

＜シンポジウム (2)―3―3＞ジストニア Update

ジストニアの新規薬物治療

宮崎 由道 佐藤 健太 小泉 英貴
佐光 亘 浅沼光太郎 梶 龍兒

(臨床神経 2012;52:1074-1076)

Key words : ジストニア, ゴルピデム, レベチラセタム, トリヘキシフェニジル, クロナゼパム

はじめに

近年、ジストニア治療の第一選択としてはボツリヌス毒素治療があげられるが、治療困難な例も多い。薬物治療は現実的にはもっともアクセスのしやすい治療法と考えられるが、その治療成績に関する報告はまだまだ少ない。本稿では従来の薬物治療や近年報告されているゾルピデムなどの新規薬物治療について、その治療効果などを述べる。

既存薬剤の有効性

ジストニアに対する薬物療法については、十分なエビデンスレベルを持った文献は少ない。1983年にFahnら¹⁾が50人の成人発症ジストニア患者のうち38%で塩酸トリヘキシフェニジルが有効であったと報告しているほか、1988年にGreeneら²⁾が358名のジストニア患者において、クロナゼパムは11%で、バクロフェンが21%で有効であったと報告しているが、それ以降は少数例での報告が散見される程度である。2011年のヨーロッパ神経学会ジストニアガイドライン³⁾においても薬物治療における治療指針は明記されていない。ほとんどの局所性・分節性ジストニアにはボツリヌス療法が第一選択であり、全身性および一部の分節性ジストニアには淡蒼球内節などの深部脳刺激が治療として考慮されるが、薬物治療はこれらの治療と併用することも多く、決して軽視してよいものではない。

当施設における検討 (Fig. 1) では、塩酸トリヘキシフェニジルは89名中33名(37%)で有効であり、とくに職業性ジストニアで有効率が高い傾向(18名中11名:61%)がみられた。同様にクロナゼパムは53名中13名(25%)で、バクロフェンは21名中4名(19%)で有効であったが、いずれも職業性ジストニアにおいて同程度の有効率であった。いずれの薬剤も発症年齢による有効率の違いはみられなかった。Fahnら¹⁾は塩酸トリヘキシフェニジルは、小児発症例で高い有効性がみられると報告しており、また発症5年以内の20歳未満のジストニア患者においては薬物治療の有効性が70%におよぶとする報告²⁾もみられる。若年発症者ではより高用量による薬

物療法が施行できるためと考えられる。

塩酸トリヘキシフェニジルはパーキンソン病の治療薬としても知られている。パーキンソン病と同様に、ジストニアの病態には線条体でのコリン系調節不全が関与しているとされ、塩酸トリヘキシフェニジルなどの抗コリン薬の治療機序として考えられているが、未だ詳細な機序は不明である。

新規薬剤の有効性 (ゾルピデム)

ゾルピデムは不眠症などの治療に使われる、 $\omega 1$ 特異的間接GABA-A受容体アゴニストである。神経変性疾患に対するゾルピデム治療については、1997年にLancet誌にパーキンソン病に対し治療効果をみとめたとしてはじめて報告された⁴⁾。その後ジストニアに対しても同様に治療効果をみとめたとの症例報告が複数なされているが、いずれも少数例での検討にとどまっている。

われわれの施設において、トリヘキシフェニジルなどの内服治療が無効であった一次性ジストニア患者34名(全身性ジストニア9名、Meige症候群/眼瞼痙攣10名、痙性斜頸7名、職業性ジストニア8名)において、ゾルピデム内服治療(5~20mg/日:平均11.2±5.1mg)を試みたところ、全身性ジストニア3名(33%)、Meige症候群/眼瞼痙攣2名(20%)、職業性ジストニア3名(38%)で改善がみとめられ、痙性斜頸では全例で無効であった⁵⁾。また、その後の追調査(Fig. 1)では、一次性・二次性をふくむ55名のジストニア患者のうち、16人(29%)で治療効果をみとめ、二次性、とくに外傷後ジストニアにおいて有効率が高い傾向(11名中5名:46%)がみられた。以上の治療成績は、塩酸トリヘキシフェニジルなど他の薬剤と比較しても、やや有効性は劣るものの、遜色ない治療成績と考える。

ゾルピデムはGABA-A受容体、中でも $\omega 1$ 受容体に選択的に結合する。最近の報告では、高濃度のゾルピデムは視床や視床下核のGABA-A受容体に結合することが明らかとなり、また淡蒼球にも何らかの影響をおよぼしている⁶⁾ことがわかっている。これらの部位にゾルピデムが結合することにより、大脳基底核―視床―大脳皮質運動野の経路を直接的に、あるいは間接的に改善することで、ジストニアの治療に繋

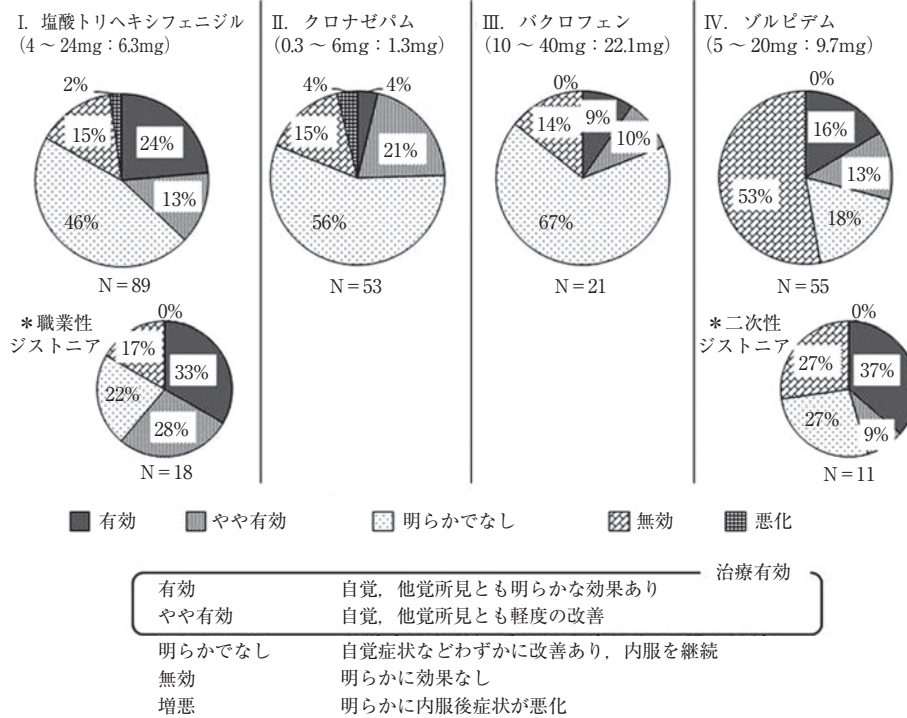


Fig. 1 Efficacy of trihexyphenidil, clonazepam, baclofen and zolpidem for dystonia. 33 of 89 dystonia patients (37%) responded to trihexyphenidil, 13 of 53 (25%) responded to clonazepam, 4 of 21 (19%) responded to baclofen, and 16 of 55 patients (29%) responded to zolpidem. Occupational dystonia was more responsive to trihexyphenidil than other dystonia, and secondary dystonia, particularly post-traumatic dystonia, was more responsive to zolpidem than primary dystonia.

がっているのでは、と考える。また近年、局所性ジストニアにおいて、大脳皮質感覚運動野における GABA 濃度の異常が指摘⁷⁾されており、大脳皮質感覚運動野への作用も治療機序の一つとして考えられる。

新規薬剤の有効性 (レベチラセタム)

レベチラセタムは神経終末のシナプス小胞 2A (SV2A) に結合する抗てんかん薬である。SV2A の役割は未だ明らかになっていない点があるが、神経終末における神経伝達物質放出を調節していると考えられている。レベチラセタムによるジストニアの治療は、2000年にジストニアモデルマウスで治療効果をもとめたとする報告⁸⁾がなされ、以来有効であったとする症例報告が散見されるようになった。しかし近年 Hering らが、10名の全身性ジストニア患者に対しレベチラセタムによる治療を試みたが、すべて無効であったと報告している⁹⁾。われわれの施設では、これまでに3名のジストニア患者で治療を試みたが、いずれも明らかな有効性はえられなかった。しかしながら、いずれもが少数例での検討にとどまっており、今後さらなる検討が必要である。

その他の薬剤

ジストニアに対する薬物治療としては、他にもメキシレチ

ン塩酸塩やテトラペナジン、クロザピンなど多数の薬剤が報告されている。

薬物治療の現状と今後

現在のところ、ジストニアの薬物治療に対する明確な指針はえられていない。われわれの施設での検討では、職業性ジストニアなどでは塩酸トリヘキシフェニジルを、外傷後ジストニアなどではゾルピデムを考慮しても良いと思われるが、いずれもボツリヌス毒素治療の有効性にはおよばない。しかしながら、ジストニアはボツリヌス毒素治療単独では治療困難な例も多く、とくに職業性ジストニアでは標的とする筋が他の筋群と密接しており、治療が困難なばあいも少なくはない。治療抵抗性のジストニアに対しては、積極的に薬物治療の併用を検討すべきであると考えられる。実際、われわれの施設での経験でも、ボツリヌス毒素治療や淡蒼球内節脳深部刺激術などでは症状の改善がみられず、ゾルピデムなどの内服治療にて改善がみられた症例も少数ながら経験しており、薬物治療は決して軽視して良い治療法ではない。今後、ボツリヌス毒素治療や外科治療との併用という観点での更なる検討が望まれる。

おわりに

ジストニアの病態は未だ解明されていない。ジストニアは本来症候名であり、様々な基礎疾患、状態がふくまれており、今後更なる研究による病態の解明、そしてどのような病態にどのような治療法が適切なのかを明らかにしていく必要がある。ジストニアの治療指針、とくに薬物治療においては、まだまだ未解決な課題が多い、というのが結論である。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 1983;33:1255-1261.
- 2) Greene P, Shale H, Fahn S. Experience with high dosages of anticholinergic and other drugs in the treatment of torsion dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:547-556.
- 3) Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011;18:5-18.
- 4) Daniele A, Albanese A, Gainotti G, et al. Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet* 1997;349:1222-1223.
- 5) Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, et al. Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front Neurol* 2012;3:58.
- 6) Chen L, Savio CC, Young WH. Electrophysiological and behavioral effects of zolpidem in rat globus pallidus. *Experimental Neurology* 2004;186:212-220.
- 7) Levy LM, Hallett M. Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol* 2002;51:93-101.
- 8) Löscher W, Richter A. Piracetam and levetiracetam, two pyrrolidone derivatives, exert antidystonic activity in a hamster model of paroxysmal dystonia. *Eur J Pharmacol* 2000;391:251-254.
- 9) Hering S, Wenning GK, Seppi K, et al. An open trial of levetiracetam for segmental and generalized dystonia. *Mov Disord* 2007;22:1649-1651.

Abstract

New medications for dystonia

Yoshimichi Miyazaki, M.D., Kenta Sato, M.D., Hidetaka Koizumi, M.D.,

Wataru Sako, M.D., Koutaro Asanuma, M.D. and Ryuji Kaji, M.D.

Department of Clinical Neuroscience, The University of Tokushima Graduate School

Although there are some newly-developed options to treat dystonia, its medical treatment is not always satisfactory. Zolpidem, an imidazopyridine agonist with a high affinity to benzodiazepine receptor subtype $\omega 1$, has been reported to improve clinical symptoms of dystonia in some cases. We conducted an open-label study to assess the efficacy of zolpidem in 34 patients with primary dystonia patients, The Burke Fahn Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) scores in the patients were decreased from 7.2 ± 7.9 to 5.5 ± 5.0 after zolpidem therapy ($P = 0.042$). Next we evaluated 55 patients with primary and secondary dystonia, 16 of 55 patients (29%) responded to zolpidem, and secondary dystonia, particularly post-traumatic dystonia, was more responsive than primary dystonia (5 of 11 [46%] vs 11 of 44 [25%]). The efficacy of zolpidem was comparable to that of other oral medications in our previous study; 33 of 89 dystonia patients (37%) responded to trihexyphenidil, 13 of 53 (25%) responded to clonazepam, and 4 of 21 (19%) responded to baclofen. In conclusion, our large scale study suggested that zolpidem may be a therapeutic option for dystonia, particularly post-traumatic dystonia.

(*Clin Neurol* 2012;52:1074-1076)

Key words: dystonia, zolpidem, levetiracetam, trihexyphenidil, clonazepam