

## 症例報告

## パーキンソニズムを主症状とした SCA2 の 1 剖検例

四茂野はるみ<sup>1)\*</sup>栗崎 博司<sup>1)</sup> 蛇沢 晶<sup>2)</sup>  
 崎山 快夫<sup>3)</sup> 齊藤 祐子<sup>4)</sup> 村山 繁雄<sup>5)</sup>

要旨：パーキンソニズムを主症状とした SCA2 の最初の剖検例である。12q23-24 に 38 と 40 のモザイク CAG リピート延長があり SCA2 と判明、母と息子も同病であった。自律神経障害、認知症を合併し、小脳症状は軽度であった。頭部画像では橋・延髄萎縮が著明で MSA-C に似ていた。髄液 HVA、5HIAA は減少、MIBG 心筋シンチで H/M 比低下をみとめた。剖検で橋核、下オリーブ核、小脳、黒質等に 1C2 陽性封入体のみとめ SCA2 に合致する一方、黒質、青斑核、迷走神経背側運動核、心筋交感神経等にリン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン陽性の Lewy 小体関連病理をみとめた。SNCA などパーキンソン病関連遺伝子異常の合併はなかった。

(臨床神経 2010;50:156-162)

Key words : SCA2, パーキンソニズム, Lewy小体関連病理

## はじめに

SCA2 は、第 12 染色体長腕 (12q23-24) に遺伝子座を持つ遺伝性脊髄小脳変性症で、ataxin 2 のポリグルタミン病である<sup>1)</sup>。正常ではほとんどが 22<sup>2)</sup> の CAG リピート数が 33 以上に延長すると発症し<sup>3)</sup>、30 歳台の発症が多く、経過を通じて小脳性運動失調を主症状とし、病変分布は MSA-C に類似する。SCA2 は日本では遺伝性脊髄小脳変性症の 5%<sup>2)</sup> であるが、白人では 14<sup>3)</sup>~40%<sup>4)</sup> と報告されている。近年アメリカ合衆国の中国系家系でパーキンソニズムを主症状とし、抗パーキンソン病剤が有効な SCA2 症例が報告され<sup>5)</sup>、家族性パーキンソン病の鑑別疾患としての重要性が強調された。しかし、剖検例はなく病理的背景については不明であった。本例はパーキンソニズムを主症状とする SCA2 の剖検例であり、SCA2 におけるパーキンソニズム発現に関して検討し、本例でみられた Lewy 小体関連病理についても考察する。

## 症 例

患者：死亡時 75 歳、男性

主訴：歩行障害

既往歴：9 歳肺結核、37 歳気管支喘息。

家族歴：母および息子が同症 (Fig. 1)。

現病歴：1978 年 (46 歳) より手指のふるえが出現し、体の

硬さを自覚した。1981 年 (49 歳) 体が前後左右に揺れ、動作緩慢で、歩行開始が困難、字も書きづらくなり、パーキンソン病をうたがわれ、1982 年 1 月検査のため某大学病院に入院した。この時は、振戦、四肢・頸部に歯車様筋強剛、動作緩慢などのパーキンソニズムと、四肢の協調運動障害、体幹失調などの小脳症状、振動覚低下がみられ、歩行は前傾前屈で上肢を振らない開脚歩行であった。頭部 X 線 CT では小脳虫部・半球の萎縮がみられ、OPCA (現在の MSA-C) と診断された。Trihexyphenidyl 6mg 投与で振戦、筋強剛はほぼ消失し、歩行時の前傾・前屈姿勢が改善、書字障害も改善し、1 カ月後には日常生活に支障なく退院した。その後症状は安定していたが、1985 年 (53 歳) 頃より歩行障害、構音障害が悪化し、1987 年 (55 歳) に休職した。この時には、仮面様顔貌、緩徐不明瞭言語、筋強剛と痙縮、動作緩慢、姿勢反射障害、協調運動障害、測定障害がみられ、歩行は失調痙性様、緊張時手関節が回内外する不随意運動、腱反射軽度亢進、下肢振動覚低下、頻尿がみられ、CT で第 4 脳室拡大、橋底部・小脳皮質萎縮をみとめた。息子が遺伝子検査で SCA2 と判明した機会に同病と診断された。Trihexyphenidyl 12mg, L-dopa 300mg, tolperisone HCl 300mg にてパーキンソニズムは軽度改善したが、1993 年 (61 歳) 頃より転倒し骨折することが重なり、ものわすれも出現し、1996 年 3 月 (65 歳) 当科を初診した。このとき構音障害、緩徐眼球運動障害、協調運動障害、静止時振戦、歩行障害をみとめた。同年 4 月より車椅子を使用、嚥下障害、排尿障害も出現し、1997 年 2 月 (66 歳) 当科に入院した。

\*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構東京病院神経内科 (〒204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1)

<sup>1)</sup>独立行政法人国立病院機構東京病院神経内科

<sup>2)</sup>同 病理

<sup>3)</sup>自治医科大学さいたま医療センター神経内科

<sup>4)</sup>国立精神神経センター病院臨床検査部

<sup>5)</sup>東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク (神経病理)

(受付日：2009 年 7 月 10 日)

入院時神経学的所見：1) 認知機能低下 (HDS-R 14 点/30 点, WAIS-R VIQ 88, PIQ 69, FIQ 78), 2) 構音嚥下障害, 3) 四肢に軽度筋強剛, 4) 無動, 5) 姿勢時振戦, 6) 姿勢保持障

害, 7) 緩徐眼球運動, 8) 四肢協調運動障害, 9) 排尿障害.

検査所見：平常時の一般血液検査は異常なく, L-dopa/carbidopa 300mg 内服中にて髄液 HVA 18.5ng/dl, 5HIAA 5.7 ng/dl と減少し, 脳波は  $\alpha$  波の徐波化と  $\theta$  波の増加がみられた. 2006 年 5 月 MIBG 心筋シンチの H/M 比は早期 1.57, 後期 1.43 と低下していた.

頭部画像：頭部 MRI (Fig. 2) では橋底部に強い脳幹萎縮, 小脳萎縮があり, 橋の横走線維と縫線の T<sub>2</sub> 高信号をみとめた. さらに, 前頭葉・側頭葉の萎縮があり, <sup>123</sup>I 脳 SPECT では小脳, 前頭葉, 側頭葉, 基底核で血流低下をみとめた.

遺伝子検査：SCA2 遺伝子の CAG リピート数は 22/38, 40 のヘテロ接合体であった. パーキンソン病に関連する遺伝子 (SNCA, parkin, UCH-L1, DJ-1, PINK1, LRRK2, GBA) については病的異常をみとめなかった.

経過：L-dopa/carbidopa を 300mg から 400mg に増量し

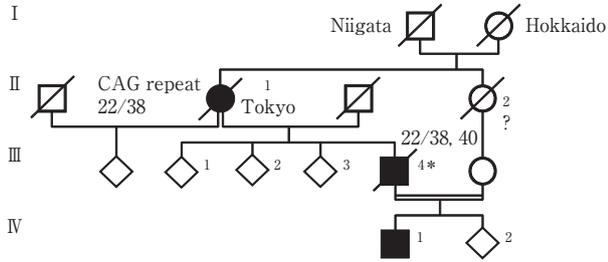


Fig. 1 Pedigree of the case family.

The patient (\*) had 38 and 40 mosaic, and his mother had 38 CAG repeat expansions in the SCA2 region.

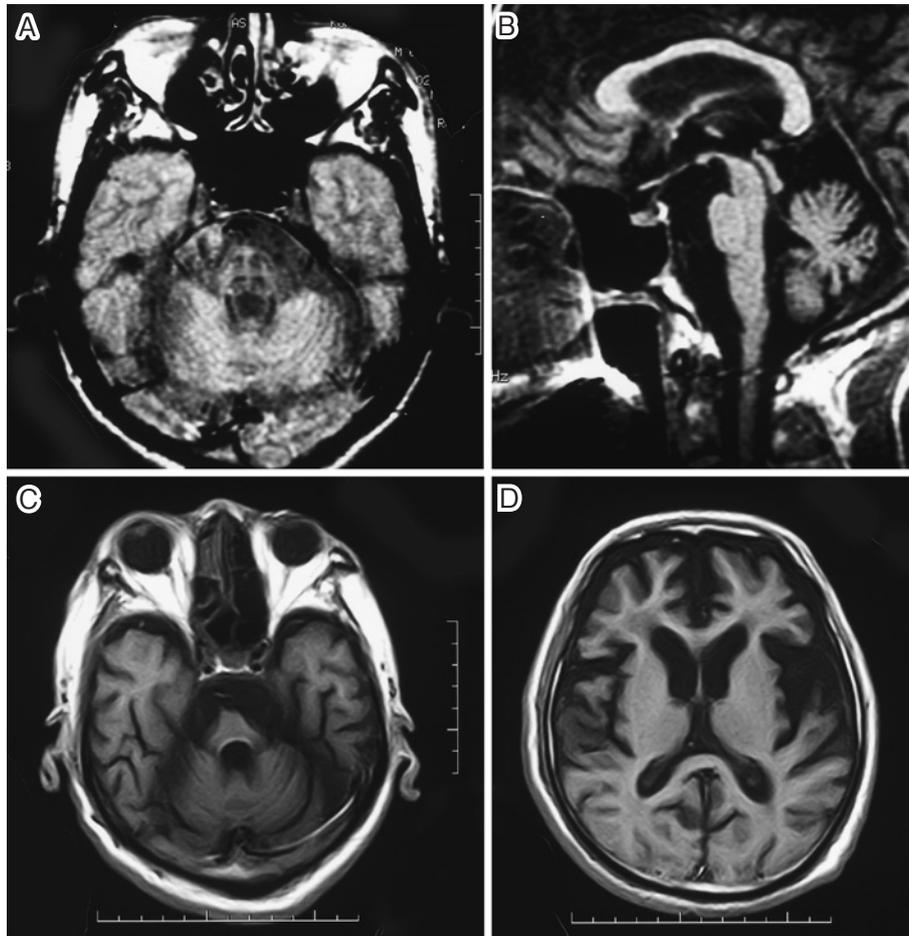


Fig. 2 Brain MRIA.

proton density-weighted image (0.5T; TR 3,400, TE 19/Ef) of the patient taken on Feb, 1997 showed a 'cross sign' which is characteristic multiple system atrophy (A), and a sagittal section of T<sub>1</sub> weighted imaging (TR 400, TE 13/Fr) showed atrophy of the pontine base (B). T<sub>1</sub> weighted images (0.5T; TR 340, TE 15/Fr) on Nov, 2003 revealed further progression of the pontine base atrophy (C) and appearance of fronto-temporal lobe atrophy (D).

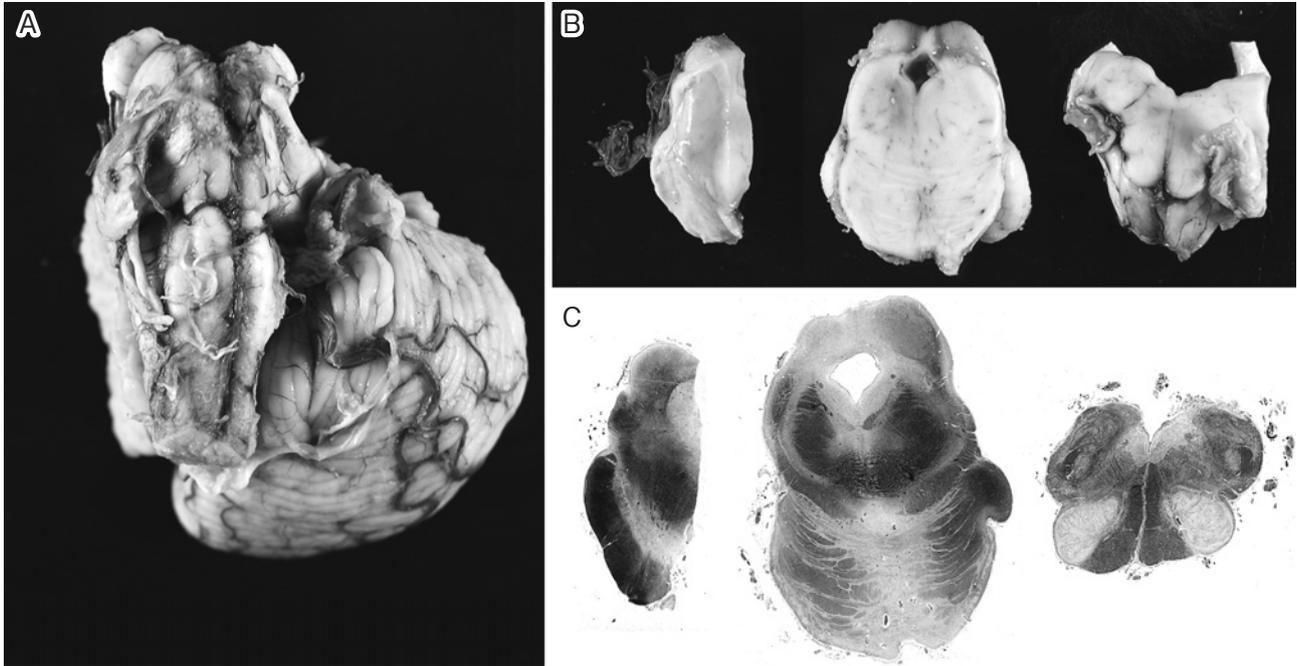


Fig. 3 The brainstem of the patient after formaldehyde fixation.

A ventral view of the brainstem showing severe atrophy of the pontine base (A). The sections revealed discolored substantia nigra and locus ceruleus (B), atrophied pontine base (B, C), and degenerated inferior olive (C).

パーキンソニズムが改善し、車椅子でADLが自立して1998年3月に転院したが、同年8月左橋被蓋部出血を合併し再入院となった。ocular bobbingをとまなう眼球運動障害、左顔面神経麻痺が出現し、起立歩行不能、呼吸困難で気管切開を施行、経管栄養となった。症状が安定した1999年(67歳)、四肢筋トームスは亢進し除脳硬直肢位で、四肢遠位部には粗大な静止時振戦が持続した。意思疎通は困難で、排尿障害に加え起立性低血圧も出現した。2001年(70歳)頃から腸蠕動運動の低下がいちじるしく腹部は膨満し、2006年(75歳)尿路感染から敗血症となりDICで死亡した。

神経病理所見：脳重1,150g、外表所見では、脳幹・小脳萎縮がめだち、とくに橋に顕著であった(Fig. 3)。半脳をスライス後凍結保存し、半脳を固定後組織学的に検索した。剖面では、下オリブ核・橋底部・小脳皮質の萎縮が確認できた。橋底部細胞脱落は高度であり、残存細胞内に異常伸長したポリグルタミンに対する抗体、抗1C2抗体免疫染色陽性の神経細胞核内封入体(NNI)と細胞質内封入体(NCI)を確認できた(Fig. 4)。小脳ではプルキンエ細胞は消失していたが、顆粒層の変性はそれに比較して軽度であった(Fig. 5)。歯状核に1C2NCIを少数みとめた。Edinger-Westphal核に有意な所見はなかった。テント上の病変は乏しく、老人斑やGallyas-Braak 鍍銀染色での神経原線維変化はなく、抗リン酸化タウ抗体(AT8)ではわずかに陽性所見をみとめた(new Braak stage 1)。大脳基底核では、淡蒼球外節で軽度の変性と少数の1C2NCIをみとめるほかは、有意な変性はなかった。脊髄では後索、脊髄小脳路、皮質脊髄路、オリブ脊髄路、脊髄オリブ

路に変性をみとめ、クラーク柱の細胞脱落とグリオーシスがみられた。頸髄前角に1C2NCIを少数みとめた。

上記所見に加え、黒質・青斑核に高度の色素脱色・細胞脱落がみられ、これらの部位で抗リン酸化 $\alpha$ -シヌクレイン抗体(Psyn)染色で陽性所見をみとめた。黒質には抗1C2抗体陽性NCIも少数みとめられた。また、迷走神経背側運動核ではHematoxylin-Eosin染色でLewy小体が確認された。末梢自律神経系では、左心室前壁の無髄神経束にPsyn陽性の腫大した神経突起をみとめ、同神経束では抗リン酸化ニューロフィラメント抗体SMI31陽性および抗チロシン水酸化酵素(TH)抗体陽性神経線維数は減少していた(Fig. 6)。副腎皮質の神経束にもPsyn陽性所見がみとめられた。大脳にもわずかながらLewy小体やPsyn染色陽性所見がみとめられた。(本邦高齢者ブレインバンクLewy小体ステージ0からVの7段階評価において、本例はII; subclinical~III; パーキンソン病に相当した。)

上記所見に加え、左橋被蓋部には陳旧性出血がみとめられた。

## 考 察

SCA2の臨床像は、経過を通じて小脳症状が前景に立つと報告されていた(小脳症状を主とするSCA2を以下、小脳型とする)。従来、SCA2では下オリブ核、橋核、小脳皮質(OPC)系や脊髄後索の変性に加え、黒質や線条体にも高度の変性が報告されていたが、臨床症状としてパーキンソニズム

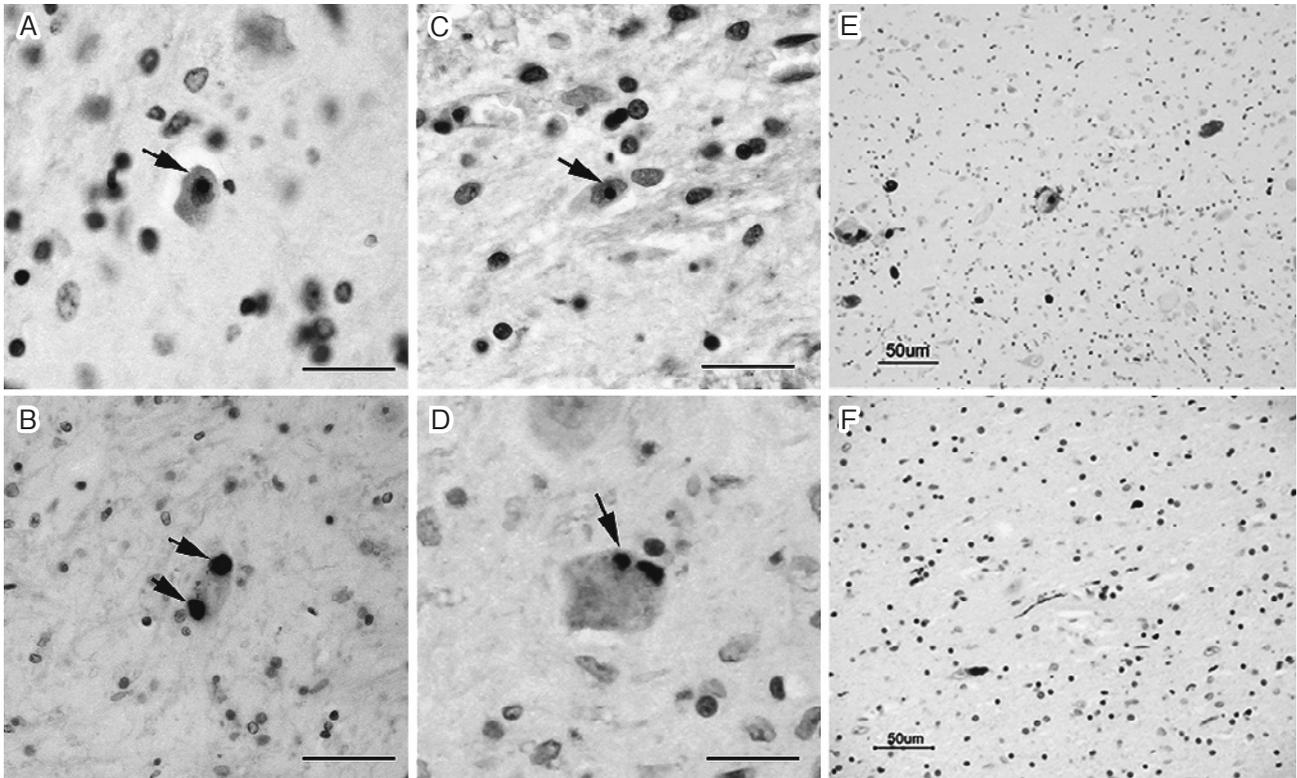


Fig. 4 Immunohistochemical stainings.

The arrows show anti-1C2 antibody-positive staining in intranuclear inclusions in the pontine nuclei (A), and cytoplasmic inclusions in the basal ganglia (B) and in the cerebellar dentate nucleus (D). Ubiquitine-positive inclusions were also found in nuclei of neuronal cells of the pontine nuclei (C). (Each bar is 25  $\mu$ m in A to D.) Large dots that were seen in the locus ceruleus (E) and the substantia nigra (F) showed anti-phosphorylated  $\alpha$ -synuclein (Psyn) antibody-positive staining.

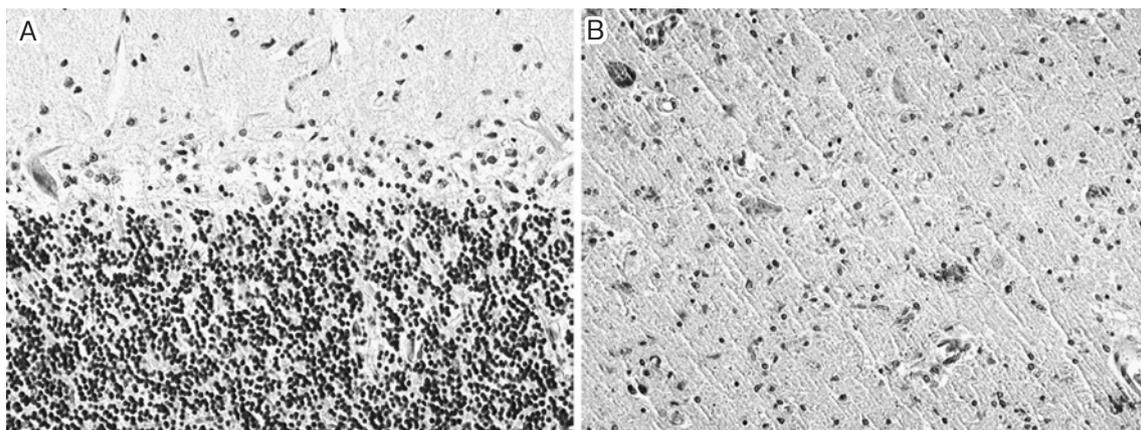


Fig. 5 Cerebellar cortex and substantia nigra (H-E stain,  $\times 100$ ).

In the cerebellar cortex, Purkinje cells mostly disappeared, but granular cells were fairly well preserved (A). In the substantia nigra, pigmented cells disappeared, and extracellular pigmentations were observed (B).

が合併する頻度は低く、パーキンソニズムを主症状とする SCA2 の報告はなかった。しかし、近年アメリカ合衆国の中国人家系でパーキンソニズムを主症状とし、L-dopa に反応する

SCA2 家系が報告され(以下 PD 型)<sup>5)</sup>、SCA2 は家族性パーキンソン病の重要な鑑別疾患と考えられるようになった。家族性パーキンソン病で SCA2 遺伝子異常を有する頻度は 0%

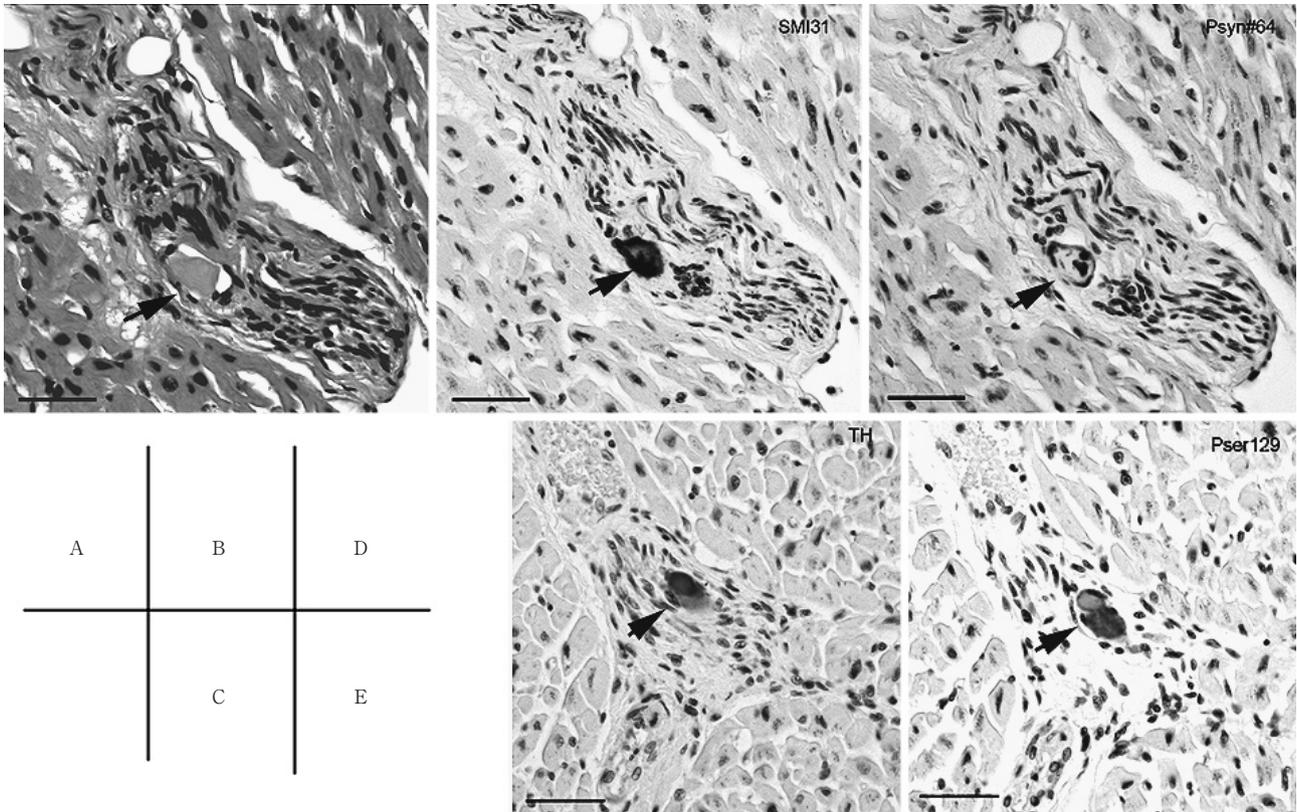


Fig. 6 Unmyelinated fibers in the myocardium.

The arrows show inclusions found in unmyelinated fibers in the myocardium. A: H-E stain; B: staining with anti-neurofilament (NF) antibody as a marker of nerve fibers; C: staining with anti-tyrosine hydroxylase (TH) antibody as a marker of catecholaminergic fibers; D: anti- $\alpha$ -synuclein monoclonal antibody staining; and E: anti- $\alpha$ -synuclein polyclonal antibody staining. These findings proved the presence of Lewy body pathology in the peripheral autonomic nerves. (Each bar is 50  $\mu$ m.)

から 10% 程度と報告されている<sup>6)~8)</sup>。PD 型と小脳型の違いとして、PD 型では発症年齢が小脳型  $26.9 \pm 11.0$  歳に対し  $45.8 \pm 13.9$  歳と遅く、CAG リピート数は  $36.2 \pm 1.1$  と小脳型  $43.1 \pm 3.2$  と比較して短いとの報告がある<sup>8)</sup>。本例では、発症年齢は 46 歳、リピート数は 38 と 40 のモザイクでこの PD 型に近い。これまでに PD 型の病理報告はなく、本例は神経病理学的検索をおこなった最初の PD 型 SCA2 である。

本例の神経病理学的な特徴の第一は、オリブ・橋・小脳 (OPC) 系と黒質の病変の程度の差である。本例の病変分布は従来の SCA2 と同様であったが、本例では OPC 系病変は従来報告されている小脳型<sup>9)10)</sup> に比較して小脳皮質の顆粒細胞が残存するなど比較的軽度であった。一方、黒質は細胞脱落が非常に強く、この OPC 系と黒質系の病変の程度の差が、小脳症状とパーキンソンニズムという臨床症状の差と考えられる。これに関連して第二に本例の特記すべきことは、黒質・青斑核などにパーキンソン病と同様の Lewy 小体関連病理をみとめたことである。黒質ではわずかに残る神経にポリグルタミン病の特徴である 1C2NC1 もみとめ、SCA2 と Lewy 小体病関連の両方の病理が相乗的に働いたことで、黒質の高度の細胞脱落がおき、臨床症状に反映したと考えられる。本例では、

Lewy 小体病とともなう臨床症状としてパーキンソンニズムと自律神経症状がみられ、MIBG 心筋シンチで H/M 比が低下していた。これらの臨床所見は、Mitsui らの報告<sup>11)</sup> のように病理学的にも裏付けられ、心筋の交感神経線維数の減少と Lewy 小体様病理が確認できた。

最後に、SCA2 と Lewy 小体関連病理に関して検討する。最近フランスの優性遺伝性パーキンソン病家系で、SCA2 と LRRK2 (G20195S 変異) 両方の遺伝子異常を持った症例が報告された<sup>7)</sup>。本例では Lewy 小体関連病理をきたす SNCA や LRRK2 の異常はみとめず、その他のパーキンソン病関連の遺伝子 parkin, UCH-L1, PINK1, DJ-1, GBA についても異常はなかった。一方、SCA2 で GCI がみられる症例が報告されたが、 $\alpha$ -synuclein 染色は陰性であった<sup>12)13)</sup>。本例の後、同様に Lewy 小体関連病変を有する、臨床的に筋強剛や寡動がめだった SCA2 症例が本邦で報告され<sup>14)</sup>、Lewy 小体関連病変は、単なる偶発の合併ではない可能性が高い。Lewy 小体関連病変の存在は、MIBG 心筋シンチの H/M 比低下で臨床的に容易に推定可能であり<sup>11)</sup>、さらなる症例の蓄積が望まれる (病理像はないが、MIBG 心筋シンチの H/M 比低下をみとめたパーキンソンニズムをとともなう SCA2 の報告もある<sup>15)</sup>)。今後の

課題は、SCA2 遺伝子異常がどのように  $\alpha$ -synucleinopathy と関連しているのか、である。

本論文の要旨は第 180 回日本神経学会関東地方会（2007 年 3 月 3 日東京）で発表した。

謝辞：本例の遺伝子検査をしていただいた東京大学医学部神経内科後藤順先生、ならびに病歴に関して貴重な情報を提供して下さった瀬川小児神経学クリニック野村芳子先生、瀬川昌也先生、および福岡大学神経内科坪井義夫先生に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Hernández A, Magariño C, Gispert S, et al. Genetic mapping of the spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) locus on chromosome 12q23-q24.1. *Genomics* 1995;25:433-435.
- 2) 辻 省次. 遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子と臨床像. 総論. *神経内科* 1998;49:201-210.
- 3) Fernandez M, McClain ME, Martinez RA, et al. Late-onset SCA2: 33 CAG repeats are sufficient to cause disease. *Neurology* 2000;55:569-572.
- 4) Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, et al. The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families. Frequency, clinical and genetic correlates. *Brain* 1998;121:459-467.
- 5) Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 2000;55:800-805.
- 6) Kock N, Müller B, Vieregge P, et al. Role of SCA2 mutations in early- and late-onset dopa-responsive parkinsonism. *Ann Neurol* 2002;52:257-258.
- 7) Charles P, Camuzat A, Benammar N, et al. Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? *Neurology* 2007;69:1970-1975.
- 8) Lu CS, Chou YHW, Kuo PC, et al. The Parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Arch Neurol* 2004;61:35-38.
- 9) Düerr A, Smadja D, Cancel G, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I in Martinique (French West Indies) Clinical and neuropathological analysis of 53 patients from three unrelated SCA2 families. *Brain* 1995; 118:1573-1581.
- 10) Pang JT, Guinti P, Chamberlain S, et al. Neuronal intranuclear inclusions in SCA2: a genetic, morphological and immunohistochemical study of two cases. *Brain* 2002;125: 656-663.
- 11) Mitsui J, Saito Y, Momose T, et al. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in  $^{123}$ I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2006;243:101-104.
- 12) Probst-Cousin S, Acker T, Epplen J T, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with glial cell cytoplasmic inclusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:503-505.
- 13) Berciano J, Ferrer I. Glial cell cytoplasmic inclusions in SCA2 do not express  $\alpha$ -synuclein. *J Neurol* 2005;252:742-744.
- 14) 高尾昌樹, 青山正洋, 永島隆秀ら: SCA2 の 1 剖検例. 第 87 回関東臨床神経病理懇話会 演題 8. 2007 年 7 月 21 日 (<http://www.knp.gr.jp/showMeeting.cgi>).
- 15) 児矢野繁, 馬場泰尚, 黒岩義之. パーキンソン症状を伴う spinocerebellar ataxia type 2. *運動障害* 2007;17:43-46.

**Abstract****An autopsy case of SCA2 with parkinsonian phenotype**

Harumi S. Yomono, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hiroshi Kurisaki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Akira Hebisawa, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Yoshio Sakiyama, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Yuko Saito, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup> and Shigeo Murayama, M.D., Ph.D.<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Tokyo Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, National Hospital Organization Tokyo Hospital

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University

<sup>4)</sup>Department of Clinical Laboratory, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

<sup>5)</sup>Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

This is the first autopsy case of SCA2 with parkinsonian phenotype. At the age of 46, the patient got symptoms of parkinsonism to which anti-parkinsonian drugs were effective. He had mosaic 38, 40 CAG repeat expansions on chromosome 12q23-24, being diagnosed as SCA2, and his mother and his son also had CAG expansions on the same locus. In addition to parkinsonism, he also exhibited autonomic disturbance, dementia, and mild cerebellar ataxia. Brain images revealed severe atrophy of pons and medulla oblongata, resembling MSA-C. HVA and 5-HIAA were reduced in the cerebrospinal fluid, and the heart-mediastinum (H/M) ratio in myocardial <sup>123</sup>I-MIBG scintigram was decreased, which suggested Lewy body pathology. He died at the age of 75 and the autopsy revealed atrophy of the olivo-ponto-cerebellar (OPC) system and substantia nigra which was compatible to SCA2, although the OPC system atrophy was less severe than formerly reported SCA2 cases. The degrees of atrophy of the OPC system and substantia nigra might explain the predominancy of clinical symptoms. Anti-1C2 positive inclusions in the pontine nuclei, inferior olive nuclei, cerebellum and substantia nigra confirmed a polyglutamine disease. In addition, there were the anti-phosphorylated  $\alpha$ -synuclein positive, Lewy body related pathological changes in the substantia nigra, the locus ceruleus, the dorsal motor nuclei of vagus, and the sympathetic nerve in the myocardium. Major genetic abnormalities related to Parkinson disease were not detected. As another case of SCA2 with Lewy body pathology was reported in Japan, the coexistence of SCA2 and Lewy body pathology may not be accidental. Since myocardial MIBG scintigram can predict Lewy body pathology, we should seek more clinical cases of SCA2 with Lewy body pathology.

(Clin Neurol 2010;50:156-162)

**Key words:** SCA2, parkinsonism, Lewy body pathology

---