

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っていない。

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	口瞞ジストニア	理性失声障害	痙攣科類	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	トリヒキシルフェニジル	トリヒキシルフェニジル	トリヒキシルフェニジル
ロラゼパム			ジアセパム	作業療法	ジアセパム
トリヒキシルフェニジル			ロラゼパム		ロラゼパム
腹輪筋切除術			クロナゼパム		クロナゼパム
			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がるが、結論は出ていない²⁹⁾。しかし、有効率はボツリヌス療法の方が高く、また、早期からボツリヌス療法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⁾、やはりボツリヌス療法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、ボツリヌス療法や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) Farn S. High dose anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 1983; 32: 783-5.
- 32) Ohara S, Hayashi R, Momoi H, et al. Mexiletine 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

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究

分担研究者 辻貞俊 産業医科大学 神経内科

研究協力者 玉川聡 関東労災病院 神経内科

豊田知子 関東労災病院 神経内科

魚住武則 関東労災病院 神経内科

職業性ジストニアの診療ガイドライン(案)

研究要旨

職業性ジストニアの診療ガイドライン(案)を作成した。班会議で寄せられた意見をもとに議論を重ね、次年度に診療ガイドラインを発表する予定である。

A. 研究目的

ジストニア患者の一部には、その発症に職業的な要因が関与していると考えられる例があり、職業性ジストニア (occupational dystonia) もしくは職業性攣縮 (occupational cramp) と呼ばれている。書痙 (writer's cramp) や奏楽手痙 (musician's cramp) などはその典型である。以前より前身となる班会議において職業性ジストニアの診断指針を作成・改訂してきた。この診断指針をもとに産業保健の分野における現状を調査してきたが、産業保健スタッフにおける認知度が低く、実態が掴めるまでには至らなかった。

昨年度の班会議において、職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針を報告しており、研究班の班員を中心とした専門家の意見・経験に基づいて診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

職業性ジストニアに関する国内外からの論文を検索し、診療に関するエビデンスを評価した。さらに、昨年度の班会議において報告した職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針も併記する形で診療ガイドライン(案)を作成した。

C. 研究結果

国内外の論文を検索したが、書痙や痙性斜頸などの疾患単位での報告や少数での症例報告は散見された。しかし、職業性ジストニアとして比較研究がなされた報告はみられず、

多くは他のジストニアに準じた方針で診療が行われている実態がわかった。そのため、班会議の場で修正を加えることを前提として、平成15年度「ジストニアの診断、疫学、治療に関する総合研究」から段階的に作成した診断指針および治療・職場環境指導指針を参考に、まとめ直すことで診療ガイドライン案とした。

D. 考察

一次性ジストニアをはじめとする他のジストニアとは発症機転も異なり、就業への対応も含めた独自の診療方針があつてしかるべきであるが、検索しうる限りではそのような対応を記した論文は少数の症例報告のみであった。他のジストニアに準じた治療が一定の効果を示すことは疾患別には報告されているが、社会的には腱鞘炎などの筋骨格系障害に準じた対応がなされている実態があり、医学的対応との乖離を生じている。

今回のガイドライン案に示している治療・職場環境指導指針では、誘因となった作業(動作)の中止や適度な休息といった項目を入れている。これらの項目は、他の筋骨格系障害では当然のように行われている対応であるが、職業性ジストニアとしてこれらの言及し評価した報告もみられない。しかし、本研究班の班員を中心とした専門家の意見として、これらの項目を入れることとした。平成22年度班会議においても多くの考慮すべき意見が出ており、それらも含めて議論を重ね、次年度に

は診療ガイドラインとして発表する予定である。

E. 結論

職業性ジストニアの診療ガイドライン(案)を作成した。班会議で寄せられた意見をもとに議論を重ね、次年度に診療ガイドラインを発表する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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

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

【職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針】案

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

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 小幡文弥 北里大学医療衛生学部免疫学教授
研究協力者 太田悦朗 北里大学医療衛生学部免疫学
長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科
一瀬宏 東京工業大学大学院生命理工学研究科教授

ジストニア患者の遺伝子検査

研究要旨

本研究では、ジストニア患者における診断の確定を目的とし、遺伝性ジストニアの既知原因遺伝子(*TORIA*、*GCHI*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*、*PANK2*、*THAP1*)について変異解析を行った。その結果、*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、続いて*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。

A. 研究目的

ジストニアは運動異常や姿勢異常などの臨床症状で診断されることが多く、診断の確定と治療方針の選定には遺伝子診断が有用である。このため、本研究ではジストニア患者に関して、既報の原因遺伝子(*TORIA*、*GCHI*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*、*PANK2*)の変異解析を行った。また、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、同様に変異解析を行った。

B. 研究方法

全国の各施設のジストニア患者の血液サンプルについて、ゲノムDNAを抽出および濃度測定後、下記の解析を行った。

*TORIA*遺伝子：既報 (NatGent.17,40-48.) に従ってPCR-RFLP法にて解析した。

GCHI、*PANK2*および*THAP1*遺伝子：全exonに対して各々特異的なプライマーを作製し、PCR直接塩基配列決定法により変異解析を行った。

SGCE、*TH*および*DRD2*遺伝子：部分的なexonに対して、変異解析を行った。

変異解析は、依頼された遺伝子から優先的に解析し、遺伝子異常が認められない場合は、他の遺伝子についても進めた。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断を行うにあたり、原則的に文書でのインフォームド・コンセントを行った。同意能力がないと判断された場合はその保護者から同意書を得た。なお本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会で承認済みである。また、個人情報については患者が通院している病院ですでに連結可能匿名化された状態で北里大学に送付された。

C. 研究結果

*DYT1*ジストニアが疑われた5名の患者について、*DYT1*原因遺伝子である*TORIA*の既報GAG欠失の有無を解析したが、GAG欠失は検出されなかった。また、このうちの1名に関しては、*DYT1*ジストニアと併せて*DYT6*ジストニアも疑われたため、*DYT6*原因遺伝子である*THAP1*の変異解析も行った。その結果、exon 3内においてヘテロ欠失 (2 bp deletion) を検出した。このヘテロ欠失は、フレームシフトを引き起こす新規の遺伝子変異(389_390 CA hetero del [S130fs])であった。

*DYT5*ジストニアが疑われた4名の患者について、*DYT5*原因遺伝子である*GCHI*の変異解析を行ったが、疾患特異的な変異は検出されなかった。

遺伝性ジストニアが疑われるが分類不明の2名の患者(母子)に関して、変異解析を行った。

その結果、*PANK2*遺伝子において同一のヘテロ欠失 (8 bp deletion) を検出した。このヘテロ欠失はexon 1内にみられ、フレームシフトを引き起こす新規の遺伝子変異(170_177 AGG GCACG hetero del [E57fs])もしくは173_180 GC ACGAGG hetero del [G58fs])であった。この2名は、他の遺伝子 (*TORIA*、*GCHI*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*) には疾患特異的な変異は検出されなかった。

D. 考察

本年度の変異解析から、*DYT6*原因遺伝子である*THAP1*のexon 3内においてフレームシフトを引き起こす新規の遺伝子変異を検出した。この遺伝子変異の近傍には、同様にフレームシフトを引き起こす変異が海外より報告されているため、臨床症状の異同等病態を理解する上で比較するのに有用である。さらに、*THAP1*の遺伝子変異は、国内では初の報告であり、*DYT1*ジストニアと*DYT6*ジストニアの鑑別に、最も有用なツールとなり得ることが実証された。また、*DYT1*ジストニアと*DYT6*ジストニアの関係性から*TORIA*と*THAP1*の両方に変異を有する場合を想定して、*TORIA*の変異陽性患者に関しても*THAP1*の変異解析を行う必要があると考えられる。

*PANK2*遺伝子内のexonに新規のヘテロ欠失を検出した。しかし、*PANK2*の引き起こす病態は、常染色体劣性遺伝によることから、残りの片方のalleleにも遺伝子変異を有することが推測された。今後、さらなる解析として、この遺伝子のプロモーター領域、5'または3'非翻訳領域について調べる必要がある。

E. 結論

*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名から検出した。また、*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。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Maekawa T, Kubo M, Yokoyama I, Ohta E, Obata F. Age-dependent and cell-population-restricted LRRK2 expression in normal mouse spleen. *Biochem Biophys Commun*, 392(3) 431-435, 2010
- 3) 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

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

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 藤本 健一 自治医科大学内科学講座神経内科学部門准教授

パーキンソン病における姿勢異常とジストニアに関する研究

研究要旨

Parkinson病 (PD) 患者の体幹部の姿勢異常とジストニアの関係を検討した。体幹部の姿勢異常の3割弱は脊椎の変形に起因していた。ジストニアによる姿勢異常と筋力低下による姿勢異常を区別することは難しかった。薬剤により急速に姿勢異常の出現した症例では、最初ジストニアにより前屈が起こり、引き続いて長時間にわたる過伸展の結果筋肉に変化が起こり筋力が低下し、さらに姿勢異常が進行する可能性が示唆された。

A. 研究目的

Parkinson病 (PD) ではしばしば姿勢異常を認める。その原因は多岐にわたるが、大きく分けると脊椎に問題がある場合、筋力低下に基づく場合、筋緊張亢進すなわちジストニアに基づく場合に分けられる。昨年の頸部ジストニア (首下がりと斜頸) の検討に引き続き、体幹の前屈と側屈について検討した。

B. 研究方法

外来通院中のPD患者のうち、著しい体幹の前屈あるいは側屈を呈する42例を対象とした。脊椎の単純XpあるいはMRIによって脊椎の異常を判定した。筋力低下に起因する姿勢異常と筋緊張亢進に起因する姿勢異常を区別するため、立位で自ら腰を伸ばし胸を張って姿勢を正せるか、背臥位で真っ直ぐ平らに横になれるかを確認した。また、これらの動作に痛みを伴うかどうかを確認した。一部の症例では傍脊柱筋の筋電図、筋MRI、筋生検を行い筋病変を確認した。

C. 研究結果

42例の内訳は前屈が40例、側屈が3例であった。(1例は両方を伴っていた。) 姿勢異常に影響を与えない軽微な椎間板ヘルニアや骨棘形成、椎体の変形を除外すると、脊椎異常に起因する症例は12例であった。脊椎圧迫骨折、脊椎分離すべり症などが原因と考えられ

た。

筋力低下に起因する症例とジストニアに起因する症例を区別するのは難しかった。頸部ジストニアによる首下がりや背臥位で横になり枕をはずしても頭が床上に着地せず、いわゆる「エアークッション」状態になるのに対して、後頸筋群の筋力低下による首下がりや枕をはずすと容易に頭が床上に着地するため両者の鑑別が容易であった。ところが体幹部の姿勢異常では脊椎異常を伴わない限り、全例が真っ直ぐ平らに背臥位になることが出来た。また、多くの症例は立位で腰を伸ばし胸を張って姿勢を正すことができた。中には立位で自ら姿勢を正すことの出来ない症例もあったが、それが筋トーン亢進に起因するのか背筋群の筋力低下に起因するのかを区別するのは難しかった。頸部のジストニアであれば、胸鎖乳突筋と後頸筋群の表面筋電図を記録して、ジストニアと筋力低下を鑑別することも可能である。ところが体幹部では屈筋群が脂肪組織に覆われていることも多く、表面筋電図の記録が難しかった。脊柱起立筋や多裂筋の針筋電図検査も試みたが、完全な安静や弱収縮での記録が出来ず、解釈が難しかった。

抗PD薬により急速に姿勢異常を呈した症例で、ジストニアと傍脊柱筋群の筋力低下の関係を経時的に観察することができたので提示する。

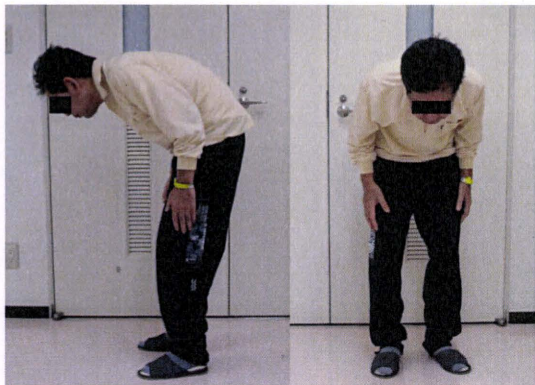


図1 腰痛とともに著しい前傾姿勢を呈した

症例：58歳の男性。55歳のときに気分が抑うつ的となり、歩行もやや前傾で遅くなった。当初は精神科で抗うつ薬などを処方されていたが改善を認めず、57歳の時に神経内科を受診してパーキンソン病と診断された。Pramipexole 1.5 mg分3の服薬を開始したところ腰痛が出現し、約2週間で著しい前屈姿勢を呈するようになった（図1）。姿勢異常出現3ヶ月後に当科を紹介受診した。傍脊柱筋の針筋電図検査では明らかな筋原性・神経原性変化を認めなかった。MRIでは脊柱起立筋にSTIRで高信号、Gdでの造影効果を認めた。同部位より行った筋生検では筋周膜の血管周囲に炎症性単球の浸潤を認めた。しかしHLA-ABC染色では、炎症性単球浸潤部位の近傍を含めて筋線維細胞膜は染色されず、急性炎症はないと考えられた。念のためプレドニソロン30 mgを投与したが、姿勢異常は軽減することなく痛みも改善しなかった。一方L-dopa・DCIは少なくとも痛みに対しては有効であった。

なお、PD治療薬により急速に体幹の姿勢異常を呈した症例が、今回検討した42例のうち本例を含めて3例認められた。

D. 考察

PDにおける頸部の異常姿勢の検討では、椎体の異常に起因する症例は認めなかった。これに対して体幹部の姿勢異常では42例中12例で脊椎異常が直接の原因と考えられた。脊椎異常による症例が多いのは、体幹部姿勢異常

の特徴と考えられる。

体幹部の姿勢異常がジストニアによるのか筋力低下によるのかを区別するのは難しかった。筋力の上では姿勢異常を自ら矯正する能力を持っているにもかかわらず、MRIで脊柱起立筋や多裂筋に著明な筋萎縮を認める症例がある一方で、腹直筋の緊張が著しく亢進していてジストニアが疑われるのに、ベッド上では真っ直ぐ平らに背臥位をとることの出来る症例が多かった。

PD治療薬の服薬開始によって急速に姿勢異常を呈した症例の観察では、まずPD治療薬によってジストニアが起り著しい前傾姿勢を生じる。続いて長時間にわたり過伸展された脊柱起立筋や多裂筋にSTIRで高信号、Gdで造影されるような変化が起こる。その結果、これらの筋群に二次的な筋力低下が起こり、姿勢異常が更に悪化することが推察された。

E. 結論

PDにおける体幹部の姿勢異常の3割弱は脊椎の異常に起因していた。ジストニアと筋力低下を区別するのは難しかったが、PD治療薬により急速に姿勢異常を呈した症例の観察から、ジストニアと筋力低下が密接に関係していることが示唆された。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) 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
- 2) 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

2.学会発表

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
- 3.その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究

分担研究者 野村芳子 瀬川小児クリニック
研究協力者 瀬川昌也 瀬川小児クリニック
木村一恵 瀬川小児クリニック
福田秀樹 瀬川小児クリニック
寺尾安生 瀬川小児クリニック

小児のジストニアに関する研究

研究要旨

小児発症のジストニアの病因は遺伝性ジストニア、種々の代謝異常に伴うもの等多岐にわたる。当院のデータでは、遺伝性ジストニアでは瀬川病が最も多く、DYT1がそれに次いだ。

臨床的特徴は瀬川病、DYT1共に姿勢ジストニアと動作ジストニアの二型があり、それぞれの臨床的特徴、生理学的解析より、早期発症はその時点で成熟に達している下行系を介して、また、思春期以後の発症は上行系を介し、その症状を発現させることが示唆された。

即ち、前者は脳基底核の下行系を介して出現するHypokinetic disorderであり、後者は上行系を介して出現するHyperkinetic disorderといえる。また、小児期年長例にみる動作ジストニア、振戦は黒質から視床下核にD1受容体を介して入力する系の関与が示唆される。

A. 研究目的

ジストニア症候の特徴が発症年齢に依存することはよく知られている。即ち、小児期発症のジストニアは全身性であり、成人発症例は局所性であり、それらの間に節性がある。これは病因の如何にかかわらず見られる年齢に依存した特徴であり、病変部位の下流の神経系の発達過程の反映である。

我々は小児期発症の病因の異なったジストニアを対象として病態を解析、且つ、治療について検討する。

B. 研究方法

当クリニックを受診した小児期発症のジストニアは272例ある。これらのカルテをレビューし、その臨床神経学的特徴、病態、病因について検討した。また、生理学的検査（体性感覚誘発電位、随意衝動性眼球運動検査）の結果も参考とした。

（倫理面への配慮）

本研究は瀬川小児神経学クリニックの倫理規定を遵守して行った。患者本人、患者本人が未成年の場合は保護者に説明し、同意を得られた場合のみ研究を行った。個人の情報、プライバシーの保護に十分配慮した。

C. 研究結果

1. 病因

原因遺伝子が判明した遺伝性ジストニアは瀬川病(79)、DYT 1(18)が多かった。Wilson病、Hallervorden-Spatz病、など画像的に診断可能な症例、遺伝子診断で確定したミトコンドリア脳症、他代謝性疾患、CP、器質性障害、等があった。しかし、病因の確定には至っていない症例も多い。

2. 臨床的特徴

これらの臨床神経学的特徴は多くの場合、四肢、軀幹、頸部を障害する全身型が多かった。

又、遺伝性ジストニアで、同一家系におい

てもその発症年齢によりジストニアの臨床型が異なった。

(1) 瀬川病

瀬川病は姿勢ジストニア型と動作ジストニア型に分けられ、その特徴の一つは症状、経過の年齢依存性である。即ち、姿勢ジストニアの好発年齢は6歳であり、初発症状は下肢の姿勢ジストニアである。動作ジストニアの発症はやや遅れ、10歳以後に手の振戦を呈することもある。成人では斜頸等、節性ジストニア、書痙等、部分ジストニアをみることもある。

成人発症例では姿勢ジストニアをみず、書痙、パーキンソニズムで発症する。

日内変動は小児期に著明であるが、年齢と共に明らかでなくなる。

小児期発症例では身長伸びの停滞をみる。

しばしばみられる症状は、症状の左右差、女性優位の発症、ロコモーションと精神機能は保たれる。

レボドパは著明な効果を示す。

セロトニン低下の症状を呈する場合がある。

これらの年齢依存性の症状の変化は尾状核チロシン水酸化酵素活性の経年齢変化と関連づけられる。

神経生理学的検査；

体性感覚誘発電位のゲーティングは姿勢ジストニアの症例では正常であるが、動作ジストニア例にて異常であった。

大脳運動野磁気二発刺激の検査では、皮質内抑制は姿勢ジストニアで正常、成人発症例でやや低下していた (Hanajima et al)。

(2) DYT1

本症にも瀬川病と同様に姿勢ジストニア型と動作ジストニア型がある。

それらの臨床的特徴は瀬川病と類似し、年齢依存性の変化を呈する。

即ち、姿勢ジストニア型は10歳以下の発症、ジストニアは下肢優位で感覚・運動トリックは無い。動作ジストニア型の発症は10-15歳で、上肢、頸部優位のジストニアが主症状で、感覚・運動トリックを伴うことがある。

本症の治療に関しては近年、深部脳刺激療法の有効性が報告される前から定位脳手術の標的として姿勢ジストニアにはPallidotomy、動作ジストニアにはThalamotomy (Vim, Vo)が有効であることが経験されていた (Narabayash

i et al)。

本症も瀬川病と同様優性遺伝性ジストニアであるが、姿勢ジストニアの上の世代は上肢に比し下肢優位の姿勢ジストニアが主症状であり、動作ジストニアの上の世代は書痙、手の振戦を呈する。また、一部の家系にてanticipationが示唆された。

3. 病態

瀬川病は線条体におけるドパミン神経終末部の活性低下であり、姿勢ジストニアは大脳基底核の下行系を介し出現するHypokinetic disorderと考えられる。動作ジストニア、節性ジストニア、部分ジストニアおよび成人発症例は視床下核に投射するドパミン神経終末部の活性低下がD1受容体を介し、上行性出力系を促進障害させ出現したHyperkinetic disorderであるといえる。

視床下核は間接系の中で最も早く発達する神経核である (Kobayashi)。

DYT1の主病変は線条体にあり、姿勢ジストニア型、動作ジストニア型の病態は瀬川病と同様に考えることが出来る。

D. 考察

大脳基底核の特定の部位の障害は、それに続く正常に機能している神経系、あるいは神経回路を介して特異的症状を発現する。大脳基底核が発達過程にある小児期では、障害部位およびその下流にある神経系があるレベル以上に発達して、はじめて症状が発現する。

E. 結論

小児発症のジストニアはよく知られている如く全身型が多かった。

その病態は発達早期には大脳基底核出力系の内、早期に発達する下行系が関与しているためと云える。年長例にみる動作ジストニア、成人発症例にみる節性ジストニア、部分ジストニア、パーキンソニズムは上行系を介して出現すると考えられる。

従って、前者はHypokinetic disorderで、後者はHyperkinetic disorderといえる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura Yoshiko Rett Syndrome Kompolti K, and Verhagen Metman L Encyclopedia of Movement Disorders Elsevier

- Oxford 2010 38-41
- 2) 野村芳子 瀬川病 よくわかるパーキンソン病のすべて 永井書店 東京 2010
 - 3) 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
 - 4) 野村芳子 DYT1 Clinical Neuroscience Vol.28(7) 757-761 2010

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

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 小林武夫 帝京大学ちば総合医療センター
研究協力者 石毛美代子 帝京大学ちば総合医療センター
大森蒔恵 帝京大学ちば総合医療センター

研究要旨

内転型痙攣性発声障害の自覚症状とその経過につき質問紙調査を行った。発症については、急激発症と緩徐発症がある。増悪期間は発症の形式により異なる。

A. 研究目的

内転型痙攣性発声障害は稀な難病であり、発症の状態や経過について不明の点が多かった。これらの点を明確にして治療の指針の一助とする。

B. 研究方法

2001年4月から2009年12月までの8年8ヵ月間に当科を受診した痙攣発声障害患者220例中200例に質問用紙を配布して解析した。

C. 研究結果

142例（男23、女118）より回答を得た。有効回答は138例であった。発症の形式については、緩徐発症が68.8%（95例）、急激発症が2.4%（31例）であった。増悪期間は緩徐発症の半数は4ヵ月～1年5ヵ月、急激発症の半数は20日～6ヵ月であった。増悪期間を経て安定する例、変動する例があった。

D. 考察

内転型痙攣性発声障害には発症の形式からみて、急激発症、緩徐発症があり。発症後も

状態が安定しているものと、変動するものがあるなど、種々のパターンをとる。これらのパターンと発症年齢、性、障害の重症度、その他の因子の存在等との関係は今後の解析が必要である。

また軽快例があることは従来文献に見当たらず臨床的に参考になる新しい知見である。

E. 結論

内転型痙攣性発声障害の発症や経過には一様でなく今後も症例を増やして解析することが必要である。

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

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究
分担研究者 堀内正浩 聖マリアンナ医科大学神経内科講師

研究要旨

ジストニア患者の満足度を知るためにアンケート調査を行った。治療の種類によって満足度・改善度が異なることがあり、日常生活に不便を感じるものが殆どで、社会保障制度への要求は高かった。

A. 研究目的

ジストニア患者の満足度を知るために、①病名病歴等、②治療、③日常生活につきアンケート調査を行った。

B. 研究方法

NPO法人ジストニア友の会の会員および聖マリアンナ医科大学神経内科ジストニア外来受診中の患者計300名に対してアンケート調査を行った。アンケートは①病名・病歴等、②治療、③日常生活につき計64問ある。NPO法人ジストニア友の会の会員にはアンケートと同意書を郵送し、アンケートと同意書を手渡し、同封した返信用封筒で返送してもらった。データの解析は外部業者に委託した。尚、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得ている(承認番号 第1819号)。

C. 研究結果

- ① 痙性斜頸が多く、一次性が多かった。発症年齢では40代が多かった。
- ② 神経内科で治療を受けている患者が多く、ボツリヌス毒素療法を受けている患者では、全く改善しない群と80~60%改善した群とに分かれ、施行医師の技量が指摘された。脳深部刺激(DBS)の満足度は高く、60~100%改善したと回答する患者が多かった。
- ③ 日常生活に不便を感じているものが殆どで、社会保障制度(特に医療費の軽減)に対する要求は高かった。

D. 考察

今回のアンケートの対象はジストニア友の

会の会員およびジストニア外来受診中の患者で、比較的病気に対する認識が高い患者群であり、すべてのジストニア患者には当てはまらない可能性がある。

各地域においてジストニア専門医を養成してネットワークを築き、患者が正しい診断、正しい治療、適切な社会保障の利用を受けられるように努めること必要と考えた。

E. 結論

ボツリヌス毒素療法においては改善度にばらつきがあり、DBSの満足度と改善度は高かった。日常生活に不便を感じているものが殆どで、社会保障制度に対する要求は高かった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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 - 盆栽症候群とPisa症候群の比較- 神経内科 74巻1号 79-81 2011

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

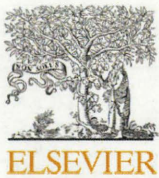
書籍

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	Ramisectomy, Rhizotomy	Kompoliti et al	Encyclopedia of Movement Disorders	Elsevier	Chicago	2010	
Taira T	Peripheral Procedures for Cervical Dystonia	Lozano et al	Textbook of Stereotactic and Functional	Springer	New York	2009	1185-1910
平 孝臣	痛み、しびれ、痙縮	住田幹男	脊損慢性期マネジメントガイド	日本せきざい基金	東京	2010	66-78
平 孝臣	脳神経外科的インターベンション	花岡 一雄	癌性疼痛	克誠堂出版	東京	2010	
平 孝臣	末梢神経の手術	端 和夫	脳神経外科臨床マニュアル IV 改訂第4	シュプリンガー・ジャパン	東京	2010	1590-1602
平 孝臣	不随意運動の手術適応	端 和夫	脳神経外科臨床マニュアル IV 改訂第4	シュプリンガー・ジャパン	東京	2010	1239-1246
平 孝臣	機能的脳神経外科：ジストニアの外科治療	宮本 享	EBM脳神経外科疾患の治療 2011-2012	中外医学社	東京	2010	279-287
坂本 崇	将来展望	坂本 崇	ボツリヌス治療総論	診断と治療社	東京	2009	75-77
坂本 崇	A型ボツリヌス毒素療法	山口徹 北原光夫 福井次矢	2011 今日の治療指針	医学書院	東京	2011	767
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	産業医のためのギモン・難問相談室	診断と治療社	東京	2010	
Nomura Yoshiko	Rett Syndrome	Kompoliti K, and Verhagen	Encyclopedia of Movement Disorders	Elsevier	Oxford	2010	38-41
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	

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
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 Meige syndrome.	Parkinsonism Relat Disord	17(2)	123-125	2010
Torii Y, Kiyota N, Sugimoto N, Mori Y, Goto Y, Harakawa T, Nakahira S, Kaji	Comparison of effects of botulinum toxin subtype A1 and A2 using twitch tension assay and rat grip strength test.	Toxicon	57(1)	93-99	2010
Inoue N, Nagahiro S, Kaji R, Goto S.	Long-term suppression of Meige syndrome after pallidal stimulation: a 10-year follow-up study.	Movement Disorders	25(11)	1756-1758	2010
Sako W, Morigaki R, Nagahiro S, Kaji R, Goto S.	Olfactory type G-protein alpha subunit in striosome-matrix dopamine systems in adult mice.	Neuroscience	170(2)	497-502	2010
佐光亘, 後藤恵	ジストニアに対する脳深部刺激の効果	神経内科	73(5)	472-477	2010
Torii Y, Takahashi M, Ishida S, Goto Y, Nakahira S, Harakawa T, Kaji R, Kozaki S,	Quantification of potency of neutralizing antibodies to botulinum toxin using compound muscle action potential (CMAP).	Toxicon	55(2-3)	662-665	2010
Torii Y, Goto Y, Takahashi M, Ishida S, Harakawa T, Sakamoto T, Kaji R, Kozaki S,	Quantitative determination of biological activity of botulinum toxins utilizing compound	Toxicon	55(2-3)	407-14	2010
Thobois S, Taira T, Comella S, Moro E, Bressman S, Albanese A	Pre- and postoperative evaluation of dystonia.	Movement Disorders	In press		2011
Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks W, Albanese A,	Pre-operative Inclusion and Exclusion Criteria for Deep Brain Stimulation in Dystonia	Movement Disorders	In press		2011
平 孝臣	ジストニアの治療 その他の外科治療	Clinical Neuroscience	28	802-805	2010
平 孝臣	バクロフェン髄注療法	Brain Medical	23	245-251	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis

Short communication

Bilateral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome[☆]Wataru Sako^{a,b}, Ryoma Morigaki^{a,c}, Yoshifumi Mizobuchi^{a,c}, Takashi Tsuzuki^d, Hiroyuki Ima^d, Yukitaka Ushio^d, Shinji Nagahiro^{a,c}, Ryuji Kaji^{a,b}, Satoshi Goto^{a,b,*}^a Parkinson's Disease and Dystonia Research Center, Tokushima University Hospital, Tokushima 770-8503, Japan^b Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima, Tokushima 770-8503, Japan^c Department of Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima, Tokushima 770-8503, Japan^d Department of Neurosurgery, Otemae Hospital, Osaka 540-0008, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 April 2010

Received in revised form

16 November 2010

Accepted 18 November 2010

Keywords:

Meige syndrome

Deep brain stimulation

Globus pallidus internus

Dystonia

ABSTRACT

Primary Meige syndrome is an idiopathic movement disorder that manifests as craniofacial and often cervical dystonias. Deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus internus (GPI) has emerged as a powerful surgical option in the treatment of primary generalized or segmental dystonia. However, the experience with GPI-DBS in Meige syndrome is limited. We followed 5 patients with disabling Meige syndrome treated by bilateral GPI-DBS for 49 ± 43.7 (mean \pm SD) months. All patients were assessed before surgery and at the last follow-up after surgery using the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) which includes both the movement and disability scales. Bilateral GPI-DBS produced a sustained and long-lasting improvement in dystonia symptoms associated with Meige syndrome. At the last follow-up, the mean scores of BFMDRS movement and disability scales improved significantly by $84 \pm 6.8\%$ (range, 75–94%) and $89 \pm 8.1\%$ (range, 80–100%), respectively. Bilateral pallidal stimulation is a beneficial therapeutic option for long-term relief of the disabling dystonia symptoms in Meige syndrome.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Primary Meige syndrome is an idiopathic dystonia that involves craniofacial and often cervical muscles. This adult-onset movement disorder manifests as blepharospasm and oromandibular dystonia, but dystonia may also occur in the upper extremities, trunk, and neck [1,2]. Meige syndrome can be disabling despite the best medical therapy. Botulinum toxin injections constitute the standard treatment for Meige syndrome, but its effectiveness often diminishes over time. Deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus internus (GPI) has emerged as a powerful surgical option in the treatment of primary generalized and segmental dystonias [3], and interest in the use of GPI-DBS for refractory dystonia symptoms in Meige syndrome is increasing [4–7]. However, the beneficial effects of GPI-DBS in patients with Meige syndrome remain to be

established, because the data currently available is based on a small series of patients with short-term follow-up. To further elucidate the therapeutic efficacy of pallidal stimulation, we assessed surgical outcome in 5 patients suffering from disabling Meige syndrome who underwent bilateral GPI-DBS.

2. Methods

2.1. Subjects

The clinical characteristics of the patients included in this study are summarized in Table 1. None of the patients had a family history of dystonia or prior exposure to neuroleptics, and their preoperative brain magnetic resonance images appeared normal. Before surgery, written informed consents were obtained from all patients and their families. At the time of surgery, the mean age of the patients was 65 ± 7.2 (mean \pm SD) years (range, 54–72 years) and the mean disease duration was 12 ± 4.2 years (range, 7–18 years).

2.2. Assessment instruments

All patients were assessed before surgery and at the latest follow-up after surgery using the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS), which includes both the BFMDRS-I (Movement Scale) and BFMDRS-II (Disability Scale) [8]. The mean follow-up period was 49 ± 43.7 months. Statistical analyses were performed using the Mann-Whitney *U* test. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

[☆] The review of this paper was entirely handled by an Associate Editor, Eng-King Tan.

* Corresponding author. Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima, 2-50-1 Kuramoto, Tokushima 770-8503, Japan. Tel.: +81 88 633 7207; fax: +81 88 633 7208.

E-mail address: sgoto@clin.med.tokushima-u.ac.jp (S. Goto).

Table 1
Characteristics of patients with Meige syndrome who underwent bilateral pallidal stimulation.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Mean ± S.D.
Age (yr)/Sex	54/M	67/F	61/F	72/M	69/M	65 ± 7.2
Age at onset (yr)	44	53	43	65	53	52 ± 8.9
Duration of disease (yr)	10	14	18	7	13	12 ± 4.2
Follow-up after surgery (months)	30	40	124	43	10	49 ± 43.7
Total number of hospital visits	17	25	122	21	6	38 ± 47.4
Electrode						
Right	2(-)C(+)	0(-)1(-)C(+)	1(-)3(+)	0(-)1(-)C(+)	0(-)C(+)	
Left	1(-)C(+)	0(-)1(-)C(+)	1(-)3(+)	0(-)1(-)C(+)	0(-)C(+)	
Amplitude (V)						
Right/Left	1.7/1.7	1.0/1.0	3.9/3.6	2.9/2.8	3.5/3.5	2.6 ± 1.1
Pulse width (μs)	450	450	450	210	400	392 ± 98.1
Frequency (Hz)	90	130	60	80	60	84 ± 27.2
BFMDRS-I (Movement Scale) (max = 120)						
Preoperatively	8	10	35	27	31	22 ± 12.4
Postoperatively	2	1.5	5	5	2	3 ± 1.7
Percent improvement (%)	75	85	86	81	94	84 ± 6.8
BFMDRS-II (Disability Scale) (max = 30)						
Preoperatively	3	5	23	13	12	11 ± 7.9
Postoperatively	0	1	4	1	1	1 ± 1.5
Percent improvement (%)	100	80	83	92	92	89 ± 8.1

BFMDRS, Burk-Fahn-Marsden dystonia rating scale; PW, pulse width (μs); freq, frequency (Hz); M, male; F, female; yr, years.

2.3. Surgical procedure

Bilateral GPI-DBS surgery was carried out as we previously reported [9]. Under general anesthesia with propofol, quadripolar DBS electrodes (Model 3387; Medtronic Inc., Minneapolis, MN) were implanted into the bilateral GPI. Using intraoperative microelectrode recordings, the ventral edges of the most ventral contacts (contact 0) were located at the ventral margin of the GPI. As stimulation tests over the course of 3 or 4 days confirmed the beneficial effects of pallidal stimulation, the DBS electrodes were connected to programmable pulse generators (Soletra, Medtronic) implanted subcutaneously in the subclavicular region. Outcomes were assessed at follow-up visits every 1 or 2 months after discharge.

3. Results

3.1. Stimulation settings

For all patients, optimal results were obtained at the final stimulator settings with the mean amplitude of 2.6 ± 1.1 V (range, 1.0–3.9 V), mean frequency of 84 ± 27.2 Hz (range, 60–130 Hz), and pulse width of 392 ± 98.1 μs (range, 210–450 μs) (see Table 1). We applied a continuous monopolar mode using 1 or 2 active contacts in all patients except patient 3, for whom a bipolar mode with contacts 1 (cathode) and 3 (anode) was used.

3.2. Assessment with BFMDRS

As shown in Table 1, the mean follow-up period was 49 ± 43.7 months (range, 10–124 months); 4 of the 5 patients were followed for more than 30 months. At the latest follow-up, dystonia symptoms had improved markedly in all patients. The mean scores for BFMDRS movement and disability scales improved significantly by $84 \pm 6.8\%$ (range, 75–94%) ($p = 0.009$) and $89 \pm 8.1\%$ (range, 80–100%) ($p = 0.015$), respectively (Table 1). All BFMDRS movement (Table 2) and disability (Table 3) subscales significantly improved after pallidal stimulation except for subscales of “upper limbs” and “feeding”. As in primary generalized and segmental dystonias [3], phasic (mobile) orofacial dystonia and blepharospasm improved earlier and to a greater degree than fixed cervical dystonia. The time required for response of blepharospasm to GPI-DBS varied from a few seconds to days. Speech disturbance caused by spasmodic dysphonia and/or oromandibular dystonia also responded well to pallidal stimulation in all the patients (Table 3). Postoperative adverse effects of chronic stimulation could be reversed by adjusting the stimulus parameters. No permanent morbidity occurred because of the operation or stimulation.

Table 2
BFMDRS movement subscales in patients with Meige syndrome who underwent bilateral pallidal stimulation.

Movement scale	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Mean	Range	
Before surgery (range)								
Eyes (0–8)	2	6	8	6	8	6	2–8	
Mouth (0–8)	3	2	8	6	6	5	2–8	
Speech and swallowing (0–16)	3	2	12	9	9	7	2–12	
Neck and trunk (0–24)	0	0	6	6	8	6.7	6–8	
Upper limbs (0–32)	0	0	1	0	0	1	1	
Total	8	10	35	27	31	22.2	8–35	
After surgery								p value
Eyes (0–8)	1	1	1	0.5	0	0.7	0–1	0.008
Mouth (0–8)	1	0.5	1	0.5	0	0.6	0–1	0.008
Speech and swallowing (0–16)	0	0	2	2	0	0.8	0–2	0.013
Neck and trunk (0–24)	0	0	1	2	2	1.7	1–2	0.043
Upper limbs (0–32)	0	0	0	0	0	0	0	
Total	2	1.5	5	5	2	3.1	1.5–5	0.009

Statistical analyses were performed using the Mann–Whitney *U* test.