

症例報告



浮動性めまいを主訴に受診し oculopalatal tremor をみとめた progressive ataxia and palatal tremor の高齢男性

塚原 由佳¹⁾ 鈴木 圭輔^{1)*} 国分 則人¹⁾
 中村 利生²⁾ 竹川 英宏¹⁾ 平田 幸一¹⁾

要旨：症例は74歳男性。6年前からの浮動性めまいと進行性のふらつきの精査目的で当科を受診した。家族歴に類症はなかった。神経学的には構音障害、衝動性眼球運動、約1.7 Hzの口蓋振戦があり回旋性眼球運動と同期していた。歩行は開脚歩行であり体幹失調をみとめた。頭部MRIではT₂強調画像において両側延髄下オリブ核の高信号変化および肥大所見と軽度の小脳萎縮をみとめた。Oculopalatal tremorと小脳性運動失調、頭部MRI所見から progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) と診断した。高齢者のめまいに PAPT を鑑別として考慮する必要がある。

(臨床神経 2016;56:560-564)

Key words： progressive ataxia and palatal tremor, oculopalatal tremor, 下オリブ核肥大, 体幹失調, めまい

はじめに

Progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) は律動的な1~3 Hzの口蓋振戦に進行性小脳性運動失調を呈する稀な変性疾患であり、その病因は分かっていない¹⁾。PAPTではGuillain-Morallet三角を形成する小脳歯状核-対側赤核-下オリブ核経路の障害により、延髄下オリブ核に頭部MRI上特徴的な信号変化や肥大がみられる。PAPTには孤発性と家族性が報告されている。孤発性PAPTの臨床報告は今までで渉猟し得た限りでは40例以上¹⁾⁻²¹⁾の報告があるが、PAPTでoculopalatal tremorを検討した症例は少ない。われわれは、浮動性めまいと進行性のふらつきを主訴とし、palatal tremorと同期するocular tremorであるoculopalatal tremorをみとめPAPTと診断した高齢男性を報告する。

症 例

患者：74歳、男性

主訴：浮動性めまい、歩行時のふらつき

既往歴：潰瘍性大腸炎、前立腺肥大症。

嗜好：喫煙：40本/日×25年間、飲酒：焼酎1合/日。

家族歴：血縁者に類症なし。

現病歴：2009年頃(68歳)から歩行時に浮動性のめまい感とふらつきを自覚した。2015年1月頃から呂律緩慢が出現した。2015年10月前医より紹介となり当院当科に精査入院となった。

現症：身長160 cm、体重50 kg、脈拍65/分・整、血圧146/99 mmHg、体温36.6°C。

一般理学的所見に特記すべき異常所見なし。耳クリック音は聴取しなかった。胸腹部異常なし。神経学的所見では意識清明。明らかな高次脳機能障害はみとめなかった。脳神経領域では瞳孔は両側3 mmで左右同大、対光反射は両側迅速であった。眼球運動制限はなかったが衝動性眼球運動をみとめた。正中視および全方向注視時に急速相・緩徐相の明らかでない低振幅の回旋性異常眼球運動をみとめた。顔面の感覚や顔面筋力は正常であった。難聴は明らかでなく、構音障害をみとめた。挺舌は正中位であり、舌萎縮はなかった。開口位にて約1.7 Hzのpalatal tremorが観察され、発声時も持続していた。さらにpalatal tremorは眼球運動と同期しておりoculopalatal tremorと考えられた(supplementary video)。運動系に異常は

*Corresponding author: 獨協医科大学神経内科 [〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880]

¹⁾ 獨協医科大学神経内科

²⁾ リハビリテーション天草病院脳神経内科

(Received April 6, 2016; Accepted June 21, 2016; Published online in J-STAGE on July 29, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurology.cn-000894



Supplementary material for this article is available in our online journal.
 Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>
 J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneurology>

なかった。腱反射は四肢で正常であり、病的反射はみとめなかった。協調運動系では指鼻試験および膝踵試験にて右優位の軽度の四肢失調をみとめた。歩行は開脚歩行であり、継ぎ歩行は不能であった。錐体外路系や感覚系に異常はなかった。Romberg 徴候は陰性であった。

検査所見：血液検査では血算に異常はなく、血糖や HbA1c 上昇はなく肝腎機能は正常であった。甲状腺機能は正常であり、ビタミン B₁、ビタミン B₁₂、葉酸値も正常だった。抗核抗体は 40 倍で、甲状腺自己抗体（抗 Tg, TPO, TRAb 抗体）および抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体は陰性であり、CEA, NSE や SCC を含めた腫瘍マーカーおよび可溶性 IL-2 受容体の上昇はなかった。HLA-B51 抗原は陰性であった。遺伝子検索では脊髄小脳失調症 (spinocerebellar ataxia; SCA) 1, 2, 3, 6, 7 型および歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentato-rubro-pallido-luysian atrophy; DRPLA) は否定された。髄液検査では細胞数 1/mm³ (単核球 1/mm³)、蛋白 46 mg/dl (正常値：<45 mg/dl) であった。胸部 X 線や胸腹部 CT 検査に異常はなかった。視力・視野検査、Hess 赤緑試験や眼底検査に異常はなかった。起立負荷試験では起立性低血圧はみとめな

かった。神経生理検査では体性誘発感覚電位、瞬目反射、聴性脳幹反応に明らかな異常はみられなかった。頭部 MRI では T₁ 強調画像にて軽度の小脳萎縮と T₂ 強調画像にて両側下オリーブ核の高信号変化と肥大をみとめた (Fig. 1)。脳血流シンチグラフィ (99mTc-ECD SPECT) では両側前頭葉と小脳の軽度血流低下がみられた。頸髄 MRI に異常はなかった。Oculopalatal tremor と小脳性運動失調、頭部 MRI 所見から孤発性 PAPT と診断した。治療に関しては、他院にてビタミン B12 製剤、バタヒスチンメシル酸塩、アデノシン三リン酸が処方されたが、浮動性めまいや歩行時のふらつきに対する効果はなく中止となった。その後、新たな投薬治療は施行しなかった。

考 察

口蓋振戦 (palatal tremor) は、脳幹や小脳を含めた脳内の器質的な異常が明らかでない本態性と、脳内病変に伴う症候性に大きく分類される¹⁾。症候性口蓋振戦をきたす疾患としては、脳幹や小脳の脳血管障害、外傷、多発性硬化症を含む

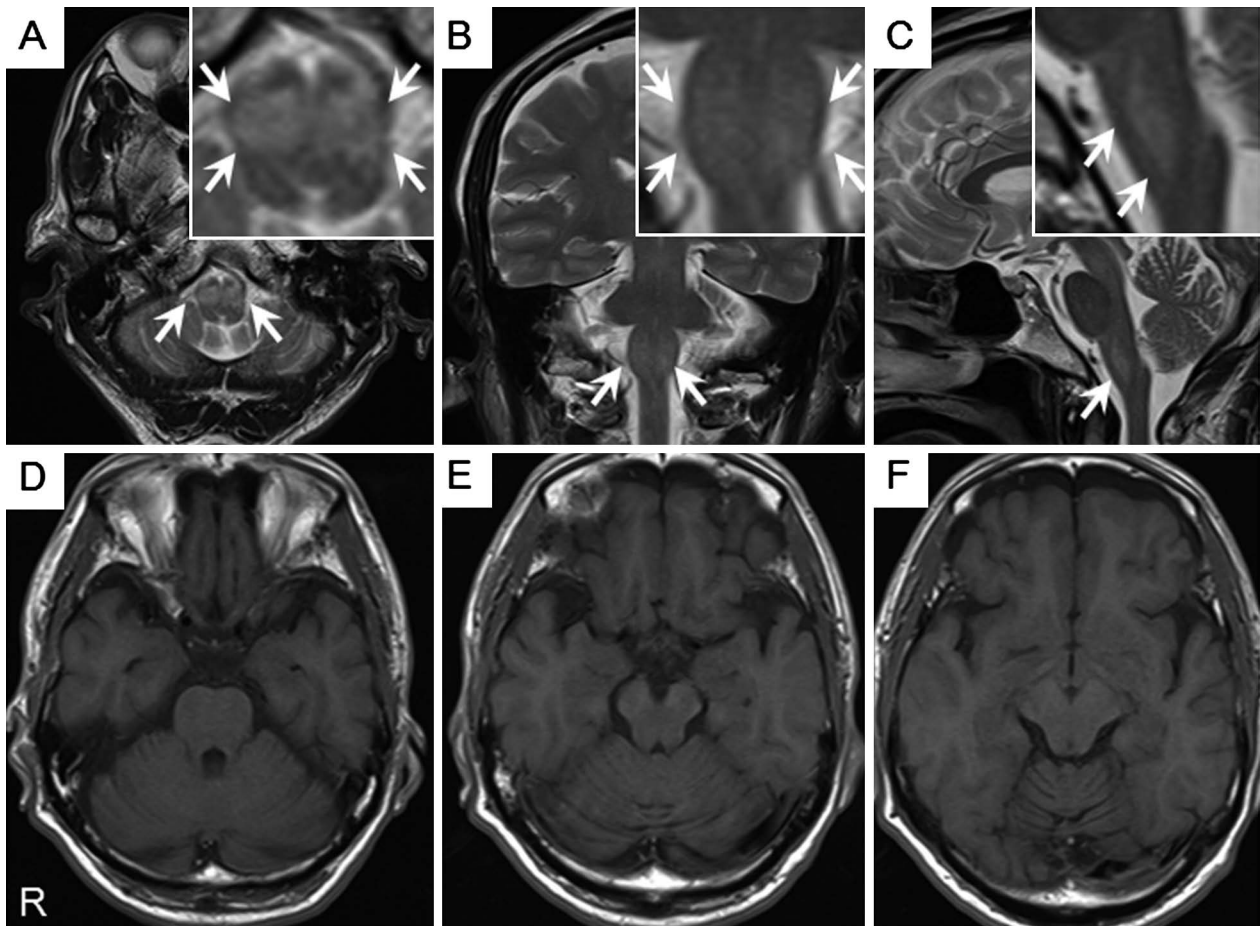


Fig. 1 Brain MRI of the patient.

Axial (A), coronal (B) and sagittal (C) T₂-weighted images (1.5 T; TR 4,000.0 ms, TE 89.0 ms) show hyperintensity and hypertrophy of the inferior olivary nuclei bilaterally at the medulla (arrows). Magnified images of the medulla are shown in the right upper corner of each panel. T₁-weighted images (D, E, F; 1.5 T; TR 450.0 ms, TE 12.0 ms) show mild cerebellar atrophy.

脱髄性疾患や腫瘍が挙げられるが、本例ではいずれも否定的と考えられた²²⁾。進行性小脳性運動失調をきたす鑑別疾患として多系統萎縮症、小脳型進行性核上性麻痺や神経ベッチェット病、橋本脳症や抗 GAD 抗体陽性小脳失調症などを含む自己免疫性小脳失調症は否定的であった。また SCA 1, 2, 3, 6, 7, DRPLA は遺伝子検査より否定された。PAPT は症候性口蓋振戦の中で、口蓋振戦のほかに進行性小脳性運動失調をきたす疾患に含まれる。家族性 PAPT として進行性脊髄萎縮をきたす Alexander 病がある²³⁾。成人型 Alexander 病では橋は比較的温存され、延髄や頸髄の萎縮が著明となる (tadpole appearance)。本症例では glial fibrillary acidic protein (GFAP) 遺伝子検査は施行していないが、MRI 所見からは Alexander 病は否定的であった。MRI 画像上は特徴的な下オリブ核肥大があり、家族歴のない PAPT 患者においてミトコンドリア DNA 複製酵素 DNA ポリメラーゼガンマ (POLG) 遺伝子異常の報告がある³⁾。本症例では POLG 遺伝子検査は未施行であったが、臨床的に孤発性 PAPT と考えられた。

孤発性 PAPT 患者を臨床的に検討した症例報告は少ないが、ほとんどの症例において、歯状核-赤核-下オリブ核経路のいずれかの経路の障害の結果と考えられる下オリブ核の反応性肥大が頭部 MRI で観察される。しかし、POLG 遺伝子異常の報告や³⁾、下オリブ核の信号変化や肥大がなく橋に著明な石灰化をみとめた孤発性 PAPT 患者の報告⁶⁾からは孤発性 PAPT はいくつかの病態を含む heterogeneous な症候群である可能性がある。さらに剖検による確認はなされていないが、垂直性眼振、パーキンソニズムや自律神経障害や錐体路徴候を示す症例の存在からは脳幹、基底核を含む多系統の機能障害が示唆される¹⁾²²⁾。PAPT ではないが、症候性脳病変に伴う下オリブ核肥大では病理学的にニューロンの空胞変性やグリオーシスを伴うアストロサイトの肥大が報告されている²⁴⁾。

本症例では歩行時の浮動性めまいが主訴にみられた。その性状は小脳障害による回転性ではなく、浮動性であった。PAPT では固視障害により物が揺れて見える動揺視を認める場合があるが、本症例では明らかではなく、視力、視野も正

常であった。歩行時に症状が出現したことから、体幹失調による平衡異常をめまいとして訴えていた可能性や滑動性追従眼球運動の障害が関与した可能性が考えられた。今までに浮動性めまいを主訴とする PAPT 症例報告は見当たらなかった。浮動性めまいは脳、脳幹、小脳障害、前庭神経系の障害だけでなく、貧血・脱水などの内科的疾患や中毒性・内分泌・代謝疾患など様々な疾患・病態でもみられる場合がある。しかし、本症例のように、稀ではあるが PAPT に起因する場合もあることに留意が必要である。

また、本症例における特徴的な所見として口蓋振戦に同期する特徴的な眼球運動がみられた。症候性口蓋振戦や PAPT において口蓋以外の身体部位への振戦がみられる場合がある。症候性と本態性口蓋振戦の検討では症候性口蓋振戦では眼球、下部顔面、咽頭の振戦が多くみられた²²⁾。これらの筋肉を支配する特定の脳幹神経核が障害されるかは明らかではないが、著者らは症候性口蓋振戦では核上性運動センターの障害がみられるが本態性口蓋振戦ではみられないことを考察している。耳クリック音は耳管の開閉に作用する口蓋帆張筋の律動的収縮がみられる本態性口蓋振戦に多く、軟口蓋挙上に作用する口蓋帆挙筋の律動的収縮がみられる症候性口蓋振戦や PAPT では稀である¹⁾¹⁷⁾²⁵⁾。本邦からの報告では隅蔵ら²¹⁾の PAPT 患者では耳クリック音をみとめていたが、本例ではみられなかった。

口蓋振戦と同期する眼振は oculopalatal tremor (OPT) と呼ばれる。OPT における眼球運動の性状は垂直性、振子様、回旋性など多様であるが、PAPT での合併は稀である。本例では筋電図による評価は行っていないが、約 1.7 Hz の OPT が観察された。今までの報告では PAPT 患者 41 例^{1)~21)}のうち OPT をみとめたのは本症例を含めて 7 例 (17%) であった (Table 1)¹⁾⁴⁾⁶⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。下オリブ核の肥大や信号変化がみられたのは 7 例中 5 例 (71.4%) であった。Herrmann ら¹⁸⁾の症例では MRI は施行されておらず、下オリブ核の信号変化は不明であった。一方、Stamelou ら⁶⁾の PAPT 症例では頭部 MRI では下オリブ核の信号変化はなかったが CT にて橋に著明な石灰化を認めた。下オリブ核の抑制を障害する脳病変が

Table 1 Patients with progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) presenting with oculopalatal tremor.

Author	Year	Onset age (y)/sex	Duration (y)	OPT Frequency/characteristics of ocular tremor	Tremor in other body regions	Other findings	MRI IOH
Herrmann ¹⁸⁾	1967	35/M	15	2.33 Hz/vertical	Pharynx, larynx	—	NA
Sperling ¹⁵⁾	1985	60/F	3	1.17 Hz/upward, intorsional	Lower eye lids, larynx, chin, diaphragm	Ear clicking	+
Deuschl ¹⁷⁾	1994	73/M	>3	1.78-2.73 Hz/vertical, pendular	—	—	+
Samuel ¹⁾	2004	53/M	1	2 Hz/vertical, pendular	—	Tinnitus, depression	+
Papachtzaki ⁴⁾	2013	38/M	4	1.7-2 Hz/pendular, torsional oscillation	—	Optic atrophy, Babinski's sign	+
Stamelou ⁶⁾	2013	48/F	4	elliptical ocular tremor synchronous with the palatal tremor	Head, face	Torticollis	-*
Our case	2016	68/M	6	1.7 Hz/rotatory	—	—	+

OPT = oculopalatal tremor; IOH = inferior olivary hypertrophy and high signal; MRI = magnetic resonance imaging. *Marked calcification within the pons on computed tomography and low signal in the posterior aspect of the basis pontis and tegmentum were observed on T₂-weighted MRI.

生じると、しばらくして下オリーブ核は肥大し、異常な細胞間のギャップ結合が形成される。しかし下オリーブ核のみで OPT が生じうるかどうかについては議論がある。OPT 患者 15 例を対象に眼球運動を立体的に記録した研究結果からは、下オリーブ核が OPT の発信器として働き、小脳が変調器として働き、増幅されるという二重機構を支持する結果であった²⁶⁾。したがって、OPT の発生機序として下オリーブ核の電氣的ギャップ結合への抑制性 GABA 作動性求心線維が障害されると、下オリーブ核ニューロンの過振動が生じ、下オリーブ核肥大とともにニューロンの電気結合や同調が強化され、出力先である小脳歯状核がこの下オリーブ核からの出力をさらに増幅することが考えられる²⁷⁾。

浮動性めまいを主訴に来院し、OPT をみとめた PAPT の 74 歳男性例を報告した。めまいを訴える高齢者の中には PAPT の可能性を念頭に置き、OPT や小脳症候を詳細に評価する必要があると考えられた。

Movie legends

Oculopalatal tremor, palatal tremor with synchronous rotational ocular movement (1.7 Hz), is observed.

本論文の要旨は第 216 回日本神経学会関東・甲信越地方会（2016 年 3 月 5 日）にて発表した。

謝辞：画像編集にご協力いただいた獨協医科大学神経内科 椎名智彦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

- 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.
- Korpela J, Joutsa J, Rinne JO, et al. Hypermetabolism of olivary nuclei in a patient with progressive ataxia and palatal tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015;5:342.
- Nicastro N, Ranza E, Antonarakis SE, et al. Pure progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) associated with a new polymerase gamma (POLG) mutation. *Cerebellum Advance Publication*, 2015; <http://doi.org/10.1007/s12311-015-0749-6>
- Papachatzaki MM, Ali N, Arshad Q, et al. Progressive ataxia with oculo-palatal tremor and optic atrophy. *J Neurol* 2013;260:2903-2905.
- Pedroso JL, Pinto WB, Souza PV, et al. Neuroimaging features of progressive ataxia and palatal tremor. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:633.
- Stamelou M, Adams M, Davagnanam I, et al. Progressive ataxia and palatal tremor associated with dense pontine calcification: A unique case. *Mov Disord* 2013;28:1155-1157.
- Yared JH, Lopes BS, Rogerio RM, et al. Progressive ataxia and palatal tremor: T1-weighted with magnetization transfer pulse hyperintensity in the inferior olivary nucleus. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:264-265.
- Zuzuárregui JR, Frank SA. Progressive ataxia and palatal tremor. *JAMA Neurol* 2015;72:1195.
- Davenport C, Foxon R, Todd I, et al. Absence of glutamic acid decarboxylase autoimmunity in symptomatic palatal tremor. *Ann Neurol* 1995;38:274-275.
- Elble RJ. Inhibition of forearm EMG by palatal myoclonus. *Mov Disord* 1991;6:324-329.
- 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.
- Leger JM, Duyckaerts C, Brunet P. Syndrome of palatal myoclonus and progressive ataxia: report of a case. *Neurology* 1986;36:1409-1410.
- Nathanson M. Palatal myoclonus; further clinical and pathophysiological observations. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1956;75:285-296.
- Phanthumchinda K. Syndrome of progressive ataxia and palatal myoclonus: a case report. *J Med Assoc Thai* 1999;82:1154-1157.
- Sperling MR, Herrmann C, Jr. Syndrome of palatal myoclonus and progressive ataxia: two cases with magnetic resonance imaging. *Neurology* 1985;35:1212-1214.
- Tahmouh AJ, Brooks JE, Keltner JL. Palatal myoclonus associated with abnormal ocular and extremity movements. A polygraphic study. *Arch Neurol* 1972;27:431-440.
- Deuschl G, Toro C, Hallett M. Symptomatic and essential palatal tremor. 2. differences of palatal movements. *Mov Disord* 1994;9:676-678.
- Herrmann C, Jr., Brown JW. Palatal myoclonus: a reappraisal. *J Neurol Sci* 1967;5:473-492.
- Sasaki H, Sudoh K, Hamada K, et al. Skeletal myoclonus in olivopontocerebellar atrophy: treatment with trihexyphenidyl. *Neurology* 1987;37:1258-1262.
- Yokota T, Hirashima F, Furukawa T, et al. MRI findings of inferior olives in palatal myoclonus. *J Neurol* 1989;236:115-116.
- 隅藏大幸, 奥野龍禎, 高橋正紀ら. 耳クリック音をみとめた progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) の一例. *臨床神経* 2013;53:224-228.
- Deuschl G, Mischke G, Schenck E, et al. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain* 1990;113:1645-1672.
- Pareyson D, Fancellu R, Mariotti C, et al. Adult-onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature. *Brain* 2008;131:2321-2331.
- Kitajima M, Korogi Y, Shimomura O, et al. Hypertrophic olivary degeneration: MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 1994;192:539-543.
- Pearce JM. Palatal myoclonus (syn. palatal tremor). *Eur Neurol* 2008;60:312-315.
- Shaikh AG, Hong S, Liao K, et al. Oculopalatal tremor explained by a model of inferior olivary hypertrophy and cerebellar plasticity. *Brain* 2010;133:923-940.
- Borruat FX. Oculopalatal tremor: current concepts and new observations. *Curr Opin Neurol* 2013;26:67-73.

Abstract**An elderly man with progressive ataxia and palatal tremor presenting with dizziness and oculopalatal tremor**

Yuka Tsukahara, M.D.¹⁾, Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Norito Kokubun, M.D., Ph.D.¹⁾,
Toshiki Nakamura, M.D., Ph.D.²⁾, Hidehiro Takekawa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Department of Neurology, Rehabilitation Amakusa Hospital

A 74-year-old man was referred to our department for dizziness and progressive unsteady gait over 6 years. His family history was unremarkable. Neurological examination showed dysarthria, saccadic eye movement, palatal tremor (1.7 Hz)-synchronous with rotational ocular movement, and truncal ataxia. T₂-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed hyperintense and hypertrophic bilateral inferior olivary nuclei at the medulla and mild cerebellar atrophy. On the basis of neurological findings of oculopalatal tremor and cerebellar ataxia with brain MRI findings, the diagnosis of progressive ataxia and palatal tremor (PAPT) was made. PAPT should be included in differential diagnosis of dizziness observed in elderly individuals.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:560-564)

Key words: progressive ataxia and palatal tremor, oculopalatal tremor, hypertrophy of the inferior olivary nuclei, truncal ataxia, dizziness
