

## 長年痙性対麻痺とされ、レボドパが有効だった下肢ジストニーの一例

東京女子医科大学医学部神経内科学

マルヤマ ケイコ トオイ ソノ オオサワ ミキオ ウチヤマシチロウ イワタ マコト  
丸山 恵子・遠井 素乃・大澤美貴雄・内山真一郎・岩田 誠

(受理 平成19年12月3日)

## A Case With Dystonia Which Has Been Diagnosed as Spastic Paraparesis Ameliorated by Levodopa

Keiko MARUYAMA, Sono TOI, Mikio OSAWA,  
Shinichiro UCHIYAMA and Makoto IWATA

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

A 62-year-old male had demonstrated gait disturbance since the age 25. The condition had slowly progressed and was suspected to be spastic paraparesis without familial history. The patient demonstrated bilateral talipes equines, brisk reflexes, and leg spasticity depending on position. These findings were thought to suggest leg dystonia. After a low dose of levodopa was administered for leg dystonia, the muscle tonus of the legs improved, suggesting dopa-responsive dystonia. Dopa-responsive dystonia is often misdiagnosed as familial spastic paraparesis or other diseases and the levodopa challenge may contribute to diagnosis.

**Key words:** leg dystonia, dopa-responsive dystonia, spastic paraparesis, levodopa

## 症 例

患者：62歳男性。

主訴：対麻痺。

既往歴：小児期にジフテリアに罹患するが、出生・発達は正常であった。

家族歴：父 脳梗塞、母 胃癌、家系内に同症はない。

生活歴：飲酒歴はない。

現病歴：1969年(25歳)頃、人から歩き方がおかしい、左のかかたが床に着いていないと指摘された。しばらくすると自覚的にも左下肢のつっぱり感を感じるようになったため、A大学病院に入院し精査したが原因不明で退院した。1974年(30歳)頃より右足にも同様の症状が出現し、その後も徐々に症状は増悪し、転倒しやすくなったため勤めていた会社を辞めた。1977年(32歳)にC大学病院に精査目的で入院した。左優位の下肢痙性と錐体路障害を認めた(筋力は正常)、頸椎症など、脳・脊髄MRIや電気生理学的検査で異常はなく、家族性痙性対麻痺が疑われたが家族歴もないことから確定診断には至ら

なかった。1997年(52歳)頃より、車椅子生活となった。2007年精査目的で当科に入院した。

入院時現症：身長148cm、体重未測定、血圧150/107mmHg、脈拍109/min整、体温36.4℃、円背、側弯、首下がり、尖足を認める。Pes cavusはない。神経学的に意識清明で、軽度の構音障害があり、高次脳機能ではHDS-R 18点(計算、語想起、物品で減点)と低下が認められた。脳神経系には異常はなく、運動系でも上肢筋力は正常で筋萎縮がなかったが、肘関節を他動的に伸張すると最後に軽く抵抗が認められた。下肢は、安静時には伸展し尖足を呈することが多く、坐位で臥位に比しより屈曲しやすく、他動的な膝関節の急激な屈曲直後は、抵抗が弱く柔らかであったが、次の瞬間から固くなり、抵抗が屈曲速度に依存せず一定しており、大腿四頭筋の著明なトーンス亢進がみられた。腱反射は下肢優位に亢進し、アキレス腱反射が両側で消失していたが、病的反射が右上下肢に認められた。感覚系は、表在覚・位置覚が正常であったが、振動覚が左下肢優位で低下していた。協調運動は反復拮抗運動が拙劣で、指

鼻試験で両側に decomposition と hypometria が認められた。膝腫試験は不可能であった。なお、膀胱直腸障害は認められなかった。

**一般検査所見：**血算，血清生化学，血液凝固はすべて異常はなく，血清梅毒反応，human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) とともに陰性だった。血清中のビタミン B12，ビタミン E，銅，セルロプラスミン，乳酸・ピルビン酸，尿中の homovanillic acid (HVA)，5-hydroxy-3-indole acetic acid (5-HIAA) はいずれも正常だった。髄液所見は細胞数  $1.3/\text{mm}^3$ ，蛋白  $31\text{mg}/\text{dl}$ ，糖  $64\text{mg}/\text{dl}$ ，IgG index 0.43，血清ネオプテリン  $26.7$  (正常  $15.3 \pm 4.1$ ) nM，血清ピオプテリン  $9.7$  (正常  $20.4 \pm 2.4$ ) nM，血清テトラヒドロピオプテリン (BH4) 54%，血中フェニルアラニン  $1.71$  (正常  $1.01 \pm 0.23$ ) nM，血中チロシン  $1.61$  (正常  $1.28 \pm 1.41$ ) nM，髄液ネオプテリン  $23.8$  (正常  $7.3-31.6$ ) nM，髄液ピオプテリン  $10.1$  (正常  $7.9-25.8$ ) nM，髄液 BH4 65% といずれも正常範囲内だった。頭部 MRI では，頭頂葉，後頭葉，側頭葉に優位な脳萎縮 (左>右)，および大脳と橋の白質の変性が認められた。頸部 MRI では右 C3-C7，左 C4-C7 の各神経根が圧排され，C5-C6 で椎間板ヘルニアによる著明な脊柱管狭窄が認められた。神経伝導検査では上肢は正常範囲内であったが，下肢では波形が誘発されず，運動優位に遠位潜時の延長，伝導速度の低下，振幅の低下が認められた。体性感覚誘発電位は，上肢で正常範囲内であったが，下肢では誘発されなかった。脳血流 SPECT では両側前頭葉と基底核を除き脳全体で血流が低下し，特に両側頭頂葉，前頭葉内側から帯状回，後頭葉内側面で著明だった。なお，小脳半球と前頭葉背外側面では左右差がみられ，低下が右側優位だった。

**経過：**肢位により下肢の筋トーンが変化する点や膝関節を他動的に屈曲した際の抵抗が速度に依存しない点から，単なる痙性対麻痺ではなく，ジストニーの要素が混在していると考えた。ジストニーに対し，レボドパとカルビドパの合剤 (メネシット®  $100\text{mg}/\text{日}$ ) の投与を開始したところ，以前は他動的に大きな力を加えてもなかなか屈曲しなかった膝関節が，投与開始3日目頃より，軽い抵抗がありながらも容易に屈曲されるようになった。投与8日目より  $200\text{mg}$  に増量したところ，さらに筋トーン亢進が改善した。しかし，その後，レボドパの有効性を判定するためレボドパを中止したところ，その後も下肢筋トーンの増悪はみられず，その後も効果が

持続した。レボドパ投与を再開せず，外来にて経過観察中である。

## 考 察

本例は25歳から下肢痙縮が左右差を持って出現し，長年，家族歴がない痙性対麻痺とされていたが，ジストニーの要素があると考えられレボドパを投与したところ症状が軽快したことから，ドーパ反応性ジストニーが疑われた。ジストニーと痙性対麻痺は鑑別が困難であり，しばしば両者が混在していることがある。一般的には，膝関節を他動的に屈曲・伸展させたとき，関節の角度による抵抗の変化はみられず緩徐な運動でも強い抵抗があるのはジストニー，速い運動では抵抗が大きく緩徐な運動では抵抗が減るといった速度依存性の変化がみられるのは痙性麻痺として区別される<sup>1)</sup>。本例では姿勢でトーンに変化がみられ，他動的に膝関節を屈曲させた際一定した強い抵抗が認められたことからジストニーの要素が強いと考えられたが，腱反射の亢進も認められ，痙性の要素も混在し，rigospasticity と考えられた。32歳の時点では頸椎症はないことが確認されているが，現在は，体幹ジストニーと筋力低下による二次的な側弯・首下がりが原因と考えられる強い脊柱管狭窄を頸髄 MRI 上認め，痙性麻痺の一因となっていたと考えられる。レボドパ投与後には速度依存性，角度依存性の抵抗の変化が認められたことは，レボドパによりジストニーが軽減され痙性が顕在化したと考えられる。

ジストニーは種々の疾患で認められ，原因より一次性，二次性に分類される。二次性ジストニーの原因疾患は表1に示したが，本例では血液検査，画像所見からいずれも否定的と考えられた。一次性ジストニーは表2の疾患が現在挙げられており，その中でもレボドパが有効であるものはドーパ反応性ジストニーとして分類され，表3のような臨床的特徴を有す<sup>2)3)</sup>。

本例では，表3において，1. 比較的若年の発症，2. 下肢優位の症状，4. 下肢腱反射亢進，6. 徐々に全身に進行，9. レボドパに反応，の5点が合致しているが，高次脳機能障害が認められた点が非典型的で，その他の点に関しても今後経過観察を要すると思われる。

ジストニーの病因については，遺伝子異常に起因することが解明されつつあり，ドーパ反応性ジストニーの原因遺伝子は guanosine-5-triphosphate cyclohydrolase 1 (GTPCH1) の遺伝子，tyrosine hydrolase

表1 二次性ジストニーの原因疾患<sup>1)</sup>

薬剤による遅発性ジストニー
向精神薬：ドパミン受容体阻害性薬剤
抗不安薬：ブスピロン
抗うつ薬：選択的セロトニン再取り込み阻害剤
ドパミン作動薬：レボドパ, ドパミンアゴニスト
制吐薬：メトクロプラミド
抗てんかん薬：フェニトイン, カルバマゼピン, ガバペンチン
脳性麻痺
ウィルソン病
ミトコンドリア脳筋症
有棘赤血球症
Hallervorden Spatz 病
Fahr 病

表2 一次性ジストニーの遺伝形式と原因遺伝子<sup>1)</sup>

Class	Clinical Phenotype	Inheritance	Gene (Locus)
DYT1	Primary torsion dystonia	AD	Torsin A (9q34)
DYT2	Primary torsion dystonia	AR	NM (NM)
DYT3	Dystonia-parkinsonism	XR	NM (Xq13.1)
DYT4	Whispering dysphonia	AD	NM (NM)
DYT5	Dopa- responsive dystonia	AD	GTPCH-1 (14q22.1)
		AR	TH (11p15.5)
DYT6	Torsin dystonia, in adults	AD	NM (8p21)
DYT7	Familial cervical dystonia	AD	NM (18p)
DYT8	Paroxysmal dystonic choreoathetosis	AD	NM (2q33)
DYT9	Paroxysmal dyskinesia with spasticity	AD	NM (1p21)
DYT10	Paroxysmal kinesigenic dyskinesia	AD	NM (16p11-12)
DYT11	Myoclonus-dystonia	AD	$\epsilon$ -sarcoglycan (7q21)
DYT12	Dystonia-parkinsonism	AD	NM (19q13)
DYT13	Cranial-cervical-brachial	AD	NM (1p36)
DYT14	Dopa-responsive dystonia	AD	NM (14q13)
DYT15	Myoclonus-dystonia	AD	NM (18p11)

GTPCH1 : guanosine-5-triphosphate cyclohydrolase-1, NM : not mapped,

TH : tyrosine hydroxylase, AR : autosomal recessive, AD : autosomal dominant,

XR : X-linked recessive.

表3 古典的ドーパ反応性ジストニーの臨床的特徴<sup>2)</sup>

1. 発症は1～12歳が多く(平均6歳), 早期の運動発達は正常
2. ジストニーは典型的には一側下肢から始まり, 尖足により歩行障害を呈する
3. 後にいくつかのパーキンソンニズム症状が出現する(振戦は主に姿勢時振戦)
4. 下肢腱反射は亢進し, 足間代が認められることが多い
5. 日内変動は80%に認められ, その程度は様々である
6. ジストニーは徐々に進行し, 典型例では下肢優位の全身性となる
7. しばしば加齢/罹患期間とともに日内変動が小さくなる
8. 知能・認知機能は正常で小脳障害, 感覚障害, 自律神経障害は認めない
9. 少量 levodopa が著効し, その有効性が持続する
10. 脱炭酸酵素阻害剤の合剤を併用した際, 300～400mg/日以下の levodopa で最高の有効性が得られる
11. 最適量 levodopa の長期使用でも副作用が出現しない
12. 常染色体優生遺伝の DRD では女性に多い傾向がみられる

DRD : dopa-responsive dystonia.

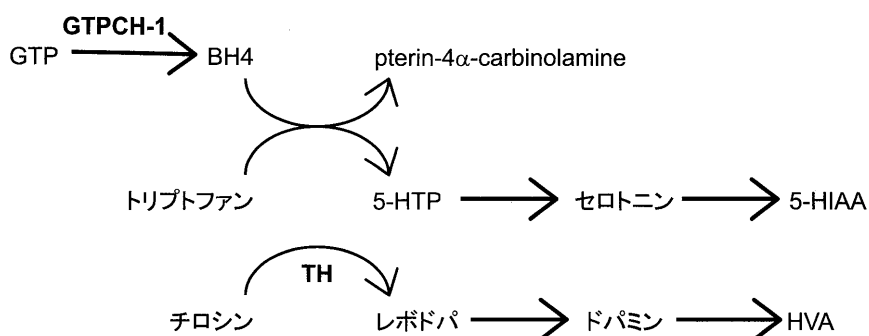


図 BH4を補酵素としたドパミン・セロトニン合成系路

GTPCH1はBH4合成の律速酵素である。BH4はレボドパの合成、セロトニンの生成に関与する補酵素である。THはBH4を補酵素としてチロシンからレボドパを生成する。GTPCH1異常では5-HIAAとHVAが低下し、TH異常ではHVAのみが低下する。またGTPCH異常では髄液ピオプテリン（脳内では大部分がBH4として存在）と髄液ネオプテリン（BH4合成系の中間産物）が低下する。

GTP: guanosine-5-triphosphate, GTPCH1: guanosine-5-triphosphate cyclo-hydrase-1, BH4: tetrahydrobiopterin, 5-HTP: 5-hydroxytryptophan, 5-HIAA: 5-hydroxy-3-indole acetic acid, TH: tyrosine hydrase, HVA: homovanillic acid.

表4 髄液ピオプテリン・ネオプテリン値による鑑別<sup>3)</sup>

	GTPCH1欠損症	TH欠損症	ARJP	本症例
ピオプテリン	減少	正常	減少	正常
ネオプテリン	減少	正常	正常	正常

GTPCH1: guanosine-5-triphosphate cyclohydrase-1, TH: tyrosine hydrase, ARJP: autosomal recessive juvenile parkinsonism.

(TH)の遺伝子、DYT14の原因遺伝子(未同定)の少なくとも3種類が知られている。本邦で有名な瀬川病は、優性遺伝でGTPCH1を原因遺伝子とするタイプに相当する。図に示すようにGTPCH1はBH4合成の律速酵素で、BH4はフェニルアラニン・チロシン分解およびレボドパの合成、セロトニンの前駆物質である5-hydroxytryptophan(5-HTP)の生成など、生体アミンの生成経路において中心的な役割を演じる補酵素である<sup>3,4)</sup>。THはBH4を補酵素としてチロシンからレボドパを生成する。5-HIAA、HVAはそれぞれセロトニン、レボドパの代謝産物であり、GTPCH1異常では両者が低下し、TH異常ではHVAのみが低下する<sup>3)</sup>。またGTPCH1異常では髄液ピオプテリン(脳内では大部分がBH4として存在)と髄液ネオプテリン(BH4合成系の中間産物)が低下していることから、表4に示したように、両者の測定により、臨床上鑑別困難なTH異常、若年性パーキンソニズム(ARJP)と鑑別可能である<sup>3)</sup>。

本例では血清・髄液のネオプテリン・ピオプテリン、GTPCH1遺伝子異常で低下するフェニルアラニ

ンやチロシン、5-HIAA、HVAがいずれも正常であることから、GTPCH1遺伝子異常の可能性は低いと考えられる。HVAが低下し、より重症の経過を辿るとされるTH欠損症も、HVAが正常であることから可能性は低いと考えられる。1家系のみ報告されているDYT14は常染色体優生遺伝であり、家族歴がない本例では否定的であるが、これらの遺伝子検索による確認を要する。

本例では、長年痙性対麻痺が疑われ対症療法にて経過観察されていたが、ジストニーに対しレボドパ投与を試みたところ、症状の改善が認められた。ドーパ反応性ジストニーは、表5に挙げるような他疾患として診断されている症例が多く<sup>4)</sup>、痙性麻痺とジストニーの鑑別が困難な場合は、レボドパ投与を試みるのも診断の手がかりとなりうる。

また、本例ではレボドパ中止後も症状の増悪がみられていない。特発性ジストニーでは中枢神経系の運動プログラムの異常があり、レボドパによるその正常なプログラムへのリセットが、ジストニー治療のメカニズムとして言われているが、本例でも同様

表5 ドーパ反応性ジストニーと誤診されやすい疾患<sup>3)</sup>


---

脳性麻痺
家族性痙性対麻痺
神経変性疾患による歩行障害
ヒステリー性障害による歩行障害
一次性体幹ジストニー
一次性足ジストニー
特発性局所性ジストニー；書痙，痙性斜頸
成人発症の特発性口部咬筋ジストニー

---

に運動プログラムがリセットされ正常化したため、レボドパ中止後も増悪しなかった可能性が示唆される。また、遺伝子に起因する代謝疾患でも短期間のレボドパ投与が長期の改善を惹起しうるのか、さらなる経過観察が必要である。

## 結 語

ジストニーと痙性麻痺の鑑別を要する症例に対しレボドパ投与を試みることは診断に有用である。

## 文 献

- 1) **Lebiedowska MK, Gaebler-Spira D, Buruns RS et al:** Biomechanic characteristics of patients with spastic and dystonic hypertonia in cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* **85**: 875-880, 2004
- 2) **Jan MM:** Misdiagnoses in children with dopa-responsive dystonia. *Pediatr Neurol* **31**: 298-303, 2004
- 3) **古川芳明:** ドーパ反応性ジストニー. *臨神経* **46**: 769-773, 2006
- 4) **Venna N, Sims KB, Grant PE:** Case 26-2006: A 19-year-old woman with difficulty walking. *N Engl J Med* **355**: 831-839, 2006
- 5) **ピエール・ロンド, 岩田 誠:** 劣性遺伝型ドーパ反応性ジストニー—ジストニーからパーキンソンニズムへ—. *神研の進歩* **44**: 653-658, 2000