

パーキンソニズムにおける振戦の研究
—若年性パーキンソニズムとパーキン
ソン病の表面筋電図による比較検討—

根 津 愛 之

信州大学医学部第3内科学教室
(主任: 柳澤信夫教授)

Study on Tremor in Parkinsonism
—Comparison of Juvenile Parkinsonism and Parkinson's Disease with EMG—

Aiyuki NEZU

Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Nobuo YANAGISAWA)

The diagnostic criteria of juvenile parkinsonism (JP) have not been established yet. Recently it has been often considered as a clinical entity having similar clinical features (tremor, akinesia or rigidity) to idiopathic parkinsonism after middle age (PD), but with the first symptoms appearing before the age of forty. However it has not fully clarified whether there are differences in clinical features between JP and PD. In this study we considered the characteristics of tremor in 14 patients with JP (14-48 years old) and 23 with PD (44-72 years old).

Surface EMG was recorded in 4 to 8 muscles of unilateral limbs with apparent tremor. In some patients EMG was also recorded on magnetic tape on a data recorder, being subjected later to an off-line analysis by a signal processor. The results were as follows: 1) resting tremor in JP had a higher frequency (5-7Hz) than that in PD (3-5Hz) and the frequency correlated better with the silent period than with the duration of grouping discharge, 2) the number of muscles which showed evident tremor only at rest was greater in PD than in JP, whereas that which developed tremor only with muscle contraction (arm held in a certain position, standing or maximal voluntary contraction) was greater in JP than PD. The characteristics are similar to those of essential tremor and of tremor associated with some forms of dystonia reported in recent years. These differences between the two parkinsonisms can not be ascribed simply to differences in patients' ages. We suggest, therefore, that the tremor of JP has other central mechanisms than that of PD. *Shinshu Med. J.*, 34: 625-639, 1986

(Received for publication June 23, 1986)

Key words: Parkinson's disease, juvenile parkinsonism, tremor, surface EMG

パーキンソン病, 若年性パーキンソニズム, 振戦, 表面筋電図

I 緒 言

若年性パーキンソニズム（以下 JP と略す）は振戦、蹩動、筋固縮など中年以降に発症するパーキンソン病（以下 PD）の臨床的特徴を有し、40歳未満で発症する特発性パーキンソン症候群をさす¹⁾。JP の臨床的特徴として 1) 家族歴をもつ率が高く 2) L-DOPA が著効を呈する 3) 一部にジストニー姿勢や足の変形を伴うものがみられる、などがあげられる。その振戦について柳沢らは JP が振戦で初発する場合は姿勢ないし動作振戦であり、病勢が進むと静止振戦も目立つとし²⁾、横地は振戦を初発症状とする率が PD に比べ低いとしているが³⁾、両者の臨床的特徴の差異については、十分に検討されているとは言えない。本研究は、JP の振戦の特徴を検討し、JP の臨床病態および疾患の独立性の位置付けを明らかにすることを目的に行った。

II 対 象

JP 患者は男7名女7名。40歳未満で発症し、PDの主要徴候を満たすものであり本研究の性質上、振戦の目立つものとした。日内変動が著しく、筋固縮や四肢のジストニーを主徴とする若年発症の家族性疾患は除外した⁴⁾。記録時の年齢は14~48歳（平均30.1歳）、罹病期間は1~10年であった。全14例のうち、静止状態、姿勢保持および最大随意収縮時のすべてを記録できたものは13例で、このうち12例は上下肢で記録し1例は上肢のみで記録した。残り1例では下肢の姿勢振戦のみを記録した。

PD 患者は男13名女10名。記録時の年齢は44~72歳（平均59.6歳）罹病期間は1~11年であった。全23例の内、静止、姿勢および最大随意収縮時のすべてを記録できたものは20例で、このうち4例は上下肢で記録し2例は上肢のみ、14例は下肢のみで記録した。残り3例は上肢の静止振戦のみを記録した。

III 方 法

振戦の周波数を検討した報告は数多い⁵⁾⁻⁷⁾。体肢の実際の揺れを計測している研究もあるが、本研究においては神経系の活動の直接の指標である筋電図の群化放電やそれを modulate した波形を分析の対象とした⁸⁾。体肢の運動としての揺れと筋電図との関係について我々は手背に付けた加速度計の波形と前腕の屈筋と伸筋の群化放電のそれぞれの周波数を比較すること

により3例について検討した。静止振戦については、筋電図上の群化放電は加速度計で見た体肢の揺れと周波数の上で一致していた。これは静止振戦では JP, PD の両者ともに拮抗筋間の群化放電の相反性は良好であることや、場合によって主働筋のみに振戦を認めることにより、関節周囲の運動に良く対応しているためとおもわれる。

A 静止振戦

- a 周波数
- b 群化放電時間と silent phase
- c 群化放電間隔の規則性
- d 筋固縮と振戦の関係

安静仰臥位で振戦の目立つ一側上下肢の4~8筋のそれぞれの筋腹を覆う皮膚に、筋の長軸方向に沿って約3cmの間隔で銀・塩化銀表面電極を2個装着し、その筋放電を双極誘導で検出した。記録は13チャンネルポリグラフ(日本光電 ME-135 D)を用い時定数0.005秒で行い、他に4チャンネルデータレコーダーでテープに同時記録を行った。一部の計測は表面筋電図を全波整流後、積分した波形(図1, Integrated EMG)を用い約100個の波についてシグナルプロセッサ(三栄測器 7T-08)でそのピークの間隔を計測した。その他の計測はポリグラフ記録上で約10秒間の群化放電について計測した。記録紙の速度誤差は $2.6 \pm 0.4\%$ であった。各症例の振戦の周波数は各被検筋の周波数の平均値をもって表した。また群化放電時間は筋電図上の一群の群化放電について、その開始から終了までを計測した。また、その終了から次の群化放電の開始までを silent phase として計測した(図2)。計測は JP 7例, PD 15例について表面筋電図記録紙上で典型的な放電を選択し行った。実際には記録条件が良ければ群化放電の立ち上がりと消失が明らかなものが多く、放電量の多少の違いはあっても、同一被検者における各被検筋でその様相がほぼ類似していた。対象の中には、silent phase の中央に少量の群化放電類似の放電を認めるものもあったが拮抗筋からの potential spread も否定できないため、そのような記録は除外した。振戦の規則性については、先の方法で得られた約100個の群化放電の周波数についての計測値から、SD を mean で割った値(coefficient of variation)を計算しそれによって評価した。筋固縮と振戦の関係は各筋を用手的に伸張した時に出現する筋放電を目安として、まったく放電を認めないもの、軽度認めるもの、高度に認めるもの、と3段階に筋固縮を判定し、特に



図1 表面筋電図とその処理波形

計測は表面筋電図を全波整流後、積分した波形（下段）を用い約100個の波についてシグナルプロセッサ（三栄測器 7T-08）でそのピークの間隔を計測した。（三栄 Interval variation no 9A）。上段は表面筋電図，中段はその全波整流したもの。

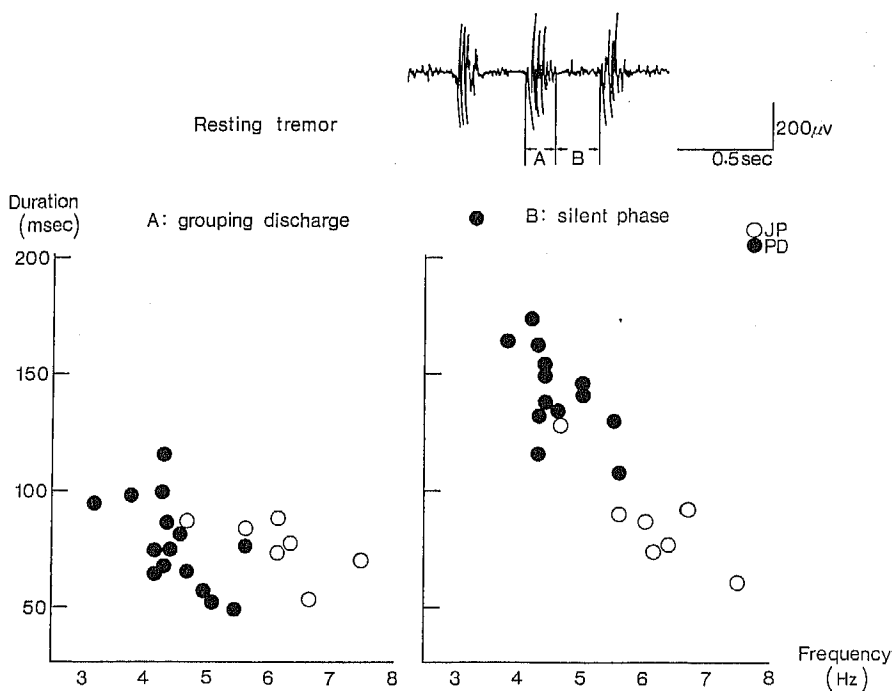


図2 群化放電時間と silent phase の計測

1個の群化放電の開始から終了までを群化放電時間として計測した。また、その終了から次の群化放電の開始までを silent phase として計測した。Aは周波数と群化放電時間の関係を見たもので、約75msec付近ではほぼ一定の値を示し、明らかな相関は認めない。Bは silent phase との関係を見たもので、silent phase の持続時間は指数関数的に減少している。

PD CASE T.M., M., 57Y.

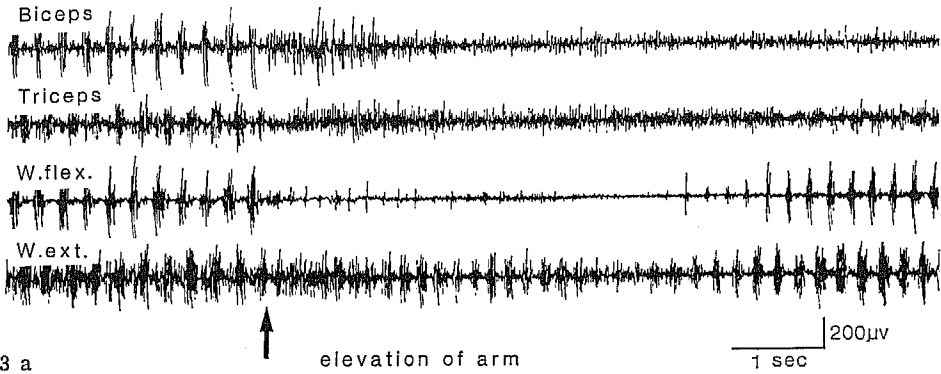


図 3 a

JP CASE M.S., M., 35Y.

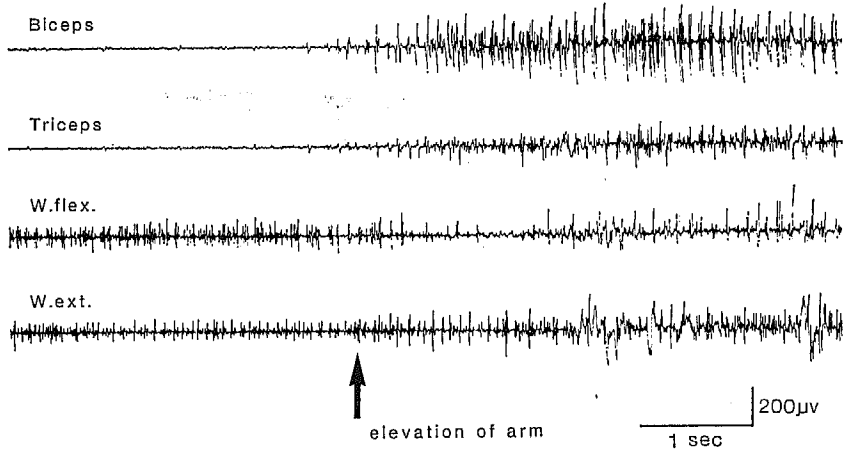


図 3 b

JP CASE M.T., M., 14Y.

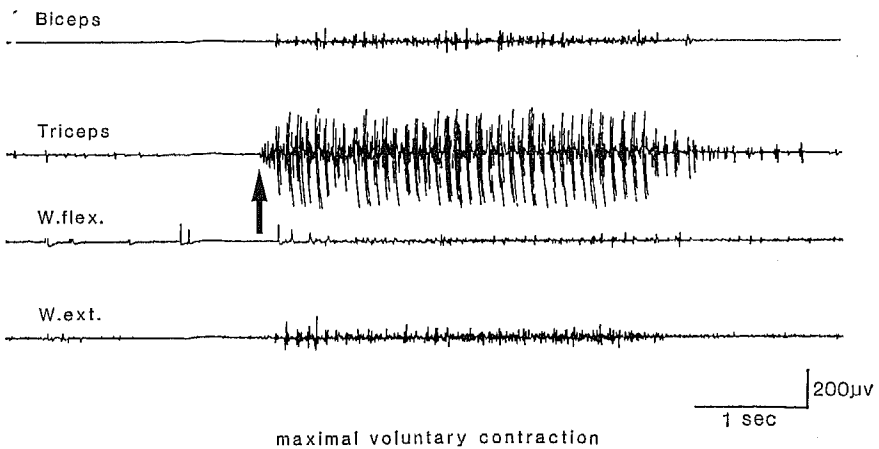


図 3 c

高度に認めた筋とその振戦の出現様式とを対比した。

B 姿勢保持および最大随意収縮時の振戦

a 振戦の周波数の変動と出現様式

前述した四肢筋について、JP は88筋、PD は92筋について静止時（仰臥位で精神的負荷なし）の他に、姿勢保持時（上肢は前腕回内位で90度前方挙上15~30秒間持続、下肢は立位）、最大等尺性随意収縮時に表面筋電図を記録し、記録紙上で連続する20~40個の群化放電について計測した。各症例ごとの周波数は各被検筋の周波数の平均値とした。その出現様式、つまり静止時や姿勢保持時などの振戦の出現する条件や出現する筋については記録紙上で観察した。静止時、随意筋収縮時（姿勢保持時および最大随意収縮時）の2条件ともに振戦が出現し、かつ大きさ（Amplitude）が著明に変化する場合、各筋ごとに最も目立つ群化放電を認めた条件の時の大きさの1/4以下となる条件では振戦は認めないとして処理した。そして静止時と随意筋収縮時の2条件での振戦の出現の有無により4つのタイプに分類した。つまり振戦の出現する条件が、タイプAは静止時のみ、タイプBは静止、随意筋収縮時ともに、タイプCはまったく振戦を認めないもの、そして、タイプDは随意筋収縮時のみに認めるものである。図3に各タイプの振戦の記録を示したが、図3 aはPDの姿勢時の記録であり Biceps, Triceps をタイプA, Wrist flexor（以下 W. flex. と略す）、Wrist extensor（以下 W. ext. と略す）をタイプBと判定した。図3 bはJPの姿勢時のもので、Biceps, TricepsのみをタイプDと判定し他はタイプCとした。図3 cはJPの最大随意収縮時の記録であるが、この場合も Triceps はタイプDと判定した。

IV 結 果

A 静止振戦

a 周波数と年齢（図4）

JP, PDを全体として見ると、記録時の年齢が高齢になるほど周波数は低頻度となる傾向があった。JP

Ageing effect on resting tremor

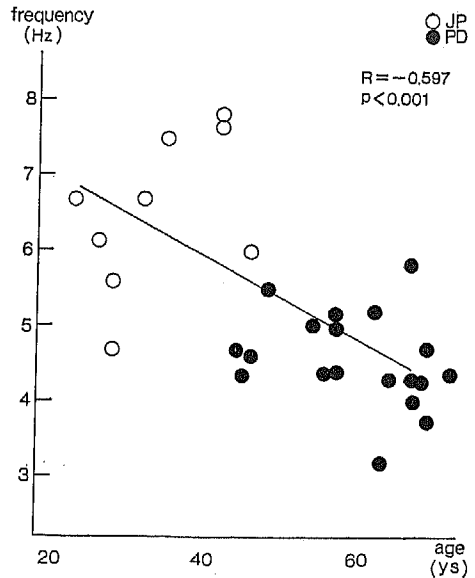


図4 記録時の年齢と静止振戦の周波数

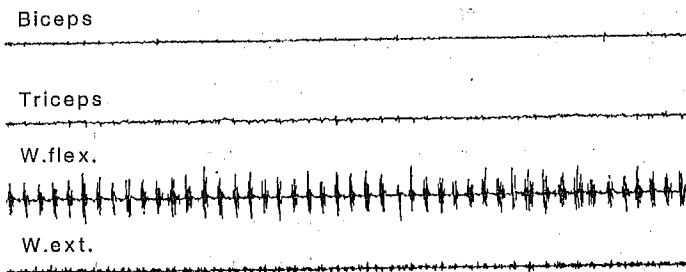
記録時の年齢が高齢になるほど周波数は低頻度となる傾向があった。JPとPDを群として比較すると有意差をみとめ、JPは $6.42 \pm 1.10\text{Hz}$ PDは $4.61 \pm 0.62\text{Hz}$ であった。JPとPDは5~6Hzで分かれる印象があるが、JPで4.7Hz PDで5.9Hzと1例ずつ例外を認めた。JPでは40歳前後の3例で7~8Hzの高周波数の静止振戦を認めた。

とPDを群として比較すると振戦の周波数には有意差をみとめ、JPは $6.42 \pm 1.10\text{Hz}$ PDは $4.61 \pm 0.62\text{Hz}$ であった。JPとPDは5~6Hzで分かれる印象があるが、JPで4.7Hz PDで5.9Hzと1例ずつ例外を認めた。JPでは40歳前後の3例で7~8Hzの高周波数の静止振戦をみとめたが、3例とも姿勢振戦では10Hz前後に増加した。図5はJP, PD各例の仰臥位で精神的負荷を加えない状態での、静止振戦の表面筋電図である。上段はJPの静止振戦で、W. flex.のみ

図3 各筋ごとの振戦のタイプ判定

図3 aはPDの静止時から姿勢時への記録であり、Biceps, TricepsをタイプA, W. flex., W. ext.をタイプBと判定した。図3 bはJPの静止時から姿勢時へのもので、Biceps, TricepsのみをタイプDと判定し他はタイプCとした。図3 cはJPの安静時から最大随意収縮時の記録であるが、この場合も Triceps はタイプDと判定した。W. flex. : Wrist flexor, W. ext. : Wrist extensor

JP CASE S.U.,F.,46Y.



PD CASE U.F.,F.,69Y.

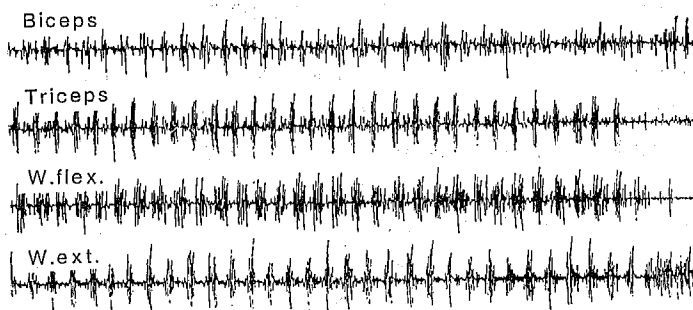


図5 静止振戦

JP, PD 各例の仰臥位で精神的負荷を加えない状態での、静止振戦の表面筋電図である。上段は JP の静止振戦で、W. flex. のみに約 6 Hz の振戦をみとめる。下段は PD の記録で全被検筋で約 4.5 Hz の振戦を認め、Biceps と Triceps また W. flex. と W. ext. の間の相反性は良く保たれている。

at rest lying 200µv
1 sec

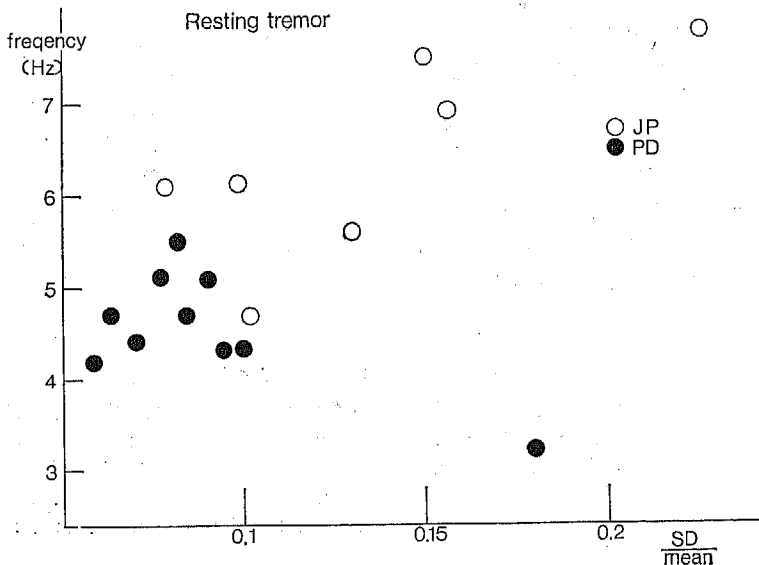


図6 静止振戦の規則性

群化放電の規則性については、先の方法で得られた周波数についての計測値から、SD を mean で割った値 (Coefficient of variation) を用いて評価した。PD ではほとんどが 0.1 以下であるのに対し JP では 0.1 以上であり、JP では高頻度の振戦で不規則である傾向があった。

表1 各筋ごとの振戦の出現様式

JP													
case no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Biceps	D	□	□	□	□	D	B	D	C	□	□		
Triceps	□	B	C	D	D	B	□	C	C	C			
W. flex.	C	□	C	B	□	A	D	C	D	A	C		
W. ext.	□	□	□	B	□	□	□	C	C	C	□		
Hamst.	□	C	C	B	B	C	C	□	□	C	□		
Quad.	D	C	□	B	B	□	D	□	D	C	D		
Tib.ant.	□	D	C	B	A	D	□	C	□	D	C	A	
Gastr.	D	D	C	B	B	□	A	D	□	C	C	D	

PD																				
case no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Biceps				□			□						□		A	□	A			
Triceps				□			B						G		C	□	C			
W. flex.				B			□						A		C	□	B			
W. ext.				D			□						□		C	□	B			
Hamst.	A	A	C	A	C	□	C	C	C	C	C	C	A	C	□	C	A	A		
Quad.	□	A	B	A	□	□	D	C	C	□	C	C	C	C	□	C	C	C		
Tib.ant.	D	B	A	A	C	□	C	A	A	C	D	A	□	A	A	A	B	A		
Gastr.	□	□	A	D	D	B	D	C	A	□	D	C	□	□	□	C	D	A		

number of muscles	
JP n=88	A 8
	B 16
	C 32
	D 32
PD n=92	A 33
	B 14
	C 30
	D 15

Type A: R M
 B: + +
 C: - - { + tremor (+)
 D: - + { - " (-)

R: resting
 M: muscle contraction
 □: rigidity

JP, PD 共に被検筋数はほぼ等しく、静止時、筋収縮時ともに振戦を認めるタイプBやまったく振戦を認めないタイプCの数は大差ないのに対し、静止振戦のみを認めたタイプAはJPで8筋、PDで33筋とPDに多く、筋収縮時のみに認めたタイプDはJPで32筋、PDで15筋とJPの方が多かった。また、抗重力筋とその拮抗筋では姿勢により振戦を呈する筋数はほぼ等しかった。また著明な筋固縮を認めた筋を□印で囲んでいるが、JPで28筋、PDで25筋であり、この内タイプAはJPで3筋、PDで11筋であり、JPでは筋固縮の目立つ筋で静止振戦のみを呈する筋数の割合が低かった。

に約6 Hzの振戦をみとめる。下段はPDの記録で全被検筋で約4.5Hzの振戦を認め、BicepsとTricepsまたW. flex.とW. ext.の間の相反性は良く保たれている。なお、JP, PDともに振戦の周波数と罹病期間の間には有意な相関は認めなかった。

b 周波数と群化放電時間 (図2)

JP, PDいずれにおいても、群化放電時間とsilent phaseの両者ともに周波数の増加に伴って短縮する傾向が見られたが、振戦の周波数はsilent phaseとの相関が有意であった。周波数が4Hzから7Hzへ増加するのに伴って、群化放電時間は50ms~80msの範囲でほぼ一定の値をとるのに対し、silent phaseは約200msから50msへ変化したことは注目される。しかし、JPとPDで明らかな差を認めなかった。

c 規則性 (図6)

JP 7例, PD 10例で検討した結果は、coefficient

of variation (CV)の値で見ると、PDではほとんどが0.1以下であるのに対しJPでは0.1以上であり、JPでは高頻度の振戦で不規則である傾向があった。

d 筋固縮との関係 (表1)

高度の筋固縮を認めた筋を□印で囲んでいるが、JPで28筋、PDで25筋であり、このうちタイプAはJPで3筋、PDで11筋であり、JPでは筋固縮の目立つ筋で静止振戦のみを呈する筋数の割合が低かった。しかし、個体差もあり筋固縮と振戦のタイプとの明らかな関係は判定できなかった。

B 姿勢保持時および最大随意収縮の振戦

a 周波数の変動

図7に示したごとく静止時、姿勢保持時、最大随意収縮時と順に周波数が増大し、その平均値は静止時にJPで6.4Hz、PDで4.6Hzであるのに対し、姿勢時ではJP 8.2Hz、PD 6.9Hz、最大随意収縮時には

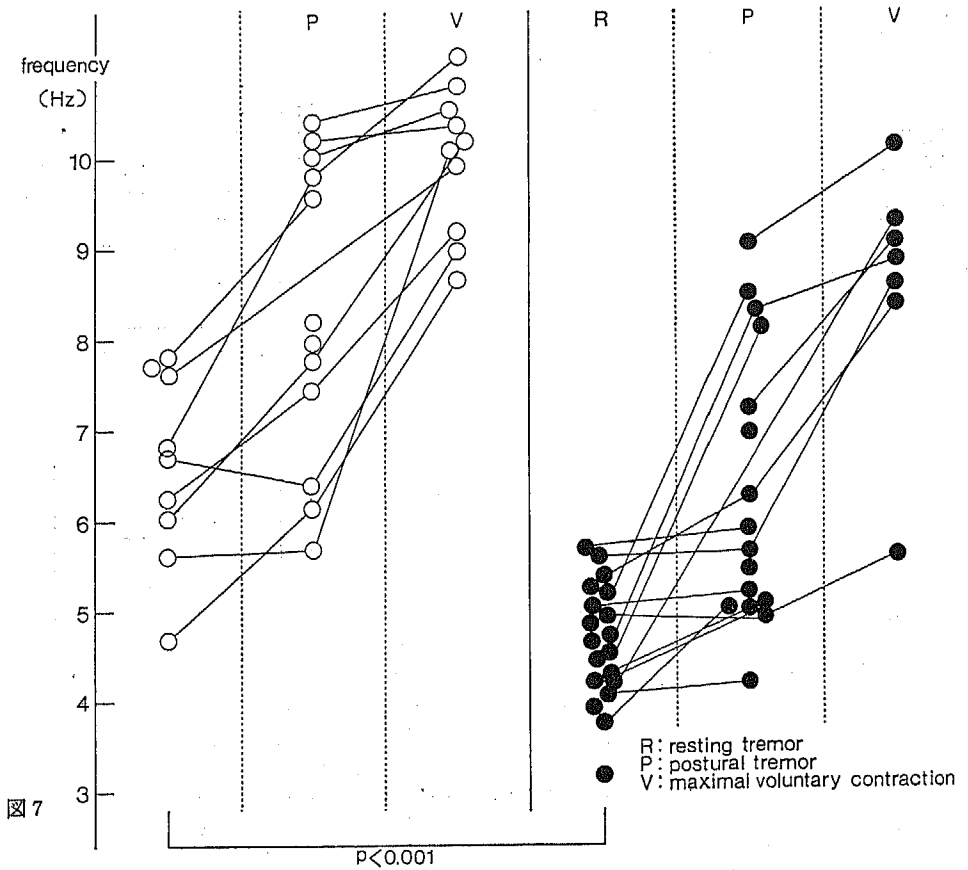


図7

図7 振戦の周波数の変動

静止時、姿勢保持時、最大随意収縮時と順に周波数が大きくなる傾向を認め、その平均値は静止時に JP で6.4Hz、PD で4.6Hz であるのに対し、姿勢保持時では JP で8.2Hz、PD で6.9Hz、最大随意収縮時には JP 10.2Hz、PD 9.3Hz と最大随意収縮時には静止時の約2倍まで増加するものがほとんどであったが、姿勢振戦の周波数が静止時とほぼ同じ(差が1Hz 以内)ないし低下するものは JP で2例、PD では7例であったのに対し、静止時より姿勢保持時の振戦が高周波数であったものは、JP で5例、PD で4例であった。また、PD の1例で最大随意収縮時に4~5Hz のみの振戦を認めた。

図8 最大随意収縮時の振戦

PD の最大随意収縮時に見られた4~5Hz の振戦(矢印)。Hamst. : Hamstrings, Quad. : Quadriceps, Tib. ant. : Tibialis anterior, Gastr. : Gastrocnemius

図9 姿勢保持時に見られた振戦

JP の立位で見られた振戦であるが、Quad, Tib. ant. に立位動作とともに一斉に10~11Hzの振戦が出現している。

図10 姿勢保持による静止振戦の消失

PD の上肢の姿勢時の記録であるが、全被検筋ともに上肢挙上動作とともに振戦は消失した。

PD CASE M.M.,F.,66Y.

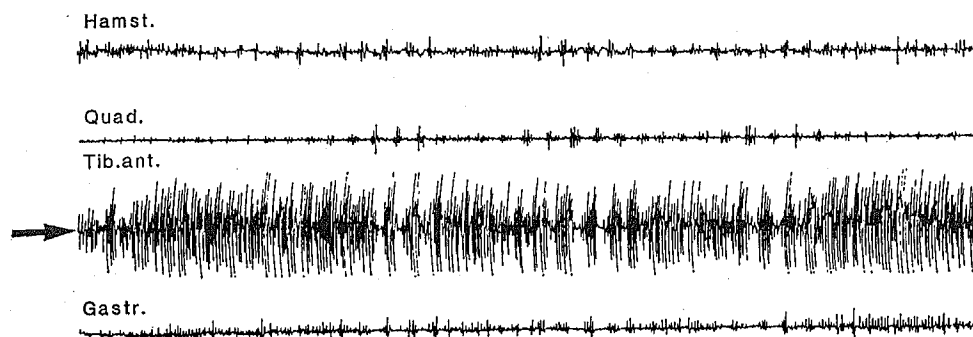


図 8

maximal voluntary contraction

JP CASE M.T.,M.,14Y.

200 μ v
1 sec

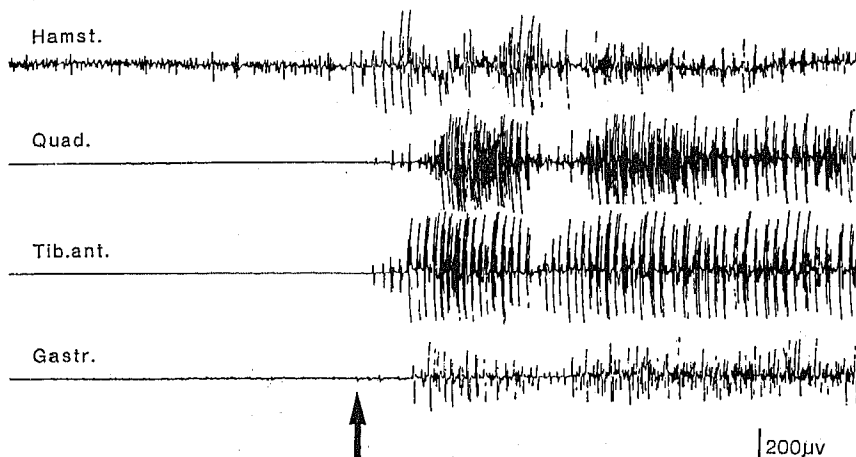


図 9

standing up

PD CASE U.F.,F.,69Y.

200 μ v
1 sec

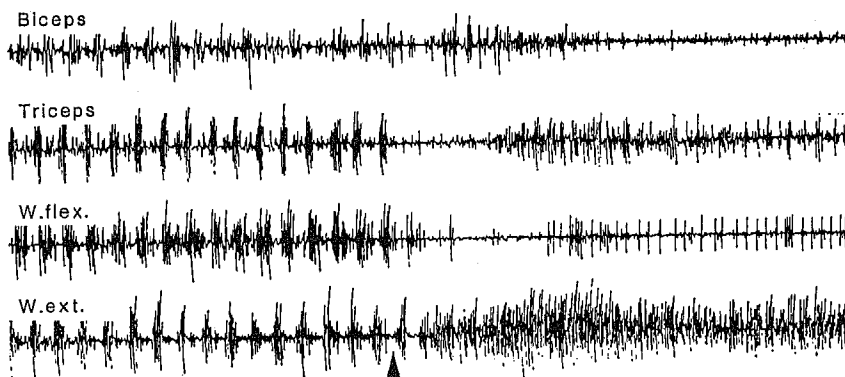


図 10

elevation of arm

200 μ v
1 sec

JP 10.2 Hz, PD 9.3 Hz と最大随意収縮時には静止時の約2倍まで増加するものがほとんどであった。姿勢振戦の周波数が静止時とはほぼ同じ(差が1 Hz 以内)ものはJPで2例, PDでは7例であったのに対し, 静止時より姿勢振戦が高周波数であったものは, JPで5例, PDで4例であった。また, PDの1例で最大随意収縮時に収縮力は十分である筋に4~5 Hzのみの振戦を認めた(図8)。

b 出現様式(表1)

前述の基準により全被検筋の振戦のタイプをまとめたものが表1である。JP, PDともに被検筋数はほぼ等しく, 両群間で静止, 筋収縮時ともに振戦を認めるタイプBやまったく振戦を認めないタイプCの数は大差ないのに対し, 静止振戦のみを認めたタイプAはJPで8筋, PDで33筋とPDに多く, 筋収縮時のみに認めたタイプDはJPで32筋, PDで15筋とJPの方が多かった。図9はJPの座位から立位への過程で見られた振戦であるが, Quadriceps(以下Quad.と略す), Tibialis anterior(以下Tib. ant.と略す)に立位動作とともに一斉に10~11 Hzの振戦が出現している。図10はPDの上肢の姿勢保持時の記録であるが, 全被検筋とも上肢挙上動作とともに振戦は消失した。また, 姿勢保持時に4~5 Hzの比較的低頻度の振戦を認めたものはJP, PD合計して16筋あり, この内タイプBは11筋でタイプDは5筋であり, 静止時にもほぼ同じ頻度の振戦を認めた筋が目立った。

V 考 察

本研究の結果からJPの振戦の特徴はPDに比べ, 1) 静止振戦の周波数が高頻度であり, 2) 随意的な筋収縮時に振戦を呈する筋数が多かったことが上げられる。はじめにJPおよびPDの静止振戦について, 次いでその他の振戦の特徴を述べ, さらにJPの振戦に類似した振戦を持つ疾患について検討した上で, 本研究で見られたJPの振戦と他疾患に見られる振戦との異同を検討し, JPの疾患特異性について考察する。

A 静止振戦

a 年齢と周波数

JPとPDを群として比較してみると静止振戦の周波数に有意な差を認め, JPはPDに比べ高頻度であり, 約6 Hzで分かれる傾向がみられた。各群の内部においては年齢との相関を検討すると, JPではばらつきがかなり大きいのに対して, PDでは高齢になるに従い低頻度となる傾向がみられた。JPとPDを別

々に評価すると, 周波数と年齢の相関はいずれも統計学的には有意ではなかったがこれは症例数の問題である可能性がある。両群を一緒に評価した場合には相関は有意であった。一般にパーキンソン病の静止振戦の周波数は4~7 Hzと言われているが, 電気生理学的方法により検討を行った報告⁶⁾⁻⁸⁾では静止振戦は4~5 Hzの周波数を示す症例が多数であり, 本研究のPDの結果もこの帯域に入るものが多かった。そこでJPで観察された5~7 Hz振戦がこの疾患に特異的なものか否かが問題となる。本研究におけるJPの診断基準は, 発症が40歳未満ということであり, 両群の違いが単に年齢による生理的な変化である可能性があるからである。加齢による変化の1つは, 体肢の振動系としての特性があげられるが, 振動系の弾性係数の1つである関節の可動性は加齢とともに低下することが理論的には予想され, むしろ周波数を高める要因と思われる⁹⁾。Marshall¹⁰⁾は, 年齢による生理振戦の周波数の変化を検討し, 生後10歳頃までは6 Hz, 20~40歳の間は9~11 Hzでピークとなり, その後指数関数的に低頻度となり70~74歳の群では6.5 Hzであったと報告し, この年齢による変化の理由として脊髄反射弓の加齢に伴う発達と老化の可能性を上げている。病的振戦であるパーキンソン病の静止振戦と単純に比較はできないが, 生理振戦の周波数が40歳前後で最も高頻度である事を考慮すると, さらに症例ごとの長期観察が必要であるが, 年齢は周波数を定める1つの重要な因子として今後検討すべきだと思われる。

b 周波数と群化放電時間

周波数と群化放電時間およびsilent phaseとの相関を見ると周波数による前者の変化はわずかであり, 周波数は主にsilent phaseの時間により規定されることは特筆されよう。周波数の増加に伴いsilent phaseが短縮する傾向は, ほぼ指数関数的でありJPとPDに差をみとめなかった。全症例を通じて群化放電時間はほぼ一定の値をとることは, パーキンソニズムの振戦の中枢機構からの出力は症例を通じてほぼ一定であることを示唆する。Silent phaseがリズム形成と密接な関連を持つことは, これらの中枢機構に対する興奮性(または抑制性)入力によって, 出力が規定されることが推測される。これらの入力には中枢神経内機構の他, 末梢からの入力も関係するはずである。したがって感覚入力が振戦の発生源やその経路に影響を与えるとすれば, 周波数を規定する因子となり得る。古くからパーキンソニズムの静止振戦と脊髄反射弓と

の関係について論じた報告は多いが、静止振戦に限って言うならば Pollack と Davis¹¹⁾ は後根切断実験によって、筋固縮は消失するが振戦は消失しないことを明らかにし、その発生が中枢機構によることを提唱した。この際、振戦の周波数はやや低頻度となり、かつリズムが不規則になったことは、脊髓反射弓の周波数に対する影響を示していると言える。近年パーキンソン病に対する定位脳手術により振戦が消失することから中枢機構が振戦の発現またはその維持に本質的な役割を演じている事が明らかにされている。また、この手術時における記録により脳内のニューロン活動の群化が体肢での筋電図の群化放電に対応する形で出現することが明らかにされ¹²⁾¹³⁾、振戦の中核機構を支持している。一方、末梢機構の振戦に対する関与については、一部の Resetting 実験¹⁴⁾、つまり振戦の規則性に対する末梢での種々の外乱刺激によっても振戦のリズムは乱されないという報告や、筋紡錘発射を記録する Microneurogram (Hagbarth¹⁵⁾) の結果は振戦発現に対する末梢機構の要因的な関わりに対し否定的であるが、Resetting に関する研究でも末梢性機構の関与を支持する報告¹⁶⁾¹⁷⁾ もあり統一された見解は得られていない。中枢性に形成されたリズムが体肢の物理特性や末梢反射機構との相互作用により最終的に発生する振戦の周波数にどのように影響されるかについては、今後さらに詳細な検討が必要と思われる。

c 振戦の規則性

これは群化放電間隔のばらつきをみることにより評価したが、本研究では JP の方が静止振戦は不規則であった。実験的には先に述べた後根の切断で脳炎後パーキンソニズムの振戦が不規則となる事が記載されており¹¹⁾、振戦の安定性に末梢神経機構が関与していることが示されている。JP と PD の振戦の規則性の点について両者における脊髓反射弓の機能に差がある可能性もあるが、単に体肢の特性として、4~5 Hz の動揺の方が共鳴しやすいという可能性、あるいは後述するように JP においては別の機構を持った振戦との相互作用による可能性も考慮すべきであろう。また、拮抗筋間での群化放電の相反性も振戦の規則性に影響し得るが、この点については今回定量化はできなかったが、筋電図上の観察の範囲では静止振戦におけるその相反性は JP においても PD と同様に良好であった。

d 筋固縮との関係

すでに PD では振戦と筋固縮の相反的な関係を言及した論文が見られる¹⁸⁾。L-DOPA に対する反応、また

筋固縮や寡動のみを呈し振戦の見られない症候性パーキンソニズムの症状、さらに定位脳手術の経験などからも両者は異なった機序による可能性が大きい。本研究では個々の筋別に見ると JP では固縮の強い筋に静止振戦を認めない傾向があったが、個体差も大きく結論は下せなかった。一方、静止振戦の発現に一定程度の筋緊張の上昇が必要であるとする考えもあり¹⁹⁾、両症候の関係は筋固縮の定量化とともに今後の課題である。

B 静止振戦以外の振戦

a 振戦の出現様式

特発性パーキンソニズムの振戦の特徴は、大半が静止振戦を示すことであり、その様は“pill-rolling (丸薬まるめ運動)”と形容されることが多い。しかし、少数では姿勢ないし動作振戦を主徴とする事は、周知のところである²⁰⁾。本研究の結果で注目される第1点は表面筋電図上の観察では群化放電の出現様式が必ずしも記録した全被検筋で同一の様式を示すのではないことである。たとえば、ある筋に静止振戦が目立つ時に同時に記録したその拮抗筋では姿勢振戦が目立つことが頻繁に認められた。第2点として、姿勢保持と最大随意収縮とは、随意筋収縮という側面からみると共通の機構が存在すると考えられるため、随意筋収縮時として両者を一緒にして評価を行ったところ、JP には随意収縮時に振戦を示す筋数が多いのに対し、PD では静止振戦のみを呈する筋数が多かったことが上げられる。また全症例を通し各筋における静止振戦と随意収縮時の振戦の出現のしやすさを示す一定の傾向は見られなかった。JP と PD が同一疾患であり、両群の筋電図所見の違いが発症年齢による違いであるとする考えもあるが、若年では姿勢振戦を発生する病変が、高齢者に発症すると静止振戦を発生するようになることになり、余りに複雑な解釈が必要となる。従来の臨床的な観察では特発性パーキンソニズムの振戦は静止振戦がその典型であるとされ²⁰⁾、これが中年以降に発症した特発性パーキンソニズムの特徴であるならば、JP においては PD のそれとは異なる振戦発生機構の存在を推測する方がより自然な考え方と言えよう。

b 周波数の変動

両群ともに静止時、姿勢保持時、最大随意収縮時の順に周波数が増加する傾向が認められた。特に最大随意収縮時には静止時の約2倍の周波数を示すものが多かった。随意収縮により筋肉自体の硬度が上昇することから、機械的要因による周波数の増加は、ある程度予測できることであるが⁹⁾、倍数にまで変化すること

は興味深い。たとえば随意収縮により servo loop の活動が亢進し閉鎖回路が形成された場合、下行性入力の影響で静止時の周波数の倍数に変化することは考え得ることはあるし、それを示唆する報告²¹⁾もある。しかし振戦の発生源を大脳基底核を中心とする中枢メカニズムにあると仮定するならば、随意収縮時には最終共通路以外に、運動野から基底核への経路や大脳皮質と視床核との連絡路などの影響が加わるであろう事から、その解釈は単純ではない。De Jong²²⁾の指摘以来、特発性パーキンソニズムの姿勢ないし動作振戦の病態生理について幾つかの検討がなされてきたが、その周波数を根拠に残存した静止振戦とする立場と、誇張された生理振戦であるとする立場があり一定の見解はない。柳沢²³⁾は、PD の姿勢振戦の周波数は静止振戦とほぼ同じであるか、2倍の関係となるかのいずれかであり、そのどちらかとなるかは各個体により異なるとしているが、今回の研究でも同様の結果であり、計測できた姿勢時ないし随意収縮時の群化放電の頻度は表面筋電図上の観察では1個体内ではほぼ等しく、JP, PD ともに姿勢保持時に静止時と同じ周波数の振戦を示す症例があった。このような症例はPDで目立った。低頻度の姿勢時振戦でも各筋ごとの最大随意収縮時には周波数は2倍近くまで増加した。Lanceら⁵⁾は、パーキンソン病の動作振戦について検討し、静止時に比較して周波数が増加するとともに拮抗筋間の群化放電が同期する傾向があるとし、次いで末梢の阻血等により感覚入力のみを遮断しても動作振戦が消失しなかったことから中枢性機序の関与を提唱した。一方Dietzら²⁴⁾やStilesとPozos²⁵⁾はパーキンソン病の振戦に対し加重を与え、その周波数が4又は5Hzから10Hz前後まで加重に応じて連続的に変化する帯域を見出した。StilesとPozos²⁵⁾は同様の変化を正常者の生理振戦においても認めたことから、PDの振戦と生理振戦における類似した機構の存在を提唱している。しかし、先に述べたように今回の記録の中で最大随意収縮時に緊張性の筋放電の間に静止時と同様の4~5Hzの振戦が出現する症例(図8)を経験したことから、この連続性は普遍的なものではないと考えられる。

c 若年性パーキンソニズムの臨床的位置付け

Parkinson²⁶⁾の報告以来パーキンソン病に関する報告は数多いが、本疾患の発病年齢はその多くが50歳以降であり、40歳以前に発症したものは本邦の統計²⁷⁾で約10%、欧米ではさらに低率である²⁸⁾ことから初老

期に発病するという考え方が一般的である。また臨床的にも若年で発症したパーキンソニズムは古くから注目され、それに関するWillige²⁹⁾、Hunt³⁰⁾、Van Bogaert³¹⁾らの報告は現在も引用される機会が多い。本邦でも上永³²⁾の報告にはじまる幾つかの論文があるが、その多くはWilligeの言う“若年性家族性振戦麻痺”を基準に位置付けをおこなっている。一方、病理学的にはJPはPDと基本的に変わり無いとするもの³³⁾や、病変の主座を淡蒼球にあるとする報告³⁰⁾等様々であり剖検例もまれであることからJPの病理所見と徴候との対比も明らかではない。また、JPと言われるものが単一の疾患でなく症候群であることも問題である。その分類上、臨床的に最も問題となる点はジストニーおよび振戦の出現状況であると思われる。横地²⁾はJPの薬理学的検討を行い経口投与後のDOPAの血中濃度がPDに比べ正常対照群に近いレベルに到達する事をその特徴とした。臨床的には¹⁾振戦が主体で、パーキンソン病と基本的には同様の徴候を示す群(I, II群)とジストニーを終始前景とする群(III群)に分類し、その振戦の特徴としては前者はPDと同様なものであり、後者は出現状況や周波数がPDとは異なり高頻度の姿勢振戦が目立つと報告した。横地のIII群との異同が問題となるものに、瀬川⁴⁾が最初に報告したhereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD)がある。本疾患は、全経過でジストニーが前景に立ち本態性ジストニーの1型と考えられているが、著明な症状の日内変動を示すという特徴を有し、さらにJPと同様L-DOPAが著効を呈する。そして振戦も観察され、横地のIII群同様に、そのほとんどが姿勢ないし動作振戦であったという。JPにおけるVan Bogaertの症例のように臨床的にはジストニーと振戦の合併は近年多数報告されているが、Yanagisawaら³⁴⁾は家族性捻転ジストニーの表面筋電図上の特徴について検討し、その中に出現する体肢の振戦はパーキンソン病の動作振戦に類似し、9~10Hzの動作ないし姿勢振戦でそのamplitudeは小さく拮抗筋間の放電は同期する傾向があったとしている。このように、ジストニーと動作ないし姿勢振戦は非常に近い状況で出現することが有るようだが、その振戦の機序については明らかでない。Marsden³⁵⁾は捻転ジストニーに伴う振戦について、良性本態性振戦との関連性を強く示唆している。以上の様なことや、本研究の結果からはJPがジストニーと振戦の有無により厳密に分類できるかどうかは問題

を含んでいると思われる。本研究の対象は横地の言う I 群ないし II 群に相当すると考えられるが、静止振戦を認めるものの振戦の特徴は、周波数と出現様式のみから考えると III 群やその他のジストニーで報告されているものに非常に近い印象がある。本研究で対象とした JP のいわば基本型というべき群では、PD の典型的な静止振戦と上記のような異なる振戦を合わせ持っていると考えられる。

さて、病的な振戦の中でも本態性振戦と呼ばれるものは比較的若年で発症し、臨床的には姿勢ないし動作振戦が主体であり、本研究の JP の徴候に近いとみることができる。その名のごとく現時点ではその病態は明らかではないが、臨床的に興味深い点がある。本態性振戦は家族性であり、PD との遺伝的な関連性を検討した報告³⁶⁾⁻³⁸⁾も散見される。Barbeau と Pouchet³⁹⁾は PD の遺伝性について調査し、その中で 40 歳以前に振戦で発症したものは家系内の本態性振戦の発症率が高いと報告した。本態性振戦の表面筋電図による振戦の観察では拮抗筋間の同期性の放電が見られるとするものもある⁴⁰⁾。Marshall²⁰⁾は本態性振戦の周波数は同年齢の生理振戦に等しいとしており、上記ジストニーの報告に記載された周波数や、今回 JP の姿勢保持時および最大随意収縮時の振戦の周波数は生理振戦の周波数に近い事などを考えあわせると、JP の振戦には本態性振戦ないし生理振戦に類似した病態生理が関与しているようにも思われる。すなわち JP では本態性振戦のような別の発生源をもつ振戦を合わせ持っていることにより、PD に比べやや高頻度で不規則な静止振戦を示し、むしろ姿勢振戦などの静止振戦以外の振戦が目立つのではないかと考えるのである。不随意運動と責任病巣との対応は、バリスムと一部の舞蹈病以外には確定されていない。しかし、その臨床的観察や生化学的検索の結果を考え合わせると、脳内のカテコールアミンの動態について特発性パーキ

ソニズムの振戦はドーパミン活動の低下に関連すると考えられる。前述したように薬理学的特徴からは JP も PD と同様、カテコールアミン系の代謝異常であることは確かであるが、JP は PD に比べ L-DOPA の投与により dyskinesia や on-off 現象を示しやすい特徴があるとされ、これがなんらかの病態の差異を示しているのかも知れない。今後、詳細な生化学的検討や若年発症のパーキンソニズムの詳細な追跡調査が必要と思われる。

最近、合成ヘロインの 1 種である 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) によるパーキンソニズムが報告され⁴¹⁾注目をあつめているが、本症は若年者に多く、L-DOPA の効果や副作用の発現は JP に酷似しており興味深い。病理像は PD に等しく、4~5Hz の静止振戦を認めるという記載があり今後の詳細な検討が待たれる。今後 JP と PD の臨床病理学的な相違が明らかにされることは振戦の病態生理、さらには大脳基底核の病態にたいする役割を知る上で非常に大切なことと思われる。

VI 結 語

本研究では Juvenile parkinsonism の振戦の特徴が Parkinson's disease に比べ 1) 静止振戦の周波数が高頻度であり、2) 随意筋収縮時の振戦が目立った。1) は年齢による違いである可能性も否定できないが、2) は単に年齢ないし病期の進行度による違いとは考えがたく、他の神経疾患で認める振戦に類似した特徴であることから、JP は PD とは別の中枢性神経障害が存在する可能性を有すると考えられる。

稿を終るに臨み、終始御指導御校閲を賜った恩師信州大学第 3 内科、柳澤信夫教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第 26 回日本神経学会総会 (1985 年 5 月) で発表した。

文 献

- 1) 横地正之：若年性パーキンソン病 I—臨床的特徴—。神経進歩，23：1048-1059，1979
- 2) 横地正之：若年性パーキンソン病 II—薬理学的特徴—。神経進歩，23：1060-1073，1979
- 3) 柳沢信夫，進藤政臣，中野知幸：若年性パーキンソニズムの運動障害の特徴—筋電図と重心記録による検討—。pp. 158-164 厚生省特定疾患 異常運動疾患調査研究班，1978 年度研究報告書
- 4) 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
- 5) Lance, J. W., Schwab, R. S. and Peterson, E. A. : Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease. Brain, 86 : 95-110, 1963
- 6) 後藤 昭：パーキンソニズム。臨床像における二、三の問題点。神経進歩，12：957-962，1968
- 7) Findley, L. J., Gresty, M. A. and Halmagyi, G. M. : Tremor, the cogwheel phenomenon

- and clonus in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44 : 534-546, 1981
- 8) 柳沢信夫：各種振戦の筋電図による比較検討， pp.170-175，厚生省特定疾患 変性性神経疾患調査研究班，1979年度研究報告書
 - 9) Stein, R.B. and Lee, R.G. : Tremor and clonus. In : Brooks, V.B. (ed.), *Handbook of physiology, Section I, Volume II : Motor control*, pp.325-343, Williams and Wilkins, Baltimore, 1981
 - 10) Marshall, J. : The effect of ageing upon physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 24 : 14-17, 1961
 - 11) Pollack, L.J. and Davis, L. : Muscle tone in Parkinsonian state. *Arch Neurol Psychiat*, 23 : 303-331, 1930
 - 12) Ohye, C., Maeda, T. and Narabayashi, H. : Physiologically defined Vim nucleus. —Its special reference to control of tremor—. *Appl Neurophysiol*, 39 : 285-295, 1977
 - 13) Albe-Fessard, D., Guiot, G., Lamarre, Y. and Arfel, G. : Activation of thalamocortical projections related to tremorogenic processes. In : Purpura, D.P. and Yahr, M.D. (ed.), *The thalamus*, pp.237-253, Columbia Univ. Press, New York, 1966
 - 14) Lee, R.G. and Stein, R.B. : Resetting of tremor by mechanical perturbations : a comparison of essential tremor and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*, 10 : 523-531, 1981
 - 15) Hagbarth, K.E., Willin, G., Lofstedt, L. and Aquilonius, S.M. : Muscle spindle activity in alternating tremor of Parkinsonism and in clonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 38 : 636-641, 1975
 - 16) Mones, R.J. and Weiss, A.H. : The response of the tremor of patient with parkinsonism to peripheral nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 32 : 512-518, 1969
 - 17) Renou, G., Rondot, P. and Bathien, N. : Influence of peripheral stimulation on the silent period between bursts of parkinsonian tremor. In : Desmedt, J.E. (ed.), *New development in electromyography and clinical neurophysiology*, volume 3, pp.635-640, Karger, Basel, 1973
 - 18) Mortimer, J.A. and Webster, D.D. : Evidence for a quantitative association between EMG stretch responses and Parkinsonian rigidity. *Brain Res*, 162 : 169-173, 1979
 - 19) 橋本博太郎，小坂健二，後藤 昭：錐体外路症状，ことに振戦と舞踏様運動に対する小脳系の関与—サルにおける実験神経学(3)—。 *神経進歩*, 17 : 934-940, 1973
 - 20) Marshall, J. : Tremor. In : Vinken, P.J. and Bruyn, G.W. (ed.), *Handbook of clinical neurology*, volume 6, pp.809-825, North Holland, Amsterdam, 1970
 - 21) Oguztoreli, M.N. and Stein, R.B. : Interaction between centrally and peripherally generated neuromuscular oscillations. *J Math Biol*, 7 : 1-30, 1979
 - 22) De Jong, H. : Action-tremor. *J Nerv Ment Dis*, 64 : 1-11, 1926
 - 23) 柳沢信夫：Parkinson 病の病態生理。 *内科 Mook No.23 パーキンソン病とパーキンソン症候群*, pp.34-41, 金原出版，東京，1984
 - 24) Dietz, V., Helleheimer, W. and Freund, H.J. : Correlation between tremor, voluntary contraction, and firing pattern of motor units in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37 : 927-937, 1974
 - 25) Stiles, R.N. and Pozos, R.S. : A mechanical-reflex oscillator hypothesis for parkinsonian hand tremor. *J Appl Physiol*, 40 : 990-998, 1976
 - 26) Parkinson, J. : *Essay on the shaking palsy (1817)*. Reprinted In : Critchley, M.(ed.), *James Parkinson*, pp.1755-1824, Macmillan, London, 1955
 - 27) 横地正之：パネルディスカッション：Parkinsonism と L-Dopa 治療上の問題点。 *パーキンソン病に対する L-DOPA 治療における発症年齢と効果との関係*。 *臨床神経*, 16 : 871-873, 1976
 - 28) Kurland, L.T. : Descriptive epidemiology of selected neurologic and myopathic disorders with particular reference to a survey in Rochester. *Minnesota J Chron Dis*, 8 : 378-418, 1958

- 29) Willige, H. : Uber Paralysis agitans im jungendlichen Alter. *Z Ges Neurol Psychiatr*, 4 : 552-589, 1911
- 30) Hunt, J.R. : Progressive atrophy of the globus pallidus. *Brain*, 40 : 58-148, 1917
- 31) Van Bogaert, L. : Contribution clinique et anatomique a l'étude de la paralysis agitante juvenile primitive. *Rev Neurol*, 2 : 315-326, 1930
- 32) 上永久済 : 所謂青年性家族性震顛麻痺の一家系について. *岡山医学会誌*, 68 : 995-1004, 1955
- 33) Ota, U. and Miyoshi, S. : Familial paralysis agitans juvenilis, a clinical, anatomical and genetic study. *Folia Psychiat Neurol Jpn*, 12 : 112-121, 1958
- 34) Yanagisawa, N., Goto, A. and Narabayashi, H. : Familial dystonia musculorum deformans and tremor. *J Neurol Sci*, 16 : 125-136, 1971
- 35) Marsden, C.D. : The spectrum of dystonia. In : Yahr, M.D. (ed.), *The basal ganglia, association for research in nervous and mental disease*, vol. 55, pp.351-367, Raven Press, New York, 1976
- 36) Critchley, E.M.R. : Observations on essential (heredo-familial) tremor. *Brain*, 72 : 113-139, 1949
- 37) Young, R.R. : Essential-familial tremor and other action tremor. *Semin Neurol*, 2 : 386-392, 1982
- 38) Schwab, R.S. and Young, R.R. : Non-resting tremor in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assos*, 96 : 305-307, 1971
- 39) Barbeau, A. and Pourcher, E. : New data on the genetics of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 9 : 53-60, 1982
- 40) Shahani, B.T. and Young, R.R. : Physiological and Pharmacological aids in the differential diagnosis of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39 : 772-783, 1976
- 41) Ballad, P.A., Tetrud, J.W. and Langston, J.W. : Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-1,4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyridine (MPTP). *Neurology*, 35 : 949-956, 1985

(61. 6. 23 受稿)