

厚生労働科学研究費補助金（難病対策総合研究事業）
ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究

職業性ジストニアとその管理

分担研究者	辻 貞俊	産業医科大学神経内科
共同研究者	魚住 武則	産業医科大学神経内科
	玉川 聡	関東労災病院神経内科

研究目的

職業性ジストニアとは、一定の作業姿勢を持続する必要がある業務や身体の一部を反復して使用する業務に就いていた労働者に生じるジストニアである。当該作業とジストニア罹患部位とに位置・動作における関連性が存在し、罹患筋の持続性収縮により当該作業が困難となることが特徴である。

われわれは、本研究班の班会議において職業性ジストニアの診断および治療・職場環境指導における指針を報告してきた。班会議における専門家の意見・経験に基づき、職業性ジストニアとその管理につき最終報告としてまとめることを目的とした。

研究方法

昨年度までに報告した内容を踏まえ、さらに職業性ジストニアに関する論文を検索し、職業性ジストニアとその管理に関してまとめた。

結果

国内外の論文を検索したところ、書痙や痙性斜頸などの疾患単位での報告や少数での症例報告は散見されるものの、職業性ジストニアとして比較研究がなされた報告はみられなかった。個々の論文の内容を検証したところ、多くが安静および他のジストニアに準じた方針で診療が行われている実態がわかった。これを踏まえて、職業性ジストニアとその管理に

関して表1・表2および表3に掲げる内容をまとめた。

考察

職業性ジストニアは他のジストニアとは一線を画する特殊性を孕んでいる。それは、就業や復職の問題が付きまとうこと、ジストニアの病因論や罹患部位による分類とは異なる分類概念になること、職業性とされながら病因として遺伝要因の関与が指摘されていることなどが挙げられる。また、初診医が産業医や整形外科医などになることが多いため、腱鞘炎や適応障害などの他の診断名で治療されてしまうことがしばしばみられている。そのため、専門家だけでなく、他科を専門とする医師や産業保健スタッフにも周知を促す必要があるが、現状はほとんど知られていない。今後も継続して啓発をすすめていく必要があると考えられる。

一次性ジストニアをはじめとする他のジストニアとは発症機転も異なり、むしろ作業関連筋骨格系障害の発症要因と共通する部分が多い。日本産業衛生学会頸肩腕障害研究会により策定された「頸肩腕障害の定義 2007」では非特異的障害の1つとして局所性ジストニアがとりあげられるようになり、平成 22 年 10 月には労災補償の対象疾病の範囲を定めている規定である労働基準法施行規則の別表第一の二も改正された。社会的な対応については少しずつ変化が見られるようになってきてはいるが、実際には筋骨格系障害に準じた対応しかされず、ジストニアに

準じた治療が適切に行われる例は少ない。

今回提示している治療・職場環境指導指針は、専門家の意見を集約する形で作成されたものであり、現状ではその妥当性などは検証されていない。多くの従業員の中から確実に職業性ジストニア患者を検出し、適切な対応がスムーズに行えるようになるためには、現場の意見を取り入れながら今回の指針を検証し、ブラッシュアップしていく必要があると考えられ

る。

結論

職業性ジストニアとその管理についてまとめた。いまだ産業保健スタッフへの周知度は低く、啓発をすすめていくべきと考えられた。今後も現場の意見を取り入れながら改訂を行っていく必要がある。

表1. 動作特異性ジストニア(職業性ジストニア)の診断指針

基準

- (ア) 身体の一部に局所性もしくは分節性ジストニアが存在する。
- (イ) 一定の作業姿勢を持続する必要がある作業や身体の一部を反復して使用する作業をおこなっており、その作業に携わる以前にはジストニア症状が出現していない。
- (ウ) その作業において常態とする姿勢や動作と、ジストニア運動やジストニア肢位との間に、位置や動作における関連性が認められる。
- (エ) 病初期においてはその作業によりジストニア症状が出現もしくは増悪する。
- (オ) ジストニアを呈しうる疾患(脳血管障害、脳性麻痺、頭部外傷など)が存在せず、薬剤性ジストニアが否定できる。

診断の判定

上記の(ア)～(オ)のすべてを満たすものを、職業性ジストニアと診断する

参考所見

- (1) 作業上、上肢や頸部を使用する頻度が高いことの結果として、上肢または頸部にジストニアを生じる例が大部分であり、多くは局所性ジストニアの形をとる。
- (2) 反復性ストレイン障害(repetitive strain injury, RSI)と異なり、作業の荷重や反復の程度と症状の重症度とは必ずしも関連しない。
- (3) ジストニア罹患筋に“疼痛”や“こり”を自覚することがあり、病初期にはジストニア症状より“疼痛”や“こり”の方が顕著であることも多い。
- (4) 典型例では特定の作業以外の動作には支障をきたさないが、病初期よりジストニア罹患筋を使用する作業以外の動作にも障害がみられる例がある。

表2. 職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針

- (1) 職業性ジストニアを発症する誘因となった作業(動作)を速やかに中止する
- (2) 適度な休息をとり、特にジストニア罹患部位には過剰な持続的・反復的な負荷を避けるよう指導する
- (3) 上記の対応によって症状の改善がみられない場合には、漫然と経過観察をせず、他のジストニアに準じた専門的治療を開始する

表3. 職業性ジストニア患者に対応するうえで留意すべき事項

- ・治療に先だって、原因となる作業様態を明らかにしておく必要がある
- ・賃労働以外の動作でも発症する可能性がある
- ・作業の中止とは必ずしも休職を意味するものではなく、適切な配置転換などでも効果が期待できる
- ・専門医と産業保健スタッフは十分に連携をとり、労働者が失職することがないように配慮する
- ・神経再訓練や感覚運動再調整等は短期的には効果がみられるが、これのみで寛解することはまれである
- ・適切な治療により寛解が得られたとしても、当該作業の再開により再発する場合がある
- ・復職にあたっては、いわゆる試し出勤(リハビリ出勤)を経たうえで、作業時間や負荷などが適切か否かを判断することが望ましい

ジストニア患者の遺伝子検査

太田悦朗¹⁾、長谷川一子²⁾、一瀬宏³⁾、小幡文弥¹⁾

¹⁾北里大学医療衛生学部免疫学、²⁾国立病院機構相模原病院神経内科、

³⁾東京工業大学大学院生命理工学研究科

研究要旨

本研究では、ジストニア患者における診断の確定を目的とし、遺伝性ジストニアの既知原因遺伝子 (*TOR1A*、*GCHI*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*、*PANK2*、*THAP1*) について変異解析を行った。その結果、*SGCE* 遺伝子と *PANK2* 遺伝子において新規変異をそれぞれ検出した。また、*TOR1A* 遺伝子の既報 GAG 欠失、*GCHI* 遺伝子の既報変異もそれぞれ検出した。

A. 研究目的

ジストニアは患者により多彩な症状を呈する疾患であり、臨床症状のみでは確定診断の決め手に乏しいことや他の疾患を否定できないことがある。これらの場合において、ジストニアの原因遺伝子および関連遺伝子をターゲットにした遺伝子診断が有用である。本研究ではジストニア患者における診断の確定を目的とし、既報の原因遺伝子 (*TOR1A*、*THAP1*、*GCHI*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*、*PANK2*) の変異解析を行った。

B. 研究方法

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

TOR1A 遺伝子：既報 (NatGent.17,40-48.) に従って PCR-RFLP 法にて既報 GAG 欠失を調べた。

TOR1A、*GCHI*、*THAP1*、*SGCE* および *PANK2* 遺伝子：全 exon に対して各々特異的なプライマーを作製し、PCR 直接塩基配列決定法により変異解析を行った。

TH および *DRD2* 遺伝子：変異が報告されている exon に限定して、変異解析を行った。

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

全身性ジストニアを呈する *DYT1* ジストニアが疑われた患者 6 名について、*DYT1* 原因遺伝子 *TOR1A* の既報 GAG 欠失を解析した結果、患者 1 名から GAG 欠失を検出した。また、残りの患者 5 名においては、*TOR1A* 遺伝子内の新規変異の可能性を考慮して、全 exon に対する変異解析を行ったが、変異は検出されなかった。さらに、*DYT1* ジストニアと同様に全身性ジストニアを呈する *DYT6* ジストニアの原因遺伝子 *THAP1* の変異解析も行ったが、上記 5 名からは、*THAP1* 遺伝子に変

異は検出されなかった。

DYT5 ジストニアが疑われた患者1名について、*DYT5* 原因遺伝子 *GCHI* の変異解析を行った結果、既報の遺伝子変異 (IVS5+3 insT) を検出した。

ミオクローヌスジストニアである *DYT11* ジストニアが疑われた患者6名について、*DYT11* 原因遺伝子 *SGCE* の変異解析を行った結果、患者1名から新規の遺伝子変異 (771_772 delAT [T257fs]) を検出した。

ジストニアの症状を呈する Hallervorden-Spatz 病が疑われた患者1名について、原因遺伝子 *PANK2* の変異解析を行った結果、新規の複合ヘテロ変異 (542_549 delGCACGAGG [G181fs] / T1608T/G [Y536X]) を検出した。

D. 考察

全身性ジストニアの鑑別においては、*TORIA*、*THAPI* の変異解析が有効である。今回、全身性ジストニアの患者6名のうち1名から、*TORIA* の既報 GAG 欠失を検出したが、残りの患者においては、*TORIA*、*THAPI* の遺伝子変異は検出されなかった。これらの患者には、現在同定されていない遺伝性ジストニアの原因遺伝子が関与している可能性が考えられる。また、*TORIA* の GAG 塩基欠失を保有する患者においては、同遺伝子内の SNP の D216H が発症に関与することが海外から報告されている。これは、患者が H216 アリルを保有している場合、発症率は低下しているため、何らかの保護的な作用が働くと考えられている。今後の課題として、本研究班で集積された患者における H216 アリルについて調べる必要がある。

DYT5 原因遺伝子 *GCHI* の変異解析では、既報変異を検出した。この遺伝子がコードする酵素 *GCHI* において、髄液中ネオプテリン値およびビオプテリン値は酵素活性の指標となり、*DYT5* ジストニアでは髄液中ビオプテリンおよびネオプテリンが低下するため、この患者髄液の測定を東京工業大学一瀬教授に依頼した。その結果、ネオプテリン 5.1 pmol/ml、ビオプテリン 1.3 pmol/ml

と、共に基準値 20–30 pmol/ml より低値を示し、酵素活性の低下が推測された。

DYT11 原因遺伝子 *SGCE* と Hallervorden-Spatz 病の原因遺伝子 *PANK2* においては、新規変異をそれぞれ検出した。これらの変異は、病態を理解する上で新たな情報を提供できるかもしれない。また、*SGCE* においては、本年度から全 exon に解析対象を拡大したことにより、新規変異の検出に至った。そのため、過去に解析した患者に関しても、再解析を進める必要がある。

E. 結論

遺伝子解析から、*DYT11* 原因遺伝子 *SGCE* と Hallervorden-Spatz 病の原因遺伝子 *PANK2* に新規変異をそれぞれ検出した。また同様に、*TORIA* 遺伝子の既報 GAG 欠失、*GCHI* 遺伝子の既報変異もそれぞれ検出した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ohta E, Kawakami F, Kubo M, Obata F. LRRK2 directly phosphorylates Akt1 as a possible physiological substrate: impairment of the kinase activity by Parkinson's disease-associated mutations. *FEBS Lett*, 585(14), 2165-2170, 2011

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究

分担研究者 目崎 高広 医療法人鳳林会 榊原白鳳病院 診療顧問

研究要旨

ジストニアの概念を整理するための啓発活動を、論文執筆・講演によって行った。同時に、ボツリヌス毒素を用いた局所性ジストニアの治療に際して、超音波によるモニタが有用であることを示した。

目崎 高広・榊原白鳳病院 診療顧問

A. 研究目的

ジストニアの診断は未だ遅れる傾向にあり、適切な治療法が提示される機会も不十分である。そこで診療現場の現状を改善すべく啓発活動を行う。

B. 研究方法

PubMed に掲載されるジストニアおよびボツリヌス治療に関する全文献を閲覧し、必要な情報を整理して論文や講演にて供覧した。

倫理面への配慮)

論文検索・整理に倫理面での問題は生じない。

C. 研究結果

ジストニアの概念、また、ボツリヌス治療に際して超音波検査をモニタとして用いることの安全性・有用性について、論文・講演で発表した。

D. 考察

海外でもジストニアの診断までに平均数年を要することが報告されている。わが国でも例外ではない。今後も啓発活動を継続する必要がある。また、ボツリヌス治療に際して適切なモニタを用いることについては、施設の機器利用環境とも関連する問題である。効率的な診断・治療には、かかりつけ医のほか、臨床検査技師・理学療法士・作業療法士など、コメディカルの協力が必須である。

E. 結論

ジストニアの診断と治療を迅速化・効率化するには、今後も啓発活動を継続する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Mezaki T. Ultrasound-guided injection of botulinum toxin into the obliquus capitis inferior muscle. Basal Ganglia 2011; 1(3): 135-136.

2) Mezaki T, Kaji R. Reduced serum ceruloplasmin levels in cervical dystonia. Eur J Neurol 2012 (in press)

3) 目崎高広. 効かない患者 - Primary Non-responder. モダンフィジシャン 2011; 31(7): 863-865.

4) 目崎高広. 効かなくなった患者 - Secondary Non-responder. モダンフィジシャン 2011; 31(7): 866-868.

5) 目崎高広. ボツリヌス毒素は心に効くか. モダンフィジシャン 2011; 31(7): 881-883.

6) 目崎高広. キマイラートロイの木馬-未来戦略. モダンフィジシャン 2011; 31(7): 884-886.

7) 目崎高広. ボツリヌス毒素の治療への応用. Brain Nerve 2011; 63(7): 785-794.

8) 目崎高広. ジストニアの病態と治療. 臨床神経 2011; 51(7): 465-470.

9) 目崎高広. 攣縮性斜頸に対するボツリヌス療法 of 長期予後. 神経内科 2011; 75(5): 489-496.

10) 目崎高広 (編集). ボツリヌス治療実践マニュアル. 診断と治療社, 東京, 2012. 担当執筆: [I 総論編] 第 1 章 ボツリヌス治療総論, [II マニュアル編] 第 1 章 治療前準備, 第 3 章 痙性斜頸, 第 4 章 5 上下肢筋の超音波図譜 (武田朋美, 目崎高広).

11) 目崎高広. A 型ボツリヌス毒素 (BTX-A) 療法. 今日の治療指針 私はこう治療している, 医学書院, 東京, 2012, pp750-751.

2. 学会発表

1) 目崎高広, 梶龍兒. ボトックス治療の実践. 第 52 回日本神経学会総会 hands on レクチャ

一 (名古屋) 2011.5.17.

2) 目崎高広. 肩こりに潜む痙性斜頸. 第84回
日本産業衛生学会 (東京) 2011.5.20.

3) 目崎高広. 顔面の不随意運動. 第5回パー
キンソン病・運動障害疾患コンgres (東京)
ビデオセッション 2011.10.7.

4) 目崎高広. ボツリヌス療法の臨床. 第41回
日本臨床神経生理学会・学術大会 (静岡) 教
育講演 2011.11.12.

5) 廣田伸之, 廣田真理, 吉田英史, 佐敷俊成,
川上寿一, 目崎高広. Familial essential voice
tremor の一例. 日本神経学会 第95回近畿地

方会 (京都) 2011.12.17.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

小児のジストニア—発達過程におこるジストニアの特徴—

班 員：野村芳子¹⁾

協力研究者：瀬川昌也¹⁾、木村一恵¹⁾、長尾ゆり¹⁾、八森 啓¹⁾、福田秀樹¹⁾、寺尾安生²⁾

研究要旨

小児期発症のジストニアは病因の如何を問わず、全身性ジストニアを呈することが多いことが知られている。瀬川病、DYT1、他の病因による小児期発症のジストニアの自験例を対象に発達過程におこるジストニアの特徴、病態をレビューする。

瀬川病の臨床型は姿勢ジストニア、動作ジストニアに分類され、前者は瀬川病の典型例で、好発年齢は約 6 歳である。後者の発症はやや遅く、成人発症例もみる。

DYT1 の病型も瀬川病と同様に姿勢ジストニア、動作ジストニアに分けられる。

生理学的検査（終夜ポリグラフ、SEP、衝動性眼球運動）の結果は小児期発症例にて大脳基底核から下行性出力系、成人発症例にて上行性出力系の関与が示唆される。

異常運動の発現には障害部位以降の神経系が成熟して初めて症状として表現される。発達早期に成熟する下行性神経系を介し姿勢ジストニアが、また遅れて発達する上行性神経系を介し動作ジストニアが発症するといえる。前者は運動寡少性（hypokinetic）ジストニア、後者は運動過剰性（hyperkinetic）ジストニアといえる。

同一遺伝子異常によるジストニアの罹患部位はその発症年齢に依存する。小児期に発症するジストニアが全身性になることの病態は機能的発達が未完成な事によると考えられる。

A. 研究目的

ジストニアの分類は発症年齢、罹患部位、病因によりなされることが多いが、この内、発症年齢は重要である。即ち、小児期発症のジストニアは病因の如何を問わず、全身性ジストニアを呈することが多いことが知られている。我々はこれまで瀬川病、DYT1 にみるジストニアについてその臨床的特徴、生理学的所見と共に病態について述べてきている。今回、これまで述べてきている瀬川病、DYT1、他の病因による小児期発症のジストニアの自験例を対象に発達過程におこるジストニアの特徴、病態をレビューする。

B. 研究方法

¹⁾瀬川小児神経学クリニック

²⁾東京大学神経内科

自験、瀬川病 77 例（21 家系 53 例、弧発例 24 例）、DYT1 ジストニア 9 家系 18 例の臨床的特徴、神経生理学的所見を解析。それぞれの所見と発症年齢を対比する。他病因によるジストニアも検討する。

C. 研究結果

瀬川病の臨床型は姿勢ジストニア、動作ジストニアに分類されることはこれまでも述べてきている。前者は瀬川病の典型例で、好発年齢は約 6 歳である。後者の発症はやや遅く、成人発症例もみる。初発症状は姿勢ジストニア、動作ジストニア共、内反尖足、歩行障害である。両型とも小児期発症例は全身性ジストニアを呈する。動作ジストニアでは、10 歳以降に姿勢時振戦をみることが

あり、成人年齢にて分節ジストニア（斜頸）をみることもあり、同一家系においても成人発症例は部分ジストニア（書痙）、パーキンソニズムを呈する例がある。レボドパの効果は前者で著明、永続的であるが、後者では成人年齢で一部症状に対する効果が不完全となることがしばしばある。

DYT1 の病型も瀬川病と同様に姿勢ジストニア、動作ジストニアに分けられる。発症年齢は前者では10歳以下、後者では10-15歳で、前者では小児発症例は全身性ジストニア、成人発症例は一肢に局限した姿勢ジストニアを示し、後者では小児発症例は姿勢ジストニアに加え、ジストニア運動を呈する。また成人発症例は部分ジストニア（書痙）、分節ジストニアを呈することもある。手、頸部振戦のみの場合もある。感覚・運動トリックは前者ではみられないが、後者でしばしばみられる。

他代謝異常及び病因不明のジストニアも小児期発症では全身性ジストニアを呈することが多い。

瀬川病、DYT1 の患者の生理学的検査（終夜ポリグラフ、SEP、衝動性眼球運動）の結果は小児期発症例にて大脳基底核から下行性出力系、成人発症例にて上行性出力系の関与が示唆される。

D. 考察

異常運動の発現には障害部位以降の神経系が成熟して初めて症状として表現される。

即ち、発達早期に成熟する下行性神経系を介し姿勢ジストニアが、また遅れて発達する上行性神経系を介し動作ジストニアが発症するといえる。

前者は運動寡少性（hypokinetic）ジストニアであり、後者は運動過剰性（hyperkinetic）ジストニアといえる。ジストニアは運動過剰性（hyperkinetic）異常運動されるが、これは成人発症のジストニアの病態からは正しいが、瀬川病、DYT1 において小児期発症例の病態は運動寡少性（hypokinetic）ジストニアである。

E. 結論

同一遺伝子異常によるジストニアの罹患部位はその発症年齢に依存する。

小児期に発症するジストニアが全身性になることの病態は機能的発達が未完成的な事によると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 野村芳子：トゥレット症候群，Tourette syndrome. 井村裕夫，福井次矢，辻省次（編）. 症候群ハンドブック Syndrome Handbook、中山書店、PP.27-28、2011.
- 2) 野村芳子：レット症候群 Rett syndrome. 井村裕夫，福井次矢，辻省次（編）. 症候群ハンドブック Syndrome Handbook、中山書店、PP.130-131、2011.
- 3) 野村芳子：Pantothenate kinase 2 欠損症、Wilson 病、瀬川病、水野美邦 近藤智善（編）よくわかるパーキンソン病のすべて 改定第2版、永井書店、PP312-326、2011.
- 4) 野村芳子：Rett 症候群 - 本症にみるジストニアについて - Rett 症候群にみるジストニア、2011.印刷中.

2. 学会発表

- 1) Yoshiko Nomura: Tics and Tourette Syndrome; Diagnosis and Management. AOPMC 2011 (3rd Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders) Taipei, Taiwan, March 27, 2011.
- 2) 野村芳子、瀬川昌也：シンポジウム レット症候群の臨床と病態について、第53回日本小児神経学会総会、平成23年5月26日.
- 3) Nomura Y., Segawa M., Kimura K., Yukishita S., Matsumoto M. : Motor symptoms, particularly dystonia, in Rett syndrome, 12th Annual Rett

Syndrome Symposium, Virginia, U.S.A., June 26 – 28, 2011.

4) 野村 芳子, 林 雅晴, 瀬川 昌也: 90 歳で死亡した瀬川病症例の神経病理学的研究. 第 26 回日本大脳基底核研究会, 平成 23 年 7 月 2 日.

5) Yoshiko Nomura, Masaya Segawa, Nonmotor symptoms of Segawa disease (Dopa Responsive Dystonia) The 5th International Dystonia Symposium, Oct 20-22, 2011, Barcelona Spain.

6) 野村芳子: 小児期に発症するドパミン神経系の障害について ~瀬川病とトゥレット症候群について~. 第 18 回パーキンソン病及び類縁疾患

研究会, 福岡県久留米市, 平成 23 年 11 月 30 日.

7) 野村芳子, Tourette 症候群, 第 5 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 東京, 平成 23 年 10 月 6 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(総括・分担) 研究報告書

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究

分担研究者 小林 武夫 (帝京大学ちば総合医療センター 耳鼻咽喉科)

研究要旨 痙攣性発声障害(内転型および外転型)を、ボツリヌストキシン注射でコントロールすることが可能となった。症例ごとに注射法、注射量を選んで行えば、有効な治療法である。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名
帝京大学ちば総合医療センター
小林 武夫

②ボツリヌストキシンの使用が、現在痙攣性発声障害に対しては、保険使用が認められていないのは、残念である。治験には、多額の費用がかかるので製薬会社は、治験をしない。適応外使用を認めるべきである。

A. 研究目的

痙攣性発声障害の各型毎に、注射法、注射量、を決める。また、障害の重症度、患者の職業などを考慮して、頻度を決める。副作用を発現させないように工夫する。

B. 研究方法

患者自身の希望する声の状態をよく把握する。副作用としての嗄声の発現に注意する。インフォームド コンセントをとってから治療を行う。注射前後で、声と声帯の所見を比較する。

C. 研究結果

注射法はEMGモニターの下に、前頸部より、声帯に注射する方法がよい。ボツリヌストキシンの量は1~7.5単位である。初回は1~2.5単位とする。片側声帯に注射すれば有効となるが、無効となる場合には、両側におこなってみる。患者により、薬効に差がある。副作用としての嗄声は、2週程度で回復する。

D. 考察

①ボツリヌストキシン注射療法は、痙攣性発声障害にはよい方法である。薬の量が多いと、嗄声がおきることがある。初回は少量で行うことが必要である

E. 結論

ボツリヌストキシンは、痙攣性発声障害には、きわめて有用な方法である。ただし、声帯内の注射は、喉頭の解剖生理のある程度の知識が必要である。

F. なし

G. 1. 論文発表

- 1) 小林武夫編 痙攣性発声障害 (改訂版) 時空出版 2005
- 2) 小林武夫 痙攣性発声障害について
梶 龍児編 ジストニア診療ガイドライン 診断と治療社 (準備中)

2. 学会発表

- 1) 痙攣性発声障害の病像
喉頭科学会(2010, 3月5日)
- 2) spasmodic dysphonia in Japan
Polish Congress of Otolaryngology (2010, 6月10日)
- 3) 痙攣性発声障害 洗松リハビリテーション研究会(2010, 4月23日)
- 4) 歌手にみられた外転型痙攣性発声障害
喉頭科学会(2012, 3月8日)

パーキンソン関連疾患に伴うジストニア

藤本健一

自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

ジストニアとは筋緊張（tonia）の異常（dys）の意味である。筋緊張の異常はさまざまな原因で起こるが、ジストニアという言葉は、歴史的に大脳基底核障害に基づく持続的な筋トーヌスの亢進を示す言葉として用いられてきた。大脳基底核に病巣の主座を置くパーキンソン関連疾患では、しばしば筋トーヌスの異常を伴う。筋緊張制御機構の亢進により固定した姿勢を呈するジストニア姿勢、随意運動時に持続的な筋収縮を生じる動作性ジストニア、筋トーヌスの亢進を背景に持ちアテトーゼよりも緩徐な不随意運動であるジストニア運動などである。本研究ではパーキンソン関連疾患に伴って出現するジストニアについて、分類を試みた。

A. 研究目的

ジストニアという言葉は、歴史的に大脳基底核疾患に基づく持続的な筋トーヌスの亢進を示す言葉として用いられてきた。大脳基底核に病巣の主座を置くパーキンソン関連疾患では、しばしばジストニアを伴う。また、治療に伴いジストニアが発現することもある。本研究では、本態性のジストニアと鑑別が必要な、パーキンソン関連疾患に伴うジストニアの分類を行う。

B. 研究方法

当科にて経験した、パーキンソン関連疾患に伴うジストニア症例を収集し、その分類を試みた。この際、過去の症例報告や総説を参考とし、パーキンソン病（PD）固有のジストニア、その他のパーキンソン症候群で認められるジストニア、治療に伴って発現するジストニアに分けて分類するよう心がけた。

C. 研究結果

C-1. パーキンソン病で認められるジストニア

PD では、しばしば治療に伴ってジストニアが発現するため、PD に基づく固有のジストニアを鑑別

ジストニアで発症し、その後さまざまなパーキンソン症状を呈した症例報告が散見される。その中には、当時まだ遺伝子が同定されていなかった瀬川病（DYT-5）が含まれる可能性がある。瀬川病は下肢のジストニアで発症し、PD の治療薬である L-dopa が有効なことから、dopa-responsive dystonia と呼ばれる。わが国における若年性パーキンソニズムの約半数を占める PARK2 も、発症初期から下肢のジストニアを伴うことが多い。下肢のジストニアで発症した症例報告には、PARK2 が含まれる可能性もある¹⁾。一方、中年以降に発症する本態性 PD では、発症初期にジストニアを伴うことは稀で、ジストニアは通常進行期になってから認められる。PD は片



図1 Striatal hand



図2 striatal foot

側から発症するが、発症側の手や足にジストニア姿勢を伴うことが多²⁾。手では4~5指のMP関節が屈曲，IP関節が伸展してstriatal handと呼ばれる（図1）。早期に治療すれば可逆的であるが，放置すると拘縮して非可逆的になることもある。足では1趾が背屈，2~5趾が床をつかむように底屈してstriatal footと呼ばれる（図2）。動作性ジストニアとして歩行するときだけ出現することもある。痛みを伴って歩行障害の原因となることもある。

進行期のPDでは胸腰椎が前屈，膝が屈曲する姿勢異常を伴うが，その一部はジストニアに起因する（図3）³⁾。起立や歩行時に顕著になり，腹直筋の筋緊張亢進を伴うため動作性ジストニアと考えられている。ギリシャ語の折れ曲がる（kanptos）と体幹（kormos）を合成したcamptocormiaと呼ばれる



図3
camptocormia

こともある。この単語は，元々は第一次世界大戦で塹壕掘りに従事した兵士が，銃弾を避けるために軀をかがめた状態で暮らすうちに，帰還後もその姿勢をとり続けるようになったことを指す言葉として使われた。Djalchettiらは起立や歩行で悪化し臥位で消失する胸腰椎部の前屈を呈するPD患者にこの単語を借用した⁴⁾。側屈を呈する例は，Pisa症候群と呼ばれることがある（図4）。この単語は，元々はドパミン受容体遮断薬による薬剤性の側屈を指す言葉として用いられた⁵⁾。坐位保持や歩行により無意識のうちに傾くが，意識すれば矯正可能なことが多い。

頭部が前屈する首下がり，多系統萎縮症のパーキンソン型（MSA-P）の特徴であるが，PDに伴って発現することもある。首下がりの原因は，前頸筋群のジストニアが多いが，このほかにも後頸筋群の限局性筋炎に基づく症例が報告されている。このような限局性の筋炎は，後頸筋群の持続的な伸展に伴う二次的な変化である可能性も指摘されている⁶⁾。

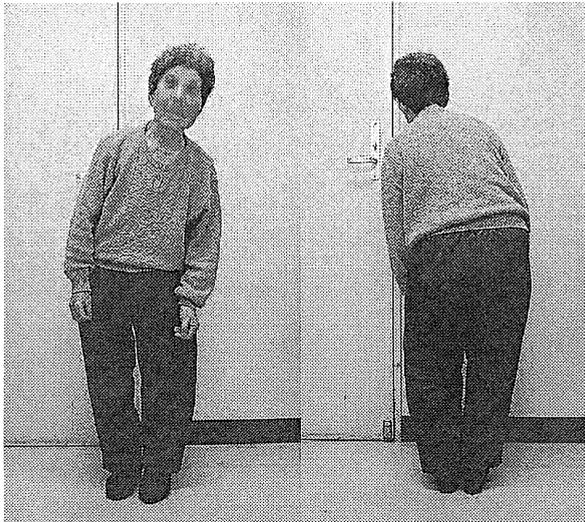


図4 Pisa 症候群

C-2. パーキンソン症候群で認められるジストニア

Richardson らによる最初の報告において、頸部ジストニアは進行性核上性麻痺（PSP）の特徴とされた（図5）⁷⁾。前屈傾向を示すPDとは逆に、後屈を示すジストニア姿勢で、筋トーンは著しく亢進しており、抵抗が強く他動的に動かすのも難しい。垂直性眼球運動制限とも相まって、患者は天井を見て過ごすようになる。PSPではこのほか開眼失効や

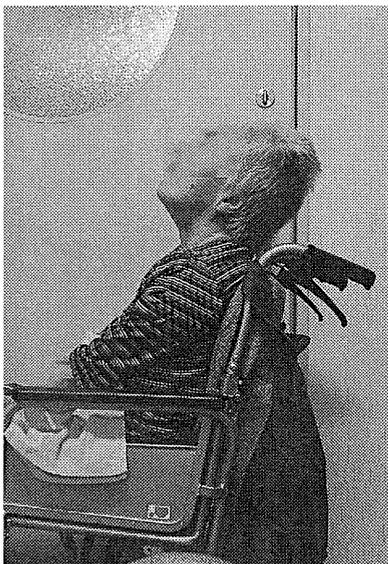


図5
進行性核上性麻痺
の頸部ジストニア

喉頭ジストニアを伴うこともある。大脳皮質基底核変性症（CBD）は、片側の著しい筋強剛とジストニア姿勢が特徴である。PSPとCBDには病理学的な移行を認め、症状的にも移行することがあるため corticobasal syndrome と呼ぶことが提唱されてい

る⁸⁾。

MSA-Pでは半数近くの症例で、斜頸の要素が加わった頭頸部の前屈を認める（図6）。Quinnはこれを disproportionate antecollis と呼んだ⁹⁾。これに対して、PDの首下がりでは斜頸の要素を伴わないことが多い。また進行期に出現するPDの首下がりとは異なり、MSA-Pの disproportionate antecollis は発症早期から出現することもある。

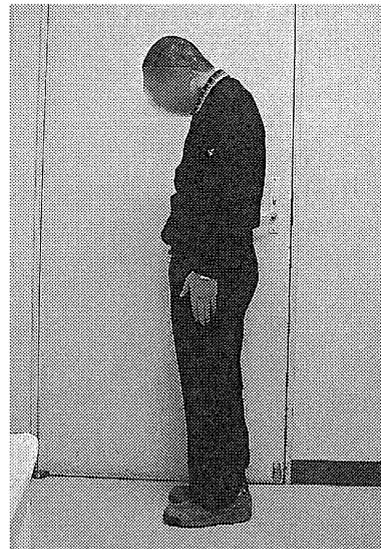


図6
MSA-Pにおける
disproportionate
antecollis

C-3. 治療に伴うジストニア

発症年齢の若い症例、L-dopa 服薬量の多い症例、罹病期間の長い症例では L-dopa の薬効がすり切れるように減弱する wearing-off 現象を伴い易く、off-period dystonia を認めることがある¹⁰⁾。薬剤によるドパミン補充が手薄になる夜間や早朝にジストニアを伴う場合もある。発症側の下肢に発現することが多いが、大胸筋や上肢帯筋も犯されることがある。筋緊張が強く痛みを伴うこともあり、この場合は有痛性ジストニアと呼ばれる。腹直筋の発達した男性では腹直筋の有痛性ジストニアを呈することがある。腹痛を訴えるため、腹直筋の強い緊張を腹膜刺激症状と間違えないよう注意が必要である。

L-dopa の1回服薬量が多いと、ドパミン過剰に基づく不随意運動（ジスキネジア）が出現することがある。L-dopa の脳内濃度がピークに達したときに生じる peak-dose dyskinesia は、四肢の舞踏様運動のことが多いが、激しくなると体幹を捻るようなジスト

ニア運動を伴うこともある。このほか L-dopa の脳内濃度が急速に上昇する過程で出現する onset of dose dyskinesia, L-dopa の脳内濃度が低下し始める頃に出現する end of dose dyskinesia が知られている。特に後者ではジストニア姿勢やジストニア運動を伴うことがある。なお、PD に限らず PSP や MSA-P においても、ドパミン補充に伴うジストニアを認めることがある。

PD 治療薬の服薬開始時や増量時に、体幹の前屈、側屈、首下がりなどの姿勢異常が亜急性に出現することが報告されている。神経変性班による全国疫学調査の結果では、原因薬はドパミンアゴニストが多かった¹¹⁾。薬剤による姿勢異常は、姿勢保持筋群のジストニアに起因すると考えられている。症状発現後早期に服薬を中止すれば可逆的であるので、速やかな対応が求められる。

脳深部刺激治療においても、ジストニアが発現することがある。特に視床下核は構造が小さく、その周囲には内包や動顔神経核が存在する。視床下核の脳深部刺激において、周囲に不適切な電流が流れると、さまざまなジストニアが誘発される¹²⁾。動眼神経核に影響が及ぶと、眼球の偏倚や開眼失行を生じる。また、内包に影響が及ぶと、半側顔面痙攣や手足のジストニアを生じることがある。脳深部刺激に伴ってジストニアを生じたときは、刺激点を変更したり、刺激強度を調整したりすることにより、症状を改善することができる。

D. 考察

パーキンソン関連疾患では、さまざまな種類のジストニアを伴う。PD あるいはパーキンソン症候群固有の症状としてのジストニアのほか、治療に伴ってさまざまなジストニアが発現する。パーキンソン関連疾患に伴う二次性のジストニアと、本態性のジストニアとを鑑別することは重要である。パーキンソン関連疾患のジストニアは、疾患固有のジストニアと、治療に伴うジストニアに分けることで、理解が容易になると考えられた。

E. 結論

パーキンソン関連疾患に伴うジストニアを、疾患に伴って認められる固有のジストニアと、治療に伴って発現するジストニアに分類した。

F. 参考文献

- 1) 石川厚: AR-JP/PARK2 の臨床と parkin の機能. 神経内科 2006; 65: 114-120
- 2) Jankovic J, Tintner R: Dystonia and parkinsonism. Parkinson Related Disord 2001; 8: 109-121
- 3) 藤本健一: パーキンソン病治療上の問題点と対策; 姿勢異常. 日本臨床 2009; 67 増刊号 4: 475-478
- 4) Djaldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, et al: Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease: characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. Mov Disord 1999; 14: 443-447
- 5) Ekblom K, Lindholm H, Ljungberg L: New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. Z neurol 1972; 202: 94-103
- 6) Fujimoto K: Dropped head in Parkinson's disease. J Neurol 2006; 253 (Supple 7): 21-26
- 7) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J: Progressive supranuclear palsy. Arch Neurol 1997; 10: 333-359
- 8) Boeve BF, Lang AE, Litvan I: Corticobasal degeneration and its relation to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. Ann Neurol 2003; 54 (Supple 5): S15-S19
- 9) Quinn N: Disproportionate antecollis in multiple system atrophy. Lancet 1989; 1 (8642): 844
- 10) Marsden CD, Parkes JS, Quinn NP: Fluctuations of disability in Parkinson's disease clinical aspects. In: Marsden CD,

Fahn S (eds), Neurology 2, movement disorders. Butterworth Scientific, London & New York, 1981; 96-122

- 11) 藤本健一: Parkinson 治療薬による姿勢異常の全国疫学調査. 厚生労働科学研究補助金 神経変性疾患に関する調査研究班 平成 22 年度報告書, 2011, 188-190
- 12) Rodriguez-Oroz, Obeso JA, Lang AE: Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. Brain 2005; 128: 2240-2249

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
 分担 研究報告書
 「ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」に関する研究

研究分担者 横地房子 都立神経病院脳神経内科

研究要旨：-淡蒼球内節の機能分化と刺激効果について検討することを目的に淡蒼球深部刺激治療を受けた有棘赤血球症舞踏病患者で各刺激電極で刺激を行い、症状の変化について検討した。

A.研究目的：ジストニア、特に全身性ジストニアに対する淡蒼球内節(GPi)脳深部刺激療法(DBS)の刺激条件は当院において経験的に、GPi 背側の2極を陽極、GPi 内部、腹側に位置する電極2極を陰極にすることで治療を行い、良い治療成績を上げてきた。一方、GP 内部には somatotopic organization があることが知られている。頭部体幹のジストニアに加え、咬舌などの顔面の症状を有する有棘赤血球舞踏病例で各電極の刺激による症状変化について検討した。

B.研究方法：症例：46才 男性、29才時てんかん発作で発症、経過17年、末梢血中に有棘赤血球を25%認め、家族歴はないが遺伝子検査でVPS13A mutation が確認されている。4年前に両側GPiDBSを施行し、頭部体幹を屈曲するジストニア、咬舌などが著明に減少したが、それでもマウスピース使用が必要、涎が多い、転倒しやすいなどの症状があった。そのため再度刺激条件の検討を行った。刺激用電極は3387(トトロック)で、刺激電極(コンタクト:C)の位置はC0,1がGPi、C2はGPi-GPe、C3はGPeであった。再検討前はコンタクト(C)0を陽極、1及び2を陰極とする双極刺激であった。各Cの単極刺激で、舌不随意運動(AIMs)、咬舌、流涎、体幹・頸部 AIMs、歩行(すく

みを含む)、pulsion、上肢 diadocho、下肢 toe tapping、発語の変化について検討した。刺激変更前には刺激オフ30分間で、前の症状を評価、刺激変更後30分で変更後の評価をした。Cの刺激は両側同時に同じCの評価を行い、各Cの評価はそれぞれ別の日に行った。評価は0-4段階で、0:症状なし、1:わずかにあり、2:軽度あり、3:中等度、4:高度で評価した。

C.研究結果：表に結果を示す。刺激オフで咬舌や舌 AIMs、頸部 AIMs が強くなった。C2(C3)刺激で歩行、pulsion が改善し、頸部 AIMs が最も軽快したのはC1刺激で、C0刺激で流涎や舌 AIMs、咬舌、会話が改善した。Diadocho、toe tapping はC3,C2刺激で良かった。

	diadocho	toe tapping	頸部 AIM	舌 AIMs	咬舌	流涎	歩行	pulsion	発語
on	1	1	2	2	2	3	2	3	2
off	2	2	3	3	4	3	2	3	2
C3	1	2	1	3	3	1	1	1	3
C2	1	2	1	1	2	2	1	1	1
C1	2	1	0	2	2	2	2	3	2
C0	1	2	3	1	1	0	2	2	1

Cの位置と合わせて考えると、GPi 腹側の刺激で咬舌は消失、軽減するが背側刺激では軽減しない。一方体幹-頸部 AIMs は背

側刺激 GPi~GPe にかけての刺激で軽減したと言える。最終的には C0,C1 を陰極、C2,C3 を陽極とする双極刺激を施行して、マウスピースを全く必要とせず、多量の流涎はなくなった。歩行も安定し、転倒は軽減した。

D.考察：ジストニア症状の改善と刺激部位の関連について検討した研究では GPi 腹側刺激がジストニア改善に有効であると(Houeto et al.,2007)が報告されている。また淡蒼球外節・内節ともに somatotopy があることも報告(南部 2009)されている。ジストニア例の多くは淡蒼球に病変がないことが多いが、somatotopy とジストニア症状の分布を考慮しながら刺激を行う必要があると考える。

E.結論：顔面を含めた全身性にジストニア症状がある場合には淡蒼球内節刺激による治療の効果を上げるには somatotopic organization を考慮して、更に GPi 内部を広く刺激する必要がある。

G.研究発表

学会発表：

Yokochi F, et al., Surgical treatment for neuroacanthocytosis, 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June, 2011.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

北海道における薬剤性不随意運動に対するボツリヌス毒素治療に関する研究
分担研究者 菊地 誠志 国立病院機構北海道医療センター副院長

研究要旨 北海道内の精神科病院および BTX 施注医師を対象に、薬剤性不随意運動およびそれに対する BTX 治療経験に関するアンケート調査を行った。以前の調査時と比較して、薬剤性不随意運動やそれに対する BTX 治療の認識は上がっているとはいえないと考えられた。

A. 研究目的

われわれは北海道における薬剤性ジストニアの疫学調査およびボツリヌス毒素（BTX）治療の実態調査を行ったが、調査対象がジストニアに限定されており、また回収率も低かった。近年、BTX 治療の適応症が拡大され、より広く治療が行われるようになった。今回われわれは、より広く薬剤性不随意運動とそれに対する BTX 治療の実態について調査を行った。

B. 研究方法

北海道内の精神科病院および BTX 施注医師に対してアンケート調査票を送付し、薬剤性不随意運動の診療およびそれに対する BTX 治療経験の有無と症例数などについて調査を行った。さらに、北海道大学病院リハビリテーション科における実態調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では患者の個人情報収集していない。

C. 研究結果

回収率改善のためアンケート内容を簡素化した。精神科病院における回収率は 31%で前回 29%と著変なく、BTX 施注医師に関しては 89.5%から 65.9%に低下していた。BTX 施注医師数は前回の 19 件から 126 件に増加していた。BTX 治療経験は、精神科病院、BTX 施注医師のうちのいずれも 10%程度であり、前回調査より割合としては低下していた。不

随意運動の種類としては、経験数ではジストニアが過半数で、BTX 治療施行数ではほぼ全例ジストニアであった。北海道大学病院リハビリテーション科での実態調査でも同様の結果であった。

D. 考察

BTX 施注医師数の増加は適応症拡大によるものと思われた。しかし、逆にアンケート回収率は低下し、また薬剤性不随意運動に対する BTX 治療経験の割合も低下しており、薬剤性不随意運動に対する関心度や認知度は上がっているとはいえないと考えられ、BTX 治療対象としての認識はむしろ低下している可能性が考えられた。

E. 結論

今後も班研究活動などを通じて、薬剤性不随意運動およびそれに対する BTX 治療に関する認識が高まるよう努力する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究年度終了報告書

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究

痙性斜頸の脳代謝解析

分担研究者	武田 篤	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野
研究協力者	菊池昭夫	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野
	馬場 徹	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野
	長谷川隆文	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野
	菅野直人	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野
	今野昌俊	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野
	三浦永美子	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野
	田代 学	東北大学 CYRIC 核医学研究部
	四月朔日聖一	東北大学 CYRIC 核医学研究部

研究要旨

今までに我々は、代表的な部分ジストニアである痙性斜頸において脳糖代謝 PET を遂行し、痙性斜頸群では補足運動野、一次感覚野などで糖代謝低下、小脳で糖代謝亢進がみられたことを報告してきた。今回、さらに症例を吟味追加し再検討したところ、小脳以外に新たにレンズ核、一次運動野、視床外側腹側核での糖代謝亢進がみられた。痙性斜頸の発症に大脳基底核—視床—大脳皮質ループや小脳—視床—大脳皮質ループの関与が示唆された。

A. 研究目的

心因性要素と器質的背景の両方が示唆されるジストニアの病態について、代表的な部分ジストニアである痙性斜頸に研究の主眼を置き、¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET を遂行し、脳機能画像からみた客観的な診断・治療効果判定法の確立を試みることを目的とした。

B. 研究方法

痙性斜頸 10 人 (男性 5 人、女性 5 人) (平均年齢 43.9±10.6 歳) と年齢を一致させた正常者 14 人に FDG-PET による脳糖代謝の評価・検討をした。前回報告と比較して、本研究では新たに特発性痙性斜頸患者 2 例を追加した。薬剤性痙性斜頸やボトックス治療後の患者は除外した。座位にて FDG 投与を行い定常状態になるまで座位保持安静とした。画像統計処理は SPM2 を用いて客観的に行い、正常対照群と voxel-by-voxel での群間比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省) に従って東北大学大学院医学系研究科・倫理委員会で承認のもと実施された。

C. 研究結果

正常群と比較して痙性斜頸群では、小脳以外に新たにレンズ核 ($p<0.001$)、一次運動野 ($p<0.001$)、視床外側腹側核 ($p<0.005$) での糖代謝亢進がみられた。

D. 考察

ジストニア発症の機序として、電気生理学的検討や volumetric MRI の検討から大脳基底核—視床—大脳皮質ループや小脳—視床—大脳皮質ループの異常が指摘されている。しかしながら、痙性斜頸の FDG-PET の既報告ではこれらのループの異常を明瞭に証明できていない。理由として以下のことが考えられる。①痙性斜頸以外のジストニ