

変化に関する研究は現在進行中であり、まだ結果をまとめる段階でないので、本報告では、補足運動野刺激による運動野 QPS のメタ可塑性について述べる。

方法

文献 3 で報告した、LTP 様可塑性を誘導する短い刺激間隔の 30 分間の QPS と、LTD 様可塑性を誘導する長い刺激間隔の 30 分間の QPS をコントロールとして施行した。この条件での長期的効果と、その前に 10 分間の補足運動野刺激を与えた時の QPS の効果を比較する事により、補足運動野 (SMA) の priming 効果が、その後の運動野での QPS の長期効果に影響を与えるかを検討した。施行した実験方法を図 1 に示す。SMA での先行刺激が、運動野で長期間続く大脳皮質興奮性の変化に影響を与えるかを検討したことになる。

結果

図 2 に、補足運動野への 5ms QPS の priming effect の結果を示す。中抜きで示された円が、運動野 QPS だけの時に誘導される効果である。横軸に時間経過をしめし、縦軸に運動誘発電位 (MEP) の大きさを示す。従来の報告通り、刺激間隔 1.5, 5, 10ms の QPS では、刺激後に促進性の効果が得られている (LTP 様可塑性)。この刺激の前に、5ms QPS を 10 分間だけ SMA に与えると、促進効果が減弱する傾向が見られた。これに対して、LTD 様可塑性を呈する 30, 50, 100ms QPS に先行して、5ms QPS を 10 分間だけ SMA に与えると、かえっ

て抑制効果が減弱する方向に可塑性が変化した。図 3 に 50ms QPS の priming effect の結果を示す。この priming では、LTD 様可塑性は予想通り priming により効果が減弱したが、LTP 様可塑性も減弱する傾向があった。

考察

運動野の priming 刺激は、メタ可塑性の理論的支柱である BCM 理論と合致した結果を示し (文献 3)、先行する抑制性の priming 刺激は、その後続くあらゆる長期効果を促進側に変化させる効果を示した。また、逆に促進性の priming 刺激は、その後続くあらゆる長期効果を抑制側に変化させる効果を示した。これに対して、今回の結果では、SMA の priming 刺激は基本的に BCM 理論に合致するメタ可塑性をもたらしたものの、一部動物実験で示されているような overstimulation 効果で説明できる様な効果を誘導した。ある意味、刺激効果が行きすぎないようにして、可塑性を安定に保つ機能を有しているのかもしれない。また、LTD 様可塑性は運動野への priming とは異なり SMA の priming では阻害されることも明らかとなった。従って SMA の運動野に対するメタ可塑性類似の恒常性制御系は、運動野内に内在するものとは異なる可能性が示唆された。

今回この方法を試みた目的は、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。

結論

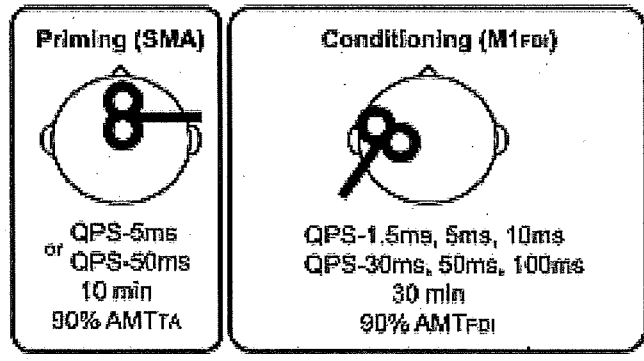
ジストニアにおいては一次運動野での過剰な可塑性が指摘されているが、その核心的な病態は補足運動野などの大脳基底核と線維連絡を持つ大脳皮質に存在するとされている。そこでまず正常人において一次運動野の可塑性に補足運動野を中心とする運動関連領野の神経活動がどのように関わっているのかを明らかにするために当研究を行なった。

今回の結果は、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を明らかにするものであった。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、治療効果の今後の更なる研究を試みる価値がある。

文献

- 1 **Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Dileone M, Pilato F, Insola A, Della Marca G, Tonali PA, Mazzone P.** Reduced cerebral cortex inhibition in dystonia: direct evidence in humans. *Clin Neurophysiol.* 2009 Apr;120(4):834-9.
- 2 **Schabrun SM, Stinear CM, Byblow WD, Ridding MC** Normalizing motor cortex representations in focal hand dystonia. *Cereb Cortex.* 2009 Sep;19(9):1968-77.
- 3 Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Ugawa Y. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2008 586: 3927-3947
- 4 Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Ugawa Y. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol* (in press)

图 1



Exp 1a: Without priming



Exp 1b: With QPS-5ms priming



Exp 1c: With QPS-50ms priming



図2 補足運動野への5ms QPSのpriming effect

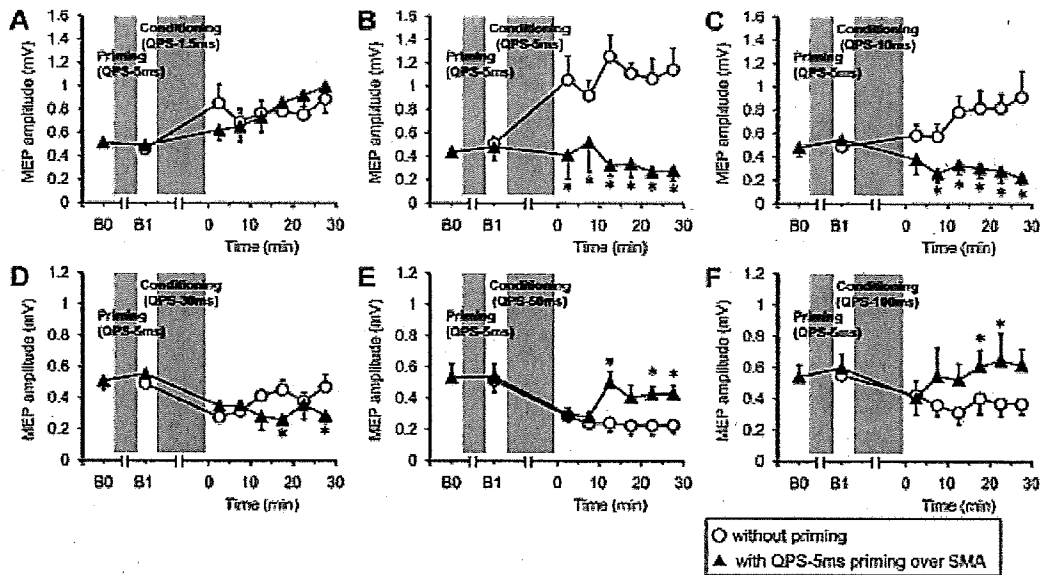
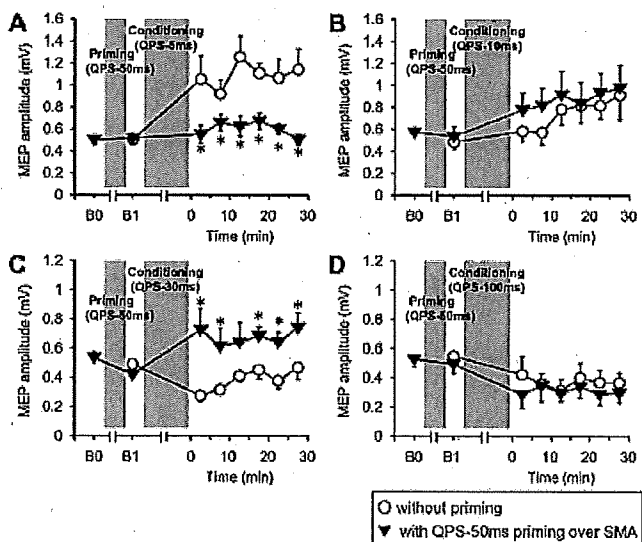


図3 補足運動野への50ms QPSのpriming effect



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 中島健二

共同研究者 野村哲志

所属施設名 国立大学法人鳥取大学医学部医学科
脳神経医科学講座脳神経内科分野

研究要旨

ジストニアは疫学研究より多数例の患者が存在することが分かり、薬剤性ジストニアの発症もあるため向精神薬の使用には注意が必要である。しかし、病態研究として依然明確になっていない部分も多い。ボツリヌス療法の有効性もあるが、治療困難症例もまだ多く、さらに内服療法の検討が必要である。

はじめに

ジストニアという言葉は、Hermann Oppenheim によって最初に用いられた。彼は全身の筋緊張亢進に伴い異常姿勢を呈する症状に dystonia musculorum deformans という病名を提唱した¹⁾。最近では Scientific Advisory Board of the Dystonia Medical Research Foundation による『持続的な筋緊張を生じる症候群であり、しばしば捻転性・反復性の運動、または異常な姿勢を来す』というものが²⁾一般的である。我が国の『ジストニアの診断、疫学、治療法に関する総合的研究』班では、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た³⁾。この試みでジ

ストニアの定義、診断指針の策定、疫学調査、暫定治療指針の作成を行ってきた。本稿ではジストニアの疫学、病態研究、薬物療法に関して解説する。

疫学

1. 全国調査

本邦におけるジストニアの疫学調査として平成15年度に神経学会専門医3955人を対象としてアンケート調査を行ったものがある。神経学会専門医1,554人(39.3%)より回答が得られ、16,846人のジストニア患者を確認した。内訳は遺伝性ジストニア390人、孤発性ジストニア9,025人、二次性ジストニア7,431人であった。さらに孤発性ジストニアの内、動作特異性ジストニアは185人であった。これらより、遺伝性ジストニアの有病率は人口10万にあたり0.31人、孤発性ジストニアは7.07人、

動作特異性ジストニアは0.19人と推定できた⁴⁾。

2. 都道府県での調査

同時に5都道府県(北海道, 秋田, 宮城, 愛知, 鳥取)の多地域を拠点とした地域別調査を行った⁵⁾。秋田県で2003年1月1日~10月までにアンケート調査を行った結果では, 一次性全身性ジストニア5人(うち, 瀬川病3人), 局所性ジストニア169人(Meige症候群・眼瞼痙攣122人, 痙性斜頸33人, 書痙13人, その他1人), 薬剤性ジストニア50人, 症候性ジストニア42人であった。秋田県での人口10万にあたりジストニア有病率は一次性ジストニア全体で15.1人と推定され, Meige症候群・眼瞼痙攣10.4人, 痙性斜頸2.8人, 書痙1.1人, その他0.085人であった⁶⁾。鳥取県西部地域でも2000年1月~2003年10月までの局所性ジストニアと調査を行った。局所性ジストニアは34人で眼瞼痙攣16人, 痙性斜頸5人, 書痙11人, その他2人であった。人口10万にあたり有病率を算定すると, 局所性ジストニア13.7人で, 眼瞼痙攣6.5人, 痙性斜頸2.0人, 書痙4.4人, その他0.8人であった⁷⁾。一次性全身性ジストニアの有病率の推定は秋田県, 宮城県で行われたが, いずれも人口10万にあたり0.68人と低頻度であった。局所性ジストニアは北海道, 秋田県, 宮城県, 鳥取県で, それぞれ人口10万にあたり13.6人, 14.4人, 12.1人, 13.7人であった(表1)⁴⁾。これら4地域の有病率はいずれも接近しており, 本邦における局所性ジストニアの頻度は全国的に近似したものと考えられた。欧米諸国での局所性ジストニアの有病率は人口10万人あたり10.1~31.2人^{8~11)}とばらつきがあるが, 欧米諸国では痙性斜頸が多いのに対して, 日本では眼瞼痙攣が多くなっ

ていた。これらは人種や生活環境の相違に起因する可能性がある。また, 1993年に鳥取県で行った報告¹²⁾と比較しても局所性ジストニアは人口10万人あたり6.12人から13.7人に増加していた。特に眼瞼痙攣は4倍に増加しており, ボツリヌス治療が1996年に眼瞼痙攣, 2001年に痙性斜頸に厚生省に承認され, 医療従事者や患者におけるジストニアの認知度が上がったことが考えられる。

表1. 人口10万にあたり有病率⁴⁾

都道府県	全身性	局所性		
北海道	未調査	13.6	眼瞼痙攣	8.8
			痙性斜頸	3.9
			咽頭	0.55
			書痙	0.28
秋田	0.68	14.4	眼瞼痙攣	10.4
			痙性斜頸	2.8
			上肢	1.1
			その他	0.085
宮城	0.68	12.1	眼瞼痙攣, Meige, 口顎	7.9
			痙性斜頸	2.8
			書痙	1.2
鳥取	未調査	13.7	眼瞼痙攣	6.5
			痙性斜頸	2.0
			書痙	1.63

3. 薬剤性ジストニアの調査

薬剤特に神経遮断薬(neuroleptics)で誘発される不随意運動による薬剤性ジストニアの疫学調査を行った。薬剤性ジストニアには内服開始後早期に起こる急性ジストニアと長期内服中に起こる遅発性ジストニアがある。遅発性ジストニアは薬剤投与が6カ月以上であり, 中止後も少なくとも1カ月は症状が残存すると提唱されている¹³⁾。この薬剤性ジストニアの検討では鳥取大学学精神科・心療内科における薬剤性ジストニア患者数は28人であり, 医師1名あたり年平均1.86人であった。さらに鳥取県西部(人口245,795人)地域での検討では7人の薬剤性ジストニアの患者を確認

し、人口 10 万人に当たりの有病率は 2.8 人であった。原因薬剤としてはハロペリドール 1 人、クエチアピン 1 人、リスペリドン 2 人、オランザピン 1 人、リスペリドン・ゾデピン併用 1 人、クエチアピン・リスペリドン併用 1 人であった。さらに、鳥取県内 (人口 594,661 人) で 2008 年に発症した薬剤性ジストニアは 10 人で、人口 10 万人あたり 1.68 人であった。原因薬剤としてはリスペリドン内服 3 人、セロクエル内服 1 人、プロロピバミド・クロルプロマジン内服 1 人、アモキササン内服 2 人、ハロペリドール内服 2 人、ドロレプタン・フェンタニル内服 1 人であった。平成 19 年度行った鳥取県西部地方の検討より薬剤性ジストニアの頻度は、減少していた。一因としては、非定型抗精神病薬の普及が関連している可能性を考えられた。抗精神病薬の変更では症状が不変や悪化することがあり、抗コリン薬の併用が有効であった。一方、ボツリヌスの使用が有効な例もあった。薬剤性ジストニアの頻度は 0.4 から 4.0%と報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。1996 年 van Harten の報告では 13.4%と報告されている¹⁷⁾。2006 年の同様の検討では、年間発症率 0.7%と軽減していた。9 年間フォローを行った検討では、累積発症率は 16.1%であり、ほとんどの例が軽快し、重症例のみ症状が持続していたと報告している¹⁸⁾。重症例でも一世代抗精神病薬から非定型抗精神病薬の使用で軽快する例もある¹⁹⁾。

病態研究

ジストニアの責任病巣としては大脳基底核が注目されているが、そのメカニズムは明らかになっておらず、議論が分かれている。パーキンソン病の振戦をはじめとして、不随意運動のメカニズムを大脳基底核における錐体外路系の神

経ネットワークの異常によって説明する理論がある²⁰⁾。大脳基底核には、黒質緻密部からのドパミン入力により、線条体のドパミン D1 と D2 受容体を介して、視床から大脳皮質へとつながる運動系に対して、それぞれ促進的に働く直接系と抑制的に働く間接系が存在する。両者が共存することで、運動を調整したり、選択性を高めたりすることができる。しかし、両者の不均衡によってジストニアを生じるとする仮説は十分に実証されていない。このほか、ジストニアのメカニズムとして、運動サブルーチンの異常も考えられている²¹⁾。特定の動作を繰り返す場合、必要な筋活動を効率よく出力するために、大脳皮質と基底核の間に一定の運動ループが形成され、神経回路として保持されている。運動開始の肢位が一定であれば、位置覚を中心とする固有感覚の入力も運動プログラムに関与すると考えられ、このような運動サブルーチンに何らかの異常が生じた結果、筋の異常な収縮が生じるとも推察される。しかし、ジストニアの機序は明らかでなく、ジストニアを分類することによって病態を考えることも重要である

ジストニアは発症年齢、罹患部位および病因によって分類される。発症年齢では、小児期 (12 歳まで)、思春期 (13 歳~20 歳未満)、成人期 (20 歳以上) に分けられる。罹患部位では、身体部位を、眼部・上部顔面、下部顔面、下顎・舌、咽頭、頸部、体幹、上肢、下肢に分け、罹患部位の広がりにより、局所性、分節性、多巣性、半身性、全身性の 5 つに分類される。局所性とは 1 つの部位のみが、分節性とは隣接した複数の部位が、多巣性とは隣接しない複数の部位が、片側性とは特に体幹を除いた片側上下肢が、全身性とは下肢と他の部位とが罹患していることを指す。病因では、原発性、二次性および遺伝性に分けられる。ほとんどは原発性の孤発例で

あるが、二次性には、脳血管障害や脳炎等の後天性脳障害、動脈等の神経への圧迫、ドパミン受容体遮断薬等の薬剤性ジストニア等が含まれる。遺伝性では、ジストニアの原因遺伝子が関与する病型が明らかになってきており、現在のところ、ジストニア遺伝子は DTY1~DTY15 まで知られている²²⁾。責任遺伝子は早期発症捻転ジストニアの多くの例で染色体 9q34 にある DTY1 にあり、瀬川病(ドパミン反応性ジストニア)のほとんどの例では染色体 14q22 にある DTY5 にあることがそれぞれ解明され、DNA 検査が臨床的にも実施されている。このように二次性、遺伝性では原因が明らかであるが、ジストニアの病態としては結論がついていない。

薬物療法

ジストニアは書痙のような局所性から命にかかわる全身性のジストニアまで幅広いが、ほとんどの局所性、分節性のジストニアにはボツリヌス療法が第一選択である。全身性、分節性のジストニアには淡蒼球内節等の大脳深部刺激が治療として考慮される。表 2 に欧米における治療選択のリストを示すが(表 2)²³⁾、本邦では保険適応等で使用できないものもあり、以下に本邦で使用可能な薬剤を記載する。

表2. ジストニアの治療²³⁾

局所性ジストニア					分節性、全身性ジストニア
眼瞼痙攣	口顎ジストニア	痙性発声障害	痙性斜頸	動作関連ジストニア	
ボツリヌス療法	ボツリヌス療法	ボツリヌス療法	ボツリヌス療法	ボツリヌス療法	レボドパ
クロナゼパム	バクロフェン	発声リハビリ	トリヘキシルフェニジル	トリヘキシルフェニジル	
	トリヘキシルフェニジル		トリヘキシルフェニジル	トリヘキシルフェニジル	
ロラゼパム			ジアゼパム	作業療法	ジアゼパム
			ロラゼパム		ロラゼパム
トリヘキシルフェニジル			クロナゼパム		クロナゼパム
眼輪筋切除術			カルバマゼピン		カルバマゼピン
			バクロフェン		バクロフェン
			DBS		DBS

1. 全身性ジストニア

全身性ジストニアは若年発症であることが多

く、内服治療の効果は乏しいが、例外として瀬川病(DYT5)などの DOPA 反応性ジストニアがあり、少量の L-dopa が劇的に奏効する。ボツリヌス療法は、全身性ジストニアの全体像を対象として行う治療ではないが、特定部位の筋弛緩が生活の質の改善または合併症の進行予防に有用と考えられる場合には適応する価値がある。DTY1 は淡蒼球の深部脳刺激術(DBS)が著効を呈する。そのほかの全身性ジストニアでも DBS が効果を呈する場合があるが、効果も一時的なことが多く、薬物療法は重要である。

2. 局所性ジストニア

局所性ジストニアの場合はボツリヌス毒素が第 1 選択であるが²⁴⁾、保険適応に限られることと、高額であることなどから、使用をためらう場合もあり、薬物療法は重要と考えられる。通常、初期かつ軽度であれば、まず薬物を試してみるべきである。発症 5 年以内かつ 20 歳未満の患者では薬物療法で 70%の有効率を得られるという報告もある²⁵⁾。成人でも発症 1~2 年以内の軽症例であれば、クロナゼパム、ジアゼパムなどベンゾジアゼピン系薬剤による効果は十分期待できると考えている。痙性斜頸についても多くの場合、DBS が効果を呈すると思われる。しかし、これらの効果が一時的である場合も稀でないので、併用治療としての薬物療法は今後も重要と思われる。以下、分類別に薬物療法を解説する。

2-1. 顔面ジストニア

眼瞼痙攣などの顔面ジストニアは軽度であれば、薬物療法で開始するのが通常である。コリン刺激薬では悪化、抗コリン薬で改善することはほぼ一致している。抗コリン薬としては塩酸トリヘキシルフェニジル(2~8mg)がもっともよく使われている²⁶⁾。ベンゾジアゼピン系では眠気、ふらつきが出現することがあるが、クロナ

ゼパム(～8mg), ジアゼパム(～30mg)の効果が報告されている。非定型向精神薬のクロザピン(175～300mg)²⁷⁾, リスペリドン(1.5～3mg)²⁸⁾でも効果がえられたという報告もある。また, GABA 誘導体のバクロフェン(30～60mg)も使用されることがある。Greene らは, 抗コリン薬, クロナゼパム, バクロフェンでそれぞれ 55%, 22%, 29% の有効性を報告している²⁵⁾。その他として睡眠薬であるゾルピデムの有効性を示したものがあるが, 結論は出ていない²⁹⁾。しかし, 有効率はボツリヌス治療の方が高く。また, 早期からボツリヌス治療を開始することによって自然寛解が誘導される可能性が指摘されていることから³⁰⁾, やはりボツリヌス治療が第一選択と考えられる。

2-2. 痙性斜頸

痙性斜頸は非常に軽症であればまず薬物療法を行うが, そうでなければむしろ早めにボツリヌス療法が行われる。薬物療法としては抗コリン薬 (30～60mg) の大量投与の有効性が報告されている³¹⁾。クロナゼパム, ジアゼパム, バクロフェンなども使われるが, 顔面痙攣に比べて必要薬量が多く, ふらつき, 眠気などに注意して徐々に増量する必要がある。Greene らの抗コリン薬, クロナゼパム, バクロフェンの有効性を 39%, 11%, 21% と報告している²⁵⁾。メキシチレン (450～1200mg) の有効性も報告されている。投与量は通常不整脈などに対して使用するよりもかなり多い量であるが, 副作用は上部消化管症状のほか, めまい, ふらつき, 構音障害でいずれも軽く問題はなかったと報告されている³²⁾。ボツリヌス療法も海外より有効率が低く, 効果が一時的である場合も稀ではない。初期の軽症時以外にもボツリヌス療法との併用として薬物内服治療は重要と考えられる。

2-3. 動作関連ジストニア

書痙等の動作関連性ジストニアにおいても海外では, ボツリヌス療法が多く用いられている。大半の例で何らかの改善が得られるため, 第一選択と考えられるが, 我が国では適応外である。他のジストニアと同様の内服治療を行う以外には, 神経ブロックである muscle afferent block 療法, 反復磁気刺激療法等が試みられている。

脳血管障害を中心とした二次性のジストニアでも同様に抗コリン薬, ベンゾジアゼピンを使用されるが, 有効性は低い。

薬剤性ジストニアでは, 可能なら原因薬を中止するか, または他種の薬剤へ変更すると共に, その他のジストニアと同様に内服治療となる。ボツリヌス治療が有効との報告もある。

以上のように, ジストニアではボツリヌス療法や DBS により症状が著明に改善する例があり, これらに比べると現在の内服治療は効果不十分である。しかし, ボツリヌス治療や DBS による効果が不十分な症例や一時的である症例もあり, 今後のさらなる検討も待たれる。

おわりに

ジストニアは疫学研究より多数例の患者が存在することが分かり, 薬剤性ジストニアの発症もあるため向精神薬の使用には注意が必要である。しかし, 病態研究として依然明確になっていない部分も多い。ボツリヌス療法の有効性もあるが, 治療困難症例もまだ多く, さらに内服療法の検討が必要である。

参考文献:

- 1) Oppenheim H. Uber eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dystonia lordotica progressiva, Dystonia musculorum

- deformans). *Neurol Zentralblat* 1911; 30: 1090-107.
- 2) Fahn S, Marsden CD, Calne DB: Classification and investigation of dystonia. *Movement Disorders 2* (Marsden CD, Fahn S, eds). Butterworths. London, 1987; pp 332-58.
 - 3) 長谷川一子: ジストニアの定義—コンセンサスクライテリアとジストニアの診断指針について—. *神経内科* 2007; 67: 6-13.
 - 4) 長谷川一子: ジストニアの疫学—神経内科専門医を対象とした全国調査. *神経内科* 2007; 67: 53-56.
 - 5) 岸本利一郎, 菊池誠志: ジストニアの疫学—地域別調査. *神経内科* 2007; 67: 57-61.
 - 6) Sugawara M, Watanabe S, Toyoshima I. Prevalence of dystonia in Akita Prefecture in Northern Japan. *Mov Disord* 2006;21:1047-9.
 - 7) Fukuda H, Kusumi M, Nakashima K. Epidemiology of primary focal dystonia in the western area of Tottori prefecture in Japan: Comparison with prevalence evaluated in 1993. *Mov Disord* 2006; 21: 1503-6.
 - 8) Dung Le K, Niulsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal dystonia and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 2003; 61: 1294-6.
 - 9) Pekmezovic T, Ivanovic N, Svetel M, et al. Prevalence of primary late-onset dystonia in the Belgrade population. *Mov Disord* 2003; 18: 1294-6.
 - 10) The ESDE (Epidemiological Study of Dystonia in Europe) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight countries. *J Neurol* 2000; 247: 789-92.
 - 11) Castelon-Konkiewitz E, Trender-Gerhard I, Kamm C, et al. Service-based survey of dystonia in Munich. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 202-6.
 - 12) Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, et al. Prevalence of focal dystonia in the Western area in Tottori prefecture in Japan. *Mov Disord* 1995; 10: 440-3.
 - 13) Stacy M, Jankovic J. Tardive dyskinesia. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1991; 4: 343-9.
 - 14) Chiu H, Shum P, Lau J et al. Prevalence of tardive dyskinesia, tardive dystonia, and respiratory dyskinesia among Chinese psychiatric patients in Hong Kong. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1081-5.
 - 15) Inada T, Yagi G, Kaijima K, et al. Clinical variants of tardive dyskinesia in Japan. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991; 45: 67-71.
 - 16) Raja M. Tardive dystonia. Prevalence, risk factors and comparison with tardive dyskinesia in a population of 200 acute

- psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 3: 145-51.
- 17) van Harten N, Matroos E, Hoek W, et al. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia. The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study I. *Schizophr Res* 1996; 19: 195-203.
- 18) van Harten N, Hoek W, Matroos E, et al. Incidence of tardive dyskinesia and tardive dystonia in African Caribbean patients on long-term antipsychiatric treatment. The Curacao extrapyramidal syndrome study V. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1920-7.
- 19) van Harten PN, Matroos GE, van Os J. The course of tardive dystonia in Afro Caribbean patients, a population-based study. The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: VII. *Schizophr Res* 2008; 98: 79-83.
- 20) Alexander GE. Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in control of movements. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 420-31.
- 21) 松本真一, 梶龍. 錐体外路性不随意運動の鑑別診断と発症メカニズム ジストニア. *Clin Neurosci* 2002; 20: 1276-9.
- 22) 豊島至: 遺伝性ジストニアの診断指針. *神経内科* 2007; 67: 14-24.
- 23) Adam OR, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Parkinsonism Related Disord* 2007; 13: S362-8.
- 24) Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, 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. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433-44.
- 25) Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord* 1988; 3: 46-60.
- 26) Tanner CM, Glantz RH, Klawans HI. Meige disease: acute and chronic cholinergic effects. *Neurology* 1982; 32: 783-5.
- 27) Karp BI, Goldstein SR, Chen R, et al. An open trial of clonapin for dystonia. *Mov Disord* 1999; 14: 652-7.
- 28) Zuddas A, Cianchetti C. Efficacy of risperidone in idiopathic segmental dystonia. *Lancet* 1996; 347: 127-9.
- 29) An JY, Kim JS, Kim YI, Lee KS. Successful treatment of the Meige Syndrome with oral zolpidem monotherapy. *Mov Disord* 2008; 23: 1619-20.
- 30) 三村治. スペシャリストインタビュー 第4回眼瞼痙攣・片側顔面痙攣. グラクソ・スミスクライン株式会社, 東京, 2007.
- 31) Fahn S. High dose anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 1983; 32: 783-5.

32) Ohara S, Hayashi R, Momoi H, et al.
Mexillettine in the treatment of spasmodic
torticollis. *Mov Disord* 1998; 13: 934-40.

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 一瀬 宏

所属施設名 東京工業大学大学院生命理工学研究科

研究要旨

ジストニアの治療法および新薬開発のために、適切な動物モデルの作製は非常に重要である。Spr^{-/-}マウスと Pts^{-/-}DPS マウスを比較することにより、Pts^{-/-}DPS マウスでみられるジストニア様運動障害との違いを解析した。

〔目的〕

ジストニアの治療法および新薬開発のために、適切な動物モデルの作製は非常に重要である。ドーパ反応性ジストニアは、脳内テトラヒドロピオプテリン (BH4) の減少に起因する脳内ドーパミン欠乏により発症する。我々は、BH4 生合成 2 番目の酵素であるピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素 (Pts) ノックアウトマウスを遺伝的にレスキューして脳内 BH4 欠乏状態にしたマウスである Pts^{-/-}DPS マウスを作製し解析してきた。セピアプテリン還元酵素 (Spr) は BH4 生合成 3 番目の酵素であるが、Spr ノックアウトマウスは、いくつかの点で Pts ノックアウトおよび Pts^{-/-}DPS と異なる特徴を示した。Spr^{-/-}マウスと Pts^{-/-}DPS マウスを比較することにより、Pts^{-/-}DPS マウスでみられるジストニア様運動障害との違いを解析する。

〔方法〕

脳内モノアミン含量は、高速液体クロマトグラフィ-電気化学検出法により定量した。ピオプテリン量は高速液体クロマトグラフィ-蛍光検出法により定量した。免疫組織化学は 4%パラホルムアルデヒド溶液で灌流

固定後に、マウス脳凍結切片を用いて DAB で発色した。Self-clasping test においては、マウスの尻尾を持って 30 秒間吊り下げてビデオ撮影し、両方の前肢、後肢をあわせる姿勢をとる時間を測定した。

〔結果および考察〕

Pts^{-/-}新生仔は生後二日以内に全て死亡したが、Spr^{-/-}マウスは生後 2-3 週齢まで生存した。Pts^{-/-}新生仔の脳内モノアミン量は野生型の約 10%であったが、Spr^{-/-}新生仔の脳内ドーパミン量は野生型のおよそ 50%存在していた。モノアミン残存量の違いが、マウスの生存期間に影響すると考えられた。また、2 週齢 Spr^{-/-}で self-clasping test を行ったところ、Self-clasping 姿勢を示すものの、Pts^{-/-}DPS と比べて持続時間が短いことが明らかとなった。ホモ欠損マウスの運動量は明らかに野生型と比べて少なく無動に近かった。

〔結論〕

Spr^{-/-}マウスは Pts^{-/-}DPS と比べて行動学的にも違いがあり、違いを生む分子機構の解析が必要である。

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 辻 貞俊
所属施設名 産業医科大学神経内科
研究居力者 玉川 聡
所属施設名 関東労災病院神経内科

研究要旨

職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針(案)を作成した。

〔目的〕 職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針を作成する。

〔方法〕 職業性ジストニアの治療・発症予防に関する情報を産業保険の観点から収集し、上記指針の草案を作成する。

〔結果および考察〕 国内外において、職業性ジストニアは産業保健の分野では「作業関連性運動器障害（Work-related musculoskeletal disorders）」の一部として取り扱われており、いわゆる頸肩腕症候群と同様の職場環境指導が行われているようである。近年、日本産業衛生学会より「頸肩腕障害の定義 2007」が発表されており、頸肩腕障害を生じる特異的障害の1つとして「局所性ジストニア」が加えられている。発症・増悪に関与する作業・作業環境の因子に限っては、一般的な頸肩腕障害と職業性ジストニアとで共通の部分も多いと考えられ、職場における予防対策の現状を参考にして、職業性ジストニアの治療・職場環

境指導指針の草案を作成した。

〔結論〕 頸肩腕障害の産業保健分野における取り扱いを参考に、職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針の草案を作成した。

職業性ジストニアの治療・職場環境指導に関する指針(試案)

指 針

1. 職業性ジストニアを発症する誘因となった作業（動作）を速やかに中止する
2. 適度な休息をとり、特にジストニア罹患部位には過剰な持続的・反復的な負荷を避けるよう指導する
3. 上記の対応によって症状の改善がみられない場合には、漫然と経過観察をせず、他のジストニアに準じた専門的治療を開始する

解 説

作業（動作）は賃労働におけるものを主とするが、それ以外のものでもジストニアを発症する場合がある。

職業性ジストニアでは発症の誘因となった作業が特定できる場合が多く、治療に先だって作業様態を明らかにしておく必要がある。

作業の中止とは必ずしも休職を意味するものではなく、作業様態の変更や作業環境の改善などの適切な対応でも効果が期待できると考えられる。

専門的治療が開始された後においても、症状に応じた職場環境への配慮は継続する必要がある。そのため、専門医と産業保健スタッフは十分に連携をとるべきである。

他のジストニアについても、有効な治療法や問題点の整理など進展があったが、平成 21 年度では治療指針案としての合意に至らなかった。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Taira T	Peripheral Procedures for Cervical Dystonia.	Lozano A, Gildenberg P, Tasker RR	Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery	Springer	United Kingdom	2009	1885-1910
Taira T	Ramisectomy, Rhizotomy.	Katie Kompoliti, Leonard Verhagen	Encyclopedia of Movement Disorders	Academic Press	United States	2009	

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
Hamada M, Hanajima R, Terashima Y, et al.	Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area.	The Journal of physiology	587(20)	4845-4862	2009
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	58(9)	1158-1161	2009
Torii Y, Takahashi M, Ishida S, et al.	Quantification of potency of neutralizing antibodies to botulinum toxin using compound muscle action potential (CMAP).	Toxicon	55(2-3)	662-665	2009
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	61(1)	65-71	2009
Sakamoto T, Torii Y, Takahashi M, et al.	Quantitative determination of the biological activity of botulinum toxin type A by measuring the compound muscle action potential (CMAP) in rats.	Toxicon	54(6)	857-871	2009

Torii Y, Goto Y, Takahashi M, et al.	Quantitative determination of biological activity of botulinum toxins utilizing compound muscle action potentials (CMAP), and comparison of neuromuscular transmission blockage and muscle flaccidity among toxins.	Toxicon	55(2-3)	407-414	2010
Hasegawa K, Toyoshima I.	Causative gene and its associated gene for Parkinson disease and dystonia.	Brain Nerve	61(4)	447-463	2009
Kawahata I, Tokioka H, Parvez H, et al.	Accumulation of phosphorylated tyrosine hydroxylase into insoluble protein aggregates by inhibition of an ubiquitin-proteasome system in PC12 D cells.	Journal of neural transmission	116(12)	1571-1578	2009
Kadkhodaei B, Ito T, Joodmardi E, et al.	Nurr1 is required for maintenance of maturing and adult midbrain dopamine neurons.	The Journal of neuroscience	29(50)	15923-15932	2009
Morishita T, Fote KD, Burdick AP, et al.	Identification and management of deep brain stimulation intra- and postoperative urgencies and emergencies.	Parkinsonism & Related Disorders	16(3)	153-162	2010

Table 1 Strategy of the conservative therapy for dystonia

- 1. 局所性ジストニア
 - ・薬性斜頸・眼瞼痙攣: BTX・内服併用
 - ・上肢ジストニア: 内服 → MAB BTX and/or TMS
 - ・下肢・体幹ジストニア: MAB・内服併用 → BTX
- 2. 多巣性・分節性・全身性ジストニア
 - ・罹患部位ごとに上記治療法の併用

ジストニアに対する各治療法の位置づけ1 ——自験例に基づく保存的治療法の検討——

佐光 巨¹/島津 秀紀¹/村瀬 永子¹/松崎 和仁²/西田 善彦³
永原 信治³/梶 龍児¹/後藤 恵¹

Treatment of dystonia 1 ——the investigation of conservative therapy based on our experience——

Wataru Sako¹/Hideki Shimazaki¹/Nagako Murase¹/Kazuhiko Matsuzaki²/Yoshihiko Nishida³
Shunji Negahiro²/Ryui Kajii¹/Satoshi Goto¹

Abstract: Dystonia is characterized by sustained muscle contractions that produce repetitive twisting movements and abnormal postures, caused by abnormality of extrapyramidal tract. We have some options to treat these symptoms, however, clear protocol for selection of treatment remain to be established. Based on our experience, we reported here the strategy of the conservative therapy for dystonia including oral administration, botulinum toxin (BTX), muscle afferent block (MAB) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

Keywords: dystonia, botulinum toxin (BTX), muscle afferent block (MAB)

- 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 神経情報学分野 (Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima)
〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15/TEL: 089-633-7207/FAX: 089-633-7208
- 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 脳神経科学分野 (Department of Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima)
〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15/TEL: 089-631-3111/FAX: 089-632-9464
- いちえ会伊月病院 神経内科 (Tsukaki hospital, Neurology) 〒770-0852 徳島市徳島町2-54/TEL: 089-622-1117

機能的脳神経外科 48 (2009) 40-41

背 景

ジストニアは錐体外路系の異常に基づき筋緊張の異常をきたす疾患である。いくつかの治療法が存在するが、その選択に関して明確な基準はない。今回我々は、保存的治療法に焦点を絞り、関連施設で経験した有効例をいくつか抽出し、各治療法のジストニア治療における意義について検討した。

各治療法と症例

徳島大学病院および関連2施設(医仁会武田総合病院, 伊月病院)で筆者が行っているジストニア外来の2007年度延べ受診者数は3,929名であった。原発性ジストニア自験例における相対頻度は罹患部位による分類を用いると、局所性ジストニア91.1%, 分節性ジストニア7.2%, 多巣性ジストニア0.6%, 全身性ジストニア1.2%であり, その9割を局所性ジストニアが占める。局所性ジストニアの内訳は, 眼瞼痙攣32.6%, 薬性斜頸38.2%, 嚥嚥・上肢ジストニア16.5%, その他3.8%であった。これらのサブタイプに応じて内服治療, ボツリヌス毒素治療(BTX), Muscle Afferent Block (MAB) 治療, 経頭蓋磁気刺激治療(rTMS), 筋深部刺激(DFS)のいずれかが選択されるが, 今回は保存的治療法である前者に焦点を絞り, 有効症例を抽出し, 各治療法の位置づけについて検討した。

(1) 内服治療

すべてのタイプのジストニアに対して内服治療が試みられる。トリヘキシフェニジルを第一選択とし, 適宜クロナゼパム・ジアゼパムなどが第二選択薬として追加される。いずれの薬剤も効果不十分であることが多いが, 時に内服治療のみで満足いく結果が得られることもある。

症例1: guitarist's cramp, 50歳, 男性。ギターを弾く時に, 右第4/5指の伸展が見られたが, トリヘキシフェニジルに, 右第4/5指の伸展が消失した。

(2) BTX

薬性斜頸, 眼瞼痙攣に対しては, 症状の改善が明らかにされているBTX治療を第一選択とする。特に前者において, 若年発症・早期導入例では寛解率の向上も期待し, 積極的に導入する。

症例2: 薬性斜頸, 24歳, 男性。頭部左回後庭面を呈し, 発症3ヵ月で受診し, BTX, トリヘキシフェニジルによる治療開始し, 約1年後に完全寛解し, 治療終了となった。

(3) MAB

BTXに反応のない四肢・体幹(傍脊性筋を除く)の筋群に生じたジストニアに対して適応がある。MABは0.5%リドカインにその1/10量以下のエタノールを加えたものを罹患筋に注入する治療法である。0.5%リドカインの総量は50 ml 以下

ニアに対しては, 可能であればrTMSの検討を行う。有効率は決して高いとは言えないが, 思わぬ改善と長期効果が得られる場合があり完全寛解例も存在するため, DBSを選択する前に試みられてもよい。

まとめ

ジストニアは病因と罹患部位により分類される。いずれのタイプにも適応のある内服治療を除く保存的治療の選択に関しては, 病因ではなく罹患部位によって決定される。薬性斜頸や眼瞼痙攣ではBTXの有効性は明白であり, BTXが第一選択になりうる。上肢のジストニアに関しては, まずはMABを行い, 有効例に対してBTXを併用する。DBSの適応を検討する前に, rTMSを試みることもよい。下肢・体幹のジストニアでもMABをまず行い, 改善が認められた症例に対してBTXを使用する。また, 多巣性・分節性・全身性ジストニアでは罹患部位ごとに上記治療法の併用を行う。上記治療戦略をTable 1にまとめた。

文 献

- Jankovic J: Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 5: 864-872, 2006.
- Zesiewicz TA et al: Botulinum toxin A for the treatment of cervical dystonia. *Exp Opin Pharmacol* 5: 2017-2024, 2004.
- Kaji R et al: Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 38: 155-162, 1995.
- Murase N et al: Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 128: 104-115, 2005.

【ジストニア①】

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 Kajii¹⁾, 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 to 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頸部筋の不随意運動あるいは異常姿勢のことである。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⁾あるといわれ、30人³⁾との報告がある。痙性斜頸に對する有効な治療薬を開発するために客観

り、日本よりも有病率は高い。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⁾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。

痙性斜頸に對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科学分科 (〒770-8503 徳島県徳島市鼓本町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) 関西学院大学 京都 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. 偏倚特続
A.2. 剛直	C. 感覚トリック
A.3. a) 前屈またはb) 後屈	D. 肩掌上または肩の前下方偏倚
A.4. 仰方偏倚	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)¹⁾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、例えば地域特有の習慣や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。

TWSTRS¹⁾は1994年に Conski 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おり、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特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共通した概念である「角れ度」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要す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間信頼性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貫性を検討した。

1. 研究方法

1. 評価対象とした映像
トレニン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。収録されたトレニン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、評価者トレニン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. 偏倚特続、C. 感覚トリックの効果、D. 肩掌上または肩の前下方偏倚、E. 自動運動域、F. 頭位を正常に維持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、トレニンング映像およびエラン社が米国でトレニンングを実施した際に使用したトレニン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載用紙に評価を記載した。患者映像は1人分が15分間で、映像を見ながらA~Fを評価した。ビデオ映像はAから順次にFま

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

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

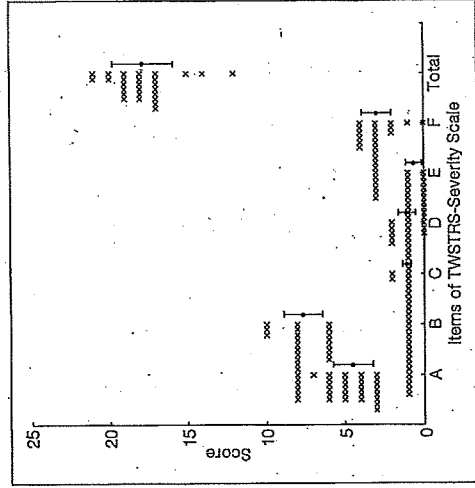


Fig. 1 Scores of each rater and summary statistics of the TWSTRS-severity Scale (patient 1)

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 が検診会に参加した。

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 の観内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficient: ICC) を算出した。さらに、観内相関係数の 95% 信頼区間の下限を算出した。

II. 結果

1. 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。
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

Table 2. TWSTRS-severity Scale

<p>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) 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、高スコアのほうをよぶ。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 回旋 (右旋, 左旋) <ul style="list-style-type: none"> 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 1/4~3/4; 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. 脚屈 (右屈, 左屈; 肩巻上は除外) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 0: なし 1: 軽度 (頭首は後方を、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. 脚方偏倚 (右方, 左方) <ul style="list-style-type: none"> 0: なし 1: あり 5. 前後偏倚 (前方, 後方) <ul style="list-style-type: none"> 0: なし 1: あり 	<p>B. 偏倚特徴 (最大偏倚 (患者に指示して最大偏倚を取らせたい) の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。)</p> <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>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>1: 検査時間の 25% 未満</td> <td>最大偏倚が持続することが多い</td> </tr> <tr> <td>2: 検査時間の 25~50%</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>3: 検査時間の 50~75%</td> <td>最大偏倚が持続することが多い</td> </tr> <tr> <td>4: 検査時間の 75% より大</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>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> <p>C. 感覚トリックの効果</p> <ol style="list-style-type: none"> 0: 一側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 3: 原容上または肩の前方偏倚 <ul style="list-style-type: none"> 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) で特異的 (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 4. 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) <ul style="list-style-type: none"> 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 5. 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) <ul style="list-style-type: none"> 0: 60 秒より大 1: 45~60 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	最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する	1: 検査時間の 25% 未満	最大偏倚が持続することが多い	2: 検査時間の 25~50%	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 50~75%	最大偏倚が持続することが多い	4: 検査時間の 75% より大	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	最大偏倚となることは少ないが、偏倚は持続する														
1: 検査時間の 25% 未満	最大偏倚が持続することが多い														
2: 検査時間の 25~50%	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 50~75%	最大偏倚が持続することが多い														
4: 検査時間の 75% より大	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 reference³⁾

で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」に關しては、映像が流れている全時間から、C の「感覚トリック」、D 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、