

遺伝性痙性対麻痺の臨床像

嶋崎 晴雄¹⁾

要旨：遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary Spastic Paraplegia; HSP) は進行性の下肢の痙性麻痺を主症状とし、様々な随伴症状をともなう遺伝性の疾患群で、数多くの原因遺伝子が同定されている。本稿では自験例の SPG4, SPG11, SPG55, 痙性対麻痺を呈した Chediak-Higashi 症候群についてその臨床像を紹介した。HSP は、同じ遺伝子の異常でも臨床症状がことなったり、症状が同じでもまったく別の遺伝子異常が原因であったりと、臨床的・遺伝的に多様である。さらに、HSP の原因遺伝子以外の異常でも HSP 様の臨床像を呈することがあるため、痙性対麻痺を呈する疾患の診断には、幅広い鑑別が必要である。

(臨床神経 2014;54:1012-1015)

Key words : 遺伝性痙性対麻痺, SPG4, SPG11, SPG55, チェディアック・東症候群

遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary Spastic Paraplegia; HSP) は進行性の下肢の痙性麻痺を主症状とし、様々な随伴症状をともなう遺伝性の疾患群で、数多くの原因遺伝子が同定されている。ワシントン大学の Neuromuscular Disease Center というホームページの、HSP をまとめたサイトでは、2014 年 9 月 16 日現在、SPG1~72 まで番号が割り当てられている。もっとも多いのは SPG4 と SPG11 とされている。今回、自験例を中心に HSP 症例の臨床像を紹介する。

まず SPG4 であるが、もっとも頻度の高い HSP で、常染色体優性遺伝 (AD) 遺伝型式をとり、*SPAST* 遺伝子の変異によるもので、発症年齢は 0~74 歳 (平均 29 ± 17 歳) である。大部分は純粋型であるが、認知症、振戦、手固有筋萎縮をともなう例あり。進行は緩徐で、発症後平均 25 年で介助歩行、37 年で車いすレベルと報告されている。自験例の SPG4 家系¹⁾ では、同じ遺伝子変異を持っていても臨床経過が多様であることが特徴的であった。発端者は 15 歳発症で、27 歳で杖歩行、30 歳で車いすレベルとなったが、発端者の兄は、34 歳発症で、現在発症して 12 年目だが、杖歩行可能である。また、発端者の父はさらに発症が遅く、47 歳発症で、発端者の叔母にいたっては、発症後 19 年経っても 1 km 以上独歩可能な状態である。また、発端者の兄は反応性のうつ状態、認知機能低下があり、IQ は 60 と低値である。

次は、常染色体劣性遺伝でもっとも多い、SPG11 を紹介する。常染色体劣性劣性 (AR) 遺伝で最多であり、*SPG11* 遺伝子の変異による、脳梁非薄化をともなう AR-HSP²⁾ の代表的病型で、発症年齢は 2~27 歳、精神発達遅滞、認知機能障害をともなうことが多く、筋萎縮、ALS 様症状、大脳白質病変、パーキンソンズムをともなう例がある。発症後平均 16.5 年で車いすが必要となる。自験例の SPG11 は、両親は血族婚でなく、聴取しえた範囲で家系内に類症は無く、孤発性と考えら

れた。発端者の遺伝子解析では、*SPG11* 遺伝子にナンセンス変異とミスセンス変異の複合ヘテロ変異が同定された。臨床症状は、12 歳頃、歩行障害で発症し、33 歳の現在、車いす使用となっている。MMSE は 17 点と低下、著明な下肢痙性と、両下肢筋力低下、四肢腱反射亢進があり、足クローヌスとそれにともなう痛みが強い。頭部 MRI では、矢状断で著明な脳梁の菲薄化が確認され、FLAIR で側脳室周囲に軽度の白質高信号をみとめた。脳梁非薄化をともなう SPG は、SPG11 や 15 が代表的であるが、他にも多くの病型でともなうことが知られている。本例も MRI からまず SPG11 を考えた。ちなみに、自験の ARSACS でも脳梁非薄化を呈する症例を経験した³⁾。

われわれは、視神経萎縮と末梢神経障害をともなった AR-HSP の家系⁴⁾ の 2 同胞例を検討し、遺伝子解析にて原因遺伝子 *C12orf65* とその変異を同定し、SPG55 として報告した⁵⁾。発端者の臨床症状であるが、MMSE は 25 点で⁶⁾、脳神経系では、視力低下しており、眼底は蒼白乳頭であった (Fig. 1A)。視野検査では中心暗点の拡大をみとめた。運動系では、下肢の筋緊張は亢進し、上下肢遠位筋の筋力低下と筋萎縮をみとめた (Fig. 1B)。下肢は下垂足で、歩行は鷓鴣歩であった。腱反射は、アキレス腱反射以外は亢進していた。また、両下肢遠位優位に表在覚の低下をみとめた。検査所見では、脳と脊髄 MRI は明らかな異常なく、針筋電図で神経原性変化、末梢神経伝導速度は上肢低下、下肢は誘発不能であった。末梢神経生検では、大径有髄線維の減少、onion bulb をみとめた (Fig. 1C)。

最初の *C12orf65* 変異の報告例⁷⁾ では主な臨床症状は認知機能障害、視神経萎縮、眼球運動障害とされていたが、報告が増えていくと、錐体路徴候や末梢神経障害⁸⁾ の報告が多く、失調症も少数ある。Fig. 1D にこれまでの *C12orf65* 変異例の臨床症状の報告数を示した。検索しえた 24 例では、視神経萎縮と痙性対麻痺などの錐体路徴候、末梢神経障害が多く、こ

¹⁾ 自治医科大学内科学講座神経内科学部門 [〒 329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1] (受付日: 2014 年 5 月 21 日)

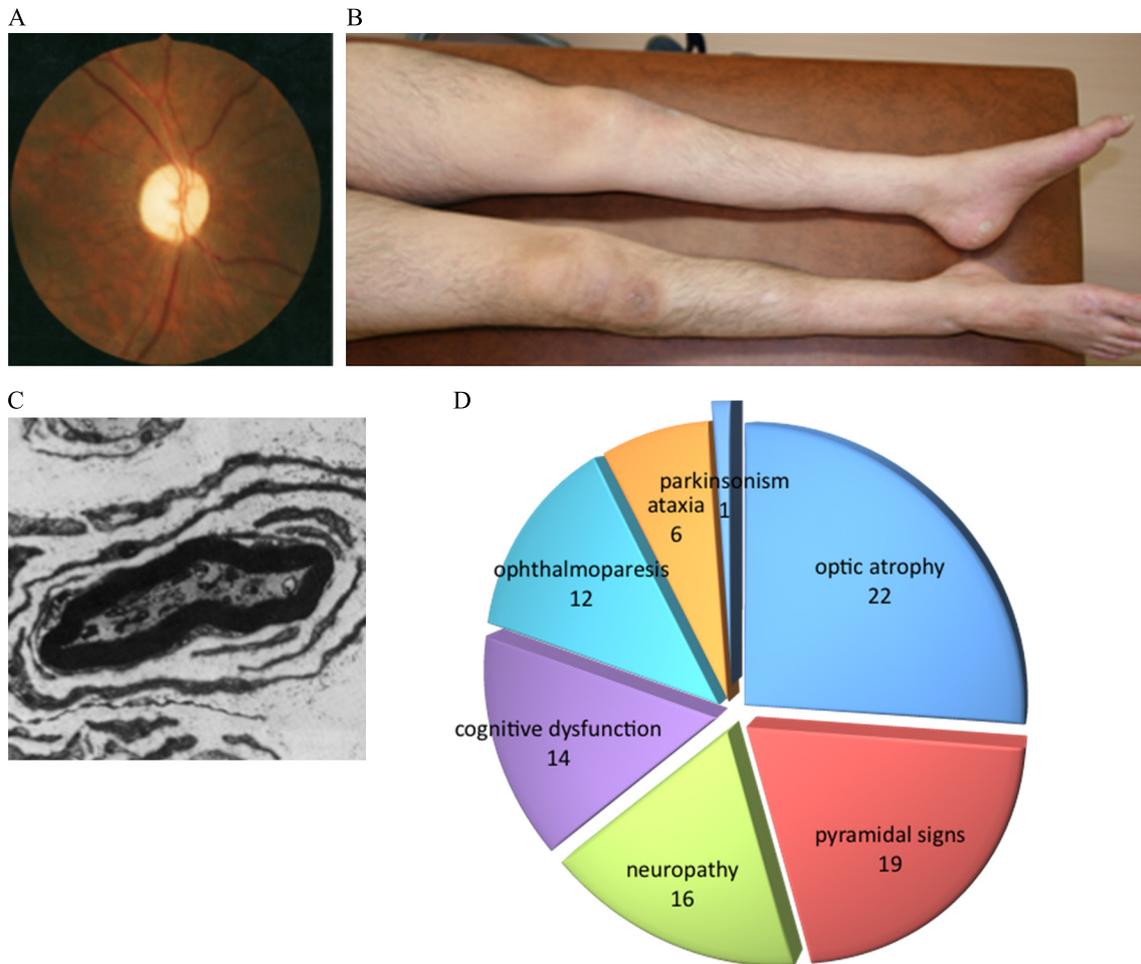


Fig. 1 *C12orf65* 遺伝子変異を持つ SPG55 の臨床所見.

眼底は蒼白乳頭 (A) で視神経萎縮の所見で、下肢の筋緊張は亢進し下肢遠位筋萎縮 (B) をみとめた。末梢神経生検では、大径有髄線維の減少、onion bulb (C) をみとめた。*C12orf65* 変異例の臨床症状頻度頻度のグラフ (D)。現在まで報告された 24 例では、視神経萎縮と痙性対麻痺などの錐体路徴候、末梢神経障害が多く、これらが 3 主徴と考えられる。

れらが 3 徴と考えられる。

最後に、複合型痙性対麻痺を呈した成人発症の Chediak-Higashi 症候群の家系を紹介する⁹⁾。まず、Chediak-Higashi 症候群 (CHS) について簡単に紹介する。AR 遺伝型式をとり、*LYST* (*CHSI*) 遺伝子の異常をとまなう。白血球その他の体細胞の原形質に巨大顆粒をみとめ、幼少期発症型は、免疫不全、皮膚色素異常が主徴であるが、成人発症型は、神経症状が主徴である。神経症状は認知障害、小脳失調、末梢神経障害が多いが、まれにパーキンソニズム、痙性対麻痺がある。自験の 2 症例は、緩徐進行性の歩行障害で発症し、発症年齢は 48, 58 歳であった。2 人とも軽度の四肢失調をみとめ、大腿筋の萎縮もみとめた。発端者は痙性歩行だが、同胞に痙性はなく失調性歩行であった。腱反射は発端者ではアキレス腱反射以外亢進していたが、同胞はすべて低下から消失していた。両者とも病的反射は陽性だったが、振動覚異常、膀胱障害はみとめなかった。検査所見であるが、発端者の MMSE は 25 と軽度低下、同胞は 16 と低下していた。発端者の末梢神

経伝導速度は下肢で低下していた。頭部 MRI は、軽度の小脳萎縮がみられた (Fig. 2A)。脊髄 MRI では、発端者で胸髄萎縮をみとめた (Fig. 2B)。同胞の腓腹神経生検では軸索の膨化とミエリンの脱落をみとめた。患者の血液学的検査では、発端者の末梢血 May-Giemsa 染色と、peroxidase 染色では、正常者の peroxidase 染色とくらべ、白血球の巨大顆粒がみとめられた (Fig. 2C, D)。患者では白血球貪食能は正常だったが、NK 細胞活性は低下していた。

これまで *LYST* 遺伝子変異が同定された成人発症 CHS の報告では、症状は末梢神経症状や精神遅滞、近位筋萎縮があり、白皮症や茶髪などの色素脱出や易感染性をともなった例もあった。一般に成人型では *LYST* 遺伝子のミスセンス変異が多いといわれているが、ナンセンス変異のヘテロ接合体例も報告されている¹⁰⁾。なお、遺伝子変異が同定されていない成人発症 CHS では、パーキンソニズムや小脳失調の報告が散見された。

以上より、HSP は、様々な臨床症状を合併し、原因遺伝子

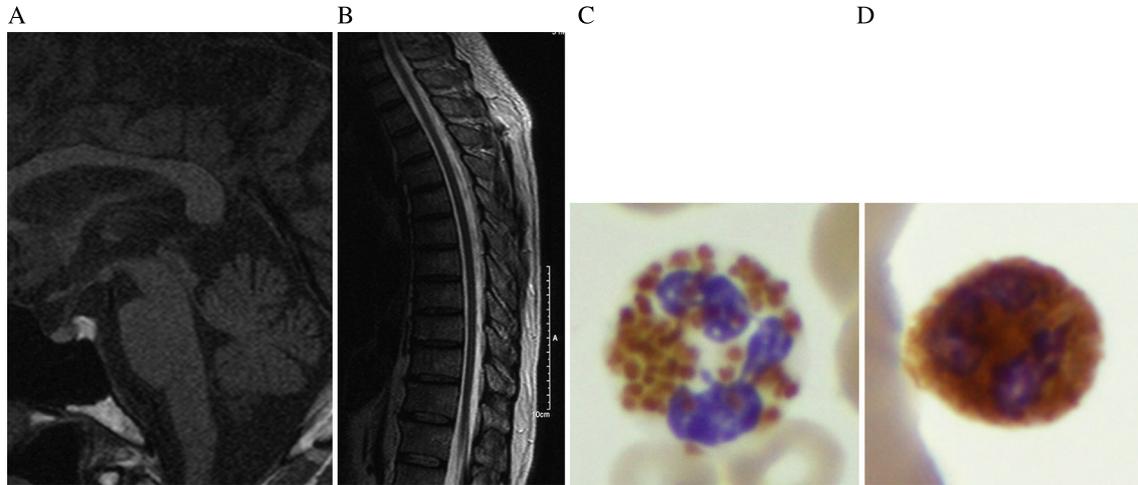


Fig. 2 成人型 Chediak-Higashi 症候群患者の臨床所見.

頭部 MRI (A) では、軽度の小脳萎縮がみられ、脊髄 MRI (B) では、胸髄萎縮をみとめた。末梢血 peroxidase 染色では、患者 (C) の白血球には、正常者 (D) とくらべ、巨大顆粒がみとめられた。

も多数で、臨床的・遺伝的多様性の大きい疾患群である。また、HSP の原因以外の遺伝子異常でも HSP 様の臨床像を呈することがある。よって、痙性対麻痺を呈する疾患の診断には、幅広い鑑別が必要で、遺伝子診断も幅広くおこなうことが必要となる。とくに AR 遺伝の HSP では、一塩基多型による連鎖解析や、次世代シーケンサーによるエクソーム解析が原因遺伝子変異同定に有用であった。

謝辞: 山梨大学神経内科瀧山嘉久先生、東京大学神経内科石浦浩之先生、後藤順先生、辻省次先生を始め、多くの先生のご協力により今回の知見を与えることができ、深く感謝致します。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Namekawa M, Takiyama Y, Sakoe K, et al. A Japanese SPG4 family with a novel missense mutation of the SPG4 gene: intrafamilial variability in age at onset and clinical severity. *Acta Neurol Scand* 2002;106:387-391.
- 2) 岩淵 潔, 本多義明, 日野英忠ら. 菲薄した脳梁 (低形成) を伴う複合型遺伝性痙性対麻痺の臨床的特徴とその位置づけに関する研究. *神経進歩* 1995;39:530-540.
- 3) Shimazaki H, Takiyama Y, Honda J, et al. Middle cerebellar peduncles and Pontine T2 hypointensities in ARSACS. *J*

Neuroimaging 2013;23:82-85.

- 4) 城下裕, 渥美哲至, 宮武正. Spastic paraplegia, optic atrophy, peripheral neuropathy を呈した 2 同胞例. *臨床神経* 1982;22:901-908.
- 5) Shimazaki H, Takiyama Y, Ishiura H, et al. A homozygous mutation of C12orf65 causes spastic paraplegia with optic atrophy and neuropathy (SPG55). *J Med Genet* 2012;49:777-784.
- 6) Buchert R, Uebe S, Radwan F, et al. Mutations in the mitochondrial gene C12ORF65 lead to syndromic autosomal recessive intellectual disability and show genotype phenotype correlation. *Eur J Med Genet* 2013;56:599-602.
- 7) Antonicka H, Ostergaard E, Sasarman F, et al. Mutations in C12orf65 in patients with encephalomyopathy and a mitochondrial translation defect. *Am J Hum Genet* 2010;87:115-122.
- 8) Tucci A, Liu YT, Preza E, et al. Novel C12orf65 mutations in patients with axonal neuropathy and optic atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:486-492.
- 9) Shimazaki H, Honda J, Naoi T, et al. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:1024-1028.
- 10) Lozano ML, Rivera J, Sanchez-Guiu I, et al. Towards the targeted management of Chediak-Higashi syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:132.

Abstract**Clinical aspects of hereditary spastic paraplegias**Haruo Shimazaki, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University

Hereditary spastic paraplegias (HSPs) were characterized by progressive leg spasticity with various additional symptoms as follows: peripheral neuropathy, cerebellar ataxia, extrapyramidal symptoms, mental impairment, optic atrophy, pigmental retinopathy, and so on. Many genetic loci (SPG1-72) and more than 50 genes were identified so far. Recently, we identified the causative gene, *C12orf65*, that was reported the gene for Leigh syndrome, for autosomal recessive spastic paraplegia with optic atrophy and neuropathy (SPG55). We also identified the mutation of the *LYST* gene, that is causative gene for Chediak-Higashi syndrome, for the autosomal recessive complicated spastic paraplegia with cerebellar ataxia and neuropathy. In this review, we introduced clinical symptoms about our cases suffered from SPG4, SPG11, SPG55 and complicated spastic paraplegia due to adult Chediak-Higashi syndrome. SPG4, that is usually exhibits pure spastic paraplegia, but our case shows mental impairment and variable age of onset. HSPs are clinically and genetically heterogeneous syndromes, i. e., same gene mutations with different clinical manifestations or same clinical presentations with different gene mutations. We should perform board range differential diagnosis and analysis of numerous causative genes to the patients with spastic paraplegia, especially autosomal recessive trait.

(Clin Neurol 2014;54:1012-1015)

Key words: hereditary spastic paraplegia, SPG4, SPG11, SPG55, Chediak-Higashi syndrome
