

解説

ジストニアの診断と治療・病態

宮本 亮介¹⁾

Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology of Dystonia

Ryosuke Miyamoto¹⁾

【抄録】 ジストニアは「パターンのある身体のねじれ」と「動作特異性」を特徴とする運動異常症であり、局所性から全身性まで多彩な臨床像を呈する。本稿では講演を基に、ジストニア診療における診断の要点、標準的治療（内服・ボツリヌス注射・機能外科）および遺伝学的知見に基づく病態仮説を整理する。

[Abstract] Dystonia is a movement disorder characterized by patterned twisting movements and task specificity. This manuscript restructures a lecture, summarizing diagnostic pearls, standard treatments (oral medications, botulinum toxin injections, and functional neurosurgery such as deep brain stimulation), and pathophysiological insights from genetics.

Key Words : ジストニア, 診断, 動作特異性, ボツリヌス療法, 深部脳刺激術;

Dystonia, Diagnosis, Task-specificity, Botulinum toxin, Deep brain stimulation

1) 徳島大学病院/脳神経内科

1, はじめに

ジストニアは、持続性または間欠性の筋収縮により、異常でしばしば反復する運動や姿勢を呈する運動異常症であり、運動は典型的に「パターン化された (patterned)」 「ねじれ (twisting)」を伴い、随意運動で誘発・増悪し、オーバーフロー (overflow muscle activation) を伴う¹。治療の軸として内服、ボツリヌス注射、機能外科 (GPi-DBS 等) がある。

一方で、振戦・ミオクローヌス・舞踏運動などの不随意運動と鑑別が必要であり、診断は現象学 (phenomenology) に立脚する。加えて、遺伝学的研究はジストニアの病態解明を大きく進めている。また、Japan Dystonia Consortium (JDC) のデータは、臨床像から検査適応を層別化する実装可能な枠組みを示している。

1.1 不随意運動の診察とジストニアを疑うポイント：

不随意運動の診察では、①動きが速いか遅いか、②身体のどの部位に生じるか、をまず整理する。振戦は律動的で反復する一方、ミオクローヌスは突発的で極めて短時間の“jerky movement”、舞踏運動は不規則・ランダムで流れるような動き、アテトーゼはゆっくりしたねじれる動き、バリズムは激しい投げ出すような近位部主体の動き、チックは突発的で速く反復するが非律動的である。

ジストニアは、身体のねじれや異常肢位が“パターン”として再現され、感覚トリック (sensory trick) や動作特異性が診断の手がかりとなる。

2, 対象と方法

本稿は、2025年11月30日に開催された講演『ジストニアの診断と治療・病態』の要約である。

3, 倫理的配慮

遺伝学的検査は、徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施された。

4, 結果

4.1 臨床診断の整理：

ジストニア診療でまず確認すべき事項は、(1) 罹患部位 (顔面、頸部、体幹、上肢、下肢)、(2) 局所性か全身性か、(3) 動作特異性の有無、(4) 発作性 (paroxysmal) かどうか、(5) ドパミン遮断薬の内服歴 (遅発性ジストニアの可能性)、(6) 合併する不随意運動や神経症状の有無、の6点である。これらは原因検索 (遺伝性・後天性・機能性等) と治療選択に直結する。

頸部ジストニアでは感覚トリックにより姿勢が一過性に改善し得る。書痙をはじめとする局所性・動作特異性ジストニアでは、特定の課題 (書字、楽器演奏、タイピング等) で症状が誘発され、他の動作 (例：箸操作) では保たれる場合がある。発作性運動誘発性ジスキネジア (paroxysmal kinesigenic dyskinesia: PKD) では運動開始直後にジストニアが出現する。

4.2 治療選択とアウトカムの要点：

治療の柱は、(1) 内服治療、(2) ボツリヌス療法、(3) 機能外科手術 (淡蒼球内節への深部脳刺激 (GPi-DBS) など) である²。

局所性ジストニア（眼瞼痙攣、痙性斜頸、書痙など）ではボツリヌス療法が中心となり、全身性や重症例、また内科的治療に抵抗する例では機能外科手術が治療選択肢となる。なお、ジストニア重積など、緊急性の高い病態では迅速な集学的対応が必要である。

さらに、発症年齢(<20 歳)、分布(全身性)、関連症候(複合性)を各 1 点として合算する遺伝学的検査用スコアリングが開発され、総スコア 2 点以上で P/LP 同定率が 25.6–34.3%と上昇し、エクソーム解析を強く推奨する枠組みとなった (AUC=0.81)。

4.2.1 Japan Dystonia Consortium データの要約：

JDC のエクソーム解析コホート (N=789) では、11.0% (87/789) で病的 (Pathogenic) /病的疑い (Likely Pathogenic) (P/LP) バリエーションが同定された。内訳は、P/LP バリエーション単独 80 例、P/LP+VUS 6 例、P/LP+P/LP 1 例であった。また、発症年齢 <20 歳 (24%)、全身性 (23%)、複合性 (23%) で検出率が高く、発症年齢 ≥20 歳 (3%)、局所性 (4%)、孤立性 (8%) では低かった。

4.3 病態理解：遺伝子機能の収束と線条体コンパートメント仮説

遺伝性ジストニアの責任遺伝子は多岐にわたるが、核膜孔複合体 (NPC) 異常 (*TOR1A*, *NUP54*)、被殻の Ca シグナル異常 (*HPCA*, *ANO3*, *KCTD17* 等)、ドーパミンシグナル異常 (*GCHI*, *TH*, *GNAL* 等)、統合ストレス応答障害 (*PRKRA*, *EIF2AK2*)、シナプス前アクティブゾーン障害 (*PNKD*, *TSPOAPI*) など、いくつかの経路に“収束 (converge)”し得る。(図 1)

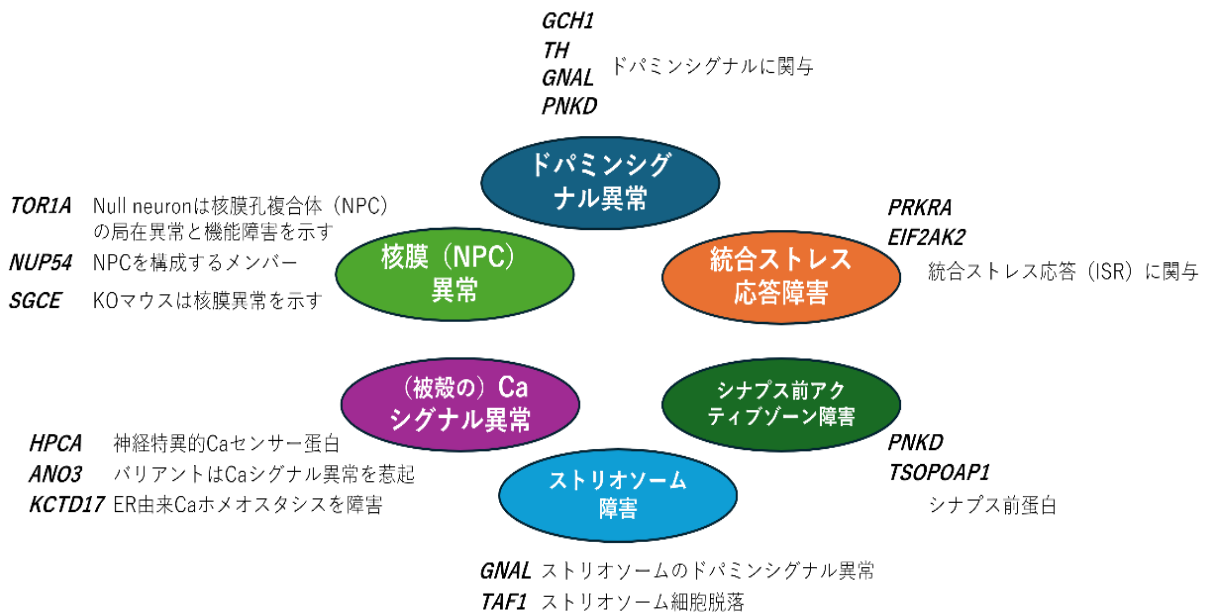


図 1. 遺伝性ジストニアの責任遺伝子とその機能

遺伝性ジストニアの責任遺伝子の機能は多岐にわたるが、知見の蓄積とともに、いくつかの経路に収束することが明らかとなってきている。

線条体はストリオソーム (striosome) とマトリックス (matrix) のコンパートメント構造を持ち、ストリオソームは黒質ドパミン産生細胞へ抑制性出力を投射して線条体ドパミンレベルを規定し、さらに皮質入力を選定してマトリックス出力を規定するとされる。この枠組みでは、マトリックスが運動の“スケージング (promotion)”を、ストリオソームが運動の“フォーカシング (selection)”を担う、という機能分担が議論されている。また、X連鎖ジストニア・パーキンソニズム (DYT3) ではストリオソーム細胞脱落がジストニアと関連する所見が提示され、ストリオソーム-マトリックス不均衡が病態に関与する仮説を支持する。

5, 考 察

本稿では、ジストニア診療における現象学的診断の重要性と、遺伝学的知見の進展が臨床実装に与える影響について整理した。ジストニアは多様な不随意運動の中に位置するが、「パターン化されたねじれ」「動作特異性」「感覚トリック」といった特徴的所見を捉えることで、他の運動異常症との鑑別が可能となる。すなわち、診断の出発点はいくまで臨床現象の精緻な観察にある。

一方で、JDC コホートに示されたように、若年発症、全身性、複合性といった臨床的特徴は、病的／病的疑い (P/LP) バリエーション同定率と強く関連していた。これは、臨床像が単なる表現型ではなく、分子基盤を反映する重要な情報であることを示唆する。スコアリングシステムは、臨床情報に基づいて適切に層別化する実装可能な枠組みとして意義がある。

さらに、責任遺伝子の機能が核膜孔複合体、Ca シグナル、ドパミンシグナル、統合ストレス応答、シナプス前機構など複数の経路に収束することは、ジストニアが単一経路の異常ではなく、線条体回路の機能的不均衡として理解されるべき疾患であることを支持する。とりわけストリオソーム-マトリックスコンパートメントの不均衡仮説は、ドパミン動態と運動選択機構の異常を統合的に説明し得る概念的枠組みであり、今後の病態研究および治療戦略構築に重要な視点を提供する。

6, 結 論

ジストニアは症状からの診断を行い、特にパターンのあるねじれ、動作特異性、感覚トリックは重要な臨床所見である。

遺伝性ジストニアの研究は、病態仮説 (ストリオソーム-マトリックス不均衡など) を具体化し、臨床では検査適応の層別化を可能にする。

謝 辞

Japan Dystonia Consortium にご協力いただいた患者さん、先生方に深謝申し上げます。

参考文献

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863-873.

2. 日本神経学会 (監) /ジストニア診療ガイドライン作成委員会 (編). ジストニア診療ガイドライン 2018.