
シンポジウム

遺伝性脊髄小脳変性症：最近の知見から

Hereditary Spinocerebellar Degeneration: recent advances

第 417 回新潟医学会

日 時 昭和61年 4 月19日 (土) 午後 2 時から
会 場 新潟大学医学部研究棟第Ⅱ講義室

司 会 渥美哲至 (神経内科)

演 者 湯浅龍彦 (神経内科), 山田光則 (実験神経病理), 若林允甫 (国立犀潟療養所), 高橋 均 (実験神経病理), 内藤明彦 (精神科), 武田茂樹 (実験神経病理), 西沢正豊 (神経内科)

発言者 大西洋司 (新潟市民病院), 登木口進 (小千谷総合病院), 大浜栄作 (実験神経病理), 川瀬康裕 (三之町病院), 生田房弘 (実験神経病理)

司会 それではシンポジウムに移ります。

遺伝性脊髄小脳変性症ということで、最近本学の中で、種々新しい知見が指摘されるようになって来ていますが、Joseph 病, Holmes 型失調症, 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症, ミオクロヌスてんかん特殊型 (安楽型), シアリドーシス, という 5 つの疾患をとり上げ、実際に

見ておられる先生方から、生のお話をお聞きして、最近の知見を整理し、これからの臨床に役立てていただけたらいいと思います。

それでは、Joseph 病について、臨床の方を湯浅先生にお願いいたします。

1) Machado-Joseph disease: Japanese type; 診断のためのガイドライン

新潟大学脳研究所神経内科 (主任: 宮武正教授) 湯 浅 龍 彦

Machado-Joseph disease: Diagnostic criteria for Japanese cases

Tatsuhiko YUASA

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

(Director: Prof. Tadashi MIYATAKE)

Machado-Joseph disease (MJD) is an autosomal dominant hereditary ataxia found among descendants of Portuguese from the Azores Islands. Two black families and one Indian

Reprint requests to: Tatsuhiko Yuasa,
Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1 番町
新潟大学脳研究所神経内科 湯 浅 龍 彦

family were reported as having MJD, although no pathological investigation had done in those families. Sakai et al. and Yuasa et al. also described Japanese cases whose clinical and pathological findings were compatible with those of MJD in Portuguese. Four other Japanese cases, reported by Wakabayashi et al., Mizutani et al. and Ikeda et al., were thought to be classified in Japanese MJD both clinical and pathological point of view.

Recently Barbeau et al. proposed diagnostic criteria, modification of the one of Lima and Coutinho, for MJD. Though the criteria are sufficient for Caucasian patients among descendants of Portuguese, it seem to be necessary new criteria for especially Japanese patients. We have proposed here a guideline for diagnosis of MJD in Japanese cases: which consist of three diagnostic levels; clinical suspect, clinico-pathologic diagnostic and clinico-pathologico-biochemical diagnostic level (Table 3). The criteria proposed here should be revised later when more cases would be examined clinically and pathologically.

Key words: Machado-Joseph disease, Marie's ataxia

1986年3月カナダの Andre Barbeau* より一通の手紙を載いた。それは著者らが報告した Joseph 病の論文¹⁾について本疾患を脊髄小脳変性病の一種とする我々の考え方に賛同する一方、しかし病名に関しては歴史的観点より Joseph 病よりも Machado-Joseph 病とすべきであるという意見を伝えるものであった。

Joseph 病(あるいは Machado-Joseph 病: MJD)を今日のように広く知らしめたのは Rosenberg らの業績である²⁾。彼らははじめこれを striatonigral degeneration と規定したが、その後の症例の集積によりこれは否定された。しかし Joseph 病の位置付けについては必ずしも明確にされていなかった。それは恐らく本症がポルトガル系白人に比較的限定して報告されて来たためと考えられる。

本邦における Machado-Joseph 病の存在は Sakai ら³⁾により最初に報告された。その後我々の報告した例¹⁾⁴⁾も含めて Machado-Joseph 病に分類されるべき優性遺伝性の家族性失調症が本邦には比較的多数存在することが明らかになりつつある⁵⁾。

本稿ではまず Machado-Joseph 病の臨床的特徴を紹介し、次いで本邦における病例を自験例を中心に述べ、最後に Machado-Joseph 病の今日的意義について論じる。なお自験例の神経病理学的特徴については既に報告してあるし、詳細は本シンポジウムでは山田らによって報告されるので参照して載きたい。

* Barbeau 教授はお手紙を下された、まもなくあと心筋梗塞により急逝された。先生の新潟御来訪時のお姿を想い出しつつ、心より御冥福をお祈り申し上げます。

I. ポルトガル系白人にみられる Machado-Joseph 病

1976年 Rosenberg ら²⁾は Azores 諸島 Flores からカリフォルニアに移民した家系に8代に渡って優性遺伝を示す神経変性疾患を報告した。

その第1例は36才女性。21才より歩行のフラツキで発症した。その後、言語障害が出現し、31才には失神発作があった。知能は正常であったが、視神経乳頭は蒼白、眼球運動は緩徐で眼振がみられた。舌には fasciculation がみられた。上肢には鉛管様 rigidity があり、下肢は著しく痙性であった。深部腱反射は著明に亢進していた。感覚は正常であった。36才肺炎にて死亡した。

これより先1972年 Nakano らは⁶⁾アゾレス諸島 São Migurl 島に祖先をもつ Boston の家系 (Machado) を報告した。この家系では優性遺伝の失調症に、眼振、構音障害を伴ない、更に深部腱反射の低下・消失、筋萎縮という特徴がみられた。

同じく1972年 Woods と Schaumburg は⁷⁾別の家系 (Thomas) を報告し、ここでは失調性歩行、眼振、錐体外路性固縮、腱反射亢進がみとめられた。この家系もポルトガルからマサチューセツェへの移民であった。

このようにして今日30数家系にものぼる遺伝性失調症の家系がアゾレス島又はポルトガルに関連して知られるようになった。1980年 Lima と Coutinho は⁸⁾ MJD の診断基準を提示した(表1)。本症には幾つかの臨床病型が知られており、それは小脳性失調症に錐体路症状を呈するもの (type II)、それに加えて dystonic-rigid extrapyramidal 症候を伴うもの (type I)、小脳性失

調症，錐体路症状に筋萎縮を伴うもの（type III）である。

Barbeau らは⁹⁾ 138 例の本症患者の臨床学的な検討を行なっている。それによれば男女比は1.2対1，初発年齢は1才～73才，平均37.8才，type I は15%，type II は65%，type III は20%を占める。主症状は共同運動障害で典型的には失調性歩行を呈す。腱反射は正常か亢進していることが常であり，低下するのは末期に於てであ

る。III型においても Babinski 徴候が陽性に出ることがある。fasciculation は最初の2～3年は存在しない。しかし経過と共に明らかとなる。眼球運動障害は89.6%の患者に何らかの型で現われる。それは初期の複視であったり，眼振，saccadic eye movement の障害，外眼筋麻痺，びっくりまなこなどである。筋萎縮は2～3年後に存在し，筋力低下は15才以下に初発した例では近位筋を優位に侵す。高令発症では四肢遠位筋の筋力低下が目立つ。pes cavus や kyphoscoliosis は目立たず，知能も正常である。

このような MJD 疾患分類上の位置付けとして Woods と Schaumburg は⁷⁾ 彼らの例を spinopontine degeneration (SPD) に近いとしながら最後は否定した。Barbeau ら⁹⁾ はこの疾患を OPCA と並列する ataxic multisystem degenerations とした。

我々は，MJD と SPD を区別する唯一の臨床徴候

表 1 Joseph 病の診断基準 (Lima & Coutinho 1980)⁸⁾

- (1) Autosomal dominant
- (2) Cerebellar ataxia and pyramidal sign (type II) with a dystonic-rigid extrapyramidal syndrome (type I), or peripheral amyotrophy (type III).
- (3) Minor but more specific (diagnostic) clinical signs progressive external ophthalmoplegia intention facial and lingual fasciculation bulding eyes

表 2 SPD, Joseph 病, DRPLA (ataxochoreo-athetoid 型) の病理所見の比較 1) より引用

Location	SPD				Joseph's Disease in Portuguese						Joseph's Disease in Japanese			Ataxochoreoathetoid-Type DRPLA			
	Boller		Pogacar	Taniguchi	Woods	Rosenberg	Nielsen	Sachdev		Romanul		Sakai	Waka-bayashi	Our Patient	Hirayama		
	Patient 1	Patient 2						Patient 1	Patient 2	Patient 1	Patient 2				Patient 1	Patient 2	Patient 3
Dentate nucleus		n	++	+	+++	++	+++	g	n	n		++	+++	+++	+++	+++	+++
Ruber			+	++	+	n		g				+++	+++	++	+	+	+
Pallidum	n	++	+++		n			+++	n	n		n	+++	+++	+++	+	+++
Corpus Luysii							++	+++	++	n		+++	+++	++	++	+	++
Substantia nigra		n	n	+	+++	++	++	++	++	+++		+++	++	++	n	n	n
Striatum		n	n	n	n	++	n	g	n	n	+++	n	n	n	n	n	n
Pontine nuclei		+	++	+++	+++	n		+++	n	+		+	++	++	n	n	n
Cranial nerve nuclei																	
III			n	n	+++			+	+	+		+	+++	++			
IV			n	n	+++				+	+		+	++	++			
VI				n						+							
VII					+	++				++				++			
Clarke's column		++	++	+++	+++		++	+++	+++	+++		n	+++	+++	n	n	+
Spinocerebellar tract			++	+++	+		++	++	++	++		+++	+++	+++	++	++	++
Anterior horn cells	+	n	+	++	+++		+++	++	++	+++		++	+++	++	n	n	
Anterior root					++			++	+	+		+++	++	++			
Posterior column	n	+			n				+				+++	+	+	+	+
Posterior root					n			n					+++	+			
Dorsal root ganglia			++	++	n									+			
Corticospinal tract	+	n	n	n	n	n		n	n	+		n	n	n			
Intermediolateral column			n	n	n							++	n	n			
Peripheral nerve/muscle		n/n	/+		n/+			++/				+/n	++/+				
Cerebral cortex	n	n	n	n	n	n		n	n	n		n	n	n			
Thalamus	n	+	g		n	n				n		g	g	g			
Purkinje/granule cells		n/+	++/++	+/n	n/n	n/n		n/n	n/	n/n		+/n	n/n	n/n	+/n	+/n	n/n
Inferior olivary nuclei	n	n	+	n	n	n		n	n			g	n	n	n	n	++

*One patient was a member of the family described by Boller and Segerra [1]

¹⁾Description of the same patient's brain.

²⁾Personal communication, 1985.

³⁾Affected the same structures as in Patient 1 except for the striatum.

DRPLA = dentatorubral and pallidolusian atrophy; SPD = spinopontine degeneration; n = normal; g = gliosis without neuronal loss. Plus signs indicate severity of neuronal loss or degeneration: +=mild; ++=moderate; +++=severe.

は dystonia を中心とする錐体外路症状に外ならないこと^{4) 10)}, そして神経病理学的には極めて類似した一定の構造が障害されることを示した(表2)¹¹⁾. つまり MJD と SPD は同一スペクトラム上の疾患と考えられるのである.

II. 我が国の Machado-Joseph 病 (MJD-Japanese type; MJDJ) 自験例の紹介⁴⁾

症例(発端者) K.K., 34歳女性(国立療養所西小千谷病院 #3871)

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 母親が同様の疾患であった.

現病歴: 18歳頃から歩行時のフラツキを自覚した. 20歳頃から嚥下困難に気付いた. 21歳長岡赤十字病院神経内科を受診し, 失調性歩行, 眼球運動に制限はないものの saccadic であること, 水平性眼振, 上肢トーヌスの低下, 下肢の痙性, adiadochokinesis・指鼻試験・踵膝試験いずれも陽性, 腱反射亢進, 下肢遠位部の振動覚の低下などを指摘され, Marie 病と診断された. この時点では dystonia はみとめられなかった. rigidity や akinesia, tremor もなかった. 歩行障害はその後も徐々に進行性で, 25歳には, つかまり歩行となった. 構音障害も目立って悪化した. 昭和53年9月, 28歳国立新瀉療養所受診時には facial grimacing, 下顎・体幹・上肢に dystonic posture ならびに athetotic move-

表 3 Machado-Joseph Disease : Japanese type (MJDJ) 診断のためのガイドライン (試案)

I. 臨床神経学的所見 (Lima & Coutinho に準ずる).

- (1) autosomal dominant
- (2) hereditary ataxia with
 - a. dystonic posturing (家系内に存在すれば重要)
 - b. hyperreflexia and spasticity (下肢に強い。上肢では hypotonus のことあり。)
 - c. nystagmus, P.E.O. and bulging eye
 - d. fasciculations and amyotrophy
 - e. dysarthria, aphonia
- (3) autonomic dysfunction is mild
- (4) mental acuity is almost normal
- (5) CT of the brain will show atrophy of the pons and cerebellum, but normal findings in cerebral hemisphere
- (6) Caloric response will be impaired

II. 特徴的な神経病理学的所見

単純性神経変性所見が存在する

- (1) 病変好発系統
nigra, dentatoruburo, pallido luisian (DRPL) system, (pallidum は内節の病変)
pontine nuclei, spinal anterior horn and anterior root, (後索の病変は症例による)
spinocerebellar tract
- (2) 以下の構造は病変をまぬがれるか、病変があっても比較的軽い。
cerebral cortex, thalamus, putamen, inferior olivary nuclei, cerebellar cortex, pyramidal tract

III. 生化学的異常

今日明らかに確立された異常所見は知られていない。

[判 定]

- I のみ : clinical suspect (特に家系内に dystonia の存在は有力)
- I + II : clinico-pathologic diagnostic (現時点では clinico-pathologic diagnosis を最も尊重する)
- III : biochemical diagnostic (primary の異常と secondary の異常が今後みつかると可能性は残す。将来はこのレベルで診断されるべきである。)

ment がみられ、これは姿勢や運動で増強した。頸部と上肢の筋トーンは著しく低下し、頭部は下垂し、頸の固定が困難であった。発語は不能で無声であった。指鼻試験（右）は陽性、左上肢挙上困難、踵膝試験は不能であった。両下肢は著明な痙性を呈し、腱反射は上下肢ともすべて亢進していた。病的反射はみとめられなかった。この時点で両下腿の筋萎縮がみとめられた。

28～30歳、国立犀潟療養所に入院した。この間に起立歩行は不可能となり、臥床状態となった。また、眼球運動制限（最初は上方視制限）が出現した。

30～33歳、長岡赤十字病院に入院した。眼球の側方視制限（核上性）も現われた。目をカッと見開く表情を呈し、一旦閉眼すると開眼は困難で努力性であった。反射的に素速く開眼できることもあった。舌に捻転性の不随意運動が出現し、咀嚼・嚥下困難が強まった。入院中に麻痺性イレウスを2回ほど呈した。膀胱直腸障害や発汗異常はなく、血圧も正常であった。昭和58年6月、33歳国立療養所西小千谷病院に転院した。

入院時現症（33歳）：全身の高度のやせをみとめ、体重は25kgであった。血圧は118/60mmHg、心肺に異常をみとめなかった。意識ならびに知能は正常であった。共同眼球運動麻痺が全方向にみとめられたが、oculocephalic reflex は保たれていた。閉眼すると開眼は困難であったが、一旦閉眼すると眼瞼が後退し目を見開いて驚いたような表情を呈した。下顎および両手の dystonia、両下肢交叉現象をみとめた。筋トーンは頸部・上肢で著しく低緊張、下肢は痙性を示した。寝返りは不可能であった。やせに加えて全身の筋の萎縮がみられた。高度の感覚障害はないと判断された。ミオクローヌスやけいれん発作、振戦は一度もみとめられなかった。

入院後の経過：嚥下困難があるため経鼻栄養をしていたが、死亡の5か月前より緑膿菌による肺炎を繰り返し、最後は血管内凝固症候群（DIC）を合併して死亡した。全経過16年であった。

本邦に MJD に類縁の疾患が存在する点については異論のないところであろう。ここではこのような疾患を MJD of Japanese type (MJDJ) と呼ぶこととする。MJD の biochemical のマーカーの見つかっていない現時点においては、臨床的表現型の類似点のみから MJD の確定診断は不可能であり特徴的な神経病理所見の裏付けが必要である。本邦における MJD (MJDJ) の診断のためのガイドライン（試案）を表3に示した。MJDJ として clinico-pathological diagnostic な家系は酒井らの1家系、我々の2家系（1家系は未発表）、若林

らの2家系、可能性の強い家系として水谷及び池田らの各1家系である⁵⁾。特に新潟県ではそれぞれ独立した4家系に MJDJ が pathological diagnostic であり、Machado-Joseph 型遺伝性失調症の一大 focus と考えられる。

III. Machado-Joseph 病の今日的意義

Machado-Joseph 病はポルトガル系白人にみられる特殊な疾患単位と考えられている節がある。それはこれまでポルトガル系白人以外としては黒人の2家系^{11) 12)}、インド人の1家系¹³⁾しかなかったからであろう。しかもそれらは臨床報告のみであり病理学的な裏付けはない。日本人家系においてはじめて臨床並びに病理所見が報告されている訳で MJDJ の存在意義は世界的にみても極めて重要なことである。

MJD と MJDJ を対比することで我々は種々の新しい見解を持つことが出来る。MJDJ の多くが最初 Marie の hereditary spastic ataxia と考えられ、しかし dystonia が著明である点から従来のものとは異なる疾患として考えられてきた。しかしこれは Machado-Joseph 病と診断することによりうまく説明された。今後は MJDJ の存在が逆に MJD が Marie の報告した Haudebourg 家の失調症に近縁の疾患であるという考え方を想起させる糸口となった。臨床的に heterogenous な疾患を含むこととなった Marie 病の診断は今日我が国では脊髄小脳変性症の診断からは姿を消している。これに代って Machado-Joseph 病は clinical にもそして pathological にもひとつの entity として大きく登場しようとしている。病理学的には Oppenheim の multi-system atrophy と対峙して、もうひとつの多系統変性疾患として位置付けられるべき疾患と考えられるのである。

ポルトガル系の MJD と我が国の MJD の臨床的対比、病理学的比較、genetical な面の異同の検討についてはいずれも今後の課題として残されている。

参 考 文 献

- 1) Yuasa, T., Ohama, E., Harayama, H., Yamada, M., Kawase, Y., Wakabayashi, M., Atsumi, T. and Miyatake, T.: Joseph's disease: Clinical and pathological studies in a Japanese Family, *Ann. Neurol.*, **19**: 152～157, 1986.
- 2) Rosenberg, R.N., Nyhan, W.L., Bay, C. and

- Shore, P.: Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathologic and biochemical study of a new genetic disorder, *Neurology (Mineap)*, **26**: 703~714, 1976.
- 4) 湯浅龍彦, 大浜栄作, 原山豊実, 山田光則, 川瀬康裕, 若林允甫, 瀧美哲至, 宮武 正: Joseph 病の1家系, *神経進歩*, **29**: 516~526, 1985.
- 5) 湯浅龍彦: Joseph 病, *医学のあゆみ*, **135**: 448~449, 1985.
- 6) Nakano, K.K., Dawson, D.M. and Spence, A.: Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts, *Neurology (Mineap)*, **22**: 49~55, 1972.
- 7) Woods, B.T. and Schaumburg, H.H.: Ni-gro-spino-dental degeneration with unclear ophthalmoplegia. A unique and patially treatable clinicopathological entity, *J. Neurol. Sci.*, **17**: 149~166, 1972.
- 8) Lima, L. and Coutinho, P.: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorean Portuguese family, *Neurology (NY)*, **30**: 319~322, 1980.
- 9) Barbeau, A., Roy, M., Cunha, L., de Vincente, A.N., Rosenberg, R.N., Nyhan, W.L., MacLeod, P.L., Chazot, G., Langston, L.B., Dawson, D.M. and Coutinho, P.: The natural history of Machado-Joseph disease. An analysis of 138 personally examined cases, *Can. J. Neurol. Sci.*, **11**: 510~525, 1984.
- 10) 湯浅龍彦, 大浜栄作, 豊島 至, 山田光則, 宮武 正: Joseph 病, *神経内科*, **23**: 188~196, 1985.
- 11) Heaton, E.B., Brust, J.C.M., Kerr, D.L., Resor, S. and Penn, A.: Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family, *Neurology*, **30**: 1084~1089, 1980.
- 12) Cooper, J.A., Nakada, T., Knight, R.T. and Friedland, R.P.: Autosomal dominant motor system degeneration in a blach family, *Ann. Neurol.*, **14**: 585~587, 1983.
- 13) Eharucha, N.F., Bharucha, E.P. and Bhabha, S.K.: Machado-Joseph-Azorean disease in India, *Arch. Neurol.*, **43**: 142~144, 1986.

司会 どうも有難うございました。次に病理について、山田先生、お願いします。