

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ろう(レベル V、グレード C)。

3. 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、本領域に取り組みよ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。

4. 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治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肢が限られる。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。

5. 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思う。

文献

1. Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord.* 2008; 23:131-134.
2. Kenney C, Simpson R, Hunter C, et al. Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *J Neurosurg.* 2007; 106:621-625.
3. Vesper J, Klostermann F, Wille C, et al. Long-term suppression of extrapyramidal motor symptoms with deep brain stimulation (DBS). *Zentralbl Neurochir.* 2004; 65:117-122.
4. Lohr TJ, Capelle HH, Kaelin-Lang A, et al. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J Neurol.* 2008; 255:881-884.
5. Tisch S, Rothwell JC, Limousin P, et al. The physiological effects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2007; 15:166-172.
6. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol.* 2007; 6:223-229.
7. Tisch S, Limousin P, Rothwell JC, et al. Changes in forearm reciprocal inhibition following pallidal stimulation for dystonia. *Neurology.* 2006; 66:1091-1093.
8. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI. Pallidotomy versus pallidal stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12:296-301.
9. Coubes P, CifL, El Fertit H, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg.* 2004; 101:189-194.
10. Lohr TJ, Hasdemir MG, Burgunder JM, et al. Long-term follow-up study of chronic globus pallidus internus stimulation for posttraumatic hemidystonia. *J Neurosurg.* 2000; 92:457-460.
11. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology.* 2009; 73:53-58.
12. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol.* 2009; 66:465-470.
13. Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, et al. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008; 110:145-150.
14. Schuurman PR, Bosch DA. Surgical considerations in movement disorders: deep brain stimulation, ablation and transplantation. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97:119-125.
15. Hung SW, Hamani C, Lozano AM, et al. Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology.* 2007; 68:457-459.
16. Mehrkens JH, Botzel K, Steude U, et al. Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2009; 87:8-17.
17. CifL, Vasques X, Gonzalez V, et al. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. *Mov Disord.* 2010; 25:289-299.
18. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, et al. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord.* 2005; 20:377-380.
19. Sun B, Chen S, Zhan S, et al. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97:207-214.
20. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg.* 2007; 107:29-36.
21. Jeong SG, Lee MK, Kang JY, et al. Pallidal deep brain stimulation in primary cervical dystonia with phasic type: clinical outcome and postoperative course. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 46:346-350.
22. 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; 13:433-444.
23. Kiss ZH, Doig K, Eliasziw M, et al. The Canadian multicenter trial of pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia: preliminary results in three patients. *Neurosurg Focus.* 2004; 17:E5.
24. Krauss JK. Deep brain stimulation for dystonia in adults. Overview and developments. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2002; 78:168-182.
25. Moro E, Piboolnurak P, Arenovich T, et al. Pallidal stimulation in cervical dystonia: clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *Eur J Neurol.* 2009; 16:506-512.
26. Blomstedt P, Tisch S, Hariz MI. Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2008; 118:198-202.
27. Hebb MO, Chiasson P, Lang AE, et al. Sustained relief of dystonia following cessation of deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2007; 22:1958-1962.
28. Ostrem JL, Marks WJ, Jr., Volz MM, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord.* 2007; 22:1885-1891.
29. Houser M, Waltz T. Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2005; 20:1203-1205.
30. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, et al. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery.* 2004; 54:613-619; discussion 619-621.
31. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, et al. Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. *Chin Med J (Engl).* 2006; 119:2069-2074.
32. Woon K, Tsegaye M, Vloeberghs MH. The role of intrathecal baclofen in the management of primary and secondary dystonia in children. *Br J Neurosurg.* 2007; 21:355-358.
33. Anheim M, Vercueil L, Fraix V, et al. Early stimulation of DYT1 primary generalized dystonia prevents from its secondary irreversible complications. *Mov Disord.* 2008; 23:2261-2263.
34. Hamasaki T, Yamada K, Kuratsu J. Hemidystonia secondary to thalamic hemorrhage treated with GPi stimulation. *Mov Disord.* 2008; 23:1762-1766.
35. Pretto TE, Dalvi A, Kang UJ, et al. A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of

- secondary dystonia and primary torticollis syndromes. *J Neurosurg.* 2008; 109:405-409.
36. Katsakiori PF, Kefalopoulou Z, Markaki E, et al. Deep brain stimulation for secondary dystonia: results in 8 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 151:473-478; discussion 478.
 37. Berweck S. BP-DBS for dystonia-choreoathetosis cerebral palsy. *Lancet Neurol.* 2009; 8:692-693.
 38. Sako W, Goto S, Shimazu H, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. *Mov Disord.* 2008; 23:1929-1931.
 39. Franzini A, Marras C, Ferroli P, et al. Long-term high-frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia. Report of two cases. *J Neurosurg.* 2005; 102:721-725.
 40. Trottenberg T, Paul G, Meissner W, et al. Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70:557-559.
 41. Eltahawy HA, Feinstein A, Khan F, et al. Bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in tardive dyskinesia: a case report. *Mov Disord.* 2004; 19:969-972.
 42. Trottenberg T, Volkman J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology.* 2005; 64:344-346.
 43. Schneider SA, Aggarwal A, Bhatt M, et al. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology.* 2006; 67:940-943.
 44. Cohen OS, Hassin-Baer S, Spiegelmann R. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13:541-544.
 45. Damier P, Thobois S, Witjas T, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64:170-176.
 46. Kosel M, Sturm V, Frick C, et al. Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res.* 2007; 41:801-803.
 47. Factor SA, Lew MF, Trosch RM. Current and emerging treatments for cervical dystonia. *CNS Spectr.* 2000; 5:S1-8.
 48. Taira T. [Neurosurgical management of dystonias]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2006; 46:970-971.
 49. Taira T, Ochiai T, Goto S, et al. Multimodal neurosurgical strategies for the management of dystonias. *Acta Neurochir Suppl.* 2006; 99:29-31.
 50. Lohr TJ, Pohle T, Krauss JK. Functional stereotactic surgery for treatment of cervical dystonia: review of the experience from the lesional era. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004; 82:1-13.
 51. Taira T, Hori T. A novel denervation procedure for idiopathic cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003; 80:92-95.
 52. Taira T, Kobayashi T, Hori T. Selective peripheral denervation of the levator scapulae muscle for laterocollis cervical dystonia. *J Clin Neurosci.* 2003; 10:449-452.
 53. Cohen-Gadol AA, Ahlskog JE, Matsumoto JY, et al. Selective peripheral denervation for the treatment of intractable spasmodic torticollis: experience with 168 patients at the Mayo Clinic. *J Neurosurg.* 2003; 98:1247-1254.
 54. Meyer CH. Outcome of selective peripheral denervation for cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 77:44-47.
 55. Taira T, Hori T. Peripheral neurotomy for torticollis: a new approach. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 77:40-43.
 56. Taira T, Kobayashi T, Takahashi K, et al. A new denervation procedure for idiopathic cervical dystonia. *J Neurosurg.* 2002; 97:201-206.
 57. Munchau A, Bahlke G, Allen PJ, et al. Polymyography combined with time-locked video recording (video EMG) for presurgical assessment of patients with cervical dystonia. *Eur Neurol.* 2001; 45:222-228.
 58. Munchau A, Palmer JD, Dressler D, et al. Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. *Brain.* 2001; 124:769-783.
 59. Taira T, Mitsuyama T, Okami N, et al. [Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis involving the levator scapulae muscle]. *No Shinkei Geka.* 1999; 27:25-31.
 60. Taira T, Kawamura H, Tanikawa T, et al. [Objective evaluation of selective peripheral denervation for spasmodic torticollis]. *No Shinkei Geka.* 1997; 25:927-932.
 61. Braun V, Richter HP, Schroder JM. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: is the outcome predictable? *J Neurol.* 1995; 242:504-507.
 62. Braun V, Richter HP. Selective peripheral denervation for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurosurgery.* 1994; 35:58-62; discussion 62-53.
 63. Bertrand CM. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: surgical technique, results, and observations in 260 cases. *Surg Neurol.* 1993; 40:96-103.
 64. Friedman AH, Nashold BS, Jr., Sharp R, et al. Treatment of spasmodic torticollis with intradural selective rhizotomies. *J Neurosurg.* 1993; 78:46-53.
 65. Shibata T, Hirashima Y, Ikeda H, et al. Stereotactic Vo-a-Vop complex thalamotomy for writer's cramp. *Eur Neurol.* 2005; 53:38-39.
 66. Taira T, Hori T. Stereotactic ventrooralis thalamotomy for task-specific focal hand dystonia (writer's cramp). *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003; 80:88-91.
 67. Taira T, Harashima S, Hori T. Neurosurgical treatment for writer's cramp. *Acta Neurochir Suppl.* 2003; 87:129-131.
 68. Goto S, Tsuiki H, Soyama N, et al. Stereotactic selective Vo-complex thalamotomy in a patient with dystonic writer's cramp. *Neurology.* 1997; 49:1173-1174.
 69. Mempel E, Kucinski L, Witkiewicz B. [Writer's cramp syndrome treated successfully by thalamotomy]. *Neurol Neurochir Pol.* 1986; 20:475-480.
 70. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg.* 2007; 107:977-982.
 71. Cho CB, Park HK, Lee KJ, et al. Thalamic Deep Brain Stimulation for Writer's Cramp. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 46:52-55.
 72. Goto S, Shimazu H, Matsuzaki K, et al. Thalamic Vo-complex vs pallidal deep brain stimulation for focal hand dystonia. *Neurology.* 2008; 70:1500-1501.
 73. Kyriagis M, Grattan-Smith P, Scheinberg A, et al. Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: treatment with intrathecal baclofen and pallidotomy. *J Paediatr Child Health.* 2004; 40:322-325.
 74. Albright AL, Ferson SS. Intrathecal baclofen therapy in children. *Neurosurg Focus.* 2006; 21:e3.
 75. Motta F, Stignani C, Antonello CE. Effect of intrathecal baclofen on dystonia in children with cerebral palsy and

- the use of functional scales. *J Pediatr Orthop*. 2008; 28:213-217.
76. Motta F, Antonello CE, Stignani C. Upper limbs function after intrathecal baclofen therapy in children with secondary dystonia. *J Pediatr Orthop*. 2009; 29:817-821.
 77. Ward A, Hayden S, Dexter M, et al. Continuous intrathecal baclofen for children with spasticity and/or dystonia: Goal attainment and complications associated with treatment. *J Paediatr Child Health*. 2009;
 78. Albright AL, Ferson SS. Intraventricular baclofen for dystonia: techniques and outcomes. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. 2009; 3:11-14.
 79. Richard I, Menei P. Intrathecal baclofen in the treatment of spasticity, dystonia and vegetative disorders. *Acta Neurochir Suppl*. 2007; 97:213-218.
 80. Motta F, Buonaguro V, Stignani C. The use of intrathecal baclofen pump implants in children and adolescents: safety and complications in 200 consecutive cases. *J Neurosurg*. 2007; 107:32-35.
 81. Ford B, Greene PE, Louis ED, et al. Intrathecal baclofen in the treatment of dystonia. *Adv Neurol*. 1998; 78:199-210.
 82. Dalvi A, Fahn S, Ford B. Intrathecal baclofen in the treatment of dystonic storm. *Mov Disord*. 1998; 13:611-612.
 83. Dykstra DD, Mendez A, Chappuis D, et al. Treatment of cervical dystonia and focal hand dystonia by high cervical continuously infused intrathecal baclofen: a report of 2 cases. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86:830-833.
 84. Awaad Y, Munoz S, Nigro M. Progressive dystonia in a child with chromosome 18p deletion, treated with intrathecal baclofen. *J Child Neurol*. 1999; 14:75-77.
 85. Narayan RK, Loubser PG, Jankovic J, et al. Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology*. 1991; 41:1141-1142.
 86. van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 2000; 343:625-630.
 87. Munts AG, van der Plas AA, Voormolen JH, et al. Intrathecal glycine for pain and dystonia in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2009; 146:199-204.
 88. van Rijn MA, Munts AG, Marinus J, et al. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain*. 2009; 143:41-47.
 89. Zuniga RE, Perera S, Abram SE. Intrathecal baclofen: a useful agent in the treatment of well-established complex regional pain syndrome. *Reg Anesth Pain Med*. 2002; 27:90-93.
 90. Alterman RL, Miravite J, Weisz D, et al. Sixty hertz pallidal deep brain stimulation for primary torsion dystonia. *Neurology*. 2007; 69:681-688.
 91. Coubes P, Vayssiere N, El Fertit H, et al. Deep brain stimulation for dystonia. Surgical technique. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2002; 78:183-191.

ジストニアに対する脳深部刺激治療に関する未解決の問題点

A. 術前

1. 適応と適応外のクライテリア

- 手術に適した年齢、適さない年齢はあるか?
- 合併症に関して、何が手術の禁忌となるか?
- 自然寛解を考慮するといつ手術すべきか?

2. 画像診断

術前評価としての画像診断の役割は (brain MRI, PET)?

3. 神経心理・精神科的問題

- 神経心理・精神科的問題のスクリーニングは必須か?
- 何を調べるべきか?
- どのようにして調べるべきか?
- DBSの術後どのような問題が予測されるか?
- どのような因子が術後の認知機能・精神機能に悪影響を及ぼすか?

4. ジストニアの特徴

- 何をもちて手術治療の適応とするか (motor/ADL score, pain score, % disability, etc)?
- ジストニアの型や原因によって適応を変えるべきか (primary, secondary, neurodegenerative, etc)?
- よい効果が期待できるのはどのような場合か (mobile dystonia vs fixed dystonic postures, etc)?
- ジストニアの型によって、DBSのターゲットを変えるべきか (thalamus, GPi, STN)?
- DBSによって改善しない症状は何か、そのような症状の場合禁忌と考えるべきか?

5. 術前の保存的治療に関して

- 外科治療の前にどのような内科的治療が試みられているべきか?
- 何種類の薬剤をどの程度の期間試みられている必要があるか?

2. DBS以外の他の手術歴に関して

- DBS以外の他の手術歴 (thalamotomy, pallidotomy, peripheral denervation, myectomy, etc) はDBSの効果に影響するか、影響するとすればそのような場合DBSを勧められるか?

3. 遺伝的要因

- DYT-1 陽性と陰性の場合に治療方法は異なるか?

B. 評価方法について

- 術前後の評価方法について最もよいものは何か?
- 最低限必要な評価は何か、またその理由は?
- 下記のリストで必ず必要なものはどれか?

- Videotaped assessment with or without drugs
- BMF dystonia scale
- TWSTRS scale
- Pain score
- Tremor score

- Mobile vs fixed dystonia evaluation
- Behavior and mood
- Quality of life
- Neurophysiology
- その他

手術自体について

1. 術前準備

- 患者に伝えておくべき内容は?
- 術前投薬は必要か?
- 完全剃毛は必要か?
- 局所麻酔だけで行うべきか?
- 鎮静剤を使うべきか? 使うとすれば何をを使うか?
- 若年者や子供では全身麻酔が必要か?
- どのような全身麻酔を用いるべきか?
- 抗生剤の投与はどのようにするか?

2. DBSのTarget

- 推奨されるターゲットは?
- そのターゲット内での微調節は必要か?

3. 定位脳手術方法

- DBSに適したあるいは適さない定位脳手術装置 (frameless を含め) はあるか?
- どのような画像を撮像するか?
- 推奨される MRI-sequences/parameters は?
- パーホール の最も適した場所はあるか?
- 至適 trajectory は存在するか (sagittal and coronal planes)?

4. 神経生理

- 術中神経生理学的評価は必要か?
- どのような方法が適切か?
- もし微小記録 (MER) を用いるならば、何をもちて至適ターゲットとするか?
- どのMER装置が最もよいか?
- もし微小記録 (MER) を用いるならば同時に複数トラックの記録に利点はあるか?

5. 手術を終わるに際して

- 3389 (0.5 mm space) と 3387 (1.5 mm space) のどちらの電極がいいか?
- 電極をどのように固定するのがいいか?
- コネクタはどこに置くのがいいか?
- 何時どこにIPGを留置するか?

6. 術後

- 電極の部位をどのように確認するか?
- 術後のMRIは安全か、どのような条件下で安全とされるか?

7. 合併症

- 術中の合併症の種類、頻度、外科医の腕との関係は?

b. 術直後の合併症の種類、頻度、対処方法は?

術後 1. 術後に推奨されるものはあるか。下記の問題に対しての的確な答えはあるか?

術後の画像 (MRI, CT scan) は必須か?

術後抗生剤の使用期間は?

術後いつ刺激を開始するのが適切か?

どのようにして至適刺激電極の組み合わせを決めるか? (単極刺激か双極刺激か)

刺激条件はどうやって決めるか? (frequency, voltage, pulse width)

刺激効果を評価するクライテリアは何か?

どのように経口剤を減量するか?

どの程度の間隔で刺激条件を調整する?)

神経心理学的評価は必要か

いつどのように QOL を評価するか?

精神科的評価は必要か?

どの程度の期間で外来受診させるか?

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 坂本崇 国立精神・神経医療開発センター病院神経内科

研究要旨

ジストニアのボツリヌス治療のガイドライン作成に向けて、まずは海外文献の渉猟と自験例についての考察を行った。ジストニアの多様性・ボツリヌス治療の特殊性から厳格な二重盲検試験の実施は難しく、日本でも最初に保険適応の通った痙性斜頸と眼瞼痙攣のみがグレードAの基準を満たすのみであった。ガイドライン案は通常のEBMにあてはまりにくいものであり、expert opinionとしての性格が強くなる点につき、次年度以降の議論でさらに洗練が求められる。

A. 研究目的

ジストニアのボツリヌス治療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

ジストニアのボツリヌス治療に関して、海外文献の渉猟と自験例の考察を行った。

(倫理面への配慮)

自験例については紙面上の検討のみで、完全な匿名化が図られている。

C. 研究結果

ジストニアの多様性・ボツリヌス治療の特殊性から厳格な二重盲検試験の実施は難しく、日本でも最初に保険適応の通った痙性斜頸と眼瞼痙攣のみがグレードAの基準を満たすのみであった。自験例については数もそう多くなく、エビデンスレベルとしてはexpert opinionの段階が限界と考えられた。

D. 考察

ガイドライン案は通常のEBMにあてはまりにくいものであり、expert opinionとしての性格が強くなる点につき、次年度以降の議論でさらに洗練が求められる。しかしながら、ボツリヌス治療の均てん化という視点からは、

研究班主導のガイドラインを提示することは有用であると考ええる。

E. 結論

ジストニアのボツリヌス治療ガイドライン案を作成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

- 1) パーキンソン病の腰曲がりには大腰筋の関与が大きい 坂本崇ほか, 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010
- 2) 口舌ジストニア: 診断と治療 坂本崇ほか, 第4回パーキンソン病・運動障害コンgres, 京都, 2010

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

3.その他 なし

ジストニアのボツリヌス治療ガイドライン案

Cervical Dystonia・Blepharospasm：十分に科学的な有益性があり，行うことが勧められる

Laryngeal Dystonia：内転型には科学的な有益性があり，行うことを勧められるが，施注には特に熟練を要する

Oromandibular Dystonia：有益性があると考えられ，行うことを考慮してもよいが，施注には熟練を要する

Upper Limb Dystonia：科学的な有益性があり行うことを考慮してもよいものもあるが，施注量・施注法の決定が難しいものも多く，施注には十分な注意を要する

Lower Limb Dystonia：行うことを考慮してもよいが，施注量が十分得られないこともある

(付記)

- ・ 350単位内で効果が得られると考えられる場合が適応となる
(局所性ないし分節性ジストニア，原則的に多巣性・全身性ジストニアは外科治療を考慮)
- ・ 近傍組織への薬液浸潤の影響は常に念頭に置く
(筋層が密集している部位等では他の正常な筋肉への影響が出ないように慎重投与)
- ・ 特に動作特異性の強いものでは，過量投与による脱力の回避のため，施注量を十分に検討する

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

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究

分担研究者 宇川義一 福島県立医科大学医学部神経内科学教授
研究協力者 松本英之 日本赤十字社医療センター神経内科

研究要旨

ジストニアに対する反復磁気刺激治療のReviewをおこない、ジストニア磁気刺激治療の可能性を検討した。

A. 研究目的

ジストニアに対する治療には、抗コリン薬、ボツリヌス毒素局所注射療法、定位脳手術などの治療法があり、良好な治療成績も報告されている。しかしながら、一部の症例はどの治療にも十分に反応しない場合があり、より非侵襲的な新たな治療法の開発が待たれているという現状がある。そこで、反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) のジストニアへの治療応用への可能性についてreviewする。

B. 研究方法

ジストニアに対するrTMSの応用として英文で報告されているものを抽出した。rTMSの研究では、必ずプラセボ効果が発生するため、シャム刺激群と比較した文献のみを扱うことにした。

C. 研究結果と考察

書痙にrTMSを施行した報告は4つ存在し、眼瞼痙攣にrTMSを施行した報告は1つ存在した。いずれの報告も規則的に刺激を繰り返す、従来のrTMS (conventional rTMS) を用いていた。書痙では運動野、運動前野、感覚野を刺激部位とし、刺激頻度を0.2または1Hzの低頻度刺激とした場合に有効性が報告されていた。長期効果を検討したものでは、2~3週間持続するという報告も含まれていた。眼瞼痙攣では前帯状回を刺激部位とし、刺激頻度を0.2Hzの低頻度刺激とした場合に有効性が報告されていた。このように有効性が複数報告されて

いる点は、rTMSの治療応用に期待をもたせるものである。一方で、エビデンスレベルの高い無作為割付二重盲検化シャム比較大規模試験は存在しなかった。かつ症例数は6~20名までと非常に少なく、更にすべて1~5日の短期間での刺激の効果しか検討しておらず、数ヶ月単位で長期間rTMSを施行した報告などもなかった。それ故、ジストニアに対するrTMSに関しては、エビデンスレベルが非常に低いと言わざるを得ない。

D. 結論

ジストニアに対するrTMSのエビデンスは乏しいが、実際にシャム比較試験によりconventional rTMSの有効性が複数報告されており、今後の研究に期待をもたせるものである。臨床応用のためには、よりエビデンスレベルの高い研究が必要である。最近、不規則に刺激を行い、より強力な効果を有するrTMS (patterned rTMS) が開発されており、このpatterned rTMSのジストニアへの応用も期待される。

E. 研究発表

該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

磁気刺激法を含む新規治療法

松本英之¹, 宇川義一²

(まつもと ひでゆき, うがわ よしかず)

1. 日本赤十字社医療センター 神経内科
2. 福島県立医科大学医学部 神経内科学講座

はじめに

ジストニアに対する治療には、内服療法、ボツリヌス毒素局所注射療法、定位脳手術などの治療法があり、良好な治療成績も報告されている。しかしながら、内服薬の有効性は乏しい場合が多く、一方、ボツリヌス毒素局所注射療法や定位脳手術の有効性は比較的高いものの、侵襲的な治療であり、いくつかの合併症の危険性がある。また、一部の症例はどの治療にも十分に反応しない場合があり、より非侵襲的な新たな治療法の開発が待たれている。

非侵襲的に中枢神経機能解析ができる経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation, TMS) があるが、これを応用し、ある一定の周期で反復して刺激して治療を試みる反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive TMS, rTMS) の研究が、様々な神経疾患・精神疾患に対して行われ、一部の疾患では有効性も認められている。例えば、アメリカ・カナダなどでは、rTMS が内服抵抗性うつ病の治療法として既に承認されている¹⁾。また、最近、本邦におけるパーキンソン病に対する rTMS の大規模調査において、有意な運動症状の改善が認められている²⁾。このような治療効果が一部の疾患で認められることから、rTMS がジストニアを含む難治性の神経疾患への新たな治療法として期待されている。更に最近、規則的に刺激を行う従来の rTMS (“conventional rTMS”) と異なり、不規則に刺激を行い、より強力な効果を有する rTMS (“patterned rTMS”) が開発されており³⁾、この新しい patterned rTMS のジストニアへの応用も期待されている。

TMS 以外にも、非侵襲的に脳を刺激する新たな手法が開発されている。代表的なものに、経頭蓋直流刺激法 (transcranial direct current stimulation, tDCS)³⁾、経頭蓋交流刺激法 (transcranial alternating current stimulation, tACS)⁴⁾ などがある。しかしながら現時点では、tDCS や tACS は歴史が浅く、ジストニア患者に治療応用した報告はない。今後の発展が期待されている手法である。

本稿では最も研究が進行している rTMS に焦点を当て、1. rTMS の原理、2. ジストニアの病態生理、3. rTMS のジストニア患者への応用研究、4. rTMS の課題と patterned rTMS の可能性、5. エキスパートオピニオンについて述べる。

1. 反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の原理

磁気刺激法は中枢神経および末梢神経を非侵襲的に刺激できる方法である。導線の巻かれたコイルに瞬間的に電流を流すことによりコイルを貫く磁場 (変動磁場) を発生させ、この磁場の時間的变化により生体内に誘導電流 (渦電流) を発生させ、この渦電流により神経細胞を興奮させるというのが磁気刺激法の原理である⁵⁾。磁気刺激法の最大の利点は、電気刺激法と異なり皮膚に電流を流さないため、痛みを伴わず体表から離れた神経組織を刺激できるという点にある。中枢神経の運動障害をきたす疾患の検査法として有用性が1985年のBarkerらにより報告され⁶⁾、現在では日常診療に用いられている。更に1990年代に入り、工学的な機械の改良により、反復した磁気刺激を施行できる機種が開発され、rTMSが可能となった。このrTMSは覚醒時のヒトに対して脳の可塑性 (plasticity) を誘導することができると考えられている。ここで「脳の可塑性」とは、様々な入力により、この神経回路が変化する性質を指す。これは発達・記憶・学習などに関わっており、またジストニアなどのどの神経疾患でも、症状に対する適応として可塑性が起こることが知られている。神経回路の変化とは、シナプスの伝達効率の変化 [長期増強 : long-term potentiation (LTP), 長期抑制 : long-term depression (LTD)] やシナプス結合の変化のような小規模な神経回路内の変化と、脳機能の再構築を伴うような大規模な神経回路間の変化を指す⁷⁾。つまり、脳の可塑性を誘導できる rTMS がジストニアをはじめとする神経疾患への治療法として期待されているのは、シナプスの伝達効率を変化させ得る、あるいは脳機能の再構築を誘導し得ると考えられているからである。そして、これまでの正常人における検討から、1Hz以下の低頻度 rTMS ではコイル直下の大脳皮質の興奮性を低下させ、5Hz以上の高頻度 rTMS では興奮性を増大させることができると判明している⁸⁾。しかしながら、その脳の可塑性を脳のどこの部位に・どのような方向に誘導していくかが治療法を確立する上でのポイントとなる。

rTMSによる刺激の効果は、コイル直下の直接刺激された大脳皮質が引き起こす一時的な事象だけではなく、刺激部位と連絡のある大脳基底核あるいは遠隔の大脳皮質を間接的に機能変化させることでも生み出される。さらに刺激後も持続する効果を及ぼし、刺激頻度依存性に神経活動を制御できる可能性がある。ジストニアでは、大脳基底核だけではなく、大脳皮質機能の異常も指摘されており^{8,9)}、rTMSによる直接的・間接的な刺激の影響が期待できる。

2. ジストニアの病態生理

ここでは rTMS を応用するにあたり、知らなければならないジストニアの病態生理についてのみ述べる。ジストニアは大脳基底核を中心とする運動制御システム (運動系ループ : 大脳皮質—線条体—視床—大脳皮質回路) の機能障害によって生じると考えられている。神経機能画像、脳内電極の記録から、ジストニアの基本病態は直接路である線条体—淡蒼

球系の活動が亢進し、淡蒼球内節の活動が抑制される状態であると考えられている。その結果、淡蒼球内節からの出力は減少し、視床およびそこから投射を受ける前頭前野や補足運動野などの大脳皮質の活動亢進が認められる^{10, 11)}。脳幹や脊髄の機能異常も示されている^{10, 11)}。実際に、神経機能画像において、前頭前野、小脳、島回、頭頂葉、補足運動野など広い範囲での脳血流異常あるいは糖代謝異常が報告されている^{12, 13)}。また、感覚運動連関の障害により、症状が修飾されている可能性も指摘されている¹⁴⁾。

二連発のTMSによる短潜時皮質内抑制 (short interval intra-cortical inhibition: SICI) は、主に大脳皮質運動野内のGABA_Aの機能を評価できると考えられており、運動野の興奮性を評価できる手法である。この電気生理学的検討においても、書痙や痙性斜頸の罹患筋を支配する運動野の脱抑制 (異常な興奮性の増大) が認められることが判明している^{8, 9)}。罹患筋以外を被検筋とすると、運動野の興奮性は正常であることから、部位特異性があることが知られている⁹⁾。これは皮質性ミオクローヌスのように、運動野自体が興奮する病態ではなく、大脳基底核の影響を受け、二次的に運動野の興奮性が増大している状況であると考えられている¹⁵⁾。また、単発のTMSによるcortical silent period (CSP) は、主に運動野内のGABA_Bの機能を評価できると考えられており、SICI同様に運動野の興奮性を評価できる手法であるが、やはりジストニアでは運動野の脱抑制を認めている¹⁶⁾。

つまり、ジストニアでは、大脳基底核の影響を受け、二次的に大脳皮質の興奮性が異常に増大している病態が存在していると考えられる。そこで、rTMSにより大脳皮質の興奮性を抑制し正常化させれば、二次的に大脳基底核にも影響を及ぼし、治療できるかもしれないという論理的背景が存在しているのである。

3. rTMSのジストニアへの応用研究

rTMSをジストニアへ治療応用した主な文献について表1に示す。ここではシャム刺激群と比較した文献のみを掲載している。これら研究では、必ずプラセボ効果が発生する。最先端の大型の装置を用いて、特別な治療を受けたことに感慨を受ければ、ある程度運動症状をも改善させうるのである。そのため、真に治療効果があるか否かを検討するためには、適切なシャム刺激群の設定が必要である。シャム刺激を行うにあたって患者が実刺激とシャム刺激の違いを判別できないことが重要である。報告は5つ存在しており、いずれもconventional rTMSでの報告である。残念ながらこれらの報告はすべて一重盲検化シャム比較試験であり (エビデンスレベルII)、よりエビデンスレベルの高い無作為割付二重盲検化シャム比較試験の報告は存在していない。

rTMSをジストニアへ最初に応用したのは、Siebnerらであり、1999年のことである¹⁷⁾。書痙患者16名に対して、1HzのrTMSを運動野に対して行い、症状改善を認めたと報告した。Muraseらは、書痙患者9名に対して、0.2HzのrTMSを運動野、運動前野、補足運動野に対して行い、運動前野に対するrTMSが症状改善に有効であったことを報告している¹⁸⁾。Borichらも、書痙患者6名に対して、1HzのrTMSを運動前野に対して5日間行い、

症状改善に有効であったことを報告している¹⁹⁾。彼らは10日間の持続する効果を認めたことを報告している。いずれの報告でも評価としては、自覚的な書字の改善の他、指標追跡課題時の指標からのずれの減少や筆圧の低下（主観的、客観的な改善）を用いている。また、SICIやCSPを用いた電気生理学的評価も同時に行われており、実際に運動野の興奮性が正常化する傾向があることを確認している。また、Havrankovaらは、書痙患者20人に対して、1HzのrTMSを感覚野に対して行い、主観的にも客観的にも症状改善に有効であったことを報告している²⁰⁾。この効果は2~3週間も持続したとしている。これらの報告はいずれも書痙患者を対象とし、刺激コイルは8字コイルを用いている。書痙の報告が多い理由はいくつかの要素が考えられる。第一に書痙には、同じ局所ジストニアである痙性斜頸や眼瞼痙攣とは異なって、ボツリヌス毒素局所注射療法を応用しにくいという問題が存在している。また手の運動野は広くrTMSを行いやすいこと、またSICIやCSPの測定が容易な筋であることも関係していると思われる。

眼瞼痙攣に対してもrTMSが行われた。Kranzらは、眼瞼痙攣患者12名に対して、0.2HzのrTMSを前帯状回に対して行い、自覚的および他覚的改善を認めている²¹⁾。前帯状回を刺激部位として選択した理由は、眼瞼痙攣では前帯状回の興奮性増大が神経機能画像により示唆されていることによる。この調査では、前帯状回を刺激するために、H-coilという脳深部を刺激することができる特殊コイルを用いている。また通常の円形コイルも比較のため用いているが、円形コイルも同様の治療効果を有したとしている。

一方、シャム群を設定していない調査も存在する。痙性斜頸²²⁾、症候性ジストニア²³⁾でも有効性が報告されている（エビデンスレベルIII）。このように有効性が複数報告されている点は、rTMSの効果に期待をもたせるものである。しかしながら、症例数は多くとも20名までと少なく、更にすべて1~5日の短期間の刺激効果しか検討していない。それ故に、残念ながらrTMSを用いてジストニアを長期的に改善させられるか否かということは全く検討されていない。つまり、rTMSはジストニアの治療法として用いることを考慮してもよいが十分な科学的根拠はないというのが現状である（グレードC）。

4. rTMSの課題と patterned rTMSの可能性

rTMSを臨床応用するにあたって必ず問題となるのが、刺激方法の問題である。現時点では効果的な刺激方法、すなわち、刺激部位、刺激頻度、刺激強度、刺激実施回数について、確立しているとはいえない。現時点では、書痙には運動野、運動前野、感覚野がrTMSの刺激部位として良い可能性があるが、どの部位が最適かは不明である。刺激頻度は0.2Hzと1Hzの報告があるが、それ以外の刺激頻度は検討されていない。刺激強度は安静時運動閾値（resting motor threshold: rMT）以下が一般的であるが、これはrMT以上の刺激強度を用いると、書痙が悪化したという報告があることが関係していると考えられる²⁴⁾。rMT以下の刺激強度がより良いと考えられているが、最適な刺激強度は判明していない。刺激実施回数も報告によって異なっている。このように様々な刺激方法が考えられ、最適な刺

激方法を見出すためには、それぞれに大規模調査が必要となり、臨床応用するには遠い道のりとなる。

このような多数の課題を抱える一方で、rTMSの改良研究の発展は目覚ましいものがある。刺激装置は単相性 (monophasic) と二相性 (biphasic) のものが存在するが、一般にrTMSで用いられる二相性刺激装置よりも、単相性刺激装置の方がより強力な効果をもたらすことが判明した^{25, 26)}。つまり conventional rTMS では、単相性刺激装置を用いることが望ましいと考えられる。更に、近年、より強力で可塑性を誘導しうると考えられている手法が、複数開発されており、これらは patterned rTMS と呼ばれる¹⁾。詳細は他書に譲るが、不規則に刺激を行うもので、シータバースト刺激法: theta burst stimulation (TBS)²⁷⁾、連合性ペア刺激法: paired associative stimulation (PAS)²⁸⁾、反復四連発刺激法: quadri-pulse stimulation (QPS)^{29, 30)}などが開発され、より強力で持続時間の長い効果が報告されており、この分野の発展が多いに期待される。TBSには continuous TBS (cTBS)や intermittent TBS (iTBS)などの刺激法がある²⁷⁾。PASにはTMSと直前の正中神経電気刺激の刺激間隔を10msまたは25msに設定する刺激法がある²⁸⁾。QPSには四連発の刺激間隔を長く(50msなど)または短く(5msなど)に設定する刺激法がある^{29, 30)}。cTBS、刺激間隔10msのPAS、刺激間隔50msのQPSは、いずれも大脳皮質の興奮性を抑制させる方向に働き、iTBS、刺激間隔25msのPAS、刺激間隔5msのQPSは、いずれも大脳皮質の興奮性を促通させる方向に働く。ジストニアに対しては、前者の刺激パターンが有用であると理論的に考えられる。

なおrTMSは刺激方法を磁気刺激法の安全性に関するガイドラインに従って^{1, 31)}、施行することが必要である。厳守することによって、てんかんなどの重篤な副作用はほとんど報告されていない。副作用には頭痛などが挙げられるが、一般に軽度である。TMSの絶対禁忌は、刺激部位に近接する部位に、金属を有する患者(人工内耳、ペースメーカー・DBSなどの体内刺激装置、投薬ポンプなど)であり、相対禁忌は重篤な心疾患、妊婦などである^{1, 31)}。

5. エキスパートオピニオン

ジストニア患者へrTMSを応用する場合、保険適応もないため、各施設の倫理委員会で承認される必要がある。またジストニアの種類によって、rTMSの効果が異なる可能性があるため、適宜、刺激プロトコルを検討する必要がある。推奨される刺激プロトコルを以下に記載する。

1. Conventional rTMS

刺激部位は運動野、運動前野、感覚野、前帯状回などの大脳基底核と神経線維結合のある部位を選択する。刺激頻度を0.2や1Hzなどの低頻度刺激とする。刺激強度はRMT以下とする。刺激実施回数は磁気刺激法の安全性に関するガイドラインに従って行うことが望ましい。刺激装置は単相性刺激装置が望ましい。

2. Patterned rTMS (TBS, PAS, QPS など)

刺激部位は大脳基底核と神経線維結合のある部位を選択する。大脳皮質の興奮性を抑制する刺激パターンを用いるのが望ましい。刺激頻度、刺激強度、刺激実施回数はいずれも磁気刺激法の安全性に関するガイドラインに従って行うことが望ましい。

おわりに

ジストニアに対する rTMS のエビデンスは乏しく、rTMS を臨床応用するためには、よりエビデンスレベルの高い研究が必要である。ただ、実際に rTMS の有効性が複数報告されており、患者には大きな希望を与えることとなった。rTMS 治療が確立されれば、内服療法、ボツリヌス毒素局所注射療法、定位脳手術などを補完する有力な治療法となることが期待される。

参考文献

- 1) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120: 2008-2039, 2009.
- 2) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S; Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 23: 1524-1531, 2008.
- 3) Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527: 633-639, 2000.
- 4) Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul* 1: 97-105, 2009.
- 5) Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 19: 322-343, 2002.
- 6) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1(8437): 1106-1107, 1985.
- 7) Thickbroom GW, Mastaglia FL. Plasticity in neurological disorders and challenges for noninvasive brain stimulation (NBS). *J Neuroeng Rehabil* 6: 4, 2009.
- 8) Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 493-498, 1995.
- 9) Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Uesugi H, Mochizuki H, Kanazawa I. Cortico-cortical inhibition of the motor cortical area

- projecting to sternocleidomastoid muscle in normals and patients with spasmodic torticollis or essential tremor. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 391-396, 1998.
- 10) Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121: 1195-1212, 1998.
 - 11) Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord* 17 Suppl 3: S49-62, 2002.
 - 12) Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 37: 363-372, 1995.
 - 13) Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Nakamura T, Dhawan V, Spetsieris P, deLeon D, Bressman SB, Fahn S. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 44: 303-312, 1998.
 - 14) Kaji R, Ikeda A, Ikeda T, Kubori T, Mezaki T, Kohara N, Kanda M, Nagamine T, Honda M, Rothwell JC, Shibasaki H, Kimura J. Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. *Brain* 118: 511-522, 1995.
 - 15) Hanajima R, Okabe S, Terao Y, Furubayashi T, Arai N, Inomata-Terada S, Hamada M, Yugeta A, Ugawa Y. Difference in intracortical inhibition of the motor cortex between cortical myoclonus and focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol* 119: 1400-1407, 2008.
 - 16) Chen R, Wassermann EM, Caños M, Hallett M. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 49: 1054-1059, 1997.
 - 17) Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, Pascual-Leone A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52: 529-537, 1999.
 - 18) Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, Igasaki T, Sakata-Igasaki M, Mima T, Ikeda A, Shibasaki H. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 128: 104-115, 2005.
 - 19) Borich M, Arora S, Kimberley TJ. Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia. *Restor Neurol Neurosci* 27: 55-65, 2009.
 - 20) Havrankova P, Jech R, Walker ND, Operto G, Tauchmanova J, Vymazal J, Dusek P, Hromcik M, Ruzicka E. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity. *Neuro Endocrinol Lett* 31: 73-86, 2010.
 - 21) Kranz G, Shamim EA, Lin PT, Kranz GS, Hallett M. Transcranial magnetic brain

- stimulation modulates blepharospasm: a randomized controlled study. *Neurology* 75: 1465-1471, 2010.
- 22) Allam N, Brasil-Neto JP, Brandão P, Weiler F, Barros Filho J, Tomaz C. Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 65: 697-699, 2007.
 - 23) Lefaucheur JP, Fénelon G, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Nguyen JP. Low-frequency repetitive TMS of premotor cortex can reduce painful axial spasms in generalized secondary dystonia: a pilot study of three patients. *Neurophysiol Clin* 34: 141-145, 2004.
 - 24) Siebner HR, Auer C, Conrad B. Abnormal increase in the corticomotor output to the affected hand during repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with writer's cramp. *Neurosci Lett* 262: 133-136, 1999.
 - 25) Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Terao Y, Yuasa K, Ugawa Y. Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 116: 605-613, 2005.
 - 26) Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Mochizuki H, Iwata NK, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. Differences in after-effect between monophasic and biphasic high-frequency rTMS of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 118: 2227-2233, 2007.
 - 27) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45: 201-206, 2005.
 - 28) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123: 572-584, 2000.
 - 29) Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Arai N, Furubayashi T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Matsumoto H, Shirota Y, Ugawa Y. Quadropulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 118: 2672-2682, 2007.
 - 30) 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* 586: 3927-3947, 2008.
 - 31) 松本英之, 宇川義一, 臨床神経生理学会脳刺激の安全性に関する委員会. 磁気刺激法の安全性に関するガイドライン. *臨床神経生理* (in press).

表1. rTMSとジストニア（シヤム比較試験のみ）

著者	ジストニアの種類	刺激部位	刺激条件	刺激装置	症例数	結果（効果の持続時間）
Siebner et al. (1999) ¹⁵⁾	書痙	運動野	1Hz, 90% RMT, 1200 pulses, 1 day	二相性	16	有効
Murase et al. (2005) ¹⁶⁾	書痙	運動野, 運動前野 補足運動野	0.2Hz, 85% RMT, 250 pulses, 1 day	単相性	9	運動前野で有効
Borich et al. (2009) ¹⁷⁾	書痙	運動前野	1Hz, 90% RMT, 900 pulses, 5 days	単相性	6	有効（10日間効果持続）
Havrankova et al. (2010) ¹⁸⁾	書痙	感覚野	1Hz, 90% AMT, 1800 pulses, 5 days	二相性	20	有効（2-3週間効果持続）
Kranz et al. (2010) ¹⁹⁾	眼瞼痙攣	前帯状回	0.2Hz, *100% AMT, 180 pulses, 1 day	単相性	12	H-coil, 円形コイルとも有効

RMT: resting motor threshold (安静時運動閾値), AMT: active motor threshold (収縮時運動閾値), *眼輪筋に対するAMT

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 中島健二 鳥取大学脳神経内科教授
研究協力者 野村哲志 鳥取大学脳神経内科

ジストニアの薬物療法について

研究要旨

ジストニアの薬物療法について、全身性、分節性、局所性（顔面ジストニア、痙性斜頸）に分けて文献検索を行った。ボツリヌス毒素局所注射療法の不能例に対して、内服薬の必要性はあると考えられるが、ジストニアの薬物療法においては研究方法、症例数、追跡期間ともエビデンスレベルの高いものはなかった。

A. 研究目的

ジストニアの治療には内服加療、ボツリヌス治療、手術療法等が施行されている。欧米においては治療選択リストが示されているが、本邦ではジストニアの治療指針はない。今後予定されているジストニア診療ガイドライン作成に向けて、ジストニアの薬物療法についての検索を行った。

B. 研究方法

ジストニアの薬物療法について、全身性、分節性、局所性（顔面ジストニア、痙性斜頸）に分けて文献検索を行った。

C. 研究結果

薬物療法の文献としては、症例数が少ない検討が多いと共に二重盲検試験はほとんどなかった。

全身、分節性ジストニアとしては、L-dopaをまず、使用すべきであるとのExpert opinionがある1)。検討症例数の多い薬物としてTrihexyphenidyl、Clonazepam、Baclofenが挙げられるが、有効率は6～50%と低かった。顔面ジストニアに対する検討症例数の多い薬物療法としては、Trihexyphenidyl (55, 58%)、Clonazepam (21, 67%)、Baclofen (27%)、Lithium (76%) が挙げられた。さらに、痙性斜頸に対する検討症例数の多い薬物療法としては、Trihexyphenidyl (39, 58%)、Clonazepam (33, 46%)、Baclofen (11%)、Lithium (76%) が挙げられた。

D. 考察

文献検索においてもジストニアの薬物療法においては研究方法、症例数、追跡期間ともエビデンスレベルの高いものはなく、顔面ジストニア、痙性斜頸に対してTrihexyphenidyl、Clonazepam、Lithium、もグレードC1（行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない）にとどまっていた。

E. 結論

ボツリヌスの不能例に対して、内服薬の必要性はあるが、病型別の薬物検討は少ない上に症例数が少ない報告やオープン試験が目立っており、ガイドライン作成に当たってエビデンスレベルの高いものは存在しなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

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