

症例報告

小脳歯状核出血とともにパーキンソン病による静止時振戦が消失した後 Holmes 振戦が出現した 1 例

中村 匡宏*, 磯野 理, 那須 徹也, 日沼 雄二, 中村 紀子

公益社団法人信和会京都民医連あすかい病院神経内科

要旨: 症例は 71 歳男性、2 年前に発症した Hoehn-Yahr III 度のパーキンソン病患者。右上肢に 6~7 Hz の静止時振戦を認めていた。突然のめまいで受診。頭部 CT で右小脳歯状核出血を認め、右上肢の静止時振戦は消失した。第 6 病日の頭部 MRI で右歯状核-赤核-視床路の Waller 変性を認めた。発症 5 カ月頃より Holmes 振戦が右上肢に出現した。Holmes 振戦は L-dopa 増量で改善した。小脳病変でのパーキンソン病による静止時振戦の消失と Holmes 振戦の発症の報告は稀であり、さらに歯状核-赤核-視床路の変性を画像で捉えた報告はなく、その病態に小脳歯状核および歯状核-赤核-視床路の変性および黒質-線条体経路が関与したことが示唆された。

Key words: パーキンソン病による静止時振戦, 小脳歯状核出血, 歯状核-赤核-視床路

はじめに

パーキンソン病の三大徴候の一つである 4~7 Hz の静止時振戦は、筋強剛、動作緩慢と異なり、パーキンソン病の特質である線状体のドパミンの枯渇との関係は必ずしも明らかではなく¹⁾、ドパミン治療が振戦に影響を及ぼさないドパミン抵抗性の振戦の存在²⁾もよく知られている。最近 Dirkx ら³⁾はドパミンが視床中間腹側核 (Vim 核) の抑制機構を賦活して、小脳-視床-皮質回路へのドパミン投射を変化させることで、静止時振戦を軽減すると報告した。このようにパーキンソン病による静止時振戦の発現には、ドパミンの枯渇により影響を受ける基底核と、小脳-視床-皮質回路という他の振戦にも関わる二つの回路の相互作用がその発症メカニズムに関与していると考えられている⁴⁾。

このパーキンソン病による静止時振戦の軽減・消失については、以前から視床病変⁵⁾を中心に脳卒中によるものが報告されている。小脳病変による報告も少数見られる⁶⁾⁷⁾が小脳のどの部位が真の責任病巣となりうるのかは明らかではない。

一方、2~5 Hz の静止時、姿勢時、動作時に起こる緩やかな振戦が Holmes により、病理学的検討を踏まえて小脳-赤核経路の障害で起こると報告された⁸⁾。この緩やかな振戦は、様々な部位の障害で起こり、病変部位により、赤核振戦、中脳振戦、視床振戦などと呼ばれたが、Deuschl らはこれらをまとめて Holmes 振戦と名付けた⁹⁾。

Holmes 振戦の原因は、脳血管障害だけでなく、外傷など多岐にわたり、障害は視床や中脳に主に認めるものの、障害部位も様々で、不均質な疾患群で構成されている¹⁰⁾。最近 Jouta ら¹¹⁾

は、正常脳のコネクトームを用いて、36 症例の脳卒中による Holmes 振戦の病巣を 'lesion network mapping'¹²⁾ で検討し、赤核、淡蒼球内節、視床 (ventralis oralis posterior)、視床枕、橋延髄接合部、小脳の各部位が Holmes 振戦と関連していたと報告した。

以上を踏まえ、今回我々は小脳歯状核出血後に歯状核-赤核-視床路の Waller 変性を認め、パーキンソン病による静止時振戦が消失し、5 ヶ月後に Holmes 振戦が出現した症例について、小脳歯状核および歯状核-赤核-視床路病変からみた発症機序について考察を加え報告する。

症 例

年齢・性別: 71 歳男性

主訴: めまい 嘔吐 呂律が回らない

既往歴: 高血圧。

現病歴: 2 年前より動作緩慢、右手関節の筋強剛、右上下肢の 6~7 Hz の静止時振戦などが出現し、パーキンソン病と診断された。筋強剛は徐々に左上肢にも広がり、動作緩慢、前傾姿勢が増強して、Hoehn-Yahr III 度となった。治療として L-dopa 100 mg/日を内服していた。某日突然のめまいとともに嘔吐し、呂律が回らなくなった。当院を緊急受診し、頭部単純 CT にて、第 4 脳室穿破を伴う右小脳歯状核付近の出血を認め (Fig. 1A)、他院脳神経外科に転院した。保存的治療で症状が安定したため、第 9 病日当院に転院した。

入院時身体所見: 血圧 138/85 mmHg, 脈拍 68 回/分, 整。一般内科学的所見に異常なし。

入院時神経所見: 意識レベルは、JCS 0。脳神経は、眼球運

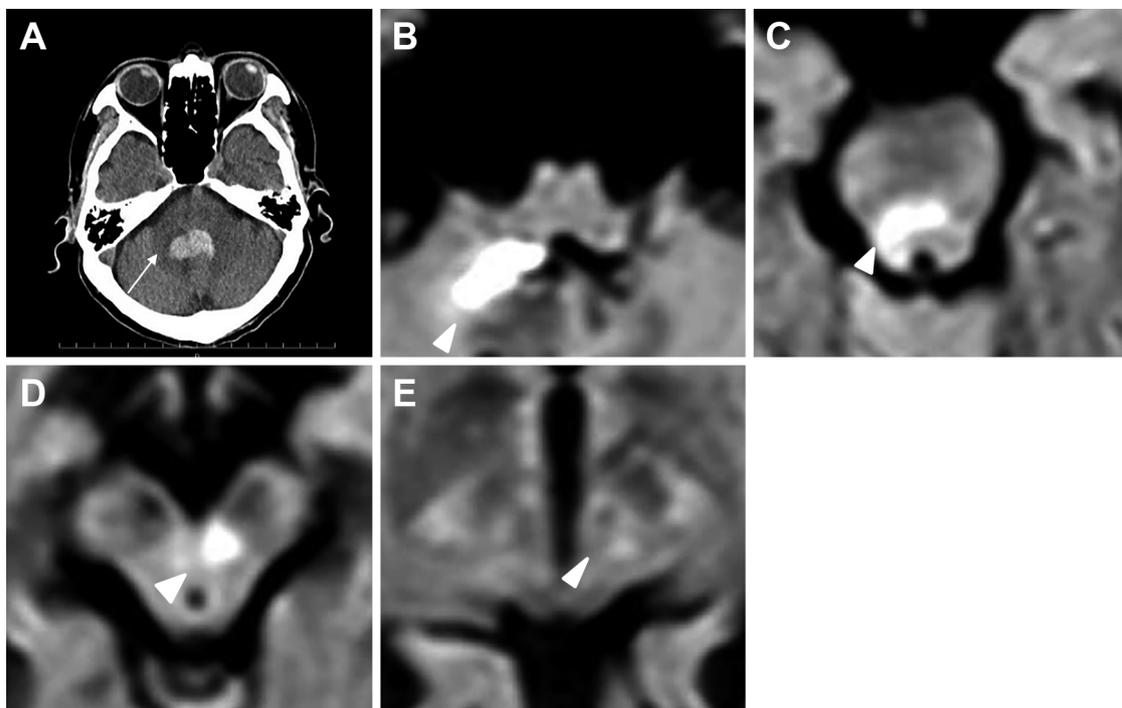


Fig. 1 Time course of change on brain CT and MRI.

A: Brain CT showed cerebellar hemorrhage of the right dentate nucleus (arrow). B, C, D, E: Brain MRI-diffusion-weighted imaging (DWI; axial, 1.5 T; TR, 2,903.7 ms; TE, 97.6 ms; b value = 1,000 sec/mm²) showed Wallerian degeneration of the dento-rubro-thalamic tract (arrowheads).



Fig. 2 1 year and 5 months after right cerebellar hemorrhage.

Electromyography (EMG) of the 2.4-Hz Holmes' tremor in the right upper extremities.

動は制限なく、滑動性追従運動が可能だった。顔面は左右差がなく、挺舌は良好だが、中等度の失調性構音障害を認めた。

四肢では、上肢 Barré 試験は右が回内下垂、左は正常で、下肢 Mingazzini 試験は右がごく軽度下垂した。筋緊張は右上下肢で低下し、左手関節は中等度の歯車様筋強剛を認めたが、振戦は静止時、姿勢時、動作時とも認めなかった。指鼻試験にて右上肢の測定過少、膝踵試験で右下肢のオーバーシュートを認め、手回内回外運動では、右上肢は肘固定が不十分で反復拮抗運動の障害を認める一方、左上肢には強いすくみを認めた。四肢体幹の感覚に異常はなかった。腱反射は左右差なくほぼ正常で、Babinski 徴候は両側陽性だった。

入院時検査：来院時採血、心電図、胸部 X-P で特記すべき異常はなかった。

第 1 病日の頭部 CT で、右小脳歯状核内側部出血と第 4 脳室穿破を認めた (Fig. 1A)。

第 6 病日の頭部 MRI 拡散強調画像で高信号を呈する早期 Waller 変性所見を歯状核-赤核-視床路に認めた (Fig. 1B~E)。

入院経過：右小脳出血発症後、以前右上下肢に見られた 6~7 Hz の静止時振戦は消失していた。退院後も右上下肢の振戦は出現せず右小脳性運動失調は持続した。発症 5 カ月頃より徐々に 2~3 Hz 前後の Holmes 振戦 (Fig. 2) を右上下肢に認めるようになり、それ以後 Holmes 振戦は消えることなく持続した。(Fahn-Tolosa-Marin scale (F-T-M scale) 静止時-姿勢時-動作時 上肢 2-2-3) その後 L-dopa 300 mg/日に増量し、F-T-M scale は上肢が 1-1-1 まで改善した。

考 察

脳卒中などによるパーキンソン病による静止時振戦消失の報告例について

パーキンソン病による静止時振戦は 1890 年頃からその治療について関心がもたれていたが、手術治療で改善することを初めて報告したのは Cooper ら¹³⁾ であった。彼らは前脈絡叢動脈の結紮 (による淡蒼球梗塞) で、振戦や固縮が改善することを報告した。そして、その報告を契機にパーキンソン病による静

Table 1 Case reports of Holmes' tremor due to cerebellar lesions.

First author and year of publication	Patient's age	Cerebellar lesion	Holmes' tremor	Parkinsonian tremor	HT/PD onset	DA response	DBS
Deuschl 1999	59	Hemicerebellar resection (tumor)	Ipsilateral	Contralateral +	17 yr/17 yr	+	ND
Kim 2009	81	Unilateral multiple cerebellar infarction	Ipsilateral	(Ipsilateral) + → -	11 d/-2 yr	+	ND
Brittain 2011	36	Unilateral whole cerebellar infarction (including brain stem)	Ipsilateral	-	4 m	-	+ VOP/ZI
Avila 2017	82	Cerebral multiple infarction (pons, medulla oblongata, subcortical cerebellum, contralateral near thalamic Vim nucleus, contralateral posterior lobe lesion)	Ipsilateral	Contralateral +	25 yr/25 yr	+	ND
Our Case	71	Cerebellar dentate hemorrhage	Ipsilateral	(Ipsilateral) + → -	5 m/2 yr	+	ND

yr: year. m: month. d: day. ND: not done. VOP/ZI: ventro-oralis posterior (Vop) nucleus/zona incerta. DBS: deep brain stimulation.

止時振戦に対する定位脳手術、視床冷凍凝固術などが開発され、その後の脳深部刺激療法 (deep brain stimulation, 以下 DBS と略記) による淡蒼球内節 GPI 核や視床 Vim 核、視床下核 STN 核の深部刺激術へと発展して行った。

外科治療とは別に、Fernandez¹⁴⁾ が視床-視床下核の血腫で、Dubois ら¹⁵⁾、Stefan ら¹⁶⁾、Horn ら⁵⁾ が視床 Vim 核を含む脳梗塞で対側のパーキンソン病による静止時振戦の消失を報告するなど、Cooper ら¹³⁾ の前脈絡叢動脈梗塞以外にも、視床・基底核の脳血管障害によってもパーキンソン病による静止時振戦が消失することが報告されてきた。

また小脳においては、Rivest ら⁶⁾ は広範な左小脳梗塞で同側パーキンソン病による静止時振戦が消失した症例を報告した。Kim ら⁷⁾ は左小脳半球の多発梗塞で、同側のパーキンソン病による静止時振戦が消失し、約 10 日後に、同側に Holmes 振戦が出現した症例を報告した。このように、広範囲あるいは、多発する一側の小脳病変においても、同側のパーキンソン病による静止時振戦は消失する。しかし、以上の 2 報告からは、その責任部位を特定できない。

本報告例は小脳歯状核に限局した出血性病変に加えて、頭部 MRI 画像により、歯状核-赤核-視床路に早期の Waller 変性所見を認めたことから、小脳歯状核病変あるいはその伝導路の変性、またはその両者が、振戦消失に影響を及ぼした可能性が高いと思われる。

本症例のパーキンソン病による静止時振戦の消失機序について

パーキンソン病による静止時振戦の発症機序に関しては、小脳-視床-皮質回路と基底核回路の二つの回路が関係して、その相互作用で生ずると考えられている⁴⁾。その説を元に基底核が振戦の発端となり (電灯のスイッチに相当)、小脳-視床-皮

質回路が振戦の強弱を調整する (明るさを調節する調光器 dimmer に相当) 'dimmer-switch theory' が提唱された⁴⁾。その後の研究において振戦の振幅の変動に小脳-視床-皮質回路の活動が関連し、振戦の発症に基底核の活動が関与することが判明してこの説は支持された³⁾¹⁷⁾。しかし振戦の引き金や律動を生み出す責任部位は未だ明らかではない¹⁸⁾。現在では単一のペースメーカーの存在よりむしろ、分散型ネットワークによって振戦の律動が生み出されると考えられている¹⁹⁾。すなわち、基底核および小脳-視床-皮質ネットワークのいくつかの分散した Node がペースメーカーとして機能する¹⁹⁾。

本症例では小脳出血により小脳歯状核と視床 Vim 核への伝導路が遮断され、振戦の振幅が障害されたか、あるいは分散型ネットワークとしてのペースメーカー機能が失われ、振戦が消失したと考えられる。

Holmes 振戦について

Holmes 振戦は様々な部位が関与する不均質な疾患群である¹⁰⁾。これまでの小脳病変で Holmes 振戦を発症した症例は我々が渉猟し得た限り 4 例である (Table 1)。既報告例の Deuschl ら²⁰⁾、Brittain ら²¹⁾ の小脳病変は小脳半球片側全域に及び、Kim ら⁷⁾ は小脳散在性病変であり、Avila ら²²⁾ の症例は、小脳以外の部位にも病変が及んでいる。したがって、これら 4 症例から Holmes 振戦の小脳における責任病巣の局在を明らかにすることは困難である。

また Jouta ら¹¹⁾ のコネクトーム解析で、Holmes 振戦は小脳病変では小脳皮質、小脳虫部、小脳 X 葉の結節を含むネットワークの障害で起こるとされるが、その解析に用いたのは Kim ら⁷⁾ と Brittain ら²¹⁾ の 2 症例のみであり、前述した理由から、その 2 例がネットワークの特定に役立つとは思えない。むしろ

コネクトーム解析上重要な役割を果たすものは、当症例のような限局した病変であろう。当症例は限局した小脳歯状核出血と歯状核-赤核-視床路の Waller 変性を認めたことから、歯状核及び歯状核-赤核-視床路の障害が直接 Holmes 振戦の発現に関与することが示されたといえる。

また非常に興味深いことに、当症例と Deuschl ら²⁰⁾、Kim ら⁷⁾、Avila ら²²⁾ の症例はパーキンソン病を合併し、L-dopa が Holmes 振戦に有効であった。すなわち小脳病変を含む Holmes 振戦の 5 例中 4 例がパーキンソン病を合併していた。このことは小脳経路（歯状核-赤核-視床路）と黒質-線条体経路の障害が Holmes 振戦の発現に深く関わる可能性を示唆している。一方で Brittan ら²¹⁾ の症例では、パーキンソン病の合併がなく、L-dopa が無効であり、DBS が有効であった。Holmes 振戦の疾患の不均質性から、Brittain らの症例は他のネットワークの障害が Holmes 振戦の発症に関係したのかも知れない。実際 Jouta ら¹¹⁾ は、Holmes 振戦の責任病変としてのネットワークの中に淡蒼球内節は含めているものの、黒質-線条体経路は含めていない。

現在、Holmes 振戦の詳細な発症機序は明らかではない¹⁸⁾ が、本症例および文献例の検討から、少なくとも小脳病変を含む Holmes 振戦の発現に関しては、歯状核-赤核-視床経路と黒質-線条体経路の障害が重要と考えられる。

文 献

- 1) Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord* 2003; 18:43-51.
- 2) Fishman PS. Paradoxical aspects of parkinsonian tremor. *Mov Disord* 2008;23:168-173.
- 3) Dirx MF, den Ouden HE, Aarts E, et al. Dopamine controls Parkinson's tremor by inhibiting the cerebellar thalamus. *Brain* 2017;140:721-734.
- 4) Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain* 2012;135:3206-3226.
- 5) Horn A, Kipp L, Meola A, et al. Stroke mimicking thalamotomy. Cessation of tremor following ventrolateral thalamic ischemia. *Neurology* 2016;87:e208-209.
- 6) Rivest J, Quinn N, Gibbs J, et al. Unilateral abolition of extrapyramidal rigidity after ipsilateral cerebellar infarction. *Mov Disord* 1990;5:328-330.
- 7) Kim DG, Koo YH, Kim OJ, et al. Development of Holmes' tremor in a patient with Parkinson's disease following acute cerebellar infarction. *Mov Disord* 2009;24:463-464.
- 8) Holmes G. On certain tremors in organic cerebral lesions. *Brain* 1904;27:327-375.
- 9) Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. Ad hoc scientific committee. *Mov Disord* 1998;13(suppl 3):2-23.
- 10) Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, et al. Holmes tremor: clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology* 2016;86:931-938.
- 11) Jouta J, Shih LC, Fox MD, et al. Mapping Holmes tremor circuit using the human brain connectome. *Ann Neurol* 2019;86: 812-820.
- 12) Fox MD. Mapping symptoms to brain networks with the human connectome. *N Engl J Med* 2018;379:2237-2245.
- 13) Cooper IS. Surgical alleviation of parkinsonism: effect of occlusion of the anterior choroidal artery. *J Am Geriatr Soc* 1954;2:691-718.
- 14) Fernandez F. Thalamic lacune and contralateral hemiparkinsonism subsequently relieved by spontaneous thalamo-subthalamic hematoma. *Mov Disord* 1995;10:116-117.
- 15) Dubois B, Pillon B, De Saxe H, et al. Disappearance of parkinsonian signs after spontaneous vascular 'thalamotomy'. *Arch Neurol* 1986;43:815-817.
- 16) Stefan PC, Druschky A, Neundorfer B. Disappearance of resting tremor after "stereotactic" thalamic stroke. *Neurology* 2003;61:1013-1014.
- 17) Dirx MF, Zach H, van Nuland A, et al. Cerebral differences between dopamine-resistant and dopamine-responsive Parkinson's tremor. *Brain* 2019;142:3144-3157.
- 18) Deuschl G, Becktepe JS, Dirx MF, et al. The clinical and electrophysiological investigation of tremor. *Clin Neurophysiol* 2022;136:93-129.
- 19) Hallett M, de Haan W, Deco G, et al. Human brain connectivity: clinical applications for clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2020;131:1621-1651.
- 20) Deuschl G, Wilms H, Krack P, et al. Function of the cerebellum in parkinsonian rest tremor and Holmes' tremor. *Ann Neurol* 1999;46:126-128.
- 21) Brittain JS, Jenkinson N, Holland P, et al. Development of Holmes' tremor following hemocerebellar infarction. *Mov Disord* 2011;26:1957-1959.
- 22) Avila A, Caballol N, Marti M. Simultaneous classical and Holmes' tremor in Parkinson's disease: involvement of the cerebellum. *Can J Neurol Sci* 2017;44:436-440.

謝辞：当文献をまとめるに当たって、画像を提供して下さいました京都第二赤十字病院 脳神経外科 村上 守先生に深謝いたします。

COI：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、団体はいずれも有りません。

***Corresponding author**：中村匡宏

公益財団法人京都民医連あすか病院（〒606-8226 京都市左京区田中飛鳥井町 89 番地）

Resting tremor of Parkinson's disease changing into Holmes' tremor by cerebellar hemorrhage: an examination of the pathophysiological mechanism of tremor

Masahiro Nakamura, M.D., Ph.D., Osamu Isono, M.D., Tetsuya Nasu, M.D., Yuji Hinuma, M.D., Ph.D. and Noriko Nakamura, M.D.

Department of Neurology, Kyoto Min-iren Asukai Hospital

Abstract: A 71-year-old male who suffered from Hoehn and Yahr stage III Parkinson's disease with bradykinesia, rigidity and a 5-6-Hz tremor at rest in the right extremities was admitted to our hospital due to the sudden onset of vertigo. Right cerebellar hemorrhage was confirmed by CT. The patient's resting tremor in the right extremities disappeared immediately following the cerebellar hemorrhage. Six days later, MRI showed Wallerian degeneration in the cerebello-rubro-thalamic tract. Approximately 5 months later, a 2-3-Hz Holmes' tremor gradually appeared in the right upper extremity. This tremor was improved by increasing L-dopa doses. Case reports of the disappearance of Parkinson's resting tremor and subsequent emergence of Holmes' tremor due to cerebellar lesion are rare. Furthermore, the Wallerian degeneration of the cerebello-rubro-thalamic tract identified on MRI between tremors of the different frequencies is very rare. We hypothesize that the cause of the tremor frequency change was simultaneous damage to the nigro-striatal network and the cerebello-thalamo-cerebral network.

Key words: cerebellar hemorrhage, Parkinson's disease, tremor

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;00:000-000

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001936