

Unverricht-Lundborg 病の臨床的および病理学的検討

研究分担者：若林孝一 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

研究協力者：三木康生、森文秋、丹治邦和 弘前大学大学院医学研究科脳神経
病理学講座

富山誠彦 青森県立中央病院神経内科

研究要旨

Unverricht-Lundborg 病 (ULD) は進行性ミオクローヌスてんかんを主症状とし、小脳失調を伴う稀な遺伝性疾患であり、1996 年に原因遺伝子として Cystatin-B が同定された。今回、ULD の脳病理所見を明らかにするとともに、その臨床像を欧米の報告例と比較した。

基盤とした症例は死亡時 61 歳女性である。両親がいとこ婚。11 歳、てんかん発作で発症。その後、進行性ミオクローヌスと小脳失調を呈し、55 歳より認知機能が急激に悪化した。剖検では高度の小脳萎縮を認めた。組織学的に小脳皮質、歯状核、下オリブ核に高度の神経細胞脱落を認め、ユビキチン陽性の核内封入体が海馬および前頭側頭葉を主体に広範に出現していた。

これまでに Cystatin-B 遺伝子変異が確認された剖検例は Cohen らの報告 (Acta Neuropathol 2011; 121; 421-427) が唯一と思われる。本例における病変の分布と性状は Cohen らの報告に酷似していた。現在、遺伝子検索を依頼中であるが、遺伝子変異が確認されれば本邦初の ULD 剖検例となる。本邦における ULD の患者数は把握されておらず、今後、ULD の実態を把握することが必要である。

A. 研究目的

Unverricht-Lundborg 病 (ULD) は進行性ミオクローヌスてんかんを主症状とし、小脳失調を伴う常染色体劣性遺伝性疾患である。1996 年に原因遺伝子として Cystatin-B が同定されたが、本邦での報告は少なく、遺伝子変異が確認された剖検例の報告はまだない。今回、ULD の脳病理所見を明らかにするとともに、その臨床像を欧米の報告例と比較した。

B. 研究方法

対象とした症例の臨床所見および病理検索の方法は以下の通りである。

症例：死亡時 61 歳女性。両親がいとこ婚。11 歳、てんかん発作で発症した。15 歳、四肢の動作時ミオクローヌスおよび軽度の認知機能低下。40 歳、上肢の測定障害を呈し、45 歳より失調性構音障害も認めた。46 歳時には小脳失調のため歩行不能となった。50 歳よりミオクローヌスの頻度が増えた。55 歳より認知機能が急激に悪化した。X 年 7 月(60 歳) ○○病院神経内科入院。高度の認知機能の低下と小脳失調を認めた。脳波では全般性に多棘徐波が散見された。頭部 MRI では小脳は著明に萎縮し、T2* で大脳皮質および基底核に多数の微小出血を認めた。X+1 年 10 月末(61

歳)より痰の量が増え、傾眠傾向となった。11月21日、外来待機中に誤嚥により心肺停止となったが、蘇生。11月26日、死亡。

方法：10%ホルマリンで固定された剖検脳から4ミクロン厚のパラフィン包埋切片を作成。HE染色、Klüver-Barrera染色に加え、ユビキチン、p62、 α アミロイド、リン酸化タウ、ポリグルタミン、リン酸化TDP-43、FUSに対する抗体を用い免疫染色し顕微鏡観察した。

(倫理面への配慮)

本研究で使用した剖検脳組織は研究に用いることに関し文書により家族の同意が得られたものであり、倫理上問題はない。

C. 研究結果

脳病理所見：脳重1113g。肉眼的に高度の小脳萎縮と軽度の前頭葉萎縮を認めた。組織学的に小脳皮質、歯状核、下オリーブ核に高度の神経細胞脱落を認め、ユビキチンおよびp62陽性の神経細胞核内封入体が海馬および前頭側頭葉皮質を主体に広範囲に出現していた。これらの封入体はポリグルタミン、リン酸化TDP-43、FUS陰性であった。さらに、大脳および小脳のクモ膜下腔および皮質には高度のアミロイドアンギオパチーを認め、側頭頭頂葉皮質に新旧の小出血を伴っていた。大脳皮質には多数の老人斑(Braak stage C)、海馬には少数の神経原線維変化(Braak stage II)を認めた。

D. 考察

本例は経過約50年の進行性ミオクローヌスてんかんである。臨床的には小脳失調と認知機能低下を伴った。

ULDは6歳から13歳頃にミオクローヌスないしは大発作で発症し、その後緩徐に進行する認知機能低下や小脳失調を伴う。フィンランドやイタリア、北アフリカからの報告は

多いが、日本では稀である。Magauddaらは遺伝子検査で確定診断されたULD20例を平均25.6年追跡調査し、多くの症例ではミオクローヌスは発症5年以内に悪化し、その後症状は固定あるいは改善していたと報告している¹⁾。ミオクローヌスが悪化した例は20例中1例のみであり、本例におけるミオクローヌスの臨床経過は非典型的と言える。さらに、小脳失調の進行は病初期に通常見られるが、本例では40歳より見られ、進行し続けた。ULDでは認知機能の低下は進行するとされ、本例でも進行した。一方、Magauddaらの報告した20例では認知機能の低下は見られず、ULDの臨床症状は多様である可能性がある。

本例では小脳に高度の萎縮と神経細胞脱落を認めたが、小脳萎縮を起こす抗てんかん薬の長期内服歴がなく、小脳皮質と歯状核の病変はULDによるものと考えられる。本例における神経細胞脱落の分布はこれまでULDとして報告された例に一致するものである。さらに最近、CohenらはCystatin-B遺伝子変異が確認されたULDの1剖検例において、ユビキチンおよびp62陽性の神経細胞核内封入体が海馬や前頭葉皮質に認められることを報告した²⁾。本例における核内封入体の分布もそれに酷似していた。現在、遺伝子検索を依頼中であるが、遺伝子変異が確認されれば本邦初のULD剖検例となる。

さらに、本例では高度のアミロイドアンギオパチーと多数の老人斑を認め、50歳代後半から急速に進行した認知症の責任病変と考えられた。

本邦でも稀ながらULDの報告はあるが、患者数の把握には未だ至っていない。今後、多施設でULDの臨床症状ならびに病理所見を調査し、診断基準を作成することが必要である。

E. 結論

経過約 50 年の進行性ミオクローヌステんかんの 1 剖検例を経験した。病変分布および性状から ULD と考えられた。現在、遺伝子検索を依頼中である。

[参考文献]

1. Magaudda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: Long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia* 2006; 47: 860-866.
2. Cohen NR, Hammans SR, Macpherson J, Nicoll JA. New neuropathological findings in Unverricht-Lundborg disease: Neuronal intranuclear and cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 421-427.

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H. Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Comm*

2014; 2: 173.

- 2) Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Maruyama A, Nikaido Y, Mimura J, Mori F, Warabi E, Yanagawa T, Ueno S, Itoh K, Wakabayashi K. p62 deficiency enhances α -synuclein pathology in mice. *Brain Pathol* (in press)

2. 学会発表

- 1) 若林孝一. MSA とオートファジー. 第 55 回日本神経学会総会 (福岡、2014 年 5 月 21 ~ 24 日)
- 2) 森文秋、豊島靖子、丹治邦和、柿田明美、高橋均、若林孝一. 脊髄小脳失調症 2 型脳に認められた 2 種類の核内封入体. 第 55 回日本神経病理学会総会 (東京、2014 年 6 月 5 ~ 7 日)
- 3) 若林孝一、森文秋、柿田明美、高橋均、内海潤、佐々木秀直. ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた神経変性疾患の microRNA 解析. 第 55 回日本神経病理学会総会 (東京、2014 年 6 月 5 ~ 7 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他