〈症例報告〉

痴呆, 慢性閉塞性動脈硬化症を合併した
軽微型筋強直性ジストロフィーの1例堀木真由美 森島 淳之 山縣 英久 楽木 宏実
池上 博司 三木 哲郎 荻原 俊男

〈要 約〉 症例は70歳の男性。長男は成人発症型の筋強直性ジストロフィー (MyD) の発端者であり, 68歳時に家系調査を目的として遺伝子診断を受けた際, 白血球由来の高分子量 DNA における (CTG) 反復配列が約70回の軽度延長を認め, 軽微型筋強直性ジストロフィーであることが判明した。平成5年より間欠性跛行を認め, 下肢の血流ドップラー検査にて, 重症の閉塞性動脈硬化症と診断された。同疾患の手術適応評価目的で入院中, 薬の内服を忘れる, 自分の病室が分からないなどの痴呆症状を認めている。MyD を一種の早老症としてとらえたとき, 遺伝子診断により判明した軽微型筋強直性ジストロフィー患者において, 慢性閉塞性動脈硬化症や痴呆を合併したことは, 本疾患の原因遺伝子が老化の促進に関与している可能性を示唆していると考えられた。

Key words: 筋強直性ジストロフィー, 早老症, 遺伝子診断

(日老医誌 1998; 35: 136—138)

緒 言

筋強直性ジストロフィー (以下 MyD と略す) は, ミオトニーなどの筋症状を始め, 知能低下, 白内障, 耐糖能異常などの全身の臓器障害を伴う常染色体優性の遺伝子疾患であり, その臨床症状から早老症の一つとして知られている。近年, 本疾患の原因遺伝子が単離同定され^{1)~3)}, 遺伝子診断が可能になった⁴⁾。今回は, 従来軽微型と呼ばれており, 臨床的には確定診断の困難であった例について遺伝子診断をおこなったので⁵⁾, 臨床症状との関連についての若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例: 70歳, 男性。

主訴: 間歇性跛行。

生活歴: 喫煙; 20数本/日×50年間。

家族歴: (図1参照) 長男と長女が MyD。

既往歴: 禿頭, 白内障, 高血圧。68歳時, 筋強直性ジストロフィー (MyD)。(自覚症状は認めないが, 家系調査時の遺伝子診断により確定)

現病歴: 平成5年3月より階段昇降時に右下肢痛が出現した。その後, 徐々に症状増悪し, 左側にも次第に同様の症状を認めはじめ, 約200mの平地歩行で間欠性跛

図1 家族歴

行を来すようになった。平成7年4月, 血流ドップラー検査による右外腸骨動脈の閉塞, 大腿動脈の狭窄から, 閉塞性動脈硬化症と診断され, 同年9月18日, 当科へ入院した。

入院時現症: 身長154cm, 体重65.5kg, 血圧158/100 mmHg, 脈拍90/分, 整。歩行時, 上肢は体側に沿って降ろしたままで前後に振らず, 爪先で両足の前方への運動を止めるように歩く。鼻声で, 構語はやや拙劣。筋萎縮(-), 握力低下(-), 舌・母指球の percussion myotonia(-)。禿頭, 両側白内障あり。鼠径動脈は両側とも弱く触れ(右側<左側), 膝窩部以下の動脈は触知困難。右下腹部で血管雑音を聴取する。

入院時検査所見: (図2参照) 血液生化学検査では, 肝機能においてγ-GTPのみ軽度上昇を認めた。腎機能の低下が著明で, 平成5年9月末に1.6mg/dlであったクレアチニン値が入院時2.3mg/dlまで上昇した。耐糖能については, 75gOGTTにおいて糖尿病型に分類された。

M. Horiki, A. Morishima, H. Yamagata, H. Rakugi, H. Ikegami, T. Miki, T. Ogihara: 大阪大学医学部老年病医学講座

受付日: 1997. 3. 17, 採用日: 1997. 10. 9

〈末血〉WBC 9,410/mm³, RBC 473 万/mm³, Hb 14.5 g/dl, Ht 43.0%, Plt 21.1 万/mm³
 〈血液生化学〉Na 143 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 104 mEq/l, UN 38 mg/dl, UA 6.9 mg/dl, Creatinine 2.3 mg/dl, GOT 16 IU/l, GPT 22 IU/l, γ -GTP 59 IU/l, LDH 240 IU/l, ChE 3869 IU, CK 91 IU/l, T-ch 174 mg/dl, TG 145 mg/dl, HDL-C 29 mg/dl, Creatinine clearance 25 ml/分, FBS 120 mg/dl, HbA1c 7.1%
 〈Mini Mental State〉20/30 点
 〈改訂長谷川式簡易知能評価スケール〉15/30 点
 〈WAIS-R〉IQ82(言語性 IQ89, 動作性 IQ77)
 〈頭部 MRI〉T₂強調画像において深部白質に一部融合する多発性梗塞巣
 〈脳血流 SPECT〉海馬長軸断面に両側側頭葉内側部の軽度血流低下
 〈安静時 ECG〉abnormal Q in III, aVF
 〈サーモグラフィー〉両下肢の左右差なし
 〈血流ドップラー検査〉右外腸骨動脈閉塞, 右大腿動脈狭窄, 左大腿動脈の閉塞
 〈75 g OGTT〉糖尿病型
 〈肺機能〉%VC71%, FEV_{1.0} 79%

図2 入院時検査所見

入院後経過：入院中、薬の内服を忘れる、自分の病室が分からないなど痴呆の一症状を認めた。WAIS-Rは動作性 IQ の軽度低下を認めた。また、言語性検査の中でも計算力や機敏性などの具体的現実的課題処理力が知的観念的能力に比して劣っている、との評価を得た。頭部 MRI, 脳血流 SPECT のいずれの所見も脳血管性あるいはアルツハイマー型痴呆を積極的に支持するものでなく、確定診断には至っていない。

両下肢の閉塞性動脈硬化症について、間欠性跛行の増悪傾向より進行性と考えられたが、入院生活においては症状の増悪は認めなかった。サーモグラフィーでは、両下肢の皮膚温の低下、左右差など、有意な所見は認めなかった。血流ドップラー検査では6カ月前と比較して左大腿動脈の閉塞を新たに認めた。腎機能障害を認めたため血管造影は施行せず、抗血小板薬の投与を開始し、術前の全身機能検査を進めた。経過中、便ヒトヘモグロビン強陽性にて注腸造影を勧めるも本人の理解が得られず、以後の検査継続を強く拒否され退院した。

考 察

MyD は、常染色体優性遺伝を示す遺伝的早老症の1つであり⁶⁾、臨床症状より先天型、成人型、軽微型に分類されている。この疾患に特徴的な症状としては、ミオトニー、筋力低下、筋萎縮に代表される筋肉症状と、それ以外の、知能低下、白内障、耐糖能異常、性腺機能低下などが知られている。原因遺伝子は、ポジショナルクローニングを用いて、1992年に欧米のグループにより単

離同定されている。この遺伝子は、蛋白キナーゼの一種をコードしており、その3'非翻訳領域に存在する(CTG)反復配列の延長が本疾患の原因であることが示されている¹⁾²⁾。また、この反復配列の回数が患者家系において世代とともに延長しており、それと同時に臨床症状も重症化することが報告されている⁴⁾。今回示した症例の家系においても、発端者である長男と長女は、臨床症状より診断可能であったが、その父である当患者は、禿頭、白内障以外に筋症状を含め特徴的な症状、徴候を認めていない。また、筋電図は拒否され施行していない。本例では、白血球由来の高分子量 DNA の遺伝子解析にて、(CTG)反復配列の軽度延長(約70回)を認めたことから、軽微型 MyD と診断している。

MyD 遺伝子周辺のハプロタイプの解析から、日本人の MyD 家系が共通の祖先を持つことや、いわゆる孤発例がなく日本人家系の祖先は白人家系と共通であること、などが示唆されている⁷⁾。これは創始者効果(founder effect)と呼ばれている。日本人の場合、正常人での(CTG)反復配列の長さは、5,11,12,13回が大部分を占め、37回までが正常範囲であるが⁸⁾、黒人と日本人の間では、この対立遺伝子の反復配列数の頻度に有意差があり、黒人では反復配列数が20以上の対立遺伝子は極端に少ない。このことと、白人・日本人に比べて黒人に患者が少ないという事実から、我々は、20以上の反復配列数をもった健常人が前変異(premutation)または完全変異(full mutation)への予備群(reservoir)として存在している可能性を以前に示唆した⁹⁾。軽微型の MyD の祖先は、この仮説での予備群に相当すると考えられる。

軽微型の MyD は、遺伝子診断が出現する以前は、家族歴や、白内障の有無、筋電図、筋生検などにより確定診断されており、その頻度などの詳細な疫学的検討は行われていないのが現状である。しかし、上記の(CTG)反復配列の延長の機構を考えると、本邦に約一万人いると考えられる患者の一部は、軽微型患者の表現型をとっていると思われる。

本疾患おける平均死亡年齢はおよそ50歳で、本例のように70歳の症例はまれであり¹⁰⁾、これは臨床症状の重症度に対応していると考えられる。本疾患の軽微型における表現型の検討は、早老症としての一面を探り、この原因遺伝子の機能を考えるうえで重要である。今回われわれが遺伝子診断により軽微型であると診断した患者においては、筋緊張症状、筋力低下、筋萎縮などは認めないが、閉塞性動脈硬化症、痴呆症状、白内障、耐糖能異常、禿頭、高血圧、腎機能障害、軽度心機能障害、軽度肺機能障害を認めている。痴呆症状については、神経原線維

変化を認めたという報告もある¹¹⁾。これらの疾患群を老化の一側面としてとらえると、この原因遺伝子の異常が、軽微型においても老化を促進する因子として作用した可能性が示唆される。

MyDに関する疫学的検討も含めた詳細については、今後、遺伝子診断による保因者の発見とコホート研究により明らかにされていくことと思われる。原因となる遺伝子の機能解析や老化への関与の解明、それをふまえた治療法の確立がこれからの重要な課題となるだろう。

文 献

- 1) Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Van Tongeren T, Aslanidis C, et al: Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature* 1992; 355: 547—548.
- 2) Brook JD, MaCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al: Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799—808.
- 3) Yamagata H, Miki T, Ogihara T, Nakagawa M, Higuchi I, Osame M, et al: Expansion of unstable DNA region in Japanese myotonic dystrophy patients. *Lancet* 1992; 339: 692.
- 4) 山縣英久, 三木哲郎, Johnson K, 萩原俊男: 筋緊張性ジストロフィー症のDNA診断. *医学のあゆみ* 1992; 162: 637—641.
- 5) 木原幸一, 山縣英久, 三木哲郎, 萩原俊男: 筋緊張性ジストロフィー症の一家系における遺伝子診断. *臨床神経学* 1993; 33: 266—270.
- 6) Martin GM: Genetic syndromes in man with potential relevance to the pathophysiology of aging. *Orig Artic Ser* 1978; 14: 5.
- 7) Yamagata H, Miki T, Nakagawa M, Johnson K, Deka R, Ogihara T: Association of CTG repeats and 1 kb Alu insertion/deletion polymorphism at the myotonin protein kinase gene in the Japanese population suggests a common Eurasian origin of the myotonic dystrophy mutation. *Hum Genet* 1996; 97: 145—147.
- 8) Davies J, Yamagata H, Shelbourne P, Buxton J, Ogihara T, Nokelainen P: Comparison of the myotonic dystrophy associated CTG repeat in European and Japanese populations. *J Med Genet* 1992; 29: 766—769.
- 9) 三木哲郎, 山縣英久, 萩原俊男: Myotonic dystrophyの分子遺伝学. *臨床神経学* 1995; 35: 1479—1481.
- 10) 松岡幸彦: 筋緊張性ジストロフィー. *新筋肉病学* (杉田秀夫, 小澤英二郎, 埜中征哉編), 南江堂, 東京, 1995, p569—576.
- 11) 川井 充: 筋強直性ジストロフィー脳病変の多様性. *日本内科学会雑誌* 1997; 20: 263.

Abstract

A Case of Mild-type Myotonic Dystrophy with Dementia and Severe Arteriosclerosis Obliterans

Mayumi Horiki, Atsuyuki Morishima, Hidehisa Yamagata, Hiromi Rakugi,
Hiroshi Ikegami, Tetsuro Miki and Toshio Ogihara

A 70-year-old man, with mild-type myotonic dystrophy (MyD) diagnosed by molecular genetic analysis when he was 68 years old, complained of worsening intermittent claudication during the past 2 years. Doppler examination revealed severe stenosis and obstruction in his leg arteries, which we diagnosed as arteriosclerosis obliterans (ASO). We then found him to be suffering from dementia, which was confirmed by dementia scale tests (Mini Mental State, 20/30; Hasegawa's Dementia Scale-Revision, 15/30). Even in mild-type MyD, as MyD is one of the progeria syndromes, the abnormal genes of MyD may accelerate the aging processes.

Key words: *Myotonic dystrophy, Progeria syndrome, Genetic analysis*
(*Jpn J Geriatr* 1998; 35: 136—138)

Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School