

C9orf72 repeat expansion を伴った紀伊 ALS の一自験例の

臨床・疫学的特徴について

吉田宗平¹⁾、紀平為子¹⁾、尾野精一²⁾、小久保康昌³⁾、葛原茂樹⁴⁾、石浦浩之⁵⁾、辻省次⁵⁾
関西医療大学 保健医療学部/神経病研究センター¹⁾、帝京大学市原病院神経内科²⁾、
三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学³⁾、鈴鹿医療科学大学保健衛生学部⁴⁾、
東京大学大学院医学系研究科神経内科学⁵⁾

ALS-FTD 家系から発見された原因遺伝子 C9orf72 は、北欧を中心とした FALS や SALS において高頻度の遺伝子異常であることが指摘されている。本邦では稀とされていたが、ALS 多発地の紀伊半島多発地出身者から本遺伝子 GGGGCT repeat の異常伸張を呈する 3 例が発見された。そのうちの一自験例の臨床・疫学的特徴を報告した。本例は、26 歳まで牟婁地方の多発地に在住歴あり、和歌山市へ移住の 46 年後に 72 歳で球麻痺にて発症した emigrant ALS であった。家族歴なく、経過中に軽度の認知症状を示したが、明瞭な FTD 様症状は認めず、呼吸不全で死亡。全経過は 2 年 4 か月。皮膚生検所見は、孤発性 ALS や同多発地の孤発性 ALS や家族性 ALS/PDC と同一所見で、その他、抗 HTLV-I 抗体が陽性あった。

A. 研究目的

ALS-FTD 家系から発見された原因遺伝子 C9orf72 は、北欧を中心とした FALS や SALS において高頻度の遺伝子異常であることが指摘されている^{1,2)}。本邦では稀とされていたが、ALS 多発地の紀伊半島南部出身の 15 名の ALS 患者から本遺伝子 GGGGCT repeat の異常伸張を呈するものが 3 例発見された³⁾。そのうちの一例を経験したので、その臨床・疫学像の特徴を報告する。

B. 研究方法

臨床・疫学像を中心とした自験例の追跡記録に基づいた症例報告と考察。なお、個人を特定できる事項の記載は避けた。

C. 研究結果

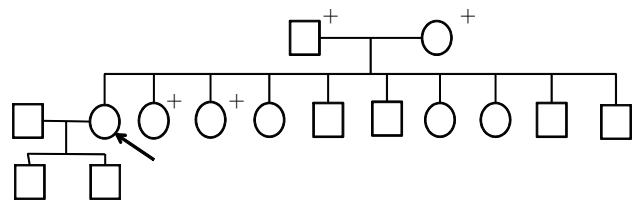
[症例] 72 歳女性、主婦（大正 10 年 7 月 7 日生）。

居住歴：和歌山市在住。出身地は、東牟婁郡串本町高富（父・母ともに高富出身）。発症までの居住歴は、24 歳で結婚し、26 歳で和歌山市へ移住。

現病歴：平成 6 年当初よりしゃべり難くなる。次第

にむせたり、食事ごとに気管へ引き込む、流涎あり、舌が動かなくなったとの主訴で、平成 6 年 4 月 S 病院を受診し、平成 5 月 31 日 W 医大神経病外来を紹介された。

家族歴：なし。



本例（→）は、10 人兄弟の長女。妹 5 人うち 2 死亡（+）しており、死因は不明。弟 4 人は当時健在。

父：老衰 90 歳で死亡、母：胃がんで死亡。

血族結婚：なし。

既往歴：42 歳時肝障害

現症：舌萎縮と fasciculation あり、挺舌困難で発語不能。下顎反射亢進、両上肢のび慢性筋萎縮と腱反射の減弱。両膝蓋腱反射は亢進するが、アキレス反射は正常。Babinski 徴候両側陰性。感覚障害、膀胱直腸障害は認めず。球麻痺型 ALS と診断。

経過：S 病院にて平成 6 年 12 月胃瘻造設。平成 7

年当初より言語命令に対してやや了解が悪く、頭部 CT にて軽度大脳皮質の萎縮を認めた。その他、人格変化など特異な周辺症状はなかった。5 月より自宅療養。9 月 8 日呼吸不全悪化にて S 病院へ再入院するも、9 月 25 日死亡（全経過 2 年 4 か月）。

検査所見：EEG は 20～30 μ V, 7～8Hz の diffuse slow α pattern を示した。四肢 EMG は neurogenic pattern で diffuse lower motor neuron lesions の所見。神経伝導速度は、Ulnar N (TL/ rt: 3.4, lt:4.1 sec; MCV/rt:50, lt:57 m/sec)、Tibial N (TL/ rt:4.8, lt:3.5; MCV/ rt:46.1, lt :41.5 m/s) で、temporal dispersion (－)。血清 CK 128、その他正常だが、血清抗 HTLV-1 抗体 (+)であった。

皮膚生検所見：光顕的には膠原繊維束の断裂、離解と酸性ムコ多糖類の増加を、電顕的には膠原繊維の小径化と無定形物質の蓄積を認めた。

D. 考察

本例は、26 歳まで紀伊半島南部の ALS/PDC 多発地に在住し、他地域へ移住して 46 年後に 72 歳で発症した emigrant ALS⁴⁾である。両親とも同地区の出身者で、10 人兄弟の長女で、家族歴はなかった。臨床的には、球麻痺にて発症し、両上肢中心の上・下位運動ニューロン徴候を伴い構音・嚥下障害を来して呼吸不全にて全経過 2 年 4 か月で死亡した。最近、本例に *C9orf72 repeat expansion* が発見されたが³⁾、前頭側頭型認知症・筋萎縮性側索硬化症 (FTD/ALS) の臨床特徴は認められず、臨床的には孤発性の球麻痺型 ALS と異ならなかった。これまでの欧米からの *C9orf72 repeat expansion* を伴った FTD/ALS の報告例^{1,2)}からすると、高齢発症にあたる。経過中、本例は軽度の認知障害を認めたが、頭部 CT 上も加齢の範囲を超えない軽度の脳萎縮で、臨床症状としても脱抑制 (disinhibition)、無欲 (apathy)、常同 (stereotype) もなく⁵⁾、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) の臨床診断基準⁶⁾を満たす特徴は伴っていなかった。

一方、孤発性 ALS には、長期臥褥の経過にかかわ

らず、褥瘡が生じにくいとされている。これは、ALS における陰性 4 徴候の一つで、臨床的には”皮膚つまみ現象” (delayed return phenomenon)⁷⁾といわれる。本例においても、光顕的には膠原繊維束の断裂、離解と酸性ムコ多糖類の増加を、電顕的には膠原繊維の小径化と無定形物質の蓄積がみとめられ⁸⁾、他地域のいわゆる孤発性 ALS と同様の所見を示した。また、本多発地で発症した孤発性 ALS²例、家族性 ALS/PDC¹例にも同様の皮膚所見が確認された。すなわち、神経系と同様に外肺葉から発生する皮膚の病理所見は、表現型 (phenotype) としての ALS/PDC に共通した臨床的特徴と思われた。

最後に、本例は血清抗 HTLV-1 抗体陽性例で紀伊半島南部は adult T-cell leukemia (ATL) や T-cell leukemia-lymphoma (ATLL) の好発地で、HTLV-I associated myelopathy の家族集積発症が報告されている^{9,10)}。また一方で、ALS 類似例の報告¹¹⁾や human endogenous retrovirus (HERV-K) の発現が ALS 剖検脳で指摘されており¹²⁾、今後検討すべき課題の一つと思われた。

E. 結論

本例は、26 歳まで牟婁地方に在住歴あり、和歌山市へ移住の 46 年後、72 歳で球麻痺症状にて発症した emigrant ALS であった。経過中に軽度の認知症状を示したが、明瞭な FTD 様症状は認めなかった。家族歴なく、全経過は 2 年 4 か月。皮膚生検所見は、他地域の孤発性 ALS や同多発地の孤発性 ALS や家族性 ALS/PDC と同一所見を示した。また、血清抗 HTLV-I 抗体陽性のキャリアーであった。

文献

1. Bradley FB, Kevin BB, Neill RG-R, et al: Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. Brain. 2012;135: 765-783.
2. Byrne S, Elamin M, Bede P, et al: Cognitive

and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2012;11:232-240.

3. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, et al.: C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol.* 2012;69:1154-1158.
4. 吉田宗平、紀平為子、河本純子ら：紀伊半島筋委縮性側索硬化症（ALS）の最近の疫学像— Migration study を中心として—。 *神経内科.* 1994;41:369-376.
5. Snowden JS, Neary D, Mann DMA, et al.: Fronto-Temporal Lobar Degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs*, Churchill Livingstone, New York, 1996.
6. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998;51:1546-1554.
7. Ono S, Toyokura Y, Mannen T, et al.: “Delayed return phenomenon” in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1988;77:102-107.
8. Ono S, Nagao K and Yamauchi M: Amorphous material of the skin in amyotrophic lateral sclerosis: A morphologic and biochemical study. *NUROLOGY.* 1994;44:537-540.
9. Karitani Y, Kobayashi T, Koh T, et al.: Adult T-cell leukemia on the east coast of Kii Peninsula – presentation of an anti-ATLA-negative case. *Jpn J Clin Oncol.* 1983;13 Suppl2:269-280.
10. Miyai I, Fujita M, Kitahara Y, et al.: Familial cases of HTLV-I-associated myelopathy. *Ann Neurol.* 1987;22:601-605.
11. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al.:

HTLV-I-associated myelopathy (HAM)/tropical spastic paraparesis (TSP) with amyotrophic lateral sclerosis-like manifestations. *J neurovirol.* 2000;6:544-548.

12. Douville R, Liu J, Rothstein J, et al.: Identification of active loci of a human endogenous retrovirus in neurons of a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *ANN NEUROL* 2011;69:141-151.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

1. 論文発表
なし
- 2.学会発表
なし

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