

より自立した日常生活のために.....	72
自立性を高める意味.....	72
動力付きの移動手段について.....	72
自立性を促す.....	73
他にすべきこと.....	73
ホームページ.....	70
<b>学校と学習</b> .....	74
心理検査について.....	75
学校の勉強について.....	75
<b>社会性の獲得と心理的適応</b> .....	78
適応という問題.....	78
社会性の獲得.....	80
まとめ.....	80
<b>発声・発音と言語</b> .....	80
A-T 患者さんの発声・発音及び言語能力に関する一般的所見.....	81
コミュニケーションのために.....	82
<b>A-T に関する用語集</b> .....	87
<b>A-T に関するデータ集</b> .....	94
<b>概要</b> .....	96
<b>補助療法</b> .....	96
店頭で購入できる栄養補助剤.....	96
A-T の症状改善に役立つ食料品.....	96
<b>A-T の診断</b> .....	97
<b>日課</b> .....	99
支援技術製品.....	99
おもちゃとゲーム.....	100
製品と器具.....	100
時間の使い方.....	100
<b>症状</b> .....	101
<b>学校での問題</b> .....	103
<b>移動度</b> .....	107
<b>クリニカルサービス</b> .....	108
<b>治療</b> .....	108
<b>当プロジェクトについて</b> .....	110
<b>A-T に発症した悪性腫瘍への対応</b> .....	111

## A-T(毛細血管拡張性運動失調症)とは

Ataxia-telangiectasia

### A-Tってなに？

#### 多系統疾病

毛細血管拡張性運動失調症（A-T）とは、非常に多くの体の組織に影響を与える進行性であり退行性の疾病です。A-Tの患者は正常な健康状態で生まれますが、一般的に2歳になるころ最初の症状が現れ始めます。通常、最初に現れる症状は“ふらつき”つまりバランスの障害と、不明瞭な発語ですが、これらは筋肉の調節の障害を意味する“運動失調症”により引き起こされるものです。

#### 運動失調症

脳の一部である小脳に進行性変性が始まることを初発症状とし、次第に全身の筋肉の調節の障害に進行し、最終的に患者は車椅子の生活を余儀なくされます。運動失調症が悪化すると、A-Tの小児は書くことができなくなり、また発語が緩慢でうまく話せなくなります。さらに眼球のコントロールが困難になり、最終的には読むことさえもできなくなります。

#### 毛細血管拡張症

運動失調症が発症するとすぐに、大抵のA-T患者はもうひとつのA-Tの特徴である“毛細血管拡張症”すなわち小さな赤いクモの巣状の静脈の拡張を、眼球の端や耳の表面、また日焼けした頬に表出し始めます。これらの毛細血管拡張症はあまり深刻なものではありませんが、症状が目立つものであるため運動失調症と合わせて“毛細血管拡張性運動失調症”の病名となりました。

#### 免疫システム異常

A-Tの小児のほとんど(約70%)はもうひとつ臨床的な特徴として免疫不全、通常は反復する呼吸器感染症、を伴います。多くの患者にとり、これは致命的な疾患となりえます。感染を防ぐ血中の抗体である免疫グロブリンIgAが少ないため、A-Tの小児は普通の抗生物質による治療では治癒できない肺感染症に罹患する可能性が高くなります。免疫システムの弱体化と進行性運動失調症の併発は、A-T患者の死因として非常に多い肺炎の発症につながってしまうことが少なくありません。

## がんになりやすい

---

A-Tの小児が血液系の悪性腫瘍に罹患する確率は普通の人約1,000倍にもなります。ほとんどすべてのがんの発症率が高いのですが、リンパ腫および白血病がとくに多く認められます。残念なことにA-T患者は著しく放射線に対し抵抗力が弱いので、放射線治療をA-T患者へ使用することはなるべく避けなければなりません。

## その他のA-Tの特徴は

---

毛細血管拡張性運動失調症の小児が示す他の特徴的疾患としては、軽度の糖尿病、若白髪、呼吸障害を伴う嚥下困難、および流涎(よだれ)また成長遅滞があります。A-Tは多系統疾患ですが、患者は正常または正常以上の知性を持っており、また発病後も維持します。そのため進行性にもかかわらず、本症患者は落ち着きを保ち、外見上は比較的健常に見える傾向にあります。

## A-T患者の割合

---

毛細血管拡張性運動失調症の発症頻度には人種、経済環境、地域性、教育レベルによる差異は見られません。男女による差異もありません。疫学者によると、A-Tの出生に対する発症頻度は4万分の1です。しかしながら多くのA-T患者は発症する前の幼児期に死亡していると考えられます。したがって本症は実際のところ、より頻度の高い疾患であると思われます。

## 予後

---

A-Tは現在、治療不能であり進行を止めることも不可能な病気です。幸いがんを発症しない場合でも、多くのA-Tの小児は10歳までに車椅子の生活を余儀なくされます。これは筋肉が衰弱するためでなく、筋肉の調節機能が障害されるためです。その後、多くのA-T患者は10代から20代前半までに、呼吸不全またはがんにより亡くなります。40代の患者もいますが、非常にまれなケースです。

## 可能な治療法は

---

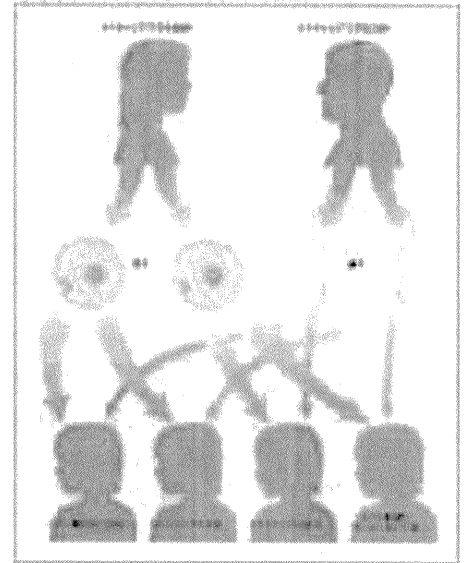
A-Tに有効な治療方法はなく、進行を遅らせる方法も現在のところありません。現時点での治療は、発症した病気の部分的緩和に向けてのみ行われます。A-Tは非常に珍しい病気であるため、患者を助ける薬物療法の研究データはほとんどありません。理学療法、作業療法、言語療法は現在できる機能を保つのに、ガンマグロブリンの注射は免疫システムを補助するのに効果があり、多量のビタミン摂取は一部の症状を緩和させます。

## A-Tはどのようなふうに遺伝するの？

人の体は細胞と呼ばれる何百万もの小さな構造物によって構成されています。すべての細胞はそれぞれ完全な設計図をもっており、細胞はその設計図により何をすべきか、体をどのように機能させるのかの指示を受けます。この設計図は遺伝子と呼ばれ、DNA という分子からできています。遺伝子は通常一対で構成され、私たちの体についてのすべてを決定します。例えば、ある遺伝子は目の色を決定し、また一方他の遺伝子は血液型を決定します。

遺伝子が持つ情報はある世代から次の世代へ手渡されるため、遺伝子はしばしば遺伝の単位と呼ばれます。一対のうちひとつの遺伝子は母から、もうひとつは父から由来します。このように、両親から引き継いだ設計図の組み合わせによって、私たちの体は機能します。どの遺伝子を継承するのかは、両親は決めることができません。

A-Tの遺伝解説図



毛細血管拡張性運動失調症は“劣性”の遺伝疾患です。A-T 患者の両親は自分に症状がなくても、子供が A-T になる可能性のある劣性遺伝子を保有しています。したがって A-T の遺伝的経路は予測不可能であり、A-T の子供が生まれると、両親は大きなショックを受けます。この劣性遺伝子は何世代にもわたって症状なしに静かに伝わり、たまたまこの遺伝子をもつふたりが夫婦となり子供を設けることで突然、A-T として発症するのです。

A-T の原因となる劣性遺伝子の保因者の両親から A-T の子供が生まれる確率は 4 人に 1 人(25%)です。A-T 患者の健康な兄弟姉妹同胞でも A-T の劣性遺伝子を保有し、保因者となる確率は 3 人のうち 2 人(66%)となります。

# A-T(毛細血管拡張性運動失調症)とがんのリスク

A-T 患者のおおよそ 25% はがんを発症します。発症例が多いのはいわゆるリンパ腫と白血病で、白血球のひとつであるリンパ球に発生します。これらのがんはあらゆる年齢で発症する可能性があります。現在のところ、どの A-T 患者ががんを発症しやすいのかを予測する方法はありません。普通、リンパ腫は、リンパ節（頸部、胸部、腹部）の部位にしこり、腫れとなって現れます。発熱を繰り返すことはありますが、他の症状（咳、咽喉痛など）はほぼありません。白血病の初期症状は出血しやすくなること、あざ、発熱、倦怠感があること、顔色が悪く、骨に痛みを感じることなどです。



## 検査

症状が現れない段階での定期的検査は白血病またはリンパ腫の早期発見にそれほど有効ではありません。さらに、白血病の治療法および予後は一般的に発病した白血病のタイプにより異なり、診断時点で白血病がどれだけ広がっているのには大きく影響されません。このことは他のがん（大腸がん、乳がん、肺がん）と異なり白血病では、できるだけ早期に診断することが効果的である、とは言い難いことを示します。リンパ腫、白血病、その他のがんが疑われる場合、血算 (CBC) やその他の血液検査をするべきかについては、主治医の判断に従ってください。

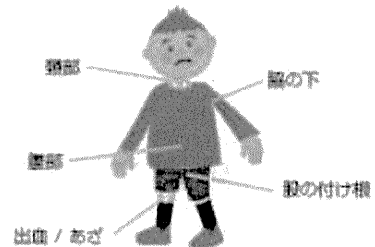
## 治療

リンパ腫および白血病の治療は可能です。また A-T 患者が使用できる化学療法薬がいくつかあります。A-T 患者ががん治療を受ける場合 A-T をよく理解するがんの専門医に相談することを強く推奨します。

### リンパ腫、白血病を疑った方がよい兆候

- ・他の症状がないにもかかわらず、発熱を繰り返す、または熱が続く
- ・出血
- ・あざ
- ・顔色が悪い
- ・頸部、脇の下、股の付け根、腹部のリンパ節の腫れ
- ・体の痛み、骨の痛み

### リンパ節の場所とその他の症状



## A-Tの女性へのエストロゲン補充

A-Tの若い女性には、月経が乱れたり、若い時期に止まってしまう人が多いです。また、思春期の性成長が不完全で初潮の見られない女性もいます。月経不順の場合や、月経のない場合、以下のふたつの危険性があります。

- ① 子宮の内側を構成する組織（子宮内膜）が蓄積してしまいます。子宮内膜が定期的に排出されないと、子宮内膜がんの発生するリスクが高まります。
- ② エストロゲン不足による生理不順の場合、長期にわたり骨粗しょう症（骨がスカスカになる）が進行する危険があります。



ジョンズ・ホプキンス病院では小児内分泌科と婦人科の専門医の協力により、以下のガイドラインを作成しました。

月経のない思春期以降の女性に対しては、婦人科医または内分泌科医がプロゲステロンの10～14日間の試験投与を検討します。これは子宮内膜の排出を促すホルモン剤です。

### これにより月経が始まった場合には

- ・骨を守るのに十分なエストロゲンが分泌されています。
- ・子宮内膜の蓄積を抑制するため、1～3ヶ月ごとのプロゲステロンの処方（上記）が推奨されます。



### これでも月経が始まらない場合には

- ・エストロゲンの分泌が不足しています。
- ・エストロゲンとプロゲステロンの正常な分泌を促すため、継続的な治療が推奨されます。
- ・通常の経口避妊薬（ピル）の使用によっても効果が期待できます。
- ・別の方法として、エストロゲンの服用も効果が期待できます（プレマリンという薬を毎日0.625mg服用する。または毎月、12日間連続してプレマリンを5mgずつ服用する）。

エストロゲンを自分で分泌できているか、経口避妊薬（ピル）を服用していて、通常の食事を取っている若い女性の場合、食事摂取量が十分ならば、カルシウム製剤やビタミンD製剤を飲む必要はありません。1日に必要とされるカルシウム（1,200mg）とビタミンD（400単位）は、1日にコップ4杯の牛乳か、これに相当する乳製品をとることで補給できます。

## A-T(毛細血管拡張性運動失調症)と免疫機能

A-Tはいろいろな種類の免疫機能に異常を引き起こします。ほとんどのA-T患者は抗体産生に軽度の異常を示します。頻度は高くありませんが、深刻な症状を訴える患者もおり、そうした患者は感染を防ぐため定期的なガンマグロブリンの点滴注射が必要になります。幸いに、A-T患者の免疫不全は、進行性であることはほとんどありません。ただし感染に対する抵抗力、および従来型のワクチン効果を調べるために、すべてのA-T患者は網羅的な免疫学的評価を一度は受けた方がよいでしょう。さらに必要な治療がある場合は、検査した担当医が治療法を補足することになります。



一度検査を受ければ、定期的な免疫機能テストは受ける必要がありません。しかし感染が進行した場合は、年齢にかかわらず再検査が必要となります。

### 風邪および肺炎の予防

A-T患者にとって、インフルエンザと肺炎は致命的な疾患となることがあります。多くのA-T患者は肺から粘液を排出するための咳がうまくできないからです。ただしインフルエンザや肺炎は予防可能な病気であり、優れたワクチンが開発されていますので、うまく活用し予防すべきです。

### 風邪のワクチン

ガンマグロブリン注射 (IVIG) を受けていない患者は、インフルエンザの予防接種を毎年受けてください。家庭内での感染リスクを抑えるために、ご家族も同様に予防接種を毎年受けるようにしてください。

### 肺炎のワクチン

肺炎(肺炎球菌)予防のワクチンは2種類あるため、風邪よりも予防方法は複雑になります。症状により2種類を使い分ける必要があります。

#### Prevnar(プレブナー)

新しいタイプのワクチンで、古いタイプのワクチンに比べよく効きくとされています。しかし残念ながら本ワクチンは、肺炎および他の感染症を引き起こす肺炎球菌のうち7種類のものにしか効果がありません。

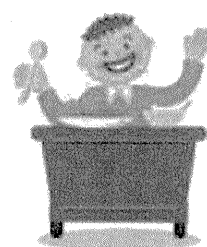
#### Pneumovax(ニューモバックス)・Pnu-Imune

同じタイプの標準的な肺炎球菌ワクチンです。これらのワクチンは23種類の肺炎球菌に有効ですが、抗体の増強効果は一般的に低めです。

- すべてのA-T患者は2ヶ月の間隔を空けて、プレブナーを2回接種してください。ワクチンに対する抗体価が体内で上昇したかを確認するため、2回目を接種した後、1、2ヵ月経ってから血液検査を受けてください。2回目のプレブナー接種後に抗体の産生が認められない場合は、専門医へ問い合わせてください。ワクチンによる抗体産生が認められた場合は、さらに8～12ヵ月後に、ニューモバックスまたはPnu-Imuneを一度、接種してください(※注：Pnu-Imuneは日本ではまだ認可されていません)。
- その後は、5年ごとにニューモバックスまたはPnu-Imuneの追加接種を続けてください。

## A-T(毛細血管拡張性運動失調症)と嚥下障害

A-T患者さんでは年齢とともに、食物摂取と飲み込みに問題が出てきます。食物を嚥んだり飲み込んだりすることが難しいため食事の途中で疲れてしまい、だんだん自分で食べることが難しくなります。この食物の飲み込みの難しい状態を嚥下障害と呼びます。飲み込みに障害を生じると、肺に問題が起こりますし、健康を維持するために必要な飲み物や食べ物をきちんと摂ることができなくなります。



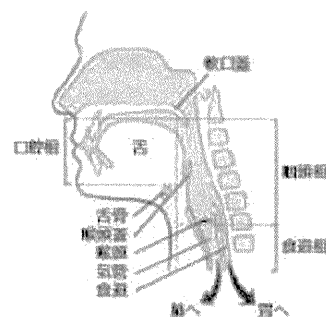
A-T患者さんでは、神経系の障害のために、嚥下する時の喉(のど)の動きがうまく調整できず、唾液や飲み物・食べ物が間違った方向(気管)に入ってしまうことがあります。これを誤嚥と言います。

咳をしたり、むせたりすることは誰にでも起こる“正常の反射”で、気管に誤って入ったものを排出することにより肺を守ります。食事中の頻繁な咳は、嚥下障害や誤嚥が起こっていることを示すサインです。ところが多くのA-T患者さんは、食べ物や飲み物が気管に入り込んでも、これを咳で排出することができません。誤嚥が起きて咳ができないことを「静かな誤嚥」と呼びます。静かな誤嚥には二重の問題があります。まず、気管をきれいにできないために、肺炎を含む肺疾患のリスクが高まります。しかも、「静か」であるために嚥下障害のあることが表に出ません。誤嚥しても咳をしたりむせたりしないので、周りの人達は問題なく嚥下できていると思い込んでしまうのです。

嚥下障害があるかどうかの判断には、下記のガイドラインを参考にしてください。該当する症状のある場合には、摂食障害を専門としている言語聴覚士や医師のチームにご相談ください。

以下の症状を認めた場合には嚥下障害の可能性ががあります。

- ・ 飲食時に咳をしたりむせたりする
- ・ 体重増加不良または体重減少がある
- ・ よだれが目立つ
- ・ 食事に40-45分以上かかることが多い
- ・ 以前は喜んで飲食していたものを嫌がるようになったり、摂るのが難しくなる
- ・ うまく噛めない
- ・ 肺炎の頻度が増える、または重症化する

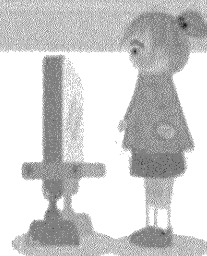




## A-T(毛細血管拡張性運動失調症)とエックス線

### エックス線はどんな場合に受けるべきか

実験室で調べると、A-T細胞がエックス線を浴びて受けるダメージは、正常の細胞よりも大きい傾向があります。エックス線検査による被曝量はごく僅かなものですが、理論的にはA-T患者へのリスクは存在します。したがって、エックス線検査は、治療方針を決める上で必要な場合にのみ行うことを推奨します。



### A-T患者がエックス線検査を受ける時のガイドライン

- ・できるだけエックス線の使用は避けてください。
- ・エックス線は、診断上必要な場合にのみ使用してください。

- A-T患者さんに熱や咳がある場合でも、医師の聴診上肺炎特有の音が確認できるなら、多くの場合胸部エックス線を撮らなくても抗生物質の処方が可能です。抗生物質を投与しても症状が改善されないときには、胸部レントゲン写真の必要があります。
- 手首の骨折が疑われる場合には、レントゲンは診断に必要であり、適切な治療を始める手がかりとなります。

- ・ エックス線の代替検査 (MRI や超音波検査) によりエックス線検査と同等の情報が得られることがありますので、その場合はなるべく代替検査を利用してください。
- ・ 歯科の場合、必要性の低いエックス線撮影は控えてください。ただし歯科医が歯痛などの治療に必要と判断した場合はその限りではありません。
- ・ エックス線を使用した治療 (放射線治療) を A-T患者さんに対して行う場合は、必ず、A-Tの専門医の指示に従ってください。

# 家族のためのハンドブック

## A-Tの概要

ハワード M. レダーマン、トーマス O. クロフォード (2000 年)

Howard M. Ledeman and Thomas O. Crawford

毛細血管拡張性運動失調症 (A-T) は発症頻度が稀な退行性疾患であり、初期症状は小児のときに現れます。複雑な病気であり体の色々な箇所に影響を与えますが、特に脳と免疫系への影響が顕著です。

A-T は時間の経過とともに病状が悪化する進行性の病気です。最終的にはほとんどの A-T 患者は車椅子の生活を余儀なくされ、日常生活に介護を必要とするようになります。

A-T が科学の文献に最初に登場したのは 1926 年のことですが、体系的な研究が始まったのは 1960 年代からです。研究の成果は病気への理解を深め、病気への対処に役立ってきました。まれな病気であるにもかかわらず、研究者は A-T へ高い関心を寄せています。というのは A-T は多面的な疾患であり、A-T 研究が神経系の疾患や免疫不全、老化といった主要な健康上の問題を知る手がかりになるかもしれないからです。

## 兆候と症状

A-T の一連の兆候および症状は独特のものでありますが、患者によりその深刻度にはかなりの差異がみられ、これが A-T の特徴となっています。A-T による病気の徴候は年を追うごとに確実に悪化します。しかしながら、悪化のペースおよび症状出現の予測は今のところ不可能です。

A-T のもっとも特徴的な病的症状はバランスおよび運動調整の欠損 (運動失調症) と、眼球結膜 (白目) の部分に血管の拡張が現れることによる目の充血 (毛細血管拡張症) です。その他、以下のような兆候、症状も現れます。

### 歩行の異常 (運動失調症) と姿勢異常

A-T の子供は一般的に歩き始めるまでは、特に異常は示しません。ところが歩行しようとするとき、立ち止まっていることも困難で、座っていても体が落ち着かなくなります。こうした症状は、2,3 年間小康状態を保ち、また改善されることもありますが、歩行、姿勢ともに最終的には悪化します。さらに時間が経過するにしたがい、多くの A-T 小児は異常動作一振戦 (発作的な収縮が制御できなくなったり、手足が勝手に動いたりする【舞踏病】)、手足を大きくねじる動作 (アテトーシス)、姿勢がぎこちなく、ねじれてしまう筋緊張異常 (ジストニア)、を発症します。

## 不明瞭な発語(構音障害)と流涎(よだれ)

A-Tの小児はごく早期から発音が不明瞭であり、後に多くの場合はより悪化します。発語は不明瞭ですが、意思の疎通は可能です。ただし会話には努力を要します。

## 目の動きの問題(眼球運動失行)

視力は通常ですが、ほとんどのA-T患者は眼球の制御、動作がうまくいきません。最終的に多くの患者は読むことが困難になり、動いているものを目で追うこともできなくなります。

## 物をうまく飲み込めない(嚥下障害)

ほとんどのA-T小児は10代までに、食物をうまく咀嚼できなくなり、また飲み込めなくなります。誤って気管に食物や飲み物が入ってしてしまうこともあります。

## 知能

知能の測定は難しいのですが、一般のテストで同年代の子供と比較すると、低い結果になる場合があります。本症により患者は、脳内の処理プロセス速度が遅くなり、思考に時間を要してしまうためだと考えられます。加えて、A-Tは顔の表情を緩慢にさせるので、“愚鈍”で集中力に欠けるという印象を周りに与えます。一般の学校に通い続ける患者もいますが、ある時間だけ特殊学校へ通ったり、また完全に特殊学校だけに通う患者もいます。

## 皮膚

血管の拡張(毛細血管拡張症)は通常、患者が5歳から8歳までの間に、眼球の白目部分に現れます。しかしその年齢を過ぎても症状を表さない場合もありますし、生涯症状を示さない患者もいます。白目に血管の拡張ができると、目の充血または感染(はやり目)のような症状になります。皮膚、特に日にさらされる箇所、は早期老化の症状(早老症)を示してきます。顔、手、および足の皮膚にしみのような斑点ができる人が多く、特に年齢を重ねるにしたがい目立ってきます。子供の白髪も少なくありません。

## 免疫系

80%以下のA-T患者は免疫不全(免疫グロブリンおよび白血球が低値である)の兆候があり、その結果感染症にかかりやすくなります。免疫不全の程度は患者により大きく異なり、軽度の場合もありますが、深刻なケースもあります。通常は免疫不全の程度は生涯変わりませんが、悪化する場合があります。

## がんにかかりやすい

患者が生涯でがんになる確率は約 30%です（3 人に 1 人）。この確率は同年齢の一般と比べ約 1,000 倍にもなります。免疫系（リンパ腫）を含む、ほとんどすべてのがんにかかりやすく、また異常な A-T 遺伝子の影響で、一般の人と比べてがん治療はわずかですが難しくなります。

## 成長および内分泌系

他の子供と比べ、多くの A-T の小児の成長は遅いものです。身長伸びに比較して体重の増加は、年齢とともに少なくなります。理由のひとつとして、通常の食事、飲み込みが難しくなるためでもあります。思春期が遅れたり、また完全でないこともあります。

## A-T の診断方法

発症が非常に少ない病気であるため、A-T であると診断を下すことは簡単ではありません。A-T の小児はしばしば脳性麻痺あるいは、フリードライヒ失調症のような神経系障害と最初は考えられます。A-T の診断は、医学的検査や臨床検査により行われます。ひとつの重要な検査方法は血清アルファ・フェトプロテイン（AFP）の数値を調べることです。A-T の患者は一般的にこの数字が高いからです。臨床検査では、放射線の感受性を調べることもあります。普通の人と比べ放射線を被爆すると、A-T 患者の白血球は染色体が壊れたり、白血球自体が死んでしまう率が高く、これを調べます。

## 確率

A-T は非常に珍しい病気ですが、男女ともにすべての人種で、世界中のすべての国で発症することが知られています。米国内で A-T は 30 万人から 40 万人にひとりの割合で発症すると見積もられています。A-T チルドレンズ・プロジェクトが把握する米国内の患者数は約 350 人です。

## 原因

A-T は 11 番染色体の遺伝子の欠陥が引き起こす、常染色体の劣性疾患です。A-T が発生するには、両親からそれぞれ欠陥のある遺伝子をひとつずつ継承しなくてはなりません。A-T の責任となる遺伝子は ATM (Ataxia-Telangiectasia Muted) と呼ばれます。ATM 遺伝子は ATM タンパク質と呼ばれる大きなタンパク質を生産します。ATM 患者は一对の 11 番染色体の両方に欠陥のある遺伝子を持ち通常 ATM タンパク質が作れなくなります。研究者は ATM 遺伝子とタンパク質を集中的に研究し、A-T とは何なのか、どう進行するのか、そしてなぜその欠陥が病気を引き起こすのかについてより深く知ろうと努めています。

## 病気の経過

もっとも最初に現れる症状は姿勢の維持、および身体制御に困難を生じることです。A-T は歩行を学び始めるときに、しばしば顕在化します。子供はみんな歩き始めは不安定なものですから、両親はただ歩行の上達が遅いものと思いがちです。普通は A-T の小児も普通の人と同様に歩き始めます。しかしバランスを維持できないので立っているだけで前後にふらつき、しゃがみこみ、あるいは大抵はつまずいてしまいます。

A-T では神経的な障害の経過は個人により大きく異なります。多くの患者で学校に上がる前の一時期、改善が見られますが、しかしそれはゆっくりとしたペースです。これは脳性麻痺でもよくあることで、この時期はしばしば脳性麻痺と誤診されます。また就学前ときには就学後、ある運動機能の一部に悪化が見られます。子供により、歩行困難、バランスの悪化、字が書けない、不自然な目の動き、発語困難などの症状を発症します。さらに眼球に毛細血管拡張症が現れ、これを検査することにより A-T の診断が下ることが少なくありません。さらなる時間の経過とともに、病状はより顕著になり、手足や胴体の制御が難しくなるといった問題も発生します。

A-T 患者は副鼻腔(副鼻腔炎) および肺(気管支炎、肺炎) への感染症に対する抵抗力が弱い場合がほとんどです。また悪性腫瘍やがんの発症リスクも高く、特にリンパ腫のような免疫系へのリスクは高くなります。

A-T の進行経過は人により大きく異なります。大学に通ったり、自活した生活を送ったり、ときには 50 代、さらに 60 代まで生存する患者もいますが、まれなケースです。

## 治療

現在のところ、A-T に対する治療法はありません。できることは健康を保ち、感染症や他の病気にかからないようにすること。また周りの人ができるだけ日常生活を支援し、身体機能を維持することです。できるだけ学校に通い、普通の生活を続けられるよう勇気付けてください。

手足の動きを円滑にするために薬物が処方される場合もあります。しかし兆候あるいは発症の可能性のある病気を科学的に抑制する薬物療法はありません。両親や病院のスタッフは副鼻腔や肺に対する感染症への用心を怠ることなく、また迅速な処置を心がけてください。栄養に気遣い、また嚥下の際のトラブルを防ぐことは患者の健康を維持するために効果的です。

A-T 患者の機能を維持するために、理学療法や作業療法は効果があります。言語治療は患者のコミュニケーション能力を高めます。色々な適応技術があり、教室や家庭で運動機能を高めるのに役立ちます。患者ができるだけ自分の運動機能をうまく使えるよう支援する実践的な運動療法は概して効果を示します。また運動失調の場合でも“次善策”として少しでも運動機能を高めるよう努めるべきです。しかしながら集中的に療法を施しても、潜在的な神経系疾患の発症を抑えるための治療法は今のところ存在しません。

## ATM遺伝子とATMタンパク質

テルアビブ大学人類遺伝学(イスラエル)

ヨゼフ・シロー 理学博士(2008年改定)

Yosef Shiloh PhD

Tel Aviv University, Dept. of Human Genetics, Tel Aviv, Israel

## タンパク質と遺伝子

---

タンパク質はアミノ酸と呼ばれる構成要素からなる大きな分子の集合体で、細胞の構造、機能、およびライフサイクルをコントロールします。個々のタンパク質がそれぞれ固有の役割を細胞生理および細胞構造において果たし、協調して体を構成するすべての細胞の発達や機能を統治していると言えます。

タンパク質は、遺伝子に書き込まれている設計図の指示通りに作られます。DNAのある特定の領域である遺伝子は、タンパク質の構造およびタンパク質がいつ、どういった割合で生成されるのかを決定します。多くの遺伝子は遺伝子ごとに塩基配列の並び方の順番を変えることで、特定のタンパク質をコードします。すべてのヒトの細胞はおよそ 24,000 個の遺伝子のコピー有し、それがヒトを形作る設計図となります。これらの遺伝子は遺伝子をコードしない DNA 分子の領域によってつなぎ合わされています。細胞ごとに DNA 分子は折りたたまれ、染色体と呼ばれる生体物質を形成します。これら遺伝子と染色体は複製され遺伝、つまり親から子に引き継がれるのです。

遺伝子の構造が健常であれば、タンパク質は正しい形で適切なタイミングで作られ、生理的機能は適切に働きます。何かの誤り(変異)により変形が起こった場合、タンパク質はまったく生成されなかったり、あるいは異常な形態で生成され、本来の機能を発揮できなくなります。この変異の結果が先天奇形や代謝異常、発育異常を引き起こします。A-T はこのような遺伝的な異常のひとつです。

## ATM遺伝子

---

A-T を引き起こす遺伝子は 1995 年に同定され、*ATM(A-TMuted)* という名称が付けられました。これは 11 番染色体上の大きな遺伝子で、DNA の 15,000 以上の塩基から構成され、66 セグメント(エクソン)あり、またその生成物である ATM タンパク質の構造についての情報を有しています。A-T 患者の DNA 中にある *ATM* 遺伝子のすべての箇所に変異が見られます。A-T を引き起こす変異のほとんどは ATM タンパク質の産生を妨げます。非常に少ない例ですが、軽症な A-T では正常な ATM タンパク質を少量産生する変異も存在します。

## ATMタンパク質の働き

---

ATM遺伝子の発見は研究者達がATMタンパク質の機能を研究する道筋を開きました。ATMタンパク質を同定し、機能を解析するにはATM遺伝子が見つかる情報が不可欠なものであるため、ATM遺伝子が発見され始めて研究が進んだのです。たとえばタンパク質を特定化するためのひとつの鍵となる方法は、特別にタンパク質と結合する抗体を開発することです。そのような抗体を作り出すことは、遺伝子配列が分かっているならば簡単です。遺伝子配列を知ることのもうひとつの利点は、試験管で人工的にATM遺伝子を増やし、細胞に導入することで、細胞に大量にATMタンパク質を産生させることができます。同様に重要なものは“ノックアウト・マウス”を使い、ヒトのATM遺伝子に相当するマウスの遺伝子を変異させ、A-Tの動物版が作成できることです。こうした実験はすべてATMタンパク質とその機能の研究に役立っています。

ATMの解析からはATMは3056アミノ酸からなる巨大タンパク質であることが明らかとなりました。ATMタンパク質は細胞中の多くの他のタンパク質と相互作用し、化学的修飾によりタンパク質の活性が変わります。そしてATMが固有のさまざまな機能をもつ多くの“標的タンパク質”の働きをコントロールします。ATMは“生理的な主要な調節因子”として一度に細胞中において多面的に機能に影響あたえる力を持っているのです。

## ATM遺伝子の特徴

---

- ・11番染色体上にある
- ・150,000のDNA塩基により構成されており、66のセグメント（エクソン）をもつ。
- ・コードするタンパク質は、
  - 巨大で、3056アミノ酸により構成されている。
  - DNAの損傷に反応しDNA損傷応答機構を活性化させる。
  - ATMを含むネットワークはDNA修復メカニズムや多くの他の調節機能を含む。

ATMタンパク質はDNA近くにある細胞の核にあります。わずかですが核の外でもさまざまな細胞構造に接しATMは存在しています。ATMタンパク質にはいくつかの機能部分（ドメイン）があります。それらのうちのひとつはPI3キナーゼ様ドメインと呼ばれ、ATMの酵素の働きを持ち、標的に化学的な修飾を起こすことができます。

ATMタンパク質の主要な働きのひとつは、放射線、化学物質、または正常な細胞代謝が引き起こすDNA損傷に対し細胞の対応を活性化することです。ATMを活性化するDNAの損傷は“二本鎖切断”と呼ばれます。この損傷は極めて深刻なもので、電離放射線あるいは様々な化学物質により引き起こされます。このことはA-T患者の染色体になぜいくつもの損傷があるのか、また患者の細胞がなぜ放射線に敏感であるのかを説明しています。DNAの損傷は“センサー”と呼ばれる特別なタンパク質が感知し、センサーはDNAが損傷したという情報をATMへ運びます。その結果ATMは活性化され、その生化学的な働きは大きく増強され、迅速に標的タンパク質を修飾し、それぞれの機能を引き出します。ひとつの明らかな主要な反応はDNAの修復です。またもうひとつの反応は、細胞がDNAの修復する間に、細胞の増殖を一時的に止めさせることです。正常な細胞においては、これらの反応は普通、細胞に起こったDNA損傷の修復を促し、生存を促します。しかし、DNA損傷があまりに広範囲にわたり、またATMがそこで適切な修

復ができない場合、“プログラム細胞死”と呼ばれる過程を選択する細胞も現れます。A-T 細胞は非常に放射線に対し敏感であるため死滅したり、染色体の中でいくつかの修復出来ない様な損傷が生じ、その結果がんの発生を促してしまう場合があります。

ATM 依存の DNA 損傷応答機構は非常に複雑で何百ものタンパク質が含まれます。したがって、A-T 研究では ATM や標的タンパク質、また A-T が相互作用するその他のタンパク質が関与する少しでも多くの関連を見つけることが大きな目的となります。ATM は他のストレス反応において機能する可能性があり、新しいATM 依存の過程を同定することは重要な研究対象となります。それゆえ ATM のメカニズムを理解することは大きな進歩となるのです。ATM の機能およびその方法を理解できれば、ATM の機能を補完するような薬の開発が可能になるかもしれません。私たちは ATM をコントロールすることで、A-T 患者の機能を正常に高め、いつの日か、ATM の欠損を補填し、また少なくとも部分的にでも改善できる日が来ることを心から望んでいます。

## 遺伝について

ジョンズ・ホプキンス病院 小児免疫科

ハワード M. レダーマン 医師・医学博士(2000 年)

Howard M. Lederman, MD, PhD

Division of Pediatric Immunology, Johns Hopkins Hospital

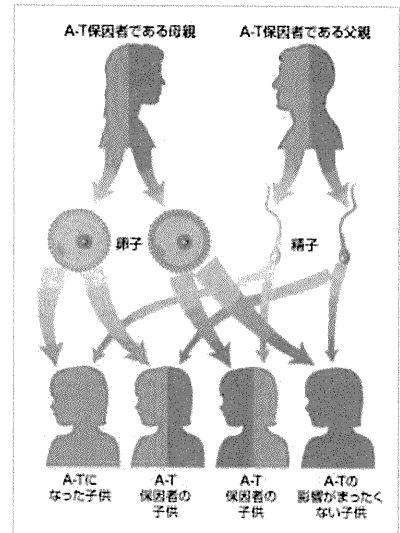
A-T は遺伝的疾患であり、身体的特徴や体質のように家族間で両親から子供へ受け継がれます。例えば目の色、髪の毛の色、血液型などで、これらの特徴は遺伝するわけです。その他に個人の特徴は何千もあります、その特徴を決定する情報を遺伝子と言います。遺伝子は染色体と呼ばれる細長い干状の構造物の上にまとめられています。身体を構成するすべての細胞に染色体はあり、そこには必要なすべての遺伝子が含まれています。

どの細胞にも染色体は必ず 23 組あります。それゆえ、遺伝子のペアも 23 組あるわけです。それぞれの一对の染色体のうちひとつは母親から、もうひとつは父親から引き継ぎます。遺伝子はこれらの染色体上にありますので、ある特徴(例えば目の色)についての遺伝子はひとつを母から、もうひとつは父から受けられます。卵子と精子の状態では、23 組の染色体(合計で 46 本)は半分に分裂しています。1 対の染色体のうち 1 本だけが卵子、および精子に内包されます。卵子と精子が受精すると、卵子にある 23 本の染色体と精子が持つ 23 本の染色体が一体化し、合計 46 本の染色体が復元されます。このように遺伝子情報は半分ずつそれぞれ両親から引き継がれるのです。



## 常染色体劣性遺伝

A-Tは常染色体劣性疾患のひとつです。このことが意味するのは、この病気はふたつの異常遺伝子がそろって遺伝した場合（それずれひとつずつ両親から）にのみ発病する病気であるということです。もしA-T遺伝子を一方の親からしか受け継がなかった場合、その子供はA-T保因者ではありますが、A-T患者にはなりません。これらの異常遺伝子は珍しいものではありません。実際に誰もが両親から遺伝したら発病する可能性のある何らかの遺伝子異常（変異）を有しています。幸いなことに、ほとんどの場合異常な遺伝子には正常な遺伝子が対となり、その正常な遺伝子が発病を防いでくれます。現在のところ、A-T保因者にも何か異常があるのかについては、明らかにされていません。脳および免疫系に明確な問題点は見つかっていません。がんについて非保因者とA-T保因者を比較した場合、かりにがんのリスクが高まるとしてもそれはごくわずかと考えられています。



常染色体劣性遺伝では、兄弟姉妹が同病を抱えるケースがあります。男女に罹患率の差異は認められません。両親が共に健康であったとしても、両親ともA-T保因者である場合があります。下の図は、A-Tがどのように遺伝するのかを示しています。

A-T保因者の両親から生まれる子供には3種類あります。卵子および精子では一对の染色体は二分され、一本ずつがランダムに遺伝します。ゆえに母親が保因者の場合で見ると、二種類の卵子が生成され、ひとつはA-T遺伝子を含み、ひとつは含まないこととなります。

同様に父親は二種類の精子を生成し、ひとつはA-T遺伝子を持つ染色体を含み、もうひとつは正常遺伝子を持つ染色体を含みます。

A-T遺伝子を有する染色体を含む卵子とA-T遺伝子を有する染色体を含む精子が受精した場合、子供はA-Tになります。なぜならその子供はふたつのA-T遺伝子を持ち、病気を阻止する正常遺伝子を持たないからです。

A-T遺伝子を有する染色体を含む卵子でも正常遺伝子を有する精子と受精すれば、子供は保因者となるだけです。なぜなら、ひとつの正常遺伝子がA-T疾患を阻止するからです。

同じように正常遺伝子を有する染色体を含む卵子とA-T遺伝子を有する染色体を含む精子が受精した場合も、子供は保因者となるだけです。

また正常遺伝子を有する染色体を含む卵子と、正常遺伝子を有する染色体を含む精子が受精した場合は、子供は保因者でもなくA-Tに冒されることもありません。

A-T疾患の子供が生まれる確立	1/4(25%)
A-T保因者の子供が生まれる確立	1/2(50%)
正常な子供が生まれる確立	1/4(25%)

どの卵子とどの精子が受精するのか、その確立は完全にランダムなものです。確立の法則により、A-T保因者同士が親となった場合、子供のA-Tについての確立は以下ようになります。

ここで重要なことは、ある妊娠の結果は、以前の妊娠の結果に影響を受けないということです。コインを投げて裏表を占うことと同じです。一度、表が出たからといって、次に裏が出るとは限りません。同じように、もし最初の子が A-T であったとしても、次の子が必ず正常または保因者であると保証される訳ではありません。次の子の場合も、また一子目と同様に A-T である確立は 25%(4 人に 1 人)です。A-T 患者に兄弟がいる子供は、一見健康であっても A-T 保因者である確立は三分の二 (67%) です。

## 生殖選択について

---

子供が A-T であると診断されると、多くの家族は次の妊娠はどうすべきかという難しい選択に直面します。次の子供も A-T である可能性は 25% です。この確立は家族にとって決して好ましい数字ではありません。この病気には特別な治療法がないのですから、なおさらのことです。お子さんを治療する医師から得る情報は重要なものですが、最終的な判断はご家族に委ねられます。A-T のお子さんがいて妊娠の兆候がある場合、早期であるならある種の出生前遺伝子検査を受けることが可能です。妊娠第一期(3ヶ月)、または第二期(次の3ヶ月)の初期に胎児が A-T であると診断された場合、その間なら両親はその子を出産すべきか否か、決めることが可能です。

次の子供についての選択肢はいくつかあります。劣性疾患のリスクを抱える両親は、第三者(ドナー)の精子による人工授精を選択することが可能です。ドナーは同疾患の保因者ではない可能性が高いわけですから、父親とは血のつながらない第三者の精子を使用することにより、リスクは劇的に低下します。

再度の妊娠は控えたいと考え、養子を迎える家族もいます。この方法は長期に渡る手続きが必要であり乗り越えなくてはならない障害もありますが、新しい赤ちゃんや子供を外から迎えて、幸せに過ごす家族もいます。

また、家族の数は今のままで十分であると考えるカップルもいます。次の子も同じ病気である可能性は受け入れることができないほど重たい事実ですし、現時点の家族を支えるだけでも大きな負担です。そう考えるカップルにとって家族が増えることは望ましくありません。結論を出す前に、こうしたいくつかの選択肢をじっくりと考えることはとても重要なことです。さらに、定期的に医療スタッフと面談することをお勧めします。ご家族が最新の医療情報を常に知ることができるからです。

## A-T保因者判定の必要性について

---

おば、おじ、いとこ、兄弟姉妹などの家族や親族についても、A-T 保因者であるのかを調べるべきか、といった質問がよく寄せられます。これは非常に難解な質問であり、考えるべき個人的問題のすべてにまで及ぶような広く深い議論が必要です。例えば潜在的な乳がんリスクを効果的に予防する方法もリスク自体を回避する方法もない現在、誰かが A-T 保因者であるかということを知ることにはどれだけ乳がん予防の利点があるのでしょうか。乳がん検査の必要性については、一般の人も A-T 保因者も差異はありません。これは知っていなくてはならない重要な事実です。

もうひとつ、親族が A-T 保因者であるのかを知りたい理由は、これから結婚する場合には A-T の子供ができる可能性のある A-T 保因者との結婚は避けたいというものです。A-T 患者の健康な兄弟姉妹が A-T 保因者である可能性は三分の二です。おじ、おば

が保因者である確立は二分の一です。こうした保因者が他の保因者と結婚する確立は約二百分の一であり、この A-T 保因者同士のカップルに A-T の子供が生まれる確立はやはり四分の一です。ここから計算すると A-T 患者の兄弟姉妹やおじ、おばが A-T 保因者と結婚をして、さらに A-T の子供ができる確立は約 1,200 分の 1 になります。これは子供が深刻な障害を抱えて生まれるリスクが 1% であることと比較して、小さな数字です。加えて、A-T 患者の親戚に A-T 保因者であるのかどうかを尋ねることは現実的に難しくはありませんが、一般の人に対し A-T 保因者であるのかを尋ねることは非常に困難です。

この議論の範囲をさらに超えて、胎児の A-T 検査についての問題はさらに複雑です。現在のところ、結婚前に相手に対し検査をすることは強制できませんし、上で述べたように、そのようなことは論理的に意味のある方法であるとは言えません。しかし将来、技術が発展し、A-T の医学的が変った日が来れば、また状況は変わるかもしれません。

## 神経障害

ジョンズ・ホプキンス病院 神経科

トーマス O. クロフォード 医師(2000 年)

Thomas O. Crawford, MD

Neurology Department, Johns Hopkins Hospital

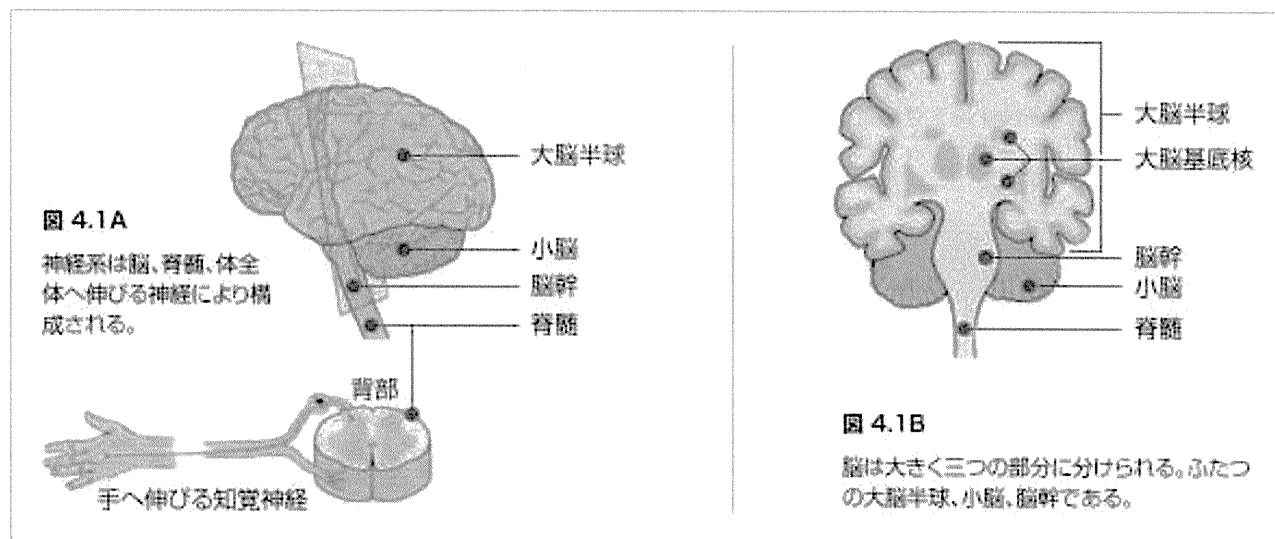
## 毛細血管拡張性運動失調症(A-T)の神経学

神経学から見た A-T は信じられないほど複雑です。本症の患者さん、その家族、医師、そして神経学者はその解明を試みっていますが、謎は次々あらわれます。私達はみな、謎を解くためにはどうしたら良いのか考え続けています。A-T の神経障害は多種多様でありながら、脳の多くの部分はまったく正常に機能しているので、A-T の患者さんとその家族は、障害をうまく切り抜ける方法を見つけながら生活しています。これはきわめて自然に意識せず続けられていますが、実はそれこそがより効果的な治療を開発する基盤なのです。A-T の神経障害を考える上で最も重要な問題点を以下に述べます。

運動失調症とは運動の調整がうまくいかない症状です。感覚神経や脊髄の後ろの部分、または運動を制御する脳である小脳の障害により生じる特殊な不器用さを“失調”を呼びます。失調の病因はさまざまで、アルコールなどの中毒、梅毒などの感染症、脊髄や小脳にできる腫瘍、感覚神経の病気の他、いろいろな遺伝性疾患があります。A-T における失調は小脳障害の特徴を示します。1960 年代の初めに、ボダー (Boder) とセグウィック (Sedgwick) は A-T 患者さんの解剖例で小脳に明らかな異常があることを見出しました。こうした所見から、ふたりはこの病気に、その特徴をもっともよく表すと考えた名前をつけました。この毛細血管拡張性運動失調症(A-T) (または毛細血管拡張性小脳失調症)という名前は、その後この病気を診断する手掛かりとなりましたが、時にはこの病気に対する誤解も招きました。A-T の神経学的異常の多くは小脳の障害によるものですが、脳の他の部位の障害による問題もあるからです。

## 前置き：神経解剖

脳は中枢神経系の中で頭蓋骨に納められている部分です。大きく三つに分けられます。ふたつの大脳半球、小脳、そして脳幹です（図 4.1 A, B）。



人間の脳の中で、最も大きな部分が大脳半球です。大脳半球の表面はしわ状になっていて、大脳皮質と呼ばれます。思考、感覚の最終処理(視覚、聴覚、触覚)、そして運動制御の一部(特に顔と手の動き)がこの部分で行われます。大脳半球の奥の中心部分に大脳基底核があり、運動の調整を、特に運動を計画する段階で助けます。パーキンソン病とハンチントン舞踏病は大脳基底核の疾患としてよく知られています。大脳基底核の異常は、筋緊張の異常や運動調節の障害をきたします。これを神経内科医は“錐体外路性運動障害”と呼んでいます。症状には、四肢の固縮、不随意運動、振戦（手足や体の規則的な震え）があります。

脳幹はとても小さな構造物で、大脳半球と体を繋いでいます。大変重要な器官で、多くの自律神経機能をコントロールしています。例えば、無意識の呼吸、心拍の調整、睡眠・覚醒の調整、そして反射を調整しています。反射には、嚥下反射・嘔吐反射・咳反射の他、バランスや眼球運動に関わる反射があります。

小脳は脳幹の後ろに位置する構造物です。小脳の働きは脳幹や大脳と比べてまだあまり分かっていません。ボールを投げたりダンスのステップを踏んだりするような訓練を要する運動の学習や習熟に重要な役割を担っていることは分かってきました。

最近では、小脳が言語を介さない無意識の学習を広い範囲でサポートすることが明らかになっています。例えば、ある音がした時には目に向かって空気が吹きかけられるようにした時、その音を聞いただけでまばたきをする、といった学習です。小脳に障害を生じると、いわゆる“小脳失調症”になり、いくつもの特徴的な症状を示すようになります。酒に酔った時に見られるろれつが回らない話し方や、バランスと運動の異常が、小脳失調症の症状の例としてよく知られています。