

＜企画講演 2＞

ジストニアの診断と治療 —病態生理的アプローチ

梶 龍児 佐藤 健太 佐光 亘 後藤 恵

(臨床神経, 48 : 844—847, 2008)

Key words : ジストニア, ストリオゾーム, マトリックス, DYT3

ジストニアの定義・疫学・診断

ジストニアは Fahn らによると「捻転性・反復性のパターンをもった異常な筋収縮により姿勢や動作が障害される病態」と定義される¹⁾が、その本態は姿勢や自動運動など意識せずに遂行できる運動のプログラム単位の異常といえる²⁾。動作(または姿勢)特異性、定形性(一定のパターンをもっている)、感覚トリックの存在の3点により、他の不随意運動と鑑別される。たとえば、書痙では通常書字動作のみを障害し「動作特異性」がみられ、異常な筋収縮のパターンは一定している。また軽く健側の手で患側手をふれることで症状の軽減がみられることがある(感覚トリック)。「書痙」と「痙性斜頸」など、たとえば一見まったくことなる病像を示すこれらが合併することもあり、ジストニアが疾患単位としてしだいに定着してきている。

ジストニアはジストニア運動とジストニア姿勢に分類されることがあり、後者のみを狭義のジストニアと呼ぶこともある。一般的にジストニア姿勢は異常な肢位・姿勢が持続することをいい、静的(static)ジストニアともいえる。また動作時にみられるジストニアは動的(dynamic)ジストニアとも呼ばれる。ジストニアは一般的に運動過多症(hyperkinesia)に分類されるが、ジストニア姿勢・静的ジストニアはむしろ運動過少症(hypokinesia)とみることができる。実際パーキンソン病でみられる前傾前屈姿勢は屈曲ジストニアの一種といえる。

ジストニアの頻度としては、痙性斜頸、眼瞼痙攣、書痙など局所性のものが多く、従前は心因性疾患の1つとして捉えられることも多かったが、現在では基底核疾患の1つとされている。ジストニアの有病率は、わが国ではジストニア調査研究班(長谷川一子班長)による疫学調査で人口10万人あたり15~20人とされ、決してまれな病態ではない。海外では、パーキンソン病の1/4~1/5とされている。向精神薬による遅発性ジストニアは、しばしば体幹など多くの筋をふくみ難治性であったが、新世代のドーパミン遮断薬の出現によりその頻度は著明に減少しつつある。

ジストニアの診断は、その特徴的な症状により通常は容易であり、症状の分布からある程度原因診断が可能である(Table 1)。軽症例ではしばしば他の疾患にまちがえられることがある。われわれの施設での検討では、眼瞼痙攣はドライアイ、痙性斜頸は肩こり、口顎部ジストニアは顎関節症、痙攣性発声障害は心因性失声症、下肢ジストニアは腰椎症と診断されていることが多くみられた。検査所見としては、特定の運動に際して表面筋電図上、主働筋と拮抗筋が同時に収縮(共収縮)し、また運動に必要な遠隔筋が収縮(オーバーフロー現象)することを証明することが必要である。またこのような筋放電のパターンは常に一定していることも他の不随意運動と鑑別するために重要である。このような症候としてのジストニアは疾患としてのジストニア(たとえば遺伝性ジストニアなど)と区別して考えることが必要ことがある。すなわち進行したDYT1型遺伝性ジストニアの例で、ジストニア姿勢とジストニア運動がみられ、さらに舞蹈症やバリエーション様の不随意運動がみられることもある。

ジストニアの病態

ジストニアの発症メカニズムについては、近年詳細が明らかになってきた。同じ基底核疾患であるパーキンソン病がドーパミンの相対的な欠乏によって運動が遅く小さくなるのに対して、ジストニアでは特定の姿勢や自動運動に際して不必要な筋の活動がみられ、基底核運動ループの筋を収縮させる直接路とその周辺筋を抑制する間接路のバランスの破綻が想定されている。また、細胞レベルでの神経生理学的な研究では神経可塑性の障害が想定されている。パーキンソン病の治療でみられるドーパミン誘発性ジスキネジアはドーパミンの相対的な過剰によりおこるが、ジストニア全般においても同様の病態が想定されている。

DYT3(lubag病)はフィリピンで多発する遺伝性ジストニアで伴性劣性遺伝を示す。ジストニアとして30代で発症し数年以内に薬剤に抵抗性のパーキンソンニズムをきたし寝たきりになる。ジストニア期の剖検脳では、線条体内でのドーパミンセンサーの役割をになうストリオゾームの選択的変性を

Table 1 ジストニアの分類と診断

分布	もっとも多い原因
局所性 痙性斜頸 眼瞼痙攣 職業性痙攣 (書痙・音楽家の痙攣) 口顎部ジストニア 痙攣性発声障害 その他	特発性・職業性
分節性 Meige 症候群	遅発性・遺伝性
全身性 半側ジストニア	遺伝性 (DYT1, 3, 5, 11, 12) 対側の運動ループの病変
ジストニアプラス (ジストニア以外の神経学的徴候+)	
Wilson's disease (wing-beating tremor, セルロプラスミン・血清銅低値)	
PKAN (Hallervorden-Spatz) (錐体路徴候, MRI で tiger-eye sign)	
Neuroferritinopathy (血清フェリチン低値, MRI)	
GMI gangliosidosis (錐体路障害, 他)	
Chorea-acantocytosis (自咬症, 末梢神経障害)	
非ヘルペス性辺縁系脳炎 (意識障害, 抗 NMDA 抗体陽性)	
その他	
心因性ジストニア 突発性, 一貫性がない, 奇異な姿勢・歩行, 体幹の規則的なゆれ, 顔面の左右へのひきつれ, 他	
ジストニアと鑑別すべき不随意運動	

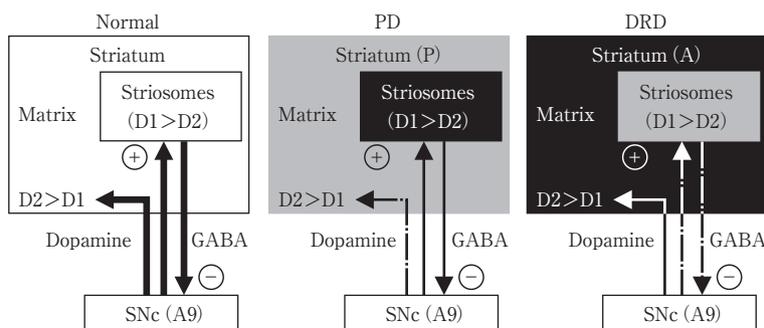


Fig. 1 瀬川病 (DRD) のジストニア発症機序とパーキンソン病でのストリオゾーム・マトリックスのドーパミン投射の差異⁸⁾
正常 (左), パーキンソン病 (PD, 中), ドーパ反応性ジストニア (瀬川病, 右)

みとめ³⁾, マトリックス (ストリオゾーム以外の通常の線条体) でドーパミンの相対的な過剰をきたし, 直接路・間接路のバランスの破綻をひき起こすため不随意の筋収縮をおこすと考えられる. 実際本症ではドーパミン遮断薬の1つであるテトラベナジンが有効であることが多い. 皮質線条体シナプスにおいてドーパミンはLTPの形成や解除を制御していることが知られており⁴⁾, その調節は遺伝子発現を介している. この部位でのドーパミンの過剰は神経可塑性の異常をきたしジストニアをひき起こすと考えられる. DYT3の疾患遺伝子も明らかにされ⁵⁾, 遺伝子の転写に必須の蛋白であるTAF1 (TATA-binding protein associated factor 1) 遺伝子のイントロンに挿入されたSVAレトロトランスポゾンがその神経細胞特異的

なアイソフォーム N-TAF1 の発現を障害し, 神経細胞に特異的な遺伝子の発現を阻害するためと考えられる. 遺伝子発現を介した神経可塑性障害 (maladaptive neuroplasticity) と捉えることができ, 福山型筋ジストロフィーと同様レトロトランスポゾン病といえることができる.

瀬川病 (DYT5) はわが国で発見されたdopa反応性の遺伝性ジストニアで, 小児期に通常発症し著明な日内変動を示す⁶⁾. 遺伝子はTyrosine Hydroxylaseの補酵素の上流にあたるGTP cylohydrolase Iの変異が見つかっている⁷⁾. ジストニアがドーパミンの相対的な過剰によりおこるとするならば, 本疾患の病態は説明しにくい. われわれはこの動物モデルであるDPSマウスにおいてストリオゾームとマトリックスでの

ドパミン投射を TH (Tyrosine Hydroxylase) 染色などをもちいて検証した⁸⁾。興味あることに線条体全体として TH 染色は低下していたが、ストリオゾームに投射する系はマトリックスへの系よりも著明に染色が低下していた (Fig. 1)。このことは、ストリオゾームがドパミンの放出のセンサーとして働いているとすると、やはりセンサー機能の異常をとおしてマトリックスでの相対的なドパミン過剰により直接路・間接路のバランスの破綻をきたし、ジストニアを説明することができる。本症ではマトリックスでのドパミン濃度はストリオゾーム程ではないがやはり低下するため、全体として運動過少症・静的ジストニア (ジストニア姿勢) を示すことが多い。

一般的にパーキンソン病では発症初期 2~3 年はハネムーン期ともよばれ、元来血中濃度が 2~3 時間しかもたない dopa 製剤がたとえば 1 日 2 回の投与でも十分に 1 日中効果がみられることが多い。ところが、発症後数年すると dopa 剤の奏功する時間が短くなり (waering-off)、また奏功している時期にドパミン過剰に基づくジスキネジアがみられる (on-dyskinesia)。パーキンソン病のモデル動物では発症初期には、ドパミンセンサーであるストリオゾームへのドパミン投射はよく保存されている。マトリックスへの投射が先に減少するため全体として間接路優位になるが不必要な筋の収縮はおこらない。発症後しばらくするとストリオゾームへのドパミン投射も減少するため、ドパミンセンサーとしてのストリオゾームが機能しなくなる (Fig. 1)。このモデルで、ジストニアの発症機序だけではなくパーキンソン病における waering-off やジスキネジアも説明することができる。

治 療

ジストニアの治療は、皮質線条体シナプスで直接路を抑制するアーテン大量内服のほか、ボツリヌス毒素筋注や深部脳刺激術 (Deep Brain Stimulation ; DBS) の進歩により急速に発展しつつある。小児発症で DYT5 (瀬川病) がうたがわれるばあいは l-dopa を少量もちいてみる。また若年者のばあい、Wilson 病の可能性も常に考え、血清セルロプラスミン値は検査しておく。局所性や分節性のジストニアでボツリヌス毒素の筋注が適応となることが多いが、保健適応となっているのは A 型毒素で、対象は痙性斜頸と眼瞼痙攣のみである。現在 B 型ボツリヌス毒素がわが国において臨床開発中である。大量反復投与では毒素に対する抗体産生が作用を無効化するため問題となる。使用に当たっては、講習会出席によりえられる資格が必要である。

全身性や軸性、一部の分節性ジストニアでは、とくに両側淡蒼球内節 (GPi) 刺激法が著効を示す。この GPi-DBS はとくに画像上病変がみられない DYT1 などの全身性遺伝性ジスト

ニアや遅発性ジストニアでよい適応となるが、病変をとまなう二次性ジストニアでも GPi にとくに病変がみられないばあい有効なことがある⁹⁾。このような患者において外科的な治療に同意がえられないばあい、抗体産生の少ない低分子量ボツリヌス毒素製剤 (NTX) などが広範な筋に施注を要する例において臨床研究されている。

ま と め

これらのジストニアの病因・治療法の新たな知見は本疾患の病態だけではなく大脳基底核の機能の解明や、いわゆる心因性疾患との境界領域の理解に多大の寄与をしている。

謝辞：瀬川小児神経クリニック 瀬川昌也先生に貴重なご助言をいただいた。

文 献

- 1) Fahn S: Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1—8
- 2) Kaji R, Shibasaki H, Kimura J: Writer's cramp: a disorder of motor subroutine? *Ann Neurol* 1995; 38: 837—838
- 3) Goto S, Lee LV, Munoz EL, et al: Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2005; 58: 7—17
- 4) Picconi B, Centonze D, Hakansson K, et al: Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 2003; 6: 501—506
- 5) Makino S, Kaji R, Ando S, et al: Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 393—406
- 6) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215—233
- 7) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994; 8: 236—242
- 8) Sato K, Sumi-Ichinose C, Kaji R, et al: Differential involvement of striosome and matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 12551—12556
- 9) Goto S, Yamada K, Shimazu H, et al: Impact of bilateral pallidal stimulation on DYT1-generalized dystonia in Japanese patients. *Mov Disord* 2006; 21: 1785—1787

Abstract**Diagnosis and treatment of dystonia**

Ryuji Kaji, M.D, Ph.D., Kenta Sato, M.D., Wataru Sako, M.D. and Satoshi Goto, M.D, Ph.D.
Department of Neurology, Tokushima University

Diagnosis of dystonia is not difficult by recognizing the pattern of clinical presentation. Dopa-responsive dystonia (DRD) and Wilson disease are important in differential diagnosis because of their specific treatment. The most common are the focal dystonias, including blepharospasm and spasmodic torticollis. Dystonia comprises mobile involuntary movements and abnormal postures, the latter is better described as hypokinetic disorder. The pathogenesis of dystonia is now being clarified, and includes abnormal neuroplasticity caused by the relative excess of dopamine in the matrix compartment of the striatum, the possible primary lesion being the striosome. In a dopa-responsive dystonia model, dopaminergic projection is more deficient to the striosome than to the matrix, which could produce imbalance between the direct versus indirect pathway activities. The treatment options include trihexyphenidyl, minor tranquilizers, botulinum toxin injection, and deep brain stimulation.

(Clin Neurol, 48: 844—847, 2008)

Key words: dystonia, striosome, matrix, DYT3, DRD
