

201324160A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

ジストニアの病態と疫学に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梶 龍兒

平成26(2014)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
ジストニアの病態と疫学に関する研究 -----	1
研究代表者 梶 龍児 (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分野)	
II. 資料	
1. 日本人ジストニア患者における THAP1 遺伝子変異のスクリーニング -----	5
宮本 亮介 (徳島大学病院神経内科)	
2. ジストニア患者の発症年齢別特徴 -----	7
宮崎 由道 (徳島大学病院神経内科)	
3. ジストニア患者の遺伝子検査 -----	9
太田 悦朗 (北里大学医療衛生学部免疫学)	
4. 肩こりの demography - アンケート結果から -----	11
目崎 高広 (榊原白鳳病院神経内科)	
5. 音楽家ジストニアの疫学調査 -----	13
堀内 正浩 (川崎市立多摩病院神経内科、聖マリアンナ医科大学神経内科)	
6. ドライアイと眼瞼痙攣 -----	15
若倉 雅登 (井上眼科病院)	
7. ハンガー反射を用いた痙性斜頸の治療 -----	17
林 明人 (順天堂大学医学部附属浦安病院 リハビリテーション科)	
8. fixed dystonia の病状を呈した全身性ジストニア例に対する 両側淡蒼球刺激療法の効果と臨床症状について -----	21
横地 房子 (都立神経病院脳神経内科)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	25

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（ジストニアの病態と疫学に関する研究）事後評価資料
総括研究報告書

研究課題：ジストニアの病態と疫学に関する研究

課題番号：H25-難治一指-010

研究代表者：所属機関 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分野
氏名 梶 龍児

1 研究目的

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事が判明した。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。この成果を踏まえ、H25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）「ジストニアの病態と疫学に関する研究」（研究代表者梶）ではアンケート調査を中心に疫学調査を行い、ジストニアの有病率などを再検討したが、確定には至っていない。本研究ではこれまでの研究成果を踏まえ、引き続きジストニアに関する疫学調査を行うとともに、その病態解明に向けた研究を進めていくことを目標とした。

2 研究方法

本年度における各項目の到達目標を下記に示す。

- 1) 肩こりや演奏家の演奏困難など、身近な症状の中にジストニアが隠れていないか、アンケートなどを中心に調査を行う。またジストニアと診断された人のうち、遺伝子異常の有無や年齢別の発症様式などを調査し、疫学調査を通じてジストニアの病態解明を進める。
- 2) 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、治療ガイドラインの作成を目指す。
- 3) 治療法確立の観点から、具体的な症例検討を通じて、ジストニアの臨床、研究に関する情報の交換、検討を行う。

（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。

3 研究結果

1) 疫学調査

慢性の肩こりを主訴として病院を受診した人 31 例のアンケート調査では、ジストニアの臨床特徴を 2 項目有する人は 11 例、3 項目を有する人は 2 例であった。また、音楽大学の生徒・職員に対する 1300 通のアンケート調査では、「演奏しにくくなった」経験については 38 例（2.9%）で回答を得られた。ジストニアと診断された 101 例の調査では、発症年齢における病型の分布は、これまでの報告同様に、若年発症群で全身性ジストニアが多く、中年発症群で痙性斜頸が、高齢発症群で眼瞼痙攣/メイジュ症候群が多い結果であった。また内服治療、BTX 治療の有効例はいずれも高齢発症群で少ない傾向にあった。DYT1 変異が否定されている 280 人の一次性ジストニア患者のうち、THAPI 変異（DYT6）の頻度は 1.4%（4/280）であり、他民族での頻度とほぼ同様であった。

2) 遺伝子検査

DYT10 ジストニアである発作性運動起源性ジストニアが疑われた患者 2 名（親子症例）について、DYT10 原因遺伝子 PRRT2 の遺伝子解析システムを構築し、全エクソンを標的とした変異解析を行った。シーケンスによる変異解析の結果、患者 2 名から PRRT2 の exon 2 において新規の遺伝子変異（c.G879G/A [M293I]）を検出した。

3) 研究会

平成 26 年 1 月 18 日に学会館にて、ジストニア

に関する研究会を開催した。疫学調査や遺伝子検査、難治性症例の検討などを含め、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）、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）から引き続きジストニアの臨床、研究に関する情報の交換を行った。

4) 情報発信

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）、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）から引き続きジストニアの治療指針の作成の成果として、「ジストニアのすべて-最新の治療指針」を2013年5月24日発刊した。

4 考察

1) 疫学調査

肩こりや音楽関係者に対するアンケート調査では、肩こりや演奏家の演奏困難など、身近な症状の中にジストニアが隠れている可能性が示唆されたが、アンケート回収率が低く、発症率の同定には至らなかった。ジストニアの発症年齢における病型の分布や、一次性ジストニアにおけるDYT6の頻度などは、これまでの海外報告とほぼ同様であった。

2) 遺伝子検査

DYT10 ジストニアが疑われた患者2名におけるPRRT2の遺伝子解析から、同一の新規遺伝子変異(c.G879G/A [M293I])を検出した。PRRT2は主に大脳基底核に発現しており、神経伝達物質放出の制御に関わることが報告されている。今回の変異は、その機能異常を来す可能性が考えられた。これらのことから、M293I変異は疾患特異的な変異であることが強く示唆された。

5 評価

1) 達成度について

概ね目的は達成した。しかしながら、疫学調査ではアンケート回収率の悪さが目立ち、ジストニアの有病率の同定には至れなかった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本邦におけるジストニアの実態について、肩こりや演奏家の演奏困難など、身近な症状の中にジストニアが隠れている可能性や、また遺伝子異常の頻度など、ある程度を把握することができた。

3) 今後の展望について

疫学調査では、検討例数を増やしていくとともに、個々の症例についても検討を重ね、より詳細にジストニアの実態を解明していきたい。遺伝子検査では、引き続き研究を行い、遺伝子診断に応じた遺伝子相談や治療法の開発、治療ガイドラインの作成を目指していきたい。

4) 研究内容の効率性について

疫学調査ではアンケート回収率の悪かったのが難点であった。

6 結論

ジストニアは症状が多彩であり、診断を含めて病態が不明な点が多く、治療も困難であることが多い。疫学調査や臨床病態の検討、また薬物・ボツリヌス・DBSなどによる治療など臨床面も踏まえて、今後も研究を続けていく必要がある。

7 研究発表

1) 国内

口頭による発表 15件

原著による発表 4件

原著による発表

1. 梶龍兒他. ジストニアのすべて-最新の治療指針. 梶龍兒編集. 診断と治療社. 2013年5月
学会発表

1. 宮本亮介、森野豊之、吉澤明生、宮崎由道、丸山博文、村上永尚、深田慶、和泉唯信、松浦

伸也、梶龍兒、川上秀史. *MRE11* 遺伝子異常は進行性ミオクローニックアタキシアを起こす. *Neuro2013*. 2013年6月.

2. 宮崎 由道, 和泉唯信. 高齢発症ジストニア患者の特徴. 第55回日本老年医学会学術集会. 2013年6月

3. 相場彩子, 旭 雄士, 梶本 裕之, 佐藤 未知, 大山 彦光, 平 孝臣, 林明人: 携帯筋音計を用いた痙性斜頸に対するボツリヌス治療およびハンガー反射の応用, 2013年10月12日 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ)、東京

4. Takashi Asahi¹, Michi Sato², Hiroyuki Kajimoto², Takuto Nakamura², Genko Oyama³, Takaomi Taira⁴, Akito Hayashi⁵, Masami Fujii⁶, Satoshi Kuroda¹ Clinical application of the hanger reflex to the treatment of cervical dystonia - interim report of the multicenter trial 第28回日本脳神経外科国際学会フォーラム (Japan Neurosurgical English Forum: JNEF)

2) 海外

口頭による発表 6件

原著による発表 8件

原著による発表

1. Miyamoto R, Koizumi H, Morino H, Kawarai T, Maruyama H, Mukai Y, Miyashiro A, Sako W, Izumi Y, Kawakami H, Kaji R. DYT6 in Japan-genetic screening and clinical characteristics of the patients. *Mov Disord*. 29(2), 278-280. 2013.

2. Miyamoto R, Morino H, Yoshizawa A, Miyazaki Y, Maruyama H, Murakami N, Fukada K, Izumi Y, Matsuura S, Kaji R, Kawakami H. Exome sequencing reveals a novel *MRE11* mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia. *J Neurol Sci*. 337(1-2), 219-223, 2013

3. Matsumoto H, Terao Y, Ugawa Y. Ocular

paradoxical movement and severity of Parkinson's disease. *Brain*. 136(10), e250, 2013.

4. Furubayashi T¹, Mochizuki H, Terao Y. Cortical hemoglobin concentration changes underneath the coil after single-pulse transcranial magnetic stimulation: a near-infrared spectroscopy study. *J Neurophysiol*. 109(6), 1626-37, 2013.

学会発表

1. Ryosuke Miyamoto. A case of progressive myoclonic ataxia (Ramsay-Hunt syndrome). 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 16-20, 2013.

2. Yokochi F, et al. Long-term Outcome Of Bilateral Pallidal Deep Brain Stimulation In Patients With Primary Torsion Dystonia. *WSSFN*, 2013/5

3. Yokochi F, et al. Dystonia-parkinsonism and deep brain stimulation, Second international congress on treatment of dystonia, 2013/5

4. Takashi Asahi¹, Michi Sato², Hiroyuki Kajimoto², Genko Oyama³, Takaomi Taira⁴, Akito Hayashi⁵, Masami Fujii⁶, Shutaro Takashima⁷, Kortaro Tanaka⁷, Satoshi Kuroda¹ Clinical multicenter trial for the treatment of cervical dystonia using the hanger reflex - interim report 15th WFNS World Congress in Seoul for one week in September 8-13, 2013.

7 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

II. 資料

研究代表者：所属機関 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分野
氏名 梶 龍児
研究分担者：所属機関 徳島大学病院神経内科
氏名 宮本亮介
所属機関 徳島大学病院神経内科
氏名 瓦井 俊孝

研究：日本人ジストニア患者における THAP1 遺伝子変異のスクリーニング

1 研究目的

ジストニアは身体のひとつ以上の部位の不随意的持続する筋収縮で特徴付けられ、しばしばねじるような反復する運動や異常姿勢の原因となる。近年、遺伝子解析法の進歩もあり、家族性ジストニアの原因遺伝子が幾つか同定された。その中の一つである *THAP1* (thanatosis-associated protein domain-containing, apoptosis-associated protein 1) は、2009年に Amish-Mennonites 家系において優性遺伝性ジストニア (DYT6) の原因遺伝子としてはじめて報告された。その後、ヨーロッパや中国のジストニア患者においても *THAP1* 遺伝子の変異が報告されている。今回我々は、本邦のジストニア患者における、*THAP1* 遺伝子変異の頻度と変異保持者の臨床的特徴を調査した。

2 研究方法

280人の、DYT1変異が否定されている一次性ジストニア患者(局所性ジストニア183人、分節性ジストニア51人、全身性ジストニア41人)を対象とした。遺伝子検査は徳島大学倫理委員会の承認を受け、また対象者全員から書面での同意を得た。平均発症年齢は41.9歳(5-89歳)で、全体の17.7%にあたる52人は26歳未満での発症であった。27人(9.6%)の患者においてジストニアの家族歴が陽性であった。280人の患者においてサングー法によるダイレクトスクリーニングを行った。

3 研究結果

*THAP1*の全3エクソンのダイレクトシーケンスを行った結果、4つの新規変異を認めた。2つの変異は deletion 変異であり(患者1, c.389_390delCA [p.S130fs133X]; 患者2, c.413delC [p.T137fs151X])、他の2つは missense 変異であった(患者3, c.89C>A [p.Pro30His]; 患者4, c.173T>C [p.Phe58Ser])。これらの変異は206人の日本人コントロールで認められず、また dbSNP135、Exome Variant Server にも未登録であった。2つの missense 変異は PolyPhen-2 と SIFT (アミノ酸変異予測アルゴリズム) で病的と予測された。

患者1は多様なジストニアを呈する家系内の1構成員であった。GPi-DBS(深部脳刺激術)が一時全身性ジストニアの症状を改善させたが、数年後に再悪化したため、Vo-DBSを追加した。Vo-DBSにより、手、四肢、体幹の症状に改善がみられた。患者2と患者3の経過は非常に類似しており、2症例ともに小児期に手のジストニアで発症、その後長期間明らかな進行を認めなかったが、強いストレスをきっかけに中年期に斜頸を発症した。患者3では著明なジストニア性の振戦が認められた。患者2と患者3ともに父親に書痙が認められた。患者4は非典型的なミオクローニックな不随意運動を主症状としていた。患者4については家族歴は不明であった。

4 考察

日本人の一次性ジストニア患者における、*THAP1* 変異の頻度は 1.4% (4/280) であり、他民族での頻度とほぼ同様であった。また、これまでの少数例の報告で振戦とミオクローニックな不随意運動が *THAP1* 変異と関連する可能性が示唆されているが、我々のデータもそれを支持する結果であった。症例 2 と 3 では長期の無進行期が特徴的であった。*DYT6* は治療抵抗性で大きく身体機能を障害することが多いため、遺伝子検索で前もって *THAP1* 変異を同定しておき、無進行期のうちに何らかの治療/予防的介入を行う可能性について検討することが必要と考えられた。

5 結論

日本人ジストニア患者においても *THAP1* 変異が認められた。

6 研究発表

1) 国内

口頭による発表	2 件
原著論文	該当なし
学会発表	

宮本亮介、森野豊之、吉澤明生、宮崎由道、丸山博文、村上永尚、深田慶、和泉唯信、松浦伸也、梶龍兒、川上秀史. *MRE11* 遺伝子異常は進行性ミオクローニックアタキシアを起こす. Neuro2013. 2013 年 6 月.

宮本亮介、武内俊明、藤田浩司、牟礼英生、森垣龍馬、後藤恵、隅藏大幸、村山繁雄、和泉唯信、梶龍兒. 小脳萎縮を認め、著明な全身性ジストニアを呈した一例. 第 4 回日本神経病理学会中国・四国地方会. 2013 年 12 月.

2) 海外

口頭による発表	1 件
著書	2 件
著書	

Miyashiro A, Sugihara K, Kawarai T, Miyamoto R, Izumi Y, Morino H, Maruyama H, Orlacchio A,

Miyamoto R, Koizumi H, Morino H, Kawarai T, Maruyama H, Mukai Y, Miyashiro A, Sako W, Izumi Y, Kawakami H, Kaji R. *DYT6* in Japan-genetic screening and clinical characteristics of the patients. *Mov Disord*. 2013 Nov 13. doi: 10.1002/mds.25745. Miyamoto R, Morino H, Yoshizawa A, Miyazaki Y, Maruyama H, Murakami N, Fukada K, Izumi Y, Matsuura S, Kaji R, Kawakami H. Exome sequencing reveals a novel *MRE11* mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 1. pii: S0022-510X(13)03061-X. doi: 10.1016/j.jns.2013.11.032.

学会発表

Ryosuke Miyamoto. A case of progressive myoclonic ataxia (Ramsay-Hunt syndrome). 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 16-20, 2013.

7 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（ジストニアの病態と疫学に関する研究）事後評価資料
協力研究報告書

研究代表者：所属機関 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分野
氏名 梶 龍児
研究協力者：所属機関 徳島大学病院神経内科
氏名 宮崎由道
所属機関 徳島大学病院神経内科
氏名 宮本亮介
所属機関 徳島大学病院神経内科
氏名 小泉英貴

研究：ジストニア患者の発症年齢別特徴

1 研究目的

ジストニアは身体のひとつ以上の部位の不随意な持続する筋収縮で特徴付けられ、しばしばねじるような反復する運動や異常姿勢の原因となる。ジストニアに対する治療法としては抗コリン薬などを用いた内服療法や、またボツリヌス毒素局所注射療法（BTX）、大脳深部刺激術（DBS）などがあげられる。近年、ジストニアの分類において、国外では発症年齢別の分類も推奨されている。本邦のジストニア患者において、その病型の特徴やそれぞれの治療法の有効性について、発症年齢別に調査した。

2 研究方法

不随意運動を主訴として病院を受診、臨床的にジストニアと診断された 101 名の患者：①一次性ジストニア 81 例（遺伝性 4 例、職業関連性 19 例を含む）。②遺伝性変性疾患 3 例。③二次性ジストニア 19 例（薬剤性 11 例を含む）。を対象とし、後ろ向きにカルテ内容を中心に調査を行った。発症年齢別の分類として、30 歳未満で発症した 33 名を若年発症群、30 歳以上 60 歳未満で発症した 49 名を中年発症群、60 歳以上で発症した 20 名を高年齢発症群として分類し、その病因や病型（全身性ジストニア、メイジュ/眼瞼痙攣、痙性斜頸、手ジストニア（書痙や音楽家クランプなど）、その他）について調査した。また内服治療薬（トリ

ヘキシフェニジル、クロナゼパム）や BTX の治療効果、その投与量について調査した。

3 研究結果

病型としては若年発症群では眼瞼痙攣/メイジュ症候群が 3 例（9%）、中年発症群では 10 例（20%）、高年齢発症群では 10 例（50%）で、眼瞼痙攣/メイジュ症候群は年齢とともに発症が増加している傾向がみられた。全身性ジストニアは若年発症群 27% / 中年発症群 8% / 高年齢発症群 0% と若年発症が多く、痙性斜頸は 9% / 33% / 10% と中年に多くみられた。原因としては、薬剤性は若年発症群 6% / 中年発症群 16% / 高年齢発症群 5% とやや中年で多く見られ、職業性は 21% / 18% / 15% で差は見られなかった。遺伝性のジストニアは若年発症群で、多系統萎縮症などの神経変性疾患が原因のジストニアは高年齢発症群でのみそれぞれ認めた。内服治療、BTX 治療の有効性はいずれも高年齢発症群で低い傾向（トリヘキシフェニジル：若年発症群で平均 6.8mg、有効率 43%。中年発症群で平均 6.2mg、有効率 34%。高年齢発症群で平均 5.5mg、有効率 29%。クロナゼパム：若年発症群で平均 1.4mg、有効率 39%。中年発症群で平均 1.4mg、有効率 21%。高年齢発症群で平均 0.9mg、有効率 8%。BTX：若年発症群で平均 117U、有効率 70%。中年発症群で平均 101U、有効率 49%。高年齢発症群で平均 72U、有効率 36%。）であった。

4 考察

発症年齢における病型の分布は、これまでの報告同様に、若年発症群で全身性ジストニアが多く、中年発症群で痙性斜頸が、高齢発症群で眼瞼痙攣/メイジュ症候群が多い結果であった。

内服治療、BTX 治療の有効例はいずれも高齢発症群で少ない傾向にあった。治療効果が低い原因の一つとして、高齢発症群では副作用などの問題から、内服量、BTX 投与量とも少なくなることが考えられる。

5 結論

高齢発症ジストニア患者は眼瞼痙攣/メイジュ症候群が多く、またその投薬量が少ないためか、治療効果に乏しい傾向にあった。

6 研究発表

3) 国内

口頭による発表 5 件

著書 (分担) 1 件

著書 (分担)

宮崎由道.各論 B 治療 2)薬物療法 b 睡眠薬(ゾルピデム). ジストニアのすべて -最新の治療指

針. 梶龍兒編集. 診断と治療社. 2013 年 5 月
学会発表

宮崎由道, 佐藤健太, 藤田浩司, 和泉唯信, 梶 龍兒. 早期 PD 患者の MIBG 心筋シンチと wearing-off 発症の関連. 第 54 回日本神経学会総会. 2013 年 5 月

宮崎 由道, 和泉唯信. 高齢発症 PD 患者の予後. 第 55 回日本老年医学会学術集会. 2013 年 6 月

宮崎 由道, 和泉唯信. 高齢発症ジストニア患者の特徴. 第 55 回日本老年医学会学術集会. 2013 年 6 月

4) 海外

該当なし

7 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（ジストニアの病態と疫学に関する研究）事後評価資料
協力研究報告書

研究協力者：所属機関 北里大学医療衛生学部免疫学
氏名 太田悦朗
所属機関 北里大学医療衛生学部免疫学
氏名 小幡文弥
所属機関 国立病院機構相模原病院神経内科
氏名 長谷川一子
所属機関 東京工業大学大学院生命理工学研究科
氏名 一瀬宏

研究：ジストニア患者の遺伝子検査

1 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。当研究室では、2003年厚生労働省の難治性疾患克服研究事業「ジストニア研究班」の発足以来、遺伝子解析部門を担当し、患者の遺伝子検査を行っている。本研究では、ジストニア患者に関して、既報の原因遺伝子(*TOR1A*、*THAP1*、*GCHI*、*SGCE*、*TH*、*DRD2*、*PANK2*、*PRRT2*)の変異解析を行った。

2 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*、*PANK2*、および*PRRT2* 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、患者の個人情報は、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。

3 研究結果

全身性ジストニアを呈する患者1名について、*DYT1* 原因遺伝子 *TOR1A* の既報 GAG 欠失をPCR-RFLP法にて解析した結果、GAG欠失は検出されなかった。現在、*TOR1A* 遺伝子内の新規変異の可能性を考慮して、全 exon の変異解析を進めている。さらに、*DYT1* ジストニアと同様に全身性ジストニアを呈する *DYT6* ジストニアの原因遺伝子 *THAP1* についても同様に、全 exon の変異解析を進めている。

近年、*TOR1A* 遺伝子の一塩基多型 (SNP) である H216 アレルが、*DYT1* ジストニアの発症に保護的に働くことが報告されている。そのため本年度は、*TOR1A* の GAG 塩基欠失を検出した患者13名について、D216 アレルと H216 アレルの頻度を調べた。シーケンスによる変異解析の結果、13

名全ての患者において D216 アレルを検出した。また本研究班で調べた日本人の H216 アレル頻度は、海外より低いことがわかった。

DYT10 ジストニアである発作性運動起源性ジストニアが疑われた患者 2 名（親子症例）について、DYT10 原因遺伝子 *PRRT2* の遺伝子解析システムを構築し、全エクソンを標的とした変異解析を行った。シーケンスによる変異解析の結果、患者 2 名から *PRRT2* の exon 2 において新規の遺伝子変異 (c.G879G/A [M293I]) を検出した。また同様に、*NlaIII* を用いた PCR-RFLP 法においても、患者 2 名から c.G879G/A [M293I] 変異が確認された。さらに、今回検出された変異が SNP でないことを確認するために、健常者群 101 名について *NlaIII* を用いた PCR-RFLP 法による変異解析を行った。その結果、今回の新規変異は、健常者群からは検出されなかった。

4 考察

全身性ジストニアの鑑別においては、*TOR1A*、*THAP1* の変異解析が有効である。今回、全身性ジストニアの患者 1 名における *TOR1A* の既報 GAG 欠失を解析したが、変異は検出されなかった。現在、*TOR1A* および *THAP1* の全 exon を対象とした変異解析を進めている。今後この患者では、近年同定されたジストニア原因遺伝子 *ATP1A3*、*MRI*、*PRKRA*、*PRRT2*、*TUBB4A*、*CIZ1*、*ANO3*、*GNAL* を含めた変異解析が必要である。

TOR1A 遺伝子の GAG 塩基欠失が検出された患者 12 名について、D216 アレルと H216 アレルの頻度を調べた結果、DYT10 ジストニアの発症に保護的作用をもつ H216 アレルは検出されなかった。さらに、日本人における H216 アレル頻度は、海外より低いことがわかった。今後、H216 アレルの保護的作用を検証するためには、解析対象の症例数を増やしていく必要があると考えられた。

DYT10 ジストニアが疑われた患者 2 名における *PRRT2* の遺伝子解析から、同一の新規遺伝子変異 (c.G879G/A [M293I]) を検出した。また、この新

規変異は、健常者群 101 名から検出されなかった。さらに、293 番目近傍のアミノ酸配列は、マウス、ラット、アフリカツメガエル、メダカなどにおいて高度に保存された領域に存在し、タンパク質の機能に重要な役割を担うと推測された。*PRRT2* は主に大脳基底核に発現しており、神経伝達物質放出の制御に関わることが報告されている。今回の変異は、その機能異常を来す可能性が考えられた。これらのことから、M293I 変異は疾患特異的な変異であることが強く示唆された。

5 結論

ジストニア患者の遺伝子解析から、*PRRT2* 遺伝子に新規の疾患特異的な変異を検出した。

6 研究発表

- 1) 国内
該当なし
- 2) 海外
原著による発表 2 件
学会発表 該当なし

7 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

研究協力者：所属機関 榊原白鳳病院 神経内科
氏名 目崎 高広

研究：肩こりの demography - アンケート結果から

1 研究目的

肩こりで医療機関を受診した患者がどのような特性を有するか、とくに頸部ジストニアとの関連について検討する。

2 研究方法

一年以上続く慢性の肩こりを有する患者に多施設共同試験としてアンケート調査を行った。調査期間は2012年9-12月とした。

（倫理面への配慮）回答は任意とし、回答者の名前がわからない回答用紙で集計した。

3 研究結果

女22例、男9例が回答した。発症年齢の中央値は女28.3歳、男46歳であり、頸部ジストニアの特徴である定型的な頭位偏倚、頭部運動制限、感覚トリック、早朝効果は、それぞれ12例、12例、5例、11例でみられた。いずれにも該当しない例は6例のみであり、一方で2項目、3項目該当例はそれぞれ11例、2例であった。4項目該当例はなかった。

4 考察

肩こりの一部はジストニアの臨床特徴を有した。

5 結論

慢性の肩こりには頸部ジストニアが含まれる可能性がある。

6 研究発表

1) 国内

その他の論文 1件

学会発表 該当なし

2) 海外

該当なし

7 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（ジストニアの病態と疫学に関する研究）事後評価資料
協力研究報告書

研究協力者：所属機関 川崎市立多摩病院神経内科、聖マリアンナ医科大学神経内科
氏名 堀内正浩

研究：音楽家ジストニアの疫学調査

1 研究目的

音楽家のジストニアとは練習過多やストレス、遺伝(一次性)、薬物の副作用や外傷(二次性)によって大脳基底核が障害され、手や口の異常運動や異常姿勢を示し演奏が困難になるものである。腱鞘炎などと診断されて正しい診断がされないため、適切な治療が導入されず支障がでている音楽家も少なくない。本邦の現状を把握する。

2 研究方法

全国の音楽大学の生徒・職員に対しアンケート調査を行い、①症状、②対処方法・治療、③演奏している楽器・期間、④性格につき検討した。更に個々の症例についても検討した。
(倫理面への配慮) 大学の倫理委員会の承認を得た。回答は匿名で頂いた。

3 研究結果

1,300 通のアンケートのうち、「演奏がしにくくなった」という回答は 38 名(2.9%)であった。①症状が出たのは右手が多かった。②練習を休むなどが中心で、適切な診断や治療を受けられていないのが現状であった。③演奏している楽器はピアノが多く、演奏期間は 15 年以上が多かった。④性格は細かい事にこだわる性格の方が多かった。

4 考察

音楽が演奏困難になる場合の原因として練習不足、体調不良もあるが、脳の運動プログラムの異常であるジストニアという病気が隠れている場合がある。海外の研究では、プロフェッショナルの音楽家の約 5%がジストニアに悩み、その半数がプロフェッショナルの道を諦めなくてはな

らないというデータがある。今回の研究結果では、2.9%の音楽家にジストニアを疑う症状が認められた。今後、本邦に「音楽家のジストニア」を啓蒙し、適切な治療を受けさせることにより、多くの音楽家が救われることが期待できる。

5 結論

本邦にも多くの演奏が困難な音楽家が存在し、適切な診断や治療を受けられていないのが現状である。その中にはジストニアが隠れている可能性があり、「音楽家のジストニア」を啓蒙していく必要があると考えた。

6 研究発表

1) 国内

著書(分担) 1 件

堀内正浩. 患者団体-その活動と連絡先.. ジストニアのすべて -最新の治療指針. 梶龍兒編集. 診断と治療社. 2013 年 5 月

2) 海外

原著論文 該当なし

口頭での発表 1 件

学会発表

1. Horiuchi M, et al. Autoimmunity and posttraumatic dystonia in our 14 patients. 9th International Congress on Autoimmunity. Nice, France. March, 2014

7 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他
該当なし

研究協力者：所属機関 井上眼科病院
氏名 若倉 雅登

研究：ドライアイと眼瞼痙攣

1 研究目的

本態性眼瞼痙攣(以下、眼瞼痙攣)とは、眼瞼周囲の筋、主として眼輪筋(*orbicularis oculi*)の間欠性あるいは持続性の過度の収縮により不随意的な閉瞼が生ずる疾患で、他の神経学的、眼科学的異常が原因となっていないものと定義される。瞬目の制御異常がその本態と考えると理解しやすく、随伴するさまざまな眼およびその周囲の異常感覚があり、「眩しい」「目があけられない」「目が乾く」といった訴えを呈する患者も多く、訴えの多い病態だけを見れば、ドライアイを想起する医師も少なくない。しかしながら、眼瞼痙攣はドライアイの治療では改善せず、進行すれば不意の閉眼によって物や人にぶつかるほか、車や自転車の運転中に大きな事故を起こしかねない病態であり、早期の診断が重要となる。ドライアイ症状を訴える患者のうち、眼瞼痙攣の有病率について調査する。

2 研究方法

ドライアイ症候群様の症状を主訴に受診された患者 255 名のうち、眼瞼痙攣、ドライアイ症候群の診断基準を満たす患者の割合について、後方視的に解析した。眼瞼痙攣の診断には問診や瞬目負荷試験などを用いた。

3 研究結果

ドライアイの症状を主訴に受診された患者 255 名のうち、ドライアイのみは 48 名、眼瞼痙攣のみは 43 名、両者合併は 14 名で、残り 150 名は検査不十分などにより、確定診断に至れなかった。

4 考察

ドライアイの症状を訴える患者のうち、2 割以上の患者で眼瞼痙攣の診断基準を満たしており、またドライアイ症候群との合併例も少なからず認められた。本研究は後ろ向き研究であり、半数以上の症例がドライアイの診断基準にある検査や眼瞼痙攣診断のための問診、瞬目負荷試験などを全て施行出来ていなかったが、特にドライアイではすべての検査がそろっていてもドライアイと診断されるほど自明なものも見られた。涙液破壊時間 (BUT) を調べると、ドライアイ診断基準を満たす例も少なからずある可能性があり、ドライアイ患者数は本研究結果よりもさらに増える可能性がある。今後は新たにプロトコールを作成し、前向き研究を行う必要があると考えられた。

5 結論

ドライアイ症候群様の症状を訴える患者のうち、2 割以上の患者で眼瞼痙攣を認めた。

6 研究発表

- 1) 国内
該当なし
- 2) 海外
該当なし

7 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

研究協力者：所属機関 順天堂大学医学部附属浦安病院 リハビリテーション科
氏名 林明人
所属機関 順天堂大学医学部附属浦安病院 リハビリテーション科
氏名 相場彩子

研究：ハンガー反射を用いた痙性斜頸の治療

1 研究目的

痙性斜頸（攣縮性斜頸：spasmodic torticollis）は、近年では頸部ジストニア（cervical dystonia）と呼ばれ、頸部の筋群の異常な筋収縮により頭部の随意運動や頭位に異常をきたす局所性ジストニアである。痙性斜頸の治療では BTX 治療が中心的な役割を果たしている。しかし、施注する頸部筋の選択やその方法は熟練を要し、治療に抵抗する症例もある。今回、われわれは携帯筋電計を用いて BTX 治療を行い、治療に奏功した頭部振戦および左回旋を呈する痙性斜頸の 2 症例を報告する。また左回旋症例については、ハンガー反射を利用することで、筋活動の変化を追跡できたため併せて報告する。

2 研究方法

【症例提示】

症例 1：頭部振戦（no-no type tremor）

49 歳女性。35 歳時より右を向くときに頭部振戦が出現するようになった。他院にてクロナゼパム、ジアゼパム、バクロフェンを内服したが改善なく、疲労時に正面視でも頭部振戦を認めるようになった。前医にて頭板状筋、僧帽筋などの後頸部筋に BTX 75U を施注するも効果なく、44 歳時に当科紹介となった。頭部振戦以外に症状はなく、頭頸部 MRI でも異常所見はみとめられなかった。顔や頸部に触れるなどしても振戦はほとんど変わらず、感覚トリックは顕著ではなかった。初診時、左右に頭を細かく揺らす no-no type tremor を観察できた。

症例 2：痙性斜頸（左回旋）

34 歳女性。受診する 2 週間前より明らかな誘因なく左回旋が出現。左頬に手を添えると頸部が正中へ戻る感覚トリックを認めた。左回旋 40° であり、右胸鎖乳突筋（SCM）の突出も目立った。頭部 MRI でも異常はみとめなかった。

（倫理面への配慮）ボツリヌス治療およびハンガー反射の利用にあたっては説明の上の同意をもらった。とくにハンガー反射については順天堂大学の倫理委員会の承認を得た。

3 研究結果

症例 1：携帯筋電計を用いて頭部振戦の原因となる筋を調べたところ、大・小後頭直筋で振戦に同期したりズミク音を聴取できた。そのため BTX を大・小後頭直筋に 40U（左右 20U ずつ）および、頭半棘筋へ 30U（左右 15U ずつ）、頭板状筋へ 30U（左右 15U ずつ）を投与した。1 ヶ月後の再診時にはほぼ頭部振戦は消失していた。治療抵抗性の頭部振戦の治療において、その原因と考えられる後頭直筋に、携帯筋電計の音フィードバックを用いて的確に BTX を施注でき、有効であった。その後も約 3 ヶ月おきに同部位へ BTX 投与を施行し、良好な状態を保持している。

症例 2：左下頭斜筋に針を留置し左回旋を随意的に反復してもらおうと、筋電計の音が頭部の左回旋反復に伴って大きくなることを観察できた。次にハンガー反射を利用した観察を行った。左回旋している状態で右前額部をハンガーで圧迫すると、頭部が左から右へ回旋し正中を向いた時に、筋電計の音が小さくなり、筋活動が消失することが確

認できた。頭部はハンガー反射によってほぼ正中まで戻り、左回旋が改善した。ハンガーを頭から外すと、再び左回旋の状態に戻ってしまい、筋電計の音も大きくなった。また、左回旋症例において左前額部を圧迫するようにハンガーを装着するとさらに左回旋が悪化し、後方へ倒れそうになることを観察した。左下頭斜筋が左回旋をひきおこす原因筋と考えられたため、左下頭斜筋に30U、右SCMに30U、左頭板状筋に40Uを携帯筋電計を使用し施注した。罹病期間が短かったためか治療経過は良好で、1回のBTX投与でほぼ正中に頭部を維持することができている。

4 考察

後頸部筋は第1～3層に分かれており、深部の第3層にBTX施注する場合、的確な筋の同定が必要とされる。第3層の筋肉はサイズが小さいながらも頭位を正中に保つのに重要な働きをしており、特に大・小後頭直筋、上・下頭斜筋は、頭部振戦や回旋症例での原因となる筋として注目されている。携帯筋電計を用いることにより、頭部振戦症例では大・小後頭直筋、左回旋症例では下頭斜筋に投与できたことで、良好な治療効果を得た。通常の筋電計は筋活動をオシロスコープと音の両方で評価できるが、携帯筋電計（クラヴィスOR）では音のみの評価になる。しかしその分、コンパクトで（14×8.5×2.5cm）、外来など筋電計を置くスペースのない限られた空間でも使用できるため利便性が高い。専用付属品のポール針（プロジェクトニードルOR）を使用すると、標的筋の探索、同定と薬剤投与が容易にできる。BTXをセットしたシリンジを接続した刺入電極をマイナス極、皮膚電極をプラス極として、刺入部位の筋活動を選択的に記録することができる。針が通過するときに途中で針が接する複数の筋活動を拾ってしまうことがあるため、BTX施注する筋に到達したと思われるところで、頸部を回旋させるなど姿勢異常をとらせて針先の確認を行う。

今回、CDの左回旋症例においてハンガー反射を利用することで、左回旋が改善する過程の筋活動を観察できた。ハンガー反射とは、金属製のハンガーを頭に装着すると、ひとりでに頭が回旋する反射であり、本邦でも報告が散見され、旭らの臨床応用の報告もある。²⁾ また、本研究会でも野倉らがハンガー反射について報告している。歴史的背景としては、ハンガー反射に類似した現象として、1991年にChristensen JEが四角い箱を2名の痙性斜頸の患者に被せたところ、頭部回旋が改善したと報告している。³⁾ 本邦では2008年に梶本らが「ハンガー反射」の圧分析装置等を報告している。⁴⁾⁵⁾ 2010年からは旭らを中心に臨床研究が開始され、2012年度より多施設での研究が開始されている。

ハンガー反射の見られる対象の多くが圧迫した前額部の左右方向へ回旋する。一般的に回旋に関わる筋肉は回旋と同側の頭板状筋、下頭斜筋、回旋と対側のSCMである。図2に示したのは、左回旋患者（症例2）が右前額部にハンガーを装着した際の左下頭斜筋の筋活動の記録（携帯筋電計の音の記録を図示したもの）である。ハンガー反射が左下頭斜筋に対して抑制的に働くことで、左回旋が改善したことを確認できた。われわれは健常者においてもハンガー反射が誘発されることに注目し、健常者におけるハンガー反射をSCMの表面筋電図にて観察した。回旋患者では携帯筋電計の音フィードバックを用いることで深部にある下頭斜筋での観察をしたが、健常者においては、針を刺入するのは侵襲性があるため、表面筋電図での評価とし、表層にあるSCMを選択した。随意的な左回旋時に、右前額部を圧迫するようにハンガーを装着すると、頭部が正中へ戻り、右SCMの筋活動が消失した。このことよりハンガー反射がSCMに対して抑制的に作用していることが示された。また、正面を向いた状態で左前額部を圧迫するようにハンガーを装着すると、ハンガー反射により左回旋が誘発され、右SCMの筋活動がみられた。ハンガーを外すと頭部は正中へ

戻り、筋活動も消失した。このことより、ハンガー装着にて回旋が誘発され、対側 SCM に対して興奮性に働くことが示された。

ハンガー反射における筋活動の変化を観察したところ、圧迫した前額部の左右方向と同側の回旋が誘発させることが確認できた。ハンガー反射は健常者においても CD の回旋症例においても観察された。健常者においては表面筋電図を用いて SCM での観察を行った。ハンガー反射は、圧迫した前額部の左右方向と同側の SCM に対しては抑制性、対側の SCM に対しては興奮性に働くことを確認した。左回旋患者においては携帯筋電計を用いて下頭斜筋の観察を行った。この観察では、ハンガー反射は圧迫した前額部の左右方向と対側の下頭斜筋に対しては抑制性に働くことを確認できた。同側の下頭斜筋に対しては筋電計での観察はしていないものの、左回旋症例で左前額部にハンガーを装着したときに左回旋が悪化し、後方へ倒れそうになったことから、圧迫した前額部と同側の下頭斜筋に興奮性に働くと考えられた。ハンガー反射と感覚トリックは類似しているように見えるが、異なるものとして捉えている。理由としては前述したように、ハンガー反射は健常者でも観察されることに加え、回旋症例における感覚トリックでは、手を当てる寸前から姿勢異常が改善することがあることがあげられる。⁶⁾ ハンガー反射はむしろハンガーの圧迫を受けてからゆっくりと頭部が回旋するので、異なる機序であることが想定される。しかし、回旋を呈する痙性斜頸においてはハンガー反射をひとつの感覚トリックと同様に利用できる症例が存在するため、広く臨床応用できる可能性があると考えられた。

引用文献：

- 1) 目崎高広, 梶 龍児：ジストニアとボツリヌス治療, 改訂第2版、診断と治療社, 2005.
- 2) 旭雄二, 林央周, 浜田秀雄, 佐藤未知, 梶本裕之, 高嶋修太郎, 遠藤俊郎：ハンガー反射を用いた頸部ジストニアの治療の試み. 機能的脳神経外科 49(2010)173-176.

3) Christensen JE, New treatment of spasmodic torticollis?, Lancet 1991;vol 338:p573

4) R.Matsue, M.Sato, Y.Hashimoto, H.Kajimoto: Hanger reflex -a reflex motion of a head by temporal pressure for wearable interface, SICE Annual Conference 2008, 2008.

5) M.Sato, R.Matsue, Y.Hashimoto, H.Kajimoto, "Development of a Head Rotation Interface by Using Hanger Reflex (I)," IEEE RO-MAN2009

6) 柴崎浩：神経診断学を学ぶ人のために 第2版, 医学書院, 2013

5 結論

頸部ジストニアに対する治療を今後さらに向上させることが必要である。

6 研究発表

1) 国内

原著論文 1件

学会発表 5件

1. 相場彩子, 林明人：携帯筋音計を用いた痙性斜頸に対するボツリヌス治療

2013年7月6日 第46回日本運動障害研究会、東京

2. 相場彩子, 旭 雄二, 梶本 裕之, 佐藤 未知, 大山 彦光, 平 孝臣, 林明人：携帯筋音計を用いた痙性斜頸に対するボツリヌス治療およびハンガー反射の応用, 2013年10月12日 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ)、東京

3. Takashi Asahi¹, Michi Sato², Hiroyuki Kajimoto², Takuto Nakamura², Genko Oyama³, Takaomi Taira⁴, Akito Hayashi⁵, Masami Fujii⁶, Satoshi Kuroda¹ Clinical application of the hanger reflex to the treatment of cervical dystonia - interim report of the multicenter trial 第28回日本脳神経外科国際学会フォーラム (Japan Neurosurgical English Forum: JNEF)