

高齡発症, 孤発性 Machado-Joseph 病の 1 例

湯 浅 龍 彦 向後かずさ 増田 真 之
 吉 野 英 西 宮 仁 鈴木 均*
 中 島 孝**

要旨 72歳で発症した Machado-Joseph 病 (MJD) の孤発例を経験した。本例は, 変異遺伝子の発症機序を考察する上で重要な症例と考えられるので報告する。

症例は, 77歳男性で72歳より歩行障害で発症。失調性歩行, 体幹と下肢に強い運動失調を呈し, 知能は正常であった。右眼瞼の下垂があり, 眼球運動に制限はないが, 注視方向性眼振をみとめた。深部腱反射は軽度に亢進し, Babinski 徴候が陽性であった。しかし, 痙縮や感覚障害はなかった。

頭部 MRI では, 小脳と脳幹の萎縮がみられ, 特に橋被蓋部の萎縮が顕著であった。以上より, MJD を疑ったものの, 家族歴がなく, かつ, 高齡であることから確診に至らなかった。

DNA 遺伝子解析では, MJD 遺伝子の CAG 繰り返し数が59と増加していた。この伸張数は, 既報の MJD 症例中最少であった。このことは, 本家系内に伝えられてきた遺伝子異常が, 高齡の本例において始めて発症の閾値をこえたものと推測された。

(キーワード: Machado-Joseph 病, 孤発例, 高齡発症, MRI, 遺伝子診断)

MACHADO-JOSEPH DISEASE: A SPORADIC CASE WITH LATE ONSET

Tatsuhiko YUASA, Kazusa KOHGO, Masayuki MASUDA,
 Hiide YOSHINO, Jin NISHIMIYA, Hitoshi SUZUKI*
 and Takashi NAKAJIMA**

Machado-Joseph disease (MJD) is one of the autosomal dominant hereditary neurodegenerative diseases. We reported a sporadic case of MJD showing very late onset.

The patient had been well until 72 years of age, when he noticed symptoms of imbalance standing or walking. These symptoms gradually worsened and, at the age of 77, the patient visited our hospital. His parents had died of old age without any evidence of hereditary diseases. None of his four brothers, three sisters and two sons have a history of neurologic diseases either. A neurologic examination of the patient revealed that he had symptoms and signs of ataxia including ataxic gait and dysarthria while the extra ocular muscles were normal with nystagmus. The DTRs were slightly hyperactive with positive Babinski'—sign, but no spasticity. The patient showed neither sensory disturbances, nor dementia.

The MRI of the brain showed marked atrophy of the cerebellum and the brainstem, especially at the tegmentum of the pons. A-SPECT of the brain indicated slight decrement of the regional

国立精神・神経センター国府台病院 National Center of Neurology and Psychiatry, Kohnodai Hospital
 神経内科 *放射線科

国立療養所犀潟病院 National Saigata Hospital **神経内科

Address for reprints: Tatsuhiko Yuasa, Department of Neurology, Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, 1-7-1, Kohnodai, Ichikawa, Chiba 272 JAPAN

Received March 6, 1997

Accepted April 18, 1997

cerebral blood flow (CBF) at the frontal cortex and brainstem, but registered a normal CBF value at the cerebellar hemispheres. The DNA analysis for the MJD gene of the patient showed the number of the CAG repeat on the expanded allele increased in number to 59 repeats.

We suppose that a mutation of the MJD gene existed incognito in the patient's family but that symptoms of the disease appeared for the first time only in this case, because the number of the CAG repeats in the expanded allele of this old patient was the smallest one ever reported.

(Key Words : Machado-Joseph disease, sporadic and late onset, MRI, gene analysis)

わずか数年前まで、Machado-Joseph 病 (MJD) は比較的古まれな、特殊な疾患と考えられていた。しかし、今日では、本症は優性遺伝の脊髄小脳変性症 spinocerebellar degeneration (SCD) 中で最も頻度の高い疾患であると認識されるようになってきている。本症は遺伝性家族性疾患であるので、これまでに診断されたいずれの例においても家族歴が認められていて、本例のように孤発例で、高齢発症の報告はこれまでにない。このような症例の存在は、MJD 遺伝子の発症に関わる分子機構を考える上で重要と考えられるのでここに報告する。

にて死亡。他の2名は現在71歳と64歳で健康である。父親は、65歳頃、失明して死亡。母親は、80歳、老衰で死亡。2名の息子は、健康である。かくして、本家系内に遺伝性神経疾患が存在することを証明することはできなかった。尚、患者の両親は新潟県北部の出身である。

既往歴並びに生活歴：生来健康で著患を知らず。70歳まで現役の鳶職として現場に出、高所も難なく渡り歩いていた。

現病歴：72歳頃から最初の兆候、歩行時のフラツキを自覚するようになった。それは、徐々に進行するため、平成8年6月、精査のため当科に入院した。

入院時現象：

一般身体所見：身長160 cm, 体重45 Kg, 心肺腹部に理学的異常なし。

神経学的所見：意識は清明、知能低下なく、脳神経領域では、右の眼瞼下垂をみとめ、眼球運動制限なく、水平性注視方向性眼振をみとめた。顔面筋には contraction fasciculation は認められず、軟口蓋、舌などに異常を認めなかった。発語には軽度の構音障害を認めたが、嚥下障害はなかった。四肢の筋力は正常で筋の萎縮は認めなかった。筋トーンスは正常で痙縮はみられなかった。協調運動では、上肢の変換運動に異常なく、指鼻試験は軽度に失調性で、膝踵試験は陽性であった。起立はなんとか可能であったが、歩行は wide basic で失調性であった。感覚系では、表在覚、深部覚ともに異常なく、ジストニアなどの不随意運動はみられなかった。深部腱反射は、正常か軽度亢進するにとどまったが、両側の Babinski 徴候が陽性であった。

入院時検査所見：

一般検査：胸部 X-P, 心電図, 骨格系 X-P, 末血, 血液生化学検査, 尿検査には特記すべき異常を認めなかった。

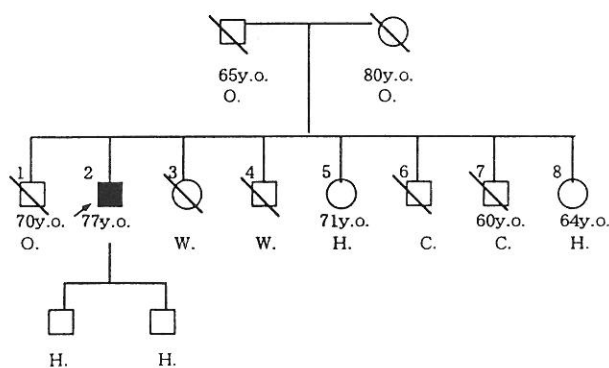
画像診断：頭部 MRI では、T₁ 協調画像軸断像 (Fig. 2) にて小脳と脳幹の萎縮を認めた。特に脳橋では、橋底部に比して橋被蓋部の萎縮が著明であった。大脳半球には萎縮はなく、皮膚、白質に異常信号は認めな

症 例

症例：75歳男性 (NCNP 国府台病院神経内科 #7-3209)

主訴：歩行時のフラツキ

家族歴 (Fig. 1)：患者は8人兄弟の2番目で、4人の兄弟中、長兄は70歳で死亡。4, 5, 6番目の兄弟は、各々戦死、胃癌、膀胱癌で死亡。3人の姉妹の中、1名は満州



- H. : healthy
- C. : cancer
- O. : death of old age
- W. : death in war

Fig. 1 Pedigree of the O-family. Proband is indicated by arrow. Symbol with slash, dead (O; old age, C; cancer, W; die in war, H; healthy).



Fig. 2 The T2 weighted MRI of the brain showing atrophy of the cerebellum and the pontine tegmentum with dilatation of the 4th ventricle.

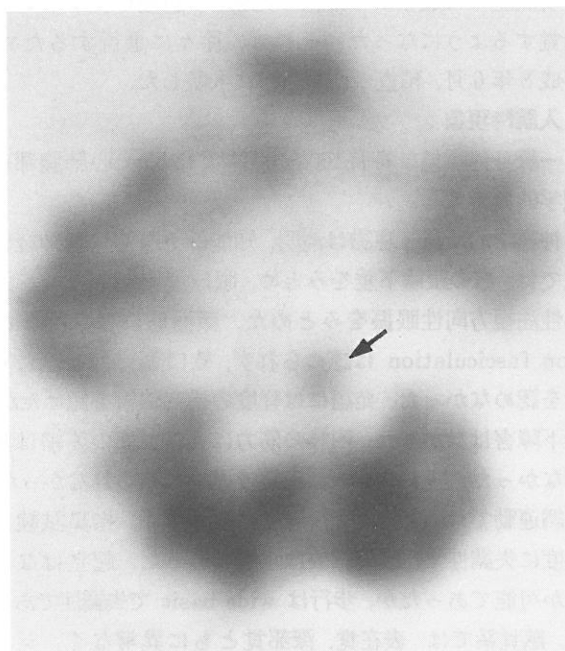


Fig. 3 The ^{99m}Tc-ECD SPECT of the brain of the patient showing decrement of the rCBF in the brain stem (arrow), but normal appearance in the cerebellar hemispheres.

かった。

頭部 SPECT は、GE 横河社製 stracam 4000 ixR/T にて、核種^{99m}Tc-ethyl cysteinyl dimer (ECD) を用いて施行した。結果 (Fig. 3) は、大脳半球の全体の平均血流量は、42.3 ml/100 mg/min で、年齢を考慮しても低値であった。局所脳血流に関しては、まず小脳にては、血流の低下はみられず、大脳半球では

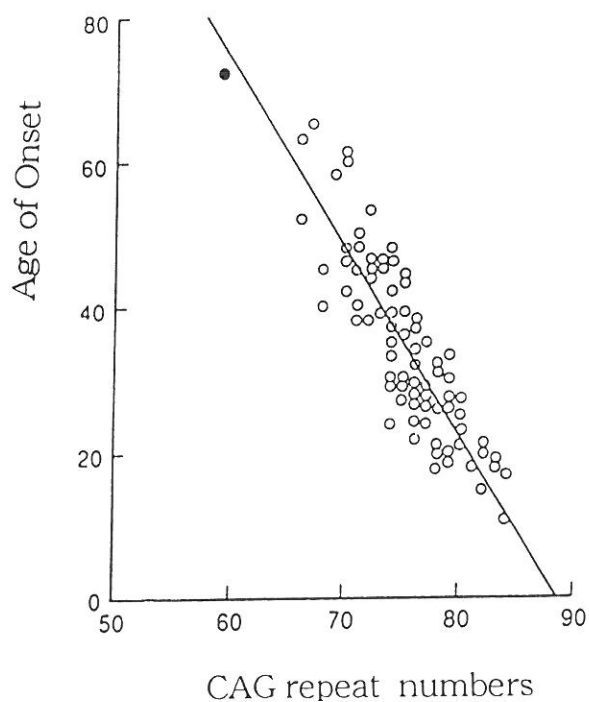


Fig. 4 showing correlation between CAG repeat numbers and age of onset of MJD patients, originally reported by Maruyama et al¹⁰⁾. Open circle indicates the Japanese MJD patients (n=103) of Maruyama's case and a closed circle indicating the patient reported herewith.

比較的に大脳前頭葉に血流の低下傾向が認められた。また、大脳基底核の脳血流は正常であったが、脳幹 (Fig. 3 矢印) では低下していた。

遺伝子診断：患者の白血球を用いて遺伝子解析を行った。DNA の抽出、PCR 反応、CAG リピート数の測定などは、既報の方法に準じた。本患者では、MJD 遺伝子の CAG リピート数の異常伸長がみられた。しかし、その繰り返し数は59で、この数はこれまでに報告された例の中で最も小さい値であった (Fig. 4)

考 察

Machado-Joseph 病は、優性遺伝性の家族性運動失調症である。数年前までは、ポルトガル系白人や日本人に多い特殊な疾患とみなされてきた¹⁾²⁾。しかし、現在では、我が国の優性遺伝の脊髄小脳変性症の中で、最も頻度の高い疾患であることが判明している³⁾。我が国の研究者によって、MJD の臨床¹⁾²⁾と病理研究⁴⁾、そして遺伝子解析⁵⁾⁶⁾がなされ、現在では、本症は遺伝子診断が可能となっている。しかし、遺伝子診断を行うには、

MJD をまず疑わなければならないが、本例のように家族内発症がなく、かつ高齢の症例では、MJD を疑うことがまず容易ではない。事実本例においても最初は、晩発性皮質小脳萎縮症 (LCCA) やオリブ橋小脳萎縮症 (OPCA) が考えられた。しかし、入院後 MJD が疑われるようになった。以下にその理由を述べる。

本例の診断において最も重要であったことは、いうまでもなく臨床症状であった。すなわち、一般的にいうと、MJD の運動失調の特徴は、まず、歩行に強く出やすく、ついで下肢に強く、上肢では比較的軽度である。顔貌では、軽度の眼瞼下垂を呈する者が多く、注視すると眼瞼後退現象がみられ、びっくり眼となる。前額筋にはジストニア、眼輪筋や口輪筋の contraction fasciculation をしばしば認める。眼球運動は失調性で、眼振が高率にみられる。深部腱反射は症例によって異なるが、亢進する例が一般に多く、正常例、低下する例もある。Babinski 徴候が高率に出現する。知能は正常のことが多い。本例においては、主要な症状は、小脳性運動失調で、これに眼振と病的反射を認めたが、MJD の典型例にみるような、痙性麻痺、ジストニア、などをみとめなかった。比較的純粋に小脳症状を主体とした。したがって本例に LCCA を疑ったのは、無理のないところである。

しかし、そのような時、画像診断は本例の診断にある示唆を与えた。本例の頭部 MRI では、小脳と脳幹の萎縮があって、しかも重要な点は、橋底部に比して橋被蓋部の萎縮が強いということである。これは、従来より著者らが MJD の特徴として重要と考えている所見⁷⁾に一致するものであった。画像からの鑑別疾患では、同様に優性遺伝性の運動失調である SCA-2 や、DRPLA があげられるが、前者では、橋底部の萎縮が強調され、また、後者では、若年例でも白質病変を伴う⁸⁾点に特徴がある。

MJD の SPECT 所見については、Takahashi ら⁹⁾は N-isopropyl-p- [¹²³I] iodoamphetamine SPECT により 5 例の MJD を検索し、小脳、前頭葉での局所血流の低下を認めている。本例では、^{99m}Tc-ECD による SPECT を施行し、小脳の血流量の低下はみられず、脳幹と前頭葉の血流低下を認めた。

このような核医学的診断法については、用いる核種や測定機器の問題もあるので一概にいえませんが、DRPLA や SCA-2 などと比較して小脳の血流が保たれるというのが、MJD の特徴点である。

MJD の遺伝子診断は、我が国の研究者によって端緒が開かれた⁵⁾⁶⁾。現在ではよく知られているように、本症は CAG リピートの伸長を伴う CAG リピート病の

一型とみなされている。それらに共通する事項として、CAG のリピート数の増大に伴って、anticipation つまり世代を経ることにより発症年齢が若年化し、症状も重症化する。本例の CAG リピート数は、59と既報例中で最少であった。しかも本例は既報告例^{10)~12)}中では、最小の CAG リピート伸長数であった。

MJD の高齢発症例が報告されていて、出塚ら¹¹⁾は、69歳ごろ発症の 1 例にて CAG リピート数が 67 と報告し、Ishikawa ら¹²⁾は、75歳発症例に 66 リピートを報告し、純粋に小脳失調のみを呈する亜型という考え方を示している。これまでの例では高齢発症例であっても家族内に類症の発症があり、本例のように遺伝歴を証明できない事例とは異なる。しかし、現在では、このように遺伝歴のはっきりしない例であっても、遺伝子診断によって、優性遺伝の神経疾患が発見される機会が増加していて、堀川ら¹³⁾は、DRPLA の孤発例を報告している。このように、CAG リピート病における高齢発症例は、潜在する遺伝子異常と加齢などの要因がからみ合っていると考えられ、発症のメカニズムを考察する上で重要である。

本例においては、新たな突然変異が急に発現した可能性もあろうが、それよりむしろ、異常遺伝子がすでに何代も前から伝わってきていて、その間に CAG リピート数が徐々に伸長し、本例において初めて発症閾値に達したと推察した。

いずれにしても本例は、臨床的には小脳症状を主徴とすること、画像診断的には、MJD の特徴を厳然と有したことで、そして、CAG リピート数が既報中最小で、かつ高齢発症であったことなどの特徴を有し、遺伝子から発症へのメカニズムを考える上で貴重な症例と考えられた。

(佐藤猛院長の校閲に深謝する)

文 献

- 1) 湯浅龍彦 : Machado-Joseph 病 - とくに周辺疾患との鑑別を中心に -, 医のあゆみ, 170 : 618, 1994
- 2) Sakai T et al : Joseph disease in a non-Portuguese family, Neurology, 33 : 74, 1983
- 3) 佐々木秀直, 脇坂明美 : 遺伝性 OPCA-SCA 1 -, 医のあゆみ, 170 : 623, 1994
- 4) Yuasa T et al : Joseph's disease : clinical and pathological studies in a Japanese family. Ann Neurol, 19 : 152, 1986
- 5) Kawaguchi Y et al : CAG expansion in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14 q32.1, Nature Genet, 8 : 221, 1994

- 6) Takiyama Y et al : The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14 q, *Nature Genet*, **4** : 300, 1993
- 7) 湯浅龍彦 : 運動失調症 : 脊髄小脳変性症 (その1), *医療*, **50** : 402, 1996
- 8) 湯浅龍彦 : 運動失調症 : 脊髄小脳変性症 (その2), *医療*, **50** : 460, 1996
- 9) Takahashi N et al : Regional blood flow measured with N-isopropyl-p- [¹²³I] iodoamphetamine single photon emission tomography in patients with Joseph disease, *European J Nuclear Med*, **21** : 615, 1994
- 10) Maruyama H et al : Molecular features of the CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease, *Hum Molec Genet*, **4** : 807, 1995
- 11) 出塚次郎他 : 小脳, 脳幹の著明な萎縮を呈した, 高齢発症の Machado-Joseph 病, *臨神経*, **35** : 929, 1995
- 12) Ishikawa K et al : Pure cerebellar ataxia phenotype in Machado-Joseph disease, *Neurology*, **46** : 1776, 1996
- 13) 堀川博誠他 : 高齢発症の遺伝歴の明かでない歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症, *臨神経*, **36** : 584, 1996
(平成9年3月6日受付)
(平成9年4月18日受理)