

資料 2

**ATR-X (X 連鎖 サラセミア・精神遅滞) 症候群の
治療・管理指針**

(平成 26 年度版 改訂中 試案)

A．成長および摂食

乳児期の筋緊張低下がきわめて一般的であり、吸引のかなりの困難性と関連している。十分な栄養を保证するために、細管（経鼻胃管）栄養法が数週間必要となることがある。持続的な栄養法の問題は、一部の小児に影響を及ぼし、胃食道逆流に関連することがある。栄養が重度に障害されている場合は、栄養胃瘻造設術が必要となることがある。

低身長症が、罹患者の 3 分の 2 にみられる。成長遅延が生涯を通じて明らかな症例や、思春期の成長スパートの時期に出現し始める症例もいる。

飲食物の拒絶のエピソードが生じることがあるが、原因は明らかではない。

【評価】

- ・摂食能力の妥当性を、診断された乳児において評価すべきである。
- ・定期的に身長や体重を評価し、成長曲線にプロットすべきである。

【治療】

- ・十分なカロリー摂取量を保证するための栄養コンサルテーションが必要となることがある。標準的な栄養法または経鼻胃管栄養法では十分な栄養が可能ではない場合は、胃瘻造設術を検討すべきである。
- ・飲食物の拒絶のエピソードは、入院および静脈内輸液が必要となることがある。消化性潰瘍または潜在性の酸逆流および食道炎の可能性を考慮すべきである。

B．発達および行動

幼児期では、すべての重要な段階が遅延する。情報が入手可能であった罹患児 83 例のサポートでは、45%が 9 歳までに歩行ができるようになった。最終的に歩行ができた症例では、15 歳までに獲得された。わずかな言葉またはサインを示す者も何例かいるものの、ほとんどが発語することができない。これらの小児は、状況的理解しかできず、日常生活のほぼすべての活動に関して、介護者に依存する。部分的な排便および排尿の管理だけ達成することがある。有意語を話せない小児は、欲しい食物の所まで親を手で誘導したり、テレビをつけたりすることがあり、または、DVD プレーヤーの操作ができる症例もいる。小児期および成人期にかけて、新たなスキルが継続して習得される。

最近の報告を考慮すると、これまでに考えられていたよりも知的障害の程度が広範である可能性がある。

行動に関する系統的研究は、まで十分ではないが（Kurosawa ら, 1996; Wada ら, 1998）これが診断的価値がある。罹患者は通常、満足し幸せな傾向にあると両親に記述される。罹患者は、通常自らの環境に適した幅広い感情を示す。しかし、持続性の笑いはまたは泣きを伴う刺激によるものではない感情的爆発が報告されている。ほぼ躁病様の興奮または激越から引きこもりおよびうつ状態への突然の切り替えを伴う感情的変動が存在することが

ある。いくつかの症例において、泣きのエピソードは、おそらく胃腸管系に由来する疼痛と関連していると考えられている。

罹患者の多くは、介護者に優しく、身体的接触を好むが、自閉症様の行動を示す者もいる。そのような罹患者は、自分自身の世界に閉じこもっているように見え、ほとんど興味を示さないか、自分の周囲にいる者をほとんど認識しないことすらあり、視線交錯を避ける。後者の行動は、異常で持続性の姿勢と関連することがある。

罹患者は、落ち着きがなく、舞踏アテトーゼ様の動作を示すことがある。しばしば、手を口の中に入れ、嘔吐を誘発することがある。時折、自分自身をかんだり、たたいたりする自傷行動をとる。自らの手で自身の首をたたいたり、押したり、しめつけたりして、チアノーゼの状態になることがあり、また、息こらえによりその状態になることもある。反復性の常同性運動が出現することがあり、これは、丸薬まるめ運動または手の羽ばたき運動から、光を眺めながらの 1 つの場所での回転運動までさまざまであることがある。これらの特徴的な行動は、アンジェルマン症候群との鑑別で注意が必要である。

ATR-X 症候群患者は、大部分が社会的であり、他者、特に近親者または主介護者とよく交流する。にもかかわらず、例えば同胞などの他者に対して、髪を引っ張る、つねる、ひっかくなどの攻撃的行動が生じることがある。これは、他者に注意が向かっているときに生じることが多い。

罹患男性は、運動過剰になるとき、非常に動揺するとき、よく発声するときに、エピソードを示すことがある。これらのエピソードは、日中絶叫が続くというように非常に長引くことがあり、叩頭またはその他の自傷行動を伴うことがある。この原因は不明である。

【評価】

- ・乳児期から発達のスキルを定期的に評価することが必要である。

【治療】

- ・乳児刺激、早期介入、および特殊教育が、能力を最大限にするために重要である。
- ・個別化された教育および治療が、特にコミュニケーションの促進において必須である。
- ・罹患者は、一対一の治療により、社会化における改善を示すことがある。
- ・プロクロルペラジンなどの抗精神病薬は、重度の行動的問題の治療に有効であることがある。

C . 胃腸管

反復性嘔吐、逆流や、胃食道逆流が、特に幼児期においてよくみられる所見である。罹患した二卵性双生児 1 組の報告では、偶発的な偽性の胃捻転であったことが明らかとなった (Martucciello ら, 2006)。この病態では、胃は、腹膜靱帯が正常なシステムではなく、胃自身に巻きつくようにねじれる傾向があり、胃流出路閉塞および続発性の胃食道逆流に

至る。明らかに嘔下を嫌う様子が、数名の親から報告されており、非協調性嘔下を反映している。誤嘔は、通常、幼児期における死因として意味付けられる。

罹患者は消化性潰瘍であることが、証拠から示唆されている。食道炎、食道狭窄、および消化性潰瘍が、それぞれ内視鏡的に認められている。5例において、上部消化管出血がみられ、そのうち1例が輸血（ヘモグロビン、5 g/dL）を必要とした（Gibbons ら, 1995a; Martucciello ら, 2006）。消化性潰瘍または食道炎に起因する疼痛は、多数の親から報告された持続性の泣きおよび拒食のエピソードを説明するものである可能性がある。

流涎は、ATR-X 患者、特に幼児において非常によくみられる。多くの母親が、息子が1日の間にいくつものよだれ掛けをぬらすと述べる。顔面の筋緊張低下に関連する開口は、間違いなく重要な因子であり、口が唾液で一杯であるときでさえ、嘔下をしつめない。

便秘がしばしば生じることがあり、これは、一部の者において、主な管理問題である。Martucciello ら（2006）は、罹患者2例において、ultrashort 型のヒルシュスプルング病および結腸の神経節細胞減少を示した。著者らは、ATR-X 症例128例を検討し、イレウスの再発による入院が2例に報告され、4例において腸管運動性の低下が放射線学的に認められたことを見出した。これは、腸管神経系における広範な異常が、異常な腸管運動性をもたらした結果である場合がある。2例が、小腸の虚血を発症した後、回腸の部分切除を必要としたが、これは、1例は腸捻転に起因するものであった。腸捻転は、別の症例にも報告された。1例が、13日齢において、壊死性腸炎のエピソードの後に結腸右半切除を必要とした（Martucciello ら, 2006 において検討）。

【評価】

- ・食物を拒む場合、または持続性の泣きのエピソードがあるなど、痛みの状態にあるように見える場合は、報告された問題の頻度および重症度を考慮して、胃または胃腸が原因である可能性を徹底的に調べるべきである。
- ・反復性嘔吐の評価を標準とするべきである。この病態が疑われる小児において、上部消化管の24時間pHモニタリングおよびバリウム検査が必要である。
- ・便秘が保存管理に抵抗性である場合は、超短区域型のヒルシュスプルング病および結腸の神経節細胞減少を除外するために、直腸生検を検討するべきである。直腸生検のアセチルコリンエステラーゼ（AChE）に対する組織化学的評価が必要である。

【治療】

- ・胃食道逆流に対する初期治療を標準とするべきである。ヘリコバクター・ピロリ感染の適切な治療、もしくはH2受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬を用いた適切な治療を推進するべきである。
- ・胃食道逆流の重症例では、fundoplicationによる外科的治療が必要となる可能性がある。偽性の胃捻転が生じている場合は、さらに前方の胃腹壁固定を検討するべきである。

・流涎を管理するために、多数の方法が試みられている。その他の病態では、唾液の生成を減少させるために、抗コリン薬が通常使用される。しかし、抗コリン薬は、胃腸管運動の低下（これは、ATR-X 男性においてすでに異常である）を引き起こすことが多く、便秘を悪化させることがあるため、ATR-X 症候群においては慎重に使用するべきである。唾液腺の A 型ボツリヌス毒素（ボトックス）注射を試みてもよいが、報告は乏しく、この治療は繰り返す必要がある。顎下腺管の方向転換、または唾液腺自体の除去という外科的選択肢を検討してもよい。

・便秘に対する初期治療を標準とするべきである。食事に膨張性薬剤を使用することや、ラクツロースなどの浸透圧性緩下剤を常用することと同様に、十分な水分補給が、便秘予防に重要である。

・超短区域型のヒルシュスプルング病が同定される場合は、内括約筋の拡張では効果がみられないならば、最適な治療は括約筋切除である。

D．神経学

頭囲は通常出生時に正常であるが、出生後に小頭症が通常発症する。大頭症は報告されていない。

軽度の大脳萎縮がみられることがあるが、コンピュータ断層撮影または磁気共鳴画像法では一般に目立たない。2 例において、脳梁の部分的なまたは完全な無形成が報告された。3 例の剖検報告が存在している。それぞれ脳が小さく、2 例においては、形態は正常であり、1 例においては、右脳の側頭回が不明瞭であり、大脳白質の低形成が認められた。

1 例の報告において、脳波の変化が、脳炎と一致していた（Donnai ら, 1991）。Holmes と Gang（1984）により最初に報告された家族は、その後、ATR-X 変異を有することが示された（Stevenson ら, 2000a）。この家族の罹患男性 3 名全員が、小児期に死亡し、1 名の死亡は脳炎に起因していた。

罹患者の年齢とともに、痙縮が生じる傾向がしばしばみられる。1 例の報告では、ATR-X 変異を有する家族を記述しており、罹患者は、出生時から痙性対麻痺を有していた（Lossi ら, 1999）。

約 3 分の 1 の症例に発作が生じ、最も頻繁にみられるものは、実際には間代性/強直性発作またはミオクローニー発作である。概して、発作は標準的な治療法によく反応する。一部の罹患者は痙動を呈するが、これは、発作のようにみえるが、EEG 上のてんかん様活動とは関連していない。

【評価】

- ・定期的な神経学的評価が必要である。
- ・理学療法を中心とした定期的な評価が必要である。
- ・てんかん性発作と異常運動との鑑別のため、発作時脳波の実施が必要となることがある。

【治療】

- ・進行中の理学療法は、痙縮を回復させることがある。
- ・発作コントロールに対する治療が標準である。

E . 血液学

最初、 α サラセミアの存在はこの症候群の決定的要素の1つであったが、ATR-X 変異に関連する血液学的徴候においてかなりの変動があることが明らかとなっている。多数の家族が同定されているが、その罹患者の一部または全員において、 α サラセミアの徴候はみられなかった (Villard ら, 1996b, 1996c)。ATR-X 変異の同定により診断が確認されている 118 例のうち、15%が検出可能な HbH 封入体を持っていなかった (Gibbons ら, 2008)。にもかかわらず、 α サラセミアは簡便であり、陽性であるとき、迅速に診断を確立できる。最も感度の高い検査では、光学顕微鏡を使用して、HbH 封入体を含有する赤血球を検出している。大部分の ATR-X 患者において、電気泳動により検出できる HbH は不十分であることに注意することが重要である。血液学的検査は、 α サラセミアの存在を考慮すると、驚くほど正常であることが多い。ヘモグロビン濃度と平均赤血球ヘモグロビンのいずれも、 α グロビン複合体におけるシス作用変異に関連する α サラセミアの古典的な型と同程度に重いものではなく、これはおそらく、この病態の異なる病態生理を反映している。

【評価】

- ・赤血球指数を含む全血球数を得て、低色素性小球性貧血があるかどうか確認する。
- ・ブリリアントクレシルブルー溶液中でのインキュベーション後、赤血球中の HbH 封入体に対して染色を依頼する。陽性の結果は、 α サラセミアが ATR-X 症候群に一致することを意味する。
- ・ α サラセミアが存在する場合、親の血球数を調べる。ATR-X では、親の全血球数は正常である。いずれの親も低色素性小球性貧血ではない場合は、 α サラセミアが独立した形質として遺伝されている可能性を考慮する。

【治療】

- ・ATR-X 症候群では、貧血は軽度であり、治療を必要としない。鉄貯蔵が低く示されない限り、鉄による治療は必要ではない。

F . 尿生殖器

性器異常が、罹患者の 80%にみられる。この異常は、停留睾丸または包皮欠損など、きわめて軽度であることがあるが、異常の範囲は、尿道下裂や小陰茎から、外性器形成不全または女性の外生殖器まで及んでいる。男性仮性半陰陽と臨床的に定義された最も重度の

罹患者は、たいてい女性として育てられる。そのような症例では、ミューラー管構造はみられず、異発生の睾丸または線状性腺が腹腔内に認められている (Wilkie ら, 1990; Ion ら, 1996)。特に興味深いことは、これらの異常が家族内で遺伝するという所見である (McPherson ら, 1995)。思春期は遅れることが多く、数例においては止まっているようにみえる。不思議にも、早発副腎皮質性第 2 次性徴が 2 例に認められている。

判別不明性器の症例では、通常、ATR-X の診断がされる前に性別が決定されている。

腎臓および尿管の構造的異常は、十分に記述されており、尿路感染症の素因となることがある。腎臓の異常 (水腎症、腎形成不全または腎欠損、多発性嚢胞腎、および膀胱尿管逆流) が、反復性尿路感染症とともに発現することがある。腎不全による死亡が 2 例に生じており、以前の尿路感染症の結果であると考えられた。

【評価】

- ・全罹患者において、停留睾丸の可能性を評価するべきである。
- ・診断時に、泌尿器系を超音波で画像化するべきである。
- ・発熱や排尿痛などの全身症状がある場合は、尿を培養するべきである。

【治療】

- ・標準的な年齢において、精巣固定術を必要に応じて実施するべきである。
- ・腹部停留精巣は、通常、異発生のものであるが、悪性腫瘍の長期的リスクのために、除去するべきである。
- ・尿路感染症は、標準的な方法で治療する。
- ・尿路の奇形がみられる場合は、腎臓への長期損傷を防ぐために、予防的抗生物質が必要である。

G . 筋骨格

広範な比較的軽度の骨格異常が認められており、その一部は、おそらく筋緊張低下および寡動に続発する (Gibbons ら, 1995a)。特に手指の屈曲拘縮変形がよくみられる。その他に認められている手指および足指の異常は、斜指、短指、手指の先細り、ばち状の指節骨、皮膚性合指症、指の重なりであり、二分母指が 1 例にみられている。足部変形が 29% に生じ、それには、扁平足、内反尖足、外反踵足が含まれる。

約 3 分の 1 の罹患者が、脊柱後彎症や脊柱側彎症であり、胸壁の奇形が 10 例に認められている。仙骨の凹みが 3 例にみられ、X 線による脊椎披裂が 2 例に、その他の椎骨の異常が 5 例にみられた。数例のみが、徹底的な放射線学的検査を受けている。検査を受けた者において、最もよくみられた所見は、骨年齢の遅延および外反股であった。

【評価】

・診断時に慎重な筋骨格の検査を行い、定期的な健康診断を実施するべきである。これには、脊柱側彎症/脊柱後彎症に対する臨床検査を含めるべきである。

【治療】

・必要に応じて、筋骨格の変形の治療を標準とする。

H．耳および聴覚

感音難聴は、以前から、ATR-X 症候群を Juberg-Marsidi 症候群と区別する特徴であると考えられたが (Saugier-Veber ら, 1995)、感音難聴が確認された 13 例のうち、7 例が サラセミアを呈し、ATR-X 症候群と診断された。

【評価】

・疑わしい場合は、聴性誘発反応を実施するべきである。

【治療】

・他の乳児と同じく、難聴を管理するべきである。

I．心血管

以下のように、広範な心血管異常が認められている。中隔欠損 (10 例)、動脈管開存症 (6 例)、肺動脈弁狭窄症 (3 例)、大動脈狭窄症 (2 例)、ファロー四徴症 (2 例)、ならびに、大血管転位症、右胸心、大動脈弁逆流、各 1 例である。

【評価】

・心雑音を聴き取るための慎重な聴診が適切である。
・診断時に心エコーを検討するべきである。

【治療】

・心臓欠陥の管理は、いずれの罹患者でも同じである。

J．皮膚

流涎と手を口の中に常時入れることが組み合わさると、皮膚軟化薬を定期的に塗布しても、皮膚の解離や潰瘍化の発症に至ることがある。

【評価】

・解離が生じた場合、皮膚科学的助言を行う。

【治療】

- ・繰り返し行動は、特に変更することが困難であり、低年齢の小児においては、皮膚の回復を早めるために、腕副子の一時的使用が必要となることがある。
- ・皮膚を落ち着かせて潤いを与えるために、皮膚軟化薬を使用すべきである。

K . 眼

屈折異常、特に近視がよくみられ、症例によっては、強度近視 (> - 10 ジオプター) となることがある。斜視が出現することがある。円板蒼白または視神経萎縮が頻繁に認められる。まれに盲目となることがある。

【評価】

- ・眼科的評価が診断時に適切であり、その後定期的に行う。

【治療】

- ・一般集団と同じように、眼科的問題を扱うべきである。

(Gibbons RJ. ATR-X: a-Thalassemia Mental retardation-X Linked. In: Cassidy SB & Allason 編 Management of Genetic Syndromes 3rd Edition. を翻訳。一部改変)