

rigidity, and dystonia, while norepinephrine deficiency is associated with ptosis, miosis, profuse oropharyngeal secretions, and postural hypotension. Hyperprolactinemia observed in TH deficiency (Hoffmann et al., 2003) implicates D₂ receptor upward regulation and relates to hypersensitivity to levodopa. The norepinephrine neurons have important roles for development and modulation of the memory system (Mason, 1979; Tanaka et al., 1987), behavior (Valzelli and Garattini, 1972), and synaptogenesis of the cortex (Brenner et al., 1983) in the developing brain. Norepinephrine neurons are also involved in postural augmentation and locomotion (Mori et al., 1992). Clinically, postural hypotonia and failure of locomotion may be signs of norepinephrine deficiency.

DYT14

Gröttsch et al. (2002) reported a patient with DRD who had linkage to chromosome 14q13. Clinical symptoms appeared at the age of 3 years with dystonia of both legs, a peculiar tiptoe gait, severe postural instability, and frequent falls. Her walking worsened with effort and toward the end of day. Although the surgical elongation of both of the Achilles tendons showed transient benefit, dystonia progressed to involve the upper limbs and impaired her writing, dressing, and eating. She required a wheelchair by age 12. At age 73, she presented for the first time to a movement disorders clinic. She had a resting tremor of the left leg and severe rigid akinesia with dystonic postures of all extremities with left-sided predominance. Levodopa/benserazide 100 mg/25 mg three times daily showed dramatic effect. Although walking remained impaired, she developed full use of her hands, and was stable until she died of cardiopulmonary failure at age 77.

The brain revealed marked decrease of melanized neurons in both the SNc and the locus ceruleus without neuronal loss. The SN was more affected in the lateral than the medial part and the right side was more affected than the left. There was no glial infiltration or Lewy bodies. Although neurohistochemical studies have not been performed, these findings are similar to those of dominant GCH-1 deficiency.

Wider et al. (2008) investigated the *GCH-1* gene in seven patients and found suggestive linkage to the DYT14 locus. No mutation was found in *GCH-1* by gene sequencing but dosage analysis identified a novel heterozygous deletion of exon 3–6 of *GCH-1* gene. This study excludes the previously reported DYT14 locus as a cause of disease and demonstrates that comprehensive sequencing and dosage analysis of known genes are required.

JUVENILE PARKINSONISM, PARKINSONISM-DYSTONIA COMPLEX

Autosomal-recessive early-onset parkinsonism with diurnal fluctuation (PARK2)

Autosomal recessive early-onset parkinsonism with diurnal fluctuation (AR-EPDF) (Yamamura et al., 1973, 1993) or autosomal-recessive JP (ARJP) (Matsumine et al., 1997) was first reported by Yamamura et al. (1973) and later shown to be a genetic disorder caused by the *PARKIN* gene located on 6q25.2-q27 (Matsumine et al., 1997; Kitada et al., 1998).

Most cases have onset between 20 and 40 years, but some may occur before 10 years (Yamamura et al., 1973, 1993). When the age at onset is young (before 10 years or early teens), it emerges as generalized postural dystonia with diurnal fluctuation with sleep benefit (Yamamura et al., 1973, 1993; Kitada et al., 1998). Locomotion is preserved throughout the course of illness, but, in contrast to AD GCH-1 deficiency, parkinsonian features develop with resting tremor in the second decade or later (Yamamura et al., 1973, 1993) and the dose of levodopa needs to be increased; this is soon followed by development of dopa-induced dyskinesia.

CSF biopterin is markedly reduced but neopterin is within normal range (Furukawa et al., 1993). Neuro-pathology revealed marked decrease in pigmented nuclei in the SNc with glial infiltration of the ventral tier. The locus ceruleus is much less affected. Rare Lewy body-positive cases were reported (Farrer et al., 2001) but generally there are no Lewy bodies (Yamamura et al., 1993; Yokochi, 1993). Histochemical examination revealed decreased DA and TH in both the SNc and the striatum. In the striatum, the decrease of TH was more marked in the putamen than the caudate; subregionally it is more prominent in the dorsal area than in the ventral area (Kondo et al., 1997). The pathophysiology has not been delineated, but there is a JP that shows movement-related fatigability (Sunohara et al., 1985, 1993).

The gene *PARKIN* might be a regulator of the ubiquitin-proteasome system (Shimura et al., 2000) and oxidative stress appears to be a pathogenetic pathway common to PARK2-linked and sporadic PD (Mizuno et al., 2008).

It is sometimes difficult to differentiate AR-EPDF clinically from AD GCH-1 deficiency (Tassin et al., 2000). In these cases, evaluation of pteridine metabolites in the CSF and molecular biological studies are necessary. Voluntary saccades are preserved in AR-JP but affected in AD GCH-1 deficiency. Several dopamine transporter (DAT)-imaging studies show normal

striatal DAT signal in DRD but severely reduced striatal DAT uptake in JP. Consequently, DAT SPECT can be of diagnostic help in differentiating the two conditions (Jeon et al., 1998; O'Sullivan et al., 2001).

It is important to differentiate AR-EPDF from AD GCH-1 deficiency, because patients with AR-EPDF develop levodopa-induced dyskinesia.

SUMMARY

In this chapter DRDs caused by disorders of pteridine and TH metabolism, DYT14, and PARK2 were reviewed. Clinically, these disorders are characterized by age dependency of their initial symptoms and clinical course. All show dopa-responsive dystonic symptoms, and most of them begin in childhood or early teens. In PARK2, dystonia is predominant if signs begin in the early teens. In AD GCH-1 deficiency cases with onset in adulthood, different types of dystonia or parkinsonism occur that are not typical of childhood-onset cases. The clinical course of AD GCH-1 deficiency is characterized by age of onset, but not by the duration of the disease.

Symptoms in early childhood and their age dependencies are probably based on the causative enzymes which modulate neurotransmitters involved in development of neuronal structures in infancy and childhood. Pteridine and TH metabolism have important and particular roles modulating neurotransmitters for development of the neuronal system in the first and the second decades of life.

The deficiency of TH becomes apparent clinically with functional maturation of the downstream structures of these receptors. These processes explain the age-dependent development of the specific type of dystonia and movement disorder.

In disorders of pteridine metabolism, TH deficiency causes failure in morphogenesis of the DA neurons in the SNc in the fetus and early infancy through the striosome-SNc GABAergic pathways.

In disorders of pteridine and TH metabolism, the deficiency may cause postural dystonia in childhood through the D₁-direct pathway and the descending pathways of the basal ganglia. In PARK2, postural dystonia also appears with the same processes, though the onset is in late childhood to early teens. After adolescence, particularly in adulthood, patients with disorders of pteridine metabolism develop focal or segmental dystonia or parkinsonism through the STN and the ascending pathways of the basal ganglia. Patients with recessive TH deficiency and PARK2 develop parkinsonism or PD through the D₂-indirect pathways and ascending pathways of the basal ganglia.

The postural dystonia observed in childhood in these disorders is a hypokinetic disorder. Parkinsonism or PD in TH deficiency and PARK2 with onset after the teens are also hypokinetic disorders. Focal or segmental dystonia does not occur in recessive TH deficiency and PARK2.

In PARK2, dystonia appears later than in pteridine and TH deficiencies. In disorders of pteridine metabolism and TH deficiency, early hypofunction of the 5HT and the norepinephrine neurons causes failure in psychomotor development. These in turn induce motor disturbances with postural hypotonia and failure in locomotion.

The dysfunction of DA in the terminals of the NS DA neurons does not cause morphological or degenerative changes and does not affect the higher cortical function. Levodopa shows positive effects on these disturbances of motor function without any relation to the duration of the clinical course.

Among phenotypical variation observed in cases with AD GCH-1 deficiency, there are symptoms which may be related to the co-occurrence of polymorphisms of the *PARKIN* gene. For these variations, the involvement of the loci of mutation or the other effects of the gene may have some influence, because most of the phenotypical variation depends on the loci of mutation.

REFERENCES

- Abeling NG, Duran M, Bakker HD et al. (2006). Sepiapterin reductase deficiency an autosomal recessive DOPA-responsive dystonia. *Mol Genet Metab* 89: 116–120.
- Bandmann O, Nygaard TG, Surtees R et al. (1996). Dopa responsive dystonia in British patients: new mutations of the GTP-cyclohydrolase I gene and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 5: 403–406.
- Bandmann O, Valente EM, Holmans P et al. (1998). Dopa-responsive dystonia: a clinical and molecular genetic study. *Ann Neurol* 44: 649–656.
- Blau N, Barnes I, Dhondt JL (1996). International database of tetrahydrobiopterin deficiencies. *J Inher Metab Dis* 19: 8–14.
- Blau N, Bonafe L, Thony B (2001). Tetrahydrobiopterin deficiencies without hyperphenylalaninemia: diagnosis and genetics of dopa-responsive dystonia and sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 74: 172–185.
- Bonafe L, Thony B, Penzien JM et al. (2001). Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 69: 269–277.
- Brautigam C, Wevers RA, Jansen RJ et al. (1998). Biochemical hallmarks of tyrosine hydroxylase deficiency. *Clin Chem* 44: 1897–1904.
- Brautigam C, Steenbergen-Spanjers GC, Hoffmann GF et al. (1999). Biochemical and molecular genetic characteristics

- of the severe form of tyrosine hydroxylase deficiency. *Clin Chem* 45: 2073–2078.
- Brenner E, Mirmiran M, Uylings HB et al. (1983). Impaired growth of the cerebral cortex of rats treated neonatally with 6-hydroxydopamine under different environmental conditions. *Neurosci Lett* 42: 13–17.
- Calne DB (1994). Dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 35: 381–382.
- Castaigne P, Rondot P, Ribadeau-Dumas JL et al. (1971). [Progressive extra-pyramidal disorder in 2 young brothers. Remarkable effects of treatment with levodopa]. *Rev Neurol (Paris)* 124: 162–166.
- Chaila EC, McCabe DJ, Delanty N et al. (2006). Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia. *Arch Neurol* 63: 1185–1188.
- Cheyette BN, Cheyette SN, Cusmano-Ozog K et al. (2008). Dopa-responsive dystonia presenting as delayed and awkward gait. *Peiatr Neurol* 38: 273–275.
- Chien YH, Chiang SC, Huang A et al. (2001). Treatment and outcome of Taiwanese patients with 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase gene mutations. *J Inher Metab Dis* 24: 815–823.
- Cotton RG, Jennings I, Bracco G et al. (1986). Tetrahydrobiopterin non-responsiveness in dihydropteridine reductase deficiency is associated with the presence of mutant protein. *J Inher Metab Dis* 9: 239–243.
- Curtius HC, Blou N, Kuster T (1991). Pterins. In: FA Hommes (Ed.), *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory manual*. Wiley-Liss, New York, NY, pp. 377–379.
- Davis MD, Ribeiro P, Tipper J et al. (1992). "7-tetrahydrobiopterin," a naturally occurring analogue of tetrahydrobiopterin, is a cofactor for and a potential inhibitor of the aromatic amino acid hydroxylases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 10109–10113.
- Demos MK, Waters PJ, Vallance HD et al. (2005). 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency with mild hyperphenylalaninemia. *Ann Neurol* 58: 164–167.
- Deonna T (1986). Dopa-responsive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms – Segawa's syndrome and possible variants. *Neuropediatrics* 17: 81–85.
- Dionisi-Vici C, Hoffmann GF, Leuzzi V et al. (2000). Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course: clinical and biochemical investigations and optimization of therapy. *J Pediatr* 136: 560–562.
- Dudsek A, Roschinger W, Muntau AC et al. (2001). Molecular analysis and long-term follow-up of patients with different forms of 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 160: 267–276.
- Farrer M et al. (2001). Lewy bodies and Parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 50: 293–300.
- Farrugia R, Scerri CA, Montalto Sa et al. (2007). Molecular genetics of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiency in the Maltese population. *Mol Genet Metab* 90: 277–283.
- Fink JK, Barton N, Cohen W et al. (1988). Dystonia with marked diurnal variation associated with biopterin deficiency. *Neurology* 38: 707–711.
- Fujita S, Shintaku H (1990). Etiology and pteridine metabolism abnormality of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD: Segawa disease). *Med J Koshiro City Hosp* 2: 64–67.
- Furukawa Y (2003). Genetics and biochemistry of dopa-responsive dystonia: significance of striatal tyrosine hydroxylase protein loss. *Adv Neurol* 91: 401–410.
- Furukawa Y, Kish SJ (1999). Dopa-responsive dystonia: recent advances and remaining issues to be addressed. *Mov Disord* 14: 709–715.
- Furukawa Y, Nishi K, Kondo T et al. (1993). CSF biopterin levels and clinical features of patients with juvenile parkinsonism. *Adv Neurol* 60: 562–567.
- Furukawa Y, Shimadzu M, Rajput AH et al. (1996). GTP-cyclohydrolase I gene mutations in hereditary progressive and dopa responsive dystonia. *Ann Neurol* 39: 609–617.
- Furukawa Y, Kish SJ, Bebin EM et al. (1998a). Dystonia with motor delay in compound heterozygotes for GTP-cyclohydrolase I gene mutations. *Ann Neurol* 44: 10–16.
- Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM et al. (1998b). Gender-related penetrance and de novo GTP-cyclohydrolase I gene mutations in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 50: 1015–1020.
- Furukawa Y, Nygaard TG, Gutlich M et al. (1999). Striatal biopterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 53: 1032–1041.
- Furukawa Y, Guttman M, Sparagana SP et al. (2000). Dopa-responsive dystonia due to a large deletion in the GTP cyclohydrolase I gene. *Ann Neurol* 47: 517–520.
- Furukawa Y, Graf WD, Wong H et al. (2001). Dopa-responsive dystonia simulating spastic paraplegia due to tyrosine hydroxylase gene mutations. *Neurology* 56: 260–263.
- Furukawa Y, Kapatos G, Haycock JW et al. (2002). Brain biopterin and tyrosine hydroxylase in asymptomatic dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 51: 637–641.
- Furukawa Y, Filiano JJ, Kish SJ (2004). Amantadine for levodopa-induced choreic dyskinesia in compound heterozygotes for GCH1 mutations. *Mov Disord* 19: 1256–1258.
- Gibb WRG (1996). Selective pathology, disease pathogenesis and function in the basal ganglia. In: J Kimura, H Shibasaki (Eds.), *Recent Advances in Clinical Neurophysiology*. Elsevier, Amsterdam, pp. 1009–1015.
- Givanniello T, Leuzzi V, Carducci C et al. (2007). Tyrosine hydroxylase deficiency presenting with a biphasic clinical course. *Neuropediatrics* 38: 213–215.
- Grattan-Smith PJ, Wevers RA, Steenbergen-Spanjers GC et al. (2002). Tyrosine hydroxylase deficiency: clinical manifestations of catecholamine insufficiency in infancy. *Mov Disord* 17: 354–359.
- Graybiel AM, Ragsdale CW (1978). Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc Natl Acad Sci* 75: 5723–5726.
- Gröttsch H, Pizzolato GP, Ghika J et al. (2002). Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with a new genetic locus, DYT14. *Neurology* 58: 1839–1842.

- Hanajima R, Nomura Y, Segawa M et al. (2007). Intracortical inhibition of the motor cortex in Segawa disease (DYT5). *Neurology* 68: 1039–1044.
- Hanihara T, Inoue K, Kawanishi C et al. (1997). 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency with generalized dystonia and diurnal fluctuation of symptoms: a clinical and molecular study. *Mov Disord* 12: 408–411.
- Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S (1989). Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 61: 780–798.
- Hikosaka O, Fukuda H, Kato M et al. (1993). Deficits in saccadic eye movements in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: M Segawa (Ed.), *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. Parthenon, Carnforth, pp. 159–177.
- Hirano M, Tamura Y, Nagai Y et al. (1995). Exon skipping caused by a base substitution at a splice site in the GTP cyclohydrolase I gene in a Japanese family with hereditary progressive dystonia/dopa responsive dystonia. *Biochem Biophys Res Commun* 213: 645–646.
- Hirano M, Tamura Y, Ito H et al. (1996). Mutant GTP cyclohydrolase I mRNA levels contribute to dopa-responsive dystonia onset. *Ann Neurol* 40: 796–798.
- Hirano M, Yanagihara T, Ueno S (1998). Dominant negative effect of GTP cyclohydrolase I mutations in dopa-responsive hereditary progressive dystonia. *Ann Neurol* 44: 365–371.
- Hjermind LE, Johannsen LG, Blau N et al. (2006). Dopa-responsive dystonia and early-onset Parkinson's disease in a patient with GTP cyclohydrolase I deficiency? *Mov Disord* 21: 679–682.
- Hoffmann GF, Assmann B, Brautigam C et al. (2003). Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia. *Ann Neurol* 54: 56–65.
- Homykiewicz O (1995). Striatal dopamine in dopa-responsive dystonia: Comparison with idiopathic Parkinson's disease and other dopamine-dependent disorders. In: M Segawa, Y Nomura (Eds.), *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders*. Karger, Basel, pp. 101–108.
- Huang YZ, Trender-Gerhard I, Edwards MJ et al. (2006). Motor system inhibition in dopa-responsive dystonia and its modulation by treatment. *Neurology* 66: 1088–1090.
- Hwu WL, Chiou YW, Lai SY et al. (2000). Dopa-responsive dystonia is induced by a dominant-negative mechanism. *Ann Neurol* 48: 609–613.
- Hyland K, Fryburg JS, Wilson WG (1997). Oral phenylalanine loading in Dopa responsive dystonia; a possible diagnostic test. *Neurology* 48: 1290–1297.
- Ibi T, Sahashi K, Watanabe K et al. (1991). [Progressive dystonia with marked diurnal fluctuation and tetrahydrobiopterin therapy]. *Neurol Ther* (Tokyo) 8: 71–75.
- Ichinose H, Ohye T, Takahashi E et al. (1994). Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 8: 236–242.
- Ichinose H, Ohye T, Segawa M et al. (1995). GTP cyclohydrolase I gene in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Neurosci Lett* 196: 5–8.
- Ishida A, Takada G, Kobayashi Y et al. (1988). [Involvement of serotonergic neurons in hereditary progressive dystonia; Clinical effects of tetrahydrobiopterin and 5-hydroxytryptophan]. *No-To-Hattatsu* (Tokyo) 20: 196–199.
- Janssen RJ, Wevers RA, Haussler M et al. (2000). A branch site mutation leading to aberrant splicing of the human tyrosine hydroxylase gene in a child with a severe extrapyramidal movement disorder. *Ann Hum Genet* 64: 375–382.
- Jeon BS, Jeong JM, Park SS et al. (1998). Dopamine transporter density measured by [¹²³I] β-CIT single-photon emission computed tomography is normal in dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 43: 792–800.
- Kikuchi A, Takeda A, Fujihara K et al. (2003). Arg(184) His mutant GTP cyclohydrolase I causing recessive hyperphenylalaninemia is responsible for dopa-responsive dystonia with parkinsonism: a case report. *Mov Disord* 19: 590–593.
- Kishore A, Nygaard TG, de la Fuente-Fernandez R et al. (1998). Striatal D2 receptors in symptomatic and asymptomatic carriers of dopa-responsive dystonia measured with [¹¹C] raclopride and positron-emission tomography. *Neurology* 50: 1028–1032.
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N et al. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392: 605–608.
- Knappskog PM, Flatmark T, Mallet J et al. (1995). Recessively inherited LEVODOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene. *Hum Mol Genet* 4: 1209–1212.
- Kobayashi K, Yasoshima Y, Kai N et al. (2005). Subthalamic neurons coordinate basal ganglia function through differential neural pathways. *J Neurosci* 25: 7743–7753.
- Kondo T, Mori H, Sugita Y et al. (1997). Juvenile Parkinsonian – A clinical, neuropathological, and biochemical study. *Mov Disord* 12: 32.
- Kreiss DS, Anderson LA, Waters JR (1996). Apomorphine and dopamine D receptor agonists increase the firing rates of subthalamic nucleus neurons. *Neuroscience* 72: 863–876.
- Kumamoto I, Nomoto M, Yoshidome M et al. (1984). [Five cases of dystonia with marked diurnal fluctuation and special reference to homovanillic acid in CSF]. *Clin Neurol* (Tokyo) 24: 697–702.
- Kunig G, Leenders KL, Antonini A et al. (1988). D2 receptor binding in dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 44: 758–762.
- Leenders KL, Antonini A, Meinek et al. (1995). Striatal dopamine D2 receptors in dopa-responsive dystonia and Parkinson's disease. In: M Segawa, Y Nomura (Eds.), *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders*. Karger, Basel, pp. 95–100.
- Leff SE, Rendahl KG, Spratt SK et al. (1998). In vivo levodopa production by genetically modified primary rat fibroblast or 9L gliosarcoma cell grafts via coexpression of gtpcyclohydrolase I with tyrosine hydroxylase. *Exp Neurol* 151: 249–264.
- Lenz FA, Seike MS, Jaeger CJ et al. (1992). Single unit analysis of thalamus in patients with dystonia. *Mov Disord* 7: 126.

- Leuzzi V, Carducci C, Carducci C et al. (2002). Autosomal dominant GTP-CH deficiency presenting as a dopa-responsive myoclonus-dystonia syndrome. *Neurology* 59: 1241-1243.
- LeWitt PA, Miller LP, Newman RP et al. (1983a). Pteridine cofactor in dystonia: Pathogenic and therapeutic considerations. *Neurology* 33: 161.
- LeWitt PA, Miller LP, Newman RP et al. (1983b). Treatment of dystonia with tetrahydrobiopterin. *N Engl J Med* 308: 157-158.
- LeWitt PA, Miller LP, Newman RP et al. (1986). Tetrahydrobiopterin in dystonia: Identification of abnormal metabolism and therapeutic trials. *Neurology* 36: 760-764.
- Liu KM, Liu TT, Lee NC et al. (2008). Long-term follow-up of Taiwanese Chinese patients treated early for 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency. *Arch Neurol* 65: 387-392.
- Liu TT, Chang YH, Chiang SH et al. (2001). Identification of three novel 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase gene mutations (226C>T, IVS3+1G>A, 116-119delgtt) in Chinese hyperphenylalaninemia caused by tetrahydrobiopterin synthesis deficiency. *Hum Mutat* 18: 83.
- Lopez-Laso E, Camino R, Mateos ME et al. (2007). Dopa-responsive infantile hypokinetic rigid syndrome due to dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 deficiency. *J Neurol Sci* 256: 90-93.
- Ludecke B, Knappskog PM, Clayton PT et al. (1996). Recessively inherited LEVODOPA-responsive parkinsonism in infancy caused by a point mutation (L205P) in the tyrosine hydroxylase gene. *Hum Mol Genet* 5: 1023-1028.
- Maekawa K, Hashimoto T, Sasaki M et al. (1988). [A study on catecholamine metabolites in CSF in a patient with progressive dystonia with marked diurnal fluctuation]. *Clin Neurol (Tokyo)* 28: 1206-1208.
- Mason ST (1979). Noradrenaline and behaviour. *Trends Neurosci* 2: 82-84.
- Matsumine M, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S et al. (1997). Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Hum Genet* 60: 588-596.
- McGeer EG, McGeer PL (1973). Some characteristics of brain tyrosine hydroxylase. In: J Mandel (Ed.), *New Concepts in Neurotransmitter Regulation*. Plenum, New York, pp. 53-68.
- Mizuno Y, Hattori N, Kubo S et al. (2008). Progress in the pathogenesis and genetic of Parkinson's disease. *Phil Trans R Soc B* 363: 2215-2227.
- Mori S, Matsuyama K, Kohyama J et al. (1992). Neuronal constituents of postural and locomotor control systems and their interactions in cats. *Brain Dev* 14: 109-120.
- Muller K, Homberg V, Lenard HG (1989). Motor control in childhood onset dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome). *Neuropediatrics* 20: 185-191.
- Nagata E, Kosakai A, Tanaka K et al. (2007). Dopa-responsive dystonia (Segawa disease)-like disease accompanied by mental retardation: a case report. *Mov Disord* 22: 1202-1203.
- Narabayashi H, Yokochi M, Iizuka R et al. (1986). Juvenile parkinsonism. In: PJ Vinken, GW Bruyn, HL Klawans (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 5. Elsevier Science, Amsterdam, pp. 153-165.
- Neville BG, Parascandolo R, Farrugia R et al. (2005). Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain* 128: 2291-2296.
- Niederwieser A, Blau N, Wang M et al. (1984). GTP cyclohydrolase I deficiency, a new enzyme defect causing hyperphenylalaninemia with neopterin, biopterin, dopamine, and serotonin deficiencies and muscular hypotonia. *I. Eur J Pediatr* 141: 208-214.
- Nishiyama N, Yukishita S, Hagiwara S et al. (2000). Gene mutation in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD), strictly defined dopa-responsive dystonia. *Brain Dev* 22: 102-106.
- Nomura K, Negoro T, Takesu E et al. (1987). Bromocriptine therapy in a case of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 9: 199.
- Nomura Y, Segawa M (1993). Intrafamilial and interfamilial variations of symptoms of Japanese hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: M Segawa (Ed.), *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. Parthenon, Carnforth, pp. 73-96.
- Nomura Y, Kase M, Igawa C et al. (1984). A female case of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation with favorable response to anticholinergic drugs for 25 years. *Clin Neurol* 22: 723.
- Nomura Y, Uetake K, Yukishita S et al. (1998). Dystonias responding to levodopa and failure in biopterin metabolism. *Adv Neurol* 78: 253-266.
- Nomura Y, Ikeuchi T, Tsuji S et al. (2000). Two phenotypes and anticipation observed in Japanese cases with early-onset torsion dystonia (DYT 1). *Brain Dev* 22: 92-101.
- Nygaard TG, Wilhelmsen KC, Riisch NJ et al. (1993). Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. *Nat Genet* 5: 386-391.
- Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC (1988). Dopa responsive dystonia. *Adv Neurol* 50: 377-384.
- Nygaard TG, Waran SP, Levine RA et al. (1994). Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 11: 236-240.
- O'Sullivan JD, Costa DC, Gacinovic S et al. (2001). SPECT imaging of the dopamine transporter in juvenile-onset dystonia. *Neurology* 56: 266-267.
- Okada A, Nakamura K, Snow BJ et al. (1993). PET scan study on the dopaminergic system in a Japanese patient with hereditary progressive dystonia (Segawa's disease): case report. *Adv Neurol* 60: 591-594.
- Oppliger T, Thony B, Kluge C et al. (1997). Identification of mutations causing 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency in four Italian families. *Hum Mutat* 10: 25-35.
- Ouvrier RA (1978). Progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Ann Neurol* 4: 412-417.
- Postuma RB, Furukawa Y, Rogaeva E et al. (2003). Dopa-responsive dystonia presenting with prominent isolated

- bilateral resting leg tremor: evidence for a role of parkin? *Mov Disord* 18: 1069–1072.
- Rajput AH, Gibb WRG, Zhong XH et al. (1994). Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in one case. *Ann Neurol* 35: 396–402.
- Reisert I, Pilgrim C (1991). Sexual differentiation of monoaminergic neuron genetic epigenetic. *Trends Neurosci* 14: 468–473.
- Rondot P, Ziegler M (1983). Dystonia – Levodopa responsive or juvenile parkinsonism? *J Neural Transm Suppl* 19: 273–281.
- Rondot P, Aicardi J, Goutieres F et al. (1992). [Dopa-sensitive dystonia]. *Rev Neurol (Paris)* 148: 680–686.
- Roze E, Vidalihet M, Blau N et al. (2006). Long-term follow-up and adult outcome of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Mov Disord* 21: 263–266.
- Sato K, Sumi-Ichinose C, Kaji R et al. (2008). Differential involvement of striosome and matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 12551–12556.
- Sawle GB, Lenders KL, Brooks DJ et al. (1991). Dopa-responsive dystonia: [F-18] Dopa positron emission tomography. *Ann Neurol* 30: 24–30.
- Scherer-Oppliger T, Matasovic A, Laufs S et al. (1999). Dominant negative allele (N47D) in a compound heterozygote for a variant of 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency causing transient hyperphenylalaninemia. *Hum Mutat* 13: 286–289.
- Segawa M (1981). [Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD)]. *Adv Neurol Sci (Tokyo)* 25: 73–81.
- Segawa M (2000a). Development of the nigrostriatal dopamine neuron and the pathways in the basal ganglia. *Brain Dev* 22: 1–4.
- Segawa M (2000b). Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 22: 65–80.
- Segawa M (2001). Discussant – pathophysiologies of Rett syndrome. *Brain Dev* 23: 218–223.
- Segawa M (2002). Progress in Segawa's disease. In: Y Mizuno, A Fisher, I Hanin (Eds.), *Mapping the Progress of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease*. Kluwer Academic/Plenum, New York, pp. 353–359.
- Segawa M, Nomura Y (1991). Rapid eye movements during stage REM are modulated by nigrostriatal dopamine (NS DA) neuron? In: G Bernardi, MB Carpenter, G Di Chiara et al. (Eds.), *The Basal Ganglia III*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp. 663–671.
- Segawa M, Nomura Y (1993). Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Pathophysiological importance of the age of onset. *Adv Neurol* 60: 568–576.
- Segawa M, Nomura Y (2006). Pathophysiology of autism: evaluation of sleep and locomotion. In: R Tuchman, I Rapin (Eds.), *Autism: A Neurological Disorder of Early Brain Development*. International Review of Child Neurology Series (ICNA). Mac Keith Press, London, pp. 248–264.
- Segawa M, Ohmi K, Itoh S et al. (1971). [Childhood basal ganglia disease with remarkable response to Levodopa, hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation]. *Shinryo (Tokyo)* 24: 667–672.
- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F et al. (1976). Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14: 215–233.
- Segawa M, Nomura Y, Kase M (1986). Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. PJ Vinken, GW Bruyn (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 5. *Extrapyramidal Disorders*. Elsevier, Amsterdam, pp. 529–539.
- Segawa M, Nomura Y, Hikosaka O et al. (1987). Roles of the basal ganglia and related structures in symptoms of dystonia. In: MB Carpenter, A Jayaraman (Eds.), *The Basal Ganglia VI*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp. 489–504.
- Segawa M, Nomura Y, Takita K et al. (1998). Pallidotomy and thalamotomy on a case with hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Mov Disord* 13: 165.
- Segawa M, Nomura Y, Tanaka S et al. (1988). Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation: Consideration on its pathophysiology based on the characteristics of clinical and polysomnographical findings. *Adv Neurol* 50: 367–376.
- Segawa M, Nomura Y, Yamashita S et al. (1990). Long term effects of Levodopa on hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: R Enecke, A Berardelli, M Manfredi et al. (Eds.), *Motor Disturbance II*. Academic Press, London, New York, pp. 305–318.
- Segawa M, Hoshino K, Hachimori K et al. (2002). A single gene for dystonia involves both or either of the two striatal pathway. In: L Bicholson, R Baull (Eds.), *The Basal Ganglia VI*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp. 155–163.
- Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N (2003). Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (segawa disease). *Ann Neurol* 54: 32–45.
- Shima F, Sakata S, Sun S-J et al. (1995). The role of the descending pallido-reticular pathway in movement disorders. In: M Segawa, Y Nomura (Eds.), *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders*. Karger, Basel, pp. 197–207.
- Shimoji M, Hirayama K, Hyland K et al. (1999). GTP cyclohydrolase I gene expression in the brains of male and female hph-1 mice. *J Neurochem* 72: 757–764.
- Shimoyamada Y, Yoshikawa A, Kashii H et al. (1986). [Hereditary progressive dystonia – an observation of the catecholamine metabolism during Levodopa therapy in a 9-year-old girl]. *No-To-Hattatsu (Tokyo)* 18: 505–509.
- Shimura H, Hattori N, Kubo S et al. (2000). Familial Parkinson's disease gene product, Parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 25: 302–305.
- Shintaku H (2009). [Metabolic disorders of phenylalanine]. *Jap J Pediatric Med* 41: 334–430.
- Snow BJ, Okada A, Martin WRW et al. (1993). Positron-emission tomography scanning in dopa-responsive dystonia, parkinsonism-dystonia, and young onset parkinsonism. In: M Segawa (Ed.), *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. Parthenon, Camforth, pp. 181–186.

- Sumi-Ichinose C, Urano F, Kuroda R et al. (2001). Catecholamines and serotonin are differently regulated by tetrahydrobiopterin. A study from 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase knockout mice. *J Biol Chem* 276: 41150–41160.
- Sunohara N, Mano Y, Ando K et al. (1985). Idiopathic dystonia: parkinsonism with marked diurnal fluctuation of symptoms. *Ann Neurol* 17: 39–45.
- Sunohara N, Ikeda K, Tomi H (1993). Idiopathic dystonia-parkinsonism with diurnal fluctuation: a follow-up study and magnetic resonance imaging findings. In: M Segawa (Ed.), *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. Parthenon, Carnforth, pp. 61–70.
- Suzuki T, Ohye T, Inagaki H et al. (1999). Characterization of wild-type and mutants of recombinant human GTP cyclohydrolase I: relationship to etiology of dopa-responsive dystonia. *J Neurochem* 73: 2510–2516.
- Takahashi H, Levine RA, Galloway MP et al. (1994). Biochemical and fluorodopa positron emission tomographic findings in an asymptomatic carrier of the gene for dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 35: 354–356.
- Takahashi H, Snow B, Nygaard T et al. (1995). Fluorodopa PET scans of juvenile parkinsonism with prominent dystonia in relation to dopa-responsive dystonia. In: M Segawa, Y Nomura (Eds.), *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders*. Karger, Basel, pp. 86–94.
- Tanaka S, Miyagawa F, Imai H et al. (1987). [Learning abilities of the rats with lesion in the dorsal noradrenergic bundle]. *Juntendo Med J (Tokyo)* 33: 271–272.
- Tanaka Y, Matsuo N, Tsuzaki S et al. (1989). On-off phenomenon in a child with tetrahydrobiopterin deficiency due to 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency (BH4 deficiency). *Eur J Pediatr* 148: 450–452.
- Tassin J, Durr A, Bonnet A-M et al. (2000). Levodopa-responsive dystonia: GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? *Brain* 123: 1112–1121.
- Thony B, Blau N (1997). Mutations in the GTP cyclohydrolase I and 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase genes. *Hum Mutat* 10: 11–20.
- Turjanski N, Weeks R, Sawle GV et al. (1995). Positron emission tomography studies of the dopaminergic and opioid function in dopa-responsive dystonia. In: M Segawa, YM Nomura (Eds.), *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders*. Karger, Basel, pp. 77–86.
- Ueno S, Hirano M (2000). Missense mutants inactivate guanosine triphosphate cyclohydrolase I in hereditary progressive dystonia. *Brain Dev* 22: 111–114.
- Valzelli L, Garattini S (1972). Biochemical and behavioural changes induced by isolation in rats. *Neuropharmacology* 11: 17–22.
- Van Hove JL, Steyaert J, Matthijs G et al. (2006). Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J Neurosurg Psychiatry* 77: 18–23.
- Wevers RA, de Rijk-van Andel JF, Brautigam C et al. (1999). A review of biochemical and molecular genetic aspects of tyrosine hydroxylase deficiency including a novel mutation (291delc). *J Inher Metab Dis* 22: 364–373.
- Wider C, Melquist S, Hauf M et al. (2008). Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in GCH-1: redefining DYT14 as DYT5. *Neurology* 70: 1377–1383.
- Yamamura Y, Sobue I, Ando K et al. (1973). Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms. *Neurology* 23: 239–244.
- Yamamura Y, Hamaguchi Y, Uchida M et al. (1993). Parkinsonism of early-onset with diurnal fluctuation. In: M Segawa (Ed.), *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. Parthenon, Carnforth, pp. 51–59.
- Yokochi M (1993). Clinicopathological identification of juvenile parkinsonism in reference to dopa-responsive disorders. In: M Segawa (Ed.), *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. Parthenon, Carnforth, pp. 37–47.

ヒトの随意運動の発達

久保田雅也

随意運動の諸相

- 随意運動とはその名のごとくわれわれが意図して（随意的に）身体を動かす（あるいは止める）ことである。
- しかしわれわれの身体を駆動した意図はどこから生まれ何によって制御されているのか、そもそもその随意性はどこまで意識できるのか、意識できない部分はどのような神経学的基盤を有するのか、「心」と「身体」の関係はどこまで記述できるのかなど、答えの不明な問いは際限なく出てくる。
- ここでは随意運動の諸相を Tourette 症候群、9 か月乳児、表情筋の収縮に情動性と随意性で解離のみられた症例から神経学的基盤を考察してみる。

Tourette 症候群 (TS) にみる随意運動の発達

- マリナーズのイチローが、「2009 年の WBC 最後の打席が最も雑念の多かった打席であった」と述懐していた。卓越した打撃技術にとっても雑念^{*1} は大きな影響を与えるということであろう。
- それでもイチローはヒットを打ち、英雄となった。
- イチローが獲得していた打撃の内部モデルは、雑念に影響されないほど身体がおぼえ込んでいたということかもしれない。
- この「身体がおぼえ込む」「身体が勝手に反応する」ということは随意運動が複雑になればなるほど必要になってくる。
- 熟練の過程は意識した運動から無意識の運動への変化、自動化の過程である。
- 「意識して意のままに」動かすことを「随意性」とすると「勝手に反応した身体」は「随意性」をはずれる。
- この「随意性」とは何であろうか。「随意性」と「不随意性」は「意識」と「無意識」と同様、お互いを排除する概念なのであろうか。
- Tourette 症候群 (TS) の主たる徴候としてのチックは、瞬き、顔しかめ、肩をすくめる、咳払い、発声などさまざまであるが、これらは一定時間止めようと思えば止めることが可能なので、随意性があるといえる。
- しかし無理に止めるとその後増加し、止め続けることは困難となって随意性の及ばない状況となるが、ミオクローヌスなどのようなまったくの不随意運動とも異なる^{*2}。
- 多くの TS の患者ではチックの出現前に「前兆としての衝動やもやもやした不快感^{*3}」が現れる。
- TS の本来の不随意性はこの不快な前兆にあり、チック自体の随意性は大きく損なわれてはいないとする説もある。

WBC : World Baseball Classic

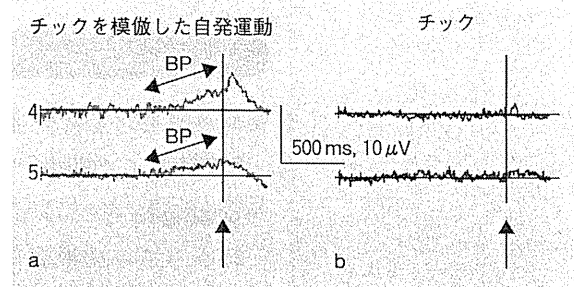
*1
内部からの己の技術に対するゆらぎや外部からの期待やゆさぶり。

*2
随意性とも不随意性とも確定しにくい運動を準随意運動 (quasi-volitional movement) と呼ぶこともある。

*3
premonitory urge, premonitory sensation.

- 花粉症の患者でかゆい眼をこすり続けたり、瞬きを繰り返した後、花粉症が治癒しても瞬きがチックとして持続することがある。何らかの感覚運動ゲーティングの異常を示唆する。
- また強迫性障害が基盤にあり、不合理とわかっていてもしっくりくるまでやり続けるという "just-right" phenomena の側面もある。
- TS の患者で上肢のチックとそれを模倣した自己ペースでの随意運動の運動誘発電位(MRCP)をみる (①)と、チックでは運動準備電位が出現していない¹⁾*4, *5。
- われわれが自己ペースで随意的に身体を動かす1秒以上前から両側補足運動野および運動前野は活性化され、意識下で運動準備が始まる。
- 自己ペースでの随意運動とはいえ「随意性」の中には意識下での過程も含まれることになる。
- チックでその運動準備にかかわる過程が記録できない場合があるということは、その「随意性」が自己ペースでの随意運動とは異なるということである。
- この「勝手に動く」チックと先のイチローの「身体が勝手に反応する」打撃技術とはどこが異なるのであろうか。
- 「習慣化」しているという点では共通であるが、その獲得過程を学習という面からみると強化学習の過程に違いがあるのかもしれない。
- またチック自体は高度の集中を要する行為^{*6}、歌唱やスポーツの最中には通常起こりにくい。
- 彦坂は、チックは本来は報酬がないはずの行動に基底核のレベルで報酬としての信号が入り、それが強化されて繰り返されることにより起こるのではないかと述べている²⁾。
- なぜ不合理とわかっていても儀式のように同じ行為・行動を繰り返すのであろうか、また何を打ち消したいのか、その繰り返し行為そのものが目的なのか、または単に習慣化しただけなのか。
- ヒトの正常な(生理的な)行為・行動と心理・情動機制の仕組みの中にその本態はすべてあると思われるが。
- チックの頻度が抗精神薬^{*7}で減少することから、TSではドパミン神経伝達亢進が示唆される。
- 野村³⁾はTSの主病態を黒質と腹側被蓋野のドパミン神経の線条体への投射の低活性が発達過程に生じ^{*8}、基底核間接路ではドパミン伝達過剰状態が生じ、皮質-基底核-視床-皮質回路^{*9}が機能変容を起こす点に求めている。
- TSの病態には不快な前兆とチック発現^{*10}、その習慣化^{*11}、併発症発現^{*12}、一部でのチック固定化など、随意運動を修飾する多様な系の発達期の異常が基盤にある。

① 2人の Tourette 症候群でのチック(上肢屈曲, b) およびそれを模倣した場合の運動誘発電位(a)



↑: 筋収縮開始.

(Karp BI, et al. 1996¹⁾ より引用, 一部改変)

BP: bereitschaftspotential(運動準備電位)

MRCP: movement related cortical potentials

*4 運動準備電位がチックにも出現した例も同論文に報告されている。

*5 この運動準備電位は自己ペースでの筋収縮に先立つ緩やかな陰性電位から成り立ち、成人で1秒以上前から出現し、その早期成分は両側補足運動野および運動前野、後期成分は反対側運動野および運動前野が起源だとされる。

*6 goal-directed behavior.

*7 ハロペリドールやリスペリドンなどドパミンD₂受容体阻害薬。

*8 受容体過感受性が基盤にあり、発達過程に出現する経年齢性減衰変化の加速された状態。

*9 運動系では補足運動野、感覚運動野、非運動系では眼窩前頭皮質、前帯状回が重要。

*10 感覚運動ゲーティング、ドパミン伝達過剰。

*11 変容した強化学習。

*12 非運動系回路の変容。

- われわれの随意運動のなかには本来的に、意識した制御の及ばない要素があるということを TS の病態は指し示してくれている。

乳児における随意運動と他者の運動の観察

- 乳児における随意運動は 1 歳までに劇的に変化するが、その「随意性」と「反射性」の解析は容易ではない。
- Southgate ら⁴⁾ は 9 か月乳児での到達運動の際の脳波の周波数変化、とくに α リズムの減衰に着目して解析を行った。
- ② a に示すように乳児の手の到達運動開始前から α リズムの減衰が始まっている。
- また他者の手の到達運動を観察したときにも α 領域の減衰が認められる (② b)^{*13}。
- 9 か月乳児での自身の到達運動や他者の到達運動の観察の際の α リズムの減衰は年長児・成人における同様の条件での μ リズムの減衰・消失に等価であると推定できる。
- μ リズムは感覚運動皮質に起源を有し、ミラーニューロンシステム^{*14} (下前頭回, 上側頭溝, 下頭頂小葉) から制御を受ける。
- 減衰した α リズムの起源は不明だが、 μ リズムと同様に考えることも可能である。
- また手の到達運動開始前から α リズムが減衰したことは、その運動準備性の側面も推定させる。
- つまり乳児の物に対する到達運動は、少ない運動パターンの中で随意的^{*15}に行われたとみなしてよい。
- それを視覚情報として受け取った場合には、すでに獲得された運動レパトリーの運動表象^{*16}へ自動的に変換されるということも表している。

*13

これは何度か課題を繰り返すうちに認められたもので、行為の予測や期待とも関連する。これらの減衰は 6 か月の乳児では認められていない。年長児・成人においても他者の運動の観察のみで μ リズムの減衰・消失が起こる。

*14

リズラッティはミラーニューロンシステムの第一の役割を「他者の行為の意味の理解」とし「行為の共有空間を生み出す」もので、認知的側面とは異なるとしている⁹⁾。また見る側があたかも自分が行っているかのように観察できるかどうかは観察者本人の運動レパトリーによって決まり、観察した行為を運動の言語でコードし、その行為を再現可能にするという、模倣における根本的な役割を果たしているとした⁹⁾。

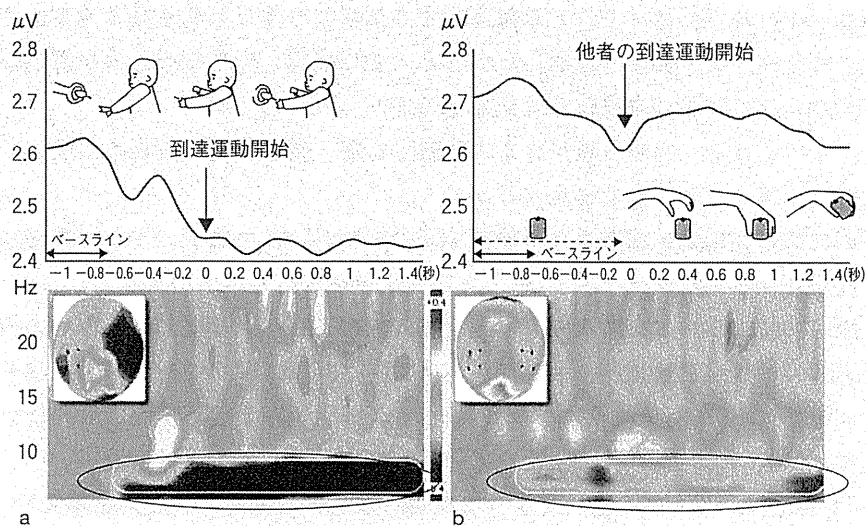
*15

目標志向性に、goal-directed.

*16

motor representation.

② 9 か月乳児の手の到達運動および他者の到達運動観察時の α 波の減衰



a : 手の到達運動, b : 他者の到達運動観察.

(Southgate V, et al. 2009⁴⁾ より引用, 一部改変)

- 随意性という場合、熟練するとどこまで意識されているかを問えないのは乳児でも同じかもしれない。

表情筋における随意性の解離

- 笑いはほぼヒトに特有の表情であり、その中枢性支配は複雑である。
- 時に脳血管障害において症例の③に示すように笑えるにもかかわらず、「イー」という発声を命じると顔片側下半分の収縮ができない解離した状態に遭遇する。
- これは顔面の随意的収縮と笑いでは機能している中枢神経系の回路が異なるために起こる。
- サルでは、皮質から脳幹顔面神経核へは5つの回路がある。これによると顔面上半分は補足運動野 (M2)、吻側帯状運動皮質 (M3) から両側支配を受け、下半分は対側一次運動皮質 (M1)、腹側外側運動前野 (LPMCv)、尾側帯状運動皮質 (M4) から片側支配を受ける (⑤)^{*17}。
- M2, M3, M4 は前大脳動脈の支配を受け、M1, LPMCv は中大脳動脈の支配を受けるため、障害された部位により臨床症状に差異が生まれる。
- ヒトでもほぼ相同と考えられ、M1, LPMCv は対側顔面下半分を強力に支配するためこの部分の皮質や皮質下白質が障害されると随意運動 (たとえば「イーと発声する」) での当該部位の収縮が障害される^{*18}。
- ところが笑ったときの表情は M1, LPMCv 以外の関与 (とくに M4) が大きいいため、たとえ M1, LPMCv が障害されても他が障害を免れていれば③左写真のように保たれる。
- 2つの帯状運動皮質 (M3, M4) は辺縁系からの強力な入力があり、笑いという情動と不可分な行為は単純な随意運動とは別経路でなされているの

*17 Morecraft ら⁶⁾の研究による。

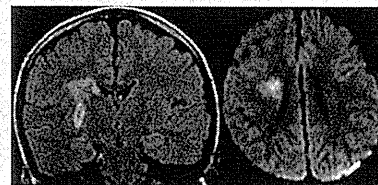
*18 ③の右写真での左鼻唇溝消失。

症例

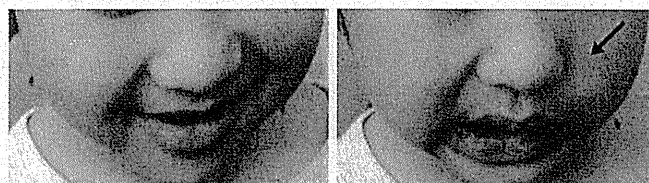
7歳, 男児 (③)。

診断: 原因不明の脳梗塞。転倒後に発症。左上肢の巧緻性低下, 左下肢の軽度痙性と顔面筋収縮に笑いと随意運動で解離を認めた。MRI 上右深部白質, 右島, 右内包後脚, 右大脳脚外側に信号異常あり (④)。

④ 症例の頭部 MRI

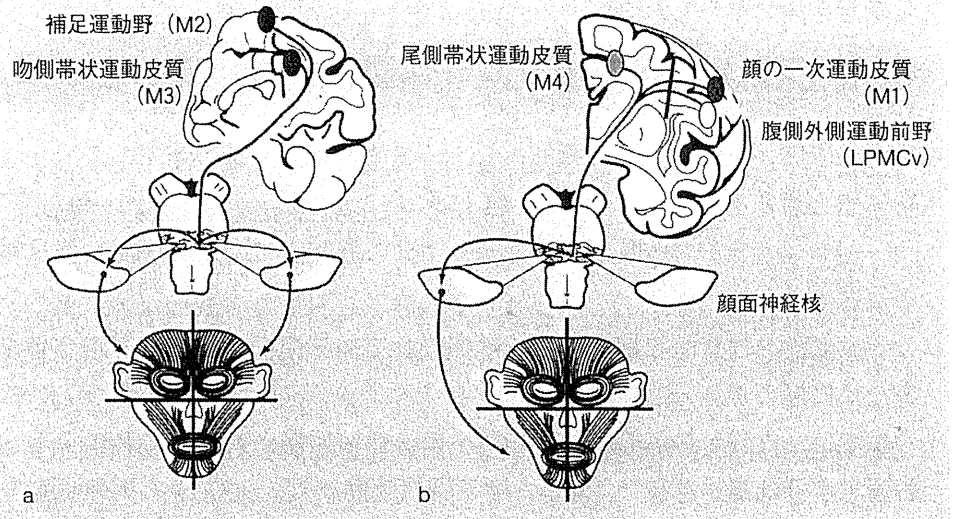


③ 表情筋の随意性の解離



笑ったときには顔面筋は対称に収縮するが、「イー」という発声では左表情筋は収縮せず非対称となる (矢印)。

⑤ 顔面筋の中枢からの支配様式



a : 顔上半分の運動の皮質支配, b : 顔下半分の運動の皮質支配.
症例 1, 2 における病変 (一).

(Morecraft RJ, et al. 2001⁶⁾ より引用, 一部改変)

*19

臨床的には M1, LPMCv が保たれて M3, M4 が障害された場合, 逆に単純な顔の随意運動は可能だが笑えないという状態になる.

PET : positron emission tomography

*13

いわゆる「火事場のぼか力」も, 情動性出力も含めて皮質を総動員した結果かもしれない.

であろう*19.

- Iwase ら⁷⁾ は PET を用いた研究で, コミックをみて笑ったときの笑いの程度は両側補足運動野と左被殻の活性が優位に相関したが, 一次運動皮質の活性とは相関しなかったと報告した.
- これに対し単純な顔の随意運動では一次運動皮質と補足運動野の活性化を認めている.
- こういう運動の情動性支配は表情筋だけなのであろうか.
- Morecraft らの図⁶⁾ では表情筋と同様に M1 以外に M2, M3, M4 に体部位局在性をもって刺激により上下肢を収縮させるニューロンがある.
- 通常の随意運動では M1 の支配が絶大で前面に出ることはなく, 情動刺激による運動では表情の影に隠れて目立たないが上下肢の情動性運動はあるのではないだろうか*13.
- 表情筋を中心とした運動の情動性支配は, 四肢の目標志向的な goal-directed 随意運動とは異なる発生と発達を示す.

■ 文献

- 1) Karp BI, et al. Simple motor tics may be preceded by a premotor potential. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 ; 61 : 103-6.
- 2) 彦坂興秀ほか. 彦坂興秀の課外授業 眼と精神. 東京 : 医学書院 ; 2003.
- 3) 野村芳子. チック. 神経内科 2007 ; 66 : 145-51.
- 4) Southgate V, et al. Predictive motor activation during action observation in human infants. Biol Lett 2009 ; 5 : 769-72.
- 5) ジャコモ・リゾラッティほか. ミラーニューロン. 東京 : 紀伊国屋書店 ; 2009.
- 6) Morecraft RJ, et al. Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate : a new interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. Brain 2001 ; 124(Pt 1) : 176-208.
- 7) Iwase M, et al. Neural substrates of human facial expression of pleasant emotion induced by comic films : a PET study. Neuroimage 2002 ; 17 : 758-68.

神経生理学的検査
からみる発達

MEG を用いた小児の発達の解析

久保田雅也

MEG : magnetoencephalogram
(脳磁図)

*1
中心・側頭部に棘波焦点を有する
良性小児てんかん.

BRE : benign rolandic epilepsy

RD : rolandic discharges

REM : rapid eye movement

*2
このことは口唇刺激による誘発
磁場と RD の頂点の局在解析から
初めて確かめられた³⁾.

良性 Roland てんかんとは

- 良性 Roland てんかん^{*1} (BRE) は ① の特徴を有する小児期特有のてんかん症候群である。
- この症候群は年齢依存性に脳波異常や発作の発現、消失がみられ、とくに感覚運動皮質の発達上の変容が基盤にあると考えられる。
- この特異な症候群の脳波変化と発達特性の解析はてんかんと発達を考察する際に重要な知見を提供する。
- 「良性」と冠されることから無治療経過観察も可能な場合があるが、その定義は以下のような臨床脳波学的定義であり、不均一な症候群と考えられる。

睡眠と RD の関係

- 終夜脳波の観察によると、Roland 発射 (RD, ②) は覚醒時では認めないこともあるが、non-REM 睡眠で増加、REM 睡眠で激減する (③)。
- とくに REM 期から浅睡眠 (睡眠第 I, II 段階) へ向かう時期で急増し、深睡眠 (睡眠第 III~IV 段階) から REM 期に向かう時期に急減する。
- REM 期は脳幹コリン作動系の活性化とセロトニン作動系、ノルアドレナリン作動系の抑制により形成される。
- これに対し non-REM 期には脳幹コリン作動系は抑制される。
- RD の出現頻度と脳幹コリン作動系の活性は逆相関するといえる。

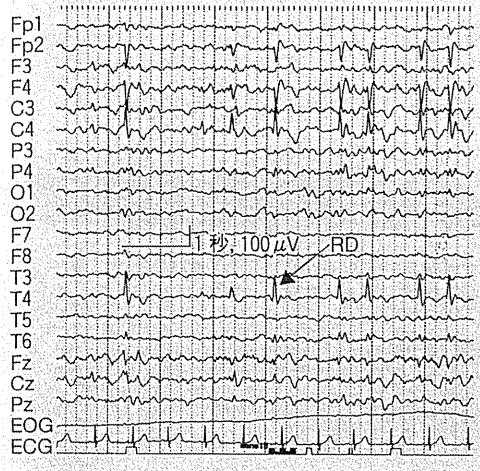
RD の電流源

- MEG による検索では、典型的 BRE の RD 電流源は中心溝周囲の口腔顔面の一次感覚運動皮質にある²⁾ (④)。
- この局在は Sylvius 発作の起始部と考えられる^{*2}。

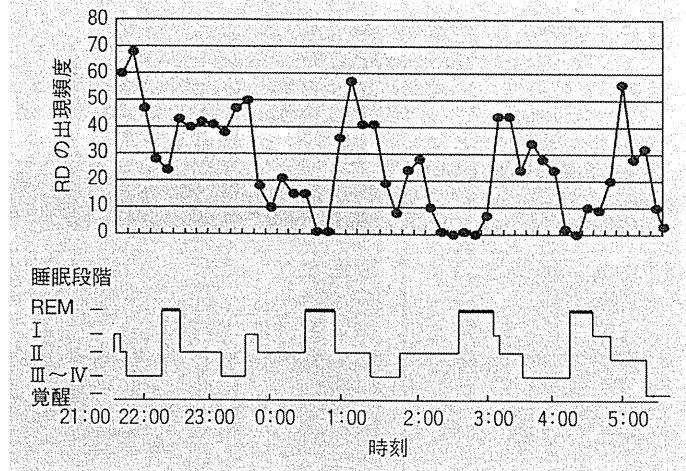
① 良性 Roland てんかんの特徴

発症年齢	3~12 歳 (平均 7 歳)
典型的発作型	寝がけや起きがけの片側口腔顔面の運動発作、唾液分泌過剰、発語停止 (これらを Sylvius 発作と呼ぶ) などの単純部分発作、上肢の運動発作、および二次性全般化。
脳波	中心側頭部の RD (②)。右中心側頭部に高振幅陰性鋭波を認めるが、時に小さい陽性棘波が先行する。また前頭部には高振幅陰性鋭波に対応した陽性鋭波を認める。頭頂部にまで及ぶことや律動化や全般化することもある。
経過	発作コントロールは良好で、10 歳前後での発作の消失が先行し、その後 RD は遅くとも 14~15 歳までには消失する。急性期に空間認知の異常、注意集中困難、学習障害などを認めることがある。
病理	中枢神経系に器質的異常を認めず。
原因	不明であるが、患者の同胞の脳波検査の解析から RD 自体が常染色体優性遺伝で伝わり、その中のごく一部 (10% 以下) が発作を発現することが示唆され、遺伝的要因が強いと考えられる ¹⁾ 。男児優位であることも遺伝的要因が単純ではないことを示唆している。

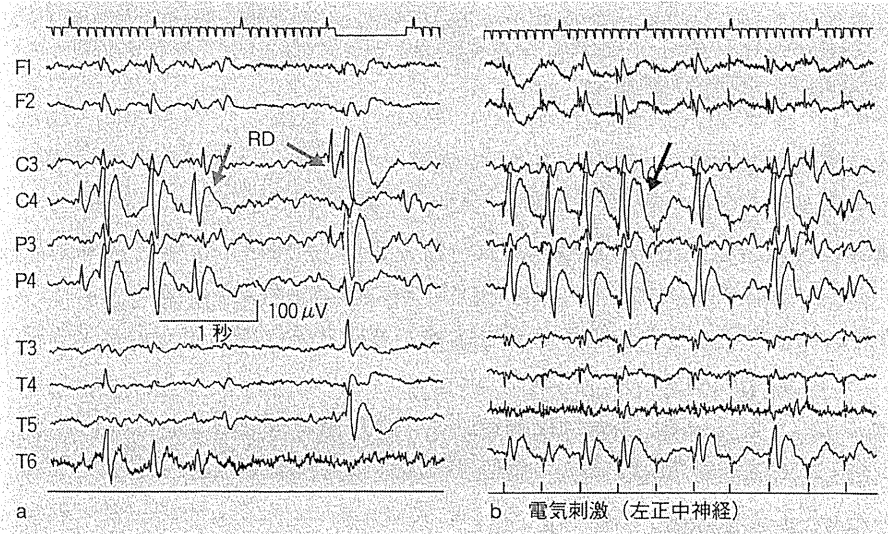
② BRE 7 歳男児の睡眠脳波



③ 睡眠段階と RD の出現頻度



⑤ 左正中神経の電気刺激で C4, P4 に出現した RD (a) と類似した波形 (b. →)



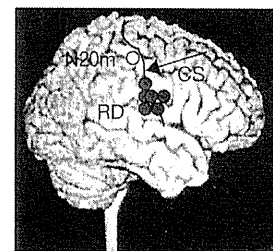
a: 通常の脳波での RD (→), b: 左正中神経刺激での RD 類似波形 (C4, P4)

● 症例によっては、手の一次感覚運動皮質や二次感覚皮質に局在が広く分布して認められる。

巨大誘発電位を有する症例

- ときに BRE の患者で正中神経の電気刺激で反対側頭頂部に RD と類似の波形 (巨大 SEP^{*3}) を認める⁴⁾ (⑤ b) が、形態および頂点間潜時からこれらは同一の起源をもつと考えられる。
- この巨大誘発電位の起源や変化を探ることで RD の起源や発達特性に接近することができる^{*4}。
- これらの患者で RD および正中神経刺激による反応を、脳波脳磁図同時記録したものが ⑥ である。
- 自発脳波および MEG における RD と体性感覚誘発電位および磁場 (SEP, SEF^{*3}) は形態、頂点間潜時ともに対応していることがわかる。

④ N20m と RD の位置



N20m (○) は中心溝 (CS) 後方の一次感覚皮質の場所を示し、RD の電流源はその下方、口腔顔面の一次感覚運動皮質に存在する (●)。

CS : central sulcus

***3 巨大 SEP**

体性感覚誘発電位 (SEP) は正中神経の電気刺激で頭皮上脳波を加算平均して得られる電位。同様にして得られる磁場を体性感覚誘発磁場 (SEF) という。皮質の過興奮性により反応が巨大化したものを巨大 (giant) SEP (SEF) という。正中神経刺激での巨大 SEP は手の感覚処理過程にかかわる皮質の過興奮性を示唆する。

SEP : somatosensory evoked potentials

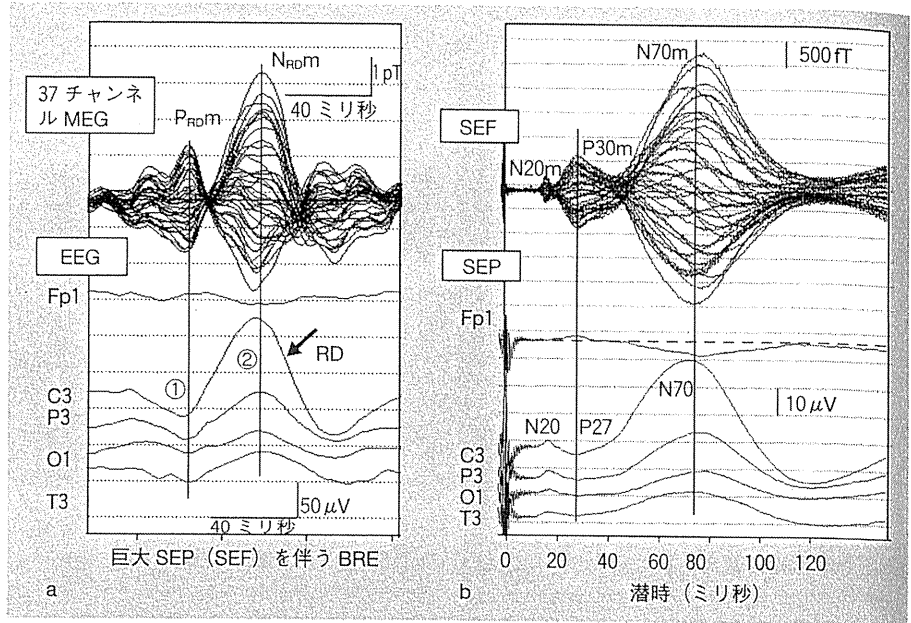
SEF : somatosensory evoked fields

*4
すでに 1970 年代から De Marco が TES と SESE の解析を行い、先駆的な業績をあげている⁵⁾。

TES : tactile evoked spikes

SESE : somatosensory evoked spikes epilepsy

⑥ RD および体性感覚誘発反応（正中神経）の脳波脳磁図同時記録



EEG : electroencephalogram (脳波)

*5
P30m
m : magnetic

*6
Lafora 病, ガラクシアリドーシス, セロイドリポフスチン病など。

PPC : posterior parietal cortex

*7
一部の症例では N70m 電流源は二次感覚皮質 (SII) に局在した。

*8
ascending sequential maturation.

a : 左側 RD の MEG と EEG, b : 右正中神経刺激による SEF と SEP.

- RD の初期陽性波 (⑥ ①) は P30 (P30m^{*5}) に対応し, 陰性鋭波 (⑥ ②) は巨大中潜時成分 N70 (N70m) に対応する。
- 皮質反射性ミオクローヌスを有する進行性ミオクローヌステんかん^{*6} の患者では巨大 SEP が出現するが, 巨大化する成分は SEP における初期 (P25-N33) 成分であり, BRE で巨大化する中潜時成分とは異なる。
- それぞれの頂点の電流源を求めてみると ⑦ のようになり, P30m は手の一次感覚皮質 (SI), N70m は後部頭頂皮質 (PPC, おそらく Brodmann の area 5, 7) に局在し, RD の初期陽性波と陰性鋭波の電流源は P30m, N70m の電流源に重畳した。
- RD と正中神経電気刺激による SEP, SEF は, 波形, 空間的分布, 頂点の時間的關係において対応することがわかる。
- 正中神経刺激による巨大 SEP の有無で BRE を 2 群に分けると, 巨大 SEP を有する群は P30m, N70m の電流源強度が有意に大きいものであった。

● これに対し, 初期皮質反応である N20m は電流源強度に有意差はなかった。

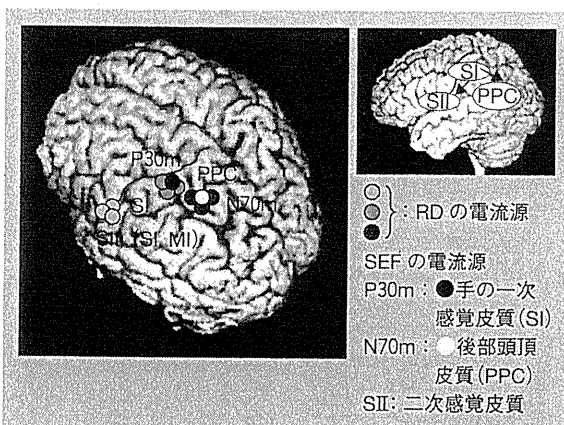
● このことから, RD の発生の要因は視床から手の一次感覚皮質 (SI) へ到達以降の感覚情報処理過程 (P30m-N70m の巨大化), とくに中潜時成分の巨大化にあると思われる^{*7}。

● 高次な機能ほど成熟に時間を要する^{*8} とすると, SII, PPC における反応の巨大化は感覚処理過程における SII, PPC の成熟遅延と思われる。

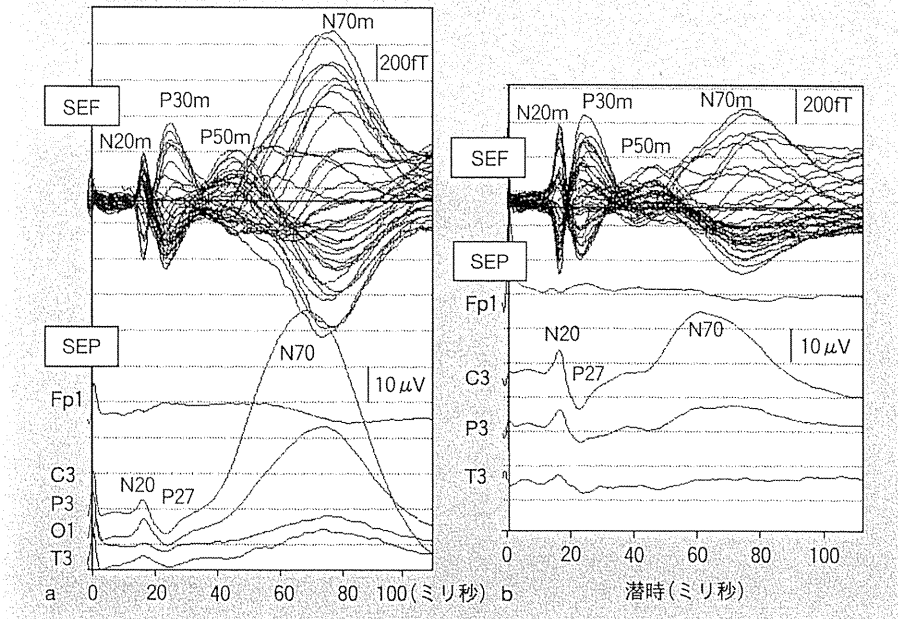
● 遅れた成熟がくるころに, けいれん源性は終息する。

● ⑧ に示すように, 発作のあった 9 歳時に比較す

⑦ 巨大 SEP を有する BRE の RD 電流源と SEF 電流源



⑨ 巨大 SEP を有する BRE の 9 歳 (a) および 11 歳 (b) の SEP (SEF) 右正中神経刺激



ると、発作消失後の 11 歳時での N70 (N70m) は振幅、電流源強度がともに低下した*9。

- BRE の少なくとも一部は、高次の感覚処理過程に関連する皮質の過興奮性が発作および RD 出現に関与する。
- RD を有する者のうち 9 割以上は臨床的に発作を起こさないが、その理由は不明である。

*9
図示していないが脳波上の RD の振幅、出現頻度も 11 歳で減少した。

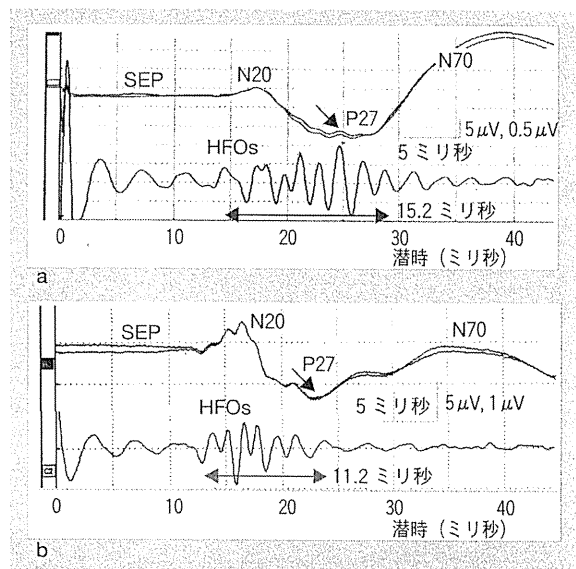
HFO : high frequency oscillation

*10
600 Hz HFO は前半 (N20 に重畳) と後半 (P27 に重畳) で生理学的意義が異なるが、前半は基底核機能とも関連し、後半はとくに GABA 作動系の burst を反映する。

SEP における高周波振動 (HFO)

- 通常の正中神経刺激による SEP の記録に 400 ~ 800 Hz のフィルター処理を行うと、初期成分 N20, P27 (N20m, P30m にほぼ等価) に重畳した約 600 Hz の高周波成分がとらえられる。
- 一般に BRE と他の小児期発症てんかん症候群で比較すると、BRE のほうが 600 Hz HFO の持続が長いことが知られている⁹⁾。
- 先述の巨大 SEP (巨大 N70) を有する BRE では、それをもたない BRE に比してさらに振幅が大きく潜時の長い 600 Hz HFO を認める (㊟)。
- 後者では N20 にほぼ重畳するが、前者では P27 にまで及ぶ。
- 同様の 600 Hz HFO *10 持続の増加は Parkinson 病や一部の進行性ミオクローヌステんかんで認められる。
- この高周波の生理学的意義については諸説ある

㊟ 通常の正中神経刺激 SEP とフィルター処理 (400 ~ 800 Hz) して得られた高周波振動 (HFOs)



a : 巨大 SEP (N70) を有する BRE 8 歳女兒。
b : 巨大 SEP (N70) をもたない BRE 8 歳男児。

GABA : γ -aminobutyric acid (γ -アミノ酪酸)

が、橋本は体性感覚3b野の4層に存在するGABA作動性抑制性介在ニューロンの活動を反映していると推定している⁷⁾。

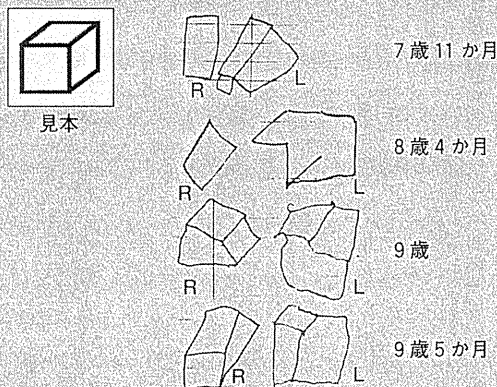
- GABA作動性抑制性介在ニューロンは覚醒とともにアセチルコリンやセロトニンによって賦活され、下流のグルタミン酸作動性錐体細胞の抑制を増強する。
- この600Hz HFOは覚醒時に出現するが、non-REM睡眠中は消失する⁸⁾。REM期にはその振幅は減衰するが、覚醒時同様認める⁸⁾。
- 興味深いのは⑤に示したようにRDはREM期や覚醒時にほぼ消失するがnon-REM期に増加し、600Hz高周波振動とは相反した振舞いをみせることである。
- 巨大N70についても睡眠中の振幅は増大する。
- 以上から、正常において睡眠段階を規定するコリン作動系やセロトニン作動系のGABA系を介した錐体細胞のフィードフォワード抑制や脱抑制に未熟性があり、600Hz高周波振動の持続延長とRDの相反性の基盤となっている可能性がある。
- 今後RDと睡眠、高周波振動、高次機能のさらに詳細な検討が必要であろう。

症例1 BRE

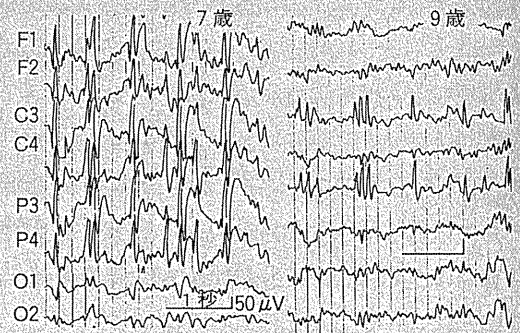
11歳、男児。右利き。6歳で典型的Sylvius発作が始まり、月に2回以上となったためバルプロ酸(VPA)の服用を開始。7歳でのWISC-Rの結果：V-IQ 101, P-IQ 112, F-IQ 107であったが、block designやobject assemblyは低得点であった。立体描写は⑩のように7~8歳では拙劣であり、臨床的にはごく軽度の注意集中困難や多動を認めたが、とくに治療は要さず、⑪に示すように

脳波の改善とともに立体描写は改善し(⑩)、ADHD様の行動も消失した。左右の半球から出現していたRDが左のみに減少した時期と臨床症状の改善が符合する。右半球のRDと空間認知の異常を示唆する報告がある⁹⁾が、本例も右頭頂葉の機能不全が立体描写に象徴される構成機能を阻害していた可能性がある。

⑩ 症例1における立体描写の推移



⑪ 症例1の脳波の変化



7歳時 (a) 両側から律動的に出ていたRDが9歳 (b) になり左半球に限局した。

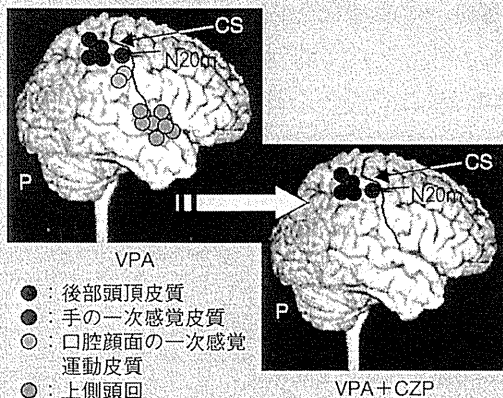
VPA : valproic acid
 WISC-R : Wechsler intelligence scale for children-revised
 ADHD : attention deficit hyperactivity disorder (注意欠陥・多動性障害)

症例 2 口舌失行を伴う Roland てんかん

10 歳, 男児¹⁰⁾. 3 歳で典型的 Sylvius 発作が始まり, 週 2 回以上となったため, カルバマゼピンの服用を開始. 無効であったためバルプロ酸 (VPA) に変更. 発作頻度は 2 か月に 1 回に減少. その後発作はほぼ消失したが, 9 歳時の神経学的所見としては口舌失行, 四肢協調運動障害, 流涎, 不明瞭な発音を認めた. MEG による RD 電流源の解析では後部頭頂皮質, 手の一次感覚皮質, 口腔顔面の一次感覚運動皮質, 上側頭回に広く分布する電流源を認めた (12). また, ひらがなを読む事象関連磁場の解析では, 右口腔顔面の一次感覚運動皮質に持続した活性を認めた (13). 頻発する

RD と臨床症状の関連を考慮し, RD の減少をねらってクロナゼパム (CZP) を加えたところ, 流涎の消失, 発音の改善, 口舌失行の改善を認めた. CZP 投与後の RD 電流源は後部頭頂皮質のみとなり (12), RD 頻度も減少した. 本例は多彩な高次機能の問題を示す非典型的な Roland てんかんだが, 発作以外の症状にも RD 自体が関連したと考えられ, 抗てんかん薬の使用が奏効した. RD 電流源の分布と強度により Roland てんかんの症状は多彩になると考えられる. CZP 投与により RD の減少をみたことは RD の出現に GABA 作動系を介した制御が関与していることを示唆する.

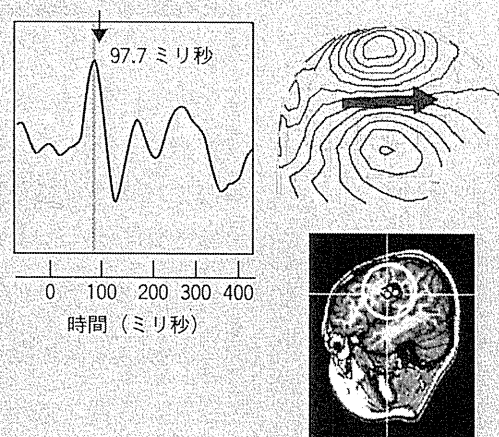
12 症例 2 の CZP 追加前後の MEG 所見



広く分布していた RD 電流源が CZP 追加後, 後部頭頂皮質のみに限局した.

CZP: clonazepam

13 ひらがなを読む事象関連磁場



文献

- 1) Bali B, et al. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia* 2007; 48: 2266-72.
- 2) Kubota M, et al. Generators of rolandic discharges identified by magnetoencephalography. *Electroenceph Clin Neurophysiol (Suppl 47)* 1996; 393-401.
- 3) Minami T, et al. Magnetoencephalographic analysis of rolandic discharges in benign childhood epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 326-34.
- 4) Kubota M, et al. Magnetoencephalographic study of giant somatosensory evoked responses in patients with rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 2000; 15: 370-9.
- 5) De Marco P, et al. Parietal focal spikes evoked by contralateral tactile somatotopic stimulations in four non-epileptic children. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 34: 308-12.
- 6) Kubota M, et al. Patients with benign rolandic epilepsy have a longer duration of somatosensory evoked high-frequency oscillations. *Pediatr Int* 2004; 46: 631-4.
- 7) 橋本 勲ほか. 体性感覚系における高周波脳電位・磁界振動の生理学的基礎. *臨床脳波* 1998; 40: 233-9.
- 8) Yamada T, et al. Changes of short latency somatosensory evoked potential in sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70: 126-36.
- 9) Kubota M, et al. Right-sided spikes in patients with benign rolandic epilepsy affect spatiocognitive function. *Proceedings of 10th International Child Neurology Congress, Montreal, June 11-16, 2006, MEDIMOND S.r.l. p.293-8.*
- 10) Kubota M, et al. Magnetoencephalographic analysis of rolandic discharges in a patient with rolandic epilepsy associated with oromotor deficits. *J Child Neurol* 2004; 19: 456-9.


急性脳症


臨床病型別
急性脳症

RPLS

服部英司


RPLS : reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
PRES : posterior reversible encephalopathy syndrome
PLES : posterior leukoencephalopathy syndrome
これらは同義語である。

 *1
高血圧を伴う場合が多い (70~80%) が、正常血圧のこともあるので診断には注意が必要である。血圧がさほど高くないか正常範囲であっても、以前の血圧より上昇しているために発症することもある。

 *2
免疫抑制剤はシクロスポリンが最も頻度の高い薬剤である。タクロリムスやガンマグロブリン療法、インターフェロンαによっても起こる。抗癌剤の大量療法や多剤併用療法に伴っても発症する。

SLE : systemic lupus erythematosus

*3
RPLSの成因についての考え方
高血圧に伴い、脳血流が著明に増加して脳血管の自動調節能を超えたため、血管床の損傷を引き起こし、血管内から間質に液体成分の漏出が起こり血管性浮腫を起こす。

 *4
高血圧をけいれんに伴うものと判断してしまつて診断を間違ふことがあるので注意が必要である。

FLAIR : fluid-attenuated inversion recovery

DWI : diffusion weighted image

ADC : apparent diffusion coefficient

*5
T2 shine through 効果にて軽度高信号となることもある。

MELAS : mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes

疾患概念、原因、病態

- 頭痛、意識障害、けいれん、視覚異常で急性に発症し、画像で後頭頭頂葉領域を中心に大脳白質の可逆性の浮腫性病変を認める病態であり、1996年に Hinchey らにより提唱された。高血圧や免疫抑制剤の使用に伴って発症することが多い¹⁾。
- 多くは、高血圧^{*1}、腎不全 (に伴う高血圧)、免疫抑制剤や抗癌剤の使用に伴って発症する^{*2}。成人では、妊娠中毒症に伴う子癇、前子癇も原因となる^{2,3)}。
- そのほか膠原病 (SLE など)、骨髄・臓器移植後、感染症、敗血症、ショック、多臓器不全、電解質異常、Guillain-Barré 症候群なども原因として報告されている^{2,3)}。
- 成因については病変部の脳血流が増加するのか減少するのかの議論があるが^{3)*3}、現在は、脳血流の増加によるものとする考え方が強い。

臨床症状

- 突然のけいれん、意識障害、頭痛、視覚異常で発症する。時に、数日かけて症状が出現することもある。
- けいれんの頻度は高く、多くは全身性强直間代けいれんであるが、時に部分発作で始まる。けいれん重積を伴うこともあり、繰り返しけいれん発作を起こすことが多い。
- 神経学的症状は、平均して1週間以内に改善する。

診断、鑑別診断

- 特徴的な臨床症状があれば、高血圧、腎不全、免疫抑制剤の使用の有無などの病歴をチェックして、本疾患を疑うことが肝要である^{*4}。
- MRI が診断に最も有用であるので、FLAIR、DWI、ADC map を含んだ撮像方法にて緊急 MRI 撮影を行う。
- 紛らわしい場合には、血液検査や髄液検査、脳波検査などを施行して、類似の病態を示す疾患を鑑別する (①)。

画像所見

- MRI が最も診断に有用である。
- T1 強調画像では、正常か軽度低信号、T2 強調画像では軽度高信号、FLAIR 画像で高信号、DWI は正常^{*5}、ADC は高値を示す。RPLS でも微小脳梗塞や出血を伴う場合や治療が遅れて細胞性浮腫を伴ってきた場合には、DWI

で高信号を呈する。この場合には必ずしも可逆性とはならない⁴⁾。

- 病変は、皮質下白質や深部白質を中心とするが、皮質も含まれる。両側後頭頭頂部以外にも、前頭葉、小脳、基底核部、脳幹にも分布する⁵⁾。鳥距溝や後頭葉の大脳内側面は含まない^{*6)}。また、病変は血管支配域に一致しない。
- 通常、数週間程度（8日から17か月¹⁾）でMRI上の病変は可逆的に消失するが、梗塞や出血を伴う場合には残存することもある。

治療^{*7)}

- けいれんで発症することが多いので、まずは全身状態の安静を保ち、必要に応じて酸素投与、気道確保などの処置を行う。
- けいれんの治療を行う。静脈路を確保し、ジアゼパム 0.5 mg/kg 静注、もしくはミダゾラム 0.2 mg/kg を静注もしくは鼻腔内投与する。
- 高血圧があれば、ただちに降圧療法を行う。高血圧危急症に準じた治療を行い、速効性のカルシウム拮抗薬^{*8)}を使用する。
- 免疫抑制剤や抗癌剤を投与している場合には中止する。

① 鑑別疾患

- 急性脳炎・脳症
- 脳梗塞
- 脳出血
- てんかん重積
- 先天性代謝異常症（MELAS など）など

RPLS でも、微小な脳梗塞や脳出血を伴うことがある。

^{*6)} 脳底動脈の頂上部の梗塞との鑑別に有用。

^{*7)} 予後良好な疾患であるが、治療が遅れると不可逆性病変を残すこともあるので、すみやかな診断と治療が求められる。

^{*8)} ニフェジピン 0.25～0.5 mg/kg 内服、ニカルジピン 0.5～6.0 μg/kg/分を持続静注。血圧に注意する。

症例

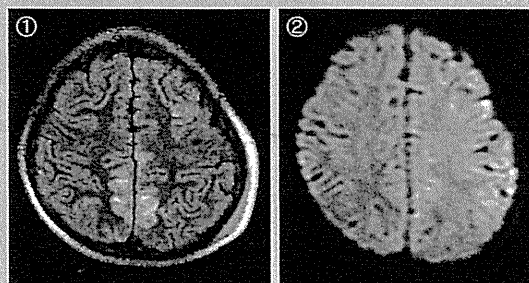
7歳、女児。生来健康。紫斑、四肢の腫脹、膝関節痛のため受診。下肢紫斑多数、下腿～足に腫脹・疼痛あり、アレルギー性紫斑病と診断。腹痛を伴うためプレドニゾロン（PSL）による入院加療を開始した。症状の寛解・増悪を繰り返したため、入院18日目からPSL静注開始。朝から血圧が130/84 mmHgと高値となり、午後より頭痛が増悪した。夜の血圧測定時（150/100 mmHg）に、右下肢の間代性けいれんから始まり、全般化するけいれんを認め、ジアゼパム静注にて止癒した。2時間後、再度、けいれんを認めたためミダゾラム静注にて止癒し、ミダゾラム持続静注・降圧薬で継続治療し、PSLは中止した。

翌朝の頭部MRIにて、両側頭頂部の皮質・皮質下白質にFLAIRで高信号域を認めた。拡散強調画

像では異常信号は認めなかった（②）。2日後の頭部MRIでは高信号域は消退傾向となり、10日後のMRIでは異常信号は消失していた。

（PL病院小児科 浅田 稔先生提供）

② 頭部MRI



① FLAIR像、② 拡散強調画像（DWI）。FLAIR像で両側対称性に頭頂後頭境界部の皮質、皮質下白質の高信号領域を認めた。DWIでは正常。

文献

- 1) Hinchey J, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996 ; 334 : 494-500.
- 2) Garg PK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. Postgrad Med J 2001 ; 77 : 24-8.
- 3) Bartynski WS. Posterior encephalopathy syndrome, Part 1 & 2. AJNR 2008 ; 29 : 1036-49.
- 4) Ay H, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension : Utility of diffusion-weighted MRI. Neurology 1998 ; 51 : 1369-76.
- 5) Fugate JE, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome : Associated clinical and radiologic findings. Mayo Clin Proc 2010 ; 85 : 427-32.