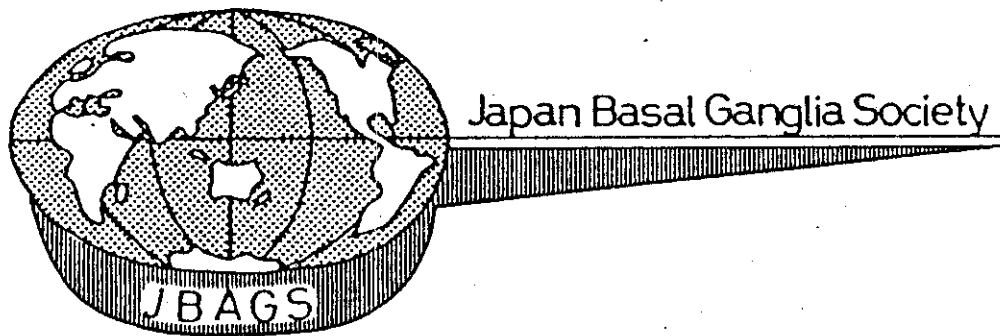


# 第4回 日本大脳基底核研究会



日 時：1989年8月23日（水）

8月24日（木）

場 所：宮城県仙台市秋保温泉

ホテルクレセント

世話人：東北大学医学部附属リハビリテーション医学研究施設

中 村 隆 一

## 第4回 日本基底核研究会プログラム 「臨床から見た基底核」

8月23日 (水) 1:30PM-9:00PM

- 1 錐体外路徴候とその周辺  
平山 恵 造 (千葉大神経内科)
- 2 不随意運動と基底核  
柳 沢 信 夫 (信州大第三内科)
- 3 錐体外路系疾患の自律神経機能  
—新しい自律神経機能検査法による検討—  
田 中 信 行 (鹿児島大リハビリテーション科)
- 4 随意運動と基底核
  - (1) パーキンソン病の運動障害  
横 地 正 之 (都神経研神経学)
  - (2) リズム運動障害と基底核  
長 崎 浩 (都老人研)
- 5 国際大脳基底核学会の報告  
大 江 千 廣 (群馬大)
- 6 基底核の機能分析  
植 林 博太郎 (神経学クリニック)

8月24日 (木) 9:00AM - 12:00AM

- 7 認知機能と基底核
  - (1) 認知機能とは  
細 川 徹 (東北大、医療技術短期大学部)
  - (2) パーキンソン病の認知障害  
今 井 壽 正 (順天堂大脳神経内科)

指定発言

- ハンチントン病の認知障害  
金 澤 一 郎 (筑波大臨床医学系神経内科)
- 8 発達による運動障害像の変遷  
—脳基底核疾患を中心に—  
瀬 川 昌 也 (瀬川小児神経学クリニック)

第4回日本大脳基底核研究会抄録の発行にあたって

東北大学医学部附属リハビリテーション医学研究施設

中村隆一

1989年8月23、24日、秋保温泉ホテルクレセントにおいて第4回日本大脳基底核研究会が行なわれました。これまでの3回の研究会では、主に大脳基底核の基礎的研究の議論が深められてきましたが、今回は臨床的側面についての研究に焦点をあててみました。演者の先生方の多方面からの興味あるご発表を頂き、有意義な会とすることができました。深く御礼申し上げます。

大脳基底核疾患における運動障害、自律神経機能障害、認知障害について認識を新たにすることも数多くありました。これらのご発表の抄録をまとめて抄録集を作りました。会員の皆様方が今後の研究、診療にご活用されることを期待しております。なおこちらの不手際で、抄録集の発行が遅れたこと、演者の先生方全員からの抄録を頂かないでしまったことをお詫び申し上げます。

## 錐体外路系疾患の自律神経機能

### —新しい自律神経機能検査法による検討—

鹿児島大学医学部リハビリテーション科

田中 信行、川平 和美、日吉 俊紀

竹迫 賢一

## I 緒 言

錐体外路系疾患、特にShy-Drager症候群やPerkinson病ではしばしば起立性低血圧やインポテンツ等の自律神経機能障害が見られ、運動や筋緊張の調節を司どる錐体外路系と自律神経系との関連は、その中枢局在、病因の共通性という観点から興味をもたれる。

自律神経中枢機能の評価、特にその病態への関与の検討には、基礎的な自律神経自身の活動度（発射）の測定が最も重要である。<sup>1)2)</sup> しかし従来の検査法の多くは自律神経反射機能の検査であり、刺激受容体、求心路、自律神経中枢、自律神経遠心路、標的器官感受性という反射弓全体の機能に依存し、異常部位の判断や病態への関与の評価には役立たない。<sup>6)8)</sup> 自律神経活動の評価法とされたアドレナリン、ピロカルピカン、メコリール等を用いた従来の薬効的検査法はその基本的理論を全く誤り、真実とほぼ正反対の結果さえ与えて来た。<sup>3)</sup>

われわれは特異的自律神経作動薬の一連の投与により自律神経機能を多面的に検討する方法を開発し、<sup>1)2)6)</sup> いくつかの錐体外路系疾患の分析を行ったので報告する。

## II 新しい薬理的自律神経機能検査法の理論と方法

### (1) 新しい心、血管支配交感神経活動の指標<sup>1)2)6-8)</sup>

十分量のatropine(0.04mg/kg)による迷走神経活動遮断下、<sup>4-5)</sup>心拍は図1、上段の如く $\beta$ -刺激薬 $\ell$ -isoproterenol(isop.)の投与量に比例して直線的に増加するが、十分量の $\beta$ -遮断薬propranolol(prop.,0.2mg/kg)の投与により心

拍は $\Delta HR_{\beta}$ だけ低下し、isop.への反応も消失する。4-5)したがって $HR_1 \cdots HR_4$ における $\beta$ -adrenergic componentは、安静時にも内因的に作動している $\Delta HR_{\beta}$ に外因的isop.による $\Delta HR_1 \cdots \Delta HR_4$ を加えたものであり、したがって下段の如く縦軸に $\beta$ -adrenergic component in HRをとって示すことも出来る。ここで直線的心拍反応を横軸に外挿した交点を $O!$ とすると、 $O!$ では $\beta$ -adrenergic component in HRが完全にゼロとなるので、 $O! - O$ の距離、すなわち注入したisop.単位で心臓(洞結節)の安静時交感神経活動 $\beta$ -Secretionを求めうる。

ここでisop.に対する $\beta$ -Sensitivity =  $\tan \theta = \Delta HR_{\beta} / \beta$ -Secretion なので、

$$\beta\text{-Secretion} \times \beta\text{-Sensitivity} = \beta\text{-Secretion} \times \Delta HR_{\beta} / \beta\text{-secretion} = \Delta HR_{\beta} \quad (1)$$

$$\therefore \beta\text{-Secretion} = \Delta HR_{\beta} / \beta\text{-Sensitivity} \quad (2)$$

となる。式(1)は十分量のprop.効果( $\Delta HR_{\beta}$ )、すなわち $\beta$ -adrenergic toneは交感神経活動 $\beta$ -Secretionと $\beta$ -Sensitivityの積たる表現型である、という重要な関係を示している。したがって神経活動 $\beta$ -Secretionは(2)式の如く、 $\Delta HR$

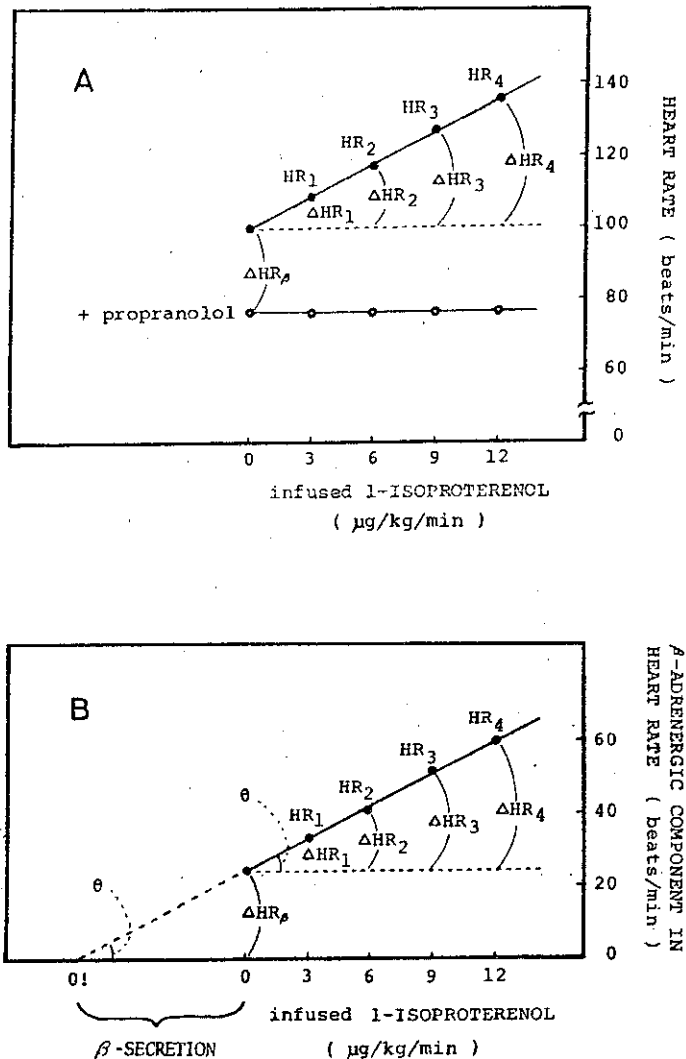


図1  $\beta$ -IsoproterenolおよびPropranololに対する心拍の反応から心臓支配交感神経活動( $\beta$ -Secretion)を求める方法

を  $\beta$ -Sensitivity で割ることで求められる。

血管系についても  $\alpha$ -刺激薬 *l*-phenylephrine (phenyl.) への直線的収縮期圧の増加と、十分量の  $\alpha$ -遮断薬 phentolamine (phentol.) による降圧度 ( $\Delta P\alpha$ ) から、血管支配の交感神経活動  $\alpha$ -Secretion が求められ、次の関係式が成立する。

$$\alpha\text{-Secretion} \times \alpha\text{-Sensitivity} = \Delta P\alpha \quad (3)$$

$$\therefore \alpha\text{-Secretion} = \Delta P\alpha / \alpha\text{-Sensitivity} \quad (4)$$

〔2〕 実際的検査法とその手順<sup>1)2)6-8)</sup>

式 (2) (4) は、心拍に対する isop. と prop., 血圧に対する phenyl. と phentol. 効果から心臓および血管交感神経活動  $\beta, \alpha$ -Secretion を求めうることを示し、図 2 はその手順を示す。被験者は肘静脈に薬剤注入用の留置針を入れ、心拍 (ECG)、血圧を 30 秒～1 分毎に測定する。

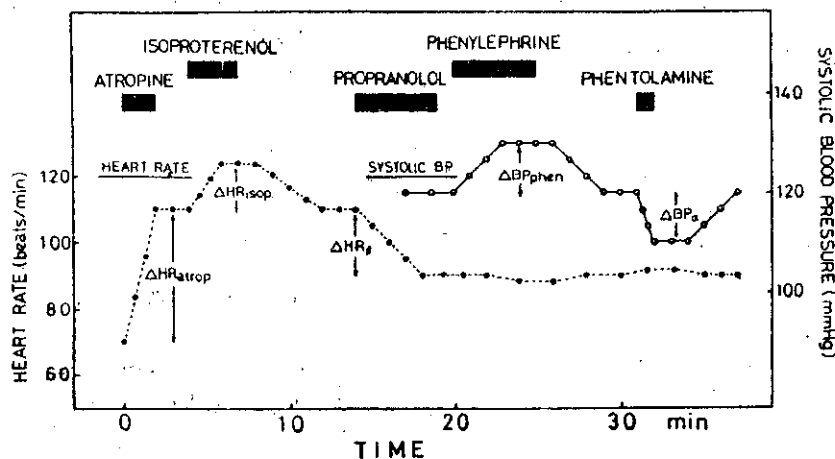


図 2 田中式総合的自律神経機能検査における薬剤の投与手順と心拍、血圧反応の評価

(1) atropine sulfate 0.04mg /Kg を 3 分間で注入し、5～6 分目の一定化した心拍増加量  $\Delta HR_{atro}$  から迷走神経活動を求めると共に、以下の迷走神経性調節を遮断しうる。

(2) *l*-isoproterenol HCl 0.005  $\mu$ g /Kg /min を 3 分間定速注入し、3～3.5 分目の心拍増加量を isop. 1  $\mu$ g /Kg /min で示し  $\beta$ -Sensitivity とする。

(3) propranolol HCl 0.2mg /Kg (0.5mg atropine 含有) を 5 分間で注入し、心拍減少量 ( $\Delta HR_{\beta}$ ) から  $\beta$ -adrenergic tone を求める。この時の心拍が洞結節自動能 Non-autonomic HR である。

(4) *l*-phenylephrine HCl 0.1～0.4  $\mu$ g /kg /min を 5 分間定速注入し、収

縮血圧上昇度をphenyl.1 $\mu$ g/kg/min で表示して $\alpha$ -Sensitivityとする。

(5) phentolamine mesylate 0.2mg/Kgを30秒間で急速注入し、頻回に測定した最大収縮期血圧下降度( $\Delta$ BP $\alpha$ )を $\alpha$ -adrenergic toneとし、この時の血圧からNon-autonomic BPも求められる。

### 〔3〕自律神経機能検査の多面性と各因子の相関

以上の結果から自律神経機能の正しい評価のためには表1の如く、(1)神経自身の活動 (2)標的器官の感受性 (3)神経活動表現型 ((1)(2)の積)

(4) Non-autonomic component (5)自律神経反射機能 という多面的検討が必要なが理解される。6) 本法は一連の自律神経刺激薬と遮断薬を組合せ、自律神経調節の遮断下に上記(1)~(4)を、心臓と血管系別々に求めることが出来る。一見煩雑に見えるが、基本的自律神経機能を構成する全ての情報が得られ、また容易に習熟可能であり、その普及が望まれる。表2に15名の健常成人から得た正常値を示す。7) われわれは健常者と高血圧患者につ

表1 自律神経機能の多面的評価とその指標

1. 自律神経自身の活動度  
 $\beta, \alpha$ -Secretion
2. 標的器官(受容体)感受性  
 $\beta, \alpha$ -Sensitivity
3. 自律神経活動の表現型(1,2の積)  
 $\Delta$ HR $\beta$ ,  $\Delta$ BP $\alpha$ ,  $\Delta$ HRatrop
4. 標的器官自動能  
Non-autonomic HRおよびBP
5. 自律神経反射機能

表2 田中式自律神経テスト正常値(N=15, 33 $\pm$ 8才)

$\Delta$ HRatrop	42.5 $\pm$ 12.6 拍/分
$\beta$ -Sensitivity	2530 $\pm$ 760 拍/ $\mu$ g/kg/min isop.
$\Delta$ HR $\beta$	26.5 $\pm$ 7.5 拍/分
$\beta$ -Secretion	11.4 $\pm$ 4.8 $\times$ 10 <sup>-3</sup> $\mu$ g/Kg/min isop.
$\alpha$ -Sensitivity	33.0 $\pm$ 14.7mm Hg/ $\mu$ g/Kg/min phenyl.
$\Delta$ BP $\alpha$	16.1 $\pm$ 7.6 mmHg
$\alpha$ -secretion	0.65 $\pm$ 0.4 $\mu$ g/Kg/min phenyl.
Non-autonomic HR	82.2 $\pm$ 10.3 拍/分
Non-autonomic BP	100 $\pm$ 9/66 $\pm$ 7.4 mmHg

き、各指標間および心臓と血管の機能的相関を検討した。6-8) 図3は心臓 $\beta$ -および血管 $\alpha$ -作動系の各指標の相関を示すが、心臓 $\beta$ -作動性活動 $\Delta$ HR $\beta$ (表現量)は神経活動 $\beta$ -Secretionに正相関し、 $\beta$ -sensitivityに逆相関した。しかし血管 $\alpha$ -作動性活動 $\Delta$ BP $\alpha$ はこれらと全く相関なく、すなわち神経活動、あるいは $\alpha$ -sensitivityいづれの亢進でも血管収縮度の亢進を来しうる。しかし $\beta$ ,  $\alpha$ -作動系とも、神経活動とsensitivityの間には広範な逆相関、いわゆるdenerv

ation supersensitivityが機能的 (preganglionic?) な変化でも生じうる事が理解される。

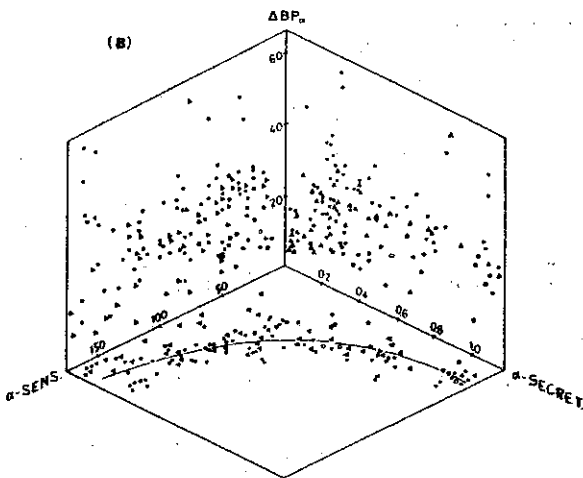
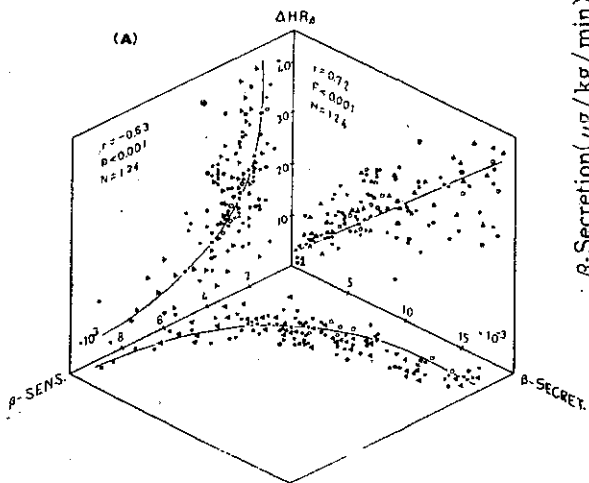


図3 心臓β-作動系および血管α-作動系各指標の相関

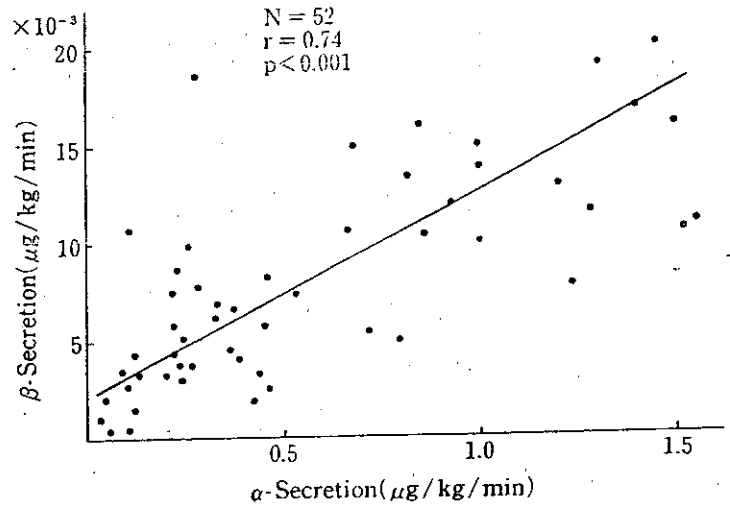


図4 心臓支配交感神経活動 (β-Secretion) と血管支配交感神経活動 (α-Secretion) 間の相関

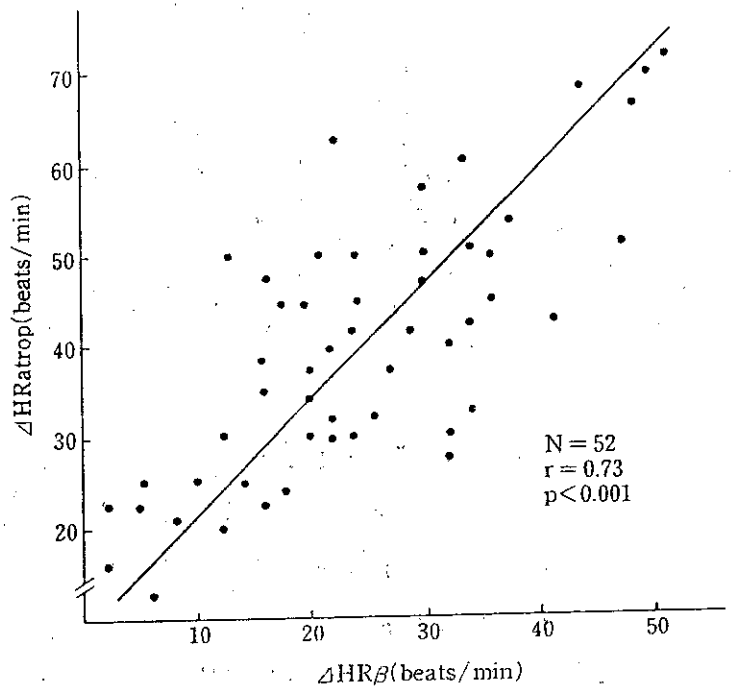


図5 心臓交感神経活動指標 (ΔHRβ) と副交感神経活動指標 (ΔHRatrop) の相関



図4は心臓 $\beta$ および血管 $\alpha$ -secretionの相関を示すが、有意の正相関が見られた。また $\beta$ -および $\alpha$ -Sensitivity間にも正相関があり、心臓と血管の交感神経活動、受容体感受性は少なくとも安静時には互いに平行している。

図5は $\Delta HR\beta$ と $\Delta HRatrop$ の正相関を示し、安静時には心臓の交感と副交感神経活動もおよそ平行していると理解される。2)8)

### Ⅲ 本法による臨床的検討

#### [1] 自律神経障害患者における検討<sup>1)7)</sup>

本法の臨床的妥当性を検討するため、明らかな自律神経障害の症状を有するShy-Drager症候群4名<sup>9)</sup>(起立性低血圧、インポテンツ)、糖尿病性神経炎15名<sup>13-14)</sup>(起立性低血圧、インポテンツ、排尿障害等)、頸部放射性脊髄症2名<sup>12)</sup>(ホルネル症候群、起立性低血圧)の分析を行った。

表3 明らかな自律神経障害を有する患者の自律神経機能の分析

	N	年齢 (才)	$\Delta HRatrop$	$\beta$ -Sens.	$\Delta HR\beta$	$\beta$ -Secret.	$\alpha$ -Sens.	$\Delta BP\alpha$	$\alpha$ -Secret.
Shy-Drager 症候群	4	49 $\pm 5$	28 $\pm 17$ **	2063 $\pm 591$	17 $\pm 6$ *	9.1 $\pm 7.5$	143 $\pm 45$ **	45 $\pm 22$ **	0.3 $\pm 0.07$ *
糖尿病性 神経炎	15	54 $\pm 14$	28 $\pm 11$ **	3233 $\pm 1541$	13 $\pm 8$ **	4.7 $\pm 3.8$ **	107 36 **	31 $\pm 11$ **	0.33 $\pm 0.2$ *
頸部放射性 脊髄炎	2	42 $\pm 11$	42 $\pm 13$ **	5750 $\pm 3890$ **	5 $\pm 6$ **	1.6 $\pm 0.2$ **	198 $\pm 103$ **	24 $\pm 9$ *	0.15 $\pm 0.12$ **
正常値	15	33 $\pm 8$	42.5 $\pm 12.6$	2530 $\pm 760$	26.5 $\pm 7.5$	11.4 $\pm 4.8$	33 $\pm 14.7$	16.1 $\pm 7.6$	0.65 $\pm 0.4$

\* P < 0.05      \*\* < 0.01

表3はその結果であるが、迷走神経核あるいは神経線維障害の存在が明らかにされているShy-Drager症候群、糖尿病性神経炎では明らかな $\Delta HRatrop$ の低値があるが、迷走神経障害と無関係な頸部放射性脊髄症では $\Delta HRatrop$ は正常域にあり、本法の妥当性を支持する所見である。 $\beta$ -作動系機能については頸部交感神経節障害のある頸部放射性脊髄炎で最も著名な $\beta$ -Sensitivityの亢進を伴った $\Delta HR\beta$ そして $\beta$ -Secretionの著名な低値があり、Shy-Drager症候群、糖尿病でも中等度の $\Delta HR\beta$ 、 $\beta$ -Secretionの低値が示された。 $\alpha$ -作動系では3疾患とも $\Delta BP\alpha$

の増加という交感神経活動亢進とも思われる結果が得られたが、それは著名な $\alpha$ -Sensitivityの亢進のためであり、いずれも $\alpha$ -Secretionは有意に低下しており、本法の正しさを強く支持している。

〔2〕錐体外路系疾患における検討<sup>7)</sup>

表4は代表的錐体外路系の変性疾患と考えられる前述のShy-Drager症候群、<sup>9)</sup> parkinson病4名、<sup>10)</sup> olivo-ponto-cerebellar ataxia (OPCA) 3名、progressive supranuclear palsy (PSP) <sup>11)15)</sup> 1例で検討結果である。

表4. 錐体外路系変性疾患の自律神経機能の分析

	N	年齢 (才)	$\Delta$ HRatrop	$\beta$ -Sens.	$\Delta$ HR $\beta$	$\beta$ -Secret.	$\alpha$ -Sens.	$\Delta$ BP $\alpha$	$\alpha$ -Secret.
Shy-Drager 症候群	4	49 $\pm 5$	** 28 $\pm$ 17	2063 $\pm$ 591	* 17 $\pm$ 6	9.1 $\pm$ 7.5	** 143 $\pm$ 45	** 45 $\pm$ 22	* 0.3 $\pm$ 0.07
Parkinson病	4	64 $\pm$ 10	** 19 $\pm$ 9	2975 $\pm$ 1815	* 16 $\pm$ 3	7 $\pm$ 4.0	** 164 $\pm$ 41	23 $\pm$ 4	* 0.23 $\pm$ 0.05
OPCA	3	46 $\pm$ 10	46 $\pm$ 19	2980 $\pm$ 653	22 $\pm$ 9	7.2 $\pm$ 1.9	* 63 $\pm$ 23	19 $\pm$ 6	* 0.31 $\pm$ 0.14
PSP	1	70	27	2250	21	9.3	25	18	0.72
正常値	15	33 $\pm$ 8	42.5 $\pm$ 12.6	2530 $\pm$ 760	26.5 $\pm$ 7.5	11.4 $\pm$ 4.8	33 $\pm$ 14.7	16.1 $\pm$ 7.6	0.65 $\pm$ 0.4

\* P<0.05

\*\* P<0.01

$\Delta$ HRatrop はShy-Drager症候群、Parkinson病、PSPでは大きく低下しているが、OPCAでは正常域であった。 $\Delta$ HR $\beta$ 、 $\beta$ -Secretionの低下はいずれの疾患でも中等度で、 $\beta$ -sensitivityの亢進も大きなものではなかった。血管 $\alpha$ -作動系もShy-Drager、Parkinson病で、 $\alpha$ -sensitivityの著明な亢進と $\alpha$ -secretionの低値が明らかだが、OPCA、PSPのそれは大きな変化ではなかった。なおここには示さなかったが、Nonautonomic HR およびBPはいづれの疾患でも正常であった。

これらの疾患は病理的变化の主座は異なるが、いずれも黒質、線状体、被殻、視床、迷走神経核等にはほぼ共通した病変を有し、相互の臨床症状の重複、移行もしばしば見られる。<sup>9-11)</sup> S-D症候群、Parkinson病、PSPにおける迷走神経活動 $\Delta$ HRatropの低下は、迷走神経の最高中枢の局在は不明だが、恐らくこれらの疾病でよく観察される迷走神経核の変性が最も考えられ、OPCAの $\Delta$ HRatrop

の保持は興味もたれる。一方交感神経活動の低下はS-D症候群、Parkinson病、OPCAで報告されている脊髄外側中間核や頸部交感神経節の障害が考えられ、より高位の交感神経中枢も推測されるが詳細は不明である。ここに示したPSPは既に数年余に亘る臥床にも拘らずその交感神経活動は保持されており、類似の錐体外路系疾患でも自律神経機能には差があり、病変の分布のみならず病因の違いを示唆するものかも知れない。

### 文 献

1. 田中信行. 川平和美 他: 自律神経14: 58-66, 1977.
2. 田中信行. 川平和美 他: 神経精神薬理 5: 729-740, 1983
3. 筒井末春: 臨床検査法提要第29版, P 1091-1107, 1983
4. Jose, A.D. and Taylor, R.R.: J. clin. Invest. 48: 2019-2031, 1969
5. Julius, S. and Esler, M.: Am. J. Cardiol. 36: 685-696, 1975
6. 田中信行. 川平和美 他: 自律神経23: 3-9, 1986
7. 工藤明生: 鹿児島大学医誌31: 297-313, 1979
8. 田中信行. 川平和美: 自律神経 20: 317-323, 1983
9. Sky, G.M. and Drager, G.A.: Arch. Neurol. 2: 511-527, 1960
10. Appenzeller, O. and Goss, J.E.: Arch. Neurol. 24: 50-57, 1971
11. Steele, J.C., Richardson, J.C. et al.: Arch. Neurol. 10: 333-359, 1964
12. Godwen-Austen, R.B., Howell, D.A. et al. Brain 98: 557-568, 1975
13. Neubauer, B. and Christensen, N.J.: Diabetes 25: 6-10, 1976
14. Low, P.A., Walsh, J.C. et al. Brain 98: 341-356, 1975
15. 川平和美. 田中信行 他: 鹿児島大学医誌32: 309-314, 1980

## パーキンソン病の運動障害

東京都神経科学総合研究所 神経学研究室

横 地 正 之

パーキンソン病の運動障害のうち振戦、固縮などの症状は割愛し、病態が未解明のままと思われる無動と姿勢反射障害を取り上げる。最初に無動について我々の進行中の研究を紹介しながら私見を述べ批判を仰ぎたい。次にすくみ現象についての意見をはさみながら姿勢反射障害の機序に関して話題提供を試みたい。

正確な症状論に基づく無動の定義が必要と思われる。「運動の遅さ」、「動作の逡巡」、「運動・動作の乏しさ」等がいわゆる無動を構成する要素となろう。この中で我々は「運動・動作の乏しさ」を最も本質的な要素と考えている。比較的古い症候分析の論文にはこの点が記載検討されているが、現在汎用されている障害度を計るためのrating scaleの項目にはこの点が表現されていない。この事はパーキンソン病の症状評価に欠落を来していると思われる。

我々はこの点を踏まえて症状の重症度判定のための22項目から成る独自の症状評価表を作成した。既存のrating scaleにくらべて無動に関する項目が多く設定されている。その中で我々が無動の中核要素として挙げた項目は、「寡動」「身振り寡少」「動作の逡巡」「動作緩慢」の4項目である。それぞれについて評価のためのガイドラインを示して観察すべき内容を明らかにした。

この症状評価表を用いて外来通院中の70例のパーキンソン病患者の評価を行った。相互相関の成績から上記無動の諸項目は日常生活動作障害の程度と高い相関を示すこと、4項目が相互に有意の相関をもつことを示した。

我々はさらに「寡動」と「身振り寡少」について定性・定量化を図るため神経行動学的分析を開始した。分析対象とする症状が陰性症状であるため定量分析には独特な工夫を要する。

実験は、被検者にテープレコーダーから流れる指示に従って簡単な日常的動作課題を行わせる。課題の繰り返しの間に意図して3回の休憩を設けた。実験の全経路をハーフミラーごしにビデオテープに記録した。ビデオ画像を座標計測プログラム上に重畳し、休憩時間中の身体部位の移動回数と軌跡距離を測定した。こ

れまでに作業が終わった部分の分析結果について報告した。結果は年歳近似の健康対照に比べて明らかに動作量の少ないことが判明した。現在さらにいくつかの観点から記録画像の分析を進める一方、近接時間内に行われた臨床症状評価の結果や各種神経心理検査結果との対応を検討している。

次にすくみ現象についての考察を試みる。Kinesia paradoxaleに象徴されるようにこれまた難解な症状である。無動と同様に症状の程度や出現が状況依存的に変化することが特徴である。すくみ現象がいわゆる無動の象徴的要素として語られることがあるが、果して他の如何なる症状と相関を示すのか、先に示した我々の作成した症状評価表に従って検討を行った。その結果我々が無動の要素とした諸症状との相関は無く、立位保持の能力や外乱に対する防御反応など姿勢反射障害に関する項目と高い相関をすることが判明した。

本症の姿勢反射障害の病態機序はほとんど解明されていない。そのような中で2、3興味深い報告を挙げるならば、患者の歩行を3次元床反力計測システムを使った分析の結果前進に必要な駆動力が得られていないことが指摘されている(上野)。トレッドミル上を歩行中の動物の線条体のunit activityを記録した実験で、トレッドミルの走行リズムを突然変化させることにより、獲得されていた発射活動は混乱し、habituationにより走行中でも低頻度の発射にとどまっていたものが著増すること、そしてfamiliarになったリズムのもとで獲得されていた歩行開始前のanticipatory dischargeが消失してしまうことが報告されている(West)。これは基底核の機能障害が意識下に行われている歩行動作に障害を及ぼすことを示唆する現象であろう。

またパーキンソン病の患者が大なり小なり前傾・前屈姿勢を余儀無くされていることも姿勢保持と反射、さらに歩行動作にとって不利な状態と思われる。すなわち、重心線が身体の前方に移動している場合counter weightを図るために背筋群と下腿三頭筋はtonic contractionをおこしているはずである(Basmajian)。これはcounter weightを図る上で当然の現象であるが、自由な動きを引き出すためには動かそうとしている四肢は積極的な筋活動に参加していないとする原則に外れた状況を余儀無くされていることになる。このような状況の下では前方からの外乱に耐えられる筈はなく、逆に何等かの理由で背筋群のtonic contractionが減弱または中断されれば既に重心線が前方に傾いているためモヤイを失った船

のごとく前へ前へ突進して行くであろう。かりに転倒しない程度に重心を保ちつつ歩行が出来たとしても、歩行の本質が現状の慣性を越えて平衡を崩し重心を前方に傾ける（中村）こと、少ないエネルギーで空間における重心を移動すること（Basmajian 1974）などの原則にとって極めて不利な状況におかれていることを念頭において歩行障害の様を観察すべきである。

もう一つ long loop reflex を調べた論文を紹介しておく。立位支持面の床を後方に引いた際の下腿三頭筋の受動的伸張によって発現する long loop reflex をパーキンソン病患者で検索した結果で、これまで上肢で検索された結果とは逆の結果で reflex が乏しいことが示された（Dietz 1988）。さらに、これは我々の過去の仕事であるが、立位から随意的つま先立ちを行ったときの下腿の筋電図発射パターンは、下腿三頭筋の tonic contraction に先行して一見 paradoxical な現象であるが前脛骨筋に phasic contraction が先行するがパーキンソン病ではこれが欠如している。このような paradoxical な現象は調べた限りでは立位における下肢にのみ認められる現象である。これらのように立位姿勢反射障害や歩行を分析研究していくためには二足立位の特殊性を十分に考慮に入れるべきであり、自由度を持つ上肢の運動や立位でない下肢の運動分析は本質的病態追求には不向きと思われる。

以上パーキンソン病の運動障害のうち無動と姿勢反射障害について若干の検討を行った。臨床分析の結果は両者が異なる病態に基づく可能性を示したが、両者の間、特に無動とすくみ現象をはじめとする歩行の異常には接点もある。それは両者がかなり内的状況依存性を有している可能性があることである。

前回の研究会では、歩行・姿勢反射障害について黒質を含む基底核と PPN をはじめとする脳幹諸核との関わりについて検討すべきことを述べたが、仮に線条体機能障害を念頭におくならば前者は limbic 系の関与を受けた腹側線条体（側座核？）、後者は運動感覚野・連合皮質からの入力を受けた背側線条体の機能障害の反映とも考えられる。

## リズム運動障害と基底核

(財)東京都老人総合研究所 長 崎 浩

(1) ここでリズム運動とは主として指タッピングであり、周期的音刺激に同期してのタッピング動作を標準型とする。これは単純な動作のためリズム障害の臨床的なテストとして使える。他方、歩行・発話などの継続的動作の簡単なモデルとして、詳細な分析にも耐え得る。<sup>(1)</sup> すなわち、タッピングは個々の反応動作の連鎖ではなく、一連の予測動作として処理され、そこに一定の時間的分節構造が見いだされる。例えば4 Hz までの頻度のタッピングでは、強弱の2個のタップが分節され、この内で相対的に長い時間間隔が強拍の前に、短い間隔が弱拍の前にくる。この意味で“リズム”が見いだされるのであり、タッピングをリズム運動と呼ぶとき、それは単なる繰り返し(周期的)運動につぎるものではない。

(2) 指タッピングを中核神経系疾患患者に試行すると、大脳基底核病変に関連した特徴的な応答異常が見られる。典型はパーキンソン病であり、患者の70%は特定の頻度以上では音刺激に同期し得ず、一定(5-6 Hz)のより早い頻度のタッピングをする(加速現象、HP)。<sup>(2)</sup> HPは2.5または4 Hz 以上でもっとも起こりやすい。加速タップでは(1)で述べたリズム構造が消失する。すなわち単に意図した頻度のタップが出来ないだけでなく、リズム的な継時動作の制御が崩壊し、代って構造を持たない“振動”が励起(解発)されてしまう。臨床的にはHPはすくみ症状と100%関連し、他方筋強剛や安静時振戦との相関は低い。HPは $\ell$ -dopaの投与に反応してその程度がおさえられるが、消失するケースは少ない。

(3) パーキンソン病におけるタッピングの加速現象を、そのすくみ現象に関連して解釈する。患者は2 Hz 以下の頻度なら正常に歩行が出来る。ところが例えばエレベーターに急ごうとして2.5 Hz 以上の歩行を始めるなら、加速現象が励起されて下肢筋に5 Hz 以上の振動が起る。人は5 Hz 以上で歩くことはできない(およそ人の動作で5 Hz 以上の速さのものは例外である)から、小さざみ歩行で突進し転倒する。これを避けようとしてすくむ。あるいは動作が緩慢になる。加速タッピング現象は、パーキンソン病患者の動作の加速とすくみという、

パラドキシカルな現象の少くとも一部を説明出来るのではあるまいか。

(4) タッピングの加速現象は、線条体黒質変性症、OPCA、線条体に病変を持つ片麻痺などでも高頻度で見られる。他方、視床と小脳の病変は加速現象をもたらさない。(3)

また大脳皮質第6野の病変も加速現象をもたらすが、これは基底核の“運動ループ”との関連で、そして第6野が時間のリズム的处理に強くかかわっているという点で、興味深い。

(5) 正常者でも加速タッピングは加齢とともに見られるようになる。(4)

20代-0、30代-11、40代-13、50代-17、60代-30、70代-29%の者が加速タップを示した。(ただし、4 Hz以上で)。パーキンソン病での加速現象と定量的に同じではないが同一起源のものと見られ、第一次的には黒質-線条体系のドパミン活動の加齢による低下に関連するものと解釈している。

(6) タッピングの加速現象はそのものとしては神経筋系の発振である。ただ、単シナプス伸長反射回路の発振では周波数が合わない。そこで第6野を含む皮質・脊髄路を考え、基底核“運動ループ”の修飾によるこの回路の発振を、加速タップのメカニズムとして示唆した。(5)

(1) Nagasaki, H (1987); Human Movement Science 6, 161-180, 247-256.

(2) Nakamura, R.ほか (1978); Perceptual Motor Skills 46, 63-75.

(3) Kosaka, K.ほか (1982); Tohoku J, Exp, Med. 136, 129-134.

(4) Nagasaki, H.ほか (1988); Exp, Aging Res., 14, 171-176.

(5) Nagasaki, H.ほか (1982); J, Human Ergology 11, 127-142.



## 国際大脳基底核学会の報告

群馬大学脳神経外科

大江 千 廣

国際大脳基底核協会 (International Basal Ganglia Society) の第3回学術集会在イタリアのサルジニア島、カリアリのカポボイという美しい海岸に面したリゾートホテルでひらかれた。会期は1989年6月10日から13日の4日間。約200人が世界各国から集まった。ローマのBernardi会長、組織委員長のDi Chiara先生のお骨折りで色々行き届いた楽しい会であった。

演題も約200題、これを9つのシンポジウムとポスターに振りわけ、10日の夕方のシンポジウムからスタートした。その後は午前中に2-3のシンポジウム、そしてイタリア式の長い昼休みがあって夕方の4時ごろからポスターの説明とそれをまとめた討論が8時ごろまでおこなわれる、というのが大体のスケジュールであった。

この国際学会のメンバーは初めに国際生理学会のサテライトシンポジウムとして発足したせい、ほとんどが基礎の研究者である。従って研究内容もこれまでと同じように解剖、生理、薬理、生化学などの基礎の分野が圧倒的に多い。そして、分子レベルから神経回路の解析にいたるまで、その進歩はめざましいものがある。この点に関しては日本の研究もかなり遅れをとっているといわざるをえないだろう。詳しい内容に関しては近くの刊行される予定の Basal Gaglia III (Plenum Preass) をご覧いただきたい。

さてこの会は3年毎に開かれるのが原則になっているが、この時の理事会でかなり激しい議論の末に次回(第四回)はフランスで1992年に開催されることが決定した。会長はパリのPercheron先生である。そして次次回(第五回)は1995年に日本で開かれることも同時に決定した。私が会長をやらせていただく。それまでにまだ十分な時間があるので、今からこころがけてよいデータを準備していただくと大変有難い。場所もこれまでの習慣通りに、大都会から離れた閑静で美しい景色のところで、十分な討論のできる楽しい会にしたいと考えている。皆様のご協力をおねがいしたい。

## 「認知機能とは」

東北大医短大 細川 徹

### ① 認知の定義を巡って

認知 (cognition) とは外界から知識を獲得して組織化し、それを利用する一連の活動の総称である。このような情報処理的モデルでは、知覚 (perception)、記憶 (memory)、学習 (learning)、さらに思考 (thinking)、判断 (judgment)、言語 (language) などもすべて認知過程に含まれるが、これではあまりに幅広く、とらえどころがないように思われる。思考や判断は命題的な理解に密接に関連し、これを含むなら認知は知的活動の全体を言い表わすことになる。

これまで臨床の場で認知障害というとき、その意味はもう少し限定されていた。歴史的には失認 (感覚レベルの障害がないか軽度であるにもかかわらず、知覚が不能となる) やそれに類した神経心理学的障害を指し、失行や健忘を含んでも、失語や痴呆は除外されていた。ここで認知とは非言語的な「知ることの活動」であり、おおまかに右半球 (皮質) 機能に対応するものと考えられていた。

「認知」が注目されつつ、なおその意味がいつそう曖昧となってきた理由として、まず認知科学の急速な発展があげられる。この領域は人口知能を中心とするコンピュータ科学と心理学・言語学などが結びついたもので、「心のエンジニアリング」を目指している。ここで認知とは情報処理のアルゴリズムであり、言語や知能とは不可分のものとなった。また、これまで巣症状を中心に皮質との関連で研究されてきた高次機能について、皮質下-前頭葉からなる構造とその機能との関係を念頭においた研究が増加し、古典的な失認などの用語では間尺に合わなくなってきたこともあげられる。すなわち特殊な症候の有無だけでなく、一般的な認知機能の状態 (あるいは効率) と病理との関係への注目である。

### ② 認知と注意

認知というカテゴリーは曖昧であるが、これは人間の心の動きを知 (knowing / cognition)、情 (feeling / affection)、意 (willing / conation) に三分する考えに基づく。すると少なくとも認知と感情や意志は区別されることになる。

ところが、こうした考えではなかなか本質に迫れないという反省が聞かれるようになった。たとえば注意 (attention) は「知」の領域の機能だとしても、それが「情」や「意」と無関係とは考えられない。覚醒や気分や動機づけを無視して (あるいは十分にコントロールしないで) 注意を取り上げても、その生態学的妥当性 (ecological validity) は低い。

注意はラテン語の *adtentio* すなわち *ad* (〜に向かって) と *tensus* (張り詰めている) の結びついた語で、*intentio* (意図) と同じ語源である。認知とはすでに存在する心的構造としての図式 (schema) にもとづく情報処理の一連の過程と考え、注意はその始動にあたる。しかも単なる始まりではなく、情報の選択 (選択的注意: *Selective attention*) や利用可能な資源に応じた注意の配分 (*divided attention*) などを伴う。注意は知ることの始まりで、かつ知ることの内容や程度に重大な影響を及ぼす。注意は主体側の状態 (覚醒、疲労、興味など) によって大きく左右され、それは反応に非特異的影響を及ぼす。このことを棚上げして、特異的現象の解明が期待できないことは、すでに述べた通りである。

注意はまた構成する注意と構成された注意に分けられる。前者は活動の開始にあたり、意識を集中すべく努力している相で、消耗が激しく長続きしない。後者は活動の最中で、集中があまり努力を要さず維持されている相で、疲労が少なく長続きする。

注意は対象についてのより適切な認識をもたらす。たとえば閾値は低下し、反応時間は減少し、気づかなかったものに気づく (図の地からの分離など) といったことが起こる。注意が偏ったり不足したりすると *inattention* となるほか、主体の精神は分散し、対象に依存してさまざまな方向へ引廻される (*distraction*)。逆に過剰であれば、対象や観念はまとわりつき払いのけられない。

注意に関連して、われわれはさまざまな病態を思い浮かべることができる。注意は認知研究の重要な柱である。

### ③ 認知に関する心理検査

現在多くの心理検査があり、その結果を疾病や病理と関連づける研究もまた多い。検査の結果はわれわれを問題の入口に立たせてくれるが、その解決を与えてくれるわけではない。そして気をつけるべきことは、検査の名称すなわち目的が

結果と1対1に対応するのではないということである。たとえば記銘検査の結果が悪いから、ただちに記憶障害とは言えず、視知覚・言語・一般知能などの障害に帰せられないという前提が必要である。心理検査は他の条件を無視して測定できるように作られてはいない。これは使い方でコントロールするしかない。

認知を計量的に調べる場合、どれだけの因子を仮定したらよいか、Carroll (1988) は次の8つをあげている。

- ①流動性知能因子（推論、判断、プランニングなど）
- ②結晶性知能因子（語彙、言語理解、数など）
- ③一般視知覚因子（空間定位、視覚走査など）
- ④一般聴知覚因子（音の統合、大きさ、高さなど）
- ⑤一般記憶因子（連想、記憶範囲、視覚記憶など）
- ⑥流暢性因子（観念・語の流暢性、柔軟性など）
- ⑦速度因子
- ⑧精神運動因子（目標動作、精神運動協応など）

認知とは以上の8因子からなる、というのは正しくなく、これらは心理検査から抽出された認知に関する因子であるというのが適切である。種々の課題は一般に幾つかの複合した因子からなるので、個々の検査の実施と解釈にあたって、目的以外の他の因子の影響を考慮すべきである。

## パーキンソン病の認知障害

順天堂大学医学部脳神経内科

今井 壽 正

パーキンソン病の認知障害について文献的に概説し、その問題点を指摘し、さらにわれわれのおこなっているWisconsin Card Sorting Test (WCST) のデータを提示する。

### 1. 概説

James Parkinson はその原著で、“感覚系とともに知能もたもたれている”と記載して振戦麻痺 shaking palsy を純粋な運動系の疾患として特徴づけた。しかし1880年代より、認知障害の合併が予想以上に多いことが指摘され、現在も同様に考えられている。痴呆の合併頻度は15-20%と言われており、同年齢対照群より10%ほど高い。認知障害ないし痴呆の特徴は十分明らかではないが、Alzheimer病との比較で皮質下性痴呆の概念が提唱され、bradyphrenia, 問題解決能力の障害等が言われているが、臨床家の印象の域を出ていない。認知障害ないし痴呆の病理学的基盤としては、黒質線条体 dopamine 系以外の monoamine系や choline系の脱落、Alzheimer 型病変、Lewy小体の多発等が考慮されている。このように軽微かつ複雑な研究対象であり、確実なデータを得ることは容易ではない。そして、この対極に“運動系疾患としてのParkinson 病 すなわち線条体の dopamine欠乏症”という単純明解な臨床・病理概念が存在している。Parkinson 病の診断基準に認知障害は含まれていない。

ところで、運動機能も大脳高次機能ないし認知機能に支えられていよう。Parkinson 病の運動症状としてのすくみ現象（すくみ足、小書症等）は一般にKinésie paradoxale を伴う。すなわち、自発的に一步を踏み出せない（すくみ足）患者が、階段や床上に引いた線を跨いで歩行可能になることは日常臨床でよく経験される。これは、external cue（外的手懸り）が存在しないと障害が明瞭になるという点で、前頭葉症状とされる行動調整 behavioral regulation の障害と共通である。すくみ現象は前頭葉症状に含まれるのであろうか？

実験神経心理学的研究とは、脳の働きに関する理論やモデルを、患者の認知機能検査を通じて検証しようとするもので、Parkinson 病を通じての研究課題は、以下の設問に集約されている。

①認知機能における線条体の機能的役割は？

線条体と前頭葉の機能の関係は？

②脳における各種の情報処理はどの経路 loop を通るか？

③行動調整における dopamine の機能的役割は？

④Parkinson 病の認知障害の本質は？ Alzheimer 病といかに異なるか？

これらに答えるため、認知機能を①視空間機能、②記憶、③概念形成 conceptual ability と行動調整に分けて研究がすすめられてきた。文献的 review は割愛し、ここでは、③すなわち前頭葉の機能を評価すると考えられてきた WCST について述べる。

## 2. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

WCST (Grant & Berg, 1948) は、各々 4 種類からなる 3 つのカテゴリー (色、形、数) によって区別されるカードを、そのうちの 1 つのカテゴリー (たとえば色、検者が保持している) に従って分類を続けてゆき、途中で検者の合図があると別のカテゴリー (たとえば色から形、やはり検者が保持している) へと変換して分類を続け、これを繰り返してゆくものである。概念の形成、維持、変換の検査 (思考の柔軟性を調べる) とされ、Milner (1963) により前頭葉機能検査とされ、Nelson (1976)、鹿島 (1985) らによる修正版がある。一般に評価は、達成カテゴリー数 (category achieved, CA) と誤り、特に保続性の誤り (perseverative error, PE) の数によってなされ、Parkinson 病で、CA の低下と PE の増加が指摘されているが、異論もある。

われわれは Milner, Nelson, 鹿島らを参照して独自の修正版を作製し、Parkinsonism と同年齢正常対照、各々約 30 名に施行した。

Parkinsonism は、各種臨床データ (すくみ足を含む運動症状、等々)、WAIS (言語性 IQ, 動作性 IQ) との相関を求めた。その結果、予備的段階ではあるが、①正常対照でも年齢依存性に CA の低下と PE の増加が認められた。② Parkinsonism でも年齢依存性に CA の低下と PE が増加し、かつ正常対照との間で有意

差が認められた。③ Parkinsonism で CA の低下と PE の増加は動作性 IQ との間にはゆるやかだが有意の相関が認められた。④ Parkinsonism で WCST の結果とすくみ足を含む運動症状との間に相関は認められなかった。

L-dopa の薬効の on, off 時を利用し、WCST を含み各種前頭葉心理検査を組合せ、その成績の差から、線条体（被殻、尾状核）内の dopamine 欠乏の勾配と関連づけ、いわゆる complex loop 中の細分化を推測した報告がある（Gotham ら、1988）。さらに、PET scan, MRI など高感度画像診断を併用し、大脳基底核をとりまく認知機能の機能解剖学に向けて、まず dopamine 系に関して確実なデータの集積が望まれる。この際、データの信憑性を最も左右するのは、心理検査の paradigm であろう。

#### 文献

今井壽正、古川芳明：パーキンソン病の認知機能。Pharma Medica 7 (3) :107-119, 1989.

## ハンチントン病の認知障害

筑波大学・臨床医学系・神経内科

金澤一郎

ハンチントン病の精神・知能障害については、George Huntington がこの病気を記載した時にすでに指摘していたことは周知のことである。その後、Kehrer (1928) あるいはPanse (1942) により、本症患者には特有な性格変化、すなわち choreopathie と呼ばれる神経症あるいは分裂病様性格変化があることが指摘されて以来、長い間むしろ精神異常としての側面に重点がおかれてきた。

それに対して、1975年米国 Johns Hopkins の McHughs と Folstein は、わずか8例ではあるが、本症患者の精神・知能障害を詳細に検討し、それを次のようにまとめて発表した。

1. Dementia syndrome
  - 1) Mental apathy
  - 2) Impaired cognitive functions
2. Syndromes resembling to "functional psychose"
  - 1) Mood disorder
  - 2) Delusionary-Hallucinatory state
3. Disturbances derived from the fundamental syndrome
  - 1) Paranoid features
  - 2) Personality changes

私は、この中で Dementia syndrome としてまとめられた症候こそ、ハンチントン病の精神・知能障害の本質であると考えるので、少し個々の用語に解説を加えることにする。

### ① Mental apathy

この言葉のなかに、彼等は少なくとも三つの意味を含めていると思われる。まず第一は、思考が粗雑になること (difficulty in thinking) である。これはすなわち、会話などにおいても理解が曖昧であり、不確かであり、簡単に誤解する



ことである。第二は、注意を集中することができなくなること (poor attention and concentration) である。私は、会話において、患者はこちらの質問が聞こえているにも関わらず、問い掛けの度に「えっ？」と聞き返すことが極めて多いことを指摘してきたが、このことは正しくそれを示していると思われる。このことのために、いわゆる神経心理学的検査を行なうと、予想外に悪い結果が出たりするものと思われる。第三は、自分を取り巻く環境に対して全ての興味を失うこと (lessening interest in everything) である。外界の出来事に対して無関心である結果、不適切にあるいは時に感情的に反応することになる。また、このように次第に環境に対する興味を失ってゆく過程で、数分から日単位持続する、しかし一過性の落ち着きのなさ (restlessness) あるいは易刺激性・興奮・高ぶり (irritation) が挿入されるようになる。そのような時に自殺 (suicide) や凶暴性の爆発 (catastrophic reaction) などが起こりうるものである。病期が進むと、こうした一過性の興奮状態の挿入も少なくなり、無言・無為 (mutism, innertia) の状態に至るのである。

## ② Impaired cognitive functions

これは、上述の mental apathy を基礎として生じる知的能力の障害を意味するものである。すなわち、「思考の粗雑化」を基礎として、記憶障害とくに新しいことを学ぶ能力の減退をみる (ただし、これには注意集中障害も関係していることは明白であると思う)。さらに、「注意集中障害」を基礎として計算力障害が生じるし、少し複雑な命令が理解できずに混乱して従うことができないことになる。

ここで注意しておく必要があることは、アルツハイマー病を代表とするいわゆる皮質性痴呆における特有な症状である「見当識障害」や「失語、失行、失認など巢症状」などはハンチントン病ではまずみることがないことである。

McHughs と Folstein の論文の後に、米国はじめ英国、ドイツなどで多くの研究者が様々な神経心理学的検査のバッテリーを用いて研究を行ってきたが、あるものはバラバラな結果であり、あるものは多少共通して認められるという結果であった。これを思い切ってまとめると以下の如くなる。

1) 記憶障害がある場合があり、特に想起 (retrieval) が悪い。何かヒントを与えると出来る。(ただし、コントロールと差がないとする研究者もある。事実臨床的には実際にほとんど正常の記憶力をもつと考えざるを得ない症例もある。症例によると考えた方が事実には則していると思う)

2) 一連の行為を理解し遂行することを学べない。言い換えれば、同じことを繰り返し行なわせた時に、学習効果があまりでてこない。

3) 見当識は一般によいが、自分の位置を中心とした空間的認識はよくないことが多い。

4) 記憶障害がある場合でも、物品の名称 (naming) は不釣り合いに良好である。このことは、他の痴呆症に比較して際立っている。などである。

ところで、このようなハンチントン病の認知障害の実態を把握する研究に際して問題になる点があり、今後の研究にはこれらの点を十分に考慮に入れ、いたずらに無意味な結果を出すことは避けるべきである。

例えば、

1) 対象とするハンチントン病患者を、病期など高次機能とは別のカテゴリーによりある程度分けて比較する必要がある。

2) ハンチントン病以外の痴呆性疾患患者と比較対照しながらハンチントン病での特徴を抽出する必要がある。

3) 各症例での結果を比較するためには、少なくとも与える課題の大半は同一でなければならない。

4) ハンチントン病自身に、課題解決のために絶対に必要な注意力、集中力の欠如がある。従って、単純に結果だけをみればよいものではなく、注意力などの評価を加味しなければならない。

などである。

さて、最後にこのようなハンチントン病の認知障害の責任病巣はどこに求めるべきか、という点に少し触れてみたい。周知の如くハンチントン病の脳における際立った所見は、尾状核-被殻 (線条体) の萎縮と、大脳皮質特に前頭葉の萎縮

である。このいずれの構造とも認知障害を結びつけるデータ（といっても数少ないが）があり、決定的な証拠はないというべきであろう。例えば、Tanahashiら（1985）はMMSTのスコアと前頭葉の血流量とが相関していたとし、一方FolsteinのグループのStarksteinら（1988）は神経心理学的検査バッテリーのあるものが脳CT上の尾状核間の距離と関連していたというが、いずれもpreliminaryな結果というべきであろうと思われる。

## 発達による運動障害像の変遷

### —脳基底核疾患を中心に—

瀬川小児神経学クリニック

瀬川 昌也

全身性ジストニアの多くは10歳未満に発症するが、分節ジストニアは思春期以後に発症、また、部分ジストニアの好発年齢はさらに遅れる。これは、脳基底核疾患は、それぞれ固有の発症年齢を持ち、症状がそれに規制されることを示唆している。この背景にある病態を自験例を中心に検討した。

#### 1. l-DOPAが奏功する脳基底核疾患の発症年齢と病態

ここに含まれる疾患には、著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア (HPD)、ジストニア型若年性パーキンソニズム (d-JPA) および振戦型若年性パーキンソニズム (t-JPA) がある。これらの発症年齢はHPDは10歳以下に、d-JPAは10歳台前半に、t-JPAは、20歳台後半にあり、互いに有意差を持つ。また、三者は、性差を異とし、HPDは女性優位、d-JPAは男性優位、t-JPAには男女差がない。l-DOPAは三者に著効を示すが、HPDとJPA2型の間にはその効果に質的な差があり、HPDでは効果は10年を越えて持続し、副作用は認められないが、JPAでは、投与開始後早期より on and off 現象を示し、さらにジスキネジアが発現する。

この三者は、黒質線条体 (NS) ドーパミン (DA) 神経系の継年齢変化と対比させると、HPD と d-JPA のそれは、それぞれ線条体 (尾状核) のチロジン水素化酵素 (TH) 活性の急速および中程度下降期に、また、t-JPA のそれは、TH 活性の継年齢変化の消失した年代に相当する。これは、その責任病巣が、前二者では NS・DA 神経系の終末部・線条体に、後者はその細胞体、すなわち黒質緻密部にあることを予想させる。一方、この年代に発症し、DA系の伝達亢進を病態とする疾患、すなわち、6歳を中心に発症する Gilles de la Tourette 症候群と、10歳台に発症する Sydenham 舞蹈病の罹患者には性差があり、前者は男性優位、後者は女性優位であることが知られている。さらに、10歳以前から治療を始めた HPD では、13歳近傍で、l-DOPA に対する反応性が自覚的に低下する例がある。これは、この年齢域の前後で、経口投与された l-DOPA の腸管での脱炭酸化の程度に

差があり、より若年層ではそれが強く、高年層ではそれが低下すること、この年齢を越えても脱炭酸化を強く受けている症例では、1-DOPA の効果が自覚的に減少していることに起因すると考えられる。このような症例は、脱炭酸化阻害剤の併用により、自覚症状は改善し、以後安定した効果が得られる。

以上より、NS・DA 神経系はその発達過程で 0-10, 10-20, 20歳以降の3年齢層で活性レベルを異にし、また、最初の10年と次の10年の間、および10歳台前半には、DA代謝面で年齢依存性の変化が認められる。これが、それぞれその年齢層に発症する脳基底核疾患の臨床像を規制する可能性が示唆された。

## 2. 動作性ジストニアを伴う 1-DOPA 反応性ジストニアの動作性ジストニアの発現年齢

運動障害は最初の10年間に発症するが、姿勢ジストニアを前景とする HPD とは異なり、動作性頸部後屈あるいはそれに眼球発作性上転を伴う体軸筋の動作性ジストニアを伴う症例がある。これら症例では、動作性ジストニアは、姿勢ジストニア出現に数カ月～2, 3年遅れて出現、1-DOPA は最終的には奏効するが、治療開始には、動作性ジストニアを憎悪させた。しかし、治療中 on and off 現象あるいはジスキネジアの出現は認めていない。終夜睡眠ポリグラフ (PSG) 検査から、DA系に後受容器刺激過敏症の存在が示唆された。これは HPD には認められず、動作性ジストニアの病態と関連すると予想された。

10歳台に発症したジストニアの1男児例にも、同様の PSG所見を認めたが、この例では体軸筋の動作性ジストニアは認めなかったが、1-DOPAの効果持続時間が短かく、on and off 傾向を認めた。

これらは、動作性ジストニアと姿勢時ジストニアにおくれ、受容器の変化とともに出現するが、10歳以前発症のDA系後受容器刺激過敏症と、10歳以後に発現をするそれとは、臨床像と1-DOPAに対する反応性を異にすることを示している。

## 3. 出産時障害に起因する異常運動とその継年齢変化

出産時仮死の他は病因となる既往および検査所見を持たない2症例について、症状の推移を検討した。第1例は現在31歳女性、乳児期より運動機能の発達が遅れたが、ジストニア姿勢および運動は6歳10月、12歳に捻転ジストニア、さらに、15歳時に左側優位の上肢反抗運動の出現を認めた。本例には軽度の知能障害と時に早期覚醒困難とうつ状態が伴っている。軸捻転には抗コリン剤が、反抗運動に

は 5HTP が有効であった。第 2 例は、18 歳女兒、吸引分娩で出産、乳児期より運動発達遅延、3 歳時歩行時躯幹前屈、上肢協調運動欠失を認めた。4、5 歳より上肢運動時にふるえが出現したが、10 歳過ぎに反抗運動が明らかとなった。反抗運動にはクロナゼパムが軽度有効であった。

これら 2 症例の臨床像は、出産時に発現した中脳・脳基底核の非進行性病変に由来すると考えられるが、臨床経過は、1、2 に示した症例、特に HPD, JPA と異なり、経過によりその性状が変化することを特徴とする。この場合、ジストニアは、10 歳以前に、反抗運動は、10 歳以後に出現することが注目される。

反抗運動は脳幹に病変の主座を置くが、その発現に視床を介するループが考えられ、視床 VIM 核の定位脳手術により改善することが知られている。したがって、視床機能が未発達の幼児期には、機能的に定位脳手術を受けた状態にあり、10 歳以後、その機能的成熟を待って症状が発現すると説明できる。

#### 考案・結語

脳基底核疾患を含む異常運動疾患では、その症状が発症年齢に規制されることが示唆された。これには、病変の主座となる神経系の発達過程にみる年齢依存性の活性の変化、代謝面での変化が背景にあることが予想される。中枢神経の下位に位置する神経系由来の症状がより早期に出現すると考えられる。遅れて出現する症状には、後受容体過敏症の関与も考えられるが、反抗運動の発現年齢にみるごとく、正常に活動する上位神経を含むループ形成に起因する症状は、関与する上位神経系の発達を待って、はじめて症状が出現すると説明できる。ジストニアの病変の主座は不明であるが、発症年齢および症状発現後、加齢による症状の変容がないことを考えると、線条体およびその近傍に病変の主座をおき、その異常は、主に線条体からの下行路を介し臨床的に表出されていることが予想される。これが黒質に主座を置くが、基底核より上位、すなわち視床さらに皮質への投射路に由来する症状を持つパーキンソン病に比し、早期に発症することの説明ともなる。発症年齢および中枢神経系の発達過程を考慮することは、異常運動疾患の病態解明に有益なことといえる。