

遺伝性歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の 1 家系 3 症例の臨床病理学的検討

徳田隆彦¹⁾ 大原慎司²⁾ 林 良一²⁾
武田伸一²⁾ 井上憲昭¹⁾ 柳沢信夫²⁾

1) 富士見高原病院内科

2) 信州大学医学部第3内科学教室

A Clinicopathological Study of Three Patients with Hereditary Dentato-rubro-pallido-luysian Atrophy in one family

Takahiko TOKUDA¹⁾, Shinji OHARA²⁾, Ryoichi HAYASHI²⁾
Shin-ichi TAKEDA²⁾, Kazuaki INOUE¹⁾ and Nobuo YANAGISAWA²⁾

1) *Department of Internal Medicine, Fujimi-kogen Hospital*

2) *Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine*

We present a family with hereditary dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA) occurring in three successive generations.

Patient 1 developed cerebellar ataxia at age 62, followed by athetoid movement. The symptoms gradually worsened. She died of pneumonia at age 77. Autopsy revealed small-sized brain (1,080g) with degenerative changes, mild in the dentate and red nuclei, moderate in the external segment of globus pallidus and subthalamic nuclei; the diagnosis of DRPLA was made.

Patient 2 has suffered from ataxic gait since 33 years old. At age 39, she had generalized convulsion. At age 49, she is demented and bed-ridden, showing choreic movement.

Patient 3, mentally retarded, generalized convulsion and cerebellar ataxia developed at age 18. The symptoms have been progressive.

Magnetic resonance imaging of the patient 2 and 3 showed that both had small-sized cerebellum and brain stem.

In this family, the patient 1 with late onset showed cerebellar ataxia and athetosis, whereas the patient 3 with juvenile-onset had epilepsy and mental retardation. The patient 2 with middle-age onset had all the symptoms mentioned above. Such age-dependent diversity of clinical features even in a single family appears to be pathognomonic for hereditary DRPLA. All three patients including the youngest one had small brain stem, suggesting the presence of a common genetic basis underlying maldevelopment (hypoplasia). *Shinshu Med. J.*, 38 : 603—614, 1990

(Received for publication July 18, 1990)

Key words: dentato-rubro-pallido-luysian atrophy, multiple system atrophy, cerebellar efferent system, cerebellar ataxia, dystonia

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症, 多系統萎縮症, 小脳遠心系, 小脳失調症, ジストニア

I はじめに

DRPLA (dentato-rubro-pallido-luysian atrophy) は Smith ら¹⁾により初めて提唱された疾患概念で、おもに病理学的な所見に基づき、歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系の両系統の変性を合併する疾患である。一方、本邦において内藤、小柳ら²⁾⁻³⁾による遺伝性ミオクローヌステんかんの詳細な臨床病理学的検討が端緒となり DRPLA の研究が進められ、遺伝形式・臨床所見・病理所見を総合して遺伝性 DRPLA の疾患概念を確立する努力がなされている⁴⁾。DRPLA の報告はとくに本邦において集積されている。平山ら¹⁰⁾⁻¹⁴⁾は本症を Smith らと同様に、小脳系と錐体外路系の 2 系統の変性が合併する多系統変性疾患と捉え、DRPLA の臨床病型分類を提唱している。しかし、この臨床分類にはいくつかの問題点が指摘されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

我々は、3 世代に渡る遺伝性 DRPLA の 1 家系 3 症例を経験し、そのうち、過去の報告例ではまれな 60 歳台発症の 1 例を剖検する機会を得た。本論文では症

例の臨床症状と病理所見について詳述し、平山らの臨床病型分類の問題点および本症の臨床症状の多様性をどのように理解するかについて考察した。さらに剖検例の病理所見について、過去の報告との比較を行い、本例の歯状核病変の特徴および脳幹萎縮の成因について検討し考察を加えた。

II 症例報告 (臨床像の一覧は表 1)

症例 1 : K.K. 1911 年生 (死亡時 77 歳), 女性

既往歴 : 55 歳 : 高血圧

家族歴 : 血族結婚なし。図 1

現病歴 : 1973 年 (62 歳) 頃歩行開始時に足の出が悪くことを自覚し、64 歳頃からは書字が拙劣になった。66 歳頃からは歩行障害が増悪し、ふらつきが強く、転びやすくなった。67 歳頃からは箸がうまく使えなくなり、68 歳頃からは立ってズボンをはくことができなくなり、周囲から言葉が聞き取りにくくなったことを指摘された。1979 年 11 月 27 日、富士見高原病院入院。

入院時現症 : 149cm, 38kg, 血圧 150/100mmHg,

表 1 臨床像のまとめ

症例	性	発症年齢	てんかん発作	小脳失調	不随意運動	痴呆
1	女	62	-	+	+ ^a	-
2	女	33	+	+	+ ^b	+
3	女	18	+	±	-	+ ^c

a : □ジスキネジア, アテトーゼ様運動, ジストニア姿勢を認めた
 b : 舞踏病様運動, ジストニア姿勢を認めた c : 精神発達遅滞を認めた

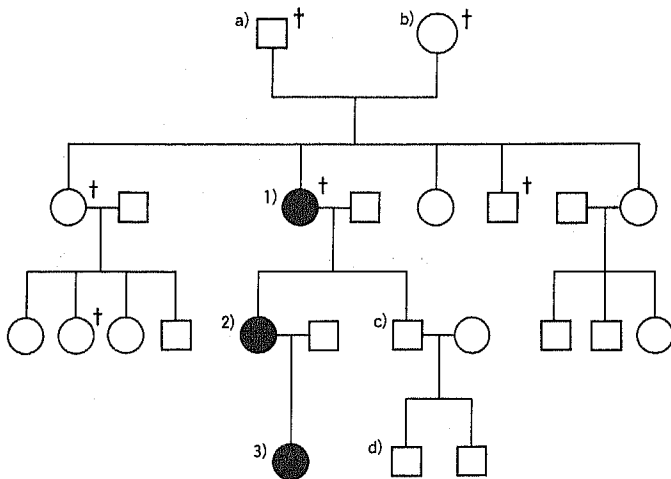


図 1 本家系の家系図。3 世代 3 名の発症者を認め、優性遺伝形式をとっている。図中の 1) - 3) は本文の症例 1) - 3) を示す。a) - d) は神経学的に異常なし。

心音で収縮期雑音を聴取。その他一般身体所見に異常なし。神経学的には、意識清明で記憶は5桁の順唱可、計算力は低下(100-7=93, 93-7=90)。眼底に動脈硬化を認め、瞳孔は正円同大で対光反射は正常、輻輳が不良な他は眼球運動障害を認めない。顔面の感覚、筋力は正常、軟口蓋の挙上は良好。舌の萎縮はないが、動きが遅く、口ジスキネジアを認める。構音障害あり。四肢は筋萎縮・不随意運動なし。四肢の筋緊張は低下。筋力は正常。深部腱反射は両側とも軽度亢進し、両側 Babinski 徴候陽性。指鼻試験・踵膝試験で両側に軽度の測定障害と協調運動障害を認めた。四肢遠位部の触・痛覚低下、振動覚正常。起立・歩行は開脚失調性でつき足歩行はできない。Romberg 徴候なし。

臨床検査所見では一般血液・尿・髄液検査では特記すべき異常なし。頭部 CT (1979.12.4) では中脳から橋上部の萎縮、側脳室・第3・第4脳室の拡大、大脳皮質の萎縮を認めた。以上の所見から、Holmes 型の脊髄小脳変性症と診断された。またこのとき、心エコー検査で大動脈弁狭窄症を指摘された。

臨床経過：退院後も運動失調症状は徐々に増悪し、1980年3月(69歳)頃からは嚥下障害が出現。同年10月には右肩を挙げ頭部を左に傾けるジストニア姿勢を指摘された。歩行障害が徐々に増悪し、1981年2月28日、富士見高原病院第2回入院。このときの所見では意識は清明、脳神経では左方視で注視方向性眼振あり、口ジスキネジア、構音障害を認めた。四肢筋はび漫性に萎縮。斜頸および両側の手指にアテトーゼ様の不随意運動を認めた。筋力は上肢遠位部と下肢で低下。深部腱反射は両側で上肢は軽度、下肢は著明に亢進し、両側 Babinski 徴候陽性。四肢遠位部で左右対称に触・痛覚鈍麻、下肢遠位部で振動覚低下。両側四肢で協調運動障害を認め、歩行は失調性であった。退院後、同年10月頃からは顔をしかめるような不随意運動が出現。1982年2月(71歳) WAIS: total IQ: 84 (言語性 IQ: 88, 動作性 IQ: 80)。同年7月1日施行した針筋電図では、左三角筋で非特異的な多相性電位を認めたのみで、針筋電図所見は正常範囲。左尺骨神経運動神経最大伝導速度(MCV)は55m/secと正常。1983年6月頃(72歳)からはつかまり歩きとなり、同年11月5日、特別養護老人ホーム入所。1984年初め頃より臥床状態となった。1985年9月、血中乳酸: 8 mg/dl (正常: 9~16mg/dl), ビルビン酸: 0.6mg/dl (正常0.3~0.6mg/dl)。以後嚥下性肺炎を繰り返し、1988年肺炎のため死亡。死亡時77歳。全経過15年。

症例2: H.K. 1941年生, 49歳, 女性

現病歴: 生下時異常なし。中学までは成績は中位。中卒後就職。1975年, 33歳頃から歩行時のふらつきを自覚、症状は徐々に増悪。37歳頃から両上肢を不規則に素早く動かす不随意運動、同じことを繰り返し話す、日常の出来事に自分で判断して対応することができないなどの知的能力の低下が出現した。39歳、てんかん発作(全身性間代性けいれん)が出現、1981年4月20日富士見高原病院第1回入院。神経学的に、知能低下、構音障害、しかめ顔・肩すくみ・腕を突き出すなどの不随意運動、四肢の筋緊張低下、四肢の協調運動障害、両下肢の振動覚低下、失調性歩行、歩行時のジストニア姿勢(軀幹を右に傾け、左上肢を屈曲)、排尿障害を指摘された。一般血液・尿・髄液検査では特記すべき異常なし。脳波では、slow α , θ 波の頻発、過呼吸負荷によるび漫性の δ 波の頻発が認められた。以上からてんかんを合併する脊髄小脳変性症と診断された。バルプロ酸1,200mg/日、ハロペリドール3.75mg/日処方され外来で経過観察。1982年、40歳時の針筋電図では異常なし、左尺骨神経 MCV は60m/sec と正常。41歳からは歩行時のジストニア姿勢が目立つようになった。1984年5月8日、42歳、富士見高原病院第2回入院。前回入院時と比較して、失調性歩行、不随意運動(口をすぼめる、肩をすくめる、頸を曲げる)、ジストニア姿勢、痴呆(WAIS: 言語性、動作性 IQ ともに60以下で total IQ: 60以下)が進行していることを指摘された。同年10月の感覚神経最大伝導速度(SCV)は: 右尺骨神経近位部: 62.1, 遠位部: 38.3, 右脛骨神経近位部: 59.5, 遠位部: 37.0m/sec, MCV: 右尺骨神経: 52.6, 右脛骨神経: 46.3m/sec とすべて正常または正常下限であった。入院時の一般血液・尿・髄液・眼底検査では特記すべき異常なし。退院後は長野の身障者リハビリテーションセンターに入所。症状は徐々に進行し、1985年、43歳からは自力歩行不可。1988年、46歳時の長谷川式知能検査では7.5点。1989年4月4日からは諏訪市霧が峰療護園入所中。同年5月30日、富士見高原病院第3回入院。痴呆(長谷川式4点)、眼球上転制限、不随意運動(しかめ面、口すぼめ、四肢遠位部の不規則な動き)、四肢筋筋力低下(3レベル)、四肢協調運動障害、起立・歩行不能、尿失禁を認めた。頭部 CT では頭蓋骨の肥厚、中脳・小脳・大脳皮質の萎縮、脳室の拡大を認めた。脳波では前頭部に θ 波頻発、前頭部焦点を有する棘波が出現していた。現在49歳で臥床状態、簡単な

会話のみ可能で日常生活はすべて介助が必要である。入院時血中乳酸：9 mg/dl (正常：9~16mg/dl), ビルビン酸：0.3mg/dl (正常：0.3~0.6mg/dl)。

症例3：M. K. 1968年生，22歳，女性

経過：生下時異常なし，乳幼児期の成長・発達には遅滞なし。小・中学校は普通学級，運動能力には障害はなかったが，学業成績は劣っていた。中学卒業後，諏訪養護学校特殊学級高等科に入学したが，学業についていけず1年で中退。製糸工場に就職したが仕事の能率は他人より劣っていた。18歳頃から歩行時のふらつきを自覚，その後徐々にふらつきは増悪している。手の不器用さを感じたことはない。また同じ頃から，全身性強直間代性てんかん発作が出現。諏訪湖畔病院脳外科で抗てんかん薬を処方されたが，正しく服用せずしばしばてんかん発作を繰り返していた。1988年6月からは富士見高原病院内科外来受診。同年12月24日，富士見高原病院入院。神経学的には，知能低下 (WAISでは言語性IQ：68，動作性IQ：76，total IQ：65)，四肢の筋緊張低下，両下肢の協調運動障害，軽度の失調性歩行を認めた。一般血液・尿・髄液検査では異常なし。血中乳酸：7 mg/dl (正常：4~16 mg/dl)，ビルビン酸：0.3mg/dl (正常：0.3~0.7 mg/dl)。脳波：頭頂から後頭部に δ ， θ 波が頻発，左または右の頭頂から後頭部に不規則棘徐波結合が頻発。針筋電図では特記すべき異常はなく，MCVは右尺骨神経：55.1，右脛骨神経：42.0m/secと正常。頭部CTでは小脳虫部の萎縮，第4脳室の拡大，上小脳槽の拡大を認めた。聴力検査正常。退院後は駒ヶ根市の養護施設西駒郷入所。現在22歳で自力歩行可能で日常生活は完全に自立している。

症例2 (図2)，症例3 (図3)の頭部MRI所見：両者に共通する所見として，橋から中脳にかけて脳幹全体が小さく (小造り)，第4脳室の拡大を伴う小脳萎縮および上小脳脚の萎縮を認めた。脳幹の被蓋部と底部の釣合は保たれている。尾状核の膨らみはよく保たれており，大脳白質にも異常信号像は認めなかった。症例2ではこれらの所見に加えて，大脳半球特に大脳

白質の萎縮を認めた。

III 症例1の中枢神経系の病理所見

肉眼所見：固定後の脳重は1,080g。髄膜や脳底部の血管系には著変がない。脳回には明らかな萎縮性変化はないが，前頭から頭頂葉にかけて脳溝がやや開大している。大脳半球と小脳半球の釣合はとれている (図4)。脳幹部は全体に小さい (小造り) が，橋底部，オリブの膨隆は認められる。大脳の断面では，半卵円中心を含む白質がやや萎縮性で，側脳室は対称性に中等度拡大している。淡蒼球は外節が明らかに萎縮し特に後方で強い。視床下核は扁平化し褐色調である (図5)。被蓋，尾状核，視床には明らかな異常はない。中脳，橋，延髄は全体に小さいが，被蓋部と底部のバランスは保たれている。黒質，青斑核の色調はほぼ正常。橋底部中央に小軟化巣が認められる。

組織所見：

①淡蒼球-ルイ体系：淡蒼球外節の萎縮は肉眼的には明らかであるが，組織学的には神経細胞の密度は比較的保たれ，有髄線維の脱落も軽度である。内節は保たれている。視床下核では神経細胞の密度は比較的保たれているが，細胞性のアストロサイトの増生が著明で，個々の神経細胞は著明に萎縮性である (図6)。

②歯状核-赤核系：赤核では神経細胞は保たれているが，有髄線維の脱落とグリオーシスが認められる (図7)。上小脳脚は保たれている (図8)。小脳では皮質構造はよく保たれており，プルキンエ細胞，顆粒細胞の脱落は軽度で年齢相応である。歯状核の神経細胞は萎縮性でありリポフスチンが目立つ。グルモース変性は明らかではない (図9)。

③その他の系：大脳皮質の層構造は保たれており，neuropileの疎しょう化や反応性グリアの出現はない。白質は半卵円中心に有髄線維の脱落がび漫性に認められ，そこではグリアの核が減少している。細動脈硬化や血管周囲の疎しょう化は認めない。神経原線維変化や老人斑などの老人性変化はきわめて軽度でマイネルト核も保たれている。中脳では黒質は正常，動眼神経核，滑車神経核も保たれている。橋では底部に小軟化

図2 症例2の頭部MRI (T1強調像)。A：正中矢状断像，B～E：水平断像。大脳半球および小脳の著明な萎縮を認める。脳幹部は全体に著しく小造りである。被蓋部と底部の釣合は保たれている。

図3 症例3の頭部MRI (T1強調像)。A：正中矢状断像，B～E：水平断像。第4脳室の拡大を伴った小脳萎縮を認める。中脳から橋にかけての脳幹は小造りである。

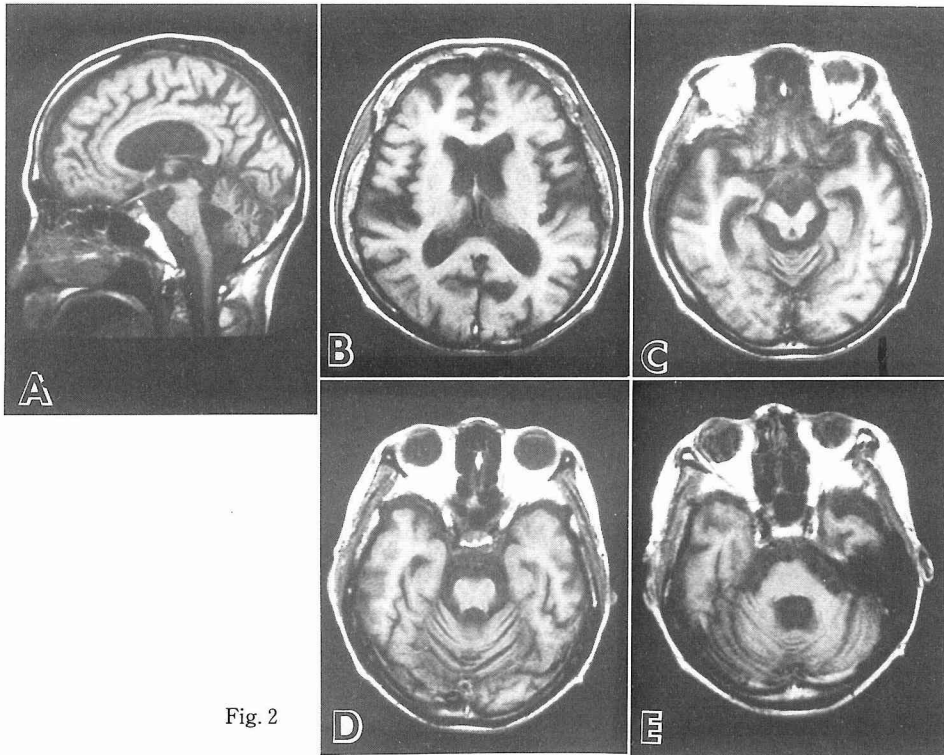


Fig. 2

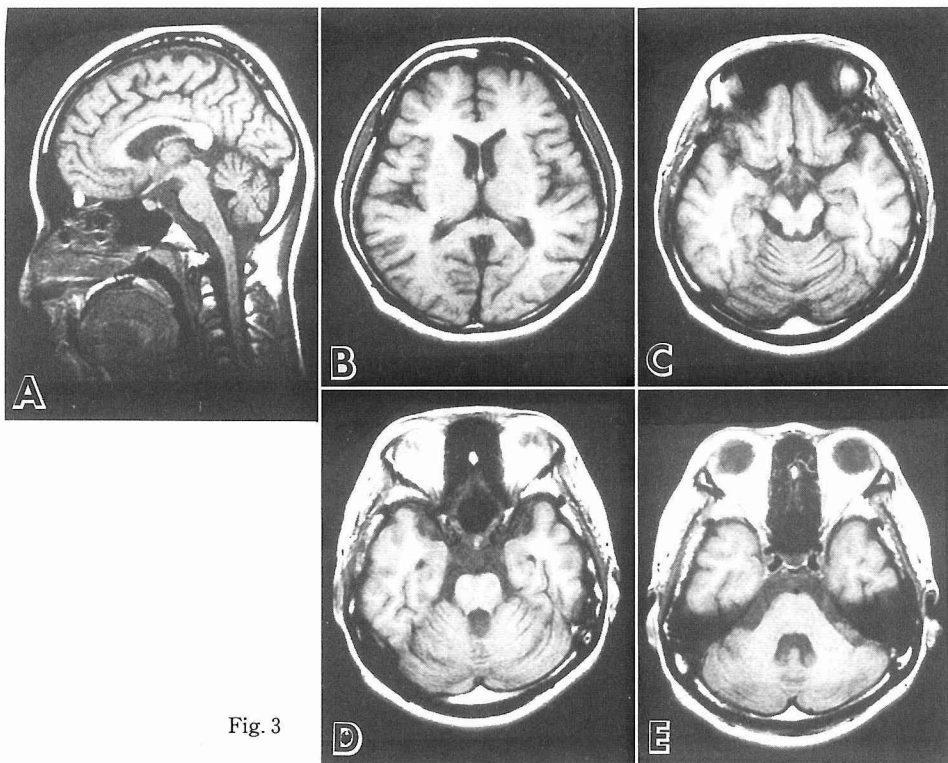
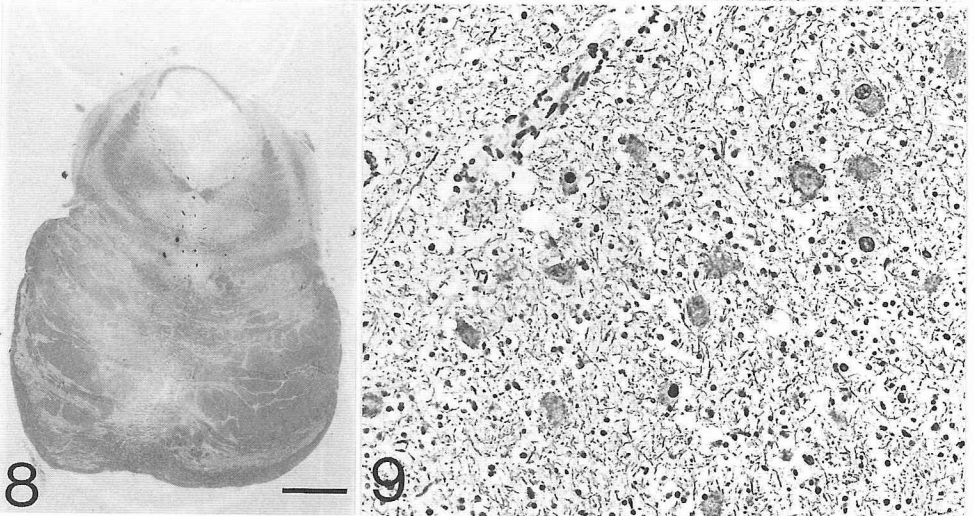
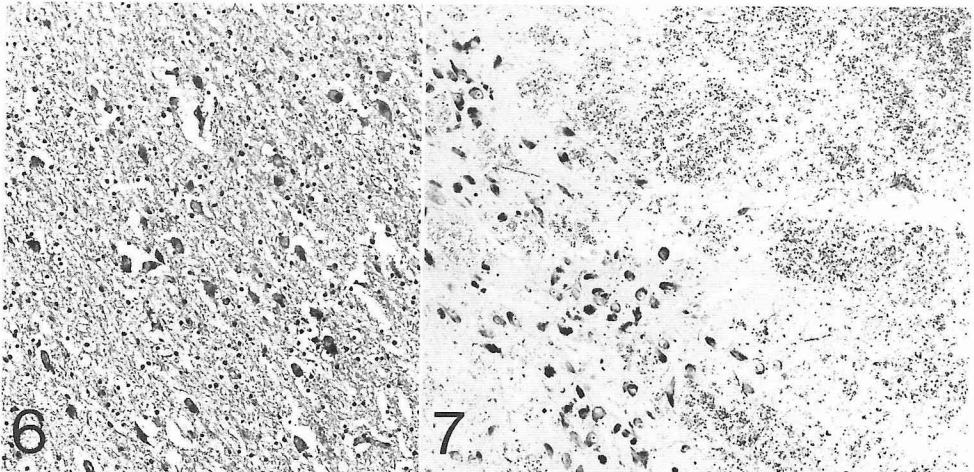
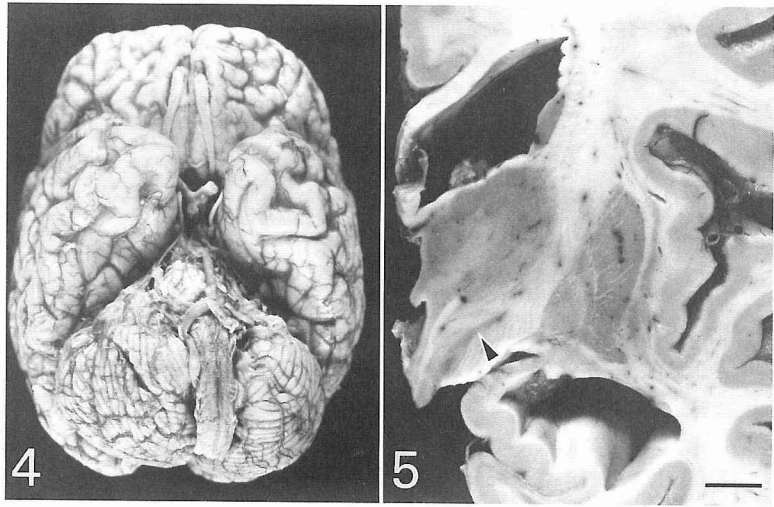


Fig. 3



巢を認めるが、その他の focal な病変は認められない。延髄では外側楔状核にグリオーシスを認めるが、脳神経諸核に明らかな変性はない。下オリブ核は著変がない。脊髄は全体に細いが明らかな索変性はない。前角、中間外側核、Clarke 核、Onuf 核はいずれも保たれている。

IV 考 察

本家系の臨床的特徴は以下のようにまとめられる。
 ① 遺伝形式としては常染色体性優性遺伝が考えられ、
 ② 小脳失調症状で初発し緩徐進行性の経過をとることは共通しているが、
 ③ 各世代により発症年齢が異なり世代が下になるほど発症年齢が若くなる。
 ④ 経過中に小脳失調症状に加えて、不随意運動、痴呆、てんかん発作などの多彩な症状が出現するが、同一家系内においても患者間で臨床像が著しく異なる。
 ⑤ CT, MRI で脳幹および小脳の萎縮、神経伝導速度の低下、脳波でのてんかん性発作波を認める以外は、検査では明らかな生化学的異常を認めない。以上の所見から、本家系の臨床的な診断として DRPLA が最も考えられた。内藤¹⁷⁾は歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系の変性を合併する他の疾患との鑑別のために遺伝性 DRPLA の診断基準を提唱している(表 2)。上記の本家系の臨床的特徴は内藤の診断基準をほぼ満たしている。

しかし、遺伝性 DRPLA では未だ特異的な生前診断の方法がなく、本疾患の確定診断には神経病理学的な検索が不可欠である。遺伝性 DRPLA の神経病理所見は、本疾患が臨床的には多彩な病型を示すにもかかわらず比較的均一で、歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系に病変の主座を有することが明らかにされている⁷⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾。本家系の症例 1 の神経病理所見では、歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系に非特異的な神経細胞の

脱落と反応性のグリオーシスを認め、線条体、黒質、脊髄には病変を認めなかった。これらの病変の分布は従来の遺伝性 DRPLA の病理所見の報告と合致し、したがって、本家系は症例 1 の病理所見から遺伝性 DRPLA と確診された。

臨床的に鑑別すべき疾患としては、遺伝歴があり、進行性の小脳失調症と不随意運動を主症状とし、歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系に病変の主座を有する疾患として、Joseph 病¹⁹⁾²⁰⁾、myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF)²¹⁾、Menzel 型 olivo-ponto-cerebellar atrophy (OPCA)²²⁾などが挙げられる。

Joseph 病との異同については、Joseph 病では臨床的には痴呆やてんかん発作を認めないこと、眼球運動の障害が強いことなどの点で本家系とは症状が異なる²³⁾⁻²⁵⁾。さらに病理学的には Joseph 病では黒質、橋核、脊髄の前角、Clarke 柱、脊髄小脳路に変性が強いが本家系の症例 1 ではこれらの部位に異常所見を認めない¹⁷⁾²⁶⁾。また淡蒼球病変に関して Joseph 病では内節が、DRPLA では症例 1 で認められたように外節が主として侵されることが両者の重要な鑑別点である²⁷⁾²⁸⁾。

MERRF との鑑別点は、臨床的には MERRF では難聴、ミオパチーを認め、その運動失調症は Friedreich 失調症に類似した後索性失調症である点が²⁹⁾³⁰⁾、我々の症例とは異なる。また福原²⁹⁾によると血中、髄液中の乳酸、ピルビン酸が測定した全例で上昇していたが、本家系は 3 例ともこれらの血中濃度は正常であった。さらに病理学的には MERRF では黒質、小脳皮質、下オリブ核、脊髄の Clarke 柱、脊髄小脳路、後索に変性が高度であるが、我々の症例 1 ではこれらの部位に病変を認めなかった¹⁷⁾³⁰⁾。

図 4 脳の外観。全体に小造りな印象を受けるが局所性の萎縮は認めない。

図 5 乳頭体を通るレベルでの大脳剖面。視床下核(矢印)は著明に萎縮し褐色調。淡蒼球は外節の萎縮が明瞭である。×1.4

図右下の bar は 2 cm。

図 6 視床下核。個々の神経細胞は萎縮性でリポフスチンが多い。HE×124

図 7 赤核(右上半)の有髄線維は中等度に脱落。黒質は保たれている。

Klüver-Barrera×74

図 8 橋上部横断面の KB 標本。上小脳脚、中心被蓋路には明らかな萎縮はなく、被蓋部と底部の鈎合は保たれている。×2.9

図右下の bar は 3 cm。

図 9 歯状核。神経細胞は萎縮性であるが明らかな grumose 変性は示していない。

Bodian×167

表2 遺伝性 DRPLA の診断基準 (文献17) より)

1) 臨床所見
① 常染色体優性遺伝形式を示す
② ミオクロヌス, てんかん発作, 小脳失調, 舞踏病アテトーゼ, 痴呆を基本症状とし, 同一家系内にこれらの症状がさまざまに組み合わせられた多彩な臨床異型が存在する
③ ミトコンドリア脳筋症の所見 (乳酸, ビルビン酸値の上昇, ragged-red fiber) がない
2) 病理所見
① 中枢神経の病変分布がMERRFやMachado-Joseph病とは異なり, DRPLAである
② 剖検例にMERRFのような筋原性変化がない

Menzel型OPCAは、Menzelの原著によれば運動失調症状に加えて舞踏病様の不随意運動を呈し眼球運動障害や感覚障害は認めないとされており²²⁾、本家系とは臨床的には鑑別が困難である。しかし病理学的にはMenzel型OPCAは小脳求心系に、DRPLAは小脳遠心系に病変の主座を有することから、両者は明らかに鑑別可能である。

我々の症例1は60歳台と高齢で発病し、小脳性失調が主症状で、進行した段階でアテトーゼ、口ジスキネジアなどの不随意運動が出現し、明らかな痴呆は認めなかった。症例2は30歳台で小脳失調症で発病し、早い時期に舞踏病様不随意運動、ジストニア姿勢、痴呆、てんかん発作が出現し、現在(49歳)では小脳性失調症状は目立たず不随意運動と痴呆が前景に出ている。症例3は軽度の精神発達遅滞があり、10歳台でてんかん発作が出現し、現在(22歳)はてんかん発作が主症状でごく軽い小脳性失調症状を伴っている。平山ら¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾はDRPLAを小脳系と錐体外路系の変性が合併する多系統変性疾患とし、それぞれの系統変性の重症度の相違により多彩な臨床症状を呈すると考え、DRPLAを①ataxo-choreoathetoid型、②pseudo-Huntington型および③myoclonus epilepsy型の3病型に分類することを提唱している。この分類によれば本家系の症例1, 2, 3はそれぞれataxo-choreoathetoid型、pseudo-Huntington型、myoclonus epilepsy型に相当することになる。このように平山らの提唱する臨床病型分類は、歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系に同様の病変を有するDRPLA患者の臨床症状の多様性の把握およびこの両系統の変性の程度によって臨床的には錐体外路症状と小脳失調のいずれが前景にでるかという症候学的な考察には有用である。しか

し一方では、この臨床病型分類については、特定の臨床病型が特定の病理所見を背景にしているとは必ずしもいえないこと¹⁵⁾、また近年MERRFおよびJoseph病も小脳錐体外路系に非特異的な変性性病変を生じDRPLAと同様の臨床症状を呈することが報告され¹⁷⁾²⁰⁾³⁰⁾、ある1症例を臨床症状の組合せから特定のDRPLA病型に当てはめることは、他の疾患をもDRPLAに含めてしまう可能性があること¹⁶⁾などいくつかの問題点が指摘されている。事実、前原と飯塚は過去の報告例のうちでDRPLAと彼らが考えた症例を、平山・飯塚らの3病型に分類し病理所見との対応を検討しているが、彼らがmyoclonus epilepsy型と診断した小柳ら⁵⁾の症例Ⅶは、後にMERRFであることが明らかになっている²¹⁾。Smithらが主として病理所見から、平山らがおもに臨床症状からDRPLAの疾患概念を提唱したのに対し、内藤は遺伝形式、臨床症状、病理所見の3つの側面を合わせて、“遺伝性DRPLA”という疾患概念を規定している。すなわち常染色体優性遺伝の遺伝形式を持ち、同一家系内に様々な基本症状(小脳失調、不随意運動、ミオクロヌス、てんかん)の組合せを持つ多様な臨床型が存在し、歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系に系統変性を有すると規定している⁹⁾³¹⁾。我々の家系でも症例1は当初はHolmes型脊髄小脳変性症と診断されており確定診断には家系調査および病理所見が重要であったことを考えると、DRPLAは家系単位の診断が必要であり、厳密には遺伝性DRPLAとされるべきであるという内藤の見解を支持する。しかしながら、このように症例が遺伝性DRPLAと明らかに診断され、その上で患者の臨床症状と病理所見の対応などを検討することにおいては、平山らの病型分類も有用といえよう。

本家系では、3世代に渡って発病がみられ、世代が下がるに従い発病年齢が若年化し、また世代間で著しく臨床病型が異なることが特徴的であった。前原と飯塚¹⁴⁾は本邦で報告された遺伝性DRPLAの4家系について、我々の家系と同様に、世代が下がるにつれて発症年齢の低年齢化と臨床病型のmyoclonus epilepsy型への移行が生ずることを報告している。内藤¹⁷⁾は9家系40例の発病年齢と臨床像を検討し、20歳以下で発病した若年型14例は全例進行性ミオクロヌステんかん症候群(PME)を呈し、40歳以上で発病した遅発成人型はPMEを呈さず小脳失調と舞踏病アテトーゼが主症状であったこと、さらにこの両者の間に存在する20歳台、30歳台の発病者にはこれらの症状が組み合

わさった移行型が存在し、遺伝性 DRPLA の臨床像は発病年齢に依存して連続的に変化する病型の集合であるとしている。優性遺伝疾患では世代が下がるにつれて発症年齢の低年齢化と重症化すなわち表現促進が、しばしば見られる³²⁾。我々の家系で世代により臨床症状が大きく異なることは、優性遺伝性疾患でみられる継代的な発症年齢の低年齢化と遺伝性 DRPLA に特異的な発症年齢依存性の臨床像とが組み合わさった結果であると考えられる。

従来より報告されている DRPLA の神経病理所見と比較すると、我々の症例 1 の歯状核赤核系、淡蒼球ルイ体系病変は軽度である。淡蒼球外節と視床下核は、肉眼的には萎縮が明らかであるにもかかわらず、基質の疎しょう化などの強いグリオシスは伴っておらず、視床下核では神経細胞の密度は比較的保たれていた。本例の歯状核-赤核系病変は淡蒼球-ルイ体系病変よりも軽い。赤核には中等度の有髄線維の脱落はあるが歯状核に明らかなグルモース変性がなくその遠心路である上小脳脚は保たれていた。これらの組織所見は本例が高齢発症で、かつ病変の進行がきわめて緩徐であったこととよく対応している。

グルモース変性は“変性または脱落した歯状核神経細胞とその周囲の主としてブルキンエ細胞の軸索終末由来と考えられる嗜銀性の顆粒状および雲状構造物”³⁹⁾⁻³⁹⁾を指すが、進行性核上性麻痺、DRPLA、進行性ミオクロヌスてんかんなど歯状核が侵される疾患で認められている。我々が調べ得たこれまでの DRPLA の剖検例¹⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁸⁾³⁷⁾⁻⁴⁷⁾では 31 例中 27 例で歯状核におけるグルモース変性を伴っていた。またグルモース変性を認めなかった 4 例は全て 15 歳以下で発症し 25 歳までに死亡した若年例で臨床型は myoclonus epilepsy 型であった³⁹⁾⁴⁾⁴⁷⁾。60 歳以上の高齢発症の DRPLA の報告例はまれで、Takahashi ら⁴⁷⁾は 62 歳発症の小脳失調と舞踏病様不随意運動を主徴とした症例を報告しているが、この症例の歯状核にはグルモース変性を認めている。グルモース変性自体は小脳歯状核に一次性的変性を示す疾患にみられる非特異的な変化³⁵⁾であるが、本例は 60 歳以上の高齢発症の遺伝性 DRPLA 例でも軽症例ではグルモース変性がみられない場合があることを示している。

曾根ら⁴⁸⁾が最初に指摘した、DRPLA の脳幹の“小造り”は我々の症例 1 の病理所見においても明らかであった。脳幹の底部に比べ被蓋部に萎縮がより強いとする報告が多い⁷⁾¹¹⁾¹⁴⁾²⁷⁾が、本例では被蓋と底部の釣

合は保たれていた。いずれも 20 歳台で死亡した若年例である小柳と内藤⁷⁾、高橋⁴²⁾、岩淵ら¹⁶⁾の報告例でも剖検で脳幹部が小さいことが指摘されている。曾根ら⁴⁸⁾、岩淵と柳下²⁸⁾⁴⁹⁾は脳幹の“小造り”の原因として発育不全(低形成)を想定している。明石ら¹⁸⁾は遺伝性 DRPLA の父子剖検例で両者の脳幹が小造りであることに注目し、局所的な病理変化では脳幹の小造りさが説明できないことから DRPLA における脳幹の発育不全の存在を示唆している。我々の症例 1 の脳幹には特別な病理組織所見を欠くことから、本例の“小造り”は変性よりも発育不全の要素が大きいと考えられる。我々の家系の症例 2、3 の MRI 所見では、症例 2 の脳幹部は著しく小さく、また症例 3 でも正常例⁵⁰⁾と比較すると中脳から橋にかけては明らかに小さかった。本家系での 3 世代に渡る剖検所見および MRI による検討からも、遺伝性 DRPLA では通常の変性に加えて、家系内に共通した何らかの先天的な発育障害が存在することが示唆される。

V ま と め

1 3 世代に渡り発病した遺伝性 DRPLA の 1 家系を報告した。本疾患では同一家系内でも小脳失調、不随意運動、ミオクロヌス、てんかんなどの症状が様々に組み合わさった多彩な臨床型を呈することが特徴的であり、我々の家系でも世代間で著しく臨床像が異なっていた。

2 本家系の症例 1 は 60 歳台の晩期発症であり、小脳失調症状の進行も緩徐であった。晩期発症の DRPLA の剖検例の報告は少なく、特に本症例のように歯状核赤核系の病変が軽度でグルモース変性を認めなかった報告はなく、軽症例の遺伝性 DRPLA の神経病理所見の 1 例として注目に値すると考える。

3 3 世代の DRPLA 患者で剖検所見および MRI により、脳幹の大きさについて検討した。3 例は全例脳幹が“小造り”であった。特に 22 歳の症例 3 においても脳幹の小造りさをみとめたことは、遺伝性 DRPLA では通常の変性に加えて、家系内に共通した何らかの先天的な発育障害が存在することを示唆すると考えた。

稿を終えるにあたり、病理標本を作成して頂いた信州大学医学部第 1 病理学教室、伊藤信夫先生と MRI 画像撮影に御配慮頂いた信州大学医学部放射線医学教室、今井迅先生に深謝致します。

文 献

- 1) Smith, J. K., Gonda, V. E. and Malamud, N. : Unusual form of cerebellar ataxia. Combined dentato-rubral and pallido-luysian degeneration. *Neurology (NY)*, 8 : 205-209, 1958
- 2) Smith, J. K. : Dentatorubropallidoluysian atrophy. In: Vinken, P. J., Bruyn, G. W. and DeHong, J. M. B. V. (eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 21, pp. 519-534, Elsevier, Amsterdam, 1975
- 3) 内藤明彦, 井沢 清, 黒崎孝則, 梶 鎮夫, 沢 政一, : 優性遺伝型進行性ミオクローヌスてんかんの2家系. *精神経誌*, 74 : 871-897, 1972
- 4) 内藤明彦 : ミオクローヌスてんかんの遺伝—特に優性遺伝型ミオクローヌスてんかんについて—. *新潟医学会雑誌*, 88 : 363-366, 1974
- 5) 小柳新策, 田中政春, 内藤明彦, 白川健一, 斉藤清子, 中村仁志夫, 大浜栄作 : 変性型ミオクローヌスてんかんの8剖検例—とくに淡蒼球—視床下核系の変性の合併について—. *神経進歩*, 20 : 410-424, 1976
- 6) 内藤明彦, 梶 鎮夫 : 優性遺伝型ミオクローヌスてんかんの臨床像と病型分類. *精神経誌*, 81 : 571-586, 1976
- 7) 小柳新策, 内藤明彦 : 優性遺伝型ミオクローヌスてんかんの親子例を含む4剖検例とその臨床病理学的考察. *精神経誌*, 79 : 113-129, 1977
- 8) 内藤明彦, 田中政春, 広瀬 省, 小柳新策 : 舞踏病・アテトーゼ様運動を伴った変性型ミオクローヌスてんかんの2剖検例 : 遺伝性歯状核・淡蒼球系萎縮症の提唱. *精神経誌*, 79 : 193-204, 1977
- 9) Naito, H. and Oyanagi, S. : Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis : hereditary dentato-rubral pallidoluysian atrophy. *Neurology (NY)*, 32 : 798-807, 1982
- 10) 平山恵造, 及川皓伸, 飯塚礼二, 前原勝矢, 渡辺敏也 : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の臨床病理学的研究(1)—臨床病型と症候分析—. *神経進歩*, 25 : 725-736, 1981
- 11) 前原勝矢, 飯塚礼二, 平山恵造 : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の臨床病理学的研究(2)—神経病理学的考察—. *神経進歩*, 26 : 1173-1189, 1982
- 12) Iizuka, R., Hirayama, K. and Maehara, K. : Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy : a clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47 : 1288-1298, 1984
- 13) Iizuka, R. and Hirayama, K. : Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy. In: Vinken, P. J., Bruyn, G. W. and Klawans, H. L. (eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, pp. 437-443, Elsevier, Amsterdam, 1986
- 14) 前原勝矢, 飯塚礼二, : Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA) の臨床類型と神経病理学的所見との関係について—4自験例を含む38報告例から—. *臨床神経*, 26 : 405-411, 1986
- 15) 中野隆雄, 岩淵 潔, 柳下三郎, 天野直二, 赤木正雄, 山本 裕 : 臨床的にハンチントン舞踏病と診断された dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA) の1剖検例. *脳神経*, 37 : 767-774, 1985
- 16) 岩淵 潔, 天野直二, 柳下三郎, 酒井晴忠, 横井 晋 : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の1家族例—ataxo-choreoathetosis 型の問題点について—. *臨床神経*, 27 : 1002-1012, 1987
- 17) 内藤明彦 : 進行性ミオクローヌスてんかんと DRPLA. *神経進歩*, 34 : 56-67, 1990
- 18) 明石俊雄, 安藤 丞, 猪瀬 正, 上村 等, 水嶋節雄 : 歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症 (DRPLA) の臨床神経病理学的考察. *臨床精神医学*, 16 : 1163-1172, 1987
- 19) Nakano, K. K., Dawson, D. M. and Spence, A. : A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology (NY)*, 22 : 49-55, 1972
- 20) Woods, B. T. and Schaumburg, H. H. : Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia ; A unique and partially treatable clinicopathological entity. *J Neurol Sci*, 17 : 149-166, 1972
- 21) Fukuhara, N., Tokiguchi, S., Shirakawa, K. and Tsubaki, T. : Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities) : Disease entity or a syndrome? Light- and electron microscopic studies of two cases and review of literature. *J Neurol Sci*, 47 : 117-133, 1980

- 22) Menzel, P.: Beitrag zur Kenntnis der hereditären Ataxie und Kleinhirnatrophie. Arch Psychiatr Nervenkr, 22 : 160-190, 1891
- 23) 湯浅龍彦 : Machado-Joseph disease. Japanese type. 診断のためのガイドライン. 新潟医学会雑誌, 100 : 709-714, 1986
- 24) Rosenberg, R. N., Nyhan, W. L., Bay, C. and Shore, P. : Autosomal dominant striatonigral degeneration. Neurology (NY), 26 : 703-714, 1976
- 25) Lima, L. and Coutinho, P. : Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease : Report of a non-Azorean Portuguese family. Neurology (NY), 30 : 319-322, 1980
- 26) 湯浅龍彦, 大浜栄作, 原山尋実, 山田光則, 川瀬康裕, 若林允甫, 渥美哲至, 宮武 正 : Joseph 病の 1 家系. 神経進歩, 29 : 516-526, 1985
- 27) 飯塚礼二 : DRPLA の神経病理. 神経進歩, 34 : 34-44, 1990
- 28) 岩淵 潔, 柳下三郎 : Menzel 型遺伝性運動失調症の再評価. 神経進歩, 34 : 134-147, 1990
- 29) 福原信義 : ミトコンドリア脳筋症の臨床. 神経進歩, 31 : 604-616, 1987
- 30) 福原信義 : Ramsay Hunt 症候群と福原病. 神経進歩, 34 : 125-133, 1990
- 31) 内藤明彦, 稲月 原 : DRPLA (臨床). 内藤明彦, 小柳新策 (編), 進行性ミオクロームステんかん, pp. 78-91, 医学書院, 東京, 1989
- 32) 新川詔夫, 阿部京子 : 遺伝医学への招待. pp. 38-43, 南江堂, 東京, 1990
- 33) 奥村厚史, 小田雅也, 岩瀬正次, 白木博次 : 小脳歯状核神経細胞体および突起周囲の微細顆粒状・斑状構造 (いわゆる Grumose Degeneration) について一形態と臨床病理学的意義に関する一考察一. 神経進歩, 19 : 483-491, 1975
- 34) 小柳新策, 小阪憲司, 中村陽子, 内藤明彦, 飯塚礼二, 平山恵造 : 人体剖検例による変性小脳歯状核の電子顕微鏡的観察. 神経進歩, 24 : 315-329, 1980
- 35) 小柳新策 : グルモース変性. 神経進歩, 25 : 181-191, 1981
- 36) 大浜栄作, 武田茂樹, 生田房弘, 山国 徹, 高橋康夫 : ヒト小脳プルキンエ細胞の発生と変性—プルキンエ細胞特異蛋白 spot35 蛋白を指標とした免疫組織化学的研究—. 神経進歩, 31 : 255-269, 1987
- 37) Neuman, M. A. : Combined degeneration of globus pallidus and dentate nucleus and their projections. Neurology (NY), 9 : 403-438, 1959
- 38) 小林 宏, 小阪憲司, 星野干城, 柴山漢人, 岩瀬正次 : Chorea 様運動と多彩な精神症状を主症状とした特異な小脳歯状核変性の 1 剖検例. 臨床神経, 15 : 724-730 1975
- 39) 相川久志, 鈴木愷広, 宮岸 勉, 高畑直彦 : 小脳歯状核に特異的変性像を示す遺伝性疾患を疑われる 1 例. 多数のてんかん発作を有し, 舞踏病運動を呈する症例の臨床病理学的検討. 神経進歩, 20 : 524, 1976
- 40) 田中良憲, 室伏君士, 安藤 丞, 林 正高, 諏訪克行 : 小脳—結合腕と淡蒼球—ルイ体の変性とを示した同胞例—小脳核系と淡蒼球系の原発性系統変性—. 脳神経, 29 : 95-104, 1977
- 41) 松下正明, 深島丘也, 小阪憲司, 堀 映, 小柳新策 : 小脳歯状核および淡蒼球外節に主病変をみた遺伝性変性症. 神経進歩, 21 : 569, 1977
- 42) 高橋 克 : 小脳歯状核を主病変とする変性疾患の母娘例. 神経進歩, 21 : 570, 1977
- 43) 相原芳昭, 高橋 滋, 福田 稔, 中山 宏, 井坂建一, 前田 進, 横井 晋 : 淡蒼球, 小脳歯状核に主座をもつ非定型的なハンチントン舞踏病例. 神経進歩, 22 : 555, 1978
- 44) Takahata, N., Ito, K., Yoshimura, Y., Nishihori, K. and Suzuki, H. : Familial chorea and myoclonus epilepsy. Neurology (NY), 28 : 913-919, 1978
- 45) 内藤明彦, 大浜栄作, 永井博子, 若林允甫, 森田昌宏, 生田房弘 : 分裂病症状を呈した 2 症例を含む歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症の 1 家系. 精神神経誌, 89 : 144-158, 1987
- 46) 森岡英五, 中津武志, 黒田重利, 山本光利, 細川 清, 大月三郎 : 著明な脳幹萎縮を呈した dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA) の 1 剖検例. 脳神経, 39 : 769-773, 1987

- 47) Takahashi, H., Ohama, E., Naito, H., Takeda, S., Nakashima, S., Makifuchi, T. and Ikuta, F.: Hereditary dentatorubral-pallidoluyasian atrophy: Clinical and pathologic variants in a family. *Neurology (NY)*, 38: 1065-1070, 1988
- 48) 曾根啓一, 池田研二, 難波益之: Dyssynergia Cerebellaris Myoclonica (R. Hunt) の神経病理学的研究—ことに脳幹部病変について—. *神経進歩*, 22: 558-559, 1987
- 49) 柳下三郎, 岩淵 潔: 非遺伝性 OPCA (多系統萎縮症) における神経病理学的研究, 第1報, 皮質橋路の変性について厚生省特定疾患運動失調症調査研究班 昭和63年度研究報告書, pp. 79-82, 1989
- 50) 小島重幸, 平山恵造: 歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症の磁気共鳴画像—オリブ橋小脳萎縮症との比較—. *神経進歩*, 34: 84-93, 1990

(2. 7. 18 受稿)