

結節性硬化症の結節の病態生理

一点頭癲癇例と非点頭癲癇例一

瀬川小児神経学クリニック、順天堂大学医学部脳神経内科

田中茂樹

緒言

皮膚病変、癲癇、精神遅滞を三徴とする結節性硬化症は、点頭癲癇を併発しやすいのみならず自閉症をも惹起しやすい疾患として知られているが、その病態生理は不明である。

我々は回転運動発作を呈する結節性硬化症の一連の症例の検討を通して、thalamostriate sulcus^{2) 4)}上に存在する subependymal nodule (以下 Nodule) の病態生理を考察し、その臨床像及び L-Dopa に対する反応パターンが Ungerstedt³⁾らの動物実験モデルと類似することより、この Nodule が dopaminergic system (以下 DA系) を介して回転運動発作に関与するという示唆を得た。更にこれらの回転運動発作が乳児期に点頭癲癇に罹患した症例のみに認められた意義を指摘し、本症に合併する自閉症の病態につ

いても考察した。

対象及び方法

Gomez¹⁾らの診断基準に従い診断した結節性硬化症6例(8~13歳、男女各々3名)を対象とした(表1)。症例1は11才女児で、生後4カ月時に点頭癲癇に罹患しACTH療法で寛解を得たが、2歳頃より以下のような automatism を伴う stereotype な精神運動発作を呈するようになった。即ち情動を伴わないニヤニヤとする笑みを前駆し、急速な眼球の右方偏位を伴い首を右方へ回旋し、ゆっくりと時計回りに1回転半する。更に意味不明の発声をして前方へ突進し、目の前の机や椅子に登ったり、壁や本棚にさえ登ろうとし、その後寝入るという全経過15~30分の発作である。これは主に早朝起きぬげに起

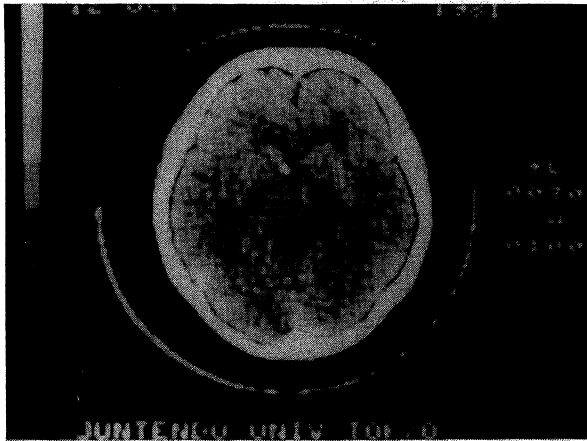
表-1 Six Cases of Tuberos Sclerosis

| CASE | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------|--|---------------------------------------|---|------------------------------------|---|--|
| SEX & AGE | F, 11 y | F, 8 y | F, 8 y | M, 9 y | M, 13 y | M, 11 y |
| TRIAS | | | | | | |
| SKIN | + | + | + | + | + | + |
| SEIZURES | CLOCKWISE ROTATIONAL ATTACK | COUNTERCLOCKWISE ROTATIONAL ATTACK | COUNTERCLOCKWISE ROTATIONAL ATTACK | FALLING FORWARD ATYPICAL TONIC | FALLING BACKWARD ATYPICAL TONIC | FOCAL |
| M.R. | ± | +++ | + | ++ | - | - |
| NEUROLOGY | POSTURE ASYMMETRY RS-PYR. SIGN | RS-PYR. SIGN HYPOTONIA | HYPOTONIA | BIL-PYR. SIGN RIGOSPASTIC | HYPOTONIA HYPEREXTENSIBILITY | HYPOTONIA HYPEREXTENSIBILITY |
| BEHAVIOR | HYPERKINETIC | | AUTISTIC STEREOTYPY HYPERKINESIA | HYPERKINESIA SELF-MUTILATION | | |
| EKG SP. 5/2 H | MULTIFOCAL | MULTIFOCAL | MULTIFOCAL | MULTIFOCAL | MULTIFOCAL | MULTIFOCAL |
| CT FINDING | LT. CAUDATE CALC. LT. BODY OF VENT. | RT. CAUDATE CALC. LT. TRIGONE | RT. CAUDATE CALC. BIL. BODIES OF VENT. | BIL. CAUDATE CALC. BIL. TRIGONE | BIL. CAUDATE CALC. BIL. TRIGONE CORTICAL TUBER (RT. TEMP.) | BIL. CAUDATE CALC. CORTICAL TUBER (BIL. FRONTAL) |

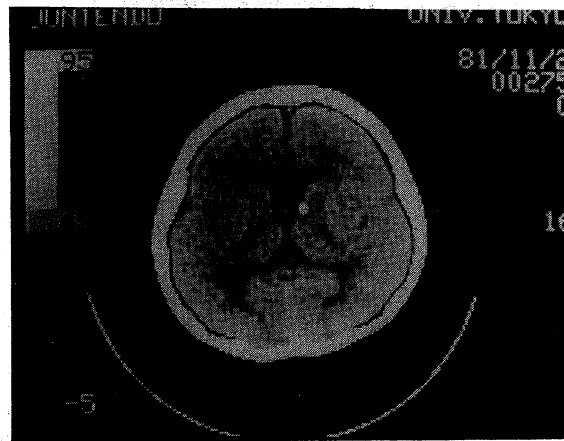
り、1週間に2～3回の頻度でみられた。発作中応答はできないが薄すらと記憶はあるという。発作は立位、座位、或いは臥床でもみられ、四肢はやや硬く、時に土を食べる等の異食がみられる。11才頃より緩徐ではあるが進行性の右に凸の側弯症がみられるようになり brace の装着を余儀なくされている。同様に詳細は割愛するが、症例2、3も乳児期に點頭癲癇に罹患し、その後、ニヤニヤと笑いを前駆とする回転発作を呈した。しかし症例1と異なり反時計回りであった。

症例4,5,6は atypical tonic seizure を呈し、完全な意識消失はなく主に前方に tonic に倒れる発作が認められた。このうち症例5、6は通常の抗痙攣剤 (diphenylhydantoin, phenobarbital) にて発作は control されており精神遅滞は認めない。神経学的所見では、多数に hypotonia, pyramidal sign 及び postural asymmetry を認めたが、後述する Nodule の

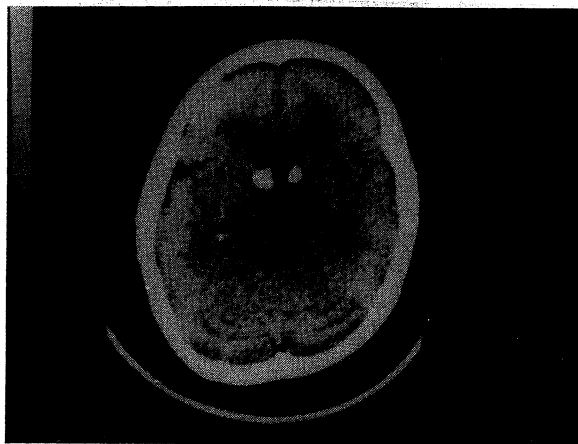
局在との直接的相関は不明であった。行動異常として症例1、3、4に自閉症の部分症状を認めた。またこれらの症例はいずれも點頭癲癇の既往歴を有した。症例2も同様に點頭癲癇に罹患していたが重度の精神運動遅滞のため症状を把握することは困難であった。脳波では全例に多焦点性の発作性電氣的活動を認めたが、これも Nodule の局在との間に一定の相関はなかった。CT scan では全例に共通して caudate nucleus の頭部近傍に Nodule と思われる high density spot を認めた。各々代表的CT像を呈示する(図1 a, b, c)。これは、症例1、3、5のCT像(a)(b)(c)であり、それぞれ左、右、及び両側の caudate head に Nodule を認める。この Nodule がこれら症例にみる回転運動発作と病態上如何なる関係を有するかを調べる目的で症例1、5、6に Polysomnography (PSG) を施行した。又、症例1については、ごく少量の L-Dopa (4mg/kg) を投与し、その



a



b



c

図-1

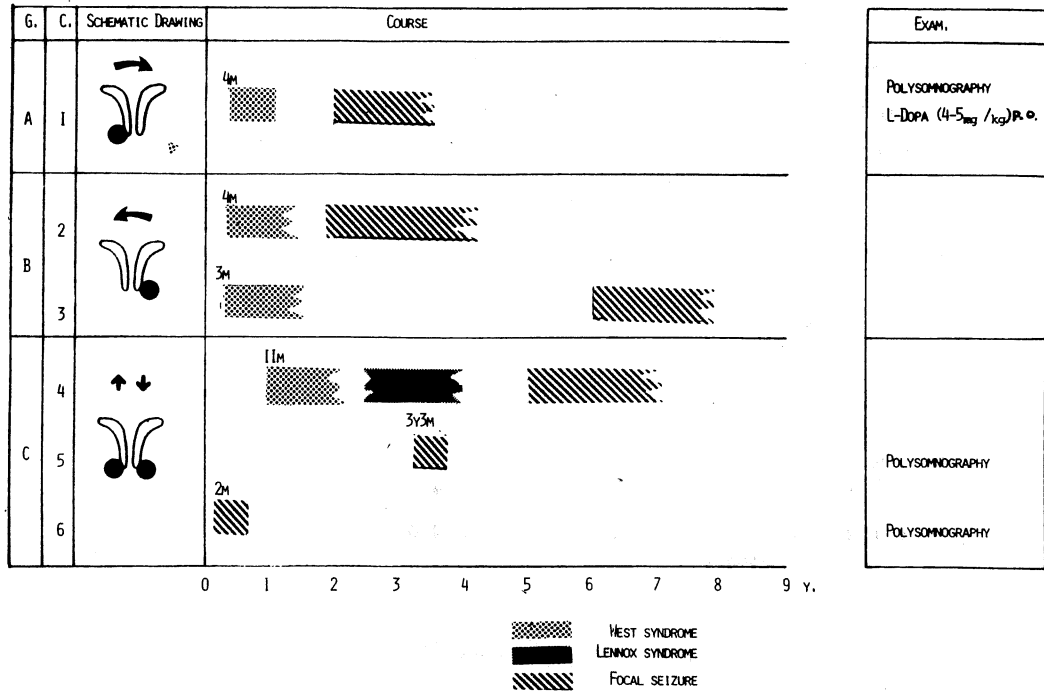


図-2

前後での発作様式の変化やPSG上の変化を比較した(図2)。

PSGは一側中心領、頭頂部からの単極誘導及び両者を結ぶ双極誘導からなる脳波3チャンネルの他、水平方向の眼球運動図、頤筋電図、心電図の他、左右の胸鎖乳突筋、上腕二頭筋、前腕伸筋、腹直筋、大腿四頭筋及び前脛骨筋筋腹上に接着した表面電極より導出される筋電図を21チャンネル脳波計上に同時に記録し、睡眠中に出現する体動をGross Movement (GM:腹直筋を含む上下肢の2秒以上持続する体動)とTwitch Movement (TM:一筋に限局し持続0.5秒以下の体動)に分け分析した。睡眠段階はAPSSの分類に従い判定し%Sleep Stage,睡眠構築を検索し、更に各睡眠段階の単位時間内に出現するGM及びTM数を算出した。

結果

発作の臨床像とCT所見とを対比するとcaudate nucleus近傍のNoduleの位置と回転発作との間に一定の法則性のあることに気付く。即ちNoduleが一側にあるものは反対側への回転運動発作を呈し(図2; group A, B)、両側にあるものは主に前方へ倒れる発作を呈する(図2; group C)。また臨床的に回

転発作は単なる postural asymmetry のみならず locomotion の要素をも含んでいた。一方PSGの結果は以下の如くまとめられる。

- 1 Sleep Structure 及び% Sleep Stageは検索した症例1,5,6共正常
- 2 Gross Movementは症例1ではL-Dopa投与前後ともcontrol⁹⁾に比しREM期の値が低く異常パターンを示した。このパターンはGilles de la Tourette Syndrome⁵⁾類似の所見であった。一方両側にNoduleを有し発作のcontrolされている症例5,6は、ほぼ正常パターンを示した(図3)。
- 3 Twitch Movementは上肢 wrist extensor musclesのそれのみみる如く、全例睡眠段階別出現率のパターンに異常は認めなかったが、回転発作を呈する症例1では、L-Dopa投与前はcontrolに比し左右共著増を示し、これもGilles de la Tourette Syndrome類似の所見を呈した。発作がcontrolされている症例5,6では左右差なく正常であった。少量L-Dopa投与後はTMに著明な左右差を生じ、左側は正常に近づき右側はほぼ変化がなかった。臨床的にはL-Dopa投与後回転運動発作が増悪し平均10回転程もするようになった(図4)。

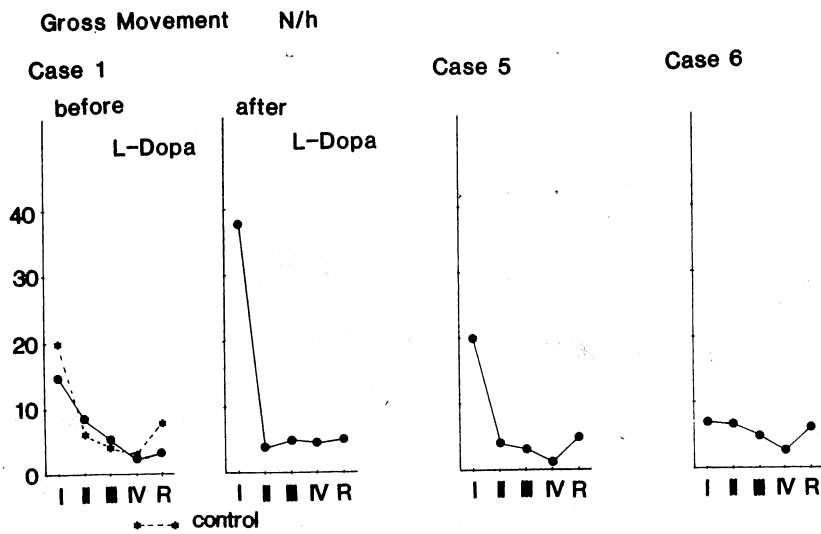


図-3 Gross Movement N/h

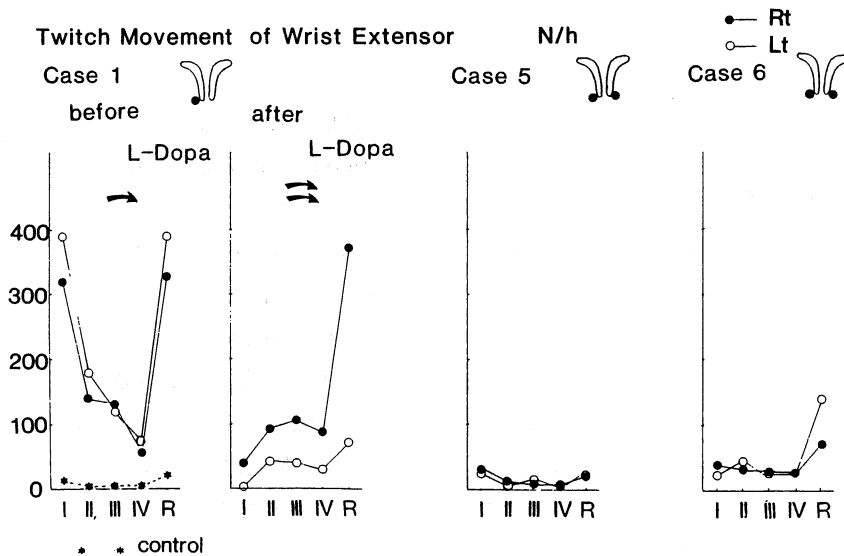


図-4 Twitch Movement of Wrist Extensor N/h

考案

PSGにおけるGM及びTMは黒質線条体DA系の影響を受けることが知られており、種々の脳基底核疾患の検索から、同部位の活性異常でGMの睡眠段階出現率パターンの変化やTMの出現率の異常となつて反映することが示されている⁷⁾。今回我々の検索した症例1のGM及びTMの所見は、このうち Gilles de la Tourette Syndrome の PSG の所見⁸⁾と類似していた。これは、本症の病態の基底にDA系の伝達過剰状態が存在することを予想させる。更に、

少量 L-Dopa 投与後、TMに左右差が生じ回転運動が増悪したことは、その伝達過剰状態が、DA系の postsynaptic supersensitivity に基づくものであることを推定させる。即ち、L-Dopa 投与後、左側のTMが減少したのは、健常側(右半球)の黒質線条体DAニューロンの終末部が、少量のL-Dopaにより presynaptic inhibition を受けたためであり、右側のTMが高値を維持したのは、患側(左半球)の黒質線条体ニューロンが何等かの障害を受けているため、presynaptic inhibition が充分にかからず、むしろ

少量の L-Dopa は主として agonist として線条体 DA 受容器に働いたと予想される。

Ungerstedt³⁾らは rat で予め一側黒質線条体 DA 系を stereotaxic に 6-OHDA で破壊し破壊側の線条体に postsynaptic supersensitivity を形成させ、次にそこへ、少量の L-Dopa を投与すると、反対側へ向う回転運動が生じることを報告している。また両側の線条体内に DA を注入すると前方へ突進する現象がみられることが知られている。

これらの現象と我々の呈示した回転もしくは両側対称運動を示す症例とは共通点がみられる。

それでは、これら結節性硬化症々例中 DA 系の postsynaptic supersensitivity をきたし回転運動を呈する例と、CT 上では同じ部位に Nodule を有しながら、回転をおこさない例のあることは、如何に説明できるであろうか。この観点に立つと、これら回転運動発作を示す症例が皆、乳児期に点頭癲癇に罹患していることが注目される。

一方回転運動を示さない症例も、全例乳児期に痙攣発作（点頭癲癇を含む）に罹患し、その後幼児期に前方へ倒れたり、或いは倒れかかった後に尻もちをつく発作を示している。しかし、点頭癲癇経過例では学童期に達するも Lennox 症候群として発作のコントロールが充分できない状態にあるが、点頭癲癇非経過の 2 例では、現在発作はコントロールされている。しかも後 2 者は PSG 上体動は正常パターンを示し、DA 系の活性は正常範囲にあることが予想される。Lennox 症候群の 1 例には PSG は行っていないが、岩川等⁹⁾によると Lennox 症候群では TM 数の増加があり、我々の回転運動を示す症例と同様のパターンを示すという。従って、前方転倒発作の病態は、回転運動と同様の機序が左右の基底核に同時に発現したものと予想できる。

この考え方に基づくと結節性硬化症の subependymal nodule は何等かの機序で DA 系の neuron を障害し postsynaptic supersensitivity をもたらずが、点頭癲癇を併発した場合は、その障害が一層高度となり、後に永続的な postsynaptic supersensitivity を残すと解釈される。

近年点頭癲癇患者の PSG、病理像より中枢カテコラミン系の障害—機能低下—が示唆され、CSF の DA 代謝産物の減少が報告されている¹⁰⁾。これは点頭¹¹⁾

癲癇罹患例では乳幼児期早期に DA 系が障害されていることが示唆され、後に postsynaptic supersensitivity を来し得る可能性が予想できる。発達早期の DA 系の障害は睡眠中の TM を減少させ、後に supersensitivity の出現により TM の増大並びに行動の異常を示すことが知られている¹³⁾。

これらの知見は、我々の回転運動発作例の臨床、PSG の所見と合致する。しかしながら、我々の症例と Ungerstedt らの動物モデルとの相違点は、前者では、回転運動が精神運動発作を伴い発作的に起こることにある。ここで注目されるのは扁桃核及び側坐核キンドリングにみられる回転運動も、同様の機序で説明されていることである。つまり扁桃核からの発作性の異常発射により、postsynaptic supersensitivity の状態にある同側の基底核が刺激され発作性の回転運動が発現されると予想される。我々の症例で精神運動発作を伴うことから、発作性の症状出現の機序は側頭部、特に側頭部深部構造キンドリングに似た現象に由来することで説明できる。この機序が Nodule によるキンドリング effect によるものか、或いは扁桃核部に別の病変が存在するのかが問題となる。そこで、これらの特異発作を充分理解する上で、subependymal nodule の病理学的知見を検討する必要が生じる。

従来より結節性硬化症の中核病変としては cortical tuber, cluster of heterotopic cells in white matter, subependymal nodule の 3 つが代表的である。このうち subependymal nodule は発生学的に germinal cell rich の thalamostriate sulcus 上に好発することが知られており、解剖学的に caudate head (Foramen Monroe 近傍)、stria terminalis, nucleus accumbens, anterior thalamus 等に近接し、病理学的には hamartoma の様相を呈し、giant astrocyte 以外に電顕的に neuronal structure の存在や、aberrant synapse を形成するという報告もある。又外科的にこの Nodule を除去することにより、fits が消失したという報告や、人の caudate nucleus の刺激により inappropriate smiling 等の様々の psychic response が生じたという報告がある。以上の点は論争の余地を残す部分もあるが、caudate nucleus 近傍に存在する Nodule は必ずしも既存組織を破壊してしまうものではなく、ある働きを任う可

能性が示唆される。

以上より結節性硬化症にみる回転運動の機序は以下のように説明できる。

結節性硬化症では Nodule の関与により何等かの機序で中枢 D A 系の活性が低下する。これが乳児期早期にあるレベル以下に達すると、又は、これに何等かの要因が加わると点頭癲癇が発症する。これは D A 活性をさらに低下させる。この D A の著明な低下は postsynaptic supersensitivity の準備状態となる。これに、caudate nucleus 近傍の thalamostriate sulcus 上にある Nodule がある役割を演じ、側頭葉、特に扁桃核にキンドリングと同様の機序をもたらし、その発射に際し、Nodule の存在側に応じ、反対側への回転或いは前方転倒発作を生じる。

回転運動発現には D A 系の関与が重要であるが淡蒼球からの G A B A 系 output や黒質 Z. reticulata からの efferent pathway (thalamus, sup. colliculus, periaqueductal reticular formation 等への pathway) が intact である必要がある。¹²⁾ これ等は、回転運動を有さない難治癲癇、精神症状を持つ結節性硬化症の説明に充分考慮すべき点を示唆するとともに回転運動を示す例における G A B A 系ニューロンの役割を検討すべき必要性を示唆している。

更に、この系の postsynaptic supersensitivity は結節性硬化症に合併する自閉症の病態及び点頭癲癇と自閉症の病態にも関係することが予想される。

前記仮説を検証するためには更に十分な生化学的検索と多くの症例の集積により批判検討されなければならない。しかしながら先述の知見等より、結節性硬化症の Nodule はこれら症例の回転運動発作発現に、主役的役割を果し、P S G の結果、L-Dopa 投与の反応、点頭癲癇の既往等より、主病態が D A 系に postsynaptic supersensitivity を来し回転運動が惹起されることが推論される。これにより Nodule は病態上重要な役割を果していると考えられる。

文 献

1. Gomez, M. : Tuberos Sclerosis, Raven Press, New York, 1979.
2. Handbook of Clinical Neurology, Vinken Bruyn No. 14, pp 38-51, 340-389.
3. Ungerstedt, U. : Striatal dopamine release

after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behavior. Acta Physiologica Scandinavica, Supplementum 367: 49-68, 1971

4. Greenfield's Neuropathology. Third Edition, Arnold, Edinburgh, 1976, pp 410-417.
5. 野村芳子他 : Gilles de la Tourette 症候群の Polysomnographical Study, 第12回日本脳波筋電図学会 (於鳥取) 1982.
6. 瀬川昌也 : 小児の睡眠をめぐる諸問題、精神医学 22 : 491-499, 1980
7. Segawa, M. et al: Polysomnographical examination of dystonia syndrome. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 56: 57p, 1983.
8. Segawa, M. et al: Catecholamine Metabolism in a Neurological Disease in Childhood. Topics in Child Neurology, Vol. 2. Eds. G. Wise, M. E. Blaw, P. G. Procopis. Spectrum Publications, 1982, pp 135-150
9. 岩川善英他 : Lennox 症候群の睡眠中の体動について、脳と神経 36 : 267-273, 1984
10. 橋本俊顕他 : 点頭てんかんの睡眠ポリグラフ、脳と発達 10 : 297-301, 1978
11. 森松義雄他 : 小児てんかんの病理—とくに West 症候群を中心として、神経進歩 27 : 636-645, 1983
12. Leigh, P. N., Marsden, C. D. et al: Basal ganglia outflow pathways and circling behaviour in the rat. J. Neurotransmission 58: 1-41, 1983.
13. Corner, M. et al: On the role of active (REM) sleep in ontogenesis of the central nervous system. Sleep, 1980 W. P. Koella (ed) Karger, Basel, 1981, pp 236-245.
14. 森昭胤 : 発作発現機構と生体アミンおよびアミノ酸、神経進歩 27 : 545-553, 1983
15. Arseni: Fine structure of atypical cells in tuberous sclerosis. Acta Neuropath. 21 : 185-193, 1972.
16. Trombley, I. : Ultrastructure of tuberous sclerosis. Ann Neurol 9: 174-181, 1981.