

6. ジル・ド・ラ・トュレッテ症候群の病態について —早期診断、治療法の選択を目的に— 第一報

瀬川 昌也* 植竹 公明* 根津 敦夫* 野村 芳子*

チックは、急激におこる、素早い、繰り返す常同運動である。これは、精神的緊張、ストレス、あるいは過労時に現れ、あるいは増強することから、原因に心因性要因が考えられ、心身症の一つに分類されているが、病因は脳基底核、特にドーパミン(DA)系神経系の機能的障害にあり、原則として治療にはDA系神経系を調整する薬物療法が必要とされている。しかし、本症の脳基底核障害の本体は不明であり、チックの広がりに個人差があることの理由、そこに病態上の差異があるか否かは不明である。本年度の研究では、当クリニックに受診したジル・ド・ラ・トュレッテ症候群(GTS)と慢性多発性チック(CMT)の症例について、臨床的に特徴及び両者間の相違を検討し、その背景にある病態について考察した。

対象・方法

1990年8月10日より、同年11月20日迄に、当

クリニックを受診した124例を対象にアンケート調査を行い、GTS及びCMT症例の発症経過、病変のひろがりを検討した。

124例中アンケートを回収できたものは、123例であったが、集計に適するものは121例であった。病型診断は、DSM-III Rに従った(表1)。

この際、喀咳は音声チックに加えたが、鼻すすりはそれから除外した。

GTS 29例、CMT 11例にHikosakaら¹⁾の方法に準じて、随意性眼球運動の検査を視覚誘導性及び記憶依存性眼球運動課題を課しながら行った。今回は、その際に認められた不随意急速眼球運動の方向に注目し、両病型間で対比検討した。

結果

1. 病型の分類

罹患1年未満、あるいは21歳以降に発症した7例を除くと、GTSは89例、CMTは24例、また

表1 チック症の分類(DSM-III Rによる)

	チック		発症年齢	持続期間
	運動	发声		
GTS	+	+	21歳未満	1年を越える
慢性運動チック	+	-	21歳未満	1年を越える
慢性音声チック	-	+	21歳未満	1年を越える
一過性運動チック	+	-	21歳未満	2週以上1年未満
一過性音声チック	-	+	21歳未満	2週以上1年未満

*瀬川小児神経学クリニック

慢性音声チック(VCT)が1例であった。GTSは、男70例(78.7%)、女19例(21.3%)、初診時年齢は5歳8月から37歳10月、平均14歳8月、罹患期間は1年2月から32年4月、平均7年8月であった。CMT・CVT群では、男22例(88.0%)、女3例(12.0%)、初診時年齢は5歳9月から24歳7月、平均13歳6月、罹患期間は1年9月から18年9月、平均6年7月であった。

2. 発症年齢

GTSの発症年齢は、図1に示したように、5歳以上6歳以下、及び6歳以上7歳未満発症者が多く、この年齢層にピークを持つ一層性の分布をとるが、CMT・CVT群では3歳以上4歳未満及び8歳以上9歳未満にそれぞれピークを持つ二層性の分布を示した。

3. チック症状の頻度

図2に、GTS 89例とCMT 24例に認められたチック症状の頻度を示した。発声及び発声に関する運動、すなわち、咳払い、腹運動、鼻鳴らし、嚥下を除くと、両群とも頭振り(首振り)、瞬目が最も頻度が高く、肩運動(肩すくめ)がこ

れに次いだ。

GTSでは、体幹全体の運動が50%以上の例でみられ、以下顔しかめ、眼球偏位、唾はき、開口が30~40%に、さらに腰運動、口すばめ、頬攣縮、眉運動が20%台に、また小数に急速眼球運動がみられたが、下肢及び上肢単独の運動は少なかった。

CMT群にも、同様の傾向を認めたが、顔しかめ、開口、頬攣縮を除くと、その頻度は著しく少なく、下肢または上肢単独の動きを示す例はなかった。

4. チック症状の発現年齢

GTSにおける諸チック症状の発現年齢を図3に示した。

最少初発年齢をみると、瞬目、顔しかめ、開口、頬攣縮が最も早く2歳台に見られ、次いで頭振りが3歳台、4歳台に口すばめ、肩運動、体幹運動、発声、咳払い、鼻ならし、5歳台に腰運動、眼球偏位、腹や肩の運動が認められたが、急速眼球運動、嚥下、唾とばし、下肢の運動は6歳台に現れ、上肢単独の運動はさらに

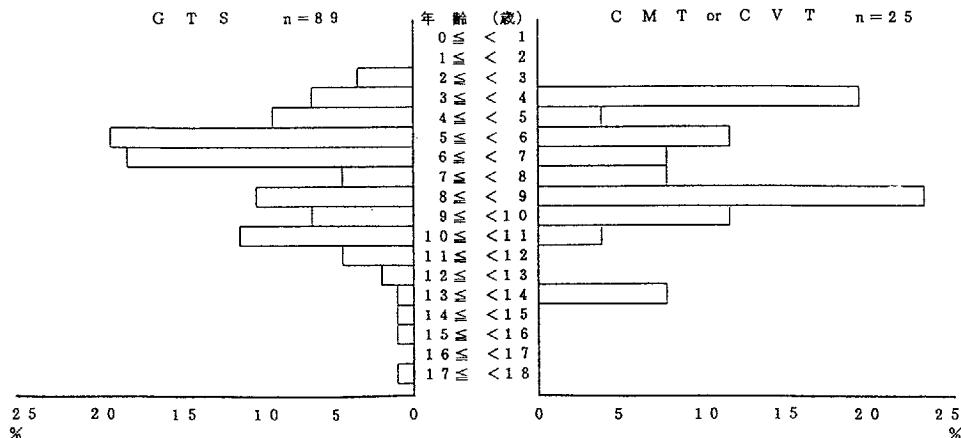


図1 GTS及びCMT・CVTの初発年齢

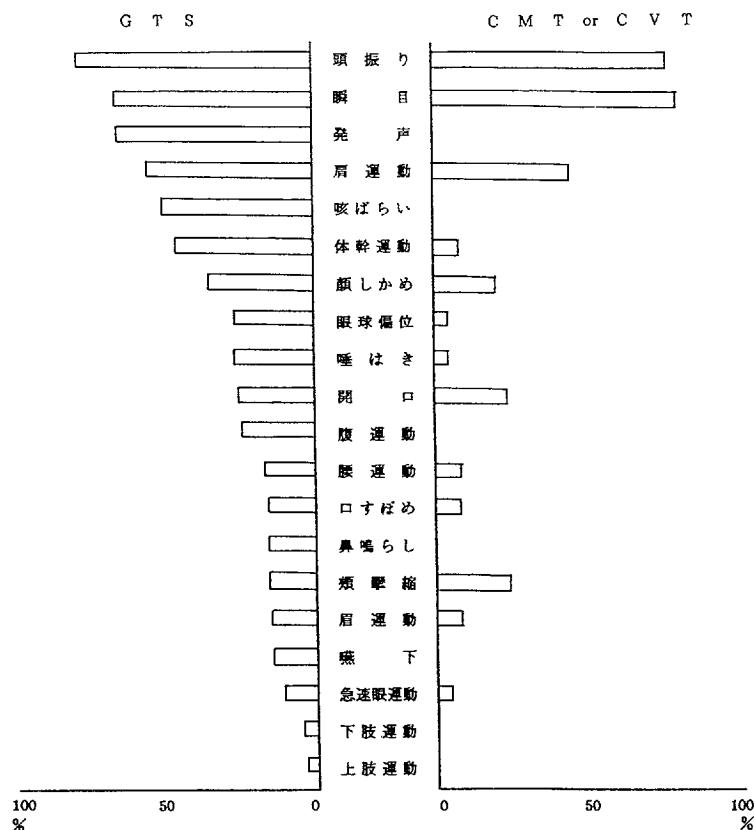


図2 GTS及びCMT・CVTにおける各症状の頻度

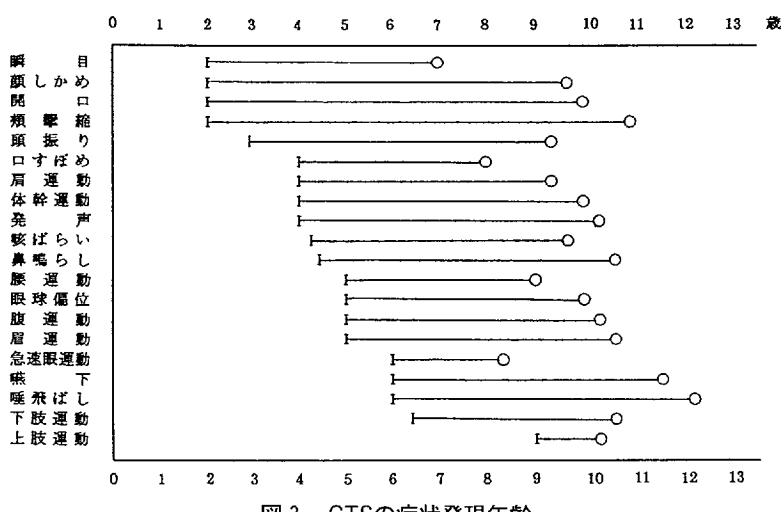


図3 GTSの症状発現年齢

遅れ、9歳台に認められている。

各チック症状の平均発現年齢をみると、図3上の丸印で示した如く、瞬目、口すぼめ、腰運動、急速眼球運動が7～9歳台と比較的低い年齢であったが、他は9歳台以下となっており、発声に関する動きは、鼻鳴らしを除くと、いずれも10歳以下であった。下肢または上肢単独の動き、頬攣縮、嚥下、唾飛ばし等の平均発症年齢は遅れていた。しかし、各症状の発現年齢の症例間のばらつきをみると、早期に発現する例を持つ症状ほどばらつきが大であった。

5. 不随意衝動性眼球運動の方向

チックの症例では、不随意衝動性眼球運動を見ることが多い。随意眼球運動検査時に認められる不随意衝動性眼球運動の方向をみると(図4)，GTSは被検者29例中17例が左方向優位であり、右向き優位例7例、方向の優位性のない5例に比し、有意に高率であった。これに対し、CMT群では左方優位を示した例は11例中1例のみであり、右方優位及び優位側不定例はともに5例と、GTS群と異なる様相を示した。

考 察

検索対象は、GTS 89例、CMT・CVT 25例の検索と両群間で症例数に差があり、比較を論ずるには不適切であったが、両者間で共通する特徴が認められた。

すなわち、両者とも性差は、いずれも男性優位であり、各々におけるチックの初発年齢も平均6～7歳の間にあった。これは、我々が以前、別の患者のグループで行った結果²⁾とほぼ一致した。しかし、今回の検索では男性の比率がやや低く、またCMT・CVT群でチックの発症年齢に2峰性の傾向が認められた。後者は、この群に異なる病態が含まれる可能性を予想させるが、前回が問診による調査であったのに対し、今回はアンケートによる調査であったことも考慮する必要がある。

チック症状の頻度をみると、両群とも脳神経領域の単純な、あるいは单一神経に起因する動きが高い頻度で認められ、複数の脳神経が関与するものの頻度は、これに比し低かった。また、通常、無意識に行う動きの頻度が、意識的に行う動きに比して頻度が高かった。

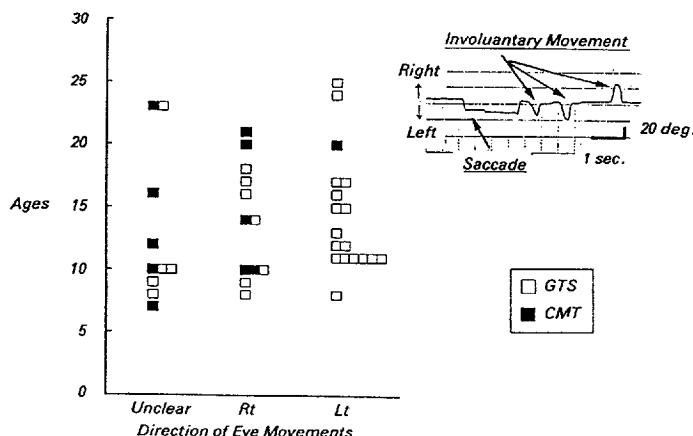


図4 GTSとCMTにおける不随意性急速眼球運動の方向性と年齢

各症候の初発時年齢をGTSについてみると、脳神経領域の動きが早期に、次いで軀幹、発声の順となっているが、同側を同時に動かすもの、また通常左右別々の動きをとらない運動が早期に、左右別々に動かす運動が遅れて発現する傾向がみられた。

随意眼球運動は、前頭葉眼球運動センターの興奮が、尾状核一黒質網様部を介し、上丘に伝えられることにより発現することが知られている³⁾。この際、黒質線条体(N・S)DA系神経が、尾状核部で黒質網様部へ達するGABA系神経系の働きを促通性に制御していることがMPTPによるサルのパーキンソン病モデルで示され、臨床的にもパーキンソン病、及びその他の脳基底核疾患で実証されている。特に、片側障害の実験及び臨床例から、健側に向かう随意衝動性眼球運動の障害が認められている。

今回検討した不随意衝動性眼球運動にも、随意衝動性眼球運動と同一の神経系が関与していると考えられる。したがって、GTSとCMTで不随意衝動性眼球運動の方向に差を認めたことは、両者間で主として障害される脳基底核の側に差があることを予想させる。

近年、GTS、CMTを含むチックの本態にNS・DA系神経の機能障害が強く示唆されている。そこで、この観点に立ち、今回の検索で得たGTS及びCMTの性差、発症年齢、症状発現部位について、その病態上の意義を考えてみる。

小児期に発症する脳基底核疾患、特にNS・DA系の異常に起因する疾患に、著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア(HPD)とジストニア型若年性パーキンソンニズム(ジストニア型JPA)がある⁴⁾。これらは、1-DOPAが著効を呈することから、病変はNS・DA系にはば

限局されていると考えてよい。これらの疾患の発症年齢をみると、HPDはほとんどが10歳以下、平均年齢6.0±2.8歳であるのに対し、ジストニア型JPAは10歳代前半、すなわち、11.9±4.3歳であった。性差は、HPDはほとんど女性であるが、ジストニア型JPAは男性優位である。また、初発部位は両者とも下肢優位であるが、ジストニア型JPAは上肢の罹患も目立っている。一般に、ジストニアの初発部位は発症年齢に規制され⁵⁾、10歳以前発症者では下肢初発例が多いが、10歳台では上肢・軀幹で発症する例が多く、より年長発症者ではこの傾向が強まり、下肢発症者の比率が著明に低下することが知られている。また、これらの傾向は、症状が完成した際にも認められる。さらに、HPDとジストニア型JPAでは、症状に左右差が認められることが知られている⁴⁾。

このジストニア及びJPAにみられる特徴をGTS及びCMT・CVTと比較すると、発症年齢は近似しているが、他の特徴は正反対であり、チックの2病型では、男性優位、顔面、軀幹など上半身が罹患され、また左右差を持つものが少ない。

NS・DA系の活性は、その終末部で著明な経年変化を示し⁶⁾、乳児期に最も高く、20歳台前半で底辺に達する。この間、最初の10年間で急速に下降、以後15歳では中等度の速度で低下、その後は緩徐に下降する。また、脳基底核は、大脳皮質に対応した体部位特異性を有している⁷⁾。HPDやGTSは、このNS・DA系が著明な経年変化を示す時期に、その異常を著性化するが、その障害部位は互いに脳基底核内で異なり、これにそれぞれ女性優位、男性優位という性差が加わって、臨床像を異にすると考えられる。

HPDでは20mg/Kg/日量の1-Dopaが著効を

呈するが、GTSではHaloperidol Pimozideなどが奏効する。これは、前者ではNS・DA系の活性の低下が、後者ではその亢進が示唆される。しかし、近年、GTSに比較的少量の1-Dopa(0.5mg/Kg/日)が奏効したこと、GTSの終夜睡眠ポリグラフの研究により、睡眠中の粗体動の睡眠段階別出現率の異常と筋攣縮の増加が認められたが⁸⁾、これは後シナプス過敏性を示唆する所見であった⁹⁾。これは、GTSにみられるDA系の亢進状態は、NS・DA活性の低下後に続発した後シナプス過敏症に起因すると考えられる。CMTにも同様の病態があることが予想される。しかし、NS・DA系は基本的には右側の活性が優位の左右差を有することが予想されており⁹⁾、GTSとCMT間にみる不随意衝動性眼球運動の優位方向の差が両者の病態に如何に関与するか、今後の検討が必要である。

我々の以前の研究では、治療の反応性の特徴から、GTSは他のチックと異なるものと考えたが²⁾、対象とした症例の家族調査ではGTSとCMT、特に前者で家族内に高率にチックが認

められ、中に単純チックも多く含まれていることが示された(表2)。これは、GTSが遺伝的素因を持つものであること、単純チックとGTSは一連の病態の両極端に位置する疾患であることを示唆している。

ま と め

GTS及びCMTには脳基底核、特にDA系神経系に異常があることが示唆された。また、その優位罹患側に差のあることは、両者の病態が質的に異なることを予想させる。両者の臨床像の差異は、対照症例数の差から確定的なことは云えないが、ともに遺伝的素因があり、単純チックと病態上の同一性が示唆されたことは、チックの診断は慎重を行い、十分な経過を追う必要性が示唆された。

今後、症例毎の経過から脳基底核内の機能異常の広がりの検討、衝動性眼球運動、及びカテコラミン代謝の検索により、病態の解明と早期治療、及び予防法の確立を求めたい。

表2 慢性チック症の家族歴

53名(男33.8%、女42.0%)
/150名(男124名82.6%、女26名17.4%)(35.3%)

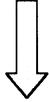
慢性単純性チック症(CST)	4/12(33.3%)
慢性多発性チック症(CMT)	4/23(17.3%)
Gilles de la Tourette症候群(GTS)	45/115(39.1%)

家族歴(FH)陽性患者の詳細

患者(No)	チック症のFH (No)					各病型のFH (No)				
	父	母	同胞	父方	母方	TST	CST	CMT	GTS	OCD
CST(4)	3	0	0	0	1	3	0	0	0	1
CMT(4)	2	0	2	1	1	4	0	0	2	0
GTS(45)	16	8	11	6	8	29	4	7	2	11

参考文献

- 1) Hikosaka, O., Sakamoto, M., and Usui, S.: Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J. Neurophysiol.* 61: 780-798, 1989.
- 2) Noumura, Y. and Segawa, M.: Gilles de la Tourette Syndrome in Oriental Children. *Brain & Development* 1: 103-111, 1979.
- 3) Hikosaka, O. and Sakamoto, M.: Cell activity in monkey caudate nucleus preceding saccadic eye movements. *Exp. Brain Res.* 63: 659-622, 1986.
- 4) Segawa, M., Nomura, Y., and Kase, Y.: Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. In: P.J. Vinken, G.W. Bruyn and H.L. Klawans (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology Vol. 5(49): Extrapyramidal Disorders*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 529-539, 1986.
- 5) Marsden, C.D. and Harrison, M.H.G.: Idiopathic torsion dystonia (dystonia musculorum deformans): a review of 42 patients. *Brain* 97: 793-810, 1974.
- 6) McGeer, E.G. and McGeer, P.L.: Some characteristics of brain tyrosin hydroxylase. In: J. Mandel (Ed.), *New Concepts in Neurotransmitter Regulation*. New York and London, Plenum Press, p.53-68, 1973.
- 7) Alexander, G.E. and Crutcher, M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 13: 266-271, 1990.
- 8) 野村芳子 : Tics (Gilles de la Tourrette 症候群). *神経研究の進歩* 29: 265-275, 1985.
- 9) 内山 晃, 野村芳子, 瀬川昌也 : 睡眠中の体動要素に脳基底核は関与しているか. *臨床脳波* 29: 782-787, 1987.



検索用テキスト OCR(光学的文書認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



チックは、急激におこる、素早い、繰り返す常同運動である。これは、精神的緊張、ストレス、あるいは過労時に現れ、あるいは増強することから、原因に心因性要因が考えられ、心身症の一つに分類されているが、病因は脳基底核、特にドーパミン(DA)系神経系の機能的障害にあり、原則として治療には DA 系神経系を調整する薬物療法が必要とされている。しかし、本症の脳基底核障害の本体は不明であり、チックの広がりに個人差があることの理由、そこに病態上の差異があるか否かは不明である。本年度の研究では、当クリニックに受診したギル・ド・ラ・トゥレッテ症候群(GTS)と慢性多発性チック(CMT)の症例について、臨床的に特徴及び両者間の相違を検討し、その背景にある病態について考察した。