

201024167A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ジストニアの診断及び治療方法の

更なる推進に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梶 龍兒

平成 23 (2011) 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

ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梶 龍兒

平成23(2011)年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	1
梶龍兒		
II. 分担研究報告		
1. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	5
長谷川一子		
(資料) 遺伝性ジストニアの診断と治療		
2. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	11
平孝臣		
(資料) ジストニアの手術治療について		
3. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	22
坂本崇		
(資料) ジストニアのボツリヌス治療ガイドライン案		
4. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	24
宇川義一		
(資料) 磁気刺激法を含む新規治療法		
5. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	34
中島健二		
(資料) ジストニアの疫学・病態研究・薬物療法		
6. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	39
辻貞俊		
(資料) 【職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針】案		
7. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	41
小幡文弥		
8. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	43
藤本健一		
9. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	45
野村芳子		
10. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	48
小林武夫		
11. ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	-----	49
堀内正浩		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	51
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	55

I. 総括研究報告

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

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究

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し、合わせて病態の更なる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。本研究により、ジストニアに悩む患者およびその家族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
辻 貞俊 産業医科大学神経内科
小幡 文弥 北里大学医療衛生学部医療検査
学科免疫学
藤本 健一 自治医科大学医学部神経内科
野村 芳子 瀨川小児クリニック
小林 武夫 帝京大学ちば総合医療センター
耳鼻咽喉科
堀内 正浩 聖マリアンナ医科大学神経内科

A. 研究目的

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」(長谷川一子班長)によりジストニアの疫学調査が施行され、1993年に比して2006年では増加していることが判明した。この先行研究によりジストニア患者の実態調査が進み、種々の病型のジストニアの診断基準が作成された。平成21年度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」(研究代表者 梶)では治療ガイドラインの案が検討されたが、確定に至っていない。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完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。

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) 新たに発見されたものも含め、遺伝子検査を行え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し、治療ガイドラインの作成を行う。
- 3) 安全性の高い新規ボツリヌス製剤 (NTX) についてもジストニア治療への応用について検討を行う。
- 4) 保険適応になっていない従来からある種々の内服薬についても全体の治療のなかでの位置づけを行う。
- 5) 重症例のジストニアにも応用されている深部脳刺激法を中心とした外科的治療についてもガイドラインの作成を行なう。
- 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) 本疾患により悩む患者や社会に情報を発信する。

(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、既報の原因遺伝子(*TOR1A*、*GCHI*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*、*PANK2*)の変異解析とともに2009年に

同定されたジストニアの原因遺伝子 *THAP1* の変異を検出できるシステムを構築し、診断を行っている。*DYT6* 原因遺伝子である *THAP1* の変異解析において、国内初となる新規の遺伝子変異を患者1名から検出し、*PANK2* 遺伝子の変異解析において、新規の遺伝子変異を母子2名から検出した。

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、他の病型に関しても *expert opinion* として治療指針案を作成した。痙性発声障害についてはその発症や経過の多様性を認めることが明らかとなった。

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、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、抗体誘導率も低く、安全性の高いボツリヌス毒素製剤(*NTX*)の開発を引き続き行った。

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。しかし、治療指針の作成に当たり、エビデンスレベルの高いものは存在しなかった。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、*expert opinion* としての意見の集約を図りつつある。

5) 外科治療

脳深部刺激術や選択的末梢神経遮断術の各病型での適応と、刺激部位の選択についてのエビデンスと注意点を明らかとした。

6) 反復磁気刺激法

ジストニアの治療及び病態の把握に対し、反復大脳磁気刺激法の安全性や試みうる方法の検討を行った。

7) 情報発信

ジストニア市民公開講座を平成23年2月20日に国立精神・神経医療研究センターコスモホールにて開催し80名以上の参加を得た。

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。治療指針の策定に当たって、十分なエビデンスない治療法、病型もかなりの数に上ることが明らかになった。これらに対し、*expert opinion* としての意見の集約を進めた。現状での治療指針の策定を行うとともに、引き続き研究を行い新規の治療法を開発し、この疾患により困難にぶつかっている人々の一助となるよう努力していく必要がある。

E. 健康危険情報

特に無し

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平 孝臣 ジストニアの治療 その他の外科治療 *Clinical Neuroscience* 28:7, 802-805, 2010
- 2) Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriol a F, Merello M, Marks W, Albanese A, Bressman S, Moro E, Pre-operative Inclusion and Exclusion Criteria for Deep Brain Stimulation in Dystonia. *Movement Disorders* 2010 in press
- 3) Thobois S, Taira T, Comella S, Moro E, Bressman S, Albanese Pre- and postoperative evaluation of dystonia. *Movement Disorders* 2010 in press
- 4) Taira T Ramisectomy, Rhizotomy. *Encyclopedia of Movement Disorders*. Elsevier 2010
- 5) 平 孝臣 癌性疼痛の外科治療 癌性疼痛 花岡 一雄 編 克誠堂出版 2010
- 6) 平 孝臣 痛み、しびれ、痙縮 脊損慢性期マネジメントガイド 住田幹男 編 日本せきずい基金2010, pp67-78
- 7) Taira T Peripheral Procedures for Cervical Dystonia in *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery* Andres M. Lozano, et al eds pp1885-1910 Springer 2009
- 8) Masahiro Horiuchi, Yasuhiro Hasegawa, Toshiyuki Yanagisawa Difference in risk factor profiles between hemifacial spasm and blepharospasm *J. St. Marianna Univ.* Vol. 1, No. 2 103-108 2010
- 9) 堀内正浩、長谷川泰弘 Parkinson病における側方屈曲を伴う体軸ジストニア - 盆裁症候群とPisa症候群の比較- *神経内科* 74巻1号 79-81 2011
- 10) 玉川聡 変形性筋ジストニアの予後, 就業. 産業医科大学進路指導部編集委員会 産業医のためのギモン・難問相談室 診断と治療社 東京 2010
- 11) 魚住武則 脳波・筋電図の臨床 不随意運動と電気生理 *臨床脳波* 52巻9号 509-519 2010
- 12) Ohta E, Kubo M, Obata F. Prevention of intracellular degradation of I2020T mutant LRRK2 restores its protectivity against apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 391(1):242-247, 2010
- 13) Maekawa T, Kubo M, Yokoyama I, Ohta E, Obata F. Age-dependent and cell-popul

- ation-restricted LRRK2 expression in normal mouse spleen. *Biochem Biophys Commun*, 392(3):431-435, 2010
- 14) Kubo M, Kamiya Y, Nagashima R, Maekawa T, Eshima K, Ohta E, Obata F. LRRK2 is expressed in B-2 but not B-1 cells, and downregulated by cellular activation. *J Neuroimmunol*, 229: 123-128, 2010
 - 15) 藤本健一: Parkinson病に対する脳深部刺激の効果. *神経内科* 73; 465-471, 2010
 - 16) 藤本健一: パーキンソン病治療のトピックス, 非運動症状とその対策. *Current Therapy* 18; 813-818, 2010
 - 17) 中島健二, 福田弘毅, 野村哲志. 【What's Dystonia (ジストニア)?】ジストニアを呈する疾患 ジストニアの疫学. *Clinical Neuroscience* 2010; 28: 749-752.
 - 18) Nomura Yoshiko Rett Syndrome Kompoliti K, and Verhagen Metman L. *Encyclopedia of Movement Disorders* Elsevier Oxford 2010 38-41
 - 19) 野村芳子 瀬川病 水野美邦 近藤智善 よくわかるパーキンソン病のすべて 永井書店 東京 2010
 - 20) 野村芳子ほか 各種疾患での眼球運動障害 ジストニア *Clinical Neuroscience* 28(1) 84-87 2010
 - 21) 野村芳子 DYT1 *Clinical Neuroscience* Vol. 28 7 757-761 2010
 - 22) Sako W, Morigaki R, Mizobuchi Y, Tsuzuki T, Ima H, Ushio Y, Nagahiro S, Kaji R, Goto S. Bilateral pallidal deep brain stimulation in primary Meigs syndrome. *Parkinsonism Related Disorders* 2010 Dec 11.
 - 23) Torii Y, Kiyota N, Sugimoto N, Moriyama Y, Goto Y, Harakawa T, Nakahira S, Kaji R, Kozaki S, Ginnaga A. Comparison of effects of botulinum toxin subtype A1 and A2 using twitch tension assay and rat grip strength test. *Toxicon* 2010 Oct 26.
 - 24) Inoue N, Nagahiro S, Kaji R, Goto S. Long-term suppression of Meigs syndrome after pallidal stimulation: a 10-year follow-up study. *Mov Disord* 2010 Aug 25(11):1756-8.
 - 25) Sako W, Morigaki R, Nagahiro S, Kaji R, Goto S. Olfactory type G-protein in alpha subunit in striosome-matrix dopamine systems in adult mice. *Neuroscience* 2010 Oct 170(2):497-502.
 - 26) Shibuta Y, Nodera H, Mori A, Okita T, Kaji R. Peripheral nerve excitability measures at different target levels: the effects of aging and diabetic neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 2010 Oct 27(5):350-7.
 - 27) 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 Feb-Mar 55(2-3):662-5
 - 28) 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 flaccidity among toxins. *Toxicon* 2010 Feb-Mar 55(2-3):407-14.
- ## 2. 学会発表
- 1) 平 孝臣 髄腔内バクロフェン投与ポンプ自体の故障について 第49回日本定位機能神経外科学会 シンポジウム 2010
 - 2) 平 孝臣 機能神経外科における神経倫理の国際的動向 第49回日本定位機能神経外科学会 シンポジウム 2010
 - 3) 平 孝臣 定位機能脳手術の歴史 東京大学火曜会 特別講演 2010
 - 4) Taira T: Stereotactic surgery for treatment of musician's and occupational dystonia. (Invited lecture) International Congress of Dystonia, Hannover, 2010
 - 5) Taira T: Peripheral procedures for cervical dystonia. (Invited lecture) International Congress of Dystonia, Hannover, 2010
 - 6) Taira T, Akagawa H, Goto S, Yasuda T, Fukuchi S: Feasibility of intrathecal baclofen administration for management of traumatic brain/spinal injury in developing countries. The 3rd Japan-Nepal Neurosurgical conference, 2010
 - 7) Taira T, Akagawa H, Goto S, Yasuda T, Fukuchi S: Microsurgical DREZotomy for intractable pain due to spinal root avulsion injury. The 3rd Japan-Nepal Neurosurgical conference, 2010
 - 8) 平 孝臣: 脊髄刺激療法と循環器疾患 (招待講演) Tokyo Percutaneous Cardiovascular Intervention Conference 2010
 - 9) 平 孝臣 髄腔内バクロフェン治療の実態と歴史的背景 富山神経科学研究会 特別講演 2010
 - 10) 平 孝臣 動作特異性局所ジストニアの外科治療 第125回神経懇話会 特別講演 2010
 - 11) 平 孝臣 ジストニアの外科治療の最前

- 線 日本小児神経学会 教育講演 2010
- 12) 平 孝臣 髄腔内バクロフェン投与治療
日本神経学会 教育講演 2010
- 13) Taira T: Microsurgical DREZotomy for intractable pain. WFNS Education Course 2010
- 14) Taira T: Neurosurgical technique of selective peripheral denervation for spasmodic WFNS Education Course 2010 torticollis
- 15) Taira T: Neurosurgical treatment of musician's and occupational cramp. 中日友好脳神経外科会議 2010
- 16) Taira T: Neurosurgical treatment of musician's and occupational cramp 日露友好脳神経外科会議 2010
- 17) 坂本崇ほか, パーキンソン病の腰曲がりには大腰筋の関与が大きい 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010
- 18) 坂本崇ほか, 口舌ジストニア: 診断と治療 第4回パーキンソン病・運動障害コンgres, 京都, 2010
- 19) Kaji R Deep Brain Stimulation for Movement Disorders: The Japanese Experience Neuroscience Conference Arizona USA 2010
- 20) Kaji R Muscle Afferent Block for Treatment of Dystonia First International Congress on Treatment of Dystonia Hannover Germany 2010
- 21) 梶龍児 A2 型ボツリヌス毒素 (A2NTX) の生理機能とその創薬への道
- 22) 梶龍児 Physiological function of botulinum toxin A2NTX and the development for clinical application 第87回日本生理学会 盛岡 2010
- 23) Kaji R Focal dystonias: What are the therapeutic strategies? MDS 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Buenos Aires Argentina 2010
- 24) Kaji R Molecular Dissection of X-linked Dystonia Parkinsonism PHILIPPINE NEUROLOGICAL ASSOCIATION university hospital. Alsol Philippine 2010
- 25) 梶龍児 ジストニアの病態と治療 第28回日本神経治療学会総会 横浜 2010
- 26) 梶龍児 ビデオセッション「ジストニア」第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 京都 京都2010
- 27) 梶龍児 Physiology and current therapy of Dystonia and Spasticity (ジストニアと痙縮の病態生理と最新の治療) 第40回日本臨床神経生理学会学術大会 神戸 2010
- 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

II. 分担研究報告

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

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究
分担研究者 長谷川一子 国立病院機構相模原病院 神経内科
共同研究者 川嶋乃里子 かわしま神経内科クリニック

研究要旨

強迫傾向は、不安と表裏一体となった思考・行動の一つである。一次性局所性ジストニア患者と強迫傾向の関連は以前より指摘されており、共通の病態生理や遺伝的素因が示唆されているが、本邦からの報告は少ない。そこでこれらの患者の強迫傾向を検討した。強迫傾向がBPS9例中3例(33.3%)に認められたが、2例は他の精神疾患を合併しており既報と一致した。強迫傾向のあるジストニア患者の治療は難渋しがちで、合併精神疾患を含めて治療していく必要がある。

A. 研究目的

一次性局所性ジストニア患者 (Primary Focal Dystonia: PFD) と強迫傾向の関連は以前より指摘されており、共通の病態生理や遺伝的素因が示唆されてきたが、本邦からの一次性局所性ジストニア患者の精神症状についての報告は少ない。また、私どもは「ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究」班会議2008年度研究で、「一次性局所性ジストニア患者における99mTc-ECD SPECT」について報告した。安静臥床時の脳血流増加を眼瞼痙攣 (Blepharospasm: BPS) では左内前頭回に、頸部ジストニア (Cervical Dystonia: CD) では両側海馬傍回・右扁桃体等に認め、強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder: OCD) の神経画像と共通する部分を認めた。他方、上肢ジストニア (Upper Limb Dystonia: ULD) では、有意の血流増加を認めなかった。これらの背景を踏まえ、PFDの強迫傾向を検討した。

B. 研究方法

対象は、国立相模原病院神経内科およびかわしま神経内科クリニックに通院中のPFD患者16例について検討した。疾患の内訳はBPS9例、CD4例、ULD3例だった。レイトン強迫性検査 (Leyton Obsessional Inventory; LOI) による強迫傾向の内容と程度を検討した。当検査は1970年英国で開発され、1999年種田真砂雄らにより日本版が作成されたもので、自己記入式である。全質問項目は69問で、強迫症状項目46問と強迫性格項目23問からなり、これら中の

特定の項目に対し抵抗意識 (自我親和的か自我違和的か) と障害意識 (日常生活に支障) をさらに詳しく評価する。さらに合併精神疾患についてDSM-IV-TRに基づいて診断し、治療内容についても若干の検討を行った。

C. 研究結果

16例のPFDの検査時平均年齢は62.1歳、男性は7例であった。

LOIの結果は、全体では男性で障害意識が正常男性より1SD以上低かった。疾患別にみると、BPSでは男性で障害意識が1SD以上低く、女性で抵抗意識が1SD以上高かった。CDでは、女性で4項目とも正常より1SD以上低かった。ULDでは男性で抵抗意識と障害意識が低かった。LOIでの高値3例を注目すると、いずれも女性BPS患者で、3例中2例に精神疾患の合併 (社会不安障害およびうつ病性障害) を認めた。一方LOI正常で、精神疾患合併例をまとめてみると表7のようになり、何れも精神疾患に対する治療が既に行われていた。

D. 考察

16例中3例 (18.8%) のBPSに強迫傾向を認め、3例中2例は他の精神疾患 (不安障害・うつ病性障害) を合併していたが、強迫性障害の患者はいなかった。強迫傾向は、強迫障害患者にのみ認められるものではなく、健常人にもある程度認められ、不安と表裏一体となった思考・行動の一つであることから、他の精神疾患合併は当然のことである。他に4例の精神疾患合併例があり、LOI検査時に既に精神

症状に対する治療が行われていたためか、強迫傾向は認めなかった。強迫傾向のみの患者1例（BPS）をあわせると16例中7例（43.8%、BPS5例、CD2例）に何らかの精神症状を認めた。ULDでは、LOI高値例も精神疾患合併例もなかったが、男性で抵抗意識と障害意識が正常より低く「過剰適応状態」である可能性が考えられた。その確定には更なる検査が必要であろう。ULDでは、以前に我々が行った9mTc-ECD SPECTでも、異常を認めなかった。ULDは、task-specific dystoniaの要素が他の二つのPFDと比べて強く、背景病態が違う可能性がある。

文献的には、PFDとOCDとの関連の報告は複数あり、その頻度は0-19.7%と大きなばらつきがあり、強迫症状（Obsessive-Compulsive symptoms; OC symptoms）のみの患者のみでOCDの患者はいなかったという報告も散見された。一方OCD以外の精神科疾患の合併についての報告もあり、うつ病性障害と不安障害が多かった。

その中で、Lencerらは、DSM-IV-TRのAxis I（精神疾患）だけでなく、Axis IIのパーソナリティ障害についても評価し、PFD86例（CD70例、BPS16例）中前者を61.6%、後者を38.4%に認めた。更にthe 5 factor inventory (NEO-FFI)を行い性格について検討した。Agreeableness（同調しやすさ）、Consciousness（念入りさ）が正常人より有意に強くみられ、Openness（率直さ・寛大さ）が有意に少なかった。PFD患者を診療していく際に、精神疾患の合併に留意し併せて治療していくことは、治療効果を向上させる可能性がある。また、DSM-

IV-TRのAxis I、Axis IIに基づく診断・治療だけではなく、適切なパーソナリティ検査を治療開始時に行い、患者へカウンセリングなどを通じてフィードバックすることにより、治療効果が改善し患者満足度も上昇するかも知れない。

E. 結論

1. PFD患者16例中のBPS3例（18.8%）に強迫傾向を認め、3例中2例は他の精神疾患（不安障害・うつ病性障害）を合併していたが、強迫性障害の患者はいなかった。
2. 7例（43.8%、BPS5例、CD2例）に精神症状を認め、すでに精神症状に対する治療が行われていた4例では強迫傾向を認めなかった。ULD患者には、精神症状はなかったが、過剰適応の傾向が窺われた。
3. PFD患者では、精神疾患・パーソナリティ障害・強迫傾向を含め精神症状に対する治療を併用していく必要があるとともに、適切なパーソナリティ検査により患者へのフィードバックを考えて行くべきなのかも知れない。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表
なし

H. 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

遺伝性ジストニアの診断と治療

hereditary dystonia- guideline for diagnosis and treatment

長谷川一子¹, 豊島至²

1. 国立病院機構相模原病院神経内科
2. 秋田大学医学教育センター

はじめに

ジストニアDystoniaは不随意運動を来た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 (MIM60414 6))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ATPIA3 (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, 統合失調症の性格, 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-パーキンソンズム
ドーパ反応性ジストニア (DRD) : DYT5a ジストニア (GCH1 変異), その他のピオプテリン欠乏状態
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) Ozelius 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) Albanese 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 E FNS/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, Lunke 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 1 p, 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 epsilon-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 exercise-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 Psychiatr* 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

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究
分担研究者 平孝臣 東京女子医科大学 准教授

研究要旨

ジストニアに対して各種の外科的治療が行われているが、それらの有用性と効果、安全性に関してEBMに基づいた文献的調査検討を行った。この結果、全身性ジストニアに対しては淡蒼球内節脳深部刺激、単純型頸部ジストニアに対しての選択的末梢神経遮断術、そして二次性ジストニアに対する髄腔内パクロフェン投与治療がレベルIII、グレードBの推奨レベルであり、治療として十分推奨できるものと考えられた。動作特異性局所ジストニアに対する視床手術はレベルV、グレードBであるが、他に十分有効な治療法がない現状では十分経験のある限られた施設で行われるべきと判断された。

A. 研究目的

ジストニアは様々な原因、症状の分布様式、発症年齢などから見てもわかるように、単一の疾患ではなくstereotypeな症状、感覚トリックやmorning benefitの存在、拮抗筋と共同筋のco-contractionなどで特徴付けられる症状群と理解しておかなければならない。一般にはパーキンソン病よりも年齢が若く社会的にも重要な年代に発症し、治療のゴールは単に日常生活を送れるということだけでなく、職業や学業への復帰ということになるので、ハードルが高い。外科治療については全身性ジストニア(IGD)に対する淡蒼球内節(GPi)脳深部刺激(DBS)の有用性が近年注目されているが、その長期効果、安全性、合併症などを明確にしておく必要がある。また、多くの疑問が考えられるが(表1)、いまだ解決されていない問題も少なくない。局所ジストニアとしての頸部ジストニア・痙性斜頸はボツリヌス治療の出現で治療手段が増えたが、外科的治療を要する場合も少なくないが、選択的末梢神経遮断が中心となる。書痙や職業性の動作特異性上肢局所ジストニアは大半が保存的治療に抵抗するが、視床V核手術により劇的に改善することが示されている。しかし未だ一般化したものとはなっていない。本稿ではジストニアに対する外科治療に関しての文献を渉猟し、現時点でのEBM的コンセンサスを示したい。

B. 研究方法

PubMedを中心とした文献探索によるものを判断材料としてEBMの見地から検討した。研究の性格上倫理面には問題ないものと判断した。

C. 研究結果

2.エビデンスと指針

脳深部刺激

本態性全身性ジストニアに対するGpi DBSの長期効果に関する論文は数多い¹⁻¹⁷⁾。遺伝性DYT1全身性ジストニアはGpi DBS治療のよい適応である(レベルI、グレードA)。同様に非遺伝性本態性全身性ジストニア、遅発性ジストニアもGpi DBS治療のよい適応と考えられている。全身性ジストニアに視床下核脳深部刺激が有効という報告¹⁸⁻²⁰⁾があるが、現時点では積極的には推奨できる段階ではない(レベルV、グレードC)。頸部ジストニア(cervical dystonia: CD)に対しては選択的末梢神経遮断術(selective peripheral denervation: SPD)とGpi DBSが外科治療としてあげられるが、SPDは頭位異常が一定の単純なCDに、Gpi DBSは動的要素の多い複雑なCDに対して推奨される^{15, 21-25)}(レベルIII、グレードB)。顔面や頸部の分節性ジストニアであるMeige症候群ではボツリヌス治療が限界のある場合にはGpi DBSを考慮してもよい^{24, 26-29)}(レベルIII、グレードB)。二次性ジストニアでは原因が様々で、Gpi DBSによる治療効果はIGDよりも劣る³⁰⁻³⁷⁾とされているが、向精神薬に関連した遅発性ジストニアではその限りでなく、

GPI DBS でも長期効果がみられている^{11, 19, 31, 38-46}。したがって遅発性ジストニアでは運動症状の改善には GPI DBS が有用である(レベル III、グレード B)。

選択的末梢神経遮断術

純粋な頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術(SPD)に関する報告は多くある⁴⁷⁻⁶³。これは古くから行われてきた硬膜内での上位頸髄神経遮断術⁶⁴とは全く異なるものであることを銘記しておかなければならない。英国やヨーロッパのガイドライン²²ではボツリヌス治療に抵抗性の場合には考慮すべき有効かつ安全な治療として記載されている(レベル III、グレード B)。しかしこのような治療に専門の施設で行うべきであるとされている。本手術を的確に行うには、罹患筋の同定のみならず、末梢神経の三次元的解剖、頸筋群の機能的解剖など複雑な知識とともに、顕微鏡手術の高い技量が要求される。一方で保険点数などの点で医療者側へのインセンティブに乏しく、このため国際的にみても本手術を的確にできる人材が少ないことが難点である。このような中で昨年香港で2日間にわたり本手術のみに特化した遺体を用いたハンズオンコースが開催された。脳深部刺激が経済的に行いづらい地域では、特に本手術のニーズが高いことが考えられる。

視床手術

動作特異性局所ジストニア(書痙など)について、視床の ventro-oralis nucleus に対する凝固術^{48-49, 65-69}、脳深部刺激術⁷⁰⁻⁷²が有効であるという報告が散見される。保存的治療に抵抗し社会的生活に多大な支障を規定している場合には考慮してもよい治療と考えられる(レベル V、グレード B)。現時点では視床核凝固という技術自体の経験のない医療者が多く、脳深部刺激の偏重から、普及を困難にしているものと考えられる。実際に対象となる患者数は非常に多く、今後本治療の安全性をさらに高めることにより普及が望まれる。

髄腔内バクロフェン治療(ITB)

髄腔内バクロフェン治療は本来は重度の痙縮の治療として確立されたものであるが、難治性のジストニアに応用されている。多くは脳

性麻痺などによる二次性ジストニアに対してである⁷³⁻⁸⁰が、本態性ジストニアに対して有効であったという報告も少なくない^{32, 81-85}。また複雑局所疼痛症候群(CRPS)にともなう固定ジストニアに対しても良好な効果が報告されている⁸⁶⁻⁸⁹。現時点では脳性麻痺を主とする痙縮をとともなう場合に ITB を考慮すべきであると考えられる(レベル III、グレード B)。その他の場合には他の方法が無効な場合に考慮するのが妥当である(レベル V、グレード C)。

D. 考察

根拠となった臨床研究の問題点と限界

ジストニアはすでに述べたようにパーキンソン病と異なり、原因、症状、発症様式がそれぞれ異なるため治療に対する反応性を評価する場合に施設間での差が生じやすい。全身性ジストニアに関しては主として Burn-Marsden-Fahn のスコアが用いられるが、スコアの改善と患者の満足度がどのように相関しているかという検討は少ない。一方 IGD に対する主な治療である GPI DBS は、淡蒼球内節の刺激部位をどのように決定するか、淡蒼球内節のどの部位がもっとも有効な刺激部位であるか、刺激の至適条件はなど様々な未解決な要素が含まれており、各施設の経験に基づいているというのが実情である。たとえば刺激条件に関しては、130Hz 以上の高頻度刺激を用いるのが一般的であるが 60Hz の方が有効であった⁹⁰とする報告もある。刺激パルス幅に関しても 60 μ 秒から 450 μ 秒と幅があり、多くが 210 μ 秒を用いているが、これに関してもどれが最もよいかということはいわかっていない。手術の方法では完全に全身麻酔下に画像上だけで淡蒼球内節を決定して術中に電気生理学的検討を行わない施設^{9, 91}もあり、術中に電気生理学的検討を行う利点や欠点についても結論は出ていない。

頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術はその効果と安全性が示されているものの、機能神経外科の潮流が脳深部刺激療法に向いているせいか、詳細な末梢神経の解剖や頸筋群の神経支配と機能という複雑な知識を習得して顕微鏡下手術の臨床に応用することにはハードルが高い。そのため、本領域に取り組もうとする脳神経外科医が国際的に少なく、“Under-utilized”の面が強い。これは視床

核などの定位的凝固術に関しても言えることであり、MRI誘導でコンピュータを用いる計測が一般的となった定位脳手術の時代において、再度その有用性を検討する必要があるのではと考えられる。

本邦の患者に適応する際の注意点

本邦のジストニア患者に上記を適応するについて、大きな注意点は少ない。ジストニアに対するDBSは米国FDAでは年間発症例数4000人以下の疾患に対して臨床試験無しで認可するという人道的例外的医療機器(humanitarian device exemption)の扱いである。一方で原則として本邦でのDBSの保険適応は「振戦」に対してで、ジストニアに対する正式な規定は見あたらない。選択的末梢神経遮断に関しては本邦で正確にこの手術を行える医師の数が限定されていることが問題で、初めて行う場合には経験者の指導のもとに行うべきと考えられる。書痙などの上肢局所ジストニアでは、脳深部刺激以上に細やかな定位脳手術の手技が要求される。本邦ではボツリヌス毒素注射が上肢の局所ジストニアには認可されていない現状を考慮した場合、有効な保存的治療の選択枝に限られる。他覚的症状の重症度も大切であるが患者の社会的障害度を十分考慮して手術適応を考えるのがよい。

コメント

多くのジストニアは外科的治療によって長期の安定した効果が期待できる。パーキンソン病では様々な薬剤治療があり、将来新薬により現存の外科治療の必要性がなくなる時代が来ることも予測されよう。しかしジストニアに関しては保存的治療の効果は乏しく、将来も画期的な薬物治療が出現する可能性も乏しい。その意味でジストニアは治療に関しては脳神経外科疾患のひとつと考えてよい時代に入ろうとしていると考えられる。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表 1.論文発表

- 1) 平 孝臣 ジストニアの治療 その他の外科治療 *Clinical Neuroscience* 28:7, 802-805, 2010
- 2) Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks W, Albanese A, Bressman S, Moro E, Pre-operative Inclusion and Exclusion Criteria for Deep Brain Stimulation in Dystonia. *Movement Disorders* 2010 in press
- 3) Thobois S, Taira T, Comella S, Moro E, Bressman S, Albanese Pre- and postoperative evaluation of dystonia.. *Movement Disorders* 2010 in press
- 4) Taira T: Ramisectomy, Rhizotomy. *Encyclopedia of Movement Disorders*. Elsevier 2010
- 5) 平 孝臣 癌性疼痛の外科治療 癌性疼痛 花岡一雄 編 克誠堂出版 2010
- 6) 平 孝臣 痛み、しびれ、痙縮 脊損慢性期マネジメントガイド 住田幹男 編 日本せきずい基金 2010, pp67-78
- 7) Taira T: Peripheral Procedures for Cervical Dystonia in *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery* Andres M. Lozano, et al• eds pp1885-1910• C Springer 2009

2.学会発表

- 1) 平 孝臣 髄腔内バクロフェン投与ポンプ自体の故障について 第49回日本定位機能神経外科学会 シンポジウム 2010
- 2) 平 孝臣 機能神経外科における神経倫理の国際的動向 第49回日本定位機能神経外科学会 シンポジウム 2010

- 3) 平 孝臣 定位機能脳手術の歴史 東京大学火曜会 特別講演 2010
- 4) Taira T: Stereotactic surgery for treatment of musician's and occupational dystonia. (Invited lecture) International Congress of Dystonia, Hannover, 2010
- 5) Taira T: Peripheral procedures for cervical dystonia. (Invited lecture) International Congress of Dystonia, Hannover, 2010
- 6) Taira T, Akagawa H, Goto S, Yasuda T, Fukuchi S: Feasibility of intrathecal baclofen administration for management of traumatic brain/spinal injury in developing countries. The 3rd Japan-Nepal Neurosurgical conference, 2010
- 7) Taira T, Akagawa H, Goto S, Yasuda T, Fukuchi S: Microsurgical DREZotomy for intractable pain due to spinal root avulsion injury. The 3rd Japan-Nepal Neurosurgical conference, 2010
- 8) 平 孝臣: 脊髄刺激療法と循環器疾患 (招待講演) Tokyo Percutaneous cardiovascular Intervention Conference 2010
- 9) 平 孝臣 髄腔内バクロフェン治療の実際と歴史的背景 富山神経科学研究会 特別講演 2010
- 10) 平 孝臣 動作特異性局所ジストニアの外科治療 第125回神経懇話会 特別講演 2010
- 11) 平 孝臣 ジストニアの外科治療の最前線 日本小児神経学会 教育講演 2010
- 12) 平 孝臣 髄腔内バクロフェン投与治療 日本神経学会 教育講演 2010
- 13) Taira T: Microsurgical DREZotomy for intractable pain. WFNS Education Course 2010
- 14) Taira T: Neurosurgical technique of selective peripheral denervation for spasmodic torticollis WFNS Education Course 2010
- 15) Taira T: Neurosurgical treatment of musician's and occupational cramp. 中日友好脳神経外科会議 2010
- 16) Taira T: Neurosurgical treatment of musician's and occupational cramp 日露友好脳神経外科会議 2010

3.その他

H. 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

ジストニアの手術治療について

東京女子医科大学 脳神経外科

平 孝臣、後藤真一、

中嶋 剛、赤川浩之

1.序論

ジストニアは様々な原因、症状の分布様式、発症年齢などから見てもわかるように、単一の疾患ではなく **stereotype** な症状、感覚トリックや **morning benefit** の存在、拮抗筋と共同筋の **co-contraction** などで特徴付けられる症状群と理解しておかなければならない。一般にはパーキンソン病よりも年齢が若く社会的にも重要な年代に発症し、治療のゴールは単に日常生活を送れるということだけでなく、職業や学業への復帰ということになるので、ハードルが高い。外科治療については全身性ジストニア(IGD)に対する淡蒼球内節(GPi)脳深部刺激(DBS)の有用性が近年注目されているが、その長期効果、安全性、合併症などを明確にしておく必要がある。また、多くの疑問が考えられるが(表 1)、いまだ解決されていない問題も少なくない。局所ジストニアとしての頸部ジストニア・痙性斜頸はボツリヌス治療の出現で治療手段が増えたが、外科的治療を要する場合も少なくないが、選択的末梢神経遮断が中心となる。書痙や職業性の動作特異性上肢局所ジストニアは大半が保存的治療に抵抗するが、視床 **Vo** 核手術により劇的に改善することが示されている。しかし未だ一般化したものとはなっていない。本稿ではジストニアに対する外科治療に関しての文献を渉猟し、現時点での EBM 的コンセンサスを示したい。

2.エビデンスと指針

脳深部刺激

本態性全身性ジストニアに対する GPi DBS の長期効果に関する論文は数多い¹⁻¹⁷⁾。遺伝性 DYT1 全身性ジストニアは GPi DBS 治療のよい適応である(レベル I、グレード A)。同様に非遺伝性本態性全

身性ジストニア、遅発性ジストニアも GPi DBS 治療のよい適応と考えられている。全身性ジストニアに視床下核脳深部刺激が有効という報告¹⁸⁻²⁰⁾があるが、現時点では積極的には推奨できる段階ではない(レベル V、グレード C)。頸部ジストニア(cervical dystonia: CD)に対しては選択的末梢神経遮断術(selective peripheral denervation: SPD)と GPi DBS が外科治療としてあげられるが、SPD は頭位異常が一定の単純な CD に、GPi DBS は動的要素の多い複雑な CD に対して推奨される^{15, 21-25)}(レベル III、グレード B)。顔面や頸部の分節性ジストニアである Meige 症候群ではボツリヌス治療が限界のある場合には GPi DBS を考慮してもよい^{24, 26-29)}(レベル III、グレード B)。二次性ジストニアでは原因が様々で、GPi DBS による治療効果は IGD よりも劣る³⁰⁻³⁷⁾とされているが、向精神薬に関連した遅発性ジストニアではその限りでなく、GPi DBS でも長期効果がみられている^{11, 19, 31, 38-46)}。したがって遅発性ジストニアでは運動症状の改善には GPi DBS が有用である(レベル III、グレード B)。

選択的末梢神経遮断術

純粋な頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術(SPD)に関する報告は多くある⁴⁷⁻⁶³⁾。これは古くから行われてきた硬膜内での上位頸髄神経遮断術⁶⁴⁾とは全く異なるものであることを銘記しておかなければならない。英国やヨーロッパのガイドライン²²⁾ではボツリヌス治療に抵抗性の場合には考慮すべき有効かつ安全な治療として記載されている(レベル III、グレード B)。しかしこのような治療に専門の施設で行うべきであるとされている。本手術を的確に行うには、罹患筋の同定のみならず、末梢神経の三次元的解剖、頸筋群の機能的解剖など複雑な知識とともに、顕微鏡手術の高い技量が要求される。一方で保険点数などの点で医療者側へのインセンティブに乏しく、このため国際的にみても本手術を的確にできる人材が少ないことが難点である。このような中で昨年香港で 2 日間にわたり本手術のみに特化した遺体を用いたハンズオンコースが開催された。脳深部刺激が経済的に行いづらい地域では、特に本手術のニーズが高いことが考えられる。

視床手術

動作特異性局所ジストニア(書痙など)について、視床の **ventro-oralis nucleus** に対する凝固術^{48-49, 65-69)}、脳深部刺激術⁷⁰⁻⁷²⁾が有効であるという報告が散見される。保存的治療に抵抗し社会的生活に多