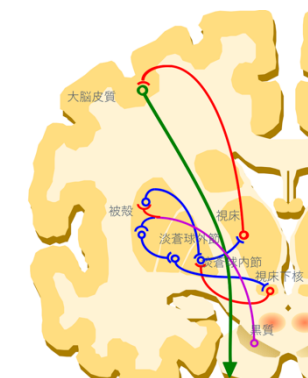


変性疾患 2. Movement Disorders

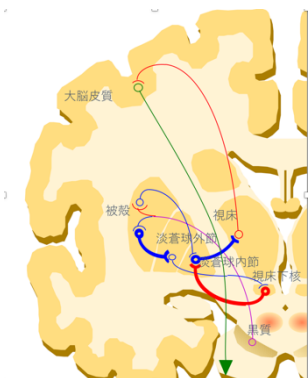
I. 錐体外路疾患



随意運動の遂行を直接的に担当する Pyramidal tract (錐体路) に対して、大脳皮質、間脳視床、大脳基底核 (被殻、尾状核、淡蒼球)、視床下核、小脳、中脳の赤核と黒質、脳幹網様体、中脳被蓋、オリーブ核、前庭神経核など、運動の巧緻性を不随意的に調節する神経ネットワークは Extra-pyramidal tract (錐体外路) と呼ばれる。「錐体外の路」ではなく、「錐体路の外」の系統と考えれば理解しやすい。錐体路の変性疾患を運動ニューロン病 (motor neuron disease) と呼ぶのに対して、錐体外路障害を movement disorders と総称する。錐体外路に属する神経核は、お互いに複雑な連絡網を有しており、興奮系、抑制系が混在して、我々の精緻な運動の調節を行っている。

左に、代表的な錐体外路の系統である、黒質・線条体 (被殻・尾状核)・淡蒼球のネットワークを示した。赤は興奮系、青は抑制系を指している。この系統は運動の量に関する調節を行っており、障害される疾患としては Parkinson 病と Huntington 病があげられる。Parkinson 病では、不随意運動 (安静時振戦) や無動・寡動などがみられ、Huntington 病では舞蹈運動がみられる。

1. Parkinson 病



中脳黒質の神経細胞の減少とレビー (Lewy) 小体の出現を病理学的特徴とし、無動・寡動、安静時振戦、筋強剛、姿勢反射障害などの錐体外路症状を呈する、慢性進行性の神経変性疾患。

疫学：有病率 100～120/10 万人、人口の高齢化とともに増加している。

原因：5%程度は遺伝性 (常染色体優性遺伝、劣性遺伝)

病理：中脳黒質の神経細胞脱落とレビー (Lewy) 小体の出現

症状：無動・寡動 (仮面様顔貌、動作緩慢、小刻み歩行、小字症など)

安静時振戦 (一側上肢に始まることが多く、4～5Hz の規則的振戦)

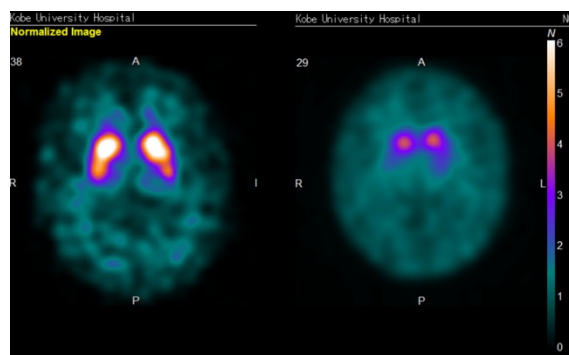
姿勢反射障害 (前屈姿勢、易転倒、pulsion、すくみ足、突進現象)

筋強剛 (rigidity：歯車様 cogwheel、鉛管様 lead pipe)

非運動症状：うつ、認知症、便秘、嗅覚低下など

経過：進行性の疾患であり、15～20 年で寝たきりとなることが多い。

検査：MRI で特徴的な異常所見はないことが他の疾患との鑑別



対照

Parkinson 病 (右優位の低下)

DaT (ドパミントランスポーター) シンチー

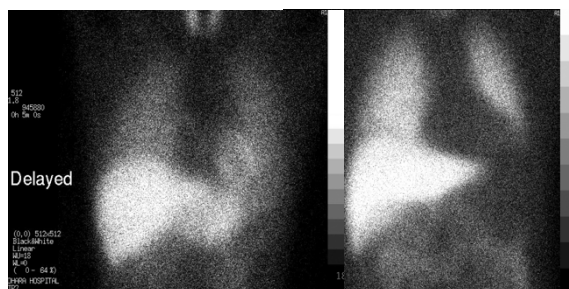
黒質の神経細胞は基底核線条体に神経終末をのばしてシナプスを形成し、ドパミンを伝達物質として放出する。その神経終末にあってドパミンのシナプスへの再取り込みを行うのがドパミントランスポーター (DaT) である。DaT のリガンドをラベルし、線条体の DaT を可視化することで、間接的に黒質のドパミン神経細胞の脱落状況を評価できる。

Parkinson 病では症状の反対側優位に取り込み低下が見られる、特に線条体尾側で低下し、全体の形が ● (カンマ) 型から ● (ドット) 型を示すようになる。

MIBG 心筋シンチ

心筋における交感神経終末ではノルアドレナリン (NAd) の貯蔵と放出、取込が行われている。MIBG は NAd と同様の動態を示すことから、¹²³I-MIBG を投与し、ガンマカメラで可視化することにより、交感神経終末の状況を評価することができる。

多系統萎縮症など対照疾患では、左のように MIBG の取り込みは正常に観察されるが、右の Parkinson 病患者では、著しい取り込み低下がみられる。



対照 (多系統萎縮症)

Parkinson 病

Neurology 神経学

菊田典生

鑑別診断：まず、薬剤性パーキンソン症を除外

(向精神薬・消化器治療薬：スルピリド、メトクロプラミドなど)

- 変性疾患としてのパーキンソン症候群（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症など）
- 脳血管性パーキンソン症
- 正常圧水頭症

遺伝性 Parkinson 病

近年家族性 Parkinson 病の遺伝子異常が次々と明らかになってきた。遺伝子が特定できた順に PARK1, PARK2, PARK3...と命名されている。PARK 1 は、常染色体優性遺伝性 Parkinson 病であるが、この疾患は世界でも数家系しか見つかっていない。しかし、この疾患の遺伝子がコードしている蛋白である α -synuclein が Lewy 小体の主要構成成分であったことから、病態解明に大きく貢献した。

また、PARK2 は本邦で遺伝子が同定された常染色体劣性遺伝の若年性 Parkinson 病 (ARJP) であるが、ユビキチンリガーゼであることが判明し、Parkinson 病をはじめとする神経変性疾患の多くが細胞内での異常蛋白の産生もしくは不要蛋白の分解処理の障害によって引き起こされている可能性が高い。

Acirbtm	Inheritance	Locus	Gene/protein
PARK1/Park4	AD	4q21-q23	SNCA/a-synuclein
PARK2	AR	6q25.2-q27	Parkin
PARK3	AD	2p13	?
PARK5	AD	4p14	UCH-L1
PARK6	AR	1p35-p36	PINK1
PARK7	AR	1p36	DJ-1
PARK8	AD	12q12	LRRK2
PARK9	AR	1p36	ATP13A2

Parkinson 病の薬物治療：

レボドパ（ドパミン前駆物質）（L-DOPA+DCI）

基本的治療薬であり、1970 年代に導入、Parkinson 病の諸症状に劇的な効果があることから、生命予後が大きく改善された。ドパミンは血液脳関門を通過しないので、その前駆物質である L-DOPA を投与する。腸管内での分解阻止する DCI との合剤が一般的。脳内でドパミンに変換され効果を発揮する。

しかし、運動合併症*など、未解決の問題があり、以下の薬剤が併用または単独投与される。

ドパミン受容体刺激薬（アゴニスト）

線条体のドパミン受容体に結合して、ドパミン類似の効果を発揮。受容体には D1～D5 のサブタイプがあり、症状改善には D2 作用が不可欠。ドパミンよりも半減期が長いことで、ジスキネジアをきたしにくいと考えられている。

麦角系と非麦角系があり、前者は心臓弁膜症のリスクがあり、後者は、突発睡眠や精神症状の副作用がある。

ドパミン分解酵素阻害薬（MAO-B 阻害薬）

脳内に移行しドパミン分解を阻止することでドパミン作用を増強。神経保護効果が期待されているが、臨床的には証明されていない。

ドパミン分解酵素阻害薬（COMT 阻害薬）

中枢内には移行せず、末梢から投与された L-DOPA の分解を同様に阻止することで脳内への移行を促進する。L-DOPA との併用のみ。

ドパミン放出促進薬（アマンタジン塩酸塩）

中枢内でドパミンの放出を促進することで、効果を発揮。歩行や意欲の改善効果があるが、高齢者では幻覚や妄想をきたす可能性がある。

抗コリン薬（トリヘキシフェニジル）

最も古くから導入されている治療薬であり、振戦に効果がある。口渇や便秘など消化器系の副作用が強い。

また、最近認知機能への悪影響が危惧されており、高齢者への使用は忌避されている。

ゾニサミド

本来は、抗てんかん薬として本邦で開発、臨床応用されていたが、Parkinson 病の諸症状にも改善効果があると認められた。

イストラデフィリン

本邦で開発された。線条体のドパミン作動性ニューロンの調節を行う介在ニューロンに作用して諸症状を改善する。

ノルアドレナリン前駆薬（DOPS）

Parkinson 病では、脳内のドパミンだけでなく、ノルアドレナリンも減少しており、すくみ足症状の改善が期待されている。

また、起立性低血圧の治療薬としても応用されている。

手術療法：

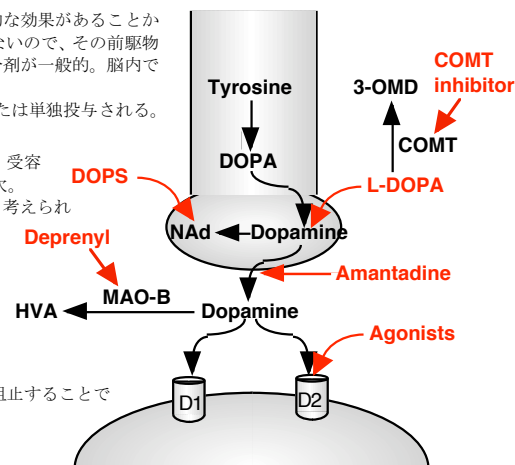
淡蒼球内節破壊術

視床下核深部脳刺激（STN-DBS）

2000 年に保険適応が認められ広く臨床応用されている。視床下核に挿入した電極を通じて高周波刺激を行うことで、視床下核の活動を抑制する。Off 時の症状を改善し、DOPA の使用量を減じて、結果としてジスキネジアを低減することができる。

経腸注入（Duodopa®）

胃壁より腸瘻を作成しゲル状の DOPA を空腸に持続注入することで、血中の DOPA 濃度を安定化し、wearing off を防ぐ。



*L-DOPA 治療における運動合併症（motor complication）治療を開始して 5 年程度で約 50%に出現する。

dyskinesia (peak-dose dyskinesia) : L-DOPA が過量投与となった際に生じる不随意運動

wearing off : L-DOPA の効果時間の短縮→対応策としては L-DOPA の頻回投与や他剤の併用

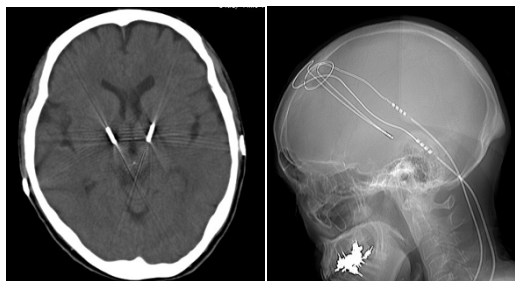
on-off : 薬剤の血中濃度と無関係に短時間で on と off が入れ替わる

delayed on : 服用しても効果発現に時間がかかる

no-on : 服用しても効果が全く出ない

dystonia : 治療の合併症というよりは、原疾患に関連した不随意運動で痛みを伴うことがある

camptocormia : 極端な腰曲がり。類似症状として側方への「Pisa 徴候」、頸部の「首下り」もある



2. Parkinson 症候群

(1) レビー小体性認知症 (Dementia with Lewy bodies = DLB)

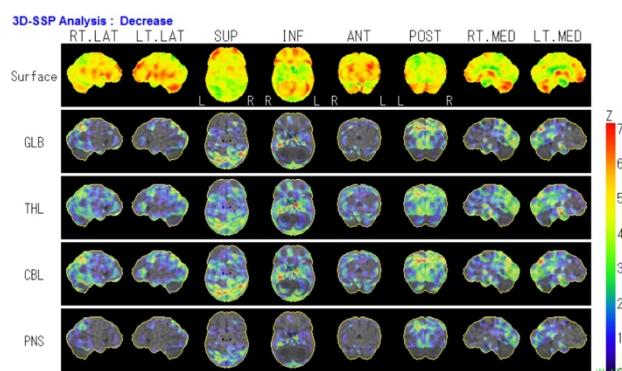
Parkinson 病では中脳黒質の神経細胞脱落と同部位での Lewy 小体の出現が病理学的特徴であるが、DLB では大脳皮質にびまん性に Lewy 小体出現する。

パーキンソン症状の出現前や出現後早期 (1 年以内: one-year rule) に認知症状が出現した場合に DLB の可能性がある。

臨床症状: パーキンソン症状に加えて、記憶力低下や見当識障害などがみられる。意識レベルの変動が激しく、幻覚が早期からみられる

検査所見: MRI では異常所見がなく MIBG で取り込み低下があり、DaT シンチで取り込み低下があるなど、Parkinson 病と共通
脳血流 SPECT や PET で後頭葉の血流低下が特徴的

治療: 向精神薬に対する反応が極端。少量の DOPA とドネペジル (抗コリンエステラーゼ薬) が有効。



DLB の脳血流シンチ (SPECT) 画像。下 4 段は血流低下部位を着色している。

(2) 進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy = PSP)

Parkinson 病が前屈位をとるのに対して、姿勢が後屈位となる。また、下方視が困難となるため、「階段を下りるのが困難」となり、早期から後方転倒しやすい。

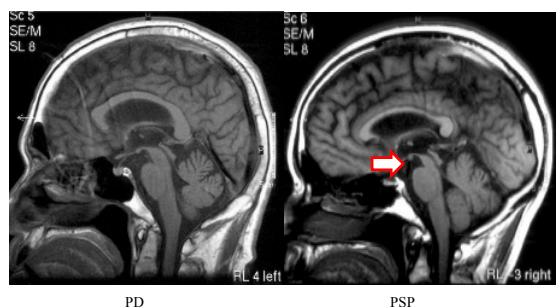
臨床症状:

随意性垂直眼球運動障害 (核上性麻痺)
筋強剛、姿勢反射障害、易転倒
頸部ジストニア (項部後屈位)・認知障害

検査所見:

MRI: 中脳被蓋部の萎縮像 (humming bird sign)
病理: 淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、
脳幹被蓋の神経細胞脱落と、異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞内及びグリア細胞内に蓄積する
→tafted astrocyte

治療・予後: DOPA 等 Parkinson 病に準ずるが、
治療効果は少なく、進行は早い



(3) 大脳皮質基底核変性症 (Cortico-basal degeneration = CBD)

臨床症状: 著しい左右差が特徴

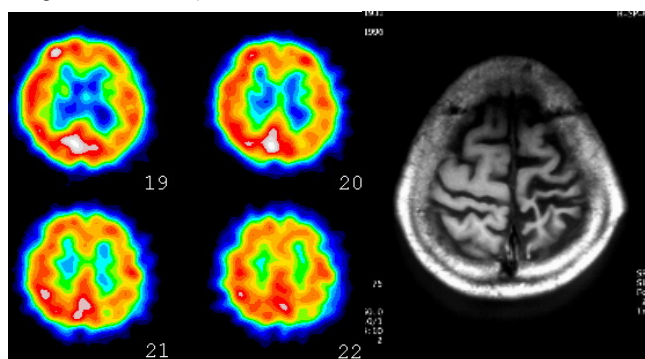
大脳皮質症状 (失語、失行、失認、ミオクローヌス、他人の手徴候など) と基底核症状 (ジストニア、無動、筋強剛など) の両方の症状を呈する

検査所見: MRI: 頭頂葉の片側性の萎縮

SPECT で前頭・頭頂葉の血流低下
病理: 脳皮質と皮質下神経核 (特に、黒質と淡蒼球) の神経細胞脱落と、異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞内及びグリア細胞内に蓄積する

→astrocytic plaque

治療: Parkinson 病に準ずるが、効果は限定的で進行は早い



(4) 線条体黒質変性症 (多系統萎縮症) (Striatonigral degeneration = SND, MSA-P)

臨床症状: パーキンソン症状が主体であるが、

錐体路症状・自律神経症状を伴う。

喉頭けいれんによる呼吸困難や睡眠時無呼吸

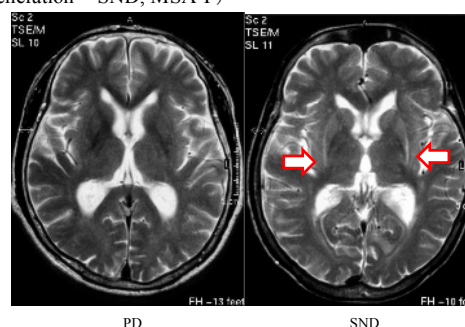
最終的には多系統萎縮症 (後述)。

検査所見: MRI で被殻尾側の萎縮と信号変化が特徴的。進行すると脳幹・小脳萎縮

治療: Parkinson 病に準ずるが効果が乏しい。

錐体路症状や自律神経症状 (起立性低血圧、膀胱直腸障害) への対応が必要

症状は急速に進行し、5 年程度で寝たきりとなることが多い



Neurology 神経学

荻田典生

3. Huntington 病

舞踏病運動を主体とする不随意運動と精神症状、認知症を主症状とする慢性進行性神経変性疾患

遺伝形式：常染色体性優性遺伝

好発年齢：成人発症（好発年齢は 30 歳台、小児期から老齢期まで様々）

男女差：なし

臨床症状；

舞踏運動は四肢遠位部から次第に全身性に拡大、ジストニアなど

運動の持続障害→転倒、手の把持持続障害（milking）

精神症状は人格障害と易刺激性、うつ

認知機能低下

進行期になると立位保持不能→臥床状態となる

てんかん発作を合併することも

原因：

第 4 番染色体短腕の *huntingtin* 遺伝子における CAG リピート*の異常伸長

臨床症状とリピート数の間に関連→リピートが多いほど若年に発症し、かつ重篤

世代を経る毎にリピート数は増加する傾向がある（表現促進現象：anticipation）

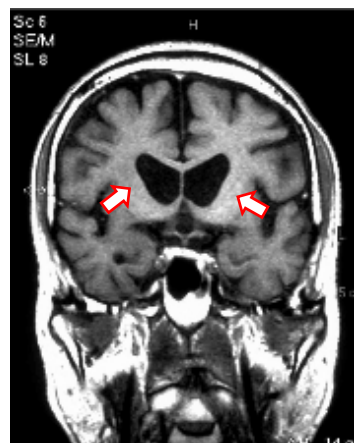
特に父親由来の遺伝の場合に著しい（paternal anticipation）

検査所見：MRI にて尾状核の萎縮

治療：根本的治療はない。

舞踏運動など不随意運動、精神症状に対して対症療法

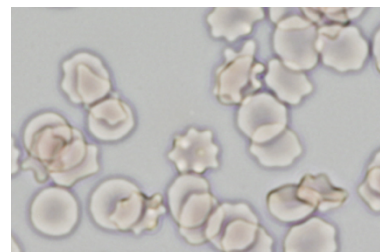
抗ドパミン作用を示す抗精神病薬、舞踏運動治療薬としてテトラベナジン



*CAG リピート病（ポリグタミン病）

我々の遺伝子の中に、グルタミンをコードする CAG の繰返しがあり、何カ所が含まれている。この繰返し回数は、不安定領域と呼ばれ個人個人で異なるが、およそ 20～40 回程度の範囲にとどまる。

一部の遺伝性神経変性疾患（Huntington 病、SCA-1、SCA-2、SCA-3、SCA-6、DRPLA、Kennedy-Alter-Sung 病（SBMA）など）で、この繰返し回数が異常に伸長していることが発見された。共通する特徴は**表現促進現象（anticipation）**であり、世代を経る毎に（特に父親からの場合に）CAG の繰返し回数が増え、臨床症状も、より早期発症し、より重症化する。ポリグタミン病では、伸長したポリグタミン鎖によってタンパク質の折りたたみ構造の変化をきたし、神経細胞内での正常な分解処理を受けることができず、凝集体を形成、**封入体**となる。この封入体の蓄積自体が神経細胞機能に障害を与えるのか、変異タンパク質の毒性を排除するために神経細胞が封入体を形成するのかは、よくわかっていないが、これらの神経変性疾患の根幹的な病因と考えられている。



acanthocyte

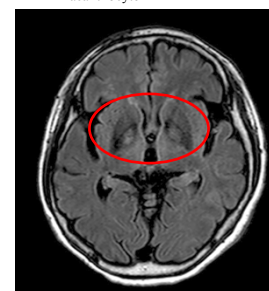
4. 有棘赤血球舞踏病 Chorea acanthocytosis

常染色体劣性遺伝。有棘赤血球を伴い、神経症状としては Huntington 病と類似するが、口周囲の不随意運動が多く、自咬症を呈する。

治療は、舞踏病に対する対症療法のみ

5. パントテン酸キナーゼ関連神経変性症（PKAN）；NIBA

常染色体劣性遺伝。基底核に鉄沈着を認める。全身性ジストニアが主症状であり、舞踏運動などの運動異常症、構音障害、錐体路徴候、知的障害を認める。基底核に鉄が沈着し、MRI で eye-of-the tiger sign（右）→



eye-of-the tiger

6. 遺伝性ジストニア（DYT シリーズ）

ジストニアは持続性の筋収縮により生じ、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則なことや、間歇的で律動的に観察されることもある。動作異常あるいは異常姿勢を示す。

常染色体劣性、常染色体優性、伴性劣性と様々な遺伝形式と、DYT1 に代表される全身のジストニアを呈する群のほか、局所のみのジストニアを呈する群やジストニアに舞踏病などの症候を伴う群など様々な種類がある。

治療は、基本的には対症療法のみであるが、深部脳刺激法や髄腔内バクロフェン投与法が有効なこともある。

DYT5（瀬川病）：女兒に多く、小児期に発症するジストニアで著明な日内変動を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患。14q22.1-22.2 の GCH1 遺伝子異常が原因であり、GPTCH の活性低下から、BH4 の産生障害、その結果カテコラミンの産生障害が起こり、ドパミンが不足するためにジストニアをきたす。多くは就学年齢ころに一側下肢の内反尖足で発症し、次第に全身に拡大する。書痙や痙性斜頸などの姿勢ジストニアや、成人発症ではパーキンソン症状を呈することもある。血液検査や画像検査では異常はなく、髄液 HVA や 5 HIAA が低下する。注目すべき点は治療としての **L-DOPA が著効すること**である。