

ドパミントランスポーターシンチグラフィーで集積低下を呈し 下肢ジストニアを来したアレキサンダー病の1例

早野 絵梨¹⁾ 清水 幹人¹⁾ 馬場 孝輔¹⁾
島村 宗尚¹⁾ 吉田 誠克²⁾ 望月 秀樹^{1)*}

要旨：50歳女性。受診2年前から歩行障害、話しにくさが出現し精査目的で入院した。左下肢のジストニアと運動緩慢、起立性低血圧や構音障害を認め、ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DaT) シンチグラフィーで両側線条体の集積低下を認めた。頭頸部画像で延髄・上位頸髄の萎縮性変化がありアレキサンダー病 (Alexander disease; AxD) が疑われた。Glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子検査で本邦において既報告のない p.M73I (c.219G>T) 変異を認め、延髄・脊髄優位型 AxD と診断した。ジストニア所見を呈する AxD は稀であるが延髄や脊髄に特徴的な画像所見を認めた場合は、鑑別に AxD も念頭に置く必要がある。

(臨床神経 2020;60:712-715)

Key words：アレキサンダー病, ジストニア, ドパミントランスポーターシンチグラフィー

はじめに

進行性白質脳症であるアレキサンダー病 (Alexander disease; AxD) は、2001年に Brenner らがアストロサイトに発現する中間フィラメント glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子変異を報告して以降¹⁾、幅広い年齢層で多様な臨床像を呈することが明らかとなってきた。

今回我々はドパミントランスポーター (dopamine transporter; DaT) シンチグラフィーで集積低下を呈しジストニアを来した症例に対して MRI 画像から AxD を疑い、遺伝子検査で確定診断に至った症例を経験した。ジストニアを含む錐体外路徴候は成人期発症 AxD の一症状と考えられ、その発症機序と、遺伝子変異との関連性について考察する。

症 例

症例：50歳、女性

主訴：歩行障害、構音障害

既往歴：32歳：うつ。

内服薬：クロナゼパム 0.125 mg/日、フルボキサミン 12.5 mg/日、ロフラゼブ酸エチル 0.25 mg/日。

家族歴：類症なし、血族婚なし。

現病歴：48歳時から小刻み歩行が出現、近医で撮像された

頭部 MRI にて異常信号を認め、当院脳神経外科へ紹介となった。プロラクチン値が上昇していたが、内服していたスルピリドの中止により正常化した。下垂体病変はラトケ嚢胞または出血を伴う腺腫と診断され経過観察となった。しかしスルピリド中止後も歩容に変化なく、左下肢内反や構音障害も認めためたため当科紹介、精査目的で入院となった。

来院時一般身体所見：身長 154 cm、体重 37.2 kg (Body mass index 15.7)、血圧 114/70 mmHg、脈拍 72 回/分・整、呼吸音・心音・腹部所見に異常なし。

神経学的所見：意識清明。Mini-Mental State Examination 30/30点、Frontal Assessment Battery 14/18点。軽度の構音障害を認め、徒手筋力テストでは左右とも5であった。腱反射では膝蓋腱反射が両側軽度亢進していたが、その他は正常で病的反射も認めなかった。失調はなく、表在感覚・深部感覚に異常はなかった。自律神経系では便秘があり、シェロングテスト陽性 (収縮期血圧で 22 mmHg の低下) であった。歩容は小刻みで方向転換時にすくみ現象を認めた。また筋強剛や振戦は認めないが、左下肢が内反するジストニアと下肢の運動緩慢を認めた。

検査所見：血算、血液生化学、凝固系は正常であった。耳鼻科での嚙下内視鏡検査で異常はなかった。頭頸部 MRI では延髄と上位頸髄の著明な萎縮性変化を認め、同部位は T₂ 強調画像の横断面で高信号を呈していた。FLAIR 像では、両側小脳

*Corresponding author: 大阪大学大学院医学研究科神経内科学 [〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2]

¹⁾ 大阪大学大学院医学研究科神経内科学

²⁾ 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科

(Received March 9, 2020; Accepted May 22, 2020; Published online in J-STAGE on September 5, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro1.cn-001445

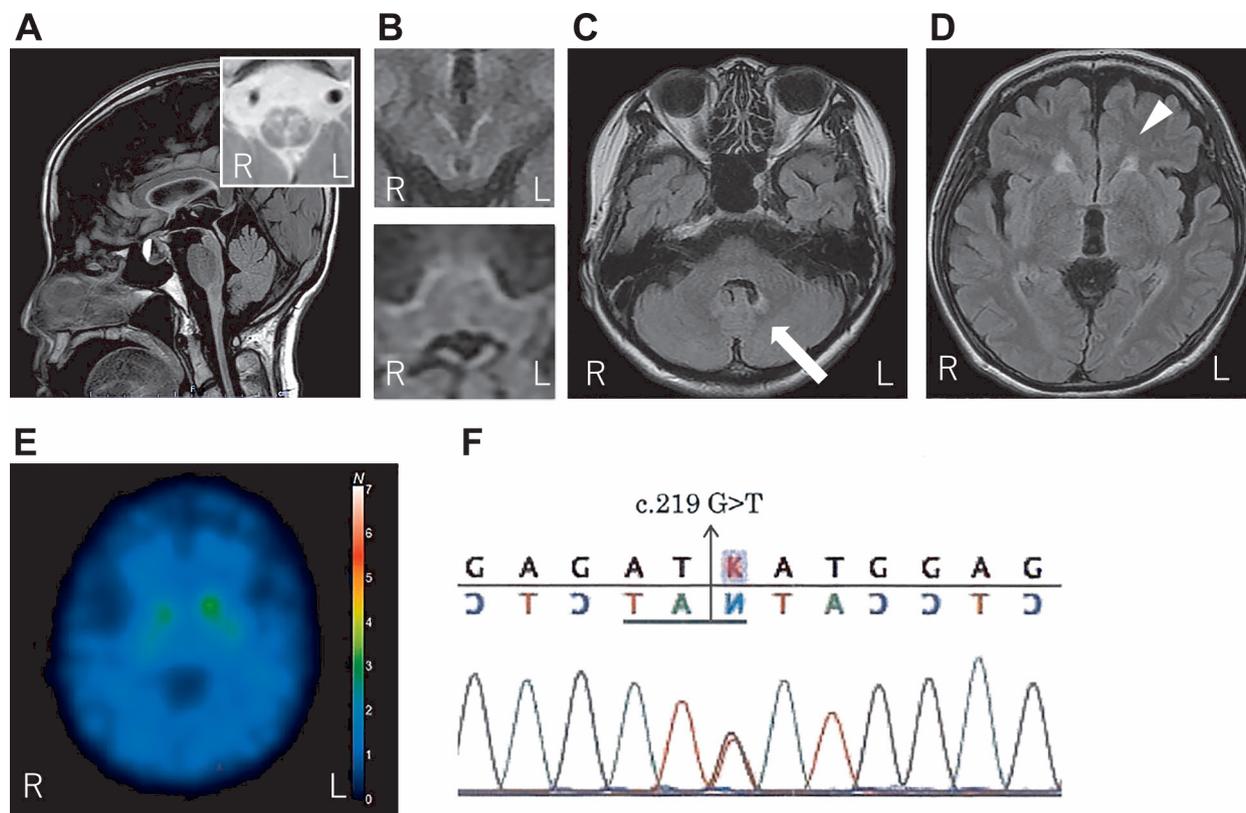


Fig. 1 MRI findings and the image of dopamine transporter SPECT with ^{123}I ioflupane.

(A) Sagittal FLAIR MRI (1.5 T; TR 11,000 ms, TE 125 ms) showed remarkable atrophy of the medulla and spinal cord. Axial T_2 -weighted MRI (1.5 T; TR 3,000 ms, TE 80 ms) showed increased signal intensity in the medulla. (B) Peripheral rim of midbrain and medulla showed hyperintensity in axial FLAIR images. (C, D) Axial FLAIR MRI (1.5 T; TR 10,000 ms, TE 134 ms) images showed hyperintensity in the hilum of the dentate nuclei (C, arrow), and the cerebral anterior periventricular regions (D, arrow head). (E) The image showed remarkably decreased radiotracer uptake in bilateral striatum (Specific Binding Ratio: R1.95, L2.74). (F) The *GFAP* exon1 sequence of our patient obtained from the Sanger sequencing. It shows heterozygosity for the missense c.219G>T nucleotide change, corresponding to the p.M73I mutation.

歯状核や中脳や延髄軟膜に高信号も認められた (Fig. 1)。これら画像所見と構音障害の臨床症状から AxD が鑑別に挙げられ²⁾、書面で同意取得後 Sanger 法により *GFAP* 遺伝子を検索したところ、p.M73I (c.219G>T) を認めた (Fig. 1)。同変異は最近海外で 1 例報告されており³⁾、バリエーションの病原性の評価基準である American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015⁴⁾ に従うと、本変異は病原性ありと判断でき AxD と診断した。フルボキサミンを約 2 ヶ月中止後に撮像した DaT シンチグラフィーでは、両側線条体における Specific Binding Ratio (SBR) が右側 1.95、左側 2.74 と著明に低下していた (Fig. 1, 50 歳女性の正常 SBR 値: 8.93, カットオフ値: 6.23 (-2S.D.))。このため、線条体のドパミン欠乏が病態に関与していると推察し、レボドパ 100 mg 点滴静注のドパミンチャレンジテストを行ったが、Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III は 8 点と入院時と同点で、症状の改善は認めなかった。

考 察

AxD はアストロサイトにローゼンタール線維が蓄積する白質脳症で、*GFAP* の遺伝子変異によって起こる。従来の発症年齢での分類 (乳児, 若年, 成人) のほか、近年では臨床症状や予後に、より即している病巣部位での分類 (大脳優位型 (Type 1), 延髄・脊髄優位型 (Type 2), 双方を呈する中間型 (Type 3)) が提唱されている (Table 1)²⁾。本例では Type 2 に合致し AxD の全タイプで多く出現する構音障害が認められた。一方、Type 2 の一般的な症状は錐体路症状や小脳性運動失調などであるが、本例ではこれらの所見に乏しく、下肢の運動緩慢やすくみ現象、ジストニアによる歩行障害を来していた点が特徴的であった。本邦での AxD の臨床症状をまとめた報告²⁾ では、運動緩慢や筋強剛のパーキンソンズムは Type 2 症例の 16 例中 4 例 (25%) に認められた。これらからジストニアや運動緩慢は AxD 症状として比較的稀であるが、診断にはパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) やパーキンソン症候群との鑑別が重要と考えられる。本例では DaT シンチ

Table 1 Classification of Alexander disease (AxD).

		Neurological signs	MRI findings
Cerebral AxD (type 1)	Core features	Psychomotor developmental delay, convulsions, macrocephaly	Cerebral white matter abnormalities with frontal lobe predominance
	Supportive features	<u>Dysarthria</u> , dysphagia, dysphonia, <u>hyperreflexia</u> , cerebellar ataxia, sphincter abnormalities, scoliosis	Signal abnormalities with swelling or atrophy of basal ganglia and thalami, periventricular rim, <u>brainstem lesions</u> , contrast enhancement
Bulbospinal AxD (type 2)	Core features	Muscle weakness, <u>hyperreflexia</u> , positive Babinski sign, <u>dysarthria</u> , dysphagia, dysphonia	<u>Signal abnormalities or atrophy of medulla oblongata and/or cervical cord</u>
	Supportive features	Cerebellar ataxia nystagmus, scoliosis, sleep disorder, <u>extrapyramidal signs</u> , dementia, psychosis, sphincter abnormalities	<u>Signal abnormalities and/or atrophy of cerebellum</u> , white matter lesion, signal abnormalities of basal ganglia and thalami, contrast enhancement
Intermediate form (type 3)		At least one of the core features in type 1 and one of the core features in type 2	Core feature of type 1 and at least one of the core features in type 2

Modified and reprinted from the figure in the article of 2) with permission. The underlined parts are signs presented in our case.

グラフィーで線条体の集積低下を認めたが³、レボドパ製剤に反応せず典型的な PD 所見と異なっていた。一方 Park らが報告したパーキンソニズムを認めた AxD 患者症例では DaT シンチグラフィーで本症例と同様に線条体の集積が低下し、レボドパ製剤へ反応性は良好であった⁵。AxD のジストニアあるいは錐体外路徴候の治療の報告は渉猟し得た限りで他になく、レボドパ製剤への効果の規定因子やメカニズム、AxD と PD の合併の可能性について今後症例の蓄積と詳細な検討が必要である。また PD の他、嚙下障害や中脳被蓋萎縮の所見が AxD と重複するため進行性核上性麻痺 (progressive supranuclea palsy; PSP) との鑑別も重要である⁶。実際、生前 PSP と診断されていた患者が病理学的検査と遺伝子検査により AxD と診断された一家系の報告もあり⁶、MRI での延髄・上位頸髄の萎縮や信号変化、遺伝子検査の重要性が示唆された。

これら錐体外路徴候が AxD 患者で出現する機序に関して不明な点が多い。GFAP が発現するアストロサイトは、神経細胞やグリア細胞と連携して脳機能を維持しているが、AxD ではアストロサイトの機能変化により glia-neuron crosstalk が破綻する。結果、周囲の神経細胞や乏突起膠細胞の機能異常・細胞死が生じるが、線条体の神経細胞の減少も報告されている⁷。この機序によりドパミン神経終末にも脱落や変性が生じることが AxD における錐体外路徴候の一つの説明となるかもしれない。

一方、GFAP 遺伝子変異における genotype-phenotype 関連性は明確でない。M73 変異は既報告では R、K、T への変異で、いずれも小児・若年発症、痙攣や球症状に伴う頻回の窒息など重篤な症状であった^{8)~10)}。I への変異は海外の 1 例のみであるが³、成人発症、軽微な症状、緩徐進行性と、同じ変異部位でも表現型が異なった。これは、疎水性の M が親水性の R、K、T へ変異した場合と、同じ疎水性の I へ変異した場合で GFAP の溶解や重合に相違が生じ、結果的にアストロ

サイト機能への影響の大きさが発症年齢や症状に関連していると考えられている³⁾。

AxD の症状は多彩であり、ジストニアを含む錐体外路徴候や DaT シンチグラフィーで集積低下を呈する疾患の鑑別において、延髄・脊髄に異常所見を認めた場合に AxD も鑑別診断に挙げることが重要と考えられた。

※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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, et al. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nat Genet* 2001;27:117-120.
- 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) Ciammola A, Sangalli D, Sassone J, et al. A novel mutation of GFAP causing adult-onset Alexander disease. *Front Neurol* 2019;10:1124.
- 4) Sue R, Nazneen A, Sherri B, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.
- 5) Park J, Park S, Kim J, et al. A case report of adult-onset Alexander disease clinically presenting as Parkinson's disease: Is the comorbidity associates with genetic susceptibility? *BMC Neurology* 2020;20:27.
- 6) Yoshida T, Sasayama H, Okamoto Y, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: clinical features observed in 12 Japanese patients. *Acta Neurol Scand* 2011;124:104-108.
- 7) Messing A, Brenner M, Feany Mel B, et al. Alexander disease. *J Neurosci* 2012;32:5017-5023.

- 8) Caroli F, Biancheri R, Seri M, et al. GFAP mutations and polymorphisms in 3 unrelated Italian patients affected by Alexander disease. *Clin Genet* 2007;72:427-433.
- 9) Gorospe JR, Naidu S, Jhonson AB, et al. Molecular findings in symptomatic and pre-symptomatic Alexander disease patients. *Neurology* 2002;58:1494-1500.
- 10) Li R, Jhonson AB, Salmons G, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in infantile, juvenile, and adult forms of Alexander disease. *Ann Neurol* 2005;57:310-326.

Abstract

A case of Alexander disease presented with dystonia of lower limb and decreased dopaminergic uptake in dopamine transporter scintigraphy

Eri Hayano, M.D.¹⁾, Mikito Shimizu, M.D., Ph.D.¹⁾, Kousuke Baba, M.D., Ph.D.¹⁾,
Munehisa Shimamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomokatsu Yoshida, M.D., Ph.D.²⁾ and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Osaka University

²⁾ Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

A 50-year-old woman developed gait disturbances and dysarthria since the past 2 years. She also presented with dystonia and hypokinesia of her left lower limb, and orthostatic hypotension. The dopamine transporter SPECT with ¹²³I ioflupane showed abnormal scans in bilateral striatum. Cerebral MRI revealed atrophy and signal changes in the medulla and spinal cord, from which Alexander disease (AxD) was suspected. Consequently, we checked the Glial fibrillary acidic protein (*GFAP*) gene. The analysis of the gene detected a heterozygous c.219G>T mutation, which was the first mutation reported in Japan, and finally she was diagnosed with AxD. Dystonia is relatively rare in AxD patients, but this case demonstrated that AxD should be listed in the differential diagnosis of extrapyramidal syndromes with abnormalities of the medulla and spinal cord on MRI.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:712-715)

Key words: alexander disease, dystonia, dopamine transporter scintigraphy
