

繰り返す意識消失と転倒を契機に急激に増悪する 歩行障害を認めた Alexander 病の 1 例

松山 友美^{1)*} 佐竹真理恵¹⁾ 亀井僚太郎²⁾ 吉田 誠克³⁾

要旨：41 歳女性。20 歳から小刻み歩行, 21 歳から意識消失を繰り返した。34 歳時頭部 MRI で大脳深部白質病変を認めたが確定診断に至らず。41 歳時に転倒・頭部打撲を契機に歩行障害が増悪。注視眼振, 発語障害, 腱反射亢進, 病的反射陽性, 自力歩行不能だった。頭部 MRI にて延髄と上位頸髄の高度萎縮, GFAP 遺伝子に p.R79H 変異を認め Alexander 病 (Alexander disease; AxD) と診断。意識消失の成因として起立性低血圧と血管迷走神経性失神, 心因性非てんかん発作が考えられた。転倒・頭部外傷を契機に歩行障害が急激に増悪した経過は AxD の病態および管理を考える上で重要である。

(臨床神経 2020;60:137-141)

Key words : Alexander 病 (AxD), 意識消失, けいれん, 心因性非てんかん発作, 転倒

はじめに

Alexander 病 (Alexander disease; AxD)¹⁾ は 1949 年 Alexander によって初めて報告された一次性アストロサイト疾患で 98% 以上の症例で GFAP 遺伝子変異を認める。日本国内での AxD の罹患頻度は 270 万人に一人と推測される非常に稀な疾患である²⁾。さらに発症年齢, 神経症状は多様であり, 早期診断に難渋することが多い。今回我々は 21 歳から意識消失を繰り返し, 大脳深部白質に病変を認めたが確定診断に至らず, 21 年経過した 41 歳時に転倒を契機に歩行障害が急激に増悪, GFAP 遺伝子検査にて確定診断した AxD の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：41 歳, 女性

主訴：急速に進行する歩行障害

既往歴：15 歳の時低身長であり, 小人症疑いで成長ホルモンを検査したが有意所見は認めなかった。

家族歴：両親に血族結婚なし。

妊娠分娩歴：妊娠経過に異常はなく, 正常分娩で出産, 体重は 2,800 g。

発達歴：頸定 3 ヶ月, 独歩 1 歳, 言語発達は正常であった。

現病歴：20 歳から歩行時に歩幅が狭いことを母が気づいて

いたが, 通勤などの日常生活には支障なく, 独居生活を送っていた。駆け足も遅いが可能であった。21 歳から時折意識消失が出現した。意識消失は半年に 1 回出現, 32 歳から 1 ヶ月に 1 回の頻度で出現した。ほぼ毎回けいれんを伴っていたため前医にて抗てんかん剤が投与された。34 歳時の頭部 MRI にて側脳室周囲から大脳深部白質にかけて T₂WI, FLAIR にて高信号域を認めたため当科紹介受診した。低身長, 禿頭, 側彎, 病的反射陽性, 軽度の小刻み歩行を認めた。当初は cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy (CADASIL) を疑い HTRA1 および Notch3 遺伝子の検索を行ったが変異を認めず, 経過観察とした。意識消失はその後も頻繁に生じ, 年に 10 回救急搬入された時期もあった。意識消失時はほぼ毎回呼名に反応なく, 両側眼球上転, 開口, 強直状態, 両側上肢の小刻みな震え, 浅呼吸を認めていた。頭部打撲を伴ったことはなかった。脳波検査を繰り返し施行したが明らかな異常波を認めず抗てんかん剤の投与にても改善は認めなかった。36 歳時, てんかん専門病院でビデオモニタリングを施行, 施行中 5 回発作があったが, てんかん性放電は認めなかった。また, WAIS-III は FIQ = 81 (VIQ = 86, PIQ = 79), 言語理解 = 86, 作動記憶 = 92, 知覚統合 = 89, 処理速度 = 63 で, 知的水準は境界線から平均以下の範囲で IQ に有意差は認めなかったが, 処理速度のみ障害域であり知的

*Corresponding author: 国家公務員共済組合連合会浜の町病院神経内科 [〒 810-8539 福岡市中央区長浜 3 丁目 3-3]

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会浜の町病院神経内科

²⁾ 国家公務員共済組合連合会浜の町病院放射線科

³⁾ 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科

(Received July 4, 2019; Accepted October 8, 2019; Published online in J-STAGE on January 19, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001341

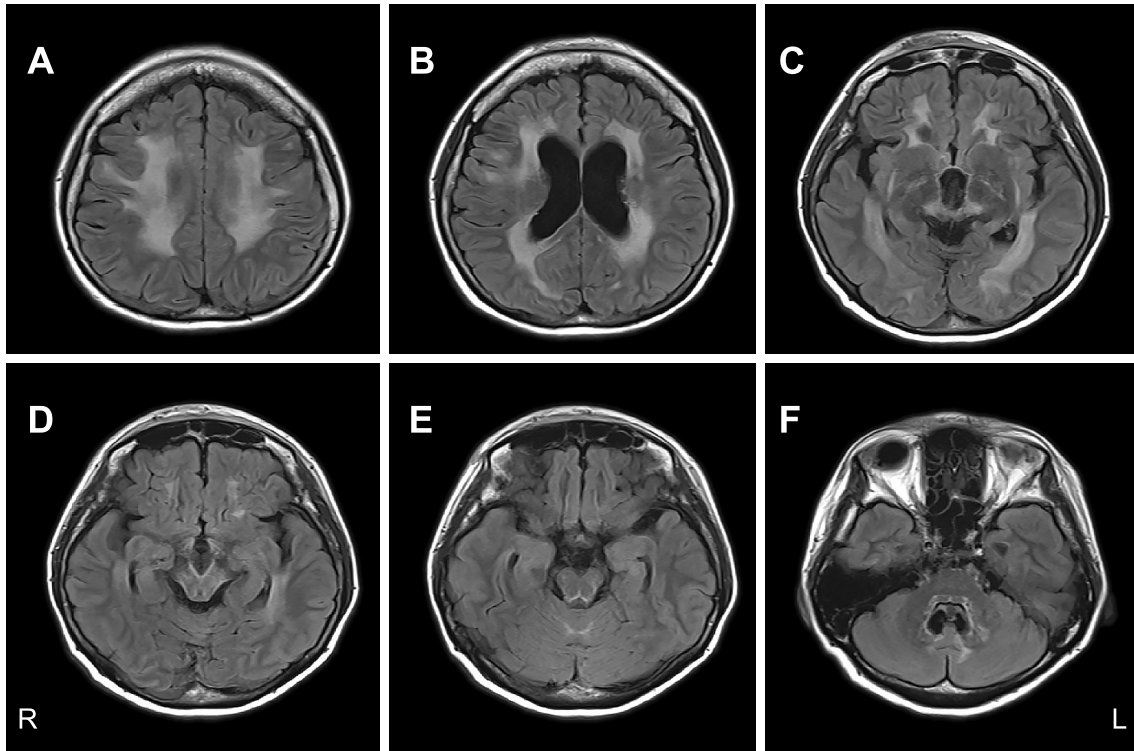


Fig. 1 Brain MRI findings of this case.

A, B, C, D, E, F: FLAIR image (Axial, 3.0 T; TR 11,000 ms, TE 96 ms). A hyperintense area was found from around the lateral ventricle to the deep cerebral white matter on brain MRI on FLAIR. Furthermore, we recognized a high signal intensity area along the fourth ventricle bottom, tegmentum mesencephali and the brainstem surface.

障害と考えられた。これらの結果から心因性非てんかん発作 (psychogenic non-epileptic seizure; PNES) と判断して抗てんかん剤を中止した。38歳から意識消失の頻度は少なくなり、39歳を最後に通院は自己中断した。最終診断時には小声、病的反射陽性、軽度の小刻み歩行を認めたが、経過中に増悪は認めなかった。41歳時に通行人と接触して転倒、頭部打撲、以降急激に歩行障害が増悪し、約2ヶ月の間に3回頭部打撲を伴う転倒を生じたことを契機に当院に入院した。

入院時所見：身長140.5 cm、体重37.4 kg、体温35.5°C、臥位で血圧118/73 mmHg、脈拍96/分、整、坐位で血圧77/63 mmHg、脈拍96/分、整、立位での血圧は測定不能で起立性低血圧所見を認めた。前額部正中やや頭側に3×3 cmの挫創を認め、8針縫合した。禿頭、側弯を認めた。

神経学的所見：意識清明、左眼外斜視、両側水平方向で注視眼振、発声・発語不明瞭を認めた。四肢筋力正常、四肢腱反射は著明に亢進、病的反射陽性、起立・歩行には介助を要し、小刻み・痙性歩行を認めた。

検査所見：血算に異常なく、血液生化学ではCK正常、ビタミンB1、B12正常、血清抗HTLV-I抗体陰性であった。甲状腺機能、耐糖能機能、極長鎖脂肪酸は正常であった。髄液検査では髄液細胞数および蛋白、IgG index、ミエリン塩基性タンパクは正常、オリゴクローナルバンドは陰性であった。改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa dementia rating

scale-revised; HDS-R) は30点であった。

頭部単純MRIにて側脳室周囲から大脳深部白質にかけてT₂WIおよびFLAIR高信号域、また第4脳室底や中脳被蓋など脳幹の表面に沿ったFLAIR高信号域を認めた (Fig. 1)。造影効果は認めなかった。頸椎および頭部MRIの矢状断にて延髄や上位脊髄の高度の萎縮を認めた (Fig. 2)。橋の形態は保たれていた (Fig. 2)。胸椎MRIにて胸髄萎縮は認めなかった。

画像所見からAxDを強く疑ったためGFAP遺伝子検査を実施したところ exon 1 に既知の p. R 79 H (c.250 G>A) 変異を認めたため AxD の診断に至った。

考 察

AxDは発症年齢によって乳児型 (2歳未満の発症)、若年型 (2歳以上、12歳未満の発症)、成人型 (12歳以上の発症) に分類される。また厚生労働省の研究班では臨床症状と画像所見に基づいた大脳優位型 (1型)、延髄・脊髄優位型 (2型)、中間型 (3型) の臨床病型を提唱している²⁾。延髄・脊髄優位型は球麻痺、運動失調、痙性麻痺、自律神経症状などの多彩な神経徴候を呈する。

本症例の特徴の一つは繰り返す意識消失である。Spritzerら³⁾はAxDにて高頻度に認められる自律神経症状として便秘、尿失禁、括約筋機能障害といった膀胱直腸障害を挙げている

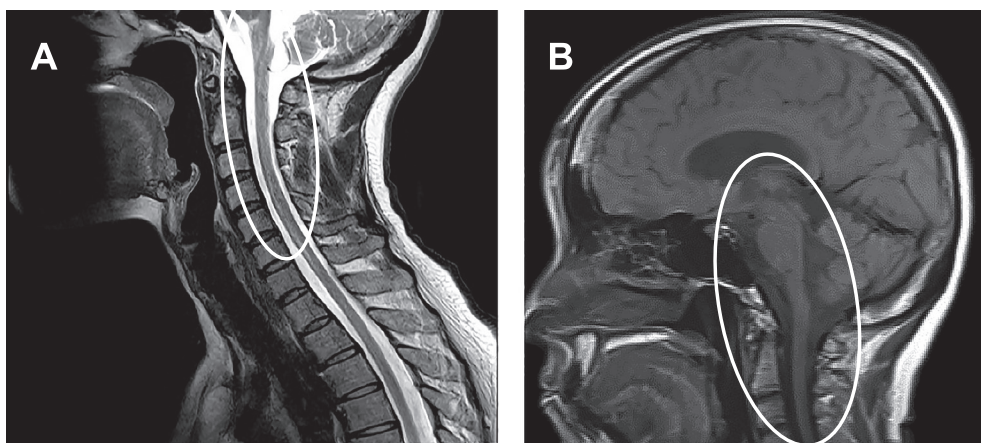


Fig. 2 MRI findings of this case.

A) Cervical MRI findings. T₂ weighted image (Sagittal, 3.0 T; TR 5,000 ms, TE 87 ms). B) Brain MRI findings. T₁ weighted image (Axial, 3.0 T; TR 500 ms, TE 18 ms). Severe atrophy of the medulla oblongata and upper cervical cord was observed with a well-preserved pontine base (peculiar disproportionate atrophy like a “tadpole”). We did not recognize the thoracic cord atrophy on thoracic spine MRI.

が、起立性低血圧⁴⁾⁵⁾や低体温発作、中枢性無呼吸⁶⁾など多彩な自律神経障害が報告されている。本症例では21年間繰り返す意識消失を認めたが2種類のパターンが推測された。一つは歩行時や立位時に眼前暗黒感に続いて生じる起立性低血圧に伴う失神で年に1~2回生じた。入院中の観察でも臥位から座位姿勢をとる時や車椅子への移乗時に意識消失が出現し、臥位姿勢に戻すと5分ぐらいで改善した。Schellong testでは著明な起立性低血圧所見を認めた。大崎ら⁴⁾および野原ら⁵⁾は起立性低血圧を伴うAxDの症例を報告しているが意識消失の記載はなかった。もう一つの意識消失のパターンは職場で坐位にて長時間仕事をしたり、不安や緊張、注意されたり、仕事部署が変わるなど強いストレスを感じる時に生じるものであった。症状は呼名に反応なく時には閉眼のまま細かい瞬きをしたり、時には両側眼球上転、開口、四肢強直、両側上肢の細かい震えを伴ったりした。鑑別診断としててんかん発作、失神およびPNESが考えられた。繰り返し施行した脳波検査や、ビデオ脳波にて5回発作があったがいずれもてんかん性放電を認めず、てんかん発作は否定的であった。本症例において意識消失および随伴する症状の持続時間は数秒の時もあれば数秒間の発作を繰り返しながら1分以上、時には15分から1時間にも及ぶこともあった。持続時間の長い発作の中には来院時血圧が70/49 mmHgと低血圧を認める時もあったが、多くの場合収縮期血圧が100 mmHgを超える正常血圧であった。一般的に失神の持続時間の多くは1分以内と比較的短く、本症例においても持続時間が1分以内、あるいは持続時間が1分を超えても低血圧を認めた発作は反射性失神の中の血管迷走神経性失神の可能性を考えた。診断にはhead-up tilt testが有用であるが、本症例に関しては実施できなかった。血管迷走神経性失神の病態機序として心臓、末梢血管と脳幹部(延髄孤束核)の反射経路の障害が考えられており、延髄を病変の主座とする成人発症のAxDの病態を考

るうえで興味深いと考えた。一方で、正常血圧下で持続時間の長い発作はPNESの可能性を考えた。本症例は36歳時にてんかん専門病院でビデオモニタリングを施行、施行中5回発作があったが、その臨床症状は片手でベッド柵を叩く、両手を屈曲、伸展させるものであり、夜間にも発作を認めたがいずれも覚醒時正常脳波であり、PNESを支持する所見と考えられた。けいれんは成人発症のAxDにおいては比較的まれであり⁷⁾⁸⁾、検索した範囲ではAxDとPNESの関連に言及した報告はなかった。Pareysonら⁸⁾は成人発症AxDの自験11例(26~64歳)とレビューした25例(30~64歳)のシリーズ分析で3人の患者が経過中にけいれんを生じたと記載したが脳波の詳細な記述はなく、いずれもPNESについては言及していなかった。Zaverら⁹⁾は瞬き、無反応が10分間持続したため救急搬送された25歳白人女性の成人発症AxDを報告した。この症例は経過中に不安症、うつ病の診断を受けていた。脳波はびまん性徐波で、中等度から重度の非特異的脳障害状態を示したとされていたがビデオ脳波は実施しておらず、やはりPNESについての記載はなかった。我々の症例は抑うつ、不安症、軽度の知的障害(処理速度低下)を認め、けいれんに関してはビデオ脳波を詳細に検討したうえでPNESと診断した。AxDの病態機序として変異GFAPによるアストロサイトの機能障害が推察されているが、アストロサイトは高次脳機能や精神活動にも関与することが報告され、その機能障害と神経症、うつ病、統合失調症などの精神疾患の関与が推測されている¹⁰⁾¹¹⁾。うつ症状で発症したAxDの報告¹²⁾や上記Zaverら⁹⁾の症例でも経過中に不安症、うつ病の診断を受けていた。我々の症例においてもアストロサイト機能障害と関連して神経症、うつ病を発症、これらに伴う不安症や気分障害、さらに知的障害が加わり、ストレス脆弱性を来し、頻繁に発症する血管迷走神経性失神およびPNESに寄与した可能性を考えた。不安症、うつ病などの精神症状を伴うAxD患者

Table 1 Case reports of patients of Alexander disease (AxD) with fall.

Author/year	Case Sex/Age	Gene mutation	Main complaint	Other symptom	MRI finding
1. Namekawa 2002 ¹⁷⁾	M/51	R276L	fall (age 33) → head trauma, spastic tetraplegia falls again (age 51) → bedridden, died (age 53)	spastic tetraplegia dysarthria dysphagia aspiration pneumonia	severe atrophy of the medulla and upper cervical cord atrophy of the cerebral hemispheres, cerebellum, midbrain
2. Zang 2012 ¹⁴⁾	M/2	R88S	fall → paraplegia	lower limb tendon hyperreflexia bilateral Babinski sign	frontal dominated cerebral white matter lesions
	F/5	N77K	fall → paraplegia	lower limb tendon hyperreflexia	not done
3. Nakachi 2014 ¹⁶⁾	M/50	N.D.	fall → right hemiplegia	dysarthria, spasticity bilateral Babinski sign paralysis	atrophy of the medulla and cervical cord
	F/74	N.D.	fall → abasia	mild dysphagia, gait disturbance	atrophy of the medulla and cervical cord
4. Lee 2017 ¹³⁾	M/68	D128N	fall → gait disturbance	dysphagia, dysarthria, dysphonia, truncal ataxia, nystagmus limb tendon hyperreflexia bilateral Babinski sign	atrophy of the medulla, upper cervical cord high signal intensity of the cerebellar dentate nuclei
5. Tamura 2018 ¹⁵⁾	M/73	E374D	fall → right hemiplegia, assisted walking	gaze nystagmus bulbar palsy right spastic paralysis limb tendon hyperreflexia	abnormal signal of the medulla and cervical cord
6. This case	F/41	R79H	loss of consciousness (age 21) fall (age 41) → head trauma, spastic gait	convulsion orthostatic hypotension short stature, thoracic scoliosis gaze nystagmus limb tendon hyperreflexia bilateral Babinski sign	atrophy of the medulla and upper cervical cord deep cerebral white matter high signal of the surface on brain stem

が意識消失, けいれんを生じた時には PNES も念頭に置いて注意深い観察とビデオ脳波などによる詳細な原因検索が必要と思われた。

本症例のもう一つの特徴は転倒を契機に歩行障害の増悪を認めたことである。21年間の長期にわたって小刻み歩行の進行はほぼ停止状態であった。しかし, 41歳時に転倒と頭部打撲を契機に歩行障害が増悪, 自力で起立・歩行不能になった。Lee ら¹³⁾は転倒後に歩行障害が増悪した68歳の症例を報告, Zang ら¹⁴⁾は AxD の約40%が発熱や転倒を契機に症状が増悪したと指摘した。本邦からも転倒を契機に歩行障害が増悪した AxD の症例報告が散見される^{15)~17)}(Table 1)。Namekawa ら¹⁷⁾は転倒にて頭部外傷, その後進行性の右優位の痙性四肢麻痺を認めた剖検例を報告した。その病理組織所見は, 両側延髄錐体, 特に左側錐体の神経線維のほぼ全体的な枯渇状態, 頸髄の外側および前側皮質脊髄路の退化, アストロサイトおよびマクローファージの浸潤であった。Cotrina ら¹⁸⁾は AxD のモデルマウスで, 頭部外傷後 (traumatic brain injury; TBI) に反応性グリオシスの増多を観察した。てんかんや梗塞, 脳挫傷の時は損傷部位近傍のアストロサイトは, 形態変化を伴う大規模な遺伝子発現変動を起こし反応性アストロサイトに分化, この反応性アストロサイトは炎症性サイトカインの放出やプロテオグリカンの発現などにより神経細胞死を誘発あるいは軸索の再投射を妨げるといった負の作用をもつことが知られている¹⁹⁾²⁰⁾。Jin ら²¹⁾はラットモデル実験で TBI 後にアス

トログリオシスが増多し, 神経細胞死が誘発されたと報告した。本症例においては転倒を契機に歩行障害が増悪した機序の一つとして延髄・脊髄が萎縮, 神経細胞が枯渇し脆弱した状態で転倒・頭部外傷という物理的負荷がかかることで損傷周辺に反応性グリオシスが増多し, さらなる神経細胞死を誘発することで錐体路機能がさらに低下した結果, 歩行障害が増悪したのではないかと推測した。AxD の増悪因子の一つとして転倒や頭部外傷が関与する可能性がある。

若年および成人発症の AxD は臨床症状および経過が多彩である。本症例は起立性低血圧, 反射性失神 (血管迷走神経性失神), PNES が混在した繰り返す意識消失と21年間停止状態であった歩行障害が転倒を契機に急速に増悪した点が特徴的であった。AxD の自然経過および臨床病態, 症状の発症および増悪因子を理解する上で貴重な症例と考え報告した。

本報告の要旨は, 第225回日本神経学会九州地方会で発表した。

※著者全員に本論文に関連し, 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) Alexander WS. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain* 1949;72:373-381.
- 2) 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.
- 3) Spritzer SD, Zarkou S, Ireland SP, et al. Autonomic dysfunction in adult-onset Alexander disease: a case report and review of the literature. *Clin Auton Res* 2013;23:333-338.
 - 4) 大崎理史, 関谷博顕, 本岡里英子ら. 自律神経障害を呈した Alexander 病の 1 例 (会). *臨床神経* 2015;55:201.
 - 5) 野原誠太郎, 石井雄一郎, 石井亜紀子ら. GFAP 変異 (R416W) を認めた Alexander 病の 49 歳男性例 (会). *臨床神経* 2016;56:214.
 - 6) Hayashi Y, Nagasawa M, Asano T, et al. Central hypothermia associated with Alexander disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;157:31-33.
 - 7) Prust M, Wang J, Morizono H, et al. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease. *Neurology* 2011;77:1287-1294.
 - 8) Pareyson D, Fancellu R, Mariotti C, et al. Adult-onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature. *Brain* 2008;131:2321-2331.
 - 9) Zaver DB, Douthit NT. A Novel mutation in the adult-onset Alexander's disease GFAP gene. *Case Rep Med* 2019;10:2986538.
 - 10) Wang Q, Jie W, Liu JH, et al. An astroglial basis of major depressive disorder? An overview. *Glia* 2017;65:1227-1250.
 - 11) Xu H, Zhang H, Zhang J, et al. Evaluation of neuron-glia integrity by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy: Implications for psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;71:563-577.
 - 12) 松本雄志, 二宮怜子, 加藤文陽ら. うつ症状・パーキンソンニズムで発症し, GFAP 遺伝子に新規変異を認めた成人発症 Alexander 病の 1 例 (会). *臨床神経* 2016;56:63.
 - 13) Lee SH, Nam TS, Kim KH, et al. Aggregation-prone GFAP mutation in Alexander disease validated using a zebrafish model. *BMC Neurol* 2017;17:175.
 - 14) Zang LL, Wu Y, Wang JM, et al. Clinical and genetic study of twelve Chinese patients with Alexander disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50:371-375.
 - 15) 田村亮太, 川本未知, 瀬川翔太ら. 転倒, 発熱を契機に症状の出現・増悪を認めた成人アレキサンダー病の 1 例 (会). *臨床神経* 2018;58:584.
 - 16) 中地 亮, 大山徹也, 藤崎なつみら. 軽微な外傷を契機に不全麻痺を来した成人型アレキサンダー病の 2 例 (会). *臨床神経* 2014;54:535.
 - 17) Namekawa M, Takiyama Y, Aoki Y, et al. Identification of GFAP gene mutation in hereditary adult-onset Alexander's disease. *Ann Neurol* 2002;52:779-785.
 - 18) Cotrina ML, Chen M, Han X, et al. Effects of traumatic brain injury on reactive astrogliosis and seizures in mouse models of Alexander disease. *Brain Res* 2014;25:211-219.
 - 19) Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:146-156.
 - 20) Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci* 2009;32:638-647.
 - 21) Jin W, Xu W, Chen J, et al. Adenosine kinase facilitated astrogliosis-induced cortical neuronal death in traumatic brain injury. *J Mol Histol* 2016;47:259-271.

Abstract

A case of Alexander disease with repeated loss of consciousness and with rapid aggravation of dysbasia by falling

Yumi Matsuyama, M.D.¹⁾, Marie Satake, M.D.¹⁾, Ryotaro Kamei, M.D.²⁾ and Tomokatsu Yoshida, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Hamanomachi Hospital

²⁾Department of Radiology, Hamanomachi Hospital

³⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

A 41-year-old woman presented with short-stepped gait from 20 years old and with repeated loss of consciousness from 21 years old. She had a deep cerebral white matter lesion on brain MRI at 34 years of age, but she did not reach a definitive diagnosis. At the age of 41, the gait disorder rapidly worsened after fall and fall-related head trauma. She had fixation nystagmus, dysphonia, speech disorder and exaggerated tendon reflexes. Her bilateral plantar reflex was positive, and she was not able to walk by herself. The brain and cervical MRI showed atrophy of the medulla and upper spinal cord and a deep cerebral white matter lesion. As these imaging features were suggestive of Alexander disease (AxD), we sequenced the GFAP gene. As a result, we identified a heterozygous p.R79H (c.250 G>A) missense mutation of the GFAP gene in the patient. This case suggests that loss of consciousness may be caused by autonomic disorder due to orthostatic hypotension and reflex syncope (vasovagal syncope), psychogenic non-epileptic seizures (PNES) by mental and physical stress. It is important to consider the pathophysiology and management of Alexander disease, in which the progression of gait disorder caused by pyramidal tract disorder is rapidly exacerbated by fall and head injury.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:137-141)

Key words: Alexander disease (AxD), loss of consciousness, convulsion, psychogenic non-epileptic seizures (PNES), fall