

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群 発症因子の探索と治療介入研究班
(分担)研究報告書

C9ORF72 遺伝子の異常伸長を有する紀伊 ALS 2 症例の臨床的特徴について

○きひらためこ紀平為子¹、よしだそうへい吉田宗平¹、かじもとよしのり梶本賀義²、いしぐちひろし石口宏³、ひろにしまさや廣西昌也⁴、さかもとしげる坂本繁⁵、こくぼやすまさ小久保康昌⁶、くずはらしげき葛原茂樹⁷、
いしうらひろゆき石浦浩之⁸、つじしょうじ辻省次⁸

1:関西医療大学保健医療学部、2: 新宮市立医療センター、3: 和歌山県立医大附属病院紀北分院内科、4: 和歌山県立医大神経内科、5: くしもと町立病院、6: 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学、7: 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部、8: 東京大学大学院医学研究科神経内科学

研究要旨：北欧の ALS-FTD 家系から新たな原因遺伝子 C9ORF72 が発見された。ALS 多発地である紀伊半島串本出身者からも本遺伝子 GGGGCT repeat の異常伸長を呈する 3 例が発見された。その内の 2 例の臨床症状を報告した。症例は下垂足で発症、上位下位運動ニューロン徴候を呈し、認知症やパーキンソン症状、小脳症状は認めなかった。EMG で neurogenic pattern、頭部 MRI で明らかな萎縮を認めず、典型的な ALS の臨床経過を呈した。紀伊 ALS は heterogenous な症例を包含すると推察されるが、C9ORF72 遺伝子異常は当地多発の一つの原因と考えられた。

A. 研究目的

ALS-FTD (frontotemporal dementia) 家系から発見された原因遺伝子 C9ORF72 は、北欧を中心とした家族性 ALS の主要な原因であることが明らかになり、さらに孤発性 ALS においても高頻度に認められることが示された¹。ALS 多発地である串本地域の出身者から本遺伝子 GGGGCT repeat の異常伸長を呈する 3 例が発見された²。その内の 2 例の臨床症状を報告する。

B. 症例報告

症例 1：死亡時 72 歳女性。

家族歴：同胞に同病あり。

既往歴：2002 年、S 状結腸癌摘出術、2004 年、甲状腺機能低下症。

現病歴：2002 年 3 月、「階段や坂道でカクツとなる」ことを主訴に整形外科通院中のところ、2008 年 8 月頃、69 歳時、左下垂足が出現した。EMG で左下肢 neurogenic pattern と上肢に軽度 fasciculation が認められたため MND が疑われた。徐々に下肢の脱力が進行し、構音障害が出現した。2010 年、嚥下障害が出現した。

2010 年 6 月の神経学的所見（発症 1 年 10 ヶ月後）
舌萎縮、構音障害、嚥下障害を認めたが、呼吸障害なし。運動系：筋萎縮を上下肢に認める。MMT: Neck F (5, 5), Neck E (5, 5), 上肢 (5,5), Iliopsoas (4, 4), TA (4,2). DTR は上下肢で亢進。錐体外路症状なし、Parkinsonism なし。

2010 年 11 月の所見：自宅で手すり歩行可能。会話は困難だが、書字可能で筆談による意志疎通を行う。

Mental Status: alert, consciousness clear.

HCF: aphasia (-), apraxia (-), agnosia (-)

CNs: 嗅覚：著変なし。Vision/Field 著変なし。Pupils, prompt. EOM, smooth, full. Facial sensation, 著変なし。Facial muscles 4/5 レベル。Soft palate, movement, weak. palatal reflex (+). SCM (3-, 3-), Tz (3-, 3-) Tongue, 萎縮著明で fasciculation (+), 挺舌は歯列まで可能。

Motor system: 両上下肢と両手の骨間筋に筋萎縮 (+)。MMT: Neck F (5-, 5-), Deltoid (2, 4), Biceps (4, 4), Triceps (3+, 3), 左下垂足で装具使用 TA (4, 1), その他の下肢筋は 4+レベルでつたい歩き可能。

Reflexes: DTRs: jaw jerk (3), Biceps (2, 3), Triceps

(2, 2), Brachioradialis (2, 3), PTR (3, 2), ATR (2, 1), Babinski sign (-, +), Chaddock (-, +)

Extrapyramidal sign: Parkinsonism (-), Involuntary movement (-), Cerebellar sign (-).

Sensory system: 著変なし.

ANS: 著変なし.

筋電図: neurogenic pattern, NCV: 著変なし.

MRI Brain: 著変なし.

MRI Neck: 著変なし.

MRI Lumbar: L4/5 stenosis,

Th12/L1-5/S1 osteophyte

頭部 CT: 脳内に著変なし (図 1)

その後症状が進行し、2011 年 1 月には胃瘻造設、同年 2 月に死亡した.

本例は、左下肢症状で発症し、その後球麻痺、上肢へと進行した例で、上位下位運動ニューロン徴候を呈し、経過中パーキンソン症状や不随意運動、小脳症状、認知症を認めなかった. 全経過: 2 年 6 ヶ月. 症例 1 の同胞: 78 歳男性.

現病歴: 2009 年夏、75 歳時、「ビンのふたが開けられない」など右手の脱力が出現した. さらに「手のこわばり」で箸も使いにくくなった. 同年の頸椎 MRI 検査で軽度の脊柱管狭窄所見を認めたが、感覚障害がないため経過観察となった. 2010 年 11 月、舌萎縮と fasciculation を認め、また四肢に脱力と筋萎縮、fasciculation、さらに DTR 亢進を認めた. 2011 年 8 月、PEG 造設したが、2012 年春、呼吸困難で死亡した. 全経過: 約 3 年.

症例 2: 49 歳女性.

家族歴: なし.

既往歴: 特記なし.

現病歴: 2002 年 4 月、41 歳時、左下垂足、翌年 12 月右下垂足が出現した. 2007 年 6 月、S 医療センターを初診し、電気生理検査などから Charcot Marie Tooth 病が疑われ経過観察中であった. 2008 年 2 月、呼吸障害による意識消失発作があり、気切による人工呼吸器装着となった.

MRI 腰椎(2005 年 12 月): 著変なし

CT 頭部(2006 年): 著変なし (図 2)

筋電図: 2005 年 12 月の検査では、peroneal N. 左側導出不能、右側、遠位潜時 4.6 msec. NCV 53 m/sec. (50.1 ± 7.2), CMAP 1.0 mV と低振幅を認め axonopathy と判断された. 2007 年 4 月の検査では上肢下肢に neurogenic pattern を認めた.

頭部 CT: 著変なし (図 2).

その後左手の脱力、次いで右手脱力が進行した. 2010 年 5 月、S 状結腸癌が発見され、摘出術が施行された. 2011 年 1 月、大腸癌の肝転移にて死亡した. 本例は、左下垂足で発症し、両下垂足、その後呼吸障害が急速に進行した症例で、経過中に認知症、パーキンソン症状を認めなかった. 全経過: 8 年 9 ヶ月.

倫理面への配慮について、臨床・個人情報収集と研究のための利用、研究報告等に際して倫理的側面に充分配慮し、文書を用いた説明と本人の自由意志による同意を得てから実施した.

C. 研究結果

本地域出身の 2 例とその同胞の臨床症状をまとめると、下肢または上肢発症で、上位下位運動ニューロン徴候を呈し典型的な ALS の臨床経過であった. 明らかな認知症状や行動異常、パーキンソン症状、不随意運動、小脳症状は認めなかった.

D. 考察

C9ORF72 遺伝子の GGGGCT 異常伸長は家族性 FTD と家族性 ALS の主要な原因であること、さらに弧発性 ALS でも認められることが示された. その臨床症状は多岐にわたり同一家系内でも発症年齢や罹病期間が異なり、臨床表現型においても FTD 症状を呈する例や、ALS 症状のみを呈する例が報告されている. ALS 症状としては球麻痺、球麻痺と四肢症状、或いは四肢症状のみなどを呈し、C9ORF72 遺伝子異常を示す ALS では、本遺伝子異常のない ALS 症例に比し発症年齢が若く、認知あるいは行動異常などの合併が多く、FTD の家族歴をもつものが多い、生存期間が短い³. FTD/ALS の神経画像では、dorsolateral frontal/insular atrophy, parietal cortex atrophy が特徴としてあげられている⁴.

C9ORF72 遺伝子異常を認めた串本出身の ALS 2

症例は、下垂足で発症、弧発性 ALS と同様の臨床症状を呈し、認知症状やパーキンソン症状を認めず、頭部 MRI 画像上も明らかな萎縮を認めなかった。紀伊半島南部に位置する古座・古座川・串本出身の ALS 症例では、その約 30%に何らかの精神症状や認知症あるいはパーキンソン症状を呈し、70%では弧発性 ALS と同様の症状を呈することをこれまで報告してきた⁵。今回、C9ORF72 遺伝子の異常伸長を呈する串本出身 ALS 症例は、いわゆる紀伊 ALS の一つの特徴とされてきた、家族歴を有し精神症状や認知症状、パーキンソン症状を呈する症例群とは異なる症例群であると考えられた。古座・古座川・串本出身の ALS では、C9ORF72 遺伝子異常²、optineurin 遺伝子変異⁶、家族歴を有し ALS 症状にパーキンソン症状や認知症を呈する症例⁵、弧発性 ALS と臨床的に区別できない例などが含まれ、heterogeneity が示唆された。このような様々な ALS 症状を呈する疾患がこの地域に集積した原因・要因を今後さらに検索する必要がある。

E. 結論

C9ORF72 遺伝子異常を認めた串本出身の ALS 2 症例は、下垂足で発症し弧発性 ALS と同様の臨床症状を示した。認知症状やパーキンソン症状を認めず、頭部 MRI 画像上も明らかな萎縮を認めなかった。C9ORF72 遺伝子の異常伸長は、紀伊地域における ALS 多発の一つの原因と考えられた。

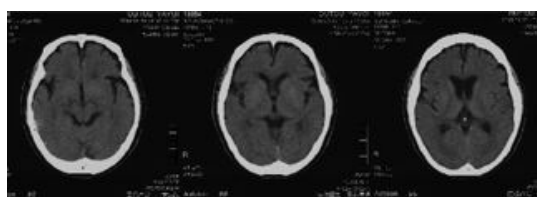


図 1. 症例 1 の頭部 CT

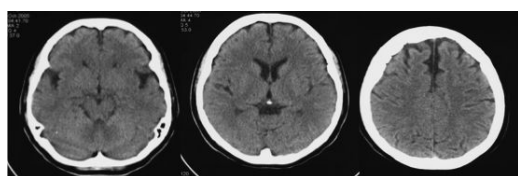


図 2. 症例 2 の頭部 CT

文献

1. DeJesus-Hernandez et al., Neuron 2011; 72: 245-56.
2. Ishiura H, et al., Arch Neurol. 2012;69: 1154-8.
3. Byrne S, et al., Lancet Neurol. 2012; 11: 232-240.
4. Boeve B.F. et al., Brain 2012; 135: 765-783.
5. Kihira T. et al, Brain and Nerve 2010;62: 72-80.
6. Naruse H. et al., Amyotroph Lateral Scler. 2012; 13: 562-6.

F.健康危険情報 なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. T Kihira, S Yoshida, T Kondo, et al. An increase in ALS incidence on the Kii Peninsula, 1960-2009: A possible link to change in drinking water source. Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2012; 13: 347-350

2.学会発表

1. T Kihira, I Sakurai, S Yoshida, et al. Neutron activation analysis for trace elements in scalp hair from ALS patients and residents of the Kii Peninsula, Japan. 23rd International symposium on ALS/MND, Chicago, USA, 5 December-7 December 2012.
2. 紀平為子、櫻井威織、吉田宗平、他. 多発地 ALS・PDCの環境要因の検討—放射化分析による毛髪中元素濃度定量—. 第53回神経学会総会、東京、2012年 5月

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし