

症例報告

高ホモシステイン血症と methylenetetrahydrofolate reductase 遺伝子多型 (C677T) をみとめた脳血管性パーキンソニズムの 1 例

原 賢寿¹⁾* 恩田 啓伍¹⁾ 大内 東香¹⁾
柴野 健¹⁾ 石黒 英明¹⁾

要旨：症例は 59 歳男性である。50 歳から歩行障害を自覚し、56 歳時に認知症とパーキンソニズム、錐体路症候をみとめ、頭部 MRI 所見から脳血管性パーキンソニズムと診断された。本例では脳梗塞の危険因子として高血圧を欠き、高ホモシステイン (homocysteine; Hcy) 血症とホモ接合体の methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子多型 (C677T) をみとめた。最近の大規模研究では高 Hcy 血症と MTHFR 遺伝子多型が脳小血管病の危険因子であるとする報告が増えているため、本例のような高血圧を欠く比較的若年発症の脳血管性パーキンソニズムにおいては、両者が潜在している可能性がある。

(臨床神経 2016;56:77-81)

Key words：脳血管性パーキンソニズム, 脳小血管病, 若年発症, ホモシステイン, メチレンテトラヒドロ還元酵素遺伝子多型

はじめに

症 例

脳血管性パーキンソニズム (vascular parkinsonism; VP) は、1929 年 Critchley により動脈硬化性パーキンソニズムとして最初に報告され¹⁾、臨床的には 60~70 歳以降の高齢で発症し、段階的な進行、左右差のない筋固縮、静止時振戦の欠如、姿勢反射障害、小刻み歩行、開脚歩行を特徴とする。そのほか構音障害、認知症も高頻度にとめ、大脳基底核の多発ラクナ梗塞 (multiple lacunar infarction) や大脳白質病変 (leukoaraiosis) に起因したパーキンソニズムと考えられている²⁾。こうした多発ラクナ梗塞や大脳白質病変の原因としては、高血圧と加齢による脳内小血管の細動脈硬化と慢性脳低灌流のほか³⁾、cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) や cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) などの遺伝性疾患などが知られている⁴⁾⁵⁾。

一方、高ホモシステイン (homocysteine; Hcy) 血症は独立した脳梗塞の危険因子として認識されているが⁶⁾、これまで VP と高 Hcy 血症との関連について言及した報告は少なく⁷⁾⁸⁾、さらに VP と Hcy の代謝酵素である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子多型⁹⁾ との関連についても不明である。われわれは高ホモシステイン血症と MTHFR 遺伝子多型 (C677T) をみとめた比較的若年発症の VP の 1 例を経験したため報告する。

患者：59 歳、男性
主訴：左半身の脱力
既往歴：50 歳時に頸椎椎間板ヘルニアの手術。高血圧なし。
生活歴：喫煙歴は 50 歳まで煙草 40 本/日。アルコールは機会飲酒。

家族歴：家系内に類症なし。両親の血族婚なし。

現病歴：50 歳頃から歩きにくさを自覚し、52 歳時に近医にてパーキンソン病と診断されたが、L-DOPA 製剤 100 mg による治療でも改善をみとめなかった。その後、自分で物を置いた場所をすぐに忘れるなどの物忘れをするようになり、言葉数が減少し、表情が徐々に乏しくなった。またテレビを観戦中に不自然に急に泣き出すこともあった。56 歳時に当科初診。認知機能低下、姿勢反射障害、小刻み歩行、開脚歩行、錐体路症候、下肢の痙性をみとめ、頭部 MRI にて両側基底核領域に多発ラクナ梗塞をみとめたことから脳血管性パーキンソニズムと診断された。その後 L-DOPA 製剤は 200 mg まで増量されたが、明らかなパーキンソニズムの改善はみとめなかった。頸椎椎間板ヘルニアの手術の既往と比較的若年発症の多発ラクナ梗塞所見から CARASIL も疑われたが⁵⁾、HTRAI 遺伝子解析では変異はみとめなかった。59 歳時の 2012 年 5 月某日、左半身の違和感を訴え、翌日朝 6 時頃、自宅のベッド脇に倒れているところを家族に発見され当院に救急搬送さ

*Corresponding author: 秋田赤十字病院神経内科 [〒 010-1495 秋田市上北手猿田字苗代沢 222-1]

¹⁾ 秋田赤十字病院神経内科

(Received June 14, 2015; Accepted October 14, 2015; Published online in J-STAGE on January 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000771

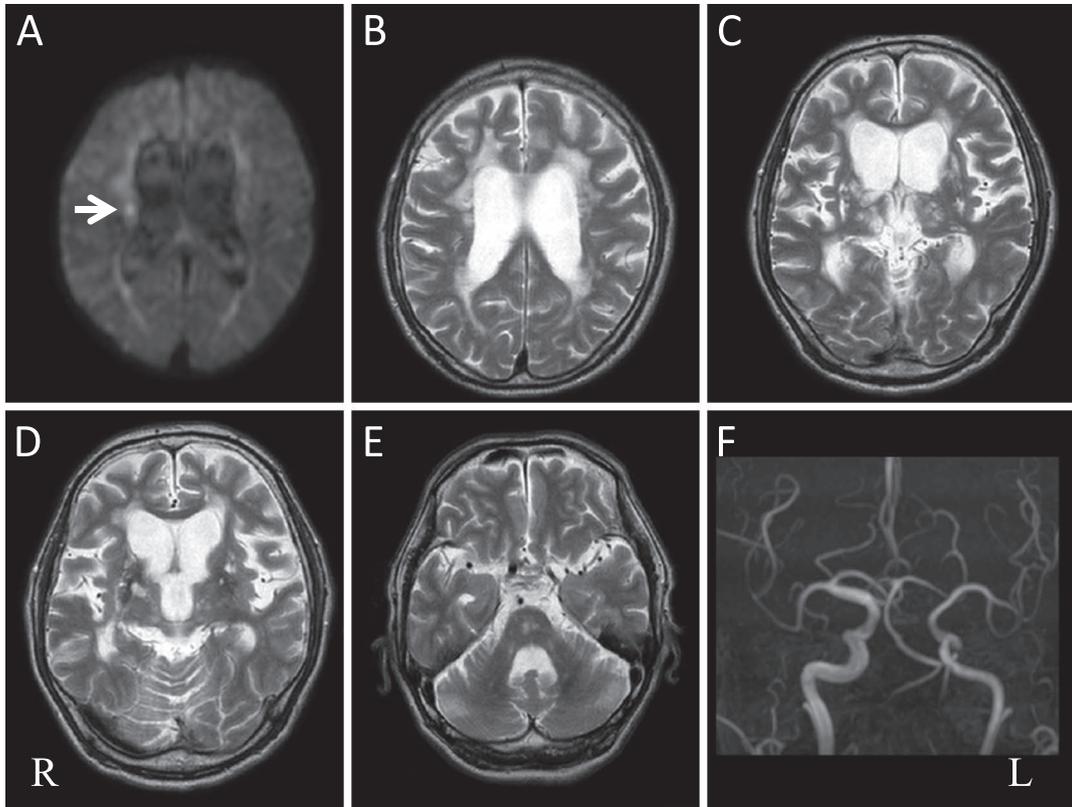


Fig. 1 Brain MRI and MRA.

(A) Diffusion-weighted image (1.5 T; TR 4,610 ms, TE 137 ms) showed a high-intensity in the right centrum semiovale (arrow). (B) T₂-weighted image (1.5 T; TR 3,969 ms, TE 100 ms) showed periventricular white matter hyperintensities. (C) (D) (E) T₂-weighted images (1.5 T; TR 3,969 ms, TE 100 ms) showed multiple lacunar infarcts in the basal ganglia and pons. (F) MR angiography (1.5 T; TR 22 ms, TE 6.9 ms) showed no stenosis in the intracranial arteries.

れた。

入院時現症：血圧 115/86 mmHg, 脈拍 85 回/分・整。意識は清明。改訂長谷川式簡易知能評価スケールでは 8/30 点。MMSE は 19/30 点。WAIS-III では、言語性 IQ = 64, 動作性 IQ = 54, 全 IQ = 57 であった。前頭葉機能については、FAB 14/18。Trail Making Test (TMT) の所要時間は part A 4 分 30 秒, part B 5 分 42 秒と、同年代 (55~64 歳) の健常者の平均 (Part A 32.1 ± 6.6 秒, Part B 83.3 ± 25.5 秒)¹⁰⁾ に比べ著しく延長していた。

失語、失行、失認はなし。軽度の構音障害と左不全片麻痺 (左上下肢のバレー徴候が陽性) をみとめた。四肢に左右差のない軽度の鉛管様強剛をみとめた。動作は緩慢で姿勢反射障害をみとめた。四肢の腱反射は亢進しており、下肢に痙性をみとめた。病的反射はみとめなかった。小刻み歩行と開脚歩行をみとめた。運動失調、感覚障害、振戦はみとめなかった。

入院時検査所見：血算、生化学は正常。凝固線溶系は APTT 28.5 秒, PT-INR 1.09, フィブリノーゲン 381 mg/dl, FDP < 1.0 μg/ml, D-dimer 0.35 μg/ml と正常。随時血糖 112 mg/dl, HbA1c 5.1%, 総コレステロール 170 mg/dl, 中性脂肪 62 mg/dl と血糖、脂質異常はみとめなかった。抗核抗体は 40 倍未満。

PR3-ANCA, MPO-ANCA はいずれも 10 U/ml 未満。検尿では尿蛋白, 尿潜血はなし。心電図は洞調律。頭部 CT では明らかな新規の病変をみとめなかったが、頭部 MRI の拡散強調画像にて右半卵円中心に高信号をみとめ、今回の責任病巣と考えられた (Fig. 1A)。また T₂ 強調画像では前頭葉の深部白質に高信号域と (Fig. 1B, C), 両側大脳基底核と橋に多発する高信号病変をみとめた (Fig. 1D, E)。MRA では頭蓋内の主幹動脈に狭窄はみとめなかった (Fig. 1F)。¹²⁵I] meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーでは早期像/後期像の H/M 比は 2.95/2.67 と正常であった。

入院後経過：新規のラクナ梗塞と考えられたが、発症時刻が未定で症状が軽症であることから recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注による治療は見送り、オザグレナトリウムとエダラボンの点滴を開始。1 週間後には左不全麻痺は消失した。これまでの検索では喫煙歴以外の脳梗塞の危険因子に乏しかったため、改めて本例を見直し血中 Hcy を測定したところ、70.8 nmol/l (基準値 3.7~13.5) と異常高値をみとめた。また Hcy の代謝に関与する補酵素である葉酸は 3.8 ng/ml (基準値 3.6~12.9) と正常。ビタミン B12 は 1,260 pg/dl (基準値 233~914) と高値。ビタミン B6 (ピリドキサル) は

3.3 ng/ml (基準値 6.0~40.0) と低値であった。さらに Hcy の代謝酵素である methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) の遺伝子多型 (C677T) を RFLP (restriction fragment length polymorphism; 制限酵素断片長多型) 解析にて検索したところ、ホモ接合体多型 (TT 型) をみとめた。

考 察

本例は小刻み歩行、開脚歩行、姿勢反射障害、左右差のない筋強剛、寡動などのパーキンソニズムを前景とし、構音障害、錐体路症候、前頭葉症状を主体とした認知症などの症候をみとめ、頭部 MRI では虚血性白質病変と多発ラクナ梗塞をみとめたことから、脳血管性パーキンソニズムと考えられた。L-DOPA 製剤は 200 mg までしか増量されていないが、その範囲内では明らかなパーキンソニズムの改善はなく、MIBG 心筋シンチグラフィでは集積低下を認めなかったことからパーキンソン病の合併の可能性は低いと考えた。本例では多発ラクナ梗塞と大脳白質病変の主な原因とされる高血圧を欠くこと、VP としては比較的若年発症であることが非典型的と考えられた。そこで、両親の血族婚や家族歴、禿頭などの症候を欠くものの、頸椎椎間板ヘルニアの既往をみとめたことから CARASIL も当初疑われたが、その原因遺伝子 *HTRA1*¹¹⁾ には変異はみとめず CARASIL は否定された。また CADASIL については、*Notch3*¹²⁾ 遺伝子解析は行っていないものの、家族歴や片頭痛、精神症状に乏しく、CADASIL の特徴とされる外包、側頭葉前局の白質病変¹³⁾ を欠くことから臨床的には可能性は低いと考えた。ほかの若年性脳梗塞の原因として膠原病や血管炎についても血清学的には否定的であった。以上から、本例の比較的若年発症の多発ラクナ梗塞と白質病変の成因として、高 Hcy 血症とその代謝酵素である *MTHFR* 遺伝子多型が寄与している可能性が高いと考えた。

高 Hcy 血症は脳梗塞や心血管疾患の独立した危険因子であることが明らかにされており⁶⁾、Hcy による血小板凝集亢進、凝固因子活性化作用やフリーラジカル産生に伴う血管内皮障害などの機序を介して血栓が形成されると考えられている¹⁴⁾¹⁵⁾。血漿 Hcy 濃度の上昇には、加齢、男性などの生理的要因、Hcy 代謝に必要なビタミン B6、B12、葉酸などの補酵素の不足、喫煙やコーヒー摂取などの生活習慣、Hcy 代謝に関与する酵素 (cystathione β -synthase) の欠損や *MTHFR* 遺伝子多型 (C677T)、さらに L-DOPA 製剤などが要因として知られている^{16)~18)}。このうち本例では、男性、喫煙、ビタミン B6 不足、*MTHFR* 遺伝子多型、L-DOPA 製剤内服をみとめるため、これらの因子が複合的に高 Hcy 血症を引き起こした可能性が考えられる。また *MTHFR* 遺伝子多型 (TT 型) は 60 歳以下の比較的若年発症の脳梗塞と有意な関連があるとする報告があり¹⁹⁾、この TT 多型が本例の脳小血管病変の若年化に寄与した可能性がある。なお、日本人の TT 多型の頻度はコントロールでは 10% に対し、脳梗塞患者では 21% であり、その調整オッズ比は 3.35 と高く、日本人でも *MTHFR* 遺伝子多型が脳梗塞の独立した危険因子であることが明らかにされ

ている²⁰⁾。

高 Hcy 血症による脳梗塞の特徴として、血管選択性はないとする報告がある一方で²¹⁾、最近ではドイツ人、イギリス人、韓国人を対象とした大規模研究で、高 Hcy 血症がラクナ梗塞や leukoaraiosis などの small-vessel disease と有意な関連があるとする報告が多い^{22)~24)}。また高 Hcy 血症と VP との関連については、田中らは 98 人の中等度以上の高 Hcy 血症患者のうち 30 人 (30.6%) にパーキンソニズムを認めたことを報告している⁷⁾。30 人中 11 人がパーキンソン病で、7 人が VP であったことから、VP の要因の一つとして、従来認識されている以上に高 Hcy 血症が潜在している可能性がある。ただし田中らの報告では VP の発症年齢や *MTHFR* 遺伝子多型については言及されていない。また Zhang らは 45 名の VP を対象に血漿 Hcy 値を測定したところ、60 歳以上の VP に比べ、60 歳未満の VP 患者で有意に血漿 Hcy 値が高かったことを報告しており⁸⁾、その理由として 60 歳未満ではビタミン剤や L-DOPA 製剤、*MTHFR* 遺伝子多型の影響を受けやすいのではないかと考察している。

MTHFR 遺伝子多型 (C677T) と small-vessel disease の関連については、Hassan らのコーカシアンを対象とした研究で両者の有意な関連が示されている²⁵⁾。この中で leukoaraiosis 172 例のうち、8% に認知機能障害を、22% に歩行障害を認めており、こうした対象の中に VP が内在していると考えられる。本邦では Kohara らが、対象が無症候性ではあるものの、ラクナ梗塞 178 例および leukoaraiosis 496 例を対象に調査した結果、いずれも有意に *MTHFR* 遺伝子多型 (C677T) の頻度が高いことを報告している²⁶⁾。一方で *MTHFR* 遺伝子多型と small-vessel disease の関連を否定する報告もみとめるが²⁴⁾²⁷⁾、Jeon らの small-vessel disease 825 例を対象とした研究では、対象年齢が平均 64 歳 (56~72 歳) と比較的高齢であるため、発症の若年化に寄与する可能性のある *MTHFR* 遺伝子多型の表現形への影響が少なかった可能性も否定できない²⁴⁾。さらにこれらの関連解析において有意差を証明するにはサンプル数の不足も指摘されているため、今後さらに大規模な関連解析が望まれている²⁴⁾²⁷⁾。

以上のように、高 Hcy 血症と *MTHFR* 遺伝子多型はそれぞれ small-vessel disease の危険因子である可能性があるが、とくに本例のように高血圧を欠き、血管障害の危険因子に乏しい比較的若年発症の VP や small-vessel disease において、高 Hcy 血症と *MTHFR* 遺伝子多型が危険因子となるか、今後さらに多数例において検討する必要がある。

本論文の要旨は、第 95 回日本神経学会東北地方会で発表した。

謝辞： *HTRA1* 遺伝子解析を行っていただいた新潟大学脳研究所リソース研究部門 野崎洋明先生、小野寺理先生、*MTHFR* 遺伝子解析を行っていただいた信楽園病院神経内科 田中一先生の諸先生方に感謝いたします。

※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) Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;52:23-83.
- 2) 秋口一郎. 脳血管性パーキンソンニズム. 田川皓一編. 脳卒中症候学 初版. 西村書店 : 2010. p. 218-221.
- 3) Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002;1:426-436.
- 4) Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romero N, et al. Autosomal dominant syndrome with stroke like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 1991;10:1297-1302.
- 5) Maeda S, Nakayama H, Isaka K, et al. Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1976;30:165-177.
- 6) Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
- 7) 田中伸幸. パーキンソン病における高ホモシステイン血症. *ビタミン* 2013;87:613-616.
- 8) Zhang L, Yan J, Xu Y, et al. The combination of homocysteine and C-reactive protein predicts the outcomes of Chinese patients with Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *PLoS One* 2011;6:e19333.
- 9) Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023-2031.
- 10) 安部光代, 鈴木匡子, 岡田和枝ら. 前頭葉機能検査における中高年健常日本人データの検討—Trail Making Test, 語列挙, ウイスコンシンカード分類検査—. *脳と神経* 2004;56:567-574.
- 11) Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009;360:1729-1739.
- 12) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-710.
- 13) O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001;56:628-634.
- 14) Di Minno G, Davi G, Margaglione M, et al. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. *J Clin Invest* 1993;92:1400-1406.
- 15) Lee ME, Wang H. Homocysteine and hypomethylation. A novel link to vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 1999;9:49-54.
- 16) 橋本隆男, 篠原佳彦, 長谷川弘. ホモシステイン代謝. *薬学雑誌* 2007;127:1579-1592.
- 17) Louis ED, Schupf N, Tang MX, et al. Mild parkinsonian signs and plasma homocysteine concentration in community-dwelling elderly individuals. *Arch Neurol* 2007;64:1646-1651.
- 18) Zoccollella S, dell'Aquila C, Abruzzese G, et al. Hyperhomocysteinemia in levodopa-treated patients with Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2009;24:1028-1033.
- 19) Linnebank M, Montenarh M, Kölsch H, et al. Common genetic variants of homocysteine metabolism in ischemic stroke: a case-control study. *Eur J Neurol* 2005;12:614-618.
- 20) Morita H, Kurihara H, Tsubaki S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1465-1469.
- 21) Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:1541-1546.
- 22) Evers S, Koch HG, Grottemeyer KH, et al. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997;54:1276-1282.
- 23) Khan U, Crossley C, Kalra L, et al. Homocysteine and its relationship to stroke subtypes in a UK black population: the south London ethnicity and stroke study. *Stroke* 2008;39:2943-2949.
- 24) Jeon SB, Kang DW, Kim JS, et al. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients. *Neurology* 2014;83:695-701.
- 25) Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004;127:212-219.
- 26) Kohara K, Fujisawa M, Ando F, et al. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: The NILS-LSA Study. *Stroke* 2003;34:1130-1135.
- 27) Paternoster L, Chen W, Sudlow CL. Genetic determinants of white matter hyperintensities on brain scans: a systematic assessment of 19 candidate gene polymorphisms in 46 studies in 19,000 subjects. *Stroke* 2009;40:2020-2026.

Abstract

A case of vascular parkinsonism associated with hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T)

Kenju Hara, M.D., Ph.D.¹⁾, Keigo Onda, M.D.¹⁾, Haruka Ouchi, M.D.¹⁾,
Ken Shibano, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hideaki Ishiguro, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Akita Red Cross Hospital

A 56-year-old man, who presented with 6 years history of difficulty in walking, was diagnosed as having vascular parkinsonism on the basis of the clinical findings of parkinsonism, pyramidal sign and the brain MRI findings of multiple lacunar infarction. Although he did not have hypertension, he had hyperhomocysteinemia and homozygous methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene variant (C677T) as risk factors for ischemic stroke. Recent studies have shown that hyperhomocysteinemia and *MTHFR* gene variant are associated with small-vessel disease, suggesting that these risk factors may underlie vascular parkinsonism, particularly in patients lacking hypertension and in those with a relatively younger age at onset of this disease.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:77-81)

Key words: vascular parkinsonism, cerebral small-vessel disease, younger age at onset, homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism
