

5) 歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症（内藤・小柳型）

新潟大学医学部精神医学教室 内藤 明彦

Clinical and pathological features of
dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA)

Haruhiko NAITO

*Department of Psychiatry, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Shin Iida).*

An entity of dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA) are based upon its major neuropathologic findings consisting of combined degeneration of the dentatorubral and pallidolusian systems. DRPLA can display a variety of symptoms, including myoclonus epilepsy syndrome, cerebellar ataxia, and choreoathetosis or chorea, and is inherited as autosomal dominant traits.

Differential diagnosis is discussed. Joseph disease can be differentiated from DRPLA by the following two characteristics; (1) neither epileptic seizures nor dementia, (2) additional, but specific degeneration in the substantia nigra, pontine nucleus, cranial nerve nuclei, and the spinal cord.

Mitochondrial encephalomyopathy (MERRF type) also can be distinguished from DRPLA by the following four points; (1) ragged-red-fibers in skeletal muscles, (2) increase of lactic and pyruvic acid level in blood and cerebrospinal fluid, (3) additional degenerative changes in the spinal cord, (4) inheritance pattern only through maternal side.

Key word: DRPLA, clinico-pathological features.

歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ萎縮症、臨床と病理

歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症（Dentato・Rubro・Pallido・Lusian Atrophy: DRPLA）は1970年代に入って新たに提唱された多系統変性疾患（multisystem degeneration）であり¹⁾⁻⁴⁾、最近では私どもの提唱した hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy の方が DRPLA の正式な病名として採用され、疾患単位として国際的には認められているようです⁵⁾⁻⁸⁾。

DRPLA の病理学的特徴は小脳歯状核の遠心系と、淡蒼球外節部からの遠心系の変性病変を合併していること

であり、その点において R. Hunt の dyssynergia cerebellaris myoclonica と progressive pallidal atrophy それぞれの主病変を合併しているものとみなされます⁹⁻¹¹⁾。

最近 DRPLA 以外に Joseph 病でも小脳歯状核ならびに淡蒼球遠心路の combined degeneration が指摘されておりますが¹²⁻¹⁵⁾、臨床的にも病理学的にも DRPLA と Joseph 病とは異なっているように思われます。おそらく本日のシンポジウムでその点が論議されるのではないかと思います。

Reprint requests to: Haruhiko NAITO,
Department of Psychiatry, Niigata
University School of Medicine.
Niigata city, 951 Japan

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部精神医学教室

内藤 明彦

今後、DRPLA が更にいくつかの subtype に分類されたり、他の変性疾患、たとえば Joseph 病や MERRF 型ミトコンドリア脳筋症 (mitochondrial encephalomyopathy)¹⁶⁾⁻¹⁹⁾ となかなか鑑別できない例が出てくるかもしれませんが、本日は DRPLA の典型例、原型について述べてみたいと考えております。

私は神経病理学者ではありませんので詳しいことは割愛させていただきますが、DRPLA の典型例の神経病理所見をスライドで見てください。この症例の家系には4世代にわたって DRPLA の発病者がおりまして、そのうち4例が剖検されました。歯状核の神経細胞の脱落、グルモース変性、歯状核門の変性と萎縮、淡蒼球の変性、外節部のグリア増殖、上小脳脚の変性、赤核の変性、中脳・橋網様体変性が認められました。この症例ではルイ体病変は殆どめだっておりませんが、その長男の脳ではルイ体に神経細胞変性とグリア増殖が明瞭に認められており、この家系に属する他の2例の病理所見も基本的には同様のものです。

橋底部、脳幹の脳神経諸核、脊髄などには著しい変化は認められませんでした。

次に DRPLA の臨床像について述べてみたいと思います。DRPLA の臨床症状の特徴を一言で表現すれば、非常に多彩であるということだろうと思います。DRPLA は原則としてその遺伝形式は常染色体優性と考えられますので、臨床遺伝学的立場からすれば遺伝形質の発現様式、phenotype が多様でさまざまな臨床異型 (clinical variant) が存在するということとなります。そうは申しましても DRPLA には、やはり幾つかの基本症状というべき症状があります。その基本症状は

1. 小脳失調
2. ミオクローヌス
3. てんかん発作
4. 舞踏病、舞踏病・アテトーゼ、ジストニア、バリスムスなどの hyperkinetic な不随意運動
5. 知能障害 (痴呆) などの精神症状

です。

これらの基本症状がさまざまな組合わせで発現して患者の病像が分かれてくるわけです。DRPLA の臨床病型の分類は難しいところがあるように思います。千葉大学の平山先生のグループが DRPLA を i) Pseudo-Huntington type, ii) Ataxo-choreoathetoid type, iii) Myoclonic type の3型に分類することを提唱しておりますが²⁰⁾、実際にははるかに多彩な臨床像だろうと思っております。たとえばミオクローヌスでんか

ん症候群と小脳失調、舞踏病・アテトーゼを合併した症例が見られますし、同一症例でも疾病段階で前景をなす基本症状が変化、移行することがありますので病型分類がどれだけ意味があるか疑問でもあります。DRPLA に不全型や軽症慢性例が存在するのは確実でありまして、協調運動のぎこちなさと軽度の痴呆だけとか、ミオクローヌスとてんかん性脳波異常しか認められない症例が DRPLA 家系内でしばしば発見されます。

DRPLA の臨床像を理解する上で重要なのは、若年発病者の多くがミオクローヌスでんかん症候群を呈し急速な進行性経過を辿るのに対し、中年以降の発病者では小脳失調が顕著でミオクローヌスも若年発病者よりも目立たずでんかん発作を欠くことが多いということです。ここで DRPLA 3世代の直系家族、つまり発端者、父親、父方祖母の3人を撮影した映画をご覧いただこうと思います。発端者は既に剖検され、脳研神経病理で DRPLA と確定診断され、父方祖母は10日前に死亡し、神経病理で解剖されました。(映画供覧)

最後に DRPLA の精神症状と脳波所見について簡単に述べておきたいと思います。

これまで剖検によって DRPLA と診断された症例、ならびに剖検例と同一家系の発病者、すなわち確実に DRPLA とみなしうる症例について調べた結果をお話いたします。

DRPLA の精神症状の中核はもちろん痴呆ですが、痴呆のタイプは皮質下痴呆 (subcortical dementia) の特徴に合致します。Alzheimer 病のように memory loss を主症状とする皮質性痴呆 (cortical dementia) とは異なっています。これは DRPLA が皮質下構造を主病変とすることからすれば当然のことかもしれませんが、痴呆の程度は若年発病者程重度で一方向性に痴呆が進行しますが、中高年発病者では痴呆は軽度で進行も緩徐です²¹⁾。

DRPLA の脳波所見は、これまた当然のことですが、てんかん発作を持つ患者、つまりミオクローヌスでんかん症候群を呈する若年発病者程、脳波異常が高度であり、発作波形は不規則、非定型な Spike-Wave complex が多いといえます。進行するにつれて基礎律動、背景活動は徐化します。若年発病者で脳波上光過敏性がみられることがありますが、これは DRPLA に特有な所見ではなく、ミオクローヌスでんかん症候群を呈する他の疾患と共通の所見であります。

歯状核と淡蒼球遠心系の合併は DRPLA だけに specific な病理ではなく、Joseph 病や Mitochon-

表 1 歯状核、淡蒼球系萎縮病変を合併する疾患の鑑別

	DRPLA	Joseph 病	ミトコンドリア脳筋症
A. 臨床症状	ミオクロヌス てんかん発作 痴呆, 小脳失調 舞蹈病アテトーゼ	小脳失調 錐体路症状 眼運動障害 痴呆 (-) てんかん発作 (-)	ミオクロヌス, てんかん発作 痴呆, 小脳失調, 難聴, 筋力低下
B. 神経病理	歯状核・淡蒼球系 中脳・橋被蓋網様体	歯状核・淡蒼球系 黒質, 橋底部, 脊髄前角, Clarke 核, 脊髄小脳路, 脳神経核	歯状核・淡蒼球系 脊髄後索, 脊髄小脳路
C. 筋病理	神経原性変化	神経原性変化	Ragged・red・fiber (+)
D. 遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性	母方から遺伝 (細胞質遺伝)
E. その他			乳酸, ビルビン酸増加

dorial encephalomyopathy とも共通しています。DRPLA 典型例では病変分布が後 2 者よりも狭いのではないかと考えられます。臨床症状や遺伝形式, 検査所見など, これら 3 疾患の鑑別点について表 1 にまとめて見ました。このシンポジウムで討論していただきたいと考えております。

参 考 文 献

- 1) Smith J.K.: Dentatorubropallidoluysian atrophy. In; Vinken, PJ, Bruyn GW (eds), Handbook of Clinical Neurology, chap. 21: 519~534. (Amsterdam, North-Holland), 1975.
- 2) Naito, H., Oyanagi, S.: Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis; Hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy. Neurology, 32 : 789~817, 1982.
- 3) Goto, I., Tobimatsu, S., Ohta, M. et al.: Dentatorubropallidoluysian degeneration; clinical, neuro-ophthalmologic, biochemical and pathologic studies on autosomal dominant form. Neurology, 32: 1395~1399, 1982.
- 4) Iizuka, R., Hirayama, K. and Maehara, K.: Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy: a clinico-pathological study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 47 : 1288~1298, 1984.
- 5) John, Walton: Brain's disease of the

nervous system (Ninth edition), p. 632, Oxford University Press, 1985.

- 6) Berkovic, S.F. and Andermann, F.: The progressive myoclonus epilepsies. In: Pedley T, Meldrum BS (eds); Recent Advances in Epilepsy, vol 3: 157~187, Churchill Livingstone, 1986.
- 7) Mckusick, V.A.: Mendelian inheritance in man; catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and x-linked phenotypes. p. 191. The Johns Hopkins University Press, 1986.
- 8) Lance, J.W.: Action myoclonus, Ramsay Hunt syndrome, and other cerebellar myoclonic syndromes. In; Fahh F et al (eds), Advances in Neurology, vol 43: 39, Raven Press, 1986.
- 9) 内藤明彦, 田中政春, 広瀬 省, 他: 舞蹈病・アテトーゼ様運動を伴った変性型ミオクロヌステんかんの 2 剖検例, 遺伝性歯状核・淡蒼球系萎縮症の提唱. 精神経誌, 79: 193~204, 1977.
- 10) 小柳新策, 内藤明彦: 優性遺伝型ミオクロヌステんかんの親子例を含む 4 剖検例とその臨床病理学的考察. 精神経誌, 79: 113~120, 1977.
- 11) 小柳新策, 田中政春, 内藤明彦, 他: 変性型ミオクロヌステんかんの 8 剖検例—とくに淡蒼球・視床下核の合併について—. 神経進歩, 20: 410~424,

- 1976.
- 12) Rosenberg, R.N., Nyhan, W.L., Coutinho, P. and Bay, C.: Joseph's disease: An autosomal dominant neurological disease in the Portuguese of the United States and the Azores Island. In: Kark RAP, Rosenberg RN, Schut LJ: *Advances in Neurology*, Raven Press (New York), p. 33~57, 1978.
- 13) Sachdev, H.S., Forno, L.S., Kane, C.A. and Joseph's disease: A multisystem degenerative disorder of the nervous system. *Neurology*, 32: 192~195, 1982.
- 14) 山田光則, 大浜栄作, 湯浅龍彦, 他: Machado-Joseph 病の1例検例. *神経進歩*, 30: 748~759, 1986.
- 15) Yuasa, T., Ohama, E., Harayama, H. et al.: Joseph's disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. *Ann. Neurol.*, 19: 152~157, 1986.
- 16) Fukuhara, N., Tokiguchi, S., Shirakawa, K. et al.: Myoclonus epilepsy associated with ragged-red-fibres (mitochondrial abnormalities); Disease or a syndrome? Light-and-electron microscopic studies of two case and review of literature. *J. Neurol. Sci.*, 47: 117~133, 1980.
- 17) Fukuhara, N.: Myoclonus epilepsy and mitochondrial myopathy. In: Scarlato G, Cerri C (eds), *Mitochondrial pathology in muscle diseases*, p. 89~110, Piccin Medical Books, 1983.
- 18) 福原信義: ミトコンドリア異常症に伴うミオクロノス。—臨床・病理—; *神経内科*, 22: 107~115, 1985.
- 19) 福原信義: わが国におけるミトコンドリア・ミオパチーの臨床—病型分類; *神経内科*, 24: 125~132, 1986.
- 20) 平山恵造, 飯塚礼二, 前原勝矢, 他: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症—臨床病型と症候分析—. *神経進歩*, 25: 725~736, 1981.
- 21) 森田昌宏, 内藤明彦: 歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症の精神症状. *精神医学*, 28: 1027~1035, 1986.

司会 どうも有難うございました。若干 discussion していきたいと思いますが、Joseph 病の3人の演者の方々、何かございませんでしょうか。

湯浅 以前から先生にお聞きしたいと思ってました事柄を、今日、最後のスライドでまとめていただきまして、大変参考になりました。福原先生がご報告なさいましたミトコンドリア脳筋症を、先生の以前のレポートでは一緒にまとめておられたということを聞いていましたので、DRPLA と福原病とがどういう関係にあるのか、実は混乱しておりましたが、今日はよく理解できました。それから、先生方が報告された内藤・小柳病といった疾患につきましては、一つの entity としまして、わりとすんなりと受け入れ易いと思いますが、そして今回、いろんな clinical variety があることもよく解ったのですけれども、平山先生らの type 1, type 2, type 3 というような分け方について、先生方のお考えを clear に説明願えたらと思うのですが、

内藤 平山先生の Pseudo-Huntington 型、それから Ataxo-choreoathetoid 型、Myoclonic 型の3つだと思いますが、実は、あの3つの型に入らない、ほとんど ataxia だけとか、あるいは不全型と言っているような症例もありますし、あの3型では、恐らくとらえきれないだろうと思います。むしろ、基本的な臨床症状は、さっき私が申しました5つ、myoclonus と、てんかんと、Dementia と、小脳失調と、あとは hyperkinetic な abnormal な運動現象、その5つが、いろいろな組み合わせで出現して来るだろうと思います。それを、無理に3型に分けることは、あまり意味がないのでは、と考えています。

それから、DRPLA と MERRF 型ミトコンドリア脳筋症についてですが、一番最初に、僕らが変性型ミオクロノスてんかん、ということで、歯状核系と淡蒼球系の病変を合併した8例を報告したとき、その中で症例7が、あとでミトコンドリア脳筋症ということになったわけです。その当時は、私達としては、DRPLA という疾患概念をまだはっきり打ち出しておりませんで、変性型ミオクロノスてんかんの中に、歯状核赤核系および、淡蒼球ルイ体系の変性を合併するものがあることを強調して報告したわけです。この中で症例7は、DRPLA としては歯状核、淡蒼球系以外の病変分布が、ちょっと違いすぎるということで、当時の論文の中でも特にとり上げ、考察してあります。疾患単位としての DRPLA を、最終的に *Neurology* で提唱するときには、症例7は当然除外した訳です。

司会 若林先生、何かございませんでしょうか。

若林 今内藤先生の報告された、ミオクローヌスてんかんの家系の中の1例を、私共の所でみていますが、やはり Joseph 病に非常に近い形のジストニーが出て来ていますね。ただこれは非常に大きな違いじゃないかと思うのは、もうかなり末期になっていますが、眼球運動はしっかり保たれている。筋萎縮も、hand muscle atrophy があることはあるのですが、そんなに強くない。Joseph 病とこの病気を区別するのに、ジストニーをとるか、二次運動ニューロンの障害をとるか、検討が必要ではないかと思えます。それから、第2例目で、ミトコンドリア脳筋症との鑑別はどうか。筋肉を見ればすぐわかるのだとは思いますが、残念ながら筋肉をとっておりませんでした。では何が鑑別点になるのか。今日この表を見せていただいて、痴呆症状の差という点で、clear cut にわからせていただきました。

司会 湯浅先生どうぞ。

湯浅 ちょっと内藤先生の所から離れて申し訳ないのですが、今若林先生が最後に言われた言葉、非常に重要なことなので、コメントさせていただきたいと思えます。

Joseph 病をもし、ジストニーを目安として診断しようとすれば、診断ができなくなるのではないかと思えます。ジストニーを呈するのは、家系の中でも非常にわずかなものだろうと思えますし、例えば我々の教室でも、若林先生の御覧になった家系につながる患者さんを見る機会があります。そんな時、何か Joseph 病らしさというのは、やはり motor neuron 系の involvement、つまり muscle atrophy とか fasciculation の存在が第一に重要と思えます。それから眼球の saccadic な動き、その中に眼球運動が制限されて来る。こういったことが重要と思うのです。そしてジストニーが後になるまで出てこないということもあるかもしれませんし、あまりジストニーだけに注目しますと、見落す可能性があると思えます。つまり、優性遺伝型の小脳性失調症の中に痙性があって、あるいは痙性の無いものもありますが、脊髄前角がああいう風に強く変性脱落するんだという点が、一つ重要だと思っております。

司会 山田先生、病理の件に関して何かございますか。

山田 病理組織学的所見から見ますと、内藤先生のお示しになられたスライドでおわかりになるように、Joseph 病では脊髄や黒質が高度に侵されるという点で、Joseph 病と DRPLA とはずいぶん違う病気のような気がいたします。ただ眼球運動障害という点に関しまし

て、脳幹被蓋の、例えば内側縦束や前庭神経核といった眼球運動に関係するとされる部の変性は Joseph 病で認められますし、DRPLA でも指摘される例があるようで、こうした面での神経病理学的共通点はあるように思います。

司会 どうもありがとうございます。他に誰か。

登木口 内藤先生の筋生検は、Gomori Trichrome でみんな染められたのですか。ragged red fiber が無いということですけども。

内藤 染めてないんです。ただこれ、前、大浜先生にそのことをよくお聞きしたのですが、「染めれば一番いいのだろうけど、実際観察してみて、はっきり違いますね。」というふうにおっしゃってました。そのへん、大浜先生に教えていただけたら、一番有難いんですけど。

大浜 剖検筋を見る限り、DRPLA の場合、殆どの例で程度の差はあれ、neurogenic atrophy が見られ、myopathic な像は認められません。このような所見は、secondary の末梢神経病変によるものと考えられます。MERRF の剖検例は、私達はまだ1例しか経験しておりませんが、軽度の neurogenic atrophy に加えて、筋線維の崩壊、変性像や筋鞘核の増加など、明らかな myopathic な変化が認められます。従って、少なくとも剖検例では、通常のパラフィン切片でも両者を鑑別できると思えます。

登木口 神経原性というのは、末梢神経がやられたためですか。というのは、福原先生の最初の症例を、私主治医で非常におもしろいと思って、福原先生に、筋バイオプシーを頼んだのですけれど、その人は末梢神経も非常に強くやられてたのですけど。

内藤 先程お話ししたように、私自身病理学的検策はしておりません。今まで剖検していただいた所見を整理してこうなったわけで、DRPLA のときに、例えば末梢神経が強く侵されるとか、そういう所見は見たことはありません。

司会 はいどうぞ。

大西 内藤先生におうかがいしたいのですが、DRPLA に痴呆がある場合、大脳皮質には atrophy は見られるのでしょうか。

内藤 大脳皮質に軽度の変化はありますが、そんなに強くありません。DRPLA の痴呆は、皮質型ではなく皮質下型であります。つまり、大脳皮質に主病変のあるアルツハイマー病の痴呆なんかでは、記憶の欠損が痴呆の中核です。明らかな記憶欠損がある。ところが、DRPLA の痴呆では、記憶欠損というより記憶をうま

く引き出せないという記憶障害を呈します。ゆっくり時間をかけてやれば、ある程度思い出してきます。ハンチントン舞蹈病なんかの痴呆と同じように、DRPLAの場合、痴呆は皮質下型痴呆です。DRPLAでは、その病変分布は皮質下構造ですし、臨床的な痴呆の型と一致していると私は思います。

司会 どうも有難うございました。はい。

川瀬 内藤先生にお聞きしたいのですが、白川先生が、やはり外来でミオクローヌスてんかんと診断されていた方が、非常にうちの科で多くて、家系的に優性遺伝の形をとっているのですが、症状が非常に軽くて、高齢になってもただ手のミオクローヌスだけで、ごく軽度の失調がある人もあれば、無い人もある。軽度の精神症状がある人もあれば無い人もある。一応脳波は皆異常ですし、だいたい意識消失発作やけいれん発作は伴っているのですが、EMGとか誘発電位では、progressive myoclonus epilepsy というような所見はあるのですがCTのそういう所見もあまりないですし、今言ったようなア

テトーゼとか失調が無い例が非常に多いのですが、こういうものをどういう風に考えたらいいか、一つお聞かせ下さい。

内藤 そういう家系があることは確かです。ただ僕らも、進行して死亡し、剖検になる例があると思ひ追いかけた家系があるのですが、ミオクローヌスてんかんの典型例は出てこない。どちらかといえば非進行性で、そういうことからすると、昔、本態性振戦あるいは本態性ミオクローヌスと、てんかん発作とを合併する一家系とか、そういった報告があったわけですが、どうもDRPLAとは違う疾患ではないかと思ひます。どこへ位置付けてよいかわからないという家系が確かにあります。寺泊病院の長谷川先生が、去年てんかん学会でそのような2家系を報告されておりますし、そういうのがあることは間違いないと思ひます。

司会 どうも難うございました。時間が無いので次に移らせていただきます。ミオクローヌスてんかんの特殊な型ということで、武田先生お願いします。

6) ミオクローヌスてんかん安楽型

新潟大学脳研究所 実験神経病理学部門 武田 茂樹・高橋 均
大浜 栄作・生田 房弘
新潟大学医学部 精神医学教室 内藤 明彦・有田 忠司

Myoclonus epilepsy, Anraku type

Shigeki TAKEDA, Hitoshi TAKAHASHI, Eisaku OHAMA
and Fusahiro IKUTA

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

Haruhiko NAITO and Tadashi ARITA
*Department of Psychiatry, Niigata University
School of Medicine*

Myoclonus epilepsy is neuropathologically classified into 3 major groups; Lafora body type, lipid storage type, and degenerative type. Anraku et al. (1966) made a brief description

Reprint requests to: Shigeki Takeda,
Department of Pathology, 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 実験神経病理学部門
武田 茂樹