

症例報告

運動失調はみとめずパーキンソン症状を呈した spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) の1例

竹島 慎一¹⁾ 竹田 育子¹⁾⁴⁾ 小島敬太郎²⁾
山下 徹³⁾ 阿部 康二³⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は57歳男性である。50歳で運動緩慢が出現し、抗パーキンソン病薬を投与し、レボドパ最高800 mgの投与をおこなった。反応はあるが、感受性は悪く、満足ある効果はなかった。脳MRIで小脳虫部と半球の萎縮、脳SPECTで両側頭頂葉血流低下、心筋シンチグラフィーで集積低下、DATスキャンで線条体への左右差のある中等度集積低下をみとめた。母親は純粋型小脳失調を示し、パーキンソン症状はなかった。母親の同胞2名は多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA-C) と進行性核上性麻痺の臨床診断であった。患者、母親、母親の兄 (MSA-C) 3名の遺伝子検査で spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) と診断した。小脳失調はみとめず、パーキンソン症状のSCA6は非常にまれである。

(臨床神経 2015;55:243-247)

Key words：spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6), パーキンソン症状, レボドパ反応性, DATスキャン, 黒質線条体

はじめに

脊髄小脳変性症6型 (spinocerebellar ataxia type 6; SCA6) は、第19染色体短腕に存在するP/Q型電位依存性Caチャンネル $\alpha 1A$ サブユニット遺伝子 (CACNA1A) のC末端エクソン47内のCAGリピートの異常伸長を原因とする常染色体優性遺伝性の、いわゆるポリグルタミン病の脊髄小脳変性症である¹⁾。臨床症状は純粋型の小脳失調症が基本であるが、小脳以外の症状も報告されている。小脳症状はみとめられず、パーキンソン症状を呈したSCA6の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：57歳 男性

主訴：歩行障害

既往歴：特記なし。

現病歴：50歳時 (2007年)、腰下肢痛が出現し、近医整形外科を受診し、腰部脊椎管狭窄症の診断を受け加療していた。しかし、歩行障害、下肢脱力感、運動緩慢をみとめたため、当院神経内科を紹介され受診した。

受診時現症：認知力障害なし、仮面様顔貌なし。眼球運動制限はないが、軽い衝動性を示した。眼振はみとめず、言語

障害もなかった。運動緩慢があり、四肢の筋強剛を軽度みとめるが、振戦はみとめなかった。腱反射は両側軽度亢進を示すが、病的反射はみとめなかった。継ぎ足歩行はやや不安定であるが、運動緩慢のためと思われ、運動失調はみとめなかった。

治療経過：ヤール重症度分類2のパーキンソン病の診断で、社会的要因も考慮し2007年2月からレボドパ投与を開始した。100 mgから徐々に増量するが、自覚的な改善はみとめられず、2012年7月までに、数種のドパミン作動性アゴニスト、塩酸セレギリン、エンタカポンなどを併用しながらレボドパ中心の投与をおこなった。レボドパ反応性の確認のため、最高800 mgまで増量し、治療効果を見るが、著明な効果はみとめなかった。その後、2012年8月から2013年1月にかけてレボドパおよびアゴニストの減量を試み、2月からの6ヵ月間はすべてのパーキンソン病治療薬を中止した。他覚的には、動作緩慢がやや強くなったが、著明な変化はみとめなかった。中止期間中もヤール重症度分類2の範疇であった。しかしながら、自覚的には、レボドパの投与期間中の方が、症状は軽かったとの評価で、レボドパ投与を希望され、10月より再開し、現在レボドパ300 mg およびブランベキソール徐放薬2 mgで経過観察中である。

この症例のパーキンソン症状の特徴は、動作緩慢が主で、筋強剛は軽度、安静時振戦もみとめず、姿勢反射障害もない。

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 小島病院

³⁾ 岡山大学大学院脳神経内科

⁴⁾ 現：広島大学大学院脳神経内科

(受付日：2014年4月11日)

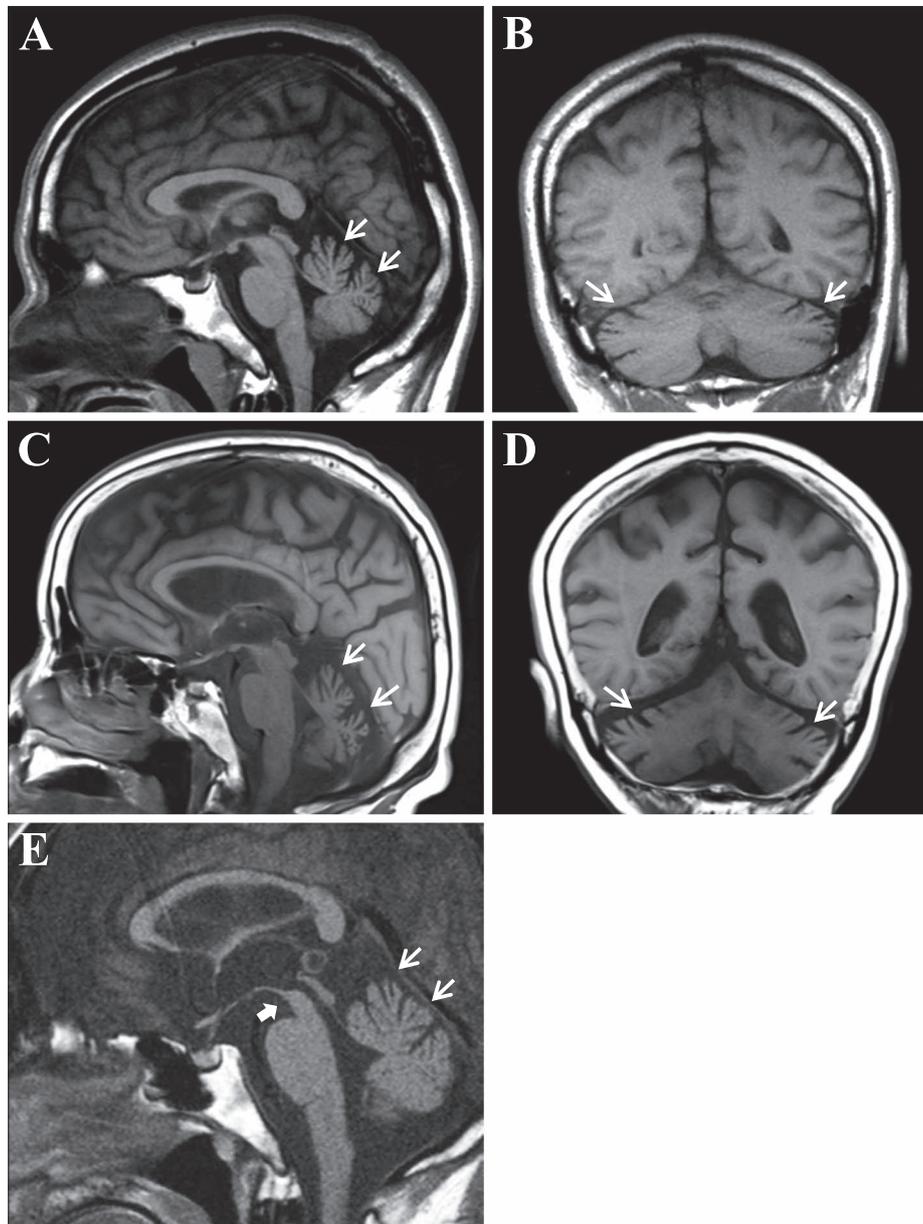


Fig. 1 Brain MRI.

MRI of the patient (A, B), his mother (C, D) and uncle with PSP (E), revealed atrophy (arrows) of the upper vermis and cerebral hemispheres. MRI (E) of the uncle showed the atrophy (bold arrow) of the mesencephalic tegmentum. A: 1.5 T, sagittal, T₁, TR 524, TE 12; B: 1.5 T, coronal, T₁, TR 498, TE 12. C: 1.5 T, sagittal, T₁, TR 550, TE 10; B: 1.5 T, coronal, T₁, TR 475, TE 10. E: 1.0 T, sagittal, T₁, TR 450, TE 15.

すくみ足, 突進現象もみとめない. 歩行障害は軽度で, 臥位から座位, 立位への運動障害が比較的強く, とくに夜間のトイレが難しく, 夜間の生活障害が強い. 起立性低血圧はなく, 便秘もみとめない. 基本的にはレボドパ反応性ではあるが, 感受性は悪いのが特徴的である. 病初期から現在まで, 運動失調はみとめず, 律動性水平眼球運動を軽度みとめることもあるが, 常時みとめるものではなく, 時に軽度みとめるのみである. 動揺視はなく, 下方性眼振や注視誘発性眼振なども

なく, 頭位変換による眼振誘発もみとめない. 四肢運動失調, 体幹運動失調みとめず, 言語障害もない. 継ぎ足歩行も運動緩慢により不安定性をみとめる時期はあったが, 現在はみとめない.

血液検査: 初診時からの7年間で, 末梢血, 血液生化学一般検査の肝機能, 腎機能, 甲状腺機能など異常なく, 糖尿病や膠原病を示唆する所見もみとめず, 葉酸, ビタミン B1, B12 なども正常であった.

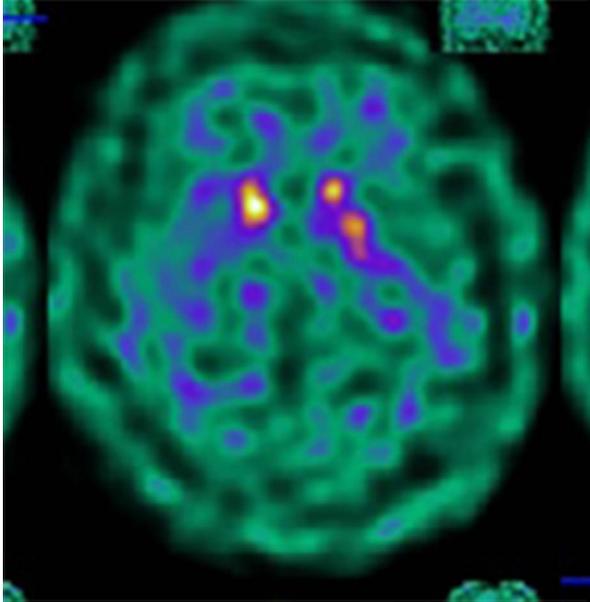


Fig. 2 DAT scan image.

Striatal dopamine transporter (DAT) density was evaluated using I^{123} -FP-CIT. The patient showed moderately reduced DAT density, which suggested nigrostriatal dopaminergic damage.

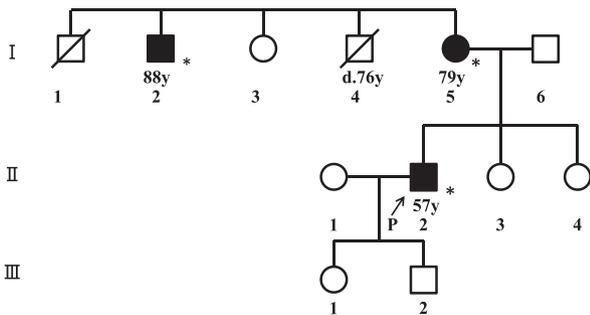


Fig. 3 Family tree.

The arrow shows the proband. *; Genetic test and physical examinations were performed.

画像検査：脳 MRI 画像では、小脳虫部上部から半球の軽度の萎縮がみとめられるが、大脳や脳幹部の萎縮はみとめず、脳幹や基底核の信号変化もみとめなかった (Fig. 1)。 I^{123} -MIBG 心筋シンシグラフィーでは早期 H/M 比は 1.32、後期 H/M 比は 1.11 と集積の低下がみとめられた。 I^{123} -IMP による SPECT では、両側頭頂葉の血流低下がみとめられ、3D-SSP における Z-SAM では、両側頭頂葉外側および後部帯状回から楔前部の血流低下をみとめ、後頭葉外側は軽度の低下をみとめたのみで、アルツハイマー病に類似の血流パターンであった。 I^{123} -FP-CIT による DAT スキャンでは、線条体への左右差のある集積低下が明らかにみとめられた (Fig. 2)。

家族歴 (Fig. 3): 母親 (I-5) 79 歳。60 歳頃から、失調性言語、失調性歩行、注視性眼振、腱反射亢進などがみとめられ

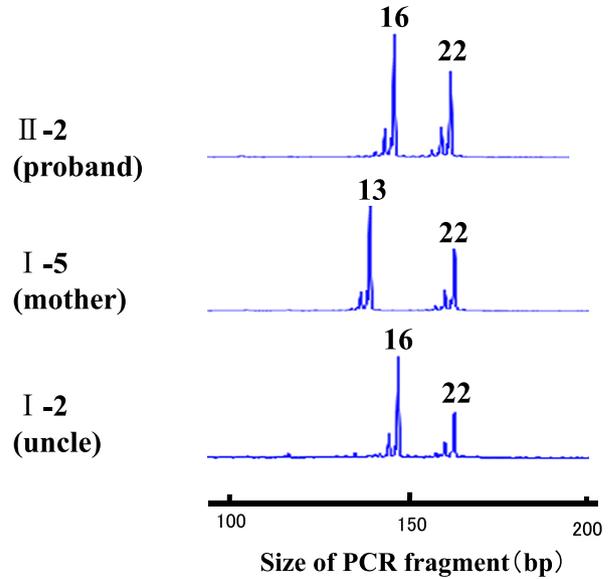


Fig. 4 CAG triplet repetition of SCA6 gene.

The trinucleotide repeat number of SCA6 was increased to 22 in the patient (II-2), his mother (I-5) and his uncle (I-2).

るが、パーキンソン症状はみとめない。MRI 所見で小脳萎縮がみられている (Fig. 1)。

母親の兄 (I-2) 88 歳。60 歳頃から言語障害、歩行障害で神経内科受診。四肢運動失調をみとめ、緩徐に進行した。80 歳過ぎから認知症状もみとめられ、現在は寝たきり状態。臨床診断は多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA-C) であったが、遺伝子検査で SCA6 が確定した。

母親の兄 (I-4)。60 歳後半から言語障害および転倒傾向となった。四肢運動失調をみとめるが、眼振なし。眼球運動で垂直方向運動制限あり。運動緩慢をみとめたが、筋強剛や振戦なし。74 歳の時、MRI にて小脳と中脳の萎縮を指摘され (Fig. 1)、臨床診断は進行性核上性麻痺である。一時 L-DOPA の投与を受けたが、効果はみとめられなかった。76 歳で自殺。

遺伝子検査 (Fig. 4): 本症例 (II-2)、母親 (I-5)、母親の兄 (I-2) の承諾をえて遺伝子検査をおこなった。CACNA1A の C 末端エクソン 47 の CAG リピートの延長がみとめられ、延長アレルリピート数/正常アレルリピート数を、蛍光キャピラリーシーケンサーによるフラグメント解析をおこない、本症例では 22/16、母親は 22/13、母親の兄は 22/16 であり SCA6 に一致する所見であった。

考 察

SCA6 は基本的には純粋型の小脳失調を呈する疾患であるが、小脳系以外の広い臨床スペクトラムを持ち、眼球運動障害、認知障害、自律神経障害、末梢神経障害、腱反射亢進や病的反射陽性などの錐体路徴候、ジストニアなどの錐体外路徴候を呈する症例が報告されている^{2)~5)}。パーキンソン症状

に関しては、SCA2, MJD/SCA3, SCA12, SCA17, SCA21 などでもみとめられているが、SCA6でも報告されている^{6)~8)}。Leeらは、SCA6の10例中2例⁶⁾、Khanらは2家系9例中2例⁷⁾、Kimらは8例中2例⁸⁾にパーキンソン症状をみとめている。しかしながら、これらのほとんどの症例は小脳症状が主たる症状であり、パーキンソン症状もみとめられた症例である。

本症例の母親の臨床症状は、SCA6として典型的な純粋型の小脳失調を呈し、パーキンソン症状はみとめなかった。しかし、本症例はパーキンソン症状が主たる症状であり、小脳症状はみとめず、発症7年を経過しているが、失調性歩行や言語障害はみとめず、SCA6の特徴である動揺視、下方性あるいは注視性眼振や頭位変換による眼振誘発もみとめず、継ぎ足歩行も可能である。また、治療としてのドパミン反応性は一応みとめられるが、感受性は悪く自覚的な満足度がえられず、治療に難渋している症例である。また、母親の兄(I-2)の臨床診断は小脳症状が主でMSA-Cの診断を受け、遺伝子検査でSCA6であった。母親の兄(I-4)の臨床症状の詳細は不明のところもあるが、臨床診断は進行性核上性麻痺であった。この家系は多彩な臨床の表現型を示すSCA6の家系であるが、その理由は不明である。しかしながら、本例にパーキンソン症状がみられることもふくめ、偶然の合併とは考えにくく、SCA6の一つの病像と考えられた。

CAGリピート数は、本例22/16、母親22/13、母親の兄(I-2)22/16で延長回数は同一であったが、本例では小脳症状はみとめられない。しかし、MRI画像ではすでに小脳萎縮がみとめられており、画像と臨床症状との食い違いがみられる。この点は、SPECTで小脳の血流低下は無く、diaschisisによる前頭葉の血流低下もみとめず、小脳の機能としては保たれているものと思われる。

最近、本症例と非常に類似するSCA6の症例が報告された。小脳症状は示さずパーキンソン症状のみの41歳男性症例で、young-onset parkinsonism without ataxiaとして報告されている⁹⁾。この症例もDATスキューンは明らかに線条体への取り込みの低下がみとめられているが、レボドパ800 mgでも症状の改善がみとめられていない。偶然にみつかった胃癌の手術がおこなわれており、胃切除標本で、 α -synucleinの免疫組織化学的検討がおこなわれているが、 α -synuclein陽性の封入体はみられず、病因論的にはsynucleinopathyではない可能性がある⁹⁾と報告している。Yunらは、SCA6の8症例の黒質線条体系を検討し、6症例でDATスキューンをおこない、5例で軽度から著明な取り込みの低下をみとめている。うち2例で運動緩慢を呈しており、レボドパ反応性は1例で効果がなかったと報告している⁹⁾。

SCA6では、高頻度ではないがパーキンソン症状を呈する症例が、明らかにみとめられており、黒質線条体系の障害をとともうことが示唆される。過去のSCA6症例の病理学的検討では、小脳プルキンエ細胞の消失が、小脳虫部の上部から小脳半球にかけてみとめられ、さらに長期罹患例では下オリブ核にもみとめられるが、線条体や黒質など基底核には変性はみとめられていない^{10)~12)}。今後、免疫組織化学的な

詳細な検討が必要であると思われる。ラット網膜ドパミンニューロンでの免疫組織化学的検討では、P/Q型電位依存性Caチャンネルと α 1A, α 1B, α 1E, α 1F, α 1Hの5種類サブユニットを検討し、ドパミン遊離に重要に機能しているのは α 1Aと α 1Bであると報告されている¹³⁾。また、ラットの黒質緻密層のドパミンニューロンでは、黒質細胞の軸索のみならず細胞体からのドパミン遊離を、P/Q型電位依存性Caチャンネルが調節している事が証明されている¹⁴⁾。SCA6の発症機序は、ポリグルタミン鎖の異常伸長により、toxic gain of functionと考えられている。本例は、黒質線条体系でのP/Q型電位依存性Caチャンネルの役割と機能不全に関して、重要な示唆を与える貴重な症例と考え報告した。

本論文の要旨は、第96回日本神経学会中国・四国地方会(2014年6月28日)において発表した。

謝辞：症例の診断と治療に御協力いただいた、脳神経センター大田記念病院脳神経内科、藤井裕樹先生(現、広島大学脳神経内科)、原直之先生(現、広島市民病院脳神経内科)、画像解析に御協力いただいた脳神経センター大田記念病院放射線科、田中朗雄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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997;15:62-69.
- 2) Matsumura R, Futamura N, Fujimoto Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 6. Molecular and clinical features of 35 Japanese patients including one homozygous for the CAG repeat expansion. *Neurology* 1997;49:1238-1243.
- 3) 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.
- 4) Schöls L, Krüger R, Amoiridis G, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:67-73.
- 5) Schöls L, Peters S, Szymanski S, et al. Extrapyrmidal motor signs in degenerative ataxias. *Arch Neurol* 2000;57:1495-1500.
- 6) Lee WY, Jin DK, Oh MR, et al. Frequency analysis and clinical characterization of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Korean patients. *Arch Neurol* 2003;60:858-863.
- 7) Khan NL, Giunti P, Sweeney MG, et al. Parkinsonism and nigrostriatal dysfunction are associated with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Mov Disord* 2005;20:1115-1119.
- 8) Kim JM, Lee JY, Kim HJ, et al. The wide clinical spectrum and nigrostriatal dopaminergic damage in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:529-532.
- 9) Yun JY, Kim JM, Kim HJ, et al. SCA6 presenting with young-onset parkinsonism without ataxia. *Mov Disord* 2012;27:1067-1068.

- 10) Takahashi H, Ikeuchi T, Honma Y, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6): clinical, genetic and neuropathological study in a family. *Acta Neuropathol* 1998;95:333-337.
- 11) Tashiro H, Suzuki SO, Hitotsumatsu T, et al. An autopsy case of spinocerebellar ataxia type 6 with mental symptoms of schizophrenia and dementia. *Clin Neuropathol* 1999;18:198-204.
- 12) Tsuchiya K, Oda T, Yoshida M, et al. Degeneration of the inferior olive in spinocerebellar ataxia 6 may depend on disease duration: report of two autopsy cases and statistical analysis of autopsy cases reported to date. *Neuropathology* 2005;25:125-135.
- 13) Witkovsky P, Shen C, McRory J. Differential distribution of voltage-gated calcium channels in dopaminergic neurons of the rat retina. *J Comp Neurol* 2006;497:384-396.
- 14) Kim Y, Park MK, Chung S. Voltage-operated Ca²⁺ channels regulate dopamine release from somata of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;373:665-669.

Abstract

SCA6 presenting parkinsonism without ataxia —A case report—

Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾, Ikuko Takeda, M.D.^{1,4)}, Keitaro Kobatake, M.D.²⁾,
Toru Yamashita, M.D., Ph.D.³⁾, Koji Abe, M.D., Ph.D.³⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

²⁾Kobatake Hospital

³⁾Department of Neurology, Okayama University

⁴⁾Present Address: Department of Clinical Neuroscience & Therapeutics, Hiroshima University

A 57-year-old man was admitted to our hospital because of bradykinesia. He was diagnosed with Parkinson disease (Hoehn and Yahr grade 2) and administered levodopa at the maximum dose of 800 mg. However, his condition did not improve. While his symptoms were responsive to levodopa therapy, the sensitivity to the drug was poor. Brain MRI revealed atrophy of the upper vermis and cerebral hemispheres, and brain SPECT revealed low perfusion in both parietal lobes. I¹²³-metaiodobenzylguanidine scintigraphy showed a decrease in the heart/mediastinum ratio. Striatal dopamine transporter (DAT) density was evaluated using I¹²³-FP-CIT. The patient showed moderately reduced DAT density, which suggested nigrostriatal dopaminergic damage. His mother was found to have pure cerebellar ataxia without parkinsonism, and her two siblings also had cerebellar type of multiple system atrophy (MSA-C) and progressive supranuclear palsy, respectively. Genetic testing revealed that the patient, his mother and the uncle with MSA-C had spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). SCA6 presenting parkinsonism without ataxia is very rare and important for the pathomechanism of disease.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:243-247)

Key words: spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6), parkinsonism, levodopa response, DAT scan, nigrostriatum