

2011280788

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

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

平成22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 梶 龍兒

平成 24（2012）年 5 月

## 目 次

I. 総合研究報告		
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	-----	1
梶龍兒		
資料		
1. 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	-----	8
長谷川一子		
2. 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	-----	9
平孝臣		
3. 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	-----	13
坂本崇		
4. 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	-----	15
宇川義一		
5. 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	-----	16
中島健二		
6. 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	-----	18
辻貞俊		
7. 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	-----	20
小幡文弥		
8. 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	-----	24
目崎高広		
9. 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	-----	26
野村芳子		
10. 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	-----	30
小林武夫		
11. 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	-----	31
藤本健一		
12. 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	-----	34
横地房子		
13. 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	-----	35
菊地誠志		
14. 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	-----	36
武田篤		
15. 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	-----	39
豊島至		
16. 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	-----	40
堀内正浩		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	41
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	51

# I . 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

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

研究代表者 梶 龍兒 徳島大学医学部・歯学部附属病院教授

研究要旨

ジストニアに関する治療指針を作成し、合わせて病態の更なる研究を通して新規治療法を開発することも目標とした。本研究により、ジストニアに悩む患者およびその家族に対し有益な影響をあたえると思われる。

研究分担者	菊池 誠志	国立病院機構北海道医療センター神経内科	
長谷川 一子	国立病院機構相模原病院	神経内科	
片山 容一	日本大学医学部脳神経外科	坂本 崇	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
辻 貞俊	産業医科大学神経内科	横地 房子	都立神経病院脳神経内科
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科	野村 芳子	瀬川小児クリニック
豊島 至	国立病院機構あきた病院神経内科	目崎 高広	榊原白鳳病院神経内科
中島 健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門神経内科	A. 研究目的	
小幡 文弥	北里大学医療衛生学部医療検査学科免疫学	厚生労働省精神・神経疾患研究委託事業「ジストニアの疫学・病態・治療に関する研究」（長谷川一子班長）によりジストニアの疫学調査が施行され、1993年に比して2006年では増加していることが判明した。この先行研究によりジストニア患者の実態調査が進み、種々の病型のジストニアの診断基準が作成された。平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「ジストニアの治療法の確立・治療指針策定のための調査研究」（研究代表者 梶）では治療ガイドラインの案が検討されたが、確定に至っていない。本研究では、この成	
平 孝臣	東京女子医科大学医学部脳神経外科学講座脳神経外科学		
藤本 健一	自治医科大学医学部神経内科		
武田 篤	東北大学医学部神経内科		
堀内 正浩	聖マリアンナ医科大学神経内科		
小林 武夫	帝京大学ちば総合医療センター耳鼻咽喉科		

果を踏まえてさらにジストニアに関する治療指針を完成することを目的とし、合わせて病態の研究を通して画期的な新規治療法を開発することも目標とした。

## B. 研究方法

各年度の到達目標を定めプロジェクト研究を行っている。各項目の本年度を含め今後数年間の到達目標を下記に示す。

- 1) 新たに発見されたものも含め、遺伝子検査を行えるシステムを整備し、遺伝子診断に応じた遺伝子相談や治療法の開発や治療ガイドラインの作成を行う。
- 2) 国際的に標準となりつつあるボツリヌス治療についても、我が国では痙性斜頸と眼瞼痙攣といった一部のジストニアにしか承認されておらず、諸外国で使用が認められている書痙などでの安全性・有効性についても検討し、治療ガイドラインの作成を行う。
- 3) 安全性の高い新規ボツリヌス製剤 (NTX) に関してもジストニア治療への応用について検討を行う。
- 4) 保険適応になっていない従来からある種々の内服薬についても全体の治療のなかでの位置づけを行う。
- 5) 重症例のジストニアにも応用されている深部脳刺激法を中心とした外科的治療についてもガイドラインの作成を行なう。
- 6) パーキンソン病への効果が確認された反復大脳磁気刺激法についてもジストニアへの適応の有無について検討を行う。
- 7) 本疾患により悩む患者や社会に情報を発信する。

(倫理面への配慮)

課題遂行に当たっては、必要に応じて徳島大学、または研究者の所属機関に於いて、倫理委員会による審査を受審し承認を得ている。

## C. 研究結果と考察

### 1) 遺伝子検査

ジストニアの遺伝子診断システムを拡充し、既報の原因遺伝子(*TOR1A*、*GCH1*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*、*PANK2*)の変異解析とともに2009年に同定されたジストニアの原因遺伝子 *THAP1* の変異を検出できるシステムを構築し、診断を行っている。DYT6 原因遺伝子である *THAP1* の変異解析において、国内初となる新規の遺伝子変異を患者1名から検出し、*PANK2* 遺伝子の変異解析において、新規の遺伝子変異を母子2名から検出した。さらに *TOR1A* 遺伝子の既報 GAG 欠失、*SGCE* 遺伝子と *PANK2* 遺伝子の新規変異をそれぞれ検出した。

### 2) ボツリヌス治療

エビデンスに基づいたボツリヌス治療の治療指針を作成した。また本治療の施行が特定の施設に集中しており、すそ野を広げて行くことの重要性が明らかとなった。痙性発声障害についてはその発症や経過の多様性を認めることが明らかとなり、その病型による治療法の違いを明らかにした。

### 3) 新規ボツリヌス製剤

先端医療開発特区として採用されている、従来型のものより、拡散せず注射部位特異的に効果を持ち、抗体誘導率も低く、安全性の高いボトックス製剤(NTX)の開発を引き続き行った。

### 4) 内服薬による治療

ジストニアに対する内服加療は、国内、海

外ともによく行われているが、治療指針の作成に当たり、その有効性を示す報告としてエビデンスレベルの高いものは存在しなかった。現時点で各病型に試みられることができる薬剤を選択し、expert opinionとしての意見の集約を図った。

#### 5) 外科治療

脳深部刺激術や選択的末梢神経遮断術の各病型での適応と、刺激部位の選択についてのエビデンスと注意点を明らかとし、外科的治療指針をまとめた。

#### 6) 反復磁気刺激法

現時点では、治療法としては十分なエビデンスは乏しい状況である。ジストニアの治療及び病態の把握に対し、反復大脳磁気刺激法の安全性や試みうる方法の検討を行った。

#### 7) 情報発信

ジストニア市民公開講座を平成 23 年 2 月 20 日に国立精神・神経医療研究センターコスモホールにて開催し 80 名以上の参加を得た。

治療指針を中心として本研究班での成果を出版予定である。

### D. 結論

ジストニアに関する治療指針を作成することを目的とし、合わせて病態の研究を通して画期的な新規治療法を開発することも目標とし研究を行った。治療指針の策定に当たって、十分なエビデンスない治療法、病型もかなりの数に上ることが明らかになった。これらに対し expert opinion としての意見の集約を進め、現状での治療指針の策定により、広く一般的な治療を受けられる

環境を醸成するとともに、引き続き研究を行い新規の治療法を開発し、この疾患により困難にぶつかっている人々の一助となるようさらに努力していく必要がある。

### E. 健康危険情報

特に無し

### F. 研究発表

- 1) Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, Izumi Y, Miki T, Kaji R. Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front Neurol.* 3 58 2012
- 2) Torii Y, Akaike N, Harakawa T, Kato K, Sugimoto N, Goto Y, Nakahira S, Kohda T, Kozaki S, Kaji R, Ginnaga A. Type A1 but not type A2 botulinum toxin decreases the grip strength of the contralateral foreleg through axonal transport from the toxin-treated foreleg of rats. *J Pharmacol Sci.* 117(4) 275-85 2011
- 3) Kaji R. New and emerging indications of botulinum toxin therapy. *Parkinsonism Relat Disord.* 17 Suppl 1 S25-7. 2011
- 4) Lim EC, Bhidayasiri R, Rosales RL, Kaji R. Practical management of botulinum toxin therapy. Introduction. *Parkinsonism Relat Disord.* 17 Suppl 1 S1-2 2011
- 5) Nakamura K, Enomoto H, Hanajima R, Hamada M, Shimizu E, Kawamura Y, Sasaki T, Matsuzawa D, Sutoh C,



- Shirota Y, Terao Y, Ugawa Y.  
 Quadri-pulse stimulation (QPS)  
 induced LTP/LTD was not affected by  
 Val66Met polymorphism in the  
 brain-derived neurotrophic factor  
 (BDNF) gene. *Neurosci Letts* 487  
 264-267 2011
- 6) Shirota Y, Hanajima R, Hamada M,  
 Terao Y, Matsumoto H, Tsutsumi R,  
 Ohminami S, Furubayashi T, Ugawa Y.  
 Inter-individual variation in the  
 efficient stimulation site for magnetic  
 brainstem stimulation. *Clin  
 Neurophysiol* 122 2044-2048 2011
- 7) Hanajima R, Terao Y, Shirota Y,  
 Ohminami S, Nakatani-Enomoto S,  
 Okabe S, Matsumoto H, Tsutsumi R,  
 Ugawa Y. Short-interval intracortical  
 inhibition in Parkinson's disease using  
 anterior-posterior directed currents.  
*Exp Brain Res* 214 317-321 2011
- 8) Hirose M, Mochizuki H, Groiss SJ,  
 Tanji Y, Nakamura K,  
 Nakatani-Enomoto S, Enomoto H,  
 Nishizawa M, Ugawa Y. On-line  
 effects of quadripulse transcranial  
 magnetic stimulation (QPS) on the  
 contralateral hemisphere studied with  
 somatosensory evoked potentials and  
 near infrared spectroscopy. *Exp  
 Brain Res* 214 577-586 2011
- 9) Hanajima R, Terao Y,  
 Nakatani-Enomoto S, Okabe S,  
 Shirota Y, Oominami S, Matsumoto H,  
 Tsuji S, Ugawa Y. Triad stimulation  
 frequency for cortical facilitation in  
 cortical myoclonus. *Mov Disord* 26  
 685-690 2011
- 10) Arai N, Müller-Dahlhaus F, Murakami  
 T, Bliem B, Lu MK, Ugawa Y, Ziemann  
 U. State-dependent and  
 timing-dependent bidirectional  
 associative plasticity in the human  
 SMA-M1 network. *J Neurosci* 31  
 15376-15383 2011
- 11) Nakatani-Enomoto S, Hanajima R,  
 Hamada M, Mochizuki H, Kobayashi S,  
 Enomoto H, Sugiura Y, Matsumoto H,  
 Furubayashi T, Terao Y, Sato F, Ugawa  
 Y. Some evidence supporting the  
 safety of quadripulse stimulation  
 (QPS). *Brain Stimul* 4 303-305  
 2011
- 12) Baba T, Takeda A, Kikuchi A, Nishio Y,  
 Hosokai Y, Hirayama K, Hasegawa T,  
 Sugeno N, Suzuki K, Mori E,  
 Takahashi S, Fukuda H, Itoyama Y.  
 Association of olfactory dysfunction  
 and brain. *Metabolism in Parkinson's  
 disease. Mov Disord* 26 621-628  
 2011
- 13) Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T,  
 Sugeno N, Konno M, Takeda A.  
 Differentiating Parkinson's disease  
 from multiple system atrophy by [123I]  
 meta-iodobenzylguanidine myocardial  
 scintigraphy and olfactory test.  
*Parkinsonism Relat Disord* 17  
 698-700 2011
- 14) Hasegawa T, Konno M, Baba T, Sugeno  
 N, Kikuchi A, Kobayashi M, Miura E,  
 Tanaka N, Tamai K, Furukawa K, Arai

- H, Mori F, Wakabayashi K, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A. The AAA-ATPase VPS4 Regulates Extracellular Secretion and Lysosomal Targeting of  $\alpha$ -Synuclein. *PLoS ONE* 6 e29460 2011
- 15) 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
- 16) Koshihara S, Tokuoka H, Yokoyama T, Horiuchi E, Ichinose H, Hasegawa K Biopterin levels in the cerebrospinal fluid of patients with PARK8 (I2020T). *J Neural Transm* 118 899-903 2011
- 17) Iida A, Takahashi T, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano Im Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *HMG* 20 3684-92 2011
- 18) Kawase Y, Hasegawa K, Horiuchi E, Ikeda K: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: benefits of quantitative odorant examination *Intern J General Med* 3 181-185 2010
- 19) Mezaki T Ultrasound-guided injection of botulinum toxin into the obliquus capitis inferior muscle. *Basal Ganglia* 1 135-136 2011
- 20) Mezaki T, Kaji R Reduced serum ceruloplasmin levels in cervical dystonia. *Eur Neurol* 67(4) 256 2012
- 21) Thobois S, Taira T, Comella S, Moro E, Bressman S, Albanese A Pre-operative Evaluations for DBS in Dystonia *Movement Disorders* 26(S1) S17-S26 2011
- 22) Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks W, Albanese A, Bressman S, Moro E Inclusion and Exclusion Criteria for DBS in Dystonia *Movement Disorders* 26(S1) S5-S16 2011
- 23) Masahiro Horiuchi, Yasuhiro Hasegawa, Toshiyuki Yanagisawa Difference in risk factor profiles between hemifacial spasm and blepharospasm *J.St.Marianna Univ. Vol. 1, No. 2* 103-108 2010
- 24) Ohta E, Kubo M, Obata F Prevention of intracellular degradation of I2020T mutant LRRK2 restores its protectivity against apoptosis *Biochemical and Biophysical Research Communications* 391(1) 242-247 2010
- 25) Maekawa T, Kubo M, Yokoyama I, Ohta E, Obata F Age-dependent and



- cell-population-restricted LRRK2 expression in normal mouse spleen *Biochemical and Biophysical Research Communications* 392(3) 431-435 2010
- 26) Kubo M, Kamiya Y, Nagashima R, Maekawa T, Eshima K, Ohta E, Obata F LRRK2 is expressed in B-2 but not B-1 cells, and downregulated by cellular activation *Journal of Neuroimmunology* 229 123-128 2010
- 27) Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, et al A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Molecular Therapy* 18 1731-1735 2010
- 28) Sako W, Morigaki R, Mizobuchi Y, Tsuzuki T, Ima H, Ushio Y, Nagahiro S, Kaji R, Goto S. Bilateral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 17(2) 123-125 2010
- 29) Torii Y, Kiyota N, Sugimoto N, Mori Y, Goto Y, Harakawa T, Nakahira S, Kaji R, Kozaki S, Ginnaga A. Comparison of effects of botulinum toxin subtype A1 and A2 using twitch tension assay and rat grip strength test. *Toxicon* 57(1) 93-99 2010
- 30) Inoue N, Nagahiro S, Kaji R, Goto S. Long-term suppression of Meige syndrome after pallidal stimulation: a 10-year follow-up study. *Movement Disorders* 25(11) 1756-1758 2010
- 31) Sako W, Morigaki R, Nagahiro S, Kaji R, Goto S. Olfactory type G-protein alpha subunit in striosome-matrix dopamine systems in adult mice. *Neuroscience* 170(2) 497-502 2010
- 32) Shibuta Y, Nodera H, Mori A, Okita T, Kaji R. Peripheral nerve excitability measures at different target levels: the effects of aging and diabetic neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 27(5) 350-357 2010
- 33) Torii Y, Takahashi M, Ishida S, Goto Y, Nakahira S, Harakawa T, Kaji R, Kozaki S, Ginnaga A. Quantification of potency of neutralizing antibodies to botulinum toxin using compound muscle action potential (CMAP). *Toxicon* 55(2-3) 662-665 2010
- 34) Torii Y, Goto Y, Takahashi M, Ishida S, Harakawa T, Sakamoto T, Kaji R, Kozaki S, Ginnaga A. Quantitative determination of biological activity of botulinum toxins utilizing compound muscle action potentials (CMAP), and comparison of neuromuscular transmission blockage and muscle flaccidity among toxins. *Toxicon* 55(2-3) 407-14 2010
- 35) Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Ugawa Y. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol.* 2009 Oct 15;587:4845-62
- 36) Taira T: Peripheral Procedures for

- Cervical Dystonia. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery (Lozano A, Gildenberg P, Tasker RR eds, Springer 2nd Edition, Vol.s 1 & 2) 2009, pp1885-1910
- 37) Goto S, Taira T, Hori T.: Spinal cord stimulation (SCS) as a treatment for the spread phenomenon related to complex regional pain syndrome type-I (CRPS-I)] Masui. 2009 Sep;58(9):1158-61.
- 38) Taira T: Ramisectomy, Rhizotomy. The Encyclopedia of Movement Disorders, Elsevier 2009
- 39) Kaji R, Osawa M, Yanagisawa N. Inter-rater reliability while using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) in patients with cervical dystonia Brain Nerve. 2009 Jan;61(1):65-71.
- 40) Sakamoto T, Torii Y, Takahashi M, Ishida S, Goto Y, Nakano H, Harakawa T, Ginnaga A, Kozaki S, Kaji R. Quantitative determination of the biological activity of botulinum toxin type A by measuring the compound muscle action potential (CMAP) in rats. Toxicon. 2009 Nov;54(6):857-61.
- 41) Hasegawa K, Toyoshima I. Causative gene and its associated gene for Parkinson disease and dystonia Brain Nerve. 2009 Apr;61(4):447-63.
- 42) Kawahata I, Tokuoka H, Parvez H, Ichinose H. Accumulation of phosphorylated tyrosine hydroxylase into insoluble protein aggregates by inhibition of an ubiquitin-proteasome system in PC12D cells. J Neural Transm. 2009 Dec;116(12):1571-8.
- 43) Kadkhodaei B, Ito T, Joodmardi E, Mattsson B, Rouillard C, Carta M, Muramatsu S, Sumi-Ichinose C, Nomura T, Metzger D, Chambon P, Lindqvist E, Larsson NG, Olson L, Björklund A, Ichinose H, Perlmann T. Nurr1 is required for maintenance of maturing and adult midbrain dopamine neurons. J Neurosci. 2009 Dec 16;29(50):15923-32.
- 44) Morishita T, Foote KD, Burdick AP, Katayama Y, Yamamoto T, Frucht SJ, Okun MS. Identification and management of deep brain stimulation intra- and postoperative urgencies and mergencies. Parkinsonism Relat Disord. 2009 Nov 4.
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
特に無し
  2. 実用新案登録  
特に無し
  3. その他  
特に無し
- 42) Kawahata I, Tokuoka H, Parvez H, Ichinose H. Accumulation of phosphorylated tyrosine hydroxylase into insoluble protein aggregates by

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

遺伝性ジストニアの診断と治療ガイドライン

分担研究者 氏名（所属） 長谷川一子（国立病院機構相模原病院神経内科）  
共同研究者 氏名（所属） 豊島 至（国立病院機構あきた病院）

**研究要旨**

遺伝性ジストニアについて update を図ると共に治療ガイドライン作成を試みた。毎年、新しい遺伝性ジストニアの症例、遺伝子座、遺伝子が報告され、update することができた。遺伝子診断については遺伝子が明らかとされた群については可能であるが、遺伝子診断が無くとも、症状により治療方針を決定することは可能と思われる。このため、遺伝性ジストニアについて病型による治療ガイドラインを作成した。すなわち、全身性ジストニア、局所性ジストニア、発作性ジストニアについてである。

**A. 研究目的**

遺伝性ジストニアに関する情報を update する。Update した情報を元に遺伝性ジストニアの治療ガイドラインを update する。

**B. 研究方法**

遺伝性ジストニアについては Pub Med をもとに DYT シリーズを中心に文献検索を行い、最新情報に更新する。

治療ガイドラインについては更新された情報を元に、病型に分け、さらに最新の治療法に関する情報をもとに治療ガイドラインを改変する。

（倫理面への配慮）

特にヒトを用いた研究でないため、特別の配慮の必要はない。

**C. 研究結果**

3年の間に発作性ジストニア、DYT6 ジストニア、DYT21 ジストニア、DYT10 ジストニアについて新知見が得られた。DYT6 ジストニアについては遺伝子が、発作性ジストニアの一部については遺伝子が、DYT21 ジストニアについては遺伝子座、DYT10 ジストニアについては遺伝子産物も明らか

とされた。それぞれについて診断指針を update した。

治療ガイドラインについては DYT21 について全身性および局所性ジストニアについて記載を追加した。

**D. 考察**

遺伝性ジストニアについては継続的に update する必要がある。また、家族内での不完全型の存在に留意して診断を行っていくべきといえる。

**E. 結論**

遺伝性ジストニア、治療ガイドラインについて update を行った。

**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**

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
分担研究報告書

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究  
分担研究者 平孝臣 東京女子医科大学 准教授

研究要旨

ジストニアに対して各種の外科的治療が行われているが、それらの有用性と効果、安全性に関してEBMに基づいた文献的調査検討を行った。この結果、全身性ジストニアに対しては淡蒼球内節脳深部刺激、単純型頸部ジストニアに対しての選択的末梢神経遮断術、そして二次性ジストニアに対する髄腔内バクロフェン投与治療がレベルIII、グレードBの推奨レベルであり、治療として十分推奨できるものと考えられた。動作特異性局所ジストニアに対する視床手術はレベルV、グレードBであるが、他に十分有効な治療法がない現状では十分経験のある限られた施設で行われるべきと判断された。

A. 研究目的

ジストニアは様々な原因、症状の分布様式、発症年齢などから見てもわかるように、単一の疾患ではなくstereotypeな症状、感覚トリックやmorning benefitの存在、拮抗筋と共同筋のco-contractionなどで特徴付けられる症状群と理解しておかなければならない。一般にはパーキンソン病よりも年齢が若く社会的にも重要な年代に発症し、治療のゴールは単に日常生活を送れるということだけでなく、職業や学業への復帰ということになるので、ハードルが高い。外科治療については全身性ジストニア(IGD)に対する淡蒼球内節(GPi)脳深部刺激(DBS)の有用性が近年注目されているが、その長期効果、安全性、合併症などを明確にしておく必要がある。また、多くの疑問が考えられるが(表1)、いまだ解決されていない問題も少なくない。局所ジストニアとしての頸部ジストニア・痙性斜頸はボツリヌス治療の出現で治療手段が増えたが、外科的治療を要する場合も少なくないが、選択的末梢神経遮断が中心となる。書痙や職業性の動作特異性上肢局所ジストニアは大半が保存的治療に抵抗するが、視床Vo核手術により劇的に改善することが示されている。しかし未だ一般化したものとはなっていない。本稿ではジストニアに対する外科治療に関しての文献を渉猟し、現時点でのEBM的コンセンサスを示したい。

B. 研究方法

PubMedを中心とした文献探索によるものを判断材料としてEBMの見地から検討した。研究の性格上倫理面には問題ないものと判断した。

C. 研究結果

2.エビデンスと指針

脳深部刺激

本態性全身性ジストニアに対する GPi DBS の長期効果に関する論文は数多い<sup>1-17)</sup>。遺伝性 DYT1 全身性ジストニアは GPi DBS 治療のよい適応である(レベル I、グレード A)。同様に非遺伝性本態性全身性ジストニア、遅発性ジストニアも GPi DBS 治療のよい適応と考えられている。全身性ジストニアに視床下核脳深部刺激が有効という報告<sup>18-20)</sup>があるが、現時点では積極的に推奨できる段階ではない(レベル V、グレード C)。頸部ジストニア(cervical dystonia: CD)に対しては選択的末梢神経遮断術(selective peripheral denervation: SPD)と GPi DBS が外科治療としてあげられるが、SPD は頭位異常が一定の単純な CD に、GPi DBS は動的要素の多い複雑な CD に対して推奨される<sup>15, 21-25)</sup>(レベル III、グレード B)。顔面や頸部の分節性ジストニアである Meige 症候群ではボツリヌス治療が限界のある場合には GPi DBS を考慮してもよい<sup>24, 26-29)</sup>(レベル III、グレード B)。二次性ジストニアでは原因が様々で、GPi DBS による治療効果は IGD よりも劣る<sup>30-37)</sup>とされているが、向精神薬に関連した遅発性ジストニアではその限りでなく、

GPI DBSでも長期効果がみられている<sup>11, 19, 31, 38-46</sup>。したがって遅発性ジストニアでは運動症状の改善にはGPI DBSが有用である(レベルIII、グレードB)。

#### 選択的末梢神経遮断術

純粋な頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術(SPD)に関する報告は多くある<sup>47-63</sup>。これは古くから行われてきた硬膜内での上位頸髄神経遮断術<sup>64</sup>とは全く異なるものであることを銘記しておかなければならない。英国やヨーロッパのガイドライン<sup>22</sup>ではボツリヌス治療に抵抗性の場合には考慮すべき有効かつ安全な治療として記載されている(レベルIII、グレードB)。しかしこのような治療に専門の施設で行うべきであるとされている。本手術を的確に行うには、罹患筋の同定のみならず、末梢神経の三次元的解剖、頸筋群の機能的解剖など複雑な知識とともに、顕微鏡手術の高い技量が要求される。一方で保険点数などの点で医療者側へのインセンティブに乏しく、このため国際的にみても本手術を的確にできる人材が少ないことが難点である。このような中で昨年香港で2日間にわたり本手術のみに特化した遺体を用いたハンズオンコースが開催された。脳深部刺激が経済的にいづらな地域では、特に本手術のニーズが高いことが考えられる。

#### 視床手術

動作特異性局所ジストニア(書痙など)について、視床のventro-oralis nucleusに対する凝固術<sup>48-49, 65-69</sup>、脳深部刺激術<sup>70-72</sup>が有効であるという報告が散見される。保存的治療に抵抗し社会的生活に多大な支障を規定している場合には考慮してもよい治療と考えられる(レベルV、グレードB)。現時点では視床核凝固という技術自体の経験のない医療者が多く、脳深部刺激の偏重から、普及を困難にしているものと考えられる。実際に対象となる患者数は非常に多く、今後本治療の安全性をさらに高めることにより普及が望まれる。

#### 髄腔内バクロフェン治療(ITB)

髄腔内バクロフェン治療は本来は重度の痙縮の治療として確立されたものであるが、難治性のジストニアに応用されている。多くは脳

性麻痺などによる二次性ジストニアに対してである<sup>73-80</sup>が、本態性ジストニアに対して有効であったという報告も少なくない<sup>32, 81-85</sup>。また複雑局所疼痛症候群(CRPS)にともなう固定ジストニアに対しても良好な効果が報告されている<sup>86-89</sup>。現時点では脳性麻痺を主とする痙縮をともなう場合にITBを考慮すべきであると考えられる(レベルIII、グレードB)。その他の場合には他の方法が無効な場合に考慮するのが妥当である(レベルV、グレードC)。

#### D. 考察

##### 根拠となった臨床研究の問題点と限界

ジストニアはすでに述べたようにパーキンソン病と異なり、原因、症状、発症様式がそれぞれ異なるため治療に対する反応性を評価する場合に施設間での差が生じやすい。全身性ジストニアに関しては主としてBurn-Marsden-Fahnのスコアが用いられるが、スコアの改善と患者の満足度がどのように相関しているかという検討は少ない。一方IGDに対する主な治療であるGPI DBSは、淡蒼球内節の刺激部位をどのように決定するか、淡蒼球内節のどの部位がもっとも有効な刺激部位であるか、刺激の至適条件はなど様々な未解決な要素が含まれており、各施設の経験に基づいているというのが実情である。たとえば刺激条件に関しては、130Hz以上の高頻度刺激を用いるのが一般的であるが60Hzの方が有効であった<sup>90</sup>とする報告もある。刺激パルス幅に関しても60 $\mu$ 秒から450 $\mu$ 秒と幅があり、多くが210 $\mu$ 秒を用いているが、これに関してもどれが最もよいかということはいわかっていない。手術の方法では完全に全身麻酔下に画像上だけで淡蒼球内節を決定して術中に電気生理学的検討を行わない施設<sup>9, 91</sup>もあり、術中に電気生理学的検討を行う利点や欠点についても結論は出ていない。

頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術はその効果と安全性が示されているものの、機能神経外科の潮流が脳深部刺激療法に向いているせい、詳細な末梢神経の解剖や頸筋群の神経支配と機能という複雑な知識を習得して顕微鏡下手術の臨床に応用することにはハードルが高い。そのため、本領域に取り組もうとする脳神経外科医が国際的に少なく、"Under-utilized"の面が強い。これは視床

核などの定位的凝固術に関しても言えることであり、MRI誘導でコンピュータを用いる計測が一般的となった定位脳手術の時代において、再度その有用性を検討する必要があるのではと考えられる。

#### 本邦の患者に適応する際の注意点

本邦のジストニア患者に上記を適応するについて、大きな注意点は少ない。ジストニアに対するDBSは米国FDAでは年間発症例数4000人以下の疾患に対して臨床治験無しで認可するという人道的例外的医療機器(humanitarian device exemption)の扱いである。一方で原則として本邦でのDBSの保険適応は「振戦」に対してで、ジストニアに対する正式な規定は見あたらない。選択的末梢神経遮断に関しては本邦で正確にこの手術を行える医師の数が限定されていることが問題で、初めて行う場合には経験者の指導のもとに行うべきと考えられる。書痙などの上肢局所ジストニアでは、脳深部刺激以上に細やかな定位脳手術の手技が要求される。本邦ではボツリヌス毒素注射が上肢の局所ジストニアには認可されていない現状を考慮した場合、有効な保存的治療の選択枝が限られる。他覚的症状の重症度も大切であるが患者の社会的障害度を十分考慮して手術適応を考えるのがよい。

#### コメント

多くのジストニアは外科的治療によって長期の安定した効果が期待できる。パーキンソン病では様々な薬剤治療があり、将来新薬により現存の外科治療の必要性がなくなる時代が来ることも予測されよう。しかしジストニアに関しては保存的治療の効果は乏しく、将来も画期的な薬物治療が出現する可能性も乏しい。その意味でジストニアは治療に関しては脳神経外科疾患のひとつと考えてよい時代に入ろうとしていると考えられる。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 平 孝臣 ジストニアの治療 その他の外科治療 Clinical Neuroscience 28:7, 802-805, 2010
- 2) Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks W, Albanese A, Bressman S, Moro E, Pre-operative Inclusion and Exclusion Criteria for Deep Brain Stimulation in Dystonia. Movement Disorders 2010 in press
- 3) Thobois S, Taira T, Comella S, Moro E, Bressman S, Albanese Pre- and postoperative evaluation of dystonia.. Movement Disorders 2010 in press
- 4) Taira T: Ramisectomy, Rhizotomy. Encyclopedia of Movement Disorders. Elsevier 2010
- 5) 平 孝臣 癌性疼痛の外科治療 癌性疼痛 花岡 一雄 編 克誠堂出版 2010
- 6) 平 孝臣 痛み、しびれ、痙縮 脊損慢性期マネジメントガイド 住田幹男 編 日本せきずい基金 2010, pp67-78
- 7) Taira T: Peripheral Procedures for Cervical Dystonia in Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery Andres M. Lozano, et al eds pp1885-1910 C Springer 2009

##### 2.学会発表

- 1) 平 孝臣 髄腔内バクロフェン投与ポンプ自体の故障について 第49回日本定位機能神経外科学会 シンポジウム 2010
- 2) 平 孝臣 機能神経外科における神経倫理の国際的動向 第49回日本定位機能神経外科学会 シンポジウム 2010

- 3) 平 孝臣 定位機能脳手術の歴史 東京大学火曜会 特別講演 2010
- 4) Taira T: Stereotactic surgery for treatment of musician's and occupational dystonia. (Invited lecture) International Congress of Dystonia, Hannover, 2010
- 5) Taira T: Peripheral procedures for cervical dystonia. (Invited lecture) International Congress of Dystonia, Hannover, 2010
- 6) Taira T, Akagawa H, Goto S, Yasuda T, Fukuchi S: Feasibility of intrathecal baclofen administration for management of traumatic brain/spinal injury in developing countries. The 3<sup>rd</sup> Japan-Nepal Neurosurgical conference, 2010
- 7) Taira T, Akagawa H, Goto S, Yasuda T, Fukuchi S: Microsurgical DREZotomy for intractable pain due to spinal root avulsion injury. The 3<sup>rd</sup> Japan-Nepal Neurosurgical conference, 2010
- 8) 平 孝臣: 脊髄刺激療法と循環器疾患 (招待講演) Tokyo Percutaneous cardiovascular Intervention Conference 2010
- 9) 平 孝臣 髄腔内バクロフェン治療の実際と歴史的背景 富山神経科学研究会 特別講演 2010
- 10) 平 孝臣 動作特異性局所ジストニアの外科治療 第125回神経懇話会 特別講演 2010
- 11) 平 孝臣 ジストニアの外科治療の最前線 日本小児神経学会 教育講演 2010
- 12) 平 孝臣 髄腔内バクロフェン投与治療 日本神経学会 教育講演 2010
- 13) Taira T: Microsurgical DREZotomy for intractable pain. WFNS Education Course 2010
- 14) Taira T: Neurosurgical technique of selective peripheral denervation for spasmodic torticollis WFNS Education Course 2010
- 15) Taira T: Neurosurgical treatment of musician's and occupational cramp. 中日友好脳神経外科会議 2010
- 16) Taira T: Neurosurgical treatment of musician's and occupational cramp 日露友好脳神経外科会議 2010

### 3.その他

#### 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



厚生労働科学研究費補助金（難病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

ジストニアの診断及び治療法の更なる推進に関する研究

分担研究者 坂本 崇（独）国立精神・神経医療研究センター第三神経内科医長

## 研究要旨

ジストニアのボツリヌス治療のガイドライン作成を主たる目的として研究を開始した。まずは海外文献の渉猟と自験例についての考察を行ったが、ジストニアの多様性・ボツリヌス治療の特殊性から厳格な二重盲検試験の実施は難しく、日本でも最初に保険適応の通った痙性斜頸と眼瞼痙攣のみがグレードAの基準を満たすのみであった。ガイドライン案は通常のEBMにあてはまりにくいものであり、expert opinionとしての性格が強くなる点を班会議で検討の上、案としての治療指針を作成した。また、初学者への啓発活動への一貫として出版される「ジストニアのすべて」の中のボツリヌス治療の項目を執筆した。前述のexpert opinionとしての性格が強くなる点を踏まえて、ボツリヌス治療において留意すべき点をまとめた。

### A. 研究目的

ジストニアのボツリヌス治療ガイドラインを作成する。

### B. 研究方法

ジストニアのボツリヌス治療に関して、海外文献の渉猟と自験例の考察を行った。また、既報告や班会議での検討を踏まえて、ボツリヌス治療で留意すべき点を整理・報告する。（倫理面への配慮）

自験例については紙面上の検討のみで、完全な匿名化が図られている。

### C. 研究結果

ジストニアの多様性・ボツリヌス治療の特殊性から厳格な二重盲検試験の実施は難しく、日本でも最初に保険適応の通った痙性斜頸と眼瞼痙攣のみがグレードAの基準を満たすのみであった。自験例については数もそう多くなく、エビデンスレベルとしてはexpert opinionの段階が限界と考えられた。海外では以上に加えて痙性発声障害や上肢ジストニアについてもボツリヌス治療が推奨されているが、現時点では保険適応の問題もあり、今後検討すべき事項と考えられる。結果、①350単位内で効果が得られると考えられる場合が適

応となる。局所性ないし分節性ジストニア、原則的に多巣性・全身性ジストニアは外科治療を考慮すべきである。②近傍組織への薬液浸潤の影響は常に念頭に置く（筋層が密集している部位等では他の正常な筋肉への影響が出ないように慎重投与）。③特に動作特異性の強いものでは、過量投与による、脱力の回避のため、施注量を十分に検討する。とまとめ、外科治療との関係性を重視した治療指針案を作成した。

ボツリヌス毒素製剤・ボツリヌス治療開始まで・ボツリヌス治療の実際・注射の後で・ジストニア治療におけるボツリヌス治療の位置の5項目に整理し、columnという形で臨床の場でより具体的に求められる対応をまとめた。

### D. 考察

ガイドライン案は通常のEBMにあてはまりにくいものであり、expert opinionとしての性格が強くなる点につき、次年度以降の議論でさらに洗練が求められる。しかしながら、ボツリヌス治療の均てん化という視点からは、研究班主導のガイドラインを提示することは有用であると考えられる。

また、「ジストニアのすべて」については、ある意味expert opinionとして本発表がボツ

リヌス治療の実際に寄与することを期待したい。実際に本書が刊行されてからの反応によって今まで以上に啓発活動の具体化も検討する必要があると考える。

#### E. 結論

ジストニアのボツリヌス治療の要諦を実際に即して簡潔にまとめた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

坂本 崇：世界のボツリヌス毒素製剤。モダンフィジシャン31 (7) 800-802, 2011.

坂本 崇：眼瞼痙攣・片側顔面痙攣，神経内科75 (5) 484-488, 2011.

坂本 崇：痙縮のボツリヌス治療。神経治療学28 (5) 528, 2011.

##### 2. 学会発表

坂本 崇ほか：パーキンソン病の腰曲がりには大腰筋の関与が大きい。第51回日本神経学会総会，東京，2010

坂本 崇ほか：口舌ジストニア：診断と治療。第4回パーキンソン病・運動障害コンGRESS，京都，2010

坂本 崇ほか：アンブシュアジストニアのボツリヌス治療。第52回日本神経学会総会，名古屋，2011.

坂本 崇：上肢ジストニア・痙縮の治療-ボツリヌス治療を中心に。第4回上肢の神経機能回復セミナー，角館，2011.

坂本 崇ほか：アンブシュアジストニアのボツリヌス治療。第5回MDSJ，東京，2011.

坂本 崇：ボツリヌス治療の新展開。第3回不随意運動ジストニアクリニック，神戸，2011.

坂本 崇：痙縮のボツリヌス治療。第29回日本神経治療学会，福井，2011.

坂本 崇：ジストニアの診断と治療。第51回定位・機能脳外科学会，東京，2011.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

経頭蓋磁気刺激法

（分担）研究者氏名 松本英之<sup>1)</sup>、宇川義一<sup>2)</sup>

1) 日本赤十字社医療センター 神経内科、2) 福島県立医科大学医学部 神経内科学講座

研究要旨

ジストニアの治療に対する経頭蓋磁気刺激法（TMS）の可能性を検討した。TMS・rTMSの原理についてまとめ、rTMSを応用する上で考慮すべきジストニアの病態生理についてまとめた。rTMSをジストニアへ治療応用した主な文献を抽出した。書痙4つと眼瞼痙攣1つの報告があり、いずれも大脳皮質の興奮性を低下させる低頻度刺激rTMSが用いられていた。いずれも有効と報告されていたが、大規模研究はなく、エビデンスレベルの高い報告は存在しなかった。一方で、より強力な効果を有するrTMS（QPSなど）が開発されており、ジストニアへの応用が期待されている。rTMSを臨床応用するためには、今後、よりエビデンスレベルの高い研究を行う必要がある。

A. 研究目的

ジストニアの治療に対する経頭蓋磁気刺激法（TMS）の可能性を検討する。

B. 研究方法

TMS・rTMSの原理についてまとめ、rTMSを応用する上で考慮すべきジストニアの病態生理についてまとめた。rTMSをジストニアへ治療応用した主な文献を抽出した。プラセボ効果を考慮し、シャム刺激群と比較した文献のみを扱った。rTMSの展望についてもまとめた。

C. 研究結果

TMSは痛みなく非侵襲的に脳を刺激できる方法である。rTMSはTMSを繰り返し行うことで大脳皮質の興奮性を変化させることができる。ジストニアは大脳基底核を中心とする運動系ループの機能障害によって生じ、その結果、大脳皮質の興奮性が増大している。そこでrTMSにより大脳皮質の興奮性を抑制し正常化させれば、二次的に大脳基底核にも影響を及ぼし、治療できる可能性が考えられている。書痙4つと眼瞼痙攣1つの報告があり、いずれも大脳皮質の興奮性を低下させる低頻度刺激rTMSが用いられていた。いずれも有効と報告されていたが、症例数は少なく、短期間の刺激効果のみの検討であった。効果的な

刺激方法は確立しておらず、すべて一重盲検化試験で無作為割付二重盲検化試験ではなかった。一方、不規則に刺激を行い、より強力な効果を有するrTMS（我々が独自に開発した最も強力なquadripulse stimulation: QPSを含む）が開発されている。これらの新しいrTMSは、TMSの安全性に関するガイドラインに従って、応用されることが期待されている。

D. 考察

現時点では、ジストニアにrTMSを用いるにはエビデンスが乏しいといわざるをえない。

E. 結論

ジストニアに対するrTMSは、薬物療法、ボツリヌス療法、定位脳手術などを補完する新たな治療法として期待されているが、rTMSを臨床応用するためには、今後、よりエビデンスレベルの高い研究が必要である。可能であれば、本邦で、多施設共同の無作為割付二重盲検化試験を行うことが望ましい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金  
(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班)  
分担研究報告書

ジストニアの薬物療法について  
分担研究者 鳥取大学 脳神経内科  
教授 中島健二  
野村哲志

### 研究要旨

ジストニアの薬物療法について、全身性、分節性、局所性（顔面ジストニア、痙性斜頸）に分けて文献検索を行った。ボツリヌス毒素局所注射療法の不能例に対して、内服薬の必要性はあると考えられるが、ジストニアの薬物療法においては研究方法、症例数、追跡期間ともエビデンスレベルの高いものはなかった。過去の報告に沿って薬物療法としては L-dopa を試み、トリヘキシフェニジル、クロナゼパムは使用を考慮してもよいと思われる。

#### A. 研究目的

ジストニアの治療には内服加療、ボツリヌス治療、手術療法等が施行されている。欧米においては治療選択リストが示されているが、本邦ではジストニアの治療指針はない。今後予定されているジストニア診療ガイドライン作成に向けて、ジストニアの薬物療法についての検索を行った。

#### B. 研究方法

ジストニアの薬物療法について、全身性、分節性、局所性（顔面ジストニア、痙性斜頸）に分けて文献検索を行った。

#### C. 研究結果

薬物療法の文献としては、症例数が少ない検討が多いと共に二重盲検試験はほとんどなかった。

全身、分節性ジストニアとしては、L-dopa をまず、使用すべきであるとの Expert opinion がある<sup>1)</sup>。検討症例数の多い薬物として Trihexyphenidyl, Clonazepam, Baclofen が挙げられるが、有効率は 6～50%と低かった<sup>2)</sup>。

顔面ジストニアに対する検討症例数の多い薬物療法としては、Trihexyphenidyl (55, 58%), Clonazepam (21, 67%), Baclofen (27%) ,Lithium (76%) が挙げられた<sup>2,3,4)</sup>。

さらに、痙性斜頸に対する検討症例数の多い薬物療法としては、Trihexyphenidyl (39, 58%), Clonazepam (33, 46%), Baclofen (11%) ,Lithium (76%) が挙げられた<sup>2,3)</sup>。

#### D. 考察

文献検索においてもジストニアの薬物療法においては研究方法、症例数、追跡期間ともエビデンスレベルの高いものはなく、顔面ジストニア、痙性斜頸に対して Trihexyphenidyl, Clonazepam, Lithium, もグレード C1（行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない）にとどまっていた。

#### E. 結論

ボツリヌスの不能例に対して、内服薬の必要性はあるが、病型別の薬物検討は少ない上に症例数が少ない報告やオープン試験が目立っており、ガイドライン作成に当たってエビデンスレベルの高いものは存在しなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

中島健二, 福田弘毅, 野村哲志. 【What's Dystonia (ジストニア)?】ジストニアを呈する疾患 ジストニアの疫学. Clinical Neuroscience 2010; 28: 749-752.

#### 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

#### 参考文献

- 1) Jankovic J, et al. medical therapy and botulinum toxin. In: Fahn S, Hallet M, DeLong DR, eds. Dystonia 4: advances in neurology volume 94. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004: 275-86.
- 2) Greene P, et al. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosage of anticholinergics and other drugs. Mov Disord 1988; 3: 46-60.
- 3) Jankovic J, et al. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. Ann Neurol 1983; 13: 402-11
- 4) Tanner CM, Glantz RH, Klawans HI. Meige disease: acute and chronic cholinergic effects. Neurology 1982; 32: 783-5.