

症例報告

遺伝性痙性対麻痺と診断されていた家族性筋萎縮性側索硬化症の1家系

谷口 雄大¹⁾ 法化図陽一^{1)*} 岡田 敬史¹⁾ 石橋 正人¹⁾
橋口 昭大²⁾ 松浦 英治²⁾ 高嶋 博²⁾

要旨：30年以上にわたり四肢の筋萎縮を呈した44歳男性の筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）4を報告する。患者は10歳代に発症し20歳代に遺伝性痙性対麻痺（hereditary spastic paraplegia; HSP）と診断された。自覚症状はないものの腓腹神経の軸索障害を認めた。父・叔父もHSPと診断されていた。父は73歳。20歳代に歩行障害を呈し60歳代で下肢の運動機能がほぼ消失し、今回の診察で四肢筋萎縮、温度覚・振動覚・関節位置覚の障害を認めた。遺伝子検査で共にsenataxin（SETX）遺伝子変異（c.8C>T,p.T3I）を認め、ALS4の1家系と判明した。ALS4はHSPと臨床所見が類似している点もあり、遺伝子検査なしにHSPと診断された家系にALS4家系が潜んでいる可能性が考えられた。

（臨床神経 2017;57:685-690）

Key words：家族性筋萎縮性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、感覚障害、SETX 遺伝子

はじめに

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）のうち5～10%が遺伝性を有する。家族性ALS全体のうち約30%で原因遺伝子が特定されている。その中で、ALS4はまれな常染色体優性遺伝の家族性ALSで極めて緩徐な進行を示す¹⁾。今回我々は、遺伝性痙性対麻痺（hereditary spastic paraplegia; HSP）と長年診断されていたが、遺伝子検査でALS4と判明した一家系を認めた。ALS4の家系例は稀少であり、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1：44歳男性

主訴：四肢筋力低下

既往歴：先天性股関節脱臼の診断を受け小児期より走るのに支障を来していた。10歳で虫垂炎の加療をされた。

家族歴（Fig. 1）：父に類症あり。家族からの情報だと叔父（父方の兄）・祖母・祖母の兄弟など家族内に類症があったようだが、叔父は死去しており他の家族も疎遠となっていたことから詳細は確認できなかった。父・叔父は近医でHSPと診断されていた。

現病歴：10歳代から下肢の筋力低下を自覚し始め、10歳代後半に杖歩行となった。その後も徐々に下肢の障害が進行し、

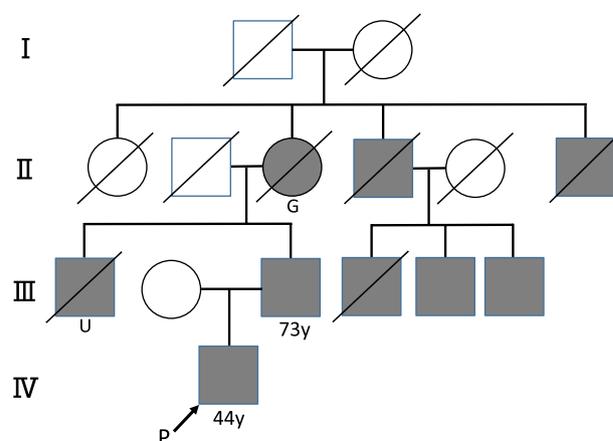


Fig. 1 Pedigree of the family.

Squares and circles indicate male and females, respectively. Family members with similar symptom are shown in gray. Proband's grandmother (G) was dead in 80s. Proband's uncle (U) was dead in 70s. P: proband.

20歳過ぎに就職を目的とした身体障害者認定のため当院神経内科を受診。その時点で患者は痙性歩行であり、家族内に痙性歩行を呈しているものがあることから、遺伝性の痙性対麻痺と診断された。30歳代からは車椅子移動になり、その後も緩徐に四肢筋力低下は進行し続け、2016年8月当科入院となった。

*Corresponding author: 大分県立病院神経内科 [〒 870-8511 大分県大分市豊鏡 476 番地]

¹⁾ 大分県立病院神経内科

²⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学

(Received January 12, 2017; Accepted August 22, 2017; Published online in J-STAGE on October 26, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000996

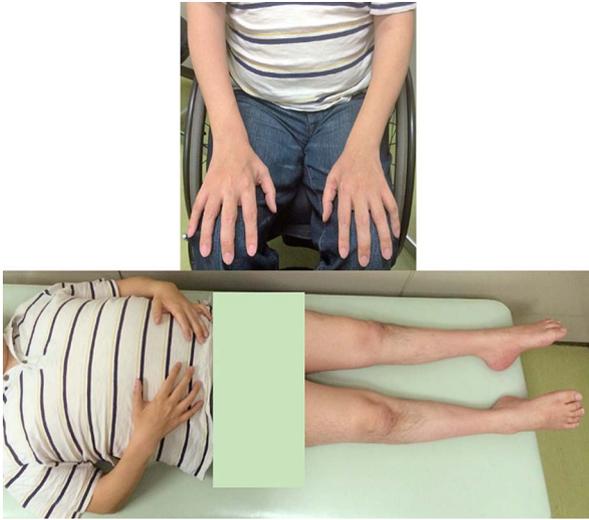


Fig. 2 Extremities of patient 1.
Distal muscles are dominantly atrophied.

入院時現症：身長 167.7 cm，体重 69.7 kg，体温 37.0°C，血圧 121/88 mmHg，心拍数 65/min・整，四肢に著明な筋萎縮を認め特に遠位側に優位だった (Fig. 2)。他，一般身体所見に

特記すべき異常は認めなかった。

神経学的所見：意識は清明であり，脳神経領域は，特記所見はなかった。上肢運動系は上肢近位筋・遠位筋ともに MMT4 程度の筋力低下を認めた。線維束性収縮は認めず筋トーンは両側ともやや低下していた。下肢運動系は近位筋で MMT3~4，遠位筋で MMT1~2 程度の筋力低下を認めた。線維束性収縮は認めず筋トーンは正常範囲内だった。腱反射は上肢と膝蓋腱で亢進していたが，アキレス腱反射は消失していた。病的反射は認めず，感覚系も異常を認めなかった。また，手指関節が過伸展した。

検査所見：一般検査所見では中性脂肪 897 mg/dl，CK 530 U/l と高値以外は，肝腎機能，血糖，電解質，凝固系等に異常は認めなかった。抗核抗体，抗 SS-A/B 抗体，ANCA，抗ガングリリオシド抗体も陰性だった。髄液検査も正常であった。運動神経伝導検査では右正中神経で 2.77 mV，右尺骨神経で 3.93 mV，右脛骨神経で 4.36 mV と振幅低下を認めており，右腓骨神経は導出されなかった。F 波検査では右正中神経で 29.95 msec，右尺骨神経で 32.55 msec と軽度の潜時延長を認め，正中神経では F 波出現頻度が 56% (9 回/16 回) と低下していた (Table 1)。感覚神経伝導検査では，特記所見はなかった。針筋電図を右僧帽筋，右上腕二頭筋，右傍脊柱筋，右大腿直筋，右前脛骨筋で施行したが，刺入時電位は右傍脊柱起

Table 1 Nerve conduction study.

<Motor nerve conduction study>					
	Site	Latency (msec)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	Distance (mm)
Median.R	Wrist	3.66 (< 4.5)		5.69 (> 3.1)	
	Elbow	8.25	43.1 ↓ (> 49.6)	2.77 ↓	198
Ulnar.R	Wrist	2.86 (> 3.6)		3.93 ↓ (> 6)	
	Below Elbow	4.72	68.3 (> 50.1)	3.04 ↓	127
	Above Elbow	8.08	50.6 (> 50.1)	2.42 ↓	170
Tibial.R	Ankle	3.95 (> 5.7)		4.36 ↓ (> 4.4)	
	Popliteal	10.5	46.7 (> 41.7)	3.73 ↓	306
Peroneal.R	Ankle		N.D.		
	Head of fibula				
<Sensory nerve conduction study>					
	Site	Latency (msec)	SCV (m/s)	SNAP (μV)	Distance (mm)
Median.R	Mid palm	1.22 (< 1.7)		167.2 (> 18.8)	70
	Digit II	2.48	55.6 (> 47.2)	7.80 (> 7)	70
Ulnar.R	Digit V	2.28	52.6 (> 46.9)	9.00 (> 6.9)	120
Sural.R	Ankle-lower leg	3.38	42.9 (> 40.8)	13.8 (> 5)	140
<F-wave study>					
	Minimal latency (msec)	Frequency (%)			
Median.R	29.95 ↑ (< 28.2)	56 ↓			
Ulnar.R	32.55 ↑ (< 29.7)	100			
Tibial.R	46.9 (< 51.7)	100			

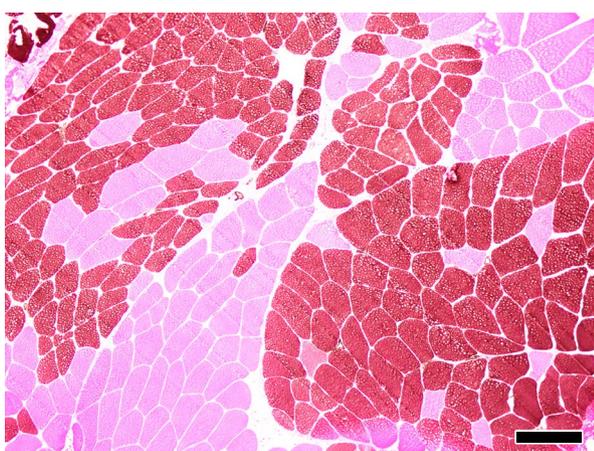
CMAP was decreased. Minimal latency was increased at median and ulnar nerve in F-wave study. F-wave frequency was decreased at median nerve. MCV: motor conduction velocity. CMAP: compound motor action potential. SCV: sensory nerve conduction velocity. SNAP: sensory nerve action potential.

Table 2 Electromyogram.

Muscle	IA	Fibs	Fas	PSW	Dur	Amp	IP	Effort
Trapezius, Upper.Rt	Normal	None	None	None	Long	High	Reduce	Good
Biceps brachii.Rt	Normal	None	None	None	Long	High	Reduce	Good
Paraspinal (Th10)	Increase	(+)	None	None	Long	High	Reduce	Good
Rectus femoris.Rt	Increase	None	(+)	None	Long	High	Reduce	Good
Tibialis anterior.Rt	Normal	None	None	None				

Insertional activity was increased at paraspinal muscle (Th10 level) and rectus femoris. Fibrillation potential was found in paraspinal muscle (Th10 level) and Fasciculation potential was found in right rectus femoris. Duration and amplitude of MUP was prolonged and increased. EMG revealed diffuse neurogenic changes.

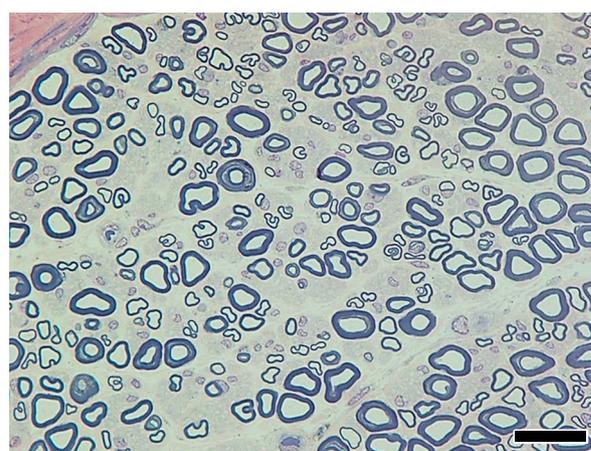
IA: insertional activity. Fibs: Fibrillation potential. Fas: Fasciculation potential. PSW: positive sharp wave. Dur: Duration. Amp: Amplitude. IP: Interference pattern. Rt: right.



ATPase, pH4.3, ×100

Fig. 3 Muscle biopsy.

The random checkerboard distribution of fiber types is disturbed in ATPase reacted section of the biceps brachii muscle from patient 1. The pathological features suggest neurogenic changes. (Bar = 200 μm).



Toluidine blue, ×400

Fig. 4 Sural nerve biopsy.

The density of large myelinated fibers is moderately decreased. Demyelinated fiber is absent. Inflammatory cell is absent. Some of myelinated fibers shows axonal atrophic changes. (Bar = 20 μm).

立筋と右大腿直筋で亢進し, fibrillation potential, fasciculation potential などの脱神経所見を認めた. 随意収縮では前脛骨筋を除き高振幅, 長持続の運動単位を認め, 最大収縮では干渉波の低下を認めたことから神経原性変化を示唆する所見だった. 前脛骨筋では十分な収縮が得られず運動単位の評価ができなかった (Table 2). 左上腕二頭筋の筋病理では, type I fiber, type II fiber いずれも fiber type grouping を認め慢性的な神経原性変化が考えられた (Fig. 3). 腓腹神経の神経病理では, 大径有髄線維密度が低下しまばらに脱落の強い部分も認め, 軸索萎縮様の所見もみられた (Fig. 4). 呼吸機能検査は 1 回換気量 2.86 l, % 肺活量 77.7%, 1 秒率 109.8% で拘束性障害を認めた. 血液ガス分析は pH 7.432, pO₂ 104.1 mmHg, pCO₂ 33.7 mmHg, HCO₃ 22.0 mmol/l と特記なかった.

頭部 MRI では特記所見なく, 腰部 MRI では腰部脊柱管狭窄症を示唆する所見と, Th11 と L2 に Schmorl 結節を認めた. Th11 と L2 は軽度の楔状変形を認め, 軽微な圧迫骨折が疑われた.

臨床経過: 2016 年 11 月各種精査を行い, 遺伝性神経疾患が疑われたことから遺伝子検査を提出したところ, 次世代シーケンス法による解析にて senataxin (SETX) c.8C>T, p.T31 ヘテロ接合体が判明し, ALS4 と診断した.

症例 2: 73 歳男性 (症例 1 の父)

主訴: 四肢筋力低下

既往歴: 頸椎後縦靭帯骨化症を近医で指摘されたことがある. 若いころに他院で HSP の診断を受けていた.

現病歴: 24 歳頃から周囲から歩行の異常を指摘されるようになり, 30 歳頃からは歩行困難感を自覚するようになった. 歩行困難感は徐々に進行した. 40 歳頃からはつたい歩きとなり, 40 歳代後半からは歩行ができなくなった. 60 歳代後半からは下肢が全く動かなくなり, 同時期頃から徐々に上肢の筋力低下も自覚するようになった.

現症: 一般身体所見は特記なかった.

神経学的所見: 意識は清明であり, 脳神経領域では構音障

害を認め特にラ行の発音が拙劣だった。舌は明らかな萎縮や線維束性収縮は認めなかった。上肢筋力は近位筋で MMT2~3 程度、遠位筋は MMT1~2 程度だった。下肢筋力は近位筋・遠位筋とも MMT0 で著明な筋力低下を認め、痙性所見は認められなかった。四肢は全体的に筋萎縮を認めていた。反射については上肢で大胸筋反射を認めるものの、上腕二頭筋反射は明らかな亢進は認めなかった。両側とも逆説性三頭筋反射を認めたが、頸椎後縦靭帯骨化症の既往があり、その影響と考えられた。下肢の反射は消失しており、病的反射は認めなかった。感覚系については、触覚の異常は認めなかったが、温度覚は、左下肢で低下していた。振動覚は両上肢で 16 秒であったが、膝や外果では両下肢ともに消失していた。

臨床経過：症例 1 の父であり遺伝性神経疾患の可能性を考え遺伝子検査を施行したところ、本症例でも *SETX* c.8C>T, p.T3I ヘテロ接合体が判明し ALS4 と診断した。

考 察

本家系は緩徐に進行する四肢筋力低下と濃厚な家族歴から遺伝性神経疾患を考え、遺伝子検査を施行したところ *SETX* 遺伝子変異を認めた。

本家系では症例 1 の母親の遺伝子検査は施行できておらず、共分離は確認できなかったが、本遺伝子変異における *In silico* 解析結果は SIFTSCORE 0.002, SIFT_PRED damaged, PROVEANSCORE -1.407, PROVEAN_PRED Neutral, Polyphen2_SCORE 0.911, Polyphen2_PRED damaged, MutationAssessor_SCORE 0.805, MutationAssessor_PRED Low damage, CONDEL_PRED damage となっており、また *SETX* 遺伝子は種を超えて保存されていること (Table 3) から、本遺伝子変異は有意な所見と考えられた。さらに、本遺伝子変異が既報告²⁾の変異と同一だったことから ALS4 と診断した。

ALS4 はまれな常染色体優性遺伝の家族性 ALS で多くは 25 歳未満の若年で発症する。極めて緩徐に進行し、寿命に影響を与えない。上位・下位運動ニューロン症候をともに認め、遠位筋優位の左右対称性の筋力低下と筋萎縮を呈し、典型例では球症状を認めない¹⁾。*SETX* 遺伝子は、ALS4 の原因遺伝子として 2004 年に Chen ら²⁾に同定され、アメリカ・ベルギー・オーストリアなど欧米諸国を中心に ALS4 家系が報告されて

いる³⁾。本邦における ALS4 は、2012 年に Saiga らが 1 例を報告⁴⁾しているが、本邦からの ALS4 家系の報告は我々が渉猟しうる範囲では他に認めず、本家系は極めてまれな 1 家系と考えられた。

Senataxin は DNA/RNA helicase ドメインを有し、RNA プロセッシングに関与すると考えられている。*SETX* 遺伝子は小脳性運動失調、眼球運動失行、末梢神経障害を特徴とする劣性遺伝性の ataxia-oculomotor apraxia type 2 (AOA2) の原因遺伝子としても報告されている⁵⁾⁶⁾が、ALS4 は遺伝子変異により本来の機能とは無関係の未知の毒性を発揮する (gain of toxic function) ことで発症する一方、AOA2 は *senataxin* の機能が低下する (loss of function) ことで発症する⁷⁾ため、臨床像が異なると考えられている。AOA2 では α -fetoprotein が上昇することがいわれているが、ALS4 で α -fetoprotein についての検討は、渉猟しうる範囲では認められなかった。本症例では α -fetoprotein の測定を行っておらず、今後の検討する必要があると考えられた。

運動ニューロン疾患類似の症状を呈する HSP やシャルコー・マリー・トゥース病などの遺伝性末梢神経障害、成人型 GM2 ガングリオシドーシスは家族性 ALS の鑑別疾患となる¹⁾。本症例 1・2 はともに *SETX* 遺伝子 c.8C>T, p.T3I ヘテロ接合体の変異を認めたが、同様の変異を有する既報告²⁾⁸⁾の ALS4 と併せて臨床的特徴を検討した (Table 4)。本家系では比較的発症年齢が高齢であったが、他の報告においても腱反射亢進・病的反射陽性・下肢優位の四肢筋力低下を認める症例が多く、症例 1・2 と同様に両下肢の痙性対麻痺から発症し、徐々に上肢筋力低下も加わってくる事が考えられた。一方、HSP は緩徐進行性の両下肢の痙性対麻痺を主徴とすることから、いずれも痙性対麻痺で発症する点で類似しており、臨床症状だけで鑑別するのは困難であると考えられた。よって、臨床症状と家族歴から HSP と診断され遺伝子検査を施行されていない症例・家系の中には、ALS4 未診断例が存在する可能性がある。

当初、Rabin らは ALS4 にて感覚神経伝導検査や Quantitative sensory testing、皮膚生検での皮下感覚線維は正常と報告⁹⁾したことから、ALS4 では感覚は正常とする報告¹⁰⁾がある。しかし、本家系においては症例 1 では臨床所見として感覚障害を認めなかったが、腓腹神経生検にて軸索障害を認め、症例

Table 3 Sequence alignment for amino acids revealed the mutation site.

3

<i>SETX</i> -Human	M	S	T	C	C	W	C	T	P
<i>SETX</i> -Mouse	M	S	T	C	C	W	C	T	P
<i>SETX</i> -Rat	M	S	T	C	C	W	C	T	P
<i>SETX</i> -Cat	M	S	T	C	C	W	C	T	P
<i>SETX</i> -Cow	M	S	T	C	C	W	C	T	P
<i>SETX</i> -Frog	M	S	T	C	R	W	C	T	P

It is conserved across different species. *SETX*: senataxin.

Table 4 Clinical features of ALS (amyotrophic lateral sclerosis) 4 with Senataxin mutation, p.T3I.

Reference	Age of onset	Age at examination	Weakness UL	Weakness LL	Reflexes UL	Reflexes LL	Babinski sign	Sensory abnormalities
De Jonghe ⁸⁾	6	60	+++	+++	Weak	Weak	-	-
	12	45	++	+++	Brisk	Brisk	+	-
	< 5	34	+	++	Brisk	Brisk	+	-
	6	27	++	++	Brisk	Brisk	+	-
	15	18	-	++	Brisk	Brisk	+	-
	6	11	+	++	Brisk	Brisk	-	-
	6	6	-	-	Brisk	Brisk	-	-
Our cases	Late 10s	44	+	++	Brisk	Brisk	-	-
	20s	73	+++	+++	Normal	Weak	-	+

UL = upper limbs; LL = lower limbs. Weakness (on the MRC scale: - = 5/5; + = 4/5; ++ = 2-3/5; +++ = complete paralysis): UL = strength in intrinsic hand muscle; LL = strength in tibialis anterior. Babinski sign, sensory abnormalities: + = present, - = absent.

2では温度覚・振動覚・関節位置覚の障害を下肢優位に認められた。さらにChenらはALS4の剖検例から感覚神経における軸索障害を報告²⁾している。したがってALS4においては、当初臨床所見としては認めないほどの潜在的な感覚神経の障害が起こっているが、進行により感覚神経も障害され症状が出現する症例が存在する可能性が考えられた。

本報告の要旨は、第214回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) 渡辺保裕, 中島健二. 家族性ALS. 祖父江元編. ALSと関連運動ニューロン疾患 家族性ALS. すべてがわかるALS(筋萎縮性側索硬化症)・運動ニューロン疾患 (アクチュアル脳・神経疾患の臨床). 東京: 中山書店; 2014. p. 94-99.
- 2) Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, et al. DNA/RNA helicase gene mutation in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 2004;74:1128-1135.
- 3) 山下 徹, 阿部康二. その他の若年性ALS (ALS4, ALS5, ALS16). 水澤英洋編. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ

- 4) Saiga T, Tateishi T, Torii T, et al. Inflammatory radiculoneuropathy in an ALS4 patient with a novel *SETX* mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:763-764.
- 5) Moreira MC, Klur S, Watanabe M, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet* 2004;36:225-227.
- 6) 織田雅也, 和泉唯信, 梶 龍兒. 家族性ALSの原因遺伝子. 岩田誠編. *Brain and Nerve* 2011;63:165-170.
- 7) 雑賀 徹, 吉良潤一. Case Study CASE5. 幼少時から凹足があり, その後, 四肢筋力低下, 感覚障害. 排尿障害が出現し, 緩徐進行性の経過を示した41歳男性. 祖父江元編. すべてがわかるALS (筋萎縮性側索硬化症)・運動ニューロン疾患 (アクチュアル脳・神経疾患の臨床). 東京: 中山書店; 2013. p. 356-360.
- 8) De Jonghe P, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuropathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? *Brain* 2002;125:1320-1325.
- 9) Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1999;122:1539-1550.
- 10) Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview [Internet]. Seattle: University of Washington; 2015 Feb [cited 2016 Nov 27]. Available from: <http://www.genetests.org>.

Abstract

**A amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 4 family misdiagnosed as hereditary spastic paraplegia
—a case report—**

Takaki Taniguchi, M.D.¹⁾, Youichi Hokezu, M.D.¹⁾, Takashi Okada, M.D.¹⁾, Masato Ishibashi, M.D.¹⁾, Akihiro Hashiguchi, M.D., Ph.D.²⁾, Eiji Matsuura, M.D., Ph.D.²⁾ and Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Oita Prefectural Hospital

²⁾Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

We report a 44 years old man with slowly progressive muscular atrophy of the extremities for over 30 years. He experienced difficulty in walking in his 10's and was diagnosed as hereditary spastic paraplegia (HSP) in his 20's. And then, muscle atrophy of the extremities slowly progressed especially in his distal muscles. Sensory axonal neuropathy was detected with sural nerve biopsy. His father and uncle have been diagnosed as HSP in their early days. His father noticed weakness of his leg in his 20's. He lost motor function of the leg in his 60's. In addition, marked disturbance of thermal sensation, vibration, and sense of position were found by physical examination. Our genetic study detected senataxin (*SETX*) gene mutation (c.8C>T,p.T3I) in the blood of those two patients, and they had been identified as family cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 4. As clinical symptoms of ALS4 would be similar to those of HSP at the onset, we suggest considering ALS4 in seeing patients with HSP without gene diagnosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:685-690)

Key words: familial amyotrophic lateral sclerosis, spastic paraplegia, sensory disturbance, *SETX* gene
