

症例報告

著明な日内変動を呈するジストニアを主徴として5歳時に 発症した家族性若年性パーキンソニズムの1例

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

フルシヨウ ウタコ ヒラノ ユキコ ハヤシ キタミ
古荘 歌子・平野 幸子・林 北見

オオサワ マキコ フクヤマ ユキオ
大澤真木子・福山 幸夫

(受付 平成5年6月22日)

A Familial Case of Juvenile Parkinsonism Presenting with Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation at Age 5

Utako FURUSHO, Yukiko HIRANO, Kitami HAYASHI,
Makiko OSAWA and Yukio FUKUYAMA

Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)
Tokyo Women's Medical College

A female case of familial juvenile parkinsonism (JP) is reported. The clinical features, including onset at 5 years of age with unilateral pes equinovarus, were not incompatible with those of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD). The clinical course differed from that of HPD, however, in that hip and knee joint contractures had developed by the age of 9 years 8 months and resting tremor appeared early. Despite responsiveness to levodopa in the early period, the symptoms were progressive, and the dose of levodopa had to be increased. DOPA-induced side effects, such as wearing-off, on-off phenomenon and DOPA-induced dyskinesia developed after one year of treatment. Various other medications had no favorable effect. These features were compatible with those of JP, particularly of Yokochi's type 3.

Furthermore, her elder sister developed JP of Yokochi's type 1 at 23 years of age.

These sibling cases of type 1 and type 3 JP suggest the possibility that an abnormality regulated by the same gene may participate in the development of these two disorders as different phenotypes of the same gene.

緒言

若年に発症するパーキンソン病(PD),あるいはパーキンソニズムがジストニアを前景にして発症することのあること^{1)~4)}は知られている。横地¹⁾, Narabayashiら⁵⁾は40歳以前に発症した症例を若年性パーキンソニズム(JP)とし,臨床像から三つの型に分けている。横地の1,2型(Narabayashiの1aおよび1b型)は20~30歳台に発症し,古典的PDと同様の症状を有するが,第3型(Narabayashiの2型)は10歳台前半に発症し,ジスト

ニアを主徴としている。この第3型は,一部著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニー(HPD)^{6)~12)}と臨床的に類似点を持つ。

今回我々は5歳時ジストニーで発症し,当初はHPD様の臨床像を呈していたが,その後JPを示唆する経過およびJPの同胞発症をみたことより,家族性JPと診断するに至った。貴重な症例と思われたのでこの症例の診断をJPの中のどれに位置づけるか若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例：21歳，女性。

既往歴：妊娠中，周産期異常なし。乳児期および幼児期早期の精神運動発達に異常なし。

家族歴：両親に血族結婚なし。同胞は姉2名，9歳上の長女は原因不明の知的障害（23歳時IQ54，MA8y2m）を有し，19歳より右足を引きずるようになり，23歳時当院神経内科受診しJPと診断された。L-DOPAが著効し，現在も単剤で日常生活に支障の無い範囲での運動機能は保たれている。緩徐進行性で，横地1型のJPと考えられる。

現病歴：5歳頃から右足をかばうように歩く。6歳，右内反尖足が明らかになり，転び易くなった。歩行障害は睡眠によって改善を認めた。7歳，両側尖足位，姿勢保持障害，静止時振戦，右上肢運動障害が出現し，日内変動もあったが次第に進行し，8歳，臥床状態となった。9歳，当科第1回入院。この時の所見等は既に報告¹³⁾したので詳細を省く。

第1回入院時現症（1978年2月）：身長120cm（-1SD），体重22.2kg（-1SD），栄養状態良好で声は細く鼻声，顔貌は仮面様で，立位坐位不能，仰臥位での肢位は，両前腕回外位，右内反尖足，

母趾はBabinski肢位，股関節，膝関節は共に屈曲拘縮を呈していた（図1左）。言語障害はなく，脳神経系は眼底も含め正常。粗大筋力は下肢で低下，筋緊張は亢進し右半身優位の強剛痙縮を示し，上肢の運動は緩徐であった。また，静止時振戦を認めた。指鼻試験に異常はなかったが，変換運動は拙劣であった。症状に日内変動は殆ど認められなかった。深部腱反射は正常から軽度亢進を呈していた。表在反射正常。病的反射はWartenberg反射が右上肢に陽性他は陰性。知覚は正常。知能もWISCで言語性IQ119と正常であった。HPDを疑いL-DOPA投与開始し，9mg/kg/dayより漸増したが，2g/day（90mg/kg）でようやく歩行可能となった。しかし軽度の内反尖足と姿勢保持障害が残った（図1右）。L-DOPA服用開始約1年後（10歳）よりwearing-off現象が出現，その後on-off現象，更にdrug induced dyskinesiaが徐々に出現した。それに対しL-DOPA分割内服（最大11回/日），drug holidayの設定，抗コリン薬（アテン®）や，パーロデル®，シンメトレル®などの抗PD薬の併用や，抑うつ気分など精神症状に対しグラマリール®等を試みたが著明な持続的効果はなく症状は進行していった。さらに，20歳頃より症状増悪時全身性の疼痛が出現し，発作性の全身

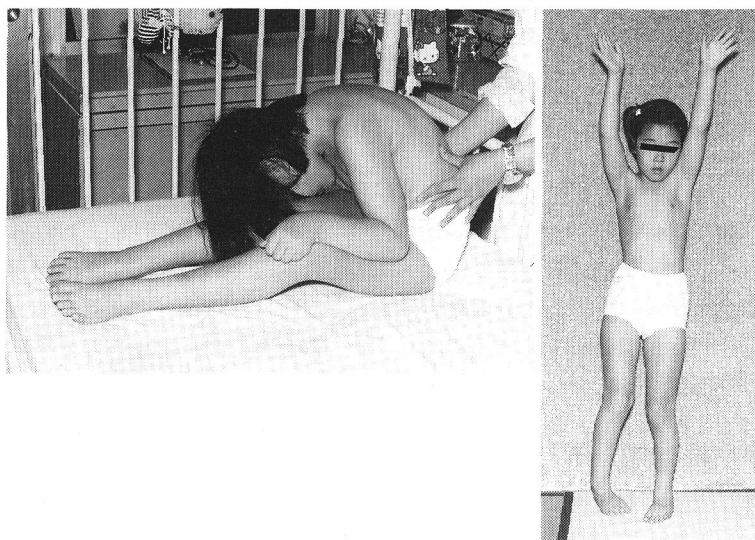


図1 左：9歳女児初診時，右：L-DOPA治療後

硬直を伴う無動状態の頻度も増加して日常生活が著しく制限されるようになり、21歳時再入院となった。

入院時現症（1990年4月）；身長155cm（+0.2SD），体重46kg（+1.0SD），意識清明，見当識良好，知能障害なし。理学的には特に異常を認めない。神経学的には，① L-DOPA 服用後の良好な状態では内反尖足傾向，歩行時下腿軽度内転位をみるが，突進現象，こきざみ歩行，すくみ足，姿勢異常，平衡機能障害は認められない。上下肢の筋緊張も正常に保たれている。不随意運動なく，深部反射は左右とも正常ないし軽度亢進，Babinski 反射陰性，小脳障害なし，gag reflex は陰性だが物を飲み込むことには支障なく，球麻痺症状は認めなかった。感覚および知覚障害もなかった。② L-DOPA の効果が消失した状態（off 状態）では右優位の四肢の強剛痙縮を認め，それに伴って右手指に姿勢時振戦を認めることもある。四肢の筋緊張は亢進すると全身性となる。開口制限はあるが，呼吸障害や嚥下障害はない。朝，覚醒時には動作の減少もしくは無動（akinesia）の状態を呈した。無動には筋強剛を伴うものと，伴わないものがあった。③ L-DOPA の血中濃度のピーク付近（on 状態）では静止時，運動時，姿勢時のいずれにおいても，主に四肢近位部，頸部，軀幹にミオクローヌス様不随意運動，四肢末梢に舞蹈病様運動を認

めることが多かった。日常生活においては筋強剛を伴うジストニーあるいはジスキネジーが L-DOPA の服薬後の L-DOPA の血中濃度とはほぼ相関して交互に1日数回出現していた。しかし次第に L-DOPA の血中濃度と関係なく筋強剛を伴うジストニーが優位に突発的増悪を反復するようになった。また，この運動障害と無関係に突発性の右肩背部から上肢にかけてと右下肢（膝より末梢）の激痛がやはり1日数回出現していた。また，この全身性の激痛に筋硬直および oculogyric crisis が伴うこともあった。23歳時，薬物療法には限界があるとして微小電極法を用いた定位脳手術により左側視床腹側核の電気凝固を施行したが，筋強剛の改善は一過性であった（図2）。

主要検査所見：血液生化学，銅，セルロプラスミン等の血清学的検査，髄液検査，脳波，末梢神経伝導速度，針筋電図，短潜時体性感覚誘発電位等はすべて正常であった。頭部 CT（図3）および MRI（1990年5月）では軽度脳萎縮，Verga 腔および側脳室の軽度拡大がある。経時的にみると，側脳室拡大は徐々に進行傾向がみられた。カテコラミンでは髄液中 HVA が9歳時14ng/ml（正常値30~70ng/ml）と低値を示していたが，21歳時は67.5ng/mlであった。終夜睡眠ポリグラフ法では正常パターンを示したが，左右差があり，1~2期および REM 期での筋攀縮の出現率が右側で減

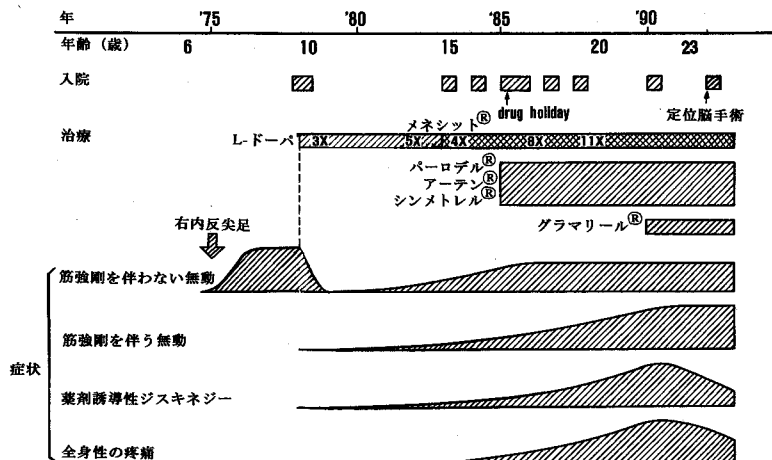


図2 臨床および治療経過

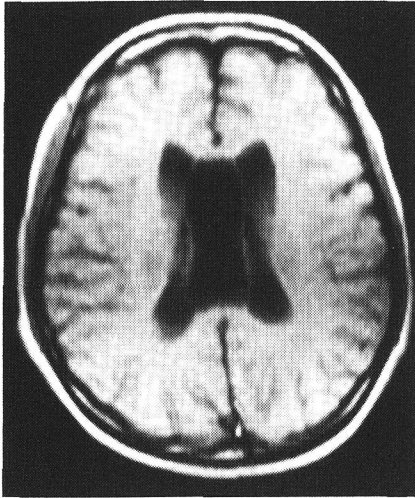


図3 頭部CT所見(21歳時)
Verga腔および側脳室の軽度拡大がみられる。

少していた(図4)。

考 案

PD^{14)~17)}は、四肢の静止時振戦と筋固縮、寡動・無動、姿勢障害を4大主徴とし、緩慢に進行、増

悪し、日常動作を障害し、最終的には臥床状態に陥り死亡する原因不明の脳の変性疾患である。多くは50歳台以降に発症するが、まれに40歳以前に発病する場合がある。

横地¹⁾は40歳以前に発症した症例をJPとして臨床像から3つの型に分け、その特徴を論じている。その1型は古典的PDと臨床症状に相違がないが、20~30歳代に発症し、L-DOPAの効果が極めて著しい点がPDと異なる。2型は臨床的に1型とほぼ同じであるが、L-DOPAの効果はそれほど強くない。これに対し3型は、発症年齢が、10歳台前半と極端に低く、緩慢な経過をとるが、特異な起立、歩行障害を主徴とし、内反足または内反尖足の合併など、ジストニーを主徴とすることが多い。L-DOPAの効果は1型と3型では著明、2型はそれほどでもないが、全例早期にL-DOPAの副作用が出現しやすい。

一方、瀬川^{6)~12)}は、症状が昼から夕方にかけて増悪し、睡眠をとったあと朝には著明に改善することを特徴とし、比較的少量(7~20mg/kg/日)の

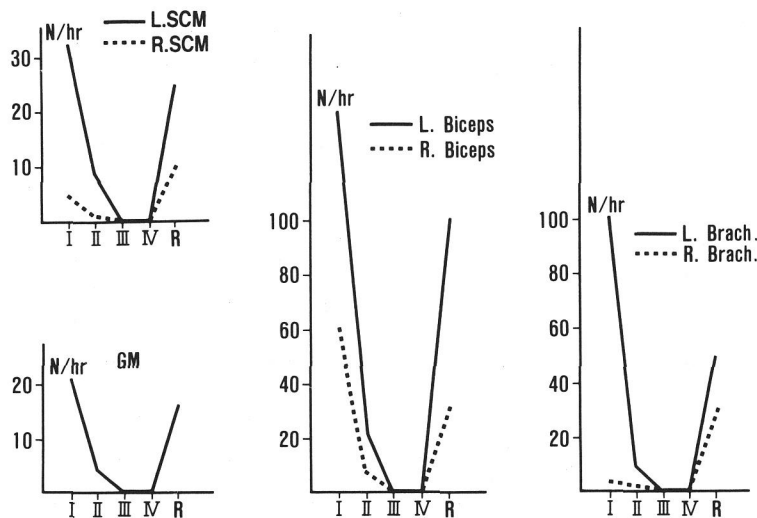


図4 L-DOPA使用(21歳時)終夜睡眠中の体動

正常パターンを示したが、左右差があり、1~2期およびREM期での筋攣縮の出現率が右側で減少している。

横軸：睡眠段階、縦軸：各睡眠段階1時間当たりの体動数、GM：gross movement, TM：twitch movement, L. SCM：左胸鎖乳突筋、R. SCM：右胸鎖乳突筋、L. Biceps：左上腕二頭筋、R. Biceps：右上腕二頭筋、L. Brach.：左上腕橈骨筋、R. Brach.：右上腕橈骨筋。

L-DOPA 単剤により完全に症状が消失、またその効果は増量することなく持続し、副作用の出現をみないジストニーを HPD として報告している。

ここに報告した症例の病態は、著明な日内変動、ジストニーを主徴とすること、および初期のみではあるが L-DOPA が著効を呈したといった特徴により、印象としては HPD に類似している。しかしその後の経過、特に L-DOPA に対する反応は JP の特徴を持つ。そこで患児の症状を HPD および JP, PD, 捻転ジストニー-torsion dystonia (TD) と比較し¹⁸⁾¹⁹⁾、その相異点を検討した。

PD の主症状である無動、筋強直、振戦、姿勢反射異常を本例についてみると、まず無動に関して、患児では動作の開始遅延は余り認められず、筋緊張亢進による上肢運動速度遅延が主であり、この点 PD, HPD に類似する。

次に筋緊張亢進に関して、患児では上下肢の筋剛痙縮が著明であった。上肢のそれは PD に比し変動があるものの、かなり持続性、膠性に認められている。L-DOPA による改善はまず筋強剛とともに無動にみられ、やや遅れて腱反射亢進が改善している。睡眠後の改善は主に筋強剛についてみられた。また腱反射は筋強剛の強い側（9歳初診時は左上肢および右下肢、21歳時は右上下肢）で亢進し、筋強剛の程度と初期には平行、その後は筋強剛がやや優位となった。PD では腱反射亢進はみられず、TD では筋強剛は恒常的でなく不定であり、表面筋電図パターン¹³⁾も患児と異なる。HPD における筋強剛は長期経過例の下肢には膠性としてみられるが、上肢にはあっても軽度で2、3回の伸展ですぐ消失し、繰り返し行くと、むしろ筋緊張低下を示すことがあり、ジストニーの特徴を呈する。この点本症例の筋緊張亢進は、腱反射亢進を伴う点を除けば PD に近いといえる。次に振戦に関しては初発時、静止振戦が全身性にみられた（21歳時は手指先に軽度認められるのみ）、筋電図上11~14Hz、相反性で臨床上筋強剛との程度、消長と平行し、L-DOPA により完全に消退し、また睡眠中は消失した。また、歯車強剛は12~14 Hz であり、PD の4~6Hz の静止振戦とは区別できるが、本例では筋伸張に誘発されたクローヌス

との区別が不可能であり、PD の歯車強剛とは異なる機序によるのかもしれない。TD の振戦は運動時、姿勢時にみられるもので、安静時にはみられない。PD では3~7Hz、また L-DOPA 使用後も筋強剛程には著明な改善を示さない。HPD における主症状は姿勢時振戦であり、また、未治療例では10歳以降、多くは30歳台にみられる。柳沢ら²⁰⁾が記載した L-DOPA が著効を呈した淡蒼球姿勢を伴うパーキンソニズム同胞例（横地3型の症例、即ちジストニー型 JP）の振戦は11~15Hz の運動時振戦であった。従って本例の振戦はこのどれにも該当しない特徴を持っていると言える。

最後に姿勢反射異常について、本例の異常姿勢は淡蒼球姿勢に類似している。立ち直り反射障害などの平衡障害に躯幹の捻転ジストニーはほとんど認められず、TD よりは HPD の特徴を持つ。歩行は(1)歩行時の手の振りの乏しさなど協調運動障害は認められる。(2)歩行障害としては、突進現象、こきざみ歩行、加速歩行が初期には明らかであったが、21歳時には目立たなくなったが、まれに frozen gait をみることもあった。これらは PD には認められるが HPD には認められない。

本例の場合は、発症初期は HPD 類似であるが、静止振戦および frozen gait 等の PD 様症状があり、さらに L-DOPA に反応したが、大量を要し、また姿勢障害が残存しており、発症後まもなく HPD とは違った特徴を呈している（表）。L-DOPA の効果が早期に減弱し、また副作用の早期出現があることより JP（横地3型）により近似の病態と考えられるが、振戦の特徴に差があり、同胞に JP1型をみる点は注目される。

また、本例にみられる発作性の疼痛に関しては、明らかな理学的異常所見が得られず、原因は定かではない。原ら²¹⁾は、PD に見られた painful dystonic foot response の臨床的解析を報告しているが、疼痛の出現が L-DOPA の血中濃度の低い時期に起こりやすいこと等、この症例と一致する部分もあり、本例の疼痛にもパーキンソニズムと同様の病態が関与している可能性は否定できない。しかし、本例では L-DOPA 投与後予想される DOPA 血中濃度と一致しない疼痛の発現もあり、

表 Juvenile parkinsonism(横地の3型)と hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation および患児の臨床像の比較(瀬川¹²⁾より引用)

臨床的特徴 (症例数)	JPD(横地の3型) (8例)	HPD (14例)	患児
発症年齢(歳)	11.88±4.26	5.25±2.5	5
性差(女:男)	男性優位(1:7)	女性優位(11:3)	女性
家族発症	4/8(50%) 同胞発症多い	8/13(57%) 継代発症多い	同胞発症
初発症状	歩行障害, 易疲労性 内反尖足	歩行障害, 下肢ジストニー	歩行障害, 内反尖足 下肢ジストニー
臨床所見			
ジストニー	++	++	++
振戦	—または± (姿勢>静止)	年長, 特に30歳以降 (姿勢)8~10Hz	+ (静止)
錐体路徴候	+	—	±
左右差	+	+	+
日内変動	—または+	++	+より—へ
進行性	緩徐	緩徐, 後に非進行性	緩徐
L-DOPA の効果	著効	著効	有効
L-DOPA 誘導性 ジスキネジー	+	—	+

これには心因的要素も加わるものと考えられる。oculogyric crisis は、患児の場合、20歳前後から出現した。発作は全身の硬直と疼痛を伴って突然起こる。発作は両眼球は上転し、頸部は伸展位、20~60分間持続し、その間意識障害を伴うこともある。セルシン、サイレース等の鎮静剤静注による睡眠により発作は消失した。疲労時や精神緊張時に起こり易い傾向があった。古本ら²²⁾は oculogyric crisis で初発した JP 類似症例を報告している。本例で L-DOPA は PD 症状には有効、oculogyric crisis には無効であり、L-DOPA に対する反応性に解離がみられたことから、oculogyric crisis には異なる発現機序の関与している可能性が考えられる。

これらの病態より想像される病変部位としては、L-DOPA がある程度の効果を示したことおよび軸捻転がみられなかったことから黒質線条体ドーパミン神経系が考えられ、症状の発現には淡蒼球を含む大脳基底核の関与が考えられる。左側視床腹側核電気凝固療法が筋強剛、ジストニーに対して無効であったことは、これらの症状発現に淡蒼球よりの下行路、つまり視床を介さない系の関与が考えられる。また、手術と反対側でジスキ

ネジーがなお残存していることは本例のジスキネジーが PD にみるものと異なる病態を有する可能性および心因の関与が考えられる。また oculogyric crisis の出現には早期の L-DOPA 誘導性ジスキネジーの出現と同様に、ドーパミン欠乏に基因した後シナプス過敏性の存在が考えられる⁴⁾。更に L-DOPA 分割服用や drug holiday, agonist の併用にては効果のないことから、一部の受容器には代償機能が働かない器質的障害も存在していると思われる。

一方、HPD の主病変は黒質線条体ドーパミン系 (NS-DA) 神経終末部にあり、同部の tyrosine hydroxylase 活性—容量の減少が原因と考えられており、L-DOPA が著効し、その効果が持続し、副作用を呈さないのは、NS-DA 神経に器質的病変がなく、DA の後シナプス受容器や前シナプス受容器にも異常の存在しないことが考えられる。

本例では姉が類似の症状を持ち、家族性あるいは遺伝性素因の存在が予想される。PD の家系内発症頻度は、報告によりまちまちであり、Kurland²³⁾によれば16%、Mjonesら²⁴⁾によれば41%という。特に若年発症例には家族性発症の頻度が高いとされている²⁵⁾。パーキンソンニズムに遺

伝性素因はないとする報告²⁶⁾もあるが、JPでは家族発症が多く、横地ら^{26)~28)}、Martin²⁹⁾は、同胞再発率は発症者の発症年齢が若い程高いことを報告している。その遺伝形式については、Kehrer³⁰⁾、Allan³¹⁾により単因子遺伝が疑われ、その後Mjones²⁴⁾により不規則優性遺伝と考えられたが、近藤³²⁾³³⁾は、多因子遺伝、すなわち多数の遺伝子(体質)と、多数の環境因子の総合力作用で形成され、それが発病への傾向を増しそれがある程度に達したとき症状を現すものと仮定している。しかし、浸透性の低い常染色体優性遺伝^{34)~36)}によるもの、常染色体劣性遺伝³⁷⁾³⁸⁾とする報告もある。これらがそれぞれ別の病型によるものか否かは、今後の家族歴の検討、特に不全型の検索が必要であり、臨床症状、生化学的検索、特に脳内モノアミンの動態に関する検討および病理所見の集積が必要である。

一方HPDの遺伝形式に関しては現在常染色体優性遺伝と考えられている¹²⁾。同様の症状を呈するが、劣性遺伝を疑わせる遺伝形式をとるものがある。これらの病態は長期的にみるとJPに移行している⁴³⁾。優性遺伝と劣性遺伝とは病態上差があり、遺伝形式の確立はHPDおよび類縁疾患の病態解明上でも重要であると考えられる。

Yamamuraら³⁾およびSunoharaら⁴⁾は、20歳台に発症、日内変動を呈するジストニー・パーキンソンズを報告している。これらには同胞発症例が多く、L-DOPAが有効、かつ、著明な副作用がみられず、また、女性優位を示しHPDの遅発例である可能性もあるが、PD様静止時振戦を認めること、運動による疲労現象の著明なことで異なる。また、Yamamuraら³⁾の男性同胞例は、後に、L-DOPAの効果が減弱し、症状の進行が認められた例があり、HPDと異なる病態を持つ可能性が示唆される。

氏家ら³⁹⁾はJP(横地3型)とHPDを同胞内に持つ症例を経験している。両親は血族結婚。兄が12.5歳時、両下肢静止時振戦、左下肢ジストニー、左内反足で発症し、15歳より上肢振戦、筋強剛が出現。日内変動なし。L-DOPAが著効するも16歳よりwearing off、18歳よりon-off現象、drug

induced dyskinesia等その副作用が出現しており、JP(横地3型)と診断されている。また、同胞弟は、8歳時、左足の内反尖足、右への側弯、下肢のジストニーで発症。日内変動あり。16歳時緊張時上肢姿勢振戦、右内反足出現。17歳よりL-DOPA投与開始し有効であったが、23歳時に事故で永眠されており、病型の確証は得られていない。

石川ら⁴⁰⁾は、両親のいとこ婚を認め、同胞3名中上2名男性に同型のJP(横地3型)を認めた例を報告している。

横地のJPは、病理学的に、①PDと同じもの、②Lewy小体を欠如するもの、③黒質の成熟過程での問題を示唆するもの、の3型があり⁴²⁾、山村ら、石川らの例は③に相当すると考えられるが、これには病態の年齢依存性を考慮する必要があると思われる。

本症例は女性であり、横地3型の中でも極めて若年で発症している。視床発達過程での発症であり、10歳以前では視床が機能的に未成熟であり、視床を介して発現する徴候が現われなかったと考えれば、本例は横地1型の早期発症例と考えることが妥当といえる。これを横地3型とすれば、家系内にJPの横地1型、3型と異なる型を持っていることとなり、両者の疾患としての独立性や遺伝学的背景を知る上で大変示唆に富む症例と思われる。

本論文を、福山幸夫教授御定年記念論文としてここに捧げます。

文 献

- 1) 横地正之: 若年性パーキンソン病—その1 臨床側面. 神経進歩 23: 1060-1073, 1979
- 2) Hunt JR: Progressive atrophy of globus pallidus (Primary atrophy of pallidal system). Brain 40: 50-148, 1917
- 3) Yamamura Y, Sobue I, Ando K: Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms. Neurology 23: 239-244, 1973
- 4) Sunohara N, Mano Y, Ando K: Idiopathic dystonia—Parkinsonism with marked diurnal fluctuation of symptoms. Ann Neurol 17: 39-45, 1985

- 5) **Narabayashi H, Yokochi M, Izuma R**: Juvenile parkinsonism. *Handbook Clin Neurol* 5: 153-165, 1986
- 6) 瀬川昌也, 近江一彦, 伊東 繁: L-DOPA が著効した小児脳基底核疾患—著明な日内変動を呈する遺伝性進行性脳基底核疾患. *治療* 24: 667-672, 1972
- 7) **Segawa M, Hqsaka A, Miyagawa F**: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14: 215-233, 1976
- 8) 瀬川昌也: 著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア. *神経進歩* 25: 73-81, 1981
- 9) **Segawa M, Nomura Y, Kase M**: Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. *Handbook Clin Neurol* 49: 529-539, 1986
- 10) 瀬川昌也: 著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア. *Pharma Medica* 7: 171-183, 1989
- 11) 瀬川昌也: 著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア. *Ann Rev 神経* 15: 311-322, 1989
- 12) 瀬川昌也: 著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア. *小児医学の進歩* 91B: 143-165, 1991
- 13) 平沢邦夫, 落合幸子, 福山幸夫: 著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニアの2例. *日小児会誌* 88: 708-713, 1984
- 14) 平山恵造: *臨床神経内科学*. pp328-334, 南山堂, 東京 (1989)
- 15) 平山恵造: *神経症候学*. 文光堂, 東京 (1987)
- 16) 柳澤信夫: パーキンソン病. *治療学* 3: 248-253, 1989
- 17) 橋本博太郎: *パーキンソン病*. メディカルビュー社, 東京 (1990)
- 18) 瀬川昌也: 若年性パーキンソニズム. *新小児科学大系13C*, (小林 登, 多田哲也, 藪内百治 責編), pp294-300, 中山書店, 東京 (1980)
- 19) 柳澤信夫: ジストニーの病態生理と診断上の問題点. *神経進歩* 34: 993-1002, 1990
- 20) 柳澤信夫, 相沢愛之: 若年性パーキンソン病の病態の比較—振戦について—. *文部省重点領域研究・運動系の分子生物機構班会議*: 1987
- 21) 原 一, 若山吉弘, 川瀬 讓: Parkinson 病患者に見られた painful dystonic foot response の臨床的解析. *臨神経* 29: 1101-1105, 1989
- 22) 古本英晴, 北野邦孝, 王 徳生: Oculogyric crisis を初発症状とした若年性 Parkinson 病類似症例. *臨神経* 10: 1287-1289, 1989
- 23) **Kurland LT**: Epidemiology, incidence, geographic distribution, genetic considerations (of parkinsonism): *In Pathogenesis and Treatment of Parkinsonism: Sixth Annual Scientific Meeting of the Huston Neurological Society*, pp5-49, 1958
- 24) **Mjones H**: Paralysis agitans; a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr* 54: 1-195, 1949
- 25) **Willige H**: Uber Paralysis Agitans im jugentlichen Alter. *Gesamte Neurol Psychiatr* 4: 520, 1911
- 26) **Duvoisin R, Yahr C**: Encephalitis and parkinsonism. *Arch Neurol* 12: 227-239, 1965
- 27) 横地正之: Parkinsonism と L-DOPA 治療上の問題点. *臨床神経* 16: 871-873, 1976
- 28) 横地正之: L-DOPA 療法. 年齢別効果—若年発症例の特異性について. 「パーキンソン病—病態生理と治療法」(加瀬正夫, 安藤一也 編), pp181-192, 金原出版, 東京 (1978)
- 29) **Martin WE, Young WI, Anderson VE**: Parkinson's disease. A genetic study. *Brain* 96: 495-506, 1973
- 30) **Kehrer F**: Der Ursachenkreis ses Parkinsonismus (Erblichkeit, Trauma, Syphilis). *Arch Psychiatr Nervenkr* 91: 187-268, 1930
- 31) **Allan W**: Inheritance of the shaking palsy. *Arch Intern Med* 60: 424-436, 1937
- 32) 近藤喜代太郎: Parkinson 病の遺伝. *神経進歩* 16: 1054-1060, 1972
- 33) 近藤喜代太郎: 集団レベルでみた Parkinson 病—病因解明への1つの道. *内科* 40: 11-16, 1977
- 34) **Martin WE, Resch JA, Baker AB**: Juvenile parkinsonism. *Arch Neurol* 25: 494-500, 1971
- 35) 山角 司, 小関 道, 安部完市: 若年にして発症した震蕩麻痺例とその家系について. *日医会誌* 39: 457-459, 1958
- 36) 松本圭蔵, 大本堯史, 難波真平: 若年者にみられた振戦麻痺の3例. *臨床神経* 10: 578-584, 1970
- 37) 那須弘之, 青山達也, 森定 締: 1家系に発生せる青年性振戦麻痺の4例. *精神神経誌* 60: 178-186, 1958
- 38) 上田英雄, 伊藤 清, 雨宮 清: 家族性若年性振戦麻痺について. *精神神経誌* 59: 1207-1213, 1957
- 39) 氏家 寛, 中島 誠, 黒田重利: 若年性パーキンソン病 dystonia 型(横地3型)と Hereditary progressive dystonia (瀬川) の兄弟例. *臨神経* 29: 890-894, 1989
- 40) 石川 厚, 宮武 正: 若年性パーキンソニズムの病態生理—常染色体劣性遺伝形式を示す病型を中心に—. *神精薬理* 7: 809-915, 1985
- 41) **Grossman AR**: A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Movement Disorder* 5: 100-108, 1990
- 42) 横地正之: 若年性パーキンソニズム. *内科* 5: 877-822, 1989
- 43) **Nomura Y, Segawa M**: Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation. pp73-96, The Parthenon Publishing Group, New Jersey (1993)