



FIG. 1. Ictal surface EEG in longitudinal bipolar montage, covering the right parasagittal, left parasagittal, right temporal, and left temporal region. The EEG shows bursts of bilaterally mesial synchronous spikes, sharp waves, and sharp and slow waves, followed by mild suppression of the background. Additionally, focal spikes in the right frontal region are seen. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

Typically, response to antiepileptic treatment, particularly with carbamazepine, is good.

The more prolonged attacks of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia (PNKD) are precipitated by alcohol, caffeine, or fatigue. In families with autosomal-dominant inheritance, mutations in the myofibrillogenesis regulator-1 gene have been found.

Bouts of paroxysmal exercise-induced dystonia (PED) are triggered by prolonged exercise and subside with rest. Some of the cases with autosomal-dominant inheritance were shown to be related to mutations in the glucose transporter-1 (GLUT1) gene.

In all the three forms, usually the limbs are affected by dystonic dyskinesias, though more complex movements may be seen.

To date, the underlying pathophysiology has not been understood. There is a debate over whether paroxysmal dyskinesias fall in an interphase between basal ganglia disorder and epilepsy, though no correlates on surface EEG are observed.

Here, we report on the unusual case of an 11-year-old boy with recurrent episodes of a paroxysmal movement disorder affecting mainly his craniocervical region.

Attacks were stereotyped and consisted of dyskinetic-dystonic movements, mainly neck extension and rotating movements of his head, and were accompanied by lip movements and vocalizations in the form of crying, followed by yawning (see video). They would last approximately 3 to 5 minutes and occur many times a day, always with maintained awareness. The patient was able to respond to questions during an attack and even tried to correct the head turning, if asked to do so, but with only partial success. No triggers could be elicited. Clinical examination between the attacks was normal, as were his birth history and developmental milestones, except for mild developmental delay. An EEG done during an attack showed bilateral mesial frontal epileptic discharges, with additional focal spikes in the right frontal region. CT scan and MRI of the brain did not display any pathological findings.

Diagnosed with frontal lobe epilepsy, the patient was started on antiepileptic treatment with carbamazepine (200 mg bid), under which seizures subsided within 2 weeks.

Discussion

In summary, this is a case of frontal lobe epilepsy presenting as a paroxysmal movement disorder affecting the craniocervical region, highlighting the interphase between epilepsy and movement disorders. Typically, surface EEG is normal in paroxysmal movement disorders, such as PKD, PNKD, and PED. However, few studies with depth electrodes have shown discharges in supplemental motor-area spread to the basal ganglia.² Other shared features of epilepsy and paroxysmal movement disorders are auras preceding attacks and response to treatment with antiepileptic drugs.

Our patient had clear discharges in the frontal lobe. Interestingly, the craniocervical region was affected and attacks occurred only during daytime.

In contrast, complex motor seizures in frontal lobe epilepsy occur more often, sometimes exclusively during sleep. Seizure semiology consists mainly in stereotyped bimanual-bipedal movements (e.g., thrashing movements of the legs) or pelvic thrusting, though retrocollis might be seen. Attacks

may have a bizarre quality and may be accompanied by forced laughter, crying, whining, vocalizations, or verbalizations. Consciousness is variably impaired during the relatively brief attacks (10–20 seconds).^{3–5} Furthermore, the brief sleep-related attacks of involuntary movement in the previously called hypnogenic paroxysmal dyskinesia (HPD) were shown to be usually a manifestation of frontal lobe epilepsy. Sporadic autosomal dominant familial cases have been reported, and different gene mutations for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) have been found.⁵

In conclusion, we wish to draw attention that an EEG should be considered in any patient with stereotyped repetitive attacks involving the craniocervical region, even if attacks are longer lasting, because sometimes they might be caused by frontal lobe epilepsy.

Legend to the Video

The video segment demonstrates a typical attack with dystonic posturing of the neck and face, accompanied by oral automatisms in the form of lip smacking and vocalizations in the form of crying, followed by yawning.

Mohan Madhusudanan, MD,¹ Kailash P. Bhatia, MD,²
and Bettina Balint, MD³

¹PRS Hospital, Killipalam, Trivandrum, India;
²Sobell Department of Motor Neuroscience and
Movement Disorders, Institute of Neurology,
UCL, London, United Kingdom; ³Department of
Neurology, Medical University Heidelberg,
Heidelberg, Germany

References

1. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 1995;38:571–579.
2. Lombroso CT, Fischman A. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia: pathophysiological investigations. *Epileptic Disord* 1999;1:187–193.
3. Kellinghaus C, Lüders HO. Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2004;6:223–239.
4. So NK. Mesial frontal epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 4):S49–S61.
5. Philipps HA, Scheffer IE, Crossland KM, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998;63:1108–1116.

遺伝性脊髄小脳変性症に対する 言語聴覚療法

—長期介入報告

磯野 千春¹⁾ 中村 雄作¹⁾
阪本 光¹⁾ 平野 牧人¹⁾
山田 郁子¹⁾

1. はじめに

遺伝性脊髄小脳変性症は、本邦では遺伝子解析により主に SCA 1~27, DRPLA などに分類される。このうち SCA3 は、発端者の名前より Machado-Joseph 病(以下, MJD)として知られる常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症である。進行性の小脳失調に加えて痙性麻痺やジストニアなどの多系統変性を呈し、若年発症ほど重症で予後不良である。構音および嚥下障害は必発で、意思伝達の困難さや誤嚥性肺炎・窒息をきたすことがあり、社会生活・日常生活または生命予後に大きな影響を与える。そのため構音障害や嚥下障害への対策が重要であるが、MJD への言語聴覚療法(以下, ST)に関する臨床研究報告は少ない。

今回われわれは MJD1 症例に対する長期的な ST を行い、リハビリテーション(以下, リハ)介入の効果や意義を検討したので報告する。

2. 対象と方法

対象は介入時 37 歳の男性。発症は 33 歳頃で、遺伝子検査にて MJD と診断された。初回時主訴は「どもってしまう、思っていることがすつと言えない」であり、軽度の失調性構音障害を認め発話明瞭度 1, 自然度 2 であった。摂食嚥下機能は自覚的には「時々つかえる」であったが、常食を撰

取していた。運動機能は自力歩行困難で、歩行器を使用していた。仕事は在宅勤務, KOHS 立方体 IQ 120, RCPM 33/36 であり、知的低下はなかった。構音および嚥下障害に対するリハについて、症状の経過と介入内容を後方視的に検討した。

発話明瞭度の評価は、伊藤(1993)の 9 段階評価尺度を用いた。介入は、構音訓練として対照的生成ドリル(Yorkston ら 1999)、発話速度調整と構音器官の協調性改善を目的としてリズムックキューイング法(Yorkston ら 1981)を実施した。嚥下造影検査(以下, VF)は適宜複数回実施した。

3. 結果

介入期間は約 8 年 5 か月、リハ実施頻度は外来では週 1 回、入院時は週 5 回であった。介入期間を発話明瞭度別に 1~3 期に分け、経過概要と介入内容を表 1 に示した。

① 第 1 期：発話明瞭度 1~2

日常会話が十分可能なこの時期は、主に対照的生成ドリルを用いた構音訓練を行い、急性の効果を確認した。特に子音の省略や弱音化、促音での停止が軽減し、明瞭度が改善した。嚥下機能に関する訴えはほとんどなかったが、訓練時は声質変化やムセの頻度を中心に観察した。

¹⁾ 近畿大学医学部堺病院神経内科

(連絡先)磯野千春：近畿大学医学部堺病院神経内科(〒590-0132 大阪府堺市南区原山台 2-7-1)

表1 経過概要と介入内容

明瞭度/経過年数	構音・コミュニケーション	リハビリテーション	摂食嚥下	ADL・身体機能
第1期：明瞭度1～2 介入開始～3年後	断綴性出現 失調性悪化 起声に時間を要す	リラクゼーション 対照的生成ドリルで急性効果あり	ムセ出現 口腔内に唾液貯留あり	要介護2 体幹失調悪化
第2期：明瞭度3～4 3年後～6年後 (発症10年目)	舌萎縮出現 断綴性悪化 発話の途切れ 発話開始遅延 抑揚欠如	リズムックキューイング法実施 訓練時は明瞭度2へ改善 日常会話には般化しない	固形物でムセ出現 流涎あり 一口量調整と食形態の変更 VFで喉頭蓋谷に軽度残留あり	要介護3 身障1級取得 痙性麻痺・ジストニア悪化
第3期：明瞭度4～5 6年後～終了時 (発症13年目)	発声発語器官筋力低下 舌萎縮著明 絞扼努力発声 音声言語の実用性低下	AAC導入(PCとVOCA*)	VFで咽頭収縮および喉頭挙上低下 喉頭蓋反転せず喉頭侵入あり 自己咯出困難 PEG決定	要介護5 痙性麻痺・ジストニア著明 退職し他院入院を機に終了

* VOCA：voice output communication aid(音声表出コミュニケーション機器)

② 第2期：発話明瞭度3～4

全身のジストニアや痙性麻痺の悪化に伴い構音機能も低下し、社会生活や日常生活において意思伝達に障害が生じた。この時期は発話速度の調節と発声発語器官の協調性改善を目的としたリズムックキューイング法を実施し訓練場面での効果を認めたが、日常会話では十分な効果はなかった。また嚥下障害が顕在化し、日常生活では食事時間の延長やムセの頻度が増加した。

③ 第3期：発話明瞭度4～5

構音障害悪化により実用的な発声発語は困難となった。そのため、第3期は明瞭度の維持や改善よりも拡大代替コミュニケーション(以下、AAC)の確立に専念した。本症例は知的機能が保たれており、AACは円滑に導入できた。意思伝達方法が確立した後は、嚥下障害に関する指導や生活実態の把握が主な介入であった。VFでは明らかな誤嚥はみられなかったものの嚥下反射惹起遅延、喉頭挙上低下などの所見を認めた。MJDでは小脳失調以外にもジストニアや舌萎縮による嚥下障害の増悪がみられ、誤嚥性肺炎や窒息への配慮が常に必要であった。VF結果より食形態の適性を検討し、患者と家族に指導を行ったが最終

的には胃瘻造設となった。

4. 考察

MJD1症例の構音および嚥下障害に対し長期的な介入を行った。介入内容は、第1期は嚥下障害はみられず構音障害のみを認めたため、リラクゼーションと対照的生成ドリルを中心とした訓練を行った。第2期はADLが悪化し独歩困難、嚥下障害が強くなった時期である。構音障害は小脳失調以外に錐体路徴候やジストニアの影響の受け仮性球麻痺を呈した。発話速度の調整を目的としリズムックキューイング法を行ったが、日常会話には般化しなかった。嚥下障害への対策は安全な経口摂取の継続を念頭にVFを定期的に行い、胃瘻造設の時期を検討した。第3期は著明な舌萎縮や絞扼努力発声により音声言語機能の実用性が低下、AACを導入した時期である。嚥下機能も重症化し胃瘻造設となった。

当初の依頼は構音訓練であったが、8年5か月の経過中に発話速度調整訓練やAAC導入、VFでの機能評価、食形態の検討や患者および家族への指導を繰り返し実施しており、患者の残存機能や進行段階に合わせた多岐にわたる内容であった。なお本症例は経過中、一度も誤嚥性肺炎を発

症しておらず、われわれの介入が誤嚥性肺炎予防の一助となった可能性があった。

神経変性疾患におけるリハ介入の効果判定は容易でない。しかし、生命予後にかかわる嚥下機能評価や指導、コミュニケーション支援といった介入は MJD への包括支援の一部である。リハ領域においても在宅生活を基盤とする長期的視点での介入や、継続的支援が求められると思われる。

今後は神経変性疾患を対象とする ST の指針や病期別ガイドライン、リスク管理について検討すべきだと考える。

本稿の一部は第 11 回日本言語聴覚学会(2010 年, さいたま市)において発表した。

文献

- 1) 伊藤元信：単語明瞭度検査の感度. 音声言語医学 34 : 237-243, 1993
- 2) Yorkston K, Beukelman D : Ataxic dysarthria treatment sequences based on intelligibility and prosodic considerations. Jspeech Hearing Dis 46 : 398-404 ,1981
- 3) Yorkston K, Beukelman D, Strand E et al : Management of motor speech disorders in children and adults. Pro-ED, 1999 [伊藤元信, 西尾正輝(監訳) : 運動性発話障害の臨床—小児から成人まで, pp 236-237, インテルナ出版, 2004]

知っておきたいボツリヌス療法

(ボツリヌス療法の実践)

9. その他の病態への応用

中村 雄作*
なかむら ゆうさく

- 書痙への BTX 治療は有用で、治療のポイントは責任筋の選択にある。筋電図ガイド下に BTX 治療を行う。
- 薬剤治療不応性の振戦や PD に伴う体幹ジストニアに BTX 治療が有効な場合がある。
- ALS, PD や脳性麻痺の唾液分泌過多には BTX 治療は有効である。
- 慢性頭痛や片頭痛などへの鎮痛効果が期待されている。

Key Words

ボツリヌス毒素, 書痙, 振戦, 唾液分泌過多, 片頭痛

本稿では、ボツリヌス毒素 (BTX) 治療が適応となる疾患で、本邦では保険適応がないが、海外ではすでに治療が認められているか、あるいは治療が試みられている疾患群について述べる。

□ BTX 治療が試みられている疾患

BTX 療法は、種々の病態に広く治療が試みられているが、その基本的作用は、BTX が持つアセチルコリン放出阻害による神経筋伝達障害や腺分泌阻害であり、また機序は不明であるが Substance P, CGRP などの神経伝達物質放出阻害による鎮痛作用などの応用にある。BTX は、従来の治療薬より効果的であることに加えて、従来用いられていた縫口抗コリン薬や GABA 系作動薬に比して選択的に局所投与が可能で全身への効果が少なく、副作用が少ない利点から広い応用が試みられている。神経筋阻害作用により、筋けいれん、ジストニア、痙性が治療対象となる。腺分泌阻害では、唾液腺、前立腺肥大症、発汗過多、神経因性膀胱などへの治療が試みられている。鎮痛については、末梢性機序として筋弛緩作用や中枢性機序として Substance P, CGRP などの神経伝達物質放出阻害による鎮痛効果が期待され、片頭痛、三叉神経痛などの神経因性疼痛や慢性頭痛、腰痛への治療効果が期待されている。

現在考えられている BTX 治療の対象となる神経系疾患は、大きく分類すると、①運動異常症、②自律神経系への作用、③鎮痛作用を期待する

ものである。運動異常症では、眼瞼けいれん、片側顔面けいれん、口下顎ジストニア、眼顔面舌ジストニア (Meige 症候群)、痙性斜頸、けいれん性発声障害、書痙、体幹ジストニアおよび下肢ジストニアなどがある。また、痙縮として小児痙性麻痺、脳卒中後遺症や不随意運動症として、振戦、チックなどである。自律神経系への治療は、発汗異常 (腋窩、手掌)、Detrusor sphincter dyssynergia や神経因性膀胱、唾液分泌過剰などがある。鎮痛効果機序による試みは、片頭痛、緊張性頭痛、慢性連日頭痛、Complex Regional Pain Syndrome、筋筋膜痛症候群、腰痛などが挙げられる。

すでに本邦での保険適応のある眼瞼けいれん、片側顔面けいれん、痙性斜頸、小児痙性麻痺、上下肢痙性麻痺については他項で述べられている。本稿では、その他の疾患群の中で、運動異常症では、書痙、振戦、体幹ジストニア (Camptocormia)、自律神経系への治療では、唾液分泌過多、鎮痛機序では、片頭痛、緊張性頭痛を中心に述べる。

□ 書 痙

1. 疾患の概念

書痙は、書字を試みた際に前腕、手指や上腕などのけいれんのために書字が困難になるものである。症状の始まりは書字動作時の硬さや不快感で始まり、数ヵ月から数年で異常姿位が出現する。

*近畿大学医学部堺病院 神経内科

屈曲筋が伸展筋よりも障害されやすい。臨床的分類として、書痙は単純型と複合型にわけられる。単純型では書字以外の着衣や箸などの動作は障害されない。複合型では書字以外の動作も障害される。診断は、書字動作時の異常姿勢に加えて、過剰筋活動、筋電図による共同筋の Co-contraction や筋活動時間の延長などがメルクマールになる。特に、非動作筋への overflow が認められる。

2. 治療手技

治療の第一段階は治療対象となる責任筋の選択にある。症状より責任筋を決定し BTX 治療を行う。検査は安静時とジストニアが起きる動作時の両方で行う。初回投与量は、小筋群には Botox[®] 2.5 単位などの少量で開始する。希釈は 2.5 あるいは 5 単位/0.1 mL とする。臨床症状から、施注筋を慎重に選択する。

局所性屈曲型では、親指か人差し指が障害され責任筋としては拇指屈曲には長拇指屈筋あるいは短拇指屈筋が関与する。全般屈曲型では手首自体の屈曲に指の屈曲を伴う。主な責任筋は橈側手根屈筋および尺側手根屈筋である。局所性伸展型では、しばしば、長拇指伸筋や固有示指伸筋が障害される。

全般伸展型では書字に際して手首は伸展するため、指を屈曲してペンを保持する形で代償する。橈側手根伸筋、尺側手根伸筋や総指伸筋、長拇指外転筋などが障害される。上腕外転型では書字の際に上腕を外転する。全般伸展型のジストニアに対して競合的に起こる補充運動であるが時に一次的にジストニアとして起こることがあり、この場合上腕三角筋も障害される。治療手技は上肢筋の解剖と機能を習熟する必要があり各筋肉の機能と解剖に即して筋電図ガイド下に施注する。

3. 治療成績

Kruisdijk ら¹⁾は、プラセボとの二重盲検試験で、BTX 治療群では 70% に有効性を認め、プラセボ群では 31.6% のみ有効性を認め BTX は有意の有効性を示した。1 年の経過観察で、20 例 (39 例中) に有効であった。副作用は一過性の軽度の脱力であった。また、アーテン[®]などの経口薬治療群よりも BTX 治療群で有意に有効と考えられ

ている。筋電図を用いない場合に 50% 以上目的の筋への施注に失敗しており、特に深部筋には強く筋電図を使用することが進められている。AAN による運動異常症への BTX 治療ガイドライン²⁾では、書痙には BTX 治療が有効 (Level B) と推奨され、筋電図ガイド下での治療が推奨されている。

□ 振 戦

1. 疾患の概説

振戦は最も多い不随意運動の 1 つで、姿勢時にリズムックに起きる不随意運動で、本態性振戦では通常、腕、頭部や発声時に認められる。本態性振戦の BTX の治療適応は、Propranolol, Primidone あるいは Topiramate などの薬物療法に抵抗性の場合で、治療適応の部位は、手指振戦と頭部振戦である。

2. 治療手技

手指振戦の主な前腕対象筋は橈側手根屈筋および尺側手根屈筋である。手指振戦の治療では、伸展筋への BTX 治療により筋脱力が生じやすいため主に屈筋群を中心に治療を行う。橈側手根屈筋および尺側手根屈筋に筋あたり Botox[®] 15 単位以下で治療を行う。効果が不十分であれば、橈側手根伸筋および尺側手根伸筋にも追加する。頭部振戦の治療では、No-No 型振戦では胸鎖乳突筋および頭板状筋へ施注する。

3. 治療成績

Jankovic ら³⁾は、25 名の上肢本態性振戦を対象に、前腕屈筋および伸筋群に 50 単位の Botox[®] とプラセボによる二重盲検試験では、Botox[®] 治療群でプラセボ群に比して 4 週間後に振戦の程度、加速度検査、振戦の改善度評価および機能的評価は有意に改善した。また、133 例を対象に、50 単位、100 単位およびプラセボの二重盲検試験でも振戦の改善を認められ、臨床的な日常生活動作の軽度改善を認めた報告がある。AAN による運動異常症への BTX 治療ガイドライン²⁾ やヨーロッパ神経学会 BTX 治療ガイドライン⁴⁾ では、薬物治療不応性の振戦には、BTX 治療が有効 (Level B) と推奨されている。

□ 体幹ジストニア

1. 疾患の概念

体幹のジストニアは、体幹筋の収縮のために著明な側屈、前屈、後屈や回旋を呈するものである。側屈などの異常姿勢が骨性変化による異常ではなく、立位、歩行で増悪し臥位で改善する。特にパーキンソン病（PD）に伴う場合、camptocormia とよばれ、bent spine syndrome、Pisa 症候群として知られている。原因として、体幹の中樞神経異常によるジストニアや傍脊柱筋や腸腰筋などの筋障害による筋力低下が考えられている。ジストニアとしてBTX治療が試みられており、前屈などの治療には、腹直筋や腸腰筋などにBTX治療を行う。側屈への治療として、緊張亢進状態の傍脊柱筋に施注する。

2. 治療成績

PDの体幹側屈型ジストニアを対象に二重盲検試験では有意に改善を認めている。ほかにも、腹直筋やエコーガイド下に腸腰筋へBTXを施注し改善を認めている。しかし、camptocormiaの治療法に関しては施注筋や投与方法についてはまだ確立していない。

□ 唾液分泌過多

1. 疾患の概念

唾液分泌過多や流涎は、PD、脳性麻痺や筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの患者で、衛生面や日常生活や社会生活を阻害する。重症のPDやALSなどでは、唾液過多は嚥下性肺炎などを引き起こし生命予後に影響を与えることもあるため、その対策は重要である。ボツリヌス治療は、節前シナプスのレベルでACh放出を制御することにより、神経筋接合部のみならず自律神経系への作用が期待されている。BTXにより、唾液腺内への投与により、ACh放出を抑制し過剰な唾液分泌減少が可能であり有効性が高い。BTX-A毒素およびBTX-B毒素ともに用いられている。

2. 治療の方法

唾液は、主に耳下腺と顎下腺により唾液量の87%が分泌されている。耳下腺と顎下腺にBTXを投与する。耳下腺は唾液分泌腺では最も大きく耳の前方に位置している。顎下腺は、頸部前部に

位置している。ボツリヌス治療は、1mL注射器にBotox[®]（濃度100単位/2mL）で注射針30ゲージを用いる。触診での施注を行うには解剖学的知識に熟知する必要がある。エコーガイド下による投与が推奨される。投与量はBotox[®]で顎下腺には、10～25単位、耳下腺には15～50単位を投与する。

3. 治療成績

主に、脳性麻痺、PDおよびALSに関する応用がなされている。ALSでは、AANのALSのケアのガイドライン⁴⁾で唾液分泌過剰への対策としてBTXが有効である（Level B）。Jaksonら⁵⁾は、ALS患者の唾液分泌過剰を対象にBTX-B毒素を用いた二重盲検試験では、両側顎下腺および耳下腺に合計5,000単位施注し、2および4週間後の82%の有意の唾液分泌減少効果が得られた。PDや脳性麻痺でも有意の効果がある。投与方法については、エコーガイド下での投与が効果的であり、投与量は、用量依存性である。効果は一般的に3～4ヵ月効果が持続する。脳性麻痺、PDおよびALSへの治療では、嚥下障害の悪化などの副作用は見られていない。

□ 片頭痛と緊張性頭痛に対する治療

1. 疾患の概念

片頭痛は、通常、片側の痛み、拍動性、中等度から高度の頭痛で、しばしば日常生活や社会生活を妨げるものである。また、頭痛、吐き気、嘔吐、閃輝性暗点などを伴う。緊張性頭痛は、両側に筋圧痛を伴うことが多く、痛みの程度は軽度から中等度である。吐き気、嘔吐、閃輝性暗点などを伴うことは少ない。BTX治療の頭痛治療への作用機序は明確ではない。グルタミン酸やSubstance P、CGRPなどの神経伝達物質の放出抑制や三叉神経血管細胞の中樞伝達の抑制などが考えられている。BTX治療は頭痛のために日常生活や社会生活への支障が出る急性頭痛や慢性頭痛が対象となる。

2. 治療手技

片頭痛へのBTX治療法の手技では、施注の仕方は、①特定部位に一定量を左右対称に皮下注射で行う場合（眉、前頭部、側頭筋、後頭筋や顎

部傍正中筋など), ②患者の訴えた部位や診察などにより圧痛部位に沿って施注を行う方法とがある。投与量はBotox[®]で前額部に2~4ヵ所に1ヵ所あたり2.5~5単位を施注する。

3. 治療成績

片頭痛と緊張型頭痛へのBTX治療の効果については議論がある。AANによる自律神経と鎮痛に関するBTX治療のガイドライン⁶⁾では、片頭痛および緊張型頭痛への治療効果を否定している。しかしながら、このガイドラインには議論もあり、現在も大規模な検討が続けられている。

Dodickら⁷⁾による片頭痛への大規模二重盲検試験では、1,384人を対象に、24週間の二重盲検試験と、それに続く32週間の実薬継続試験を行った。有意な痛みの回数の減少と鎮痛剤服用量の減少があり、BTXは、プラセボに対して有意に有効であることが示されている。慢性緊張型頭痛では、プラセボに対するBotox[®]の治療では、Botox[®]治療群はプラセボに対して50%以上の有意の頭痛発作の減少を認めている。緊張性頭痛へのBTX治療の効果は、発作の回数の減少や痛みの程度の改善があり社会生活および日常生活の改善効果が指摘されていると報告されている。頸部の痛み放散と筋圧痛をとまなう慢性緊張型頭痛へのBTX治療が報告されている。筋筋膜痛症候群などでもBTXの鎮痛効果が報告されている。

文献

- 1) Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, et al : Botulinum toxin for writer's cramp : a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 : 264-270, 2007
- 2) Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al : Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment : Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review) : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70 : 1699-1706, 2008
- 3) Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 11 : 250-256, 1996
- 4) Rawicki B, Sheean G, Fung VS, et al : Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult niche indications including pain : international consensus statement. *Eur J Neurol* 17(Suppl 2) : 122-134, 2010
- 5) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al : Practice parameter update : The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis : multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73 : 1227-1233, 2009
- 6) Naumann M, So Y, Argoff CE, et al : Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment : Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review) : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70 : 1707-1714, 2008
- 7) Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al : PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 50 : 921-936, 2010



日本神經治療学会

標準的神經治療：本態性振戦

編集：日本神經治療学会治療指針作成委員会



日本神經治療学会
治療指針作成委員会

緒 言

本態性振戦の診断は臨床症状に基づいて病歴や診察によりなされ、Parkinson病や他の振戦を呈する疾患との鑑別に苦慮する例も少なくない。また、本症の病態は十分には明らかになっておらず、薬剤の作用機序も不明な点が多い。本症の治療ガイドラインとして、海外ではAmerican Academy of NeurologyがPractice Parameterとして2005年に公表している¹⁾が、本邦ではいまだ作成されていない。日本神経治療学会では、治療ガイドラインほど本格的なものではないが神経疾患の診断や治療に関する指針を、“標準的神経治療”として示している。今回、本態性振戦に関する“標準的神経治療”を企画するように依頼を受けた。

本邦における本症治療は、欧米と異なっている傾向もみられる。そこで、日本神経治療学会では2009年に日本神経治療学会員に対して本態性振戦の治療についてのアンケートを実施した²⁾。その結果、欧米と異なる本邦における本態性振戦治療の特徴が明らかになった。すなわち、1) 最も使用頻度が高い薬物は、本邦で唯一本症に保険適応が認可されているarotinolol、2) 二番目に使用頻度の高い薬剤は、Practice Parameter¹⁾では推奨レベルC（効果がある可能性がある）とされているclonazepam、3) Practice Parameter¹⁾で推奨レベルA（効果が確立）とされているprimidoneの使用は限定的、といったことが示された²⁾。

これらを踏まえ、本症の標準的治療を示すこととし、1) 疫学、病因、病態機序、2) 診断と鑑別、3) 治療：総論、4) 治療：薬物療法、5) 治療：外科治療、6) 治療：ボツリヌス毒素注射治療についての記載を各執筆者にお願いした。この“標準的神経治療”は本態性振戦診療の現場において役立つものと信ずる。

わが国における本症治療のエビデンスはいまだ少なく、日本人に適した薬剤、その有効性、有害事象、投与量など、不明な点が多い。今後、わが国におけるエビデンスが蓄積され、本症治療が発展することを期待したい。

文 献

- 1) Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED et al : Practice parameter : therapies for essential tremor. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 64 : 2008-2020, 2005
- 2) 古和久典, 山脇-池田美香, 中島健二 : 本邦における本態性振戦の治療実態—会員へのアンケート調査結果報告. 神経治療 27 : 229-237, 2010

2011年5月1日

日本神経治療学会治療指針作成委員会

(標準的神経治療：本態性振戦)

代表 中島 健二

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野

執筆担当者一覧

- 緒言 中島 健二 (鳥取大学脳神経内科)
- I 疫病, 病因, 病態機序
花島 律子 (東京大学神経内科)
宇川 義一 (福島県立医科大学神経内科)
- II 診断と鑑別 近藤 智善 (和歌山県立医科大学神経内科)
- III 治療: 総論 中村 雄作 (近畿大学附属堺病院神経内科)
- IV 治療: 薬物療法 永井 将弘 (愛媛大学薬物療法・神経内科)
野元 正弘 (同)
- V 治療: 外科治療 北川まゆみ (札幌麻生脳神経外科病院神経内科)
- VI 治療: ボツリヌス毒素注射治療
松本 昭久 (溪仁会定山溪病院神経内科)
佐々木秀直 (北海道大学神経内科)

標準的神経治療：本態性振戦

目次

I 疫学, 病因, 病態機序

はじめに

1. 疫学
2. 病因
3. 病態機序

II 診断と鑑別

はじめに

1. 振戦の分類
2. 本態性振戦の一般的経過やアルコールの効果
3. 本態性振戦の診断基準
4. 本態性振戦と他の姿勢時・単純運動時振戦の鑑別

まとめ

III 治療：総論

はじめに

1. 治療の開始時期
2. 治療法の選択
3. 治療のアルゴリズム
4. 本態性振戦の予後
5. 上肢などの四肢振戦への治療
 - a. 薬物療法
 - b. ボツリヌス毒素療法
 - c. 手術療法
 - (1) 視床破壊術
 - (2) 視床電極刺激術
 - (3) ガンマナイフによる視床破壊術

6. 頭部振戦や音声振戦への治療

7. 高齢者への治療

まとめ

IV 治療：薬物療法

はじめに

1. β 遮断薬
 - a. Arotinolol
 - b. Propranolol/propranolol LA
 - c. Sotalol

2. 抗てんかん薬

- a. Primidone
- b. Gabapentin
- c. Topiramate
- d. Zonisamide
- e. Levetiracetam
- f. Pregabalin

3. ベンゾジアゼピン系薬剤

- a. Alprazolam
- b. Clonazepam
- c. その他の薬剤

4. その他の薬剤

まとめ

V 治療：外科治療

はじめに

1. 適応
2. 治療部位
 - a. 視床
 - b. 腹側視床
3. 手術方法
4. 脳深部刺激術 (DBS) の調整
5. 副作用

まとめ

VI 治療：ボツリヌス毒素注射治療

はじめに

1. 臨床成績
 - a. 四肢振戦
 - b. 頭部振戦
 - c. 音声振戦
2. 臨床応用の適応
3. A型ボツリヌス毒素の本態性振戦への作用機序
4. 安全性

まとめ

I 疫学, 病因, 病態機序

はじめに

振戦は不随意的律動的な体の動きであるが、その原因のなかでも頻度が高いのが本態性振戦である。本態性振戦の“本態性”とは、振戦以外には異常はなく、明らかな原因と考えられる病変は存在しないという意味である。したがって、本態性振戦とは、他の疾患などによる二次性の振戦が除外され、神経学的診察では振戦以外の所見をみとめず、画像所見においても異常所見を伴わない、病態の不明な振戦といえる。

1. 疫学

本態性振戦は日常診療で出会うことの多い不随意運動である。有病率は報告によってばらつきがみられるが、およそ人口の2.5~10%とされている¹⁾。高齢者に多くみられ、40歳以上では4%²⁾、65歳以上では5~14%以上^{3,4)}で本態性振戦がみられたと報告されている。年間の発生率は、スペインの調査では、10万人に616人という報告がある⁵⁾。高齢者に多い一方、若年発症の本態性振戦もあり、発症者の年齢の分布は20歳代と60歳代の二峰性になる⁶⁾。若年発症の本態性振戦と、高齢発症の本態性振戦の病態が同じか異なるかについては、未だ結論が出ていない。

本態性振戦では、家族歴が見られることが多い。家族歴がある本態性振戦の割合は17.4~100%と報告されている⁷⁾。この家族内発症の多さから遺伝的素因の関与が疑われるが、一卵性双生児では必ずしも同等な発症が確認されず、本態性振戦が遺伝性疾患であると確定されていない⁸⁾。

また、本態性振戦の家族内にはParkinson病患者が多いのではないかと古くから議論されているが、一般人口の発生率と差異はないとする報告も多い⁹⁾。両疾患ともに、比較的多い神経疾患であるため、単純に一つの家系に両疾患が存在する可能性は低くないと考えられる。ただ、最近では、本態性振戦の家族歴があるParkinson病では、振戦主体のタイプのものが多く、本態性振戦の素因がParkinson病の症状に影響を与えていると示唆する報告もみられている¹⁰⁾。

Parkinson病も高齢者に多い病気であるが、130人の本態性振戦患者におけるParkinson病の発症は、同年代の通常人口に対するものの24倍であったとされ¹⁾、本態性振戦とParkinson病との病態の関連が示唆されている。ただ、振戦優位のParkinson病の場合には発症当初診断を本態性振戦とされることも多く、また本態性振戦患者に軽度な筋縮を認めたのみの場合にも、錐体外路症状があるとしてParkinson病と診断されてしまうことがあることなどを考えると、本態性振戦患者にParkinson病の発症が多いことを否定する論文も数多い^{9,11~13)}。しかし、ここ数年、本態性振戦ではParkinson病の発生率が高いという論文が散見されるようになってきている^{14~17)}。

また、認知症の合併の検討では、65歳以上の本態性振戦では認知症の合併が対照よりも多かったが、65歳以下では同等であると報告されている¹⁸⁾。また、本態性振戦とジストニアの両疾患が同一家系内で発症することもあるが¹⁹⁾、これは単純な合併もしくは、本態性振戦はしばしばジストニアなどの他の病態による手の振えと紛らわしいことがあるためである可能性がある。球脊髄筋萎縮症の初発症状の一つに手指振戦があげられるが、初期に本態性振戦と診断されていることが多い²⁰⁾。このように、本態性振戦と他の疾患との合併や他の疾患との関連に関する課題は、結論がでていないと考える。本態性振戦の発症数が多く単なる合併の可能性が高いこと、本態性

振戦は他疾患との鑑別が難しいことなどから、正確な統計をとることが難しいという背景が、本態性振戦の疫学調査にはある。また、本態性振戦の疫学調査は、スペインでの調査が多いが日本での大規模な前向きな疫学調査は未だなく、今後の検討が待たれるところである。

本態性振戦患者の死亡率は通常人口と変わらないとされるが、スペインで201人の本態性振戦患者と本態性振戦のない3,337人を、3年間の追跡調査をしたところ、本態性振戦患者では16.4%、対照群では13.9%の死亡率であった。年齢、性別、教育レベル、飲酒量などをマッチさせて統計を行ったところ本態性振戦では死亡率が高いという結果となったということである²¹⁾。これに関しては更なる検討が必要と考えられる。このような点に関しても、本態性振戦の統計をとることの困難さを感じられる。

2. 病因

本態性振戦は、先に述べたように、振戦の他には局所的な神経機能の障害及び他の神経経路障害を示唆する所見はみられないものであり、明確な神経障害や病変があるものを除外するため、本態性振戦の病因は明らかなものは存在しない。

家族内発症が多いことから、本態性振戦に関する遺伝子解析が試みられている。本態性振戦に特異的な遺伝子変化はいまだ同定されていないが、3q13 (ETM1) と2p24.1 (ETM2) にリネージがあるといくつかの論文では提唱された^{22,23)}。また、DRD3とHS1-BP3遺伝子における多型性と関連があるとの報告もある^{24,25)}。最近では、LINGO1 (leucine-rich repeat and Ig domain containing 1) gene およびLINGO2の多型が、ヨーロッパおよび北米の本態性振戦患者において発症年齢などの症状に関与していると報告されている^{26~28)}。なお、LINGO1、LINGO2遺伝子の多型性はParkinson病の発症年齢とも関連するといわれている。

病理学的な所見については、これまであまり検討されてきていなかったが、近年Louisらが本態性振戦患者の剖検脳において、ブルキンエ細胞の減少もしくはLewy小体の存在について検討している^{29,30,31)}。本態性振戦患者の33人の脳組織のうち、8人でLewy小体が、脳幹、主に青斑核に存在した。33人中、25人ではLewy小体はなく小脳に変化がみられ、ブルキンエ細胞の数の減少もしくはブルキンエ細胞のTorpedo形成(ブルキンエ細胞の軸索の腫大)がみられた。異所性のブルキンエ細胞や樹状突起腫大がみられる例もあった²⁹⁾。同年代の剖検脳と比べても、ブルキンエ細胞の数は本態性振戦患者の脳では優位に減少していた³¹⁾。ブルキンエ細胞のTorpedo形成は、本態性振戦では、Parkinson病とAlzheimer病の患者脳と比較したところ、同等に増加していた。また、本態性振戦患者では、Torpedo形成の量はAlzheimer変化とは相関しなかった³²⁾。これらの病理学的変化は、均一な変化ではなく特異性のある所見ではないが、神経変性変化として捉えられ、小脳脳幹の変化は振戦の発症原因になりうると思われる。上述の議論に基づき、Louis³⁰⁾は、本態性振戦はなんらかの遺伝的要因を背景にもつ神経変性疾患の一つとして考えている。

3. 病態機序

本態性振戦の病態機序は未だ不明であるが、中枢性の振戦の一つであると考えられている。古くから、本態性振戦の動物モデルとしてharmalineを投与した動物が使われている³³⁾。Harmalineにより、4~12Hzの動作時の振戦が誘発され、本態性振戦の治療に用いられる薬剤で減弱する。Harmalineは、下オリーブ核のニューロン活

動の同期発火を引き起こす作用があり、これが振戦の発生原因であると推測されている³⁴⁾。Harmalineにより誘発される、下オリブ核ニューロンの群発火はT型カルシウムチャンネルアルファ1サブユニット Cav 3.1を媒介して生じる³⁵⁾。下オリブ核のニューロン間の振動の同期は、gap junctionを介して行われており³⁶⁾、このgap junctionを介したニューロン間ネットワークの振動同期にはconnexin36³⁷⁾が重要な役目をはたす。

これらのことから、ヒトの本態性振戦でも、小脳一下オリブ核系の機能異常が振戦の発生に関与しているのではないかと推察されている。しかし、本態性振戦患者の剖検では、下オリブ核には明らかな病理学的異常は検出されない³⁸⁾。PETなど機能画像を用いて本態性振戦における小脳一下オリブ核の血流変化の分析でも一定の見解は得られておらず、下オリブ核の機能が本態性振戦発症に寄与するかはまだ不明である。

また、その他の画像検査では、小脳系の異常の存在が本態性振戦では示唆されている。3T MRIを用いたvoxel-based morphometry (VBM)の解析では、本態性振戦では中脳、後頭葉、右前頭葉の白質および、両側小脳灰白質の容積減少がみられる³⁹⁾。拡散テンソル画像法による解析では、本態性振戦の小脳歯状核のfractional anisotropy (FA)値の低下と、上小脳脚のFA値低下と平均拡散性(mean diffusivity: MD)上昇がみられることから、本態性振戦患者では小脳歯状核および上小脳脚の微細構造変化があり、小脳の神経変性変化が存在すると示唆される⁴⁰⁾。

一方線条体のドーパミントランスポーター SPECTでは、本態性振戦はParkinson病のようなパターンの取り込みの低下はみられず、黒質一線条体ドーパミン系異常が関与する証拠は得られていない⁴¹⁾。また、11C-Flumazenilを用いたGABAA受容体のベンゾジアゼピン結合部位の機能を測定するPETでは、本態性振戦において小脳、視床腹外側、前運動野でGABA系機能の減弱が示唆されている⁴²⁾。これは小脳一視床系の過活動が起きている可能性を示唆し、本態性振戦の発生機序にGABA系機能の障害が関与している可能性が示唆される。

電気生理学的手法による検討では、古くから表面筋電図による解析が行われている。一般的に言うと振戦の発症機序には、重力および心臓の鼓動の機械的な振動と四肢の弾性の関係によって生じる機械的な機序によるもの、末梢からの感覚入力による反射性機序によるもの、中枢神経内に振戦のリズムを形成する機序が存在してそれを起源として発生しているものが考えられる。本態性振戦では振戦のリズムと同期した筋活動が認められるため、単なる機械的な振動ではない。末梢神経からの反射の場合には、荷重などによる末梢神経の入力の変化により振戦のリズムが変化するとされているが、本態性振戦では手指への荷重による振戦リズムの変化はなく、本態性振戦の発生源は中枢性のものであろうと考えられている⁴³⁾。振戦では、周波数により関係する神経回路が推察されるが、本態性振戦の周波数は、若年者ほど速めの振戦を示す傾向があるが、およそ4~12Hzであり、振戦の中で中程度の速さである。小脳性といわれる振戦よりも早いものであり、むしろ正常者で疲労や精神的興奮で生じる生理的振戦や末梢神経障害時に生じる末梢性振戦に近い周波数である。

振戦の周期が、外乱によりリセットがかかるかを検討することにより、振戦の起源を推察する方法がある。この方法を本態性振戦に応用すると、磁気刺激による本態性振戦の振戦周期のリセットは、

対側運動野に磁気刺激を与えたときには生じるが、小脳部に刺激した場合には生じなかった。小脳皮質自体よりも、小脳入力系のループにより振戦が誘発されているのではないかと推察されている⁴⁴⁾。また運動野内のGABA系抑制機構を検査するとされる。磁気二発刺激法による短潜時抑制は本態性振戦では正常であり、大脳皮質自体には興奮調整機能の異常はないと推察される⁴⁵⁾。小脳磁気刺激を運動野磁気刺激に先行してあたえると、運動野刺激により誘発される運動誘発電位の振幅が小さくなり、小脳一視床一運動野系を介した小脳の運動野への抑制効果を反映したものとされているが⁴⁶⁾、この抑制効果が本態性振戦では減弱し、視床Vim核に治療のために挿入した深部脳電極(Deep brain stimulation: DBS)の刺激を行うとこの抑制効果が正常に近づくと報告されている⁴⁷⁾。これらより、ヒトの本態性振戦の発生にも小脳系が関与している可能性が提唱されている。

一方、姿勢時振戦のみの本態性振戦と企図振戦の要素のみみられる本態性振戦患者を群分けして事象関連電位(Bereitschaftspotential: BP)を解析したところ、中心部の後期成分の振幅が企図振戦の要素のみみられる本態性振戦患者でのみ減少しており、本態性振戦の症状により違いがみられた⁴⁸⁾。眼球運動の解析でも、企図振戦の要素のみみられる本態性振戦では、円滑追跡眼球運動(smooth pursuit)の開始の遅さがあり前庭眼球反射(vestibulo-ocular reflex: VOR)の抑制が障害され小脳系障害が示唆される⁴⁹⁾。そしてこの、眼球運動障害の程度と企図振戦の程度とは相関するとされる。このように、企図振戦の要素のみみられる本態性振戦では小脳系の障害が加わっているが、姿勢時振戦のみの本態性振戦とは病態生理が異なる可能性もありうる。

また、中枢性の要因の関与だけでなく、慣性荷重をあたえると振戦の振幅が変化することから、末梢性の要因も本態性振戦には関与しているだろうという報告⁵⁰⁾や、上腕筋の腱への電気刺激による抑制性の反射が本態性振戦では減弱していて感覚入力による反射ループの障害も示唆されている⁵¹⁾。

以上の通り、本態性振戦の病態機序に関しては、様々な部位が責任部位と提案されているが、未だ結論が出ているとは言えない。ただし近年は、本態性振戦は小脳一下オリブ核系の異常を主体とした神経変性疾患であると捉えられるようになってきている。

文 献

- 1) Geraghty JJ, Jankovic J, Zetuský WJ: Association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 17: 329-333, 1985
- 2) Dogu O, Sevim S, Camdeviren H et al: Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 61: 1804-1806, 2003
- 3) Moghal S, Rajput AH, D'Arcy C, Rajput R: Prevalence of movement disorders in elderly community residents. *Neuroepidemiology* 13: 175-178, 1994
- 4) Louis ED, Marder K, Cote L et al: Prevalence of a history of shaking in persons 65 years of age and older: diagnostic and functional correlates. *Mov Disord* 11: 63-69, 1996
- 5) Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM et al: Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 18: 389-394, 2003
- 6) Brin MF, Koller W: Epidemiology and genetics of essential

- tremor. *Mov Disord* 13 (Suppl) : 355-363, 1998
- 7) Findley LJ : Epidemiology and genetics of essential tremor. *Neurology* 54 (Suppl 4) : S8-S13, 2000
 - 8) Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE et al : Essential tremor in twins : an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 57 : 1389-1391, 2001
 - 9) Cleeves L, Findley LJ, Koller W : Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 24 : 23-26, 1988
 - 10) Hedera P, Fang JY, Phibbs F et al : Positive family history of essential tremor influences the motor phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord* 24 : 2285-2288, 2009
 - 11) Larsson T, Sjogren T : Essential tremor : a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Scand* 36 (Suppl) : 144-176, 1960
 - 12) Marttila RJ, Rautakorpi I, Rinne UK : The relation of essential tremor to Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47 : 734-735, 1984
 - 13) Rajput AH, Offord KP, Beard CM et al : Essential tremor in Rochester, Minnesota : a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47 : 466-470, 1984
 - 14) Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F : Neurological Disorders in Central Spain Study Group Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor : a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 : 423-425 2009
 - 15) Spanaki C, Plaitakis A : Essential tremor in Parkinson's disease kindreds from a population of similar genetic background. *Mov Disord* 24 : 1662-1668, 2009
 - 16) Shahed J, Jankovic J : Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 13 : 67-76, 2007
 - 17) Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE et al : Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 : 1607-1614, 2007
 - 18) Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F : Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology* 66 : 1500-1505, 2006
 - 19) Koller WC, Busenbark K, Miner K : The relationship of essential tremor to other movement disorders : report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol* 35 : 717-723, 1994
 - 20) Lee JH, Shin JH, Park KP et al : Phenotypic variability in Kennedy's disease : implication of the early diagnostic features. *Acta Neurol Scand* 112 : 57-63, 2005
 - 21) Louis ED, Benito-León J, Ottman R et al : Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group Neurology. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 69 : 1982-1989, 2007
 - 22) Lorenz D, Frederiksen H, Moises H et al : High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 62 : 208-211, 2004
 - 23) Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE et al : Essential tremor in twins : an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 57 : 1389-1391, 2001
 - 24) Lucotte G, Lagarde JP, Funalot B et al : Linkage with the Ser-9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet* 69 : 437-440, 2006
 - 25) Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J et al : A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology* 64 : 417-421, 2005
 - 26) Thier S, Lorenz D, Nothnagel M et al : LINGO1 polymorphisms are associated with essential tremor in Europeans. *Mov Disord* 25 : 709-715, 2010
 - 27) Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA et al : LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 11 : 401-408, 2010
 - 28) Clark LN, Park N, Kisselev S et al : Replication of the LINGO1 gene association with essential tremor in a North American population. *Eur J Hum Genet* 18 : 838-843, 2010
 - 29) Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP et al : Neuropathological changes in essential tremor : 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 130 : 3297-3307, 2007
 - 30) Louis ED : Essential tremor : evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol* 9 : 613-622, 2010
 - 31) Axelrad JE, Louis ED, Honig LS et al : Reduced Purkinje cell number in essential tremor : a postmortem study. *Arch Neurol* 65 : 101-107, 2008
 - 32) Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP et al : Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord* 24 : 1600-1605, 2009
 - 33) Wilms H, Sievers J, Deuschl G : Animal models of tremor. *Mov Disord* 14 : 557-571, 1999
 - 34) Llinas R, Yarom Y : Oscillatory properties of guinea-pig inferior olivary neurones and their pharmacological modulation: an in vitro study. *J Physiol* 376 : 163-182, 1986
 - 35) Park YG, Park HY, Lee CJ et al : Ca²⁺ (V) 3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 10731-10736, 2010
 - 36) Leznik E, Llinás R : Role of gap junctions in synchronized neuronal oscillations in the inferior olive. *J Neurophysiol* 94 : 2447-2456, 2005
 - 37) Placantonakis DG, Bukovsky AA, Aicher SA et al : Continuous electrical oscillations emerge from a coupled network : a study of the inferior olive using lentiviral knockdown of connexin36. *J Neurosci* 26 : 5008-5016, 2006
 - 38) Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L et al : Clinicopathologic observations in essential tremor : report of six cases. *Neurology* 41 : 1422-1424, 1991
 - 39) Benito-León J, Alvarez-Linera J, Hernández-Tamames JA et al : Brain structural changes in essential tremor : voxel-based morphometry at 3-Tesla. *J Neurol Sci* 287 : 138-142, 2009
 - 40) Nicoletti G, Manners D, Novellino F et al : Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology* 74 : 988-994, 2010
 - 41) Isaias IU, Marotta G, Hirano S et al : Imaging essential tremor. *Mov Disord* 25 : 679-686, 2010
 - 42) Boecker H, Weindl A, Brooks DJ et al : GABAergic Dysfunction in Essential Tremor : An 11C-Flumazenil PET Study. *J Nucl Med* 51 : 1030-1035, 2010
 - 43) Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M et al : The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 24 : 716-735, 2001

- 44) Pinto AD, Lang AE, Chen R : The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 60 : 1985-1987, 2003
- 45) Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y et al : 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
- 46) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y et al : Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 37 : 703-713, 1995
- 47) Molnar GF, Sailer A, Gunraj CA et al : Changes in cortical excitability with thalamic deep brain stimulation. *Neurology* 64 : 1913-1919, 2005
- 48) Lu MK, Jung P, Bliem B et al : The Bereitschaftspotential in essential tremor. *Clin Neurophysiol* 121 : 622-630 : 2010
- 49) Helmchen C, Hagenow A, Miesner J et al : Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 126 : 1319-1332, 2003
- 50) Héroux ME, Pari G, Norman KE : The effect of inertial loading on wrist postural tremor in essential tremor. *Clin Neurophysiol* 120 : 1020-1029, 2009
- 51) Burne JA, Blanche T, Morris JG : Loss of reflex inhibition following muscle tendon stimulation in essential tremor. *Muscle Nerve* 25 : 58-64, 2002

II 診断と鑑別

はじめに

振戦は、身体部分が不随意にリズムカルに振動する不随意運動であると定義される。振戦の振幅の大小は振戦の定義とは無関係である。

振戦を診断する際、まず出現する状況について正確に記載することが重要である。ここでは、Deuschlらがまとめた“Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor”¹⁾およびTremor Investigation Group (TRIG)のcriteria²⁾の振戦の記載にしたがって振戦の分類、本態性振戦診断のための診断基準・除外基準について順次述べることにする。

1. 振戦の分類

Deuschlらの記載¹⁾にしたがうと、振戦は静止時 (resting tremor)、動作時 (action tremor)、混合性に大別され、動作時振戦はさらに、姿勢保持時 (postural tremor)、運動時 (kinetic tremor)、等尺性運動時 (isometric tremor) に区別されている (Table 1)。

静止時振戦はParkinson病で特徴的とされる振戦であり、筋の随意収縮のない安静な状態にある肢で観察される。振戦周期は4~6Hzの規則的な振戦で、振戦の見られる肢の随意動作で抑制される¹⁾。

動作時振戦は肢の姿勢保持時、運動時、等尺運動時に分けて観察されるが、運動時の振戦はさらに運動の内容によって、単純運動時 (simple kinetic tremor)、企図時 (intension tremor)、タスク特異的振戦 (task specific tremor) に分けられている。

姿勢時振戦は、前腕を前方に挙上するなど随意的に肢の姿勢を保ったときにその肢に観察される振戦で、手・前腕に出現することが多い。振戦周期は4~12Hzで、随意動作で増強される。生理的振

戦が何らかの理由で増強した場合や本態性振戦に多い。

運動時振戦のうち単純運動時振戦は、肢の姿勢保持につづく動作中、持続的に観察される振戦で、振戦周期は3~10Hzで、目標を目指した動作でも振戦の振幅に変化はない。このタイプの振戦も本態性振戦でみとめられる。

企図振戦は目標を目指した (goal-directed) 動作で、目標に近づくほど振戦が増大するもので、振戦周期は5Hz以下が多い。小脳病変で生じる場合が多い。

等尺性運動時振戦は一定の抵抗に対抗して筋を等尺性収縮させた際に出現する振戦で、生理的振戦や重いものを持ち上げたまま維持するときなどにみとめられる。

2. 本態性振戦の一般的経過やアルコールの効果

すでに述べたように、本態性振戦は姿勢時振戦が基本で、単純動作時にもみとめられる。手首を進展・屈曲させる様な手、前腕のふるえが最も多い。振戦周期は4~12Hzの範囲にある。一側性に発症することがあるが、経過とともに両側性となる。振戦に軽微な左右差はあっても一般的には対称的である³⁾。振戦はゆるやかに進行し、他の身体部位にも出現することがある。ふるえの振幅も次第に大きくなる。ほかの振戦と同様、精神的なストレス、いらつき、性的興奮、中枢神経興奮剤、疲労、感情の高まりでふるえが増強される。また食事の動作やコップを持つ動作などでふるえが強くなる。しばしば、書字や摂食動作、衣服を着るなどの障害の原因となる。

アルコール飲用は本態性振戦の患者の50~90%で振戦を軽減させる³⁾。アルコール飲用によって振戦は45~60分間軽減される⁴⁾が、その効果が消失したあとはむしろ一過性に飲用前よりも増強される場合がある。振戦を軽減するために必要なアルコールの量には個人差がある。

Table 1 振戦の分類・特徴・原因

振戦の分類	振戦の特徴	疾患
A. 静止時	重力に逆らわない安静な (筋の随意収縮のない) 状態の体の部分で観察されやすい 3~6Hz, 振幅大きい 随意的な動作で軽減される	パーキンソン病; 薬剤性パーキンソニズム (抗精神病薬, メトクロプラミド, ほか)
B. 動作時		
姿勢時	重力に逆らって随意的に肢の姿勢を保った状態で観察される 4~12Hz, 振幅小さい 随意動作で増強される	生理的振戦; 生理的振戦の増強されたもの (ストレス, 内分泌異常, 代謝異常, 中毒); 薬剤性; アルコール離脱; 本態性振戦
運動時		
単純動作時	肢の姿勢保持とそれに続く動作中, 持続的に観察される 3~10Hz 目標に向かう動作で変化しない	本態性振戦 (姿勢時と連続して出現)
企図動作時	動作が目標に近づくほど振戦が増大する <5Hz	小脳病変 (血管障害, 多発性硬化症, 腫瘍); 薬剤性 (リチウム, アルコール)
タスク特異的	特定の活動 (作業) のときだけに振戦が発現する 4~10Hz	書字振戦 (ジストニア); 楽器演奏家の振戦
等尺性運動時	一定の抵抗に対抗して随意的に筋を等尺性収縮させたときに発現する	生理的振戦; 重いものを持ち続けるとき; 他のタイプの振戦に伴う
C. 混合性	さまざま	重度の本態性振戦; 非典型的パーキンソニズム; ジストニア振戦; 赤核 (Holmes) 振戦

(Deuschl G et al : Movement Disord 13 (suppl 3) : 2-23, 1998 より)

Table 2 本態性振戦の診断基準
(機能障害の程度や病態生理, 遺伝性とは無関係な症候学的な基準)

診断的分類	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Definite essential tremor	(1) 振戦: 両側性の手と前腕の姿勢時または運動時振戦で, 肉眼的に観察でき持続的 (上肢振戦に加えて身体他の部位にも振戦がみられることがある。振戦に左右差があるときとないときがある。振戦は持続的であるが, 振幅は変動する。日常生活の障害になることがある。) (2) 罹病期間: 5年より長期間	(1) 振戦と手首固化徴候を除いた, 年齢不相応な他の神経学的徴候がある。(2) 生理的振戦を増強させる原因がある。(3) 振戦を生じさせる薬剤に暴露された既往, または薬剤の中止状態がある。(4) 振戦の発症3ヵ月以内に神経系に直接ないし間接の外傷歴がある。(5) 心因性を示唆する既往や原因がある。(6) 突然発症, または階段状の症状悪化がある。
Probable essential tremor	(1) Definite essential tremorと同様 (手以外の身体の部位に振戦に限局している場合がある。頭や下肢の姿勢時振戦を含む。) (2) 罹病期間: 3年より長期間	(1) Definite essential tremorと同じ。(2) 一次性の起立性振戦のみ (両下肢に起立時に両側同期性の高頻度 [14~18Hz] 振戦)。(3) 声の振戦のみ (臨床的に声の振戦を喉頭のジストニアや発声にかかわる器官のジストニアと区別するのが困難なため)。(4) 肢位特異的またはタスク特異的振戦のみ (職業振戦や一次性子書振戦を含む)。(5) 舌または下顎のみの振戦。
Possible essential tremor (type I)	(1) Definiteまたは probable essential tremorの基準を満たすが, パーキンソニズムやジストニア, ミオクロヌス, ニューロパシー, むずむず足症候群など, 明らかな神経学的異常を合併している場合 (2) Definiteまたは probable essential tremorの基準を満たすが, 他の神経疾患の診断を下すには不十分, 不確実な神経学的徴候がある場合 (顔の表情の乏しさ, 歩行時の腕の振りの低下, 動作緩慢など)。	
Possible essential tremor (type II)	(1) 本態性振戦との関連が明らかでない振戦のみを呈する場合 (2) 肢位特異的またはタスク特異的な振戦: 職業性振戦やタスク特異的振戦, 一次性起立性振戦, 声の振戦のみ, 下肢の姿勢時振戦のみ, 一側性の手の姿勢時振戦, を含む。	Definite essential tremorの除外基準 (2)~(4) と同じ。

(Deuschl G et al : Move Disord 13 (suppl 3) :2-23, 1998より改変)

Kollerらの本態性振戦患者678例を対象にした調査研究では, 手の振戦が90%, 頭部の頸を縦に振る (Yes-yes tremor), あるいは横に振る (No-no tremor) の患者が50%, 声にふるえのある患者が30%, 下肢や下顎にふるえのある患者が15%, ほかのParkinson徴候を伴わず静止時振戦のみを認める患者が5%であった⁹⁾。ただし, Kollerらの本態性振戦の診断は後述するDeuschlらの診断基準に照らして possible essential tremorのtype 2を含めた診断となっている。

3. 本態性振戦の診断基準

Deuschlらの診断基準¹⁾ではTable 2のように, definite essential tremor, probable essential tremor, possible essential tremor (type Iおよびtype II)に分けて, それぞれ包括基準, 除外基準をあげている。

Definite essential tremor (本態性診断確実例)の除外基準では, 振戦と手首固化徴候を除いたなんらかの神経学的徴候がある場合は除外されることや, 心因性, 薬剤性, 外傷性, 内分泌異常など二次性の振戦を除外する項目が並べられている。またProbable essential tremor (本態性診断の可能性大の例)の定義では, 起立性振戦のみの場合や声の振戦のみの場合, 肢位特異的振戦や, タスク特異的振戦は本態性振戦から除外されている。

Possible essential tremor (本態性振戦疑い例)では, definite essential tremorの包括基準を満たし, 3年を越える罹病期間はあるものの, パーキンソニズム, ジストニア, ミオクロヌスの様な明らかな神経疾患の症状を伴っていたり, 他の疾患の診断には不十分・不確実にしても他の疾患の症候を部分的に伴っている場合をtype I, 職業性振戦, タスク特異的振戦や振戦が一側手だけの場合や下肢に限局している場合, 一次性起立性振戦や声のみの振戦をtype IIに含むよう定義している。

4. 本態性振戦と他の姿勢時・単純運動時振戦の鑑別

甲状腺機能亢進症, 高アドレナリン状態, 中毒性または薬剤誘発性の振戦では生理的振戦が増強されて出現する。治療ないし原因が除去されれば振戦は消失する。

中毒性または薬剤誘発性振戦は, 生理的振戦の増強されたものが多く, 姿勢時振戦と単純運動時振戦が入り混じったタイプが多いが, 薬剤の種類や中毒の程度によっては, 静止時振戦や企図性振戦が生じることもある。振戦の出現する身体部位は全身性であることが多い。抗精神病薬で生じたパーキンソニズムではドパミン神経伝達障害によって生じ, 症状的にParkinson病に似ていて区別しにくいことがある。Table 3に姿勢時振戦または動作時振戦を引き起こすこ