

## 症例報告



## 耳クリック音をみとめた

## progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) の一例

隅蔵 大幸<sup>1)</sup> 奥野 龍禎<sup>1)</sup> 高橋 正紀<sup>1)</sup>  
 荒木 克哉<sup>1)</sup> 北川 一夫<sup>1)</sup> 望月 秀樹<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は76歳男性である。71歳より耳の奥でカチカチ鳴る音を自覚した。75歳から進行性の歩行障害が出現した。睡眠時も持続する約2 Hzの律動的な口蓋振戦と体幹失調をみとめ、脳MRIでは下オリーブ核のT<sub>2</sub>異常高信号と肥大、軽度の小脳萎縮をみとめた。近年、孤発性の変性疾患として progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) という症候群が報告されている。診断にあたっては、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症、成人型アレキサンダー病などの鑑別を要するが、本例では否定的でありPAPTに該当すると考えられた。本例の口蓋振戦は症候性と考えられたが、耳クリック音で発症した点が特異であった。

(臨床神経 2013;53:224-228)

Key words：口蓋振戦, 運動失調症, PAPT, 耳クリック音

## はじめに

口蓋振戦は、軟口蓋の速い律動的な不随意運動であり、赤核、下オリーブ核、対側の小脳歯状核を結ぶ Guillain-Mollaret 三角のいずれかの部位の障害により出現する<sup>1)</sup>。症候性口蓋振戦は脳幹における血管障害や外傷、腫瘍、炎症性疾患にともなうことが多いが、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症、および進行性核上性麻痺などの変性疾患にも出現し<sup>2)3)</sup>、本態性とくらべて下オリーブ核の異常高信号をとめないやすく、耳クリック音が出現する頻度は低いとされている<sup>4)</sup>。近年、脳MRIにて下オリーブ核の異常高信号をとめない、口蓋振戦に進行性の小脳性運動失調を呈する変性疾患が progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) という概念で報告されている<sup>5)6)</sup>。われわれは耳クリック音をともなった PAPT と考えられた一例を経験したため、文献的考察もふくめ報告する。

## 症 例

症例：76歳、男性  
 主訴：歩行時のふらつき

既往歴：20歳時に肺結核。64歳頃に緑内障、および左鎖骨骨折。68歳時に心房細動。

嗜好歴：機会飲酒、喫煙なし。

家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：71歳より耳の奥でカチカチ鳴る音を自覚した。75歳から歩行時のふらつきが出現し、片足立ちができなくなった。転倒はないものの徐々に歩行時のふらつきが進行し杖歩行となったため、精査目的にて入院した。

入院時現症：身長171 cm、体重67 kg、血圧114/71 mmHg、脈拍53/分、不整。神経学的所見は意識清明、WAIS-R 107 (VIQ 111, PIQ 103)、MMSE 28/30 (時間の見当識 4/5, 想起 2/3)、FAB 14/18点 (13点以上)。観念運動失行や着衣失行はみとめなかった。視野および視力は正常で、眼底に網膜色素変性や黄斑変性はみとめなかった。眼球運動制限や眼振、構音・嚥下障害はみとめなかった。1~2 Hzの律動的な口蓋振戦 (Video 1) と、それに同調する前頸部筋群の振戦をみとめた。夜間睡眠中も前頸部筋群の律動的振戦は消失せず持続していた。筋力低下はみとめず、腱反射は正常であった。安静時振戦、筋固縮および姿勢反射障害はみとめなかった。感覚障害はみとめなかった。鼻指鼻試験や踵膝試験、回内回外運動は正常だが、歩容は wide-based で片足立ちは両側とも数秒しか保持できず、継ぎ足歩行は不可能であった。前傾姿勢はな

\*Corresponding author: 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)

<sup>1)</sup> 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科

(受付日：2012年5月22日)



Supplementary material for this article is available in our online journal.  
 Official Website [http://www.neurology-jp.org/Journal/index\\_e.html](http://www.neurology-jp.org/Journal/index_e.html)  
 J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuro/>

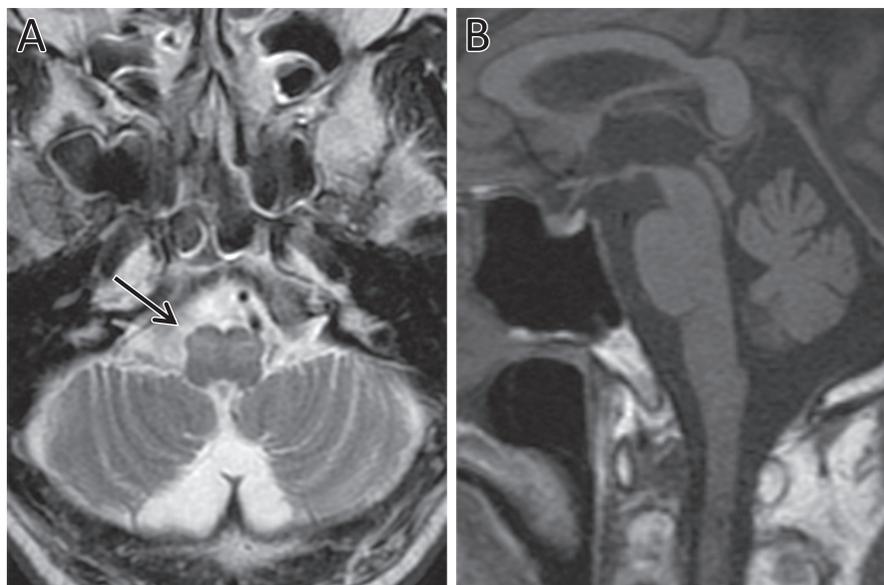


Fig. 1 Magnetic resonance imaging on admission.

A. T<sub>2</sub> weighted image (Axial, 1.5T; TR 5,000 ms; TE 103 ms) revealed bilateral inferior olivary high signal intensity and hypertrophy (arrow).

B. T<sub>1</sub> weighted image (Sagittal, 1.5T; TR 567 ms; TE 9 ms) revealed mild cerebellar atrophy.

く腕の振りは良好で、転回は3歩で可能であった。便秘があったが、失禁や夜間尿はみとめなかった。Schellong testで起立性低血圧はみとめなかった。

入院時検査所見：甲状腺機能もふくめ末梢血、生化学検査では異常なく、ビタミンB1、B12、Eは正常であった。自己抗体や腫瘍マーカーは、抗核抗体、抗ds-DNA抗体、抗SS-A、B抗体、抗カルジオリピン抗体、P・C-ANCA、抗Tg・TRAb・TPO抗体、CA19-9、CA125、NSE、CEA、SCC、PSA、CYFRA、SLX、Pro-GRPいずれも陰性であった。抗Glutamic acid decarboxylase (GAD)抗体、抗グリアジン抗体は陰性であった。髄液検査ではキサントクロミーはみとめず、細胞数0/μl、蛋白41 mg/dl、糖70 mg/dl、IgG index 0.45と正常であった。オリゴクローナルバンドは陰性であった。脳波検査や脳CT検査では特記すべき異常はみとめず、歯状核の石灰化はみとめなかった。脳MRIにて小脳は虫部・半球ともに軽度の萎縮をみとめ、延髄下オリーブ核に両側性のT<sub>2</sub>異常高信号と肥大をみとめた (Fig. 1)。脊髓MRIにて明らかな脊髓萎縮はみとめなかった。脳血流SPECTにて小脳と両側前頭葉皮質の軽度の血流低下をみとめた。全身の造影CT、上下部消化管内視鏡検査にて悪性腫瘍はみとめなかった。glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子異常はイントロンもふくめて変異・欠失などはみとめず、遺伝子多型もみとめなかった。

## 考 察

近年、脳MRIにて下オリーブ核の異常高信号をともない、

口蓋振戦に進行性の小脳性運動失調を呈する変性疾患として、progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) と称する症候群が報告されている。Sperlingらは、進行性の小脳性運動失調と構音障害、口蓋振戦を呈する2例を報告し、脳幹と小脳が障害される変性疾患としている<sup>5)</sup>。Samuelらは同様な6例を報告し、さらに過去の報告例を文献的に考察した結果、独立した孤発変性疾患としてのPAPTという概念を提唱している<sup>6)</sup>。Table 1にはPAPTと考えられる過去の報告例の総括を示した。主に40歳以降に耳鳴りや構音障害、運動失調などに始まり、全例に脳MRIにて下オリーブ核の異常高信号をみとめているのが特徴的である。本例は臨床経過や画像所見はPAPTの臨床像によく一致し、診断としてもっとも可能性が高いと考えられた。

本例は経過と検査所見より、腫瘍性、血管障害性、傍腫瘍性、脱髄性および感染性疾患は否定的であり、鑑別診断として成人発症で緩徐進行性に小脳失調と口蓋振戦をきたしうる疾患をTable 2に挙げた。

成人型アレキサンダー病は、GFAP遺伝子異常が原因である常染色体優性遺伝の疾患であり、延髄と脊髓に著明な萎縮をきたすことが特徴であるが、小脳性運動失調と口蓋振戦をしばしばきたすことが知られている<sup>11)~13)</sup>。Kulkarniらによれば、成人発症で緩徐進行性口蓋振戦と小脳失調をきたした23例のうち、22%が同病であったとしている<sup>2)</sup>。家族歴が明らかでないものの、本例が該当する可能性が考えられたが、延髄および脊髓の萎縮はなく、GFAP遺伝子異常をみとめなかったことから可能性は低いと考えられた。またまれな遺伝性脊髄小脳変性症であるSCA20<sup>14)</sup>やSCA7<sup>15)</sup>も、失調に加

Table 1 Clinical and imaging details of our case and previously reported sporadic PAPT.

Author (Reference)	Age of onset/sex	Clinical features other than PT and ataxia	Hyperintensity of the IO	Hypertrophy of the IO	Other MRI features
Our case	71/M	none	(+)	(+)	CA
Kulkarni et al. <sup>2)</sup>	32/M	dysarthria, nystagmus, abducent, oculomotor and facial nerve palsies	(+)	(+)	CA, pons and bilateral temporal lobes atrophy
Sperling et al. <sup>5)</sup>	40/F	dysarthria, hyperactive tendon reflexes	NA	NA	CA
	60/F	dysarthria, external ophthalmoplegia, ear clicks	(+)	(+)	unknown
Samuel et al. <sup>6)</sup>	40/M	diplopia, SEM, skew deviation, gaze-evoked nystagmus, left MLF syndrome	(+)	(+)	CA
	53/M	dysarthria, SEM, oscillopsia, vertical nystagmus, depression	(+)	(+)	CA
	63/M	dysarthria, SEM, bradykinesia of foot, postural tremor, difficulty with focusing, dementia	(+)	(+)	CA
	58/M	dysarthria, SEM, oscillopsia, downbeating nystagmus	(+)	(+)	CA
	63/M	dysarthria, SEM, exotropia, bilateral MLF syndrome	(+)	(+)	CA
	58/M	dysarthria, SEM, torsional nystagmus, dysphagia, incontinence, deafness	(+)	(-)	CA Brain stem atrophy
Cilia et al. <sup>7)</sup>	50/M	dysarthria, SEM, bradykinesia of the left hand	(+)	(+)	CA
Bassani et al. <sup>8)</sup>	53/M	Oscillopsia, nystagmus	(+)	(+)	CA mild hyperintensity of the SCP
Brinar et al. <sup>9)</sup>	Middle-aged/F	none	(+)	(+)	CA
de Jong et al. <sup>10)</sup>	66/M	dysarthria, SEM, swallowing difficulties	(+)	(+)	none
	61/F	dysarthria, SEM, swallowing difficulties	(+)	(+)	none

PT=palatal tremor, CA=cerebellar atrophy, IO=inferior olive, NA=not available, SEM=saccadic eye-movement, SCP=superior cerebellar peduncles

Table 2 Differential diagnosis in which palatal tremor and/or ataxia have been described.

	Age of onset	Features other than PT and ataxia
Adult-onset Alexander disease <sup>11) ~ 13)</sup>	24 ~ 58	Spinal cord atrophy and IOH Mutations in the GFAP gene
SCA 20 <sup>14)</sup>	19 ~ 62	Dentate calcification and IOH
SCA 7 <sup>15)</sup>	16	Retinal/macular degeneration Trinucleotide expansion in the ATXN7 gene
MSA <sup>16)</sup>	42	Pyramidal and extrapyramidal sign Autonomic disorder Pontine atrophy
PSP <sup>17)18)</sup>	61	Neck dystonia, Bradykinesia, Vertical gaze palsy Brainstem tegmental atrophy
Behcet's disease <sup>19)</sup>	48	Follicular eruptions and oral aphthous ulcers Elevated lymphocytes in the CSF IOH (+)
Hashimoto's encephalopathy <sup>20)</sup>	32	Anti-peroxisomal and anti-thyroglobulin antibody (+)
GADab associated neurological disorders <sup>21)</sup>	19	Anti-GAD antibody (+)
Celiac disease <sup>22) ~ 24)</sup>	56 ~ 65	Anti-gliadin antibody (+)
Superficial siderosis <sup>25)</sup>	41 ~ 80	Ocular manifestations Cerebellar or cerebellar peduncle atrophy and IOH Hemosiderin deposition on the surface of the brain related to vascular malformations (VA or CM) or prior trauma

IOH=inferior olive hypertrophy, MSA=multiple system atrophy, PSP=progressive supranuclear palsy, GADab=anti-glutamic acid decarboxylase antibody, SCA=spinocerebellar ataxia, VA=venous angioma, CM=cavernous malformation

えて口蓋振戦をきたした報告があるが、本例には家族歴はなく、それぞれの特徴である歯状核石灰化や網膜黄斑変性をみとめないことから否定的であった。

Sasaki らは多系統萎縮症で口蓋振戦が生じたことを報告している<sup>16)</sup>。しかし彼らの症例は自律神経症状、錐体路・錐体外路症状に脳幹萎縮をともなった典型例であり、発症後5年でこれらを呈していない本症例とは明らかに異なっていた。

進行性核上性麻痺はまれに小脳症状をともなうことが知られており、PSP-C と称される。Suyama ら<sup>17)</sup>、饗場ら<sup>18)</sup>は、垂直性核上性の眼球運動障害と後方突進といった PSP の典型的な症状に加え、小脳性運動失調と口蓋振戦を呈し、病理学的に進行性核上性麻痺と確定された例を報告している。いずれの報告例も易転倒性に、垂直性核上性の眼球運動障害や体幹固縮をともなった典型例であり、本例とは明らかに異なっていた。

パーचेット病<sup>19)</sup>、橋本脳症<sup>20)</sup>、抗 GAD 抗体関連小脳失調症<sup>21)</sup> やグルテン失調症<sup>22)~24)</sup> といった自己免疫性疾患にもまれに口蓋振戦をともなうことが報告されているが、ぶどう膜炎、皮疹、アフタおよび下痢などはみとめず、髄液所見は正常で、抗甲状腺抗体、抗 GAD 抗体および抗グリアジン抗体が陰性であったことからこれらは否定的であった。脳表ヘモジデリン沈着症も小脳失調と口蓋振戦をきたした報告があるが<sup>25)</sup>、本例には外傷・出血歴はなく、頭部 MRI でヘモジデリン沈着をうたがう所見をみとめなかった。

本例は 71 歳時より耳の奥でカチカチ鳴る音を自覚したが、これは口蓋振戦による耳クリック音と考えられる。口蓋振戦は機能的異常で生じる本態性と器質的異常で生じる症候性に大別され、本例は口蓋振戦と同調する前頸部筋群の振戦や小脳性運動失調、下オリブ核の異常高信号をみとめることから症候性と考えられる。一般に耳クリック音の自覚は本態性に頻度が多いとされているが、Sperling らの第 2 例目はわれわれと同様に耳クリック音をみとめており、頻度は高くないものの、耳クリック音は PAPT で出現しうる症候と考えられる。

Samuel らの報告例では、垂直性の眼振や眼筋麻痺、MLF 症候群といった脳幹障害を反映する症状を高率にみとめ、彼らは、PAPT の概念として脳幹の障害を重視している。しかし、Sperling らの 1 例は眼振や眼球運動障害の記述はなく、Cilia ら、Brinar ら、de Jong らの報告例にも脳幹障害を示唆する症状はみとめられず、本例も脳幹障害を示唆する所見はみとめなかった。

これまで PAPT の剖検例の報告はなく、疾患の概念や原因は完全には確立されていない。PAPT は小脳に障害が限局するのか、脳幹にも変性がおよぶのか、またはその両者が存在する多彩な表現型をとる疾患であるのか、結論はでていない。本例は経過とともに眼球運動障害など脳幹障害を示唆する症状の出現に注意を払う必要がある。未だ不明な点の多い PAPT の病態を明らかにするためには、剖検もふくめた今後の多数例の臨床像の検討が必要であると考えられた。

本論文の要旨は第 96 回日本神経学会近畿地方会で発表した。

謝辞：GEAP 遺伝子を解析いただいた京都府立医科大学神経内科

の吉田誠克先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Lapresle J, Hamida MB. The dentato-olivary pathway. Somatotopic relationship between the dentate nucleus and the contralateral inferior olive. *Arch Neurol* 1970;22:135-143.
- 2) Kulkarni PK, Muthane UB, Taly AB, et al. Palatal tremor, progressive multiple cranial nerve palsies, and cerebellar ataxia: a case report and review of literature of palatal tremors in neurodegenerative disease. *Mov Disord* 1999;14:689-693.
- 3) Deuschl G, Mischke G, Schenck E, et al. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain* 1990;113:1645-1672.
- 4) Deuschl G, Mischke G, Schenck E, et al. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain* 1990;113:1645-1672.
- 5) Sperling MR, Herrmann C Jr. Syndrome of palatal myoclonus and progressive ataxia: two cases with magnetic resonance imaging. *Neurology* 1985;35:1212-1214.
- 6) Samuel M, Torun N, Tuite PJ, et al. Progressive ataxia and palatal tremor (PAPT): clinical and MRI assessment with review of palatal tremors. *Brain* 2004;127:1252-1268.
- 7) Cilia R, Righini A, Marotta G, et al. Clinical and imaging characterization of a patient with idiopathic progressive ataxia and palatal tremor. *Eur J Neurol* 2007;14:944-946.
- 8) Bassani R, Mariotti C, Nanetti L, et al. Pendular nystagmus in progressive ataxia and palatal tremor. *J Neurol* 2011;258:1877-1879.
- 9) Brinar VV, Barun B, Zadro I, et al. Progressive ataxia and palatal tremor. *Arch Neurol* 2008;65:1248-1249.
- 10) de Jong FJ, Boon AJ. Progressive ataxia and palatal tremor—Two cases with an unusual clinical presentation and course. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;27 [Epub ahead of print]
- 11) Howard KL, Hall DA, Moon M, et al. Adult-onset Alexander disease with progressive ataxia and palatal tremor. *Mov Disord* 2008;23:118-122.
- 12) Kinoshita T, Imaizumi T, Miura Y, et al. A case of adult-onset Alexander disease with Arg416Trp human glial fibrillary acidic protein gene mutation. *Neurosci Lett* 2003;350:169-172.
- 13) Okamoto Y, Mitsuyama H, Jonosono M, et al. Autosomal dominant palatal myoclonus and spinal cord atrophy. *J Neurol Sci* 2002;195:71-76.
- 14) Knight MA, Gardner RJ, Bahlo M, et al. Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. *Brain* 2004;127:1172-1181.
- 15) Modi G, Modi M, Martinus I, et al. The clinical and genetic characteristics of spinocerebellar ataxia type 7 (SCA 7) in three Black South African families. *Acta Neurol Scand* 2000;101:177-182.
- 16) Sasaki H, Sudoh K, Hamada K, et al. Skeletal myoclonus in olivopontocerebellar atrophy: Treatment with trihexyphenidyl. *Neurology* 1987;37:1258-1262.
- 17) Suyama N, Kobayashi S, Isino H. Progressive supranuclear

- palsy with palatal myoclonus. *Acta Neuropathol* 1997;94:290-293.
- 18) 饗場郁子, 齋藤由扶子, 安田武司ら. 進行性核上性麻痺 (PSP) その II 短報集. *神経内科* 2002;56:230-233.
- 19) Sakurai N, Koike Y, Kaneoke Y, et al. Sleep apnea and palatal myoclonus in a patient with neuro-Behçet syndrome. *Intern Med* 1993;32:336-339.
- 20) Erickson JC, Carrasco H, Grimes JB, et al. Palatal tremor and myorhythmia in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2002; 58:504-505.
- 21) Nemni R, Braghi S, Natali-Sora MG, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in palatal myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol* 1994;36:665-667.
- 22) Kheder A, Currie S, Romanowski C. Progressive ataxia with palatal tremor due to gluten sensitivity. *Mov Disord* 2012;27:62-63.
- 23) Tison F, Arne P, Henry P. Myoclonus and adult coeliac disease. *J Neurol* 1989;236:307-308.
- 24) Finelli PF, McEntee WJ, Ambler M, et al. Adult celiac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology* 1980;30:245-249.
- 25) Kumar N, Eggers SD, Milone M, et al. Acquired progressive ataxia and palatal tremor: importance of MRI evidence of hemosiderin deposition and vascular malformations. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;565-568.

### Abstract

#### A case of progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) with ear clicks

Hiroyuki Sumikura, M.D.<sup>1)</sup>, Tatsusada Okuno, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Masanori P. Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Katsuya Araki, M.D.<sup>1)</sup>, Kazuo Kitagawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology and Cerebrovascular Diseases, Osaka University Hospital

A 71-year-old man noted clicking sounds in the ear. At the age of 75, he developed progressive unsteadiness of gait and became unable to walk without assistance at the age of 76. There was no family history of neurologic illness. Neurological examination revealed truncal ataxia and 1–2 Hz rhythmic palatal tremor, which persisted during sleep. Consistently, brain magnetic resonance imaging showed mild cerebellar atrophy and increased signal intensity of bilateral inferior olivary nuclei on T<sub>2</sub>-weighted image. progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) has recently been described as a rare sporadic neurodegenerative disease and the features of our case consistent with those of PAPT. However, for correct diagnosis of PAPT, multiple system atrophy, spinocerebellar ataxia, progressive supranuclear palsy or adult-onset Alexander's disease should be carefully ruled out.

(*Clin Neurol* 2013;53:224-228)

**Key words:** palatal tremor, ataxia, PAPT, ear clicks