

症例報告

30年間にわたり経過観察しえた毛細血管拡張性運動失調の1例

¹⁾東京都立東大和療育センター (院長:有馬正高)²⁾東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任:大澤真木子教授)³⁾国立精神神経センター武蔵病院 (院長:埜中征哉)

ヒラヤマ	ヨシト	ソネ	スイ	ハマグチ	ヒロシ	スズキ	ハルコ
平山	義人 ¹⁾²⁾	曾根	翠 ¹⁾	浜口	弘 ¹⁾	鈴木	陽子 ²⁾
フクヤマ	ユキオ	オオサワ	マキコ	タカシマ	サチオ		
福山	幸夫 ²⁾	大澤真木子 ²⁾	高嶋	幸男 ³⁾			

(受付 平成12年3月6日)

A Case of Ataxia Telangiectasia Followed for Thirty Years

Yoshito HIRAYAMA¹⁾²⁾, Sui SONE¹⁾, Hiroshi HAMAGUCHI¹⁾, Haruko SUZUKI²⁾,
Yukio FUKUYAMA²⁾, Makiko OSAWA²⁾ and Sachio TAKASHIMA³⁾¹⁾Division of Child Neurology, Tokyo Metropolitan Higashiyamato Center Hospital for the Disabled²⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine³⁾Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry

We followed a man with ataxia telangiectasia (AT) for 30 years. His developmental milestones were normal up to one year of age. At the age of 20 months he visited our hospital because of unsteady gait. On first examination we found mild telangiectasia in the conjunctivae of his eyes.

At about seven years of age, he began to be troubled by choreoathetosis and extensive and vigorous involuntary movement of his trunk. These became progressively worse until about 20 years of age. Thereafter the involuntary movements improved gradually to 25 years of age, which may have been due to progression of peripheral neuropathy. He lost the ability to walk by 9 and to feed himself with his hands by 13 years of age. He suffered from recurrent respiratory infections throughout his life. Prolonged respiratory infections at the age of 25 years left him with multiple cysts in the right upper lobe of his lung. At the age of 31, he died of acute bronchopneumonia complicated with chronic respiratory failure. He had elevated levels of alpha-fetoprotein, constant peripheral lymphopenia and low serum levels of IgE, consistent features of patients with AT. Autopsy showed grossly atrophic cerebellum. Cerebrum and brain stem were intact except for slight frontal lobe atrophy. Immunohistochemistry and Western blotting revealed an ataxia telangiectasia gene (ATM) protein defect of in the cerebellar cortex.

はじめに

毛細血管拡張性運動失調 (ataxia telangiectasia: AT) は、小脳性運動失調、眼球結膜の毛細血管拡

張、免疫不全、易感染性を主徴とする常染色体性劣性遺伝をとる稀な疾患で、Louis-Bar 症候群とも呼ばれる。最近、責任遺伝子は染色体の 11q23

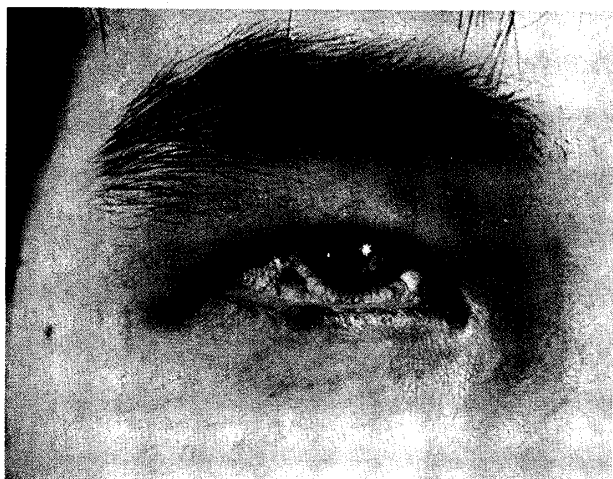


図1 眼球結膜に拡張した毛細血管の蛇行がみられる。

に存在することが知られ¹⁾、生物学的には染色体断裂の多発²⁾、細胞の電離放射線抵抗の弱さ³⁾、DNA修復機構の欠損⁴⁾、細胞周期の異常⁵⁾とアポトーシス誘導能⁶⁾などが注目されている。

AT患者の多くは感染症か悪性腫瘍により20歳前後で死亡するが、我々は30年間にわたり経過を追うことができたAT患者の1例を経験したので、従来あまり知られてない経過および剖検所見を含めて報告する。

経時的な診察は、東京女子医科大学小児科を初診した1歳8カ月時から始まり、16歳から国立神経センター武蔵病院、26歳から死亡する31歳まで都立東大和療育センターと3つの医療機関につなげて行った。

症 例

患者：1965年生まれ、男性。

家族歴：父方の従兄が、幼少時より本例と似た経過をとり16歳で死亡しているが、確定診断はなされていない。血族結婚ではないが、両親は地方の近隣の出身である。

胎生期・周生期歴：在胎40週、出生時体重3,310gの安産で、他に特記すべきことはない。

病歴：

1) 感染歴

生来風邪を引きやすく、年に2~3回は1週間以上続く発熱を来したが、20歳を過ぎるまで発熱が原因で入院加療を要することはなかった。23歳

時、咳嗽と微熱が続き、右上葉に空洞がみつきり専門病院に1カ月間入院した。経過中排菌はなかったが肺結核が疑われ、退院後も5カ月間にわたり通院加療を受けた。この間、空洞は消退しなかった。以後6年以上にわたり重篤な気道感染に悩まされることはなかった。

30歳時に肺炎に罹患し、その際右肺上葉から中葉にかけて胸膜の肥厚と多発性の嚢胞がみつかった。死亡する1年3カ月前より肺炎のため入退院を5回繰り返したが、この間に右肺が次第に退縮し、死亡するほぼ1年前に行った呼吸機能検査では、肺活量1,110mlと予想量の29.7%に低下し、動脈血炭酸ガス分圧が常時50Torrを越えるようになったため、鼻マスクを用いたBiPAPによる人工呼吸器管理を行うに至った。

4回目の入院中に、血清アスペルギルス抗体が陽性であることが判明し、肺アスペルギルス感染症を疑い抗真菌剤による治療を開始したが、全く効果が得られなかった。喀痰の結核菌培養は陰性であった。31歳5カ月時、5回目の入院中に肺炎のため死亡した。

2) その他の病歴

歩行開始10.5カ月、発語12カ月と発達は順調にみえたが、前傾姿勢でふらふらと早足に歩くことが気になり、1歳8カ月時に当院小児科を初診した。入院精査の結果、当時知られていたATを裏付ける検査データは得られなかったが、失調性歩行と軽度の眼球結膜の毛細血管拡張を認め本疾患を疑い、外来で経過観察することとなった。

2歳過ぎからアセトン血性嘔吐症が発現し、時に入院加療を要した。3歳前には眼球結膜の毛細血管拡張が顕著となった。4歳時には発声が緩徐かつ不明瞭になったことを気付かれた。6歳時には体幹失調のため座位保持が不安定となった。7歳時には四肢のヒョレオアテトーシスに気付かれ、8歳時には緊張すると四肢あるいは全身を急激に伸展させる不随意運動が出現した。9歳過ぎには上肢を使うことが少なくなり、9歳4カ月より歩行不能となった。

9歳5カ月時の2回目の入院時には、身体発育やや不良(身長、体重ともに同年齢児-2SD)で

あった。色白で母に似た端正な顔貌であったが、表情に乏しく気むずかしそうな印象を与えた。発声は単調で緩徐かつ爆発的であった。両側眼球結膜には蛇行する毛細血管拡張を認め(図1)、頬部にも毛細血管拡張を認めた。

眼球運動制限はなかったが、円滑な追視運動はできなかった。交代性の外斜視があった(15歳過ぎには右外斜視として固定した)。注視眼振とともに短く速い不規則な揺れるような異常眼球運動がしばしばみられた。眼底に特別な変化はなかった。

覚醒中にはヒョレオアテトーシスがみられた。座位はとれたが、緊張を強い動作をさせると四肢・体幹を急激に伸展させ、座位から転倒した。これらの不随意運動は入眠中はみられなかった。筋力は正常に保たれていたが、下肢の深部腱反射は誘発しにくかった。adiadochokinesiaおよび企図振戦を認めた。

入院中に行った検査では、免疫グロブリン(IgA, IgM, IgG)値はいずれも正常、ツベルクリン反応陽性、脳波、心電図検査はいずれも異常はなかった。知能指数は77(田中・ビネー)であった。

退院後は、不随意運動を抑制することを目的にジアゼパム、ニトラゼパム、ドーパミン等の投薬を行いながら経過をみていたが、加齢と共に不随意運動は増強し、13歳時には不随意運動のため自力での摂食が不能となった。以後もジアゼパム、ニトラゼパム、フェノバルビタール、バルプロ酸、ダントロレン等による不随意運動のコントロールを試みたが難航した。20歳以降は、本人の希望によりニトラゼパムのみ投薬していたが、25歳を過ぎてから不随意運動は漸減し、30歳時には車椅子上で右前腕をテーブルに固定した状態でワープロを操作できるようになった。

アキレス腱反射は10歳、膝蓋腱反射は13歳頃から誘発不能となった。16歳過ぎには絞扼反射が誘発できなくなり、嚥下障害、喀痰排出困難が出現したため、家庭内にも吸引器を備え随時使用していた。しかし2~3年の間に嚥下障害、喀痰排出困難は軽減し、吸引器を使用することもなく過せるようになった。

成人後も小柄で(身長155cm)、体重が35kgを越えることはなかった。四肢末梢は特に細く、母指球筋、小指球筋、虫様筋は萎縮し、加齢と共に手指の屈伸が不能となった。皮膚の知覚異常は死亡するまで認められなかった。

性格は温厚で、幼児期より診察に協力が得られたが、18歳頃から本人が不能あるいは拙劣であることを自覚している指鼻検査や企図振戦などの検査をしようとする、悲しそうな顔をするため、実施をためらわざるを得なかった。また同じ頃から自らの発音が他人に聞き取りにくいことを気遣って、気心の知れた人以外との会話を避けるようになった。28歳時に検査した知能指数は53と9歳時の検査結果(IQ=77)より低下していたが、明らかな知的退行は感じられなかった。

13歳頃から顔面と手に尋常性白斑が発現したが、25歳過ぎから少しずつ目立たなくなった。この白斑は直射日光に当たると増悪したため、晴れた日に外出することは避けていた。眼球結膜の毛細血管拡張は(図1)、小児期を越えて増強することはない。

15歳過ぎから顔面、四肢末端の皮膚の乾燥がみられるようになったが、生来色白できめの細かい肌のためか、老化を感じさせることはなかった。また20歳頃から白髪が混じるようになったが、30歳を過ぎても実年齢以上に老けてみえることはなかった。

26歳より、血清の中性脂肪、コレステロール、GOT、GPTが上昇し、腹部エコーで脂肪肝がみつかったため、27歳よりプラバスタチンナトリウム製剤の服薬を続けていた。

死亡するまでの1年間に行った検査では、末梢血中のリンパ球のしめる比率が30数回にわたり常に低下していた。T細胞は81%(正常66~89%)と正常であったが、B細胞は3%(正常4~13%)とやや低下していた。 α -フェトプロテインは870ng/ml(正常20ng/ml以下)と著明に上昇していた。死亡5カ月前のCD3は31.8%(正常58~84%)、CD4は21.3%(正常25~56%)、CD19は0.8%、CD20は2.1%(正常5~25%)といずれも低下していた。リンパ球幼若化反応ではPHA+は



図2 乳頭体を通る大脳半球の髄鞘染色
大脳白質の淡明化がある。(K. B.染色)

23,889cmp (正常 26,000~53,000cmp), Con-A は 17,300 (正常 20,000~48,000) といずれも低値を示した。癌胎児性抗原 (CEA) は 1.6ng/ml で、上昇はみられなかった。反復して行った免疫グロブリン分画検査では IgG, IgA, IgM は毎回正常域にあったが、IgE は常に 5U/ml 以下と低下していた。IgG のサブクラス分画は、IgG1 11.30mg/ml, IgG2 1.21mg/ml, IgG3 0.17 mg/ml, IgG4 0.01mg/ml 以下と低下はみられなかった。培養皮膚線維芽細胞の放射線感受性検査は施行していない。

剖検所見：

1) 肉眼所見

身体は痩せており、足関節の拘縮を認めた。外表には、躯幹に点状の色素斑がみられ、眼球結膜に小血管の拡張がみられた。

両肺の全周にわたり胸膜の肥厚と癒着が強く、一部に嚢胞がみられた。特に右肺に破壊性変化が強く、右上肺では気管支が胸膜のすぐ内側まで露出していた。胸腺は一部残存していた。

大脳は、前頭部に軽度の萎縮があった以外著変はみられなかった。小脳は小さく、脳溝がやや拡大していた。第4脳室は軽度拡大していた。剖面では大脳皮質、白質、基底核および視床は正常で、



図3 小脳皮質のPurkinje細胞と顆粒細胞が減少し、Torpedo形成がみられる。(Bodian染色, 200倍)

側脳室の拡大はみられなかった。脳幹では、黒質、青斑核の色素沈着が少なく、下オリーブ核が小さかった。

2) 組織所見

大脳半球には、大脳白質で髄鞘染色の淡明化がみられたが、他に著変はみられなかった(図2)。小脳では、Purkinje細胞と顆粒細胞が減少し、残存した神経細胞はやや小さく、一部にtorpedo形成がみられ(図3)、Bergmannグリアが増加していた。皮質血管の一部が硝子様変性し、目立っていた。白質では、髄鞘がやや淡明であった。これらの所見は、半球より虫部で著明であった。

脳幹には著変なく、脊髄では前角細胞がやや少なく、残存細胞には空胞化やクロマチン融解が認められた(図4)。頸部の骨格筋には、群萎縮(group atrophy)がみられた(図5)。胸腺にはHassall小体がみられなかった。肺組織にアスペルギルスは認められなかった。

免疫組織化学およびWestern blottingによる検索では、小脳皮質にATM蛋白(ATの原因遺伝

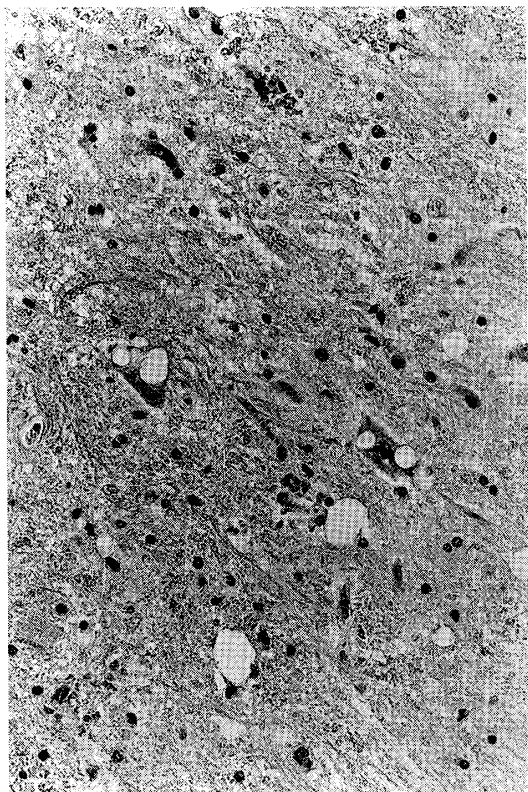


図4 腰髄の前角で、前角細胞が減少し、空胞化がみられる。(H. E.染色, 200倍)

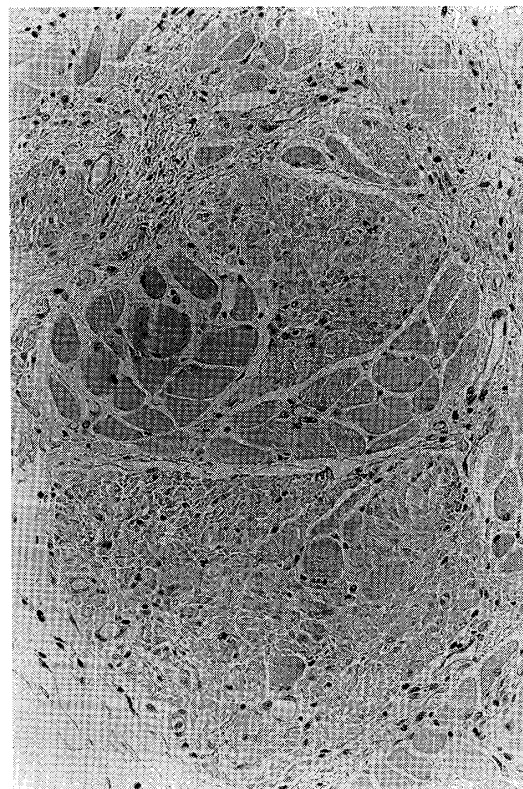


図5 頸部骨格筋に group atrophy がみられる。(H. E.染色, 40倍)

子がコードする蛋白) が認められなかった。

考 察

健常人では小脳皮質に存在するはずの⁷⁾ATM蛋白が欠如していたことより、本例がATであることが証明された。臨床的にも、幼児期発症の進行性小脳性失調、眼球結膜の毛細血管拡張、易感染性、両親が地方の近隣の出身であり同様の経過を呈した従兄の存在、 α -フェトプロテインの著増⁸⁾および末梢血中のリンパ球数の低下⁹⁾から、ATの典型例といえよう。

ATの病変は、小脳、脊髄、大脳などの神経系、胸腺リンパ系組織、肝、腎、脾、肺、性腺、下垂体、末梢血管など全身にわたるとされているが¹⁰⁾、本例は臨床病理学的にもATとして典型的な所見を呈していた。

生前、嚥下障害が2~3年で軽減したことに疑問を抱いていたが、脳幹部がよく保たれていたことから、球麻痺が主因ではなかったことで疑問が解消された。飲み込もうとする意識が働くことによって誘発される不随意運動や精神的緊張が嚥下

に悪影響を与えたものと思われる。

25歳過ぎてからわずかながら不随意運動が減弱したが、同様の記載は従来の報告にみられない。投薬内容はほとんど変更をしていないことから、薬剤効果とは考えられない。脊髄前角細胞の脱落や末梢神経障害の進行が、不随意運動に伴う四肢の動きを抑制したのであろうか。いずれにしろ、本例がATとしては非常に長命であったことより知りえた経過であった。

Morrellらは¹¹⁾、1985年に調査した時点のAT患者の平均死亡年齢は17.5歳と報じている。さらに、生存者135名の中30歳を越えていた者は14名(10.4%)で、白人と黒人で予後が異なることを指摘している。

著者等が入手し得た報告の限りでは、本例は小児期発症の本邦例としては2番目に長命であった。最年長例は34歳の時点で生存していたが、発症は8歳で、32歳時に本症と診断されている¹²⁾。なお、厚生省特定疾患免疫不全症候群調査班の1993年の報告では、1974年より続けている本症患者

者の総登録者数は72名で、その転帰は生存12名、死亡34名、不明26名であった¹³⁾。

ATの毛細血管拡張は3~5歳以降に発現するとされているが¹⁴⁾、本例では初診した1歳8カ月時点で軽度ではあったがすでに眼球結膜の毛細血管拡張が認められた。小脳性失調を呈する幼児を診る場合、眼球結膜の毛細血管拡張の有無につき注意して観察することにより、より早期に本症を発見できる可能性がある。ちなみに、本例の母親は1歳以前には眼球結膜の毛細血管拡張はなかったことをはっきり覚えていた。

1995年Stavitskyら¹⁵⁾により、11q22-23に存在する3,056個のアミノ酸からなる蛋白をコードするATM遺伝子がクローニングされた。芦澤ら¹⁶⁾は、症状も免疫不全も軽度で易感染性もない成人発症の姉妹例を報告しているが、このような例ではATM蛋白が一部生産されていると考えられている¹⁷⁾。

BoderとSedgwickは¹⁴⁾、AT患者は温厚な性格で、非常に明るく、おうおうにして良い人間関係を保ち、自らの障害に関わらず質の高い生活を送ることができるかと報じている。本例も温厚で、非常に好感を持てる性格であったが、加齢と共に慎重かつ引っ込み思案になった。成人してからの知能指数が小児期より落ちたのは、検査時のその性格が影響したものと思われる。

文 献

- 1) **Anbrose HJ, Byrd PJ, McConville CM et al:** A physical map across chromosome 11q22-q23 containing the major locus for Ataxia Telangiectasia. *Genomics* **21**: 612-619, 1994
- 2) **MacCaw BK, Hecht F, Harnden DG et al:** Somatic rearrangement of chromosome 14 in human lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* **72**: 2071-2075, 1975
- 3) **Setlow RB:** Repair deficient human disorder and cancer. *Nature* **271**: 713, 1978
- 4) **Taylor AMR, Harnden DG, Arlett CF et al:** Ataxia telangiectasia; A human mutation with ab-
- normal radiation sensitivity. *Nature* **258**: 427, 1975
- 5) **Baskaran T, Wood LD, Whitaker LL et al:** Ataxia telangiectasia mutant protein activates c-Abl tyrosine kinase in response to ionizing radiation. *Nature* **387**: 516-519, 1997
- 6) **高木正稔:** 毛細血管拡張性運動失調症 Ataxia telangiectasia における細胞周期, アポトーシス誘導能の解析. *順天堂医* **44**: 167-179, 1998
- 7) **Oka A, Takashima S:** Expression of the ataxia-telangiectasia gene (ATM) product in human cerebellar neurons during development. *Neurosci Lett* **252**: 195-198, 1998
- 8) **Waldmann TA, McIntire KR:** Serum- α -fetoprotein levels in patients with ataxia telangiectasia. *Lancet* **ii**: 1112, 1972
- 9) **早川 浩:** Ataxia telangiectasia. [新小児医学大系 19巻B 小児感染免疫学II] pp 228-241, 中山書店, 東京 (1981)
- 10) **Oppenheimer DR:** Disease of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. In *Greenfield's Neuropathology*. 4th ed (Adams JH et al eds) pp 724-726, Wiley-Medical, New York (1984)
- 11) **Morell D, CrAmartie E, Swift M:** Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia. *J Natl Cancer Inst* **77**: 89-92, 1986
- 12) **早川 浩, 小林 登, 矢田純一:** わが国における ataxia-telangiectasia の登録症例について. *アレルギー* **33**: 182-193, 1984
- 13) **早川 浩, 岩田 力, 松井一郎ほか:** 原発性免疫不全症候群症例調査登録. 厚生省特定疾患免疫不全調査研究班平成5年度研究報告集: 9-13, 1994
- 14) **Boder E, Sedgwick RP:** Ataxia-telangiectasia: A review of 101 cases. In *Little Club Clinics in Developmental Medicine* No 8 (Walsh G ed) pp110-118, Spastics Society with Heinemann Medical, London (1963)
- 15) **Stavitsky K, Bar-Shira A, Giland S et al:** A single telangiectasia gene with a product similar to P1-3 kinase. *Science* **268**: 1749-1753, 1995
- 16) **芦澤正博, 坂本政信, 平林久吾ほか:** Ataxia-telangiectasia 成人姉妹例の組織学的, 放射線生物学的検討. *臨神経* **34**: 38-42, 1994
- 17) **堀川 揚:** Ataxia Telangiectasia. *日臨別冊(領域別症候群シリーズ 27 神経症候群II)*: 295-298, 1999