

200918004A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

筋過緊張に対するmuscle afferent block治療に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 梶 龍兒

平成 22 (2010) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業
筋過緊張に対する muscle afferent block 治療に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 梶 龍児

平成22(2010)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
ジストニアの治療の確立・治療指針策定のための調査に関する研究	1
梶龍児	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	3
III. 研究成果の刊行物・別刷	4

筋過緊張に対する muscle afferent block 治療に関する研究

研究代表者 梶 龍児 徳島大学医学部・歯学部附属病院教授

研究要旨

MABまたはmuscle afferent block(筋感覚神経ブロック)法は低濃度の局所麻酔薬を筋注し筋紡錘内の γ 運動線維を選択的にブロックすることにより筋紡錘からのグループIa感覚線維の活動を抑制し、筋緊張を軽減することを目的とする治療法である。本研究ではMAB法の安全性と効果についての検討を行う。

梶龍児

徳島大学医学部・歯学部附属病院教授

A. 研究目的

痙縮やジストニアなどの筋の過緊張を主体とする病態で歩行や日常生活動作の障害に悩む患者は多い。これに対して、従来はボツリヌス毒素製剤の筋注が用いられてきたが高価である。Muscle afferent block(MAB)は1995年に申請者らが開発した治療法であるが、ボツリヌス毒素製剤が購入できない開発途上国で実際に用いられている。本研究の目的は、1. 痙性斜頸患者においてボツリヌス毒素製剤(BOTOX)とMAB法とのオープン比較試験を行い、2. ボツリヌス治療の適応にならない舌ジストニアにおいてその有効性・安全性を検討し、3. ラット後肢において安全性を確認し、4. 脳卒中後遺症の痙縮に対する安全性を確認することである。

B. 研究方法

MAB法として1筋につき10～20ccの0.5%リドカインを、筋過緊張を来す2～4筋に注射した。痙性斜頸37名(M27, age 21-81)において本法に関する十分な説明と同意を得た後、MAB法12名、低用量(120単位)BOTOX治療群11名、高用量(240単位)BOTOX治療群14名に無作為割り付けを行った。MAB法は毎週1回計4回、

BOTOXは1回の投与とし、開始後8週間臨床的重症度をTsui変法で評価した。舌ジストニア患者15名において前項と同じ手技でMAB法を舌筋に下顎下からのアプローチで10～15cc筋注し、月に1-2回の投与を行った。ラット50匹について後肢にMAB筋注1mlを行い反対側にはコントロールとして生食を1ml筋注した。注射1、7、28日後に筋組織の損傷の程度を、コントロール側と比較検討した。また、同意を得た数名の脳卒中後の痙縮患者に前項と同様にMAB法を施行し臨床的な安全性を確認した。

(倫理面への配慮)

これらは徳島大学の倫理委員会の了承を得て行われた。

C. 研究結果

MABまたはmuscle afferent block(筋感覚神経ブロック)法は低濃度の局所麻酔薬を筋注し筋紡錘内の γ 運動線維を選択的にブロックすることにより筋紡錘からのグループIa感覚線維の活動を抑制し、筋緊張を軽減することを目的とする治療法である。従来、同じ目的で用いられてきたボツリヌス毒素製剤の筋注が痙縮などの脳卒中後遺症や斜頸や眼瞼痙攣以外のジストニアには保険適応になっておらず、高度先進医療ではこれらの疾患に対してMAB法が用いられてきた。本研究では

MABとボツリヌス治療を比較した。さらに一般的に用いられるためにはこの比較試験を行い、安全性や有効性を確立するためさらに例数を増やして臨床試験を行った。本研究では、これらの臨床研究を行い、ラットを用いた筋の組織学的な検討により、動物実験においても安全性を確認した。

本年度では、さらに例数を増やして検討した。このうちで重篤な有害事象は見られなかった。多数の注射回数を要したものの、効果は少量（100単位）のボツリヌス毒素製剤の単回投与に匹敵した。小数例ながら、脳梗塞後遺症の痙縮に対しMAB法を行い、臨床的に有害事象は認められなかった。

D. 考察、結論

MAB法の安全性は高く、特に警告を発する必要はないと考えられる。

E. 健康危険情報

特に無し

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 梶龍児, 大澤美貴雄, 柳澤信夫, TWSTRS 評価者間信頼性検討会: 痙性斜頸患者におけるToronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale(TWSTRS)の評価者間信頼性の検討 BRAIN and NERVE61巻1号Page65-71(2009)

2) 佐光亘, 島津秀紀, 村瀬永子, 松崎和仁, 西田善彦, 永廣信治, 梶龍児, 後藤恵: ジストニアに対する各治療法の位置づけ 自験例に基づく保存的治療法の検討 機能的脳神経外科48巻1号 Page40-41 (2009)

3) R. Kaji, W. Sako, K. Sato, S. Gotō: Molecular dissection of dystonia Journal of the Neurological Sciences 285:S41 (2009)

2. 学会発表

1) Kaji R. Pathophysiology of dystonia. 2009 Spring KMDS Sympo Seoul Korea April 11, 2009

2) Kaji R. Kawabata Y, Nodera H, Bostock H. Therapeutic approach to spasticity: an update 2009 Asian and Oceanian Congress on Clinical Neurophysiology, Seoul Korea April 15-18, 2009

3) 職業性ジストニア—上肢末梢神経障害との鑑別を含めて 第20回日本末梢神経学会

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
梶龍児, 大澤美貴雄, 柳澤信夫, TWSTRS評価者間信頼性検討会	TWSTRS評価者間信頼性検討会: 痙性斜頸患者におけるToronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale(TWSTRS)の評価者間信頼性の検討	BRAIN and NERVE	61巻1号	65-71	2009
佐光亘, 島津秀紀, 村瀬永子, 松崎和仁, 西田善彦, 永廣信治, 梶龍児, 後藤恵	ジストニアに対する各治療法の位置づけ 自験例に基づく保存的治療法の検討	機能的脳神経外科	48巻1号	40-41	2009
R. Kaji, W. Sakamoto, K. Sato, S. Goto.	Molecular dissection of dystonia	Journal of the Neurological Sciences	285	S41	2009

原 著
Original Article

痙性斜頸患者における Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) の評価者間信頼性の検討

梶 龍 児¹⁾ 大 澤 美貴雄²⁾ 柳 澤 信 夫³⁾
TWSTRS 評価者間信頼性検討会⁴⁾

Inter-rater Reliability while Using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) in Patients with Cervical Dystonia

Ryuji Kaji¹⁾, Mikio Osawa²⁾, Nobuo Yanagisawa³⁾

Abstract

We examined the inter-rater reliability for the evaluation of patients with cervical dystonia by using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (translated into Japanese). The TWSTRS is a rating scale that assesses patients with cervical dystonia by grading their symptoms on a subscale of severity, disability, and pain. This study used TWSTRS-severity scores to examine the inter-rater reliability among 27 evaluators (neurologists) by using videotaped images of 2 patients.

Along with the total-severity score on the TWSTRS, the intra-class correlation (ICC) and the lower limit of the 95% confidence interval were calculated as indices of inter-rater reliability. A high ICC of 0.745 was obtained. The ICC obtained from another study conducted outside Japan was 0.763, which is almost equivalent to the result of our study. Thus, the TWSTRS has a favorable inter-rater reliability which suggests that this scale was sufficiently reliable to be used as an accurate and easily available rating tool during the treatment of cervical dystonia.

(Received: December 19, 2006, Accepted: September 29, 2008)

Key words : TWSTRS, cervical dystonia, ICC, inter-rater reliability

はじめに；研究目的と背景

痙性斜頸は、頸部筋の不随意的な収縮により引き起こされる頭頸部の不随意運動あるいは異常姿勢のことをいう。有病率は、日本では10万人あたり2.85人¹⁾、米国では10万人あたり9人²⁾あるいは30人³⁾との報告があ

り、日本よりも頻度は高い。診断基準は「頭頸部の筋緊張異常により頭位の異常を生じる病態」と定義され、日本においては欧米の定義が翻訳されて使用されている。また、治療の第一選択は世界的にボツリヌス毒素療法⁴⁻⁶⁾とされていることから、日本と欧米で医療環境に大きな違いはないと考えられる。

痙性斜頸に対する有効な治療薬を開発するために客観

1) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学分野 [〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15] Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan

2) 東京女子医科大学病院神経内科 Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University

3) 関東労災病院 Kanto Rosai Hospital

4) 参加施設および医師名を本文末に掲載

Table 1 Items of TWSTRS -severity Scale

A 1. 回旋 (右旋および左旋)	B. 偏倚持続
A 2. 側屈	C. 感覚トリック
A 3. a) 前屈またはb) 後屈	D. 肩挙上または肩の前方偏倚
A 4. 側方偏倚	E. 自動運動域
A 5. 前後偏倚	F. 頭位を正常に維持できる時間

的な評価尺度を用いることが重要になっている。痙性斜頸治療の評価尺度として、海外では Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)⁷⁾が治療効果の評価に用いられている。一般に、海外で作成された評価尺度を本邦で使用する場合、日本語への正確な翻訳が必須となるが、原著の意味を忠実に再現する訳語を当てはめることはしばしば困難である。したがって、使用する評価尺度によっては、例えば地域特有の質問などが含まれる場合には、事前にその日本語版の信頼性や妥当性を評価しておくことが重要である。

TWSTRS⁷⁾は1994年に Consli と Lang によって開発された評価尺度であり、重症度、機能障害度および疼痛度を評価する3つの下位尺度から構成されている。このうち重症度スケールにおける信頼性および妥当性が報告されている。重症度スケールは本尺度の主要な構成要素であり、頭位偏倚の角度や偏倚の持続時間を評価するために用いられる。すなわち海外や日本とで共通した概念である「角度」や「時間」を評価の基準としているため、測定者間における評価の不一致などは少ないと考えられる。しかしながら、本邦では本尺度の使用経験がないためこれを裏付ける十分なデータは得られていない。そこで、米国において詳細な評価者訓練マニュアルが提示されている TWSTRS-重症度スケールについて、本邦における評価者間一致性を検討した。

1. 研究方法

1. 評価対象とした映像

トレーニングに使用するビデオテープは、TWSTRSの開発者が企画し、4名の運動障害の専門家が、Athena Neurosciences (現エラン社) から教育助成金を受けて共同で制作したものである。収録されたトレーニング用の患者映像例は、上記専門家のうち3名が、20例の痙性斜頸患者のビデオ映像例について独立に評価し、少なくとも3名中2名の評価者のスコアが一致し、残り1名のスコアが他の2名のスコアから1ポイントしかずれていなかった患者例を用いている。

評価者間信頼性検討に使用する2名の患者映像例は、

上述の映像例とともに、評価者トレーニング用に作成された TWSTRS ビデオテーププロトコルを用いて収録されたものである。

なお、本ビデオテープの日本語版は、科学技術翻訳専門の訳者によって原著から翻訳され、痙性斜頸の治療に精通した神経内科医によって訳語がチェックされた。また、この日本語版は TWSTRS を知らない第三者 (上記とは別の科学技術翻訳専門の訳者および日本の神経内科医) によって再度英語に逆翻訳されたうえで、米国の専門家によって原著との表現や内容が異なっていないことを確認している。

2. 評価尺度

TWSTRS は重症度、機能障害度および疼痛度を評価する3つの下位尺度から構成されるスケールである。このうち、TWSTRS-重症度スケールでは頸部の運動機能を評価するもので、Table 1 に評価合計10項目を示した。TWSTRS-重症度スケールはA. 最大偏倚、B. 偏倚持続、C. 感覚トリックの効果、D. 肩挙上または肩の前方偏倚、E. 自動運動域、F. 頭位を正常に持続できる時間の評価項目、合計10項目 (A. 最大偏倚のみ5項目) で構成され、最大スコアは35点となる。また、Table 2 に TWSTRS-重症度スケール⁷⁾の評価項目を示した。

3. 評価方法

2002年7月13日および2003年1月15日の2回に分けて、TWSTRS 評価者間信頼性検討会を実施した。この検討会には異なる施設の神経内科医合計27名が参加した。この27名は3グループ (グループ1: 10名、グループ2: 10名、グループ3: 7名) より構成されている。

評価者はまず、トレーニング用映像およびエラン社が米国でトレーニングを実施した際に使用したトレーニング用マニュアルを用い、評価項目に関して評価者間の評価基準の標準化を行った。その後、患者映像例を見ながら TWSTRS-重症度スケールスコア記録用紙に評価を記載した。患者映像は1人分が15分間で、画像を見ながらA～Fを評価した。ビデオ画像はAから順番にFま

Table 2 TWSTRS -severity Scale

A. 最大偏倚 (異常運動に抵抗しない状態における最大偏倚運動を評価する。検査は患者の注意をそらすような、あるいは症状を増強させるような手段を用いてもよい。偏倚角度が2つのスコアの中間にある場合には、高スコアのほうを選ぶ。) 1. 回旋 (右旋, 左旋) 0 : なし 1 : ごく軽度 (可動域の 1/4 未満 ; 1~22°) 2 : 軽度 (可動域の 1/4~1/2 ; 23~45°) 3 : 中等度 (可動域の 1/2~3/4 ; 46~67°) 4 : 高度 (可動域の 3/4 より大) ; 68~90°) 2. 側屈 (右屈, 左屈 ; 肩挙上は除外) 0 : なし 1 : 軽度 (1~15°) 2 : 中等度 (16~35°) 3 : 高度 (36°より大) 3. a) 前屈 (a または b の一方を評価) 0 : なし 1 : 軽度の下顎偏倚 2 : 中等度の下顎偏倚 (可動域の約 1/2) 3 : 高度の下顎偏倚 (下顎が胸に付くか、これに準じる) 3. b) 後屈 (a または b の一方を評価) 0 : なし 1 : 軽度 (頭頂は後方を, 下顎は上方へ偏倚) 2 : 中等度 (可動域の約 1/2) 3 : 高度 (可動域の限界に近い偏倚) 4. 側方偏倚 (右方, 左方) 0 : なし 1 : あり 5. 前後偏倚 (前方, 後方) 0 : なし 1 : あり	B. 偏倚持続 (最大偏倚 [患者に指示して最大偏倚を取らせた際の所見は除外する] を評価した後、標準的な検査の過程における総括的なスコアを決定する。合計スコア算出の際には、本項目のスコアを2倍する。) <table border="1"> <thead> <tr> <th>出現頻度 (持続性)</th><th>最大偏倚を呈する割合</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 : なし</td><td></td></tr> <tr> <td>1 : 検査時間の 25% 未満</td><td>最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する</td></tr> <tr> <td>2 : 検査時間の 25% 未満 検査時間の 25~50%</td><td>最大偏倚が持続することが多い 最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する</td></tr> <tr> <td>3 : 検査時間の 25~50% 検査時間の 50~75%</td><td>最大偏倚が持続することが多い 最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する</td></tr> <tr> <td>4 : 検査時間の 50~75% 検査時間の 75% より大</td><td>最大偏倚が持続することが多い 最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する</td></tr> <tr> <td>5 : 検査時間の 75% より大</td><td>最大偏倚が持続することが多い</td></tr> </tbody> </table> C. 感覚トリックの効果 0 : 一種以上のトリックによって症状が完全に消失する 1 : トリックによって症状が軽快する 2 : トリックの影響は (ほとんど) ない D. 肩挙上または肩の前方偏倚 0 : なし 1 : 軽度 (可動域の 1/3 未満) 2 : 中等度 (可動域の 1/3~2/3) で持続的 (観察時間の 75% より大) または重度 (可動域の 2/3 より大) で間欠性 3 : 高度で持続性 E. 自動運動域 (多方向の運動制限を有する場合には、制限が最も強い方向で評価する) 0 : 偏倚の反対方向へ完全に動かせる 1 : 正中線を越えるが、可動域制限がある 2 : 正中線を越えることが困難 3 : 正中線に達しない 4 : 偏倚姿勢で (ほぼ) 固定 F. 頭位を正常に持続できる時間 (60 秒以内、2 回の平均をとる) 0 : 60 秒より大 1 : 46~60 秒 2 : 31~45 秒 3 : 16~30 秒 4 : 15 秒より小	出現頻度 (持続性)	最大偏倚を呈する割合	0 : なし		1 : 検査時間の 25% 未満	最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する	2 : 検査時間の 25% 未満 検査時間の 25~50%	最大偏倚が持続することが多い 最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する	3 : 検査時間の 25~50% 検査時間の 50~75%	最大偏倚が持続することが多い 最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する	4 : 検査時間の 50~75% 検査時間の 75% より大	最大偏倚が持続することが多い 最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する	5 : 検査時間の 75% より大	最大偏倚が持続することが多い
出現頻度 (持続性)	最大偏倚を呈する割合														
0 : なし															
1 : 検査時間の 25% 未満	最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する														
2 : 検査時間の 25% 未満 検査時間の 25~50%	最大偏倚が持続することが多い 最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する														
3 : 検査時間の 25~50% 検査時間の 50~75%	最大偏倚が持続することが多い 最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する														
4 : 検査時間の 50~75% 検査時間の 75% より大	最大偏倚が持続することが多い 最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する														
5 : 検査時間の 75% より大	最大偏倚が持続することが多い														

* Quoted from refarence.⁷⁾

でを評価する構成ではなく、画像が流れる 15 分間全体ですべての項目を評価した。また、B の「偏倚の持続」に関しては、映像が流れている全時間から、C の「感覚トリック」、E の「自動運動域」および F の「頭位を正常に

維持できる時間」の時間を除いて評価した。

グループごとに 2 名の患者映像例を約 5 分の間隔をあけて順番に評価した。なお、評価順序による評価の偏りを防止するため、グループ 1 とグループ 3 は患者映像 1、

Table 3 Scores and summary statistics of TWSTRS-severity Scale (patient 1)

	A						B	C	D	E	F	Total
	A 1	A 2	A 3	A 4	A 5	Total of A 0-12	0-10	0-2	0-3	0-4	0-4	0-35
Numbers of rater	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Mean	0.9	0.7	1.6	0.4	0.9	4.5	7.6	1.1	1.1	0.6	2.9	17.8
Standard deviation	0.6	0.5	0.5	0.5	0.3	1.3	1.2	0.3	0.5	0.5	0.9	2.0
Maximum	2	2	2	1	1	7	10	2	2	1	4	21
Minimum	0	0	1	0	0	3	6	1	0	0	0	12
Reference (Mean of 3 raters)	1	1	2	0	1	5	8	1	1	1	3	18

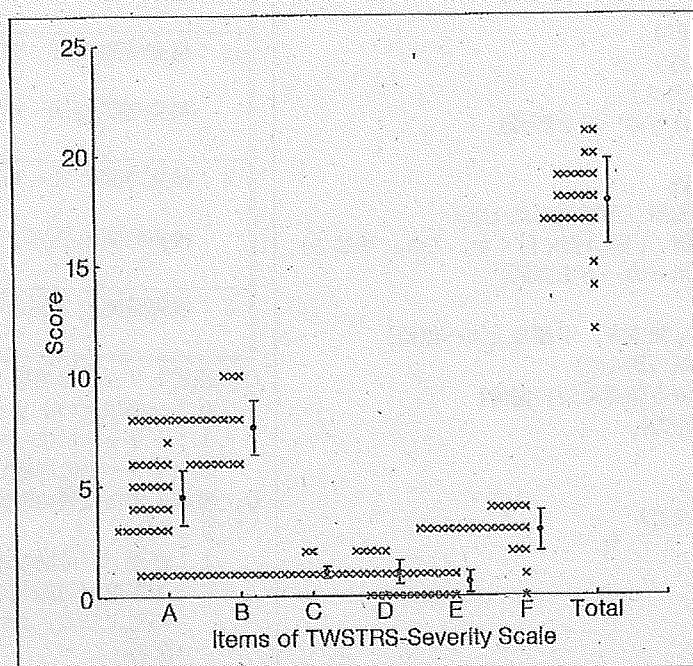


Fig. 1 Scores of each rater and summary statistics of the TWSTRS-severity Scale (patient 1)

患者映像 2 の順に評価し、グループ 2 は患者映像 2、患者映像 1 の順に評価した。なお、2002 年 7 月 13 日にはグループ 1 とグループ 2 が、2003 年 1 月 15 日にはグループ 3 が検討会に参加した。

評価者はグループ別に遮蔽された場所で評価を行った。さらにグループ内の評価者はそれぞれ独立して評価していることを確認した。試験の管理者はビデオ終了後、すべての評価者が評価を終えたことを確認し、記載不備あるいは記載内容が不明瞭な箇所がないことを評価者とともに確認したうえで、スコア記録用紙を回収した。

4. 解析方法

解析はエーザイ株式会社において、統計解析ソフト

SAS for windows (release 6.12 以上) を用いて実施した。解析は記述統計を用いた推定を中心に行った。

解析項目に対して、Fleiss の級内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficient: ICC)⁹⁾ を算出した。さらに、級内相関係数の 95% 信頼区間の下限を算出した。

II. 結 果

I. 解析対象集団

信頼性試験に参加した評価者は合計で 27 名であり、これらの評価者により TWSTRS-重症度スケールは 2 映像とも全項目が判定された。これら 2 映像分の全評価項目を解析に用いた。

Table 4 Scores and summary statistics of TWSTRS-severity Scale (patient 2)

	A						B	C	D	E	F	Total
	A 1	A 2	A 3	A 4	A 5	Total of A 0-12	0-10	0-2	0-3	0-4	0-4	0-35
Numbers of rater	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Mean	3.7	1.7	1.0	0.1	0.2	6.6	9.3	1.1	0.9	2.5	3.5	24.0
Standard deviation	0.5	0.7	0.8	0.3	0.4	1.6	1.0	0.4	0.6	0.8	1.3	3.0
Maximum	4	3	2	1	1	9	10	2	2	4	4	30
Minimum	3	0	0	0	0	4	8	0	0	1	0	18
Reference (Mean of 3 raters)	4	2	2	0	0	8	8	1	1	3	4	25

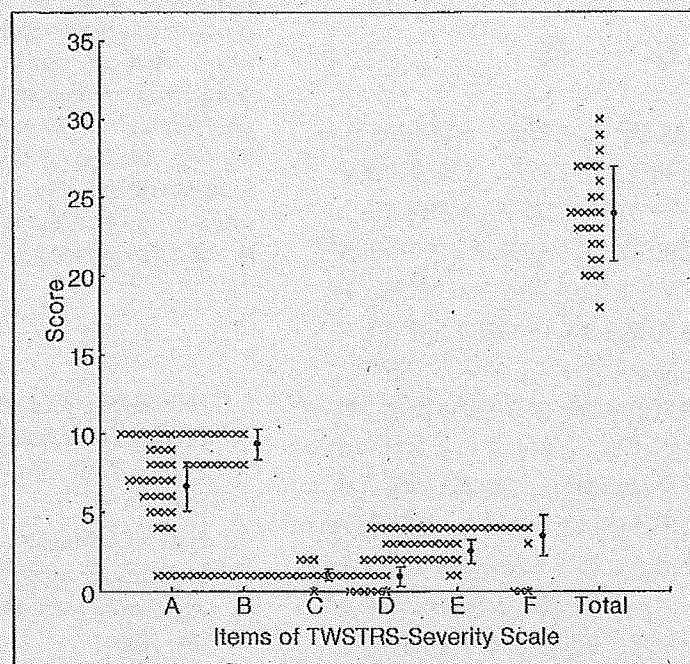


Fig. 2 Score of each rater and summary statistics of the TWSTRS-severity Scale (patient 2)

2. 要約統計量の算出

TWSTRS-重症度スケールのスコアを、患者映像別に、Table 3, 4 および Fig. 1, 2 に示した。また、図表には、項目別スコアおよび合計スコアの要約統計量(評価者数, 平均値, 標準偏差, 最大値, 最小値)も図示し、さらにエラン社から提供された「正解」も参考として示した。

患者映像1の要約統計量を Table 3 および Fig. 1 に示した。その結果、27 人の評価者における TWSTRS-重症度スコアの合計点の平均値は 17.8 点であり、エラン社から提供された「正解」の 18 点とほぼ等しい数値であった。また、A~F の項目ごとの平均値も、エラン社の「正解」とほぼ一致した。

患者映像2の要約統計量を Table 4 および Fig. 2 に示

した。患者映像2における TWSTRS-重症度スコアの合計点の平均値は 24.0 点であり、エラン社から提供された「正解」の 25 点とほぼ等しい数値であった。また、A~F の項目ごとの平均値は、患者映像1ほどではないものの、エラン社の「正解」と近い数値であった。

3. 評価者間信頼性の検討

TWSTRS-重症度スケールの合計点を用いて、評価者間信頼性の指標として級内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficient: ICC) とその 95% 信頼区間の下限を算出し、Table 5 に示した。なお、エラン社が実施した信頼性試験 (評価者数: 3 人, 患者映像数: 10 名) の結果も、参考として示した。その結果、ICC=0.745 (95% 信

Table 5 Intraclass correlation coefficient of TWSTRS-severity Score

	Intraclass Correlation Coefficient (ICC)	The lower limit of 95% confidence interval
Results of this study	0.745	0.414
Reference	0.763	0.534

信頼区間の下限：0.414)となり、エラン社が外国で実施した信頼性試験のICC=0.763とほぼ同様な値であった。

III. 考 察

痙性斜頸の多様な症候を統一して評価する目的で、いくつかの評価スケールが発表されている。従来多く用いられたのは Tsui 評価スケール^{9,10)}であり、わが国でも A 型ボツリヌス毒素の治験の際、これを改良した Tsui 変法スケールが用いられた^{11,12)}。Tsui 変法スケールは、回旋と前後屈を4段階から5段階とし、体軸の偏倚として側彎も加えられている。しかしながら、これらの評価では痛みなど、しばしば患者の主訴となる症状が評価されないため疾患の重症度を必ずしも反映しているとはいえない。また、患者によっては偏倚として回旋、側屈、前後屈以外に、側方偏倚や前後偏倚といったより複雑な斜頸姿勢を有する場合もある。このような背景のもと、最近の臨床研究ではむしろ、より詳細な評価法である TWSTRS が推奨されている。今回はこの TWSTRS について評価者間信頼性を検討した。

TWSTRS 評価者間信頼性は、27名の日本人評価者を対象にエラン社が米国で作成した TWSTRS-重症度スケールトレーニングビデオを用いて、本評価のトレーニングおよび評価基準の統一化を行ったうえで実施し、評価者間信頼性の指標としては一般的によく用いられる ICC⁸⁾を用いた。ICC は、評価者間の評価の一致性が高い場合には1に近い値をとり、一致性が低くなるにしたがい0に近づく係数である。今回の検討結果、ICC=0.745 (95%信頼区間の下限：0.414)となり、エラン社が外国で実施した信頼性試験のICC=0.763とほぼ同様な値であった。また、Conski ら⁷⁾が実施した TWSTRS の信頼性試験は、3名の評価者が26名の患者を評価して行われたが、その結果はICC=0.79であり、substantial (ICC=0.6-0.8) であるとしている。

以上より、日本においても TWSTRS の十分な評価者間の信頼性が確認できたと考えられた。また、TWSTRS

合計スコアおよび下位項目の平均値がエラン社の基準値と類似していることから、日本と米国の評価の均一性も確認された。

【付記】

TWSTRS 評価者間信頼性検討会参加施設および医師名(順不同、敬称略、所属名は2002年7月試験実施当時)

北海道大学医学部附属病院リハビリテーション科 中馬孝容、東京大学医学部附属病院神経内科 宇川義一・寺尾安生、東京女子医科大学病院神経内科 大澤美貴雄・村松美由起、東邦大学医学部附属大橋病院臨床検査医学研究室 高宮清之、北里大学東病院神経内科 萩野 裕・梁 正淵、聖マリアンナ医科大学病院神経内科 堀内正浩、信州大学医学部附属病院内科 橋本隆男、寺本神経内科クリニック 寺本 純、武田総合病院神経内科 松本真一・岩橋幸子、奈良県立医科大学附属病院神経内科 田丸 司、近畿大学医学部堺病院神経内科 中村雄作・三浦浩介、関西医科大学附属病院神経内科 伊藤 恒、徳島大学医学部附属病院内科 坂本 崇、産業医科大学病院神経内科 玉川 聡、鹿児島大学医学部附属病院神経内科 有村公良、弘前大学医学部附属病院神経内科 馬場正之・神成一哉・前田哲也・村上千恵子・大和 博・木村珠喜・新井 陽

文 献

- 1) Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, Takahashi K: Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan. *Mov Disord* 10: 440-443, 1995
- 2) Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ: Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 3: 188-194, 1988
- 3) National Spasmodic Torticollis Association HP: <http://www.torticollis.org/>
- 4) Birner P, Schnider P, Wissel J, Muller J, Auff E: Comparison of various treatments for spasmodic torticollis. Subjective rating of effectiveness by patients. *Mov Disord* 13 Suppl 2: 227, 1998
- 5) Braun V, Richter HP: Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: 13-year experience with 155 patients. *J Neurosurg* 97: 207-212, 2002
- 6) Magar R, Marchetti A, Lau H, Davis T, Brashear A, Watts MW: Treatment of algorithm for cervical dystonia. *Mov Disord* 15 Suppl 3: 150-151, 2000
- 7) Conski ES, Lang AE: Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In *Therapy with Botulinum Toxin*. Jankovic J, Hallett M (Eds), Marcel Dekker, New York, 1994, pp211-237
- 8) Fleiss JL: *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. John Wiley & Sons, New York, 1986, pp26-28
- 9) Tsui JKC, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Caine DB: A pilot study on the use of botulinum toxin

- in spasmodic torticollis. Can J Neurol Sci 12: 314-316, 1985
- 10) Tsui JKC, Eisen A, Stoessi AJ, Caine S, Caine DB: Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Lancet ii: 245-247, 1986
- 11) 目崎高広, 梶 龍兒, 木村 淳, 納 光弘, 水野美邦, 他: A型ボツリヌス毒素製剤 AGN191622 の痙性斜頸および顔面痙攣に対する有効性の検討 (第II相多施設共同試験). 脳神経 47: 749-754, 1995
- 12) 目崎高広, 梶 龍兒, 木村 淳, 萬年 徹: A型ボツリヌス毒素製剤 AGN191622 の痙性斜頸に対する用量反応関係の検討 (第II相試験). 脳神経 47: 857-862, 1995

両側 Gpi-DBS が有効であった頭頸部ジストニア (Meige 症候群) の 1 例

狩野 忠滋¹ / 大平 貴之¹ / 小林 正人² / 平賀 健司³ / 秋山 武紀³
折居 麻綾¹ / 秋山 武和¹ / 市村 真也¹ / 河瀬 斌¹

Pallidal deep brain stimulation as a treatment of cranio-cervical dystonia (Meige syndrome): a case report

Tadashige Kano¹ / Takayuki Ohira¹ / Masahito Kobayashi² / Kenji Hiraga³ / Takenori Akiyama³
Maaya Orii¹ / Takekazu Akiyama¹ / Shinya Ichimura¹ / Takeshi Kawase¹

Abstract: *Objective;* Bilateral deep brain stimulation (DBS) for globus pallidus internus (Gpi) has been an established treatment for primary generalized dystonia. There have been however, only a few reported cases with Meige syndrome treated by Gpi-DBS. This report describes a case with Meige syndrome treated successfully by bilateral Gpi-DBS.

Case report; A 52-year-old man with a two-year history of blepharospasm began to suffer from cervical dystonia. The blepharospasm was controlled with medication and botulinus toxin injection, but cervical symptom persisted and progressed interfering with his job. He underwent bilateral Gpi-DBS but his symptom did not improve with high frequent DBS. With low frequent stimulation (45 Hz), his symptoms improved markedly with 87% reduction of Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale and 73% of Tront Western Spasmodic Torticollis Rating Scale six months after surgery.

Conclusion; Bilateral Gpi-DBS with low frequency was effective for our case with Meige syndrome.

Keywords: Meige syndrome, dystonia, Gpi-DBS

1 慶應義塾大学医学部 脳神経外科 [Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine]

2 埼玉医科大学医学部 脳神経外科 [Department of Neurosurgery, Saitama Medical University]

3 財団法人脳血管研究所美原記念病院 [Mihara Memorial Hospital]

機能的脳神経外科 48 (2009) 46-47

はじめに

近年、淡蒼球への深部脳刺激術 (Gpi-DBS) は全身性ジストニアに対しては確立された治療となりつつある。また、分節性ジストニアや局所ジストニアに対する効果も報告されはじめている。しかし、両側性の眼瞼痙攣に口頸部ジストニアを伴う Meige 症候群に対する Gpi-DBS の報告は稀である。今回、我々は Gpi-DBS が有効であった Meige 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例は 52 歳男性。既往歴、家族歴に特記事項なし。職業は事務職。50 歳時に両眼の眩しさと眼の開けにくさを訴えた。その後に両側の眼瞼痙攣を発症した。眼瞼痙攣は 3 ヶ月毎のボツリヌス毒素による治療にてコントロールされていた。52 歳時より口頸部が不随意に前屈する dystonic movement が出現した。症状は立位や会話にて増悪し、右手を顎に添えると軽快する sensory trick を呈した。時に吃逆を伴い、spasmodic dysphonia も見られた。四肢には不随意運動は見られず Meige 症候群と診断された。内服加療 (trihexyphenidyl, clonazepam, etizolam) やボツリヌス毒素にて治療効果が得られずに症状は悪化し、就業が困難となったために深部脳刺激術を計

画した。術前の Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) は 23 点 (Eyes: 0, Mouth: 3, Speech and swallowing: 8, Neck: 12), Tronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) は 51 点 (I severity: 25, II disability: 20, III pain: 6) であった。眼瞼痙攣はボツリヌス毒素にてコントロールされていた。レクセル定位脳手術装置 (Leksell G frame, Elekta) を用いて、MRI 支援 (Leksell SurgiPlan, Elekta) にて前後連中点から両側とも下方 3.0 mm, 側方 19.5 mm, 前方 2 mm をターゲットとして DBS 電極 (Model 3387, Medtronic) を埋め込み、試験刺激後に implantable programmable generator (Soletta, Model 7426, Medtronic) を両側胸部皮下に埋め込んだ。当初は両側ともに, amplitude 1.5 V, duration 120 μ sec, frequency 180 Hz, 1 番電極を陰極, 2 番電極を陽極とする高頻度刺激を試みた。頸部の粗大な前屈運動はわずかに和らいだが、症状の劇的な改善は得られなかった。刺激条件を徐々に変更し、術後 4 ヶ月後に低頻度刺激に変更した (両側: amplitude 1.6 V, duration 120 μ sec, frequency 45 Hz, 0, 1 番電極を陰極, 2 番電極を陽極)。その後から症状は改善に向かい、低頻度刺激へ変更後 1 ヶ月にてフルタイムの復職に成功した。変更後 2 ヶ月の BFMDRS は 3 点 (Speech and swallowing: 1, Neck: 2, 改善率 87%),

TWSTRS は 14 点 (I: 2, II: 6, III: 6, 改善率 73%) であった。しかしながら、頸部の締め付け感や息苦しさは残存しており、患者の生活の質を妨げる要因となっている。

考 察

Meige 症候群の治療には trihexyphenidyl 等の内服療法やボツリヌス毒素の局所注射が組み合わされるが、治療が奏効しない例も多く存在する。そのような症例に対する Gpi-DBS による症状の改善も報告されはじめている。過去の報告例では BFMDRS は 50% から 91% までの良好な改善を認めており、また眼や口といった症状は改善しやすいのに対し、頸部や発声といった症状は改善しにくい傾向が認められた¹⁻⁵⁾。本例でも BFMDRS は 87% の改善を認めているが、首の締め付け感や息苦しさが残存しており諸家の報告と一致している。刺激開始から早期に症状の改善を認めた報告が多く、本例でも低頻度刺激に変更した後は比較的早期に改善傾向を認めた。Meige 症候群に対する Gpi-DBS において、全身性ジストニアに比べ短期間に症状の改善を認める理由として、Houser らは刺激を必要とする領域が全身性ジストニアに比べ狭いからではないかと述べている³⁾。刺激のパラメーターは高頻度刺激が用いられることが多いようだが、本例では低頻度刺激にて症状の改善を認めた。最適な刺激のパ

ラメーターに関しては、意見の一致はみられていない現状があり、個々の症例で至適なパラメーターを検討する必要があると思われる。

結 論

両側の Gpi-DBS により術後半年にて良好な治療効果が得られた Meige 症候群の 1 例を報告した。本例は低頻度刺激が効果的であった点が興味深い症例であった。残存する症状の改善に向け、今後は刺激条件やボツリヌス毒素治療との併用方法などの更なる検討も必要と考えられる。

文 献

- 1) Blomstedt P et al: Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome. *Acta Neurol Scand* 118: 198-202, 2008.
- 2) Foote KD et al: Staged deep brain stimulation for refractory cranio-facial dystonia with blepharospasm: case report and physiology. *Neurosurgery* 56: 415, 2005.
- 3) Houser M et al: Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 20: 1203-1205, 2005.
- 4) Opherk C et al: Successful bilateral pallidal stimulation for Meige syndrome and spasmodic torticollis. *Neurology* 66: 14, 2006.
- 5) Ostrem JL et al: Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 22: 1885-1891, 2006.

【ジストニア①】

IN55 – Movement disorder: dystonia**IN55-TH-01****Molecular dissection of dystonia**

R. Kaji, W. Sako, K. Sato, S. Goto. *Department of Neurology, Tokushima University, Tokushima, Japan*

Dystonia is defined as a syndrome of sustained muscle contractions causing twisting, repetitive and patterned movements or abnormal postures. The exact pathogenesis is still unknown, but recent studies point to abnormal sensorimotor neuroplasticity and the involvement of basal ganglia. DYT3 is a hereditary dystonia endemic in Asia, and provides a unique opportunity to clarify the pathological findings explaining dystonia: the striosome compartment, a part of striatum that controls the release of dopamine, is selectively lost. Thus uncontrolled release of dopamine could lead to imbalance between direct versus indirect pathways in the basal ganglia, triggering contractions of muscles unnecessary for movements or postures. Immunohistochemical abnormalities of striosome was also found in dopa-responsive dystonia. The causative gene of DYT3 was identified as one of the transcription factors, TAF1. Its neuronal isoform, NTA1 was shown selectively downregulated in the patients' brain, resulting in abnormal neuroplasticity in dystonia. Recently identified genes for hereditary dystonia also include transcription factors such as THAP1 for DYT3. We have newly found an accumulation of phosphorylated TDP-43, another putative transcription factor, in the striatal medium spiny neurons in DYT3, accounting for the degeneration of these neurons. In dystonia, abnormal neuroplasticity in the basal ganglia is likely associated with gene transcription dysregulation specific in neurons and uncontrolled release of dopamine.

IN55-TH-02**Multiple system atrophy**

C. Colosimo. *Department of Neurological Sciences, Sapienza University, Rome, Italy*

Multiple system atrophy (MSA) is an uncommon neurodegenerative disease characterized by alpha-synuclein positive glial cytoplasmic inclusions and selective neurodegeneration in multiple brain areas including substantia nigra, striatum, cerebellum, pontine nuclei and spinal cord. Clinical features include dysautonomia, parkinsonism, cerebellar ataxia and pyramidal signs in any combination. Two main clinical variants of MSA can be distinguished, dominated by either parkinsonism (MSA-P), often poorly responsive to dopaminergic drugs, or cerebellar ataxia (MSA-C). However, onset with orthostatic hypotension, urogenital symptoms and laryngeal stridor has also been described. Prevalence rates range from 1.9 to 4.4/100,000 and the mean age at disease onset is around 55 years. The disease is sporadic and there is no clear association with any epidemiological factor. Currently, the most plausible causation is a combination of genetic predisposition and exposure to environmental toxins. Data on the natural history of MSA are now available from various clinical series in Europe, Japan, and North-America. This has allowed to compare disease presentation and patterns of diagnostic work up across different countries as well as to plan new therapeutic trials for symptomatic and disease-modifying treatments for this devastating condition.

IN55-TH-03**Psychogenic movement disorders**

M. Hallett. *Human Motor Control Section, NINDS, NIH, Bethesda, United States*

Psychogenic movement disorders are very frequent in all movement disorder clinics, but we know little about them, the diagnosis is often difficult to make, the treatment is poor, and there is not even a fully satisfactory way to discuss the problem with the patients. While the term psychogenic movement disorder is favored by most clinicians, the term functional movement disorder

is now recommended by some and may be better accepted by the patients. There are several major underlying psychiatric diagnoses, conversion disorder, somatization, factitious disorder and malingering. Separation of the first two from the last two depends on whether the disorder is involuntary or voluntary, and this may be very difficult to decide. Most cases are likely to be involuntary, however. Psychiatric evaluation additionally often reveals an underlying depression, anxiety or personality disorder. There can also be a concomitant organic movement disorder, and this can make the diagnosis difficult. There are a number of clinical neurophysiology methods that can be useful to recognize psychogenic myoclonus and psychogenic tremor. Other psychogenic movements such as dystonia have less objective measures available. Intensive psychotherapy and physical therapy can be helpful with these patients, but at present cooperation with psychiatrists is limited since they often do not recognize the disorder. Prognosis is currently poor, and the entity needs much more attention.

IN56 – Dementia: non Alzheimer's dementia 2**IN56-TH-01****Measuring and monitoring the degenerative dementias**

M. Rossor. *Dementia Research Centre, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom*

A key component to diagnosis in the degenerative dementias is the ability to measure change. This is also essential for monitoring the effect of potential therapeutic interventions in the future. Most longitudinal studies of degenerative dementia focus on Alzheimer's disease (AD) and there are now abundant data on the change in cognitive profile, functional and structural imaging and CSF biomarkers in both amnesic mild cognitive impairment and familial AD cohorts. There are less data on the non-AD dementias. The measurement of change in cognitive measures can be particularly difficult in frontotemporal lobar degeneration (FTLD) where measures sensitive to frontal lobe function can be very variable between testing. Structural imaging with MRI can provide reliable measures of change with characteristic imaging signatures for the different clinical phenotypes and genotypes. Longitudinal studies of presymptomatic and affected members of genetically defined familial FTLD pedigrees can provide important information on genotype/phenotype correlations and disease development at the earliest stages.

IN56-TH-02**The overlap syndromes**

B.F. Boeve. *Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, United States*

Clinicopathologic studies have highlighted the complex concepts and confusing terminology relating to the focal/asymmetric cortical degeneration syndromes. Pick's disease, frontotemporal lobar degeneration associated with ubiquitin/TDP-43-positive pathology (FTLD-U/TDP-43), corticobasal degeneration (CBD), progressive supranuclear palsy (PSP), and Alzheimer's disease (AD) have been considered distinct clinicopathologic entities with few issues in common other than neurodegeneration being central to all. Many of these disorders can present as one of the focal/asymmetric cortical degeneration syndromes, which includes behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD), frontotemporal dementia with parkinsonism (FTDP), progressive nonfluent aphasia (PNFA), semantic dementia (SD), visual agnosia/prosopagnosia (VA), corticobasal syndrome (CBS), progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS), posterior cortical atrophy (PCA), and dementia of the Alzheimer type (DAT). Those who present with one focal/asymmetric syndrome often evolve to exhibit features of one or more of the other syndromes. The aim of this presentation

