

Fig. 3. (A) Nucleotide sequences of exon 1 in the *Puratrophin-1* gene. A G-to-A change (complementary strand) in a patient with a heterozygous or a homozygous state, and the normal sequence in a normal individual are shown. (B) The PCR products after *Eco*NI digestion. Lane M, 100 bp size markers; lane 1, a normal individual; lane 2, a patient with a heterozygous C-to-T change; lane 3, a patient with a homozygous C-to-T change. The wild-type *Eco*NI-digested PCR products gave three bands (209, 92, and 59 bp). Meanwhile, the *Eco*NI-digested PCR products with a heterozygous C-to-T change gave four bands (268, 209, 92, and 59 bp), and those with a homozygous C-to-T change gave two bands (268 and 92 bp). Two *Eco*NI-digested bands (92 and 59 bp) cannot be seen.

3A shows the results of GeneScan analysis of the nucleotide sequence flanking the C-to-T change (complementary strand) in the *puratrophin-1* gene in a heterozygous or homozygous patient and a normal individual in the same family. Fig. 3B shows the results as to the *Eco*NI-digested PCR products in the heterozygous or homozygous patient and the normal individual.

We constructed haplotypes for pedigrees 1 and 3, the two families large enough for haplotype analysis, and the results

revealed that all patients in the two families were segregated with the haplotype 1-2-3-2 for the chromosome 16q markers TA001, GA001, TTTA001 and CATG003 (Fig. 1). The genotypes of the remaining patients and carriers were also identical with the haplotype 1-2-3-2 (data not shown). Furthermore, the specific allele, 2, of GA001 was only seen in all 22 patients and the four carriers with 16q-linked ADCA. The results indicate that the GA001 marker is very specific for the diagnosis of patients with 16q-linked ADCA.

Table 2
Frequencies of various subtypes of ADCA in 110 Japanese families

	Number of families	%	Number of patients	%
MJD/SCA3	36	32.7	79	41.6
SCA6	27	24.5	44	23.1
16q-linked	9	8.2	20	10.5
DRPLA	9	8.2	11	5.8
SCA2	7	6.4	12	6.3
SCA1	6	5.5	6	3.2
SCA8	1	0.9	1	0.5
Unknown	15	13.6	17	9.0
Total	110	100	190	100

Approximately 80% of the 110 families were from the Kanto region, in a central region of the mainland of Japan. Five of the nine families with 16q-linked ADCA were from the Kanto region, whereas the remaining families were from the other regions of Japan.

3.3. Frequency of 16q-linked ADCA

The frequencies of various subtypes of ADCA in Japan are shown in Table 2. The results showed that the frequency of 16q-linked ADCA families is 8.2%, this being lower than those of MJD/SCA3 (32.7%) and SCA6 (24.5%) ones, and thus it is the third most frequent ADCA together with DRPLA in Japan. Similarly, concerning the number of patients, 16q-linked ADCA was the third-most frequent next to MJD/SCA3 and SCA6.

4. Discussion

In the present study, we found 22 Japanese patients with 16q-linked ADCA, and revealed some characteristic clinical features of this disease in comparison with those found in

earlier studies on 16q-linked ADCA in Japan, and SCA4 in Utah and Germany, most of which involved linkage analyses [4–10,20,21]. First, the mean age at onset in our patients was 61.8 years, this being later than those in two earlier reports on Japanese families with 16q-linked ADCA (mean, 55.9 and 56.7 years old) [6,20]. Moreover, the mean age at onset in our patients was much later than that in the SCA4 patients in Utah and Germany (mean, 39.3 and 38.3 years old) [4,5]. The age at onset in our patients with 16q-linked ADCA is much later than that in the patients with SCA6 (mean, 45.0 years old) [6], which indicates late-onset pure cerebellar ataxia. Therefore, 16q-linked ADCA appears to exhibit the oldest age at onset among the ADCA subtypes with assigned loci [9]. Second, we found that although cerebellar ataxia was the most common and predominant feature in 16q-linked ADCA, 54.5% of our patients showed exaggerated deep tendon reflexes. Furthermore, moderate spasticity in the lower limbs was noted in three of the four patients examined in pedigree 3. Thus, although we observed no Babinski signs in our patients, possible pyramidal tract signs can accompany cerebellar ataxia in 16q-linked ADCA, as described for SCA4 [4,5]. Since spasticity in the lower limbs was noted only in one pedigree, the presence of some modifying genetic factors for this phenotype is suggested. Meanwhile, the sensory axonal neuropathy described in SCA4 [4,5] was absent in our patients, as in the earlier reports of 16q-linked ADCA [6–10,20,21]. Sensorineural hearing impairment was considered to be another important clinical feature of the disease [9,10], and 6 (42.8%) of 14 families were reported to have this condition in addition to age-related hearing loss [9]. In our study, audiograms revealed that 37.5% of the patients examined had hearing impairment. However, since we examined only eight patients by means of audiograms, further examinations including audiograms and brainstem auditory evoked potential measurement will be necessary to clarify whether or not hearing impairment is associated with 16q-linked ADCA. Third, we found two asymptomatic carriers with transient nystagmus and mild hyperreflexia, suggesting they are early clinical signs of this disease.

It is noteworthy that we found two sporadic patients with 16q-linked ADCA who had been diagnosed as having LCCA. The parents of the two sporadic patients were all normal until death in their 40s and at 73, 74, and 94 years old, and there were no individuals with cerebellar ataxia in their families. Since the age at onset in our patients with 16q-linked ADCA is very late, the parents who could have harbored a C-to-T mutation in the *puratrophin-1* gene appeared to be neurologically free until their death. Otherwise, incomplete penetrance can be suspected in 16q-linked ADCA. Thus, there is a possibility that a patient with this disease can be misdiagnosed as having sporadic LCCA, and we should analyze the *puratrophin-1* gene even in an apparently sporadic case with cerebellar ataxia.

In pedigree 2, four of the six patients were homozygous for the C-to-T substitution in the *puratrophin-1* gene. Comparing the mean age at onset in homozygotes with that in

heterozygotes in this pedigree, the former was earlier than the latter. Unfortunately, we could not accurately compare the phenotypic severity during the disease course in them. Since the number of observation is low, we should be prudent in interpretation for a gene dosage effect in 16q-linked ADCA. In SCA6, although a gene dosage effect is considered [22–24], the increase in the severity of symptoms with homozygosity is not as great as that observed in MJD/SCA3 [13]. Similarly, a gene dosage effect in 16q-linked ADCA, if one exists, might be mild and similar to that in SCA6. Further studies are required to clarify whether a gene dosage effect indeed exists in 16q-linked ADCA or not, because the brain MRI findings revealed similar atrophy of the cerebellum in a homozygous patient and a heterozygous one.

Our study revealed that 16q-linked ADCA was the third-most frequent subtype of ADCA next to MJD/SCA3 and SCA6 in 110 Japanese families with ADCA. Although SCA6, MJD/SCA3, and DRPLA are considered to be the most prevalent subtypes of ADCA in Japan despite considerable variation in the frequency of each subtype among districts [25], our study showed that 16q-linked ADCA is also frequently seen among Japanese patients with ADCA, and thus this disease may be widespread in Japan. Meanwhile, 13.6% of our ADCA families still remained to be caused by an unknown molecular basis. The clinical features of these families showed adult-onset cerebellar ataxia with or without extracerebellar neurological dysfunction. Although a linkage analysis could not be performed on these families because of a small number of the family members, we should elucidate the molecular etiology of these ADCA families in the near future.

We confirmed that a C-to-T single nucleotide substitution in the 5' UTR of exon 1 in the *puratrophin-1* gene is strongly associated with a distinct form of ataxia. This substitution appears to be the mutation that causes 16q-linked ADCA for the following reasons. First, this change was completely segregated with the disease in 52 Japanese ADCA families, whereas such a change was not seen in 1000 control chromosomes [9]. Second, the C-to-T change resulted in reduced expression in the *in vitro* luciferase assay, which was consistent with the tendency for reduction in mRNA expression in the cerebellum in 16q-linked ADCA [9]. Third, *puratrophin-1* was aggregated in the major target neurons, i.e., Purkinje cells, in 16q-linked ADCA [9]. In the present study, we also confirmed that allele 2 of GA001 was only seen in all affected and asymptomatic carriers with the C-to-T substitution. Since allele 2 ("allele 4" in the previous report) has been seen in all affected individuals in all 52 families with 16q-linked ADCA, but in only 1 in 1000 control chromosomes, GA001 shows strong linkage disequilibrium [9]. Although we could perform haplotype analysis in only two families, the haplotype of "1-2-3-2" (TA001-GA001-TTA001-CATG003) was common in the two families, suggesting a founder effect in 16q-linked ADCA. Similarly, a strong founder effect has been observed for 16q-linked ADCA in Japan [7, 9].

Finally, it is interesting as to whether 16q-linked ADCA and SCA4 are allelic or not [26]. Since the possible pyramidal tract signs with cerebellar ataxia seen in our patients are common in 16q-linked ADCA and SCA4 despite the absence of sensory axonal neuropathy in the former, the two disorders might be allelic. There is a possibility that patients with 16q-linked ADCA will hereafter be found throughout the world. Further investigations are necessary to clarify the molecular mechanisms underlying 16q-linked ADCA and SCA4.

Acknowledgements

The authors thank the families that participated in this study. This work was supported by a grant from the Research Committee for Ataxic Diseases (Y.T.) of the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

References

- [1] Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendants of "Drew family of Walworth". *Brain* 1982; 105:1–28.
- [2] Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005;4:2–6.
- [3] Cagnoli C, Mariotti C, Taroni F, Seri M, Brussino A, Michielotto C, et al. SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-q11.2. *Brain* 2006;129:235–42.
- [4] Flanigan K, Gardner K, Alderson K, Galster B, Otterud B, Leppert MF, et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet* 1996;59:392–9.
- [5] Hellenbroich Y, Bubel S, Pawlack H, Opitz S, Vierge P, Schwinger E, et al. Refinement of the spinocerebellar ataxia type 4 locus in a large German family and exclusion of CAG repeat expansions in this region. *J Neurol* 2003;250:668–71.
- [6] Nagaoka U, Takashima M, Ishikawa K, Yoshizawa K, Yoshizawa T, Ishikawa M, et al. A gene on SCA4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. *Neurology* 2000;54:1971–5.
- [7] Li M, Ishikawa K, Toru S, Tomimitsu H, Takashima M, Goto J, et al. Physical map and haplotype analysis of 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA) type III in Japan. *J Hum Genet* 2003;48:111–8.
- [8] Ishikawa K, Tanaka H, Saito M, Ohkoshi N, Fujita T, Yoshizawa K, et al. Japanese families with autosomal dominant pure cerebellar ataxia map to chromosome 19p13.1-13.2 and are strongly associated with mild CAG expansions in the spinocerebellar ataxia type 6 gene in chromosome 19p13.1. *Am J Hum Genet* 1997;61:336–46.
- [9] Ishikawa K, Toru S, Tsunemi T, Li M, Kobayashi K, Yokota T, et al. An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. *Am J Hum Genet* 2005;77:280–96.
- [10] Owada K, Ishikawa K, Toru S, Ishida G, Gomyoda M, Tao O, et al. A clinical, genetic, and neuropathologic study in a family with 16q-linked ADCA type III. *Neurology* 2005;65:629–32.
- [11] Namekawa M, Takiyama Y, Ando Y, Sakoe K, Muramatsu S, Fujimoto K, et al. Choreiform movements in spinocerebellar ataxia type 1. *J Neurol Sci* 2001;187:103–6.
- [12] Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, et al. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996;14:277–84.
- [13] Takiyama Y, Igarashi S, Rogaeva EA, Endo K, Rogaev EI, Tanaka H, et al. Evidence for inter-generational instability in the CAG repeat in the MJD1 gene and for conserved haplotypes at flanking markers amongst Japanese and Caucasian subjects with Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet* 1995;4:1137–46.
- [14] Takiyama Y, Sakoe K, Namekawa M, Soutome M, Esumi E, Ogawa T, et al. A Japanese family with spinocerebellar ataxia type 6 which includes 3 individuals homozygous for an expanded CAG repeat in the SCA6/CACNL1A4 gene. *J Neurol Sci* 1998;158:141–7.
- [15] David G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Yvert G, Cancel G, et al. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 1997;17:65–70.
- [16] Hokezu Y, Takiyama Y, Sakoe K, Nagamatsu K. A familial case of spinocerebellar ataxia type 8: its clinical findings and an issue about the genetic basis. *Rinsho Shinkeigaku* 2000;40:1116–21 [in Japanese].
- [17] Holmes SE, O'Hearn EE, McInnis MG, Gorelick-Feldman DA, Kleiderlein JJ, Callahan C, et al. Expansion of a CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 1999;23:391–2.
- [18] Nakamura K, Jeong SY, Uchiyama T, Anno T, Nagashima K, Nagashima T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 2001;10:1441–8.
- [19] Takiyama Y, Sakoe K, Amaike M, Soutome M, Ogawa T, Nakano I, et al. Single sperm analysis of the CAG repeats in the gene for dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA): the instability of the CAG repeats in the DRPLA gene is prominent among the CAG repeat diseases. *Hum Mol Genet* 1999;8:453–7.
- [20] Hirano R, Takashima H, Okubo R, Tajima K, Okamoto Y, Ishida S, et al. Fine mapping of 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia type III in Japanese families. *Neurogenetics* 2004;5:215–21.
- [21] Shimizu Y, Yoshida K, Okano T, Ohara S, Hashimoto T, Fukushima Y, et al. Regional features of autosomal-dominant cerebellar ataxia in Nagano: clinical and molecular genetic analysis of 86 families. *J Hum Genet* 2004;49:610–6.
- [22] Ikeuchi T, Takano H, Koide R, Horikawa Y, Honma Y, Onishi Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: CAG repeat expansion in (1A-voltage-dependent calcium channel gene and clinical variations in Japanese population. *Ann Neurol* 1997;42:879–84.
- [23] Geschwind DH, Perlman S, Figueroa KP, Karrim J, Baloh RW, Pulst SM. Spinocerebellar ataxia type 6: frequency of the mutation and genotype-phenotype correlations. *Neurology* 1997;49:1247–51.
- [24] Takahashi H, Ishikawa K, Tsutsumi T, Fujigasaki H, Kawata A, Okiyama R, et al. A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Hum Genet* 2004; 49:256–64.
- [25] Sasaki H, Yabe I, Tashiro K. The hereditary spinocerebellar ataxias in Japan. *Cytogenet Genome Res* 2003;100:198–205.
- [26] Hellenbroich Y, Pawlack H, Rub U, Schwinger E, Zuhlke C. Spinocerebellar ataxia type 4; investigation of 34 candidate genes. *J Neurol* 2005;252:1472–5.

Limited Wegener's Granulomatosis Manifested by Abducens Nerve Palsy Resulting From Pachymeningitis

Takeshi Kamimura, MD,*[‡] Haruo Shimazaki, MD,[†] Mitsuya Morita, MD,[†] Imaharu Nakano, MD,[†]
Hitoaki Okazaki, MD,[‡] and Seiji Minota, MD[‡]

A 50-year-old man was referred to our hospital on April 30, 2002, presenting with rightsided headache associated with paralysis of the right abducens nerve for several days. As a recent history, he had a rightsided acute anterior uveitis, otitis media, chronic sinusitis, and intranasal tumor. Laboratory examination disclosed an elevated erythrocyte sedimentation rate (66 mm/h; normal, <10 mm/h) and proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) (36 EU; normal, <10 EU). Urinalysis was normal. Cerebrospinal fluid analysis revealed a slightly increased white cell count at 10 cells in 3 visual fields dominated by mononuclear cells and an elevated level of protein at 91 mg/dL. Chest X-ray examination demonstrated no significant abnormality. Gadolinium-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI) showed pachymeningeal enhancements over the right frontal convexities, cavernous sinus, cerebellar tentorium, and skull base (Fig. 1A, C, E). Histologic confirmation by biopsy of intranasal tumor or pachymeninges was not performed because of the patient's refusal. He was diagnosed clinically with limited Wegener's granulomatosis (WG) complicated by abducens nerve palsy resulting from pachymeningitis. Thirty milligrams per day of prednisone was initiated with an improvement of the symptoms, laboratory data, and MRI findings (Fig. 1B, D, F).

DISCUSSION

Involvement of the central nervous system in patients with WG occurs in 8%, and it is quite rare that such an involvement was found at the time of diagnosis.¹ Recently, pachymeningitis has been reported as a neurologic manifestation of ANCA-related vasculitis.²

Fam et al reviewed 15 cases of WG with biopsy-proven pachymeningitis and found some similarities they shared, including its early occurrence in the course of active and limited WG, an elevated erythrocyte sedimentation rate, severe headache and cranial neuropathies in the absence of nuchal rigidity, cerebrospinal fluid findings with mild lymphocytic pleocytosis and elevated protein concentration, a positive serum ANCA, detection of pachymeningitis by gadolinium-enhanced brain MRI, and a favorable response to the treatment with prednisone.² The findings of the present case were quite similar to these features. Based on these findings, he was given a diagnosis of WG clinically.

In conclusion, pachymeningitis must be taken into consideration when a patient with WG has a headache and cranial neuropathy. Gadolinium-enhanced MRI is quite useful not only for the diagnosis, but also the follow up of pachymeningitis. Heightened awareness, early diagnosis, and timely therapy for this atypical presentation of WG are important to prevent permanent neurologic dysfunction and further disease progression.²

REFERENCES

1. Stone JH, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis and lymphomatoid granulomatosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, eds. *Rheumatology*, vol 2, 3rd ed. London: Mosby; 2003:1635-1648.
2. Fam AG, Lavine E, Lee L, et al. Cranial pachymeningitis: an unusual manifestation of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 2003;30:2070-2074.

From the *Department of Medicine, Utsunomiya Social Insurance Hospital, Minamitakasago-chou, Utsunomiya-city, Tochigi, Japan; and the Divisions of †Neurology and ‡Rheumatology & Clinical Immunology, Department of Medicine, Jichi Medical School, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi, Japan.

Reprints: Takeshi Kamimura, MD, Division of Rheumatology & Clinical Immunology, Department of Medicine, Jichi Medical School, 3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi, Japan. E-mail: kamiken@ms2.jichi.ac.jp

Copyright © 2006 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 1076-1608/06/1205-0259
DOI: 10.1097/01.rhu.0000239904.62352.5e

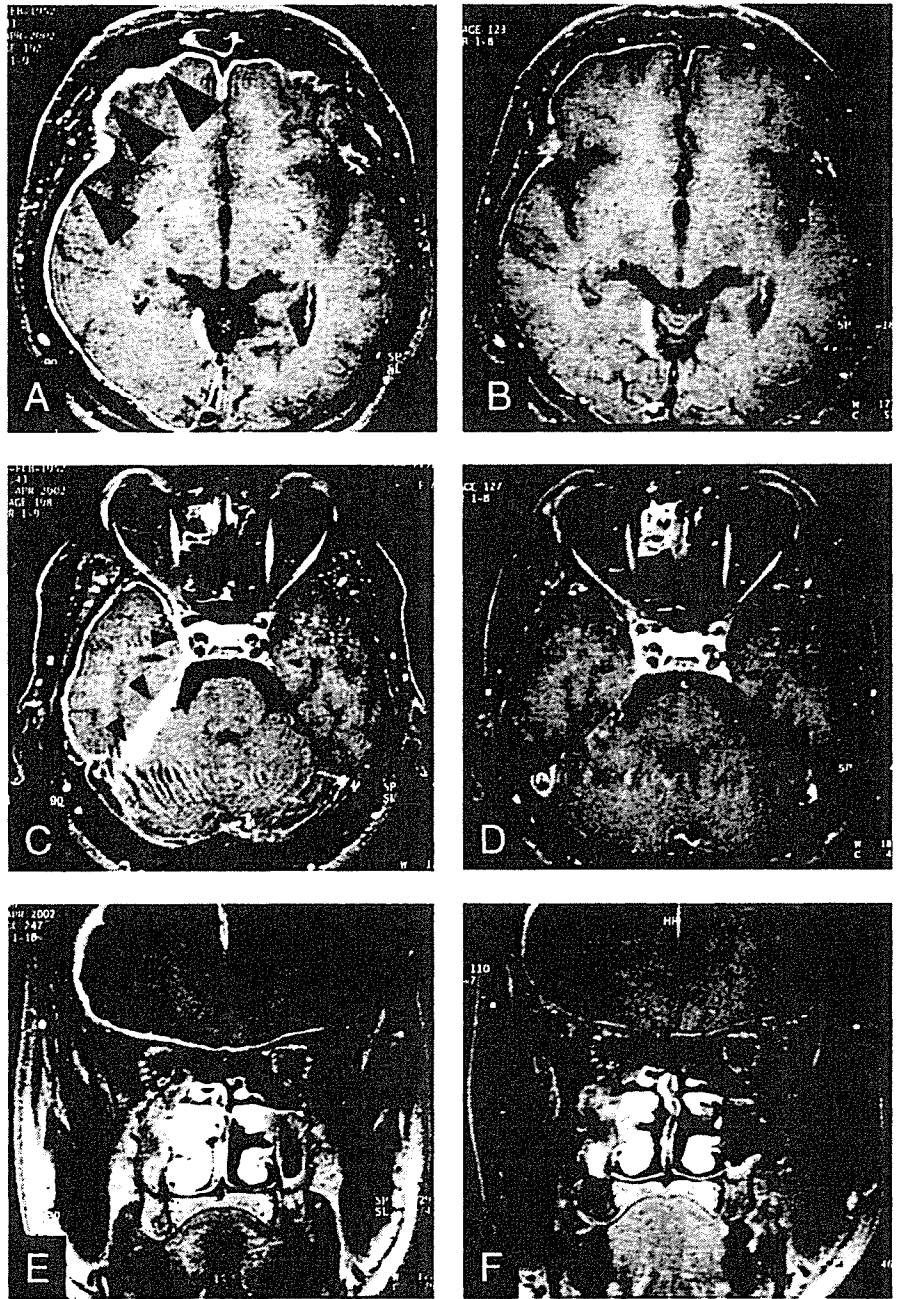


FIGURE 1. Gadolinium-enhanced T1-weighted brain magnetic resonance image on admission (A, C, and E) and 4 weeks after treatment with corticosteroid (B, D, and F). Axial scan showing pachymeningeal enhancement over the right frontal convexities (A, big arrowheads), cavernous sinus, and cerebellar tentorium (C, small arrowheads). Coronal scan showing pachymeningeal enhancement along the skull base (E, arrows). All the enhanced lesions were improved with corticosteroid (B, D, and F). A–D, axial views; E and F, coronal views.



Parkinson病の臨床診断における L-dopa効果の意義について*

石原 健司^{**},^{***} 河村 満^{**}
塩田 純一^{***} 中野 今治^{****}

Key Words : Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies,
L-dopa efficacy, diagnostic criteria

はじめに

Parkinson病(PD)の臨床診断におけるL-dopaの有効性については、診断基準によりその位置づけが異なる。L-dopaの有効性が必須とするもの¹⁾がある一方で、支持項目にとどめているもの²⁾、臨床診断の根拠には加えていないもの³⁾もみられる。臨床的にPDと診断されても、L-dopaが有効ではない一群が存在することは以前から指摘されている⁴⁾。また、PD以外のparkinsonismを呈する疾患でも、L-dopaが有効であることは少なくない⁵⁾⁶⁾。L-dopaに対する良好な反応性は必ずしもPDを示唆するとは限らない、とする報告⁷⁾もある。

われわれは、臨床的にPD, Lewy小体型痴呆あるいはParkinson症候群と診断され、L-dopaにより加療を受け、さらに病理学的に検討された症例について、L-dopa効果の有無という観点から臨床病理学的に検討し、PDの臨床診断における位置づけについて考察した。

対象と方法

対象は、昭和大学病院および関連病院で臨床的にPD, Lewy小体型痴呆(DLB)あるいはParkinson症候群と診断され、①L-dopa(carbidopaまたは塩酸benserazidとの合剤)による加療を受け(症例によってはドパミンアゴニストも併用)、②病理学的検討を施行された8例である。各症例の詳細については表1に示す。PDの診断は、各種の診断基準^{1)~3)}を参考に、初老期以後に発症し、振戦、筋強剛、寡動、姿勢反射障害のうち3項目以上を認め、進行性の経過を示すもの、とした。DLBの診断はMcKeithらの基準⁸⁾に従った。また、PDあるいはDLBとの診断確定が困難であり、頭部MRI所見および臨床経過から、parkinsonismを示す進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、脳血管性parkinsonismなどの疾患が否定的と考えられたものをParkinson症候群とした。

L-dopa効果：Rajputら⁹⁾に従って日常生活レベルにおける運動症状の改善の有無により、有効か無効か、自覚的および他覚的に評価した。ま

* Clinicopathological study on L-dopa efficacy in clinical diagnosis of Parkinson's disease. (Accepted March 3, 2006).

** Kenji ISHIHARA, M.D. & Mitsuru KAWAMURA, M.D.: 昭和大学医学部神経内科〔〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8〕; Department of Neurology, Showa University School of Medicine, Tokyo 142-8666, Japan.

*** Jun-ichi SHIOTA, M.D.: 汐田総合病院神経内科; Department of Neurology, Ushioda General Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan.

**** Imaharu NAKANO, M.D.: 自治医科大学神経内科; Department of Neurology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan.

表1 対象症例

症例	死亡年齢 /性別	臨床症状				全経過(年)	臨床診断
		安静時振戦	動作緩慢	筋強剛	姿勢反射障害		
1	79/F	+	+	+	+	5	PD+D
2	75/M	+	+	+	+	6	PD+D
3	75/F	+	+	+	+	5	DLB
4	78/F	+	+	+	+	8	PD
5	77/M	-	+	+	+	0.8	PS+D
6	75/M	-	+	+	+	7	PS
7	76/M	+	+	+	+	6	PS
8	73/M	+	+	+	+	13	PD

M : male, F : female. + : observed, - : not observed. PD : Parkinson disease, DLB : Dementia with Lewy bodies, PS : Parkinson syndrome, D : dementia.

た, L-dopaによる副作用として, 経過中にジスキネジア, wearing-off現象, on-off現象が出現したか否か, についても評価した.

病理学的検討: 前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉, 線条体, 淡蒼球, 視床, 視床下核, Meynert基底核, 海馬, 海馬傍回, 扁桃核, 帯状回, 中脳, 橋, 延髄, 小脳の各部位につき, HE, K-B, Bodian, 抗 α シヌクレイン, 抗ユビキチン, AT8の各染色法を用いて組織病理学的に検討し, 病理診断を行った. PDの診断はGelbらの診断基準¹⁾に, DLBの診断はMcKeithらの診断基準²⁾に, それぞれ従った.

結 果

1. L-dopa効果

表2に示す. L-dopaは5例で有効, 3例で無効であった. また, 有効であった1例で経過中に口舌ジスキネジアを認めた. L-dopaが無効の3例中2例では, L-dopaの吸収障害の原因となり得る上部消化管病変(胃潰瘍など)の合併はなく, また, L-dopa製剤の経静脈投与も行われているが, 効果はみられなかった. 無効の1例では胃潰瘍の合併がみられた.

2. 病理学的検討結果

表3に示す. L-dopaが有効であった5例中, 3例はDLB, 1例はLewy小体を伴わない黒質変性症(この1例については既報¹⁰⁾), 1例は特発性PDと診断した. 一方, L-dopaが無効であった3例はいずれも特発性PDと診断した(うち1例については既報¹¹⁾).

表2 L-dopa効果

症例	最大 投与量 (mg/day)	L-dopa による 副作用	併用薬剤	効果
1	300	-	droxidopa CG101	+
2	300	-	CG101	+
3	300	-	-	+
4	300	-	pergolide mesilate trihexyphenidyl	+ → -
5	700	-	-	-
6	600	-	amantadine pergolide mesilate	-
7	300	-	-	-
8	300	+	pergolide mesilate trihexyphenidyl	+

CG : bromocriptineおよびcabergolineの二重盲検試験. + : observed, - : not observed.

考 察

PDの臨床診断基準において, L-dopaの有効性の位置づけは各基準によって異なる. この背景の一つとして, 進行性核上性麻痺や多系統萎縮症など, PD以外のparkinsonismを示す疾患においても, とくに病初期にはL-dopaが有効となることがあり¹⁾⁵⁾⁶⁾, L-dopaの有効性が必ずしも他疾患を否定する根拠にはなり得ないことがあげられよう. また, DLBはPDの病理に加え大脳皮質に多数のLewy小体を認める疾患である(PDを脳幹型Lewy小体病と捉える立場¹²⁾もある)ことより, 日常生活動作の改善という観点で, L-dopaが有効であることは十分に考えられる. DLBでは疾患末期にL-dopaへの反応性が低下する, という報告¹³⁾がある一方で, DLBにおける錐体外路症状は,

表 3 病理学的検討結果

症例	黒質	青斑核	迷走神経 背側運動核	線条体病変	その他	病理診断
1	++ LB+	++ LB+	++ LB+	-	皮質型LB多数・NFT多数・SP多数	DLB
2	++ LB+	++ LB+	++ LB+	-	皮質型LB多数	DLB
3	++ LB+	++ LB+	++ LB+	-	皮質型LB多数・NFT多数・SP多数	DLB
4	+++ LB-	- LB-	+ LB+	-	NFT中等数・SP少数	LBを伴わない黒質変性症
5	+ LB+	+ LB+	NE LB+	-		PD
6	++ LB+	++ LB+	++ LB+	-	NFT多数・SP中等数	PD
7	++ LB+	++ LB+	++ LB+	-	NFT多数・SP中等数	PD
8	++ LB+	++ LB+	+ LB+	-		PD

LB+ : Lewy body positive, LB- : Lewy body negative, - : no degeneration, + : mild, ++ : moderate, +++ : severe. NE : not evaluated, NFT : neurofibrillary tangle, SP : senile plaque.

通常はL-dopaに反応するという記載⁶⁾もある。

一方これとは逆に、病理学的には特発性PDと診断されながら、臨床的にはL-dopaがほとんど、またはまったく無効であったとする報告がある。自験症例では症例5, 6, 7が該当する。これらのような症例が存在することも、臨床診断基準においてL-dopaの有効性が必須項目としては位置づけられない背景となっているものと考えられる。Birkmeyerら⁴⁾は、経過中にL-dopa効果が乏しく全経過も短い一群を「悪性型」PDと位置づけており、またJankovicら¹⁴⁾も、臨床的に経過は「良性型」と「悪性型」に分類し得るとしている。これらはいずれも病理学的検討を伴っていないが、自験症例5, 6, 7のように、L-dopaがまったく無効であり病理学的にはPDと診断された症例について、調べ得た範囲でも次に示す三つの報告がある。

Hughesら¹⁵⁾は、英国ブレインバンクに登録され病理学的に特発性PDと診断された100例の検討で、7例がL-dopaにまったく反応しないか、もしくは反応がきわめて不良であったと述べている。これら7例中3例については、現在の診断基準ではDLBに該当し、他の1例は線条体の血管病変を伴っていたため、厳密にParkinson病と診断されるのは3例となる。Sageら¹⁶⁾は、病理学的

に特発性PDの所見を呈し、臨床的には非典型的parkinsonismを呈した6例の報告の中で、L-dopa不応性のparkinsonismを呈した1例を記載している。下田ら¹⁷⁾は、臨床的に進行性核上性麻痺と診断され、病理学的に特発性PDと診断された1例を報告している。

以上のように、今回の検討結果を含めて、L-dopaが無効でも病理学的にはPDと診断される一群が存在し得る可能性が示唆されることから、PDの臨床診断におけるL-dopaの有効性は確実な判定因子とはなり得ず、支持項目にとどめておくべきではないか、と考えられる。多数のPD症例を対象とした臨床病理学的検討では、L-dopaの有効性を診断根拠に含めても、臨床的にPDと診断された症例が病理学的にもPDと診断される割合は80%未満であった¹⁸⁾。これはPDの臨床診断の難しさを示すとともに、L-dopaの有効性が確実な判定因子となり得ない、という今回の検討結果と矛盾しない。

また、症例5, 6, 7のようにL-dopaが有効ではなかったにもかかわらず、形態学的には線条体に異常を認めない症例が存在することは、黒質線条体ドパミン作動性ニューロンとシナプスを形成する線条体ドパミン受容体の減少あるいは機能異常が、L-dopa不応性の特発性PDの病態生

理である可能性を示唆する。機能画像を用いた検討では、L-dopa不応性のPDでは線条体の血流低下がみられることが既に示されている¹⁹⁾²⁰⁾。今後、PDの臨床病理学的検討では、線条体のドパミン受容体にどのような障害がみられるのか、免疫組織化学的に検討することが必要と思われる。

ま と め

臨床的にParkinson病(PD), Lewy小体型痴呆(DLB)あるいはParkinson症候群と診断され、L-dopaにより加療を受け、病理学的に検討された8例を対象として、PDの臨床診断におけるL-dopa効果の意義について検討した。L-dopaが有効であった3例はDLB, 1例はLewy小体を伴わない黒質変性, 1例は特発性PDであった。一方、L-dopaが無効であった3例は特発性PDであった。文献的考察を含め、PDの臨床診断におけるL-dopa効果の有無は、確実な判定因子とはなり得ないものと考えた。

症例の臨床経過につきご教示いただきました。昭和大学神経内科・長谷川幸祐先生、汐田総合病院神経内科・宮澤由美先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 33-9.
- 2) Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. In : Streifler MB, Korczyn AD, Melamed E, et al, editors. *Advances in neurology*. Parkinson's disease : anatomy, pathology, and therapy. New York : Raven ; 1990. Vol 53. p. 245-9.
- 3) Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992 ; 32 : S125-7.
- 4) Birkmeyer W, Riederer P, Youdim MBH. Distinction between benign and malignant type of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1979 ; 81 : 158-64.
- 5) Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in Parkinsonism—a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991 ; 18 : 275-8.
- 6) Hughes AJ. Clinicopathological aspects of Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997 ; 38 (S2) : 13-20.
- 7) Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A, et al. Levodopa efficacy and pathological basis of Parkinson syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1990 ; 13 : 553-8.
- 8) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996 ; 47 : 1113-24.
- 9) Rajput AH, Fenton ME, Birdi S, et al. Clinical-pathological study of levodopa complications. *Mov Disord* 2002 ; 17 : 289-96.
- 10) Ishihara K, Nonaka A, Fukui T, et al. Lewy body-free nigral degeneration—a case report. *J Neurol Sci* 2002 ; 198 : 97-100.
- 11) 石原健司, 利 栄治, 河村 満, ほか. L-dopa不応性のParkinson病剖検例. *神経内科* 2004 ; 60 : 425-31.
- 12) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al. Diffuse type of Lewy body disease : progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of various degree. A new entity? *Clin Neuropathol* 1984 ; 3 : 185-92.
- 13) Apaydin H, Ahlskog E, Parisi JE, et al. Parkinson disease neuropathology. Later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 102-12.
- 14) Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease : A base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 1990 ; 40 : 1529-34.
- 15) Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, et al. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993 ; 50 : 140-8.
- 16) Sage JI, Miller DC, Golbe LI, et al. Clinically atypical expression of pathologically typical Lewy-body parkinsonism. *Clin Neuropharmacol* 1990 ; 13 : 36-47.
- 17) 下田光太郎, 井上一彦, 金藤大三, ほか. 臨床的に進行性核上性麻痺が疑われ剖検でParkinson病であった1例. *神経内科* 2002 ; 56 : 212-4.
- 18) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease :

- a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 ; 55 : 181-4.
- 19) Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992 ; 31 : 184-92.
- 20) Pizzolato G, Cagnin A, Rossato A, et al. Striatal dopamine D2 receptor alterations and response to L-dopa in Parkinson's disease. A [¹²³I]IBZM SPET study. In : Battistin L, Scarlato G, Caraceni T, et al, editors. *Advances in neurology*. Philadelphia : Lippincott-Raven ; 1996. Vol 69. p. 467-73.

<Abstract>

Clinicopathological study on L-dopa efficacy in clinical diagnosis of Parkinson's disease.

by

Kenji ISHIHARA, M.D., Mitsuru KAWAMURA, M.D.,
*Jun-ichi SHIOTA, M.D. & **Imaharu NAKANO, M.D.

from

Department of Neurology, Showa University School

of Medicine, Tokyo 142-8666, Japan, and *Department of Neurology, Ushioda General Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan and **Department of Neurology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan.

We studied whether the existence of L-dopa efficacy was significant in the clinical diagnosis of Parkinson's disease (PD). We reviewed retrospectively eight cases diagnosed as PD, dementia with Lewy bodies (DLB) or Parkinsonian syndrome clinically, treated with L-dopa and examined pathologically. Three cases, which showed L-dopa efficacy, were diagnosed as DLB pathologically. One case, which showed L-dopa efficacy, was Lewy body-free nigral degeneration. On the other hand, three cases without L-dopa efficacy were diagnosed as PD pathologically. One case with L-dopa efficacy was also diagnosed as PD pathologically. Based on the findings mentioned above, we think that the L-dopa efficacy is not a determinant factor in the clinical diagnosis of PD. Further neurochemical analysis including neurotransmitters and receptors would be necessary for the clinicopathological research.

* * *

症例報告

周期性失調症の症状で発症した SCA6 の 1 例

嶋崎 晴雄* 中尾 紘一* 石川 欽也** 瀧山 嘉久*
中野 今治*

要旨 症例は 28 歳の女性、4 年前より発作性の失調症が出現した。非発作時の神経学的所見に異常はなく、発作時には体幹失調や構音障害を呈した。頭部 MRI で小脳の萎縮は明らかではなかったが、¹H-MRS で小脳半球の NAA/Cr 比の低下を認めた。CACNA1A 遺伝子のエクソンに点変異はなく、CAG リピートが 22 回と異常伸長しており、SCA6 と診断した。周期性失調症を呈した SCA6 の報告は海外では散見されるが、本邦ではまれであり貴重な症例と考えられた。SCA6 においても、CACNA1A 遺伝子の点変異で生じる周期性失調症 2 型 (EA2) と同様の症状で発症し得ることに注意すべきである。また、CACNA1A 遺伝子の CAG リピート検査に加え、¹H-MRS も SCA6 と EA2 との鑑別に有用であると思われる。

Key words : spinocerebellar ataxia type 6, $\alpha 1A$ Ca channel subunit gene (CACNA1A), episodic ataxia type 2, magnetic resonance spectroscopy

はじめに

Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) は常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の一型であり、比較的高齢発症で緩徐進行性の純粋小脳失調を呈するのが特徴である。本疾患は第 19 染色体短腕 (19p13.1-13.2) 上に位置する電位依存性 P/Q 型 Ca チャンネル $\alpha 1A$ サブユニット遺伝子 (CACNA1A) のエクソン 47 にある CAG リピートの異常伸長により発症する²⁾。

一方、episodic ataxia type 2 (EA2) は常染色体優性遺伝形式をとり、数時間から数日持続する回転性めまい、視覚障害、構音障害、失調症状などが発作的に生じ、非発作時には眼振を認める。典型的には症状は 20 歳以前より始まり、発作症状の軽減にはアセタゾラミドが奏効する⁴⁾。EA2 の発症には CACNA1A 遺伝子の点変異による蛋白の切断あるいはスプライス異常が関与している^{8,12)}。

このように SCA6 と EA2 は CACNA1A 遺伝子の allelic disorder で、いくつかの臨床像がオーバーラップすることがある。白人や韓国人の SCA6 家系で、EA2 の表現型を呈した症例報告は今までにいくつか散見されるが^{2,3,7,9,10)}、本邦の SCA6 患者において周期性失調症を呈した例の詳細な報告はない。

われわれは、典型的な周期性失調症の症状で初発し、

CACNA1A 遺伝子に点変異を認めず、CAG リピートの異常伸長を認めた SCA6 症例を経験したので報告する。

I. 症例

患者 28 歳、女性

主訴 繰り返す一過性の歩行障害・呂律緩慢

家族歴 母および母方の親族、同胞 2 人には同様な症状を呈した者はなく、父親は早期に離婚したため、詳細は不明

既往歴 特記事項なし。

生活歴 常用薬物なく、アルコールは機会飲酒程度。

現病歴 2000 年 (24 歳) の秋頃、友人と外出中に座っていて突然フワフワした感じになり、支えていないと歩けない状態になった。症状は 2~3 時間持続した後、自然に軽快した。以降、月 1 回弱の頻度で同様のエピソードがみられた。発作は勤務中の午前中に生じることが多く、何の誘因もなく突然生じ、2~3 時間持続した。2003 年 (27 歳) になってから発作が頻回になり、4~5 月は 2~3 回/月、多い時には週に 1 回発作が生じていた。6 月頃から発作時に呂律緩慢となる症状が加わったため、近医で頭部 MRI を撮影されたが、異常は指摘されなかった。精査加療目的で 11 月 20 日当科入院となった。

* 自治医科大学神経内科 ** 東京医科歯科大学脳神経機能病態学 (2005 年 7 月 4 日受稿)

〔連絡先〕嶋崎晴雄：自治医科大学神経内科 (〒 329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1)

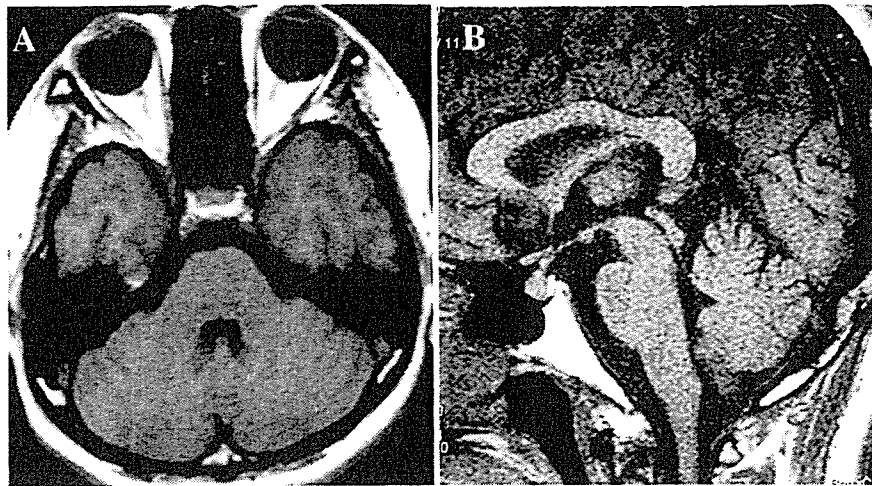


Fig. 1 Brain magnetic resonance images. T1-weighted axial image (A) showed no obvious cerebellar atrophy, but it would seem that sagittal image (B) show subtle atrophy of superior cerebellar vermis compared to age-matched normal control.

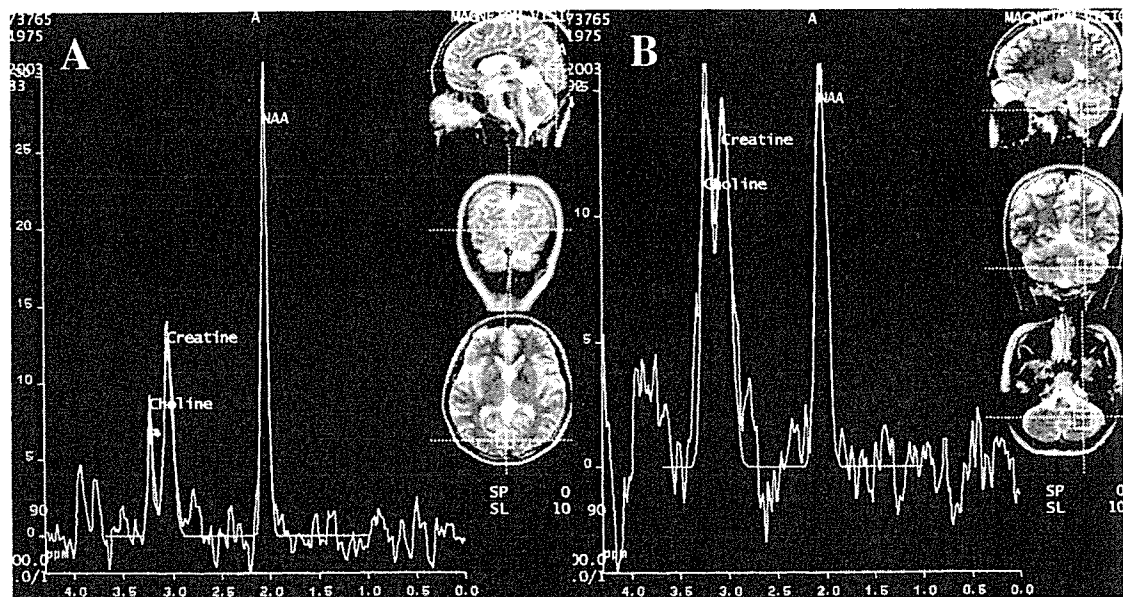


Fig. 2 Proton MR spectroscopy. Proton MR spectra obtained in the occipital lobe (A) show normal pattern, whereas in the left cerebellar hemisphere (B) show decrease of NAA/Cr ratio, suggesting cerebellar degeneration.

現症 身長 157 cm, 体重 51.7 kg。一般内科的所見は異常なし。

神経学的所見 非発作時には眼振はなく, 神経学的異常所見は認めない。

入院後経過 入院後3回発作を認めたが, 発作時には両側方視時の注視眼振・呂律緩慢・体幹失調・歩行時の不安定を認め, 2時間半ほど症状は持続した。発作は何か集中したりストレスを感じたりした際に生

じやすかったが, 頭痛は伴っていなかった。アセタゾラミド内服治療を検討したが, 患者の拳児希望があり, その催奇形性のため行い得なかった。

検査所見 検尿, 一般血液・生化学検査では異常なし。髄液・脳液には異常所見なし。

画像所見 頭部MRI水平断では小脳の萎縮は明らかでなかったが, 矢状断では同年齢の対照と比較し小脳虫部上面の脳溝がやや開大しているように見えた

Table 1 Previously reported SCA6 cases with episodic ataxia-like symptoms

Author	Year	Number of families	Cases	Onset	Age of exam	Interictal nystagmus*	Progressive ataxia*	Cerebellar atrophy*	CAG numbers	Response to acetazolamide**
Jodice et al ¹	1997	2	17	20-52	23-74	11/16	4/17	11/11	20, 23	7/7
Gomez et al ²	1997	2	3	24-49	29-75	3/3	3/3	unknown	22, 23	0/0
Geschwind et al ²	1997	1	2	47, 63	65, 71	0/1	2/2	unknown	22	0/0
Jen et al ⁷	1998	3	9	16-51	43-72	6/6	8/9	2/2	22	2/3
Koh et al ¹⁰	2001	1	2	39, 40	43, 49	2/2	1/2	1/2	26	2/2
(This case.)	2006	1	1	24	28	-	+	+/-	22	+

**: positive cases/examined cases, **: effective cases/administrated cases

(Fig. 1)。頭部 MR angiography (MRA) では血管の病的な狭窄、奇形ではなく、¹²³I-IMP SPECT では、小脳の血流低下は認めなかった。¹H-MR spectroscopy (MRS) では小脳半球の N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr) 比 1.14 (正常 1.39 ± 0.18) と低下を認め、小脳の変性が示唆された (Fig. 2)。

分子遺伝学的検査 同意を得た上で患者と患者の母親について、既報と同様の方法で CACNA1A 遺伝子内の CAG リピート数¹⁶⁾と全エクソンの塩基配列を決定した⁶⁾。その結果、本症例は異常伸長した 22 リピートと正常の 13 リピートの 2 つの対立遺伝子を持っていた。母親は正常リピート数であった (13/13)。また、本例の CACNA1A 遺伝子の全エクソンに点変異はみられなかった。

退院後経過 退院後 1 年半が経過した時点では、非発作時に継ぎ足歩行と片足立ちにて動揺が認められるようになってきており、小脳失調が緩徐に進行しつつあると推測された。2004 年 10 月に帝王切開で女兒を出産し、2005 年 8 月より授乳を終了したため、アセタゾラミド 500 mg/日の内服を開始した。それにより発作回数の減少と失調症状の軽度改善がみられた。

II. 考察

周期性失調症を呈した SCA6 症例は、海外ではこれまでに 5 つの報告がある^{2,3,7,9,10)} (Table 1)。発症年齢は 10 歳台後半～60 歳台前半で、発作間欠期眼振を呈したり、進行性小脳失調症を後から伴ってくる例が大部分であった。検討された例のほとんどで MRI 上小脳萎縮がみられた。報告されたいずれの家系内でも、周期性失調症を呈した患者と呈さなかった患者が混在しており、その CAG リピート数は 20～26 であった。アセタゾラミド内服は、1 例を除き有効であった。本邦では 140 例の SCA6 症例のうち、1 例のみに周期性失調症がみられたと報告されており¹⁷⁾、周期性失調症を呈する例はまれであると考えられる。また、本邦 SCA6 の初発症状は、矢部らの 39 例の報告²⁰⁾によると、

頭困変換時のめまいや動揺視様の症状が 64% と最も多く、次いで起立・歩行障害 (31%)、構音障害 (5%) の順となっており、周期性失調症の症状を初発とした SCA6 の記載はない。

本症例は、非発作時の小脳失調が時間経過の中で徐々に明らかになっており、CACNA1A 遺伝子内の CAG リピートが異常伸長していることと併せて考えると、初発症状としてはまれな周期性失調症の症状を呈した SCA6 であると考えられる。さらに、本例は¹H-MRS で NAA/Cr 比の軽度の低下を認めているが、SCA6 症例では NAA/Cr 比の軽度の低下を認めた報告²¹⁾があるのに対し、EA2 症例では lactate の上昇¹⁵⁾や、total creatine の減少を認めた例の報告⁵⁾があるのみであり、この検査所見も本症例が SCA6 であることを支持していると考えられる。

本症例の母親の CAG リピート数は正常であったが、父親のそれは検索できなかった。父親の CAG リピートが異常伸長していた可能性が考えられるが、われわれは *de novo* の SCA6 症例を経験している¹⁶⁾、父親が SCA6 症例なのか正常なのかは推測しがたい。

SCA6 で発作性の神経障害が出現する機序は、CACNA1A 遺伝子内の CAG リピート伸長により Ca チャンネル機能の変化が起こったためと推定される。CACNA1A 遺伝子は脳特に Purkinje 細胞に多く発現しており、培養細胞にポリグルタミン鎖の延長した $\alpha 1A$ サブユニットをもつ Ca チャンネルを発現させた実験では、 Ca^{2+} の細胞内流入が変化していることが証明されている^{11,13,14,19)}。Purkinje 細胞の Ca^{2+} 流入が変化して症状を起こす機序は、今後の研究課題と思われる。

SCA6 の発作性の失調症状に対しては、EA2 と同様にアセタゾラミドが有効との報告がある^{7,10)}。カルシウムチャンネルの機能は pH の変化に影響を受けるが、アセタゾラミドは小脳の細胞外水素イオン濃度を上昇させると推定されており¹⁾、それによって酸性の環境を作り、変異カルシウムチャンネルの一時的な機能障

害を安定化すると予想されている⁷⁾。

結語

EA2様の症状で発症したSCA6の1例を報告した。本邦では、周期性失調症を呈したSCA6の報告はまれであり、興味深い症例と考えられた。また、CACNA1A遺伝子内のCAGリピート検査に加え、¹H-MRSもSCA6とEA2との鑑別に有用である可能性が示唆された。

謝辞

貴重な症例を紹介していただいた、当科の池口邦彦先生に深謝いたします。

文献

- 1) Bain PG, O'Brien MD, Keevil SF, Porter DA : Familial periodic cerebellar ataxia : a problem of cerebellar intracellular pH homeostasis. *Ann Neurol* 31 : 147-154, 1992
- 2) Geschwind DH, Perlman S, Figueroa KP, Karrim J, Baloh RW, Pulst SM : Spinocerebellar ataxia type 6 : frequency of the mutation and genotype-phenotype correlations. *Neurology* 49 : 1247-1251, 1997
- 3) Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, Perlman SL, Dobyns WB, Truwit CL, Zee DS, Clark HB, Anderson JH : Spinocerebellar ataxia type 6 : gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 42 : 933-950, 1997
- 4) Griggs RC, Moxley RT, LaFrance RA, McQuillen J : Hereditary paroxysmal ataxia : response to acetazolamide. *Neurology* 28 : 1259-1264, 1978
- 5) Harno H, Heikkinen S, Kaunisto MA, Kallela M, Hakkinen AM, Wessman M, Farkkila M, Lundbom N : Decreased cerebellar total creatine in episodic ataxia type 2 : a ¹H MRS study. *Neurology* 64 : 542-544, 2005
- 6) Ishikawa K, Tanaka H, Saito M, Ohkoshi N, Fujita T, Yoshizawa K, Ikeuchi T, Watanabe M, Hayashi A, Takiyama Y, Nishizawa M, Nakano I, Matsubayashi K, Miwa M, Shoji S, Kanazawa I, Tsuji S, Mizusawa H : Japanese families with autosomal dominant pure cerebellar ataxia map to chromosome 19p13.1-p13.2 and are strongly associated with mild CAG expansions in the spinocerebellar ataxia type 6 gene in chromosome 19p13.1. *Am J Hum Genet* 61 : 336-346, 1997
- 7) Jen JC, Yue Q, Karrim J, Nelson SF, Baloh RW : Spinocerebellar ataxia type 6 with positional vertigo and acetazolamide responsive episodic ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65 : 565-568, 1998
- 8) Jen J, Kim GW, Baloh RW : Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology* 62 : 17-22, 2004
- 9) Jodice C, Mantuano E, Veneziano L, Trettel F, Sabbadini G, Calandriello L, Francia A, Spadaro M, Pierelli F, Salvi F, Ophoff RA, Frants RR, Frontali M : Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNL1A gene on chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 6 : 1973-1978, 1997
- 10) Koh SH, Kim HT, Kim SH, Lee GY, Kim J, Kim MH : Spinocerebellar ataxia type 6 and episodic ataxia type 2 in a Korean family. *J Korean Med Sci* 16 : 809-813, 2001
- 11) Matsuyama Z, Wakamori M, Mori Y, Kawakami H, Nakamura S, Imoto K : Direct alteration of the P/Q-type Ca²⁺ channel property by polyglutamine expansion in spinocerebellar ataxia 6. *J Neurosci* 19 : RC14, 1999
- 12) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJB, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene, CACNL1A4. *Cell* 87 : 543-552, 1996
- 13) Piedras-Renteria ES, Watase K, Harata N, Zhuchenko O, Zoghbi HY, Lee CC, Tsien RW : Increased expression of alpha 1A Ca²⁺ channel currents arising from expanded trinucleotide repeats in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurosci* 21 : 9185-9193, 2001
- 14) Restituito S, Thompson RM, Eliet J, Raïke RS, Riedl M, Charnet P, Gomez CM : The polyglutamine expansion in spinocerebellar ataxia type 6 causes a Beta subunit-specific enhanced activation of P/Q-type calcium channels in *Xenopus* oocytes. *J Neurosci* 20 : 6394-6403, 2000
- 15) Sappey-Marinièr D, Vighetto A, Peyron R, Broussolle E, Bonmartin A : Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy in episodic ataxia type 2. *Ann Neurol* 46 : 256-259, 1999
- 16) Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Amaïke M, Nagaki H, Namekawa M, Sasaki H, Nakano I, Nishizawa M : Meiotic instability of the CAG repeats in the SCA6/CACNA1A gene in two Japanese SCA6 families. *J Neurol Sci* 185 : 101-107, 2001
- 17) Takahashi H, Ishikawa K, Tsutsumi T, Fujigasaki H, Kawata A, Okiyama R, Fujita T, Yoshizawa K, Yamaguchi S, Tomiyasu H, Yoshii F, Mitani K, Shimizu N, Yamazaki M, Miyamoto T, Orimo T, Shoji S, Kitamura K, Mizusawa H : A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Hum Genet* 49 : 256-264, 2004
- 18) Takiyama Y, Sakoe K, Namekawa M, Soutome M, Esumi E, Ogawa T, Ishikawa K, Mizusawa H, Nakano I, Nishizawa M : A Japanese family with spinocerebellar ataxia type 6 which includes three individuals homozygous for an expanded CAG repeat in the SCA6/CACNL1A4 gene. *J Neurol Sci* 158 : 141-147, 1998
- 19) Toru S, Murakoshi T, Ishikawa K, Saegusa H, Fujigasaki H, Uchihara T, Nagayama S, Osanai M, Mizusawa H, Tanabe T : Spinocerebellar ataxia type 6 mutation alters P-type calcium channel function. *J Biol Chem* 275 : 10893-10898, 2000
- 20) 矢部一郎, 佐々木秀直, 田代邦雄 : Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) の臨床像についての再考. *脳神経* 55 : 299-306, 2003

- 21) 山下 功, 磯西克佳, 柏葉 武: 脊髄小脳変性症の¹H-MRS. 神経内科 53 [Suppl. 2]: 348-349, 2000
- 22) Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the α 1A-voltage-dependent calcium channel. Nat Genet 15: 62-69, 1997

School of Medicine, Tokyo, Japan

We reported a Japanese case of spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) with episodic ataxia type 2 (EA2) phenotype. A 28-year-old woman was admitted to our hospital because of episodic unsteadiness of gait and dysarthria for 4 years. Neurological examination revealed truncal ataxia and dysarthria during attacks, but no abnormal findings in interictal phases. A brain MRI showed no obvious cerebellar atrophy, whereas proton MR spectroscopy (¹H-MRS) disclosed decrease of the N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr) ratio in the cerebellar hemisphere. We identified the expanded 22 CAG repeats without a missense mutation in the *CACNA1A* gene. After one year from the discharge, her gait ataxia became gradually obvious even in the interictal phase. To our knowledge, although a few foreign papers had reported the SCA6 cases with EA2 phenotype, there is no particular report on such cases in Japan. ¹H-MRS, in addition to CAG repeats analysis, might enable us to differentiate SCA6 from EA2, because the latter showed no decrease of NAA/Cr ratio in cerebellar hemisphere according to the previous reports.

(Received: July 4, 2005)

Abstract

A Case of Spinocerebellar Ataxia Type 6 with Its Initial Symptom of Episodic Ataxia-like Phenotype

by

Haruo Shimazaki*, Koichi Nakao*, Kinya Ishikawa**, Yoshihisa Takiyama*, Imaharu Nakano*

from

¹ Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical School, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke-shi, Tochigi 329-0498, Japan

² Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical, Dental University Graduate

脳と神経

2005年8月号 (Vol.57 No.8)

【月刊】1部定価2,730円(本体2,600円+税5%)
2005年 年間予約購読料 31,800円(税込)

特集

香りと脳

主要目次

1. 香りと呼吸の脳内連関 政岡ゆり, 他
2. 食品の香りが脳機能に与える影響の生理学的評価 小長井ちづる
3. 脳磁図による香りの知覚と認知の計測 外池光雄
4. 嗅覚障害の診断と治療 石丸 正

●総説

シナクレインパチーにおける神経細胞とグリア細胞の病理 若林孝一

●原著

急性期脳梗塞に対する経静脈的組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)投与例の検討 高橋一夫, 他

●症例報告

出血で発症した脳内hemangioendotheliomaの1例 梶原洋介, 他

多数のargyrophilic grainを伴ったDementia with Lewy bodiesの1剖検例 大島健一, 他

穿頭血腫洗浄術のみにて治癒した慢性硬膜下血腫合併特発性低髄圧症候群2症例の検討 池田直康, 他

●Neurological CPC: 119

企図擴載で発症し小脳失調、末梢神経障害、痴呆を呈した60歳男性 町田 裕, 他

※広告(一般営業、求人)のご掲載も承っております。お問い合わせはPR部(TEL 03-3817-5696)までどうぞ。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 (販売部) TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804
E-mail sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 00170-9-96693

免疫グロブリン静注療法 (IVIg) は 機能的伝導ブロックを速やかに解消する

——慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の1例における経時的電気生理学的解析から——

中村 優子* 澤田 幹雄* 嶋崎 晴雄*
森田 光哉* 中野 今治*

〔要約〕 免疫グロブリン静注療法 (IVIg) が奏効した慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の51歳女性例を報告する。四肢脱力が約2ヵ月半の経過で増悪し寝たきり状態で入院。電気生理学的には伝導速度遅延、F波潜時延長に加えて伝導ブロック (conduction block: CB) を認めた。CIDPと診断し、IVIgを開始した。prednisoloneを治療開始6日目より併用。治療から約2ヵ月間、ほぼ週に1回のペースで左尺骨神経運動神経伝導検査を施行してCBの変化を観察した。IVIg開始3日目より症状改善を認め、2週後には歩行可能となった。IVIg後5週目より急激に筋力が低下したが、IVIg追加投与で速やかに改善し、その後はIVIgを必要としなかった。この臨床経過は、左尺骨神経の腋窩～Erb点 (腕神経叢) の区間でのCBの変化と関連した。また、再発に際しては初回にCBが認められた区間に選択的にCBが再現した。IVIgはその効果が永続的でなく、維持療法が必要であるという面はあるものの、その注目すべき治療効果の一つにCBを速やかに解消する作用があることが示唆された。

(神経治療 23: 57-61, 2006)

Key Words : chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, conduction block, intravenous immunoglobulin, rapid recovery

はじめに

現在慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の治療法として保険承認されているものには、副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) がある。各々一長一短があり第1選択薬の決定は臨床医の判断に委ねられている¹⁾。このうちIVIgは、他の治療法と比べ効果発現が速やかで、治療開始後10

日までに認められる²⁾。一方、その効果は治療開始から平均6週 (3～22週) 後にピークを迎え³⁾、その後は徐々に失われ症状が悪化、維持療法を要する⁴⁾とされ、効果は一過性であると考えられている。しかしながら、IVIg後の経時的変化を電気生理学的に検証した報告はまだない。今回われわれはIVIgに著明な反応を示したCIDPの典型例を経験し、IVIg後の電気生理学的変化を経時的に検索し興味深い知見を得たので文献的考察を加えここに報告する。

* 自治医科大学神経内科
(2005年1月17日受付 / 2005年8月8日受理)

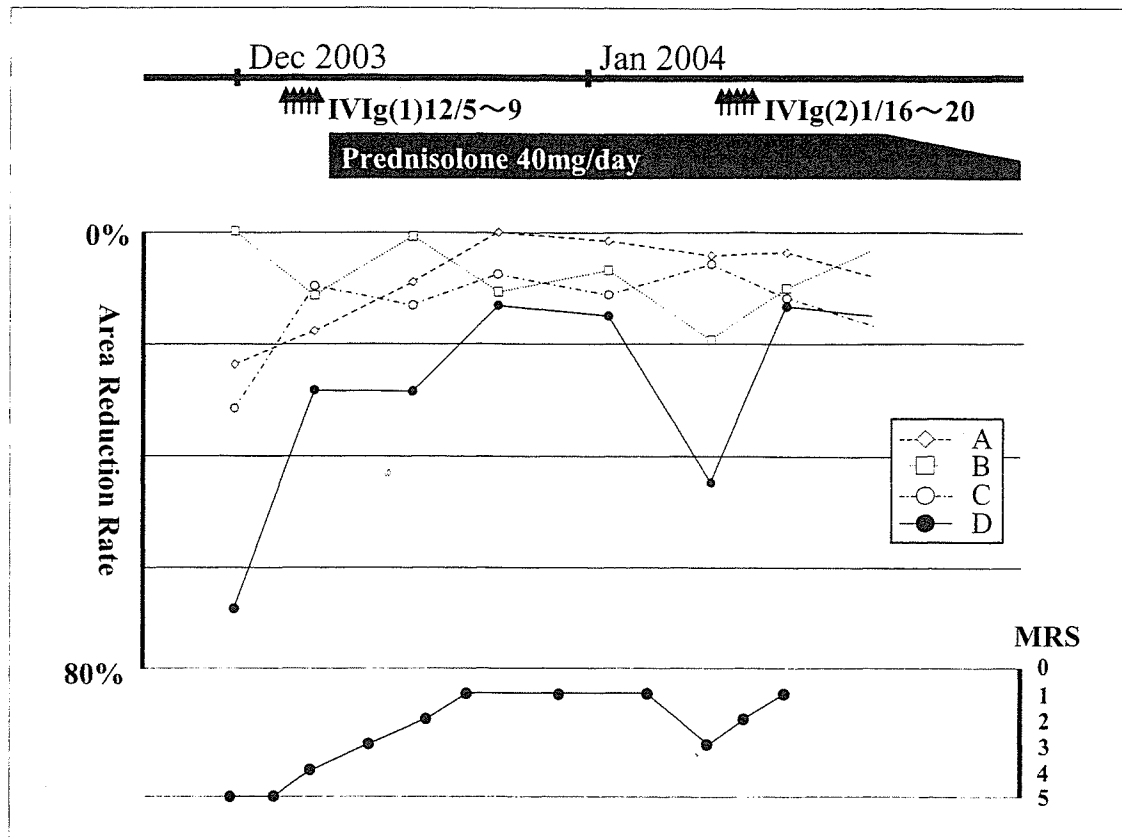


Fig. 1 Upper portion : Serial area reduction rate changes of the left ulnar nerve, divided into four longitudinal segments. "A" indicates the segment between the wrist and the below elbow, "B" indicates the segment between the below elbow and the above elbow, "C" indicates the segment between the above elbow and the axilla, "D" indicates the segment between the axilla and the Erb's point. Lower portion : Serial clinical findings using Modified Rankin Scale.

症例呈示

患者 51歳 女性

主訴 : 立ち上がることができない。両手に力が入らない。

病歴 : 2003年9月下旬より椅子からの立ち上がり困難と上肢の筋力低下が出現。その後も緩徐に症状は増悪した。11月下旬に、ほぼ寝たきりの状態となり当科に入院した。

神経学的所見 : 脳神経異常なし。徒手筋力テスト (Manual Muscle Testing : MMT) では四肢は左右対称、近位遠位がほぼ同等で1~3レベルの筋力低下を示した。腱反射は四肢で消失し、両側足底の異常感覚を認めた。

入院時検査所見 : 血算・生化に特記すべき異常はなく、糖尿病の合併は否定的。血中M蛋白、抗糖脂質抗体も陰性であり、胸部X線・心電図にも異常を認めなか

った。運動神経伝導検査で遠位潜時延長、伝導速度遅延、F波潜時の延長、伝導ブロック (conduction block : CB) と時間的分散を認めた。髄液検査で、細胞 $1/\mu\text{m}$ 、蛋白 160mg/dl と蛋白細胞解離を認めた。

臨床経過 : 臨床・電気生理・髄液所見よりCIDPと診断。immunoglobulin 0.4g/kg/day の5日間点滴静注を行った。加えてIVIg終了後翌日からprednisolone 1mg/kg の併用を開始した。IVIg開始から3日目頃より上下肢の動かしやすさを自覚。その後も速やかな症状改善を認め、2週目頃には起立可能となり四肢でMMTほぼ5に近いレベルとなった。しかし5週目以後筋力がMMTで3~4レベルまで低下した。筋力低下の分布は発症時のパターンと酷似していた。このため、前回と同量で2回目のIVIgを行った。2回目の投与開始翌日より筋力は自他覚ともに改善し、5日間の投与中にほぼ再発前の状態に回復した。この臨床経過をModified Rankin Scaleを

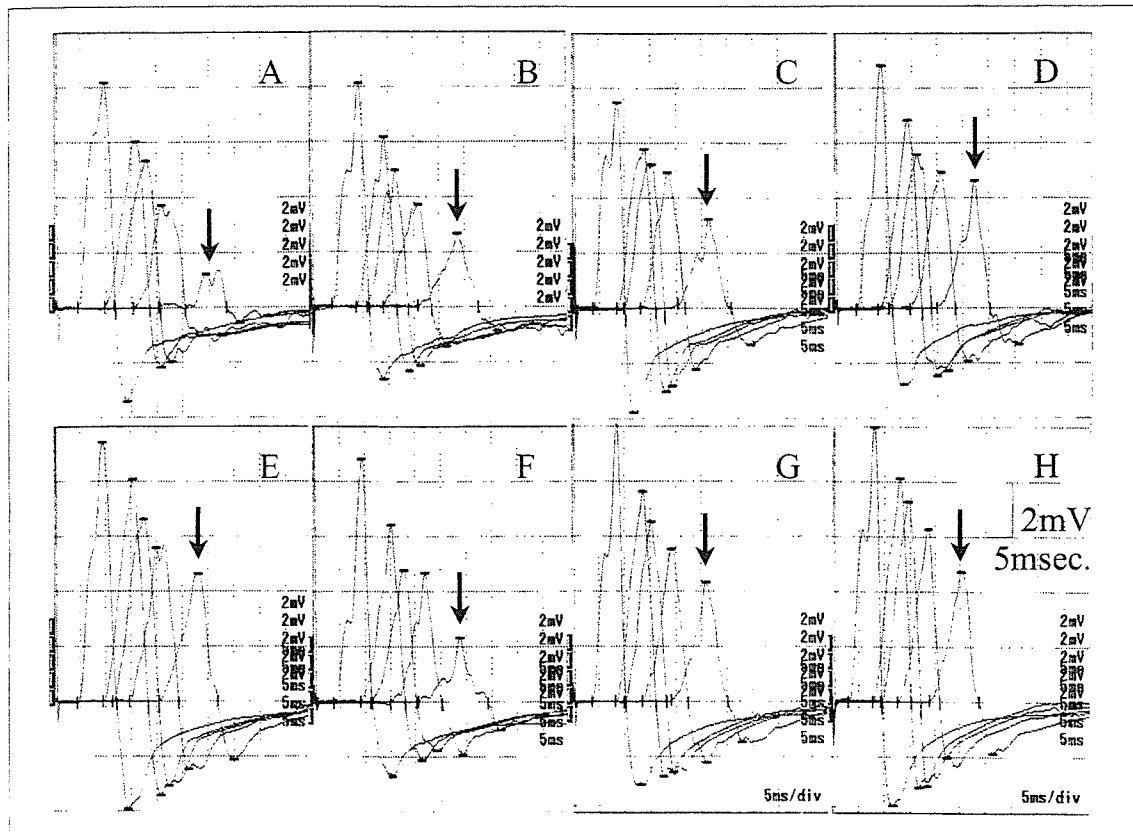


Fig. 2 Serial motor conduction studies for the left ulnar nerve. Motor conduction studies were performed on admission (A), on the 8th (B), 15th (C), 21st (D), 35th (E) and 43rd (F) day after the first IVIg, and on the 8th (G) and 15th (H) day after the 2nd IVIg. Five compound muscle action potentials (CMAPs) were evoked by electrical stimulation on the wrist, the below elbow, the above elbow, the axilla and the Erb's point. Arrows indicate CMAP evoked by Erb's point stimulation, which demonstrate possible conduction block on admission.

用いて図示した (Fig. 1). 以後約1年にわたり寛解状態を維持している。

左小指外転筋M波の経時的变化 (Fig. 2)

治療前は左小指外転筋のMMTは1レベルだった。手首刺激でM波振幅は正常であり、刺激を近位へ移動するに従い振幅・面積の減衰が認められた。Erb点刺激時に得られたM波は腋窩部刺激時のM波と比べ陰性部面積が71%と高度に減衰しており、1999年 American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) の consensus criteria⁶⁾ の possible CB の基準を満たした。なお、最大上刺激が得られるように特に技術的にも配慮した⁶⁾。この区間の減衰率は治療1週後に31%、3週後15%と急速に減少した。一方、筋力が再び低下した時期に一致して、腋窩~Erb区間に限局してCBの再増悪が認められた。すなわちこの区間におけるM波陰性部面積減衰率は治療第5週の17%から治療第6週には45%ま

で急激に増加した。しかし2回目のIVIg後、速やかに筋力が回復した治療第7週には16%に改善した。その他の区間では若干の変化はあったが、この区間で観察されたような変化は認められなかった (Fig. 1)。

考 察

CIDPは末梢神経系に散在性の脱髄を生じる原因不明の疾患である。脱髄は種々の伝導異常を生じうる⁶⁾が、このうち筋力低下を生じるのは、CBか脱髄に付随して生じうる二次性の軸索障害のいずれかである⁷⁾。本例における筋力低下の機序は、遠位刺激におけるM波振幅が保たれていたことより、後者ではなく明らかに前者 (CB) である。

本例のCBは、左尺骨神経では腋窩~Erb点間に集中していることが電気生理学的に証明された (Fig. 1, 2)。このような限局した病巣の存在は病理学的にも確認され

ており⁹。CIDP症例にしばしば観察される多発単神経障害の臨床像の原因となっているものと考えられる。そして病巣の数が増すにつれてポリニューロパチー様の臨床像へと移行していくものと推測される。

本症例で特に興味深かったのは、臨床経過と一致したCBの推移が週単位で確認できた点である。特に、IVIgの効果が失われはじめた治療5週目から6週目にかけてのCBの悪化と、IVIgを追加した6週目より7週目にかけてのCBの改善を捉えた記録 (Fig. 1, 2) は貴重であり、この波形解析より以下の考察が可能となる。

第1に、伝導機能を有していた軸索全体の約1/3がわずか1週間でCBに陥り、IVIgにより1週間以内にこの軸索がほぼ全てその伝導機能を回復したことから、「可逆的かつ機能的な伝導ブロック」が本例の病態の重要な要素を占めていたと推測できる。なぜなら、髄鞘の破壊と再生によってこの現象を説明することは、髄鞘の再生開始までには少なくとも8日を要する¹⁰ ことから時間的に無理があるからである。また、この期間中CMAPのdurationに変化は認められなかった (Fig. 2)。CMAP durationの増加は伝導遅延に陥り、再髄鞘化した線維の存在を示唆するとされるが¹⁰、これが認められなかった事実も本例の急速な伝導ブロックの解除が再髄鞘化によるものでないことを示唆している。

第2に、再発時の責任病巣は最初に認められていたCB部と一致していたことから、一旦CBを生じた病変部位は再びCBに陥りやすい状態になっていることが示唆された。筋力低下の程度の分布が発症時と再発時で酷似していたことから、他の神経でも両時期で同じ部位においてCBが生じた可能性が考えられる。

第3に、本例のCBの速やかな改善は、prednisoloneではなくIVIgによるものであるといえる。IVIgのみですでに筋力改善が認められ、CB再増悪時にIVIg再投与で速やかにCBが修復されたからである。

結 論

CIDPは種々の病態より形成される症候群であり、病態は一樣ではない。また治療における反応性もさまざまであることが知られている。電気生理学的にCBが主体で末梢のM波振幅が保たれているCIDP症例にはIVIgが著効する症例があることが確認された。IVIgは、その効果が永続的でなく、維持療法が必要であるという短所を有するものの、その注目すべき治療効果の1つにCBの速やかな解除作用があることが本例で示された。

【註】

(一般名)	(商品名)
immunoglobulin	獣血グロベニンI-ニチヤク
prednisolone	ブレドニゾロン

文 献

- 1) The Neuropathy Association, Medical Advisory Committee : Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 8 : 282-284, 2003
- 2) Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML et al : Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 56 : 445-449, 2001
- 3) Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D et al : Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 119 : 1067-1077, 1996
- 4) van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A et al : Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : Clinical and laboratory characteristics associated with improvement. *Arch Neurol* 48 : 217-220, 1991
- 5) Olney RK : Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. *Muscle Nerve* 22 (Supplement 8) : S225-S229, 1999
- 6) Waxman SG, Kocsis JD, Black JA : Pathophysiology of demyelinated axons. In *The axon*, ed by Waxman SG, Kocsis JD, Syts PK, Oxford University Press, Oxford, p438-461, 1995
- 7) Bouchard C, Lacroix C, Planté V et al : Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 52 : 498-503, 1999
- 8) Rizzuto N, Morbin M, Cavallaro T et al : Focal lesions area feature of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Acta Neuropathol* 96 : 603-609, 1998
- 9) Saida K, Sumner AJ, Saida T et al : Antiserum-mediated demyelination : relationship between remyelination and functional recovery. *Ann Neurol* 8 : 12-24, 1980
- 10) Clouston PD, Kiers L, Zuniga G et al : Quantitative analysis of the compound muscle action potential in early acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93 : 245-254, 1994

症例報告

A 型インフルエンザ感染後に急性小脳炎を呈し、
MRI にて小脳皮質病変がみとめられた 1 成人例石川 剛久¹⁾ 藤尾 由美²⁾ 森田 光哉¹⁾ 瀧山 嘉久¹⁾ 中野 今治¹⁾

要旨：A 型インフルエンザ感染後に急性小脳炎を呈した 25 歳女性を報告した。鼻腔スワブにて A 型インフルエンザと診断されオセルタミビル治療後、小脳性運動失調が出現し当科を受診した。髄液では細胞数・蛋白とも増加し、4 倍以上の H3N2 抗体価変動をみとめた。T₂強調 MRI 画像では小脳皮質の高信号化を、SPECT では小脳の血流低下をみとめた。以上より A 型インフルエンザ感染にともなう急性小脳炎と診断した。ステロイドパルス療法後、症状は部分的に軽減したが、MRI の小脳皮質病変、体幹運動失調、髄液細胞増多については遷延した。成人において A 型インフルエンザ感染後に小脳皮質病変をみとめた点で貴重な症例と考えられた。

(臨床神経, 46: 491—495, 2006)

Key words: MRI, 急性小脳炎, 小脳皮質病変, A 型インフルエンザ, 成人

はじめに

インフルエンザウイルス感染はしばしば中枢神経系の障害を合併することがあり、とくに小児におけるインフルエンザ脳炎・脳症の報告が近年本邦で増加し注目されているが、成人例の報告は小児例に比較すると少数である。インフルエンザウイルス感染にともなう脳炎・脳症（インフルエンザ脳炎・脳症）の一病型として急性小脳炎があるが、一般に小児例においてもその頻度は少なく、急性小脳炎を呈した成人例にいたっては更にまれである。今回われわれは、A 型インフルエンザ感染後に、頭部 MRI 画像にて小脳皮質に病変をみとめた急性小脳炎の 1 成人例を経験したので報告する。

症 例

症例：25 歳、女性。

主訴：頭痛、構音障害、歩行時のふらつき、書字困難。

既往歴：19 歳時に卵巣嚢腫に対して摘出術を施行。

家族歴：父が高血圧。

生活歴：飲酒ビール 350ml/日、喫煙 20 本/日（18 歳～25 歳）。

現病歴：2005 年 3 月 4 日に 39℃ の発熱と頭痛を自覚した。5 日に近医を受診したところ、鼻腔スワブの迅速診断結果から A 型インフルエンザ抗原陽性であったため、A 型インフルエンザと診断され、インフルエンザ治療薬（オセルタミビル）を 5 日間内服した。その後解熱傾向にあったものの頭痛が

持続したため、15 日に某院を受診し頭部 CT を施行したが異常をみとめないといわれた。16 日にろれつが回らなくなり、歩行時のふらつきを自覚した他、書字や施錠がうまくできなくなった。17 日には何とか歩行が可能であったために様子を見ていたが、その後徐々にふらつきが悪化して歩行が困難となったために 23 日に当科を受診し、入院した。

入院時現症：体温 37.0℃ の微熱をみとめた以外には一般身体所見に異常をみとめなかった。神経学的所見では、脳神経系で構音障害（断続性不明瞭言語）をみとめたが、明らかな眼球運動制限や眼振などはみられなかった。運動系では明らかな筋力低下はなく、不安定性の開脚歩行、Mann 試験・つぎ足歩行・両側片足立ちでの不安定性を示した他、指鼻試験・膝踵試験とも両側の測定障害・運動分解を示し、体幹および四肢に明らかな運動失調をみとめた。その他の精神状態、高次脳機能、反射、感覚系、自律神経系はいずれも正常で、髄膜刺激症候はみられなかった。

入院時検査所見：血算、生化学検査とも炎症所見をふくめて異常をみとめなかった。髄液検査では、細胞数 129/mm³（単核球数 128/mm³）、蛋白 55mg/dl で単核球優位の細胞増多と蛋白増加がみとめられ、髄液中 H3N2（A 型インフルエンザウイルス粒子表面に特異的にみられる糖蛋白抗原）抗体価（HI 法）は 3 月 25 日（入院第 1 日目）に 40 倍、4 月 5 日（入院第 12 日目）には 10 倍未満で 4 倍以上の変動を示した。髄液中 H1N1 抗体価（HI 法）は 3 月 25 日、4 月 5 日ともに 10 倍未満であった。なお、鼻腔スワブでの A 型インフルエンザ抗原と血清 A 型インフルエンザ抗体価については、前医で施行された鼻腔スワブの迅速診断結果から A 型インフルエン

¹⁾ 自治医科大学神経内科〔〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1〕²⁾ 自治医科大学一般内科

（受付日：2005 年 10 月 19 日）