

小児期発症がうたがわれ、長期間進行停止後に 増悪したと考えられた Alexander 病の 1 例

永石 彰子^{1)*} 中根 俊成¹⁾ 福留 隆泰¹⁾
松尾 秀徳¹⁾ 吉田 誠克²⁾

要旨：症例は 40 歳の女性である。1 歳で単発の痙攣の既往があり、以降活気が乏しくなった。小学生時から成績不良であった。最終学歴は短期大学卒業で、卒業後に就職したが転居を機に短期間で離職した。38 歳時に発語・感情が乏しくなり、その後歩行が不安定になった。40 歳時、転倒を契機に他院に入院し、当院に紹介された。頭部 MRI で前頭側頭葉白質を主とした著明な脳萎縮を、頸髄 MRI で頸髄全般に軽度の萎縮をみとめた。GFAP 遺伝子の検索で R79H 変異があり、MRI 所見とあわせ若年発症 Alexander 病が長期症状固定後に増悪したものとうたがわれた。若年型 Alexander 病の自然歴を考える上で貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2013;53:474-477)

Key words：若年発症 Alexander 病, R79H 変異, 進行停止, 増悪

はじめに

Alexander 病は乳児から成人まで幅広い年齢層で見られる遺伝性疾患であるが、希少疾患であり本邦の患者数は 270 万人に 1 人と推定されている¹⁾。さらに症状が多彩であることが診断を困難にしていると推測される。今回われわれは中年期の症状変化を契機に 40 歳で診断にいたった Alexander 病の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：40 歳、女性

主訴：歩行障害、認知機能障害

既往歴：37 歳で子宮筋腫のため子宮全摘出後。

家族歴：祖父母 4 名・父親とその同胞の計 9 名、母親とその同胞の計 5 名、および本人の姉 1 名（小学校教諭）に類症なし。

現病歴：1 歳 3 ヶ月で無熱性痙攣をおこし入院した。その後痙攣はなかった。無熱性痙攣のエピソード以降、それまで活発だった本人がおとなしくなり、姉にくらべて言語の発達が遅いと感じていたが、家人はいずれも無熱性痙攣の後遺症であろうと考えており医療機関を受診することはなかった。小学生時より学業不振で徒競走も遅く、主要教科は 5 段階評価で 3 程度、体育は 1 ないし 2 であった。中学校での主要教

科は 5 段階評価の 2 ないし 3 であった。推薦入学で普通高校・短期大学に進学し、短大卒業後にホテルやレストランで接客や会計に従事したが、転居を機に短期間で離職した。その後職業に就かず実家で生活していたが、両親はこの間、本人の認知機能・運動機能ともに変化を感じていなかった。38 歳時より発語・感情が乏しくなり、その半年後（39 歳）より歩行が不安定となり A 病院に検査入院し、水頭症をうたがわれたがとくに治療は受けなかった。40 歳時、転倒を契機に B 病院に入院し、当院に紹介された。

身体所見：身長 147 cm、体重 37 kg。体温 36.6°C、血圧 122/98 mmHg、脈拍 98/分、整。一般理学的所見に異常をみとめなかった。神経学的所見では、意識は清明で意思疎通可能だが mini-mental state examination は 12 点、Frontal Assessment Battery は 7 点と低下していた。眼球運動に制限なく眼振はなかった。顔面対称、構音は正常で、舌の萎縮や線維束性収縮および口蓋ミオクロウヌスはみとめなかった。筋トーンスは正常で四肢に運動麻痺はなかった。指鼻試験は正常だが、踵膝試験では左で運動分解をみとめた。明らかな感覚障害はなかった。腱反射は正常で病的反射はみとめなかった。開脚 15 cm で立位保持可能だったが、歩行は失調性で介助を要した。

検査所見：血算に異常なく、血液生化学では ALT 優位の軽度のトランスアミナーゼ上昇をみとめた。甲状腺機能は正常であった。耐糖能障害はなかった。末梢神経伝導検査では異常をみとめなかった。

頭部単純 MRI (Fig. 1) では前頭側頭葉白質を主とした著

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構長崎川棚医療センター〔〒 859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷 2005-1〕

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構長崎川棚医療センター神経内科

²⁾ 京都府立医科大学神経内科

(受付日：2012 年 8 月 9 日)

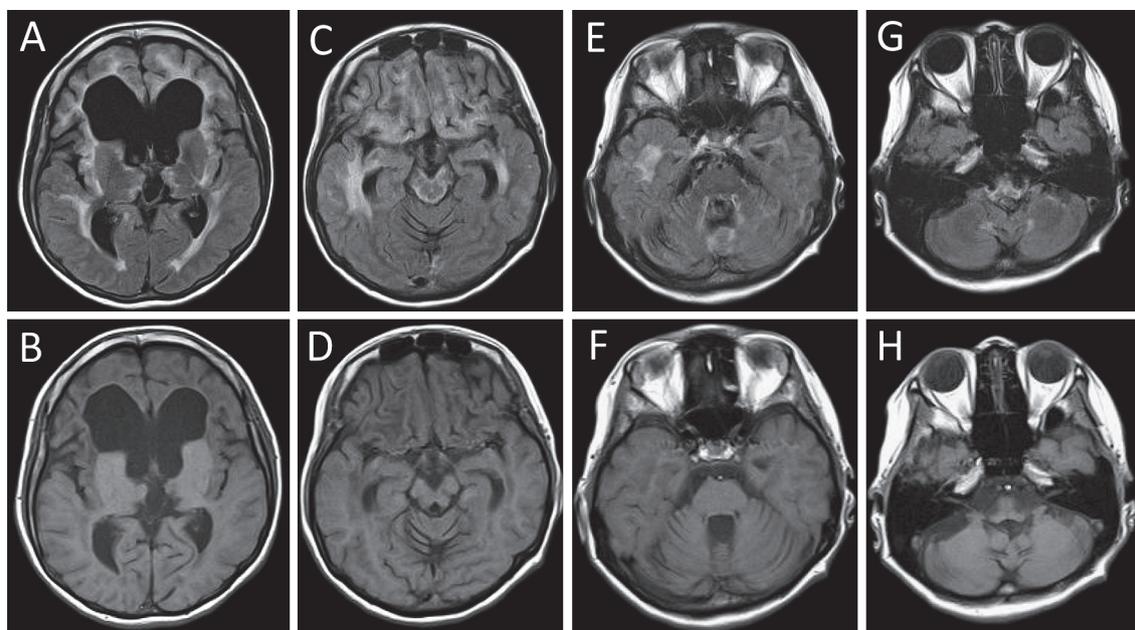


Fig. 1 Brain MRI findings.

A, C, E, G: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 1.5 T; TR 9,000 ms, TE 107 ms). B, D, F, H: T₁ weighted image (Axial, 1.5 T; TR 590 ms, TE 12 ms). Significant leukodystrophy with frontal predominance was observed (A, B). Atrophic change was seen in mesencephalic tegmentum (D), medulla (H) and cerebellum (F, H). FLAIR MRI revealed surrounding high-intensity lesions around midbrain (C) and medulla (G), and patchy high-intensity lesions on pons (E) and around fourth ventricle including dentate nucleus (E).



Fig. 2 Cervical MRI findings.

T₂ weighted image (Sagittal, 1.5 T; TR 3,200 ms, TE 80 ms). Mild cervical cord atrophy with dilated central canal was observed.

明な脳萎縮があり、外包および視床内側に T₂・FLAIR 高信号領域をみとめた。脳幹・小脳は軽度の萎縮を呈し、中脳・延髄辺縁と第四脳室周囲を取りかこむように T₂・FLAIR 高信号領域をみとめた。大脳基底核の石灰化所見はなかった。頸髄単純 MRI (Fig. 2) では頸髄は全体に細く扁平で軽度の萎縮があり、脊髓中心管の拡大をみとめたが、異常信号はなかった。頭部・頸髄 MRI とも造影検査は未実施である。

前頭葉白質を主とする顕著な脳萎縮を呈する画像所見から、Alexander 病、那須ハコラ病、Pelizaeus-Merzbacher 病、副腎白質ジストロフィー、Krabbe 病を鑑別にあげた。家人の同意をえて各遺伝子検査をおこなったところ、GFAP 遺伝子の検索で p.R79H (c.250G>A) 変異をみとめ Alexander 病と診断した。DAP12 遺伝子および PLP1 遺伝子に異常はなく、極長鎖脂肪酸および白血球ガラクトセブロシダーゼは正常であった。なお、両親の遺伝子検査は希望されず未実施である。

考 察

Alexander 病は一般的に発症年齢から乳児型、若年型、成人型の 3 病型に分類される。臨床的特徴としては、発症が早期であるほど大脳病変を前景とし進行も急速で予後不良、発症が晩期であるほど脳幹・脊髓・小脳病変を前景とし、慢性的経過をたどりやすいと考えられている。

本症例でみとめた GFAP 遺伝子 R79H 変異による Alexander

病の多くは乳児型および若年型の Alexander 病として報告されており、その発症時期の多くは乳幼児期ないし 10 歳以下だが^{2)~7)}、36 歳時発症の成人型の報告もある⁸⁾。本症例は、1 歳 3 ヶ月時に無熱性痙攣のエピソードがあり、それ以降、軽度の発達遅滞をうたがわせる家人からの情報があるが、小児期に診察・画像検査は受けていない。したがってこの時点で Alexander 病を発症していたか判断することは困難であり、成人発症の可能性は否定できない。ただし、現時点の MRI でみられる顕著な大脳病変はいわゆる乳児型あるいは若年型の特徴であり、小児期発症と考えるのが妥当な症例と思われる。

本邦の全国調査では若年型 Alexander 病 9 症例は調査時点で全例生存中であり、その追跡期間は 4.5 年から 21 年で、入院治療を受けている 1 例を除いて全例在宅療養中であった¹⁾。

若年型および成人型の Alexander 病は臨床症状および経過が多岐である。本症例では、小児期発症がうたがわれるが、その後は明らかな進行性の経過を欠き、短期間ながら就業し、38 歳頃より再度進行したと考えられる独特の経過を呈した。他にも、偶然撮像された MRI 所見をきっかけに無症候ながら遺伝子診断にいたる症例⁴⁾、9 歳時から 4 年間くりかえす嘔吐症をみとめた後に 12 年間の完全寛解を保っている症例⁹⁾や、33 歳で急性発症・再発寛解性の経過を呈した成人型の症例¹⁰⁾の報告がある。このような多彩な臨床表現型が希少疾患であることとあいまって、Alexander 病が臨床医の鑑別診断あがらずに診断にいたらないことが推測される。Alexander 病は臨床的には MRI 所見からうたがわれることが多いが、確定診断には遺伝子検査あるいは病理診断が必要となる。本疾患の症状・経過の多彩さを念頭に、積極的に遺伝子検査を実施することが診断において重要である。

本報告の要旨は、第 200 回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, et al. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol* 2011;258:1998-2008.
- 2) Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, et al. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nat Genet* 2001;27:117-120.
- 3) Rodriguez D, Gauthier F, Bertini E, et al. Infantile Alexander disease: Spectrum of GFAP and Genotype-Phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2001;69:1134-1140.
- 4) Gorospe JR, Naidu S, Johnson AB, et al. Molecular findings in symptomatic and pre-symptomatic Alexander disease patients. *Neurology* 2002;58:1494-1500.
- 5) Meins M, Brockmann K, Yadav S, et al. Infantile Alexander disease: A GFAP mutation in monozygotic twins and novel mutations in two other patients. *Neuropediatrics* 2002;33:194-198.
- 6) Asahina N, Okamoto T, Sudo A, et al. An infantile-juvenile form of Alexander disease caused by a R79H mutation in GFAP. *Brain Dev* 2006;28:131-133.
- 7) Dotti MT, Buccoliero R, Lee A, et al. An infantile case of Alexander disease unusual for its MRI features and GFAP allele carrying both the p.Arg79His mutation and the p.Glu223Gln coding variant. *J Neurol* 2009;256:679-682.
- 8) Yoshida T, Sasayama H, Mizuta I, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: clinical features observed in 12 Japanese patients. *Acta Neurol Scand* 2011;124:104-108.
- 9) Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, et al. A novel adult case of juvenile-onset Alexander disease: complete remission of neurological symptoms for over 12 years, despite insidiously progressive cervicomedullary atrophy. *Neurol Sci* 2011 Dec 24. [Epub ahead of print].
- 10) Ayaki T, Shinohara M, Tatsumi S, et al. A case of sporadic adult Alexander disease presenting with acute onset, remission and relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1292-1293.

Abstract**A case of Alexander disease suspected juvenile-onset and exacerbating after long stationary state**

Akiko Nagaishi, M.D.¹⁾, Shunya Nakane, M.D.¹⁾, Takayasu Fukudome, M.D.¹⁾,
Hidenori Matsuo, M.D.¹⁾ and Tomokatsu Yoshida, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Nagasaki Kawatana Medical Center

²⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

We report the case of a 40-year-old woman with Alexander disease. She experienced single seizure as 1-year-old, and became less active after that. Her academic records in elementary school were poor. However, she graduated from junior college and was later employed as a clerk for a short duration. Her parents, who lived with her noticed her apathy when she was 38, and gait disturbance soon after. At the age of 40, she was admitted to a hospital because of a fall and was referred to us. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed significant leukodystrophy with frontal predominance, and cervical MRI revealed mild cervical cord atrophy with dilated central canal. We performed genetic analysis and found the R79H variant of the gene encoding the glial fibrillary acidic protein. The patient was diagnosed with Alexander disease and suspected juvenile-onset on the basis of the genetic analysis and MRI findings. Patients with juvenile Alexander disease have been previously reported to have variable survival, ranging from the early teens to the 20's and 30's. Our patient may suggest that natural history of this disease is more variable than previously thought.

(Clin Neurol 2013;53:474-477)

Key words: juvenile-onset Alexander disease, R79H variant, stationary state, exacerbation
