

## 職業性ジストニアとその管理に関する総合研究報告書

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

ジストニア患者の一部には、その発症に職業的な要因が関与していると考えられる例があり、職業性ジストニア (occupational dystonia) もしくは職業性攣縮 (occupational cramp) と呼ばれている。書痙 (writer's cramp) や奏楽手痙 (musician's cramp) などはその典型である。これは、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り、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。

われわれは職業性ジストニアの診断指針を作成・改訂してきた。この診断指針をもとに産業保健の分野における現状を調査してきたが、産業保健スタッフにおける認知度が低く、実態が掴めるまでには至らなかった。

今回の目的は班会議における専門家の意見・経験に基づき、診療における手引きとなるよう、職業性ジストニアとその管理についてまとめることである。

### 研究方法

職業性ジストニアに関する情報を収集し、臨床医学的な立場だけでなく、産業保健の観点からも評価を行った。そのうえで、職業性ジストニアとその管理についてまとめた。

### 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たが、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ず、多くは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。

職業性ジストニアは産業保健の分野では、国内外ともに「作業関連性運動器障害 (Work-related musculoskeletal disorders)」の一部として取り扱われており、いわゆる頸肩腕症候群と同様の職場環境指導が行われているようであった。近年、日本産業衛生学会より「頸肩腕障害の定義 2007」が発表されており、頸肩腕障害を生じる特異的障害の1つとして「局所性ジストニア」が加えられるようになった。発症・増悪に関与する作業・作業環境の因子に限っては、一般的な頸肩腕障害と職業性ジストニアとで共通の部分も多いと考えられ、職場における予防対策の現状を参考にして、職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針を作成した (表1, 2)。

### 考察

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、就業への対応も含めた独自の診療方針があつてしかるべきであるが、検索しうる限りではそのような対応を記した論文は少数の症例報

告のみであった。他のジストニアに準じた治療が一定の効果を示すことは疾患別には報告されているが、社会的には腱鞘炎などの筋骨格系障害に準じた対応がなされている実態があり、医学的対応と乖離していると言わざるを得ない。

ただ、作業関連性運動器障害の発症機転について、職業性ジストニアと共通した機序の関与が指摘されており(図)、産業医学的に職場環境に対して指導を行う場面では、必ずしも特別な対応が必要とされない可能性がある。今回作成した職業性ジストニアの治療・職場環境指導指針は、作業関連性運動器障害の一部としての職業性ジストニアという立ち位

置を崩さず、産業保健スタッフにも受け入れやすいものとなるよう配慮した。現状では産業保健スタッフにはほとんど知られていない疾患概念であるが、診断指針や職場環境指導指針などをツールとして、啓発に努めたい。

### 結論

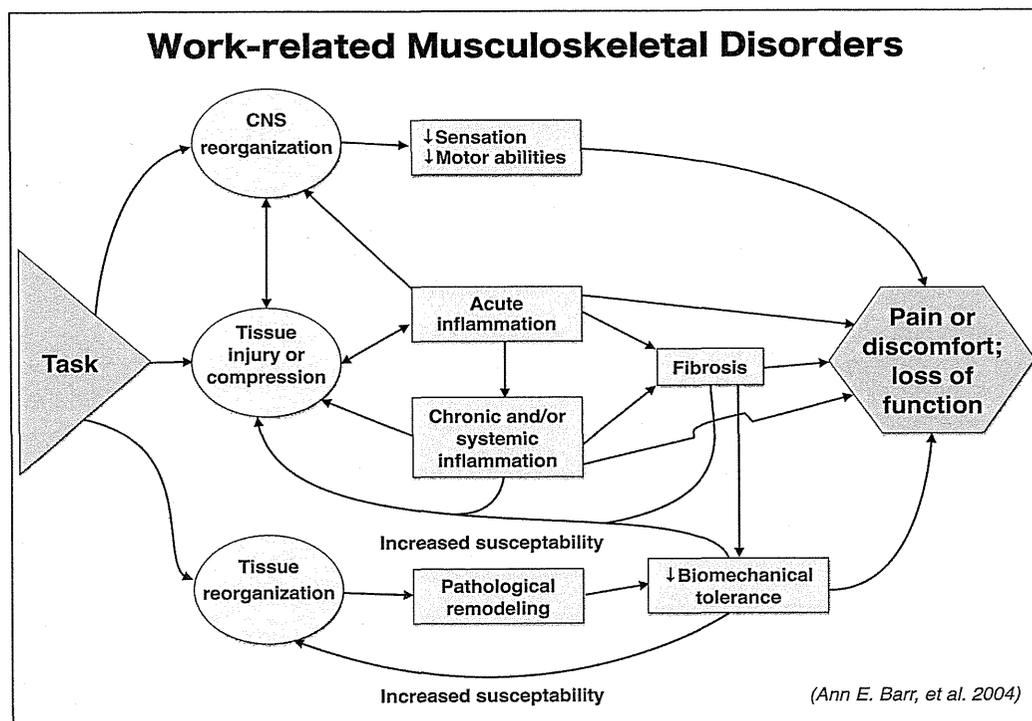
職業性ジストニアとその管理についてまとめた。専門医以外への周知を高めるために、診断指針や職場環境指導指針などをツールとして、啓発をすすめていく必要がある。

表1. 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2. 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<sup>1)</sup>、長谷川一子<sup>2)</sup>、一瀬宏<sup>3)</sup>、小幡文弥<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>北里大学医療衛生学部免疫学、<sup>2)</sup>国立病院機構相模原病院神経内科、

<sup>3)</sup>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*) について変異解析を行った。また、本研究班発足後に同定された全身性ジストニアを呈する *DYT6* ジストニア原因遺伝子 *THAP1* について、変異解析システムを構築し、同様に変異解析を行った。その結果、*THAP1* 遺伝子の変異解析において、国内初となる新規の遺伝子変異を検出した。また、*SGCE* 遺伝子と *PANK2* 遺伝子において新規変異、*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*、*GCHI*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*、*PANK2*) の変異解析を行った。また、2009年に同定された全身性ジストニアを呈する *DYT6* ジストニア原因遺伝子 *THAP1* の変異解析システムを構築し、同様に変異解析を行った。

#### 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

1) *TOR1A* 遺伝子：

全身性ジストニアを呈する患者 11 名について、*DYT1* ジストニアの原因遺伝子 *TOR1A* の既報 GAG 欠失を解析した。その結果、患者 1 名から GAG 欠失を検出した。また、*TOR1A* 遺伝子内の

新規変異の可能性を考慮し、全 exon に対する変異解析システムを構築して、患者 5 名について変異解析を行ったが、変異は検出されなかった。

#### 2) *THAP1* 遺伝子:

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* の全 exon に対する変異解析システムを構築し、患者 11 名について変異解析を行った。その結果、患者 1 名から exon 3 内において 2 塩基ヘテロ欠失を検出した。このヘテロ欠失は、フレームシフトを引き起こす新規の遺伝子変異(389\_390delCA [S130fs133X])であった。

#### 3) *GCHI* 遺伝子:

*DYT5* ジストニアが疑われた 21 名の患者について、*DYT5* 原因遺伝子 *GCHI* の全 exon に対する変異解析を行った。その結果、患者 1 名から exon 5 において既報の遺伝子変異 (IVS5+3 insT) を検出した。

#### 4) *SGCE* 遺伝子:

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。その結果、患者 1 名から新規の 2 塩基ヘテロ欠失 (771\_772delAT [T257fs]) を検出した。

#### 5) *TH* 遺伝子:

ジストニア患者 19 名について、部分的な 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。

#### 6) *DRD2* 遺伝子:

ジストニア患者 2 名について、部分的な 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。

#### 7) *PANK2* 遺伝子:

ジストニアの症状を呈する Hallervorden-Spatz 病が疑われた患者 1 名および遺伝性ジストニアが疑われる患者 2 名 (母子) について、Hallervorden-Spatz 病の原因遺伝子 *PANK2* の変異解析を行った。その結果、Hallervorden-Spatz 病が疑われた患者 1 名から、新規の複合ヘテロ変異 (542\_549delGCACGAGG [G181fs] / T1608T/G

[Y536X]) を検出した。また、遺伝性ジストニアが疑われる患者 2 名から、*PANK2* 遺伝子において同一の 8 塩基ヘテロ欠失を検出した。このヘテロ欠失は exon 1 内にみられ、フレームシフトを引き起こす新規の遺伝子変異(170\_177delAGGGCACG [E57fs] or 173\_180delGCACGAGG [G58fs])であった。この 2 名は、他の遺伝子 (*TORIA*、*GCHI*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*) には疾患特異的な変異は検出されなかった。

### D. 考察

今回、全身性ジストニアの患者 11 名のうち 1 名から、*TORIA* の既報 GAG 欠失を検出した。さらに、患者 1 名から国内初となる *THAP1* の新規の 2 塩基ヘテロ欠失(389\_390delCA [S130fs133X]) が検出された。この変異は、*THAP1* の exon 3 内においてフレームシフトを引き起こすが、この塩基の近傍には、同様なフレームシフト変異 (388\_389delTC [S130fs133X]) が海外より報告されているため、臨床症状の差異など病態を理解する上で重要な知見が得られるかもしれない。また、全身性ジストニアの鑑別においては、*TORIA*、*THAP1* の変異解析が最も有用なツールとなり得ることが実証された。

現在、*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 である 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* ジストニアの原因遺伝子 *GCHI* においては、患者 1 名からスプライシング異常からフレームシフトを引き起こす既報変異 (IVS5+3 insT) 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* ジストニア患者では低値を示すことがわかっている。今回、

東京工業大学一瀬教授に変異を検出した患者の髄液中のネオプテリン値およびビオプテリン値の測定を依頼した。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 より低値を示した。これより、遺伝子変異が酵素活性の低下を引き起こしていることが確認された。また、前回のジストニア研究班から集積している *GCHI* 遺伝子変異の部位と髄液ネオプテリン、ビオプテリンとの関連性は、症例数が少なく一定の傾向を得るには至っていないため、今後のさらなるデータ集積が必要と考えられる。

ミオクローヌスジストニアである *DYT11* ジストニアの原因遺伝子 *SGCE* においては、新規の 2 塩基ヘテロ欠失を検出した。この変異はフレームシフトを引き起こすため、原因分子と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。

Hallervorden-Spatz 病の原因遺伝子 *PANK2* においては、患者 3 名から新規の複合ヘテロ変異と新規の 8 塩基ヘテロ欠失をそれぞれ検出した。新規の複合ヘテロ変異は、原因分子と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。一方で、新規の 8 塩基ヘテロ欠失に関しては、*PANK2* の引き起こす病態が常染色体劣性遺伝によることから、残りの片方のアレルにも遺伝子変異を有する可能性がある。そのため、さらなる解析として、*PANK2* 遺伝子のプロモーター領域、5'または 3'非翻訳領域について調べる必要がある。

このように、遺伝子解析は、確定診断を行う重要な情報を提供することによって、より適切な治療法や治療薬の選択肢など治療方針の選定につながる。しかし、遺伝性様式で発症しているにもかかわらず、遺伝子変異が検出されなかった患者も存在している。おそらく、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、または変異解析システムを構築していない原因遺伝子 (*ATP1A3*, *MRI*, *PRKRA*, *GLUT1*) の関与が可能性として考えられる。今後の課題として、ジストニアに関連する別の原因遺伝子の変異解析システムの構築および遺伝性ジストニアの新規原因遺伝子の同定を同時に進めていく必要がある。

## E. 結論

遺伝子解析から、*DYT6* 原因遺伝子 *THAP1* から国内初となる新規変異を検出した。さらに、*DYT11* 原因遺伝子 *SGCE* と Hallervorden-Spatz 病の原因遺伝子 *PANK2* において、新規変異をそれぞれ検出した。また同様に、*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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohta E, Kubo M, Obata F. Prevention of intracellular degradation of I<sup>2020</sup>T mutant LRRK2 restores its protectivity against apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 391(1):242-247, 2010
- 2) Maekawa T, Kubo M, Yokoyama I, Ohta E, Obata F. Age-dependent and cell-population-restricted LRRK2 expression in normal mouse spleen. *Biochem Biophys Commu*, 392(3) 431-435, 2010
- 3) 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. *J Neuroimmunol*, 229: 123-128, 2010
- 4) 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

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 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）  
総合研究報告書

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。

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の長期予後. 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 痙攣性斜頸, 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

チャー（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

班 員：野村芳子<sup>1)</sup>

研究協力者：瀬川昌也<sup>1)</sup>、木村一恵<sup>1)</sup>、長尾ゆり<sup>1)</sup>、八森 啓<sup>1)</sup>、福田秀樹<sup>1)</sup>、寺尾安生<sup>2)</sup>

### 研究要旨

小児期に発症するジストニアは全身性となることが知られている。

瀬川病、DYT1 を対象とし、臨床神経学的解析、生理学的検索（終夜ポリグラフ、体性感覚誘発電位、随意衝動性眼球運動検査）を施行し病態を解析した。

瀬川病、DYT1 ともその臨床型は姿勢ジストニアと動作ジストニアに分けられる。

また、同一遺伝子異常によるジストニアにおいて、その臨床型は発症年齢に依存し、成人発症例では部分ジストニア、節性ジストニア、パーキンソニズムを呈する。この背景にある病態は小児期では早期に成熟する大脳基底核の下行性神経系を介し症状を発現し、成人発症例では遅れて発達する上行性神経系を介し症状を呈すると云える。

以上から障害される神経回路を解析すると、瀬川病、DYT1 の姿勢ジストニアは運動寡少性 (hypokinetic) ジストニアであり、動作ジストニアは運動過剰性 (hyperkinetic) ジストニアである。

### A. 研究目的

小児期に発症するジストニアは全身性となることが知られている。

瀬川病、DYT1 の臨床型は姿勢ジストニアと動作ジストニアに分けられる。これらを対象とし、その臨床的特徴、生理学的検索も加え、病態につき研究し、小児ジストニアの特徴、病態について検討した。

### B. 研究方法

自験の瀬川病、DYT1 の患者を対象とし、臨床神経学的解析、生理学的検索（終夜ポリグラフ、体性感覚誘発電位、随意衝動性眼球運動検査）を施行し病態を解析した。

### C. 研究結果

3 年間の研究報告は次の内容で行った。

平成 21 年度；「瀬川病の治療について：長期経過例、アクションタイプ、成人発症例についての検討」

<sup>1)</sup>瀬川小児神経学クリニック

<sup>2)</sup>東京大学神経内科

平成 22 年度；「小児のジストニアに関する研究」  
平成 23 年度；「小児のジストニア—発達過程におけるジストニアの特徴—」  
として報告を行った。

平成 21 年度は、瀬川病の原因遺伝子 (GTP cyclohydrolase 1) 異常が証明され、長期経過観察を行っている 40 例 (18 家系) の検索より、15 歳以下発症は女性優位、成人発症は男性優位の性差をみた。症状の発現年齢は下肢ジストニア姿勢；約 6 歳、上肢ジストニア姿勢、ジストニア運動；8 歳以降、振戦；10 歳以降に発現、部分ジストニア、節性ジストニア及びパーキンソニズムは成人になり出現した。著明な日内変動は 10 歳以下発症例にみられた。40 例のレボドパ治療経過は 30 年以上 10 例、20 年以上 9 例、10 年以上 7 例、10 年以下 14 例であり、全例良好な結果であったが、動作ジストニアでは効果不十分例があった。姿勢ジストニア、動作ジストニアは家系に依存、遺伝

子変異と関連があることが示唆された。

平成 22 年度は、当院を受診した小児期発症のジストニア 272 例のカルテを解析、それらの病態を検討した。その内訳は病因遺伝子が判明した遺伝性ジストニアは瀬川病、DYT1 が多かったが、Wilson 病、Hallervorden-Spatz 病など画像的に診断可能な症例、遺伝子診断で確定したミトコンドリア脳症などがあった。しかし、多くは病因の確定には至っていない症例であった。臨床神経学的には多くの場合、四肢、躯幹、頸部を障害する全身性が多かった。治療は一般的に 1-Dopa を始めとする薬物、ボトックス、定位脳手術、深部脳刺激術などであった。その選択は神経系の発達を考慮して行われた。

平成 23 年度は、瀬川病の 77 例 (21 家系 53 例、孤発例 24 例)、DYT1 の 18 例 (9 家系) の検討から発達過程におこるジストニアの特徴、病態を報告した。その結果、瀬川病、DYT1 共、その臨床型は姿勢ジストニア及び動作ジストニアに分類され、発症年齢については姿勢ジストニアは 10 歳前、動作ジストニアは 10 歳以降であり、小児期発症は全身性ジストニアを呈するが、瀬川病においては動作ジストニアの家系にて成人発症例があり、それらは全身性ジストニアでなく、部分ジストニア、パーキンソニズムを呈した。また、DYT1 の姿勢ジストニアの家系では成人発症は一肢に限局した姿勢ジストニア、動作ジストニアの家系では成人発症例は部分ジストニアを呈した。瀬川病におけるレボドパの効果は姿勢ジストニアでは著明、永続的な効果を呈し、動作ジストニア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。

生理学的検査の結果は小児期発症例では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た。

#### D. 考察

瀬川病の臨床型は姿勢ジストニアと動作ジストニアがあり、それぞれの病態につき、姿勢ジス

トニアは黒質線条体 (NS) ドパミン (DA) ニューロン終末部のチロシン水酸化酵素 (TH) の減少、動作ジストニアは視床下核へ入力する NS・DA ニューロンの終末部の TH の減少によると考えられた。

DYT1 の臨床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類される。

発症年齢に依存したジストニアの特徴及び生理学的検査の結果より、瀬川病、DYT1 の病態につき姿勢ジストニアは大脳基底核からの下行性出力系を介し、動作ジストニアは上行性出力系を介すると考えられた。

小児発症のジストニアでは全身性が多く、その病態は発達早期には大脳基底核出力系の内、早期に発達する下行性出力系が関与しているためといえる。

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。

従って、姿勢ジストニアは運動寡少性 (hypokinetic) ジストニアであり、動作ジストニアは運動過剰性 (hyperkinetic) ジストニアといえる。

即ち、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。

#### E. 結論

小児期に発症するジストニアは病因の如何に関わらず全身性になることが多い。また、同一遺伝子異常によるジストニアにおいて、その臨床型は発症年齢に依存し、成人発症例では部分ジストニア、パーキンソニズムを呈する。この背景にある病態は小児期では早期に成熟する大脳基底核の下行性神経系を介し、成人発症例では遅れて発達する上行性神経系を介し症状を呈すると云える。

以上から障害される神経回路を解析すると、瀬

川病、DYT1 の姿勢ジストニアは運動寡少性 (hypokinetic) ジストニアであり、動作ジストニアは運動過剰性 (hyperkinetic) ジストニアである。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 野村芳子: 発達性神経・精神疾患の睡眠, 保健の科学 51(1); 20-28, 2009.
- 2) 野村芳子: 頭痛の成因—遺伝学的背景. In: 五十嵐隆 (総編集), 椎原弘章 (専門編集) 編. 小児科臨床ピクシス 12 小児の頭痛 診かた治しかた. 中山書店, 東京. pp.12-13, 2009.
- 3) Nomura Y: Rett Syndrome. In: Kompoliti K, Verhagen LM, eds. Encyclopedia of Movement Disorders, vol. 3. Academic Press, Oxford. pp.38-41, 2010.
- 4) Nomura Y, Nagao Y, Kimura K, Hachimori K, Segawa M: Epilepsy in autism: A pathophysiological consideration. Brain Dev 32(10); 799-804, 2010.
- 5) 野村芳子, 木村一恵, 福田秀樹, 寺尾安生, 瀬川昌也: ジストニア (各種疾患での眼球運動障害). Clinical Neuroscience 28(1); 84-87, 2010.
- 6) 野村芳子: Rett 症候群の運動発達. In: 五十嵐隆 総編集, 久保田雅也 専門編集. 小児科臨床ピクシス 19 ここまでわかった小児の発達. 中山書店, 東京. pp.159-163, 2010.
- 7) 野村芳子: DYT 1 (Dystonia musculorum deformans). Clinical Neuroscience 28(7); 757-761, 2010.
- 8) 野村芳子 Pantothenate kinase 2 欠損症 P312-316 よくわかるパーキンソン病のすべて 改定第 2 版 In 水野美邦 近藤智善 永井書店 2011 年 8 月.
- 9) 野村芳子 Wilson 病 P317-32 よくわかるパー

キンソン病のすべて 改定第 2 版 In 水野美邦 近藤智善 永井書店 2011 年 8 月.

10) 野村芳子 瀬川病 P322-326 よくわかるパーキンソン病のすべて 改定第 2 版 In 水野美邦 近藤智善 永井書店 2011 年 8 月.

11) 野村芳子: トウレット症候群 Tourette syndrome 症候群ハンドブック Syndrome Handbook In 井村裕夫 総編集. 福井次矢 辻省次編集 中山書店 P27-28 2011 年 5 月 9 日.

12) 野村芳子: レット症候群 Rett syndrome 症候群ハンドブック Syndrome Handbook In 井村裕夫 総編集. 福井次矢 辻省次編集 中山書店 P130-131 2011 年.

13) 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 年. 印刷中.

##### 2. 学会発表

- 1) Nomura Y: Biochemical and clinical overview of movement disorder, The Autumn Symposium of Korean Child Neurology Society, Seoul, Korea, October 24, 2009.
- 2) Nomura Y: Drug induced movement disorder, The Autumn Symposium of Korean Child Neurology Society, Seoul, Korea, October 24, 2009.
- 3) Nomura Y, Nagao Y, Kimura K, Hachimori K, Segawa M, Prevention of OCD in TS. 5th International TS meeting, New York, U.S.A., June 11-13, 2009.
- 4) 野村 芳子, 瀬川 昌也: 遺伝性ジストニアの定位脳手術. 第 30 回関東機能的脳外科カンファレンス, 東京, 2010 年 4 月 3 日.
- 5) Nomura Y: Tics and Tourette Syndrome: Diagnosis and Management, AOPMC 2011 (3rd Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders, Taiwan, Taipei, March 27, 2011.
- 6) 野村芳子、瀬川昌也: レット症候群の臨床と病

態について，日本小児神経学会総会，神奈川県横浜，平成23年5月26日。

7) 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.

8) 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 プログラム, 神奈川県 箱根町, 平成23年7月2日。

9) Yoshiko Nomura, Masaya Segawa: Nonmotor symptoms of Segawa disease (Dopa Responsive Dystonia). Dystonia Symposium, Oct 19-24, 2011.

10) 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のご案内, 福岡県久留米市, 平成23年11月30日。

11) 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, 平成23年10月6日, 東京。

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

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

する。患者自身の希望する声の状態をよく把握する。副作用としての嘔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。副作用としての嘔声は、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、嘔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に関する研究

藤本健一，川上忠孝，池口邦彦，安藤喜仁，中野今治  
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。これらのジストニアは、パーキンソン関連疾患に基づくものもあれば、その治療に起因するものもある。本研究では、パーキンソン関連疾患に伴うジストニアを分析し、日常生活におけるジストニアの影響を検討した。さらに、ジストニアはパーキンソン関連疾患における姿勢異常の原因として重要であることを確認した。ジストニアを放置すると負の連鎖を引き起こし、次々に症状が悪化することがある。ジストニアが出現したときは、速やかに対策を講じることが重要と考えられた。

### 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、パーキンソン関連疾患に伴うジストニアを分類するとともに、ジスキネジアがパーキンソン病関連疾患の患者の日常生活に与える影響を検討した。

### B. 研究方法

当科において経験した、パーキンソン関連疾患に伴うジストニアの症例を収集して、その分類を試みた。特に疾患による違いや、治療に伴うジストニアに注目した。次にパーキンソン病患者で著しい姿勢異常を呈した症例を検討し、姿勢異常に対するジストニアの影響を検討した。また、急激に姿勢異常を呈した症例において、画像検査、筋電図検査、筋生検を行い、姿勢異常におけるジスキネジアの関与を

### C. 研究結果

#### C-1. パーキンソン関連疾患に伴うジストニア

通常パーキンソン病におけるジストニアは進行期に出現する。パーキンソン病は通常片側から発症するが、発症側の手や足にジストニア姿勢を伴うことが多い。手においては4～5指のMP関節が屈曲、IP関節が伸展してstriatal handを呈する。足においては1趾が背屈、2～5趾が床をつかむように底屈してstriatal footを呈する。歩行時の動作性ジストニアに伴う痛みのため、歩行障害の原因となることもある。

進行期のパーキンソン病では胸腰椎が前屈、膝が屈曲する姿勢異常を伴うことが多い。その一部はジストニアに起因する。起立や歩行時に顕著となり、腹直筋群の筋緊張亢進を伴うため、動作性ジストニアが原因と考えられている。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。Djaldetti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。中には側屈を呈する例もあり、Pisa症候群と呼ばれることがある。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。坐位保持や歩行により無意識のうちに片側に傾くが、意識すれば矯正可能なことが多い。

パーキンソン病では、頭頸部が前屈する首下がりを認めることもある。やはり進行期に多く、その頻度は5%以下とされている。その一方、多系統萎縮症のパーキンソン型(MSA-P)では半数近くの症例で、斜頸の要素の加わった頭頸部の前屈を認める。Quinnはこれをdisproportionate antecollisと呼んだ。パーキンソン病の首下がりとは異なり、MSA-Pのdisproportionate antecollisは発症早期から認めることもある。

パーキンソン症候群のひとつである進行性核上性麻痺(PSP)では、頭頸部を後屈する頸部ジストニアが特徴のひとつとされる。筋トーンは著しく亢進し、抵抗が強くて他動的に動かすのも難しいことが多い。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と呼ばれることがある。

パーキンソン病では、治療に伴いジストニアが出現することがある。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。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こともある。発症側の下肢に多いが、大胸筋や上肢帯筋が犯されることもある。筋緊張が

強く痛みを伴うこともあり、有痛性ジストニアと呼ばれる。L-dopaの1回服薬量が多いと、ドパミン過剰による不随意運動(ジスキネジア)が出現する。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。

## C-2. 姿勢異常に対するジストニアの影響

パーキンソン病ではしばしばcamptocormiaやPisa症候群など、体幹の姿勢異常を伴う。著しい姿勢異常は、腹圧上昇による逆流性食道炎、膀胱圧迫による頻尿、静脈環流障害による下肢のむくみや静脈瘤、肺活量の減少、背部痛や腰痛、バランス障害による転倒など、日常生活動作の障害の原因となる。姿勢異常の原因として、骨格(脊椎)の異常、傍脊柱筋の筋力低下、筋緊張亢進(ジストニア)などが考えられる。本研究では、著明な姿勢異常を呈したパーキンソン病患者42例を対象として、姿勢異常の原因を解析した。

42例の内訳は前屈39例、後屈1例、側屈3例であった。まず、単純レントゲン撮影で骨格の異常を調べた。脊椎の変化が原因で姿勢異常を来したと考えられたのは42例中12例であった。側屈(Pisa症候群)を呈した3例は圧迫骨折やすべり症は認めなかったが、全例が著明な脊柱の側湾を伴っていた。これが一次的なものか、側屈に伴う二次的なものかを鑑別するのは難しかった。30例では脊椎に明らかな異常を認めなかった。姿勢異常が傍脊柱筋の筋力低下に基づくものか、ジストニアに基づくものかを鑑別するために、表面筋電図や針筋電図検査を実施した。表面筋電図検査は被検筋が比較的体表に近い首下がりでは有用であったが、非検筋が深部に存在する腰曲がりや側屈では役に立たなかった。また、

姿勢異常が著しい症例では、体位によって筋肉が過伸展される結果、針筋電図検査でも安静時筋放電が記録できず、判断が難しい例もあった。

3 ヶ月前より急激に著しい腰曲がりを呈して腰痛を伴ったパーキンソン症状発現後 3 年の 59 歳男性患者を経験した。MRI 検査で傍脊柱筋の筋萎縮は認めなかったが、その一部にガドリニウムによる増強効果を認めた。針筋電図検査では筋原性変化が認められた。傍脊柱筋の生検を行ったところ、筋周膜の血管周囲に少数の単核球の浸潤を認めた。免疫染色による HLA-ABC の染色では、単核球が浸潤している部位の近傍も含めて、筋線維細胞膜上への HLA-ABC の発現は認めなかった。すなわち、細胞浸潤があっても炎症性機序は存在せず、一次的な筋炎の存在は否定的と考えられた。本例のように、比較的急性発症した症例における検討から、パーキンソン病における姿勢異常の発現機序として次のような仮説が考えられた。最初はジスキネジアのため姿勢異常を生じる。長時間にわたる過伸展の結果、筋肉に限局性の筋炎が起こる。筋炎が起こるとガドリニウムによる増強効果を示すが、一般的な筋炎とは異なり炎症性の機序は認めない。筋炎により二次的に筋力が低下し、姿勢異常がさらに増悪する。

このような機序を考えると、姿勢異常が出現したときは体位の工夫や装具を使用することによって、筋の長時間にわたる過伸展を予防する努力を、速やかに開始すべきと考えられる。

## C-2. 姿勢異常に対する治療薬の影響

パーキンソン病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。神経変性班における全国疫学調査の結果では、このような姿勢異常の原因薬はドパミンアゴニストが多かった。薬剤性の姿勢異常はジストニアに起因すると考えられる。症状が発現したときは、早期に原因薬の服薬を中止すれば可逆的であるが、長期経過すると非可逆的になるので注意が必要である。

## 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。パーキンソン病あるいはそれぞれの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出現することが明らかとなった。

ジストニアは運動を制限するばかりか、痛みを伴い有通性ジストニアとなる。さらに、ジストニアはこれらの疾患に伴う姿勢異常の原因となっている。著しい姿勢異常は、腹圧上昇による逆流性食道炎、膀胱圧迫による頻尿、静脈環流障害による下肢のむくみや静脈瘤、肺活量の減少、背部痛や腰痛、バランス障害による転倒など、日常生活に多大な影響を与える。ジストニアによる筋の過伸展の結果、筋炎が誘発されさらに姿勢異常が増悪する可能性がある。ジストニアが出現したときは放置することなく、早期に対策を講じることが重要と考えられた。

## E. 結論

パーキンソン関連疾患に伴うジストニアは多岐に渡ることが明らかとなった。また、ジストニアはこれらの疾患における姿勢異常の原因となっていることが明らかとなった。ジスキネジアは、パーキンソン病関連疾患の患者の日常生活に大きな影響を与えていることが明らかとなった。ジストニアを放置すると負の連鎖を引き起こし、次々に症状が悪化することがある。ジストニアが出現したときは、速やかに対策を講じることが重要と考えられた。

## F. 参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Fujimoto K: Dropped head in Parkinson's disease. J Neurol 2006; 253 (Supple 7): 21-26

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
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：神経有棘赤血球症に対する外科治療の効果の  
経時的変化について検討した。

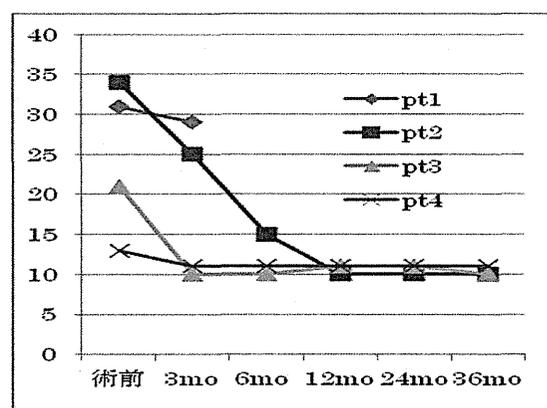
A.研究目的：神経有棘赤血球症(NA)は末梢血中に有棘赤血球が出現し、咬舌や四肢コレア・体幹ジストニアなどの不随意運動(AIMs)を呈する難治性神経変性疾患で、dystonia-plusに分類される。AIMsは薬剤抵抗性で、ADLは全介助を要する。外科的治療を行った結果について検討した。

B.研究方法：NA患者4例に対してpallidotomy 2例、pallidal DBS 2例を施行した。術前後に心理検査及び Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)を用いて AIMs を評価した。

C.研究結果：全例男性で、遺伝子検査で有棘赤血球舞踏病と確定。初発時年齢 30.1才、手術時平均年齢 38.8才、初発症状は、動作緩慢、下肢引きずり、てんかん重責発作などで、咬舌及び頭部・体幹を前屈する AIMs が全例で認められた。術前後で心理学的検査に変化はなかった。UHDRSによる AIMs の経時的変化を表に示す。

①pallidotomy 例：患者1では凝固巣部位が散在し、咬舌・AIMs が軽減したが十分でなかった。患者2では患者1の経験を踏まえて淡蒼球内節(GPi)腹側に十分な凝固を行い、AIMs が消失し、ADL はゆっくりであるが自立した。②pallidal DBS 例：患者3は術前に咬舌による重篤な貧血を起こしたが、術後、咬舌はほぼ消失、頭部・体幹 AIMs も消失した。患者4は咬舌、頭部・体

幹 AIMs は術後残存し、刺激コンタクトの位置を MRI で確認後、GPi 腹側を含むコンタクト 1 及び 2 を用いて刺激し、症状は改善した。



D.考察：GPi に対する治療は NA に伴う咬舌や頭部・体幹を前屈させる激しい動きの軽減、消失に有効である。有効な効果を得るには GPi 腹側に位置する凝固巣、あるいは GPi 腹側をカバーする刺激コンタクトを用いた治療が必要であると考えられる。

E.結論：pallidotomy あるいは pallidal DBS は NA に伴う AIMs の治療に有用である。

G.研究発表

学会発表：

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

研究要旨 われわれは北海道内の精神科病院を対象に薬剤性ジストニアの疫学調査を行い、またボツリヌス毒素（BTX）施注医師を対象に、薬剤性ジストニアに対する BTX 治療経験に関するアンケート調査を行い、平成 20 年度の本学会にて報告した。平成 23 年度は、この研究の問題点を踏まえて、広く薬剤性不随意運動とそれに対する BTX 治療に関して、再びアンケート調査を行った。その結果、薬剤性不随意運動およびそれに対する BTX 治療に関する認識は高ま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現状を知るために疫学調査を行い、またそれに対するボツリヌス毒素（BTX）治療の実態調査を行い、平成 20 年度に報告した。その問題点および近年 BTX 治療がより広く行われるようになった現状を踏まえ、平成 23 年度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

平成 20 年度および平成 23 年度に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

精神科病院での回収率は平成 20 年度では 29%と低く、平成 23 年度には回収率改善のためアンケート内容を簡素化したが、31%と改善はなかった。BTX 施注医師での回収率は 89.5%から 65.9%にむしろ低下していた。

BTX 施注医師数は前回の 19 件から 126 件に増加していた。BTX 施注医師における BTX 治療経験は、18.8%から 11.1%に低下してい

た。平成 23 年度は不随意運動の種類を拡大したが、ジストニアが経験数では過半数、BTX 治療施行数ではほぼ全例であった。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

平成 20 年度から平成 23 年度の間で、BTX 施注医師数は大幅に増加したが、アンケート回収率は低下し、薬剤性不随意運動に対する BTX 治療経験の割合も低下した。薬剤性不随意運動に対する認識は高ま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

今後も本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. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

#### 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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

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

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、<sup>18</sup>F-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

1. 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 で群間比較を行った。

2. 群間比較では症状の左右差が相殺される可能性があることから、今回、easy Z-score Imaging System (eZIS) を用いて個々の症例において正常群と比較し、症状と脳代謝変化部位の左右が一致しているかどうかを検討した。

(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

1. 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。

2. 障害部位と脳代謝亢進部位の左右が一致する傾向があったが、脳代謝低下部位は症例ごとにばらついて一定の見解を得られ

れなかった。

#### D. 考察

1. 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アも対象にしている。②ボツリヌス治療後の患者を対象にしている。③FDG 投与時に臥位にて頭部固定をしており、感覚トリックの関与が疑われる。本研究では、これらの因子の関与を除外するために、ボツリヌス治療を受けていない特発性痙性斜頸のみを対象とし、座位にて FDG を投与し定常状態になるまで座位を保持した。その結果、痙性斜頸群では、小脳、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。本研究は大脳基底核—視床—大脳皮質ループや小脳—視床—大脳皮質ループの異常を裏付ける結果であった。

2. 障害部位と脳代謝亢進部位の左右が一致する傾向があったが、脳代謝低下部位は症例ごとにばらついて一定の見解を得られなかったことから、eZIS による評価は横断研究ではあまり有用でないと考えられる。今後、ボトックス治療前後などの縦断研究の評価に応用していく予定である。

#### E. 結論

対象患者をボツリヌス未治療の特発性痙性斜頸に限局し、感覚トリックが入力されないように FDG-PET を撮影した。その結果、基底核や運動野、小脳、視床（外側腹側核）では糖代謝亢進がみられ、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示唆された。

#### F. 健康危険情報

（国民の生命・健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものについて把握した過程、内容、理由を記載する。またその情報源の詳細。）

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Takeda A. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [<sup>123</sup>I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test. *Parkinsonism Relat Disord.* 17:698-700, 2011.
3. 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.
4. Hasegawa T, Baba T, Kobayashi M, Konno M, Sugeno N, Kikuchi A, Itoyama Y, Takeda A. Role of TPPP/p25 on  $\alpha$ -synuclein-mediated oligodendroglial degeneration and the protective effect of SIRT2 inhibition in a cellular model of multiple system atrophy. *Neurochem Int.* 57: 857-866, 2010.
5. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. *In vivo* visualization of  $\alpha$ -synuclein deposition by carbon-11-labeled 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain.* 133:1772-1778, 2010.
6. Takeda A, Saito N, Baba T, Kikuchi A, Sugeno N, Kobayashi M, Hasegawa T, Itoyama Y. Functional imaging studies of hyposmia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 289:36-39, 2010.
7. Abe N, Fujii T, Hirayama K, Takeda A,