

症例報告

SOD1^{L126S} 遺伝子変異をみとめた高齢発症緩徐進行性の
家族性筋萎縮性側索硬化症の 1 家系例

岩島 とも 立石 貴久 山崎 亮
本村今日子 大八木保政 吉良 潤一*

要旨：症例は 80 歳と 79 歳男性の兄弟例である。79 歳と 76 歳発症の緩徐進行性の両下肢脱力を主訴に受診。神経学的には下肢の脱力をみとめたが、上位運動ニューロン徴候、球麻痺症候、呼吸障害はみとめなかった。臨床的には脊髄性進行性筋萎縮症を呈していたが、家族歴をみとめたため、弟に遺伝子検査を施行し SOD1^{L126S} 遺伝子変異をみとめた。これまで報告された SOD1^{L126S} 遺伝子変異をともなう家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、初発症状は下肢の筋力低下が多く、経過中に上位運動ニューロン徴候は指摘されておらず、本兄弟例も同様の特徴を呈していた。高齢発症緩徐進行性で上位運動ニューロン徴候や球麻痺症状を呈さなくとも、家族性 ALS の可能性を考慮する必要がある。

(臨床神経 2010;50:163-167)

Key words：家族性筋萎縮性側索硬化症、Cu/Zn superoxide dismutase 1 (SOD1) 遺伝子、L126S点変異、高齢発症、緩徐進行

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の大部分は孤発性であるが、5~10% 程度で家族性 ALS が存在し¹⁾、そのうち約 20% では 21 番染色体にコードされている Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) 遺伝子変異が原因とされている²⁾。SOD1 遺伝子変異をともなう家族性 ALS は、SOD1 遺伝子変異をともなわない家族性 ALS と比較して、発症年齢が若く、全体の生存期間は短い傾向であるが³⁾、変異の部位により臨床的特徴は様々であることが報告されている⁴⁾。今回われわれは、きわめて高齢で下肢筋力低下にて発症し緩徐進行性であった、SOD1^{L126S} 遺伝子変異をともなった家族性筋萎縮性側索硬化症の一家系例を経験したので、文献的考察をふくめて報告する。

症 例

患者 1：80 歳、男性 (II-2)

主訴：両下肢脱力

既往歴：40 歳頃に胆石症にて胆嚢摘出術。高血圧にて内服加療中。

家族歴：弟が後に同病を発症 (Fig. 1 (a))。

現病歴：2001 年 3 月 (79 歳時) より右下腿のしびれ感が出現。同年 6 月より右大腿部の痛みと右優位の両下肢脱力が出

現し、腰部脊柱管狭窄症と診断され、第 3~5 腰椎の後方固定術を施行された。この頃は歩行器で自力歩行可能であった。手術施行後、感覚障害は改善したが、両下肢の筋力低下は徐々に増悪し、車椅子生活となったため、2002 年 3 月当院に精査目的で入院した。

入院時現症：身長 161cm、体重 62kg、血圧 136/80mmHg、脈拍 72/分、体温 36.3℃、全身理学的所見では特記すべき所見をみとめなかった。神経学的所見では、意識清明、認知機能は正常であった。脳神経系では舌の筋萎縮、筋力低下、線維束性収縮をみとめず、嚥下、構音障害はなかった。運動系では両下肢の筋萎縮や線維束性収縮をみとめず、筋緊張は正常、両下肢に徒手筋力検査で 2~3 程度の筋力低下をみとめた。腱反射は両下肢にて消失し、病的反射は陰性であった。歩行は筋力低下のため不可能であった。右下腿内側のしびれ感を自覚していたが、明らかな感覚低下はみとめなかった。膀胱直腸障害はなかった。

検査所見：血液検査では血算正常、一般生化学では ALT 44U/L と軽度の肝逸脱酵素上昇をみとめるのみで、CK は正常であった。画像検査では、頭部 MRI で慢性虚血性変化による両側大脳白質にびまん性に T₂ 高信号の病変をみとめた。脊髄 MRI では第 3~5 頸椎の軽度の椎間板ヘルニアと第 5~7 頸椎の脊柱管狭窄をみとめ、第 5 腰椎~第 1 仙椎にも脊柱管狭窄をみとめた (Fig. 2 (a) (d))。神経伝導検査では、右正中神経の遠位潜時は軽度延長していたが、複合筋活動電位と神

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]
九州大学大学院医学研究院神経内科学
(受付日：2009 年 9 月 28 日)

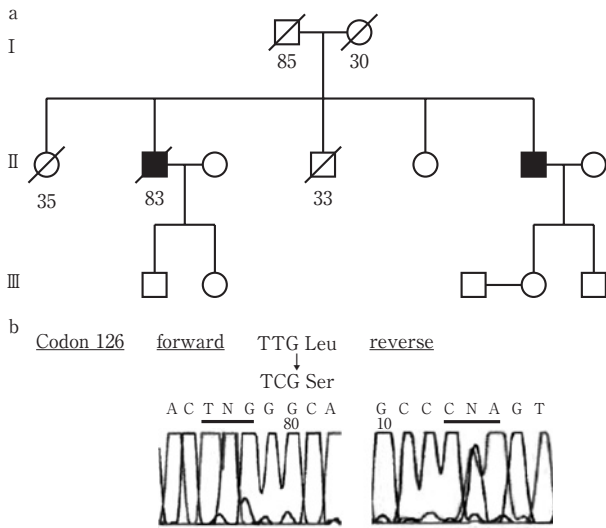


Fig. 1 Pedigree tree of the present ALS family with the *SOD1*^{L126S} mutation and sequencing of the mutation in *SOD1* of patient 2.

(a) Females and males are presented as circles and squares, respectively. Filled symbols indicate affected individuals. Deceased individuals are indicated by slashed symbols. Patient 1 is II-2, and Patient 2 is II-6. The numbers show the age at death.

(b) Direct sequencing shows a single base substitution (c.377 T > C) in SOD of patient 2. Sense and antisense strands of *SOD1* of patient 2 are shown.

経伝導速度は正常であった。両脛骨神経、腓骨神経の複合筋活動電位は導出されなかった。感覚神経では感覚神経活動電位、神経伝導速度ともに正常であった。針筋電図検査では四肢筋に巨大運動単位電位と干渉波形の減少等の慢性神経原性所見をみとめた。呼吸機能は肺活量 2,610ml, %肺活量 86.7% と正常であった。

入院後経過：針筋電図にてびまん性に慢性神経原性所見をみとめ、病状の進行が緩やかで、球麻痺症状や上位運動ニューロン徴候をみとめなかったことより、脊髄性進行性筋萎縮症と診断した。その後の症状の進行も緩徐であり、2002年6月頃(発症後15カ月)より上肢の軽度筋力低下も出現し、徐々に四肢の脱力が進行した。2005年5月頃(発症50カ月)より呼吸、嚥下障害が出現し、2005年8月(発症53カ月)呼吸不全により死亡した。尚、遺伝子検査は施行していない。

患者2：79歳男性 (II-6)

主訴：両下肢脱力

既往歴：高血圧のため内服加療中。

家族歴：症例1の実弟 (Fig. 1 (a))。

現病歴：2005年頃(76歳)から徐々に歩きづらさが出現、200X+7年初旬頃より段差につまずきやすく転倒をくりかえすようになり、杖歩行となった。その後、左上肢の軽度筋力低下を自覚するようになったため、同年12月当院に精査目的で入院した。

入院時現症：身長 163cm, 体重 71kg, 血圧 140/88mmHg,

脈拍 84/分, 体温 36.8℃, 全身理学的所見では特記すべき異常をみとめなかった。神経学的所見では、意識清明, 認知機能は正常であった。脳神経系では舌の筋萎縮, 筋力低下, 線維束性収縮をみとめず、嚥下, 構音障害などはなかった。運動系では下肢に筋萎縮, 線維束性収縮をみとめ、筋緊張は正常, 上肢は左三角筋にて徒手筋力検査で4程度の筋力低下を、両下肢ではびまん性に4程度の筋力低下をみとめた。腱反射は左上下肢で軽度亢進, 左 Chaddock 徴候が陽性であった。歩行は下肢をやや引きずっており、Gowers 徴候は陽性であった。感覚障害, 膀胱直腸障害はみとめなかった。

検査所見：血液検査では、血算正常, 一般生化学ではCK 794U/L (CK-MB 35U/L) と軽度上昇。抗核抗体 320倍と陽性。画像検査では、頭部MRIにて両側大脳白質に虚血性変化によるびまん性のT₂高信号域をみとめた。脊髄MRIでは第3, 4頸椎にて椎体の迂りがみられ、第3~7頸椎と第2~5腰椎に軽度の脊柱管狭窄をみとめた (Fig. 2 (e) (h))。神経伝導検査は四肢にて実施し、運動神経では両側脛骨、腓骨神経にて複合筋活動電位は低下し、両側正中、尺骨神経、左腓骨神経ではF波の潜時が延長していた。感覚神経は感覚神経活動電位、神経伝導速度ともに正常であった。針筋電図検査で右上下肢、体幹の3領域に陽性鋭波や巨大運動単位電位・干渉波形の減少などの急性および慢性の神経原性所見をみとめた。呼吸機能は肺活量 3,530ml, %肺活量 115.4% と正常であった。家族歴をみとめたため、患者の同意をえた上で *SOD1* 遺伝子 exon 1~5 に関してダイレクトシーケンシング法にて塩基配列を解析した。exon 5 のコドン 126 に TTT→TTG の点突然変異があり、ロイシンからセリンへのアミノ酸置換をみとめた (Fig. 1 (b))。

経過：退院後、下肢の脱力は進行しつつあり、2009年7月現在下肢は徒手筋力検査で3程度の筋力低下、上肢は両側三角筋が徒手筋力検査で4程度の筋力低下をみとめているが、嚥下、構音、呼吸障害は出現していない。

考 察

1993年に家族性ALSのうち約20%は *SOD1* 遺伝子の変異で発症することが報告されて以来²⁾、これまでに90種類以上の *SOD1* 遺伝子変異あるいは欠失が報告されている。*SOD1* 遺伝子変異をともなう家族性ALSは、孤発性ALSと比較して全体的に発症年齢が若く、罹病期間が短いという傾向がある³⁾。変異の部位によって臨床的特徴に違いがあることも報告されており⁴⁾、発症から死亡までの平均期間も1年未満から約20年と大きな開きがある³⁾。

本兄弟例は80代前後ときわめて高齢の発症で、下肢脱力の出現から上肢脱力が出現するまで数年経過しており、緩徐な進行を呈していた。また、臨床症状は下位運動ニューロン障害が優位であり、上位運動ニューロン徴候はほとんどみられなかった。さらに、嚥下障害・構音障害などの球麻痺症状、肺活量低下などの呼吸筋障害は終末期のみに出現した。以上より臨床的には脊髄性進行性筋萎縮症近似の表現型を呈していた

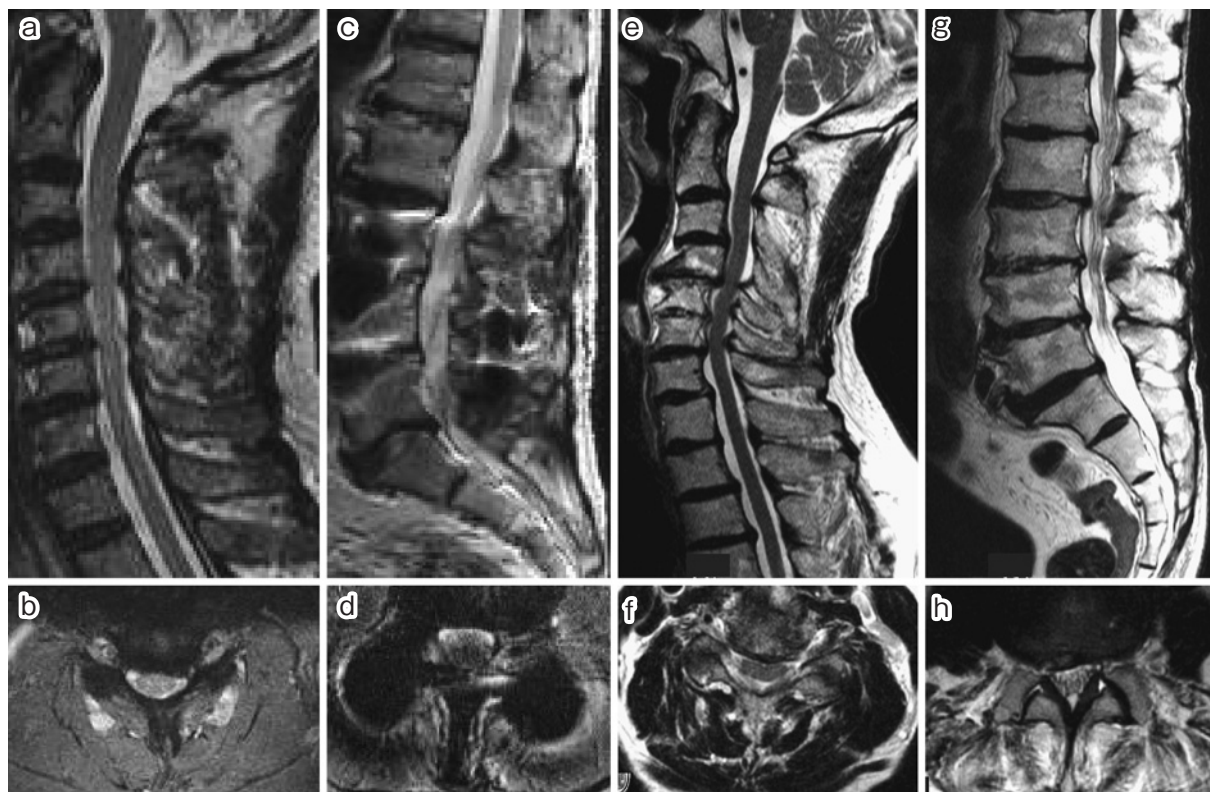


Fig. 2 Cervical and lumbar spine MRI of patients 1 and 2 on admission.

(a) Cervical T₂-weighted sagittal (TR 3,627.1/TE 110) and (b) T₂-weighted axial images (TR 515/TE 27) showing spur formation and intervertebral disc bulging at the C4-5, C5-6 and C6-7 levels. (c) Lumbar T₂-weighted sagittal (TR 2,500/TE 90) and (d) T₂-weighted axial images (TR 350/TE 15) showing deformations of lumbar spine and spinal canal stenosis. (e) Cervical T₂-weighted sagittal (TR 2,500/TE 108) and (f) T₂-weighted axial images (TR 4,080/TE 116) showing marked deformations and spinal canal stenosis at C4. (g) T₂-weighted sagittal (TR 2,500/TE 108) and (h) T₂-weighted axial images (TR 5,100/TE 116) showing spur formation and intervertebral disc bulging at the L1-2 and L2-3 levels.

が、症例2の遺伝子解析においてSOD1遺伝子変異をみとめたため家族性ALSとの診断にいたった。

これまでSOD1^{L126S}遺伝子変異をみとめた家族性ALSは3家系6症例が報告されている(Table 1)⁵⁾⁶⁾。本症例とこれらの症例との共通点は初発症状がすべて下肢の筋力低下で、その後の経過中も上位運動ニューロン徴候は指摘されていないことが挙げられる。しかし、発症年齢やその後の進行は様々であり、1~2年の経過で死亡にいたった症例がある一方で、発症から10年経過しても下肢の筋力低下のみの症例もある。球麻痺症状の有無も症例により様々であり、呼吸障害の出現までの期間については1~2年と本症例と比較して進行が速いものが多かった。また、L126Sの遺伝子変異があったにもかかわらず、80歳を超えてもALSを発症していないキャリアの報告もみられた⁵⁾。またSOD1遺伝子codon126の変異については他にTTG→**Gの2塩基欠失^{7)~9)}とTTG→TAGのLeu126stop^{10)~12)}の報告もあるが、これらの症例でも初発症状はL126Sと同じように下肢の筋力低下であり、経過中上位運動ニューロン徴候は指摘されていない⁸⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾。

これまで本邦では臨床的に球脊髄性進行性筋萎縮症と診断されたが、遺伝子解析にてSOD1^{S134N}変異をみとめ家族性ALSとの診断にいたった報告もある¹⁴⁾。この症例では上肢優位の脱力を呈していたが、上位運動ニューロン徴候はみとめていない。

本家系は2例とも既報告例と比較して80歳前後ときわめて高齢発症であるうえ、進行が緩徐で、加齢性の変形性頸椎症や腰椎症をみとめていることが、ALSの診断を難しくする要因になっていた。同じ遺伝子変異をもつ症例の中でこのような症状の出現時期や進行の速さの多様性についてはSOD1遺伝子変異以外の要因が関与している可能性も考えられ、今後の検討を要する。

高齢発症で球症状をとみなさない緩徐進行性の下位運動ニューロン障害主体の例であっても、家族歴があるばあいは家族性ALSの可能性があり、SOD1遺伝子検査をおこなうことが診断に有用であると考えられた。

Table 1 Reported cases of familial ALS with the L126S mutation in SOD 1 gene.

Age at onset (years) / Sex	Duration from onset (year)	UMN signs	LMN signs	Bulbar sign	Mutation in SOD 1 gene
42/M ⁵⁾	10 (alive)	(-)	(+)	(-)	NE
52/M ⁵⁾	5 (alive)	(-)	(+)	(-)	L126S
28/M ⁶⁾	8 (dead)	(-)	(+)	(+)	L126S
52/M ⁶⁾	6 (dead)	(-)	(+)	(+)	L126S
54/F ⁶⁾	14 (dead)	(-)	(+)	(+)	NE
74/M ⁶⁾	2 (dead)	(-)	(+)	(+)	L126S
42/F ⁷⁾	2 (dead)	(-)	(+)	(+)	2-bp deletion
46/F ⁸⁾	1.5 (dead)	(-)	(+)	(-)	2-bp deletion
54/M ⁹⁾	11 (dead)	unknown	(+)	(-)	2-bp deletion
80/M (Patient 1)	4 (dead)	(-)	(+)	(-)	NE
79/M (Patient 2)	3 (alive)	(+)	(+)	(-)	L126S

ALS = amyotrophic lateral sclerosis, LMN = lower motor neuron, SOD1 = Cu/Zn superoxide dismutase, UMN = upper motor neuron, NE = not examined.

文 献

- Shaw CE, Enayat ZE, Powell JF, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis. Molecular pathology of a patient with a SOD1 mutation. *Neurology* 1997;49:1612-1616.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.
- Cudkovic ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997;41:210-221.
- de Belleroche J, Orrell R, King A. Familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease (FALS): a review of current developments. *J Med Genet* 1995;32:841-847.
- Murakami T, Warita H, Hayashi T, et al. A novel SOD1 gene mutation in familial ALS with low penetrance in females. *J Neurol Sci* 2001;189:45-47.
- Takehisa Y, Ujike H, Ishizu H, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel Leu126Ser mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene showing mild clinical features and Lewy body-like hyaline inclusions. *Arch Neurol* 2001;58:736-740.
- Pramatarova A, Goto J, Nanba E, et al. A two basepair deletion in the SOD 1 gene causes familial amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 1994;3:2061-2062.
- Kadokawa J, Fujimura H, Ogawa Y, et al. A clinicopathological study of a patient with familial amyotrophic lateral sclerosis associated with a two base pair deletion in the copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) gene. *Acta Neuropathol* 1997;94:617-622.
- Kato S, Shimoda M, Watanabe Y, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with a two base pair deletion in superoxide dismutase 1 gene: multisystem degeneration with intracytoplasmic hyaline inclusions in astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:1089-1101.
- Wang J, Xu G, Li H, et al. Somatodendritic accumulation of misfolded SOD1-L126Z in motor neurons mediates degeneration: α B-crystallin modulates aggregation. *Hum Mol Genet* 2005;14:2335-2347.
- Zu JS, Deng H-X, Lo TP, et al. Exon 5 encoded domain is not required for the toxic function of mutant SOD1 but essential for the dismutase activity: identification and characterization of two new SOD1 mutations associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics* 1997;1:65-71.
- Deng H-X, Hentati A, Tainer JA, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. *Science* 1993;261:1047-1051.
- Takahashi K, Nakamura H, Okada E. Hereditary amyotrophic lateral sclerosis. Histochemical and electron microscopic study of hyaline inclusions in motor neurons. *Arch Neurol* 1972;27:292-299.
- Watanabe M, Aoki M, Abe K, et al. A novel missense point mutation (S134N) of the Cu/Zn superoxide dismutase gene in a patient with familial motor neuron disease. *Hum Mutat* 1997;9:69-71.

Abstract**Two cases of familial amyotrophic lateral sclerosis with a SOD1^{L126S} mutation showing high age at onset and slow progression**

Tomo Iwashima, M.D., Takahisa Tateishi, M.D., Ryo Yamasaki, M.D., Ph.D.,

Kyoko Motomura, M.D., Yasumasa Ohyagi, M.D., Ph.D. and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

An 80-year-old man (patient 1) was admitted to our hospital with numbness of the right leg and weakness of the lower extremities, predominantly in the right leg, for 1 year previously. Neurological examination revealed moderate weakness without atrophy, and fasciculation in the bilateral lower extremities. No hyperreflexia was noted, and the plantar response was flexor. Neither bulbar palsy nor sensory disturbance was observed.

Electromyography (EMG) showed a chronic neurogenic pattern, including giant motor unit potentials and reduced interference in all four limb muscles. MRI images of the cervical and lumbar spines showed severe age-related spondylosis. The clinical and laboratory findings led to a diagnosis of spinal progressive muscular atrophy. Motor paralysis progressed slowly for the following four years, culminating in respiratory failure.

A 79-year-old man, the younger brother of patient 1 (patient 2), suffered from gait disturbance for 3 years before the admission to our hospital. During the following 3 years, bilateral leg weakness developed, causing difficulty walking. Neurological examination revealed a diffuse mild weakness with atrophy and fasciculation in the bilateral lower extremities; the right deltoid muscle was also mildly weak. Mild hyperreflexia was also noted on the left side, and the plantar response was extensor on the left. EMG showed acute and chronic neurogenic patterns in the four limb muscles. Because the missense mutation c.377 T>C; p.L126S was found on exon 5 of the superoxide dismutase (SOD) 1 gene in this patient, a diagnosis of familial ALS was made.

Eight patients reported as familial ALS with the SOD1^{L126S} mutation, including the present cases, all developed an onset of weakness in the lower extremities, but showed few upper motor neuron signs. It is important to consider the possibility of this type of familial ALS in a case of spinal progressive muscular atrophy with late-onset and mild progression, if family history is positive.

(Clin Neurol 2010;50:163-167)

Key words: familial amyotrophic lateral sclerosis, Cu/Zn superoxide dismutase (SOD-1) gene, L126S point mutation, late onset, slow progression
