

症例報告

振戦様ミオクローヌスと稀発大発作とをみとめた

Unverricht-Lundborg 病の成人例

近藤 孝之 山門 穂高 川又 純 富本 秀和
人見 健文 高橋 良輔 池田 昭夫*

要旨：症例は23歳女性である。9歳時に両上肢の細かな震えを自覚し、11歳から稀発大発作も合併した。バルプロ酸を服用し17歳以降で大発作は消失したが、上肢の不随意運動が緩徐に増悪した。運動・感覚神経系正常、両上肢に動作・姿勢時振戦様ミオクローヌスをみとめた。失調は顕著でなかった。知能はほぼ正常、脳波で間欠性全般徐波、正中神経の電気刺激で巨大SEPをみとめた。同意の上おこなった遺伝子検査で、Cystatin B 遺伝子の12塩基くりかえし配列にホモ接合体での延長をみとめ、Unverricht-Lundborg 病と診断した。本例のように振戦・稀発大発作が中心で、精神遅滞や小脳症状がめだたないばあいでも積極的に本症をうたがう必要があると考えた。

(臨床神経, 49: 43—47, 2009)

Key words: Unverricht-Lundborg病, 進行性ミオクローヌスてんかん, 遺伝子検査, 巨大SEP, 皮質ミオクローヌス

はじめに

Unverricht-Lundborg 病 (Unverricht-Lundborg disease: ULD) は、児童ないし思春期から大発作やミオクローヌスで発症し、緩徐に進行する認知機能低下や小脳失調を合併する¹⁾。進行性ミオクローヌスてんかん疾患群の中核に位置し、近年 Cystatin B の遺伝子検査により確定診断が可能となった²⁾。本邦においても遺伝子診断で確定した ULD 患者が数例報告されているが^{3)~7)}、一般的に ULD の臨床症状には個体差が大きく簡便な生化学的診断手法がないため診断には苦慮することが多い。その一方で本疾患患者のけいれん発作に、フェニトインを長期投与すると小脳失調および生命予後を悪くする⁸⁾ことが報告されており、正確な診断が重要である⁹⁾。本症例においても認知機能低下や小脳症状が軽微で経過したため当初診断に苦慮したが、遺伝子検査により ULD の確定診断をしえたので、その非典型的な臨床経過について報告する。

さらに異常 Cystatin B 遺伝子の、無症候性ヘテロ接合体をもつ両親にも電気生理学的検討をおこなった。ヘテロ接合体キャリアでの、電気生理学的検査に関する報告はなく、患者および健常者の検査結果と比較した。

症 例

患者：23歳、女性、右きき。

主訴：手が震える、全身けいれん発作。

家族歴：父親が高血圧、その他神経学的類症なく、両親は近親婚ではない。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：9歳から両上肢の動作時の細かな震えを自覚した。11歳時に全身強直間代発作をみとめバルプロ酸の服用を開始し、12歳時からは両下肢に動作時の不随意運動を自覚、時には転倒するほどであった。バルプロ酸の投与量が増量され、全身けいれん発作が17歳以降消失した。しかしその一方で不随意運動の増悪を自覚し、さらには歩行時にふらつくようになった。23歳時当科を紹介受診した。

入院時現症：身長153cm、顔貌異常なし、関節や背椎の変形なし。日常会話で明らかな認知障害なし、思春期に人前で転倒した体験への羞恥や心理的葛藤に起因するものと考えられる歩行への恐怖感があり、屋外では車椅子が必要で独歩不能。屋内では「頻回に立ち止まり、一旦しゃがんだ後周囲を確認する」という儀式的な動作の後であれば、独歩が問題なく可能であった。脳神経系は眼底所見をふくめて正常。感覚系正常、筋力正常、筋緊張正常で固縮・痙縮なし。コンタクトレンズの着用・書字・化粧などの動作や姿勢時に、両上肢に4~6Hzの振戦様ミオクローヌスをみとめ、洗顔時の前傾姿勢では両下肢にも軽度のミオクローヌスをみとめた。ロンベルグ試験は陰性だが継足歩行においてごく軽度の動揺をみとめた。指鼻試験で失調なし。排尿・排便習慣正常。

検査所見：当院入院時に施行したウェクスラー成人知能評価尺度・改訂版では知能指数が85(言語性知能指数77、動作性知能指数105)であった。一般血液検査所見では、血算正常、

*Corresponding author: 京都大学医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学(神経内科)〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54〕
京都大学医学部附属病院神経内科
(受付日：2008年9月16日)

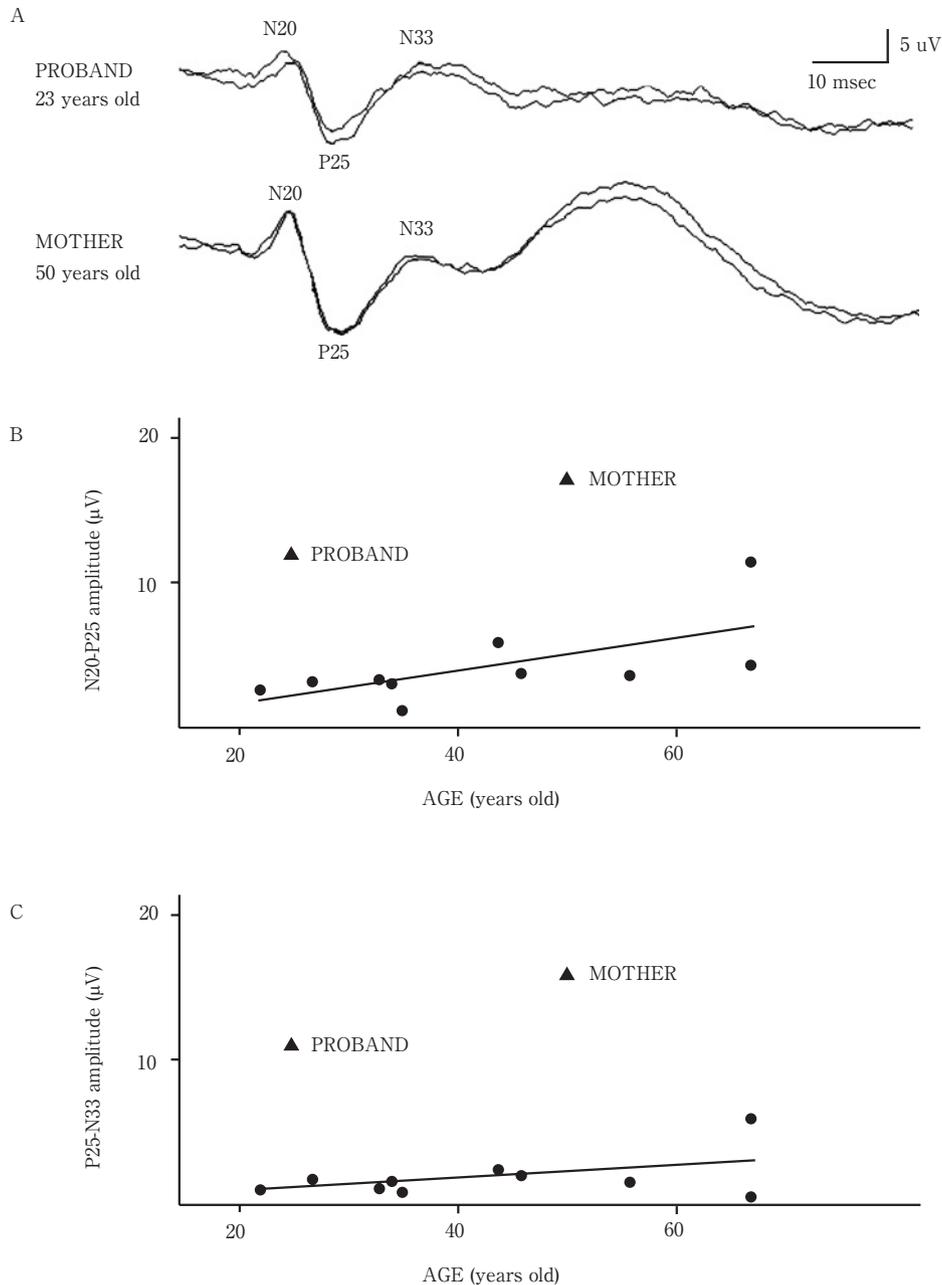


Fig. 1 Somatosensory evoked potentials (SEPs) in response to the median nerve stimulation (A). Peak amplitudes of P25 and N33 (measured from the preceding N20 and P25 peaks, respectively) of the proband (12 μ V and 11 μ V) and the mother (18 μ V and 15 μ V) are beyond the normal range, and thus judged as giant SEPs as compared with normative data (B, C).

肝機能正常, 腎機能正常, 乳酸・ピルビン酸正常, 頭部磁気共鳴画像では極軽度の小脳萎縮をみとめた, FDG-PET では両側前頭葉と両側小脳に軽度の代謝低下をみとめた.

発作間欠時の脳波では, 基礎律動の organization は不良で全般性の間欠性徐波 (θ 波) が散発し, 光駆動反応は正常で, 光突発反応, 光過敏性の発作や不随意運動をみとめなかった.

神経伝導検査は正常, 正中神経刺激の SEP 検査をおこなった. SEP の記録には, 一次体性感覚皮質の刺激易興奮性を検索する時に一般的にもちられる条件, すなわち基準電極を

刺激肢と同側の耳朶に装着し, 記録電極を C3 と C4 それぞれの 2cm 後方 (C3', C4') においた, 低周波フィルタ 1Hz, 高周波フィルタ 1kHz に設定, 刺激頻度を 1.1Hz とした. P25 振幅 (N20 頂点から計測), N33 振幅 (P25 頂点から計測) はそれぞれ 12 μ V (正常上限は 6.3 μ V)¹⁰⁾, 11 μ V (正常上限は 9.5 μ V)¹⁰⁾ と増高をみとめた (Fig. 1A). 長ループ反射は陰性であった.

17 歳時の他院での検査では, 尿中有機酸およびアミノ酸分析正常, β -Glucosidase 正常, β -Galactosidase 正常, N-Ac β Glucosaminidase 正常, Arylsulfatase A 正常, 皮膚生検で封入体

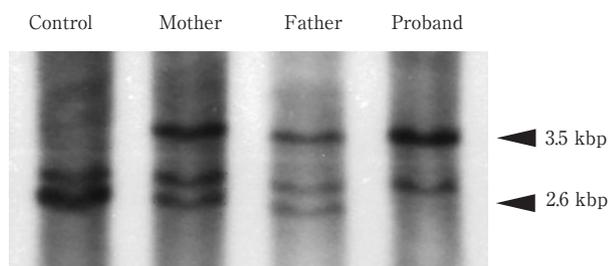


Fig. 2 Southern blotting analysis using PstI cleaved-DNA from the proband, her parents and a healthy control. The proband's sample exhibits a clear band (3.5 kbp) in the 900 bp upstream of control's one (2.6 kbp). Samples from the patient's parents show the two separate bands (3.5 and 2.6 kbp).

構造物をふくめて異常所見はなかった。

京都大学医学部倫理委員会の承認のもと、患者および両親の同意をえてそれぞれ遺伝子検査をおこなった。ゲノムDNAをPstIで切断し電気泳動しプローブには既知のCystatinB遺伝子配列をもちいた⁵⁾、患者ではコントロールより900bp上流にバンドをみとめ、両親ではその両者にバンドをみとめた (Fig. 2)。

経過：臨床的に進行性ミオクローヌスてんかん症候群の鑑別をおこなうことが必要である。乳酸・ピルビン酸値が正常であり遺伝子検査でも赤色ぼろ線維・ミオクローヌスてんかん症候群 (MERRF) や歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) は否定的で、外表奇型が無く各種ライソゾーム酵素が正常であることからゴーシェ病・GMI ガングリオシドーシス・サンドホフ病・異染色性白質ジストロフィーも否定的と考えた。神経症状は軽症で緩徐進行性であり、皮膚生検では正常、視力も正常であることからラフォラ病・神経セロイドリポフスチン症・シアリドーシスも否定的と考えた。覚醒後の粗大なミオクローヌスはなく、MRIで軽度ながら小脳萎縮もともなったことから若年ミオクローヌスてんかんも否定的と考えた。両親をふくめ血縁に類症をみとめなかったが、良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) については、発症が若年である以外は臨床経過が類似しており、特異的な生化学検査・遺伝子検査が存在しないため除外診断は当初困難であった。最終的には上述したように、CSTB遺伝子の12塩基くりかえし配列の延長を示したことからULDと診断した。

本症例の治療は、紹介受診した23歳の時点ですでにバルプロ酸800mg、クラナゼパム2mg、ピラセタム12gが投与されていた。しかし振戦様ミオクローヌスは緩徐な増悪傾向にあった。

本症例の両親に同意をえた上で、正中神経刺激によるSEP検査を患者検査と同じ設定でおこなった。中高年者の正常値に関しては、筆者の施設での、上述した巨大SEPの記録条件における健常者10名 (22から67歳まで) からの測定値と比較して、母親のP25振幅およびN33振幅もそれぞれ18 μ V、15

μ Vと増高傾向を示した (Fig. 1A~C)。長ループ反射は母親も陰性であった。一方で父親は、P25振幅およびN33振幅が7 μ V、8 μ Vと正常範囲内であり、長ループ反射も陰性であった。

考 察

本疾患の遺伝子診断が可能となってから10年程度経過しているが、遺伝子異常が確定した時点以降の長期的な臨床経過の報告はまだ少ない。遺伝学的に診断確定したULD患者20例の平均追跡期間25.6年間における検討によると⁸⁾、全身けいれん発作は発症後10年程度で概ね軽減し、ミオクローヌスも発症から5年間のみ進行しその後症状が固定する例が多かった。またこの報告では全例で認知面での問題点は生じなかった。これらから考えると、ULDは、従来考えられていた以上に広い範疇の臨床病型を考慮する必要がある。本症例の症状は、動作時振戦様ミオクローヌスと稀発大発作であり、認知機能低下や小脳症状は軽微であり典型的なULDではなかったが、遺伝子検査により確定診断できた。本邦でも遺伝子診断で確定した数例の報告があり、いずれも臨床的には典型的な経過であった^{3)~7)}、しかし非常に軽症例では若年ミオクローヌスてんかんやBAFMEとの鑑別が困難なばあいがあり、ULDの正確な診断には遺伝子診断が有用と考えられる。

本症例では患者 (23歳)・父親 (50歳)・母親 (50歳) に、正中神経刺激のSEP検査をおこない、患者の振戦様ミオクローヌスは皮質ミオクローヌスであることが強く示唆された。患者と母親の両者において、P25およびN33振幅の増高傾向をみとめた (Fig. 1A)。一般的にSEPのP25振幅およびN33振幅は加齢と共に大きくなるとの報告があるが、その程度は、既報告での短潜時SEPの記録条件 (低周波フィルタ1.5Hz、高周波フィルタ1.6kHz、刺激頻度0.8Hz) では正常若年者の1.3倍程度とされている¹¹⁾。最近の筆者の施設における健常者10名 (22から67歳まで) のP25振幅およびN33振幅は、それぞれ平均4.3 μ V (平均+2標準偏差は9.6 μ V、対数変換では、平均3.7 μ V、平均+2標準偏差は10.8 μ V)、3.0 μ V (平均+2標準偏差は9.0 μ V、対数変換では、平均2.1 μ V、平均+2標準偏差は11.6 μ V) であった。本症例の母親 (50歳、無症状のCSTB遺伝子異常のヘテロ接合体保因者) のP25およびN33振幅はそれぞれ18 μ V、15 μ Vと増高しており、巨大SEPと判断した (Fig. 1B, C)。すなわち、少なくとも本家系のCSTB遺伝子異常のヘテロ接合体保因者は巨大SEPを呈した。このことは今後臨床的に無症状である遺伝キャリアのスクリーニングと経年的変化の指標にこのSEPの異常がなりえることが期待される。一方、母親と同じくヘテロ接合体保因者である父親においては、ややP25およびN33振幅が大きい傾向にはあったが、正常範囲を逸脱するものではなかった。ヘテロ接合体保因者同士である父親と母親の間で差異をみとめた背景としては、環境因子、個体差、12塩基配列のくりかえし数の差、などが考えられる。ただし、SEPの巨大化の機序が詳細には解明されていないために、今後の多症例での検討が必要であろう。

一方で本症例は上記のようにSEPの巨大化をみとめたものの、長ループ反射をみとめなかった、これは検査実施時点ですでにピラセタム・バルプロ酸・クロナゼパムが投与されており、皮質の過興奮性が抑制されていた可能性がある。さらにミオクローススが皮質由来であることを直接的に証明するには、Jerk-locked back averaging法によりミオクローススに先行する棘波の検出することが有用である。しかし本症例のミオクローススは非律動的ではあるものの、非常に微細な運動であり陽性ミオクローススを加算トリガーにすることが困難で評価できなかった。

また本症例では高度の認知機能低下はみとめず日常生活においては健常人と大差はなかったが、上述の通り歩行に対する恐怖感を常時訴えた。遺伝子診断されたULD患者の40%程度に気分障害もしくは奇異行動が報告されており⁸⁾、本症例においてもこの症状は同様になんらかの疾患関連性があると考えた。

ULDの確定診断に必要である遺伝子診断をおこなうに当たって、患者とその家族背景などを考慮した上での十分な説明と、状況に応じて専門的なカウンセリングが必要となる。さらにシトシン・グアニン塩基がくりかえす配列の延長を示すためには通常のPCRでは増幅されがたく、サザンブロッティングをもちいる必要があり時間を要する。一般的に遺伝子型に比較して表現型が多様となる機序は現在不明である。遺伝子的に確定診断をえることにより、病勢や予後を把握することは患者とその家族にとって有益なばあいがあり、医療者にとっても治療選択において有益であると考えられた。

文 献

- 1) Marseille Consensus Group: Classification of progressive myoclonus epilepsies and related disorders. *Ann Neurol* 1990; 28: 113
- 2) Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, et al: Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus

epilepsy (EPM1). *Science* 1996; 271: 1731

- 3) 和知 学, 笹川睦男, 長谷川精一ら: シスタチン B 遺伝子の変異が確認された Unverricht-Lundborg 病の 2 症例. てんかん研究 1998; 16: 100
- 4) 笠井清澄, 大沼梯一, 加藤昌明ら: 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 患者における体性感覚・聴覚脳幹誘発電位の所見 他の進行性ミオクロースステんかんと比較. てんかん研究 1998; 16: 184
- 5) Kagitani-Shimono K, Imai K, Okamoto N, et al: Unverricht-Lundborg disease with cystatin B gene abnormalities. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 55
- 6) 吉村 怜, 重藤寛史, 野村拓夫ら: 短いリピート数で発症した Unverricht-Lundborg 病の 1 例 (会). *臨床神経学* 2005; 45: 78
- 7) Horiuchi H, Osawa M, Furutani R, et al: Polymerase chain reaction-based analysis using deaminated DNA of dodecamer expansions in CSTB, associated with Unverricht-Lundborg myoclonus epilepsy. *Genet Test* 2005; 9: 328
- 8) Magaudda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, et al: Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia* 2006; 47: 860
- 9) Kälviäinen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, et al: Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia* 2008; 49: 549
- 10) Ikeda A, Shibasaki H, Nagamine T, et al: Periolandic and fronto-parietal components of scalp-recorded giant SEPs in cortical myoclonus. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1995; 96: 300
- 11) Luders H: The effect of aging on the wave form of the somatosensory cortical evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 29: 450

Abstract**Unverricht-Lundborg disease manifesting tremulous myoclonus with rare convulsive seizures: A case report**

Takayuki Kondo, M.D., Hodaka Yamakado, M.D., Jun Kawamata, M.D., Hidekazu Tomimoto, M.D.,

Takefumi Hitomi, M.D., Ryosuke Takahashi, M.D. and Akio Ikeda, M.D.

Department of Neurology, Kyoto University Hospital

We report a 23-year-old woman who slowly developed progressive tremulous myoclonus and rare convulsive seizures beginning at the age of 9 and 11 years, respectively. She also showed a mild degree of ataxia and cognitive dysfunction. Convulsive seizures were well suppressed by valproic acid since the age of 17 years, but tremulous myoclonus gradually progressed and became rather intractable in spite of treatment by clonazepam and piracetam. Her cognitive dysfunction was mild (total IQ score in Wechsler Adult Intelligence Scale Revised being 85 points). In addition, she had a fear of walking which disabled her in the daily life although she could actually walk without assistance. The brain MRI showed a mild cerebellar atrophy, and FDG-PET showed a mild hypometabolism in the cerebellar hemispheres. Somatosensory evoked potentials (SEPs) showed enlarged P25 and N33 amplitudes (giant SEPs). A Cystatin B gene analysis exhibited a homozygous expansion of the dodecamer repeat, and thus we made a diagnosis of Unverricht-Lundborg disease (ULD). We also did gene analysis and SEP study to her parents after written informed consents were obtained. They had heterozygous expansion of the dodecamer repeat. The mother also showed enlarged P25 and N33 amplitudes, whereas the father showed normal amplitudes. It is known that degree of clinical symptoms varies among patients with ULD diagnosed by gene analysis. Gene analysis was helpful for a diagnosis of ULD in this patient because the ataxia and cognitive dysfunction were much milder than those commonly seen in patients with ULD.

(Clin Neurol, 49: 43—47, 2009)

Key words: Unverricht-Lundborg disease, progressive myoclonus epilepsy, gene analysis, giant SEPs
