

定位脳手術の適応を考慮したパーキンソン症状に対して  
抗パーキンソン病薬が著効した2例

(分担)研究者 石川 厚 国立療養所西小千谷病院神経内科副院長

研究要旨 近年新しいドパミン作動薬やMAO-B阻害薬などが導入され、定位脳手術のよい適応となる wearing-off 現象やジスキネジーなどの症状に対してよい効果が期待できるようになった。最近経験したそれらの抗パーキンソン病薬により著明な効果が得られ、定位脳手術を回避した2例を経験したので、その経過を報告し、手術の適応に際してより慎重な判断が迫られてきていることを指摘する。

共同研究者 亀山茂樹  
(国立療養所西新潟中央病院脳外科)

A. 研究目的

定位脳手術は一般的に内科的治療に限界があるときに導入する治療法である。手術を考慮していた2症例において、近年、使用が可能となった新たな抗パーキンソン病薬により十分な効果が得られた経験を報告する。

B. 研究方法

症例1は wearing-off 現象、無動、振戦に対して定位脳手術の適応を考慮したが、selegiline により著明な改善が得られた。症例2は振戦に対して定位脳手術の適応を考慮したが、pergolide により著明な改善が得られた。

患者には十分なインフォームドコンセントを得て研究した。

C. 研究結果と考察

症例1: 64歳、女性。1983年(48歳)、左下肢振戦で発症。'84年、パーキンソン病として治療開始。1~2年ですくみ足出

現。'86年、wearing-off 現象出現。'97年1月、当院1回目入院。無動(3/4)、固縮(1⇔3/4)、振戦(左上>下肢、右上肢)、姿勢保持障害、歩行障害(小刻み、すくみ足)、ジスキネジー(左下肢)、wearing-off 現象あり。治療は pergolide を漸増し、levodopa/DCI を levodopa 単剤に変更。いったん wearing off 現象とジスキネジーが軽快。'99年1月、再入院。wearing-off 現象、無動、振戦に対して定位脳手術(後腹側淡蒼球破壊術、腹中間核視床破壊術)を考慮。selegiline を使用し、2.5mg/日で3日目より症状改善。現在、7.5mg/日により症状改善が続いている。症例2: 59歳、女性。1987年(47歳)、左下肢跛行。'89年、左手に振戦。パーキンソン病として治療開始。'91年、すくみ足出現。'99年1月、当院受診。無動(2/4)、固縮(2/4)、振戦(右<左手、右>左足、下顎、舌;持続性)、上肢変換運動障害、姿勢保持障害、歩行障害あり。trihexyphenidyl、levodopa/DCI を増量するも効果なし。定位脳手術(腹中間核視床破壊術)を考慮。pergolide 50 μg/日にて2日目より振戦が軽減。現在 150 μ

g/日にて治療中で、振戦は緊張時にときに出現するのみの状態である。

2症例とも、一時は定位脳手術の適応を考え、患者にも説明し概ね了解を得ていたが、新たな抗パーキンソン病薬により手術をするまでもなく満足した効果が得られた。

#### D. 結論

近年、新たな抗パーキンソン病薬としてドパミン作動薬や MAO-B 阻害薬が臨床応用されてきている。今回用いた selegiline と pergolide はともに内服数日で効果を示した。これまで抗パーキンソン病薬の効果が不十分として手術されてきた症例が、新たに使用できるようになった抗パーキンソン病薬により満足できる改善が得られる機会

が増えてきていると考えられ、手術の適応において、より一層慎重な判断が望まれると思われる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Atsushi Ishikawa, Hitoshi Takahashi: Clinical and neuropathological aspects of autosomal recessive juvenile parkinsonism. J Neurol 245(Suppl 3), 4-9,1998

2) 石川 厚：若年性パーキンソニズム. 医学のあゆみ 186, 1, 89-92

3) 石川 厚：一側側頭葉白質病変による対側上下肢遠位部のジストニー. 神経内科 49(suppl 1), 156-7, 1998

## 新薬導入による治療体系の変化

分担研究者 近藤智善 和歌山県立医科大学神経内科教授

平均罹病期間 16.5 年の陳旧パーキンソン病患者 20 例の治療経過を調査し 70 % の症例が経過中 wearing-off 現象と dyskinesia が生じることがわかった。剖検脳の生化学的検索と病歴の検討から dopamine 神経終末の変性が高度であることがそれらの要因とみられた。進行期パーキンソン病の治療は長時間作用性の DA 受容体作動薬主体の治療を試みるべきである。

共同研究者:長谷川一子(北里大学東病院神経内科)、横地房子(都立神経病院神経内科)、石川 厚(国立療養所西小千谷病院)

### A. 研究目的

パーキンソン病の長期経過例で発現する問題症状のうち治療薬の安全治療域の狭小化や効果の短縮は主として線条体に分布する dopamine (DA) 神経終末変性の進行によると考えられている。本研究ではそのような問題症状が発症後 10 年以上経過した症例ではどの程度の頻度で出現するかの検討を行った。また末期パーキンソン病患者の線条体 DA 終末の障害度と dyskinesia の出現(安全治療域の狭小化の指標として)の有無との関係について剖検患者を対象に調べてみた。これらの結果を基礎に新しい抗パーキンソン病薬の開発に伴って変えられるべきパーキンソン病治療戦略について考察する。

### B. 研究方法

発症後 11 年以上(最長 27 年)経過した通院中のパーキンソン病患者 20 例を抽出し、それらの患者の経過中に生じた問題症状の種類、頻度、薬剤対応の仕方、等について調査した。また剖検症例でパーキンソ

ン病の診断が確実な症例 6 例の剖検脳の前額断面で前交連部尾側に相当するスライスの被殻(腹側および背側)の tyrosine hydroxylase (TH) 活性(DA 神経終末の指標)を Nagatu 法(1977)にしたがって測定し、9 例の非神経疾患患者剖検脳被殻の値と被殻するとともに、それらの患者の病歴に記載された dyskinesia の出現状況と対比した。

### C. 研究結果

臨床経過を調査した 20 例の患者の平均年齢は  $66.5 \pm 9.1$  歳、平均罹病期間は  $16.5 \pm 5.3$  年、発症から L-DOPA 治療開始時までの期間は  $51.3 \pm 54.4$  ヶ月であった。発現した問題症状の頻度は dyskinesia, dystonia など不随意運動 70 %, wearing-off 現象など症状変動 70 %, 幻覚・妄想など精神症状 40 %, すくみ足・姿勢反射障害など L-DOPA 不応の症状 35 %, 自律神経症状 25 % 等であった。L-DOPA 服薬開始から dyskinesia, 発現開始までの期間は  $71.7 \pm 55.9$  (1~194) ヶ月、wearing-off 現象発現までの期間は  $55.1 \pm 29.7$  (13~103) カ月であった。

問題症状に対する薬剤対応としては wearing-off 現象, dyskinesia のような

運動症状合併症にたいしてはL-DOPAの用量減少やL-DOPA一回服用量の減量と頻回服薬、DA受容体作動薬の併用、L-DOPAまたはDA代謝阻害薬(COMTまたはMAO-B阻害薬)、塩酸アマタジン(グルタミン酸受容体阻害薬)の投与などが代表的対応であった。

被殻の背側/腹側の対照例におけるTH活性は $25.0 \pm 6.1/35.9 \pm 9.8$  (pmol/mg protein/min)であったが、dyskinesiaが生前に認められた4症例では同部位のTH活性は全例3.4以下に低下していたのに対しdyskinesiaの認められなかった2症例では腹側のTH活性は10.8以上に保たれていた。

#### D. 考察

罹病期間が10年以上のパーキンソン病患者では70%の頻度でwearing-off現象やdyskinesiaのような運動症状合併症その他治療に伴う問題症状が高率に発生する。また剖検脳の検討からdyskinesiaの出現する症例では被殻のDA神経終末変性がより高度である可能性が考えられた。

線条体DA神経終末の変性が高度になると血液中から間歇的に供給されるL-DOPAの濃度変化に対する緩衝能が低下し、DAの保持能も低下するため、運動症状合併症が生じやすくなると言われている。本研究の結果も同様のことを示唆する結果であった。

L-DOPA治療下で生じた運動症状合併症の対策としては長時間作用性の薬剤(DA受容体作動薬)の併用が一般的であるが、L-DOPA中心の薬剤配合ではdyskinesiaの発現・増悪のために十分なDA作動薬の増量が困難でwearing-off現象の改善も十分に行えない場合がある。両症状の解決にはDA作動薬を十分量用いるとともにL-DOPA血中濃度の平均化などL-DOPA

効果の変動を最小限にするような薬剤配合が必要になる。L-DOPA代謝抑制剤やDA代謝抑制剤(COMT阻害薬あるいはMAO-B阻害剤)の併用もL-DOPAの効果の安定化に役立つがL-DOPAの効果の増強にも作用するためL-DOPA用量の減量が必要になる。塩酸アマタジンにはあらたにグルタミン酸受容体阻害を介したdyskinesiaの軽減効果があるとの報告があり運動症状合併症に補助的に役立つ薬剤と考えられる。

#### E. 結論

パーキンソン病の長期治療下で出現する問題症状のうち運動症状合併症は、線条体のDA神経終末変性が高度になった結果生じる現象であることが示唆された。

それらに対する治療上の対策としてはL-DOPAに高い依存性を持った治療から十分高用量のDA受容体作動薬を用いL-DOPA用量を低く保った治療法に転換する必要がある。このような対策によってwearing-off現象やdyskinesiaのようなL-DOPAの効果関連性の症状はかなりの頻度でコントロール可能と考えられる。

#### F. 研究発表

1. Mogi M, Togari A, Kondo T, et al.: Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 270:45-48, 1999
2. 近藤智善: パーキンソン病治療薬塩酸セレギリンの可能性. *Asahi Medical* 28: 26-29, 1999
3. 近藤智善, 杉田之宏: パーキンソン病の治療方針. *カレントセラピー* 17:1207-1212, 1999
4. 近藤智善: Wearing-off現象, dyskinesiaへの対応ドーパミン受容体作動薬の役割に関する一つの見解. *Progress in Medicine* 19:101-104, 1999

G. 知的所有権の取得状況: なし

## パーキンソン病のリハビリテーションについて

（分担研究者）井上雄吉 富山県高志リハビリテーション病院内科部長

報告要旨：パーキンソン病（PD）のリハビリテーション（リハビリ）は、患者の日常生活動作（ADL）の改善や quality of life(QOL)の向上に重要な手段である。

ここでは、特に進行例で問題となる転倒についてのリハビリの立場から検討する。転倒は進行したPD患者ではしばしば遭遇する問題で、骨折や脳脊髄損傷、死亡の原因ともなる。姿勢反射障害が最も重要な因子である。姿勢反射障害は、薬物療法に抵抗性であり、pallidotomyなどの外科的治療の効果も定かではない。姿勢コントロールの機序から考えると、リハビリとしては膝関節や足関節の可動域の改善保持、下肢筋力増強、また末梢からの固有感覚刺激やバランス訓練などが重要である。

### A. はじめに

パーキンソン病（PD）の治療については、levodopaを中心とした抗パーキンソン病剤による薬物療法が主体となるが、長期治療例や進行例ではwearing-off現象やon-off現象、dyskinesia、精神症状などの様々の問題点が生じることはよく知られている。このような症例に対して、現在定位脳手術や脳深部刺激、移植などの外科的治療が施行され多くの有効例が報告されている。

一方、リハビリテーション（リハビリ）は主にPDの補助療法であるが、PD患者の日常生活動作（ADL）の改善や quality of life(QOL)の向上に重要な治療手段であるが、今まであまり十分に注目されていないのが現状ではないかと思われる。そこで今回、現在までのPDのリハビリについてreviewして、特に進行例のPDで問題となる転倒についてのリハビリからのアプローチの可能性について検討する。

### B. リハビリはいつからはじめるのか

PDにおけるリハビリは、いつからそしてどのような方法で開始すべきかについては未だ定説はない。おそらく病初期から筋力増強訓練や関節可動域訓練、筋伸張訓練、姿勢矯正訓練などのリハビリ訓練を行っていくことは意義があると思われる。しかし、一般には日常生活上特に支障のない病期（Hoehn-Yahr stage IおよびII）では特にリハビリは必要ではなく、できるだけ仕事などの社会的活動を続け、ADLの自立を維持するように指導していくことが

第一となる。日常生活に一部介助が必要となるHoehn-Yahr stage III以上でリハビリ訓練の適応となる。運動療法などのリハビリが身体の動きや精神面にも良い影響を与えることを、まず患者やその家族に教育することも大切である。また、リハビリはPDの機能障害（impairment）を改善することはできず（従ってリハビリでPDの進行を止めることはできない）、ADL障害などの能力障害（disability）や社会的不利（handicap）を改善していくのが目的であることも十分理解してもらうこともリハビリ訓練を継続していく上で大切な点である。

### C. PDにおけるリハビリの目標の設定

PDのリハビリの目標としては、①随意運動（筋力や運動のスピード、運動開始など）や平衡、バランスの改善、②筋緊張異常（筋固縮）の軽減、③QOLの改善や生活の自立性の維持、④動かないことからくる拘縮や疼痛、筋力低下などの廃用障害の防止、⑤社会的活動性の増加、⑥姿勢異常の是正、⑦呼吸訓練、⑧言語訓練や嚥下訓練などが挙げられる。この目標にそって、理学療法（PT）、作業療法（OT）や言語・嚥下療法（ST）などを複合的に組み合わせる必要があると思われる。

このうち、主な理学療法としては、過度の筋緊張のリラックス訓練（体幹の固縮のための頭部と体幹の逆方向への回転運動、対称性で規則的な振幅の大きい上腕の運動、腰仙部領域の弛緩のための骨盤の側方や前後方向への運動など）、歩行訓練（歩調変化やリズムカルな聴覚刺激による歩幅の変化など）、

バランス訓練（前後や左右方向への体位変化に対する立ち直り訓練など）、身体の複数の部位の同時運動や連続動作の訓練（椅子からの起立などの反復練習など）などが行われる。

また、すくみ足はPDの歩行障害の重要な一因であるが、これに対しては種々の polysensory cueing が有用なことがある。すなわち、床に一定間隔の線を引いたり、メトロノームやカセットステレオを用いてリズムカルな音刺激を与えたり、L字杖の使用などが用いてすくみ現象の改善を認めることがある。

さらに、PDでは脊椎や胸郭の変形による拘束性呼吸障害や閉塞性呼吸障害などを伴うことが多く、ADLの大きな障害になることがある。このため、できるだけ臥床状態を避けて起立や坐位時間を長くすることや呼吸訓練（ろうそくの火や風車吹きなど）はPD患者の呼吸能力を向上させ、呼吸器感染症の合併の減少にもつながると考えられている。発声訓練（プロソディ訓練、小型遅延性聴覚フィードバック装置やメトロノームの使用など）や嚥下訓練（体位や食物の工夫、videofluorographyを用いての嚥下障害の客観的評価など）も重要なリハビリ訓練である。以上のようなリハビリ訓練は、長期にわたるPDの薬物療法の補助療法として用いていくことは有用と思われる。

#### D. PDにおける転倒の問題と対策

転倒は進行したPD患者にしばしば遭遇する問題で、骨折や脳脊髄損傷、死亡の原因ともなる。転倒をいかに防止するかは、PD患者の治療やケアにおいて重要な課題である。PDにおける転倒の危険因子としては、加齢、罹病期間の長さ、PDの重症度、能力障害の程度、筋固縮や無動、姿勢や歩行障害、姿勢反射障害、精神機能障害、起立性低血圧、levodopa-induced dyskinesia、加齢に伴う身体変化、環境因子などが挙げられている。このうち、姿勢反射障害は特に重要な因子である。

姿勢のコントロールには、視覚系や末梢の固有感覚系、前庭系からの感覚情報や膝関節や足関節などの生物機械的因子などが複雑に関係している。PDでは、これらの因子のどれかが障害されて、姿勢変化に対する柔軟性が低下して、姿勢反射異常が生じると考えられている。姿勢反射障害は、PDの四大徴候の一つであり、無動とともにPDの機能的予後

の大きな決定因子となる。姿勢反射障害は、抗パ剤による薬物療法に抵抗性であり、pallidotomyなどの外科的治療の効果も報告により異なり、一定していない。このような中で、姿勢反射障害に対するリハビリからのアプローチは重要と思われる。

前述の姿勢コントロールの機序から考えると、リハビリの立場からは膝関節や足関節の可動域の改善保持、下肢筋力増強、また末梢からの固有感覚刺激やバランス訓練などが重要であり、また住居の整備や杖・歩行器・車椅子などの補装具の利用などが考えられる。

今後、姿勢コントロールの生理学的な機序のさらに詳細な解明とともに、姿勢反射障害の客観的な評価法の開発や個々の症例での転倒に関する検討が必要と思われる。

#### 参考文献

1. Pohl M, Mrass GJ, Oertel WH: Rehabilitation in Parkinson's disease. In Parkinson's Disease: the treatment options, ed by LeWitt PA, Oertel WH, Martin Dunitz, London, 1999, pp 215-225
2. Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, et al: Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* 44: 376-378, 1994
3. Melnick ME, Dowling GA, Aminoff MJ, et al: Effect of pallidotomy on postural control and motor function in Parkinson disease. *Arch Neurol* 56: 1361-1365, 1999
4. Louis ED, Tang MX, Cote L, et al: Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol* 56: 334-337, 1999
5. 眞野行生：パーキンソン病のリハビリテーション。リハビリ医学 30: 18-22, 1993
6. 山田孝子、加知輝彦、安藤一也：パーキンソニズムと骨折。臨床リハ 6: 131-134, 1997
7. 中馬孝容、眞野行生：リハビリテーションの新しい試み。臨床リハ 8: 1027-1031, 1999
8. Olanow CW, Koller WC, et al: An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 50 (Suppl): S1-S57, 1998

1 家系に8人の発症をみた若年性パーキンソニズムの臨床、病理、遺伝子的検討  
一定位脳手術の効果も含めて一

(分担)研究者 石川 厚 国立療養所西小千谷病院神経内科副院長

研究要旨 若年性パーキンソニズムは臨床症状、抗パーキンソン病薬の効果と随伴症状などにパーキンソン病と異なる特徴を示す。1家系に8人の発症をみた若年性パーキンソニズムの臨床症状のほか、病理所見、遺伝子的検討の結果を示し、すくみ足、ジスキネジー、wearing-off現象などに対して行った一定位脳手術の結果について報告する。

研究協力者 亀山茂樹、福田真史  
(国立療養所西新潟中央病院脳外科)

A. 研究目的

若年性パーキンソニズムは、40歳未満に発症し、levodopaが奏効するパーキンソン症状を呈す症候群であり、遺伝性を示すものが多い。その中に常染色体性劣性遺伝形式を示すものと、常染色体性優性遺伝形式を示すものがあり、それぞれ臨床症状、病理所見、遺伝子異常について、近年報告が続いている。

我々は常染色体性劣性遺伝形式の若年性パーキンソニズムの家系に8人の発症を認め、その臨床、病理、遺伝子的検討の結果を示し、併せて一定位脳手術の効果についても触れる。

B. 研究方法

発症した8人の臨床的特徴を示し、1人の病理所見についての検討結果を示す。またparkin遺伝子についての検討結果を示す。

患者には十分なインフォームドコンセントを得て研究した。

C. 研究結果

症例1:死亡時70歳、男性。1957年(32歳)、歩行障害で発症。症状は睡眠後、改善。levodopaは有効だが、四肢ジスキネジー、wearing-off現象あり。神経学的に無動、固縮、安静時粗大振戦(下顎、四肢)、姿勢保持障害、すくみ足、下肢遠位部感覚障害、四肢ジスキネジー、wearing-off現象あり。治療はlevodopa/末梢性脱炭酸酵素阻害剤400mg/日、15分服、pergolide 2250 μg/日、trihexyphenidyl 3mg/日。本家系の遺伝子検索において、本例と同胞3名においてparkin遺伝子のexon4にホモ接合に欠失を認めた。

神経病理学的所見では、肉眼所見として、黒質・青斑核の高度の色素脱失がみられ、組織学的所見として、黒質緻密帯の内側部と腹外側部の高度の神経細胞脱落、グリオーシスがみられ、背側部にメラニン量の少ない神経細胞が多く、グリオーシスはごく軽度であった。遊離メラニンは全体にほとんど認めなかった。黒質網様帯では神経細胞脱落とグリオーシスあり。青斑核では神経細胞脱落とグリオーシスあり。Lewy小体は検索したすべての中枢神経系に認めなかった。

症例2：48歳、男性（症例1の3男）。15歳、上肢の動き難さで発症。すくみ足、ジスキネジーがめだつ。46歳時、左後腹側淡蒼球破壊術施行。当初、効果は軽度みられたが、徐々に効果は消失した。

症例3：45歳、女性（症例1の長女）。19歳、動作緩慢で発症。すくみ足、ジスキネジー、wearing-off現象あり。43歳時、左後腹側淡蒼球破壊術施行。当初、すくみ足、無動症などに効果を認めたが、徐々に効果は消失した。

#### D. 考察

2世代にわたり8名の患者がみられた家系を報告した。本家系の臨床症状の特徴として、睡眠効果、足ジストニーのほか、頸部ジストニー、歩行時の動作性ジストニーを認めた。病理学的にはこれまでの常染色体性劣性遺伝形式を示す病型と同じく、黒質緻密帯の腹外側と内側部のみ神経細胞脱落とグリオシスがみられること、他の部位の神経細胞のメラニン量が少ないこと、黒質・青斑核以外に異常所見を認めないこと、黒質・青斑核を含む中枢神経系にLewy小体を認めないことが指摘できたが、

そのほかに黒質網様帯の変性所見もみられた。黒質網様帯の変性所見はこれまで、DworkらとHasegawaらによる常染色体性優性遺伝形式を示す病型において指摘されている。

本家系の中で2例において、すくみ足、ジスキネジー、wearing-off現象などに対して、後腹側淡蒼球破壊術を施行した。一時効果はみられたが、持続せず、十分な結果は得られなかった。

#### E. 結論

1、1家系に8名の患者がみられた常染色体性劣性若年性パーキンソニズムの臨床所見、病理所見を報告した。

2、本家系内の2例に一側後腹側淡蒼球破壊術を施行したが、十分な効果は得られなかった。

#### F. 参考文献

Ishikawa A and Miyatake T. Mov Disord 1995; 10: 482-488



厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)  
分担研究報告書

「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技に関する他施設共同研究」  
ドーパミン効果不安定に右視床、次いで右淡蒼球破壊術が施行され著効を得たが  
4年後に臥床状態となった64歳パーキンソン病の一例

研究者 湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科部長

研究要旨

パーキンソン病に対する定位脳手術の適応と手技を検討する目的で、ドーパミン効果不安定に右視床、次いで右淡蒼球破壊術が施行され著効を得たが4年後に臥床状態となった64歳パーキンソン病の一例をビデオとともに提示し、症例検討を行った。

研究協力者：

西宮 仁、黒川克朗

所属；国立精神・神経センター国府台病院

A.研究目的

パーキンソン病に対する定位脳手術の適応と手技を検討する目的で、ドーパミン効果不安定に右視床、次いで右淡蒼球破壊術が施行され著効を得たが4年後に臥床状態となった64歳パーキンソン病の一例をビデオとともに提示し、症例検討を行った。

B.研究方法

我々の施設にて治療に難渋している症例の一例として、ドーパミン効果不安定に右視床、次いで右淡蒼球破壊術が施行され著効を得たが4年後に臥床状態となった64歳パーキンソン病の一例の治療方法とこれまでの経過について検討した。

C.研究結果

〔症例〕64歳女性。昭和61年秋頃、歩行障害で発症、近医通院。

昭和62年11月7日、意識消失発作で某病院に運ばれ入院。この時パーキンソン病と言われ、レボドパを投与されて退院。

昭和63年7月19日、国府台病院神経内科受診。この時はパーキンソン症状あまり目立たず。

平成6年10月、某病院を受診。それまで処方されていた抗パーキンソン剤を漸減中止され、食欲、ADL低下。抗パーキンソン剤で再投与され、動きにくさはやや改善。同年国府台病院再受診。

平成6年12月5日から平成7年7月4日、国府台第1回入院。抗パーキンソン剤の調節を行ったが、効果が不安定で、種々抗パーキンソン剤を調節し、稀には動けるが、一日の大半

は寝たきり状態。

平成7年7月、rt pallidotomy+thalamotomyを受け、ADL改善。独歩可能となる、

平成8年に入り、抗パーキンソン剤の効果がやや減弱。dysarthriaが出現、歩行障害が悪化。

平成8年9月3日、国府台病院神経内科、第2回入院。

入院時Yahr V、wearing-offも著明だったが、抗パーキンソン剤増量(レボドパ/DCI合剤5 T→6 T-dopamine agonist(pergolide-250 2 T 追加)で、再度歩行可能、Yahr IIIとなる。しかし幻覚も出現。以後外来通院。歩行は介助歩行で、freezing(+)、からすり足で独歩可能の間。家でも半日ぐらひは一人でトイレに行けるが、午後は動けないことが多かった。

平成10年夏過ぎから介助歩行。

平成11年7月24日、殆ど食時はとれなくなり、薬を口にいれても飲み込めず、Yahr V、会話も不能状態となり再入院。経管栄養、胃瘻造設、経管より安定して薬を注入することにより、会話は可能となるが、歩行不能、Yahr Vの状態で現在在宅療養中。

以上発症後7年で、抗パーキンソン剤の治療のみではYahr Vの寝たきり状態となったが、定位脳手術により、1年ほど独歩可能と著明改善し、その後さらに2年ほど、独歩可能と介助歩行の間の状態を上下していたが、定位脳手術後丁度4年で寝たきり、経口摂取困難状態となった症例。

D.結論

抗パーキンソン剤内服の治療で限界に至った症例でも、定位脳手術の手技を慎重に検討することにより、ADL&QOLの改善を得られたが、定位脳手術にも限界があり、再手術にはワークショップでの検討では否定的意見が多かった。

厚生科学研究費補助金（パーキンソン病定位脳手術研究事業）  
（分担）研究報告書

診断困難な歩行障害を主徴とする一群について

分担研究者 長谷川一子 北里大学東病院 神経内科

研究要旨

一側性のジストニアを主徴とし、緩徐進行の経過をとる症例群を報告したこの群は筋弛緩剤、ドパミン作動薬、セロトニン作動薬が軽度有効であった。検査所見上は著変なく、髄液HVA濃度高値、5-HIAA低値であった。

A. 研究目的

錐体外路系疾患の特徴は運動と姿勢の異常にある。運動の異常とは運動の制御困難、条件下での運動障害、不随意運動の解発などである。報告した3症例はWernicke-Mannの肢位をとり、歩行困難を主症状とした群である。症例の歩行は開始・停止には問題なく、発症後早期には加速歩行や姿勢保持障害は伴っていなかった。他の神経系統には著変を認めないが、歩行形態は経過に伴って、姿勢制御障害を主に増悪傾向を示した。3症例ともに筋トームスが障害側で亢進し、*rigo-spastic*を呈するため、レボドパ製剤を使用されたが、軽度有効にとどまった。自験3症例はいわゆる*dystonia-Parkinsonism*の範疇に入る疾患と考えられるが、自験例と類似の症例の報告はなく、本群が一疾患をなすものであるかは今後の問題と考える。



図1. 歩行開始時にWernicke-Mannの姿位を示す。

B. 症例

症例1：YK 男性（00-31-739）（図1.）

症例は昭和59年（35歳）頃、右足の動きが悪くなり、ひきづり歩行となった。歩行スピードは歩行開始直後は保たれていたが、歩行後30m位から遅くなり、右足が棒のようになった。昭和61年、歩行障害を主訴に来院。歩行状態の分析と投薬のみで、経過観察となった。昭和63年頃には、疲労時に突進様歩行となった。この頃より、抗痙縮剤と脳代謝賦活剤の使用を開始し、抗痙直剤が比較的有効であった。神経学的にはWernicke-Mannの姿位と、歩行障害、障害側有意の筋トームス亢進を認めた。検査所見上は一般採血検査、電気生理学的検査所見、画像診断、心理検査に異常はない。髄液検査ではHVAはやや高値、5-HIAAは低値であった。

症例2：MM 女性（12-09-663）

約2年前頃（58歳）から、右足の重い感じと引きづり歩行で発症。右足が棒のようになるという。駆け足や階段昇降には問題なく、数カ所の神経内科で抗パ剤を投与され、無効のため来院した。髄液検査では症例2も当院正常値に比較して、HVA高値、5-HIAAは低値であった。

症例3：NN 女性（12-67-418）

2年頃前（42歳）から、右足が変だと思い、脳神経外科、神経内科を数カ所受診し、抗パ剤や抗うつ剤、安定剤を投与された。「問題ない。」といわれたが、歩行に問題を感じ来院した。神経現症では姿位の異常は図2の通り。本例もHVA高値、5-HIAAは低値であった。

### C. 3 症例のまとめ

3 例共に歩容の異常と歩行困難を主訴として来院したが、神経疾患の家族歴は症例 1 で、妹がパーキンソニスムといわれた事がある以外には特記することはなかった。

臨床上は中年から初老期に、一側性に姿勢障害と歩行障害で発症し、次第に姿勢制御障害が加わる経過を示している。階段昇降や駆け足については特に問題ない。姿勢制御障害は、歩行リズムの乱れが生じてくると明らかとなる傾向にあった。Wernicke-Mann の姿位を基本とする姿位の異常については本人の自覚はなく、発症時期の同定は困難であった。明らかな錐体路症状はない。歩行は障害側の足関節を内反尖足位にして行うが、その他の部位ではジストニア姿位はなく、姿勢制御障害は発症早期には歩行時以外には、明らかではなかった。階段昇降や駆け足の方が容易であることを自覚している。無動はない。また、振戦などの不随意運動を呈する症例はなかった。感覚神経系、小脳系、自律神経系には著変ない。

### D. 薬理的検討

自験 3 症例は近医、および当院でレボドパ製剤を投与されてきていた。しかし、症状の改善は認めず、レボドパを中止しても変化がなかった。レボドパへの反応が認められないこと、また、髄液 HVA が高値であったことから、ドパミン系の関与の有無を確かめるために、ドパミン D2 遮断薬であるスルピリド 150mg/日 を 3 症例全例に使用してみた。すると、投与後 3 日目頃より筋トヌスには変化なかったが、動作は緩慢化し症状の増悪がみられた。よって、本病態にはドパミン受容体が関与している可能性が示唆された。ついで、スルピリドの投与を中止し、症状が投与前に戻ったところで、プロモクリプテン、ベルゴリド、タリペキソール、および、抗コリン薬を投与した。しかし、これらの薬剤は有効性を欠き、症状は不変であった。

次に抗痙縮剤であるバクロフェン、エベリゾン、アフロクアロン、チザニジンの投与を試みた。臨床上、やや有効で歩行の安定度や、歩容の改善が認められた。

さらに、髄液 5-HIAA が低値であったことより、プロペントフィリンの投与を症例 2 と 3 に試みた。すると、2 症例ともに自覚的な歩行障害が改善され、歩行時における内反尖足位が改善され、歩行スピードの改善と歩行持続距離が増大した。この 2 症例についてはさらに、選択的セロトニン



図 2. 症例 3 の歩行時姿勢

1 A 受容体刺激剤であるタンドスピロンを加えたところ、症状の改善がさらに認められた。

### E. 考案

パーキンソン・ジストニア症候群を来す疾患は様々であるが、自験 3 症例はレボドパ製剤が無効で、代謝障害、パーキンソン病その他の変性疾患、周産期障害や外傷、薬剤は病歴から否定的であった。ジストニアを来す疾患のうち限局性ジストニアを考慮してみても、自験例と類似する症候群は見あたらない。薬理的動態では、髄液 5-HIAA の低値やセロトニン刺激剤や脳代謝賦活剤で症候の改善が認められるなどの特徴を示した。ドパミン欠乏状態と同様にセロトニンの欠乏状態が共存するか否かは今後の問題であるが、病態を考慮する上で興味深い所見であった。

### F. 結論

歩行時の Wernicke-Mann 様の姿位、障害側の筋トヌス亢進を主徴とする 3 症例を報告した。自験例はレボドパ製剤が無効であった。検査所見で髄液 HVA は正常からやや高値、5-HIAA は低値であった。薬理的には抗痙縮剤と脳代謝賦活剤、セロトニン系刺激剤が有用であった。セロトニン系の欠乏状態が想定される。

## 全身性の振戦を主訴としパーキンソン病と考える 淡蒼球凝固術・刺激術を行った一例

(分担研究者) 安藤肇史 国立療養所宮城病院脳神経外科

(研究協力者) 仁村太郎 1) 久永欣哉 2) 吉本高志 3)

1) 国立療養所宮城病院脳神経外科

2) 国立療養所宮城病院神経内科

3) 東北大学医学部脳神経外科

研究要旨 全身性の振戦を主訴とした重症パーキンソン病患者に対し、一側の淡蒼球・視床腹中間核凝固術及び対側の淡蒼球刺激術を行った。術後振戦は著減し、また同時にみられた頸部のジストニアも改善した。振戦を主体とするパーキンソン病に対しては一般的に視床手術が選択されるが、本例は淡蒼球手術が著効を示した1例であったため報告した。

### A. 研究目的

全身性の振戦を主訴とした重症パーキンソン病患者に対し、一側の淡蒼球・視床腹中間核凝固術及び対側の淡蒼球刺激術を行った。診断に苦慮する例であったが手術は著効を示したため、手術法の選択につき考察を加え報告する。

### B. 研究方法

症例は73歳女性。主訴は全身の振戦。50歳時右上下肢の振戦で発症、パーキンソン病の診断を受け服薬開始。当初L-dopaは有効であったが、その後徐々に無動等の症状出現し徐々に薬剤を増量、多剤併用としていった。68歳時に全身性の振戦出現したため近医に入院。薬剤の調節で一時寛解したがその後は頻度、程度とも増強し、73歳時食事も困難となり当院に入院となった。入院時現症ではH&Y分類stage Vのパーキンソン病。無動、四肢の固縮、振幅の小さなパーキンソン病に一般的にみられる振戦を四肢に軽度認めたが、特徴的な症状としては発作的に起こる一日数回の全身性の非常に振幅の大きな振戦があった。振戦の持続時間は約1時間、精神的緊張で起こることが多く、その間は呼吸も困難となり、酸素飽和濃度も平常時約95%が発作中は80%台に低下した。また頸部にも振戦を認めたが、両側の胸鎖乳突筋、僧帽筋、頭板状筋の筋緊張を認め後屈主体の痙性斜頸様の動きを同時に起こしていた。

そのためこの振戦がDIDである可能性も考えたが、発作出現は薬物の内服と時間的には無関係であり、L-dopaの減量でも減少せず、四肢の動き自体は振幅が著明に大きいが明らかに振戦であり、一般的なDIDとは異なっていた。これらの特徴のため診断に苦慮したが、いずれにせよ内服治療のみでは生命予後にかかわる状態であったため外科的治療を選択した。(倫理面への配慮)患者並びに家人には典型的なパーキンソン病とは言いがたいが、内科的治療が限界を示しているおり手術で期待できる効果、限界等十分説明し手術を施行することとした。

### C. 研究結果

まず左視床腹中間核および後腹側淡蒼球凝固術を施行した。術中の刺激では淡蒼球内節を100Hz、2-3mAで刺激したところ右の振戦著減したが、著明な振戦例であったため両者を凝固した。術後右の振戦著減し、また頸部の後屈も明らかに減少した。このため1カ月後に対側の刺激術を施行した。術中の試験刺激で左後腹側淡蒼球の刺激により右振戦著減し、頸部筋群の筋緊張も減少したため、視床刺激は不要と考え行わなかった。術後は120Hz、4Vの刺激の刺激でほぼ振戦は消失し、頸部の後屈も起こさなくなった。その後効果の減少が起こったが刺激の強さを6-7Vに上げることで術後4カ月後の時点で症状はほぼ消失している。

#### D. 考察

パーキンソン病に対する外科治療の適応として、振戦のみの強い例に対しては視床 Vim の手術が有効であるということはほぼ確立されたといえる(1)。一方、パーキンソン病進行例に対し近年多く行われてきた後腹側淡蒼球手術の効果については、DID、固縮、Wearing off については十分効果があるもののすくみ足等については不十分であると言われている(2)。また、後腹側淡蒼球手術は振戦についても効果はあるものの視床手術と比較した場合劇的な改善は得られ難く、振戦著明例に対してはやはり現在でも視床手術が選択されることが多い。

本例の場合まずパーキンソン病という診断が正しいかと言うことが問題であったが、経過を充分観察してきた神経内科医との検討の結果、その診断を下し手術を行った。第1回目の手術は視床及び淡蒼球に凝固巣を作成したが、第2回目の手術結果からみると淡蒼球凝固のみで改善した可能性が強い。本例のように強い振戦の例でも淡蒼球手術のみで改善し

うる例が存在するということは淡蒼球手術の適応を広げる可能性がある。しかし、問題点としては全身性の振戦に見えた症状は、頸部の後屈は明らかに頸部ジストニアであったことからジストニアであった可能性も否定できず今後の検討を要すると考えられた。

#### E. 結論

全身性の振戦を主訴としたパーキンソン病患者に対し、淡蒼球手術が有効であった例を経験した。一般に著明な振戦に対しては視床手術が選択されるが本症例は淡蒼球手術の著効例であった。

#### F. 文献

- 1) 大江千廣, 他: 振戦に対する視床 Vim 核最外側の手術. 機能的脳神経外科 31: 42-50, 1992.
- 2) 斉藤伸二郎, 他: パーキンソン病に対する後腹側淡蒼球凝固術—側手術の効果と限界—. 機能的脳神経外科 34: 21-25, 1995.

拳児希望のため定位脳手術を選択した若年性パーキンソニズムの一例

（分担）研究者 渥美哲至 聖隷浜松病院神経内科副院長

研究協力者 谷口幸子、清水貴子、渥美哲至 聖隷浜松病院神経内科  
杉山憲嗣、横山徹夫 浜松医科大学脳神経外科

要旨：薬物療法を希望せず定位脳手術を施行した症例を経験したため手術前後の経過報告した。術後の経過は良好で、今後の同様の症例の蓄積と経時的評価が必要と考えた。

A.研究目的

パーキンソン病の治療は現在では薬物療法が第一選択であるが、薬物療法を希望せず定位脳手術を施行した症例を経験したため手術前後の経過報告する。

荷で増悪する姿勢時振戦が見られた。8月左視床破壊術(Vim)を施行された。術直後、術後3ヶ月で評価、右上肢の振戦は負荷時のみごく軽度に出現するに留まり改善を認めた。術前後の各評価項目の変移については以下の通りであった。

B.調査方法

パーキンソン病定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究のプロトコルにより、パーキンソン病のstage分類及び画像的評価、神経心理学的評価を施行した。

(倫理面の配慮)

直接担当医より本人及び家族に書面を用いて入院予約時及び入院時に説明し、同意を得た。

	前	術直後	3ヶ月後
URPDS	21	19	2
HYS-M	1	1	1
SES	100	100	100
HDS	4	(N.E.)	1
MMSE	30	30	30
WAIS-R			
VIQ	98	(N.E.)	98
PIQ	95	(N.E.)	108
IQ	96	(N.E.)	103

(N.E.;not examined)

C.研究結果

症例は37歳女性、1997年1月より右上肢の安静時振戦を自覚、徐々に増悪し同年7月当科外来初診。拳児希望が強く薬物療法は施行せず外来で経過をみていたが、定位脳手術を希望され1999年7月当科入院。神経学的には右側上下肢で上肢優位に筋緊張が軽度亢進し、右上肢にごく軽度の固縮を認めた。右前腕で安静時振戦と、負

D.考察

パーキンソン病治療は歴史的には定位脳手術が先行し、初期には淡蒼球、後には視床腹外側核、その近傍(Vimなど)が破壊術の破壊目標とされた。有効な薬物療法の発展により、薬物治療が第一選択となった。現在では、薬物治療の効果不十分な症例や

薬物治療の副作用の問題となる症例が手術の適応と考えられている。当症例は特殊な事情により薬物治療がなく手術を施行された例であり、現在は経過良好である。

振戦が主症状で他の症状が軽微である場合の選択的視床凝固術の予後はおよそ良好で、数年以上の長期にわたる効果の持続や、術後の薬物の減量または中止が可能であることが報告されている。1,2,3,4) 今後本症例のような薬物療法のない手術症例を蓄積し、手術のみでの効果や予後についてを検討し、またどのような症例が手術を第一選択としようか、その適応について検討することが必要と思われた。

#### E. 結論

挙児希望その他の理由で薬物療法を望まず、定位脳手術を施行され現在経過良好である。今後の同様の症例の蓄積と経時的評価が必要と考えた。

#### F. 参考文献

- 1) Matsumoto K, Shinchij F, et al. : Long term follow up review of Parkinson's disease after unilateral or bilateral thalamotomy. J Neurosurg, 60(5) : 1033-44, 1984
- 2) Nagaseki Y, Shibasaki T, et al. : Long term follow up results of selective thalamotomy. J Neurosurg, 65 (3) : 296-302, 1986
- 3) Narabayashi H, Maceda T, et al : Long term follow up study of nucleus ventralis intermedius and ventrolateralis thalamotomy using a microelectrode technique in parkinsonism. Appl Neurophysiol, 501 (1-6) : 330-7, 1987
- 4) Moriyama E, Beck H, et al. : Long term results of ventrolateral thalamotomy for patients with Parkinson's disease. Neurol Med Chir(Tokyo), 39 (5) : 350-7, 1999

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)  
分担研究報告書

薬剤抵抗性を示し、exon 6-7 の deletion を伴う  
若年性パーキンソニズムの一例

分担研究者 湯浅 龍彦

国立精神・神経センター国府台病院神経内科部長

今回われわれは比較的まれな欠失である exon6,7 の deletion を持つ ARJP の症例を経験したのでその臨床像について報告する。ARJP では、殆どの例で L-DOPA が有効であるが、本例では抗パ療法に対しての効果がみとめられず、むしろ早期より dyskinesia のほうが強く現れた。ARJP の臨床像はほぼ同一であるとされているが、細部では異なるものと考えられた。

研究協力者 亀井啓史<sup>1)</sup>、根本英明<sup>1)</sup>  
黒川克朗<sup>1)</sup>、吉野英<sup>1)</sup>  
西宮仁<sup>1)</sup>、丸山美枝子<sup>2)</sup>  
辻省次<sup>2)</sup>

1) 国立精神神経センター国府台病院神経内科  
2) 新潟大学脳研究所神経内科<sup>2)</sup>

#### A. 目的

若年性パーキンソニズムにはいくつかのタイプがあるが、わが国ではパーキン遺伝子異常を伴う常染色体劣性遺伝型のもの (ARJP) がよく知られている。ARJP では exon3,4 の deletion が多く報告されているが、今回われわれは比較的まれな欠失である exon6,7 の deletion を持つ症例を経験したのでその臨床像について報告する。

#### B. 症例

S.H 36 歳 男性 (NCNP-国府台)  
主訴：左足のつっぱり感  
家族歴：両親がいとこ婚,4 人兄妹で類症はなし  
現病歴：平成 6 年 5 月 (31 歳)、義妹より左膝が伸び、まるでロボットのような歩行であると指摘されるが、自覚症状がなく放

置していた。平成 7 年 3 月、左足をひきずるような歩行となり、近医の整形外科を受診し、腰椎 MRI などの検査をうけるが異常なしといわれた。平成 8 年より臀部から下腿にかけてつっぱり感が出現した。平成 9 年 2 月当院初診、第 1 回目の入院となった。塩酸トリヘキシフェニジル 1T が開始され、左足の動きが多少良くなったがつっぱり感は改善せず。塩酸トリヘキシフェニジル 2T にて退院となる。この頃、exon6,7 の欠失の AR-JP であることが判明した。平成 10 年 3 月、昼までは調子が良いが、夕方になると左上下肢の rigidity 強くなるなどの日内変動がみられ、また、口渇、嘔気などの副作用がみられたため、塩酸トリヘキシフェニジルを 1T に減量し、L-DOPA1T が開始されたが、症状は改善しなかった。平成 10 年 10 月より左足が内反するため、歩行障害が増悪し、夕方から杖歩行をするようになった。L-DOPA3T に増量するも改善せず。平成 11 年 1 月、2 回目の入院となった。  
入院時現症：頸部、左優位で上下肢に軽度の rigidity をみとめ、振戦は安静時にはみ



られず、姿勢時に軽度みられた。姿勢反射障害は目立たず、痴呆、自律神経症状はみとめられない。筋力は正常、深部腱反射は下肢で亢進、病的反射はみとめられず。歩行は左足が内反しひきずり歩行である。

Hoehn&Yahr : II~III 度

UPDRS : on 17 points

off 49 points

頭部 MRI : 明らかな異常所見なし

SPECT : 明らかな異常所見なし

経過 : 入院中、L-DOPA4Tに増量、メシル酸プロモクリプチン3 T開始するも症状の改善なく、四肢に dyskinesia が目立ち、L-DOPA3T、塩酸トリヘキシフェニジル1Tにて退院となる。平成11年5月、左足に foot dyskinesia が出現、歩行困難がさらに悪化した。この時点で本人が脳外科手術を希望した。平成11年9月、自発的にL-DOPAを5日間中断したところ、歩行が改善、その後は足の dyskinesia は消失し、左足の動きは改善した。

### C. 考察

ARJP では exon3,4 を中心とした欠失例が多いが、本例のような exon6,7 の欠失

例はまれである。AR-JP の臨床症状<sup>1), 2)</sup> は表1のようにほぼ同一とされ、発症年齢は20~40歳、睡眠や喫煙による症状の改善と足を中心とする dystonia が特徴である。症状の日内変動がみられ、抗パ剤開始早期より dyskinesia や wearing off をおこしやすい。dystonia は足の変形としてみられることが多く、内反足、尖足、凹足などがみられる。進行は緩徐で、痴呆や自律神経症状は一般にみとめられない。病理では変性が黒質と青斑核に限局しており、Lewy小体のみとめないことが特徴である。<sup>3)</sup> 殆どの例でL-DOPAが有効であるが、本例では抗パ療法に対しての効果がみとめられず、むしろ早期より dyskinesia のほうが強く現れた。ARJP の臨床像はほぼ同一であるとされているが、細部では異なるものと考えられた。

### D. 文献

- 1) Ishikawa, A. and Tsuji, S.: Neurology, 47:160-169, 1996.
- 2) Tassin, J. et al.: Am. J. Hum. Genet., 63:88-94, 1998.
- 3) Takahashi, H. et al.: Neurology, 44:437-441, 1994.

表 1 ARJPの臨床的特徴

	European, Algerian AR-JP (23patients, 8families)	Japanese AR-JP (17patients, 12families)	本例
発症年齢	35±11 (7-58) 歳	28±9 (9-43) 歳	31歳
経過	15±7 (3-29) 年	23±11 (7-52) 年	5年
Hoehn and Yahr score	2.6±1	2.7±0.9	2-3
動作緩慢	97%	76%	あり
筋強直	97%	71%	あり
振戦	83%	94%	あり
L-DOPAへの反応	Good 71% Excellent 29%	Satisfactory 100%	Poor
Dopa-induced dyskinesia	73%	93%	あり
Dystonia	45%	63%	あり
Brisk reflexes	25%	83%	あり

## 著明なジスキネジアを呈する若年性パーキンソニズムの一例

分担研究者 葛原茂樹

三重大学医学部神経内科教授

研究協力者 朝日 理，町井克行，内藤 寛 三重大学医学部神経内科

### A. 研究目的

個々の症例について、手術適応を検討する。

### B. 症例

56 歳女性，無職。

主 訴：手足の動かしにくさ。

家族歴：兄・妹が他院でパーキンソン病と診断されている。

現病歴：昭和 40 年(22 歳時)，右半身の動かしにくさと突進歩行が出現した。某医でパーキンソン病と診断され，レボドパの投与をうけたところ最初は著効した。その後は徐々に症状は進行し，抗パーキンソン病薬の効果が不安定になった。1 年ほど前からは，日内変動と四肢の不随意運動が激しくなったため，加療目的で入院した。

入院時現症(平成 11 年 9 月)：仮面様顔貌で，Myerson 徴候陽性。頸部，上下肢に固縮を認め，右側で目立った。安静時振戦はないが，姿勢時振戦が出現。四肢にジスキネジアを認め，計算などの精神集中で増強した。筋力は正常で，腱反射はやや亢進。病的反射はなし。反復拮抗運動は両側拙劣であった。歩行時に，前方・後方ともに突進現象を認めた。症状の日内変動を認め，朝はほとんど動けず，午後 2 時頃になると動きやすくなるが，不随意運動が非常に強く，午後 5 時には再びほとんど動けなくなるという状態であった。睡眠効果は病初期から自覚していたが，現在でも 10-20 分の午睡で 2 時間程度は動きやすい状態となる。Hoehn & Yahr Stage

では II-III 度，UPDRS では ON phase で 37 点であった。

検査：血算，生化学，凝固，髄液は正常。頭部 MRI で前頭葉の萎縮を認め，<sup>123</sup>I-IMP SPECT で小脳・脳幹・基底核に軽度血流低下を認めた。

入院時投薬一日量：トリヘキシフェニジル (2mg) 6T，レボドパ/カルビドパ (100mg) 6T 分 6 適宜，ベルゴリド (250 $\mu$ g) 2T 朝夕

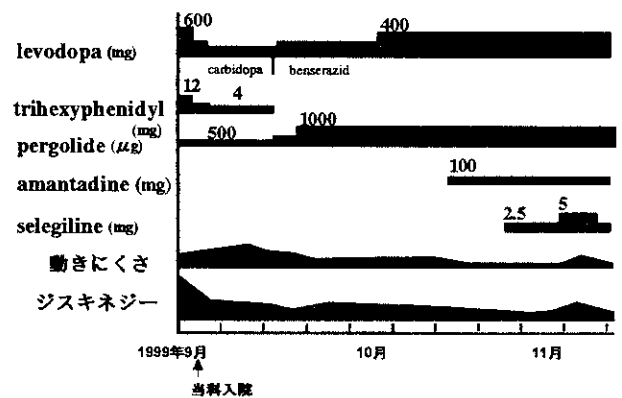


図 1. 入院経過

入院後経過 (図 1)：現病歴と臨床所見から，常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソニズムと診断した。入院後，まずトリヘキシフェニジルとレボドパ/カルビドパを減量したところ，不随意運動は減少したが，動作緩慢は悪化した。そのため，ベルゴリドを増量したところ，動作緩慢の改善を認めた。さらに，カルビドパからベンセラシドに脱炭酸酵素阻害剤を変更したところ，不随意運動はやや減少した。早朝の動きにくさ

の改善目的で、起床時にアマンタジンを投与し、ある程度の効果が得られた。しかし依然として日内変動が著明なため、セレギリンを追加したところ、日内変動は減少した。

現在、自覚的な動きにくさは起床時までは強いが、服薬とともに改善し、その後は午後 5 時前後、および夜間を除いては比較的少ない。ジスキネジーは、自覚的には、起床～朝食後、および午後 3 時～夕食時に訴えるのみで、diphasic dyskinesia のパターンであるが、他覚的には朝・昼の服薬後にも認められる。また、レボドパの血中濃度を調べたところ、起床時には低いが、起床時の服用とともに徐々に上昇し、昼食後に最も高くなり以後は下がっていった。血中濃度が高いほど、自覚的に動きやすくなり、他覚的なジスキネジーも増悪する傾向がみられたことから、本例でのジスキネジーは peak-dose dyskinesia と考えられた。(図 2)

であることがあげられる。これらの症状に対して、左側の後腹側あるいは前背側淡蒼球 DBS、または視床下核の DBS が適応となるのではないかと考えられた。

#### D. 結論

著明なジスキネジアを呈する若年性パーキンソニズムの一例について、手術適応を検討した。左側の後腹側あるいは前背側淡蒼球 DBS、または視床下核の DBS が適応となるのではないかと考えられた。

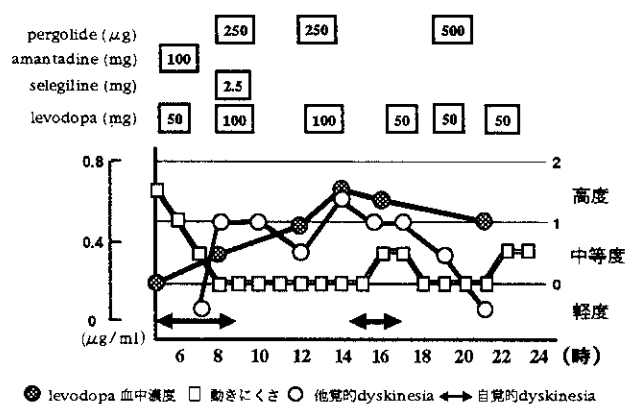


図 2. 日内変動

#### C. 検討

本例の特徴として、日内変動が大きく、レボドパの頻回投与が必要なこと、peak dose および diphasic dyskinesia が目立つこと、すくみ足、突進現象など姿勢反射障害が顕著なこと、および若年性パーキンソニズムで、L-Dopa が有効

若年性パーキンソニズムの遺伝子異常と定位脳手術に関する研究

分担研究者 久永 欣哉 国立療養所 宮城病院 臨床研究部長

研究要旨

若年性パーキンソニズムの定位脳手術の自験例3例において、1例に parkin 遺伝子 exon3、4 の欠失を認め、AR-JP と診断し、また他の1例に exon10 の C1197T (R366W) の塩基置換を認めた。AR-JP の症例ではジスキネジアの改善と off 時の短縮、寡動、振戦、固縮の改善が顕著で、著効といえる成績だった。他の2例でもジスキネジア/ジストニアの改善と off 時の短縮はみられたものの、他の主症状である「すくみ」や姿勢反射障害に対する効果が乏しいか一時的であった。

A. 研究目的

若年性パーキンソニズムは40歳以前にパーキンソン症状が出現する難治性の神経変性疾患であり、治療法の一つとして定位脳手術が普及しつつある。若年性パーキンソニズムは症状に共通点も多いが一律とはいえず、定位脳手術の適応を考える際にその病型の検討も重要であると思われる。症状の解析とともに、遺伝性ものは遺伝学的解析もその一助になりうると考えられる。今回、当院自験例3例につき検討した。

B. 研究方法

当院脳神経外科にて定位脳手術を施行された若年性パーキンソニズムの症例3例につき、症状の経過、手術術式の選択、手術の効果を検討した。また患者の同意を得て、parkin 遺伝子の翻訳領域の塩基

配列を調べた。

C. 研究結果と考察

症例1は66歳女性で家族歴はなし。37歳頃に右下肢の振戦で発症。L-dopa が有効であったが徐々に効果が減退し、頸部ジストニア、薬剤誘発性の顔および両上肢のジスキネジア、起立性低血圧、著明な日内変動、off 時の小刻み歩行、頻回の転倒、振戦、小聲が目立ってきた。parkin 遺伝子翻訳領域の異常は認めなかった。Hoehn-Yahr 3/5、UPDRS 56であったが左側淡蒼球凝固術により Hoehn-Yahr 2/4、UPDRS 42 と改善した。特に固縮減少、歩行改善、転倒減少、姿勢反射障害改善が得られた。しかしながら5ヶ月後には左優位のパーキンソン症状や姿勢反射障害が再び目立ってきた。

症例2は39歳女性で両親は「はとこ」