

若年発症全身性捻転ジストニアにおけるゾルピデム内服治療の有効性

宮崎由道、宮本亮介、小泉英貴、瓦井俊孝、梶龍兒
徳島大学病院神経内科

研究要旨

本研究では、ジストニア患者の中でも若年発症全身性捻転ジストニア（EOTD）におけるゾルピデム内服治療の有効性について検討した。4 症例ではあるが、内 3 例で明らかな症状の改善が見られ、残る 1 例でもわずかながら改善がみられた。また著効した 3 例のうち、2 例は脳深部刺激術（DBS）治療後であり、EOTD に対するゾルピデム内服治療は DBS 治療効果不十分例や DBS 治療導入困難な例における治療選択肢の一つとなりうると考えられた。

A. 研究目的

若年発症全身性捻転ジストニア（Early-Onset generalized Torsion Dystonia: EOTD）は小児期に四肢より発症し、数年で全身性に移行する難治性の疾患である。内服薬による治療よりはむしろ脳深部刺激術（DBS）治療が有用とされるが、効果不十分な例も多く、また感染などにより治療を断念せざるを得ないことも少なくない。以前我々は、難治性のジストニアに対しゾルピデムの治療有効性を確認し報告した。今回、我々はジストニアの中でも、EOTD 患者に対するゾルピデム治療を試みたので報告する。

B. 研究方法

対象はゾルピデム内服治療の同意を得られた EOTD 患者 4 名（成人男性 3 例、小児女性 1 例）。2 名はジストニアの家族歴があり、内 1 名は遺伝子検査より DYT6 と診断されていた。また DYT6 症例を含む 2 名は DBS 治療後であったが、1 名は術後 1 年で症状再燃しており、また他 1 名はリード感染により DBS 装置を抜去していた。いずれも 10 代までの発症（5-15 歳）で、喫煙習慣はほぼ見られず、精神発達遅滞は小児例でのみ軽度みられた。4 例でゾルピデム（3 例は 10mg、1 例

は小児のため 5mg）の内服を行い、内服前と内服後 3 時間でのジストニア症状の変化について Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale (BFMDRS) を用いて評価した。

（倫理面への配慮）

症状の評価、ビデオ記録を行うにあたり、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、徳島大学医学部・病院倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

4 例中 3 例（DBS 治療後の 2 例を含む）で不随意運動の明らかな症状改善が見られ、残る 1 例（小児例）では不随意運動はわずかながら改善がうかがわれた（治療前 BFMDRS 49.5 ± 22.0 、治療後 BFMDRS 33.9 ± 21.4 ）。

D. 考察

本研究では DBS 治療（いずれも両側淡蒼球内節、視床 Vo 核）を行った 2 例とも、ゾルピデム内服治療は有効であった。2 例はいずれも両側淡蒼球内節をターゲットとしており、また 1 例はゾルピデム治療前より視床 Vo 核を、また残る 1 例もゾルピデム治療開始後約 1 年後に視床 Vo 核を

ターゲットとした DBS 治療を追加していた。前者はリード感染による DBS 装置抜去後のゾルピデム内服治療が有効であったが、後者は視床 Vo 核 DBS 治療後もゾルピデム内服治療を継続し、効果を得られており、大脳基底核ループの中でも淡蒼球内節や視床 Vo 核とは異なる部位でゾルピデムは作用している可能性が考えられた。

以前我々が行った研究では、ゾルピデム内服治療は全身性ジストニア、書痙などでより有用と考えられ、また二次性ジストニアでは効果が乏しい傾向がうかがわれた。本研究では、精神発達遅滞を伴い二次性の可能性が示唆された小児女性 1 例を除いた 3 例いずれもが明らかな改善（治療前 BFMDRS 57/58/17、治療後 BFMDRS 27/33.5/12）が見られており、若年性の全身性ジストニア、中でも捻転の形式をとる若年発症全身性捻転ジストニアがゾルピデム治療においてより効果が出やすい可能性が示唆された。

E. 結論

DBS 治療の有無に関わらず若年発症全身性捻転ジストニアに対するゾルピデム治療は有効と考えられ、DBS 治療効果不十分例や DBS 治療導入困難な例における治療選択肢の一つとなりうると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyazaki Y, Sako W, Sato K, Izumi Y, Kaji R (2014) MIBG Myocardial Scintigraphy can Predict the Occurrence of Wearing-off Phenomenon in Early-stage Parkinson's Disease . J Neurol Disord 2:154, 2014
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. 2014; 337(1-2):219-23.2.

学会発表

1. 宮崎由道, 松井尚子, 藤田浩司, 大崎裕亮, 森敦子, 丸山恵子, 島谷佳光, 野寺裕之, 梶 龍兒. ギラン・バレー症候群に対する IVIg 前後の血清 IgG 値の変動と治療効果. 第 55 回日本神経学会学術大会. 2014.5.21 福岡
2. 宮崎由道, 宮本亮介, 宮城愛, 藤田浩司, 和泉唯信, 梶龍兒. 塩酸ドネペジルにて歩行障害の改善を見た iNPH の一例. 第 8 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ). 2014.10.2-4 京都
3. 宮崎由道, 瓦井俊孝, 中村和己, 大崎裕亮, 野寺裕之, 和泉唯信, 梶龍兒. 家族性脊髄小脳変性症 (SCA15) に対する反復経頭蓋磁気刺激の治療効果. 第 44 回神経生理学会, 福岡, 2014.11.19-21.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

TUBB4A 遺伝子異常による全身性ジストニアの同胞例

宮本亮介，瓦井俊孝，宮崎由道，梶龍兒
徳島大学大学院 HBS 研究部臨床神経科学分野

研究要旨

ジストニアを主徴とする、Hypomyelination with Atrophy of Basal ganglia and Cerebellum (H-ABC)の同胞例について、遺伝子検索を行い *TUBB4A* の変異(c.745G>A, p.D249N)を同定した。本例の臨床的特徴は、全身性ジストニアが前景に立つ点、L-dopa に反応があった点であった。同胞が発症した機序としては親世代でのモザイクが疑われた。

A. 研究目的

ジストニアは大きく、ジストニアを唯一の症状とするもの(Isolated dystonia)と、ほかの運動異常も合わせ持つもの(Combined dystonia)、さらに認知機能障害などの運動異常以外の症状/徴候をもつものに分類することができる。運動異常以外の症状/徴候をもつものにおいては、それらの特徴あるいは組み合わせを検討することが、診断において極めて重要である。今回の研究は、ジストニアを主徴とする、Hypomyelination with Atrophy of Basal ganglia and Cerebellum (H-ABC)の同胞例について、臨床的特徴を明らかにするとともに、原因遺伝子を同定することを目的とした。

B. 研究方法

発端者は14歳男性。満期産、2650gで出生。兄(同症)と同様にお座りが遅く、歩行開始は1歳5ヶ月、言葉の話し始めの遅れも認められた。3歳時の知能検査ではIQ=70であった。幼少期より非常に興奮しやすく多動が認められていた。5歳頃から内反尖足が出現した。10歳までは走ることができていたが、歩行障害の悪化のため、10歳の終わり頃から車椅子を使用するようになった。11歳頃より体の緊張が強くなってきた。12歳頃より、右上肢の伸展が困難になり、その後体幹の右方への傾きが出現、立位保持が不能となった。さらに、

同時期より両こぶしを強く握りしめるようになった。小学校の間は食事の自己摂取が可能であったが、中学入学後、体幹の不随意の回旋のために自己摂取が不能となった。14歳頃より下肢をクロスさせたポーズをとることが多くなった。頭部画像検査に加え、家系内での遺伝子解析を行った。

C. 研究結果

頭部MRIでは白質のT2WI高信号、小脳・被殻の萎縮を認めた。若年発症の全身性ジストニア、精神運動発達遅滞も有することを合わせ、Hypomyelination with Atrophy of Basal ganglia and Cerebellum (H-ABC)と診断した。エクソーム解析では、*TUBB4A* 遺伝子の変異(c.745G>A, p.D249N)を認めた。この変異は有症状者の兄においても認められた。L-dopaの投与を行ったところ、軽度ではあるが筋緊張の軽減が認められた。

D. 考察

H-ABCは乳児期あるいは幼児期に精神運動発達遅滞と歩行障害で発症し、その後の経過中にジストニア、舞踏アテトーゼ、固縮、後弓反張、oculogyric crises、進行性痙性四肢麻痺、失調などの様々な症状を呈する神経疾患である。頭部MRIでは髄鞘低形成、小脳萎縮、被殻の萎縮あるいは消失が認められる。2013年にSimonsらにより、

H-ABC が TUBB4A 遺伝子の点変異により生じることが初めて報告された。本例の臨床的特徴は、全身性ジストニアが前景に立つ点、L-dopa に反応があった点であった。両親と無症状の兄の遺伝子検査を施行したが、二人の有症状者が保持する変異は認めなかった。なお、Simons らの報告にある二人の同胞が発症したケースでは、親の体細胞でのモザイクが認められ、同胞が発症した機序として親世代でのモザイクが考えられている。本例でも、両親における遺伝子検査を基に、その可能性が示唆された。

該当なし

E. 結論

ジストニアを主徴とする、Hypomyelination with Atrophy of Basal ganglia and Cerebellum (H-ABC)の同胞例について、遺伝子検索を行い変異(c.745G>A, p.D249N)を同定した。本例の臨床的特徴は、全身性ジストニアが前景に立つ点、L-dopa に反応があった点であった。また、同胞が発症した機序としては親世代でのモザイクが疑われた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

Kawarai T, Miyamoto R, Tamura A, et al.

Germline mosaicism of TUBB4A mutation causes dystonia in two siblings. 第56回日本神経学会学術大会. 2015年5月20日-23日. 新潟.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他