

症例報告

左右差の強い下肢ジストニアをみとめた spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) の1例

齋藤 理恵^{1)*} 菊野 庄太¹⁾ 前田 明子¹⁾
上坂 義和¹⁾ 井田 雅祥²⁾

要旨：症例は77歳男性である。56歳頃から左下肢の引きずりと、構音障害が出現した。症状は緩徐に進行し発症7年で杖歩行、10年で車いすが必要になった。62歳時当院初診、脊髄小脳変性症の診断にて、タルチレリンを開始した。今回、脳梗塞のため入院した。入院時神経学的所見として右不全片麻痺と小脳失調症状に加え左下肢のジストニアをみとめた。遺伝子検査をおこなったところ spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) に特異性の高い、*PLEKHG4* 遺伝子の1塩基置換 (-16C>T) と、SCA31 locus において挿入変異をみとめ SCA31 と診断した。ジストニアを呈する SCA31 の既報告はなく、貴重な症例と考え報告する。

(臨床神経 2014;54:643-647)

Key words：SCA31, ジストニア, 不随意運動, 小脳

はじめに

脊髄小脳失調症31型 (spinocerebellar ataxia type 31; SCA31) は、日本特有の常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration; SCD) である¹⁾²⁾。臨床症状としては純粋小脳型とされ錐体外路症状の報告は少ない。頻度としては SCA6 に次いで多い純粋小脳失調症である³⁾。今回、ジストニアを呈した SCA31 孤発例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：77歳、男性

主訴：右不全片麻痺

既往歴：62歳 直腸癌手術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：出生・発達に問題はなかった。56歳頃から左下肢を引きずるようになり、ろれつが回りにくくなった。症状は緩徐に進行し発症から7年で杖歩行、10年で車いすが必要になった。62歳時当院を受診し、構音障害、開脚歩行、つぎ足歩行不能、上肢回内回外運動拙劣、指鼻試験拙劣などの四肢失調をみとめた。また、左下肢筋緊張亢進もみとめた。頭部 MRI では両側小脳半球に限局する萎縮をみとめ、脊髄小脳変性症と診断されタルチレリンを導入した。その後64歳時に左

足関節が不随意に内反するようになった。不随意運動の範囲は拡大し、66歳時頃から左足関節に遠全体に不随意運動が出現するようになった。2012年4月上旬頃から右上肢下肢の筋力低下を自覚し、進行するため当院外来を受診した。左橋急性期脳梗塞と診断され入院となった。

身体所見：血圧 142/58 mmHg, 脈拍 44/分, 体温 37.0°C。一般理学所見では軽度高血圧と腹部に手術痕がある以外特記すべき異常所見はなし。神経学的所見では不明瞭発語、爆発性言語、衝動性眼球運動と眼振、左優位の四肢・体幹失調がみられた。左下肢の腱反射は亢進しており病的反射は両側陽性であった。左下肢は持続的な大腿直筋の収縮により伸展位にあり他動的に膝関節の屈曲をおこなうことができなかった。また、安静時、左下肢は不随意に足関節の背屈と母趾の背屈をくりかえすような動きがみとめられ異常肢位とあわせてジストニアと考えられた。右上下肢に不全片麻痺がみられた。NIHSS としては4点であった。

検査所見：頭部 MRI では橋の左腹側および一部背側に拡散強調像 (DWI) で高信号病変をみとめ、同部位は FLAIR でも高信号であった。T₁ 強調像で小脳に萎縮をみとめ、その他脳幹の萎縮、十字サイン、被殻外側の異常信号、第四脳室の拡大はなかった (Fig. 1)。¹²³I-IMP SPECT では小脳の血流低下をみとめた。末梢神経伝導検査、聴性脳幹誘発反応は有意な異常をみとめなかった。左前脛骨筋 (TA) と腓腹筋 (GC) で施行した表面筋電図では臥位で TA での振幅が GC よりも高く、腹臥位では GC の振幅が TA よりも高く、いずれも二つの

*Corresponding author: 虎の門病院神経内科 [〒 105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2]

¹⁾ 虎の門病院神経内科

²⁾ 虎の門病院リハビリテーション科

(受付日：2013年5月16日)

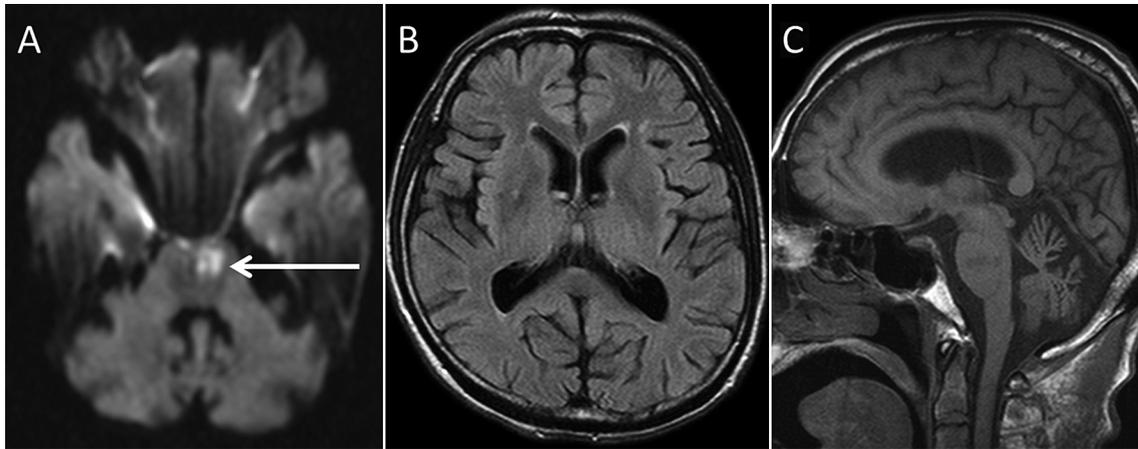


Fig. 1 Brain magnetic resonance images obtained on admission.

Brain diffusion-weighted (DW) magnetic resonance (MR) imaging revealed hyper-intensities in the left ventral pons (A) (1.5 T, Axial, TR 3,800 ms, TE 98 ms, b value = 1,000 sec/mm²). Brain fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging revealed neither hypointensity in the posterior putamen (also described as a slit like void) nor hyperintensity in the lateral putaminal rim (B) (1.5 T, Axial, TR 8,500 ms, TE 114 ms). T₁-weighted imaging revealed atrophy of the cerebellum (C) (1.5 T, Sagittal, TR 400 ms, TE 10 ms).

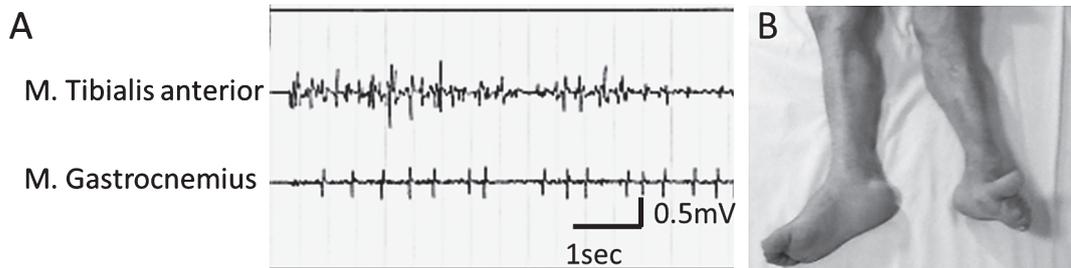


Fig. 2 (A) Surface electromyography (EMG) recordings and (B) image of dystonia.

Surface EMG recordings revealed simultaneous prolonged EMG discharges of left m. tibialis anterior and m. gastrocnemius associated with lengthy co-contraction of these normally antagonistic muscles (A). The left hallux moved involuntarily toward the top surface of the foot at rest (B).

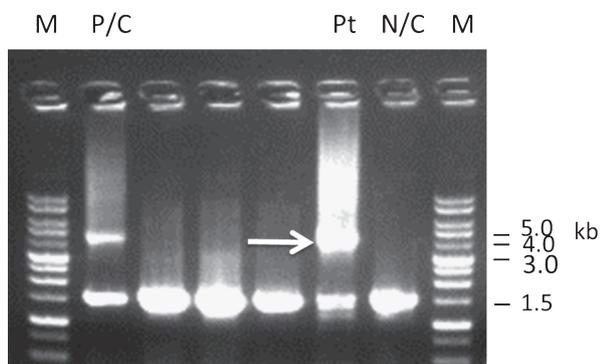
筋の持続性放電が同時にみとめられた (Fig. 2A). 拮抗する二つの筋の持続性放電が非相反性にみとめられ、ジストニアと考えられた (Fig. 2B). 血液検査では d-dimer, CRP, BNP の軽度上昇のみとめる以外異常はなかった.

入院後経過

入院後、アルガトロバン・低分子デキストラン投与をおこない、内服でアスピリンとチクロピジンを開始した。第7病日よりクロピドグレル単剤に切りかえた。右不全片麻痺は軽快傾向にあり、NIHSS は入院時4点であったものが1点まで改善した。症状安定後、第21病日にリハビリテーションを継続する目的で別病院に転院となった。転院後、ジストニアと思われる左大腿直筋の持続的伸展位のため車いす乗車に支障をきたすことがリハビリテーションの障害となった。このた

め左大腿直筋に A 型ボツリヌス毒素 100 単位を注射した所、1ヵ月後に他動的に膝関節の屈曲が可能となった。3ヵ月の訓練の結果右不全片麻痺は発症前のレベルまで改善し退院となった。その後当院で外来通院されており、脳梗塞入院後1年半の時点ではジストニアの範囲は拡大せず左下肢に局限していた。また、ボツリヌス毒素の注射の効果が一時的であったことから退院後は継続しなかったところ左膝関節は過伸展位のまま固定していた。小脳症状に大きな変化はなかった。引き続き外来診療を続けていく。

SCA に対する遺伝子診断をおこなった結果、SCA31 に特異性の高い、16q22.1 に位置する *PLEKHG4* 遺伝子の 5' 非翻訳領域において C → T の 1 塩基置換 (-16C>T) をみとめ、SCA31 locus において挿入変異がみとめられた (Fig. 3)。現時点では挿入変異の塩基配列は未確認だが、これにより SCA31 と診断された。



M: 1kb ladder

Fig. 3 Genetic analysis.

A 3.0 kb insertion (→) in the introns of the SCA31 locus (TK2 and BEAN) were detected. Abbreviations: M, 1 kb ladder; P/C, positive control; Pt, patient; N/C, negative control.

考 察

本例は左下肢の引きずりと構音障害で発症し、車いすが必要となるまで10年と緩徐に進行し、ジストニアを呈したSCA31孤発例である。後方視的にみると、初発症状の一つの左下肢引きずりがジストニアの始まりだったと推測される。経過中みとめられた左下肢筋緊張亢進、左足関節の内反する不随意運動もジストニアの一部である。また、脳梗塞発症前後では左下肢の不随意運動に変化はなく脳梗塞およびそれにより生じた右片麻痺はジストニアの症状に影響を与えていないと考えられる。

SCAは、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の別名としてもちいられ、多数の病型があることが知られている。Ishikawaらは、16番染色体長腕16q22.1に連鎖するSCAの存在を2000年に明らかにし⁴⁾、2009年にSatoらが遺伝子変異は5塩基のくりかえし配列の挿入変異であることを同定し¹⁾「SCA31」と命名した。具体的には16q22.1に存在するTK2(thymidine kinase2)遺伝子とBEAN遺伝子(brain expressed associated with NEDD4)との間の共通イントロンに挿入された約2.5~3.8 kb程度の(TGGAA)_n、(TAGAA)_n、(TAAAA)_nの挿入配列により発症する。その長さで発症年齢の関係を調査すると長いほど発症年齢が若くなる傾向がある。とくに(TGGAA)_nが病態に関係する¹⁾。日本からの報告がほとんどで我が国固有のSCDとされる¹⁾²⁾。臨床症状は純粋小脳型という報告が主で発症年齢はSCA6よりも遅い50~60代であることが多い³⁾。

SCA31における不随意運動に関する報告は少ない(Table 1)。SCA31以前の病名である第16染色体長腕連鎖型(16q-ADCA)として報告されていたものをふくめ検索しえた範囲ではジストニアを報告したものはなかった^{3)~12)}。錐体外路症状について、Ouyangらの報告では16q-ADCA 22例中13.6%に振戦をみとめたとのことだがジストニアの記載はなかった⁵⁾。OnoderaらとBasriらはそれぞれ16q-ADCAにおけるジストニアについて記載しているがジストニアを呈する症例はなかったとのことである⁶⁾⁷⁾。報告数のもっとも多いNozakiらによる65例の報告では不随意運動を8%にみとめたとのことだが詳細は述べられていない³⁾。

一方、他のSCAにおける不随意運動は次のように報告されている。SCAの錐体外路症状をまとめた総説¹³⁾によるとSCA3では寡動が30%、ジストニアを呈する症例は10%であり、淡蒼球が不随意運動の責任病変とされる。同じく純粋小脳失調

Table 1 Clinical features in the patients with SCA31.

Citation number	The present case	4)	5)	6)	7)	3)	8)	9)	10)	11)	12)
n	1	28	22	32	10	65	12	66	45	2	1
Age at onset (years)	56	55.9 (45-72)	74.5 (61-88)	57.7	58 (45-66)	59.1	62.8	60.1 (30-78)	58.9 (43-80)	50/48	48
Initial symptoms (%)											
Unsteadiness of gait	+	100	77.3	100	ND	70	ND	100	84	ND	+
Dysarthria	+	92.6	13.6	100	ND	28	ND	ND	16	ND	-
Clinical features (%)											
Ataxic gait	+	100	100	≥ 94	100	100	100	100	100	+/+	+
Dysarthria	+	almost	100	97	100	94	100	Almost	96	+/+	+
Nystagmus	+	63	77.3	15	100	41	ND	ND	ND	-/-	+
DTRs											
↑	+	ND	54.5	24	0	33	ND	16.7	67	-/-	
↓		16.6	13.6	18	10	11	ND	18.2	ND	ND	+
Babinski signs	+	0	0	0	0	ND	ND	3	ND	-/-	-
Sensory disorder	-	0	13.6	6 ^a	20 ^a	10	ND	ND	82 ^a	-/-	+ ^a
Extrapyramidal sign (dystonia)	+	ND	13.6 ^b	0	ND	8 ^c	50	0	ND	-/-	ND
Dementia	-	ND	ND	0	0	5	58	6.1	ND	-/-	ND
Hearing impairment	-	ND	ND	3.1	20	0	ND	15.2	12	-/-	+

Abbreviations: ND, not described; -, negative; +, positive; a, decreased vibration sense; b, tremor; c, involuntary movement; ↑, hyperreflexia; ↓, hyporeflexia.

型の SCA6 では 5% に寡動がみとめられ、ジストニアは 0% であった。これとは対照的に日本人 SCA6 47 例をまとめた報告¹⁴⁾ ではジストニアを呈した症例は 15% であった。とくに発症 10 年以上になるとその頻度が増すとされ、日本における SCA6 では従来考えられてきたよりジストニアが多くみられる可能性が示唆されている。ジストニアを呈した SCA6 の症例報告¹⁵⁾ によると他報告¹⁶⁾ で示されている赤核の変性が責任病変と推測されている。

SCA31 の病理については小脳皮質のプルキンエ細胞優位の変性脱落、疾患特異的なものとしてプルキンエ細胞細胞体周囲のエオジン好性構造物 (halo-like amorphous materials) がみとめられるとされる。また、プルキンエ細胞以外の病理変化では歯状核のアストログリオシス¹⁷⁾、下オリブ核 (IO) と歯状核のアストロサイトーシスが報告されている¹⁸⁾。

従来ジストニアは大脳基底核の異常による症状とされてきた。しかし本例では頭部 MRI の大脳基底核部にわずかな虚血性変化のみであり脳血流シンチでも同部位に血流低下はなかった。また、頭部・左下肢の外傷歴やレボドパ、ドパミン受容体遮断薬、エルゴタミン、抗てんかん薬などの内服歴はない。

近年、大脳基底核 - 小脳経路の disynaptic projection が相互に影響をおよぼす報告が相次いでいる¹⁹⁾。これにともない、ジストニアを呈する症例において小脳や脳幹の異常を示唆する報告が増えている²⁰⁾。また、ジストニアの動物モデルで小脳の異常が示されたものもある。SCA31 同様、純粋小脳型とされる SCA15/16 の患者に不随意運動を生じることが最近報告された²¹⁾。SCA15/16 の原因遺伝子は IP₃R1 であるが、小脳や脳幹の IP₃R1 を欠損させたマウスはプルキンエ線維の異常発火をひきおこし、大脳基底核によらないジストニアを呈することも示されている²²⁾。これは IO から伸びる登上線維からプルキンエ細胞への情報の入力に異常であることによるという。上述のように SCA31 でも IO の病理学的異常が報告されており、類似の機序によりジストニアを生じる可能性がある。本例は剖検までいたっておらず詳細な変性部位も特定できていないため、なぜジストニアを呈するかは憶測するしかない。しかし SCA15/16 同様 SCA31 でもジストニアを呈しえると推察される。

本例ではまたジストニアと体幹失調の症状発現に左右差があることも特徴としてあげられる。体幹失調もジストニアも左側優位と laterality が一致している。そもそも SCD では小脳の左右差をみることがあるにもかかわらず小脳症状の laterality に関する報告は少ない²³⁾。SCA31 の臨床症状をまとめた既報告においては^{3)~12)} 上述の通り小脳症状が主症状であるとされているものの、症状の左右差について述べられていない。SCA6 においてジストニアをみとめた報告¹⁵⁾ では 2 例中 1 例に左右差をみとめていたが左右差については考察されていない。SCD において小脳症状にいちじるしい左右差をみとめ、画像上同側の小脳に異常をみとめた報告²⁴⁾ があるが本例では頭部 MRI、脳血流シンチともに明らかな左右差をみとめなかった。一方、SCD において小脳失調症状の左右差と局

所脳血流量を PET をもちいて検討した報告²³⁾ では、小脳症状の左右差と小脳半球の脳血流量の左右差に相関をみたものの、頭部 CT では小脳半球の萎縮の程度に左右差をみとめた症例はなかったという。本例でも画像上は小脳の萎縮に左右差をみとめないが、PET で解析すると説明可能かもしれない。

本症例の SCA31 型ではジストニアとその症状に左右差をみとめたことが先行報告と比較し特異な点である。ジストニアに関しては近年大脳基底核 - 小脳経路との関連もいわれており SCA31 型でも十分みとめえると思われる。今後他病型においてもジストニアについて注意を喚起すべき症例として貴重であると考えた。

謝辞：遺伝子解析をおこなっていただいた東京大学市川弥生子先生に深謝いたします。

※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) Sato N, Amino T, Kobayashi K, et al. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with "inserted" pentanucleotide repeats containing (TGGAA)_n. *Am J Hum Genet* 2009;85:544-557.
- 2) Ishikawa K, Dürr A, Klopstock T, et al. Pentanucleotide repeats at the spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) locus in Caucasians. *Neurology* 2011;77:1853-1855.
- 3) Nozaki H, Ikeuchi T, Kawakami A, et al. Clinical and genetic characterizations of 16q-linked autosomal dominant spinocerebellar ataxia (AD-SCA) and frequency analysis of AD-SCA in the Japanese population. *Mov Disord* 2007;22:857-862.
- 4) Nagaoka U, Takashima M, Ishikawa K, et al. A gene on SCA4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. *Neurology* 2000;54:1971-1975.
- 5) Ouyang Y, Sakoe K, Shimazaki H, et al. 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia: a clinical and genetic study. *J Neurol Sci* 2006;247:180-186.
- 6) Onodera Y, Aoki M, Mizuno H, et al. Clinical features of chromosome 16q22.1 linked autosomal dominant cerebellar ataxia in Japanese. *Neurology* 2006;67:1300-1302.
- 7) Basri R, Yabe I, Soma H, et al. Spectrum and prevalence of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in Hokkaido, the northern island of Japan: a study of 113 Japanese families. *J Hum Genet* 2007;52:848-855.
- 8) Hayashi M, Adachi Y, Mori M, et al. Clinical and genetic epidemiological study of 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia in western Japan. *Acta Neurol Scand* 2007;116:123-127.
- 9) Yoshida K, Shimizu Y, Morita H, et al. Severity and progression rate of cerebellar ataxia in 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia (16q-ADCA) in the endemic Nagano Area of Japan. *Cerebellum* 2009;8:46-51.
- 10) Hirano R, Takashima H, Okubo R, et al. Clinical and genetic characterization of 16q-linked autosomal dominant spinocerebellar ataxia in South Kyushu, Japan. *J Hum Genet*. 2009;54:377-381.
- 11) Ikeda Y, Nagai M, Kurata T, et al. Comparisons of acoustic func-

- tion in SCA31 and other forms of ataxias. *Neurol Res* 2011;33:427-432.
- 12) Ouyang Y, He Z, Li L, et al. Spinocerebellar ataxia type 31 exists in Northeast China. *J Neurol Sci.* 2012;316:164-167.
 - 13) Schöls L, Peters S, Szymanski S, et al. Extrapyramidal motor signs in degenerative ataxias. *Arch Neurol* 2000;57:1495-1500.
 - 14) Ikeuchi T, Takano H, Koide R, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: CAG repeat expansion in alpha1A voltage-dependent calcium channel gene and clinical variations in Japanese population. *Ann Neurol* 1997;42:879-884.
 - 15) Sethi KD, Jankovic J. Dystonia in spinocerebellar ataxia type 6. *Mov Disord.* 2002;17:150-153.
 - 16) Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 1997;42:933-950.
 - 17) Owada K, Ishikawa K, Toru S, et al. A clinical, genetic, and neuropathologic study in a family with 16q-linked ADCA type III. *Neurology* 2005;65:629-632.
 - 18) Shintaku M, Kaneda D. Chromosome 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia: an autopsy case report with some new observations on cerebellar pathology. *Neuropathology* 2009;29:285-292.
 - 19) Bostan AC, Strick PL. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev* 2010;20:261-270.
 - 20) Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 1998;44:303-312.
 - 21) Castrioto A, Prontera P, Di Gregorio E, et al. A novel spinocerebellar ataxia type 15 family with involuntary movements and cognitive decline. *Eur J Neurol* 2011;18:1263-1265.
 - 22) Hisatsune C, Miyamoto H, Hirono M, et al. IP3R1 deficiency in the cerebellum/brainstem causes basal ganglia-independent dystonia by triggering tonic Purkinje cell firings in mice. *Front Neural Circuits* 2013;7:156.
 - 23) 越 泰彦, 北村 伸, 酒寄 修ら. 脊髄小脳変性症における小脳-大脳間の機能的関連—PETによる検討—. *臨床神経* 1995;35:751-757.
 - 24) 大木 剛. 小脳症状に著しい左右差を認める脊髄小脳変性症 (会). *臨床神経* 1998;38:365.

Abstract

A case of 77-year-old male with spinocerebellar ataxia type 31 with left dominant dystonia

Rie Saito, M.D.¹⁾, Shota Kikuno, M.D.¹⁾, Meiko Maeda, M.D.¹⁾,
Yoshikazu Uesaka, M.D.¹⁾ and Masahiro Ida, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Toranomon Hospital

²⁾Department of Rehabilitation, Toranomon Hospital

We report on the case of a 77-year-old male with genetically proven spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) who had dystonia. He was referred to our hospital for evaluation following a 6-year history of slowly progressive unsteadiness of his left leg during walking and dysarthria at the age of 62 years old. On the basis of his symptoms, we diagnosed him as spinocerebellar degeneration (SCD), and prescribed taltirelin hydrate. However, his symptoms continued to worsen. He required a cane for walking at the age of 63 years, and a wheelchair at the age of 66 years. He was admitted to our hospital following acute cerebral infarction at the age of 77 years. On examination at admission, right hemiparesis and cerebellar ataxia were detected. And left hallux moved involuntarily toward the top surface of the foot at rest, that is dystonia. The dystonia was not associated with cerebral infarction, because it had been several years with dystonia that he got cerebral infarction. Genetic analysis revealed that this patient harbored a heterozygous SCA31 mutation. Previously there have been no reports of SCA31 associated with dystonia. Our case report support clinical heterogeneity of SCA31, and highlight the importance of considering this type in patients with dystonia and ataxia. Patients with the combination of dystonia and ataxia and a family history of a neurodegenerative disorder should be tested for SCA31.

(*Clin Neurol* 2014;54:643-647)

Key words: spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31), dystonia, involuntary movement, cerebellar