

Fig. 3. Caspase-9 activation in LRRK2-transfected cells. (A) WT- and I2020T LRRK2-transfected HEK293 cells were treated with a cocktail of proteolysis inhibitors (MG-132, lactacystin and chloroquine), and apoptosis was induced with 3 mM H₂O₂ for 50 min. The level of cleaved and activated caspase-9 in the lysates was analyzed by Western blotting. UT: Untransfected HEK293 cells. (B) Graphical representation of the molecular ratio of activated caspase-9 relative to inactive caspase-9. Stars represent statistical comparisons by one-way ANOVA ($n = 3$); * $p < 0.05$, *** $p < 0.0005$.

apoptosis was significantly abrogated by co-transfection of the LRRK2-specific RNAi but not the RNAi-control. These results indicate that the ability of LRRK2 to protect cells from H₂O₂-induced apoptosis is related with its intracellular protein level.

Discussion

We have previously reported a novel molecular feature characteristic to I2020T LRRK2: that it is more susceptible to post-translational degradation than the wild-type LRRK2 and G2019S mutant LRRK2 [19]. In the present study, we found that the increased intracellular protein level achieved by preventing degradation of I2020T LRRK2 restore its protectivity against apoptosis. Indeed the protease inhibitors used in this study have been reported to show various additional cellular effects, e.g., promotion of apoptosis (MG-132, lactacystin, and chloroquine) and activation of the CMV promoter (lactacystin) [20–25]. However, such effects, if any, would have appeared in both WT- and I2020T LRRK2-transfected cells in a similar manner. Therefore, an increased amount of I2020T LRRK2 after treatment with proteolysis inhibitors would be the most plausible explanation for the increased protective effect against apoptosis. The notion that the intracellular protein level of LRRK2 determines its protective effect against apoptosis is further supported by the fact that knockdown of transfected WT LRRK2 impaired its cell-protective effect. Similarly, the apparently opposite effects in WT- and I2020T LRRK2-transfected cells after proteolysis treatment would have been due to the fact that, in the latter case, the extent of the increased protective effect might have overcome the toxic effects of the inhibitors. When its degra-

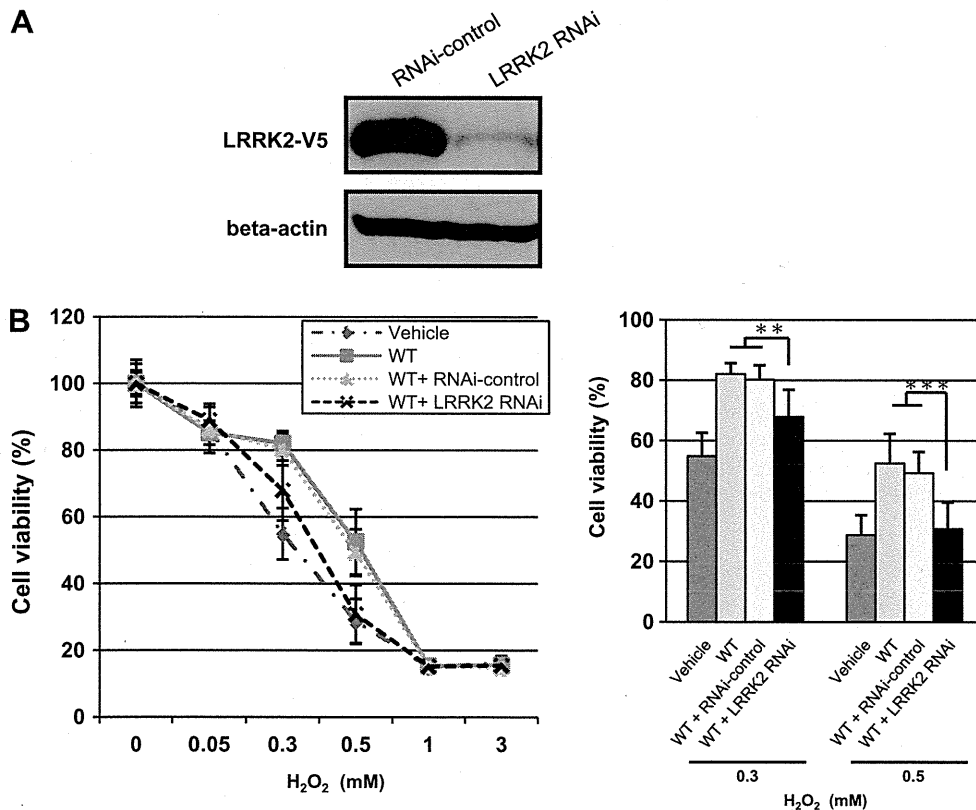


Fig. 4. Effect of a decrease in LRRK2 protein level on protectivity against apoptosis. HEK293 cells were transfected with WT LRRK2 cDNA together with the LRRK2-specific RNAi or with the RNAi-control having the scrambled sequence. (A) After 24 h of co-transfection, the protein level of transfected WT LRRK2 was analyzed by Western blotting using anti-V5 antibody. (B) The cells after 24 h co-transfection were treated with 0.05, 0.3, 0.5, 1, or 3 mM H₂O₂ for 30 min to induce apoptosis, and cell viability was measured. Dash-dotted line (– · –): vehicle, solid line (–): WT LRRK2 cDNA, dashed line (– –): WT LRRK2 + LRRK2 RNAi, dotted line (····): WT LRRK2 + RNAi-control. The results of treatment with 0.3 and 0.5 mM H₂O₂ are also represented by bar graph. Stars represent statistical comparisons by one-way ANOVA ($n = 6$); ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$.

dation was prevented, the I2020T LRRK2 expressed by HEK293 exhibited an even stronger protective effect against apoptosis, in terms of both annexin V and caspase-9 analysis, than WT LRRK2, suggesting that I2020T LRRK2 might have a higher intrinsic potential than WT LRRK2 to activate a yet unknown apoptosis–protection pathway.

Although in the present study we found that the WT LRRK2 had a protective effect against H₂O₂-induced apoptosis and that knock-down of the WT LRRK2 abrogated this effect, there has been some controversy as to whether LRRK2 is protective or toxic for cells [12,15,26–28]. Under our experimental conditions, we did not observe any increase of apoptosis in WT LRRK2-transfected cells without H₂O₂ treatment. However, we could not exclude the possibility that over-expressed WT LRRK2 exerts a cytotoxic effect on cells in a steady state, whereas it functions as a maintenance or protective molecule when cells are exposed to oxidative stress. Interestingly, loss of the LRRK2-orthologue in *Drosophila* has been reported to induce an increase in susceptibility to oxidative stress and a lower survival rate, being consistent with the results of our LRRK2-knockdown experiments [29].

Although hyper-kinase activity of mutant LRRK2 molecules, particularly G2019S LRRK2, has been reported to be one possible mechanism for the pathogenesis induced by this molecule [8–13,15], there is controversy in the case of I2020T mutation. Some studies have reported augmented kinase activity [9,15,16], whereas other studies of this mutation have demonstrated unchanged or impaired kinase activity [11,17,18]. The results presented here suggest a new neurodegenerative mechanism induced by I2020T LRRK2, i.e., higher susceptibility to degradation gives rise to insufficiency of functional molecules to protect neurons from apoptosis. Several reports have revealed that insufficiency of gene products can cause dominant hereditary neurodegeneration, e.g., progranulin in frontotemporal lobar degeneration linked to chromosome 17 [30], transforming growth factor beta 2 and neurotrophin receptor trkB/C in the mouse PD model [31,32], and p73 in the mouse Alzheimer's disease model [33]. In addition, because LRRK2 has been reported to form dimers [9,34], any postulated molecular instability leading to degradation of I2020T LRRK2 may influence the stability and/or function of not only the I2020T/I2020T-homodimer but also the WT/I2020T-heterodimer, as is the case for GTP cyclohydrolase I in DYT5 dystonia [35,36] and KIT (mast/stem cell growth factor receptor) in piebaldism [37,38]. Finally, as in the case of I2020T LRRK2, the G2019S mutant LRRK2 exhibited impaired protectivity against H₂O₂-induced apoptosis (data not shown). As we reported previously, the G2019S LRRK2 does not differ from WT LRRK2 in susceptibility to degradation [19]. It cannot be excluded that each type of LRRK2 mutation affects a different molecular aspect of LRRK2, i.e., kinase activity, dimer formation, or susceptibility to degradation, all of which finally lead to neurodegeneration through a common and/or an independent pathway.

Conclusion

The intracellular protein level of LRRK2 determines protectivity against H₂O₂-induced apoptosis. The protective effect of I2020T mutant LRRK2 against apoptosis can be restored by preventing its intracellular degradation. Our results suggest a new etiology of neurodegeneration in PD caused by the LRRK2 mutation.

Acknowledgments

This study was supported by the Japanese Ministry of Education and Technology (Grant-in-Aid for Young Scientists, B-21790848), Kitasato University (All Kitasato Project Study, No. 18-1), by a Kitasato University Research Grant for Young Researchers of 2009, and

the Graduate School of Medical Sciences, Kitasato University (Integrative Research Program, 2008–2009).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.bbrc.2009.11.043.

References

- [1] M. Funayama, K. Hasegawa, H. Kowa, M. Saito, S. Tsuji, F. Obata, A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2–q13.1, *Ann. Neurol.* 51 (2002) 296–301.
- [2] A. Zimprich, S. Biskup, P. Leitner, P. Lichtner, M. Farrer, S. Lincoln, J. Kachergus, M. Hulihan, R.J. Uitti, D.B. Calne, A.J. Stoessl, R.F. Pfeiffer, N. Patenge, I.C. Carbajal, P. Vieregge, F. Asmus, B. Müller-Myhsok, D.W. Dickson, T. Meitinger, T.M. Strom, Z.K. Wszolek, T. Gasser, Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant Parkinsonism with pleomorphic pathology, *Neuron* 44 (2004) 601–607.
- [3] C. Paisan-Ruiz, S. Jain, E.W. Evans, W.P. Gilks, J. Simon, M. van der Brug, A. Lopez de Munain, S. Aparicio, A.M. Gil, N. Khan, J. Johnson, J.R. Martinez, D. Nicholl, I.M. Carrera, A.S. Pena, R. de Silva, A. Lees, J.F. Martí-Massó, J. Pérez-Tur, N.W. Wood, A.B. Singleton, Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease, *Neuron* 44 (2004) 595–600.
- [4] M. Funayama, K. Hasegawa, E. Ohta, N. Kawashima, M. Komiya, H. Kowa, S. Tsuji, F. Obata, An LRRK2 mutation as a cause for the Parkinsonism in the original PARK8 family, *Ann. Neurol.* 57 (2005) 918–921.
- [5] E. Meylan, J. Tschopp, The RIP kinases: crucial integrators of cellular stress, *Trends Biochem. Sci.* 30 (2005) 151–159.
- [6] E. Ohta, K. Hasegawa, T. Gasser, F. Obata, Independent occurrence of I2020T mutation in the kinase domain of the leucine rich repeat kinase 2 gene in Japanese and German Parkinson's disease families, *Neurosci. Lett.* 417 (2007) 21–23.
- [7] U. Kumari, E.K. Tan, LRRK2 in Parkinson's disease: genetic and clinical studies from patients, *FEBS J.*, in press.
- [8] A.B. West, D.J. Moore, S. Biskup, A. Bugayenko, W.W. Smith, C.A. Ross, V.L. Dawson, T.M. Dawson, Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102 (2005) 16842–16847.
- [9] C.J. Gloeckner, N. Kinkl, A. Schumacher, R.J. Braun, E. O'Neill, T. Meitinger, W. Kolch, H. Prokisch, M. Ueffing, The Parkinson disease causing LRRK2 mutation I2020T is associated with increased kinase activity, *Hum. Mol. Genet.* 15 (2006) 223–232.
- [10] E. Greggio, S. Jain, A. Kingsbury, R. Bandopadhyay, P. Lewis, A. Kaganovich, M.P. van der Brug, A. Beilina, J. Blackinton, K.J. Thomas, R. Ahmad, D.W. Miller, S. Kesavapany, A. Singleton, A. Lees, R.J. Harvey, K. Harvey, M.R. Cookson, Kinase activity is required for the toxic effects of mutant LRRK2/dardarin, *Neurobiol. Dis.* 23 (2006) 329–341.
- [11] B. Luzon-Toro, E.R. de la Torre, A. Delgado, J. Perez-Tur, S. Hilfiker, Mechanistic insight into the dominant mode of the Parkinson's disease-associated G2019S LRRK2 mutation, *Hum. Mol. Genet.* 16 (2007) 2031–2039.
- [12] W.W. Smith, Z. Pei, H. Jiang, V.L. Dawson, T.M. Dawson, C.A. Ross, Kinase activity of mutant LRRK2 mediates neuronal toxicity, *Nat. Neurosci.* 9 (2006) 1231–1233.
- [13] D. Macleod, J. Dowman, R. Hammond, T. Leete, K. Inoue, A. Abeliovich, The familial Parkinsonism gene LRRK2 regulates neurite process morphology, *Neuron* 52 (2006) 587–593.
- [14] S. Sen, P.J. Webber, A.B. West, Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) kinase activity: dependence on dimerization, *J. Biol. Chem.*, in press.
- [15] A.B. West, D.J. Moore, C. Choi, S.A. Andrabi, X. Li, D. Dikeman, S. Biskup, Z. Zhang, K.L. Lim, V.L. Dawson, T.M. Dawson, Parkinson's disease-associated mutations in LRRK2 link enhanced GTP-binding and kinase activities to neuronal toxicity, *Hum. Mol. Genet.* 16 (2007) 223–232.
- [16] Y. Imai, S. Gehrke, H.Q. Wang, R. Takahashi, K. Hasegawa, E. Oota, B. Lu, Phosphorylation of 4E-BP by LRRK2 affects the maintenance of dopaminergic neurons in *Drosophila*, *EMBO J.* 27 (2008) 2432–2443.
- [17] M. Jaleel, R.J. Nichols, M. Deak, D.G. Campbell, F. Gillardon, A. Knebel, D.R. Alessi, LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity, *Biochem. J.* 405 (2007) 307–317.
- [18] V.S. Anand, L.J. Reichling, K. Lipinski, W. Stochaj, W. Duan, K. Kelleher, P. Pungaliya, E.L. Brown, P.H. Reinhart, R. Somberg, W.D. Hirst, S.M. Riddle, P.B. Steven, Investigation of leucine-rich repeat kinase 2: enzymological properties and novel assays, *FEBS J.* 276 (2009) 466–478.
- [19] E. Ohta, Y. Katayama, F. Kawakami, M. Yamamoto, K. Tajima, T. Maekawa, N. Iida, S. Hattori, F. Obata, I2020T leucine-rich repeat kinase 2, the causative mutant molecule of familial Parkinson's disease, has a higher intracellular degradation rate than the wild-type molecule, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 390 (2009) 710–715.
- [20] C. Mytilineou, K.S. McNaught, P. Shashidharan, J. Yabut, R.J. Baptiste, A. Parmandi, C.W. Olanow, Inhibition of proteasome activity sensitizes dopamine neurons to protein alterations and oxidative stress, *Neural Transm.* 111 (2004) 1237–1251.

- [21] W.X. Ding, H.M. Ni, X. Chen, J. Yu, L. Zhang, X.M. Yin, A coordinated action of Bax, PUMA, and p53 promotes MG132-induced mitochondria activation and apoptosis in colon cancer cells, *Mol. Cancer Ther.* 6 (2007) 1062–1069.
- [22] B.C. Park, S.H. Park, S.H. Paek, S.Y. Park, M.K. Kwak, H.G. Choi, C.S. Yong, B.K. Yoo, J.A. Kim, Chloroquine-induced nitric oxide increase and cell death is dependent on cellular GSH depletion in A172 human glioblastoma cells, *Toxicol. Lett.* 178 (2008) 52–60.
- [23] E. Biasini, L. Fioriti, I. Ceglia, R. Invernizzi, A. Bertoli, R. Chiesa, G. Forloni, Proteasome inhibition and aggregation in Parkinson's disease: a comparative study in untransfected and transfected cells, *J. Neurochem.* 88 (2004) 545–553.
- [24] L. Fioriti, S. Dossena, L.R. Stewart, R.S. Stewart, D.A. Harris, G. Forloni, R. Chiesa, Cytosolic prion protein (PrP) is not toxic in N2a cells and primary neurons expressing pathogenic PrP mutations, *J. Biol. Chem.* 280 (2005) 11320–11328.
- [25] J. Dunys, T. Kawarai, S. Wilk, P. St. George-Hyslop, C. Alves da Costa, F. Checler, Catabolism of endogenous and overexpressed APH1a and PEN2: evidence for artifactual involvement of the proteasome in the degradation of overexpressed proteins, *Biochem. J.* 394 (2006) 501–509.
- [26] W.W. Smith, Z. Pei, H. Jiang, D.J. Moore, Y. Liang, A.B. West, V.L. Dawson, T.M. Dawson, C.A. Ross, Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) interacts with parkin and mutant LRRK2 induces neuronal degeneration, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102 (2005) 18676–18681.
- [27] C. Iaccarino, C. Crosio, C. Vitale, G. Sanna, M.T. Carri, P. Barone, Apoptotic mechanisms in mutant LRRK2-mediated cell death, *Hum. Mol. Genet.* 16 (2007) 1319–1326.
- [28] A.K. Liou, R.K. Leak, L. Li, M.J. Zigmond, Wild-type LRRK2 but not its mutant attenuates stress-induced cell death via ERK pathway, *Neurobiol. Dis.* 32 (2008) 116–124.
- [29] D. Wang, B. Tang, G. Zhao, Q. Pan, K. Xia, R. Bodmer, Z. Zhang, Dispensable role of *Drosophila* ortholog of LRRK2 kinase activity in survival of dopaminergic neurons, *Mol. Neurodegener.* 3 (2008) 3.
- [30] M. Baker, I.R. Mackenzie, S.M. Pickering-Brown, J. Gass, R. Rademakers, C. Lindholm, J. Snowden, J. Adamson, A.D. Sadovnick, S. Rollinson, A. Cannon, E. Dwosh, D. Neary, S. Melquist, A. Richardson, D. Dickson, Z. Berger, J. Eriksen, T. Robinson, C. Zehr, C.A. Dickey, R. Crook, E. McGowan, D. Mann, B. Boeve, H. Feldman, M. Hutton, Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17, *Nature* 442 (2006) 916–919.
- [31] Z.B. Andrews, H. Zhao, T. Frugier, R. Meguro, D.R. Grattan, K. Koishi, I.S. McLennan, Transforming growth factor beta2 haploinsufficient mice develop age-related nigrostriatal dopamine deficits, *Neurobiol. Dis.* 21 (2006) 568–575.
- [32] O. von Bohlen und Halbach, L. Minichiello, K. Unsicker, Haploinsufficiency for trkB and trkC receptors induces cell loss and accumulation of alpha-synuclein in the substantia nigra, *FASEB J.* 19 (2005) 1740–1742.
- [33] M.K. Wetzel, S. Naska, C.L. Laliberté, V.V. Rymar, M. Fujitani, J.A. Biernaskie, C.J. Cole, J.P. Lerch, S. Spring, S.H. Wang, P.W. Frankland, R.M. Henkelman, S.A. Josselyn, A.F. Sadikot, F.D. Miller, D.R. Kaplan, p73 regulates neurodegeneration and phospho-tau accumulation during aging and Alzheimer's disease, *Neuron* 59 (2008) 708–721.
- [34] E. Greggio, I. Zambrano, A. Kaganovich, A. Beilina, J.M. Taymans, V. Daniëls, P. Lewis, S. Jain, J. Ding, A. Syed, K.J. Thomas, V. Baekelandt, M.R. Cookson, The Parkinson disease-associated leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) is a dimer that undergoes intramolecular autophosphorylation, *J. Biol. Chem.* 283 (2008) 16906–16914.
- [35] M. Hirano, T. Yanagihara, S. Ueno, Dominant negative effect of GTP cyclohydrolase I mutations in dopa-responsive hereditary progressive dystonia, *Ann. Neurol.* 44 (1998) 365–371.
- [36] W.L. Hwu, Y.W. Chiou, S.Y. Lai, Y.M. Lee, Dopa-responsive dystonia is induced by a dominant-negative mechanism, *Ann. Neurol.* 48 (2000) 609–613.
- [37] K. Nocka, J.C. Tan, T.Y. Chu, P. Ray, P. Traktman, P. Besmer, Molecular bases of dominant negative and loss of function mutations at the murine c-kit/white spotting locus: W37, Wv, W41 and W, *EMBO J.* 9 (1990) 1805–1813.
- [38] L.B. Giebel, R.A. Spritz, Mutation of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (1991) 8696–8699.



Q 41歳の女性で全身性ジストニア（*dystonia musculorum deformans*：変形性筋ジストニア）と診断された社員のことでお尋ねします。入社当時は自力歩行可能で徒歩にて通勤していましたが、徐々に四肢、体幹の変形がひどくなり、自力歩行不能になって自家用車で通勤しています。近年は体幹部の変形もひどくなり、力も入りにくくなっているようです。職場周囲からみて自家用車による通勤についても不安があります。いろいろ調べてみましたが、マイナーな疾患で将来的な展開が予測できず、対応に苦慮しています。そこで次のことについて教えてください。

- ① 疾病の予後について：将来的には寝たきりになることも予想されますが、何歳頃にとのようになる可能性がありますか。
- ② 治療による改善の可能性（現在は近隣の病院で内服加療をしています）。
- ③ 専門医からみた車両運転や就業可能なレベルの程度について。
- ④ 患者会などの有無。



A *dystonia musculorum deformans* (DMD) とは、一次性捻転ジストニア（*primary torsion dystonia*）ともよばれる一次性全身性ジストニアを表す言葉です。一般には、遺伝性ジストニアの一つである DYT1 ジストニアとほぼ同義として用いられていますが、他の全身性ジストニアを生じる疾患が混ざってしまう可能性があります。そのため、今日では DMD のような言葉はあまり用いられなくなり、遺伝子検査で確定したもののみを DYT1 ジストニア（あるいは Oppenheim ジストニア）とよび、その他のものは non-DYT1 として扱われることが多くなっています。

今回のご相談では、DMD という診断名ですので、この名前だけでは二次性ジストニアがどこまで鑑別されているかわからないため、予後等を判断するのはかなり困難です。

.....
point

- ・全身性ジストニアは、原因となる疾患の種類により経過や予後は異なる。
- ・脳深部刺激のような新しい治療法があり、専門外来でのフォローアップが望ましい。

予 後

上述の通り、DMD と診断されうるものの大半は DYT1 ジストニアです。典型的な DYT1 ジストニアは、学童期に一側の下肢か一側の腕に始まり、他の身体部分に広がります。発症後 5～10 年の進行が顕著であることが知られており、全身に広がって臥床状態となることも少なくありません。発症年齢によって予後が大きく異なることが知られており、成人発症例では症状が局所にとどまるものもあります。この方の

発症時期は記載がありませんのでわかりませんが、41 歳になる現在も進行が明らかであるところをみると、DYT1 ではないのかもしれませんが、DYT1 ジストニアの平均発症年齢は 12 歳であり、20 歳以上での発症はまれです。non-DYT1 の場合は、遺伝性のもののほかにジストニアを生じる他疾患を除外する必要もあり、予後に関しては一概には言えません。症状の進行具合から判断するしかないと思います。

治療

一般に、ジストニアには内服（抗コリン薬、ハロペリドール、バクロフェン、Lドーパ、ジアゼパムなど）、ボツリヌス毒素局所注射、手術（脳深部刺激、定位脳手術）が用いられますが、診断により治療は変わります。もし DYT1 遺伝子変異が発見されれば、脳深部刺激（deep brain stimulation：DBS）治療が著効することが知られており、逆にボツリヌス毒素局所注射で増悪することがあります。この理由で DYT1 遺伝子は最低でも確認しておきたいところです。DBS は、non-DYT1 でも部分的ではありますが効果があります。なお、ボツリヌス毒素は施注した筋のみに効果がありますので、通常は全身性の場合には適応になりません。

運転・就業

ジストニアは持続性の筋収縮を呈する病態です。素早くハンドルを切る、ブレーキを踏むなどの動作は困難になることが予測されます。また、体幹の変形が著しくなると、周囲の確認が

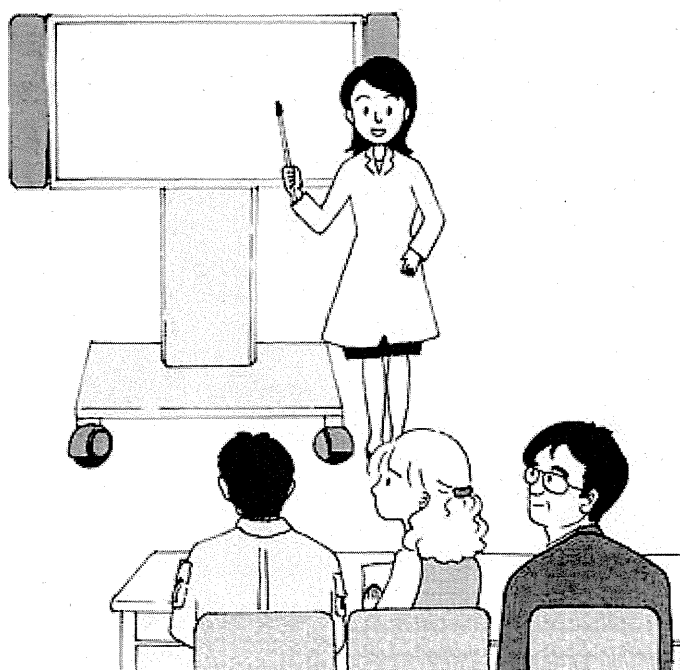
困難になるでしょう。坐位での迅速な上肢・下肢の運動が可能かなどの要素を勘案して判断することになると思います。

就業についてですが、病型によっては知能の障害が出てきますので、その要素が入る可能性もあります。DYT1 ジストニアでは知能は正常に保たれます。知能が正常であれば頭脳労働・監視業務などは可能であると思われますので、最も問題となるのは通勤かもしれません。

患者会

2005年5月にNPO法人ジストニア友の会が発足しています。活動内容などはホームページ（<http://www.geocities.jp/dystonia2005/index.html>）を参照してください。まず、診断を遺伝子変異も含めて決定することが重要だと思いますので、ジストニア専門外来を開設している病院にかかってみてはいかがでしょうか。通院中の病院がジストニア専門であれば、DBSなどを含めた治療法について尋ねてみるべきだと思います。

（玉川 聡）



脳波・筋電図の臨床

不随意運動と電気生理

Involuntary movements and electrophysiological findings

魚住 武則

UOZUMI Takenori

不随意運動を正しく診断するためには綿密な観察に加えて適切な電気生理学的検査を行うことが重要である。そのためには不随意運動の発生起源（大脳皮質，基底核，フィードバック回路など），脳のリズム（振動ネットワーク）との関係，運動に関係した他の脳領域との神経ネットワーク（とくに運動前野，小脳），薬理的にみた病態などを十分理解する必要がある。磁気刺激法の発達が不随意運動の病態解明に大きく寄与している。

KEY WORDS

不随意運動，電気生理学的検査，磁気刺激，神経ネットワーク，脳リズム

はじめに

不随意運動の正しい診断には注意深い肉眼での観察およびビデオ撮影が最も重要であるが，不随意運動の性状をさらに定量化し，病態生理学的特徴を明らかにするためにいろいろな電気生理学的検査法が行われている¹⁾。本稿ではその基本的検査法を概説するとともに，発生源，脳のリズム，神経ネットワーク，磁気刺激を用いた薬理的見地などいろいろな角度から不随意運動を理解することの重要性を解説する。

不随意運動診断のための基本的電気生理学的検査

1. 表面筋電図

不随意運動の客観的評価法として表面筋電図が最も有用である。表面筋電図は筋全体の活動を反映し，多数筋の活動を連続して記録することは不随意運動の分類，客観的解析に役立つ。加速度計と併用して運動と筋活動との関係をみておくことも有用である。表面筋電図で解析すべき項目は群化筋放電の出現部位，律動性，周波数，持続時間，主動筋と拮抗筋の相反性・同期性，不随意運動を誘発あるいは抑制する条件下での変化などである。とくに振戦の診断のためには，主動筋と拮抗筋での出現が相反することを確認することが重要である。一定の筋から始まり他の筋に進展していくよ

産業医科大学神経内科学講座 准教授

Address/UOZUMI T : Dept. of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, FUKUOKA 807-8555

うな不随意運動の場合、多数の筋からの同時記録を行い、最も早く筋収縮が記録される筋、筋収縮の上行・下行の様式から起源を推測することができる。後述する心因性不随意運動が疑われる場合は表面筋電図を記録しながら、姿勢との関係、出現する状況の特殊性、緊張・精神的負荷などを客観的に評価する必要がある。

2. 脳波と表面筋電図の同時記録（脳波・筋電図ポリグラフ）

大脳皮質起源が推測される不随意運動の場合は表面筋電図とともに脳波も同時記録することが必要である。Creutzfeldt-Jakob病（CJD）では自発性ミオクローヌスと脳波上のperiodic synchronous discharge（PSD）と同期する場合がある。

3. 誘発筋電図

末梢神経の電気刺激によって誘発される反射性筋放電は短潜時反射（H反射、筋伸張反射）と長潜時反射long-loop reflex（脊髄球脊髄反射spino-bulbo-spinal reflex、皮質経由反射transcortical reflex）に分けられる。皮質反射性ミオクローヌスでは長潜時反射は病的に増強し、C反射と呼ばれる反応が記録される。振戦に対するリセット効果をみる方法もある。振戦が生じている筋を支配する神経に対して超最大電気刺激を与えると誘発筋収縮の後の不応期に続いて振戦の周期がリセットされるが、この不応期がパーキンソン病（約200ms）と本態性振戦（100-120ms）で異なる。

4. Jerk-locked back averaging（JLA）

脳波と不随意運動に伴う筋電図を同時記録し、筋放電の立ち上がりトリガーとして逆行性に脳波を加算平均することにより、不随意運動に先行する脳活動を記録する方法である²⁾。通常の脳波・筋電図ポリグラフでは不随意運動の筋放電に伴って脳波上突発性異常が認められない場合でもこの方法で異常な脳電位が証明されることがある。皮質性ミオクローヌスでは手の不随意筋放電と対

側の中心部とくに手の領域に約10~25ms先行して高振幅の脳電位を記録することができる。これは運動皮質の異常興奮を示しており、皮質性と診断できる。一方皮質下性ミオクローヌスではこのような先行脳電位は記録されない。

5. 体性感覚誘発電位 somatosensory evoked potential（SEP）

皮質反射性ミオクローヌスの多くはC反射の出現に先行してSEPの皮質成分が非常に巨大（振幅10 μ V以上）となっている。また2連発電気刺激を与え、刺激間間隔を変えていくと巨大SEPの直後の感覚皮質興奮性の変化（SEP回復曲線）を検討できる³⁾。

6. 経頭蓋的磁気刺激 transcranial magnetic stimulation（TMS）

不随意運動では運動野の興奮性・抑制性が変化していることが多い。興奮性はMEP閾値が指標となる。ミオクローヌスでは低下していることが多く、抗てんかん薬の服用で高くなる。Cortical silent period（CSP）は抑制系機能の指標となる。二連発磁気刺激法を用いて運動野をいろいろな刺激間隔でMEP閾値以下の条件刺激とMEP閾値上の試験刺激を与えると1~5msで抑制効果が認められる。詳細は後述する。

心因性不随意運動や陰性現象を見逃さない

心因性と疑われる不随意運動を呈する患者の診断は難しいことが多い⁴⁾。以下の特徴から鑑別する。①突然出現し、突然消失することが多い。②振幅、周波数、分布が変動しやすい。③診察時や観察中は増悪し、誰もいなくなると緩解する。④placeboやsuggestionで増悪あるいは緩解する。⑤注意をそらすと著減する。その際はかなり集中しないとできないような複雑な課題を与えるのが効果的である。⑥心理的背景（抑うつ、疾病利得など）が存在する。また不随意運動は筋収縮だけでなく、筋収縮が維持できない陰性現象のことも

あり、ミオクローヌスやジストニアなどでしばしば観察される。診断に迷ったらビデオ撮影や表面筋電図での確認を繰り返す。

不随意運動を発生源から考える

1. 大脳皮質を主な起源とするもの

すべての運動の最終共通路は一次運動野から発するが、その異常興奮によって勝手に筋が収縮する代表的なものがミオクローヌスである。ミオクローヌスは突然生じる瞬間的で jerky な不随意運動であり、短い筋収縮によって生じる陽性ミオクローヌスと持続的筋収縮が突然消失する陰性ミオクローヌスに分けられる。発生起源からは主に皮質性、皮質下性、脊髄性の3つに分類される。さらに網様体性、propriospinal myoclonusも追加される。そのなかで最も多いものが大脳皮質を起源とする皮質性ミオクローヌスである。皮質性はさらに自発性（刺激と無関係に生じる）、皮質反射性（刺激過敏性があり、体性感覚、聴覚、視覚刺激などで誘発される）、持続性部分てんかん発作 epilepsy partialis continua (EPC) に分けられる。表1にミオクローヌスの主な電気生理学的検査法を示すが多くは皮質性ミオクローヌスの診断に重要なものである。propriospinal myoclonusなどの診断には多数筋からの表面筋電図が必要である(図1)⁶⁾。またミオクローヌスでも律動性に生じるものがある。皮質下性(CJDでPSDに関係したものの、アルツハイマー病の一部)、脊髄性、皮質性(大脳皮質基底核変性症でのクローヌス様のもの、familial cortical myoclonic tremor with epilepsyでの振戦様のもの)などである。Mirror movementsも皮質性起源に含まれ、脳梁を介し

表1 ミオクローヌス診断に必要な電気生理学的検査法

- ・表面筋電図(拮抗筋が同期、どの筋から始まるか)
- ・Giant SEP (10 μ V以上)
- ・Jerk-locked back averaging法(JLA法)による先行棘波
- ・Long-loop reflexの亢進(C反射)
- ・磁気刺激(運動閾値の低下)
- ・SEP回復曲線

た抑制機能の異常に錐体交叉の異常が加わり複雑なパターンを示す。

2. 基底核運動ループを主な起源とするもの

基底核運動ループは一次運動野、大脳皮質運動関連領野と主に被殻を結ぶもので運動の遂行に関係し⁶⁾、下記の3つの基底核神経回路で調節されている。ハイパー直接路は大脳皮質から興奮性入力を受けた視床下核ニューロン出力核のGABA作動性ニューロンに単シナプス性に最も短時間に投射する経路である。これによりまず視床-大脳皮質投射ニューロンが広く抑制される。直接路はGABAとサブスタンスPを持つ線条体ニューロンが出力核に単シナプス性に投射する経路で基底核出力を減少させ(脱抑制)随意運動に必要な標的ニューロンが活動する。最後に働くのが間接路であり、GABAとエンケファリンを持つ線条体ニューロンが多シナプス性に淡蒼球外節のGABA作動性ニューロンと視床下核のグルタミン作動性ニューロンを介して主力核に投射し、標的ニューロンの活動は再び抑制される。このように大脳皮質の状態やそこで取り得る運動を報酬予測に基づいて評価し、それによって運動系列や行動様式を選択している。さらに図2に示すように基底核には意図した運動以外の競合する運動を抑制する働き(周辺抑制:surround inhibition)があり、時間的空間的に運動をコントロールしている⁷⁾。基底核運動ループの異常あるいは周辺抑制の異常によって下記に示すさまざまな不随意運動が生じる。

1) ジストニア

ジストニアとは筋の持続のやや長い収縮で生じるものでジストニア姿勢とジストニア運動からなる。前者は異常収縮の結果としての異常姿勢・異常姿位で、後者は異常収縮によるゆっくりした運動であり、これらはその症例にとって定型的であり、動作特異性や常同性、感覚トリックという特徴を有する。表面筋電図では特定の動作で主動筋と拮抗筋が持続性に共収縮するが動作によってはバースト状に相反性に収縮することもある。ジストニアの発生機序は運動サブルーチン(特定の動

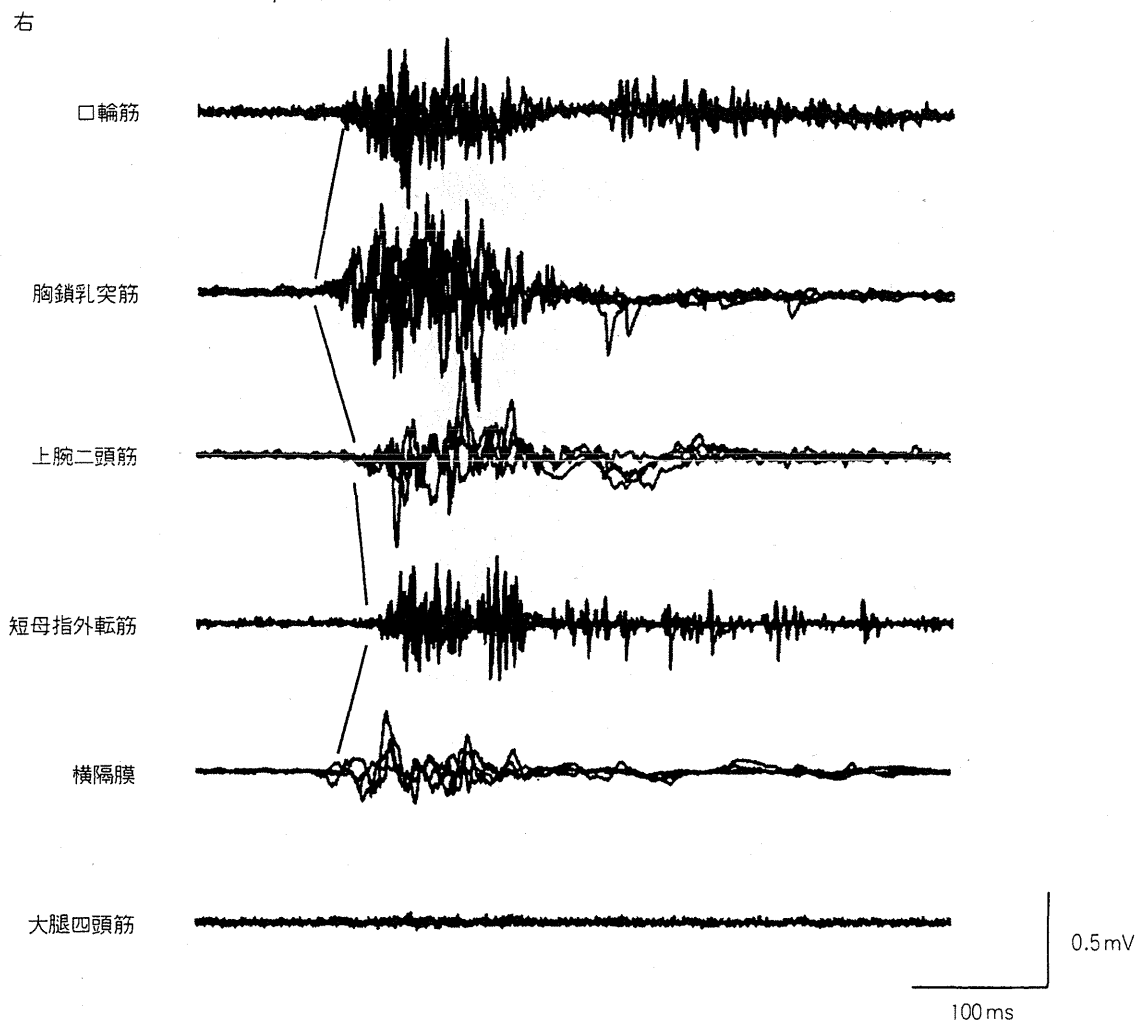


図1 propriospinal myoclonus における表面筋電図
胸鎖乳突筋から始まり、上下に進展することがわかる。

作を繰り返す場合、その動作に必要な固有知覚入力を基に大脳皮質と基底核の間に形成された一定の運動出力)の異常と考えられている。ドーパミンの相対的・絶対的過剰からみると直接路(D1)の過興奮および間接路(D2)の異常による淡蒼球外節の過興奮、視床下核の抑制の結果、淡蒼球内節からの抑制性出力が抑制(脱抑制)されジストニアが生じると考えられている。その結果として運動出力の亢進による個々の筋活動の増加と周辺抑制の低下によって目的に焦点が絞れた運動ができず、競合する筋まで収縮が生じてしまうことになる⁸⁾。周辺抑制機能の評価にはH波やTMSが用いられている。主動筋は運動開始前約100msから発火まで興奮性が増大し、拮抗筋には相反性抑制がかかっている。図3に示すように正常

者では運動準備段階での主動筋(短母指外転筋)のMEP増大と拮抗筋(第一背側骨間筋)のMEP抑制が認められるがジストニア患者では拮抗筋の抑制が障害されている。またMEP変動も正常者では刺激毎に潜時・振幅ともかなり変動するがジストニア患者ではほとんど変動しない(図4)。

2) アテトーゼ

アテトーゼは主として四肢遠位部に絶えず繰り返される緩徐な筋緊張の変動により回転性のよじるような動きである。主動筋と拮抗筋は同期して収縮し、共同運動が困難で各筋がゆっくり勝手に動くので一定の姿勢を保持できない。原因疾患としては脳性麻痺が最も多い。表面筋電図では1~3秒持続する自発的な非律動性群化放電が主動筋と拮抗筋に同期して記録される。

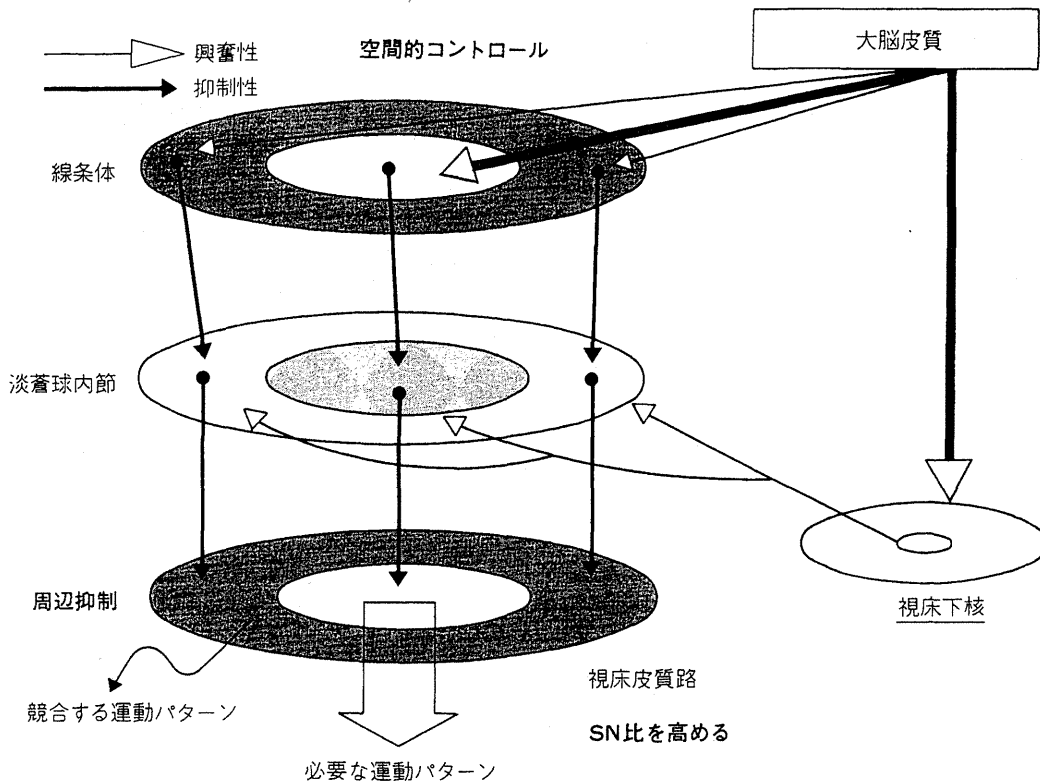


図2 周辺抑制の機能
(Mink JW:2004⁷⁾を改変)

3) 舞踏症（舞踏運動）

舞踏症は比較的速く、出現間隔も大きさもまったく不規則な、顔面、四肢、体幹に及ぶ全身性の不随意運動である。精神的緊張や随意運動で増強することが多い。眉をしかめたり、首をすくめたり、手指を進展・屈曲させたりといった落ち着きがない状態と受け止められやすい。表面筋電図では50～300ms位の持続を持つパースト状の筋放電が間隔も大きさも不規則にいろいろな筋に出現する。舞踏症の発生機序としては間接路の異常と考えられており、線条体から淡蒼球外節への抑制がとれることにより、視床下核への抑制が増強し、淡蒼球内節への興奮性作用が低下するために、淡蒼球内節からの抑制性出力が低下し、随意運動を妨げる運動や不要な運動を抑制できなくなるために運動過多となる。

4) バリスム

バリスムは上肢あるいは下肢を投げ出すような激しい動きで片側性のことが多い（片側バリスム）。回旋性要素を伴い、同じパターンの動きを

繰り返すが、律動性はない。バリスムは主に視床下核を中心とした間接路が選択的に障害されることにより、視床への抑制がとれて出現する。血管障害や高血糖が原因として多い。被殻淡蒼球病変の関与も推測されている。

3. 運動のフィードバック回路を主な起源とするもの

振戦は不随意運動で最も頻度が多いものであるがその発生機序はまだ十分解明されていない。運動をうまく調節するためには主に3つのフィードバック回路が関与していると考えられており、その障害が振戦の発生に関与していることが推測されている⁹⁾。末梢要因として単シナプス性脊髄反射（筋伸長反射）があげられる。中枢要因としては小脳ループと基底核運動ループがあげられる。前者は、大脳皮質－橋核－対側の小脳半球－歯状核－上小脳脚交叉－同側の視床－大脳皮質を中心とした経路である。これらのフィードバックの時間差によって生じた異常振動と中枢での神経細胞

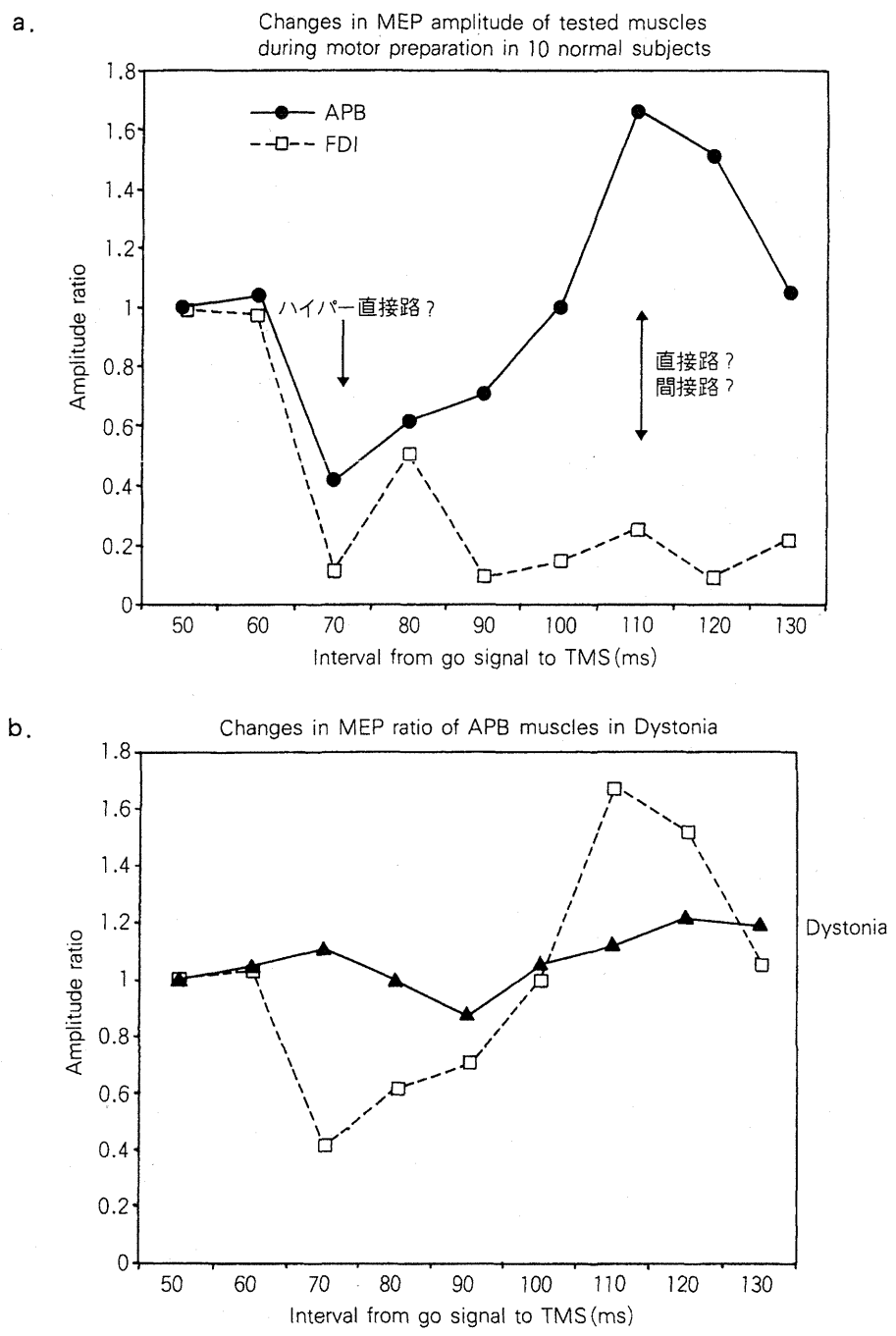
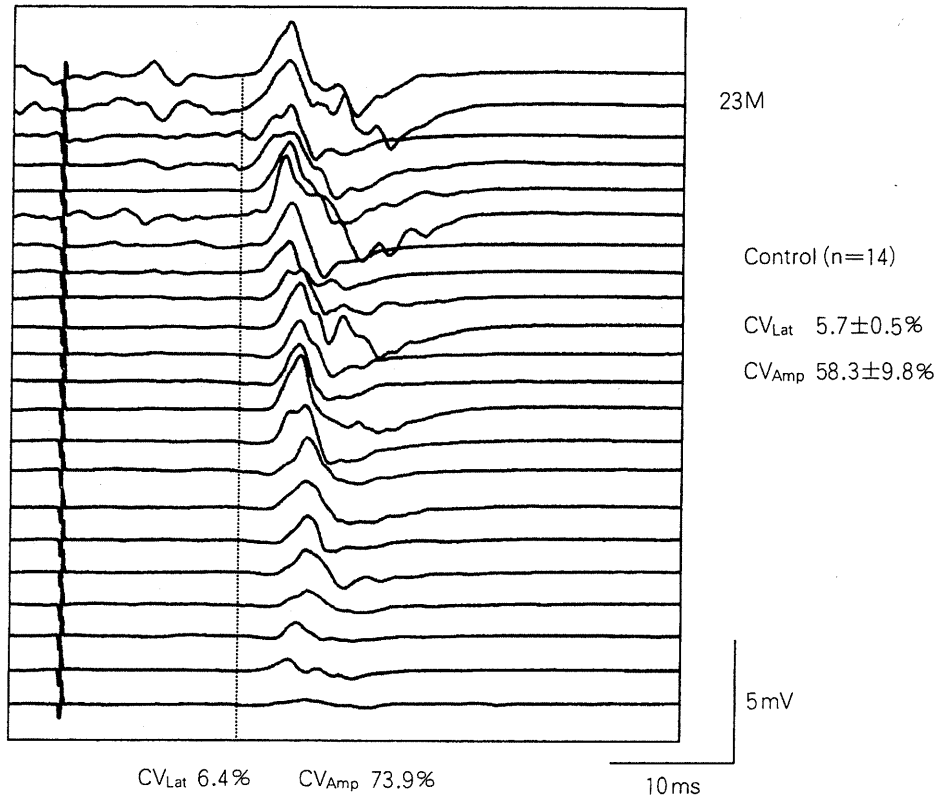


図 3
 a : 正常者での運動準備段階での主動筋 (短母指外転筋) の MEP 増大と拮抗筋 (第一背側骨間筋) の MEP 抑制.
 b : ジストニア患者での拮抗筋抑制の障害.

固有の周波数を有する振動 (下オリブ核, 視床など) が主な振源となる。原則としてフィードバック回路が長ければ振戦の周波数は低くなるし、神経細胞固有の振動に起因した振戦は感覚入力の影響を受けにくい。Parkinson 病における安静時振戦は 3~6 Hz の安静時振戦が片側の四肢から始まることが多い。この振戦の発生には基底核

運動ループと小脳ループが相互に関与していることが推測されているがとくに淡蒼球内節と視床下核が重要視されている。
 本態性振戦は最も頻度が多い不随意運動であり、両手および両前腕の姿勢時または運動時振戦が主体で、頭部、舌の振戦がみられることがある。周波数は 4~12Hz で Parkinson 病の振戦より高い。本

a. Rapid movement



b. Rapid movement

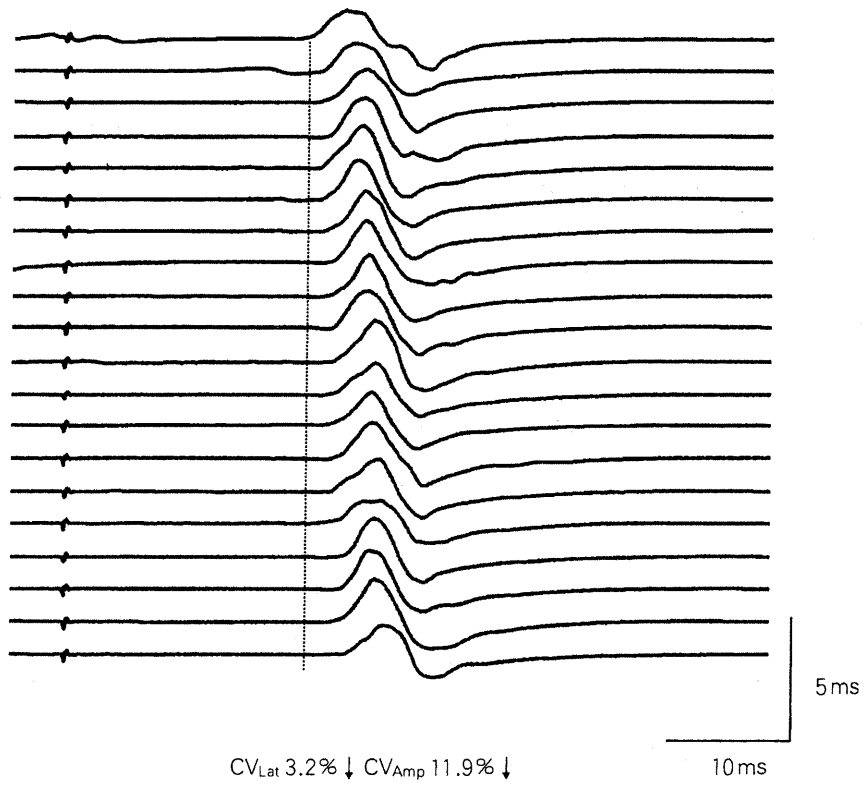


図 4

a : 正常者での MEP 変動.

b : ジストニア患者における MEP 変動の著減.

態性振戦の発生起源は未だ確立していないが、末梢起源説よりも中枢起源説（とくに下オリーブ核-小脳系あるいは大脳感覚運動野）が有力である。

動作時振戦・企図振戦は運動の開始直後から始まり、動作が終わると消失する振戦が動作時振戦である。指鼻試験では鼻に到達すると揺れは止まる。

企図振戦は動作に伴って生じる3~6 Hzの振戦であり、目的に向かうに従って増強し、かつその姿勢を保つ間も振戦が持続する。いずれも小脳遠心路（上小脳脚を經由する）の障害と考えられている。Holmes振戦（中脳振戦）は安静時および動作時に生じる3 Hz程度のゆっくりとした振戦である。Guillain-Mollaret三角（歯状核-対側の赤核-下オリーブ核）の障害とくに赤核周辺の障害から数週から数ヵ月経過して新たな神経結合が生じた結果振戦が生じると考えられている。口蓋振戦は2~3 Hzの軟口蓋の振戦であり、喉頭・横隔膜にも生じることがあり、Guillain-Mollaret三角の障害で生じる。

不随意運動を脳のリズムから考える

脳は莫大な数のニューロンが結合した結合振動子系であるという。随意運動に関連してもいくつかの振動ネットワークが存在する。たとえば運動の直前と遂行中に対側の感覚運動野に40~50 Hz gamma帯域のevent-related synchronization (ERS)が生じる。また運動終了1~2秒後には15~25 Hz beta帯域のERSが認められる。それらの異常が一部の不随意運動の発症にかかわっていると考えられる。また、てんかん患者でも発作開始時にvery fast oscillations (80~500 Hz)が認められることがある。4~7 Hz oscillationは広い神経ネットワークにかかわり、GABA_A抑制に関係すること、15~25 Hzはidlingあるいは運動準備状態に関係すること、40~50 Hzは局所の神経活動に関与すると考えられている。とくに皮質性ミオクローヌスではあるリズムで皮質興奮性が変動しており¹⁰⁾、そのリズムを確認するために有用な検査法としてpaired-pulse TMS

とjerk-locked MEPがある。

1. 15~25 Hz oscillation

皮質反射性ミオクローヌスでは二重ときには三重にC反射が誘発されることがある。これらの多重C反射間の潜時差はほとんど40~50 msである。JLA法を用いて、C反射に先行する脳波の変化を記録するとC反射と同じリズムで律動性脳波活動が記録される。さらに自発性ミオクローヌスあるいはC反射をトリガーにして刺激間隔を変えながら手の運動野をMEP閾値下の強度で磁気刺激する(jerk-locked MEP)とあるタイミングで磁気刺激した場合にMEPが容易に記録され、このタイミングでは運動野の興奮性が亢進していることが推測され、このときのミオクローヌスあるいはC反射とMEPの潜時差は40~50 msである。下肢のみに皮質性ミオクローヌスを呈した1例においてEEG-EMGポリグラフで下肢筋の律動性ミオクローヌスに対応して中心部頭皮上からそれと同じリズムの20~25 Hz律動性脳波活動が記録された(図5)。上肢筋と同様にJLA法においてミオクローヌスの前後での律動性脳波活動が下肢の一次運動野付近の頭皮上から記録された。paired-pulse TMSでは刺激間隔45~40 msでMEPが容易に刺激された。このように皮質反射性ミオクローヌスを呈した症例の多くで15~25 Hzのoscillationが認められ、beta ERSとの関連性が推測される¹¹⁾。

2. 40~50 Hz oscillation

動作性ミオクローヌスを呈した患者では40~50 Hz oscillationを示すことが多い。低酸素脳症後に動作性ミオクローヌスを生じた1例を検討するとすばやくボタンを押す動作をさせた場合は約50 Hzのリズムを有する筋放電パターンを示し、EEG-EMGポリグラフにおいても筋活動に先行して同じリズムの律動性脳波が記録された。JLA法を用いた検査ではミオクローヌス筋放電に約30 ms先行して対側の中心部に脳波上棘波が認められた。paired-pulse TMSでも同様のリズムの

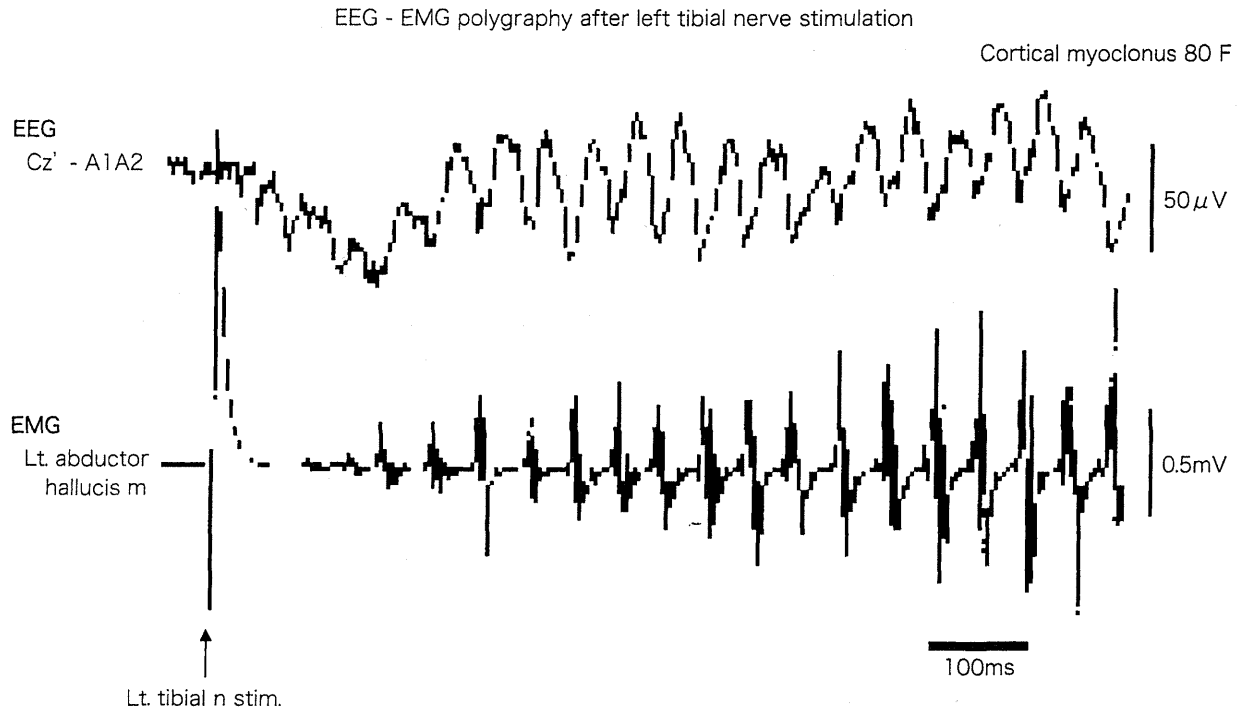


図5 律動性皮質性ミオクローヌス患者で認められた20Hz oscillation

興奮性の変化が証明された¹²⁾。このような動作性ミオクローヌスでは動作時に40~50Hzのoscillationが認められ、随意運動時に観察されるgamma ERSとの関連が推測される。

3. very fast oscillation (80~500Hz)

運動系においても他の大脳皮質と同様に very fast oscillation が存在することが推測されるがそれを示す十分な証拠は乏しい。C反射は通常はsimpleな波形を示すが時に多相性となる場合がある。各ピークの間隔は2.5~4ms (250~400Hz)であり、very fast oscillationが亢進している可能性が考えられた¹³⁾。また、TMS後に錐体路ニューロンに生じる multiple I wavesも周期性放電であり、その発射頻度は約500~700Hzである。これが体性感覚野や視覚野で認められる high frequency oscillations (HFOs)と同じ機序あるいは意義を持つのか不明である。しかし、ある種のてんかんで very fast oscillation の亢進が観察され、ミオクローヌス患者で感覚野の HFOs が高振幅であることが報告されており¹⁴⁾、皮質興奮性の異常を生じる点では共通点がある。

4. 大脳皮質基底核変性症 (CBD) における oscillation

CBDにおけるミオクローヌスは他の疾患で認められるミオクローヌスと比べて以下に示すような異なった特徴を有する。①運動拙劣を示す上肢に目立つ、②安静時よりも動作時に顕著となり、特に指を押すなどの負荷を与えて筋緊張を高めることで誘発されやすく、その場合は一見律動性で(6~7Hz)クローヌス様に見える、③giant SEPは認められず、むしろ皮質反応は低振幅のことが多い、④JLA法でもpremyoclonic spikeが認められない、⑤C反射は記録されるがその潜時差から計算される cortical delay timeは短く、感覚野経由した反射とは考えにくい、⑥40~50Hzのoscillationが認められることが多い。EEG-EMGポリグラフにおいて約40Hzの律動性活動が記録された症例での自発性ミオクローヌスをトリガーとした jerk-locked MEPではC反射と23msの間隔でMEPが誘発される刺激タイミングにおいて皮質興奮性が亢進していることが示された。

不随意運動を神経ネットワークから考える

M1の出力に影響を与える大脳皮質領域は多数存在するが、とくに運動前野 (PMd, PMv) 補足運動野, 頭頂葉後部 (PPC), 感覚野が重要である。また小脳からの影響も重要である。これらのネットワーク機能をみる方法としてその領域に TMS あるいは rTMS を条件刺激として与え, MEP への影響をみるが行われている¹⁵⁾。

1. 運動前野刺激

同側の PMd に対して閾値下の単発 TMS あるいは 1 Hz rTMS を与えると MEP は振幅低下し, 5 Hz rTMS では振幅増大する。これらの方法を用いてジストニアでの PMd-M1 抑制性結合低下が証明されている¹⁶⁾。さらには二重条件刺激の影響や対側の PMd からの影響も検討されている。

2. 小脳刺激

小脳に TMS を与えることにより大脳皮質運動野への TMS あるいは電気刺激により導出される MEP が抑制され, 小脳失調患者では異常となる

ことが報告されている¹⁷⁾。小脳条件刺激のためにはダブルコイルの中心を後頭孔隆起上と外耳孔を結ぶ線上を後頭孔隆起より 3 cm 外側の部位に置き, コントロール波形に比べて, 刺激間隔 5 ms で抑制が始まり, 3~4 ms 抑制が持続する。この効果は小脳刺激によって小脳皮質のプルキンエ細胞が刺激され, 歯状核にインパルスが伝わり, 小脳-視床-大脳皮質回路が賦活化され, 皮質運動野を抑制することが推測されている

上腕二頭筋を随意収縮した状態でダブルコイルを用いて小脳外側部に TMS を加えると同側の上腕二頭筋から潜時約 26~28ms で促通効果が生じ, それに続いて約 50ms 持続する抑制効果が認められる。右視床出血後 6 ヶ月経過した頃から左上肢の協調運動障害に加えて約 3 Hz の動作時振戦を認めた患者で小脳核視床路の障害が推測されたが, この方法での左上腕二頭筋での反応が消失していた¹⁸⁾。

薬理的に不随意運動を考えてみる

TMS を用いた運動野の興奮性をみる検査法は表 2 に示すように多数開発されている。しかもそ

表 2

a : 運動野興奮性をみるための MEP 測定法

Single TMS
Motor threshold (MT)
MEP amplitude (MEP)
Cortical silent period (CSP)
Paired TMS
Short-interval intracortical inhibition (SICI) : 1 - 5 ms
Intracortical facilitation (ICF) : 7 - 20ms
Short-interval intracortical facilitation (SICF) : 約1.5ms 毎
Long-interval intracortical inhibition (LICI) : 50 - 200ms
末梢神経刺激
Short latency afferent inhibition (SAI) : 2 - 8 ms

b : TMS と薬理的意義

MT : Na ⁺ channel 阻害剤で低下
MEP : GABA _A R agonists で低下, SSRI で上昇など
CSP : GABA _A R を反映. 強刺激で GABA _B R も
SICI : GABA _A R を反映
ICF : GABA? glutamate?
SICF : 興奮性介在ニューロン (I wave 産生)
LICI : GABA _B R を反映
SAI : cholinergic function?

の薬理的意義もかなり解明されており、これらの方法を用いてそれらの薬理的異常がヒトでも検討できるようになってきた¹⁹⁾。とくに不随意運動において研究が進んでおり、ミオクローヌスでは short-interval intracortical inhibition (SICI) の低下と intracortical facilitation (ICF) の亢進、本態性振戦では ICF の亢進、ジストニアでは CSP の短縮、SICI の低下および short latency afferent inhibition (SAI) の亢進、舞踏様運動では CSP の短縮、SICI の減弱、long-interval intraco-

rtical inhibition (LICI) の亢進および ICF の亢進、チックでは SICI の短縮などが報告されている。

おわりに

不随意運動を理解するには、その発生起源や病態を考えて検査法を選択する必要がある。磁気刺激法などの検査法の発展により、病態生理の解明が進むものと期待される。

文 献

- 1) 魚住武則：不随意運動の診かた (1) 臨床脳波 48 : 533-560, 2006.
- 2) Shibasaki H, Kuroiwa Y : Electroencephalographic correlates of myoclonus. *Electroenceph clin Neurophysiol* 39 : 455-462, 1975.
- 3) Ugawa Y, Genba K, Shimpo T et al : Somatosensory evoked potential recovery (SEP-R) in myoclonic patients. *Electroenceph clin Neurophysiol* 80 : 21-25, 1991.
- 4) Brown P, Thompson PD : Electrophysiological aids to the diagnosis of psychogenic jerks, spasms, and tremor. *Mov Disord* 16 : 595-599, 2001.
- 5) Brown P, Pothevel JC, Thompson PD et al : Propriospinal myoclonus : Evidence for spinal "pattern" generators in humans. *Mov Dis* 9 : 571-576, 1994.
- 6) Alexander GE, Crutcher MD : Functional architecture of basal ganglia circuits : neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13 : 381-425, 1990.
- 7) Mink JW : The basal ganglia and involuntary movements : impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 60 : 1365-1368, 2003.
- 8) Sohn YH, Hallett M : Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 56 : 595-599, 2004.
- 9) Rodger JE : Origins of tremor. *The Lancet* 355 : 1113-1114, 2000.
- 10) Ugawa Y, Hanajima R, Terao Y et al : Exaggerated 16-20Hz motor cortical oscillation in patients with positive or negative myoclonus. *Clin Neurophysiol* 114 : 1278-1284, 2003.
- 11) 魚住武則, 玉川 聡, 辻 貞俊 : 皮質性ミオクローヌス患者における感覚運動野の律動性活動. *臨床脳波* 46 : 791-800, 2004.
- 12) Uozumi T, Tamagawa A, Hashimoto T et al : Rhythmic EMG and EEG activity during voluntary movement in posthypoxic cortical action myoclonus. *J UOEH* 27 : 227-236, 2005.
- 13) Uozumi T, Tamagawa A, Hashimoto T et al : High-frequency oscillations in the human motor system. *Clin Neurophysiol (Suppl)* 59 : 143-147, 2006.
- 14) Mochizuki H, Ugawa Y, Machii K et al : Somatosensory evoked high-frequency oscillations in Parkinson's disease and myoclonus epilepsy. *Clin Neurophysiol* 110 : 185-191, 1999.
- 15) Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y et al : Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 586 : 325-351, 2008.
- 16) Koch G, Schneider S, Baumer T et al : Altered dorsal pre-motor interhemispheric pathway activity in focal arm dystonia. *Mov Disord* 23 : 660-668, 2008.
- 17) Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R et al : Magnetic stimulation over the cerebellum in patients with ataxia. *Electroenceph clin Neurophysiol* 104 : 453-458, 1997.
- 18) 魚住武則, 武智詩子, 玉川 聡, ほか : 小脳磁気刺激の臨床応用 *臨床脳波* 48 : 657-664, 2006.
- 19) Paulus W, Classen J, Cohen LG et al : State of the art : Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation *Brain stim* 1 : 151-163, 2008.

機能神経外科における脳神経倫理の国際的動向

平 孝臣

抄 録： 難治性うつ病や強迫神経症などの精神疾患に対する脳深部刺激を中心とした治療が諸外国で盛んになるにつれ、機能神経外科における神経倫理の重要性が増している。倫理観は社会的、文化的、宗教的などさまざまな背景に影響され、画一的なものとしては存在しにくい。また外科治療の詳細な知識のない神経倫理学者や精神科医が、外科的治療のガイドラインを策定するなどの矛盾も指摘されている。国際定位機能神経外科学会（World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery）では神経倫理に関する取り組みを始めており、下記のような概要を紹介し機能神経外科における神経倫理の国際的動向について説明したい。このような中で機能神経外科治療が、本邦のかつての精神外科や心臓移植の二の舞に陥らず、社会のコンセンサスの元で、難治性病態の患者への恩恵に貢献するにはどうするべきか考えてみたい。

索引用語： 脳神経倫理；精神疾患；脳神経外科；機能的脳手術

東京女子医科大学 脳神経外科

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 / Tel.03-3353-8112 (ext 28634) / Fax.03-5269-7599

機能的脳神経外科 49(2010)208-210

近年脳深部刺激 (DBS) の精神疾患への応用が海外では盛んになり、これにともなって本邦の機能神経外科領域でも脳神経倫理 (neuroethics) への関心が高まっている。また、一般を対象とした脳神経倫理に関する書物が多く出版されている^{1,2,3)}。これは単に精神疾患への DBS という問題だけではなく、近年の脳科学の進歩により、心の動きを可視化したり、Brain lift や SANE (surgically assisted neuro-enhancement) と俗に言われるような正常機能の改善や昂揚のために脳機能を操作するということが可能になりつつあることとも大きく関連しており、ここまでしていいのかという危惧や懸念を含んだ意見も見受けられる⁴⁾。

しかし、DBS だけをとっていても、この問題は決して新しいものではない。1969 年に生理学者 Delgado は Physical Control of the Mind⁵⁾ という書物を発刊し、ヒトや動物での脳の電気刺激による衝撃的な効果を記載している。また、この本の副題と

して Toward a Psychocivilized Society という名がつけられているのも今日の感覚からは信じがたいものがある。それに遡ること 6 年前の 1963 年には精神科医 Robert Heath のチームが Intracranial stimulation in man という論文を Science に報告し⁶⁾、脳内の快楽の局在 (The cerebral localization of pleasure) について論じている⁷⁾。驚くことにこれらの研究に関して、後日談として「One of his collaborators, the Australian psychiatrist Harry Bailey, later mentioned that they had used African Americans as subjects "because they were everywhere and cheap experimental animals"」という明らかに非倫理的な状況が述べられており、この時代の精神科医や心理学者を中心とした倫理的暴走があったことは確実である。このことは Valenstein の著書⁸⁾にも記載されている。一方、すでに 1977 年の時点で脳神経外科サイドから Laitinen はこの非倫理的問題を厳しく糾弾している⁹⁾。1990 年に筆者は「精神外科を再び考える 歴

史的概観と現状」という時論を日本医学新報に報告した¹⁰⁾が、その中で、多くが「断片的、表層的」な議論しかしておらず、「正しい知識にもとづいた議論」「良識を持ちながら責任ある判断」「社会的合意」がこの問題を議論していく上で不可欠であることを強調した。このような倫理的側面からの脳外科医の立場は一貫してこの当時と変化せず、明確な倫理観の重要性を昔から説いてきたのではないかと思える。「正しい知識にもとづいた議論」のためには、このような歴史的背景をも含めた文献の渉猟ということも重要である。

筆者が2009年に国際定位機能神経外科学会の会長に就任してすぐに、委員長をブラジルの Osvaldo Vilela Filho として Psychosurgery に関するガイドライン委員会を設置し、2011年に上海でコンセンサスミーティングを開催する予定をしている。しかし倫理を考える場合、人を殺してはいけないというような全員が一致するレベルの倫理観から、美容整形をどう考えるかというような文化や国民性の違いによる倫理観の違いまで、様々なレベルがあり、国際的な各国に共通したガイドラインというものは非常に策定困難である。そこで、現時点ではトロントの脳神経外科医でかつ倫理学の専門家でもある Mark Bernstein を advisory として、精神外科に関する国際的意識調査を予定している。この調査はすでに限られた範囲では事前的に行い^{11,12,13)}興味深い結果が得られているが、人種や文化の差というものを十分加味できていない。しかし、ひとつのコンセンサスとして、「病氣」を対象として、「治療」のためであれば、また安全性と科学的背景があり、患者本人がこれらを理解し、個人の人格を尊重し、きちんとした手続きを踏んで希望するのであれば、脳への外科的介入はたとえ精神疾患であっても倫理的問題はないということである。このような背景のもと、米国 FDA は強迫神経症に関して人道的医療機器ということで DBS を認可している¹⁴⁾。国際的観点から難しいことは、何が病的で何が非病的かの定義は文化や考え方に左右されるということで、医療者は患者の苦悩を緩和したいと望みがちであるのに対して、倫理学者は苦悩も人格形成や人間としての成長には必要ですべてが悪ではないという意見を持つ場合も少なくない。

一方で、倫理的観点から意見の一致を見ないのは、病的肥満への脳手術治療、機能画像を応用した犯罪捜査や嘘発見器、心的外傷後症候群への記憶消滅処置などがあげられ、たとえガンマナイフや経頭蓋磁気刺激のような低侵襲な方法であっても、SANE (surgically assisted neuro-enhancement) を受け入れるかどうかは人によって異なっている。

今後議論を進めていく上で、異なった専門領域の専門家が、共通の言葉で議論しなければ、議論は空転してしまう。医学ではひとつひとつの言葉や単語の定義や用法を明確にすることが基本であるが、一般社会ではセンセーショナルな言葉や観念が一人歩きしがちで、多専門分野間の議論の進め方は異文化交流といっても過言ではない。そこでは、正しい知識の習得、厳密な言葉の定義・用法、現実的観点からの議論、suffering の理解と共有、信頼関係がもつとも重要であろう。知識人といえども、あるいは医療者といえども、脳死、脳幹死、遷延性意識障害(植物症)を区別して理解・認識している者は多くないという現実、このような現実を無視して表層的議論を進めれば困窮した状況に陥るのは目に見えている。

厚生省は現時点で「厚生労働省としては、保険医療として、ICD-10 第五章に掲げる精神及び行動の障害を有する患者に対して脳切截術、機能的定位脳手術又は脳刺激装置埋込術が行われることを想定していない。」(平成20年3月25日 国会答弁 第一八五号)としている。しかし増え続けるうつ病と関連した自殺¹⁵⁾、難治性の強迫神経症による社会的損失¹⁶⁾を鑑みた場合、今後日本がこのままの方向で時間だけが流れてしまうと、心臓移植の二の舞のように、日本人の海外への渡航手術、アングラの治療の横行といった問題が生じてくるのではなからうか。医療者としては病者と家族の苦悩を何とかして和らげてあげたいという純粋な気持ちから、今後の打開策を真摯に考えていきたい。

本稿は2010年1月に開催された第49回日本定位・機能神経外科学会のシンポジウム「ニューロモデュレーションと神経倫理」にて発表した内容をまとめたものである。

文献

- 1) ガザニガ マイケル S: 脳のなかの倫理—強迫神経症— 紀伊國屋書店, 2006.

- 2) プレント ガーランド(編集), 古和翻, 久村典子(翻訳): 脳科学と倫理と法—神経倫理学入門, みすず書房, 2007.
- 3) 菅原幸弘, 原塑(著, 編集): 脳神経倫理学の展望, 勁草書房, 2008.
- 4) 河野哲也: 暴走する脳科学, 光文社新書, 2008.
- 5) Delgado JM: Physical Control of the Mind: Toward a Psychocivilized Society, Irvington Pub., 1969.
- 6) Bishop MP et al: Intracranial self-stimulation in man. Science 140: 394-396, 1963.
- 7) Heath RG: Electrical self-stimulation of the brain in man. Am J Psychiatry 120: 571-577, 1963.
- 8) Valenstein ES: Brain Control: Critical Examination of Brain Stimulation and Psychosurgery, John Wiley & Sons Inc., 1974.
- 9) Laitinen L: Ethical aspects of psychiatric surgery. Treatment of Psychiatry, Pain, and Epilepsy, Sweet WH (eds), University park Press, 1977.
- 10) 平孝臣: 精神外科を再び考える 歴史的概観と現状. 日本医事新報 3448: 1990 (H25.26).
- 11) Lipsman N et al: Criteria for the ethical conduct of psychosurgery clinical trials. Neurosurg Focus 29: E9, 2010.
- 12) Lipsman N et al: Personal identity, enhancement and neurosurgery: a qualitative study in applied neuroethics. Bioethics 23: 375-383, 2009.
- 13) Mendelsohn D et al: Neurosurgeons' perspectives on psychosurgery and neuroenhancement: a qualitative study at one center. J Neurosurg 2010 Jun 4.
- 14) FDA Approves Medtronic's Reclaim™ DBS Therapy for Chronic, Severe Obsessive-Compulsive Disorder http://www.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1235065362795&lang=en_US. 2009.
- 15) 野村総一郎, 平川博之: 増加するうつ病 今後の診療姿勢とは. 日本医事新報 4467: 34-41, 2009.
- 16) 三辺義雄, 杉山憲嗣, 森則夫, 難波宏樹: 難治の強迫性障害に対する新治療の試み 特に機能的脳外科治療への松医科大学の対応を含めて. 精神科治療学 22: 675-678, 2007.

International trends of neuroethics in functional neurosurgery

Takaomi Taira

Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

Abstract: Resurgence of interest in neuroethics is not only because modern neurosurgical techniques such as deep brain stimulation has been introduced to psychiatric disorders but also recent development of neuroscience enables us unthinkable application to enhancement of human natural abilities. Discussion on neuroethical aspects of neurosurgery is not new but was an important topic of functional neurosurgery in 1970s in the western world, while social circumstances in Japan did not allow such reasonable and fair arguments in these times. Considering the recent spread and acceptance of neurosurgical interventions to psychiatric disorders in countries outside Japan, we Japanese cannot ignore such changes, and have to seriously consider what to do. The author reviewed briefly the international trends of such a topic, and considers that now it is appropriate to start discussion on role of neurosurgical interventions to psychiatric disorders especially for obsessive compulsive disorder and treatment resistant depression.

Keywords: Neuroethics; Psychiatric disorders; Neurosurgery

受付: 2010年11月12日



ジストニアに対する 脳深部刺激の効果*

● 佐光 巨**¹⁾ / 後藤 恵**¹⁾²⁾

Key Words : deep brain stimulation (DBS), globus pallidus internus (GPI), thalamus, dystonia

はじめに

ジストニアは持続的な筋緊張により、しばしば捻転性または反復性の運動や異常な姿勢をきたす病態と定義され、その罹患部位の広がりに応じて局所性から全身性に分類されている¹⁾。さらにその発症原因により一次性と二次性に分けられている。一次性ジストニアはDYT3²⁾のような特殊な遺伝性ジストニアを除き明確な神経変性所見がなく、神経の結合性、可塑性あるいはシナプス制御などの微細な異常に基づく機能異常が原因と考えられている³⁾。その詳細な病態生理はいまだ明らかになっていない。また、二次性ジストニアは遺伝性ジストニアを除く明確な発症要因が存在する疾患群と考えられている。

ジストニアの治療として薬物療法が試みられるが抵抗性の症例も多く明確な治療体系はいまだ確立されていない。A型ボツリヌス毒素の使用が日本でも認められ普及しているが、現時点ではその適用範囲は頭頸部領域に限定されている。これらのことを背景に全身性ジストニアな

どの広範囲に罹患筋を有する症例に対する治療オプションとして登場したのが淡蒼球手術である。本稿では、淡蒼球内節(globus pallidus internus : GPI)の脳深部刺激(deep brain stimulation : DBS)術を中心にジストニアに対する定位脳手術の現況を紹介する。

標的神経核の選択

定位脳手術の歴史をふり返ると、ジストニア治療では視床と淡蒼球が標的神経核とされ淡蒼球手術が1990年代に復活を遂げるまでは視床手術がその主役を演じてきた⁴⁾。しかし、現在では両者をジストニアのサブタイプによって使い分けることが必要である。図1に簡略化した大脳基底核を中心とした神経回路機能モデルを示す。視床からの出力は大脳皮質に投射しそれを介して主に体肢末梢部の筋活動を調節しているが、GPIからの出力は上行性に視床へ投射するのと同時に、下降性の中脳被蓋野に連動する脚橋被蓋核(pedunculo-pontine nucleus : PPN)などの脳幹運動中枢へ直接投射し、体幹および体肢近位部の筋群の動きをも調節しようと考えられている⁵⁾⁶⁾。したがって、上肢などの末梢性のジストニアは視床手術で治療可能であるが、体軸を含む広範な分布を示すジストニアには淡蒼球手術が推奨

* The effect of deep brain stimulation for dystonia.

** Wataru SAKO, M.D. & Satoshi GOTO, M.D.: 徳島大学病院パーキンソン病・ジストニア治療研究センター(〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町2-50-1) ; Parkinson's Disease and Dystonia Research Center, Tokushima University Hospital, Tokushima 770-8503, Japan.

¹⁾ 兼 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学, ²⁾ 脳神経外科学 ; Departments of Clinical Neuroscience and ³⁾ Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, Tokushima University, Graduate School of Medical Sciences, Tokushima, Japan.