

アクチュアル
脳・神経疾患
の
臨床

パーキンソン病と Movement Disorders 運動異常

総編集●辻 省次
専門編集●高橋良輔

Actual Approach to
Neurological Practice

中山書店

序

Movement Disorders (運動異常) は広義には運動の過剰による不随意運動や、逆に運動が乏しくなる症候群の総称であり、前者はハンチントン病、後者はパーキンソン病といった疾患の主症候である。ただ本書の「Movement Disorders 総論」では、パーキンソン病とその類縁疾患のような運動の乏しい hypokinetic movement disorders を除く、過剰な運動を特徴とする hyperkinetic movement disorders を中心に扱っていることにご注意いただきたい。

Movement Disorders は神経内科疾患の中でも症候学的に最も興味をそそられる疾患群である。なぜこのような奇妙な運動や異常姿勢が生じるのか、古くから神経学者はその謎を解き明かし、治療に結びつけようと努力してきた。またその努力は、ヒトの運動がいかに制御されているかという基礎的な課題とも結びつき、神経解剖学、神経生理学の進歩にも貢献した。Movement Disorders の研究の歴史は基礎研究と疾患研究の結び付きの大切さを教えてくれる。

本書の総論は Movement Disorders の全貌をとらえるのに有用であるだけでなく、特に基礎的な生理学、解剖学の最新の知見から Movement Disorders にどうアプローチすべきか、という点をおさえており、類書にない構成になっている。各論では個々の不随意運動の最新の知見が要領よくまとめられている。

いっぽう、本書の半分近くのボリュームはパーキンソン病とその類縁疾患に費やされている。パーキンソン病は、アルツハイマー病に次いで患者数が多く、また神経変性疾患の中で、唯一、きわめて有効な対症療法の存在する疾患として、神経内科医はもちろん、神経内科を専門としない医師もその基本的知識を持つべき疾患である。世界的にもきわめて研究者が多く、日進月歩の領域であるが、本書では診断・治療の最新の成果をわかりやすく解説している。

またシリーズの他巻と同じように、Case Study を設け、本文の記載をより実地臨床に即して理解してもらおうとともに、Column では注目されるトピックスを詳述し、読者の興味をかきたてるように工夫した。やや分厚いが、実践的な内容なので、是非ベッドサイドでのハンドブックとして活用していただきたい。

わが国では Movement Disorders を組織として専門的に診療するユニットはまだ数少なく、診療・教育・研究の体制が十分とは言い難い。パーキンソン病と Movement Disorders の病態生理、病態機序から最新の治療法まで、幅広い領域を深く解説している本書によって、パーキンソン病と Movement Disorders に興味を持つ若者が増え、日本で Movement Disorders Clinic が整備される端緒になれば幸いである。

2013年11月

京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学教授
高橋良輔

Contents

I. Movement Disorders 総論

大脳基底核の機能解剖	金子武嗣	2
Column 視床下核の投射についての最近の知見		9
大脳基底核疾患の病態生理	南部 篤	12
Column 「錐体外路」という言葉		14
ディベート 大脳基底核疾患の病態—平均発射頻度説 vs. 発射パターン説		16
ディベート 深部脳刺激 (DBS) の作用メカニズム—抑制説 vs. 興奮説		19
ヒトの運動の制御機構と病態	池田昭夫, 小林勝哉	21
Column ヒトの自発的な (自己ペースによる) 随意運動における補足運動野の機能の評価 (電気生理学的手法を用いた検討)		25
Column action / reaction と, 大脳小脳連関 / 大脳基底核連関		28
Movement Disorders の分類と診察のポイント	柳澤信夫	31
Column 基底核疾患と不随意運動の型の重なり合い		36
Movement Disorders の病因	山門穂高, 高橋良輔	39
Column 下肢静止不能症候群 (restless legs syndrome : RLS, 通称 “むずむず脚症候群”)		43
Movement Disorders の画像所見	大石直也, 福山秀直	44
Column VBM (voxel-based morphometry) 法		47
Movement Disorders の生理学的検査—脳波, TMS	武智詩子, 辻 貞俊	52
Movement Disorders の生理学的検査—表面・誘発筋電図	三澤園子, 桑原 聡	57
Column 片側顔面攣縮における synkinetic response と abnormal muscle response		61
Movement Disorders の内科的治療	梶 龍兒, 森垣龍馬	64
Movement Disorders の外科的治療	大島秀規, 片山容一	71

II. 不随意運動 各論

振戦	橋本隆男	78
Column ドパミン低下のない一側上肢の静止時振戦		80
舞踏病	松本英之, 宇川義一	89
Column 舞踏病の磁気刺激法による病態解明の試み		92
Column ハンチントン病に対する深部脳刺激療法の長期的予後		94
アテトーゼ	和泉唯信	96

Column 発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ, 発作性ジストニア性舞蹈アテトーゼ	100
バリズム	村瀬永子 101
Column 運動系ループによるバリズムのメカニズム	102
ディベート STN に侵襲を与える定位脳手術や, STN を持続的に刺激する深部脳刺激で, バリズムが生じることはないのか?	105
ジスキネジア	中島健二 107
ジストニア	目崎高広 111
Column どこからが偽性ジストニアか	113
ミオクローヌス	人見健文, 池田昭夫 119
Column ミオクローヌスとミオクローニー発作の違い	124
羽ばたき振戦	飛松省三 128
チック	美馬達哉 134
Column チックは psychogenic か	136
Column トウレット症候群の遺伝子検索	137
カタトニアとカタトニア症候群	福武敏夫 139
Column カタレプシーの自験例	141
強制泣き笑い	黒岩義之, 中根 一, 田中章景 147
痛む脚と動く足趾症候群 (PLMT)	神谷久雄, 園生雅弘 155
Column PLMT の病因—ジストニアとの関連	156
鏡像運動	植木美乃 159
脳幹由来の不随意運動	花島律子 167
脊髄由来の不随意運動	内藤 寛 172
Column 診断へのアプローチ	175
末梢神経・筋由来の不随意運動	有村公良 177
眼球の不随意運動	廣瀬源二郎 183

III. 症候性の不随意運動と併存疾患

てんかん性不随意運動	寺田清人, 井上有史 192
Column てんかんと不随意運動の境界	194
薬剤性不随意運動	寺尾安生 197
Column 遅発性ジスキネジアの病態機序	199
睡眠異常症と不随意運動	鈴木圭輔, 宮本雅之, 平田幸一 202
Column RLS と leg motor restlessness	210
内科疾患と不随意運動	三瀧真悟, 山口修平 215

Movement Disorders

パーキンソン病と運動異常

Contents

免疫性神経疾患と不随意運動	渡邊 修	220
Column 抗 VGKC 抗体から抗 VGKC 複合体抗体へ		221
小児の不随意運動	竹内義博	228
精神科疾患と不随意運動	松岡祐加, 近藤伸介, 笠井清登	233
解離性障害と不随意運動 (心因性運動障害)	松浦雅人	242
突発性不随意運動	小林勝哉, 松本理器	248
ディベート PKD はてんかんか? 錐体外路疾患か?		253

IV. パーキンソン病の病態と診断

パーキンソン病の歴史	水野美邦	262
パーキンソン病とレビー小体型認知症	小阪憲司	268
ディベート PDD と DLB は同じか?		270
パーキンソン病の臨床疫学	横江 勝, 望月秀樹	273
Column 有病率 (prevalence) と罹患率 (incidence) の違い		275
ディベート パーキンソン病は男性が多い? それとも女性が多い?		276
パーキンソン病の神経病理	若林孝一	280
Column レヴィ小体病の概念		282
ディベート レヴィ小体は悪玉か? 善玉か?		284
パーキンソン病の病態機序	今居 譲	286
Column α シヌクレインのプリオン様伝搬		288
ディベート 蛋白癌仮説		289
Column 神経変性と異常蛋白質の蓄積		290
ディベート ミトコンドリアの品質管理とパーキンソン病		290
パーキンソン病の臨床症候	久野貞子	293
パーキンソン病の画像検査	澤田秀幸, 林隆太郎	307
パーキンソン病のバイオマーカー	笠井高士, 徳田隆彦	312
Column オーミクス (Omics) 的アプローチの長所と短所		317

V. パーキンソン病の治療

パーキンソン病治療薬の臨床薬理	野元正弘	320
パーキンソン病の初期治療	武田 篤	327
Column 初期治療開始時の注意		329
Column 神経保護療法		331

ディベート L-ドパの神経毒性	333
パーキンソン病治療薬の維持量の決定	近藤智善 335
パーキンソン病の進行期治療	
薬物治療	吉井文均 342
Column continuous dopaminergic stimulation (CDS)	344
手術治療	横地房子 352
Column 脳深部刺激術 (DBS) と薬物治療の比較	360
パーキンソン病のリハビリテーション	中馬孝容 363
パーキンソン病の非運動症状の治療	柏原健一 372
パーキンソン病の遺伝子治療・細胞移植	村松慎一 384
Column AADC 欠損症の遺伝子治療	387
ディベート パーキンソン病のプリオン仮説	389

VI. パーキンソン病と遺伝子

常染色体優性パーキンソン病	望月秀樹, 荒木克哉 394
ディベート α シヌクレインは生体内では四量体で安定?	398
常染色体劣性パーキンソン病	久保紳一郎, 波田野琢, 服部信孝 400
孤発性パーキンソン病のリスク遺伝子	戸田達史 407
Column 次世代シークエンサーとエクソーム解析	413

VII. 二次性パーキンソニズムとその他の変性疾患

薬剤性パーキンソニズム	村田美穂 416
Column 向精神薬によりパーキンソニズムを呈した例の報告	417
血管性パーキンソニズム	前田哲也, 山本光利 421
Column VP 概念の黎明期	422
Column VP の脳血管障害	425
正常圧水頭症	徳田隆彦, 中川正法 428
Column SINPHONI	430
Column iNPH の病態生理	433
進行性核上性麻痺	饗場郁子 436
Column PSP 臨床評価尺度	442
大脳皮質基底核変性症	森 秀生 444
多系統萎縮症	伊東秀文 451

Movement Disorders

パーキンソン病と運動異常

Contents

紀伊 ALS/ パーキンソン認知症複合	葛原茂樹	459
その他の変性疾患	長谷川一子	469

Case Study

CASE 1 寝起きや夕方の上肢のぴくつきと全身痙攣を認める 14 歳女性	平野嘉子, 小国弘量	478
CASE 2 急性発症の失語と右上下肢の不随意運動を呈した 58 歳男性	芝崎謙作, 木村和美	483
CASE 3 精神症状・意識障害で発症し, 中枢性低換気, ジスキネジア・ミオクローヌス および痙攣重積を伴った 18 歳女性	亀井 聡	487
CASE 4 パーキンソニズムの経過中に, 急に首下がりを呈した 61 歳女性	藤本健一	493
CASE 5 歩行障害を訴える 5 年経過のパーキンソニズムの 72 歳男性	林 明人	497

付録

パーキンソン病関連 Web サイト	502
-------------------	-----

索引	505
----	-----

【読者への注意】

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

大脳基底核疾患の病態生理

Point

- 大脳基底核の神経回路は、ハイパー直接路・直接路・間接路から成り立っている。
- ハイパー直接路・直接路・間接路を介するシグナルは、必要な運動を適切なタイミングで引き起こすとともに、不必要な運動を抑制するのに役立っている。
- 大脳基底核疾患の病態は、ハイパー直接路・直接路・間接路の活動性のバランスが崩れることによって説明することができる。
- 深部脳刺激 (DBS) をはじめとする定位脳手術の治療メカニズムは、いまだ不明なことが多い。

Memo

尾状核と被殻は、齧歯類ではひと続きの構造物である。進化の過程で線条体内を通過していた神経線維が内包を形成し、内側の尾状核と外側の被殻とに分かれた。同様に、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節と黒質網様部も元はひと続きの構造物であったと考えられる。また、被殻と淡蒼球は隣り合っており、両者を合わせたものをレンズ核 (lenticular nucleus) と呼ぶが、機能的意味はない。

Key words

腹側線条体と腹側淡蒼球

吻側に向かうと尾状核と被殻は腹側でつながっており、側坐核 (nucleus accumbens) と嗅結節 (olfactory tubercle) から成るこの領域を、腹側線条体と呼ぶ。これに対し、尾状核と被殻を合わせて背側線条体 (dorsal striatum) と呼ぶこともある。また、前交連より腹側にも淡蒼球が拡がっており、腹側淡蒼球 (ventral pallidum) と呼ぶ。腹側線条体と腹側淡蒼球は、後述する辺縁ループを形成し情動に関わっている。

大脳基底核を構成する核

大脳基底核は、以下の4つの神経核から構成されている (1)。

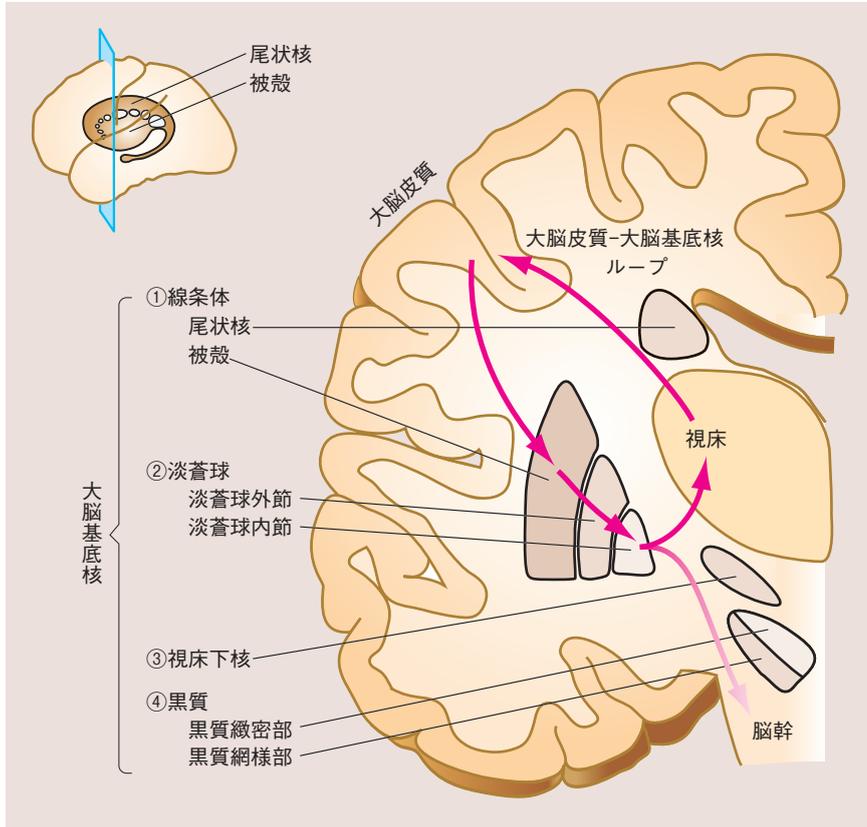
- ① 線条体 (striatum) : 尾状核 (caudate nucleus), 被殻 (putamen), 腹側線条体 (ventral striatum) から成る。
- ② 淡蒼球 (globus pallidus) : 淡蒼球外節 (external segment of the globus pallidus : GPe) と淡蒼球内節 (internal segment of the globus pallidus : GPi) から成る。
- ③ 視床下核 (subthalamic nucleus : STN)
- ④ 黒質 (substantia nigra) : 黒質網様部 (substantia nigra pars reticulata : SNr) と黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta : SNc) から成る。

大脳基底核の神経回路

大脳基底核を構成する核のうち線条体と視床下核が大脳基底核の入力部であり、大脳皮質の広い領域から興奮性入力を受けている。一方、淡蒼球内節と黒質網様部が出力部であり、視床 (thalamus), 脳幹に投射している。以下の3経路によって、入力部の情報は、出力部に送られる (2)^{1,2)}。

- ① ハイパー直接路 (hyperdirect pathway) : 大脳皮質から入力を受けた視床下核ニューロンが、直接、淡蒼球内節・黒質網様部に投射している経路。大脳皮質からの興奮性入力を、以下に述べる直接路、間接路よりも速く、淡蒼球内節・黒質網様部に伝えている。
- ② 直接路 (direct pathway) : 線条体の投射ニューロンのうち、GABA (γ -aminobutyric acid : ガンマアミノ酪酸), substance P (P物質), ドパミン D_1 受容体をもっているニューロンが、直接、淡蒼球内節・黒質網様部に投射している経路。
- ③ 間接路 (indirect pathway) : 線条体の投射ニューロンのうち、GABA, エ

1 大脳基底核を構成する核



ヒトの大脳基底核を前額断と側面からの透視図(左上)で示す。大脳基底核は、大脳皮質から入力を受け、情報処理の後、視床を介して大脳皮質に戻す(大脳皮質-大脳基底核ループ)とともに、脳幹にも投射している。

ンケファリン(enkephalin)、ドパミンD₂受容体をもっているニューロンが、淡蒼球外節に投射し、淡蒼球外節から視床下核を順に経由して、多シナプス性に淡蒼球内節・黒質網様部に至る経路。

大脳基底核で処理された情報は、一部は脳幹に下行するものの、大部分は視床を介して前頭葉を中心に大脳皮質に戻る。したがって大脳皮質、特に前頭葉と大脳基底核は大脳皮質-大脳基底核ループ(cortico-basal ganglia loop)を構成している(1, 2)¹⁾。

このような大脳皮質-大脳基底核ループは、上下肢や体幹の運動をコントロールしている運動ループ(motor loop)以外に、眼球運動ループ(oculomotor loop)、前頭前野ループ(prefrontal loop)、辺縁ループ(limbic loop)など、それぞれ対応する大脳皮質領野と、大脳基底核、視床亜核から成るループが存在している^{1,3)}。このようなループを通して、大脳基底核は上下肢の運動ばかりでなく、眼球運動や高次脳機能、情動などもコントロールしている。

一方、黒質緻密部はドパミン作動性ニューロンより構成されており、主に線条体に投射している(2)。ドパミンは、線条体の直接路ニューロンに対してはドパミンD₁受容体を介して興奮性に、間接路ニューロンに対しては

Key words

GABA (ガンマアミノ酪酸)

中枢神経系における最も重要な抑制性神経伝達物質。大脳基底核を構成するニューロンの多くはGABA作動性の抑制性ニューロンである(例外は視床下核のグルタミン酸作動性の興奮性ニューロン、黒質緻密部のドパミン作動性ニューロン、線条体のアセチルコリン作動性介在ニューロンなど)。

Key words

ドパミン受容体

5種類のサブタイプ(D₁~D₅)がある。D₁様受容体ファミリー(D₁, D₅)(G蛋白質であるG_{s/olf}と共役しアデニル酸シクラーゼを活性化し、cAMPの産生を促進する)と、D₂様受容体ファミリー(D₂, D₃, D₄)(G_{i/o}と共役しアデニル酸シクラーゼを抑制し、cAMPの産生を抑制する)に分類される。

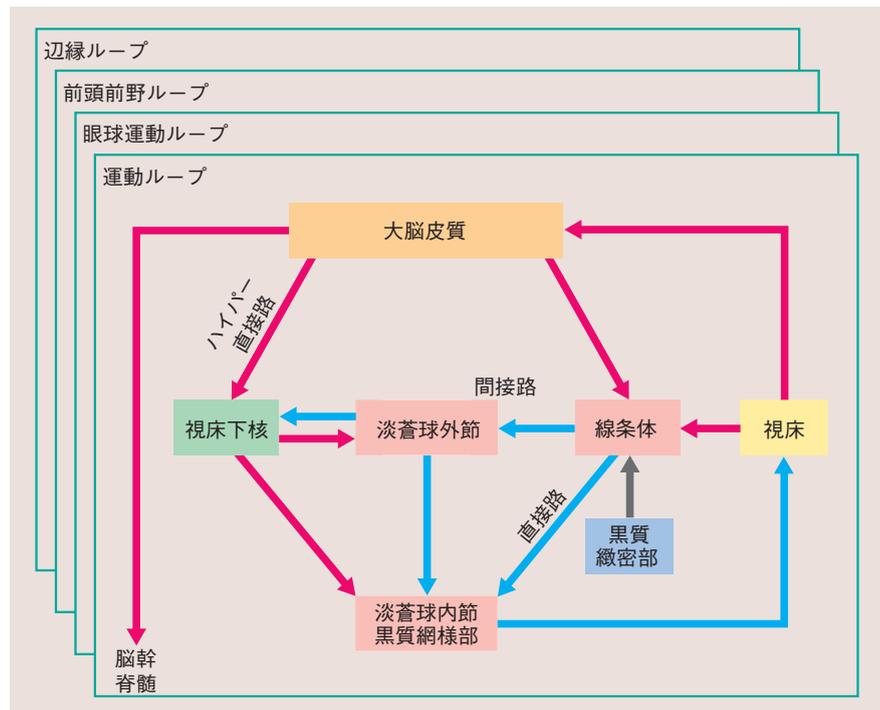
「錐体外路」という言葉

錐体路に障害があると運動麻痺を主とする錐体路徴候 (pyramidal sign) が現れるのに対し、大脳基底核の病変では筋緊張の異常や不随意運動あるいは麻痺を伴わない運動減少などを主とする錐体外路徴候 (extrapyramidal sign) が現れる。錐体路とは異なる大脳基底核から脊髄へ下行性の投射、すなわち「錐体外路」があり、このような症状をもたらすと以前は考えられていた。また、大脳基底核疾患のことを、錐体外路系疾患と呼ぶことも多い。しかし、大脳基底核からの出力は、下行性投射はあるものの、多くは大脳皮質に戻る。また、

大脳基底核疾患の諸症状は、大脳皮質に戻る経路を介して発現している。したがって「錐体外路」というものの実体は存在しない。言葉のうえでは、錐体外路を「錐体を通らない下行性の線維」と字義通り解釈し、赤核脊髓路や網様体脊髓路のことを指すと考えることは可能であるが、大脳基底核疾患の諸症状は、錐体路も含めた種々の下行性投射を介して起こっているわけである。

したがって、「錐体外路」や「錐体外路系疾患」という言葉は適切ではなく、便宜的に用いられていることに留意すべきである。

2 大脳基底核の神経回路



大脳基底核は、ハイパー直接路・直接路・間接路から成り立っている。グルタミン酸作動性の興奮性投射を \rightarrow 、GABA 作動性の抑制性投射を \rightarrow 、ドパミン作動性投射を \rightarrow で示す。

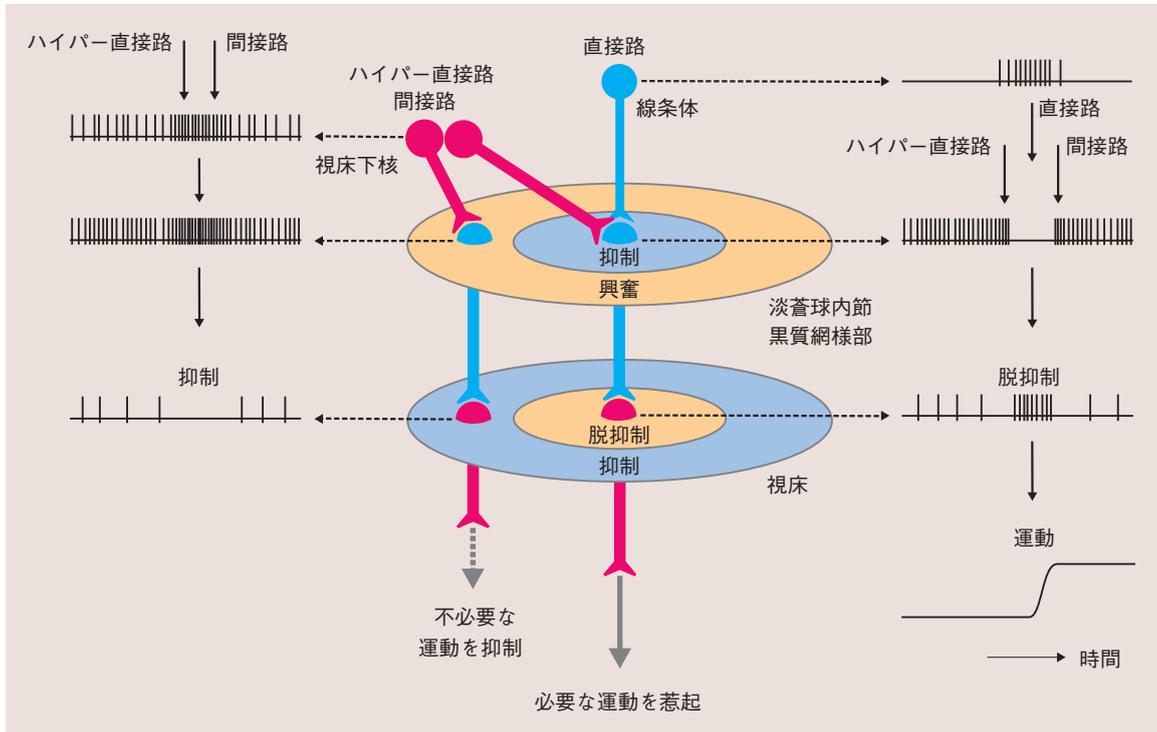
(Nambu A, et al. *Neurosci Res* 2002²⁾ より)

D₂ 受容体を介して抑制性に働く^{1,4)}。

大脳基底核の機能

大脳基底核の出力部である淡蒼球内節・黒質網様部は、GABA 作動性の抑制性ニューロンで成り立っており、高頻度 (数十 Hz) で持続的に発射しているため、投射先である視床や脳幹のニューロンは、常に抑制された状態にある (3)。大脳皮質からの入力によって、線条体ニューロンが活動すると、線条体-淡蒼球内節・黒質網様部投射は抑制性なので、淡蒼球内節・黒質網

3 大脳基底核の機能



随意運動の際の、線条体、視床下核、淡蒼球内節・黒質網様部、視床の活動性の時間的変化を図の両側に、空間的分布を図の中央に示す。直接路は、淡蒼球内節・黒質網様部のうち、必要な運動に関連している領域（中央部分）を抑制し、その結果、視床を脱抑制することによって必要な運動のみを引き起こす。ハイパー直接路・間接路は、淡蒼球内節・黒質網様部に、時間的・空間的に広い興奮をもたらす。その結果、視床の中央部においては、運動の開始と終了を明確化するとともに、視床の周辺部においては抑制を強め、不必要な運動を抑制している。興奮性ニューロンを赤で、抑制性ニューロンを青で示す。
 (Nambu A. *Prog Brain Res* 2007⁶⁾ より)

様部ニューロンは一時的に抑制される。その結果、出力部からの連続した抑制が一時的に除かれ（脱抑制〈disinhibition〉）、投射先である視床ニューロンや、その先にある大脳皮質が興奮する。その結果、必要な運動が引き起こされる⁵⁾。

一方、ハイパー直接路や間接路は、淡蒼球内節・黒質網様部に興奮性の作用をもたらし、視床ニューロンに対する抑制を強めるように働く。各経路を介する伝達速度を考えると、まず、ハイパー直接路を介した情報が視床の活動を抑制し、次に直接路を介した情報が脱抑制し、最後に間接路を介した情報が抑制することになる。したがって、ハイパー直接路と間接路は、直接路によって引き起こされる運動の開始と終止を明確にしている (3)^{2,6)}。

ハイパー直接路・直接路・間接路は、このように時間的に働くばかりでなく、空間的にも働いている。直接路は視床の限られた領域を脱抑制するのに対し、ハイパー直接路や間接路のように視床下核を経由する経路は、淡蒼球内節・黒質網様部の広い領域を興奮させ、したがって視床の広い領域を抑制することになる。すなわち、ハイパー直接路や間接路を介するシグナルは、引き起こされる運動とは関わらない視床の周辺領域を抑制し、不必要な運動



大脳基底核疾患の病態——平均発射頻度説 vs. 発射パターン説

本文においては、大脳基底核疾患の病態を、運動遂行の際の発射頻度変化で説明を試みた。実は、大脳基底核疾患の病態生理に関しては、以下のような2説が提唱され論争が続いている。

1. **平均発射頻度説**：大脳基底核、特に出力核の平均発射頻度の増減によって、症状を説明しようという説である。MPTP投与（次頁 **Key words** 参照）によるパーキンソン病モデルサルを調べたところ、淡蒼球外節の平均発射頻度が減少、視床下核・淡蒼球内節の平均発射頻度が増加していたので、視床やその投射先である大脳皮質の活動性が減少し無動を引き起こすと考えられた。しかし、その後の報告では、淡蒼球内節の発射頻度増加、淡蒼球外節の発射頻度減少などが、次第にあやしくなってきた（視床下核の発射頻度増加は、辛うじて支持されている）。

また、その基礎となっている直接路・間接路モデルについても、線条体から淡蒼球内節に投射するニューロンのほとんどが淡蒼球外節にも軸索側枝を出す、ドパミン D₁ 受容体と D₂ 受容体両者を発現している線条体ニューロンが存在する、ドパミン D₁ 受容体・D₂ 受容体はそれぞれ興奮性・抑制性に働くが、細胞内シグナリングの話であり、電気生理学的な意味での興奮・抑制ではない、などの批判がある。

一方、パーキンソン病患者の術中記録で、淡蒼球外節から内節に入る際に発射頻度が増加することはよく経験することであるし、ジストニアやバリズムの術中記録やモデル動物からの記録では、淡蒼球外節・内節の発射頻度減少が認められており、平均発射頻度説がすべての大脳基底核疾患において分が悪いわけではない。

2. **発射パターン説**：ドパミンの欠乏が、淡蒼球や視床下核ニューロンに、バースト発射や低β帯域の発振現象を起こし、その結果、大脳基底核をめぐる情報伝達が阻害され、無動が起こるとい説である。このような異常発射パターンは、パーキンソン病モデル動物やヒト患者から多く記録されている。特にヒトに埋め込んだDBS電極から局所フィールド電位を記録すると、低β帯域の発振現象が記録され、その強度が無動の重症度と相関している。一方、ジストニアの患者やモデル動物においてもバースト発射などが認められる。発振現象によって振戦は説明しやすいが（振戦の周期は低β帯域の半分なので、変換過程が必要であるが）、無動を説明するのは難しいように思われる。さらに、MPTPをサルに投与し経過観察すると、症状発現が大脳基底核の発振に先行するという報告や、視床下核で記録される局所フィールド電位が、本当に視床下核に由来するのかという疑問もある。

これら2説も含めて、大脳基底核疾患における筋緊張の異常を適切に説明できる説はいまだない。

を抑制している (3)^{2,6,7}。

このように、ハイパー直接路・直接路・間接路を介するシグナルは、時間的、空間的に視床・大脳皮質の活動に影響を与え、必要な運動を適切なタイミングで引き起こし、逆に不必要な運動を抑制するのに役立っている、すなわち運動の選択を行っている。このような機能は、運動ループだけでなく、眼球運動・前頭前野・辺縁ループにも存在し、同様なメカニズムで、それぞれの機能を制御している。

大脳基底核疾患の病態

大脳基底核疾患は、運動の多寡によって、パーキンソン病 (Parkinson disease)^{*1} のように無動・寡動を来す運動減少症 (hypokinetic disorder) と、バリズム (ballism)^{*2}、ハンチントン病 (Huntington disease)^{*3}、ジストニア (dystonia)^{*4} などのように不随意運動を伴う運動過多症 (hyperkinetic disorder) とに大別される。さらに、筋緊張が亢進あるいは低下しているの

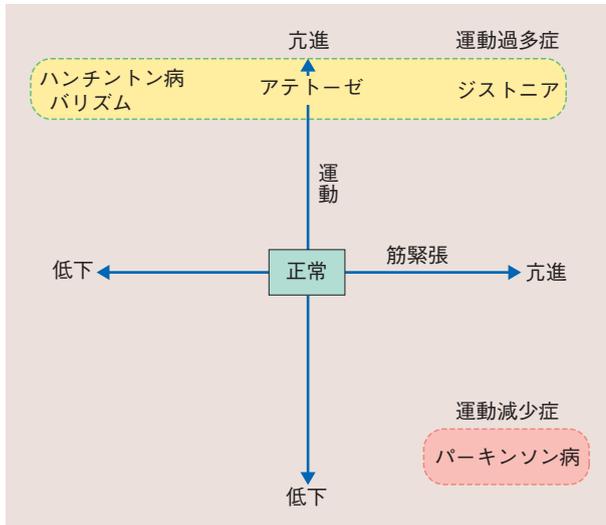
* 1
本巻Ⅳ。「パーキンソン病の臨床症候」(p.293-306) 参照

* 2
本巻Ⅱ。「バリズム」(p.101-106) 参照

* 3
本巻Ⅱ。「舞踏病」(p.89-95) 参照

* 4
本巻Ⅱ。「ジストニア」(p.111-118) 参照

4 大脳基底核疾患の分類



縦軸は運動の多寡を、横軸は筋緊張の増減を表す平面上に、大脳基底核疾患をプロットして分類した。

かを考えて、大脳基底核疾患を運動と筋緊張の平面上にプロットすると、統一的に分類できる (4)。大脳基底核疾患の病態は、ハイパー直接路・直接路・間接路の活動性のバランスが崩れ大脳基底核の出力部の発射頻度が変化することにより、説明することができる (5)⁴⁾。

パーキンソン病の場合、黒質緻密部のドーパミン作動性ニューロンが変性・脱落し、ドーパミンによる線条体の直接路ニューロンへの興奮性入力と、間接路ニューロンへの抑制性入力なくなる⁴⁾。その結果、運動遂行時に大脳皮質から線条体に入力が入っても、直接路ニューロンが十分、興奮しなくなる。一方、間接路ニューロンが大きく興奮するようになる。このような変化によって、淡蒼球内節の抑制が減少し、また周辺の興奮が増大し、その結果、視床を十分、脱抑制できなくなり、運動減少となる (5-A)⁸⁾。

バリスムは視床下核の出血や梗塞で起こり、ハイパー直接路・間接路を介するシグナルが減少している。ハンチントン病では線条体の間接路ニューロンが脱落し、間接路を介するシグナルが減少している。これらの経路は、運動を明確に終止したり不必要な運動を抑制する機能をもっているため、運動過多になる (5-B)⁴⁾。ジストニアの場合は、直接路・間接路を介するシグナルが増強している。運動遂行時に線条体から淡蒼球内節への抑制性入力が増大し、淡蒼球内節が強く抑制される。その結果、視床・大脳皮質が大きく脱抑制され、運動過多になる (5-C)⁹⁾。また、増大した抑制性入力は広く淡蒼球内節を抑制し、主動筋と拮抗筋の共収縮や運動に必要な遠隔筋の収縮（オーバーフロー現象）を引き起こす。ジスキネジア (dyskinesia)^{*5} の場合は、線条体でドーパミンが過剰に働き、直接路と間接路のバランスがパーキンソン病とは逆の状態になり、運動過多になる。

大脳基底核疾患では身体症状が強調されるが、このような変化は運動ループ以外の他ループにも起こっており、上下肢の運動ばかりでなく、眼球運動、

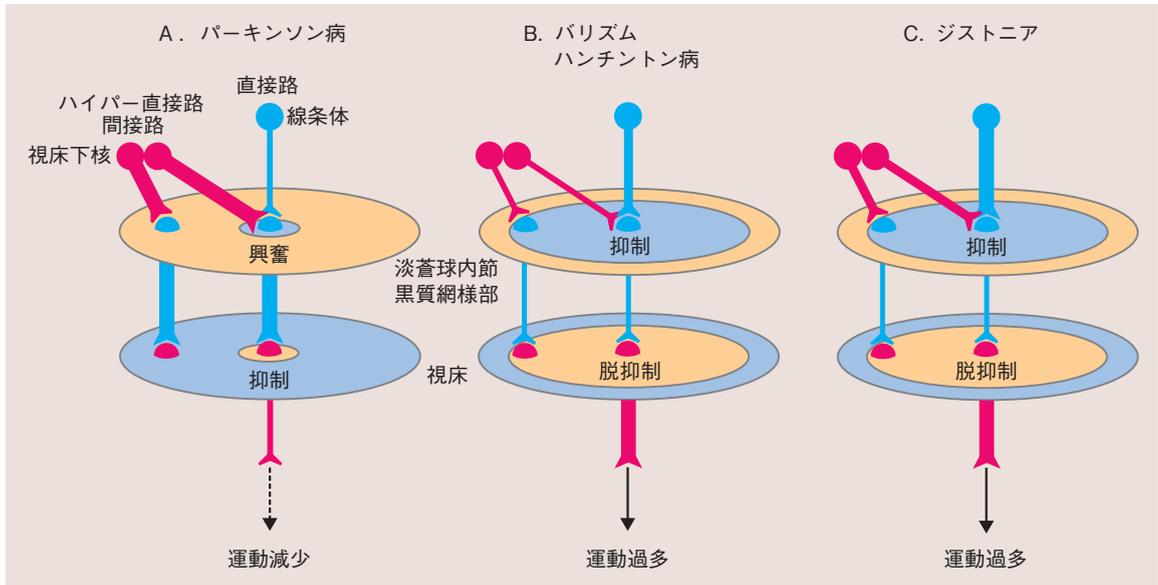
Key words

MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)

ドーパミン神経毒。麻薬患者がパーキンソン病を発症したことから、麻薬の副生成物として偶然に発見された。MPTPが脳内に入ると、グリア内でモノアミン酸化酵素B (MAO-B)によって酸化されMPP⁺になり、これがドーパミン作動性ニューロンに取り込まれ、ミトコンドリアの代謝を阻害し細胞が変性する。霊長類にMPTPを投与することにより、ヒトとほぼ同様なパーキンソン病モデルを作製することができる。

* 5
本巻II.「ジスキネジア」
(p.107-110) 参照

5 大脳基底核疾患の病態



大脳基底核のダイナミックな活動変化で説明。活動性の亢進・低下を、投射の太さで示す。

- A: パーキンソン病の場合は、直接路の活動性低下、ハイパー直接路・間接路の活動性亢進により、淡蒼球内節・黒質網様部の抑制が減少し、その結果、視床の脱抑制が減少し、運動を起こせなくなり運動減少（無動）を生じる。
- B: バリズム、ハンチントン病の場合は、視床下核から淡蒼球内節・黒質網様部への興奮性入力が増加し、その結果、運動を明確に終止したり不必要な運動を抑制できなくなり、運動過多（不随意運動）を生じる。
- C: ジストニアの場合は、直接路の活動性亢進により、淡蒼球内節・黒質網様部の抑制が亢進し、その結果、視床の脱抑制が亢進し、運動過多（不随意運動）を生じる。

* 6
本巻 IV. 「パーキンソン病の臨床症候」(p.293-306), V. 「パーキンソン病の非運動症状の治療」(p.372-383) 参照

* 7
DBS を含む定位脳手術の実際に関しては、本巻 I. 「Movement Disorders の外科的治療」(p.71-76), V. 「パーキンソン病の進行期治療/手術治療」(p.352-362) 参照

高次機能、情動なども障害される。たとえばパーキンソン病*⁶では認知機能障害、うつが、ドパミン補充療法、深部脳刺激（deep brain stimulation: DBS）の副作用として脱抑制性の行動異常（病的賭博、性行動亢進、反復常同行動、L-ドパ依存など）が出現する。

定位脳手術*⁷の治療メカニズム

パーキンソン病に対して淡蒼球内節や視床下核をターゲットとした DBS が広く行われるようになってきた。パーキンソン病モデルサルでの視床下核を破壊すると、症状が改善することがわかり、定位脳手術が再評価されるきっかけの一つとなった。パーキンソン病では運動時の視床下核・淡蒼球内節の活動性が增强しているため、視床下核・淡蒼球内節の破壊（凝固）術を行うことにより、症状が改善されると考えられる。

しかし、DBS の作用メカニズムはよくわかっていない^{10,11}。DBS には、持続時間の短い（数十 μsec ）高頻度（100 Hz 以上）刺激が用いられるが、このような高頻度連続刺激が、局所のニューロン活動を抑制することによって症状を改善させるという説と、興奮させることによって症状を改善させるという説がある。パーキンソン病では運動時の視床下核・淡蒼球内節の活動性が亢進しているが、高頻度連続刺激を加えることにより、このような亢進した活動が次の核に伝達されるのを遮断すると解釈したほうがよいかもしれ



深部脳刺激（DBS）の作用メカニズム—抑制説 vs. 興奮説

本文にも記したが、DBSの作用メカニズムとして、局所のニューロン活動を抑制することによって症状を改善させるという説と、興奮させることによって症状を改善させるというまったく相反する説がある^{10,11)}。

1. **抑制説**：DBSと破壊術は同じように治療効果を示すことから、高頻度連続刺激は局所の神経活動を抑制しているという説である。そのメカニズムとして、以下のことが考えられる。①ニューロンあるいはその軸索が脱分極ブロックされる、あるいはニューロンがもっているイオンチャンネルの性質によって、高頻度連続刺激することにより発射が抑制される。②抑制性入力線維や抑制性介在ニューロンが刺激され、標的ニューロンが抑制される。たとえば淡蒼球内節刺激の場合は、淡蒼球外節や線条体からの抑制性入力線維が刺激され、淡蒼球内節ニューロンが抑制される。

2. **興奮説**：単発の電気刺激は局所のニューロンを興奮させるが、高頻度連続刺激しても、より強く局所のニューロンを興奮させるという説である。①高頻度連続刺激は局所のニューロンを刺激に同期して興奮させることにより、異常な発振活動や共振活動を強制的に脱同期させ（jamming）、症状が改善する。実際、視床下核のDBSは淡蒼球内節に興奮を、淡蒼球内節のDBSは視床に抑制をもたらしている。②局所のニューロンや軸索が刺激されるが、神経回路の伝達の中で最終的に抑制されたのと同じ効果を生む。たとえば、視床下核単発刺激では単シナプス性投射により淡蒼球外節・内節とも興奮するが、連続刺激をすると淡蒼球外節の興奮が重畳し、その結果、淡蒼球外節-淡蒼球内節投射（抑制性）が強く働き視床下核-淡蒼球内節投射（興奮性）に打ち勝ち、淡蒼球内節ニューロンが抑制される。

また、折衷的な説として、高頻度連続刺激は細胞体を抑制するが、同時に軸索を興奮させることにより、異常な神経活動の伝達を遮断し、刺激に同期した新たなリズムを作っているという考えもある。さらに、ジストニアに対する淡蒼球内節-DBSにおいても、局所のニューロンを抑制しているのか興奮させているのか、パーキンソン病に対するDBSの作用メカニズムと同じなのか、不明である。

ない¹²⁾。

一方、全身性ジストニア特にDYT1ジストニアに対して、淡蒼球内節をターゲットとしたDBSが著効を示すことがわかり、治療の第一選択となりつつある。ジストニアの場合、淡蒼球内節の活動性が低下しているため、高頻度連続刺激が活動性を上げていると単純に考えてよいか不明である。ジストニアの症状が改善するには、数週～数か月かかることから、何らかの可塑性な変化を伴っているのかもしれない。

（南部 篤）

文献

- 1) Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits : Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990 ; 13 : 266-271.
- 2) Nambu A, et al. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002 ; 43 : 111-117.
- 3) Alexander GE, et al. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986 ; 9 : 357-381.
- 4) DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990 ; 13 : 281-285.
- 5) Hikosaka O, et al. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 2000 ; 80 : 953-978.

- 6) Nambu A. Globus pallidus internal segment. GABA and the Basal Ganglia : From Molecules to Systems. *Prog Brain Res* 2007 ; 160 : 135-150.
- 7) Mink JW. The basal ganglia : Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996 ; 50 : 381-425.
- 8) Nambu A. A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2005 ; 252 (Suppl 4) : 1-4.
- 9) Nambu A, et al. Reduced pallidal output causes dystonia. *Front Syst Neurosci* 2011 ; 5 : 89.
- 10) Lozano AM, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease : Disrupting the disruption. *Lancet Neurol* 2002 ; 1 : 225-231.
- 11) Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2008 ; 18 : 595-604.
- 12) Chiken S, Nambu A. High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J Neurosci* 2013 ; 33 : 2268-2280.

Further reading

最近の脳基底核研究についてまとめた総説集をあげる.

- Bevan MD (editor). Function and Dysfunction of the Basal Ganglia. *Neuroscience* 2011 ; 198.
- Steiner H, Tseng KY (editors). Handbook of Basal Ganglia Structure and Function. London : Academic Press ; 2010.