

Chorea—Acanthocytosis

臨床, 血液化学, 生理学的検討

川崎医科大学 神経内科

杉原 尚, 安田 雄
守本 研二, 寺尾 章

(昭和57年3月10日受付)

Chorea-Acanthocytosis

Clinical, Blood Chemical and Physiological Study

Takashi Sugihara, Takeshi Yasuda
Kenji Morimoto and Akira Terao

Division of Neurology, Department of
Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on Mar. 10, 1982)

有棘赤血球症, 舞踏病, 自咬症を主徴とする48歳, 男性例を報告した. 本症例は, 糸賀ら³⁾の家系の当時未発症であった弟にあたる. 1979年より, 咬傷出現し, 翌年不随意運動出現したため, 1981年3月2日当科入院. 口唇, 舌に咬傷を認め, 神経学的に四肢の舞踏病様運動, **grimacing**, 筋緊張低下, 深部反射消失, 振動覚の軽度低下, **pes cavus**を認めた. 30%の **Acanthocyte**を認め, **Bilirubin**, **GPT**, **GOT**, **LDH**, **CPK**の上昇を認めたが, 血中脂質は, 正常であった. さらに, **ECG**異常があり, **CT-scan**にて, 尾状核の萎縮が推定された. 本症候群は, 大脳基底核, 末梢神経, 赤血球, 心臓あるいは, 肝臓と, 多臓器にわたる疾患と推定された. **baclofen**にて, 不随意運動, 咬傷が軽快した.

A 48-year-old man who had acanthocytosis, choreic movements and self-biting was reported. The patient was a younger brother of the case reported by Itoga et al in 1978, who had no symptoms or signs at the time of reporting. In 1979 he started the self-biting. He developed the choreic movements the following year and was admitted to our division on March 2, 1981.

On admission, the bitten lips and tongue were noted. Neurological examination showed the choreic movements of the extremities, grimacing, diminished muscle tone, loss of tendon reflexes, slightly diminished sensation to vibration, and pes cavus.

Thirty percent of acanthocyte was found in the peripheral blood. The levels of bilirubin, GPT, GOT, LDH, and CPK were elevated in the serum, but plasma lipids were in the normal range. The ECG showed abnormal tracing. The CT-scanning suggested atrophy of the caudate nucleus. We concluded that this syndrome was a multi-organ disorder that involves the basal ganglia, the peripheral nerve, the erythrocyte, the heart and/or the liver.

Administration of baclofen improved the involuntary movements and the self-biting.

緒 言 症 例

Acanthocytosis を伴い、舞踏病様不随意運動、自咬症を主徴とする疾患については、1967年 Estes らが血液学的検討を行い¹⁾、1968年 Levine らが、同一家系の神経学的所見をまとめ1つの疾患単位として報告した²⁾。最近本邦でも注目され始め、1978年糸賀らの報告³⁾以来、いくつかの報告が見られているが、その成因は、未だ不明である。今回我々は、糸賀らの報告の弟にあたる症例を経験したので第1報として、その臨床、血液化学、生理学的特徴を報告する。

患 者: 48 歳, 男性, 自営業。

主 訴: 咬舌, 不随意運動。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: (Fig-1) 同胞は、4人で、長兄は糸賀らが1978年報告した例である³⁾。次兄は、20歳頃より非社会的となり、45歳時てんかん発作にて死亡している。妹、子供2人は、神経学的にも正常であり、Acanthocyte も認めなかった。

現病歴: 1979年、舌、口唇に咬傷出現、翌年友人より右足を引きずるようだと指摘を受け

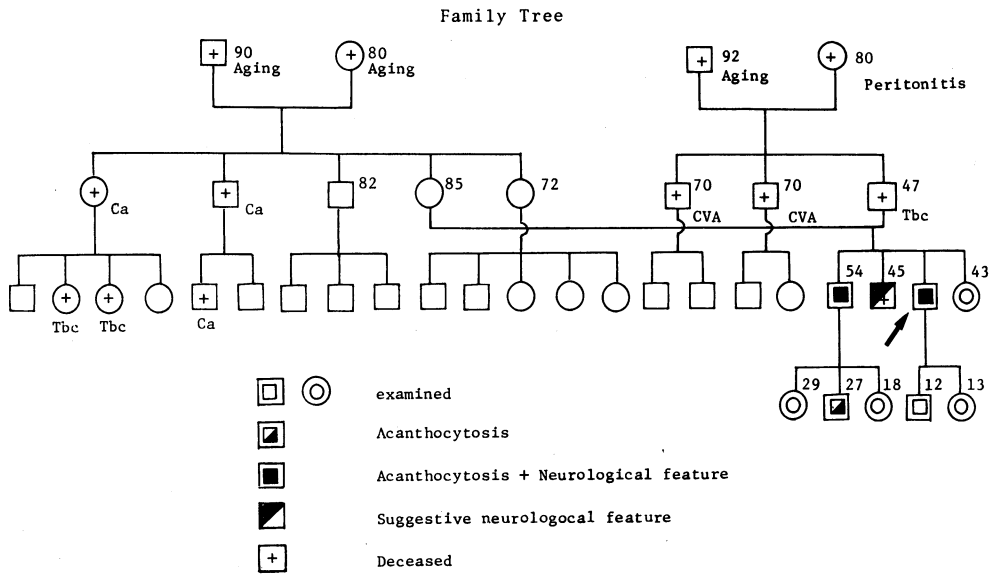


Fig-1 Family tree

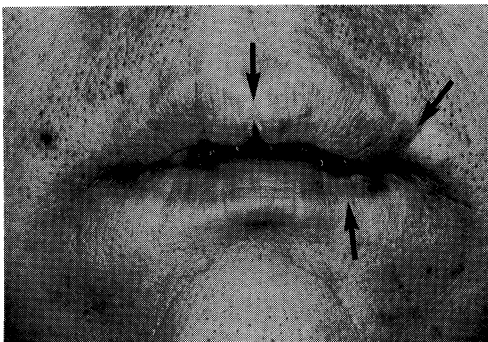


Fig-2a This photograph shows bitten lip.

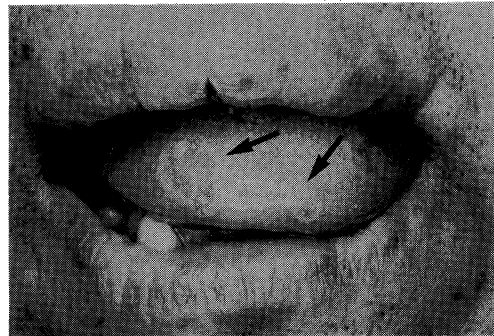


Fig-2b This photograph shows bitten tongue.



Fig-2c This photograph shows pes cavus.

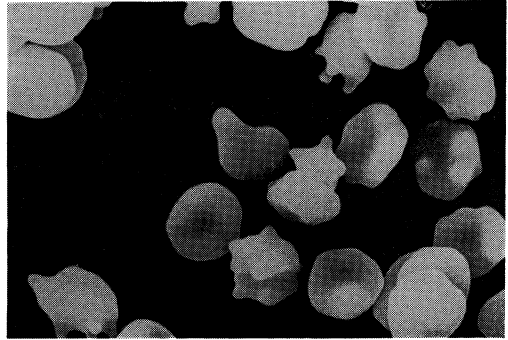


Fig-3 Scanning of electronmicroscopic appearance of acanthocyte. ($\times 2500$)

た。1981年になり、首、右上肢の不随意運動が出現したため、3月2日当科入院となった。

入院時現症: **Fig-2a, 2b** の如く、口唇、舌及び頬粘膜に咬傷を認めた。神経学的には、意識は清明。FI-Qは、90と保たれていた。時々grimacingを認めた。脳神経には異常なく、右

上下肢に、舞蹈病様運動を認めた。四肢の筋緊張は低下し、深部反射は消失していた。感覚系では、下肢で振動覚が軽度低下していた。筋萎縮、運動失調はないが、**Fig-2c** の如く、pes cavusを認めた。

Table-1 Laboratory findings on admission

CBC		髄液	
Hb	16.2g/dl	圧	120-90mmH ₂ O
Retic.	1.5%	細胞数	2/3
Acanthocyte	30%	タンパク, 糖, Cl	normal
Blood chemistry		尿酸	0.1mg/dl
TP	7.4g/dl	IgG	1.8mg/dl
A/G	1.64	IgA	0.1mg/dl
Bii(T)	1.2mg/dl	IgM	0.0mg/dl
GPT	40I.U./L	Plasma lipids	normal
GOT	35I.U./L	脂肪吸収試験	1.5%
Aldolase	16.3U./dl	Uric acid	
CPK	938I.U./L	serum	5.4mg/dl
isozyme	MM型	urine	720mg/day
LDH	185I.U./L	Serotonin	0.27µg/ml
isozyme	I-III型	Urine 5-HIAA	(-)
Protein fraction	normal	Haptoglobin	163mg/dl
Mineral		Coombs' test	(-)
serum Na	141mEq/L	Osmotic fragility test	normal
K	3.6mEq/L	Auto hemolysis	
Cl	102mEq/L	alone	4.86% (0.7)
within RBC		glucose 添加	0.26% (0.2)
Na	11.5mEq/L	ATP 添加	0.25% (0.3)
K	83.0mEq/L	Fe. TIBC	} normal
Urine, Stool	normal	Cu. Ceruloplasmin	
ESR	3/時	VB ₁₂ Folate	}
CRP	(-)		

検査所見: (**Table-1**) 末梢血では、Hb 16.2g/dl と貧血はないが、Acanthocyte を30%認めた (**Fig-3**)。血液化学では、Bilirubin, GPT, GOT, Aldlase の軽度上昇, CPK, LDH の高値を認めた。Isozyme 検査では、それぞれMM型, I~Ⅲ型の上昇を示した。血清電解質は、正常であったが、血球内Kは、正常96.2mEq/Lに比し、83.0mEq/Lと低下していた。髄液では、圧120-90mmH₂O, 細胞数2/3, タンパク, 糖, クロール共に正常で、尿酸0.1mg/dl, IgG 1.8mg/dl, IgA 0.1mg/dl, IgM 0.0mg/dlであった。

血中脂質は正常であり、¹³¹I-トリオレインを用いた脂肪吸収試験も1.5%と正常であった。血中、尿中尿酸、血中serotoninは、正常であり、尿5-HIAAも陰性であった。血液、尿の19種のアミノ酸につき検討したが、異常は

認められなかった。

甲状腺, 下垂体, 副腎機能, 耐糖能は, 正常であり, 免疫学的にも, 免疫グロブリン, 末梢血 T, B cell の割合も正常で, 抗核抗体陰性, 抗 DNA 80 倍以下, サイロイドテスト, マイクロゾームテストも陰性であった。ツ反は, 陽性であった。末梢血リンパ球による染色体分析では, 46 XY であった。

溶血検査では, Haptoglobin, 浸透圧抵抗試験は, 正常, Coomb's test は, 陰性であったが, 自己溶血試験 (37°C, 24 時間) が, 4.8% と亢進し, ATP, 糖の添加により改善を示した。

脳波では, θ -burst を認めた。終夜睡眠ポ

リグラフでは, Stage-1 (以下 St と略す.): 48.2%, St-2: 35.2% と増加し, St-3: 3.1%, St-4: 5.2%, St-REM: 8.3% と減少を示した。

EMG, MCV, SCV は, 共に正常であったが, SEP において, 頂点潜時の軽度遅延を認めた。ECG (Fig-4) では, 左軸偏位, 反時計回転, 左室肥大, V_6 , II, III, aVF にて T 波の逆転を認めた。MCG, UCG, 負荷心電図では, 特に異常は認められなかった。

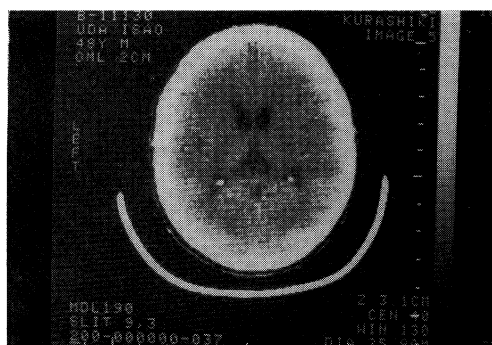


Fig-5 CT scan reveals slight atrophy of the caudate nucleus.

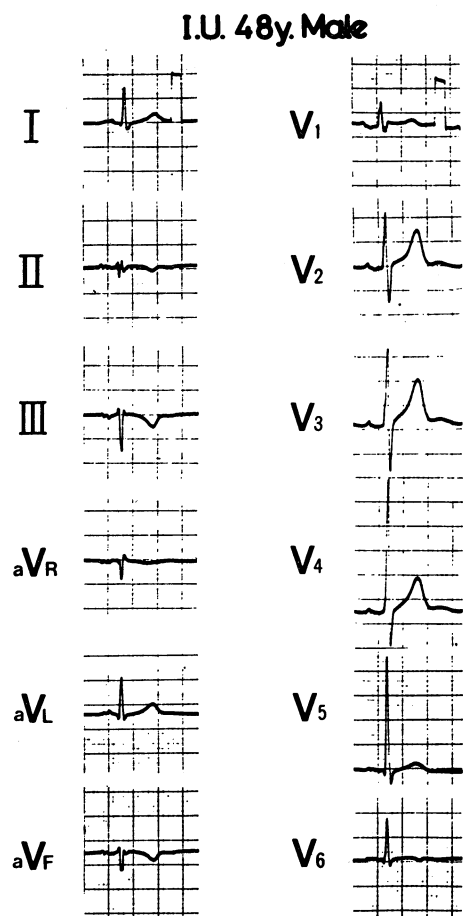


Fig-4 ECG reveals LAD, counter-clockwise rotation and negative T wave in II, III, aVF and V_6 .

CT-scan (Fig-5) では, FF/CC (前角部両端部最大距離/両尾状核内側境界最短距離)⁴⁾ は, 1.38 と尾状核の萎縮が推定された。

経過: baclofen 15 mg/日の投与により, 口唇, 舌の咬傷の縮小, 舞踏病様運動の減少を認めた。

考 案

Acanthocytosis を合併する神経疾患としては, abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig 症候群)⁵⁾ がよく知られているが, Acanthocytosis を伴い舞踏病様不随意運動を主徴とする遺伝性疾患については, Estes ら¹⁾ や Levine ら²⁾ の報告以来注目され, 最近本邦でも Chorea-acanthocytosis あるいは, Levine-Critchley 症候群として知られている。

舞踏病様不随意運動を主徴とし, CT-scan にて尾状核の萎縮が推定される所より, Huntington 舞踏病との異同が問題となるが, 本症候群では, 痴呆がなく, Acanthocytosis, 咬傷

を伴う点より、Huntington 舞蹈病とは異なる。又本症における不随意運動は、Huntington 舞蹈病のそれとは、多少異なると言われている。山本ら⁶⁾によると、① parkinsonism, ② segmental dystonia, ③ postural lapse, ④ Gilles de la Tourette 症候群様症状の特徴があり、これらの異常運動の観察により鑑別可能であるとしている。これらのことより、我々の症例も、Huntington 舞蹈病とは明らかに異なる。

咬舌、咬唇などの自咬症は、本症に限らず、Lesch-Nyhan 症候群⁷⁾、Gilles de la Tourette 症候群⁸⁾、においても認められるが、本症例においては、中年発症であり、尿酸代謝は正常である。また、自傷行為は口唇、舌にとどまり、他疾患にみられる如く、指、腕に及ばない。Critchley の言う如く⁹⁾、不随意運動の結果であると思われる。しかしながら、清水ら¹⁰⁾、鎌倉ら¹¹⁾の報告した例では、口唇、舌の他に鼻欠損、上腕、指への自傷行為が認められている。また、有馬ら¹²⁾の報告では、手の咬傷に加え、後頭部打撲、骨折などの self-mutilation と思われる行為が述べられている。これらより自咬症は、本症に特異的な症状であるが、本症における自咬症が、口、舌の dyskinesia による不随意的なものかどうか疑問が残る所である。

Acanthocytosis は、種々の疾患(肝障害、腎障害、粘液水腫等)で認められる¹³⁾。神経疾患に伴うものとしては、abetalipoproteinemia⁵⁾、Mars の familial hypobetalipoproteinemia¹⁵⁾、Hallervorden-Spatz 病¹⁶⁾が、よく知られている。症例における Acanthocyte の割合は、5~50%と差があるが、その成因に関して、Estes ら¹⁾、Aminoff ら¹⁴⁾は、血漿側の因子を推定したが、その後 Bird ら¹⁷⁾、郡山ら¹⁸⁾、糸賀ら³⁾の報告によると、37°C、3時間、正常者との cross incubation の結果、我々と同様に、赤血球側にその原因を求めている。貧血は認めないが、赤血球寿命の短縮を示す例もある¹⁴⁾¹⁷⁾。溶血に関する検査も一定の傾向はなく、浸透圧抵抗脆弱性の亢進を示す例や¹⁾、正

常であったとする例もある⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。自己溶血試験も亢進している例¹⁾、糖の添加にて補正された例¹⁴⁾、ATP にて補正された例⁹⁾、正常であったとする例¹¹⁾¹⁷⁾と一定しない。これは、Acanthocyte の占める割合によるのかもしれない。

本症候群の臨床的特徴として、全例に深部腱反射の低下ないし消失が認められ、さらに約半数の症例において、遠位筋の萎縮が認められる。筋電図のあるいは、病理組織学的には、神経原性萎縮を示すと言われている³⁾¹⁴⁾¹⁹⁾。我々の例では、筋萎縮はなく、筋電図も正常であった。MCV、SCV は、正常であったが、振動寛の低下、SEP において頂点潜時の軽度遅延を示したことより、脊髄後索障害が推定された。家系内に Friedreich 失調症の患者を認めた報告²⁰⁾や、pes cavus を認める例⁴⁾¹⁷⁾²¹⁾があるが、我々の症例でも、脊髄後索障害が推定され、pes cavus を示し、心電図異常が認められた点より、Friedreich 失調症との関連性も示唆される。

Huntington 舞蹈病における脳波は、著しい低電位が特徴²²⁾とされているが、本症候群においては、我々の症例の如く、 θ -burst を認めると言われている³⁾¹¹⁾。また本例の終夜睡眠ポリグラフでは、St-1 と St-2 が多く見られ、St-3、St-4、St-REM の減少を示した。このことは、Huntington 舞蹈病のそれ²³⁾と類似しており、今後の検討が望まれる所である。

血清 CPK 値の上昇は、他の酵素(LDH、GOT、GPT)の異常と共に、本疾患に特徴的である。現在まで、Aminoff¹⁴⁾と鎌倉ら¹¹⁾の症例以外は、MM 型の CPK 高値が認められている。この CPK 上昇の成因に関して、Bird ら¹⁷⁾は、hyperkinesia による筋外傷のためと考えているが、酒井ら²⁴⁾によると、不随意運動が激しく外傷の絶え間ない患者でも、CPK 値は正常であったと述べている。また咬舌の認められない時期に CPK 高値を認めた症例²⁴⁾もあり、筋肉障害も考えにくい。神経原性筋萎縮による CPK 上昇も考えられるが、我々の例では、筋萎縮なく、筋電図正常であったにもかかわらず

CPK 938 I.U./L と高値を示した。入院後, 安静を保ったにもかかわらず CPK 568 I.U./L と高値のままであった。Acanthocyte が, 赤血球膜異常による可能性¹⁸⁾があり, 広義の生体膜疾患という概念²⁵⁾を考慮すると, 筋細胞膜異常による CPK leakage の可能性も考えられる。

本症候群には, 心電図異常も報告されており, Critchley ら²⁰⁾の1例では, 心電図より, 後壁, 側壁梗塞の可能性が示され, そのほか徐脈³⁾, 完全右脚ブロック¹⁸⁾なども認めている。我々の例では, 左軸偏位, 反時計回転, 左室肥大, さらに, V₆, II, III, aVF にてT波の逆転を認め, 陳旧性心筋梗塞ないし心筋障害の可能性が, 示唆された。しかし, MCG, UCG, 負荷心電図では, 正常であった。

本症は, このように大脳基底核, 末梢神経, 赤血球, 心臓など(症例によっては, 肝臓もふくむ³⁾)多臓器にわたる障害を示す疾患と思われる。

現在までの症例を検討してみると, 家族内には, 我々の如く, 精神異常, けいれんを示す例, 軽度の筋力低下, 筋萎縮を示す例²⁰⁾, motor neuron disease と診断されていた例¹⁴⁾, 長期

間精神症状のみであった例²⁶⁾, けいれんのみを示す例²⁾と, この疾患の部分症状のみを呈する症例がかなりあり, 家族性と考えられる。遺伝的には, Estes ら¹⁾は, 常染色体優性としているが, 最近酒井ら²⁴⁾は, 症例をまとめ, 遺伝性となれば常染色体劣性であろうと述べている。我々の症例も現在の所, 常染色体劣性遺伝形式が最も考えられる。

本症の不随意運動に対する治療に関しては, haloperidol, baclofen, steroid, L-dopa と種々試みられているが²⁷⁾²⁸⁾, 明らかな治療効果は, 認められていない。baclofen は, GABA (gamma amino butyric acid) の誘導体であり, Huntington 舞踏病に対しては, 大脳基底核における GABA 低下を補い, 有効と言われている²⁹⁾。本症候群に対しては, 近藤らが 60 mg/日投与にてその有効性を認めている²⁸⁾。我々の例では, baclofen 15 mg/日の投与により, 口唇, 舌の咬傷の縮小, 舞踏病様運動の減少を認め有効であった。本症候群では, Huntington 舞踏病と異なり, 大脳基底核における GABA は, 正常¹⁷⁾³⁰⁾とされているが, baclofen の有効性は, 脳病変の考察上, 有意義と思われる今後の検討がまたれる所である。

文 献

- 1) Estes, J. W., Morley, T., Levine, I. M. and Emerson, C. P.: A new hereditary acanthocytosis syndrome. *Am. J. Med.* 42: 868—881, 1967
- 2) Levine, I., Estes, J. W. and Looney, J. M.: Hereditary neurological disease with acanthocytosis. *Arch. Neurol.* 19: 403—409, 1968
- 3) 糸賀叡子, 鬼頭昭三, 坪田若子, 岸田健伸, 山村安弘, 山本みゆき, 神谷研二: Acanthocytosis を伴った, amyotrophic chorea の1例. *広島医学* 31: 14—17, 1978
- 4) 小長谷正明, 向井栄一郎, 村上信之, 室賀辰夫, 祖父江逸郎: ハンチントン舞踏病の経過とCT像の関連. *臨床神経* 20: 113—120, 1980
- 5) Bassen, F. A. and Kornzweig, A. L.: Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 5: 381—387, 1950
- 6) 山本悌司, 八瀬源二郎, 高堂松平, 小副川寛, 佐伯満男: シンポジウム III Acanthocytosis を伴う神経疾患. (5) Acanthocytosis を伴う, 家族性神経疾患特にその運動異常の考察. *臨床神経* 20: 1067—1068, 1980
- 7) Lesch, M. and Nyhan, W. L.: A family disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am. J. Med.* 36: 561—570, 1964
- 8) Gilles de la Tourette, G.: Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée decholalie et de coprolalie. *Arch. Neurol.* 9: 19—42, 1885

- 9) Critchley, E. M. R. and Preston, R.: Acanthocytosis associated with tics and involuntary movements. *J. Neurol.* 200 : 336—340, 1971
- 10) 清水輝夫, 井上聖啓, 杉田秀夫, 中西孝雄, 豊倉康夫: 自咬症, choreoathetosis, 筋緊張低下, 深部反射消失, normouricemia を呈した1成人例. *神経内科* 1 : 135~136, 1974
- 11) 鎌倉恵子, 清水輝夫, 島田康夫, 杉田秀夫, 豊倉康夫: Acanthocytosis を伴う不随意運動の2例. *最新医学* 34 : 304—307, 1979
- 12) 有馬成紀, 森律, 加藤伸勝: シンポジウムⅢ: Acanthocytosis を伴う神経疾患, (6) 有棘赤血球症, 自咬症を呈した家族性舞蹈病の1例. *臨床神経* 20 : 1069—1070, 1980
- 13) Williams, W. G., Beutler, E., Erslev, A. G. and Rundles, R. W.: *Hematology*, 2nd., McGraw-Hill (New York, etc.), 1977, pp. 461—465
- 14) Aminoff, M. J.: Acanthocytosis and neurological disease. *Brain* 95 : 749—760, 1972
- 15) Mars, H., Lewis, L. A., Robertson, A. L., Butkus, A. and Williams, G. H.: Familial hypo- β -lipoproteinemia. A genetic disorder of lipid metabolism with nervous system involvement. *Am. J. Med.* 46 : 886—900, 1969
- 16) Swisher, C. N., Menkes, J. H., Cancilla, P. A. and Dodge, P. R.: Coexistence of Hallervorden-Spatz disease with acanthocytosis. *Trans Am. Neurol. Assoc.* 97 : 212—216, 1972
- 17) Bird, T. D., Cederbaum, S., Valpey, R. W. and Stahl, W. L.: Familial degeneration of the basal ganglia with acanthocytosis: a clinical, neuropathological, and neurochemical study. *Ann. Neurol.* 3 : 253—258, 1973
- 18) 郡山達男, 吉田義弘, 中村尚人, 北野啓子, 中川正法, 佐野雄二, 出雲周二, 井形昭弘: Acanthocytosis を伴う舞蹈病の成因に関する検討. *日内会誌* 69 : 26—32, 1980
- 19) 酒井徹雄, 岩下 宏, 作藤雄二, 大西晃生, 中村 哲: シンポジウムⅢ: Acanthocytosis を伴う神経疾患(3) Chorea-acanthocytosis: familial and sporadic cases. *臨床神経* 20 : 1062—1063, 1980
- 20) Critchley, E. M. R., Clark, D. B. and Wikler, A.: Acanthocytosis and neurological disorder without abetalipoproteinemia. *Arch. Neurol.* 18 : 134—140, 1968
- 21) Critchley, E. M. R., Betts, J. J., Nicholson, J. T. and Weaherall, D. J.: Acanthocytosis, normolipoproteinemia and multiple tics. *Postgrad. Med. J.* 46 : 698—701, 1970
- 22) Scott, D. F., Heathfield, K. W. G., Toone, B. and Margerison, J. H.: The EEG in Huntington's chorea; a clinical and neuropathological study. *J. Neurol. Psychiatry* 35 : 97—102, 1972
- 23) 円谷建治, 遠藤 実, 檜野正俊, 板原克哉: ハンチントン舞蹈病の脳波と終夜睡眠ポリグラフ. *臨床脳波* 22 : 124—130, 1980
- 24) Sakai, T., Mawatari, T., Iwashita, S., Goto, I., and Kuroiwa, I.: Chorea-acanthocytosis. Clues to clinical diagnosis. *Arch. Neurol.* 38 : 335—338, 1981
- 25) 大島美恵子: 生体膜疾患とは何か. *生化学* 53 : 318—324, 1981
- 26) Rovito, D. and Pirone, F.: Acanthocytosis associated with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 120 : 182—184, 1963
- 27) 森健一郎, 井手彦彦, 迫 竜二, 辻畑光宏, 高守正治: シンポジウムⅢ: Acanthocytosis を伴う神経疾患(7) chorea 様不随意運動に Acanthocytosis を伴いステロイドに反応を示した1例. *臨床神経* 20 : 1071—1072, 1980
- 28) 近藤清彦, 上野エリ子, 牧下英夫, 柳沢信夫, 塚越 廣: シンポジウムⅢ: Acanthocytosis を伴う神経疾患. (8) Acanthocytosis を伴った舞蹈病4例の臨床的検討, とくに固縮型の存在及び不随意運動に対する baclofen の治療効果について. *臨床神経* 20 : 1073—1075, 1980
- 29) Paulson, G. W.: Lioresal in Huntington's disease. *Dis. Nerv. Sys.* 37 : 465—467, 1976
- 30) 作田 学, 武村民子, 鎌倉恵子, 清水輝夫, 岩田 誠: シンポジウムⅢ: Acanthocytosis を伴う神経疾患. (2) Chorea-acanthocytosis の1剖検例. *臨床神経* 20 : 1059—1061, 1980