

200936110A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ジストニアの治療法の確立・治療指針策定のための
調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

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

難治性疾患克服研究事業

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

平成21年度 総括・分担研究報告書

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
研究代表者 梶 龍兒 (徳島大学医学部・歯学部附属病院)

II. 分担研究報告

1. 遺伝子診断システムの構築・診断ガイドライン update に関する研究 ----- 5
研究分担者 長谷川 一子 (国立病院機構相模原病院神経内科)
2. 外科的治療の臨床調査・ガイドラインに関する研究 ----- 12
研究分担者 平 孝臣 (東京女子医科大学医学部脳神経外科学)
3. ボツリヌス治療の臨床調査・NTXに関する研究に関する研究 ----- 16
研究分担者 坂本 崇 (国立精神・神経センター病院神経内科)
4. 磁気刺激法を用いた病態研究・新規治療法の開発に関する研究 ----- 17
研究分担者 宇川 義一 (福島県立医科大学医学部神経内科学)
5. 病態研究・薬物治療・疫学に関する研究 ----- 22
研究分担者 中島 健二 (鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設神経内科学)
6. 小児ジストニアの分子病態と治療法の開発・新規遺伝子の探索に関する研究 ---- 30
研究分担者 一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科生化学)
7. 職業性ジストニアの診断と治療指針の策定・病態生理に関する研究 ----- 31
研究分担者 辻 貞俊 (産業医科大学医学部神経内科学)

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 33

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 35

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

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

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

ジストニアに関する治療指針を作成することを目的とし、合わせて病態の研究を通して画期的な新規治療法を開発することも目標とした。今回開始された治療指針の策定は、広くこの病気に悩む患者に対し有益な影響をあたえると思われる。

研究分担者

長谷川 一子 国立病院機構相模原病院
神経内科

平 孝臣 東京女子医科大学医学部
脳神経外科学講座脳神経外科学

坂本 崇 国立精神・神経医療研究
センター病院神経内科

宇川 義一 福島県立医科大学医学部
神経内科

中島 健二 鳥取大学医学部附属脳幹
性疾患研究施設脳神経内科部門神経内科

一瀬 宏 東京工業大学大学院生命
理工学研究科神経化学

辻 貞俊 産業医科大学神経内科

とのできない疾患である。先行する厚生労働省精神・神経疾患研究委託事業「ジストニアの疫学・病態・治療に関する研究」（18指-2；長谷川一子班長）では、ジストニアを「中枢神経系の障害に起因し、骨格筋の持続がやや長い収縮で生じる徴候」と定義し、これにジストニア姿勢、ジストニア運動、動作性ジストニアの解説を加え、さらに7つの付帯事項を設けることで、その病態を明確にしようと試み、疫学調査がなされ診断基準が作成されるなど多くの成果が得られたが、いまだ治療に関するガイドラインは完成していない。本研究では、この成果を踏まえてさらにジストニアに関する治療指針を作成することを目的とし、合わせて病態の研究を通して画期的な新規治療法を開発することも目標とした。

A. 研究目的

ジストニアは人口10万人あたり10-15人程度の比較的稀な疾患で、重症例では歩行障害など日常生活に支障をきたし、軽症例でも職業で多用する動作が侵され離職を余儀なくされることから社会的に無視するこ

B. 研究方法

各年度の到達目標を定めプロジェクト研究を行っている。各項目の本年度を含め今後

数年間の到達目標を下記に示す。

- 1) 遺伝子検査ができるシステムを整備し、遺伝子診断に応じた遺伝子相談や治療法の開発や治療ガイドラインの作成を行う。
- 2) 国際的に標準となりつつあるボツリヌス治療についても、我が国では痙性斜頸と眼瞼痙攣といった一部のジストニアにしか承認されておらず、諸外国で使用が認められている書痙などでの安全性・有効性についても検討する。
- 3) 安全性の高い新規ボツリヌス製剤 (NTX) に関してもジストニア治療への応用について検討を行う。
- 4) 新規治療法を踏まえ、従来からある抗パーキンソン病薬などを用いた内服薬による治療についてのガイドラインの作成も行う。
- 5) 近年、重症例のジストニアに応用されつつある深部脳刺激法を中心とした外科的治療の適応と限界についても調査を行なう。
- 6) パーキンソン病への効果が確認された反復大脳磁気刺激法についてもジストニアへの適応の有無について検討を行う。
- 7) 以下の検討を行い、ジストニアの治療指針を策定する。

(倫理面への配慮)

課題遂行に当たっては、必要に応じて徳島大学、または研究者の所属機関に於いて、倫理委員会による審査を受審し承認を得ている。

C. 研究結果と考察

1) 遺伝子検査

ジストニアの遺伝子診断システムを拡充し、DYT1、DYT5、PANK2、TH、SGCE、DRD2に加え、DYT3 遺伝子の検査を可能とした。各遺伝子異常によるジストニア別に、症状

の特徴や現在考えられる治療介入の可能性についてのまとめを行っている。

2) ボツリヌス治療

痙性斜頸、眼瞼痙攣に対するボツリヌス治療の有効性は確立されているが、海外報告や耳鼻咽喉科の医師との連携などから、四肢のジストニアや痙性発声障害へ有効である可能性を確認できた。今後、適応拡大に向けた努力を要する。

3) 新規ボツリヌス製剤

先端医療開発特区として採用されている、より安全性の高いボトックス製剤(NTX)の開発では、NTX が従来型のものより、拡散せず注射部位特異的に効果を持ち、抗体誘導率も低いことが明らかとなった。

4) 内服薬による治療

ジストニアに対する内服加療では、国内、海外ともに使用は多いが、十分なエビデンスは得られていない状況であるが、現時点で各病型で試みられることができる薬剤を選択した。また、エビデンスを得るための研究での評価時の留意点なども検討した。また、ゾルピデムが一部のジストニア患者に有効であることを確認した。

5) 外科治療

脳深部刺激術の有効性は確立しているが、各病型での適応と、刺激部位の選択についての現状の課題を明らかとした。

6) 反復磁気刺激法

反復大脳磁気刺激法による検討で運動野の可塑性のダイナミズムの維持に、補足運動野の神経活動がメタ可塑性などといった恒常性制御機構を介して深く関わっていることが明らかとなった。ジストニアの運動野の過剰な可塑性を正常化するために補足運動野の連続磁気刺激が有用である可能性が

示唆された。

7) 治療指針の策定

職業性ジストニアや遺伝性ジストニアなどの治療指針の試案の一部を作成し得た。

D. 結論

ジストニアに関する治療指針を作成することを目的とし、合わせて病態の研究を通して画期的な新規治療法を開発することも目標とし研究を行った。今回開始された治療指針の策定は、広くこの病気に悩む患者に対し有益な影響をあたえると思われる。引き続き研究を行い、治療指針の策定を行う必要がある。現在までなかなか有効な治療法のなかった痙性発声障害や四肢のジストニアについてもボツリヌスの有効性など今後の治療の進展に対しある程度の道筋をつけることができた。

E. 健康危険情報

特に無し

F. 研究発表

1) Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, U gawa Y. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol*. 2009 Oct 15;587:4845-62

2) Taira T: Peripheral Procedures for Cervical Dystonia. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery (Lozano A, Gildenberg P, Tasker RR eds, Springer 2nd Edition, Vol.s 1 & 2) 2009, pp1885-1910

3) Goto S, Taira T, Hori T.: Spinal cord stimulation (SCS) as a treatment for

the spread phenomenon related to complex regional pain syndrome type- I (CRPS-I)] *Masui*. 2009 Sep;58(9):1158-61.

4) Taira T: Ramisectomy, Rhizotomy. The Encyclopedia of Movement Disorders, Elsevier 2009

5) Torii Y, Takahashi M, Ishida S, Goto Y, Nakahira S, Harakawa T, Kaji R, Kozaki S, Ginnaga A.

Quantification of potency of neutralizing antibodies to botulinum toxin using compound muscle action potential (CMAP).

Toxicon. 2010 February - March;55(2-3):662-665.

6) Kaji R, Osawa M, Yanagisawa N.

Inter-rater reliability while using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) in patients with cervical dystonia

Brain Nerve. 2009 Jan;61(1):65-71.

7) Sakamoto T, Torii Y, Takahashi M, Ishida S, Goto Y, Nakano H, Harakawa T, Ginnaga A, Kozaki S, Kaji R.

Quantitative determination of the biological activity of botulinum toxin type A by measuring the compound muscle action potential (CMAP) in rats.

Toxicon. 2009 Nov;54(6):857-61.

8) Torii Y, Goto Y, Takahashi M, Ishida S, Harakawa T, Sakamoto T, Kaji R, Kozaki S, Ginnaga A.

Quantitative determination of biological activity of botulinum toxins utilizing compound muscle action potentials (CMAP), and comparison of neuromuscular transmission blockage and muscle fluorescence among toxins.

Toxicon. 2010 February - March;55(2-3):407-414.

9) Hasegawa K, Toyoshima I.

Causative gene and its associated gene for Parkinson disease and dystonia

Brain Nerve. 2009 Apr;61(4):447-63.

10) Kawahata I, Tokuoka H, Parvez H, Ichinose H.

Accumulation of phosphorylated tyrosine hydroxylase into insoluble protein aggregates by inhibition of an ubiquitin-proteasome system in PC12D cells.

J Neural Transm. 2009 Dec;116(12):1571-8.

11)Kadkhodaei B, Ito T, Joodmardi E, Mattsson B, Rouillard C, Carta M, Muramatsu S, Sumi-Ichinose C, Nomura T, Metzger D, Chambon P, Lindqvist E, Larsson NG, Olson L, Björklund A, Ichinose H, Perlmann T.

Nurr1 is required for maintenance of maturing and adult midbrain dopamine neurons.

J Neurosci. 2009 Dec 16;29(50):15923-32.

12)Morishita T, Foote KD, Burdick AP, Katayama Y, Yamamoto T, Frucht SJ, Okun MS.

Identification and management of deep brain stimulation intra- and postoperative urgencies and emergencies.

Parkinsonism Relat Disord. 2009 Nov 4.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 長谷川一子

所属施設名 国立病院機構相模原病院神経内科

共同研究者 豊島至

所属施設名 秋田大学医学教育センター

研究要旨

ジストニアの治療法の確立・治療指針策定のための調査研究として、遺伝性ジストニアの診断と治療についてまとめた。

はじめに

ジストニア Dystonia は不随意運動を来す病態の基礎疾患として頻度の高い疾患であるが、発症年齢や症状が多彩であるため、十分な診断や治療がなされていない症例を散見する。ここではわが国で頻度の高い遺伝性ジストニアおよび、近年注目されている遺伝性ジストニアについて、診断と治療の概要について述べる。

1. 遺伝性ジストニアの概要

遺伝性ジストニアは浸透率が低いものが多く、一見孤発性とみなされる。また、同じ遺伝子による病態であっても、発症年齢などによる修飾が多く、同じ疾患と容易に診断できない群もある。ここでは診断概要についてのみふれ、臨床像については拙著¹⁾および他の資料を参考とされたい。「ジストニアの診断、疫学、治療に関する調査研究」班での調査によると遺伝性ジストニアの頻度は低く、人口 10 万人あたり 0.3 人であった²⁾。この集計からは DYT5 ジスト

ニア—瀬川病の頻度が高く、DYT1 ジストニア、診断未定の全身性ジストニアの順番であることが示された。確定診断は遺伝子診断によるが、遺伝子診断は神経学会遺伝子診断ガイドラインに準じて行う必要がある。なお、DYT5 ジストニアは家系により遺伝子変異部位が異なるため、診断はやや困難である。DYT5 ジストニアの場合には髄液プテリンの測定を行い、低値であった場合強く診断が示唆される。遺伝性ジストニアを想定した場合には、遺伝様式、ジストニアの発症年齢、全身性か局所性か、持続性か発作性か、発作性の場合には誘発因子を、ジストニアに随伴する他の神経症候について観察する(表 1)。

診断のフローチャートを図 1 に示すが、全身性か局所性ジストニアであるか、発作性であるか否かを判定した後、L-dopa 投与を行う。L-dopa が有効か無効かを判定した後、それぞれの群について遺伝子診断を行っていくのが実際的と思われる。

2. 遺伝性ジストニアの診断と治療方針概

要

比較的頻度が高く治療法の報告がある群、注目されている群のみ触れる。

1) DYT1 ジストニア OMIM 128100

全身性捻転性ジストニアで10歳前後の発症である場合、DYT1 ジストニアを考慮する。遺伝性が明らかでなくても家系内の詳細な病歴聴取により、局所性ジストニアを示す症例がある場合がある。確定診断は *DYT1* 遺伝子での GAG 欠質を検出する³⁾。浸透率は30%以下とされ、対立アレルが D216H となると神経保護的となり、発症率が低下するとの報告がある⁴⁾。内科治療(抗コリン薬, L-dopa, ベンゾジアゼピン類など)はおおむね無効で、淡蒼球内節深部脳刺激療法 GPi-DBS:globus pallidus interna-deep brain stimulation が有効である⁴⁾。GPi-DBS の施行時期は早期のほうがより有効性が高い。長期経過観察結果も近年散見するようになった。体軸症状から軽快する傾向がある。

2) DYT3 ジストニア (X-linked dystonia-parkinsonism: XDP, lubag 症候群)

フィリピン人の Panay 島で主としてみられる伴性劣性の全身性ジストニアで、発症年齢は12~64歳で、病因遺伝子の遺伝子座は Xq13.1、遺伝子は *TAF1* (MIM313650) で *TAF1* に SVA の挿入⁶⁾ があることにより発症する。若年発症者はジストニア、高齢発症者はパーキンソニズムを示す傾向がある。局所性ジストニアで発症し、5年以内に全身性ジストニアとなり、10年程度で無動となることが多い⁷⁾。激しいジストニア運動を認め、自殺が多い。進行期には MRI で尾状核と被殻の萎縮がみられる。国際結婚が増加するにつれ、わが国でも本疾患が見られるようになる可能性がある。抗パーキンソン病薬などによる薬物療法は無

効である。自殺企図が多いため集学的治療が必要である。GPi-DBS が有効との報告もあるが、症例数が少なく結論は待ちたい。

3) DYT5a ジストニア (瀬川病) OMIM 128230

常染色体優性遺伝様式をとるが不完全浸透で、女性優位(4:1またはそれ以上)に発症する⁸⁾。遺伝子座 14q22.1-22.2 で遺伝子産物は GCH1:GTP cyclohydrolase 1 (MIM600255) である⁹⁾。GCH1 は L-erythrotetrahydrobiopterin (BH4) の合成酵素で、遺伝子変異は GCH1 の全長にわたって見られ、家系により変異部位は異なる。

発症年齢は10歳以下に多く、下肢ジストニアで発症し、歩行障害を示す。捻転の要素はない。尖足、内反尖足など足の変形が多い。日内変動があり、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。固縮、姿勢時振戦があり、低用量の L-dopa により著明に改善する。

4) DYT8 ジストニア (発作性非運動誘発性ジスキネジア 1): PNKD1 paroxysmal non-kinesigenic dystonia 1 OMIM 118800

不完全浸透の常染色体優性遺伝様式で(遺伝子座 2q33-35、遺伝子 *MR-1* (MIM609023))、小児期に発症する非運動誘発性の発作性のジストニア、コレオアテトーシスで、一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。数分~数時間の発作を1日数回~数ヶ月に1回程度生じる。アルコール・カフェイン摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。

遺伝子異常は *MR-1* (myofibrillogenesis regulator 1) の変異で^{10,11)}、A9V 変異と A7V 変異とがある。治療は誘発物質であるアルコールやニコチン、カフェインを避け

ることにある。クロナゼパムやハロペリドール、抗コリン薬が有効のこともある。

- 5) DYT10 ジストニア, 反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1 episodic kinesigenic dyskinesia 1 : EKD1 (PKD:paroxysmal kinesigenic dyskinesia と同じ) OMIM128200

常染色体優性 (遺伝子座 16p11-q21) で小児期から成人期に発症する, 急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを一側性の上下肢に生じ転倒する。両側性のこともある。10-30秒で5分を越えない発作を1日に数十回~数日に1回繰り返す。予期しない随意運動で誘発されやすく, 時に驚愕も誘因になる。日本では運動静止・脱力発作で転倒しないことも多い。病因遺伝子座については16p11-q21と報告されているが, 病因遺伝子は未同定である¹³⁾。治療は抗てんかん薬が有用で, フェニトインやカルバマゼピンが使用される。ベンゾジアゼピン系よりも, 電位依存性 Na チャンネルに作用する抗てんかん薬が有効である。多くは少量で発作が完全消失するが, 難治例もある。

- 6) DYT11 ジストニア, ミオクローヌス・ジストニア症候群 myoclonus dystonia syndrome, アルコール反応性ジストニア : MDS OMIM 159900

不完全浸透の常染色体優性 (遺伝子座 7q21, 遺伝子産物 epsilon sarcoglycan: SGCE (MIM604146))¹⁴⁾ の小児期から青年期に発症するミオクローヌスとジストニアで, ミオクローヌスは頸部, 上肢にみられ, ジストニアは, 捻転ジストニア, 頸部ジストニア, 書痙などである。アルコールで著明に改善する。精神科的異常を伴うことが多い。父・息子での遺伝子の伝達で発症頻度が高く, 遺伝的すり込み maternal

imprinting とされる。

ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬によりミオクローヌスは軽快する。局所性ジストニアについてはボツリヌス療法も行われる。

- 7) DYT12 ジストニア, 急性発症ジストニア・パーキンソニズム Rapid-onset Dystonia-Parkinsonism : RDP OMIM 128235

不完全浸透の常染色体優性 (遺伝子座 19q13, 遺伝子 *ATP1A3* (MIM182350)¹⁵⁾ 遺伝で, 14-45歳に急性に発症し, 数分から1ヶ月で症状は完成し, 病状が固定する。ジストニアとパーキンソン症状で, ジストニアは顔面口部に強い。振戦はない。肉体的なあるいは心理的なストレスの後に発症する傾向があり, うつ状態, 統合失調症的性格, てんかん発作など精神科的異常を伴うことが多い。治療方法はないが, 精神症状に対して向精神病薬を使用する。

- 8) DYT18 ジストニア, 発作性運動練習誘発性ジスキネジア paroxysmal exertion-induced dyskinesia : PED OMIM 612126

常染色体性 (遺伝子座 1p35-p31.3, 遺伝子 *SLC2A1*, 遺伝子産物 *GLUT1*

(MIM606777)¹⁶⁻¹⁸⁾ で, 小児期に発症する運動練習, 持続的な運動, 特に歩行の後でジストニア, コレオアテトーシス, バリズムなどの不随意運動を示す。5分から30分の発作を1日に1回~1月に1回繰り返して, てんかん発作を伴うものが多い。MRIで多系統萎縮症様の被殻尾側の異常所見やFDG-PETで異常側視床の取り込み低下を認める。運動練習誘発性のジスキネジアで *SLC2A1* にヘテロの変異が見られる。

治療はアセタゾルアミドなどのcarboanhydrase阻害薬が有効だが, 効果は限られる。てんかんには抗てんかん薬を使用する。ケトン食も試みられている

3. おわりに

遺伝性ジストニアについて DYT シリーズの一部についてのみ触れた。遺伝性ジストニアを考慮した場合の診断指針，治療の試みに拙文が参考とされれば望外である。

表 1. 遺伝性ジストニアの分類

I) 一次性捻転ジストニア

1) 全身性ジストニア

DYT1 ジストニア, DYT2 ジストニア, DYT17 ジストニア

2) 局所性/分節性ジストニア

DYT4 ジストニア, DYT6 ジストニア, DYT7 ジストニア, DYT13 ジストニア

II) ジストニア・プラス

1) ジストニア・パーキンソニズム

ドーパ反応性ジストニア (DRD) : DYT5a ジストニア (GCH1 変異), その他のピオプトリン欠乏状態

DYT12 ジストニア (RDP), DYT16 ジストニア (PRKRA 変異)

2) ミオクローヌス・ジストニア

DYT11 ジストニア (SGCE 変異), DYT15 ジストニア

III) 発作性ジストニア

DYT8 ジストニア (PNKD1), DYT9 ジストニア (CSE), DYT10 ジストニア (EKD1), DYT18 ジストニア (PED), DYT19 ジストニア (EKD2), DYT20 ジストニア (PNKD2)

IV) 二次性ジストニア (遺伝性神経変性疾患, 遺伝性代謝性疾患に伴うジストニア) で頻度の高い疾患

1) 神経変性疾患 : DYT3 (lubag, XDP), SCA1, 2, 3, 17, PARK2, 6, 15, 家族性痙性対麻痺, PANK (pantothenate kinase associated neurodegeneration), 有棘赤血球舞踏病, ハンチントン病, Leber 病, GM1 ガングリオシドーシス, GM2 ガングリオシドーシス (Tay-Sachs 病) Nieman-Pick 病 C 型, Rett 症候群

2) 代謝性疾患 : Wilson 病

DYT ジストニアの遺伝様式

(1) 常染色体優性遺伝 : DYT1, 4, 5a, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 18, 19, 20

(2) 常染色体劣性遺伝 : DYT2, 5b, 16, 17

(3) 伴性劣性遺伝 : DYT3

参考文献

- 1) 長谷川一子, 豊島至:
- 2) 長谷川一子: Ann Review 神経
- 3) Ozerliius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL et al: The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nature Genet* 17:40-48,1997.
- 4) Risch NJ, Bressman SB, Senthil G, Ozelius LJ. Intragenic Cis and Trans modification of genetic susceptibility in DYT1 torsion dystonia. *Am J Hum Genet.* 80:1188-93. 2007.
- 5) Albance A, Bames MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T et al:A systematic review on the diagnosis and treatment of primary(idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Euro J Neurol* 13:433-4,2006.
- 6) Makino S, Kaji R, Ando S, et al. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet.* 2007;80:393-406.
- 7) Lee LV, Maranon E, Demisip C, et al. The natural history of sex-linked recessive dystonia parkinsonism of Panay, Philippines (XDP). *Parkinsonism Relat Disord* 9:29-38,2002.
- 8) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14:215-233,1976.
- 9) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genet* 8:236-242,1994.
- 10) Rainier S, Thomas D, Tokarz, D et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch. Neurol.* 61: 1025-1029,2004.
- 11) Lee H-Y, Xu Y, Huang Y et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Molec Gene.* 13: 3161-3170,2004.
- 12) Auburger G, Ratzlaff T, Lunkes A, Nelles HW, Leube B et al:A gene for autosomal dominant paroxysmal choreoathetosis/spasticity (CSE) maps to the vicinity of a potassium channel gene cluster on chromosome 1p, probably within 2 cM between D1S443 and D1S197. *Genomics* 31: 90-94, 1996.
- 13) Tomita H, Nagamitsu S, Wakui K, Fukushima Y, Yamada K et al: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2-q12.1. *Am J Hum Genet* 65: 1688-1697, 1999.
- 14) Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, Naumann M, Berg D et al: Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nature Genet* 29: 66-69, 2001
- 15) Espa CT, Waite A, Locke M, Benson MA, Kraus M et al: SGCE missense mutations that cause myoclonus-dystonia syndrome impair ϵ -sarcoglycan trafficking to the plasmamembrane: modulation by ubiquitination and torsinA. *Hum Mol Genet* 16:327-342,2007.
- 16) Margari L, Perniola T, Illiceto G, Ferrannini E, De Iaco MG et al: Familial paroxysmal ezercise-induced dyskinesia and benign epilepsy: a clinical and neurophysiological study of

an uncommon disorder. *Neurol Sci* 21:165-172,2000.

- 17) Munchau A, Valente EM, Shahidi GA, Eunson LH, Hanna MG et al: A new family with paroxysmal exercise induced dystonia and migraine: a clinical and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 68:609-614,2000.
- 18) Weber YG, Storch A, Wuttke TV, Brockmann K, Kempfle J et al: GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesia and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 118:2157-2168,2008.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 平 孝臣

共同研究者 後藤真一、赤川浩之、落合 卓、佐々木寿之、中嶋 剛

所属施設名 東京女子医科大学 脳神経外科

研究要旨

ジストニアの治療法の確立・治療指針策定のための調査研究として、外科的治療の臨床調査とガイドラインの作成のために、現状と問題点をまとめた。

ジストニアに対する脳深部刺激の導入により、全身性ジストニアを代表とする多くのジストニア患者が外科的治療の対象となることは専門医の間にはほぼ浸透してきたと考えられる。しかしまだジストニアという疾患の概念や治療方法に関する情報が一般医療に広く行き渡っているとはいえない。このため診断もされず放置されている例、治療の可能性を知らされず放置されているジストニア患者も多くいるのではないかと考えられる。

このような背景のもとで2010年には国際不随意運動学会(International Neuromodulation Society)からジストニアに対する脳深部刺激に関する詳細なガイドラインが発表される予定となっている。一方で米国FDAはジストニアに対する脳深部刺激をHumanitarian Device Exemptionsという範疇で認可しているが、本邦では正式な適応症になっていないという問題点があげられる。ここではジストニアに対するいくつかの外科的治療に対して、現在までに判明していること、今後解明していかなければならない問題点などを業績のまとめとして抽出して記述する。

淡蒼球内節脳深部刺激

現在までに判明していること

本態性全身性だけでなく、遅発性、分節性などにも効果がある。しかし必ずしも効果は100%ではなく、無効例も散見され、この有効・無効の差異がなぜなのか、手術の技術的問題なのか、病態の違いなのかは明確にされていない。二次性ジストニアに対しては本態性ほどの効果がないという点では意見が一致しているが、

有効例もみられ、適応と効果の予測が困難である。高頻度刺激が一般に用いられるが、60-80Hzという低頻度刺激の有効性も示されており、高頻度刺激が無効の場合には試みる価値があると考えられる。

今後の問題点

作用機序やなぜ遅発性効果があるのが十分解明されていない、比較的高電圧を要するので刺激機器の電池寿命が問題となる場合がある。本邦では用いることのできない充電可能な植え込み型刺激装置がどの程度ジストニア例に有用であるかも今後の課題である。

一方、吃音や本態性側弯症のような原因不明とされている疾患の中にジストニアとしての特徴を備えており、従来とはまったく異なる方向から治療できる可能性のある疾患について、その可能性を探っていく必要がある。

視床下核脳深部刺激

現在までに判明していること

本態性全身性ジストニアに対しての有効性が散見され、淡蒼球刺激に比べてより低電圧の刺激で効果があるという利点が示されている。しかし一方で効果が一定しないなど有効性を疑問視する報告もある。

今後の問題点

現時点では積極的に第1選択としての治療として推奨するにはデータが不足している。淡蒼球刺激で十分効果がない場合などにおいて、試行的に症例を重ね、意義を考えていく必要がある。

定位的視床 Vo 核凝固術

現在までに判明していること

書痙や音楽奏者クランプのような上肢の動作特異性局所ジストニアニは一定の効果が認められる。

今後の問題点

手術部位の正確な同定法の改善、1・2/10 程度の再発をどのように防止できるかを検討する必要がある。

脳深部刺激との比較に関して、議論を続けていく必要がある。

職業性の場合に、完璧度との兼ね合いの判断が困難な場合が少なくない。

選択的末梢神経遮断術

現在までに判明していること

症状が頸部に限局し、責任筋が同定可能な頸部ジストニアの場合には適応を考慮してもよい。

ボツリヌス治療で十分な効果が得られない、あるいは社会的理由で継続しにくい場合が適応となり、依然として第1選択は十分かつ適切なボツリヌス毒素注射治療である。

肩甲挙筋の関与する側屈には、同筋の遮断が有効である。

欧州、英国などのガイドラインではボツリヌス治療で限界がある場合に推奨される治療としてあげられている。

今後の問題点

手術手技が困難なこと、手術による医療機関への経済効果が伴わないなどの理由で、習熟した外科医が育ちにくい。このままでは本邦から本手術のできる外科医が10年先にはいなくなってしまう危惧さえ感じる。今後、系統的な外科医のトレーニングシステムが行えるだけの予算と人員の配備がなければ、このような危機的状況に陥るのは必至である。このような理由から今後の方向性をさぐるべく2009年7月にホンコンで選択的末梢神経遮断術のみに特化した新鮮凍結遺体を用いた顕微鏡手術の実技トレーニングコースを指導した。ホンコンでできるトレーニングシステムがなぜ本邦で実現困難なのか、本邦の外科医療全般が抱える問題がジストニア治療でも共通してみられる。

髄腔内バクロフェン投与治療

現在までに判明していること

他の治療でコントロールのできない重度の痙縮が本邦では適応になっており、ジストニアを主眼とした治療は困難である。脳性麻痺などの痙縮をともなう二次性ジストニアでの有用性は多数報告されている。また脳深部刺激との併用で相乗効果があるという報告もある。

今後の問題点

現在本邦では投与量の上限が1日600 μ gとされているが、ジストニアでは1000 μ g以上必要な場合があり、適応などを含め本邦独特の制限により十分な治療を受けられないでいる例が少なからず存在するものと考えられる。リフィルに要する医療者側の人的・経済的負担が、症例数が増加するにともない無視できないものとなりつつある

外科的治療全般に関する課題と問題点

1. このような治療があり、有効性が示されていることの啓蒙がさらに必要
2. 現行の保険医療システムでは多くの外科治療が赤字を余儀なくされ、医療者側へのインセンティブが働かない治療となり、普及の妨げとなっている
3. ジストニア患者を誰がどのように診ていくか、中心的役割を担う医療者は誰がすべきかを議論としてく必要がある。外科治療後の刺激条件、薬剤の調整などについてパーキンソン病での脳深部刺激と同様の問題が指摘され、患者の満足度につながっていない可能性がある。
4. 外科治療への患者側の過度の期待と現実の限界との乖離を埋めるための、コーディネータのような人材を養成する必要がある。
5. 一般的にジストニア患者を診る機会が多い神経内科医に、外科治療の現状をさらに啓蒙する必要があるが、遅発性ジストニアや書痙などはそれぞれ精神科や心療内科で伝統的に対処している場合が多く、最新の情報をこれらの分野にも啓蒙する必要がある。

2009 年度業績

Taira T: Peripheral Procedures for Cervical Dystonia. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery (Lozano A, Gildenberg P, Tasker RR eds, Springer 2nd Edition, Vols 1 &

- 2) 2009, pp1885-1910
- Goto S, Taira T, Hori T.: Spinal cord stimulation (SCS) as a treatment for the spread phenomenon related to complex regional pain syndrome type I (CRPS-I)] Masui. 2009 Sep;58(9):1158-61.
- Chernov MF, Ochiai T, Ono Y, Muragaki Y, Yamane F, Taira T, Maruyama T, Tanaka M, Iseki H, Kubo O, Okada Y, Hori T, Takakura K "Role of proton magnetic resonance spectroscopy in preoperative evaluation of patients with mesial temporal lobe epilepsy" *Neurological Sciences*, 2009, Vol.285, N1-2 (October), pp.212-219.
- 平 孝臣: GABA 受容体アゴニスト 脊髄腔内投与による神経因性疼痛の治療 *BRAIN MEDICAL* Vol.21 No.3 2009-9 77-80 (281)
- Taira T: Intrathecal administration of GABA agonists in the vegetative state, *Progress in Brain Research*, Vol.177 in press
- Taira T: Ramisectomy, Rhizotomy. *The Encyclopedia of Movement Disorders*, Elsevier 2009 in press
- 2009 年の最新情報文献**
- Agari, T. and I. Date (2009). [Clinical standard of neurosurgical disorder (7). Deep brain stimulation for involuntary movement]. *No Shinkei Geka* 37(6): 597-607.
- Albright, A. L. and S. S. Ferson (2009). Intraventricular baclofen for dystonia: techniques and outcomes. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 3(1): 11-4.
- Ballanger, B., M. Jahanshahi, et al. (2009). PET functional imaging of deep brain stimulation in movement disorders and psychiatry. *J Cereb Blood Flow Metab*.
- Berman, B. D., P. A. Starr, et al. (2009). Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 87(1): 37-44.
- Berweck, S. (2009). BP-DBS for dystonia-choreoathetosis cerebral palsy. *Lancet Neurol* 8(8): 692-3.
- Borggraefe, I., J. H. Mehrkens, et al. (2009). Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia - Report of six patients and literature-based analysis of predictive outcomes variables. *Brain Dev*.
- Constantoyannis, C., G. C. Kagadis, et al. (2009). Nucleus ventralis oralis deep brain stimulation in postanoxic dystonia. *Mov Disord* 24(2): 306-8.
- Elkay, M., K. Silver, et al. (2009). Dystonic storm due to Batten's disease treated with pallidotomy and deep brain stimulation. *Mov Disord* 24(7): 1048-53.
- Gruber, D., T. Trottenberg, et al. (2009). Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 73(1): 53-8.
- Havrankova, P., R. Jech, et al. (2009). Beneficial effect of deep brain stimulation of GPi in a patient with dystonia-deafness phenotype. *Mov Disord* 24(3): 465-6.
- Isaias, I. U., R. L. Alterman, et al. (2009). Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol* 66(4): 465-70.
- Katsakiori, P. F., Z. Kefalopoulou, et al. (2009). Deep brain stimulation for secondary dystonia: results in 8 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 151(5): 473-8; discussion 478.
- Kefalopoulou, Z., A. Paschali, et al. (2009). A double-blind study on a patient with tardive dyskinesia treated with pallidal deep brain stimulation. *Acta Neurol Scand* 119(4): 269-73.
- Majumdar, A., J. Lopez-Casas, et al. (2009). Syndrome of fixed dystonia in adolescents--short term outcome in 4 cases. *Eur J Paediatr Neurol* 13(5): 466-72.
- Marks, W. A., J. Honeycutt, et al. (2009). Deep brain stimulation for pediatric movement disorders. *Semin Pediatr Neurol* 16(2): 90-8.
- Mehrkens, J. H., K. Botzel, et al. (2009). Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 87(1): 8-17.
- Mikati, M. A., A. Yehya, et al. (2009). Deep brain stimulation as a mode of treatment of early onset pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Eur J Paediatr Neurol* 13(1): 61-4.

- Moro, E., P. Piboolnurak, et al. (2009). Pallidal stimulation in cervical dystonia: clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *Eur J Neurol* **16**(4): 506-12.
- Nebel, A., R. Reese, et al. (2009). Acquired stuttering after pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neural Transm* **116**(2): 167-9.
- Papantonio, A. M., E. Beghi, et al. (2009). Prevalence of primary focal or segmental dystonia in adults in the district of foggia, southern Italy: a service-based study. *Neuroepidemiology* **33**(2): 117-23.
- Pinsker, M. O., J. Volkmann, et al. (2009). Deep brain stimulation of the internal globus pallidus in dystonia: target localisation under general anaesthesia. *Acta Neurochir (Wien)* **151**(7): 751-8.
- Rogers, G. F., A. K. Oh, et al. (2009). The role of congenital muscular torticollis in the development of deformational plagiocephaly. *Plast Reconstr Surg* **123**(2): 643-52.
- Sakas, D. E., I. G. Panourias, et al. (2009). Treatment of idiopathic head drop (camptocephalia) by deep brain stimulation of the globus pallidus internus. *J Neurosurg* **110**(6): 1271-3.
- Sani, S., J. L. Ostrem, et al. (2009). Single unit pauser characteristics of the globus pallidus pars externa distinguish primary dystonia from secondary dystonia and Parkinson's disease. *Exp Neurol* **216**(2): 295-9.
- Schrader, C., R. Benecke, et al. (2009). [Deep brain stimulation for dystonia. Consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association]. *Nervenarzt* **80**(6): 656-61.
- Sensi, M., M. A. Cavallo, et al. (2009). Pallidal stimulation for segmental dystonia: long term follow up of 11 consecutive patients. *Mov Disord* **24**(12): 1829-35.
- Shanker, V. and S. B. Bressman (2009). What's new in dystonia? *Curr Neurol Neurosci Rep* **9**(4): 278-84.
- Sun, K. H., Y. C. Lu, et al. (2009). [Effects of treatment of spasmodic torticollis by neurovascular decompression, myotomy, and toxin type A: a comparative study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **89**(1): 21-4.
- Valldeoriola, F., I. Regidor, et al. (2009). Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Vasques, X., L. Cif, et al. (2009). Factors predicting improvement in primary generalized dystonia treated by pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* **24**(6): 846-53.
- Vasques, X., L. Cif, et al. (2009). Prognostic value of globus pallidus internus volume in primary dystonia treated by deep brain stimulation. *J Neurosurg* **110**(2): 220-8.
- Vasques, X., L. Cif, et al. (2009). Stereotactic model of the electrical distribution within the internal globus pallidus during deep brain stimulation. *J Comput Neurosci* **26**(1): 109-18.
- Vidailhet, M., J. Yelnik, et al. (2009). Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* **8**(8): 709-17.
- Vittoria, N., M. Giuseppe, et al. (2009). The innervation of extensor hallucis longus muscle: an anatomical study for selective neurotomy. *Acta Neurochir (Wien)*.
- Zauber, S. E., N. Watson, et al. (2009). Stimulation-induced parkinsonism after posteroventral deep brain stimulation of the globus pallidus internus for craniocervical dystonia. *J Neurosurg* **110**(2): 229-33.
- Zittel, S., C. K. Moll, et al. (2009). Successful GPi deep brain stimulation in a patient with adult onset primary axial dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**(7): 811-2.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 坂本 崇

所属施設名 国立精神・神経センター病院 神経内科

研究要旨

ジストニアの治療法の確立・治療指針策定のための調査研究として、ボツリヌス治療の現況と課題についてまとめた。

〔目的〕ジストニア治療指針策定におけるボツリヌス治療の現況と課題について検討する。

〔方法〕ボツリヌス治療の現況について分析を行い、ボツリヌス治療それ自体の問題点・ジストニア治療の総体における問題点を整理する。

〔結果および考察〕わが国で BOTOX が販売されてから 12 年となり、ボツリヌス治療の問題点に関しては、使用制限の問題・効果発現の問題・抗体産生の問題・安定性の問題を挙げてきた。それを克服すべく神経毒素成分のみを抽出・精製した低分子量（15 万）ボツリヌス神経毒素製剤（NTX）を開発し、この中でも A2 株の産生する毒素を用いた製剤が従来 A1 株由来製剤と異なる性質を有することを示してきた。現在も徳島大学で臨床研究を進めているが、今後は当センターでも脳血管障害後遺症を中心として研究を行っていく予定である。既存の BOTOX は上肢痙縮への適応が認可される方向と聞いており、B 型製剤 Nerbloc の許認可と合わせて、選択肢の多様化をもたらす望ましい動きと捉えること

ができる。反面、ボツリヌス治療で十分な効果が得られないケースもあることは確かであり、外科的治療の発展が大きな福音となっている。この場合、どのタイミングで DBS に切り替えるべきか、さらに DBS 後のボツリヌス治療の在り方とともにデータの集積・解析が必要である。また、多くの医師がボツリヌス治療に携わっているのは事実だが、実際の治療が一部の施設・医師に集中しているのも事実である。この点は以前の研究班でも指摘されていたが、是正が必要であると考えられる。

〔結論〕ボツリヌス治療はジストニア治療としては第一選択に挙げ得るものであるが、より柔軟性を持って薬物療法や外科的療法との共存を図ることでさらにその威力を発揮しうるものである。本研究班がそのガイドライン作りの一助となるよう更に大規模な調査・検討が必要である。また、ボツリヌス治療にはジストニアのみならず多くの適応があり、そのポテンシャルを十分に発現すべく、行政サイドへの働き掛けと医師の教育と啓蒙も当研究班の使命として考慮すべきものであろう。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 宇川義一

所属施設名 福島県立医大神経内科

共同研究者 浜田雅

所属施設名 東大神経内科

研究要旨

ジストニアでは、一次運動野での過剰な可塑性が指摘されているが、その根本的な病態は SMA などの大脳基底核と線維連絡を持つ大脳皮質にあるとされている。そこで、正常人において一次運動野の可塑性に SMA などの運動関連領野の神経活動がどのように関わっているのか、明らかにすることを目的とした。今回の結果から、運動野の可塑性を動的範囲に維持するために SMA の神経活動が、メタ可塑性に類似した恒常性制御機構を介して深く関わっていることが明らかとなった。さらに、ジストニアの運動野の過剰な可塑性を正常化するために、SMA の刺激が有効である可能性が示唆され、今後ジストニアの治療に SMA 刺激を試みる価値がある事と推論された。

はじめに

ジストニアは患者の意図とは無関係に筋肉に力が入ってしまう病態であり、その病態機序として中枢神経での過剰な可塑性、または maladaptation が関係していると言われている（文献 1,2）。特に task specific dystonia においては、運動野での可塑性の過剰状態が示されている。一方、これらの可塑性の基盤となっているシナプスには常に動的に変動することを可能にさせる恒常性制御機構が存在するとされており、メタ可塑性は代表的な恒常性制御系の一つである。従って、ジストニアの病態解析には、人の中

枢神経系で可塑性およびメタ可塑性を検証できる安全な方法を確立する必要がある。さらに、この過剰な可塑性を正常化するという治療戦略を考える上で、ジストニアにおいて可塑性およびメタ可塑性という恒常性制御機構の理解を深める必要がある。そこで、今年度は人の中枢神経系に確実に可塑性を誘導できる磁気刺激法である quadripulse stimulation (QPS)（文献 3）を用いて、ジストニア患者での過剰な可塑性を証明する事と、ジストニアにおけるメタ可塑性について検討を試みた。

ジストニアの患者での可塑性の