

200918032A

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

難治性不随意運動症状を伴うトゥレット症候群に
対する脳深部刺激の有用性に関する多施設共同研究

課題番号 H21-臨床研究-一般-005

平成 21 年度総括・分担研究報告書

平成 22 年 (2010) 年 3 月

主任研究者 大槻泰介

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

難治性不随意運動症状を伴うトゥレット症候群に
対する脳深部刺激の有用性に関する多施設共同研究

課題番号 H21-臨床研究-一般-005

平成 21 年度総括・分担研究報告書

平成 22 年（2010）年 3 月

主任研究者 大槻泰介

目 次

I. 総括研究報告	
難治性不随意運動症状を伴うトゥレット症候群に対する脳深部刺激の有用性に関する多施設共同研究	1
大槻泰介	
II. 分担研究報告	
1. トウレット症候群に対する医療の現状とニーズ分析	
1) TS の疫学の文献的研究—有病率と難治例患者数—	9
加我牧子	
2) トウレット症候群の難治化要因と大脳基底核上向性出力路の関与に関する研究	18
瀬川昌也	
3) わが国のトゥレット症候群に対する医療の現状と医療ニーズ	24
金生由紀子	
2. トウレット症候群の脳深部刺激臨床治験に関するプロトコール研究	
1) 精神・神経疾患領域の臨床治験における研究デザインと統計解析の問題	26
米本直裕	
2) GTS のチック症状の評価プロトコールに関する研究	30
横地房子	
3) 神経心理評価プロトコールの検討	32
金生由紀子	
4) トウレット症候群の画像評価プロトコールに関する研究	35
加藤天美	
3. トウレット症候群に対する脳刺激目標と効果発現機序	
1) トウレット症候群に対する視床刺激術に関する文献的研究	37
富永悌二	
2) トウレット症候群に対する DBS の刺激目標に関する研究—淡蒼球刺激—	39
藤井正美	
3) トウレット症候群に対する DBS の効果の機序に関する研究	41
深谷 親	
4. 自験例の報告と臨床研究計画書作成	
1) 脳深部電気刺激療法を行った Tourette's syndrome の 1 例	44
平林秀裕	

2) トウレット症候群に対する脳深部刺激療法の先行研究分析と 臨床研究計画書作成に関する研究	50
開道貴信	
5. 倫理問題	
1) DBS の臨床治験における倫理問題に関する研究	58
杉山憲嗣	
2) 精神・神経疾患領域の臨床治験における倫理問題	61
山田光彦	
6. 医療制度問題	
1) トウレット症候群に対する DBS の導入に際しての医療制度上の 諸問題に関する研究	64
川合謙介	
III. 臨床研究実施計画書	66
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	109
V. 研究成果の刊行物・別冊	110

I. 総括研究報告

難治性不随意運動症状を伴うトゥレット症候群に対する脳深部刺激の
有用性に関する多施設共同研究

主任研究者 大槻泰介 国立精神・神経センター病院 手術部長

研究要旨

トゥレット症候群は小児期にチック症状で発症し多くは思春期後に寛解するが、稀に永続的に激しく奇異な不随意運動を呈し社会生活や日常生活に著しい障害をきたす。近年、主に欧米より脳深部刺激（Deep Brain Stimulation: DBS）の不随意運動に対する有効性が報告されるようになり、本疾患の重篤性を鑑み、本邦における DBS 治療の早期適応が待たれている。

本研究は、難治性不随意運動症状を伴うトゥレット症候群に対する DBS の早期導入をはかるため、トゥレット症候群の疫学、病態、標準治療、DBS 治療等に関する先行研究の調査と統計学および倫理学的問題の検討を行ったうえで、DBS のトゥレット症候群の不随意運動に対する効果と認知・情動機能への安全性を評価するための二重盲検多施設共同臨床研究のプロトコルを作成した。

DBS は、わが国では既にパーキンソン病等の不随意運動症に対し広く行われている治療法であり、脳に永続的損傷を加えることなく治療を中止することもできることから、難治性のトゥレット症候群に罹患した若年者に対する治療として倫理的にも許容し易い。本研究により、重篤な希少疾患に対する先進治療技術が早期に導入され、その症状がもとで、知能や人格面で障害がないにもかかわらず就学・就労の機会を奪われている若者の社会参加と経済的自立が達成されることが期待される。

分担研究者

加我牧子	国立精神・神経センター 精神保健研究所所長
瀬川昌也	瀬川小児神経学クリニック院長
金生由紀子	東京大学医学部特任准教授
米本直裕	国立精神・神経センター 精神保健研究所研究員
横地房子	都立神経病院部長
加藤天美	近畿大学医学部教授
富永悌二	東北大学医学部教授
藤井正美	山口大学医学部准教授
深谷 親	日本大学医学部准教授
平林秀裕	奈良県立医科大学准教授
開道貴信	国立精神・神経センター病院医師
杉山憲嗣	浜松医科大学准教授
山田光彦	国立精神・神経センター 精神保健研究所部長
川合謙介	東京大学医学部准教授

A. はじめに

Tourette syndrome (TS) は、1885 年 Gillesde la Tourette により初めて記載された小児期に発症するチック症（不随意運動症）の一型で 2 種以上の運動チックと音声チックが一年を超えて出現する疾患である。大部分の症例は成人期までに寛解するが、稀に永続的に激しい不随意運動症状を呈し、常時の手足の激しい動きや絶叫、汚言などにより社会生活や日常生活に著しい障害をきたす。治療は、一般的には抗精神薬やペルゴライド等の薬物療法と認知行動療法などの精神療法が行われるが、難治例では過去には視床破壊術などの外科的治療も試みられている (1)。

難治のトゥレット症候群は、その特異な不随意運動症状と、時に自傷行動や強迫性障害を伴うこ

となどから心理的疾患との誤解もあったが、近年、大脳基底核・視床・大脳皮質を結ぶ神経回路の機能異常がその原因とされるようになり、1999年に両側視床の脳深部刺激 (Deep Brain Stimulation: DBS) の不随意運動に対する有効性が報告されて以来 (2)、現在まで欧米各国より文献上 63 例の報告が報告されその有効性が指摘されている (3-18)。

DBS は、脳内に刺激電極を留置し持続的に微弱な電気刺激を加えることで、電極周辺の異常神経活動を抑制する治療法で、わが国では主にパーキンソン病、ジストニアなどの不随意運動症に対し広く手術が行われている。

われわれは国立精神・神経センター倫理委員会の承認のもと、2008年1月より18才から21才の激しいチック症状を呈するトゥレット症候群3例に両側視床の脳深部刺激治療を行ない、その結果3例とも先行研究同様にチック症状の改善効果を認め、また認知能力や強迫、うつ症状などの精神症状における悪影響もなく、大学への通学や飲食店でのアルバイトが可能となるなど明らかなQOLの改善が認められた(分担研究報告書<開道>参照)。DBSは、過去の外科治療に比べると脳に永続的損傷を加えないことが特徴であり、一定期間治療を行った後に治療を中止する事も可能で、若年者に対し症状改善までの一定期間試みることもできる倫理的に許容し易い治療法といえる。

難治性不随意運動を伴うトゥレット症候群に対するDBSは、本疾患患者の重篤で悲惨な症状を鑑みるに、迅速に本治療法の効果と安全性を検証し、わが国への早期導入を図る必要があると思われる。しかし本疾患は、その希少性と特異な症状故に、その存在自体が社会に未だ十分に知られていないのが現状であり、また企業の協力も得にくいため、公的研究費によるプロトコル作成と多施設共同研究の遂行が不可欠な状況にある。

B. 研究方法

本研究では、トゥレット症候群の疫学、病態、標準治療、DBS治療等に関する先行研究の調査と統

計学的および倫理的学問題の検討を行ない、その上で、TSの不随意運動症に対するDBSの有効性と安全性を検証するためのプロトコルを作成した。

C. 研究結果

1. トウレット症候群に対する医療の現状とニーズ分析

1) TSの疫学の文献的研究—有病率と難治例患者数— (分担：加我、他)

トゥレット症候群 (Tourette syndrome, TS) の有病率に関し、最新の報告を含め文献検索を行った。その結果、これまでの報告では、TSの有病率は5~299/10,000 (19,20) と幅があったが中央値は50で、児童および青年前期の有病率は概ね50/10,000前後と推定するのが妥当と考えられた。アジアと欧米で有病率に明らかな差はなく、普通学級と特別支援学級では後者が高かった。先行研究の多くは学齢期の年齢層を対象としており、TSは10~12歳で症状のピークを迎え多くは成人前期までにチック症状は改善するため、成人におけるTSの有病率はより低く見積もる必要がある。これまでの追跡研究によれば (21-23)、小児期にTSと診断された患者のうち10~20%では、成人期に至ってもチック症状の悪化あるいは中等度から顕著なチックの残存がみられるとされる。一方また、強迫性障害や注意欠如多動性障害などの併存症を呈する症例も45%に上るとの報告もある (24)。

従って、これまでの報告から青年期以降に中等度以上のチック症を呈するTS症例の有病率は5~10/10,000と推定され、手術の対象と想定される20歳から39歳までの成人(我が国の人口約3,200万人)で換算すると16,000~32,000人となる。しかしこのうちDBS手術の対象となり得る症例は、不随意運動症状が原因で社会生活に支障を来たしており、かつ併存症が軽微な症例に限られるため、実際には我が国でDBS手術を必要としているTS患者は数百~数千人程度ではないかと予想される。

2) トウレット症候群の難治化要因と大脳基底核上
向性出力路の関与に関する研究 (分担: 瀬川、他)
TS 患者の臨床神経学的検索、神経生理学的検索
により、10 歳以後の症状の難治化には、10 歳以
前の睡眠・覚醒リズム、ロコモーション不全によ
るセロトニンおよびドパミン神経系の活性低下、
及びそれに起因する運動系、非運動系大脳基底核
上行性出力路の障害が関与し、また 10 歳以前の
ドパミン拮抗薬の投与はこれに増悪因子として働
くことが示唆された。

難治性の複雑チックおよび OCD には、大脳運
動野および補足運動野へ投射する運動系大脳基底
核—視床—皮質路が関与し、後者は眼窩前頭皮質
および前帯状回へ投射すると考えられる。したが
って、DBS のターゲットはこれらの回路上に存在
すると言えるが、小児期早期まで、遅くとも 10
歳代までに二相性の睡眠・覚醒リズムと直立二足
歩行を確立させること、および発達期に DA 拮抗
薬を使用しないことが、チックと OCD の重症化
の阻止につながることも示唆された。

3) わが国のトウレット症候群に対する医療の現状
と医療ニーズ (分担: 金生)

多様性のあるトウレット症候群に対する医療の
現状と医療ニーズを明らかにすることを目的とし
て、わが国のトウレット症候群の医療の実態に関
する報告を検討対象として文献考察を行った。複
数の医療機関を対象とする実態調査が 1992 年と
2008 年に実施されており (25)、小児科医の方が
精神科医よりも児童例を診る傾向が強かったもの
の、どちらも抗精神病薬を中心とする薬物療法が
治療の主体であった。医療の現状と医療ニーズに
ついての患者のアンケート調査が 2002 年と 2008
年 (26) に実施されており、音声チックが患者を最
も悩ませていると同時に、併発症もしばしば問題
になっていた。また、トウレット症候群の診断が
やや早まった可能性が示唆された。過去 10 年く
らいの間にトウレット症候群に関する医療状況が
若干改善している可能性はあるものの、難治例を
含めてその対応は不十分と思われた。

2. トウレット症候群の脳深部刺激臨床治験に関す
るプロトコル研究

1) 精神・神経疾患領域の臨床治験における研究デ
ザインと統計解析の問題 (分担: 米本)

本邦で実施する必要があると考えられるトウレ
ット症候群に対する DBS の臨床試験 (治験) の
研究デザイン、その統計解析方法についてデータ
ベースを検索し、過去、現在の臨床試験の情報を
収集し、世界的な研究開発の状況を検討した。ま
た研究計画書の研究デザイン、統計解析の記載に
関する検討を行ない、トウレット症候群に対する
DBS の臨床試験で特に考慮すべき統計解析手法
の検討を行った。

現在までに、クロスオーバー試験が 3 件、ラン
ダム化比較試験が 1 件、N of 1 試験が 1 件が行わ
れており (5,10,14,27-29)、世界的にみて現在の
トウレット症候群に対する DBS の開発段階は、
第 2 相にあると思われた。研究計画書では、研究
デザインをクロスオーバー試験として、登録に必
要となるサンプルサイズは 20 例とした。

2) GTS のチック症状の評価プロトコルに関する
研究 (分担: 横地)

トウレット症候群 (GTS) のチック軽減を目的
とした脳深部刺激療法 (DBS) を施行する際に、
DBS の効果の判定のために GTS の症状などの評
価を行う。これまでに行われた報告を参考にして
どのような評価を行うかについて検討した。

3) 神経心理評価プロトコルの検討 (分担: 金生)

脳深部刺激療法を実施する可能性のあるトウレ
ット症候群の青年・成人患者で重要な併発症の評
価及び神経心理検査として何が適切かについて文
献考察を行うと共に、臨床経験から検討を加えた。
併発症の評価としては、強迫性障害 (OCD) につ
いては Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale
(Y-BOCS) が、不安とうつについては一般的に
用いられていると同時にトウレット症候群での先
行研究もある State Trait Anxiety Inventory
(STAI) と Beck Depression Inventory (BDI)

が、適切と思われた。神経心理検査としては認知プロフィールのわかる Wechsler 式知能検査が必須と思われた。

4) トウレット症候群の画像評価プロトコルに関する研究 (分担：加藤、他)

難治性不随意運動症状を伴うトウレット症候群に対する脳深部刺激の有用性に関する多施設共同研究における先行研究としてトウレット症候群の脳画像研究についてのレビューを行なった上で、臨床試験実施計画における画像評価項目を設定した。

3. トウレット症候群に対する脳刺激目標と効果発現機序

1) トウレット症候群に対する視床刺激術に関する文献的研究 (分担：富永、他)

Pub med にて 2009 年 7 月までに報告されたトウレット症候群に対する視床刺激 DBS についての論文を検索・渉猟し、レビューした。これまでに 33 症例の視床刺激 DBS が報告されており、その全てでチックの減少という有効性が認められ、また重篤な合併症は出現しなかった。本疾患に対する視床刺激 DBS は有効かつ安全な治療法と考えられるが、今後はエビデンスの確立が望まれる。

2) トウレット症候群に対する DBS の刺激目標に関する研究—淡蒼球刺激— (分担：藤井)

トウレット症候群の難治性不随意運動に対する脳深部刺激療法(DBS)の有効性および安全性を検証するため、手術手技に関する資料収集を行ない、手術手技の計画立案を行なった。刺激部位は両側視床(正中中心-束傍核複合体)とし、手術計画を立案した。

3) トウレット症候群に対する DBS の効果の機序に関する研究 (分担：深谷)

脳深部刺激は高頻度刺激による機能抑制がその主たる作用と考えられてきたが、不明な部分も多い。文献研究からは抑制・興奮という視点のみな

らず発火パターンの変化が重要な意味をもつと考えられた (30)。

4. 自験例の報告と臨床研究計画書作成

1) 脳深部電気刺激療法を行った Tourette's syndrome の 1 例 (分担：平林)

薬物療法や精神療法を行ったにも関わらず、激しい運動チックのために ADL が障害されていた症例に、運動チックの改善を目的として脳深部電気刺激療法を行った。症例は 30 歳男性。6 歳ごろから目をぱちぱちさせたり、咳ばらいをするようになり、13 歳ごろ肩をすくめるような不随意運動が出現。更に 23 歳頃には頸部斜頸様の不随意運動を伴うようになった。薬物療法・精神療法でも改善せず、激しい首の不随意運動のために頭部外傷を負うために、脳神経外科を受診した。術前 Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) は 37 であった。手術は全身麻酔下に、MRI ガイド定位脳手術により施行した。ターゲットとしては、各種文献から、視床 Centromedian-parafascicular 核 (CM-Pfc) 及び淡蒼球後腹側核 (Gpi) とし、試験刺激で良好な結果が得られた核で慢性刺激をすることにした。

手術後は、CM-Pfc と Gpi を 1 日毎に交互に試験刺激した。いずれの刺激においても首を激しく前後に振る不随意運動は改善したが、CM-Pfc の方がより改善したので、CM-Pfc 刺激 lead に刺激装置を接続した。慢性刺激時の刺激条件は、パルス幅 210usec、周波数 135Hz、電圧 2.0-3.0v として刺激した。刺激にて明らかに首を前後に振る激しい不随意運動が減少し、精神的にも安定し、YGTSS は 23 点に改善した。

2) トウレット症候群に対する脳深部刺激療法の先行研究分析と臨床研究計画書作成に関する研究 (分担：開道)

トウレット症候群 (Tourette syndrome: TS) の難治性の不随意運動 (チック) に対する脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation : DBS) は、1999 年に最初の一例が報告されて以来、文献的に

は63例の報告がある。ADLを極めて損なう本症を緩和させるためには、DBSをできるだけ早く導入することが求められるが、このためには、エビデンスの確立を目的とする臨床研究が必須である。今回、難治性TSに対するDBSの多施設共同研究を実現するために、1) 先行研究としての自験例を報告、2) 他の先行研究を分析、3) 多施設共同研究のための臨床研究計画書作成、を行った。

5.倫理問題

1) DBSの臨床治験における倫理問題に関する研究(分担:杉山)

トゥレット症候群に対するDBSの倫理問題を検討する目的で先行研究における倫理基準の記載を確認し、本邦で施行されている臨床研究に対し、厚生労働省から示されている倫理指針との比較検討を行った。さらに2002年以降国際的に検討され始めている脳神経倫理(neuroethics)の観点からも同DBSについて検討した。先行研究における倫理基準また本邦における厚生労働省から示されている臨床研究に対する倫理指針はともに生命倫理に基づいているものと考えられ、トゥレット症候群に対するDBSは生命倫理的要点は十分に満たしているものと思われた(31-34)。一方、脳神経倫理は現時点ではDBSの適応基準たり得ないが、神経倫理から見た諸論点は今後も検討していく必要があるものと思われた。

2)精神・神経疾患領域の臨床治験における倫理問題(分担:山田)

脳深部刺激療法(Deep Brain Stimulation: DBS)は、パーキンソン病や振戦を対象として、すでに数多くの臨床実践がなされており知見が集積されている。しかし、トゥレット症候群に対するエビデンスは限られており、国際的にもその有効性及び安全性の検証が待たれている。この検証作業の実現には、研究倫理的観点から「精神・神経疾患領域の特殊性を踏まえた科学的正当性」の検討が必要となる。そのため、先行研究の網羅的かつ十分なレビューをまず実施し、病態モデルの

妥当性、刺激部位やパラメータの選択根拠、精神医学的評価を含めた評価項目や測定法の選択根拠、追加調査の必要なその他の情報等を整理しなければならない。一方、妥当な研究計画の立案作業においては、研究倫理の点からも実施体制の検討が不可欠となる。医療用デバイスの治験は、GCP省令に従い実施されるため、ヘルシンキ宣言等に示されている倫理的事項に加えて、独立データ安全性モニタリング委員会の設置、データの取り扱い手順、QC/QA等の業務手順、国内外の安全性情報の網羅的収集等、規制当局を意識した特段の配慮が必要となる。合理的で倫理的かつ実施可能な研究計画書(プロトコル)を本研究班で作成することにより、トゥレット症候群に対するDBSの有効性及び安全性に関するエビデンスを創出するための臨床試験を開始することができる。

6.医療制度問題

1)トゥレット症候群に対するDBSの導入に際しての医療制度上の諸問題に関する研究(分担:川合、他)

トゥレット症候群に対するDBSの導入に際しての医療制度上の諸問題について、文献や関連資料を収集し、必要情報を整理して、検討を加えた。その結果、最終目標をどこにおくのか、すなわち、信頼できるエビデンスの確立、薬事法承認、保険適応、などの目標を決定した上でプロトコルの検討を行う必要があると思われた。対象患者数が少ない場合、企業からの経済的協力は難しく、一方で多くの対象患者に均等に治療の機会を提供し、その効果と安全性を検証するためには、公的資金を獲得した上での臨床試験が現時点でもっとも適切な方策と考えられた。

D. 考察

本疾患を含め、一般に希少疾病の医療機器臨床試験は採算性の問題から企業が積極的に行なうことは少ないため、医師自らが臨床試験等を行うことで医療ニーズを満たす責務を果たすことが求められる。

TSに対するDBSは、すでに欧米で第I相、第II相試験が行われており、今回作成されたプロトコルをもとにその有効性と安全性を再度検証することができれば、我が国におけるTSの難治性不随意運動に対するDBSの適応承認が促進されるものと期待される。

DBSは、わが国では既にパーキンソン病等の不随意運動に対し広く行われている治療法であり、脳に永続的損傷を加えることなく治療を中止することもできることから、難治性のトゥレット症候群に罹患した若年者に対する治療として倫理的にも許容し易く、また患者及び患者家族会からの早期適用の強い要望もある。本研究により、重篤な希少疾患に対する先進治療技術が導入され、その症状がもとで、知能や人格面で障害がないにもかかわらず就学・就労の機会を奪われている若者の社会参加と経済的自立が達成されることが期待される。

E. 結論

難治性の不随意運動を呈するトゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の効果と認知・情動機能への安全性を評価するための、二重盲検多施設臨床研究プロトコルを作成した。本研究により重篤な希少疾患に対する治療技術がわが国に早期に導入され、その結果、多くの難治性トゥレット症候群患者が悲惨な生活から解放され国民の保健・医療・福祉向上が得られることが期待される。

F. 文献

- 1) Hassler, R. and G. Dieckmann: Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease. *Rev Neurol (Paris)* 123: 89-100, 1970
- 2) Vandewalle, V., C. van der Linden, et al.: Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 353(9154): 724, 1999
- 3) van der Linden, C., H. Colle, et al.:

Successful treatment of tics with bilateral internal pallidum stimulation in a 27-year-old male patient with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 17: S341, 2002

4) Visser-Vandewalle, V., Y. Temel, et al.: Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg* 99(6): 1094-1100, 2003

5) Houeto, J. L., C. Karachi, et al.: Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 992-995, 2005

6) Flaherty, A. W., Z. M. Williams, et al.: Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery* 57(4 Suppl): E403; discussion E403, 2005

7) Diederich, N. J., K. Kalteis, et al.: Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov Disord* 20: 1496-1499, 2005

8) Ackermans, L., Y. Temel, et al.: Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets? *Mov Disord* 21: 709-713, 2006

9) Shahed, J., J. Poysky, et al.: GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology* 68: 159-160, 2007

10) Maciunas, R. J., B. N. Maddux, et al.: Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg* 107: 1004-1014, 2007

11) Kuhn, J., D. Lenartz, et al.: Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol* 254(7): 963-965, 2007

12) Dehning, S., J. H. Mehrkens, et al.: Therapy-refractory Tourette syndrome:

- beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Mov Disord* 23: 1300-1302, 2008
- 13) Servello, D., M. Porta, et al.: Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 136-142, 2008
- 14) Welter, M. L., L. Mallet, et al.: Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 65: 952-957, 2008
- 15) Zabek, M., M. Sobstyl, et al.: Deep brain stimulation of the right nucleus accumbens in a patient with Tourette syndrome. Case report. *Neurol Neurochir Pol* 42: 554-559, 2008
- 16) Servello, D., M. Sassi, et al.: De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report. *J Neurol* 256: 1533-1539, 2009
- 17) Porta, M., A. Brambilla, et al.: Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: Two-year outcome. *Neurology* 73: 1375-1380.2009
- 18) Martinez-Torres, I., M. I. Hariz, et al.: Improvement of tics after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 72: 1787-1789, 2009
- 19) Mason A, Banerjee S, Eapen V, et al.: The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school. *Dev Med Child Neurol* 40:292-296, 1998
- 20) Apter A, Pauls DL, Bleich A, et al.: An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel. *Arch Gen Psychiatry* 50:734-738, 1993
- 21) Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD.: The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann Neurol* 22:383-385, 1987
- 22) Leckman JF, Zhang H, Vitale A, et al.: Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics* 102:14-19, 1998
- 23) Pappert EJ Goetz CG, Louis ED, et al.: Objective assessment of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 61:936-940, 2003
- 24) Ohta M, Kano Y.: Clinical characteristics of adult patients with tics and/or Tourette's syndrome. *Brain Dev* 25(Suppl 1):S32-S36, 2003
- 25) Kano Y, Ohta M, Nagai Y.: Tourette syndrome in Japan: A nationwide questionnaire survey of psychiatrists and pediatricians. *Psychiatry Clin Neurosci* 52: 407-411, 1998.
- 26) 岡田俊. トウレット症候群に対する薬物療法を中心とする支援の検討. 厚生労働科学研究費補助金障害保健福祉総合研究事業「トウレット症候群の治療や支援の実態の把握と普及啓発に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書, 69-78, 2009.
- 27) Thalamic Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome (NCT00311909)
- 28) Pallidal Stimulation and Gilles de la Tourette Syndrome (STIC) (NCT00478842)
- 29) Pilot randomised controlled trial of deep brain stimulation in Tourette syndrome (ISRCTN ISRCTN45455499)
- 30) 深谷 親、山本隆充、片山容一：脳深部刺激療法. *Bio Industry* 26:99-103, 2009
- 31) 片山容一、深谷 親：脳深部刺激療法をめぐる脳神経倫理. *Brain and Nerve* 61: 27-32, 2009
- 32) 高木美也子:脳深部刺激療法の精神疾患への適用に対する安全性と神経倫理的考察、*Brain and Nerve* 61: 33-40, 2009
- 33) 足立智孝 医療倫理学第 2 版 (丸山マサ美編) pp. 190-94, 中央法規出版、東京 2009
- 34) 植原亮 脳神経倫理学の展望 (信原幸弘、原塑編) pp. 173-200, 勁草書房 東京 2008

G. 研究発表

1. 論文発表

開道貴信, 大槻泰介, 高橋章夫, 金子裕. トウレット症候群に対する脳深部刺激療法. 臨床脳波. 52(2): 101-105, 2010

Kaido, T., T. Otsuki, et al. (Submitting). "Deep brain stimulation for Tourette syndrome: A prospective pilot study in Japan." Mov Disord. (submitted)

2. 講演

大槻泰介: トウレット症候群の不随意運動と DBS 治療、NPO 法人・日本トウレット協会医療講演会、東大病院, 2009.4.26

開道貴信, 大槻泰介: トウレット症候群に対する DBS. 医療シンポジウム「トウレット症候群の医療を考える」. 小平. 2010.2.11

3. 学会発表

Otsuki T, Kaido T, Kaga M, Hirabayashi H, Kano Y: Present status of deep brain stimulation for Tourette syndrome in Japan. 5th International Scientific Symposium on Tourette Syndrome, New York, June 12-13, 2009

Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A: Deep brain stimulation for Tourette syndrome. 9th World Congress of International Neuromodulation Society. Seoul, Sep 12, 2009

Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A: Deep brain stimulation for Tourette syndrome. 第 24 回日本脳神経外科国際学会フォーラム. 岐阜. 2009.7.10

開道貴信, 大槻泰介, 高橋章夫, 金子裕: トウレット症候群に対する脳深部刺激療法. 第 24 回日本大脳基底核研究会. 八王子. 2009.8.1

開道貴信, 大槻泰介, 高橋章夫, 金子裕: 脳深部刺激療法のトウレット症候群に対する適応拡大における課題. 精神・神経疾患領域の新規治療技術開発における研究シーズ分析と実用化に関する研

究会. 豊中. 2010.1.24

H. 健康危険情報
なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 分担研究報告

TS の疫学の文献的研究—有病率と難治例患者数—

分担研究者 加我牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所 所長

研究協力者 岡田和枝 国立精神・神経センター病院 心理・指導部

研究要旨

トゥレット症候群（Tourette syndrome, TS）の有病率については世界的に見て、少なくとも1%はあると言われてきたが、一致した見解が得られていない。そこで本研究では、この疾患の患者数を把握するために、あらためて最新の報告を含めて文献的研究を行った。有病率については主として英語文献を Pub Med で検索し、調査した。Key word は TS、prevalence, incidence, epidemiology とした。

報告されている有病率にはかなり差がみられたが、児童および青年前期までの報告では概ね 50/10,000 前後が妥当な数値と考えられた。アジアからの報告と、欧米からの報告の間に有病率に明らかな差はなく、地域による有病率に有意な差はないものと思われた。普通学級と特別支援学級の生徒の検討から後者の有病率が著しく高くなるとの報告がみられた。有病率についての調査研究の対象の多くは中学生前後の年齢までであったが、これまでの研究ではこの年齢以降に改善する症例が多いと言われているため、この年代での有病率は成人を対象とした場合より高くなることが予想された。

さらに将来の手術適応の可能性を考慮して、成人の重症症例の推定を行うため key word に「成人」、「予後」を追加して検討を行った。その結果、TS と診断された患者の 10～20% に症状の悪化や中等度から顕著なレベルのチックの残存が報告されていることがわかった。強迫性障害や注意欠如多動性障害などの併存症も 45%との報告もみられた。

上記、20 歳から 39 歳までの人口をもとにして有病率ならびに、予後のよくないとされる割合の結論から成人で一定以上の重症度を示す例は全国で 16,000 症例以下であり、手術適応例、手術希望例は本人の社会生活における困り具合、手術の安全度と成功率を考慮した上で、手術を希望する症例の割合に依存すると考えられた。

A. 研究目的

トゥレット症候群（Tourette syndrome, 以下 TS）は小児期に発症する神経精神医学的な疾患であり、運動チックと音声チックの2種類のチックによって特徴づけられている。概ね 10 歳前後に発症し、半数の症例は成人に至るまでに症状が消失すると言われている。しかし、症状が消失せずに持続・悪化し、社会生活にも支障を来す難治例が存在する。症状が及ぼす社会生活への影響は甚大であるにもかかわらず、この疾患に対する認

知度は低い。今後実施が予定されている TS に対する脳深部刺激療法の研究デザインを構築する上で、この疾患の有病率及び、手術適応となりうる成人期を過ぎて著しい症状が持続する難治例の患者数を把握することは重要であると考えられ検討を行った。

B. 研究方法

TS の有病率のデータに関して、私たちは PubMed にてキーワードを“Tourette syndrome”

x “prevalence or incidence or epidemiology”として検索を行った。また、成人の難治例の患者数に関しては“Tourette Syndrome” x “adult or prognosis”をキーワードとし、検索を行った。このほか、現在までに手元に収集し、保持している単行本、文献についてもできるだけ検索し、その中で引用されている文献についても適切と思われる文献は入手し、検索するように努めた。

C. 結果

1990年以降の代表的な有病率調査を表1に示した。また成人に至る予後調査については表2に示した。

1. 調査方法について

有病率調査のほとんどが地域の学校や公的サービスを通して行われていた^{1,2,3)}。多くの研究では手順としては、研究計画に従って、まず学校の担任から親へ調査の依頼文を渡し、研究者側はそれに同意した親からインフォームド・コンセントを得ていた。次にスクリーニングとして児童本人や親、また担任教員を対象にして、チェックに関する質問紙調査を行っていた。その質問紙でTSが疑わしい児童については、親を含めて直接または電話でのインタビューを行ったり、行動観察をしたりして最終的な診断が行われていた。したがって多くの研究は中学生前後の年齢を対象としており、成人でのTSの有病率を調べたという報告はほとんどみられなかった。イスラエルからの報告では16~17歳時、徴兵検査の一環として、知能検査などとともにチェックに関する調査を行ったもので、他の調査と異なった対象、方法がとられていた⁶⁾。

2. 診断基準について

診断には国や年代により用いられている基準が異なっていた。多くはアメリカ精神医学会の定義を用いており、1990年代まではDSM-III-Rを用いた研究が多く、2000年以降はDSM-IVに移

行していた。Petersonら(2001)の研究は2001年に発表されているが、調査が行われたのは1983年であり、その当時用いられていたDSM-IIIを診断基準として使用していた¹⁰⁾。唯一Jinら(2005)はChina Mental Disorder Classification and Diagnostic Criteria (CCMD-3)といわれる精神疾患に関する中国独自の基準を用いていた¹⁵⁾。しかしこの基準の詳細な内容は記載されていないため、DSMによる基準とどの程度の差があるのかについて正確なところは不明である。また、一部には診断基準としてICDを用いた研究もあった^{5,16)}。

3. 有病率について

今回の我々のレビューによると(表1)、TSの有病率は5~299/10,000と幅があったが、中央値は50であった。

Robertsonのレビューによると報告されているTSの有病率(5~18歳)は0.4~3.8%とした上で世界的には1%と結論付けた¹⁹⁾。しかし、実際には1%(人口1万人あたり100人)を超える報告はMasonら(1998)³⁾、Kadesjoら(2000)⁹⁾、Kurlanら(2001)¹¹⁾、と少ない。尚、3.8%という有病率はKurlan(2001)が報告したものを指しているが、それは後に診断基準であるDSM-IVのうち「障害によって著しい苦痛あるいは社会的職業的またはその他の重要な機能において重大な障害が引き起こされる」という基準を除外した時の数値であり、DSM-IVを正確に適用した時の有病率は0.8%である。よって本研究では彼らの結果については0.8%の方を採用している。

4 普通学級と特別支援学級の比較についての結果

Kurlanら(2001)は小児期から思春期のTSの患者の16~68%は学校での問題を抱えた経験があり、特殊教育の必要性は5倍であると述べている¹¹⁾。彼らは特殊教育を必要としている児童

Table 1. Prevalence Studies of Tourette Syndrome

Author/Year	Country	N	Age	Diagnostic Criteria	Prevalence
Comings et al., 1990 ¹⁾	USA	3,034	5-14	DSM-III-R	63/10,000
Nomoto and Machiyama, 1990 ⁴⁾	Japan	1,218	4-12	DSM-III-R	50/10,000
Wong and Lau, 1992 ⁵⁾	China (Hong Kong)	718	7-11	ICD-9	40/10,000
Apter et al., 1993 ⁶⁾	Israel	28,037	16-17	DSM-III-R	5/10,000
Landgren et al., 1996 ⁷⁾	Sweden	589	6-7	DSM-III-R	34/10,000
Costello et al., 1996 ²⁾	USA	4,500	9-13	DSM-III-R	10/10,000
Verhulst et al., 1997 ⁸⁾	Netherlands	780	13-18	DSM-III-R	10/10,000
Mason et al., 1998 ³⁾	UK	167	13-14	DSM-III-R	299/10,000
Kadesjo and Gillberg., 2000 ⁹⁾	Sweden	435	10-11	DSM-IV	115/10,000
Peterson et al., 2001 ¹⁰⁾	USA	776	9-20	DSM-III	26/10,000
Kurlan et al., 2001 ¹¹⁾	USA	1,596	8-17	DSM-IV	150 ^a , 80 ^b /10,000
Hornsey et al., 2001 ¹²⁾	UK	918	13-14	DSM-III-R	76/10,000
Wang and Kuo, 2003 ¹³⁾	Taiwan	2000	6-12	Tourette Syndrome Classification Study Group ^c	56/10,000
Khalifa and Knorrning, 2003 ¹⁴⁾	Sweden	4,479	6-16	DSM-IV	730 ^a , 50 ^b /10,000
Jin et al., 2005 ¹⁵⁾	China	9742	7-16	CCMD-3	43/10,000
Stefanoff et al., 2008 ¹⁶⁾	Poland	1,579	12-15	ICD-10	57/10,000
Scahill et al., 2009 ¹⁷⁾	USA	64,034	6-17	-	30/10,000

^a In Special Education Classes, ^b In Regular Education Classes, ^c Arch Neurol 1993; 50; 1013-6

の26~28%にチックがみられるというデータを得、TSは特別支援学級ではより一般的な疾患であるという仮説を立て、普通学級での有病率を比較する大規模調査を行った。その結果、普通学級の80/10,000に対し、特別支援学級では150/10,000とおよそ倍の有病率であったことが明らかとなった。他の調査でも普通学級0.8%、特別支援学級1.5%と有意差がみられ、特別支援

学級で7.3%の有病率を報告している研究もある¹⁴⁾。また、自閉症児を対象とした調査¹⁸⁾では447人中19人でTSが確認された(有病率430/10,000)との報告もある。

5. 地域による違い

Robertson (2008) のレビューではアジアではトゥレットの有病率は欧米と比較して低いと論

じられている¹⁹⁾。しかしながら、Verhulst et al. (1997)、Peterson et al. (2001) など、アジアでの有病率を下回る欧米での報告^{8,10)}も散見され、この地域差があるとは言い難い。また、南アフリカ、サハラ以南、アフリカ系アメリカ人の有病率が低いことに関しては、Robertson (2008, Part 2) が他に優先される疾患が数多くあることや、民族特異性、遺伝子などの観点から論じているが、最終的にこれを説明することは未だに困難であるとしている²⁰⁾。現時点で明確な地域差があるとした文献は確認できていない。

6. 成人の有病率と重症度について

TS 患者の Follow-up 研究はいくつか行われており (表 2)、そこから重要な知見を得ることができる。Follow-up は初診からだいたい 7~8 年で行われており、再評価の方法としてインタビューや Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) を用いた主観的評価や、行動観察による客観的評価を行いその変化を比較した研究が多い^{21,23,25)}。その結果、10~20%の TS 患者が症状の悪化や中等度から顕著なレベルのチックを残していることが報告された。またチックのみではなく約 45%が強迫性障害や注意欠如・多動性障害などを合併しており、チック以外の点での困難を生じているこ

Table 2. Summary of Follow-up Studies of Tourette Syndrome

Author/Year	Country	N	Follow-Up Period (Year)	Age (Range)	Procedure	Change
Erenberg et al., 1987 ²¹⁾	USA	58	-	18 (15-25)	Questionnaires	Almost Disappeared 26% Lessened Considerably 47% Remained Unchanged 14% Became Worse 14%
de Groot et al., 1994 ²²⁾	USA	23	1-5	22.1 (11-53)	Questionnaires	Improvement 13% No change 65.2% Worsened 21.7%
Leckman et al., 1998 ²³⁾	USA	36	7.5	17.7 (17-20)	Interviews	Absence of Tics 47.2% Minimal 11.1% Mild 27.7% Moderate or Marked 11.1%
Burd et al., 2001 ²⁴⁾	USA	39	13	22.8 (14-28)	Interviews	Free from TS 54%
Pappert et al., 2003 ²⁵⁾	USA	31	-	24.2 (>20)	Videotape and Interviews	Mean objective tic disability score: childhood 9.58 vs adulthood 7.52 (p=0.014).
Ohta and Kano, 2003 ²⁶⁾	Japan	31	7.6	31.4 (>20)	Consultation	Tic Only 32.3% Tic + Comorbidities 45.2% Comorbidities Only 22.6% (Remission 0)
Bloch et al., 2006 ²⁷⁾	USA	46	7.6	19 (16-23)	Interviews	Absence of Tics 33% Minimal 24% Mild 22% Moderate or Marked 22%
Altman et al., 2009 ²⁸⁾	Canada	58	-	29.2 (19-55)	Questionnaires	Improved 53% No Change 24% Worsened 22%

とが推測されるデータ²⁶⁾も報告されていた。すなわち、幼少期の TS 患者の大半が成人期には症状が軽快または消失する一方で、このように重度のチックや合併症のために就業・結婚を含めた社会的活動に支障を来し、社会不適合を起こすことも少なくないとされていた²⁵⁾。また、運動チックよりも音声チックの重症度がこのような社会機能に影響するという報告もある²⁸⁾。

D. 考察

先行研究の多くは学齢期の年齢層を対象としている。TS は小児期に発症し、10~12 歳で症状のピークを迎え、成人期前には症状は消失するとされてきていた。つまり学齢期はまさに TS の児童・生徒が最も多い時期であり、その年齢群を調査して得られた有病率は他の年齢群よりも高いと考えられる。

今回の我々のレビューによると、TS の有病率は 5~299/10,000 と幅があるとの結論であったが、もっとも低い 5 という数値は Apter ら (1993) の研究⁹⁾によるもので、28037 名の 16-17 歳男女が対象であり、以前チックがあっても寛解した可能性がある。したがって、学齢期を対象とした調査よりも有病率が低くなってもおかしくはない。この結果は思春期後期・成人期初期には症状が回復するという説を支持するものであろう。しかも彼らの対象は徴兵検査の際に得られた結果であり、兵役に適する男女を対象としたもので、この背景を考えると同年齢の一般人口よりさらに低めの値が出た可能性も考えられる。10,000 人に 10 人という次に低い数値を報告したふたつの論文²⁸⁾のひとつは²⁹⁾ 9 歳から 13 歳の 4500 名、もう一つ⁸⁾は 13 歳から 18 歳の 780 名であり、特に前者の報告の値の低さを上記ふたつの理由のみで説明するのは難しいかもしれない。

一方、Mason ら (1998) は 299 という非常に高い有病率を報告したが、それについては調査対象が 167 人ときわめて少なかったことが影響している可能性が高い。計算上ではこの 167 名中に 5 名の患者が存在したことになり、著者らも家

族性などの選択バイアスの可能性を論じている³⁾。

同様に 100 以上の数値が報告されているスウェーデンからの報告⁹⁾は対象が 435 名と限定されているほかに、年齢も 10 から 11 歳のみであることの影響が大きいのではないかと考えられる。すなわちこれらの数字自体はまちがいでないにしても、広範囲の年齢の TS 症例の常識的な分布を考慮するときわめて特殊な集団の調査であったのではないと思われる。

これら以外の報告は 30 から 60 前後の値が報告され、中央値 50 という数値を児童期から思春期までの代表として採用することはほぼ矛盾がないのではないと思われる。

診断基準によっても有病率は異なってくる。多くの報告がアメリカ精神医学会の基準をもとにクライテリアを設けて調査をおこなっていた。その中で、Robertson (2008) はアジアでは有病率が欧米と比較して低いと述べているが、その理由の一つとして、中国の調査で用いられている CCMD-3 の基準が厳しい点を挙げている²⁰⁾。疾病統計の精度は地域によって差があることをあわせて考えると、今のところ、地域により発生率に差があるとはいえないという見解を採用するのは合理的と考える。Kurlan ら (2001) の研究では、DSM-IV の基準に則った診断での 0.8% という有病率と、その診断基準から「障害によって著しい苦痛あるいは社会的職業的またはその他の重要な機能において重大な障害が引き起こされる」という基準を除外した場合の 3.8% という高い有病率も報告している¹¹⁾。すなわち一つの基準が異なるだけで有病率にはこれだけの差が生じてしまうことが証明されるデータを示しているともいえる。先行研究の中でも有病率が明らかに高い研究では、他の調査で除外された対象が TS の診断を受けている可能性が示唆された。

成人のみを対象とした地域をベースにした有病率調査はほとんど行われていない。医療機関をベースとした調査としては、Burd ら (1986) の古い研究がある²⁹⁾。これは地域の医療機関を対

象としたもので 19 歳以上の成人患者についてのアンケート調査を行い、当該地の人口を勘案して 0.5/10,000 という有病率を報告した。医療機関に受診する必要のある程度の症状を残していた、あるいは合併症のために受診していた患者からのデータということになる。近年は TS の診断には訓練を受けた専門家が関わるのが重要とされているが、この研究は著者らが患者を直接診察したわけではないため、有病率を誤って見積もっている可能性もある。

成人での地域における有病率調査がほとんど行われていない理由としては就学や就職の影響が考えられる。成人で就学しているものは人口の中では少数に属しているため、学校と違って地域の中での全数把握が難しいうえに、たとえば大学生を対象とするとそれだけで選択バイアスがかかってしまうことは想像に難くない。社会人の場合は就業に際して日常生活の困難度が一定程度以下であろうと考えられ、成人の難治例患者は一般社会での就労が難しい可能性もある。このため調査を行っても正確な有病率を算出できるかどうかは不明である。また成人発症の TS はあったとしてもきわめて例外的な事態であることが予想されるため、成人での有病率を見積もる方法としては小児期に TS と診断された症例を成人になるまで Follow-up し、症状が持続または悪化している割合から患者数を推測することが適当であろう。

厚生労働省は 3 年に一度、約 12,400 施設を対象に様々な疾患の大規模な患者調査を行っている

(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/index.html>)。現時点で直近の調査は平成 20 年度に行われたものであるが、その調査によると、TS の総患者数は 500~1,499 人と報告されている。ただし、この調査は層化無作為により抽出した医療施設を対象としているため、この数字はあくまでも参考とするにとどめたい。なぜなら一定程度以上の重症度の TS の患者の多くは一般の病院・診療所ではなく専門家のいる病院を受診する

傾向があり、従ってその年のこの調査にその専門病院が含まれているかいないかによって、TS の患者数が一気に数十名あるいは数百名規模で変動する可能性もあり、数値が誤って見積もられるあるいは変動する可能性がある。

今回の文献調査より TS の患者数を推定すると小児期に TS と診断された患者のうち 10~20% が Follow-up 時に症状の悪化や中等度から顕著なレベルのチックが残存していることが報告されていることがわかった。おそらくこの中から手術適応となる患者群が抽出できるのではないかとと思われる。

先行研究の結果の検討から学童期のお有病率を 10,000 人あたり 50 名 (=0.5%) と推測したので青年期以降に一定程度以上の重症度を有する症例は 10,000 人あたり 5 名から 10 名ということになる。すなわち 0.05~0.1%が成人期にまで症状が持続する難治例ではないかと推測される。

さらに、手術を考慮に入れ、手術適応となる患者数を推定するため、対象を 20~30 代に限って計算すると、我が国の平成 21 年 6 月 1 日現在の 20~30 代の人口は約 32,064,000 人 (平成 21 年総務省統計局調べ :

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=00001059592>) であり、その 0.05%は 16,032 人であった。ただし、学齢期 TS の 10~20%が難治例としたが、その中には元々症状の程度が軽度でわずかであるが経過中に悪化した症例やチックが顕著でない、つまり重症でない症例が含まれていたり、症状が激しくてもすべての人が手術を希望するとは限らないため、実際に手術適応となる患者数は 16,032 人よりもさらに少ないだろうと予測される。手術適応となる症例数は本人の社会生活における困り具合、手術の安全と成功率を考慮した上で、手術を希望する症例の割合に依存することになる。

TS は冒頭にも述べたように、その症状がもたらす社会的障害は甚大であるにも関わらず、疾患自体が生命の危機をもたらすわけではなく、その希少性が故に社会での認知度は低く、社会性の欠