

## 痴呆, すくみ足, 著明な日内変動, 前頭葉萎縮を示す 家族性パーキンソン症候群の1家系

湯浅龍彦 西宮 仁 吉野 英

**要旨** 父親とその息子2人に発症したパーキンソン症候群の家族例を報告した。本家系の特徴は高齢発症, すくみ足, 著明な日内変動, 痴呆を呈し, 抗パ剤の効果は認めたがわずかであった。薬剤に対しては wearing-off が著明で, 脳の画像では, 前頭葉の萎縮が示された。

近年欧米と本邦にて家族性パーキンソン病あるいは, 家族性パーキンソン症候群の事例が報告され注目されている。本家系は若年パーキンソン病は否定されるが, 家族性 diffuse Lewy body 病, 17番染色体に連鎖する前頭葉性痴呆, また, ballooned neuron を呈するいまだ帰属のはっきりしない特殊な疾患などが問題となる。

(キーワード: 家族性パーキンソン症候群, すくみ足, 日内変動, 痴呆, 前頭葉萎縮)

A FAMILIAL PARKINSONISM PRESENTING WITH DEMENTIA, FREEZING  
GAIT, MARKED WEARING OFF PHENOMENON, AND FRONTAL ATROPHY

Tatsuhiko YUASA, Jin NISHIMIYA and Hide YOSHINO

In this report we present a family with late onset of parkinsonism, characterized by clinical features of freezing gait, wearing-off phenomenon, dementia, and frontal lobe atrophy. The father was said to have the same disease as his sons who showed Parkinson's symptoms starting at late 60's. Anti-Parkinson's drugs showed an improvement in their Parkinsonian symptoms, but only to a slight degree. A marked wearing-off phenomenon followed after the combination therapy of several anti-Parkinsonian drugs.

In recent years hereditary cases of Parkinson's disease and/or parkinsonisms drew attention in conjunction with gene mutations, and the Parkinson-related proteins,  $\alpha$ -synuclein and the Parkin, were found to be related to chromosome 4q in one of the autosomal dominant types of parkinsonism, and to chromosome 6q 25-27 in autosomal recessive juvenile parkinsonism, respectively. Although most of the cases of familial parkinsonism including familial cases of diffuse Lewy body disease are unknown etiology yet, a peculiar cases with ballooned neurons were reported by Mizutani with 17-chromosome linked parkinsonism and frontotemporal dementia.

The cases presented here are such one of familial cases as yet to be determined the etiology, but from a clinical point of view we suspected this family to have parkinsonism of the type described by Mizutani.

(Key Words : familial parkinsonism, freezing gait, wearing-off, dementia, frontal lobe atrophy)

---

国立精神・神経センター国府台病院 National Center of Neurology & Psychiatry, Kohnodai Hospital  
神経内科部長

Address for reprints : Tatsuhiko Yuasa, Department of Neurology, National Center of Neurology  
& Psychiatry, Kohnodai Hospital, 1-7-1, Kohnodai, Ichikawa City, Chiba, 272-0827 JAPAN

Received July 12, 1999

Accepted August 20, 1999

パーキンソン病は神経の変性疾患の中では有病率のもっとも高い疾患である。振戦、固縮、無動などの特徴的な症状があって、抗パーキンソン病薬が有効であれば診断は容易である。近年家族性パーキンソニズムの中から疾患に関連した遺伝子異常が見つかり、それらがコードする蛋白の機能異常が論議されるようになってきている。染色体4番に連鎖するギリシャ系の家族性パーキンソニズムでは  $\alpha$ -synuclein 遺伝子の異常が指摘され、また、わが国で発見された常染色体性劣性遺伝性若年パーキンソニズムでは染色体6番にコードされる Parkin 遺伝子異常が発見され注目を集めている。そして分子遺伝学の進歩により、パーキンソン病に関する概念が大きく変貌しようとしている。

ここに提示する症例は、すくみ足、前頭葉萎縮をきたし、痴呆も加わった特殊な家族性パーキンソン病ないしパーキンソン病症候群である。抗パーキンソン薬は一定の効果を示すものの、著しい日内変動を呈し薬剤治療に抵抗性である。本稿では本家系症例の臨床を提示し、鑑別診断について論ずる。

### 症 例

症例1：M.H. 72歳男性（NCNP 国府台 9-2792）

主訴：歩行障害

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：父と弟に類症あり（Fig. 1）

現病歴：平成4年暮（65歳）頃から軽度の手のフルエ、動作緩慢、歩行障害で発症。平成5年秋に当科外来を受診し、軽度の物忘れ、仮面様顔貌、膏顔、動作緩慢、振戦、固縮、姿勢反射障害に retropulsion、小歩がみとめられ、パーキンソン病と診断された。レボドパ・カルビドパ（100 mg）3 T、塩酸トリヘキシフェニジル（2 mg）3 T の投与が開始された。平成5年秋には動作緩慢、物忘れを自覚、当時長谷川式簡易知能検査（HDS）にて25/30であった。その後平成7年夏、思い違いが多くなり、誰も居ないのに誰か居るなどと言ったりするようになった。薬剤による譫妄と考え、塩酸トリヘキシフェニジルは減量、レボドパ・カルビドパをレボドパ・塩酸ベンセラジドに変更した。その後も前屈姿勢、突進現象が強まり、平成7年9月、易転倒性がつよくなり、当科に第1回目の入院となった。しかし、1日で離院してしまった。その後自宅と老人施設を行ったり来たりしていたが、痴呆症状、動作緩慢が進行増悪した。この頃すくみ足があり、start hesitation を認めたが、一旦歩きだすと普通に歩けた。

平成9年9月、反響言語、高度の negativism, forced

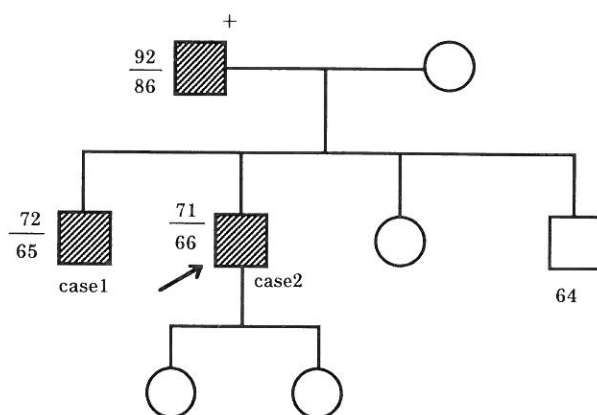


Fig. 1 Pedigree of a familial parkinsonism (H-family)

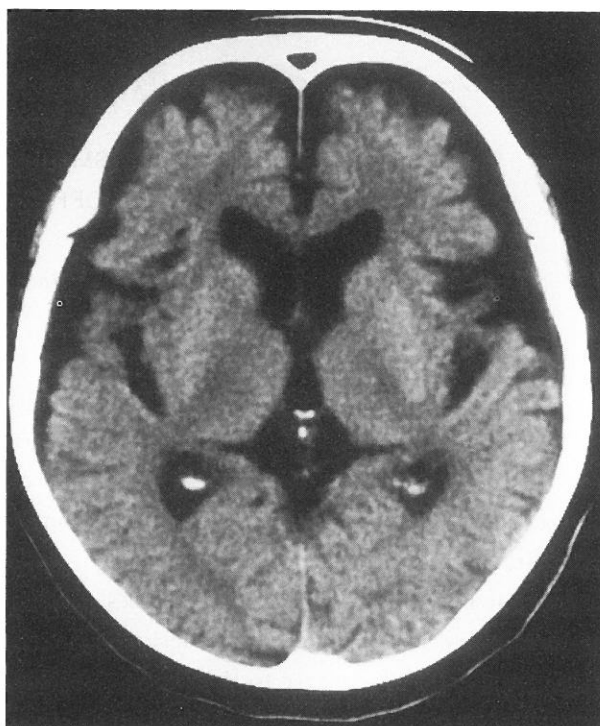


Fig. 2 X-CT of the brain of patient 1 (1995. 10) showing bifrontal atrophy and dilatation of the bilateral Sylvian fissure and lateral ventricles.

grasping 陽性、情動反応の低下をきたした。平成10年4月、項部固縮、手にミオクローヌスをきたすようになり、8月手摺があれば何とか歩けるが、歩行はきわめて困難となった。ある時間帯によっては歩けるが、別の時間では歩けないなど wearing-off が目立つようになって、平成10年8月再入院となった。

入院時現症：身長156 cm、体重55 kg、長谷川式簡易知能スケール（HDS-R）では 5/30、外眼筋は全方向に制限（+）あり、snout reflex（+）、Myerson（+）、

Table 1 Familial parkinson's disease and/or parkinsonism

Clinical type	AR-JP (Yamamura)	AD-PD (Polymeropoulos)	FTDP 17 /DDPAC (Lynch)	Fatal PD (Perry)	AD-PD (Ihasegawa)	Familial DLBD (Ishikawa)	PD-ballooned neuron (Mizutani)	our cases (Yuasa et al)
Genetics	AR 6q 25-27 Parkin	AD 4q 21-23 $\alpha$ -synuclein	AD 17q 21-22	AD	AD	AD	AD	AD
anticipation						(+)	(+)	(+)
age at onset	27 yo	46 yo	45 yo			61~28 yo	24 yo~59 yo	65 yo~86 yo
symptoms of parkinsonism	T,R,B, typical	typical scare	R,B,	T,R,B,	typical	typical	R,B	R,B, postural tremor
tremor								
DTR	DTR:hyper freezing					freezing gait		freezing gait
gait								
dystonia	(+)					dementia hallucination OH	dementia constipation/OH	dementia hallucination constipation
dementia			disinhibition					
ANS							myoclonus	myoclonus
others			amyotrophy	depression			ophthalmoplegia	ophthalmoplegia
				hypoventilation anorexin				
L-DOPA	benefit	benefit			benefit	benefit	benefit	benefit in early
Neuro-Imaging				CT : normal		no-atrophy		frontal atrophy
Neuropathology	no Lewy bodies	typical for PD with Lewy	atrophy of fronto-tempo ral cortex SN cell loss no Lewy body	SN cell loss no Lewy	SN cell loss no Lewy	SN cell loss cortical Lewy	F-T cortica atrophy SN cell loss NFT (15 nm straight) ballooned neuron atypical Lewy body	

AR : autosomal resessive. AD : autosomal dominant. JP : juvenile parkinsonism. PD : Parkinson's disease  
 FTDP : frontotemporal dementia and parkinsonism.  
 T : tremor. R : rigidity. B : bradykinesia. NFT : neurofibrillary tangle.

頸部固縮 (+++), 上下肢の固縮 (++), 安静時振戦はみられず, 両手にミオクロヌスを認めた. 寝返り不能で, 日常動作は全面介助 (Yahr IV) の状態であった.

検査成績 : 一般検査所見には特記すべき異常なし, 頭部 MRI では両側前頭葉側頭葉の萎縮と側脳室の拡大を認め (Fig. 2), 脳血流 SPECT では前頭葉の CBF 低下を認めた (Fig. 3).

入院後の経過 : ペルゴリド (250 mg) を 1 T 追加し経過観察した. 現在の処方内容はレボドパ・塩酸ベンセラジド 8 T, 塩酸アマタジン (50 mg) 3 cap, ドロキシドパ (100 mg) 3 cap, 塩酸チアプリド (25 mg) 1 T, ハイシー-3.0, ペルゴリド (250 mg) 1 T である. その後 on の時間が延長し, 独歩可能な時間帯とまったく動けない時間帯が交互に繰り返すようになった.

症例 2 : M.H. 71歳男性 : 症例 1 の弟 (NCNP 国府台 9-2792)

主訴 : 歩行障害

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 兄と同様

現病歴 : 平成 6 年 (66歳) 頃から動作緩慢となる. 平

成 7 年暮ころから第一歩が出にくく, 方向転換に足がすくむことに気づく. 一旦歩きだせば比較的スタスタと歩ける. 平成 8 年春頃から上記の症状が目立つようになり, 6 月にはパーキンソンと診断され, 投薬 (プロモクリプチン 2 T, レボドパ・カルビドパ 2 T) が開始された. 平成 8 年 11 月当科第 1 回入院. その当時すくみ足, 核上性眼球運動麻痺, axial rigidity, 軽度の bradykinesia, 軽度の姿勢反射障害, 便秘, 安静時振戦 (-), 姿勢振戦 (+), 知能障害 (-) であった.

検査所見 : HDS : 30/30, EEG : diffuse  $\alpha$ , 髄液 : 水様透明, 細胞数 : 1/3 (m), 蛋白 59 mg/dl, Cl ; 118 mEq/l, HVA ; 12.4 ng/ml, 5 HIAA ; 6.5 ng/ml  
 頭部 MRI (Fig. 4) : 両側前頭部・両側側頭葉の萎縮をみとめ, 脳幹, 小脳, 大脳基底核には異常はなかった. SPECT では大脳基底核, 視床の脳血流の低下をみとめた.

平成 10 年 9 月すくみ足が目立つため第 3 回目の入院. ペルゴリド 1 T の追加により症状は軽快した. 現在の処方内容はレボドパ・塩酸ベンセラジド 6 T, ドロキシドパ (100 mg) 6 cap, ハイシー-3.0, ペルゴリド (250 mg) 1 T である.

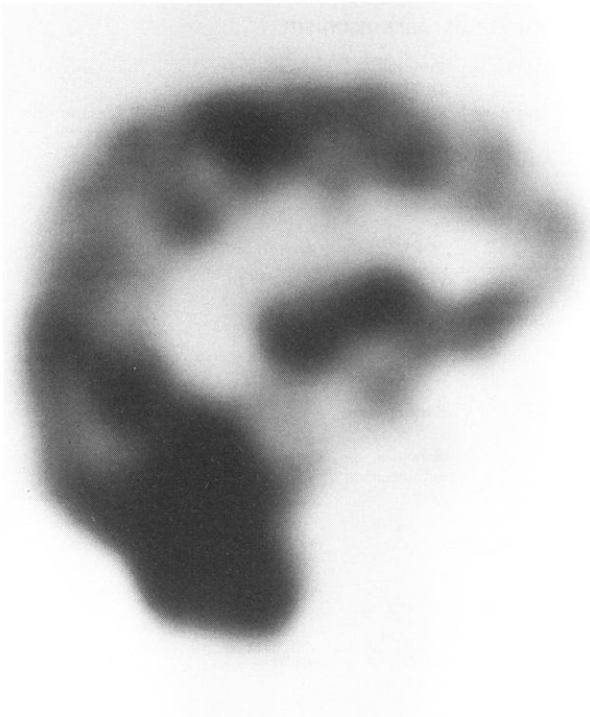


Fig. 3  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT of the brain of patient 1 (1995. 10) showing decrease of the rCBF in the cerebral frontal cortex.

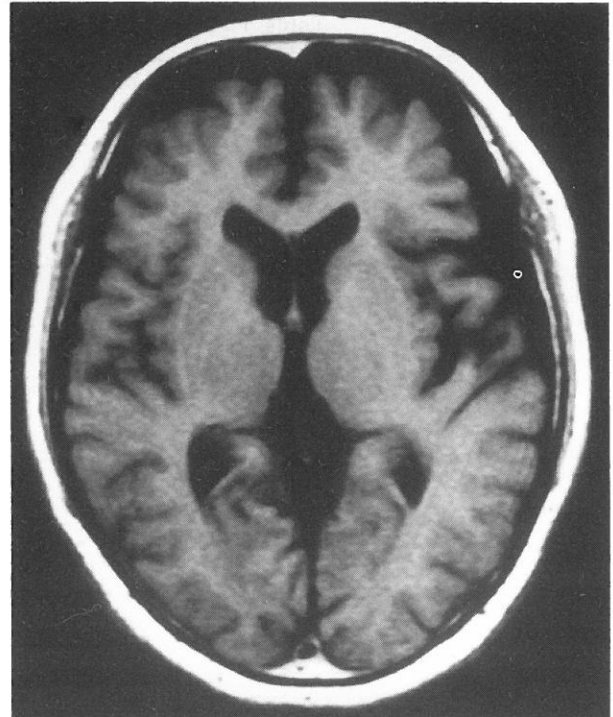


Fig. 4 T1 weighted MRI (1996. 10) showing moderate atrophy in the frontal cortex of the brain of patient 2.

### 考 察

本家系は、父と2人の息子に発症した高齢発症の家族性パーキンソン症候群である。臨床的には、すくみ足、無動、固縮を主体とした症状を呈し、抗パーキンソン薬は効果を示すが限られた範囲である。緩徐進行性の経過をとり、兄（症例1）では痴呆が徐々に目立ち始め、薬剤に対して wearing-off が著明になっている。画像では、両名に前頭葉の萎縮が示された。

近年家族性パーキンソン病ないしパーキンソン症候群の家系<sup>1)2)</sup>が報告され注目されている (Table 1)。我が国で発見された常染色体性劣性遺伝性若年パーキンソン病 (ARJP)、染色体4番に連鎖するギリシャ・アメリカの常染色体性優性遺伝性パーキンソン病 (4-ADPD)、17番染色体に連鎖する前頭側頭葉痴呆パーキンソン症候群 (17-FTDP/DDPAC)、Hasegawa らが報告した神奈川県の大塚家系、家族性汎発性レビー小体病 (familial DLBD)、Mizutani の報告した痴呆と ballooned neuron をともなうまだ本体不明の家系 (PD-ballooned neuron) などがある。家族性パーキンソン症候群はパーキンソン病の典型例に比べれば臨床的に atypical な面を有す。たとえば痴呆がより顕著であっ

たり、amyotrophy や起立性低血圧、ミオクローヌスなど通常のパーキンソン病とは異なる症候を合併する。また、パーキンソン病の脳病理所見として pathogenomic であるとされる Lewy 小体に関しては、4-ADPD, familial DLBD, PD-ballooned neuron では存在が確認されているが、ARJP, 17-FTDP, Perry の家系、Hasegawa の家系では Lewy 小体を認めない。それにもかかわらずこれらの疾患がパーキンソン病あるいは症候群に帰属する理由は L-DOPA に対する反応性が比較的良好ということにある。発症年齢についてみると、家族性パーキンソン症候群では通常のパーキンソン病に比して発症年齢が若い者が多い。それに対して今回報告した我々の家系症例では発症年齢は65~86歳 (推定) と比較的高齢発症である。また、すくみ足、痴呆、前頭葉萎縮をきたすという特徴も示された。

本家系が既報告のどの疾患に帰属するのは難しい問題であるが、若年パーキンソン病 (ARJP)<sup>3)</sup> は否定できよう。それ以外の疾患、長谷川らの家系<sup>4)</sup>、石川らが報告した家族性 diffuse Lewy body 病<sup>5)</sup>、水谷が報告した ballooned neuron をともなうまだ帰属のはっきりしない家族性パーキンソン症候群<sup>6)</sup> などが問題となる。とくに水谷らが報告した家系は dementia, myoclonus,

ophthalmoplegia の存在, 前頭葉の萎縮などを呈し臨床的に本家系と近似する. 次いで家族性 diffuse Lewy body 病が問題となるが, この疾患では一般的には脳画像上脳萎縮がみられず, 起立性低血圧などの自立神経症状の存在するとされる点で, 本家系例とは異なる. 本家系例の診断を補完する生物学的マーカーがない現状では確定診断は困難であるが, 臨床画像からは水谷の症例が近いと推測している.

いま, 家族性パーキンソン病/症候群の中からパーキンソン病の病因にかかわる重要な分子遺伝学的発見がなされつつある. 一つは染色体4番に連鎖するギリシャ系アメリカの家族性パーキンソンニズムで発見されたのは  $\alpha$ -synuclein 蛋白の遺伝子異常であり<sup>1)</sup>, ほかの一つは染色体6番に連鎖する ARJP で発見された Parkin 蛋白とその遺伝子異常である<sup>7)</sup>.  $\alpha$ -synuclein の免疫染色では通常のパーキンソン病の Lewy 小体<sup>8)</sup>, 多系統萎縮症のオリゴドンドロサイトの封入体<sup>9)</sup>に染色される. つまり,  $\alpha$ -synuclein の働きは広く中枢神経におよぶが, その異常は幾つかの疾患の病態にかかわっていると推定される<sup>10)</sup>.

一方, わが国で発見された Parkin 蛋白は, ARJP の脳では調べられたすべての領域で欠落し, 弧発性パーキンソン病では異常がないという. しかもこの Parkin 蛋白は Golgi 小体と細胞質に存在することが明らかにされ, かつ Lewy 小体にはわずかに染色されるのである<sup>11)</sup>. これらの2つの蛋白の発見は今後パーキンソン病の病態を解明する大きな糸口になるものと期待される.

次にパーキンソン病における痴呆に関してであるが, 一般的にはいわゆる皮質性痴呆に分類されるタイプの痴呆とされ, 統計により異なるが20-80%に合併するとされている. しかし, 少し過剰評価されている嫌いもあり, 別の集計では10.3%とされ, 高齢発症例, 進行の早い例, 錐体外路症状の強い例に現われやすい<sup>12)</sup>とされる. 高度の痴呆は15-20%程度と推定されている<sup>13)</sup>. パーキンソン病の痴呆はドパミン共同薬の投与により改善をみる<sup>14)</sup>. 以上のような弧発性パーキンソン病とは違って Table 1 に提示した家族性パーキンソン病/症候群では, 強い痴呆を呈するものが存在する<sup>2) 5) 6)</sup>. 本報告家系例では症例1に進行性の痴呆を認め, 脳画像では前頭葉の進行性の萎縮が確認された. 症例2においても兄の後を追うように前頭葉萎縮が進行しつつある.

ここに報告した一家系ははまだ疾患の位置付けがはっきりしない例であるが, ほかに痴呆と自律神経障害を呈した家族性パーキンソン症候群の家系<sup>15)</sup>や高齢発症の母親と錐体外路徴候と自律神経障害を呈した娘の例<sup>6)</sup>など

の報告がなされている. 以上のように家族性パーキンソン病/症候群はきわめて多種多様の疾患と病態を含んでいて, 病態もそれぞれに異なるとみなされる. 本家系の最終結論は今後の長期的な経過観察に待ちたい.

[本研究は平成10年度厚生省特定疾患調査研究重点研究事業「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究」(主任研究者湯浅龍彦)の援助を受けた. また, 要旨は第39回日本神経学会総会(1991. 7, 京都)にて発表した.]

## 文 献

- 1) Polymeropoulos MH, Lavedant C et al : Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* **276** : 2045-2047, 1997
- 2) Lynch T, Sano M, Marder KS et al : Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* **44** : 1878-1884, 1994
- 3) Ishikawa A, Tsuji S : Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology* **47** : 160-166, 1996
- 4) Hasegawa K : Autosomal dominant familial Parkinson disease : older onset of age, and good response to levodopa therapy. *Eur Neurol* **38** : 39-43, 1997
- 5) Ishikawa A, Takahashi H, Tanaka H et al : Clinical features of familial diffuse Lewy body disease. *Eur Neurol* **38** Suppl 1 : 34-38, 1997
- 6) Mizutani T, Inose T, Nakajima S et al : Familial parkinsonism and dementia with ballooned neurons, argyrophilic neuronal inclusions, atypical neurofibrillary tangles, tau-negative astrocytic fibrillary tangles, and Lewy bodies. *Acta Neuropathol (Berl)* **95** : 15-27, 1998
- 7) Kitada T, Asakawa S, Hattori N et al : Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* **392** : 605-608, 1998
- 8) Spillantini MG, Schmidt ML, Trojanowski JQ et al : Alpha-Synuclein in Lewy bodies. *Nature* **388** : 839-840, 1997
- 9) Tu PH, Galvin JE, Baba M et al : Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble



- alpha-synuclein. *Ann Neurol* **44** : 415-422, 1998
- 10) Mezey E, Dehejia A, Harta G et al : Alpha synuclein in neurodegenerative disorders : murderer or accomplice ? *Nat Med* **4** : 755-757, 1998
- 11) Shimura H, Hattori N, Kubo S et al : Immunohistochemical and subcellular localization of parkin protein : Absence of protein in autosomal recessive juvenile parkinsonism patients. *Ann Neurol* **45** : 668-672, 1999
- 12) Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R et al : An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* **45** : 260-262, 1988
- 13) Jellinger K, Riederer P : Dementia in Parkinson's disease and (pre) senile dementia of Alzheimer type : morphological aspects and changes in the intracerebral MAO activity. *Adv Neurol* **40** : 199-210, 1984
- 14) Bayles K, Tomoeda C, Wood J et al : Change in cognitive function in idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* **53** : 1140-1146, 1996
- 15) 新田永俊, 石川 厚, 石黒英明ほか : 痴呆と自律神経障害を呈した家族性若年性 parkinsonism の1例. *臨神経* **33** : 74-77, 1993
- 16) 金丸和富, 石井賢二, 三谷和子ほか : 臨床像の異なるパーキンソニズム. *臨神経* **37** : 47-49, 1997  
(平成11年7月12日受付)  
(平成11年8月20日受理)