

症例報告

視覚性注意障害 (Holmes and Horrax) および ataxie optique (Garcin) を示した進行性核上性麻痺 (Richardson 症候群) の 1 例

森島 亮^{1)*} 板東 充秋¹⁾ 角南 陽子¹⁾ 磯崎 英治¹⁾

要旨：症例は 72 歳男性，右利き．2 年前から小歩・物忘れ・易転倒性で発症し，神経学的・神経放射線学的には進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) が疑われ，視野の異常はなかった．神経心理学的には，全般性の知能低下と注意障害を背景として，視空間定位障害と視覚性注意障害があり，これに伴う空間性失書と構成障害他の検査成績の低下を認めた．本例の症候は典型的な PSP に Holmes and Horrax の視覚性注意の障害および Garcin の ataxie optique が合併していると考えられるが，PSP において本例の如く視空間認知の障害が前景に立つ例の報告は筆者らの知る限りなく，文献的考察を加え報告する．

(臨床神経 2019;59:730-735)

Key words：進行性核上性麻痺, posterior cortical atrophy, Bálint 症候群, 視覚性注意障害, 視覚失調

緒言

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) や大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) といった，病理学的に 4 リピータウの蓄積する疾患群の概念は，近年の症候学的なスペクトラムの広がりと共に他の変性疾患との臨床的な境界が曖昧になっている¹⁾．病理学的に PSP とされる群には臨床的には多様な集団が含まれることがわかり，PSP-parkinsonism (PSP-P)，PSP-Richardson syndrome (PSP-RS) 等といった概念が成立した²⁾．CBD でも臨床的な概念として大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome; CBS) が提唱され，また病理学的に CBD であっても臨床的には PSP の特徴を示す例も報告されてきた³⁾．今回我々は，PSP-RS，古典的には Steele-Richardson-Olszewski 症候群⁴⁾ と考えられる運動症状を示しながら視空間認知の障害が前景に立った 1 例を経験し，変性疾患のスペクトラムを考える上で貴重な症例と考えられたため報告する．

症例

症例：72 歳男性，右利き
主訴：歩行障害，認知機能低下
既往歴：71 歳時に腹部大動脈瘤ステントグラフト術後，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，脂質異常．
家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：70 歳時に小歩と物忘れあり．昔のことは覚えているものの，今何をしているかわからなくなってしまうようになった．時間の見当識障害，易怒性も伴っていた．71 歳から転倒が頻回になり，書字でのふるえが出現した．他院で精査され頭部 MRI では深部白質の慢性虚血性変化と軽度の海馬萎縮のみ，¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィで取り込み低下なく，L-dopa は奏功せず，進行性核上性麻痺の疑いとされた．72 歳時に洋式トイレの水洗釦が操作できなくなった．同年他院で行われた Japanese version of Mini-Mental state Examination (MMSE-J) 15 点，Japanese version of Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-J) 36.3，Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) 8/30 (+1:教育年数 12 年以下のため 1 点を追加) であった．以後半年で時々トイレまで歩行する他はほぼ寝たきりで過ごすようになったため，当院に紹介され入院した．

神経学的には応答はでき従命も可能ながら，見当識はいずれも障害されていた，前庭眼反射は温存されるも垂直方向の著明な眼球運動制限，輻輳障害，強制笑い，四肢腱反射亢進，両側手掌頤反射陽性，両上肢姿勢時振戦，頸部・四肢筋強剛，無動，右を向く傾向，小刻み歩行，後方突進現象陽性，頻尿が認められた．眼科的評価では視力は Landolt 環で (0.2/0.3)，one letter (カナ) で (0.3/0.3~0.4) であり，Goldmann 視野検査では異常なく (Fig. 1)，立体視検査 (Titmus stereo fly test) は指示に従えず困難であった．言語面では速話症と palilalia があり，自発発話の話量の減少と，プロソディーの単調化がみ

*Corresponding author: 東京都立神経病院脳神経内科 [〒 183-0042 東京都府中市武蔵台 2-6-1]

¹⁾ 東京都立神経病院脳神経内科

(Received January 15, 2019; Accepted August 14, 2019; Published online in J-STAGE on October 26, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001273

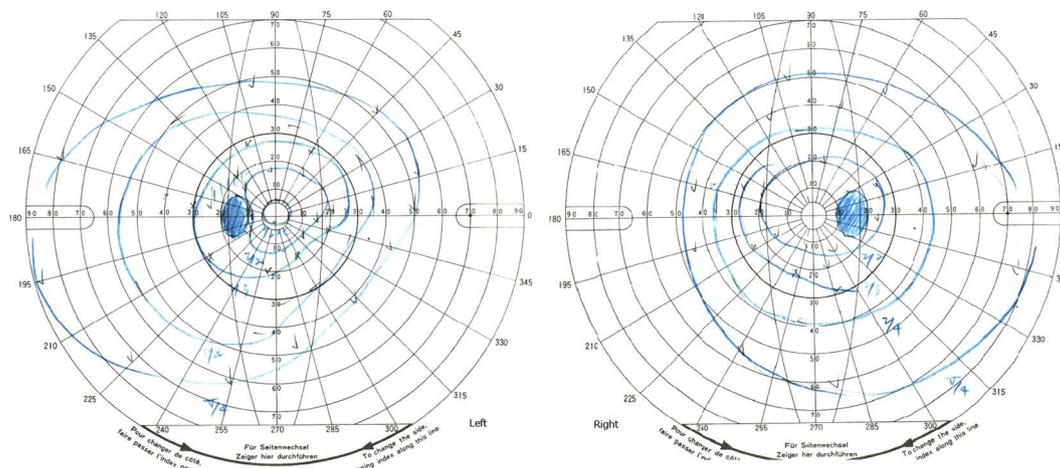


Fig. 1 Goldmann visual field inspection results.
Goldmann visual field inspection results revealed an almost normal visual field.

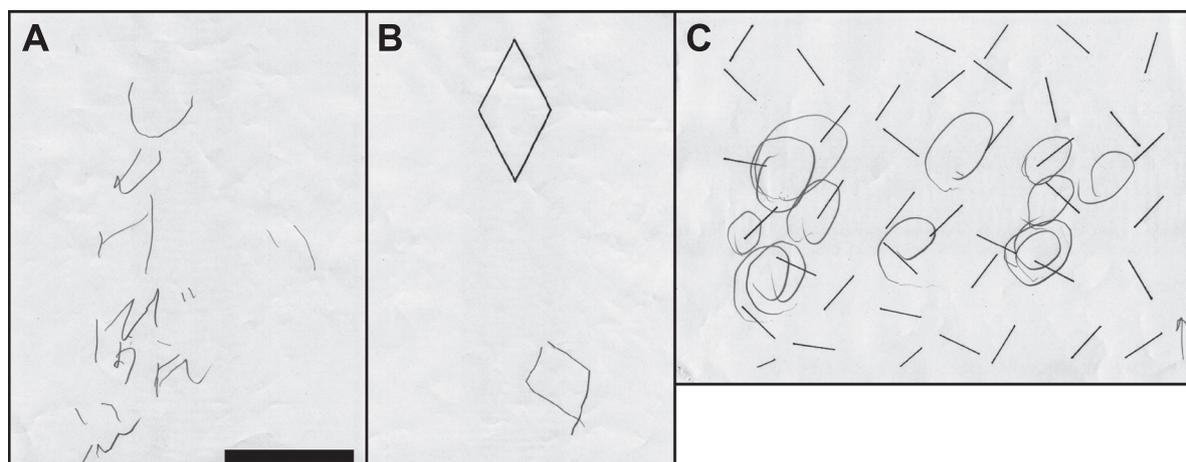


Fig. 2 Writings and drawings of the patient.

A: If a letter was presented one at a time to the patient, his writing was legible. However, when the shape of each letter was distorted in the sentence, he could not arrange the letters in a straight position. Although he was taught to write downwards, the position and size of the letters changed in the process of writing. Additionally, his writing extended outside the paper. B: Instead of a diamond, the patient drew a square; however, the start and end points could not be matched. C: The cancellation of the line segments revealed: (1) that he overlooked many lines, (2) hemispatial neglect was not evident, (3) he cancelled lines sometimes using large circles and using multiple lines, instead of using crosses, which needs to be used by the patient in this test.

られた。失行は明らかではなかった。保続と両側の強制把握がみられ、Japanese version of Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) の Dysexecutive questionnaire (DEX) 質問票 (妻が記載) では病前 6 点→病後 44 点であり、行動面の項目での変化が大きく情動面での変化は小さかった。

書字は 1 文字ずつであれば判読可能な字を書けるが形は崩れ、次の文字をどこに書けば良いかわからない様子であった。教示されて下に書くが上の文字とは位置も大きさもずれ、時に紙からもはみ出してしまった (Fig. 2A)。菱形を描画させると、四角は書けるが始点と終点が一致しなかった (Fig. 2B)。物品呼称は問題なく可能であり、視覚性失認は明らかではな

かった。読字は一文字ずつ場所を指示すれば音読できるが、数が多いと次に読む場所がわからず不可能であった。自発的な視覚性探索運動は乏しく、検者が位置を教えたり手を導いたりすれば読むことができた。遠近判定は困難であり、立体視検査は不十分ながら目標がどこにあるかわからない視空間性失見当 (visuospatial disorientation) の可能性が考えられた⁵⁾。膝の上に並べた複数の物品を命名させると正面を向いたまま「わかりません」と述べ、検者が顔を下に向けさせると、右側に並ぶ物品の名前は言うことができたが、左側に並ぶ物品については手で触って認識した後にはじめて視て呼称することができた。半側空間無視が疑われたため線分の cancellation を

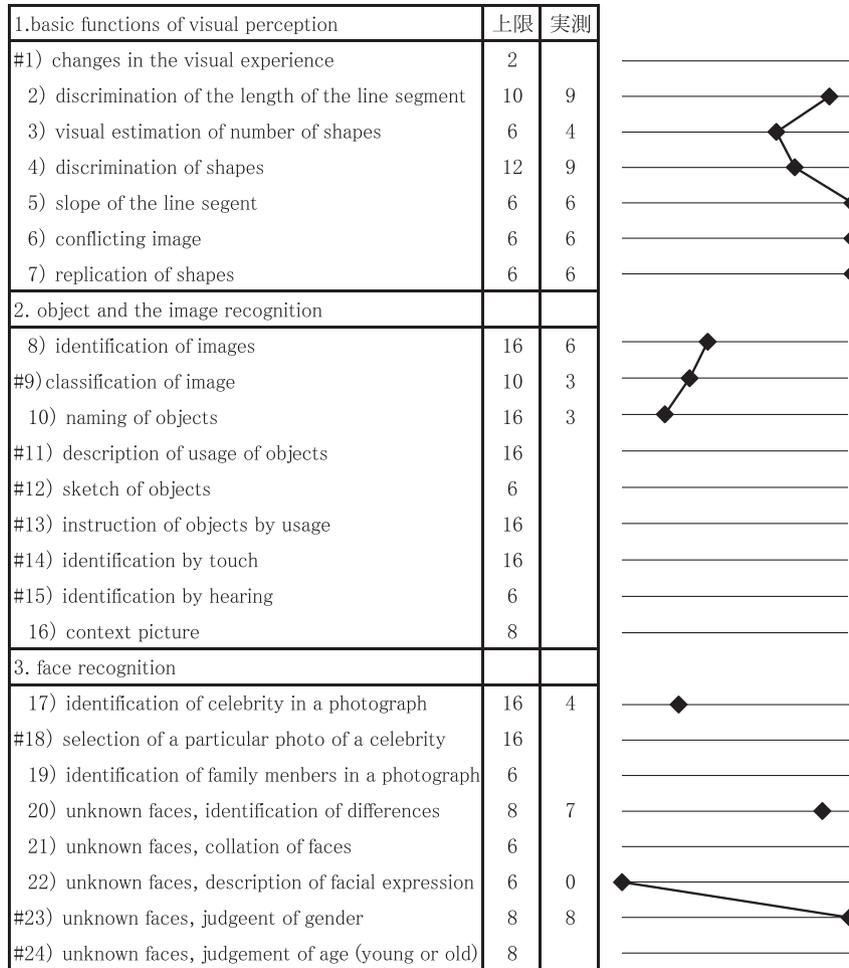


Fig. 3 Visual perception test for agnosia (VPTA).

On admission, he could not complete whole domains of this examination. His functions were disturbed in the following domains: almost all tasks of basic perception and unknown face recognition. # means non-standardized task (for reference only).

行くと左右差はないが、見落としが著明で、チェックも大きくずれて輪を描いてしまうものが多かったため、注意障害を含めた認知機能の低下のため正確に検査ができなかった可能性や、視覚失調の関与も考えられた(Fig. 2C)。普段からやや右を向いて過ごしており、他の検査場面では注意もやや右視野に向きやすい傾向があったことから、軽い左半側空間無視あるいは Bálint の三徴候のうち注意の空間性障害 (räumliche Störung der Aufmerksamkeit) の可能性は残ると考えられた^{6)~8)}。指鼻試験等の一般的な診察では四肢の失調は明らかではなく深部感覚障害もなかったが、検査者を注視させた状態の両側周辺視野で、特に右手での掴み損ねがめだった。固視下での指つかみは何とか可能であり、視覚失調 (Bálint - 平山のいう optische Ataxie⁹⁾)は明らかではなく、Garcin による ataxie optique の可能性が考えられた¹⁰⁾。

神経心理学的評価では、MMSE-J 15/30 (時の見当識-2, 場所の見当識-2, serial7-5, 3 単語再生-3, 聴理解-1, 書字-1, 描画-1) に比し Raven Coloured Progressive Matrices (RCPM)

は 6/36 と顕著に低下していた。Frontal Assessment Battery (FAB) 2/18, 慶応式 Wisconsin Card Sorting Test (KWCS) は、色は判るが数を把握できず、検査が遂行できなかった。Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III) では言語理解 86 (単語 6, 類似 8, 知識 8), 作動記憶 56 (算数 5, 数唱 4, 語音整列 1), 言語性 IQ 69 であり、その他の課題は遂行困難であった。視覚性記憶範囲 (Wechsler Memory Scale-Revised の下位項目を使用)、図形模写はほぼ不可能であった。改訂版標準高次視覚検査 (visual perception test for agnosia; VPTA) を可能な範囲で行ったところ、『視知覚の基本的機能』の検査項目において誤りが顕著で、注意障害を基盤とした視知覚の全般的な障害があることが伺えた (Fig. 3)。Self-rating Depression Scale (SDS) は 36 点と正常範囲であった。

頭部 MRI では中脳被蓋の萎縮、前頭葉の萎縮と両側海馬の軽度萎縮、両側基底核・大脳深部白質の慢性虚血性変化が認められた (Fig. 4A~C)。脳波では基礎波 6~7 Hz と徐波化し、局所的な異常はなかった。¹²³I-IMP-脳血流 SPECT では両側前

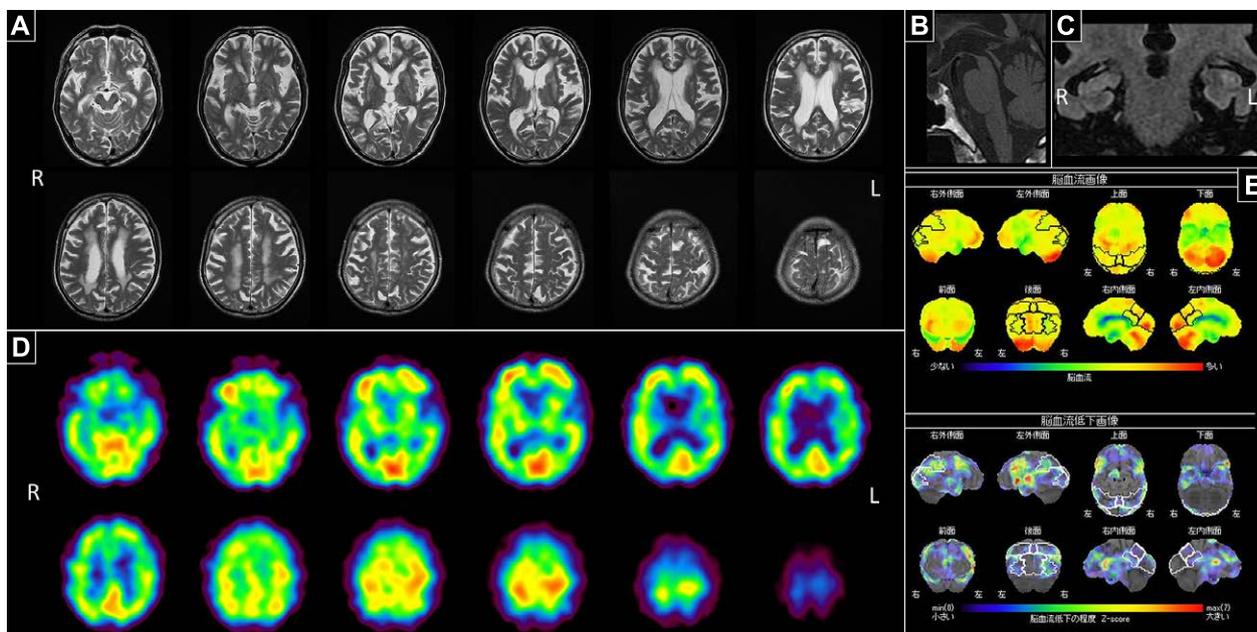


Fig. 4 Imaging findings.

MRI revealed atrophy of the mesencephalic tegmentum on T₁WI sagittal view (A), and atrophy of the frontal lobe, mild atrophy of the bilateral hippocampus, chronic ischemic changes in bilateral basal ganglia, and cerebral deep white matter were observed (B, C). N-isopropyl-p-(iodine-123)-iodoamphetamine single photon emission computed tomography showed a reduction in blood flow in the bilateral frontal lobe, lateral temporal lobe, and basal ganglia (D, E)

頭葉・側頭葉外側・基底核の血流低下がみられた (Fig. 4D, E) が後部帯状回は保たれていた。¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィでは H/M 比は early 2.64, delay 2.87 であり取り込み低下はなかった。脳ドパミントランスポーターシンチグラフィでは左優位に両側線条体の集積低下を認め、specific binding ratio (SBR) 値は右 2.56, 左 1.69 であった。

考 察

本例の運動症状と画像所見は 2017 年の Movement Disorder Society Criteria では PSP-RS と分類される²⁾。一方で本例は視空間認知の障害を伴う点で特徴的であった。このような視空間認知障害の記載は 1909 年の Bálint の症例まで遡ることができる⁶⁾。彼はこの症例報告で以下の三つの徴候を記載している。即ち、1) 精神性注視麻痺 (Seelenlähmung des Schauens), 2) 視覚失調 (optische Ataxie), 3) 注意の空間性障害 (räumliche Störung der Aufmerksamkeit) である⁶⁾。これらの症状は 1953 年に Hécaen と de Ajuriaguerra により Bálint の症候群として確立された¹¹⁾。以後その名が定着しているが、各症状の概念には未だ混乱がある¹²⁾。

Bálint の報告から 10 年後、Holmes と Horrax は銃創による脳損傷例において、1) 目で見た物品を空間に定位することができない (視覚性空間定位障害), 2) 固視している物に注意をむけていると中心視外の全物体の知覚が障害される (視覚性注意の障害) の症状を見出した⁵⁾¹³⁾。

Bálint の 1) は Holmes の 2) と類似した症状であり、Bálint の 3) とは異なる症状だが、Hécaen は、Bálint 本来の 1) を固視の障害と視覚性の注意障害に分解し、後者と 3) を、視覚の全般的で、さらに、左に著明な注意障害としてまとめて扱った¹¹⁾。これが後世における混乱の一因であろう。いわゆる Bálint 症候群を取り上げる場合には、各症状、また症候群が Hécaen の用語なのか、Bálint の記載した症例そのものを指しているのか明示すべきである。本例においては視覚の全般的な注意の障害が基礎にあり、自発的な視覚性探索運動がめだたない点は Bálint の 1) 又は Holmes らの 2) として解釈可能だが、視空間性失見当を伴っており、Holmes らの例により近い病像と考えられる。

Bálint の 3) は、森岩らの翻訳に附されている石黒の解説にもみえる通り、いわゆる背側型同時失認と同じ症状を扱っているという見方がある。一方で諸家が指摘している通り、今日でいう左半側空間無視の症状を指している可能性がある^{14)~17)}。Bálint 自身は原著においてこの「第三の徴候」を明示的に定義づけているわけではないが、稿を閉じるにあたって「第三の徴候」をとりあげ、注意が空間の右側に向いていることを右への共同偏視として論考している。Bálint の時代には半側空間無視の概念は成立しておらず、Bálint の三徴候を現在の概念にそのまま落とし込むことにも無理があるのかもしれないが、本例でみられた軽度の左無視の症状については、Bálint の例にみえる一徴候として解釈すべきかもしれない。

Bálint の 2) すなわち視覚失調は Holmes らの 1) と一見類

似しているが, Bálint が空間の見当識は保たれるとし, 視覚失調の本態を視覚刺激の受容中枢と, 手の運動中枢を結合する経路の離断と考えたのに対し, Holmes らはあくまで視空間に置ける定位障害 (visuospatial disorientation), 即ち距離感と立体視の障害による視覚体験の変化が主体と考えた点で異なる⁵⁾. もともと Bálint の 2) すなわち optische Ataxie は, 視覚がコントロールする要素的な協調運動の障害であり, 注視下でのリーチの障害が主体である. 平山は, この症状は, 注視しているものに対して視覚情報と左の体性感覚との連合が果たされないことにより生じるとする⁹⁾¹⁰⁾. 1967年に Garcin がより純粋な形—即ち「注意障害を伴わず, 注視下で物体を捕えることは可能で, 周辺視野での物体把握が障害される」症状を ataxie optique として記載し¹⁰⁾¹⁸⁾, 本邦では平山に倣って optische Ataxie と区別して用いている場合が多い¹⁹⁾. 一方で Bálint 自身は周辺視野での運動については特別に記載しておらず, 欧米ではこれらを同一のものとする考えもある. 本例では注視下での指さし障害はめだたず, 視野障害がないのに右手・両視野が障害されている点で, 厳密には Garcin の ataxie optique と解釈するのが妥当であろう.

PSP とされる群のうち, このような視空間認知の障害を伴ったとの報告は極めて少ない. 海外には見出せず, 本邦でも眞鍋らの報告が唯一のものと思われるが, この症例は PSP 様の運動症状と Bálint 症候群を示しながら, 剖検による病理所見は典型的な Alzheimer 病 (AD) であった²⁰⁾. この例の視空間認知障害についての病型判断は難しいが, 病理が AD であったことを踏まえると, この例はむしろ posterior cortical atrophy (PCA) の一型であった可能性がある.

PCA は 1988 年に Benson らによって提唱された, 視空間機能の障害を主徴とした変性疾患の総称であり²¹⁾, しばしば Bálint の症候群を伴う^{22)~24)}. 症状のスペクトラム, 背景病理とも多彩であるが, AD の病理が最多との報告が多い. CBD が PCA の背景病理となりうると報告されているが²²⁾, PSP を背景病理として記載した報告は著者らの渉猟しえた限りにおいて見出せなかった. 本例の背景病理は現時点では不明であり, 記憶障害を早期から伴っている点を考慮すると, 検査所見から AD の積極的な否定は難しい. 一方で運動症状は PSP-RS として典型的であり, 仮に病理組織としても PSP であった場合には本例のような症状が稀なものであるかの再検討が必要であろう. 即ち, PSP においては注意障害や前頭葉症状などの認知機能障害および眼球運動制限による注視麻痺が前景に立つために, 視空間認知に関する症状は程度によっては評価が困難であった可能性がある.

本例の視空間認知症状の病巣は判断が難しい. これまで Bálint の症候群でいわれてきた後頭頭頂葉については MRI 上萎縮もめだたず, 脳血流 SPECT での局所血流低下も明らかではない. 近年の functional MRI や経頭蓋磁気刺激を用いた研究では, 視空間記憶と眼球運動の統制には頭頂葉後部のみならず帯状回や前頭葉とくに前頭前野背外側皮質の関与が報告されており, これらの部位には頭頂葉からの投射線維が及んでいるとされる²⁵⁾. 本例では特定部位の病巣を欠き, 脳深

部の慢性虚血性変化が見出されており, こうした連絡線維の問題により視空間認知障害を呈する可能性, あるいは前頭葉性の注意障害や無視がこうした症状に関与している可能性を示しており, 今後の検討が必要と考えられる.

結 語

典型的な PSP-RS と考えられる運動症状を示した変性疾患において Holmes らの視覚性注意障害, 立体視障害, 指さし障害を除く視覚性定位障害と左半側空間無視, Garcin の ataxie optique を右手・両視野に伴った 1 例を報告した. 本例のごとき視空間認知の障害が PSP では実は発現している可能性があり, 今後の検討を要する.

謝辞: 本症例の要旨は平成 30 年 9 月 14 日に行われた第 42 回日本神経心理学学会学術集会にて報告いたしました. 武田克彦先生はじめ貴重なご意見を頂いた先生方に感謝申し上げます.

※著者全員に本論文に関連し, 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) 内原俊記. 【神経病理 update】進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の臨床神経病理 CBS-plus の提唱. 神経内科 2018; 88:459-467.
- 2) Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017;32:853-864.
- 3) Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133:2045-2057.
- 4) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogenous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964;10:333-359.
- 5) Holmes G, Horrax G. Disturbances of spatial orientation and visual attention, with loss of stereoscopic vision. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1919;1:385.
- 6) Bálint R. Seelenlähmung des "Schauens", optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1909;25:51-81.
- 7) 森岩 基, 石黒健夫. Rudolph Bálint; Seelenlähmung des "Schauens", optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit (Mschr. Psychiat. Neurol., 25, 1909)-1. 精神医 1977;19:743-755.
- 8) 森岩 基, 石黒健夫. Rudolph Bálint: Seelenlähmung des "Schauens", optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit (Mschr. Psychiat. Neurol., 25; 51-81, 1909)-2. 精神医 1977; 19:977-985.
- 9) 平山恵造, 当間 忍, 桧山 幸. 視覚性運動失調 (ataxie optique) 症候学的検討と考察. 臨床神経 1983;23:605-612.
- 10) Garcin R, Rondot P, de Recondo J. Ataxie optique localisée aux deux hémichamps visuels homonymes gauches. *Revue Neurologique* 1967;116:707-714.
- 11) Hécaen H, de Ajuriaguerra J. Balint's syndrome (psychic paralysis of visual fixation) and its minor forms. *Brain* 1954;77:373-400.

- 12) 櫻井靖久. 【注意 Attention】注意の障害 バリント症候群. *Clinical Neuroscience* 2017;35:986-989.
- 13) Holmes G. Disturbances of visual orientation. *Br J Ophthalmol* 1918;2:449-468.
- 14) 武田克彦. 【神経心理学の古典的症例 (II) —今日的意味—】空間性認知障害 Balint の報告例と Holmes の報告例. *神経内科* 2017;86:138-145.
- 15) De Renzi E. Disorders of space exploration and cognition. New York: John Wiley & Sons; 1982.
- 16) 古川哲雄. Bálint 症候群. *神経内科* 1992;37:493-498.
- 17) Michel F, Henaff MA. Seeing without the occipito-parietal cortex: Simultagnosia as a shrinkage of the attentional visual field. *Behav Neurol* 2004;15:3-13.
- 18) Rondot P, de Recondo J, Dumas JL. Visuomotor ataxia. *Brain* 1977;100:355-376.
- 19) 櫻井靖久. 【眼球運動の生理と病態】眼球運動システムの病態後頭葉, 頭頂葉障害における眼球運動. *Clinical Neuroscience* 2010;28:59-62.
- 20) 眞鍋雄太, 秋山 治, 山中 克ら. 進行性核上性麻痺様の神経症状と Balint 症候群を伴った初老期 Alzheimer 病の1例. *神経内科* 2014;80:246-251.
- 21) Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1988;45:789-793.
- 22) 緑川 晶. 【アルツハイマー病の多様性】Posterior cortical atrophy (PCA) とアルツハイマー病. *老年精神医* 2015;26: 859-866.
- 23) 大槻美佳, 相馬芳明, 田中 正ら. 視覚失認と Balint 症候群を主徴とし, 同胞発症した posterior cortical atrophy の1例. *脳と神経* 1995;47:1185-1190.
- 24) 飯塚 統, 相馬芳明, 大槻美佳ら. 不全型 Balint 症候群を呈した posterior cortical atrophy の1例. *脳と神経* 1997;49:841-845.
- 25) Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM. Eye movement control by the cerebral cortex. *Cur Opin Neurol* 2004;17:17-25.

Abstract

Progressive supranuclear palsy-Richardson syndrome with visual attention disturbance (Holmes and Horrax) and ataxie optique (Garcin): a case report

Ryo Morishima, M.D.¹⁾, Mitsuaki Bandoh, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoko Sunami, M.D.¹⁾ and Eiji Isozaki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

[Background] Supranuclear extraorbital muscle palsy is the core feature of progressive supranuclear palsy (PSP), and ordinarily presents as spontaneous vertical gaze constriction. However, higher visual function associated with visuospatial cognition in PSP patients was not previously considered. [Case presentation] We present a 72-year old right-handed man with PSP- Richardson syndrome (PSP-RS) and abnormal higher visual function. His symptoms began 2 years previously and included the use of small steps while walking, forgetfulness, and postural instability. Neurological examination revealed supranuclear vertical gaze limitation, akinesia, and lead-pipe rigidity without laterality. Neuro-ophthalmological examination showed abnormal ocular movement consistent with PSP, and no visual abnormality was observed. General cognitive functions, including attention and prominent visuospatial orientation and visual attention disturbances, were assessed using neuropsychological tests and concomitant spatial agraphia and impaired configuration using figure copying. Although he presented with mildly decreased and monotonous speech with palilalia, he showed no apparent aphasia, apraxia, visual object agnosia, or Bálint's 'optische Ataxie' i.e. visual ataxia under fixation. Brain MRI revealed atrophy of the mesencephalic tegmentum, bilateral frontal lobe, and bilateral hippocampus. N-isopropyl-p-(iodine-123)-iodoamphetamine single photon emission computed tomography revealed decreased cerebral blood flow in the bilateral frontal lobe, lateral temporal lobe, and basal ganglia. Dopamine transporter single photon emission CT revealed uptake attenuation in the bilateral striatum. ¹²³I-metaiodobenzyl-guanidine myocardium scintigraphy results were normal. [Discussion] The patient's symptoms indicated classical PSP-RS accompanied with a combination of disturbances in spatial orientation and visual attention as noted by Holmes and Horrax and 'ataxie optique' by Garcin. Thus, as observed in this patient, many clinically diagnosed PSP patients with undiagnosed higher visual dysfunction, masked by limited eye movement may exist. These symptoms may further our understanding about posterior cortical atrophy and tauopathy including not only PSP but also corticobasal syndrome and Alzheimer disease.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:730-735)

Key words: progressive supranuclear palsy, posterior cortical atrophy, Bálint syndrome, disturbance of visual attention, ataxie optique