

## 5) 遺伝性歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の神経病理

新潟大学脳研究所実験神経病理学部門 高橋 均・生田 房弘  
新潟脳外科病院病理部 武田 茂樹

Neuropathology of Hereditary Dentatorubral-  
Pallidoluysian Atrophy

Hitoshi TAKAHASHI and Fusahiro IKUTA

*Department of Pathology, Brain Research  
Institute, Niigata University*

Shigeki TAKEDA

*Department of Pathology, Niigata  
Neurosurgical Hospital*

We review the neuropathology of hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA), a clinicopathological disease entity originally established by Naito and Oyanagi (1982). The disease can be divided clinically into three types, juvenile, early adult and late adult, on the basis of the patient's age at onset. In the juvenile type, showing progressive myoclonus epilepsy (PME) syndrome, degeneration manifested by neuron loss and gliosis is more marked in the globus pallidus than in the dentate nucleus. In the early adult type, showing milder symptoms of myoclonus and epilepsy, the globus pallidus and dentate nucleus tend to be equally affected to various degrees. In the late adult type without PME syndrome, degeneration of the dentate nucleus is more evident than that of the globus pallidus. Although degeneration of the dentatorubral and pallidoluysian systems is a cardinal feature, other regions are also involved in this disease; the brainstem and spinal cord show apparent atrophy, which is mild to moderate in the juvenile and early adult types and severe in the late adult type, and myelin pallor is noticed occasionally in the lateral corticospinal tract of the spinal cord as well as in the cerebral white matter.

Tsuji and associates (1994) have recently identified unstable expansion of a CAG repeat in a gene on the short arm of chromosome 12 as the pathogenic mutation responsible for the disease. In further studies, the above neuropathology of hereditary DRPLA will be reestimated in detail in relation to the size of the CAG repeat expansion in each autopsied individual.

---

Key words: hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy, neuropathology, progressive myoclonus epilepsy

遺伝性歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症, 神経病理, 進行性ミオクロースてんかん

---

Reprint requests to: Hitoshi TAKAHASHI,  
Department of Pathology, Brain Research  
Institute, Niigata University,  
Asahimachi-dori 1, Niigata City,  
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学脳研究所実験神経病理学部門  
高橋 均

## I. はじめに

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubropallidoluysian atrophy, DRPLA) は 1975 年 Smith が提唱した病名である<sup>1)</sup>。相前後して本邦では、内藤らによる優性遺伝型ミオクロノスてんかんの研究があり<sup>2)</sup>、これが遺伝性 DRPLA の疾患概念確立へと発展した<sup>3)</sup>。本症は、本邦において特異的に多発している疾患であり、原則として常染色体優性遺伝を示す。病理形態学的には、淡蒼球ルイ体系、歯状核赤核系、橋被蓋などの変性を主体とし、同一家系内においても、それらの病変程度にはさまざまな variant が存在する<sup>4)</sup>。また、DRPLA では発病年齢によりその臨床像に違いのあることが知られている<sup>5)</sup>。本稿では、DRPLA 自験例を若年型、早期成人型および遅発成人型<sup>5)</sup>に分け、各型における病理組織学的特徴<sup>6)</sup>を述べる。近年、同様の研究は他家から

も報告されており是非参照されたい<sup>7)</sup>。

## II. 淡蒼球と歯状核病変

淡蒼球では、いずれの例でも外節に種々の程度の神経細胞の脱落とグリオーシスを認める (図 1-a, b)。変性の強い例では基底組織はルーズとなり、髄内の有髄線維も消失している。このような例では、内節にも軽度ながら同様の変化をみる。若年型で、変化はより強い傾向がある。歯状核の神経細胞は全例で変性脱落しており、歯状核核門の髄鞘、軸索の変性消失を伴っている (図 2-a, b)。歯状核の残存神経細胞は萎縮性あるいは腫大し、その多くの胞体や樹状突起の周囲に好酸性かつ嗜銀性の顆粒状物質が増加する。いわゆるグルモース変性の像が必発する。若年型では病変の軽い例が目立ち、淡蒼球病変よりも軽い例がほとんどである。早期成人型では病変はより強く、淡蒼球病変と同程度の例が多い。一方、遅

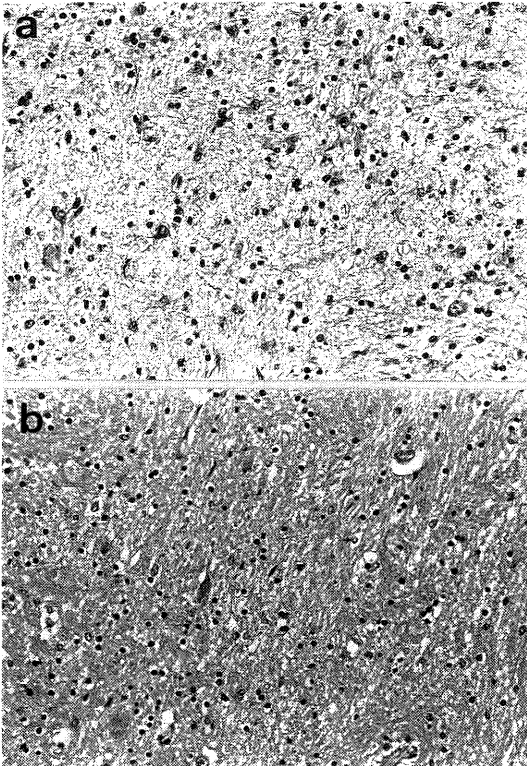


図 1 淡蒼球における神経細胞脱落とグリオーシスは若年型でより高度である。a. 若年型 (症例 1), b. 遅発成人型 (症例 11)。HE 染色,  $\times 180$ 。

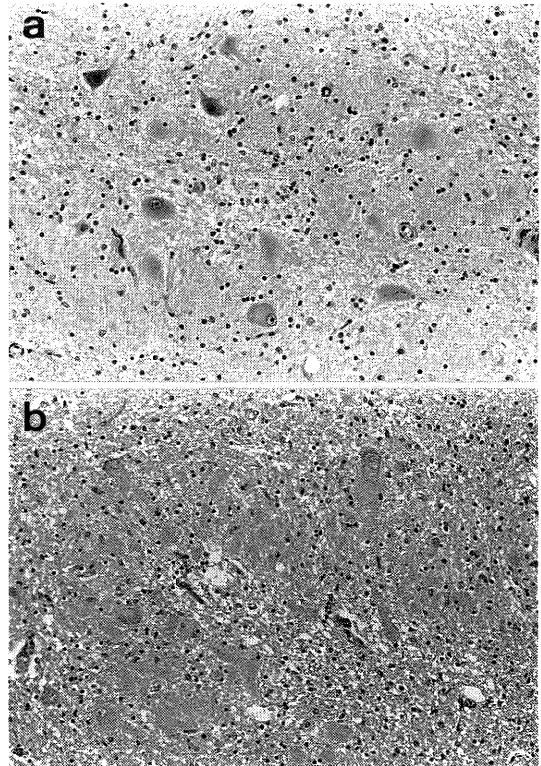


図 2 歯状核における神経細胞脱落と残存神経細胞にみられるいわゆるグルモース変性は遅発成人型でより高度である。a. 若年型 (症例 4), b. 遅発成人型 (症例 11)。HE 染色,  $\times 120$ 。

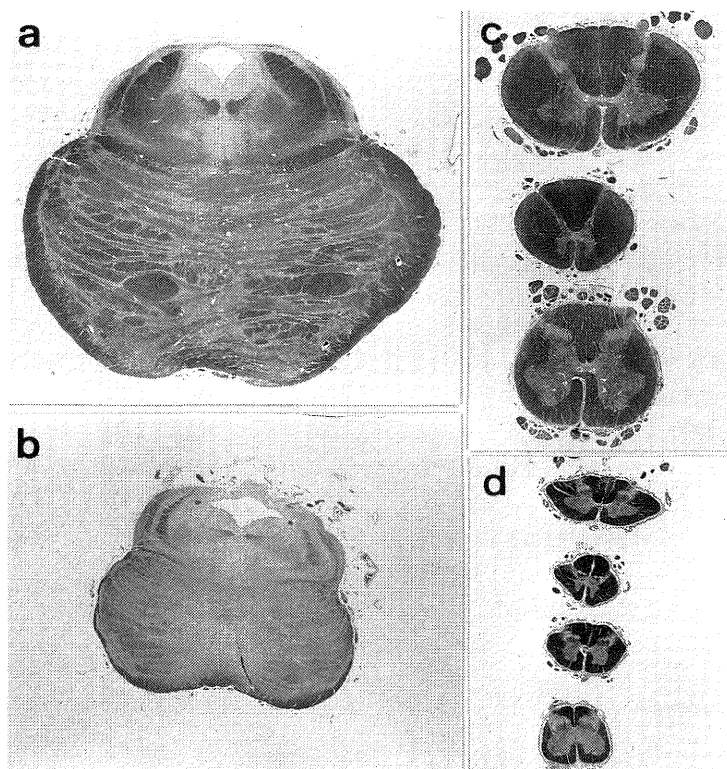


図3 橋および脊髄の萎縮. a. 対照例の橋, b. 症例11の橋, c. 対照例の脊髄 (C<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, L<sub>4</sub>), d. 症例12の脊髄 (C<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>12</sub>, L<sub>4</sub>). KB 染色, 同一倍率.

発成人型では淡蒼球病変よりも強い著明な歯状核病変が認められ, 基底組織はルーズになっている.

### III. 脳幹・脊髄の萎縮

中脳, 橋, 延髄, 脊髄は種々の程度に萎縮性である (図3-a, b, c, d). 若年型と早期成人型においては, 橋, 延髄, 脊髄が軽度ないし中等度の萎縮を示すにとどまるが, 遅発成人型は, 延髄, 脊髄が著しく萎縮性であるとともに, 橋も著明に萎縮性である. 脳幹・脊髄の萎縮の程度と脳重の間には, 一定の相関はみられない. 脳重が 1,000 g 以下でも脳幹は軽度の萎縮しか示されない例 (症例1) や, 脳重 1,300 g でも中等度の萎縮を示す例 (症例10) がある. また臨床経過の長さにも相関しない.

脊髄では, 萎縮に加え外側皮質脊髄路に局限した明らかな淡明化を認めることがある (症例1<sup>4)</sup>, 10).

### IV. 大脳白質の淡明化

早期成人型と遅発成人型で大脳白質変性を伴う例が多いようである. 自験例においては, 早期成人型 (症例10) および遅発成人型 (症例11<sup>8)</sup>, 12) で慢性の淡明化とグリオーシスが認められている. これらのいずれの例においても, 脳実質の血管を含め, 脳動脈硬化は軽い. 一方, 大脳皮質は全例で軽度ながら慢性に神経細胞の脱落を認め, また, 胞体にリボフスチンを増した神経細胞や萎縮性の神経細胞が散見されるが, これらは白質変性の程度に相関しない. その病的意義については現在不明である. 少なくとも発病年齢にあまり関係なくみられる痴呆の責任病変を大脳白質にのみ求めることは困難に思われる<sup>7)</sup>.

DRPLA 自験12例の臨床・病理像をまとめると表1のごとくである. 最近, Koide ら<sup>9)</sup> および Nagafuchi ら<sup>10)</sup>

表 1 自験12剖検例の臨床・病理所見のまとめ

	Case No.	Age (yo) /Sex	Onset (yo)	Duration (yrs)	Clinical Symptoms	Brain Weight (g)	Lesional Severity		Degree of Atrophy				No. of CAG repeat units
							Globus pallidus	Dentate nucleus	MB	Pons	MO	Sp	
juvenile type	1	18/M	8	10	E-D-M-A	920	冊	+	+	+	++	++	68
	2	24/F	10	14	D, E, -I-A-M	700	++	+	++	++	+	++	
	3	26/F	13	13	E-D-A-I-M	1,010	冊	++	+	++	++	++	68
	4	24/M	14	10	E-A-D-M	1,350	++	+	+	+	+	+	
	5	26/F	18	8	E-D-M-A	970	++	+	+	++	+	+	
	6	31/F	19	12	E-A-D-M	890	冊	冊	+	++	++	++	
early adult type	7	37/F	30	7	A-I-E-D-M	1,020	++	++	+	+	+	++	
	8	43/M	30	13	E-I, A-M-D	1,210	++	冊?	+	+	+	++	
	9	49/F	33	16	A-M-E-D	1,000	++	++	++	++	+	++	
	10	51/M	34	17	A-E-D-M	1,310	冊	冊?	+	++	++	冊	
late adult type	11	76/F	61	15	A, I-D	960	+	冊	++	冊	冊	冊	64
	12	79/F	62	17	A-I-D	870	++	冊	++	冊	冊	冊	64

A: ataxia, D: dementia, E: epilepsy, I: involuntary movement, M: myoclonus, +: mild, ++: moderate, 冊: severe, ?: with changes of circulatory disturbance

により本症の原因となる遺伝子異常, すなわち第12染色体短腕上に位置する遺伝子における CAG リピートの増大が明らかにされた。今回, 表 1 に Koide ら<sup>9)</sup> による剖検脳 (症例 1<sup>4)</sup>, 3, 11<sup>8)</sup>, 12<sup>4)</sup>) を用いての検索結果を参考までに加えさせて戴いた。

## V. お わ り に

Naito and Oyanagi (1982)<sup>3)</sup> により初めて臨床病理学的に確立された疾患である遺伝性 DRPLA (内藤・小柳病<sup>7)</sup>) は, 今日その原因となる遺伝子異常が同定されるまでに至った<sup>9)10)</sup>。本症において CAG リピート増大の程度と発病年齢との間には強い相関が認められている<sup>9)10)</sup>。今後, 上述した神経病理学的所見はこの遺伝子異常の程度との関連において改めて吟味されることになるであろう。

## 参 考 文 献

- Smith, J.K.: Dentatorubropallidoluysian atrophy. In Handbook of Clinical Neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn GW. Elsevier, Amsterdam, Vol. 21, 519~534, 1975.
- 小柳新策, 田中政春, 内藤明彦, 白川健一, 斉藤清子, 中村仁志夫, 大浜栄作: 変性型ミオクローヌスてんかんの 8 剖検例. とくに淡蒼球一視床下核系の変性の合併について. 神経進歩, 20: 410~424, 1976.
- Naito, H. and Oyanagi, S.: Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy. Neurology, 32: 798~807, 1982.
- Takahashi, H., Ohama, E., Naito, H., Takeda, S., Nakashima, S., Makifuchi, T. and Ikuta, F.: Hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical and pathologic variants in a family. Neurology, 38: 1065~1070, 1988.
- 内藤明彦: 進行性ミオクローヌスてんかんと DRPLA. 神経進歩, 34: 56~67, 1990.
- 武田茂樹, 高橋 均, 生田房弘: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA): 臨床型 (若年型, 早期成人型および遅発成人型) に関する病理形態学的比較. 脳神経, 44: 111~116, 1992.
- 岩淵 潔, 柳下三郎, 天野直二, 酒井晴忠, 佐々木恵美, 田辺辰二, 小阪憲司: 常染色体優性遺伝性歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の臨床病理学的研究. 内藤・小柳病の提唱. 神経進歩, 37: 678~692, 1993.
- 宮下光太郎, 犬塚 貴, 石川 厚, 近藤 裕, 川上明男, 武田茂樹, 生田房弘, 湯浅龍彦: 遺伝性 DRPLA の 1 家系. 世代間での臨床症状の差異と発端者に認められた大脳白質の変性所見について. 脳神経, 44: 279~284, 1992.
- Koide, R., Ikeuchi, T., Onodera, O., Tanaka,

H., Igarashi, S., Endo, K., Takahashi, H., Kondo, R., Ishikawa, A., Hayashi, T., Saito, M., Tomoda, A., Miike, T., Naito, H., Ikuta, F. and Tsuji, S.: Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nature Genet.*, 6: 9~13, 1994.

- 10) Nagafuchi, S., Yanagisawa, H., Sato, K., Shirayama, T. et al: Dentatorubral and pallidoluysian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nature Genet.*, 6: 14~18, 1994.

司会 ありがとうございます。ただ今のご発表に質疑応答をお願い致します。

永井 先程の Machado-Joseph 病の時にはジストニアは pallidum が責任病巣という話が出たのですが、先生のお話を聞いてミオクロヌスてんかんを呈してくれば、若年齢に pallidoluysian 系の変化が強くと、発症年齢の遅いミオクロヌスを伴わない例ではその変化が無いということになるとなると、ミオクロヌス病巣もやはり pallidum の周辺と考えてよろしいのでしょうか。

高橋 以前内藤先生とこの点を検討したことがありましたがよくわかりませんでした。この件については内藤先生からお答えいただいた方がよろしいと思うのですが。

司会 内藤先生宜しく願い致します。

内藤 大変難しい質問だとは思いますが、臨床症状と対応する病理が1カ所なのかそれとも多系統変性の場合どこなのかというのは非常に難しい問題だと思います。それから同じ症例でも臨床経過の中で例えば、ミオクロヌスが主症状の場合と末期にそれが消えてしまって、無踏アテトーシスが消えてしまったり、死ぬ2~3年前からばったりと無くなってしまうとか、そういうことで臨床症状と pallidum の病変がどう対応するという点が難しいのではないかと思います。ジストニアとの関連について本当のところは難しいと思います。

永井 やはり先生と一緒に診ていまして、先生が最初に良性とおっしゃった DRPLA ではなくて非進行性ミオクロヌスてんかんの症例を私は診ているのですが、確かにミオクロヌスがものすごく強く、何かその病巣を教えていただければと思ったのですが。

内藤 家族性の進行しないミオクロヌスてんかんをもつ大家系、優性遺伝家系だとは思いますが、それは今まで脳研の神経病理で剖検されたのが、白川先生の1例と登木口先生の2例がある。佐渡の本間先生のところにもあるかもしれませんが、それは pallidoluysian 系にはっきりとした変性がないと思います。小柳新策先生は今日おられませんが、8剖検例ということで神経研究のシンポに発表されて、DRPLA と MERRF ともう1例は良性のミオクロヌスてんかんだったと思うのです。pallidoluysian の萎縮があるという記載になっているのですが、本当かなと思います。あれは病理の方では変性があるとはみないという立場もあるのではないかと思います。そうなりますと良性のタイプに対応するミオクロヌスの責任病巣が pallidum にありはしないかということも言えないのではないかと思います。

司会 “小造り”という言葉はよく DRPLA で聞く言葉なのですが、若年発症、早期成人発症、遅発型成人発症を並べたときに“小造り”とはどういう位置づけになりますか。

高橋 本症では、以前から脳幹・小脳、脊髄の“小造り”が言われています。これは遅発成人型により強調されている所見です。“小造り”というのはあいまいな表現なのですが、小さいことは明らかなのですが、神経細胞脱落とグリオーシスで示される変性がはっきりしません。その本態は病理の先生の間でもまだわからないところでは。近年、岩淵先生はその辺を研究しておられて、神経細胞と軸索の萎縮がその基礎にあることを指摘しています。もし軸索を出す神経細胞に変性があるとすれば、グリオーシスをほとんど伴わないかなりゆっくりしたプロセスで進行しているのだらうと思います。若年型、早期成人型で認められた脊髄側索の病変、“小造り”という病変は、CAG リピートとの関連において今後の問題だと思います。

内藤 頭蓋骨が厚いというのは剖検に立ち会いますとわかるのですが、あれはこの病因と関係があるとお考えでしょうか。

高橋 問題の遺伝子異常とは直接関係が無いと思います。頭蓋骨が厚いということは必ずしも DRPLA に特異的ではありません。

司会 どうもありがとうございました。次に本日最後の演題になりますが、分子遺伝学の立場からということで神経内科の小出先生お願い致します。