

首下がりを中心としたアレキサンダー病の1例

前田憲多郎^{1)*} 岩井 克成¹⁾²⁾ 小林 洋介¹⁾
 辻 裕丈¹⁾ 吉田 誠克³⁾ 小林 靖¹⁾

要旨：症例は受診時51歳女性。6年前より頸部の重みを自覚。1年前から頸部伸展障害が増悪し、歩行障害が加わった。首下がりを中心として当院を受診した。頸部伸展筋力低下、構音・嚥下障害、頻尿・便秘を認め、両側バビンスキー徴候陽性であった。歩行は小刻みかつ痙性様であった。頭頸部MRIで延髄・脊髄の萎縮を認めた。遺伝子検査でGFAPに本邦ではこれまで報告のない変異p.Leu123Pro (c.368T>C)を認め延髄・脊髄優位型アレキサンダー病 (Alexander disease; AxD) (2型)と診断した。首下がりを中心とする (AxD) の報告は散見されるものの、本例は首下がりを中心とした点が特徴であり、その機序に対する考察を加えて報告する。

(臨床神経 2018;58:198-201)

Key words：アレキサンダー病、首下がり、錐体路

はじめに

アレキサンダー病 (Alexander disease; AxD) は病理学的にグリア線維酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein; GFAP) や熱ショック蛋白などから構成されるローゼンタール線維をアストロサイトの細胞質に認めることを特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。約98%の症例でGFAPの変異を認める¹⁾。臨床的には大脳型 (1型) と延髄・脊髄優位型 (2型)、中間型 (3型) に分類される。今回我々は首下がりを中心として来院し、特徴的な頭頸部MRI画像からAxDを疑い、遺伝子検査にて本邦ではこれまで報告のないp.Leu123Pro (c.368T>C)変異を認めた症例を経験した。2型AxDは構音障害や歩行障害、自律神経障害を中心とするが、本例同様首下がりを中心とする症例報告も散見²⁾⁻⁴⁾される。首下がりを中心とするAxDの症状の一つと考えられ、その機序についての考察を加えて報告する。

症 例

症例：51歳、女性

主訴：首下がり

既往歴：12歳；側弯症手術、30歳；右足骨折。

家族歴：類症なし、血族婚なし。

現病歴：受診6年前 (45歳) から頸部の重さを自覚した。2年前から起き上がり難さも出現し、1年前から頸部伸展障害

の増悪、歩行障害が加わり、当科を受診した。

来院時一般身体所見：身長149cm、体重39.2kg、血圧94/59mmHg、脈拍89回/分で異常なし。

神経学的所見：意識清明で認知機能正常であった。嚥下・構音障害軽度あり。首下がりあり。振戦・筋強剛なし。頸部ジストニアを示唆する安静仰臥位での頸部の屈曲は認めなかった。歩行は小刻みな痙性歩行様であった。徒手筋力テストは左右差なく、頸部伸展4-、頸部屈曲4+、上肢近位4+、上肢遠位5、下肢近位4+、下肢遠位5で四肢筋に明らかな萎縮なし。失調はなく、表在感覚・深部感覚に異常なし。頻尿・便秘あり。深部腱反射は正常で、両側Babinski徴候陽性であった。

検査所見：血液検査のうち一般生化学、血算はCK値を含め正常で、抗アセチルコリン受容体抗体・抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体は基準値内であった。針筋電図検査は頸椎傍脊柱筋、前脛骨筋、第一背側骨間筋、総指伸筋、三角筋、僧帽筋に対して施行し、いずれも中枢性の障害を示唆するごく軽度の干渉波の低下を認めるのみで筋原性や神経原性変化を示唆する所見はなかった。頭部・脊髄MRIでは基底核にT₁強調像・T₂強調像・FLAIR像で淡い信号上昇を対称性に認め、延髄から胸髄にかけて強い萎縮を認めた (Fig. 1)。萎縮部位はT₂強調像やFLAIR像で淡い高信号を呈し、特に延髄ではT₂強調像にて点状高信号域を左右対称性に認めた。頸椎は後弯していた。頸部造影MRIでは頸部伸展筋に造影効

*Corresponding author: 岡崎市民病院脳神経内科 [〒444-8553 愛知県岡崎市高隆寺町字五所合3番地1]

¹⁾ 岡崎市民病院脳神経内科

²⁾ 現：豊橋市民病院神経内科

³⁾ 京都府立医科大学神経内科

(Received October 23, 2017; Accepted January 15, 2018; Published online in J-STAGE on February 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001116

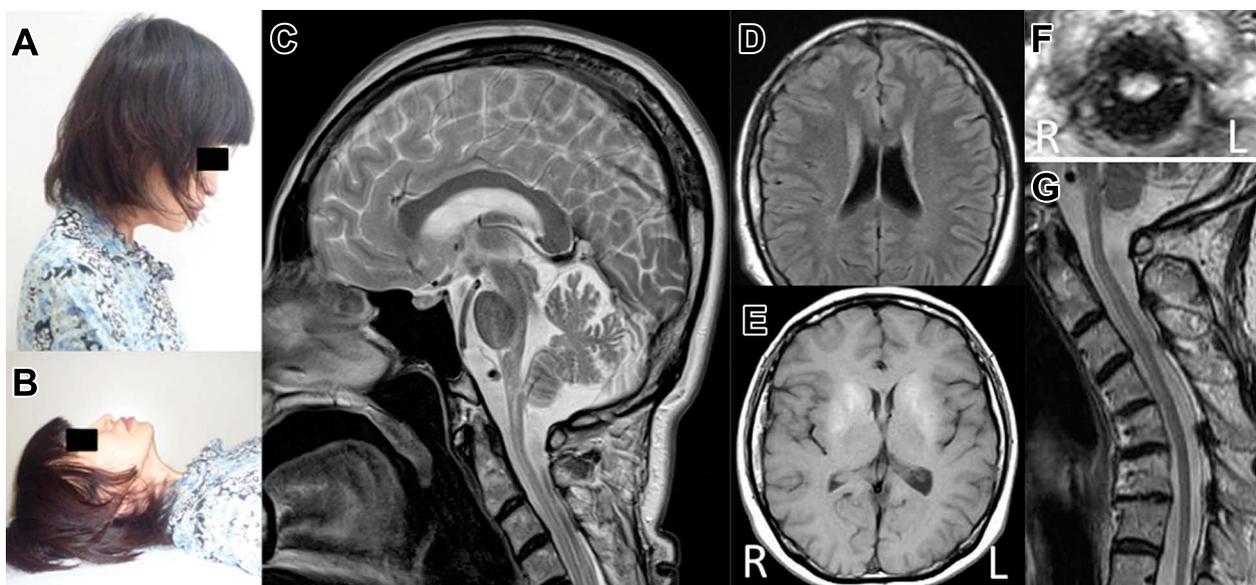


Fig. 1 Lateral view of the patient and MRI findings.

(A) Slightly dropped head in a standing posture. (B) Normal posture in a supine position. (C) Sagittal T₂-weighted MRI (1.5 T; TR 4,000 ms, TE 90 ms) of the brain showed remarkable atrophy and hyperintensity of the medulla. (D) Axial FLAIR images (1.5 T; TR 9,000 ms, TE 108 ms) of the brain showed periventricular hyperintensity. (E) Axial T₁-weighted MRI (1.5 T; TR 530 ms, TE 12 ms) of the brain showed hyperintensity of bilateral striatum. (F) Axial FLAIR images (1.5 T; TR 9,000 ms, TE 108 ms) of the brain showed symmetrical spotting hyperintensity of the medulla. (G) Sagittal T₂-weighted MRI (1.5 T; TR 3,017 ms, TE 84 ms) of the cervix showed spinal atrophy and cervical kyphosis.

果を認めなかった。延髄・脊髄の画像所見から AxD を疑い行った *GFAP* 遺伝子検査で変異 (p.Leu123Pro (c.368T>C)) を認めた。同変異は予測ソフト (PolyPhen-2 および SIFT) にて病原性と予測され、また AxD として矛盾のない画像所見ならびに海外における既報告例⁵⁾ の存在から AxD と診断した。

考 察

AxD は 1949 年に Alexander により初めて報告された進行性白質脳症である⁶⁾。病理学的には乳児例では大脳白質の広範な髄鞘脱落を示し、成人例では延髄と脊髄に病変が著明で強く延髄においては錐体などの限局性の組織崩壊を認める⁷⁾。臨床的には乳幼児期に発症し前頭部優位の大脳白質異常を特徴とする大脳型 (1 型) と学童期以降に発症し延髄・脊髄の萎縮や信号異常を特徴とする延髄・脊髄優位型 (2 型)、中間型 (3 型) に分類される。わが国の患者数は 50 人程度でその半数を 2 型が占める⁸⁾。本例は特徴的な頭頸部 MRI 所見から 2 型と考えられる。2 型 AxD の一般的な症状は痙性麻痺や球症状、自律神経障害、小脳失調などだが、本例では首下がり を主訴に受診した。首下がり を伴う AxD の報告は我々が検索し得た範囲で本例以外に 3 例あり^{2)~4)}、全て本邦からの報告であった (Table 1)。本例を含めた 4 例のうち 3 例が 2 型で、全例に側弯症を認めた。患者数自体が極めて少ないことから、首下がり は AxD において稀ならず見られる症状である可能性がある。首下がりが比較的新しい疾患概念であり症状とし

て注目されてこなかったとも考えられる。

首下がり を呈する疾患は神経疾患、筋疾患、神経筋接合部疾患など多岐にのぼる。運動ニューロン病や筋疾患においては首下がりは疾患自体の発症と機序を同じくすると考えられるが、パーキンソン病においてジストニア、頸部伸展筋の限局性ミオパチー、頸部伸展・屈曲筋の筋緊張の不均衡など様々な機序が想定されているように、必ずしも原疾患の発症とは直接結びつかない機序が想定されている疾患もある⁹⁾。

AxD では病理学的に脱髄を呈し、延髄錐体の組織崩壊や脊髄における錐体路の下行性変性を認めることから上位運動ニューロンの脱髄や脱髄に伴う軸索の変性・脱落による筋力低下が本例の首下がりの原因として最も考えやすい。一方で、側索の脱髄に加え脊髄前角の脱落を認めた報告⁷⁾ など下位運動ニューロン脱落の関与を示唆する報告も散見される。この場合 *GFAP* は坐骨神経など一部を除き末梢神経には発現しないため、脊髄でのアストロサイトの障害により 2 次的に生じたと考えられる。また、筋生検にて赤色ほろ線維を認めた AxD の報告¹⁰⁾ もあり筋障害による筋力低下の可能性もある。これら脱神経や筋原性変化の有無を確認するために針筋電図検査を頸部傍脊柱筋と四肢筋に対して行ったが、中枢性の障害を示唆するごく軽度の干渉波の低下を認めたのみで神経原性・筋原性の変化は認めなかったことから、下位運動ニューロン障害や筋障害の関与は否定的と考えた。頸椎後弯については首下がりに伴う 2 次的なものと考えた。以上の考察から本例の首下がり は錐体路障害によるものと結論付けた。首下

Table 1 Case reports of patients of Alexander disease with dropped head syndrome.

Author/year	Sex	Age	Clinical type	Gene mutations	Main complaint	Other symptom	cervical
1. Sawaishi (1999) ²⁾	M	11	Type 3	not done	seizure (age 2), dropped head (age 11, Orthopedist)	thoracic scoliosis, dysarthria, mild generalized muscle weakness, mental deterioration, bilateral babinski signs	kyphosis
2. Okamoto (2002) ³⁾	F	58	Type 2	p.Val87Gly	unknown	scoliosis, dysarthria, dysphagia, severe weakness of the neck extensor muscle , mild weakness of the limbs, gait disturbance, pneumonia, platal myoclonus, pollakiuria, constipation, bilateral babinski signs	lordosis
3. Yoshida (2015) ⁴⁾	F	58	Type 2	p.Glu210Lys	dropped head , pollakiuria, urinary urgency, gait disturbance	scoliosis, cerebellar ataxia, orthostatic hypotension, sleep apnea, pyramidal sign, rigidity	unknown
4. This case	F	49	Type 2	p.Leu123Pro	dropped head , gait disturbance	thoracic scoliosis, dysarthria, dysphasia, mild weakness of the limbs, pollakiuria, constipation, bilateral babinski signs	kyphosis

がりは文献的にも AxD の 1 症状と考えられるが、本例は首下がりを初発症状とした点特徴であり、首下がりの鑑別診断としても貴重な症例と思われる。

※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) Srivastava S, Naidu S. Alexander disease. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2002 Nov 15. (updated 2015 Jan 8). [cited 2017 Nov 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1172/>.
- 2) Sawaishi Y, Hatazawa J, Ochi N, et al. Positron emission tomography in juvenile Alexander disease. *J Neurol Sci* 1999; 165:116-120.
- 3) Okamoto Y, Mitsuyama H, Jonosono M, et al. Autosomal dominant palatal myoclonus and spinal cord atrophy. *J Neurol Sci* 2002;195:71-76.
- 4) Yoshida T, Mizuta I, Saito K, et al. Characteristic abnormal signals in medulla oblongata-“eye spot” sign. *Neurol Clin Pract* 2015;5:259-262.
- 5) Jany PL, Agosta GE, Benko WS, et al. CSF and blood levels of GFAP in Alexander disease. *eNeuro* 2015;2.pii:ENEURO.0080-15.2015.
- 6) Alexander WS. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain* 1949;72:373-381.
- 7) 橋詰良夫, 吉田眞理, 三室マヤ. Alexander 病における脊髄の病理. *脊髄脊椎* 2010;23:983-986.
- 8) Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, et al. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol* 2011;258:1998-2008.
- 9) 伊澤奈々. Parkinson 病の首下がり症候群における筋電図所見. *神経内科* 2014;81:15-23.
- 10) Nobuhara Y, Nakahara K, Higuchi I, et al. Juvenile form of Alexander disease with GFAP mutation and mitochondrial abnormality. *Neurology* 2004;63:1302-1304.

Abstract**A case of Alexander disease with dropped head syndrome**

Kentaro Maeda, M.D.¹⁾, Katsushige Iwai, M.D.¹⁾²⁾, Yosuke Kobayashi, M.D., Ph.D.¹⁾,
Hirotake Tsuji, M.D.¹⁾, Tomokatsu Yoshida, M.D., Ph.D.³⁾ and Yasushi Kobayashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Okazaki City Hospital

²⁾Present Address: Department of Neurology, Toyohashi City Hospital

³⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

A 51-year-old woman presented with progressive weakness of the neck extensor muscles and gait disturbances since the past 6 years. In addition, she presented with symptoms such as dysarthria, dysphagia, bladder, and rectal disturbances. Bilateral plantar reflex was positive. Her gait was short-stepped-spastic. Brain and cervical MRI showed atrophy of the medulla and spinal cord. As these imaging features were suggestive of Alexander disease (AxD), we sequenced the *GFAP* gene. We identified a heterozygous c.368T>C missense mutation of the *GFAP* gene in the patient. This was the first case of the mutation in Japanese patients, and subsequently, she was diagnosed with AxD type 2. There are a few studies which reported that patients with AxD complained of dropped head syndrome. Dropped head syndrome can be the initial manifestation of AxD.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:198-201)

Key words: Alexander disease, dropped head syndrome, pyramidal tract
