

**Table 3** 姿勢時振戦または動作時振戦を誘発する薬剤

薬剤の分類	姿勢時または動作時振戦を生じる薬剤
抗不整脈薬	Amiodarone, mexiletine, procainamide
抗生剤, 抗ウイルス薬, 抗真菌薬	—
抗うつ薬, Mood stabilizer	Amitriptyline, lithium, ifosfamide
抗てんかん薬	Valproic acid
気管支拡張薬	Salbutamol, salmeterol
化学療法剤	Tamoxifen, cytarabine, ifosfamide
薬剤の誤用	Cocaine, ethanol, MDMA, nicotine
胃腸薬	Metoclopramide, cimetidine
ホルモン剤	Thyroxine, calcitonin, medroxyprogesterone
免疫抑制剤	Tacrolimus, ciclosporine, interferon- $\alpha$
Methylxanthine	Theophylline, caffeine
抗精神病薬, ドパミン枯渇薬	Haloperidol, thioridazine, cinnarizine, reserpine, tetrabenazine

とがある薬剤を示す<sup>6)</sup>。

Parkinson病の振戦は静止時に出現し、運動によって抑制されるのが特徴であるが、Parkinson病でも上肢を前方に挙上し姿勢を保つときに、振戦が出現することがある。静止時にみとめられた振戦は当該肢の随意運動開始によって抑制されるが、当該肢の運動を静止し姿勢を保持させていると平均6秒以上(0~47秒)の潜時を経て再び振戦が出現することがある。このような振戦をRe-emergent tremorと呼び、Parkinson病振戦の1型と考えられている。ちなみに、本態性振戦の場合には、姿勢を保持したあと振戦が出現するまでの潜時がParkinson病より短い場合が多い(0~1.29秒、平均0.06秒)。さらに、Parkinson病では、経過が長ければ振戦以外の徴候が出現するはずで、発症後3年以上経過していればおのずから本態性振戦との区別はつく。また左右差のある振戦や固縮、無動の存在の有無も本態性振戦との鑑別点となる。

頭部の振戦に関してはジストニアや頸部の姿勢異常(dystonic tremor)の有無に留意すること、発症の仕方(突然発症であれば脳血管障害や多発性硬化症、心因性機序、など)、歩行異常や他の神経徴候の有無(Parkinson病、小脳性歩行障害、多発性硬化症、脳血管障害、など)、なんらかの薬剤使用、等について鑑別を進める。

本態性振戦と鑑別すべき振戦の原因と振戦の特徴や出現部位、本態性振戦との相違点について、Table 4にまとめて示す<sup>7)</sup>。

**Table 4** 本態性振戦の鑑別

疾患・振戦の原因	振戦のタイプと分布	本態性振戦とは異なる所見
甲状腺中毒症、高アドレナリン状態	生理的振戦の増強	振戦のある肢に重りを負荷すると振戦周期が1Hz以上低くなる。疾患治療や原因除去で振戦は消失。
中毒性、薬剤誘発性振戦	生理的振戦の増強の場合：通常、姿勢時と運動時振戦の混じったものが多いが、薬剤の種類や中毒の程度によって、静止時振戦や企図性振戦の場合もある。 皮質性振戦の場合もある。	同上。 姿勢時振戦や運動時振戦は全身性のことがある。抗精神病薬で生じる静止時振戦はParkinson病の振戦と区別が難しいことがある。 Asterixisやミオクローヌスを伴う不規則なリズムで身体全体に生じることが多い。
皮質性振戦または律動的皮質性ミオクローヌス	不規則高振幅(~7から14Hz)、姿勢時と運動時	皮質性ミオクローヌス、Giant SEPの出現、C-reflexの増大
局所性、全身性、タスク特異的ジストニア	罹患部位およびほとんどジストニアのない他の身体部位	ジストニア
パーキンソン病	静止時および動作時振戦；時として動作時振戦のみのこともある	無動、固縮、小刻み・突進歩行、小声、仮面様顔貌、静止時振戦など他のパーキンソニズム
小脳核出力経路(上小脳脚および小脳核)	上下肢の企図振戦、姿勢時振戦はほとんどない	病変が視床腹外側核近傍にある場合をのぞいて、他の小脳性運動失調
赤核振戦、中脳振戦またはHolmes振戦	静止時振戦と企図振戦の混在。赤核近傍の病変で黒質線条体路と上小脳脚が障害されて生じる	常に脳幹や小脳障害による症状を伴う。頭部外傷や脳血管障害が多い。通常一側性で振戦周期は2~5Hz
起立性振戦	起立時に生じる体幹と下肢の姿勢時振戦；上肢にも振戦が生じることがある。歩行時にはふるえや不安定性が緩和・消失する	振戦が高頻度[14~18Hz]。同側・対側の筋収縮が同期性
ニューロパシー	四肢の姿勢時および運動時振戦、振戦とニューロパシーの程度とは相関しない	末梢神経障害による他の徴候がある。下肢にも症状がでる。頭部や声はふるえない。

## まとめ

振戦と手首固化徴候（歯車様の抵抗＝振戦のためと考えられている）をのぞいて神経学的異常を伴わない両側性の手および前腕の振戦、あるいはジストニアや頸の異常姿勢を伴わない頭部の振戦が本態性振戦の最も核になる症状である。また、罹病期間が長いこと（3年を越える）、家族歴があること、アルコールの飲用で振戦が軽減されることも重要な特徴である。これらを念頭において本態性振戦の診断を進めることが肝要である。

## 文 献

- 1) Deuschl G, Bain P, Brin M : Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 13 Suppl 3 : 2-23, 1998
- 2) Findley LJ : Classification of tremors. *J Clin Neurophysiol* 13 (2) : 122-132, 1996
- 3) Zesiewicz TA, Hauser RA : Phenomenology and treatment of tremor disorders. *Neurol Clin* 19 : 651-680, vii, 2001
- 4) Growdon JH, Shahani BT, Young RR : The effect of alcohol on essential tremor. *Neurology* 25 : 259-262, 1975
- 5) 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
- 6) Morgan JC, Sethi KD : Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 4 : 866-876, 2005
- 7) Pahwa R, Lyons KE : Essential tremor : differential diagnosis and current therapy. *Am J Med* 115 : 134-142, 2003

### III 治療・総論

#### はじめに

振戦は、日常生活の中で、ストレスなどで誘発される軽微なものから、食事や着衣などの日常生活動作が困難になるものまで様々である。振戦は上肢に最も多くみられ（～95%）、次いで頭部（～34%）、顔面（～5%）、声帯（～12%）、体幹（～5%）および下肢（～20%）<sup>1)</sup>である。病初期には、軽微な振戦であっても、年齢とともに、振戦は悪化し、書字困難や食事、着衣などの際の巧緻運動障害を生じるようになる。高齢者では振戦の発症率が高く、不随意運動症として最も多いものの一つである<sup>2)</sup>。本態性振戦の治療では、根治的治療法はなく、進行すると日常生活機能障害を呈することもある。特に、高齢での発症では、症状の進行速度が速く、日常生活動作などへの影響が大きいことが報告されている<sup>3)</sup>。

そのため、薬物療法、ボツリヌス毒素治療や手術療法などの非薬物療法の選択は重要であり、アメリカ神経学会では2005年に治療指針が作成されている<sup>4)</sup>。本態性振戦の治療には、振戦の程度、部位、患者の年齢などを考慮して治療法を判断する必要がある。

#### 1. 治療の開始時期

治療の開始時期は、振戦による日常生活動作への影響や社会生活への影響を考慮し判断する。頭部振戦や上肢振戦が会議やスピーチなどの機会に悪化し社会的影響がある場合などは治療対象になる。治療の開始には、本人の希望を考慮しながら判断する。治療の開始の基準として、振戦の程度が最初に考慮される。箸の使用や着衣動作などの巧緻運動を含む日常生活動作の障害の程度、美容師や理髪師などの場合には軽微であっても仕事への影響がある場合である。音声振戦や頭部振戦では、軽微であっても羞恥心を生じ社会生活や仕事への影響を生じることが多い。振戦が軽微で、日常的には振戦が見られず、緊張した場合などのみ出現し、activities of daily living (ADL) への影響を与えない場合には、リラクゼーションや適切なアルコール飲用の日常生活指導を行う。アルコールにより振戦が軽くなることが多いが、日常生活や仕事の上では治療法として不適切なことが多い。非薬物療法の段階で、日常生活指導などについて二重盲検などのコントロール研究報告はなく、また十分な経験的な報告もない。ストレスを避けることや書字などでは筆記用具を工夫することが考えられる。

#### 2. 治療法の選択

治療法には、主に薬物療法、ボツリヌス療法および手術療法がある。

上肢振戦、頭部振戦や音声振戦などの振戦の部位により、薬物療法や手術療法の治療効果が異なることが多い。上肢振戦は、通常もっとも多くみられるものであるが、食事や着衣などの日常生活動作への障害を呈する場合に治療の対象となる。頭部や他の部位の振戦は、まず上肢振戦への治療に伴って効果を判定する。しかしながら、頭部振戦や音声振戦は、通常の治療では効果が不十分なことが多い。治療法の選択は別に考える必要がある。また、治療法の選択には患者の年齢を考慮する必要がある。高齢発症では疾患の進行速度も速く機能的な予後は必ずしも良くないことが報告されている<sup>2)</sup>。通常用いられる交感神経遮断薬や抗てんかん薬は、高齢者では心不全などの合併症のため薬物療法の禁忌も多く治療が困難な場合も多い。高齢者では、認知症の合併や長期効果などから手術適応を考える必要がある。手術療法では、手術に伴う脳出血などの合併症、植

え込み電池などの器具挿入の管理や故障を考慮する必要があり、高齢者では、日常生活動作への障害の程度や社会的必要性などをもとに、安全な治療法を選択する必要がある。

#### 3. 治療のアルゴリズム

本態性振戦には根治的治療法がなく、対症療法が中心となる。まず、基本的には、振戦の程度、頻度から日常生活や社会生活への支障の程度より治療の方針を決める。振戦の評価と日常生活動作への障害の指標は、電気生理学的には加速度計による振戦の定量、臨床研究としてはFahn SとTolosaによる振戦評価スコア<sup>5)</sup>が用いられているが、一般日常臨床では、書字や渦巻きなどの筆記検査、日常生活動作や仕事、社会生活への影響を中心に評価する。

一般的な治療のアルゴリズムでは、Pahwa Rら<sup>6)</sup>によるものがある。治療の開始は、まずストレス対策などの生活指導が考えられるが、十分な効果のある対処法がない場合、軽症の段階では必要時のみ薬物を服用する。精神的な緊張で悪化する場合には、抗不安薬を服用する。また、振戦軽減効果が証明されているpropranololあるいはprimidoneを服用する<sup>7)</sup>。症状が強くと、日常生活、労働や社会生活に常時障害がある場合に、薬物を定期的に服用する。第一選択薬は、 $\beta$ 交感神経遮断薬のpropranolol, arotinololと抗てんかん薬のprimidoneである。次に、重症度や治療効果により、薬物療法、ボツリヌス毒素療法、手術療法を検討する。治療方針を検討する場合、重症度など以外に、振戦の部位（上肢、頭部、声帯など）、社会的必要性、心不全などの合併症、認知症の有無などを考慮する必要がある。高齢者では、発症率が高く、症状の進行が速く機能的予後は必ずしも良くない<sup>8,9)</sup>。しかしながら、心機能障害など全身状態や認知症の合併などの場合が多く、薬物療法や手術療法などの適応について慎重な対応が必要である。

そのため、上記を含めて、振戦の部位、程度や高齢者への対応を含めたアルゴリズムを新たに作成した（Fig. 1）。振戦の部位は、上肢にもっとも多くみられ、巧緻運動障害などのため書字障害や食事などへの影響が大きいため、通常の治療アルゴリズムは上肢振戦を中心に考える。頭部振戦や音声振戦では、日常生活動作などへの影響よりも羞恥心などのため社会生活に影響が強くと、また通常の薬物療法は効果が少ないため、治療アルゴリズムは異なると考えられる。

#### 4. 本態性振戦の予後

本態性振戦は、従来、良性家族性振戦として理解されていたこともある。現在の薬物療法では、主に交感神経遮断剤のpropranololや抗てんかん薬のprimidoneが用いられているが、その治療効果は十分ではなく、完治しうる治療法は現状ではない。高齢者では振戦の発症率が高く、不随意運動症として最も多いもののひとつである<sup>2)</sup>。高齢での発症は、症状の進行速度が速くと、日常生活動作などへの影響が大きいことが報告されている<sup>1)</sup>。本態性振戦の機能的予後は、抑うつ、不安、年齢と重症度により決まり、特に上肢の振戦が予後への影響が大きい<sup>8,9)</sup>。高齢者では機能的予後は必ずしも良好ではない<sup>3)</sup>。

#### 5. 上肢などの四肢振戦への治療

振戦が軽微で、日常的には振戦が見られず、緊張した場合などのみ出現し、ADLへ影響を与えない場合には、日常生活指導を行う。非薬物療法の段階で、日常生活指導などについて二重盲検などの比較試験報告はなく、また十分な経験的な報告もない。ストレスを避けることや書字などでは筆記用具を工夫することが考えられる。人前でスピーチする場合や会議などの緊張した場面のみで上肢振戦な

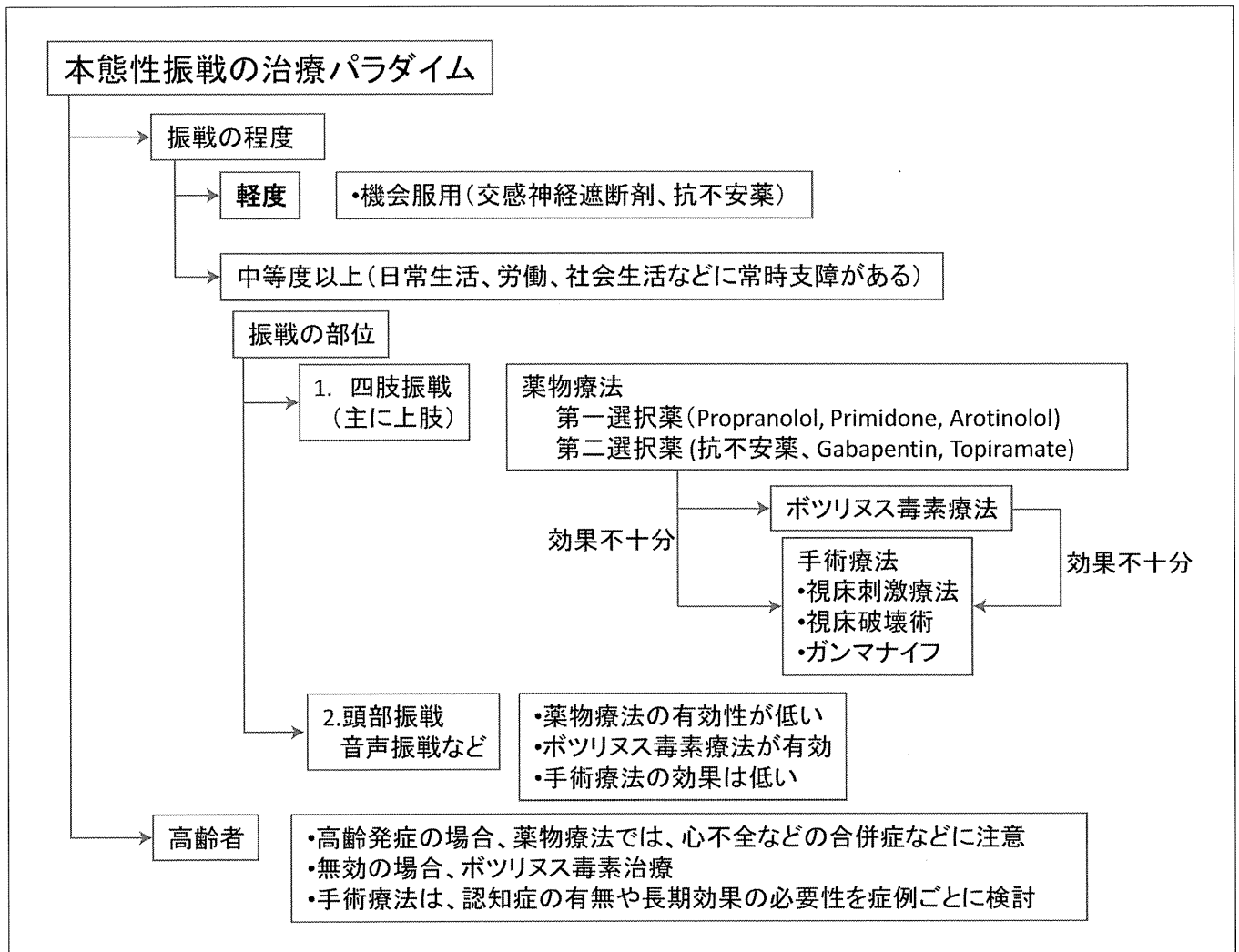


Fig. 1 本態性振戦の治療パラダイム

どが出現する場合には、そうした機会の前に、propranololや抗不安薬を服用するように指導する。

a. 薬物療法

日常生活などで食事、着衣などの巧緻運動障害、日常的な振戦のために羞恥心を生じ社会的、日常生活に支障がある場合、また理髪師や美容師などのように職業への障害がある場合には、薬物療法を開始する。第一選択薬としては、振戦が軽症から中等症の場合、有効性と安全性から選択され、交感神経遮断薬である propranolol、propranolol LA および抗てんかん薬の primidone が第一選択となる<sup>7,10,11</sup>。本邦では唯一保険適応がある arotinolol も第一選択薬<sup>12</sup>になる。Propranolol は、非選択的βアドレナリン受容体阻害薬で、propranolol 投与により、振戦の振幅が加速度計で約50%と減少することや臨床的には50%から70%の患者で臨床症状の改善が得られている<sup>7</sup>。副作用として、12%から66%の患者に、頭痛、疲労感、インポテンツや徐脈が見られた。うつ状態など精神作用も報告されている。Propranolol LA は、1日1回投与の propranolol 徐放製剤で、振戦への効果は、propranolol と同等である<sup>10</sup>。Primidone は、phenobarbital 系の抗けいれん薬である。体内で代謝され phenobarbital になるが、phenobarbital には抗振戦作用はなく、primi-

done 自体に抗振戦作用があると考えられている<sup>13</sup>。Primidone は、四肢振戦に有効で、propranolol と同等の有効性が得られており、両者の間に効果の差異はなかった<sup>14</sup>。Primidone は、12.5mg あるいは25mg 眠前投与より開始する。通常効果がなければ1日量250mg まで増やすことができる。副作用は、投与開始時に比較的多く見られ、吐き気、嘔吐、ふらつき、めまい感、認知機能障害の悪化などがあるため、少量から開始することが必要である。Propranolol と primidone のどちらの薬剤を最初に投与するべきかについては、Koller ら<sup>7</sup> は振戦への効果は同等であるが、投与初期の副作用は、propranolol で8%、primidone で32%に見られたが、一方長期での副作用は、propranolol で17%、primidone で0%と報告しており、短期の副作用は primidone に多く、長期の副作用は propranolol に多いため、その点を考慮して選択する。Propranolol、propranolol LA および primidone などの第一選択薬の振戦への効果が不十分な場合、propranolol と primidone の併用療法がより効果的と考えられるが、報告数は十分でない。Arotinolol は本邦で開発された交感神経遮断剤で有意な振戦への効果を示し、本邦では唯一保険適応を取得している薬剤である。Propranolol とのクロスオーバー試験で、同等以上の効果が報告されている<sup>12</sup>。本邦では、保険適応

を考慮して、arotinololも第一選択薬と考えられる。

第二選択薬は、第一選択薬の振戦への効果が不十分な場合や副作用の強い場合、高齢者などで心不全や認知機能障害など合併症などにより使用できない場合である。主には、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗てんかん薬や抗精神病薬などが用いられている。

ベンゾジアゼピン (benzodiazepines) 系薬剤では、clonazepam, lorazepam, alprazolamなどが用いられるが、不安などにより症状が増悪する場合には有用である。Alprazolamは振戦に有効であることが報告されているが<sup>15)</sup>、clonazepamは、眠気などの副作用が強いため服用には注意を要する<sup>16)</sup>。Primidone以外の抗てんかん薬では、gabapentinとtopiramateが用いられている。Topiramateは、Naチャンネル阻害とGABA作動性を兼ねた抗てんかん薬であるが、上肢振戦が中等から高度の症例を対象にした二重盲検比較試験で、29%に日常生活動作などの機能的改善を認めた<sup>17)</sup>。副作用は、31.9%に見られ、知覚異常(5%)、吐き気(3%)、注意力低下(3%)などであった。また、topiramateは、中等症から高度の症例にも有効であった<sup>18)</sup>。GabapentinはGABA作動薬で77%の有効性が報告されており、propranololとの二重盲検試験では同等の有効性は認められた<sup>19)</sup>。American Academy of Neurology (AAN)によるgabapentinおよびtopiramateの推奨レベルはBである<sup>4)</sup>。

#### b. ボツリヌス毒素療法

四肢、発声、口蓋や頭部など局所に限局した振戦には、ボツリヌス毒素療法が適応になる。軽度から中等度の振戦には薬物療法が用いられるが、薬物療法が無効で日常生活動作に障害を呈する中等度から高度の障害を示す場合や、抗てんかん薬や交感神経遮断剤などの副作用により使用できない場合にもボツリヌス毒素療法が適応となる。プラセボとの二重盲検比較試験<sup>20)</sup>では、治療4週間後に中等度から高度の四肢振戦で、プラセボ群27%の有効性に対してボツリヌスA毒素治療群の75%で軽度から中等度の改善効果が得られた。副作用として筋脱力が報告されている。ボツリヌス毒素療法の治療指針は、2008年にAAN<sup>21)</sup>より出されており、薬物療法無効か、あるいは中等度から高度の上肢振戦には、ボツリヌスA毒素が推奨される(レベルB)。

#### c. 手術療法

手術療法は、振戦への治療の場合には、視床Vim核が標的になる。手術療法は、視床破壊術(thalamotomy)、視床刺激療法(thalamic stimulation)、およびガンマナイフによる破壊術があるが、出血、梗塞などの手術自体による合併症や挿入された電極の脱落や機器の故障などを考慮する必要がある。手術療法の適応となる症例は、薬物療法やボツリヌス毒素治療などの非侵襲的治療の効果が不十分で、振戦のために日常生活や社会生活の維持が困難な場合である。手術合併症などを考慮して、振戦などのため仕事や日常生活の遂行に支障を生じており、かつ長期の効果が期待される若年者が良い適応となる。高齢者の場合には、単に日常生活への影響だけではなく、手術合併症と手術で得られる効果を症例ごとに検討する必要がある。手術禁忌は、診断が不十分な症例や認知症などの高次機能障害を有する場合である。手術破壊術は、手術合併症が多いため片側手術のみが行われているが、安全性の高く両側手術可能な視床刺激療法が多く行われている。

##### (1) 視床破壊術

視床破壊術は、合併症の頻度が高いため片側のみ行い、一般的に両側視床破壊術は行われていない。一側の破壊術により、対側四肢

振戦の振戦減少効果が見られる。ほぼ完全に振戦が消失し長期効果が得られている。一方副作用は、半身不全麻痺、構音障害、認知機能や高次機能障害、脱力、意識障害、顔面神経麻痺の報告がある。片側視床破壊術による死亡率は、1%以下と考えられている。両側視床破壊術では、28%から88%に構音障害、発声障害、小声症が報告されている<sup>22,23)</sup>。意識混濁、記憶力障害、構音障害が多く報告されており、現在では両側視床破壊術は行われていない。

##### (2) 視床電極刺激術

視床電極刺激術は、近年数多く行われている。方法は、視床Vim核に刺激電極を挿入し、高頻度電気刺激により効果を得るものであるが、視床破壊術に比べて、合併症が少なく、両側視床刺激術も可能である。また、刺入電極に4カ所の刺激電極があり、調節が可能なおも破壊術に対して有利な点と考えられる。一方、体内に設置された電池や電極などの管理、故障の危険性や費用が高いことが問題である。治療成績では、視床刺激療法が安全で有効性が高いことが報告されている<sup>24,25)</sup>。視床刺激療法では60%から90%に効果があるが、術後早期には電極の位置が不適切で効果が得られないことがある。また、当初は十分な振戦の減弱効果が得られていても、経過とともに効果が減弱することがあり、13%から40%に効果減弱が報告されている。手術に伴う合併症は、構音障害、脳出血、クモ膜下出血、症候性てんかん、発声障害などがあり、また経過とともに、刺激電極や電池などの機器の故障の問題が発生する。長期治療の報告では、34症例を対象に平均56.9カ月の観察期間で、振戦への効果は80.4%、書字への効果は69.7%が得られており、一方機器に関係する合併症は2.5%に見られている<sup>26)</sup>。また、19人の片側視床刺激療法の長期観察の結果(84~118ヵ月)では、手術対側の振戦は、最終判断時点でも刺激Onでの効果が見られ、ADL評価で悪化が見られなかったが、非手術側では悪化しており、疾患自体の進行と考えられた。合併症は、6例に術後早期の頸部付近での電線の離脱が見られている。また、12例で電池消耗のため交換がなされている<sup>27)</sup>。

片側あるいは両側の刺激電極挿入の選択については、Ondoら<sup>28)</sup>は、片側よりも両側手術がより効果的であることを報告している。両側手術では副作用は多くなるため、両側の振戦では、両側視床刺激術は有効であるが合併症を考慮して判断するべきである。

##### (3) ガンマナイフによる視床破壊術

ガンマナイフによる視床破壊術は、手術療法や電極挿入などと異なり、非侵襲的にガンマナイフにより視床Vim核を焼却する方法である。手術療法と異なり、焼却部位の同定は、方法論的に電気生理学的手法により手術部位を同定することはできず、放射線検査により解剖学的に同定するため、的確性について問題があり、十分な治療成績が得られるかは今後の課題である。従来の視床破壊術や視床電気刺激手術と比較して、非侵襲的であることや手術合併症が少ないため、高齢者などへも適応の範囲が広がられることが期待される。治療成績では、172名を対象に214回を行い、1年以上の経過観察がなされた203症例(片側治療119回、両側治療症例42例)の検討で、58%に書字の改善が得られた。副作用は知覚障害、運動障害、言語障害が見られ、一過性及び永続的障害を併せて6.9%であった<sup>29)</sup>。

#### 6. 頭部振戦や音声振戦への治療

頭部振戦は、本態性振戦の20~40%に合併し頻度の高いものである。頭部振戦は、羞恥心やためらいなどの患者への心理的負担のため、日常生活や社会生活に大きな影響を与えることがある。治療

の第一優先は薬物療法であるが、頭部振戦には、四肢の振戦よりも有効性は低い。Primidoneは四肢振戦の効果は認められたが、頭部振戦には効果が見られなかった<sup>11)</sup>。Propranololの二重盲検比較試験で、振戦の大きさは、加速度計で約50%の減少を認めプラセボに対して有意の改善を示したが<sup>30)</sup>、一方頭部振戦への効果がない報告もある<sup>31)</sup>。

第二段階の治療として、ボツリヌス毒素治療がある。頭部振戦へのボツリヌス毒素治療は、10例を対象に二重盲検比較試験で、プラセボに対して有意に振戦の減弱効果を認めた。副作用は筋力低下が見られたが軽度で可逆的であり、薬物療法無効の頭部振戦への効果が示された<sup>32)</sup>。また、頭部振戦へのボツリヌス毒素治療は、高い有効性が報告されている<sup>33)</sup>。AANによるボツリヌス毒素治療指針では、頭部振戦へのボツリヌスA毒素治療の推奨レベルBであり<sup>21)</sup>、薬剤抵抗性の頭部振戦の場合、ボツリヌス毒素治療が推奨される。

第三段階の治療として、薬物療法やボツリヌス毒素治療が無効な場合、手術療法が考えられる。頭部振戦や音声振戦への手術療法の効果は、不十分で、片側視床刺激療法では効果は得られていない<sup>27)</sup>。手術療法の場合、両側視床破壊術は合併症が多いため行われず、両側視床刺激術を行う必要があるが<sup>34)</sup>、評価は定まっていない<sup>4)</sup>。

音声振戦は約12%程度に合併するが、60歳代で発症し、四肢振戦を伴わないことも多い。そのため、しばしば痙性発声障害と誤診されることも多い<sup>35)</sup>。治療では、音声振戦に対して薬物療法で有用性が示された薬剤はない。声帯へのボツリヌス毒素治療により音声振戦が自覚的に軽減することが報告されており<sup>36,37)</sup>、薬剤治療無効の音声振戦には適応があると考えられる。音声振戦への手術療法は少数の報告にとどまる<sup>38)</sup>。

## 7. 高齢者への治療

高齢者では、社会的に仕事を離れている場合もあり、日常生活動作への障害の評価も異なることがあり、治療の必要性は症例ごとに検討する必要がある。また、高齢者では、呼吸障害、心機能低下、肝機能障害、腎機能障害などの合併症を有する 경우가多く、薬物療法の場合には副作用への配慮が必要である。認知症や脳卒中など合併がある場合も慎重な対応が必要である。交感神経遮断薬は、長期的に副作用が多いことが報告されており<sup>7)</sup>、そのため、長期での副作用が少ないprimidoneを、短期的な副作用を避けるために少量投与で開始する。効果が不十分な場合、topiramateやgabapentinの少量投与を行う。薬剤療法抵抗性の頭部振戦には、ボツリヌス毒素治療は有効性が高く、副作用が少ないため適応がある。手術療法は、合併症以外に、長期的効果の必要性を考慮する必要がある。高齢者の治療では、少量の薬物療法が第一選択で、薬物治療抵抗性の頭部振戦や音声振戦ではボツリヌス毒素治療を行う。手術効果および合併症などを考慮すると、頭部振戦や音声振戦には手術療法は適応困難なことが多い。

### まとめ

本態性振戦は、現在の治療では根治的治療はなく、特に高齢発症では機能的予後は不良である。機能的予後の因子は、抑うつ、不安、年齢や上肢機能障害による。薬物療法では、交感神経遮断薬、抗てんかん薬が使用されているが、根治的ではなく対症療法的である。効果不十分な場合、ボツリヌス毒素療法や視床電気刺激療法などの手術療法が適応となる。

高齢者では、心不全などの合併症や認知障害などを考慮して治療法を検討する。

- 1) Elble RJ : Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 54 (Suppl 4) : S2-6, 2000
- 2) Thanvi B, Lo N, Robinson T : Essential tremor—the most common movement disorder in older people. *Age Ageing* 35 : 344-349, 2006
- 3) Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP et al : Older onset essential tremor : More rapid progression and more degenerative pathology. *Mov Disord* 24 : 1606-1612, 2009
- 4) Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED et al : Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter : therapies for essential tremor : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 64 : 2008-2020, 2005
- 5) Fahn S, Tolosa E, Marin C : Clinical rating score of tremor, in Jankovic J, Tolosa E (Eds) : *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Lippincot Williams and Wilkins, p271-280, 1993
- 6) Pahwa R, Lyons KE : Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. *Am J Med* 115 : 134-142, 2003
- 7) Koller WC, Vetere-Overfield B : Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology* 39 : 1587-1588, 1989
- 8) Louis ED, Barnes L, Albert SM et al : Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 16 : 914-920, 2001
- 9) Rajput A, Robinson CA, Rajput AH : Essential tremor course and disability : A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 62 : 932-936, 2004
- 10) Koller WC : Long-acting propranolol in essential tremor. *Neurology* 35 : 108-110, 1985
- 11) Findley LJ, Cleaves L, Calzetti S : Primidone in essential tremor of the hands and head : a double blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48 : 911-915, 1985
- 12) Lee KS, Kim JS, Kim JW et al : A multicenter randomized crossover multiple-dose comparison study of arotinolol and propranolol in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 9 : 341-347, 2003
- 13) Louis ED : Essential tremor. *Lancet Neurol* 4 : 100-110, 2005
- 14) Gorman WP, Cooper R, Pocock P et al : A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 : 64-68, 1986
- 15) Gunal DI, Afşar N, Bekiroglu N et al : New alternative agents in essential tremor therapy : double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci* 21 : 315-317, 2000
- 16) Thompson C, Lang A, Parkes JD et al : A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 7 : 83-88, 1984
- 17) Ondo WG, Jankovic J, Connor GS et al : Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor : a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 66 : 672-677, 2006
- 18) Connor GS, Edwards K, Tarsy D : Topiramate in essential tremor : findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 31 : 97-103, 2008
- 19) Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M et al : A randomized pla-

- cebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 56 : 475-480, 1999
- 20) 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
  - 21) 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
  - 22) Selby G : Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. 2. An analysis of the results in a series of 303 patients (413 operations). *J Neurol Sci* 5 : 343-375, 1967
  - 23) Giuffrè R, Gambacorta D : The therapeutic possibilities of L-dopa and amantadine in Parkinsonian patients who have undergone bilateral thalamotomy. *Eur Neurol* 5 : 311-316, 1971
  - 24) Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E et al : Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 58 : 39-44, 1993
  - 25) Koller W, Pahwa R, Busenbark K et al : High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 42 : 292-299, 1997
  - 26) Zhang K, Bhatia S, Oh MY et al : Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* 112 : 1271-1276, 2010
  - 27) Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI et al : Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor : a long-term follow-up. *Br J Neurosurg* 21 : 504-509, 2007
  - 28) Ondo W, Almaguer M, Jankovic J et al : Thalamic deep brain stimulation : comparison between unilateral and bilateral placement. *Arch Neurol* 58 : 218-222, 2001
  - 29) Young RF, Li F, Vermeulen S et al : Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor : long-term results. *J Neurosurg* 112 : 1311-1317, 2010
  - 30) Koller WC : Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology* 34 : 1077-1079, 1984
  - 31) Calzetti S, Sasso E, Negrotti A et al : Effect of propranolol in head tremor : quantitative study following single-dose and sustained drug administration. *Clin Neuropharmacol* 15 : 470-476, 1992
  - 32) Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF et al : Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 45 : 822-824, 1995
  - 33) Wissel J, Masuhr F, Schelosky L et al : Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord* 12 : 722-726, 1997
  - 34) Taha JM, Janszen MA, Favre J : Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor. *J Neurosurg* 91 : 68-72, 1999
  - 35) Sulica L, Louis ED : Clinical characteristics of essential voice tremor : a study of 34 cases. *Laryngoscope* 120 : 516-528, 2010
  - 36) Warrick P, Dromey C, Irish JC et al : Botulinum toxin for essential tremor of the voice with multiple anatomical sites of tremor : a crossover design study of unilateral versus bilateral injection. *Laryngoscope* 110 : 1366-1374, 2000
  - 37) Hertegård S, Granqvist S, Lindestad PA : Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109 : 204-209, 2000
  - 38) Carpenter MA, Pahwa R, Miyawaki KL et al : Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 50 : 796-798, 1998

#### IV 治療：薬物療法

##### はじめに

本態性振戦の原因については、最近いくつかの遺伝子が明らかにされつつある。治療は薬物療法が主体となっているが、本態性振戦をターゲットとして臨床開発された薬剤はなく、 $\beta$ 遮断薬や抗てんかん薬など既存の薬剤を臨床の現場で本態性振戦治療に応用している。多くの種類の薬剤が本態性振戦に対して使用されているが、臨床試験によりその有効性が立証された薬剤は多くない。また、本邦において本態性振戦の治療に対して承認を受けているのは $\beta$ 遮断薬のarotinololのみで、他の薬剤は適応外使用されている。本態性振戦は加齢により症状が強くなるが、必ずしも早期治療が必要なわけではなく、治療開始時期は患者の要望や障害の程度を考慮して決められることが多い。

本稿では本態性振戦の薬物治療の資料を次のように検索して検討した。MedLine, PubMedを用い、2010年8月までの期間で本態性振戦 (essential tremor), 治療 (treatment or therapy) を keywordとして検索を行ったところ1,106件 (1957～2010) の文献が得られた。さらにclinical trialで検索を行い、231件 (1971～2010) に絞り込んだ。このうち、コメント等の文献を除き、138件の文献を資料とした。なお、これ以外にも参考とすべき資料と考えられる場合は、資料に追加した。特に、arotinololに関してはエビデンスレベルの高い臨床試験が和文で報告されており、これらの文献も資料とした。

American Academy of Neurologyが2005年に報告した“Practice

Parameter : Therapies for essential tremor. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology”<sup>1)</sup>も参照した。これは1966年から2004年8月までに発表された本態性振戦の治療に関する論文をレビューし、A, B, C, Uの4段階の推奨レベルに分類したものである。Table 1にその一部を示すが、推奨レベルA (有効性が立証され、使用が推奨される) に分類された薬剤は $\beta$ 遮断薬のpropranololと抗てんかん薬のprimidoneの2種類のみである。しかし、本邦において保険適用のあるarotinololに関する推奨レベルの記述はない。また、本邦における通常使用量と比べて高用量を使用されている報告が多く、実際の使用にあたっては低用量から開始するなどの注意が必要である。なお、地域による用量の差には、体重や薬物代謝酵素等の人種差、副作用に対する忍容性などが関係すると考えられる。

##### 1. $\beta$ 遮断薬

$\beta$ 遮断薬は $\beta_1$ 受容体、 $\beta_2$ 受容体に対する阻害作用の違いから非選択性 $\beta$ 遮断薬と $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬に大別される。また、内因性交感神経刺激作用 (ISA) の有無の違いにより分類される。抗振戦作用はpropranololをはじめとした非選択性/ISA (-)  $\beta$ 遮断薬において強く認められる。抗振戦作用の機序として、以前は中枢作用説も考えられていたが、血液脳関門を通過しにくい $\beta$ 遮断薬においても効果を認めることより、現在は末梢の筋紡錘等に分布している $\beta_2$ 受容体を遮断することにより振戦を抑制すると考えられている。

$\beta$ 遮断薬の共通の注意すべき副作用としては、徐脈、房室ブロック、低血圧、気管支痙攣などがあり、また、治療中糖尿病患者においては低血糖症状を隠蔽する。したがって、高度徐脈、気管支喘息、

Table 1 本態性振戦に対する内服治療薬のエビデンスレベル (推奨レベル)

薬剤名	分類	推奨レベル*	1日用量 (mg)	有害事象	有効性
Primidone	抗てんかん薬	A	～750	軽度～中等度：鎮静, 眠気, 倦怠感, 嘔気, 嘔吐, めまい, 失調, 不安定感, 錯乱, 急性中毒	50%改善 (CRS <sup>#</sup> , 加速度計)
Propranolol	$\beta$ 遮断薬	A	60～320	軽度～中等度：低血圧, 徐脈, 頻脈, インポテンス, 眠気, 労作時息切れ, 錯乱, 頭痛, めまい	50%改善 (CRS, 加速度計)
Propranolol LA	$\beta$ 遮断薬	A	160～320	軽度：皮疹, 一過性めまい	30～38%改善 (加速度計)
Alprazolam	抗不安薬	B	0.125～3	軽度：倦怠感, 鎮静, 常習性	25～34%改善 (CRS)
Gabapentin	抗てんかん薬	B	1,200～1,800	軽度：無気力, 倦怠感, 性欲減退, めまい, 神経過敏, 息切れ	33%改善 (CRS) 77%改善 (加速度計)
Sotalol	抗不整脈薬	B	75～200	軽度：注意力低下	28%改善 (CRS)
Topiramate	抗てんかん薬	B	～400	軽度：食欲低下, 体重減少, 異常感覚, 集中力低下	22～37%改善 (CRS)
Clonazepam	抗てんかん薬	C	0.5～6	軽度～中等度：眠気	26～57%改善 (CRS) 71%改善 (加速度計)
Clozapine	抗精神病薬	C	6～75	軽度：鎮静, 重度：無顆粒球症	45%改善 (加速度計)
Nadolol	$\beta$ 遮断薬	C	120～240	報告なし	60～70%改善 <sup>§</sup> (加速度計)

\*A = Established as effective (at least two consistent Class I studies), B = Probably effective (at least one Class I study or at least two consistent Class II studies), C = Possibly effective (at least one Class II study or two consistent Class III studies)

<sup>#</sup>CRS = Clinical Rating Scale <sup>§</sup>Propranololが有効であった患者群を対象 (文献1) より改変)



不安定な心不全、糖尿病を合併していないことを確かめた上で投与を開始する必要がある。Propranololは血液脳関門を通過しやすく、大量投与で抑うつ、幻覚などの精神症状発現が報告されている。

#### a. Arotinolol

Arotinololは我が国で開発された $\beta$ 遮断薬であり、本邦においては本態性振戦に適応疾患にもつ唯一の薬剤である。非選択性 $\beta$ 遮断作用に加えて、弱い $\alpha$ 遮断作用を有しており、ISAを持たない。Propranololの約2～5倍の $\beta$ 遮断作用を有し、血液脳関門を通過しにくい特性をもつ。米国、欧州では上市されていないこともあり、英文での臨床試験の報告がほとんどなく、Practice Parameterでの記載はない。しかし、本邦で実施された臨床試験に関する報告(和文)が4報なされており、これらを考慮すればエビデンスレベルI、推奨レベルAに該当する。

本態性振戦患者66症例を対象とした多施設共同オープン試験では、arotinolol 10～30mg/日を6週間投与し、全般改善度有効以上が10mg/日で52.3%、20mg/日で72.3%、30mg/日で73.8%と報告されている<sup>2)</sup>。6～12ヵ月の長期投与試験(対象75症例)においても、本剤投与2週後より有意な症状改善を認め、その後も長期に効果が持続した。また、長期投与による重篤な有害事象の発生もなく、忍容性においても問題なかった<sup>3)</sup>。エビデンスレベルの高い二つの多施設二重盲検比較試験も実施され本剤の有効性が報告されている。264症例を対象とした試験では4週間実薬(10～20mg/日)もしくはプラセボを投与され、姿勢時振戦、動作時振戦などのふるえ、および書字などの日常生活の機能障害が評価された。その結果「中等度改善」以上の改善率は実薬投与群で50.4%、プラセボ投与群で23.1%と有意な改善を認めている<sup>4)</sup>。他方の試験では188症例を対象とし3群に振り分けた後、4週間実薬もしくはプラセボを投与された。「中等度改善」以上の改善率はプラセボ投与群で20.3%、10mg/日投与群で44.0%、20mg/日投与群で60.8%といずれの実薬群においても、プラセボ群に比べ有意に優れた結果であった<sup>5)</sup>。これら臨床試験の結果をもとに本剤の至適用量が決定され、添付文書には「1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は、1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減するが1日30mgを超えないこととする」と記載されている。このため、実地臨床における投与量の決定がpropranololと比べて簡便である。本剤とpropranololの多施設無作為クロスオーバー比較試験(対象175症例)が韓国において実施され、本剤10mg/日、20mg/日、30mg/日とpropranolol 40mg/日、80mg/日、160mg/日の各用量間で比較された。各用量間において本剤はpropranololと同等の振戦減少効果を示し、motor task performance scoreの比較においてはpropranololより有意な改善が認められている<sup>6)</sup>。

#### b. Propranolol/propranolol LA

古くから使用されている代表的な非選択性 $\beta$ 遮断作用をもつ薬剤で、ISAを有さない。本態性振戦に対して本剤の有効性を示す12件のエビデンスレベルIの臨床試験が報告されておりPractice Parameterでは推奨レベルAである<sup>1)</sup>。加速度計を用いて評価された振戦の振幅は約50%減少と有意な抗振戦効果を認めているが、各試験の本剤使用量は60～320mg/日、平均用量は約180mg/日と本邦における使用量からみると比較的高用量である<sup>1)</sup>。また、本剤80mg/日投与群ではプラセボ群と比べて頭部振戦の有意な改善を認めなかったとする臨床試験もあり<sup>7)</sup>、比較的低用量では本態性振戦に対する

効果が弱いと考えられる。しかし、日本人本態性振戦患者を対象とした臨床試験は行われていないため、本邦における至適用量は不明である。本邦での高血圧症に対する本剤標準用量が30～60mg、最大用量が120mgであることを考慮すると、120mg/日以上は高用量であり使用しにくい。現実的には低用量から開始して、振戦の程度を指標として漸増、維持量の決定を行う必要がある。またその際には徐脈など前述した副作用発現に注意する。なお、北米における推奨用量は初期投与量1日80mg、維持量120～240mgで、症例によっては1日640mgまで増量可能とされている。

本剤の徐放製剤であるpropranolol LAの本態性振戦に対する臨床試験も2件(エビデンスレベルIとII)あり、160～320mg/日の用量で使用され、従来型のpropranololと同等な抗振戦効果を認めている<sup>1)</sup>。また、1日3回服用の従来型のpropranololに対し、propranolol LAは1日1回服用で済み利便性に優れている。

#### c. Sotalol

$\beta$ 受容体遮断作用と心筋Kチャンネル遮断作用を併せ持つ薬剤で、降圧薬として開発、使用されてきたが、現在は抗不整脈薬として用いられている。本態性振戦に対して、本剤の有効性を示したエビデンスレベルIの臨床試験が一つ報告されている<sup>8)</sup>。しかし、QT延長、torsades de pointesなど重篤な副作用のため、本邦では「生命に危険のある心室頻拍、心室細動の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合」と適応が限定されている薬剤である。このため本態性振戦患者に対する使用は推奨できない。

#### 2. 抗てんかん薬

各種抗てんかん薬が本態性振戦に使用されているが、Practice Parameterで推奨レベルAはprimidoneのみである<sup>1)</sup>。従来の抗てんかん薬と作用機序の異なる新規抗てんかん薬に関する臨床試験も報告されているが、相反する結果や対象症例数が十分でないなどの問題もあり、有効性に関する一定の結論は得られていない。Zonisamide、levetiracetam、pregabalinに関する報告は2004年以降であるためPractice Parameterでの記載はない。

#### a. Primidone

NaチャンネルおよびCaチャンネル抑制作用を有しているが、明らかな作用機序は不明である。他のバルビツレート系薬剤と比べて $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)やグルタミン酸受容体に対する効果は弱い。primidoneは一部、体内で酸化を受けてphenobarbitalとphenylethylmalonamideに代謝され、未変化体とこれら主要代謝物質が抗けいれん作用を有する。しかし、phenylethylmalonamideには抗振戦効果はなく<sup>9)</sup>、またphenobarbitalの抗振戦効果もprimidoneより劣るため<sup>10)</sup>、振戦に対する主な効果は未変化体であるprimidone自体によるものと考えられている。本態性振戦に対してprimidoneの有効性を示す12件の臨床試験の報告があり、practice parameterではpropranololと並んで推奨レベルAの薬剤である<sup>1)</sup>。4件のエビデンスレベルIの臨床試験では、本剤使用(～750mg/日、平均用量約480mg/日)により四肢の振戦が有意に軽減しており、加速度計を用いた評価において振戦の振幅は約50%減少した<sup>1)</sup>。113症例を対象とした1年間におよぶ二重盲検試験では、本剤250mg/日投与群と750mg/日投与群の抗振戦効果は同等であった<sup>11)</sup>。後述する本剤の忍容性の低さを考慮すると、250mg/日以下で用いるのが妥当と思われる。本剤の副作用発現頻度は高く、鎮静、眠気、めまい、嘔気、嘔吐、失調、倦怠感、錯乱、発疹などがあり、投与開始時に特に顕著である。半数近くの症例で投与開始時に副作

用がみられたとの報告もあり、副作用発現を回避するためにも本剤は少量（25mg）から開始してゆっくり漸増すべきである。ちなみに40症例を対象とした二重盲検試験では、本剤懸濁液2.5mgの1日3回投与（7.5mg/日）で開始し、3週間かけて150mg/日まで漸増した群と、本剤錠剤25mgの1日1回就寝前投与（25mg/日）で開始して150mg/日まで漸増した群との間に副作用発現率、脱落率に有意な違いは認められていない<sup>12)</sup>。

#### b. Gabapentin

GABAと類似した構造をもつ薬剤であるが、GABAおよびベンゾジアゼピン受容体に対する活性はなく、電位依存性Caチャネルの抑制と、GABAトランスポーターの活性化により、抗けいれん作用を発現すると考えられている。本態性振戦に対して3つの臨床試験（エビデンスレベルII）が報告されている。16症例を対象とした二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験では、gabapentin 1,200mg/日を15日間投与した群において、clinical rating scale、加速度計を用いて評価した振戦の程度がプラセボ群に比べて有意に改善した。また、その有効性はpropranolol 120mg/日投与群と同等であった<sup>13)</sup>。25症例を対象とした同様な試験においてもADL score等で改善を認めたが、加速度計による評価では有意な改善は認められていない。また、1,800mg/日投与群と3,600mg/日投与群の有効性は同等であった<sup>14)</sup>。しかし、20症例を対象とした同様の試験では、1,800mg/日2週間投与群はプラセボ群にくらべて有意な振戦改善効果は認められていない<sup>15)</sup>。有効性の評価には症例数を増やした多施設での試験が必要である。有害事象として眠気、めまい、嘔気があるが、概して忍容性は良い。

#### c. Topiramate

AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用、GABA<sub>A</sub>受容体機能増強作用、電位依存性Naチャネル抑制作用、電位依存性L型Caチャネル抑制作用、炭酸脱水酵素阻害作用と多くの作用機序をもつ抗てんかん薬である。本態性振戦に対してエビデンスレベルII以上の臨床試験が4件報告されている。中度～重度の振戦を有する208症例を対象とした多施設二重盲検比較試験（エビデンスレベルI）の結果、本剤を400mg/日、24週間投与した群では、プラセボ群に比べて有意にclinical rating scaleが改善した<sup>16)</sup>。二つの二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験においても400mg/日投与でclinical rating scaleに有意な改善を認めている<sup>17,18)</sup>。残り一つの二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験では本剤による有意な抗振戦効果は認められなかったが、対象症例数が16と少ない<sup>19)</sup>。各臨床試験において食欲低下、体重減少、異常感覚、嘔気、集中力低下、眠気などの有害事象のための脱落例もあり忍容性にやや問題がある。

#### d. Zonisamide

NaチャネルおよびCaチャネル抑制作用、グルタミン酸放出抑制作用、炭酸脱水酵素阻害作用など多くの作用点を有する本邦で開発された抗てんかん薬である。また、dopamine系にも作用し抗Parkinson病効果も有する。本態性振戦に対して5件の臨床試験が報告されており、効果の程度に差はあるがすべてで有効性を認めている。20症例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（エビデンスレベルI）では、本剤を100～200mg/日（平均160mg/日）28日間投与された群ではプラセボ群に比べて、加速度計で評価した振戦の振幅が有意に減少した<sup>20)</sup>。しかし、clinical rating scaleでは有意な改善は認められていない。また、本剤投与群10症例のうち3症例が

100mg/日投与時に倦怠感、頭痛、異常感覚の有害事象で脱落している<sup>20)</sup>。Arotinololを対照としたオープンラベルクロスオーバー試験では、両薬剤（zonisamide 100～200mg/日、arotinolol 10～20mg/日）とも2週間投与後の振戦の程度はベースライン時と比べて有意な改善を認めた<sup>21)</sup>。しかも、四肢の振戦に対する効果は両薬剤とも同等であったが、脳神経領域の振戦に対しては本剤がarotinololより優れていた<sup>21)</sup>。頭部限局性振戦患者を対象とした試験でも本剤はpropranololより優れた効果を認めている<sup>22)</sup>。オープンラベル試験では本剤投与量200mg/日は100mg/日より抗振戦効果が優れており、300mg/日は200mg/日と効果は同等だが有害事象が増加したと報告されている<sup>23)</sup>。したがって本態性振戦に対する至適用量は100～200mg/日と考えられる。

#### e. Levetiracetam

神経終末のシナプス小胞タンパク質2A（SV2A）に結合することにより抗けいれん作用を発現する、本邦でも最近上市された抗てんかん薬である。本態性振戦に対する4件の臨床試験が報告されている。10症例を対照としたオープンラベル試験では、1,000～1,500mg/日を4週間使用し軽度の振戦改善効果を認めている<sup>24)</sup>。また、24症例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験でも1,000mg服薬後1～3時間は振戦を有意に軽減している<sup>25)</sup>。しかし、250～3,000mg/日使用のパイロット試験<sup>26)</sup>や15症例を対象とし500～3,000mg/日を9週間使用した二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験<sup>27)</sup>では、振戦に対する有効性は認められていない。有害事象としてめまい、眠気などがあるが概して忍容性に優れている。

#### f. Pregabalin

GABAの誘導体であるが、GABA受容体には結合せず、神経前シナプスにおけるCaの流入を低下させることにより各種興奮性神経伝達物質の放出を抑制する。主に神経障害性疼痛に用いられているが、pregabalinを対象とした2件の臨床試験が近年報告されている。本剤を50～600mg/日で服薬した群ではプラセボ群に比べ、加速度計を用いて評価した振戦の振幅が有意に減少した<sup>28)</sup>。しかし、一方の臨床試験では本剤を6週間150～600mg/日で服用したが、clinical rating scaleに改善は認められていない<sup>29)</sup>。有効性の判断には更なる臨床試験が必要である。有害事象として眠気、めまい、倦怠感などが認められている。

### 3. ベンゾジアゼピン系薬剤

ベンゾジアゼピン系薬剤は脳、脊髄においてGABAニューロンに存在するベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA親和性を高めることによりGABAニューロンの作用を特異的に増強する。本態性振戦に対する作用機序の一つとして、抗不安効果を介する交感神経活動の抑制が考えられている。ベンゾジアゼピン系薬剤は多くの医師にとって使い慣れた薬剤であり、また他系統の本態性振戦治療薬と比べ相対的に忍容性が高いため、臨床での使用頻度は高い。しかし、臨床試験の数は少なく有効性に関するエビデンスレベルは高くない。

#### a. Alprazolam

中時間作用型ベンゾジアゼピン系抗不安薬である。本態性振戦に対する臨床試験は2件あり（エビデンスレベルIとII）、いずれも有効な結果である<sup>30,31)</sup>。0.125～3mg/日の用量で4週間使用され、プラセボ群と比べclinical rating scaleを25～34%改善し、平均有効用量は0.75mg/日であった<sup>31)</sup>。不安、緊張で振戦が増強される症例で特に有効とされている。有害事象として鎮静、倦怠感がみられた

が、これらは一過性、軽度であり忍容性に優れている。

#### b. Clonazepam

強い抗けいれん作用をもつベンゾジアゼピン系薬剤で主に抗てんかん薬として用いられているが、他にも振戦、ミオクローヌス、筋痙攣、restless leg syndrome、REM期睡眠行動異常など経験的に多岐にわたって使用されている薬剤である。本態性振戦に対するclonazepamの臨床試験は2件（エビデンスレベルIIとIII）あるが、いずれも症例数は14例、15例と少ない。一方の報告では0.5～6mg/日の用量で運動時振戦を有意に軽減しているが<sup>32)</sup>、他方の報告では0.5～4mg/日の用量でプラセボ群と比べて有意な変化を認めておらず<sup>33)</sup>、効果に関して結論には至っていない。また、有害事象として眠気が問題となる。

#### c. その他の薬剤

Diazepam、etizolam、lorazepam等他のベンゾジアゼピン系抗不安薬も臨床の現場で本態性振戦に対して使用されている。これら薬剤もalprazolamと同様の薬理作用を有しており、本態性振戦に対しても同等な効果が期待できるが、臨床試験の報告はなくその有効性は立証されていない。

#### 4. その他の薬剤

非定型抗精神病薬であるclozapineの本態性振戦に対する有効性を認めた2件の臨床試験が報告されている<sup>34,35)</sup>。しかし、本剤は無顆粒球症、糖尿病性ケトアシドーシスなど重大な副作用のため使用が制限されており、登録された医師が治療抵抗性統合失調症の登録患者にのみ使用が可能である。したがって、本態性振戦患者に対する使用は推奨できない。

#### まとめ

エビデンスレベルから判断した第一選択薬はβ遮断薬（arotinololかpropranolol）もしくはprimidoneである。しかし、primidoneは忍容性に問題があり、漸増方法、至適用量が標準化されていないため、第一選択薬としてはβ遮断薬の使用を推奨する。Arotinololは臨床試験報告数においてはpropranololより少ないが、日本人を対象として臨床試験された薬剤であり、本邦における至適用量が明らかである。加えてarotinololは本態性振戦の治療薬として承認されており、総合的にみて本邦における第一選択薬である。合併症のためβ遮断薬が使用できない場合、もしくは副作用発現のためβ遮断薬中止の場合はprimidoneに変更する。また、β遮断薬のみでは効果不十分の場合はprimidoneの併用を検討する。

第一選択薬が合併症のため使用できない時や副作用が発現した時、あるいは効果が不十分な時や無効の場合は、第二選択薬への変更、および併用を考慮する。第二選択薬としてベンゾジアゼピン系薬剤（alprazolam、clonazepam）、抗てんかん薬（gabapentin、topiramate、zonisamide）があげられる。

#### [註]

(一般名)	(商品名)
alprazolam	コンスタン、ソラナックス
arotinolol	アルマール
atenolol	テノミン
clonazepam	ランドセン、リボトリール
clozapine	クロザリル
diazepam	セルシン、ホリゾン
etizolam	デパス
gabapentin	ガバペン
levetiracetam	イーケブラ
lorazepam	ワイバックス

pregabalin	リリカ
primidone	プリミドン
propranolol	インデラル
sotalol	ソタコール
topiramate	トピナ
zonisamide	エクセグラン

#### 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) 高橋 昭, 松岡幸彦, 山本纘子ほか : 本態性振戦に対するarotinololの臨床評価—多施設共同研究, 前期第II相臨床試験—。 *神経治療* 10 : 229-241, 1993
- 3) 高橋 昭, 松岡幸彦, 山本纘子ほか : 本態性振戦に対するarotinololの長期投与試験—多施設共同研究, 第III相臨床試験—。 *臨床医薬* 9 : 1373-1388, 1993
- 4) 柳澤信夫, 田代邦雄, 東儀英雄ほか : Arotinololの本態性振戦に対する臨床的有用性の検討。多施設二重盲検法による第III相群間比較試験。 *医学のあゆみ* 165 : 215-240, 1993
- 5) 柳澤信夫, 田代邦雄, 東儀英雄ほか : 塩酸アロチノロールの本態性振戦に対する臨床効果の検討—多施設二重盲検群間比較法による用量設定試験。 *臨床医薬* 9 : 1343-1371, 1993
- 6) Lee KS, Kim JS, Kim JW et al : A multicenter randomized crossover multiple-dose comparison study of arotinolol and propranolol in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 9 : 341-347, 2003
- 7) Koller WC : Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology* 34 : 1077-1079, 1984
- 8) Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, Marsden CD : Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor ; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46 : 710-715, 1983
- 9) Calzetti S, Findley LJ, Pisani F, Richens A : Phenylethylmalonamide in essential tremor. A double-blind controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44 : 932-934, 1981
- 10) Koller WC, Royse VL : Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology* 36 : 121-124, 1986
- 11) Serrano-Duenas M : Use of primidone in low doses (250mg/day) versus high doses (750mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 10 : 29-33, 2003
- 12) O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr : Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord* 17 : 382-386, 2002
- 13) Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M et al : A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 56 : 475-480, 1999
- 14) Ondo W, Hunter C, Vuong KD et al : Gabapentin for essential tremor : a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 15 : 678-682, 2000
- 15) Pahwa R, Lyons K, Hubble JP et al : Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 13 : 465-467, 1998
- 16) Ondo WG, Jankovic J, Connor GS et al : Topiramate in essential tremor : a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurolo-*

- gy 66 : 672-677, 2006
- 17) Connor GS : A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology* 59 : 132-134, 2002
  - 18) Connor GS, Edwards K, Tarsy D : Topiramate in essential tremor : findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 31 : 97-103, 2008
  - 19) Frima N, Grunewald RA : A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 29 : 94-96, 2006
  - 20) Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA et al : A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 22 : 279-282, 2007
  - 21) Morita S, Miwa H, Kondo T : Effect of zonisamide on essential tremor : a pilot crossover study in comparison with arotinolol. *Parkinsonism Relat Disord* 11 : 101-103, 2005
  - 22) Song IU, Kim JS, Lee SB et al : Effects of zonisamide on isolated head tremor. *Eur J Neurol* 15 : 1212-1215, 2008
  - 23) Handforth A, Martin FC, Kang GA, Vanek Z : Zonisamide for essential tremor : an evaluator-blinded study. *Mov Disord* 24 : 437-440, 2009
  - 24) Ondo WG, Jimenez JE, Vuong KD, Jankovic J : An open-label pilot study of levetiracetam for essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 27 : 274-277, 2004
  - 25) Bushara KO, Malik T, Exconde RE : The effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology* 64 : 1078-1080, 2005
  - 26) Handforth A, Martin FC : Pilot efficacy and tolerability : a randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam for essential tremor. *Mov Disord* 19 : 1215-1221, 2004
  - 27) Elble RJ, Lyons KE, Pahwa R : Levetiracetam is not effective for essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 30 : 350-356, 2007
  - 28) Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA et al : A pilot, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin (Lyrica) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 22 : 1660-1663, 2007
  - 29) Ferrara JM, Kenney C, Davidson AL et al : Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Neurol Sci* 285 : 195-197, 2009
  - 30) Huber SJ, Paulson GW : Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 38 : 241-243, 1998
  - 31) Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, Aktan S : New alternative agents in essential tremor therapy : double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci* 21 : 315-317, 2000
  - 32) Biary N, Koller W : Kinetic predominant essential tremor : successful treatment with clonazepam. *Neurology* 37 : 471-474, 1987
  - 33) Thompson C, Lang A, Parkes JD, Marsden CD : A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 7 : 83-88, 1984
  - 34) Pakkenberg H, Pakkenberg B : Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 73 : 295-297, 1986
  - 35) Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P et al : Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord* 14 : 468-472, 1999

## V 治療：外科治療

### はじめに

機能神経外科治療は、振戦に関与する神経経路を物理的に破壊もしくは高頻度刺激することで振戦を抑制する。治療の性質上エビデンスレベルは低いが、視床破壊術は1950年代から行われており、多くの患者において効果が確認されている治療法である。脳深部刺激術（deep brain stimulation：DBS）は破壊術と同等もしくはそれ以上の効果があり、破壊術より副作用が生じにくいことから、日本でもParkinson病や振戦の治療に関して2000年より保険適応が認められている。ここでは、振戦の治療のターゲットとなっている脳の部位、神経機能外科の手術方法、DBSの調節方法、副作用について簡単にまとめる。

### 1. 適応

薬物治療に抵抗する振戦が適応となる。効果や副作用は治療部位や治療方法（破壊か刺激か）によって異なるので、以下を参考にしたい。

### 2. 治療部位

振戦を作り、持続させるメカニズムはまだまだ解明されていないが、小脳から投射を受ける視床Vim核と小脳視床路が通過する腹側視床が振戦の治療のターゲットになっている。

#### a. 視床

視床Vim核には、振戦と同じ周期で発火する「振戦細胞」があり（Fig. 1）、この核を凝固すると振戦が消失し、振戦に近い周波数の刺激を加えると振戦が誘発される<sup>1,2)</sup>。視床Vim核の凝固術やDBSは、遠位筋の振戦をより強く抑制する<sup>3,4)</sup>。近位筋主体で振幅が大きい振戦を治療する場合は、広い範囲を凝固しなければならない<sup>5)</sup>。両側の視床刺激術は頭や声など体幹に近い部位に現れる振戦をコン

トロールすることができる。

#### b. 腹側視床

視床の腹側で視床下核の背部～後方、赤核の外側で不確帯を含む腹側視床（subthalamic area）は小脳視床路、淡蒼球視床路、網様体上行路などが通過する（Fig. 2）。この領域の小さな凝固巣が不随意運動や筋緊張亢進を改善させることが最初に報告されたのは1960年代であるが<sup>6)</sup>、近年、近位筋優位の粗大な振戦に対するDBSのターゲットとして再評価されている<sup>7-9)</sup>。

### 3. 手術方法

機能神経外科治療では、脳深部にある数ミリ程度の小さな場所に正確に電極を挿入しなければならない。最近では、機能神経外科治療用のフレームと手術用ナビゲーションシステムを用い、実際の術野の位置情報を座標化し、コンピューター上で術前のCTまたはMRI画像を軸状断、矢状断、冠状断に再構築し、3次元的に電極の位置確認を行うことが多い（Fig. 3）。基本的な方法は、局所もしくは全身麻酔下で機能神経外科治療用フレームを患者の頭部にピンで固定し、フレームを装着した状態でCTもしくはMRIを1～2mm厚さで撮像する。T2強調画像は赤核、視床下核、前交連、後交連などのtargetingに必要な脳内構造が明瞭に同定できる。画像はナビゲーションソフトの入ったコンピューターに転送し、機能神経外科治療に用いられるSchaltenbrand-Wahren Atlasと患者の脳の赤核、視床下核、前交連、後交連などを一致させ、フレームにおけるターゲットの座標を出す。電極が脳表の血管や脳室にぶつからない刺入点をナビゲーションソフトで計算し、その真上にバルホールをあけ、ターゲットの座標に向けて電極を静かに挿入する。電極挿入の際に髄液の漏出が多いと、脳が沈んで変形し、標準脳のアトラスが使えなくなるため十分注意する。

視床がターゲットの場合、脳内の神経細胞の活動を微小電極で記

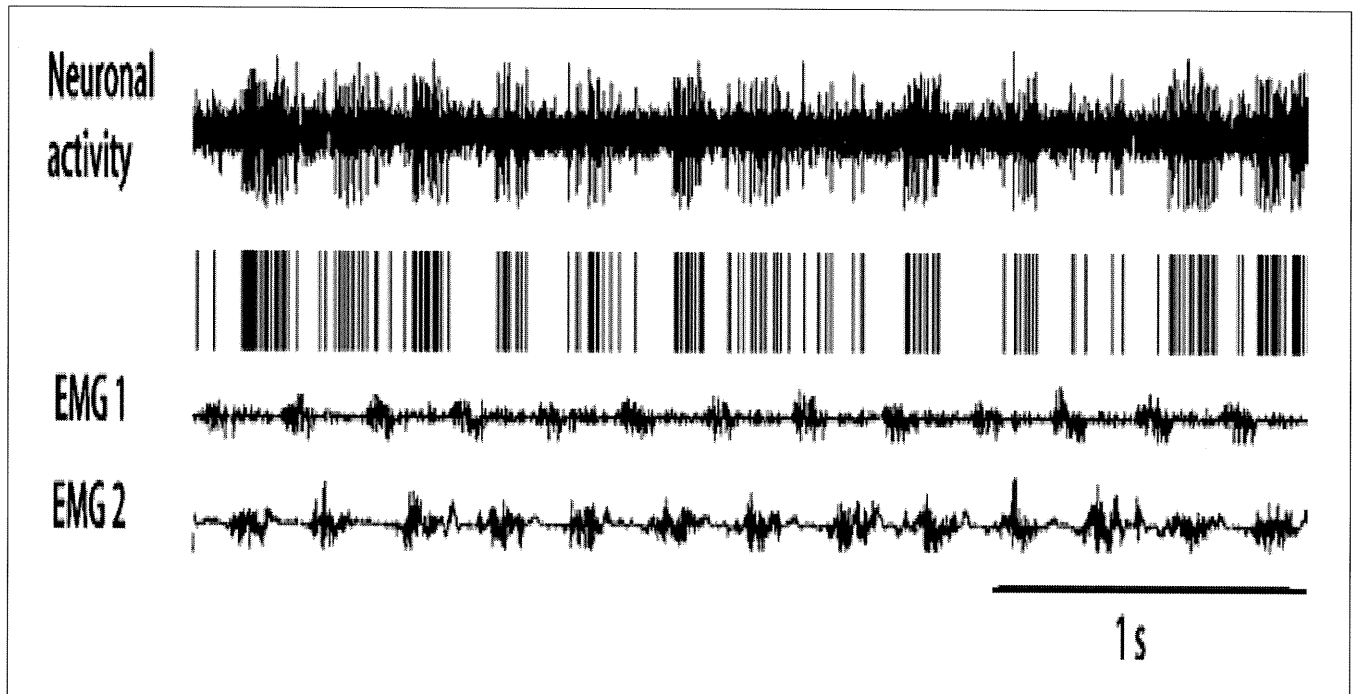
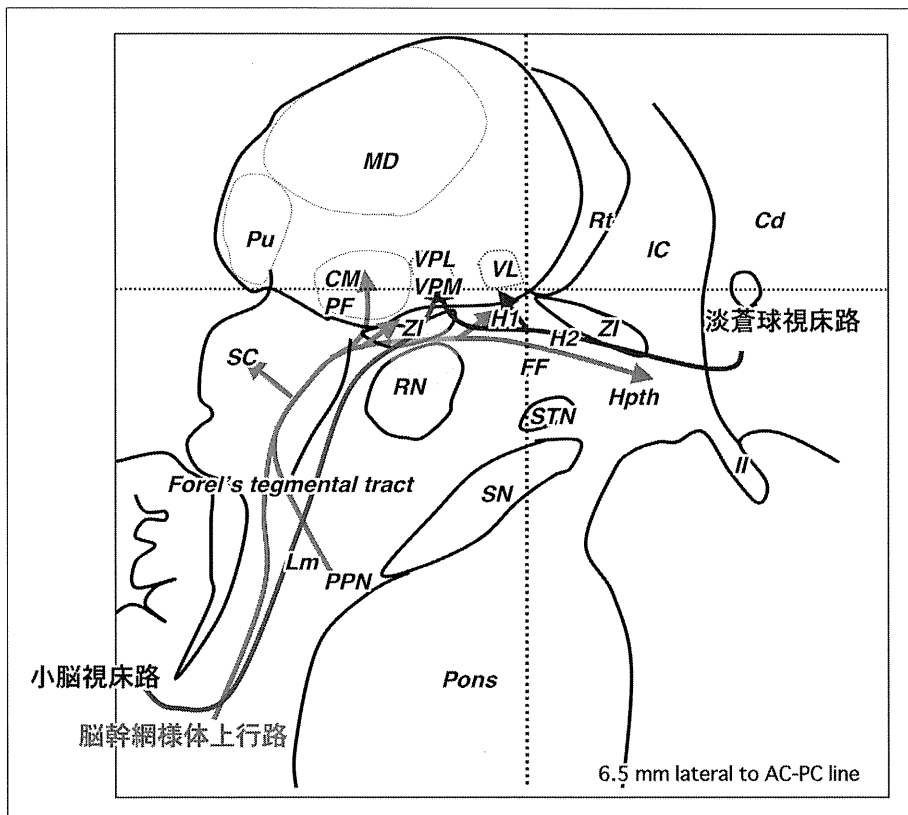


Fig. 1 視床Vim核からの微小電極記録  
振戦と一致した群発放電が記録される。（相澤病院神経内科 橋本隆男先生による）

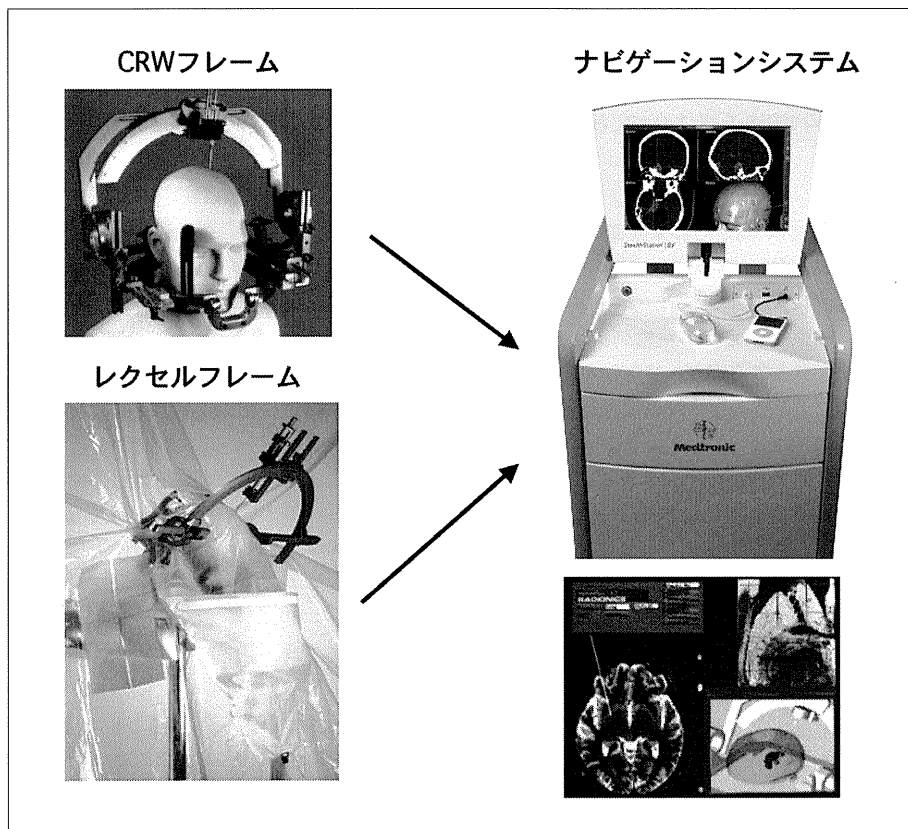
**Fig. 2** Subthalamic areaを上行する神経線維

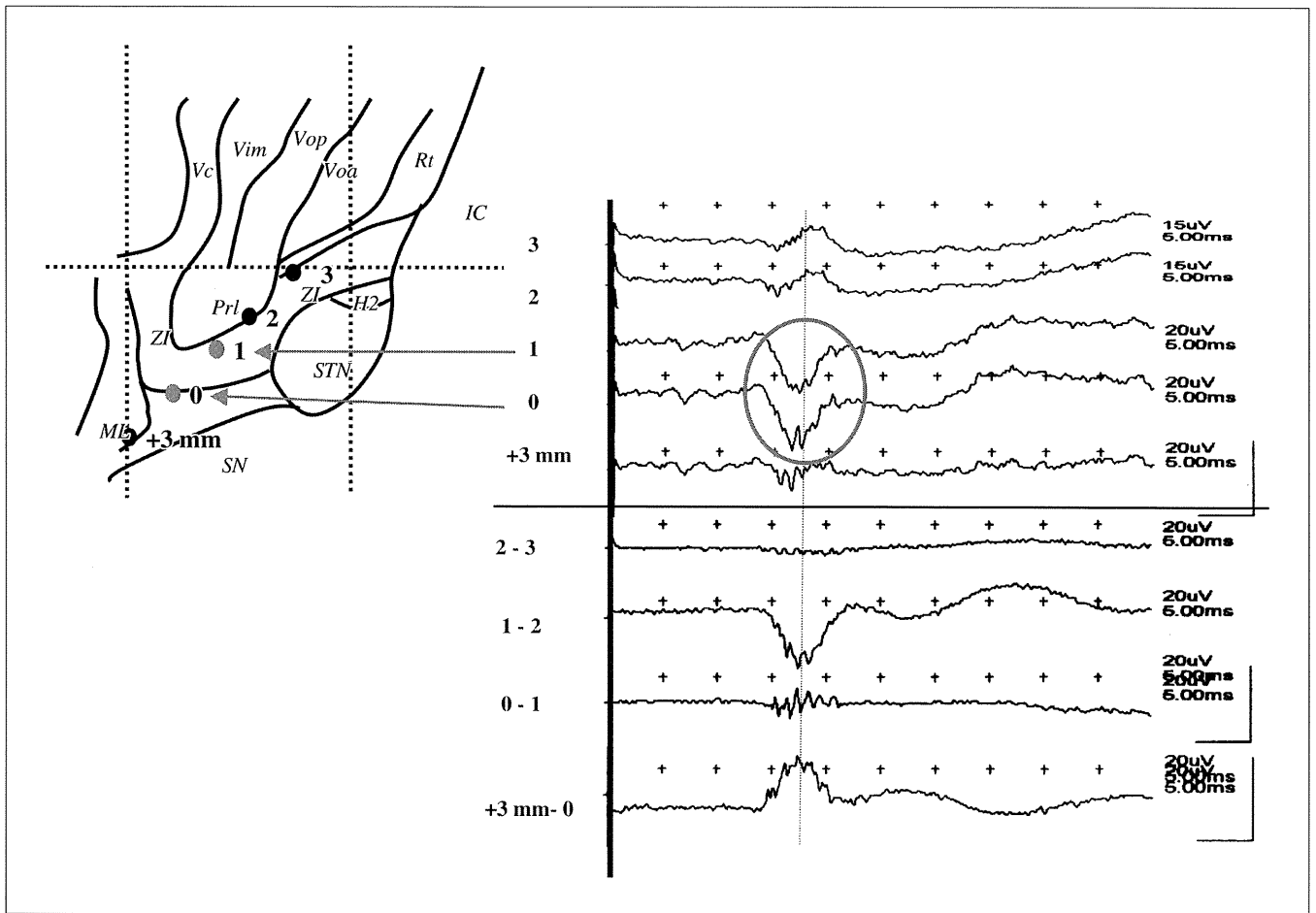
Abbreviations

Cd : 尾状核, CM : 正中中心核, FF : Forel 野, H1 : Forel H1 野, H2 : Forel H2 野, Hpth : 視床下部, IC : 内包, Lm : 内側毛帯, MD : 視床背内側核, PF : 視床束傍核, PPN : 脚橋被蓋核, Pu : 視床枕, RN : 赤核, Rt : 視床網様核, SC : 上丘, SN : 黒質, STN : 視床下核, VL : 視床外側腹側核, VPL : 後外側腹側核, VPM : 後内側腹側核, ZI : 不確帯



**Fig. 3** 機能神経外科に用いられるフレームとナビゲーションシステム





**Fig. 4** Subthalamic areaから記録される体性感覚誘発電位（対側正中神経刺激）  
0番と1番の電極から陽性波が記録されている。陽性波が記録される部位刺激が振戦に最も有効である。

録し、振戦に近い周期の群発放電がみられる場所をさがす (Fig. 1)。微小電極は非常に細いため、刺入を何度も繰り返すと出血の危険が高まる。次に刺激電極をターゲットに挿入し、パルス幅200 $\mu$ sec, 100Hzで0.5~3Vまでの試験刺激を加え、振戦の抑制、小脳視床路の刺激に伴う構音障害、視床後腹側核や内側毛帯刺激に伴う刺激と反対側の上下肢のしびれの程度を評価する。刺激強度の調整には、刺激部位のインピーダンスも考慮する（インピーダンスは個人差があるが、白質の方が灰白質より高い）。後部腹側視床がターゲットの場合、DBSリードの遠位端を誘発電位計に接続し、DBSリードの4極から対側正中神経刺激による体性感覚誘発電位を記録すると、振戦に最も効果が強い場所から二相性の特徴的な陽性波が得られるのでこれを指標とする (Fig. 4)<sup>10)</sup>。

振戦に対する抑制効果が弱い場合や副作用が強い場合は電極を移動する。電極をどの方向に何ミリ移動するかは、ナビゲーションソフト、微小電極からの記録、刺激で現れる症状を参考にする。振戦が強く全身に広がっている場合は、振戦が十分抑制できるまで刺激を強めるとどうしても副作用が生じてしまうことがある。患者が副作用を受容できれば、そこを最終ターゲットとし、術後にDBSで刺激条件を調節する。ターゲットを凝固する場合は、刺激電極の設定を凝固モードに変更し、先端を70℃で60秒間加熱する。これによってマッチ棒の頭程度の大きさの凝固巣ができる。通常、電極を

2mm引き抜いた位置にもうひとつ凝固巣を作り、長期効果が得られるようにする。高齢者の視床凝固術をガンマナイフで行うことがある<sup>11)</sup>。

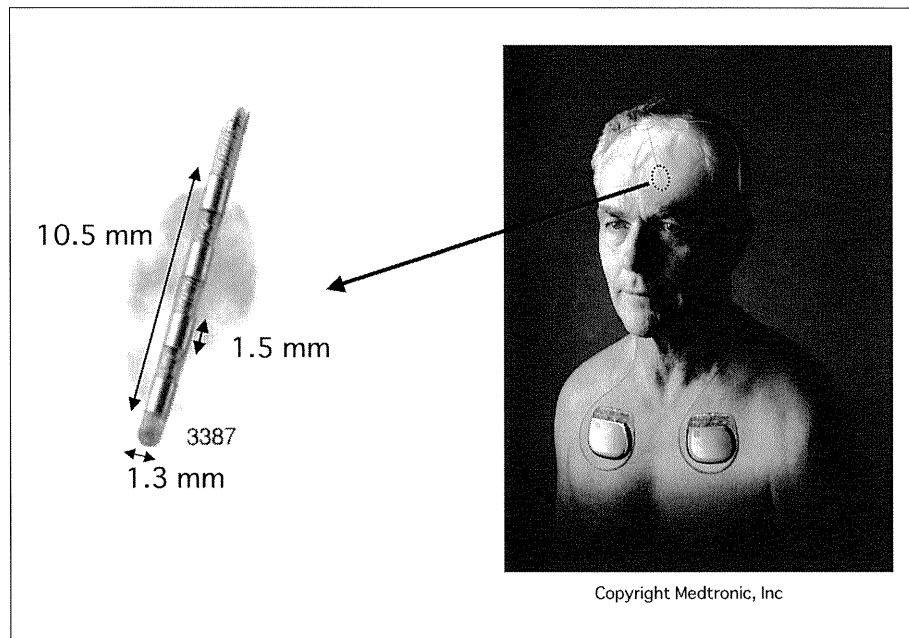
DBSの場合は刺激電極を抜き、X線透視下でDBSリードを挿入する。Medtronic社のModel 3387の電極は直径が1.3mmで、中に電線が4本入っており、先端から10.5mmの間で4カ所刺激ができるように作られている (Fig. 5)。先端は丸くしなやかな素材でできているので、周囲の脳や血管を傷つけない。視床Vimと後部腹側視床にかけてこのタイプのDBSリードを挿入すると、Vim核と後部腹側視床のどちらも刺激することが可能である。DBSリードからの刺激で効果と副作用をチェックした後、リードをバルホールに固定する。MRIで電極の位置を確認後 (Fig. 6)、前胸部に刺激発生器を埋め込みリードを接続する。

#### 4. 脳深部刺激術 (DBS) の調整

DBSの強度はパルス幅、周波数、電圧の三つのパラメータで調整する。本態性振戦の治療に用いられている刺激強度は、視床刺激でパルス幅60~130 $\mu$ sec, 周波数130~180Hz, 電圧2~3V程度である<sup>12)</sup>。後部腹側視床刺激では、パルス幅60~90 $\mu$ sec, 周波数130~145Hz, 電圧2~3V程度が用いられている。視床刺激術では、刺激を切った直後に一過性に振戦が増強するリバウンド現象や、動作時振戦が強い患者において効果が減弱しやすいことが報告され

**Fig.5** DBS電極と刺激装置

DBS電極は先が丸く、柔らかく曲がる。  
刺激装置は前胸部の皮下に埋める。



ている<sup>4)</sup>。DBSのメカニズムはまだわかっていないが、振戦細胞の求心路のシナプス伝達を障害する可能性が示唆されている<sup>13)</sup>。

#### 5. 副作用

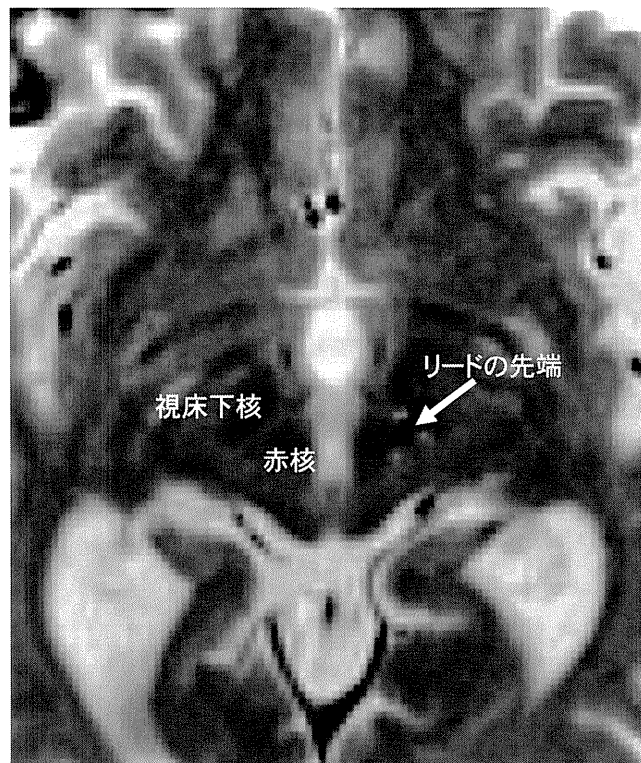
視床刺激術は刺激強度を調整できるため、当然ながら視床破壊術より副作用の出現頻度は低いですが、刺激に対する耐性や、刺激を切った直後に強い振戦が生じるリバウンド現象がみられることがある<sup>4)</sup>。両側の視床もしくは腹側視床の刺激術は、頭や声など体幹に近い部位に現れる振戦のコントロールに使われるが、一側刺激に比べて構音障害やふらつきが現れる頻度が高い<sup>4,14)</sup>。Pahwaらは、視床刺激術を受けている本態性振戦患者の約70%に副作用が生じており、一側の視床刺激では感覚障害(45%)と痛み(41%)が多いのに対し、両側の視床刺激では構音障害(75%)とバランス障害(56%)が多いと報告している<sup>12)</sup>。後部腹側視床刺激でも視床刺激術とほぼ同様の副作用が生じるが、一過性である<sup>7,9)</sup>。これらの副作用は、内側毛帯、視床腹側知覚核、小脳視床路などに刺激が及ぶことで生じると考えられている。視床破壊術や視床刺激術で語想起が障害されることも報告されている<sup>4,15,16)</sup>。

#### まとめ

振戦に対する視床破壊術の歴史は古く、その効果に対しては一定の見解が得られている。視床刺激術や腹側視床刺激術についても効果と安全性が報告されており、薬剤抵抗性の振戦に対して有効な治療法だと思われる。

#### 文 献

- 1) Ohye C, Narabayashi H : Physiological study of presumed ventralis intermedius neurons in the human thalamus. J Neurosurg 50 : 290-297, 1979
- 2) Hua SE, Lenz FA : Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. J Neurophysiol 93 : 117-127, 2005
- 3) Nagaseki Y, Shibasaki T, Hirai T et al : Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. J Neurosurg 65 : 296-



**Fig.6** 後部腹側視床刺激

電極が赤核と視床下核の間に挿入されている。

- 302, 1986
- 4) Benabid AL, Pollak P, Gao D et al : Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. J Neurosurg 84 : 203-214, 1996
- 5) Hirai T, Miyazaki M, Nakajima H et al : The correlation be-



- tween tremor characteristics and the predicted volume of effective lesions in stereotaxic nucleus ventralis intermedius thalamotomy. *Brain* 106 : 1001-1018, 1983
- 6) Andy OJ, Jurko MF, Sias FR : Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg* 20 : 860-870, 1963
  - 7) Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S et al : Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. *Neurology* 55 : 114-116, 2000
  - 8) Murata J, Kitagawa M, Uesugi H et al : Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg* 99 : 708-715, 2003
  - 9) Plaha P, Patel NK, Gill SS : Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *J Neurosurg* 101 : 48-54, 2004
  - 10) Kitagawa M, Murata J, Uesugi H et al : Characteristics and distribution of somatosensory evoked potentials in the subthalamic region. *J Neurosurg* 107 : 548-554, 2007
  - 11) Kondziolka D, Ong JG, Lee JY et al : Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg* 108 : 111-117, 2008
  - 12) Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB et al : Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg* 104 : 506-512, 2006
  - 13) Anderson TR, Hu B, Iremonger K et al : Selective attenuation of afferent synaptic transmission as a mechanism of thalamic deep brain stimulation-induced tremor arrest. *J Neurosci* 26 : 841-850, 2006
  - 14) Putzke JD, Uitti RJ, Obwegeser AA et al : Bilateral thalamic deep brain stimulation : midline tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 684-690, 2005
  - 15) Troster AI, Fields JA, Pahwa R et al : Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology* 53 : 1774-1780, 1999
  - 16) Schuurman PR, Bruins J, Merkus MP et al : A comparison of neuropsychological effects of thalamotomy and thalamic stimulation. *Neurology* 59 : 1232-1239, 2002

## VI 治療：ボツリヌス毒素注射治療

### はじめに

A型ボツリヌス毒素はコリン作動性運動神経終末に結合し、神経終末でのシナプス前膜からのアセチルコリン放出を阻害することにより、筋の緊張低下を惹起する作用がある。その薬理学的機序を利用して、Scott<sup>1)</sup>がA型ボツリヌス毒素を斜視治療に最初に使用した。A型ボツリヌス毒素はさらに、眼瞼痙攣や痙攣性斜頸、顔面痙攣などの局在性筋緊張亢進を伴う疾患にも試みられ、運動異常症に対する新しい治療手段として有用との報告もなされてきた<sup>2-5)</sup>。その後、B型ボツリヌス毒素も治療として用いられてきている<sup>6)</sup>。

本邦ではA型ボツリヌス毒素が片側顔面痙攣、眼瞼痙攣、痙攣性斜頸などの運動異常症の治療に対して保険適応となっている。

一方、日常の診療でよくみられる運動異常症は主に上肢に体位性振戦をきたす本態性振戦である。良性の振戦ではあるが、上肢の機能障害が前景となることから、日常生活での支障をきたす要因ともなりやすい。本態性振戦は薬物療法が主体ではあるが、経口薬剤で効果の期待できない症例にはA型ボツリヌス毒素の使用も試みられている。また本態性振戦に対するボツリヌス治療のエビデンスレベル (Table 1 on the Neurology® Web site at [www.neurology.org](http://www.neurology.org)) にもとづいた評価の総説<sup>7-10)</sup>もある。

本稿では、それらの文献をもとにボツリヌス治療の本態性振戦への有用性について、振戦の主たる出現部位別に述べる。

### 1. 臨床成績

#### a. 四肢振戦

本態性振戦の発現部位については四肢がもっとも多く、本症患者の95%で認められる<sup>11)</sup>。二重盲検法による四肢振戦へのA型ボツリヌス毒素の治療成績については、2文献<sup>12,13)</sup>がある。Brinら<sup>12)</sup>は、133名の患者で、A型ボツリヌス毒素とプラセボ使用での比較試験をした。43名は50単位、45名は100単位を片側の手指伸筋と屈筋に注射している。残りの45名はプラセボ使用である。治療後、16週間経過をみているがA型ボツリヌス毒素使用例では、臨床的評価では振戦の改善が認められた。ただ手指伸筋の脱力が、低用量 (50単位) では30%、高用量では70% (100単位) で用量依存性に出現した。Zesiewiczら<sup>7)</sup>は、この論文をClass I<sup>10)</sup>、Simpsonら<sup>8)</sup>はClass II<sup>10)</sup>に分類している。

他の二重盲検法の論文として、Jankovicら<sup>13)</sup>は、25名の患者で、50単位のA型ボツリヌス毒素あるいはプラセボを使用している。13名はA型ボツリヌス毒素の50単位を片側の手指伸筋と屈筋に注射し、12名はプラセボとして生食を使用している。ボツリヌス治療群では、注射後の4週目には、75%に効果が認められたのに対し、生食を使用したプラセボ群の12名では27%の効果のみで、ボツリヌス治療は本症に有効と報告している。振戦振幅の生理的検査でも、A型ボツリヌス毒素使用例の12名中9名で明らかな改善があった。ただ手指伸筋では、脱力が出現している。Simpsonら<sup>8)</sup>はこの論文をClass II<sup>10)</sup>としている。

A型ボツリヌス毒素のオープン試験としては、4文献<sup>14-17)</sup>がある。Pacchettiら<sup>14)</sup>は、上肢の本態性振戦で経口薬使用で改善しない20症例に使用し、臨床評価と振戦振幅のいずれも改善したと報告している。また15%で軽度の手指筋の脱力も出現している。Troschら<sup>15)</sup>は、26名の振戦例でA型ボツリヌス毒素を試みている。対象とした症例は、12名がParkinson病、14名は本態性振戦である。

自覚症状では、本態性振戦の5名で中等度から著明な改善があった。Jankovicら<sup>16)</sup>は51名の振戦患者にA型ボツリヌス毒素を使用している。本態性振戦は12名 (上肢4名、頭部8名) であったが、多くの患者で特に書字が改善したと報告している。Hendersonら<sup>17)</sup>は、21名の体位性、安静時、企図性振戦の患者にA型ボツリヌス毒素を使用し、同一症例でのA型ボツリヌス毒素と4~6週間の間隔を置いたプラセボとの成績を比較している。本態性振戦様の患者では57%に振戦改善があった。

#### b. 頭部振戦

頭部振戦は社会生活上、特に心理面で支障となりやすい。頭部振戦は上肢振戦例の20~40%で併発し<sup>18)</sup>、経口薬剤の効果もあまり期待できない。頭部振戦へのA型ボツリヌス毒素による二重盲検法試験では1文献<sup>19)</sup>がある。Pahwaら<sup>19)</sup>は、10名の頭部振戦で、A型ボツリヌス毒素と生食を3ヵ月間の間隔をあけて使用し、その結果を同一症例で比較した。A型ボツリヌス毒素は胸鎖乳突筋の各筋に40単位、頭板状筋の各筋に60単位使用し、プラセボには生食を用いた。治療後の臨床評価では、A型ボツリヌス毒素使用例で中等度から著明な改善が5名で、プラセボで1名認められた。この文献については、Zesiewiczら<sup>7)</sup>はClass II<sup>10)</sup>、Simpsonら<sup>8)</sup>はunderpowered Class IIとしている。

オープン試験では1文献<sup>20)</sup>がある。Wisselら<sup>20)</sup>は、43名の頭部振戦例にA型ボツリヌス毒素を胸鎖乳突筋、頭板状筋、僧帽筋、肩甲挙筋の各筋に合計160~500単位使用し、振戦振幅が明らかに改善したと報告している。

#### c. 音声振戦

音声振戦は、内転外転喉頭筋の律動的不随意運動であるが、経口薬での症状改善は困難である。A型ボツリヌス毒素の音声振戦に対する治療としてはオープン試験での3文献がある<sup>21-23)</sup>。Warrickら<sup>21)</sup>はオープン試験で両側の声帯筋に各々2.5単位、その後、片側の筋に15単位あるいは、その逆の順序で16~18週後に交代で注射している。10名中3名は両側の注射で他覚的に効果、さらに9名中2名は片側の注射で、効果があった。Adlerら<sup>22)</sup>は13名でA型ボツリヌス毒素を各々の声帯に1.25単位 (3名)、2.5単位 (5名)、3.75単位 (3名) をランダムに使用し、全例で効果があったと報告している。ただA型ボツリヌス毒素使用で呼吸、嚥下障害、嚔声など影響があった。Hertegardら<sup>23)</sup>は、15名の音声振戦で声帯筋に注射し、67%で有効であったと報告している。Zesiewiczら<sup>7)</sup>は2文献<sup>21,23)</sup>をClass III<sup>10)</sup>とし、Simpsonら<sup>8)</sup>は他の文献<sup>21,22)</sup>も考察しClass IV<sup>10)</sup>としている。

### 2. 臨床応用の適応

本態性振戦は良性ではあるものの、日常生活での支障になる疾患である<sup>10)</sup>。本態性振戦には経口薬が第一選択になるが<sup>9,10)</sup>、経口薬投与で振戦の改善が期待できない症例もあり、特に頭部振戦や音声振戦では経口薬投与での改善に乏しい。これらの経口薬投与に反応しない本態性振戦については、外科的治療を試みる前に、ボツリヌス治療を試みるのが推奨される<sup>9)</sup>。

本態性振戦へのA型ボツリヌス毒素治療のエビデンスについても、四肢振戦では、Class IIの2文献<sup>12,13)</sup>あり、経口薬で効果を期待できない振戦に有効である。推奨レベルはB (Class IIのエビデンスにもとづいて推奨<sup>10)</sup>) である<sup>8)</sup>。

四肢振戦へのA型ボツリヌス毒素使用量は、片側の橈側手根伸筋と尺側手根伸筋の各々に15単位、片側の橈側手根屈筋と尺側手根

屈筋の各々に10単位で合計50単位の使用が推奨される<sup>12,13)</sup>。ただ用量依存性に手指伸筋に脱力が出現する<sup>12,13)</sup>。

頭部振戦については、Class IIの1文献<sup>14)</sup>があり、経口薬が効果のない症例で、自覚症状の改善を期待して試みる価値はある<sup>7)</sup>。

音声振戦については、Class IIIあるいはIVの3文献<sup>21-23)</sup>があり、頭部振戦、音声振戦ともにZesiewiczら<sup>7)</sup>は推奨レベルC (Class IIIのレベルで推奨<sup>10)</sup>)としている。また頭部振戦、音声振戦は経口薬の効果が期待できないことから、ボトックス治療のこれらの疾患へのさらなる臨床応用が期待できる。

### 3. A型ボツリヌス毒素の本態性振戦への作用機序

A型ボツリヌス毒素は筋内で運動神経終末に結合し、神経終末でのアセチルコリン放出を阻害するが、錐外線維のみならず、錐内のガンマ運動ニューロンの運動終末にも作用する。その結果、ガンマ運動ニューロンに支配される筋紡錘が弛緩し、その求心路線維であるG1a線維の活動性を低下させる<sup>24-27)</sup>。

このガンマループへの作用は、A型ボツリヌス毒素が上肢のジストニアにおける前腕筋の相反筋間での異常な相反性抑制を正常化させるという成績<sup>28,29)</sup>を支持するものであり、また本態性振戦における手指伸筋と屈筋間の相反性群化放電を伴うタイプでは、本症における作用機序を説明可能でもある<sup>30)</sup>。ただA型ボツリヌス毒素の本態性振戦に対する作用機序については、十分な解明がなされている訳ではない。

### 4. 安全性

四肢振戦に対するボツリヌス治療では、手指伸筋の脱力が用量依存性に脱力が出現しており<sup>12,13)</sup>、手指筋の脱力が上肢機能に及ぼす影響も考慮する必要がある。音声振戦で声帯筋にボトックスを使用したばあいには、呼吸、嚥下障害、嘔声を併発する可能性もある<sup>21,22)</sup>。

### まとめ

本態性振戦へのボツリヌス治療については、経口薬治療で症状改善を期待できない振戦に対して適応となる。推奨レベルは四肢振戦(手指振戦)に対しては、レベルB (Class IIのエビデンスにもとづいて推奨)の治療選択肢となる。頭部振戦と音声振戦への推奨レベルは、レベルC (Class IIIのエビデンスにもとづいて推奨)である。

## 文 献

- 1) Scott AB : Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87 : 1044-1047, 1980
- 2) Dutton JJ : Acute and chronic effects of botulinum toxin in the management of blepharospasm. *Therapy with Botulinum Toxin* (ed Jankovic J, Hallett M), Marcel Dekker, New York, 1994, p199-209
- 3) American Academy of Neurology Assessment : the clinical usefulness of botulinum toxin-A in treating neurologic disorders. Report of the Therapeutics and Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 40 : 1332-1336, 1990
- 4) Brin MF : Botulinum toxin : new and expanded indications. *Eur J Neurol* 19 (suppl 2) : S59-S65, 1997
- 5) Scott AB : Development of botulinum toxin therapy. *Dermatol Clin* 22 : 131-133, 2004
- 6) Tsui JKC, Hayward M : Safety and efficacy of botulinum-B toxin in the treatment of cervical dystonia (abst). *Movement Disorders* 9 (suppl 1) : 47, 1993
- 7) Zesiewicz TA, Elble R FAAN 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
- 8) Simpson DM, Blitzer A, Brashear A et al : 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
- 9) Ondo WG : Essential tremor : Treatment options. *Current Treatment Options in Neurology* 8 : 256-267, 2006
- 10) Koller WC, Hristova A, Brin M : Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 54 (suppl 4) : S30-S38, 2000
- 11) Lou JS, Jankovic J : Essential tremor : Clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 41 : 234-238, 1991
- 12) Brin MF, Lyons KE, Doucette J et al : A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 56 : 1523-1528, 2001
- 13) Jankovic J, Schwartz K, Clemence W et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential tremor. *Movement Disorders* 11 : 250-256, 1996
- 14) Pacchetti C, Magcini F, Bulgheroni M et al : Botulinum toxin treatment for functional disability induced by essential tremor. *Neurol Sci* 21 : 349-353, 2000
- 15) Trosch RM, Pullman SL : Botulinum toxin A injections for the treatment of hand tremors. *Movement Disorders* 9 : 601-609, 1994
- 16) Jankovic J, Schwartz K : Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 41 : 1185-1188, 1991
- 17) Henderson JM, Ghika JA, Melle GV et al : Botulinum toxin A in non-dystonic tremors. *Eur Neurol* 36 : 29-35, 1996
- 18) Koller WC, Hubble JP, Busenbark KL : Essential tremor. *Neurodegenerative diseases*. (ed Calne DB), W.B. Saunders, Philadelphia, 717-742, 1994
- 19) Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF et al : Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 45 : 822-824, 1995
- 20) Wissel J, Masuhr F, Schelosky L et al : Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Movement Disorders* 12 : 722-726, 1997
- 21) Warrick P, Dromey C, Irish JC et al : Botulinum toxin for essential tremor of the voice with multiple anatomical sites of tremor ; a cross-over design of unilateral versus bilateral injection. *Laryngoscope* 110 : 1366-1374, 2000
- 22) Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG et al : Botulinum toxin type A for treating voice tremor. *Arch Neurol* 61 : 1416-1420, 2004
- 23) Hertegard S, Granqvist S, Linderstad PA : Botulinum toxin injections for essential tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109 : 204-209, 2000
- 24) Filippi GM, Errico P, Santarelli R et al : Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 113 : 400-404, 1993
- 25) Rosales RL, Arimura K, Takanaga S et al : Extrafusal and intrafusal muscles effects in experimental botulinum toxin A

- injection. *Muscle Nerve* 19 : 488-496, 1996
- 26) Dabydeen L, Tinnion R, Gibson M et al : The effects of botulinum toxin on group Ia muscle reflexes of the biceps brachii in spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 42 (suppl 85) : 34, 2000
- 27) Orlova O, Morenkova A, Petrova L et al : Botulinum toxin changes interneuronal activity in dystonia patients. *Movement Disorders* 15 (suppl 3) : 160, 2000
- 28) Priori A, Beradelli A, Mercuri B et al : Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscle. *Brain* 118 : 801-807, 1995
- 29) Modugno N, Priori A, Beradelli A et al : Botulinum toxin restores presynaptic inhibition of group Ia afferents in patients with essential tremor. *Muscle Nerve* 21 : 1701-1705, 1998
- 30) Sabra AF, Hallett M : Action tremor with alternating activity in antagonist muscles. *Neurology* 34 : 151-156, 1984