

II. 症例報告

II. 1 受診後早期に診断に至った発作性運動誘発性ジスキネジアの1例

江口純治¹⁾ 松本和徳¹⁾ 光田好寛¹⁾ 安島英裕¹⁾ 田中由起子¹⁾ 西山将広²⁾

¹⁾神戸市立医療センター西市民病院 小児科

²⁾神戸大学大学院医学研究科 小児科

要 旨

発作性運動誘発性ジスキネジアは、短時間の不随意運動が急な運動によって誘発される稀な疾患である。この症例は12歳男児で、主に運動開始時に、舞踏・アテトーゼ・ジストニアの何れか一つ、あるいは複数が連続・混在して認められた。発作は左上肢優位で、意識障害は伴わず、持続時間は1分以内であった。発作間歇期の身体所見や検査には異常は認められず、カルバマゼピンの内服開始後は不随意運動が消失した。本症は、治療に対する反応性は良好であるが、心因反応やチックなどと間違われ、適切な治療が行われていない場合もあるため、疾患概念の理解が重要である。

キーワード：発作性運動誘発性ジスキネジア、舞踏、アテトーゼ、ジストニア、カルバマゼピン

(神戸市立病院紀要 57:7-11, 2018)

A case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia diagnosed early after initial visit

Junji Eguchi¹⁾, Kazunori Matumoto¹⁾, Yoshihiro Mitsuda¹⁾,
Hidehiro Yasujima¹⁾, Yukiko Tanaka¹⁾, Masahiro Nishiyama²⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Kobe City Medical Center West Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

Abstract

Paroxysmal kinesigenic dyskinesia is a rare disorder, characterized by recurrent and brief attacks of involuntary movements such as choreoathetosis and dystonia, triggered by sudden movements. A 12-year-old boy presented with paroxysmal episodes, which occurred mainly on the left upper limb. His involuntary movements consisted of chorea, athetosis, and dystonia, but were not accompanied by impaired consciousness, and spontaneously disappeared within 1 minute. In the intermittent phase of the attack, we observed no physical abnormalities and altered laboratory findings. Symptoms disappeared promptly after starting carbamazepine therapy. This disease responds well to medication. Therefore, it is important to have a good understanding of this disease, to avoid misdiagnosing it as a psychogenic reaction or tic.

Key words : paroxysmal kinesigenic dyskinesia, chorea, athetosis, dystonia, carbamazepine

(Kobe City Hosp Bull 57:7-11, 2018)

はじめに

発作性運動誘発性ジスキネジア (paroxysmal kinesigenic dyskinesia: PKD) は、急激な随意運動などによって誘発される舞踏アテトーゼ、ジストニアなどの不随意運動や筋緊張を呈し、治療に対する反応が良好な疾患である¹⁻³⁾。本症は稀な疾患と考えられるが、正確な疫学データは不明である。他の疾患と誤認されることもあるため、本症の疾患概念を理解しておくことが重要である。今回、発症後3年経過して受診し、早期に診断に至って治療が奏効した12歳男児例を経験したので、報告する。

I. 症例

患者：12歳男児

主訴：不随意運動「体が自分の意思ではなく動く」

家族歴：妹に良性乳児痙攣（多い時は1日5～6回、1歳までに計数十回。抗痙攣薬を1歳まで内服し、その後痙攣なし）の既往があったが、妹以外には、両親、祖父祖母、叔父叔母、従兄弟（父方3人、母方2人）に痙攣や不随意運動は認められていない。母親に片頭痛がある。

既往歴：在胎41週3400g、仮死なく出生し、乳幼児期の成長・発達に関して異常は指摘されていない。生後8か月、10か月の時に無熱性痙攣、11か月時に熱性痙攣があった。痙攣の持続はいずれも3分以内であった。頭部CT(8か月)、頭部MRI(11か月)、脳波検査(9か月、1歳0か月)では異常を認めず、正確な診断や投薬は行われていない。

現病歴：9歳頃から、体を動かそうとした時に、主に左半身が勝手に不規則に動くようになった。本人はこれを「発動する」と表現していた。

これらの不随意運動は、リレーの時に転倒するなど、急な動作の時に多く認められたが、食事中や授業中にも発現していた。一方、柔道の練習中は、不随意運動は認められなかった。歩行を開始する前に、内反位にした左足を床や地面に強く押し付ける奇異な行動を取り、左靴の外側が他の部分と比較して損傷が著しかった。

不随意運動は、片側性で左上肢が多く、半身性のこともあるが、全身性に発現することはなかった。四肢をくねらせたり、固まったり、腕を屈曲・伸展させる運動が、単独で、あるいは連続・混在して認められた。発作中の上肢を対側の上肢で抑制しようとすることもあったが、この動作を行わなくても数秒から1分以内で自然に消失していた。発作中でも

会話はできるが、発する言葉は他者から聞き取りにくい様子であった。

発作中と発作後に意識障害や痛みは伴わず、睡眠中の発作は認められていなかった。また、体調不良や疲労、ストレス、驚愕等は、これら単独では発作の誘因になっていなかった。前兆として、明確に表現できるものはなかったが、何となく発作が起こりそうな気がするがあった。

このような不随意運動の頻度が徐々に増加し、1日数十回認められるようになったため、両親がチックではないかと心配して、12歳の本児を連れて当科を受診した。

初診時現症：

身長159.1 cm (+0.70 SD)、体重54.0 kg (肥満度+11%)。顔、頸部、肘窩等に秕糠様落屑、角化・鱗屑あるいは落屑を伴う紅斑を認めた以外、一般身体所見には異常は認められなかった。診察中に1回、左上肢をゆっくりくねらせるアテトーゼが発現し、数秒間で消失した。非発作時の神経学的異常所見は認められなかった。

検査所見：

表1に示すように、血液一般検査、血清銅、セロプラスミン、甲状腺機能、抗核抗体、抗DNA抗体等には異常は認められなかった。間歇期の脳波検査と頭部MRI検査でも異常は認められなかった。

2回目の来院時に本人及び母の許可を得て撮影していたところ、左上肢の不随意運動が認められた(図)。歩行中に左上肢全体をゆっくりくねらせるようなアテトーゼから始まり、続いてジストニアが起こった。発作開始10秒頃からは約5秒間の舞踏となり、左前腕が体幹の背側に移動した姿勢でジストニアとなって、開始から約19秒で不随意運動は消失した。

表1 血液検査所見

WBC	5250 / μ L	血糖	87 mg/dL
RBC	458×10^4 / μ L	HbA1c(NGSP値)	5.7 %
Hb	12.5 g/dL	ASO	182 IU/mL
AST	16 U/L	Cu	113 μ g/dL
ALT	10 U/L	セロプラスミン	20 mg/dL
CK	113 U/L	TSH	2.221 μ IU/mL
Na	144 mEq/L	FT4	1.18 ng/dL
K	4.2 mEq/L	抗核抗体	<40 倍
Cl	108 mEq/L	抗DNA抗体	≤ 2.0 IU/mL
Ca	8.9 mg/dL		
P	5.4 mg/dL		

① 左上肢のアテトーゼが始まる



② 3秒後



③ 5秒後



④ 7秒後：アテトーゼに続きジストニアとなり約4秒間続く



⑤ 10秒後：舞踏へ移行して約5秒間続く



⑥ 12秒後



⑦ 14秒後



⑧ 19秒後：発作終了



図 発作時動画供覧

診断：PKDの診断基準²⁾を表2に示す。本症例の場合、発症年齢は9歳で、主に運動開始時に、ジストニア、アテトーゼ、舞踏の3種類の不随意運動の何れか一つ、あるいは複数が連続・混在して認められていた。不随意運動は1分以内で自然に頓挫し、発作中や発作後の意識障害や痛みは認められなかった。間歇期の神経学的所見や血液一般検査、頭部MRI、及び脳波検査で異常は認められなかった。PKDを疑い、carbamazepine 100mgの内服を開始したところ、翌日から不随意運動は消失した。以上からBruno MKらのPKDの診断基準²⁾に合致した。

経過：carbamazepineの血中濃度は3.3 μ g/mL以下と低値で推移しているが、内服を忘れない限り発作は出現していないことから、carbamazepine 100mgの内服を継続して経過観察中である。

表2 Bruno MKら²⁾のParoxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD)の診断基準

以下の全項目を満たすことが典型例の診断に必要である

- 突然の運動により誘発される発作
- 発作時間が短時間であること(<1分間)
- 発作中における意識消失や疼痛などが認められない
- 他の基礎疾患の除外と神経学的所見が正常であること
- phenytoinやcarbamazepineにより発作のコントロールが可能であること
- 家族歴がない場合、発症年齢が1歳から20歳であること

II. 考 察

PKDは、急激な随意運動などによって誘発される舞踏アテトーゼ、ジストニアなどの不随意運動や筋緊張を呈し、治療に対する反応が良好な疾患¹⁻³⁾で、発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ(Paroxysmal Kinesigenic Choreoathetosis: PKC)とも呼ばれ、有病率は15万人に1人と推測されている⁴⁾。しかし、軽症で医療機関を受診しなかったり、他の疾患として見過ごされたりして、診断に至っていない症例の他、後述するように他の疾患と誤認されている場合もあって、正確な発症頻度は不明である。

この症例は、9歳頃発症した後に徐々に発作回数が増加し、約3年経過後に当科を受診した。本症として典型的な症状や経過であったことから、初診後は検査や治療効果判定を含め1か月未満で診断に至り、以後の経過も良好である。

本症例の場合、柔道の練習中に発作が発現しなかつ

た。これは、常時四肢あるいは体幹の強い随意運動をしていたためと考えられる。歩行前に左足を床や地面に押し付ける奇異な行動は、これを行うことで突然の随意運動を回避し、発作発現を抑制する目的であったと思われる。また、本児は、診察室内で着座した診察椅子を左右振り子様に動かしたり、診察机の上にあるものを絶えず触ったりしていた。診察室でのこのような行動は、治療を開始して発作が消失した後、徐々に減少した。一見多動症のように見えた診察室内でのこれらの行動も、随意運動を行っていることで発作発現を無意識に抑制していた可能性がある。発作中も意識障害がなく、会話は可能であったが、本児の発作中の会話が周囲の人に聞き取りにくかったのは、顔面の不随意運動を伴うことで構音障害をきたしていたのではないかと推察された。

本症の病因や病態に関してはまだ詳しく解明されていないが、責任遺伝子としてproline-rich transmembrane protein 2をコードするPRRT2が同定され⁴⁾、Huang XJら⁵⁾は本症の発症時期や家族内発症などにこの遺伝子異常が強く関与していると報告している。一方、1997年にSzepetowski Pら⁶⁾がPKCと良性家族性乳児痙攣の家族内発症に関して報告し、この2疾患の遺伝性を指摘していたが、乳児期に認められる良性痙攣でも、この遺伝子の異常が報告された^{7,8)}。また、片頭痛や片麻痺性片頭痛の患者でもPRRT2異常が高頻度に認められる⁹⁾ことから、この遺伝子異常は神経系疾患に強く関与していると言える。遺伝子型と表現型にはオーバーラップが認められ、今後詳細な解析により更なる解明が期待される。

本児を含め、この家族には遺伝子検査を行っていないが、母に片頭痛があること、本児と妹に乳児期の痙攣があったことから、この遺伝子を保有している可能性はある。また、妹が今後PKDを発症しないか、注意して経過を見る必要がある。

本症に関して、診断が確定するまで時間を要した症例や他の疾患と誤認されていた症例の報告が散見される。武井ら¹⁰⁾は21症例の臨床的検討を行い、発症から診断までの期間は、平均56か月、中央値8.5か月と長く、本症の認知度が小児科医の間でも低いことがその原因の一つと述べている。友人や周囲が病気のことを理解できず、心因反応として経過を見られていて、不登校や自発性の低下、自己評価低下が認められた中学生男児¹¹⁾、ヒステリー¹²⁾やチック¹³⁾と認識されていた例、「ふざけている」と周囲に思われていた例¹⁴⁾、その他、兄弟の診断を契機に本症と診断された自

閉症の報告もある¹⁵⁾。本症例は、発症から当院受診まで3年間無治療であったが、明らかなQOLの低下などが認められなかったのは幸いであった。

本症は、疾患概念の理解があれば診断は比較的容易である。遺伝子解析も診断に有用な手段の一つとなったが、疾患の病因・病態はまだ明確には判明しておらず、現時点では一般の臨床現場での診断に特異的な検査はない。そのため、他の疾患と誤認されたりして適切な治療が行われず、二次性精神障害の発症や、QOLの低下を招く可能性がある。

不随意運動を主訴に受診した患者を診察する場合には、不随意運動の特徴を詳細な問診によって把握したり、乳児期の痙攣の既往や家族歴を確認したりすることが重要である。発作を動画で記録して家族に持参してもらうことも診断に有用である。また、本症は心因反応やチックなどと間違われやすいため、診療者に疾患概念の理解を周知する必要があると思われた。

文 献

- 1) Demirkiran M, Jankovic J : Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 38 : 571-579,1995
- 2) Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, et al : Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 63 : 2280-2287,2004
- 3) 加藤竹雄, 栗屋智就 : 発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ. *Epilepsy* 9 : 29-33,2015
- 4) Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, et al : Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT 2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 43 : 1252-1255,2011
- 5) Huang XJ, Wang T, Wang JL, et al : Paroxysmal kinesigenic dyskinesia : Clinical and genetic analyses of 110 patients. *Neurology* 85 : 1546-1553,2015
- 6) Szepietowski P, Rochette J, Berquin P, et al : Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 61 : 889-898,1997
- 7) Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, et al : Mutations in PRRT 2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet*. 57 : 338-341,2012
- 8) Okumura A, Shimojima K, Kubota T, et al : PRRT 2 mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. *Brain Dev* 35 : 641-646,2013
- 9) Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, et al : The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain* 138 : 3567-3580,2015
- 10) 武井悠, 藤井克則, 津留智彦, 他 : 発作性動作誘発性ジスキネジア 21 症例の臨床的検討. *小児臨* 79 : 845-848,2016
- 11) 秋谷進, 田端泰之, 瀬川昌也 : 心因反応として経過をみていた発作性運動誘発性舞踏アテトーゼの1例. *小児臨* 62 : 2035-2039,2009
- 12) 西河美希, 平野玲史, 橋本邦夫, 他 : ヒステリーとして2年間経過をみられていた発作性運動誘発性舞踏アテトーゼの1例. *日児誌* 110 : 1323,2006
- 13) 南憲明, 瀬島斉, 木村正彦, 他 : チックと誤認されていた発作性運動誘発性舞踏アテトーゼの1例. *島根医* 23 : 254,2003
- 14) 田島大輔, 佐藤忠司, 岩永晃, 他 : 「ふざけている」と周囲に思われていた発作性運動誘発性ジスキネジアの3例. *日児誌* 120 : 388,2006
- 15) 井手口博, 井原由紀子, 友納優子, 他 : 弟の診断を契機に発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKC) と診断した自閉症の1例. *脳と発達* 46Suppl. : S328,2014

(受付 2018年3月16日, 採択 2018年12月10日)