

症例報告

異なる臨床型を呈した歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)の親子例

—遺伝子変異と臨床型の検討—

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科学 (主任: 岩田 誠教授)

ミヤザキ カズヒデ イイジマ ムツミ シバタ コウイチ
宮崎 一秀・飯嶋 睦・柴田 興一ウチヤマシンイチロウ タケミヤ トシコ イワタ マコト
内山真一郎・竹宮 敏子・岩田 誠

はじめに

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentato-rubro-pallido-luysian atrophy; DRPLA) は, 進行性ミオクロノスτέんかんを呈する代表的な疾患の一つとして, 特に本邦で多く報告されている¹⁾. 近年, Koide ら²⁾や Nagafuchi ら³⁾によりその原因遺伝子が明らかとなった. 今回われわれは, 痙攣, ミオクロノスτέんかん, 小脳症状, 高度の痴呆を呈し, 遺伝子解析で証明された DRPLA の親子例を経験したので報告する.

症例 1

患者: 27 歳, 女性.

既往歴: 特記すべきことはない.

家族歴: 父方祖父に歩行障害を認めたが, 詳細は不明である. 父親に小脳症状, 痴呆, 痙攣を認めた.

現病歴: 1981 年 (13 歳) より全身痙攣 (強直発作), 四肢の律動性不随意運動が出現した. 1987 年 (19 歳) より歩行障害, 構語障害が出現したため当科を初診した. このとき両側小脳症状, ミオクロノスτέんかん, 痴呆 (長谷川式簡易痴呆スケール 17.5 点) を認めた. 以後外来通院していたが, バルブプロ酸ナトリウムにより痙攣のコントロールは良好であった. 1993 年 4 月より歩行障害, 痴呆が次第に増悪し, 同年 10 月より痙攣発作が頻回となったため, 10 月 30 日, 当科に入院した.

入院時現症: 一般理学的所見は異常なく, 神経学的所見は意識清明, 知的機能は Mini Mental State Examination で 4 点, 断綴性言語, 嚥下障害を認め, 眼球運動は明らかな異常はみられなかった. 深部腱反射は両下肢で亢進していたが, 病的反射は認めなかった. 四肢には上肢優位のミオクロノスτέんかんがみられ, 筋緊張は低下し, 測定障害を認めた. 高度の体幹失調のため座位保持や歩行は不可能であった.

検査所見: 血算, 生化学検査では異常なく, 血中乳酸, ピルビン酸は正常範囲内, 髄液検査も

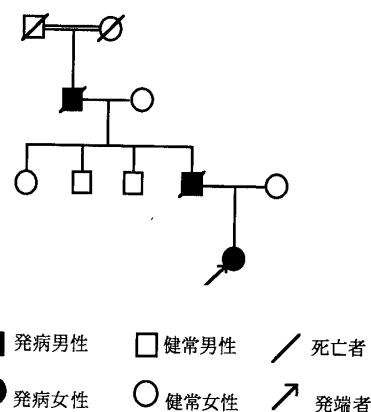
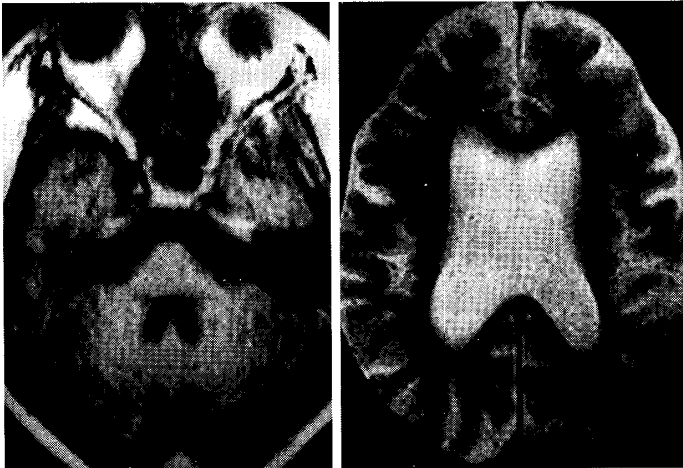


図1 家系図

発端者である症例1とその父親に同様の症状を認めた. 祖父は歩行障害を呈したが詳細は不明であり, 父親の祖父母, 兄弟には同様症状を認めない.

Kazuhide MIYAZAKI, Mutsumi IJIMA, Koichi SHIBATA, Sinichiro UCHIYAMA, Toshiko TAKEMIYA and Makoto IWATA [Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University]: Two cases of dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA) presented different clinical phenotypes

症例 1



症例 2

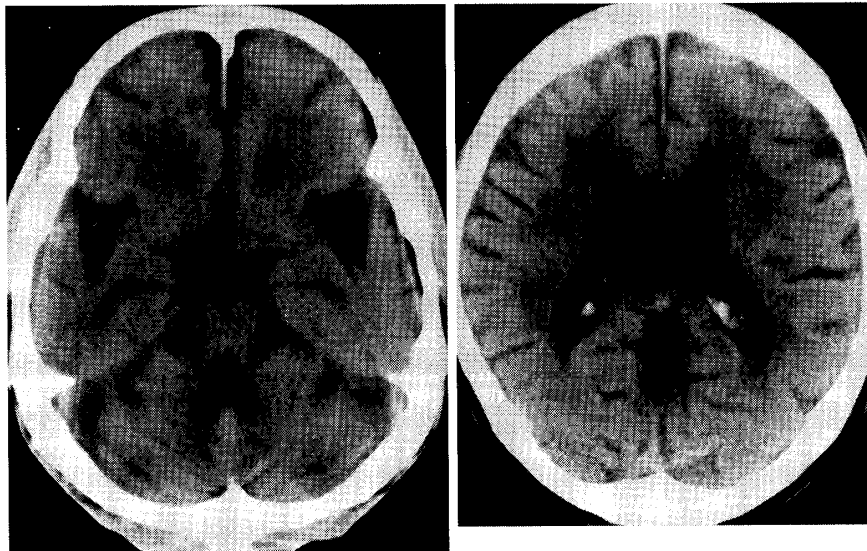


図 2 上：症例 1 の頭部 MRI 大脳、小脳、脳幹の中等度萎縮を認めたが、T2 強調画像で大脳白質の異常信号はみられない。
下：症例 2 の頭部 CT 脳幹および小脳の高度萎縮、大脳皮質の中等度萎縮、大脳白質のびまん性低吸収域を認める。

正常であった。脳波では基礎波は 5~6Hz の θ 波が優位で、 α 波はごく少数認めのみで、発作性全般性に 2~3Hz の棘徐波あるいは鋭徐波複合を認めた。発作波は光刺激により誘発された。末梢神経伝導検査は正常で、giant SEP は認めず、blink reflex では両側で R1 の欠如と R2 の延長を認めた。頭部 MRI で大脳、小脳、脳幹の中等度萎縮を認めたが、T2 強調画像で大脳白質の異常信号はみられなかった (図 2 上)。 ^{99m}Tc -HMPAO SPECT では明らかな異常はみられなかった。皮膚生検では Lafora 小体は認めなかった。また末梢血白血球

より抽出した DNA を用い既報の方法で、12 番染色体上の三塩基 (CAG) リピート数の増大の有無を検索したところ、本例のリピート数は 72 と増加していた。産物と CAG リピート数はクローン化した DRPLA 遺伝子をテンプレートとした PCR で比較し測定した。

経過：痙攣、ミオクローヌスはフェニトイン (375mg)、クロナゼパム (1mg) 投与により改善したが、小脳症状、痴呆は徐々に進行し、1996 年に他院にて死亡した。

表 2 症例の比較

	症例 2(父親)	症例 1(娘)
発症年齢	38	13
初発症状	ataxia	seizure, myoclonus
brain MRI	atrophy of cerebellum, brain stem and cerebrum white matter-lesion	atrophy of cerebellum, brain stem and cerebrum
EEG	frontal dominant δ - θ burst	diffuse 2~3Hz spike & wave
CAG repeat	62	72

症例 2 は 38 歳で発症，初発症状が失調であったのに対して，症例 1 は 13 歳で発症，初発症状は痙攣，ミオクローヌスであった．CAG repeat は発症年齢の低い症例 2 の方がより延長していた．

症例 2 (症例 1 の父親)

38 歳より書字拙劣となり，42 歳より歩行障害，49 歳より痴呆，50 歳より錐体路症状，幻覚，52 歳より痙攣が出現し，53 歳で死亡した．入退院を繰り返していた虎ノ門病院神経内科で行われた検査では，頭部 CT で大脳白質のびまん性低吸収域 (図 2 下)，頭部 MRI で脳幹および小脳の高度萎縮，大脳皮質の中等度萎縮，T2 強調画像で大脳白質のびまん性高信号域を認め，脳波では前頭部優位に δ - θ burst を認めた．53 歳で死亡する 2 ヶ月前におこなった遺伝子解析では，12 番染色体短腕の CAG リピート数が 62 と増大していた．

考 察

本例は優性遺伝を呈しミオクローヌス，てんかん，痴呆および小脳失調を認め，他の進行性ミオクローヌステんかンをきたす疾患が否定的であることより DRPLA と考えた．症例 1 と症例 2 を比較すると，第 12 染色体短腕の CAG リピート数が症例 1 は 72 であったのに対し，症例 2 は 62 であった．

DRPLA は常染色体優性遺伝の変性疾患であり，1958 年，Smith ら¹⁾により初めて報告され，1982 年 Naito ら²⁾により遺伝性 DRPLA として概念が確立した．この疾患の特徴として発症年齢により臨床像が異なることが指摘されていた．20 歳以下で発症する例(若年型)はミオクローヌス，てんかん発作が初発症状であることが多く，進行性の経過中に失調，不随意運動，痴呆が加わる．40 歳以降に発症する例(遅発成人型)では，主症状は小脳失調，舞踏病，アテトーゼであり，ミオ

クローヌステんかんを示すものは少ない．20, 30 歳代に発症する例(早期成人型)では小脳失調，舞踏病，アテトーゼが主症状であるがミオクローヌス，てんかん発作を呈する例も多く，若年型と遅発成人型の移行型と考えられている³⁾．

上記 2 症例については，症例 1 は若年型，症例 2 は早期成人型と考えられる．また症例 1 の祖父については詳細不明であるが，失調が主症状であったとすれば遅発成人型の DRPLA であった可能性も考えられる．

1994 年 Koide ら⁴⁾や Nagafuchi ら⁵⁾により，DRPLA の遺伝子座は 12 番染色体短腕にあり，遺伝子上の CAG リピートが異常に増大していることが確認された．また，CAG リピート数と発症年齢には逆相関があり，リピート数が大きいほど発症年齢が低下，症状が重症化(表現促進現象)し，さらに父親から遺伝した例では，リピート数が増えることが証明された⁴⁻⁶⁾．上記 2 症例においても，若年発症でミオクローヌステんかンを呈した症例 1 の CAG リピート数は，成人発症で失調，ミオクローヌス，てんかンを呈した症例 2 より大きく，父親から娘への遺伝により CAG リピート数の増大を認めた点で従来の報告と一致していた．

症例 1 と症例 2 の検査所見を比較すると(表 1)，頭部 MRI で症例 2 にのみ大脳白質病変を認め，症例 1 ではみられなかった．従来の報告例も大脳白質病変を認めるものは，殆どが 40 歳以降の発症であった⁹⁾．症例 1 の脳波では，全般性に棘徐波または鋭徐波がみられ，光刺激による易誘発性が認められた．DRPLA の脳波では，徐波 burst

はすべての年齢で見られるが、棘波異常は40歳未満の例が殆どであり、特に20歳以下では光過敏性を認める例が多いとされ¹⁰⁾、症例1の脳波所見は若年型DRPLAとして典型的と考えられる。

従来、DRPLAを含め変性疾患の確定診断には剖検結果に依存することが多かった。しかし近年、遺伝子解析の発展により診断が容易となってきている。家族歴が不明の例や臨床症状が典型的でない例においては、遺伝子解析は有用であると考えられた。

症例2について貴重な情報を提供していただいた虎ノ門病院神経内科の渡辺知司先生、中瀬浩史先生、2症例の遺伝子解析を行っていただいた新潟大学脳研究所神経内科の池内健先生、辻省次先生に深謝致します。

本論文の要旨は第129回日本神経学会関東地方会(1994.6.18,東京)において発表した。

文 献

- 1) **Smith JK, Gonda VE, Malamud N:** Unusual form of cerebellar ataxia: Combined dentato-rubral and pallido-luysian degeneration. *Neurology* **8:** 266-269, 1958
- 2) **Naito H, Oyanagi S:** Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: Hereditary dentato rubral-pallido luysian atrophy. *Neurology* **32:** 798-807, 1982
- 3) **内藤明彦:** DRPLAの臨床像と病型分類。

「DRPLA」 pp13-32, 医学書院, 東京 (1995)

- 4) **Koide R, Ikeuchi T, Onodera O et al:** Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nature Genet* **6:** 9-13, 1994
- 5) **Nagafuchi S, Yanagisawa H, Shirayama T et al:** Dentatorubral and pallidoluysian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on 12p. *Nature Genet* **6:** 14-18, 1994
- 6) **Ikeuchi T, Onodera O, Oyake M et al:** Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA): close correlation of CAG repeat expansions with the wide spectrum of clinical presentations and prominent anticipation. *Semin Cell Biol* **6:** 37-44, 1995
- 7) **Ikeuchi T, Koide R, Tanaka H et al:** Dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansion of trinucleotide (CAG) repeat. *Ann Neurol* **37:** 769-775, 1995
- 8) **Komure O, Sano A, Nishino N et al:** DNA analysis in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy: correlation between CAG repeat length and phenotypic variation and the molecular basis of anticipation. *Neurology* **45:** 143-149, 1995
- 9) **井原雄悦, 難波玲子, 信国圭吾ほか:** 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (pseudo-Huntington form) の大脳白質病変の有無と臨床経過, 検査所見の関連性について. *臨神経* **31:** 815-820, 1991
- 10) **Inazuki G, Baba K, Naito H:** Electroencephalographic findings of hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Jpn J Psychiat Neurol* **43:** 213-220, 1989