)、分子遺伝学的にも同一の変異が検出された。





## E. 考察

精神遅滞の原因が次第に明らかにされ、その一部に脳クレアチン欠乏症候群のような代謝性疾患が含まれているため、早期の治療介入のためにも、スクリーニング方法の開発は極めて重要であり、我々は、クレアチン代謝異常症の簡便なスクリーニング法として、弱酸性陽イオン交換カラムおよび弱酸性のリン酸水溶液を用いたクロマトグラフィーによる、尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸の簡便な検出方法を開発し、*in vivo*において、従来法に比較して、同等あるいはそれ以上の検出方法であることを確認した。<sup>3)</sup>

今回、当センター神経外来受診患者を対象として、新しいスクリーニング方法による、年齢別の尿中クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸の正常値の設定を試みたところ、既に広く利用されている Green Wood Genetics Center (USA) のデータ (CN/CR 比; 0~5 才 0.2-2.03、6~10 才 0.006-1.05、10 才~0.006-0.65) と比較すると、同様の傾向を示し、年齢とともに CR/CN 値が減少する傾向にあり、我々の開発した解析方法が有用であることが示されている。一方で、Green Wood Genetics Center の正常値の上限を超えている症例も存在し、日本人と欧米人の中で正常値に差があるのか、今後の解析が必要である。

また、本法において、様々な程度の発達遅滞あるいは発達障害を主訴とする当センター

神経内科外来患者 104 例中 1 例 (0.96%) で、CR/CN 比の異常高値が検出され、臨床症状および脳 MRS からクレアチントランスポーター異常症を疑い、SLC6A8 遺伝子解析において、変異を検出し分子遺伝学的に確定診断に至った。104 例の発達障害の程度は様々であり、今後、臨床症状による患者のふるい分けにより、より高率にクレアチン異常症を検出され、日本国内における本疾患の頻度は欧米と変わらない可能性がある。

脳内クレアチン欠乏症は、神経細胞内のクレアチンが欠乏することにより発症するため、クレアチンが合成できない AGAT 欠損症や GAMT 欠損症ではクレアチン投与が症状改善に有効であることが示されているが、クレアチントランスポーター異常症は、クレアチンを脳内に取り込む装置そのものの異常であるため、クレアチン投与は効果なく、現時点で有効な治療法はない。

来年度以降、患者の皮膚線維芽細胞を用いたクレアチントランスポーターのクレアチンの取り込み活性の測定、クレアチントランスポーター蛋白の細胞内分布 (ソーティング) 異常の解析を行うことにより、患者における病態を検討し、薬剤のスクリーニングによるクレアチントランスポーターの機能回復の治療法の選択を目指す。また、特定の医療機関における患者を対象とした尿スクリーニングを実施し、本診断方法の有用性や、クレアチン代謝異常症の頻度の検証、治療法の開発を検討していきたい。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Wada T, Shimbo H, Osaka H. A simple screening method using ion chromatography for the

diagnosis of cerebral creatine deficiency syndromes. Amino Acids. 2011 [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

加藤秀一、和田敬仁、新保裕子、三宅英美、奥田美津子、高野亨子、井合瑞江、山下純正、小坂仁。尿中クレアチン濃度測定により診断できたクレアチントランスポーター欠損症の一例。第54回日本小児神経学会（札幌）、2012年5月（予定）

## H. 知的所有権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特許出願 2011-19561 弱酸性陽イオン交換カラムを用いた生体アミンの検出。

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

マイクロアレイ CGH による X 連鎖精神遅滞の分子細胞遺伝学的解析に関する研究

研究分担者 黒澤健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター遺伝科部長

研究要旨

マイクロアレイ CGH によるゲノムコピー数異常症のスクリーニングを行い、ATR-X 症候群をはじめとした X 連鎖性精神遅滞症例の分子細胞遺伝学的解析を行った。256 例の発達遅滞例に 60k のオリゴアレイで解析を行い、1 例に MID1 遺伝子領域の約 300kb の欠失、1 例に Xp22.2-p22.13 領域の約 0.7Mb の重複を検出した。今回の解析で ATR-X 領域(Xq21.1)に有意なゲノムコピー数変化は認められなかった。非症候群性精神遅滞症例に ATRX 遺伝子の変異例がまれに検出されることから、微細欠失も念頭に入れて、同症候群変異未検出例では、アレイ CGH 解析が適応となると考えられた。

共同研究者

富永牧子(同 遺伝科)

A. 研究目的

X 連鎖  $\alpha$  サラセミア・精神遅滞症候群(X-linked  $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome: ATR-X MIM.#301040)は、粗な特異顔貌、軽度の HbH 病、重度精神遅滞、外性器異常などを特徴とする X 連鎖性症候群である。原因遺伝子は Xq21.1 にマップされる ATRX で、ATR-X は核内タンパクとして、複合体を作って DNA メチル化に関わるクロマチンの再構築に関与している。女性保因者では skewed パターンのために、保因者診断として BCB 染色法を用いる場合は慎重を要する。性腺モザイク例や、非症候群性精神遅滞の ATRX 変異例の報告もある。臨床的には、多くの合併症を有し、疾患を理解した医療管理が重要とされる。現在まで、世界で 100 例以上の報告があり、我が国においても数十例以上の症例の存在が確認されている。上述の極めて特徴的な症状を合併するが長期的な予後との関連は依然と不明なことが多い。

ATR-X は X 連鎖性精神遅滞の代表的疾患であるが、この X 連鎖性精神遅滞の多くは、原因不明とされている。こうした症例の多くは孤発例であるために連鎖解析や家系分析は不可能であり、手掛かりに乏しい。しかし近年の分子細胞遺伝学的解析の進歩により多くの奇形症候群の病因が明らかにされつつある。特にマイクロア

レイ CGH の普及は奇形症候群責任遺伝子同定に大きく貢献している。具体的には、長く病因不明であった CHARGE 症候群はマイクロアレイ CGH 解析により微細なゲノム構造異常が検出されたことが手掛かりとなって責任遺伝子 CHD7 が明らかにされている(Vissers et al., 2004)。今回我々は、精神遅滞症例 256 例にアレイ CGH スクリーニングを行い、2 例に病因と推定される X 染色体上のゲノムコピー数変化を検出したのでまとめた。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター受診歴のある 256 例の精神遅滞症例である。診断は臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かな Dymorphology の専門家(臨床遺伝専門医)、あるいは小児神経専門医によってなされた。多くは染色体検査など遺伝学的検査がなされて染色体異常症を含めた既知の奇形症候群は臨床的に否定されている。

末梢血液リンパ球を用いた通常の染色体分析は、標準的方法によった。マイクロアレイ CGH は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 8x60K を用いた。解析手順は、Agilent 社による標準プロトコールに準じて進めた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用し

た。比較対照 DNA は、Promega 社製 Female および Male genomic DNA を用いた。解析したゲノム DNA は、QIAamp DNA Blood Mini kit を用いて自動抽出機で末梢血液から抽出した。アレイ CGH で検出されたゲノムコピー数異常は、ISCN2009 に準じて記載した。参照ゲノムマップとして UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (hg19) Assembly を用いた。

#### (倫理面への配慮)

マイクロアレイ CGH による解析は、こども医療センター倫理審査において、研究課題「原因不明多発奇形精神遅滞症候群のゲノムワイドな病因解析」として平成 22 年 7 月 22 日に承認を得たものである。検査前に十分な説明を行い、文書により同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報情報を潜在化した。

#### C. D. 研究結果と考察

1 例に MID1 遺伝子領域の約 300kb の欠失、1 例に Xp22.2-p22.13 領域の約 0.7Mb の重複を検出した。今回の解析で ATR-X 領域(Xq21.1)に有意なゲノムコピー数変化は認められなかった。

今回の解析では、ATR-X 領域(Xq13)に病因と考えられる有意なゲノムコピー数変化は検出されなかった。理由の一つに、今回の解析プラットフォームが 60K であり、ゲノムコピー数変化検出条件から 150kb 以下の CNV は検出が困難であることがあげられるかもしれない。発生頻度との関連も想定される。今後、さらに高密度アレイを用いた解析が必要と考えられる。

#### E. 結論

マイクロアレイ CGH を用いて、256 例のゲノムコピー数変化のスクリーニングを行ったが、ATR-X 症候群領域 Xq21 に臨床的意義のあるゲノムコピー数変化は検出されなかった。さらに症例の集積が必要と考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno

M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. Cong Anom 2012 (in press)

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. Am J Med Genet Part A 2012;158A:75-77.

Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. Eur J Pediatr 2012;171:301-305.

Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. Pediatr Radiol 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]

Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). Cong Anom (in press)

黒澤健司 確定診断とその進め方 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」 福嶋義光編 メディカルドゥ p58-9, 2011.7 大阪

黒澤健司 先天奇形、先天奇形症候群、Dysmorphology 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」 福嶋義光編 メディカルドゥ p76-9, 2011.7 大阪

黒澤健司 予想外の結果が得られた場合：次世代シーケンズ 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」 福嶋義光編 メディカルドゥ p345-7, 2011.7 大阪

##### 2. 学会発表

黒澤健司、石川亜貴、和田敬仁、小坂仁 Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)の臨床応用 第 53 回日本小児神経学会 2011.5.26-27. 横浜

Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y.