原 著

癡れん発作, 運動失調, 不随意運動を示す 特異な変性疾患の臨床診断について

A Clinical Study of a Degenerative Disorder with Convulsion, Ataxia and Choreic Movements

高 畑 直 彦* 石 川 幹 雄 高 柳 英 夫
斉 藤 利 和 世 良 洋

要旨: 運動失調, 舞踏病様不随意運動, ミオクローヌス, 強直-間代発作, 痴呆などさまざまな症状の組み合わせで発症する特異な神経変性疾患——dentatorubropallidolusian atrophy(DRPLA),あるいはfamilial chorea and myoclonus epilepsy——の病態については不明な点が多い。本疾患に罹患したとみられる1症例(40歳男)を病初期に見出し、睡眠脳波, 聴覚誘発電位などによる脳幹機能の異常と, 髄液内 homovanillic acid (HVA) と 5-hydroxyindol acetic acid (5 HIAA) の高値, r-aminobutylic acid (GABA) の低値を認めた。本例の経験より, 運動失調とてんかん大発作との合併は, 本疾患の早期診断上参考になるものとして注目した。

てんかん研究 1983 ; 1 : 139-145

Key Words: DRPLA, ataxia, epileptic seizure, choreic movement, GABA.

はじめに

臨床病理的立場から dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA) として報告されている症例の多くは⁷⁾, 運動失調, 舞踏病様不随意運動, ミオクローヌス, 強直-間代発作, 痴呆などの症状がさまざまに組み合わされて出現している。私どもも類似の症例を経験してきたが臨床病理的にあまりにも多彩であり, 明確な単一疾患概念としてはまだ成立させがたいように思われる¹⁴⁾。その本態の追求には, 臨床病理的知見の蓄積を今後とも必要とすることは当然であるが, 一方において, 臨

床場面における病態生理学的検討がその解明に大きな寄与をなすことが考えられる。かかる検討に際して, 本症を有する症例を見出すことが必要となるが, 多発家系内においても個々の症例が示す症状には甚だしい相違があり^{4,11,14)}, 臨床的に診断を下すことは容易ではない。

このたび, 1症例を比較的早期から本症とみなして経過を観察し, 検査を施行してきた。この経験を通して, 本症の臨床診断に際して配慮の対象となる点を考察してみることとした。

* 札幌医科大学神経精神科

〒060 札幌市中央区南1条西17丁目]

Naohiko Takahata, Mikio Ishikawa, Hideo Takayanagi, Toshikazu Saito, Hiroshi Sera
Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical College

1983年7月27日受理

Fig. 1 Pedigree chart of the family

Fig. 2 Clinical course of present case

I. 症 例

40歳, 男

遺伝歴 (Fig. 1): 伯父に歩行障害, 従姉2名にてんかん大発作, そのうち1例に歩行障害を認める。

現病歴 (Fig. 2): 30歳頃より歩行時のふらつきおよび呂律がまわりにくいことを, 家人および会社の上司に指摘されていた。32歳時, 初めての強直-間代発作があり, その後も2回の強直-間代発作があったため, 当大学脳外科を受診し, てんかんおよび小脳変性症の診断をうけている。その後も発作は, 抗痙剤の投与にもかかわらず, 年に2, 3回認められている。34歳時, 歩行障害が進行し, 発作が持続するため退職となった。その後, 抑制を欠いた身勝手な行動が目立つようになり, 37歳時, 当科受診, 精査のため入院となった。入院時, 失調性歩行, 断続性言語および痴呆を認めた。瞳孔はやや散大しているが, 深部反射は正常, 病的反射, 筋力低下, 筋萎縮, 知覚障害はいずれも認めなかった。また多幸の傾向が認められ, 時に些細なことで爆発性, 粘着性が顕著となり, トラブルを起こすことがあった。入院後も年に2, 3回の強直-間

代発作を認めている。運動失調症状は徐々に進行し, 39歳時より起立および歩行不能となり, 自力で食事摂取不能となった。入院来, てんかん発作を伴う脊髄小脳変性症とみていたが, 38歳時より動作時軽度の舞蹈病様運動を顔面および四肢に時おり認めるようになった。他動的に起立させても, 下肢に力が入らず, 介助して歩行させると四肢末端に不随意的舞蹈病様の動きが表われてきた。また仰臥位で下肢を挙上させると, 下肢を中心に dystonic または ballistic な動きが認められた。次第に痴呆化も進み, 会話は単語をならべるのみとなってきたが, 言語の了解は可能である。なお現在までの経過でミオクロームスは認めていない。

血液生化学的検査: 軽度の貧血を認める以外特記すべき所見はない。

頭部 CT スキャン (Fig. 3): 35歳時 (1977年) の検査で側脳室, 第4脳室, 脳溝, 上小脳槽, 葉間溝のそれぞれの拡大を認めるが, 39歳時 (1981年) の再検では側脳室の拡大がさらに進行している。

覚醒時脳波 (Fig. 4): 5~7 Hz の θ 波が diffuse に出現, 棘波または棘徐波結合が中心一後頭部優位に認められる。また光刺激に対して増強されることはなかった。

終夜睡眠ポリグラフ (Fig. 5): APPS の基準⁶⁾では判定できない Stage REM 類似の睡眠段階の出現が認められた。すなわち, REM 期と思われる時期, つまり rapid eye movement の出現および EMG の最低レベルにおいて, 主に stage 2 でみられる sleep spindle の混入が認められ, 正常の REM とは異なる像を示している。また極めて短期間にポリグラフパターンが変化しており, また覚醒から stage 1 への移行を特徴づける α wave の量, 振幅の減少およびその徐波化が不明確な点なども認められた。

視標追跡運動検査: saccadic movement と ataxic movement が混合したとみられる波型を示し, 小脳, 脳幹障害が考えられる。

聴覚性脳幹反応: 3 kHz, 120 dB. SPL の刺激で, 左右ともに I, II 波は明瞭かつ normal latency で認められるが, III 波以降の波は不明瞭となっており, 聴覚路を含む脳幹部の病変が考えられる。

髄液中の神経伝達物質 (Table 1): 本例では, 他の脊髄小脳変性症患者に較べ norepinephrine (NE)

Fig. 3 Computed tomographic scans of present case at the age of 35 years old (A) and 39 years old (B)

Table 1 Comparison of levels of c-nucleotide, catecholamins, monoamine metabolite and GABA between the present case and other spinocerebellar degeneration patients

		c-Nucleotide (p mol/ml)		Catecholamine (pg/ml)		Monoamine Metabolite (ng/ml)		GABA (p mol/ml)
		c-AMP	c-GMP	NE	E	HVA	5-HIAA	
■		49.0	7.74	255.8	34.3	101.1	29.3	40.0
Others	M	48.2	5.31	592.9	67.9	37.2	18.2	160.9
	SD	19.9	0.83	432.0	46.8	11.5	3.06	108.2

値, epinephrine (E) 値に差はみられないが, homovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindol acetic acid (5 HIAA) が高く, GABA 値が低い。

II. 考 案

本症例は約 10 年の慢性経過をとり, 強直-間代発作, 運動失調, 不随意運動, さらに高度の痴呆

Fig. 4 Electroencephalographic recording during relaxed wakefulness

Fig. 5 Polygraphic recording of stage REM sleep

を特徴としている。このような神経精神症状と対比されるように、CT スキャンにおいても大小脳の萎縮が進行しており、各種生理的検査で脳幹部の障害が推定されている。この臨床的多様性から、小脳、基底核、大脳という広い神経組織の損傷が想定されるのであるが、類似する症状を呈した剖検例においては、combined degeneration of globus pallidus and dentate nucleus⁵⁾, dentatorubropallidoluysian atrophy¹⁰⁾ の表現に代表される

ように、小脳歯状核と淡蒼球を中軸とし、その近傍の基底核をも含めた部位が一般に責任病巣とみられることが多い。これに対し、同じような症状を示した私どもの例では、所見はより広汎かつ不明確である^{11,14)}。

ところで、本疾患で問題になるのは、同一家系内においても臨床症状が異なる症例の多いことであろう。一般に世代が古いと運動失調や舞蹈病が目立ち、世代が若くなるにつれて強直-間代発作、

ミオクロヌスてんかんが前景に出るようになり、痴呆は全体にみられるものの、若年発症者では精神薄弱も含まれてくる^{4,11)}。このように病状が多様であることは、臨床病理上所見が一定しない可能性を示唆すると同時に、臨床段階における診断が甚だ困難であることを示すのである。

ただこれらの多発家系にみられる各症例の症状を総和としてみると、強直-間代発作、ないしミオクロヌスてんかんなどのてんかん症状、運動失調、chorea あるいは choreoathetosis と記載される不随意運動、痴呆の4症状に集約できる^{4,11,14)}。このいわば4主徴の1ないし数徴が、個々の症例では表現されていることとなるのである。ともかくもこの4主徴が、ある家族集団の中で夥しく出現する場合、その家族成員にただ1徴でも認められると注目を惹き、本症への強い疑いが持たれることとなる。これに対して、遺伝負因の乏しい場合には、個々の症例が1徴はおろか、2ないし3徴を示したとしても本症が臨床段階で考慮されることは少ないであろう。

ここに報告した症例は、運動失調症状に強直-間代発作が加わり、痴呆も進行してきた。この段階で本症を疑ったのであるが、その理由としては、家系内にてんかん大発作を有する2名と歩行障害を示す1例があり、遺伝性の存在が疑われたことと、典型的な脊髄小脳変性症ではほとんどみることのない強直-間代発作の合併をみたことにある。ちなみに、北海道における特定疾患脊髄小脳変性症の個人表によると、180例中、てんかん発作を起こしたものはない。高柳らの全国集計では、1,005例中3.7%にてんかん性症状を認めているが¹⁵⁾、脊髄小脳変性症の中のどのような型に生じたかは、検討されておらず、問題を残している。ともかく本症例は、次第に dystonic, ballistic な異常運動が加わり、4徴が揃ったために本症との確信を深めたのであるが、本症にみられたように運動失調と強直-間代発作との合併は、その後の症状推移に対して特に留意してよい徴候と考えられる。

このような本症例の経験を踏まえて、本症の診断に参考となるようないくつかの事項をとりあげてみた。その内容は次のとおりである。

1. 徴 候

強直-間代発作あるいはミオクロヌスてんかんなどのてんかん症状、運動失調、不随意運動、痴呆を4徴とする。これらの徴候は、1個体に備わることもあるが、家系内全成員が示す症状の総和としても大きな意味を有している。

2. 遺 伝 性

4徴が揃った形で遺伝することはむしろ少ない。家系内にてんかんと運動失調者が存在する場合、あるいは精薄者の多い場合は注意すべきであろう。4徴のいずれかが存在する時遺伝因子が表現されたとみると、優性遺伝と考えられる家系もあるが^{4,11)}、弱い劣性遺伝としかみえない場合もある³⁾。しかし、いずれかにしても、何らかの型で神経系の変性をもたらし遺伝負因の存在は疑われる。

3. 経 過

一般に慢性経過を示す。若年発症者では強直-間代発作、ミオクロヌスてんかんが多く、次第に他の3徴が附加され、壮年期発症者では、運動失調で初発することが多い^{4,7,11)}。また、長期間1徴ないし2徴で経過することも多く、てんかん、あるいは運動失調の診断に終始することもある。

以上のように、何らかの神経系の遺伝負因の存在が疑われ、慢性経過をとり、前記4徴のいずれかが出現すれば、本症の疑いが持たれることになる。もし、遺伝負因が濃厚な場合は1徴でも意味は大きく、負因が稀薄な場合には、数徴の加重が疑いを大きくさせることとなろう。ことに不随意運動のみられた場合と、てんかんと運動失調の共存した場合には、留意してよいように考えられる。不随意運動は、chorco-athetosis, chorea, ballistic, myoclonus とさまざまな型があり、各症例の病期によっても変化していく。本例では、運動開始時の失調様運動が、次第に奇妙な chorea 様の動きを伴うようになり、さらに ballistic な速い、粗大な動きを混えてきた。また他の例では、顔面、舌、あるいは四肢の異常運動の顕著なことから、Huntington 氏病と見られることもある⁷⁾。いずれにしても、いかなる型であっても、不随意運動の出現は重要な徴候である。

てんかんと運動失調の合併における問題性については前述したが、4徴の揃うような症例では、経過のある時期 myoclonus epilepsy とみられる症状が出現することが多い。一方家系としても、また各症例としても不完全な徴候に止まる場合は、強直-間代発作だけに終始することも多いようである。本例および本家系では、myoclonus は認められず、臨床的には私どもが前に報告した familial chorea and myoclonus epilepsy¹¹⁾ に含めることはむずかしいが、ここに考察したことを勘案すると、両者は極めて近縁ないし同一範疇に入るものとみてよいであろう。

ところで、ここにとりあげた臨床鑑別上重要とみられる事項をもとに、私どもは最初に報告した家系以外に4家系を見出し^{9,12-14)}、その中の2家系^{13,14)}では発端者の剖検の機会を得ている。その結果は最初の報告¹¹⁾と同様に、DRPLA のような病理学的に明快な変性体系を認めることはむずかしかったが、一群の類縁する特異な変性疾患の存在は示唆するものであった。このようなどちらかといえば不確定的な所見は、むしろ臨床的多様性に対比されるようにも思われる。此度の症例においても、大小脳の萎縮、脳幹機能の異常が認められており、病変の広いことを推定させるのである。

ただ従前の報告で、chorea と myoclonus という際立った症状だけを考えると、淡蒼球と小脳歯状核に主病変があるとしたこと⁶⁾は意味があるように考えられる。前者は線状体-淡蒼球経路を介して、chorea の中枢とでもいうべき線状体の影響をうける場所であり、小脳歯状核は、dyssynergia cerebellaris myoclonica の症例²⁾でよくみられる傷害部位でもあるからである。いずれにしても、臨床的多様性を配慮した臨床病理学的検討は今後の課題であろう。

なお本例の CSF では GABA 濃度が低い。これは金澤の脳検査の結果¹⁾とも対応するものであり、代謝異常の面から本症を追求していくうえの一つの手掛かりを示すように考えられる。また脳波や誘発電位を含む生理的検索結果はそれぞれに異常を示しているが、本症の病態とのかかわりについては不明である。かかる症例を早期に発見す

ることにより、細かな分析を加えていくことが必要であろう。

おわりに

臨床的に DRPLA に属するとみられる1症例を経験し、頭部 CT スキャンにより大小脳の萎縮、脳幹機能異常、髄液 HVA および 5 HIAA 高値、GABA 低値の所見を認めた。さらに本症診断上次の3項の重要性を考察した。

1) 症状としては強直-間代発作ないしミオクロヌス てんかんなどのてんかん症状、運動失調、不随意運動、痴呆を4徴とする。

2) 遺伝性が認められる。ただし上記4徴は家系全体として存在することが多く、各個の症例では必ずしも全徴を揃えないこともあり、表現様式としては特異である。

3) 経過は一般に慢性に増悪する。若年発症者では強直-間代発作、高年発症者では運動失調で初発する傾向がある。早期診断上、運動失調と強直-間代発作の合併に留意する必要がある。

本研究の一部は厚生省特定疾患運動失調症調査研究班の補助によった。

文 献

- 1) Kanazawa I. Regional distribution of markers for neurotransmitters in the basal ganglia of choreic disorders. Proceedings of the 12th World Congress of Neurology. Amsterdam, Oxford, Princeton: Excerpta medica 1981; 220.
- 2) 木村直樹, 高畑直彦, 西堀恭治. ミオクロヌス てんかん(変性型)の1剖検例. 臨床神経 1974; 14: 568-574.
- 3) 小林 宏, 小坂憲司, 星野干城ら. Chorea 様運動と多彩な精神症状を主症状とした特異な小脳歯状核変性の1剖検例. 臨床神経 1975; 15: 724-730.
- 4) 内藤明彦, 井沢 清, 黒崎孝則ら. 優性遺伝型進行性ミオクロヌス てんかんの2家系. 神経誌 1972; 74: 871-897.
- 5) Neumann MA. Combined degeneration of globus pallidus and dentate nucleus and their projections. Neurology (Minneapolis) 1959; 9: 430-438.
- 6) 小柳新策, 内藤明彦. 優性遺伝型ミオクロヌス

- てんかんの親子例を含む4剖検例とその臨床病理学的考察. 精神経誌 **1977**; 79: 113-129
- 7) 小柳新策. Chorea の病理—われわれのいう遺伝性淡瘡球系・歯状核系萎縮症との関連において. 最新医学 **1978**; 33: 236-242.
- 8) Rechtschaffen A, Kales A (eds). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington DC: Public health Service, U.S. Government Printing Office, **1968**.
- 9) 斉藤利和, 湯浅博夫, 高畑直彦, 佐藤亮蔵. てんかん, 痴呆, 舞蹈病様不随意運動を呈する同胞例. 臨床神経 **1980**; 20: 775.
- 10) Smith, JK. Dentatorubropallidolusian atrophy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, ed. Hand Book of Clinical Neurology. Amsterdam: North-Holland, **1975**; 519-534.
- 11) Takahata N, Ito K, Yoshimura Y et al. Familial chorea and myoclonus epilepsy. Neurology (Minneapolis) **1978**; 28: 913-919.
- 12) 高畑直彦, 池田輝明. 未発表.
- 13) 高畑直彦, 池田輝明, 上野武治, 小関俊夫. てんかん, 痴呆, 運動失調, 舞蹈病様不随意運動を呈する双生児例. 厚生省特定疾患異常運動調査研究班昭和53年度研究業績集 **1978**; 111.
- 14) Takahata N, Suzuki H. Neuropathological studies on hereditary ataxia with variable involuntary movements. In: Sobue I, ed. Spinocerebellar degenerations. Tokyo: University of Tokyo Press, **1980**; 209-222.
- 15) 高柳哲也, 山本紘子, 水野恵介ら. 脊髄小脳変性症の全国調査の最終集計. 厚生省特定疾患脊髄小脳変性症調査研究班昭和52年度研究業績集 **1978**; 27-97.

Summary

A Clinical Study of a Degenerative Disorder with Convulsion, Ataxia and Choreic Movements

Naohiko Takahata, Mikio Ishikawa, Hideo Takayanagi, Toshikazu Saito, Hiroshi Sera

A 40 years old man with tonic clonic seizures, ataxia and involuntary movements was investigated clinically. Computed tomography showed diffuse brain atrophy and CSF examination revealed a low content of GABA. The latter is supported by the evidence of a low activity of GAD in the brain of 3 autopsied cases suffered from the similar disease, which was investigated by Dr. I. Kanazawa. Abnormal brain stem function was revealed by REM stage in sleep EEG and auditory evoked potential.

This case was diagnosed as a peculiar degenerative disease—dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA). It is emphasized that the case suffered from this disease would be found clinically by co-existence of epileptic seizures and ataxia or choreic movements. Familial outbreak of the patient with such symptoms, even if it was recessive or dominant, would have the confidence to diagnose the case as this peculiar disease.