

＜シンポジウム (2)－3－2＞ジストニア Update

遺伝性ジストニア —DYT1 の表現型について—

横地 房子

(臨床神経 2012;52:1071-1073)

Key words : 遺伝性ジストニア, 表現型, DYT1, ミオクロヌス・ジストニア

ジストニアは身体の1つ以上の部位に出現する不随意に持続する筋収縮を特徴とする症候である。ジストニアは姿勢そのものがジストニアによって異常を呈する姿勢ジストニアや随意運動の遂行時に出現する動作性ジストニア, あるいは素早い, 持続の短い動きを示すジストニア運動などの不随意運動をみとめ, 症状は非常に複雑である。ジストニアを呈する原因疾患は多岐にわたる。Fahnら¹⁾によるジストニア分類(1998)では一次性ジストニア, ジストニア・プラス症候群, 遺伝性神経変性疾患にともなうジストニア, 二次性ジストニア, その他としてジストニアをともなうジスキネジア症候群(発作性ジストニア), 偽性ジストニアにわけ, 二次性ジストニアを除いた他のジストニア疾患が遺伝性ジストニアに該当する。また, ジストニア遺伝子はOMIM(Online Mendelian Inheritance in Man)でDYT20までが登録されている。そのうちジストニア以外の神経学的異常をみとめない一次性ジストニアは, DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17の7疾患で, 常染色体劣性遺伝のDYT2, DYT17を除く, 5疾患は常染色体優性遺伝である。なかでも代表的な疾患はDYT1で, Dystonia musculorum deformans (DMD)あるいはOppenheim's dystoniaともいわれ, 発症年齢によって病像がことなると考えられている。

本稿では早期発症捻転ジストニア(DMD, DYT1)について, 自験例をもとに表現型などについて述べる。DYT1の発症はアッシュケナージ・ユダヤ系に多く, 9q34.11に位置するtorsinAのグルタミン酸欠損がヘテロにおこることによるGAG3塩基の欠失がある。発症年齢によって症状がことなることが知られ, 同じ家系の中でも発症年齢によって臨床症状のちがいが報告されている²⁾。小児期発症例では体軸捻転をともなう全身性ジストニアになることが多く, 成人発症では書痙や上肢振戦などの局所性ジストニアを呈することが多い。大脳基底核からの上行性出力系と下行性出力系の発達の差異が関連すると考えられている。常染色体優性遺伝様式であるが, 疾患の浸透率は30%と低く, 発症に対立アレルの保護的な変異が関与する可能性などが示唆されている。

症 例

われわれが経験したDYT1 12症例の, 発症年齢, 性別, 初

発部位などをTable 1に示す。発症は6歳～17歳, 平均9.1(3.0)歳で, 男性8名, 女性7名, 罹病期間4年～31年, 平均13.3(9.1)年であった。

(1) 家族歴: 12症例中3名は同一家系に属し, 12症例10家系で, 家族内発症は4家系のみであった。症例2, 3, 5は同一家系で症例2および3は姉弟, 症例5と症例2および3の母親がいとこ同士であったが, 同世代の発症以外には発症者はいなかった。症例1は母および母方祖母に下肢ジストニアがあり, 本人をふくめて3世代に発症者があった。症例7は母系遺伝であり, 数世代にわたり数名の発症者があった。症例9は父系遺伝で父に書痙があり, 兄弟や同世代に発症はなかった。孤発例の6家系では局所性ジストニアや動作時振戦などの症状はなかったが, 症例12の母方祖父がパーキンソン病に罹患してい, 祖父の症状は静止時振戦, 筋固縮, 動作緩慢をみとめ, L-dopaが有効な典型的パーキンソン病であった。

(2) ジストニア症状: 12例中10例が全身性ジストニアを呈し, いずれも下肢ジストニアで発症した。全身性ジストニア以外の症状を呈する症例の1例, 症例7は動作時に出現する律動的な体幹優位の不随意運動(ミオクロヌス様ジストニア運動)が主体で, 上下肢遠位部に姿勢ジストニアおよび動作性ジストニアをみとめた。他の1例, 症例12は痙性斜頸で発症した分節性ジストニアであった。Table 2にジストニアの

Table 1

patient	性別	発症年齢	罹病期間	初発部位
1	m	6	6	LE
2	f	17	9	LE
3	m	7	17	LE
4	m	11	5	LE
5	f	6	4	LE
6	m	10	20	LE
7	m	8	21	LE
8	f	9	4	LE
9	f	11	15	LE
10	f	9	5	LE
11	m	7	23	LE
12	m	8	31	頸
Ave (SD)	m/f 8/7	9.1 (3.0)	13.3 (9.1)	

LE=下肢

Table 2

patient	type	basic BFM-DRS	distribution			type of dystonia			deformity	
			neck	trunk	Ext	post dys	action dys	dys mov	LE	spine
1	GD	90		+++	++	+++	++	+++	+	++
2	GD	22		++	+	+	+	+		
3	GD	31.5		++++	+	+++	++	+++		+++
4	GD	30		+++	+	+		+		
5	GD	86.5		+++	+	++		+++		
6	GD	31.5		+++		++	+	++		
7	myoclonus	62		++	+	+	+	++++		
8	GD	86		++++	+	++	++	+++		
9	GD	28		++++	+	+++	++	+++		+++
10	GD	89		++++	++	+++	+++	++	+++	++
11	GD	69		++	++	+++		+	+++	++
12	SD	19	+++	+		+++		++		++

BFM-DRS : Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale

Ext : 四肢, post dys : 姿勢ジストニア, action dys : 動作性ジストニア, dys mov : ジストニア運動, LE : 下肢

分布, ジストニアの種類(姿勢ジストニア, 動作性ジストニア, ジストニア運動), 体幹・四肢の変形を提示した. 12例の症状からジストニアなどの症状を4つのパターン; 捻転をともなう全身性ジストニア(GD), GDにいちじるしい下肢の変形・筋萎縮をともなう, 体幹のミオクローヌス様ジストニア運動, 分節性ジストニアに分けることができる. GDを呈した10例中8例は体幹捻転, 四肢ジストニア, ジストニア運動が顕著で, 早期発症捻転ジストニアとして典型的な症状であった. しかしGDを呈した10例中2例(症例10, 症例11)では脊柱変形(側彎)のみならず, 下肢関節変形, とくに足関節拘縮・内反固定, 下肢筋群萎縮がいちじるしく, 立位保持や移動時に足底を床につけることができず, 足背を床につける肢位をとった. この2例の罹病期間は23年, 31年と長い. しかし下肢変形や筋萎縮は疾患の経過によるものではなく, 病初期からの症状であったことが, 家族からの聴取で確かめられている. 症例7は体幹優位なジストニア運動(ミオクローヌス様)を主体し, 8歳発症で下肢から症状が始まり, 動作時(立位・歩行時など)体幹を中心とした律動的な動きが出現し, 自力で一定の姿勢を保持できなかった. 臥位ではこの不随意運動は出現しなかった. 症例12は8歳時に頸部ジストニアで発症し, その後上肢帯にジストニアが拡大した分節性ジストニアであった.

われわれの経験したDYT1例は脳深部刺激による治療を目的として, 来院されたため上肢の局所性ジストニアなどを呈するジストニア例はふくまれず, かたよりがある. しかし, 平均9歳発症例であり, 早期発症型DYT1としては, その臨床症状にばらつきが多いことが指摘できる. イタリアのDYT1大家系で非典型的な臨床像を呈し, DYT1の表現型にばらつきがあることが報告されている. DYT1のレビューでは成人発症では頸部にも症状があり, ジストニアの進行の程度

はかぎられているとされているが, この家系内では成人発症でも全身性ジストニアに進展している³⁾. 一方, 林らは7歳発症で全身性に進展せず, 上肢ジストニアに限局する患者を報告している⁴⁾. ミオクローヌス様ジストニア運動を主体とする症例について, いくつかの興味深い報告がなされている. ミオクローヌス・ジストニア家系の遺伝子検査でε-sarcoglycan (SGCE)の遺伝子異常に加えてGAG欠失をともなう患者が報告されている^{5)~7)}. 症例7も同様な2重遺伝子異常を有している可能性があり, 今後検査をおこなう予定である.

DYT1の遺伝子異常はGAG欠失によるmonogenic diseaseであるが, 表現型のばらつきは大きく, 中枢神経系の発達や遺伝子異常の多様性が関与している可能性がある.

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:1-8.
- 2) Nomura Y, Ikeuchi T, Tsuji S, et al. Two phenotypes and anticipation observed in Japanese cases with early onset torsion dystonia (DYT1)-pathophysiological consideration. *Brain Dev* 2000; Suppl 1:S92-101.
- 3) Gambarin M, Valente EM, Liberini P, et al. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov Disord* 2006; 21:1782-1784.
- 4) 林 雅晴, 長尾ゆり, 木村一恵ら. 長時間, 症状が上肢に限局しているDYT1ジストニア(早期発症捻転ジストニア)の1例. *脳と発達* 2008;40:483-486.
- 5) Doheny D, Danisi F, Smith C, et al. Clinical findings of a

- myoclonus-dystonia family with two distinct mutations. *Neurology* 2002;59:1244-1246.
- 6) Klein C, Liu L, Doheny D, et al. Epsilon-sarcoglycan mutations found in combination with other dystonia gene mutations. *Ann Neurol* 2002;52:675-679.
- 7) Ritz K, Gerrits MC, Foncke EM, et al. Myoclonus-dystonia: clinical and genetic evaluation of a large cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:653-658.

Abstract

Hereditary dystonia —Phenotype of DYT1—

Fusako Yokochi, M.D.

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

Dystonia is characterized by muscle contractions leading to abnormal postures with involuntary twisting and repetitive movements of one or more parts of the body. Diseases with dystonia have been classified by Fahn et al. (1998) into primary dystonia, dystonia-plus syndrome, degenerative disease, secondary dystonia, and paroxysmal dystonia. Other diseases with dystonia excluding secondary dystonia correspond to hereditary dystonia. DYT1, a primary dystonia, is well known as early-onset torsion dystonia with dominantly inherited generalized dystonia caused by a GAG deletion in the TOR1A gene located at 9q34.11. We encountered the cases of twelve patients with DYT1. The mean onset age was 9.1 (3.0) years and the initial symptoms were dystonia of the lower legs in 11 patients and cervical dystonia in one patient. Six patients in four families had a family history of dystonia and the other six patients had no family history. The phenotypes of the 12 patients were classified into four groups: characteristic generalized dystonia in eight patients, generalized dystonia with deformities and amyotrophy of the legs in two patients, segmental dystonia in one patient and truncal myoclonus in one patient. The penetration of DYT1 gene in Japan is low and the symptoms in the early-onset patients are variable.

(*Clin Neurol* 2012;52:1071-1073)

Key words: hereditary dystonia, phenotype, DYT1, myoclonus-dystonia
