

表1 STN-DBSとGPI-DBSの比較

		STN-DBS	GPI-DBS	コメント
効果のある 症状	振戦	◎	○	
	筋強剛	○	◎	
	動作緩慢	○	○	
	歩行障害	○	○	すくみがなければ有効
	姿勢反射障害	△	△	L-dopaが効けば有効
	すくみ足	△	△	L-dopaが効けば有効
	ジスキネジア	○	◎	GPIの方が直接的
	長期予後	◎	?	GPIはエビデンスが少ない
	刺激強度	弱	強	STN-DBSは電池寿命が長い
	減薬効果	+	-	STN-DBSは約50%減薬可能
	Moodへの影響	強?	弱?	Okunら ¹⁸⁾ は有意差を認めず

れぞれ38%と3%でSTN-DBS群で顕著であった。

最近報告された米国の13施設での多施設共同研究では、299例を無作為にSTN-DBS群(147例)とGPI-DBS群(152例)に振り分けた¹⁶⁾。24カ月後のoffでのUPDRS-IIIはSTNで10.7点、GPIで11.8点低下し、運動症状の改善効果に差を認めなかった。一方、LEDDはSTN-DBS群で408mg減少したのに対して、GPI-DBS群での減少は243mgにとどまり、両群間で有意差を認めた($p=0.02$)。認知機能検査に関しては、STN群で視覚運動処理時間のみが有意に遅延したが、そのほかについては両群間で差を認めなかった。うつスコアはSTN群で悪化、GPI群で改善した。刺激の平均強度はSTN群が3.16 V、GPI群が3.95 VとGPI群で有意に高く($p<0.001$)、刺激パルス幅の平均もSTN群が75.9 μ sec、GPI群が95.7 μ secとGPI群で有意に長かった($p=0.001$)。平均刺激頻度はSTN群が165 Hz、GPI群が168 Hzで、両群間で差を認めなかった。これは、GPI-DBSはSTN-DBSに比べて刺激装置の電池寿命が短く、頻回の交換が必要なことを意味する。また、この研究は治療開始後24カ月時点での比較であることに注意が必要である。GPI-DBS開始後3~5年後の追跡調査では、振戦、筋強剛、DIDへの効果は持続するものの、動作緩慢、歩行障害、姿勢反射障害、日内変動などへの効果減弱が指摘されている¹³⁾¹⁷⁾。

GPIは比較的大きな神経核で、運動系と精神系は離れて存在する。一方、小さな神経核であるSTNは運動系と精神系が接近している。このためGPI-DBSはSTN-DBSに比べて精神系を刺激する可能性が低く、moodに対する影響の少ないこ

とが期待される。Okunらは、45例のPD患者を無作為にGPI-DBS群とSTN-DBS群に割り付け、7カ月後にmoodと認知機能を調査した¹⁸⁾。両群ともmoodは治療前と大きな差を認めなかった。詳細な検討ではSTN-DBS群の「怒り」の項目のみがGPI-DBS群よりも増大した($p=0.027$)。両群をまとめて治療前と比較すると、DBS後は緊張が解け幸せになる一方で、イライラして怒りやすく混乱する傾向を認めた。なお、GPI、STNとも刺激点を腹側に移動すると幸福さは失われ、活力も低下し、混乱状態に陥る傾向があった¹⁸⁾。予想に反してGPI-DBSとSTN-DBSでmood変化に違いがなかったのは、この研究が片側治療のためかも知れない。この研究では同時にPDQ-39を用いてQOLの改善を調査しているが、QOLの改善はSTN-DBS群よりもGPI-DBS群の方が大きかった¹⁹⁾。表1に両者の利点と欠点を示す。STNとGPIのどちらがより優れた標的であるかについては、まだ最終結論が得られていない。現状ではそれぞれの利点と欠点を踏まえ、患者に合わせた選択をすべきであろう。

すくみ足や姿勢反射障害は進行期PDにおけるADLの阻害要因である。しかし、薬物療法もSTN-DBSやGPI-DBSも、すくみ足や姿勢反射障害に対する治療効果は不十分である。動物実験では、PPNあるいはその近傍の細胞群が歩行や姿勢の制御に重要な役割を果たすことが知られている。そこでPPNをDBSの標的とすることが試みられた²⁰⁾。薬物療法で歩行や姿勢反射障害がコントロールできない6症例の進行期PD患者(年齢64.5 \pm 3.2歳、罹病期間12.1 \pm 3.0年)の両側STNとPPNに刺

激電極を挿入し、STNは130~185Hz、PPNは25 Hzで刺激したところ、薬効の切れたoffのみならずonでの症状改善を認めた。とくにPPN-DBSにより歩行や姿勢反射障害が改善されたのは注目に値する。Ferrayaらは、薬物療法に反応せず、STN-DBSを実施してもすくみ現象が良くなかった6例に両側PPN-DBSを追加して術前と1年後を比較した。1例では著効したが、4例で軽度改善、1例で悪化し、すくみ現象への効果は一定しなかった²¹⁾。STN-DBSでは130~180Hzの高頻度刺激が有効であるが、PPN-DBSでは15~25Hzの低頻度刺激が有効とされている。同じDBSでも刺激の意味が異なる可能性があり、そのメカニズムについてさらなる検討が必要である。

脳深部刺激の効果を 認める症状、認めない症状

STN-DBSの長期予後を検討したKrackらによると、off時の運動機能で唯一構音障害のみが改善不十分であった⁹⁾。彼らは、平均55.0歳の比較的若い患者に対してSTN-DBSを実施しているにもかかわらず、構音障害は改善しなかった。構音障害に関しては多くの報告でDBSの効果が及ばない症状としてとり上げられている²²⁾。その他のoff時の運動症状、すなわち振戦、筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害、歩行障害はSTN-DBS開始1年後にUPDRSで開始前の20~40%まで改善し、この効果は5年後でも20~60%に維持された⁹⁾。一方、on時の症状ではDIDが5年後も著明に改善していたほか、筋強剛の改善が比較的優れており、1年後で58%、3年後で61%、5年後で78%に低下した。動作緩慢、姿勢反射障害、歩行障害の改善は不十分で、いずれも1~5年の間にSTN-DBS開始前より悪化した。構音障害やすくみ現象の悪化はより早く、1年後にはすでに開始前と同じかやや悪化していた⁹⁾。まとめると、PDの運動症状のうちすくみ足や構音障害などの、いわゆるaxial symptomに対するSTN-DBSの効果は一時的あるいは限定的であった²²⁾。

Moreauらは、STN-DBS後時間経過とともに悪化するすくみ足に対して、STN-DBSで通常用いられる130~180Hz、3 V前後の高頻度低電圧刺激よりも60Hz、4~5.5Vの低頻度高電圧刺激が有効

であると主張している²³⁾。彼らは、初期には高頻度低電圧で刺激して振戦、筋強剛、動作緩慢を治療し、数年経過してすくみ足が出現したら低頻度高電圧刺激に切り替えることを推奨している。確かに60Hzでの低頻度高電圧刺激によりすくみ足が改善することがあるのは事実であるが、その結果、今度は振戦や筋強剛、動作緩慢が悪化することもあり、すべての症例にMoreauらの提唱する60Hzの低頻度高電圧刺激が合うわけではない。刺激のパラメータの問題はまだ未解決な点が多く、今後も詳細な検討が必要であろう。

脳深部刺激の効果に影響を与える要因

STN-DBS、GPi-DBSともL-dopaへの反応性が治療効果にもっとも影響を与える²⁴⁾。DBS開始前L-dopaによってUPDRSの運動スコアがoffの状態から25~50%以上改善する場合、最良の治療効果が予測される。ただし、もともとL-dopaが効きにくい振戦は例外で、L-dopaの効果が乏しくてもSTN-DBS、GPi-DBSあるいはVim-DBSによって改善することが期待できる¹⁰⁾。

DBSの効果と年齢については、手術時年齢がより若く、罹病期間が短い患者の方が運動症状の改善が著しい²⁴⁾。手術時年齢65歳未満の若年群53例(57.4±4.9歳)と65歳以上の高齢群34例(68.8±2.8歳)の比較によると、STN-DBS開始直後のUPDRS-IIIの改善は両群で同様に認められた。しかし、時間経過とともに薬の効いている状態(on)でのUPDRS-IIIやその中のaxial scoreで差を認めるようになり、若年群は高齢群よりも治療効果が持続した。Wearing-off現象やDIDは両群とも著明に軽減したが、日常生活動作やPDQ-39による生活の質は若年群で改善がより顕著であった²⁵⁾。Schüpbachらは、罹病期間が平均6.8年で55歳以下、offでのUPDRS-IIIのスコアが29±12の軽症から中等症のPD患者20人を無作為にSTN-DBS群(10人)と内服治療継続群(10人)に割り付けた。1年半後のPDQ-39は内服治療継続群では変化しなかったのに対して、STN-DBS群では24%改善した²⁶⁾。DBS開始前の重症度にも関係するので一概に年齢だけでは断言できないが、両側STN-DBSを行う年齢によって術後必要な薬が異なる。40歳代は薬物療法が不要となり、50歳代はドパミンア

ゴニストのみで済み、60歳を超えるとL-dopaが必要になることが多い。従来は進行期PD患者が手術対象とされたが、若いほど良い結果が得られるなら、より早期の手術導入を検討しようという意見がある²⁶⁾。しかし、薬物療法で治療可能な患者にリスクのある手術療法を勧めるべきかどうかについては議論がある。また、若年症例は運動症状に対する効果は著しいが、術後にドパミン調整異常症候群や衝動制御障害、pundingなどの問題行動を誘発する危険が高いので、その面での注意が必要である²⁷⁾。

STN-DBSを行っても言語や語義の流暢性低下以外に認知機能障害は起こらないとする研究が多いが、もともと認知機能障害のある症例にDBSを実施しても好ましい結果は得られない。薬物誘発性であることが明らかな幻覚や妄想はSTN-DBS後に治療薬の減量が期待できることから、治療効果に影響を与えることはない。ただし、Lewy小体型認知症に伴う幻覚や妄想のときは好ましい結果は得られない¹⁰⁾。

PDにおけるうつ合併は多いが、STN-DBS後にうつが発現することもある。これはSTN-DBSの直接効果というよりも術後の治療薬の急激な変更起因する可能性が指摘されている²⁸⁾。術前のうつ状態がSTN-DBSの治療効果に影響を与えることを示すエビデンスは明らかにされていない。術前のうつ状態はSTN-DBS後の自殺の危険因子にも該当しない²⁹⁾。病的賭博、買い物依存、過食症、性欲亢進などの、いわゆる衝動制御障害はSTN-DBS後に減薬することで改善する可能性もあるが、術後に出現することも知られている²⁷⁾。とくに術前から治療薬への依存症であるドパミン調整異常症候群に陥っていると、術後の減薬は困難である。STN-DBSを行うと意志決定速度が速くなることが確認されており、STN-DBSは衝動制御障害を起こしやすい状況を作り出す可能性がある³⁰⁾。衝動制御障害あるいは薬物依存の既往はSTN-DBS後の自殺の危険因子でもあるので、このような既往のある症例では注意が必要であろう²⁹⁾。

おわりに

脳深部刺激(DBS)療法によるParkinson病(PD)

の運動症状に対する改善効果は著しい。それによりPD患者の社会への関与の仕方が変わり、家族内のダイナミクスにも大きな変化が生じる。DBSはPD患者のmoodにも変化を及ぼす可能性がある。また、DBS後の治療薬の減量は患者の精神状態に少なからぬ影響を与える。これらの急激な変化に上手に対応できないと、運動症状は良くなったのに生活の質(QOL)は最悪という状況を生み出すことになる²⁸⁾。術前から家族を含めた社会精神学的調整を行うことは、DBS後のQOLにとってきわめて重要である。一人暮らしがSTN-DBS後の自殺の危険因子であることからわかるように²⁹⁾、家族のサポートは重要であり、DBSの効果に影響を与える重要な要因に含めるべきかもしれない。

文 献

- 1) Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-5.
- 2) Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21: S290-304.
- 3) Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
- 4) Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 63-73.
- 5) Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 581-91.
- 6) Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-34.
- 7) Schüpbach WMM, Chastan N, Welter ML, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neuro-*

- surg Psychiatry 2005 ; 16 : 40-4.
- 8) Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987 ; 50 : 344-6.
 - 9) Walter BL, Vitek JL. Surgical treatment for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 719-28.
 - 10) Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. Deep brain stimulation : Preoperative issues. *Mov Disord* 2006 ; 21 : S171-96.
 - 11) Limousin P, Speelman JD, Gielen F, et al. Multi-centre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 289-96.
 - 12) Deep Brain Stimulation Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 956-63.
 - 13) Volkmann J, Allert N, Voges J, et al. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 871-5.
 - 14) Bejjani B, Damier P, Arnulf I, et al. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 1997 ; 49 : 1564-9.
 - 15) Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 554-60.
 - 16) Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2077-91.
 - 17) Houeto JL, Bejjani PB, Damier P, et al. Failure of long-term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD. *Neurology* 2000 ; 55 : 728-30.
 - 18) Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation : the COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 586-95.
 - 19) Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2009 ; 256 : 1321-9.
 - 20) Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007 ; 130 : 1596-607.
 - 21) Ferraye MU, Debu B, Fraix V, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2010 ; 133 : 205-14.
 - 22) Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 67-81.
 - 23) Moreau C, Defebvre L, Destée A, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008 ; 71 : 80-4.
 - 24) Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002 ; 125 : 575-83.
 - 25) Derost PP, Ouchchane L, Morand D, et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007 ; 68 : 1345-55.
 - 26) Schüpbach WMM, Maltete D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease : A randomized, controlled trial. *Neurology* 2007 ; 68 : 267-71.
 - 27) Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009 ; 16 : 1148-52.
 - 28) Schüpbach WMM, Gargiulo M, Welter ML, et al. Neurosurgery in Parkinson disease : a distressed mind in a repaired body? *Neurology* 2006 ; 66 : 1811-6.
 - 29) Voon V, Krack P, Lang AE. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008 ; 131 : 2720-8.
 - 30) Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses : impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 2007 ; 318 : 1309-12.

ジストニアの疫学

中島 健二 福田 弘毅 野村 哲志

はじめに

ジストニアの疫学調査を検討する場合、いくつかの点に配慮する必要がある¹⁾。まず、ジストニアの概念および診断の問題がある。ジストニアの概念は必ずしも確立しておらず、また、明確な診断基準もなく、ジストニア診療現場において混乱がみられる^{2,3)}。このため、ジストニア患者が正しく診断されていないことも多い⁴⁾。Müllerらは、50歳以上の住民の random population samples により 707人中6例の一次性ジストニアを診断して有病率を 73.2/10万人と報告し、このうち2人だけが調査前に診断されており、ジストニアが極めて高率であること、さらに、多くのジストニア患者が診断されずに放置されていることを報告した⁵⁾。また、他の疾患と診断されているジストニア患者も少なくないことが指摘されている¹⁾。このようなジストニア診療の状況から、本邦では厚生労働省精神・神経疾患研究委託費“ジストニアの疫学、診断、治療法に関する総合的研究”班(以下、ジストニア研究班)によりジストニアの定義、分類、診断指針が作成された^{2,3,6)}。この診断指針を参考に、今後、本邦におけるジストニア診療が発展し、ジストニア研究が進むことを期待したい。

ジストニアにおいては、遺伝的要因のみならず、年齢、性、文化的・産業的・社会的な要因など多くのことがその頻度に影響すると考えられる。また、疫学調査においては実施されている治療や医療機関受診の容易さなど、医療の状況や医療を取り巻く環境なども大きくその結果に影響する。われわれは1993年⁷⁾と2003年⁸⁾に鳥取県西部において繰り返し調査したところ、患者数、特に眼瞼攣縮患者の増加がみられた。本邦においては、ボツリヌス毒素療法が1997年に眼瞼攣縮に対して保険で認可され、これにより患

者の医療機関への受診・通院が増加し、患者把握が容易になって医療機関調査における患者数が増加した可能性も推定された^{1,8)}。ジストニアの疫学調査の多くが医療機関調査であるところから、医療や受診の状況などにも配慮して検討することが必要である。

一次性ジストニア

一次性ジストニアには、遺伝性ジストニアと孤発性ジストニアがある⁹⁾。一次性ジストニアの頻度は報告によりばらつきが大きい(表1)が、人口10万人あたり20~30人程度と考えられ、決して稀な疾患ではない¹⁾。

全身性ジストニアの有病率

一次性の全身性ジストニアの多くは若年発症の遺伝性ジストニアであるが、全身性ジストニアにおける頻度としては脳性麻痺後遺症が多いと考えられている⁹⁾。

一次性の全身性ジストニアの有病率は、10万人あたり0.3~5程度とされている^{1,4,10~12)}。前述のジストニア研究班は2003年に全国の日本神経学会専門医に対してアンケート調査を実施した¹²⁾。回収率が39.3%と若干低く、また、31.8%の神経内科専門医は1年間にジストニアを診断していないと回答しており、ジストニア患者を見逃している可能性もあるとした。このため、本調査にはバイアスが存在する可能性も指摘している¹²⁾。しかし、本調査はわが国で初めての全国規模のジストニア調査であって意義深いもので、遺伝性ジストニアの有病率は0.31/10万人であることが示された¹²⁾。

局所性ジストニアの有病率、医療機関調査

一次性ジストニアの中では局所性ジストニアが多くみら

なかしま けんじ 鳥取大学教授/脳神経医科学講座脳神経内科学分野

ふくだ ひろき 鳥取大学/脳神経医科学講座脳神経内科学分野
現 松江赤十字病院/神経内科

のむら たかし 鳥取大学/脳神経医科学講座脳神経内科学分野

表 1 主な一次性ジストニアの疫学調査

報告者	報告年	対象地域	対象人口	ジストニアのタイプ別頻度 (/100,000)					
				全身型	局所性 (全体)	眼瞼攣縮	痙性斜頸 (攣縮性斜頸)	書痙	喉頭 ジストニア
Zilber	1984	イスラエル	455,172	2.4					
Li	1985	中国	63,195	5				3	
Nutt	1988	米国	406,906	3.4	29.5	1.7	8.9	6.9	5.2
Kandil	1994	エジプト	42,000		10				
Nakashima	1995	日本(鳥取県西部)	244,935		6.1	1.6	2.9	1.6	
Duffey	1998	イギリス	2,605,100	1.4	12.9	3.9	6.1	0.7	0.8
ESDE	2000	欧州	5,792,937		11.7	3.6	5.7	1.4	0.7
Defazio	2001	イタリア	67,606			13.3	13.3		
Konkiewitz	2002	ドイツ	1,322,883	0.3	10.1	3.1	5.4	0.2	1.0
Le	2003	ノルウェー	508,726		25.4	4.7	13.0	2.4	2.8
Pekmezović	2003	ユーゴスラビア	1,602,226		11.2	1.9	5.9	1.9	1.1
Matsumoto	2003	日本(京都府)	1,459,130		8.2	3.4	2.3	1.6	
Potermkowski	2003	ポーランド	995,000		8.4	2.2	4.4	1.0	0.8
		(Szczecin, Gdańsk)	149,000		8.4	2.7	5.0	0.4	0.3
Butler	2004	イギリス	101,766	3.9	38.1	8.1	18.3	2.7	4.3
Asgeirsson	2006	アイスランド	288,201	0.3	31.2	3.1(2.8)	11.5	8.0	5.9
Fukuda	2006	日本(鳥取県西部)	247,973		13.7	6.5	2.0	4.4	(0.8)
Sugawara	2006	日本(秋田県)	1,166,967	0.68	14.4	10.4	2.8	1.1	(0.1)
Cossu	2006	イタリア	1,652,332			3.2			
Das	2007	インド	52,377			5.7	3.8	21.0	
Papantonio	2009	イタリア	541,653			6.8	4.5		

眼瞼攣縮の欄の()内は、口下顎ジストニアの頻度を示す。

喉頭ジストニア欄の()内は、その他の局所性ジストニアの頻度を示す。

れ、局所性ジストニアの有病率調査は比較的多い^{1,4,7,8,10,11,13~17}。その多くは医療機関調査であり、また、報告されている頻度は10万人あたり8~40程度とばらつきが大きく(表1)、前述したジストニア有病率調査における問題点に配慮して報告を読む必要がある。なお、欧米からの報告では、局所性ジストニアの中では痙性斜頸(攣縮性斜頸)が多い(表1)。

ジストニアの地域調査、一般住民調査

地域悉皆調査や一般住民に対する調査も報告されている。前述のMüllerらの研究グループは、北部イタリアのチロル地域において50~89歳の706人の住民について調査し、一次性ジストニアが0.76%、二次性ジストニアが1.07%、合計で1.83%と極めて高率であるとともに、地域においてはジストニアが正確に認識されることが少なく、正しく診断されていないことを報告した¹⁸⁾。

Dasらはインドにおいて地域疫学調査を行い、52,377人中23例の一次性ジストニア患者を診断し、10万人あたりの有病率が43.9であることを報告してこれまでの報告に

比して高率であることを指摘した¹⁴⁾。また、その多くが四肢の局所性ジストニアであり、書痙患者が多かった。

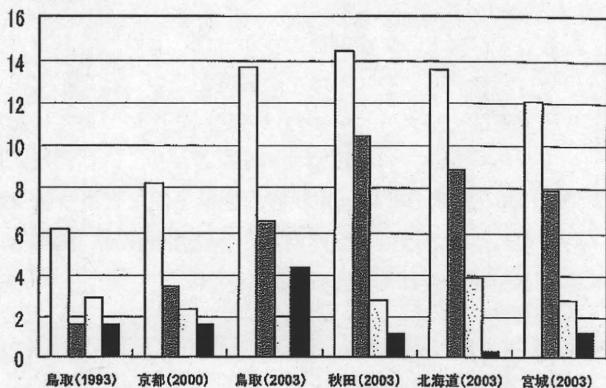
さらに、Jankovicらはeメールにより頸部ジストニアについて調査を行い、0.39%と報告し、そのうちの半分以下である42.7%のみが調査までに診断されており、多くの頸部ジストニアが未診断のまま放置されていることを指摘した¹⁹⁾。

以上のごとく、地域悉皆調査や一般住民に対するeメールで行った疫学調査からみたジストニア調査は、未診断のジストニア症例が多く存在し、頻度も極めて高率であることを示した。

本邦におけるジストニア疫学調査

われわれは1993年に鳥取県において調査し、局所性ジストニアは有病率6.1/10万人と報告した⁷⁾。この当時はまだボツリヌス治療も実施されておらず、ジストニア患者は受診しても有効な医療を受けることなく、ほとんど放置された状態であった。本邦では1997年にボツリヌス治療が導入され、ジストニア患者の受診が進んだ。2000年には

(/100,000)



本邦における局所性ジストニアの有病率調査

(文献7, 8, 15, 16, 20より)

横軸の()は調査年を示す。各調査においては、左から局所性ジストニア(全体)、眼瞼攣縮、痙性斜頸(攣縮性斜頸)、書痙を示す。

京都で調査され、10万人あたり8.2と報告された¹⁵⁾。

2003年に前述のジストニア研究班により北海道、秋田、宮城、鳥取において調査が行われた^{6,8,16,20)}。それぞれの地域における局所性ジストニアの頻度は、10万人あたり13.6, 14.4, 12.1, 13.7であった(表1, 図)。

局所性ジストニアにおける病型別頻度

上記の2003年における本邦4地域における調査^{6,8,16,20)}では、いずれの調査も局所性ジストニアの中では眼瞼攣縮が最も多く(図)、諸外国における痙性斜頸(攣縮性斜頸)が多いとする結果と異なる(表1)。

本邦では、ボツリヌス毒素注射療法が眼瞼攣縮にまず認可された経緯があり、このため、眼瞼攣縮患者の受診は促進されたが、遅れて認可された痙性斜頸(攣縮性斜頸)ではまだ受診していない患者が多く残っている可能性もある。逆に、ジストニア診療の進歩と共にジストニア患者の受診が促進された結果、患者の把握洩れが少なくなり、眼瞼攣縮患者の多さが明らかになってきた可能性も考えられる。

北部イタリアのチロルで行われた一次性ジストニアに関する地域調査では6例把握され、頭頸部ジストニア(頸部ジストニア+口下顎ジストニア、眼瞼攣縮+頸部ジストニア)が2例、Meige症候群が1例、眼瞼攣縮が1例、攣縮性発声障害が1例、書痙が1例であった⁵⁾。また、欧米からの医療機関調査報告においても、最近のイタリアにおける

表2 二次性ジストニアの原因疾患(福田ら¹⁾より改変)

1. 基底核・視床・脳幹の局所病変
 - 1) 血管性：梗塞, 出血, 血管奇形, 血管炎, 片頭痛
 - 2) 頭部外傷
 - 3) 腫瘍, 嚢胞
 - 4) 感染症
 - 5) 神経変性疾患：パーキンソン病, 進行性核上性麻痺, 多系統萎縮症, 脊髄小脳変性症, 大脳皮質基底核変性症, Huntington病など
 - 6) その他
2. 基底核・視床・脳幹の強い障害を伴う広範障害
 - 1) 無酸素脳症, 脳活動障害：新生児仮死, 心停止, 中毒など
 - 2) 水頭症
 - 3) 肝脳症
 - 4) 傍腫瘍症候群
 - 5) その他
3. 脳表病変：クモ膜下出血など
4. その他

一次性の局所性・分節性ジストニア有病率調査では100万人あたり眼瞼攣縮が68.2と最も多く、次いで頸部ジストニアが44.8とするものもある¹³⁾。さらに、前述のごとくインドにおける一次性ジストニア地域疫学調査では書痙患者が多かった¹⁴⁾。

本邦における病型別局所性ジストニア頻度の詳細や、本邦と海外との頻度差について、今後のさらなる検討が待たれる。

人種差

人種差についての比較も検討されている。Leらはオスロで局所性・分節性ジストニアについて医療機関調査を行い、ヨーロッパ系住民では28.3/10万人であり、アジア・アフリカからの第一世代移住者における頻度よりも高いことを示した。これらの差には、遺伝的要因の他に、文化的影響や医療機関受診の差なども関与している可能性を指摘した¹⁷⁾。

二次性ジストニア

二次性ジストニアには多くの原因疾患がある(表2)。また、二次性ジストニアの頻度についての正確な調査はほとんどない¹⁾。本邦における頻度としては、前述のジストニア研究班による全国調査がある¹²⁾。その調査では、不明な

表 3 本邦における二次性ジストニアの原因疾患
(長谷川一子)

1. 神経変性疾患	54%
ア) パーキンソン病	35%
(うち、若年性パーキンソン病が3%)	
イ) 進行性核上性麻痺	7%
ウ) 脊髄小脳変性症	7%
エ) 皮質基底核変性症	5%
2. 薬剤性	20%
3. 中毒性	11%
4. その他	15%

記載の回答が多いなどのため調査集計結果が実態と必ずしも一致していない可能性もあるとしているが、神経変性疾患、なかでもパーキンソン病に伴う二次性ジストニアが多い結果は興味深い(表3)。また、大脳皮質基底核変性症や若年性パーキンソン病では、疾患自体の有病率が低いにも

拘わらずジストニア症例数が多かったことは、これらの疾患では症候としてジストニアの頻度が高いことを示している¹²⁾。薬剤性ジストニアにおける起因薬剤については記載が少なかったが、定型抗精神病薬などが多く、代謝性疾患では Wilson 病の他に副甲状腺機能低下症なども少数ながらみられ、その他に、脳性麻痺、多発性硬化症、脳血管障害などが認められた¹²⁾。

むすび

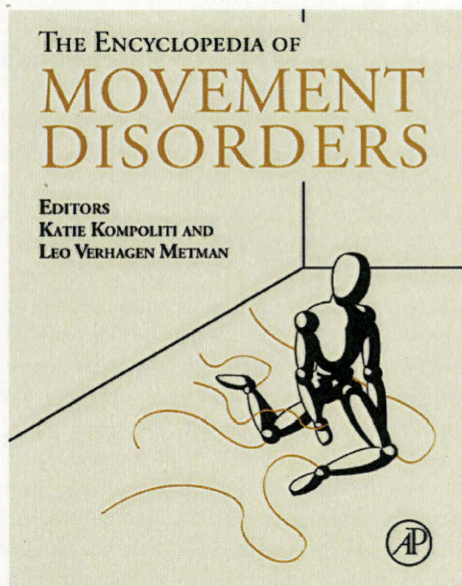
本邦における局所性ジストニアは人口 10 万人あたり 13~15 人程度の有病率であり、ジストニアは決して稀な疾患ではない。医療従事者のジストニアに対する理解が深まり、ジストニア診療が発展することを期待する。

文 献

- 1) 福田弘毅, 中島健二. ジストニアの疫学. 脳神経. 2005; 57: 923-34.
- 2) 金澤一郎. ジストニアの定義—その歴史の変遷. 神経内科. 2007; 67: 1-5.
- 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) Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, et al. Epidemiology of primary dystonia. Lancet Neurol. 2004; 3: 673-8.
- 5) Müller J, Kiechl S, Wenning GK, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. Neurology. 2002; 59: 941-3.
- 6) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費“ジストニアの疫学, 診断, 治療に関する総合的研究”班. ジストニアの診断指針と疫学, 治療の現状 2005, 2006.
- 7) Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, et al. Prevalence of focal dystonia in the western area of Tottori Prefecture in Japan. Mov Disord. 1995; 10: 440-3.
- 8) Fukuda H, Kusumi M, Nakashima K. Epidemiology of primary focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan: comparison with prevalence evaluated in 1993. Mov Disord. 2006; 21: 1503-6.
- 9) 目崎高弘. 孤発性一二次性ジストニアの診断指針. 神経内科. 2007; 67: 25-33.
- 10) Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. Mov Disord. 1988; 3: 188-94.
- 11) Konkiewitz EC, Trender-Gerhard I, Kamm C, et al. Service-based survey of dystonia in Munich. Neuroepidemiology. 2002; 21: 202-6.
- 12) 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: 53-6.
- 13) Papantonio AM, Beghi E, Fogli D, et al. Prevalence of primary focal or segmental dystonia in adults in the district of Foggia, Southern Italy: a service-based study. Neuroepidemiology. 2009; 33: 117-23.
- 14) Das SK, Banerjee TK, Biswas A, et al. Community survey of primary dystonia in the city of Kolkata, India. Mov Disord. 2007; 22: 2031-6.
- 15) Matsumoto S, Nishimura M, Shibasaki H, et al. Epidemiology of primary dystonias in Japan: comparison with Western countries. Mov Disord. 2003; 18: 1196-8.
- 16) Sugawara M, Watanabe S, Toyoshima I. Prevalence of dystonia in Akita Prefecture in Northern Japan. Mov Disord. 2006; 21: 1047-9.
- 17) Lc K-D, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. Neurology. 2003; 61: 1294-6.
- 18) Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. Lancet Neurol. 2005; 4: 815-20.
- 19) Jankovic J, Tsui J, Bergeron C. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. Parkinsonism Relat Disord. 2007; 13: 411-6.
- 20) 岸本利一郎, 菊地誠志. ジストニアの疫学. 神経内科. 2007; 67: 57-61.

Provided for non-commercial research and educational use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.

This article was originally published in *Encyclopedia of Movement Disorders*, published by Elsevier. The attached copy is provided by Elsevier for the author's benefit and for the benefit of the author's institution. It may be used for non-commercial research and educational use, including (without limitation) use in instruction at your institution, distribution to specific colleagues who you know, and providing a copy to your institution's administrator.



All other uses, reproduction and distribution, including (without limitation) commercial reprints, selling or licensing of copies or access, or posting on open internet sites, personal or institution websites or repositories, are prohibited. For exception, permission may be sought for such use through Elsevier's permissions site at:

<http://www.elsevier.com/locate/permissionusematerial>

Nomura Yoshiko (2010) Rett Syndrome. In: Kompolti K, and Verhagen Metman L (eds.) *Encyclopedia of Movement Disorders*, vol. 3, pp. 38-41 Oxford: Academic Press.

Rett Syndrome

Yoshiko Nomura, Segawa Neurological Clinic for Children, Tokyo, Japan

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Definition and History

Rett syndrome (RS, RTT; MIM 312750) is a neurodevelopmental disorder caused by a mutation in the gene methyl-CpG-binding protein 2 gene (*MECP2*) encoding for methyl-CpG-binding protein2 (MeCP2).

Since the first clinical delineation, substantial progress has been achieved in the clinical understanding of RS, which has been further fortified by the finding of the causative gene.

Its clinical features consist of autistic symptomatology, mental retardation, stereotyped movements mainly involving hands and mouth, dystonia, scoliosis, epilepsy, abnormal respiratory patterns, acquired microcephalus, and female preponderance.

In RS, particular signs and symptoms appear in an age-dependent fashion and this is considered to be due to abnormal synaptogenesis at certain stages of the course of development caused by the *MECP2* mutation. The exploration of the role of *MECP2* in RS is helpful in understanding not only other developmental disorders but also normal brain development.

In 1966, Andreas Rett, a pediatrician in Vienna Austria, described a disorder with the specific symptoms occurring only in females as 'Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrome bei Hyperammonämie' in German. In 1977, Rett wrote a chapter in the Handbook of Clinical Neurology entitled 'Cerebral Atrophy associated with hyperammonaemia'. Because his initial paper was written in German and his initial English paper was under the misleading heading of hyperammonemia, his original contribution had remained unknown outside of Austria and Germany. The clinical characteristics of the disorder were described as 'hyperammonaemia, hypomimia or amimia, alalia, stereotyped movement patterns in arms and hands, enhanced reflex activity, spastic increase in tone, gait apraxia, tendency to cerebral convulsive attacks, high grade of mental retardation, gynecotrophy (only females), and progressive course'. In 1972, this disorder was first described as 'Rett Syndrom' by Leiber in a syndrome textbook 'Die klinischen Syndrom' known in German-speaking area. In 1978, Ishikawa et al. wrote a short case report with identical symptoms and signs to the cases reported in the article by Rett; however, this report by Ishikawa was not noticed either. In 1983, the paper by Bengt Hagberg et al. in *Annals of Neurology* brought the disorder into medical nosology. We proposed for the

first time, in 1984, that this disorder is a developmental disorder involving monoamine systems. In April 8, 1983, Rett organized the first meeting on this disorder in Vienna. It was only then that the international collaboration on the research of the disorder began intensively.

In 1999, the causative gene *MECP2* was identified by Amir et al., and the new era started on the clinical-biological-molecular correlation, and basic research of *MECP2* and its role in the development of brain began.

Pathogenesis/Pathophysiology

RS is associated with characteristic and complex phenotypes. The natural course of RS consists of a unique age-dependent appearance of the specific clinical symptoms and signs. The age-dependent presentation of the features of the disorder is important in considering its pathophysiology, because it reflects the changes taking place along the maturation of the responsible neurons or neuronal systems.

The onset of the disorder is in early infancy, although the initial symptoms and signs are very subtle. The early motor signs of RS are hypotonia with failure of crawling, abnormal pattern of walking, and disturbance in skillful hand manipulation. Clinical evaluation has revealed that the former results from postural hypotonia, with failure in locomotion. Additionally, neurophysiological examination has showed this to be due to hypofunction of the aminergic neurons of the brainstem. The latter signs are considered to indicate dysfunction of the corticospinal tract at higher levels.

Early psychobehavioral characteristics are a poor response to environmental stimulation, a poor formation of circadian rhythm, and more sleep during daytime, which are the earliest features of autistic tendency and can be speculated as being due to hypofunction of brainstem serotonergic and noradrenergic systems.

Along with these features, the deceleration of head growth begins to appear in late infancy. This is speculated to be due to the dysfunction of noradrenergic neurons, which is involved in the cerebral cortical synaptogenesis.

The pathognomonic stereotyped hand movements appear in early childhood after the loss of purposeful hand use. These occur on the background of dystonic posturing and fixed position of the hands. With age, rigid hypertonia appears and later, fixed dystonic posture.

The frequency of the repetitive hand movements has been found to be minimally affected by environmental manipulations, suggesting that the movements are driven by automatic reinforcement or neurochemical processes.

The pathophysiology of the stereotyped hand movements with the loss of purposeful hand use and appearance of dystonic posturing are thought to be induced by the dysfunction of the basal ganglia-premotor and supplementary motor area with dopaminergic receptor supersensitivity. Scoliosis, which manifests itself in early childhood and shows progression with time, is also considered to be part of the dystonia.

The psychobehavioral characteristics of the disease include autistic features, and sudden episodes of screaming, laughing, or crying. Abnormal sleep-wake rhythms are present from early infancy.

With regard to the abnormal respiratory patterns and suggested abnormal cardiorespiratory centers in the brainstem, the involvement of the brainstem serotonergic system has been proposed. It is also suggested from experimental observations in mice that decreased substance P and other neuromodulators in the brainstem are the cause of the abnormal respiration.

The cause of sudden death in RS is not fully understood, but alteration of brainstem cardiorespiratory center can be an attributing factor.

Neurochemical studies in the cerebrospinal fluid and brain tissues revealed the involvement of most systems of transmitters, their receptors, and trophic factors, including acetylcholine, dopamine, serotonin, glutamate, substance P, and the nerve growth factor. It is important to note their roles as neurotrophins in brain development and their later role in the normal function of mature brain.

Neuroimaging studies have revealed altered volume of specific areas of the cerebral cortex, such as the prefrontal, posterior frontal, and anterior temporal regions, and relative preservation of posterior temporal and posterior occipital regions.

A neuropathological report by Armstrong showed decreased brain weight to the level of a 1-year-old and decreased pigmentation of the substantia nigra pars compacta. The weight loss does not progress with age, indicating that it is not degeneration. No degenerative, demyelinating, or gross malformative process is recognized. The neuronal size is decreased and increased neuronal packing density is observed in the cortex and subcortical areas. Significant decrease of dendritic territories in the frontal, motor, and subcortical cortices was shown by Golgi technique. In the midbrain and substantia nigra, the large neurons of pars compacta have less melanin and tyrosine hydroxylase staining than controls. Limited studies of the brainstem suggest abnormalities in serotonin receptors and in the substance P content. These neuropathological findings suggest a failure of development. General autopsies

show that all organs except the adrenal gland are small for age but not for height.

Studies using receptor autoradiography demonstrate abnormalities in the density of excitatory glutamate and inhibitory gamma-aminobutyric acid (GABA) synaptic receptors in postmortem brain tissue, supporting the hypothesis that RS is a genetic disorder of synaptic development, especially that of the synapses that use glutamate and GABA as transmitters.

RS is a genetic disorder affecting mostly girls and is primarily a sporadic disorder with few familial cases.

Mutations in *MECP2*, X-linked gene encoding methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2), in exons 1 to 4 or DNA deletions, represent the genetic cause of more than 90% of typical cases of RS.

The phenotype-genotype correlation has revealed that *MECP2* correlates with clinical severity and characteristics. The *MECP2* mutation is also found in the case of some phenotypes of Angelman syndrome and autism.

The mutation can also be found in normal females or females with mild learning disability. The mutation type, pattern of X chromosome inactivation, or other unknown factors seem to play a role in these phenotypical variations.

The mutation is also found in males, and the phenotypes in males vary from fatal infantile encephalopathy to familial X-linked mental retardation. Classical RS can occur in males with somatic mosaicism or with Klinefelter syndrome.

MECP2 mediates transcriptional silencing through its methyl-CpG-binding domain (MBD) and transcriptional repression domain (TRD), and modifies gene expression of its target genes. This epigenetic function seems to be significant in the genetic control in brain development.

In normal early embryonic life, MeCP2 is expressed in two developmentally important regions, that is, the medulla and the thalamus. In normal brain development, the neurons of the medulla express monoamines (noradrenaline and serotonin), which act as the critical trophic roles, and send nonspecific afferents to the developing cortex, where they influence migration and organization of neuronal systems. MeCP2 is also a marker of a maturing neuron, being increasingly expressed in neurons as they evolve. The increase in MeCP2 expression in the brain after the prenatal period suggests that MeCP2 might also be required for neuronal maintenance and function.

The abnormalities, observed in the features of clinical symptoms and signs as well as the chemical and anatomical findings, suggest that MeCP2 is essential for neuronal maturation of the specific systems. The signal for the initial expression of *MECP2* in a neuronal precursor cell can be regulated by a cell-autonomous mechanism. Its increasing expression in fully matured neurons can then be regulated in part by external factors, such as

synaptic input. Thus, *MECP2* appears to be required for both the structural and the functional maturity of the neurons.

The establishment of the *MECP2*-deficient mice displaying phenotypic features mimicking some symptoms of RS as well as the understanding of the function of *MECP2* at the cellular and molecular levels is developing.

Epidemiology/Risk Factors

Cases of RS have been reported worldwide among all ethnic backgrounds. The classical form of RS was reported to have a prevalence of about 1 in 10 000–15 000 girls.

The frequency may increase with the addition of atypical cases, variants, or formes frustes cases. Particularly, the discovery of the causative gene may increase the prevalence by clarifying the genetic bases of atypical, variants, or formes frustes cases. There are some geographical areas where the prevalence is higher.

There are no known risk factors for the occurrence of the disorder.

Clinical Features and Diagnostic Criteria

The clinical presentation of RS is characterized by the specific psychomotor developmental delay, and pathognomonic symptoms and signs, which appear in an age-dependent fashion.

The onset of the disorder was initially late infancy to early childhood after a seemingly normal development. However, placidity and mild muscle hypotonia are present from early infancy, and the onset of RS is believed to be in early infancy. Sleep–wake rhythm is abnormal with increased sleep during the day, starting from early infancy. These earliest clinical features are subtle in most of the cases and are often overlooked.

These clinical features are similar to the ones observed in autism, showing delayed development of the circadian sleep–wake rhythm and poor response to environmental stimulation.

In late infancy, failure to crawl, delayed development of voluntary hand use, and the deceleration of head growth are observed. From late infancy to early childhood, psychomotor regression and social withdrawal appear. This social withdrawal seen in this period and the aforementioned characteristics seen in early infancy comprise the autistic features of RS.

The most striking and pathognomonic symptom of RS is the stereotyped movements of the hands associated with the loss of purposeful hand use appearing at this period. The typical hand stereotypies are characterized by repetitive squeezing, flapping, clapping, wringing, or bizarre hand automatisms. These movements occur mostly in the midline and virtually continue during wakefulness.

Before these stereotypies manifest themselves, habit-like behaviors involving the hands are present, and excessive clapping may be present.

Stereotyped movement of the tongue and mouth and licking and teeth grinding are also characteristics.

These stereotypies are observed during wakefulness, and increase when the child gets excited or becomes anxious.

Age-dependent changes are also observed in the hand stereotypies, evolving from simple to complex and fast, then to slow and simple with age.

In early childhood, dystonic posture appears. Hand stereotypies are obscured by dystonic rigidity. Because of the dystonia, the stereotyped movements of the hands become fixed and this does not change through the rest of the course of the disease.

The pes varus or vulgus, dystonic posture of all extremities progresses after childhood. Kyphosis and scoliosis, which are the postural dystonia involving trunk, progress after childhood to adulthood in some patients.

The deceleration of the growth of the head begins in late infancy, and patients often become microcephalic after early childhood.

The characteristic gait was initially described as apraxic by Rett. However, both failure of crawling and gait dysfunction are due to failure of locomotion.

Epilepsy may be seen, but the severity is variable among individual cases.

Abnormal sleep–wake rhythm and inappropriate laughing or crying during wakefulness or sleep are also seen often.

Breathing abnormalities, such as hyperventilation, breath holding, air swallowing, and bloating are striking features seen in some RS. Heart rate variability, difficulty in swallowing, and constipation suggest autonomic impairment. Cold and small feet are also consistent with dysfunction of the autonomic nervous system.

Height, weight, and hand and foot sizes also decline later. Overweight or emaciation may be seen in some patients.

The age-dependent appearance of the clinical features has led to the proposal of staging the disease.

Because of the difficulty in understanding the complex clinical features, the efforts of constructing the diagnostic criteria were set in 1984 and in 1988. With the increase of reported cases and advances of the understanding of the pathophysiology of the disorder, some components of these diagnostic criteria need to be changed or deleted.

Differential Diagnosis

The diagnosis of RS is not difficult with careful history taking of characteristic symptoms and signs, and noting the age-dependent appearance of these symptoms and signs.

However, there are disorders that need to be differentiated from RS. They include for example autism and Angelman syndrome. Some female cases with autism, particularly the cases with regression during the course, may later prove to be RS. Infantile neuronal ceroid lipofuscinosis may show temporarily similar features to RS. Finally, some neurodevelopmental disorders may present with similar features with RS. Therefore, in these cases, some symptoms or some periods of the course may overlap with the features of RS.

X-linked-cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) has been proposed as another causative gene for RS, particularly early seizure cases with severe mental retardation.

Diagnostic Workup/Tests

The clinical features and their evolution at specific ages are typical of RS. Careful history taking and neurological examination leads to the correct diagnosis in most cases.

There are no pathognomonic laboratory, neurophysiological, or neuroradiological tests.

The finding of mutation of *MECP2* is the best test to clarify the diagnosis; however, it is important to keep in mind that there are cases even with typical clinical features that do not carry the *MECP2* mutation.

Management

Therapeutic approaches are still symptomatic, and unfortunately, no crucial treatments have been established. Rehabilitation, including physical and occupational therapy, and enhancement of communication with music therapy have been tried with limited results. Trials of theoretically attractive treatments in these areas have been reported. Medications directed to possible correction of the underlying pathomechanisms have failed to produce appreciative and sustained effects.

Seizure is one of the common symptoms of RS that appears in early childhood. In such cases, administration of a suitable anticonvulsant(s) is essential. However, there is no antiepileptics specifically recommended for RS, and some cases can be drug resistant.

The effort to control the abnormal respiratory patterns is another challenge. Each abnormal respiratory pattern requires unique and special intervention. Some of the phenotypes can partly respond to pharmacological intervention, but others do not.

When physical therapy and orthopedic management of scoliosis fail, surgical treatments are indicated.

With some patients, management of nutrition becomes necessary, including gastrostomy.

General health care and prompt appropriate management for the undercurrent or acute illnesses is also important. All necessary managements for better quality of life need to be considered.

Prognosis

Initially, RS was thought to be progressive, but the clinical course is basically one of a developmental disorder.

As for the life-expectancy, relatively healthy patients survive into the fourth and fifth decades, although there is an increased incidence of sudden death in adolescent years. Cases surviving into their seventieth have been reported.

Further Reading

- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. (1999) Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics* 23(2): 127–128.
- Armstrong DD (1997) Review of Rett syndrome. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 56(8): 843–849.
- Chen RZ, Akbarian S, Tudor M, and Jaenisch R (2001) Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nature Genetic* 27(3): 327–331.
- Guy J, Hendrich B, Holmes M, Martin JE, and Bird A (2001) A mouse *Mecp2*-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nature Genetics* 27(3): 322–326.
- Hagberg B (ed.) (1993) *Rett Syndrome-Clinical & Biological Aspects*. London: Mac Keith Press.
- Hagberg B and Witt-Engerström I (1986) Rett syndrome: A suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *American Journal of Medical Genetics. Supplement* 1: 47–59.
- Hagberg B, Goutières F, Hanefeld F, et al. (1985) Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain and Development* 7(3): 372–373.
- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, and Ramos O (1983) A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. *Annals of Neurology* 14(4): 471–479.
- Ishikawa A, Goto T, Narasaki M, et al. (1985) A new autistic tendency: A report of three cases. *Brain and Development* 3: 258.
- (2005) *Journal of Child Neurology* 9.
- Kerr A and Witt-Engerström I (eds.) (2001) *Rett Disorder and the Developing Brain*. New York: Oxford University Press.
- Leiber B and Olbrich G (1972) *Die klinischen Syndrome bei Hyperammonämie*, p. 763. Munich: Urban & Schwarzenberg.
- Nomura Y, Segawa M, and Hasegawa M (1984) Rett syndrome – Clinical studies and pathophysiological consideration. *Brain and Development* 6(5): 475–486.
- Rett A (1966) *Über ein Cerebral-Atrophisches Syndrom bei Hyperammonämie*. Wien: Brüder Hollinek.
- Rett A (1977) Cerebral atrophy associated with hyperammonaemia. In: Vinken PJ and Bruyn GW (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*, vol 29, pp. 305–329. Amsterdam: North-Holland.
- The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group (1988) Diagnostic criteria for rett syndrome. *Annals of Neurology* 23: 425–428.

各種疾患での眼球運動障害

ジストニア

野村芳子 木村一恵 福田秀樹 寺尾安生 瀬川昌也

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 28 No. 1 2010年1月1日発行

中外医学社

ジストニア

野村 芳子 木村 一恵 福田 秀樹 寺尾 安生 瀬川 昌也

はじめに

ジストニアは異常運動の一種で、その病因は様々であるが、遺伝子異常によるもの(現在、原因遺伝子または連鎖がわかっているものはDYT1~20までである)および症候性に分類される。

また、罹患部位によって全身性ジストニア、節性ジストニア、部分ジストニアに分類される。臨床型では postural dystonia, action dystonia に分類される。

ジストニアにみられる症状としての眼球運動障害として

は oculogyric crises がある。また神経学的診察に際して、pursuit の障害をみるのが少なくない。しかし、本稿ではこのことは述べない。

本稿ではジストニアの病態解析を目的とした voluntary saccades の解析について述べる。即ち、種々のジストニアの病態生理に関して大脳基底核の関与が重要であるが、その詳細について検討する際に voluntary saccades の解析を行うことにより重要な知見を得ることができる。また、voluntary saccades には視覚誘導性および記憶誘導性があり、それぞれ大脳基底核 direct pathway および indirect pathway の機能について示唆する^{1~3)}。

われわれは種々の異常運動疾患について彦坂の方法^{1~3)}により voluntary saccades の検査を行い、視覚誘導性および

のむら よしこ 瀬川小児神経学クリニック副院長
 きむら かずえ 瀬川小児神経学クリニック
 ふくだ ひでき 独立行政法人労働安全衛生総合研究所上席研究員
 てらお やすお 東京大学医学部附属病院/神経内科
 せがわ まさや 瀬川小児神経学クリニック院長

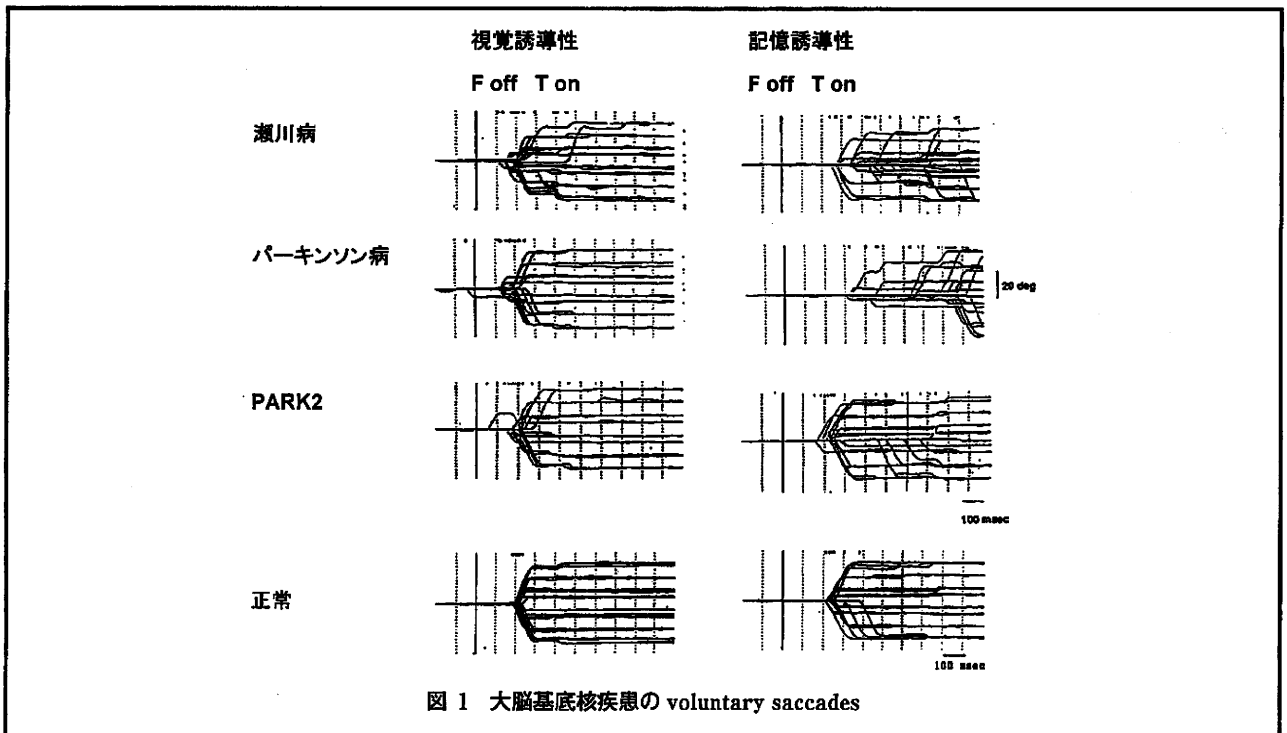


図 1 大脳基底核疾患の voluntary saccades

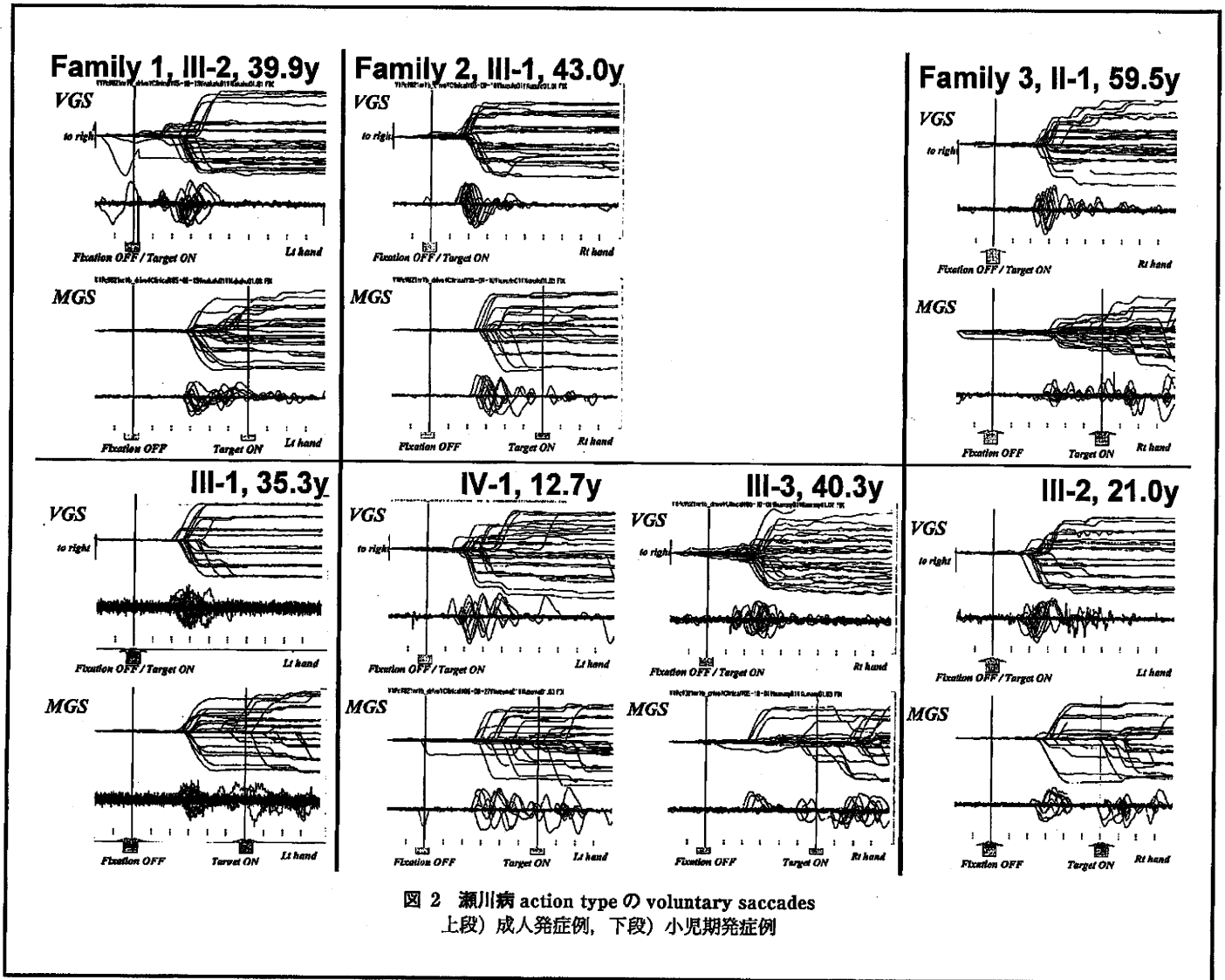


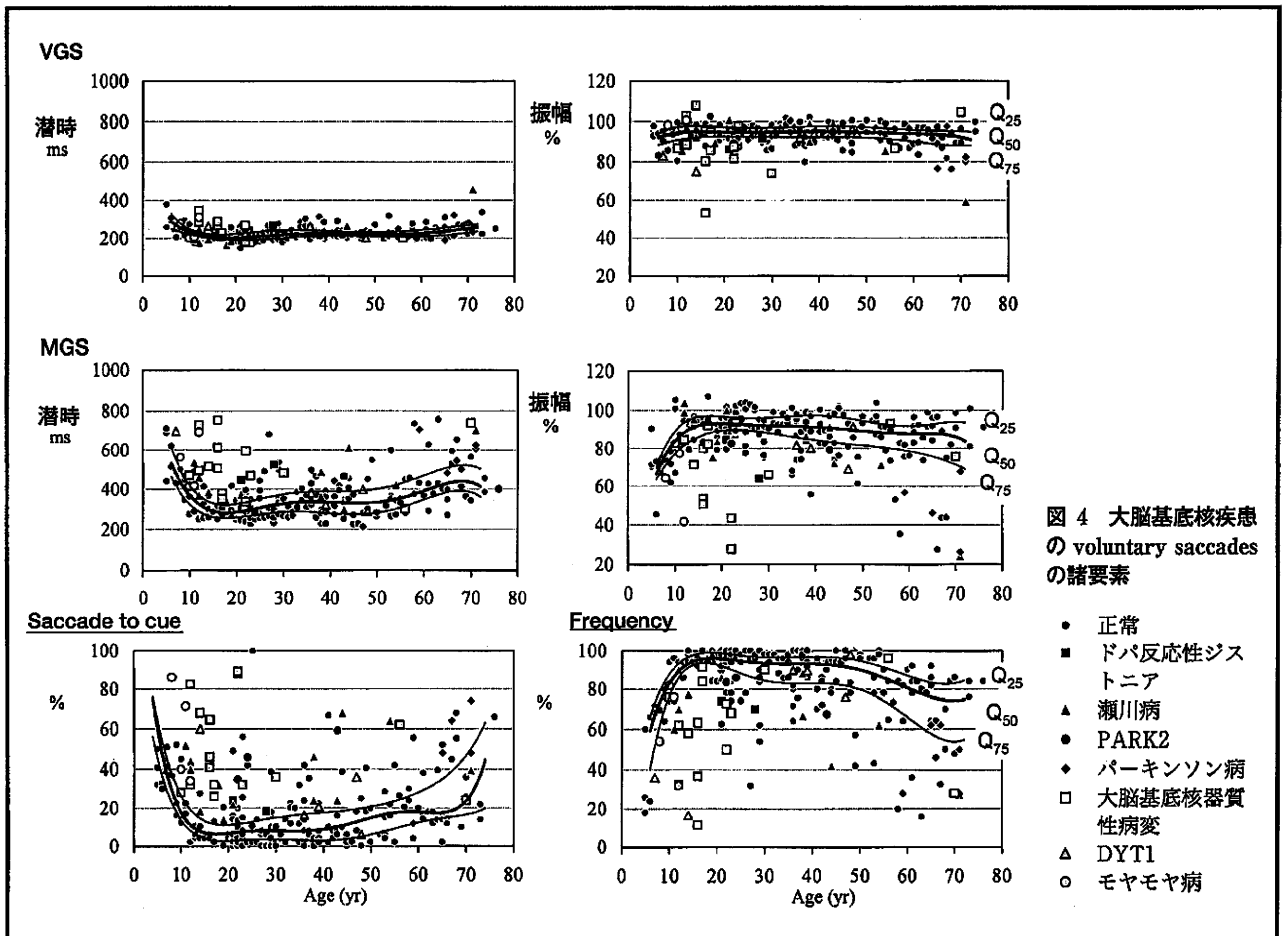
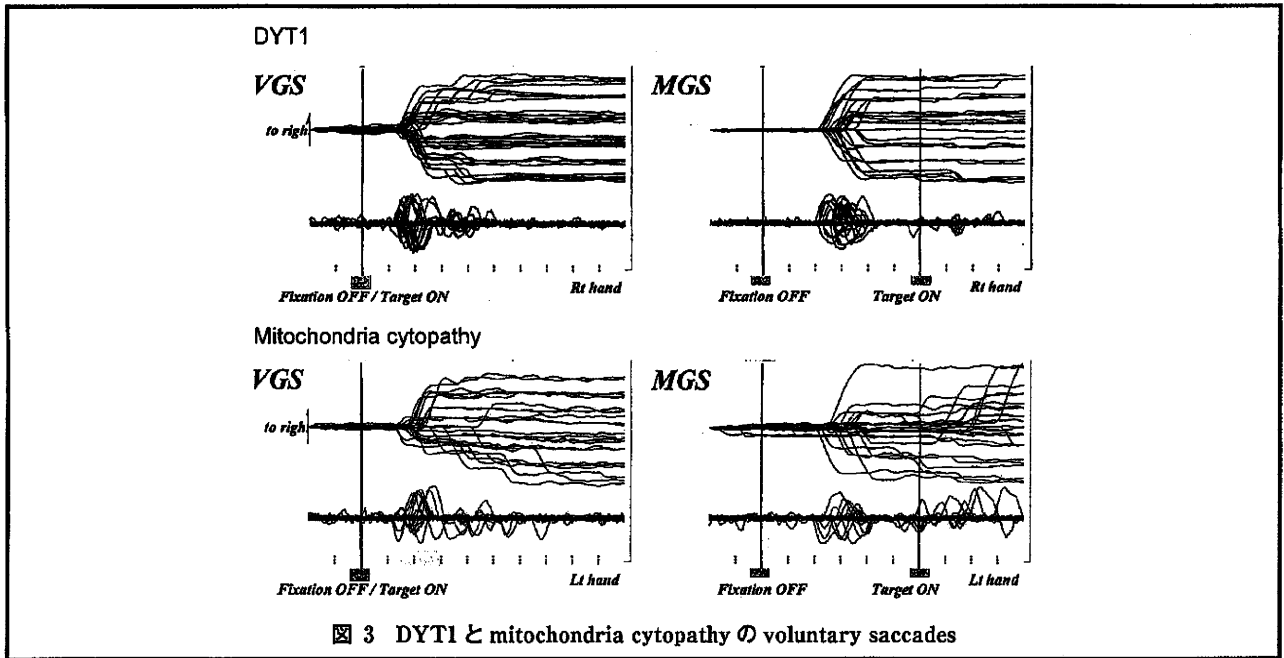
図 2 瀬川病 action type の voluntary saccades
 上段) 成人発症例, 下段) 小児期発症例

び記憶誘導性 saccades の要素(潜時, 振幅, 速度, 記憶誘導性 saccades の頻度, saccade to cue)の解析を行ってきているが⁴⁻⁶⁾, 本稿では瀬川病(DYT5), 早期発症捻転ジストニア(DYT1)の voluntary saccades 検査について簡単に示し, それぞれの病態との関連を述べる。

瀬川病の典型例は postural dystonia を呈するが, action dystonia の家系もある。いずれも視覚誘導性および記憶誘導性 saccades とともに障害され, 後者がより障害されていた(図 1, 4)。また, action dystonia type の同一家系例において発症年齢により障害の程度に差があることが示唆された(図 2, 4)。即ち, 小児期発症例では成人発症例に比し, 記憶誘導性 saccades の障害が強かった。しかし, 58 歳に

てパーキンソニズムで発症した症例では視覚誘導性, 記憶誘導性ともに著明に障害され, 記憶誘導性の障害がより強かった。

DYT1 の典型例は小児期発症の全身性ジストニアであるが, action dystonia type もある。Saccades の異常はその症状により異なる結果であった。即ち, 姿勢ジストニアを呈する例は記憶誘導性 saccades の異常をみた。Action dystonia を示した家系では発端者は異常運動が激しく, 眼球運動の正確な記録, 解析が困難であったが, その上の世代で部分ジストニアを示す例では異常を認めていない。小児期発症であるが, 上肢に限局する部分ジストニアを呈した症例ではほぼ正常であった(図 3 上段)⁷⁾。



一方、パーキンソン病では記憶誘導性 saccades が強く障害されているが、parkin 遺伝子障害による若年性パーキンソニズム (PARK2) では保たれている (図 1, 4)。

また、線条体の病変に起因する症候性ジストニアでは種々の割合に両 saccades の障害がみられた。ここでは線条体の器質的障害を示した mitochondria cytopathy の例を示す (図 3 下段)。

考 察

ジストニアにおける voluntary saccades の研究は少ない⁸⁾。

われわれの研究より、voluntary saccades の解析は大脳基底核から上丘へ投射する下行路の機能解析に有用であり、それぞれの疾患の病態の解明に役立つ。また、direct pathway, indirect pathway の障害の関与を検討するうえにも示唆を与えるものといえる。

記憶誘導性 saccades がより障害されている瀬川病ではこの下行路が病態に関与している。しかし、58 歳発症例にみられた著明な視覚誘導性、記憶誘導性の障害は年齢の関

与も考えられる。瀬川病ではこれまでの研究から D2 indirect pathway の関与はないと考えられており、action type は indirect pathway の視床下核に入力する黒質線条体ニューロンの関与が示唆されている。これは瀬川病の記憶誘導性 saccades の障害が action type の症例にてより顕著であったことと相容れる。

また、PARK2 では記憶誘導性 saccades は保たれており、パーキンソン病とは異なる病態が示唆される。これは PARK2 では locomotion が保たれることから支持される。

DYT1 の saccades の障害も今後症例を増し、また近年行われている深部脳刺激術の前後における解析と合わせ行うことにより、病態、治療の効果の解析に役立つと考えられる。

線条体疾患に起因する症候性ジストニアでは、障害部位との関連で更に症例ごとの検討が望まれる。

これらの知見は、眼球運動の検索が大脳基底核疾患において、それぞれの疾患における病態解明に有意義であること、また治療の効果の判定にも役立つといえる。

文 献

- 1) 彦坂興秀, 発達と加齢に伴う眼球運動の変化とその異常. 脳と発達. 1997; 29: 213-9.
- 2) Hikosaka O, Fukuda H, Segawa M, et al. Voluntary saccades in normal and in dopamine-deficient subjects. In: Segawa M, Nomura Y, editors. Age-related dopamine-dependent disorders. Monogr Neural Sci. vol 14. Basel: Karger; 1995. p. 59-68.
- 3) Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol Rev. 2000; 80: 953-78.
- 4) Segawa M, Tanaka R, Nomura Y, et al. Saccadic eye movements in basal ganglia disorders. In: Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the Xth International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology, Kyoto, Japan, 15-19 October, 1995. International congress series; no 1101. Amsterdam: Elsevier Science B. V.; 1996. p. 170-6.
- 5) 瀬川昌也. 小児にみられるジストニアについて. 神経眼科. 1999; 16: 419-22.
- 6) Nomura Y, Fukuda H, Terao Y, et al. Abnormalities of voluntary saccades in Gilles de la Tourette's syndrome: pathophysiological consideration. Brain Dev. 2003; 25 suppl 1: S 48-54.
- 7) 林 雅晴, 長尾ゆり, 木村一恵, 他. 長期間, 症状が上肢に限局している DYT1 ジストニア (早期発症捻転ジストニア) の 1 例. 脳と発達. 2008; 40: 483-6.
- 8) Stell R, Bronstein AM, Gresty M, et al. Saccadic function in spasmodic torticollis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990; 53: 496-501.

DYT 1 (Dystonia musculorum deformans)

野村 芳子

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 28 No. 7 2010年7月1日発行

中外医学社

DYT 1 (Dystonia musculorum deformans)

野村 芳子

はじめに

ジストニアを主症状とする疾患の分類は罹患部位、発症年齢、病因から分類されてきた。病因による分類は本態性と症候性に分けられた。本態性ジストニアで遺伝性のもは DYT と命名され、近年その病因遺伝子または連鎖が解明されたものは DYT の後に 1, 2, 3, … と付記され命名されてきている¹⁾。その中で連鎖が最初に解明されたのが本稿の主題である DYT 1 である²⁾。因みに、DYT のうち病因遺伝子が最初に解明されたのは DYT 5 とされている瀬川病で、1994 年、GTPcyclohydrolase I がその責任遺伝子として解明された³⁾。

DYT 1 は早期に四肢から発症する primary torsion dystonia (一次性捻転ジストニア) で、Dystonia Musculorum Deformans また Oppenheim's dystonia とも呼ばれる。

歴史的には、1911 年 Oppenheim が Dystonia Musculorum Deformans を一疾患単位として提唱、“同一筋に筋緊張低下と亢進が共存する状態”を“Dystonie”と呼んだことに始まる。これが後の DYT 1 であり Oppenheim's dystonia と呼ばれるゆえんである。また、その原因遺伝子の報告は“Early-onset torsion dystonia”として 1997 年に報告された^{4,5)}。近年、遺伝性ジストニアの病因遺伝子の解明が進んできている中で、本症は DYT 1 と呼ばれることが一般的である。

DYT 1 は Ashkenazi-Jewish に多いとされたものであるが、遺伝子の解明後、臨床的多様性はあるが、多くの場合小児期に発症する優性遺伝性の全身性ジストニアとして世界的に報告されるところとなった^{6,7)}。

頻度・疫学

早期発症の一次性ジストニア (primary dystonia) の報告は 1908 年 Schwalbe の報告にさかのぼる。ここでの重要な指摘は、家族性であること、東ヨーロッパのユダヤ人に多いということであった。1970 年 Eldridge は早期発症一次性ジストニアがユダヤ人においては常染色体劣性遺伝をとり、ユダヤ人以外では常染色体優性遺伝をとると報告した。その後約 20 年を経て、イスラエル、米国、Eldridge のデータの再解析より、ユダヤ人においても優性遺伝をとることが確認された^{8,9)}。

本症の頻度は Ashkenazi-Jewish において他の人種に比

のむら よしこ 瀬川小児神経学クリニック副院長
0289-0585/10/¥500/論文/JCOPY

し 3~5 倍多いとされる。その差の理由は 1600 年代に Ashkenazi-Jewish におきた DYT1 遺伝子変異の創始者現象が、その後の著しい人口増加によるものといわれる。

その浸透率は Ashkenazi-Jewish, non Ashkenazim ともに 30~40% と減少する。年齢補正した一親等における危険度は 15.5% で、二親等は 6.5% とされる。親、子、同胞の罹患危険度は有意の差はないとされる。

本症の病因遺伝子異常、TORIA GAG 欠失はその創始者現象ゆえに Ashkenazi-Jewish においては 26 歳以下の早期発症例の 80% を占めるが、non-Jewish 人種では 16~53% といわれる。

孤発例、新しい変異に関するエビデンスはないとされる。性差には有意の差はない。

臨床的特徴

優性遺伝をとり、多くの場合小児期に発症する捻転ジストニアである。

発症年齢は典型的には小児期、思春期にあるが、時に成人発症もある。平均発症年齢は約 12 歳で、Median age は 9~11 歳である。発症年齢は 4~64 歳に及ぶとの報告があるが、多くは 26 歳前である。

初発症状は多くの場合、下肢または上肢のジストニア性の筋緊張で、ジストニア肢位を呈する。発症年齢により罹患部位が異なる。一側下肢 (平均 9 歳)、上肢 (平均 15 歳) と若年では下肢から発症することが特徴である。はじめは歩行時 (足の内反または外反、膝または股関節の過度の屈曲)、または書字困難など、ある動作に際しておこる。年長発症例にて、稀に頸部または頭部のジストニアで始まることがある。

経過とともに多くの場合、必ずしも特別な動作に伴わずとも出現するようになり、他の部位にも広がる。

表 1 DYT 1 の臨床的特徴

- Ashkenazi-Jewish に多い。最も旧くから知られている病型で、軀幹の捻転を特徴とする。
- 小児期に発症 (平均 12.5 歳)
- 上下肢の四肢に初発することが多い。
首、喉頭筋で初発することは稀である。
- 全身性に進行する。
時に多発性、分節性、局所性にとどまることもある。
- 常染色体優性遺伝