
 シンポジウム

分子遺伝病の臨床と病理

Pathophysiology of Hereditary Neurologic Diseases

第494回新潟医学会

日 時 平成5年12月11日(土)午後2時
 会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 辻 省次教授(神経内科)

演 者 湯浅龍彦(東京医科歯科大学神経内科), 山田光則(実験神経病理), 田中 一(神経内科), 内藤明彦(松
 浜病院), 高橋 均(実験神経病理), 小出玲爾(神経内科)

発言者 犬塚 貴(神経内科), 小柳清光(脳疾患標本センター), 永井博子(水原郷病院), 山崎 肇(第二内科),
 佐武 明(神経化学)

司会 それではシンポジウムの方に移らせていただきます。本日のテーマは分子遺伝病の臨床と病理ということで、脊髄小脳変性症の中でも、Machado-Joseph 病、DRPLA の2つを取り上げて、ディスカッションしたいと思います。昭和61年の4月19日に第417回に行われました新潟医学会で「遺伝性脊髄小脳症の最近の知見から」という大変内容の濃いシンポジウムが開かれております。それから約7年経過しているわけですが、その当時のシンポジウムでも取り上げられました、Machado-Joseph 病とこれに加えて DRPLA を再度取り上げたいと企画いたしました。特にこの7年の間に分子遺伝学的アプローチが大変盛んになってきて、原因遺伝子の同定が盛んに行われるようになりました。この点が今年になって大変進歩のあった領域であるかと思いますが、一方で分子遺伝学の研究だけが異常に突出して、それだけが一方的に進んでしまったところもあります。例えば SCA-1 とか SCA-2 という命名が従来の分類学と必ずしも整合性が無いままに使われるとか、最近では Machado-Joseph 病が14番染色体にマップされたわ

けですけれども Machado-Joseph 病としての特徴的な臨床像を伴っていない家系の中に14番にマップされる家系がいくつか出てきまして、それをフランスの学派は SCA-3 というように主張する場面もあって臨床、病理、分子遺伝学の研究について、必ずしも調和のとれた研究が進んでいない面があると、常々感じております。そういう意味で、臨床、病理、分子遺伝学の面からこれらの疾患をもう一度考え直すよい機会ではないかと思い今回の企画をさせていただきました。また小脳歯状核の変性を伴う小脳変性症は、以前から新潟で精力的に研究されてきたということもあり、そのような面も含めて現在の視点からこの2つの疾患を考えてみたいということでもあります。最初に Machado-Joseph 病を取り上げて、次に歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)を取り上げたいと思います。最初の演題は Machado-Joseph 病の臨床像ということで、東京からわざわざお越しいただいた東京医科歯科大学神経内科の湯浅先生宜しくお願ひ致します。

1) Machado-Joseph 病の臨床像について

—— 特に周辺疾患との鑑別を中心に ——

東京医科歯科大学医学部神経内科学教室*

湯 浅 龍 彦

Clinical Features of Machado-Joseph Disease:
a Special Reference for Differential
Diagnosis of Autosomal Dominant
Ataxia, SCA-1, SCA-2 and DRPLA

Tatsuhiko YUASA

*Department of Neurology, Tokyo Medical and
Dental University*

Recent advances in molecular genetics has clarified the disease locus in the chromosomal mapping, including chromosome 6 p for SCA-1, chromosome 12 q for Menzel (SCA-2), chromosomal 12 p for DRPLA, and chromosome 14 q for MJD.

In this article I will discuss about the clinical viewpoints, which favorate for making the differential diagnosis of Machado-Joseph disease (MJD) from other form of autosomal dominant spinocerebellar atrophy, including Yakura (SCA-1), Menzel (SCA-2), and DRPLA.

The symptoms and signs of cerebellar ataxia, including gait ataxia are the most common features among these dominantly inherited ataxic diseases, and there are only a few but important markers left for differential diagnosis. The overt external ophtalmoplegia is a cardinal feature for MJD as well as for SCA-1, but not for DRPLA and SCA-2. Slow saccade eye movement is a popular sign for both SCA-1 and SCA-2. Mental deterioration and dementia are scarecely seen in patients with MJD, but are frequently seen in DRPLA, SCA-1 and also in SCA-2. Epileptic seizure is hardly seen in MJD, and SCA-1 and SCA-2, but is one of important features of DRPLA.

Investigation of family members of these diseases is needed for making clinical and genetical diagnosis precisely.

Key words: Machado-Joseph disease, SCA-1, SCA-2, DRPLA

脊髄小脳変性症, ジョセフ病, メンツェル病, 遺伝性 OPCA, 歯状核, 赤核, 淡蒼球, ルイ体萎縮症

Reprint requests to: Tatsuhiko YUASA,
Department of Neurology, Kohnodai
Hospital, NCNP, 1-7-1 Kohnodai Ichikawa,
272, JAPAN.

*現勤務先及び別刷請求先:

〒272 市川市国府台病院 1 丁目7-1

国立精神・神経センター国府台病院神経内科

湯 浅 龍 彦

はじめに

近年の分子遺伝学の進歩とその成果により、臨床の現場にも確実に変化の兆しがかえるようになった。その最も顕著なものは、脊髄小脳変性症に分類される一群の疾患にも現れている。今日の主題に取りあげられた Machado-Joseph 病と遺伝性 DRPLA は、まさにその様な疾患であり、しかも、これらはここ新潟の地で臨床から病理への基礎的研究が行われた疾患である¹⁾。いうまでもなく、今日の分子遺伝学の発展は、この様に長年の間に培われた臨床と病理の成果を基礎として成立しているものである。

本稿では、各種の疾患の遺伝子座が次々と明らかになりつつある今日の背景を踏まえながら、Machado-Joseph 病の臨床を鑑別すべき他の疾患との対比においてレビューする。

1. Machado-Joseph 病の概念と定義

Machado-Joseph 病 (MJD) は脊髄小脳変性症の重要な病型である (表 1)。Machado も Joseph もそれぞれ患家の姓名である。両家系ともポルトガル領アゾレス諸島から米国への移民であった。Machado 病はやや高齢に発症し、末梢神経障害が前面にでるのに対し、Joseph

病は痙性とジストニアを主徴とする。更に痙性と運動失調を主体とする Thomas 家系が知られるようになり、MJD の臨床のバリエーションが出そろった²⁾³⁾。最初は別の疾患と考えられた Machado 病、Joseph 病、Thomas 病もアゾレス諸島の現地調査の後には、単一の遺伝子異常に基づく臨床亜型であるとの認識に至った。今日では MJD は米国・カナダ・インド・中国・日本など世界各国に広く分布する³⁾。

本邦では九州・東海・北陸・新潟・北海道・関東などからの症例報告が多く、中国・四国・東北からの報告は殆どない。本邦における MJD の発見の経緯から言えば、優性遺伝の痙性失調症つまり Marie 病と呼ばれていた疾患群のなかから抽出されたものである (Marie 病は元来異種の疾患を含んでいたし、また臨床家が種々の疾患をそのように呼びならわしたために大きな混乱をもたらした。したがって現在では使わない方がよいと考える)。

以上の経緯を踏まえれば MJD は脊髄小脳変性症に属する一疾患で、常染色体性優性遺伝の遺伝形式をとり、小脳症状を中核にもち、さらに痙性麻痺・ジストニアを特徴とする錐体外路症状、それに進行性外眼筋麻痺・筋萎縮・末期に自律神経症状など多彩な臨床症状を現す遺伝性神経変性疾患であると定義される。

表 1 脊髄小脳変性症の分類

I. 主に小脳皮質を侵す群		
(1)	晩発性小脳皮質萎縮症 (LCCA)	孤発
(2)	遺伝性 CCA	優性遺伝、又は劣性遺伝
II. OPCA 型多系統変性症群		
(1)	オリブ・橋・小脳萎縮症 (OPCA)	孤発
(2)	線条体黒質変性症	孤発
(3)	Shy-Drager 症候群	孤発
(4)	遺伝性 OPCA	
	Menzel (SCA-2)	優性遺伝 (12染色体長腕)
	Yakura (SCA-1)	優性遺伝 (6染色体短腕)
III. Machado-Joseph 病型多系統変性症		
(1)	Machado-Joseph 病	
	ポルトガル型	優性遺伝 (14染色体長腕)
	日本型	優性遺伝 (14染色体長腕)
IV. その他の多系統変性症		
(1)	Friedreich 失調症	劣性遺伝 (9染色体長腕)
(2)	家族性脊髄性痙性麻痺	優性遺伝
(3)	遺伝性 DRPLA	優性遺伝 (12染色体短腕)

2. Machado-Joseph 病の臨床

Machado-Joseph 病 (MJD) は常染色体優性遺伝の疾患である。したがって MJD の診断には家族歴の有無が重要となる。男性も女性も侵され、発病年齢は14～15歳で、大概は運動失調にて発病する^{2)~4)}。その後の中核症状も小脳性運動失調であり、これに深部腱反射の亢進や痙攣などの錐体路症状が加わり、Babinski 徴候などの病的反射が高率に出現する。最初の5年間には構音障害や眼振が現れるが、眼振は本症では高率に発現する。続く5年間には進行性の外眼筋麻痺、顔面筋や四肢の筋萎縮、顔面筋の contraction fasciculation、それに錐体外路症状としてジストニアが現れる。上眼瞼の後退と前額筋のジストニアにより独特のびっくり眼を呈す。自律神経症状は10年以上の経過で出現し、臥床状態となり呼吸器感染などで死亡する。知能は末期まで概ねよく保たれ、てんかんの合併は殆どないといってよい。ポルトガルと本邦の症例を比較⁴⁾すると、眼振とジストニアは本邦例に高率である。

3. MJD の位置付け：脊髄小脳変性症の新しい分類

MJD の疾患的位置付けを理解するためには、脊髄小脳変性症 (SCD) を最近の学問的進歩をも踏まえて新たに分類し直しておく必要がある。表1に私案⁵⁾を掲げた。この分類は元々は臨床と病理所見を基礎において作成したものであるが、ここには分子遺伝学的知見を加味して整備した。

これらの中で MJD との鑑別が問題となるものは、優性遺伝を呈する疾患群である。この点については最近の分子遺伝学の発展が大いに貢献しており、各疾患の遺伝子座が次々と特定されてきており、それによって、各病型の臨床上の違いをきわめて明確に指摘できるようになった。

最近明かになったこととしては、例えば、遺伝性 OPCA は、第12染色体長腕に遺伝子座が推定されているキューバの家系⁶⁾ (Menzel) と第6染色体短腕に遺伝子座のある Yakura 病⁷⁾ (SCA-1) の2つに分かれる。また、MJD の遺伝子座は第14染色体長腕にあることも判明した⁸⁾。しかも極く最近になって遺伝性 DRPLA の遺伝子座が第12染色体短腕に決定されたのである。これらの分子遺伝学上の進歩はとすると混頓としがちであった SCD の分類学にも決定的な指針を提供した。そして、これらの成果に乗っ取って臨床上の特徴を再度総点検す

ることが可能となった。以下には MJD と鑑別すべき疾患群を取りあげ、それらの臨床的特徴と鑑別の要点を述べる。

4. MJD と鑑別すべき主な疾患 (表2, 表3)

(1) 第12染色体長腕に遺伝子座をもつ遺伝性 OPCA (Menzel, SCA-2)

この病型はキューバに伝わる優性遺伝の OPCA⁹⁾ に認められたものである。その病理所見によれば、疾患の主座は OPC 病変にあり、これに黒質、脊髄後索、クラーク柱、前角細胞などの変性脱落を伴うものであり、即ち病理所見からは、いわゆる Menzel 病に匹敵する。

このキューバの家系は遺伝子解析から第12染色体長腕 (12q23-24.1) に遺伝子座がある⁶⁾ことが明かにされた。

その臨床的特徴⁹⁾は、15歳以降25歳以前に失調性歩行障害にて発症し、男女両性をほぼ等しく侵し、小脳性運動失調症、slow saccadic eye movements を呈し、筋固縮、パーキンソン症状、局所筋萎縮、感覚障害、Babinski 徴候陽性等を示す。深部腱反射は最初数年に亢進するが、経過と共に低下消失する。明かな痴呆は来さない。全経過は7から20年であるという。

本邦における同様の検討は、佐々木ら¹⁰⁾により SCA-1 と連鎖しない遺伝性 OPCA の家系としてなされている。その臨床として、運動失調を主症状とするが、眼振がみられないこと、slow eye movement を示すこと、深部腱反射は低下することなどが特徴としてあげられる。

以上のことから、MJD との鑑別には、眼症状、つまり slow eye movement を呈し、眼振を呈さないこと、並びに深部腱反射の亢進が見られないことがポイントになる。

(2) Yakura 病¹¹⁾ (SCA-1) : 遺伝性 OPCA の別の型

遺伝性 OPCA の一部の家系に HLA と連鎖する家系が存在することを世界で最初に指摘したのは、Yakura らである。その後追認され SCA-1 と命名された。本疾患の遺伝子座は第6染色体短腕にある。

SCA-1 の神経病理学的な特徴¹²⁾は小脳では皮質においてプルキンエ細胞の脱落がことに半球背側面に強くみられ、橋核および下オリーブ核は中等度の変性を示す。そして小脳遠心路に当たる小脳歯状核にはグルモース変性を伴った変性がみられる。脊髄の変化は強く、脊髄後角とクラーク柱の神経細胞は完全に脱落し、前・後脊髄小脳路は変性する。皮質脊髄路は脊髄側索は変性し、脊

表 2 MJD, SCA-1, SCA-2 の鑑別

	Menzel (SCA-2)	Yakura (SCA-1)	MJD
遺 伝	AD	AD	AD
小脳性運動失調	+	+	+
眼 振	—	+	++
slow eye movement	+	+	—
外眼筋麻痺	—	+	+
DTR 亢進	—/低下	+	++
Babinski	+	+	+
chorea/atethosis dystonia	—	—	+
筋萎縮	+	+	+
感覚障害	+	—	+/-
痴呆/精神症状	+	+	—

髄前角細胞も脱落する。錐体外路系では黒質、赤核、淡蒼球（外節）に変性所見を認める。

以上のように SCA-1 の病変分布は OPC 病変を基調として、脊髓、脳幹、大脳基底核に及ぶ広汎なものである。

佐々木ら¹³⁾は Yakura の家系に属する症例の臨床的特徴をまとめ、常染色体性優性遺伝をなし、小脳性運動失調が中核症状であり、錐体路症状、筋萎縮、球麻痺などを呈し、眼球運動において眼振は目立たないが、特徴的な緩徐眼球運動から次第に外眼筋麻痺を呈するに至る。内眼筋障害も高率に伴い、情動障害や痴呆を来すとした。またこれとは別に内ヶ崎ら¹¹⁾が報告した山形の家系を神経病理学的に検討した岩淵ら¹²⁾の結果から、この家系も Yakura 家系と同じ疾患であると結論された。この家系内には舞踏運動を示すものが含まれる。

以上のような SCA-1 の臨床症状は部分的には Machado-Joseph 病に共通するものであるが、著者の見解では緩徐眼球運動、痴呆の出現、眼振の目立たない点が MJD よりしくない特徴といえる。

(3) 遺伝性 DRPLA¹⁴⁾

遺伝性 DRPLA は常染色体性優性遺伝の家族歴を有す。極く最近になって第12染色体短腕に疾患遺伝子座があることが判明した。自験例を含めて文献的に調べた45例の男女別内訳は、男性19例、女性26例であった¹⁵⁾。発症年齢は3歳から69歳に及び、年齢階層別にみると、10歳までに全体の1/3の15症例が占め、以後は各10年代毎にはほぼ等分に分布していた。

初発症状は、てんかんおよびけいれん発作が24%を占

表 3 MJD と遺伝性 DRPLA の鑑別の要点

	MJD	H-DRPLA
遺伝形式	AD	AD
運動失調	+	+
てんかん	—	+
痴呆	—	+
眼症状		
びっくり眼	+	+
眼球運動麻痺	+	—
異常運動	ジストニア	舞踏運動 アテトーゼ ミオクロオス
筋萎縮	+	—
脳波異常	—	+
MRI 大脳白質病変	—	+

AD: 常染色体性優性遺伝

H-DRPLA: 遺伝性 DRPLA

め、精神知能発達遅滞も24%に認められた。次いで多いのは、歩行障害と運動失調であった。

しかしここで注目すべきは発病年齢別の初発症状である。10歳までの発病者の7割に精神知能発達遅滞が認められる。11歳から20歳の間の学童小児期の発病では83%がてんかん性けいれん発作を示した。21歳から40歳の間に発病した例では、運動失調ならびに歩行障害で発病したものが38%を占め、てんかん発作での初発は23%に留まった。そして41歳以降に発症した11例について見ると、73%が歩行障害ないし運動失調で初発していた。

内藤¹⁶⁾は、発病年齢に従って臨床症状が異なることを指摘した。小児期発症の若年型 DRPLA では進行性ミオクロオスとてんかん PME が中核症状を成し、てんかん発作とミオクロオスを主症状とし、明らかな知能障害を伴う。20歳から30歳代の発症例は、早期成人型 DRPLA と呼ばれ、これらの群ではてんかんやミオクロオスの頻度が減少し、代わって小脳性運動失調や舞踏運動、アテトーゼを呈するものが増加する。特に40歳～50歳に発病する遅発成人型 DRPLA 例では、ほとんどが運動失調と錐体外路症状が主体となり、てんかん発作や、脳波異常も呈さなくなるという。この遅発成人発症例の中に MJD と鑑別を要するものが含まれることになる。

MJD と DRPLA の臨床的鑑別¹⁷⁾にとっては、家族歴が重要である。遺伝性 DRPLA では家族内の他の罹

病者を診察することがとくに重要であり、てんかんや脳波異常を呈する者が存在するとすれば遺伝性 DRPLA の可能性が濃厚になる。しかし、もしある患者1人だけしか診察できない場合、成人発症の運動失調を主徴とする遺伝性 DRPLA と MJD は時に鑑別が困難となる。そのような場合でもいくつかの違いを指摘できるのである。その要点は DRPLA では詳細に調べると知的機能の低下をみつけることができることが多く、MJD は概ね正常である。眼球運動麻痺は MJD の主要症状であるが、遺伝性 DRPLA でも上眼瞼の後退とびっくり眼など中脳被蓋部の症状を呈することや、電気眼振図 (ENG) における検査上の異常がみられることがある。しかし明らかな眼球運動麻痺に至る例は極めてまれである。さらに顔面筋や四肢筋の筋萎縮は MJD に特徴的であるが、遺伝性 DRPLA ではまれである。

臨床検査で両者の鑑別に役立つと思われるものは頭部 MRI である。大脳の萎縮や大脳白質の MRI 病変¹⁸⁾¹⁹⁾は遺伝性 DRPLA に特徴的な所見であり、両者の鑑別に役立つ。

参 考 文 献

- 湯浅龍彦：神経疾患の概念と治療法の変遷，新潟医誌，105：1～6，1991。
- 湯浅龍彦：Machado-Joseph 病，“Annual Review 神経 1990”，後藤文男編，1990，p 254～263，中外医学社。
- 湯浅龍彦：Machado-Joseph 病，現代医療，22：1444～1448，1990。
- 湯浅龍彦，宮武 正，大浜栄作，Cootinho, P., Sequeiros, J., Leite, I. and Andrade, C.: ポルトガルと本邦 Machado-Joseph 病の異同，神経進歩，34：102～112，1990。
- 湯浅龍彦：脊髄小脳変性症の臨床と病理：最近の進歩，第95回日本医学会シンポジウム記録集，“小脳：新しい治療法をめざして”，1992，p 80～87，日本医学会。
- Gispert, S., Twells, R., Orozco, G., Brice, A., Weber, J., Heredero, L., Scheufler, K., Riley, B., Allotey, R., Nothers, C., Hillermann, R., Lanke, A., Khati, C., Steranin, G., Hernandez, A., Magarino, C., Klockgether, T., Durr, A., Chneiweiss, H., Enczmann, J., Farrall, M., Beckmana, J., Mullan, M., Wernet, P., Agid, Y., Freund, H-J., Williamson, R., Auburger, G. and Chamberlain, S.: Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosomal 12q23-24.1, Nature Genetics, 4: 295～299, 1993.
- Ranum, L.P.W., Duvick, L.A., Rich, S.S., Schut, L.J., Litt, M. and Orr, H.T.: Localization of autosomal dominant HLA-linked spinocerebellar ataxia (SCA-1) locus, in two kindreds, within an 8cM subregion of chromosome 6 p, Am. J. Hum. Genet., 49: 31～41, 1991.
- Takiyama, Y., Nishizawa, M., Tanaka, H., Kawashima, S., Sakamoto, H., Karube, Y., Shimazaki, H., Soutome, M., Endo, K., Ohta, S., Kagawa, Y., Kanazawa, I., Mizuno, Y., Yoshida, M., Yuasa, T., Horikawa, Y., Oyanagi, K., Nagai, H., Kondo, T., Inuzuka, T., Onodera, O. and Tsuji, S.: The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14 q, Nature genetics, 4: 300～304, 1993.
- Orozco, G., Estrada, R., Perry, T.L., Arana, J., Fernandez, R., Gonzalez-Quevedo, A., Galarraga, J. and Hansen, S.: Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern cuba, J. Neurol. Sci., 93: 37～50, 1989.
- 佐々木秀直，脇坂明美，田代邦雄，浜田 毅，島 功二：遺伝子座が spinocerebellar ataxia 1 とは異なる遺伝性オリブ橋小脳萎縮症の2家系—臨床像の検討—，臨床神経，31：1170～1176，1991。
- Yakura, H., Wakisaka, A., Fujimoto, S. and Itakura, K.: Hereditary ataxia and HLA genotypes, New. Engl. J. Med., 291: 154～155, 1974.
- 岩淵 潔，池田輝明，高畑直彦，柳下三郎，小坂憲司：Spinocerebellar ataxia 1 (SCA 1) の臨床病理学的研究 (1) その位置づけと遺伝性オリブ・橋・小脳萎縮症の問題点，神経進歩，36：201～214，1992。
- 佐々木秀直，浜田 毅，脇坂明美，田代邦雄：HLA と連鎖している遺伝性脊髄小脳変性症の1家系：臨床像の検討，脳神経，42：1103～1111，1990。
- Naito, H. and Oyanagi, S.: Familial myoclonus epilepsy and choreo-athetosis: Hereditary dentatorubral-pallidoluyisan atrophy, Neurology, 32: 798～807, 1982.

- 15) 湯浅龍彦: 歯状核・淡蒼球・ルイ体萎縮症—45症例の臨床的検討, 日本臨床, 51: 3016~3023, 1993.
- 16) 内藤明彦: 進行性ミオクロームスデカンと DRPLA, 神経進歩, 34: 56~67, 1990.
- 17) 湯浅龍彦: Joseph 病と歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の臨床診断と鑑別の要点, 神経疾患の臨床—今日の論点 (柳沢信夫編), p 99~106, 中外医学社, 1993.
- 18) 井上雄吉, 湯浅龍彦, 原山尋実, 神田武政: Machado-Joseph 病と遺伝性歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症 (内藤・小柳) の臨床的比較: 自験 2 家系 4 症例についての検討, 新潟医誌, 104: 497~507, 1990.
- 19) 宮下光太郎, 犬塚 貴, 石川 厚, 近藤 浩, 川上明男, 武田茂樹, 生田房弘, 湯浅龍彦: 遺伝性 DRPLA の一家系: 世代間での臨床症状の差異と発端者にみられた大脳白質の変性所見について, 脳神経, 44: 279~284, 1992.

司会 せっかくの機会ですので, ディスカッションしたいと思います.

高橋 新潟で病理をやっておりますが, これまで SCA-1, SCA-2 については一例も剖検例が無いのですが, 臨床的には新潟には一例もこういう症例はないのですか.

湯浅 私が (新潟に) いたときに, slow eye movement を呈する方がおられました, 新潟の出身ですがその方に連なる大家系が北海道にあって北大で調べられています. その家系は SCA-1 には連鎖しないということで, 恐らく Menzel 病なのかもしれません. SCA-1 は新潟にはないようです.

司会 その後少し増えておりますが, 3 家系程 slow eye movement が特徴的な家系があります. 第 6 染色体の SCA-1 については私達も調べているのですが, 異常は見つかりませんし, 犀潟病院の中島先生にも調べていただいているのですが, 見つからないということで, SCA-1 については地域的にかなりの偏りがあるのではないかと思います.

湯浅 先程の家系は SCA-2 ということであるかも知れないのですが, SCA-1 は新潟ではみたことが無いのです. 私は今ある家系をみてまして, それがいわゆる SCA-1 であるとみているのですが, 今は田中先生に結果を出してもらおうのを待っているところです. SCA-

1 の家系は北大の佐々木先生のグループが精力的に調査しているのですが, たくさんあるわけではありません. 証明されている家系はまだ少ないと思います.

犬塚 常染色体優先の spastic ataxia がいろいろ細かく分かれるということになっていきますと, Machado-Joseph 病に関しては, 臨床的にジストニアの存在が特徴的な点でもあると思うのですが, ポルトガルではその程度が 19% と少ないということですが, ジストニアの出る時期といえますか, その特徴を教えてくださいたいのですが, さらにジストニア以外の, 他の不随意運動がみられるものかどうかをお願い致します.

湯浅 Machado-Joseph 病に見られる他の不随意運動としましては, まれですがパーキンソン症状を呈する例もないことはありません. しかし他には, ミオクロームスなどような不随意運動はありません. 実際に最初のスライドでお見せした dystonic posture については, ポルトガルの医師達はとっておりません. 僕の方がとりすぎているのかもしれませんが, 彼らとディスカッションしましたが, 彼らは余り意を解していないようなので, 我々の方がとりすぎの可能性あります. 実際にはジストニーという状態を平山先生はアテトーシスとおっしゃっていますので, その辺は semiology の問題になるかとは思いますが, いずれにしてもそのような徴候が出ることは間違いないので, 発症年齢別にみるとやはり, 若年者に出やすいということは確かです.

司会 私の方から 1 つお聞きしたいのですが, 表現促進現象の有無, 世代を経るにしたがって発症年齢が早くなるとか, あるいは父親から受け継ぐか母親から受け継ぐかその程度が異なるのではないかという点について Machado-Joseph 病の場合はどうでしょうか.

湯浅 まず, 母親由来か父親由来かということで注意してみたのですが, 父親から引き継いだからといって臨床的により重症であったということはなかったように思います. それから anticipation があるかどうかについてはポルトガルの人々が早い時期からやっておられて, George Sequeiros さんはあるとおっしゃっており, 軽度ですけれども日本の症例でもあると思っております.

司会 ありがとうございます. それでは病理学的見地から, 実験神経病理学部門の山田先生宜しくお願致します.