

分担研究報告書

ATR-X 症候群の神経学所見に関する研究

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(1981)が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(1995)が包括的発現調節因子であるXH2/XNP（現在はATRXと呼ばれている）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いるが、報告例は地域偏在傾向があり、未診断例も多い。大阪府立母子保健総合医療センターでの経験例について脳波や頭部MRI所見など神経学的所見をまとめた。神経学的な特徴を把握することが診断の契機になると考えられる。

A. 研究目的

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、消化管機能異常などを特徴とする。本研究は、大阪府立母子保健総合医療センター受診患者における ATR-X 症候群患者の神経学的所見の検討が目的である。ATR-X 症候群の責任遺伝子は多くの遺伝子の転写調節に関与している。エピジェネティクスのメカニズムの破綻が基本的な病態と考えられているが、詳細は不明である。ATR-X 症候群の病態の研究は、本疾患だけに留まらず、脳神経機能、発達障害や悪性腫瘍の研究に普遍的な意義を持つと考えられる。一部の症例では特徴的な神経学的所見、行動異常を認めることが知られている。

自験例について脳波や頭部MRI所見、行動面の特徴など神経学的所見をまとめた。

B. 研究方法

臨床経過については、カルテの記載を整理した。

倫理面への配慮について、遺伝子解析にあたり、遺伝カウンセリングを行い、インフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

症例の概要は表に示した。年齢は2歳から18歳に分布している。当センターでは臨床症状から ATR-X 症候群を少しでも疑った患者に HbH 検出のために赤血球プリリアントクレシルブルー（BCB）染色をスクリーニング検査として実施している。Dysmorphology 的検討で臨床的に ATR-X と診断している。

（1）発達状況

全例が重度精神運動発達遅滞を認めたが、重度の中でも差を認めた。3例は歩行機能を獲得しており、摂食機能にも大きな問題はなかった。年長者でも結い後の得られない例が多かったが、一部で、簡単な言語を理解し、有意語を表出している例もあった。

一方、2例は胃瘻が必要で寝たきりの状態であり、全面介助必要な状況であった。

（2）てんかん

難治性てんかんの例が存在した。脳波では棘波、棘波徐波結合など異常を認めた。発達遅滞が重度な例ほどてんかんが難治の傾向があった。

てんかんは全例で合併するわけでないが、14歳で初発のてんかんを認めた例があった。ATR-X 症候群では脳波検査を含めた長期的なフォローが必要と考えられた。

（3）行動異常

一部の症例で不機嫌状態が持続し、睡眠障害を認

めることがあった。2日以上、まったく睡眠ができないという経過の例もあった。投薬による強制的な睡眠が必要であった。

一部の症例は低気圧接近などの気象の変化に敏感に反応した。低気圧が発生すると不機嫌が増悪し、大声でなく、寝ないなど異常行動がみられた。遠方で発生した台風や地震に敏感に反応する例があった。

ある例では周期的な四肢異常運動がみられた。長時間にわたって全身を揺すり続け、一点を凝視して周囲のよびかけにも反応しなくなった。このような状態は不定期に月1回ほど出現し、3日間ほど持続した。これはてんかん発作ではなく、ATRXに伴う行動異常と考えられた。

歩行可能な症例の一部では多動を認めた。走ることもできて、危険回避が困難な状況であった。よくわらい、多幸的であった。

(4) 頭部MRI画像

1症例で広範に散在する白質病変を認めた。しかし、この例は歩行可能で有意語もみられ、神経学的所見は比較的軽度であった。

他の症例でも非特異的な脳萎縮、三角部の白質異常信号を認め、ATR-X症候群の特徴的な画像所見であった。

D. 考察

ATR-X症候群では重度の精神運動発達遅滞を伴う例が多いが、多動症例から寝たきりの例まで、重症度に幅が大きかった。この差はATRX遺伝子変異の内容により、遺伝子産物の機能がどの程度保たれるかによる可能性がある。言語機能獲得例では、徐々に発達の進歩がみられた。

てんかんはATR-X症候群の重要な合併症のひとつである。今回の検討でも例でてんかんの合併がみられた。14歳で新規に発症した例があった。てんかんの初発年齢には幅があり、脳波検査を含めた定期的なフォローが必要と考えられた。抗てんかん薬の選択に関しては、ATR-X症候群に特に有効なもの、薬剤はなく、発作型にあわせた個別の対応を行う必要がある。

一部の症例で特徴的な頭部MRI所見を認めた。Wadaらは、日本人例27例のATR-X症候群における頭部CTないしMRI画像を分析した。5種類の画像的な分類を行った。

- 1) 17例は非特異的な脳萎縮を認めた。
- 2) 11例はtrigone部の白質異常信号を認めた。
- 3) 1例では広範に散在する白質異常を認めた。
- 4) 4例では髄鞘化遅延を認めた。
- 5) 1例では重度で急速進行性の大脳皮質萎縮を認め

た。このことから、ATRX蛋白は正常な髄鞘化に必要と考えられた。

睡眠障害、食思不振、自傷行為などATR-X症候群では様々な行動異常があり、個々の症例にあわせた対応が必要である。

低気圧など気象状況に敏感に反応する例が複数存在した。この原因は不明であるが、ATR-X症候群の特徴のひとつと考えられた。

E. 結論

遺伝子変異を確定したATR-X症候群について神経学的所見をまとめた。

重症度、症状の状況には個人差が大きかった。さらに症例を蓄積し、長期経過を観察予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

論文発表

AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Oct;34(10):2034-8.
Neuroradiologic features in X-linked α -thalassaemia/mental retardation syndrome.

Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N.

別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表3 ATR-X 症候群の神経学的所見まとめ

年齢	発達状況	脳波 頭部 CT MRI	他合併症	行動異常
16 歳男児	重度知的障害 座位・移動 不可 言語なし てんかん	棘波多発 高振幅徐波 脳萎縮	喉頭軟化症 停留精巣 胃瘻 便秘 噴門形成術後	低気圧時機嫌不良 経口摂取を受けつ けなくなる 不眠で大声をだす 遠方の地震で機嫌 不良になる 自傷行為
15 歳男性	重度知的障害 座位不可 移動不可 言語なし てんかん	脳波異常 MRI 脳萎縮 三角部白質の 高信号	心房中隔欠損 停留精巣 GER 噴門形成術後 胃瘻 便秘	低気圧時機嫌不良 遠方で発生した台 風も感知する 空気嚙下症
4 歳男児	重度知的障害 歩行不可 言語なし てんかん	脳梁低形成	小陰茎 停留精巣	機嫌不良 自傷行為（手をか む）
11 歳男児	重度知的障害 歩行可能 「イヤ」 など発語 GERD 熱性けいれん	MRI で三角部 T2 延長領域あり 脳波異常なし		多動顕著
7 歳男児	重度知的障害歩行 可能 熱性けいれん	脳波 棘波徐波 MRI 白質 T1T2 延長領域あり	性腺機能低下 停留精巣 鼠径ヘルニア	多動 睡眠障害 機嫌不良 興奮
5 歳男児	重度知的障害 座位不可 寝返りまで	脳波 MRI 異常なし	停留精巣 心房中隔欠損 GERD 噴門形成術後	周期的な常同運動 機嫌不良 睡眠障害
15 歳男児	重度知的障害 歩行可能 てんかん	脳波異常	視神経萎縮 GERD 噴門形成術後	台風など低気圧で 機嫌不良