

[原著論文]

## 筋強直性ジストロフィーの高次脳機能障害の検討

工藤由理<sup>1)</sup>、今村 徹<sup>2)</sup>、近藤 浩<sup>3)</sup>

キーワード：筋緊張性ジストロフィー、CTGリピート、高次脳機能、事象関連電位P300、様式特異性記憶障害

### Disorder of Higher Brain Function in Myotonic Dystrophy

Yuri Kudo, M.D.<sup>1)</sup>, Toru Imamura, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Hiroshi Kondo, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>

#### Abstract

Myotonic dystrophy (MyD) is an autosomal dominantly inherited disease. This abnormal gene for MyD is localized to chromosome 19q13.3 as an expansion of CTG repeat. There is a correlation between the number of CTG repeats and the severity of clinical symptoms. MyD has been noticed accompanying CNS disorders such as disturbance of memory, attention, executive function and construction. We measured cerebral and hippocampal areas of 7 patients with MyD by MRI. Hippocampus is one of important areas of declarative memory, therefore it was examined if there was a correlation between the hippocampal areas of the patients and the scores of Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R). Wechsler Adult Intelligent Scale-Revised (WAIS-R) and event-related potential P300 were also performed for the patients. Then we analyzed a correlation to the number of CTG repeats and each datum. In conclusion, an expansion of CTG repeat was correlated to onset, WMS-R and P300 in the patients. And diffuse brain atrophy was observed and correlated to WAIS-R. Also, the degree of hippocampal atrophy was significantly correlated to the score of WMS-R, especially verbal memory tests. It was first found that there was a significant correlation between the latency of P300 and the number of CTG repeats in MyD. These results suggest that CTG expansion and brain atrophy relate to disorder of higher brain function in MyD.

Key words: myotonic dystrophy, CTG repeat, higher brain function, event related potential P300, modality specific memory disturbance

#### 要旨

筋強直性ジストロフィー（以下 MyD とする）は第19番染色体長腕にある MyD 原因遺伝子の CTG リピート数の異常増大により発症する常染色体優性遺伝の疾患である。本症では高頻度に中枢神経障害を伴うことが知られており、記憶力や注意力、遂行機能能力、構

成能力などの高次脳機能障害がみられる。今回、本症例7例について海馬領域が陳述記憶の中核として重要であることから頭部 MRI で海馬領域の計測を行い、その計測結果と日本語版ウェクスラー記憶検査との比較及び正常コントロール群の計測結果との比較を行った。同時に大脳萎縮についても計測、比較し

1) 小千谷さくら病院リハビリテーション科

2) 新潟医療福祉大学言語聴覚学科

3) 国立療養所新潟病院神経内科

工藤由理

[連絡先] 〒947-0041 小千谷市小栗田2732

TEL : 0258-83-2680

E-mail : kudo@sakurahp.com

た。さらに知能検査、記憶検査、事象関連電位などとCTGリピート数との関連についても検討した。結論としてMyD群の海馬領域計測では記憶の様式特異性障害が示され、さらに海馬領域を含めた大脳全体の萎縮が示された。また事象関連電位P300とCTGリピートの増大との相関が新たに示された。

## I 目的

筋強直性ジストロフィーは第19番染色体長腕(19q13.3)にあるミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子の3'非翻訳部に存在するMyD原因遺伝子のCTGリピート数の異常増大により発症する常染色体優性遺伝の疾患である。MyDは高頻度に中枢神経障害を伴うことが知られており、知能障害や精神症状が報告されている<sup>1)2)</sup>。知能低下の背景として大脳皮質や海馬の萎縮、白質変性、脳波の徐波化、病理学的異常などの報告がある<sup>3-5)</sup>。さらにこれらと関連して記憶力や注意力、遂行機能能力、構成能力などを含めた高次脳機能の障害がみられる<sup>2)</sup>。MyDの高次機能検査や頭部画像についてはすでに多くの報告があり、またCTGリピート数や父系遺伝か母系遺伝かの違いと知能障害との関連(母系遺伝で障害が重度となる)についても報告されている<sup>1)</sup>。

今回われわれは、海馬領域(海馬、海馬采、海馬傍回)の計測を臨床の場でより簡便で、しかも特異性、感受性の高い方法を用いて行い<sup>6)</sup>、本症例群の海馬領域計測結果と日本語版ウェクスラー記憶検査(以下WMS-Rとする)との比較及び正常コントロール群の計測結果との比較を行った。MyD患者の海馬領域計測は以前より日本語版ウェクスラー成人知能診断検査(以下WAIS-Rとする)との相関について報告されている<sup>3)</sup>。しかし海馬領域は陳述記憶の中核として重要であり、一般知能検査ではなく記憶検査との相関をみるべきであると考えWMS-R

との比較をおこなった。同時に大脳萎縮についても計測、比較した。またCTGリピート数と発症時期、WMS-R、WAIS-R、事象関連電位P300(以下P300とする)との関連についても言及した。

## II 対象と方法

国立療養所新潟病院に入院中のMyD7例を対象とした。内訳は男2例、女5例、年齢49~59歳(平均 $54 \pm 4$ 歳)、罹病期間5~30年であった。遺伝歴では父系遺伝2例、母系遺伝2例、不明3例であった。

全例にWAIS-R(全検査IQ;TIQ、言語性IQ;VIQ、動作性IQ;PIQ)、WMS-R(一般的記憶、言語性記憶、視覚性記憶)、事象関連電位P300、頭部単純MRI撮影及び遺伝子解析を行った。

P300は音刺激計数課題(標準刺激1000Hz、標的刺激2000Hz、標的刺激呈示確率15%)とし、記録は国際10-20法のFz、Cz、Pzより両耳朶連結基準で行い、刺激感覚2秒、分析時間は刺激前200ms、刺激後800ms、加算回数40回とした。今回はPzでのP300潜時及び刺激提示前の平均電位を基準とした振幅を検討した。

MRI検査はオランダフィリップス社製GYROSCAN INTERA 1.0T R8 OMNIを用い、Kodamaらの方法<sup>6)</sup>にもとづき、T1水平断画像5mmスライスにて側脳室の最大面積(V)、そのレベルの大脳外側の面積から側脳室の最大面積(V)をひいた大脳面積(B)を求め、T1前額断画像3次元撮影3mmスライスにて海馬および海馬采、海馬傍回を含めた領域の最大面積(H)(左右の各最大値及びそれらの大きい方を採用した)を計測した。 $VAI = V / (V + B) \times 100$ で脳室面積指数を求め、 $HAI = H / B \times 100$ を海馬面積指数としてHAIは左、右、両者の大きい方の3つの値について検討した。MRIの正常対照として40~50歳代の頭蓋内疾患を否定さ

れた知能低下を有しない7例の測定をした。

遺伝子解析はサザンハイブリダイゼーション法により末梢血から抽出した DNA の CTG リピート数を検出し、検出されたリピート数の広がりの中間値を CTG リピート数とした。

各項目の比較検定は、ピアソン相関係数の検定で行い、本症例群と正常コントロール群の比較は student t-test にて検定を行い危険率 5%以下を有意差ありとした。

### III 結果

#### 1 発症年齢、WAIS-R、WMS-R、P300 と CTG リピート数について (表1)

MyD 群では CTG リピート数と発症年齢、一般的記憶とは有意の負の相関を認めた (図1、2)。また P300 潜時とも有意の正の相関を認めた (図4)。TIQ との有意な相関は得られなかったが -0.614 の相関があった (図3)。

WAIS-R は 7 例中 6 例が TIQ80 以下で、残りの 1 例は 91 であった。TIQ  $74.7 \pm 8.3$  (平均  $\pm$  標準偏差) で VIQ  $80.3 \pm 12.6$  と PIQ  $70.6 \pm 7.3$  との差は認められなかったが、言語性では数唱、単語、算数が低く、動作性では積木模様、組み合わせで低下が目立った。

WMS-R は一般的記憶  $74.7 \pm 8.3$ 、言語性記憶  $83.3 \pm 13.3$ 、視覚性記憶  $79.4 \pm 17.7$  で

あり、7 例中 5 例に記憶力の低下を認めた。言語性と視覚性に有意差はなかった。WAIS-R、WMS-R いずれも性差はなかった。

P300 潜時は 377~450ms、平均  $417.1 \pm 29.6$ ms、振幅は 7.5~15.4  $\mu$ V、平均  $9.9 \pm 2.6$   $\mu$ V で正常対照群に比して潜時は遅延し低振幅であった。潜時とほかの項目との関連については、前述の CTG リピート数と正の相関があり、潜時と WMS-R の一般的記憶は負の相関があったが、TIQ や HAI や VAI との相関は明らかでなかった。

#### 2 MRI計測結果について (表2)

CTG リピート数と HAI、WAIS-R の TIQ と HAI との相関は得られず、WAIS-R の TIQ は (B) とは有意な相関があった (図5)。

WMS-R の一般的記憶と海馬領域計測値 HAI は 0.608 の相関があったが、危険率 5% での有意差はえられなかった (図6)。言語性記憶と左海馬の HAI については 0.829 で有意な相関が得られた。視覚性記憶と右海馬の HAI は 0.305 で相関はなかった。

正常対照群との比較では、大脳萎縮値 VAI は MyD 群では有意に高く、水頭症の A3 を除いても有意であった。MyD 群では各々 (H)、(B) とともに有意に小さかったが HAI は正常対照群との差は認められなかった。

表1 MyD 7例の検査結果

| 症例 | 性 | 年齢 | 発症年齢 | CTG repeat | Fa or Mo | WAIS-VIQ | PIQ | TIQ | WMS-Verbal | Visual | 一般的記憶指数 | P300-Lat | Amp  |
|----|---|----|------|------------|----------|----------|-----|-----|------------|--------|---------|----------|------|
| A1 | M | 59 | 30   | 1350       | ?        | 69       | 70  | 69  | 74         | 66     | 67      | 446      | 7.5  |
| A2 | M | 56 | 51   | 150        | Fa       | 105      | 73  | 91  | 108        | 113    | 111     | 377      | 8.7  |
| A3 | F | 49 | 15   | 1700       | Mo       | 84       | 60  | 71  | 82         | 60     | 72      | 443      | 9.9  |
| A4 | F | 57 | 40   | 1050       | Mo       | 67       | 69  | 67  | 73         | 79     | 71      | 412      | 9.5  |
| A5 | F | 49 | 20   | 1300       | Fa       | 82       | 74  | 76  | 80         | 77     | 76      | 404      | 8.0  |
| A6 | F | 51 | 38   | 1250       | ?        | 79       | 83  | 79  | 72         | 71     | 67      | 450      | 10.1 |
| A7 | F | 55 | 41   | 650        | ?        | 76       | 65  | 70  | 94         | 90     | 91      | 388      | 15.4 |
| 平均 |   | 54 |      |            |          | 80       | 71  | 75  | 83         | 79     | 75      | 417      | 9.9  |
| SD |   | 4  |      |            |          | 13       | 7   | 8   | 13         | 18     | 8       | 30       | 2.6  |

CTG repeat : CTG の繰返し数、Fa : 父系遺伝、Mo : 母系遺伝、VIQ : 言語性 IQ、PIQ : 動作性 IQ、TIQ : IQ、Verbal : 言語性記憶指数、Visual : 視覚性記憶指数、Lat : 潜時、Amp : 振幅、SD : 標準偏差

IV 考察

1 WAIS-R, WMS-R, P300 と CTG リピート数について

MyD では、CTG リピート数の増大に伴って発症年齢の若年化、臨床症状の重症化を来すことが知られている<sup>1) 3)</sup>。また、CTG リピート数と知的機能の重症度が相関することも報告されている。今回の結果は、CTG

リピート数と発症年齢及び CTG リピート数と一般的記憶については有意な負の相関が、CTG リピート数と P300 の潜時については有意な正の相関が得られたが、CTG リピート数と WAIS-R の TIQ とは -0.614 の相関があったが有意にならなかった。

WAIS-R では従来の報告と同様に<sup>1)</sup>、言語性では数唱、単語、算数が低く、動作性で

表2 MyD 7例と正常コントロール7例のMRI計測結果

| 症例 | measure-total | V    | B     | hippo-campus r. | l.  | HAI r. | l.   | HAI  | VAI  |
|----|---------------|------|-------|-----------------|-----|--------|------|------|------|
| A1 | 14086         | 2493 | 11593 | 430             | 402 | 3.71   | 3.47 | 3.71 | 17.7 |
| A2 | 15613         | 2505 | 13108 | 482             | 498 | 3.68   | 3.80 | 3.80 | 16.0 |
| A3 | 16940         | 5830 | 11110 | 357             | 403 | 3.21   | 3.63 | 3.63 | 34.4 |
| A4 | 12867         | 2652 | 10215 | 294             | 350 | 2.88   | 3.43 | 3.43 | 20.6 |
| A5 | 14030         | 1329 | 12701 | 473             | 440 | 3.72   | 3.46 | 3.72 | 9.5  |
| A6 | 14778         | 2270 | 12508 | 418             | 389 | 3.34   | 3.11 | 3.34 | 15.4 |
| A7 | 13295         | 3219 | 10076 | 355             | 371 | 3.52   | 3.68 | 3.68 | 24.2 |
| 平均 | 14516         | 2900 | 11616 | 401             | 408 | 3.44   | 3.51 | 3.62 | 19.7 |
| SD | 1401          | 1410 | 1210  | 69              | 49  | 0.31   | 0.22 | 0.16 | 7.9  |

A3以外の平均 17.2

| 正常コントロール7例 | measure-total | V    | B     | hippo-campus r. | l.  | HAI r. | l.   | HAI  | VAI |
|------------|---------------|------|-------|-----------------|-----|--------|------|------|-----|
| 平均         | 15747         | 1314 | 14433 | 475             | 482 | 3.30   | 3.35 | 3.45 | 8.3 |
| SD         | 854           | 464  | 812   | 45              | 35  | 0.32   | 0.32 | 0.32 | 2.9 |

症例A3は水頭症を合併、measure-total：水平断での大脳面積とそのレベルの脳室面積の合計、V：そのレベルの脳室面積、B：measure-total - Vで実質の大脳面積、r：右、l：左、HAI：海馬面積指数、VAI：脳室面積指数、SD：標準偏差

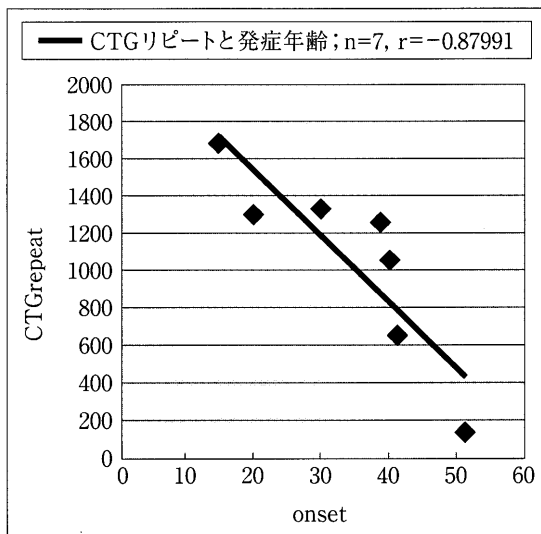


図1 CTG リピート数と発症年齢との相関図

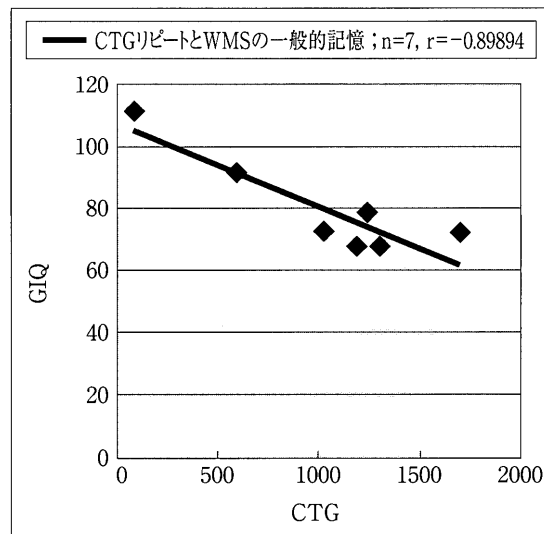


図2 CTG リピート数とWMS-Rの一般的記憶との相関図

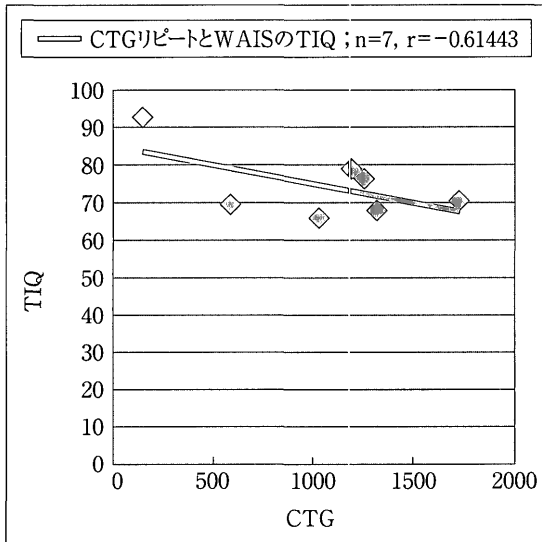


図3 CTGレポート数とWAIS-RのTIQとの相関図

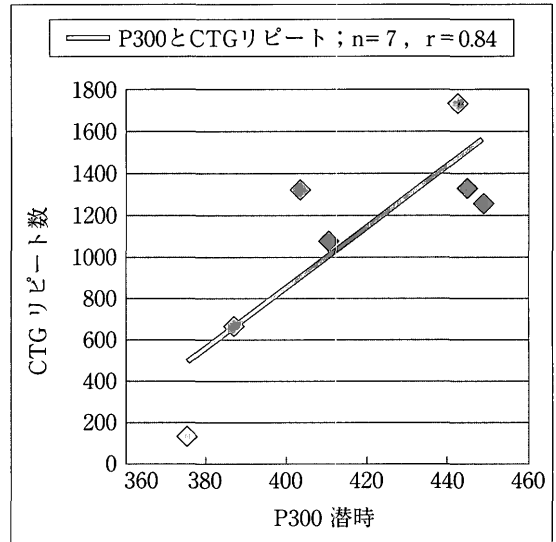


図4 CTGレポート数とP300の潜時との相関図

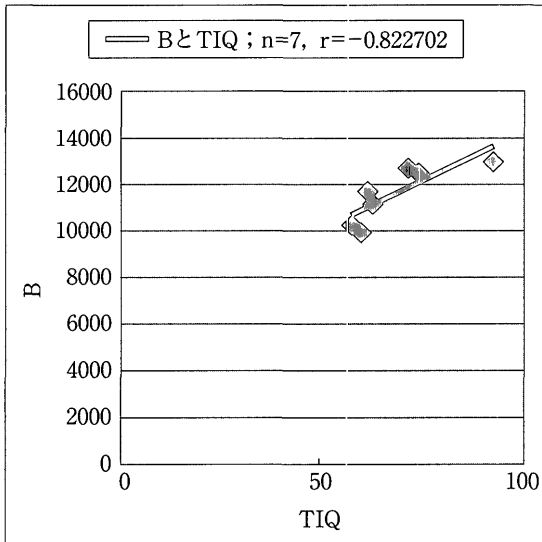


図5 WAIS-RのTIQと大脳面積(B)との相関図

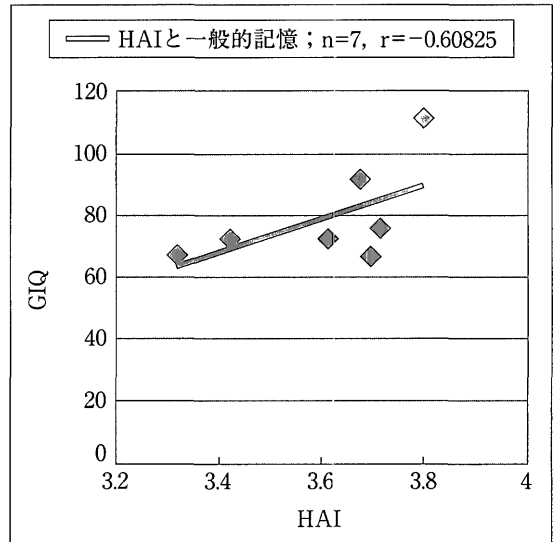


図6 海馬面積指数(HAI)とWMS-Rの一般的記憶との相関図

は積木模様、組み合わせが低下していた。同時に行ったMMSEでは立方体の模写が4例でできなかった(うち3例は24~26/30であった)。これらより注意の障害、視空間認知の障害が示唆された。認知機能に関しては、関屋らの高次機能検査による前頭葉に特徴的な機能障害や空間認知の障害が報告されており同様な結果となった<sup>2)</sup>。

WMS-Rは2例が正常範囲であり、5例で低下していた。言語性、視覚性との差はみられず、またWAIS-R、WMS-Rともに患者

の性差は認められずこれまでの報告と一致していた<sup>1)</sup>。

P300の検討では、CTGレポート数と潜時延長は正の相関を示した。また潜時とWMS-Rの一般的記憶は負の相関があったが、TIQとの相関は明らかでなかった。潜時延長が本症の高次機能障害の何の影響によるのかより詳細な研究が必要である。

## 2 MRI計測結果について

MyDのCT、MRI所見については、海馬の萎縮も含めいくつかの異常所見の報告<sup>7)</sup>

がある。海馬の萎縮については、海馬、海馬傍回が主要な陳述記憶の中核であることから、知能検査 WAIS-R よりも記憶検査 WMSRとの関連に興味を持たれる。

われわれの海馬領域計測では、一般記憶と海馬領域計測値 HAI は0.608の相関があったが有意とはならなかった。しかし言語性記憶と左海馬の HAI の相関は0.829と高く有意であり、視覚性記憶と右海馬の相関は0.305であった。この左右海馬の相関係数には明らかな差があり、記憶様式の違いによる海馬の記憶への関わり方の差を示していると思われた。本症はいくつかの部位の萎縮や変性などが同時に考えられる疾患であり、WMSR の結果は従来からも言語性と視覚性の差が示されていないことから、記憶の神経基盤として、特に視覚性記憶の担い手として海馬以外の領域の様々な程度の関与があるだろうと考えられた。様式特異性に関して Soininen らは Age-associated memory impairment (AAMI) 患者の MRI 計測結果から扁桃体の体積と視覚性記憶とが有意に相関したが、言語性記憶については相関しなかったと報告している<sup>8)</sup>。また本症の病理報告では海馬、海馬傍回、扁桃体にアルツハイマー神経原線維変化がみられたとあり<sup>9-11)</sup>、これらの部位になんらかの障害があることは予測される。山鳥らは、重度な持続する記憶障害は両側海馬の萎縮の50%以上で考えるべきであると述べている<sup>12)</sup>。本例群のような軽度障害例が、HAI の測定値 (H) は正常対照群に比して有意に低下しているものの実際にどの程度の萎縮として出現するのかはさらに検討されなければならない。

MyD 群と正常対照群との比較では VAI は MyD 群で有意に大きく、大脳萎縮の存在が示された。さらに HAI との比較では、MyD 群で各測定値は有意に低下していたものの、結果として正常対照群との有意差は

得られなかった。これは HAI の定義式から MyD 群が単に海馬領域の萎縮だけでなく大脳の萎縮も同程度生じていることを示している。

MyD の大脳萎縮と関連した病理学的研究として前頭葉、側頭葉の分子層に大型神経細胞の出現と層状構築の乱れがあったこと、大脳皮質、視床、基底核などに様々な多くの細胞封入体がみられたことや前述の海馬、海馬傍回、扁桃体にアルツハイマー神経原線維変化がみられたとの報告がある<sup>5) 11)</sup>。

Chang らは PET の報告で MyD では脳血流量の低下があり、それは IQ と強い相関があり母系 MyD ではより低下していたと述べている。血流低下は前頭葉、側頭頭頂連合野が最も著明であるが diffuse brain injury と述べている<sup>13)</sup>。血流低下がどの程度の機能障害を示すかは明らかでないが上記の病理所見を支持するものであると思われた。

結論として MyD では、WAIS-R、WMSR、P300 とも低下がみられる例がありその様な例では高次脳機能障害を伴うことが示唆された。高次脳機能障害は、CTG リポートの増大や MRI で示される広範な脳萎縮と関連している。本症例群にみられる海馬領域の萎縮に伴う記憶障害では言語性、視覚性の様式による差が示された。また海馬のみならず大脳全体の萎縮を生じていることが示された。さらに新たな知見として、P300 と CTG リポートに有意の相関があることが示された。今回は少数例の検討であり、今後多数例で確認する必要がある。

#### 謝辞

本研究に貴重な助言を頂きました阿賀野病院神経内科石川厚先生、新潟大学医学部放線科岡本浩一郎先生、長岡技術大学児玉直樹先生に深謝いたします。

## 文献

- 1) 小笠原昭彦：筋ジストロフィー患者の知能に関する研究動向，平成14年度厚生省精神神経疾患研究委託費による研究報告集：pp86-88, 2003.
- 2) 関谷智子：筋強直性ジストロフィーにおける中枢神経障害-知能障害，精神症状について-，平成14年度厚生省精神，神経疾患研究委託費による研究報告集：pp97-100, 2003.
- 3) 加藤悦子，高橋智，米沢久司：筋強直性ジストロフィー症の知能障害と頭部MRI の検討-海馬萎縮および白質変性を中心に-，臨床神経学，35：pp859-864, 1995.
- 4) 米山栄，本田仁，小長谷正明ら：Myotonic dystrophy における中枢神経病変-頭部 CT と MRI による検討-，臨床神経学，32：pp969-972, 1992.
- 5) 尾野精一，筋強直性ジストロフィーの中枢神経の病理，神経内科，29：pp469-481, 1988.
- 6) Kodama N., Shimada T., Fukumoto I. :Image-based Diagnosis of Alzheimer-type Dementia :Measurements of Hippocampal and Ventricular Areas in MR Image, Magnetic Resonance in Medical Science, 1(1): pp14-20, 2002.
- 7) 川井充，酒井素子：筋強直性ジストロフィーの治療とケア。医学書院。東京。pp146-152, 2000.
- 8) Soininen H.S., Partanen K., Pitkanen A. et al: Volumetric MRI Analysis of the Amygdala and Hippocampus in Subjects with Age-associated Memory Impairment: Correlation to Visual and Verbal Memory, Neurology 44: pp1660-1668, 1994.
- 9) Yoshimura N., Otake K., Igarasi K. et al: Topography of Alzheimer's Neurofibrillary Change Distribution in Myotonic Dystrophy, Clinical Neuropathology, vol. 9, No5: pp234-239, 1990.
- 10) Kiuchi A., Otsuka N., Namba Y. et al: Presenile Appearance of Abundant Alzheimer's Neurofibrillary Tangles without Senile Plaques in the Brain in Myotonic Dystrophy, Acta Neuropathol 82: pp1-5, 1991.
- 11) 酒井素子，松岡幸彦，小長谷正明：筋強直性ジストロフィーにおける中枢神経病理学的検討，平成14年度厚生省精神，神経疾患研究委託費による研究報告集：pp118-120, 2003.
- 12) 山鳥重，米田行宏，森悦郎ら：海馬と記憶障害，神経進歩，38巻6号：pp997-1002, 1994.
- 13) Chang L., Anderson T., Migneco O. A. et al:Cerebral Abnormalities in Myotonic Dystrophy:Arch Neurol Vol50: pp917-923, 1993.