

原 著

てんかんを伴う家族性振戦症の兄弟例
—神経生理学的検討—

東京女子医科大学脳神経センター神経内科

ヤマモト ケンジ オオサワ ミキオ シバタ コウイチ
山本 健詞・大澤美貴雄・柴田 興一
コバヤシ イツロウ タケミヤ トシコ マルヤマ ショウイチ
小林 逸郎・竹宮 敏子・丸山 勝一

(受付 平成元年2月13日)

Two Brothers of a Family with Heredofamilial Tremor Associated with
Epilepsy: Neurophysiological StudyKenji YAMAMOTO, Mikio OSAWA, Koichi SHIBATA, Itsuro KOBAYASHI,
Toshiko TAKEMIYA and Shoichi MARUYAMA

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College

Physiological study in two brothers of a family with tremor associated with generalized seizure were reported. This disorder was supposed to be inherited as an autosomal dominant. There were no abnormal neurological findings except for the tremor and the seizure. From the clinical viewpoint, there seemed to be a close relationship between the tremor and the seizure. Electroencephalogram showed paroxysmal discharges with marked photosensitivity. On the electromyogram, 9-10 Hz, postural tremor was noted in their upper extremities, which was enhanced during intentional postures. The amplitude of the P25-N33 of the somatosensory evoked potentials following the electrical stimulation of the median nerve and of the P100-N145 of the pattern-reversal visual evoked potentials were augmented. Electrical stimulation of the median nerve at the wrist elicited the long latency muscular response (C-reflex) from the thenar muscles at rest. Oral administration of valproic acid was able to effectively suppress the tremor as well as the seizure. β blocker was also effective for the tremor.

These findings indicated that there were increased excitability in the somatosensory and visual cortex and the enhanced transcortical long loop reflex which were, at least partially, responsible for both the tremor and the seizure. These possible pathophysiologies may resemble those of some type of myoclonus epilepsy.

緒 言

家族性振戦症は、本態性振戦に属し、常染色体優性遺伝を示し、原則として振戦以外の神経症候を欠如する。しかし従来、時に本症に合併する神経症候として、Parkinson病、遺伝性運動感覚ニューロパチー、痙性斜頸、種々のジストニーなどが報告されている¹⁾。更に、てんかんを合併する本症の報告はこれらより少なく、その病態生理についても未だ明らかにされていない²⁾⁻⁵⁾。今回、て

んかんを伴う家族性振戦症の兄弟例2例を検索する機会を得、本症の病態生理を考察する上で興味ある知見を得たのでここに報告する。

症 例

症例1：50歳、男性。

主訴：意識消失を伴う痙攣発作と手指のふるえ。

家族歴：本例の父方の祖母、伯母、姉、弟および妹にてんかんと振戦を認める(図1)。

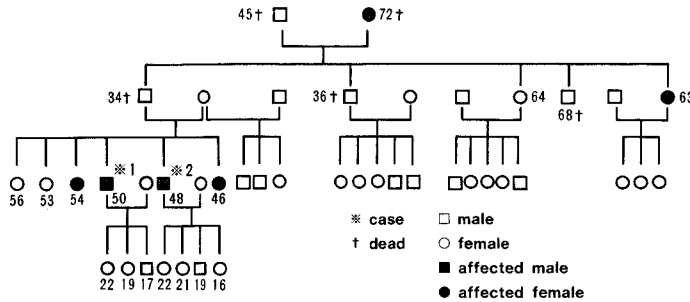


図1 本兄弟例の家系図

既往歴：小学生時代に数メートルの高さから落下し意識消失したことがある。

現病歴：32歳から手指のふるえが出現，このふるえは飲酒後に軽減した。35歳，仕事中突然，意識消失。36歳，手指のふるえが増強後，意識消失を伴う強直性痙攣発作がみられた。46歳，下肢，躯幹にもふるえが生じるようになった。50歳，足元を見て歩行中に目がちらつき，同様の発作が出現した。そのほか，砂利道を歩行中，電車から外を眺める時，急に明るい所に出る時，気分不快が感じられた。

現症：一般理学的所見に特記すべきことなし。神経学的所見としては，上肢優位に四肢，躯幹の姿勢時振戦を認めた。脳神経障害，筋力低下，筋トームス異常，感覚障害，協調運動障害および種々の反射異常を認めなかった。

検査成績：血算，一般生化学検査，甲状腺ホルモン，血中ピルビン酸，乳酸，および白血球ライゾーム酵素活性には異常はない。胸部 X 線上軽度の心拡大を認めたが，心電図は正常。頭部 CT および MRI では頭蓋内疾患を示唆するものではなく，脳血管撮影では軽度の動脈硬化所見以外に異常なし。脳波では，しばしば両側同期性に頭頂部，後頭部および後側頭部優位に孤立性ないしは数個連続して棘徐波結合が出現した（図2）。5~7Hzの間欠的光刺激で光ミオクロニー反応がみられた（図3）。水玉と線図形を用いた図形賦活では発作波が誘発されなかった。上肢の表面筋電図では，姿勢時に9~10Hzの律動的な群化放電が拮抗筋間で相反性に認められ，企図時に増強した（図4上）。脳波との同時記録では発作波と関連した筋放

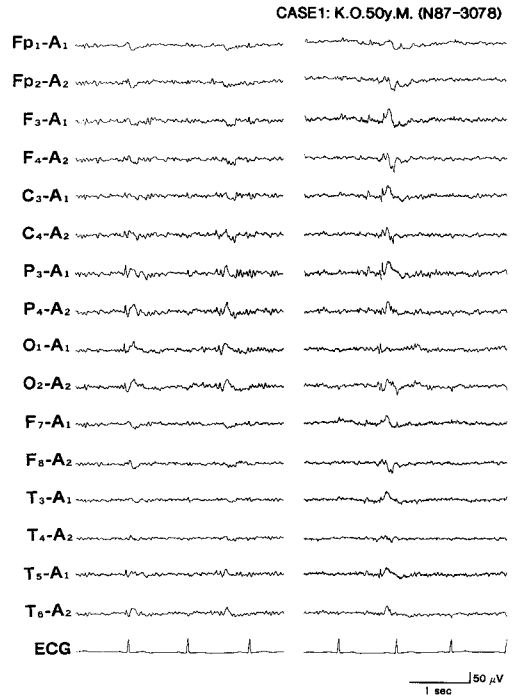


図2 症例1における安静閉眼覚醒時の脳波

電が認められなかった。正中神経手関節部刺激による体性感覚誘発脳電位(以下 SEP)では，P25とN33間の振幅が両側とも正常上限を越え，左刺激で21.6 μ V と正常値(平均値)の約10倍，右では8.8 μ V と約4倍であった(図5上)。図形反転視覚誘発脳電位(以下 VEP)では，全視野刺激によるP100とN145間の振幅が左右とも正常上限を越え，左で23.0 μ V と正常値(平均値)の約2.5倍，右で18.5 μ V と約2倍に増大していた(図6上)。正中神経手関節部の電気刺激により安静時にも母

CASE 1: K.O. 50y.M. (N87-3078)

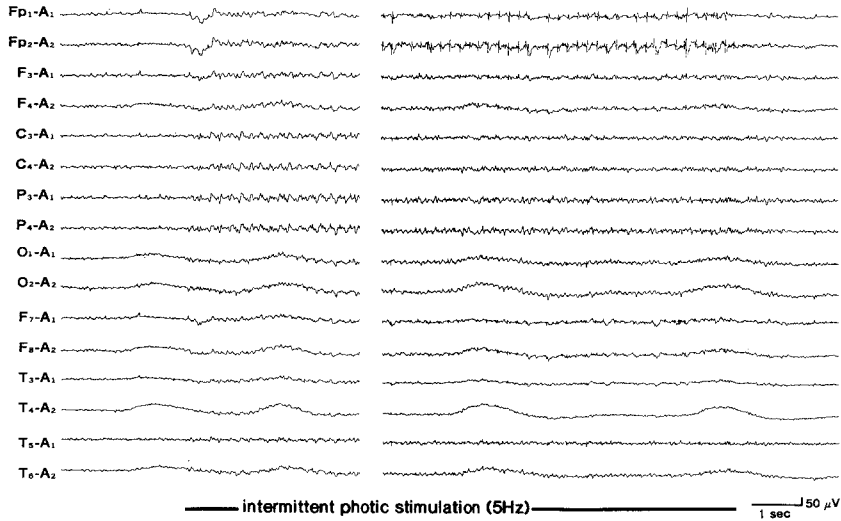


図3 症例1における間欠的光刺激による誘発脳波

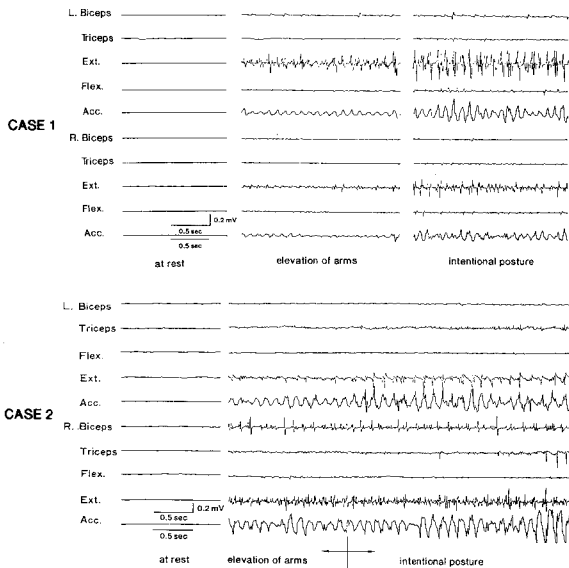


図4 安静時、姿勢時、企図時における上肢の表面筋電図

R : right, L : left, Biceps : biceps brachii, Triceps : triceps brachii, Ext : extensor carpi radialis, Flex : flexor carpi ulnaris, Acc : accelerometric recording

指球からの長潜時誘発筋放電(以下 C-reflex)が誘発された(図7上)。

治療としてバルプロ酸 1日800mg を経口投与

し、振戦の軽減と脳波上発作波と光ミオクロニー反応の消失を認めた(図8上)。

症例2 : 48歳, 症例1の弟。

主訴 : 意識消失発作と手指のふるえ。

既往歴 : 27歳, 頭部を打撲し数分間の逆行性健忘を生じた。38歳より高血圧のため降圧剤を服用。

現病歴 : 38歳, 全身の間代性痙攣, 以後時々めまい感が発作性に出現したが, 脳波に異常はなかった。45歳頃から飲酒により軽減する手指のふるえがみられた。同年, 体のふるえに続いて意識減損発作。47歳, 手のふるえと体の縮む感じの後, 咬舌を伴う意識消失。そのほか, 物を凝視する時, 木漏れ日の中を歩く時などに, 軽度の意識減損発作が生じた。

現症 : 一般理学的所見として血圧170/102 mmHg と高血圧を認めるほか, 異常なし。神経学的所見としては兄と同様の姿勢時振戦が認められた。

検査成績 : 一般検査成績では異常を認めない。脳波では発作波がびまん性, 両側同期性に認められ(図9), 間欠的光刺激により光痙攣反応が惹起された(図10)。上肢の表面筋電図では兄同様に姿勢時に拮抗筋間で相反性の律動的筋放電を認められ, 企図時に増強した(図4下)。SEPのP25と

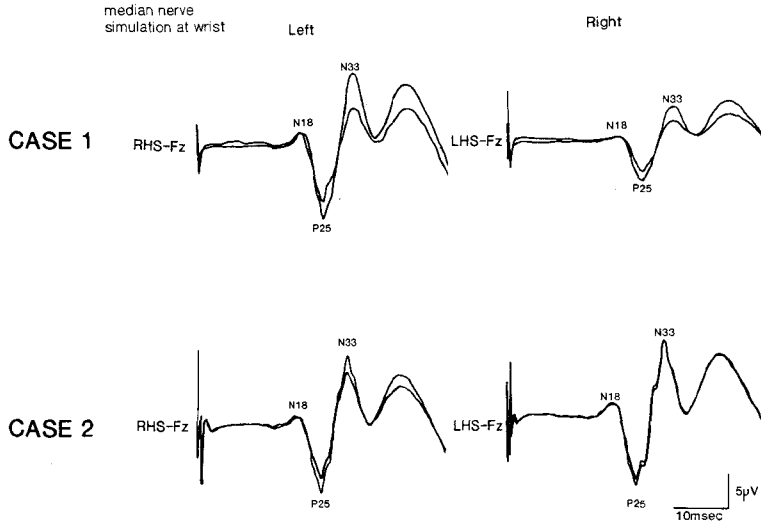


図5 正中神経手関節部刺激による体性感覚誘発脳電位
RHS: right hand sensory area, LHS: left hand sensory area

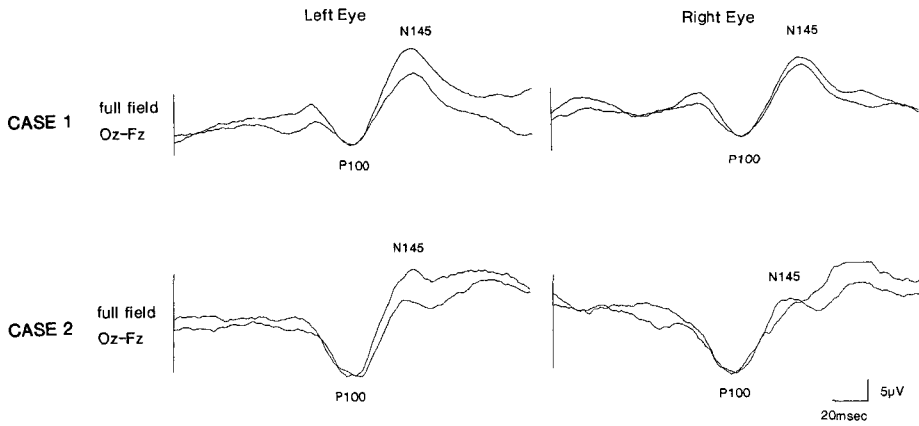


図6 図形反転視覚誘発脳電位
Oz: 正中線上, inion から5cm Cz 寄りの点, Fz: 正中線上, nasion から12cm Cz 寄りの点

N33間の振幅は左正中神経刺激で $20.0\mu\text{V}$ 、右では $21.2\mu\text{V}$ といずれも正常値(平均値)の約10倍に増大していた(図5下)。VEPのP100とN145間振幅も左で $25.5\mu\text{V}$ と正常値(平均値)の約3倍に、右で $17.5\mu\text{V}$ と約2倍に増大していた(図6下)。C-reflexが安静時にも母指球筋から誘発された(図7下)。

治療としてバルプロ酸 1日600mgを経口投与し、振戦の軽減と脳波上発作波の減少を認め、更に、 β 遮断薬である塩酸ブフェトロール 1日15mg

を追加投与して振戦の著明な改善を認めた(図8下)。

考 察

本兄弟例の振戦の特徴として、1) 姿勢時に出現し、表面筋電図上、拮抗筋間で相反性の9~10Hzの律動的筋放電が認められ、かつ企図時に増強すること、2) 飲酒により軽減すること、3) 症例2においては β 遮断薬が有効であったこと、4) 振戦とてんかんを除き、Parkinson症候、痴呆あるいは小脳失調など他の神経症候を認めないこと、

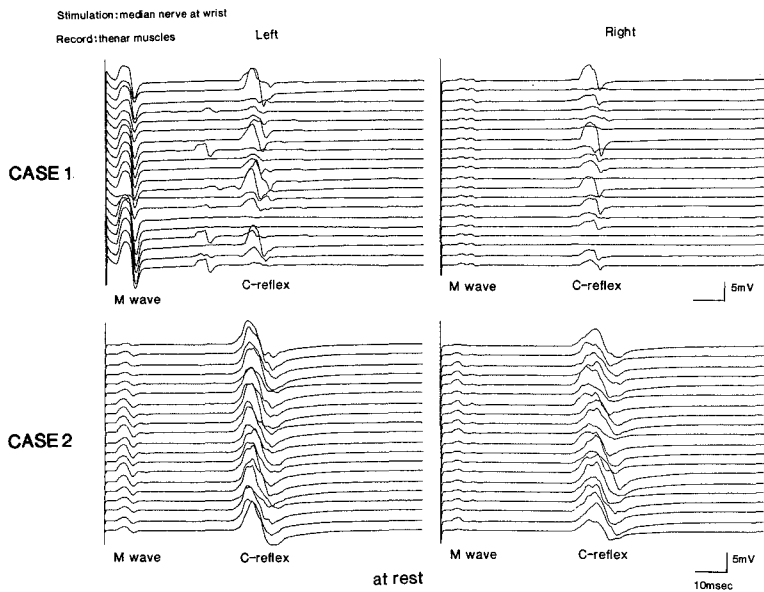


図7 正中神経手関節部の電気刺激による母指球からの安静時誘発筋電図

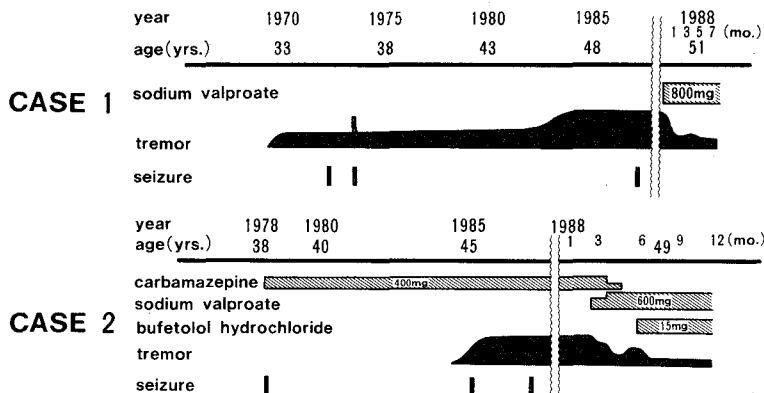


図8 臨床経過表

5) 家族歴より常染色体優性遺伝が推定されること, 6) 進行が緩徐であること, が挙げられる。この特徴は, てんかんを合併しない家族性振戦症のそれと一致する¹⁾。

一方, 1) 振戦の発症時期にほぼ一致して, てんかん発作をみるようになったこと, 2) てんかん発作の前に振戦の増強がみられたこと, 3) バルプロ酸投与により振戦とてんかんが共に改善を示したこと, 4) 家族内にもそれらの症状の合併を認めるものが多いこと, などからてんかんと振戦は偶然合併したのではなく, その発現には両者になら

かの共通因子が関与していると考えられる。家族性振戦症に精神病やてんかんが合併することは, 1887年 Dana²⁾以来指摘されているが, 本邦でもてんかんを合併する家族性振戦症の報告がいくつかみられ, 臨床像からこれらの合併は偶然ではなく1つの独立した症候群との見解が主体である^{3)~5)}。

また, 本症の特徴としていずれの報告も光過敏反応の存在を指摘しており, 工藤ら⁵⁾は本症の患者に高振幅 SEP, VEP を認めたと報告している。本兄弟例でも同様の所見が認められ, 更に安静時

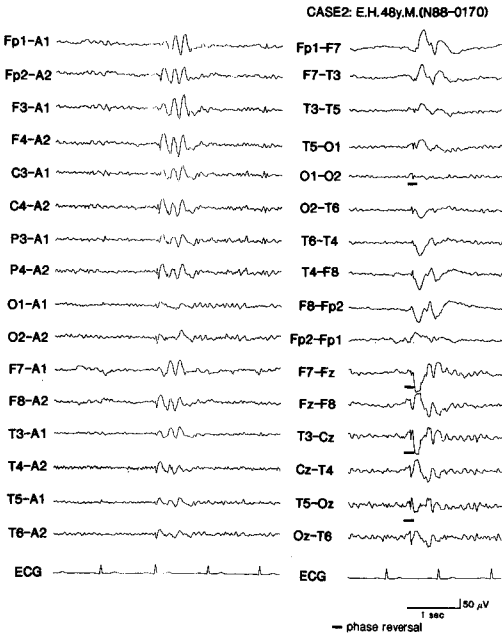


図9 症例2における安静閉眼覚醒時の脳波

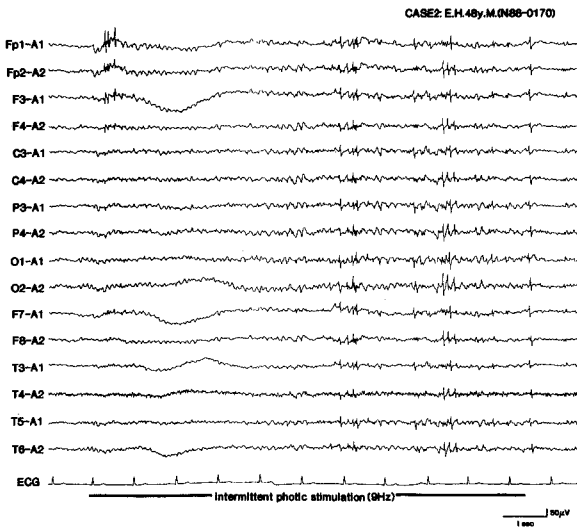


図10 症例2における間欠的光刺激による誘発脳波

に C-reflex が誘発されたことより、本症では大脳皮質の易興奮性と大脳皮質經由反射の亢進状態が示唆され、これらのでんかん発現への関与が推察される。一方、家族性振戦症の病態生理については不明であるが、Young¹⁾は、レンズ核や小脳から視床を經由して感覚運動皮質へ至る神経回路がそ

の発現に関与していると推定している。本症において認められた大脳皮質の易興奮性と大脳皮質經由反射の亢進状態は、この神経回路の少なくとも一部において促進性が亢進していることを示唆すると考えられる。

近年、てんかんを合併しない家族性振戦症の患者において長潜時誘発筋放電の亢進している場合と亢進していない場合とがあることが指摘されている⁶⁾が、前者のような症例は、てんかんを伴う家族性振戦症との境界に位置することが示唆される。また、てんかんを合併する家族性振戦症の家系において振戦のみを呈する例の中にも脳波上発作波を認めるとの報告⁴⁾や、臨床的にてんかんがみられない家族性振戦症の家系内にも脳波異常が認められるという報告⁷⁾もある。したがって、てんかんを伴わない家族性振戦症とこれを合併する家族性振戦症は連続する疾患スペクトル上にあると考えられ、てんかんと家族性振戦症の原因となる異常な遺伝子が近接して存在する可能性が示唆される。

一方、ミオクロームスを呈する疾患において本症と同様に、高振幅 SEP, VEP や C-reflex の亢進を伴うものがあり⁸⁾、ミオクロームスとてんかんを合併する症候群として進行性ミオクロームステんかんが知られている。本例の不随意運動は、その表面筋電図所見が拮抗筋間で相反性の律動性群化放電であることから振戦と診断され、拮抗筋間で同期性の非律動性群化放電を呈するミオクロームスとは鑑別される。また、この症候群にしばしば認められる痴呆、小脳失調、眼底異常、白血球ライソゾーム酵素活性異常、血中乳酸およびピルビン酸上昇も認められなかった。したがって、本症と一部類似した病態が推定されるこの症候群と本症とは明確に鑑別される。内藤ら⁹⁾は、優性遺伝を示すミオクロームステんかんの中に痴呆を合併せず、著しい進行性を呈さない症例が存在すると報告し、てんかんを伴う家族性振戦症がこの優性遺伝型ミオクロームステんかんの一亜型であるという考えを示した。本兄弟例における振戦は、症候上明らかにミオクロームスと区別され、またミオクロームスの合併は、観察し得た限りでは認め

られず、内藤らの症例とは異なる。しかし、本症と内藤らの症例においては、類似の病態が推定され、また遺伝形式、臨床経過も類似することから両者間の関連性については症例を重ね、今後更に検討を要すると考えられる。

結 論

1. てんかんを伴う家族性振戦症の兄弟例 2 症例を報告した。
2. その病態として、大脳皮質感覚領や視覚領における求心性刺激に対する易興奮性と大脳皮質経路反射の亢進状態が推測された。
3. 本症はミオクロヌスてんかんとは症候学的に異なるが、両者の病態生理学上の関連性については更に検討を要する。

文 献

- 1) **Young RR**: Essential-familial tremor. *In* Handbook of Clinical Neurology, 5 (49): Extrapryamidal Disorders (Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL ed.) pp565-581, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam (1986)
- 2) **Dana CL**: Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis. *Am J Med Sci* 94: 386-393, 1887
- 3) 高橋剛夫, 青木恭規, 和田豊治: 大発作を伴う家族性振戦症の 3 家系. *臨床神経* 9: 729-730, 1969
- 4) 分野正雄: てんかんを伴う遺伝性振戦症の 1 家系. *精神経誌* 77: 1-18, 1975
- 5) 工藤順子, 工藤達也, 山内俊雄: てんかんを伴う家族性振戦症の 7 家系. *臨床神経* 24: 1-8, 1984
- 6) **Deuschl G, Lucking CH, Schenck E**: Essential tremor: Electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 1435-1441, 1987
- 7) 榎村博康, 遠藤五郎, 小泉 明ほか: 家族性振戦症と思われる 1 例. *臨床神経* 10: 51-54, 1970
- 8) 柴崎 浩: ミオクロヌスに伴う脳電位. *神経進歩* 28: 802-813, 1984
- 9) 内藤明彦, 梶 鎮夫: 優性遺伝型ミオクロヌスてんかんの臨床像と病型分類. *精神経誌* 81: 571-586, 1979