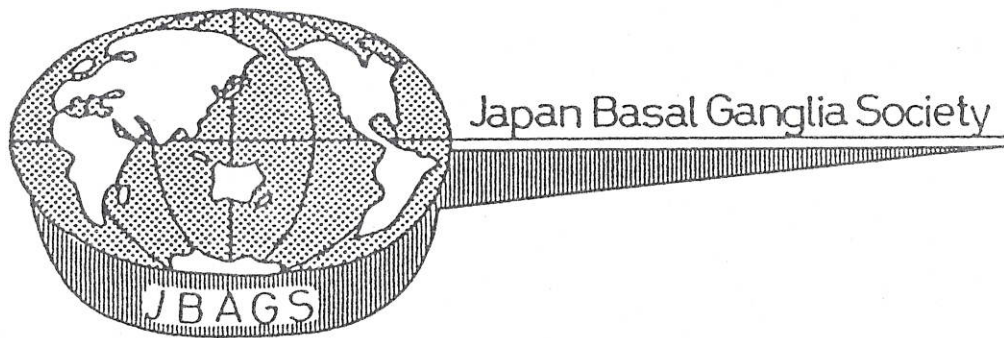


Shoji
1990/7-11

第5回 日本大脳基底核研究会



日 時：1990年7月11日（水）午後1時から
7月12日（木）午前9時から12時

場 所：那須ビューホテル
（栃木県那須高原）
電話 02877-6-1111

世話人：自治医科大学医学部神経内科
吉 田 充 男

第5回日本大脳基底核研究会 (JBAGS) にあたって

自治医大 神経内科 吉田 充男

早いもので、JBAGSも第5回目を迎えることになりました。

そもそもJBAGSの設立の趣旨は次の如きものでした。文部省重点領域研究が、それまでの特定研究に代わって登場したのが、昭和62年度からです。それに応募するには母体が必要で、その一環として神経学クリニックの2階の1室で設立が決定されたわけです。幸い3年間の重点領域研究「運動系の分子生物機構」が10倍の難関を突破して採択されたのですが、これも平成1年度をもって、大きな成果を収めつつ終了しました。本当に、時のたつのは早いものです。

ところで、これまで4回の世話人の方々の御努力により、生理、解剖、臨床といった面でセミナー形式で行われ、大変勉強させていただきました。そこで今回は、会員の皆様が日頃何を考え、またどのような研究をなさっているかを知りたく思い、演題募集という形式とさせていただきます。幸い多くの興味ある演題をいただき、大変ありがたく思っています。ここに厚く御礼申し上げます。

会の形式も学会風にならないよう、座長の先生方に無理を申しまして、overviewをやっただけで事になりました。年1回の自弁の会ですので、参加下さる方々に心から満足していただければと、心配と期待が交錯しております。

5年後には、国際大脳基底核研究会が日本で開かれます。そのためにも皆様方の研究が益々発展されんことを願っております。

1990.7月

第5回日本大脳基底核研究会 プログラム

日時 7月11日(水) 13:00-18:00
12日(木) 9:00-12:00

場所 那須ビューホテル

7月11日

<口演>

()内の時間は討論の時間を含みますので御発表は長くとも15分以内として下さい

司会 大野 忠雄 (13:30-14:30)

Overview 大脳基底核の機能 (20分)

1. EXTRAPYRAMIDAL CONTROL ON THE NECK MUSCLE MOTONEURONS
- Control on the sternocleidomastiod muscle - (20分)

Omiros Kavaklis, Fumio Shima and Motohiro Kato
Department of Clinical Neurophysiology
Neurological Institute, Kyushu University, Fukuoka, Japan

2. 尾状核刺激により誘発される首と眼球の運動 (20分)

筑波大 生理 北間 敏弘 大野 忠雄
*坪川 宏
(*現 自治医大第一生理)
吉田 薫

———— コーヒーブレイク ———— (14:30-15:00)

司会 中村 隆一 (15:00-16:40)

Overview 神経行動学の展望 (20分)

3. パーキンソン病の反応時間
- L-DOPAの影響 - (20分)

順天堂大 脳神経内科 横地 房子
東北大 リハ科 中村 隆一

4. 広義の多系統変性疾患に認められた、caloric testにおける‘眼と頭のtonic deviation’と‘visual suppressionの逆転’について
- その責任病巣に関する考察 - (20分)

順天堂大 脳神経内科 今井 壽正 石川 夏音
平沢 基之 服部 信孝

5. 無動の神経行動学的分析 (20分)

順天堂大	脳神経内科	望月 秀樹	三輪 英人
都立神経病院		寺元 弘	会田 耕三
東京都神経研		横地 正之	

6. 無動症の臨床精神医学的・心理学的検討
- 無動症の神経行動学的分析の背景 - (20分)

都立神経病院	神経精神科	寺元 弘	本田 和雄
同	臨床心理	会田 耕三	
順天堂大	神経内科	望月 秀樹	三輪 英人
東京都神経研	神経学研究室	横地 正之	

司会 瀬川 昌也 (16:40-17:40)

Overview 発達神経学と大脳基底核の理解 (20分)

7. 夕刻から増強するジストニアを呈するテトラヒドロピオプテリン欠乏症の1例
- ジヒドロプテリジンリダクターゼ欠損症 - (20分)

北海道大	小児科	*植竹 公明	
		(*現 瀬川小児神経学クリニック)	
北海道大	小児科	梶井 直文	
大阪市大	小児科	新宅 治夫	

8. Corticobasal degenerationの臨床症状とMRIの検討 (20分)

埼玉医大	神経内科	岩崎 慎一	梶林 洋介	岩崎 章
		高草木 護	濱口 勝彦	

————— 夕食 —————

<ビデオセッション>

(//) 内の時間は討論の時間を含みます

司会 水野 美邦 (20:00-)

Overview 不随意運動分類の現状と問題点 (30分)

V-1 Palatal myoclonusを伴った脳卒中後振戦
- 二症例のMRIとVideo呈示 - (20分)

国療宮城病院	脳神経外科	臨床研究部	大槻 泰介	木村 格
			成川 弘治	笹生 俊一
東北大脳研	脳神経外科		大和田 祐二	城倉 英史
			吉本 高志	

V-2 脳動静脈奇形（精神運動発達遅滞、てんかん、左片麻痺）例にみられた不随意運動（20分）

埼玉県立コロニー嵐山郷
岩崎 章 新井 幸男
松井 紀 八坂 篤

V-3 持続性不随意運動を主症状としたMSの一女性例（20分）

北里大東病院 神経内科
長谷川一子 古和 久幸 熊谷 典子
遠藤 一哉 梁 正淵

V-4 小児期に発症し次第に増強する不随意運動を呈する若年男性例（20分）

北里大東病院 神経内科
長谷川一子 古和 久幸 三富 哲郎

V-5 Rett症候群の常同運動
-他疾患と思われる症例との比較-（20分）

国立精神神経センター 小児神経科 花岡 繁

V-6 ジストニア・パーキンソニズム症候群
-抗コリン剤へ良好に反応し、L-DOPAの有効でない2症例-（20分）

鹿児島大学 第三内科 薬理
野元 正弘 厚地 弘子
町頭 孝一 納光 弘

7月12日

<口演>

~~内の時間は討論の時間を含みません~~

司会（前日に続く） 瀬川 昌也 （9:30-10:30）

9. 脳基底核疾患における覚醒時衝動性眼球運動とREM睡眠時急速眼球運動の関連性について（20分）

瀬川小児神経学クリニック 瀬川 昌也 福田 秀樹
植竹 公明 野村 芳子
岡崎国立生理学研究所 彦坂 興秀

10. 2歳で発症したJuvenile Parkinson's disease（20分）

神奈川県立こども医療センター 神経内科
山下 純正 三宅 捷太
山田美智子 岩本 弘子

11. 76才発症の軽症例を含むハンチントン病の1家系
A Huntington's disease family including a mild case of late onset at 76.（20分）

筑波大 神経内科
村田 美穂 原田 勝利 金澤 一郎

司会 大江 千廣 (10:30-11:30)

Overview ヒト大脳基底核の神経活動記録の意義 (20分)

1 2. 不随意運動を伴う脳性麻痺に対する定位的視床手術の有用性 (20分)

群馬大 脳神経外科 佐竹 賢治 川島 康宏
平戸 政史 大江 千廣

1 3. Hemichoreaの2例におけるMRI、PET、術中脳深部電気活動の所見及び定
位的視床手術の効果 (20分)

群馬大 脳神経外科 高橋 章夫 川島 康宏
平戸 政史 大江 千廣

EXTRAPYRAMIDAL CONTROL ON THE NECK MUSCLE MOTONEURONS

-Control on the sternocleidomastoid muscle-

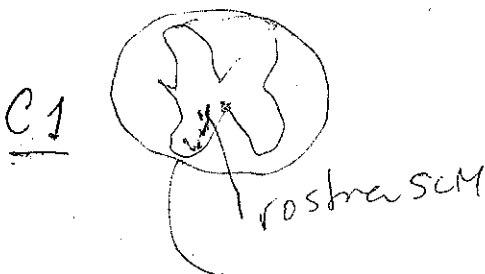
Omiros Kavaklis, Fumio Shima and Motohiro Kato

Department of Clinical Neurophysiology
Neurological Institute, Kyushu University, Fukuoka, Japan

ABSTRACT

Effects of repetitive stimulations to the globus pallidus-entopeduncular nucleus (GP-EP) region upon the sternocleidomastoid (SCM) muscle motoneurons, antidromically identified, were studied in cats. Type of the responses in relation to the stimulation side is of special consideration. Stimulations of the ipsilateral GP-EP complex exerted mainly augmenting effects on the SCM motoneuron activity, recorded extracellularly. Ipsilateral stimulations increased the spontaneous firing of the motoneurons, or generated neuronal activity on silent ones. On the contrary, stimulations of the contralateral nuclear complex showed mainly suppressing influences. The responses of these motoneurons, no matter the kind, were elicited in a progressive manner in respect to the time course and continued even after cessation of stimulations. The same phenomenon was observed in the potentiation of the SCM motoneurons, following accessory nerve stimulation. The long latency of the ipsilateral GP-EP augmentation, indicated that the pathways from these nuclei to the SCM motoneurons should be polysynaptic. The gradual elicitation of the responses, set up the postulation that reverberating systems in the brain stem and spinal cord are involved in the neck control mechanism.

Key words: Globus pallidus - Entopeduncular nucleus complex, Sternocleidomastoid muscle motoneuron, Accessory nerve, Cat.



Ipsilateral potentiation
22/39 = long latency
5/39 = short "

Contralateral suppression
13/24 suppressed
11/24 no eff.

-1-

Pathway

EN - PPN ->

尾状核刺激により誘発される首と眼球の運動

筑波大学 生理学

北間 敏広 大野 忠雄
坪川 宏
(現 自治医科大学 第一生理)
吉田 薫

覚醒動物の一侧の尾状核に反復性の電気刺激を加えると、刺激の反対側に向かう首の側方屈曲 (head turning) と回転歩行運動 (circling) が誘発されることは、すでに一世紀以上も前から知られている。一方、動物が自発的に頭部 (首) を動かす時は、通常注視線を他の位置に移す時で、その時には眼球と首は協調的な動きをすることが知られている。尾状核刺激で首の側方屈曲が誘発される時の頸筋の活動のパターンは、自発的に起きた同様な首の動きの時のパターンと同様であった。それ故、尾状核刺激で首の側方屈曲が誘発される時には、眼球も一定の方向に動いていることが予測されるが、尾状核刺激によって眼球運動が誘発されたという報告はこれまでのところない。しかしながら我々は、ネコで、尾状核刺激により誘発される首の側方屈曲の機構を解析した時に、尾状核の刺激で首の屈曲と共に眼球運動が起こることを確認した。今回は、覚醒ネコで、尾状核の刺激によって誘発される頭部と眼球の運動の数例を紹介する。

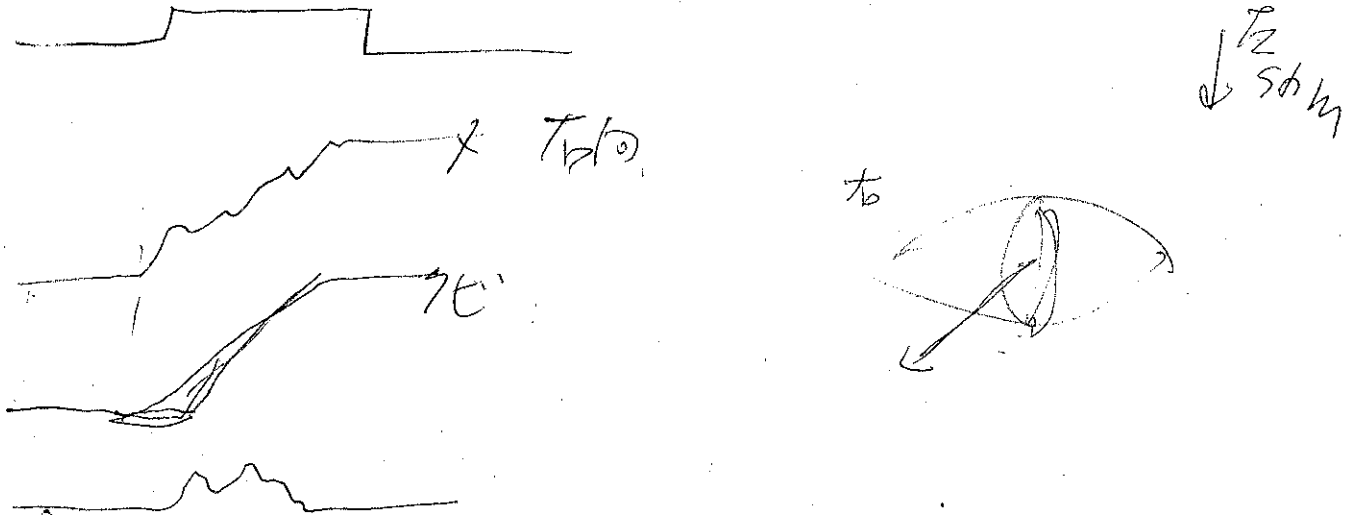
左側の尾状核内に数本の刺激用電極を慢性的に埋め込み、眼球には眼球運動測定用のアイ・コイルを装着したネコを用いて実験を行った。首の動きを測定するためのコイルは実験を行う時に頭部に装着した。眼球運動のみを観察する時には頭部を固定し、眼球と首の両方の動きを観察する時には、首を、固定したアクリル板に開けた穴から突き出させて、一定範囲内で動かし得る状態にした。

尾状核の刺激には幅が200 μ secの矩形波パルスを用い、通常、頻度100Hz、強さ200 μ Aで0.5-1.0秒間刺激を加えた。眼球と首の動きはサーチ・コイル方式で記録した。

頭部を固定した状態で尾状核に刺激を加えると、両側の眼球に、刺激側と反対の方向に向かう共役的なサッケイドが起こり注視点が移動した。サッケイド後しばらくは、注視線が移動することはなかった。刺激を加える直前の注視線の方向により、サッケイドに上方向または下方向の動きが加わり、サッケイドの大きさも変化した。暗闇の中でも同様な所見が得られた。

頭部を動かせる状態では、尾状核を刺激すると、頭部と眼球は共に刺激と反対側に向かつて回転した。刺激開始から動きが始まるまでの潜時は、眼球運動の方がやや短い傾向にあった。多くの場合、刺激終了後も頭部は段階的に回転を続け、注視線も階段状に移動した。注視線の位置から頭部の位置を差し引いて、眼窩内での眼球の位置の変化の時間的経過を見ると、注視線を階段状に移動させるのに前庭動眼反射が関与していることが示唆された。頭部を動かせる状態でも、刺激直前の頭の位置や注視線の方向によって、上方向または下方向の動きが頭部の動きと注視線の動きに加わった。暗闇の中では、頭部の動き、注視線の移動ともに小さくなる傾向にあった。

尾状核刺激によって誘発されるこの首と眼球の動きは、ニューロン回路の知見から、黒質網様部と上丘を介して発現すると考えられる。上丘はorienting reflexの中枢であって、上丘の刺激でサッケイドが起こり、サッケイドの標的の位置は上丘内の刺激部位によって規定されると言われている。尾状核内にも刺激部位による標的の位置の違いがあるのかどうか等、上丘刺激と尾状核刺激による動きの性質の異同を明らかにすることが、尾状核と上丘の機能ならびにこれら相互の機能的な結合を明らかにする上で重要なことと思われる。



アアアの220
 障害物回避 learning はあはは

パーキンソン病の反応時間
—L-DOPAの影響—

順天堂大学 脳神経内科 横地 房子
東北大学 リハ科 中村 隆一

始め

パーキンソン病の反応時間遅延に筋固縮や振戦の陽性徴候の身体的左右差が関与する。身体左側に徴候がある場合に身体両側の反応時間遅延が起こる。徴候に左右差がある場合には徴候の著しい側で反応時間遅延が他側よりも大となる。反応時間遅延には互いに独立した二つの系の機能障害（複合機能と運動機能）が関与すると仮定されている。

正常人の反応時間は予告があると短縮する。パーキンソン病の反応時間の予告による短縮は、徴候が身体左側にある場合には左右両側で、また徴候が身体右側にある場合には右側で大きい。反応時間遅延に関与する二つの系で反応時間短縮に対する予告の増強効果が認められる。

L-DOPAは様々な問題点はあるもののパーキンソン病の治療の主要薬剤であることは周知である。陽性徴候の消失や軽減のみならず、寡動等の運動遅延の改善に著しい効果を示す。しかし一方では運動開始の速さの指標としてしばしば用いられる反応時間に対するL-DOPAがいかなる影響を示すかまだ一定の結論が得られていない。

パーキンソン病の反応時間に関与する二つの系に対するL-DOPAの影響を調べることを目的としてパーキンソン病患者の反応時間をL-DOPAの有無と予告の有無の条件下で測定した。

方法

1. 被検者

被検者はパーキンソン病患者14名で、年齢は39歳-70歳（平均56.5才）、性別はF/Mが3/11であった。全例右利きであった。臨床徴候の左右差から次の3群にわけた。I群は右片側パーキンソン病で7例、II群は左片側パーキンソン病で4例、III群は左右の徴候に差のない症例（障害度はYahr2）で3例であった。

2. 方法

被検者に閉眼椅子座位をとらせ、前腕回内位にして両手を前方の机の上に置かせた。応答刺激である短音に対して出来るかぎり速く、左または右の第3指伸展運動を行うよう指示した。第3指腹側遠位部に装着した丘状の金属電極と机上においた5cm×5cmの金属板からなるスイッチを用いて反応時間を測定した。両者の接触で通電し、手指伸展運動で手指電極が金属板から離れると電流が遮断される。これを音刺激（短音；1000HZ,約100db,持続50msec）の開始と同時に掃引するメモスコープ（日本光電 ATAC250）に記録し、音刺激からoff-signalまでの潜時（反応時間）をmsec単位で測定した。

反応時間測定の課題は①予告なし：WS(-)と②予告あり：WS(+)の二種類であった。課題①は予告を与えずに、25-30秒毎に短音を呈示した。課題②は予告を音声による「ヨーイ」で与え、この予告の約2.5-3秒後に短音を呈示した。試行間隔は課題①と同じであった。課題の試行順序は常に課題①が先で、次いで課題②が行われた。実際の反応時間測定の前に各

課題についてそれぞれ数回の練習試行を行い、各課題について十分な理解をしてもらった。左右のどちらの手から運動課題を開始するかは被検者毎に代え、1ブロックごとに左右を交代した。1ブロックは6試行からなり、左右各4ブロックの反応時間を測定した。各ブロックの第1試行の測定値を捨て、残りの20試行をデータとして採用し統計的処理を行った。反応時間はL-DOPA製剤を服用していない時 (L-DOPA(-)) と服用中 (L-DOPA(+)) のそれぞれにおいて測定した。

どの症例もL-DOPA及びその他の抗パ剤の治療を受けていた。L-DOPAを服用していない時の反応時間は、L-DOPA製剤を含めた抗パ剤全部の服用を3日から一週間の間中止し測定した。その後、それまで服用していたL-DOPA製剤のみを同じ薬用量 (L-DOPA/DCIを一日量として300から600mg) で再開し、一週間から二週間後にL-DOPA服用中の反応時間を測定した。両者の反応時間の測定はいずれも同じ時間帯に施行し、服用中の反応時間がL-DOPA服用後二時間から三時間の間に測定できるような時間帯設定を行った。

結果

3群のL-DOPA(-)と(+)におけるWS(-)およびWS(+)の反応時間の平均値と標準偏差を表に示す。L-DOPAの反応時間に対する影響をみるため、L-DOPA(-)の反応時間からL-DOPA(+))の反応時間を引いた値 (D) を表に示した (D>0はL-DOPA(+))で反応時間が短縮することを示す)。

(1) 予告の有無とL-DOPA

L-DOPAと予告の有無の関係をみるために、WS(-)またはWS(+)の左右の反応時間を平均しWS(-)またはWS(+)における反応時間の変化をみた。

I群およびII群ではWS(-)の時はL-DOPA(-)とL-DOPA(+))の反応時間に差がなかったが、WS(+)においてはL-DOPA(+))で有意に反応時間が短縮した。両群とも反応時間の差DはWS(+)でWS(-)よりも有意に大きかった。

III群においてもWS(-)の時はL-DOPA(-)とL-DOPA(+))の反応時間に差がなく、WS(+)ではL-DOPA(+))で反応時間が短縮する傾向がみられた。また差DはWS(+)で有意に大きかった。

(2) 左右の反応時間とL-DOPA

I群ではWS(-)での左右の反応時間はL-DOPA(-)と(+)で差がなかった。WS(+)の反応時間は左がL-DOPA(+))で短縮する傾向、右はL-DOPA(+))で有意に短縮した。

II群ではI群と同様にWS(-)の反応時間は左右ともL-DOPA(-)と(+)で差がなかった。WS(+)の反応時間は左がL-DOPA(+))で有意に短縮し、右は差がなかった。

III群においてもWS(-)の反応時間は左右ともL-DOPA(-)と(+)で差がなかったが、WS(+)の反応時間は左右ともL-DOPA(+))で短縮する傾向を示した。

考察

パーキンソン病のL-DOPAによる反応時間短縮は予告がない時よりも予告がある時により大きく、反応時間全般に対する短縮効果ではなかった。また予告のある時でも、陽性徴候がある側の反応時間短縮が徴候がない側の短縮よりも大きかった。陽性徴候に左右差がない時には両側の反応時間が短縮した。

予告があるとL-DOPAによる反応時間の短縮は大きくなる。正常人における予告による反応時間の短縮効果は中枢覚醒レベルの上昇、あるいは応答運動に対する準備状態をつくるこ

とによる。パーキンソン病の反応時間は予告で正常人と同様にあるいはそれ以上に短縮し、予告による中枢覚醒レベルの上昇には異常がない。予告がある時のL-DOPAの反応時間短縮はL-DOPAの応答運動に対する準備あるいは予告による時間的确实性効果の増強を示唆している。

反応時間遅延に関与する二つの系に対するL-DOPAの影響をそれぞれ考えてみる。複合機能に対して効果があるならば予告の有無や身体の左右に関わりなく反応時間が短縮する。運動機能に対しての効果は身体の障害側の反応時間短縮として出現する。右または左片側パーキンソン病で身体障害側の反応時間が短縮する今回の結果はL-DOPAが運動機能に対しての効果を持つことを示している。

表 1

Group	n	Age (y)	L-DOPA	L WS(-)	R WS(-)	L WS(+)	R WS(+)	L-DOPA(-)と(+)の反応時間の差: D					
								WS(-)	WS(+)	L WS(-)	R WS(-)	L WS(+)	R WS(+)
Group I	7	54.3(6.9)	(-)	207.6(21.6)	226.6(32.1)	157.1(22.8)	177.6(30.5)	2.3	11.8	0.8	3.9	5.1	18.5
			(+)	206.8(18.5)	222.7(23.9)	152.0(26.9)	159.1(25.6)	(6.6)	(8.4)	(6.6)	(14.4)	(8.1)	(11.4)
Group II	4	52.0(7.6)	(-)	206.2(22.7)	195.7(30.7)	165.3(17.9)	137.3(7.9)	7.8	16.4	6.3	9.2	28.9	3.9
			(+)	199.8(12.5)	186.5(19.0)	136.4(8.1)	133.4(6.1)	(13.1)	(8.4)	(11.3)	(18.0)	(11.2)	(10.5)
Group III	3	67.7(2.6)	(-)	234.5(46.5)	230.8(54.9)	152.6(6.0)	166.4(17.4)	-6.1	14.5	-7.4	-4.8	11.2	17.8
			(+)	241.9(45.7)	235.6(37.9)	141.3(9.8)	148.7(9.3)	(8.4)	(10.6)	(6.0)	(17.4)	(4.3)	(18.3)

msec ():SD

Cajal(INC)のACh neuronの変性が指摘されている(Agid, 1989)。

(2) 神経解剖生理学

前庭動眼反射と前庭頸反射への共通の制御系として脳幹網様体で以下のものが知られている。

(A) 垂直系として、中脳網様体の

(a) INC

ネコINCの破壊実験とPSPのINC変性から、INCがPSPの頭後屈位の責任病巣と推定されている(Fukushima-Kudo et al, 1987)。

(b) rostral interstitial nucleus of MLF, Forel's field H.

(B) 水平系として、橋網様体PPRF(nucleus reticularis pontis caudalis, NRPC)の

(a) excitatory burst neuron (EBN)(Sasaki & Shimazu, 1981)

(b) eye-neck reticulo-spinal neuron (EN-RSN)(Grantyn & Berthoz, 1987)

EBNは同側の前庭神経核に戻り、type II neuronを介してtype I neuronを抑制し、かつ、同側の外転神経motoneuronとinhibitory burst neuron (IBN)をphasicに(burst状に)興奮させる、すなわち眼振の急速相をgenerateする。EBNとの異同は未解明だが、EN-RSNは、そのaxonが同側を下降し外転神経と頸部のmotoneuronを興奮させ、saccadeの方向と同側の後頸筋をphasicに収縮させる。さらに前庭神経核とEBNを結ぶburst driving neuron (BDN)が反対側の舌下神経前位核とその下の延髄網様体に見い出され(Ohki et al, 1988)、前庭動眼反射ないし温度眼振における眼振の急速相を形成するneuron回路の全貌がほぼ明らかにされた。

(3) 病態生理

われわれの施行したcaloric testは、外側半規管を刺激し水平性眼振を誘発するものであり、上記(2-B)に関連する。

(A)眼と頭のtonic deviationが生じたということは、眼振の急速相をgenerateする系すなわちburst neuron-PPRF(NRPC)のEBNとEN-RSNの障害(活動の低下、変性か)で、これがわれわれの4例に共通の責任病巣と考えられる。EBNへの入力であるBDNの障害も考慮される。

(B)明所固視時における眼振の増強(VSの逆転)は、活動の低下したEBN系が上丘を介する入力により賦活された効果と理解される。

(4) 憶測を進めると

(A)EBNないしEN-RSNはヒトの病理では未確認だが、INC neuron(同じくexcitatory)と同じくACh neuronの可能性はある(Mizukawa et al, 1986参照)

(B)昏睡ないしはそれに近い患者のcaloric testの効果すなわちtonic eye deviationの説明に—

(C) 'slow eye movement'はEBN系の障害として説明可能か?われわれの4例ではslow eye movementは認められていない。これには'大脳基底核'の障害も必要な

のか？

結語

上記PSP、DRPLA?、Joseph病?、FSP各1例に認められたcaloric testの所見すなわち、①眼と頭のtonicな偏位と②VSの逆転（明所固視による眼振の増強）は、最近の神経解剖生理学的知見から、PPRF(NRPC)のEBNないしEN-RSNまたはEBNへの入力である延髄のBDNの変性による可能性がある。

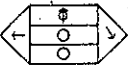
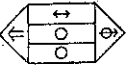
文献

- Agid Y: Cholinergic systems in Alzheimer's disease and Parkinsonian syndromes: A biochemical and immunohistochemical study. in Alzheimer's and Parkinson's disease Abstracts, Kyoto, Nov 6-10, 1989, p54
- Berthos A: Cooperation et substitution entre le systeme saccadique et les 《reflexes》 d'origine vestibulaire: faut-il reviser la notion de 《reflexe》?. Rev Neurol (Paris)145: 513-526, 1989
- Dix MR, Harrison MJG, Lewis PD: Progressive supranuclear palsy (the Steel-Richardson-Olszewski syndrome) A report of 9 cases with particular references to the mechanism of oculomotor disorder. J Neurol Sci 13: 237-256, 1971
- Fukushima-Kudo J, Fukushima K, Tashiro K: Rigidity and dorsiflexion of the neck in progressive supranuclear palsy and the interstitial nucleus of Cajal. J Neurol Neurosurg Psychiat 50: 1197-1203, 1987
- Grantyn A, Berthoz A: Reticulo-spinal neurons participating in the control of synergic eye and head movements during orienting in the cat. I. Behavioral properties. Exp Brain Res 66: 339-354, 1987
- 水野正浩: 脊髄小脳変性症における神経耳科学的所見.耳鼻臨床 74: 63-88, 1981
- Mizukawa K, McGeer RL, Tago H, Peng JH, McGeer EG, Kimura H: The cholinergic system of the human hindbrain studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. Brain Res 379: 39-55, 1986
- 水谷俊雄: 歯状核系変性症における眼球運動障害の神経病理学的背景—とくにSlow Saccadeについて—. 神経進歩 34: 68-77, 1990
- Ohki Y, Shimazu H, Suzuki I: Excitatory input to burst neurons from the labyrinth and its mediating pathway in the cat: location and functional characteristics of burster-driving neurons. Exp Brain Res 72: 457-472, 1988
- 大熊泰之、長嶋淑子、広瀬和彦、田辺等、椿忠雄、水野正浩: 進行性核上性麻痺の眼球運動障害.その特徴と推移について.脳神経 41: 125-132, 1989
- Sasaki S, Shimazu H: Reticulovestibular organization participating in generation of horizontal fast eye movement. Ann NY Acad Sci 373: 130-143, 1981

竹森節子: Visual Suppression Test. 耳鼻臨床 75: 1973-1978, 1982

Takemori S, Cohen B: Loss of visual suppression of vestibular nystagmus after flocculus lesions. Brain Res 72: 213-224, 1974

(結果)

症 例	1. S.A. ♀ 68歳(1989年10月)	2. A.T. ♀ 24歳(1989年5月)	3. S.T. ♀ 59歳(1989年11月)	4. A.W. ♀ 33歳(1989年11月)
臨床診断	進行性核上性麻痺	齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症? (孤発例)	Joseph病 2型?	家族性痙性対麻痺(孤発例)
他の主要症状	痲呆(軽度) 頭後屈位(軽度) 四肢の dystonia(左側優位)	痲呆(軽度) slurred speech 歩行・運動失調(重度) 舞蹈病様運動 四肢腱反射消失	slurred speech 歩行・運動失調(重度) 痙性(重度)	bradyphrenia brady- & hypokinesia 痙性対麻痺(車椅子)
眼球運動障害(対座にて)	垂直性眼球運動制限(重度) MLF 症候群(軽度)	 dysmetria FLO	 SWJ FLO 輻輳眼振 rebound nystagmus	ocular impersistence SWJ(暗所で増強)
指標追跡検査	saccadic	saccadic	saccadic	gainの低下, saccadic
視運動性眼振(水平性)	障害(重度)	障害(重度)	障害(重度)	緩徐相速度 増加せず
温度眼振検査 (水平性, 冷水)	暗 所	眼振ほとんど消失 頭の tonic deviation (60°)	眼振の減弱(著明, 右>左) 頭の tonic deviation (左; 30°)	眼振の減弱(著明, 右>左) 頭の tonic deviation (左; 30°)
	明所固視*	眼振の誘発(著明)	眼振の増強(著明, 右>左)	眼振の増強(右>左)

* visual suppression test

ELO: flutter-like oscillation
SWJ: square wave jerks

無動の神経行動学的分析

順天堂大学 神経内科
東京都立神経病院
東京都神経研究所

望月 秀樹 三輪 英人
寺元 弘 会田 耕三
横地 正之

無動はパーキンソン病の最も重要な症候だと考えられるがその定義が定まっていないことはもとより、依然としてどのような異常現象を観察するのか、曖昧模糊としている。

さらにそれが陰性症候であるため定量的運動分析や動作分析が難しいことも神経生理学的解析を遅らせていると思われる。

古く、Wilson(1925)は「パーキンソン病には随意的にも自然にも、運動に対する正常な衝動が著しく減退するか、欠けている」と表現した。また近年Martin(1967)は無動の要素の一つとして「身体全体、また身体どの部位を注目しても、正常者と対照的に長い間、じっとしている」ことを指摘した。

しかしその後の無動の研究は、「運動開始の遅延」、「運動の遅さ」、「筋力の低下」、「易疲労性」、「リズムや功致性」などに向けられてきたと思われる。いずれも脳からの末梢効果器官にreleaseされた運動や動作の質に関する分析であった。無動の本質はWilsonの指摘を待つまでもなく運動や動作が解発される過程の問題が問われなければならないだろう。

私達は患者の臨床観察から無動の要素として、次の4つを提起してきた。(図1)第一が、「寡動」Poverty of movementである。観察の要点は、単位時間当りの運動量の多寡を観察する。理想的には覚醒時間帯のすべてが観察対象になる。第二は「身振り寡少」で、対話時の自然な身振り手振りの豊かさ、表情の豊かさを観察する。

第三は「動作開始の逡巡」で、たとえば椅子からの立ち上がる際の、指示から動作開始までの遅延の有無を観察する。

第四は「動作緩慢」で、臥位から起き上がる動作の運動のスピードを測定する。

以上四つの症候がいわゆる無動の主な要素と考えて症候評価を行っている。その中でもすでに指摘した無動の本質を考えられる第一、第二の要素に関する解析を試みる目的でヒトを対象とした神経行動学的実験を行った。

我々は作業のはじめとしてパーキンソン病の運動症状全般の評価のために、独自の22項目のバッテリーを作成し(このうち無動に関する項目は先の4項目を含め9項目を占める)、この行動実験の近接時間内に全ての症状評価と、臨床精神医学的評価を心理技術及び精神科医と共同で施行した。知的機能評価として長谷川式スケールの他、慶応式臨床知能検査、コース立方体検査、ベントン視覚記憶力検査及びWisconsin card sorting testを行い、精神心理学的評価としてCMI健康調査、Y-G性格検査、東大式エゴグラム、及びHamilton鬱病評価尺度などの検査を施行した。さらに精神科医による診察を行った。

対象は、通院可能な比較的軽症のパーキンソン病20例と、年齢の近似する正常対照9例。パーキンソン病の平均年齢は63.9才。いずれもL-Dopa製剤をはじめとする抗パーキンソン病薬による治療中の患者である。

実験パラダイムを図2に示した。検査全般に関する説明の後、録音されたアナウンスに従

って同一課題を3回繰り返して行わせた。課題は被検者の正面のテーブルにおかれた菓子容器から蓋を取って煎餅を取り出し、再びしまつて蓋をするごく日常的な簡単な動作である。被検対象患者にとつても努力を要する課題ではない。ガイド、課題の間には何回かのポーズが設けてある。例えば「休憩します」のアナウンスの後の60秒間や、「検査終了です」のアナウンスの後などにポーズが設定されている。この間の全経過をVideo tapeに記録した。被検者にはそのむね説明をしてあるが、カメラと検者を意識しないために、マジックミラー越しに撮影を行った。尚実験室は自然な、日常的な居室をあてた。今回の行動分析の目的は、課題の遂行ではなく、その間のポーズにおける被検者の行動であるが、このことに関しては被検者には意識的に説明を省いてある。記録した画像を静止画像としてCRT上に再生し、これに座標計測プログラムをスーパーインポーズし、被検者の正面向き平面上で身体の運動を計測した。図2に示した、休止1,3,4における、右手第Ⅱ指末端の運動分析結果について検討を行った。

分析方法は右手人差指の移動を500msec毎に抽出した静止画像上から120ポイント、すなわち60秒間をプロットした。図3に正常対照9例、パーキンソン病20例の各休止時間における右手動作の累積記録を示す。横軸は累積時間を、縦軸は右手の累積移動距離を示している。各被検者の大小の変曲点が移動の回数を表す。図4に対照及びパーキンソン病の各休止期における累積移動距離の比較を示した。対照群の休1は動作量が少なく、休3で著しく多くなり、休4では中等量を示した。これに対しパーキンソン病群では低い値で終始した。尚各群とも移動回数と、累積移動距離は高い相関を示した。ちなみに移動一回当りの距離は両群間で有意差は認めない。動作回数の多寡に本質的な意味があると思われる。図5に累積距離または回数と実験直前に行われた臨床症状評価との相関を示す。

「寡動」、「身振り寡少」の評価点との間に有意の相関が認められた。即ち臨床観察で「寡動」、「身振り寡少」が目立つ症例ほど実験結果における回数距離とも少ない例に一致していた。

いわゆる無動と固縮の関係を指摘されることもあるので、固縮の程度との関係も検討したが相関は無いことが確認された。指鼻時間も同様である。

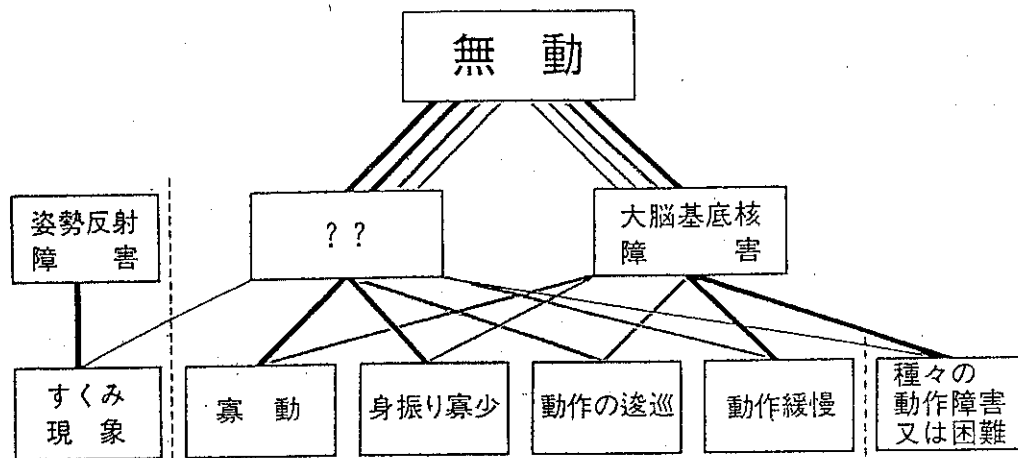
背景因子との関係では正常対照、パーキンソン病における、年齢と移動回数、及び移動距離の相関は認めなかった。

次に実験と同日に施行した各種高次機能検査の評点と実験結果との検討がおこなわれたが、それぞれで有意な関係は認めなかった。我々は人を対象とした無動の神経行動学的解析を行うにあたり、課題遂行における動作の分析などの実験ではなく、被検者の自然環境における休息期間の行動に注目して身体の運動を分析した。その結果この実験系における単位時間当りの累積運動量の多寡は臨床観察における寡動、身振り寡少の程度の定量化を反映するものであった。

分析の結果を身体の一部の累積移動距離で示したがこれは移動回数とよく相関することから、言い替えるならば単位時間当りに運動が解発される頻度の乏しさということが出来る。このことは我々が臨床観察上体得している無動の印象をよく反映しており、無動の本質的な現象である可能性が大きい。無動の本質は解発された運動の質の問題のみならず運動の解発過程（指令と発現）そのものに問題があることを示唆している。人は覚醒状態である限り、仮に内的にも外的にもいかなる動作課題から免れた身体的休息の状態であっても絶

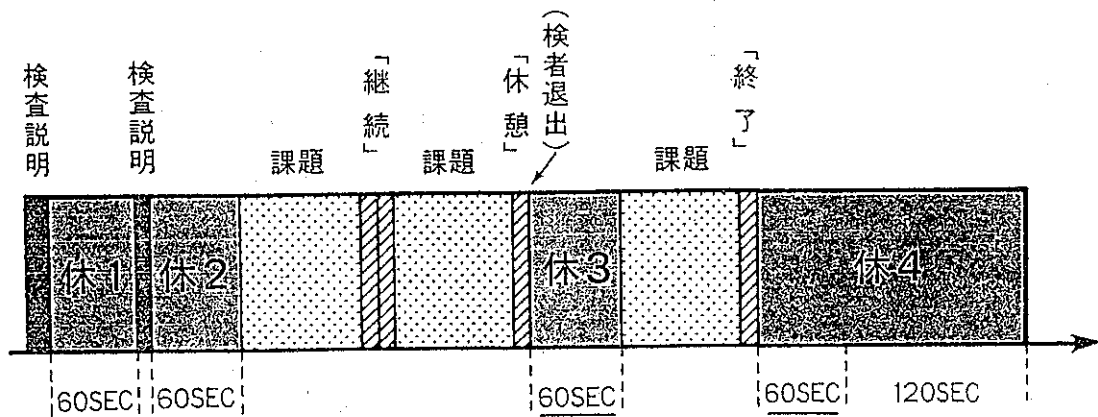
え間ない運動を営んでいるのが正常だと思われる。ここで実験系の各休憩の客観的状況を説明しておく必要がある。すなわち休1は実験における課題内容が呈示されておらず、おそらく緊張状態で待機していると思われる。休3は「休憩」のアナウンスがあり、しかも検者が退出した後の状況で本来の休息が得られている期間と思われる。休4は「終了です」のアナウンスの後であるがその後行動を示す説明はなされていない状態である。正常対照例では休息の度に著しい変動を示した。このことは対照群が人の活動の特長である“状況に変化しやすい”こと、“無制限の自由度を持っている”ことに対応している。これに対してパーキンソン病患者では、終始同じ運動量であり状況に応じた運動の変化が起こっていないことを物語っている。すなわち個体と環境の相互作用である行動に問題があり与えられた環境変数に応じていないことが示された。

なぜ自由な運動が解発されないのか。この運動の乏しさは、検討が行われた他の運動障害や高次機能検査の評点とは関係が認められずかなり独立した別の系の障害が考えられなければならない。随意運動または能動行為の遂行過程の如何なる障害を表しているのか、何処の脳病態に対応しているのかを知りたい。



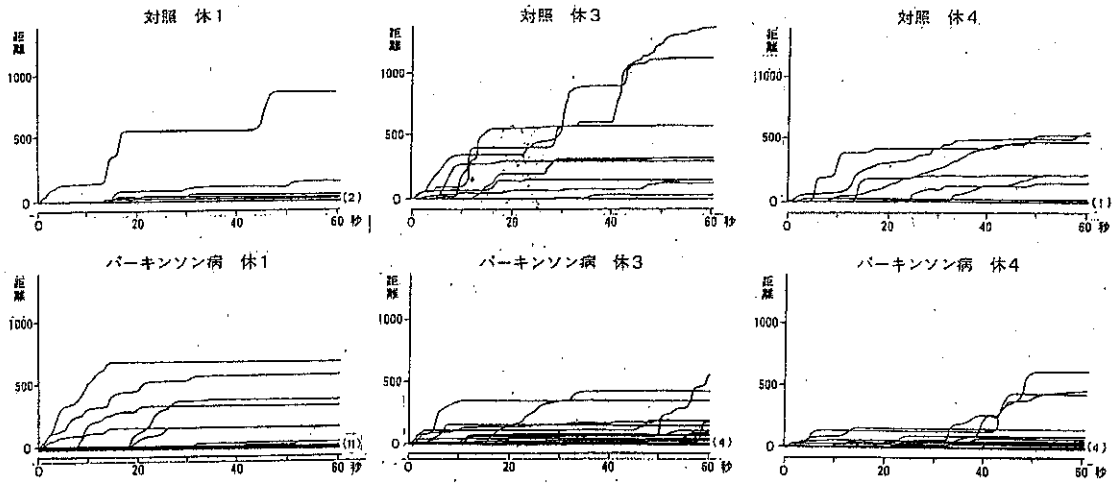
(図1)

実験パラダイム



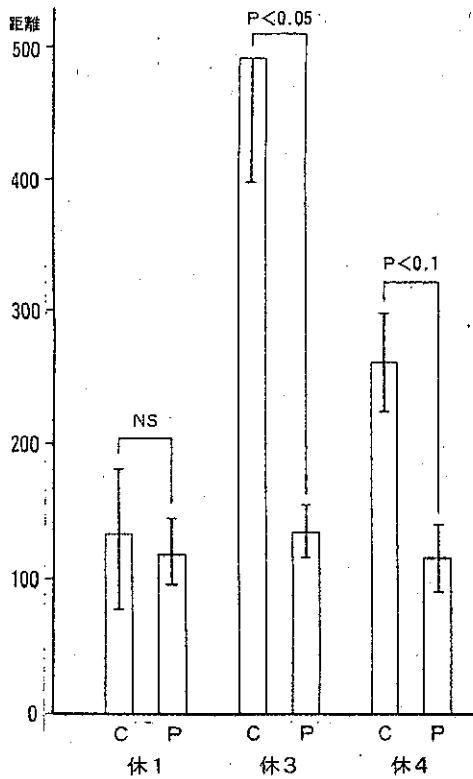
(図2)

右手動作の累積距離



(図7)

対照・パーキンソン病における移動距離の比較



左図は、各休止時間(休1, 休3, 休4)における右人差指先端の60秒間の動作距離を対照群(C)とパーキンソン病群(P)でそれぞれの推移を示すとともに2群間の比較をおこなったものである。

C群は休1で動作量が少なく、休3で著しく多くなり、休4は中等量を示した。

一方P群はC群の休1の動作量とほぼ同じ低値で終始した。

両群を比較すると休1では有意差を認めず、休3、休4ではP群がC群に比べて有意に低い動作量を示した。

(尚、検定はWilcoxon順位和検定に拠った)

(図8)

動作距離・回数と症状の相関

		総点数	振 動	回 縮	暴 動	身 振 り 暴 少	遠 巡	緩 慢	指 一 鼻 時 間
距 離	休1	NS	NS	NS	NS	-0.54 (P<0.05)	-0.43 (P<0.1)	-0.49 (P<0.1)	NS
	休3	-0.43 (P<0.05)	NS	NS	-0.58 (P<0.01)	-0.52 (P<0.05)	-0.47 (P<0.05)	-0.48 (P<0.05)	NS
	休4	-0.37 (P<0.1)	NS	NS	-0.52 (P<0.05)	-0.47 (P<0.05)	NS	NS	NS
回 数	休1	NS	NS	NS	NS	-0.45 (P<0.1)	NS	NS	NS
	休3	-0.44 (P<0.05)	NS	NS	-0.64 (P<0.01)	-0.47 (P<0.1)	-0.50 (P<0.05)	-0.47 (P<0.1)	NS
	休4	NS	NS	NS	-0.46 (P<0.1)	-0.44 (P<0.1)	NS	NS	NS

(105)

無動症の臨床精神医学的、心理学的検討
—無動症の神経行動学的分析の背景—

東京都立神経病院	神経精神科	寺元 弘	本田 和雄
	臨床心理	会田 耕三	
順天堂大学	神経内科	望月 秀樹	三輪 英人
東京都神経研	神経学研究室	横地 正之	

はじめに

パーキンソン病には3大症状がある。

1. 運動障害 2. 認知障害 (痴呆) 3. 情動障害 (うつ状態) である。臨床的にはこの3症状が独立してみられる事も、相互に関係してみられる事もある。特に運動障害は、その背景に認知障害や情動障害がひそんでいることが想定される。今回、我々は無動症の神経行動学的背景としての認知機能とパーソナリティの傾向を検査検討を行ったのでその結果を報告する。

なお、無動症と認知機能、パーソナリティとの相互関係については今後の検討課題としたい。

対象

パーキンソン病患者 (P病) 19例である。

P病 男:女=14:5, 47-77歳 (平均63.5歳)

尚、対象は外来通院可能なP患者である。

方法

上記の対象患者につき、以下のような諸検査を行った。

A. 認知機能検査

1. 臨床知能検査 (KIP) と追加問題 (表1) 2. コース立方体検査 3. ベントン視覚記銘検査 4. Wisconsin card sorting test (W.C.S. Test)

B. パーソナリティ検査

1. ハミルトンうつ病評価尺度 2. CMI健康調査表 3. YG性格検査 4. 東大式エゴグラム (TEG) 5. アンケート調査動作解析と上記検査を行うと同時に精神科医の診察を行った。又施行方法は若干工夫した。

1. コース立方体は制限時間を取り払い課題が達成できるまでの経過を見た。
2. W.C.S Testは修正鹿島式による。
3. パーソナリティ テスト2~4は本人に手渡し、記入後、回収分析した。

結果

A. 認知機能について

P病の認知機能について。 1. P病特有の認知障害があるのか? 2. あるとすればいかなる構造的な基盤を有するのであろうか? 3. もし、P病特有の認知障害パターンがあり、構造的、機能的基盤が想定されているとしても、それがP病特有の構造的基盤の障害として認める事が妥当であろうかの3点を検討する必要がある。

19例のP病患者の認知テスト結果

1) KIPと追加問題

a) 得点の分布 70点以下は2例、70点以上は17例で全体の平均は81点であった。(表2-1)

b) 項目別得点の平均は(表2-2)を参照

手指構成、知識は高得点であり、判断、数字逆唱、類似問題は低得点であった。

2) コース立方体検査

a) 平均評価点は61点であったが、その分布は表3-1のようにバラツキがあった。b) 知能指数(IQ)の分布は表3-2で50~70台は9人、71以上は10人、IQの平均は81、時間制限のない場合は86であった。

c) 時間制限をなくした場合、

正当となった課題を得点化すると、評価点IQとも増加した例は19例中11例(58%)あり、その増加平均は評価点で+18.6点、IQで+9.5点であった。

d) コース立方体の作成過程で、No7を同じような間違い方をした症例が10例あった。(表4)

3) ベントンの視覚記憶力検査(表5)

18例施行し、正答の平均は4.7コ、正答5コ以上は11例、5コ以下は7例であった。誤謬数は平均8.1コで、誤謬数9コ以上が7例、9コ以下が11例であった。

4) Wisconsin card sorting test(表6) 16例に施行した。第一試行の達成カテゴリーの平均は3.2で、第二試行の達成カテゴリーは4であった。又3種類のカテゴリー分類の達成不能症例が第一試行で6例みられた。

5) テスト間の相互関係

コース立方体で、Aグループ(全問正解の成績上位グループ6例)、Bグループ(IQ70以下の成績下位グループ7例)、Cグループ(制限時間以上に時間のかかった11例中5例)の3群に分け、KIP、ベントンのW.C.S.Testとの関係を見た。

a) コース立方体とKIPとの関係(表7) Aグループは全体の項目の平均4.1、Bグループは3.4、Cグループは3.8でBグループが一番低かった。Aグループは数字逆唱、Bグループは判断、数字逆唱が低かった。3グループとも知識、手指構成は良好だった。

b) コース立方体とベントンの視覚記憶力検査との関係(表8)

Aグループは正答数6.7、Bグループは4、Cグループは5であった。BグループはA、Cグループと比較して記憶力低下が認められた。

c) コース立方体とW.C.S.Testとの関係

Aグループは、第一試行の達成カテゴリー平均5.5、第二試行は6で正常範囲それに比べてBグループは第一試行1.9、第二試行2で非常に低かった。

6) 年齢と各認知機能テストとの関係

現在、結果を分析中

B. パーソナリティについて

1) CMI健康調査 (表9, 10)

17例の全体のプロフィールは、領域「Ⅲ」(準神経症)となった。個別には、Ⅰ～Ⅱ領域(正常範囲)6例、Ⅲ領域5例、Ⅳ領域(神経症圏内)6例であった。自覚症プロフィールでは、筋肉骨格系と適応に問題があり、特異的自覚症は、攻撃性が3例に見られ、強迫観念や恐怖感がみられなかった。

2) Y-G性格テスト (表11)

17例の全体プロフィールはA型(平均型)で個別に見ると、A型(準型、混合型も含め)9例、C型3例、B型1例、D型1例でE型はなかった。平凡でおとなしいタイプといえる。

3) TEGエゴグラム (表12)

17例の全体プロフィールの特徴は、現実的自我(A)がしっかりしており、理性的である自由な感情(FC)の発散がやや不足しているがバランス感覚が秀れた何事にも突出しない傾向がみとめられた。

4) ハミルトンうつ病尺度

全例19例、平均点6.7点(最高14点-最低2点)の正常範囲で、10点以上は3例であった。内容として自己卑下感、無価値観が認められた。

5) アンケート調査 (表13, 14)

日常生活の様子は表13参照

「自分の性格をどう思うか?」の質問に対して、19例中10例が、神経質、几帳面と答えた。また、「自分の病気をどう思うか?」の質問に対しては、1. 不安、恐怖タイプ 6例 2. 恨みつらみタイプ 4例 3. あきらめタイプ 6例 4. その他 3例でこれらの結果はハミルトン鬱病尺度の自己卑下感、無価値観にも通じると思われる。自我の形成上の質問で反抗期の有無では、19例中13例がなしと答えた。これは、病前からおとなしい傾向があると推測された。

考察

1. 認知機能テストであるコース立方体を成績により3つのグループに分けた。Aグループは、どの課題も正常であった。Bグループは、コース立方体の課題N07に失敗した。この失敗の仕方に特徴があった。すなわち外界の客観的事象を主観的印象に基づいて認識し、その認識に基づいたやり方に固執して、課題達成に至らなかった。また、KIPでも、3グループ中一番得点が低く、特に、判断、数字逆唱が悪かった。またBグループは、ベントン視覚記銘力検査、W.C.S. Testでも他のグループと比較して低かった。これらの結果は、Bグループが前頭葉性の機能障害を有していることを示唆している。次に、Cグループは反応に対する時間が遅延することが特徴で、このグループは、Albert, et al (1974) (あるいはNaville[1922]のBradyphrenia) のSub-cortical dementiaとされている思考過程の遅鈍、柔軟性欠乏、発動性、欲動の喪失などにあたると思われた。

2. 被検者全体のパーソナリティ傾向は、CMIでは準神経症領域、Y-GではA型、TEGでは、バランス感覚に秀れた衝動性を押えた静かな性格傾向が想定された。またハミルトン鬱病尺度は平均6点と正常範囲であった。

まとめ

これら、19症例は臨床精神医学的には問題はないが、心理テスト上では、判断力の低下と注意集中力の障害が認められた。これらの障害は臨床症状を形成し得ないが、新しい転換の困難さや思考の遅鈍性とあいまって、多次的にP病の行動様式や性格傾向に影響を与えていると思われた。無動症の背景として、認知機能、パーソナリティの要因を明らかにしてきた。今後、これらの背景が無動症にどのような発現の機序として働いているのかを明らかにしていきたい。

表1

KIP(慶応式臨床知能検査)と追加問題

数字復唱	3桁から8桁までの数字順唱各3つずつ 合格
計算	簡単な加減乗算3題と1問合格 全5問
判断	簡単な常識的判断 5問
知識	5指名、1年は何日、首相の名、 金、円、米、金、金の軽重、大都市名6つ
手指構成	左示指右眼逆合掌など手指構成 と43
追加問題	
数字逆唱	2桁から8桁までの数字逆唱各3つずつ
言葉の定義	WAISより言葉の定義の問題 5問
類似問題	WAISより類似問題 5問
動作の転換	ルリヤより、手の標做3問 図形の外標と43

表2-1

KIPの得点の分布

得点 人数	50~60	61~70	71~80	81~90	91~100	平均
19人	1人	1人	7人	6人	4人	81点

表2-2

KIPの項目別の得点の平均

項目 平均	数字 復唱	計算	判断	知識	手指 構成	数字 逆唱	言葉の 定義	類似 問題	動作の 転換	平均
19人	4	3.5	2.9	4.5	4.9	2.3	3.9	3.1	4	3.7

表3. コース立方体

表3-1
評価点の分布

得点 人数	0~20	21~40	41~60	61~80	81~100	101~	平均
時間の	2	6	2	3	2	4	61
時間オーバー	2	6	1	2	0	8	72

表3-2
IQの分布

IQ 人数	50~60	61~70	71~80	81~90	91~100	101~110	111~	平均
時間内の	2	7	2	3	1	1	3	81
時間オーバー -ESME	2	6	1	2	0	5	3	86

表4. コース立方体 課題No7の作成過程

見本図

作成の誤り

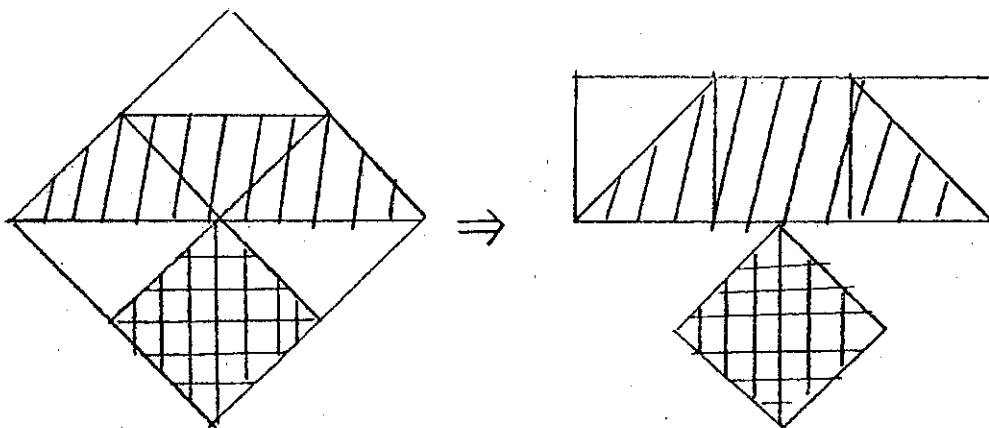


表5. バントン視覚記銘力検査

正確数

正確数	2	3	4	5	6	7	8	9	平均
人数	1	1	5	4	2	4	0	1	4.7

誤認数

誤認数	1,2	3,4	5,6	7,8	9,10	11,12	13,14	15,16	平均
人数	1	2	2	6	4	0	2	1	8.1

表6. Wisconsin card sorting test

達成率%	0	1	2	3	4	5	6	平均
オ-試行	1	5	0	3	1	5	2	3.2
カ-試行	0	4	0	1	4	1	6	4

表7. ①コーズ立方体とKIPの関係

項目	数字 復唱	計算	判断	知識	手指 構成	数字 迷唱	言葉 定義	類似 問題	動作 転換	平均
Aグループ	4.5	4.7	3.7	4.7	5	2.8	4.3	3.2	4.3	4.1
Bグループ	3.7	3	2.1	4.4	4.7	2	3.4	3	4	3.4
Cグループ	3.8	4	3.2	4.4	5	2	4.2	3.6	3.6	3.8

表7② KIPとコース立方体の関係

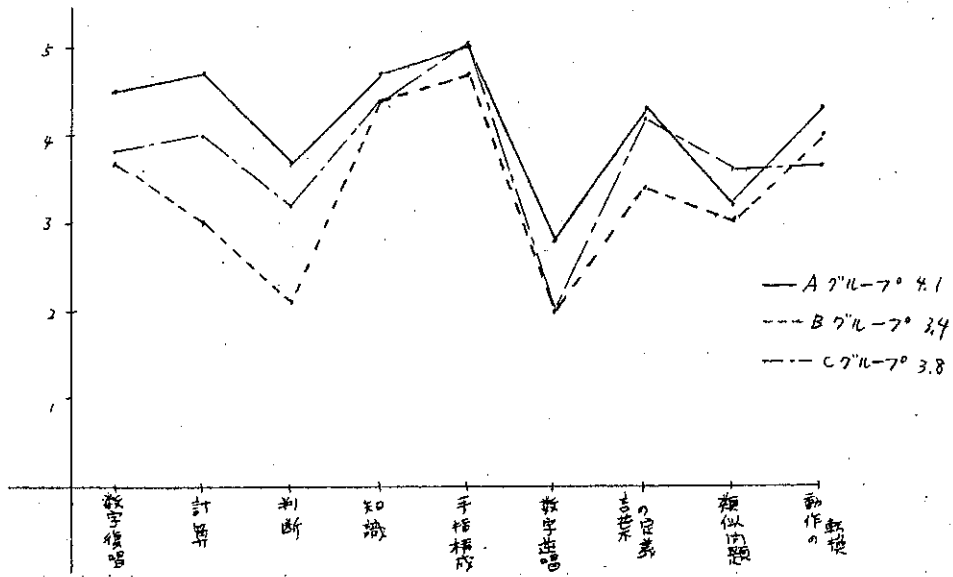
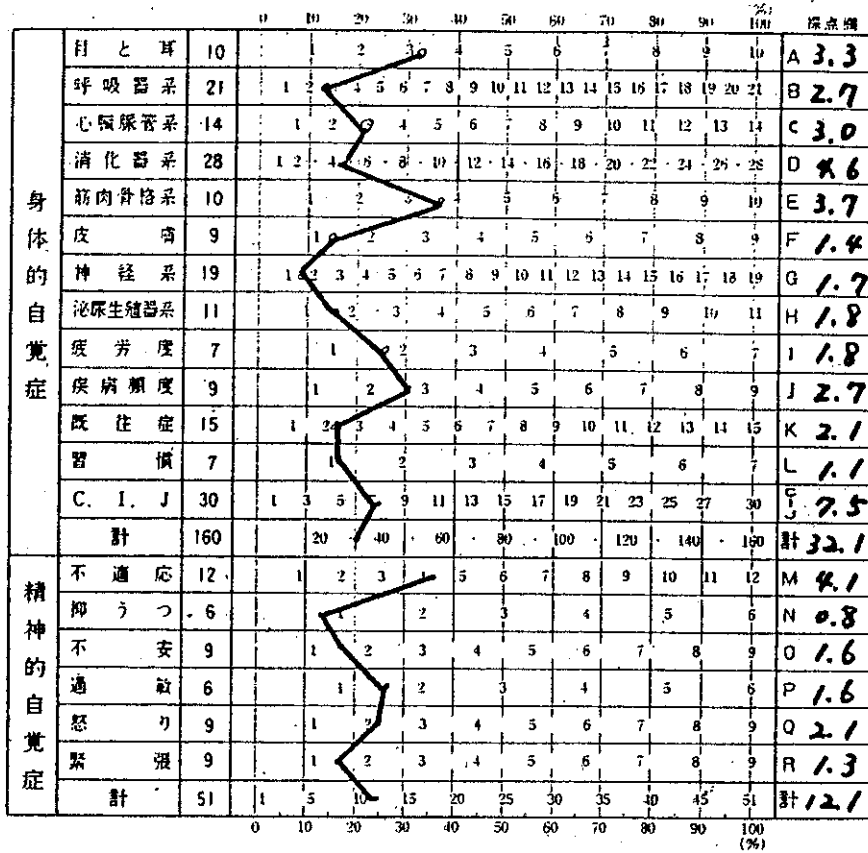


表8 コース立方体とベントン, W.C.S.Tとの関係

グループ	コース立方体	W.C.S.T		
		ベントン 視覚記憶	オ-試行	オ=試行
Aグループ	コース立方体 上位グループ 6人	6.7	5.5	6
Bグループ	コース立方体 下位グループ 7人	4	1.9	2
Cグループ	時間のかかる グループ 5人	5	3.5	5.5

表9 CMI健康調査表

自覚症プロフィール



神経症判別図

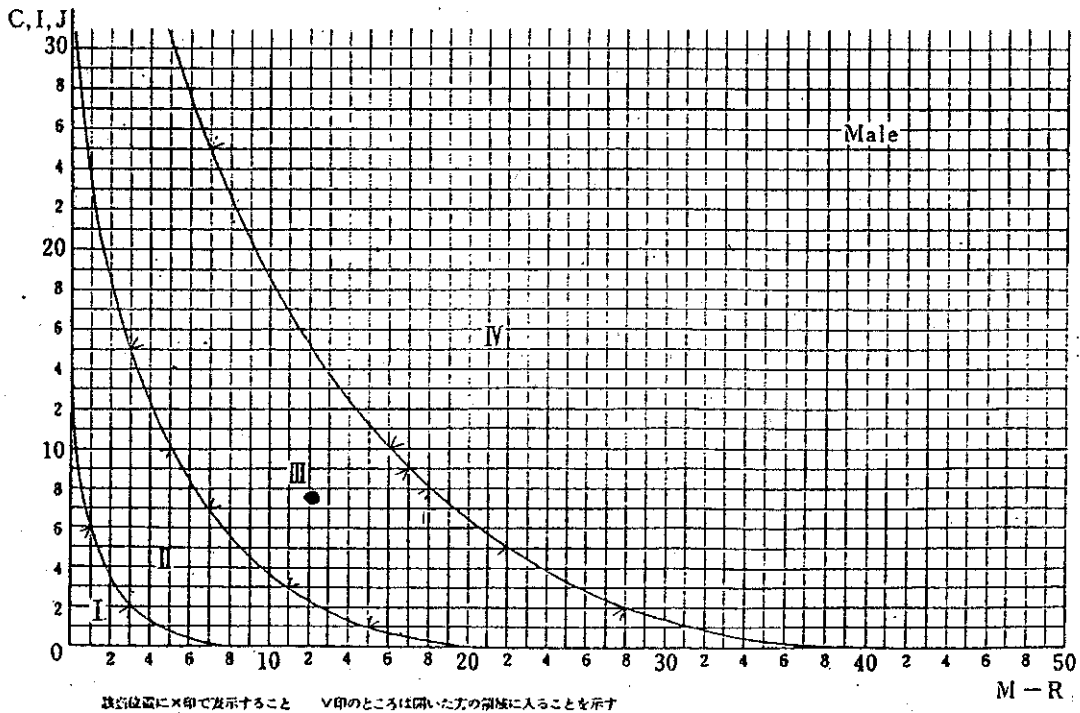


表10 CMI 特異的精神的自覚症

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	計	
特異所見								注													
1 憂鬱					*																1
2 希望がない					*											*					2
3 自殺傾向				*	*																2
4 神経症の既往			*										*								2
5 精神病院入院既往																					0
6 家族精神病院入院既往																					0
7 易怒性				*	*										*						3
8 強迫勸念																					0
9 理由のないおびえ																					0

注 症例8はCMIを施行していない

表11 Y-G性格検査

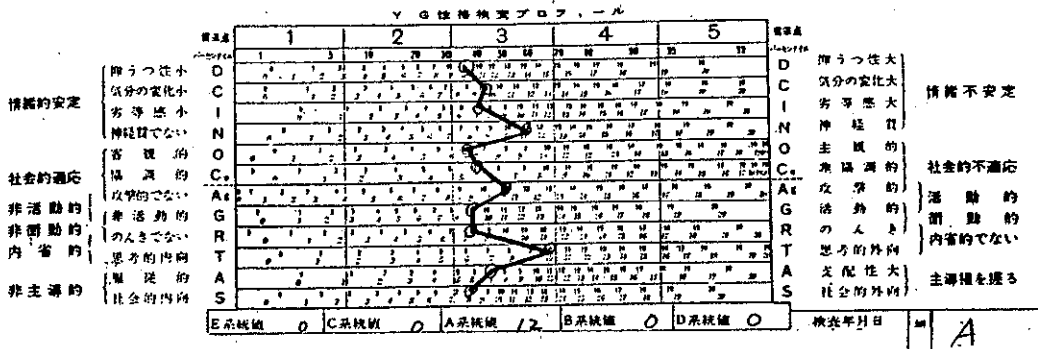


表12 TEG エゴグラム・プロフィール

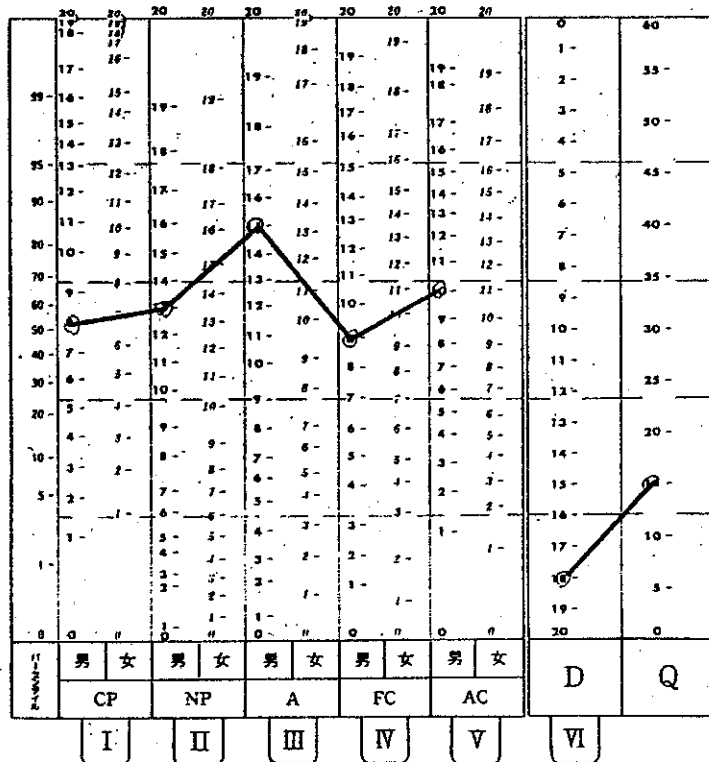


表13 アンケート調査

1 性別	男14名	女5名	計19名
2 年齢	最高77歳	最低47歳	平均63.5歳
3 経過	最長15年	最短1年	平均6.1年
4 趣味	有15名	無4名	
5 嗜好	有12名	無7名	
6 家族構成	単身0名	夫婦のみ8名	その他11名
7 学歴	中卒以下5名	高卒5名	大卒9名
8 職業	自営業1名	サラリーマン9名	無職9名
9 信仰	有5名	無14名	
10 入院回数	0 6名	1回 5名	2回 6名 3回以上 2名
11 手術歴の有無	有11名	無8名	
12 他の合併症	有5名	無14名	
13 性格	神経質=几帳面	10名	
	普通	1名	
	内向的	2名	
	外向的	1名	
	温和	2名	
	身勝手	1名	
	静か	1名	
	神経質でない	1名	
	悩まない	1名	
	短気	2名	

表14 反抗期の有無と病識の有無の関係

	病識 有り	病識 無し
反抗期 有り	5	0
反抗期 無し	13	1

夕刻から増強するジストニアを呈するテトラヒドロビオプテリン欠乏症の1例
—ジヒドロプテリンリダクターゼ欠損症—

北海道大学 小児科 植竹 公明 (現 瀬川小児神経学クリニック)
北海道大学 小児科 梶井 直文
大阪市立大学 小児科 新宅 治夫

テトラヒドロビオプテリン (以下BH₄) は、フェニルアラニン (以下Phe) の水酸化反応とセロトニンおよびドーパミンの生成に関与する重要な補酵素である。その欠乏症では高Phe血症と、筋緊張低下、知能障害、痙攣、ジストニアなどの神経症状を呈し、Phe制限食により血中Pheは低下するが、神経症状は改善せず、旧くは悪性高Phe血症と呼ばれていた。BH₄欠乏症は、BH₄合成の障害と、酸化型のキノノイド・ジヒドロビオプテリンを還元し再利用するジヒドロプテリンリダクターゼ (以下DHPR) 欠損の二つに大別される。(図1)

今回我々は、夕刻から増強するジストニアを呈し、L-ドーパおよび5-ヒドロキシトリプトファン (以下5HTP) にBH₄の併用が有効であったDHPR欠損症の1例を経験したので紹介する。

症例 11歳男児。両親は血族結婚ではない。生後2ヶ月より夕刻から増強するジストニアと知能障害、進行性の脳内石灰化を呈し、常食下で血中Pheが4.25 (正常0.74±0.14) mg/dlと中等度高値を示したため、BH₄欠乏症を疑った。ジストニアは朝食頃より頸部・体幹および四肢に認められたが、左右および上下肢の間に差はなかった。午前中は歩行は介助で、また便所での排尿とスプーンでの摂食は独力で可能であったが、夕刻になると全身の筋緊張が著明に亢進し、後弓反張となり、排尿と食事もベッド上で全介助を要した。この様なジストニアは、睡眠中は消失した。

脳CTスキャン検査では、3歳時には異常を認めなかったが、9歳時から被核と前頭部および後頭部の灰白質・白質境界部に進行性の石灰化を認めた。

方法 赤血球DHPR活性は、荒井らの方法で測定し、髄液、血漿、尿中のプテリン分析は福島Nixon法で行った。

結果 赤血球のDHPR活性は、患者で正常コントロールの0%、父親38%、妹43%、兄97%で、患児をDHPR欠損症と診断した。また母親については測定できなかったが、両親と妹がヘテロ接合体と推測した。

ネオプテリン (Ne)、総ビオプテリン (Bi)、Ne/Bi比およびBH₄は、髄液と血漿でNe/Bi比が低値、BH₄は髄液、血漿、尿でいずれも低値を示したが、尿中Ne/Bi比は正常であった。(表1)

臨床経過は、L-ドーパ800~1000mg/日またはL-ドーパ/カルビドーパ合剤200/20mg/日投与により、日中のジストニアは軽度となり、独力で走行や箸の使用も可能となったが、夕刻からの後弓反張様のジストニアは改善しなかった。

次にBH₄ 4mg/kg/日の併用により、夕刻からのジストニアの悪化が消失し、症状の日内変動が目立たなくなった。

さらに、5HTP 5mg/kg/日を併用したところ、構音障害が軽度となり、多弁となった反面、言動が粗暴となった。5HTPを2mg/kg/日に減量したところ、構音障害の改善は同程度で、問題行動を認めなくなった。しかしBH₄、L・ドーパ、5HTPの三者併用でも、腰椎穿刺、擁護施設からの外泊、運動会などの精神的ストレスがある場合、その前夜から後弓反張を伴うジストニア姿勢が増悪することは依然残っていた。

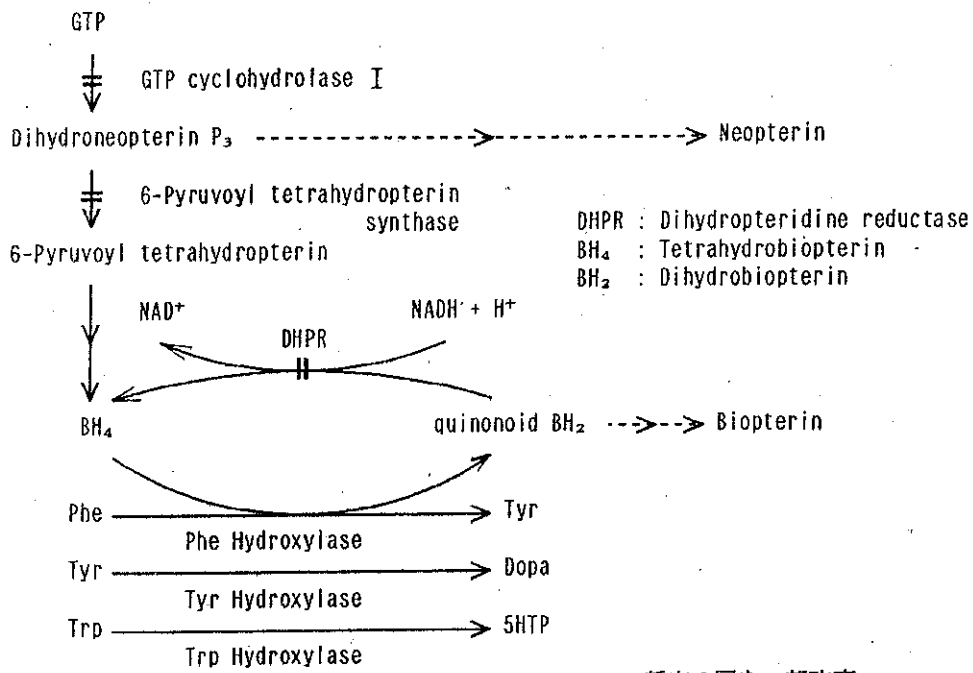
一方DHPR欠損症では髄液の葉酸欠乏をも合併することが報告されているため、L・ドーパ/カルビドーパ 200/20mg/日、5HTP2mg/kg/日、BH₄ 4mg/kg/日内服下で、ロイコボリン葉酸15mgを朝1回8日間静注した。ロイコボリン葉酸の併用によって、腰椎穿刺などのストレス負荷時にも、ジストニアの増強を認めなくなった。(表2)

なお後日BH₄を一時中止したところ、併用以前よりもジストニアは昼夜ともに悪化し、患者は昼食後より頸部後屈と四肢および体幹のジストニアで歩行困難になり、BH₄の再開で回復した。

考察 BH₄はドーパミンとセロトニンの合成を促進するばかりでなく、最近では神経終末におけるドーパミン遊離を直接刺激する作用も報告されている。しかしBH₄は、血液脳関門をほとんど通過しないため、BH₄欠乏症では一般にBH₄の補充方法のみでは不十分で、Phe制限食、L・ドーパ、5HTPの併用が必要と考えられており、BH₄補充療法の意義は完全には解明されてない。特にBH₄欠乏症において、BH₄補充によって明らかな神経症状改善を示さぬにもかかわらず、BH₄の中断により、開始前よりも神経症状が悪化する場合もある。この事はBH₄補充によって、ある均衡に達していたモノアミン系に何等かのアンバランスが生じるためと推測されるが、残念ながら我々はBH₄中断時に、生化学的検索を行っていない。いずれにしてもBH₄補充療法には、断薬時の症状のリバウンドも含めて十分な注意が必要と考えられる。

一方脳内における葉酸の還元にはDHPRが関与するため、DHPR欠損症では脳内の葉酸欠乏を合併することが知られているが、BH₄合成障害では葉酸欠乏を合併せず、かつ我々の調べた範囲では脳内の石灰化を示さない。しかし白血病のメソトレキセート大量療法や先天性の葉酸代謝異常でDHPR欠損症に類似した脳内石灰化の報告があることより、本症における脳内石灰化の原因は、葉酸の欠乏によると推測される。

BH₄欠乏症の発生率は、出生100万人から150万人に1人と推測され極めて稀な疾患である。先天性代謝異常スクリーニング開始後、小児例の報告が増加しているが、BH₄欠乏症では血中のPheが4mg/dl未満の境界値を示すことがしばしばあり、スクリーニングで見落とされ、原因不明のジストニアと診断されている例が少なからず存在すると思われる。その診断には、酵素活性の測定が不可欠であるが、乳幼児期発症の、殊に高Phe血症を伴うジストニアでは、鑑別すべき重要な疾患の一つである。



新宅の図を一部改変

図1. BH₄ の生合成系とBH₄ 欠乏症

表1. 髄液、血漿、尿中のアテリン分析

	Neopterin(Ne)	総Biopterin(Bi)	Ne/Bi比	BH ₄ %
髄液 pmol/ml (正常)	14.4 (9-20)	24.8 (10-26)	0.58 (0.7-1.3)	0.0
血漿 pmol/ml (正常)	26.0 (10-26)	54.8 (6-10)	0.47 (1.5-3.0)	0.0
尿 nmol/ml creat (正常)	1047 (500-900)	1136 (630-1330)	0.92 (0.5-1.0)	9.2

表2. 薬剤による臨床症状の変化

	体幹・四肢 日中	ジス 四肢 夜間	ト 球症状	ニア 後弓反張姿勢 夜間	ア ストレス下	言動の 粗暴化
① L-Dopa /Carbidopa	↓	→	→	↓	→	-
② ① +BH ₄	↓	↓	↓	↓	→	-
③ ② +5HTP 5mg/kg	↓	→	↓	↓	→	+++
④ ③ +5HTP 2mg/kg	↓	→	↓	↓	→	-
⑤ ④ +Folic acid	↓	↓	↓	↑↑↑	↑↑↑	-
⑥ ④ +Folinic acid	↓	↓	↓	↓	↓	-

Corticobasal degenerationの臨床症状とMRIの検討

埼玉医科大学 神経内科

岩崎 慎一

榎林 洋介

岩崎 章

高草木 護

濱口 勝彦

1968年 Rebeiz et al.は、前頭葉、前頂葉の皮質と大脳基底核、歯状核、赤核、青斑核に変性を認める3例を、corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasiaの名称で報告した。その後、同疾患の報告はなかったが、1989年 Gibb WRG et al.により Corticobasal degeneration (CBD) として3例が記載され、最近、注目を集めている。われわれは、CBD と考えられる2例を経験したので、その臨床症状とMRI所見について述べる。

症例:

1. KI、72歳、女性、無職

既往歴 特記することなし

主訴 呂律が回らない

現病歴 1985年1月 呂律が回らないことに気づいた
9月 当科初診。仮面様顔貌、構音障害、左手指静止振戦、頭部の左右への振戦、腕振り減少、不安定歩行、姿勢反射障害を指摘される
88年5月 構音障害高度、左上下肢に著明な歯車様固縮、左上肢回内回外試験拙劣、両上肢姿勢振戦
89年4月 歩行困難、方向転換不安定
11月 観念運動失行、両側Babinski徴候
90年1月 支持歩行、日常動作要介助
2月 Trihexyphenidyl 4mg 開始
3月 左下肢の踏み出し改善
6月 立体覚障害、右上肢運動持続困難

CTスキャン前頭葉の萎縮がみられ、側脳室の拡大がみられた。

MRI 所見 中脳被蓋と橋に萎縮がみられ、前頭葉と前頂葉の皮質の萎縮も確認された。

2. HK、63歳、男性、無職

既往歴 特記することなし

主訴 右手が震える

現病歴 1986年12月 動作の際に右手が震える
87年 3月 当科初診。仮面顔貌、両上肢固縮、無動、姿勢振戦、小股歩行を指摘される
89年 1月 L-dopa無効、日常動作要介助
12月 すくみ足
90年 3月 小声、嚔声、palilalia、口部顔面失行、水平・垂直注視麻痺、

立体覚障害

CTスキャン前頭葉および前頂葉の皮質の萎縮と第三脳室、側脳室の拡大を認めた。

MRI 所見 中脳被蓋および前頭葉、前頂葉の皮質に萎縮が確認された。

考案：提示した2例は、パーキンソン徴候に加えて、前頭葉や前頂葉皮質の徴候を示し、放射線学的に大脳皮質には萎縮以外の所見を認めず、CBDと考えた。症例1は姿勢反射障害が著明であり、症例2は水平・垂直注視麻痺が目立ち、進行性核上麻痺との症候上の類似点が見られた。CTスキャンとMRIで、2例に、前頭葉や前頂葉の皮質の萎縮があり、MRI上、症例1では中脳被蓋と橋の萎縮、症例2では中脳被蓋の萎縮がみられ、こうしたMRIの所見がCBDの診断に役立つと考えられる。また、症例1では、固縮と無動にtrihexyphenidylの大量療法が著効を呈した。

参考文献：

1. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP: Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. Arch Neurol, Chicago 18: 20-33, 1968.
2. Case Records of the Massachusetts General Hospital Case 38-1985. New Engl J Med 313: 739-748, 1985.
3. Gibb WRG, Luthert PJ, Marsden CD: Corticobasal degeneration. Brain 112: 1171-1192, 1989.

71

Palatal myoclonusを伴った脳卒中後振戦

—二症例のMRIとVideo呈示—

国療宮城病院 脳神経外科 臨床研究部

大概 泰介 木村 格 成川 弘治

笹生 俊一

東北大学 脳研究所 脳神経外科

大和田祐二 城倉 英史

吉本 高志

脳卒中後、麻痺の改善に伴い粗大な振戦様の不随意運動が出現する場合があります報告例が散見されるが、病巣の正確な部位などその病態については不明な点も多い。

今回、MRIにて病巣を確認しえたpalatal myoclonusを伴う脳卒中後不随意運動の2症例を経験したので、Videoもあわせ呈示する。

症例1は、62歳女性で左片麻痺、複視で発症、約10ヶ月後より、左上下の粗大な振戦様不随意運動が出現してきた。神経学的には、右動眼神経不全麻痺（下斜筋）、左半身の不全麻痺、運動失調、及び全知覚低下、palatal myoclonusを認め、不随意運動については、安静座位で左肩を中心に振戦様の動きあり、姿勢時、動作時とも上肢にmyoclonus様の激しい動きが誘発された。MRIでは右中脳赤核の尾側かつ背側に位置するT2高信号域を認め、この病巣により、中心被蓋路、結合腕及び内側毛帯に損傷が及んでいるものと推測された。症例2は、42歳男性で橋出血によりMillard-Gubler症候群を呈し、片麻痺の改善とともに約6ヶ月後より右上肢の動作時の不随意運動が出現している。神経学的には、左6、7番の脳神経麻痺と右軽度不全片麻痺、交叉性全知覚低下、palatal myoclonus及びopsoclonus、姿勢時、運動時に上肢の粗大なmyoclonus様不随意運動を認めた。MRIにて橋中部左背側に、中心被蓋路、中小脳脚を中心に病巣を認め、結合腕及び内側毛帯にも損傷が及んでいると推測された。

文献

- 1) Masucci E, Kurtzke J: Palatal myoclonus associated with extremity tremor. J Neurol 236: 474-477, 1989.
- 2) Tahmoush AJ, Brooks JE, Keltner JLK: Palatal myoclonus associated with abnormal ocular and extremity movements. Arch Neurol 27: 431-440, 1972.

脳動静脈奇形（精神運動発達遅延、てんかん、左片麻痺）例にみられた不随意運動

埼玉県立コロニー嵐山郷

岩崎 章

新井 幸男

松井 紀

八坂 篤

症例：17歳女性。

主訴：左側上肢中心に見られる捻るようなゆっくりとした不随意運動。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：胎生期母親が妊娠中毒症に罹患。帝王切開にて出産され、仮死状態であった。満期産にて保育器は使用せず、黄疸は普通。出生時体重3700g。母子ともに出産後14日で退院。発育歴では、頸定2~3ヶ月、寝返り5~6ヶ月、独坐7~8ヶ月、ひとり立ち11ヶ月、独歩1歳3ヶ月（転倒しやすい）、有意語11ヶ月（ワンワン、パパ、マンマ）であった。生後20日肺炎にて2週間入院した。6ヶ月の時、熱発時（38~39度）に約20分間の全身痙攣を認めた。以後、2、3度同様の発作を認めたため9ヶ月時、日赤医療センターを受診、脳血管造影にて左前頭部と後頭部の動静脈奇形と診断され、11ヶ月で左前頭部にクリップ術を受けた。しかし、その後無熱性の痙攣発作も認めるようになった（発作型は全身痙攣と片側上肢を伸展し、頭を伸展した上肢の側へ回旋する約2~3分間の発作）。以後精神運動発達は遅く、6~8歳で単語は、30語ぐらい、2語文は現在17歳でも言えない。月に数回であった痙攣発作は、8歳時に痙攣重積があった頃から増加した。言葉の数も少なくなり、身体がふらつき、転倒し易くなった。12歳頃から発作は減少し、現在1ヶ月に1回程度で5分以内の全身痙攣を認めている。

現病歴：12歳頃から左肩を中心にした捻るようなゆっくりとした不随意運動が、左半身、ときに全身に認められ、30分以上続くこともあり、エスクレ座薬を使用すると消失する。かならず夕方に出現し、疲れた日に多い。痙攣発作が激減した16歳頃からこの不随意運動は頻回に認められるようになり、1週に1回程度となった。この他にいつ頃からかは不明であるが左側上肢と頸部を中心に規則的に揺れ動く不随意運動を認めるようになった。

一般所見：身長145cm、体重45kg、頭囲54cm、体格中等度。左側頭部から前頭部に手術跡。全身多毛で歯肉の増殖あり。皮膚の色素沈着所見なし。日常生活動作は自分で靴を履いて歩行ができ、スプーン、箸をもって食事ができる。右手でボタンをはめ、更衣は半介助で可能。

神経学的所見：脳神経系は視力、眼底に異常なく、対光反応、輻輳および眼球運動は正常。眼振なし。顔面の感覚障害はなく、右眼の閉眼力は軽度低下。難聴、嚥下障害はなく、舌の萎縮、運動障害もない。運動系では、筋萎縮はなく、筋緊張は両上下肢が対称性に軽度rigospastic。痙性歩行。左側肘関節屈曲、左手関節は、やや回内位、脊柱は左側に側屈、左肩を下げ、頭部は左に回旋し、前屈している姿勢が多いが仰臥位では、この姿勢から開放される。左手で物を持ったり、掴んでいることはできるが、左上肢を伸展して掴むことが困難である。左側前腕の4Hzの規則的な回内・回外運動とこれに同期した右胸鎖乳突筋の規則的な収縮運動が立位や運動開始時から運動中にみられやすい。対象物に近づくときに揺れが大きくなる傾向はない。右上肢の運動でもこの揺れが誘発される。仰臥位安静時でこの揺れは抑制され、左側前腕回内・回外運動において強い。この運動は、朝・夕ともに

出現し、睡眠により完全に抑制されるが、日内変動は示さない。主訴の不随意運動が出現するとき患者は、腹臥位ないし、仰臥位をとり、唸りながら頸部を左右、後部に突出し肩関節を回し手関節を捻る。軀幹は左右に捻ったり、後ろに反ったりする。両下肢は、足首を捻りながら股関節で屈曲・伸展を繰り返す、膝をばたつかせる。このため、立ち上がろうとすることができない。腱反射は両側上下肢で著明に亢進し、下顎反射亢進、ホフマン・バビンスキー反射は両側ともに陽性。感覚系は、特記すべき異常は認めない。

検査成績：血算 異常なし。血清化学は γ -GTP 91U/I以外正常。免疫グロブリン 正常。血中乳酸・ピルビン酸 正常。血中アンモニア 正常。アミノ酸分析 異常なし。抗てんかん薬血中濃度 PHT 14.4 μ g/ml、VPA 65 μ g/ml。脳波 右前頭部優位に棘波、ないし棘徐波が出現し、対側に及ぶ。不規則棘徐波の二次性全般化。CTスキャン 左前頭葉にクリップによる高吸収域あり、左前頭葉萎縮および小脳のびまん性萎縮。基底核は異常所見なし。

Epis
dystonia
reactive, - stereotyped
psychogenic
dystonia
behavior

V3

持続性不随意運動を呈したMSの1女性例

北里大学東病院

神経内科

長谷川一子

古和 久幸

熊谷 典子

遠藤 一哉

梁 正淵

症例： N.T. 28歳女性。(02-95-621)

主訴： 不随意運動。開口障害。

現病歴： 生来健康であったが昭和52年(15歳)右視力低下し、慶応大学で球後視神経炎と診断され加療を受けた。

昭和53年左、昭和54年右球後視神経炎。これによりMSと診断された。

昭和56年排尿障害を認め、明らかな麻痺は認めなかったもののステロイド療法を受け軽快した。

昭和60年、歩行が不安定となった。歩行不安定となって2ヶ月した頃から頭部、および上肢に振戦が出現した。

昭和61年頃から話し方がゆっくりしてきた。

昭和61年、歩行障害と上肢、頸部の振戦を主訴に都立神経病院に入院し、chronazepam、corhitinの投与を受け若干不随意運動は軽快し退院した。

昭和61年10月歩行不能。11月頃から不随意運動の増強および失禁状態となり再入院した。

この頃母親が鬱病となり、精神病院に入院し、これとほぼ同時期にmuteとなった。不随意運動に対して再度PSL、chronazepam、5HTP、carbidopa、depakenの投与を試みるも効果が安定せず中止となった。不随意運動は認めるものの何とか歩行可能となり、数語は話すようになったため昭和62年2月退院した。

その後徐々に歩行困難が増悪したが家人と病院とのtroubleが絶えず、自宅療養となり63年6月には車椅子生活となった。

昭和64年1月坐位保持困難、経口摂取困難となり不随意運動も増強し、発熱も加わった為来院し入院となった。(昭和63年頃からはいっさいの薬物療法を受けていない。)

既往歴： 特記することなし。

家族歴： 母-鬱病

現症

一般身体現症： 特記することなし。

神経現症：

意識： 開眼しているがまったく発語せず問いかけに対する反応も不明瞭でmuteの状態。

動作での応答では左上肢のみであるが挙上可能な時もある。

脳神経系： II-視神経萎縮

瞳孔正円同大。対光反射(-)

眼位および眼球運動-明らかな異常眼球運動は認めず左右眼は同期性に動く。右側に偏位していることがおおい。

顔面は対称で明らかな顔面麻痺はない。咬筋を中心に律動性の不随意運動を認める。開口は不能。咽頭境下ではこの不随意運動は咽頭、声門に認められた。また、

時に顔面にspasm様の不随意運動が数分から数十分間の間隔で数秒間持続して認められた。舌には明らかな不随意運動は認めない。

運動系：四肢は屈曲拘縮位にある。左上肢のみ何とか随意に伸展が可能である。左右共にリズムカルな不随意運動を認めるが、この不随意運動は精神的な刺激や、他動運動、不快刺激で増強し、安静時および睡眠時(?)に消失する。深部反射は上下肢共に±。Babinski右(+)
左拘縮強く判定保留。

snout(+)
sucking(+)
forced grasping両側(+)

発汗レベル(-)
失禁状態。

検査データ：

尿便、血算、一般化学には異常を認めない。

髄液；細胞33/3、蛋白44mg/dl oligoclonal band(-)

その他：

脳波：彌慢性徐波（θ波中心）

SEP、SSEP：誘発不能。ABR：I波のみ誘発(+)

ENG-4-5HZのocular myoclonusを認め、これは時にopsoclonus様となる。

MRI：当日供覧。

問題点

MSでは持続性の不随意運動は比較的まれと考えられる。本症例での不随意運動の責任病巣は？

V4

小児期に発症し、徐々に増強する不随意運動を呈する若年男性例

北里大学東病院

神経内科

長谷川一子

古和 久幸

三富 哲郎

症例： H.T. 16歳男性。(05-16-414)

主訴： 増強する四肢の異常運動

現病歴：母親が妊娠中に妊娠中毒になりかつ、逆子の為何回か回転術を施行されていた。分娩時に臍帯が巻き付いて仮死状態だったという。蘇生後すぐに啼泣し以後、頸定、立位保持に関しては特に遅延せず正常範囲だったという。しかし、1.5歳になっても歩行開始がなかったため、国立小児病院を受診したところCPと言われた。特に加療なかったが、歩容は正常でなかったが2歳頃から歩行開始。

その後、歩容は相変わらず正常でなかったが放置していた。ついで、小学校入学し、成績は中の上であったが、水を飲む際に体が振るえたり、書字の際に線が震えたりすることに気づかれていたが、特に支障を来すほどではなかったため放置していた。中学校時代はクラブ活動としてサッカーをしていたがずっと補欠だったという。県立高校に入学した頃から書字の際の線の震えがひどくなり、また緊張時に手指は前腕に大きな不随意運動が認められるようになった為来院。なお、下肢については来院時も正規の授業での1500Mマラソンが十分走れる状態だった。現在、CPとの診断の基に上肢機能障害ということで1種2級と判定されている。

既往歴：特記することなし。

家族歴：特記することなし。

現症

一般身体現症：顔貌はビデオの如く細長く、細い目をしている。体格も細長であるが、プロポーションは保たれている。皮疹貧血黄疸なし。胸腹部にも異常なし。

神経現症；精神状態、知能異常なし。

脳神経系：両側胸鎖乳突筋肥大(+)

運動系：顔面grimacing(+).ビデオで示すような頭部前屈運動と上肢および体幹に振戦および、ミオクローヌス様不随意運動を認め、これらは精神的緊張および運動負荷で増強した。筋トーンはdystonic.四肢筋には明らかな萎縮や肥大は認めずまた、筋力は正常。深部反射異常なし。病的反射なし。

感覚系：異常なし。

明らかな小脳症状は認めない。

検査データ：

尿便異常なし。血算正常。一般化学正常。(Cu79mcg/dl、セロプラスミン20.9mg/dl)

髄液；細胞 5/3、蛋白30mg/dl。免疫学的検査；自己抗体なし。

その他：

表面筋電図；当日供覧

頭部、胸部、腹部レ線：異常なし。

MRI：当日供覧。

経過： ミオクローヌスを主体とした病態と考えchronazepamの経口投与を開始した。投与開始後不随意運動は若干軽快し、所持がやや容易となり通学を続けている。

書き

問題点

1. 病因は何等かの周産期障害によるとしてよいか？
2. 不随意運動はミオクローヌスを主とし、ジストニア様不随意運動を加味した状態としてよいか？
3. 診断は？
4. 治療方針として何か他の方法はないか？

V5

RETT症候群の常同運動－他疾患と思われる症例との比較

国立精神神経センター武蔵病院 小児神経科

花岡 繁

目的

RETT症候群は1) 女性発症 2) 発育の退行 3) 手の常同運動 4) 失調性歩行 5) 癲癇を主症状とする原因不明の疾患であり、中でも手の常同運動は特徴的であり診断の大きな根拠の一つとなる。しかしその診断はあくまでも臨床診断であり、非典型例との異同が時に問題となる。そこでRETT症候群と診断された症例を他疾患と思われる症例と比較する事によりその常同運動の様式の特徴を明らかにしようと試みた。

方法

対象はRETT症候群と診断された女児4名(R1-4) 13 partial trisomyの男児1名(M) 新生児期、周産期に各々異常を持つ女児2名(F1,2)である。各症例に呈しビデオを中心に運動の様式をいくつかの構成要素に分けて解析を試みた。なお、対象患児の何れもが重度の知的障害、癲癇、失調性歩行または歩行障害を認める。

結果

検討症例における常同運動は、その上腕における運動の範囲が遠位且つ縮小するほど周期が短くなる傾向があり、R1-4はF1,2,Mとの中間に位置する。またR1-4では運動に左右同期性があり、優位側の肘部の屈曲を伴う事が特徴的であった。

Stereotype mov.

76
ジストニア・パーキンソニズム症候群
—抗コリン剤へ良好に反応し、L-DOPAの有効でない2症例—

鹿児島大学 第三内科 薬理

野元 正弘

厚地 弘子

町頭 孝一

納光 弘

症例1

42才、女性。生来健康であったが、35才の時誘引なく左下肢を引きずるようになる。2年後、左肩を挙上し左上肢を外転するジストニアと頭部の捻転するジストニアが出現した。症状は漸次悪化し、42才でblepharospasmが始まり持続している。

体重60kg、身長162cmで奇形なく、知能は正常。Kayser-Fleischer輪はみられない。表情は仮面様顔貌で頸部と四肢に筋固縮がみられる。著明なblepharospasmと斜頸がみられ、随意運動や精神緊張により悪化する。前傾姿勢がみられ、歩行によりジストニアは悪化する。

Myerson徴候は陽性。手指の細かい姿勢時振戦を認める。臨床検査では貧血はなく、赤血球形態は正常、ワッセルマン反応陰性、電解質、BUN、Ca、P、ALP、GOT、GPT、セルロプラスミン、血清銅は正常、尿中、血清のアミノ酸分析に異常を認めない。リンパ球の

lysosomal enzymeは正常、脳脊髄液の細胞数、蛋白、糖は正常、頭蓋X-P、胸部X-P、脳波、頭部X線CT、MRIに異常を認めず。脊髄液のHVAは低値であった。

DOPA/carbidopaの合剤を一日100mgで開始し、300mgを維持量としたところ筋固縮は軽度改善したが、上肢のジストニア、斜頸、blepharospasmは著明に悪化した。次にDOPAを中止し、trihexyphenidil (アーテン[®])を一日4mg投与したところ、筋固縮は軽快し、blepharospasmはほとんど消失し、斜頸も改善し、精神緊張時のみ出現するだけとなった。

症例2

37才、男性。既往歴に特記すべきことはない。29才より右下肢を引きずるようになり、同時に“おじぎ”運動を行うようになった。このような症状は、夕方になり顕著となる傾向があり、次第に悪化していった。しかし脱力はなかった。

身長168cm、体重69kgで知能は正常、Kayser-Fleischer輪は認めない。軽度の仮面様顔貌を呈し、Myerson徴候陽性、筋脱力や萎縮はない。四肢に筋固縮を認める。細かい手指振戦がみられ、2~3秒毎に前屈する体幹の不随意運動がみられた。歩行により前屈運動はより増強される。突進現象と前屈姿勢が認められた。小脳失調症はなく、感覚系も正常で病的足底反射はみられない。

臨床検査では貧血はなく赤血球の形態は正常で、ワッセルマン反応陰性、電解質、BUN、P、Ca、ALP、GOT、GPT、セルロプラスミン、銅は正常、尿中及び血清中のアミノ酸分析に異常を認めない。リンパ球のlysosomal enzymeは正常、脳脊髄液の細胞、蛋白、糖に異常を認めず、頭蓋X-P、胸部X-P、EEG、頭部X線CT、MRIは正常、髄液中HVAは低値であるが日内変動は保たれていた。

当初DOPA/carbidopaを一日750mgまで増量したが筋固縮は軽度改善したものの歩行、体幹のジストニア、無動、突進現象には改善がみられなかった。このためDOPAを中止し、trihexyphenidylを一日4mgより開始し15mgまで増量したところ、体幹、四肢のジストニア

は著明に改善した。無動も改善し農場へ職場復帰した。

考察

パーキンソン病ではしばしばジストニア姿位がみられ、Flexion Dystoniaと呼ばれている。しかしここに呈示した2例の症例のジストニアはFlexion dystoniaではなく斜頸、blepharospasm、上肢のあるいは“おじぎ”様のジストニアであった。ジストニアはL-DOPA加療中のパーキンソン病では比較的よくみられ、L-DOPAの減量、中止あるいは再投与により消失する。特に足のジストニアはDOPA加療中のパーキンソン病症例のOFF期によくみられるもので、朝DOPA服用前によくみられる。しかし呈示した2例ではジストニア出現前にL-DOPAを服用したことはなかった。またパーキンソニズムとジストニアの合併はDOPA-responsive dystoniaや若年発症のパーキンソン病の一部にみられるが、このような症例では下肢の内反位を呈し、L-DOPAにより劇的な改善を示す。パーキンソニズムとジストニアの合併はWilson病、Hallervorden-Spatz病、Gangliosidosis、Lesch-Nyhan症候群、一酸化炭素中毒、脳炎後遺症など種々の病態でみられるが、本態性と考えられる例も報告されている。この2症例は35才、29才で発症し、ジストニアとパーキンソニズムを呈し、L-DOPAは有効でなくtreihexyphenidylが有効であった。このような症例の位置づけについて御検討、御教示をお願いします。

まとめ

ジストニアとパーキンソニズムが合併した変性疾患と考えられる2症例（ジストニア・パーキンソニズム症候群）を報告した。このジストニア・パーキンソニズム症候群ではL-DOPAは有効でなく抗コリン剤へ良好に反応した。

12/VII '90

脳基底核疾患における覚醒時衝動性眼球運動とREM睡眠時急速眼球運動の関連性について

瀬川小児神経学クリニック

瀬川 昌也

福田 秀樹

植竹 公明

野村 芳子

岡崎国立生理学研究所

彦坂 興秀

はじめに

覚醒期の随意的な衝動性眼球運動（サッケード saccade）の発現に、脳基底核の尾状核→黒質網様部→上丘に至る系が関与していることが明らかにされている。我々は、種々の脳基底核疾患の研究からREM睡眠中に生じる急速眼球運動（REMs）に対しても、この覚醒期のサッケード発現機構が関わっている可能性を示唆してきた。

本研究では、片側性あるいは両側性に脳基底核に局限した器質性病変をもつ症例を対象に、覚醒時のサッケードとREM睡眠中のREMsを検索し、これらに脳基底核が如何に関与しているかを検討した。

対象と方法

1. 対象

CTまたはMRI上、被殻を含む脳基底核に器質性病変を持つ6症例（片側3例、両側3例）を対象とした（表1）。

2. 覚醒時サッケードの検索

覚醒時の眼球運動の測定は、睡眠ポリグラフと同時期に行った。用いた眼球運動課題は、視覚誘導性サッケード（visually guided saccade, VGS）課題と記憶誘導性サッケード（memory guided saccade, MGS）課題であった。これらの2つの眼球運動課題呈示時のサッケードの解析では、固視点のLEDがOFFとなり、ターゲットのLEDがONになったときに生じる最初のサッケードの潜時、角速度、及び振幅を算出した。

また、これらの課題呈示前後の自発性のサッケードを観察した。この他、追跡性眼球運動、視運動性眼振を測定し、病変部位との対応関係を調べた。

3. REM睡眠時のREMsの解析

従来の方法に従い眼球運動と体動を検索した。眼球運動の記録は、水平方向についてのみ記録した。REMsの計測は、睡眠ポリグラフの記録紙上で立ち上がり角度が30度以上のものをREMsとして、左方向と右方向のそれぞれの出現回数を数え、1時間当りの眼球運動数を求めた。

結果

1. 覚醒期のサッケード

覚醒期のサッケードに関する検索結果を表2に示した。

片側脳基底核に病変を持つ3症例についてみると、VGSとMGSのいずれか一方（症例KS, TH）、あるいは両者（症例TM）で、病変部位と同側方向へサッケードの最大角速度が増す（亢進）か、対側へのサッケードがターゲットの位置に到達せずにhypometricと抑制された（症例TM, TH）。これらのhypometricであった症例には、罹患側へ不随意的に生じる

サッケードが観察された。両側性病変を有するが被殻病変が左側優位の症例RMは、VGSとMGSともに、左側優位の片側性病変を持つ症例と同様の結果が得られた。他の両側性病変の症例は、病変部位とサッケード特性との間に、必ずしも一貫した傾向が見いだされなかった。

これらの所見をもとに、病変部位とサッケードとの関係を図1A,Bのa,bに示した。

2. REM睡眠時の急速眼球運動

図1-Aに示したように片側性の3症例についてみると、REMsの単位時間の出現回数は病変部位と同側へ向くものが対側に比して多かった。このREMsの方向性に見られる左右差は、覚醒期のサッケードの左右差と対応するものであった。

両側性に病変を有する症例のうち、左被殻に優位病変を持つ症例RMは、上記の片側性病変の結果と同様の傾向を示した。症例KKは左側へのREMsが多かったが、覚醒期に不随意的な左側へ高振幅サッケードと右側へはsquare wave jerkであり、覚醒期のサッケードとの関連性が不明であった。症例SOでは病変と同側のREMsが多かったが、覚醒期のサッケード特性の左右差とに対応が不明瞭であった。

考察

1. 覚醒期のサッケードと病変部位との関係

片側性病変の3症例と被殻病変に左右差を持つ両側性病変の1症例では、VGSとMGSのいずれか一方、あるいは両者に、病側または優位罹患側へ急速に、また対側へは緩徐になる傾向が認められた。これらの症例においてこのように左右差が現れ、また両側性病変をもつ症例KKで左右差が明瞭でなかったことは、基底核がサッケードに関与していることを強く示唆している。

基底核の主要なサッケード発現機構としての尾状核→黒質網様部→上丘系は、GABAを伝達物質とする2重抑制系とされる。この尾状核→黒質系は、特にMGS課題のように、目を向ける位置を記憶し、予想して生じるサッケードにおいて強く機能している。

片側性及び両側性に被殻病変を伴う3症例(TM, KS, RM)において、VGSの特性に左右差が認められた。本症例の結果は、脳基底核には、被殻それ自体が視覚誘導性によって生じるサッケードと関係していることを示唆しているのかも知れない。

2. REM睡眠時の急速眼球運動

REM睡眠中のREMsの単位時間あたりの出現回数は、片側性病変の3症例と両側性病変症例RMにおいて、病変（特に被殻）と同側へ向かうREMsが対側に比して多かった。両側性に病変を持ち明らかな左右差を持たない症例では、左側へ向くREMsが増加していた。これは、正常者が右向き優位のREMsであることに比して異常であり、右ドーパミン神経の低活性、あるいは左側線条体がより罹患されていることが示唆された。覚醒時のサッケードの方向性と病変部位との関係がREMsの出現数の左右差と対応したことは、REMsの発現に対して、覚醒期のサッケードと同様の機構が関与していることを示唆している。

表1. 本研究における基底核病変を有する症例の病変部位

症例	年齢	性	障害部位
[片側性]			
T M	7y	M	左被殻 (右半身ジストニー)
K S	11y	M	右被殻, 淡蒼球, 視床 (左側半身ジストニー)
T H	39y	M	左被殻
[両側性]			
S O	8y	F	両側尾状核萎縮, 右被殻 (左片麻痺, 四肢の錐体路症状)
R M	5y	F	両側被殻, 但し左側優位 (右側優位四肢ジストニー)
K K	17y	M	両側被殻 (捻転ジストニー)

表2. 脳基底核病変をもつ症例における眼球運動課題呈示時のサッケードの特徴

症例	病変部位	所見
[片側性]		
T M	左被殻	VGS: 最大角速度が $L_t \geq R_t$ MGS: 明瞭な左右差なし (但し, 前の測定では R_t で hypometric, また L_t への大きな不随意的なサッケード)
K S	右被殻, 淡蒼球 視床	VGS: 最大角速度が $L_t \leq R_t$, L_t の潜時が一定しない MGS: 明瞭な左右差なし (正常)
T H	左被殻	VGS: 明瞭な左右差なし (正常) MGS: R_t の潜時が延長し, 振幅は hypometric 他: 課題呈示前後での L_t へのサッケード
[両側性]		
S O	両側尾状核 右被殻	VGS: 明瞭な左右差なし (但し, その後の検査で潜時が $L_t < R_t$, 最大角速度が $L_t < R_t$) MGS: R_t で hypometric, L_t は時々 hypermetric
R M	両側被殻 (但し左側優位)	VGS: R_t で潜時の延長と hypometric, 最大角速度は $L_t > R_t$ MGS: R_t で hypometric
K K	両側被殻	VGS: 明瞭な左右差なし (正常) MGS: 遂行はほぼ不能で, 特に L_t で顕著 他: R_t への square wave jerk と不随意的な高振幅の L_t へのサッケード

VGS; 視覚誘導性サッケード課題, MGS; 記憶誘導性サッケード課題

L_t ; 左方向へのサッケード, R_t ; 右方向へのサッケード

hypometric; ターゲットへの位置に視線が到達しなかったことを意味する。

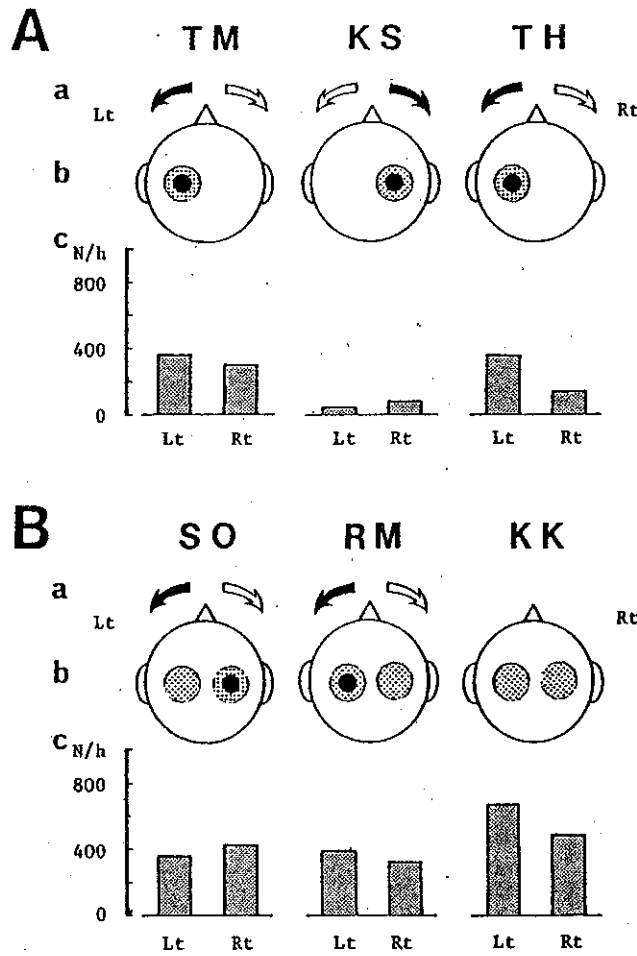


図1. 脳基底核の片側性病変 (A) と両側性病変 (B) をもつ症例における眼球運動課題時のサッケード特性の左右差 (a), 病変部位 (b) の模式図, 及びREM睡眠中の急速眼球運動の単位時間の出現数 (c). 図中の (a) に示した黒塗の矢印は, サッケードの最大角速度が増し, 振幅がhypermetric, また不随意的なサッケードが出現することで, 亢進していることを意味している. 一方, 白矢印は逆に振幅がhypometricで, 抑制されている. 片側性の3症例, 及び両側性のRMでは, 覚醒期のサッケード特性, 障害部位, REM睡眠中のREMsの左右差が対応している.

Ad 2 障害: Memory guided saccade 9
 hypometry 0.3% 11

2歳で発症したJuvenile Parkinson's disease

神奈川県立こども医療センター 神経内科

山下 純正

三宅 捷太

山田美智子

岩本 弘子

はじめに

著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア (HPD) として治療を進めていった症例がしだいにL-Dopaの効果が持続しなくなっていき、むしろJuvenile Parkinson's disease (JPA)と考えられた。両者の相違について臨床症状・検査所見および終夜睡眠ポリグラフについて検討をしたい。

症例 10歳 女児

主訴：歩行障害・筋緊張亢進

dsp. in the evening

周生期及び発達：妊娠は正常、在胎40週、生下時体重3604g、正常分娩。頸定3ヶ月、坐位8ヶ月、つかまり立ち9ヶ月、独歩10ヶ月と乳児期発達は正常だった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父33才、母29才、妹2才、すべて健康。血族結婚なし。家系内に神経筋疾患の患者はない。

現病歴：2才3ヶ月、軽度の上気道炎に引き続き、独り歩きが困難となり支持が必要になった。易疲労性あり数歩ですわりこんでしまった。その後一時改善し独歩可能となったが、日内変動が明らかとなり起床時はよいものの1-2時間後より尖足つま先歩きとなる傾向が出てきた。尖足の程度の左右差は、明らかではなかった。4才1ヶ月、夕食のとき上肢の筋緊張のために介助が必要となった。4才7ヶ月、就寝時全身の筋緊張により寝つけず苦痛が激しいために当科を初診した。白質脳症が疑われ入院精査となった。

入院時現症：身体計測値は正常範囲内である。日常生活習慣は自立。言語発達正常。IQ (田中ビネー) 113。胸腹部異常なし。角膜にKayser-Fleischer ringなし。深部腱反射は下肢で亢進。両側足クローヌスあり。バビンスキー反射陰性。脳神経症状なし。知覚異常なし。起床時は明るい表情を示し正常に歩行できた。Romberg sign陰性であり、失調症状はなかった。夕刻になり筋緊張が増悪すると、表情に乏しい顔貌になり、時に泣きながら苦痛を訴えた。歩行時は上腕を内転し肘関節・手首・手指をいずれも強く屈曲し、上体を軽く前傾させながら左側に強い内反尖足歩行だった。postural dystoniaが主体であり、捻転の要素はなく動作性dystoniaもみられなかった。上肢下肢筋は左に強く頸筋は右に強く罹患していた。また、振戦は動作時・静止時ともに認められなかった。症状の強い時は歩行不可能となった。就寝前は特に筋緊張が強くなり歩行はおろか寝返りもできなくなり、ベッド上で所在なげに体動を繰り返したあげく寝つく状態だった。

入院時検査所見：血液・生化学 (セルロプラスミン27mg/dl, 銅110ug/dl) ・乳酸・ピルビン酸・血清学検査いずれも正常。髄液一般・尿一般・尿と血清のアミノ酸分布・白血球ライソゾーム酵素活性 (arylsulfatase A, β -galactosidase, etc) 正常。脳波・CT scan・運動神経伝導速度正常。針筋電図では群化放電がみられた。表面筋電図は随意運動及び被動運動により拮抗筋の同時収縮を示す筋放電が見られた。X-CT, MRI (1990.4)に異常はみ

られなかった。

各種amine metabolitesの測定結果：血清adrenaline, noradrenaline, 5-HIAAは治療にかかわらず正常範囲内だった。L-Dopa服用2-3時間後の総Dopamine値は良好に上昇していた。治療前の尿中catechol-amine3分画、VMA, HVA, 5-HIAAはいずれも正常範囲内にあった。L-Dopa投与によりHVA値の上昇を見た。治療前の髄液中HVA値は年齢を考慮すると、低値を示し、さらに日内変動が見られ夕刻の値が高かった。また、L-Dopa投与後有意に上昇した。髄液中5-HIAAは治療にかかわらずやや低めの値をとった。

終夜睡眠ポリグラフ：瀬川らの方法により施行した。筋攣縮(TM)を一筋に局限した持続0.5秒以下の筋活動とし、粗体動(GM)を腹直筋を含む複数筋の同時、あるいは連続性をもった2秒以上の筋活動としてそれぞれの各睡眠段階1時間あたりの数を算出した。

L-Dopa投与前はTMは低下し、GMはREM期でも低下していた。L-Dopa投与後TMは増加した。上肢では右が左よりも数が多かった。頸部筋においては左右差は見られなかった。GMのパターンは投与前と同じで、REM期ではI期の1/3の回数であった。

治療経過：臨床症状より「著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア」と考え筋弛緩剤及びL-Dopaを開始し漸増した。L-Dopaが25mg/kgでは歩行は可能とはなるもの不十分な効果だった。30mg/kgにて症状に日内変動がなくなり、筋強剛が消失し通常の日常生活を営めるようになった。

しかし、時に午後になると手のこわばりが出現したり、上気道感染症のときには歩行が難しくなるなどのdystonia症状を呈し、L-Dopaの増量を余儀なくされた。L-Dopa 33mg/kgにて体調が不良なときにdystonia症状とともに、一時的に上肢のathetoidおよびchoreic movementが出現したことがあった。L-Dopa開始後3年3ヶ月で40mg/kg必要とするようになったが効果は不十分だった。その後メネシット6mg/kgに変更したところ完全に症状は改善し維持されている。

考案

現在までに小児期発症の「著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア (HPD)」としては数多く報告されている。臨床症状の特徴としては、1) 幼少期の発症。2) 姿勢ジストニアが主体で動作性ジストニアはめだたない。3) 軀幹捻転や斜頸を認めない。4) 振戦は10歳を越える年長児にみられる。5) 4-5年で全肢に及ぶが下肢が優位。N字型進行をとることがある。6) 左右差は常に認められる。左優位。7) 女性優位。8) 日内変動が認められる。進行とともにそのていどを減ずる。9) L-Dopaは著効を呈し、その効果は持続する。本症例はHPDとして治療観察していったが、しだいにL-Dopaの効果が持続しなくなっていき増量をせまられた。その間に、非常に軽度だったがdyskinesiaと考えられる症状がみられた。以上より本例はJPAと考えられた。終夜睡眠ポリグラフの所見からもHPDに特徴的な所見はなくJPAが裏付けられた。ただ従来のJPAと比較するとあまりにも若年発症例であり、また脱炭酸酵素阻害剤の併用により著効がみられた。いずれにしても、HPDとは異なる疾患と考えられる。

76才発症の軽症例を含むハンチントン病の1家系
A Huntington's disease family including a mild case of late onset at 76.

村田 美穂 Miho Murata, M.D.
原田 勝利 Katsutoshi Harada, M.D.
金澤 一郎 Ichiro Kanazawa, M.D.

筑波大学 神経内科

Department of Neurology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba,
Tsukuba-City, 305

Key words: Huntington's disease, late onset, DNA analysis

緒言

ハンチントン病は常染色体性優性遺伝形式をとり、成人発症で緩徐進行性の舞踏運動、精神障害、痴呆症状を主徴とする疾患であることが知られている¹⁾。元来、欧米に多い疾患であり本邦では著しく少ないとされている¹⁾が、本邦での報告例は1918年、呉²⁾の鑑定例以来200家系を越える。しかしそのほとんどはいわゆる古典型かあるいは若年発症の固縮型の報告であり、臨床症状における非典型例についての報告は斜頸を初発症状とする報告³⁾を見るのみである。ところで、1983年にGusellaら⁴⁾により本症の異常遺伝子座が第4染色体短腕先端部に局在することが明らかにされて以来、DNAプローブを用いた遺伝子連鎖の検討が可能となった⁴⁾⁵⁾。我々は彼らとの共同研究により、本邦のハンチントン病家系においても欧米の家系に用いられたDNAプローブとの遺伝子連鎖を確認し、本邦のハンチントン病は頻度的には少ないものの遺伝子的には欧米のそれと同一であるとみなすことができることを報告した⁶⁾。このような遺伝子連鎖の検討の際に最も重要な点は、対象とする家系の臨床診断が正確であることであり、特に非典型例の扱いがDNA解析の結果に大きく響くという事実である⁷⁾⁸⁾。臨床症状については、従来から本症の発症年齢、症状の程度、進行の速度には同一家系内でもかなりの個人差があるとされている。しかし、若年発症例、高齢発症例、精神・知能障害のない症例、舞踏運動のない症例などは個人差を越えていわゆる非典型例とされ、さらに最近では小脳失調や痙性麻痺を呈する非典型例の報告もある⁹⁾¹⁰⁾。このような非典型例についての報告は欧米では比較的多いが、本邦ではそのような検討は若年発症例を除いてほとんどなされていない。今回我々は、典型的なハンチントン病の臨床症状を呈する患者の両親が全く正常であるとされながらも、母親に76才頃に出現したと思われるごく軽度の舞踏運動を、詳細な診察により初めて見出すことができた。この母親は明らかな精神・知能障害はないが、ハンチントン病の発症者であると診断し、さらにDNA解析も行ったので、非典型例のうち特に高齢発症例について若干の考察を加えて報告する。

症例

発端者： 49才女性 筑大131053-9 主婦

既往歴： 特記すべきことなし

現病歴： 1980年（42才）頃より意味もなく肩を挙上したり、首を曲げたり、足をゆすつたりすることに家人が気付いた。会話中やテレビを見ているときに動きが大きくなる傾向があった。不随意運動は徐々に大きく、また頻度も多くなり1984年（46才）頃には自分でも気付くようになった。1986年（48才）頃からは怒りっぽくなり、家事も以前のようにきちんとできなくなった。1987年8月精査のため当科に入院となった。これまでに痙攣の既往はない。

入院時現症； 身長151cm,体重46kg,一般身体所見は特記すべきことなし。

神経学的所見； 気分の易変性と自発性の低下を軽度に認めた。長谷川式簡易痴呆スケール26.5点、WAISでは言語性IQ 87,動作性IQ 79,総合IQ 82 で軽度の記憶力低下、計算力低下、集中力低下が認められた。顔をしかめる、首を横に振る、肩をすくめる、末梢に強い上下肢の回旋運動、足部の背屈運動等、全身に舞踏運動を認めた。舞踏運動は計算など精神的緊張に伴い増強した。咬舌・咬唇なし。筋トーンは上下肢ともやや低下していた。脳神経系異常なし。筋力低下、筋萎縮なし。深部反射は正常で、病的反射、小脳失調なし。感覚障害なし。

検査所見； 血算、一般生化学検査異常なし。血液塗沫標本にてacanthocyteは認めなかった。髄液は細胞数6/3（単球のみ）、蛋白 26mg/dl,糖 57mg/dl。

脳CT； 両側尾状核の萎縮を認めた（FH/CC: 1.5）（図1）。大脳皮質、小脳、脳幹には萎縮は認めなかった。

以上、発症者は42才発症、緩徐進行性の舞踏運動と易怒性、集中力低下、記憶力、計算力低下を呈し、ハンチントン病として典型的な臨床像を示した。鑑別診断として歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）とchorea acanthocytosisが挙げられるが、前者はミオクローヌス、小脳症状および痙攣がないこと、脳CT上小脳萎縮が認められないことより、また、後者は咬舌などがなく末梢神経障害、acanthocytosisも認められないことより否定した。

この発症者の臨床症状がハンチントン病と考えられるところから、詳細な家族歴を聴取したところ、患者の夫、父親、兄らはすべて家族内に同様の症状を呈する者はいないと述べ、家族性を否定した。そこで、両親を実際に診察したところ以下のごとくであった。

発症者の父： 82才

きわめて協力的であり、最近やや忘れっぽくなったというのが年令相応の知能で性格的にも異常は認めなかった。不随意運動なし。深部反射正常、小脳症状なし。

発症者の母： 79才

48才頃緑内障にて両側失明している以外一般身体所見に異常なし。穏やかで落ち着いており対応は全く正常。極めて協力的で、過去および最近の出来事についても正常に認識している。長谷川式簡易痴呆スケール32.5点。不随意運動は安静時及び通常の座位では認めないが、誘発の目的で両足をたらしして腰掛けさせた上で、上肢あるいは下肢の随意運動を行わせると、肩、肘の回旋運動、足の背・底屈、外転運動が軽度に出現することを確認できた。四肢深部反射は全体にやや亢進。筋力、筋トーン正常、知覚障害、小脳症状なし。脳CTでは、年令相当の脳溝の拡大を認める以外、異常なし。尾状核の萎縮は認めない（FH/CC: 1.9）（図2）。以上の所見をもとに、改めて家族に聞き直したところ、3年前（76才）

頃より、TVを見ている時などに時折右足を蹴るような動きや肩を回すような動きがあることを同居している嫁が初めて陳述した。

以上発端者の母親は実際の診察により初めて、極めてわずかながら確実に両側性の舞踏運動があることがわかり、精神・知能障害はないが発症者であると臨床的に診断した。なお、発症年齢は76才頃と推定された。

DNA解析

家族構成員のリンパ球のDNAを2種類のDNAプローブ即ち、ハンチントン病の遺伝子座から4cM中心体寄りに座位をもつG8(D4S10)⁴⁾と、それより先端寄りでハンチントン病の遺伝子座により近い座位をもつC4Hとp358(D4S43/S127)⁶⁾を用い、サザンブロッティングハイブリダイゼーションにて検索を行った。各家族構成員の遺伝子型は図3のとおりであった。この家系では、D4S10については父と母(I-1,2)が共に同じ遺伝子を示すために、またD4S43/S127については発症者であるI-2がホモ接合体であるために、2つのローカスのそれぞれの結果からはハンチントン病と連鎖しているハプロタイプを特定することはできない。従ってこの家系はnon-informativeと言わざるをえない。しかしながらこの2つのローカスの間で組み換えがおこる確率は極めて低いので、今ここで組み換えがないと仮定するならば、まず、II-4が2つのローカスについていずれもH-Jのホモ接合体であることから、I-1の遺伝子型のハプロタイプの組み合わせがE-JとH-LではなくE-LとH-Jであることが決まる。このことによりII-1及びII-2の遺伝子型が決まる。このようにして見ると、発症者であるI-2及びII-3(発端者)は家族が持っていないハプロタイプE-Jをもつことになり、これがハンチントン病と連鎖していると考えることができ、「仮定の上になつているために確定はできないが、連鎖していると考えて矛盾はない」と結論できる。

考察

我々は、42才発症の古典型ハンチントン病と考えられる臨床症状を示す女性例を経験した。ところが同居している複数の家族構成員から、その両親が79才及び82才で無症状であるとの情報を得たため、一旦は誤診の可能性、患者がその両親の実子ではない可能性、あるいは突然変異である可能性などを考慮した¹¹⁾。しかし実際にその両親を診察したところ、母親に極めて軽微ではあるが確実な舞踏運動を認めたため、遺伝性を確認することができた。さらにDNA解析では、厳密な意味では確定はできないが、連鎖していると考えて矛盾はないという結果を得た。以上より我々はこの母親がハンチントン病の発症者であると診断した。この母親は恐らく76才に舞踏運動で発症したものと考えられるが、精神・知能障害はなく、脳CTにても年齢的変化以上の尾状核の萎縮は認めなかった。

一般に本疾患の平均発症年齢は40才前後とされている¹⁾。しかし実際の発症年齢はかなり広く分布しており、2才から75才以上までの報告がある¹²⁾¹³⁾。Farrerら¹⁴⁾の統計では50才以降に発症した患者は569人中91人で16%を占め、いわゆる高齢発症者が決して稀なものではないことを示している。さらにWendtらの発症年齢別の頻度統計¹⁵⁾によると65才以上で発症した患者が2%、70才以上でもなお約1%が発症している。1989年の第13回国際ハンチントン舞踏病ワークショップの席上(出席者約70名)でも、65才以上で発症した患者を経験した研究者が3人いた。また本邦でも臨床症状の詳細な記載はないものの、報告家系

の中に65才以上の高齢発症者が3例³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ある。「成人発症」を特徴の一つとする本疾患で、70才を過ぎてなお発症する患者がいるということは注目すべき事実である。

ところで、高齢発症者の臨床的特徴としては、①舞踏運動は比較的軽度である、②精神症状や知能障害は目立たず、認められないことすらある、③進行が遅く時には停止しているかにみえる、などが挙げられている¹⁸⁾¹⁹⁾。更にMyersら²⁰⁾は163例のハンチントン病でその病理所見と発症年齢、臨床症状との相関を調べ、これらは相関関係をもち、50才以上の高齢発症例では臨床所見は軽度で進行が遅く、病理変化も軽度であったとしている。このように高齢発症者では症状が軽度であるために家族もその発症に気付いていない場合があり、Chandlerら¹⁸⁾は次のような例を報告している。44才の典型的ハンチントン病の患者がいたが、家族及び家族医の情報では77才の父と68才の母を含め家族歴はないということであった。ところが患者の家族を神経内科医が診察したところ、41才の弟は典型的なハンチントン病でありさらに、父親に軽度ではあるが明らかな舞踏運動を認めた。家族は皆聡明であったがだれも父親の異常に気付いていなかったという。Heathfield²¹⁾も同様の症例の報告をしており、いずれも一見遺伝歴がないと思われるような家系の高齢の両親のいずれかが、極めて軽症の発症者であるという点で我々の家系に酷似している。

常染色体性優性遺伝型式をとる極めて浸透率が高い本疾患において、これらの報告のように同一家系内ですら症状や発症年齢にこれほどの多様性があるという事実は非常に興味深い。またこの事実は若年発症例の存在とともに、発症そのものを規定している第4染色体上の異常遺伝子の他に症状の程度や発症年齢を調節する因子の存在を示唆している。高齢発症者は軽症であることが多いという事実は、このような調節因子の本態解明に何らかのヒントを与えるかもしれない。

本疾患の発症機構の解明のために今後さらに遺伝子解析の積み重ねが必要と思われるが、このような研究には正確な臨床診断にのつとつた家族歴の把握が不可欠である。本疾患の家族歴の把握において特に重要である発端者の両親は、多くの場合60才を越えていると思われる。しかし本家系のような症例の存在を考えると、その時点で家族からの情報のみで家族歴がないと考えるのは早計であり、専門医が実際に出来るだけ多くの家族構成員を直接診察し、さらに慎重に経過を見るべきであると思われる。

まとめ

76才という高齢で発症し、明らかな精神・知能障害を伴わない非典型的なハンチントン病の一例について、典型的な病像を示した娘とともに記載し、あわせてDNA解析の結果を報告した。ハンチントン病は70才以上でも発症することがあり、しかも高齢発症例は軽症であることが多いため、家族歴の把握にあたっては慎重な診察と経過観察が必要であることを述べた。

文献

- 1) Hayden, M.R.: Huntington's Chorea, Springer-Verlag, New York, 1981.
- 2) 呉 秀三: 精神病性体質・舞踏病・殺人(鑑定例). 神経学雑誌, 17: 334, 1918.
- 3) 梶原 晃, 小林秀雄: Torticollis=ハンチントン舞踏病の一現象型. 神奈川県精神医学会誌, 3: 20, 1960.

- 4) Gesulla, J.F., Wexler, N.S., Conneally, P.M., et al.: A Polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 306: 234, 1983.
- 5) Wasmuth, J.J., Hewitt, J., Smith, B., et al.: A highly polymorphic locus very tightly linked to the Huntington's disease gene. *Nature*, 332, 734, 1988.
- 6) Kanazawa, I., Kindo, I., Ikeda, J., et al.: Studies on DNA markers (D4S10 and D4S43/S127) genetically linked to Huntington's disease in Japanese families. *Hum. Genet.*, in press.
- 7) Conneally, P.M., Haines, J.L., Tanzi, R.E., et al.: Huntington disease: No evidence for locus heterogeneity. *Genomics*, 5: 304, 1989.
- 8) Youngman, S., Sarfarazi, M., Quarrell, O.W.J., et al.: Studies of a DNA marker(G8) genetically linked to Huntington disease in British families. *Hum. Genet.*, 73: 333, 1986.
- 9) Sax, D.S., Bird, E.D., Gusella, J.F., et al.: Phenotypic variation in 2 Huntington's disease families with linkage to chromosome 4. *Neurology*, 39: 1332, 1989.
- 10) Zweig, R.M., Koven, S.J., Hedreen, J.C., et al.: Linkage to the Huntington's disease locus in a family with unusual clinical and pathological features. *Ann Neurol.*, 26: 78, 1989.
- 11) 金澤一郎: Huntington病. *medicina*, 25: 2249, 1988.
- 12) Went, L.N., Vegter-Vadervlis, M. & Bruyn, G.W.: Parental transmission in Huntington's disease. *Lancet*, i: 1100, 1984.
- 13) Heathfield, K.W.G.: Huntington's chorea: a centenary review. *Postgrad. Med. J.* 49: 32, 1973.
- 14) Farrer, L.A. & Conneally, P.M.: A genetic model for age at onset in Huntington disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 37: 350, 1985.
- 15) Wendt, G.G. & Drohm, D.: Fortschritte der allgemeinen und klinischen Human genetik. Vol IV, Die Huntingtonsche Chorea. 1972.
- 16) 岸本鎌一, 中村三雄, 外川嘉子: 日本に於けるハンチントン舞踏病の集団遺伝学的研究. *環境医学研究所年報*, 9: 195, 1957.
- 17) 竹内知夫, 赤木正雄, 岩淵 潔: ハンチントン舞踏病の一家系 - 精神症状を中心として -. *横浜医学*, 30: 167, 1979.
- 18) Chandler, J.H., Reed, T.E. & DeJong, R.N.: Huntington's chorea in Michigan. III. Clinical observations. *Neurology*, 10: 148, 1960.
- 19) Myers, R.H., Sax, D.S., Schoenfeld, M., et al.: Late onset of Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48: 530, 1985.
- 20) Myers, R.H., Vonsattel, J.P., Stevens, T.J., et al.: Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology*, 38: 341, 1988.
- 21) Heathfield, K.W.G.: Discussion on genetic aspects of neurology. *Proc. R. Soc. Med.*, 64: 181, 1971.

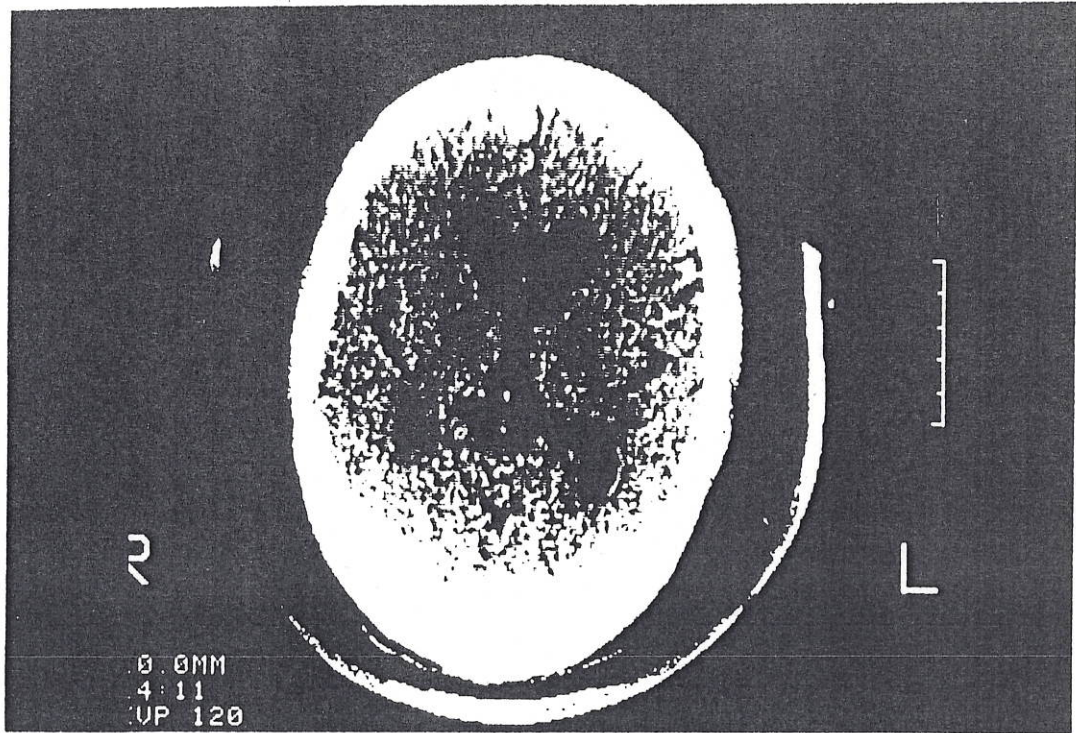


図1 発端者（49才）の脳CT像
両側尾状核の萎縮を認める。

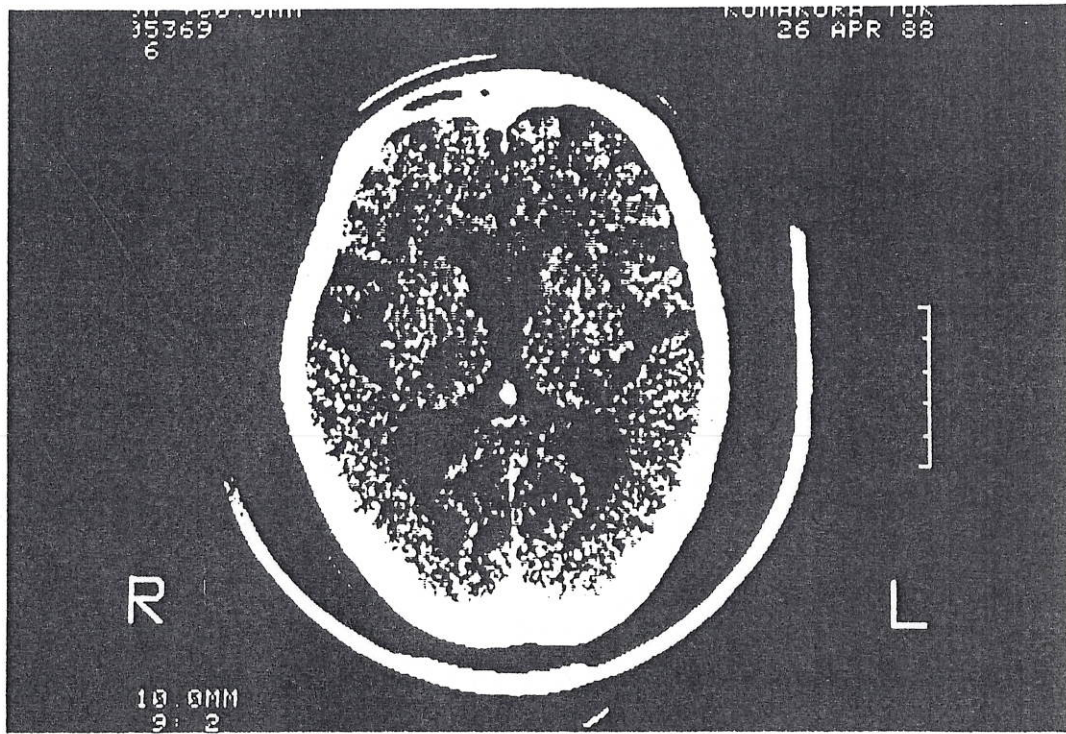


図2 発端者の母親（79才）の脳CT像
尾状核の萎縮は認めない。

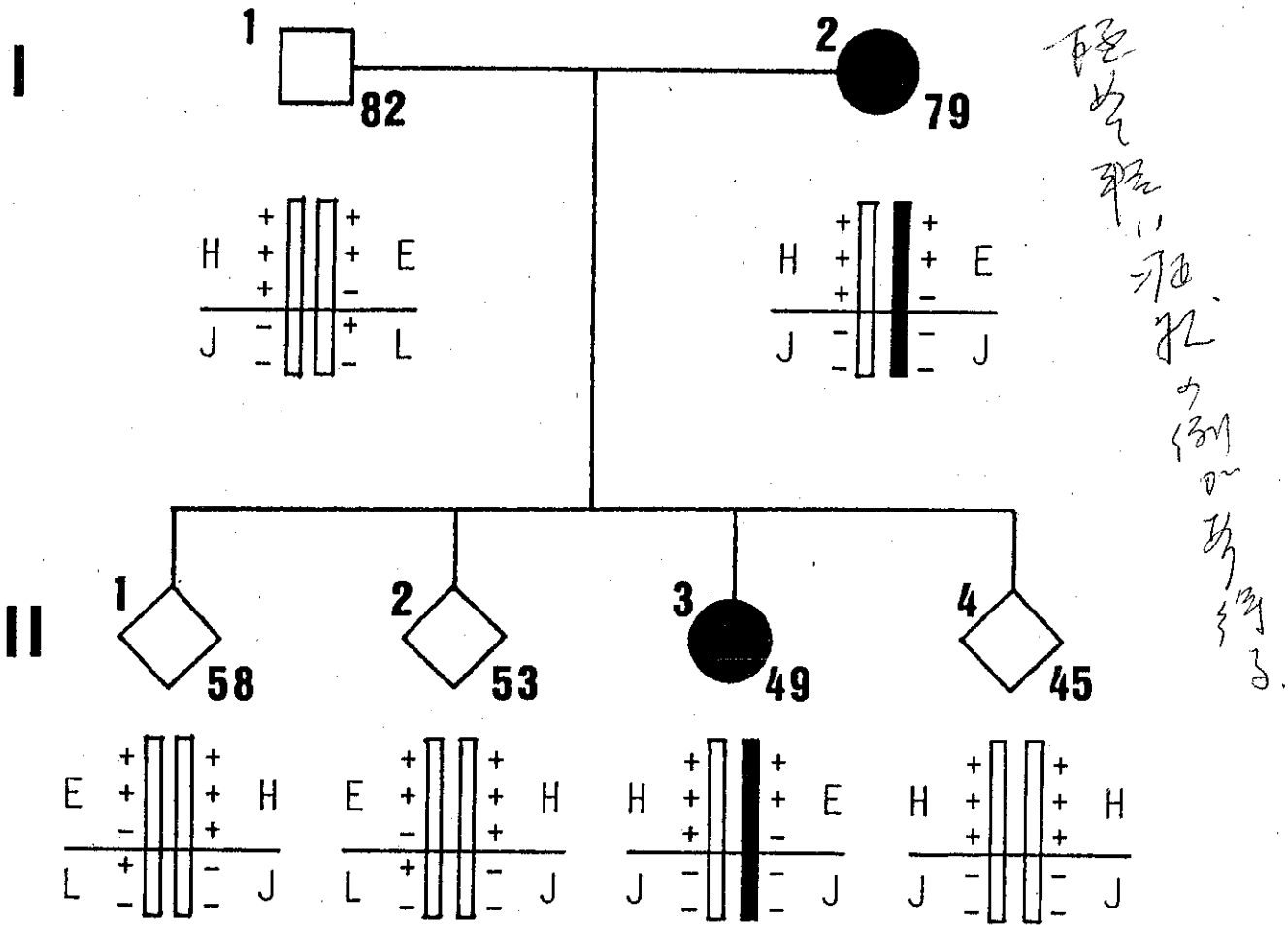


図3 各家族構成員の遺伝子型

発症者 ●

発症者の兄弟の性別についてはプライバシー保護のために ◇ で示した。

D4S10 (A) あるいはD4S43/S127 (B) を用いて検出される

RFLPの組み合わせによるハプロタイプの種類は以下に示した。

(A)

酵素	ハプロタイプ							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Hind III	-	-	-	+	+	+	-	+
Bgl I	-	-	+	-	+	-	+	+
Eco RI	-	+	-	-	-	+	+	+

(B)

酵素	ハプロタイプ			
	J	K	L	M
Msp I	-	-	+	+
Pvu II	-	+	-	+