

## 症例報告

## 高齢で筋力低下を発症した球脊髄性筋萎縮症の兄弟例

逸見 祥司<sup>1)\*</sup> 井上 健<sup>2)</sup> 久徳 弓子<sup>1)</sup>  
力丸 満恵<sup>1)</sup> 村上 龍文<sup>1)</sup> 砂田 芳秀<sup>1)</sup>

要旨：筋力低下の発症年齢が、78歳（兄）、66歳（弟）と高齢だった球脊髄性筋萎縮症の兄弟例を経験した。アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート数はいずれも42リピートと伸長は軽微であった。球脊髄性筋萎縮症の患者は老年期に自力歩行が困難になっているばあいが多く、本兄弟例は81歳（兄）、71歳時（弟）でも歩行障害は軽度に留まっている。弟は、筋力低下の出現に約40年先行して、20歳代よりアンドロゲン不全症状である女性化乳房がみられた。一方、兄には女性化乳房はみられていない。球脊髄性筋萎縮症における筋力低下とアンドロゲン不全症状の発症メカニズムはことなることが推測された。

（臨床神経，49：22—26，2009）

Key words：球脊髄性筋萎縮症，アンドロゲン受容体遺伝子，CAGリピート，筋力低下，アンドロゲン不全症状

## はじめに

球脊髄性筋萎縮症（spinal and bulbar muscular atrophy：SBMA）は下位運動ニューロンが系統的に侵されるX染色体劣性遺伝性の運動ニューロン疾患<sup>1)</sup>でアンドロゲン受容体遺伝子（AR遺伝子）におけるCAGリピートの異常な伸長が原因で発症する<sup>2)~5)</sup>。臨床的には、舌、顔面、四肢近位筋の筋萎縮・筋力低下、著明な収縮時筋線維束収縮、手指振戦、有痛性筋攣縮に加えて、女性化乳房や精巣萎縮など女性化徴候（アンドロゲン不全症状）を特徴とする<sup>1)</sup>。特徴的な臨床症状より診断は必ずしも困難ではないが、針筋電図上、神経原性変化をみとめ、血清CKは高値となる。確定診断は遺伝子解析によりCAGリピートの異常伸長を確認することでなされる<sup>2)~5)</sup>。通常、30~40歳代に発症し<sup>1)</sup>、筋力低下の出現年齢はCAGリピート数と負の相関があることが知られている<sup>4)</sup>。

今回、われわれは、筋力低下の発症年齢が78歳（兄）、66歳（弟）と高齢だったSBMAの兄弟例を経験した。通常とはことなる臨床像を呈したため、まれな病態と考え報告する。

## 症 例

症例1：81歳、男性。

主訴：四肢筋力低下，構音嚥下障害。

現病歴：2002年夏より重い物の持ち上げが困難になり、階段の昇りが遅くなるなど四肢の筋力低下が緩徐に進行した。2005年2月頃より鼻声となりろれつが回りにくくなった。ま

た、食事中にむせるようになり、同年12月に当院に精査入院した。

既往歴：高血圧症。

家族歴：8人兄弟の長兄で弟（症例2）に同一疾患あり。両親に類似疾患はみとめない。両親に血族結婚なし。配偶者との間に子供をもうけている。

一般身体所見：身長158cm，体重57kg，血圧158/74mmHg，脈拍64回/分，整。胸腹部諸臓器に異常をみとめなかった。明らかな女性化乳房はみられず、乳房の触診上、異常をみとめなかった（Fig. 1B）。前胸部の写真（Fig. 1）掲載については、兄弟ともに同意をえている。

神経学的所見：意識は清明で、脳神経系は、眼輪筋ならびに口輪筋に軽度の筋力低下があり、軽度の構音嚥下障害をみとめた。明らかな舌萎縮はなかった。四肢近位筋に軽度の筋萎縮とMMT4/5程度の筋力低下をみとめた。明らかな感覚障害はなかった。四肢の筋トーンは正常。四肢の深部腱反射は減弱し、病的反射はみとめなかった。姿勢時手指振戦と頰部、胸部、大腿の収縮時筋線維束収縮がみられた。歩行は軽度動揺性であった。自律神経系は正常だった。

検査所見：血算、生化学検査に異常はみとめなかった。筋原性酵素はCK 416IU/l，ミオグロビン 173.7ng/mlと高値だった。性ホルモンでは、LH 10.0mIU/ml（基準値：1.0~8.0mIU/ml），FSH 18.3mIU/ml（基準値：1.0~12.0mIU/ml），PRL 35.7ng/ml（基準値：3.6~12.8mIU/ml）と高値。テストステロンは6.74ng/ml（基準値：2.07~7.61ng/ml）と正常範囲内だった。

筋電図所見：両側の三角筋，および右側の上腕二頭筋，小指

\*Corresponding author: 川崎医科大学神経内科 [〒701-0192 岡山県倉敷市松島577]

<sup>1)</sup>川崎医科大学神経内科

<sup>2)</sup>県立広島病院神経内科

（受付日：2008年3月13日）

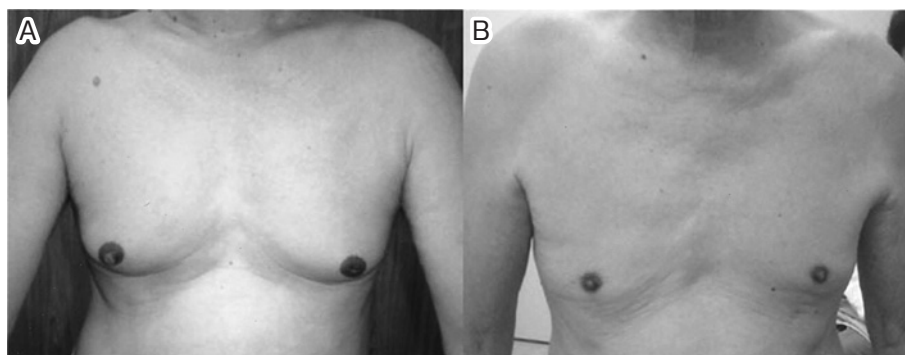


Fig. 1 Photographs of two SBMA brothers. The younger brother has notable gynecomastia (A), but his older brother appears normal (B).

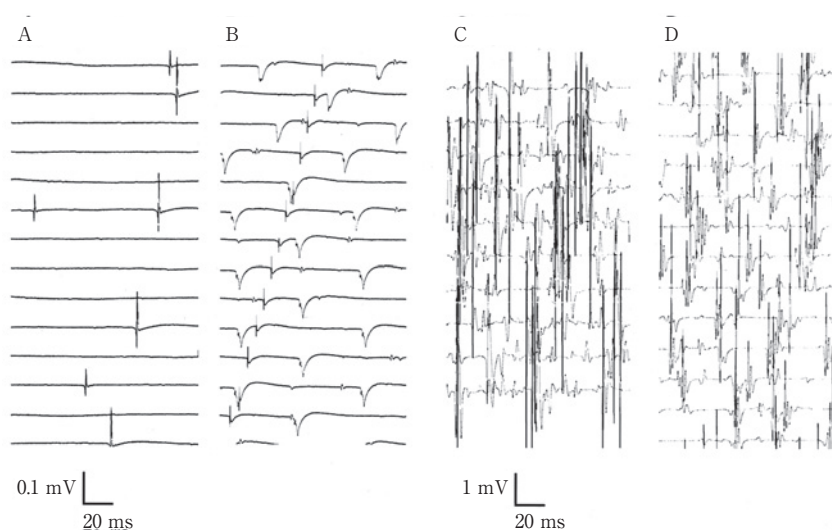


Fig. 2 EMG findings in the older brother (A, C) and his younger brother (B, D)

Fibrillation potentials and positive sharp waves in the right quadriceps muscle (A) and gastrocnemius muscle (B). The horizontal division is 20 ms and vertical calibration is 0.1 mV. Giant motor unit action potentials and reduced number of motor unit action potentials during maximum voluntary contraction of the right quadriceps muscle (C) and tibialis anterior muscle (D). The horizontal division is 20 ms and vertical calibration is 1 mV.

外転筋, 腸腰筋, 大腿四頭筋, 前脛骨筋では最大収縮時に運動単位電位の減少と巨大運動単位活動電位の出現がみられた。右側の三角筋, 大腿四頭筋では線維性収縮と陽性鋭波の出現がみられた (Fig. 2)。

遺伝子検査所見: 兄弟ともに十分な説明をおこない同意をえて遺伝子検査を施行した。末梢血白血球より抽出したDNAをもちいてAR遺伝子のエクソン1に存在するCAGリピートをふくむ領域のPCRをおこない, アガロースゲル電気泳動・シークエンスゲル電気泳動による解析をおこなった。PCRの条件, プライマーの配列についてはすでに報告されている方法にしたがった<sup>2)</sup>。遺伝子解析の結果, AR遺伝子におけるCAGリピート数は42リピートだった (Fig. 3)。

経過: 対症療法のみで, 日常生活に大きな支障がないため, 外来にて経過観察中である。

症例2: 71歳, 男性。

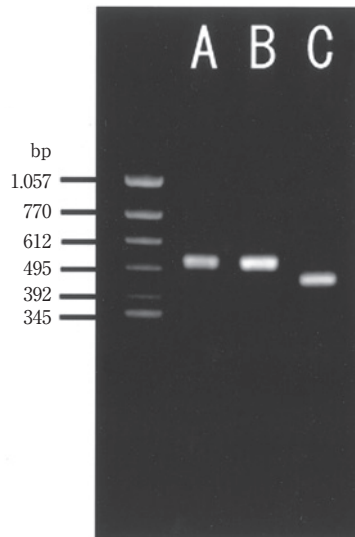
主訴: 四肢筋力低下, 構音障害。

現病歴: 2000年春より下肢に力が入らなくなり, 階段の昇りが遅くなるなど緩徐に歩行困難が進行した。2003年より鼻声となりろれつが回りにくくなった。また, 長時間, 腕を上げていられなくなった。2005年1月に当院に精査入院した。

既往歴: 20歳代より女性化乳房がみられ, 30歳代にホルモン療法を施行された。

家族歴: 8人兄弟の4人で長兄 (症例1) に同一疾患あり。配偶者との間に子供をもうけている。

一般身体所見: 身長156cm, 体重58kg, 血圧136/76 mmHg, 脈拍82回/分, 整。兄 (症例1) とはことなり, 明らかな女性化乳房がみられた (Fig. 1A)。肝障害による女性化乳房は生化学検査の結果から否定的で, 偽性女性化乳房の原因



**Fig. 3** Agarose-gel electrophoresis of polymerase chain reaction products obtained by amplification of the androgen receptor CAG repeat from SBMA patients and control. In two SBMA brothers, the size of the DNA fragments was slightly longer (490 base pairs, number of CAG repeats 42) than that in normal control (429 base pairs, number of CAG repeats 21). The older brother (A), the younger brother (B), normal control (C).

と成りえる肥満の既往はなかった。

神経学的所見：意識は清明で、脳神経系は、眼輪筋ならびに口輪筋に軽度の筋力低下があり、構音障害など軽度の球麻痺をみとめた。明らかな舌萎縮はなかった。四肢近位筋に軽度の筋萎縮とMMT4/5程度の筋力低下をみとめた。四肢の筋トーンスは正常。四肢の深部腱反射は減弱し、病的反射はみとめなかった。振動覚は軽度低下していた。姿勢時手指振戦と頰部の収縮時筋線維束収縮がみられた。歩行は軽度動揺性であった。自律神経系は正常だった。

検査所見：血算、生化学検査に異常はみとめなかった。筋原性酵素はCK 1,941IU/l、ミオグロビン 344.2ng/mlと高値だった。性ホルモンは、LH 3.1mIU/ml(基準値：1.0~8.0mIU/ml)、FSH 8.6mIU/ml(基準値：1.0~12.0mIU/ml)、テストステロン 6.74ng/ml(基準値：2.07~7.61ng/ml)と正常範囲内。PRLは13.0ng/ml(基準値：3.6~12.8mIU/ml)と軽度高値だった。

筋電図所見：右側の三角筋、大腿四頭筋、前脛骨筋および腓腹筋では最大収縮時に運動単位電位の減少と巨大運動単位活動電位の出現がみられた。右側の三角筋、大腿四頭筋、腓腹筋では線維性収縮と陽性鋭波の出現がみられた (Fig. 2)。

遺伝子検査所見：兄(症例1)と同様の遺伝子解析をおこなったところ、AR遺伝子におけるCAGリピート数は兄と同じ42リピートだった (Fig. 3)。

経過：対症療法のみで、日常生活に大きな支障がないため、外来にて経過観察中である。

## 考 察

1991年にLa Spadaら<sup>2)</sup>は、SBMAの発症はAR遺伝子のエクソン1の翻訳領域に存在するCAGリピートの異常な伸長に起因していることを明らかにした。すなわち、健常者ではCAGリピート数が11~33リピートであるのに対し、SBMA患者では38~62リピートに伸長している<sup>3)6)7)</sup>。1992年、Igarashiら<sup>4)</sup>はAR遺伝子のCAGリピート数は筋力低下の発症年齢と負の相関があることを示した。さらに、Doyuら<sup>5)</sup>はこのCAGリピート数は重症度と正の相関があることを示した。このように、SBMAなどトリプレットリピート病における病因遺伝子のリピート数は病態を決定する重要な役割を果たしている。

本兄弟例では、CAGリピートの伸長がいずれも42リピートと軽度であり、筋力低下の発症年齢はそれぞれ78歳(兄)、66歳(弟)と通常よりも高齢であった。さきに述べたIgarashiら<sup>4)</sup>の文献では、19例のSBMAのうち筋力低下の発症年齢は65歳が最高齢で、この患者のCAGリピート数は43リピートだった。われわれの検索したかぎり、SBMAにおける最高齢発症はDoyuら<sup>8)</sup>の報告した84歳の日本人男性で、70歳代半ばに階段の昇りが困難になったのが初発症状だった。われわれの症例と同様に歩行障害は軽度で、嚥下障害をみとめないなど通常のはあいよりも軽症の臨床像を呈した。この患者のCAGリピート数はわずかに40リピートに留まった。このように、従来の高齢発症の報告のなかでも本兄弟例は最高齢発症のグループに位置づけられ、CAGリピート伸長は少なめだったといえる。

本症例できわめて興味深い点は、アンドロゲン不全徴候である女性化乳房の発現に兄弟間で差異があったことである。兄弟間のCAGリピート数は同じなので臨床的に多くの遺伝表現型を共有しているはずだが、弟では女性化乳房が20歳代より発現していたのに対し、兄では老年期になってもみとめられなかった。兄では血中LH、FSHの高値を示し、遺伝学的な背景から、潜在的なアンドロゲン不全状態であることがうたがわれたが、表現形質としての女性化乳房は発現しなかった。さらに、弟では女性化乳房の発現が筋力低下の発現より約40年も先行していた。このことはCAGリピートの伸長数がアンドロゲン不全徴候の発現に必ずしも関連していないことを示している。それゆえ、アンドロゲン不全徴候の発現にはCAGリピート以外の何らかの要因が作用している可能性が示唆された。現時点ではCAGリピート数がアンドロゲン不全徴候の発現に関連しているかどうかは論争中の問題であり、なかでも無精子症による生殖不能においてはCAGリピート数と関連があるとする報告と<sup>9)10)</sup>、関連を否定する報告と<sup>11)12)</sup>、結論は下されていない。女性化乳房においてもCAGリピート数との関係があるとする報告と<sup>13)</sup>、関連を否定する報告と<sup>14)</sup>がある。通常、SBMAの女性化乳房は思春期の後に出現し、ほとんどのばあいは筋力低下より数年間先行して現れるが<sup>13)14)</sup>、弟のばあいのように両者の発症時期に約40

年間の隔たりがあることはきわめてまれな事例といえ、SBMAの発症機序を考えるうえで興味深く思われる。SBMAの筋力低下の発症機序は、核内に形成された変異ARの凝集体が神経毒性を発揮して運動ニューロンを細胞死にいたらせるgain of functionである。変異ARの凝集体形成はheat-shock protein90の働きで促進されることが近年明らかになった<sup>15)</sup>。一方、女性化乳房の発症機序は、変異ARのため核内での男性化徴候の働きが抑制されるloss of functionと考えられる。両者の発症機序の相違によって筋力低下と女性化乳房の発症時期の隔たりを説明することが可能かもしれない。

SBMAはまだ病態に関する研究が途上の段階で、発症機序、病態に基づいた治療法など明らかにすべき課題がかなり多いように思われる。今後この方面での検討を進めることが重要であると考えられる。

本論文の要旨は第19回日本老年医学会中国地方会(2007年11月、岡山)で発表した。

#### 文 献

- 1) Kennedy WR, Alter M, Sung JH: Progressive proximal spinal and bulbar atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology* 1968; 18: 671—680
- 2) La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, et al: Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77—79
- 3) La Spada AR, Roling D, Harding AE, et al: Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 1992; 2: 301—304
- 4) Igarashi S, Tanno Y, Onodera O, et al: Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 1992; 42: 2300—2302
- 5) Doyu M, Sobue G, Mukai E, et al: Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol* 1992; 32: 707—710
- 6) La Spada AR, Paulson HL, Fischbeck KH: Trinucleotide repeat expansion in neurological disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 814—822
- 7) Fischbeck KH: Kennedy disease. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 152—158
- 8) Doyu M, Sobue G, Mitsuma T, et al: Very late onset X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: mild clinical features and a mild increase in the size of tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 832—833
- 9) Tse JY, Liu VW, Yeung WS, et al: Molecular analysis of the androgen receptor gene in Hong Kong Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 227—233
- 10) Dowsing AT, Yong EL, Clark M, et al: Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. *Lancet* 1999; 354: 640—643
- 11) Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Petersen JH, et al: CAG repeat length in androgen-receptor gene and reproductive variables in fertile and infertile men. *Lancet* 2002; 359: 44—46
- 12) Lavery R, Houghton JA, Nolan A, et al: CAG repeat length in an infertile male population of Irish origin. *Genetica* 2005; 123: 295—302
- 13) Dejager S, Bry-Gauillard H, Bruckert E, et al: A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3893—3901
- 14) Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D, et al: X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1921—1926
- 15) Waza M, Adachi H, Katsuno M, et al: 17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine mediated motor neuron degeneration. *Nat Med* 2005; 11: 1088—1095

**Abstract****Two brothers with very late onset of muscle weakness in X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy**

Shoji Hemmi, M.D.<sup>1)</sup>, Ken Inoue, M.D.<sup>2)</sup>, Yumiko Kutoku, M.D.<sup>1)</sup>, Mitsue Rikimaru, M.D.<sup>1)</sup>,  
Tatufumi Murakami, M.D.<sup>1)</sup> and Yoshihide Sunada, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kawasaki Medical School

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Hiroshima Prefectural Hospital

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a motor neuron disease characterized by slowly progressive spinal and bulbar muscular atrophy associated with signs of androgen insensitivity including gynecomastia. This disease becomes prominent clinically in the fourth and fifth decades of life. Mutations of the androgen receptor (AR) gene associated with an expansion of CAG repeats is the cause of this disease. Here we report a unique family case in two brothers with SBMA with very late onset of muscular weakness.

Motor functional symptoms in the two brothers developed at the ages of 66 and 78 years. The number of CAG repeats in the AR gene in both patients was 42. According to previous reports, the number of CAG repeats is related to the age at onset of muscular weakness. Our patient's conditions were consistent with this concept as there was a short expansion of 42 CAG repeats linked to the clinical phenotype of very late onset of muscular weakness.

However, the issue of whether the number of CAG repeats is related to the age at onset of androgen insensitivity is still controversial. In the younger brother, gynecomastia appeared in his 20's and preceded the development of muscular weakness by about 40 years, whereas the gynecomastia in the older brother was unremarkable throughout his life. Our brother cases, which had the same number of CAG repeats and should share many common genetic factors, exhibited the androgen insensitivity differed. We therefore consider that an expansion of CAG repeats in the AR gene is not necessarily related to the age at onset of androgen insensitivity.

In conclusion, the etiologies of muscular weakness and androgen insensitivity in SBMA could be different.

(Clin Neurol, 49: 22—26, 2009)

**Key words:** Spinal and bulbar muscular atrophy, androgen receptor gene, CAG repeats, muscular weakness, androgen insensitivity

---